

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410000461.5

[45] 授权公告日 2007年6月20日

[11] 授权公告号 CN 1321612C

[22] 申请日 2004.1.29

[21] 申请号 200410000461.5

[30] 优先权

[32] 2003.12.3 [33] JP [31] 2003-404677

[73] 专利权人 株式会社日立制作所

地址 日本东京

[72] 发明人 赵玉京 金允玉

[56] 参考文献

WO0128414A2 2001.4.26

CN1414839A 2003.4.30

US20030152133A1 2003.8.14

US5732711A 1998.3.31

审查员 赵 鑫

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 钟 晶

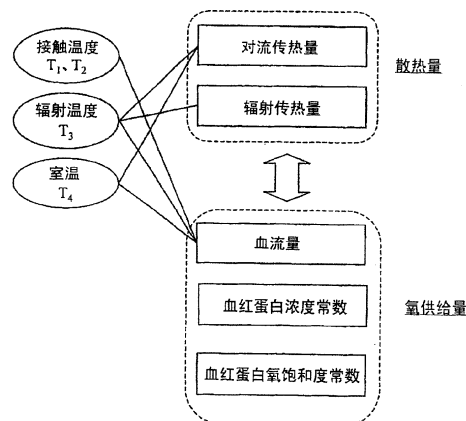
权利要求书4页 说明书13页 附图8页

[54] 发明名称

血糖值测定装置

[57] 摘要

本发明所要解决的技术问题是基于测定温度进行无侵袭血糖值测定。所采用的技术方案是：为得到与来自体表散热有关的信息和与血流量有关的信息对体表进行温度测定。计算出与测定的温度·血流量·血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度有关的常数确定的参数，将其适用于预先求得的参数和血糖值的关系中得到血糖值。



1. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具有：

测定来自体表的多个温度，并得到用于算出与来自前述体表的散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息的热量测定部；

得到与血流量有关的信息的血流量测定部；

存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相对应的常数的第 1 存储部；

存储与前述多个温度、及由前述血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度、前述血流量求出的氧供应量分别对应的参数和血糖值的关系的第 2 存储部；

把由前述热量测定部及前述血流量测定部输入的多个测定值分别转换成前述参数，将前述参数适用于存储在前述第 2 存储部内的前述关系中而计算前述血糖值的运算部和

显示通过运算部算出的血糖值的显示部；

前述血流量测定部具有体表接触部，检测出离开前述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器，和连接前述体表接触部及前述间接温度检测器的热传导部件，前述热量测定部具有测定环境温度的环境温度检测器和测定来自体表的辐射热的辐射温度检测器；前述血流量测定部具有和前述体表接触部邻接的邻接温度检测器。

2. 根据权利要求 1 所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述第 1 存储部分别存储与血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与血红蛋白氧饱和度相对应的常数。

3. 根据权利要求 1 所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述第 1 存储部存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的积相对应的常数。

4. 根据权利要求 2 所述的血糖值测定装置，其特征在于，与前述血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与前述血红蛋白氧饱和度相对应的常数是安静时的血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度。

5. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具有：

测定来自体表的多个温度的温度测定部；具有测定环境温度的环境温度检测器和测定来自体表的辐射热的辐射温度检测器；还具有与体表接触部邻接的邻接温度检测器；

采用通过前述温度测定部的测定结果得到与血流量有关的信息的血流量测定部；

存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相对应的常数的第1存储部；

存储与前述多个温度、以及用前述血流量测定部的测定结果及存储在前述第1存储部的血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相对应的常数求得的氧供应量分别对应的参数和血糖值的关系的第2存储部；

把由前述温度测定部及前述血流量测定部输入的测定值转换成前述参数，将前述参数适用于存储在前述第2存储部内的前述关系中而计算前述血糖值的运算部和

显示通过前述运算部算出的血糖值的显示部。

6. 根据权利要求5所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述血流量测定部具有检测出离开前述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器，和连接体表接触部和前述间接温度检测器的热传导部件。

7. 根据权利要求5所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述第1存储部分别存储与血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与血红蛋白氧饱和度相对应的常数。

8. 根据权利要求5所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述第1存储部存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的积相对应的常数。

9. 根据权利要求7所述的血糖值测定装置，其特征在于，与前述血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与前述血红蛋白氧饱和度相对应的常数是安静时的血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度。

10. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具有：

测定环境温度的环境温度测定器；

体表接触的体表接触部；

测定与体表接触部相邻接的温度的邻接温度检测器；

测定来自前述体表的辐射热的辐射热检测器；

靠近前述体表接触部设有的热传导部件；

邻接前述热传导部件并且设在离开前述体表接触部的位置、检测出离开前述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；

存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相对应的常数的第 1 存储部；

具有把前述间接温度检测器、前述环境温度测定器、前述辐射热检测器、前述邻接温度检测器的输出转换为多个参数的转换部和预先存储了前述参数和血糖值的关系、算出将前述参数适用于前述关系的血糖值的处理部的运算部；

显示由前述运算部输出的血糖值的显示部。

11. 根据权利要求 10 所述的血糖值测定装置，其特征在于，还具有覆盖靠近前述体表接触部的前述热传导部件的开口端的金属板，前述邻接温度检测器用于检测出前述金属板温度。

12. 根据权利要求 11 所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述金属板的热传导率比前述热传导部件的热传导率高。

13. 根据权利要求 10 所述的血糖值测定装置，其特征在于，与前述血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与前述血红蛋白氧饱和度相对应的常数是安静时的血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度。

14. 一种血糖值测定装置，其特征在于，具有：

测定环境温度的环境温度测定器；

体表接触的体表接触部；

测定与体表接触部相邻接的温度的邻接温度检测器；

靠近前述体表接触部的第 1 区域设有的热传导部件；

邻接前述热传导部件并且设在离开前述体表接触部的位置、检测出离开前述体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；

靠近前述体表接触部的与第 1 区域不同区域的第 2 区域、并且一端开口的筒状部件；

设在前述筒状部件的另一端附近、测定来自体表的辐射热的辐射热检测器；

存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度相对应的常数的第 1 存储部；

具有把前述间接温度检测器、前述环境温度测定器、前述辐射热检测器、前述邻接温度检测器的输出转换成多个参数的转换部和预先存储了前述参数和血糖值的关系、算出将前述参数适用于前述关系的血糖值的处理部的运算部；  
显示由前述运算部输出的血糖值的显示部。

15. 根据权利要求 14 所述的血糖值测定装置，其特征在于，前述第 1 区域和前述第 2 区域邻接设置。

16. 根据权利要求 14 所述的血糖值测定装置，其特征在于，与前述血液中的血红蛋白浓度相对应的常数和与前述血红蛋白氧饱和度相对应的常数是安静时的血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度。

## 血糖值测定装置

### 技术领域

本发明涉及不需取血测定生物体中葡萄糖浓度的无侵袭血糖值测定方法及装置。

### 背景技术

Hilson 等人报道了向糖尿病患者静脉注射葡萄糖后，脸和舌头下面的温度变化(非专利文献 1)。Scott 等人对糖尿病患者和体温调节的问题进行了论述(非专利文献 2)。根据这些研究结果，Cho 等人提出了不用取血，通过温度测定求出血液中葡萄糖浓度的方法及装置(专利文献 1, 2)。

