

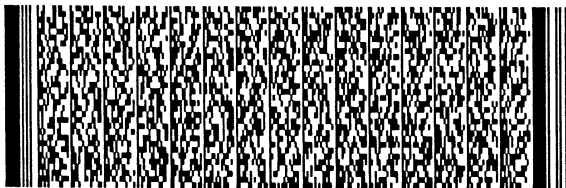
申請日期：90 5 >3	案號：90112388
類別：A61B 10/60	G01N 33/499

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

537879

一、 發明名稱	中文	利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置
	英文	DIAGNOSING DEVICE BY BREATH TEST INCLUDING A MULTI-ARRAY OF SENSORS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 林玉娟 2. 郭鴻儒
	姓名 (英文)	1. Lin, Yuh-Jiuan 2. Guo, Hong-Ru
	國籍	1. 中華民國 2. 中華民國
	住、居所	1. 台北縣泰山鄉明志路二段136巷21弄7號1樓 2. 台南市南園街103之2號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 財團法人工業技術研究院
	姓名 (名稱) (英文)	1. Industrial Technology Research Institute
	國籍	1. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 新竹縣竹東鎮中興路四段一九五號
	代表人 姓名 (中文)	1. 翁政義
	代表人 姓名 (英文)	1.



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

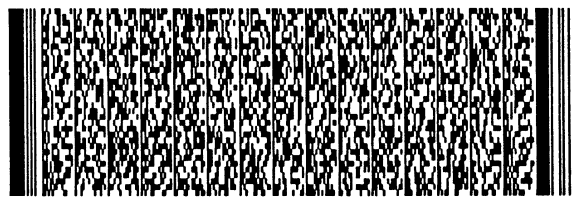
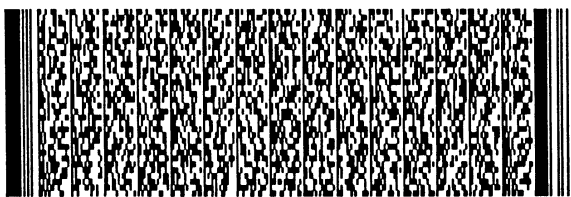
五、發明說明 (1)

本發明係有關於一種以呼氣診斷疾病之診斷裝置，特別是有關於一種利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置。

許多疾病發生後，由於代謝的異常，會有揮發性的有機化合物(VOC)包含在病人之呼氣中，因而，直接利用呼氣檢測疾病是很方便的方法。但是由於呼氣中所含有疾病相關之VOC濃度很低，且通常不是單一氣體分子，因此需要高靈敏度之儀器分析且所得到之結果非常複雜。因此，以往利用呼氣檢測疾病的方法都採用氣相色層-質譜分析，如美國專利第5,996,586或6,180,414中所揭露者。其過程不僅需要大量之呼氣樣品進行濃縮，尚需比對分析圖譜才知道結果。

有鑑於上述利用氣相色層-質譜分析以呼氣檢測疾病之方法及裝置之缺點，本發明之目的乃是要提供一種可以直接以呼氣診斷疾病或生理狀態之醫療儀器。本發明之呼氣診斷疾病之診斷裝置是非侵入性；反應快速；操作簡單，未經繁複訓練之人員即可操作；樣品不需經過濃縮或加溫過程；且同時可分析多種氣體。

為了達成上述本發明之目的，本發明以呼氣診斷疾病之診斷裝置乃利用多元陣列感測器來感測病人呼氣中特定之有機揮發化合物(VOC)，利用會與疾病產生之VOC反應之感測物質用作感測器之接受體以檢測呼氣；並將所得之反應結果與以統計方法分析建立之各種疾病之資料庫比對，而得以辨識疾病種類或生理狀態。



五、發明說明 (2)

