



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02801040. X

[43] 公开日 2004 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 1471373A

[22] 申请日 2002.2.5 [21] 申请号 02801040. X

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 5 [33] US [31] 60/266,774

[86] 国际申请 PCT/US02/03465 2002.2.5

[87] 国际公布 WO02/062214 英 2002.8.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.2

[71] 申请人 格鲁科森斯公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 伊戈尔·A·诺维科夫

A·V·克斯洛夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

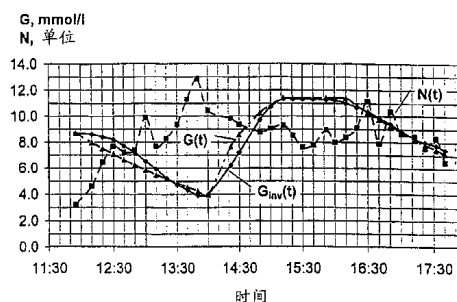
代理人 刘元金 姜建成

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 4 页

[54] 发明名称 测定血液中葡萄糖浓度的方法

[57] 摘要

公开了一种基于测量患者皮肤总阻抗的非侵入式测定血液中葡萄糖浓度的方法, 该方法是基于葡萄糖浓度与总阻抗之间呈一阶相关性的线性模型, 并且该模型考虑了葡萄糖浓度的变化速率。使用侵入式方法在测量初始阶段测定了近似函数中使用的系数。



1. 一种测定血液中葡萄糖浓度 $G(t)$ 的方法, 包含:
测定皮肤总阻抗和根据下式计算 $G(t)$

$$G(t) = G_1 e^{-a_0 t} + q + a_1 e^{-a_0 t} \int_0^t N(x) e^{a_0 x} dx;$$

5

在时间间隔 T 内进行初始阶段测定, 包含测定皮肤总阻抗和使用侵入法测定葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$; 和通过使 $G_{inv}(t)$ 近似于初始测量阶段的时间间隔 T 内测定的 $G(t)$, 使用测定的总阻抗和葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$ 确定参数 a_0 、 q 和 a_1 。

- 10 2. 权利要求 1 的方法, 其中时间间隔 T 足以观察与每天的葡萄糖浓度自然改变、饮食、锻炼和葡萄糖或胰岛素注射有关的葡萄糖浓度的变化。

3. 权利要求 1 的方法, 进一步包含在葡萄糖浓度上升期间进行初始阶段测定。

- 15 4. 权利要求 1 的方法, 进一步包含在葡萄糖浓度下降期间进行初始阶段测定。

5. 权利要求 1 的方法, 进一步包含对患者葡萄糖浓度低于、高于和近似等于肾阈值时确定参数 a_0 、 q 和 a_1 。

- 20 6. 权利要求 1 的方法, 进一步包含通过使 $G(t)$ 与在初始阶段用侵入法测定的肾阈值葡萄糖浓度相等而对在肾阈值处的葡萄糖浓度 $G(t)$ 进行修正。

7. 权利要求 1 的方法, 其中总阻抗的测定包含测定总阻抗的无效分量, 有效分量, 或无效分量和有效分量之间的相角。

8. 权利要求 1 的方法, 其中对于胰岛素依赖型的患者 $q=0$ 。

- 25 9. 权利要求 1 的方法, 其中时间间隔 T 是在大约 4 小时-12 小时。

10. 一种测定血液中葡萄糖浓度 $G(t_*)$ 的方法, 包含:

进行皮肤总阻抗的间歇测定和根据下式计算 $G(t_*)$

$$G(t_m) = G_1 e^{-a_0 t_m} + q + a_1 e^{-a_0 t_m} \sum_{k=1}^m \left[N(t_k) e^{a_0 t_k} + N(t_{k-1}) e^{a_0 t_{k-1}} \right] \frac{(t_k - t_{k-1})}{2};$$

- 在时间间隔 T 内进行初始阶段测定，包含测定皮肤总阻抗和使用侵入法测定葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$ ；和通过使 $G_{inv}(t)$ 近似于初始测量阶段的时间间隔 T 内测定的 $G(t_m)$ ，使用测定的总阻抗和葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$ 确定参数 a_0 、 q 和 a_1 。

11. 权利要求 10 的方法，其中时间间隔 T 足以观察与每天的葡萄糖浓度自然改变、饮食、锻炼和葡萄糖或胰岛素注射有关的葡萄糖浓度的变化。
12. 权利要求 10 的方法，进一步包含在葡萄糖浓度上升期间进行初始阶段测定。
13. 权利要求 10 的方法，进一步包含在葡萄糖浓度下降期间进行初始阶段测定。
14. 权利要求 10 的方法，进一步包含对患者葡萄糖浓度低于、高于和近似等于肾阈值时确定参数 a_0 、 q 和 a_1 。
15. 权利要求 10 的方法，进一步包含通过使 $G(t_m)$ 与在初始阶段用侵入法测定的肾阈值葡萄糖浓度相等而对在肾阈值处的葡萄糖浓度 $G(t_m)$ 进行修正。
16. 权利要求 10 的方法，其中总阻抗的测定包含测定总阻抗的无效分量，有效分量，或无效分量和有效分量之间的相角。
17. 权利要求 10 的方法，其中对于胰岛素依赖型的患者 $q=0$
18. 权利要求 10 的方法，其中时间间隔 T 是在大约 4 小时-12 小时。

测定血液中葡萄糖浓度的方法

本申请要求 2001 年 2 月 5 日提交的美国临时专利申请系列号
5 60/266,774 的优先权, 在此收入作为参考。

发明背景

本发明涉及对患者的非侵入式医学检测方法, 尤其是, 本发明涉及一种以阻抗为基础的测定血液中葡萄糖浓度的方法。

一些非侵入式测定血液中葡萄糖浓度的方法是以测定患者身体
10 一部分的总电阻(阻抗)或者总电阻的分量为基础的, 例如, 俄罗斯专利 2073242 描述了一种以放在电场中的手指的介电渗透率变化为基础的监测血液中糖水平的方法。在另一个例子中, 由俄罗斯专利 2088927 描述, 通过改变震荡回路的无效阻抗来完成血液中葡萄糖浓度的测定, 尤其是, 测量了人对被整合到高频发生器二级回路中的震荡回路的无效阻抗的影响, 并基于二级回路中电流的变化来监测血液
15 中糖浓度。还有另一个例子, 如美国专利 5792668, 所描述的方法包含对人体反射或透射的高频辐射进行光谱分析, 在那种方法中测定参数是输入辐射与反射或透射辐射之间的相差, 该相差对应于人体总电阻分量。还有另一个例子, 在俄罗斯实用新型专利证书#9703 描述了一种方法, 血液中葡萄糖浓度的测定是基于使用两个不同的频率测定
20 人体某一部分的总电阻, 同时测定总电阻的电容性分量, 然后将测定的电容性分量值转化为患者血液中的葡萄糖水平。