另外，对于不用取血算出葡萄糖浓度正在进一步进行各种尝试。例如，提出如下方法，用 3 个波长的近红外光照射测定部位，检测出透过光强度，同时检测出生物体的温度，求出吸光度的 2 次微分值的代表值，修正相对于预先设定的基准温度产生的生物体温度偏移的上述代表值，求出与被修正的代表值相当的血糖浓度(专利文献 3)。还提供了在测定部位监视生物体温度的同时进行加热或冷却，测定基于温度变化瞬间的光照射的减光度，而后测定形成减光度温度依赖性原因的葡萄糖浓度装置(专利文献 4)。另外报道了取参照光和照射试样后透过光的输出比，从输出比的对数和生物体温度的 1 次式计算出葡萄糖浓度的装置(专利文献 5)。

[非专利文献 1]Diabete & Metabolisme, "Facial and sublingual temperature changes following intravenous glouucose injection in diabetics" by R. M. Hilson and T. D. R. Hockaday, 1982,8,15-19

[非专利文献 2] Can. J. Physiol. Pharmacol., "Diabetes mellitus and thermoregulation", by A. R. Scott, T. Bennett, I. A. MacDonald, 1987,65,1365-1376

[专利文献 1]美国专利第 5,924,996 号公报

[专利文献 2]美国专利第 5,795,305 号公报

[专利文献 3]特开 2000-258343 号公报

[专利文献 4]特开平 10-33512 号公报

[专利文献 5]特开平 10-108857 号公报

## 发明内容

血液中的葡萄糖（血糖）在细胞内葡萄糖氧化反应时被使用，产生维持生物体必需的能量。特别是在基础代谢的状态，由于产生的能量大部分作为维持体温的热量，可以预测血液中的葡萄糖浓度和体温之间存在何种关系。但是，考虑到生病发烧，很明显体温也会由于葡萄糖浓度以外的主要因素产生变动。以往、提出了不用取血通过温度测定求出血液中葡萄糖浓度的方法，但很难说具有足够的精度。

本发明的目的是根据被检测者的温度数据，不用取血，准确高精度地求出血液中的葡萄糖浓度的方法和装置。

血糖通过血管系统特别是毛细血管提供给全身的细胞。在人体内存在复杂的代谢路径，但是葡萄糖氧化实质上是血糖和氧反应，生成水、二氧化碳和能量的反应。这里所说的氧是由血液供给细胞的氧，氧供给量由血液中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度和血流量决定。另一方面，由于葡萄糖氧化在体内产生的热通过对流、热辐射、传导等方式被身体吸收。我们认为体温是由在体内的葡萄糖燃烧的能量生成量，即生热和散热的平衡决定的，认为如下面的模型：

- (1) 生热量和散热量视为相等。
- (2) 生热量是血液中葡萄糖浓度和氧供给量的函数。
- (3) 氧供给量由毛细血管中的血流量决定的。
- (4) 散热量主要是由热对流和热辐射决定的。

发现依据该模型对体表进行热测定，同时测定和血液中的血流量有关的参数，采用这些测定结果可以高精度地求出血糖值，从而完成本发明。作为实例之一，可以把人身体的一部分例如指尖作为测定对象进行为求出上述参数的测定。与对流和辐射有关的参数可以通过对指尖进行热测定求得。与血流量有关的参数可以通过测定来自皮肤的热传递量求出。

作为一个例子，本发明中的血糖值测定装置具有：测定来自体表的多个温度，并得到用于算出与来自体表的散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息的热量测定部；得到与血流量有关的信息的血流量测定部；存储与血液中的血

红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的第 1 存储部；存储分别与由前述多个温度及前述血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度、前述血流量求出的氧供应量对应的参数和血糖值的关系的第 2 存储部；把由热量测定部及血流量测定部输入的多个测定值分别转换成前述参数，计算适用于存储在第 2 存储部中的参数的血糖值的运算部；和显示通过运算部算出的血糖值的显示部。血流量测定部具有体表接触部，检测出离开体表接触部的位置的温度的间接温度检测器，及连接体表接触部和间接温度检测器的热传导部件。血流量测定部也可以具有和体表接触部邻接的邻接温度检测器。另外，热量测定部也可以具有测定环境温度的环境温度检测器和测定来自体表的辐射热的辐射温度检测器。

第 1 存储部可以分别存储与血液中的血红蛋白浓度有关的信息和与血红蛋白氧饱和度有关的信息，也可以存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的积有关的信息。另外，与血液中的血红蛋白浓度有关的信息和与血红蛋白氧饱和度有关的信息是安静时的血液中的血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度。

本发明中的血糖值测定装置的另一结构例具有：测定来自体表温度的温度测定部；采用通过温度测定部的测定结果得到与血流量有关的信息的血流量测定部；存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的第 1 存储部；存储分别和采用与前述多个温度、通过血流量测定部的测定结果及存储在第 1 存储部的血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息求得的氧供应量对应的参数和血糖值的关系的第 2 存储部；把由温度测定部及血流量测定部输入的测定值转换成前述参数，计算适用于存储在第 2 存储部中的参数的血糖值的运算部，和显示通过运算部算出的血糖值的显示部。

本发明中的血糖值测定装置的另一结构例具有：测定环境温度的环境温度测定器；体表接触的体表接触部；测定来自体表的辐射热的辐射热检测器；靠近体表接触部设有的热传导部件；邻接热传导部件并且设在离开体表接触部的位置、检测出离开体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的第 1 存储部；把间接温度检测器、环境温度测定器、辐射热检测器的输出转换为多个参数的转换部；具有预先存储了前述参数和血糖值的关系、算出将前述参数适用于前述关系中的血

糖值的处理部的运算部；显示由运算部输出的血糖值的显示部。还具有覆盖靠近体表接触部的热传导部件的开口端的金属板，检测出金属板温度的邻接温度检测器，也可以用转换部把邻接温度检测器的输出转换成前述参数。金属板的热传导率比热传导部件的热传导率高。

作为本发明中的血糖值测定装置的另一结构例具有：测定环境温度的环境温度测定器；体表接触的体表接触部；靠近体表接触部的第1区域设有的热传导部件；邻接热传导部件并且设在离开体表接触部的位置、检测出离开体表接触部的位置的温度的间接温度检测器；靠近体表接触部的第2区域并且一端开口的筒状部件；设在筒状部件的另一端附近、测定来自体表的辐射热的辐射热检测器；存储与血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的信息的第1存储部；把间接温度检测器、环境温度测定器、辐射热检测器的输出转换成多个参数的转换部；具有预先存储了前述参数和血糖值的关系、算出将前述参数适用于前述关系中的血糖值的处理部的运算部，显示由运算部输出的血糖值的显示部。第1区域和第2区域可以邻接设置。

