

· 基础研究 ·

傅立叶变换红外光谱(FT-IR) 用于血糖无损检测的研究*

孙颖 傅贤波^① 周勇 杨展瀚 杨丽敏 张利
周孝思^① 徐怡庄 凌晓峰^① 沈轶^① 翁诗甫 吴瑾光**

北京大学化学与分子工程学院(北京, 100871)

【摘要】 目的 血糖无损检测的可行性研究。方法 傅立叶变换红外光谱测试者中指的红外光谱, 将 1123cm^{-1} 附近的葡萄糖特征峰的相对强度与快速血糖仪所测血糖值进行比较。结果 1123cm^{-1} 附近的特征峰相对强度的变化与血糖值的变化基本同步, 该峰的相对强度与血糖值明显相关 ($R=0.83485$, $SD=0.13566$, $P<0.0001$), 峰的相对强度可以反映人体血糖值的变化, 的确能作为人血糖值的一个数量指标。结论 FT-IR ATR 法进行人体血糖的无创性测定和监测是可行的。

【关键词】 血糖 糖尿病 FT-IR 光谱 FT-IR ATR 技术

Study A on noninvasive measurement of blood glucose with FT-IR ATR technique. Sun Ying, Fu Xianbo, Zhou Yong, et al. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

【Abstract】 Objective To study a noninvasive determination of blood glucose concentration in human body.

Methods Using FT-IR ATR technique, the relative intensity of $\sim 1123\text{cm}^{-1}$ bands was compared with the determining results of blood glucose with a instant blood glucose instrument. **Results** The relative intensity change of $\sim 1123\text{cm}^{-1}$ bands in mid-infrared spectra of middle finger, was in accordance with the variation of blood glucose concentration in human body, and its relative intensity was significantly related to the blood glucose concentration in human body. ($R=0.83485$, $SD=0.13566$, $P<0.0001$) **Conclusions** This method provides a way to develop a noninvasive and convenient measurement of blood glucose for clinical diagnoses.

【Key words】 Blood glucose Diabetes FT-IR spectroscopy FT-IR ATR technique

糖尿病是常见的内分泌代谢病, 据 1994 年的统计资料, 我国糖尿病的患病率达 2.5%, 并且在逐年增加。糖尿病人在围手术期进行血糖监测是非常重要的, 通常用静脉抽血或快速血糖仪指尖取血来检测血糖浓度。不仅给病人带来了出血、疼痛, 也增添了感染的机会, 而且不能实现连续性的检测。我们在以前的工作中, 选用中红外光纤附件研究了傅立叶变换红外光谱(FT-IR)用于血糖无损检测。收到了较好的结果。本文在以前工作的基础上选用衰减全反射(ATR)红外附件进一步研究 FT-IR 无损检测人体血糖浓度的可行性。

病例和方法

受试者分别是 20~40 岁的健康人 15 例(男 10 例, 女 5 例, 耐糖量正常)和北医三院内分泌科的糖尿病患者 148 例(男 61 例, 女 87 例)。所用仪器为 Nicolet Magna-IR 750 Series II 型傅立叶变换红外光谱仪, 并配有 Nicolet 公司出产的中红外 ATR 附件(配有 SeZn 晶体)。先对受试者进行快速血糖仪(血糖仪型号: One TouchTM Profile 稳捷全能型血糖监测仪; 产地: 美国强生 LifeScan 公司)指尖取血, 测其血糖浓度。然后让受试者的中指与 ATR 附件的 SeZn 晶体紧密接触, 然后记录红外光谱: 扫描次数为 32 次, 扫描范围为 $4000\sim 800\text{cm}^{-1}$, 分辨率为 4cm^{-1} 。

实验结果与讨论

1. 常用的血糖检测方法即使是快速血糖仪也

* 本课题由国家自然科学基金(39730160)

及国家重点基础研究发展规划项目(G1998061311)共同资助

** 通讯联系人

① 北京大学第三医院(北京, 100083)

有轻微的创伤,更重要的是不能实现连续性的检测,近年来国外正在积极研究血糖浓度的无损检测方法^[1-12],其目的就是将创伤降至最小化或消除,实现连续式检测和自我检测。

最简单的方法是测一些分泌物(唾液、汗、尿液、水样液)中的葡萄糖浓度^[1],研究表明所测葡萄糖浓度与血糖浓度无相关性^[2]。另一种方法是利用与体外测量相结合的微渗透技术^[3],测组织间隙液的葡萄糖浓度,所测葡萄糖浓度与血糖浓度相关性好,但这是一种微损的测量方法,而且操作技术要求高,测量复杂,不适用于临床使用。

