

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 5/00

A61B 10/00 A61B 5/145

G06F 17/00

//G06F159:00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03178742.8

[43] 公开日 2004年11月24日

[11] 公开号 CN 1548004A

[22] 申请日 2003.7.18 [21] 申请号 03178742.8

[30] 优先权

[32] 2003.5.7 [33] JP [31] 2003-129020

[71] 申请人 株式会社日立制作所

地址 日本东京都

[72] 发明人 赵玉京 金允玉

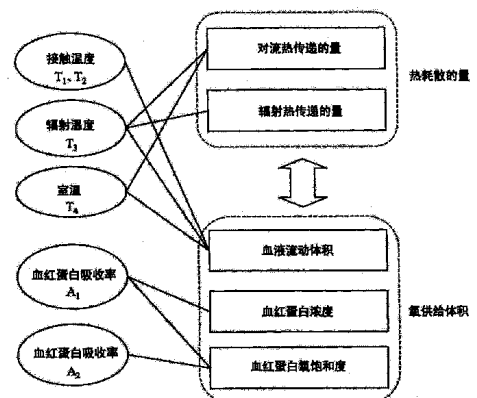
[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司
代理人 徐川

权利要求书5页 说明书15页 附图8页

[54] 发明名称 血糖水平测定设备

[57] 摘要

本发明涉及在不进行血液取样的条件下对生物活体内的葡萄糖浓度进行非侵入式测定的方法和设备。根据温度测量对血糖浓度进行非侵入式的测量。通过温度进行的非侵入式测量获得的血糖浓度经血氧饱和度和血液流动体积进行校正从而得到稳定的测量数据。



ISSN 1008-4274

1. 一种血糖浓度测量设备，包括：

一热量测量装置，用于测量多个体表温度，以获得用于与计算从体表耗散的热量有关的对流热传递的热量和辐射热传递的热量的信息；

一氧体积测量装置，用于获得关于血氧体积的信息；

一存储装置，用于存储血糖浓度和与多个温度和血氧体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算装置，用于将热量测量装置和氧体积测量装置提供的测量值转换为参数，并且将这些参数应用于存储设备中所存储的关系，从而计算血糖浓度；以及

一显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述氧体积测量装置包含有血液流动体积测量装置，其用于获得关于血液流动体积的信息，以及一光学测量装置，其用于获得血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

3. 根据权利要求 2 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述血液流动体积测量装置包括一体表接触装置；一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度；以及一连接体表接触装置和间接温度探测器的导热元件；

4. 根据权利要求 2 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述血液流动体积测量装置包括：

一体表接触装置；

一与体表接触装置相邻近的邻近温度探测器；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触设备存在一定距离处的温度；

一连接体表接触装置和间接温度探测器的导热元件。

5. 根据权利要求 2 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述光学测量设备包括：

- 一光源，用于产生至少两种不同波长的光；
- 一使用光源发出的光来照射体表的光学系统；以及
- 一光探测器，用于探测由身体表面反射的光；

6. 根据权利要求5所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述光探测器的探测结果用于计算血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

7. 根据权利要求1所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述热量测量装置包括：

- 一周围环境温度测量装置，用于测量周围环境的温度；
- 一辐射温度探测器，用于测量来自于体表的辐射热；

8. 一种非侵入式血糖浓度测量设备，包括：

- 一温度测量装置，用于测量多个体表温度；
- 一血液流动体积测量装置，用于根据温度测量装置的测量结果来获得关于血液流动体积的信息；

一氧体积测量装置，用于根据血液流动体积测量装置的测量结果来确定血液中的氧体积；

一存储装置，用于存储血糖浓度和与多个温度、血氧体积及血液流动体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算设备，用于将温度测量装置、血液流动体积测量装置和氧体积测量装置提供的测量值转变为参数，并且将这些参数应用于存储设备中所存储的关系，从而计算血糖浓度；以及

- 一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖浓度。

9. 根据权利要求8所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述血液流动体积测量装置包括：

- 一体表接触装置；
- 一邻近温度探测器，其与体表接触装置相邻近；
- 一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度；

一连接体表接触装置和间接温度探测器的导热元件；

10. 根据权利要求8所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，进一步

包括光测量装置，所述氧体积测量装置包括：

- 一光源，用于产生至少两种不同波长的光；
- 一使用由光源发出的光来照射体表的光学系统；以及
- 一光探测器，用于探测从身体表面反射的光；

其中，

氧体积测量装置进一步使用光探测器的测量结果来确定血液流动体积。

11. 根据权利要求 10 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，光探测器的探测结果用于计算血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

12. 一种血糖浓度测量设备，包括：

- 一周围环境温度测量装置，用于测量周围环境的温度；
- 一体表接触装置，用于与身体表面相接触；
- 一热辐射探测器，用于测量来自于体表的辐射热；
- 一导热元件，与体表接触装置相接触；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度，其被设置与导热元件相邻近并且与体表接触装置存在一定距离的位置；

一光源，其使用至少两种不同波长的光来照射体表接触装置；

一光探测器，用于探测反射光，该反射光是通过身体表面对由光源发出的光进行反射而形成；

一计算装置，包括转换部分和处理部分，其中转换部分将间接温度探测器、周围环境温度测量装置、热辐射探测器和光探测器的输出转换为个体参数，并且其中处理部分事先存储参数和血糖浓度之间的关系并将这些参数用于所存储的存储关系中来计算血糖浓度；以及

一显示装置，用于显示由计算转换至计算得到的血糖浓度。

13. 根据权利要求 12 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，光被用于测量血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

14. 根据权利要求 12 所述的的血糖浓度测量设备，还包括：

- 一块用来盖住与体表接触装置接触的导热元件开口端的板；
- 一个用于探测板温的邻近温度探测器，

其中

邻近温度探测器的输出通过变换装置转换为参数。

15. 根据权利要求 14 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，板的导热性高于导热元件的导热性。

16. 根据权利要求 12 所述的血糖浓度测量设备，还包括：

连接光源和体表接触装置的第一光纤；以及

连接体表接触装置和光探测器的第二光纤，

其中

体表被由光源发出并通过第一光纤的光照射，并且反射光通过第二光纤导入到光探测器中。

17. 根据权利要求 12 所述的血糖浓度测量设备，进一步包括一放置在体表接触装置和间接温度探测器之间的红外透镜。

18. 一种血糖浓度测量设备，包括：

一周围环境温度测量装置，用于测量周围环境的温度；

一体表接触装置，用于与身体表面相接触；

一导热元件，被设置成与体表接触装置的第一区域相接触；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度，其被设置在与导热元件相邻近并且与体表接触设备存在一定距离的位置；

一圆柱形的元件，被设置成与体表接触装置的第二区域相接触，并且在一端有开口；

一热辐射探测器，被设置成与圆柱形元件的另一端相邻近，用于测量来自于体表的辐射热；

一光源，使用至少两种不同波长的光来照射圆柱形元件的一端；

一光探测器，用于探测被身体表面的光反射产生的反射光；

一计算装置，包括转换部分和处理部分，其中转换部分将间接温度探测器、周围环境温度测量装置、热辐射探测器和光探测器的输出转换为个体参数，并且其中处理部分事先存储参数和血糖浓度之间的关系并将这些参数用于所存储的存储关系中来计算血糖浓度；

