

[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] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410091339.3

[43] 公开日 2006年3月1日

[11] 公开号 CN 1739449A

[22] 申请日 2004.11.19

[21] 申请号 200410091339.3

[30] 优先权

[32] 2004. 8. 25 [33] JP [31] 2004 - 245646

[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 大内胜美 三卷弘

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司  
代理人 郝庆芬

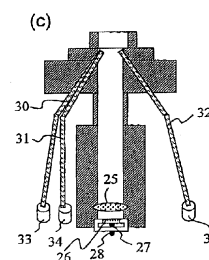
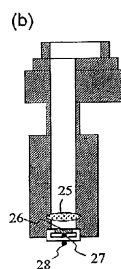
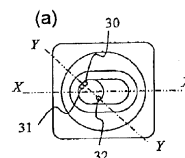
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 11 页

[54] 发明名称

血糖值测量装置

[57] 摘要

本发明的目的是提供不采血求得高精度血液中葡萄糖浓度的装置。具有测量环境温度的环境温度测量器 28、测量来自身体表面的辐射热的辐射热检测器 27、向身体表面照射至少波长 810 纳米的光和波长 950 纳米的光的光源 33、34、检测在身体表面反射所产生的反射光的光检测器 35、存储采用另外采样的血液试样而测量的血液中血红蛋白浓度有关的测量值并将该存储的测量值以及环境温度测量器、辐射热检测器与光检测器各自的输出变为多个参数的变换单元、预先存储上述参数与血糖值的关系并将这些参数用于存储的关系来算出血糖值的处理单元。



1. 血糖值测量装置，其特征在于，具有：

热量测量单元，测量身体表面所产生的温度、得到用来算出与上述身体表面散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息，

光学测量单元，光照射身体表面、得到与在组织内部的血液中血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度有关的测量值，

存储单元，存储与使用另外采样的血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度有关的测量值，并存储与上述温度、上述组织内部的血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度以及组织内部的血流量分别对应的参数与血糖值的关系，

运算单元，将从上述热量测量单元和上述光学测量单元所输入的多个测量值分别变为上述参数、将上述参数用在上述存储单元所存储的上述关系以进行血糖值运算，

显示单元，显示通过上述运算单元所算出的结果，

依据上述组织内部的血液中血红蛋白浓度和使用上述血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度的比值以产生与上述组织内部的血流量对应的参数。

2. 根据权利要求1所述的血糖值测量装置，其特征在于：上述光学测量单元具有产生至少2种不同波长的光的光源，将来自上述光源的辐射光照射在身体表面上所用的光学系统和检测来自身体表面的反射光的光检测器。

3. 根据权利要求2所述的血糖值测量装置，其特征在于：上述光学测量单元具有辐射波长大致为810纳米的光的光源和辐射波长大致为950纳米的光的光源。

4. 根据权利要求1所述的血糖值测量装置，其特征在于：上述热量测量单元具有测量环境温度的环境温度检测器和测量来自身体表面辐射热的辐射温度检测器。

5. 血糖值测量装置，其特征在于，具有：

环境温度测量器，测量环境温度，

辐射热检测器，测量来自身体表面的辐射热，

光源，向身体表面照射至少第一波长的光和第二波长的光，  
光检测器，检测上述光在上述身体表面反射而产生的反射光，  
存储器，存储与使用另外采样的血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度有关的测量值，

运算单元，具有变换单元和处理单元，所述变换单元将该存储的测量值、上述环境温度测量器、上述辐射热检测器和上述光检测器各自的输出变为多个参数，所述处理单元预先存储上述参数与血糖值的关系、将上述参数用于上述关系来算出血糖值，和

显示单元，显示上述运算单元的输出结果。

6. 根据权利要求5所述的血糖值测量装置，其特征在于：将上述存储的测量值与上述光检测器的输出对应变换为上述参数。

7. 根据权利要求5所述的血糖值测量装置，其特征在于：根据与上述光检测器的输出的比值将上述存储的测量值变换为上述参数。

8. 根据权利要求5所述的血糖值测量装置，其特征在于：在上述光源照射第一波长的光和第二波长的光的开口端和上述辐射热检测器之间具有红外线透镜。

9. 根据权利要求7所述的血糖值测量装置，其特征在于：在上述红外线透镜和上述辐射热检测器之间具有红外线透射窗。

10. 根据权利要求5所述的血糖值测量装置，其特征在于：上述环境温度测量器是在上述辐射热检测器邻近处设置的测温电阻。

11. 根据权利要求5所述的血糖值测量装置，其特征在于：上述第一波长和第二波长分别为大约810纳米和大约950纳米。

## 血糖值测量装置

## 技术领域

本发明涉及不取血测量生物体中葡萄糖浓度的无侵入血糖值测量装置。

## 背景技术

希尔桑(Hilson)等人报告：若给糖尿病患者静脉注射葡萄糖，则随后患者的脸与舌下温度变化(非专利文献1)。斯科特(Scott)等人论述糖尿病患者与体温调节问题(非专利文献2)。根据这些研究知识，乔(Cho)等人提出不取血，利用温度测量获得血液中葡萄糖浓度的方法与装置(专利文献1、2)。

而且，对于不取血算出葡萄糖浓度还作了各种尝试。例如，有人提出向测量部位照射3种波长的近红外光来检测透射光强度，并检测生物体温度，求得吸光度的2次微分值的代表值，对应生物体与预定基准温度的差异来修正上述代表值，求得与所修正的代表值相当的血糖浓度的方法(专利文献3)。而且，有的专利提供一种装置在测量部位边监视生物体温度，边进行加热或冷却，测量依据温度变化瞬间的光照射的减光度来测量构成减光度与温度的依存关系原因的葡萄糖浓度(专利文献4)。再者，有的专利报告一种装置，可采用参照光与照射试样后的透射光的输出比，从输出比的对数和生物体温度的一次式算出葡萄糖浓度(专利文献5)。

【非专利文献1】Diabete & Metabolisme, "Facial and sublingual temperature changes following glucose injection in diabetics" by R. M. Hilson and T.D.R. Hockaday, 1982, 8, 15-19(糖尿病与新陈代谢, "在给糖尿病患者静脉注射葡萄糖后, 患者脸部与舌下的温度变化", 作者 R·M·希尔桑与 T·D·R·霍卡戴, 1982年8月号 P15-19。)

【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(加拿大生理学与药理学杂志, "糖尿病与热调节", 作者: A·R·斯科特、T·贝内特、I·A·麦克唐纳, 1987年第65期 P1365-1376)

【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】特開 2000-258343 号公报

【专利文献 4】特開平 10-33512 号公报

【专利文献 5】特開平 10-108857 号公报

使血液中的葡萄糖（血糖）在细胞内进行葡萄糖氧化反应，产生维持生命体所需能量。特别是在基础代谢的状态中，所产生的大部分能量成为用于维持体温的能量，所以预料血液中的葡萄糖浓度与体温之间有某种关系。但是，正如从生病发烧显然可见，即使由于血液中的葡萄糖浓度以外的原因，体温也会有变化。以前，有人提出过不取血而通过温度测量来得到血液中的葡萄糖浓度的方法，但很难说精度很高。

#### 发明内容

本发明的目的是提供不取血而高精度得到血糖浓度的装置。

通过血管系统，尤其是毛细血管向全身的细胞提供血糖。人体内存在复杂的代谢通路，葡萄糖氧化，其根源是血糖与氧反应，是产生水、二氧化碳和能量的反应。这里所说的氧是从血液向细胞提供的氧，氧供给量是由血液中血红蛋白浓度、血红蛋白的氧饱和度和血流量决定的。另一方面，以热对流、热辐射和热传导的形式从身体夺去通过葡萄糖氧化而在身体内所产生的热量。我们认为，体温是由身体内葡萄糖燃烧所得到的能量生成量，即由热的生成与散热的平衡所决定的，考虑有以下模型。

将热生成量和散热量看作相等。

热生成量是血液中葡萄糖浓度与氧供给量的函数。

氧供给量是由血液中血红蛋白浓度、血液中血红蛋白的氧饱和度、毛细血管内的血流量决定的。

散热量主要由热对流和热辐射决定。

根据这一模型，发现能进行身体表面的热量测量，同时测量血液中的氧浓度有关参数以及血流量有关参数，利用这些测量结果可得到高精度的血糖值，完成本发明。作为一个例子，可将人体的一部分，例如，将指尖作为测量对象来进行旨在得到上述参数的测量。通过对指尖的热量测量可得到与对

流和辐射有关的参数。通过对血液中血红蛋白的分光学测量、与氧结合的血红蛋白以及与氧不结合的血红蛋白的比率可得到血液中血红蛋白浓度和血液中血红蛋白的氧饱和度的有关参数。通过组织内部的血液中血红蛋白浓度与血样的血液中血红蛋白浓度的比率可得到血流量的有关参数。

