



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03802751.8

[43] 公开日 2005年6月1日

[11] 公开号 CN 1622785A

[22] 申请日 2003.1.24 [21] 申请号 03802751.8
 [30] 优先权
 [32] 2002.1.25 [33] US [31] PCT/US02/02288
 [32] 2002.5.20 [33] US [31] 60/382,433
 [32] 2002.12.6 [33] US [31] 10/297,736
 [32] 2003.1.22 [33] US [31] 10/349,573
 [86] 国际申请 PCT/US2003/002374 2003.1.24
 [87] 国际公布 WO2003/063699 英 2003.8.7
 [85] 进入国家阶段日期 2004.7.26
 [71] 申请人 三西斯医学股份有限公司
 地址 美国亚利桑那州
 [72] 发明人 T·L·鲁迟蒂 T·B·布兰克
 A·D·劳伦斯 S·L·蒙弗里
 K·H·哈泽恩 S·N·舍那迪尔

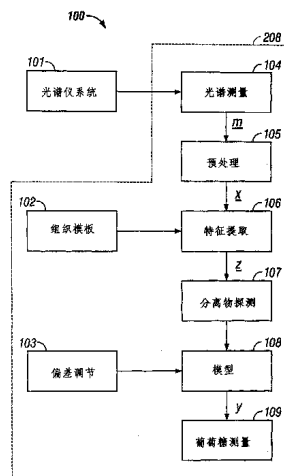
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
 代理人 李家麟

权利要求书 12 页 说明书 31 页 附图 10 页

[54] 发明名称 通过组织性能进行的组织分析物的间接测量

[57] 摘要

通过 NIR 光谱法非创伤性地确定组织分析物的方法和系统利用以关键的光谱测量准确度和精度反映的组织的光学性能。诸如在组织空间中水分布的变化生理条件导致皮肤的被测量分析信号中的复杂变化，导致发生偏差的非创伤性分析物的测量。通过识别作为生理变化的响应的关键特征而将目标导向组织光学性能的变化(106)。探测对非创伤性测量无益的条件(107)。由于组织中的生理变化而发生偏差的非创伤性测量得到补偿(103)。在一个替代的实施例中，以组织对分析物浓度的自然生理响应为基础间接测量分析物。本发明提供一种进行这样的测量的光谱装置。



ISSN 1008-4274

1. 一种用于非创伤性地测量组织中的目标分析物的方法，包括的步骤为：
从组织采集分析信号，所述采集的信号包括组织测量；
从表明被探查组织上的目标分析物的影响的分析信号中提取特征；和
基于所述特征纠正直接的分析物测量；或
间接通过应用对于所述特征的标定模型计算所述分析物的浓度。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，其中所述分析信号来自任何下列项目：
荧光光谱法；
从 200 到 400nm 的紫外线光谱法；
从 400 到 700nm 的可见光光谱法；
红外（IR）和富里叶变换红外（FTIR）光谱法；
无源 IR 光谱法；
任何扩散反射和传输中的从 4000-700cm⁻¹ 的中 IR 光谱法；
衰减全反射（ATR）光谱法；
远 IR 辐射光谱法；
反射或传输中的彩色图象观察法；
发射光谱法；
拉曼光谱法；
声光和脉冲激光声光光谱法；
从 400 到 2500nm 的光子散射；
生物电阻抗或电位测定法，生物电响应光谱法；
振荡热梯度光谱法；
极化测定法；
超声波；
任何扩散反射，转移反射和传输中的从 700 到 2500nm 的近红外光谱法；
和
无线电波阻抗。
3. 如权利要求 2 所述的方法，进一步包括下列步骤：
任选地对所述组织测量进行预处理。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，其中对所述组织测量进行预处理的所述步骤包括下列步骤中的任何步骤：

纠正利用基准的所述信号；
对所述信号进行滤波；
计算所述信号的任何一次和二次导数；
标准化所述信号；
选择所述信号的一部分；
散射纠正所述信号；和
转换所述信号。

5. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，其中特征提取包括增强所述组织测量的质量或方面以精确地说明组织状态的任何数学转换，其中组织状态包括任何间接相关于目标分析物的组织的结构，化学，生理和光学性能。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，其中所述提取特征的步骤包括下列步骤：

开发一组基于根据在所述结构，化学，生理和光学性能中的变化而变化的独特图形说明组织状态的特征，其中组织状态的变化间接相关于目标分析物浓度中的变化。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，其中所述组织状态的变化包括下列任何变化：

在身体各个空间中的水分布的变化；
各个皮肤层的厚度的变化；和
皮肤表面到脂肪组织层的距离的变化。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，其中所述组织状态的变化导致皮肤性能的变化，所述皮肤性能包括下列任何性能：

经定位的散射；
经定位的折射率；和
皮肤厚度。

9. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，其中特征包括任何简单的特征；
推导的特征；
抽象的特征；

标准化点；
脂肪带点；
蛋白质带点；和
水带点。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，其中简单的特征直接从组织测量得到。

11. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，其中推导的特征包括简单的特征的数学组合。

12. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，其中抽象特征通过分析信号的线性和非线性转换得到。

13. 如权利要求 3 所述的方法，进一步包括下列步骤：

确定组织模板和经预处理的组织测量或根据等式

$$z = x - (cx_i + d)$$

提取的特征之间的差异；式中 x 包括经预处理的测量或一组所提取的特征， x_i 包括和测量周期相关的组织模板， c 和 d 为对组织模板的斜率和截距的调节。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，其中所述组织模板通过一个或多个根据在每个测量周期中预先确定的数据选择标准组合的组织测量确定。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其特征在于，其中测量周期包括一个时间周期，在该周期中组织测量的精度维持在所需要的规格内。

16. 如权利要求 14 所述的方法，进一步包括下列步骤：

提供一个根据所述预先确定的数据选择标准组合的相关的基准值组以形成一个测量偏差调节。

17. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，其中组织模板包括来自一个给出的受试者的任何特征组或将来的组织测量将与其比较的标定组，其中 c 和 d 通过组织模板在特定的波长范围对于组织测量的最小平方配合确定。

18. 如权利要求 2 所述的方法，进一步包括下列任何步骤：

探测对分析物测量无益的条件；和

探测探测分离物。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，其中进行分离物探测的所述步骤包括：

进行 Mahalanobis 距离分离物探测。

20. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，其中基于所述特征纠正直接分析物测量的步骤包括：

在所述带有所述经选择的特征的分析信号上根据

$$y = f(x_p, z) + b$$

补充一个基于葡萄糖的直接效应的第二标定模型；式中 y 是经估计的分析物浓度， $x_p \in \mathbb{R}^N$ 是经处理的组织测量， $z \in \mathbb{R}^M$ 是一组描绘组织的生理状态或光学性能的特征， $f: \mathbb{R}^{N,M} \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于以经预处理的测量和提取的特征为基础测量分析物的模型， b 是用于和组织模板和所述第二标定模型相关的分析物测量的基线调节。

21. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，其中基于所述特征纠正直接分析物测量的步骤包括：

在所述带有所述经选择的特征的分析信号上根据

$$y = f(x_p) - (m_s g(z) + m_i) + b$$

补充一个基于葡萄糖的直接效应的第二标定模型；式中 y 是经估计的分析物浓度， $x_p \in \mathbb{R}^N$ 是经处理的组织测量， $z \in \mathbb{R}^M$ 是一组描绘组织的物理，化学和生理状态或光学性能的特征，其中 x_p 和 z 是独立变量， $f: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于在没有生理的或其他组织变化下测量分析物的模型， $g: \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于将特征映射到和葡萄糖测量中由于组织的光学性能变化引起的误差相关联的变量的模型， m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距， b 是用于和组织模板和所述标定模型相关的分析物测量的基线调节。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其特征在于，其中通过实验分别确定 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ ，其中， $f(\cdot)$ 通过在组织性能保持恒定时操纵分析物浓度确定，其中，组织的性能被允许涨落以及 $g(\cdot)$ ， m_s 和 m_i 以分析物测量中的误差为基础确定，其中 $g(\cdot)$ 的目标值由下式给出：

$$r = y - f(x_p) - b;$$

式中 y 是基准分析物浓度。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其特征在于，其中以所述探测的变化为基础纠正直接的分析物测量的所述步骤包括根据

$$y = x_p F - (m_s z G + m_i) + b$$

补充所述带有经选择的特征的第二模型，式中 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ 在测量范围中被确定为线性以及其中 $F \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ 和 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 。

24. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于，其中所述标定模型从一个示范成对数据点的标定组确定，所述每个数据点由一个经预处理的光谱测量 x 和一个相关的基准分析物值 y 构成。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于，其中以所述光谱特征为基础间接测量所述分析物的所述步骤包括用所提取的特征根据

$$y = (m_s g(z) + m_i) + b$$

间接测量葡萄糖，式中 $g: R^M \rightarrow R^1$ 包括所述模型，所述模型用于将特征组 z 映射到和基准葡萄糖水平相关联的变量， m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距， b 是用于葡萄糖测量的基线调节。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，其中以特征的和基准分析物浓度的组合关联为基础选择特征。

27. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于，其中以下列任何项目为基础选择特征：

先有的知识；
反复试验；
逐步回归；
随机搜索技术；
创始算法；和
逐步展开的程序。

28. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于，其中 $g(\cdot)$ 根据

$$y = (m_s zG + m_i) + b$$

确定，其中 $G \in R^{M \times 1}$ 。

29. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于，其中测量位置包括任何下列位置：

手指；
手掌区域；
手；
前臂；
上臂；
眼；

耳垂；
 躯干；
 腹部区域；
 腿；
 足底区域；
 脚；和
 脚趾。

30. 如权利要求 21 所述的方法，其特征在于，其中所述 y 值来自指尖，靠近测量位置的位置或其他位置采集的血液，血清，血浆或组织间隙流体的样品确定。

31. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，其中反映组织性能变化的抽象特征被用作所述标定模型的独立变量并且其中所述间接测量所述分析物的步骤包括：

对所述组织测量进行预处理；和
 根据

$$z = xP$$

分解所述经预处理的组织测量，式中 $x \in \mathbb{R}^{1 \times N}$ 是经预处理的组织测量， N 是为标定选择的波长数， $P \in \mathbb{R}^{1 \times M}$ 是从标定组的主要成分分析获得的一组 M 本征矢量或负载量，以及 $z \in \mathbb{R}^{1 \times M}$ 是一组用于通过应用所述标定模型测量葡萄糖的抽象特征，其中所述模型是线性的或非线性的。

32. 如权利要求 31 所述的方法，其特征在于，其中和组织测量相关的分析物测量根据

$$y = xG + b$$

确定，式中 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 是一种从部分最小平方回归获得的线性转换，说明了特征提取步骤和标定模型。

33. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，其中所述分析物包括下列任何项目：

水；
 脂肪；
 蛋白质；和
 葡萄糖。

34. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，其中纠正所述分析信号的所述步骤包括以预定的时间间隔进行重复的组织测量。
35. 一种非创伤性地测量组织中的目标分析物的系统，该系统包括：
用于从所述组织采集分析信号的装置，所述采集的信号包括组织测量；
和
用于以从说明被探查组织上的目标分析物的影响的分析信号提取的特征为基础测量所述分析物浓度的装置。
36. 如权利要求 35 所述的系统，其特征在于，其中所述用于采集分析信号的装置包括：
用于探测所述分析信号的装置；和
用于使所述被探测的分析信号数字化的装置。
37. 如权利要求 36 所述的系统，其特征在于，其中所述用于测量所述分析物浓度的装置包括：
和所述采集装置相联通的处理元件，其中所述采集装置将所述经数字化的信号传递到所述处理元件；和
在有形媒介上实施的计算机可读代码，其中所述处理器执行所述代码，所述代码包括用于执行非创伤性地测量所述目标分析物的方法的代码装置，所述方法包括的步骤为：
从组织采集分析信号，所述采集的信号包括组织测量；
从表明被探查组织上的目标分析物的影响的分析信号中提取特征；和
基于所述特征纠正直接的分析物测量；或
间接通过应用对于所述特征的标定模型计算所述分析物的浓度。
38. 如权利要求 37 所述的系统，进一步包括步骤：
任选地对所述组织测量进行预处理。
39. 如权利要求 38 所述的系统，其特征在于，其中对所述组织测量进行预处理的所述步骤包括下列步骤中的任何步骤：
纠正利用基准的所述信号；
对所述信号进行滤波；
计算所述信号的任何一次和二次导数；
标准化所述信号；
选择所述信号的一部分；

散射纠正所述信号；和
转换所述信号。

40. 如权利要求 37 所述的系统，其特征在于，其中特征提取包括增强所述组织测量的质量或方面以精确地说明组织状态的任何数学转换，其中组织状态包括任何间接相关于目标分析物的组织的结构，化学，生理和光学性能。

41. 如权利要求 40 所述的方法，其特征在于，其中所述提取特征的步骤包括下列步骤：

开发一组基于根据在所述结构，化学，生理和光学性能中的变化而变化的独特图形说明组织状态的特征，其中组织状态的变化间接相关于目标分析物浓度中的变化。

42. 如权利要求 41 所述的方法，其特征在于，其中生理变化包括下列任何变化：

在身体各个空间中的水分布的变化；
各个皮肤层的厚度的变化；和
皮肤表面到脂肪组织层的距离的变化。

43. 如权利要求 42 所述的方法，其特征在于，其中所述胜利变化导致皮肤性能的变化，所述皮肤性能包括下列任何性能：

经定位的散射；
经定位的折射率；和
皮肤厚度。

44. 如权利要求 42 所述的方法，其特征在于，其中特征包括任何简单的特征；

推导的特征；

抽象的特征；

标准化点；

脂肪带点；

蛋白质带点；和

水带点。

45. 如权利要求 44 所述的方法，其特征在于，其中简单的特征直接从组织测量得到。

46. 如权利要求 44 所述的方法，其特征在于，其中推导的特征包括简单的特

征的数学组合。

47. 如权利要求 44 所述的方法，其特征在于，其中抽象特征通过分析信号的线性和非线性转换得到。

48. 如权利要求 37 所述的方法，进一步包括下列步骤：

确定组织模板和经预处理的组织测量或根据等式

$$z = x - (cx_i + d)$$

提取的特征之间的差异；式中 x 包括经预处理的测量或一组所提取的特征， x_i 包括和测量周期相关的组织模板， c 和 d 为对组织模板的斜率和截距的调节。

49. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中所述组织模板通过一个或多个根据在每个测量周期中预先确定的数据选择标准组合的组织测量确定。

50. 如权利要求 49 所述的方法，其特征在于，其中测量周期包括一个时间周期，在该周期中组织测量的精度维持在所需要的规格内。

51. 如权利要求 49 所述的方法，进一步包括下列步骤：

提供一个根据所述预先确定的数据选择标准组合的相关的基准值组以形成一个测量偏差调节。

52. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中组织模板包括来自一个给出的受试者的任何特征组或将来的组织测量将与其比较的标定组，其中 c 和 d 通过组织模板在特定的波长范围对于组织测量的最小平方配合确定。

53. 如权利要求 37 所述的方法，进一步包括下列任何步骤：

探测对分析物测量无益的条件；和

探测探测分离物。

54. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中基于所述特征纠正直接分析物测量的步骤包括：

在所述带有所述经选择的特征的分析信号上根据

$$y = f(x_p, z) + b$$

补充一个基于葡萄糖的直接效应的第二标定模型；式中 y 是经估计的分析物浓度， $x_p \in \mathbb{R}^N$ 是经处理的组织测量， $z \in \mathbb{R}^M$ 是一组描绘组织的生理状态或光学性能的特征， $f: \mathbb{R}^{N,M} \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于以经预处理的测量和提取的特征为基础测量分析物的模型， b 是用于和组织模板和所述第二标定模型相关的分析物测量的基线调节。

55. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中基于所述特征纠正直接分

析物测量的步骤包括：

在所述带有所述经选择的特征的分析信号上根据

$$y = f(x_p) - (m_s g(z) + m_i) + b$$

补充一个基于葡萄糖的直接效应的第二标定模型；式中 y 是经估计的分析物浓度， $x_p \in \mathbb{R}^N$ 是经处理的组织测量， $z \in \mathbb{R}^M$ 是一组描绘组织的任何结构，化学，生理和光学性能的特征，其中 x_p 和 z 是独立变量， $f: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于在没有生理的或其他组织变化下测量分析物的模型， $g: \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于将特征映射到和葡萄糖测量中由于组织的光学性能变化引起的误差相关联的变量的模型， m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距， b 是用于和组织模板和所述标定模型相关的分析物测量的基线调节。

