

發展高色準成像系統用於量化及細分尿糖試紙呈色

Quantifying the Glucose Concentration in Urine Test Strip with a Color-calibrated Imaging System

林宇軒、李承儒、蔡心怡、周俊翰、黃國政

Yu-Hsuan Lin, Cheng-Ru Li, Hsin-Yi Tsai, Chun-Han Chou, Kuo-Cheng Huang

尿液試紙常用於粗略判斷某些疾病的病程，比如腎臟病、糖尿病與肝膽疾病等。其中，糖尿病的病況發展可透過專業的尿糖試紙來初步評估。尿液中過多的葡萄糖會與試紙中的化學物質發生反應，然後呈現出適當的顏色，以供人類觀察和判斷。一般來說，試紙的顏色只能通過目測來判斷尿液中葡萄糖的大致濃度，分析上較粗略並有因人而異的判斷風險；而準確的定量則須仰賴專業的電化學分析設備，但其設備價格高昂（數十萬），檢測時間亦冗長（ \geq 數小時），在便利性上不佳。在這項研究中，我們提出了一種具有顏色校正功能的成像系統來量化尿糖試紙的顏色，其能提升傳統試紙檢測的精密度，成本上亦不致如電化學分析設備般高昂，僅需 1/3—1/5 硬體成本。本技術透過高演色照明、局部暗室和色彩演算法的組合，來實現色彩偏差小於 3 的取像色彩準確度，並建立了更適合人類觀察的色彩分佈顯示方法。此外，我們亦發展了色票貢獻分析法，來對尿液中的葡萄糖濃度進行數值性的量化。結果顯示，我們開發的系統可以大大提高尿糖試紙的分辨率。這項研究提供了一種低成本、高品質的檢測概念，未來將可用於家庭醫療診斷和相關的慢性病應用。

Urine test strips are often used to roughly judge the course of certain diseases, such as kidney disease, diabetes, and hepatobiliary disease. Among them, the development of diabetes can be preliminary assessed through commercial urine glucose test strips. Excessive glucose in the urine will react with the chemicals in the test strip, and then show an appropriate color to provide human observation and judgment. Generally speaking, the color of the test strip can only tell the approximate glucose concentration in urine through visual observation. Accurate quantification must rely on professional electrochemical analysis equipment. However, the system is expensive and has a long detection time. In this study, an imaging system with color correction was developed to quantify the color of urine glucose test paper. Through the composition of high color rendering lighting, darkroom barrel and color algorithm, the measurement results successfully achieved color accuracy with a color deviation of less than 3. A color distribution display method that is more suitable for human observation has been successfully established. The method of swatch

contribution analysis has also been developed to numerically quantify the glucose concentration in urine. The results show that the developed system can greatly improve the resolution of urine glucose test strip. This research provides a low-cost, high-quality detection concept that can be used for home medical diagnosis and related chronic disease applications.

一、前言

尿液是人類身體的最頻繁的代謝物質。一個正常的成人，無論身高體重是多少，每天的正常排尿量應該是 1000–2000 毫升。它亦為人體健康的間接表徵，如果人的肝腎等因慢性疾病受損，則將可透過尿液中的異常代謝物質來間接觀察到。因此，尿液為健康檢查中幾乎必然的一個查驗指標，常見包含酸鹼值、尿糖、尿酸、尿膽素原、尿蛋白與潛血等等⁽¹⁻⁸⁾。就因尿液可相對程度地反應出人體臟器健康的程度，因此相較各種體內檢測 (如儀器內診、組織採體等) 或侵入式的抽血，驗尿是最便利、快速與有效的一種檢查方式。由於其屬於體外檢測，非侵入式的方法能令病患較無心理與身體負擔，亦不會降低檢查與後續醫療的順從性。醫院使用的專業尿液處理與電化學式檢測儀器多數是昂貴與佔據空間的，不易推動至居家慢性病照護的環境。因此現代最廣受家庭使用的是尿液試紙⁽⁹⁻¹⁰⁾，其價格是可負擔的並具正確性有足夠的信賴度。人們在家裡使用，藉由粗略定量的方式來檢測尿液中異常成份的含量。當發現有嚴重的異常患者才會去醫院做進一步檢查⁽¹¹⁻¹⁵⁾。這是很有效率的一種醫療方法。

糖尿病為國際常見的老人疾病，近年更往年輕人口侵蝕。糖尿病是一種內分泌失節的慢性問題。患者的胰島素分泌不足或身體未能有效運用胰島素，造成血糖的調節失效，導致血糖異常過高。當血糖超過腎臟的代謝能力時，血液中的糖即會經由尿液排出。最常見的糖尿病是所謂二型糖尿病，多為中年至老年人，通常是肥胖、缺少運動或因年老而臟器老化者。因為糖尿病通常發病緩慢，病徵不顯著，多數患者初期並不察覺，而造成延誤就醫。糖尿症狀是人體產生疾病時自體產生的警訊，其常透過日常習慣改變與不適現象所表現出來，包含食慾變好、排尿次數增加、視力模糊、傷口癒合慢等。目前世界上尚無一種能積極有效治癒慢性糖尿病的藥物，所以臨床的照護目標仍以延緩惡化為主。在這樣的目標下，如何提前居家發現到糖尿病惡化的早期徵兆與惡化因子，建立預測模式成為關鍵且重要的努力方向。尿糖泛指尿液中所含的葡萄糖含量，健康者尿液中的葡萄糖約為 8–32 mg/dl。只要尿液中的葡萄糖含量在 100 mg/dl 以上，就大致可在尿糖試紙中檢測出來。現在普遍糖尿病患者多採用簡便型的血糖檢測計，透過針頭或雷射來進行血液採集與分析。這種方式無疑增加不少感染風險，每日的疼痛亦會嚴重降低生活品質。最常被使用的家用產品為尿糖試紙，一般藥局即可取得。它可根據尿糖的含量，來呈現深淺不同的顏色變化。患者只需將尿糖試紙浸入尿液中，取出後呈色並與標準色板比對，就能得出測定結果。試紙相當易於使用，僅需目視即可判定。然而人類常常無法精準地定義所看到的顏色，因此一般只能大概做 5–6 階的量化。尿糖試紙的大眾接收度非常高，我們認為如果發展出低成本的標準分析設備來數值定量化尿糖試紙的顏色，將可使它更有用。

