



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410039356.2

[43] 公开日 2005年4月6日

[11] 公开号 CN 1602806A

[22] 申请日 2004.1.30

[21] 申请号 200410039356.2

[30] 优先权

[32] 2003. 9.29 [33] JP [31] 2003 - 338580

[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

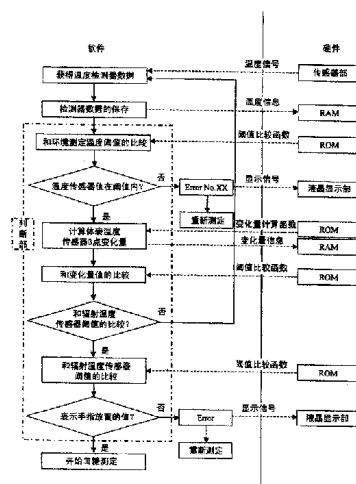
[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司
代理人 钟 晶

权利要求书3页 说明书17页 附图11页

[54] 发明名称 血糖测定方法及装置

[57] 摘要

本发明涉及不需取血测定身体中葡萄糖浓度的无侵袭血糖值测定方法及装置。监测来自温度检测部的输出的时间变化，从该时间变化检测出体表和体表接触部接触。当体表和体表接触部接触被检测出来时，开始数据的储存，进行离开体表的计时的预告显示。当检测出体表从体表接触部离开的瞬间，该瞬间在预告的计时的前面时，或者即使从预告计时起经过设定时间以上检测不出体表从体表接触部离开时，在测定装置中显示错误，重新测定。



1. 一种血糖值测定方法，该血糖值测定方法采用具有体表接触部，进行有关体表、环境的温度测定的温度检测部，及测定血液中血红蛋白浓度和血红蛋白氧浓度的光学测定部，根据来自前述温度检测部的测定数据和来自光学测定部的测定数据计算血糖值的测定装置来测定血糖值，其特征在于包括：

步骤1，判断当体表不与前述体表接触部接触时来自前述温度检测部的输出是否在设定的范围内；

步骤2，前述输出在设定的范围时继续测定，当前述输出超出设定范围时，显示错误，重新测定。

2. 根据权利要求1所述的血糖值测定方法，其其特征在于前述温度检测部具有开口端位于前述体表接触部内、检测辐射温度的辐射温度检测器，在前述步骤1中，可以进行检测出的前述辐射温度和设定的辐射温度阈值的比较，检测出的前述环境温度和设定的环境温度阈值的比较，及有关测定的前述体表温度变化量的信息和设定的阈值的比较。

3. 一种血糖值测定方法，该血糖值测定方法采用具有体表接触部，进行有关体表的温度测定的温度检测部，及测定血液中血红蛋白浓度和血红蛋白氧浓度的光学测定部，根据来自前述温度检测部的测定数据和来自光学测定部的测定数据计算血糖值的测定装置来测定血糖值，其特征在于包括：

检测出来自前述温度检测部的输出的时间变化的步骤；

从前述输出的时间变化检测出体表是否同前述体表接触部接触的步骤；

当检测出体表和前述体表接触部接触时，开始保存为计算前述血糖值的前述测定数据的步骤1；

根据来自前述温度检测部的输出的时间变化，检测出体表从前述体表接触部离开的瞬间的步骤2；

当前述检测出的瞬间在设定的时间内时，或者即使经过超过前述设定时间后的一定时间以上不能检测出体表从前述体表接触部离开时，显示前述测定装置中发生错误，并且重新测定的步骤3。

4. 根据权利要求3所述的血糖值测定方法，其其特征在于还可以具有

进行体表从前述体表接触部离开的计时的预告显示的步骤，在前述步骤 3 中，前述设定的时间为自前述测定数据开始保存的时刻起至使前述体表离开的计时的时间，当前述被检测出的瞬间是前述计时的前面时，或者即使从前述计时起经过前述一定时间以上不能检测出体表从前述体表接触部离开时，显示前述测定装置中发生错误，并且重新测定。

5. 根据权利要求 4 所述的血糖值测定方法，其其特征在于体表从前述体表接触部离开的计时的预告显示通过在前述测定装置的显示部中显示到达前述计时的脉冲分频来进行。

6. 根据权利要求 3 所述的血糖值测定方法，其其特征在于作为来自前述温度检测部的输出，采用来自检测出前述体表接触部的温度的温度检测器的输出。

7. 一种血糖值测定装置，其特征在于，该装置具有体表接触部，测定有关体表的温度和环境温度的温度检测部，测定血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的光学测定部，采用前述温度检测部的测定数据和前述光学测定部的测定数据计算血糖值的计算部，显示部，错误判断部，和统一控制各部的控制部。

前述错误判断部根据前述测定数据判断有关前述体表的温度及前述环境温度至少一种是否在设定的范围内。

前述控制部在前述错误判断部判断有关前述体表的温度及前述环境温度在前述设定范围内时，使前述计算部进行前述血糖值的计算。

8. 根据权利要求 7 所述的血糖值测定装置，其其特征在于在前述控制部检测出来自前述温度检测部的输出的时间变化，识别体表接触前述体表接触部的瞬间及体表离开前述体表接触部的瞬间，检测出体表同前述体表接触部接触的时候，保存前述测定数据，同时，在前述显示部进行体表从体表接触部离开的计时的预告显示。

9. 根据权利要求 7 所述的血糖值测定装置，其其特征在于在前述计时到达前体表从前述体表检测部脱离被检测出来时，或者即使从该计时起经过设定时间体表从前述体表接触部脱离被检测出来时，前述控制部会指令前述显示部显示发生错误，并且重新测定。

10. 根据权利要求 7 所述的血糖值测定装置，其其特征在于体表从前述体表接触部离开的计时的预告显示通过到达前述显示部中的脉冲分频显示来进行。

11. 根据权利要求 7 所述的血糖值测定装置，其其特征在于前述判断部在体表不和前述体表接触部接触时，判断前述温度检测部的输出是否在预先设定范围内，超出设定范围时，显示错误，并重新测定。

血糖测定方法及装置

技术领域

本发明涉及不需取血测定身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，通过测定温度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，同时检测出体温，求出吸光度的 2 次微分值的代表值，对应基于预先设定的基准温度产生的体温偏移修正上述代表值，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检测体温的同时进行加热或冷却，基于温度变化瞬间的光照射测定减光度，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，从输出比的对数和体温的 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]Diabe&METABOLISME, "FACIAL AND SUBLINGUAL TEMPERATURE CHANGES INTRAVENOUS GLUCOSE INJECTION in diabetics" by R. M. Hilson and TDR 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]特开平 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）在细胞内发生葡萄糖氧化反应，产生维持身体必需的能量。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测定温度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，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量通过对流、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) 氧供给量由血液中血红蛋白浓度、血液中血红蛋白氧饱和度和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，同时测定和血液中氧浓度有关的参数及和血流量有关的参数，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，可以把身体的一部分例如指尖作为测定对象进行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。与血液中血红蛋白浓度及血液中血红蛋白氧饱和度有关的参数，可以依分光方式测定血液中的血红蛋白，通过结合氧的血红蛋白和未结合的血红蛋白比率求出。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。

另外，通过监测测定装置状态和对应测定装置的被检测部状态，在存在错误时，重新测定，从而进行准确的测定。

即，本发明的血糖值测定方法采用具有体表接触部，进行有关体表的温度测定的温度检测部，及测定血液中血红蛋白浓度和血红蛋白氧浓度的光学测定部，根据来自温度检测部的测定数据和来自光学测定部的测定数据计算血糖值的测定装置。而且，包括：步骤1，判断当体表不与体表接触部接触时温度检测部的输出是否在设定的范围内；步骤2，前述输出在设定的范围时继续测定，当前述输出超出设定范围时，显示错误，并重新测定。可以使温度检测部具有开口端位于体表接触部内检测出辐射温度的辐射温度检测器。在步骤1中，可以进行检测出的辐射温度和设定的辐射温度阈值的比较，检测出的环境温度和设定的环境温度阈值的比较，及有关测定的体表温度变化量的信息和设定的阈值的比较。

