

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 33/66

A61B 5/14 G01N 21/25



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03156304. X

[43] 公开日 2005 年 2 月 9 日

[11] 公开号 CN 1576846A

[22] 申请日 2003. 8. 29 [21] 申请号 03156304. X

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 11 [33] JP [31] 2003 - 195455

[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

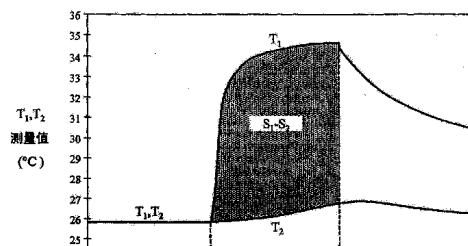
[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司
代理人 徐 川

权利要求书 5 页 说明书 25 页 附图 20 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根据温度测量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。在温度测量部分使用绝缘构造来进行热量的测量，并且通过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，并且可以提高测量的准确性。



ISSN 1008-4274

1. 一种血糖水平测量设备，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，用于存储血糖水平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，从而计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平，

其中，氧体积测量装置包括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，以及一热量传递防止装置，其用于防止热量从周围环境传递到血液流动体积测量装置。

2. 根据权利要求 1 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，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相距一定距离处的温度；以及

一导热元件，其连接体表接触装置和间接温度探测器，其中，热量传递防止装置防止热量传递到导热元件。

3. 根据权利要求 1 所述的血糖水平测量设备，进一步包括至少一个支撑柱元件，其用于安装血液流动体积测量装置，

其中，热量传递防止装置为设置在导热元件和支撑柱元件之间的一热绝缘体，并且该热绝缘体比支撑柱元件具有更小的导热性。

4. 根据权利要求 3 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，热绝缘体由具有纤维材料、泡沫材料或微粉末层的材料特征的任何一种材料构

成。

5. 根据权利要求3所述的血糖水平测量设备，其特征在于，热绝缘体的导热系数为 $0.0005 \text{ W/mK} \sim 0.02 \text{ W/mK}$ 。

6. 根据权利要求1所述的血糖水平测量设备，进一步包括至少一个支撑柱元件，用于安装血液流动体积测量装置，

其中，热量传递防止装置为与导热元件相邻近的支撑柱的末端，并且与导热元件相邻近部位的直径要小于支撑柱元件的最大直径。

7. 根据权利要求6所述的血糖水平测量设备，其特征在于，末端部与导热元件的接触为点接触。

8. 根据权利要求6所述的血糖水平测量设备，其特征在于，末端部与导热元件的接触为线性接触。

9. 根据权利要求1所述的血糖水平测量设备，进一步包括至少一个支撑柱元件，用于安装血液流动体积测量装置，

其中，热量传递防止装置包括一连接部件，其从支撑柱元件凸出，以及一固定部件，其连接到连接部件并且固定导热元件。

10. 根据权利要求1所述的血糖水平测量设备，其特征在于，氧体积测量装置进一步包括光测量装置，用于获得血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

11. 根据权利要求10所述的血糖水平测量设备，其特征在于，光测量装置包括：

- 一光源，用于产生至少两种不同波长的光；
- 一光学系统，使用由光源发出的光来照射体表；以及
- 一光探测器，用于探测体表所受到辐射的光。

12. 根据权利要求1所述的血糖水平测量设备，其特征在于，热量测量装置包括：

- 一环境温度测量器，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。

13. 一种非侵入式血糖水平测量设备，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，用于存储血糖水平和与多个温度、血氧体积及血液流动体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算装置，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，从而计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平，其中，血液流动体积测量装置包括一热量传递防止装置，防止热量从附近传递到血液流动体积测量装置。

14. 一种血糖水平测量设备，包括：

一环境温度测量装置，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；

一辐射热探测器，用于测量来自于体表的辐射热；

一导热元件，其被设置成与体表接触装置相接触；

一热绝缘体，其被设置成与导热元件相接触；

一接触部分，其在与体表接触装置接触时用于覆盖导热元件的开口端；

一邻近温度探测器，用于探测接触部分的温度；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置相距一定距离处的温度，其被设置成与导热元件相邻近并且与体表接触装置相距一定距离；

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，用于探测照射体表的光；

一变换装置，用于将邻近温度探测器、间接温度探测器、环境温度测量装置、辐射热探测器和光探测器的输出转变为各自的参数；

一存储装置，用于存储参数和血糖水平之间的关系；

一计算装置，通过将各个体输出应用到存储装置所存储的关系中，

用于计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平。

15. 根据权利要求 14 所述的血糖水平测量设备，进一步包括至少一个支撑柱元件，用于安装导热元件，其中，热绝缘体的导热系数比支撑柱元件的导热系数低。

16. 根据权利要求 14 所述的血糖水平测量设备，进一步包括至少一个支撑柱元件，用于安装导热元件，其中，热绝缘体被设置在导热元件和支撑柱元件之间。

17. 一种血糖水平测量设备，包括：

一环境温度测量装置，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；

一辐射热探测器，用于测量来自于体表的辐射热；

一导热元件，被设置成与体表接触装置相接触；

一支撑柱元件，其用于支撑导热元件，并且其在与导热元件邻近位置的直径要小于支撑柱元件的最大直径；

一接触部分，用于覆盖与体表接触装置相邻近的导热元件的开口端；

一邻近温度探测器，用于探测接触部分的温度；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置相距一定距离处的温度，其被设置成与导热元件相邻近并且与体表接触设备相距一定距离；

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，用于探测照射体表的光；

一变换装置，用于将邻近温度探测器、间接温度探测器、环境温度测量装置、辐射热探测器和光探测器的输出转变为个体参数；

一存储装置，用于存储参数和血糖水平之间的关系；

一计算装置，通过将各个输出应用到存储装置所存储的关系中，用于计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平。

18. 根据权利要求 17 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，与导热元件相邻近的末端部分的直径要小于支撑柱元件其它部分的直径。

19. 根据权利要求 17 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，末端部分通过线接触的方式与导热元件接触。

20. 根据权利要求 17 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，末端部分通过点接触的方式与导热元件相接触。

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

Hilson 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装置,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相等的。
- (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。

热量的测量通常受到多种因素如周围环境的温度的影响，因此为了保持足够的测量准确性，就需要消除这些因素所带来的影响。

此外，用于热测量的测量点因与热源相接触温度会发生变化，其需满足以下条件：该测量点由物质所形成，必须清楚该物质的物理性质如热容；其周边的形状应利于被抓紧；并且该测量点应设置成尽可能地消除除热源以外的其它的热影响。换句话说，用于热测量的测量点要求与周围的环境热绝缘，从而不会受到非测量热源的热影响。

一方面，本发明提供一种血糖水平测量设备，其包括：

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，用于存储血糖水平和与多个温度、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，从而计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖水平。

其中，氧体积测量装置包括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，以及一热量传递防止装置，其用于防止热量从周围环境传递到血液流动体积测量装置。

另一方面，本发明提供一种血糖水平测量设备，其包括：

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，用于存储血糖水平和与多个温度、血氧体积及血液流动体积相对应的个体参数之间的关系；

一计算装置，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，从而计算血糖水平；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，

其中，血液流动体积测量装置具有一热量传递防止装置，其用于防止热量从周围环境传递到血液流动体积测量装置。

在又一方面，本发明提供一种血糖水平测量装置，其包括：

一环境温度测量装置，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；

一辐射热探测器，用于测量来自于体表的辐射热；

一导热元件，其被配置成与体表接触装置相接触；

一热绝缘体，其被配置成与导热元件相邻；

一接触部分，其在与体表接触装置接触时用于覆盖导热元件的开口端；

一邻近温度探测器，用于探测接触部分的温度；

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置相距一定距离处的温度，其被设置成与导热元件相邻近，而与体表接触装置相距一定距离；

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，用于探测照射体表的光；
一变换装置，用于将邻近温度探测器、间接温度探测器、环境温度测量装置、辐射热探测器和光探测器的输出转变为个体参数；
一存储装置，用于存储参数和血糖水平之间的关系；
一计算装置，通过将各个体输出应用到存储装置所存储的关系中，用于计算血糖水平；以及
一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平，
其中，血液流动体积测量装置具有一热量传递防止装置，其用于防止热量从周围环境传递到血液流动体积测量装置。

在这些装置中，热量传递防止装置为一绝缘配置或一降低导热性的配置，例如绝缘体或用于安装血液流动体积测量装置的支撑柱元件的末端部分。

另一方面，本发明提供一种血糖水平测量设备，其包括：

一环境温度测量装置，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；
一辐射热探测器，用于测量来自于体表的辐射热；
一导热元件，被设置成与体表接触装置相接触；
一支撑柱元件，其用于支撑导热元件，并且在与导热元件邻近位置的直径要小于支撑柱元件的最大直径；
一接触部分，用于覆盖与体表接触装置相邻近的导热元件的开口端；
一邻近温度探测器，用于探测接触部分的温度；
一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置相距一定距离处的温度，其被设置成与导热元件相邻近并且与体表接触设备相距一定距离；
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，用于探测照射体表的光；
一变换装置，用于将邻近温度探测器、间接温度探测器、环境温度测量装置、辐射热探测器和光探测器的输出转变为个体参数；
一存储装置，用于存储参数和血糖水平之间的关系；

一计算装置，通过将各个输出应用到存储装置所存储的关系中，用于计算血糖水平；以及

一显示装置，用于显示由计算装置计算得到的血糖水平。

另一方面，本发明提供一种含有热转递量测量装置的血糖水平测量设备，该热转递量测量装置包括：

一接触部分，用于与身体表面相接触；

一导热元件，被设置成与接触部分相接触；以及

一间接温度探测器，用于测量与体表接触装置相距一定距离处的温度，其被设置成与导热元件相邻近并且与体表接触装置相距一定距离，

其中，热转递量测量装置被配置成与血糖水平测量设备的其它部分之间是热绝缘的或者相互间的导热性是非常低的。

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 T1 和 T2 的测量值随时间变化关系。

图 3 显示了测量温度 T3 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 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。

图 10 显示了热转递量测量装置的详细配置。

图 11 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 12 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 13 显示的视图用于描述本发明的一种实施方式的效果。

图 14 显示的视图用于描述本发明的一种实施方式的效果。

图 15 显示的视图用于描述本发明的一种实施方式的效果。

图 16 显示的视图用于描述本发明的一种实施方式的效果。

图 17 显示的视图用于描述本发明的一种实施方式的效果。

图 18 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 19 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 20 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 21 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

图 22 显示了具有热绝缘构造的热转递量测量装置的详细配置。

具体实施方式

现在参考附图对本发明的优选实施方式进行描述。

首先，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递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（更具体地，有必要提及的生物相容性材料，如医用的 ABS。医疗设备中通常需要使用这样的材料）。

在描述的例子中，注意力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分上的点的温度 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递的热量，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递的热量，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递的热量，从而就可以估算出从毛细血管向细胞组织传递的热量，因此血液流动体积也可以得到估算。

在温度分布和热量之间的关系可以通过 Fourier 法则由下面的等式表示：

$$q = -\lambda(\delta T / \delta n)$$

在这里， q （单位： W / m^2 ）表示热流量，即单位时间通过单位横截面积的热量。 λ （ W / mK ）表示物质的导热系数， T （ K ）表示物质外部或内部的温度， n 表示热流量的方向坐标。

上述等式中的 Fourier 法则表示当物质的内部存在温度分布时，沿着温度分布方向将发生热量流动，即垂直于物质内部的等温线，从高温到低温发生热流动。其也能表示发生在物质内部的两点之间的热流量正比于该两点之间的温度差。该比例系数被定义为导热系数。

