



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101998840 A

(43) 申请公布日 2011.03.30

(21) 申请号 200880128453.5

(22) 申请日 2008.03.31

(85) PCT申请进入国家阶段日
2010.09.30

(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2008/053811 2008.03.31

(87) PCT申请的公布数据
WO2009/121392 EN 2009.10.08

(71) 申请人 奥纳波莱波公司
地址 瑞典胡丁厄

(72) 发明人 S · 奥尔马

(74) 专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 11129

代理人 张涛

(51) Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/053 (2006.01)

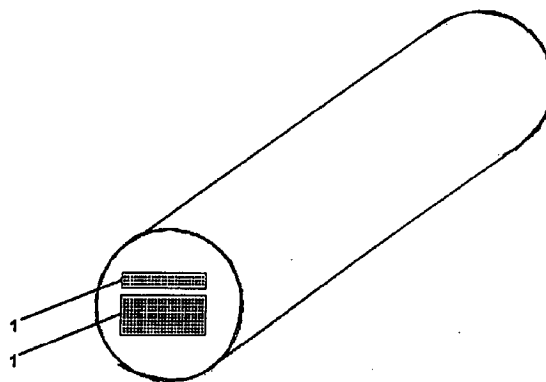
权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 5 页

(54) 发明名称

非侵入性的确定体液中物质浓度的方法和装置

(57) 摘要

本发明总体地涉及测量体液中的葡萄糖含量，特别是非侵入性地测量血液中血糖的领域。本发明还公开了一种包括由测量组织一般指皮肤组织的电阻抗的、配置有多个电极组成的导电探针和用于感应组织中至少一种离子浓度一般指酸度浓度 (pH) 的感应装置的装置，所述导电探针和所述感应装置用于几乎同时获得组织的电阻抗和组织中的离子浓度。该装置进而包括一种血糖确定单元，基于所述组织的电阻抗和组织中离子的浓度用以确定血糖的估计值，一般指浓度。进而，本发明公开了一种包括用于测量组织一般指皮肤组织的电阻抗的、配置有多个电极导电探针装置，其中所述多个电极中至少一个所述电极在电压模式下用于感应表征组织中的离子浓度一般指酸度浓度 (pH) 的信号，所述导电探针用于几乎同时获得组织的电阻抗和组织中所述离子浓度，该装置还包括一个血糖确定单元，用于以所述组织的电阻抗和所述组织中离子浓度为基础确定血糖估计值，一般指浓度。进而，本发明公开了非侵入性确定血液中血糖估计值的方法。



1. 一种非侵入性确定血液中葡萄糖估计值的装置,其特征在于,包括导电探针、至少一个感应装置和血糖确定单元(28),

所述导电探针包括多个用于测量组织——一般指皮肤组织——电阻抗的电极;

所述至少一个感应装置用于感应组织中至少一种离子浓度——一般指酸度浓度(pH),

其中,所述导电探针和所述感应装置用于几乎同时分别测量组织的阻抗和感应组织中的离子浓度;

所述血糖确定单元(28)用于以所述组织的阻抗和所述离子浓度为基础确定血糖估计值。

2. 根据权利要求1所述装置,其特征在于,所述的至少一个感应装置包括离子选择电极,优选为平面pH玻璃电极(7)。

3. 根据权利要求1所述装置,其特征在于,所述的至少一个感应装置包括离子敏感场效应晶体管(9)。

4. 根据权利要求1-3任何之一所述装置,其特征在于,所述导电探针包括一对电极,其中一个电极是电流注入电极(5),另一个电极是电压感应电极(6),或者,所述导电探针包括两对电极,每对电极都有一个电流注入电极(5)和一个电压感应电极(6)。

5. 根据权利要求1-4任何之一所述装置,其特征在于,所述多个电极排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面,其中,所述装置进一步还包括一个处理单元(25),用于在阻抗测量区域产生电阻抗X线断层摄影图像(26),或者所述多个电极和所述至少一个感应装置排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面,所述装置进一步包括一个处理单元(25),用于在阻抗和离子浓度测量区域产生与组织表面下部的组织结构相关的电阻抗X线断层摄影图像(26),所述处理单元(25)优选为与所述血糖确定单元(28)是集成的。

6. 根据权利要求1-5任何之一所述装置,其特征在于,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针(3)。

7. 根据权利要求6的所述装置,其特征在于,所述至少一个钉或针(3)具有足够长度能够穿透表皮到达生发层。

8. 根据权利要求6或7的所述装置,其特征在于,所述导电探针包括三个所述电极(2),其中第一和第二个电极的所述钉或针(3)彼此横向隔开一个第一距离,第一和第三个电极的所述钉或针(3)彼此横向隔开一个第二距离。

9. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,获得的所述血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时,所述血糖确定单元(28)用于发出报警信号(23)。

10. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括通讯单元(20),用于通过至少一个通讯网络(22)与至少一个外部装置(21)通讯。

11. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括胰岛素输运装置(14),用于根据所述血糖估计值输运胰岛素剂量,并且,所述血糖确定单元(28)向所述胰岛素输运装置(14)发送血糖估计值信号,以启动所述胰岛素输运。

12. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,所述装置(17)与所述组织保持持续接触,而且优选地,所述装置用于定期确定所述血糖估计值。

13. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括一个内部能量源或类似装置,用于通过电磁感应传输能量。

14. 根据前述权利要求任何之一所述装置,其特征在于,所述装置用于对所述多个电极中至少一个电极通电流,其中,所述电流的频率从大约 10Hz 到大约 10MHz。

15. 一种非侵入性确定血液中血糖估计值的装置,其特征在于,包括导电探针和血糖确定单元 (28),

所述导电探针包括用于测量组织——一般指皮肤组织——阻抗值的多个电极,

其中,在电压模式下,所述多个电极 (10) 的至少一个电极用来感应表征组织中一个离子浓度值的信号,一般指酸度浓度 (pH),

其中所述导电探针用于几乎同时获得组织的所述阻抗值和组织中的所述离子浓度值;

所述血糖确定单元 (28) 用于以所述组织的阻抗和所述离子浓度为基础确定血糖估计值。

16. 根据权利要求 15 所述装置,其特征在于,所述多个电极 (10) 的至少一个电极是由一种离子敏感材料制成的。

17. 根据权利要求 16 所述装置,其特征在于,所述多个电极 (10) 的至少一个电极是由一种酸敏感材料制成的。

18. 根据权利要求 15 至 17 任何之一的所述装置,其特征在于,所述多个电极 (10) 的至少一个电极是由铍、镱、钇、钆、铈、锆制成的,或用铍、镱、钇、铈或锆的氧化物制成的,或用铍、镱、钇、铈或锆的合成物制成的,或用铍、镱、钇、铈或锆的氧化物的合成物制成的。

19. 根据权利要求 15 至 18 任何之一的所述装置,其特征在于,所述导电探针包括一对电极,其中一个电极是电流注入电极 (5),另一个电极是电压感应电极 (6),或者,其中所述导电探针包括两对电极,每对电极都有一个电流注入电极 (5) 和一个电压感应电极 (6)。

20. 根据权利要求 15 至 19 任何之一的所述装置,其特征在于,所述多个电极排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面,所述装置进一步包括一个处理单元 (25),用于在阻抗测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像 (26),或者用于在阻抗和离子浓度测量区域产生与组织表面下部的组织结构相关的电阻抗 X 线断层摄影图像 (26),所述处理单元 (25) 优选为与所述血糖确定单元 (28) 是集成的。

21. 根据权利要求 15 至 20 任何之一的所述装置,其特征在于,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针 (3)。

22. 根据权利要求 18 的所述装置,其特征在于,所述至少一个钉或针 (3) 具有足够长度能够穿透皮肤表面到达生发层。

23. 根据权利要求 21 或 22 的所述装置,其特征在于,所述导电探针包括三个所述电极 (2),其中第一和第二个电极的所述钉或针 (3) 彼此横向隔开一个第一距离,第一和第三个电极的所述钉或针 (3) 彼此横向隔开一个第二距离。

24. 根据权利要求 15 至 23 任何之一的所述装置,其特征在于,获得的所述血糖估计值低于或者高于预先设定的参考的葡萄糖水平时,所述血糖确定单元 (28) 用于发出报警信号 (23)。

25. 根据权利要求 15 至 24 任何之一的所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括通讯单元 (20),用于通过至少一个通讯网络 (22) 与至少一个外部装置 (21) 通讯。

26. 根据权利要求 15 至 25 任何之一的所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括胰岛素运输装置(14),用于根据所述血糖估计值运输胰岛素剂量,并且,所述血糖确定单元(28)向所述胰岛素运输装置(14)发送血糖估计值信号,以启动所述胰岛素的运输。

27. 根据权利要求 15 至 26 任何之一的所述装置,其特征在于,所述装置(17)与所述组织保持持续接触,而且优选地,所述装置用于定期确定所述血糖估计值。

28. 根据权利要求 15 至 27 任何之一的所述装置,其特征在于,所述装置进一步包括一个内部能量源或类似装置,用于通过电磁感应传输能量。

29. 根据权利要求 15 至 28 任何之一的所述装置,其特征在于,所述装置用于对所述多个电极中至少一个电极通电流,其中,所述电流的频率从大约 10Hz 到大约 10MHz。

30. 一种非侵入性确定血液中血糖估计值的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(a) 将导电探针置于组织表面上,一般指皮肤表面,其中所述导电探针包括多个电极和用于感应组织中离子浓度——一般指酸度浓度(pH)——的至少一个感应装置或感应器;

(b) 对所述电极通电流,以获得组织的阻抗值;

(c) 用所述至少一个感应装置或感应器获得组织中的至少一个离子浓度值;

(d) 其中所述的组织阻抗值和组织中至少一种离子浓度值是几乎同时获得的;并且

(e) 以所述至少一种离子浓度值和所述阻抗值为基础,确定血液中血糖的估计值。

31. 根据权利要求 30 所述方法,其特征在于,所述方法进一步包括将所述组织表面浸入碱金属溶液或生理盐水溶液或导电胶中。

32. 根据权利要求 30 或 31 所述方法,其特征在于,所述导电探针是根据权利要求 1 至 14 中的任何之一的装置。

33. 根据权利要求 30 至 32 任何之一所述方法,其特征在于,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针(3)。

34. 根据权利要求 33 所述方法,其特征在于,所述导电探针包括三个所述电极(2),其中第一和第二个电极的所述钉或针(3)彼此横向隔开一个第一距离,第一和第三个电极的所述钉或针(3)彼此横向隔开一个第二距离,并且权利要求 30 的步骤(b)包括在第一和第二个电极间通电得到组织的第一阻抗值,还包括在第一和第三个电极间通电得到组织的第二阻抗值。

35. 根据权利要求 30-34 任何之一所述方法,其特征在于,所述电流的频率从大约 10Hz 到大约 10MHz。

36. 根据权利要求 30-35 任何之一所述方法,其特征在于,所述方法进一步包括在从大约 10Hz 到大约 10MHz 的多个频率下测量组织的阻抗。

37. 一种非侵入性确定血液中血糖估计值的方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

(f) 将导电探针置于组织表面上,一般指皮肤表面,其中所述导电探针包括多个电极,其中,在电压模式下,所述多个电极的至少一个电极用来感应表征组织中一个离子浓度值的信号,一般指酸度(pH);

(g) 对所述电极通电流,以获得组织的阻抗值;

(h) 用所述至少一个电极感应表征组织中一个离子浓度值的信号以获得组织中至少一

个离子浓度值；

(i) 其中所述的组织阻抗值和组织中至少一种离子浓度值是几乎同时获得的；并且

(j) 以所述至少一种离子浓度值和所述阻抗值为基础，确定血液中血糖的估计值。

38. 根据权利要求 37 的所述方法，其特征在于，所述方法进一步包括将所述组织表面浸入碱金属溶液或生理盐水溶液或导电胶中。

39. 根据权利要求 37 或 38 所述方法，其特征在于，所述导电探针是根据权利要求 15 至 29 中的任何之一的装置。

40. 根据权利要求 37 至 39 任何之一所述方法，其特征在于，所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针 (3)。