另外，本发明的血糖值测定方法包括：检测出来自温度检测部的输出的时间变化的步骤；从该输出的时间变化检测出体表是否同体表接触部接触的步骤；当检测出体表和体表接触部接触时，开始保存为计算血糖值的测定数据的步骤1；根据来自温度检测部的输出的时间变化，检测出体表从体表接触部离开的瞬间的步骤2；当该检测出的瞬间在设定的时间内时，或者即使经过超过设定时间后的一定时间以上不能检测出体表从体表接触部离开时，显示测定装置中发生错误，并且重新测定的步骤3。还可以具有进行体表离开体表接触部的计时的预告显示的步骤，这种情况，在步骤3中设定的时间为自测定数据开始保存的时刻起至体表离开的计时的时间。体表离开体表接触部的计时的预告显示可以通过在测定装置显示部中显示脉冲分频来进行。

本发明中的血糖值测定装置具有：体表接触部，测定有关体表的温度和环境温度的温度检测部，测定血液中的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的光学测定部，采用温度检测部的测定数据和光学测定部的测定数据计算血糖值的计算部，显示部，错误判断部，和统一控制各部的控制部。错误判断部根据测定数据判断有关体表的温度及环境温度至少一种是否在设定的范围内，控制部在错误判断部判断有关体表的温度及环境温度在设定范围内时，使前述计算部进行血糖值的计算。

在控制部检测出来自温度检测部的输出的时间变化，识别体表接触体表接触部的瞬间及体表离开体表接触部的瞬间，检测出体表同体表接触部接触的时

候，保存测定数据，同时，在显示部进行体表从体表接触部离开的计时预告显示。另外，在前述计时到达前体表从体表检测部脱离被检测出来时，或者即使从该计时起经过设定时间，体表从体表接触部脱离被检测出来时，控制部会指令显示部显示发生错误，并且重新测定。判断部在体表不和体表接触部接触时，判断温度检测部的输出是否在预先设定范围内，超出设定范围时，显示错误，重新测定。

通过本发明，可以提供准确高精度地测定无侵袭血糖值的测定装置及测定方法。

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 的时间变化测定的例子。

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和侧截面图。

图 6 是表示温度 T_1 、 T_2 的时间变化详细情况的图。

图 7 是表示温度 T_3 的时间变化详细情况的图。

图 8 是手指放置计时的说明图。

图 9 是表示装置的操作顺序的图。

图 10 是表示测定部详细情况的例子的图。

图 11 是表示装置中的数据处理流程的概念图。

图 12 是表示装置内部结构的例子的模式图。

图 13 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…表示部 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 18…光学传感器部 19…信号用 LED
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 31, 32…光纤维
33, 34…光源 35…光电二极管

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，对具体的前述模型进行说明。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，依斯蒂芬-玻耳兹曼定律，作为另一主要因素的辐射的散热量，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表示为血红蛋白、血红蛋白氧浓度和血流量的乘积。

这里，血红蛋白浓度可以通过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等的波长（等吸光波长）吸光度来测定。血红蛋白氧饱和度可以通过测定上述等吸光波长的吸光度，及氧结合型血红蛋白和还原型血红蛋白的摩尔吸光系数之比为已知的最少另外1个波长的吸光度，解联立方程式来测定。即，血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度可以通过测定最少2个波长的吸光度得到。

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。块材质可以做成塑料等的树脂例如氯乙烯。这里，着眼于块和体表接触部分的温度 T_1 的时间变化，及在块上部离开体表的位置的温度 T_2 的时间变化。血流量可以主要通过追踪温度 T_2 （在块上部空间离开体表的点的温度）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，并接近体表温度 T_s 。另一方面，由于传导到块内的热量从固体块表面放热，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在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。因此，通过时间方式追踪 T_1 、 T_2 的温度变化，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，并由此可以推定血流量。

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上部位置的温度 T_2 的测定值的时间变化的图。块和体表接触时 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。由于作为温度 T_3 测定来自体表的辐射的温度，因此要比其他传感器对温度变化反应敏感。由于辐射热量以电磁波传播，可以在瞬间传达温度变化。

接着，通过 S 字曲线例如逻辑曲线使时刻 t_{start} 和时刻 t_{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_{start} 到时刻 t_{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 位置的热传递量越大。另外，手指接触时间 t_{CONT} ($=t_{end} - t_{start}$) 越长， $(S_1 - S_2)$ 越大。由此，把 e_5 作为比例系数，把 $e_5 / (t_{CONT} \times (S_1 - S_2))$ 作为表示血流量的参数 X_5 。

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、来自体表的辐射的温度及最少 2 个波长的吸光度等必要的测定量。

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 处设置有 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 。在与血红蛋白的吸收有关的至少两种波长测定吸光度 A_1 、 A_2 。由温度 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 得到与血流量有关的参数。由温度 T_3 得到与辐射传热量有关的参数，由 T_3 和 T_4 得到与对流传热量有关的参数。另外，由吸光度 A_1 得到与血红蛋白浓度有关的参数，由吸光

度 A_1 和 A_2 得到与血红蛋白氧饱和度有关的参数。

通过以时间方式观察 T_1 的温度变化，读出体表接触块的计时。计算温度变化的变化量，当该变化量在某阈值之间时判断体表是接触的。变化量和从体表传到块的热传递量呈比例关系。由于通过血液也会传递热量，血流量大的人有大的倾向，血流量小的人变化量变小。但是，人可取的血流量有范围，对应的变化量也有范围。例如，运动后血流量增加，安静时，血流量减少。

另一方面，通过观察 T_3 的温度变化，读出手指从手指放置部离开的计时。由于对于 T_1 即使离开手指在块中残留有热量也不会产生较大的温度变化，因此，对于读出手指离开的计时采用 T_3 提高了精度。

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和侧截面图。该装置中作为体表使用指尖肚的皮肤，也可以使用其它体表。

在装置上面，设有操作部 11，放置作为测定对象的手指的测定部 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，设有盖 14，打开盖 14（图表示开盖的状态），存在具有椭圆形圆周的手指放置部 15。在手指放置 15 中，有辐射温度传感器的开口端 16、接触温度传感器部 17 和光学传感器部 18。另外，还有以颜色告知装置状态和测定计时等的发光二极管（LED）19 和以声音告知装置状态和测定计时的蜂鸣器。

采用装置截面图来说明装置内部。在测定部 12 中具有为放置体表的体表测定部 51，测定室温等的温度传感器部 53 和光学传感器部 18。传感器被传感器盒 54 包覆，传感器和传感器盖安装在基板 56a 上。显示部和 LED 固定在基板 56a 上。基板 56c 固定在外盒 57 上。除基板 56a 和基板 56b 外，在基板 56c 上还具有计算测定数据的演算部和统一控制各部的控制部，还安装有微处理器 55。

测定按照预测环境测定、血糖测定和终端测定环境测定的顺序实施。假定各自为例如：35 秒，10 秒，20 秒。由于血糖测定是把手指放在手指放置部的时间，在离开手指后开始终端测定环境测定，要是在血糖测定后 5 秒钟内离开手指，从预测环境测定到终端测定环境测定需要 65 到 70 秒。在预测环境测定、终端测定环境测定中要监测室温、传感器温度的时间变化和在手指放置

部有无障碍物。

这里，把装置的测定环境温度设定为包括在人的适宜温度范围内的 $20^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$ 。另外，人的皮肤温度在前述测定环境温度下通常在 $33^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ 的范围内。在血糖测定时间以外的時候，当测定手指温度的辐射温度传感器超出 20°C 到 30°C 范围时，判断测定环境不适宜。另外，手指表面温度传感器的 T_1 值和热传导部温度传感器的 T_2 值的范围超出 20°C 到 33°C 范围时，判断测定环境不适宜。进而，当室温传感器超出 20°C 到 28°C 范围时，判断测定环境不适宜。