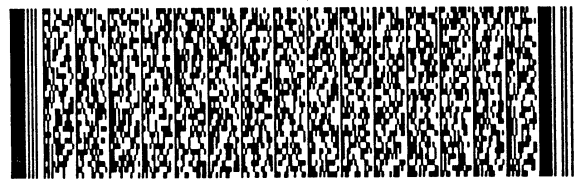
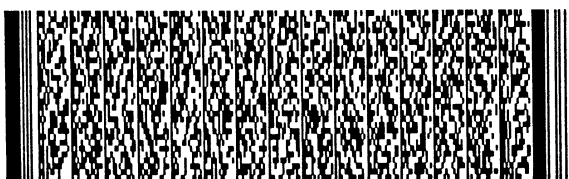
亦即，本發明之利用多元感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置包括一多元陣列感測器，一資料庫貯存裝置及一微處理器。其中，此多元陣列感測器包括有複數個感測元件，各感測元件自身及/或藉由其上包含之感測物質可與呼氣中特定之有機揮發化合物反應，以產生一數據資料。而此資料庫貯存裝置是以圖譜(pattern)及/或數位(digital)記錄方式貯存各種疾病之資料。微處理器則用來接收由多元陣列感測器送來之數據資料，並與資料庫貯存裝置中之記錄比對以診斷疾病。

依照本發明之特徵，多元陣列感測元件可為石英晶體感測元件，金氧半導體(MOS)感測元件，表面聲波濾波器(SAW)，電極，或光纖裝置。其中MOS感測元件及電極係為自身即可與呼氣中特定之有機揮發化合物反應者，而石英晶體感測元件，SAW，或光纖裝置則需覆以外加之感測物質才能與呼氣中之特定VOC反應。而其中石英晶體感測元件可為壓電晶體(piezoelectric quartz crystal)感測元件。

依照本發明之另一特徵，感測物質可為導電高分子、有機化合物、胞器、胜肽、蛋白質、抗體、核苷酸、金屬氧化物、或金屬。

依照本發明之又一特徵，多元陣列感測器產生之數據資料可為數位或圖譜模式，其中圖譜可為指紋模式，方塊圖式，波形方式，或雷達圖。

依照本發明之又一特徵，本發明之診斷裝置適合用來



五、發明說明 (3)

診斷尿毒症、高甲硫胺酸疾病、酮酸毒症、糖尿病、齒周膜炎、齒齦炎、肺癌、肺膿瘍、精神分裂症、及腸阻塞。

依照本發明之又一特徵，本發明之診斷裝置適合用來診斷疾病特徵為代謝異常者，亦適合用來診斷微生物感染所引起之疾病。

為了讓本發明之呼氣診斷疾病之診斷裝置之構造特徵更清楚，以下舉出實施例並以圖式詳細說明。所附之圖式中，

第1圖為依照本發明診斷疾病之流程示意圖；

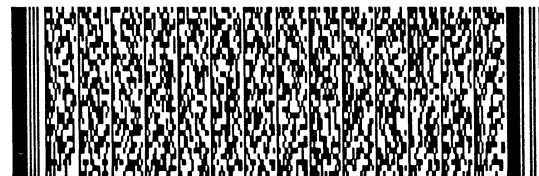
第2圖為顯示本發明之診斷裝置之一實施例之構造示意圖；

第3圖為依照本發明之實施例，使用壓電晶體多元陣列感測器所得到之回應不同揮發氣體樣品之振盪頻率改變之正規化(normalized)圖案之圖；

第4圖為對正常人(□)，血液透析之尿毒病人(○)及慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人(X)之呼氣樣本之鑑別分析圖。

符號說明：

11~ 微幫浦	12~ 感測室
13~ 多元陣列感測器	14~ 電源
15~ 振盪器	16~ 頻率計數器
17~ 數位/類比記錄器	18~ 微處理器
19~ 資料庫貯存裝置	20~ 流量計



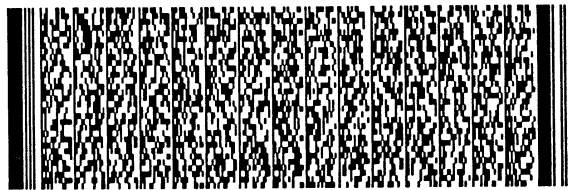
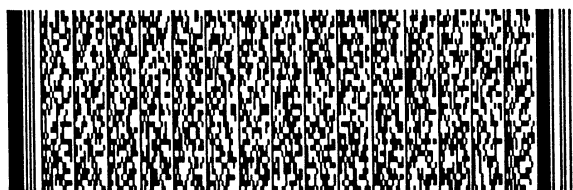
五、發明說明 (4)

21~ 壓電晶體

22~ 呼氣取樣裝置

現請參閱第1圖，第1圖為依照本發明之診斷裝置進行疾病診斷之應用流程圖。其應用流程大致如下：先收集病人之呼氣，再以多元陣列感測器感測；再將感測得到之信號進行處理，以得到一數據資料，再經辨識分析軟體與已建立之疾病資料庫進行比對以作疾病之診斷。

