

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 33/66 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 21/25 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03153925.4

[45] 授权公告日 2007年5月16日

[11] 授权公告号 CN 1316251C

[22] 申请日 2003.8.20 [21] 申请号 03153925.4

[30] 优先权

[32] 2003.6.23 [33] JP [31] 2003-178619

[73] 专利权人 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

[56] 参考文献

US5924996A 1999.7.20

WO0128414A 2001.4.26

审查员 王丽华

[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

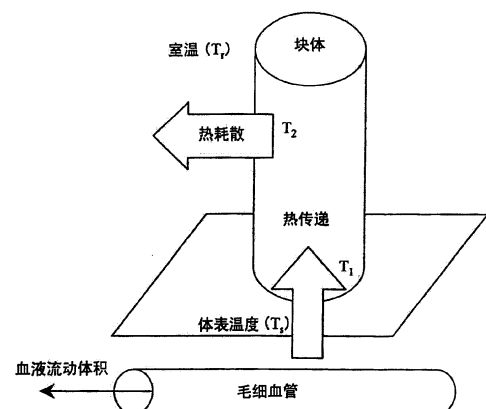
权利要求书3页 说明书22页 附图9页

[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。本发明根据温度测量对血糖水平进行非侵入式的测量。测得的血糖水平使用血氧饱和度和血液流动体积进行校正。在考虑到干扰物质对血氧饱和度的影响后对测量数据进行进一步的校正。



1. 一种血糖水平测量设备，包括：

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；

血液流动体积测量装置，用于获得血液流动体积的信息；

光学测量装置，用于获得血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，该单元包括能够生成至少三种不同波长光的光源、通过光源发出的光来照射体表的光学系统以及至少三种不同的光探测器，用于探测照射在体表上的光；

存储装置，用于存储对应于多个温度、血液流动体积、血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度的各个参数和血糖水平之间的关系；

计算装置，用于将热量测量装置、血液流动体积测量装置和光学测量装置提供的测量值转换为参数，该计算装置也将这些参数用到存储装置所存储的关系中计算血糖水平；以及

显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖水平；

所述血液流动体积测量装置包括体表接触装置；邻近温度探测器，它与体表接触装置相邻近；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；以及连接体表接触装置和间接温度探测器的导热元件。

2. 根据权利要求 1 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，所述光探测器包括用于探测体表反射光的第一光探测器；用于探测体表散射光的第二光探测器；以及探测通过体表进入皮肤并从体表中穿出的光的第三光探测器。

3. 根据权利要求 2 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，所述光源包括多个用于发射不同波长光的发光二极管；其中，光学系统包括将发光二极管发出的光照射到体表的被照射部位的第一光学纤维；以及第二光学纤维，其将照射在体表上的发射光传递到第一、第二和第三光探测器。

4. 根据权利要求 3 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，传递光到第三探测器的光学纤维顶端与体表相接触。

5. 根据权利要求 2 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，光源产生一定波长的光，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；产生第一种波长的光，用于探测携氧血红蛋白与不携氧血红蛋白之间吸收率的差别；以及产生被胆红素吸收的光。

6. 根据权利要求 5 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，产生的一定波长的光被血液中的浊物或黑色素所吸收。

7. 根据权利要求 5 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，产生的一定波长的光被血液中的浊物和被黑色素所吸收。

8. 根据权利要求 5、6 或 7 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，产生第二种波长的光，用于探测携氧血红蛋白与不携氧血红蛋白之间吸收率的差别。

9. 根据权利要求 5 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，照射体表的各个波长的光被第二光探测器所探测。

10. 根据权利要求 9 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，由于体表粗糙度所带来的误差可以使用第一和第二光探测器所测量到的吸收率进行校正。

11. 根据权利要求 9 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，由于皮肤厚度所带来的误差可以使用第三探测器所测量到的光强度进行校正。

12. 根据权利要求 11 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，校正是利用事先由第三探测器测量的进入已知厚度的标准物质并由此离开的光的吸收与由第三探测器测量的光的吸收之间的比率来进行的。

13. 根据权利要求 1 所述的的血糖水平测量设备，其特征在于，所述热量测量装置包括用于测量周围环境温度的环境温度探测器和测量来自体表辐射热的辐射热探测器；

14. 根据权利要求 2 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，通过体表进入到皮肤中的光以及通过体表出来的光通过具有光阻挡环境的光路径从出口处被传送到第三光探测器。

15. 一种血糖水平测量设备，包括：

一周围环境温度探测器，用于测量周围环境的温度；

- 一与体表进行接触的接触装置；
- 一辐射温度探测器，用于测量来自于体表的辐射热；
- 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；
- 一导热元件，用于连接体表接触装置与间接温度探测器；
- 一能够产生至少三种不同波长的光的光源，其中三种不同波长的光为810nm、950nm 以及第三种波长；
- 一光学系统，其使用光源发出的光照射体表；
- 至少三种不同的光探测器，用于探测照射体表的光；
- 一存储装置，用于存储周围环境温度探测器、辐射温度探测器、邻近温度探测器、间接温度探测器以及至少三种不同的光探测器各自的输出与血糖水平之间的关系；
- 一计算装置，其使用各种输出并参考存储在存储单元中的关系来计算血糖水平；
- 一显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖水平。

16. 根据权利要求 15 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，第三种波长的光是从 450nm、660nm、520nm 和 880nm 组成的组中选出的。

17. 根据权利要求 15 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，光源产生第四种波长的光，其与第三种波长的光结合使用，其中结合使用的二种波长的光是从 450nm、660nm、520nm 和 880nm 组成的组中选出的。

18. 根据权利要求 15 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，光源产生第四种和第五种波长的光，其与第三种波长的光结合使用，其中结合使用的三种波长的光是从 450nm、660nm、520nm 和 880nm 组成的组中选出的。

19. 根据权利要求 15 所述的血糖水平测量设备，其特征在于，至少一种光探测器探测通过体表进入到皮肤中并且通过具有光阻挡环境的光路径从出口部分出。

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。

背景技术

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。

另一种方法建议通过合并校正来准确确定葡萄糖浓度（专利文献 6）。在该方法中，测定结果主要是在如红外吸收、散射和旋光测定这几个现象，它们被一起用来确定葡萄糖浓度。在另一种方法中，是在光学测量系统中通过消除葡萄糖以外的其它组分物质的影响后，进行测定并对结果进行校正（专利文献 7）。去除不相关组成物质的影响不仅用在葡萄糖

的测定中，而且也可用于对其它物质的测量中。例如，当测量人体中的氧气消耗量或氧气含量时建议去除不相关组成物质的影响（专利文献 8）。

（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： 10-33512A (1998)

（专利文献 5）

日本专利公开号： 10-108857A(1998)

（专利文献 6）

日本专利公开号： 2001-524342A

（专利文献 7）

日本专利公开号： 10-325794A(1998)

（专利文献 8）

日本专利公开号： 2003-517342As

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。

已经发明出根据发射光，如近红外光的强度来确定葡萄糖浓度的方法。然而，由于近红外光的吸收峰的特征不是很明显，所以很难使用这些方法进行准确的分析。为了解决这个问题，提出了使用校正技术来消除光测量系统中的干扰物质，但是它们中没有一种能够足够准确到用于实际的使用。

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，首先是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，发明者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，在通过测定身体表面温度、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的基础上，能够实现精确地确定血糖浓度后，我们完成了本发明。这些参数可以从人体的某一部位测得，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。然而，光谱测量受到干扰物质的影响，因此有必要对这些干扰物质进行校正。可通过测量血液中的胆红素和浊物、表皮中的黑色素以及皮肤的厚度和粗糙度来达到该目的，因为这些物质是在通过光谱法测量人体某一部分过程中的主要的干扰物质。与血液流动体积相关的参数可通过测定从皮肤传递的热量来确定。