以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖浓度。

19. 根据权利要求 18 所述的血糖浓度测量设备，其特征在于，所述第一区域和第二区域相互邻近。

20. 根据权利要求 18 所述的血糖浓度测量设备，还包括：
连接光源和圆柱形元件一端的第一光纤；以及
连接光探测器一端的第二根光纤，

其中

由光源发出的光通过第一光纤导入然后照射在体表上，并且反射光通过第二光纤导入光探测器。

21. 根据权利要求 18 所述的血糖浓度测量设备，还包括一设置在第二区域和间接温度探测器之间的红外透镜。

血糖水平测定设备

技术领域

本发明涉及在不进行血液取样的条件下对生物活体内的葡萄糖浓度进行非侵入式测定的方法和设备。

发明背景

Hisson 等人曾报道在对糖尿病患者进行静脉葡萄糖注射后会其面部及舌下温度发生改变（非专利文献 1）。Scott 等人也讨论过糖尿病及体温调节这样的问题（非专利文献 2）。根据这些研究，Cho 等人建议了相应的方法及设备，用于仅通过对温度的测量而不需要收集血液样品就可以确定血液中葡萄糖浓度（专利文献 1 和 2）。

此外，对在不进行血液取样的条件下测定葡萄糖浓度进行过各种尝试。例如，有一种方法（专利文献 3）建议用三个波长的近红外光对测量部位进行照射，并且探测透过光的强度以及生物活体的温度。然后，计算得到吸光率的二次微分值的代表值，并且根据测得的生物体的温度以及先确定的参考温度之间的差值对上述的代表值进行校正。从而可确定与校正后的代表值相对应的血糖浓度。同时还提供了相应的设备（专利文献 4），利用该设备在监视生物体的温度时升高或降低测量部位的温度。在温度发生改变时测定得到的基于光照射的光衰减程度，从而就可以测得葡萄糖的浓度，其中葡萄糖的浓度导致温度依赖于光衰减的程度。此外，还报道有这样一种设备（专利文献 5），通过该设备可得到参照光和被照射样品的透过光之间的输出比率，然后可通过输出比率的对数和生物体温度之间的线性关系计算得到葡萄糖的浓度。

（非专利文献 1）

R.M Hilson 和 T.D.R Hockaday , “Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics,” *Diabete & Metabolisme*, 8, pp.15-19:1982

（非专利文献 2）

A.R. Scott , T. Bennett, I.A. MacDonald, "Diabetes mellitus and thermoregulation," Can. J. Physiol. Pharmacol., 65, pp.1365-1376:1787

(专利文献 1)

美国专利号: 5,924,996

(专利文献 2)

美国专利号: 5,795,305

(专利文献 3)

日本专利公开号: 2000-258343 A

(专利文献 4)

日本专利公开号: 10-33512 A(1998)

(专利文献 5)

日本专利公开号: 10-108857A(1998)

血液中的葡萄糖(血糖)用于细胞内进行的葡萄糖氧化反应来产生维持生物体所必需的能量。尤其在基础代谢状态下,所产生的大部分能量被转变为热能用于维持生物体的温度。因此,可推断在血液葡萄糖浓度和体温之间存在某种联系。然而,当生病引起发热时,很明显体温也会因除血液葡萄糖浓度以外的其它因素的影响而发生变化。尽管已有在不进行血液取样时通过温度测定来确定血糖浓度的方法,但它们仍缺乏足够的精确性。

发明内容

本发明的目的就是提供一种方法和设备,使得在不进行血液取样的条件下根据受检者的温度数据非常精确地确定其血糖浓度。

血糖通过血管系统,尤其是毛细血管被输送到整个人体中的细胞中。在人体中,存在复杂的代谢途径。葡萄糖氧化是一种反应,在该反应中血糖与氧反应产生水、二氧化碳和能量。这里的氧是指通过血液输送到细胞中的氧。氧供应的体积通过血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度以及血液流动的体积来确定。在另一方面,体内由葡萄糖氧化产生热量通过对流、热辐射、传导等方式从体内耗散。假设体温由体内葡萄糖燃烧产生的能量,即热产出和上面所述的热耗散之间的平衡来确定,我们建立

了下面的模型：

- (1) 热产出的量和热耗散的量被认为是想等的。
- (2) 热产出的量是血糖浓度和氧供给体积的函数。
- (3) 氧供给体积是由血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度以及毛细血管中流动的血液体积来确定。
- (4) 热耗散的量主要通过热对流和热辐射来确定。

根据该模型，在根据测定身体表面温度、测定与血氧浓度相关的参数和测定与血液流动体积相关的参数的结果精确地确定了血糖浓度后，我们完成了本发明。这些参数可以从人体的一部位测得，例如指尖。与对流和辐射相关的参数可通过对指尖的热测量确定。与血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相关的参数可通过光谱法测得血红蛋白并且找出携氧的血红蛋白和不携氧的血红蛋白之间的比例后确定。与血液流动体积相关的参数可通过测得从皮肤传递的热量来确定。

一方面，本发明提供一种血糖浓度测量设备，包括：

一热量测量装置，用于测量多个体表温度，以获得用于与计算从体表耗散的热量有关的对流热传递的热量和辐射热传递的热量的信息；

一氧体积测量装置，用于获得关于血氧体积的信息；

一存储装置，用于存储血糖浓度和与多个温度、血氧体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算装置，用于将热量测量装置和氧体积测量装置提供的测量值转换为参数，并且将这些参数应用于存储设备中所存储的关系，从而计算血糖浓度；以及

一显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖浓度。

优选地，热量测量装置可以含有一周围环境探测器，用于测量周围环境的温度，以及一辐射温度探测器，用于测量来自于体表的辐射热。

优选地，氧体积测量装置可以包含血液流动体积测量装置，其用于获得关于血液流动体积的信息，以及一光学测量装置，其用于获得血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

另一方面，本发明提供一种血糖浓度测量设备，包括：

一温度测量装置，用于测量多个体表温度；

一血液流动体积测量装置，用于根据温度测量装置的测量结果来获得关于血液流动体积的信息；

一氧体积测量装置，用于根据血液流动体积测量装置的测量结果来确定血液中的氧体积；

一存储装置，用于存储血糖浓度和与多个温度、血氧体积及血液流动体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算设备，用于将温度测量装置、血液流动体积测量装置和氧体积测量装置提供的测量值转变为参数，并且将这些参数应用于存储设备中所存储的关系，从而计算血糖浓度；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖浓度。

在又一方面，本发明提供一种血糖浓度测量装置，包括：

一周围环境温度测量装置，用于测量周围环境的温度；

一体表接触装置，用于与身体表面相接触；

一热辐射探测器，用于测量来自于体表的辐射热；

一导热元件，与体表接触装置相接触；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度，其被设置与导热元件相邻近并且与体表接触装置存在一定距离的位置；

一光源，其使用至少两种不同波长的光来照射体表接触装置；

一光探测器，用于探测反射光，该反射光是通过身体表面对由光源发出的光进行反射而形成；

一计算装置，包括转换部分和处理部分，其中转换部分将间接温度探测器、周围环境温度测量装置、热辐射探测器和光探测器的输出转换为个体参数，并且其中处理部分事先存储参数和血糖浓度之间的关系并将这些参数用于所存储的存储关系中来计算血糖浓度；