图 6 中表示了表现 T_1 、 T_2 的温度变化的曲线图。线上的点是用于计算的测定值。例如变化量如下面求出。以 3 个测定点观察变化量。测定点的间隔为 0.5 秒，3 个点间为 1 秒。图 6 中，在时间 t_1 的时候放置手指。这里，要是观察 T_1 的变化，可以看到从 t_1 到 t_3 迅速上升，而 T_2 的值几乎看不到变化。因此，为求出变化量，视为从 t_1 到 t_2 对应的 T_2 的测定点近似直线， T_2 不变化，把和 T_1 近似的直线斜率作为表示变化量的值。在图 6 中，在 t_1 时 T_1 为 25.8°C ， t_3 时 T_1 为 31.8°C ，形成点 $P_1(t_1, 25.8)$ ，点 $P_2(t_3, 31.8)$ ，以 Y 轴为温度，X 轴为时间，连接点 P_1 ， P_2 的直线为 $Y=6X+(31.8-6t_1)$ ，斜率为 6。这时， t_1 作为接触开始时刻 t_{start} 。

如上所述，由于测定环境温度在 20°C 到 28°C ，皮肤温度在 33°C 到 35°C ，因此，最大斜率是在环境温度 20°C ，皮肤温度 35°C 时，斜率为 15。最小是在环境温度 28°C ，皮肤温度 33°C 时，斜率为 5。因此，表示手指放置计时的 T_1 变化量值的阈值可以设定在 5 到 15 之间。

图 7 是表示 T_3 的温度变化的曲线图，线上的点是用于计算的测定值。在测定 T_3 的辐射温度传感器产生温度差时的上升、下降的斜率大小，表示每个辐射温度传感器不同的特性。但是，通过取温度从某一温度变化到一定温度的时间段的温度差，可以形成任何的触发器。

例如，在图 7 中，如果取从 t_4 到 t_6 的 3 个点的差额，值变化大，测定值对应稳定的计时。因此，观察该 3 个点之间的温度变化。观察从 t_4 到 t_6 的测定温度的变化量，在 t_4 时为 34.1°C ， t_6 时为 26.1°C ，相差 8°C 。测定环境温度范围在 20°C 到 28°C ，皮肤温度在 33°C 到 35°C ，因此，温度差范围为 5 到 15°C 。在图 7 的例子中，由于包括在该测定环境温度范围和皮肤温度范围的温度差范围内，

因此，可以判断手指从手指放置部离开，决定接触终止时刻 t_{end} 。这时， t_4 为 t_{end} 。这样当在一定时间间隔中的辐射温度传感器的测定温度的下降变化部分包括在设定的范围内时，就可以判断手指从手指判断部离开，把该时间间隔的始点时刻作为接触终止时刻 t_{end} 。或者，也可以在辐射温度传感器的测定温度和以前相比开始降低的时刻，判断手指从手指放置部离开，把该时刻作为接触终止时刻。另外，通过采用从 t_1 到 t_3 的值的温度变化作为使用前述 T_1 的手指放置计时的辅助作用，也可以提高精度。

在图 8 中表示了表现这些手指放置计时的流程。左半部分是软件程序，右半部分是与其关联的硬件结构。在接受来自传感器部的温度信号，取得温度检测器数据，将温度信息保存在随机存取存储器（RAM）中以后，通过微控制器的判断部计算储存在固定存储器（ROM）中的环境测定温度阈值比较函数，比较该数据的时间变化值是否在环境测定温度阈值的范围内。如果在范围外，判断为错误并重新测定，同时向液晶显示部发送错误信息的显示信号，使其显示错误信息。如果在范围内，通过来自 ROM 储存在判断部的变化量计算函数，计算体表温度传感器的 3 个点的变化量，通过来自 ROM 储存在判断部的阈值比较函数和手指放置变化量（斜率）比较。如果变化量在手指放置变化量的范围外，再次取得温度检测器数据，反复进行流程；如果在范围内，通过来自 ROM 储存在判断部的阈值比较函数比较辐射温度传感器的检测结果和辐射温度传感器的手指放置阈值。如果辐射温度传感器的检测结果在表示手指放置的范围外，作为错误重新测定，同时把错误信息显示在液晶显示部，如果在范围内，开始血糖测定。

辐射温度传感器的测定温度的下降变化部分在通过降低决定接触终止时刻时，和上述步骤同样，把变化量计算函数、阈值比较函数等储存在 ROM 中，可以用判断部根据检测结果进行计算，规定手指离开计时。进而，测定温度的下降变化部分，在发生降低为设定范围外的值等异常时，和上述步骤同样，可以设有进行错误信息显示、重新测定等的机构。

在图 9 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。另外，起动检测程序，自动检测电子电路，也自动开始预测环境测定。对于室温和传感器温度通常

一定时间的数据被保存在装置中。要是测定到任何一个温度检测器的设定范围外的数据，相应温度检测器的错误会被显示。当室温传感器的值超过上限值时，显示“Error No.2”，当室温传感器的值在下限值以下时，显示“Error No.3”，当辐射温度传感器的值超过上限值时，显示“Error No.4”，辐射温度传感器的值在下限值以下时，显示“Error No.5”。另外，当手指表面温度传感器的值超过上限值时，显示“Error No.6”，当在下限值以下时，显示“Error No.7”。而且，在热传导部温度传感器的值超过上限值时，显示“Error No.8”，当在下限值以下时，显示“Error No.9”。当发生错误时，再次重新进行环境温度测定。

没有错误，“加热”终止时，在液晶显示部会显示“请放置手指”。同时，装置中的信号用LED发光或闪烁，蜂鸣器发出声音，传达测定准备结束。要是把手指放在手指放置部，在液晶显示部显示脉冲分频。可以使信号用LED和脉冲分频同时发光。另外，在脉冲分频时使测定用的发光二极管发光。要是脉冲分频终止了，在液晶显示部显示“请离开手指”。如果手指从手指放置部离开，在液晶显示部显示“数据处理中”。这时，当显示“请离开手指”之前离开手指时，在液晶显示部会显示“请不要在脉冲分频终止前离开手指”，当经过5秒钟以上离开时，在液晶显示器会显示“请在脉冲分频终止后迅速离开手指”。这是由于在脉冲分频终止前离开手指时，不可以正确得到伴随血糖测定的传感器数据。另外，本装置在离开手指后进行终端测定环境测定。这是由于当离开手指的计时在脉冲分频终止后经过5秒钟以上的时候出现错误，残留在热传导部件的热影响会变大，不能在终端测定环境测定时间内正确测定环境温度。

要是通过按钮解除错误信息，预测定环境测定再次开始，在液晶显示部再次显示“请放置手指”，重复测定程序。当没有错误信息时，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10是表示测定部详细情况的例子的图，(a)是上面图，(b)是其XX截面图，(c)是其YY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，设有作为测定金属板 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，及作为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

接着，对光学传感器部 18 进行说明。光学传感器部是为了求出氧供给量而测定必要的血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度。要测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度，需要测定最少 2 个波长的吸光度，图 10 (c) 表示通过 2 个光源 33, 34 和 1 个检测器 35 进行 2 个波长测定的结构例子。

2 个光纤维 31, 32 的端部位于光学传感器部 18 中。光纤维 31 是光照射用的光纤维，光纤维 32 是接受光用的光纤维。如图 10 (c) 所示，光纤维 31 和形成支线的纤维 31a, 31b 连接，在其末端设置有 2 个波长的发光二极管 33, 34。在接受光用的光纤维 32 的末端设置有光电二极管 35。发光二极管 33 发射出波长 810nm 的光，发光二极管 34 发射出波长 950nm 的光。波长 810nm 是氧结合型血红蛋白和还原型（脱氧）血红蛋白的摩尔吸光系数相等的等吸光波长，波长 950nm 是氧结合型血红蛋白和还原型（脱氧）血红蛋白的摩尔吸光系数的差值大的波长。

2 个发光二极管 33, 34 把手指放置在手指放置部的计时作为触发器，间隔地发光，由发光二极管 33, 34 发出的光通过光照射用光纤维 31 照射到被检测者的手指上。照射到手指的光在手指的皮肤反射，射入接受光用光纤维 32 中通过光电二极管 35 被检测出。照射到手指的光在手指的皮肤反射时，一部分光通