在一方面，本发明提供的一种血糖水平测量设备包括：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；血液流动体积测量装置，用于获得血液流动体积的信息；光学测量装置，用于获得血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，该装置包括能够生成至少三种不同波长光的光源、通过光源发出的光来照射体表的光学系统以及至少三种不同的光探测器，用于探测照射在体表上的光；存储装置，用于存储对应于多个温度、血液流动体积、血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度的各个参数和血糖水平之间的关系；计算装置，用于将热量测量装置、血液流动体积测量装置和光学测量装置提供的测量值转换为参数，该计算装置也将这些参数用到存储装置所存储的关系中计算血糖水平；以及显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖水平；所述血液流动体积测量装置包括体表接触装置；邻近温度探测器，它与体表接触装置相邻近；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；以及连接体表接触装置和间接温度探测器的导热元件。优选地，光探测器包括用于探测体表反射光的第一光探测器；探测体表散射光的第二光探测器；以及探测通过体表进入皮肤并从体表中穿出的光的第三光探测器。优选地，光测量单元使用三种或更多种，优选为五种波长的光通过消除掉血液中的胆红素和浊物、表皮中的黑色素以及皮肤的厚度和粗糙度的影响来测量血液的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。

在另一方面，本发明提供一种血糖水平测量设备，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；一热辐射温度探测器，用于测量来自于体表的辐射热；以及一邻近温度探测器，放置在与体表接触装置相邻近的位置。该设备

还包括一间接温度探测器，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；一导热元件，其连接体表接触装置和间接温度探测器；以及能够产生至少三种不同波长的光的光源，其中三种不同波长的光为 810nm、950nm 以及第三种波长。它还包括一光学系统，其使用光源发出的光照射体表；以及至少三种不同的光探测器，其用于探测照射体表的光。该设备还进一步包括一存储单元，用于存储周围环境温度探测器、辐射温度探测器、邻近温度探测器、间接温度探测器以及至少三种不同的光探测器各自的输出与血糖浓度之间的关系。该设备还进一步包括一计算装置，其使用各种输出并参考存储在存储单元中的关系来计算血糖浓度。该设备还包括一显示装置，用于显示由计算设备计算得到的血糖浓度。

附图说明

图 1 显示了在使用连续光源照射皮肤表面的情况下光的发射模型。

图 2 显示了热量从体表传递到某块体的模型。

图 3 标绘了温度 T_1 和 T_2 的测量值随时间变化关系。

图 4 显示了测量温度 T_3 随时间的变化的一个例子。

图 5 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 6 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 7 显示了设备的操作过程。

图 8 详细显示了测量设备。

图 9 显示了描述设备中的数据流程的概念图。

图 10 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。对于热耗散量来讲，其最主要的原因之一是对流热传递，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，由另一种引起热消耗

的主要原因的热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。在另一方面，与热产量相关的另一个主要因素的供氧量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。然而，为了通过吸收率来准确地确定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，就必须对干扰成分的影响进行校正。影响吸收率的干扰成分包括皮肤表面的粗糙度、皮肤（表皮）的厚度、皮肤的颜色以及血液中其它的干扰成分。这些干扰成分可通过各种方法进行测量，测量的实施例将在下面进行描述。

皮肤表面的粗糙度可通过将皮肤表面的反射光（镜面反射）与散射光进行对比而测得。当皮肤表面象镜面一样光滑时，可观察到反射光很强而散射光较弱。相反，当皮肤粗糙时，在反射光和散射光之间的差别就会变小。因此，通过确定反射光和散射光之间的比率，就可以对皮肤的粗糙度进行估计。

皮肤的厚度可通过测量在皮肤中行进距离 d 的光的强度来进行测定。图 1 显示了皮肤表面受到连续光的照射时的光的行为。当使用一定波长和强度的光进行照射时，光受到皮肤表面的反射和散射。部分光穿透皮肤并且重复进行散射和漫射。这种行为的光在行程为 d 时所穿透的深度基本是一个依赖于波长的常量。皮肤不含有血液，因此具有低的流动性，从而导致对光的低吸收率。在另一方面，真皮中含有血液，因此具有高的流动性，从而导致对光的高吸收率。因此，当皮肤薄时，光能够更深地穿透真皮，从而导致较大的吸收率。当皮肤厚时，光行进的距离就变得较短，从而吸收率变小。通过得到行程为 d 的光的强度和光以相同的方式在标准物质中行程为已知厚度的光的强度的比率，从而可估计皮肤

的厚度。

皮肤的颜色可通过黑色素的吸收光谱进行确定。

在血液中存在二种主要的干涉成分。一种为胆红素，其是黄疸症状的成因之一。另一种为浊物，其是高血脂症状的成因之一。这些成分浓度也可以通过吸收光谱来进行确定。

因此，血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可通过测量在至少二种波长处的光的吸光率来确定，此时，携氧血红蛋白与不携氧血红蛋白之间的摩尔吸收系数的比率是相等或已知的，并且在使用三种波长的光时，黑色素、胆红素和浊物的摩尔吸收系数是已知的。测量中至少要使用三种探测器，即主要探测反射光的反射光探测器、主要探测散射光的散射光探测器以及主要探测移动光子的移动光子探测器。

反射光探测器除了能够探测从体表反射的大部分反射光外，还能够探测部分散射光，该散射光是通过身体内部然后从体表离开的光。因此，可以得到所探测到的反射光和散射光之间的比率，从而可以估计皮肤的粗糙程度。散射光探测器除了能够探测大部分通过身体内部然后从体表离开的散射光外，还可以探测部分从体表反射的反射光。因此，可以进行适当的吸光率的测量，其涉及血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度、黑色素、胆红素和/或浊物。移动光子到移动光子探测器的路径是被光学上封锁的，从而移动光子探测器不会探测到那些来自于反射光和散射光的光。因此，移动光子探测器仅仅能够探测移动光子，从而可以对皮肤的厚度进行估计。在探测的过程中，总共需要使用到至少三种探测器，即反射光探测器、散射光探测器以及移动光子探测器。优选地，也可以使用其它的具有相似功能和更高灵敏度的探测器，其灵敏度依赖于光的波长种类。此外，如需要还可以使用发射光探测器来探测那些通过探测区域的光。在这种情况下，通过捕捉血液脉动，还可以提高测量的准确性。

这里描述的波长的值是最适合用来获得期望的吸光率，如在相同的摩尔吸收系数的条件下获得吸光率或获得吸收峰。因此，接近这里描述值的波长的光可以被用于相类似的测量。

剩下的是血液流动体积，其可以通过各种方法进行测量。下面将对

一个实施例进行描述。

图 2 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。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，以及块体上没有与体表接触的点上的温度 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，就可以估算出从毛细血管向细胞组织传送的热量。根据该估计值，从而就可以估算血液流动体积。因此，通过监控温度 T_1 和 T_2 随时间的改变，从而测得从体表向块体传送的热量，就可以估算出从毛细血管向细胞组织传送的热量。根据该估计值，血液流动体积也可以得到估算。

图 3 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，以及在块体上的离开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 4 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。因为该探测器探测因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来测量辐射热，如后面将要描述的图 8 所示，在块体和体表

之间的接触开始时间 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 4 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所使用的至少三个波长的反射光和散射光的吸光以及移动光子的强度。

图 5 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，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 。散射光的吸光率 A_1 和 A_2 在与血红蛋白相关的至少两个波长处测得。反射光的吸光率 A_3 、 A_4 和 A_5 在与浊物、胆红素和黑色素相关的至少三个波长处测得。反射光的吸光率 A_6 在至少单独的一个波长处测得。做为选择的，反射光的吸光率可以通过上述的五种波长测得，从而可以使用这些值的均值或中值。移动光子的强度 I_1 在至少单独的一个波长处测得。做为选择，强度可以通过上述的五种波长测得，从而可以使用这些值的

均值或中值。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 $A_1 \sim A_6$ 以及强度 I_1 提供与血红蛋白浓度和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 6 显示了根据本发明的非侵入式血糖水平测量设备的俯视图。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 14，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 配有一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 7 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 8 中详细显示了测量装置。在图 8 中，(a)是俯视图，(b)是沿图(a)中的 X-X 轴的截面图，(c)是沿图(a)中的 Y-Y 轴的截面图，(d)是沿图(a)中的 Z-Z 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