以及

一显示装置，用于显示由计算转换至计算得到的血糖浓度。

另一方面，本发明提供一种血糖浓度测量设备，包括：

- 一周围环境温度测量装置，用于测量周围环境的温度；
 - 一体表接触装置，用于与身体表面相接触；
 - 一导热元件，被设置成与体表接触装置的第一区域相接触；
 - 一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置存在一定距离处的温度，其被设置在与导热元件相邻近并且与体表接触设备存在一定距离的位置；
 - 一圆柱形的元件，被设置成与体表接触装置的第二区域相接触，并且在一端有开口；
 - 一热辐射探测器，被设置成与圆柱形元件的另一端相邻近，用于测量来自于体表的辐射热；
 - 一光源，使用至少两种不同波长的光来照射圆柱形元件的一端；
 - 一光探测器，用于探测被身体表面的光反射产生的反射光；
 - 一计算装置，包括转换部分和处理部分，其中转换部分将间接温度探测器、周围环境温度测量装置、热辐射探测器和光探测器的输出转换为个体参数，并且其中处理部分事先存储参数和血糖浓度之间的关系并将这些参数用于所存储的存储关系中来计算血糖浓度；
- 以及
- 一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖浓度。

根据本发明，使用非侵入式方法测得的血糖浓度与先前的使用侵入式法测得的血糖浓度在精确性上相似。

附图说明

- 图 1 显示了热量从体表传递到某块体的模型。
- 图 2 标绘了温度 T_1 和 T_2 的测量值随时间变化关系。
- 图 3 显示了测量温度 T_3 随时间的变化的一个例子。
- 图 4 显示了由各种传感器提供的测量值与从中得到的参数之间的关系。
- 图 5 显示了根据本发明的非侵入式血糖浓度测量装置的俯视图。
- 图 6 显示了设备的操作过程。
- 图 7(a)到 7(c)详细显示了测量设备。

图 8 显示了描述设备中的数据处理流程的概念图。

图 9 标绘了通过本发明计算得到的葡萄糖浓度值和通过酶电极方法测得的葡萄糖浓度值。

具体实施方式

现在参考附图对本发明的优选实施例进行描述。

首先，将对上述的模型进行更详细的描述。对于热耗散来讲，其最主要的原因之一是对流热传输，其与周围环境（室内）温度和体表温度之间的温度差相关。根据 Stefan-Boltzmann 法则，由另一种引起消耗的主要原因的辐射而导致的消耗的热量与体表温度的四次方成正比。由此可知，人体热耗散的量与室温和体表温度有关。与热产量、供氧量相关的另一个主要因素可表示为血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度以及血液流动体积的乘积。

血红蛋白浓度可通过在某一波长处的吸光率来测定，其中在该波长处，携氧血红蛋白与不携氧血红蛋白的摩尔吸收系数相等（相等的吸收波长）。血红蛋白氧饱和度可通过测量在相同吸收波长处的吸光率，以及在至少一种不同波长处的吸光率来测定，其中在至少一种不同的波长处，携氧血红蛋白与不携氧血红蛋白的摩尔吸收系数的比率是已知的，然后求解联立方程。即血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可通过测量至少二个以上的波长处的吸光率来测定。

另外的就是血液流动体积，其可通过各种方法测得。下面将对一个例子进行描述。

图 1 显示了热量从体表传送到具有一定热容的某固体块体的模型，该块体先与体表接触一定的时间后分离。该块体由树脂制成，如塑料或氯乙烯。在描述的例子中，主要集中在与体表接触的那部分块体的温度 T_1 随时间的变化，以及没有与体表接触的部件上的点的温度 T_2 随时间的变化。血液流动体积可以主要通过监控（在空间隔离的块体的一点的）温度 T_2 随时间的变化来进行估计。具体的将在后面进行描述。

在块体与体表进行接触之前，在块体的两点上的温度 T_1 和 T_2 与室温 T_r 是相等的。当体表温度 T_s 高于室温 T_r 时，由于块体与体表接触导致热

量从体表传向块体，从而温度 T_1 快速上升并接近体表温度 T_s 。在另一方面，由于在块体中传导的热量从块体表面散失从而温度 T_2 低于温度 T_1 ，并且比温度 T_1 的上升更为缓和。温度 T_1 和温度 T_2 随时间的变化取决于从体表向块体传送的热量，其反过来又取决于皮肤下的毛细血管的血液流动体积。如果毛细血管被认为是热交换器，那么从毛细血管向周围的细胞组织的导热系数就是血液流动体积的函数。因此，通过监控温度 T_1 和温度 T_2 随时间的变化来测得从体表向块体传送的热量，从而就可以估算血液流动体积。相应地，通过监控温度 T_1 和 T_2 随时间的改变，以及测得从体表向块体传送的热量，从而就可以估算出从毛细血管向细胞组织传送的热量，因此血液流动体积也可以得到估算。

图 2 显示了与在块体上的与体表接触的那部分的温度 T_1 随时间的变化，以及在块体上的没有与体表接触处的温度 T_2 随时间的变化。当在块体与体表相接触时， T_1 的测量值迅速增加，并且在块体与体表分离后逐渐下降。

图 3 显示了通过辐射温度探测器测得的温度 T_3 随时间的变化。因为该探测器探测由于体表辐射所带来的温度，所以要比其它的传感器对温度的变化更加敏感。因为辐射热是作为电磁波进行传播，从而能够即时地传导温度的改变。因此，通过将辐射温度探测器放置在靠近块体与体表接触的位置，如后面将要描述的图 7(a)到 7(c)所示，在块体和体表之间接触开始时间 t_{start} 和接触结束时间 t_{end} 可以通过温度 T_3 的改变而测得。例如，如图 3 中所示，设置一个温度阈值。接触开始时间 t_{start} 为 T_3 超过温度阈值时的时间。接触结束时间 t_{end} 为 T_3 低于温度阈值时的时间。例如温度阈值设置在 32°C 。

然后，在 t_{start} 和 t_{end} 之间的 T_1 测量值用 S 型曲线，例如对数曲线进行逼近。对数曲线可通过下面的方程式来表达：

$$T = \frac{b}{1 + c \times \exp(-a \times t)} + d$$

其中， T 是温度， t 是时间。

测量值可通过非线性最小二乘法确定因子 a 、 b 、 c 和 d 来逼近。对

于所得到的逼近表达式，将 T 在 t_{start} 和 t_{end} 之间进行积分得到值 S_1 。

相似地，从 T_2 的测量值计算得到积分值 S_2 。 $(S_1 - S_2)$ 越小，从手指表面到 T_2 位置传送的热量越大。 $(S_1 - S_2)$ 随着与手指的接触时间 t_{cont} ($=t_{\text{end}} - t_{\text{start}}$) 的增大而增大。因此，以 $a_5/(t_{\text{cont}} \times (S_1 - S_2))$ 作为参数 X_5 用于指示血液流动体积，这里 a_5 为比例系数。

因此，可以看出通过上述模型测得的用于确定血液葡萄糖浓度所必需的数据为室温（周围环境温度）、体表温度变化、与体表接触的块体的温度变化、由体表辐射产生的温度以及在至少二个波长处的吸光率。

图 4 显示了由各种传感器提供的测量值以及从中得到的参数之间的关系。将块体与体表进行接触，并且在块体上的两个位置处通过两个温度传感器测得两种类型的温度 T_1 和 T_2 。单独测得体表辐射温度 T_3 和室温 T_4 。吸光率 A_1 和 A_2 在与血红蛋白相关的至少两个波长处测得。温度 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 提供与血液流动体积相关的参数。温度 T_3 提供与通过辐射传递的热量相关的参数。温度 T_3 和 T_4 提供与通过对流传递的热量相关的参数。吸光率 A_1 提供与血红蛋白浓度相关的参数。吸光率 A_1 和 A_2 提供与血红蛋白氧饱和度相关的参数。