依据本发明的血糖值测量装置，作为一个例子，具有热量测量单元，可测量身体表面所产生的温度、得到用来算出与从身体表面的散热有关的对流传热量和辐射传热量的信息；光学测量单元，可对身体表面进行光照射、得到组织内部的血液中血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度的有关测量值；存储单元，可存储利用另外采样的血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度的有关测量值并存储与上述温度、上述组织内部的血液中血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度以及组织内部的血流量分别对应的参数和血糖值的关系；运算单元，可将从热量测量单元和光学测量单元输入的多个测量值分别变换为上述参数、将上述参数用于存储单元所存储的关系以运算血糖值；显示单元，可显示运算单元所算出的结果，依据组织内部的血液中血红蛋白浓度和利用血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度的比率来产生与组织内部的血流量对应的参数。

而且，依据本发明的血糖值测量装置具有环境温度测量器可测量环境温度，辐射热检测器可测量来自身体表面的辐射热，光源可向身体表面照射至少第一波长的光和第二波长的光，光检测器可检测光在身体表面反射所产生的反射光，存储器可存储与采用另外取样的血液试样所测量的血液中血红蛋白浓度有关的测量值，变换单元可将该存储的测量值与环境温度测量器、辐射热检测器和光检测器各自的输出变换为多个参数，运算单元具有处理单元可预先存储上述参数与血糖值的关系、将上述参数用于上述关系来算出血糖值，显示单元可显示运算单元的输出结果。这里，上述第一波长与上述第二波长分别取 810 纳米和 950 纳米左右是最理想的。这里所说 810 纳米左右和 950 纳米左右的光是指将各自波长 810 纳米和 950 纳米的成分作为峰值的光，也可以包含 $\pm 10$  纳米左右波长的光，而且，在将发光二极管作为光源使用时也可以包含一般想到的波长误差范围。

依据本发明，能进行无侵入测量，而且能以现有的侵袭法不变的精度得

到血糖值。

依据本发明，可提供高精度无侵入血糖值测量装置和测量方法。

#### 附图说明

图 1 是图示利用各种传感器得到的测量值与由此导出的参数的关系的说明图。

图 2 是依据本发明的无侵入血糖值测量装置的俯视图。

图 3 是表示装置内部电路的方块图。

图 4 是测量单元的详细图。

图 5 是在葡萄糖浓度测量操作中软件与硬件的工作流程图。

图 6 是在葡萄糖浓度测量操作中软件与硬件的工作流程图。

图 7 是在葡萄糖浓度测量操作中软件与硬件的工作流程图。

图 8 是在受检人员信息的输入操作中软件与硬件的工作流程图。

图 9 是在血液中血红蛋白浓度的输入操作中软件与硬件的工作流程图。

图 10 是显示在装置内数据处理流程的概念图。

图 11 是依据本发明的葡萄糖浓度计算值和利用酶电极法得到的葡萄糖浓度测量值的示意图。

#### 具体实施方式

下面参照附图对本发明的实施方式进行说明。

首先，对上述模型的具体化进行说明。若考虑散热量，根据牛顿冷却定律，作为其主要原因的对流热传导，与环境温度（室温）和身体表面之间的温度差有关，依据斯蒂芬·玻尔茨曼定律，作为其它主要原因的辐射的散热量与身体表面温度的 4 次方成比例。因此，可见人体的散热量与室温和身体表面温度有关。另一方面，作为与热生成量有关的又一个因素的氧供应量以血红蛋白浓度、血红蛋白的氧饱和度和血流量之积来表示。

这里，利用氧结合型血红蛋白和还原（脱氧）型血红蛋白的克分子吸光系数相等的波长（等吸收波长）的吸光度可测量血红蛋白浓度。通过上述等吸光波长的吸光度以及氧结合型血红蛋白和还原（脱氧）型血红蛋白的克分子吸光系数的比值来测量已知最低限度的其它 1 个波长的吸光度并求解联立方程式，即可测量血红蛋白的氧饱和度。即，利用至少 2 个波长的吸光度测

量可得到血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度。

因为通过皮肤所测量的血红蛋白浓度是光入射与透射的皮肤组织内部的血液中的血红蛋白浓度，所以与组织内部的血液量成比例。而且，与采用血液试样并通过分光光度法等方法正确测量的血液试样内部的血液血红蛋白浓度也成比例。因此，组织内部的血液中血红蛋白的浓度与组织内部的血液量、血液试样内部的血液中血红蛋白浓度的积成比例。

接着，考虑血流量。在正常状态下，将毛细血管内的血液速度看作一定，这时，血流量与组织内部的血液量成比例。

根据以上的讨论，血流量与（组织内部的血液中血红蛋白浓度/血液试样内部的血液血红蛋白浓度）成比例。

从以上说明可见，利用上述模型用来得到血液中葡萄糖浓度所需的测量值是室温（环境温度）、身体表面辐射所产生的温度、至少 2 个波长的吸光度和另外测量的血液试样内部的血液中的血红蛋白浓度。

图 1 是图示利用各种传感器得到的测量值和由此导出的参数之间关系的说明图。测量身体表面的辐射温度  $T_1$  和室温  $T_2$ 。而且，利用与血红蛋白的吸收有关的至少 2 种波长来测量吸光度  $A_1$  和  $A_2$ 。得到与来自温度  $T_1$  的辐射传热有关的参数，从温度  $T_1$  和温度  $T_2$  得到与对流传热量有关的参数。而且，从吸光度  $A_1$  得到与血红蛋白浓度有关的参数，从吸光度  $A_1$  和吸光度  $A_2$  得到与血红蛋白的氧饱和度有关的参数。再者，从吸光度  $A_1$  和预先测量的血液试样内部的血液血红蛋白浓度得到与血流量有关的参数。

接着，根据本发明原理，对无侵入血糖值测量的具体装置进行说明。

图 2 是依据本发明的无侵入血糖测量装置的俯视图。在该装置中，可以将指尖腹部的皮肤用作身体表面，也可使用其它的身体表面。

在装置上面设置操作单元 11、安放作为测量对象的手指的测量单元 12、显示测量结果显示、装置状态和测量值等的液晶显示器 13。在操作单元 11，配置用来进行装置操作的 4 个按钮 11a~11d。在测量单元 12 设置盖 14，若将盖 14 打开(图上显示盖打开状态)，有托住椭圆型边部的手指放置单元 15。在手指放置单元 15 中，有辐射温度传感器单元的开口端 16 和光学传感器单元 18。

图 3 是表示装置内部功能的方块图。本装置用电池 41 驱动，利用电源开

关 57 进行提供电池电压的接通/断开的转换。微处理器 55 内置存储软件的只读存储器。传感器单元 48 由温度传感器和光学传感器构成。利用微处理器 55 将作为光学传感器光源的 2 个发光二极管分时操作发光。将在传感器 48 测量的信号变换为向与各传感器对应配置的模拟/数字变换器 AD1~AD3 输入的数字信号。将数字信号输入微处理器 55，存储在随机存取存储器 42 中。作为微处理器 55 的外围电路有模拟/数字变换器 AD1~AD3、液晶显示器 13、随机存取存储器 42、集成电路卡 43、实时时钟 45、电可擦除可编程只读存储器 46，通过总线 44 可从微处理器 55 访问这些电路。而且，按钮 11a~11d 分别与微处理器 55 连接。再者，蜂鸣器 56 与微处理器 55 连接，通过微处理器 55 的控制可以将蜂鸣器蜂鸣接通或断开。

图 4 是测量单元 12 的结构示意图，(a) 为俯视图、(b) 为其 XX 断面图、(c) 为其 YY 断面图。

下面，对位于测量单元 12 的温度传感器和光学传感器单元 18 进行说明。首先，对温度传感器进行说明。在透视放在手指放置单元 15 的被检测部位（手指腹部）的装置内部位置处配有红外线透镜 25、在红外线透镜 25 下方通过红外线透射窗 26 配置热电堆 27。而且，在热电堆 27 邻近设置铂测温电阻 28。

这样，测量器的温度传感器单元有 2 个温度传感器，测量下面 2 种温度。

(1) 手指的辐射温度(热电堆 27):  $T_1$ ; (2) 室温(铂测温电阻 28):  $T_2$

下面，对光学传感器单元 18 进行说明。光学传感器单元 18 是用来测量旨在得到氧供给量所需的血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度以及血流量的单元。为了测量血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度以及血流量，需要进行至少 2 个波长的吸光度测量。图 4 (c) 是利用 2 个光源 33、34 和 1 个检测器 35 进行 2 个波长测量所用的结构例示意图。

3 个光纤 30、31、32 的端部位于光学传感器单元 18。光纤 30、31 是光照射用的光纤，光纤 32 是接收光用的光纤。如图 4 (c) 所示，在光纤 30、31 的末端分别配有 2 个波长的发光二极管 33、34。在接收光用的光纤 32 的末端配有光电二极管 35。发光二极管 33 辐射波长 810 纳米的光，发光二极管 34 辐射波长 950 纳米的光。波长 810 纳米是氧结合型血红蛋白和还原（脱氧）型血红蛋白的克分子吸光系数相等的等吸收波长，而波长 950 纳米是氧