再請參閱第2圖，第2圖為依照本發明之診斷裝置之一實施例之構造示意圖。本發明之以呼氣診斷疾病之診斷裝置包括一感測室12，一信號處理單元其由振盪器15，頻率計數器16及數位/類比記錄器17所組成，一微處理器18及一資料庫貯存裝置19。感測室12之中裝設有一多元陣列感測器13其乃由6個壓電晶體21(感測元件)所構成。當欲診斷之呼氣由呼氣取樣裝置22注入至感測室12內時，呼氣中特定之揮發性有機化合物即與壓電晶體21上塗覆之感測物質反應，而產生一頻率振盪信號。該振盪信號傳至與電源14耦接之振盪器15，並由頻率計數器16計數而送至數位/類比記錄器17，用以產生一數據資料。資料庫貯存裝置19之中貯存有複數個記錄。微處理器18接受數位/類比記錄器送來之數據資料及貯存裝置19中貯存之記錄並比對之而造成疾病診斷之目的。當由呼氣取樣裝置注入欲診斷之呼氣前需經由微幫浦11導入氮氣或空氣以清洗感測室12。另外，20為一流量計用以觀察導入之呼氣、空氣或氮氣之流量是否穩定。



五、發明說明 (5)

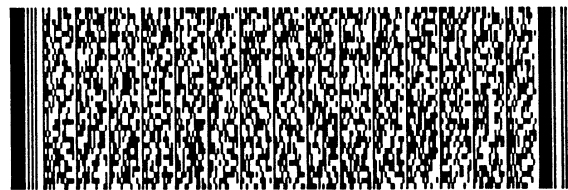
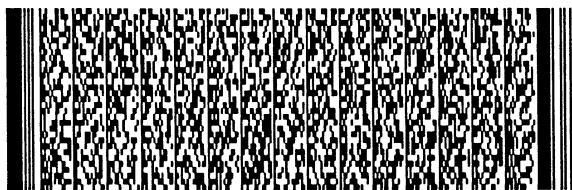
實施例

在本實施例中使用第2圖所示之壓電晶體陣列感測器模組，本實施例中所用之壓電晶體陣列感測器模組乃由6個AT-切割之壓電晶體感測元件排列於陶瓷表面而組成，其振盪頻率為12 MHz。各壓電晶體之表面覆以金箔作為電極。

本實施例中各壓電晶體感測元件並覆以合成胜肽作為感測物質，其中該合成胜肽乃由電腦軟體模擬疾病指標氣體分子與胜肽之鍵結力與能量計算而得，接著，再進一步以人工方式合成此胜肽，以作為本發明實施例裝置中之感測物質。將5種上述模擬疾病指標氣體所得之胜肽片段A7, A8, A1, pb2, pb22及cytC(細胞色素C)分別塗覆在壓電晶體陣列感測器模組之6個壓電晶體上作為感測元件，即完成感測器模組之製作。

本實施中選擇之疾病種類為尿毒症。由於尿毒症病人之呼氣中含有較高濃度之三甲基胺(TMA)，二甲基胺(DMA)，一甲基胺(MMA)及 NH_3 ，因此，本實施例選擇TMA、DMA、MMA及 NH_3 作為檢測之疾病標識(disease marker)。在此實施例中，收集正常人、尿毒病人及慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人之呼氣作診斷之樣品。從多元陣列感測器輸出之信號則以鑑別軟體作分析。

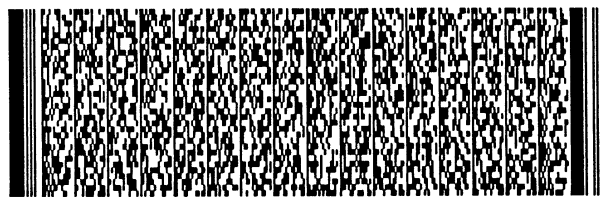
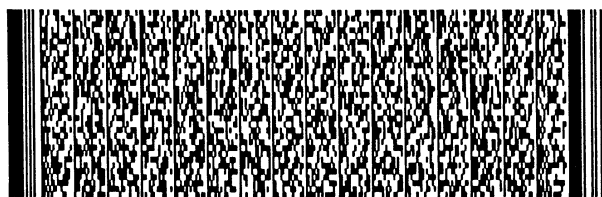
首先將試藥級之三甲基胺(45%，Sigma公司)、二甲基胺(40%，Sigma公司)，一甲基胺(40%，Sigma公司)，氨(28%，Sigma公司)，丙酮(99.7% ALPS化學公司)及甲酸(90%，