所有上面描述的方法的共同缺点在于测定血液中葡萄糖浓度的准确性不如侵入式方法。另一方面, 侵入式方法需要采集血样, 从安全性和方便性角度考虑这是不希望的。上面描述的方法是基于对人体某
25 一部分的总或无效阻抗(或者阻抗分量)的测定。并且不是非常准确。

因此希望提供一种简单的和准确的测定血液中葡萄糖浓度的非侵入式方法, 这种方法今后将成为单个葡萄糖检测试剂盒的基础。

发明概述

30 已经发现人体总电阻抗以及总电阻抗分量不但依赖于血液中葡萄糖浓度的实际值, 而且依赖于葡萄糖浓度变化的瞬时速率。葡萄糖浓度改变的速率对每个个体来说具有专一性, 并且在一定的限度内变

化, 这种变化取决于许多原因和因素, 如, 环境、心理-生理、营养、特异性代谢因素和其它因素。

进一步, 对一个特定个体来说葡萄糖浓度变化的速率具有不同的值, 取决于葡萄糖浓度比所谓“肾阈值”高还是低。“肾阈值”与血液葡萄糖浓度测定的关系可以由下列事实来解释, 即当浓度超过某一水平时 (儿童 7-9mmol/l, 成人 8-11mmol/l), 肾开始产生葡萄糖, 然后葡萄糖随尿从身体中排出。那些在特定限度内对应于每个个体的葡萄糖浓度的阈值被称为“肾阈值”。

本发明提供至少两种测定血液中葡萄糖浓度的方法的实施方案, 第一方案是基于连续测定, 第二方案是基于间歇测定。

根据第一种方案, 测定血液中葡萄糖浓度的方法包含测定皮肤的总阻抗或者总阻抗的一个分量, 然后根据下列方程测定葡萄糖浓度。

$$G(t) = G_0 e^{-a_0 t} + q + a_1 e^{-a_0 t} \int_0^t N(x) e^{a_0 x} dx,$$

其中, $G(t)$ 是在时间 t 时血液中葡萄糖的浓度。

G_0 是测量过程开始时血液中葡萄糖的起始浓度。

q 是一个参数, 它表征人体组织保持与血液中葡萄糖浓度相关的体内平衡的能力 (应当指出对于健康人来说 q 是一个非零值, 而对于依赖胰岛素的人来说 q 接近于零);

$G_1 = G_0 - q$;

a_0 是一个系数, 它表征皮肤总阻抗 (或总阻抗的分量) 与特定个体血液中葡萄糖浓度的关系;

a_1 是一个系数, 它考虑了体外因素的变化和个体特殊的特征;

$N(x)$ 对应于归一化的皮肤总阻抗或皮肤总阻抗分量的测量值。

参数 q 与系数 a_0 和 a_1 在测量初始阶段测定, 初始阶段血液中葡萄糖浓度是在时间 T 内通过侵入式方法测定的, 同时测定皮肤总阻抗 (或总阻抗的一个分量)。根据上述描述的 $G(t)$ 式, 通过近似处理葡萄糖浓度测量值测定参数 q , a_0 和 a_1 。选择足够的时间 T 以便记录涉及葡萄糖浓度每天自然循环改变的变化, 以及与饮食、锻炼、葡萄糖或胰岛素注射有关的葡萄糖浓度的变化。

为了增加初始阶段近似处理的准确性，上述测定是在血液中葡萄糖浓度增加以及降低期间进行。尤其是， q ， a_0 和 a_1 是在葡萄糖浓度水平比肾阈值低、高和近似相等时测定。

- 5 测定的皮肤总阻抗分量可以是：总阻抗的有效分量、无效分量或有效分量与无效分量之间的相角。尤其是，对于胰岛素依赖性个体来说，参数 q 接近于零。另外，根据上述描述的第一种实施方案的方法，要求初始测定时间 T 是大约 4-12 小时。

根据本发明的第二种实施方案，皮肤总阻抗（或总阻抗分量）的测定采用间歇式的，在这种情况下，葡萄糖浓度的测定如下：

10

$$G(t_m) = G_1 e^{-a_0 t_m} + q + a_1 e^{-a_0 t_m} \sum_{k=1}^m \left[N(t_k) e^{a_0 t_k} + N(t_{k-1}) e^{a_0 t_{k-1}} \right] \frac{(t_k - t_{k-1})}{2},$$

其中， $G(t_m)$ 是在时间 t_m 时血液中葡萄糖的浓度。

G_0 是测量过程开始时血液中葡萄糖的起始浓度。

- 15 q 是一个参数，它表征人体组织保持与血液中葡萄糖浓度有关的体内平衡的能力（应当指出对于健康人来说 q 是一个非零值，而对于依赖胰岛素的人来说 q 接近于零）；

$$G_1 = G_0 - q;$$

a_0 是一个系数，它表征皮肤总阻抗（或总阻抗的分量）与特定个体血液中葡萄糖浓度的关系；

- 20 a_1 是一个系数，它考虑了体外因素的变化和个体特殊的特征；

- 25 $N(t_k)$ 对应于归一化的皮肤总阻抗（或总阻抗分量）的测量值， t_{k-1} 和 t_k 对应于间歇测定次数，从 $t_0=0$ 的初始测定开始， k 是整数（ $k=1, 2, \dots, m$ ）。类似于本发明的第一种实施方案， q ， a_0 和 a_1 在初始阶段测定。初始阶段血液中葡萄糖浓度是在时间 T 内通过侵入式方法测定的，同时测定皮肤总阻抗（或总阻抗的一个分量）。根据上述描述的 $G(t_m)$ 式，通过近似处理葡萄糖浓度测量值测定参数 q ， a_0 和 a_1 。选择足够的时间 T 以便记录涉及葡萄糖浓度每天自然循环改变的变化，以及