六十年代,电化学传感器首次被用于血糖无损检测,以后又出现了光学传感器。经过几十年的研究,生物传感器已成为一个相对成熟的研究充分的领域,但由于组织或血浆中的其它成分对化学信号的影响,以及传感器对表皮的低穿透性,电化学传感器只能在有限的范围内使用^[4]。将电化学传感器植入皮下,却具有电极表面生物相容性不足的缺点^[5]。光学传感器因受组织或血浆中的其它成分、皮肤层水化情况、组织结构重组、传感器和皮肤的界面情况以及皮肤温度的影响^[6],传感器测量值一般低于静脉血血糖值。而且光源的高能量辐射则可能导致分子水平的细胞受损发生^[7],所以生物传感器的方法仍然没有用于临床。

对血糖无损检测,国际上研究最多的是傅立叶变换近红外光谱(FT-NIR)对法^[8-11]。但由于近红外区的光谱是体内各种组织成分的光谱加和,葡萄糖仅占很小一部分,所以光谱常受组织中的其它成分、噪音和基线变化的影响^[8,9],因此必须过多变量分析的化学计量学方法来选取与血糖浓度相关的光谱数据^[10,11],而数据简化需要的复杂的谱学计算程序,这是 FT-NIR 用于临床检测的巨大阻碍。另外,大量的文献都只是以少数的几个志愿者或病例作为研究对象,尚无大量的病例的统计结果报道,表明近红外光谱检测的结果还不能有效地反映血糖浓度,还不适用于临床血糖浓度检验^[11]。

考虑到中红外光谱包含的信息更有选择性^[12],而且葡萄糖在中红外区有特征吸收峰,消光系数更大^[13],为此应用中红外光谱法(FT-IR)探讨血糖无损检测的可行性^[14]。

2. 葡萄糖吸收峰的选取:用葡萄糖在 1123cm^{-1} 的 C-O 振动峰的相对强度来表征葡萄糖的含量。

3. 口服葡萄糖耐量(OGTT)试验:如同 OGTT 试验,先测定健康人受试者空腹时的红外光谱,然后依次测定口服 75g 葡萄糖后 0.5、1、1.5、2、2.5 和 3h 时的红外谱。健康人受试者空腹时,服糖后 0.5h、1h 和 2h 时的红外光谱在 $1180 \sim 1000\text{cm}^{-1}$ 区段吸收峰的

变化。表明 1123cm^{-1} 吸收峰的峰高先是明显增加,至 1hour 升至最高,此后开始下降。这表明健康人服用葡萄糖后的确能使表征葡萄糖的特征吸收谱带发生改变。

4. 参比峰的选择和特征峰相对强度的计算:为了定量表述 $\sim 1123\text{cm}^{-1}$ 附近的葡萄糖特征峰随血糖浓度的变化关系,我们选用 1465cm^{-1} 的 C-H 吸收峰为参比,用葡萄糖在 1123cm^{-1} 附近特征峰的峰高与参比峰峰高的比值作为相对强度的量度来表征葡萄糖的含量。图 1 为健康人志愿者空腹时服用葡萄糖后, 1123cm^{-1} 附近特征峰的相对强度随时间的变化。从中可见服用葡萄糖后, 1123cm^{-1} 附近特征峰的相对强度先是明显增加,至 1h 升至最高,然后开始下降,最后与空腹时的血糖值接近。这说明该特征峰的相对强度与正常人的血糖浓度具有相似的变化规律,其相对强度的变化与该受试者的血糖值变化基本同步。

5. 相关分析:将糖尿病患者($n=148$)的中指红外光谱 1123cm^{-1} 附近特征峰的相对强度与快速血糖仪测量的血糖值相关分析结果图 2,结果表明该特征峰的相对强度变化与糖尿病患者的血糖值明显相关: $R=0.83485$, $SD=0.13566$, <0.0001 。这表明 1123cm^{-1} 附近峰的相对强度可以反映人体血糖浓度的变化,的确能作为人血糖值的一个数量指标。

