

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 5/00

A61B 5/14

A61B 5/01



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410006864.0

[43] 公开日 2005 年 4 月 13 日

[11] 公开号 CN 1605320A

[22] 申请日 2004. 2. 20

[21] 申请号 200410006864.0

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 8 [33] JP [31] 349792/2003

[71] 申请人 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

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

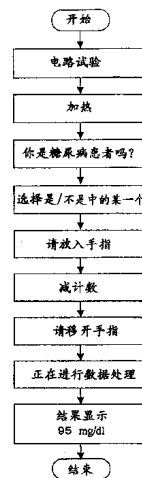
代理人 李德山

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 11 页

[54] 发明名称 血糖值测定方法以及装置

[57] 摘要

本发明提供一种血糖值测定方法以及装置。根据温度测定无侵袭地进行血糖值测定，通过用血中氧饱和度和血流量修正由温度测定方式进行的无侵袭血糖值测定值谋求测定数据的稳定时，使在健康者与糖尿病患者中使用的回归函数不同。



ISSN 1008-4274

1.一种血糖值测定装置，其特征在于：具有，
取得多个与身体表面以及测定环境有关的测定值的测定部分；
用于在健康者和糖尿病患者中任选其一的选择单元；
使用由上述测定部分取得的多个测定值和由上述选择单元进行
的选择结果而计算血糖值的计算部分。

2.根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于：
上述选择单元具有指示在健康者和糖尿病患者中任选其一的显
示部分。

3.根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于：
上述选择单元具有与上述健康者以及上述糖尿病患者中的每一
个相对应设置的输入用操作部分。

4.根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于：
还具有存储多个回归函数的存储部分，上述计算部分从上述存储
部分读出与上述选择结果相对应的上述回归函数，计算血糖值。

5.根据权利要求1所述的血糖值测定装置，其特征在于：
还具有存储多个回归函数以及与各个回归函数相对应的多个参
数的平均值和标准偏差的存储部分，上述计算部分从上述存储部分读
出与上述选择结果相对应的上述回归函数、上述参数的平均值以及上
述标准偏差，计算血糖值。

6.一种血糖值测定装置，其特征在于：具备，
输入类别是健康者还是糖尿病患者的输入单元；
测定身体表面的多个温度，获得在与来自上述身体表面的热扩散
有关的热传导量和辐射热传导量的计算中使用的信息的热量测定
部分；

获得与血中氧量有关的信息的氧含量测定部分；

对于把分别与上述多个温度以及上述血中氧量相对应的参数和
血糖值关联起来的函数，分别存储健康者用的函数和糖尿病患者用的

函数的存储部分;

把从上述热量测定部分以及上述氧含量测定部分输入的多个测定值分别变换为上述参数, 根据由上述输入单元输入类别, 把上述参数适用于存储在上述存储部分中的上述健康者用的函数或者上述糖尿病患者用的函数, 计算血糖值的计算部分;

显示由上述计算部分计算出的血糖值的显示部分。

7.根据权利要求6所述的血糖值测定装置, 其特征在于:

上述存储部分存储健康者用的回归函数和糖尿病患者用的回归函数, 上述计算部分使用与上述输入的类别相对应的回归函数而计算血糖值。

8.根据权利要求6所述的血糖值测定装置, 其特征在于:

上述存储部分存储健康者用的回归函数和糖尿病患者用的回归函数以及包含在各个回归函数中的多个参数的平均值和标准偏差, 上述计算部分使用与上述输入的类别相对应的回归函数以及附随于该回归函数的上述参数的平均值和标准偏差而计算血糖值。

9.根据权利要求6所述的血糖值测定装置, 其特征在于:

上述氧含量测定部分具有用于获得与血流量有关的信息的血流量测定部分和用于获得血中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度的光学测定部分。

10.一种血糖值的测定方法, 其特征在于: 包括,

取得多个与身体表面以及测定环境有关的测定值的步骤;

取得类别是健康者还是糖尿病患者的步骤;

使用所取得的多个测定值和健康者用的回归函数或者糖尿病患者用的回归函数而计算血糖值的步骤。

11.根据权利要求10所述的血糖值测定方法, 其特征在于:

上述计算血糖值的步骤包括,

从所取得的多个测定值求出多个参数的步骤;

使用与健康者或糖尿病患者相对应的平均值·标准偏差而把所求出的多个参数进行归一化的步骤;

把归一化了的多个参数适用于与健康者或糖尿病患者相对应的回归函数中而进行计算的步骤。

血糖值测定方法以及装置

技术领域

本发明涉及不采血而测定生物体中的葡萄糖浓度的非侵袭血糖值测定方法以及装置。

背景技术

Hilson 等人报告了如果在糖尿病患者中静脉注射葡萄糖，则随后其脸以及舌下温度发生变化（非专利文献 1）。Scott 等人论述了糖尿病患者与体温调节的问题（非专利文献 2）。根据这些研究知识，Cho 等人提出不采血而根据温度测定求血中葡萄糖浓度的方法以及装置（专利文件 1、2）。

另外，对于不采血而计算葡萄糖浓度还进行了各种试验。例如，提出了对于测定部位照射 3 个波长的近红外光，检测透射光强度的同时检测生物体温度，求吸光度的二次微分值的代表值，对应于生物体温度与预先确定的基准温度的偏差修正上述代表值，求与修正了的代表值相当的血糖浓度的方法（专利文献 3）。另外，提供了在测定部位中监视生物体温度的同时进行加热或者冷却，在温度变化的瞬间测定基于光照射的减光度，测定成为减光度的温度依赖性的原因的血糖值浓度的装置（专利文献 4）。另外，报告了取出参考光与照射到样品上以后的透射光的输出比，从输出比的对数与生物体温度的一次公式计算葡萄糖浓度的装置（专利文献 5）。另外，还报告了测定黑色素或者皮肤厚度等皮肤参数的贡献，修正葡萄糖浓度等的非侵袭测定的方法（专利文献 6）。

[非专利文献 1] Diabete & Metabolisme, "Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetice" 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 5924996 号公报

[专利文献2] 美国专利第 5795305 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

[专利文献6] 美国专利第 5725480 号公报

血液中的葡萄糖(血糖)在细胞内的葡萄糖氧化反应中使用,产生维持身体所必需的能量。特别是在基础代谢的状态下,所产生的能量的大部分由于成为用于维持体温的热能,因此人们设想血中葡萄糖浓度与体温之间具有某种关系。但是,如考虑由疾病产生的发热所明确的那样,体温根据血中葡萄糖浓度以外的原因也发生变动。以往,虽然提出了不采血而通过温度检测求血中葡萄糖浓度的方法,但是很难谈到具有充分的精度。

发明内容

本发明的目的在于提供根据被检查者的温度数据不采血而以高精度求血中葡萄糖浓度的方法以及装置。

血糖值通过血管系统特别是毛细血管供给到全身的细胞。在人体内存在复杂的代谢通路,而葡萄糖氧化从根本上是血糖与氧反应,是与水和二氧化碳产生能量的反应。这里所谓氧是从血液供给到细胞的氧,氧供给量由血液中的血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度、血流量决定。另一方面,通过葡萄糖氧化在体内产生的热量以对流、热辐射、传导等形式从身体散发。另外,与糖尿病患者相比较,正常人的葡萄糖的氧化效率高。从这一点出发,可以考虑特别是在高血糖状态时,与糖尿病患者相比较,正常人即使是相同的血中葡萄糖浓度,热产生量也很高。我们认为体温由体内的葡萄糖燃烧形成的能量产生量即热

产生量与这些热发散的平衡决定，因而考虑了以下的模型。

- (1) 把热产生量与热发散量视为等同。
- (2) 热产生量是血中葡萄糖浓度与氧供给量的函数。
- (3) 氧供给量由血中血红蛋白浓度、血中血红蛋白氧饱和度和毛细血管内的血流量决定。
- (4) 热发散量主要由热对流和热辐射决定。
- (5) 血中葡萄糖浓度与热产生量的关系在糖尿病患者和健康者中不同。

本发明者发现依据该模型，热测定体表，同时测定与血液中的氧浓度有关的参数以及与血流量有关的参数，使用这些测定结果能够高精度地求出血糖值，因而完成了本发明。作为一个例子，用于求上述参数的测定能够把人体的一部分，例如手指尖作为测定对象进行。能够通过热测定手指尖求出与对流和辐射有关的参数。通过分光光学测定血液中的血红蛋白，根据结合于氧的血红蛋白与没有结合于氧的血红蛋白的比例求出与血中血红蛋白浓度以及血中血红蛋白氧饱和度有关的参数。能够通过热测定来自皮肤的热移动量求出与血流量有关的参数。

本发明的血糖值测定装置，包括对于身体表面以及测定环境取得多个测量值的测定单元；用于在健康者和糖尿病患者中任选其一的选择单元；使用在测定单元取得的多个测定值和由选择单元进行的选择结果计算血糖值的计算单元。该装置还具有存储了多个回归函数的存储单元，计算单元从存储单元读出与选择结果相对应的回归函数进行计算。更详细地讲，存储单元存储多个回归函数以及与各个回归函数相对应的多个参数的平均值和标准偏差，计算单元从存储单元读出与选择结果相对应的回归函数、参数的平均值以及标准偏差计算血糖值。

本发明的血糖值测定装置，还具备输入类别是健康者还是糖尿病患者的输入单元；测定来自于身体表面的多个温度，得到在与来自身体表面的热发散有关的对流导热量和辐射导热量的计算中使用的信息的热量测定单元；得到与血中氧含量有关的信息的氧含量测定单元；