因此，当搞清楚物质的物理性质如导热系数或尺寸如体积 V （ m^3 ）

或表面积 F (m^2) 并且获得物质内部 (表面) 的温度分布时, 就可以从温度的测量结果和物质的导热系数计算出热流量。

此外, 当热传导方向上的横截面积为已知时, 将计算得到的热流量与物质的横截面积相乘, 就可以得到单位时间内流入或流出物质的热量。此外, 当物质与热源相接触时, 可以通过将物质与热源接触的时间与热流量相乘而得到从热源向物质所传递的热量。

然而, 在接触期间热源提供给物质的热量中, 除了一部分在物质内部通过热传导形成温度分布的热量以外, 有一部分会由于物质表面的热释放 (辐射) 而流失。这在估计热源所提供的总热量时是不可忽略的因素。

通过辐射而流失的热量的热流量 (辐射热流量: q_r (W / m^2)) 可以通过下面的等式计算得到, 在导热系数、物质的密度 ρ (kg/m^3)、比热 c (J/KgK)、体积 V (m^3)、表面积 F (m^2) 等参数是已知的情况下, 需要获得与热源相接触的物质温度随时间的变化情况以及在进行热传导时的环境温度 (T_r 表示室温)。在这里, 为简化起见, 将使用一维坐标。

将与热源接触的一点作为原点, 与原点距离为 “ x ” 处的一点作为测量点。在测量点测得的值表示为 T (K)。与测量点对应的物质表面的辐射热量 (W / m^2) 通过下面的 Stefan—Boltzmann 等式表示:

$$q_r = \varepsilon\sigma(T^4 - T_r^4) = \alpha(\delta^2 T / \delta x^2) \rho c V / F - (\delta T / \delta t) \rho c V / F$$

字符 “ ε ” 和 “ σ ” 分别表示发射系数和 Stefan—Boltzmann 常量。字符 “ T ”、“ t ” 和 “ x ” 表示一维坐标系统中的测量温度、时间和坐标。等式右端的字符 “ α ” 表示导热系数 (m^2 / s)。导热系数 (物理性质) 乘以测量温度对位置的二次微分的值所得到的乘积 (等式右边的第一项) 表示热流量, 前提是假设通过热传导进入物质内部的所有热量都到达测量点 “ x ” 并且出现了温度上的分布。与此相反, 等式右边的第二项表示根据实际的温度随时间的变化 (测量温度对时间的微分) 所得到的热流量。这些热流量之间的差值就表示物质以热辐射的方式流失到外部的热流量。

如上所述, 从热源传递到与之相接触的物质热量 Q_{total} (W) 可以

通过测量物质的温度分布而得到，其中已知该物质的物理性质和温度随时间的变化。即，从热源传递的热量 Q_{total} (W) 可将通过上述 Fourier 和 Stefan-Boltzmann 等式得到的热流量的和与物质的横截面积（与热源相接触的面积）相乘而得到，如下式所示：

$$Q_{\text{total}} = \{q + q_r\} F$$

在下文中，将通过温度测量波形图对计算方法进行概述。

图 2 显示了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产生的温度，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 位置传递的热量越大。 $(S_1 - S_2)$ 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（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方式进行了描述。

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。尽管在本实施方式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 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）接触的部分放在一具有高导热性的材料薄板 21 上，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。板 21、导热部件 22、以及热敏电阻 23 和 24 构成了热转递量测量装置。如上所述，在根据本发明的测量方法进行热量的计算过程中，重要的是要确定接触部分的物理性质，接触部分的周边构造等因素，其中接触部分作为测量设备中进行温度测量的对象，在该测量设备中，手指被放入其中作为测量对象。此外，热源，例如手指所提供的热量除了在接触部分（尤其是板 21）内部形成温度分布，以及从接触部分以辐射热的形式流失掉以外，一部分热量还被从表面释放和消耗掉。另外，除热源，即被测量的对象外的其它的源，也可能进行供热。在这种情况下，原本需要被测量的热可能没有被测量，或者原本不需要被测量的热被测量了。因此，容易引起测量误差，并且在计算最终的血糖浓度时出现误差。

出于这种原因，应使热交换通过与热源接触而进行，并且将用于测量热源温度的热转递量测量装置与组成血糖浓度测量设备的其它部分热绝缘开来。可采取的另一方式是，阻止热转递量测量装置和组成血糖浓度测量设备的其它组成部分之间的热传导，从而形成具有低导热性的

构造。使用这种构造，可以减小测量误差，从而可以减小可能出现的血糖水平测量误差。除了使用这种构造以外，还可通过以下的构造对该设备进行配置来增强热连接，这些构造如：由金或具有与金相同的高的导热性的金属制成的板 21；以及使用高的导热性的粘合剂将热敏电阻 23 和 24 连接到导热元件 22，或者插入导热元件 22。

图 10 (a) 显示了测量装置的详细视图，图 10 (b) 显示了热转递量测量装置的周边机构 37 的放大视图。如图 10 (b) 中所示，热转递量测量装置的构造使得板 21、热敏电阻 23 和 24 被安装在棒状的（在这里，如圆形的棒）导热部件 22 上，并且导热部件 22 被安装成与构成血糖水平测量设备的支撑柱部分 36 相接触。

图 11 显示了另一实施方式，其中热绝缘构造或用于减少导热性的构造被用于图 10 (b) 中所描述的热转递量测量装置。在该实施方式中，热绝缘体 38 安装在中心位置，从而可以使得圆形棒状的导热部件 22 通过热绝缘体被安装在支撑柱部分 36 上。作为这里使用的热绝缘体，可以使用纤维材料或内部有孔的泡沫材料，或具有微粉末层的材料。可以使用的纤维材料有石棉、玻璃绒或具有相似的纤维性质的材料，并且它们的导热系数可以从约 0.0005 W/mK ~ 约 0.002 W/mK 。可使用泡沫材料有聚氨酯、聚苯乙烯或具有与其相似性质的材料，并且它们的导热系数可以从约 0.005 W/mK ~ 约 0.02 W/mK 。此外，还可以使用具有微粉末层的材料，如珠光体、硅气凝胶，或具有与其相似性质的材料，并且它们的导热系数可以从约 0.0005 W/mK ~ 约 0.009 W/mK 。即，理想的热绝缘体材料具有约 0.0005 W/mK ~ 约 0.02 W/mK 的导热系数。使用这种热绝缘体部分的热传导可以充分地减小原因在于：空气的导热系数约为 0.025 W/mK 时，而当树脂材料如塑料被用作除热绝缘体以及各种探测器替换的部分以外的装置的主要部分的材料时，导热系数为约几百 mW/mK 。因此，基本上可以减少导热部件 22 和支撑柱部分 36 之间的热交换。当热绝缘体与导热部件 22 和支撑柱部分 36 发生实际接触时，这里使用的热绝缘体的导热系数比其中任何一个的导热系数都要低。

上面描述了热绝缘体插入到一部分装置中的构造。然而，可以使用

图 18 中所示的形状，其中由绝缘材料所构成的上支撑柱元件 43 或下支撑柱元件 44 的至少一部分围绕着支撑柱元件 36 和导热元件 22 进行配置，并且导热元件 22 被安装在这些元件上。图 18 (a) 显示了测量单元的详细视图；图 18 (b) 显示了热转递量测量装置及其周边部分 42 的一个例子的详细的、放大视图；图 18 (c) 显示了热转递量测量装置及其周边部分 42 的另一个例子的详细的、放大视图。在图中，由绝缘材料形成的部分被标记成黑色。这里的绝缘材料性质与上述绝缘材料的性质相同。当图 18 (b) 中的上支撑柱元件 43、支撑柱元件 36 和下支撑柱元件 44 全部由绝缘材料形成时，图 18 (c) 中的上支撑柱元件 43、支撑柱元件 36 全部由绝缘材料形成。此外，导热部件 22 的侧面部分也可以由绝缘材料来覆盖。这种构造可以通过与图 11 构造相同的绝缘材料大大减少导热部件 22 和与其相邻的装置的其它组成部分的热交换。

如上所述，在物质之间或物质内部传递的总热量可以通过将由温度差和导热系数定义的热流量 (W/m^2) 和接触面积 $F (m^2)$ 相乘而得到。如图所示，当使用绝缘体时，可以降低从导热部件到其它组成部分的导热系数，从而可以降低热流量。因此，有可能降低从导热部件到其它组成部分的总的导热量。

图 12 显示了一实施方式，其中，显示在图 10 (b) 中的支撑柱部分 36 的接触部分与导热部件 22 的横截面为三角形，从而使支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触为线接触。从而支撑柱部分 36 与导热部件 22 接触的部分为线状。图 12 (a) 为热转递量测量装置及其周边构造 37 的详细的、放大的视图，图 12 (b) 为图 12 (a) 的沿线 B—C 的横截面的详细的、放大的视图。图 12 (b) 显示了从图 12 (a) 中的 A 点所看到的视图。如上所述，在物质之间或物质内部传输的总热量可以通过将由温度差和导热系数定义的热流量 (W/m^2) 和接触面积 $F (m^2)$ 相乘而得到。根据本方法，热流量没有降低，但是接触面积降低了，从而导致被传递的热量的降低。

除了图 12 中所示的横截面的形状外，任何通过点接触形成接触形状的点接触、通过线接触形成接触形状的的轴向线接触或使用不对称接触

形成的其它形状都可以减小接触面积。这些接触形状可以产生与图 12 中的显示相同的结果。图 19 显示了一种实施方式，其中支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触部分为点接触的凸出部分。图 19 (a) 为热转递量测量装置及其周边部分 37 的详细的、放大的视图；图 19 (b) 为沿线 B—C 的横截面的详细的、放大的视图。图 19 (b) 显示了从图 19 (a) 中的 A 点所看到的视图。图 20 显示了一种实施方式，其中支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触部分为导热部件轴向线接触的凸出部分。图 20 (a) 为热转递量测量装置及其周边部分 37 的详细的、放大的视图以及图 20 (b) 为沿线 B—C 的横截面的详细的、放大的视图。图 20 (b) 显示了从图 20 (a) 中的 A 点所看到的视图。图 21 显示了一种实施方式，其中支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触部分为用于点接触的凸出部分，并且该凸出部分固定在导热部件 22 和粘合剂的粘结位置 45。图 21 (a) 为热转递量测量装置的周边部分 37 和沿图 (b) 的 B-C 线的详细的、放大的视图。图 21 (b) 显示了从图 21 (a) 中的 A 点所看到的视图。图 22 显示了一种实施方式，其中支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触部分形成并从支撑柱部分 36 凸出并具有一连接部分 46, 并且形成支撑部分 47 对导热部件的周围表面进行覆盖并对其提供支撑。图 22 (a) 为热转递量测量装置的周边部分 37 的详细的、放大的视图以及图 22 (b) 的沿线 B—C 的横截面的详细的、放大的视图。图 22 (b) 显示了从图 22 (a) 中的 A 点所看到的视图。在图 19、20 和 21 的每种情况中，形成了支撑柱部分 36 与导热部件 22 的接触部分，即边缘部分, 使得与导热部件相邻近位置的直径小于支撑柱部分 36 其它部分的直径，或至少小于其最大直径。在图 22 的情况下，形成连接和支撑部分的材料具有比支撑柱部分更低的导热系数。

参考图 13~17，对使用的绝缘构造的绝缘效果进行描述。在这里，作为热源的手指与如上所示的热转递量测量装置进行接触，组成热转递量测量装置的导热部件 22 或支撑柱部分 36 所产生的温度分布使用温度测量手段如温度记录仪进行测量。图 13、14 和 16 显示了使用等温线得到的温度分布测量的结果，导热部件 22 或支撑柱部分 36 的位置通过虚线来表示。作为热源的手指与用参考数字 39 表示的位置进行接触。此外，

