



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109561858 A

(43)申请公布日 2019. 04. 02

(21)申请号 201780047402.9

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

(22)申请日 2017.08.25

代理人 王小衡 胡彬

(30)优先权数据

62/380,259 2016.08.26 US

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/1459(2006.01)

2019.01.30

A61B 5/0205(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61B 5/024(2006.01)

PCT/US2017/048766 2017.08.25

A61B 5/0472(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/039652 EN 2018.03.01

A61B 5/00(2006.01)

(71)申请人 心脏起搏器股份公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 迈克尔·J·凯恩 基思·R·迈莱

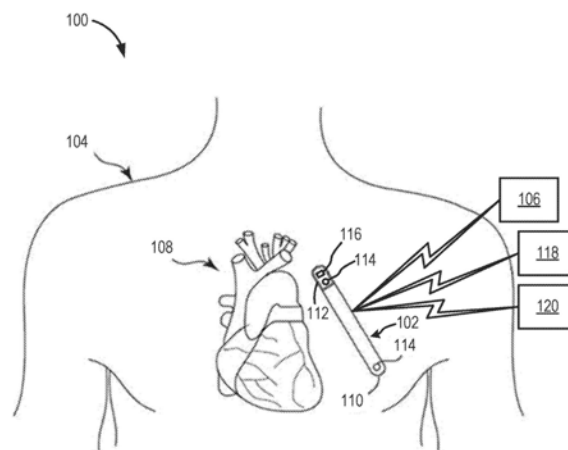
权利要求书2页 说明书17页 附图7页

(54)发明名称

使用葡萄糖替代物确定异常血糖事件的系统和方法

(57)摘要

本文公开了使用葡萄糖的替代物来确定异常血糖事件的系统和方法。在实施例中,医疗系统包括与受试者相关联的医疗设备和被通信地耦合到医疗设备的处理器。医疗设备被配置为感测与以下的至少一个中的化合物的存在性相对应的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物。处理器被配置为接收与化合物的存在性相对应的信号;基于接收到的信号确定化合物的存在性;并且响应于所确定的化合物的存在性而确定受试者在经历异常血糖事件。



1. 一种医疗系统,包括:

与受试者相关联的医疗设备,其中所述医疗设备被配置为感测与以下的至少一个中的化合物的存在性相对应的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物;和

处理器,其被通信地耦合到所述医疗设备,所述处理器被配置为:

接收与所述化合物的存在性相对应的信号;

基于接收到的信号来确定所述化合物的存在性;并且

响应于所确定的所述化合物的存在性而确定受试者在经历异常血糖事件。

2. 根据权利要求1所述的医疗系统,

其中,所述医疗设备是可植入医疗设备并且包括指示符标签,其中所述指示符标签是响应于所述化合物的;并且

其中,为了感测与所述化合物的存在性相对应的信号,所述医疗设备被配置为感测从所述指示符标签发出的光,其中从所述指示符标签发出的光是响应于所述指示符标签被暴露于光的。

3. 根据权利要求2所述的医疗系统,其中,为了感测从所述指示符标签发出的光,所述医疗设备被配置为感测由所述指示符标签发出的光的荧光。

4. 根据权利要求2和3中任一项所述的医疗系统,其中,为了感测从所述指示符标签发出的光,所述医疗设备被配置为感测所述指示符标签的荧光寿命效应。

5. 根据权利要求2-4中任一项所述的医疗系统,其中,所述处理器被配置为通过确定以下中的至少一个来基于接收到的信号而确定所述化合物的存在性:所发出的光的强度与所暴露的光的强度的比率;以及所发出的光的波长与所暴露的光的波长的比率。

6. 根据权利要求2-5中任一项所述的医疗系统,

其中,所暴露的光包括第一波长和第二波长,并且所发出的光包括第一波长和第二波长;并且

其中,所述处理器被配置为通过确定所述指示符标签对第一波长的第一吸收、所述指示符标签对第二波长的第二吸收并且将所述第一吸收与所述第二吸收进行比较来基于所述接收到的信号而确定所述化合物的存在性。

7. 根据权利要求2-6中任一项所述的医疗系统,其中,所述处理器被配置为基于所述接收到的信号来确定所述化合物的浓度。

8. 根据权利要求2-7中任一项所述的医疗系统,其中,所述指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶和萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的医疗系统,其中,所述化合物是以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的医疗系统,其中,所述医疗设备还被配置为感测以下中的至少一个:受试者的加速度、受试者的心率变异性、受试者的QT间期、受试者的神经传导时间、受试者的反射灵敏度、受试者的自主神经张力以及受试者对认知测试的反馈。

11. 一种方法,包括:

使用与受试者相关联的医疗设备感测包括以下中的至少一个的生理参数:加速度、心率变异性、QT间期、神经传导时间、反射灵敏度、自主神经以及对认知测试的反馈;

使感测到的参数与血糖水平相关;并且

使用处理设备基于所述感测到的参数与所述血糖水平的相关性来确定受试者的异常血糖事件。

12. 根据权利要求11所述的方法,还包括感测与以下的至少一个中的化合物的存在性相对应的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述医疗设备是可植入医疗设备并且包括暴露于受试者的间质液的指示符标签,其中所述指示符标签响应于间质液中所述化合物的存在性;其中感测与所述化合物的存在性相对应的信号包括使所述指示符标签暴露于光并且响应于所述指示符标签被暴露于光而接收从所述指示符标签发出的光。

14. 根据权利要求12-13中任一项所述的方法,其中,所述指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶和萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐。

15. 根据权利要求12-14中任一项所述的方法,其中,所述化合物是以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

使用葡萄糖替代物确定异常血糖事件的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年8月26日提交的临时申请号62/380,259的优先权,所述申请通过引用其整体而被并入本文。

技术领域

[0003] 本公开的实施例涉及用于确定异常血糖事件的系统和方法。更具体地,本公开的实施例涉及使用作为葡萄糖替代物的化合物来确定异常血糖事件的系统和方法。

背景技术

[0004] 常规地,通过测量受试者的葡萄糖水平来确定异常血糖事件。然而,许多测量葡萄糖水平的常规系统和方法在时间上时常是瞬时的。例如,受试者可能需要刺破他们的手指以测量他们的葡萄糖水平。然而,许多需要刺破其手指的受试者可能忘记检查他们的葡萄糖水平和/或检查他们的葡萄糖水平不够经常到足以防止高血糖事件或低血糖事件。因此,许多受试者在其血糖分别过高或过低时可能经历高血糖事件或低血糖事件。

[0005] 然而,已被设计用于更频繁地测量葡萄糖的系统和方法可能具有其他缺点。例如,这些系统和方法可能仅在短时间段内有效(例如,一周的量级)和/或由于难以在体内测量葡萄糖而可能是不准确的。因此,本领域需要用于确定异常血糖事件的替代系统和方法。

发明内容

[0006] 在示例1中,一种医疗系统包括:与受试者相关联的医疗设备,其中所述医疗设备被配置为感测与以下的至少一个中的化合物的存在性(presence)相对应的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物;和处理器,其被通信地耦合到医疗设备,所述处理器被配置为:接收与化合物的存在性相对应的信号;基于接收到的信号来确定化合物的存在性;并且响应于所确定的化合物的存在性而确定受试者在经历异常血糖事件。

[0007] 在示例2中,示例1所述的医疗系统,其中所述医疗设备是可植入医疗设备并且包括指示符标签,其中所述指示符标签响应于所述化合物;并且其中为了感测与化合物的存在性相对应的信号,所述医疗设备被配置为感测从指示符标签发出的光,其中从指示符标签发出的光响应于指示符标签被暴露于光。

[0008] 在示例3中,示例2所述的医疗系统,其中为了感测从指示符标签发出的光,医疗设备被配置为感测由指示符标签发出的光的荧光。

[0009] 在示例4中,示例2和3中任一项所述的医疗系统,其中为了感测从指示符标签发出的光,医疗设备被配置为感测指示符标签的荧光寿命效应。

[0010] 在示例5中,示例2-4中任一项所述的医疗系统,其中处理器被配置为通过确定以下中的至少一个来基于接收到的信号确定化合物的存在性:发出的光的强度与暴露的光的强度的比率;以及发出的光的波长与暴露的光的波长的比率。

[0011] 在示例6中,示例2-5中任一项所述的医疗系统,其中暴露的光包括第一波长和第二波长,并且发出的光包括第一波长和第二波长;并且其中处理器被配置为通过确定指示符标签对第一波长的第一吸收、指示符标签对第二波长的第二吸收并且将第一吸收与第二吸收进行比较来基于接收到的信号确定化合物的存在性。

[0012] 在示例7中,示例2-6中任一项所述的医疗系统,其中处理器被配置为基于接收到的信号来确定化合物的浓度。

[0013] 在示例8中,示例2-7中任一项所述的医疗系统,其中指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶;以及萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐(AcetonaPhthone phenyl ethyl Propionate Hydroxyl Tungstate)。

[0014] 在示例9中,示例1-8中任一项所述的医疗系统,其中化合物是以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

[0015] 在示例10中,根据示例1-9中任一项所述的医疗系统,其中医疗设备还被配置为感测以下中的至少一个:受试者的加速度、受试者的心率变异性、受试者的QT间期、受试者的神经传导时间、受试者的反射灵敏度、受试者的自主神经张力以及受试者对认知测试的反馈。

[0016] 在示例11中,一种方法包括:使用与受试者相关联的医疗设备感测包括以下中的至少一个的生理参数:加速度、心率变异性、QT间期、神经传导时间、反射灵敏度、自主神经以及对认知测试的反馈;使感测到的参数与血糖水平相关;并且使用处理设备基于感测到的参数与血糖水平的相关性来确定受试者的异常血糖事件。

[0017] 在示例12中,示例11所述的方法,还包括感测对应于在以下的至少一个中化合物的存在性的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物。

[0018] 在示例13中,示例12所述的方法,其中医疗设备是可植入医疗设备并且包括暴露于受试者的间质液的指示符标签,其中指示符标签响应于间质液中化合物的存在性;其中感测与化合物的存在性相对应的信号包括使指示符标签暴露于光并且响应于指示符标签被暴露于光而接收从指示符标签发出的光。

[0019] 在示例14中,示例12-13中任一项所述的方法,其中指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶;以及萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐。

[0020] 在示例15中,示例12-14中任一项所述的方法,其中化合物包括以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

[0021] 在示例16中,一种医疗系统包括:与受试者相关联的医疗设备,其中所述医疗设备被配置为感测与以下的至少一个中的化合物的存在性相对应的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物;和处理器,其被通信地耦合到医疗设备,该处理器被配置为:接收与所述化合物的存在性相对应的信号;基于接收到的信号来确定所述化合物的存在性;并且响应于所确定的所述化合物的存在性而确定受试者在经历异常血糖事件。