41. 根据权利要求 40 所述方法，其特征在于，所述导电探针包括三个所述电极 (2)，其中第一和第二个电极的所述钉或针 (3) 彼此横向隔开一个第一距离，第一和第三个电极的所述钉或针 (3) 彼此横向隔开一个第二距离，并且权利要求 37 的步骤 (g) 包括在第一和第二个电极间通电得到组织的第一阻抗值，还包括在第一和第三个电极间通电得到组织的第二阻抗值。

42. 根据权利要求 37-41 任何之一所述方法，其特征在于，所述电流的频率从大约 10Hz 到大约 10MHz。

43. 根据权利要求 37-42 任何之一所述方法，其特征在于，所述方法进一步包括在从大约 10Hz 到大约 10MHz 的频率下测量组织的阻抗。

44. 一种离子敏感场效应晶体管 (ISFET)——所述离子一般指酸 (pH)——用于连接根据权利要求 1-29 任何之一的装置。

非侵入性的确定体液中物质浓度的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种非侵入性地确定体液中物质浓度的方法和装置,特别是一种以组织阻抗数据和组织中离子浓度为基础,确定比如糖尿病患者的血糖含量,其中典型的组织为皮肤。

背景技术

[0002] 用于确定体液中的葡萄糖浓度的非侵入性的方法优于需要从身上提取样品的侵入性的方法。特别的,通过本专利可以了解,非侵入性的方法不需要从身上提取样品。通常,非侵入性的技术比侵入性的技术更方便,例如,非侵入技术具有更少的感染的风险,更少的痛苦,更易实施等。下文会对此进行详细描述。

[0003] 很多情况下都需要确定体液中的葡萄糖浓度,比如糖尿病患者通常需要每天多次监测血液中葡萄糖的浓度,以确定需要摄入胰岛素的计量和时间。目前,患者通常依赖于应用血糖计使用侵入性的方式自己监视葡萄糖浓度,这需要通过割破或刺破病人皮肤,以使血液外流,然后以某种方式收集来提取少量血液样品,然后从这样所收集到的血液样品中直接确定葡萄糖浓度。这种方法存在一些缺点。例如,患者要每天按时几次反复地取出血样,这种体验非常不舒服。而且,患者可能有时忘记按时抽血,结果在监测葡萄糖过程中产生错误,使监测过程难以控制,从而降低了葡萄糖监测的精确度。这可能导致糖尿病患者摄入过多或过少的胰岛素剂量,也可能导致摄入的时间错误。因此,需要一种精确的、非侵入性的确定体液特别是血液中葡萄糖浓度的方法,以减轻或消除现有技术的上述问题,特别是在不需要抽取血样,至少不需要例行公事的每天多次抽取血样的情况下,仍能保证葡萄糖浓度确定的高精度。

[0004] 已经开发了一些确定葡萄糖的非侵入性的技术,能够连续监测血液中葡萄糖的浓度。这些技术中的一些利用确定体组织的电阻抗来确定血糖,这些技术也被称为生物阻抗。在公知技术中,以往对体组织的阻抗确定被用来评价或诊断许多情形。体组织总的阻抗值与许多因素有关,比如细胞结构的成分,细胞液和细胞外液,因此组织阻抗可以提供有价值的信息以确定生物学状态。

[0005] 除了用于确定葡萄糖浓度,体组织的阻抗测量还有着广泛的用途,比如用于评价不同化学物质对皮肤的刺激(“有关实验中诱导的人类皮肤与口腔粘膜改变电阻抗”, I. Nicander, 博士论文, 卡罗琳斯卡研究所, 斯德哥尔摩 (1998)), 心脏监测(“电阻抗与心脏监测技术, 电压及应用”, M. Min 等, 生物电磁学国际期刊, 5 卷, 53-56 页, 2003), 以及检测皮肤癌(“基底细胞癌、良性病变以及健康皮肤电阻抗的差别”, D. G. Beetner 等, IEEE Trans 期刊, 生物医药英文版, 50 卷, 8 期, 1020-1025 页 (2003); “以皮肤癌评估为例的皮肤微创电阻抗谱”, P. Aberg 等, IEEE EMBS 会刊, 坎昆 (墨西哥), 2003 年 9 月 17-21 日, 3212-3214 页, ISBN07803-7709-7 (2003)) 等。

[0006] 在公知技术中,有多种确定体液中葡萄糖浓度的技术,应用或没有应用阻抗的测量。例如在美国专利 US5036861 公开了一种未使用组织阻抗测量的技术,其记述了戴在手

腕上的具有能测量皮肤表面汗液中葡萄糖的电极的装置；WO 01/26538 也记述了戴在手腕上的测量血液中葡萄糖水平的装置；美国专利 US5222496 记述的红外葡萄糖感应器可以戴在手腕上或手指或其它部位上；美国专利 US5433197 记述了使用近红外线照射眼睛确定血液中葡萄糖浓度的技术；美国专利 US5115133, US5146091 和 US5197951 记述了通过光吸收测量的方法测量耳鼓膜血管中的葡萄糖水平；WO95/04496 和 WO97/39341 记述了使用射频谱确定患者体内或体外血液中目标化学物比如葡萄糖的浓度的技术。

[0007] 再有，皮肤阻抗的测量作为一种确定体液中葡萄糖浓度的手段已被公开，例如专利 WO98/04190 和 WO/99/39627 中公开了测量体液中阻抗以获得葡萄糖浓度的技术，而欧洲专利 1437091 记述了使用具有微钉的电极装置刺入表皮测量皮肤阻抗及其与血糖浓度的关系的微创的方法和仪器；美国专利 US5353082 记述了一种具有多个电极的探针，通过测量体组织表面的阻抗以检测体组织的表面现象。

[0008] 根据现有技术，比如加拿大专利 CA2318735 记述了通过测量皮肤组织阻抗，非侵入的确定体液中葡萄糖水平的方法和设备；美国专利 US6517482 记述了一种非侵入性的测量体液中葡萄糖水平的方法和设备，并证明可能观察到了在一些试验物中在一有限量的时间内，其血液中葡萄糖浓度与皮肤电阻抗参数具有的关系，但是，对于另外的一些试验物，并未发现这种关系。这说明有些尚未发现的参数影响了测量结果。Birgersson 和 Neiderud 的一项研究（“与葡萄糖水平有关的生物电参数：测量原理和数据分析”，U. Birgersson 和 F. Neiderud, 硕士论文，皇家理工学院，斯德哥尔摩（2004））论证了包括非侵入方式和皮下提取样品方式的葡萄糖浓度和皮肤阻抗数据的关系。

[0009] 因此，需要一种技术以实现非侵入性地确定物质浓度，比如血液中的血糖浓度，该技术能够比通常需要血样的现有技术更快速、易于操作、消除或减少缺陷，同时其测量精度与使用侵入性的过程和装置的现有技术可比拟或更高。

发明内容

[0010] 因此，本发明的目的是提供一种用来准确、可靠的确定血液中血糖估计值——一般指血糖浓度——的装置和方法。

[0011] 本发明的另一个目的是提供一种易于操作并减轻或消除不适和麻烦的确定血液中血糖的估计值的装置和方法。

[0012] 本发明的进一步的目的是提供一种快速高效地确定血液中血糖估计值的装置和方法。

[0013] 本发明的另一目的是提供一种通过确定血液中血糖的估计值能够早期检测糖尿病的装置和方法。

[0014] 上述目的以及在下述内容和从属权利要求中表达的进一步的目的是可以通过本发明的装置和方法实现。

[0015] 根据本发明的第一方面，提供了一种用于非侵入性的确定血液中血糖的估计值——一般指葡萄糖浓度——的装置，该装置包括导电探针，至少一个感应器或感应装置，一种血糖确定单元，所述导电探针包括测量组织——一般指皮肤组织——的电阻抗的、配置有多个电极，所述至少一个感应器或感应装置用于感应至少一种离子浓度，一般指酸度浓度（pH）；所述导电探针和所述感应装置用于几乎同时分别测量组织的电阻抗和感应组

织中的离子浓度；所述血糖确定单元用于以已测出的所述组织的电阻抗和离子的浓度——一般为酸度浓度——为基础确定血糖水平的估计值。

[0016] 本发明中，“几乎同时”是指，比如测量组织——一般指皮肤组织——的阻抗和感应至少一种离子浓度值——一般指酸度浓度——的步骤在很短的时间间隔内发生的，只有在这样的时间间隔内刚好能实际操作所述测量步骤，这个时间间隔可能依靠探针的特殊结构。其优点在于，可以保证在非常类似的外部条件下进行测量组织阻抗和感应组织中的至少一种离子浓度的步骤，比如上述两种测量需要在组织表面上有相同的测量位置，等等，这样不会在这样获得的阻抗和离子浓度数据中引入伪差。

[0017] 根据本发明的第二方面，提供了一种用于非侵入性的确定血液中血糖的估计值——一般指葡萄糖浓度——的装置，该装置包括用于测量组织——一般指皮肤组织——的电阻抗的、配置有多个电极的导电探针，其中，至少多个电极中的一个在电压模式下用于感应组织中表征一种离子浓度值的信号，一般指酸度浓度 (pH)；此处的导电探针被用于几乎同时得到组织上的阻抗值和离子浓度值。而且，根据本发明第二方面的装置包括血糖确定单元，用于以组织阻抗值和组织中的离子浓度值为基础确定血糖估计值，一般指葡萄糖浓度。

[0018] 因此，本发明基于这样的洞察：组织中的酸度浓度 (pH) 在通过电阻抗测算血糖的情况下，能够显著影响测量结果。因此，根据本发明第一和第二方面的装置具有很多优点：第一，避免了现有技术中一般需要抽取样品确定体液（血液）中物质（葡萄糖）浓度的缺点，这些缺点会产生风险并使患者不舒服。进而，根据本发明第一和第二方面的装置相对于现有技术，具有更高的确定物质——比如葡萄糖——浓度的精度，因为在感应出组织的酸度浓度的同时可以得到组织的阻抗。获得组织的酸度浓度对于提高阻抗数据和血糖的相关度的知识在下面会详细介绍。因此，根据本发明第一和第二方面的装置可能比现有技术表现出血糖和组织阻抗数据间更高的相关度。根据本发明的第一和第二方面的装置的进一步的优点在于，使用根据第一和第二方面的装置在医疗机构、医院等场所检查糖尿病项目的患者，比使用侵入性的血糖仪检查过程更快，后者需要对每个抽取样品。因此，本发明可以大大减少卫生保健成本。

[0019] 根据本发明第二方面的装置比根据本发明第一方面的装置具有额外的优点，其优点在于前者可以具有更小的尺寸，这是因为前者不需要独立的感应装置或感应器来感应组织中的离子浓度，一般指酸度浓度 (pH)，因此前者是一种最优的便携式解决方案，而且制造起来可能也较便宜。

[0020] 下面，多个操作的执行将被作为多个分离的步骤以一种能够帮助理解本发明的方式依次描述。然而，描述的顺序不应被理解为暗示了这些步骤必须按照所陈述的顺序执行，更不应理解为暗示了本发明依赖于所陈述的步骤。而且，“一个具体实施方式”并不必然指同一个具体实施方式，虽然有可能是相同的具体实施方式。进而，除非另外声明，“本发明的一个具体实施方式”可能指本发明的不同方面。

[0021] 根据本发明的第三方面，提供了一种用于非侵入性的确定体液（血液）中物质（血糖）的估计值——一般指浓度——的方法，包括如下步骤：将导电探针放在组织——一般指皮肤组织——表面，所述探针包括用于测量组织阻抗的多个电极和至少一个用于感应组织中至少一种离子浓度——一般指酸度浓度 (pH)——的感应装置或感应器；对电极通电

流得到组织阻抗的一个值,用感应装置或感应器得到组织中至少一个离子浓度值,所述组织阻抗值和组织中离子浓度值是几乎同时得到的,基于所得到的阻抗值和至少一个离子浓度值——一般指浓度——确定体液(血液)中物质(葡萄糖)的估计值。