过皮肤侵入组织内部，由毛细血管中流着的血液中的血红蛋白所吸收。光电二极管 35 的测定数据为反射率 R ，吸光度用 $\log(1/R)$ 来近似地计算。通过波长 810nm 和波长 950nm 的光各自进行照射，各自测定 R 值，并且求出 $\log(1/R)$ ，来测定波长 810nm 的吸光度 A_1 和波长 950nm 的吸光度 A_2 。

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

[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 $A_{HbO_2}(950nm)$ 分别为还原型血红蛋白、氧结合型血红蛋白的摩尔吸光系数，各波长为已知。 a 为比例系数。血红蛋白浓度 ($[Hb] + [HbO_2]$)、血红蛋白氧饱和度 $\{ [HbO_2] / [Hb] + [HbO_2] \}$ 由上式中求出如下。

[数 3]

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

另外，这里对 2 个波长的吸光度测定对测定血红蛋白浓度和血红蛋白氧饱和度的例子进行说明，但通过用 3 个以上波长测定吸光度，也可以降低阻碍成分的影响，提高测定精度。

图 11 是表示装置中的数据处理流程的概念图。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、热敏电阻 28 和光电二极管 35 组成的 5 个传感器。在光电二极管 35 中，为测定波长 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 种模拟信号各自经过 A1~A5 的放大器，通过 AD1~AD5 的模拟·数字

转换器进行数字转换。由进行数字转换后的值计算参数 x_i 。具体地 x_i 表示如下
($e_1 \sim e_2$ 是比例系数)。

[数 4]

和热辐射成比例的参数

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

和热对流成比例的参数

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

和血红蛋白浓度成比例的参数

$$x_3 = e_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right)$$

和血红蛋白氧饱和度成比例的参数

$$x_4 = e_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

和血流量成比例的参数

$$x_5 = e_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

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 ($i=1, 2, 3, 4, 5$)。

[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

取前述的 5 个标准化参数，进行为进行最终显示的葡萄糖浓度的变换计算。

图 12 是表示装置内部结构例子的模式图。当把手指放在传感器部 48 时，在进

入使用者视野的位置设置有液晶显示器 13, 信号用 LED19。在处理计算中必要的程序储存在 ROM 中, 该 ROM 安装于装在装置里的微处理器 55 中。另外, 在处理计算中必要的储存领域由同样地安装在装置中的 RAM42 来保证。传感器部模拟信号通过模拟·数字转换器 AD1~AD5 形成数字信号, 经过总线 44 被转送, 利用储存在 ROM 中的函数被微处理器进行计算处理。对应计算处理的结果, 信号用的 LED19 发光或闪烁。当传感器的信号表示放置手指时, 通过来自实时时钟 45 的指令在液晶显示部显示脉冲分频, 与此同时, 开始储存在 ROM 中的血糖测定程序。计算处理的结果显示在液晶显示部的同时, 也可以保存在 IC 板 43 中。另外, 当电池 41 的残余量变少时, 在液晶显示部显示警告, 也可以使信号用 LED 发光或闪烁。

对测定程序和电路结构的关系的详细情况进行说明。在预测环境测定时, 像用微处理器形成温度数据那样, 计算通过模拟·数字转换器形成数字信号的传感器值。在环境温度范围错误的时候, 在液晶显示器上显示信息, 并用信号用 LED 发出警告。当没有错误时, 在 RAM 中暂时保存该数据。在预测环境测定时间以上的数据被保存在 RAM 中时, 一次从旧的数据删除, 通常预测环境测定的数据被保存在 RAM 中。在 T_1 数据的 35 秒中, 通常计算最开始的 1 秒 (3 个数据) 的斜率, 如果在前述斜率的阈值范围内, 手指接触后的数据作为血糖测定值数据储存在 RAM 中。在脉冲分频终止后, T_3 值表示从手指放置部离开手指时, 作为终端测定环境测定数据, 随后 20 秒钟的数据保存在 RAM 中。如果全部的测定终止, 微处理器采用储存在 ROM 中的血糖值计算函数, 计算血糖值。微处理把血糖值写入 RAM 和 IC 卡中。在该一系列的流程中, 微处理器向适宜信号用 LED、蜂鸣器、液晶显示器输送信号, 从而使装置使用者知道错误信息和经过、测定结果。

在 ROM 中存入了作为处理计算时必要的程序组成要素, 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 ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 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) 由标准方程求出的系数 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 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, X_4, X_5 关系的下面的回归式 (1)。

[数 6]

$$C = f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \cdots \cdots (1)$$

接着, 为了求出和酶电极法的葡萄糖浓度值 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 7]

$$D = \sum_{i=1}^n d_i^2 \\ = \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\ = \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \cdots \cdots (2)$$

由于在以 a_0, a_1, \cdots, a_5 对式 (2) 偏微分等于零时, 误差的平方和 D 最小, 从而得到下式。

[数 8]

$$\frac{\partial D}{\partial a_0} = -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_4} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_5} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \cdots \cdots (3)$$

假设 $C, X_1 \sim X_5$ 的平均值各自为 $C_{\text{mean}}, X_{1\text{mean}} \sim X_{5\text{mean}}$, 由于 $X_{i\text{mean}} = 0 (i=1 \sim 5)$, 由式 (1) 得到式 (4)。

[数 9]

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

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 ($i=1\sim 5$)和 C 的共同变动用式（6）表示。

[数 10]

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

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

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 $a_1\sim a_5$ 。

[数 11]

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

用式（4）求出常数项 a_0 。以上求得的 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) 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 $X_1\sim X_5$ 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子。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 12]

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

$X_1\sim X_5$ 是对参数 $x_1\sim x_5$ 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 $X_1=-0.06$ 、 $X_2=+0.04$ 、 $X_3=+0.05$ 、 $X_4=-0.12$ 、 $X_5=+0.10$ 代入上述的式子中，得到 $C=96\text{mg/dl}$ 。另外，以糖尿病患者的测定值作为一个例子，把标准化参数 $X_1=+1.15$ 、 $X_2=-1.02$ 、 $X_3=-0.83$ 、 $X_4=-0.91$ 、 $X_5=-1.24$ 代入上述的式子中，得到 $C=213\text{mg/dl}$ 。

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，下面对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 89mg/dl 时，同时把通过本发明方法的测定得到的标准化参数 $X_1=-0.06$ 、 $X_2=+0.04$ 、 $X_3=+0.05$ 、 $X_4=-0.12$ 、 $X_5=+0.10$ 代入上述的式子中，得到 $C=96\text{mg/dl}$ 。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 238mg/dl 时，同时把通过本发明方法的测定得到的标准化参数 $X_1=+1.15$ 、 $X_2=-1.02$ 、 $X_3=-0.83$ 、 $X_4=-0.91$ 、 $X_5=-1.24$ 代入上述的式子中，得到 $C=213\text{mg/dl}$ 。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得到证实。

图 13 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。通过按照本发明方法测定氧供给量·血流量可以得到良好的相互关系（相关系数=0.9324）。