[0022] 在示例17中,示例16所述的医疗系统,其中医疗设备是可植入医疗设备并且包括指示符标签,其中指示符标签响应于所述化合物;并且其中为了感测与化合物的存在性相对应的信号,医疗设备被配置为感测从指示符标签发出的光,其中从指示符标签发出的光响应于指示符标签被暴露于光。

[0023] 在示例18中,示例17所述的医疗系统,其中为了感测从指示符标签发出的光,医疗设备被配置为感测由指示符标签发出的光的荧光。

[0024] 在示例19中,示例17所述的医疗系统,其中为了感测从指示符标签发出的光,医疗设备被配置为感测指示符标签的荧光寿命效应。

[0025] 在示例20中,示例17所述的医疗系统,其中处理器被配置为确定以下中的至少一个:发出的光的强度与暴露的光的强度的比率;以及发出的光的波长与暴露的光的波长的比率。

[0026] 在示例21中,示例17所述的医疗系统,其中暴露的光包括第一波长和第二波长,并且发出的光包括第一波长和第二波长;并且其中处理器被配置为通过确定指示符标签对第一波长的第一吸收、指示符标签对第二波长的第二吸收并且将第一吸收与第二吸收进行比较来基于接收到的信号确定化合物的存在性。

[0027] 在示例22中,示例17所述的医疗系统,其中处理器还被配置为基于接收到的信号来确定化合物的浓度。

[0028] 在示例23中,示例17所述的医疗系统,其中指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶;以及萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐。

[0029] 在示例24中,示例16所述的医疗系统,其中化合物包括以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

[0030] 在示例25中,示例16所述的医疗系统,其中医疗设备还被配置为感测以下中的至少一个:受试者的加速度、受试者的心率变异性、受试者的QT间期、受试者的神经传导时间、受试者的反射灵敏度、受试者的自主神经张力以及受试者对认知测试的反馈。

[0031] 在示例26中,一种方法包括:使用与受试者相关联的医疗设备感测包括以下中的至少一个的生理参数:加速度、心率变异性、QT间期、神经传导时间、反射灵敏度、自主神经以及对认知测试的反馈;使感测到的参数与血糖水平相关;并且使用处理设备基于感测到参数与血糖水平的相关性来确定受试者的异常血糖事件。

[0032] 在示例27中,示例26所述的方法,还包括感测对应于在以下的至少一个中化合物的存在性的信号:呼气呼吸、间质液、血液和尿液,其中所述化合物是葡萄糖的替代物。

[0033] 在示例28中,示例27所述的方法,其中医疗设备是可植入医疗设备并且包括暴露于受试者的间质液的指示符标签,其中指示符标签响应于间质液中化合物的存在性;其中感测与化合物的存在性相对应的信号包括使指示符标签暴露于光并且响应于指示符标签被暴露于光而接收从指示符标签发出的光。

[0034] 在示例29中,示例28所述的方法,其中感测与化合物的存在性相对应的信号包括感测由指示符标签发出的光的荧光。

[0035] 在示例30中,示例28所述的方法,其中感测与化合物的存在性相对应的信号包括感测指示符标签的荧光寿命效应。

[0036] 在示例31中,示例28所述的方法,其中使感测到参数与血糖水平相关包括确定以下中的至少一个:发出的光的强度与暴露的光的强度的比率;以及发出的光的波长与暴露的光的波长的比率。

[0037] 在示例32中,示例31所述的方法,其中暴露的光包括第一波长和第二波长,并且发出的光包括第一波长和第二波长;并且其中确定发出的光与暴露的光的比率包括确定:指

示符标签对第一波长的第一吸收、指示符标签对第二波长的第二吸收；并且将第一吸收与第二吸收进行比较。

[0038] 在示例33中,示例28所述的方法,还包括基于接收到的发出的光来确定化合物的浓度。

[0039] 在示例34中,示例27所述的方法其中指示符标签包括以下中的至少一个:葡萄糖响应性荧光水凝胶;以及萘乙酰苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐。

[0040] 在示例35中,示例27所述的方法,其中化合物包括以下中的至少一个:己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

[0041] 虽然公开了多个实施例,但是从以下详细描述,本公开的又其他实施例对于本领域技术人员将变得显而易见,所述详细描述示出并描述了所公开主题的说明性实施例。相应地,附图和详细描述在本质上被认为是说明性的而不是限制性的。

附图说明

[0042] 图1是根据本公开的实施例的使用一个或多个葡萄糖替代物来确定异常血糖事件的系统的示意图。

[0043] 图2是根据本公开的实施例的描绘了用于使用一个或多个葡萄糖替代物来确定异常血糖事件的说明性医疗设备的框图。

[0044] 图3A-3D是根据本公开的实施例的描绘了对不同替代化合物的不同荧光反应的说明性指示符标签的图像。

[0045] 图4描绘了根据本公开的实施例的响应于替代化合物的不同浓度从指示符标签发出的荧光强度变化的图。

[0046] 图5是描绘了根据本公开的实施例的作为波长函数的丙酮处理的样本和乙醇处理的样本的光吸收的图。

[0047] 图6是描绘了根据本公开的实施例的作为波长函数的丙酮处理的样本的光吸收的延迟的图。

[0048] 图7是描绘了根据本公开的实施例的使用一个或多个葡萄糖替代物来确定异常血糖事件的说明性过程的流程图。

[0049] 虽然所公开的主题顺应于各种修改和替换形式,但是特定实施例已通过示例方式在附图中示出并在下面进行详细描述。然而,意图不是将所公开的主题限制到所描述的特定实施例。相反,所公开的主题旨在覆盖落入由所附权利要求限定的所公开主题的范围内的所有修改、等同物和替代物。

[0050] 当本文中关于测量结果的范围使用该术语(诸如以上刚公开的那些)时,“大约”和“近似”可以可互换地使用以指代如下测量结果,其包括所述测量结果并且还包含相当接近所述测量结果但可能有相当小量差异的任何测量结果,该相当小量差异诸如由相关领域的普通技术人员将理解并易于确定可归因于测量误差、测量和/或制造仪器校准中的差异、读取和/或设置测量时的人为误差、鉴于与其他组件相关联的测量结果的差异而优化性能和/或结构参数所做的调整、特定的实施情形、人或机器对对象的不精确调整和/或操纵,等等。

[0051] 尽管本文中可以使用术语“框”来表示说明性采用的不同元件,但是该术语不应当被解释为暗示对本文所公开的各种框的任何要求或者其之中或之间的特定顺序。类似地,

尽管说明性方法可以由一个或多个附图(例如,流程图,通信流程等)表示,但是附图不应被解释为暗示本文公开的各种步骤之中或之间的任何要求或特定顺序。然而,如本文中可能明确描述的和/或如可以根据步骤本身的性质理解的,某些实施例可能需要某些步骤和/或某些步骤之间的某些顺序(例如,一些步骤的执行可能取决于前一步骤的结果)。此外,项目的“集合”、“子集”或“组”(例如,输入、算法、数据值等)可以包括一个或多个项目,并且类似地,项目的子集或子组可以包括一个或多个项目。“多个”意味着不止一个。

具体实施方式

[0052] 本公开涉及用于确定异常血糖事件的系统和方法。为此,在实施例中,本文公开的系统和方法可以测量作为血糖浓度的替代物的一个或多个生理参数(下文中称为“替代物”)来确定何时受试者经历异常血糖事件。如本文使用的,“替代物”是对葡萄糖不平衡的生理反应的除葡萄糖之外的指示物。在实施例中,替代物可以指示仅对异常葡萄糖水平的生理反应。可替代地,在实施例中,替代物可以指示对所有葡萄糖范围(包括葡萄糖的异常范围和葡萄糖的正常范围)的葡萄糖水平的生理反应。作为化合物的替代物在本文中可被称为“替代化合物”,并且作为其他生理参数的替代物在本文中可被称为“替代参数”。

[0053] 通常,血糖水平在受试者禁食时应该在每升约4.2毫摩尔(mmol/L)至5.0mmol/L之间,并且在受试者进食后可以升高至7.0mmol/L。因此,如本文使用的,异常血糖事件可以是当受试者处于禁食状态时不在4.2mmol/L和5.0mmol/L之间并且在餐后大于7.0mmol/L时的血糖浓度。当受试者的葡萄糖超过这些限度时,称受试者正在经历高血糖事件,并且当受试者的葡萄糖水平低于4.2mmol/L时,称该受试者正在经历低血糖事件。

[0054] 图1是系统100的示意图,系统100包括与受试者身体104相关联并且被配置为通信地耦合到处理器106的医疗设备(MD)102。根据本公开的实施例,系统100可以用于监视(例如,确定、感测和/或记录)受试者身体104的一个或多个参数,以便诊断和/或向受试者提供治疗。在实施例中,MD 100可以位于受试者身体104的外部,其中MD 102可以被配置为监视受试者的生理参数。可替代地,在实施例中,MD 100可以被皮下植入植入位置或袋内,例如,在受试者的胸部、腹部、头部、腿部和/或手臂中,其中MD 102可以被配置为监视受试者的一个或多个生理参数。例如,MD 102可以位于受试者的间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等中。

[0055] 附加地或替代地,在实施例中,MD 102可以被配置为监视与受试者的循环系统108相关联的其他生理参数。例如,MD 102可以是配置为监视诸如例如受试者的心脏激活信号、心音、动脉搏动、氧饱和度等的生理参数的可植入心脏监视器(ICM)(例如,可植入诊断监视器(IDM)、可植入环路记录器(ILR)等)。

[0056] 附加地或替代地,在实施例中,MD 102还可以被配置为监视与受试者的呼吸系统相关联的其他生理参数。例如,MD 102可以是配置为监视诸如例如受试者的呼吸率、潮气量、呼吸模式、气流、氧饱和度等的生理参数的可植入呼吸监视器(IRM)。然而,这些仅是示例,并且不意味着限制。

[0057] 附加地或替代地,在实施例中,MD 102可以被配置为监视生理参数,其可以包括指示受试者的身体活动水平和/或代谢水平的一个或多个信号(诸如加速度信号)。在实施例中,MD 102可以被配置为监视与一个或多个其他器官、系统等相关联的生理参数。例如,MD

102可以包括用于检测心脏系统信号、循环系统信号、神经系统信号、呼吸系统信号和/或与受试者活动相关的信号的传感器或电路。

[0058] 附加地或替代地,在实施例,MD 102可以被配置为感测胸内阻抗,从其可以导出各种呼吸参数,包括例如呼吸潮气量和分钟通气量。在实施例,MD 102可以被配置为感测心脏阻抗,从其可以导出各种心脏参数,包括例如左心室活动和右心室活动。传感器和相关联的电路可以结合MD 102而被并入以用于检测一个或多个身体移动、身体姿势和/或位置相关的信号。例如,可以采用加速度计和/或GPS设备来检测震颤、抖动、不平衡模式、受试者活动、受试者位置、身体取向和/或躯干位置。在实施例,一个或多个身体移动、身体姿势和/或位置相关的信号可以用作其他信号(例如,指示替代化合物和/或替代化合物浓度的信号)的次级信号和/或确认信号。