正如第一种实施方案，为了增加初始阶段近似处理的准确性，上

述测定是在血液中葡萄糖浓度增加以及降低期间进行。尤其是, q , a_0 和 a_1 是在葡萄糖浓度水平比肾阈值低、高和近似相等时测定。

测定的皮肤总阻抗分量可以是: 总阻抗的有效分量、无效分量或有效分量与无效分量之间的相角。尤其是, 对于胰岛素依赖性个体来说, 参数 q 接近于零。另外, 根据上述描述的第一种实施方案的方法, 要求初始测定时间 T 是大约 4-12 小时。

本发明提供了更精确测定血液中葡萄糖浓度的方法。

附图简述

图 1 是根据本发明方法对患者 “A” 测定的 $G(t)$ 、 $G_{inv}(t)$ 和 $N(t)$ 曲线图。

图 2-图 5 是在测试期间其中一天的对患者 “A” 测定的结果曲线图。

图 6 是对患者 “B” 的测定结果曲线图。

图 7-图 8 是对患者 “C” 的测定结果曲线图。

发明详述

在初始阶段, 本方法提供了使用任何侵入式方法同时测定总阻抗和血液中葡萄糖浓度。测定是在葡萄糖浓度增加和降低期间进行。

可以通过任何适当的方法测定皮肤总阻抗或总阻抗分量, 例如, 使用高频震荡辐射并用电容传感器测量电阻的方法。俄罗斯实用新型专利证书 #9703 描述了这种使人们通过上述方法进行测定的装置的例子。

应当指出的是, 在本说明书中, 术语 “总电阻” 不但意味着包含有效和无效分量的总阻抗, 而且还意味着皮肤和皮下组织电阻各自的每个分量, 还有这些分量的组合或导数, 例如有效电阻与无效电阻的比率。在整个说明书中, 术语 “总电阻” 和 “总阻抗” 可以互换使用。

为了增加近似法的精确度, 初始阶段要对至少两个低于 “肾阈值” 和近似于 “肾阈值” 水平以及至少两个高于 “肾阈值” 水平的不同浓度进行测定。这种测定要在葡萄糖浓度增加和降低期间进行。因此, 总电阻和葡萄糖浓度的测定 (使用侵入式方法) 要在至少六个不同的葡萄糖浓度范围进行。即:

- 1) 对浓度上升期间低于肾阈值的浓度;
- 2) 对浓度上升期间在肾阈值水平附近的浓度;

- 3) 对浓度上升期间高于肾阈值的浓度;
- 4) 对浓度下降期间高于肾阈值的浓度;
- 5) 对浓度下降期间在肾阈值水平附近的浓度;
- 6) 对浓度下降期间低于肾阈值的浓度。

5 总电阻和同时测定的葡萄糖浓度是为了将来确定参数 q 与系数 a_0 和 a_1 , 参数 q 与系数 a_0 和 a_1 将测定的皮肤总电阻与血液中葡萄糖浓度关联起来, 这些参数对每个个体来说是独一无二的。下面提供了这些参数及如何确定它们的更详细描述。要强调的是为了实施本发明的方法, 在初始阶段要足以进行一个循环的测定是重要的。然而, 初始
10 阶段进行几个循环测定可以使葡萄糖测定的偶然误差更低。

考虑到系统误差, 即测定期间由于人体中发生各种变化导致系统误差的叠加, 建议周期性重复进行初始阶段的测定 (例如几个月一次), 然而可以使用在特征浓度范围总电阻的测定结果解释这些变化。例如, 跨越肾阈值的转变期电阻的变化。

15 一般来讲, 总电阻 $Z(t)$ 与依赖于时间的葡萄糖浓度 $G(t)$ 之间的关系如下面多项式表示:

$$Z(t) = b_{00} + \sum_{j=1}^M \sum_{i=0}^j b_{ij} (G)^i (dG/dt)^{j-i} \quad (1)$$

其中, M 是多项式的幂次 (或者计算时使用的模型的近似程度, M
20 $\in [1, \infty)$);

i 是葡萄糖浓度 $G(t)$ 的幂次;

j 是葡萄糖浓度对时间的导数 dG/dt 的幂次;

b_{ij} 是数字扩展系数

式 (1) 描述一种血液中葡萄糖浓度与总电阻关系的通用模型, 这种通用模型使人们能够描述适合于这种通用模型的各种特殊模型, 和
25 使用相应的算法从总电阻确定浓度。基于式 (1) 计算的精确度随着 M 的增加而增加, 相反, 则可能增加葡萄糖浓度测定步骤的难度。

实验检测显示, 为了在相对误差 10-15% 范围内测定葡萄糖浓度, 使用 $M=1$ 的式 (1) 近似模型就足够了, 这时式 (1) 变为一种葡萄糖
30 浓度与测量的总电阻呈线性关系的模型, 这种线性模型转变成如下形

式:

$$Z(t) = b_{00} + b_{10}G(t) \quad (2)$$

并且存在一种不完全一阶线性模型的特例。这种模型导致近似法
5 的精确度不能令人满意。

一种葡萄糖浓度与总电阻呈一阶近似关系的完全线性模型对应于
下式:

$$Z(t) = b_{00} + b_{10}G(t) + b_{01}(dG(t)/dt). \quad (3)$$

10 这种模型可以用一阶微分方程表示:

$$dG(t)/dt + a_0G(t) = a_1N(t) + q, \quad (4)$$

其中使用了下列替换:

$$a_0 = b_{10}/b_{01}$$

15 $a_1 = k_r/b_{01}$

$$q = -b_{00}/b_{01}$$

这里, $N(t)$ 是皮肤总电阻的测定值, 被归一化为 t_r 时刻的葡萄糖
浓度 G_r 的值, t_r 是超过肾阈值的转变时刻, 这里:

20 $G_r = N(t_r) = k_r Z(t_r), \quad (5)$

k_r 是归一化系数;

a_0 - 一种表征特定个体葡萄糖浓度与总电阻关系的系数, 该系数
在一个长时间范围内一般是常数;

q - 一种参数, 它表征人体组织保持与血液中葡萄糖浓度相关的
25 体内平衡的能力 (应当指出对于健康人来说 q 是一个非零值, 而对于

依赖胰岛素的人来说 q 接近于零)；

a_1 — 一种系数，它考虑了体外因素的变化和患者机体的特殊特征，这种系数值也依赖于血液中葡萄糖浓度的变化方向，该系数对浓度变化速率的依赖性差。

5 式 (4) 描述的模型是对具有下列两组人群的特征的特例的阐明。

系数 $a_1 \gg 1$ 和 $|a_1/a_0| \approx 1$ 是皮肤总电阻与葡萄糖浓度呈正比时的情况，即 $N(t) \sim G(t)$ 。尽管已知的所有测定方法都使用这种模型，但是在糖尿病患者中具有这种比例特征的人的百分比不高。

10 在另一个特例中，在 $|a_0/a_1| \rightarrow 0$ 和 $|a_0| \rightarrow 0$ 时，是皮肤总电阻与血液中葡萄糖浓度变化速率呈正比时的情况，即 $N(t) \sim dG(t)/dt$ 。在这种情况下，测定的总电阻具有许多最大值和最小值，反映了浓度变化速率的行为。

上述特例在现实生活中不经常遇到，实际应用中，最多的情况是介于两种特例之间。

15 对微分方程 (4) 求解，结果葡萄糖浓度与总电阻归一化值的关系可以写成如下：

$$G(t) = G_1 e^{-a_0 t} + q + a_1 e^{-a_0 t} \int_0^t N(x) e^{a_0 x} dx, \quad (6)$$

20 其中， $G_1 = G_0 - q$ ， G_0 是测定过程起始时血液中葡萄糖的初始浓度， $N(x)$ 是归一化的皮肤总电阻或皮肤总电阻分量的测定值。

对于间歇法，式 (6) 的总电阻归一化值变成如下：

$$G(t_m) = G_1 e^{-a_0 t_m} + q + a_1 e^{-a_0 t_m} \sum_{k=1}^m \left[N(t_k) e^{a_0 t_k} + N(t_{k-1}) e^{a_0 t_{k-1}} \right] \frac{(t_k - t_{k-1})}{2}, \quad (7)$$

25 其中， t_{k-1} 和 t_k 对应于间歇测定次数，从 $t_0=0$ 的初始测定开始， k 是整数 ($k=1, 2, \dots, m$)。

连续或间歇测定期间，式 (6) 和 (7) 作为工作方程式，用于从归一化的皮肤总电阻测定值 $N(t)$ 来确定葡萄糖浓度 $G(t)$ 。对于每个个体来说，对已经描述的葡萄糖浓度范围必须确定参数 q 与系数 a_0 和

a_1 , 即: 对浓度上升和下降时, 在高于和低于肾阈值时测定。

通过标准的数学方法确定参数 q 与系数 a_0 和 a_1 , 例如非线性函数的最小化。这种数学处理的目的是要选择参数 q 与系数 a_0 和 a_1 的值使式 (6) 和 (7) 最佳地近似于在初始阶段通过侵入式方法测定的葡萄糖浓度的实验结果。以侵入法测定的 $G(t)$ 作为“已近似曲线”, 根据式 (6) 和 (7) 计算的结果在本文称作“待近似曲线”。使用众所周知的软件产品 MATLAB 或其它适合于近似化处理的现成软件产品, 通过 (6) 和 (7) 能够完成 $G(t)$ 的近似化处理。使用 MATLAB 进行近似化处理时, 首先将已近似的和待近似化处理的曲线输入 MATLAB 的“曲线拟合”函数, 然后选择具有正斜率的已近似曲线部分和相应的待近似曲线的时间部分, 最后找出使已近似曲线和待近似曲线之间具有最小偏差的参数 q 与系数 a_0 和 a_1 值。之后找到具有负斜率的已近似曲线部分和相应的待近似曲线的时间部分, 使用已知的参数 q 与系数 a_0 值, 找到使已近似曲线和待近似曲线之间具有最小偏差的系数 a_1 的第二个值。

为了计算葡萄糖浓度近似等于 G_r (即肾阈值浓度) 时的归一化系数 k_r , 需要确定在待近似曲线上相应的总电阻值, 使用这些确定的值计算算术平均值并将其作为对应于肾阈值的一个 $Z(t_r)$ 水平, 然后能够计算系数 $k_r = G_r / Z(t_r)$ 。

本发明的方法在确定 q 、 a_0 、 a_1 、 k_r 和初始葡萄糖浓度 G_0 之后, 只能根据 $N(t) = k_r Z(t)$ 确定总电阻 $N(t)$ 的归一化值。如果是连续法测定, 根据式 (6) 计算葡萄糖浓度 $G(t)$ 。如果是间歇法测定, 根据通式 (1) 和选择的定量方法 (例如梯形近似法), 使用式 (7) 计算葡萄糖浓度。为了增加浓度测定的可靠性, 在某一时间内, 知道浓度是上升或下降是有利的。通过估计和预测前面测量的浓度、或对正在测量的结果进行统计处理、或观察与血液中葡萄糖浓度变化有关的心电信号形状的变化可以获得关于导数 $dG(t)/dt$ 的信息。

重要的是, 当应用本发明的方法时, 无须额外的侵入式测量葡萄糖就可以修正 $G(t)$ 值。在肾阈值附近的一个短时间内皮肤总电阻经历突变, 这种突变使人们能够基于 $Z(t)$ 行为确定超过肾阈值的转变时刻。考虑到在初始测量阶段测定特定个体 G_r 值的事实, 肾阈值转变时测定的 $N(t)$ 值可以由 $N(t_r) = G_r$ 替换。因此, 不用重复初始阶段的侵

入式测定即可修正计算的浓度 $G(t)$ ，这种修正只使用总电阻测量数据即可重复进行，并且特别是，使用初始阶段获得的特定个体的对应于肾阈值的浓度信息即可修正计算的浓度 $G(t)$ 。

5 本发明也考虑了基于一些其它个体生理参数例如心脏活动、在针刺处的生物电势等的测量来确定肾阈值转变时间和相应的葡萄糖浓度。

本发明使人们能够确定在某一时刻患者应该注射的必需的胰岛素注射剂量，基于某一时刻葡萄糖浓度的变化速率并结合初始阶段的测定，可以确定这种必需的剂量。注射这种确定的胰岛素剂量以后，
10 基于初始阶段获得的关于系数 a_1 的变化信息可以进行 $G(t)$ 当前值的额外修正。

