



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103889317 B

(45)授权公告日 2017.12.29

(21)申请号 201280040549.2

M.D.布雷顿 S.D.帕特克

(22)申请日 2012.06.23

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103889317 A

代理人 臧霖晨 王忠忠

(43)申请公布日 2014.06.25

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/500545 2011.06.23 US

(56)对比文件

CN 1422136 A, 2003.06.04,
WO 2010/138848 A1, 2010.12.02,
WO 2010/099313 A1, 2010.09.02,
CN 1688244 A, 2005.10.26,
WO 2005/106017 A2, 2005.11.10,
CN 101278847 A, 2008.10.08,
US 2009/0164239 A1, 2009.06.25,
WO 2010/062898 A1, 2010.06.03,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.02.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/043910 2012.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/178134 EN 2012.12.27

审查员 卢晓萍

(73)专利权人 弗吉尼亚大学专利基金会
地址 美国弗吉尼亚州

(72)发明人 B.P.科瓦彻夫 P.T.基思-海恩斯

权利要求书2页 说明书20页 附图6页

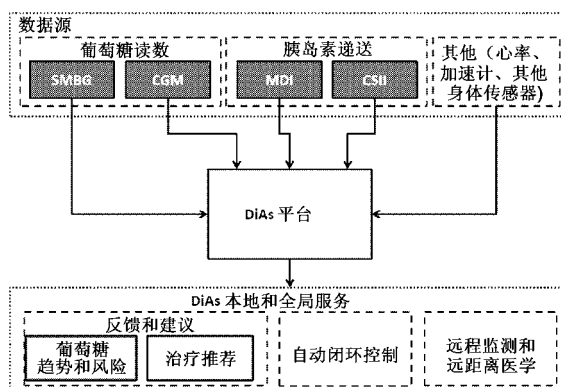
(54)发明名称

用于监测和控制糖尿病患者的血糖水平的统一平台

(57)摘要

一种能够利用来自不同监测技术的数据并且能够在若干可扩展水平向患有糖尿病的患者提供帮助(范围从关于长期趋势和预后的建议到实时自动闭环控制(人工胰腺))的灵活系统。这些可扩展监测和治疗策略由被称为糖尿病辅助(DiAs)平台的统一系统递送。该系统提供用于实现各种监测、咨询和自动糖尿病治疗算法或方法的基础。针对各个患者的细节,并且在任何给定时刻针对患者风险评估定制DiAs推荐。

DiAs输入和输出



1. 一种用于管理患者的血糖控制的系统,包括:
 - 输入模块,其被配置成从多个多样化血糖测量设备中的一个或多个以及多个多样化胰岛素递送设备中的一个或多个接受输入数据;
 - 数据分类器模块,其被配置成评估所述输入模块接受的数据的频率、维度和质量以对所述输入数据进行分类从而根据其类别来确定所述输入数据的适当处理;
 - 患者状态估计模块,其被配置成根据与由数据分类器模块确定的那样的输入数据的类别相对应的至少一个数据处理算法来处理输入数据;
 - 患者风险状况模块,其被配置成使用来自所述患者状态估计模块的已处理数据来确定所述患者关于异常血糖状态的风险水平;以及
 - 输出模块,其被配置成基于由所述患者风险状况模块确定的风险水平来输出咨询消息、患者警报和对于所述血糖测量设备和所述胰岛素递送设备的控制信号。
2. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述多样化血糖测量设备包括自我监测血糖(SMBG)设备和连续葡萄糖监测(CGM)设备。
3. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述多样化胰岛素递送设备包括每日多次胰岛素注射泵和连续皮下胰岛素注射泵。
4. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入数据被分类为SMBG数据、SMBG加上胰岛素泵数据、CGM数据、或CGM加上胰岛素泵数据中的一个。
5. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入模块还被配置成从心率传感器接收数据。
6. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入模块还被配置成从血压传感器接收数据。
7. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入模块还被配置成从加速计传感器接收数据。
8. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入模块还被配置成从ECG/EKG传感器接收数据。
9. 如权利要求1所述的系统,其中,
 - 所述输入模块还被配置成从用于所述患者的多个不同生理传感器接收数据,所述多个传感器形成身体传感器网络。
10. 如权利要求1所述的系统,还包括电信模块,其被配置成将患者状况数据传送给远程健康护理提供者。
11. 如权利要求1所述的系统,还包括电信模块,其被配置成将患者状况数据传送给紧急应答器。
12. 如权利要求1所述的系统,还包括电信模块,其被配置成将患者状况数据传送给公共健康护理组织。
13. 如权利要求1所述的系统,还包括从第三方源下载的糖尿病管理或控制应用模块。
14. 如权利要求3所述的系统,还包括安全服务模块,其被配置成分析来自所述胰岛素递送设备中的至少一个的数据并且根据所述数据分析来确定所述胰岛素递送设备的操作

状态。

15. 如权利要求14所述的系统,其中所述安全服务模块还被配置成为了安全起见在将胰岛素大剂量命令递送给胰岛素递送设备之前在屏幕上显示所述命令。

16. 如权利要求1所述的系统,其中,
所述系统被实现在蜂窝电话上。

17. 如权利要求1所述的系统,其中,
所述系统被实现在平板计算机上。

18. 如权利要求1所述的系统,其中,
所述控制信号被配置成促使根据所确定的所述患者的风险状况和数据质量和/或密度的确定来对所述患者的监测从当前监测水平修改成较高监测水平。

19. 如权利要求1所述的系统,其中,
所述控制信号被配置成根据所确定的所述患者的风险状况来实施胰岛素递送到所述患者的闭环控制。

用于监测和控制糖尿病患者的血糖水平的统一平台

背景技术

[0001] 糖尿病症 (DM) (通常简称为糖尿病) 是一组由血液中的高葡萄糖水平 (即高血糖症) 表征的代谢性疾病, 要么因为身体没有产生足够的胰岛素 (类型1 DM或T1DM), 要么因为细胞不能对产生的胰岛素做出响应 (类型2 DM或T2DM)。利用胰岛素并且利用口服药来维持接近正常血糖水平 (即血糖正常) 的强化治疗显著降低T1DM和T2DM二者中的慢性并发症 [1, 2, 3], 但是可能冒着症状性低血糖症和潜在威胁生命的严重低血糖症的风险。因此, 低血糖症已经被标识为优化糖尿病管理的主要障碍 [4, 5]。患有T1DM和T2DM的人们面对终身优化问题: 以便在不增加他们患有低血糖症风险的情况下维持严格的血糖控制。然而, 针对精密血糖控制的斗争可能导致随着时间的大血糖 (BG) 波动。该过程会受到许多外部因素的影响, 包括注射的胰岛素的时间和量、吃的食物、物理活动等等。换言之, 糖尿病中的BG波动是受到许多内部和外部因素影响的复杂和动态生物系统的相互作用的可测结果。

[0002] 该系统的优化在很大程度上取决于自我治疗行为, 它必须是由葡萄糖监测来通知的并且必须利用现场可获得的数据和技术。当前可访问的数据源包括血糖自我监测 (SMBG)、连续葡萄糖监测 (CGM)、以及症状和自我治疗实践的评估。可用治疗包括药物 (专门对于T2DM)、每日多次胰岛素注射 (MDI)、以及胰岛素泵 (CSII-连续皮下胰岛素注射)。当前, 这些治疗处于发展和临床接受的各个阶段, 其中SMBG现在是常规实践, CGM迅速发展, 并且显露组合CGM和CSII并且为不久将来的人工胰腺做好准备的集成系统。

[0003] 血糖的自我监测

[0004] 当代家庭BG仪表为通过SMBG的频繁和准确BG确定提供方便的手段 [6, 7]。大多数仪表能够存储BG读数 (通常超过150个读数) 并且具有将这些读数下载到诸如PC的计算设备中的接口。该仪表通常配有软件, 该软件具有用于基本数据分析 (例如平均BG的计算、先前两周内平均BG值的估计、目标百分比、低血糖症和高血糖症区等等)、数据的记录、以及BG数据的图形表示 (例如直方图、饼状图等等)。在一系列研究中, 我们已经示出SMBG数据的特定风险分析还可以捕获朝向低血糖症的增加的风险的长期趋势 [8, 9, 10], 并且可以识别对于低血糖症的增加的风险的24小时时段 [11, 12]。下面呈现风险分析的基础。这里概述的方法已经应用于SMBG和CGM数据二者。

[0005] 评估低血糖症和高血糖症的风险: 这些方法基于对BG数据的风险分析的概念 [13], 并且基于能够由数学数据变换校正的BG测量尺度的特定不对称性的识别 [14]。风险分析步骤如下:

[0006] 1. BG尺度的对称性: 将非线性变换应用于BG测量尺度以便将整个BG范围 (20到600mg/dl, 或1.1到33.3mmol/l) 映射成对称区间。112.5mg/dl (6.25 mmol/l) 的BG值被映射成零, 对应于针对低血糖症或高血糖症的零风险。该变换的分析形式是 $f(BG, \alpha, \beta) = [(\ln(BG))^{\alpha} - \beta]$, $\alpha, \beta > 0$, 其中如果BG是以mg/dl测量的, 则参数被估计为 $\alpha=1.084, \beta=5.381, \gamma=1.509$, 并且如果BG是以mmol/l测量的, 则 $\alpha=1.026, \beta=1.861, \gamma=1.794$ [14]。

[0007] 2. 对每个SMBG读数的风险值的指定: 我们限定二次风险函数 $r(BG) = 10f(BG)^2$ 。函数 $r(BG)$ 的范围从0到100。在BG=112.5mg/dl (安全正常血糖BG读数) 处达到其最小值, 而在

BG尺度的最末端处达到其最大值。因此, $r(BG)$ 可以被解释为与某一BG水平相关联的风险的度量。该抛物线的左分支标识低血糖症的风险, 而右分支识别高血糖症的风险。