在图 15 和 17 中，左边的纵轴表示测量温度，右边的纵轴表示温度差。此外，在每个图中，用于读点的轴通过箭头来表示。

图 13 显示了被放置在空气中、不与任何物质进行接触，并且与支撑柱部分 36 具有一定距离时的导热部件 22 内部及其周围空间的温度分布，其中导热部件 22 的温度分布通过虚线来进行表示。右边和左边的热源点 40 和 41 被放置在与支撑柱部分 36 相对应的位置，并且该图显示出支撑柱的温度比周围空气（环境）的温度要高。热量通过手指与导热部件 22 上部的接触点即热源与导热部件 22 的内部接触点进行传导，并且温度几乎是等距离分布的。通过避免与支撑柱相接触，并在作为热源的手指在不断提供热流量的条件下，发现热量会均匀地流过导热部件 22 的内部。

与此相对比，图 14 显示了在没有使用本发明的条件下，导热部件 22 内部、支撑柱部分 36 以及导热部件 22 的周围空间的温度分布，其中导热部件 22 以及支撑柱和导热部件接触部分的温度分布通过虚线来进行表示。发现导热部件 22 和支撑柱部分 36 之间的上、下连接部分之间的等温线的间隔是大不相同的。这表明来自于作为热源的手指的热流量是不同的。换句话说，这表明由热源提供的热流量受到与其接触的支撑柱部分 36 和流向支撑柱的热流的影响。

图 15 显示了图 13 中的从 X 轴方向上的导热部件 22 的中心沿 Y 轴方向上的温度分布与图 14 中的导热部件 22 与支撑柱部分 36 进行相互接触时的状态的对比，在图 14 中没有使用本发明所提供的方法。在图 13 和图 14 中测得的温度以及它们各自状态之间的温度差分别通过正方形点、菱形点和三角形的点来表示。如图所示，发现对于图 13 的状态，在图 14 中的温度测量误差达到 1.8°C 。

图 16 显示了在导热部件 22 和支撑柱部分 36 之间提供了绝缘体 38 的情况下，导热部件 22 内部、支撑柱部分 36 以及导热部件 22 的周围空间的温度分布，其中导热部件 22、支撑柱部分 36 和绝缘体 38 通过虚线表示。此外，图 17 显示了图 13 中的从 X 轴方向上的导热部件 22 的中心沿 Y 轴方向上的温度分布与图 16 中的状态的对比。在图 13 和图 16 中测得的温度以及它们各自状态之间的温度差分别通过正方形点、菱形点和

三角形的点来表示。

根据图 16 可以发现,在不失去热流量的条件下,导热部件 22 内部的温度是等间距分布的。此外,根据图 17,当将图 13 的温度分布与图 16 的温度分布进行对比时,它们之间的最大温度测量差减小到 0.2°C ,而在没有使用绝缘体的图 14 的情况下,最大测量差达到 1.8°C 。根据这些结果,可以确定在作为热源的手指在不断提供热流量的条件下,热量会均匀地通过导热部件 22 的内部。还可以确定通过在导热部件和支撑柱之间使用绝缘体以避免直接接触,从而可以避免由于从手指流向支撑柱的热量流动而带来的温度测量误差。

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) 由手指辐射的温度(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。

光传感器装置 18 包括二个光纤 31 和 32 的末端。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。

两个发光二极管 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：

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

$A_{Hb}(810nm)$ 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 $[HbO_2] / ([Hb] + [HbO_2])$ ：

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

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。

主要的干扰组份的具体例子包括决定皮肤颜色的黑色素、引起黄疸

症状的胆红素、以及引起高血脂的血液浊物。如在一种实施方式中，有可能通过加入波长为 535nm、470nm 和 660nm 的光来减少干涉组份的影响并且增强测量的准确性，其中上述每一种光可以分别用于观察黑色素、胆红素、以及浊物的摩尔吸收系数。值得一提的是在本说明书中描述的波长值最适合用于获得各个感兴趣的吸光率，例如在摩尔吸收系数相同的波长下获得吸光率或获得最大的吸光率，其中所描述的波长值包括上面描述的 810nm 和 950nm 的波长，其用于携氧血红蛋白和不携氧血红蛋白。因此，与本说明书中所描述的波长相差大致不超过 20nm 的波长可以被用于类似的测量。

图 8 是描述设备数据处理流程的概念图。根据本发明实施方式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

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

将参数 S_1 和 S_2 用于计算与血液流动体积成正比的参数 x_5 ，可以确知使用上述绝缘构造或减少导热性的构造可以将图 13 中测量值的测量误差由常规的约 10% 减小到约 0.1%，其中在图 13 中导热元件与支撑柱之间没有直接接触。尽管通过测量的温度和时间可以确定 S_1 和 S_2 的值，通过在导热元件和支撑柱之间使用绝缘构造或减少导热性的构造，可以改变测量温度的绝对值。如上所述，在使用上述构造的情况和不使用上述构造的情况之间，所得到的测量值之间的差值约为 2°C。此外，这种温度上的差值是由于没有使用上述构造，从而导致部分本应受到测量的热量发生散失而引起的。因此，这应当被视为温度测量误差。

例如，当用于确定 S_1 的温度 T_1 为 37°C 时，在使用上述配置条件下在 24°C 时测定用于确定 S_2 的温度 T_2 ，在没有使用上述配置条件下在 22°C 时测定用于确定 S_2 的温度 T_2 。

当测量的时间（与热源接触的时间）相等时， S_1 和 S_2 的值基本上与测得的温度成正比，尽管它们的获得是通过时间进行积分。代入这些值来计算与血液流动体积成正比的参数 x_5 ，并且比例系数 a_5 为常量。然后，将上述情况作为一实施方式，其中 T_1 为 37°C， T_2 在使用绝缘构造或减少导热性的构造时为 24°C，在没有使用绝缘构造或减少导热性的构造时为 22°C。在该实施方式中，对 x_5 的计算和比较如下。在这里，为简化起见， S_1 和 S_2 的值为各自的测量温度和测量时间的乘积。

$$S_1 = T_1 \times t_{count}$$

$$S_2 = T_2 \times t_{count}$$

$$X_5 = a_5 / (t_{count} \times (S_1 - S_2))$$

(X_5 的定义)

[当使用绝缘构造或减少导热性的构造时, X_5 被表示为 $X_{5 \text{ applied}}$]

$$X_{5 \text{ applied}} = a_5 / (t_{\text{count}} \times (37-24) \times t_{\text{count}})$$

[当没有使用绝缘构造或减少导热性的构造时, X_5 被表示为 $X_{5 \text{ not-applied}}$]

$$X_{5 \text{ not-applied (application)}} = a_5 / (t_{\text{count}} \times (37-22) \times t_{\text{count}})$$

[在 $X_{5 \text{ applied}}$ 和 $X_{5 \text{ not-applied}}$ 之间的比]

$$X_{5 \text{ applied}} : X_{5 \text{ not-applied}} = 1/13 : 1/15 = 0.077 : 0.066 = 1 : 0.85$$

使用绝缘构造或减少导热性的构造时得到的 x_5 的值 (= $X_{5 \text{ applied}}$) 与没有使用上述构造时得到的 x_5 的值 (= $X_{5 \text{ not-applied}}$) 相差 15%。该差值意味着在准确性上有所提高。在使用上述构造和不使用上述构造的情况之间, 所得到的 2°C 的测量温度差值被作为测量误差, 因为根据上述的温度分布来看, 当使用构造时, 可以确定此时的测量条件即为所期望的测量条件。

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) 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 时，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_2 、 \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 $X_{1\text{mean}} \sim X_{5\text{mean}}$ 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)：

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

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。

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

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

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 。

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

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 C 。

在下文中, 将对计算葡萄糖浓度的过程的实施方式进行描述。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 $C = 96.4 \text{ mg/dl}$ 。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 $C = 212.8 \text{ mg/dl}$ 。同时, 当使用带有上述的绝缘构造或减少导热性的构造的装置时, 如上所述, 当参数 x_5 的测量误差减少 15% 时, 标准化参数 X_5 也发生改变。标准化参数的改变使得用于回归方程式的参数 X_5 的系数也发生改变, 其中该回归方程式表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数之间的关系。因此, 参数 X_5 的系数从 25.9 变为 29.8。微处理器中的 ROM 存储用于计算葡萄糖浓度的下列方程式:

$$C=99.4+18.3 \times X_1-20.2 \times X_2-23.7 \times X_3-22.0 \times X_4-29.8 \times X_5$$

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 $C=95.9\text{mg/dl}$ 。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 $C=217.7\text{ mg/dl}$ 。

在进行上述实施方式时，还使用酶电极方法对葡萄糖浓度值进行测量。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。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 ，与此同时使用带有上述的绝缘构造或减少导热性的构造的装置时测得的葡萄糖浓度值为 96.4 mg/dl ，而使用不带有上述配置的装置时测得的葡萄糖浓度值为 95.9 mg/dl 。因此可以确定使用该配置测得的值与使用血样测得的值更为接近，并且为高准确性的测量。此外，当在与上述实施方式相同的时间和相同的方式中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 。如上所述，使用不带有绝缘构造或减少导热性的构造的装置时对葡萄糖浓度值进行测定，得到 $C=212.8\text{mg/dl}$ ，而使用带有上述配置的装置时测得的葡萄糖浓度值 $C=217.7\text{mg/dl}$ 。因此可以确定当使用带有这种构造的装置对糖尿病患者进行测试时所测得的葡萄糖浓度值与使用血样测得的值更为接近，并且获得与对有劳动能力的人群测试时使用的方式相同的高准确性的测量。这些结果表明使用本发明中的方法可以对葡萄糖浓度进行高精确度的测量。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，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=0.9524）。