56. 如权利要求 55 所述的方法，其特征在于，其中通过实验分别确定 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ ，其中， $f(\cdot)$ 通过在组织性能保持恒定时操纵分析物浓度确定，其中，组织的性能被允许涨落以及 $g(\cdot)$ ， m_s 和 m_i 以分析物测量中的误差为基础确定，其中 $g(\cdot)$ 的目标值由下式给出：

$$r = y - f(x_p) - b;$$

式中 y 是基准分析物浓度。

57. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中以所述探测的变化为基础纠正直接的分析物测量的所述步骤包括根据

$$y = x_p F - (m_s z G + m_i) + b$$

补充所述带有经选择的特征的第二模型，式中 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ 在测量范围中被确定为线性以及其中 $F \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ 和 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 。

58. 如权利要求 48 所述的方法，其特征在于，其中所述标定模型从一个示范成对数据点的标定组确定，所述每个数据点由一个经预处理的光谱测量 x 和一个相关的基准分析物值 y 构成。

59. 如权利要求 58 所述的方法，其特征在于，其中以所述光谱特征为基础间接测量所述分析物的所述步骤包括用所提取的特征根据

$$y = (m_s g(z) + m_i) + b$$

间接测量葡萄糖，式中 $g: \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^1$ 包括所述模型，所述模型用于将特征组 z 映射到和基准葡萄糖水平相关联的变量， m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距， b 是用于葡萄糖测量的基线调节。

60. 如权利要求 35 所述的系统，其特征在于，其中所述系统被植入受试验者

的体内，所述系统适合于以对所探查组织无创伤的形式测量所述分析物。

61. 如权利要求 60 所述的系统，其特征在于，其中植入的地点包括腹膜腔。

62. 如权利要求 60 所述的系统，其特征在于，其中所述测量装置的位置远离所述身体。

63. 如权利要求 62 所述的系统，其特征在于，其中所述测量系统和所述采集系统通过远程测定装置相联通。

64. 如权利要求 35 所述的系统，进一步包括用于产生探查信号的装置，其中所述探查信号被直接指向所述组织。

65. 如权利要求 35 所述的系统，其特征在于，其中所述组织测量包括在来自人类受试者的生物体内的测量，其中所述目标分析物包括葡萄糖。

66. 如权利要求 65 所述的系统，其特征在于，其中所述分析信号来自下列任何项目：

荧光光谱法；

从 200 到 400nm 的紫外线光谱法；

从 400 到 700nm 的可见光光谱法；

红外 (IR) 和富里叶变换红外 (FTIR) 光谱法；

无源 IR 光谱法；

任何扩散反射和传输中的从 4000-700cm⁻¹ 的中 IR 光谱法；

衰减全反射 (ATR) 光谱法；

远 IR 辐射光谱法；

反射或传输中的彩色图象观察法；

发射光谱法；

拉曼光谱法；

声光和脉冲激光声光光谱法；

从 400 到 2500nm 的光子散射；

生物电阻抗或电位测定法，生物电响应光谱法；

振荡热梯度光谱法；

极化测定法；

超声波；

任何扩散反射，转移反射和传输中的从 700 到 2500nm 的近红外光谱法；

和

无线电波阻抗。

67. 如权利要求 65 所述的系统，其特征在于，其中所述分析信号来自光散射。

68. 如权利要求 65 所述的系统，其特征在于，其中所述特征包括下列任何项目：

一个或多个水吸收带；

一个或多个脂肪吸收带；和

一个或多个蛋白质吸收带。

69. 如权利要求 68 所述的系统，其特征在于，其中所述水吸收带以下列任何波长为中心：

约 1450nm；

约 1900nm；和

约 2600nm。

70. 如权利要求 69 所述的系统，其特征在于，其中所述脂肪吸收带以下列任何波长为中心：

约 1675nm；

约 1715nm；

约 1760nm；

约 2130nm；

约 2250nm；和

约 2320nm。

71. 如权利要求 69 所述的系统，其特征在于，其中所述蛋白质吸收带以下列任何波长为中心：

约 1180nm；

约 1280nm；

约 1690nm；

约 1730nm；

约 2170nm；和

约 2285nm。

72. 如权利要求 35 所述的系统，其特征在于，其中从所述组织采集所述分析信号包括以预定的时间间隔进行重复的组织测量。

通过组织性能进行的组织分析物的间接测量

发明背景

发明领域

本发明一般涉及生物学试验领域。更具体地说，本发明涉及用于非创伤性组织分析物确定的方法和设备。

相关技术的叙述

葡萄糖的非创伤性测量

糖尿病是死亡的一个主要原因和一个世界性的难题，并且折磨了大约一千六百万美国人。糖尿病的并发症包括心脏病和肾病，致盲，神经损害以及高血压，对美国经济一项造成的全部负担每年大约超过 900 亿美元[Diabetes Statistics, Publication No. 98-3926, National Institute of Health, Bethesda MD (Nov 1997)]。长期的临床研究显示，通过适当地控制血糖浓度，并发症的发作可以明显减少[The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, N Eng J of Med, 329:977-86 (1993)]。糖尿病治疗的一个必不可少的因素是由糖尿病人在家庭环境下的自我监测血糖水平。当前的监测技术的一个明显的不足是由在分析之前通过皮肤抽血的不方便和痛苦造成的不协调。另外，当前的血糖监测技术产生了由一次性的仅由一人使用的试纸的附加成本，成为对正常监测的一个额外的但值得重视的妨碍因素。

由于上述原因，就需要用于自我监测血糖水平的新方法，以改进在糖尿病患者中更严格地控制血糖的前景。非创伤性的血糖监测处理了这个问题，并且通过消除用于抽血的穿刺创伤和涉及创伤性抽血的生物危害以及不用试纸，代表了超过当前技术水平的意义重大的以及被广泛认识的进展。

为了非创伤性地测量血糖水平已经提出了为数众多的方法，这些方法包

括:

*彩色图象观察法[见 A. Helwing, M. Arnold, G. Small; Evaluation of Kromoscopy; Resolution of glucose and urea, Applied Optics, 39:4715-4720 (2000)];

*近红外光谱法[见 T. Blank, T. Ruchiti, S. Malin and S. Monfre, The use of near-infrared diffuse reflectance for the non-invasive prediction of blood glucose, IEEE Laser and electro-optics society newsletter, v.13:5 (Oct. 1999); and R. Robinson, R. Eaton, D. Haaland, G. Keep, E. Thomas, B. Stalled, P. Robinson, Non-invasive glucose monitoring in diabetic patients; A preliminary evaluation, Clin Chem, 38:1618-22 (1992)];

*中红外光谱法[见 D. Klonoff, Mid-infrared Spectroscopy for Noninvasive Blood Glucose Monitoring, IEEE Laser and electro-optics society newsletter, V.12:2 (April 1998)];

*ATR (衰减全反射系数) ;

*振荡热梯度光谱测定法; [P. Zheng, C. Kramer, C. Barnes, J. Braig, B. Sterling, Noninvasive glucose determination by oscillating thermal gradient spectrometry, Diabetes Technology & Therapeutics, v.2:1, pp. 17-25 (2000)];

*远红外辐射光谱法;

*无线电波阻抗;

*极化测定法;

*红外和 FT-IR 光谱法[见 M. Shichiri, T. Uemura, K. Nishida, Non-invasive Fourier transformed infrared spectroscopy for the measurement of submucosal tissue glucose concentration, IEEE Laser and Electro-optics Society Newsletter, v.12:2 (April 1998); and A. Bittner, H. Heise, T. Koschinsky, F. Gries, Evaluation of microdialysis and FT-IR ATR-spectroscopy for in-vivo blood glucose monitoring, Mikrochim. Acta [suppl.] 14:827-828 (1997)];

*IR 发射[见 M. Block, Noninvasive IR transmission measurement of analyte in the tympanic membrane, U.S. Patent No. 6,002,953 (December 14, 1999)];

*荧光 (照度) 光谱测定法;

*拉曼光谱法[见 J. Chaiken, C. Peterson, Method for noninvasive measurement of an analyte, U.S. Patent 6,377,828 (April 23, 2002)];

*声光和脉冲激光声光光谱法[见 M. Chou, Method and apparatus for noninvasive measurement of blood glucose by photoacoustics, U.S. Patent 6,049,728 (April 11, 2000)];

*近红外散射;

*发射光谱法;

*无源 IR 光谱法;

*生物电阻抗或电位计, 生物电响应光谱法; [见 S. Siconolfi, Body Fluids Monitor, U.S. Patent 6,125,297 (September 26, 2000)]

*超声;

*可视光谱法; 和

*远红外光谱法。

每种方法都由相关的优点和不足, 但直到现在, 没有一种用于自我血糖监测的非创伤性技术被美国食品和药品管理局 (USFDA) 批准。因此, 还没有经 FDA 批准的基于这些技术中的任何一种技术的用于通过非创伤性血糖监测糖尿病治疗目的消费者使用的产品。虽然妨碍各种非创伤性技术的进步的原因多种多样, 但对于这些方法的共同的和基本的问题是用于提取测量血糖必须的信息的目标组织的动态的和多种的性质[见 O. Khalil, Spectroscopic and clinical aspect of non-invasive glucose measurement, Clin Chem, 45:165-77 (1999); and S. Malin, T. Ruchti, An intelligent system for noninvasive blood analyte prediction, U.S. Patent No. 6,280,381 (August 28, 2001); and T. Blank, T. Ruchti, S. Malin and S. Monfre, The use of near-infrared diffuse reflectance for the non-invasive prediction of blood glucose, IEEE Laser and Electro-Optics Society Newsletter, v.13:5, (October 1999); and G. Cote, Noninvasive optical glucose sensing – an overview, J. Clin. Eng., pp.253-259 (July/August 1997); and R Waynant, V. Chenaut, Overview of non-invasive fluid glucose measurement using optical techniques to maintain glucose control in diabetes mellitus, IEEE Laser and electro-optics society newsletter, v.12:2 (April 1998); and H. Heise, Near-Infrared Spectrometry for in vivo glucose sensing, in Biosensors in the Body: Continuous In Vivo Monitoring, D. Fraser, ed., John Wiley & Sons (1997)]。虽然每种方法都将通过葡萄糖的浓度或存在对具体的刺激或探测信号进行修改作为目标, 但干扰物质, 成分以及组织的动态性能, 还有葡萄糖的痕量水平都已经使产生可

靠的装置的目的变的扑朔迷离。这样，提供一种用于非创伤性地测量葡萄糖的又能克服这些普遍问题的方法将是一个富有意义的技术进展。

实例

用近红外分析器进行非创伤性的葡萄糖测量总体上包括用近红外电磁辐射（波长范围 700-2500 nm 的光）对身体上的一个小区域进行照射。根据光在反射回探测器之前和组织结构的相互作用，光被部分吸收和部分散射。所探测的光包含相应于入射光和身体组织成分，包括水，脂肪，蛋白质和葡萄糖的已知的相互作用的数量上的信息。

先前报告的用于通过近红外光谱法进行葡萄糖的非创伤性测量的方法都依赖于对由如在目标组织容量中代表的葡萄糖的吸收特征谱引起的光衰减的数量的探测。例如，在 G. Petrovsky, M. Slavin, L. Slavin, N. Izvzrina, M. Pankevich 的专利 *Apparatus and method for noninvasive glucose measurement*, U.S. Patent No. 6,097,975 (August 1, 2000)中，根据葡萄糖已知的吸收带，一个狭窄的光的带宽被选来用于非创伤性的葡萄糖测量。组织的容量构成了被照射组织的一部分，光从该部分扩散性地反射或传输到光谱仪探测系统。由于葡萄糖的吸收产生的信号通过各种信号处理的方法和一个或多个数学模式从光谱测量中提取。这些模式通过基于一个光谱测量的示范组的标定过程和从毛细血管（指尖）或静脉血的分析获得的相关的参考血糖值（标定组）的标定过程开发出来。

近红外光谱法已经应用在非创伤性血糖水平测量的具体研究中。M. Robinson, R. Eaton, D. Haaland, G. Keep, E. Thomas, B. Stalled, P. Robinson 的论文 *Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: A preliminary evaluation*, *Clin Chem.*, 38:1618-22 (1992)报告了用于在 600-1300 nm 的范围中通过手指测量扩散透射比的三种不同的设备构型。进餐间隙试验被用于扰动三个受试验者的血糖水平，标定模式具体到每个受试验者的单独的天数来构成并通过交叉生效进行试验。绝对平均预测误差在从 19.8 到 37.8 mg/dL 的范围内[见 H. Heise, R. Marbach, T. Koschinsky, F. Gries, *Noninvasive blood glucose sensors based on near-infrared spectroscopy*, *Artif Org*, 18:439-47 (1994); 和 H. Heise, R. Marbach, *Effect of data pretreatment on the noninvasive blood glucose measurement by diffuse reflectance near-IR spectroscopy*, *SPIE Proc*, 2089:114-5

(1994)]; Marbach, T. Koschinsky, F. Gries, H. Heise, Noninvasive glucose assay by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy of the human inner lip, *Appl Spectrosc*, 47:875-81 (1993) 和 R. Marbach, H. Heise, Optical diffuse reflectance accessory for measurement of skin tissue by near-infrared spectroscopy, *Applied Optics* 34(4):610-21 (1995)提出了通过口腔黏膜在 1111-1835 nm 范围中用优化扩散透射比附属设备进行的扩散透射比测量的结果。In-vivo 实验在单独的糖尿病人身上用葡萄糖耐受试验以及在 133 名不同的受试验者的群体上进行。所报告的预测的最佳标准误差为 43 mg/dL 以及从通过交叉生效进行评价的两天单人口服葡萄糖间隙试验中得到。

K. Jagemann, C. Fischbacker, K. Danzer, U. Muller, B. Mertes, Application of near-infrared spectroscopy for noninvasive determination of blood / tissue glucose using neural network, *Z Phys Chem*, 191S:179-190 (1995); C. Fischbacker, K. Jagemann, K. Danzer, U. Muller, L. Papenkrodt, J. Schuler, Enhancing calibration models for noninvasive near-infrared spectroscopic blood glucose determinations, *Fresenius J Anal Chem* 359:78-82 (1997); K. Danzer, C. Fischbacker, K. Jagemann, K. Reichelt, Near-infrared diffuse reflection spectroscopy for noninvasive blood-glucose monitoring, *LEOS Newsletter* 12(2):9-11 (1996); 和 U. Muller, B. Mertes, C. Fischbacker, K. Jagemann, K. Danzer, Noninvasive blood glucose monitoring by means of new infrared spectroscopic methods for improving the reliability of the calibration models, *Int J Artif Organs*, 20:285-290 (1997)记录了光纤探针在右手中指上 800-1350 nm 范围内的扩散反射光谱。每个实验包括了一个糖尿病受试验者，并在一天内通过碳水化合物加载扰动血糖水平来进行。用部分最小回归和径向基础功能神经网络得到的结果在单个受试验者身上在一天中通过交叉生效而作出评价。上文中 Danzer 等人报告了一个通过 31 个葡萄糖分布图的交叉生效得到的 36mg/dL 的方均根预测误差。

J. Burmeister, M. Arnold, G. Small, Human noninvasive measurement of glucose using near infrared spectroscopy [abstract], *Pittcon*, New Orleans LA (1998)通过舌头在 1429-2000 nm 的范围内的传输测量收集了吸光度光谱。对五个糖尿病受试验者的研究在 39 天的周期内用每天取得的五个样本进行。每一个第五样本被用于一个独立试验组，并且对于所有的受试验者的预测的标准误差都大于 54mg/dL。

上述 T. Blank 等人的论文中，所报告的研究显示了在一个短时期内经修改的口服葡萄糖间隙试验期间的血糖的非创伤性测量。为每一次测量都进行标定，且在一个相对短的时间周期内进行试验。

在所有这些研究中，存在着各种限制，这些限制将影响这样的方法被接受作为商业产品。这些限制包括灵敏度，样品问题，时间延迟，标定偏移、长期重复生产能力以及设备噪音。但是基本地说，血糖的精确的非创伤性的估计在目前受限于可得到的红外技术，葡萄糖相对于其他成分的痕量浓度，有关葡萄糖的小分析信号以及病人的皮肤和活性组织的动态性质[见上文 Khalil 的论文]。如上文 Malin 等人的报告，该报告通过引用全文结合在本文中，在组织样品的光学性能中发生化学的，结构的以及生理的变化，这些变化又产生引人注目的非线性改变[见 R. Anderson, J. Parrish, The optics of human skin, *Journal of Investigative Dermatology*, 7:1, pp.13-19 (1981), W. Cheong, S. Prahl, A. Welch, A review of the optical properties of biological tissues, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 26:12, pp.2166-2185, (December 1990); D. Benaron, D. Ho, Imaging (NIRS) and quantitation (NIRS) in tissue using time-resolved spectrophotometry: the impact of statically and dynamically variable optical path lengths, *SPIE*, 1888, pp. 10-21 (1993), J. Conway, K. Norris, C. Bodwell, A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40, pp.1123-1140 (December 1984), S. Homma, T. Fukunaga, A. Kagaya, Influence of adipose tissue thickness in near infrared spectroscopic signals in the measurement of human muscle, *Journal of Biomedical Optics*, 1:4, pp.418-424 (October 1996), A. Profio, Light transport in tissue, *Applied Optics*, 28:12, pp.2216-2222, (June 1989), M. Van Gemert, S. Jaques, H. Sterenborg, W. Star, Skin optics, *IEEE Transactions of Biomedical Engineering*, 36:12, pp.1146-1154 (December 1989), and B. Wilson, S. Jacques, Optical reflectance and transmittance of tissues: principles and applications, *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 26:12, pp. 2186-2199]。