[0059] 附加地或替代地,在实施例,MD 102可以被配置为监视与受试者的肌肉系统、骨骼系统、神经系统、淋巴系统、呼吸系统和/或内分泌系统相关联的其他生理参数。例如,MD 102可以包括用于检测神经传导时间、反射灵敏度、自主神经张力和/或对一个或多个认知测试的认知反馈的传感器或电路。

[0060] 在实施例,处理设备106可以基于以上生理参数中的一个或多个(即,替代参数)确定何时受试者在经历异常血糖事件,如下面关于图2更详细解释的。

[0061] 出于说明而非限制的目的,本文在可以被植入在受试者胸部区域的皮肤下的MD的上下文中描述了根据本公开的可以被用于监视生理参数的设备的各种实施例。然而,在实施例,MD 102可以包括具有壳体并且被配置为与受试者的身体104相关联的任何类型的MD、MD的任何数量的不同组件等。例如,MD 102可以包括控制设备、监视设备、起搏器、可植入心脏复律除颤器(ICD)、皮下可植入复律除颤器(S-ICD)、无引线可植入复律除颤器(L-ICD)、心脏再同步治疗(CRT)设备、神经刺激设备等,并且可以是本领域已知的或稍后开发的用于提供的治疗和/或关于受试者的身体和/或MD 102的诊断数据的可植入医疗设备。在各种实施例中,MD 102可以包括除颤和起搏/CRT能力(例如,CRT-D设备)。

[0062] MD 102可以被配置为以规律间隔、连续地和/或响应于检测到的事件进行监视。在实施例,此类检测到的事件可以由MD 102、另一MD(未示出)、外部设备(未示出)等的一个或多个传感器来检测。此外,MD 102可以被配置为检测可以与各种诊断、治疗和/或监视实施方式结合使用的各种参数和/或其浓度。

[0063] 如所示出的,MD 102可以包括壳体110,其具有被布置在MD 102的端部附近的头部112。壳体110可包括任何数量的不同形状、尺寸和/或特征。在实施例,MD 102可包括任何数量的电极114和/或其他类型的传感器,诸如例如任何数量的各种类型的配置的声音传感器、压力传感器、阻抗传感器、光学传感器、温度计、气压计、运动或冲击传感器(例如,加速度计、惯性测量单元(IMU)等)。在实施例,处理设备106可以基于电极114和/或其他类型的传感器的一个或多个输出来确定何时受试者在经历异常血糖事件,如下面关于图2更详细解释的。

[0064] 在实施例,MD 102可包括指示符标签116,其响应于一个或多个替代化合物和/或一个或多个替代化合物浓度。替代化合物的示例包括但不限于:己烷、酮(例如, β -羟基丁酸酯、丙酮、乙酰乙酸、胰高血糖素、肾上腺素、皮质醇)等。

[0065] 出于说明而非限制的目的,关于指示符标签116(或下面图2中描绘的指示符标签

204) 描述了用于测量替代化合物的各种实施例。然而,在实施例中,MD 102(或图2中描绘的MD 200)除了指示符标签116之外或者作为指示符标签116的替代,还可以包括被配置为测量受试者的间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等中的替代化合物的传感器。

[0066] 在实施例中,指示符标签116与可能存在替代化合物的受试者部分连通。例如,指示符标签116可以与可能包括替代化合物的受试者的间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等连通。为此,指示符标签116可以位于MD 102的一部分上,使得指示符标签116与可能包括替代化合物的受试者的间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等连通。例如,在实施例中,指示符标签116可以位于被直接暴露于可以包括替代化合物的受试者的间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等的MD 102的一部分上。作为另一个示例,指示符标签116可以位于MD 102的一部分上并且由对于替代化合物可渗透的一层材料覆盖。在实施例中,指示符标签116可以被一层材料覆盖,以延长指示符标签116的使用寿命。

[0067] 在实施例中,指示符标签116可包括一个或多个指示符标签116。在包括多于一个的指示符标签116的实施例中,一个指示符标签116可以用作对另一个指示符标签116的冗余校验。附加地或替代地,每个指示符标签116可以响应于相同的替代化合物和/或替代化合物浓度;或者,每个指示符标签116可以响应于不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度。附加地或替代地,在实施例中,一个指示符标签116可以被随时间衰减(decays)的表面覆盖,使得第一指示符标签116将被用于第一时间段,并且被随时间衰减的表面覆盖的第二指示符标签116将被用于第一时间段之后的第二时间段。尽管讨论了两个指示符标签116,但是可以有三个、四个、五个、六个等指示符标签116。包括在不同时间段期间使用的指示符标签116可以延长MD 102的使用寿命。

[0068] 为了确定指示符标签116的响应,其指示替代化合物和/或替代化合物浓度,指示符标签116可以被暴露于从光源118发射的光。响应于被暴露于光,指示符标签116可以发出指示接触指示符标签116的替代化合物和/或替代化合物浓度的光。在实施例中,从指示符标签116发出的光可以是经由荧光重新辐射的光。在实施例中,从指示符标签116发出的光可以是由指示符标签116反射的光。可以响应于不同的替代化合物和/或替代化合物浓度而改变的指示符标签116的性质的示例包括但不限于指示符标签116吸收和反射的光的类型和/或量、指示符标签116的荧光和/或荧光寿命效应。下面关于图2更详细地解释这些示例。

[0069] 可以使用光学传感器120感测从指示符标签116发出的光。光学传感器120感测到的光可以被存储在存储器中和/或经由一个或多个信号传送到处理器106。在实施例中,处理器106可以被配置为基于从光学传感器120接收到的信号来确定替代化合物和/或替代化合物浓度。基于所确定的替代化合物和/或替代化合物浓度,处理设备106可以确定何时受试者在经历异常血糖事件,如下面关于图2更详细解释的。

[0070] 附加地或替代地,处理器106可以被配置为响应于从光学传感器120接收感测到的光脉冲而从较低功率状态转变到较高功率状态。在转换到较高功率状态之后,处理器106可以被配置为确定异常血糖事件。附加地或替代地,处理器106可以被配置为在经由非无线和/或无线通信链路接收信号之后从较低功率状态转变到较高功率状态。在实施例中,处理器106可以在确定异常血糖事件之后从较高功率状态转变到较低功率状态。

[0071] 在实施例中,处理器106、光源118和/或光学传感器120可以被并入到MD 102中或MD 102外部。例如,在处理器106、光源118和/或光学传感器120在MD 102外部的实施例中,

处理器106、光源118和/或光学传感器120可以被并入到另一MD(未示出)中。可替代地,在处理器106、光源118和/或光学传感器120在MD 102外部的实施例中,处理器106、光源118和/或光学传感器120可以被定位在受试者上、受试者附近、或者受试者外部的任何位置中。

[0072] 在实施例中,MD 102和处理器106可以经由非无线和/或无线通信链路进行通信。例如,MD 102和处理器106可以经由总线而被通信地耦合。作为另一个示例,MD 102和处理器106可以通过短程无线电链路(诸如蓝牙、IEEE 802.11和/或专有无线协议)通信地耦合。术语“通信链路”可以指在至少两个设备之间的至少一个方向上传送某种类型的信息的能力,并且不应当理解为局限于直接的、持久的或另外有限的通信通道。也就是说,根据实施例,通信链路可以是持久通信链路、间歇通信链路、自组织(ad-hoc)通信链路等。通信链路可以便于MD 102和处理器106之间的单向和/或双向通信。数据和/或控制信号可以在MD 102和处理器106之间传输,以协调MD 102和/或处理器106的功能。在实施例中,可以周期性地或按命令从MD 102和处理器106中的一个或多个下载受试者数据。医师和/或受试者可以与MD 102和处理器106通信,例如,以确定异常血糖事件和/或启动、终止或修改异常血糖事件的确定和/或施用治疗。

[0073] 图1中所示的说明性系统100不旨在对整个此公开中所公开的主题的实施例的使用范围或功能提出任何限制。说明性系统100也不应被解释为具有与图1中所示的任何单个组件或组件组合相关的任何依赖性要求。例如,在实施例中,说明性系统100可以包括附加组件。此外,在实施例中,图1中描绘的组件中的任何一个或多个可以与其中描绘的其他组件中的各种组件(和/或未示出的组件)集成。可以将任何数量的其他组件或组件的组合与图1中描绘的说明性系统100集成,所有这些都认为是在此公开的范围内。

[0074] 图2是根据本公开的实施例的描绘了用于使用一个或多个葡萄糖替代物来确定异常血糖事件的说明性医疗设备200的框图。MD 200可以是、类似于、包括或被包括在图1中描绘的MD 102中。例如,MD 200可以在受试者外部、被植入在受试者的胸部、腹部、头部、腿部和/或手臂中,和/或可以被植入在间质液、浆液、胃液、血液、尿液、器官、呼吸等中。医疗设备200的实施例可包括多于一个MD 200。

[0075] 根据图2中所示的实施例,MD 200包括光源202、指示符标签204、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212、存储设备214、通信组件216和/或电源218。

[0076] 在实施例中,光源202可以是、类似于、包括或被包括在图1中描绘的光源118中。光源202被配置为发射光。在实施例中,从光源202发射的光可以是连续光、光脉冲和/或一系列多于一个光脉冲(例如,两个光脉冲、三个光脉冲等)。在从光源202发射一系列光脉冲的实施例中,光脉冲可以具有不同的持续时间和/或强度。在实施例中,一系列光脉冲中的第一光脉冲可以被用于将MD 200从较低功率状态转变到较高功率状态,如下所述。

[0077] 附加地或替代地,从光源202发射的光可以包括单个波长窄带或多于一个波长窄带。在实施例中,从光源202发射的光可以是两个窄带源、三个窄带源等。附加地或替代地,在实施例中,可以使用LED和针对要获得的波长窄带的类型的特定磷光体(phosphor)来产生多于一个波长窄带。例如,可以使用蓝光或紫外发光二极管(LED)和磷光体涂层来产生白光。由蓝光或紫外LED生成的蓝光或紫外光子要么不变地穿过磷光体层,要么它们在磷光体层中被转换成黄光光子。一些黄光光子可以与蓝光或紫外光子结合以生成白光。发射多于一个波长窄带的光源202可以被用于降低以下可能性:当替代地由光学传感器206感测到的