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

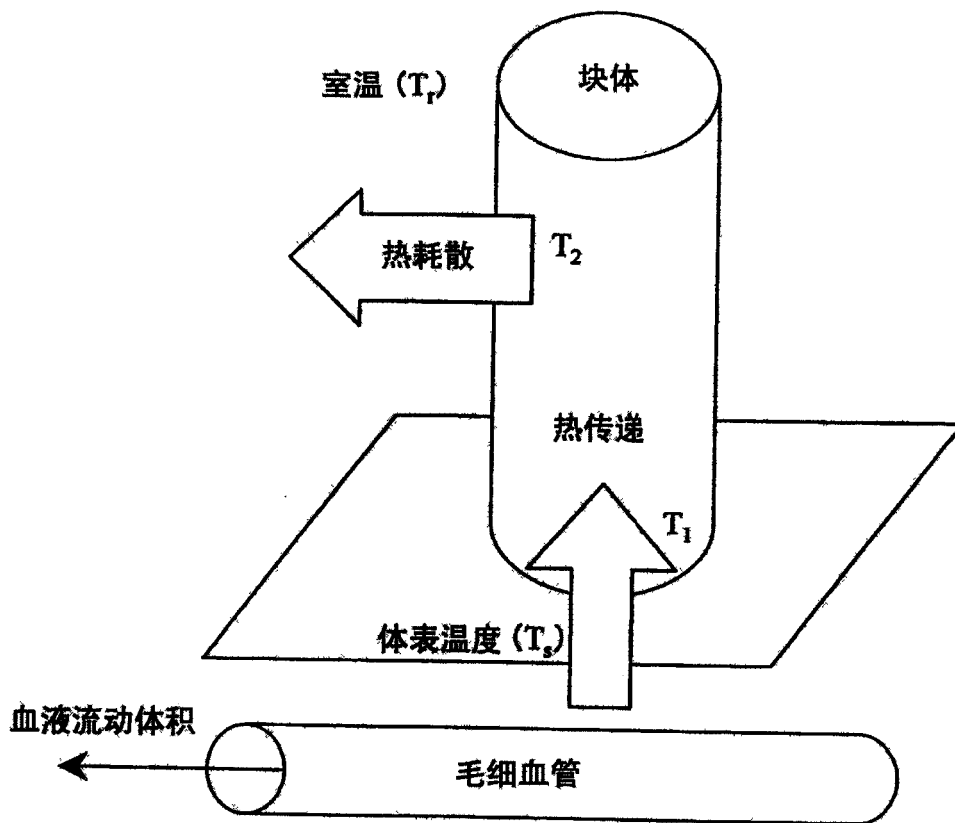


图 2

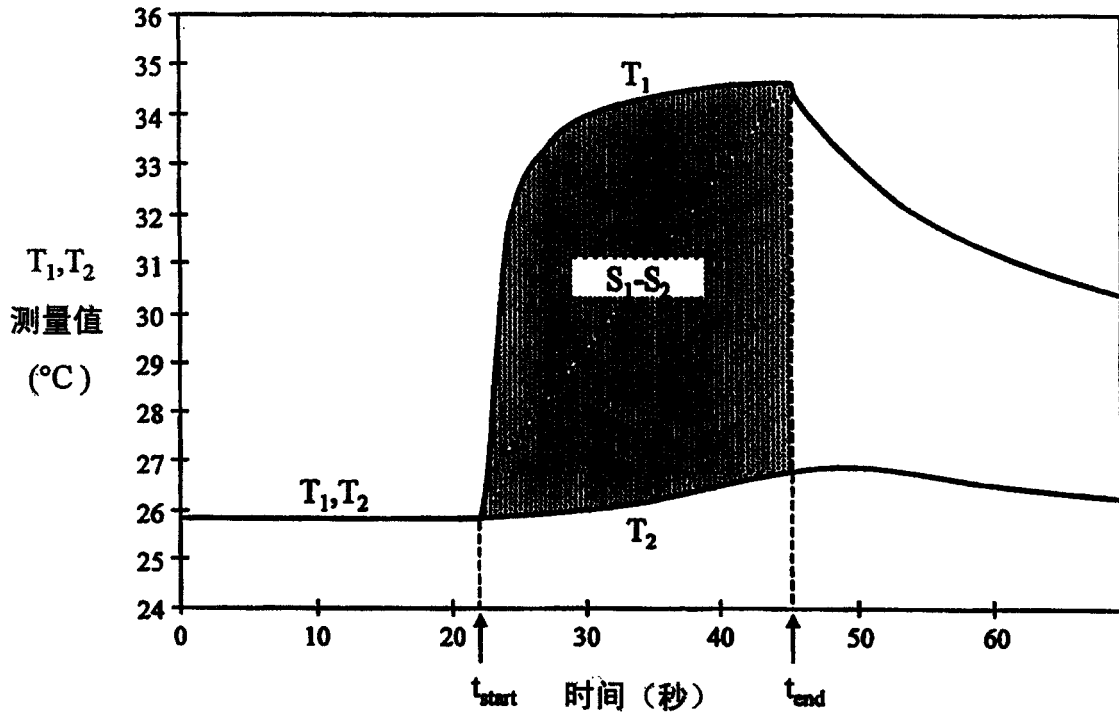


图 3

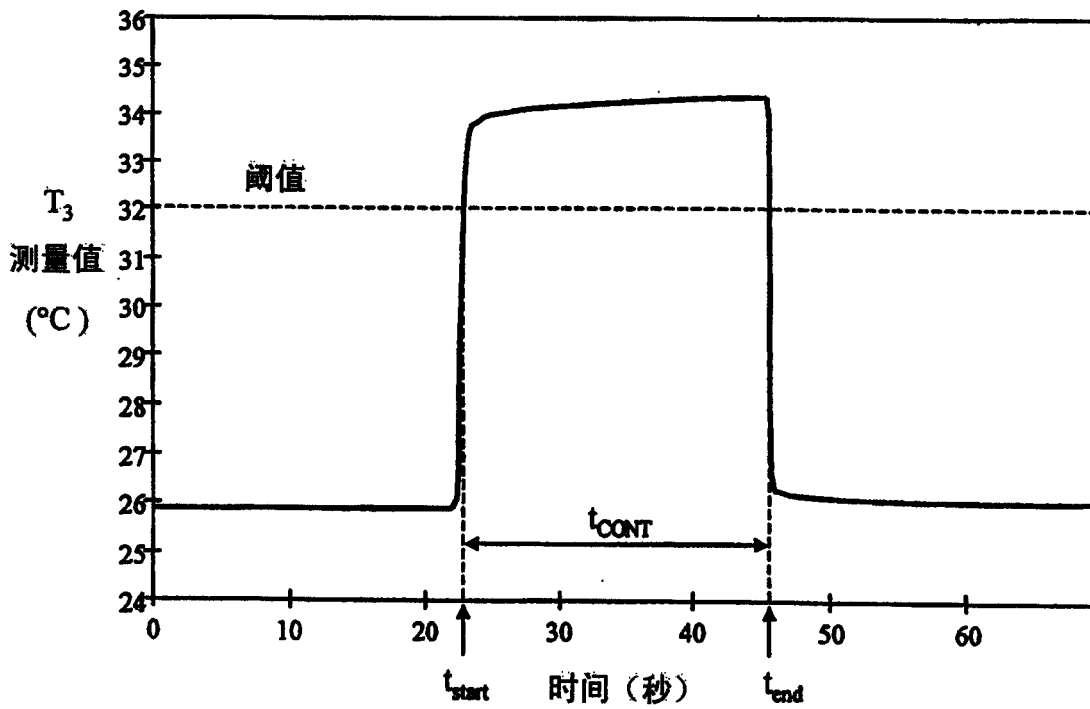


图 4

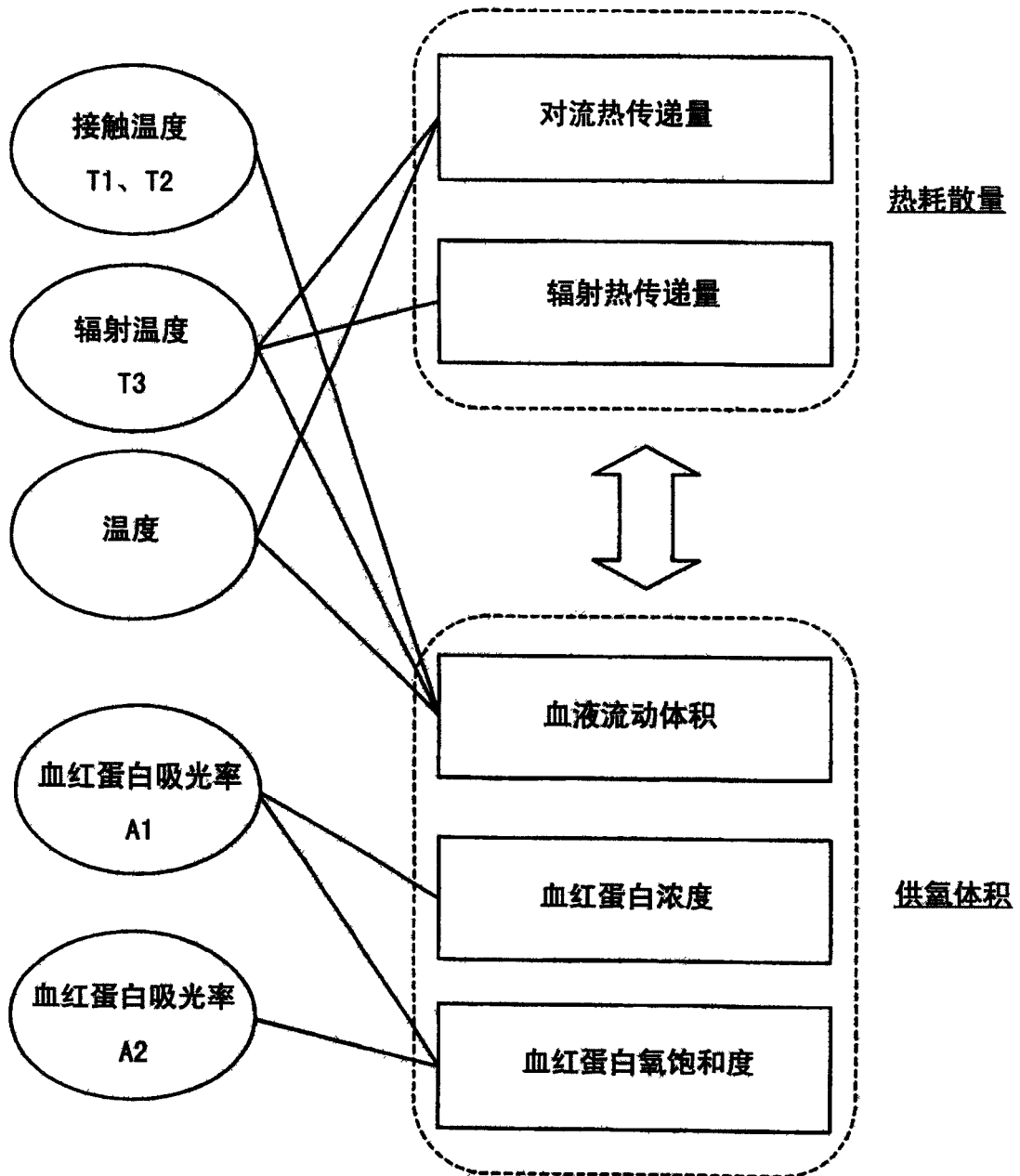


图 5

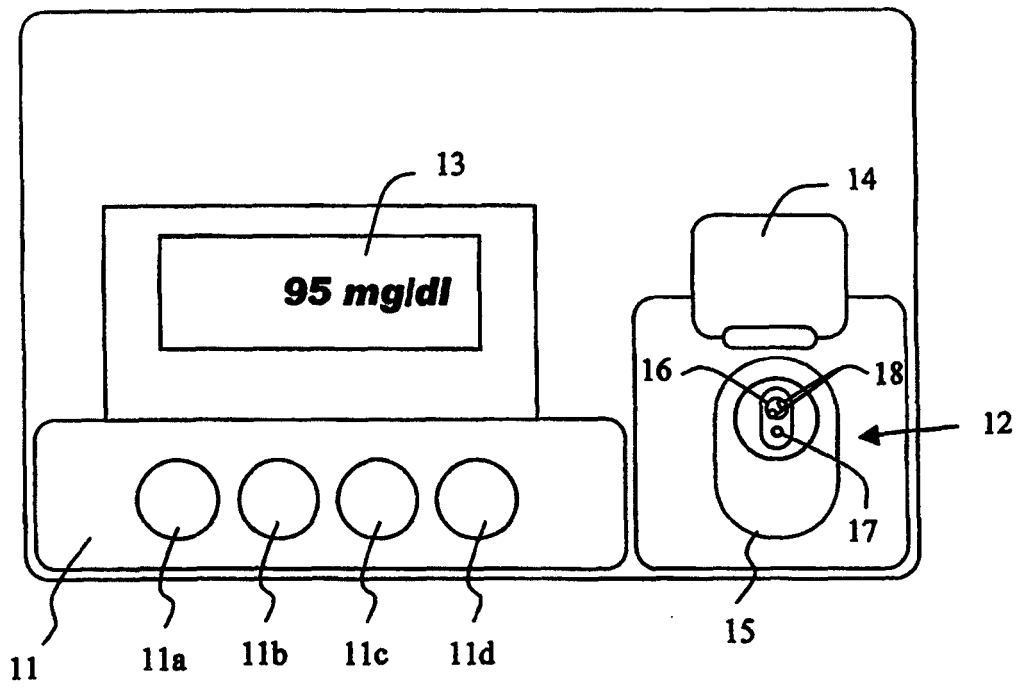