葡萄糖测量因为样品的异质性，皮肤的多层结构，相关于水合作用水平的快速变化，组织中血液的体积碎片的变化，激素刺激，温度涨落以及血液分析物水平而变得进一步复杂化。通过对皮肤的散射性能的讨论可进一步认识到这一点。

组织散射性能

皮肤结构

皮肤的结构和构造在不同个体中，在一个个体的不同位置，同一个个体在不同的时间之间有很大变化。皮肤包括被认为角质层的表层，分层细胞表皮层，以及相连的组织下层真皮层。在真皮的下面是皮下脂肪层或脂肪组织。厚度为 10-150 μm 的表皮层以及角质层提供了对感染和水分丢失的屏障以及其他的身体构成，而真皮是提供机械强度和弹性的厚的内层[F. Ebling, *The Normal Skin, Textbook of Dermatology*, 2nd ed.; A. Rook, D. Wilkinson, F. Ebling, Eds.; Blackwell Scientific, Oxford, pp4-24 (1972)].在人体中，真皮的厚度范围从眼皮的 0.5mm 到背部的 4mm，在身体的大多数部分平均厚度约为 1.2mm[S. Wilson, V. Spence, *Phys. Med. Biol.*, 33:894-897 (1988)]。

在真皮中，水分约占体积的 70%。其次最丰富的成分是胶原蛋白，是一种纤维蛋白，占真皮干重量的 70-75%。也是一种蛋白质的弹性蛋白纤维虽然只构成总体的一个小比例，但也是很丰富的。另外，真皮包含结构上的广泛的变化（例如汗腺，发根以及血管）以及其他细胞成分[见上文 F. Ebling]。相反，皮下脂肪层（脂肪组织）约有 10% 体积的水，主要由富含甘油三酸酯或脂肪的细胞构成。根据各种因素的变化，在每一层中葡萄糖的浓度都有变化，这些因素包括水含量，流体空间的相对尺寸，毛细血管的分布，血液的灌注，细胞的葡萄糖摄入，血液中葡萄糖浓度以及扩散后面的驱动力（例如渗透压）。由于脂肪的高浓度，皮下组织中能溶解葡萄糖的水分的含量明显要低于真皮中的含量。

皮肤的性能

诸如上文列出的非创伤性技术通过组织的具体性能测量探测的信号或刺激信号（例如红外辐射，从身体发射的辐射，无线电波等）的变化。但是，组织的其他样品成分经常因为葡萄糖被大量衰减或完全模糊不清而干扰具体的响应（对于探测的信号或者刺激信号）。

例如，人们可以通过以葡萄糖的吸收为基础的近红外光谱法认识葡萄糖的测量。在近红外吸收光谱中，葡萄糖浓度的变化由根据葡萄糖的吸收和散射性能的光的吸收的变化反映出来。但是，除了葡萄糖在被传递到皮肤的近

红外线（探测的信号）上的效应以外，探测的信号也以相关于组织的结构和成分的复杂方式被反射，扩散性地反射，传输，散射以及吸收。当近红外线被传递到皮肤时，一定百分比的光被反射，余下的则穿透皮肤。反射光的比例或反射系数通常为被传递的光在从 250-3000 nm 的全部光谱范围（对于入射光的垂直角）的 4-7%之间[J. Parrish, R. Anderson, F. Urbach, D. Pitts, UV-A: Biologic Effect of Ultraviolet Radiation with Emphasis on Human Responses to Longwave Ultraviolet, New York, Plenum Press (1978)]。进入皮肤的入射光的 93-96%由于在皮肤的很多层中的吸收和散射而衰减。该两个和光谱仪设备的传感器的取向相结合的过程确定了被光源照射的以及通过扩散性地反射的光的收集“取样”的组织的体积。

扩散反射系数或弛张度被定义为从混乱的样品返回的入射光学辐射的一部分。或者，扩散透明度是透过混乱的样品传递的入射光学辐射的一部分。由上述各种皮肤成分吸收的光形成了在每层皮肤中的光的光谱消光。散射是光束能返回而对皮肤的扩散反射系数作出贡献的仅有过程。散射也对扩散性地透过一部分皮肤传递的光有强烈的影响。

光在组织中的散射部分地是因为在微观水平上折射率的不连续，诸如在每个组织空间或细胞外基质中的胶原蛋白纤维之间的含水脂质薄膜的干扰[B. Wilson, S. Jacques, Optical reflectance and transmittance of tissues: principles and applications, IEEE Journal of Quantum Electronics, 26:12 (December 1990)]。散射光的空间分布和强度取决于微粒相对于波长的尺寸和形状，以及取决于媒介和构成微粒之间的折射率的差异。真皮的散射受从直径范围 2.8 μm ，占真皮体积百分之二十一胶原蛋白束的散射支配，以及折射率的失配为 1.38 / 1.35[S. Jacques, Origins of tissue optical properties in the UVA, Visible and NIR Regions, Optical Society of America, Topical Meeting, Orlando FL (March 18-22, 1996)]。来自组织扩散弛张的光谱特征来源于组织的内在吸收和散射性能的复杂的相互作用，多种散射成分的分布和相对于光探测点的照射点的几何形状。

光在组织中的近红外吸收主要由于三个基础成分：水，蛋白质和脂肪。作为主要成分，水支配了 1100nm 上方的近红外吸收并通过显示的在 1450, 1900 和 2600nm 上的吸收带而被观察到（见例如图 1）。各种形式的蛋白质，具体地说，胶原蛋白是照射真皮的光的一个强烈的吸收体。穿透到皮下组织的近红外光主要由脂肪吸收。在不计散射时，由于具体分析物 A 的近红外光的吸

收系数可以在每个波长上大致由 Beer 定律确定：

$$A = \epsilon cl \quad (1)$$

式中 A 是具体分析物的吸收系数，c 是浓度，l 是路程长度。在一个特定波长上的全部吸收系数是由 Beer 定律给出的每个具体分析物的各别吸收系数的总和。具体分析物诸如葡萄糖的浓度可以通过在多重波长上的吸收系数的多变化分析确定，因为 A 对于每个分析物是独特的。但是，在希望含有葡萄糖的组织空间中，葡萄糖的浓度至少比水分的含量少三个数量级。所给出的水和葡萄糖的已知的消光系数，其目标为通过所报告的对于葡萄糖的近红外测量的各种方法进行探测的信号被希望为最多比其他的干扰组织成分低三个数量级。因此，葡萄糖的近红外测量要求在宽广的波长范围上有高水平的灵敏度。多变化的分析经常被利用来提高灵敏度。

另外，皮肤的各种不同的散射特征（例如多层次和异质性）使从被照射样品返回的光以相关于组织分析物，尤其是葡萄糖高度非线性的方式变化。简单的线性模式，诸如 Beer 定律已经被报告为对于真皮无效[R. Anderson, J. Parrish, The optics of human skin, *Journal of Investigative Dermatology*, 77:1, pp. 13-19 (1981)]。这样的非线性变化是一个已认识到的问题，几个报告都已经披露了用于补偿测量的非线性的独特的方法，同时提供了必要的灵敏度[见 S. Malin, et al., *supra*; E. Thomas, R. Rowe, *Methods and apparatus for tailoring spectroscopic calibration Models*, U.S. Patent No. 6,157,041 (December 5, 2000)]。

皮肤的动态性能

虽然皮肤性能的知识 and 利用，高设备灵敏度以及对固有的非线性的补偿对于血液分析物的测量的非创伤性技术的应用都是极其重要的，但是对导致皮肤组织的性能上的时间依赖性的变化的生物学和化学机构的理解同样是重要的，但是却大大地忽视了。在一个给出的测量地点，皮肤组织经常是除了目标分析物和其他干扰种类以外被假定为稳定的。但是，组织的生理状态和流体分布深刻地影响了组织层次的空间在一个相当短的时间周期中的光学性能。这样的变化经常通过水的转变受到流体空间均衡的支配并且相关于水合作用水平和血液分析物水平中的变化。

身体内全部水分占人平均体重超过 60% 并且分布在两个主要的部分之

间：细胞内的流体（全部体内水分的三分之二）和细胞外的流体（全部体内水分的三分之一）[见 A. Guyton, J. Hall, *Textbook of Medical of Physiology*, 9th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company (1996)]。细胞外的流体反过来被分为组织间隙的流体（血管外的）和血浆（血管内的）。可渗水的脂质薄膜分离了这些空间，水在这些空间之间迅速地通过扩散的过程转移，为的是透过薄膜平衡水和其他分析物的浓度。纯净的水从一个空间到另一个空间的流动构成了渗透的过程，防止渗透需要的压力的数量被叫做渗透压。在稳定的胜利条件下，流体空间取得平衡。但是，在作为水分的吸收和损耗的结果的纯净流体的获得和损失期间，所有的空间成比例地获得或损失水分，并趋于朝向一个恒定的相对体积。

用于包含在血浆中的由组织所需要的物质，诸如水和葡萄糖，的分布的一个重要的机制是通过扩散的过程。本发明认识到，扩散的 Fick 定律促使了短时期内血管内外流体空间的平衡。当巨大数量的水和其他成分的分子在恒定的热运动中向后和向前扩散而通过毛细血管壁时，水和其他分析物从血管内到血管外空间的移动就迅速发生。已经有报告称，水分子扩散而通过毛细血管薄膜的速率约八十倍地大于血浆本身沿毛细血管线性流动的速率[见上文 Guyton 等人的论文，p.164]。也就是，血浆中的水和组织间隙流体中的水的交换在血浆能横越毛细血管的全部距离之前已经进行了 80 次。在 Fick 定律的表述中，实际的扩散流动 I_{OA} 和两个空间之间的浓度梯度 dC/dx 和分子的扩散率 D_A 成比例，根据下面的等式：

$$I_{OA} = -D_A \left(\frac{dC}{dx} \right) \quad (2)$$

血糖浓度在短时期的增加（或减小）导致血液重量克分子渗透压浓度（水的每单位质量的分子数）的增加（或减小）。流体相应地迅速重新分布，导致每个身体空间的水浓度的变化。例如，高血糖的渗透效应是血管内的水向血管外的空间的运动。相反，血糖浓度的下降导致水从血管外的空间向血管内的空间运动。

因为细胞膜对于大多数溶液相对不易渗透，但对水高度能渗透，无论何时在细胞膜的一侧有高浓度的溶液，水都是越过细胞膜朝向高溶液浓度的区域扩散。大渗透压可以越过细胞膜扩展，细胞外的流体中溶液的浓度变化相对地小。结果，在细胞外流体中诸如葡萄糖的不可渗透溶液的浓度的相对小的变化可以引起细胞体积的巨大变化。

问题

水在各个组织空间之间的重新分布通过所包括的变化的多样性改变了组织的性能，但是不限制于此，这些变化有：

- *水的浓度；
- *其他分析物的浓度；
- *皮肤的散射；
- *皮肤的吸收系数；
- *电阻；
- *各种层次的折射率；
- *组织层次的厚度，组织的阻抗；
- *从身体发射的辐射，组织的机械性能；和
- *散射中心的尺寸和分布。

因此，组织样品的性能以高度非线性和深奥的方式变化。另外，由每种技术取样的有效的组织体积及其成分都发生变化。结果，性能测量以一种和当前的葡萄糖探测模式不协调的复杂的方式变化。作为一个实例，人们可以考虑应用到葡萄糖的非创伤性测量的近红外光谱法的情况。当葡萄糖变化时，组织的吸收和散射性能以反映水在各种组织空间中的结果的重新分布的形式变化。因此，基于因存在于被取样的组织体积中的葡萄糖分子引起的吸收的葡萄糖的近红外测量因有效路程长度，组织体积和干扰分析物（即水）的相对浓度的变化而发生明显的偏差。

尽管还没有一种方法能处理上述问题，但也有几种报告的方法在某些部分补偿了组织的动态变化。例如，几种报告的非创伤性的葡萄糖测量方法发展了对于特定个体在一个短时间周期中的标定模式[见上文 Robinson 等人, Burmeister 等人, Blank 等人的论文; K. Hazen, *Glucose determination in biological matrices using near-infrared spectroscopy*, Doctoral Dissertation, University of Iowa (August, 1995); 和 J. Burmeister, *In vitro model for human noninvasive blood glucose measurements*, Doctoral Dissertation, University of Iowa (December 1997)]。该方法避免了仿效病人之间的差异，因此不能被概括到更加个体化的情况。该方法也不能处理相关于生理诱发的变化的普遍的短时期的问题，也没有报告补偿相关于流体空间的动态水转变的变化的装置。

上文 S. Malin 等人报告了一种通过一种能确定在测量时最适合于病人的标定模式的智能图形识别系统补偿相关于组织的结构和状态的变化变化的方法。该标定模式从已经被隔离成组的病人的有代表性的总体的光谱吸收系数开发出来。该组或等级以结构的和状态的相似性为基础定义，因此和等级之间的变化相比，在等级中的变化很小。通过所提取的相关于当前病人状态和结构的组织吸收光谱的特征而发生对等级的分类。

上文 Thomas 等人提出了一种通过对设备响应和目标分析物两者进行平均取中的过程减小内部负数的变化的方法。但是，该方法不能处理相关于组织的动态性质的短时期内生理的和化学的变化变化的关键问题，也不能处理病人内部的相关于组织样品的异质性的变化。

上文未着重指出的问题是补偿来源于身体及其组织的动态化学的生理的以及生理的响应的组织性能变化以改变分析物浓度，和/或将这样的组织性能上的改变用作为非创伤性分析物测量的基础的装置。

具体地说，在各种组织中和身体的空间中作为葡萄糖浓度改变的结果的水分布的变化没有被识别，测量以及用于补偿分析物的测量或用作分析物测量的基础。结果，葡萄糖的非创伤性测量受限于相关于组织对各种条件的生理性响应以及在组织流体空间中水的重新分布的组织的动态性质。

由于先有技术遗留的未解决的问题，就存在对于方法和设备的需要，这些方法和设备有关：

*首先，探测由于受试验者的生理变化，具体地说为相关于组织空间之间的水转变的变化，引起的组织的化学和物理性能上的变化；

*其次，用这些特征确定不适合于通过非创伤性技术的葡萄糖测量的条件；和

*最后，用这些特征补偿组织性能的改变，或者利用这些性能和特征测量葡萄糖。

发明概述

本发明提供了用于非创伤性地测量组织的关键成分和性能，从分析的信号提取信息以及应用相关于诸如葡萄糖的目标分析物的间接确定的特征的方法和系统。以所提取的特征为基础，因组织中的生理性变化引起偏差的非创伤性分析物的测量可受到补偿。或者，基于组织对分析物浓度变化的自然响

应对分析物进行间接测量。

组织性能上的变化在若干非创伤性技术中的任何技术的设备响应的关键变化量或特征上得到反映，并被用于纠正受到偏差的直接的 analysis 测量和/或以非创伤的方式间接地测量分析物。组织性能本身响应于和分析物浓度的变化相关的组织的生理变化并反映该生理变化。

在组织空间和其他生理条件中水的分布中的变化导致所测量的分析信号的复杂的改变。这些动态变化导致分析物测量的偏差并限制了技术的状态。本发明利用了分析信号的关键特征中反映的组织性能以提高非创伤性分析物测量的准确度和精确度。

附图简叙

图 1 提供了典型的近红外组织吸收光谱；

图 2 提供了根据本发明的非创伤系统的概括性框图；

图 3 提供了用根据本发明的图 2 的非创伤系统进行的测量过程的框图；

图 4 提供了标准化的人类皮肤的光谱的二次导数的曲线图；

图 5 提供了根据本发明的参考葡萄糖浓度对在 1720nm 上的二次导数数量的散射曲线图；

图 6 提供了根据本发明相对于参考葡萄糖浓度测量得到的浓度相互关系的曲线图；和

图 7 提供了根据本发明由人工神经网络对参考葡萄糖浓度所预言的非创伤性葡萄糖测量的曲线图。

详尽叙述

非创伤性分析物测量涉及对身体内的分析物的浓度或相对浓度进行确定而不能从身体提取流体或组织样品。如图 2 所示，测量从向身体上的给出位置施加探查或刺激信号 204 或使用从身体内部产生的发射信号开始。在和含有目标分析物的组织相互作用以后，通过探测系统 202 的手段探测经修改的刺激信号 205。对其和目标分析物相互作用为唯一的对刺激信号的修改通常被用于通过一个标定而做出对分析物浓度的确定或估计。标定包括一种数学模式和一个将探测的信号和目标分析物联系起来的信号处理系统。