在本研究中，一種測試用的尿糖試紙的色彩分佈測量系統被發展。這個系統是由 LED 環形燈、影像感測器、物鏡、區域暗房和電子模組所組成。該系統通過嚴謹的色彩校準程序實現了具有高正確性、高重複性和高解析度的影像色彩分析功能。在先前的研究，我們驗證

了此系統可觀測人類皮膚瘀血隨時間的變化⁽¹⁶⁾。現在我們以相似的原理，來數值定量試紙的化學反應後的色彩。本系統的國際標準色差 (ΔE^*) 低於 3，這意味著它可以識別人眼難以識別的色差。在實驗上，我們使用了商用的尿糖試紙、葡萄糖、標準尿液與去離子水來做為樣品。不同劑量的葡萄糖被融入尿液與水中並裝入精準容量的容器內，再由本系統進行量測與分析。在測量樣品後，可以獲得 LAB 顏色空間中的顏色分佈和統計貢獻。我們亦發展了色票式的統計方法來分析數據。此技術的發展目的，在於以低成本的方式大幅提升尿糖試紙的分辨力。實驗結果顯示了此技術的可行性與發展潛力。我們相信該儀器的發展將有助於家庭醫材的進步、慢性病的預防和相關的應用領域。

二、實驗架構

圖 1 顯示了用於測量尿液試紙顏色分佈的光學成像系統的設置。一台 DSLR (Canon, 77D) 與微距鏡 (60 mm, Macro) 被用於擷取尿液試紙在呈色後的表面影像。光學系統的視場約為 $45 \text{ mm} \times 32 \text{ mm}$ ，空間分辨率約為 $15 \mu\text{m}$ 。試紙的呈色區域略小於 1 cm^2 ，因此本系統可一次取得至少 10 組樣品。取像裝置與電腦相連接，透過與標準色卡的比對實現色彩校正程序。由於試紙有輕微的反光，因此環型的 LED 光源被使用來提升照明的均勻度。暗房鏡筒被設計來讓樣品可以完全隔絕環境光，避免錯誤的演色。PWM 的電路設計可以穩定光源及調整亮度。最後量測到的所有影像將進行數值分析，醫護人員可以進行不同濃度尿糖的觀察與定量化。

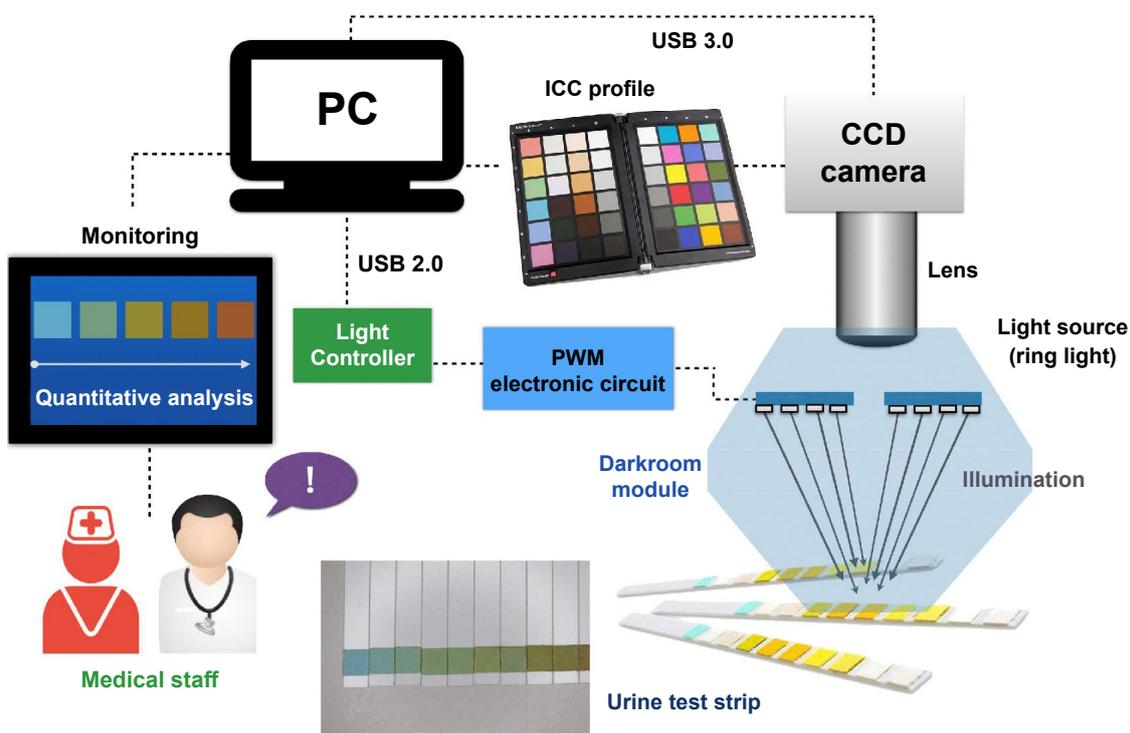


圖 1. 尿糖試紙測量系統實驗裝置。

圖 2 顯示了所發展設備的實體照片與技術資訊，其與先前發展皮膚色彩檢測用的設備相同⁽¹⁶⁾。圖 2(a) 顯示了設備的組成，最大的部份是光源與暗房鏡筒。圖 2(b) 顯示了暗房鏡筒內的環型光源，一般來說，光源的演色性越高，越能讓物件的顏色準確地展現。本系統的光源採用擬日光 LED 晶粒，可發出與太陽光非常相似的頻譜，經實測得知有高達 97 的演色性 CRI (CIE 13)，相當優越。本量測系統的色彩正確性全受益於這個特別的光源。暗房模組為一個內部黑色的圓筒。在取像時，鏡筒前端與樣品之間沒有間隙。圖 2(c) 顯示了輸出的光場分布，XY 平面為被照面 (即試紙端)，Z 軸為相對光照度值，此光場經分析計算後，可得知本系統的照明均勻度大於 95%，亦即是在拍攝試紙表面時，其因亮度誤差所造成的色彩偏差會低於 5%。試紙只會受到高演色光的照明，而不會受到環境光的干擾。圖 2(d) 顯示了本系統經過色彩校正後，最高可達成在各種顏色上的國際標準色差 ΔE 。人眼分辨極限大約落於 $\Delta E = 3$ 。系統的平均 ΔE 在 3 以下，我們認為已經足夠分辨樣品差異。採用本系統進行實驗是為了驗證技術的可行性，儀器成本實際上可在後續透過簡化架構、更改取像模組、元件與批量製造來大幅降低。本設備預期將具有商業化的潛力。