图1

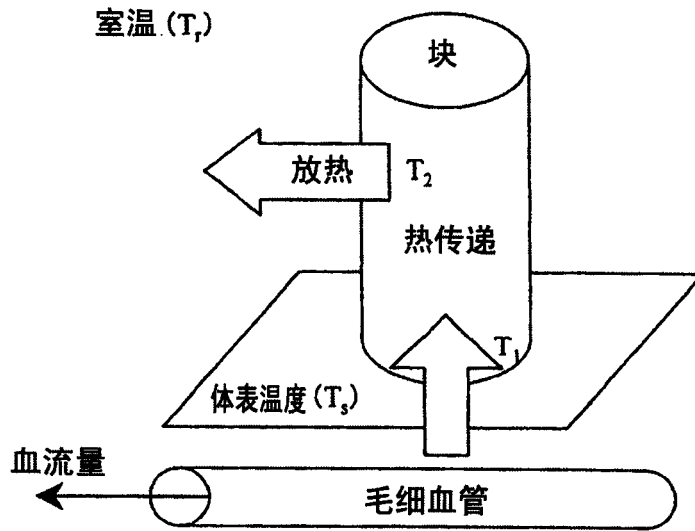


图2

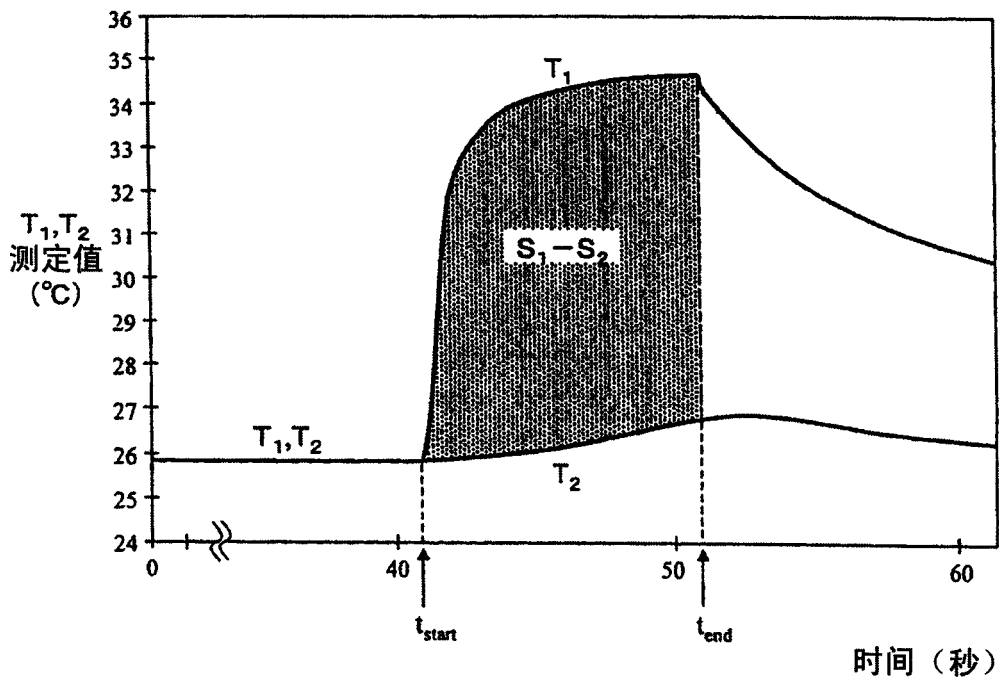


图3

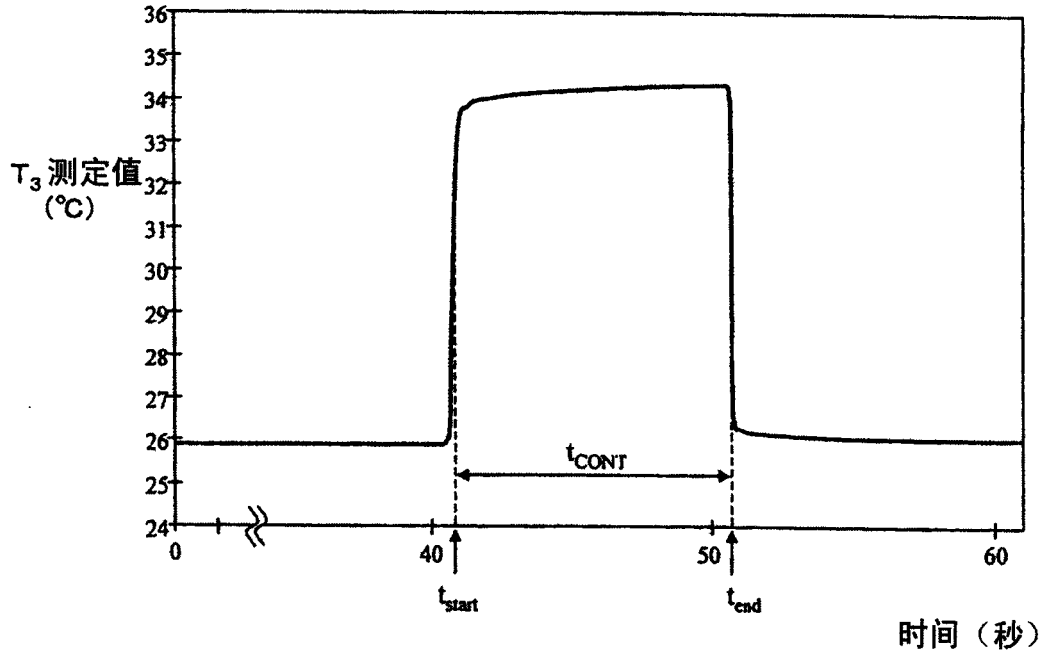


图4

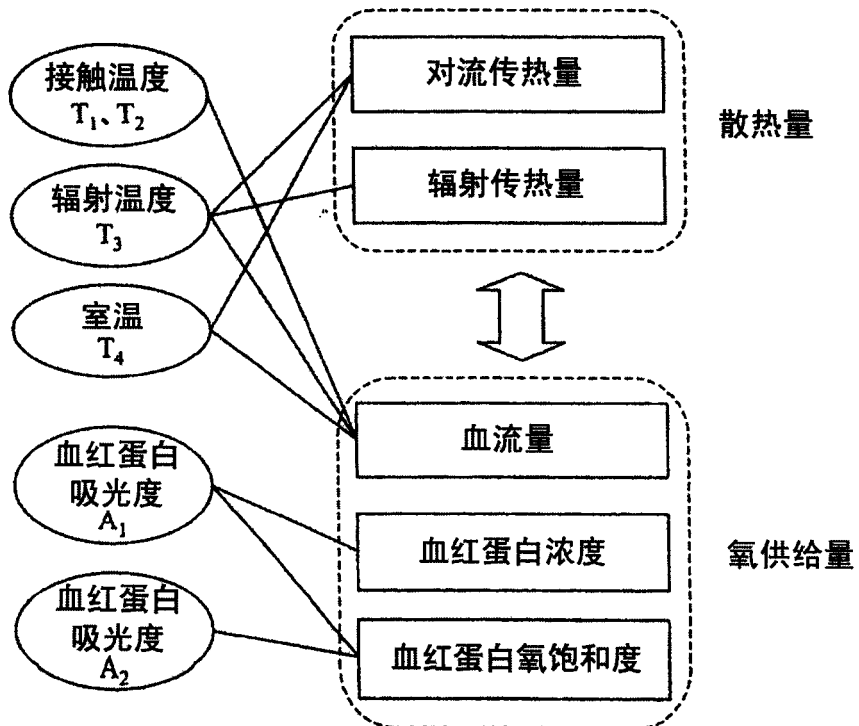


图5

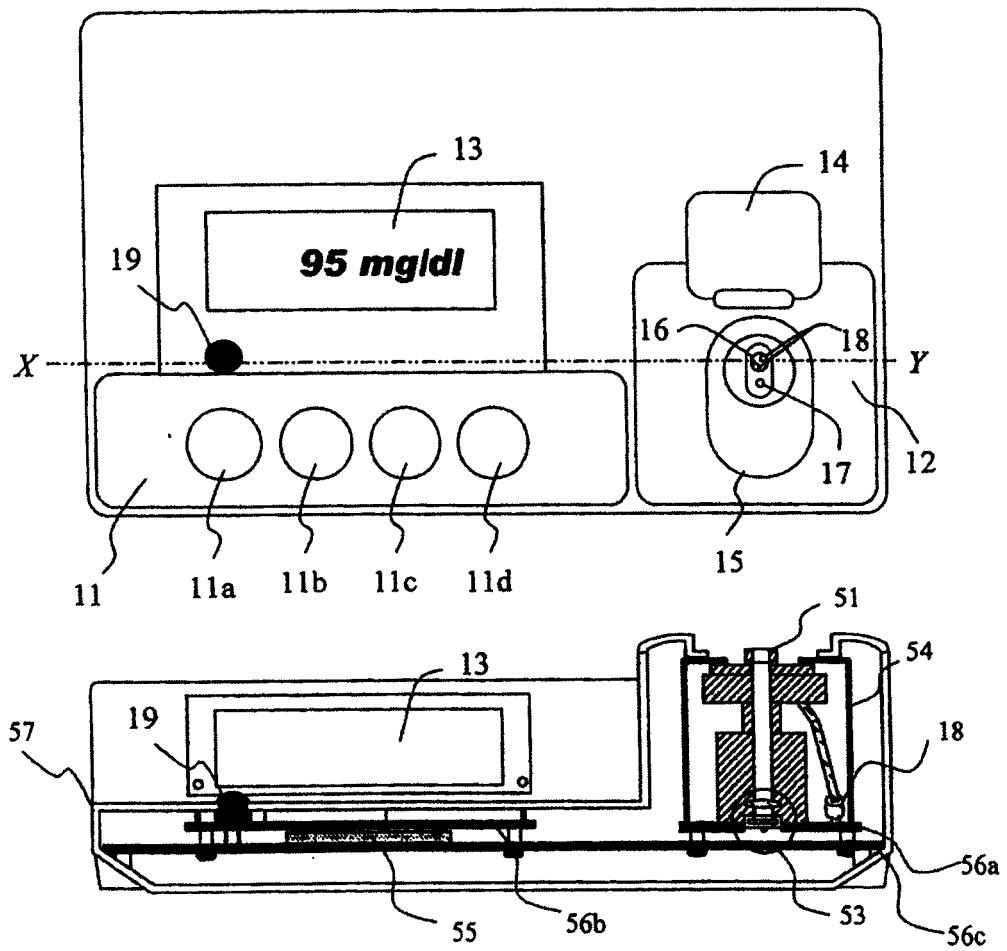


图6

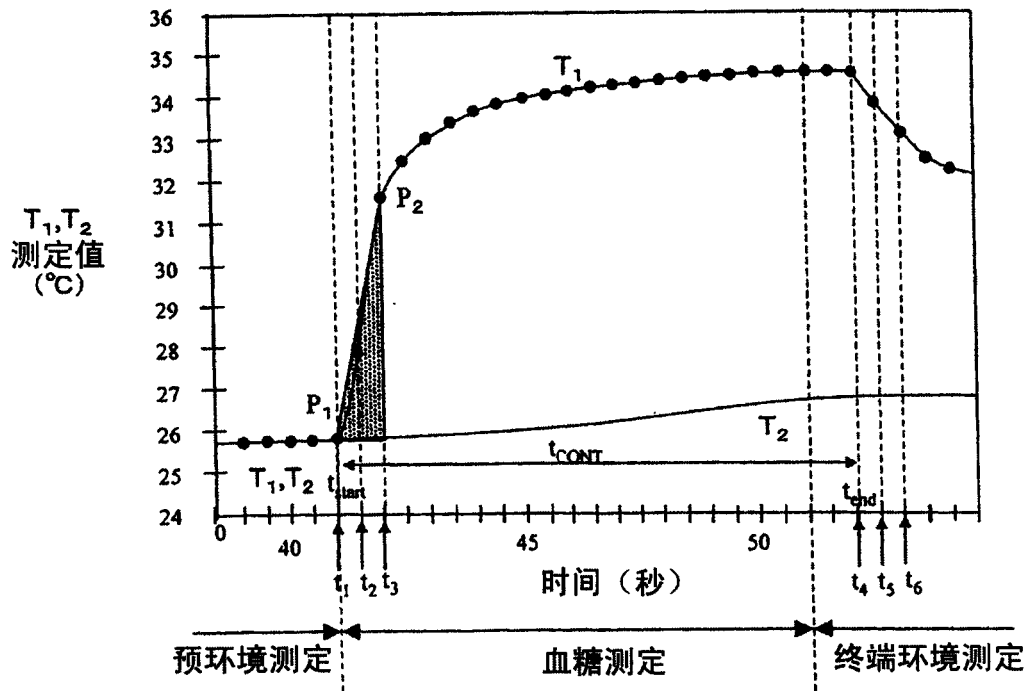


图7

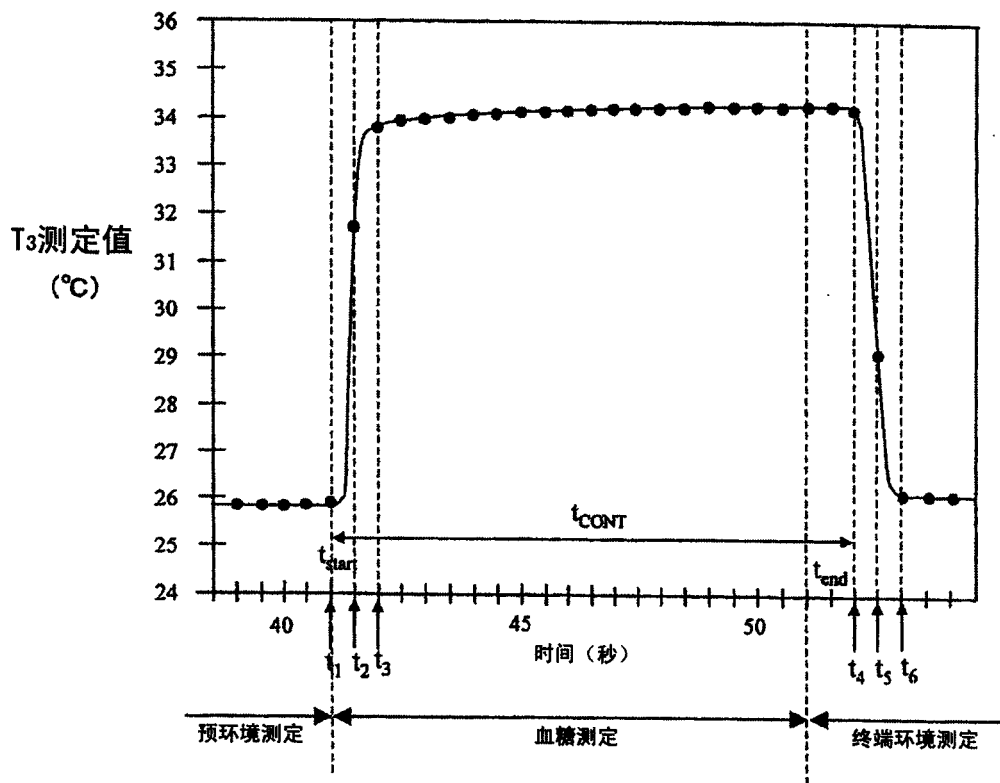