结合型血红蛋白与还原型血红蛋白的克分子吸光系数的差大的波长。

2 个发光二极管 33、34 分时操作发光，将发光二极管 33、34 所产生的光从光照射用的光纤 30、31 照射在受检人员的手指上。照射在手指上的光在手指的皮肤上反射，入射到接收光用的光纤 32 上并利用光电二极管 35 进行检测。当照射在手指上的光在手指的皮肤上反射时，一部分光通过皮肤侵入组织内部，利用流过毛细血管的血液中血红蛋白进行吸收。利用光电二极管 35 得到的测量数据是反射率  $R$ ，用  $\log(1/R)$  近似计算吸光度。对于波长 810 纳米和波长 950 纳米，通过分别照射，分别测量  $R$ ，并得出  $\log(1/R)$ ，测量波长 810 纳米的吸光度  $A_1$  和波长 950 纳米的吸光度  $A_2$ 。

设还原型血红蛋白浓度为  $[Hb]$ ，氧结合型血红蛋白浓度为  $[HbO_2]$ ，则用下式表示吸光度  $A_1$  和吸光度  $A_2$ 。

**【数学式 1】**

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

$A_{Hb}(810nm) + A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm) + A_{HbO_2}(950nm)$  分别是还原型血红蛋白、氧结合型血红蛋白的克分子吸光系数，各波长是已知的。 $a$  是比例系数。从上式按下述方法得到组织内部的血液中血红蛋白的浓度  $([Hb] + [HbO_2])_T$ 、组织内部的血液中血红蛋白的氧饱和度  $([HbO_2] / [Hb] + [HbO_2])_T$ 。

**【数学式 2】**

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

而且，这里以利用 2 个波长的吸光度测量所进行的组织内部的血液中血红蛋白浓度和血红蛋白的氧饱和度测量为例进行说明，也可通过利用 3 个波长以上的吸光度测量来减少干扰成分的影响以提高测量精度。

再者，从与组织内部的血液中的血红蛋白浓度  $([Hb] + [HbO_2])_T$  和血液

试样内部的血液中血红蛋白浓度  $([Hb] + [HbO_2])_B$  之比成比例，用下式表示组织内部的血流量 BF。

**【数学式 3】**

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

图 5、图 6、图 7 是表示在葡萄糖浓度测量操作中软件和硬件的工作流程图。若按电源开关 57，将微处理器 55 接入电源，则在初期程序工作后，对微处理器 55 周边的各电路功能进行试验。电路试验一结束，液晶显示器 13 上显示菜单画面。这里，若受检人员按下按钮 11d，则转为测量模式，开始预热。预热一结束，即显示开始测量画面。若受检人员按下按钮 11d，则在液晶显示器 13 中显示“请放好手指”，发出蜂鸣声。在处于放上手指状态时，以 0.1 秒的间隔从模拟/数字变换器得到温度传感器数据，从 T1 的变化量来判断是否已放上手指。若在手指放置部位已放上手指，则液晶显示器 13 显示‘正在测量中’，开始测量工作。

在测量工作中，开始 810 纳米发光二极管的脉冲驱动后，以 0.1 秒的间隔从模拟/数字变换器得到温度传感器和光学传感器 18 的值，存储在随机存取存储器 42 内，这项工作历时 0.5 秒。接着，开始 950 纳米发光二极管的脉冲驱动，以 0.1 秒的间隔从模拟/数字变换器得到温度传感器和光学传感器 18 的值，存储在随机存取存储器 42 内。在这项工作历时 0.5 秒后，对液晶显示器 13 所显示的剩下秒数进行向下计数。上述测量工作从开始测量起历时 10 秒。

测量工作一结束，液晶显示器 13 上显示‘请拿开手指’，发出蜂鸣声。在处于等待拿开手指状态时，以 0.1 秒的间隔得到各温度传感器的数据，从 T1 的变化量来判断是否已拿开手指。

若已从手指放置单元拿开手指，则软件从放置手指时所得到的温度传感器值和光学传感器值来进行参数计算。这里，软件从电可擦除可编程只读存储器 46 读出所存储的受检人员信息，即读出‘健康人’或‘糖尿病患者’的判别信息。若受检人员是‘健康人’，接着，从电可擦除可编程只读存储器 46 读出健康人所用的回归参数、参数平均值和标准偏差，存储在随机存取存储器 42 内。另一方面，若受检人员是‘糖尿病患者’，则接着从电可擦除可

编程只读存储器 46 读出糖尿病患者所用的回归参数、参数平均值和标准偏差，存储在随机存取存储器 42 内。而且，软件从电可擦除可编程只读存储器 46 读出预先测量存储的血液试样内部的血液中血红蛋白浓度，存储在随机存取存储器 42 内。将在随机存取存储器 42 所存储的血液试样内部的血液中血红蛋白浓度用于与血流量有关的参数计算。在参数计算之后进行葡萄糖浓度计算。在液晶显示器 13 上显示已算出的葡萄糖浓度与测量日期与时刻，记录在集成电路卡上。按下按钮 11d，再回到开始测量画面。

图 8 是表示在受检人员信息的输入操作中软件与硬件的工作流程图。直到菜单画面显示的动作与血糖值测量操作相同。在菜单画面上，若按下按钮 11a，则转到设置模式。在设置模式中，可进行日期时刻的设置、过去血糖值履历数据的参照、受检人员信息的设置和血液试样内部的血液中血红蛋白浓度的设置。利用按钮 11b 和按钮 11c 进行受检人员信息设置模式选择，按下按钮 11d 则转为受检人员信息设置模式。这里，利用按钮 11b 或按钮 11c 设置‘健康者’或‘糖尿病患者’中任何一种的设置，按下按钮 11d，确定设置值。在电可擦除可编程只读存储器 46 中存储已确定的受检人员信息，回到菜单画面。

图 9 是表示在血液试样内部的血液中血红蛋白浓度的输入操作中软件与硬件的工作流程图。直到转为设置模式的动作与受检人员信息输入的操作相同。利用按钮 11b 和按钮 11c 进行血液中血红蛋白浓度设置模式选择，按下按钮 11d，则转为血液中血红蛋白浓度设置模式。这里，利用按钮 11b 和按钮 11c 来设置数值，而按下按钮 11d，确定设置值。在电可擦除可编程只读存储器 46 中存储已确定的设置值，回到菜单画面。可以以一个月 1 次到 2 次的频率进行血液采样、采用分光光度计进行血液中血红蛋白浓度测量和在电可擦除可编程只读存储器 46 中所存储的血液中血红蛋白浓度值的更新。

图 10 是表示在装置内的数据处理流程的概念图。在本例的装置中，有热电堆 27、铂测温电阻 28、光电二极管 35 所组成的 3 个传感器。因为在光电二极管 35 中测量波长 810 纳米的吸光度和波长 950 纳米的吸光度，所以在装置中输入 4 种测量值。

3 种模拟信号分别经过 A1~A3 放大器，并利用 AD1~AD3 的模拟/数字变

换器进行数字变换。从数字变换值计算参数  $X_i$  ( $i=1, 2, 3, 4, 5$ )。  $X_i$  的具体记载如下。(  $a_1 \sim a_5$  为比例系数)

**【数学式 4】**

与热辐射成比例的参数

$$x_1 = a_1 \times (T_1)^4$$

与热对流成比例的参数

$$x_2 = a_2 \times (T_2 - T_1)$$

与组织内部的血红蛋白浓度成比例的参数

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

与组织内部的血红蛋白饱和度成比例的参数

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

与组织内部的血流量成比例的参数

$$x_5 = a_5 \times \left( \frac{A_1}{A_{HbO_2}(810nm) \times ([Hb] + [HbO_2])_B} \right)$$

接着，从由实际多数健康人和糖尿病患者的数据中所得到的参数  $X_i$  的平均值与标准偏差算出标准化参数。利用下式从各参数  $X_i$  计算标准化的  $X_i$  ( $i=1, 2, 3, 4, 5$ )。

**【数学式 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

用上述 5 项标准化参数进行变为最终显示所用葡萄糖浓度的变换计算。处理计算所需程序存储在安装在装置内的微处理器内置的只读存储器中。而且，处理计算所需存储器区域确保在同样安装在装置内的随机存取存储器 42 中。在液晶显示单元上显示计算处理结果。

在电可擦除可编程只读存储器 46 中, 输入作为处理计算所需程序的构成要素, 特别是为得到葡萄糖浓度  $C$  所用的回归函数。回归函数是采用最小二乘法来预先分别对糖尿病患者和健康人决定的; 这种最小二乘法对多数糖尿病患者和健康人使用借助于作为侵入法的酶电极法所测量的葡萄糖浓度以及对该多数糖尿病患者和健康人同时得出的标准化参数。

下面, 以糖尿病患者所用回归函数为例来说明回归函数的决定方法。首先, 用以下 (1) 式表示葡萄糖浓度  $C_D$ 。从多个糖尿病患者的测量数据预先决定  $a_{Di}$  ( $i=0, 1, 2, 3, 4, 5$ )。求  $a_{Di}$  的步骤如下。