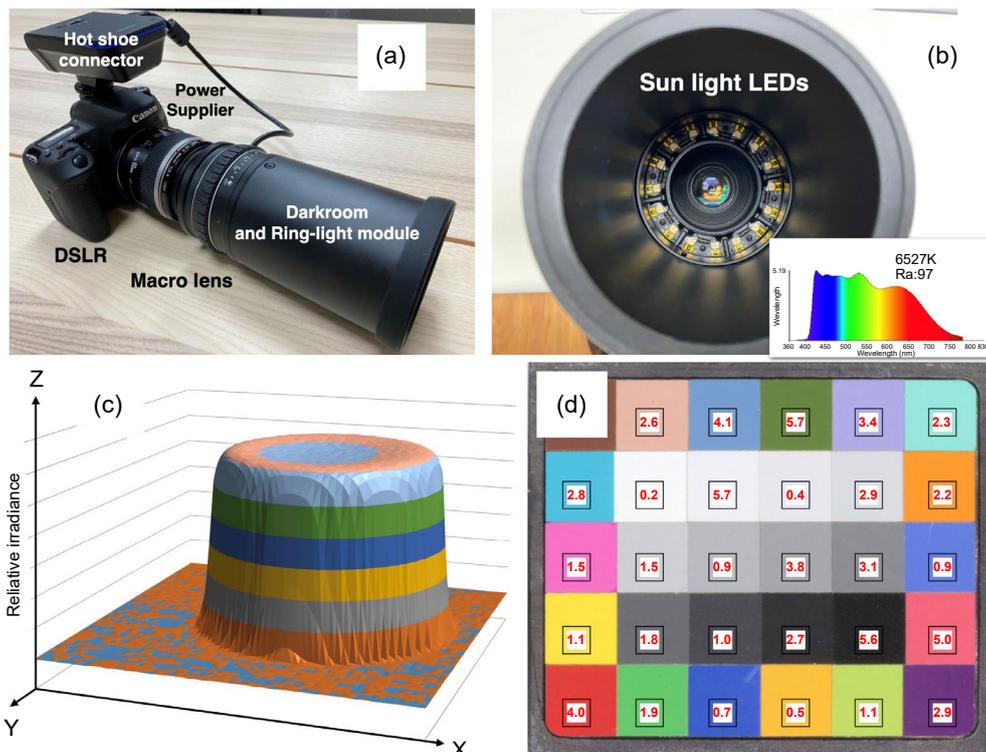


圖 2. 於本案中發展的高色準成像系統之技術資訊。

圖 3 顯示了本論文的實驗樣品。尿糖試紙是由 YD Diagnostics 所生產的 URISCAN 系列產品。試紙可以將人類尿液的葡萄糖濃度粗略分為 6 個等級，如圖 4 所示。試紙與不同濃度的葡萄糖產生化學作用，然後呈現出不同的顏色變化。淺藍色代表陰性，符號為 (-)，它的意思是尿糖低到無法測得 (濃度 ≤ 100 mg/mL)。隨著尿糖濃度越高，試紙與它反應後的顏色將逐漸改變。顏色從藍、綠、黃到褐色，對應的濃度標示在各色票的右下角。人類的尿糖異

常時，用陽性符號 (+) 表示。(+) 越多代表越異常，也就是糖尿病的嚴重程度。不同量的葡萄糖粉末 (G8270, Sigma) 透過微量天平來精準地秤重。它們被溶解於尿液與去離子水中做為樣品們。標準的尿液我們採用 KOVA Trol® III 產品。這是一種尿液粉末，透過乾燥人類的尿液來製成，其供應者經廠商進行驗證為近乎無疾病。通過正確泡製程序後可還原為人類的標準尿液。標準試管被使用來確認所有樣品容量的正確性與一致性。



圖 3. 實驗樣品 (尿糖試紙、葡萄糖粉末、標準尿液、泡製用管)。

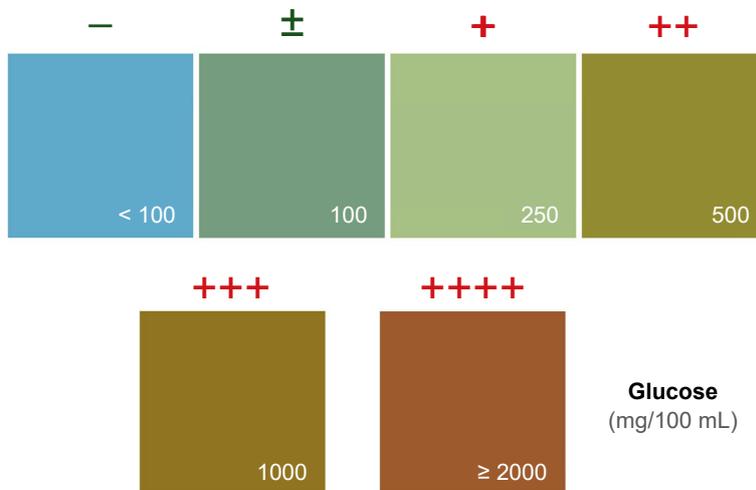


圖 4. 尿糖試紙呈色與葡萄糖濃度之關係。

圖 5 顯示了所發展儀器的色彩校正與標準操作程序。具有國際追溯標準的微型色導卡 (Edmund Optics, ColorGauge Nano) 被本系統所使用與拍攝。色導卡上的校正用色票共有 30 種，產品已附上國際追溯的完整標準色彩值。透過多項式映射回歸的演算方法，色彩描述資訊 (ICC profile) 可被獲得。在此同時，含有不同濃度葡萄糖的尿液被用來使試紙呈色。接著，利用本系統來拍攝尿糖試紙。拍攝的條件 (光圈、快門、ISO) 與拍攝色卡時控制至完全