实施本发明方法的步骤如下：

在初始阶段测定皮肤总电阻；对每个总电阻测量值使用已知的侵入法测定血液中葡萄糖浓度，如，使用“ONE TOUCH”或“GLUCOTREND”；
15 这种测定是在葡萄糖浓度上升和下降期间进行，这种上升和下降的葡萄糖浓度可以简单地由每日的葡萄糖自然波动获得、或通过饮食、锻炼或葡萄糖或胰岛素的摄入人为地刺激获得。在血液中葡萄糖浓度上升和下降期间至少进行两种总电阻和浓度的测定是很重要的。为了增加对基于总电阻的浓度近似处理的准确性，要在低于、高于和近似于
20 肾阈值时进行测定，因此应该分配足够的时间给初始测定阶段以便记录可靠的葡萄糖浓度变化。

初始阶段的测定使人们可以获得个体葡萄糖浓度和皮肤总电阻之间的函数关系，以及上升和下降循环中浓度的测量值。对应于近似法或初始阶段使用的侵入法的误差，这些测定被称为“真实”测定。进一步，建议尤其是在肾阈值附近时间获得总电阻和葡萄糖浓度的详细
25 数据，这些数据使人们用式（5）得到归一化系数 k_r 。

本方法的下一步包含使用初始测量值以便确定个体在葡萄糖浓度上升和下降期间没有超过和超过肾阈值的两个葡萄糖浓度范围的系数 $a_{0,q}$ 和 a_1 。对于间歇和连续测量，可以通过处理上述初始阶段获得的数据获得系数 $a_{0,q}$ 和 a_1 。
30

葡萄糖测定过程开始之前，用总电阻确定与电阻和浓度有关的初始值 G_0 ，之后，连续或间歇测定皮肤电阻并且根据式（6）计算葡萄糖

浓度。使用测定的电阻数据确定肾阈值并使 $G(t)$ 等于 G_r 来修正当前计算值 $G(t)$ 。如果有必要的话,可以通过考虑患者摄入的药剂剂量对 $G(t)$ 进行修正。

实验结果

5 本发明方法对 12 个糖尿病患者和 6 个非糖尿病患者进行实验。糖尿病患者实验组包含年龄 17-60 岁、9-33 年糖尿病病史的依赖胰岛素的男患者和女患者。根据式 (7) 设 $q=0$ 计算糖尿病组的葡萄糖浓度。

实验的第一天进行初始阶段测定。初始阶段测定包含用侵入法测定葡萄糖浓度以及手指的皮肤总阻抗。用初始阶段测定的结果确定两个浓度范围的系数 a_0 和 a_1 : 即浓度上升和下降期间低于和高于肾阈值的浓度范围。之后确定 k_r 值。

现在请看图 1, 图 1 提供有时间依赖性葡萄糖浓度数据 $G_{inv}(t)$, 这一数据是由在初始阶段实验的第一天使用侵入法对患者 “A” 测量得到的。图 1 也提供了归一化系数为 $k_r=9/400$ 的归一化总电阻值 $N(t)$ 图 (待近似函数), 其中, 分子 9mmol/l 对应于该特定患者在肾阈值时的葡萄糖浓度, 分母 400 欧姆对应于总电阻的绝对值。确定的系数如下: $a_0=0.005$; $a_1 \approx -0.0018$ (对于整个浓度下降区); $a_1 \approx +0.0215$ (对于整个浓度上升区)。图 1 中另一个曲线说明使用那些系数的确定值由式 (7) 获得的 $G(t)$ 计算值和初始阶段测定值的修正值。如图 1 所示, 当绝对值的平均偏差不超过 10% 时, 计算的函数与已近似的函数之间的相对偏差不超过 20%。

在后续实验期间, 葡萄糖浓度 $G(t)$ 通过采取间歇法测定手指皮肤总电阻来确定, 每次的测定间隔是 2 天-3 个月。使用式 (7) 和系数 k_r 、 a_0 和 a_1 以及由初始阶段获得的初始浓度 G_0 计算 $G(t)$ 。为了确定本发明方法的误差, 用侵入法对葡萄糖浓度进行平行测定。对不同的患者这种方法的误差范围是大约 8%-17%, 平均误差是大约 11%。

本方法与已知的俄罗斯实用新型专利证书 #9703 描述的方法作了对比。根据该实用新型专利提供的数据, 那种方法的误差是 32%, 这可能是由于那种方法没有考虑浓度变化速率对总阻抗引起的影响。

30 图 2-5 提供了实验期间其中一天对患者 “A” 的实验结果, 图 2 显示了对应于那一天的 $G_{inv}(t)$ 和 $N(t)$ 曲线图。图 3 提供了根据实用新型 #9703 描述的方法的 $G'(t)$ 计算值。图 4 提供了用本发明方法得到的

$G(t)$ 数据。为了比较,图3和图4显示了由侵入法获得的相应的葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$ 数据。

从这些图可以看出,总阻抗函数与侵入法测定的浓度函数(图2)不一致,因此,已知的用于测定葡萄糖浓度 $G'(t)$ 的方法(图3)有
5 明显的误差。

与此同时,可以看出根据本发明方法(图4)测定的葡萄糖浓度 $G(t)$ 使得 $G(t)$ 与用侵入法获得的葡萄糖浓度 $G_{inv}(t)$ 数据之间具有良好的相关性。

图5显示了相对于肾阈值修正的葡萄糖浓度数据 $G(t)$ 的实施例,
10 如图5所示,这种修正使提高葡萄糖浓度测定的准确性成为可能。

图6-8显示对患者“B”(图6)和患者“C”(图7和(图8))测定的总阻抗 $N(t)$ 和计算的葡萄糖浓度 $G(t)$ 的结果,每个图都提供了总阻抗 $N(t)$ 的归一化数据、根据本发明方法计算的葡萄糖浓度数据 $G(t)$ 和通过侵入法测定的葡萄糖浓度数据 $G_{inv}(t)$ 。图7-8的曲线图阐
15 明了同一个患者未注射胰岛素(图7)和注射胰岛素(图8)后葡萄糖浓度下降速率的差异。胰岛素的注射伴随着式(7)中系数 a_1 的修正,再考虑到初始阶段测定的 a_1 的变化,因此,提高了测定浓度下降区葡萄糖浓度的准确性。