[0008] 3. 针对低血糖症和葡萄糖变化的风险的计算度量: 使 x_1, x_2, \dots, x_n 成为一系列 n 个BG读数, 并且如果 $f(BG) < 0$ 则使 $rl(BG) = r(BG)$, 并且否则为0; 如果 $f(BG) > 0$ 则使 $rh(BG) = r(BG)$, 并且否则为0。然后, 低血糖指数 (LBGI) 被计算为:

$$[0009] \quad LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i)。$$

[0010] 换言之, LBGI是当低BG读数的数目和/或程度增大时也增大的非负量。在研究中, LBGI通常导致在后续的3至6个月中将来显著低血糖症的40%至55%的变化[8, 9, 10], 这使得它成为基于SMBG的低血糖症的有效预言者。类似地, 我们如下计算高血糖指数 (HBGI):

$$[0011] \quad HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i)$$

[0012] 该HBGI是当高BG读数的数目和/或程度增大时也增大的非负量。

[0013] 连续葡萄糖监测

[0014] 自连续葡萄糖监测技术10年前的出现以来[15, 16, 17] (最初特别在低血糖范围具有有限的性能[18, 19]), 已经朝着不仅夜以继日地监测BG全过程而且还向患者提供反馈 (诸如当BG达到预置低或高水平时的警报) 的通用和可靠的CGM设备做出了显著的进步。大量研究已经证明了连续葡萄糖监测的益处[20, 21, 22, 23] 以及针对临床使用的图表指南和其作为闭环控制的先驱的将来[24, 25, 26, 27]。然而, CGM具有彻底改革糖尿病的控制的潜力, 它还生成既庞大又复杂的数据流。这些数据的利用需要理解该新技术中所涉及的物理、生物化学、以及数学原理和特性。重要的是要知道CGM设备测量不同腔室-间质 (interstitium) 中的葡萄糖浓度。间质性葡萄糖 (IG) 波动大概经由扩散过程与BG相关[28, 29, 30]。为了解释BG和IG之间的梯度, 利用毛细血管葡萄糖来校准CGM设备, 其将通常较低的IG浓度带到对应的BG水平。成功的校准将调整IG波动相对于BG的幅度, 但是将不会消除因为BG到IG葡萄糖转运以及传感器处理时间 (仪器延迟) 引起的可能时间滞后。因为这样的时间滞后可能大大影响CGM的准确性, 所以许多研究致力于其调查研究, 产生了各种结果[31, 32, 33, 34]。例如, 假设如果葡萄糖下降是因为外围葡萄糖消耗, 则生理时间滞后将为负, 即IG的下降将在BG的下降之前[28, 35]。在大多数研究中, IG滞后BG (大多数时间) 达4至10分钟, 而不管BG变化的方向[30, 31]。推拉 (push-pull) 现象的公式提供了这些结果的调和, 并且提供了对于比简单常数或方向性时间滞后更复杂的BG-IG关系的论据[34, 36]。此外, 来自校准的误差、敏感性的损失以及随机噪声使CGM数据混淆[37]。然而, CGM的准确性在增大, 并且可能达到对皮下葡萄糖监测的生理极限[38, 39, 40]。

[0015] 人工胰腺

[0016] 糖尿病管理进展中的下一步是自动葡萄糖控制, 或者将连续葡萄糖监测器与胰岛素泵链接的人工胰腺。该组合的关键元件是闭环控制算法或方法, 其监测血糖波动和胰岛素泵的动作, 并且在适当时间推荐胰岛素递送。

[0017] 人工胰腺想法可以追溯到当针对患有糖尿病的人的外部BG调节的可能性已经通过使用静脉内 (i.v.) 葡萄糖测量结果和i.v. 葡萄糖和胰岛素的注射的研究建立时已经发生超过三十年的发展。诸如Biostator™的系统已经在医院环境中被引入和使用, 以便通过施

加正(经由葡萄糖或胰高血糖素)和负(经由胰岛素)控制二者来维持正常血糖(或血糖正常)[51,52,53,54,55]。可以在[56,57,58,59,60,61]中找到主要的早期设计的详细说明。之后的更多工作(跨过BG控制技术的更宽范围)通过生理数学建模和计算机仿真控制来驱动[62,63,64,65]。可以在[66]中找到对于i.v.葡萄糖控制的方法的评论。然而,i.v.闭环控制对于门诊患者使用来说仍是麻烦且不适合的。对身体外的i.v.控制的替换方案已经由采用静脉内BG采样和i.p.胰岛素递送的可植入腹膜内(i.p.)系统提出[67,68]。然而,这些系统的实现需要相当多的外科手术。因此,随着微创皮下(s.c.)CGM的出现,增加的理论和工业成就努力聚焦于使用与胰岛素注射泵和控制算法或方法耦合的CGM的s.c.-s.c.系统的发展[69,70,71,72]。在2006年九月,青少年糖尿病研究基金会(JDRF)发起人工胰腺项目并且资助实现闭环控制研究的中心协会[73]。迄今为止,若干中心已经报告了令人鼓舞的试验性结果[74,75,76,77,78]。

[0018] 因此,在过去的30年里,糖尿病的BG水平的监测和控制已经从几个月评估平均血糖一次,进展通过每日SMBG,到每分钟的CGM。监测技术的日益增加的时间分辨率已经实现了日益增加的加强糖尿病治疗,从每日胰岛素注入或口服药物,通过胰岛素泵治疗,到不久将来的人工胰腺。

发明内容

[0019] 如上面的讨论表明的那样,存在用于糖尿病的BG监测和控制的多种方法,范围从传统的SMBG、药物治疗、和MDI治疗、到CGM和人工胰腺。这些方法目前是不相似的并且不存在可以每次处理多于一个监测或控制方法的系统。本发明的实施例的一个方面引入能够利用来自不同监测技术并且能够向处于若干可扩缩水平的患有糖尿病的人提供辅助(范围从关于长期趋势和预后(prognosis)的建议到实时自动闭环控制(人工胰腺))的第一灵活系统。这些可扩缩监测和治疗策略由统一系统(被本发明人命名为糖尿病辅助(DiAs)平台)递送,该统一系统提供用于实现各种监测、咨询和自动糖尿病治疗算法或方法的基础。针对各个患者的细节,并且在任何给定时刻针对患者风险评估定制DiAs推荐。DiAs的一些非限制性且示例性唯一特性是:

[0020] • 通过身体传感器网络通知;

[0021] • 模块化-分层的架构遍及各种应用模块分配数据处理任务;各个模块是容易地可替换的;

[0022] • 可扩缩的-自然地支持新和扩展的功能、多个数据源、和多个数据利用策略;

[0023] • 便携式-DiAs可以在便携式计算设备(诸如蜂窝电话、平板计算机、便携式数字助理(PDA)等等)上容易地运行;因此它可在各种各样的恶劣、廉价、且容易地可用的设备上展开;

[0024] • 本地和全局操作模式-可通过便携式设备获得某些过程和患者互动;可经由无线通信(例如3G、WiFi等等)获得对象和系统状态的其他服务和远程监测。

[0025] 根据本发明的一个方面,提供一种用于管理患者的血糖控制的系统,包括:输入模块,其被配置成从多个多样化血糖测量设备中的一个或多个以及多个多样化胰岛素递送设备中的一个或多个接受输入数据;数据分类器模块,其被配置成对由所述输入模块接受的数据进行分类并且根据其类别来确定所述输入数据的适当处理;患者状态估计模块,其被

配置成根据与如由数据分类器模块确定的输入数据的类别相对应的至少一个数据处理算法来处理输入数据；患者风险状况模块，其被配置成使用来自所述患者状态估计模块的已处理数据来确定所述患者关于异常血糖状态的风险水平；以及输出模块，其被配置成基于由所述患者风险状况模块确定的风险水平来输出咨询消息、患者警报和对于所述血糖测量设备和所述胰岛素递送设备的控制信号。

[0026] 根据本发明的另一方面，提供一种非瞬时性计算机可读存储介质，其包含用于执行实现该系统的功能的计算机可执行指令。

附图说明

[0027] 图1是根据本发明的一个方面的DiAs平台输入和输出的示意性图示；

[0028] 图2是根据本发明的一个方面的DiAs过程和服务的示意性图示；

[0029] 图3是根据本发明的一个实施例的包括应用和通信功能的DiAs系统的框图；

[0030] 图4示出根据本发明的一个实施例的DiAs系统在蜂窝电话平台上的示例实现；

[0031] 图5是将DiAs系统实现为身体传感器网络的集线器的示例性图示；以及

[0032] 图6是用于整体或部分地实现本发明的示例数据处理系统的示意性框图。

具体实施方式

[0033] 概述

[0034] 如图5中示出的那样，DiAs系统的主要应用是身体传感器网络(BSN)数据朝向支持糖尿病的长期和有效治疗的目标的动态聚集。DiAs基于可佩戴或手持糖尿病辅助平台，其从每个人的BSN收集数据并预先处理该数据，并且将概要的统计上载到远程位置。DiAs的接口/算法/方法框架：(i) 确保不同代谢传感器的即插即用功能，(ii) 允许用于传感器数据的优先化的通用框架，使得其清楚将如何把稀有计算、存储器和通信资源分配给各种感测模式，(iii) 管理对远程站点的变化可靠性的多个上行链路信道的访问，以及(iv) 解决与应该在哪里执行繁重计算有关的折衷(例如本地地在DiAs平台内或远程地)。

[0035] DiAs输入和输出

[0036] 图1呈现可用于DiAs平台的数据源和DiAs提供的输出服务。该数据源包括SMBG、CGM、胰岛素递送数据(MDI和CSII)、和其他BSN数据输入，诸如心率、身体加速计数据、血压、呼吸、EKG数据等等。根据数据可用性(间歇的或连续的、单独血糖、或多变量数据流)，DiAs提供通常可以被如下分类的不同类型的服务：

[0037] • 本地服务：在便携式设备(例如蜂窝电话或平板计算机)上运行的应用程序与自我SMBG监测和CGM设备阵列、胰岛素递送设备阵列、以及BSN中的其他传感器进行通信。DiAs的本地服务装备有提供患者服务阵列的智能处理，该患者服务阵列包括安全监督、本地警报、患者咨询功能和闭环控制(下面进一步描述)；

[0038] • 全局服务：集中式服务器与多个本地服务进行通信以便向患者提供不同水平的数据处理、咨询和训练；实现葡萄糖控制简档的远程监测(例如父母远程监测他们的患有糖尿病的孩子)；实现全局警报(例如具有GPS服务的911呼叫在需要紧急援助时准确地找到患者，并且提供面向医师的信息服务，其一览地呈现针对多个患者的关键数据。

[0039] DiAs过程

[0040] DiAs过程的一般流程呈现在图2中,并且包括以下步骤:

[0041] 1. 输入的数据被引向数据可用性分类器(DAC),其评估输入数据的频率、维度和质量。基于该评估,DAC为输入数据推荐不同种类的数据处理算法。这些算法中的许多已经存在且通常已知,并且可以被如下分类:

[0042] ◦SMBG:这是当前主要建立的算法种类,包括用于检索SMBG数据、评估血糖控制、估计对于低血糖症的风险、以及信息显示的方法。在若干美国专利和公开的专利申请中描述了SMBG获取和处理方法(参见通过引用并入于此的参考文献[79-85])。最近完成了在患有T1DM的120人中测试基于SMBG系统的5年临床试验,结果是改进血糖控制,降低对于严重低血糖症的风险,以及高患者支持率(结果在[86]中公开);

[0043] ◦CGM:已经限定了可应用于这些方法的关键元素(参考文献[87-92])。这些方法当前处于大的NIH资助的研究项目(Grant R01 DK 085623, 主要研究人Dr. Boris Kovatchev)的发展和测试中;

[0044] ◦CGM+胰岛素泵:可单独应用于CGM的大多数方法具有能够处理去往/来自胰岛素泵的输入/输出的扩展。到此为止我们最近已经完成闭环控制的广泛的一系列临床试验;

[0045] ◦其他:心率变化可以被用来指示身体活动的周期,并且更具体地与锻炼相关联的增加的胰岛素敏感性的周期。这些数据以若干水平通知糖尿病控制,包括对于低血糖症和闭环控制的风险评估[93,94]。

[0046] 2. 数据处理的第一步是在给定可用数据且使用上述方法之一的情况下的患者状态估计。该状态估计导致患者的风险状况的评估,其可以基于在上面的背景讨论中提出的风险分析度量,并且基于生物系统观察器或传感器,它们处理生理数据(以及可能的行为数据)来产生定量的生物系统状态估计器。这些算法或方法基于人类代谢的基础数学模型和Kalman滤波器(其产生系统状态估计)。每个系统状态估计器是对人的机能来说重要的生理或行为参数。对于特定人的生理系统估计器的系综(矢量)表示这个人在血糖趋势、胰岛素的可用性、以及低血糖症风险方面的状况。实际上,生物系统观察器使对特定对象的代谢观察个人化并且从允许对对象的状况进行准确评估的大量原始数据阵列提取合成信息。预期生物系统观察器将存在于可佩带DiAs系统内,而它们的概要的输出将被如下发送到本地预测和控制算法或方法以及远程观察器二者:

[0047] ◦来自患者状态估计的主要输出将是基于风险分析以及上面提出的LBGI/HBGI的患者对于低血糖症或高血糖症的风险状况的评估。如果对于患者的风险状况来说数据质量和密度是足够的(例如患者处于执行定期SMBG的稳定状态,导致LBGI和HBGI低于某些预置阈值),则DiAs将数据提交给维持当前患者状况或微调患者的血糖控制的算法。这些算法可以如下在咨询或自动(闭环控制)模式中工作:

[0048] ◦在咨询模式中,DiAs激活如下服务模块:

[0049] 咨询模块1:低血糖症的风险升高的预测(24小时之前);

[0050] 咨询模块2:建议餐前胰岛素剂量的大剂量计算器;

[0051] 咨询模块3:对于下一24小时的基础率简档的建议。

[0052] ◦在闭环控制模式中,DiAs激活如下服务模块:

[0053] 控制模块1:低血糖症的实时检测和预防;

[0054] 控制模块2:餐前胰岛素大剂量的随机控制;

[0055] □控制模块3:基础率和通宵稳定状态的确定性控制。

[0056] ○如果对于患者的风险状况来说数据质量和密度是不足够的(例如如由LBGI和HBGI超过某些预置阈值而指示的,患者处于低血糖症、高血糖症或二者的高风险),则:

[0057] ○在咨询模式中,DiAs推荐增强的监测(例如更频繁的SMBG或者切换到CGM达某一时间段);

[0058] ○在自动控制模式中,DiAs将监测设备切换到较高频率SMBG测量或者CGM模式(注意:这样的灵活监测设备不是当前制造的,而是预期在将来可用的)。

[0059] 图3呈现DiAs架构的详细示意图:

[0060] ○该架构的中心是生物计量状态估计器,其是用于在DiAs监测设备和算法服务或相关方法之间交换数据的集线器。生物计量状态估计器还可以通过因特网经过网络接口与远程医师和/或患者护理中心交换数据;

[0061] ○由各种外围设备来提供用于状态估计的输入,如图3所示该各种外围设备监测血糖波动(SMBG服务、CGM服务),执行胰岛素递送(泵服务),或者监测其他生理参数(心率服务、Esc.服务);

[0062] ○接着,生物计量状态估计器如由安全服务所确定的那样将反馈提供给这些设备,该安全服务评估已接收数据的完整性并且判断外围输入/输出设备是否适当地运行。该安全服务所采用的方法包括先前引入的CGM传感器误差的检测[91]或者判断胰岛素递送的安全性[92];

[0063] ○DiAs应用程序可以包括各种咨询和/或控制算法、系统和患者状态警报和指示。这些应用程序可以在DiAs系统外部,并且可以由第三方开发。这样的应用程序可以使用DiAs服务,倘若它们遵照系统的数据交换标准。例如,高血糖症缓解服务(HMS)是包括在DiAs的实施例之一中的闭环控制算法或方法;

[0064] 与DiAs系统的用户界面可以是定制设计的以满足特定DiAs实现的需要。图4中示出用户界面的一个这样的实现:

[0065] ○两个“红绿灯”分别意味着患者目前对于低血糖症和高血糖症的风险状况,指示低风险(绿灯),中等风险/系统动作以缓解风险(黄灯)和高风险/必须立即人为干预(红灯);

[0066] ○若干系统/患者状况询问图标打开附加界面,从而允许患者访问他/她葡萄糖控制的图形和数值表示,或者向系统通知事件(诸如碳水化合物摄入或锻炼),它们被处理为通过DiAs分析系统的附加输入;

[0067] ○网络服务(在下一段落中描述)确保高风险状态中的临界信息和警报的远程监视和传输。

[0068] DiAs的实现

[0069] 图5示出作为身体传感器网络的DiAs实现的两个主要部件:

[0070] ○本地服务(在可佩带/便携式DiAs设备内)使用基于可实时跟踪的人类代谢系统的简化模型的预测性和控制算法或方法。这些是仅关注主要系统部件的简单、典型线性化宏观层次的模型。这样的模型的一个示例是在30年之前开发的葡萄糖动力学的经典最小模型[95]。可用算法或方法包括糖尿病的葡萄糖波动的评估、预测和控制;

[0071] □代谢状态关于标准化限制的风险分析;

- [0072] 突然系统变化的检测,即系统(个人)从稳定状态到临界状态的转变;
- [0073] 趋势和逐步系统变化的预测,以及成果评估;
- [0074] 对突然临界转变的概率的估计;
- [0075] 当接近临界阈值时的警告、警报和咨询消息;
- [0076] 自动干预以防止临界事件;
- [0077] 去到远程位置的通信和全局算法或方法。
- [0078] 如图5中所示,便携式DiAs设备(诸如图4中所示)通信地(例如通过诸如蓝牙、IEEE 802.11等等之类的无线通信协议无线地)连接到多个BSN传感器,诸如ICP传感器、ECG传感器、血压传感器、脉搏血氧传感器(pulse oximetry sensor)、惯性传感器、EMG传感器、人工胰腺传感器等等。另外,DiAs设备可以具有接受SMBG数据的接口。
- [0079] 全局服务依赖于部署在中央位置处的预测性和控制算法或方法并且从各个系统观察器阵列接收信息。这些算法或方法将基于大规模概率模型、风险分析、聚类(clustering)和判别式算法或方法。这些算法或方法的输出将允许:
- [0080] 健康护理提供者对生命体征和代谢过程的监测;
- [0081] 需要立即干预的临界情形的检测;
- [0082] 健康护理组织感兴趣的全体人口层级的匿名公众健康统计的收集。
- [0083] 软件/硬件实现:DiAs的中心是具有可以高效地适配于各种各样的硬件平台的模块化设计的可扩展软件堆栈。软件架构、适当硬件平台的可用性和将软件模块传送给商业伙伴的机会将注入DiAs操作系统的选择。对于临床试验和非固定实现,需要便携式、坚固的、可靠的、便宜的且容易获得的硬件。就这一点来说,可以选择蜂窝电话或平板计算机。随后,DiAs系统可以在Android操作系统的定制版本内运行。Android具有强健的开发环境,可利用源代码得到,由Google支持,并且运行在来自各种各样制造商的持续增加的蜂窝电话和平板电脑阵列上。Android已被许多商业开发者采用用于新嵌入式软件项目。尽管具有嵌入式控制软件的许多当前产品或者根本不具有操作系统或者使用简单控制环路,但趋势朝向Android和嵌入式Linux上的基础新嵌入式软件项目。因为Android被构建在Linux顶部,所以针对DiAs的基于Android操作系统将允许软件代码到工业伙伴的传送以用于商业使用。Android还提供丰富的软件开发工具箱,其支持多触摸图形用户界面设计、数据通信、地理定位和电话。具体来说:
- [0084] 在最高层级,AAPP软件堆栈包括三个主要功能块:设备I/O服务、核心服务和控制。如上所述,图3呈现描绘这些块的软件堆栈的图示。
- [0085] 设备I/O服务处理与传感器、泵和其他设备的所有通信并且将数据接口提供给系统的其他元件。设备I/O模块存储SMBG、CGM和递送的胰岛素数据并且在请求时将其提供给其他部件。
- [0086] 设备I/O模块还实现传感器和泵命令服务,其验证从安全服务接收的命令并且递送该命令。
- [0087] 核心服务负责为诸如闭环控制应用程序或用户设备应用程序之类的应用程序提供运行时间环境并且监督它们的操作。它基于可用数据生成状态估计并且在请求时将该数据提供给应用程序。
- [0088] 安全服务为了安全起见在将胰岛素大剂量命令递送给泵模块之前将在屏幕上