图 6

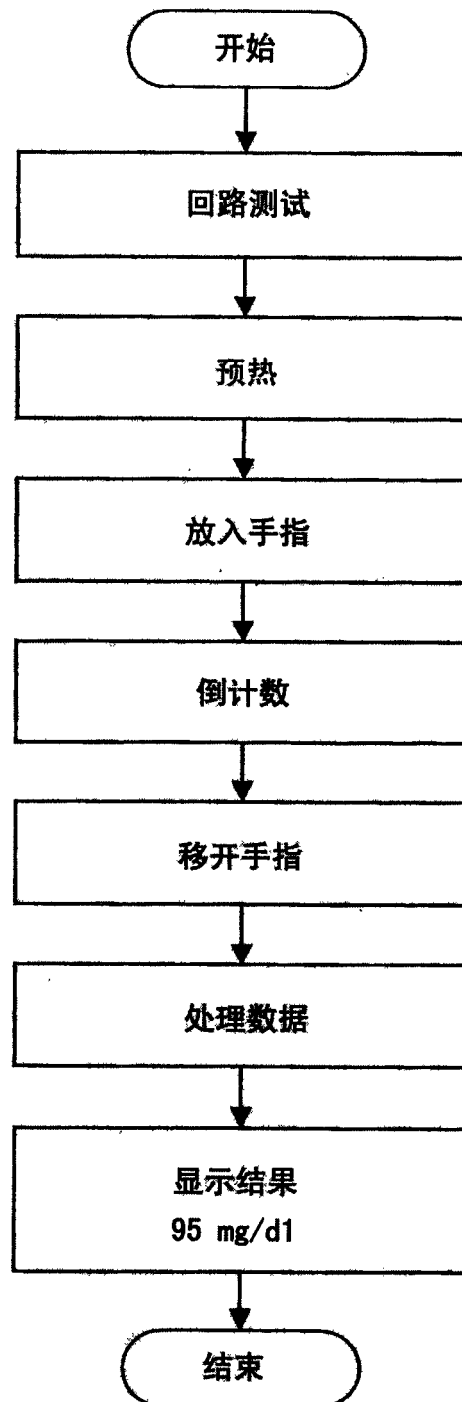


图 7 (a)

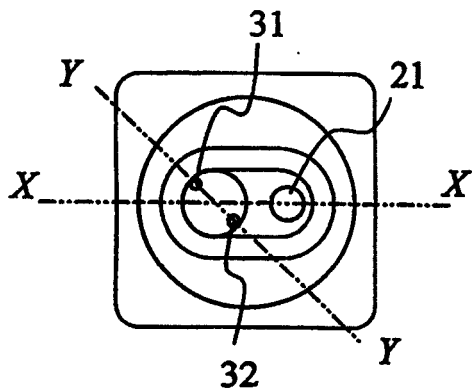


图 7 (b)

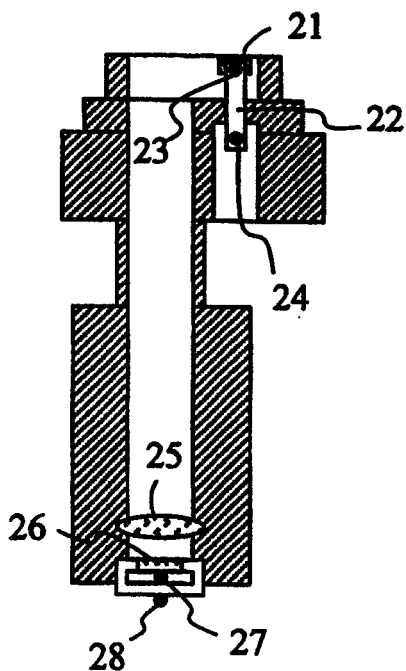


图 7 (c)

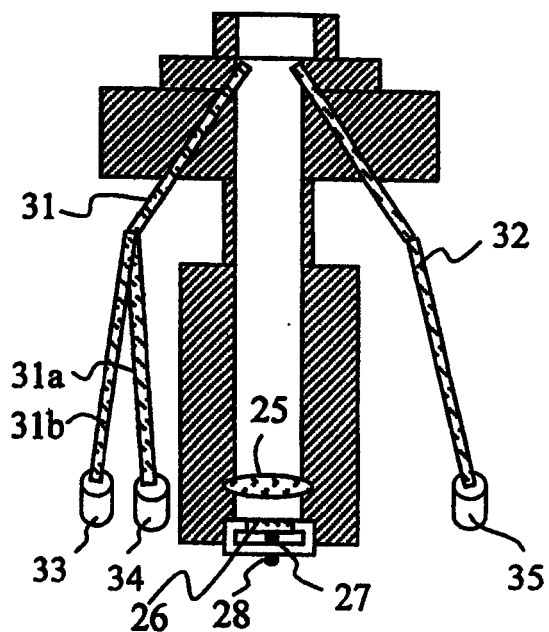


图 8

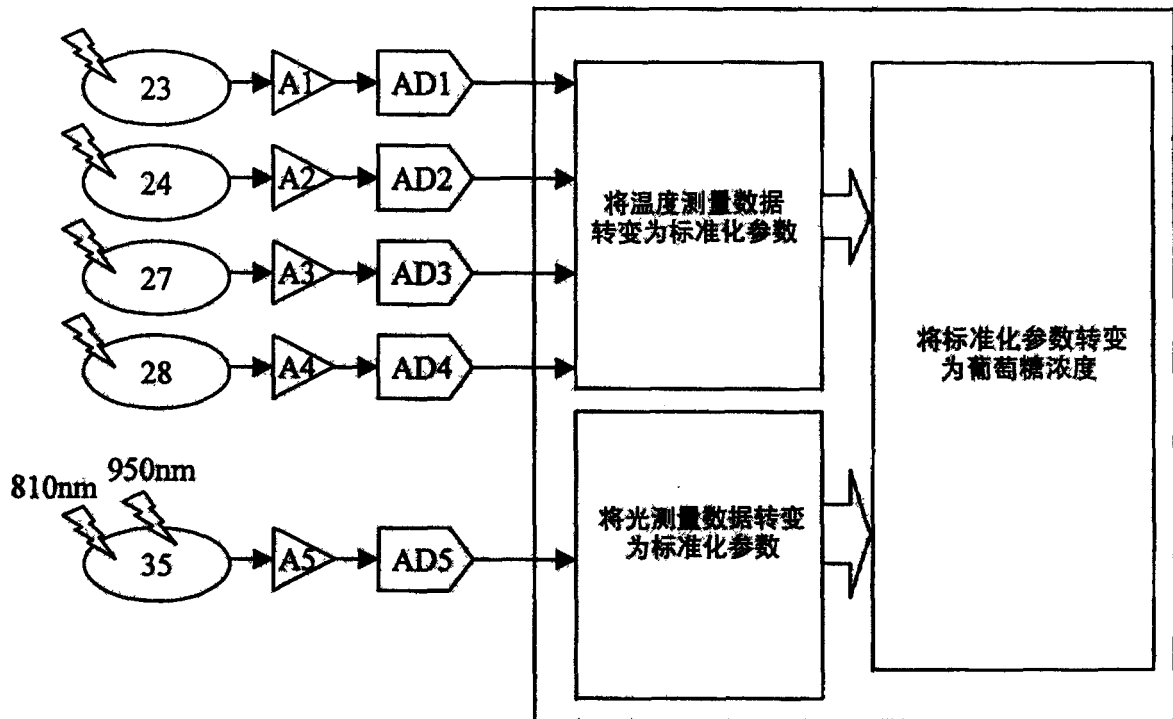
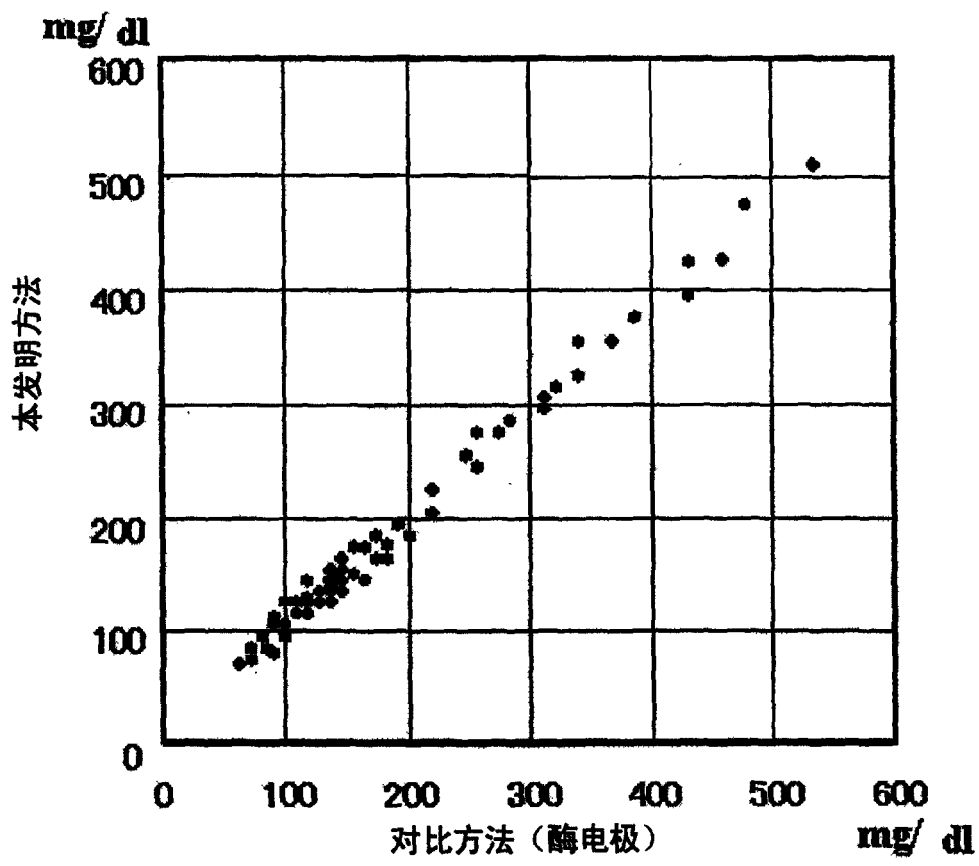