因此,这些实验结果阐明了本发明方法的优点和它应用于每个患者的不同特殊情况的能力。本发明说明书使本领域的技术人员了解并使用当前认为是本发明最佳模式的内容,并且本领域的那些技术人员应该理解,存在的变化、组合、修改和等同都在这里公开的具体实施方案例子的宗旨和范围之中。也要理解本文描述的实施例不是为了以任何方式限制本发明而建立的,本发明的目的、特征和优点是根据附
20
25 加的权利要求而建立的。

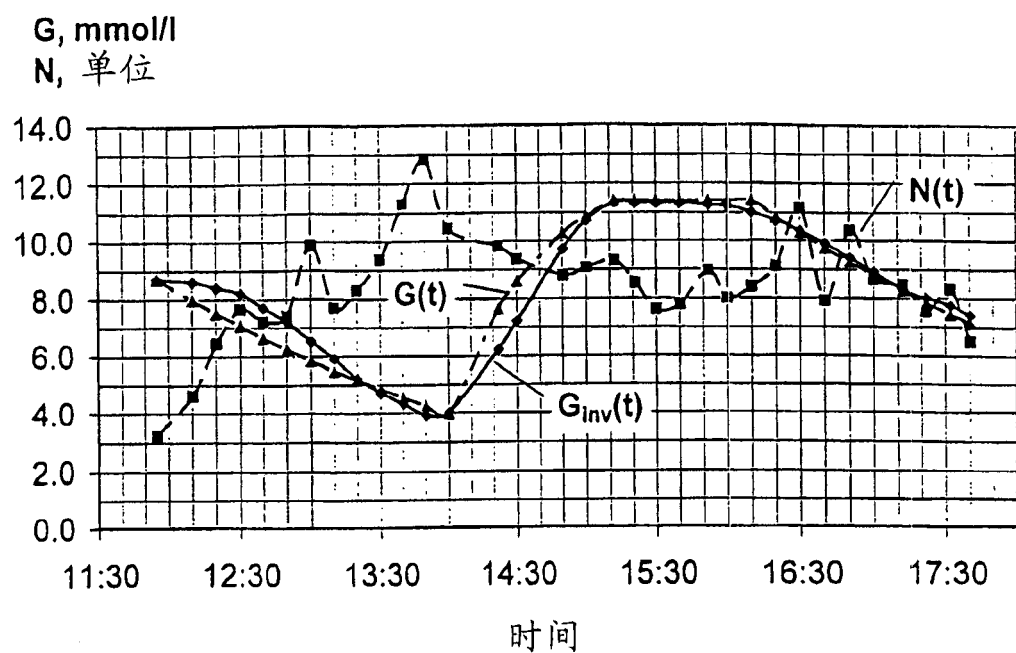


图 1

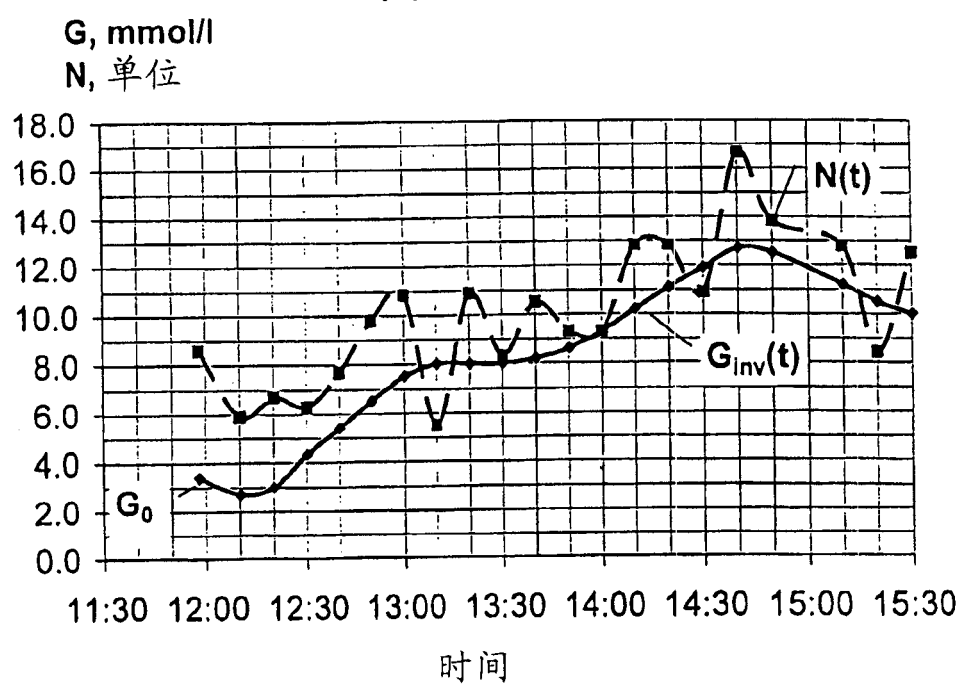


图 2

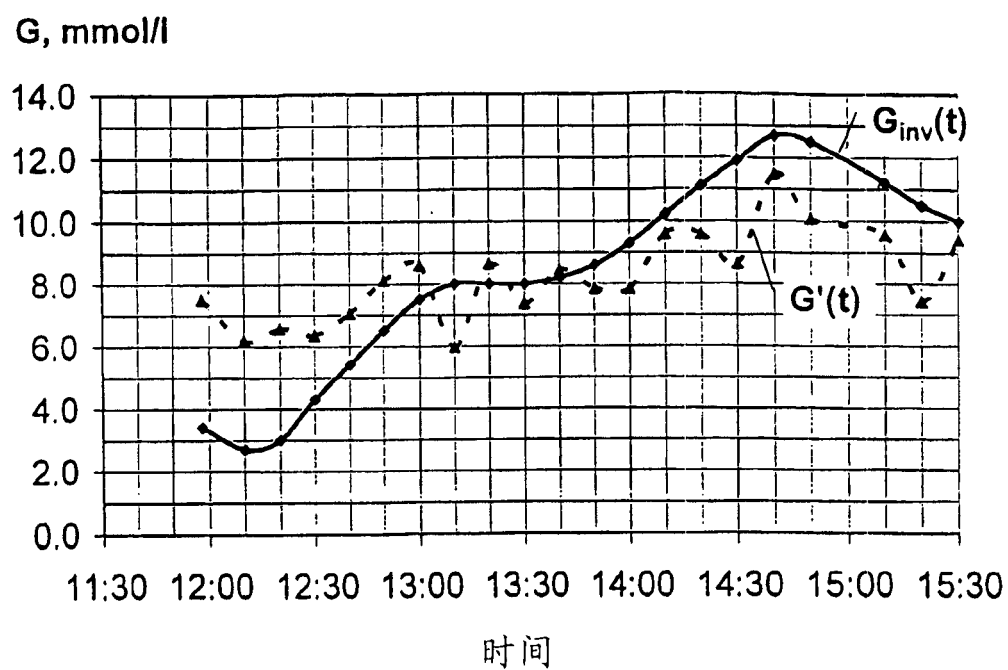


图 3