显示该胰岛素大剂量命令,并且监测I/O设备检测误差和潜在不安全偏差的运行。

[0089] 尽管上文已经讨论了优选操作系统,但是本领域技术人员将认识到可以使用具有如上文预期的实现DiAs系统所必需的特征的任何操作系统来实现DiAs系统。

[0090] 现在转向图6,示出用于本发明的实施例或者实施例的一部分的示例性实现的计算机系统600的功能框图。例如,可以使用硬件、软件或其组合来实现本发明的实施例的方法或系统并且可以在一个或多个计算机系统或其他处理系统(诸如装配有足够存储器和处理能力的个人数字助理(PDAs))中实现本发明的实施例的方法或系统。在示例实施例中,如图6中所图示的那样以在通用计算机600上运行的软件来实现本发明。计算机系统600可以包括一个或多个处理器,诸如处理器604。处理器604被连接到通信基础设施606(例如通信总线、交叉杆(cross-over bar)或者网络)。计算机系统600可以包括显示接口602,其转发来自通信基础设施606(或者来自未显示的帧缓冲器)的图形、文本和/或其它数据,以便显示在显示单元630上。显示单元630可以是数字的和/或模拟的。

[0091] 计算机系统600还包括主存储器608,优选随机存取存储器(RAM),并且还可以包括辅助存储器610。辅助存储器610例如可以包括硬盘驱动器612和/或表示软盘驱动器、磁带驱动器、光盘驱动器、闪存存储器等的可移动存储驱动器614。可移动存储驱动器614以众所周知的方式从可移动存储单元618读取和/或写入到其中。可移动存储单元618表示由可移动存储驱动器614读取和写入的软盘、磁带、光盘等。如将认识到的那样,可移动存储单元618包括其中已经存储计算机软件和/或数据的计算机可用的存储介质。

[0092] 在替代的实施例中,辅助存储器610可以包括用于允许计算机程序或者其它指令加载到计算机系统600中的其它装置。这样的装置例如可以包括可移动存储单元622和接口620。这样的可移动存储单元/接口的示例包括程序盒和盒接口(诸如在视频游戏设备中发现的那些),可移动的存储器芯片(诸如ROM、PROM、EPROM或者EEPROM)以及相关的插座,以及允许软件和数据从可移动存储单元622传送到计算机系统600的其它可移动存储单元622和接口620。

[0093] 计算机系统600还可以包括通信接口624。通信接口624允许软件和数据在计算机系统600和外部设备之间传送。通信接口624的示例可以包括调制解调器、网络接口(诸如以太网卡)、通信端口(例如串行或并行等等)、PCMCIA槽和卡、调制解调器等。经由通信接口624传送的软件和数据是以信号628的形式,该信号可以是能够由通信接口624接收的电子、电磁、光学或者其它信号。信号628经由通信路径(即信道)626提供给通信接口624。信道626(或这里公开的任何其他通信装置或信道)载送信号628并且可以使用电线或者电缆、光纤、蓝牙、电话线、蜂窝电话链路、RF链路、红外链路、无线链路或连接和其它通信信道来实现。

[0094] 在本文档中,术语“计算机程序介质”和“计算机可用介质”用来泛指诸如各种软件、固件、盘、驱动器、可移动存储驱动器614、安装在硬盘驱动器612中的硬盘以及信号628的一种或多种介质。这些计算机程序产品(“计算机程序介质”和“计算机可读介质”)是用于向计算机系统600提供软件的装置。计算机程序产品可以包括其上具有计算机程序逻辑的计算机可用介质。本发明包括这样的计算机程序产品。“计算机程序介质”和“计算机可用介质”可以是其上具有计算机逻辑的任何计算机可读介质。

[0095] 计算机程序(也称为计算机控制逻辑或计算机程序逻辑)可以被保存在主存储器608和/或辅助存储器610中。计算机程序还可以经由通信接口624被接收。当被执行时,这样

的计算机程序使得计算机系统600能够执行如在本文中讨论的那样的本发明的特性。尤其是,当被执行时,该计算机程序使得处理器604能够执行本发明的功能。因此,这样的计算机程序代表计算机系统600的控制器。

[0096] 在使用软件实现本发明的实施例中,软件可以保存在计算机程序产品中并且使用可移动存储驱动器614、硬盘驱动器612或者通信接口624加载到计算机系统600中。当由处理器604执行时,控制逻辑(软件或计算机程序逻辑)导致处理器604执行如这里描述的本发明的功能。

[0097] 在另一个实施例中,本发明主要以硬件实现,例如使用诸如专用集成电路(ASIC)的硬件部件。实现硬件状态机以便执行在这里描述的功能对于(一个或多个)相关领域的技术人员来说是明显的。

[0098] 在又一个实施例中,本发明使用硬件和软件二者的组合来实现。

[0099] 在本发明的示例软件实施例中,上文描述的方法可以以SPSS控制语言或C++编程语言来实现,但是可以以其他各种程序、计算机仿真和计算机辅助设计、计算机仿真环境、MATLAB、或任何其他软件平台或程序、窗口界面或操作系统(或其他操作系统)或本领域技术人员已知或可用的其他程序来实现。

[0100] 参考文献。

[0101] 通过引用将下面列出并且遍及该文档的以下专利、申请和公开物在这里整体由此并入。

[0102] 1.Reichard P, Phil M. Mortality and treatment side effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention study. *Diabetes* 43: 313-317, 1994.

[0103] 2.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 978-986, 1993.

[0104] 3.UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.

[0105] 4.Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-948, 2002.

[0106] 5.Cryer PE: Hypoglycemia: The Limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 43: 1378-1389, 1994.

[0107] 6.Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating the clinical accuracy of self-blood glucose monitoring systems. *Diabetes Care*,10: 622-628, 1987.

[0108] 7.The diabetes research in children network (DirecNet) study group. A multicenter study of the accuracy of the One Touch® Ultra® home glucose meter in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*,5: 933-942, 2003.

- [0109] 8.Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke WL. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: Validation of the Low Blood Glucose Index, *Diabetes Care*21: 1870-1875, 1998.
- [0110] 9.Cox DJ, Kovatchev B, Julian D, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, Clarke WL. Frequency of severe hypoglycemia in IDDM can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab*79: 1659-1662, 1994.
- [0111] 10.Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick LA and WL Clarke. Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data. *Diabetes Technol Ther*, 5 (5): 817-828, 2003.
- [0112] 11.Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Ritterband L, Clarke WL, and Kovatchev BP. Prediction of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 30: 1370-1373, 2007.
- [0113] 12.Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS, Straume M, Gonder-Frederick LA, Clarke, WL. Episodes of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes are Preceded, and Followed, within 48 Hours by Measurable Disturbances in Blood Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 4287-4292, 2000.
- [0114] 13.Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ, Farhy LS. Risk analysis of blood glucose data: A quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. *J of Theoretical Medicine*, 3:1-10, 2001.
- [0115] 14.Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA and WL Clarke. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care*,20: 1655-1658, 1997.
- [0116] 15.Mastrototaro J.J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System.*Diabetes Technol Ther*,2: Supplement 1: S-13 - S-18, 2000.
- [0117] 16.Bode B.W. Clinical Utility of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*,2: Supplement 1: S-35 - S-42, 2000.
- [0118] 17.Feldman B, Brazg R, Schwartz S, Weinstein R. A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology - results from a 3-day trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*,5: 769-778, 2003.
- [0119] 18.The diabetes research in children network (DirecNet) study group. The accuracy of the CGMS™ in children with Type 1 diabetes: Results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther*,5: 781-790, 2003.
- [0120] 19.Kovatchev BP, Anderson SM, Heinemann L, Clarke WL. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care*, 31: 1160-1164, 2008.

- [0121] 20.Deiss, D, Bolinder, J, Riveline,J, Battelino,T, Bosi, E, Tubiana-Rufi, N, Kerr, D, Phillip, M: Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*29: 2730-2732, 2006.
- [0122] 21.Garg,K, Zisser, H, Schwartz, S, Bailey, T, Kaplan, R, Ellis, S, Jovanovic, L: Improvement in Glycemic Excursions With a Transcutaneous, Real-time Continuous Glucose Sensor. *Diabetes Care*29:44-50, 2006.
- [0123] 22.Kovatchev BP, Clarke WL. Continuous glucose monitoring reduces risks for hypo- and hyperglycemia and glucose variability in diabetes. *Diabetes*, 56, Supplement 1: 00860R, 2007.
- [0124] 23.The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 359:1464-76, 2008.
- [0125] 24.Klonoff DC: Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*28:1231-1239, 2005.
- [0126] 25.Hovorka R: Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med*23:1-12, 2006.
- [0127] 26.Klonoff DC: The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems. *J Diabetes Sci Technol*, 1: 72-81, 2007.
- [0128] 27.Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, Peters A, Wolpert H. Clinical Application of Emerging Sensor Technologies in Diabetes Management: Consensus Guidelines for Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Tech Ther*, 10: 232-246, 2008.
- [0129] 28.Rebrin K, Steil GM, van Antwerp WP, and Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 277: E561-E571, 1999.
- [0130] 29.Rebrin K and Steil GM: Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther*,2:461-472, 2000.
- [0131] 30.Steil GM, Rebrin K, Hariri F, Jinagonda S, Tadros S, Darwin C, Saad MF:Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia.*Diabetologia*, 48:1833-40, 2005.
- [0132] 31.Boyne M, Silver D, Kaplan J, and Saudek C: Timing of Changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Measured With a Continuous Subcutaneous Glucose Sensor. *Diabetes*, 52:2790-2794, 2003.
- [0133] 32.Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ: Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects.*Diabetes Care*, 26:2405-2409, 2003.
- [0134] 33.Stout PJ, Racchini JR, Hilgers ME: A Novel Approach to Mitigating

the Physiological Lag between Blood and Interstitial Fluid Glucose Measurements. *Diabetes Technol Ther*, 6:635-644, 2004.

[0135] 34. Wentholt IME, Hart AAM, Hoekstra JBL, DeVries JH. Relationship Between Interstitial and Blood Glucose in Type 1 Diabetes Patients: Delay and the Push-Pull Phenomenon Revisited. *Diabetes Technol Ther*, 9:169-175, 2004.

[0136] 35. Wientjes KJ, Schoonen AJ: Determination of time delay between blood and interstitial adipose tissue glucose concentration change by microdialysis in healthy volunteers. *Int J Artif Organs*, 24:884-889, 2001.

[0137] 36. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G: Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278:E716-E728, 2000.

[0138] 37. Kovatchev BP and Clarke WL. Peculiarities of the Continuous Glucose Monitoring Data Stream and Their Impact on Developing Closed-Loop Control Technology. *J Diabetes Sci Technol*, 2:158-163, 2008.

[0139] 38. Clarke WL, Kovatchev BP: Continuous glucose sensors - continuing questions about clinical accuracy. *J Diabetes Sci Technol* 1:164-170, 2007.