五、發明說明 (6)

日本Kanto 化學公司)等揮發性溶液分別裝入密封之瓶中直至達到飽和蒸氣壓為止。然後使用本發明之診斷裝置分析在瓶中上部空間(head-space)之揮發氣體。在以本發明之診斷裝置分析之前,先用氮氣清洗感測室,待壓電晶體之振盪頻率穩定之後,將上述試藥級之揮發性氣體注入感測室中,並測量記錄振盪頻率之改變,分析結果之雷達圖示如第3圖。第3圖顯示揮發性氣體樣品TMA、DMA、NH₃、MMA、甲酸、丙酮通入後壓電晶體感測器振盪頻率改變之正規化圖譜。此模式具有6個在不同方向之尖峰分別代表塗覆A7, A8, A1, pb2, pb22及cytC之壓電晶體。由第3圖可知TMA及NH₃有類似之圖形, DMA與MMA有近似之圖形,至於甲酸及丙酮則顯示不同之圖形且回應甚低。故由上述結果可知,本發明之診斷裝置對於疾病標識TMA、DMA、MMA及NH₃具有敏感及選擇性之回應。

接著,將正常人、尿毒病人、慢性腎功能不全/慢性腎衰竭之病人之呼氣收集入收集袋中。上述病人皆為台中中國醫藥學院附屬醫院之病人,尿毒病人之平均年齡為51.6歲(樣品人數為83人,年齡29至80歲);慢性腎功能不全/慢性腎衰竭之病人之平均年齡為65歲(樣品人數為61人,年齡45至83歲);正常人之平均年齡為32.8歲(樣品人數為30人,年齡26至50歲)。取上述正常人及病人之呼氣10 ml 進行與上述揮發性樣品氣體同樣之測試。所得到之數據資料使用電腦軟體STAT GRAPHICS plus (Manugistics Inc.)作鑑別分析。結果如第4圖所示,而鑑別分析函數指



五、發明說明 (7)

數則如下表1所示：

表 1

感測器	正常人	慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人	尿毒病人
感測器 1	-0.056237	0.0971607	0.22747
感測器 2	0.289505	0.451251	0.31639
感測器 3	0.137522	0.107306	-0.0523827
感測器 4	0.593452	-0.00822516	-0.0682361
感測器 5	0.0287422	-0.0403459	-0.123328
感測器 6	0.118828	0.0437494	0.0967424
常數	-20.4472	-9.63871	-12.1194

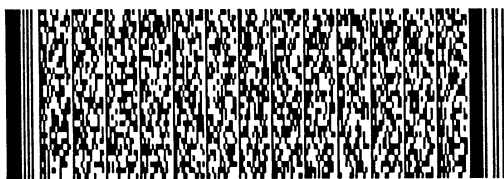
樣本之區分結果則示於下表2：

表 2

	區分率			
	樣本	正常人	慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人	尿毒病人
正常人	30	30(100%)	0	0
慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人	61	0	55(90.16%)	6
尿毒病人	83	1	16	66(79.52%)

由上述第4圖及表1、表2可知對於接受本實施例之診斷之樣本(包括正常人、慢性腎功能不全/慢性腎衰竭病人(CRI/CRF)及尿毒病人)之總區分率為86.78%。而對於CRI/CRF病人之區分率為90.16%，對於尿毒病人之區分率為79.52%。正常人之區分率為100%。

因而可證實本發明之診斷裝置用於診斷慢性腎功能不



五、發明說明 (8)

全/慢性腎衰竭及尿毒病人等之疾病之信賴度極高。

雖然本發明已以一較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此項技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

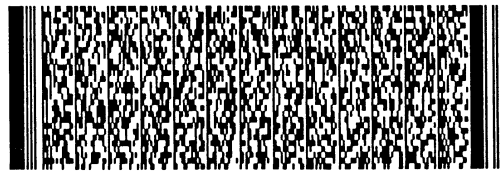
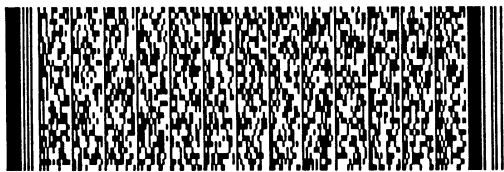


