

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580011429. X

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100446719C

[22] 申请日 2005.2.25

[21] 申请号 200580011429. X

[30] 优先权

[32] 2004. 2. 26 [33] SE [31] 0400456 - 0

[32] 2004. 9. 7 [33] SE [31] 0402139 - 0

[86] 国际申请 PCT/EP2005/002006 2005.2.25

[87] 国际公布 WO2005/082233 英 2005.9.9

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.16

[73] 专利权人 糖尿病工具瑞典股份公司

地址 瑞典索尔纳

[72] 发明人 拉尔斯·G·里尔杰德

乌尔弗·F·麦格纽森

[56] 参考文献

CN1422136A 2003.6.4

JP2002501802A 2002.1.22

US5795305A 1998.8.18

US2004/0018486A1 2004.1.29

US6572542B1 2003.6.3

WO9939627 1999.8.12

审查员 马 薇

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 秦 晨

权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图 15 页

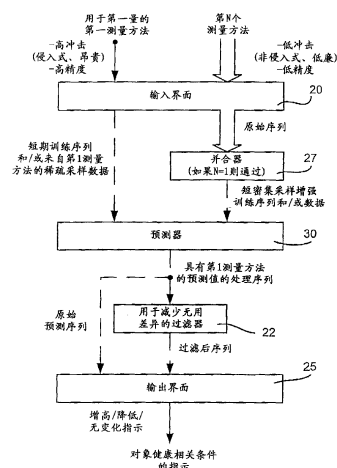
[54] 发明名称

代谢监视, 用于指示对象的健康相关条件的
装置

[57] 摘要

一种用于指示对象健康相关条件的装置, 具有输入界面(20)、预测器(30)和输出界面(25), 该输入界面(20)用于接收通过第一测量方法得到的第一生物量的样品序列, 该第一测量方法是侵入式测量并对对象具有第一冲击, 并用于接收由第二测量方法获得的第二生物量样品序列, 该第二测量方法是非侵入式测量并对对象具有第二冲击, 其中第一生物量给出的对象健康相关条件的指示比第二生物量更精确, 其中第一生物量和第二生物量与对象的健康相关条件具有相关性, 并且其中第二冲击小于第一冲击; 该预测器(30)用于在不存在第一生物量样品的某时利用可以获得的第一生物量样品和第二生物量样品提供第一生物量的估计值; 该输出界面(25)用于输出估计值或从估计值导出的数据, 从而

指示对象的健康相关条件。



1. 一种用于指示对象健康相关条件的装置，包括：

输入界面(20)，其用于接收通过第一测量方法获得的第一生物量的原始样品序列，用于接收通过第二测量方法获得的第二生物量的原始样品序列，该第一测量方法是侵入式测量，对对象具有第一冲击，该第二测量方法是非侵入式测量，对对象具有第二冲击，各生物量具有有用差异和无用差异；

其中第一生物量给出比第二生物量更加精确的对象健康相关条件的指示，其中第一生物量和第二生物量与对象的健康相关条件有相关性，并且其中第二冲击小于第一冲击；

预测器(30)，其用于利用第二生物量的样品以及尽可能获得的第一生物量的样品，在不存在第一生物量的某个时间，提供第一生物量的估计值作为预测样品；

过滤器(22)，其用于过滤具有第一生物量样品和至少一个预测样品的序列，过滤后的序列与过滤前相比具有有用差异和减少的无用差异，以及

输出界面(25)，其至少用于输出增高指示、降低指示或保持不变指示，作为数据趋势，该趋势代表对象健康相关条件的有用差异。

2. 根据权利要求 1 的装置，

其中第一测量方法是血液或血浆葡萄糖测量，并且

其中第二测量方法是心率测量、血压测量或用于获得心率和血压乘积的方法。

3. 根据权利要求 1 的装置，其中输入界面(20)被设置为接收第一样品亚序列和第二样品序列，作为第二生物量的样品序列，以及

其中该装置进一步包括并合器(27)，用于合并第一样品亚序列和第二样品序列，从而获得第二生物量样品序列，该并合器被设置为执行有关样品的乘积。

4. 根据权利要求 1 的装置，其中第一生物量是对象的血糖水平、

血脂水平或血胰岛素水平。

5. 根据权利要求 1 的装置, 其中健康相关条件是糖尿病相关或葡萄糖相关或胰岛素相关的代谢紊乱。

6. 根据权利要求 1 的装置, 其中第一生物量是血糖水平。

7. 根据权利要求 1 的装置, 其中预测器(30)被设置为接收多个从第一测量方法获得的样品作为训练序列, 并且在训练阶段之后, 在运行期间接收一个或多个从第二测量方法获得的样品。

8. 根据权利要求 7 的装置, 其中该运行期一直延续到由第一测量方法得出的样品被接收作为预测更新值的时刻为止, 或者其中运行期无限, 使得预测器在训练阶段之后是自由运行的预测器。

9. 根据权利要求 1 的装置, 进一步包括数据插入器, 其在生物量使用一个或多个先前的样品或一个或多个随后的样品的一个时刻为缺失样品提供插入样品, 以获得具有原始序列和插入样品的处理序列。

10. 根据权利要求 1 的装置, 其中过滤器是低通过滤器。

11. 根据权利要求 10 的装置,

其中该低通过滤器具有截止频率, 其设定成使原始序列或处理后序列频率的低频能量占原始或处理后序列总能量的预定部分。

12. 根据权利要求 10 或 11 的装置, 进一步包括截止频率计算器, 其被设置为使用如下步骤确定截止频率:

为低通过滤器确定不同的截止频率, 用于过滤样品以获得过滤后测试信号;

对于每个过滤后测试信号, 基于原始序列和过滤后测试信号之差导出残差值, 以获得残差表达;

基于残差表达, 确定单独适应于原始样品序列的截止频率。

13. 根据权利要求 12 的装置, 其中截止频率计算器用于如下确定截止频率:

利用残差能量为低截止频率确定第一线;

利用残差能量为高截止频率确定第二线; 和

寻找第一线和第二线的交叉点, 该交叉点表示截止频率。

14. 根据权利要求 1 的装置, 其中输出界面(25)被设置为通过声音指示器、光学指示器或机械指示器指示该趋势, 使得降低指示、增高指示或保持不变指示声学地、光学地或机械地彼此不同。

15. 根据权利要求 1 的装置, 其中输出界面(25)被设置为从过滤后序列或增强序列的真实值以及过滤后序列或增强序列的适时超前值推导并输出该趋势。

16. 根据权利要求 1 的装置, 其中输出界面被设置为图形地显示过滤后序列或增强序列。

17. 根据权利要求 1 的装置, 其中输出界面(25)被设置为图形地显示预测值序列或过滤后预测值序列, 此外, 还至少显示进一步过滤的或增强的序列。

18. 根据权利要求 17 的装置, 其中预测值序列是对象的血糖值序列, 并且额外的生物学参数是对象的用于血糖值预测的心率血压乘积。

19. 根据权利要求 1 的装置, 其中第一测量方法是生化测量方法或者基于液体测量的测量方法, 并且其中第二测量方法是生理测量方法或者基于非液体测量的方法。

20. 根据权利要求 1 的装置,

其中预测器(30)被设置为执行回归算法, 并且

其中预测器(30)进一步被设置为在运行期之后从第一测量方法接收更新值, 一个间隔至少包括 3 次, 第二测量方法的样品通过输入界面加以接收。

代谢监视，用于指示对象的 健康相关条件的装置

技术领域

本发明涉及通过对患者数据进行过滤、预测和趋势分析提高对嘈杂的生理和生化信号的解释，并公开了一种方法和设备和/或计算机程序，其目的在于提高患有2型糖尿病或者糖尿病相关疾病的患者的积极性、自我控制和自我管理。本发明监视心脏的氧利用率，从而监视生理条件和健康，并指示兴奋剂和毒品的滥用，以及心理和感情压力。本发明公开了一种无痛、非侵入的血糖替代测量方法，以及通过稀疏的血液采样进行血糖预测，并公开了一种代谢性能指标。本发明提供了一种低成本且容易使用的长期代谢监视方法，并且以直观的方式使患者获知与疾病有关的代谢系统机能，而且用户只需要付出非常小的努力。通过使用本发明可以降低保健系统的成本和负担，延长患者的寿命、提高其生活质量。

背景技术

生理和生化信号，例如血糖采样、血压以及其它可以监视的哺乳动物信号是非常嘈杂的，随着时间的推移采样会具有很高的差异。因此在能够对数据进行精确的解释之前，降低这种噪音是很关键的。而且，生化信号通常本质上是侵入性的，因此这种测量会令人感到不舒服、成本高昂或者难以实施。本发明试图通过使用合适的过滤方法提高对这种信号的解释的准确性，并通过使用非侵入的替代测量方法降低不适度和成本。

糖尿病在世界范围内迅速增长，给保健造成巨大的成本负担。1型糖尿病占全部糖尿病案例的10%。因此，2型糖尿病占全部糖尿病案例的大约90%，并且还在稳步增加。仅在美国，估计有多达7%的

人口可能患有糖尿病。有 1 亿人体重过重，因此罹患 2 型糖尿病的风险较高。如果这一趋势持续下去，那么在 2030 年，100% 的美国成年人都将会超重。美国糖尿病患者的年消费，包括间接消费，1997 年估计为大约 1000 亿美元。在沙特阿拉伯，据估计有高达 25% 的人口可能患有糖尿病相关疾病。世界卫生组织(WHO)预测，到 2025 年，全世界糖尿病患者的人数将增至 3 亿。人们已经进行了各种尝试，试图逆转这一全球性的流行趋势，但迄今为止，都失败了。

1 型糖尿病(早前称作胰岛素依赖型糖尿病 IDDM)是由于 β 细胞的不可逆损伤导致的，其通常造成胰岛素绝对缺乏。2 型糖尿病(早前称作非胰岛素依赖型糖尿病 NIDDM)被确认为是一种非单纯的生理失调，人们相信其同时与遗传和环境因素有关。2 型糖尿病主要是一种与生活方式有关的疾病，其中现代需要久坐的生活方式以及不良的饮食习惯被认为是该问题的主要根源。2 型糖尿病患者通常不需要胰岛素治疗来维持生命。2 型糖尿病的典型症状是：干渴、多尿、疲倦、消瘦、超重、味觉性多汗、多样的视觉模糊、血糖升高、呼吸有丙酮味和糖尿。对患者进行调查可以发现非常典型的久坐生活方式和对于高饱和脂肪以及精制碳水化合物食谱的特别偏爱。

胰岛素抵抗是一种常见的代谢异常，其是患有各种生理紊乱，包括 2 型糖尿病和肥胖症，的个体的特征，并且与许多心血管和代谢异常并存。胰岛素抵抗定义为，身体不能对胰岛素作出充分的响应。X 综合症或代谢综合症，也称作胰岛素抵抗综合征，是预测 2 型糖尿病及相关心血管疾病的发展的代谢和生理危险因素的总和。其通常以五种主要异常为特征：肥胖、高血压、胰岛素抵抗、糖耐量减低和高甘油三酯症(dyslipidaemia)。西方国家代谢综合症的流行率是 25-35%。衰老与胰岛素抵抗和 β 细胞机能降低有关，而肥胖与胰岛素抵抗和高胰岛素血症有关。

糖尿病自主神经病变(DAN)是一种严重的并且是糖尿病综合症中最常见的一种。大多数 2 型糖尿病患者在死于心血管疾病之前，都伴随着自主神经系统(ANS)机能的退化。这在早期很少引起人们注意，

使得 2 型糖尿病成为一种可多年缓慢发展的“秘密”疾病，并且通常只有在晚期被发现时，患者才会注意到它。DAN 会削弱进行正常的日常活动的的能力，降低生活质量，增加死亡的危险。DAN 影响全身的许多脏器系统，例如胃肠系统、泌尿生殖系统和心血管系统。DAN 是与高血糖水平的“毒性”效应有关的神经纤维破坏和损失的结果。因此在防止 DAN 发生和发展的过程中，加强血糖控制是关键。通过进行心率差异性(HRV)分析，能够成功地检测 ANS 问题和 DAN。

高血压是西方人群中的一个主要健康问题，并且与心血管疾病有关。动脉硬化可能既是高血压的原因，又是其结果，然而近年来的研究提示，动脉硬化是高血压的典型前兆，并且动脉硬化很可能具有遗传基础。大部分 2 型糖尿病患者(超过 50%)患有高血压。因此，控制糖尿病患者的血压势在必行。在 2 型糖尿病患者中，推荐通过改善生活方式或者药物治疗或者二者结合，将血压保持在低于 130/80。

胰岛素抵抗和 2 型糖尿病伴随有血浆脂蛋白水平的改变。高达 70%的 2 型糖尿病患者血脂紊乱。冠心病是 2 型糖尿病患者的主要死因。血脂异常以及肥胖、高血压和高血糖是冠心病的强烈诱因。即使轻微的血脂异常也会提高冠心病的危险因素。因为这些危险因素是相加的或者甚至是倍增的，所以改善生活方式的策略不应当只着眼于高血糖，还应注意血脂异常。因为 2 型糖尿病患者的血脂异常通常显示为较小且较稠密的 LDL 颗粒，其更容易导致动脉硬化，所以降低胆固醇的目标应当包括极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)以及降低已经增高的甘油三酯(TG)。

精神紧张、高血压和高心率是当今社会的普遍问题。在现代的工作和生活方式中，体育活动较少，高技术相关工作经常导致久坐的生活方式。持续高紧张的高要求工作很普遍，并且是导致应激反应性疾病的一个负作用因素。众所周知，精神紧张会影响代谢，例如升高血糖水平以及增大心脏收缩压和心率。各种兴奋剂，例如咖啡因、尼古丁、乙醇、可卡因和安非他明也会增大心脏收缩压和心率。

现代的食谱类型，高能量和脂肪含量，与胰岛素抵抗和相关紊乱

有关。然而，胰岛素抵抗的确切病因尚不清楚。遗传倾向和环境因素，包括饮食中脂肪的质量和数量，都会导致在正常的血浆胰岛素水平下不能充分处理血糖。由于高糖、富含脂肪、味道可口以及吃饭的时间效率高，快餐消费不断增大。快速、高能量碳水化合物消费的增加会呈现，血糖过量和胰岛素过量，之后血糖过低和有睡意，于是再次要求重新获取快餐碳水化合物。这种循环反馈通常会强烈冲击代谢调节系统。据信，这种瞬时刺激长期下去是有害的，并导致胰岛素抵抗和胰岛素水平增高，这是2型糖尿病的早期开始。现在，上述与生活方式有关的问题正在造成过去从未听到过的巨大的健康问题。

体育活动、以及有氧运动是对抗2型糖尿病相关疾病的基石。最重要的任务是通过体育活动增加心脏向心血管系统提供氧气的能力和效率，以及提高胰岛素敏感性和肌肉获取氧气的能力，从而改善心血管健康。心脏功能与其它肌肉一样，可以通过锻炼变得更强、更有效。体重降低10%通常会对血糖和血脂水平显示正面效果。特别重要的是降低腹部脂肪。

体育活动和能量消耗能够用各种方式加以评估，而不会限制患者的正常日常活动。有多种不同的方法，例如计步器、加速度计、心率计等。一种流行的方法是使用计步器计算行走步数或通过简单的公式计算所消耗的近似卡路里。其它计算与身体运动和加速度有关的能量消耗的方法采用单轴、双轴或三轴加速度计。另一种方法采用基于体积描记器（一种发射光线通过手指或耳垂从而计算心率和体育活动的设备）的脉搏监视。另一种普遍的设备——脉搏表——使用具有电极的胸带向专门设计的手表计算器发射EKG脉冲，并测量该EKG信号，从而能够计算所消耗的卡路里和其它与体育活动有关的参数，然而，计算体育活动的最简单的方法是仅仅粗略地估计与所做的日常工作以及所执行的体育活动的强度和持续时间有关的日常活动，例如分成1-5的等级。更精确的计算和报告方法包括MET表格(代谢当量)或公式，其是体育活动强度的精确指数。现代缺少活动和久坐的生活方式为保健体操和各种心脏相关产品以及用于提高身体健康的体育活动项目开