在下文中，将对根据本发明原则设计的非侵入式测量血糖浓度的设备实施例进行描述。

图 5 显示了根据本发明的非侵入式血糖浓度测量设备的俯视图。尽管在本实施例中使用球状指尖的皮肤作为体表，但也可以使用身体的其它部位来作为体表。

在设备的上表面具有一操作装置 11、一用于放置要测量指尖的测量装置 12 以及一用于显示设备状态、测量值等状态的显示装置 13。操作装置 11 包括从 11a 到 11d 的四个按钮用于操作装置。测量装置 12 含有一个盖子，当打开（如图所示）时，露出具有椭圆形外围的手指支架 15。手指支架 15 装有辐射温度传感器的开口终端 16、接触式温度传感器 17 和光传感器 18。

图 6 显示了操作设备的过程。当按下操作设备的一个按钮时，可打开设备并在电路进行预热时在 LCD 显示“预热”。同时，检查程序被激

活自动对电路进行检查。当预热阶段结束时，在 LCD 上提示“放上您的手指”。当用户将他的或她的手指放在手指支架上时，在 LCD 上显示倒计时。当倒计时完成后，在 LCD 上提示“移开手指”。当用户按照提示移开手指后，LCD 显示“处理数据”。随后，显示器显示血糖浓度，并将其与日期和时间一起存储在 IC 卡中。当用户看到显示的血糖浓度后，他或她按下设备上的另一个按钮。大约 1 分钟后，设备在 LCD 上提示“放上您的手指”，因此表示设备已准备好进行下一轮的测试。

图 7(a)到 7(c)中详细显示了测量设备。图 7(a)是俯视图，图 7(b)是沿图 7(a)中的 X-X 轴的截面图，图 7(c)是沿图 7(a)中的 Y-Y 轴的截面图。

首先，对通过根据本发明的非侵入式测量血糖浓度的设备进行温度测量的过程进行描述。在测量装置中与测试体（手指球）接触的部分放入一具有高导热性的材料薄板 21，例如金。由导热性低于板 21 的材料，例如聚氯乙烯制成的棒状导热部件 22 被热连接到板 21 上并伸入设备中。温度传感器包括一用于测量板 21 温度并且充当测量物体的邻近温度探测器的热敏电阻 23。还有一个用于测量与板 21 分开一段距离的导热部件温度，并且充当测量物体间接的温度探测器的热敏电阻 24。红外透镜 25 被放置在设备中使得可以通过透镜看到置于手指支架 15 上的测量物体（手指球）。在红外透镜 25 下面通过红外辐射传递窗口 26 放置了一个热电探测器 27。另一个热敏电阻 28 被放置在靠近热电探测器 27 的位置。

因此，测量装置的温度传感部分具有 4 个温度传感器，并且它们测量如下的四种温度：

- (1) 手指表面的温度（热敏电阻 23）： T_1
- (2) 导热部件的温度（热敏电阻 24）： T_2
- (3) 由手指的辐射温度（热电探测器 27）： T_3
- (4) 室温（热敏电阻 28）： T_4

光传感器装置 18 测量确定供氧体积所必需的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。为了测量血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，必须测量至少在两个波长处的吸光率。图 7(c)中显示了使用二个光源 33 和 34 和一个探测器 35 进行二波长测量的配置。

光传感器设备 18 包括二个光纤 31 和 32 的终端。光纤 31 用于光辐射，光纤 32 用于接收光。如图 7(c)所示，光纤 31 连接到端点分别带有发光二极管 33 和 34 的支光纤 31a 和 31b。接收光的光纤 32 的另一端装有光电二极管 35。发光二极管 33 发射波长为 810nm 的光，而发光二极管 34 发射波长为 950nm 的光。波长 810nm 为等吸收波长，在该波长下携氧的血红蛋白和不携氧的血红蛋白的摩尔吸收系数相等。在波长为 950nm 下携氧的血红蛋白和不携氧的血红蛋白的摩尔吸收系数之间有较大差值。

发光二极管 33 和 34 以分时的方式发射光使得通过光纤 31 用发光二极管 33 和 34 发出的光来照射手指。照射在手指上的光被皮肤反射，进入接收光的光纤 32，并且最终被光电二极管 35 探测到。被手指皮肤反射的部分光穿透皮肤并进入细胞组织中，然后被毛细血管中流动的血液中的血红蛋白所吸收。由光电二极管 35 提供的测量数据具有反射系数 R，并且可通过 $\log(1/R)$ 近似计算得到吸光率。因此用波长为 810nm 和 950nm 的光照射手指，并且测得每种光的 R 并计算得到 $\log(1/R)$ 。因此，可分别测得波长为 810nm 和 950nm 的吸光率 A_1 和 A_2 。

当不携氧血红蛋白的浓度为 $[Hb]$ 并且携氧血红蛋白的浓度为 $[HbO_2]$ 时，吸光率 A_1 和 A_2 可通过下面的方程式来表达：

$$\begin{aligned} A_1 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(810nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(810nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times A_{HbO_2}(810nm) \\ A_2 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(950nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(950nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times \left(\left(1 - \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \right) \times A_{Hb}(950nm) + \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times A_{HbO_2}(950nm) \right) \end{aligned}$$

$A_{Hb}(810nm)$ 和 $A_{Hb}(950nm)$ 、以及 $A_{HbO_2}(810nm)$ 和 $A_{HbO_2}(950nm)$ 分别为不携氧的血红蛋白和携氧的血红蛋白在各波长下的摩尔吸收系数。a 为比例系数。可以通过下面的公式确定血红蛋白浓度 $[Hb] + [HbO_2]$ 和血红蛋白氧饱和度 $[HbO_2] / ([Hb] + [HbO_2])$ ：

$$[Hb]+[HbO_2]=\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)}$$

$$\frac{[HbO_2]}{[Hb]+[HbO_2]}=\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm)-A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm)-A_{Hb}(950nm))}$$

在此例中，可通过测量两个波长下的吸光率，测得血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。然而，优选使用超过在两个以上的波长下测定吸光率，从而减小干扰成分的影响并且提高测量的准确性。

图 8 是描述设备数据处理流程的概念图。根据本发明实施例的设备配有五个传感器，即热敏电阻 23、热敏电阻 24、热电探测器 27、热敏电阻 28 以及光电二极管 35。光电二极管 35 测量在波长为 810nm 和 950nm 时的吸光率。因此，该设备共提供六种类型的测量值。

五种类型的模拟信号通过各自的放大器 $A_1 \sim A_5$ 供给模拟 / 数字转换器 $AD_1 \sim AD_5$ 转变为数字信号。根据这些数字转换的数值，可计算参数 x_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) 下面为 x_i (其中 $a_1 \sim a_5$ 是比例系数) 的具体描述：

与热辐射成正比的参数

$$x_1 = a_1 \times (T_3)^4$$

与热对流成正比的参数

$$x_2 = a_2 \times (T_4 - T_3)$$

与血红蛋白浓度成正比的参数

$$x_3 = a_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right)$$

与血红蛋白氧饱和度成正比的参数

$$x_4 = a_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

与血液流动体积成正比的参数

$$x_5 = a_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

然后，通过平均值以及 x_i 的标准偏差计算标准化参数，其中标准偏差 x_i 是从大量的有劳动能力的人群和糖尿病患者中获得的实际数据。根据下面的方程式可从每个参数 x_i 计算得到标准化参数 X_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$):

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{SD(x_i)}$$

这里

x_i : 参数

\bar{x}_i : 参数的平均值

$SD(x_i)$: 参数的标准偏差

使用上面的五个标准化参数，进行推导计算可转变为用于最终显示的葡萄糖浓度。用于进行处理计算所必需的程序存储在设备自带的微处理器的 ROM 中。用于处理计算的内存区域也同样建在设备内的 RAM 中。计算得到的结果被显示在 LCD 上。