置一具有高导热性的材料薄片 21，例如金。由导热性低于片 21 的材料，例如聚氯乙烯制成的棒状导热部件 22 被热连接到片 21 上并伸入设备中。温度传感器包括一用于测量片 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片 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，必须测量至少在五个波长处的散射光的吸光率，至少在一个波长处的反射光的吸光率以及至少在一个波长处的光子强度。反射光吸光率的准确性可以通过在多个波长处进行测量而得到提高，如果可能，可使用均值。因此，在本实施例中，反射光吸光率在五个不同的波长处测得。通过在多个波长处对移动光子的强度进行测量，还可以提高测量的准确度，如果可能，可使用均值。因此，在本实施例中，在接近红外光波长区域的二种波长的光下测得移动光子的强度。图 8 显示了使用五个光源 35a~35e 和三个探测器 36~38 进行测量的配置。

四个光纤 31~34 的端部位于光传感器 18 上。光纤 31 用于光辐射，光纤 32~34 用于接收光。如图 8(c)所示，光纤 31 连接到支光纤 31a~31e 上，在支光纤的端部分别具有五种波长的发光二极管 35a~35e。接收光的光纤 32 的另一端装有光电二极管 36。接收光的光纤 33 的另一端装有光电二极管 37。接收光的光纤 34 的另一端装有光电二极管 38。发光二极

管 35a 发射波长为 810nm 的光，而发光二极管 35b 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 35c 发射波长为 520nm 的光，在该波长下黑色素的摩尔吸收系数较大。发光二极管 35d 发射波长为 450nm 的光，在该波长下胆红素的摩尔吸收系数较大。发光二极管 35e 发射波长为 660nm 的光，在该波长下浊物的摩尔吸收系数较大。

五个发光二极管 35a~35e 以分时的方式进行光发射。发光二极管 35a~35e 发出的光通过光纤 31 照射在手指上。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 36 探测到。散射光进入接收光的光纤 33 然后被光电二极管 37 探测到。移动光子进入接收光的光纤 34 然后被光电二极管 38 探测到。这些接收光的光纤具有光锁定结构，例如它们能够防止反射光和/或散射光的直接进入。

当照射手指皮肤的光被皮肤反射时，由于皮肤表面的粗糙，反射光朝各个方向进行散射。反射光被光电二极管 36 测得并且部分散射光被光电二极管 37 测得。当照射手指的光被手指皮肤反射和散射时，部分光穿透皮肤并进入组织中，然后被表皮中的黑色素、毛细血管中流动的血液中的血红蛋白以及干扰物质胆红素和浊物所吸收。由光电二极管 36 和 37 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 450nm、520nm、660nm、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 450nm 的吸光率 A_{D11} 和 A_{D21} 、波长为 520nm 的吸光率 A_{D12} 和 A_{D22} 、波长为 660nm 的吸光率 A_{D13} 和 A_{D23} 、波长为 810nm 的吸光率 A_{D14} 和 A_{D24} 以及波长为 950nm 的吸光率 A_{D15} 和 A_{D25} 。（由光电二极管 36 探测的波长为 λ_i 的反射光的吸收率为 A_{D1i} ，由光电二极管 37 探测的散射光的吸收率为 A_{D2i} ，以及由光电二极管 38 探测的移动光子的强度为 I_{D3i} ）。

部分光穿透表皮并进入到手指中，在其内部进行反复散射，并且行进一定距离 d 。从而可使用光电二极管 38 来探测移动光子。

当不携氧的血红蛋白浓度为[Hb], 携氧的血红蛋白浓度为[HbO₂], 胆红素的浓度为[Bi], 浊物的浓度为[Tur], 黑色素的浓度为[Me]时, 波长为λ_i的散射光的吸收率 A_{D2i} 可以用下列等式表示:

$$A_{D2i} = a\{[Hb] \times A_{Hb}(\lambda_i) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(\lambda_i) + [Bi] \times A_{Bi}(\lambda_i) + [Tur] \times A_{Tur}(\lambda_i) + [Me] \times A_{Me}(\lambda_i)\} \times D \times a_{Rough}$$

$$a_{Rough} = \frac{b \times \sum A_{D2i}}{\sum A_{D1i}}, \quad D = \frac{1}{c \times \sum \frac{I_{D3i}}{i}}$$

其中 A_{Hb}(λ_i)、A_{HbO₂}(λ_i)、A_{Bi}(λ_i)、A_{Tur}(λ_i)以及 A_{Me}(λ_i)分别为不携氧的血红蛋白、携氧的血红蛋白、胆红素、浊物和黑色素的摩尔吸收系数。a、b 和 c 是比例系数。A_{D1i} 为波长为λ_i的散射光的吸收率, I_{D3i} 为波长为λ_i的移动光子的强度。从上面的等式中, 可以确定皮肤表面粗糙度 a_{Rough} 的参数和皮肤厚度的参数 D 为常量, 并且可以被代入到 A_{D2i} 的等式中。与皮肤厚度相关的参数可以从移动光子探测器获得的测量值来确定, 从而可以校正皮肤厚度所带来的影响。因为 i=1~5, 从而可以得到 A_{D2i} 的五个等式。通过求解这些连立方程, 从而可以得到五个变量, 即[Hb]、[HbO₂]、[Bi]、[Tur]和[Me]的值。从上面得到的[Hb] 和[HbO₂]可以确定血红蛋白浓度 [Hb] + [HbO₂], 以及血红蛋白氧饱和度 [HbO₂]/([Hb] + [HbO₂])。

在本实施例中, 通过在五种波长下测量吸光率从而可以得到血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。然而, 优选地可通过添加一种或多种波长来测得吸光率, 其中该波长在携氧血红蛋白和不携氧的血红蛋白之间的摩尔吸收系数差别较大, 从而提高测量的准确性。例如, 可以加入波长为 880nm 的光, 并且将在波长为 950nm 和 810nm 下计算得到的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度代入到上述等式中, 并且与在波长为 880nm 和 810nm 下计算得到的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度分别计算得到其平均值。采用这种方法, 可以提高测量的准确性。

波长的结合使用如表 1 所示。

表 1

	950nm	880nm	810nm	660nm	520nm	450nm
例 1	o		o			o
例 2	o	o	o			o
例 3	o		o	o		
例 4	o	o	o	o		
例 5	o		o		o	
例 6	o	o	o		o	
例 7	o		o	o		o
例 8	o	o	o	o		o
例 9	o		o		o	o
例 10	o	o	o		o	o
例 11	o		o	o	o	
例 12	o	o	o	o	o	o
例 13	o		o	o	o	o
例 14	o	o	o	o	o	o

如表 1 所示，设备的配置可以根据期望的准确性来进行调整，其中可将 3~6 种波长结合使用。如果认为测量结果不会受到胆红素的显著影响，就可以忽略与胆红素吸收相关的 450nm 的波长。与黑色素吸收相关的波长为 520nm。与血液中的浊物相关的波长为 660nm，其中浊物主要由胆固醇、中性脂肪以及其它形成的高血脂的物质组成。如果在认为某些物质不会对测量的结果产生影响的情况下，可以忽略与其相关的波长。

优选地，除了用于血红蛋白测量的 950nm 和 810nm 波长外，还可以加入用于胆红素的 450nm 波长，用于黑色素的 520nm 波长以及用于血液中浊物的 660nm 波长，共三种波长的光。一般来讲，用于血液中浊物的 660nm 波长作为第三种波长是最合适的；然而，取决于目标对象的特征，其它波长的光也许更为合适。

优选地，可以从用于胆红素的 450nm 波长、用于黑色素的 520nm 波

长以及用于血液中浊物的 660nm 波长的光中选出二种波长的光，形成一组含四种波长的光来进行测量。作为二种添加的波长，用于胆红素的 450nm 波长和用于血液中浊物的 660nm 波长的光是最合适的。然而，取决于测量目标对象的特征，其它波长的光也许更为合适。

也可以使用用于血红蛋白的 950nm 和 810nm、用于胆红素的 450nm 波长、用于黑色素的 520nm 波长以及用于血液中浊物的 660nm 波长的光来进行测量。

优选地，在使用三种、四种和五种波长的情况下，可以添加 880nm 波长的光用于血红蛋白的测量。通过这么做，可以将每种波长组合下确定的携氧血红蛋白和不携氧的血红蛋白的浓度与使用 880nm 波长代替 950nm 波长时测得的携氧血红蛋白和不携氧的血红蛋白的浓度进行平均。