写出表示标准化参数和葡萄糖浓度  $C_D$  关系的重回归式。

从利用最小二乘法得出的式子求解与标准化参数有关的标准方程式 (联立方程式)。

从标准方程式求出系数  $a_{Di}$  ( $i=0, 1, 2, 3, 4, 5$ ) 的值, 代入重回归式。先写出表示糖尿病患者的葡萄糖浓度  $C_D$  与糖尿病患者的标准化参数  $X_{D1}$ 、 $X_{D2}$ 、 $X_{D3}$ 、 $X_{D4}$ 、 $X_{D5}$  关系的下述回归式 (1)。

**【数学式 6】**

$$\begin{aligned} C_D &= f(X_{D1}, X_{D2}, X_{D3}, X_{D4}, X_{D5}) \\ &= a_{D0} + a_{D1}X_{D1} + a_{D2}X_{D2} + a_{D3}X_{D3} + a_{D4}X_{D4} + a_{D5}X_{D5} \quad \dots(1) \end{aligned}$$

接着, 为求出与利用酶电极法所得到的葡萄糖浓度测量值  $C_{Di}$  的误差为最小的重回归式, 采用最小二乘法。设残差的平方和为  $R_D$ , 则用下式 (2) 表示  $R_D$ 。

**【数学式 7】**

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

因为对  $a_{D0}$ ,  $a_{D1}$ , ...,  $a_{D5}$  将式(2)偏微分成为 0 时, 残差的平方和  $R_D$  为最小, 其可从下式得到。

**【数学式 8】**

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_D}{\partial a_{D0}} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D1}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D1i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D2}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D2i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D3}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D3i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D4}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D4i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \\ \frac{\partial R_D}{\partial a_{D5}} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{D5i} \{C_{Di} - (a_{D0} + a_{D1}X_{D1i} + a_{D2}X_{D2i} + a_{D3}X_{D3i} + a_{D4}X_{D4i} + a_{D5}X_{D5i})\} = 0 \quad \dots\dots(3) \end{aligned}$$

因为设  $C_D$ 、 $X_{D1} \sim X_{D5}$  的平均值为  $C_{Dmean}$ 、 $X_{D1mean} \sim X_{D5mean}$ ，则  $X_{Dimean} = 0$  ( $i=1 \sim 5$ )，所以，从式 (1) 得到式 (4)。

**【数学式 9】**

$$\begin{aligned} a_{D0} &= C_{Dmean} - a_{D1}X_{D1mean} - a_{D2}X_{D2mean} - a_{D3}X_{D3mean} - a_{D4}X_{D4mean} - a_{D5}X_{D5mean} \\ &= C_{Dmean} \quad \dots\dots(4) \end{aligned}$$

而且，用式(5)表示标准化参数间的变动和共变动，而用式(6)表示标准化参数  $X_{Di}$  ( $i=1 \sim 5$ ) 和  $C_D$  的共变动。

**【数学式 10】**

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

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

将式(4)、(5)、(6)代入式(3)，进行整理，得到联立方程式（标准方程式）(7)，解方程式得到  $a_{D1} \sim a_{D5}$ 。

**【数学式 11】**

$$\begin{aligned} a_{D1}S_{D11} + a_{D2}S_{D12} + a_{D3}S_{D13} + a_{D4}S_{D14} + a_{D5}S_{D15} &= S_{D1C} \\ a_{D1}S_{D21} + a_{D2}S_{D22} + a_{D3}S_{D23} + a_{D4}S_{D24} + a_{D5}S_{D25} &= S_{D2C} \\ a_{D1}S_{D31} + a_{D2}S_{D32} + a_{D3}S_{D33} + a_{D4}S_{D34} + a_{D5}S_{D35} &= S_{D3C} \\ a_{D1}S_{D41} + a_{D2}S_{D42} + a_{D3}S_{D43} + a_{D4}S_{D44} + a_{D5}S_{D45} &= S_{D4C} \\ a_{D1}S_{D51} + a_{D2}S_{D52} + a_{D3}S_{D53} + a_{D4}S_{D54} + a_{D5}S_{D55} &= S_{D5C} \quad \dots\dots(7) \end{aligned}$$

用式(4)求出常数项  $a_{D0}$ 。在进行装置生产时，将上面得出的  $a_{Di}$  ( $i=0, 1, 2, 3, 4, 5$ ) 存储在电可擦除可编程只读存储器 46。在利用装置进行实际测量时，将从测量值得到的标准化参数  $X_{D1} \sim X_{D5}$  代入回归式 (1) 而算出葡萄

糖浓度  $C_D$ 。

同样，也从多数健康人的测量数据预先决定健康人所用的系数  $a_{Ni}$  ( $i=0, 1, 2, 3, 4, 5$ )，作为健康人所用的回归函数 (8) 而存储在电可擦除可编程只读存储器 46。

**【数学式 12】**

$$\begin{aligned} C_N &= f(X_{N1}, X_{N2}, X_{N3}, X_{N4}, X_{N5}) \\ &= a_{N0} + a_{N1}X_{N1} + a_{N2}X_{N2} + a_{N3}X_{N3} + a_{N4}X_{N4} + a_{N5}X_{N5} \quad \dots\dots(8) \end{aligned}$$

下面表示葡萄糖浓度计算过程的具体例子。从对糖尿病患者预先测量的多个数据来决定回归式(1)的系数，在电可擦除可编程只读存储器 46 中存储葡萄糖浓度的下述计算式。并存储参数  $X_1 \sim X_5$  的平均值与标准偏差。

**【数学式 13】**

$$C_D = 215.5 - 22.8 \times X_{D1} + 26.5 \times X_{D2} - 14.1 \times X_{D3} - 12.6 \times X_{D4} - 24.3 \times X_{D5} \quad \dots\dots(9)$$

同样，将对健康人的葡萄糖浓度的计算式(10)和参数  $X_1 \sim X_5$  的平均值与标准偏差存储在电可擦除可编程只读存储器 46。

**【数学式 14】**

$$C_N = 96.2 + 12.6 \times X_{N1} - 14.4 \times X_{N2} - 1.9 \times X_{N3} - 1.3 \times X_{N4} + 13.8 \times X_{N5} \quad \dots\dots(10)$$

$X_{D1} \sim X_{D5}$  是以糖尿病患者的平均值和标准值将参数  $x_1 \sim x_5$  标准化的参数。 $X_{N1} \sim X_{N5}$  是以健康人的平均值和标准值将参数  $x_1 \sim x_5$  标准化的参数。假定参数的分布为标准分布，标准化参数的 95%取从-2 到+2 之间的值。

下面介绍利用酶电极法所得到的测量结果与依据本发明的 1 实施例所得到的测量结果，其中酶电极法作为现有的测量方法是通过取血获得的血液与试剂反应并测量这种反应所产生的电子量来测量血糖值的。作为糖尿病患者的测量值的例子，在利用酶电极法得到的葡萄糖浓度为 257 毫克/分升时，将在同一时刻利用本方法进行测量所得到的标准化参数  $X_1 = -0.35$ 、 $X_2 = +0.28$ 、 $X_3 = -0.09$ 、 $X_4 = -0.14$ 、 $X_5 = -0.29$  代入上述式 (9)，得到  $C_D = 241$  毫克/分升。

而且，作为健康人的测量值的 1 个例子，在利用酶电极法得到的葡萄糖浓度为 88 毫克/分升时，将在同一时刻利用本方法进行测量所得到的标准化参数  $X_{N1} = -0.19$ 、 $X_{N2} = +0.14$ 、 $X_{N3} = +0.08$ 、 $X_{N4} = +0.11$ 、 $X_{N5} = -0.13$  代入上

述式 (10), 得到  $C_N=90$  毫克/分升。从上述结果可确认采用本方法可高精度得到葡萄糖浓度。

图 11 是以采用本方法得到的葡萄糖浓度的计算值为纵轴、以采用酶电极法得到的葡萄糖浓度的测量值为横轴而对多个糖尿病患者和健康人分别得到的测量值绘制的示意图。按本方法进行氧供给量和血流量测量, 可得到很好的相关值 (相关系数=0.9194)。