图 9



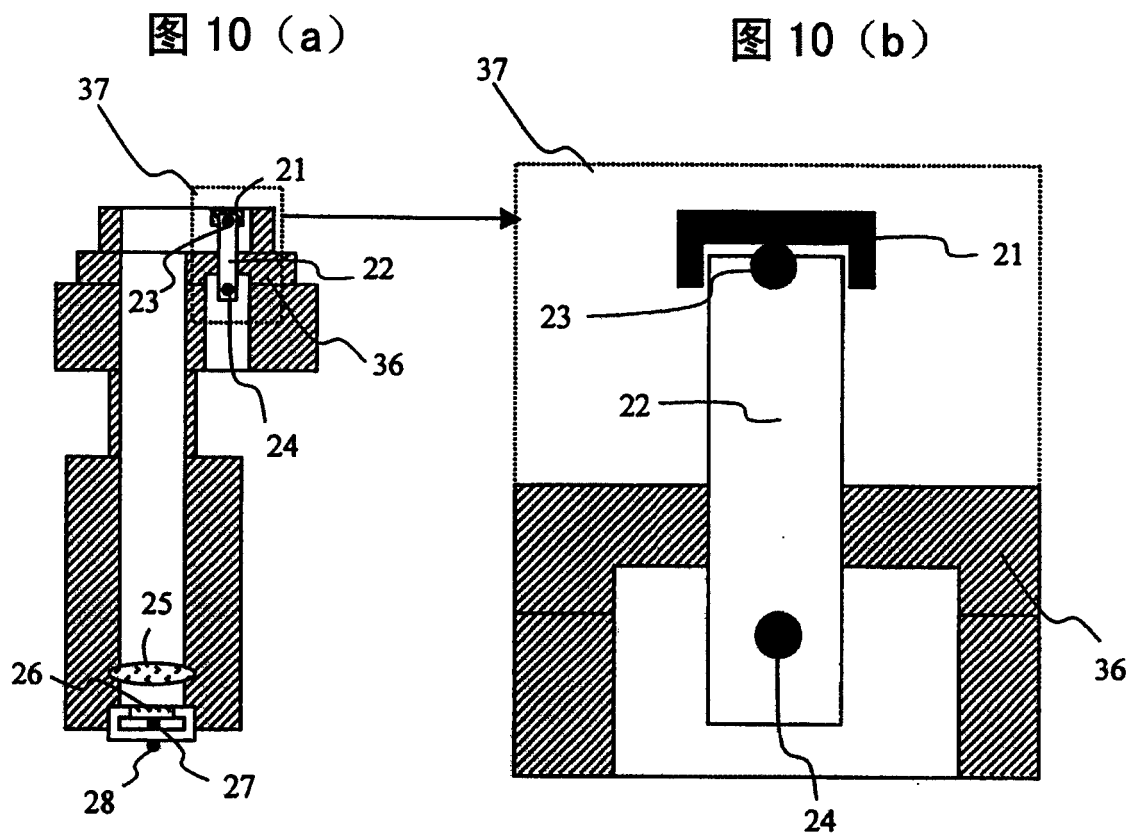
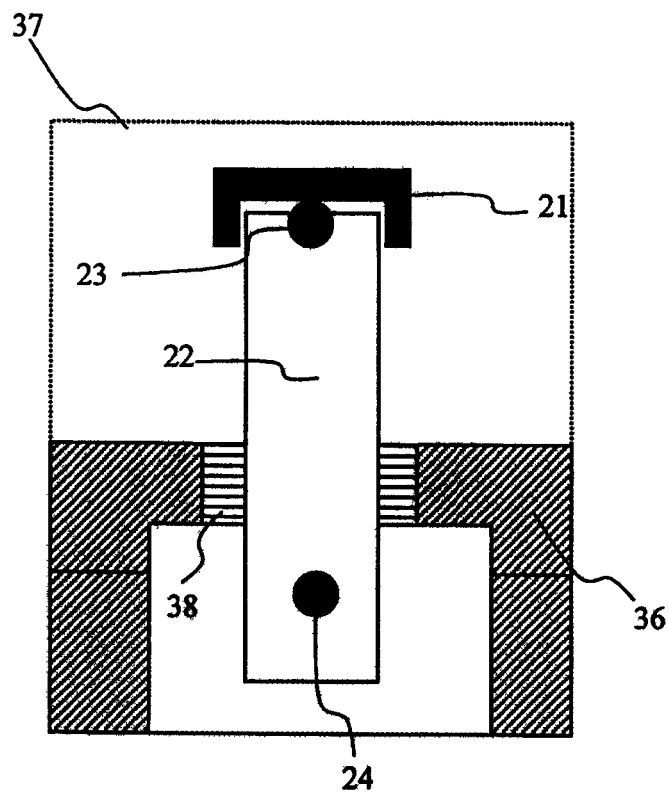


图 11



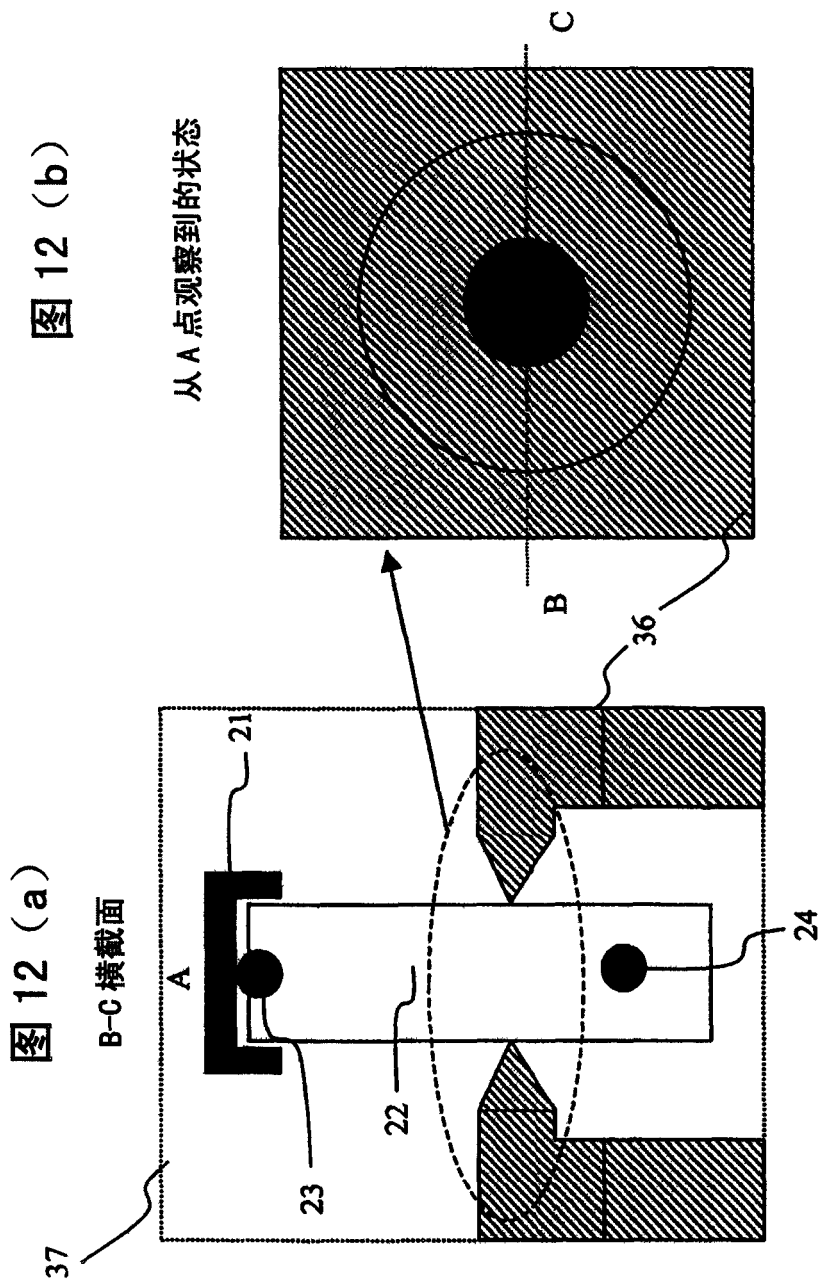


图 12 (b)

图 12 (a)

图 13

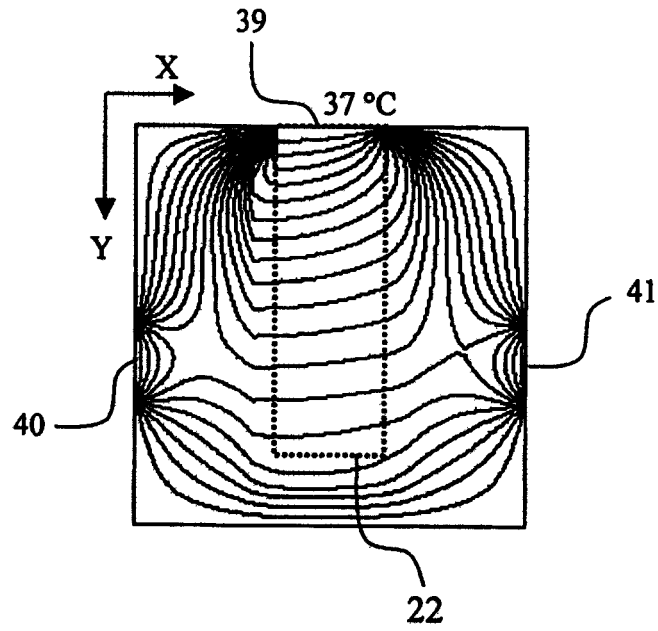
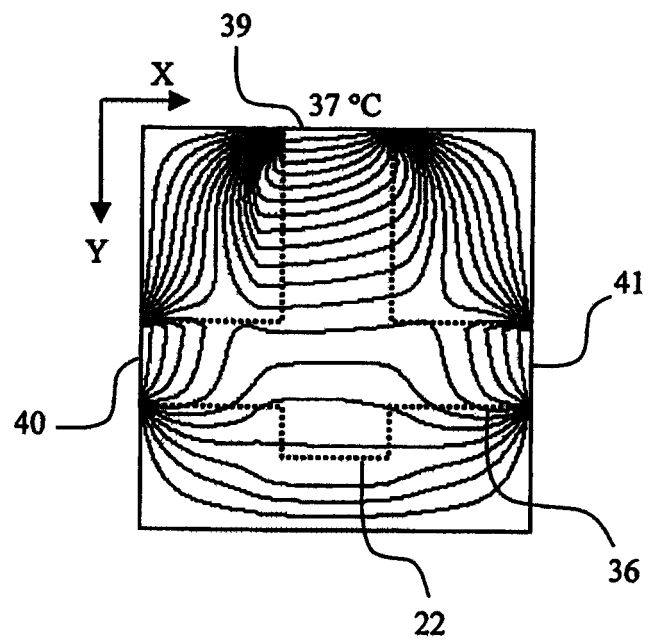