在下面的实施例中，将对表 1 中的例 13 进行描述。

图 9 是显示了数据在设备中是如何被处理的。根据本发明实施例的设备配有热敏电阻 23、热敏电阻 24、热电探测器 27、热敏电阻 28 以及由光电二极管 36~38 形成的三个光探测器。光电二极管 36 和 37 测量波长为 810nm、950nm、660nm、520nm 和 450nm 的光的吸收率。光电二极管 38 测量波长为 810nm 和 950nm 的光的强度。因此，该设备共提供十六种类型的测量值，包括温度、热以及光学测量数据。其中加入波长为 880nm 的光来提高测量精确性，测量值被提供给装置 19。

七种类型的模拟信号通过各自的放大器 $A_1 \sim A_7$ 供给模拟 / 数字转换器 $AD_1 \sim AD_7$ 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 $e_1 \sim e_5$ 是比例系数) 的具体描述:

与热辐射成正比的参数

$$x_1 = e_1 \times (T_3)^4$$

与热对流成正比的参数

$$x_2 = e_2 \times (T_4 - T_3)$$

与血红蛋白浓度成正比的参数

$$x_3 = e_3 \times ([Hb] + [HbO_2])$$

与血红蛋白氧饱和度成正比的参数

$$x_4 = e_4 \times [\text{HbO}_2] / ([\text{Hb}] + [\text{HbO}_2])$$

与血液流动体积成正比的参数

$$x_5 = e_5 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$$

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 ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$)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。

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ &= a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + a_5X_5 \quad \dots\dots(1) \end{aligned}$$

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。残差的平方和为 D ， D 可通过下面的方程式 (2) 来表示：

$$\begin{aligned} D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\ &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\}^2 \quad \dots\dots(2) \end{aligned}$$

当 a_0 、 a_1 、 a_2 、 a_3 、 a_4 、 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：

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_4} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_5} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1X_{i1} + a_2X_{i2} + a_3X_{i3} + a_4X_{i4} + a_5X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3) \end{aligned}$$

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 ($i=1\sim 5$) 和 C 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 。由此得到的 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, 将对计算参数 X_i 的过程的实施例进行描述。实施例中使用的数据都是来自于身体健康的人群。用于参数计算等式的系数是通过事先测得的温度数据和光学测量数据得到的。微处理器中的 ROM 存储下列用于参数计算的方程式:

$$\begin{aligned}
 x_1 &= 0.98 \times 10^{-3} \times (T_3)^4 \\
 x_2 &= 1.24 \times (T_4 - T_3) \\
 x_3 &= 1.36 \times ([Hb] + [HbO_2]) \\
 x_4 &= 2.67 \times \left(\frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \right) \\
 x_5 &= 1.52 \times 10^6 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)
 \end{aligned}$$

例如当 $T_3=36.5^\circ\text{C}$ 被作为测量值代入到上述的等式中时, 得到 $x_1=1.74 \times 10^3$ 。当 $T_4=19.7^\circ\text{C}$ 被代入到上述的等式中时, 得到 $x_2=2.08 \times 10$ 。然后, 在计算 x_3 之前, 需要先得到 $[Hb]$ 和 $[HbO_2]$ 。用于浓度计算公式的系数通过事先测得的每种物质的光散射吸收系数来确定。使用此等式, 在使用五种波长测量的条件下, 通过求解下面的联立方程可确定 $[Hb]$ 和 $[HbO_2]$

$$\begin{aligned}
 A_{D2_450} &= 9.74 \times 10^1 = 0.87 \{ 60,000 \times [Hb] + 60,000 \times [HbO_2] + 55,000 \times [Bi] \\
 &\quad + 160 \times [Tur] + 1,900 \times [me] \} \times 0.93 \times 0.85 \\
 A_{D2_520} &= 4.90 \times 10 = 0.87 \{ 33,000 \times [Hb] + 30,000 \times [HbO_2] + 54 \times [Bi] \\
 &\quad + 130 \times [Tur] + 1,300 \times [me] \} \times 0.93 \times 0.85 \\
 A_{D2_660} &= 1.40 = 0.87 \{ 3,000 \times [Hb] + 300 \times [HbO_2] + 30 \times [Bi] \\
 &\quad + 100 \times [Tur] + 470 \times [me] \} \times 0.93 \times 0.85 \\
 A_{D2_810} &= 1.67 = 0.87 \{ 800 \times [Hb] + 800 \times [HbO_2] + 3 \times [Bi] \\
 &\quad + 60 \times [Tur] + 190 \times [me] \} \times 0.93 \times 0.85 \\
 A_{D2_950} &= 1.98 = 0.87 \{ 750 \times [Hb] + 1,150 \times [HbO_2] + 2 \times [Bi] \\
 &\quad + 30 \times [Tur] + 60 \times [me] \} \times 0.93 \times 0.85 \\
 a_{Rough} &= 0.85 = \frac{1.35 \times (9.74 \times 10^1 + 4.90 \times 10 + 1.40 + 1.67 + 1.98)}{(1.55 \times 10^1 + 7.78 \times 10 + 2.22 + 2.65 + 3.14)} \\
 D &= 0.93 = \frac{1}{\frac{1.06 \times (1.02 + 1.01)}{2}}
 \end{aligned}$$

求解该联立方程组可以得到 $[Hb]=0.09\text{mmol/L}$ 以及 $[HbO_2]=2.21\text{mmol/L}$ 。从而可以计算出 $x_3=3.13$ 和 $x_4=2.57$ 。然后, 代入 $S_1=1.76 \times 10^2$ 、 $S_2=1.89 \times 10$ 以及 $t_{CONT}=22$ 秒, 计算得到 $x_5=4.40 \times 10^2$ 。

相似地, 在同时使用四种波长 950nm、810nm、660nm 和 450nm 的光的条件下, 我们得到下面的联立方程组:

$$\begin{aligned}
A_{D2_450} &= 9.74 \times 10^1 = 0.87 \{60,000 \times [Hb] + 60,000 \times [HbO_2] + 53,000 \times [Bi] \\
&\quad + 190 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
A_{D2_660} &= 1.40 = 0.87 \{3,000 \times [Hb] + 300 \times [HbO_2] + 30 \times [Bi] \\
&\quad + 146 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
A_{D2_810} &= 1.67 = 0.87 \{800 \times [Hb] + 800 \times [HbO_2] + 3 \times [Bi] \\
&\quad + 78 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
A_{D2_950} &= 1.98 = 0.87 \{750 \times [Hb] + 1,150 \times [HbO_2] + 2 \times [Bi] \\
&\quad + 34 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
a_{Rough} &= 0.85 = \frac{1.35 \times (9.74 \times 10^1 + 1.40 + 1.67 + 1.98)}{(1.55 \times 10^1 + 2.22 + 2.65 + 3.14)} \\
D &= 0.93 = \frac{1}{\frac{1.06 \times (1.02 + 1.01)}{2}}
\end{aligned}$$

其中在每个方程中的吸光系数都不同于使用五种波长时的联立方程组的吸光系数。这是由于缺少黑色素所吸收波长光的存在，从而在算术表达式中黑色素带来的影响被另一种物质的影响所取代。

求解该联立方程组可以得到 $[Hb]=0.10\text{mmol/L}$ 以及 $[HbO_2]=2.21\text{mmol/L}$ 。

相似地，在同时使用三种波长 950nm、810nm 和 660nm 的光的条件下，我们得到下面的联立方程组：

$$\begin{aligned}
A_{D2_660} &= 1.40 = 0.87 \{3,000 \times [Hb] + 300 \times [HbO_2] + 140 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
A_{D2_810} &= 1.67 = 0.87 \{800 \times [Hb] + 800 \times [HbO_2] + 80 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
A_{D2_950} &= 1.98 = 0.87 \{750 \times [Hb] + 1,150 \times [HbO_2] + 34 \times [Tur]\} \times 0.93 \times 0.85 \\
a_{Rough} &= 0.85 = \frac{1.35 \times (1.40 + 1.67 + 1.98)}{(3.14 + 2.65 + 2.22)} \\
D &= 0.93 = \frac{1}{\frac{1.06 \times (1.02 + 1.01)}{2}}
\end{aligned}$$