变化是由于如下所述的光源202的输出变化和/或路径损耗变化造成的时,由光学传感器206感测到的变化被确定为是替代化合物和/或替代物浓度的变化。

[0078] 从光源202发射的光被指向指示符标签204。从光源202发射并被指向指示符标签204的光可以包括多于一个波长窄带。指示符标签204被暴露于被指向指示符标签204的发射光的至少一部分。响应于被暴露于从光源202发射的光的一些或全部,指示符标签204被配置为发出光。在实施例中,从指示符标签204发出的光可以包括多于一个波长窄带。在实施例中,指示符标签204发出的光的类型和/或量可以响应于指示符标签204的环境。也就是说,如上所述,指示符标签204可以响应于替代化合物和/或替代化合物浓度而改变其发出的光的类型和/或量。在实施例中,从指示符标签204发出的光可以是经由荧光重新辐射的光。在实施例中,从指示符标签204发出的光可以是由指示符标签204反射的光。

[0079] 在实施例中,由指示符标签204发出的光的量可以响应于指示符标签204所暴露于的不同光波长、指示符标签204所暴露于的替代化合物和/或指示符标签204所暴露于的替代化合物浓度。例如,响应于被暴露于第一替代化合物,指示符标签204可以吸收比红光更多的绿光,并且因此可以发出比绿光更多的红光。也就是说,由指示符标签204发出的绿光的强度大于发出的红光的强度。然而,响应于被暴露于非替代化合物,指示符标签204可以吸收比绿光更多的红光,并且因此可以发出比红光更多的绿光。

[0080] 作为另一个示例,指示符标签204的荧光可以响应于一个或多个不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度而改变。例如,响应于被暴露于第一替代化合物,指示符标签204可以具有第一荧光颜色。此外,响应于被暴露于非替代化合物,指示符标签204可以具有第二荧光颜色。

[0081] 作为另一个示例,指示符标签204的荧光寿命效应可以响应于一个或多个不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度而改变。也就是说,指示符标签204发出的光可以被延迟不同的时间,所述不同的时间对应于不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度。例如,响应于被暴露于第一替代化合物,从指示符标签204发出的光可以被延迟第一时间。此外,响应于被暴露于第二替代化合物,指示符标签204可以被延迟第二时间。

[0082] 在实施例中,指示符标签204可以包括但不限于例如:葡萄糖响应性荧光水凝胶、羧乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐 (APPHT) 等。指示符标签204可以响应于的替代化合物包括但不限于例如己烷、酮、儿茶酚胺、皮质醇、肾上腺素和/或去甲肾上腺素。

[0083] 可以使用用于MD 200的一个或多个粘合剂和/或接合技术将指示符标签204粘附和/或接合到MD 200。可替代地,在实施例中,指示符标签204可以被配置为在不使用粘合剂的情况下被粘附到MD 200。在实施例中,指示符标签204可以位于MD 200的被直接暴露于替代化合物的部分上。在实施例中,指示符标签204可以被对于替代化合物可渗透的层覆盖。在实施例中,指示符标签204可以被层覆盖以延长指示符标签204的使用寿命。

[0084] 尽管在图2中仅描绘了一个指示符标签204,但是在实施例中,可以在MD 200的外表面上布置多于一个指示符标签204。在包括多于一个指示符标签204的实施例中,一个指示符标签204可以用作对另一个指示符标签204的冗余校验。附加地或替代地,每个指示符标签204可以响应于相同的替代化合物和/或替代化合物浓度;或者,每个指示符标签204可以响应于不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度。附加地或替代地,在实施例中,一个指示符标签204可以被随时间腐烂的表面覆盖,使得第一指示符标签204将被用于第一

时间段,并且被随时间腐烂的表面覆盖的第二指示符标签204将被用于第一时间段之后的第二时间段。尽管讨论了两个指示符标签204,但是可以有三个、四个、五个、六个等指示符标签204。包括在不同时间段期间使用的指示符标签204可以延长MD 200的使用寿命。

[0085] 在实施例中,指示符标签204可以包括一个或多个滤波器(例如,带通滤波器)和/或被耦合到一个或多个滤波器以滤除一个或多个光波长。

[0086] 附加地或替代地,在实施例中,一个或多个波导可以将从光源202发射的光耦合到指示符标签204。在光源202发射多于一个波长窄带的实施例中,单个波导可以将从光源202发射的光耦合到指示符标签204。可替代地,针对光的每个波长窄带的相应的波导可以将从光源202发射的光耦合到指示符标签204。在实施例中,一个或多个波导可以包括滤波器,以用于滤除一个或多个光的波长。

[0087] 在实施例中,可以使用任何数量的缓解系统和方法来增加指示符标签204和/或MD 200的使用寿命。例如,指示符标签204可以涂覆有薄膜的膜。可以被用于增加指示符标签204和/或MD 200的使用寿命的缓解系统和方法的其他示例在于2015年8月10日提交的题为“Implantable Medical Device Coating for Wetting and Microbial Resistance”的美国专利申请序列号14/822,779;于2014年4月17日提交的题为“Medical Implant Having a Conductive Coating”的美国专利申请序列号14/255,738;于2012年11月19日提交的题为“Fibrous Matrix Coating Materials”的美国专利申请号13/680,590;和/或题为“Implantable Lead Having a Lumen with a Wear-Resistant Liner”的美国专利号9,364,662中进行了讨论,其公开内容在此通过引用被明确地并入本文。

[0088] 光学传感器206被配置为感测从指示符标签204发出的光的至少一部分。在实施例中,光学传感器206可以被配置为感测发出的光的强度和/或发出的光的颜色。光学传感器206可以是例如光检测器。在实施例中,光学传感器206可以包括被配置为感测单个波长窄带的单个传感器。可替代地,在实施例中,光学传感器206可包括多个传感器,使得每个传感器感测相应的波长窄带。在实施例中,光学传感器206可以包括滤除一个或多个光波长的一个或多个滤波器,使得光学传感器206仅感测特定的波长窄带。

[0089] 在实施例中,一个或多个波导可以将从指示符标签204发出的光耦合到光学传感器206。在发出的光包括多于一个波长窄带的光的实施例中,单个波导可以将从指示符标签204发出的光耦合到光学传感器206。可替代地,针对每个波长窄带的相应波导可以将从指示符标签204发出的光耦合到光学传感器206。在实施例中,一个或多个波导可以被配置为双向性。也就是说,波导可以将能量从光源202耦合到指示符标签204,并且从指示符标签204耦合到光学传感器206。在实施例中,一个或多个波导可以包括一个或多个滤波器,以用于滤除一个或多个光波长。

[0090] 在光学传感器206感测到从指示符标签204发出的光的至少一部分之后,对应于感测到的发出的光和/或对应于感测到的生理参数的一个或多个信号可以被发送到分析组件210并由分析组件208接收。根据所接收的信号,分析组件210可以确定异常血糖事件。

[0091] 如上所述,响应于不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度,指示符标签204可以改变从指示符标签204发出的光的量。例如,指示符标签204反射的光的量、指示符标签204的荧光和/或指示符标签204的荧光寿命效应可以响应于不同的替代化合物和/或不同的替代化合物浓度而改变。例如,响应于被暴露于替代化合物,指示符标签204可以改

变其荧光。当光学传感器206感测到指示符标签204的荧光时,信号可以被发送到分析组件210。分析组件可以确定由光学传感器206感测到的荧光。之后,分析组件210可以使所确定的荧光与一个或多个替代化合物、一个或多个替代化合物浓度和/或一个或多个非替代化合物相关。描绘对不同替代化合物的不同荧光响应的说明性指示符标签(例如,指示符标签204)的图像被提供在下面的图3A-3D中。在下面的图4中示出了描绘响应于替代化合物的不同浓度而从指示符标签(例如,指示符标签204)发出的荧光强度变化的图。

[0092] 作为另一个示例,分析组件210可以基于指示符标签204的荧光寿命效应确定替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度。也就是说,分析组件210可以确定在指示符标签204被从光源202发射的光刺激之后由指示符标签204发出的光的延迟。之后,分析组件可以使延迟与指示符标签204所响应的特定替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度相关。类似地,在实施例中,从光源202发射的光可以包括多于一个波长,并且分析组件210可以分析多个波长光以确定指示符标签204的发出的光的变化是否是由于如上所述的替代化合物的存在性、替代化合物浓度、光源202的输出强度的变化和/或路径损耗改变的变化引起的。

[0093] 作为另一个示例,在指示符标签204响应于替代化合物和/或替代化合物浓度而改变其吸收和/或发出的光的量的实施例中,分析组件210可以确定由光学传感器206从指示符标签204接收到的光的强度和/或波长与从光源202发射的光的强度和/或波长的比率。然后,分析组件210可以使该比率与指示符标签204所响应的特定替代化合物和/或特定替代化合物浓度相关。描绘了响应于替代化合物和非替代化合物的指示符标签206的吸光度变化的图被示出在下面的图6中。

[0094] 在实施例中,分析组件210可以确定多于一个波长窄带的接收到的光与发射的光的比率,并且比较不同波长窄带的比率。通过确定多个波长窄带的接收到的光与发射的光的比率并将该比率彼此进行比较,分析组件210可以确定光源202的输出是否已经改变和/或是否存在任何路径损耗变化。

[0095] 例如,假设指示符标签204对第一波长的吸收在存在替代化合物和/或替代化合物浓度增加时降低,并且对第二波长的吸收在存在替代化合物和/或针对替代化合物的不同浓度时保持相对恒定。进一步假设每次发射光时不测量从光源202发射的光,而是假设其为恒定的。最后,假设发射的光的强度已经减小和/或光的路径损耗已经增加。如此,如果仅确定第一波长的接收到的光与发射的光的比率(其取决于替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度),则该比率将向下偏斜,这是因为由于发射的光的强度降低和/或由于光的路径损耗增加而将接收到更少的光。然而,分析组件210可能无法确定该比率的降低是否是由于替代化合物的存在性、替代化合物浓度的增加、发射的光强度的变化和/或路径损耗变化。相反,如果针对两个不同的波长计算两个不同的比率,则分析组件210可以确定发射的光的强度是否已经减小和/或光的路径损耗是否已经增加。也就是说,第二波长的接收到的光与发射的光的比率将向下偏斜。然而,针对第二波长,接收到的光与发射的光的比率应该是恒定的,这是因为第二波长独立于替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度。因此,分析组件210可以基于第二波长的偏斜比率来校正第一波长的接收到的光与发射的光的比率。因此,分析组件210可以基于第一波长的校正比率来确定替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度。

[0096] 生理传感器208被配置为感测受试者的一个或多个替代物参数。例如,生理传感器

208可以被配置为感测指示颤动、摇动、不平衡模式、受试者位置、身体取向、躯干位置、受试者身体活动水平和/或代谢水平的一个或多个信号(例如,加速度信号)、与受试者的循环系统相关联的一个或多个信号(例如,心率,心率变异性、QT间期)、与自主神经张力、神经传导时间和/或反射灵敏度相关联的一个或多个信号。作为另一个示例,生理传感器208可以感测与对一个或多个认知测试的认知反馈(例如,给出的反应、反应时间、回答的问题量等)相对应的信号。在生理传感器208感测到一个或多个替代物参数之后,对应于所感测的替代物参数的一个或多个信号可以被发送到分析组件210并由分析组件210接收。根据所接收的信号,分析组件210可以确定异常血糖事件。