四、中文發明摘要 (發明之名稱：利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置)

一種以呼氣診斷疾病之診斷裝置。此呼氣診斷裝置包括多元陣列感測器，一資料庫貯存裝置以及一微處理器。其中，多元陣列感測器具有一能與呼氣中含有之揮發性有機化合物反應之感測物質；資料庫貯存裝置貯存有統計分析所建立之各種疾病之反應結果；微處理器則比對多元陣列感測器測出之數據資料與資料庫之記錄，因而達成疾病診斷之功能。

英文發明摘要 (發明之名稱：DIAGNOSING DEVICE BY BREATH TEST INCLUDING A MULTI-ARRAY OF SENSORS)

A diagnosing device by breath test including a multi-array of gas sensors, a database storage device and a microprocessor. The gas sensors contain material which are capable of reacting with volatile organic chemicals in the exhaled breath of a patient. The database storage device stores established responses to a variety of diseases. The microprocessor compares the response detected by the gas sensors and the database so as to diagnose the diseases.



六、申請專利範圍

1. 一種利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，包括：

(a) 一多元陣列感測器包括有複數個感測元件及一信號處理單元耦接於各感測元件用以產生一數據資料，其中各感測元件自身及/或其上包含之感測物質會與呼氣中之特定有機揮發化合物反應；

(b) 一資料庫貯存裝置用以貯存記錄；及

(c) 一微處理器接收由該多元陣列感測器送來之數據資料並與該資料庫貯存裝置中之記錄比對。

2. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，更包括一呼氣取樣裝置。

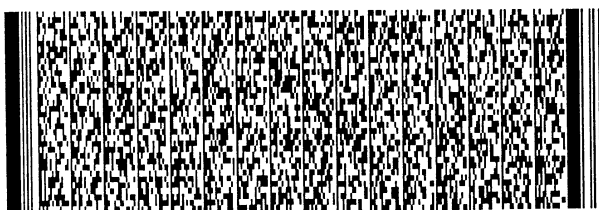
3. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，更包括一顯示裝置以顯示該資料庫貯存裝置之記錄與微處理器之數據資料之比對結果。

4. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器為一石英晶體感測器者。

5. 如申請專利範圍第4項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該石英晶體為壓電晶體。

6. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器為金氧半導體(MOS)感測器者。

7. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器為表面聲



六、申請專利範圍

波濾波器(SAW)者。

8. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器為電極者。

9. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器為光纖裝置。

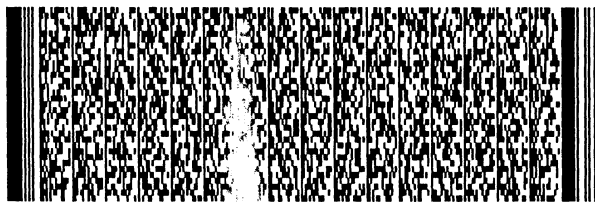
10. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該感測物質為擇自由導電高分子、有機化合物、胞器、胜肽、蛋白質、抗體、核苷酸、金屬氧化物及金屬所組成之族群。

11. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該多元陣列感測器產生之數據資料為圖譜模式者。

12. 如申請專利範圍第11項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該圖譜模式為擇自由指紋模式、方塊圖式、波形圖式及雷達圖示所組成之族群。

13. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該產生之數據資料為數位資料。

14. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該裝置係用以診斷由下列所組成族群之疾病：尿毒症、高甲硫胺酸毒症、酮酸毒症、糖尿病、齒周膜炎、齒齦炎、肺癌、肺膿瘍、精神分裂



六、申請專利範圍

症、及腸阻塞。

15. 如申請專利範圍第1項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其係用以診斷疾病特徵為代謝異常者。