作为进行处理计算的程序所必需的组成元件，ROM 存储用于专门确定葡萄糖浓度 C 的函数。该函数定义如下。C 通过下面的方程式 (1) 来表示，其中 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 事先根据下面的步骤从多组测量数据中确定：

(1) 建立用于表示标准化参数和葡萄糖浓度 C 之间关系的多重回归方程式。

(2) 通过由最小二乘法得到的方程式中得到与标准化参数相关的标准方程式 (联立方程)。

(3) 从标准化方程式中确定系数 a_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) 的值, 然后代入多重回归方程式。

首先, 将表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数 X_1, X_2, X_3, X_4 和 X_5 的回归方程式 (1) 公式化。

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ &= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \quad \dots\dots(1) \end{aligned}$$

然后, 使用最小二乘法来获得多重回归方程式, 该方程式可将根据酶电极方法得到的葡萄糖浓度的测量值 C_i 的误差最小化。当残差的平方和为 D , D 可通过下面的方程式 (2) 来表示:

$$\begin{aligned} D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\ &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \quad \dots\dots(2) \end{aligned}$$

当 a_0, a_1, \dots, a_5 为 0, 对方程式 (2) 使用偏微分法时得到的残差的平方和 D 就为最小。因此, 我们就得到下面的方程式:

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_4} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_5} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3) \end{aligned}$$

当 C 和 X_1 到 X_5 的均值分别为 C_{mean} 和 $X_{1\text{mean}}$ 到 $X_{5\text{mean}}$ 时, 因为 $X_{i\text{mean}}$

$=0$ ($i=1\sim 5$), 因此就可以从方程式 (1) 得到方程式 (4):

$$\begin{aligned} a_0 &= C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} - a_4 X_{4mean} - a_5 X_{5mean} \\ &= C_{mean} \end{aligned} \quad \dots(4)$$

在标准化参数之间的偏差和共变通过方程式 (5) 来表示。在标准化参数 X_i ($i=1\sim 5$) 之间的共变通过等式 (6) 来表示。

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots(6)$$

将方程式 (4)、(5) 和 (6) 代入方程式 (3) 中并且重新整理联立方程 (标准化方程式) (7)。对方程式 (7) 求解得到 a_1 到 a_5 。

$$\begin{aligned} a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} + a_4 S_{14} + a_5 S_{15} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} + a_4 S_{24} + a_5 S_{25} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} + a_4 S_{34} + a_5 S_{35} &= S_{3C} \\ a_1 S_{41} + a_2 S_{42} + a_3 S_{43} + a_4 S_{44} + a_5 S_{45} &= S_{4C} \\ a_1 S_{51} + a_2 S_{52} + a_3 S_{53} + a_4 S_{54} + a_5 S_{55} &= S_{5C} \end{aligned} \quad \dots(7)$$

通过方程式 (4) 可获得常数 a_0 。因此得到的 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 在生产设备时就被存储在 ROM 中。在使用这些设备进行实际测量时, 从测量值获得的标准化参数 $X_1\sim X_5$ 被代入回归方程式 (1) 中用于计算葡萄糖浓度。

在下文中, 将对计算葡萄糖浓度的过程的实施例进行描述。方程式 (1) 中的系数事先从大量的有劳动能力的人群和糖尿病患者中获得的大量数据中确定。微处理器中的 ROM 存储用于计算葡萄糖浓度的下列方程式:

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

将参数 $x_1\sim x_5$ 标准化后得到 $X_1\sim X_5$ 。假设参数的分布是正态的, 那么 95% 的标准化参数的值分布在 $-2\sim +2$ 之间。

在对有劳动能力的人群的测试中，在上述方程式中替换典型测量值如 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 和 $X_5 = +0.10$ 计算得到 $C = 96 \text{ mg/dl}$ 。在对糖尿病患者的测试中，在上述方程式中替换典型测量值如 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 和 $X_5 = -1.24$ 计算得到 $C = 213 \text{ mg/dl}$ 。

在下文中，将对通过常规的酶电极方法测得的葡萄糖浓度值和用本发明的方法测得的葡萄糖浓度值进行对比。在酶电极方法中，将血样与试剂进行反应并且测定产生的电子数量从而确定葡萄糖浓度。当使用酶电极方法在对有劳动能力的人群进行测试得到的葡萄糖浓度值为 89 mg/dl 时，同时使用本发明测得的标准化参数为 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 和 $X_5 = +0.10$ 。将这些值代入上述方程式中得到 $C = 96 \text{ mg/dl}$ 。在另一方面，当使用酶电极方法在对糖尿病患者进行测试得到的葡萄糖浓度值为 238 mg/dl 时，同时使用本发明测得的标准化参数为 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 和 $X_5 = -1.24$ ，将这些值代入上述方程式中得到 $C = 213 \text{ mg/dl}$ 。这些结果表明使用本发明中的方法可以得到高精确度的葡萄糖浓度。

图 9 标绘了多个病人的葡萄糖浓度值。根据本发明计算得到的葡萄糖浓度值显示在纵轴上，并且通过酶电极方法测得的葡萄糖浓度值显示在横轴上。使用本发明中的方法，可以看出通过测量供氧体积和血液流动体积可以获得较好的相关性（相关系数=0.9324）。