启了巨大的市场。尽管有这些正面的趋势，但是与 2 型糖尿病有关的疾病仍然以惊人的速度快速增加。

要动员高危险、超重、久坐和易患糖尿病的人改变生化方式是很困难的。仅仅告知个人面临健康危险，需要体育活动和/或需要改正饮食习惯和/或降低压力常常是不够的。亚健康的人在被其它人强迫进行检查或在体育馆进行体育活动时通常会感到不舒服。经常会发现，过重的人对他们的低健康水平感到不安，或者为了避免羞辱，拒绝参加健康恢复项目。本发明人认为，打破这种教条主义倾向的唯一方法是，使用一种简单且直观的工具监视他们自身的代谢功能，优选地是在家中私人地进行，从而通过手头上的经验(hand-on experience)来教育人们。这样，个人才会理解所遇到的问题，并获知应当对生活方式做哪些内容和强度的改变。

使用个人血糖仪进行自我监视通常是 1 型胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者所必需的，以便帮助胰岛素的自我注射。然而，较少利用血糖监视为已然患有或者处于 2 型糖尿病边缘的人提供指示。由于人们的肾阈值变化范围很宽，所以目前使用监视尿糖的尿测量计进行自我监视已经多少有些过时，并且较少采用。此外，这种方法不能测量肾阈值之下的葡萄糖水平，延迟时间长，灵敏度低，因此血糖监视是优选的。

最近的研究报导了使用血糖仪对 2 型糖尿病患者进食后的 BG 进行监视的优点。这种思想是，监视餐前和餐后葡萄糖水平从而获得食物对于患者的代谢影响的知识。然后，患者根据经验获知餐后葡萄糖水平增高的程度，并了解摄取不同类型的食物对于葡萄糖变化的反馈。这种思想的目的是平衡食物摄取，即减少精致、快捷碳水化合物的量可以减轻餐后血糖超标。人们已经理解，这种超标会对自主神经系统造成长期损伤，最终可以导致糖尿病和糖尿病神经病。这种形式的自我监视比较笨拙且不可能保持，因此患者由于对该方法的强度缺乏动力因而退出这种试验并不罕见。血糖仪和在日常期间需要随身携带，并且当人们在餐厅用餐时测试结果有时会披露于大众。如果在患者长

期的日常实践中包含这种笨拙的程序，则不大可能会成功。此外，由于大量血糖试纸条的消耗以及每天进行多次手指穿刺所产生的成本也是不能忽略的。此外，尽管这种试验本质上是侵入性非常微小的，但是对于患者仍然会感到痛苦和非常不适。进一步，它为结果提供的逻辑和直观解释非常之少，因此患者难以理解和管理以便实现治疗目的，这是一个严重的缺点。

世界卫生组织(WHO)和美国糖尿病协会(ADA)规定了血糖范围和水平，以便区分不同阶段的糖尿病。诊断有症状患者的空腹葡萄糖浓度(WHO 标准，1999)如下所示。空腹样品葡萄糖浓度单位为 mmol/L:

	-----全血-----		-----血浆-----	
	静脉	毛细血管	静脉	毛细血管
明显糖尿病	>6.1	>6.1	>7.0	>7.0
受损糖耐量 (IGT)	<6.1	<6.1	<7.0	<7.0
受损空腹葡萄糖(IFG)	5.6-6.1	5.6-6.1	6.1-6.9	6.1-6.9
正常	<5.5	<5.5	<6.0	<6.0

不幸的是，在临床上评估血糖水平时，人们会非常普遍地忽视强烈的生物学差异性和诊断差异性的存在。因此观察结果之间存在显著的差异，可能会被没有经验的医生误解，从而导致疾病分级和诊断精度降低。当在临床上采集血样时，许多因素会影响测量结果的精度，例如：

1. 临床诊断设备的欠优化校准。见图 1 的实例。
2. 血样由于糖酵解而老化，因为葡萄糖防腐剂并不能完全避免糖酵解。
3. “白衣高血糖症”(White-coat Hyperglycemia)，由于“针管恐惧症”患者的紧张导致 BG 水平增高。

4. 持续下降的空腹 BG 值, 其与白天时间延长有关。
5. 随时间变化的胰岛素敏感性, 导致每天之间敏感度不同。
6. 女性由于月经来潮导致的周期性激素变化。

7. BG 会由于暂时的急性感染、创伤应激、甚至简单的感冒或流感而发生变化。

由于上面的不确定因素, 本发明人相信, 使用足够精确的血糖仪辅以后处理和过滤方法, 在家中受控的条件下进行血糖监视能够提高诊断分类的精度。本发明人相信, 这与进行临床实验室测量和当前的实践相比更好。

尽管在血糖水平最终变明显之前的很长时间内, 就会出现血流中胰岛素水平增高(高胰岛素血症); 但是高血糖水平仍然是经典的 2 型糖尿病症状分类器。除了临床研究目的之外, 胰岛素水平很少, 或许永远都不会, 用作糖尿病危险指标或诊断工具, 这是一个显著的事实。因此, 血糖水平低并不能排除疾病存在的可能性。

监视氧饱和度是对急诊处理以及手术治疗中患者进行的一种常见操作。在目前广泛使用的脉搏光电血氧计(一种利用红外光吸收监视血红蛋白氧饱和度的仪器)发明之前, 人们通常计算手术中患者的收缩压心率乘积(Rate-Pressure-Product)(RPP)以确定患者的心脏状况和氧利用率。RPP(也称作双乘积(Double Product))是对心脏氧利用率的一种相当精确的测量方法, 是通过将心脏收缩压和心率相乘得出的($RPP = sBP \times HR / 100$)。在引入脉搏光电血氧计之后, 现在 RPP 的使用很少, 但是在运动医学中有时会使用, 其指示在踏车锻炼试验等期间心脏的氧利用率。RPP 还能指示紧张和兴奋剂的使用。

为了减轻患者的负担, 本发明人宣布, 只有空腹血糖采样才是对 2 型糖尿病相关疾病进行精确的长期监视和治疗所必需的。根据本发明的一个实施例, 即使稀疏的血糖采样测量, 例如一周一次, 也足够用于精确地预测日间 BG。更强烈且笨拙的血糖监视, 例如每天餐前和餐后进行血糖测量, 并不认为是必需的, 因为空腹血糖水平一般指示餐后血糖漂移的相对大小。因此, 空腹血糖水平较高反映出餐后血

糖水平较高，反之亦然。这能够由下加以证实，即在干预改良生活方式期间分别在 0h, 1h 和 2h 采样进行多次 3 样品口服糖耐量 OGTT 试验，见图 3。可见，生活方式改良，伴随着空腹 BG 降低，同时餐后 BG 值呈下降趋势。然而，在认为有必要时，也可以采用 1h 餐后 BG 测量结果代替空腹 BG。但是这更加笨拙，因此不大实际，原因如上文所述。

在本发明的另一个实施例中，优选地仅使用血压和心率(收缩压心率乘积)预测 BG 水平，使得除了最初校准和建立预测值程序之外，不再需要痛苦的手指穿刺或痛苦的侵入性程序。在本发明的另一个实施例中，使痛苦的手指穿刺的需要频率降低。

本发明为患者提供了一种直观地测量和分析特定生理参数的方法，例如体育活动强度、血糖、血压和心率。此外，能够保存和处理重要的患者数据，例如血脂水平、总胆固醇、甘油三酯、体温、体重、身体质量指数和腰臀比。在这些测量之后，利用合适的过滤算法对数据进行处理和优化，之后以直观的方式向患者指示其行为、过程和结果的即时反馈。

本发明的优选实施例包括如下步骤：

优选地每天估计或测量体育活动的水平，并优选地将该信息收集在数据库内。

较高或较低频率地、密集或稀疏地采样测量空腹和/或餐后血糖水平，并优选地将该信息收集在数据库内。

经常地、密集采样测量心脏收缩压和心率，并优选地将该信息收集在数据库内。

由心脏收缩血压和心率计算收缩压心率乘积。

测量任何其它相关生理参数，例如体重、体温、血脂等，并优选地将该信息收集在数据库内。

使用统计和/或信号处理方法对上述数据进行低通过滤、增强、错误修正和缺失数据插入。

优选地采用预测方法由收缩压心率乘积预测血糖水平。

通过合适的算法对所得数据进行组合和/或过滤，以便降低噪音、阐释和提高所得信息。

用一种直观且容易理解的方式向患者提供该经过处理、增强和/或预测的数据作为一种趋势，从而使患者容易理解这些参数。

由上可以显见，糖尿病相关疾病的代谢监视对于估计对象至少目前的状态是很重要的。对重要生物学参数进行密集采样具有许多优点。主要的优点在于，对象能够连续获知自己的当前状态，从而使其健康状况不会恶化。另一个优点是，对象连续获得其目前状态的变化或趋势的概况，例如处于不利条件的体育活动缺乏或缺乏良好的营养，或者处于良好条件的体育活动充分和饮食控制良好。再一个优点是，对象能够立即获得其状态的反馈，并能够根据良性发展的趋势调节其生活方式。根据本发明进行有效代谢监视的先决条件是，对象对重要生物学参数进行监视。例如早晨醒来测量血糖水平、血压和心率，在白天测量体育活动等。

精确的血糖监视要求侵入式测量，尽管手指穿刺可以认为是侵入性非常微小的。目前，没有其它方法的精确性能够和侵入式测量相比。对象穿刺手指采集少量的血样，随后在分析设备中进行测量，该设备输出血糖值。即使最微小的侵入式测量也是成本昂贵的，并且经常会感到不舒服，因此会对患者和疾病管理造成负面影响。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种用于指示对象健康相关条件的改进构想，其与传统方法相比更容易理解，执行成本更低，更舒适并且对对象的促进力更大。

为实现本发明的发明目的，提供一种用于指示对象健康相关条件的装置，包括：输入界面(20)，其用于接收通过第一测量方法获得的第一生物量的原始样品序列，用于接收通过第二测量方法获得的第二生物量的原始样品序列，该第一测量方法是侵入式测量，对对象具有第一冲击，该第二测量方法是非侵入式测量，对对象具有第二冲击，

各生物量具有有用差异和无用差异；其中第一生物量给出比第二生物量更加精确的对象健康相关条件的指示，其中第一生物量和第二生物量与对象的健康相关条件有相关性，并且其中第二冲击小于第一冲击；预测器(30)，其用于利用第二生物量的样品以及尽可能获得的第一生物量的样品，在不存在第一生物量的某个时间，提供第一生物量的估计值作为预测样品；过滤器(22)，其用于过滤具有第一生物量样品和至少一个预测样品的序列，过滤后的序列与过滤前相比具有有用差异和减少的无用差异，以及输出界面(25)，其至少用于输出增高指示、降低指示或保持不变指示，作为数据趋势，该趋势代表对象健康相关条件的有用差异。

本发明致力于通过引入一种新的替代测量和预测来降低用户的不适和成本。

本发明是根据如下的发现，即高精度的侵入式测量方法能够部分地用一种替代的非侵入式测量方法代替。在对对象的影响方面，高精度的侵入式测量方法经常是一种成本高昂、不舒适和“困难”的测量方法，而非侵入式测量方法则是一种低成本、舒适且“温柔”的测量方法。

根据稀疏采样的侵入式数据和密集采样的非侵入式数据，预测器(predictor)可产生密集采样的侵入式数据。因此，对象不必承受痛苦的每天手指穿刺或者不必像先前技术那样经常进行，而是能够减少手指穿刺的频率，例如每周一次。对象仅仅需要例如每天进行一次简单的、无痛苦的非侵入式血压相关测量，因此这对患者的影响不大。

在另一个优选实施例中，预测器可反馈多于一个由非侵入式测量获得的生物学量。

根据本发明，两种测量或生物学量的唯一先决条件是，两种测量都与对象的健康相关条件具有相关性。

进一步，本发明致力于通过使用低通过滤方法提取有用的信号差异和除去无用的信号差异以提高对嘈杂的生理信号的解释精度。

附图说明

现在,将参考附图对本发明进行说明,其只是举例说明,并不限制本发明的范围或精神,其中:

图 1 显示了来自两个不同场合(occasion)和诊所的空腹 BG 测量结果。为每个场合比较其实验室测量值与用同一品牌的三台高质量 BG 仪的三个测量结果的平均数(条 1、2 和 4 被认为是正确的)。

图 2 显示了三个不同测试场合“针管恐惧症”的影响,其中当护士使用针管时 BG 值显著升高。测量结果是同一品牌的三台高质量 BG 仪的平均值。

图 3 显示了 3 个不同场合的 3 次 OGTT。只用 3 个样品就能良好地说明 BG 动态。

图 4 显示了通过个案研究(点)提供的原始空腹血糖测量结果及趋势(低通过滤信号)。同时给出了 WHO 极限。

图 5 显示了根据 WHO 极限,在对患者进行诊断时,在典型的临床 BG 测量结果中存在强烈的不确定性,因为患者的诊断非常依赖于测试时的场合。

图 6 显示了原始空腹 BG 测量结果(通过个案研究)的自相关函数(acf)的估计值。Acf 清晰地指出,信号存在时间依赖性。

图 7 显示了原始 BG 测量结果的分布直方图,显示它们近似成正态分布。

图 8 显示了个案研究中 BG 仪 1&2, 1&3 以及 2&3 之间的测量差异。

图 9 显示了原始 BG 测量结果(通过个案研究)的周期图。大多数能量处于低频带内。因此,较高的频率含有很少或者没有有用的信息,因此可以舍去。

图 10 显示了低通过滤器的频率响应。注意,该截止频率是一个典型的实例。

图 11 显示,用 0-1 之间的截止频率过滤空腹 BG 样品可产生残差,或者在原始样品和过滤样品之间产生差异。对于每个截止频率,残差平方的平均值产生图 11 中的曲线。该曲线具有交叉断点,如两条

交叉直线所示,表示选择了合适的截止频率。

图 12 显示了通过低通过滤器处理的空腹 BG 样品的周期图。

图 13 显示了原始心脏收缩血压样品以及通过与上面相同的低通过滤方法形成的趋势。

图 14 显示了空腹 BG 和体育活动的趋势,表明具有一种相关性。

图 15 显示了通过 100 个样品的矩形移动窗产生的 BG 和 RPP 趋势(虚线)之间的相关性。相关显著性(实线, 1-P)应当认为 >0.95 为显著。

图 16 显示了通过 100 个样品的矩形移动窗口产生的 BG 和 RPP 趋势导数(虚线)之间的相关性。相关显著性(实线, 1-P)应当认为 >0.95 为显著。

图 17 显示了能够用黑盒子方法表示的被验证系统。

图 18 显示了低通过滤后 BG 预测的结果。在本实例中,预测过滤器每七天更新一次。

图 19 显示了代谢性能指数和体育活动的趋势,表明具有相关性。

图 20 显示了计算机程序产品第一页的屏幕信息转储。

图 21 是过滤器/趋势仪器的框图;

图 22a 是图 21 所示设备的第二处理器的框图;

图 22b 是图 21 所示设备的第一处理器的框图; 和

图 23 是本发明一个实施例的框图。

具体实施方式

图 21 显示了用于图解过滤器/趋势仪器的框图,也就是用于指示对象健康相关条件的装置的框图。该装置包括输入界面 20,用于接收与对象健康相关的生物量原始样品序列,其中生物量具有有用的差异和无用的差异(图 21 的箭头 21)。