这种方法的一个固有限制是诸如葡萄糖的痕量分析物相对于诸如水，蛋

白质和甘油三酸脂或脂肪的干扰物质只存在非常小的量（例如葡萄糖的浓度通常在糖尿病人中在 2-20mM 之间）。另外，在非创伤性技术的刺激信号上痕量元素的效应和背景变化的支配效应相比通常都很微小。这些背景变化为所取样的组织的性能和特征的变化并包括例如下列任何一项的变化：

- *组织吸收和散射；
- *干扰分析物的浓度；
- *干扰分析物的相对成分；
- *在各种空间中水的分布；
- *温度；
- *电阻抗；
- *光学转动；
- *荧光；
- *机械强度；
- *弹性；
- *密度；
- *水合作用；
- *厚度；
- *光学密度；
- *各种空间的折射率；和
- *水合作用。

直接对给出的刺激信号上的痕量分析物的效应标定传感器需要从干扰背景中提取和区别纯净分析物的信号。结果，以给出刺激中诸如葡萄糖信号的修改或对葡萄糖的效应为基础的对葡萄糖的痕量分析物的非创伤性测量成为一个特别的挑战。

除了上述严重的干扰外，时间跨度长于例如一天的组织特征的长期变化也提出了一个另外的挑战，因为这些效应可能已大到是小的分析物信号变得模糊不清。但是，虽然在给出的探查或刺激信号中诸如葡萄糖的分析物的效应很小，但经常会通过相对大的附属的生理的，物理的或化学的响应而伴随一些分析物浓度上的变化。涉及葡萄糖的非创伤性测量的一项关键发现是，主要的生理响应伴随葡萄糖的变化并可通过组织性能的结果的变化而非创伤性地探测到。具体地说，由于血糖浓度的变化而发生水分的转移，导致血管

内，血管外，细胞内和细胞外空间中的水分的重新分布。水分的重新分布使诸如皮肤的导致被探测信号的明显变化的厚度或散射性的性能发生变化。虽然不是直接地因为刺激信号或探查信号和葡萄糖互相发生作用，但刺激信号中的这些变化已经证明对建立和应用用于葡萄糖测量的强有力的准确的和精确的标定模式是极端有用的。

例如，在近红外光谱法的情况下，涉及葡萄糖变化的生理变化引起折射率（以及因此而引起的散射系数）的变化和组织中各个空间和层次的吸收系数的变化。结果，光穿透组织的深度发生变化。在扩散反射系数测量的情况下，吸收和散射性能的变化影响到光从组织中的一定深度扩散性地反射到达探测器的数量。这样，真皮中水含量的变化，以及真皮中细胞内和细胞外空间的相对水浓度，影响了已经探查过皮下组织的光到达探测器的数量；从而也改变了由脂肪吸收的光的全部数量。换言之，流体分布的变化改变了探测到的脂肪吸收率信号的数量和形状。本文中叙述的发明正是以该发现为基础的。

在对上述发现的认识中，本发明提供了一种应用诸如水在各种空间中的分布的相对于生理的，物理的和化学的变化的组织性能的变化进行非创伤性的分析物确定的方法和系统，用于确定无助于诸如葡萄糖的分析物的非创伤性测量的条件，纠正以探测到的组织的光学性能的变化为基础的分析物的测量中的偏差；和/或以反映被探测性能的特征和信号为基础间接测量分析物。

下文是对本发明的详尽叙述，具体具体涉及葡萄糖的非创伤性测量。但是，在本技术领域熟练的人员将认识到，本方法也可应用到在组织中存在的以及不断变化中的其他分析物中。

非创伤性系统

图 2 显示的非创伤性系统利用一个刺激或探查信号 204 对身体中的一个组织 206 体积进行取样或探查。身体上适合测量的位置可以在手指，手掌区域，手，前臂，上臂，眼，腿，足底区域，脚，脚趾，腹部，耳垂或躯干上找到，当然其他的位置也是可能的。探查信号对于具体技术是独特的，可以是例如近红外光，电磁辐射，可见光，热，电流，无线电波或超声波。虽然图 2 描绘了探查信号 204 起源于传感器 200，但在其他实施例中，探查信号可以起源于不和传感器连接的不同的信号源或起源于身体内部本身。探查信号

和组织互相作用，并且一部分修改的探查信号由传感器探测到。作为“样品”的组织体积 206 是被探查组织的一部分，传感器 200 探测来自该组织样品的经修改的探查信号或响应信号 205。

探测系统 202 探测经修改的探查信号的一部分，并最后将探测到的信号转换成在测量系统 203 中进行分析的数字化的形式，探测到的信号被称为“组织测量” $m \in \mathbb{R}^{1 \times N}$ ，式中 N 相应于测量的维数。例如，在近红外光谱法的情况下， m 为组织样品的强度光谱，由在从 700-2500 nm 波长范围选择的 N 波长（或波长范围或经选择的波长）处的强度代表。

在本发明的优选实施例中，背景或参考 m_0 可以被用于标准化或规格化组织的测量。通常，参考和 *in vivo* 测量 m 同时采集，或在一个接近的时间间隙中采集。参考是施加到组织的探查信号 204 的表现，并被用于确定由于探查信号 204 和被取样组织体积 206 的相互作用而发生的探查信号的修改的性质和范围。另外， m_0 被用于相对于设备的相对变化标准化 m 。通常， m 和 m_0 成比例或相减。例如，在近红外光谱法的情况下，被取样组织体积的光的吸收系数根据下式的计算估计：

$$A = -\log_{10}\left(\frac{m}{m_0}\right) \quad (3)$$

式中 m_0 是入射在样品上的光的估计值， m 是所探测个光的强度光谱， A 代表含有以已知的入射光身体组织的成分互相作用为基础的数量信息的吸收光谱。图 1 显示了 A 相对于波长的曲线，并包括最初因水，脂肪和蛋白质引起的吸收带。但更具体地说，测量可以由为提取特征和为测量要求而优化的在近红外区域的波长的特定组合构成。例如，葡萄糖的非创伤性测量已经发现在 1100 到 1935 nm 的波长范围或其经选择的诸如 1150 到 1850 nm 的次级组合中能最优化地进行。

或者， m 可以被和在 m 的采集之前的某个时间点的组织测量的代表进行参考，并可从单个组织测量或从几个组织测量的平均值或平均值的强有力的估计（例如经修正的平均值）得到确定。最后， m 可以包括用一台设备采集的单个的组织测量或几个（优化地）经选择的在一个限定的测量周期中采集并被平均化的组织测量的组合。用于产生最低噪声测量的选择组织测量的方法包括相似性或距离测量（即选择最相似的）或集群操作。

在一个替代的配置中，系统 200 或其一部分被植入，测量直接在身体的软组织，肌肉，血管或皮肤组织上进行。在该构型中，虽然系统或系统的一

部分被植入体内，但测量以对被探查组织非创伤性的形式进行。例如，腹腔是一个适合于植入的位置，至少探查信号源 201 和探测系统 202 被植入其中。但是，实际被探查的组织 206 由非创伤元件保持非创伤。在一个实施例中，应用遥测装置将数据或实际分析物读数传输到体外远处位置的测量系统 203。或者，应用一种皮肤连接器。传输以后，数据或分析物测量被进行处理并向使用者或健康护理提供者显示。

本文提供了几个植入系统的不同的实施例。第一个是消费者的形式，适合于需要对身体的分析物（例如葡萄糖）进行集中分析的递增的或连续的应用。特别有用的应用方式是夜间葡萄糖监测和低血糖事件的探测或预测。在第二个实施例中，系统被应用在健康护理设备中，分析物通过计算机或健康护理提供者监测。第三个形式利用了帮助糖尿病诊断的系统，减小了葡萄糖或胰岛素间隙。植入系统的第四实施例用于闭环胰岛素制剂传递系统。在该实施例中系统是人工胰腺的次级元件并被用于监测葡萄糖水平，通过一个胰岛素制剂泵确定胰岛素制剂的剂量。

如上所述的一个组织测量中，m 从探测系统 202 通到测量系统 203。测量系统 203 构成实施图 3 描绘的测量过程的处理装置。可以理解的是，本发明的处理装置可以构成一个计算机系统或相似的电子计算装置，该系统或装置经操纵将在计算机系统的寄存器和存储器中的作为物理（电气）量表现的数据转换成在计算机系统的存储器或寄存器或其他这样的信息储存，传输或显示装置中相似地作为物理量表现的其他数据。而且，处理装置可以构成一个被结合进特别为本发明的目的而构成的设备之中的微处理器，微控制器或其他处理装置。或者，本发明可以包括一个或多个特别构型的或特别编程的逻辑装置，用于执行本发明的方法的步骤。图 3 显示的过程被实施为存储在计算机可读存储媒介中的计算机可读代码，这些媒介诸如但不限于任何类型的固定的和可移动的光盘媒介，包括 EPROM 和 EEPROM 的只读存储器（ROM），随机访问存储器（RAM），磁卡或光卡，或任何类型的适合于存储电子指令的数据的媒介。

现在具体参考图 3，图 3 显示了通过组织性能间接测量分析物的方法 300 的框图。如上所述的非创伤性组织测量中，m 从探测系统 202 接收。

预处理

组织测量 301, m 任选地经受一个预处理步骤 302 以增强分析信号和衰减噪声。预处理包括任何下列技术:

- *设立基准;
- *转换到吸收系数;
- *滤波;
- *标准化;
- *波长选择;
- *或进行转化操作。

本技术领域熟练的人员都了解预处理的和本发明的精神和范围一致的许多其他普通的技术。这些预处理技术的选择至少部分地取决于分析信号源。遵照预处理的步骤, 经预处理的组织测量中, x 被通到下一步骤。如果预处理被省略, 未经处理的组织测量 m 被通到下一步骤。在图 3 中, 组织模板 303, 分离物探测器 305 和偏置调节元件 306 也是任选的。

特征提取

特征提取是提高样品的质量或外表用以说明的任何数学转换[见 R. Duda, P. Hart, *Pattern Classification and Scene Analysis*, John Willey and Sons, New York (1973)]。特征提取的总体目标是简要地描绘或增强间接相关于目标分析物的组织测量点的结构的, 化学生理的和光学的性能中的任何一项性能。为了本发明的目的, 指出被探查组织上的目标分析物的效应的一组特征被开发出来。该组特征描绘或反映了以各种根据组织的任何结构的, 化学的, 物理的和生理的状态中的变化的方式变化的组织性能或特征。组织状态中的这些变化本身反过来和目标分析物相关。作为对比, 当前的实践是直接以在组织测量中表现的葡萄糖产生的信号为目标。在该背景下, 直接的测量被定义为以在测量过程中由分析物产生的信号为基础的测量。

间接的测量以和目标分析物相关联的物理的或化学的性能或特征为基础, 但在间接测量中, 分析物不是被测量信号的直接来源。例如, 直接的葡萄糖确定可以在约为 1590, 1730, 2150 和 2272nm 上的任何葡萄糖吸收带为基础。该葡萄糖吸收带来源于 C-H 和 O-H 键。间接的葡萄糖确定可以在约为 1450, 1900 或 2600nm 处取中的水吸收带为基础。相似地, 间接测量可以在约为 1675, 1715, 1760, 2130, 2250 或 2320nm 处取中的脂肪吸收带,

或在约为 1180, 1280, 1690, 1730, 2170 或 2285nm 处取中的蛋白质吸收带为基础。间接测量的另一种形式将以光的散射为基础。在葡萄糖通过近红外光谱法的非创伤性测量的实例中, 当前的方法用来源于在被取样的组织体积中存在的葡萄糖分子的光的吸收来进行葡萄糖的确定。通常, 则特征提取以能从背景干扰唯一识别的来源于葡萄糖的吸收为基础。如上所述, 对于和相对小的吸收系数一起存在的诸如葡萄糖的分析物对应的信号的隔离提出了非常艰难的挑战。

在本发明的背景中, 如果被研究的分析物被直接探查或被研究的分析物被包括在相继被探查的化学反应中, 则这样的分析被认为是“直接”的。例如, 在以普通的葡萄糖氧化酶为基础的葡萄糖的分析中, 葡萄糖和存在的葡萄糖氧化酶中的氧发生反应以形成过氧化氢和葡萄糖酸内脂。反应的产物可以包括在相继的反应中。例如, 过氧化氢可以在存在铂的条件下被氧化而形成氧气, H^+ 和气流。任何反应成分(葡萄糖或氧气)或产物(葡萄糖酸内脂或过氧化氢)的测量在本文中被定义为葡萄糖的直接测量。相似地, 诸如过氧化氢到气流, H^+ 或氧气的产物的相继反应的分析在本文中被称为直接测量。而且, 葡萄糖的直接读数也可以带来在其中所产生的电磁信号来源于和葡萄糖或葡萄糖的化合物的互相作用的任何读数。例如, 在由 SENSORS FOR MEDICINE & SIENCE, INC. (Germantown MD) 生产的荧光基葡萄糖分析器中, 葡萄糖可逆地粘合到一个指示剂分子上, 结果的分子由荧光进行探查: 如在本文中被定义的“直接测量”。[见 A. Colvin, Optical-based sensing devices especially for in-situ sensing in humans, U.S. Patent No. 6,304,766, (October 16, 2001); 和 A. Colvin, G. Dale, Gregory, S. Zerwekh, J. Lesho, R. Lynn, Optical-based sensing devices, U.S. Patent No. 6,330,464 (December 11, 2001); 和 A. Colvin, Arthur E.; G. Daniloff, A. Kalivretenos, D. Parker, E. Ullman, A. Nikolaitchik, Detection of analytes by fluorescent lanthanide metal chelate complexes containing substituted ligands, U.S. Patent No. 6,344,360 (February 5, 2002); 和 J. Lesho, Implanted sensor processing system and method for processing implanted sensor output, U.S. Patent No. 6,400,974 (June 4, 2002)]。

测量葡萄糖的“间接”方法包括利用受到葡萄糖的浓度影响的因素, 诸如在各种组织空间中的流体的分布。这种性质的“间接”读数的其他术语包括生理性地相关的, 相关联的响应, 次级响应, 次级机制, 葡萄糖诱发的响

应或分析物诱发的组织响应。

本发明通过表现组织从先前状态发生的状态（物理的，化学的和生理的性能或特征）变化的，和目标分析物截然不同的，响应目标分析物的浓度变化的，在被测量的组织性能的变化中被阐明时发生的特征的提取推进了当前技术的状态。例如，葡萄糖浓度的变化触发了在细胞外，细胞内，血管外，血管内的空间之间的流体的重新分布。因此，作为提取的目标的特征描绘了和下列内容相关的组织性能，这些内容是，1）水在每个空间中的浓度，2）水在该空间中的相对浓度，3）各种空间的尺寸，4）来源于水的重新分布的电阻抗的变化，和5）从组织发射的辐射的变化。

接下去，然后特征被应用来识别不适合于分析物测量的条件和/或进行一次组织分析物的实际测量。例如，在通过近红外光谱法进行葡萄糖的非创伤性测量的情况下，作出解答的对脂肪带吸收的数量的估计可以被用来推断有关真皮的具体信息。虽然脂肪在真皮中相对缺少，近红外辐射必须通过真皮传播以在下面穿透脂肪组织。这样，生理变化导致真皮的光学性能的相应变化，影响到穿透到脂肪组织中的脂肪并被脂肪吸收的近红外辐射的水平。因此，存在于近红外吸收光谱中的脂肪带的数量部分地根据真皮的光学性能的变化而发生变化。例如，当真皮中的水浓度增加时，探测到的脂肪带的数量自然地就减少，反之也一样。

在本发明的剩下的步骤中确定并任选地应用了几种类型的特征：

*分离物探测器 305；[见 T. Ruchti, C. Briggs, T. Blank, A. Lorenz, M. Mattu, M. Makarewicz, An intelligent system for detecting errors and determining failure modes in noninvasive measurement of blood and tissue analytes, U.S. Patent Application Ser. No. 10/211,478, (August 1, 2002), 该申请的全文通过引用而结合在本文中]。