[0140] 39. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The Accuracy of the Guardian® RT Continuous Glucose Monitor in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Tech Ther*, 10: 266-272, 2008.

[0141] 40. Garg SK, Smith J, Beatson C, Lopez-Baca B, Voelmle M, Gottlieb PA. Comparison of Accuracy and Safety of the SEVEN and the Navigator Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Tech Ther*, 11: 65-72, 2009.

[0142] 41. T. Heise, T. Koschinsky, L. Heinemann, and V. Lodwig, "Glucose Monitoring Study Group. Hypoglycemia warning signal and glucose sensors: requirements and concepts," *Diabetes Technol Ther*, 5: 563-571, 2003.

[0143] 42. B. Bode, K. Gross, N. Rikalo, S. Schwartz, T. Wahl, C. Page, T. Gross, and J. Mastrototaro. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*, 6: 105-113, 2004.

[0144] 43. G. McGarraugh and R. Bergenstal, "Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System," *Diabetes Technol Ther*, 11: 145-150, 2009.

[0145] 44. S.E. Noujaim, D. Horwitz, M. Sharma, J. Marhoul, "Accuracy requirements for a hypoglycemia detector: an analytical model to evaluate the effects of bias, precision, and rate of glucose change," *J Diabetes Sci Technol*, 1: 653-668, 2007.

[0146] 45. W.K. Ward, "The role of new technology in the early detection of

hypoglycemia,” *Diabetes Technol Ther*, 6: 115–117, 2004.

[0147] 46.B. Buckingham, E. Cobry, P. Clinton, V. Gage, K. Caswell, E. Kunselman, F. Cameron, and H.P. Chase. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther*, 11: 93–97, 2009.

[0148] 47.Miller M, Strange P: Use of Fourier Models for Analysis and Interpretation of Continuous Glucose Monitoring Glucose Profiles.*J Diabetes Sci Technol*, 1: 630–638, 2007.

[0149] 48.Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL: Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care*, 27:1922-28, 2004.

[0150] 49.McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ: A Novel Approach to Continuous Glucose Analysis Utilizing Glycemic Variation. *Diabetes Technol Ther*, 7: 253–263, 2005.

[0151] 50.Clarke WL & Kovatchev BP. Statistical Tools to Analyze CGM Data. *Diabetes Technol Ther*, 11: S45–S54, 2009.

[0152] 51.Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zinggg W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, 23:389–396, 1974.

[0153] 52.Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of Biostator, a glucose-controlled insulin infusion system. *Horm Metab Res Supplement*, 7: 23–33, 1977.

[0154] 53.Marliss EB, Murray FT, Stokes EF, Zinman B, Nakhooda AF, Denoga A, Leibel BS, and Albisser AM: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. *Diabetes* 26: 663–672, 1977.

[0155] 54.Pfeiffer EF, Thum Ch, and Clemens AH: The artificial beta cell – A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system).*Horm Metab Res* 487: 339–342, 1974.

[0156] 55.Santiago JV, Clemens AH, Clarke WL, Kipnis DM. Closed-loop and open-loop devices for blood glucose control in normal and diabetic subjects. *Diabetes*, 28: 71–84, 1979.

[0157] 56.Broekhuysen HM, Nelson JD, Zinman B, and Albisser AM: Comparison of algorithms for the closed-loop control of blood glucose using the artificial beta cell. *IEEE Trans Biomed Eng* 28: 678–687, 1981.

[0158] 57.Clemens AH: Feedback control dynamics for glucose controlled insulin infusion system. *MedProg Technol* 6: 91–98, 1979.

[0159] 58.Cobelli C, Ruggeri A: Evaluation of portal/peripheral route and of

algorithms for insulin delivery in the closed-loop control of glucose in diabetes. A modeling study. *IEEE Trans Biomed Eng* 30: 93-103, 1983.

[0160] 59.EW, Campbell LV, Chia YO, Meler H, and Lazarus L: Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. *Aust N Z J Med* 7: 280-286, 1977.

[0161] 60.Fischer U, Jutzi E, Freyse E-J, and Salzsieder E: Derivation and experimental proof of a new algorithm for the artificial beta-cell based on the individual analysis of the physiological insulin- glucose relationship. *Endokrinologie* 71:65-75, 1978.

[0162] 61.Salzsieder E, Albrecht G, Fischer U, and Freyse E-J: Kinetic modeling of the gluco-regulatory system to improve insulin therapy. *IEEE Trans Biomed Eng* 32: 846-855, 1985.

[0163] 62.Brunetti P., Cobelli C., Cruciani P., Fabietti P.G., Filippucci F., Santeusano F.: A simulation study on a self-tuning portable controller of blood glucose. *Int J Artificial Organs* 16: 51-57, 1993.

[0164] 63.Fischer U, Schenk W, Salzsieder E, Albrecht G, Abel P, and Freyse E-J: Does physiological blood glucose control require an adaptive strategy? *IEEE Trans Biomed Eng* 34:575-582, 1987.

[0165] 64.Sorensen JT: A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes, Ph.D. dissertation, Dept Chemical Engineering, MIT, 1985.

[0166] 65.Parker RS, Doyle FJ 3rd, Peppas NA. A model-based algorithm for blood glucose control in Type I diabetic patients. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48: 148-157, 1999.

[0167] 66.Parker RS, Doyle FJ 3rd, Peppas NA. The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Eng Med Biol*, 20:65-73, 2001.

[0168] 67.LebLANc H, Chauvet D, Lombrail P, Robert JJ : Glycemic control with closed-loop intraperitoneal insulin in type I diabetes. *Diabetes Care*, 9: 124- 128, 1986.

[0169] 68.Renard E: Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy, *Current Opinion in Pharmacology*, 2: 708-716, 2002.

[0170] 69.Bellazzi R, Nucci G, Cobelli C: The subcutaneous route to insulin-dependent diabetes therapy: closed-loop and partially closed-loop control strategies for insulin delivery and measuring glucose concentration. *IEEE Eng Med Biol*, 20: 54-64, 2001.

[0171] 70.Hovorka R, Chassin LJ, Wilinska ME, et al. Closing the loop: the ADICOL experience. *Diabetes Technol Ther.* 6: 307-318, 2004.

[0172] 71.Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of

automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*, 55: 3344–3350, 2006.

[0173] 72. Clarke WL and Kovatchev BP. The Artificial Pancreas: How Close We Are to Closing the Loop? *Ped Endocrinol Rev*, 4: 314–316, 2007.

[0174] 73. The JDRF e-Newsletter: Emerging Technologies in Diabetes Research, September, 2006.

[0175] 74. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV: Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*, 31: 934–939, 2008.

[0176] 75. Clarke WL, Anderson SM, Breton MD, Patek SD, Kashmer L, and Kovatchev BP. Closed-Loop Artificial Pancreas Using Subcutaneous Glucose Sensing and Insulin Delivery and a Model Predictive Control Algorithm: The Virginia Experience. *J Diabetes Sci Technol*, 3: 1031–1038, 2009.

[0177] 76. Bruttomesso D, Farret A, Costa S, Marescotti MC, Vettore M, Avogaro A, Tiengo A, C. et al: Closed-Loop Artificial Pancreas Using Subcutaneous Glucose Sensing & Insulin Delivery, and a Model Predictive Control Algorithm: Preliminary Studies in Padova and Montpellier. *J Diabetes Sci Technol*, 3: 1014–1021, 2009.

[0178] 77. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al., Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet*, 375: 743–751, 2010.

[0179] 78. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherland RG, Damiano ER. A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes. *Science Transl Med*, 2: 27ra27, 2010.

[0180] 79. Kovatchev BP & Cox DJ. 的2006年4月11日颁发的名称为Method, system, and computer program product for the evaluation of glycemic control in diabetes from self-monitoring data的美国专利# 7,025,425.

[0181] 80. Kovatchev BP & Cox DJ. 的2011年1月25日颁发的名称为Method, system, and computer program product for the evaluation of glycemic control in diabetes from self-monitoring data的美国专利# 7,874,985 B2.

[0182] 81. Kovatchev BP. Method, system, and computer program product for evaluation of blood glucose variability in diabetes from self-monitoring data; PCT/US2007/000370; 2007.

[0183] 82. Kovatchev BP. Systems, methods and computer program codes for recognition of patterns of hyperglycemia and hypoglycemia, increased glucose variability, and ineffective self-monitoring in diabetes. PCT/US2008/0154513 A1, 2008.

[0184] 83. Kovatchev BP and Breton MD. Method, System, and Computer Program

Product for Visual and Quantitative Tracking of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data.美国临时PCT/US2009/065725, 2009.

[0185] 84.Kovatchev 等人在2010年9月2日提交的名称为“Tracking the Probability for Imminent Hypoglycemia in Diabetes from Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/047711.

[0186] 85.Kovatchev BP and Breton MD. Method, system and computer program product for evaluation of insulin sensitivity, insulin/carbohydrate ratio, and insulin correction factors in diabetes from self-monitoring data; PCT/US2008/069416 和美国公开申请US2010/0198520.

[0187] 86.Kovatchev BP, Mendosa P, Anderson SM, Hawley JS, Ritterband LM, & Gonder-Frederick L. Effect of automated bio-behavioral feedback on the control of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 34:302-307, 2011

[0188] 87.Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. 的2010年10月19日颁发的名称为Method, system and computer program for evaluating the accuracy of blood glucose monitoring sensors/devices的美国专利# 7,815,569.

[0189] 88.Breton MD and Kovatchev BP. Method, system and computer program product for real-time detection of sensitivity decline in analyte sensors; PCT/US2007/082744, 2007.

[0190] 89.Patek SD and Breton MD. LQG Artificial Pancreas Control System And Related Method. 国际申请序列号No. PCT/US2008/067723.

[0191] 90.Kovatchev BP, Breton MD, and Patek SD. Method, System and Computer Program Product for CGM-Based Prevention of Hypoglycemia Risk Assessment and Smooth Reduction of Insulin. 国际申请序列号No.PCT/US2010/025405.

[0192] 91.Kovatchev等人在2011年3月24日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for Improving the Accuracy of Glucose Sensors Using Insulin Delivery Observation in Diabetes”的国际申请序列号No. PCT/US2011/029793.

[0193] 92.P Breton等人在2011年3月11日提交的名称为“Method and System for the Safety, Analysis and Supervision of Insulin Pump Action and Other Modes of Insulin Delivery in Diabetes”的PCT/US2011/028163.