因此，本发明可提供对血糖浓度进行非侵入式精确测量的设备和方法。

图1

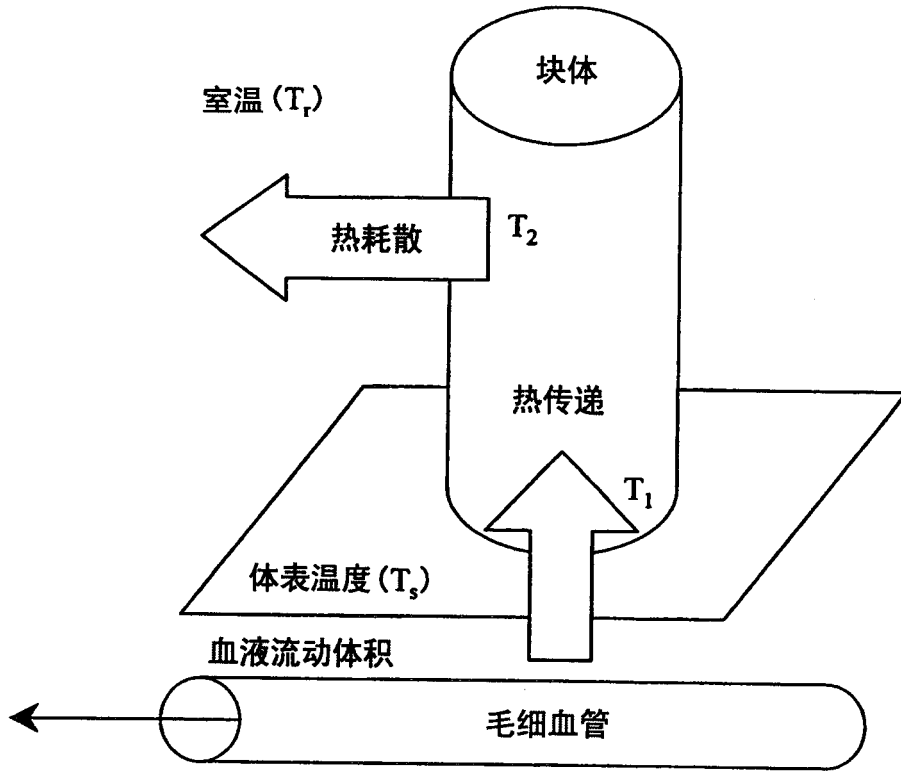


图2

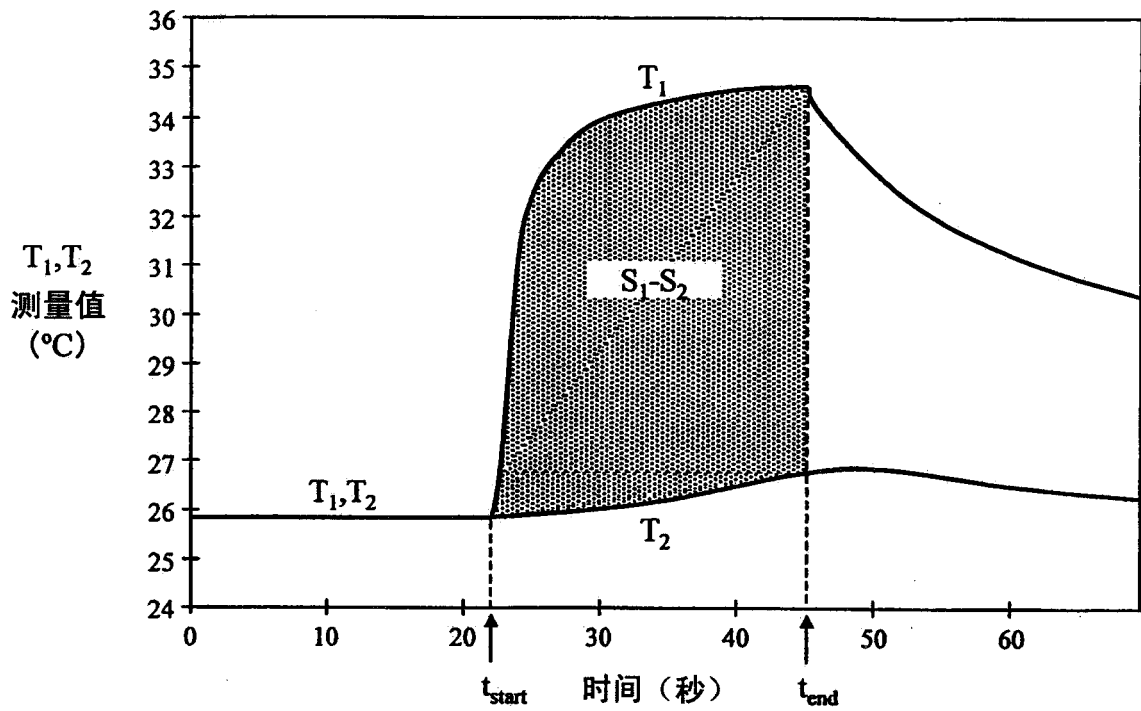


图3

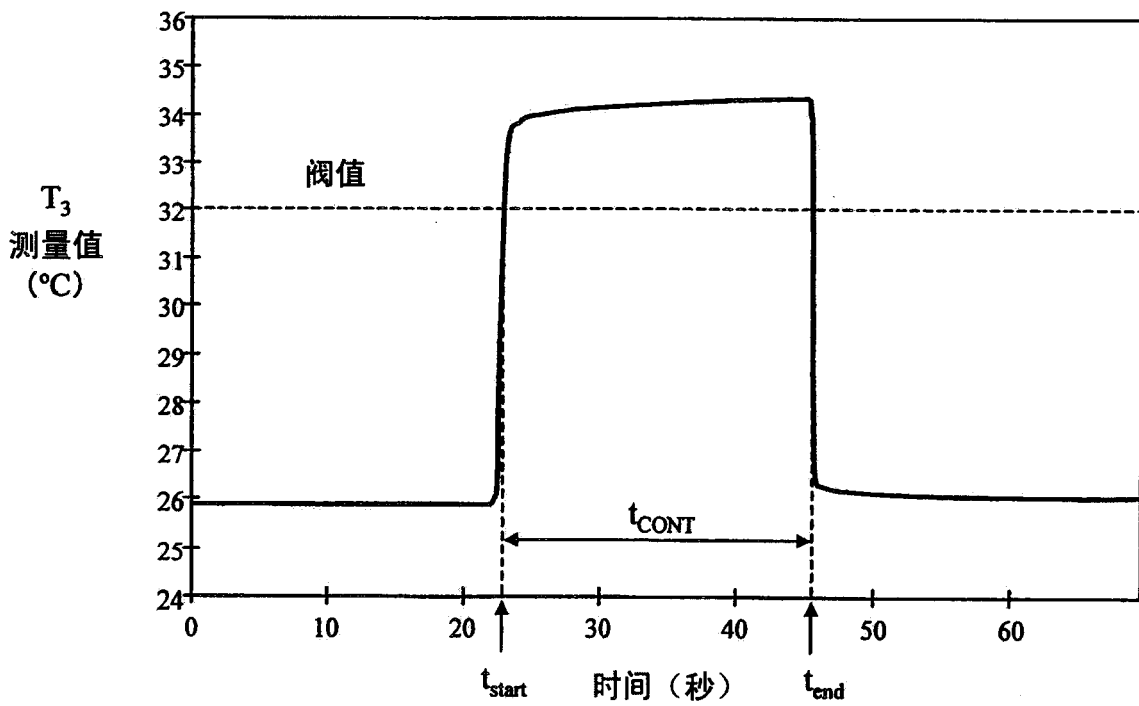


图4

