



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102131457 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 20

(21) 申请号 200980133281. 5

(22) 申请日 2009. 08. 26

(30) 优先权数据

08015256. 4 2008. 08. 29 EP

08019159. 6 2008. 11. 03 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/006178 2009. 08. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02010/022926 EN 2010. 03. 04

(71) 申请人 吉兰诺瓦公司

地址 瑞士施坦斯

(72) 发明人 莫妮卡·格里克

鲍润斯·A·帕拉莫诺夫

伊凡·伊万诺维奇·图尔克夫斯基

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 李辉 张旭东

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

A61B 5/053(2006. 01)

A61B 5/103(2006. 01)

A61B 5/107(2006. 01)

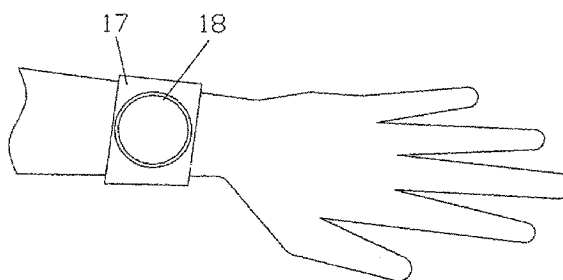
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 5 页

(54) 发明名称

估计人的血液中葡萄糖水平变化的无创伤性方法以及执行该方法的装置

(57) 摘要

为了估计人的血液中葡萄糖水平的变化,本发明利用了由于细胞外液的渗透压变化引起的细胞外室和细胞内室之间流体的移动所导致的肌肉组织中间质液的隔室容量的变化,细胞外液的渗透压变化又与葡萄糖水平相关。通过利用以与人的覆盖了包括肌肉纤维的部分软组织的皮肤相接触的方式放置的电极进行的无创性电导分析测量,对间质液的隔室容量变化进行检测。为了消除毛细血管电导率的不利影响,本发明在两个方向上独立地测量组织的电导率,这两个方向分别是与肌肉纤维平行和横向的方向。



1. 用于估计在时间间隔 Δt 内人的血液中葡萄糖水平变化 ΔG 的无创伤性方法,该方法包括以下步骤:

以与所述人的覆盖了包括肌肉纤维在内的部分软组织的皮肤相接触的方式放置第一四端电极器件,所述第一四端电极器件与所述肌肉纤维的方向平行地取向;

以与所述人的覆盖了所述部分软组织的所述皮肤相接触的方式放置第二四端电极器件,所述第二四端电极器件与所述肌肉纤维的方向横向地取向;

在时间间隔 Δt ,利用所述第一四端电极器件在低频与所述肌肉纤维的方向平行地测量所述组织的电导率值 $C_{||,LF}$ 的相对变化 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF}$;

在所述时间间隔 Δt ,利用所述第二四端电极器件在所述低频与所述肌肉纤维的方向横向地测量所述组织的电导率值 $C_{\perp,LF}$ 的相对变化 $\Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} \approx \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$,将 ΔG 估计为 0.0;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} > \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$,将 ΔG 估计为 +a;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} < \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$,将 ΔG 估计为 -a;

其中, a 的范围是 $0.15 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $1.0 \mu\text{M}/1$ 每秒;所述低频的范围是 $1 \times 10^4\text{Hz}$ 至 $5 \times 10^4\text{Hz}$;并且“ \approx ”表示在 $\pm 2.5\%$ 至 $\pm 7.5\%$ 的范围内相等。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中, Δt 在不超过 15 秒的范围内。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,该方法还包括以下步骤:

在所述时间间隔 Δt ,利用所述第一四端电极器件在高频与所述肌肉纤维的方向平行地测量所述组织的电导率值 $C_{||,HF}$ 的相对变化 $\Delta C_{||,HF}/C_{||,HF}$;

在所述时间间隔 Δt ,利用所述第二四端电极器件在所述高频与所述肌肉纤维的方向横向地测量所述组织的电导率值 $C_{\perp,HF}$ 的相对变化 $\Delta C_{\perp,HF}/C_{\perp,HF}$;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} > \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$ 并且 $\Delta C_{||,HF}/C_{||,HF} \approx \Delta C_{\perp,HF}/C_{\perp,HF}$,将 ΔG 估计为 +a;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} > \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$ 并且 $\Delta C_{||,HF}/C_{||,HF} > \Delta C_{\perp,HF}/C_{\perp,HF}$,将 ΔG 估计为 +b;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} < \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$ 并且 $\Delta C_{||,HF}/C_{||,HF} \approx \Delta C_{\perp,HF}/C_{\perp,HF}$,将 ΔG 估计为 -a;