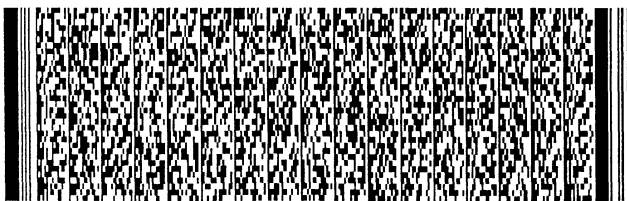
16. 一種利用多元陣列感測器以呼氣診斷腎臟疾病之診斷裝置，包括：

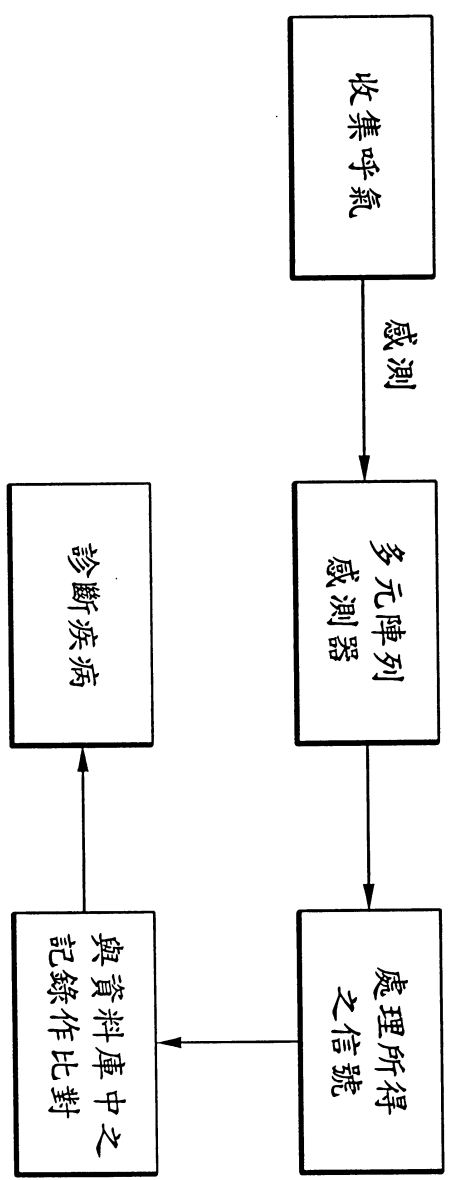
(a) 一多元陣列感測器包括有複數個感測元件及一信號處理單元耦接於各感測元件用以產生一數據資料，其