通过本发明即可以无侵袭测定又可以和以往的侵袭法不变的精度求出血糖值。

#### 附图说明

图1是说明从体表到块的热传递的模型图。

图2是表示温度 $T_1$ 及温度 $T_2$ 的测定值的时间变化的图。

图3表示温度 $T_3$ 的时间变化的测定例。

图4是图示各种传感器的测定值和由此导出的参数的关系的说明图。

图5是本发明的无侵袭血糖值测定装置的上视图。

图6是表示装置的操作顺序的图。

图7是表示测定部的详细图。

图8是表示装置中的数据处理流程的概念图。

图9是表示装置中的数据保存场所的概念图。

图10是本发明的葡萄糖浓度计算值和酶电极法的葡萄糖浓度测定值的绘制图。

#### 符号说明

11…操作部 12…测定部 13…显示部 15…手指放置部 16…辐射温度传感器部的开口端 17…接触温度传感器部 21…金属板 22…热传导部件 23…热敏电阻 24…热敏电阻 25…红外线透镜 26…红外线透过窗 27…热电检测器 28…热敏电阻

#### 具体实施方式

下面结合附图对本发明的实施方式进行说明。

首先对前述模型进行的具体化说明。考虑散热量问题时，作为其主要因素的对流传热与环境温度（室温）和体表温度之间的温度差有关，由另一主要因素辐射来的散热量按照斯蒂芬-玻耳兹曼定律同体表温度的4次方成比例。因而知道来自人体的散热量与室温和体表温度有关。另一方面、作为与生热量有关的一个主要因素的氧供给量用血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和浓度和血流量的乘积来表示。

这里血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度可以用利用近红外线的脉冲测氧计等以光学方式来测定。可以就照原样编入实现这些测定原理的结构，但需要在装置中加入光测定功能。

因此，对于血红蛋白浓度没有贫血、出血及红血球增加症等症状的人稳定，另外，血红蛋白浓度男性13~18g/dL、女性12~17g/dL为正常值，来自血红蛋白浓度正常值的变化幅度的范围具有5~6%的分布，由于在下述的血糖值计算式中与血流量有关项的分量比其他项少，所以作为常数处理。将采用上述的脉冲测氧计等的光学装置检测的血红蛋白浓度值输入装置中，使与血红蛋白浓度有关的常数更合理化，可以提高测定精度。另外，对于血红蛋白氧饱和度，在大气压下进行空气呼吸，安静时在放松状态下因为稳定在97~98%，所以作为常数处理。因此，血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度可以作为常数处理，氧供给量可以从血红蛋白浓度常数、血红蛋白氧饱和度常数和血流量的积求出。

通过把血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度作为常数处理，取下光学传感器等可以简化用于血糖值测定的传感器结构。另外，通过缩短光学的测定时间及光学的测定结果处理的时间，可以谋求血糖值测定的一系列加速化。

另外，从血红蛋白氧饱和度特别是在安静时为稳定的值考虑，如果把血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度作为常数处理，特别是在安静时的血糖值测定中，

可以提高测定精度，并且谋求血糖值测定的一系列加速化。这里、安静时是指坐在椅子上或躺着，身体几乎不动的状态下经过大约5分钟。

剩下的是血流量。血流量可以通过各种方法测定，下面对其测定方法的一个例子进行说明。

图1是说明在具有某程度热容量的固体块接触体表一定时间后离开时，从体表到块的热传递的模型图。块的材质可以做成塑料等的树脂例如氯乙烯。这里，着眼于和块的体表接触部分的温度 $T_1$ 的时间变化，及离开块体表位置的温度 $T_2$ 的时间变化。血流量可以主要通过追踪温度 $T_2$ （离开块空间的点的温度）的时间变化来推定。下面详细地说明。

块和体表接触前，块的2个点的温度 $T_1$ 、 $T_2$ 和室温 $T_r$ 相等。当体表温度 $T_s$ 比室温 $T_r$ 高时，如果块和体表接触，温度 $T_1$ 由于从皮肤的热传递迅速上升，使得温度 $T_1$ 接近体表温度 $T_s$ 。另一方面，由于传导到块内的热从块表面放热，温度 $T_2$ 比 $T_1$ 减弱，并且稳定上升。温度 $T_1$ 、 $T_2$ 的时间变化依赖于从体表到块的热传递量。从体表到块的热传递量取决于流到皮肤下的毛细血管中的血流量。要是把毛细血管看作热交换器，从毛细血管到周围的细胞组织的热传递系数可以作为血流量的函数被给出。因而，通过追踪温度 $T_1$ 、 $T_2$ 的时间变化，如果测定了从体表到块的热传递量，就可以推定从毛细血管到细胞组织的热传递量，并可以由此推定血流量。

图2是表示在块中和体表接触部分的温度 $T_1$ 及离开体表接触位置的块位置的温度 $T_2$ 的测定值的时间变化的图。要是使块和体表接触， $T_1$ 测定值迅速上升，分离时缓慢下降。

图3表示通过辐射温度检测器测定的温度 $T_3$ 的测定值时间变化。作为温度 $T_3$ 由于测定来自体表辐射的温度，因此要比其他传感器对温度变化反应敏感。辐射热由于以电磁波传播，可以在瞬间传达温度变化。在这里例如，如下述图7所示，要是把辐射温度检测器设定在检测来自体表的辐射热的块和体表接触位置附近，可以检测出由温度 $T_3$ 变化的块和体表接触开始时刻 $t_{start}$ 及接触终止时刻 $t_{end}$ 。例如，如图3所示，设定温度阈值，把超过温度阈值的时刻作为接触开始时刻 $t_{start}$ ，由阈值下降的时刻作为接触终止时刻 $t_{end}$ 。温度阈值例如设定为 $32^{\circ}\text{C}$ 等的温度。

接着,通过 S 字曲线例如逻辑曲线使时刻  $t_{\text{start}}$  和时刻  $t_{\text{end}}$  之间的  $T_1$  测定值近似。逻辑曲线采用温度为  $T$ 、时刻为  $t$  的下式表示。

[数 1]

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

可以通过采用非线性最小二乘法求得系数  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$  使测定值近似。对求得的近似式,把  $T$  从时刻  $t_{\text{start}}$  到时刻  $t_{\text{end}}$  积分的值作为  $S_1$ 。

同样,由  $T_2$  测定值算出积分值  $S_2$ 。这时,  $(S_1 - S_2)$  越小,意味着从手指表面到  $T_2$  位置的热传递量大。另外,手指接触时间  $t_{\text{CONT}} (=t_{\text{end}} - t_{\text{start}})$  越长,  $(S_1 - S_2)$  越大。这里,把  $a_3$  作为比例系数,把  $a_3 / (t_{\text{CONT}} \times (S_1 - S_2))$  作为表示血流量的参数  $X_3$ 。

基于以上说明,为通过前述模型求出血液中葡萄糖浓度,需要知道必要的测定量是室温(环境温度)、体表温度、和体表接触的块的温度变化、来自体表辐射的温度等。

图 4 是图示各种传感器的测定值和由此导出的参数的关系的说明图。准备和体表接触的块,通过在其 2 处设置的 2 个温度传感器测定 2 种温度  $T_1$  和  $T_2$  的时间变化。另外,测定体表的辐射温度  $T_3$  和室温  $T_4$ 。得到来自温度  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  的与血流量有关的参数。得到来自温度  $T_3$  的与辐射传热量有关的参数,得到来自  $T_3$  和  $T_4$  的与对流传热量有关的参数。与血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度有关的常数各自作为和氧供给量有关的常数保存起来。这是由于考虑到对于血红蛋白浓度范围因男女有若干差异及女性有贫血等病症等,根据需要对每个装置调整血红蛋白浓度。