[0194] 93.Kovatchev BP and Breton MD.Method, system, and computer program product for the detection of physical activity by changes in heart rate, assessment of fast changing metabolic states, and applications to closed and open control loop in diabetes. PCT/US2007/085588; 2007.

[0195] 94.Kovatchev BP, Patek SD, Breton MD在2010年5月28日提交的名称为System Coordinator and Modular Architecture for Open-Loop and Closed-Loop Control for Diabetes的PCT/US2010/036629.

[0196] 95.Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 236:E667-E677, 1979.

[0197] 这里公开的本发明的各种实施例的设备、系统、计算机程序产品和方法可以利用下面的参考文献、申请、公开物和专利中公开的并且通过引用在这里整体由此并入的方面：

[0198] A.Kovatchev 等人在2011年3月24日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for Improving the Accuracy of Glucose Sensors Using Insulin Delivery Observation in Diabetes”的国际专利申请序列号No. PCT/US2011/029793.

[0199] B.Breton 等人在2011年3月11日提交的名称为“Method and System for the Safety, Analysis and Supervision of Insulin Pump Action and Other Modes of Insulin Delivery in Diabetes”的PCT/US2011/028163.

[0200] C.Kovatchev等人在2010年9月2日提交的“Tracking the Probability for Imminent Hypoglycemia in Diabetes from Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/047711.

[0201] D.Kovatchev等人在2010年8月31日提交的“System, Method and Computer Program Product for Adjustment of Insulin Delivery (AID) in Diabetes Using Nominal Open-Loop Profiles”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/047386.

[0202] E.Kovatchev等人在2010年6月25日提交的“System, Method, and Computer Simulation Environment for In Silico Trials in Prediabetes and Type 2 Diabetes”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/040097.

[0203] F.Kovatchev等人在2010年5月28日提交的“System Coordinator and Modular Architecture for Open-Loop and Closed-Loop Control of Diabetes”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/036629 (2010年12月2日公开号No. WO 2010/138848).

[0204] G.Kovatchev等人在2010年2月25日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for CGM-Based Prevention of Hypoglycemia via Hypoglycemia Risk Assessment and Smooth Reduction Insulin Delivery”的国际专利申请序列号No. PCT/US2010/025405.

[0205] H.Kovatchev等人在2009年11月24日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for Tracking of Blood Glucose Variability in Diabetes from Data”的国际专利申请序列号No. PCT/US2009/065725.

[0206] I.Magni等人在2008年10月31日提交的名称为“Model Predictive Control Based Method for Closed-Loop Control of Insulin Delivery in Diabetes Using Continuous Glucose Sensing”的国际专利申请序列号No. PCT/US2008/082063; Magni 等人在2010年4月28日提交的名称为“Predictive Control Based System and Method for Control of Insulin Delivery in Diabetes Using Glucose Sensing”的美国专利申请序列号No. 12/740,275.

[0207] J.Breton 等人在2008年7月8日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Insulin Sensitivity, Insulin/Carbohydrate Ratio, and Insulin Correction Factors in Diabetes from Self-Monitoring Data”的国际专利申请序列号No. PCT/US2008/069416, (公开号No. WO 2009/009528, 2009年1月15日); Breton 等人在2009年12月17提交的“Method, System and Computer Program

Product for Evaluation of Insulin Sensitivity, Insulin/Carbohydrate Ratio, and Insulin Correction Factors in Diabetes from Self-Monitoring Data”的美国专利申请序列号No. 12/665,149.

[0208] K.Kovatchev等人在2008年7月20日提交的名称为“Method, System and Computer Simulation Environment for Testing of Monitoring and Control Strategies in Diabetes”的国际专利申请序列号No. PCT/US2008/067725 (公开号No. WO 2008/157781, 2008年12月24日); Kovatchev等人在2009年12月14日提交的名称为“Method, System and Computer Simulation Environment for Testing of Monitoring and Control Strategies in Diabetes”的美国专利申请公开序列号No. 12/664,444 (公开号No. 2010/0-179768, 2010年7月15日).

[0209] L.Patek等人在2008年6月20日提交的名称为“LQG Artificial Pancreas Control System and Related Method”的国际专利申请序列号No. PCT/US2008/067723.

[0210] M.Kovatchev等人在2009年5月22日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes”的美国专利申请序列号No. 12/516,044.

[0211] N.Kovatchev等人在2007年12月27日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for the Detection of Physical Activity by Changes in Heart Rate, Assessment of Fast Changing Metabolic States, and Applications of Closed and Open Control Loop in Diabetes”的国际专利申请序列号No. PCT/US2007/085588 (公开号No. WO2008/067284, 2008年6月5日)

[0212] O.Kovatchev等人在2007年11月20日提交的名称为“Systems, Methods and Computer Program Codes for Recognition of Patterns of Hyperglycemia and Hypoglycemia, Increased Glucose Variability, and Ineffective Self-Monitoring in Diabetes”的美国专利申请序列号No. 11/943,226.

[0213] P.Kovatchev等人在2006年10月18日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for Evaluating the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices”的美国专利申请序列号No. 11/578,831 (公开号No. US2007/0232878, 2007年10月4日), Kovatchev等人在2010年10月29日颁发的美国专利号No. 7,815,569.

[0214] Q.Kovatchev等人在2005年4月21日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of the Accuracy of Blood Glucose Monitoring Sensors/Devices”的国际申请序列号No. PCT/US2005/013792 (公开号No. WO 05106017, 2005年11月10日).

[0215] R.Kovatchev等人在2001年3月29日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for Evaluation of Glycemic Control in Diabetes Self-Monitoring Data”的国际专利申请序列号No. PCT/US01/09884 (公开号No. WO 01/72208, 2001年10月4日).

[0216] S.Kovatchev等人在2002年9月26日提交的美国专利申请序列号No. 10/240,228,

(公开号No. 0212317, 2003年11月13日), Kovatchev等人在2006年4月11日颁发的名称为“Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data”的美国专利号No. 7,025,425 B2.

[0217] T.Kovatchev等人在2005年12月19日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data”的美国专利申请序列号No. 11/305,946, (公开号No. 2006/0094947, 2006年5月4日), Kovatchev等人在2011年1月25日颁发的美国专利号No. 7,874,985.

[0218] U.Kovatchev等人在2010年12月22日提交的“Method, System, and Computer Program Product for the Evaluation of Glycemic Control in Diabetes from Self-Monitoring Data”的美国专利申请序列号No. 12/975,580.

[0219] V.Kovatchev等人在2003年8月8日提交的名称为“Method, System, and Computer Program Product for the Processing of Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Data to Enhance Diabetic Self-Management”的国际专利申请序列号No. PCT/US2003/025053 (公开号No. WO 2004/015539, 2004年2月19日).

[0220] W.Kovatchev等人在2005年2月9日提交的名称为“Managing and Processing Self-Monitoring Blood Glucose”的美国专利申请序列号No. 10/524,094 (公开号No. 2005/214892, 2005年9月29日).

[0221] X.Kovatchev等人在2008年8月29日提交的名称为“Accuracy of Continuous Glucose Sensors”的美国专利申请序列号No. 12/065,257 (公开号No. 2008/0314395, 2008年12月25日).

[0222] Y.Kovatchev等人在2006年8月29日提交的名称为“Method for Improving Accuracy of Continuous Glucose Sensors and a Continuous Glucose Sensor Using the Same”的国际专利申请序列号No PCT/US2006/033724 (公开号No. WO 07027691, 2007年3月8日).

[0223] Z.Kovatchev, B.在2008年7月2日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data”的美国专利申请序列号No. 12/159,891 (公开号No. 2009/0171589, 2009年7月2日).

[0224] AA.Kovatchev, B.在2007年1月5日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for Evaluation of Blood Glucose Variability in Diabetes from Self-Monitoring Data”的国际申请号No. PCT/US2007/000370 (公开号No. WO 07081853, 2007年7月19日).

[0225] BB.Breton等人在2007年10月26日提交的名称为“Method, System and Computer Program Product for Real-Time Detection of Sensitivity Decline in Analyte Sensors”的美国专利申请序列号No. 11/925,689 和PCT国际专利申请No. PCT/US2007/082744 (公开号Nos. 2008/0172205, 2008年7月17日和WO 2008/052199, 2008年5月2日).

[0226] CC.Kovatchev等人在2002年2月22日提交的名称为“Method and Apparatus for

Predicting the Risk of Hypoglycemia”的美国专利申请序列号No. 10/069,674.

[0227] DD.Kovatchev等人在2000年8月21日提交的名称为“Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia”的国际申请号No. PCT/US00/22886, (公开号No. WO 01/13786, 2001年3月1日).

[0228] EE. Kovatchev等人在2005年8月2日提交的名称为“Method and Apparatus for Predicting the Risk of Hypoglycemia”的美国专利申请序列号No. 6,923,763 B1.

[0229] FF. Goodnow 等人在2003年6月10日提交的、在2004年12月16日公开的序列号为No. 10/458,914的名称为“Glucose Measuring Module and “Insulin Pump Combination”的美国专利申请公开号No. US 2004/0254434 A1.

[0230] GG.Estes 等人在2007年9月6日提交的序列号No. 11/851,194的“Operating an Infusion Pump System”的在2009年3月12日公开的美国专利申请序列号No. US 2009/00697456 A1.

[0231] HH.Fernandez-Luque, et al., eDiab: A System for Monitoring, Assisting and Educating People with Diabetes”, ICCHP 2006, LNCS 4061, pp. 1342-1349, 2006.

[0232] II.Quy, R.在2003年8月5日的Method and Apparatus for Health and Disease Management Combining Patient Data Monitoring with Wireless Internet Connectivity 的美国专利号No. 6,602,191 B2.

[0233] JJ.Patel等人在2008年5月29日的名称为Systems and Methods for Diabetes Management Using Consumer Electronic Devices的国际专利申请公开号No. WO 2008/064053 A2;2007年11月15日提交的国际专利申请序列号为No. PCT/US2007/084769.

[0234] KK.Ow-Wing, K.在2010年12月2日的名称为Glucose Monitoring System with Wireless Communications 的国际专利申请公开号No. WO 2010/138817 A1; 2010年5月28日提交的国际专利申请序列号No. WO 2010/138817 A1.

[0235] LL. Kim, Kwan-Ho在2004年6月24日的名称为Blood Glucose Monitoring System的国际专利申请公开号No. WO 2004/052204 A1;2003年2月28日提交的国际专利申请序列号No. PCT/KR2003/000398.