[0022] 根据本发明的第四方面,提供了一种用于非侵入性的确定体液(血液)中物质(血糖)的估计值——一般指浓度——的方法,包括如下步骤:将导电探针放在组织——一般指皮肤组织——表面,所述导电探针包含用于测量组织阻抗的多个电极,所述多个电极中的至少一个,在电压模式下用于感应组织中表征离子浓度值——一般指酸度浓度(pH)——的信号,进而,对电极通以电流得到组织的阻抗值,所述用于感应组织中表征离子浓度值的信号的至少一个电极得到组织中至少一个离子浓度值,所述组织阻抗值和组织中离子浓度值是几乎同时得到的,基于所得到的阻抗值和至少一个离子浓度值确定体液(血液)中物质(葡萄糖)的估计值,一般指浓度。

[0023] 可以推测,根据本发明第三和第四方面的方法可以用于人类和其它动物。

[0024] 根据本发明第三和第四方面的方法的优点在于,在医疗机构、医院等场所检查糖尿病患者,根据本发明第一和第二方面的方法可以提供一种比使用侵入性的方法制造的血糖仪快得多的检查过程,后者需要对每个抽取血液样品。

[0025] 根据本发明的第五方面,提供了一种离子敏感场效应晶体管(ISFET)用于连接根据本发明第一方面的装置。

[0026] 根据本发明的第六方面,提供了一种离子敏感场效应晶体管(ISFET)用于连接根据本发明第二方面的装置。

[0027] 根据本发明的具体实施方式,进而,它们分别包括将组织表面浸入碱金属溶液或导电胶的步骤,然后测量组织阻抗,这样可以在测量过程中增加电极与组织表面的导电接触面积。

[0028] 根据本发明的具体实施方式,导电探针包括一对电极,其中一个电极是电流注入电极,另一个是电压感应电极。根据本发明的第一和第二方面的进一步的具体实施方式,导电探针包括两对电极,每对电极都有一个电流注入电极和一个电压感应电极。其优点在于,通过将电流电极和电压电极分开,使最终的阻抗测量接触误差最小。阻抗系统可以是两极、三极或者四极系统。

[0029] 根据本发明的具体实施方式,多个电极排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面,一般指皮肤表面,其中,根据本发明的第一方面的所述装置进一步包括一个处理单元,用于在阻抗测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或图谱;或者将多个电极和至少一个感应器排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面,其中,根据本发明的第一方面的所述装置进一步包括一个处理单元,用于在阻抗和离子浓度测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或图谱。可以推测通过以上方法获得的图片或光谱可以与组织表面下部的组织结构相关,比如可以提供关于组织结构和成分以及这些组织改变情况的信息,比如肿瘤。优选地,上述处理单元与血糖确定单元是集成的。

[0030] 可以推测,使用根据本发明的组织和/或方法,在考虑组织酸度浓度(pH)的情况下诊断肿瘤,比通过应用阻抗测量的现有技术检测癌症的装置和方法具有高得多的精度。注意癌组织具有与健康组织不同的新陈代谢,因此与健康组织具有不同的酸度浓度水平。

[0031] 根据本发明的具体实施方式,多个电极排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表

面,一般指皮肤表面,其中,根据本发明的第二方面的所述装置进一步包括一个处理单元,用于在阻抗测量区域,或者离子浓度区域,或者在阻抗测量区域和离子浓度区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或图谱;可以推测通过以上方法获得的图片或光谱可以与组织表面下部的组织结构相关,比如可以提供关于组织的结构和成分以及这些组织改变情况的信息,比如肿瘤。优选地,上述处理单元与血糖确定单元是集成的。举例而言,因为表皮的酸度浓度改变比体内改变大。通过在皮肤测量阻抗寻找肿瘤时,特别重要的是要考虑酸度浓度。

[0032] 根据本发明的具体实施方式,通过根据本发明第一或第二方面的装置分别获得的血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时,可以设置血糖确定单元发出信号,比如报警声。这种葡萄糖水平的参考值可以由患者个体的葡萄糖参考数据组成,比如,可以通过对患者进行血糖测量的跟踪调查获得这些数据,所使用的技术可以是非侵入性甚至侵入性技术。可以推论,在使用该技术的场合,这种用来建立葡萄糖水平参考数据的跟踪调查或类似方式确定患者血糖的次数比通过本发明的装置确定血糖的次数实际上要少。容易理解的是,由血糖确定单元发送的信号可以被调整为能被多个不同的通讯网络的接收者或站点接收,但是这些信息可能不会被同时接收。比如,可以推论,由血糖确定单元发送的信号可以以文本信息方式发送到手机上,或者以电子邮件或其它容易引起注意的方式发送到从医者的笔记本电脑或台式机上,或使另一个适当的通讯设备报警以通知专业人员引起他们的注意。如果血糖估计值低于或高于预设的葡萄糖水平参考数据,由血糖确定单元发送的这种警报信号将非常有利于提醒患者,比如如果血糖水平太高就要调整胰岛素的用量。众所周知,长时间的高血糖水平会导致许多严重的并发症。

[0033] 根据本发明的具体实施方式,所述装置进一步包括一个通讯单元,该通信单元可以通过至少一个通讯网络与至少一个外部装置进行通讯。这种安排将允许,例如,一个医生与定位于患者或设置在患者体内的血糖确定装置通讯,测量和/或监测患者血糖水平,而不需要患者与医生见面。在一些具体实施方式里,所述通信单元与血糖确定单元的结合具有优点,比如如上所述的确定的血糖估计值低于或高于预设的葡萄糖水平参考值时,该装置会发出警报信号。进一步的,这样的安排可以让本发明的装置与笔记本电脑或手机等媒介交流,例如在无线个人区域网络通过比如蓝牙的方式进行无线通讯,以这种方式向患者显示和/或警告血糖估计值。当然,本领域普通技术人员能想到的其它通讯网络也是可能的。

[0034] 根据本发明的具体实施方式,所述装置进一步还包括胰岛素输运装置,用于向患者输运胰岛素剂量,胰岛素的摄入量可以根据本发明的第一或第二方面的装置分别确定的血糖估计值确定。进而,血糖确定单元向胰岛素输运装置发送血糖估计值的信号,以此通知胰岛素输运装置使其启动对患者进行胰岛素的注入。举例而言,胰岛素输运装置可以是胰岛素泵或类似装置。所述胰岛素输运装置相对于胰岛素注射器或注射笔的每日多次注射胰岛素是更好的选择,可以用于强化的胰岛素治疗。在一些具体实施方式中,如上所述,胰岛素输运装置与血糖确定单元的结合使用有利于在血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时发送信号——比如报警信号;和/或分别利用本发明的装置,进一步包括一个通讯单元,如前所述。

[0035] 根据本发明的具体实施方式,所述装置可以与组织保持持续接触,优选地,所述装置可以定期确定血糖估计值。根据进一步的具体实施方式,本段前述具体实施方式的特点

在于结合用于在血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时发送信号——比如报警信号——的所述血糖确定单元,和 / 或分别按照本发明第一或第二方面的所述装置,进一步包含一个通讯单元,仍然如前所述,和 / 或所述胰岛素输运装置。因此,本装置可以设计成例如戴在腕部或臂部或踝部的定时的或临时的血糖估计值确定装置,该装置可以通过通讯网络与患者或医生携带的外部装置进行通讯,比如当低血糖症发生的时候,向病人和 / 或医生报警。所述装置可以通过固定手段佩戴在手腕、臂部或脚踝上,这种方式可以由搭扣(比如维可牢尼龙搭扣)制成的带子、皮带或手链等。

[0036] 根据本发明的具体实施方式,所述装置进一步包括内部能量源或由电磁感应传输能量的手段,比如射频感应装置等。举例而言,所述内部能量源可以是电池或类似装置。这种配置使所述装置可以成为非侵入性确定血糖估计值的完全植入装置,通过微创手术植入,所述装置优选置入皮下组织。方便地,所述装置可以放在患者腹部的脂肪区,这个区域也是糖尿病患者进行胰岛素注射的区域,并且在臀部有足够的空间容纳所述装置,或者,如果需要,紧挨锁骨的下方——这也是起搏器经常植入的区域。根据进一步的具体实施方式,刚才所述具体实施方式的特点是在于结合用于在血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时发送信号——比如报警信号——的所述血糖确定单元,和 / 或结合由本发明第一或第二方面分别得到的装置,进一步包括如前所述的一个通讯单元,和 / 或结合进一步包含一个如前已叙述的所述胰岛素输运装置的所述装置。

[0037] 根据本发明的又一个具体实施方式,感应器包括离子选择电极,所述离子选择电极是平面 pH 玻璃电极,比如本领域或商业上应用的类型,所述电极对于单电荷离子具有高选择性和高灵敏性,比如 H_3O^+ , H^+ , Na^+ , and Ag^+ 。这样的一种电极对于确定水溶液中水合氢离子 H_3O^+ 的浓度——根据该浓度 pH 值被确定——特别有用(因为 pH 值是对质子数量的测量,质子与水反应形成水合氢离子)。

[0038] 根据本发明的另一个具体实施方式,感应器包括离子敏感场效应晶体管 (ISFET)。ISFET 是本领域熟悉的用来测量溶液浓度的方法,一般指测量 pH 值。随着离子浓度的改变,流经所述晶体管的电流也随之改变。ISFET 的优点在于其小巧、坚固、可靠,而且可以和测量阻抗的电极系统集成,因此提供了一种尺寸小以便于移动应用的探针。比如使用者可以带着上述探针到患者处应用于病灶。US6863792 公开了这种 ISFET 的应用示例。

[0039] 根据本发明的一个具体实施方式,所述多个电极中的每个电极包括至少一个钉或针。此处采用钉或针表明了一种牢固的、分别包括至少一个贯穿孔的微架构或可延长微架构,该定义用于本说明书,除非另有说明。所述钉或针能够方便地用于管理病人需要的胰岛素,例如,通过在电极的基部和胰岛素配送器或容器之间采用非固定连接,在电极基部设置有所述钉或针。

[0040] 根据本发明的另一个具体实施方式,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针,具有足够的长度能够穿透至少一层皮肤或具有足够长度能够穿透表皮到达生发层。

[0041] 根据本发明的另一个具体实施方式,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针,其长度可以是至少 $20\ \mu\text{m}$ 、或至少 $30\ \mu\text{m}$ 、或至少 $40\ \mu\text{m}$ 、或至少 $50\ \mu\text{m}$ 、或至少 $60\ \mu\text{m}$ 、或至少 $70\ \mu\text{m}$ 、或至少 $80\ \mu\text{m}$ 、或至少 $90\ \mu\text{m}$ 。

[0042] 根据本发明的另一个具体实施方式,所述多个电极的每个电极包括至少一个钉或针,其长度可以最长达 $250\ \mu\text{m}$ 、或者最长达 $240\ \mu\text{m}$ 、或者最长达 $230\ \mu\text{m}$ 、或者最长达

220 μm 、或者最长达 210 μm 、或者最长达 200 μm 、或者最长达 190 μm 、或者最长达 180 μm 、或者最长达 170 μm 、或者最长达 160 μm 、或者最长达 150 μm 、或者最长达 140 μm 、或者最长达 130 μm 、或者最长达 120 μm 、或者最长达 110 μm 、或者最长达 100 μm 。

[0043] 根据本发明的一个具体实施方式,所述导电探针包括三个电极,其中第一和第二个电极的所述钉或针彼此横向隔开一个第一距离;第一和第三个电极的钉或针彼此横向隔开一个第二距离;对电极通电以获得组织阻抗值的步骤包括在第一和第二个电极间通电得到组织的第一阻抗值,还包括在第一和第三个电极间通电得到组织的第二阻抗值。在本发明的进一步的实施方式中,上述第一距离和第二距离是不同的。