相同。而後影像軟體載入 ICC Profile 來進行數值補償並獲得所有試紙的正確顏色。最後，具有正確色彩的尿糖試紙影像可以被數值性地分析。每張照片在不同顏色上的畫素貢獻量能夠以圖表或色域中的色彩分布圖的方式展現。這代表著因為不同葡萄糖濃度而造成試紙顏色的改變是可以被直覺地觀察到並予量化的。

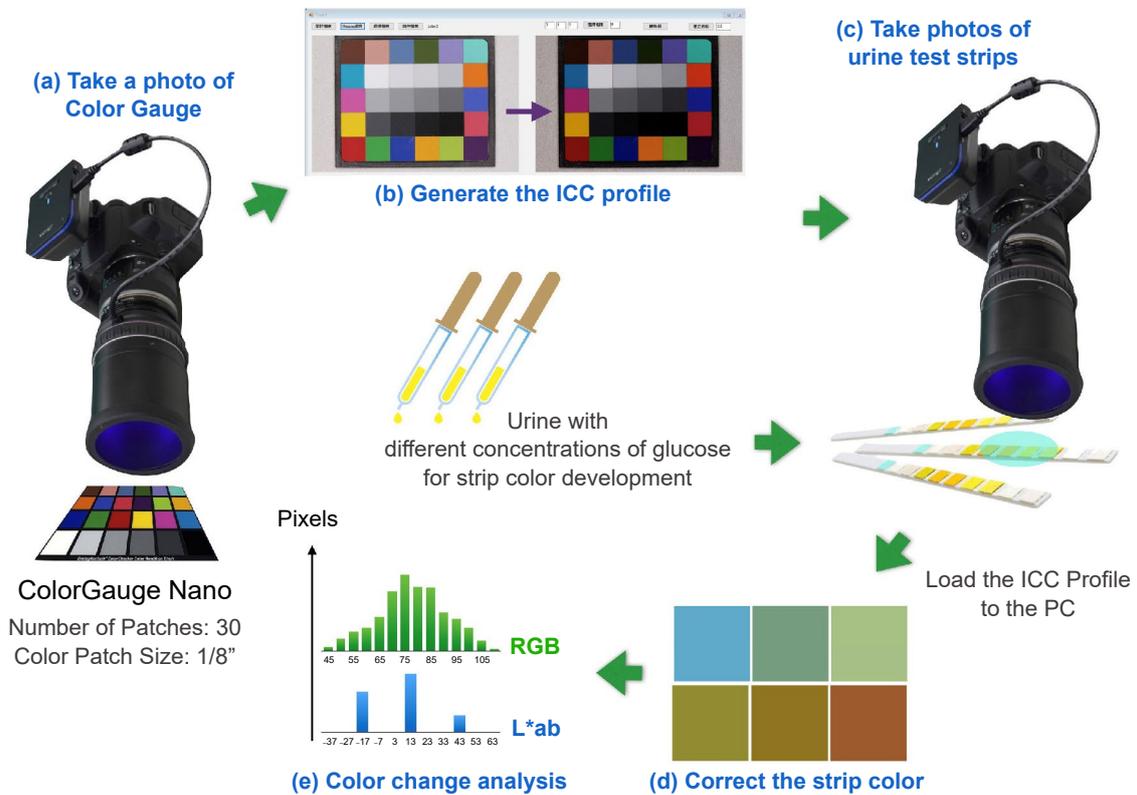


圖 5. 本儀器系統的颜色校正程序示意圖。

三、實驗結果與分析討論

本實驗中，不同量的葡萄糖粉未被溶解於尿液與去離子水中，不同葡萄糖濃度的溶液因此形成。依照標準操作程序，尿糖試紙浸入溶液中大約 1 秒後隨即提起。靜待試紙變色後，靜置至少 10 分鐘使之變得完全乾燥，以讓顏色穩定。圖 6 顯示了實驗結果。圖左方所使用的基底溶液是水，右方則為基底溶液則為尿液。比較這兩種基底的目的是想知道尿色素會對試紙的顏色有多少影響。圖中的紅字代表樣品編號。編號 0 代表沒有任何葡萄糖，編號 1-11 代表了有葡萄糖。編號數字越大代表葡萄糖濃度越高。濃度的數值被標示在每個試紙的呈色反應區域上方。單位是 mg/ml。過高葡萄糖濃度 (≥ 2000 mg/ml) 的樣品在本論中不做分析。因為當患者有這麼高的尿糖時，尿糖定量化已沒有顯著的價值，但這條件下的試紙果仍被放於圖的中間做為參考用。

以人類肉眼來觀察，可以發現無論是水或尿液都會讓試紙維持於淺藍色的狀態。然後隨著葡萄糖濃度的增加，試紙顏色變化與圖 4 相似，只是仍有一些差異。問題在於，使用人眼把試紙顏色與標準色票進行比對時，會發生不易判斷的情形。而就算判斷正確，該色票所

對應的尿糖濃度也只是大概的數值。這是尿液試紙的缺點，也就是只能做粗略的分階。由圖 6 我們可以清楚地發現，色彩隨葡萄糖濃度的變化其實是漸進的，不是直接斷階切分的。因此本研究發展的標準色彩成像系統應可以對它們來進行分析，並藉由統計試紙內的色彩分布，而後對應至正確的葡萄糖濃度。圖 7 顯示了藉由所發展系統所拍攝試紙的放大影像。我們只挑選編號 0 與 3 做為代表 (容劑：水) 來解釋，可以發現實際上試紙的顏色分布不是完美均勻的。這是因為試紙內的色彩反應物質也會被液體給溶解與發生微流動行為。有些區域顏色會變得較深，有的區域則顏色變得較淺。藉由統計的方式，可以得出貢獻量較大的色彩。並且將這個色彩與正確的葡萄糖濃度做匹配。