对于把分别对应于所测定的多个温度以及血中氧含量的参数与血糖值相关联的函数，分开存储了健康者用的函数和糖尿病患者用的函数的存储单元；把从热量测定单元以及氧含量测定单元输入的多个测定值分别变换为上述参数，根据由输入装置输入的类别，把上述参数适用于存储在存储单元中的健康者用的函数或者糖尿病患者用的函数计算血糖值的计算单元；显示由计算单元计算出的血糖值的显示单元。存储单元预先存储健康者用的回归函数和糖尿病患者用的回归函数，计算单元使用与所输入的类别相对应的回归函数计算血糖值。更具体地讲，存储单元预先存储健康者用的回归函数和糖尿病患者用的回归函数以及包含在各个回归函数中的多个参数的平均值和标准偏差，计算单元使用对应于输入类别的回归函数以及跟随于该回归函数的上述参数的平均值和标准偏差计算血糖值。氧含量测定单元具有得到与血流量有关的信息的血流量测定单元和得到血中的血红蛋白氧浓度、血红蛋白氧饱和度的光学测定单元。

本发明的血糖值测定方法包括对于身体表面以及测定环境取得多个测量值的测定步骤；取得类别是健康者还是糖尿病患者的取得步骤；使用在取得步骤中取得的多个测定值和健康者用的回归函数或者糖尿病患者用的回归函数计算血糖值的步骤。计算血糖值的步骤包括从取得的多个测定值求多个参数的步骤；用与健康者或糖尿病患者相对应的平均值、标准偏差把求出的多个参数归一化的步骤；把归一化了的多个参数代入到与健康者或糖尿病患者相对应的回归函数中进行计算的步骤。

如果依据本发明则能够提供高精度的非侵袭血糖值测定装置以及测定方法。

附图说明

图 1 是说明从身体表面向块的热移动的模式图。

图 2 示出温度 T_1 以及温度 T_2 的测定值随时间的变化。

图 3 是温度 T_3 随时间变化的测定例。

图 4 是图示了由各种传感器进行的测定值以及与由测定值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俯视图。

图 6 是装置的功能框图。

图 7 示出测定单元的详细例子。

图 8 是示出装置内的数据处理流程的概念图。

图 9 示出装置的操作顺序。

图 10 示出选择单元的动作流程。

图 11 是选择糖尿病患者用回归函数计算的值与由酶电极法进行的测定值的标绘图。

图 12 是选择健康者用回归函数计算的值与由酶电极法进行的测定值的标绘图。

图 13 是在健康者与糖尿病患者中选择共同的回归函数计算的值与由酶电极法进行的测定值的标绘图。

具体实施方式

以下，参照附图说明本发明的实施形态。

首先，说明上述模型的具体化。这里，考虑上述模型的(5)，进行与糖尿病患者和健康者每一个相对应的具体化。

如果考虑热发散量，则作为其主要原因的对流热传递与环境温度(室温)和体表温度之间的温度差有关，作为由其它主要原因的辐射引起的热发散量根据斯蒂芬·玻尔兹曼定律与体表温度的4次方成比例。从而，可知在来自人体的热发散量中，与室内和体表温度相关。另一方面，作为与热产生量有关的另一个原因的氧供给量表示为血红蛋白浓度、血红蛋白氧饱和度与血流量的积。

这里，血红蛋白浓度能够从氧结合型血红蛋白和还原(脱氧)型血红蛋白的摩尔吸光系数相同的波长(等吸光波长)的吸光度测定。血红蛋白氧饱和度能够通过测定上述等吸光波长的吸光度，氧结合型血红蛋白和还原(脱氧)型血红蛋白的摩尔吸光系数的比为已知的最

低限度的另一个单波长的吸光度，求解联立方程式测定。即，血红蛋白浓度，血红蛋白氧饱和度最低能够通过2个波长的吸光度测定获得。

剩下的是血液的流量。血流量能够用各种方法测定，而以下说明其测定方法的一个例子。

图1是说明了具有某种程度热容量的固体块与身体表面接触一定时间后离开时从身体表面向块的热移动的模式图。块的材质能够采用塑料等树脂，例如聚乙烯。这里，着眼于块与身体表面接触的部分的温度 T_1 随时间的变化和块上的从身体表面离开的位置中的温度 T_2 随时间的变化。血流量主要能够通过跟踪温度 T_2 (块上空间离开的点的温度) 随时间的变化推断。以下说明详细过程。

在块与身体表面接触之前，块的2个点的温度 T_1 、 T_2 等于室温 T_r 。在体表温度 T_s 高于室温 T_r 的情况下，如果块与身体表面接触，则通过来自皮肤的热移动，温度 T_1 迅速上升，接近身体表面的温度 T_s 。另一方面，由于从块表面发散沿着块内传导来的热，因此温度 T_2 比 T_1 低，而且平稳地上升。温度 T_1 、 T_2 随时间的变化依赖于从身体表面向块的热移动量，从固身体表面向块的热移动量依赖于沿着皮肤下流动的毛细血管中的血流量。如果把毛细血管视为热交换器，则从毛细血管向周围细胞组织的热传递系数成为血流量的函数。从而，通过跟踪温度 T_1 、 T_2 随时间的变化，如果测定从身体表面向块的热移动量，则能够推断从毛细血管向细胞组织的热传递量，由此能够推断血流量。从而，通过在时间上跟踪 T_1 、 T_2 的温度变化，如果测定从身体表面向块的热移动量，则能够推断从毛细血管向细胞组织的热传递量，由此能够推断血流量。

图2示出块中与身体表面接触部分的温度 T_1 以及从身体表面接触位置离开的块上位置的温度 T_2 的测定值随时间的变化。如果使块接触身体表面则 T_1 测定值迅速上升，如果离开则缓慢下降。

图3中示出由辐射温度检测器测定的温度 T_3 的测定值随时间的变化。作为温度 T_3 由于测定基于从身体表面的辐射的温度，因此其它传感器也对温度变化敏感地发生反应。由于辐射热作为电磁波传播，因

此能够瞬时传送时间变化。因此，例如，如后述的图 7 所示，如果把辐射温度检测器设置在要检测来自身体表面的热辐射的块与身体表面接触的位置附近，则从温度 T_3 的变化能够检测块与身体表面的接触开始时刻 t_{start} 以及接触结束时刻 t_{end} 。例如，如图 3 所示设定温度阈值，把超过了温度阈值的时刻作为接触开始时刻 t_{start} ，把从温度阈值下降了的时刻作为接触结束时刻 t_{end} 。温度阈值例如设定为 32°C 等温度。

接着，用 S 形曲线，例如逻辑曲线近似时刻 t_{start} 与时刻 t_{end} 之间的 T_1 测定值。逻辑曲线把温度作为 T ，把时刻作为 t ，用下述的公式表示。

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

通过由非线性最小二乘法求系数 a 、 b 、 c 、 d ，能够近似测定值。对于所求出的近似式，把 T 从时刻 t_{start} 到时刻 t_{end} 积分的值作为 S_1 。

同样，从 T_2 测定值计算积分值 S_2 。这时， $(S_1 - S_2)$ 越小，则意味着从身体表面向 T_2 位置的热移动量越大。另外，身体表面接触时间 $t_{CONT} (= t_{end} - t_{start})$ 越长则 $(S_1 - S_2)$ 越大。因此，以 a_5 作为比例系数，把 $a_5 / (t_{CONT} \times (S_1 - S_2))$ 作为示出血流量的参数 X_5 。

从以上的说明可知，根据上述的模型为了求血中血红蛋白浓度所必需的测定量是室温（环境温度）、身体表面温度、与身体表面接触的块的温度变化、基于从身体表面的辐射的温度以及最低 2 个波长的吸光度。

图 4 是图示了由各个传感器得到的测定值与由此导出的参数之间的关系的关系的说明图。准备与身体表面接触的块，由设置在上面 2 个位置的 2 个温度传感器测定 2 种温度 T_1 和 T_2 随时间的变化。另外，测定身体表面的辐射温度 T_3 和温度 T_4 。还在至少 2 种波长下测定与血红蛋白的吸收有关的吸光度 A_1 、 A_2 。从温度 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 能够得到与血流量有关的参数。从温度 T_3 能够得到与辐射传热量有关的参数，从温度 T_3 和温度 T_4 能够得到与对流传热量有关的参数。另外，从吸光度

A_1 能够得到与血红蛋白浓度有关的参数, 从吸光度 A_1 和 A_2 能够得到与血红蛋白氧饱和度有关的参数。

其次, 根据本发明的原理说明实现无侵袭血糖值测定的具体的装置结构。

图 5 是本发明的无侵袭血糖值测定装置的俯视图。在该装置中, 作为身体表面使用手指尖的腹部的皮肤, 但也能够使用其它的身体表面。

在装置上面, 设置着操作单元 11、放置着成为测定对象的手指的测定单元 12 和进行测定结果的显示以及显示装置的状态或者测定值等的显示单元 13。在操作单元 11 中配置用于进行装置操作的 4 个按钮 11a~11d。在测定单元 12 中设置罩 14, 如果打开罩 14 (图中示出打开了罩的状态), 则设置有具有椭圆形边缘的手指放置部分 15。在手指放置部分 15 中设置有辐射温度传感器单元的开口端 16、接触温度传感器单元 17 以及光学传感器单元 18。