*补偿组织 303, 306 的性能的变化；和

*分析物测量 308。

给出的组织测量， m （或经预处理的测量 x ）：

*直接从组织测量得到“简单”的特征；

*附加的（所得到的）特征通过一个或多个诸如加减乘除的数学转换从简单的特征得到确定；和

*抽象的特征通过组织测量的线性的和非线性的转换得到。

虽然简单的和所得到的特征相关于组织的性能总体具有物理的解释，诸如脂肪吸收的数量，但该组抽象特征不必具有相关于物理系统的具体解释。例如，虽然因素分析的分值，主要成分分析或部分最小平方分解的物理解释不总是已知的，但它们的计算都被用作特征。主要成分分析的功绩相关于组织测量的性质。在组织测量中的最明显的变化不是直接由葡萄糖引起，而是相关于测量点的状态，结构和组成。这种变化由初始的主要成分模拟。因此，首位的主要成分趋向于表现相关于组织测量点的结构性能和生理状态的变化，因而反映了组织的性能。

在一定的实例中，全部组织测量在适当的预处理以后被在测量模型中进行选择，应用标定模型 307 估计分析物的浓度 308。

组织模板 303

长期流体空间的平衡受到流体的吸纳，锻炼，饮食，药物治疗以及其他生理因素的影响。葡萄糖对流体空间转换的辅助标定在短时期内是可能的。葡萄糖在长时期对如在反映在组织性能上的的流体转换的标定可以要求对分析信号以及相关的血糖值的偏差纠正，以对长期流体空间转换源进行补偿。人们将注意到 Fick 定律（上文等式 2）将水浓度的流动和葡萄糖浓度的变化联系起来。这样，这种基于第一原理的测量有可能作出对葡萄糖的相对运动的确定。对于独立变量（设备响应）和相关的葡萄糖浓度两者的偏差纠正可以利用来提高测量的精确度，因为初期的水浓度不是严格的相关葡萄糖浓度的函数。用 Fick 定律可以观察到偏离。将葡萄糖对于一个固定点的变化和一个简单的从一个相关的基准葡萄糖浓度或一个设计模型的偏差纠正联系起来是有利的，这样能够确定偏离，调节辅助流体转换信号中的偏置。

因此，减少背景的步骤可以通过确定所估计的组织测量背景或组织模板 303 和提取的特征 x 之间的差别跟在上文定义的任选的预处理步骤之后，通过下列等式：

$$z = x - (cx_i + d) \quad (4)$$

式中 x 是经预处理的组织测量或经选择的特征组， x_i 是估计的背景或和测量时间相关的组织模板 303， c 和 d 是对组织模板 303 的斜率和截距调整。在每个测量周期内，组织模板通过一个或多个组织测量和数据选择标准（例如通过仅选择互相密切相类似的组织测量以及取其平均）得到确定。测量周期是非

创伤性分析物测量的精确度落在所需要规范中的时间周期。在优选实施例中， x_i 包括从测量周期的开始在组织上采集的组织测量中提取的特征， $c = 1$ ， $d = 0$ 。该过程被称为“重新标定”并包括一个或多个为形成组织模板而进行的组织测量以及一组相关的基准分析物值。分析物值根据和产生组织模板形成测量偏差调整所应用的相同的策略组合，在下文将详尽叙述。但是，组织模板也可以是来自一个给出的病人的任何特征组或将来的组织测量将要与其比较的标定组。在该后者的实施例中，变量 c 和 d 通过组织模板的一个最小平方配合（以将 z 的欧几里得范数减至最小）在一个对于所测量的光谱的具体的波长范围内确定。

为了在通过距离的量度和相似性的其他的测量中的分离物探测的目的而应用该组织模板。在优选实施例中，Mahalanobis 距离在每个组织模板和每个测量之间计算。距离超过一个基于标定组的预先设定的限制的测量被作为非法的测量而排斥。

分析物测量

分析物 308 的测量通过对经处理的组织测量应用标定模型 307， x （或 m ）和/或被提取的特征 z 而完成。该模型从一个示范的成对的数据点的标定组确定，该成对的数据点中的每一个都包括一个经预处理的组织测量（ x ）和一个从血液或组织间隙流体的样品的分析确定的相关的基准分析物值（ y ）。根据该过程，血液，血清，血浆或组织间隙抽取物从一个组织地点获取，该组织地点接近于传感器样品地点或被设计/确定成反映该样品地点。例如，当为了葡萄糖测量的目的进行非创伤性的近红外测量，用作在前臂上的标定时，在某些个体上可能要从同一个前臂上或诸如相对侧前臂的其他的地点抽取毛细血管的血。或者，不是用抽血，在某些实例中，用组织间隙葡萄糖值，而不是用毛细血管血糖值是有利的。

在下面的讨论中，分析物的测量被叙述为涉及葡萄糖的测量。但是，该叙述的意义仅是说明性的，并不意图限制本发明的范围。在实际事实中，本发明的原理方便地应用到其他分析物的探测中，这些其他分析物包括但不限于：水，蛋白质，脂肪和/或脂质，血脲氮（BUN），治疗药物和违禁药物，和酒精。

标定组以一个或多个受试验者为基础，并总体上包括 1) 表明葡萄糖变化

的所希望范围，和 2) 包括表明在将来的光谱测量中可能会遭遇的光谱变化的葡萄糖浓度。该标定模型包括一个等式，一组数据以及被执行来以经预处理的光谱测量为基础测量受试者的葡萄糖水平的相应的计算机代码。在优选实施例中，预处理和特征提取 304 以及模型 307 高效率的提取了葡萄糖的纯分析物的信号，该纯分析物信号是相关于目标分析物的光谱信号的一部分，和干扰信号正交[见 A. Lorber, K. Farber, B. Kowalski, *Net Analyte Signal Calculation in Multivariate Calibration*, *Anal. Chem*, 69, pp. 1620-1626 (1997)]。纯分析物信号经按比例处理和偏差纠正，以和需要的葡萄糖测量的单位（例如 mg/dL）匹配。

在两种类别下披露本发明的几个实施例：

*在第一测量类别中，被提取的特征是补充的并被应用到补偿另一个模型中的相关于有效取样的组织体积改变的组织性能的变化，但该改变和探查信号中的葡萄糖效应无关。该任务通过应用反映和各个空间之间的水转变（或其他生理性的短暂条件）相关的组织性能的变化特征而完成，用以补充以探查信号上的葡萄糖的直接效应为基础的标定。

*在第二测量类别中，相关于身体的物理，生理和化学的响应或状态的所提取的特征是初步的并被用于间接测量受试验者的葡萄糖水平。该方法以对血糖水平的变化的自然响应为基础，导致在组织间隙，血管和细胞空间的流体分布的变化。这样的流体分布的变化引起先前讨论的组织性能的改变，这样的改变可通过各种非创伤性的技术探测并用作间接血糖测量的基础。例如，在近红外光谱法的情况下，信号反映了从皮肤中各个不同的层次散射和吸收的性能的变化，这些变化和葡萄糖浓度的变化重叠。这样，流体分布的变化导致了诸如脂肪，蛋白质和水的关键的构成成分的表面上的吸收的变化，提供了基本上比葡萄糖更高的信号，并可被用作非创伤性地测量葡萄糖的标记。但是，长期的流体空间平衡受到很多因素的影响，这些因素包括流体吸纳，锻炼，饮食，药物治疗和其他的生理因素。

如上所述，葡萄糖的对于辅助流体空间变化的间接标定在短时期内是可能的，而葡萄糖对于流体转换在长时间周期内的标定经常要求对组织测量或分析信号以及相关的血糖值的偏差纠正，以补偿长期的流体空间转换源。这样，该测量仅有可能对葡萄糖相对于时间的初始点的运动作出确定，并要求对于组织测量和相关的葡萄糖对于该点的浓度的偏差纠正，因为初始的水浓

度不是相关的葡萄糖浓度的严格的函数。因此，在本发明的该实施例中提供了一种方法，该方法测量如关键构成成分反映的组织性能的变化，本发明还提供一种方法，该方法用于以这些性能为基础确定葡萄糖的浓度。

葡萄糖通过各种特征进行的补充测量通过先前披露的的分类系统[见上文 Malin 等人的论文]或通过用经选择的特征补充葡萄糖的测量来进行，根据总体的方程式：

$$y = f(x_p, z) + b; \quad (5)$$

式中 y 是估计的葡萄糖浓度， $x_p \in \mathbb{R}^N$ 是经处理的组织测量， $z \in \mathbb{R}^M$ 是表明组织的生理状态或性能的特征组， $f: \mathbb{R}^{N,M} \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于以经预处理的组织测量和提取的特征为基础测量葡萄糖的模型， b 是和组织模板以及标定模型相关联的葡萄糖测量的基础线调节。模型 $f(\cdot)$ 是经通过包括组织测量的的标定组确定的提取的特征和基准葡萄糖值（来自血液或组织间隙测量）。设计 $f(\cdot)$ 的结构通过识别系统的过程[L. Ljung, System Identification: Theory for the User, 2d.ed, Prentice Hall (1999)]。模型参数用已知的包括多变量回归或加权的多变量回归[N. Draper, H. Smith, Applied Regression Analysis, 2d.ed., John Wiley and Sons, New York (1981)], 主要成分回归[H. Martens, T. Naes, Multivariate Calibration, John Wiley and Sons, New York (1989)], 部分最少平方回归[P. Geladi, B. Kowalski, Partial least-squares regression: a tutorial, Analytica Chimica Acta, 185, pp.1-17, (1986)],或人工神经网络[S. Haykin, Neural Networks: A Comprehensive Foundation, Prentice Hall, Upper Saddle River NJ (1994)]计算。

在 x_p 和 z 独立的情况下，总体的方程可以减少到：

$$y = f(x_p) - (m_s g(z) + m_i) + b \quad (6)$$

其中 $f: \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于在缺少生理的或其他组织变化的情况下测量葡萄糖的模型， $g: \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于将特征映射到和葡萄糖测量中由于组织的光学性能变化引起的误差相关联的变量的模型， m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距。在这种情况下，有可能通过实验的设计分别确定 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ 。首先， $f(\cdot)$ 通过操纵葡萄糖时组织性能保持稳定或恒定的实验发现。其次，组织的性能被允许涨落以及 $g(\cdot)$ ， m_s 和 m_i 以葡萄糖测量中的误差为基础确定，其中 $g(\cdot)$ 的目标值由下式给出：

$$r = y - f(x_p) - b; \quad (7)$$

式中 y 是基准葡萄糖浓度。在第三实施例中，当 $f(\cdot)$ 和 $g(\cdot)$ 被确定在测量

的范围内为线性时等式#6 被减到:

$$y = x_p F - (m_s z G + m_i) + b; \quad (8)$$

式中 $F \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ 和 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 。在该实施例中, F 和 G 分别被如上所述地用标定的线性方法确定。最后实现为葡萄糖测量补充使用特征是优选的方法。

在测量的第二类别中, 提取的特征被用于间接测量葡萄糖, 通过:

$$y = (m_s g(z) + m_i) + b; \quad (9)$$

式中 $g: \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^1$ 是用于将特征映射到和基准葡萄糖水平相关联的变量的模型, m_s 和 m_i 是用于将 $g(z)$ 转换到正确的单位的斜率和截距。G(\cdot) 的确定通过组织测量, 提取的特征和基准葡萄糖浓度(来自血液或组织间隙的测量)的一个示范组(标定组)。特征的一个次级组基于其组合的和基准葡萄糖浓度的关联选择。虽然先前的知识以及试验-和-误差能被用于变量选择, 也存在变量选择的标准的方法, 该方法包括逐步回归[上文 Draper 等人的论文]随机搜索技术, 创始算法[D. Goldberg, Genetic Algorithm in Search, Optimization and Machine Learning, Addison Wesley Publishing Company (1989)]或逐步展开的程序[D. Fogel, An introduction to simulated evolutionary optimization, IEEE Trans. On Neural Networks, 5:1 (January 1994)]。模型 $g(\cdot)$ 通过线性或非线性的标定的标准方法确定。在线性的情况下,

$$y = (m_s z G + m_i) + b; \quad (10)$$

式中 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 。

在本发明的优选实施例中, 反映皮肤组织性能的变化了的抽象特征, 诸如来自主要成分分析或部分最少平方分解的分值, 被用作非创伤性标定和葡萄糖测量的独立变量。在该实施例中, 光谱测量 m 被经过预处理, 接着是波长选择以产生经预处理的因子 x 。光谱分解根据下式进行:

$$z = xP; \quad (11)$$

式中 $x \in \mathbb{R}^{1 \times N}$ 是经预处理的组织测量, N 涉及经选择用于标定的变量数, $P \in \mathbb{R}^{1 \times M}$ 是 M 本征矢量组或从标定组的主要成分分析获得的负载, $z \in \mathbb{R}^{1 \times M}$ 是抽象特征组或用于开发标定模型和通过下面的#12 等式或通过应用非线性标定模型测量葡萄糖的分值。如上所述, 标定模型可以通过多变量回归, 加权多变量回归, 本地加权回归或其他标准的方法确定。虽然主要成分回归被叙述为用于光谱分解的方法, 但部分最小平方回归也可以应用。

当抽象特征的提取被包括在内时, 优选的方法包括预处理, 对组织模板

的纠正以及诸如部分最小平方回归的多变量方法的应用以开发标定模型。然后葡萄糖通过对组织测量应用完全相同的预处理步骤（预处理和组织模板纠正）进行测量，以获得经处理的光谱测量 x 。相关于光谱测量的葡萄糖测量根据下式确定：

$$y = xG + b; \quad (12)$$

式中 $G \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ 是一个从部分最小平方回归得到的线性转换，描述特征提取步骤和标定模型。

在第二实施例的替代形式中，葡萄糖的测量通过利用标定组和图形匹配系统完成。首先，示范的标定数据组用由如上所述经任意的处理和经受特征提取的光谱分析和相关的基准葡萄糖浓度构成的样品建立。标定组由实验性的样品采集和/或不断进行的从一个或多个装置积聚样品而形成。紧跟在预处理之后的特征提取的优选方法是诸如主要成分分析的因子分解。

葡萄糖的测量通过包括和新的光谱测量相关的特征和包含在标定组中的样品特征的比较的图形匹配步骤进行。通常，图形匹配步骤由新获得的样品和标定组的样品之间的相似性通过相似性功能或距离功能进行确定构成。在各向同性特征的情况下，应用欧几里得距离。当未遇到该假定时，用 Mahalanobis 距离。另外，应用取决于特征的所希望的变化和特性的相似性的几个其他的适当的测量。

最后，一个或多个具有和新获得的样品之间的适当相似性的标定组样品的葡萄糖值被进行组合以形成葡萄糖的一个估计。当该估计以多标定组样品为基础时，平均，平均的强有力的估计或加权的估计被用在最后估计的计算中。

实例 1-生物阻抗和生物电的响应

生物阻抗和生物电响应测量已经被清楚地显示为一个用于量化身体的各个空间中的水分水平的有效手段[见上文 Siconolfi 的论文]。如在早期的讨论中，以生物阻抗和生物电响应为基础的仪表被用作为如图 2 所示的设备，组织测量和经选择的特征包括细胞内和细胞外的流体水平。组织模板和相关的偏差测量取自特定测量时期（例如一天）的第一生物阻抗组织测量。简单的模型通过标定组上的多线性回归构成以将两种特征和基准葡萄糖浓度联系起来。非创伤性葡萄糖测量通过第一组织模板的采集（当天的第一组织测量）

和相关的偏差测量（通过抽血进行的分析确定的单个的基准葡萄糖浓度）进行。相继的组织测量根据图 3 的方法进行以产生非创伤性的葡萄糖测量。

在该实例中，直接和葡萄糖的存在相关的身体的阻抗不被用于葡萄糖的非创伤性测量。相反，如细胞内和细胞外流体水平反映的流体空间转换被用来间接测量组织中葡萄糖的浓度。

实例 2-近红外扩散反射光谱法

成对数据点的标定组在具体的题材上被采集，其葡萄糖浓度在 70-350mg/dL 的范围内。每个数据点包括一个前臂的近红外吸收光谱和一个从抽血和分析确定的基准葡萄糖浓度。近红外光谱用一种习惯建立的扫描近红外光谱仪采集，该光谱仪采集 1100-1950nm 波长范围中的扩散反射的强度光谱。光谱的取样间隙为 1nm，在峰值强度的信噪比约为 90dB。研究中使用的探测器是砷化镓（InGaAs），光学构型由简单的相对于皮肤的光纤界面构成，照射光纤和探测光纤之间的距离很小（小于 2mm）。基准光谱在每次样品测量之前通过扫描来自 Labsphere, Inc. (North Sutton NH) 的 80% SPECTRALON 反射材料而记录。吸收光谱用等式#3 计算。光谱通过二次导数的处理以提高相对于水，脂肪和蛋白质的吸收的特征。为了分析的目的，脂肪带被选择作为说明一个或多个组织性能的特征，这些特征包括 1) 真皮的厚度，2) 皮肤的散射性能，和 3) 真皮中水分的浓度。特征从吸收光谱的二次导数提取，如图 4 所示，并通过差异计算被标准化到接近 1650nm 的临界点。不进行分离物探测。

图 5 给出了标准化的脂肪带相对于基准葡萄糖浓度的曲线。特征和基准葡萄糖浓度之间的高度的相互关系表明基于该提取的特征的葡萄糖测量是可行的。进行简单的线性回归以确定等式的模型参数。为了完成图 3 所述的系统，在处理以后选择一个先有的组织测量作为组织模板 303，和组织模板同时一次取得的基准葡萄糖浓度被用作偏差（偏斜）调节 306。

虽然在本实例中叙述的特征清楚地和葡萄糖的浓度有关，它还是被选择来说明组织的性能，而不是说明葡萄糖的吸收和散射性能。因此，本实例显示了通过在标准化的脂肪带中反映的组织变化间接测量葡萄糖的一个简单的手段。

实例 3-近红外扩散反射光谱法

虽然先前的实例显示了间接测量葡萄糖的一个简单的系统，当存在明显的干扰或当标定模型必须应用到多于一个的个体中去时就必须有更复杂的模型。在第二实例中，在 20 个个体中采集成对数据点的大数据。该数据被分离成标定（四个受试者）和试验组（16 个受试者）。用下面的预处理步骤增强吸收光谱中反映的组织性能：1）带通滤波，2）波长选择，3）倍增的散射纠正和 4）波长选择。

*进行带通滤波操作以去除低频干扰和衰减高频噪声。

*进行波长选择以优化总光谱特征（蛋白质，脂肪和水）的内含，其变化反映了和流体转换相关的组织性能的变化而不是由于葡萄糖的吸收。

为每个病人和每个测量周期（一天）从经处理的吸收光谱选择一个不同的组织模板。组织模板的应用后紧跟主要成分的分析。分析的抽象特征被选择为特征，并进行多线性回归确定如等式#12 所示的标定模型。将图 3 的方法应用到独立的试验组。图 6 显示了非创伤葡萄糖测量相对于基于毛细血管抽血的葡萄糖测量的曲线。临床可接受的结果显示本发明的有效性以及将生理的和化学的响应应用到葡萄糖作为非创伤性葡萄糖测量的间接测量的功效。

实例 4-组织散射系数

在用于测量组织的散射性能的非创伤性手段的情况下，先前进行了各种努力尝试以直接将相关于葡萄糖的散射应用为测量葡萄糖的手段[见 J.