接着,依据本发明的原理对实现无侵袭血糖值的具体装置结构进行说明。

图 5 是本发明的无侵袭血糖值测定装置的上视图。该装置中作为体表使用指尖肚的皮肤,但也可以使用其它体表。

在装置上面设有操作部 11,放置作为测定对象手指的测定部 12,显示测定结果、装置状态和测定值等的显示部 13。在操作部 11 中配置有为进行装置操作的 4 个按钮 11a~11b。在测定部 12 中设有套 14,如果打开套 14(图表示打开套的状态),存在具有椭圆形周边的手指放置部 15。在手指放置部 15 中有辐射

温度传感器的开口端 16 和接触温度传感器部 17。

在图 6 中表示装置的操作顺序。当按操作部的按钮，插入装置电源时，在液晶显示器上显示“加热”，装置内的电子电路被加热。同时，起动检测程序，自动检测电子电路。如果“加热”终止，在液晶显示部会显示“请放置手指”。要是把手指放在手指放置部，在液晶显示部显示脉冲分频。要是脉冲分频终止了，在液晶显示部显示“请离开手指”。要是从手指放置部离开手指，在液晶显示部显示“数据处理中”。随后，在液晶显示部显示血糖值。这时，显示的血糖值和日期、时间同时被储存在集成电路（IC）板中。要是读取了显示的血糖值，按操作部的按钮。装置在大约 1 分钟后进入在液晶显示部显示等待下次测定的“请放置手指”的状态。

图 7 是表示测定部详细情况的图，(a) 是上面图，(b) 是其 XX 截面图。

首先，对本发明的无侵袭血糖值测定装置的温度测定进行说明。在被检测部（指尖肚）接触的部分设置有热传导率高的材料例如用金做的薄金属板 21，以加热方式连接到该金属板 21 上的比金属板 21 热传导率低材料，例如由聚氯乙烯形成的棒状的热传导部件 22 伸到装置内部。作为温度传感器，设有测定金属板 21 的温度并且同被检测部邻接的温度检测器的热敏电阻 23，及测定仅仅距离金属板 21 一定距离的热传导部件部分的温度并且同被检测部间接的温度检测器的热敏电阻 24。在可以看透放置在手指放置部 15 的被检测部（指尖肚）的装置内部的位置设置有红外线透镜 25，在红外线透镜 25 的下方通过红外线透过窗 26 设置有热电检测器 27。另外，靠近热电检测器 27 设置有另一热敏电阻 28。

这样测定部的温度传感器部具有 4 个温度传感器，测定下面的 4 种温度。

- (1) 手指表面的温度（热敏电阻 23）： $T_1$
- (2) 热传导部件的温度（热敏电阻 24）： $T_2$
- (3) 手指的辐射温度（热电检测器 27）： $T_3$
- (4) 室温（热敏电阻 28）： $T_4$

图 8 是表示装置中的数据处理的流程的概念图。在该例子的装置中存在由热敏电阻 23、热敏电阻 24、热电检测器 27 和热敏电阻 28 组成的 4 个传感器。

4 种模拟信号各自经过 A1~A4 的放大器，通过 AD1~AD4 的模拟·数字转换器进行数字转换。由数字转换后的值计算参数  $x_i$  ( $i=1, 2, 3$ )。具体地  $x_i$  表示

如下 ( $a_1 \sim a_3$  是比例系数)。

与血流量成比例的参数和与氧供给量有关的参数相同。与氧供给量成比例的参数的系数  $a_3$  是血红蛋白浓度  $c_1$  和各个血红蛋白氧饱和度  $c_2$  及比例系数  $a_3'$  的乘积的值。

[数 2]

与热辐射成比例的参数

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

与热对流成比例的参数

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

与氧供给量成比例的参数

$$x_3 = a_3 \times \left( \frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

接着, 根据由实际的多数健康者及糖尿病患者的数据得到的参数  $x_i$  的平均值和标准偏差计算出标准化参数。通过下面的公式由各参数  $x_i$  计算标准化参数  $X_i$  ( $i=1, 2, 3$ )。

[数 3]

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

$x_i$ : 参数

$\bar{x}_i$ : 参数的平均值

$SD(x_i)$ : 参数的标准偏差

取前述的 3 个标准化参数, 进行为进行最终显示的葡萄糖浓度的转换计算。图 9 表示装置的功能块的图。本装置由电池 41 来驱动。通过由温度传感器构成的传感器部 43 测定的信号, 输入与各信号对应设置的模拟·数字转换器 44 (模拟·数字转换器 AD1~AD4) 转换为数字信号。作为微处理器 45 的外围电路, 具有模拟·数字转换器 AD1~AD4、液晶显示器 13、随机存取存储器 (RAM)42, 它们各自通过总线 46 同微处理器 45 相接。另外, 按钮 11a~11b 各

自和微处理器 45 连接。微处理器 45 内部装有存储了软件的固定储存器(ROM)。另外,微处理器 45 可以通过按按钮 11a~11b 接受来自外部的指令。

内藏在微处理器 45 的 ROM47 存储了计算处理中必要的程序。即,具有运算部的功能。微处理器 45 内部还装有存储血红蛋白浓度的常数的血红蛋白浓度常数存储部 48、存储血红蛋白氧饱和度的常数的血红蛋白氧饱和度常数存储部 49。计算程序在手指的测定终止后,从血红蛋白浓度常数存储部 48 和血红蛋白氧饱和度常数存储部 49 找出最适宜常数进行计算。另外,在计算处理中必要的存储区域同样由编入在装置中的 RAM42 确保。计算处理的结果显示在液晶显示部。

在 ROM 中作为处理计算时必要的程序组成要素存入了特别是为求出葡萄糖浓度 C 的函数。该函数定义如下。首先, C 用下面的式 (1) 表示。 $a_i$  ( $i=0, 1, 2, 3$ ) 预先由多个测定数据决定。求  $a_i$  的顺序如下。

- (1) 形成表示标准化参数和葡萄糖浓度 C 的关系的多重回归式。
- (2) 由通过最小二乘法得到的式子求出和标准化参数有关的标准方程式(联立方程式)。
- (3) 由标准方程式求出的系数  $a_i$  ( $i=0, 1, 2, 3$ ) 的值,代入多重回归式中。

首先,做出表示葡萄糖浓度 C 和标准化参数  $X_1, X_2, X_3$  关系的下面的回归式 (1)。

[数 4]

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

接着,为了求出和酶电极法的葡萄糖浓度测定值  $C_i$  的误差最小的多重回归式,采用最小二乘法。假设误差的平方和为 D, D 用下式 (2) 表示。

[数 5]

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

的平方和 D 最小,从而

得到下式。

[数 6]