[0044] 根据本发明的进一步的实施方式,根据上述具体实施方式,所述导电探针包括三个电极,进一步的,所述第一距离介于大约 0.1mm 到 40mm 之间,或介于 0.1mm 到 30mm 之间,或介于 0.1mm 到 25mm 之间,或介于 0.1mm 到 20mm 之间,或介于 0.1mm 到 15mm 之间,或介于 0.2mm 到 10mm 之间,或介于 0.2mm 到 8mm 之间,或介于 0.2mm 到 5mm 之间,或介于 0.2mm 到 3mm 之间,或介于 0.2mm 到 1.5mm 之间,或介于 0.2mm 到 1mm 之间,或介于 0.2mm 到 0.5mm 之间,或所述第二距离介于 1mm 到 50mm 之间,或介于 1mm 到 40mm 之间,或介于 1mm 到 30mm 之间,或介于 1mm 到 25mm 之间,或介于 1mm 到 20mm 之间,或介于 1mm 到 15mm 之间,或介于 1mm 到 10mm 之间,或介于 1mm 到 9mm 之间,或介于 1mm 到 8mm 之间,或介于 1mm 到 7mm 之间,或介于 2mm 到 8mm 之间,或介于 3mm 到 7mm 之间,或介于 4mm 到 7mm 之间,或介于 4mm 到 6mm 之间,或大约 5mm。

[0045] 根据本发明的进一步具体实施方式,所述多个电极的每个电极包括至少两个钉或针,或者包括至少三个钉或针,或者包括至少四个钉或针,或者包括至少五个钉或针,或者包括至少六个钉或针,或者包括至少七个钉或针,或者包括至少八个钉或针,或者包括至少九个钉或针,或者包括至少十个钉或针,或者包括至少十二个钉或针,或者包括至少十五个钉或针,或者包括至少十八个钉或针,或者包括至少二十个钉或针,或者包括至少二十二个钉或针,或者包括至少三十个钉或针,或者包括至少三十个钉或针,或者包括至少四十个钉或针,或者包括至少五十个钉或针。

[0046] 根据本发明的另外的具体实施方式,通过所述电极的电流是交流电。

[0047] 根据本发明的另一个具体实施方式,测量阻抗的电流是频率从大约 10Hz 到大约 10MHz 的交流电。比如,多个频率,例如以多个成对数分布的频率可以用来产生阻抗谱。在可选择的具体实施方式中,可以用大约 40Hz 至大约 4MHz 的频率,例如可以用多个成对数分布的频率。在进一步的具体实施方式中,所述频率从大约 1kHz 至大约 1MHz。

[0048] 根据由本发明第二方面的进一步的实施方式,所述多个电极是用离子敏感材料制成的,或者特别地,是用对酸具有高选择性的酸敏感材料制成的。根据由本发明第二方面的进一步的实施方式,所述多个电极中的至少一个是用铌、锑、钨、钽、铋或锆制成的,或用铌、锑、钨、钽、铋或锆的氧化物制成的。

[0049] 可以增加所述探针应用时对特定离子的浓度的感应精度,通过在特定情况下根据如上的有影响的离子选择一种离子敏感材料,以使探针对要确定的离子具有好的选择性和敏感度。美国专利 US6863792 公开了一个基于氧化铌的电化学探测器的示例。并且在本发明第二方面的进一步的实施方式中,所述多个电极的至少一个电极是由铌、锑、钨、钽、铋或锆的合成物制成的,或用铌、锑、钨、钽、铋或锆的氧化物的合成物制成的。

[0050] 根据本发明第一或第二方面的具体实施方式,分别由本发明第一或第二方面的装置用于对多个电极中至少一个电极通电流,其中所述电流的频率从大约 10Hz 到大约 10MHz。

附图说明

[0051] 需要指出的是:图示的本发明的典型具体实施方式只是用于说明的目的。通过图示和下述详细描述以及后附的权利要求可以更清晰的了解本发明的进一步的具体实施方式。

[0052] 图 1 是本发明一个典型具体实施方式的带钉电极探针示意图。

[0053] 图 2 是本发明一个典型具体实施方式的带钉电极探针特写图。

[0054] 图 3 是本发明另一个典型具体实施方式的电极探针表面示意图

[0055] 图 4a 是本发明又一个典型具体实施方式的电极探针表面示意图,包括一个平面 pH 玻璃电极。

[0056] 图 4b 是本发明又一个典型具体实施方式的电极探针表面示意图,包括一个多离子敏感场效应晶体管。

[0057] 图 4c 是本发明又一个典型具体实施方式的电极探针表面示意图,

[0058] 图 5a 是根据本发明第一或第二方面的探针的一个进一步的典型具体实施方式的示意图。

[0059] 图 5b 是根据本发明第一或第二方面的探针的一个进一步的典型具体实施方式的示意图。

[0060] 图 6a 是本发明的一个包括胰岛素输运装置典型具体实施方式的示意图。

[0061] 图 6b 是本发明的一个包括植入式胰岛素输运装置典型具体实施方式的示意图。

[0062] 图 7 是本发明的一个典型具体实施方式的示意图,其中,根据本发明的第一或第二方面的装置是一个戴在手腕上的装置的组件,该装置用于连续紧密接触佩戴者的皮肤。

[0063] 图 8 是本发明第一或第二方面的一个典型具体实施方式的示意图,其中,根据本发明第一或第二方面的装置进一步包括一个通过通讯网络与外部装置通讯的通讯单元。

[0064] 图 9 是本发明第一或第二方面的一个典型具体实施方式的示意图,其中,根据本发明第一或第二方面的装置进一步包括一个用于生成电阻抗的 X 线断层摄影图像或图谱的处理单元。

[0065] 图 10 是本发明的一个典型具体实施方式的示意图,包括通过电磁感应传输能量的方式。

具体实施方式

[0066] 用精密阻抗谱仪在生理盐水中进行初步阻抗测量是在一个由丙烯酸类聚合物制成的四极试验箱中进行的,以作为频率和葡萄糖浓度的函数。生理盐水中的葡萄糖浓度从 0 变化至约 1600mg/dl 选择了七个点测量,并且阻抗在 40Hz 到 4MHz 的频率下按数量级的不同选择了六个点进行测量,参见表 1。如表 1 所示,被测阻抗在生物相容性频率范围内既没有从葡萄糖也没有从酸度显示非可见离散。尽管,如表 1 中可见到的,由于加入氯化氢,酸度发生了突变,从 6.1 到 2.8,多于重新放入葡萄糖引起的阻抗变化。

[0067] 随后,对组织中的酸度的影响进行的研究揭示了酸度是葡萄糖-阻抗关系中的强调剂,如以下详细说明的一样。因为在皮肤上使用非侵入式电极观察到了葡萄糖反应,那是角质层,在 Birgersson 和 Neiderud 的研究中(“与葡萄糖水平有关的生物电参数:测量原理和数据分析”,U. Birgersson 和 F. Neiderud, 硕士论文,皇家理工学院,斯德哥尔摩(2004)),似乎在其上进行阻抗测量的细胞结构未必是活的才能引起葡萄糖反应,所以,根据 Birgersson 和 Neiderud 的研究,角质层虽然高度绝缘并且包括死去的角质化的平扁细胞,但仍然提供了葡萄糖反应。

[0068] 因此,以下通过在组织模型上建立的实验室可行性试验来说明本发明,该可行性试验旨在改善组织阻抗数据与血液中葡萄糖浓度之间的相关性,同时或几乎同时的组织酸度(PH)测量是必须的。这对于活组织如同皮肤角质层这样的死组织一样,似乎都是对的。皮肤中其它大量的离子,如钠离子、钾离子、氯离子和钙离子,还有氨基酸、乳酸、尿酸、酮、以及其它,被认为没有 pH 重要,尽管所有的酸都是潜在的质子供体。

[0069] 采用精密阻抗谱仪的阻抗测量在一个可控的由一个酵母结构组成的组织模型中进行,意在成为一个逼真的、均匀的、细胞状组织的模式结构。为此,事先准备好一份基础溶液,由 3 千克酵母粉,为瑞典市售的“BIa kronjast”牌(不加糖),和 400 毫升生理盐水组成,在该盐溶液中溶解酵母粉。该基础溶液的酸度在 4.10 与 4.15 之间,用本领域中已知的精确的酸度测量手段测量。向该溶液中加入氢氧化钠调节该基础溶液的酸度,以使该酸度在一个实例中为 5.3 到 5.5 之间,在另一个实例中为 6.8 到 7.8 之间。在测量阻抗期间,观察到了酸度的趋势,即酸度越高,酵母溶液中的阻抗值变化更大,这表明酵母溶液中的酸度朝着基础溶液的酸度的起始水平调整。在基础溶液中溶解葡萄糖以调节组织模型中的葡萄糖浓度。

[0070] 人血液中的正常酸度范围约为 7.38-7.42。一个患轻度糖尿病的血液酸度(pH)在 7.2-7.3 范围内,而患中度和重度糖尿病的受试者的血液酸度分别为 7.0-7.2 范围内和低于 7.0。根据上述方法,对于非糖尿病受试者,细胞内酸度约为 5,细胞外酸度与血液相似。非糖尿病受试者,其皮肤中的酸度约为 6。对于患糖尿病的受试者,这个值低些。

[0071] 采用精密阻抗谱仪测量酵母溶液在不同酸度水平和葡萄糖浓度上的各种阻抗参数以作为频率的函数,如下将详细描述的一样。

[0072] 首先,在不同的酸度(pH)和葡萄糖浓度条件下,总阻抗、相位、组织模型阻抗值的实部和虚部被测量来作为频率的函数,测量结果如附表 2 所示。

[0073] 在组织模型中,由于较高的葡萄糖浓度,即几乎在以前观察到的体内葡萄糖浓度水平,阻抗参数有一些相对改变。关于在一定条件下观察到的皮肤阻抗测量值与葡萄糖之间良好的相关关系,参见例如 CA 2,318,735 和 US 6,517,482 的报道,看到这样的事实:对于一些受试者,在数天内的很多测量中都观察到相关性,而对于另外的受试者,仅仅在开始时观察到相关性但在数小时之内减弱或消失的事实,和非侵入式和皮下都引起葡萄糖反应的事实,这表明还有尚未被发现的影响阻抗测量值的因素,其中一个可能的决定性的候选因素是组织酸度,例如皮肤组织。另外一个可能的因素是温度,温度在体内通常处于一个稳定的水平,但是在皮肤中却显示出较多变化。然而,虽然不希望受束缚于任何特定的理论,但是申请人坚信酸度是一个决定性的因素。

[0074] 如表 2 中明显可见的,在 1MHz 周围呈现一个离散,大约比在坚固的生物组织中

高一个数量级,但约是典型的频率的一半,例如血液的典型频率。该结果也表明葡萄糖浓度 - 阻抗关系是非线性的。

[0075] 表 3 出现了表 2 中出现的部分数据。

[0076] 表 4 和表 5 示出长指数 (long indices) L-MIX, L-PIX, L-RIX 和 L-IMIX, 它们是根据以下定义的阻抗参数, 和长指数的变化, 作为酸度与葡萄糖浓度的函数。表 4、表 5 所示的长指数决定于如下, 相似于 CA 2, 318, 735 和 US 6, 517, 482 的教导:

[0077] $L\text{-MIX}(\text{数量指数}) = \text{abs}(Z_{20\text{kHz}}) / \text{abs}(Z_{5\text{MHz}})$,

[0078] $L\text{-PIX}(\text{相位指数}) = \text{arg}(Z_{20\text{kHz}}) / \text{arg}(Z_{5\text{MHz}})$,

[0079] $L\text{-RIX}(\text{实部指数}) = \text{Re}(Z_{20\text{kHz}}) / \text{abs}(Z_{5\text{MHz}})$,

[0080] $L\text{-IMIX}(\text{虚部指数}) = \text{Im}(Z_{20\text{kHz}}) / \text{abs}(Z_{5\text{MHz}})$,

[0081] 其中 $\text{abs}(Z_i)$ 是在频率 i 的复合 (complex) 电阻抗的大小 (模数), $\text{arg}(Z_i)$ 是度参数 (相位角), $\text{Re}(Z_i)$ 是复合电阻抗的实部, $\text{Im}(Z_i)$ 是复杂电阻抗的虚部。实部和虚部根据以下幅度和相位角计算出来: $\text{Re}(Z_i) = \text{abs}(Z_i) \cos[\text{arg}(Z_i)]$, 且 $\text{Im}(Z_i) = \text{abs}(Z_i) \sin[\text{arg}(Z_i)]$ 。