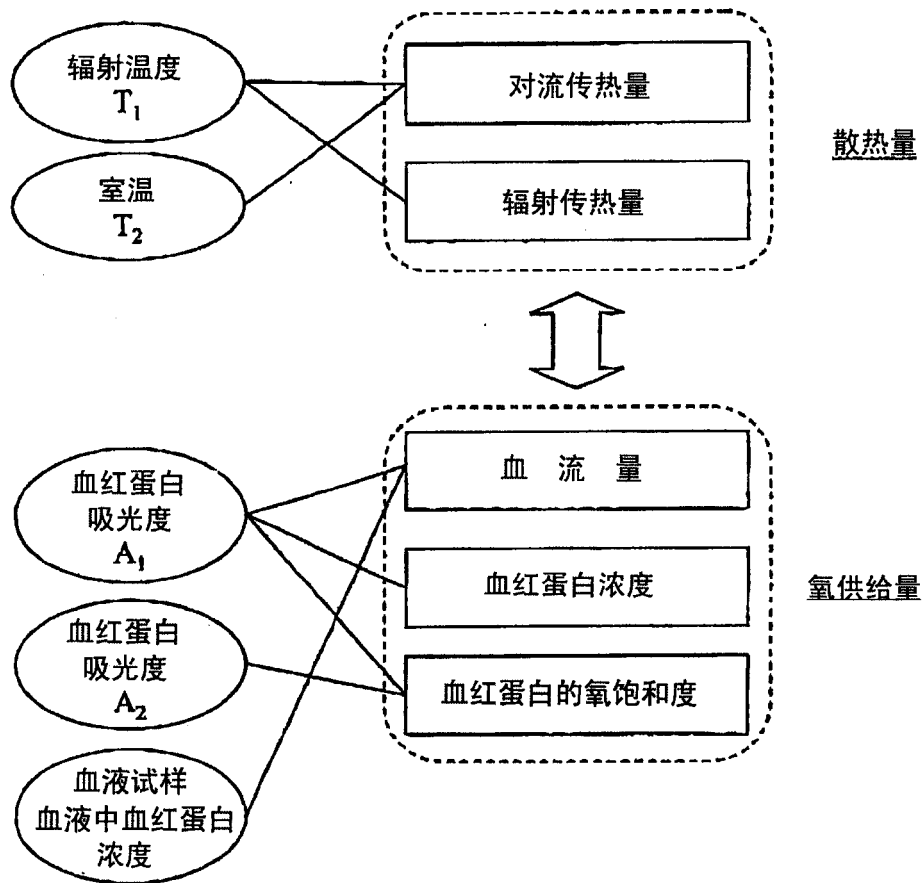


图 1

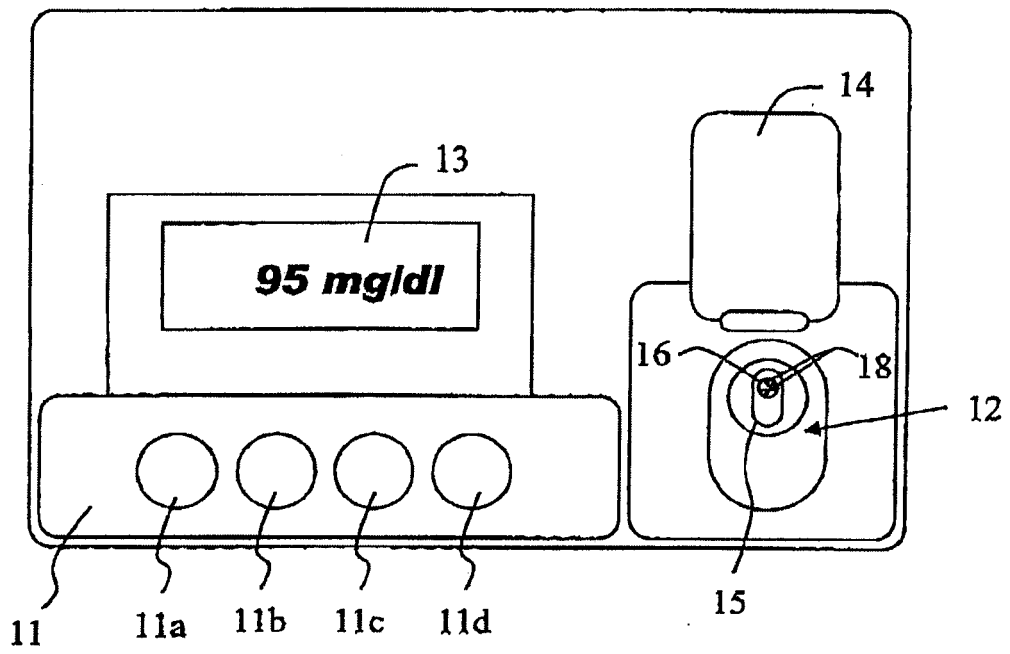


图 2

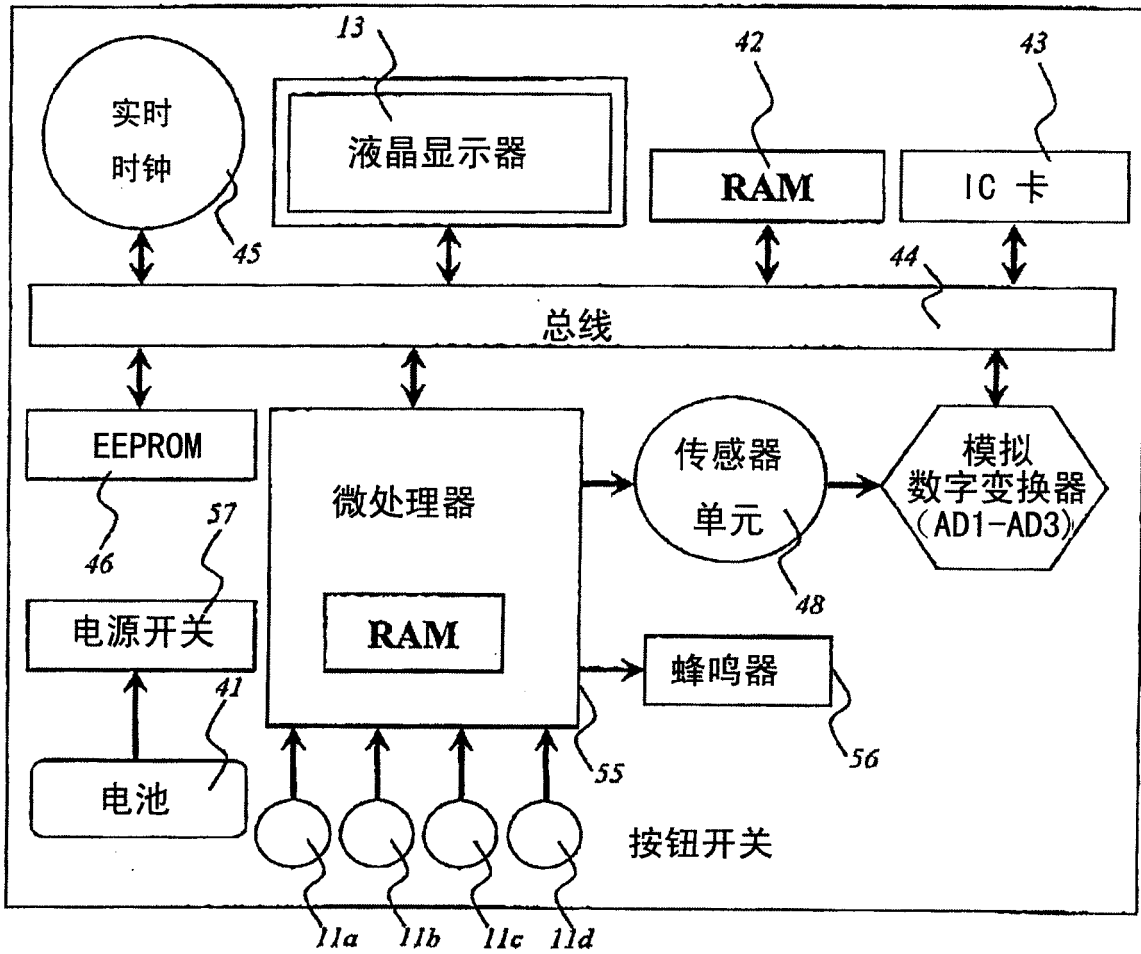


图 3

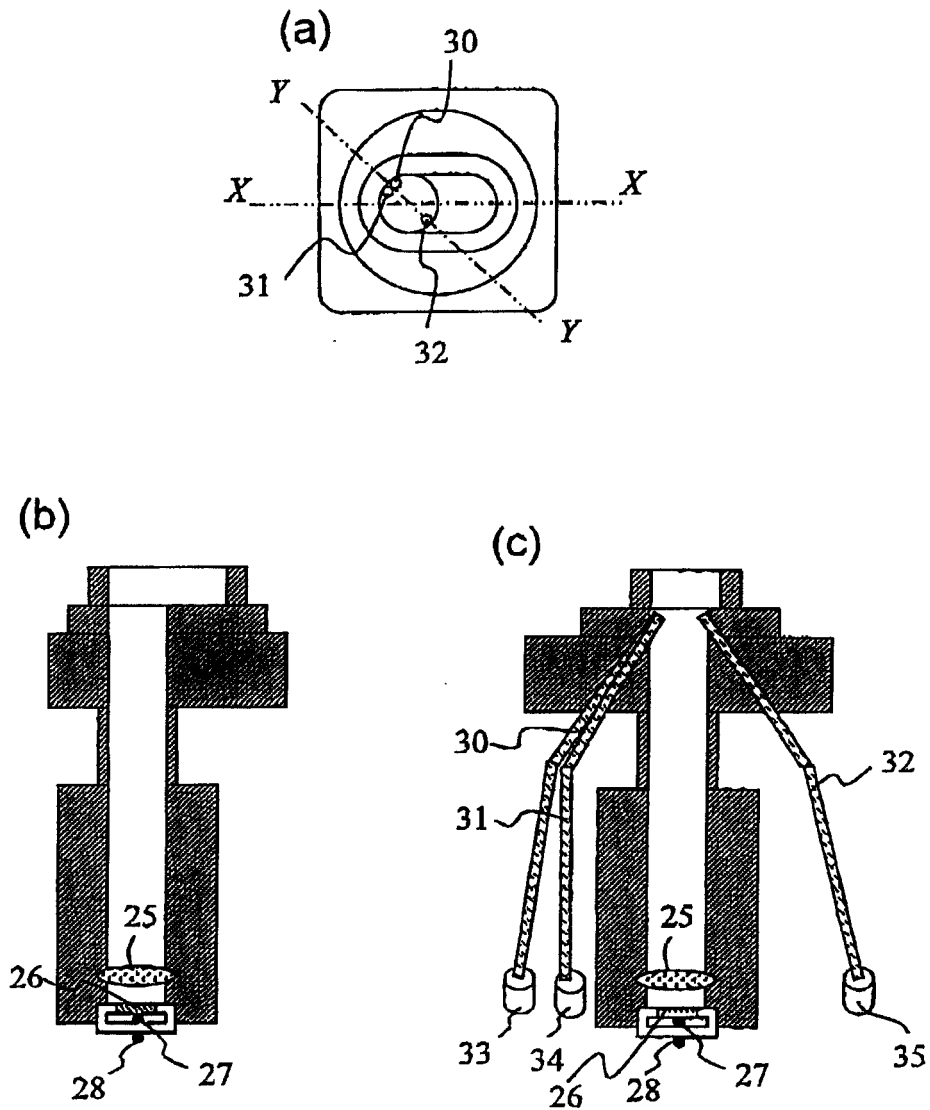


图 4

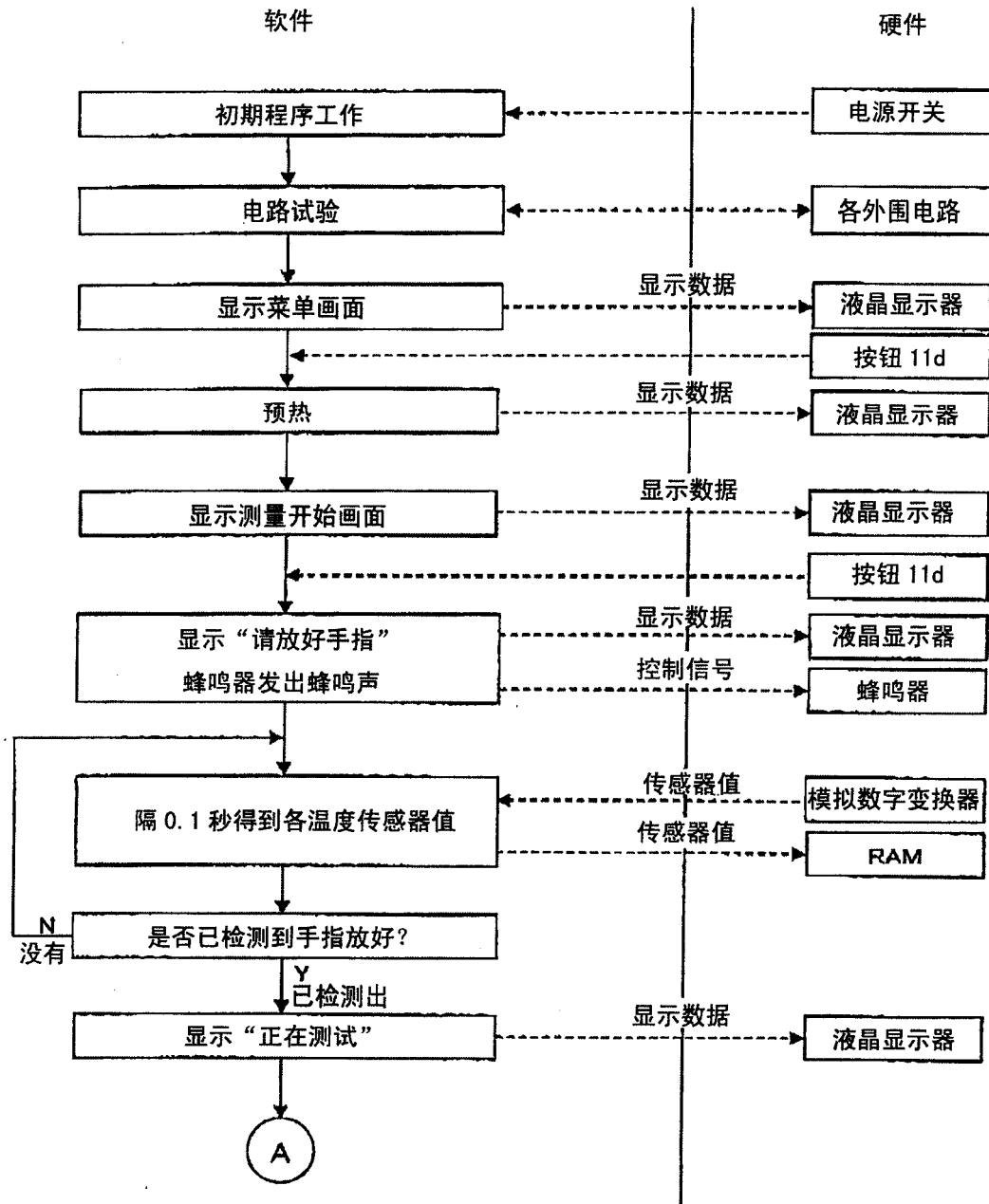


图 5

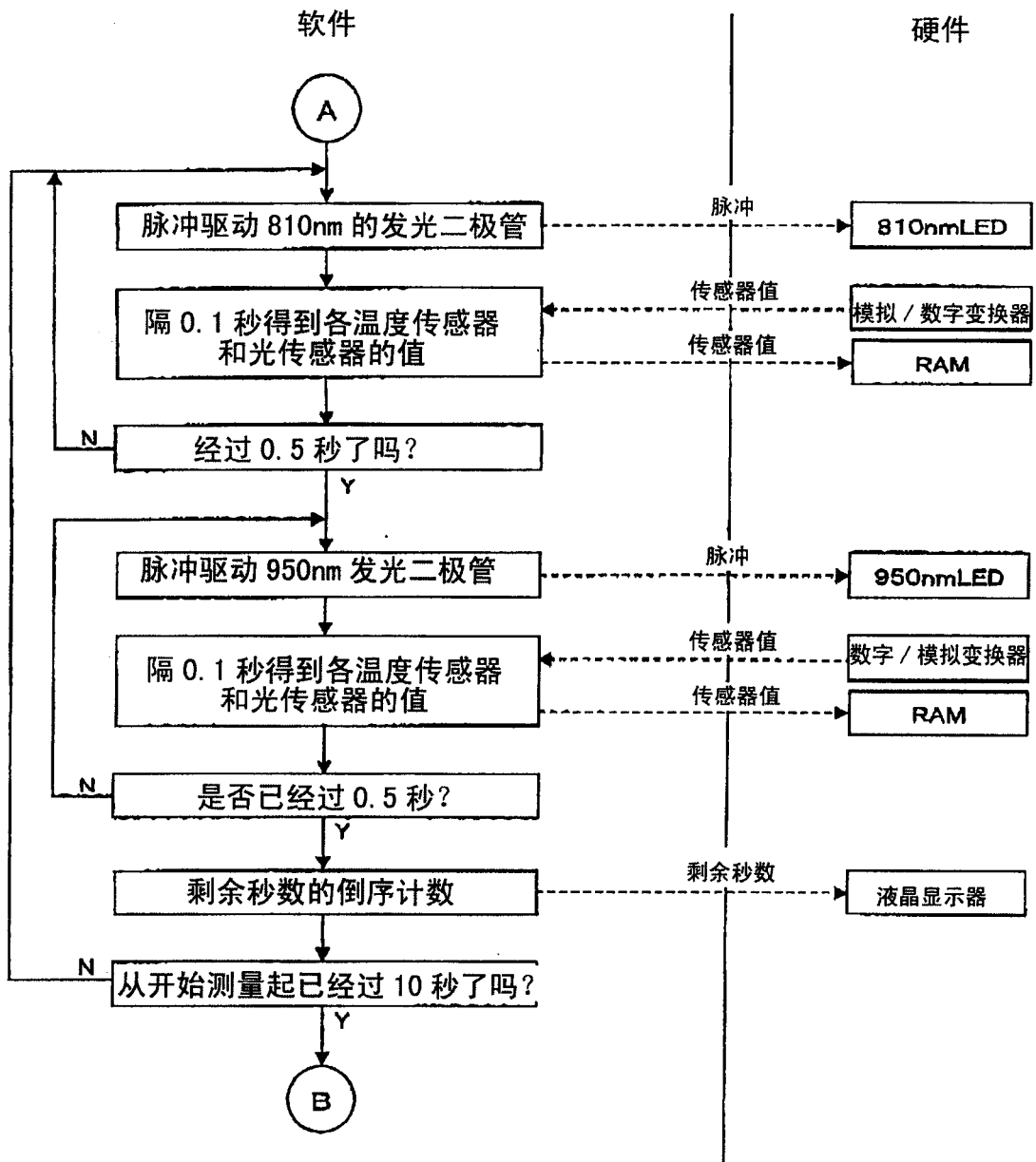