根据具体的执行,输入界面通过手动输入例如通过键盘、通过电缆、无线电、红外或其它方法从分析设备获得这些生物量样品,形成原始序列,其中分析设备分析例如血液样品从而向输入界面 20 中的电子缓冲器、存储器或类似装置输出血糖值、血压、心率、体育活动或

其它感兴趣的生物量。因此，能够在输入界面 20 的输出端获得原始序列，作为样品序列，其能够输入到由连接框 20 和框 22 的箭头 23 所指的过滤器 22。

选择地，或者另外地，原始序列还能够输入到第一处理器 24 中，用于对原始序列进行处理从而获得处理序列，其在由处理器 24 处理之后在过滤设备 22 中加以过滤。

第一处理器 24 可以包括预测器、插入器或任何其它的装置，其配置成利用由框 20 输出的原始序列得出处理序列。在该连接中，第一处理器还能够包括将在后面概述的并合器，用于合并两个或多个原始序列，从而获得合并的原始序列，其然后用过滤器 22 加以过滤。

过滤器 22 用于过滤原始样品序列或从原始样品序列导出的处理样品序列，从而获得过滤序列。这里需要注意，过滤器，其优选地是低通过滤器，用于减少无用差异从而获得过滤序列，其中有用差异的影响与无用差异的影响相比更强，而无用差异甚至可以完全消除。

该装置进一步包括输出界面 25，用于输出过滤序列或者从过滤序列导出的增强序列，其中输出界面配置成至少输出增高指示、降低指示或保持未变指示，作为过滤序列或增强序列的趋势，该趋势代表对象与健康相关条件的有用差异。从图 21 可以显见，输出界面 25 处理直接从过滤器 22 输出的用箭头 26 指示的过滤序列。选择地，本发明装置进一步包括第二处理器 27，用于由过滤序列导出增强序列。根据某一环境，第二处理器 27 能够包括并合器，如图 22a 所示，或者能够包括任何信号调节装置，例如放大器等，用于修改过滤序列从而获得待输出的增强序列。

关于输出界面 25，这里需要注意，趋势指示当然能够是如图 20 所示的图形显示，显示完全过滤的或增强的序列。选择地，输出界面还能够仅显示趋势，当趋势朝上时显示向上的箭头或彩色光线或通过其它指示方法，或者当趋势朝下时显示向下的箭头或不同的彩色光线或其它指示方法，或者当指示保持不变时不发生动作或者指示其它的符号。

自然，对于例如盲人或聋哑人，这还能够通过感观表达界面加以实现，其输出特定的感观指示，用于指示状态提高、降低或保持不变。自然，还能够通过机械装置发出这种指示信号，例如用响亮的或强烈的振动表示增高，微弱的振动表示降低，或非常微弱的振动表示保持不变。选择地，对于每个指示，可以使振动的频率不同。选择地，除了振动指示装置之外，还能够使用任何其它的机械标志，例如提高一个键，从而使用户能够感觉到与键没有被抬高的状态相比该键被抬高。

图 22a 显示了图 21 中第二处理器 27 的一个实施例。在该实施例中，并合器是有关样品的(sample-wise)并合器，用于例如将心率过滤后序列样品与血压过滤后序列样品相乘，从而获得代表过滤后收缩压心率乘积的增强序列。

图 22b 显示了第一处理器 24 的一个实施例，但是用于在过滤之前已经将例如血压和心率合并，也就是有关样品的相乘，的情况。这意味着，图 22b 的实施例先形成原始心率-血压乘积，随后由过滤器 22 过滤，从而减少原始心率-血压乘积的无用差异。

图 23 显示了根据本发明的创新设备，其包括预测器 30，用于在不存在第一生物量样品的某一时刻提供第一生物量的估计值。优选地，使用一个或多个非侵入式测量的测量结果预测侵入式测量的测量值，这将联系图 17 和图 20 进行详细阐述。根据某一情况，预测器能够是自由运行预测器或者以规则或不规则间隔加以更新的预测器。

本发明是根据“知识提供动力”的简单观念构建的，并鼓励患者改进生活方式。本发明通过使用趋势分析，其是基于已经完好证明的且传统的患者测量方法，以一种全新的方式进行患者监视，并提供了新的且改进的指示患者状态的方法。这种改进信息能够为患者和/或其医生所用，用于制定治疗计划和后续措施。本发明通过使用能力反馈促进并教育患者，从而使他们能够在生活方式修正中取得进展。

在 2 型糖尿病相关疾病中，目前医生的实践是告知患者需要改变饮食习惯和生活方式，但是通常难以让患者判断和理解改变所需的程度。由于这种疾病的“沉默”性，经常难以使患者产生动力。如果生活

方式修正执行得过于激进，可能会造成动力耗尽和降低，患者可能会放弃。另一方面，如果执行得不够充分，则不会产生期望的效果。本发明的优点是，以一种直观的方式清晰地指示了生活方式改变的适当水平，从而避免丧失努力的勇气。

本发明人相信，通过本方法指示“刚好足够”的水平，是长期促进和成功康复的关键。其实现是通过使用新的多参数生理监视方法结合清晰的趋势指示，从而鼓励自我控制和使患者通过努力获得良好的行为方式，并且在患者不再进步时给出负面指示。这种能力反馈的即时指示与传统的医疗实践相比要优越得多并且完全相反，其中传统的医疗实践仅仅是医生通过稀少的个人拜访给出非常长期的“反馈”。

本发明说明了一种新方法和/或新设备，其只需要患者最少的约定和努力，其中一些患者参数可以频繁采样、每天一次或者甚至每周一次，其它参数的采样频率更低。频繁采样的参数可以每天清晨在床边容易地执行，并且不需要操作任何设备或工具。低频率采样的患者参数可以在例如诊所执行。

以密集或稀疏的方式、等距或不等距采样的频繁采样患者生理参数可以包括：

血糖

体育活动

血压

心率

体温

体重

身体质量系数

非常低频率采样的患者参数能够包括：

HbA1c

胰岛素

血脂

白蛋白水平

感兴趣的其它相关参数

当在家中估计血糖水平时,重要的是,测量设备的分析差异性低,并且比患者的生物学差异小得多。否则测量将没有意义。不幸的是,一些个人型血糖仪具有不可接受的高分析差异性,使得它们不太可靠和不能用于精确地血糖测量。然而,发现一些商业上可获得的低成本个人型血糖仪具有足够的精度,能获得可靠的例如空腹血糖测量,并对数据执行合适的后处理。另一方面,如果希望更高的精度,可以例如在数分钟内进行两次或多次连续的测量,随后在后处理中求平均值。也可以平行地使用多个 BG 仪并将结果平均,以便降低差异性。这可以在需要高精度的临床研究中进行,并且在研究中曾经用于验证本发明。

由于血糖水平具有强烈的生物学差异以及血糖测量仪器的分析差异,会获得非常凌乱的数据,使得嘈杂的信号难以解释。见图 4,其图解了一个典型的历经大约 10 个月的空腹血糖序列。注意,因为数据非常嘈杂,从而显示高的生物学差异,所以难以精确地对患者进行诊断。随着时间的推移得到的数据在很宽范围内散布,因此患者 BG 的跨度从正常值到糖尿病值。如果为我们的个案研究患者计数满足每个 WHO 标准的天数,可以得到一个有趣的图,见图 5。257 天中有 37% 的天数估计患者完全健康。有 57% 的天数估计他患有受损空腹血糖(IFG)。有 7% 的天数估计他患有明显的糖尿病。

根据上面 BG 的强烈差异性,本发明人强烈认为,目前的糖尿病标准会导致欠优化的诊断,因此需要修改。为了使 BG 解释更加精确,需要对大量 BG 数据进行低通过滤。然而,重要的是不要过多地过滤数据,因为这会降低短期差异并且弱化差异的细节。优化过滤以及避免过多过滤能够通过后面将说明的残差分析加以实现。

尽管 BG 测量结果看上去极其嘈杂,但是它不能被表征为白噪音。为了清晰,可以看一下估计的自相关函数(acf),其中依赖性是很明显的(见图 6,其中估计的 acf 是根据本发明人的长期空腹 BG)。在该个案研究中,测量结果大致成正态分布(见图 7)。如果测量结果具有更大

的差异, 则很可能是对数正态分布。

由于本发明人的测量策略, 使用三个相同品牌的高质量 BG 仪能够计算出分析误差。这是通过比较两个 BG 仪在某一时刻的结果实现的, 其产生三个近似正态分布的案例, 标准偏差为大约 0.35mmol/L(见图 8)。由三个仪器产生的数据系列 BG1, BG2 和 BG3 彼此独立并且为 $N(m, \sigma)$ 。 $\overline{BG}$ 是算术平均值, 表达如下:

$$\overline{BG} \in N(m, \frac{\sigma}{\sqrt{n}}) \quad (1)$$

其中标准偏差 σ 对于每个比较近似相等, 对数目(n)为 3。通过采用如下的统计原则, 即两个正态分布的数据系列可以相加, 我们得到

$$\sqrt{2\sigma^2} \approx 0.35 \quad (2)$$

这里在个案研究中使用的三个测量仪平均值的标准偏差近似为 0.14mmol/L。

为了获得该嘈杂数据的清晰趋势表达, 必需用低通过滤器对数据进行处理, 其能够通过光谱分析加以实现。从图 9 的周期图中能够看出, 大多数能量位于低频带。低通过滤通过在频率域中进行乘法运算进行处理。

$$S_{LP}(e^{j\omega}) = H(e^{j\omega}) \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N BG(t) e^{-j\omega t} \quad (3)$$

其中 H 是频率域中的 FIR 低通过滤器(见图 10, 用于对随机拾取的截止频率进行频率响应), $BG(t)$ 是经过傅立叶变换的原始测量结果。然后 S_{LP} 通过反傅立叶变换转变回时间域。因此, 能够产生残差。

$$\Delta BG_{fd}(t) = BG(t) - BG_{LP(fd)}(t) \quad (4)$$

对于 0-1 之间的某个截止频率 fd(离散频率)。当 fd 从 0 增加到 1 时, 我们能够计算残差平方的平均值, 其中 N 是每个 fd 值残差矢量的长度。

$$\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \Delta BG(t)_0^2 \cdots \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \Delta BG(t)_1^2 \quad (5)$$

这将产生描述不同 fd 残差行为的曲线(见图 11)。为了发现最合适的截止频率, 应当为图 11 中的交叉选择频率。图 11 中直线的主要目的是阐明残差曲线断开的位置。相同的残差分析能够用于其它的生

物理学测量和信号。当如此设计的低通过滤器处理数据时，通过将 LP 滤波器的零填补 (zero-padded) 傅立叶变换与 BG 测量结果相乘可除去不希望的高频率。

图 12 和图 4 分别显示了通过在频率域和时间域中选择截止频率进行的 LP 过滤的结果。

作为一个选择，可以用卷积在时间域内进行相似的过滤。本领域的技术人员也能够使用其它类型的低通过滤器。

血压可以在双臂测量，然后进行低通过滤以降低差异。血压还能够手腕、手指或其它位置测量。脉搏波过渡时间 (PWTT) 估计也能够用于测量血压，其通过测量脉搏波过渡时间估计血压，用体积描记器在手指进行检测，从心脏产生例如 EKG R 波开始到由于血液脉冲密度改变脉冲波产生轻微的传输差异为止。此外，由心脏收缩、心脏舒张和脉搏数据，可以有利地计算平均动脉压 (MAP) 和脉搏压 (PP)，并图形地显示该数据。

按照相似的方式，由于日常活动的较大差异以及近似的估计，体育活动数据通常是分散的。因此，方便的是通过与上面相似的方式对随着时间的推移获得的这种数据进行低通过滤，因为这可以使体育活动数据更容易解释。体育活动能够根据强度尺度简单地加以估计，其中这种尺度能够包括如下的日常活动分级：

极轻(休息、阅读、坐、驾驶等)

轻(散步、清扫、弹钢琴、慢走)

中(快走、慢跑、从容地骑自行车、滑冰、轻举重训练)

重(游泳、跑步、高强度慢跑、自行车比赛、足球、篮球等)

极重(拳击、划船、登山、重举重训练)

为了更精确的估计，可以使用 MET(代谢当量)。1MET 等于静息时的能量消耗，轻度活动<3MET，中度活动为 3-5.9 MET，重度活动为 6-8.9 MET，极重活动>9 MET。MET 活动表可用于简化计算所燃烧的卡路里(kcal)，其通过 MET 值、体重和活动时间的乘积得到。估计体育活动的一个成本效率高的方法是使用计步器。在本发明的实例

图中收集的活动数据就使用了计步器，其与内置的计时器联用近似地计算在白天或进行体育活动期间燃烧的卡路里。用燃烧的卡路里指示能量消耗是可行的，因为这是一个普遍使用的且可以理解的术语。

由于每天之间存在较大的差异，所以心率数据也是分散的。因此，方便的是用和上面相似的方法对这种数据进行低通过滤，使心率数据更容易解释。

在本发明的附加实施例中，优选地每天在双臂测量心脏收缩和心脏舒张血压数据以及心率数据。然后将双臂的数据平均，并进行低通过滤以降低差异。计算心脏收缩血压和心率的乘积获得收缩压心率乘积(RPP)，以便估计患者的身体状况。 $RPP = \text{心脏收缩 BP} * \text{心率} / 100$ 。除了近似指示心脏的氧利用率之外，RPP还可展示兴奋剂药物的存在，例如咖啡因、尼古丁、可卡因和安非他明，以及精神和感情压力。因此，本发明人认为，RPP是与BG一起进行评估并建立患者总体健康相关条件的一个重要参数。为了获得RPP的存在趋势及其自身的各个分量，我们能够使用一种低通过滤方法，其与用于产生BG趋势的低通过滤方法相似。这对于医生根据每个手臂的各自长期平均值估计左右手臂之间任意的血压差异也是有价值的。

根据相似的方式，由于每天之间存在较大差异以及分析的差异性，静息时的血压监视数据也是分散的。让患者或医生进行单点的血压测量似乎不太有意义，因为BP数据中也存在较大的噪音水平。因此需要对这种数据进行低通过滤，这可以使血压数据更加精确和容易解释，见图13。

通过同时比较按照上述方法过滤的体育活动和BG水平的指示数据，能够看出体育活动可降低血糖水平，例如血糖水平与体育活动成反比。然而，极度的体育活动在某些情况下实际上有反作用，会增加血糖水平。因此，通过同时向患者提供这些例如用图形表示的数据，他/她能够容易地采纳努力进行体育活动以及与改善生活方式有关的努力，从而追求预定的目标。这在现在能够以精确而直观的方式加以实现，不需要付出过多的努力，而只是根据图形中的程序以定时的方

式每天对血糖、RPP 和锻炼目标进行简单的操作, 见图 14。应当注意, 在曲线图中也能够看到新的有趣的去相关性, 见图 15。例如, 当患者患流感或病毒感染时, BG 值会出乎意料地、独立于体育活动的增强而升高。当体育活动增强时, BG 值也会升高, 而 RPP 降低, 相关性变为负。或者当患者遇到紧张状态时, RPP 的升高程度超过 BG。因此可以怀疑在这种情况下存在负相关事件。因此, 计算 RPP、BP 和锻炼之间的时间窗相关系数可提供一个关于患者状态的新的有趣的指标, 并且有经验的用户可以根据这种负相关指示得出新的结论。

在本发明的另一个实施例中, 提供了一种新方法, 其中本发明人发现, RPP 动态与 BG 动态相关性良好, 与体育活动水平成反比, 因此 RPP 可以用于预测 BG 的波动和动态, 见图 15 和图 16。