[0082] L-RIX 指数主要反映传导率的变化, L-IMIX 指数反映沿着向量的长度描述复合空间的阻抗变化, 如果实部和虚部在相同的方向和部分改变的话该指数会被加强, 而如果实部和虚部在不同的方向和 / 或部分改变的话 L-PIX 指数会被加强。

[0083] 表 6 示出了, 在以每 100mg/ml 葡萄糖的百分比或者以每个酸度 (pH) 单位的百分比, 对于不同的频率, 不同的葡萄糖浓度, 和不同的酸度值, 总阻抗、相位、和组织模型阻抗的实部与虚部的绝对值的变化。

[0084] 标准化到生理范围后, 最好的葡萄糖反应来源于低频率的阻抗的虚部和长指数 L-IMIX。如表 5、6 所示, 这种反应是在每 100mg/dl 的葡萄糖中大约为 5-10%。这样, 酵母组织模型发生了相似于以前观察到的对一些受试者的体内实验中的血糖反应。表 5 和表 6 也示出了对于粗略相同数值的选择的阻抗参数的酸反应, 大约在 5% 到 10% 之间, 以每 0.2 单位 pH 计算。当考虑到人血液中酸度以正负 0.1 的变化, 在皮肤中以正负 0.5 变化, 并且这个变化范围对于糖尿病患者而言更大, 从呈现的结果可以得出结论, 酸和葡萄糖浓度在调节组织阻抗测量结果中是大体上同等重要的因素, 并且因此, 当试图去改善葡萄糖浓度与组织阻抗数值之间的相关性时, 酸度一定是必须要考虑的。

[0085] 应该注意的是, 依赖于的饮食习惯, 健康状况等, 组织酸度和血液中葡萄糖浓度都会以不稳定的和不可控的方式变化。于是, 值得关注的是, 组织阻抗数值与血液中葡萄糖浓度如此好的相关性已经在以前对若干受试者的研究中获得, 在该研究中提出一些受试者的组织酸度水平比另外一些更稳定。此外似乎组织酸度水平在糖尿病受试患者稳定性更差。

[0086] 另外应该注意的是, 可以意料到, 采用根据本发明的装置和 / 或方法, 并将组织酸度 (pH) 考虑进去的肿瘤诊断, 比现有技术中采用阻抗测量的癌症诊断设备和方法更准确。注意到癌组织具有与健康组织不同的新陈代谢, 因此通常与健康组织相比有不同的酸度水平。

[0087] 为了参照附图示例本发明, 现在将描述本发明的优选实施方式, 其中相同数字通篇地指明同一元件。应该理解的是, 本发明包含有其他实施方式, 这些实施方式包含以下描述的特征的组合。另外, 本发明的其它典型实施方式被限定在从属权利要求中。

[0088] 图 1 图示出本发明的第一或第二方面的一个典型实施方式,其中布置在板 1 位于探针的一端的多个电极中的每个电极,包括至少一个钉状或针状的微结构。本发明中,采用钉和针分别指一个实心的微结构和一个长形的包括至少一个贯穿孔的微结构。这样的针或钉可以较好地用来向患者注射胰岛素,例如在针或钉所在的电极基部和胰岛素分配器或容器之间设置一个流体连接物。

[0089] 图 2 是本发明的第一个或第二方面的一个实施方式的特写图,其中,探针包括三个电极 2,每个电极有多个钉 3。每个电极由一个基片 4 支撑着。

[0090] 图 3 图示了本发明的第一或第二方面的一个典型实施方式的外观,其中导电探针包括两对同圆心圆圈形状的电极,每对一个电流注入电极 5 和一个电压感应电极 6。自然地,图 3 所示的典型的电极 5 和 6 不需要必须设置成同心的圆圈状,而是可以根据设计和制造的要求调整成任何几何形状。

[0091] 图 1 ~ 3 没有示出本发明的葡萄糖确定单元。但是,不应解释为似乎根据图 1-3 的实施方式缺乏葡萄糖确定单元。葡萄糖确定单元在以下的优选实施方式中将被示出。

[0092] 图 4a, 4b 和 4c 示出了本发明第一或第二方面的典型实施方式。

[0093] 图 4a, 图示了根据本发明第一方面的优选实施方式的导电探针的外表,其中一个扁平 pH 玻璃电极 7 设置在表面用于测量组织中的离子浓度,离子浓度一般是酸度,组织一般是皮肤,和一个能用于测量组织电阻抗的电极 8。当然,表面可以设置很多扁平 pH 玻璃电极 7,每个适合于感应组织中一种特定离子的浓度,此外,用于测量组织电阻抗的电极 8 也可以被设置在探针表面上。该探针还包括一个葡萄糖确定单元 28,适合于以组织阻抗和组织中离子浓度为基础确定的血糖估计值。

[0094] 图 4b 图示了根据本发明第一方面的一个典型实施方式的导电探针的外表,其中多个离子敏感场效应晶体管 9, ISFETs, 被设置在表面用于测量组织中的离子浓度,一般是酸度 (pH), 组织一般是皮肤,其中所述 ISFETs 9 可被用于探测组织中不同离子的浓度。两对电极 8, 与图 3 相似, 被设置在表面以用于测量组织阻抗。在图 4b 所示的探针还包括一个葡萄糖确定单元 28, 以组织阻抗和组织中离子浓度为基础确定的血糖估计值。

[0095] 图 4c 图示了根据本发明第二方面的一个典型实施方式的导电探针的外表,其中至少一个电极 10, 当在电压模式中时,适用于感应代表组织中离子浓度值的信号,离子浓度一般指酸度。根据本发明第二方面的一个典型实施方式,当多个电极 10 中至少有一个是用离子敏感材料制成时更可行。根据本发明第二方面的进一步的实施方式,至少一个电极是由酸敏感性材料如铟、锑、钨、钽、铋、锆,等等,或它们的氧化物,或它们的组合物制成。同时地,电极 10 能够在获得离子浓度,一般指酸度,之前或之后,用于组织阻抗测量。图 4c 所示的探针也包括一个葡萄糖探测单元 28, 以组织阻抗和组织中离子浓度为基础确定的血糖估计值。

[0096] 图 4a、图 4b 和图 4c 所示的葡萄糖确定单元 28 可以与根据本发明的装置的其它元件集成,或者它可以外置,如以下将讨论的一样。

[0097] 应该理解的是,电极和 / 或探测装置可以设置成不同的形状,呈任何几何形状,例如方形、圆圈状、椭圆形等外观的电极和 / 或感应装置,或者根据针、钉、条或杆等而呈的三维形状,且不限于以上讨论的典型实施方式。也应该理解的是,根据本发明第一或第二方面的导电探针可适用安置在皮肤上或者皮下,例如在腹部区域的脂肪中,这个部位糖尿病患者

者通常注射胰岛素,并且有足够的空间,或者在臀部附近。例如,探针可构成一个由一个离子敏感场效应晶体管 9 和多个用于测量阻抗的同圆心电极 (5、6) 组成的针,或者一个包括多个由酸敏感材料制成的电极 (10) 并因此不要求有离子敏感场效应晶体管的针,如在说明书其它地方讨论的一样。

[0098] 相应地,图 5a 示出了根据本发明的探针的典型实施方式,包括手柄 11,杆 12 和尖端 13。所述尖端 13 包括若干用于测量组织中阻抗和 / 或离子浓度的电极,离子浓度一般是 pH。一些电极布置的示例已经呈现在上文中。尖端 13 也可以选择要么包括一个扁平 pH 玻璃电极 7 或一个离子敏感场效应晶体管 9,要么如前文讨论过的多个电极中的至少一个是由离子敏感材料或酸敏感材料制成。图 5a 所示的装置进一步包括一个血液葡萄糖确定单元 28,优选与其它元件集成,例如紧贴设置在如图 5 所示的尖端 13 之下。可选择地,血液葡萄糖确定单元 28 可以外置并通过连接方法与其余元件连接,例如通过连接电线 29 连接,如图 5b 所示。如图 5a 或图 5b 中所示的一个装置可能适于糖尿病患者的血糖自我监测的用途,但是也适于在医疗机构、医院等筛选糖尿病受试,或如上文所讨论的皮下测量。

[0099] 应该理解的是所述葡萄糖确定单元 28 能外置或内置,如上面举例证明的,不必要结合一个专门的实施方式来说明。

[0100] 图 6a 示出了本发明的一个典型实施方式,其中根据本发明第一或第二方面的装置包括一个胰岛素输送装置,在这个特定的实例中采用一个胰岛素泵 14 来示例。胰岛素通过一个挠性管 15 经泵 14 注入设备 16 进行输送,该注入设备一般包括一个插入到皮下用于输送胰岛素给患者的插管(没有示出)。在这个例子中,根据本发明第一或第二方面的装置设置在紧靠患者皮肤表面放置的注入设备 16 中。该装置适于以血糖估计值为基础的胰岛素剂量输送,如根据本发明第一或第二方面的装置所得。此外,血糖确定单元可用于发送血糖估计值信号到胰岛素输送装置(这个实例中,为胰岛素泵 14),以响应胰岛素输送装置 14 开始对患者进行胰岛素剂给药的信号。

[0101] 图 6b 示出了本发明的另一个实施方式,其中根据本发明第一方面或第二方面的装置包括一个胰岛素输送装置,在这个特定的实例中采用一个胰岛素泵 14 来示例,所述根据本发明第一方面或第二方面的胰岛素泵 14 和装置 29 是植入的。装置 29 和胰岛素泵 14 或其它胰岛素输送装置最好通过一个连接电线连接,如图 6b 所示,或者集成。在这例子中,通过连接到一个注入口 30 的管状物,例如安置在患者皮肤上的导管,胰岛素输送装置能够重新注满胰岛素。为了解释本发明,在图 6b 中可见到上述元件。装置 29 适于以血糖估计值为基础输送胰岛素剂量,如用装置 29 的方法所得到的血糖估计值。此外,血糖确定单元适于发送血糖估计值信号到胰岛素输送装置(这个实例中,胰岛素泵 14),以响应胰岛素输送装置 14 开始对患者进行胰岛素剂给药的信号。在一些实施方式中,再包括一个体内的能量源或者适于能量转移的物体与装置 29 组合是有利的,例如,与如下将会描述的电磁感应物。

[0102] 在使用中,根据本发明的第一或第二方面的装置可能被设计成如腕表似的腕带式装置的一个构件,如图 7 所示,通过佩戴者的皮肤连续接触以进行持续的监测,如葡萄糖的监测,或者一个设置在手机的头戴式耳机或听筒上的、根据本发明的导电探针,以连续地接触佩戴者的耳道的外表末端皮肤。图 7 示出了根据本发明第二方面的一个装置 17,该装置有用于将该装置佩戴在患者手腕、脚踝等部位的带子 18,以及一个根据前述图 4c 所示例的

电极结构,以及如前所述的用以确定血液中血糖估计值的被测皮肤,以及血糖确定单元 28;其中,在电压模式下,所述电极 10 的至少一个电极用来感应表征组织中一个离子浓度值的信号,一般指酸度。应当了解,除了上述应用,还包括本领域技术人员可想到本发明的进一步其它应用。

[0103] 图 8 图示出了根据本发明第一或第二方面的一个典型实施方式,所述根据本发明第一或第二方面的装置 19 还包括一个通讯单元 20,用于与经由至少一个通讯网络 22 的至少一个外部装置 21 通讯。外部装置 21 可以是移动电话、便携式电脑,等等。这样的布置可允许例如医生与安置在患者身上以测量或监测患者体内的血糖水平的血糖确定装置进行联系,而不需要患者与医生见面。在一些实施方式中,结合使用有利于在血糖估计值低于或者高于预先设定的葡萄糖水平参考值时发送信号 23——比如报警信号。进一步的,这样的安排可以让本发明的装置与笔记本电脑或手机等媒介交流,例如在无线个人区域网络 22 通过比如蓝牙的方式进行无线通讯,以这种方式向患者和医生显示和 / 或警告血糖估计值。当然,本领域普通技术人员能想到的其它通讯网络 22 也是可能的。图 8 也示出了血糖确定单元 28。所述电极,以及优选地至少一个感应装置,未显示在图 8 中。