求解该联立方程组可以得到 $[Hb]=0.12\text{mmol/L}$ 以及 $[HbO_2]=2.22\text{mmol/L}$ 。

根据同时使用的五种、四种和三种波长的光所测得的结果，计算出

血红蛋白浓度 $[\text{Hb}] + [\text{HbO}_2]$ 分别为 2.30mmol/L、2.31mmol/L 和 2.34mmol/L。同时使用侵入式方法，即通过血样的方法测得的血红蛋白浓度为 2.28mmol/L。这些结果表明使用四种波长要比使用三种波长计算得到的血红蛋白浓度更加接近于通过血样的方法测得的血红蛋白浓度，并且使用五种波长要比使用四种波长计算得到的结果更加接近于通过血样的方法测得的血红蛋白浓度。因此这些结果表明测量的准确性可以通过增加所使用的波长的数目而得到提高。

下一步，将上面所得到的参数 $x_1 \sim x_5$ 标准化后可以得到 $X_1 \sim X_5$ 。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。例如，在表 1 的例 13 中，标准化参数可以通过下面的等式进行确定：

$$X_1 = -0.06 = \frac{1.74 \times 10^3 - 1.75 \times 10^3}{167}$$

$$X_2 = 0.04 = \frac{2.08 \times 10 - 2.06 \times 10}{5}$$

$$X_3 = 0.05 = \frac{3.13 - 3.10}{0.60}$$

$$X_4 = -0.12 = \frac{2.54 - 2.60}{0.50}$$

$$X_5 = 0.10 = \frac{4.40 \times 10^2 - 4.52 \times 10^2}{120}$$

从上面的等式中，可以得到标准化参数 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 和 $X_5 = +0.10$ 。

在下文中，将对计算葡萄糖浓度过程的实施例进行描述。在回归等式 (1) 中的系数是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，并且微处理器中的 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 $X_1 \sim X_5$ 代入得到 $C = 96 \text{ mg/dl}$ 。在对糖尿病患者的测试中，在上述方程式中代入典型测量值如 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 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 $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.07$ 、 $X_4 = -0.10$ 和 $X_5 = +0.10$ 。将这些值代入上述方程式中得到 $C = 95 \text{mg/dl}$ 。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为 238mg/dl 时，同时使用本发明测得的标准化参数为 $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.95$ 、 $X_4 = -1.05$ 和 $X_5 = -1.24$ ，将这些值代入上述方程式中得到 $C = 218 \text{mg/dl}$ 。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，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=0.9434）。