中該感測元件乃由壓電晶體構成，各壓電晶體上分別塗覆有可與三甲基胺、二甲基胺、一甲基胺、氨、丙酮及甲酸反應之胜肽；

(b) 一資料庫貯存裝置用以貯存記錄；及

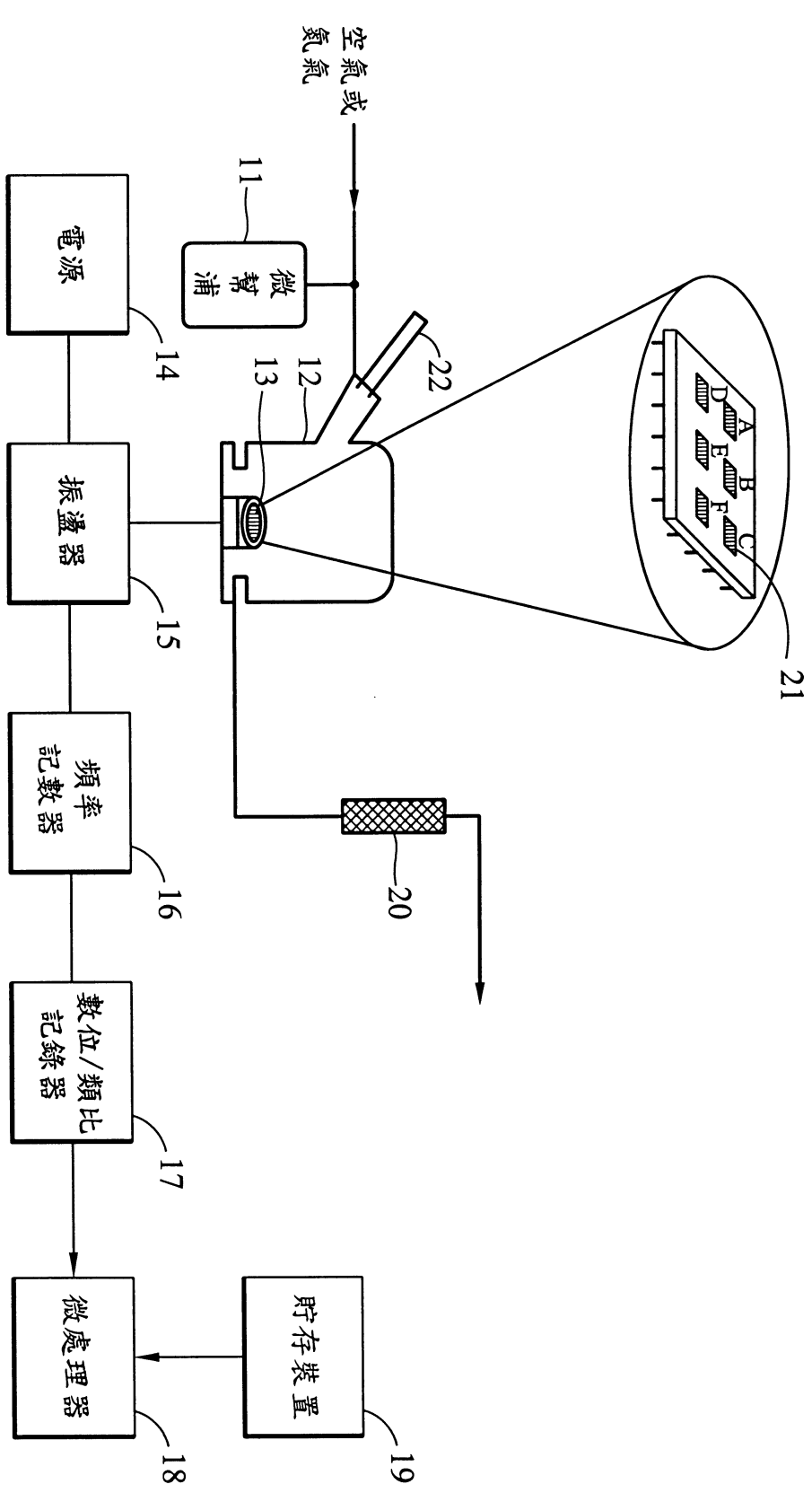
(c) 一微處理器接收由該多元陣列感測器送來之數據資料並與該資料庫貯存裝置中之記錄比對。