在本发明的另外一个实施例中, RPP 能够与预测过滤器联用, 计算日常 BG 的替代测量结果。当患者对采血感到不可能、不实际或感到痛苦和不便时, 可以有利地采用这种新的 BG 预测方法。在这种情况下, BG 测量只在最初处理或干预期间使用, 用于校准 RPP 预测器与 BG 值。在这种校准完成之后, 患者可以仅回到 RPP 测量, 并且只有在去看医生时才进行 BG 测量。在本发明的另外一个实施例中, 如下文所述, BG 预测过滤器更新的频率比较稀疏, 例如每周一次。因此, 预测过滤器的最初训练首先需要密集采样的测量结果数据序列。该训练序列的长度可以是例如 1 周到 1 月。然而, 预测过滤器的更新频率可以稀疏。如果信号 x_1 和 x_2 之间检测具有相关性, 则所提出的预测方法能够用于预测从信号 x_2 得出的任何信号 x_1 (注意 x_2 可以是多个测量量的组合)。

因此, BG 和 RPP 都能够用作提高 2 型糖尿病相关疾病患者的自我控制和生活方式改善的重要指标。RPP 显示与 BG 相关, 特别是在生活方式改变的过渡期, 例如从久坐的生活方式改变到更加活动的生活方式, 或者在改变体育活动的强度周期期间。因此, BG 的导数和 RPP 的导数具有强烈的相关性(见图 16)。在这种情况下, RPP 和 BG 参数的趋势都以相似的方式改变, 显示具有高相关性。在稳定条件下,

当人们处于“代谢平衡”时，RPP 和 BG 之间的相关性的，其重要性降低，因为数据中有来自其它代谢过程的过多噪音。因此，预测过滤器用于从密集采样的 RPP 数据预测每日的 BG 数据。需要注意，通过使用 RPP 估计 BG 是一个经济且无痛苦的方法，不需要或者只需要使用很少的血糖试纸条或手指穿刺。因此，测量血压用于计算 RPP 不像 BG 测试那样需要耗材。本文提出的预测方法还能够用于其它的和将来的 BG 测量方法，当这些方法被认为笨拙、不实际或不经济的时候。这些方法可以包括从泪液、唾液或通过与皮肤接触的仪器等测量 BG 值。

本发明只使用稀疏的血样采集由 RPP 以高精度预测每日 BG。该预测可以通过两种不同的方法进行处理。ARX 和 FIR-Wiener。如前所述，预测方法需要用于训练的数据序列。这种稀疏采样的 BG 值用于更新先进的过滤预测器。因此，对于对采血或手指穿刺具有创伤敏感的患者，这种痛苦的行为能够减少到例如每周一次，通过稀疏采样的 BG 值仍然能够由预测器精确地预测每日 BG 值。该系统利用转换函数以及 BG、输入信号 x 和白噪音加以验证。 x 可以是一个变量的矢量，或者多个变量的矩阵。可以测量的变量的实例包括收缩压心率乘积、心脏收缩血压、心脏舒张血压、脉搏、平均动脉压、脉搏压或体育活动。该验证能够实现，因为我们假定 BG 和 x 受相同的潜在参数的部分影响。我们发现这些参数包括，例如体育活动、饮食习惯、压力、病毒和超重。因此，我们能够通过如下的假设提供该系统。

$$BG(t)=G(\theta,q)x(t)+H(\theta,q)e(t) \quad (6)$$

其是一个线性系统表达，其中噪音部分 $e(t)$ 是随机的白噪音， $E[e(t)]=0$ 。在更广的意义上，该系统能够用黑盒子原理加以说明(见图 17)。G 和 H 是转换函数， θ 是含有多项式系数的矢量。而且， q 是位移算子。更优选地使用收缩压心率乘积，因为它与 BG 具有最高的相关性。因此，下面的实例使用 BG 和 RPP 数据。

验证系统时的一个重要预处理是扣除平均值。由下给出：

$$\overline{BG} = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N BG(t), \quad \overline{RPP} = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N RPP(t) \quad (7)$$

其中 N 是测量次数。有多种方法用于估计转换函数 $G(\theta, q)$ 和 $H(\theta, q)$ ，其中包括的模型有 ARX, ARMAX, OE 和 Box-Jenkins。在讨论 ARX 的实例中，提供了一个直接预测算法，称作线性回归。Box-Jenkins 是最复杂的模型，另外两个模型是其特例。测试显示，不同模型方法之间的差异量很小。

ARX 模型能够写成：

$$BG(t) + a_1 BG(t-1) + \dots + a_{na} BG(t-n_a) = b_1 RPP(t-1-n_k) + \dots + b_{na} RPP(t-n_b - nk + 1) + e(t) \quad (8)$$

其中多项式系数能够集合起来并写作：

$$\theta = [a_1 \dots a_{na} b_1 \dots b_{nb}]^T \quad (9)$$

而且，等式 2 能够重写为：

$$A(q)BG(t) = B(q)RPP(t-n_k) + e(t) \quad (10)$$

其中：

$$G(q, \theta) = \frac{B(q)}{A(q)} \quad \text{且} \quad H(q, \theta) = \frac{1}{A(q)} \quad (11)$$

nk 是延迟。

给定矢量 θ 的最佳组元(optimal element)和旧 BG 和 RPP 值，有可能预测 BG。预测是在知道 θ 和含有旧 BG 和 RPP 值的回归矢量 φ 时计算的。

$$\varphi(t) = [-BG(t-1) \dots -BG(t-n_a) RPP(t-n_k) \dots RPP(t-n_k-n_b+1)]^T \quad (12)$$

注意，项 $e(t)$ 不是 φ 的一个组元。进一步， θ 和 φ 的乘积给出该预测。

$$\hat{BG}(t|\theta) = \theta^T \varphi(t) \quad (13)$$

在实例中，预测器被设计成一个一步预测器，并且变为自适应的，因为它对每一次预测进行再训练。本领域技术人员也能够使用其它步长的预测器或其它类型的预测器。

对于 $t-1$ 时 θ 的每一个计算结果，都将产生 $BG(t)$ 的一个猜测或预测值。因此，在时间 t 时，有可能计算预测误差

$$\varepsilon(t, \theta) = BG(t) - \hat{BG}(t|\theta) \quad (14)$$

对于长度为 N 的训练序列，能够获得二次准则

$$V_N(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varepsilon^2(t, \theta) \quad (15)$$

因此，直接提取 θ ，其给出

$$\hat{\theta}_N = \arg \min_{\theta} V_N(\theta) \quad (16)$$

(“arg min”是最小幅角)

我们的预测误差为

$$\varepsilon(t, \theta) = BG(t) - \theta^T \varphi(t) \quad (17)$$

因此，二次准则(11)能够写成

$$\begin{aligned} V_N &= \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (BG(t) - \theta^T \varphi(t))^2 = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N BG^2(t) - \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N 2\theta^T \varphi(t) BG(t) + \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \theta^T \varphi(t) \varphi^T(t) \theta = \\ &= \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N BG^2(t) - 2\theta^T f_N + \theta^T R_N \theta \end{aligned} \quad (18)$$

其中

$$f_N = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(t) BG(t) \quad (19)$$

且

$$R_N = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(t) \varphi^T(t) \quad (20)$$

如果 R_N 可逆，则公式可以写成

$$V_N = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N BG^2(t) - f_N^T R_N^{-1} f_N + (\theta - R_N^{-1} f_N)^T R_N (\theta - R_N^{-1} f_N) \quad (21)$$

$$\text{如果 } \theta = \hat{\theta} = R_N^{-1} f_N \quad (22)$$

则(19)的最后部分总是为零。并且因为 R_N 是正定的，所以具有最小值。因此，当满足等式(22)时，可给出 $V_N(\theta)$ 的最佳最小值，因为其余的项独立于 θ 。为了提高该预测器，可以使用残差信息，其在采用真实 BG 样品时可以获得。该残差能够被指数地加权，以便添加到即将进行的预测中，以提高振幅跟踪。

作为一个实例，图 18 显示了仅每 7 天用真实 BG 样品进行更新时的预测器结果。在本发明的另一个实施例中，预测器可以自由运行，并且只是在最初用一个短 BG 序列加以更新。

作为另一个预测实例，可以执行 FIR-Wiener 过滤，其是可以最佳地抑制噪音的强大的预测器。能够写成将来 BG 样品的可变描述(当

然 BG 只是这个问题的一个实例，可以用其它与密集采样变量相关的稀疏采样的变量代替 BG)。因此，我们如下地生成 BG 预测值：

$$x_k = BG(n+k) \quad (23)$$

我们生成含有 BG 和 RPP 测量结果的矢量。

$$Y = [BG(n) \dots BG(n-tM) RPP(n+k) \dots RPP(n-T+k)] \quad (24)$$

其中 t 是旧 BG 值数目，M 是 BG 的测试间隔。T 表示 RPP 的旧值，而 k 是被预测的步数 ($k < M$)。

进一步，我们估计含有自相关函数和互相关函数的矩阵。为了计算该估计值，我们使用已知测量结果的序列作为训练序列。

$$\hat{R}_{yy} = E[y^T y] \quad (25)$$

我们还估计互相关

$$r_{xy} = E[x_k y^T] \quad (26)$$

现在可以由下产生过滤器(每次预测一个，k 是预测步骤的指数)

$$h_k = \hat{R}_{yy}^{-1} r_{xy} \quad (27)$$

其导致预测值

$$\hat{BG}(n+k) = h_k y^T \quad (28)$$

应当进行用于相关性的时间序列数据的分析，使用相邻数据的平均值超过阈值的数据遗失信息或群外值可以被减去。这是最重要的，因为在人工解释测量结果时，经常有时会忘记测量或者有时出现错误。当对象忘记其仪器或者当对象度假时，在这种情况下需要插入长的数据遗失。线性插入也是线性回归预测方法的一个替代方法。例如，如果每周进行一次 BG 测量，则已知 BG 数据的矢量是每天采样 BG 矢量的一个减少采样版本。对于任何插入间隔 M 天(或样品)，其可以表示为

$$BG_M(n) = BG(nM) \quad (29)$$

然后通过 BG_M 的组元之间应用基于 M-1 个样品的直线进行线性插值。作为一个实例，图 18 显示了每 7 天的真实 BG 样品的插值结果。对于有缺失数据的不等距数据也能够进行线性插值。

进一步，在本发明的另一个实施例中，优选地根据缺失数据序列

自动地在线性插值和预测之间进行切换。通过过去已知数据的残差分析可以确定切换结束时的合适点。残差产生于两种情况：情况 1，其中特定序列中的线性插值数据与原始数据进行比较。情况 2，其中非常相同序列的预测数据与原始数据进行比较。这当然可以用相同间隔/序列实现，提供两种情况之间的有用比较结果。其目的是使残差尽可能地小，因此在插入来自两种情况的残差平方平均值的位置，可以确定切换点。

BG 和 RPP 因数分解的总和可以用作代谢性能指标，本发明人称作代谢性能指数(MPI)，这个指标可以跨越大量的异常和疾病，因此是清晰的用于提高 2 型糖尿病相关疾病自我控制和生活方式改善的指标，见图 19。早期指示显示，MPI 指标还可以有利地用作运动员等的运动训练。

本发明人相信，根据本发明的代谢监视和指示方法将成为患者进行自我管理的非常有价值的资源，并且是医生清楚而精确地访问和跟踪患者状态的新工具，并能够用作有价值的处理工具。图 20 显示了某个版本的软件产品的截取屏幕。我们还相信，该多参数代谢监视和指数仪器能够用于监视任何人的身体状态和进展，例如运动员，如赛跑运动员和游泳运动员等，以及用于任何哺乳动物，例如赛马或赛狗，其中训练员能够有利地使用输出数据指导进一步的训练和提高能力。

作为新硬件开发的替代物，可以使用标准的已经证实的技术和大量生产的用户医疗监视仪器收集数据，其中可以使用计算机程序和计算机(台式机、膝上型电脑、掌上型电脑或灵巧电话机)收集、下载、分析和以实际且直观的方式提供信息。此外，能够构建一种智能血糖监视仪，或者含有用于体育活动的微处理器和加速度计以及显示屏的血糖和血压监视仪智能联合装置。本发明能够实现为软件、硬件芯片和 DSP，用于各种用途，例如计算、存储和/或发送信号、模拟或者数字。