Bruulsema, J. Hayward, T. Farrell, M. Patterson, L. Heinemann, M. Berger, M. Koschinsky, J. Sandahl-Christiansen, H. Orskov, M. Essenpreis, G. Schmelzeisen-Redeker, D. Bocker, Correlation between blood glucose concentration in diabetics and noninvasively measured tissue optical scattering coefficient, *Optics Letters*, v.22:3, pp.190-192 (Feb. 1, 1997)。相反，组织水含量被标记为生理干扰的一个潜在源。但是，根据本文叙述的本发明，一种测量葡萄糖的更适合的手段以各个空间之间的流体转换引起的组织的散射的变化为基础，该组织的散射的变化以组织水分的含量为基础。这样的转换影响了散射中心的尺寸，分布和分离，以及在每个分界线上的折射率。因此，和葡萄糖浓度的变化相关的流体空间转换可以通过组织的总的散射性能被探测到。因此，将本发明的方法通过由流体转换和其他对葡萄糖的生理响应诱发的散射变化应用到非创伤

葡萄糖测量包括图 3 显示的各个步骤，在该过程中组织测量是由流体转换诱发的散射变化而不是由葡萄糖中的转换诱发的变化。

实例 5-发射光谱法

组织对改变中的葡萄糖浓度的生理响应产生了如上所述的在各个组织层次和空间中的流体的重新分布。这反过来在组织的辐射发射中引起轻微的变化。这样，存在一组特征，该组特征描绘水而不是葡萄糖的发射，并可被用于如本文叙述的间接测量葡萄糖。将组织的发射性能用作组织测量（以及在适当的处理以后用作相关的特征），以及将测量周期的第一测量用作组织模板，葡萄糖的非创伤性测量就可以通过应用图 3 的方法的发射光谱法完成，其中在非创伤系统中的探查信号可以或不可以存在，可以或不可以为一个温度修改者。响应信号为从组织中产生的所发射的（近，中和远）红外辐射。

实例 6-拉曼光谱法

拉曼光谱法通过测量已经受到葡萄糖分子的振荡和旋转的影响的散射光被应用到葡萄糖的非创伤性的确定中去[见上文 Chaiken 等人,以及 S. Wang, C. hasty, P. Watson, J. Wickstead, R. Stith and W. March, Analysis of Metabolites in Aqueous Solutions Using Laser Raman Spectroscopy, Applied Optics, v.32:6, pp.925-929]。但是，由于身体中其他成分的散射引起的大背景信号，当直接相关于葡萄糖的该散射信号被作为测量中的目标时，就导致了测量中的挑战。但是如上所述，由葡萄糖引起的生理响应引起了影响相关于脂肪，蛋白质，以及蛋白质的厚度，密和分布的拉曼散射的组织性能的变化。因为葡萄糖发生变化，这些性能中的每一个的散射也以在拉曼光谱中表明的方式发生变化。因此，通过相关于由于葡萄糖浓度的变化引起的生理响应的特征的提取或抽象特征的提取，本文叙述的以及图 3 说明的方法可以被应用来通过拉曼光谱法有效地非创伤性地测量葡萄糖。

实例 7-近红外光谱法和人工神经网络

1164 个成对的数据点的标定组包含在 11 个受试验者身上的 70 个分离的实验。每个数据点包括一个前臂的近红外吸收光谱和一个从一个血液样品的分析确定的基准葡萄糖浓度。近红外光谱用习惯建立的在约 1100-1950nm 的

波长范围采集扩散反射的强度光谱的扫描近红外光谱仪采集。光谱取样间隙约为 1.6nm，在峰值强度的信噪比约为 90 dB。钨丝卤素灯，光学滤波器和光纤被用来将光传递到皮肤。由照明光纤包围的探测光纤将来自皮肤的光采集并传送到摄谱仪。砷化镓（InGaAs）的六百元素阵列及其扩展的砷化镓（InGaAs）探测器被用来提供目标波长范围中的光强度的测量。在通过扫描由 LABSPHERE, INC. (North Sutton NH) 提供的 99% SPECTRALON 反射材料测量每个样品之前记录基准光谱。以等式#3 计算吸收光谱。通过一次导数光滑化和处理该光谱以增强相对于水的吸收的约每 30nm 重新取样的特征。另外，为每一天和每个受试验者确定一个组织模板并从经处理的光谱中减去。

用 25 个输入节点（包括一个偏置节点），两个隐藏层（分别带有八个和四个神经元）和一个输出神经元构成一个神经网络（ANN）。除了输入神经元外，在每个神经元中应用一个 S 形的激励功能单元。应用标定组以通过扩展的 Kalman 滤波器确定（或培养）ANN 的参数，该滤波器由 S. Singhal, L. Wu, "Training feed-forward network with the extended Kalman algorithm," Proceedings of the ICASSP, pp. 1187-1190 (1989) 叙述。培养用标定组的随机取样监测，约 12 次重复以后终结。

采集试验数据的一个分离组，由 416 个样品构成。每个光谱经如上所述的处理并通过 ANN 传播以提供葡萄糖的一个估计。非创伤性葡萄糖测量（SENSYS GTS, Chandler AZ）相对于基准毛细血管测量（THERASENSE, Alameda CA）的曲线显示在图 7 中，平均绝对误差约为 15%。

在本技术领域熟练的人员将理解的是，本发明可被应用到能测量根据组织对葡萄糖的生理响应而变化的组织性能的非创伤性技术中。这样，下面的技术被认为可和本发明一起使用：

- *彩色图象观察法（反射和传输）；
- *近红外光谱法（700-2500nm，任何扩散反射，转移反射和传输）；
- *中红外光谱法（4000-700 cm^{-1} ，任何反射和传输）；
- *ATR（衰减全反射）；
- *振荡热梯度光谱测定法；
- *远红外辐射光谱法；
- *无线电波阻抗；
- *极化测定法；

- *红外和 FT（富里叶变换）-IR 光谱法；
- *IR 传输和 IR 扩散反射（ATR）；
- *荧光（照明）光谱法；
- *拉曼光谱法；
- *声光和脉冲激光声光光谱法；
- *光子散射（400-2500nm）；
- *发射光谱法；
- *无源 IR 光谱法；
- *生物电阻抗或电位测定法，生物电响应光谱法；
- *超声波；
- *可视光谱法（400-700nm）；
- *远红外光谱法；和
- *紫外线（UV）（200-400nm）。

虽然本文参考某些优选实施例对本发明进行了叙述，但在本技术领域熟练的人员将清楚地认识到，可以用其他的应用来替代本文中阐述的应用实例而不背离本发明的精神和范围。相应地，本发明应只受到附后的权利要求书的限制。