如果 $\Delta C_{||,LF}/C_{||,LF} < \Delta C_{\perp,LF}/C_{\perp,LF}$ 并且 $\Delta C_{||,HF}/C_{||,HF} < \Delta C_{\perp,HF}/C_{\perp,HF}$,将 ΔG 估计为 -b;

其中, a 的范围是 $0.15 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $0.5 \mu\text{M}/1$ 每秒; b 的范围是 $0.3 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $1.0 \mu\text{M}/1$ 每秒;并且所述高频的范围是 $0.5 \times 10^6\text{Hz}$ 至 $5 \times 10^6\text{Hz}$ 。

4. 根据权利要求 1 至 3 中一项所述的方法,其中,所述四端电极器件具有内部电极对和外部电极对,并且其中,为了获得所述阻抗值,将具有所述低频或所述高频的交变电流施加于所述四端电极器件的所述电极对中的一个电极对,并且其中,在所述电极对中的另一个电极对处测量从这种电流生成的交变电压。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中,所述电导率值 C 是通过在对施加的交变电流和测量的交变电压进行校正和数字化之后根据所述施加的交变电流和所述测量的交变电压进行计算获得的。

6. 根据权利要求 1 至 5 中一项所述的方法,该方法还包括以下步骤:

以与所述人的覆盖了所述部分软组织的所述皮肤相接触的方式放置温度传感器；
测量所述皮肤的温度 T ；以及
以因数 f 来校正所述电导率值，

其中，在温度降低的情况下， f 是减低因数；针对所述低频测量，对于与 T_0 的温度差异， f 处于 4.5% 至 6.5% 每摄氏度的范围内；并且 T_0 是对所述人的覆盖了所述部分软组织的所述皮肤的之前测量的温度。

7. 根据权利要求 3 和 6 所述的方法，其中，针对所述高频测量，对于与 T_0 的温度差异， f 处于 1.5% 至 2.5% 每摄氏度的范围内。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的方法，其中，将所述皮肤的测量温度 T 数字化并且通过计算来执行以所述因数 f 对所述电导率值的校正。

9. 根据权利要求 1 至 8 中一项所述的方法，其中，“以与所述人的覆盖了包括肌肉纤维在内的部分软组织的皮肤相接触的方式放置第一四端电极器件，所述第一四端电极器件与所述肌肉纤维的方向平行地取向”的步骤和“以与所述人的覆盖了所述部分软组织的所述皮肤相接触的方式放置第二四端电极器件，所述第二四端电极器件与所述肌肉纤维的方向横向地取向”的步骤包括以下步骤：

以与所述人的覆盖了所述部分软组织的所述皮肤相接触的方式放置八个四端电极器件，所述八个四端电极器件沿着八个轴取向，形成径向对称结构；

利用所述八个四端电极器件中的每一个来测量所述组织的电导率值，以限定具有最小电导率的轴和具有最大电导率的轴；

使用沿着所述具有最大电导率的轴取向的所述四端电极器件作为所述第一四端电极器件；以及

使用沿着所述具有最小电导率的轴取向的所述四端电极器件作为所述第二四端电极器件。

10. 用于执行根据权利要求 1 至 9 中一项所述的方法的装置，该装置具有第一四端电极器件和第二四端电极器件，其中，所述四端电极器件相互横向地固定取向。

11. 根据权利要求 10 所述的装置，该装置用于执行根据权利要求 9 所述的方法，该装置具有沿着八个轴取向形成径向对称结构的八个四端电极器件。

12. 根据权利要求 10 和 11 中一项所述的装置，该装置具有用于生成交变电流的装置。

13. 根据权利要求 10 所述的装置，该装置用于执行根据权利要求 4 所述的方法，该装置具有用于校正所述交变电流和所测量的交变电压、将校正的电流和校正的电压数字化并且对数字化的数据进行处理装置。

14. 根据权利要求 13 所述的装置，该装置具有用于将处理后的数据传送到外部数据处理设备的装置。

15. 根据权利要求 10 至 14 中一项所述的装置，该装置用于执行根据权利要求 6 所述的方法，该装置具有温度传感器，其中，所述温度传感器位于所述四端电极器件的中央。

估计人的血液中葡萄糖水平变化的无创伤性方法以及执行 该方法的装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于估计人的血液中葡萄糖水平变化 ΔG 的无创伤性方法并涉及执行该方法的装置。

背景技术

[0002] 当前,已知用于血糖水平无创伤性估计的多种方法和装置:激光散射和吸收、组合(拉曼)散射(专利 US7054514、US7454429、US5448992)、核磁共振(NMR)方法(US7295006)和阻抗谱(专利 US2002/0155615、RU2001/115028)。基于这些技术的测量设备具有并且很可能仍将具有很高成本,因而具有对于个人消费者来说负担不起的高昂价格。