本文说明的实施例仅仅是本发明原理的例证。应当理解，本领域的技术人员能够显见本文所说明的配置和细节的各种修改和改变。因

此，本发明只由附加权利要求书的范围限定，而不受通过对本文实施例的说明和解释提供的具体细节的限制。

图1

LL空腹血浆值
两个不同测试场合

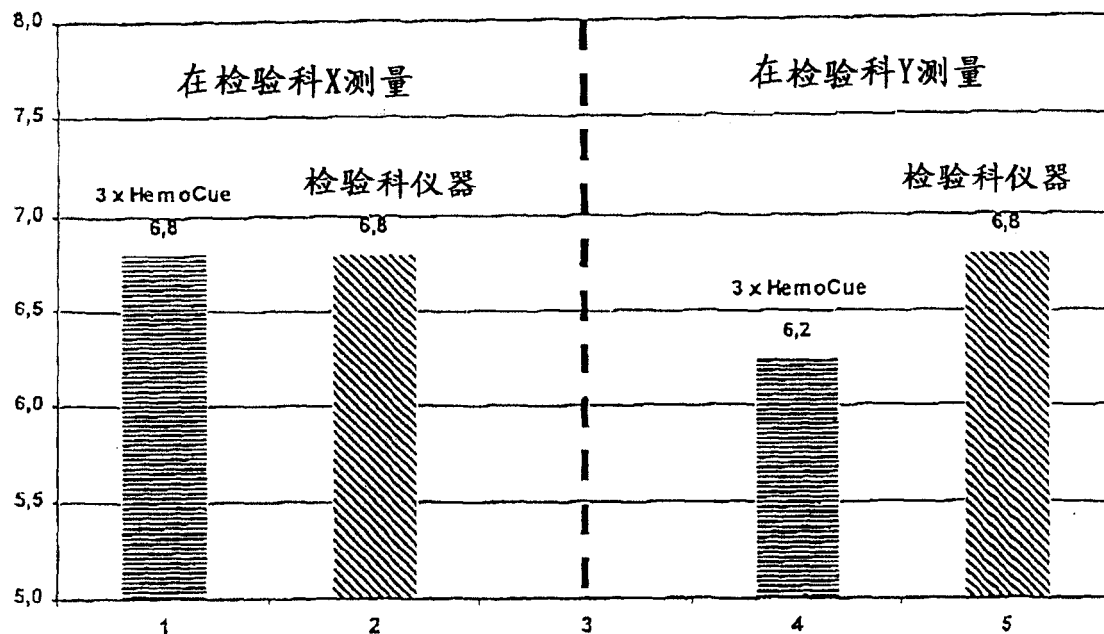


图2

对象LL血浆值。白衣高血糖症
于3天3个不同时间(-1h, 0h, +1h)采样

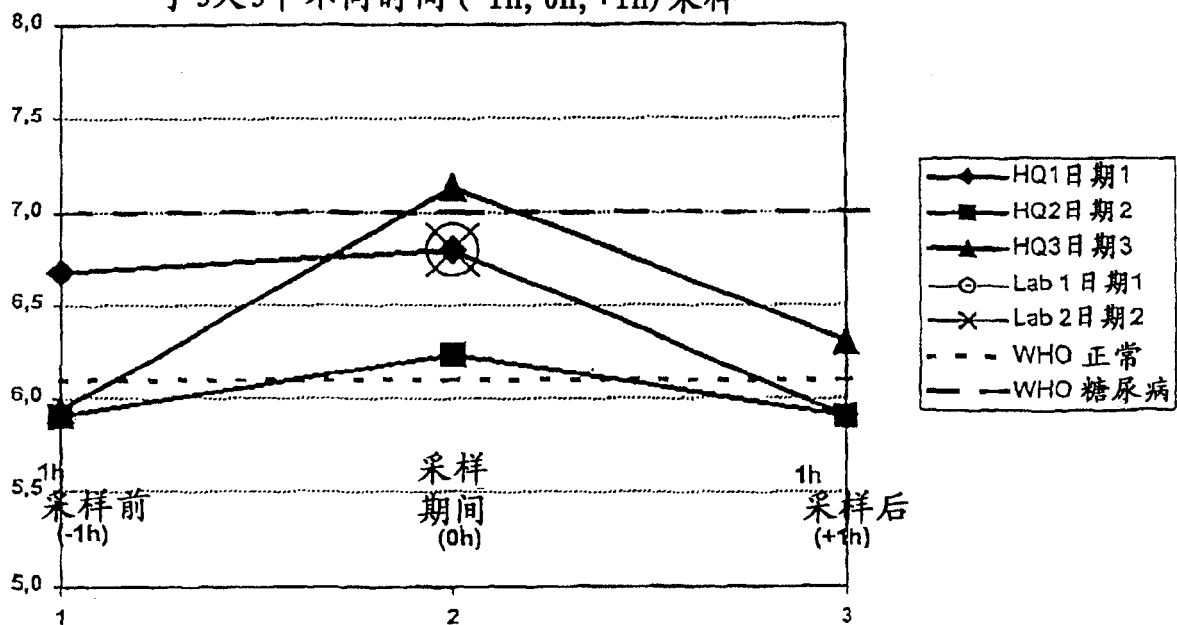


图 3

LL的3样品OGTT, 1个月间隔的3个场合
每个样品点是3个HemoCue仪器的平均值

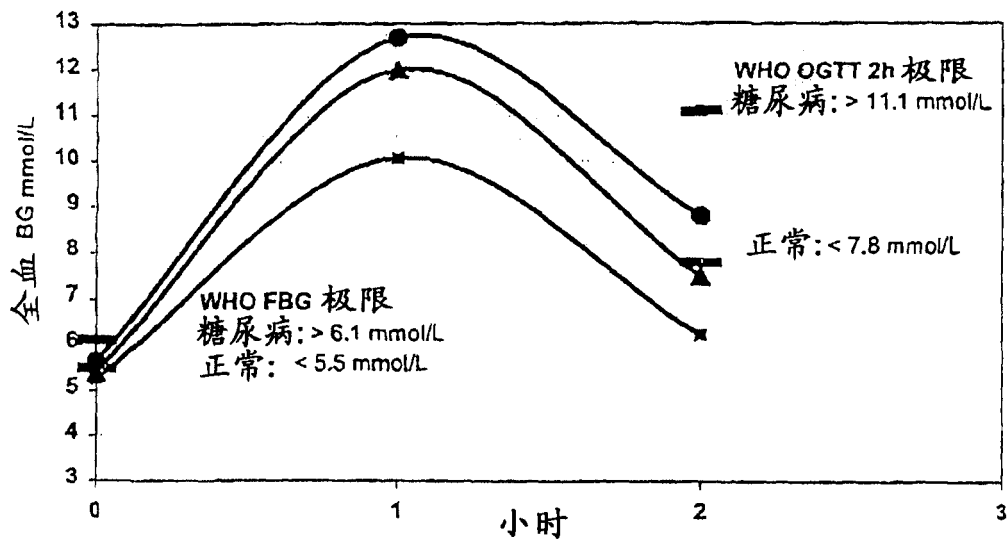


图 4

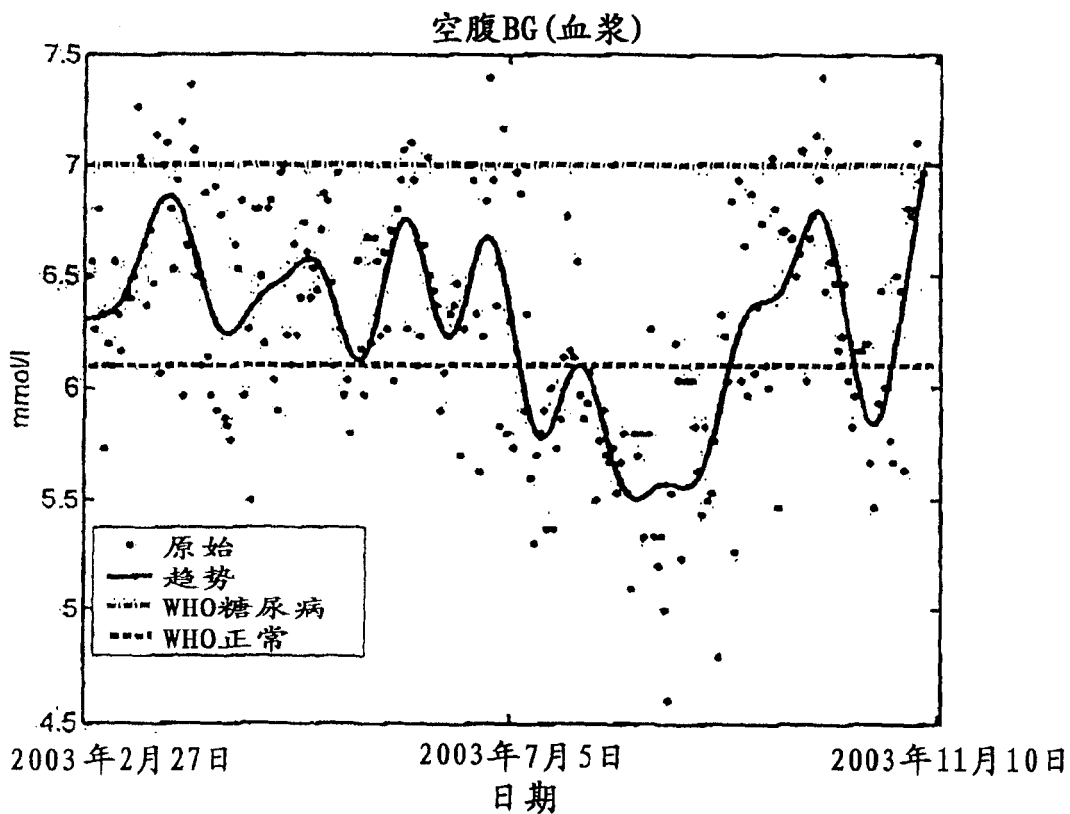


图5

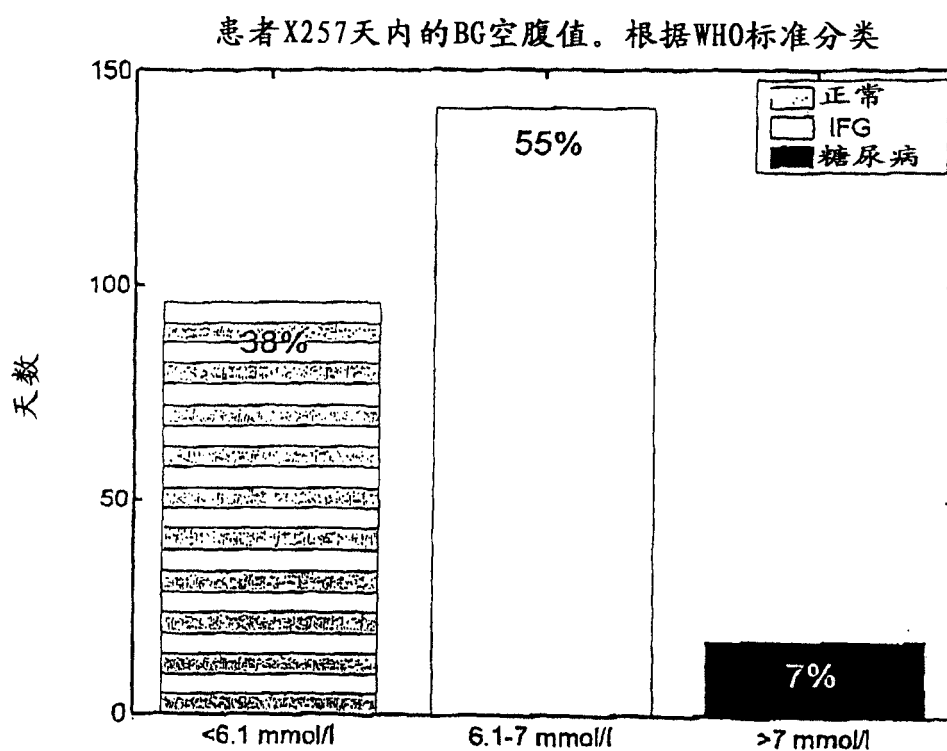


图6

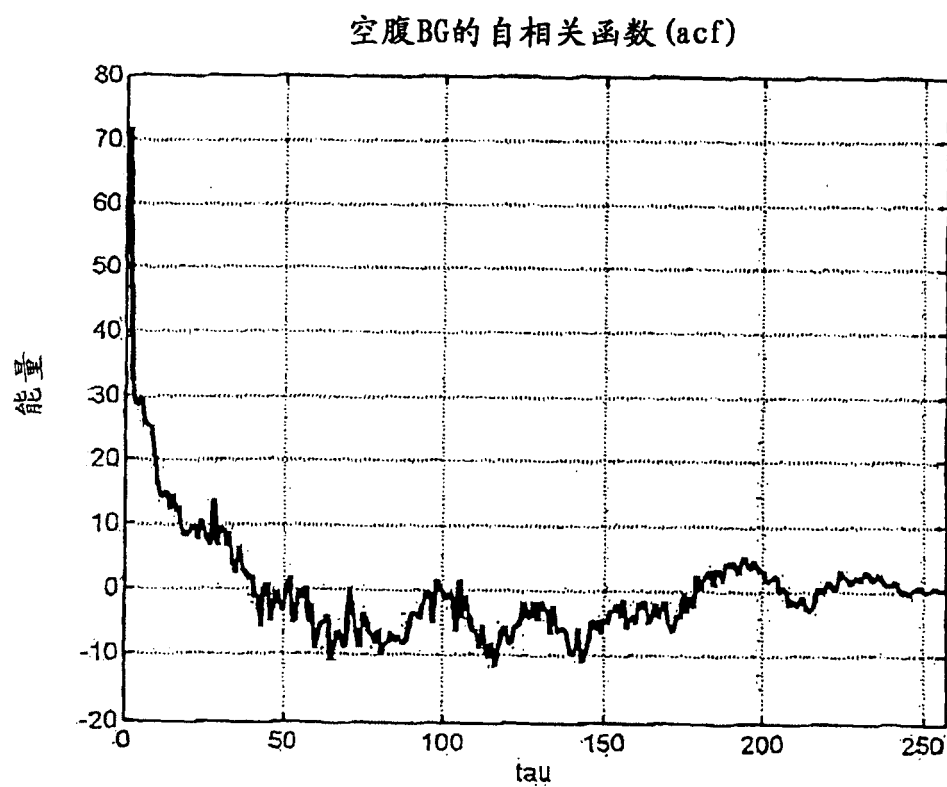


图 7

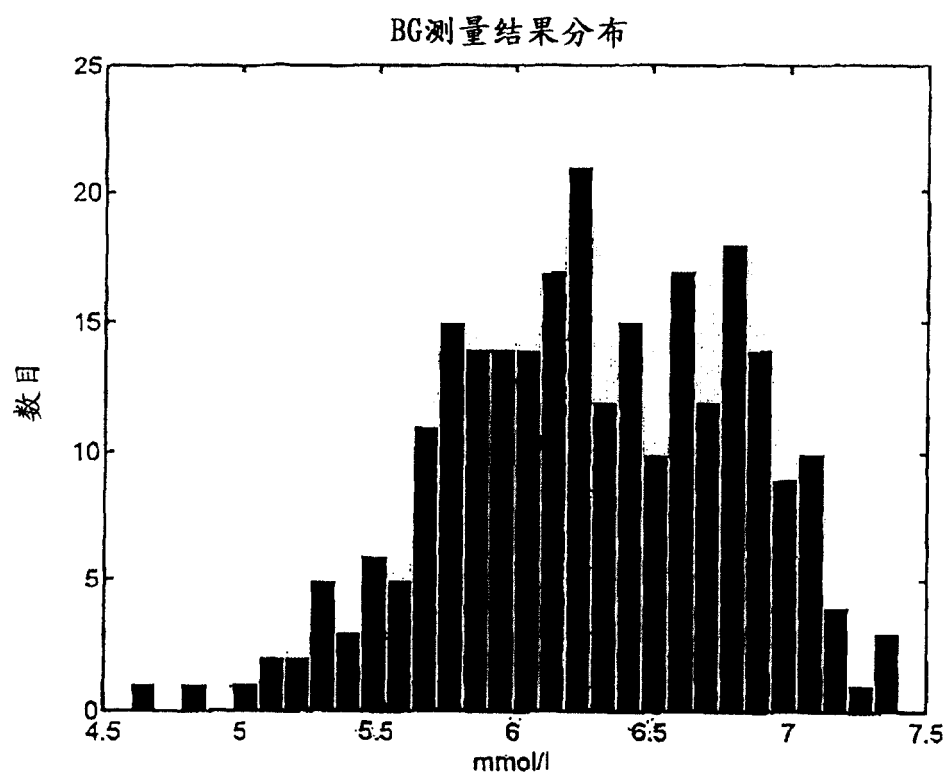