[0097] 作为示例,生理传感器208可以被配置为感测肾上腺素反应,其可以与具有低血糖的受试者相关。也就是说,当受试者经历低血糖(例如,小于4.2mmol/L)时,受试者可能抽搐、摇动、经历高频摆动和/或出汗。可以通过生理传感器208感测抽搐、摇动、摆动和/或出汗。例如,生理传感器208可以是用于测量移动的加速度计、湿度传感器、用于测量皮肤温度的温度传感器和/或用于测量皮肤上的一种或多种代谢物和/或电解质的化学传感器。指示抽搐、摇动、高频摆动和/或出汗的一个或多个信号可以被发送到分析组件210。分析组件210可基于所接收的信号确定受试者是否在经历肾上腺素反应。在实施例中,分析组件210可以将指示抽搐、摇动、高频摆动和/或出汗的信号与受试者的基线进行比较。如果抽搐、摇动、高频摆动和/或出汗从基线抽搐、摇动、摆动和/或出汗变化超过阈值(例如,10%、20%、30%等),则分析组件210可以确定受试者具有低血糖。在实施例中,分析组件210可以配置成在受试者没有经历低血糖或高血糖时确定受试者的基线。

[0098] 作为另一个例子,生理传感器208可以被配置为感测中枢神经系统(CNS)响应,其可以与具有低血糖相关,因为CNS需要葡萄糖但不需要胰岛素。例如,生理传感器208可以感测心率变异性、QT间期、神经传导时间、反射灵敏度和/或自主神经张力。关于心率变异性,可以将指示生理传感器208感测到的心率的一个或多个信号发送到分析组件210。分析组件210可以确定受试者的心率是否已经从较低心率变为比正常心率周期变化更快的较高速率。如果心率变异性不在受试者的正常心率周期变化的阈值(例如,10%,20%,30%等)内,则分析组件210可确定受试者有低血糖。与上文类似,在实施例中,分析组件210可以被配置为当受试者没有经历低血糖或高血糖时确定受试者的正常心率周期变化。

[0099] 关于受试者的QT间期,可以将指示生理传感器208感测到的QT间期的一个或多个信号发送到分析组件210。分析组件210可以确定受试者的QT间期是否已经缩短。如果缩短的QT间期从基线QT间期基线受试者变化超过阈值(例如,10%,20%,30%等),则分析组件210可确定受试者具有低血糖。在实施例中,分析组件210可以配置成在受试者没有经历低血糖或高血糖时确定受试者的基线QT间期。

[0100] 关于神经传导时间,在实施例中,生理传感器208可以被配置为刺激一个或多个肌肉纤维,感测(例如,使用加速度计)响应于刺激的肌肉收缩并且与肌肉纤维的刺激和肌肉纤维的收缩相关联的时间。指示与肌肉纤维的刺激和收缩相关联的定时的一个或多个信号可以被发送到分析组件210。分析组件210可以基于与肌肉纤维的刺激和收缩相关联的定时来确定神经传导时间。此外,分析组件210可以确定神经传导时间是否比受试者的基线神经传导时间慢了阈值(例如,10%,20%,30%等)。在实施例中,分析组件210可以被配置为确定当受试者没有经历低血糖或高血糖时受试者的基线神经传导时间。

[0101] 关于反射灵敏度,在实施例,生理传感器208可以被配置为刺激一个或多个肌肉纤维并且感测(例如,使用加速度计)响应于刺激的肌肉收缩的灵敏度(例如,幅度)。指示响应幅度的一个或多个信号可以被发送到分析组件210。分析组件210可以确定响应的幅度是否比受试者的基线响应低了阈值(例如,10%、20%、30%等)。在实施例,分析组件210可以被配置为确定当受试者没有经历低血糖或高血糖时受试者的基线反射灵敏度。

[0102] 关于自主神经张力,指示交感神经系统和/或副交感神经系统的激发率(rate of firing)的一个或多个信号(即,自主神经张力)可以由生理传感器208感测并且被发送到分析组件210。分析组件210可以确定受试者的自主神经张力是否偏离基线超过受试者的正常自主神经张力的阈值(例如,10%、20%、30%等),然后分析组件210可以确定受试者具有低血糖。在实施例,分析组件210可以被配置为确定当受试者没有经历低血糖或高血糖时受试者的基线自主神经张力。

[0103] 作为另一个示例,生理传感器208可以被配置为感测对一个或多个认知测试的认知反馈(例如,给出的反应、反应时间等)。也就是说,已经显示受试者可能变得认知受损,包括例如当受试者经历低血糖(例如,低于4.2mmol/L)时的意识模糊和/或行为变化。如此,生理传感器208可以包括用于向受试者呈现一个或多个认知测试和/或感测对一个或多个认知测试的反应的界面。指示反应的一个或多个信号可以被发送到分析组件210。然后,分析组件210可以确定反应(例如,给出的反应是否正确)和/或反应的一个或多个性质(例如,反应时间、回答的问题量等)是否偏离基线超过阈值(例如,10%、20%、30%等)。在实施例,分析组件210可以被配置为确定当受试者没有经历低血糖或高血糖时受试者的一个或多个认知反馈基线。

[0104] 在实施例,分析组件210可以组合以上提供的一个或多个示例以确定异常血糖事件和/或可以将以上提供的一个或多个示例与所确定的替代化合物存在性和/或所确定的替代化合物浓度进行组合。此外,在实施例,响应于确定异常血糖事件,可以将确定异常血糖事件的指示发送给受试者、除受试者之外的个体(例如,配偶、护理人员、医疗保健提供方等)和/或另一个系统(例如,医疗保健监视系统),以便可以采取纠正措施。该指示可以包括例如感觉反馈,诸如:指示异常血糖事件的触觉、听觉和/或视觉反馈。

[0105] 在实施例,分析组件210可以以硬件、软件和/或固件的任何组合来实施,并且可以至少部分地由处理器212来实施。在实施例,处理器212可以是、类似于、包括或被包括在图1中描绘的处理器106中。处理器212可以是配置为存储和/或执行编程指令的电子电路、电子组件、处理器、程序组件等的任何布置,以引导MD 200的其他功能组件的操作,例如,执行分析组件210的指令,并且可以例如以硬件、软件和/或固件的任何组合的形式来实施。

[0106] 在实施例,感测到的发出的光可包括一个或多个光脉冲。如上所述,由分析组件210接收的第一脉冲可以将处理器212从较低功率状态转变到较高功率状态。在实施例,处理器212可以被配置为处于较高功率状态以执行分析组件210的指令。处理器212从较低功率状态转变到较高功率状态可以节省MD 200的功率,并且因此可以增加MD 200的寿命。附加地或替代地,MD 200可以被配置为在执行分析组件210的指令之后从较高功率状态转变到较低功率状态。

[0107] 根据一些实施方式,存储设备214可以被用于存储由光学传感器206和/或生理传

感器208感测到的信息和/或由分析组件210做出的确定。存储设备214可以包括易失性和/或非易失性存储器,并且可以存储当由MD 200执行时致使MD 200执行方法和过程的指令。在实施例中,处理器212可以处理存储在存储设备214中的指令和/或数据以:控制由MD 200执行的感测和/或分析操作、控制由MD 200执行的通信等。

[0108] 尽管光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212和存储设备214被描绘为被并入到MD 200中,但是在实施例中,这些组件中的一个或多个可以在MD 200外部。例如,光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212和/或存储设备214可以被并入到不同的MD(未示出)中。可替代地,光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212和/或存储设备214可以位于受试者外部。附加地或替代地,在实施例中,光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212和/或存储设备214可以分布在多个设备之间。也就是说,例如,光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212和/或存储设备214可以指代各自被布置在MD或外部设备上(和/或被其实例化)的多个不同的光源、光学传感器、生理传感器、分析组件、处理器和/或存储设备。

[0109] 通信组件216可以包括例如电路、程序组件、以及用于与位于MD 200外部的一个或多个设备(诸如例如外部光源、外部光学传感器、外部生理传感器、外部分析组件、外部处理器和/或外部存储设备)非无线或无线通信的一个或多个发射器和/或接收器。根据各种实施例,通信组件216可以包括一个或多个发射器、接收器、收发器、换能器等,并且可以被配置为便于任何数量的不同类型的无线通信(诸如例如射频(RF)通信、微波通信、红外通信、声学通信、感应通信、传导通信等)。通信组件216可以包括硬件、软件和/或固件的任何组合,其被配置为促进建立、维护和使用任何数量的通信链路。在实施例中,通信组件216可以促进与其他医疗设备的通信,诸如例如以促进医疗设备之间的协调操作。

[0110] 在其他实施例中,其他形式的非无线或无线遥测可以被用于通信。例如,在实施例中,可以采用其他RF遥测技术。替代地和/或附加地,可以采用感应遥测、声学遥测等来与例如外部光源、外部光学传感器、外部分析组件、外部处理器和/或外部存储设备进行通信。在实施例中,可以采用传导遥测,在这种情况下,例如,通信组件216可以与一个或多个感测/治疗电极交互以发送和/或接收以电脉冲编码的通信。

[0111] 电源218向MD 200的其他操作组件(例如,MD 200的光源202、光学传感器206、生理传感器208、分析组件210、处理器212、存储设备214和/或通信组件216)提供电功率,并且可以是适合于提供MD 200的期望的性能和/或寿命要求的任何类型的电源。在各种实施例中,电源218可以包括一个或多个电池,其可以是可再充电的(例如,使用外部能量源)。电源218可包括一个或多个电容器、能量转换机制等。用于诸如MD 200的医疗设备的电源是众所周知的,并且因此本文中不进行更详细地讨论。

[0112] 图3A-3D是根据本公开的实施例的描绘了对不同替代化合物的不同荧光反应的说明性指示符标签的图像。在该实施例中使用的指示符标签是萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐(APPHT),其响应于己烷和/或酮。也就是说,图3A描述了APPHT对己烷的响应;图3B描述了APPHT对 β -羟基丁酸酯的响应;图3C描述了APPHT对丙酮的响应;并且图3D描绘了未暴露于替代化合物的APPHT。当存在于受试者的间质液中时,图3A-3C中描绘的这些化合物中的每一种与异常血糖事件相关。如此,当分析组件(例如,图2中描绘的分析组件210)从光学传