图8

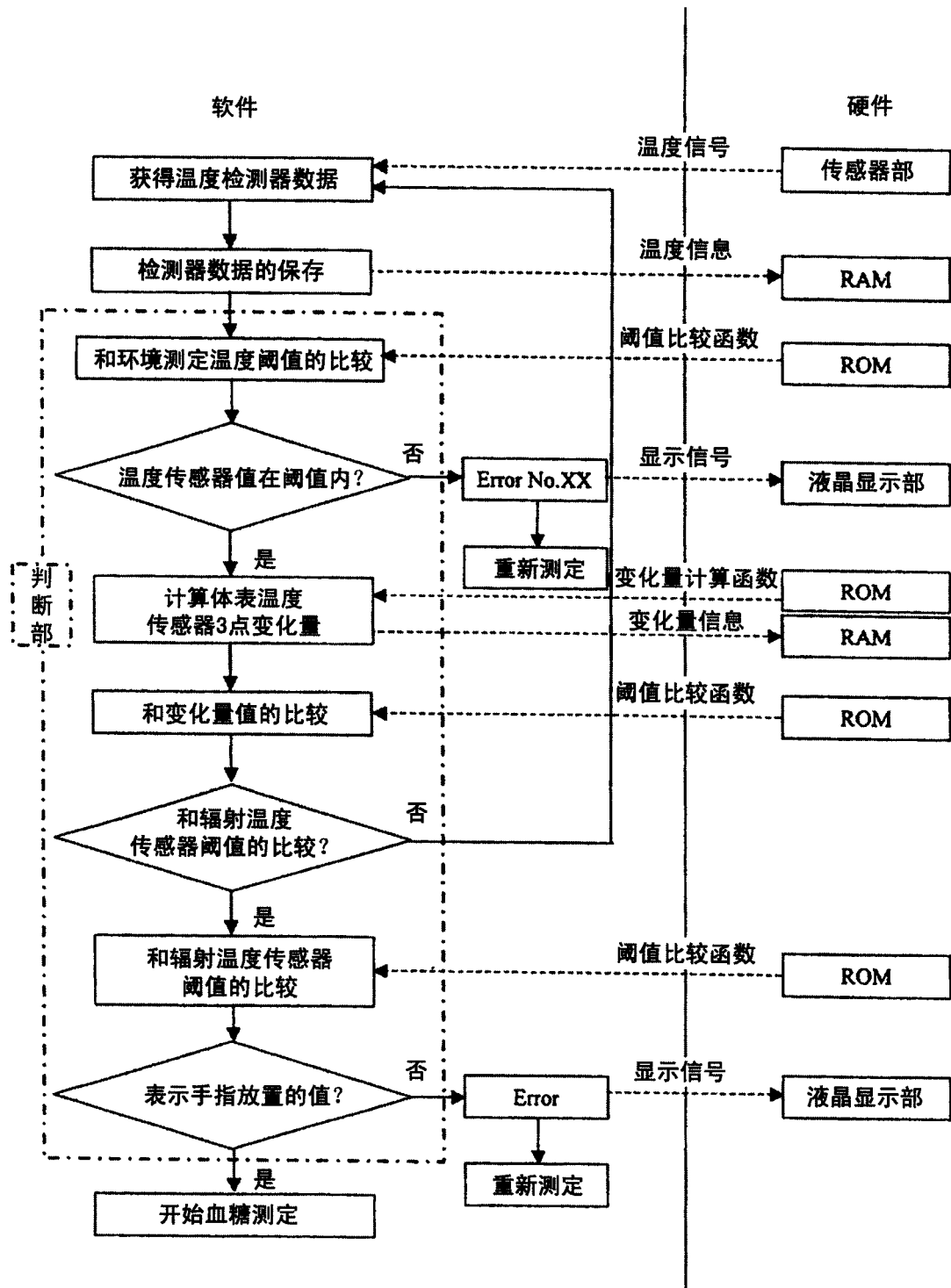


图9

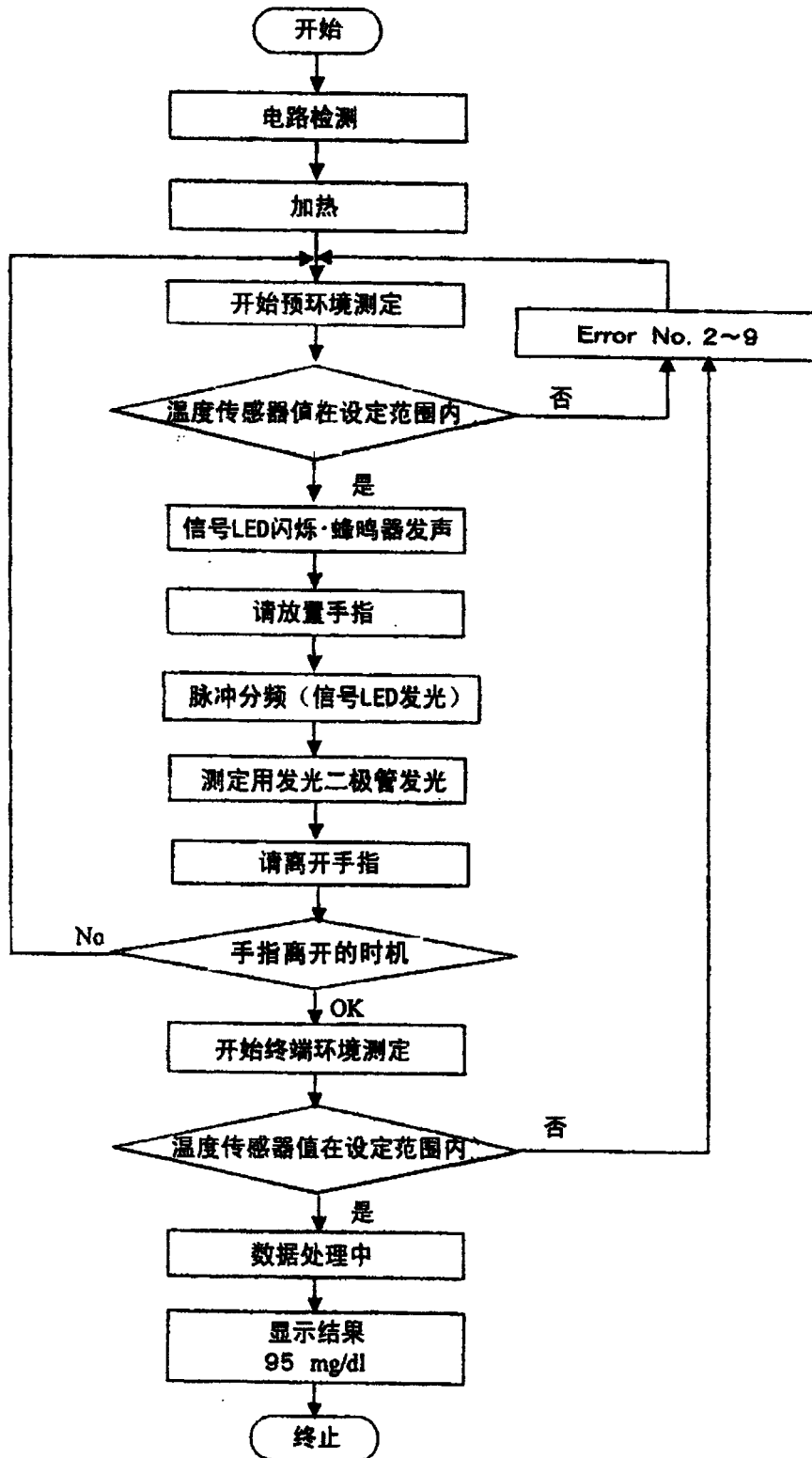


图10

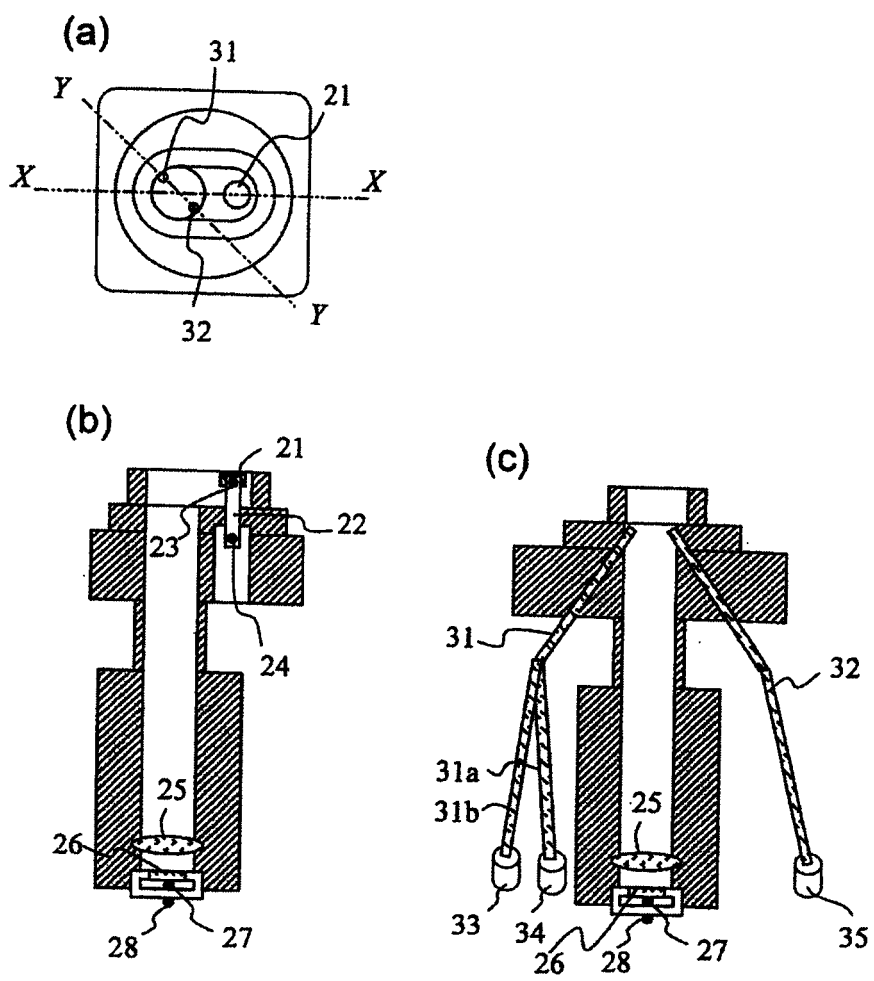


图11

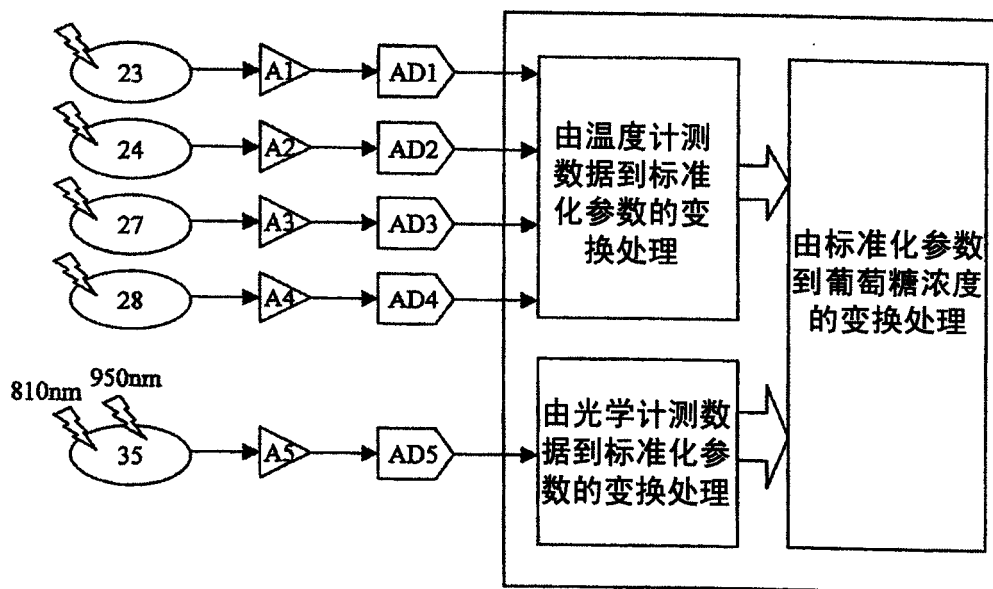


图12

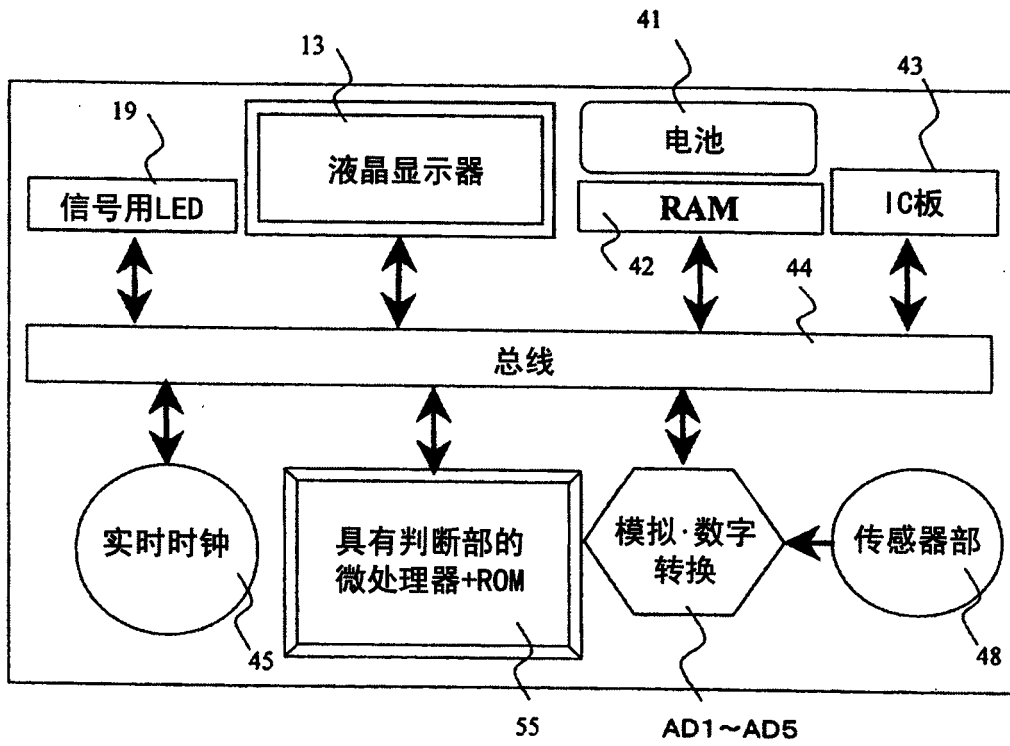
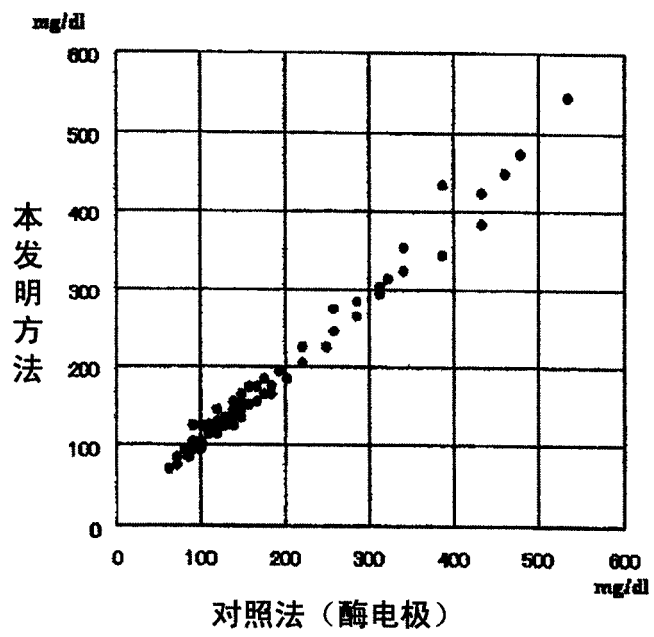


图13



专利名称(译)	血糖测定方法及装置		
公开(公告)号	CN1602806A	公开(公告)日	2005-04-06
申请号	CN200410039356.2	申请日	2004-01-30
[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 A61B5/028 A61B5/145 A61B5/1455 G01K3/10 G01K13/00 G01N21/27 G01N21/35 G01N21/3577 G01N21/359 G01N33/48 G01N33/66 A61B10/00		
CPC分类号	G01K3/10 G01K13/002 A61B5/01 A61B5/1491 A61B5/14532		
代理人(译)	钟晶		
优先权	2003338580 2003-09-29 JP		
其他公开文献	CN1299643C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及不需取血测定身体中葡萄糖浓度的无侵袭血糖值测定方法及装置。监测来自温度检测部的输出的时间变化，从该时间变化检测出体表和体表接触部接触。当体表和体表接触部接触被检测出来时，开始数据的储存，进行离开体表的计时的预告显示。当检测出体表从体表接触部离开的瞬间，该瞬间在预告的计时的前面时，或者即使从预告计时起经过设定时间以上检测不出体表从体表接触部离开时，在测定装置中显示错误，重新测定。