图 14



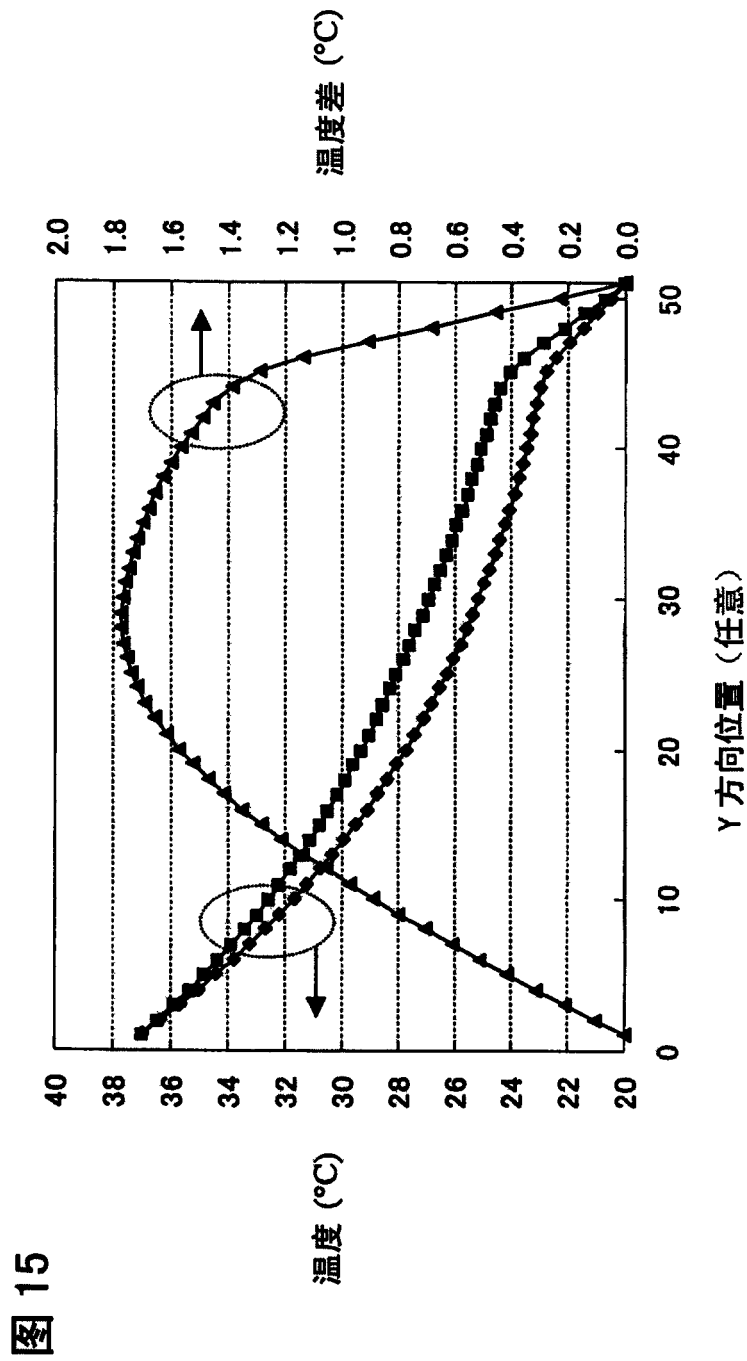
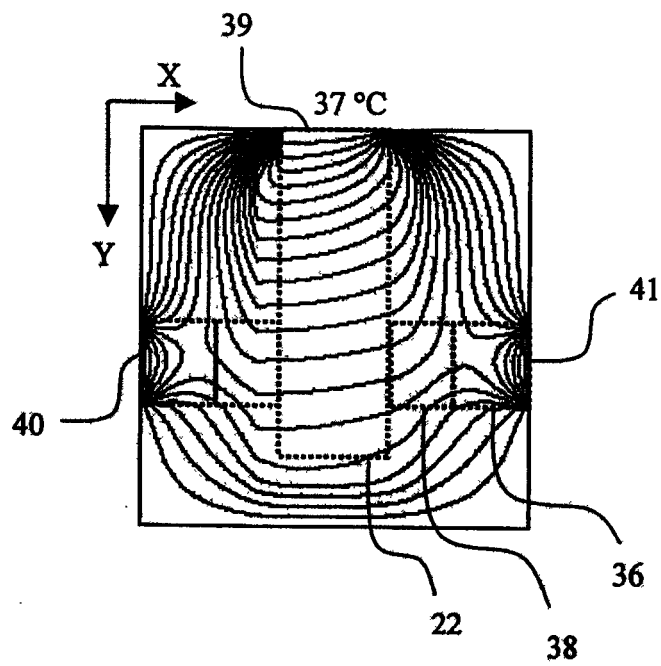


图 15

图 16



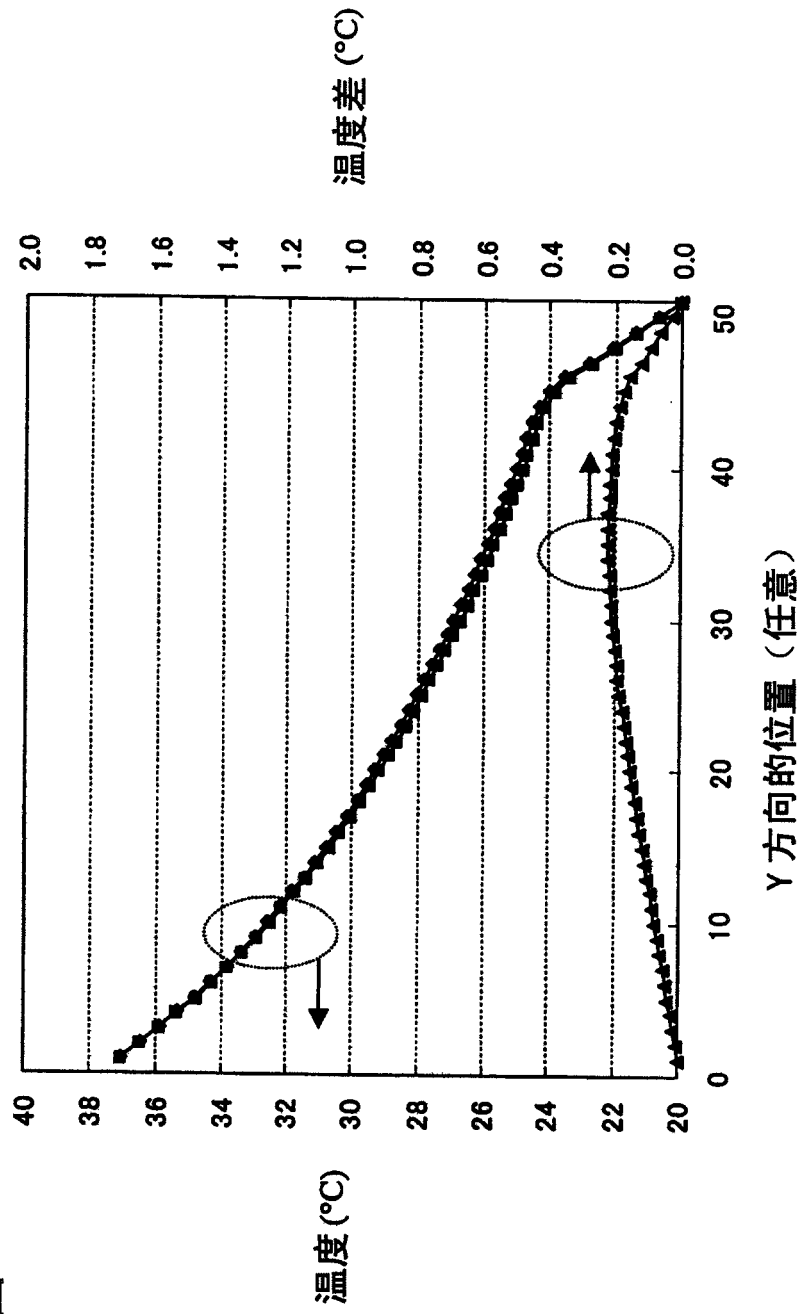


图 17

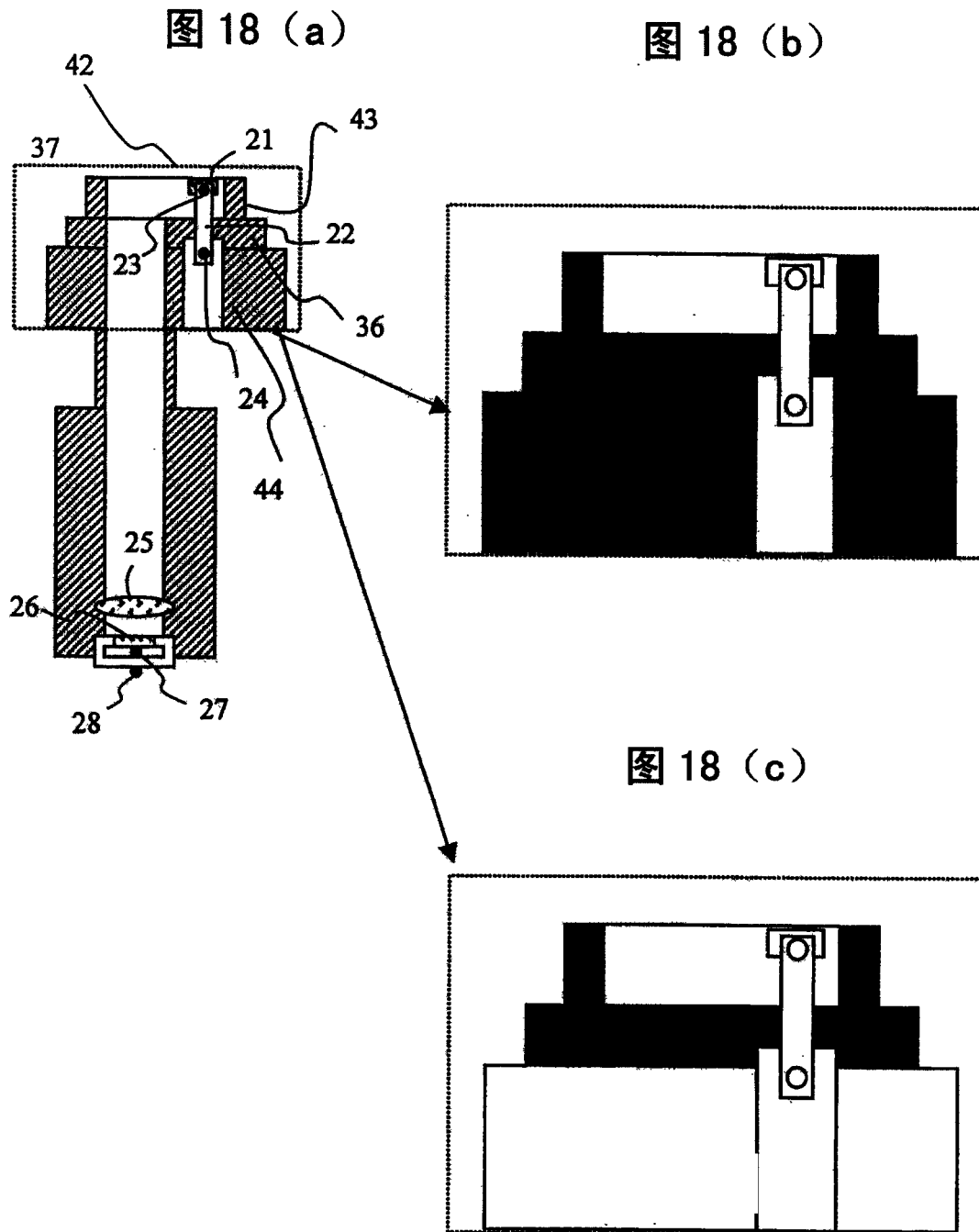


图 19 (b)

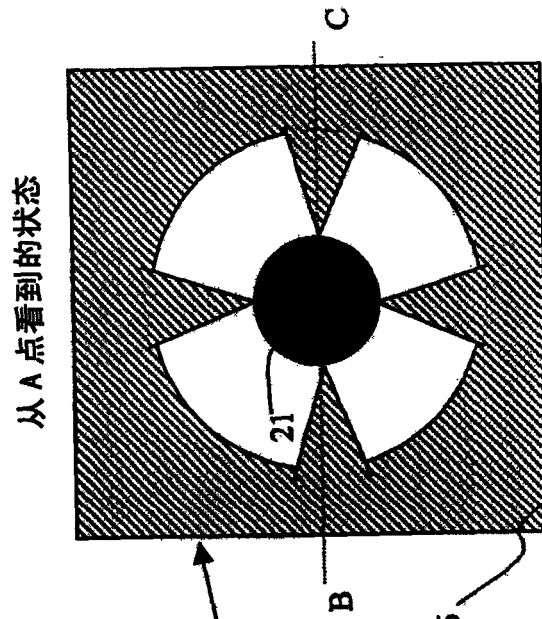
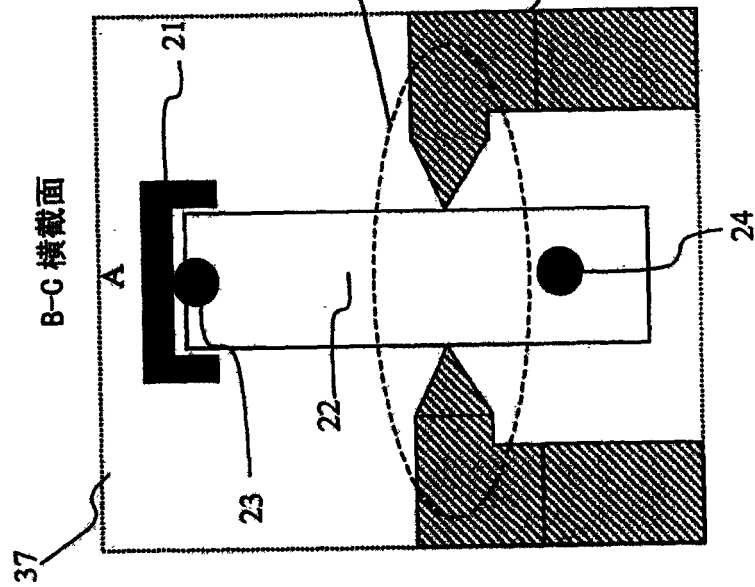