图 6 示出装置的功能框图。本装置用蓄电池 41 驱动。由温度传感器和光学传感器构成的传感器单元 48 所测定的信号输入到与各个信号相对应设置的模·数变换器 AD1~AD5, 变换为数字信号。LED 选择用 LSI19 具有通过来自微处理器 55 的控制而使作为光学传感器的光源的 2 个发光二极管以时分的方式发光的功能。作为微处理器 55 的外围电路, 有模·数变换器 AD1~AD5, 液晶显示器 13, LED 选择用 LSI19, RAM42, IC 卡 43, 实时时钟 45, 经过总线 44 从微处理器 55 访问这些电路。另外, 按钮 11a~11d 分别与微处理器 55 连接。

微处理器 55 在内部安装保存软件的 ROM。另外, 作为通过按压按钮 11a~11d 输入的与中断处理请求有关的寄存器, 微处理器 55 具有中断原因寄存器和中断屏蔽寄存器。中断原因寄存器是识别在对于微处理器 55 的中断处理请求时按压的按钮的寄存器。中断屏蔽寄存器由 1 比特构成, 通过软件把本寄存器设置为 1, 防止受理来自按压按钮输入的中断处理请求, 即能够进行屏蔽。另外, 如果软件把本寄存器清除为 0 则解除中断处理请求的屏蔽。本软件如上所述, 进行各种

计算机的控制，对于与由按钮输入的请求相对应的 ROM 保存信息的访问和 ROM 保存信息的选择，以及利用 ROM 保存信息的计算等。另外，本微处理器如后述那样包括选择单元和运算单元的功能。

图 7 示出测定单元的详细例子，(a) 是俯视图，(b) 是其 XX 剖面图，(c) 是其 YY 剖面图。

首先，说明由本发明的无侵袭血糖值测定装置进行的温度测定。被检测部分（手指的腹部）接触的部分中配置热传导率高的材料，例如由金构成的薄板 21，与该板 21 热连接的比该板 21 的热传导率低材料，例如由聚氯乙烯构成棒形的热传导构件 22 深入到装置内部。作为温度传感器，设置有测定板 21 的温度的、作为对于被检测部分相邻的温度检测器的热敏电阻 23、以及测定从板 21 离开一定距离的热传导构件的部分的温度的、作为对于被检测部分间接设置的温度检测器的热敏电阻 24。在看穿放置在手指放置部分 15 中的被检测部分（手指的腹部）的装置内部的位置配置红外线透镜 25，在红外线透镜 25 的下方经过红外线透射窗 26 配置热电堆 27。另外，接近热电堆 27 设置其它的热敏电阻 28。

这样测定单元的温度传感器单元具有 4 个温度传感器，测定以下 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（热电堆 27）： T_3
- (4) 室温（热敏电阻 28）： T_4

其次，说明光学传感器单元 18。光学传感器单元用于测定为了求氧供给量所必需的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。为了测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度需要进行最低 2 个波长下的吸光度测定，图 7 (c) 示出由 2 个光源 33、34 和 1 个检测器 35 进行波长测定的结构例。

在光学传感器单元 18 中，连接 2 条光纤 31、32 的端部。光纤 31 是光照射用的光纤，光纤 32 是感光用的光纤。如图 7 (c) 所示，光

纤 31 与成为支线的光纤 31a、31b 连接，在它们的末端配置 2 个波长的发光二极管 33、34。在感光用光纤 32 的末端，配置光电二极管 35。发光二极管 33 出射波长 810nm 的光，发光二极管 34 出射波长 950nm 的光。波长 810nm 是氧结合型血红蛋白和还原（脱氧）型血红蛋白的摩尔吸光系数相同的等吸光波长，波长 950nm 是氧结合型血红蛋白与还原型血红蛋白的摩尔吸光系数的差大的波长。

2 个发光二极管 33、34 以时分的方式发光，从发光二极管 33、34 发出的光经过光照射用光纤 31 照射到被检查者的手指。照射到手指上的光由手指的皮肤反射，入射到感光用光纤 32，由光电二极管 35 检测。照射到手指上的光由手指的皮肤反射时，一部分光通过皮肤进入到组织内部，受到流过毛细血管的血液中的血红蛋白进行的吸收。由光电二极管 35 测定的测定数据是反射率 R，吸光度近似地用 $\log(1/R)$ 计算。对于波长 810nm 和波长 950nm 的光分别进行照射，在每种波长测定 R，而且通过求 $\log(1/R)$ ，测定波长 810nm 的吸光度 A_1 和波长 950nm 的吸光度 A_2 。

如果把还原型血红蛋白浓度记为 $[Hb]$ ，把氧结合型血红蛋白浓度记为 $[HbO_2]$ ，则吸光度 A_1 以及吸光度 A_2 用下式表示。

[数 2]

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

$A_{Hb}(810nm)$ 和 $A_{Hb}(950nm)$ ， $A_{HbO_2}(810nm)$ 和 $A_{HbO_2}(950nm)$ 分别是还原型血红蛋白，氧结合型血红蛋白的摩尔吸光系数，在各波长下是已知的。 a 是比例系数。血红蛋白浓度，血红蛋白氧饱和度根据上式求出如下。

[数 3]

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

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

另外，在这里说明了在 2 个波长下的吸光度测定，测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的例子，而通过在 3 个波长以上测定吸光度，还能够降低有害成分的影响提高测定精度。

图 8 是示出装置内的数据处理流程的概念图。在本例的装置中，具有由热敏电阻 23，热敏电阻 24，热电堆 27，热敏电阻 28，光电二极管 35 构成的 5 个传感器。为了在光电二极管 35 中测定波长 810nm 的吸光度和波长 950nm 的吸光度，在装置中输入 6 种测定值。

5 种模拟信号分别经过放大器 $A_1 \sim A_5$ ，由 $A_{D1} \sim A_{D5}$ 的模·数变换器进行数字变换。从数字变换了的值计算参数 x_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$)。如果具体地表述 x_i 则成为以下所示。

[数 4]

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

与血红蛋白浓度成比例的参数

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

与血红蛋白饱和度成比例的参数

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

与血流量成比例的参数

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

接着，从参数 x_i 的平均值和标准偏差计算归一化参数。按照以下公式从各参数 x_i 计算归一化参数 X_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$)。

[数 5]

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

x_i : 参数

\bar{x}_i : 参数的平均值

$SD(x_i)$: 参数的标准偏差

以上述 5 个归一化参数，进行用于进行最终显示的向葡萄糖浓度的变换计算。在处理计算中所必需的程序存储在装入到装置内的微处理器的内部安装的 ROM 中。另外，处理计算所必需的存储区同样确保在装入到装置中的 RAM 中。计算处理的结果显示液晶显示器上。

在 ROM 中输入作为处理计算所必需的程序构成要素，特别是用于求葡萄糖浓度 C 的回归函数。回归函数通过使用对于大量的糖尿病患者和健康者由作为侵袭法的酶电极法测定的葡萄糖浓度以及对于该大量糖尿病患者和健康者同时求出的归一化参数的最小二乘法，预先对于每一名糖尿病患者和健康者决定。在使用了从糖尿病患者和健康者混合存在的测定数据群决定的共同的回归函数的情况下，如果考虑到上述模型的 $r(5)$ 血中葡萄糖浓度和热产生量的关系在糖尿病患者与健康者中不同， 1 ，则可以考虑与由酶电极法进行的葡萄糖浓度的相关系数减小。因此，从糖尿病患者的数据群和健康者的数据群的每一个中，决定每个糖尿病患者和健康者的单独的回归函数，保存在 ROM 中。

以下，以葡萄糖患者用回归函数为例说明回归函数的决定方法。首先，葡萄糖浓度 C 用以下的公式 (1) 表示。 a_{Di} ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 事先从大量糖尿病患者的测定数据决定。求 a_{Di} 的顺序如下。

(1) 生成表示归一化参数与葡萄糖浓度 C 的关系的二次回归式。

(2) 从根据最小二乘法得到的公式求与归一化参数有关的正规方程式 (联立方程式)。

(3) 从正规方程式求系数 a_{Di} ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 的值, 代入到二次回归式。

首先, 建立表示葡萄糖浓度 C 与糖尿病患者的归一化参数 X_{D1} , X_{D2} , X_{D3} , X_{D4} , X_{D5} 的关系的下述回归式 (1)

[表6]

$$\begin{aligned} C &= f(X_{D1}, X_{D2}, X_{D3}, X_{D4}, X_{D5}) \\ &= a_{D0} + a_{D1}X_{D1} + a_{D2}X_{D2} + a_{D3}X_{D3} + a_{D4}X_{D4} + a_{D5}X_{D5} \end{aligned}$$

..... (1)

接着, 为了求与由酶电极法测定的葡萄糖浓度值 C_{Di} 的误差为最小的二次回归式, 使用最小二乘法。如果把残差的平方和记为 R_D , 则 R_D 用下面的公式 (2) 表示。

$$\begin{aligned} [表7] R_D &= \sum_{i=1}^n d_{Di}^2 \\ &= \sum_{i=1}^n (C_{Di} - f(X_{D1i}, X_{D2i}, X_{D3i}, X_{D4i}, X_{D5i}))^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\}^2 \end{aligned}$$

..... (2)

由于残差的平方和 R_D 为最小是公式 (2) 对于 a_{D0} , a_{D1} , ..., a_{D5} 的偏微分为零的时候, 因此可以得到下面的公式。

$$\begin{aligned} [表8] \frac{\partial R_D}{\partial a_{D0}} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D1}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D1i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D2}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D2i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D3}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D3i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D4}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D4i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D5}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D5i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \end{aligned}$$

..... (3)

如果把 C_D , $X_{D1} \sim X_{D5}$ 的平均值记为 C_{Dmean} , $X_{D1mean} \sim X_{D5mean}$, 则由于 $X_{Dimean} = 0$ ($i = 1 \sim 5$), 因此可以从公式 (1) 得到公式 (4).