感器(例如,图1中描绘的光学传感器120和/或图2中描绘的光学传感器206)接收与感测到的图3A-3C中描绘的从指示符标签(例如,图1中描绘的指示符标签116和/或图2中描绘的指示符标签204)发出的荧光中的一个的变化相对应的信号时,分析组件可以使该信号与相应的替代化合物(即己烷、 β -羟基丁酸酯和丙酮)的存在性相关。基于替代化合物的存在性,分析组件可以确定受试者在经历异常血糖事件。在实施例中,分析组件可以向受试者、除受试者之外的个体(例如,配偶、护理人员、医疗保健提供方等)和/或另一个系统(例如,医疗保健监视系统)发送分析组件确定受试者在经历异常血糖事件的指示,使得可以采取纠正措施(例如,如果受试者在经历高血糖事件则通过施用胰岛素注射,或者如果受试者在经历低血糖事件则摄入糖)。

[0113] 图4描绘了响应于替代化合物的不同浓度从指示符标签发出的荧光强度变化的图。在该实施例中使用的指示符标签是萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基钨酸盐,并且替代化合物是丙酮。如图所示,荧光强度响应于丙酮浓度的变化而线性变化。因此,在实施例中,当分析组件(例如,图2中描绘的分析组件210)从光学传感器(例如,图1中描绘的光学传感器120和/或图2中描绘的光学传感器206)接收与从布置在受试者中的指示符标签(例如,图1中描绘的指示符标签116和/或图2中描绘的指示符标签204)发出的感测到的荧光强度相对应的信号时,分析组件可以使该强度与图4中描绘的图中的感测到的强度相对应的丙酮浓度相关。在实施例中,可以确定当受试者未经历异常血糖事件时受试者中存在的丙酮量(其可以是最小量),使得分析组件可以校准正常血糖事件期间存在的丙酮量以及指示异常血糖事件的丙酮水平。在实施例中,强度对丙酮浓度可以与图3C中描绘的荧光结合使用以确定异常血糖事件的严重性。

[0114] 图5是描绘了根据本公开的实施例的作为波长函数的丙酮处理的样本和乙醇处理的样本的变化的光吸收的图。如图所示,乙醇和丙酮处理的样本两者的光吸收响应于样本所暴露于的光波长而变化。此外,丙酮样本和乙醇样本对不同波长具有类似的吸收响应。例如,如果丙酮样本和乙醇样本被暴露于在195纳米(nm)和395nm之间的光,则两个样本都吸收它们所暴露于的光中的一些。作为另一个示例,两个样本在其吸收方面从195nm增加,直到当被暴露于大约在300nm和350nm之间的波长时吸收大量的光;之后,吸收率下降。因此,当响应于丙酮的指示符标签(例如,图1中描绘的指示符标签116和/或图2中描绘的指示符标签204)被暴露于丙酮时,可以使指示符标签的改变的吸光度与血糖浓度相关。如此,当分析组件(例如,图2中描绘的分析组件210)从光学传感器(例如,图1中描绘的光学传感器120和/或图2中描绘的光学传感器206)接收与由响应于丙酮的指示符标签(例如图1描绘的指示符标签116和/或图2中描绘的指示符标签204)感测到的吸光度相对应的信号时,分析组件可以使该吸光度与受试者中丙酮的存在性相关。此外,分析组件可以基于图5中描绘的丙酮和乙醇的相关性而使丙酮的存在性与受试者的血流中的糖的异常存在性相关。基于血流中糖的异常存在性,分析组件可以确定受试者在经历异常血糖事件。在实施例中,分析组件可以向受试者、除受试者之外的个体(例如,配偶、护理人员、医疗保健提供方等)和/或另一个系统(例如,医疗保健监视系统)发送分析组件确定受试者在经历异常血糖事件的指示,使得受试者可以采取纠正措施(例如,如果受试者在经历高血糖事件则通过施用胰岛素注射)。

[0115] 图6是描绘了根据本公开的实施例的作为波长的函数的响应于替代化合物的指示

符标签的变化的光吸收的延迟的图。在该实施例中，指示符标签是APPHT，并且替代化合物是丙酮。如图所示，APPHT吸收在约368nm处的最大量的光。此外，在被暴露于丙酮后，APPHT随时间的变化增加其吸收。例如，APPHT在暴露后从约5分钟至约15分钟的吸收。相应地，在实施例中，当分析组件（例如，图2中描绘的分析组件210）从光学传感器（例如，图1中描绘的光学传感器120和/或图2中描绘的光学传感器206）接收与由布置在受试者中的指示符标签（例如图1描绘的指示符标签116和/或图2中描绘的指示符标签204）感测到的吸光度相对应的信号时，分析组件可以使感测到的吸光度与丙酮的存在性相关。如上所述，基于丙酮的存在性，分析组件可以确定受试者在经历异常血糖事件。此外，在实施例中，分析组件可以使感测到的吸光度与丙酮已经存在于受试者中的时间相关。在实施例中，这可以给出异常血糖事件的严重性的指示。在实施例中，分析组件可以向受试者、除受试者之外的个体（例如，配偶、护理人员、医疗保健提供方等）和/或另一个系统（例如，医疗保健监视系统）发送分析组件确定受试者在经历异常血糖事件和/或异常血糖事件的严重性的指示，使得受试者可以采取纠正措施（例如，如果受试者在经历高血糖事件则通过施用胰岛素注射）。

[0116] 图7是描绘了根据本公开的实施例的使用一个或多个葡萄糖替代物来确定异常血糖事件的说明性方法700的流程图。在实施例中，方法700包括感测受试者的生理参数（框702）。在实施例中，可以是、类似于、包括或者被包括在图1中描绘的医疗设备102和/或图2中描绘的医疗设备200中的医疗设备可以被用于感测生理参数。在实施例中，生理参数可以是、类似于、包括或被包括在以上关于图1和2讨论的生理参数中。例如，生理参数可以包括：加速度、心率变异性、QT间期、神经传导时间、反射灵敏度、自主神经以及对认知测试的反馈。

[0117] 在实施例中，方法700还可以包括感测与替代化合物的存在性和/或替代化合物浓度相对应的信号（框704）。在实施例中，替代化合物和/或替代化合物浓度可以是葡萄糖的替代物。在实施例中，替代化合物和/或替代化合物浓度可以是、类似于、包括或者被包括在分别关于图1-6讨论的替代化合物和/或替代化合物浓度中。例如，化合物可以是己烷和/或酮（例如， β -羟基丁酸酯、丙酮、乙酰乙酸）。

[0118] 在实施例中，用于感测与替代化合物和/或替代化合物浓度相对应的信号的医疗设备可以是、类似于、包括或者被包括在图1中描绘的医疗设备102和/或图2中描绘的医疗设备200中。例如，感测与替代化合物的存在性相对应的信号可以包括感测以下的至少一个中的信号：呼气呼吸、间质液、血液和尿液，其中该化合物是葡萄糖的替代物。作为另一个示例，医疗设备可以是可植入医疗设备，并且包括指示符标签，该指示符标签被暴露于受试者的间质液并且响应于间质液中替代化合物的存在性。感测与替代化合物的存在性相对应的信号可以包括使指示符标签暴露于光并且响应于指示符标签被暴露于光而接收从指示符标签发出的光。在该示例中，感测与替代化合物的存在性相对应的信号可以包括感测从指示符标签发出的光的强度。附加地或替代地，感测与替代化合物的存在性相对应的信号可以包括感测由指示符标签发出的光的荧光。附加地或替代地，感测与替代化合物的存在性相对应的信号可以包括感测指示符标签的荧光寿命效应。在实施例中，指示符标签可以包括萘乙酮苯基乙基丙酸酯羟基。

[0119] 在实施例中，方法700还可以包括基于信号确定替代化合物的浓度（框706）。在实施例中，基于信号确定替代化合物的浓度可以是、类似于、包括或者被包括在以上关于图2-

6讨论用于基于信号确定替代化合物的浓度的实施例中。例如，图4中描绘的图可被用于确定丙酮浓度。

[0120] 在实施例中，方法700还可以包括使参数和/或信号与血糖水平相关(框708)。在实施例中，使参数和/或信号与血糖水平相关可以是、类似于、包括或者被包括在以上关于图2-6讨论的用于使参数和/或信号与血糖水平相关的实施例中。例如，在实施例中，使感测到的参数与血糖水平相关可以包括确定发出的光的强度和/或频率与暴露的光的强度和/或频率的比率，其中该比率指示血糖水平。作为另一个示例，替代化合物的存在性和/或替代化合物的浓度可以指示特定的血糖水平。作为甚至另一个示例，使参数相关可以包括确定参数从基线变化了多少。

[0121] 在实施例中，方法700还可以包括基于相关性确定异常血糖事件(框710)。在实施例中，基于相关性确定异常血糖事件可以是、类似于、包括或者被包括在以上关于图2-6讨论的用于基于相关性确定异常血糖事件的实施例中。

[0122] 在实施例中，方法700还可以包括向受试者、除受试者之外的个体(例如，配偶、护理人员、医疗保健提供方等)和/或另一个系统(例如，医疗保健监视系统)提供异常血糖事件的指示(框712)。在实施例中，向受试者、除受试者之外的个体和/或另一个系统提供异常血糖事件的指示可以是、类似于、包括或者被包括在以上关于图2-6讨论的用于向受试者、除受试者之外的个体和/或另一个系统提供异常血糖事件的指示的实施例中。例如，该指示可以包括感官反馈，诸如：指示异常血糖事件的触觉、听觉和/或视觉反馈。

[0123] 使用本文描述的各种实施例，可以使用葡萄糖的替代物确定受试者的葡萄糖水平。基于所确定的葡萄糖水平，可以确定一个或多个医疗状况，并且在一些情况下，可以采取纠正措施。

[0124] 在不脱离本公开的范围的情况下，可以对所讨论的示例性实施例进行各种修改和添加。例如，尽管上面描述的实施例指代特定特征，但是此公开的范围还包括具有特征的不同组合的实施例和不包括所有所描述的特征的实施例。因此，本公开的范围旨在涵盖落入权利要求范围内的所有这些替代、修改和变化以及其所有等同物。