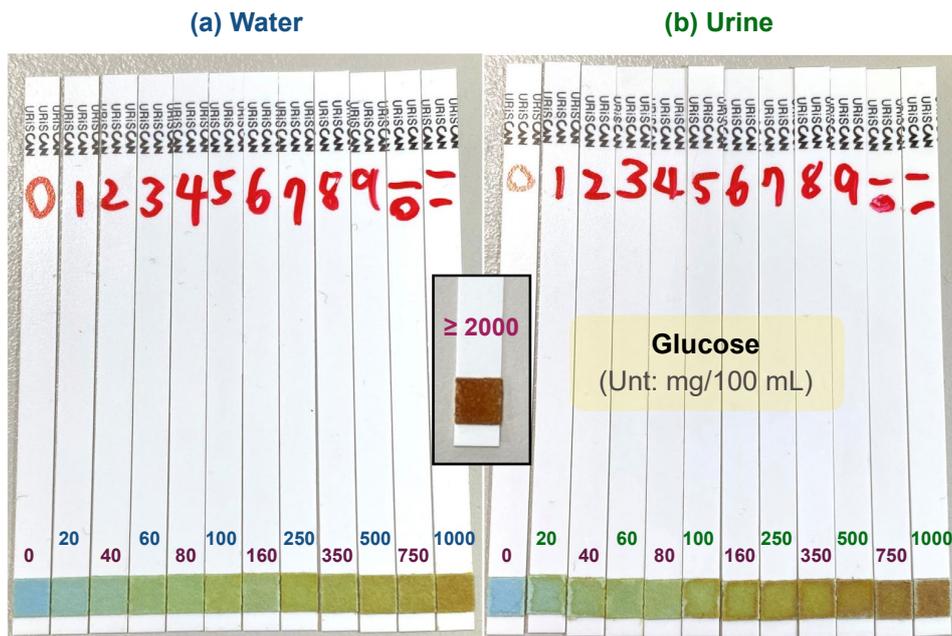


圖 6. 尿液試紙、各種葡萄糖濃度與不同液體基底在反應後的顯色。

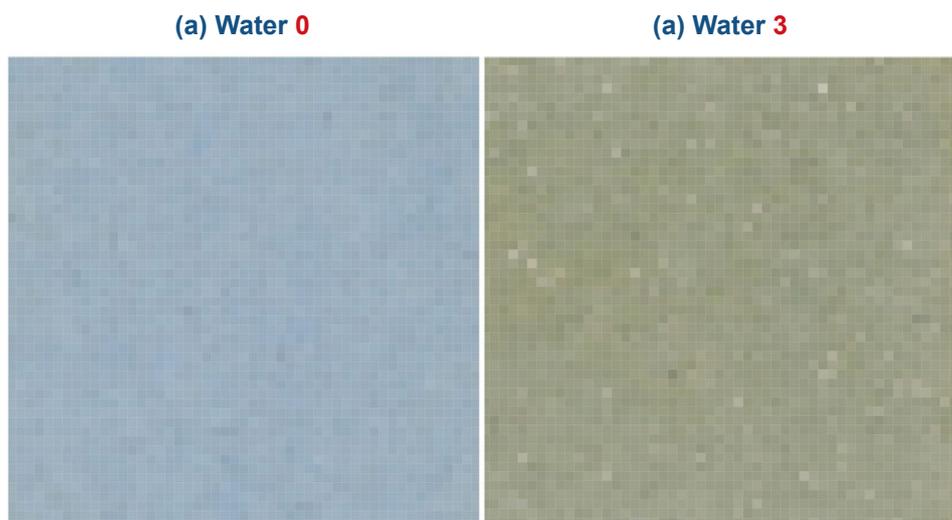


圖 7. 本系統拍攝的試紙 (編號 0 與 3) 的放大圖像。

圖 8 顯示了不同試紙顏色在 Lab 色域中的分布。圖 8(a) 顯示了 Lab 色域的颜色分布。為了便於觀察，僅顯示 a-b 色彩平面。這代表球型的立體色彩空間被壓平以僅顯示純色的信息。圖 8(b)-(m) 顯示了以水為溶液時的試紙色彩分布，依序對應了葡萄糖濃度的增加(試紙編號 0-11)。Lab 色域的設計原為有利於人眼觀察，因此我們可以輕易地看見試紙色彩分布在 a-b 色彩平面的變化與移動。圖 8(b) 為沒有任何葡萄糖做反應的試紙，它的顏色在 a-b 色彩平面中有很小的面積。這代表顏色較為單純與集中，也反應了試紙本身浸透過液體之後所產生的基本色彩偏差範圍。對於不同濃度的葡萄糖，試紙的顏色分布變化在 a-b 色彩平面中有順時鐘偏移的現象。也就是從藍色往紅褐色方向移動。在圖 8(f)-(h) 中，與中等濃度葡萄糖反應的試紙呈現的並不是綠色，它其實是廣泛色彩分布所混合出來的一種顏色。圖 9 顯示了以尿液為溶液時不同試紙顏色在 Lab 色域中的分布。顏色分布的移動基本上與圖 8 的趨勢相同。但它們的色彩分布較廣一點，無論葡萄糖濃度。這可能是尿液物質干擾了色彩反應。此外，試紙的色彩隨葡萄糖濃度增加變化得更快與更顯著。這表示或許產品的呈色反應物質已對尿液優化過，可以讓各階段更能明確判定。在圖 8 與 9 中可以看到所有試紙色彩在 a-b 平面中的分布，但每個試紙中的單一顏色的貢獻量是無法被觀察到的，因為相同的顏色會有重疊的問題。這個呈現方法的目的是為人們提供了 2D 可視化功能，對試紙的色彩分布可做快速及初步的理解。