[数 9]

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

..... (4)

[数 10]

$$S_{Dij} = \sum_{k=1}^n (X_{Dik} - X_{Dimean})(X_{Djk} - X_{Djmean}) = \sum_{k=1}^n X_{Dik} X_{Djk} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots (5)$$

$$S_{DiC} = \sum_{k=1}^n (X_{Dik} - X_{Dimean})(C_{Dk} - C_{Dmean}) = \sum_{k=1}^n X_{Dik} (C_{Dk} - C_{Dmean}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots (6)$$

另外, 用公式 (5) 表示归一化参数之间的变动、共变动, 用公式 (6) 表示归一化参数 X_{Di} ($i = 1 \sim 5$) 与 C 的共变动.

如果把公式 (4) (5) (6) 代入到公式 (3) 中进行整理, 则能够得到联立方程式 (正规方程式) (7), 通过求解该联立方程式求出 $a_{D1} \sim$

 a_{D5} .

[数 11]

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

..... (7)

常数项 a_{D0} 使用公式 (4) 求出. 以上求出的 a_{Di} ($i = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) 在装置制造时保存在 ROM 中. 在由装置进行的实际测定中, 通过把从测定值求出的归一化参数 $X_{D1} \sim X_{D5}$ 代入到回归式 (1) 中, 计算葡萄糖浓度 C .

同样, 健康者用的系数 a_{Ni} ($i = 0, 1, 2, 3, 4, 5$) 也在事先从大量健康者的测定数据决定, 作为健康者用的回归函数 (8) 保存在

ROM 中。

[数 12]

$$\begin{aligned} C &= f(X_{N1}, X_{N2}, X_{N3}, X_{N4}, X_{N5}) \\ &= a_{N0} + a_{N1}X_{N1} + a_{N2}X_{N2} + a_{N3}X_{N3} + a_{N4}X_{N4} + a_{N5}X_{N5} \end{aligned}$$

..... (8)

以下示出葡萄糖浓度的计算过程的具体例子。预先对于糖尿病患者从测定的大量数据决定回归式(1)的系数,在微处理器的ROM中保存以下所示的葡萄糖浓度的计算式(9)。进而,保存参数 $x_1 \sim x_5$ 的平均值和标准偏差。

[数13]

$$C = 205.3 + 19.8 \times X_{D1} - 18.7 \times X_{D2} - 24.1 \times X_{D3} - 23.0 \times X_{D4} - 25.2 \times X_{D5}$$

..... (9)

同样,对于健康者的葡萄糖浓度的计算式(10)以及参数 $x_1 \sim x_5$ 的平均值和标准偏差保存在ROM中。

[数14]

$$C = 95.2 + 8.7 \times X_{N1} - 7.2 \times X_{N2} - 8.1 \times X_{N3} - 7.8 \times X_{N4} - 9.0 \times X_{N5}$$

..... (10)

$X_{D1} \sim X_{D5}$ 是用糖尿病患者的平均值以及标准偏差把参数 $x_1 \sim x_5$ 归一化了的值。 $X_{N1} \sim X_{N5}$ 是用健康者的平均值以及标准偏差把参数 $x_1 \sim x_5$ 归一化了的值。如果假定参数的分布是正态分布,则归一化参数的95%取-2到+2之间的值。

作为糖尿病患者的测定值的一个例子,如果把归一化参数 $X_1 = +0.15$, $X_2 = -0.10$, $X_3 = -0.22$, $X_4 = -0.11$, $X_5 = -0.09$ 代入到上述的公式(9),则成为 $C = 220\text{mg/dl}$ 。另外,作为健康者的测定值的一个例子,如果把归一化参数 $X_{N1} = -0.05$, $X_{N2} = +0.03$, $X_{N3} = +0.06$, $X_{N4} = -0.10$, $X_{N5} = +0.12$ 代入到上述的公式(10)则成为 $C = 94\text{mg/dl}$ 。

以下,说明使用了把糖尿病患者和健康者的各葡萄糖浓度的计算公式以及参数 $x_1 \sim x_5$ 的平均值和标准偏差保存在ROM中的装置的测定的详细过程。

图9中示出装置的操作顺序。本装置的操作顺序包括由选择单元

选择糖尿病患者与健康者的步骤。如果按压作为选择输入装置的操作单元的按钮输入装置的电源，则在液晶显示器上显示「加热」，装置内的电子电路被加热。同时，检查程序动作，自动地检查电子电路。如果「加热」结束，则在液晶显示器上显示「是糖尿病吗？」，请求被检查者输入是否是糖尿病患者的选择。按钮 11d 与「是」，按钮 11a 与「不是」相对应。这里根据所输入的内容，保存在 ROM 中的软件选择求在后述的归一化参数的计算中所需要的平均值、标准偏差以及葡萄糖浓度的函数。关于本选择单元的详细动作流程在后面叙述。在由被检查者按压了「是」或者「不是」的按钮以后，在液晶显示器上显示「请放置手指」。如果把手指放置在手指放置部分中，则在液晶显示器上显示减计数。如果结束减计数，则在液晶显示器上显示「请松开手指」。如果手指移开手指放置部分，则在液晶显示器上显示「正在进行数据处理」。然后，在液晶显示器上显示血糖值。在该时刻，所显示的血糖值与日期·时间一起存储在 IC 卡 43 中。如果读取所显示的血糖值，则按压操作单元的按钮。装置在大约 1 分钟后，成为在显示器上显示等待测定的「请放置手指」的状态。

图 10 示出上述选择单元的详细动作流程。选择单元如图 10 所示，指的是用于选择糖尿病患者、健康者的某一个的机构。在加热以后，在液晶显示器上显示被检查者是否是糖尿病患者的输入请求信息。输入请求信息把按钮 11d 分配为「是」，把 11a 分配为「不是」，请求输入。然后，软件把中断屏蔽寄存器清除为 0，使得能够输入由按钮的按压动作进行的中断处理请求。接着，为了抑制消耗电流，使微处理器自身转移到等待状态。如果由被检查者按压了某一个按钮，则由于成为向微处理器发行中断处理请求，因此微处理器从等待状态恢复。在从等待状态恢复以后，软件把中断屏蔽寄存器设置为 1，屏蔽由按钮的按压动作进行的中断处理请求。接着，软件读取中断原因寄存器，判定按压了哪一个按钮。在按压了按钮 11d 的情况下，由于被检查者是糖尿病患者，因此软件从 ROM 下载糖尿病患者用的回归函数以及糖尿病患者用的各参数的平均值、标准偏差。另外，在按压了按钮 11a

的情况下，由于被检查者是健康者，因此软件从 ROM 下载健康者用的回归函数以及健康者用的各参数的平均值、标准偏差。按钮 11b 或者 11c 还用于与其它测定条件有关的输入，由于在按压了这些按钮的情况下是无效的，因此返回对于被检查者的输入请求。以上是选择单元的详细动作流程，在结束了由选择单元进行的是糖尿病患者、健康者的哪一种的选择以后开始血糖测量。

以下叙述基于作为以往的测定方法的使由采血得到的血液与试剂发生反应，根据该反应测定发生的电子量，测定血糖值的酶电极法的测定结果和本发明一实施例的测定结果。作为糖尿病患者的测定值的例子，在基于酶电极法的葡萄糖浓度为 236mg/dl 时，如果把在该时刻从基于本方法的测定得到的归一化参数 $X_1 = +0.15$, $X_2 = -0.10$, $X_3 = -0.22$, $X_4 = -0.11$, $X_5 = -0.09$ 代入到上述的公式 (8) 则 $C = 220\text{mg/dl}$ 。

另外，作为健康者的测定值的一个例子，在基于酶电极法的葡萄糖浓度为 88mg/dl 时，如果把在该时刻从基于本方法的测定得到的归一化参数 $X_{N1} = -0.05$, $X_{N2} = +0.03$, $X_{N3} = +0.06$, $X_{N4} = -0.10$, $X_{N5} = +0.12$ 代入到上述的公式，则 $C = 94\text{mg/dl}$ 。根据上述的结果确认了根据本发明的方法，能够高精度地求出葡萄糖浓度。

图 11 把纵轴作为选择糖尿病患者用回归函数用本装置测定的葡萄糖浓度，把横轴作为用酶电极法同时测定的葡萄糖浓度，标绘了对于 50 人的糖尿病患者的测定结果。相关系数是 0.9473。对于本图的各标绘，如果用最小二乘法使直线 $y = Ax + B$ (y 是纵轴， x 是横轴) 相配合，则 $A = 0.992$, $B = -6.07$ 。另外，图 12 把纵轴作为选择健康者用回归函数用本装置测定的葡萄糖浓度，把横轴作为用酶电极法同时测定的葡萄糖浓度，标绘了对于 50 人的健康者的测定结果。相关系数是 0.9388。对于本图的各标绘，如果用最小二乘法使直线 $y = Cx + D$ (y 是纵轴， x 是横轴) 相配合，则 $C = 0.971$, $D = 6.84$ 。