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

假设  $C$ ,  $X_1 \sim X_3$  的平均值各自为  $C_{mean}$ ,  $X_{1mean} \sim X_{3mean}$ , 由于  $X_{imean}=0(i=1 \sim 3)$ , 由式 (1) 得到式 (4)。

[数 7]

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

另外, 标准化参数之间的变动·共同变动用式 (5) 表示, 标准化参数  $X_i$  ( $i=1 \sim 3$ ) 和  $C$  的共同变动用式 (6) 表示。

[数 8]

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(6)$$

把式 (4) (5) (6) 代入式 (3) 进行整理, 得到联立方程式 (标准方程式) (7), 通过解该方程求出  $a_1 \sim a_3$ 。

[数 9]

$$\begin{aligned}a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} &= S_{3C} \quad \dots\dots(7)\end{aligned}$$

用式(4)求出常数项  $a_0$ 。以上求得的  $a_i$  ( $i=0, 1, 2, 3$ ) 在装置制造时被储存在 ROM 中。在装置的实际测定中, 通过把由测定值求出的标准化参数  $X_1 \sim X_3$  代入回归式(1)中, 计算出葡萄糖浓度  $C$ 。

下面表示葡萄糖浓度计算过程的具体例。预先由对健康者及糖尿病患者测定的多个数据确定回归式(1)的系数, 把下面的葡萄糖浓度的计算式储存在微处理器的 ROM 中。

[数 10]

$$C = 101.7 + 25.8 \times X_1 - 23.2 \times X_2 - 12.9 \times X_3$$

$X_1 \sim X_3$  是对参数  $x_1 \sim x_3$  标准化后的参数。假定参数的分布是标准分布, 标准化参数的 95% 取从 -2 到 +2 之间的值。

以健康者的测定值作为一个例子, 把标准化参数  $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$  代入上述的式子中, 得到  $C = 101 \text{mg/dl}$ 。另外, 以糖尿病患者的测定值作为一个例子, 把标准化参数  $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$  代入上述的式子中, 得到  $C = 181 \text{mg/dl}$ 。另外, 在上式中血红蛋白浓度常数化为  $15 \text{g/dl}$ , 血红蛋白氧饱和度常数化为  $97\%$ 。

下面对在以往的测定方法中, 使通过取血得到的血液和试剂反应, 由该反应测定产生的电子量, 从而测定血糖值的酶电极法的测定结果和本发明的一个实施例的测定结果进行陈述。以健康者的测定值为一个例子, 在酶电极法的葡萄糖浓度为  $93 \text{mg/dl}$  时, 把同时刻通过本发明方法的测定得到的标准化参数  $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$  代入上述的式子中, 得到  $C = 101 \text{mg/dl}$ 。另外, 以糖尿病患者的测定值作为一个例子, 在酶电极法的葡萄糖浓度为  $208 \text{mg/dl}$  时, 把同时刻通过本发明方法的测定得到的标准化参数  $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$  代入上述的式子中, 得到  $C = 181 \text{mg/dl}$ 。该计算结果表现出约  $13\%$  的误差, 但由于一般为血糖测定的装置被制作成通常容许  $15 \sim 20\%$  的误差, 因此该水平的精度被认为具有足够的精度。由上述的结果, 通过本发明方法可以高精度地求出葡萄糖浓度的事实得到证实。