[0104] 图 9 阐明了本发明第一方面的一个典型实施方式,所述根据本发明第一方面的装置 24 还包括一个处理单元 25,用于在阻抗测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或光谱 26,或在阻抗和离子浓度测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或光谱 26,并且所述多个电极,或多个电极和感应装置,排列成矩阵或成列,以适于放置在组织表面。可以推论,所述图像和光谱 26 可能与组织表面之下的组织结构相关。此外,优选地,处理单元 25 与血糖确定单元 28 是集成的。可选择地,血糖确定单元可以与处理单元 28 相分离,如图 9 所示。

[0105] 图 9 进一步图示了本发明第二方面的一个典型实施方式,所述根据本发明第二方面的一个装置 24 还包括一个处理单元 25,用于在阻抗测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像 26,或在阻抗和离子浓度测量区域产生电阻抗 X 线断层摄影图像或光谱 26,并且所述多个电极排列成矩阵或成列以适于防置在组织表面。可以推论,这样的图像 26 可能与组织表面之下的组织结构相关。此外,更优选地,处理单元 25 与血糖确定单元 28 是集成的。可选择地,血糖确定单元可与处理单元 28 相分离,如图 9 所示。

[0106] 图 10 图示出了本发明第一或第二方面的一个典型实施方式,所述根据本发明第一或第二方面的装置 27 包括采用电磁感应的能量传输方式,如射频感应装置,当装置 27 被置于一个电场 E 中,参见图 10,这样的布置允许一个完全植入的装置 27 能够偶尔地或周期地进行的非侵入式确定血糖估计值,最小化对患者生活方式的干扰。为了说明本发明,在图 10 中可见到所述植入的装置 27。该装置优选被植入在皮下组织中。该装置可以方便地被安置在腹部区域的脂肪区中,如图 10 所示,在该部位,糖尿病患者通常注射胰岛素并且有足够的空间,或者在臀部区域,或紧挨锁骨的下方,此处如在需要时常常是植入心脏起搏器的地方。为了植入装置 27,可选择地包括一个内部能量源,如电池。根据一个非限定的例子,装置 27 优选设置成约 40mm 长及约 4mm 厚,以便于具有胶囊的形状,而适合于植入患者体内。

[0107] 最后,可以预期的是,如本领域技术人员所知的一样,根据本发明第一或第二方面的装置包括必要的电子元件,以执行阻抗测量、感应、和分析以便于对体液中物质的估计值的确定。

[0108]

f (kHz)	PH=5.7		pH=6.9				pH=6.1		pH=2.8 (加入HCl) G=1600mg/dl
	G=0 mg/dl	G=50 mg/dl	G=100 mg/dl	G=200 mg/dl	G=400 mg/dl	G=800 mg/dl	G=1600mg/dl	G=1600mg/dl	
0.04	166.5	165.1	164.7	164.8	165.3	166.7	170.6	164.4	
0.4	165.2	163.8	163.4	163.5	164.0	165.3	169.3	163.3	
4	165.0	163.6	163.2	163.3	163.8	165.1	169.1	163.1	
40	164.8	163.5	163.1	163.1	163.8	165.0	169.0	162.9	
400	164.8	163.5	163.1	163.1	163.7	165.0	169.0	162.9	
4000	180.1	178.8	178.6	178.7	178.1	179.3	183.6	177.2	

[0109] 表 1. 由丙烯酸聚合物制成的四极试验箱进行的生理盐水中的阻抗测量, 如频率 f 和酸 (pH) 函数。阻抗值以 Ω 表示。葡萄糖浓度升到 800mg/dl 时酸度没有改变。由于加入 HCl, 在葡萄糖浓度 1600mg/ml 时酸度从 6.1 变到 2.8。

[0110]

PH	f (MHz)	0.02	0.05	0.1	0.2	0.5	1.0	2.0	5.0	G (mg/dl)
6.8-7.8	Z	878	876	874	863	803	671	519	332	400
	$-\phi$	1.0	2.3	4.4	8.7	20.4	34.4	45.4	64.9	
	Re Z	878	875	871	853	753	554	364	141	
	Im Z	15	35	67	131	280	379	370	300	
	800	Z	1106	1102	1098	1082	992	805	605	382
		$-\phi$	1.2	2.7	5.0	9.8	23.0	38.3	49.6	68.2
		Re Z	1106	1101	1094	1066	913	632	392	142
		Im Z	23	52	96	184	388	499	461	355
	标称	Z	745	743	741	734	690	590	467	313
$-\phi$		0.9	2.1	3.9	7.7	18.4	31.5	42.1	61.0	
Re Z		745	743	739	727	655	503	347	152	
Im Z		12	27	50	98	218	308	313	274	
5.3-5.5	Z	964	961	957	939	861	700	532	350	400
	$-\phi$	1.1	2.6	4.9	9.5	22.4	36.9	47.3	64.8	
	Re Z	964	960	954	926	796	560	361	149	
	Im Z	19	44	82	155	328	420	391	317	
	800	Z	1315	1311	1304	1279	1141	884	638	367
		$-\phi$	1.4	3.2	5.9	11.6	26.7	42.9	53.8	71.2
		Re Z	1315	1309	1297	1253	1019	648	377	118
		Im Z	32	73	134	257	513	602	515	347
	标称	Z	885	882	879	867	800	657	501	321
$-\phi$		1.1	2.5	4.6	9.1	21.4	35.6	45.9	62.6	
Re Z		885	881	876	856	745	534	349	148	
Im Z		17	38	70	137	292	382	360	285	
4.10-4.15	Z	1266	1261	1253	1224	1068	805	576	339	400
	$-\phi$	1.5	3.4	6.4	12.6	28.5	44.0	53.5	69.9	
	Re Z	1266	1259	1245	1195	939	579	343	117	
	Im Z	33	75	140	267	510	559	463	318	
	800	Z	1606	1598	1585	1542	1313	952	661	372
		$-\phi$	1.7	4.0	7.3	14.3	31.8	48.3	57.9	73.5
		Re Z	1605	1594	1572	1494	1116	633	351	106
		Im Z	48	111	201	381	692	711	560	357
	标称	Z	1211	1206	1200	1174	1032	784	563	338
$-\phi$		1.4	3.4	6.2	12.2	27.8	43.3	52.9	68.5	
Re Z		1211	1204	1193	1147	913	571	340	124	
Im Z		30	72	130	248	481	538	449	314	

[0111] 表 2. 总阻抗 Z (用“ Ω ”表示), 相位 ϕ (用度表示), 作为酵母组织模型 (见正文) 的 Z (用“ Ω ”表示) 的实部和虚部, 作为频率 f 、酸度 (pH), 和葡萄糖浓度 G 的函数。

[0112] At $f = 20\text{kHz}$

[0113]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	1606 ;1.7 ;1605 ;48	1315 ;1.4 ;1315 ;32	1106 ;1.2 ;1106 ;23
G = 400mg/dl	1266 ;1.5 ;1266 ;33	964 ;1.1 ;964 ;19	878 ;1.0 ;878 ;15
G = 标称	1211 ;1.4 ;1211 ;30	885 ;1.1 ;885 ;17	745 ;0.9 ;745 ;12

[0114] At $f = 500\text{kHz}$

[0115]

	pH=4.1	pH=5.4	pH~7.3
G=800 mg/dl	1313; 31.8; 1116; 692	1141; 26.7; 1019; 513	992; 23.0; 913; 388
G=400 mg/dl	1068; 28.5; 939; 510	861; 22.4; 796; 328	803; 20.4; 753; 280
G= 标称	1032; 27.8; 913; 481	800; 21.4; 745; 292	690; 18.4; 655; 218

[0116] At $f = 5\text{MHz}$

[0117]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	372 ;73.5 ;106 ;357	367 ;71.2 ;118 ;347	382 ;68.2 ;142 ;355
G = 400mg/dl	339 ;69.9 ;117 ;318	350 ;64.8 ;149 ;317	332 ;64.9 ;141 ;300
G = 标称	338 ;68.5 ;124 ;314	321 ;62.6 ;148 ;285	313 ;61.0 ;152 ;274

[0118] 表 3. 酵母组织模型 (见正文) 在不同频率下的 Z (用“ Ω ”表示)、 ϕ (用度表示)、 $\text{Re } Z$ (用“ Ω ”表示) 和 $\text{Im } Z$ (用“ Ω ”表示) 的绝对值, 分别作为酸度 (pH), 和葡萄糖浓度 G 的函数。

[0119]

	pH=4.1	pH=5.4	pH~7.3
G=800 mg/dl	4.32; 71.8; 4.31; 0.129	3.58; 69.8; 3.58; 0.0872	2.90; 67.0; 2.90; 0.0602
G=400 mg/dl	3.73; 68.4; 3.73; 0.0973	2.75; 63.7; 2.75; 0.0543	2.64; 63.9; 2.64; 0.0452
G= 标称	3.58; 67.1; 3.58; 0.0888	2.76; 61.5; 2.76; 0.0530	2.38; 60.1; 2.38; 0.0383

[0120] 表 4. 作为酵母组织模型 (见正文) 的长指数 L-MIX, L-PIX, L-RIX, 和 L-IMIX, 分别作为酸度 (pH), 和葡萄糖浓度 G 的函数。

[0121] 标准化为每 100mg/dl 的百分比的指数变化

[0122]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	2.6 ;0.9 ;2.5 ;5.7	3.7 ;1.7 ;3.7 ;8.1	2.7 ;1.4 ;2.7 ;7.1

G = 400mg/dl	1.0 ;0.5 ;1.0 ;2.4	-0.1 ;0.9 ;-0.1 ;0.6	2.7 ;1.6 ;2.7 ;4.5
G = 标称	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0

[0123] 标准化为每单位 pH 值的百分比的指数变化

	pH=4.1	pH=5.4	pH~7.3
[0124] G=800 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-15.9; -2.2; -15.7; -36.9	-15.3; -2.2; -15.2; -35.7
G=400 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-27.4; -5.7; -27.4; -60.9	-12.9; -2.2; -12.9; -36.0
G= 标称	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-22.9; -7.0; -22.9; -52.0	-15.8; -3.6; -15.8; -41.2

[0125] 表 5. 酵母组织模型的长指数 L-MIX, L-PIX, L-RIX, 和 L-IMIX 的变化 (见正文), 分别作为酸度 (pH), 和葡萄糖浓度 G 的函数。

[0126] At/ = 20kHz, 以% /100mg/dl 为单位

[0127]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	4.1 ;2.7 ;4.1 ;7.5	6.1 ;3.4 ;6.1 ;11.0	6.1 ;4.2 ;6.1 ;11.5
G = 400mg/dl	1.1 ;1.7 ;1.1 ;2.5	2.2 ;0.0 ;2.2 ;2.9	4.5 ;2.8 ;4.5 ;6.3
G = 标称	0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0

[0128] At/ = 20kHz, 以每单位 pH 值的百分比为单位

[0129]

	pH=4.1	pH=5.4	pH~7.3
G=800 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-17.0; -16.5; -17.0; - 38.5	-14.1; -13.0; -14.1; -34.0
G=400 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-24.1; -28.0; -24.1;; -56.7	-13.8; -15.6; -13.8; -37.5
G=标称	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-28.3 -21.0; -28.3; -58.8	-19.5; -17.4; -19.5; -46.9

[0130] At/ = 500kHz, 以% /100mg/dl 为单位

[0131]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	3.4 ;1.8 ;2.8 ;5.5	5.3 ;3.1 ;4.6 ;9.5	5.5 ;3.1 ;4.9 ;9.7
G = 400mg/dl	0.9 ;0.6 ;0.7 ;1.5	1.9 ;1.2 ;1.7 ;3.1	4.1 ;2.7 ;3.7 ;7.1
G = 标称	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0