另一方面，图 13 是把纵轴作为代替糖尿病患者用回归函数和健康者用回归函数，用保存从糖尿病患者以及健康者构成的被检查者群的

测定数据群得到的共同回归函数的本装置测定的葡萄糖浓度，把横轴作为用酶电极法同时测定的葡萄糖浓度，标绘了对于 50 人的糖尿病患者以及 50 人的健康者总计 100 人的测定结果。相关系数是 0.9320。对于本图的各标绘，如果用最小二乘法使直线 $y = Ex + F$ (y 是纵轴， x 是横轴) 相配合，则 $E = 0.962$ ， $F = 8.15$ 。

本装置的测定值与酶电极法的测定值越接近则意味着本装置的测定精度越接近侵袭法。即这些值的标绘图的相关系数越接近 1，意味着本装置的测定精度越高。由此，根据图 11-13 的结果，通过适宜地选择糖尿病患者用回归函数和健康者用归函数进行测定，与使用由糖尿病患者以及健康者过程的被检查者群的测定数据群得到的共同回归函数的测定相比较可知能够进行更高精度的测定。

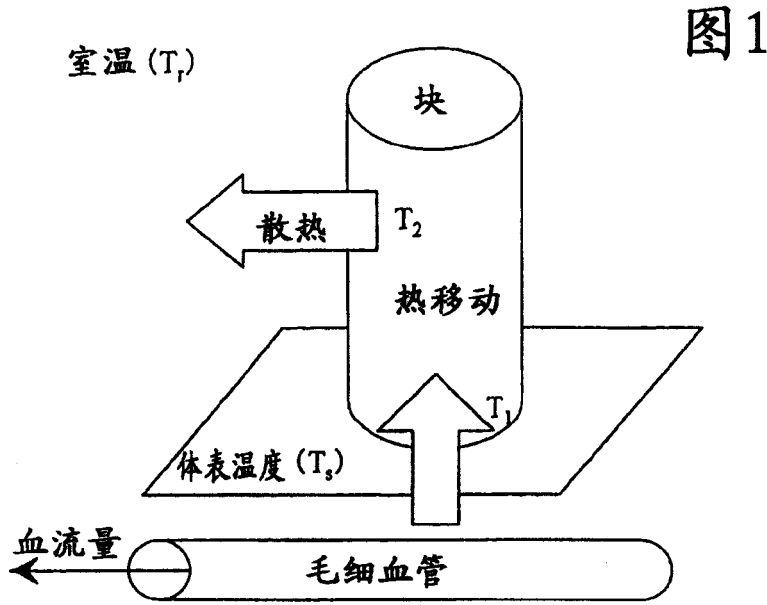


图2

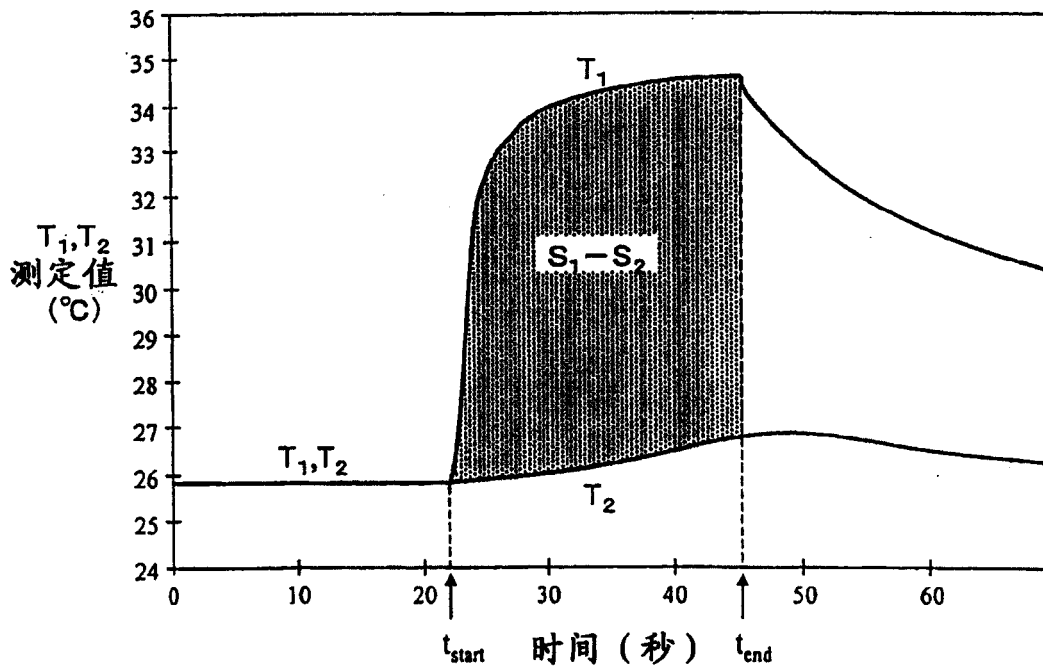


图3

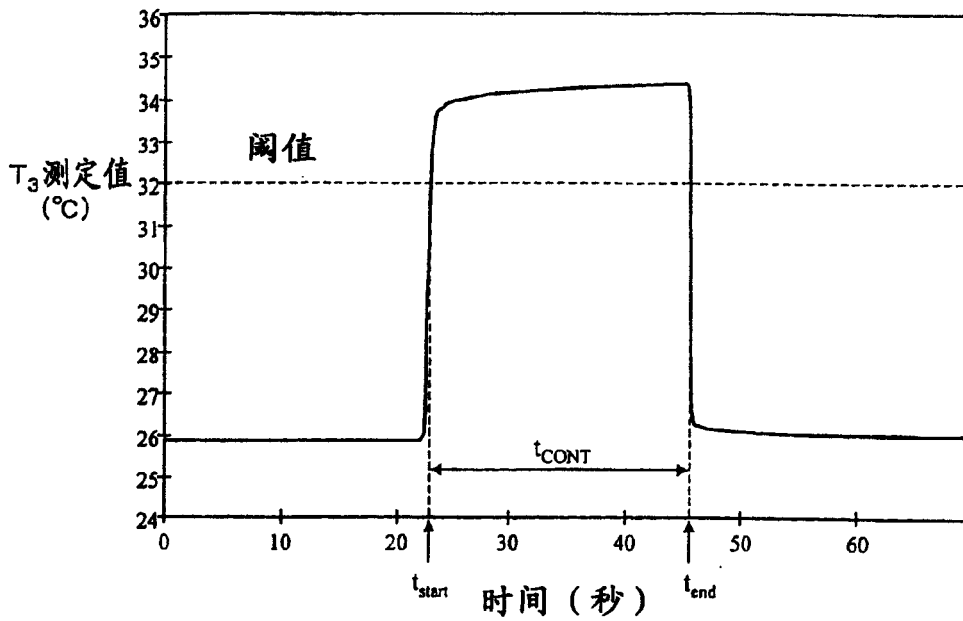


图4

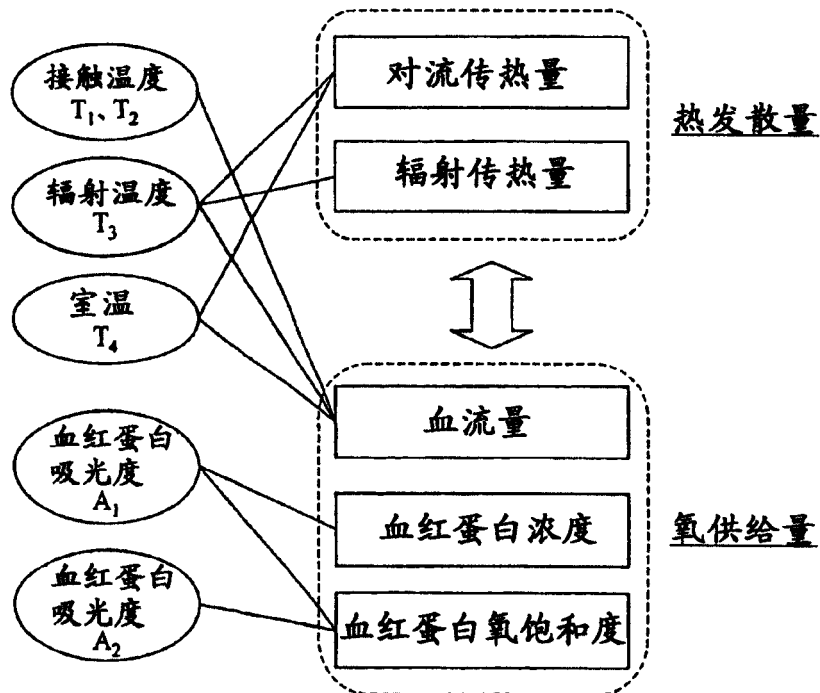


图5

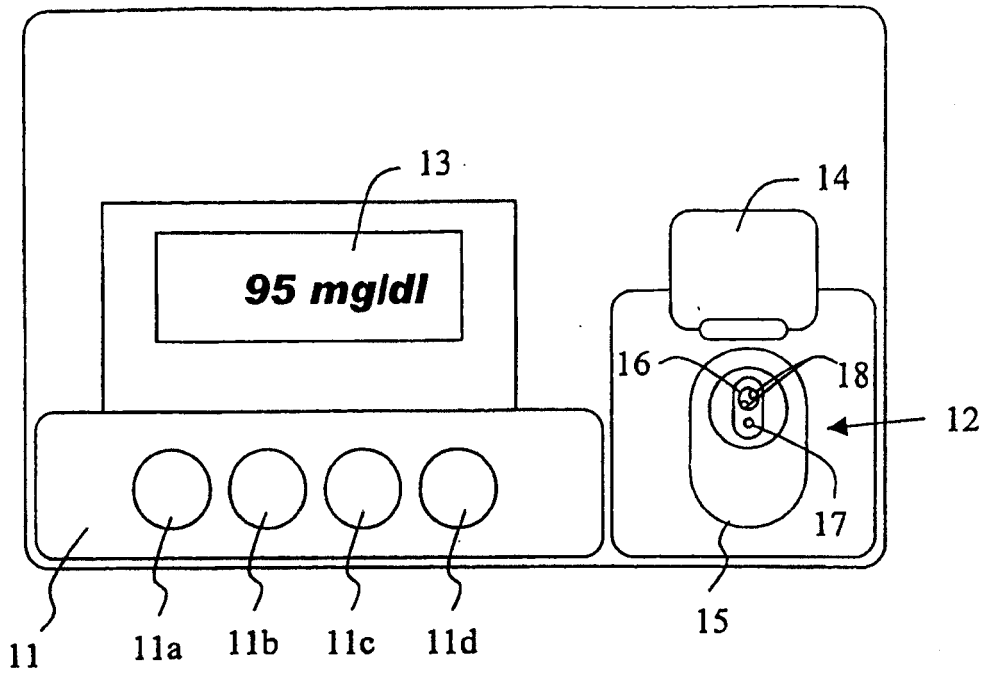


图6

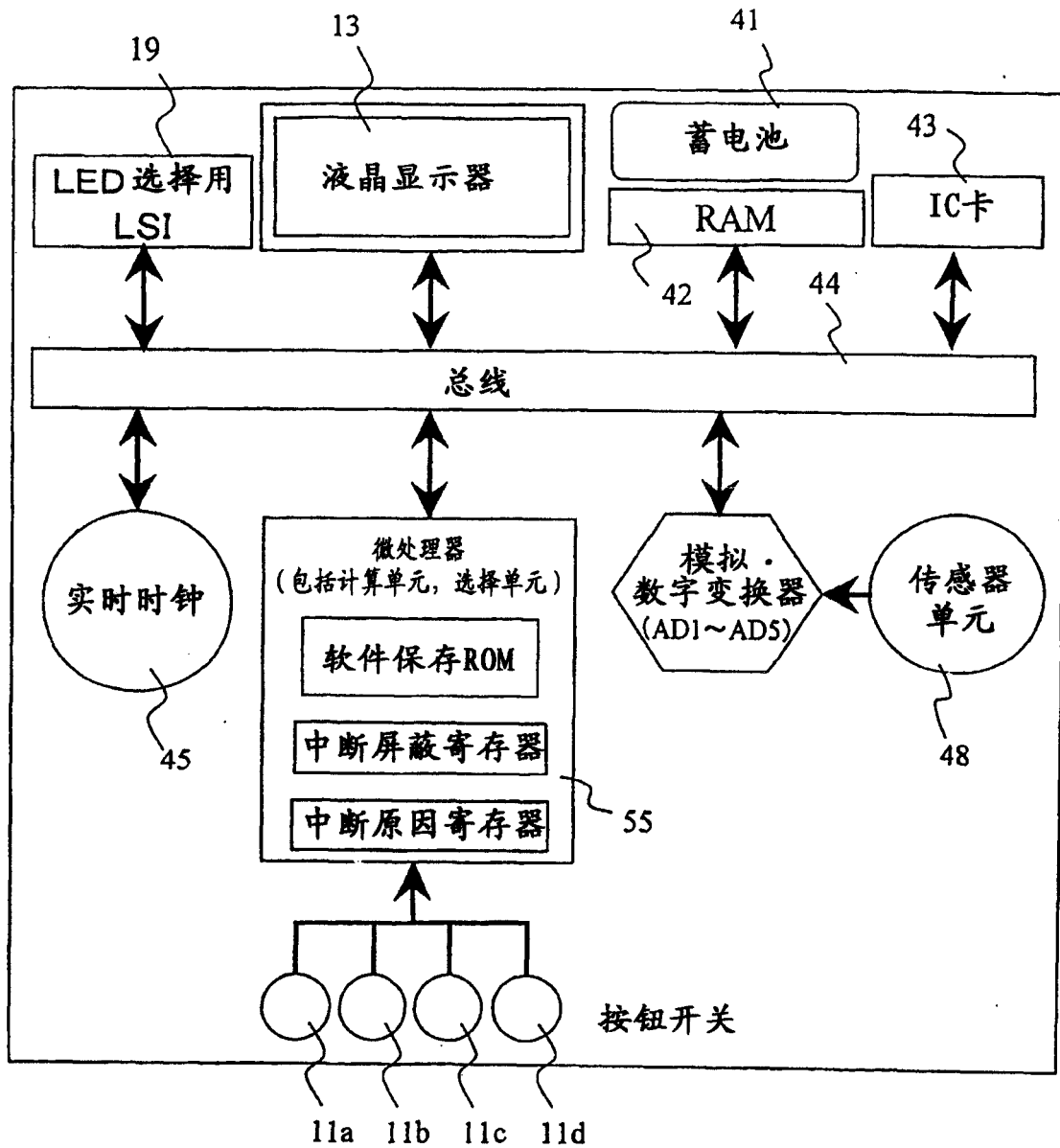


图7

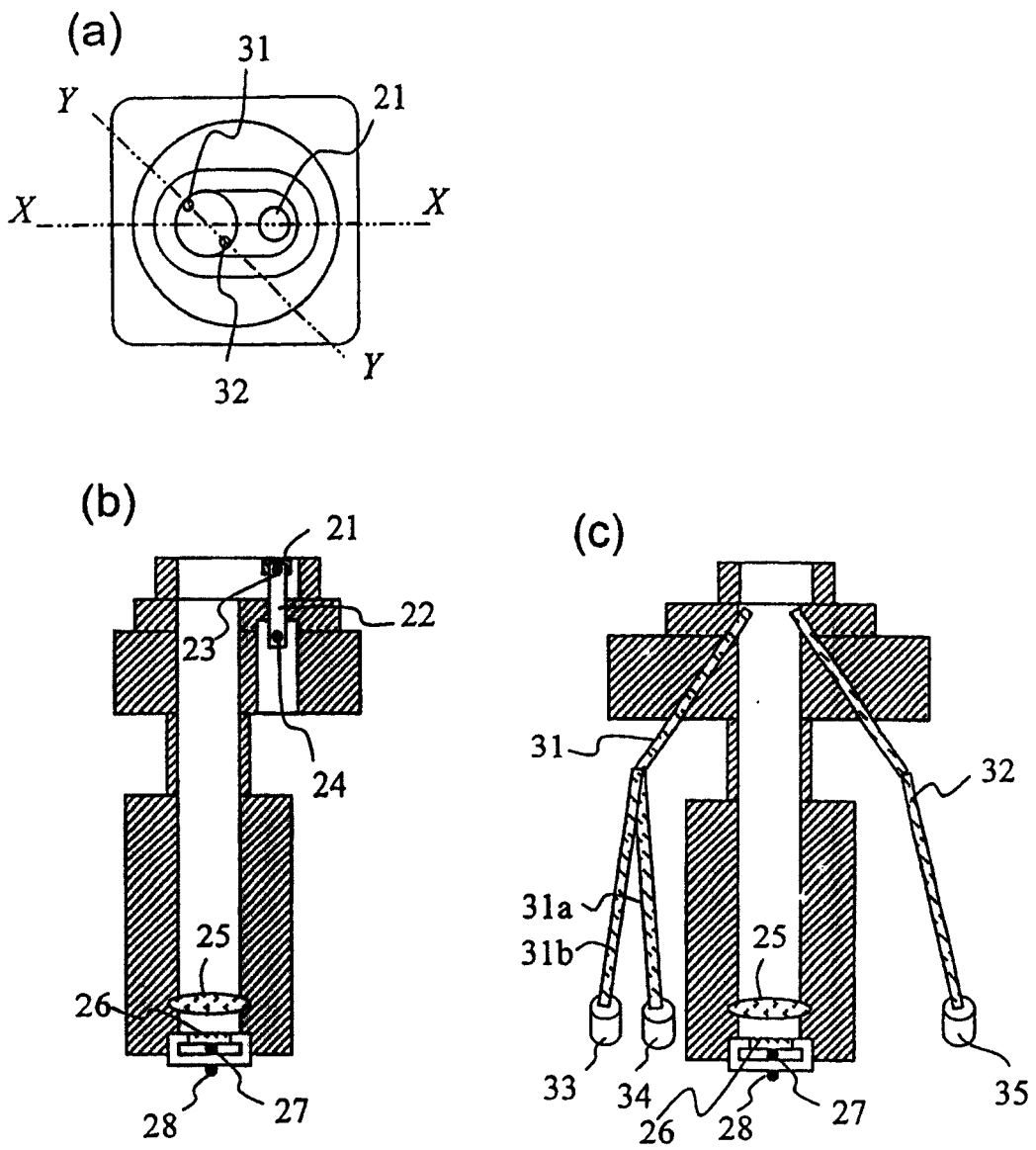


图8