结 论

FT-IR ATR 法进行人体血糖的无创性测定和监测是可行的。

参 考 文 献

- Guilbault G C, Palleschi G. Non-invasive biosensors in clinical analysis. *Biosensors & Bioelectronics*, 1995, 10:379-392.
- Heise H M, Marbach R, Koeschinsky Th, et al. Multi-component assay for blood substrates in human plasma by mid-infrared spectroscopy and its evaluation for clinical analysis. *Appl Spectrosc*, 1994, 18:439-447.
- Svedman P, Svedman C. Skin mini-erosion sampling technique: feasibility study with regard to serial glucose measurement. *Pharmaceutical Research*, 1998, 15:883-888.
- Gough D A, Armour J C. Development of the implantable glucose sensor. What are the prospects and why is it taking so long? *Diabetes*, 1995, 44:1005-1009.
- Beard R B, Hung B N, Schmukler R. Biocompatibility considerations at stimulating electrode interfaces. *Ann Biomed eng*, 1992;20:395-410.
- Boulnois J L. *Lasers Med Science*, 1986, 1:47-63.
- Heinemann L and Schmeleisen - Redeker G. On behalf of the Non-invasive task force (NITF). Non-invasive continuous glucose monitoring in Type I diabetic patients with optical glucose sensors. *Diabetologia*, 1998, 41:848-854.
- Heise H M. Non-invasive monitoring of metabolites using near infrared spectroscopy: state of the art. *Horm Metab Res* 1996, 28:527-534.
- Burmeister J J, Arnold M A. Evaluation of measurement sites for noninvasive blood glucose sensing with near-infrared transmission spectroscopy. *Clinical Chemistry*, 1999, 45:1621-1627.

10 Hazen K H, Arnold M A, Small G W. Measurement of glucose and other analytes in undiluted human serum with near - infrared transmission spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 1998, 371:255 - 267.

11 Heise H M, Marbach R, Kochinsky Th. Non - invasive blood glucose sensors based on near - infrared spectroscopy. *Artificial Organs*, 1994, 18:439 - 447.

12 Heise H M. Medical applications of infrared spectroscopy. *Mikrochim Acta*. 1997, [Suppl.]14:67 - 77

13 沈阳,彭卿,翁诗甫等.傅立叶变换中红外光谱法用于非损伤性血糖测定的研究. *光谱学与光谱分析*,1996,16:39 - 42.

14 T. Shen, Xiaosi Zhou, Jinguang Wu, et al. Non - invasive measurement of blood glucose using mid - IR fiber Optic spectroscopy. *The Pittsburgh Conference '97, Atlanta, Georgia*. 1997, Abstract 1009.

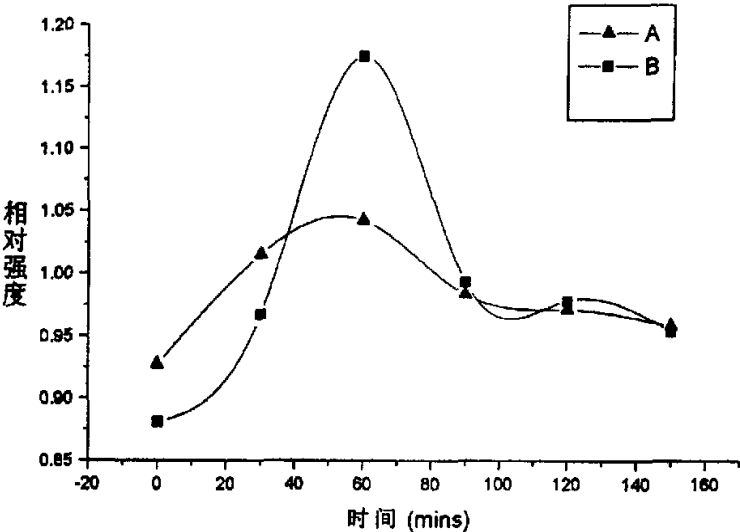


图1 志愿者(正常人)服用葡萄糖糖后,1123cm⁻¹附近特征峰的相对强度随时间的变化。
A. 志愿者 1; B. 志愿者 2

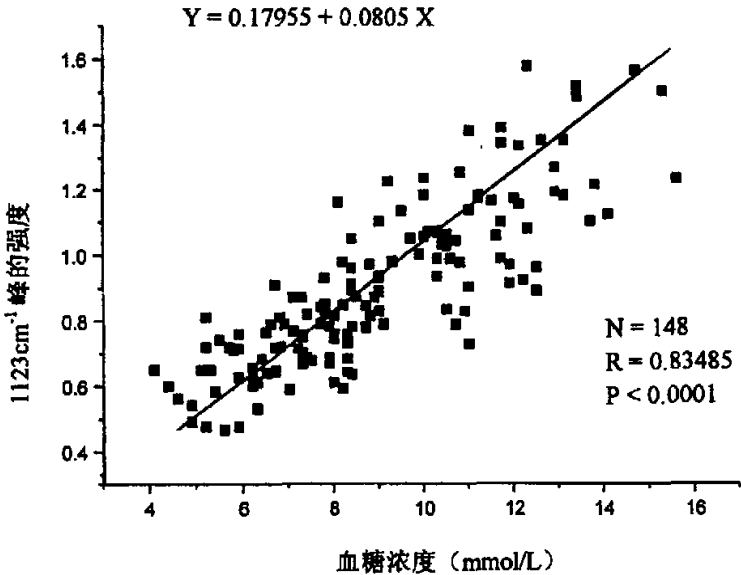


图2 ~1123cm⁻¹特征峰的相对强度与糖尿病人血糖的相关关系