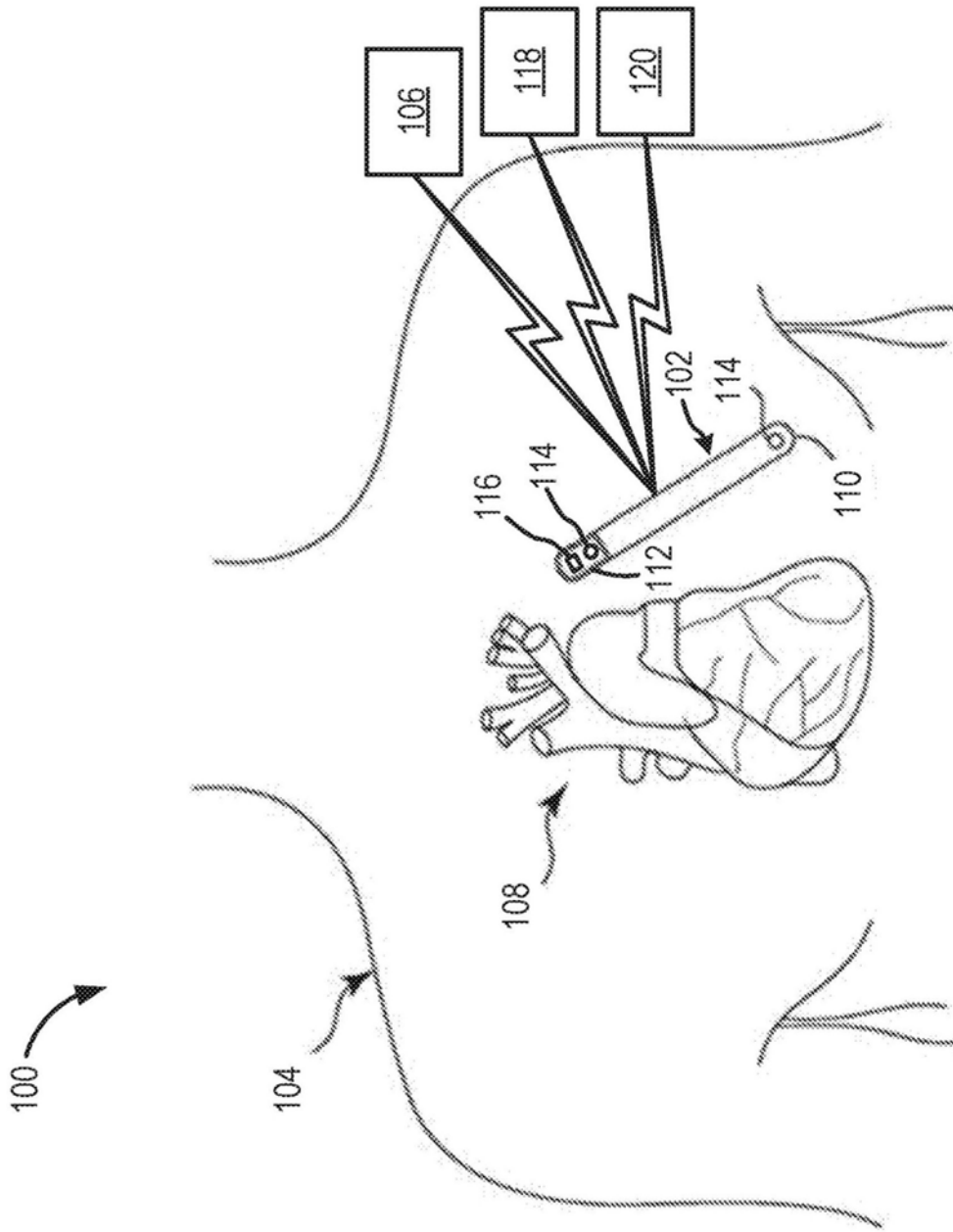


图1

200 →

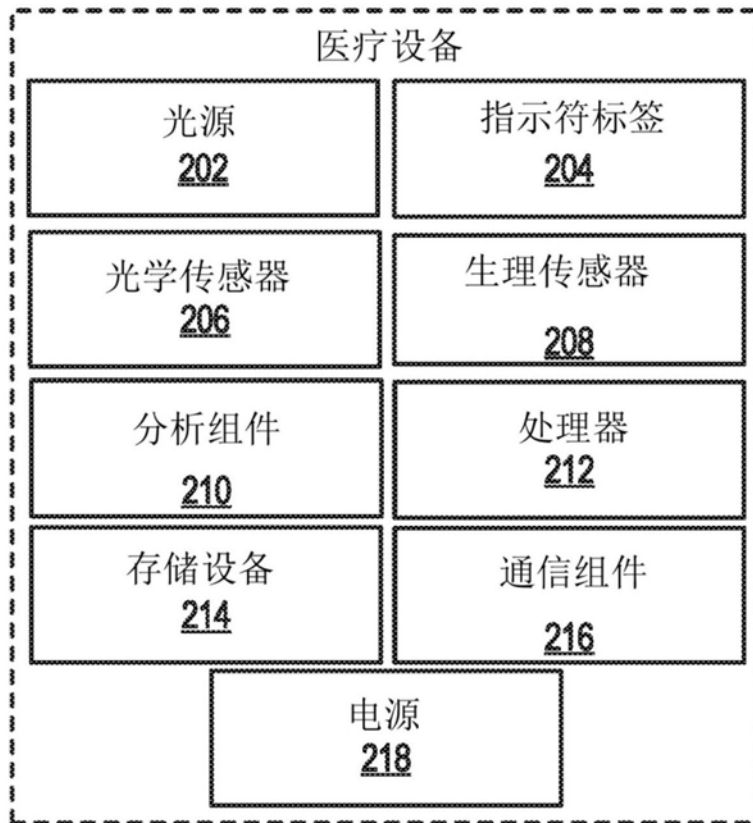


图2

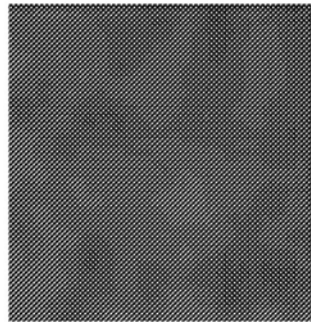


图3A

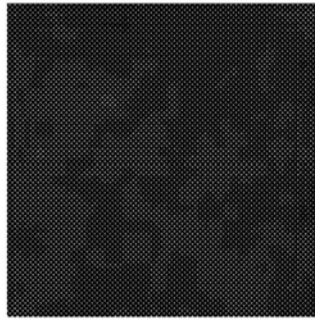


图3B

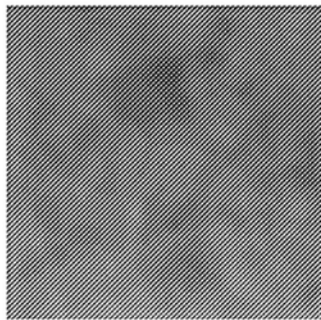


图3C

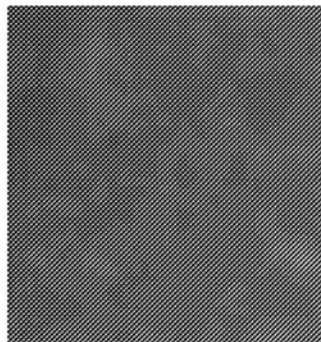


图3D

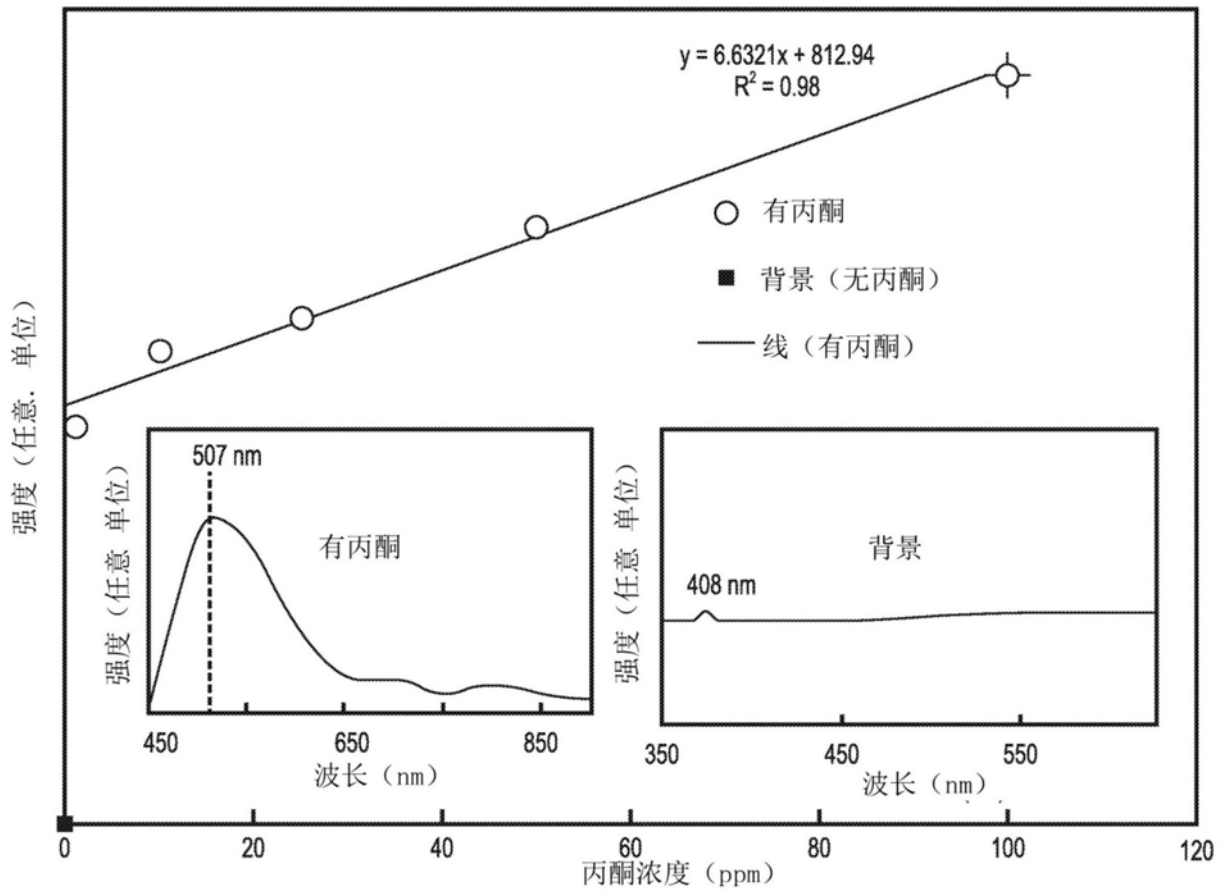


图4

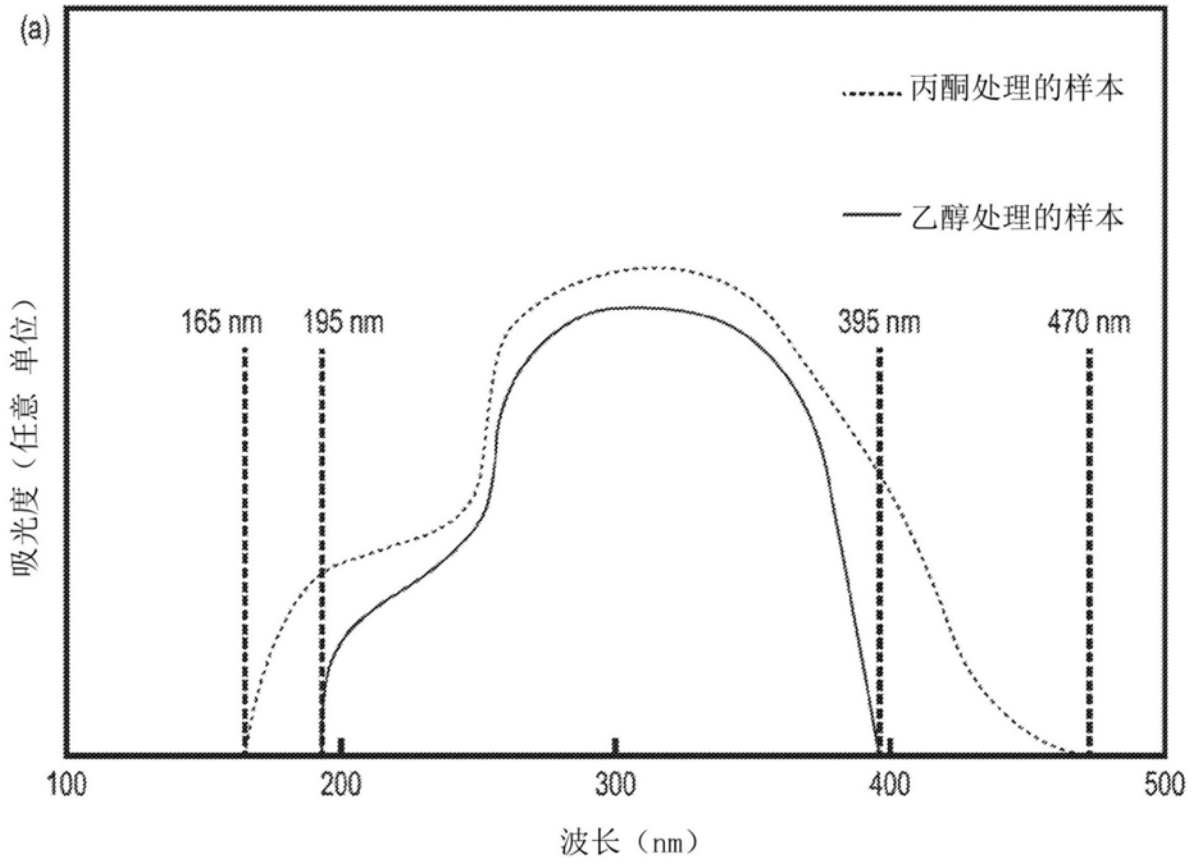


图5

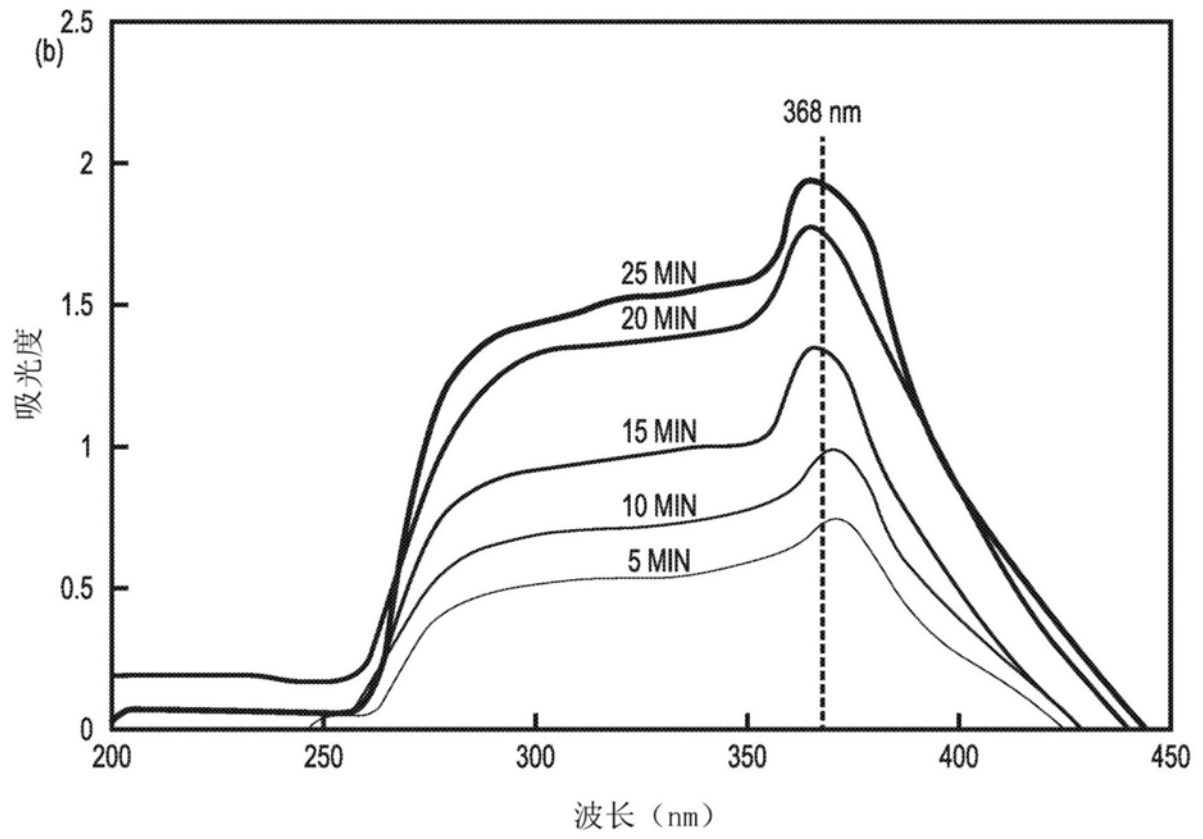


图6

700 ↗

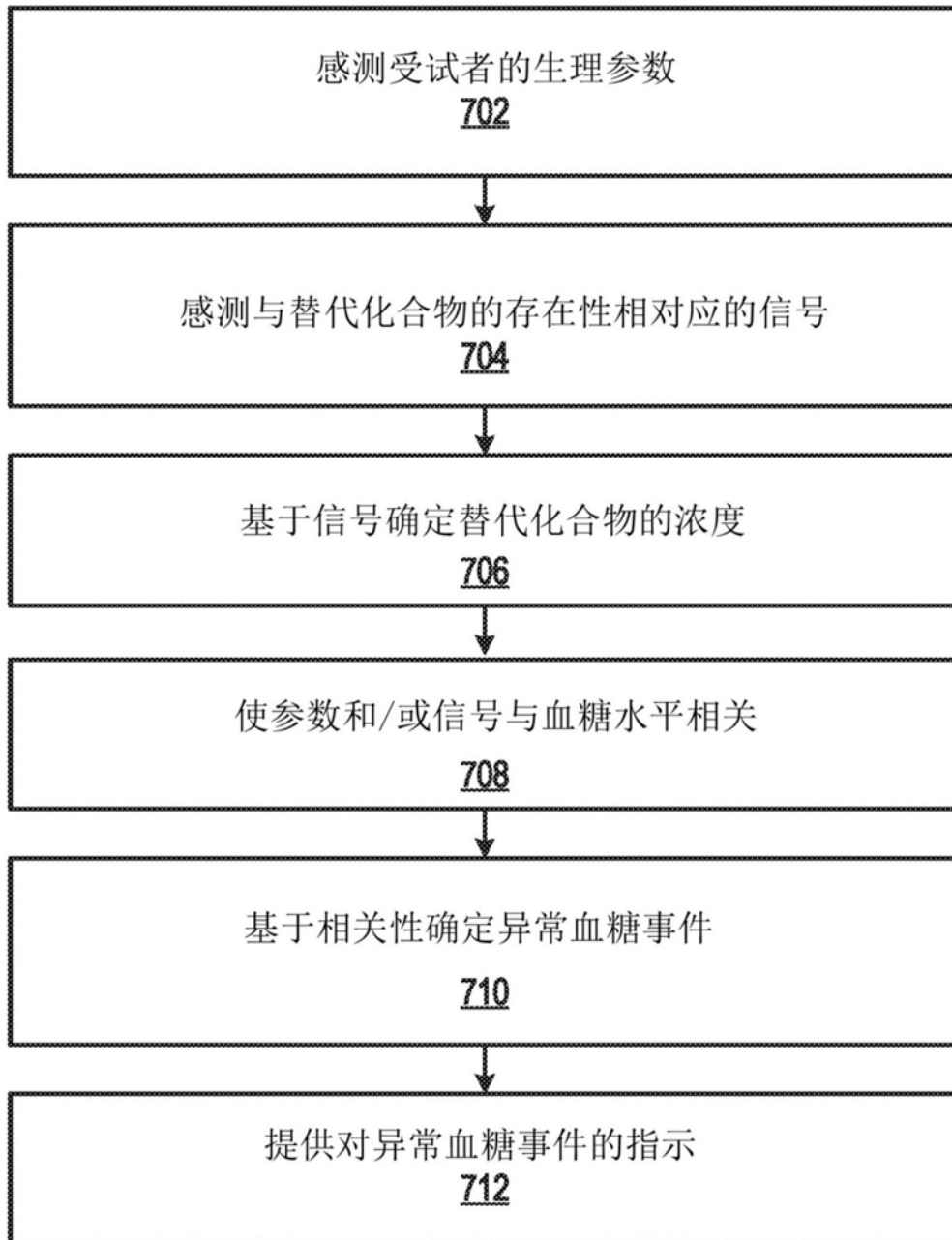


图7

专利名称(译)	使用葡萄糖替代物确定异常血糖事件的系统和方法		
公开(公告)号	CN109561858A	公开(公告)日	2019-04-02
申请号	CN201780047402.9	申请日	2017-08-25
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
当前申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
[标]发明人	迈克尔J凯恩 基思R迈莱		
发明人	迈克尔·J·凯恩 基思·R·迈莱		
IPC分类号	A61B5/145 A61B5/1459 A61B5/0205 A61B5/024 A61B5/0472 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/02405 A61B5/0472 A61B5/14532 A61B5/14546 A61B5/1459 A61B5/40 A61B5/686 A61B5/04001 A61B5/0468 A61B5/076 A61B5/082 A61B5/11 A61B5/1451 A61B5/16 A61B5/4035		
代理人(译)	胡彬		
优先权	62/380259 2016-08-26 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文公开了使用葡萄糖的替代物来确定异常血糖事件的系统和方法。在实施例中，医疗系统包括与受试者相关联的医疗设备和被通信地耦合到医疗设备的处理器。医疗设备被配置为感测与以下的至少一个中的化合物的存在性相对应的信号：呼气呼吸、间质液、血液和尿液，其中所述化合物是葡萄糖的替代物。处理器被配置为接收与化合物的存在性相对应的信号；基于接收到的信号确定化合物的存在性；并且响应于所确定的化合物的存在性而确定受试者在经历异常血糖事件。