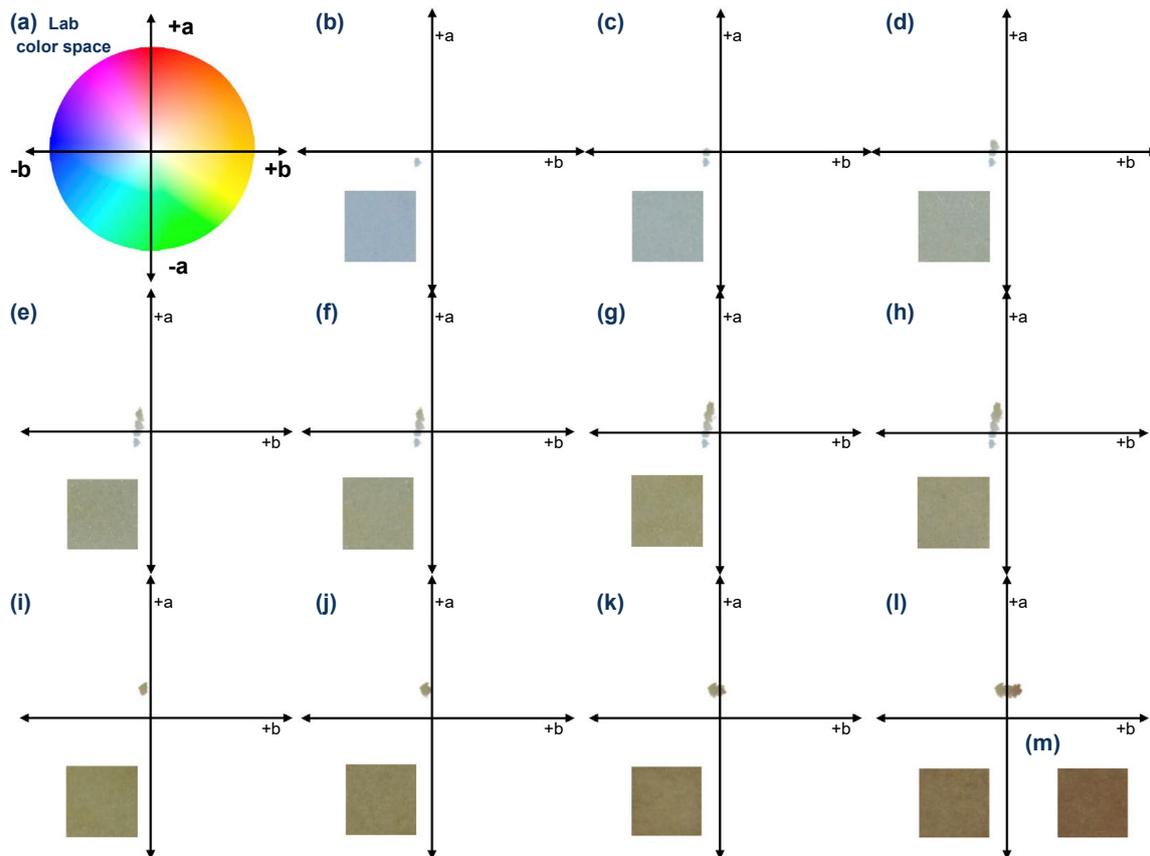


圖 8. 以水為溶液時尿糖試紙在 Lab 顏色空間中的顏色分佈。

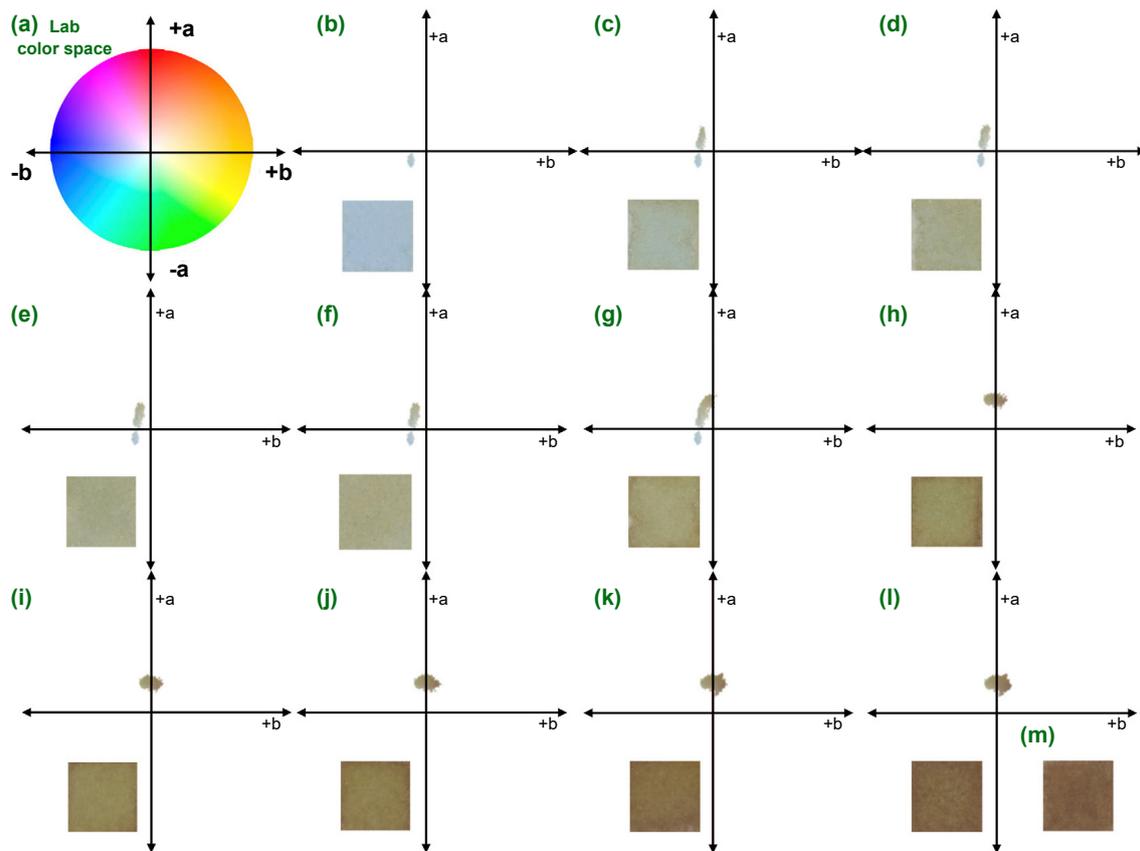


圖 9. 以尿液為溶液時尿糖試紙在 Lab 顏色空間中的顏色分佈。

為了更量化試紙的色彩，一種採用色票群來分析的方法也被發展。如圖 10 與 11 所示，不同葡萄糖濃度反應後的試紙透過 6 種代表性的色票來描述。色票的選定是採用接近圖 4 的六種顏色。編號為 1-6，分別對應了 RGB 數值為 (158,179,196)、(152, 158, 133)、(150, 149, 112)、(141, 132, 91)、(131, 114, 80)、(120, 96, 67)。此外，經由軟體的設計，色票是可以持續擴充的，能依運算需求可不斷逼近真實色彩。在本論文中以此六個顏色做分析做為簡易的示範例。所拍攝的圖片中的每一畫素會自動歸屬到數值最相近的色票當中並被計數。「最相近」的定義是指在 RGB 所建立的座標空間中的最短路徑。這意味著一張圖片可以被純化成少數種代表顏色。各種顏色的貢獻量也可以被確實地統計。

圖 10 顯示了以水為溶液時的試紙色彩分布。橫軸為六種色票，縱軸為照片的畫素貢獻量 (已歸一化)。圖 11 顯示了以尿液為溶液時的試紙色彩分布。顯然地，越左方色票的顏色貢獻隨著葡萄糖濃度的增加而逐漸增加。這個現象將非常有助於我們定義更精細的葡萄糖濃度。舉例來說，原本這個尿糖試紙產品只能分辨 100 mg/ml 濃度以上的葡萄糖。但實驗結果已顯示出我們至少可以把 100 mg/ml 濃度以下的葡萄糖再拆分為六階。若實驗數量、色票種類與統計分析完成更多，將可拆分更多階。粗略估計，我們認為解析度達到優於 10 mg/ml 是不困難的。更多的色票選擇與更豐富的溶液實驗將可使判斷更加正確。因為試紙的化學反應物質或其變色的限制或非線性行為。健康與不健康人類的尿液或許也會影響色彩的漸變方式。本研究主要提出一種新的方法來實現試紙顏色更細緻的量化。