图 10 是以纵轴为本发明方法的葡萄糖浓度的计算值, 横轴为酶电极法的葡

---

萄糖浓度的测定值，针对多个患者绘制各自的测定值的图。通过本发明方法的测定可以得到良好的相互关系（相关系数=0.8932）。

图1

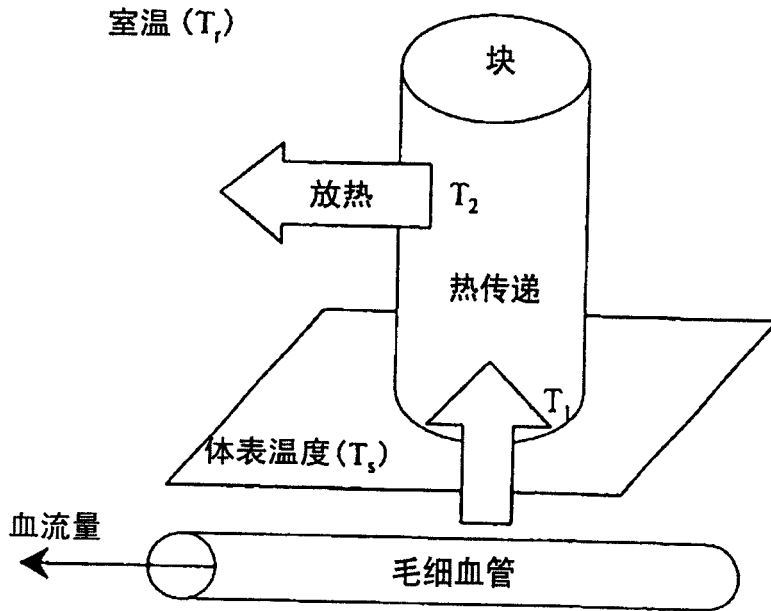


图2

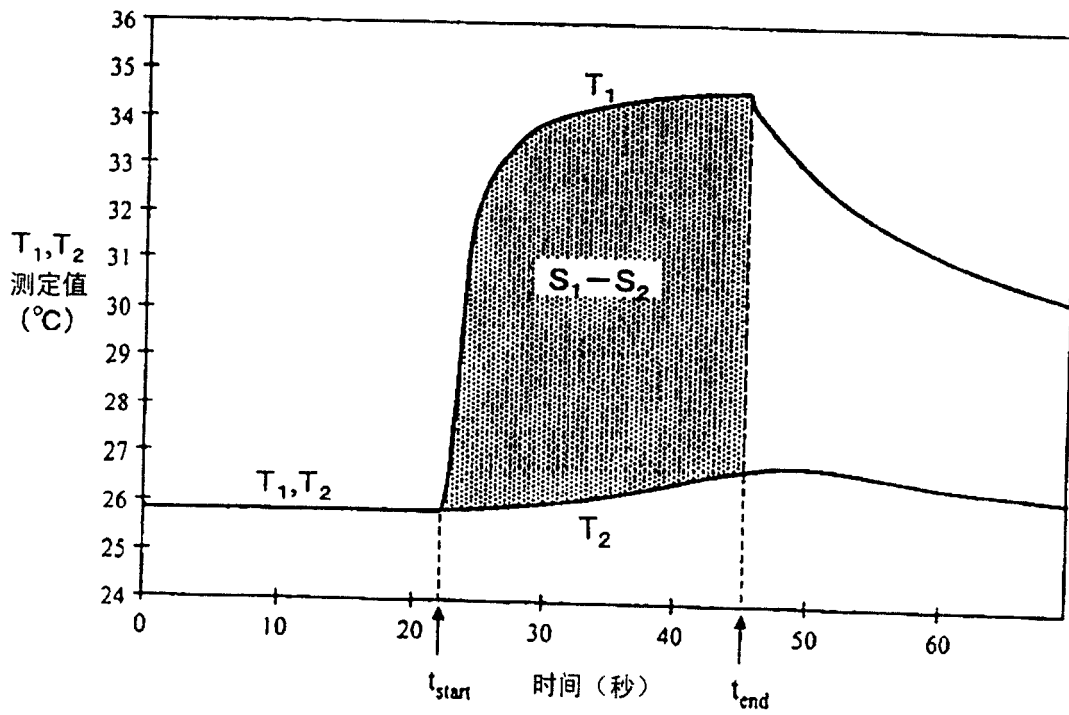


图3

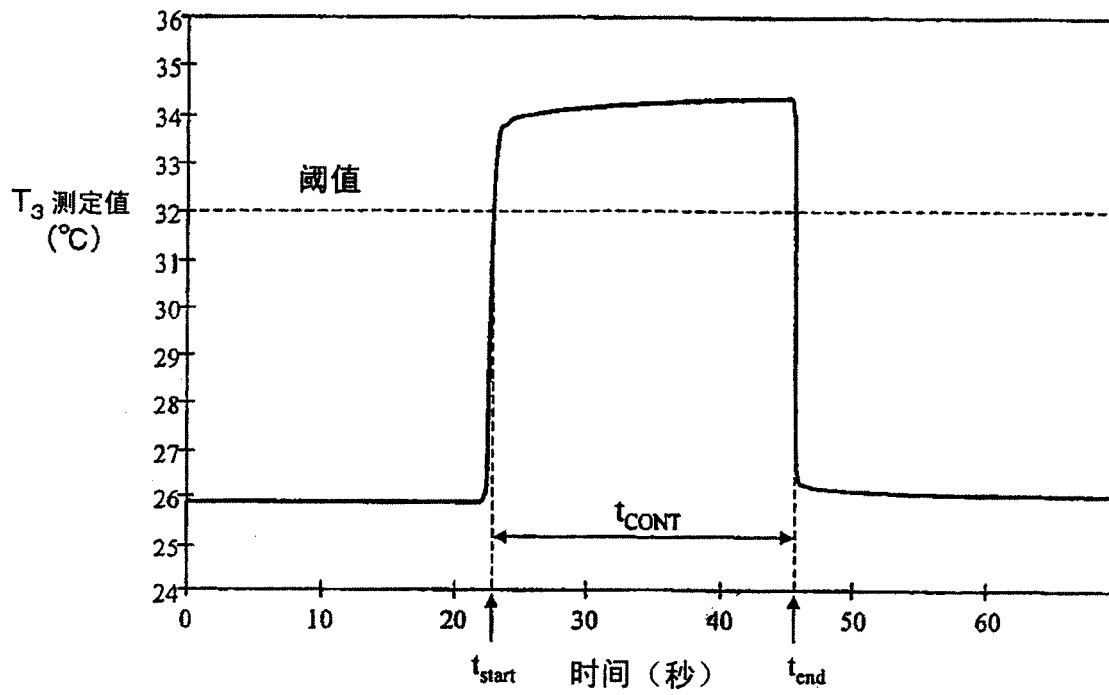


图4

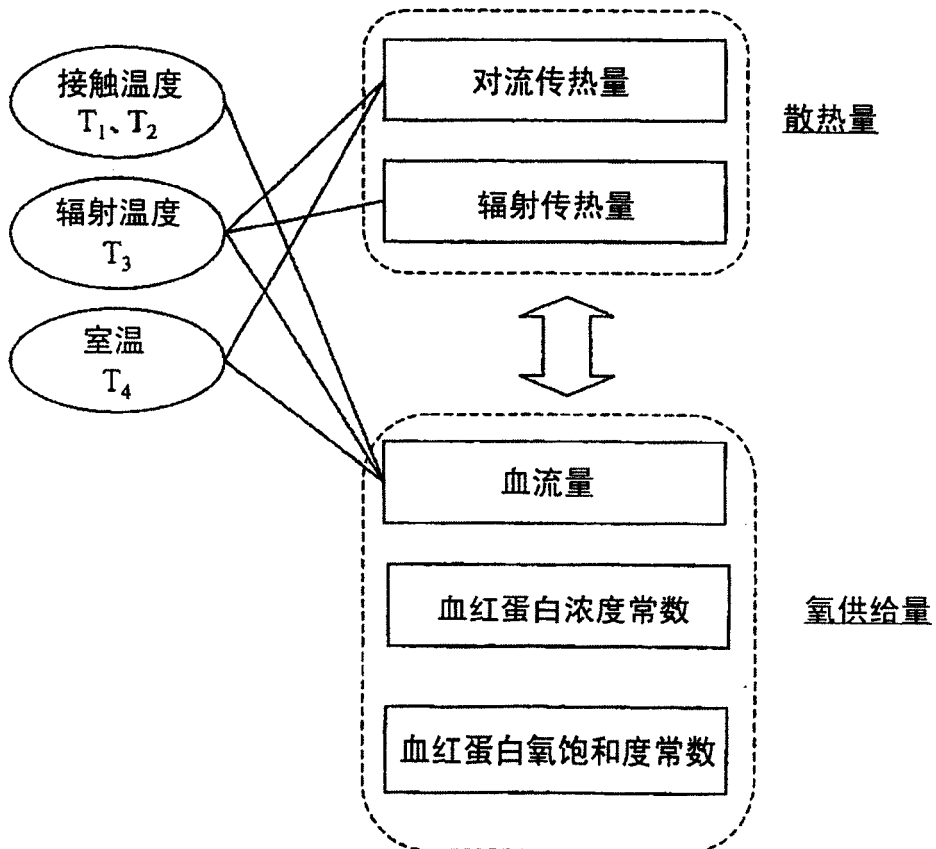


图5

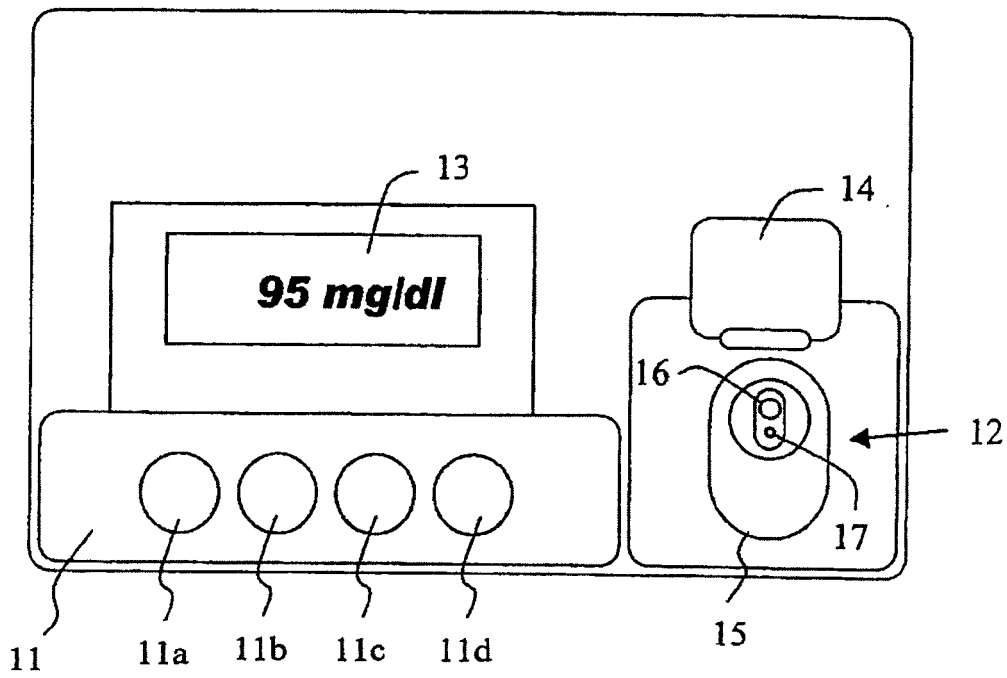


图6

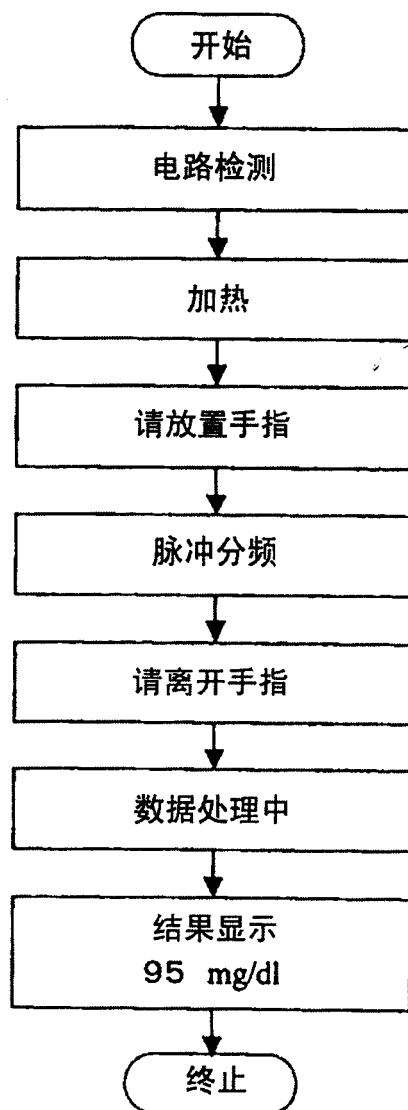


图7

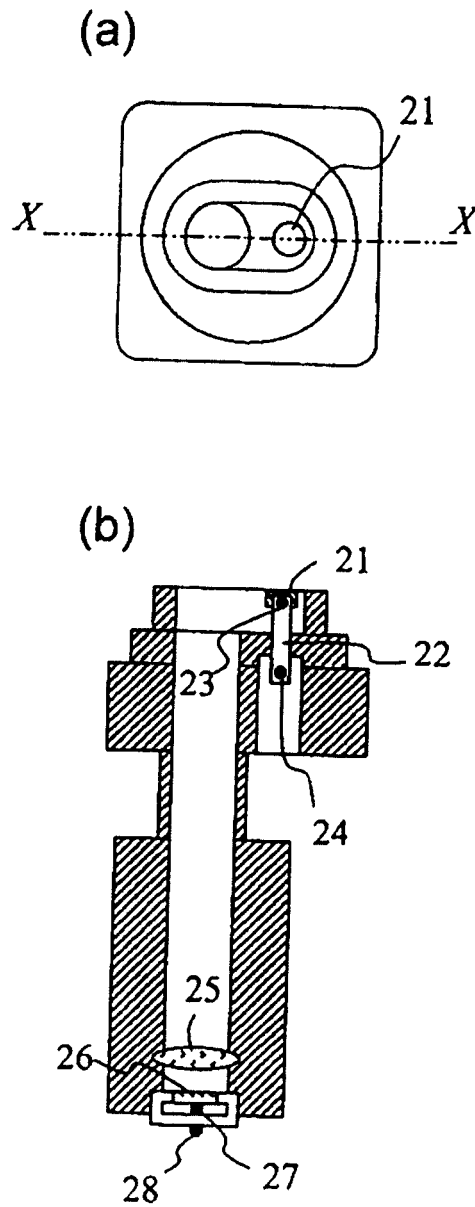


图8

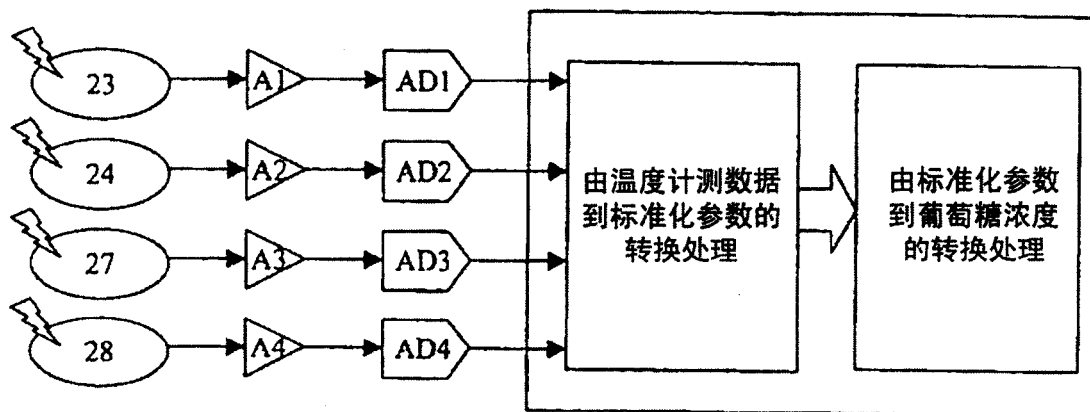


图9

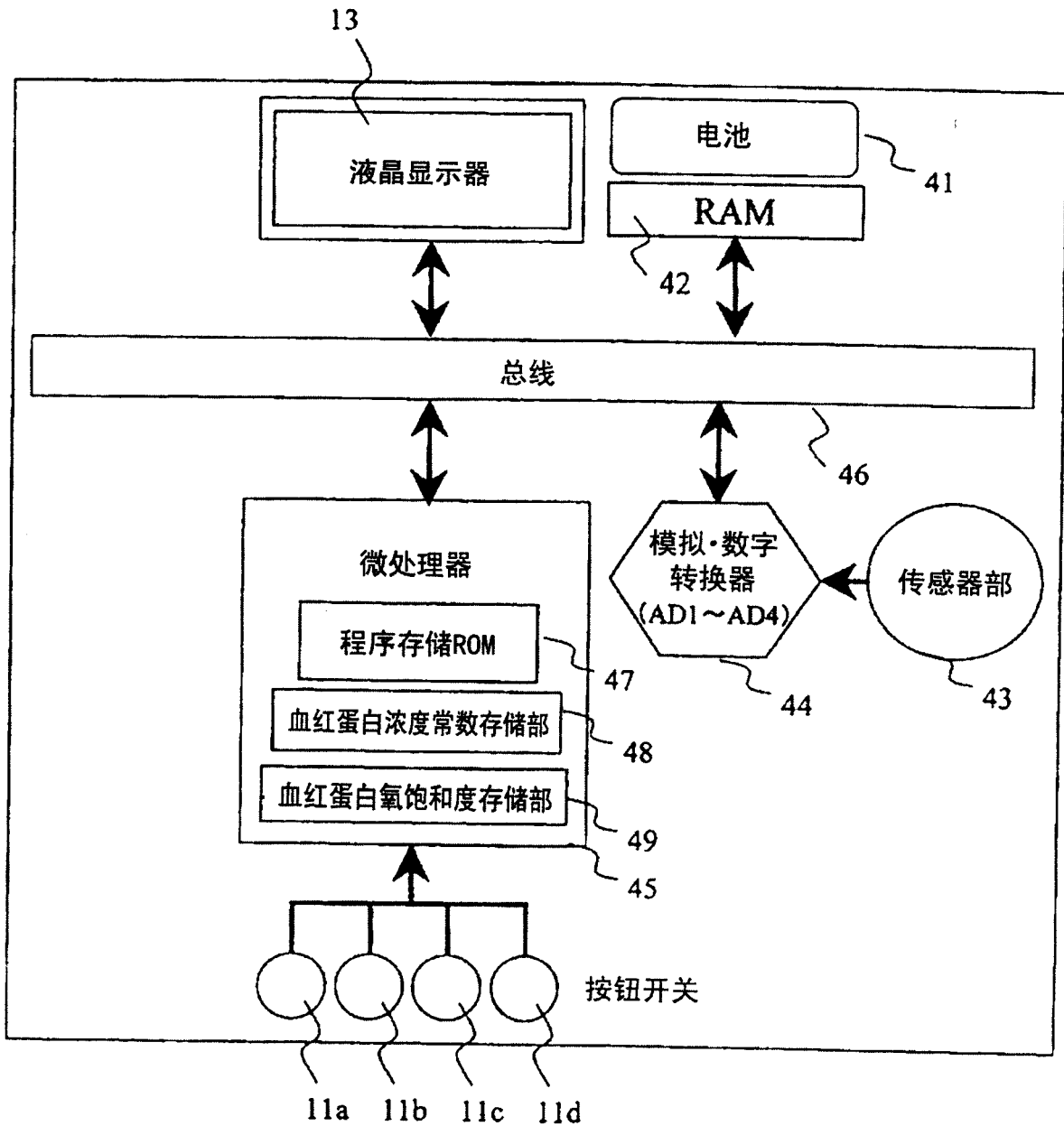