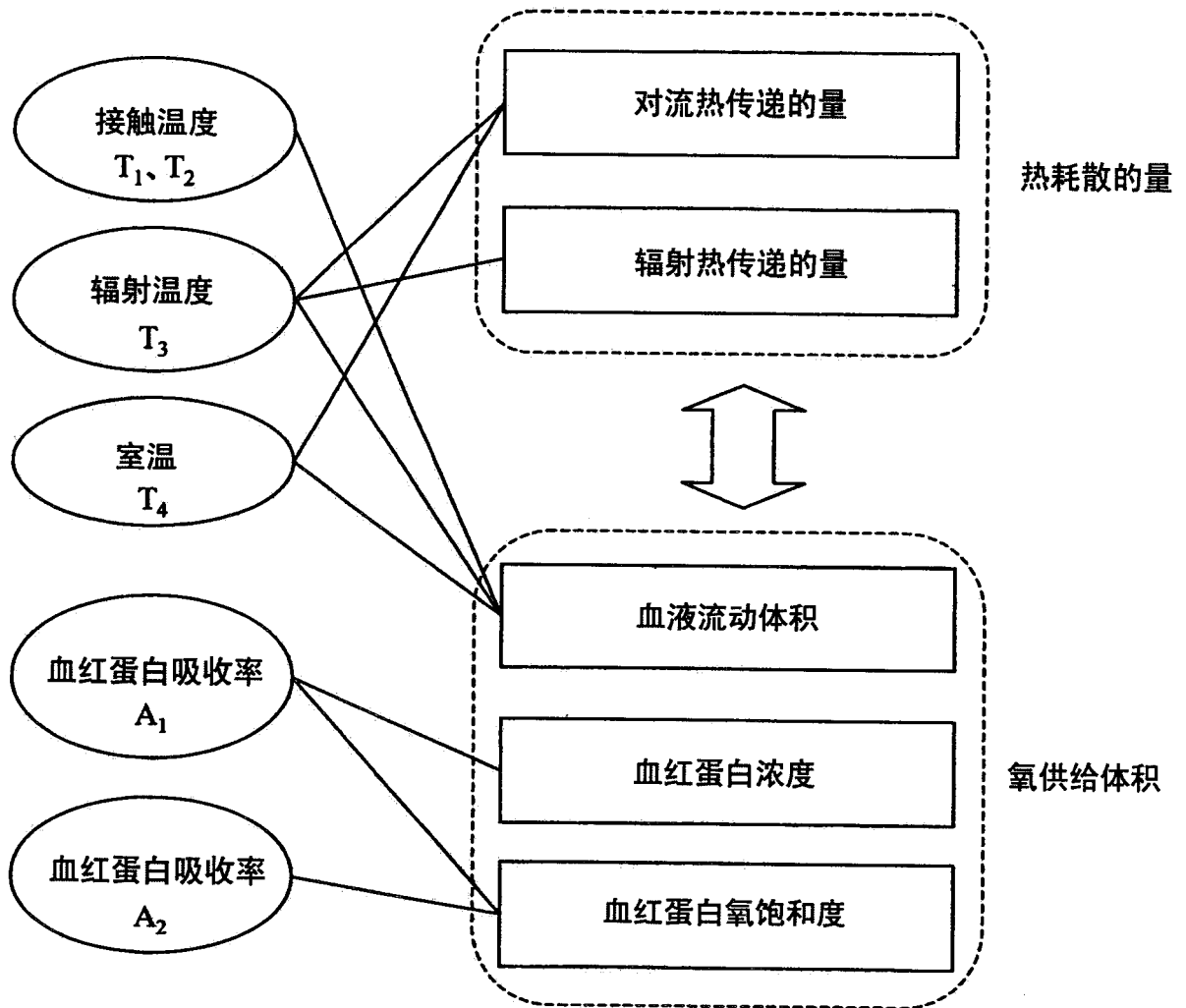


图5

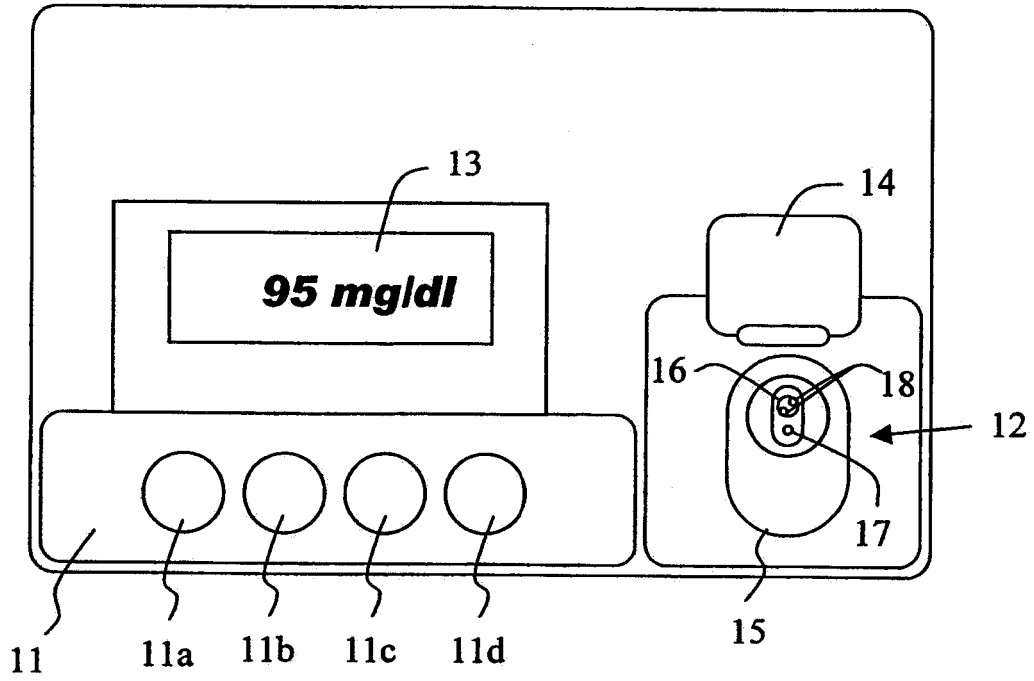


图6

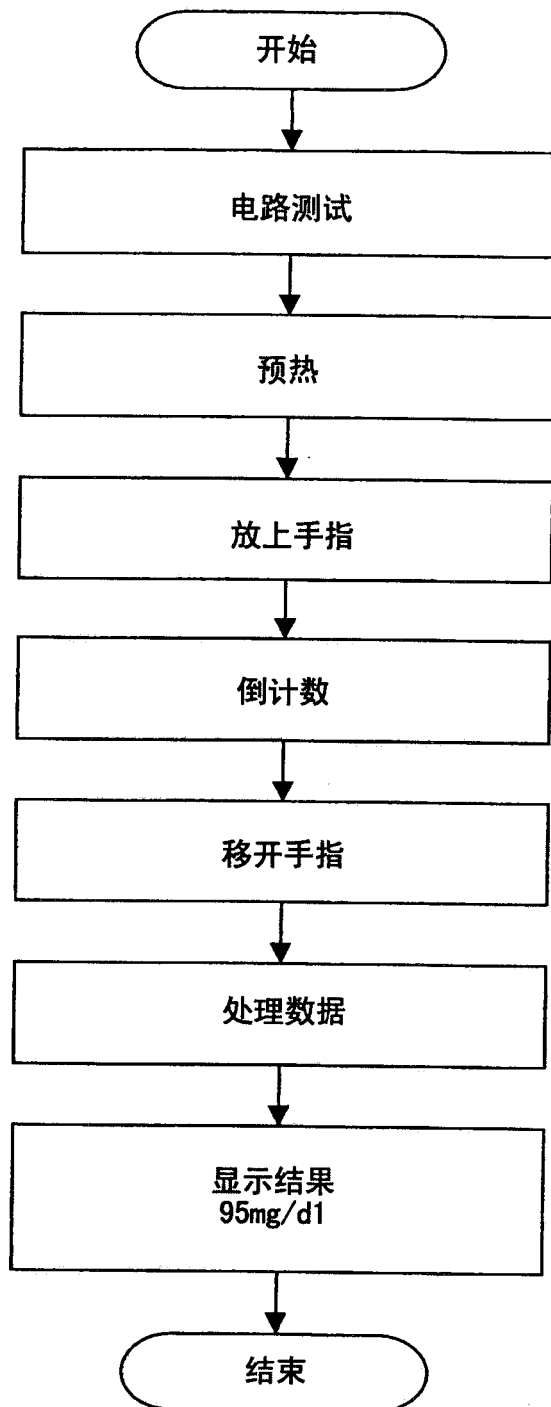


图7 (a)

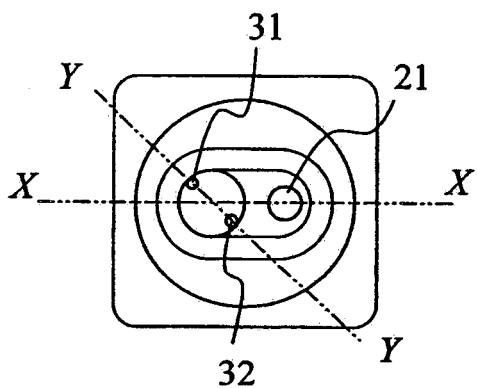


图7 (b)