图 8

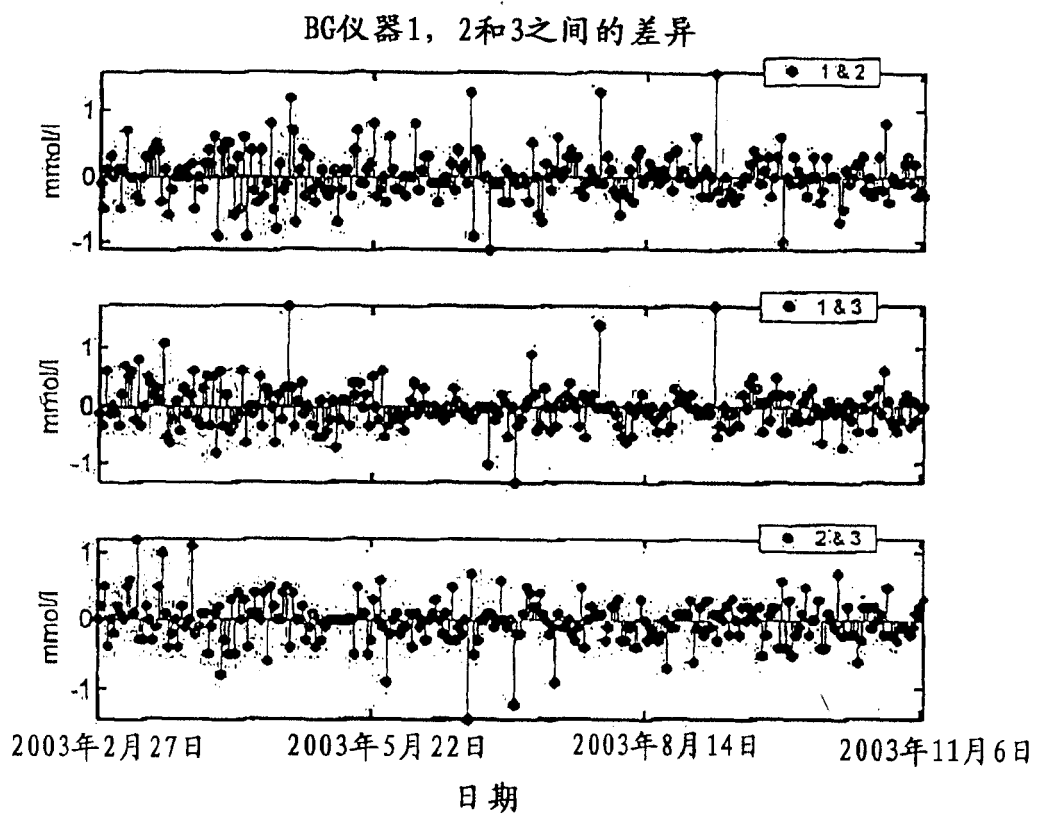


图9

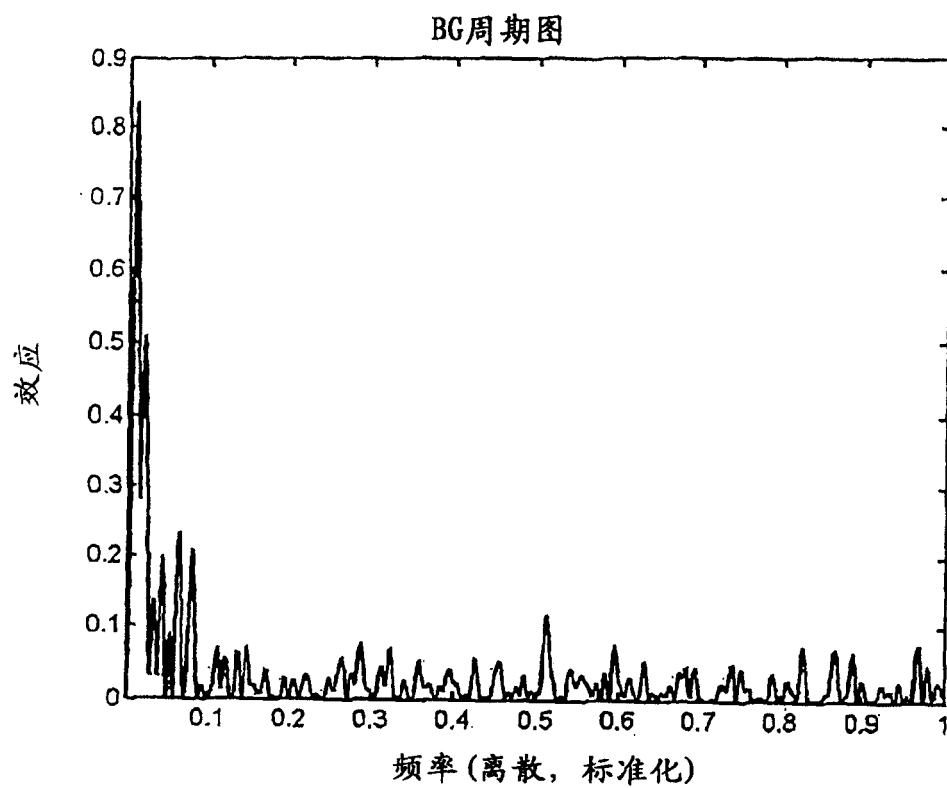


图10

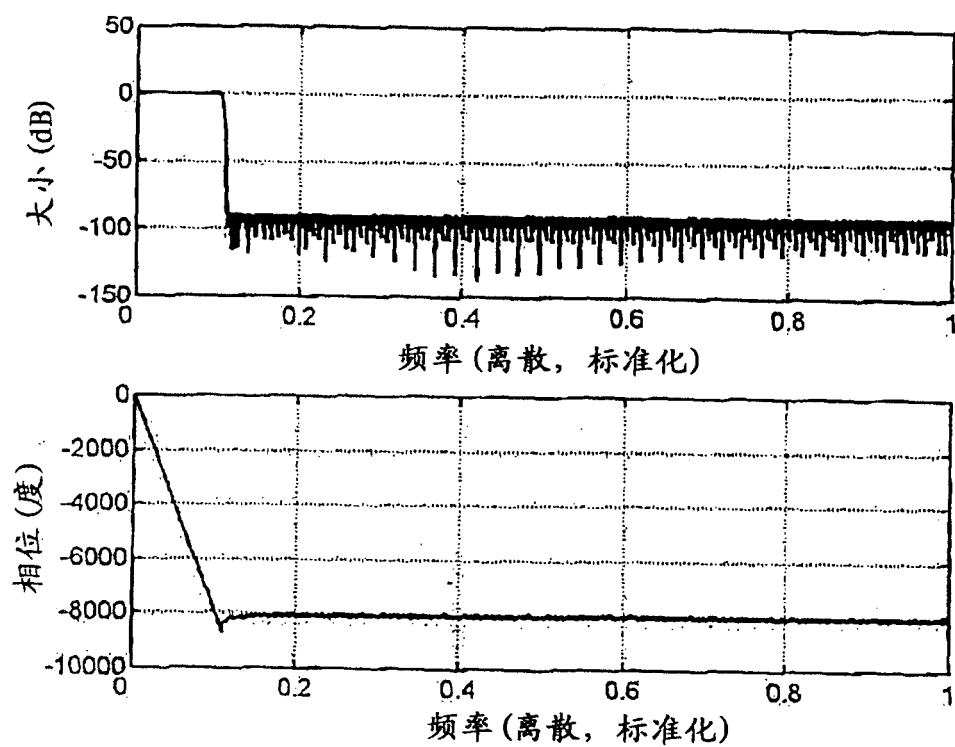


图 11

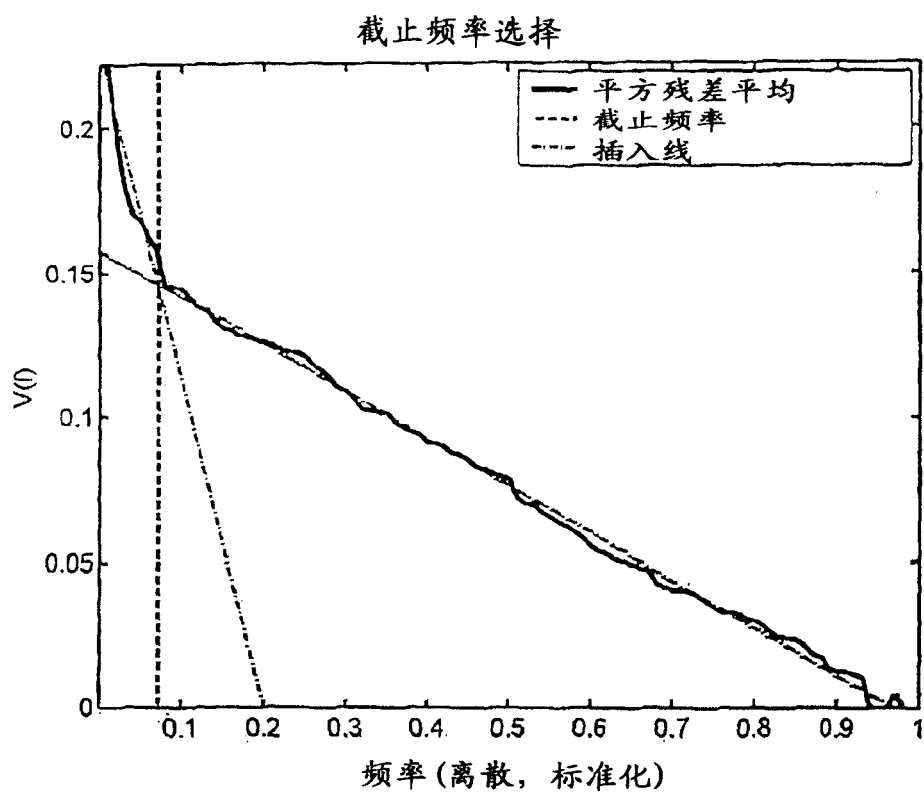


图 12

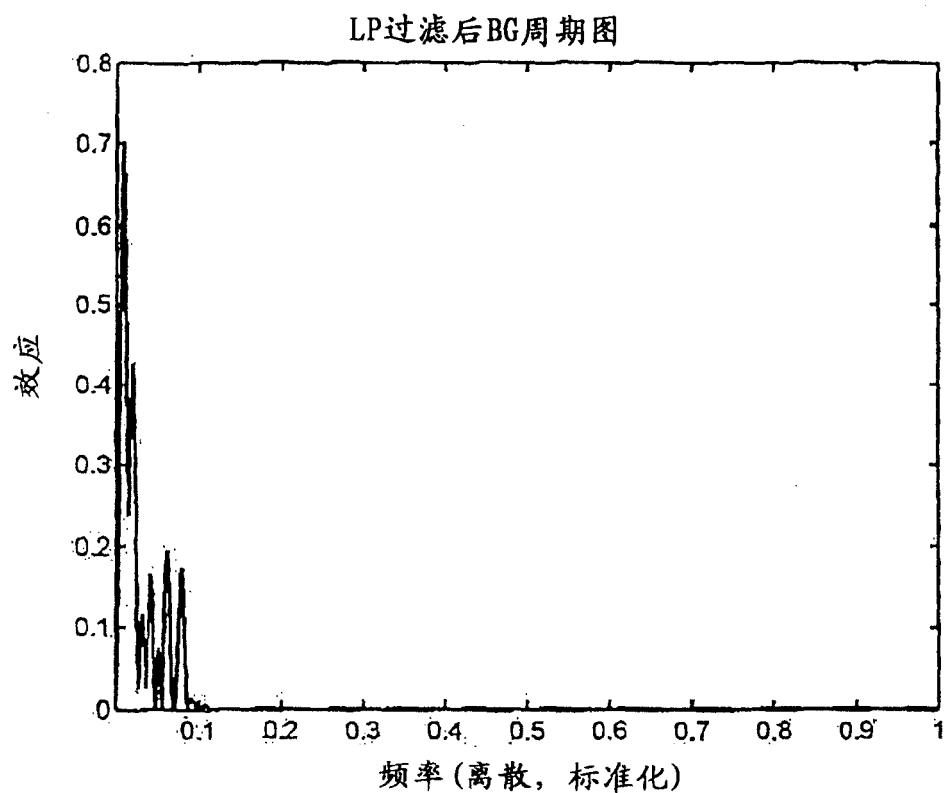


图13

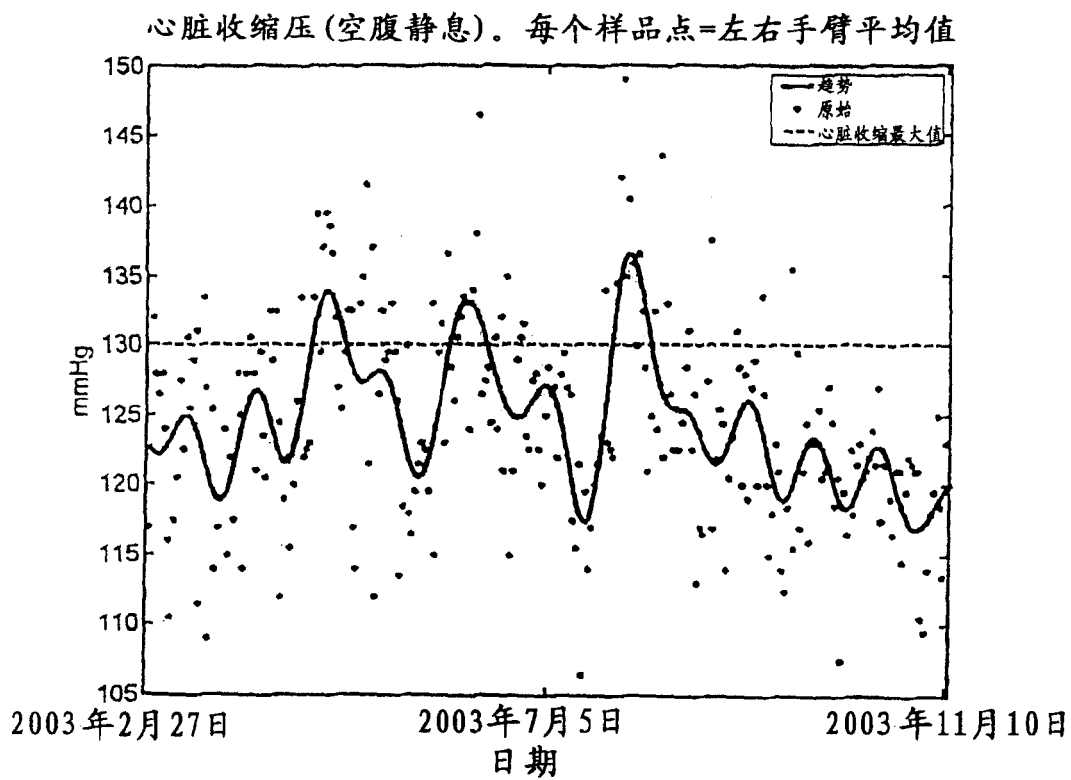


图14

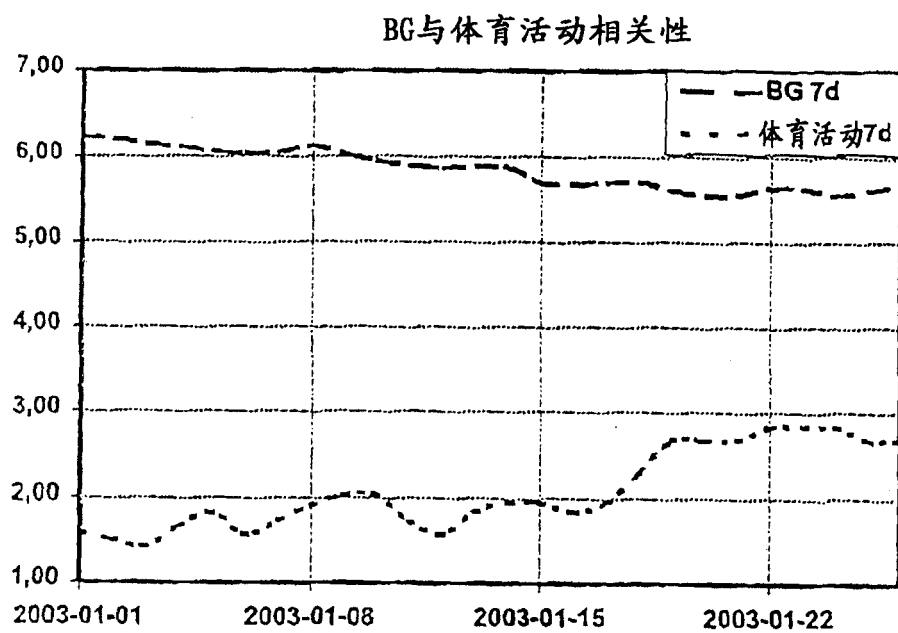


图15

LP过滤后BG与RPP的相关性

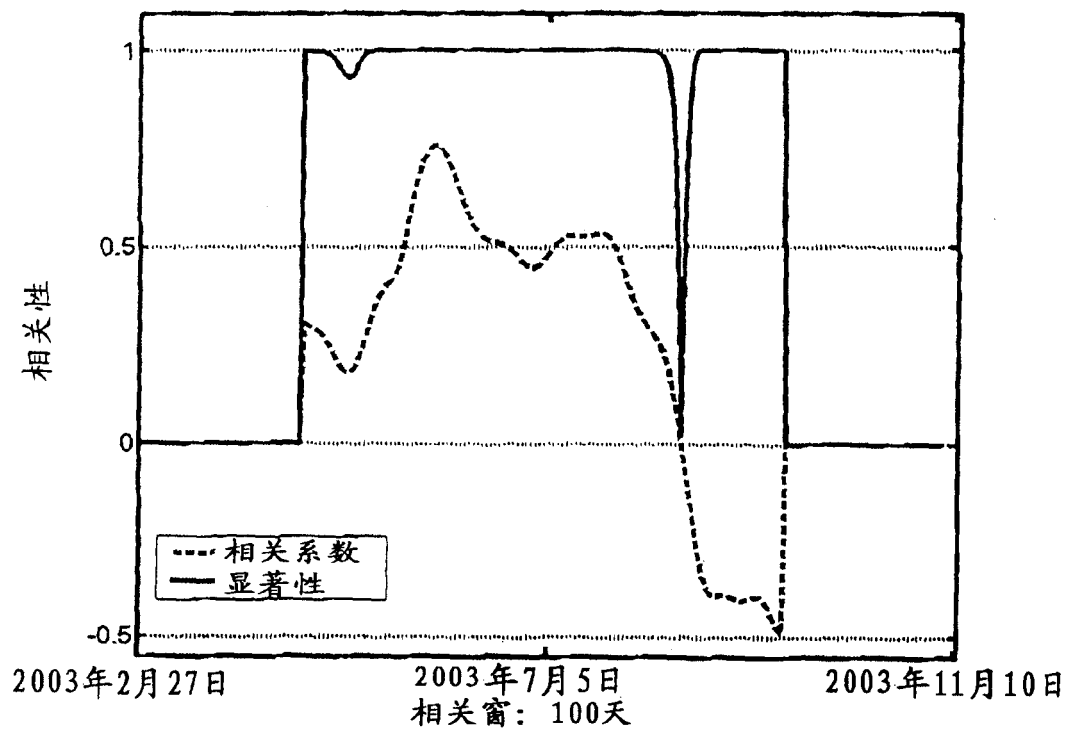


图16

LP过滤后BG与RPP(导数)相关性

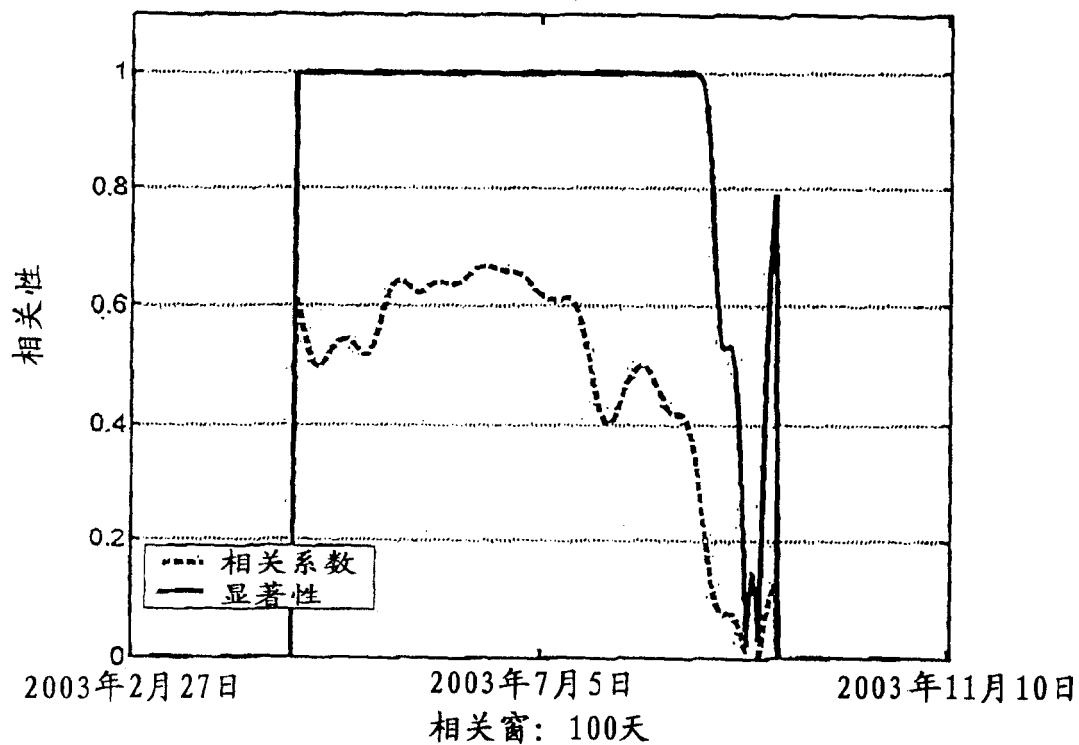


图 17

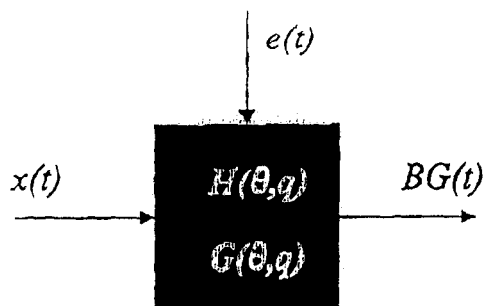