因此，本发明可提供对血糖浓度进行非侵入式高精度测量的设备和方法。

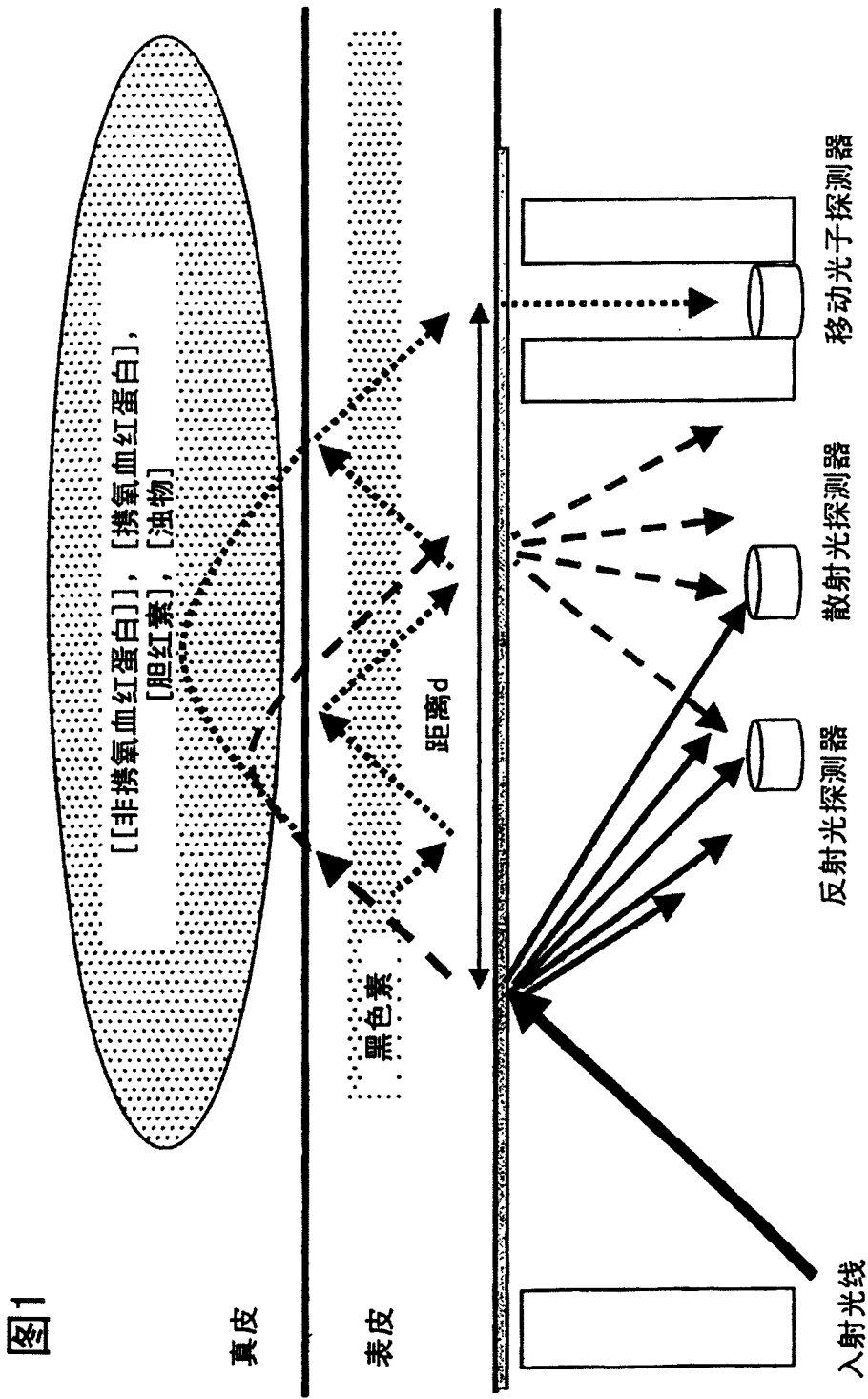


图1

图2

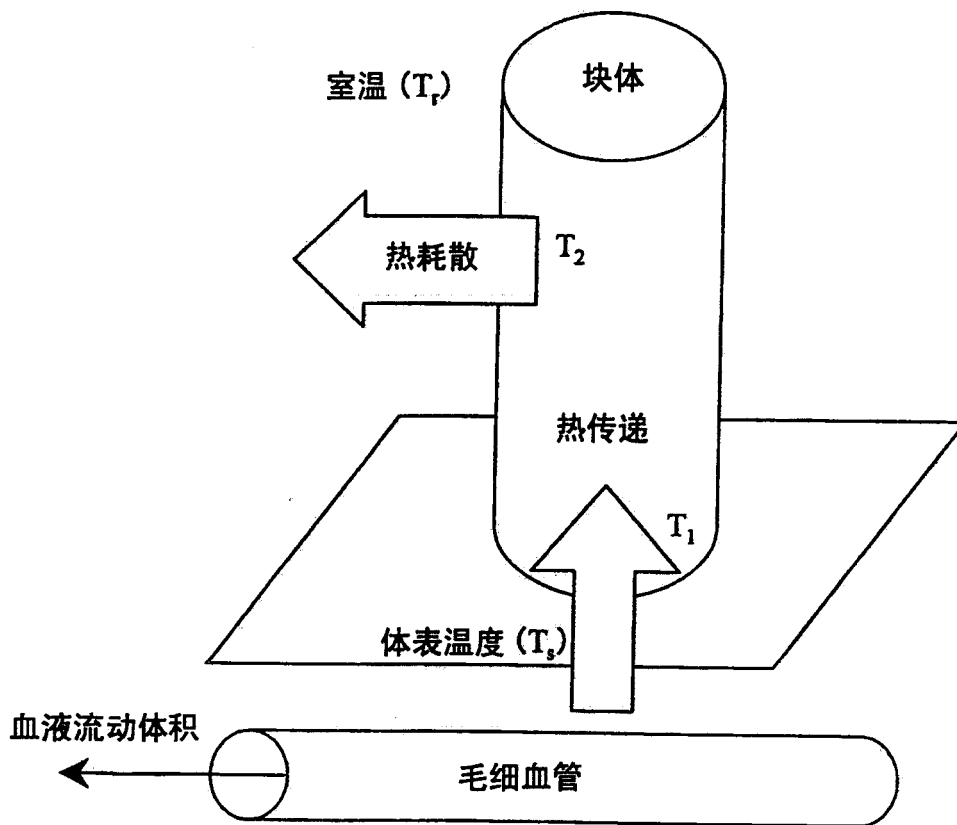


图3

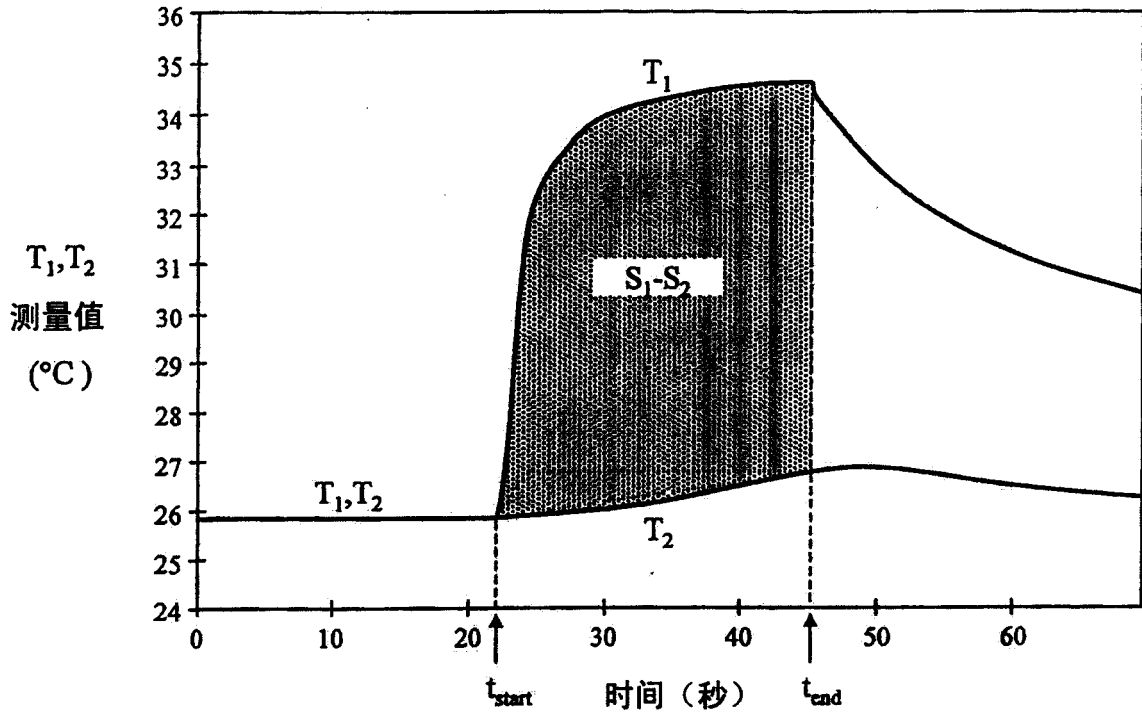


图4

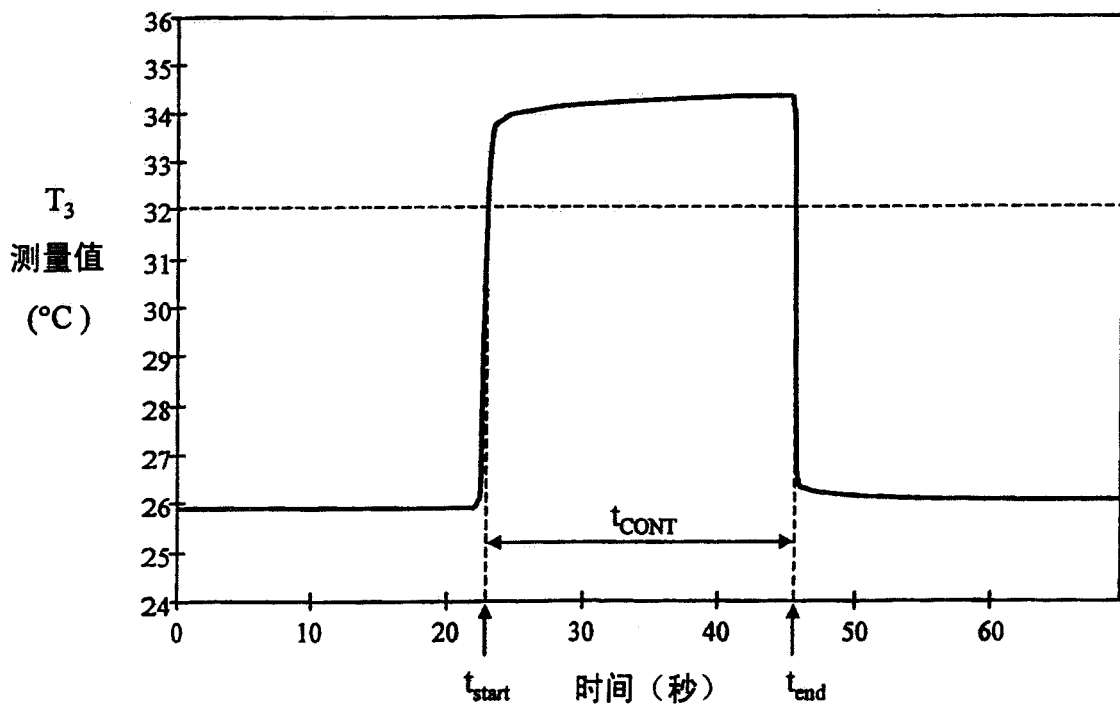


图5

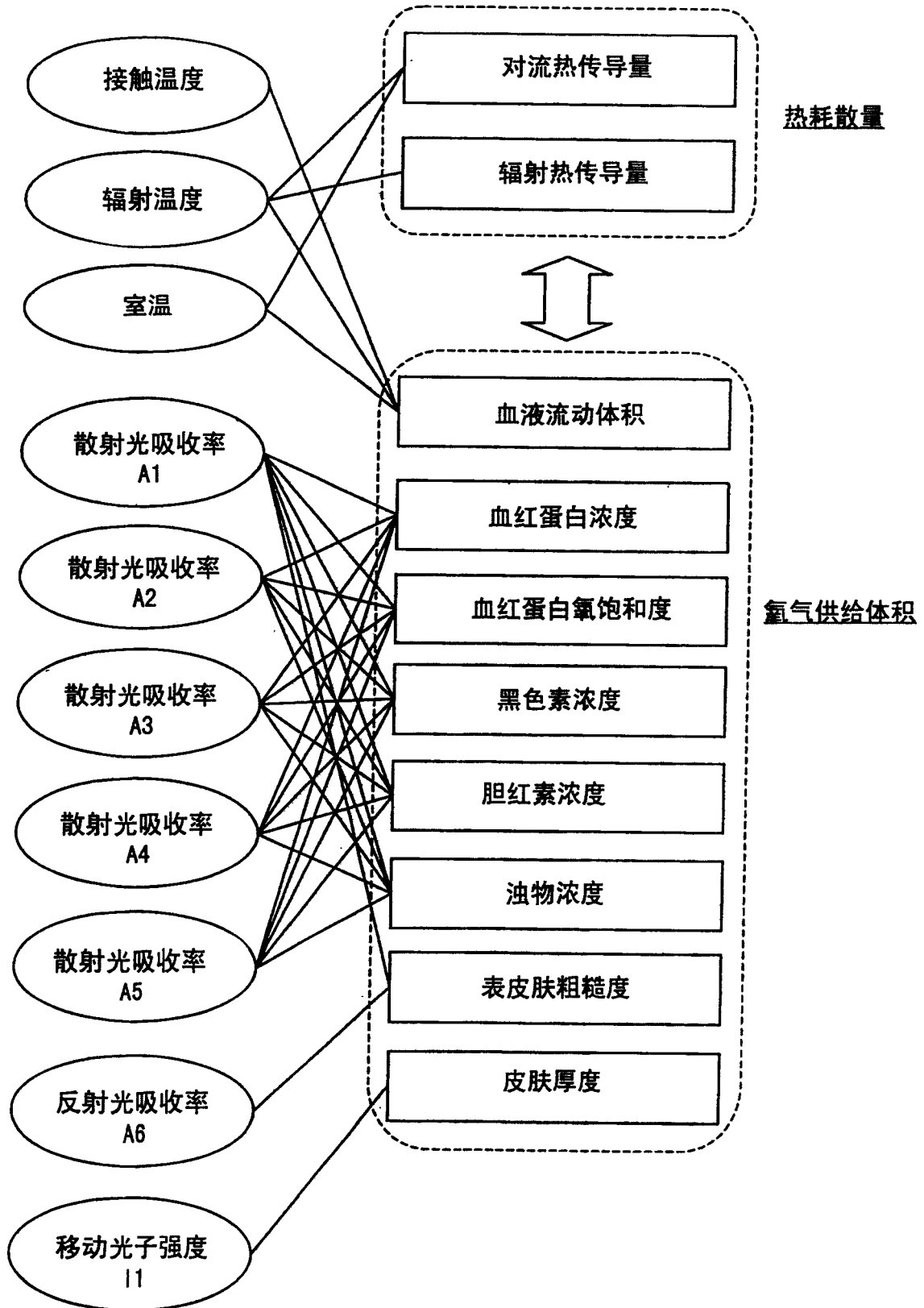


图6

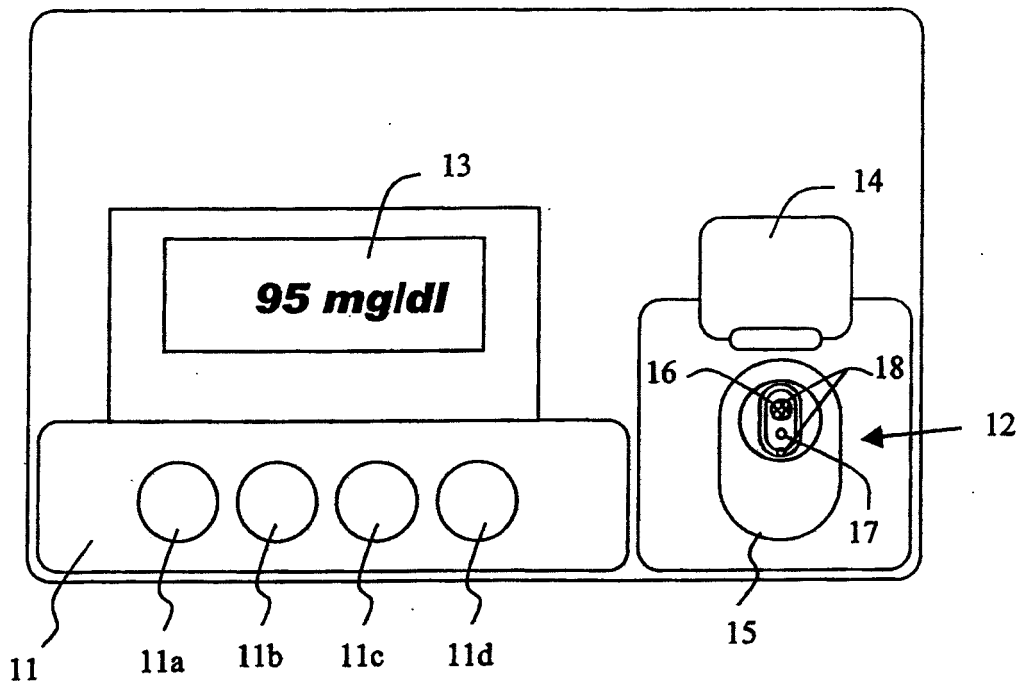


图7

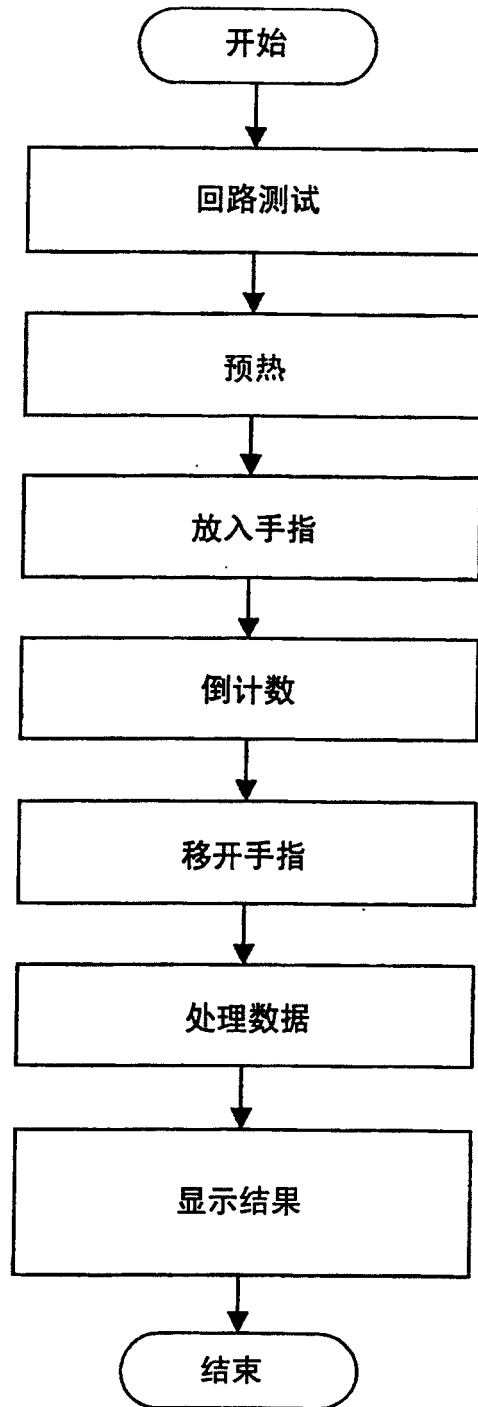


图8a

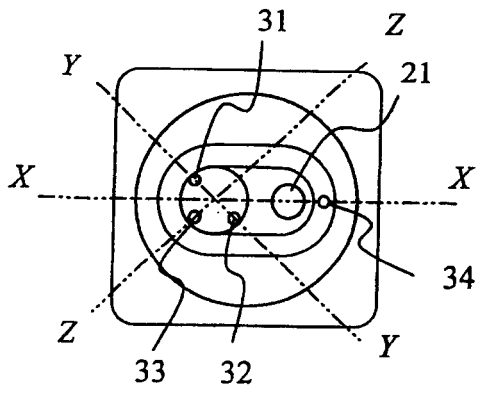