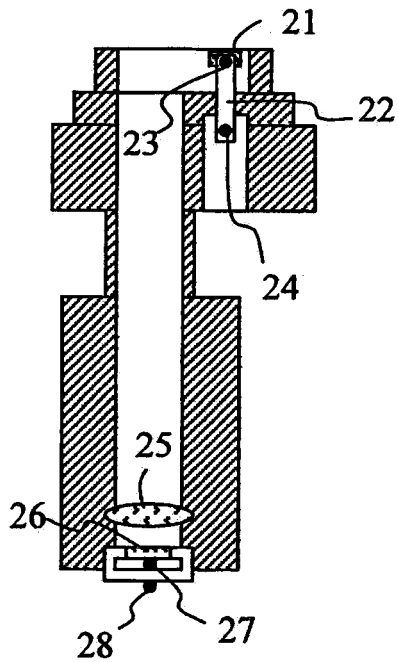


图7 (c)

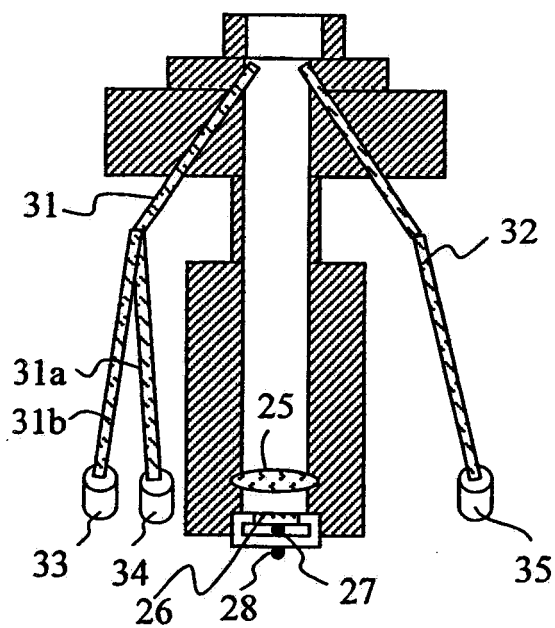


图8

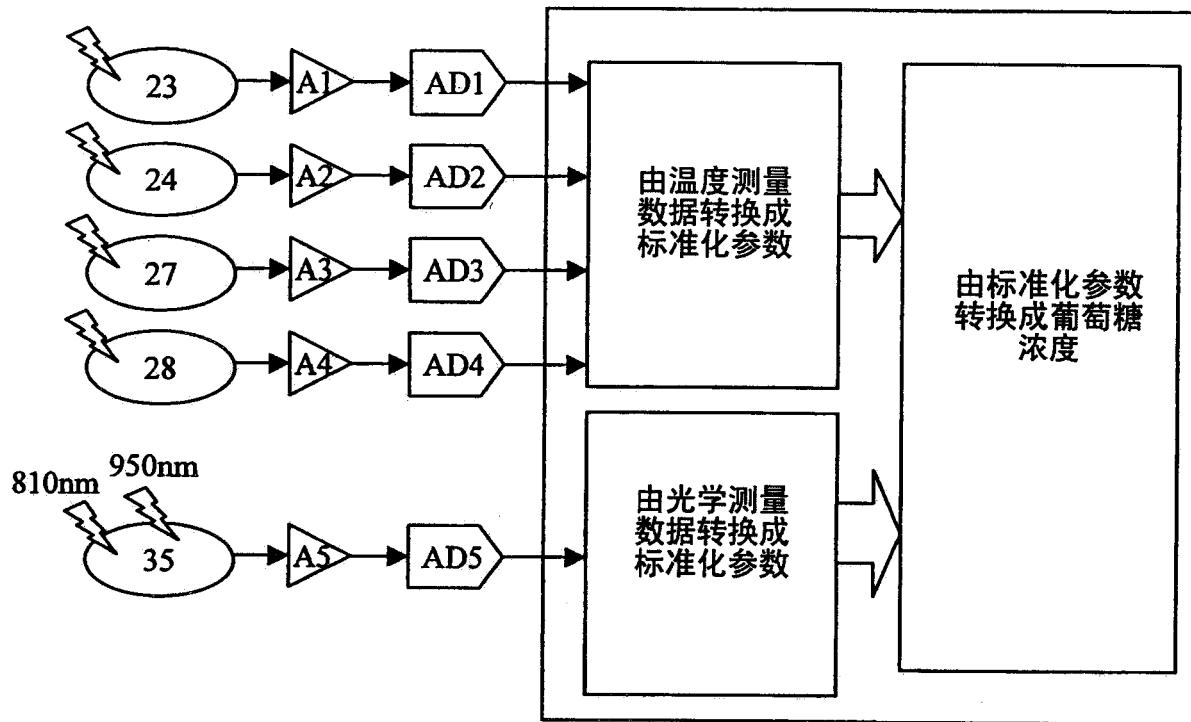
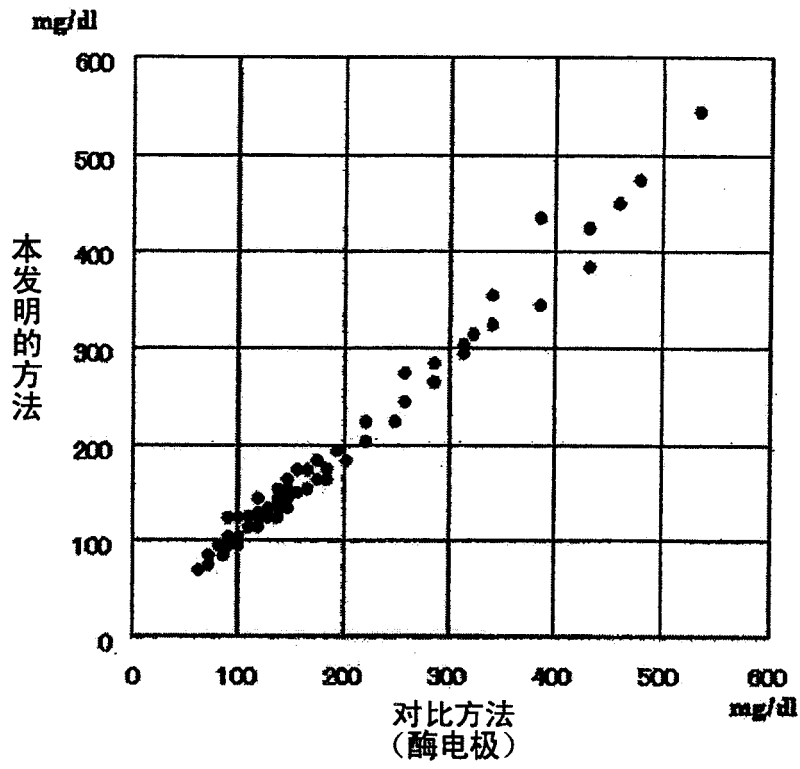


图9



专利名称(译)	血糖水平测定设备		
公开(公告)号	CN1548004A	公开(公告)日	2004-11-24
申请号	CN03178742.8	申请日	2003-07-18
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
当前申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	赵玉京 金允玉		
发明人	赵玉京 金允玉		
IPC分类号	G01N33/48 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/026 A61B5/028 A61B5/145 A61B5/1455 G01N21/27 G01N33/66 A61B10/00 G06F17/00		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/0261 A61B5/14532 A61B5/1455		
代理人(译)	徐川		
优先权	2003129020 2003-05-07 JP		
其他公开文献	CN1305441C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及在不进行血液取样的条件下对生物活体内的葡萄糖浓度进行非侵入式测定的方法和设备。根据温度测量对血糖浓度进行非侵入式的测量。通过温度进行的非侵入式测量获得的血糖浓度经血氧饱和度和血液流动体积进行校正从而得到稳定的测量数据。