图 18

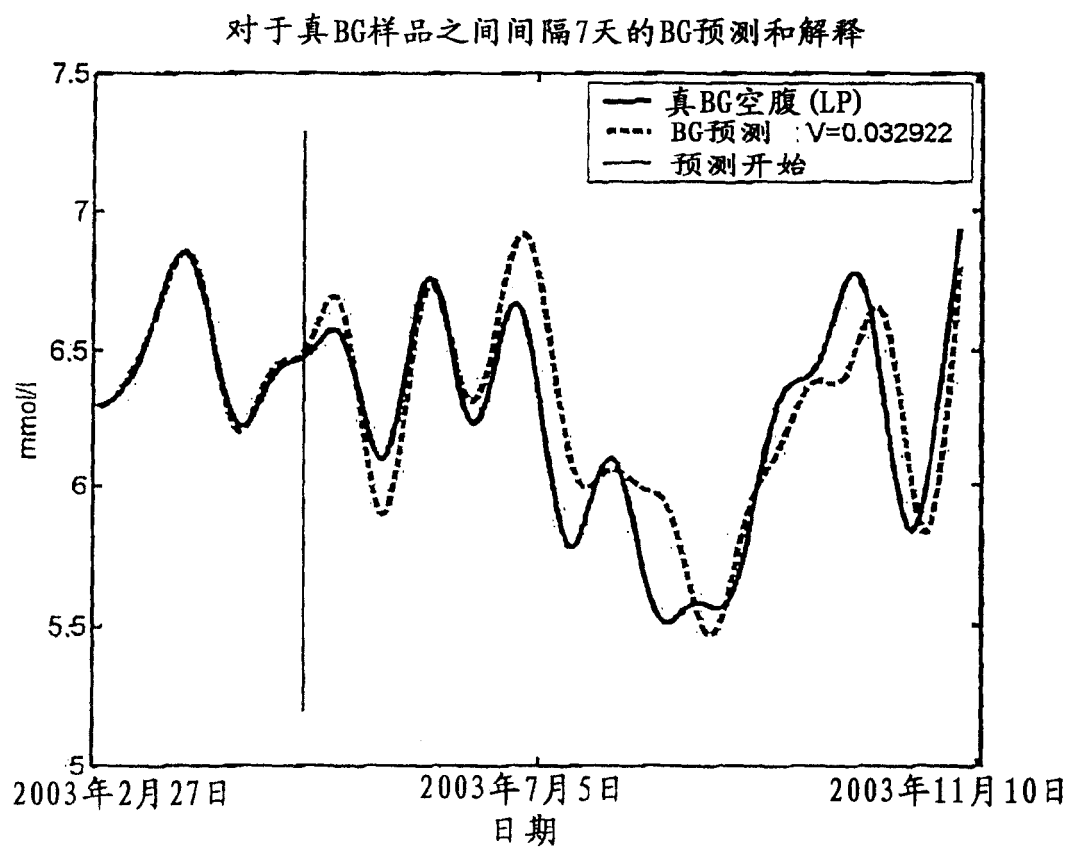
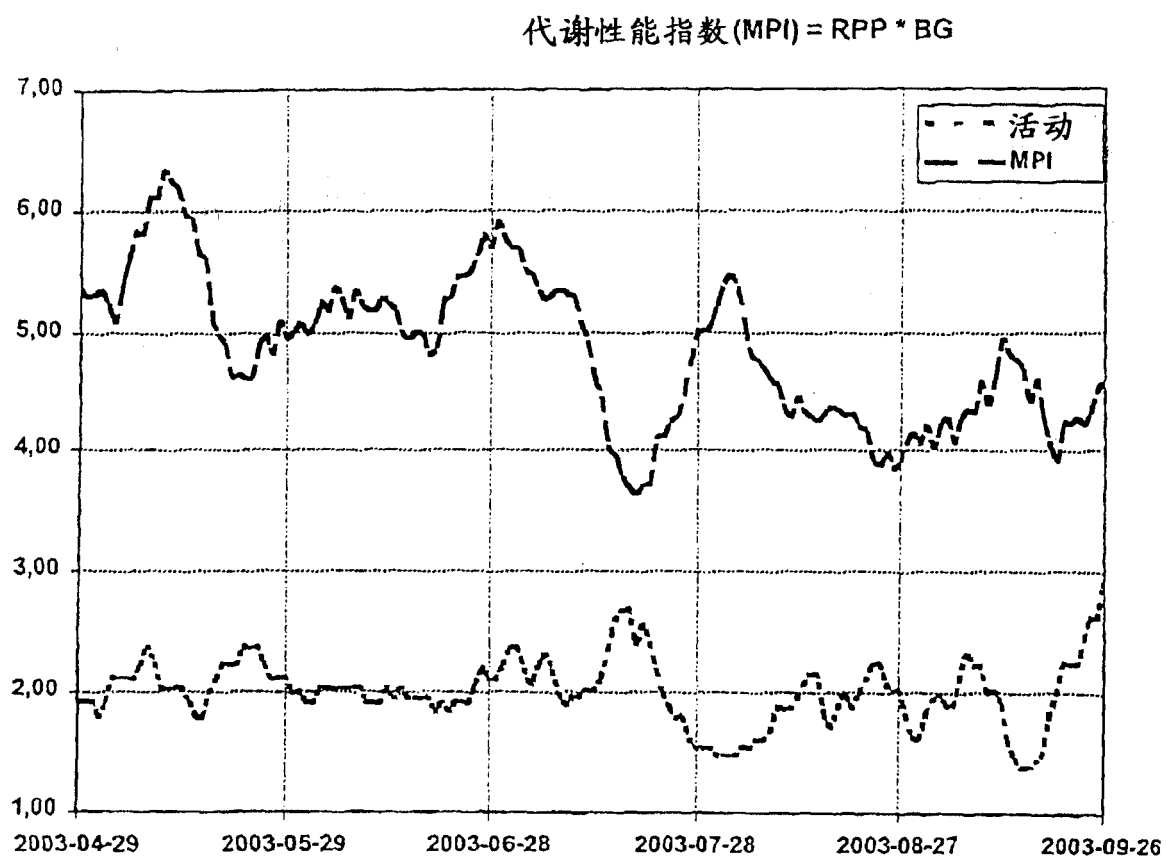


图 19



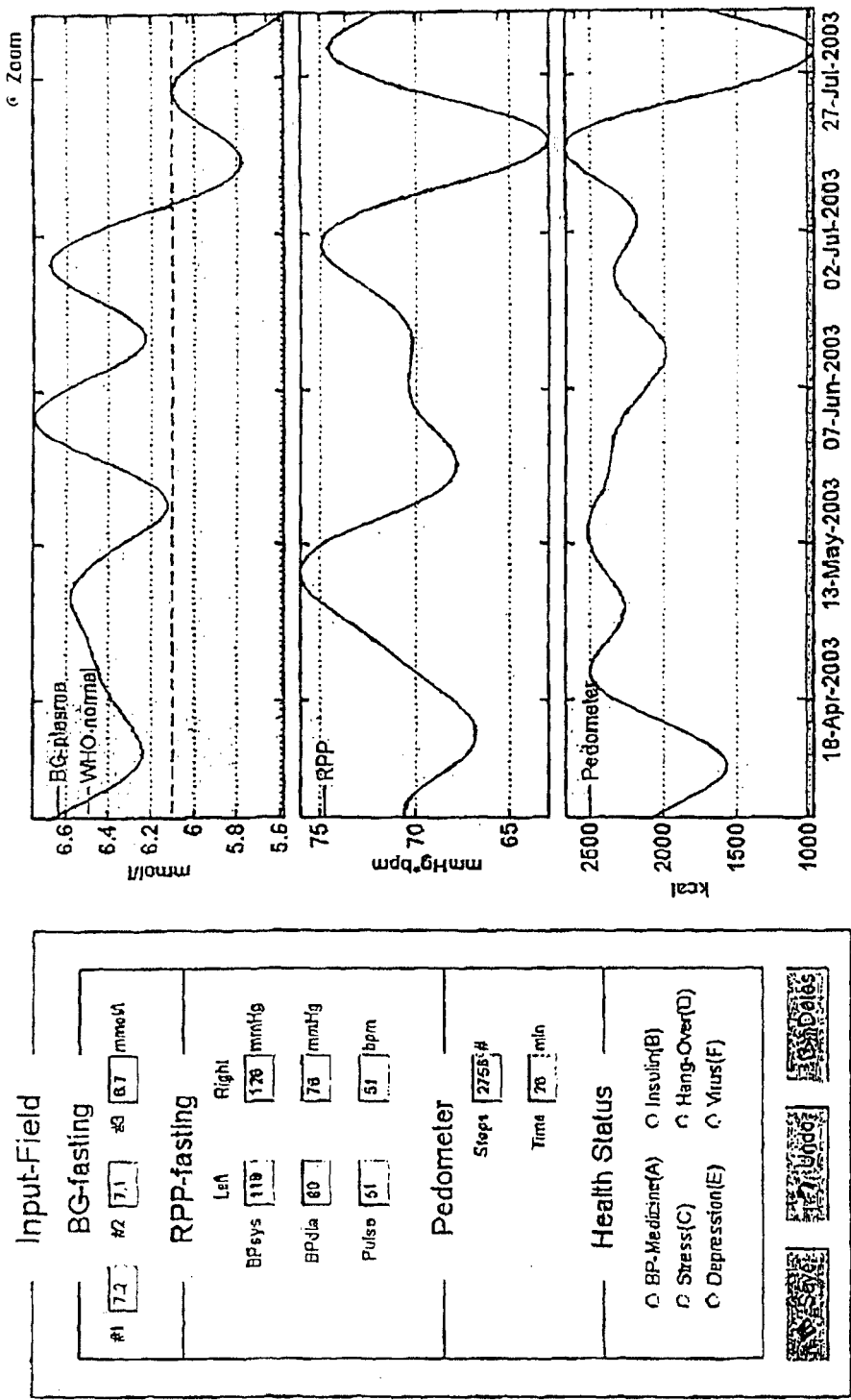


图 20

D	DATES	fasting-BG		BP_sys		BP_dia		Pulse		Pedometer	
		#1	#2	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Steps	Time
1	10-Nov-2003	7.1	7.0	122	118	75	84	54	59	6705	67.4
2	09-Nov-2003	7.2	7.1	118	128	80	75	51	51	2756	26
3	08-Nov-2003	6.8	6.6	110	117	80	83	52	51	500	5
4	07-Nov-2003	6.5	6.6	120	117	72	72	51	50	7790	75.2
5	06-Nov-2003	6.3	6.8	124	126	80	74	53	51	8907	84.1