图8b

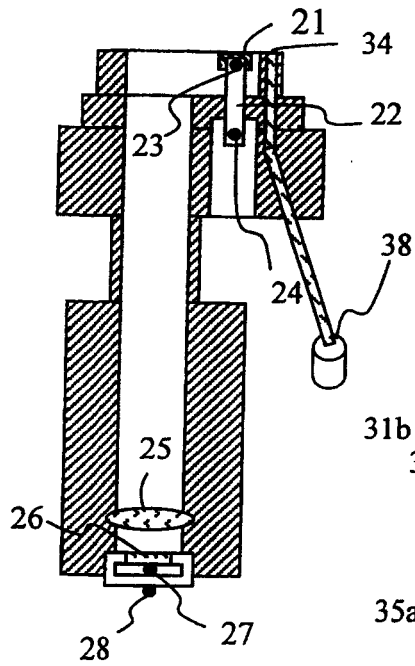


图8c

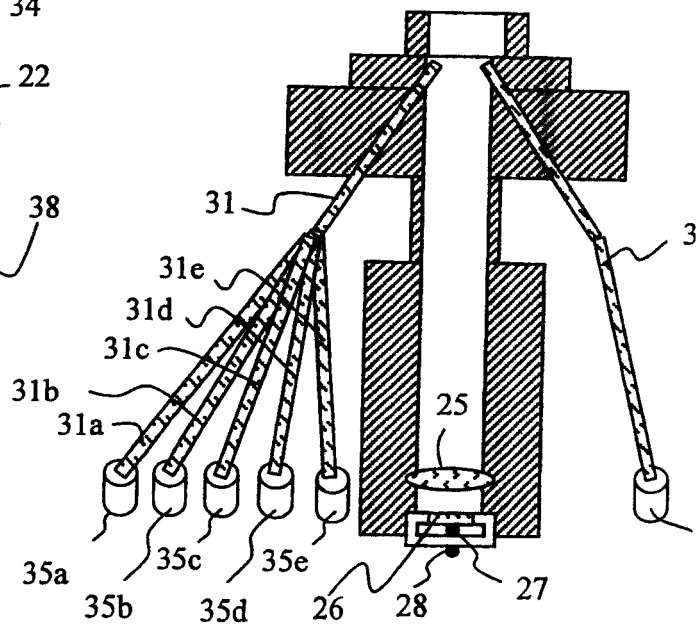


图8d

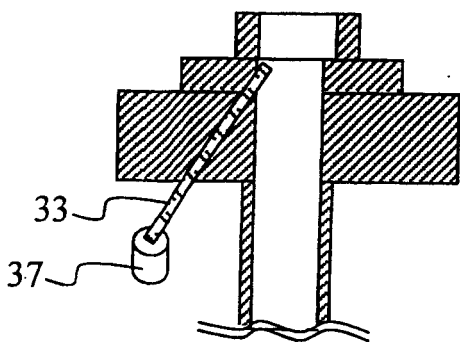


图9

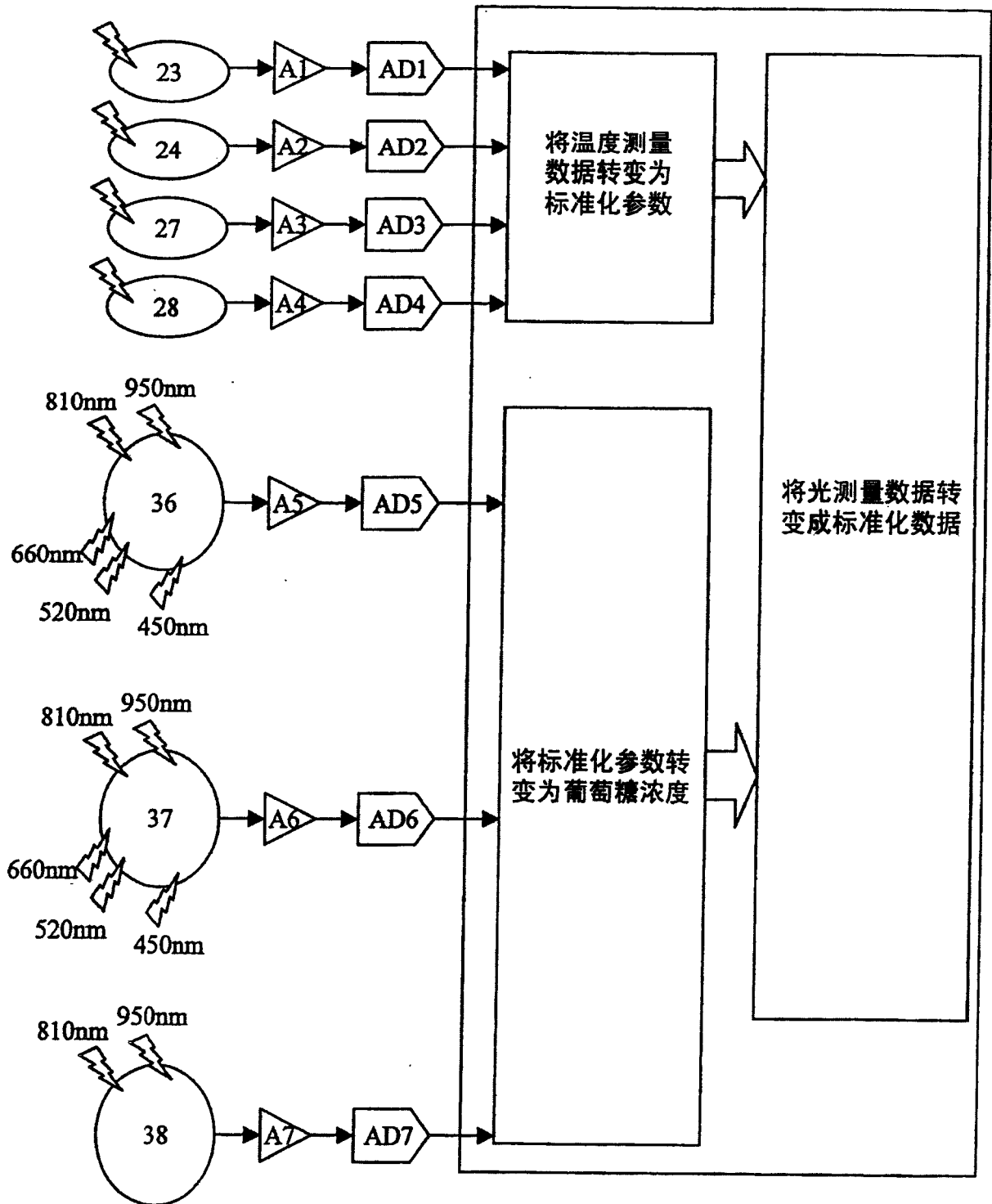
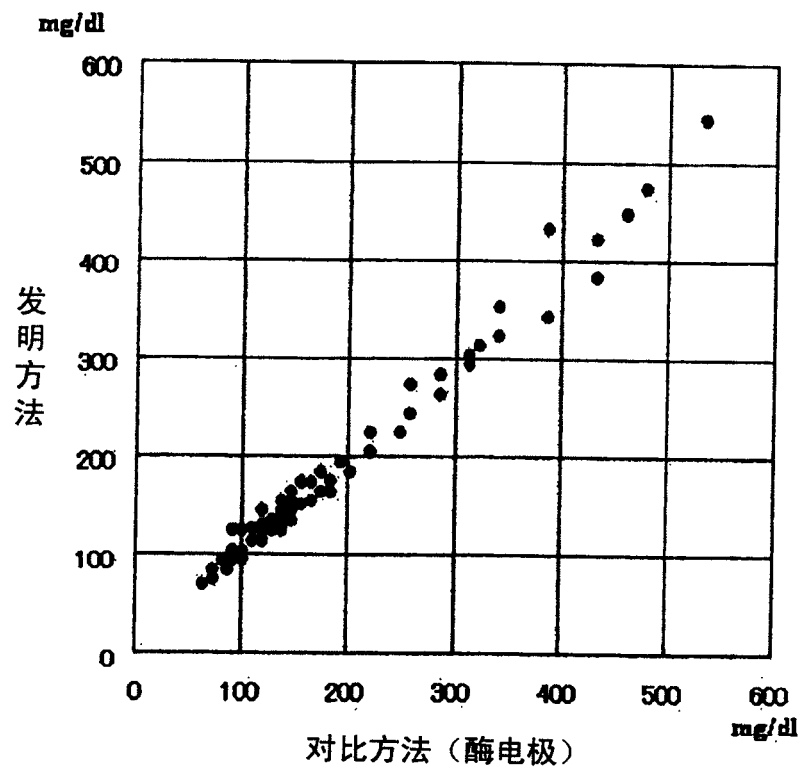


图10



专利名称(译)	血糖水平测定设备		
公开(公告)号	CN1316251C	公开(公告)日	2007-05-16
申请号	CN03153925.4	申请日	2003-08-20
[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	G01N33/66 A61B5/145 G01N21/25 G01N21/27 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/028 A61B5/1455 G01N21/35 G01N21/3577 G01N21/359 G01N33/48		
CPC分类号	A61B5/1455 A61B5/14532		
代理人(译)	徐川		
优先权	2003178619 2003-06-23 JP		
其他公开文献	CN1573332A		
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。本发明根据温度测量对血糖水平进行非侵入式的测量。测得的血糖水平使用血氧饱和度和血液流动体积进行校正。在考虑到干扰物质对血氧饱和度的影响后对测量数据进行进一步的校正。