[0132] At/ = 500kHz, 以每单位 pH 值的百分比为单位

	pH=4.1	pH=5.4	pH=7.3
[0133] G=800 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-11.6; -14.7; -7.3; -26.8	-10.1; -12.0; -6.9; -24.5
G=400 mg/dl	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-18.5; -20.9; -13.8; -42.7	-10.3; -12.4; -7.7; -25.7
G= 标称	0.0; 0.0; 0.0; 0.0	-22.3; -23.0; -17.3; -49.8	-15.5; -16.0; -12.3; -37.7

[0134] At/ = 5MHz, 以% /100mg/dl 为单位

[0135]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	1.3 ;0.9 ; -2.1 ;1.7	1.8 ;1.7 ; -3.2 ;2.7	2.8 ;1.5 ; -0.9 ;3.7
G = 400mg/dl	0.1 ;0.5 ; -1.5 ;0.3	2.3 ;0.9 ;0.2 ;2.8	1.5 ;1.6 ; -2.0 ;2.4
G = 标称	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0	0.0 ;0.0 ;0.0 ;0.0

[0136] At/ = 5MHz, 以每单位 pH 值的百分比为单位

[0137]

	pH = 4.1	pH = 5.4	pH ~ 7.3
G = 800mg/dl	0.0;0.0;0.0;0.0	-1.0;-2.5;8.7;-2.2	0.8;-2.4;10.6;-0.2
G = 400mg/dl	0.0;0.0;0.0;0.0	2.5;-6.1;21.0;-0.2	-0.7;-2.4;6.4;-1.9
G = 标称	0.0;0.0;0.0;0.0	-4.1;-7.2;14.9;-7.8	-2.5;-3.8;7.1;-4.6

[0138] 表 6. 在不同的频率 f 下, 酵母组织模型的 Z 、 φ 、 $\text{Re } Z$ 和 $\text{Im } Z$ 的绝对值的变化, 分别以每 100mg/ml 葡萄糖的百分比或每个酸度单元的百分比表示, G 是葡萄糖浓度。