图 21

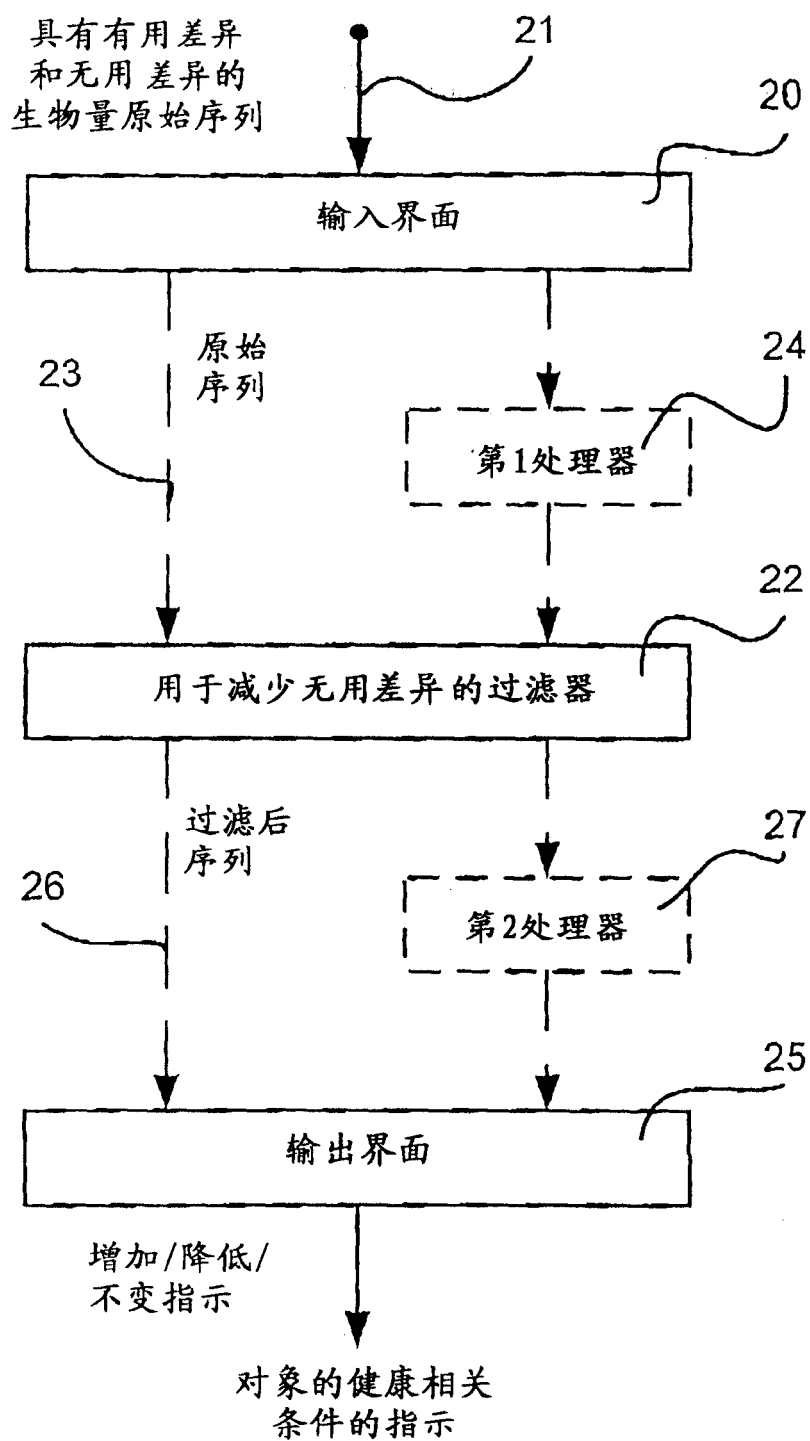


图 22a

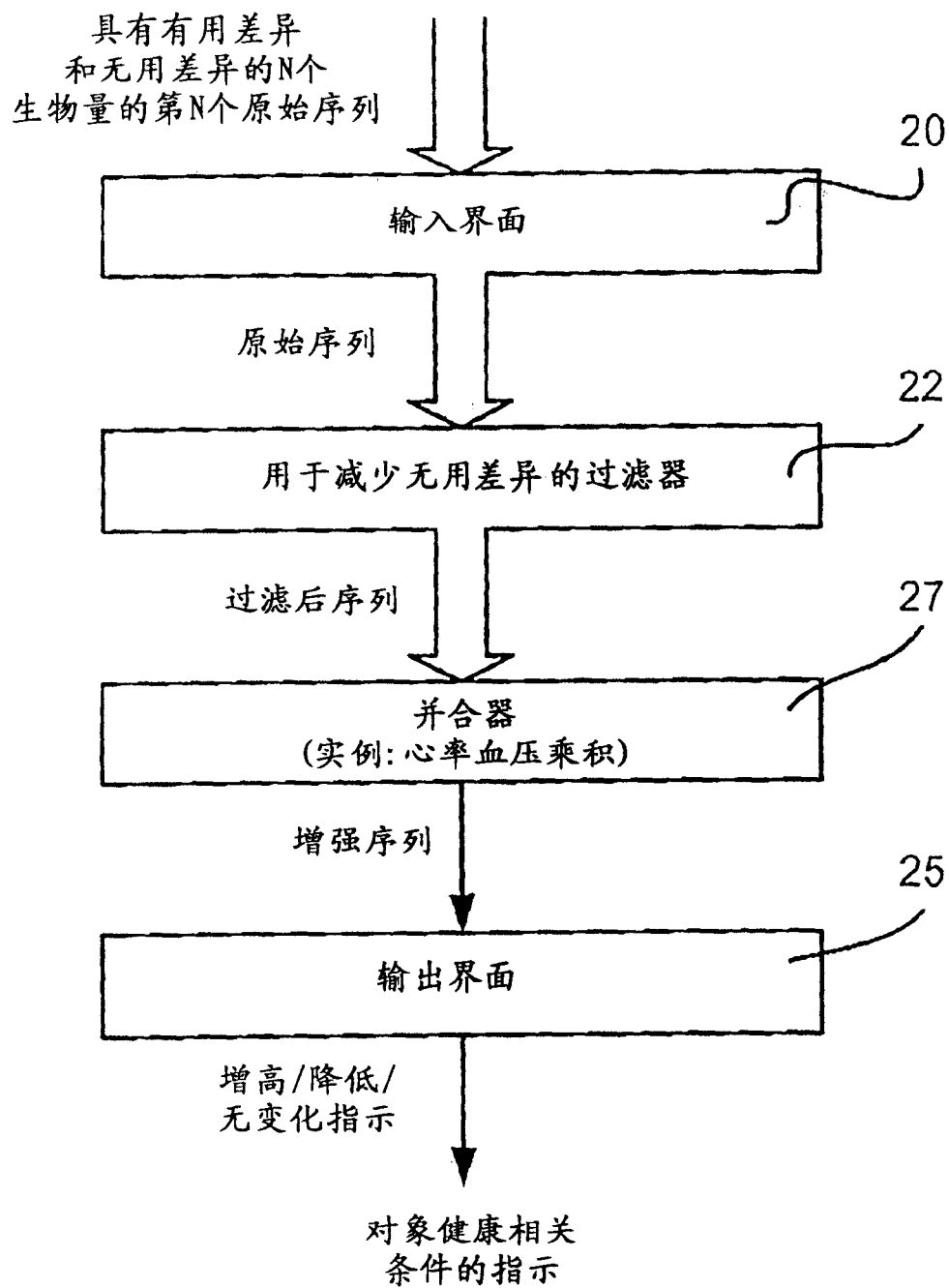


图 22b

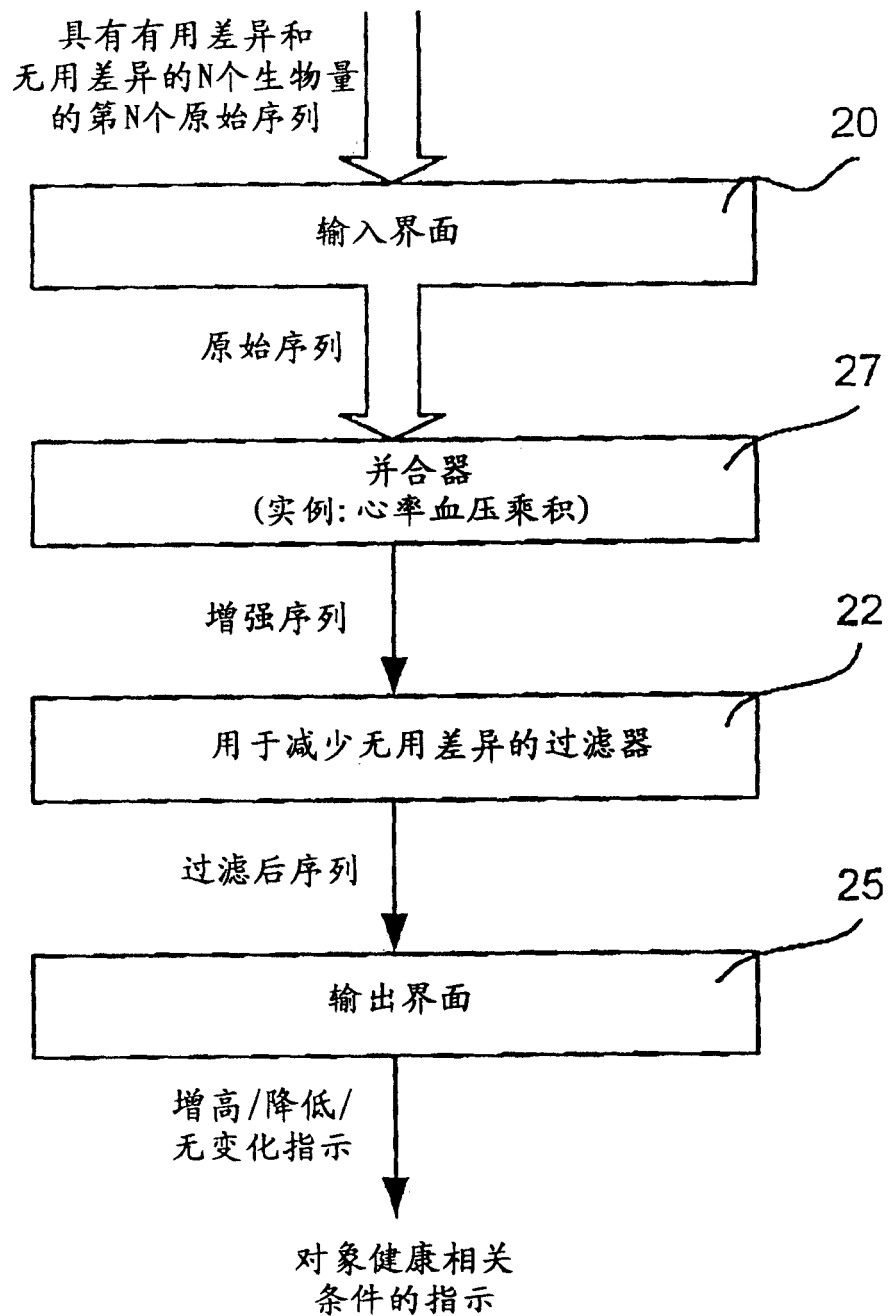
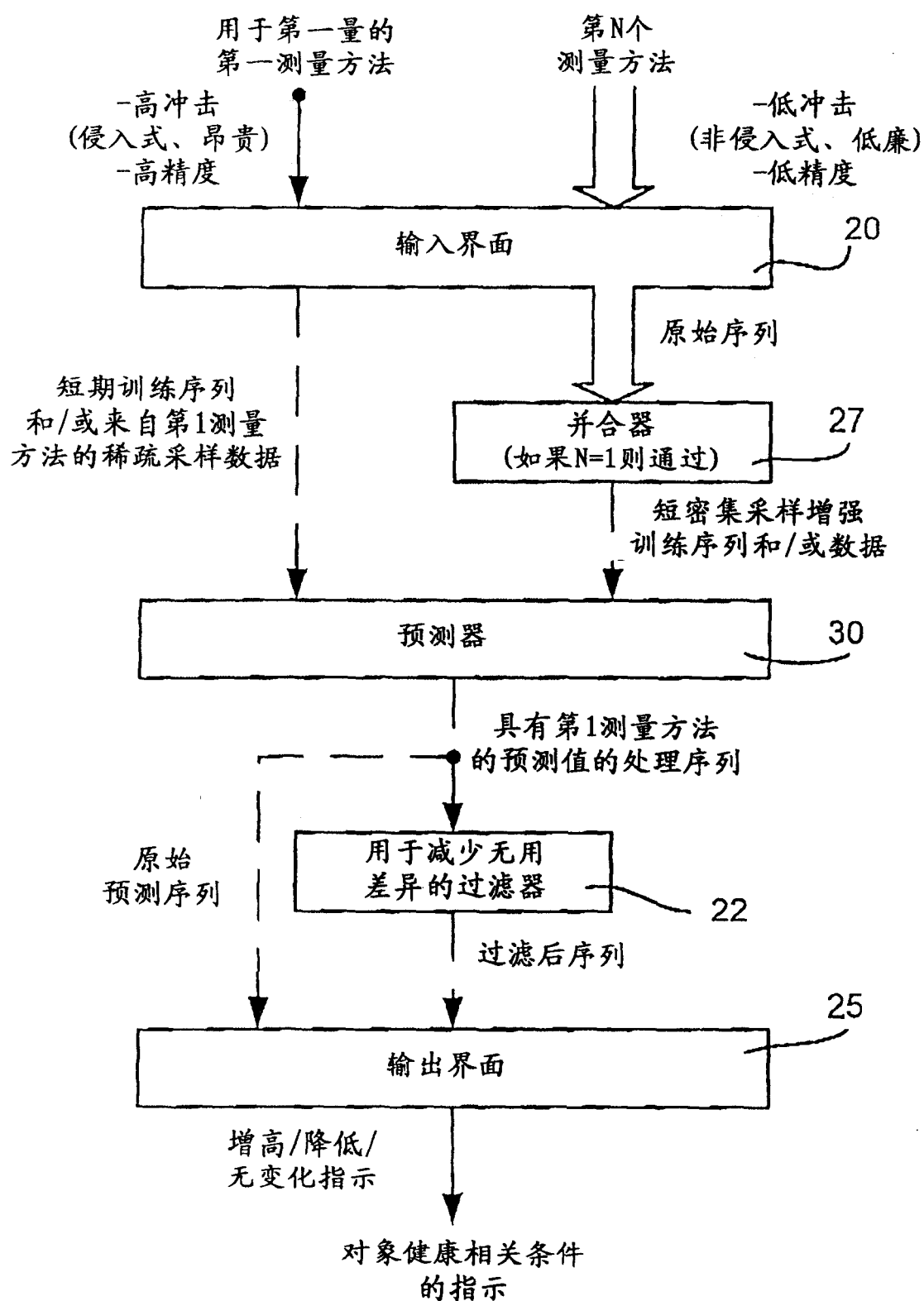


图23



专利名称(译)	代谢监视，用于指示对象的健康相关条件的装置		
公开(公告)号	CN100446719C	公开(公告)日	2008-12-31
申请号	CN200580011429.X	申请日	2005-02-25
[标]申请(专利权)人(译)	糖尿病工具瑞典股份公司		
申请(专利权)人(译)	糖尿病工具瑞典股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	糖尿病工具瑞典股份公司		
[标]发明人	拉尔斯 G 里尔杰德 乌尔弗 F 麦格纽森		
发明人	拉尔斯·G·里尔杰德 乌尔弗·F·麦格纽森		
IPC分类号	A61B5/00 A61B		
代理人(译)	秦晨		
审查员(译)	马薇		
优先权	0400456 2004-02-26 SE 0402139 2004-09-07 SE		
其他公开文献	CN1968642A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于指示对象健康相关条件的装置，具有输入界面(20)、预测器(30)和输出界面(25)，该输入界面(20)用于接收通过第一测量方法得到的第一生物量的样品序列，该第一测量方法是侵入式测量并对对象具有第一冲击，并用于接收由第二测量方法获得的第二生物量样品序列，该第二测量方法是非侵入式测量并对对象具有第二冲击，其中第一生物量给出的对象健康相关条件的指示比第二生物量更精确，其中第一生物量和第二生物量与对象的健康相关条件具有相关性，并且其中第二冲击小于第一冲击；该预测器(30)用于在不存在第一生物量样品的某时利用可以获得的第二生物量样品和第一生物量样品提供第一生物量的估计值；该输出界面(25)用于输出估计值或从估计值导出的数据，从而指示对象的健康相关条件。