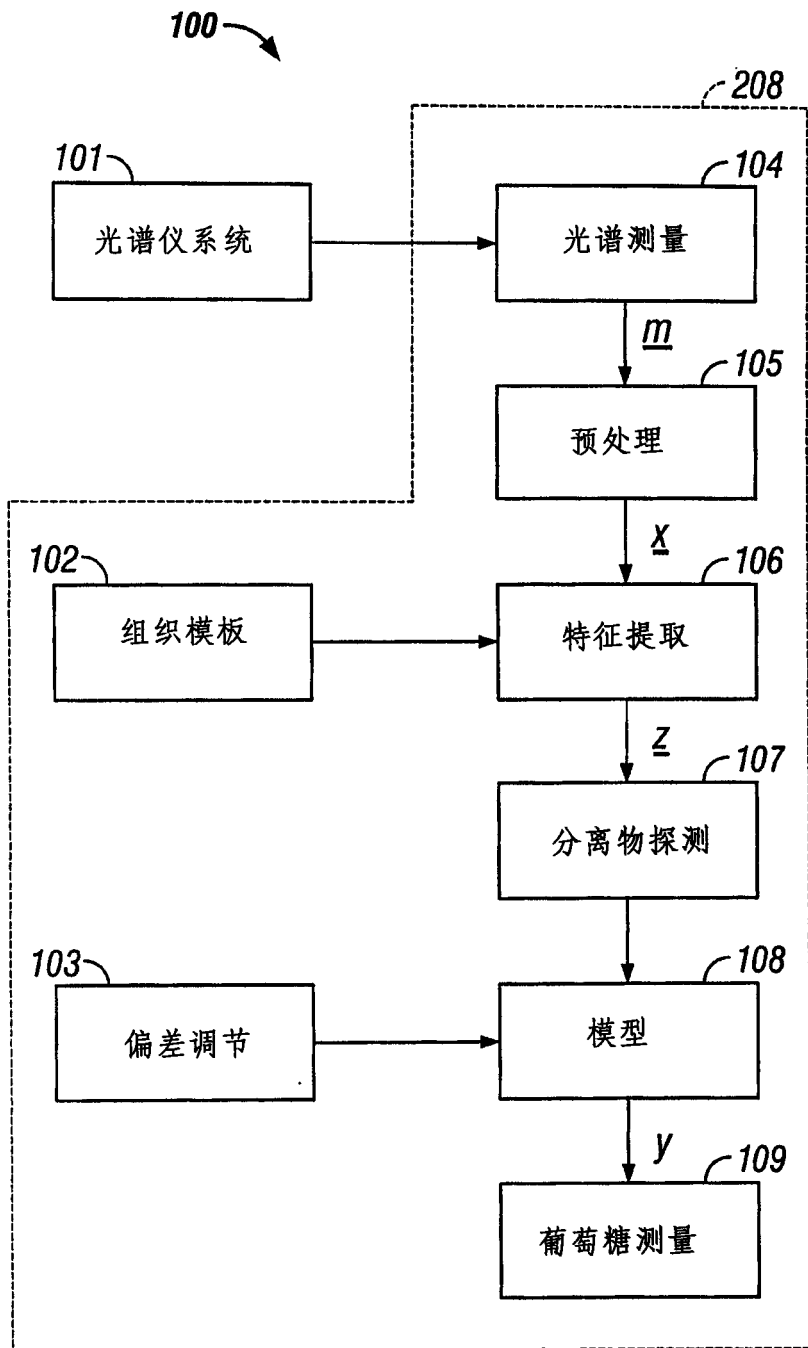


图 1

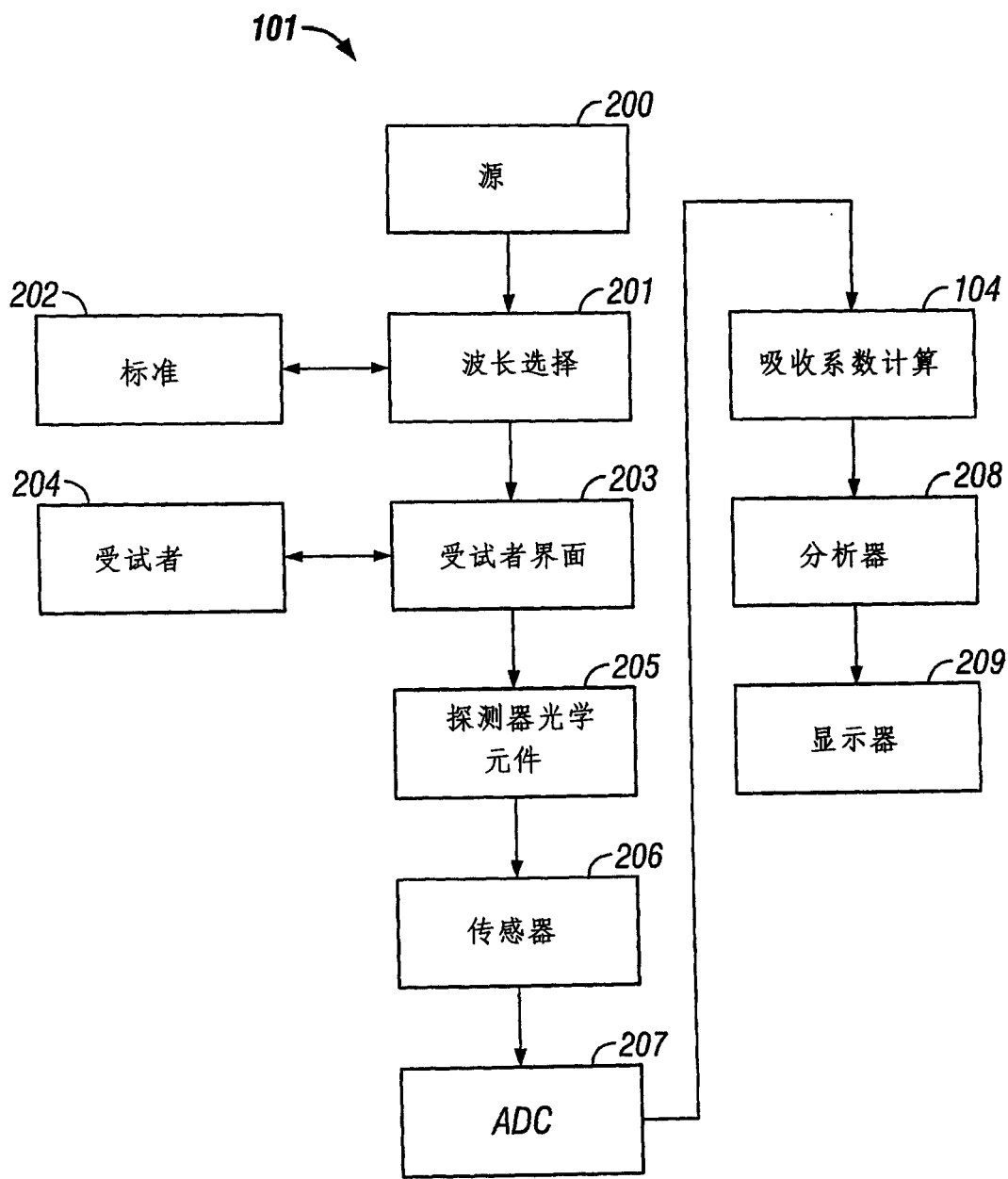


图 2

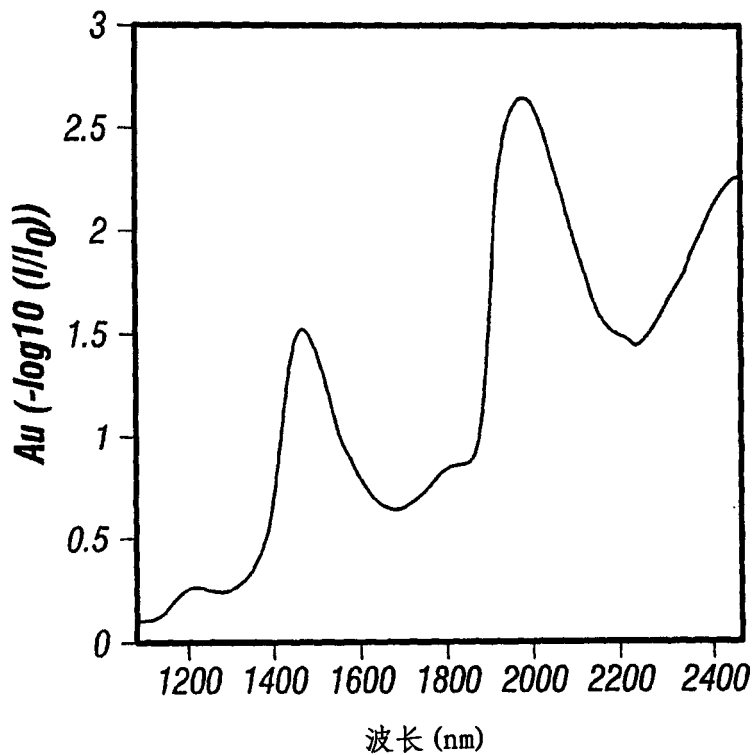


图 3

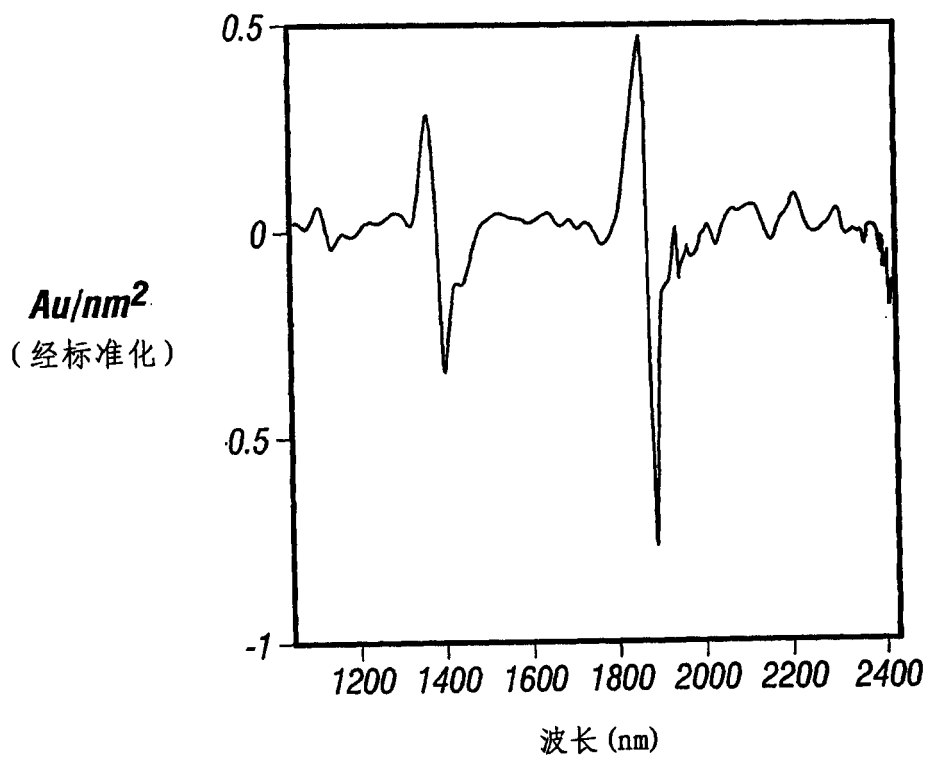


图 4

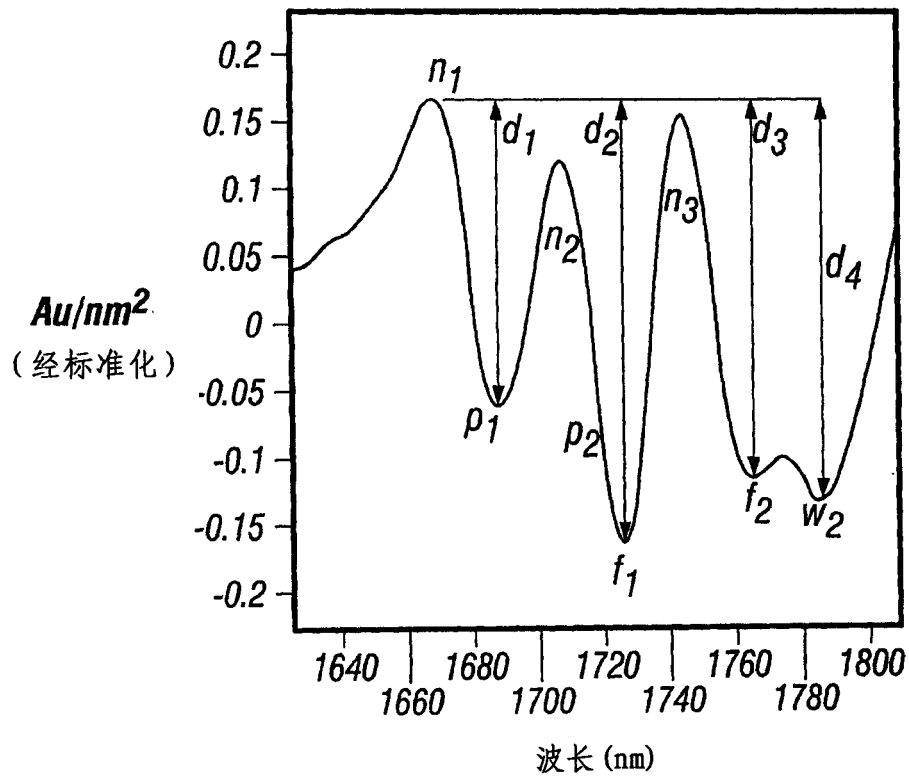


图 5

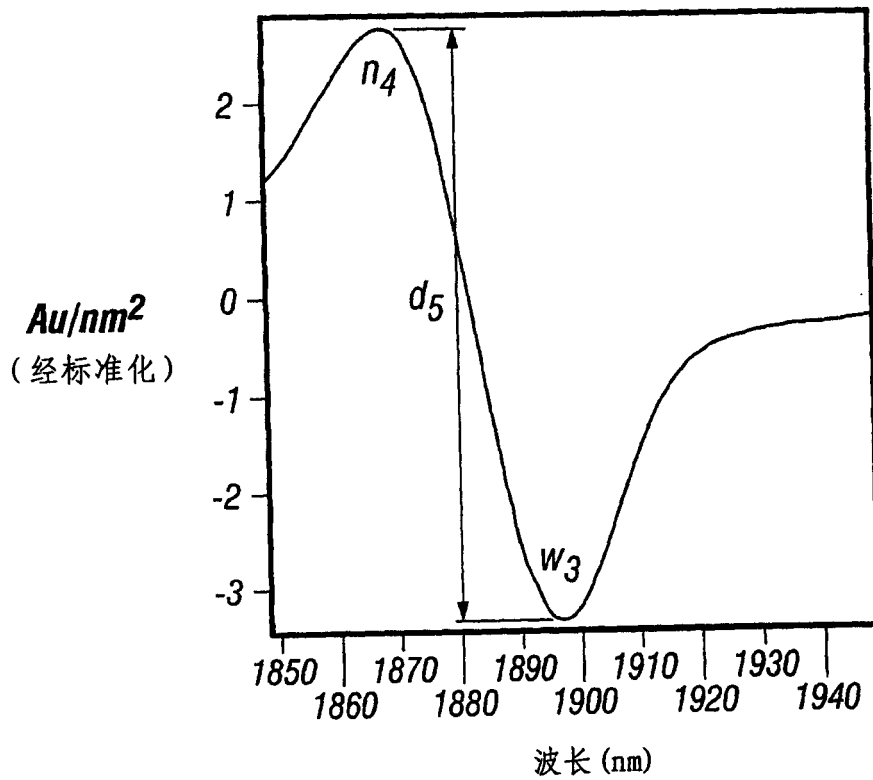


图 6

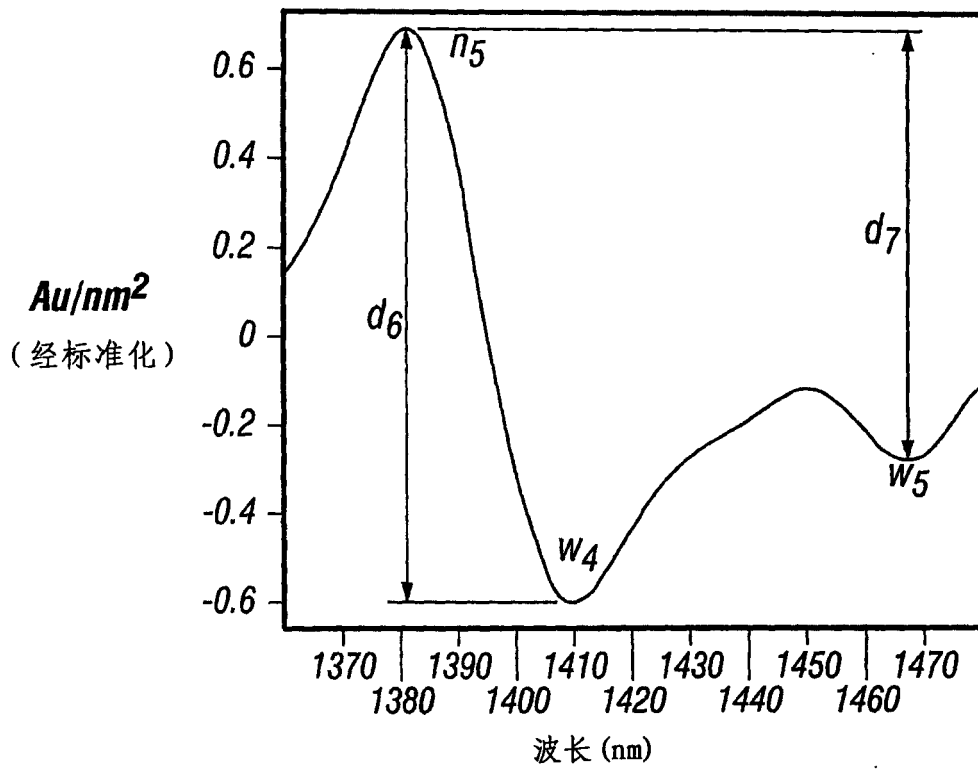


图 7

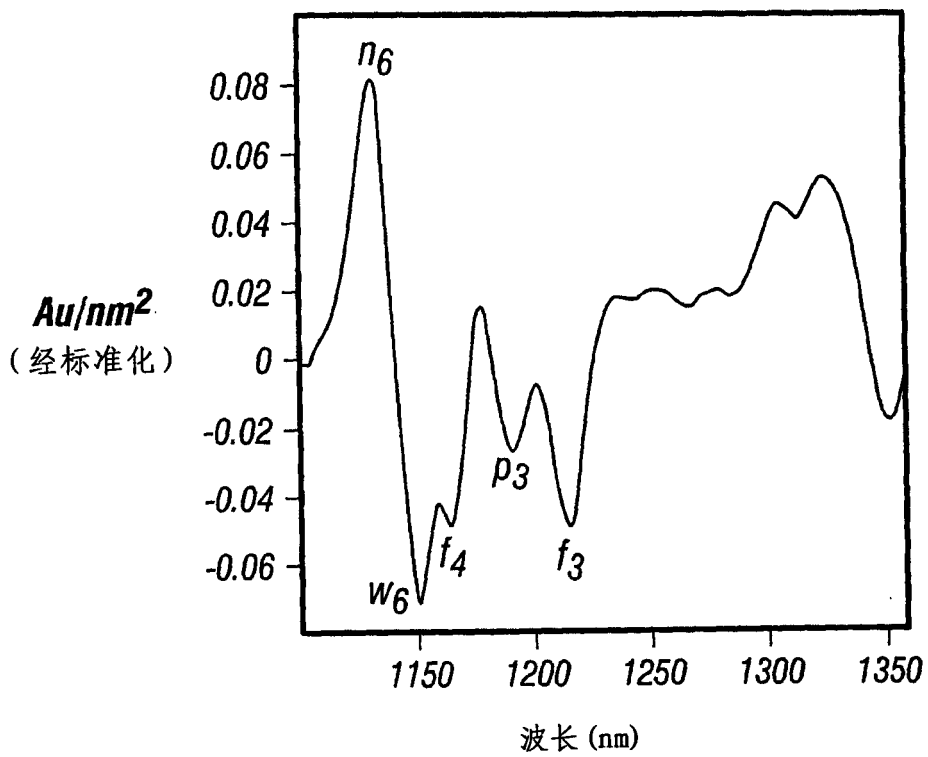


图 8

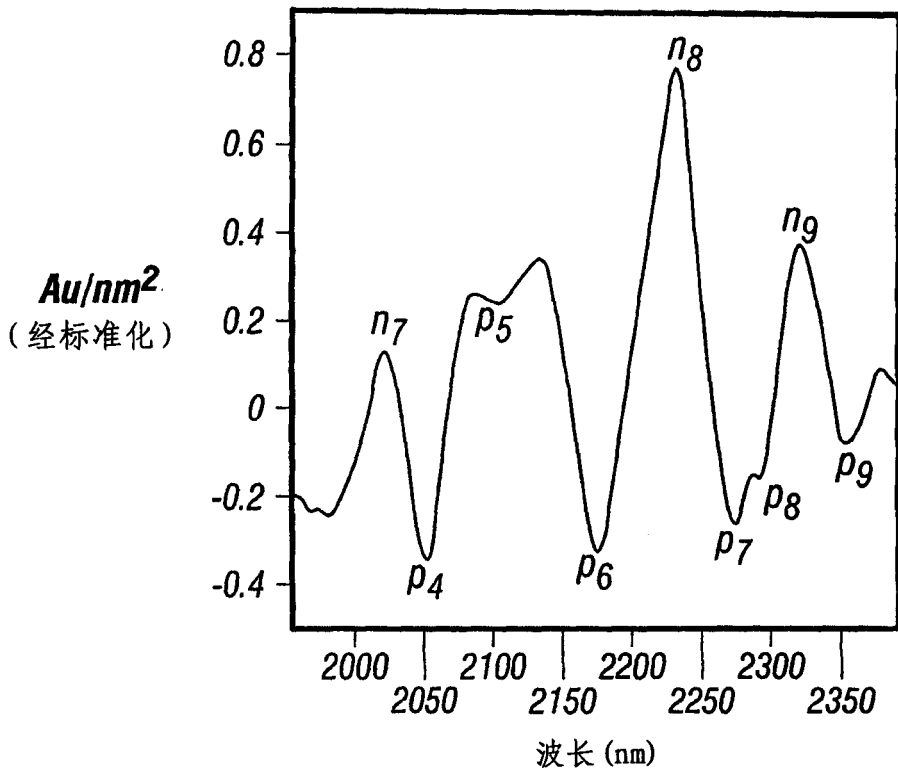


图 9

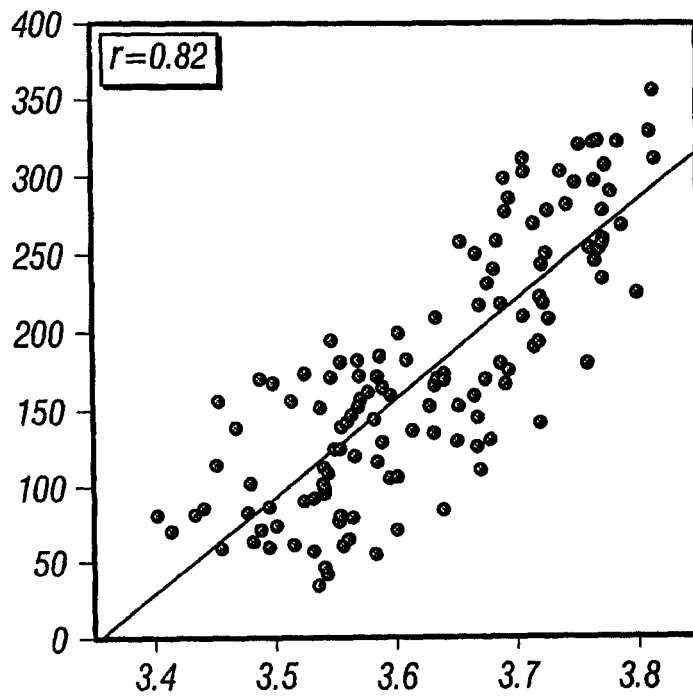


图 10

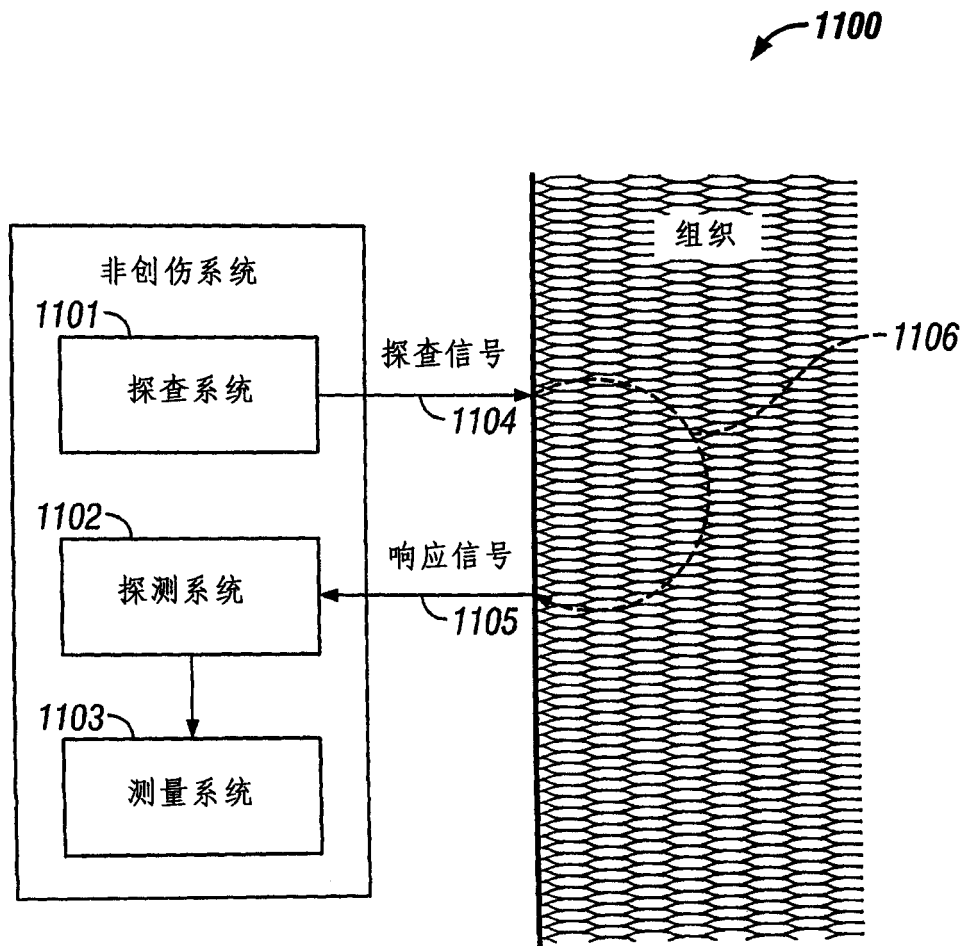


图 11

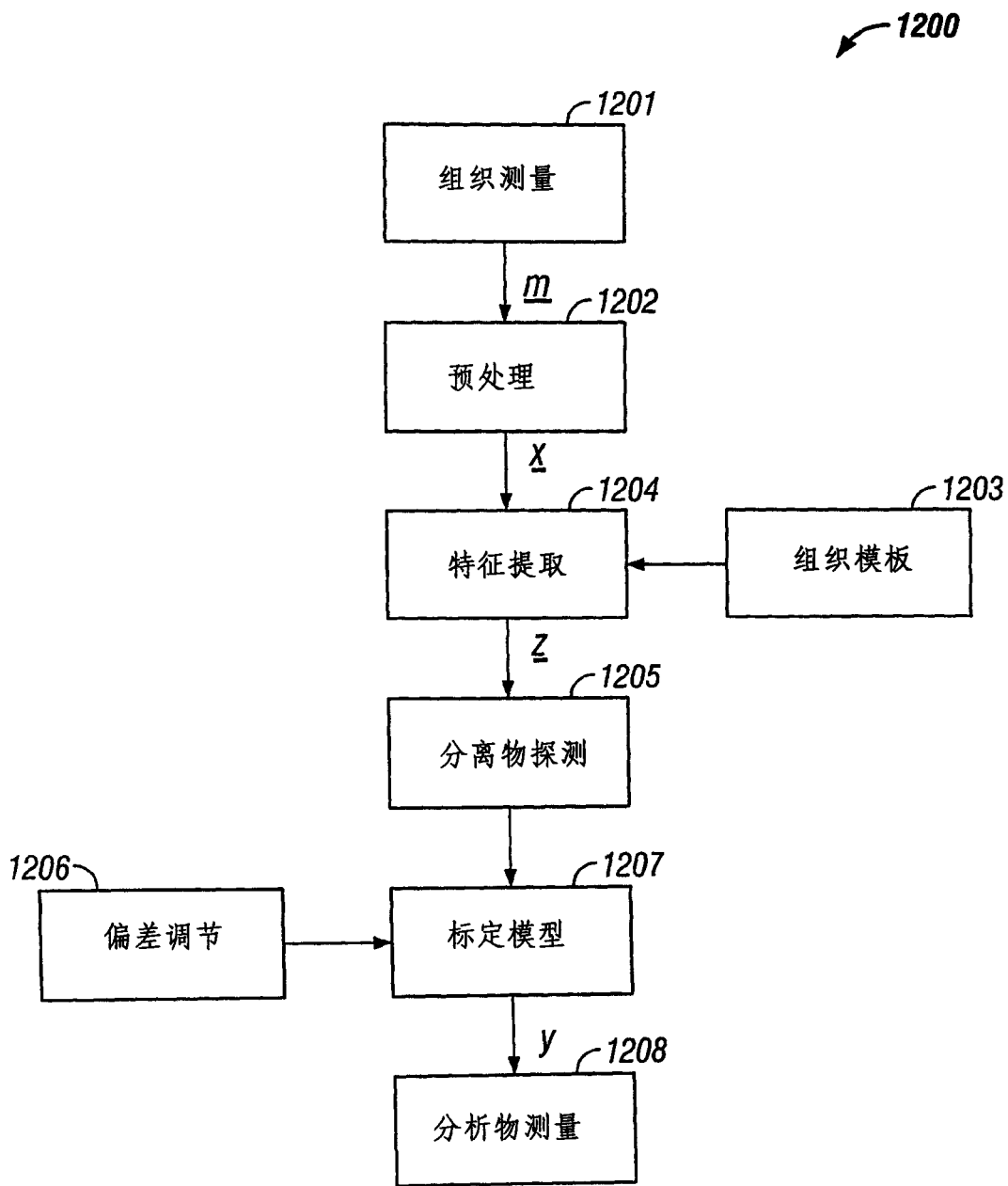


图 12

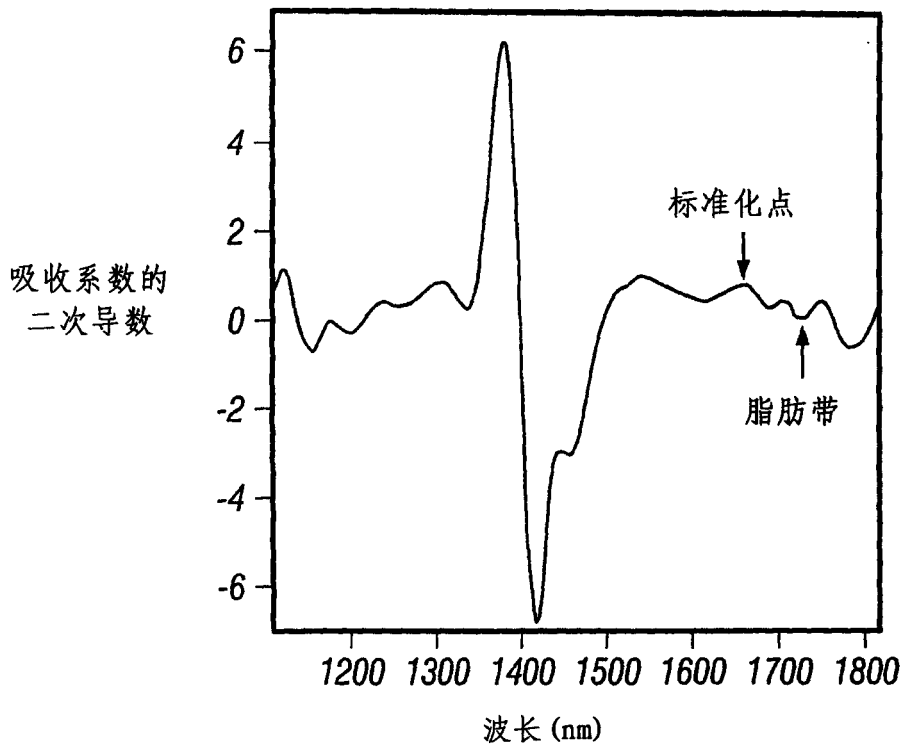


图 13

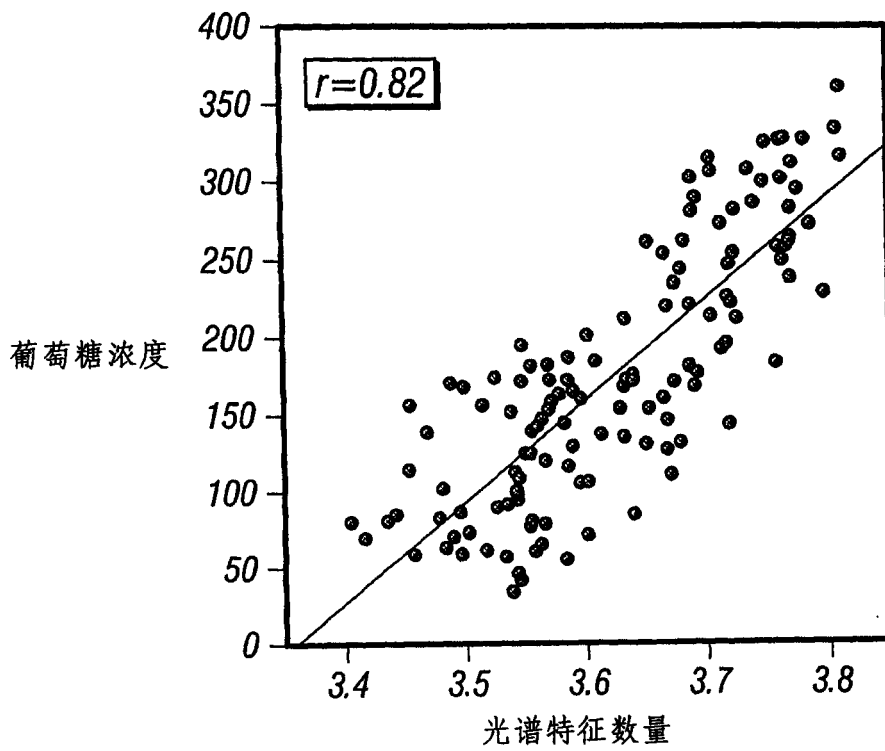


图 14

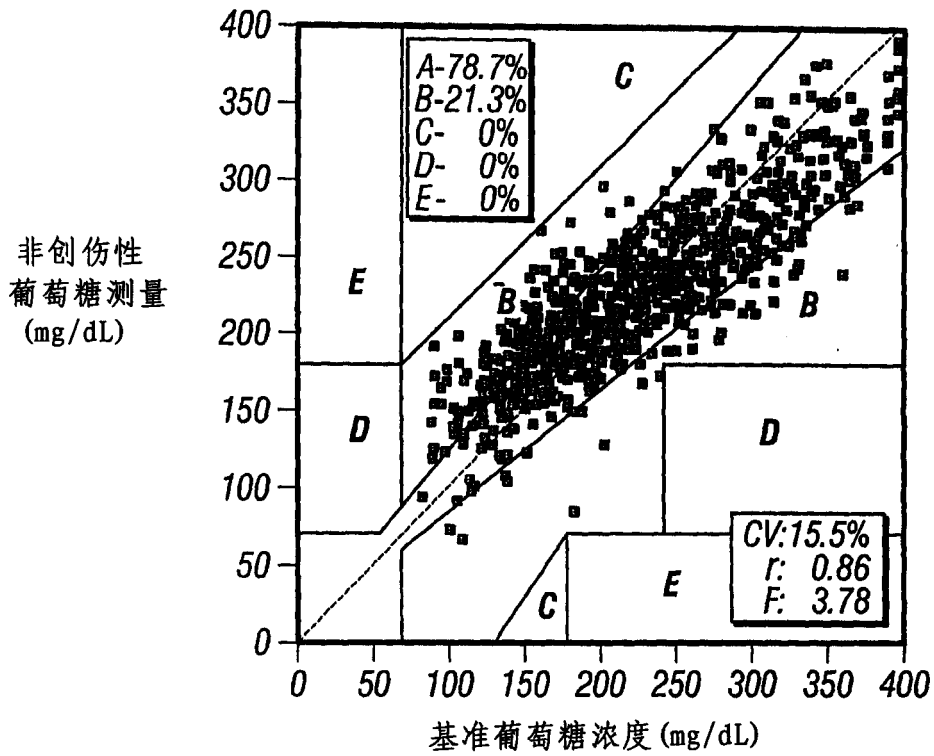


图 15

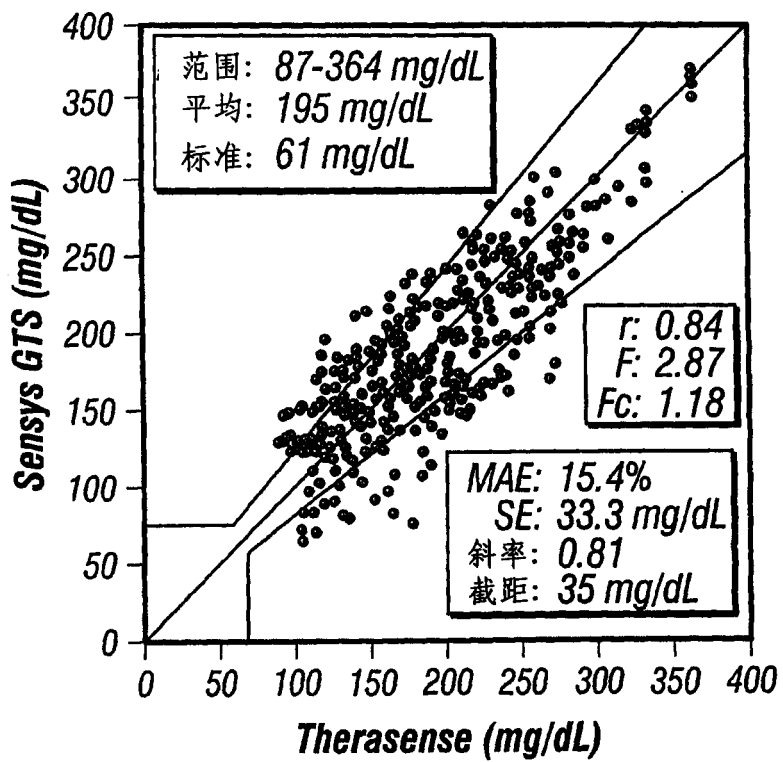


图 16

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 通过组织性能进行的组织分析物的间接测量 | | |
| 公开(公告)号 | CN1622785A | 公开(公告)日 | 2005-06-01 |