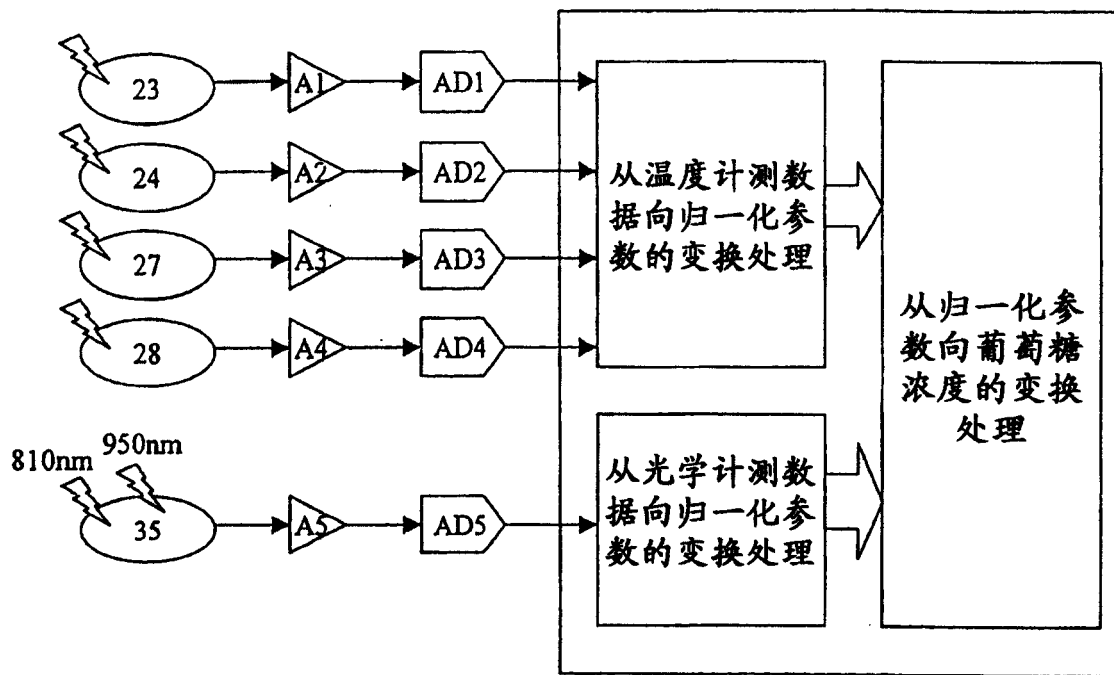


图9

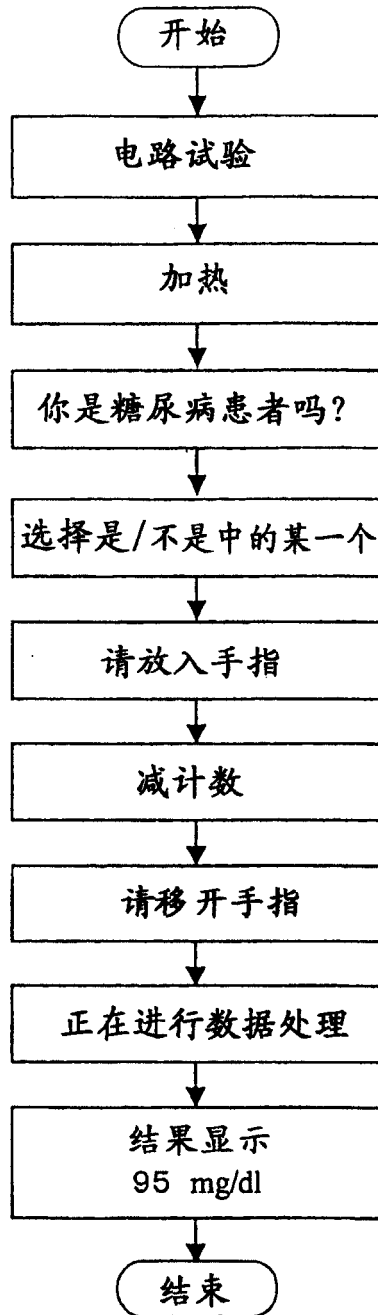


图10

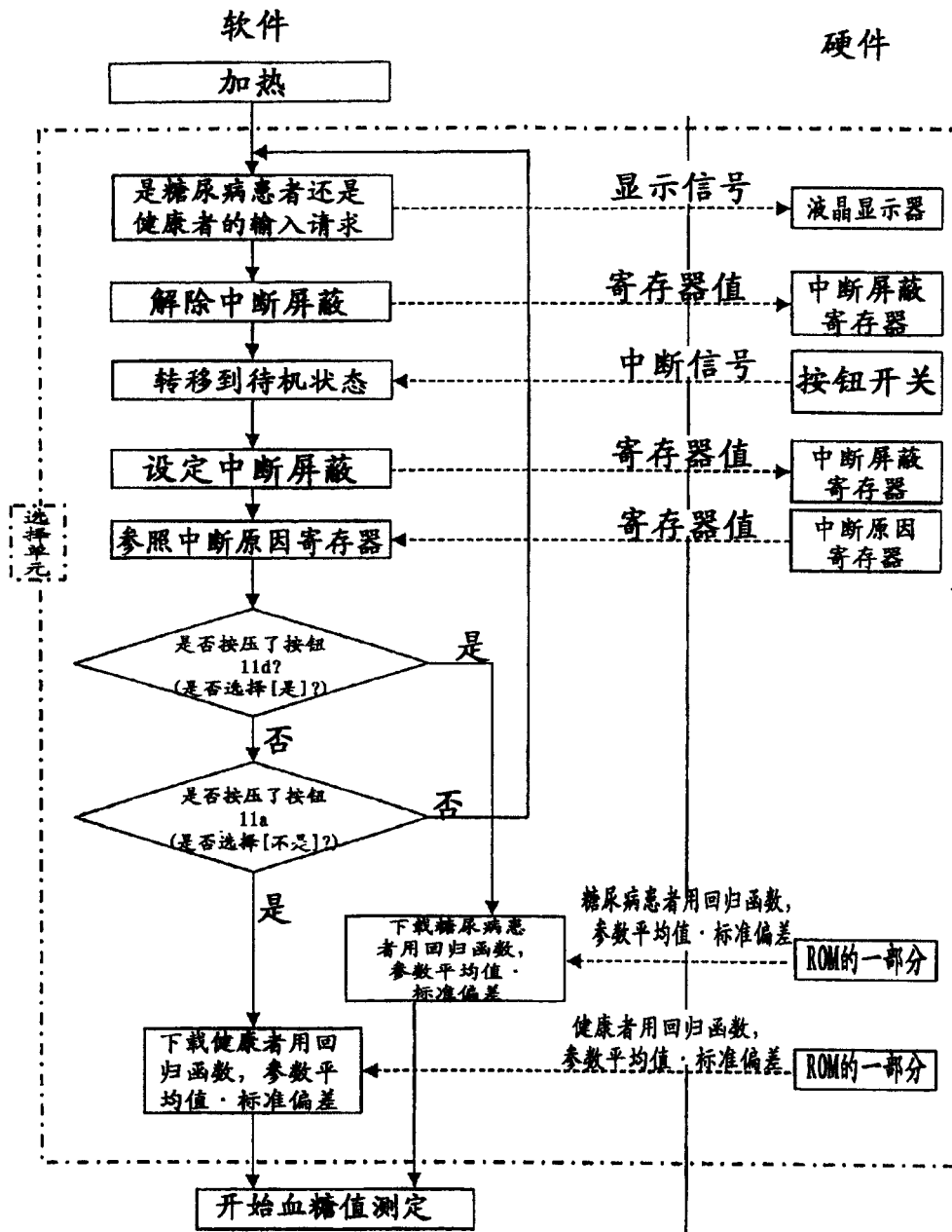


图 11

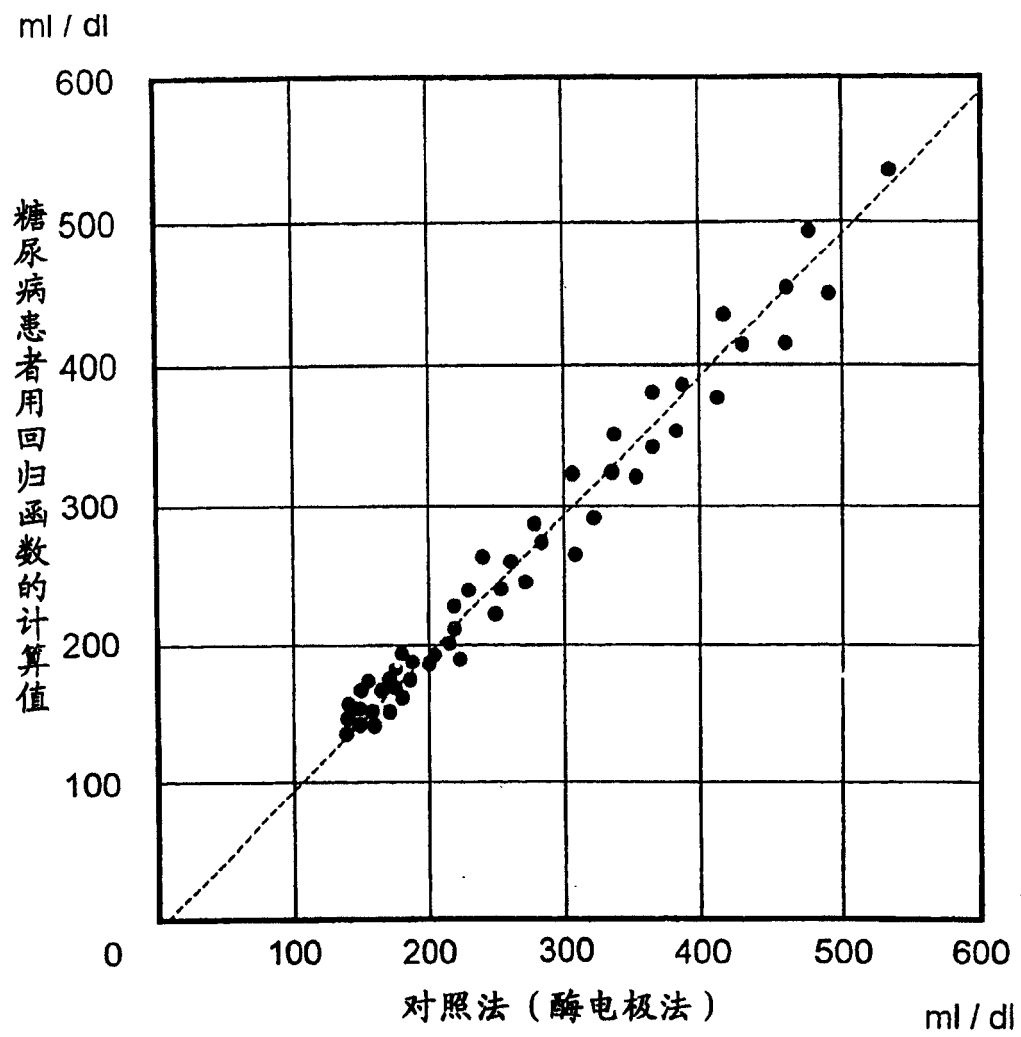


图 12

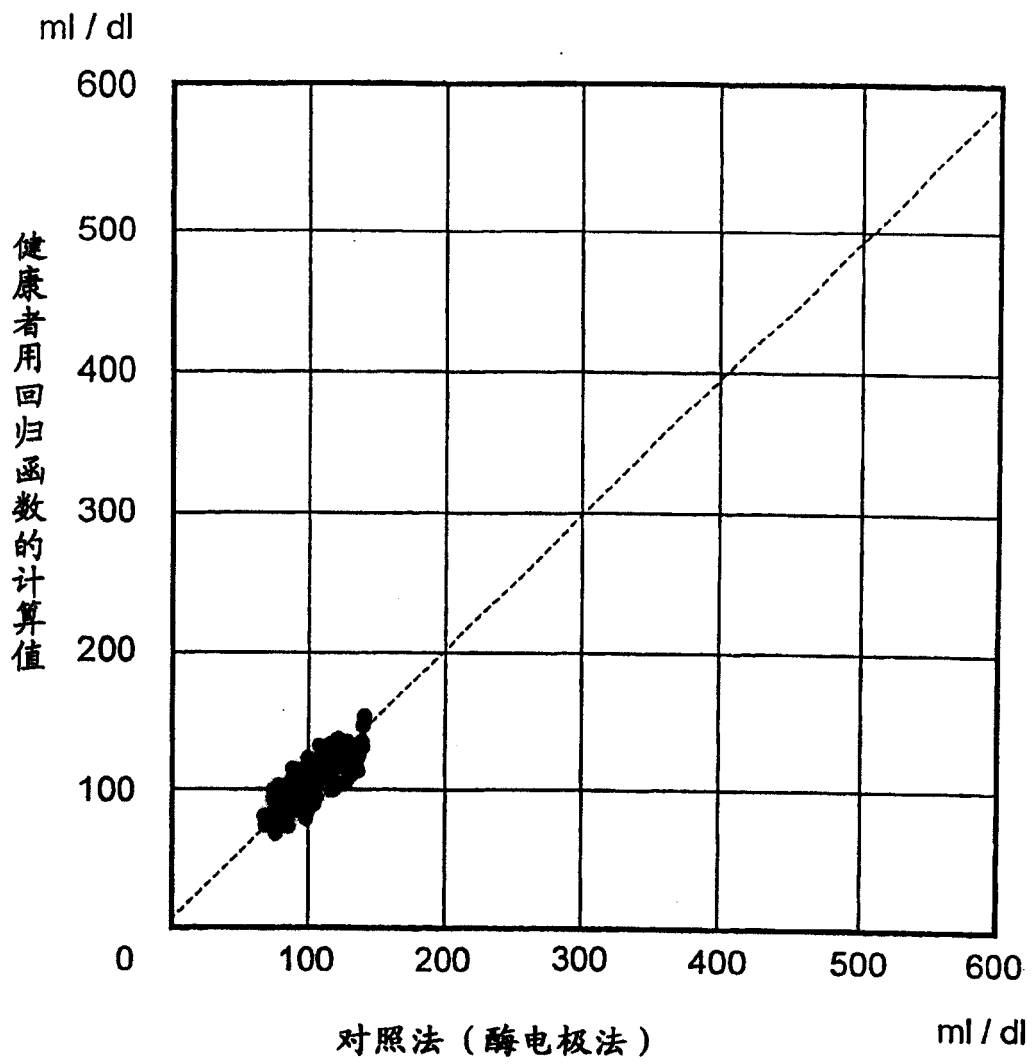
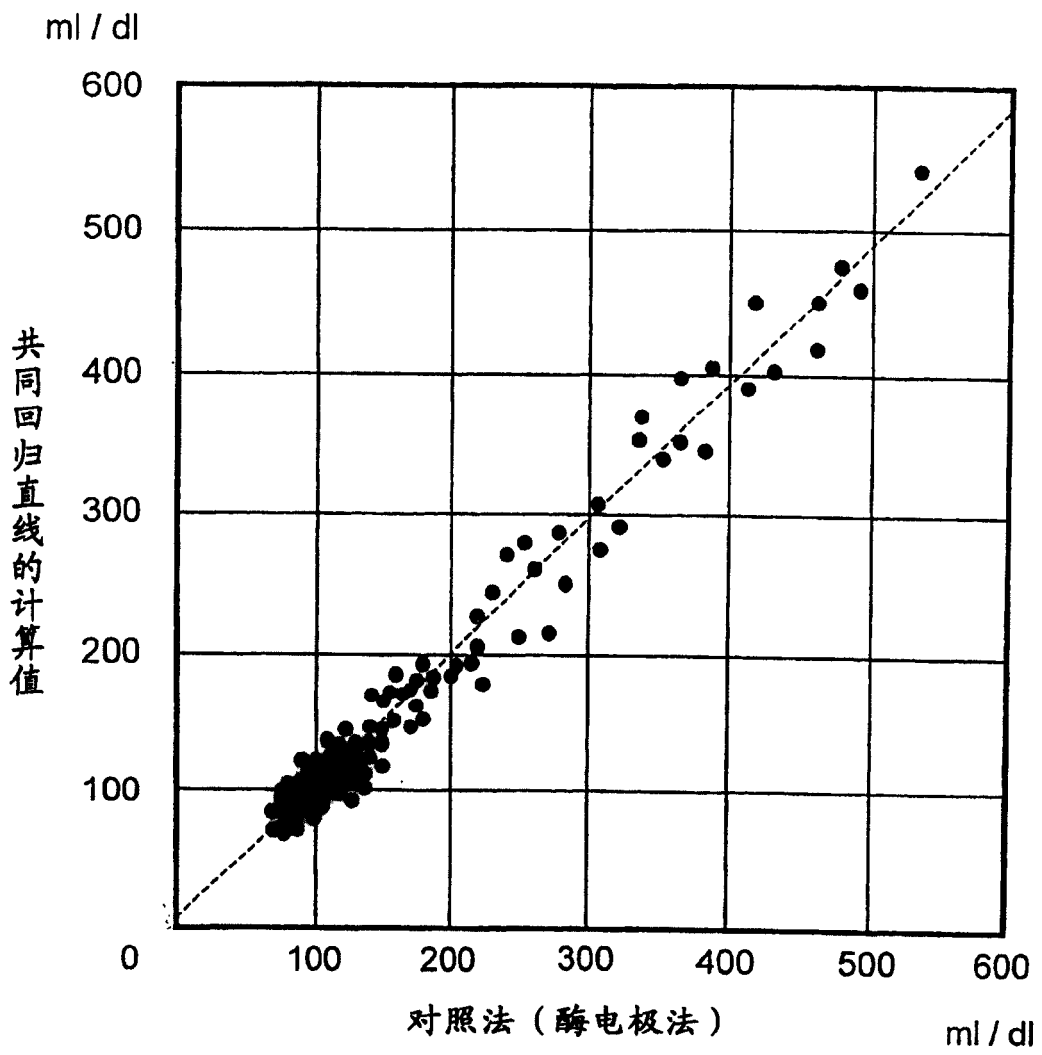


图 13



专利名称(译)	血糖值测定方法以及装置		
公开(公告)号	CN1605320A	公开(公告)日	2005-04-13
申请号	CN200410006864.0	申请日	2004-02-20
[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	G01N21/35 A61B5/00 A61B5/01 A61B5/028 A61B5/145 A61B5/1455 G01N21/27 G01N21/3577 G01N21/359 G01N33/48 A61B5/14		
CPC分类号	A61B5/7475 A61B5/14532 A61B5/1455		
代理人(译)	李德山		
优先权	2003349792 2003-10-08 JP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种血糖值测定方法以及装置。根据温度测定无侵袭地进行血糖值测定，通过用血中氧饱和度和血流量修正由温度测定方式进行的无侵袭血糖值测定值谋求测定数据的稳定时，使在健康者与糖尿病患者中使用的回归函数不同。