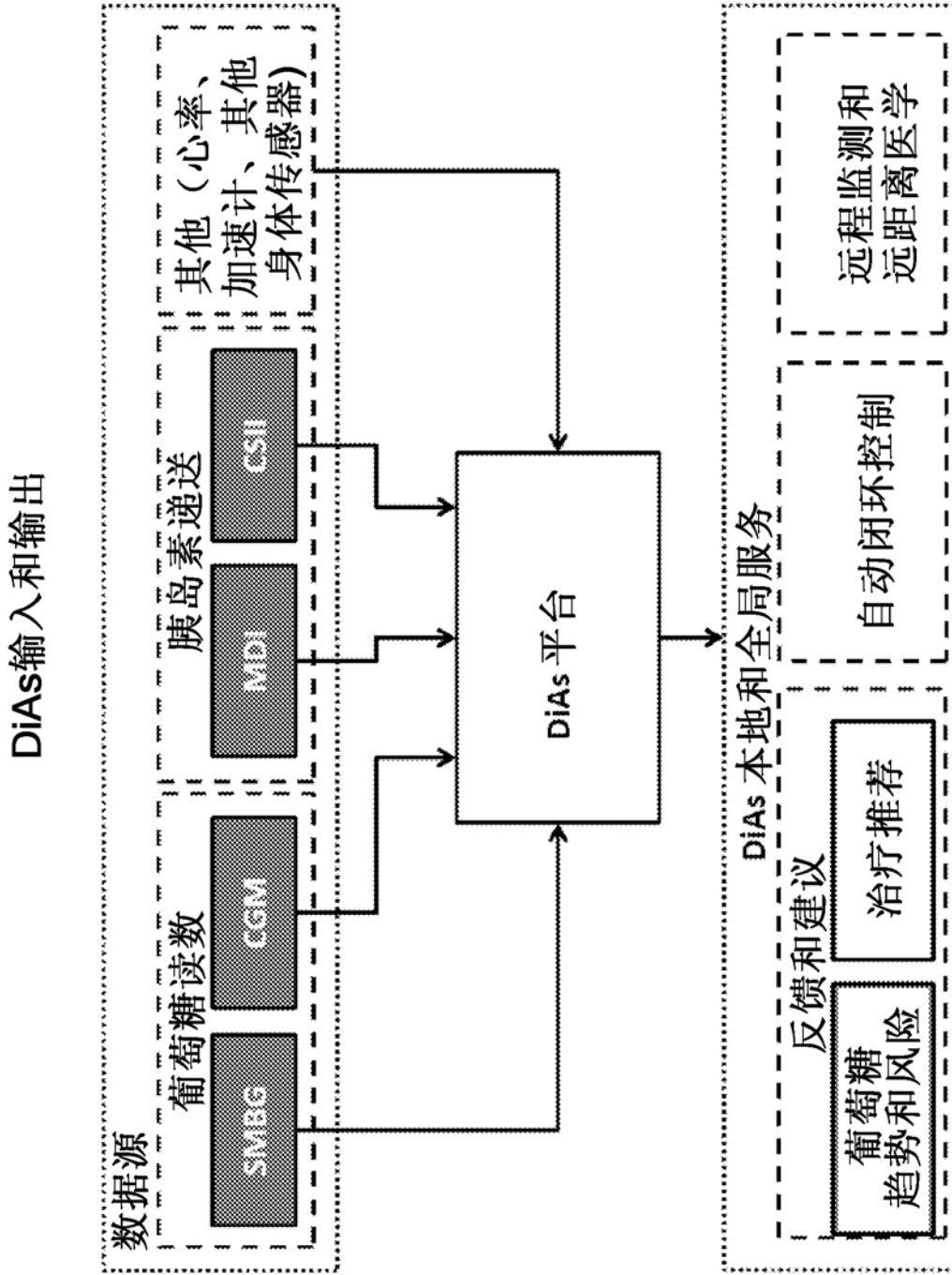


图 1

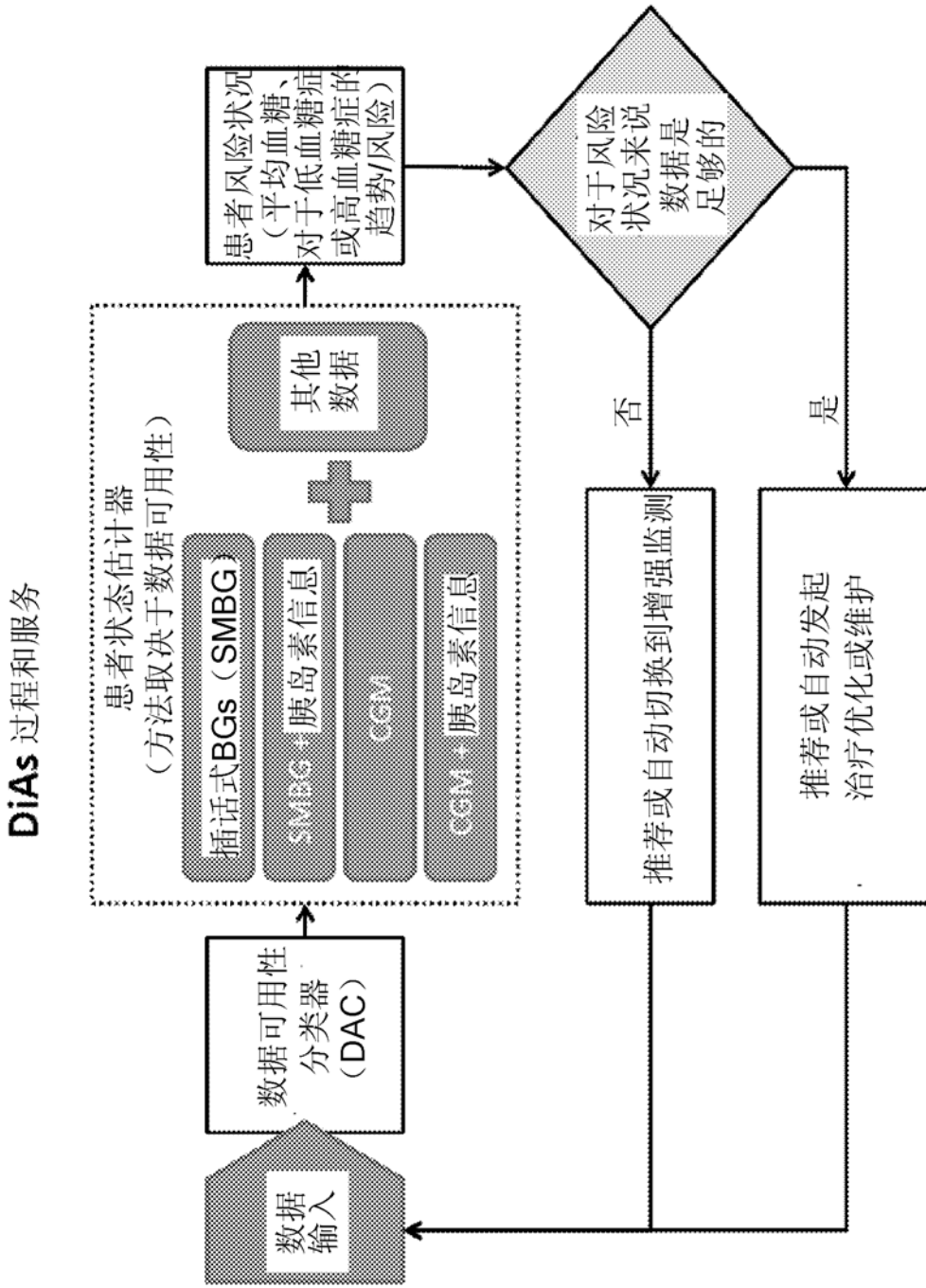


图 2

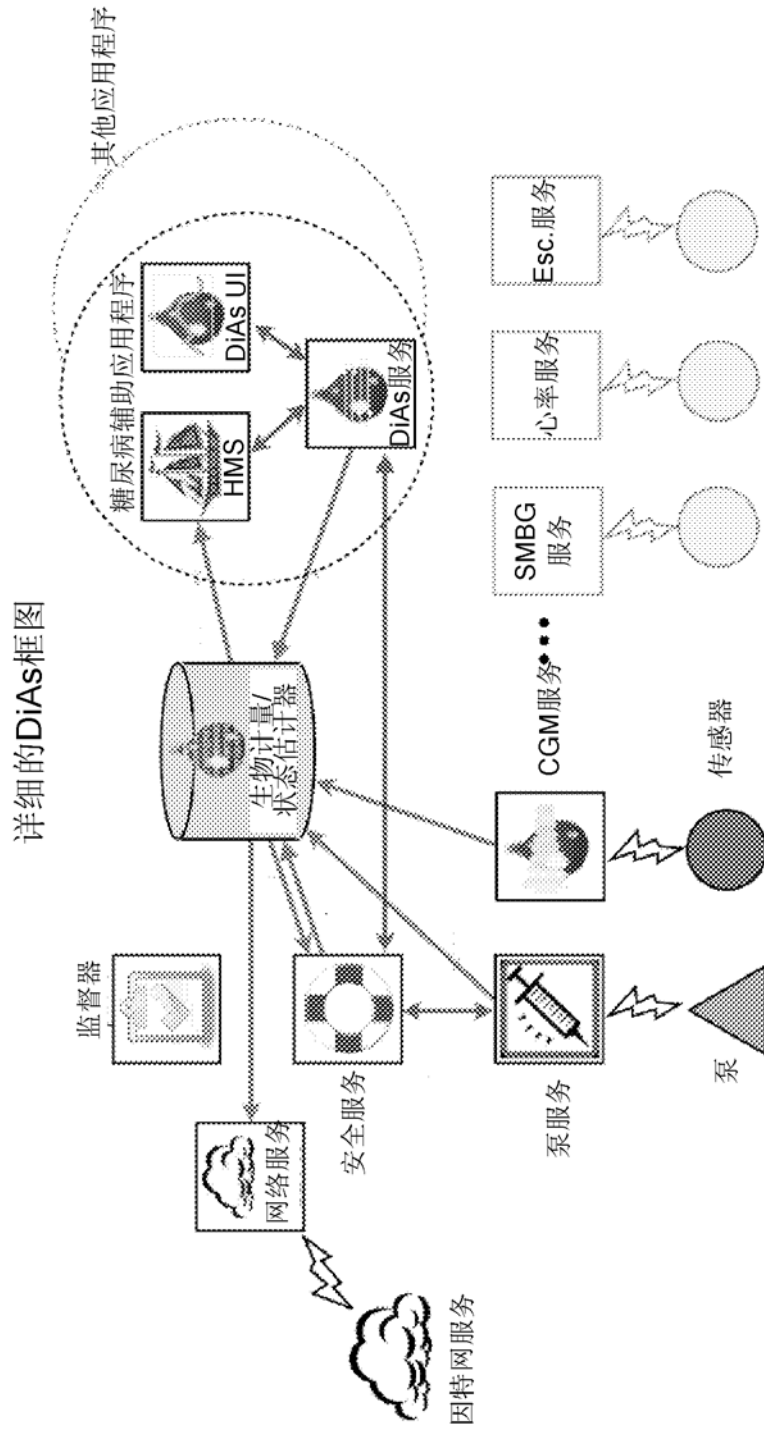


图 3

DIAs在蜂窝电话平台上的实现



图 4

用于身体传感器网络的集线器-DiAs的实现

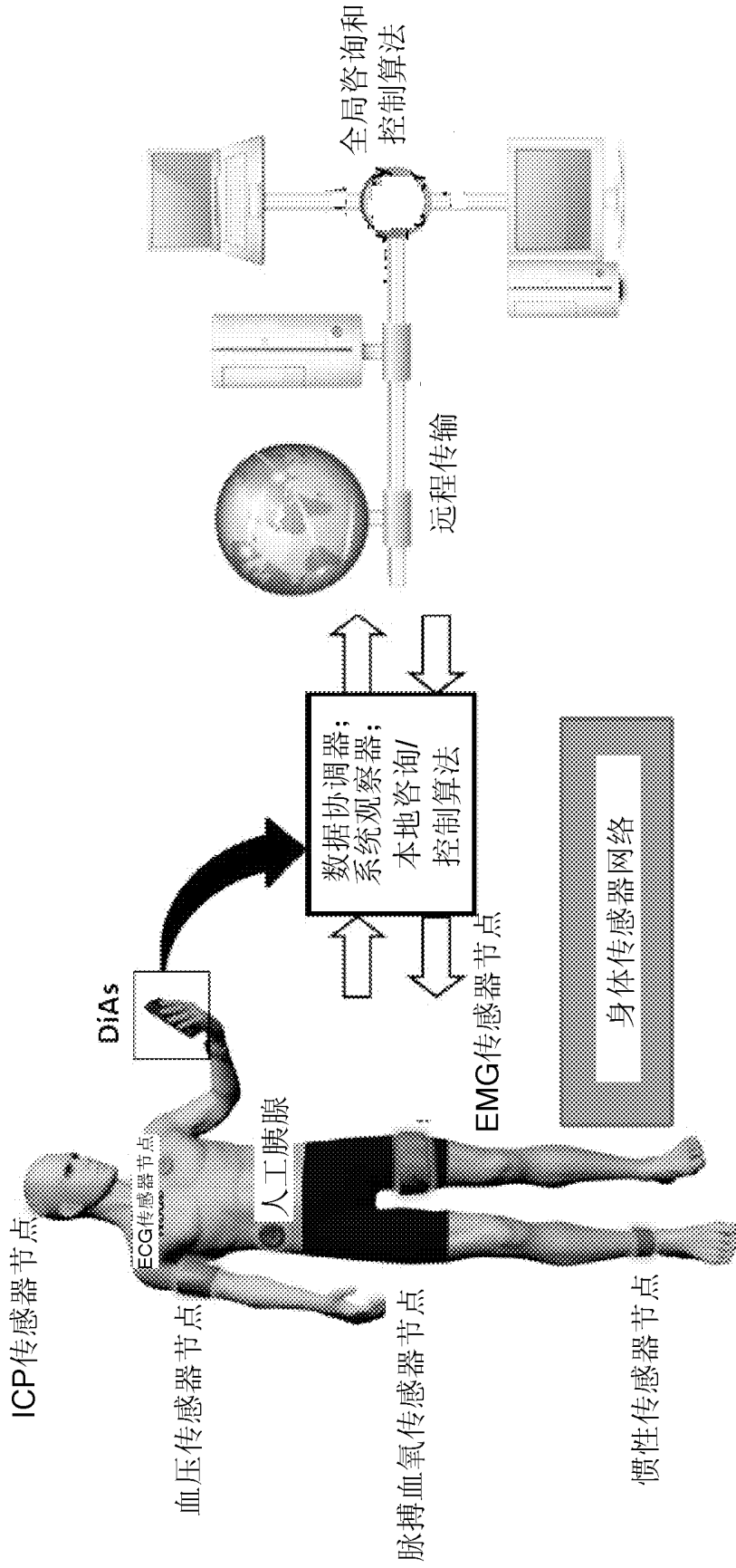


图 5

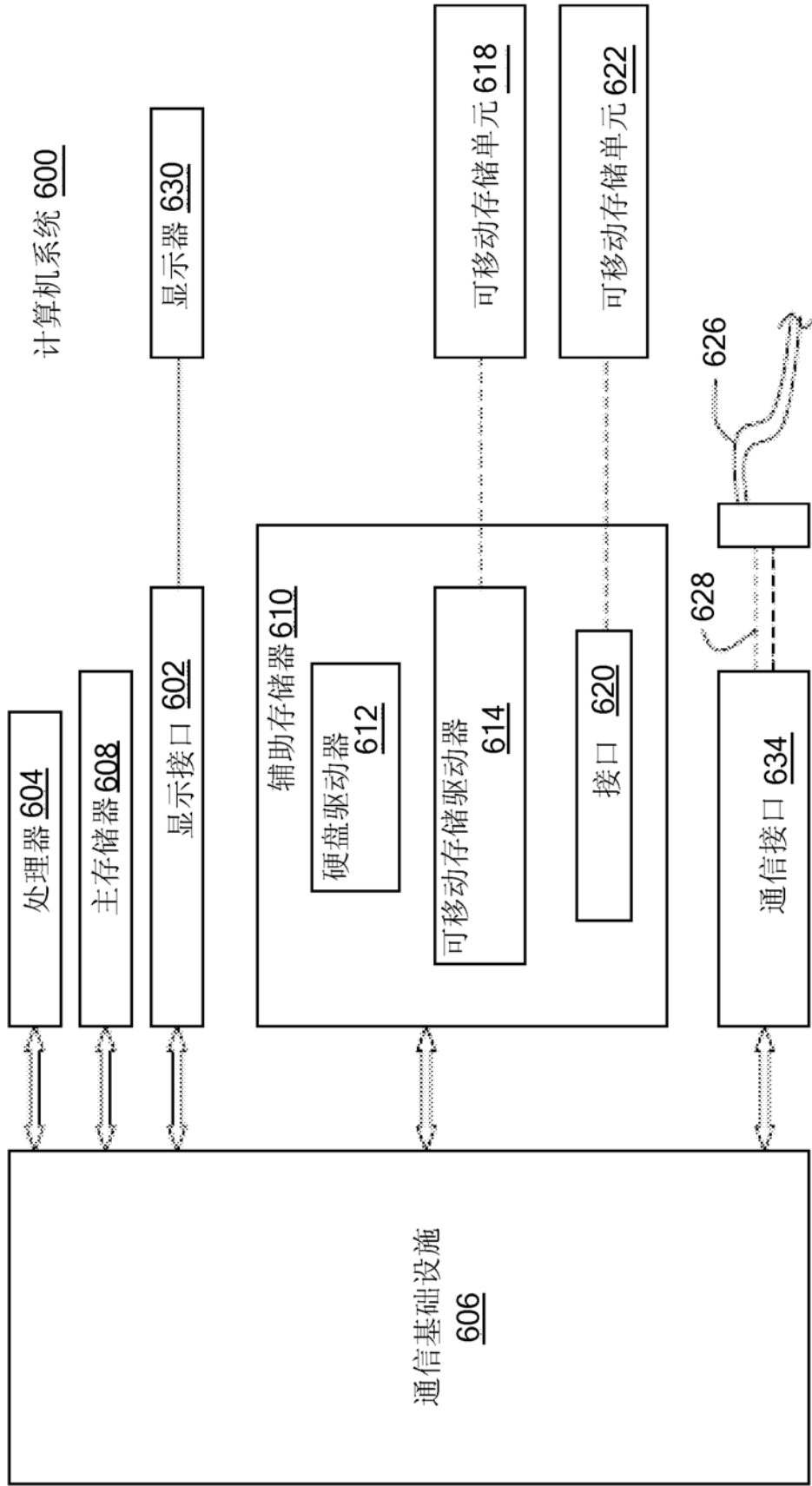


图 6

专利名称(译)	用于监测和控制糖尿病患者的血糖水平的统一平台		
公开(公告)号	CN103889317B	公开(公告)日	2017-12-29
申请号	CN201280040549.2	申请日	2012-06-23
[标]申请(专利权)人(译)	弗吉尼亚大学专利基金会		
申请(专利权)人(译)	弗吉尼亚大学专利基金会		
当前申请(专利权)人(译)	弗吉尼亚大学专利基金会		
[标]发明人	B P 科瓦彻夫 P T 基思 海恩斯 M D 布雷顿 S D 帕特克		
发明人	B.P.科瓦彻夫 P.T.基思-海恩斯 M.D.布雷顿 S.D.帕特克		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0022 A61B5/14532 A61B5/4839 A61B5/7275 A61K38/28 G06F19/00 G06F19/3418 G06F19/3456 G16H20/17 G16H40/63 G16H40/67 G16H50/20 G16H50/30 A61B5/0024 A61B5/0205 A61B5/021 A61B5/024 A61B5/0402 A61B5/11 A61B5/486 A61B5/7264 A61B5/742 A61B5/746 A61B5/747 A61M5/16831 A61M5/1723 G16H20/10		
代理人(译)	王忠忠		
优先权	61/500545 2011-06-23 US		
其他公开文献	CN103889317A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种能够利用来自不同监测技术的数据并且能够在若干可扩展水平向患有糖尿病的患者提供帮助（范围从关于长期趋势和预后的建议到实时自动闭环控制（人工胰腺））的灵活系统。这些可扩展监测和治疗策略由被称为糖尿病辅助（DiAs）平台的统一系统递送。该系统提供用于实现各种监测、咨询和自动糖尿病治疗算法或方法的基础。针对各个患者的细节，并且在任何给定时刻针对患者风险评估定制DiAs推荐。