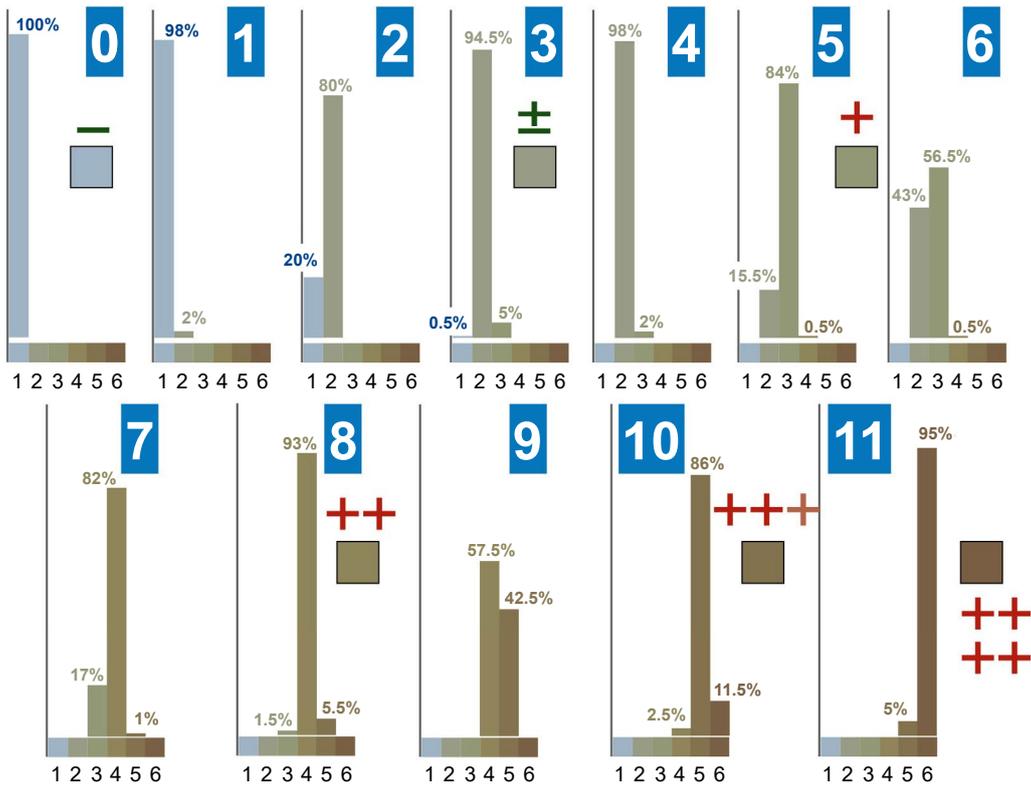


圖 10. 以水為溶液時尿糖試紙的色票貢獻分佈。

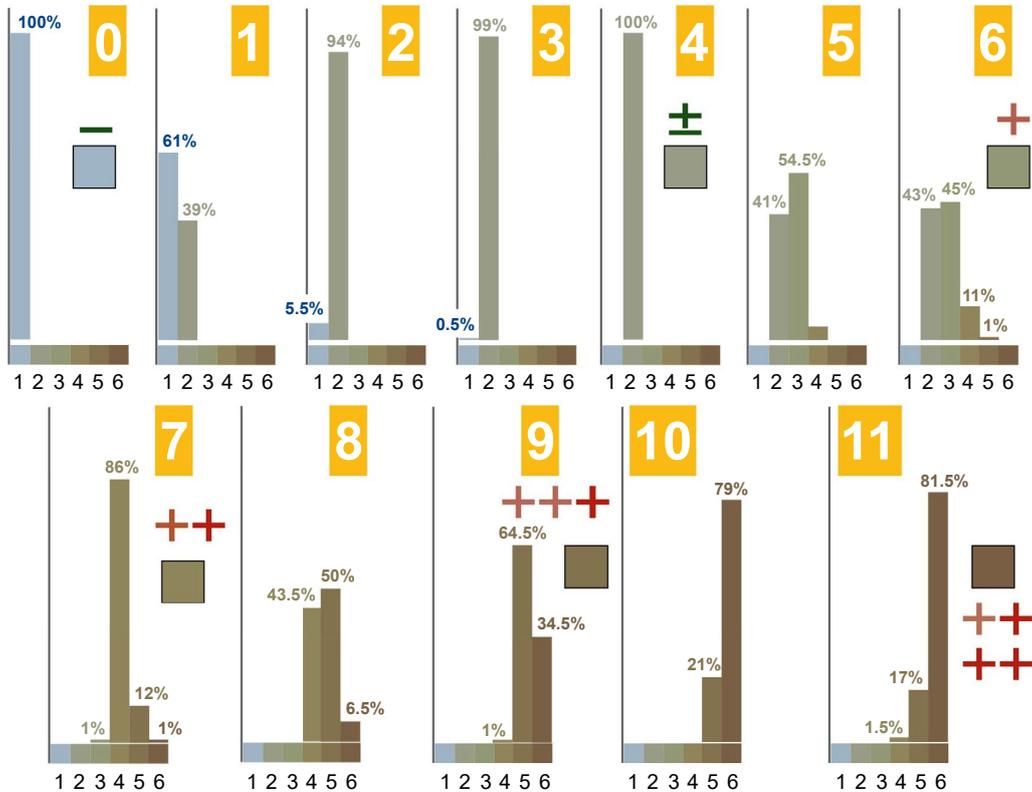


圖 11. 以尿液為溶液時尿糖試紙的色票貢獻分佈。

四、結論

這項研究成功地發展一種標準色彩的分析方法來量化不同呈色反應後的尿糖試紙。量測系統藉由高演色的光源、取像裝置、暗房鏡筒色彩校正的方法所組成。讓試紙做顏色反應的樣品為不同葡萄糖濃度的尿液與去離子水。試紙的色彩分布於 Lab 色彩空間能被展示，因此人類直覺性的顏色判讀方式被成功地提供。色票統計圖可以更細致地量化試紙顏色，這將有助於更精準尿糖數值的決定。實驗結果表明，所開發的系統能大幅提升尿糖試紙的解析度，並且具有做為標準設備的潛力。未來我們計劃將進行更多種葡萄糖濃度與試紙反應的實驗，並進行數值統計與迴歸分析來獲得更可靠的結果。設備也將進行輕小化與低成本化。我們相信這項研究將有助於居家醫療器材與預防醫學的發展。

參考文獻

1. Atif Baig, *Nature Precedings*, 1-1 (2011).
2. Somchai Chutipongtanate, Visith Thongboonkerd, *Analytical biochemistry*, **402** (1) 110 (2010).
3. Mary Ann Cameron et al., *Journal of the American Society of Nephrology*, **17** (5), 1422 (2006).
4. Takahiro Kawasaki, Hiroshi Akanuma, Toshikazu Yamanouchi, *Diabetes care*, **25** (2), 353 (2002).
5. Naim M. Maalouf et al., *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5** (7), 1277 (2010).
6. Andrew S. Levey et al., *Annals of internal medicine*, **130** (6), 461 (1999).
7. Andrew D. Rule et al., *Annals of internal medicine*, **141** (12), 929 (2004).
8. Kenneth L Rock et al., *Nature Reviews Rheumatology*, **9** (1), 13 (2013).
9. J. P. Comer, *Analytical Chemistry*, **28** (11), 1748 (1956).
10. Deidre Sechi et al., *Analytical chemistry*, **85** (22), 10733 (2013).
11. Naoyuki Yamamoto et al., *Journal of biomedical optic*, **23** (5), 050503 (2018).
12. Zhiyang Zhang et al., *Biosensors and Bioelectronics*, **89**, 932 (2017).
13. Maab H. Al-Hafidh et al., *IEEE Sensors Letters*, **3** (10), 1 (2019).
14. Ying C. Tsai, Chien M. Wu, *Optical Sensing*, **5459**, (2004).