17. 如申請專利範圍第1或16項之利用多元陣列感測器以呼氣診斷疾病之診斷裝置，其中該信號處理單元包括一振盪器耦接至各該複數個感測元件，一頻率記數器耦接至該振盪器用以計算振盪頻率及一數位/類比記錄器用以記錄數位/類比資料。

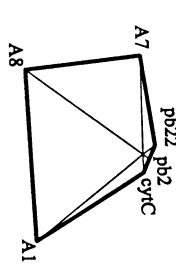
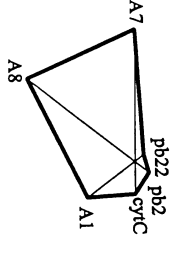
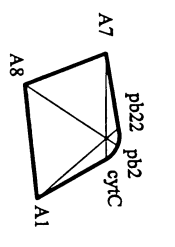




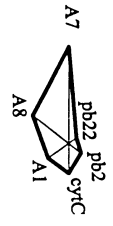


第 1 圖

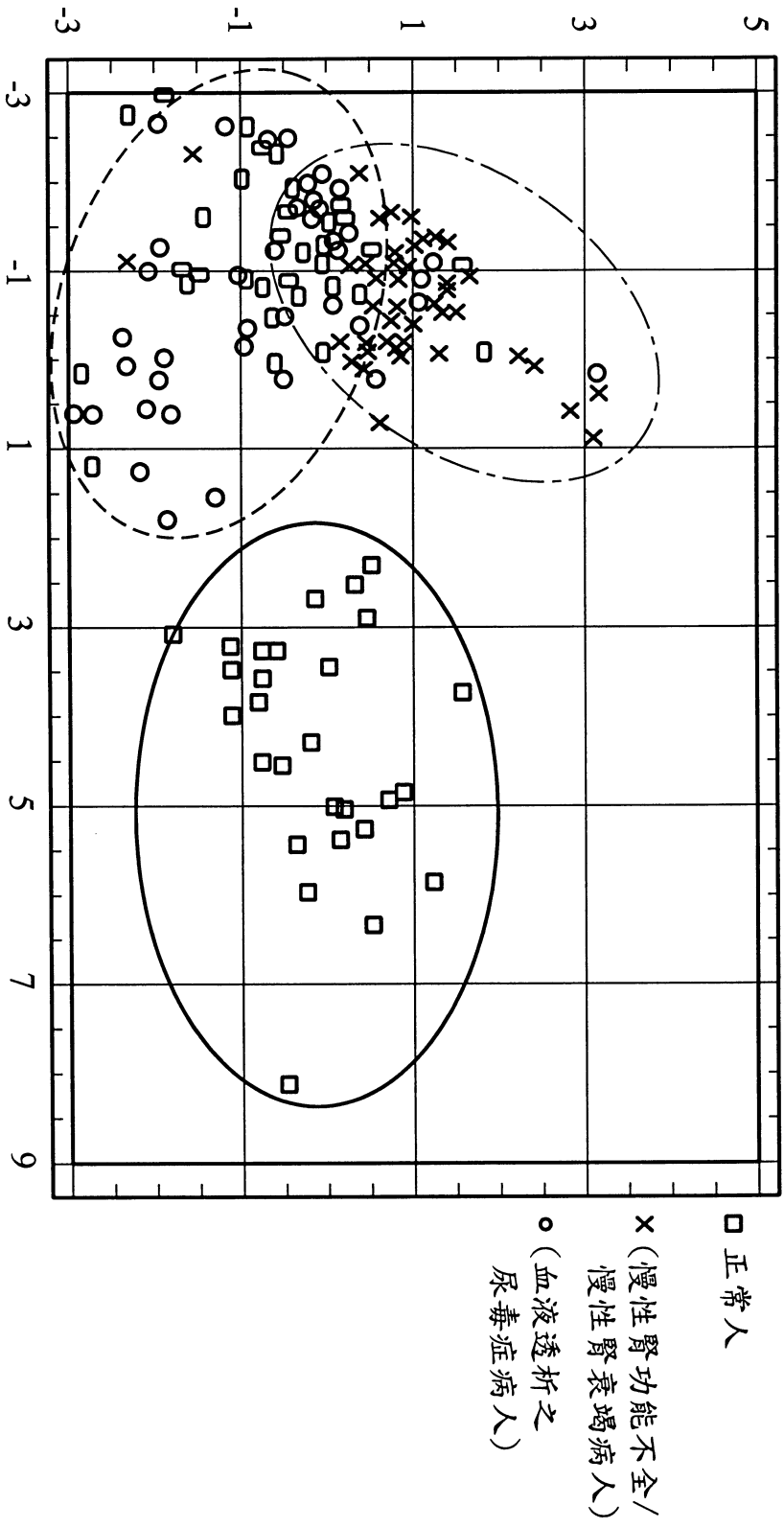


第 2 圖

PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: tma	TMA5.86mg/1	
AMPLITUDE: cyc:2794318 pb2:1331325 pb22:4095336 A7 :1.833559 A8 :3.138677 A1 :2.864738 Scale Factor: 1:34		
FILE:6T2081.smd	CONC.0	
PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: tma	DMA3.78mg/1	
AMPLITUDE: cyc:6063917 pb2:3548193 pb22:2168119 A7 :2.34275 A8 :2.919847 A1 :1.268506 Scale Factor: 1:34		
FILE:6D1208.smd	CONC.0	
PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: mh3	NH ₃ 4.86mg/1	
AMPLITUDE: cyc:2619503 pb2:2078313 pb22:3018965 A7 :1.559322 A8 :2.128499 A1 :1.963661 Scale Factor: 1:34		
FILE:6N1205.smd	CONC.0	

第 3 圖

PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: mma	MMA4.47mg/1	
AMPLITUDE: cyc:5345534 pb2:3584337 pb22:1363403 A7 :1.725047 A8 :9223918 A1 :5800807 Scale Factor: 1:34		
FILE:6M12041.smd	CONC.0	
PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: formic acid	甲酸 1.33mg/1	
AMPLITUDE: cyc:0917782 pb2:5:843373E-02 pb22:2.357765E-02 A7 :1.175869 A8 :475827 A1 :5380794 Scale Factor: 1:34		
FILE:6R1205.smd	CONC.0	
PATTERN ANALYSIS	PROBE SERIAL NO.:1.6	01-14-1999
ANALYTE: acetone	丙酮 7.21mg/1	
AMPLITUDE: cyc:2:758809E-02 pb2:0186747 pb22:1.845208E-02 A7 :5.084746E-02 A8 :4.961832E-02 A1 :3.364738E-02 Scale Factor: 1:34		
FILE:6A1208.smd	CONC.0	



第 4 圖