图 6

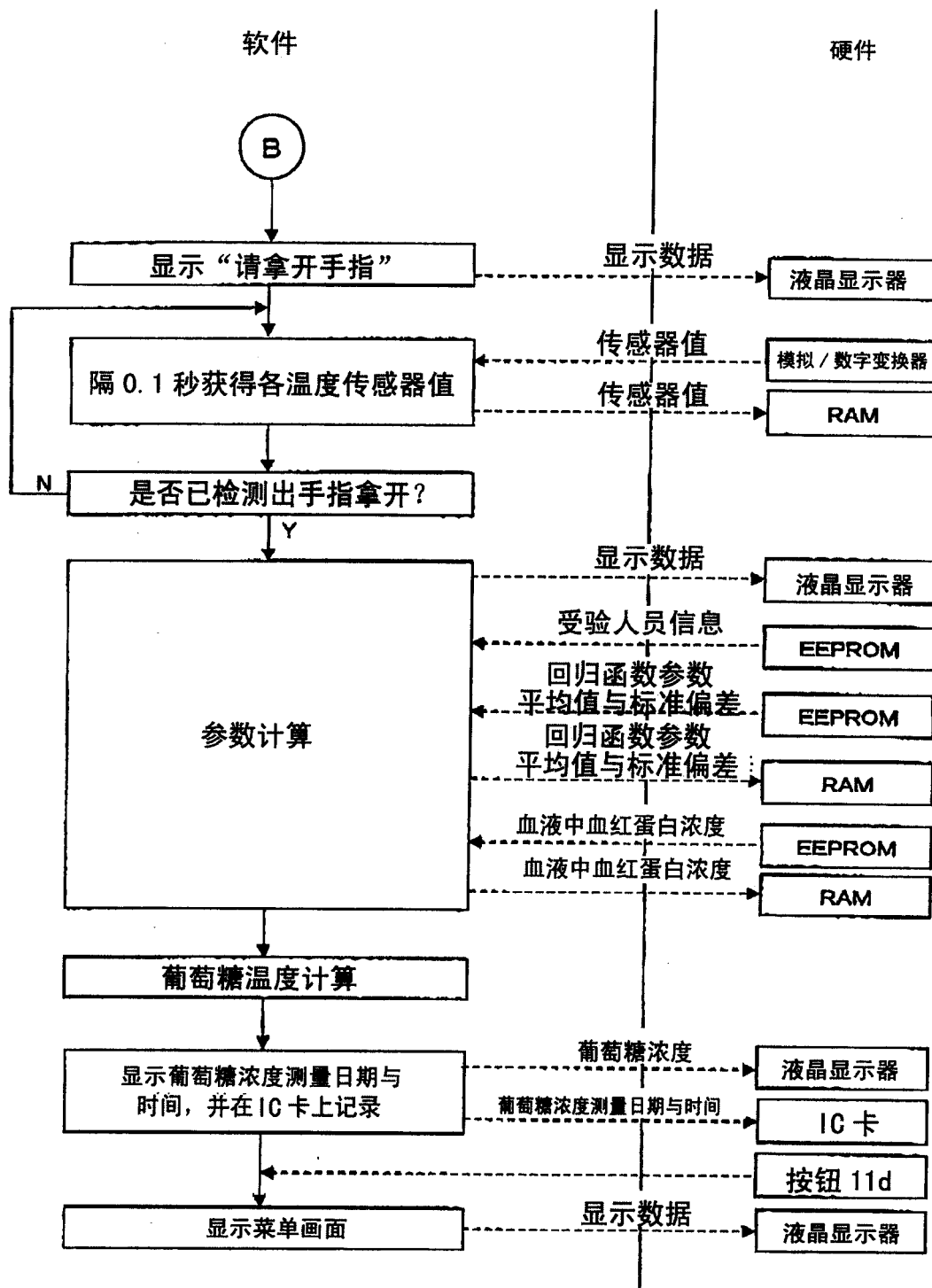


图 7

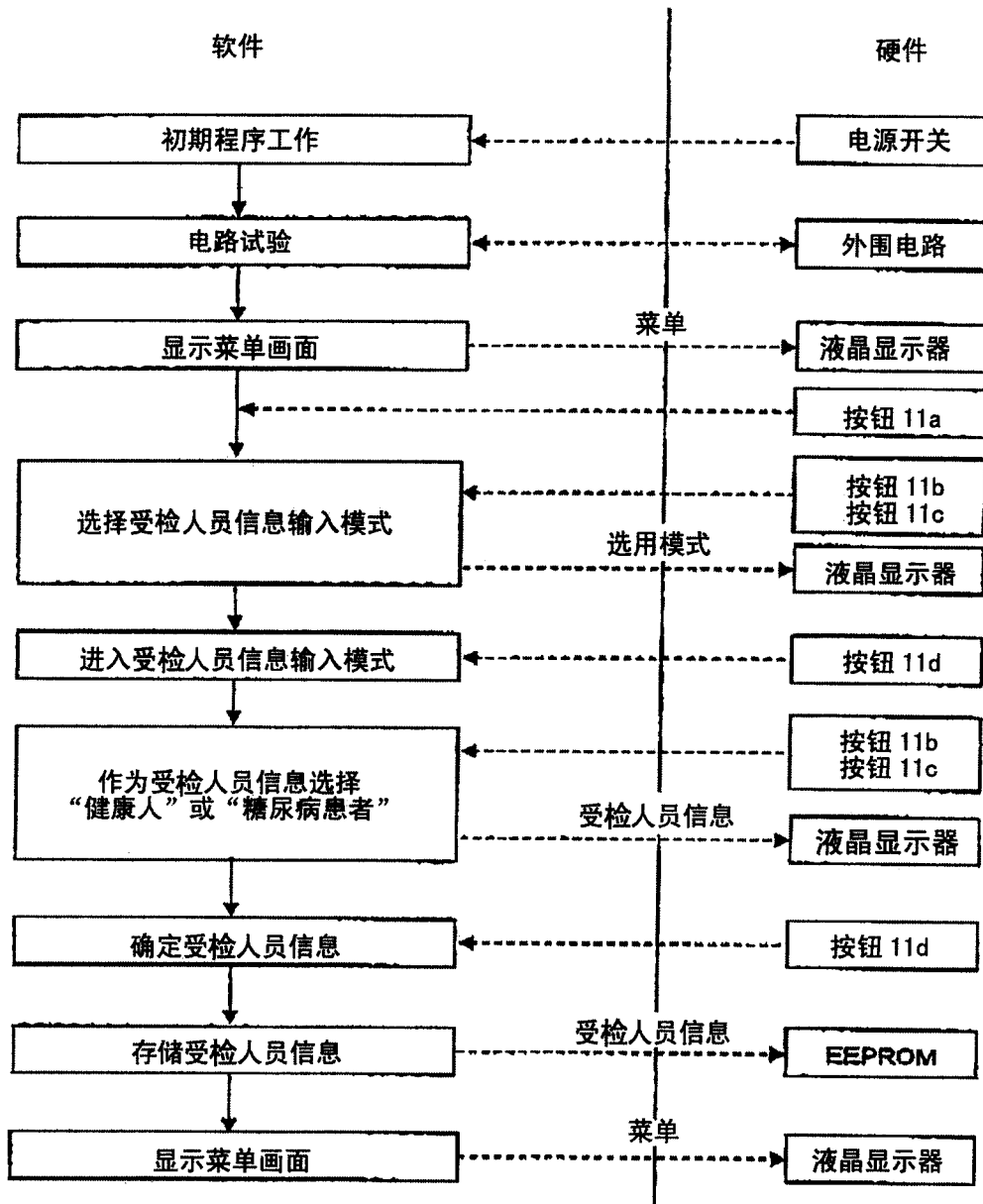


图 8

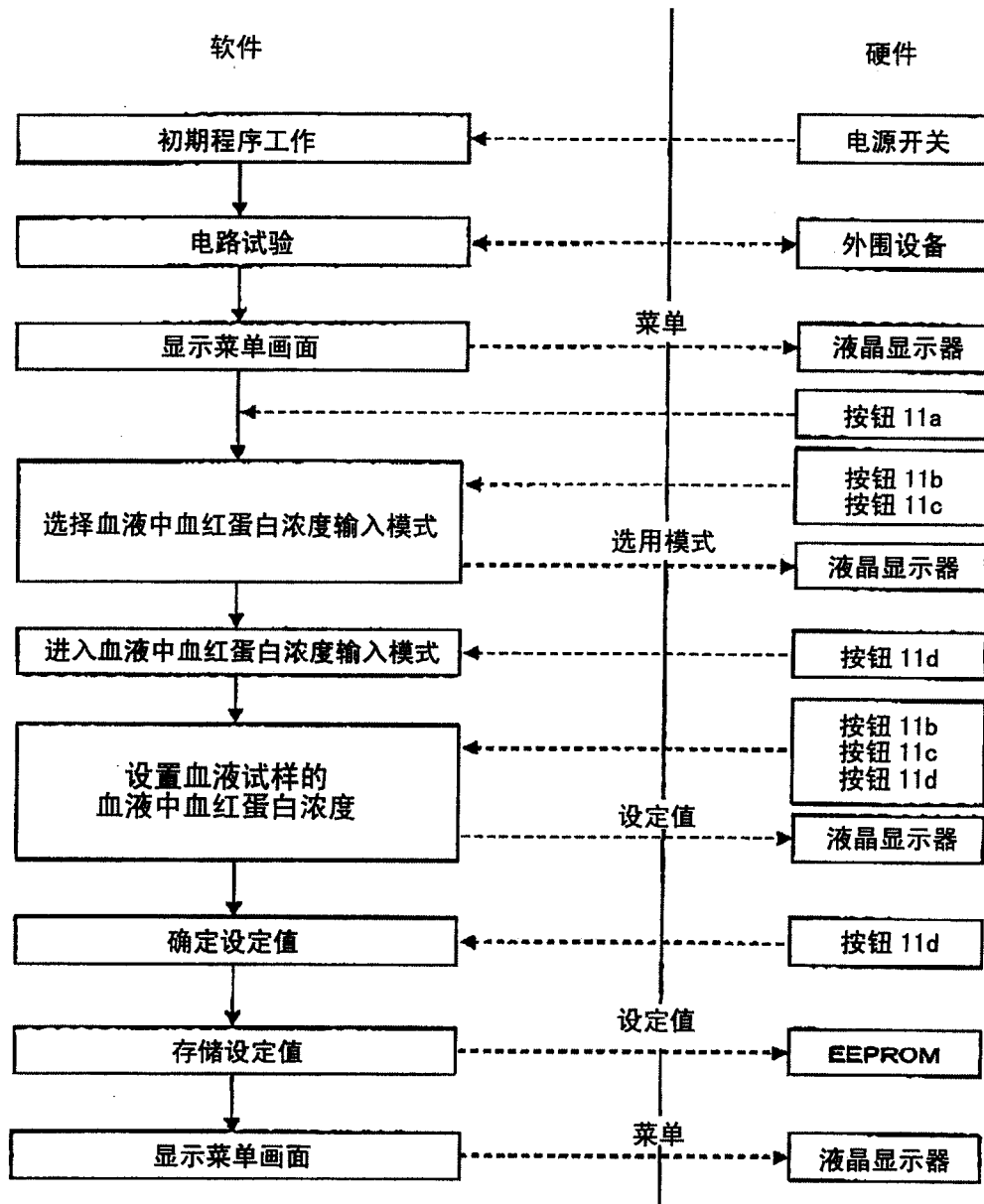


图 9

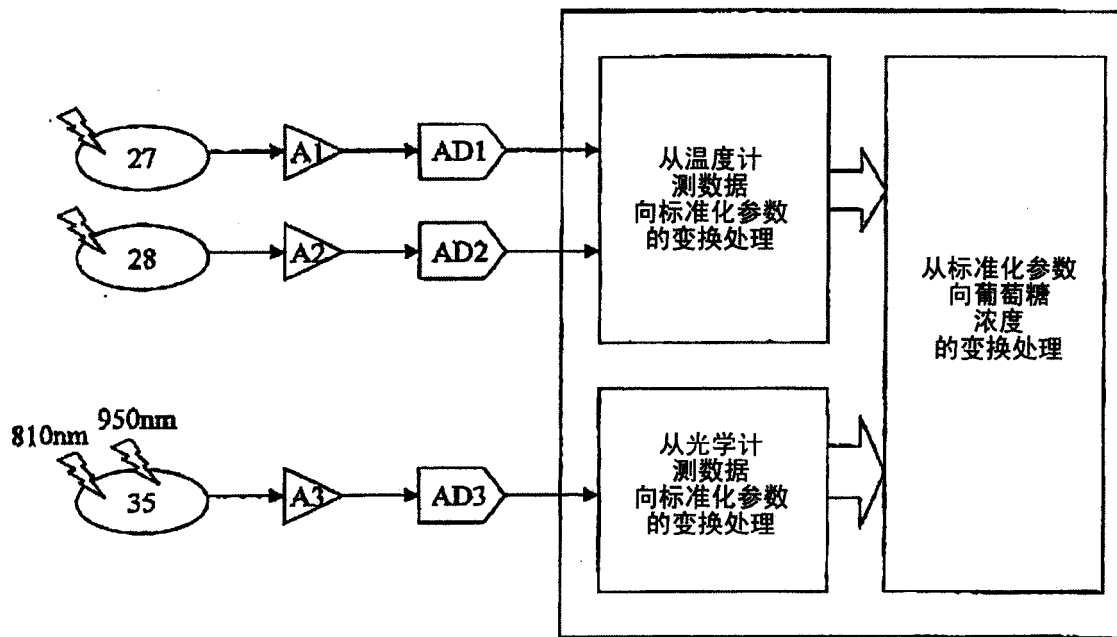


图 10

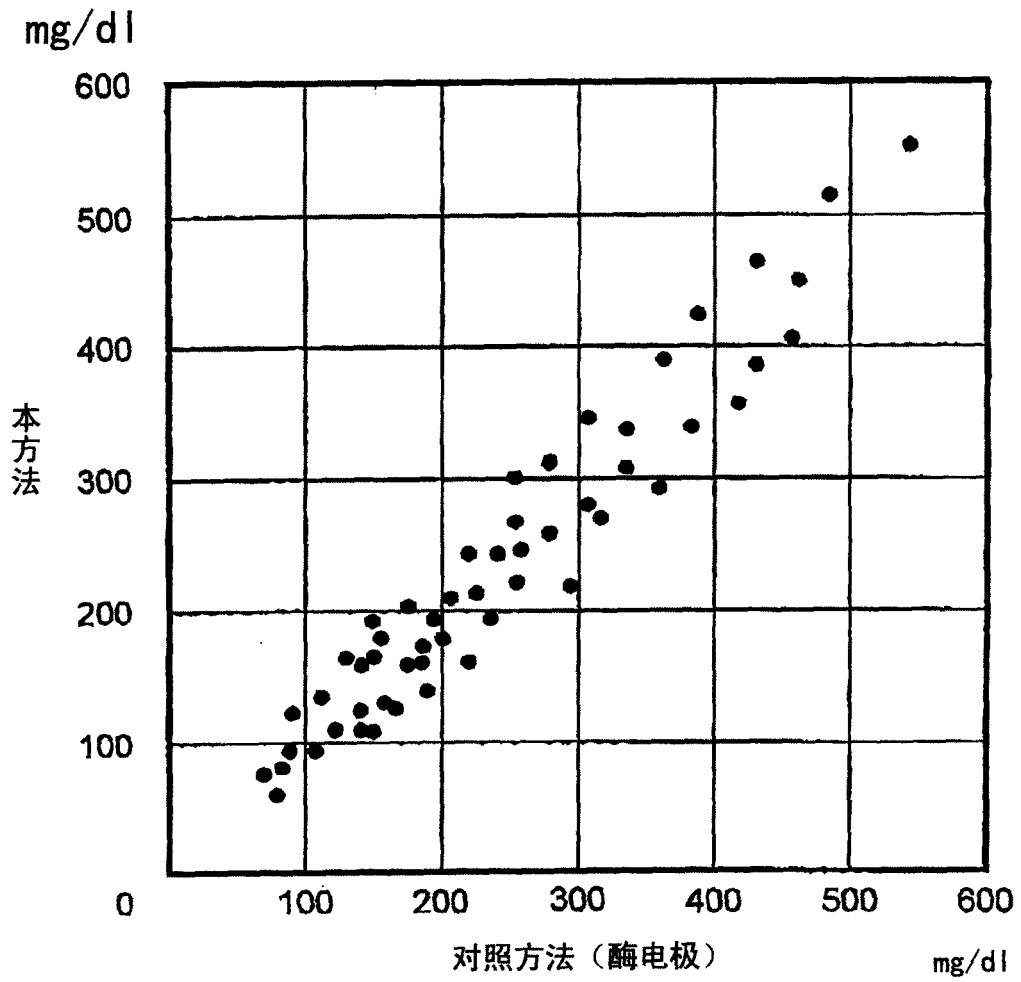


图 11

专利名称(译)	血糖值测量装置		
公开(公告)号	<a href="#">CN1739449A</a>	公开(公告)日	2006-03-01
申请号	CN200410091339.3	申请日	2004-11-19
[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 大内胜美 三卷弘		
发明人	赵玉京 金允玉 大内胜美 三卷弘		
IPC分类号	A61B5/145 A61B5/00 A61B10/00		
CPC分类号	A61B5/14532		
优先权	2004245646 2004-08-25 JP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明的目的是提供不采血求得高精度血液中葡萄糖浓度的装置。具有测量环境温度的环境温度测量器28、测量来自身体表面的辐射热的辐射热检测器27、向身体表面照射至少波长810纳米的光和波长950纳米的光的光源33、34、检测在身体表面反射所产生的反射光的光检测器35、存储采用另外采样的血液试样而测量的血液中血红蛋白浓度有关的测量值并将该存储的测量值以及环境温度测量器、辐射热检测器与光检测器各自的输出变为多个参数的变换单元、预先存储上述参数与血糖值的关系并将这些参数用于存储的关系来算出血糖值的处理单元。