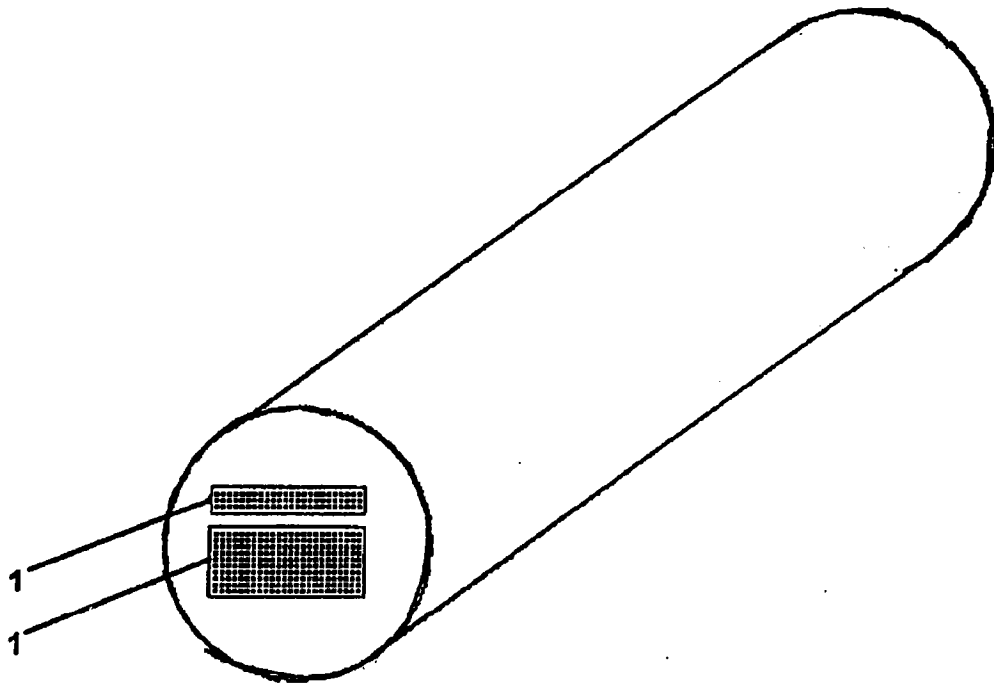


图 1

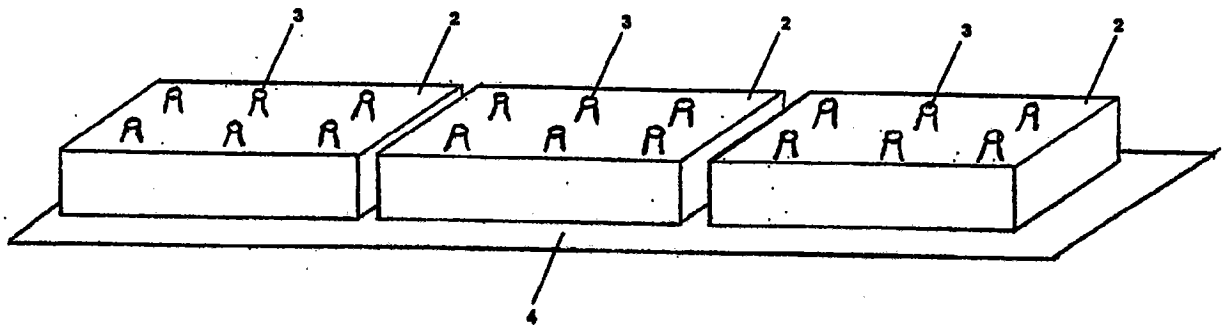


图 2

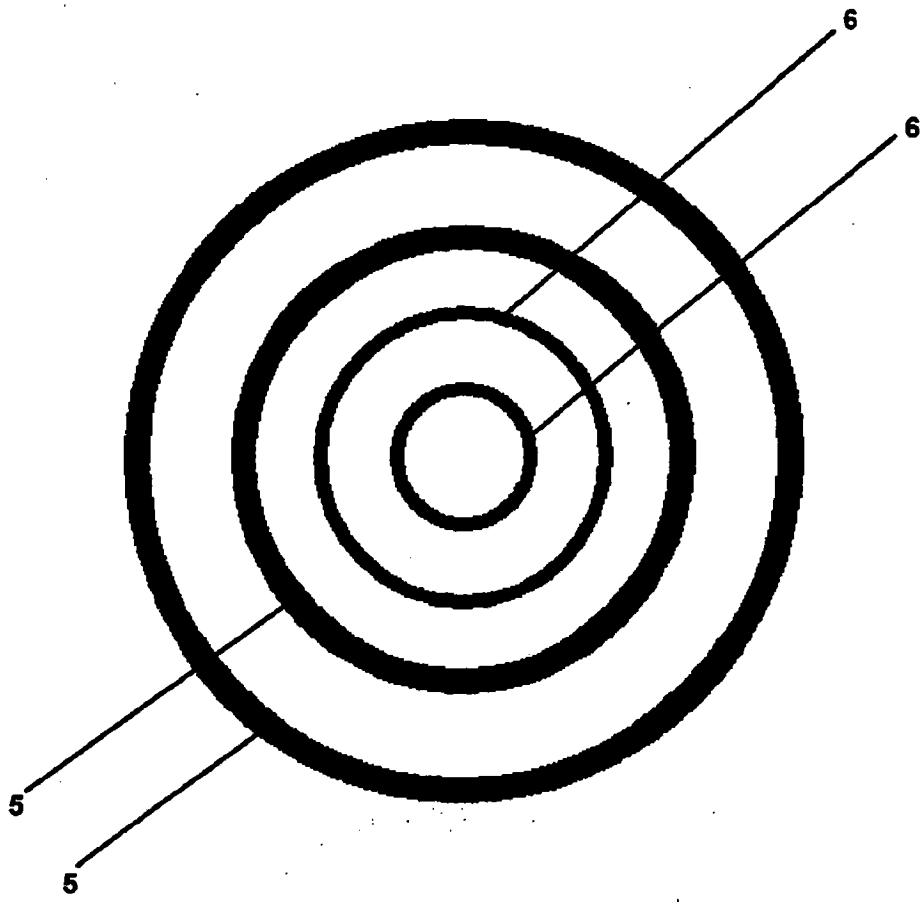


图 3

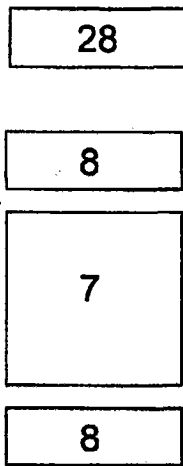


图 4a

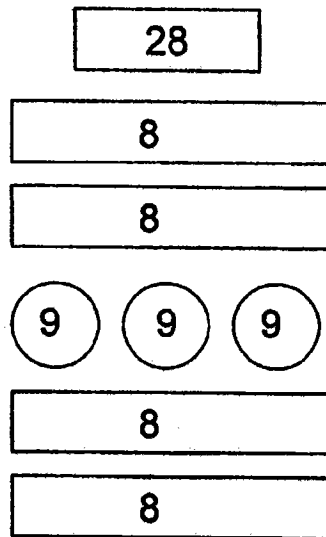


图 4b

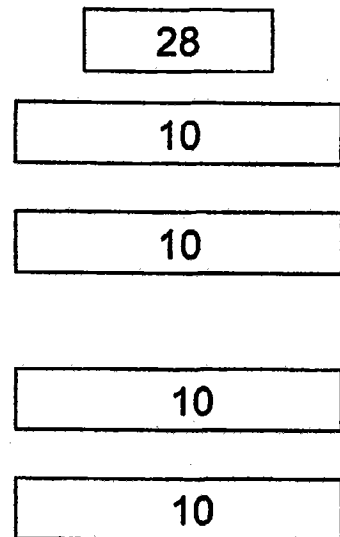


图 4c

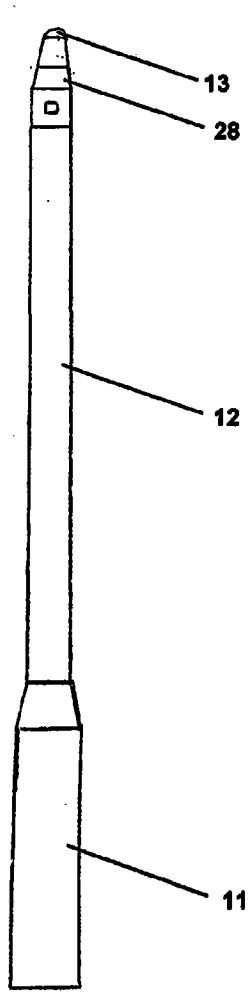


图 5a

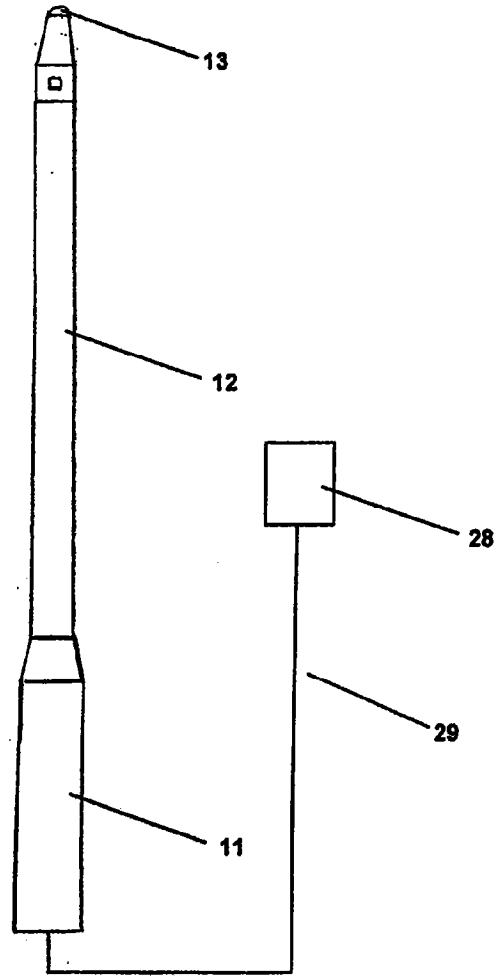


图 5b

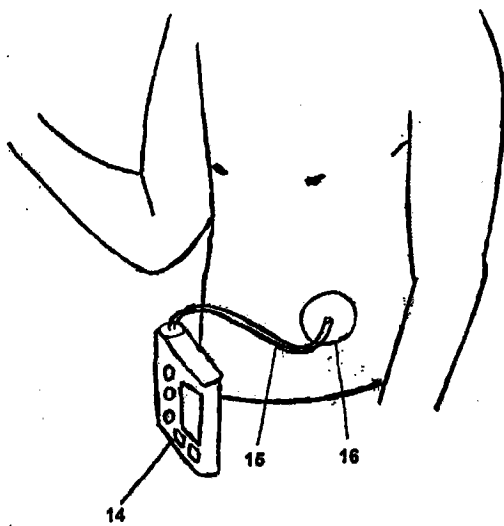


图 6a

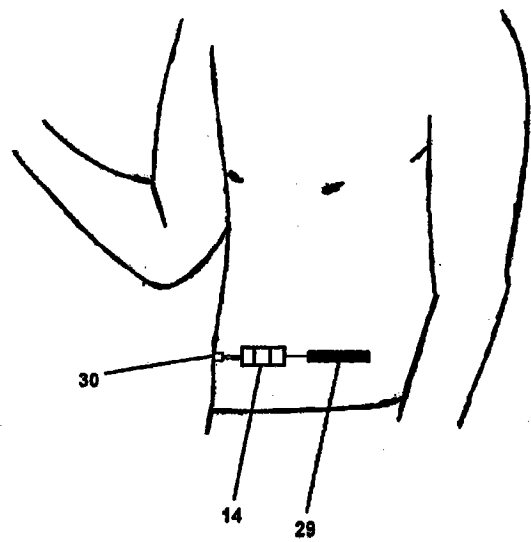


图 6b

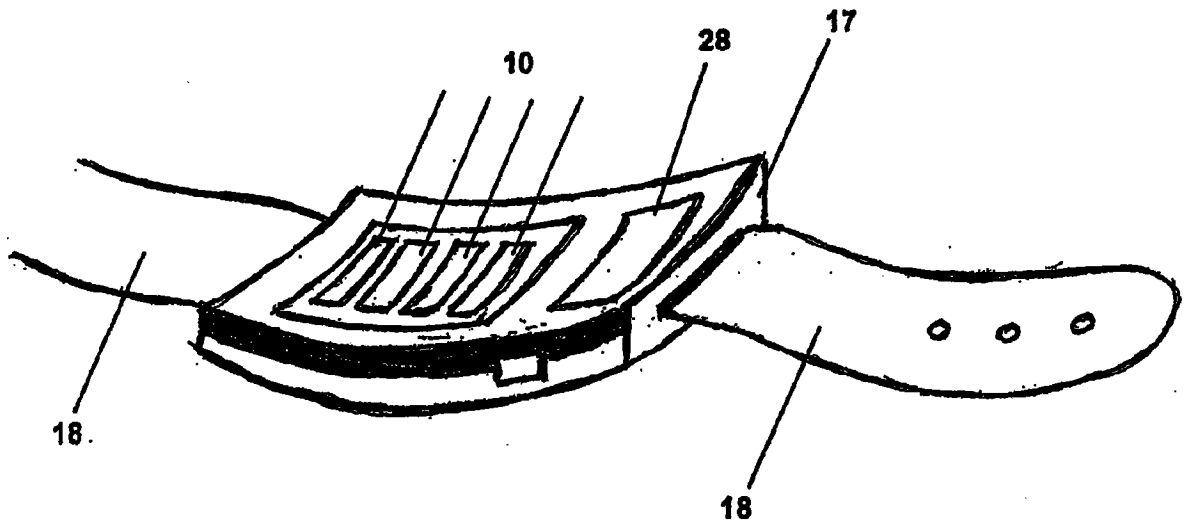


图 7

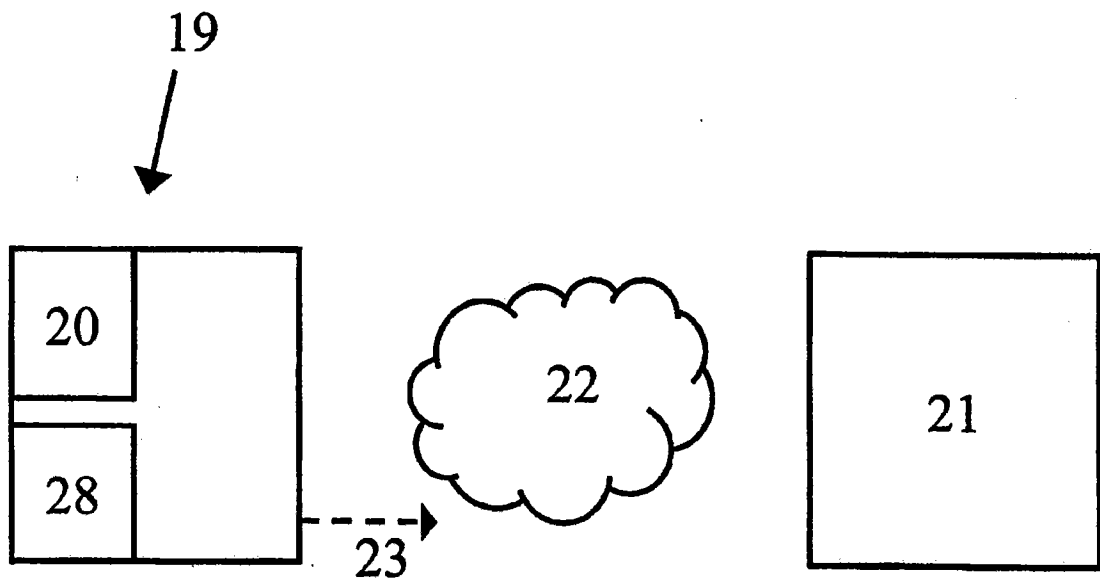


图 8

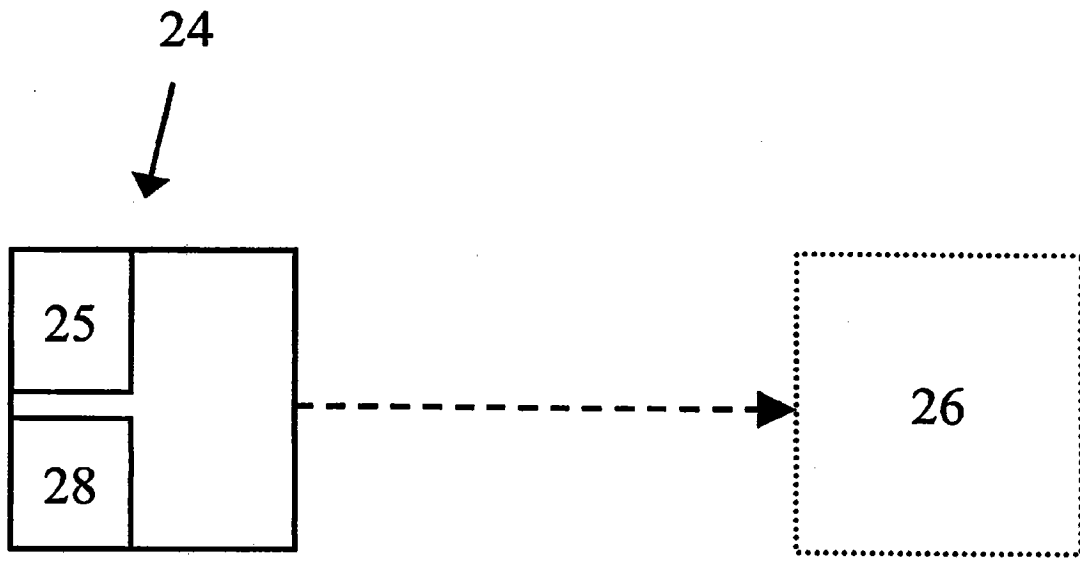


图 9

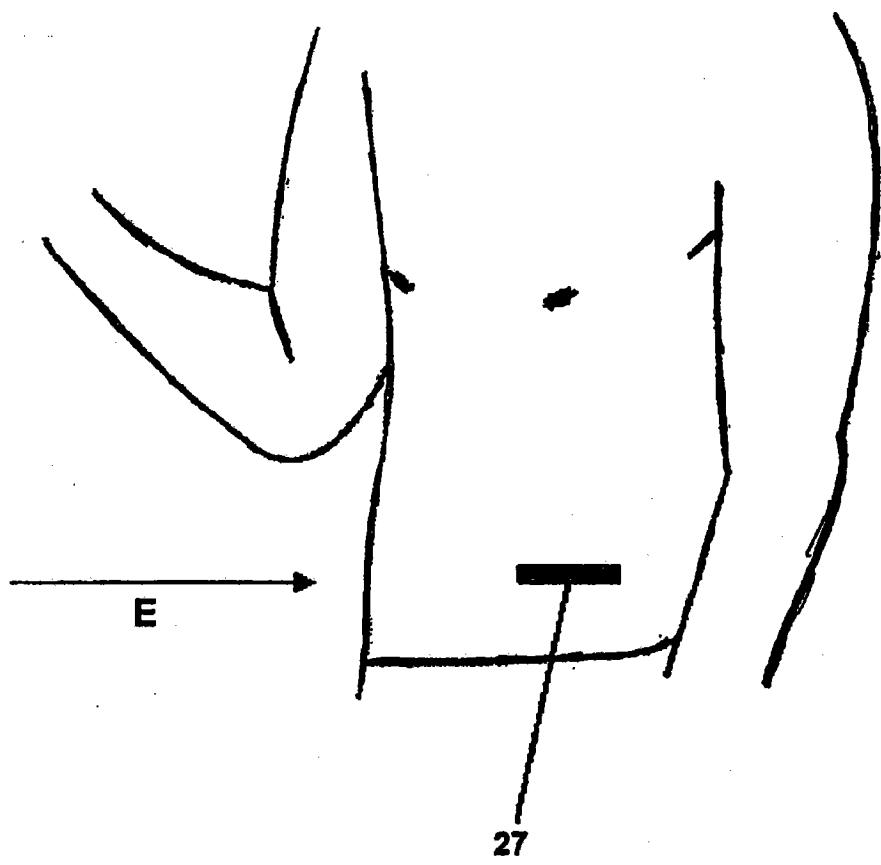


图 10

专利名称(译)	非侵入性的确定体液中物质浓度的方法和装置		
公开(公告)号	CN101998840A	公开(公告)日	2011-03-30
申请号	CN200880128453.5	申请日	2008-03-31
[标]发明人	S·奥尔马		
发明人	S·奥尔马		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/053		
CPC分类号	A61B5/0531 A61B5/14532 A61B5/14539		
代理人(译)	张涛		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明总体地涉及测量体液中的葡萄糖含量，特别是非侵入性地测量血液中血糖的领域。本发明还公开了一种包括由测量组织一般指皮肤组织的电阻抗的、配置有多个电极组成的导电探针和用于感应组织中至少一种离子浓度一般指酸度浓度(pH)的感应装置的装置，所述导电探针和所述感应装置用于几乎同时获得组织的电阻抗和组织中的离子浓度。该装置进而包括一种血糖确定单元，基于所述组织的电阻抗和组织中离子的浓度用以确定血糖的估计值，一般指浓度。进而，本发明公开了一种包括用于测量组织一般指皮肤组织的电阻抗的、配置有多个电极导电探针装置，其中所述多个电极中至少一个所述电极在电压模式下用于感应表征组织中的离子浓度一般指酸度浓度(pH)的信号，所述导电探针用于几乎同时获得组织的电阻抗和组织中所述离子浓度，该装置还包括一个血糖确定单元，用于以所述组织的电阻抗和所述组织中离子浓度为基础确定血糖估计值，一般指浓度。进而，本发明公开了非侵入性确定血液中血糖估计值的方法。