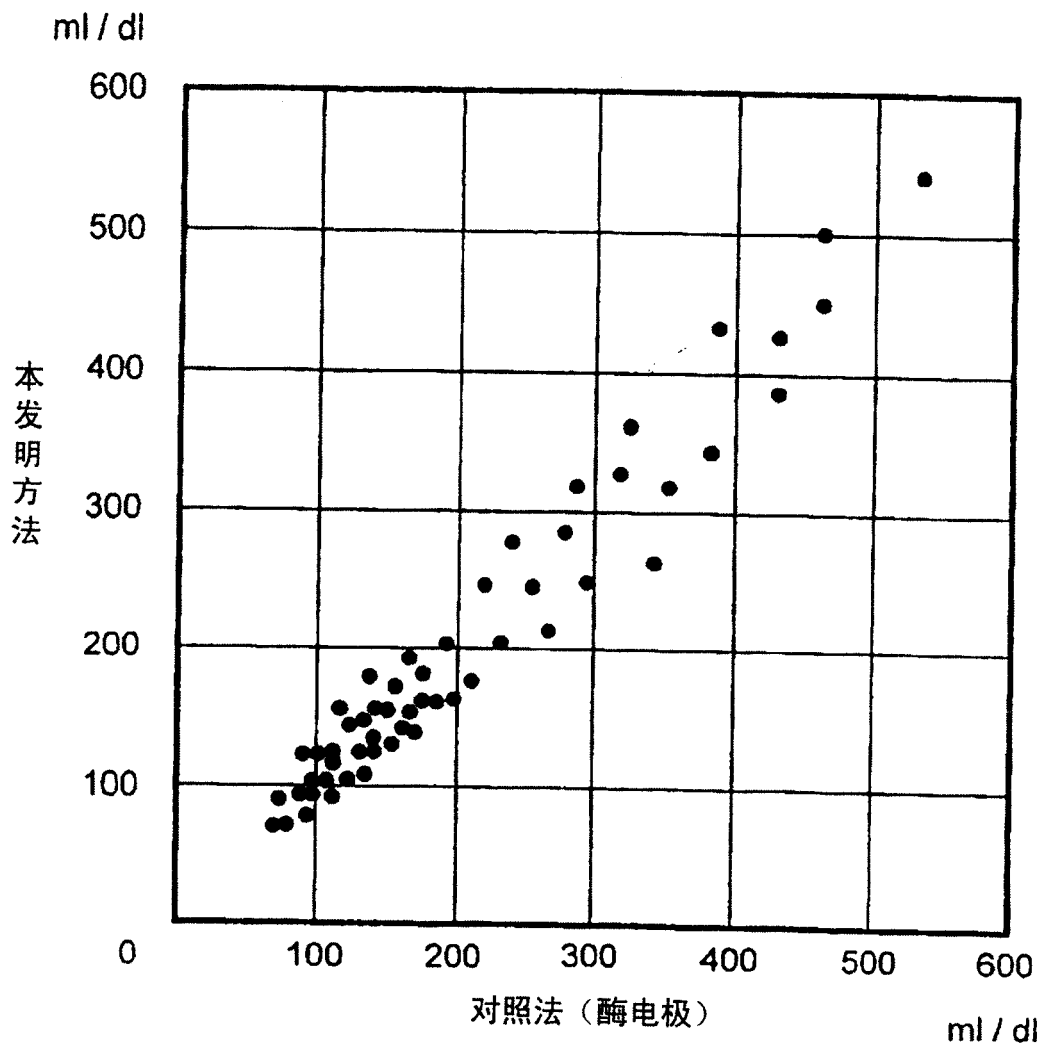


图10



|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 血糖值测定装置  |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN1321612C</a>   | 公开(公告)日 | 2007-06-20 |
| 申请号            | CN200410000461.5   | 申请日     | 2004-01-29 |
| [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<br>金允玉   |         |            |
| 发明人            | 赵玉京<br>金允玉   |         |            |
| IPC分类号         | A61B5/145 A61B5/00 A61B10/00 A61B5/01 A61B5/026 A61B5/028 A61B5/1455 G01N21/27 G01N33/48 G01N33/66 |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/01 A61B5/026 A61B5/14532   |         |            |
| 代理人(译)         | 钟晶   |         |            |
| 审查员(译)         | 赵鑫   |         |            |
| 优先权            | 2003404677 2003-12-03 JP   |         |            |
| 其他公开文献         | CN1623508A   |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>   |         |            |

摘要(译)

本发明所要解决的技术问题是基于测定温度进行无侵袭血糖值测定。所采用的技术方案是：为得到与来自体表散热有关的信息和与血流量有关的信息对体表进行温度测定。计算出与测定的温度·血流量·血红蛋白浓度及血红蛋白氧饱和度有关的常数确定的参数，将其适用于预先求得的关系和血糖值的关系中得到血糖值。