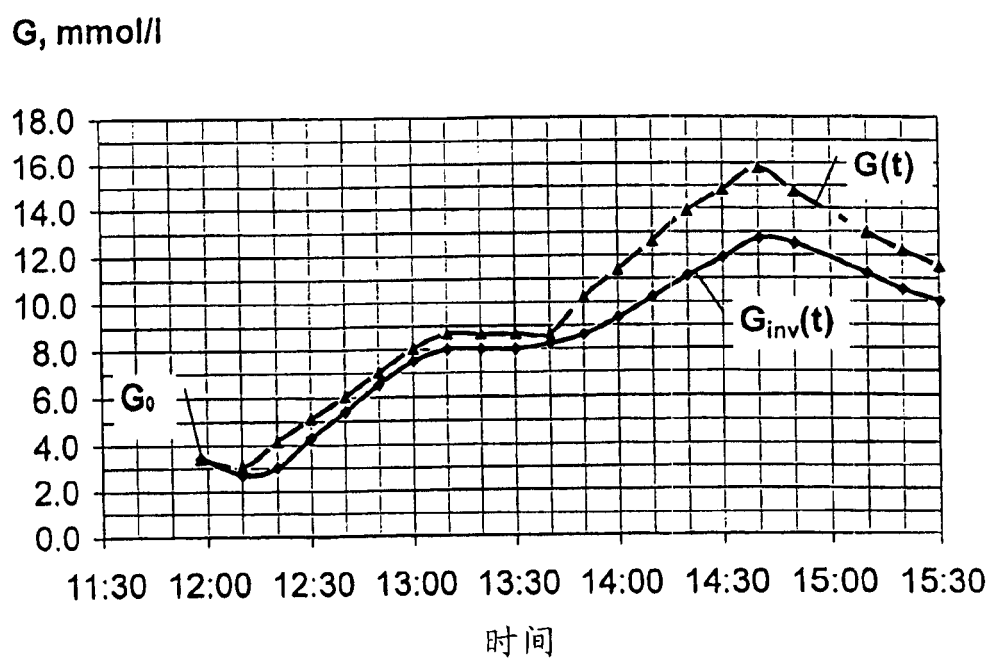


图 4

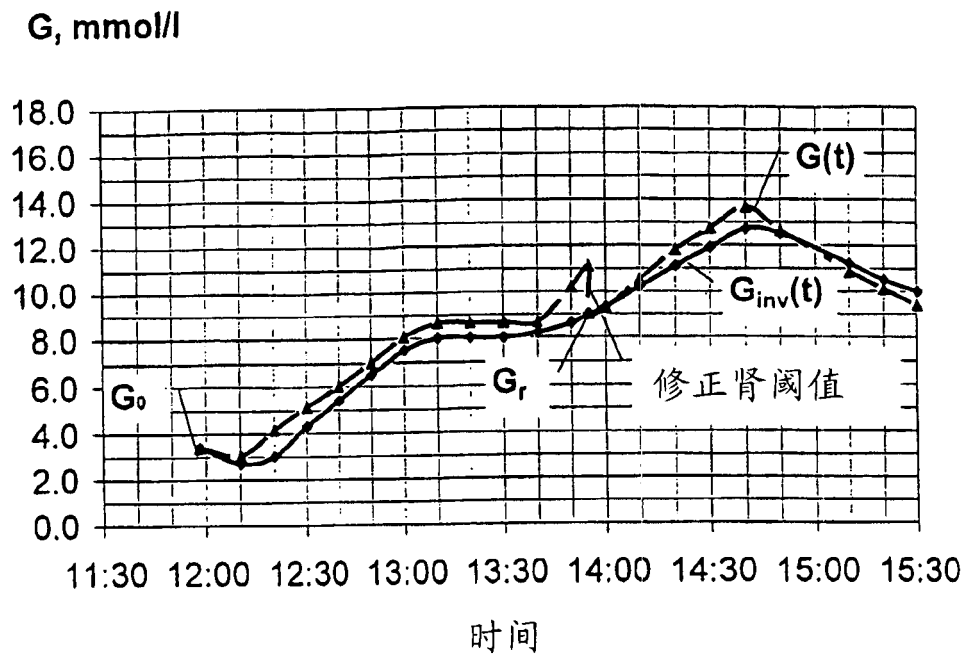


图 5

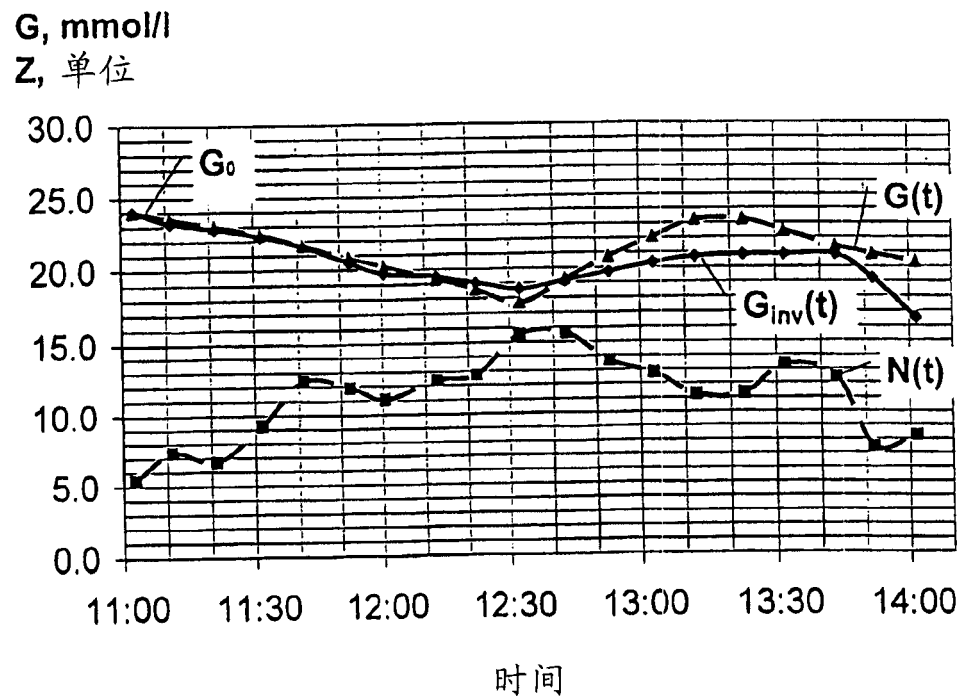


图 6

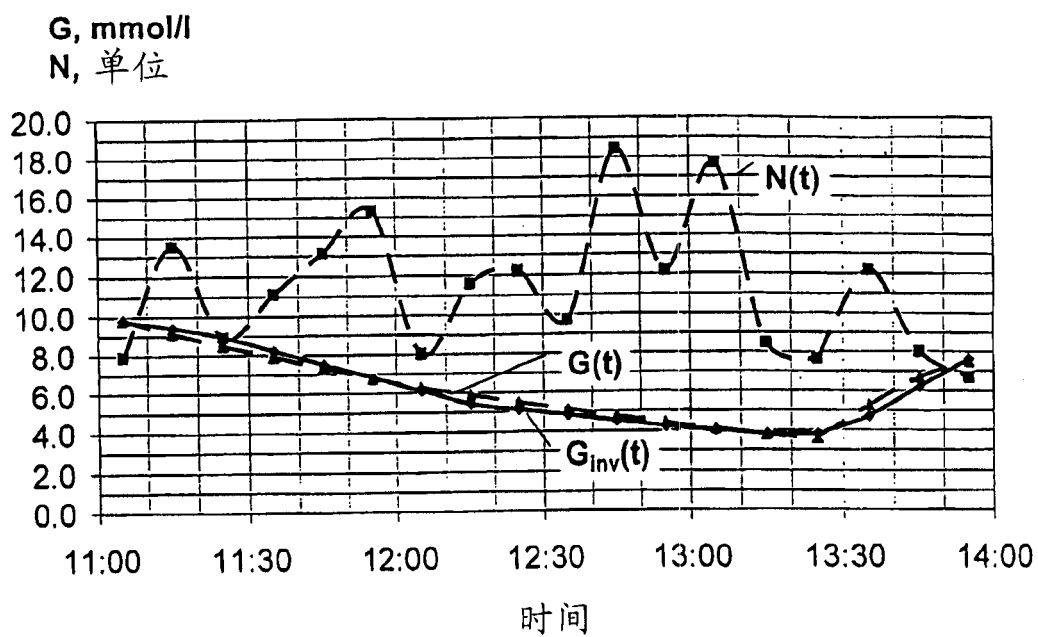


图 7

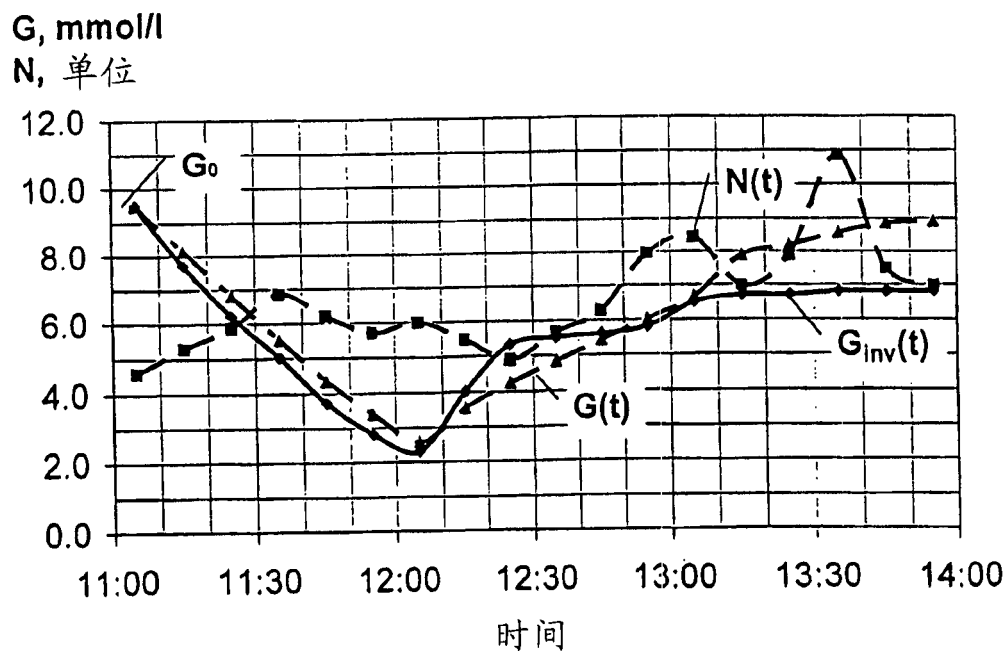


图 8

专利名称(译)	测定血液中葡萄糖浓度的方法		
公开(公告)号	CN1471373A	公开(公告)日	2004-01-28
申请号	CN02801040.X	申请日	2002-02-05
[标]发明人	伊戈尔A诺维科夫 AV克斯洛夫		
发明人	伊戈尔·A·诺维科夫 A·V·克斯洛夫		
IPC分类号	A61B5/05 A61B5/00 A61B5/053 A61B5/145		
CPC分类号	Y10T436/104998 Y10T436/144444 A61B5/053 A61B5/14532		
代理人(译)	姜建成		
优先权	60/266774 2001-02-05 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种基于测量患者皮肤总阻抗的非侵入式测定血液中葡萄糖浓度的方法，该方法是基于葡萄糖浓度与总阻抗之间呈一阶相关性的线性模型，并且该模型考虑了葡萄糖浓度的变化速率。使用侵入式方法在测量初始阶段测定了近似函数中使用的系数。