| 申请号 | CN03802751.8 | 申请日 | 2003-01-24 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 三西斯医学股份有限公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 三西斯医学股份有限公司 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 三西斯医学股份有限公司 | | |
| [标]发明人 | TL鲁迟蒂 TB布兰克 AD劳伦斯 SL蒙弗里 KH哈泽恩 SN舍那迪尔 | | |
| 发明人 | T·L·鲁迟蒂 T·B·布兰克 A·D·劳伦斯 S·L·蒙弗里 K·H·哈泽恩 S·N·舍那迪尔 | | |
| IPC分类号 | A61B5/00 G01N21/27 G01N21/31 G01N21/33 G01N21/35 G01N21/65 | | |
| CPC分类号 | A61B5/1455 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/14532 A61B5/1495 A61B2560/0223 G01N21/274 G01N21/31 G01N21/33 G01N21/359 G01N21/65 G01N2021/3595 | | |
| 代理人(译) | 李家麟 | | |
| 优先权 | 60/382433 2002-05-20 US 10/349573 2003-01-22 US PCT/US2002/002288 2002-01-25 WO 10/297736 2002-12-06 US | | |
| 其他公开文献 | CN1321610C | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

通过NIR光谱法非创伤性地确定组织分析物的方法和系统利用以关键的光谱测量准确度和精度反映的组织的光学性能。诸如在组织空间中水分分布的变化的生理条件导致皮肤的被测分析信号中的复杂变化，导致发生偏差的非创伤性分析物的测量。通过识别作为生理变化的响应的关键特征而将目标导向组织光学性能的变化(106)。探测对非创伤性测量无益的条件(107)。由于组织中的生理变化而发生偏差的非创伤性测量得到补偿(103)。在一个替代的实施例中，以组织对分析物浓度的自然生理响应为基础间接测量分析物。本发明提供一种进行这样的测量的光谱装置。