15. Cheng-Ru Li et al., "Quantifying the color changes in bruised skin using a color-calibrated imaging system", *2020 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, (2020).

作者簡介

林宇軒先生為國立台灣交通大學電子物理學系博士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心研究員。

Yu-Hsuan Lin received his Ph.D. in Electro-physics from National Chiao Tung University. He is currently a Research Fellow at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

李承儒先生為國立成功大學航空太空工程學系碩士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心助理研究員。

Cheng-Ru Li received his M.S. in Aeronautics and Astronautics from National Cheng Kung University. He is currently an Assistant Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

蔡心怡小姐為清華大學動力機械工程學系碩士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心副研究員。

Hsin-Yi Tsai received her M.S. in Power Mechanical Engineering from National Tsing Hua University. She is currently an Associate Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

周俊翰先生為國立台灣科技大學電子工程學系博士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心助理研究員。

Chun-Han Chou received his Ph.D. in Electronic and Computer Engineering from National Taiwan University of Science and Technology. He is currently an Assistant Researcher at Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.

黃國政先生為國立台灣大學機械工程學系博士，現任國家實驗研究院台灣儀器科技研究中心生醫與曝光機系統組研究員兼組長。

Kuo-Cheng Huang received his Ph.D. in Mechanical Engineering from National Taiwan University. He is currently a Research Fellow and Director in Biomedical and Lithography Division, Taiwan Instrument Research Institute, NARLabs.