图 19 (a)



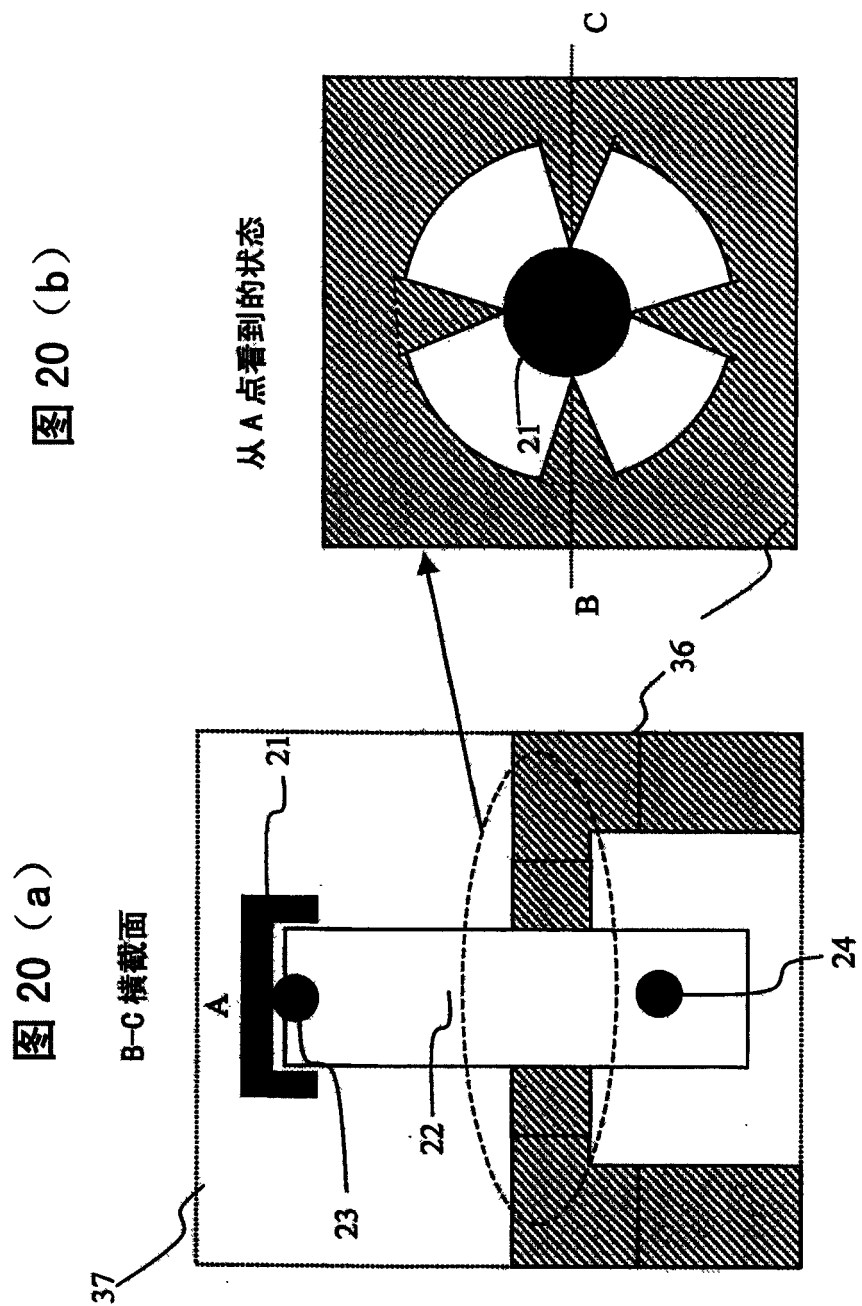


图 20 (b)

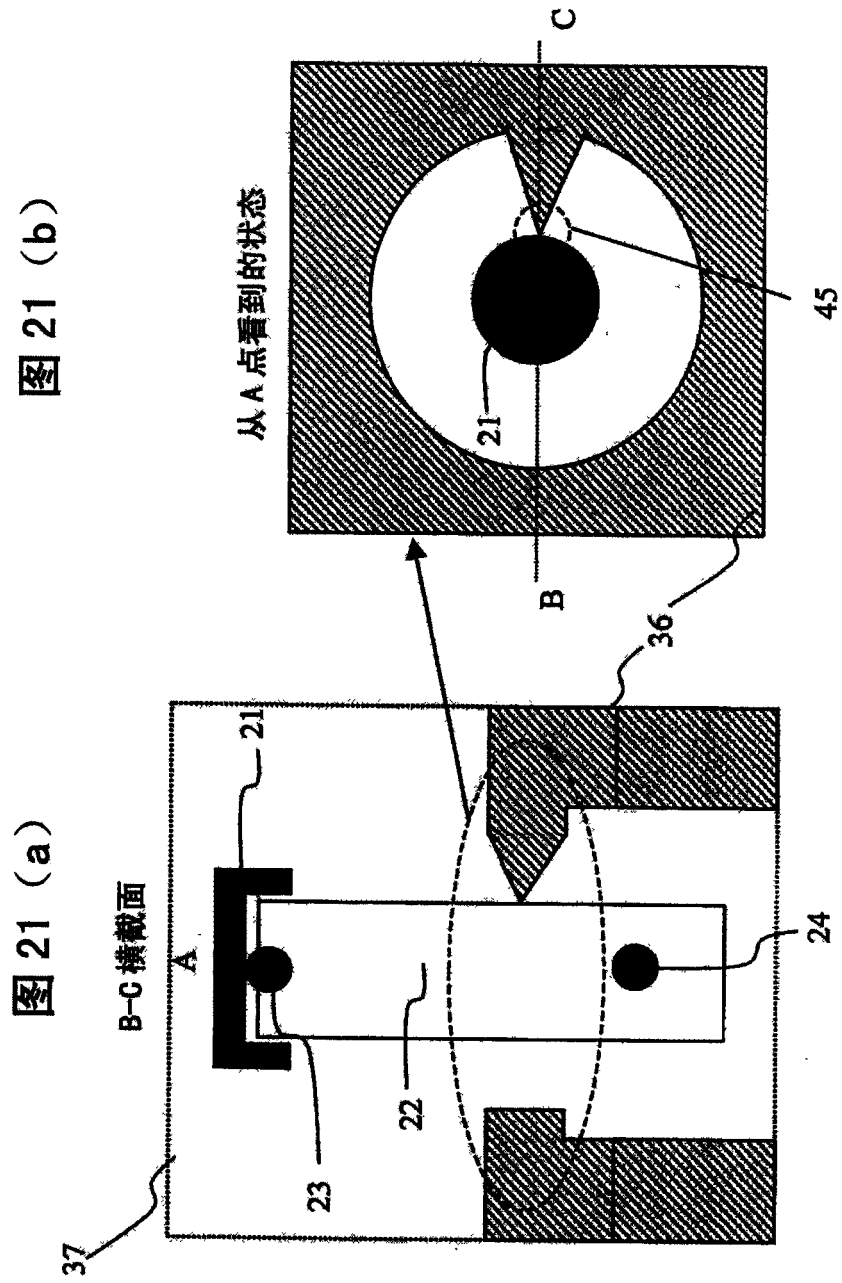


图 21 (b)

图 21 (a)

图 22 (b)

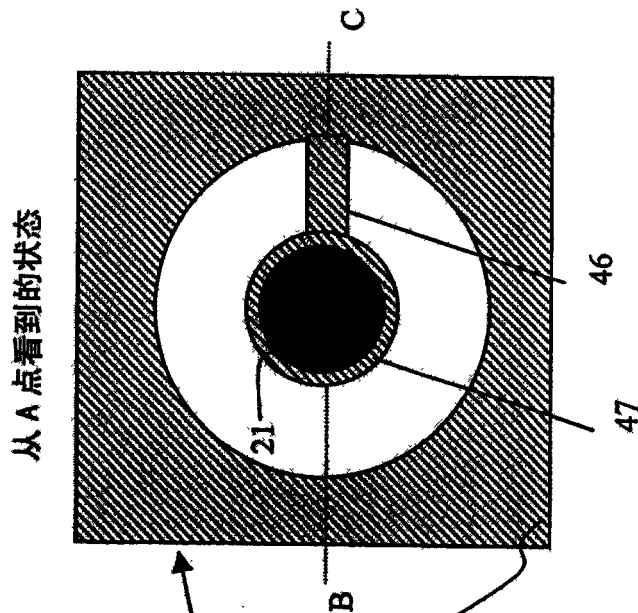
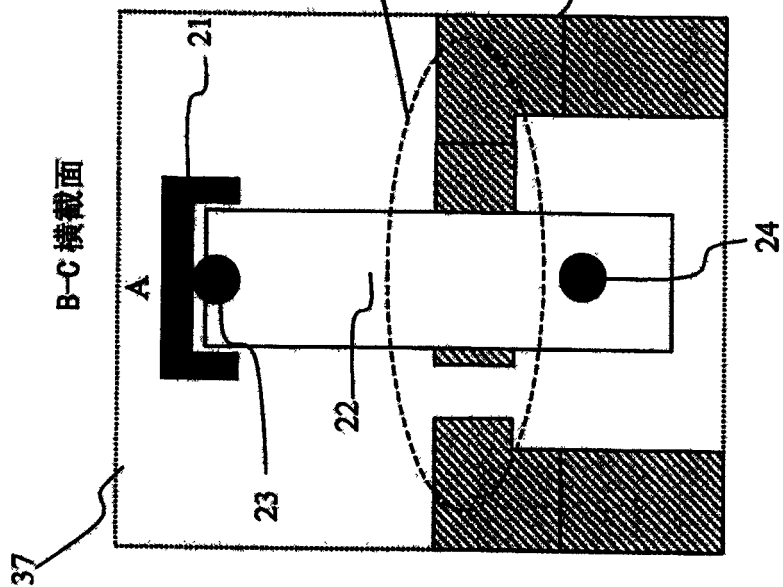


图 22 (a)



专利名称(译)	血糖水平测定设备		
公开(公告)号	CN1576846A	公开(公告)日	2005-02-09
申请号	CN03156304.X	申请日	2003-08-29
[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	A61B5/01 A61B5/00 A61B5/026 A61B5/028 A61B5/145 A61B5/1455 G01K17/00 G01N21/27 G01N21/35 G01N21/3577 G01N21/359 G01N33/48 G01N33/66 A61B5/14 G01N21/25		
CPC分类号	A61B5/01 G01K17/00 A61B5/026 A61B5/14532 A61B5/015 A61B5/1455		
代理人(译)	徐川		
优先权	2003195455 2003-07-11 JP		
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根据温度测量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。在温度测量部分使用绝缘构造来进行热量的测量，并且通过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，并且可以提高测量的准确性。