[0003] 作为对于大众消费来说负担得起并且因此有前景的方法,已经考虑了阻抗法或电导分析法(尽管严格来讲是血糖水平估计的间接特征)。这些方法假定组织的电量与血液中葡萄糖浓度之间存在联系。但是,自身组织的电参数不仅直接取决于葡萄糖或其他物质的保持,而且还取决于它们水合作用的状况。不管所有这些已知的生理机制怎样,但是仍然不存在基于电导率测量而进行工作的令人满意且可靠的无创伤性血糖仪。

发明内容

[0004] 因此,本发明的目的是提供一种基于电导分析方法的用于对人的血液中葡萄糖水平变化进行无创伤性估计的可靠方法。本发明的另一个目的是提供一种用于实现本发明方法的低成本装置。

[0005] 这些和其它的目的是通过权利要求 1 所述的方法和权利要求 10 所述的装置实现的。在从属权利要求中限定了实现本发明的优选方式和本发明装置的优选实施方式。

[0006] 为了估计人的血液中葡萄糖水平的变化,本发明利用了由于细胞外液的渗透压变化引起的细胞外室和细胞内室之间流体的移动而导致的肌肉组织内间质液隔室的容积的变化,细胞外液的渗透压变化转而与葡萄糖水平关联起来。除了间质液以外,细胞外液还包括血液和淋巴液。所有这些液体中的葡萄糖水平几乎相同。

[0007] 生物隔室中的生物流体的渗透压取决于对于细胞质膜来说既是渗透活性的又是渗透性较差的物质的浓度。这些物质在其中一个隔室中积聚并通过在隔室之间对水进行重新分配来均衡同渗容摩(osmolarity)水平以有利于其自身。这些物质对水具有拉力。葡萄糖是人类身体中的这些物质中的一种。细胞膜对于葡萄糖来说具有低渗透性。葡萄糖停留在细胞外室中并且仅在必需的延迟后才进入细胞。

[0008] 包括血浆的细胞外液中的葡萄糖水平的变化非常活跃。对于为何生物不会以溶解到血液中的葡萄糖的形式生成移动的能量贮备的经典生理学解释如下:溶解的葡萄糖强烈地升高了血液的渗透压。因此,考虑到成年生物的组织液包括约 15g 的葡萄糖,这仅足够为生物提供不超过数十分钟的能量。从渗透压的角度来看,相同的数字从大约 300 增加了 5mM/l 至 6mM/l (mM/l 表示毫摩每升),即达到 2%。正好处于这 2% 的精度内,保持了生物

体中的渗透压的一致性：当血浆的渗透压达到大约 2% 的变化极限时，生物就启动保存或减少水的机制，即，形成的二次尿液在本质上变得低渗透性或高渗透性。另一方面，除了严重腹泻、呕吐、服用利尿药物等这些除外情况外，我们每天摄取超过 400g 的碳水化合物形式的葡萄糖（至少 2.5mol）。因此，血液中的葡萄糖每天更新 25 至 30 次并且非常活跃。

[0009] 另一方面，细胞内葡萄糖的浓度维持在相当稳定并且低的水平：1mM/l 至 1.2mM/l。葡萄糖分子在进入细胞后磷酸化并且变为葡萄糖六磷酸，葡萄糖六磷酸转而在糖酵解反应中被消耗掉或聚合形成高分子糖原。

[0010] 实际上，在由于任何其他非“葡萄糖”因素引起的细胞外室的渗透压升高的情况下，相同的规律同样成立。例如，钠就是这种因素。但是，为了通过钠使血浆的渗透压升高 2%，必须吃下大约 2.5g 至 3g 氯化钠，这是每日标准的一半！通常情况下，我们不会吃下数克的食盐，并且我们不会在数十分钟内释放相同量的电解液。但是，在最常见（“通常的”）并且非“独有”的情形下，通常的一餐（仅一个花式蛋糕）正好产生细胞外室渗透压的上述变化。游离氨基酸进入血液并且被利用以使得它们的浓度在血液中以高稳定性保持在 mM/l 的水平，并且脂肪酸形成胶体并且因此“隐藏”它们的渗透压（基本上完全不以自由分子的形式存在）。细胞外液的矿物质成分占渗透压水平的主要部分（超过 95%），但是它们在活的生物中保持得相当稳定并且它们每日的循环并不显著。可以继续给出多个示例，但是结论是清楚的：葡萄糖主要负责血液的可变成分和其它细胞外液渗透压的日常范围。

[0011] 因此，细胞中葡萄糖维持在相当恒定的水平，并且在细胞外，葡萄糖发生本质上的变化。这导致间质隔室容量的波动：葡萄糖增加，并且由于水从细胞移动到细胞外室，间质液容量也增大，均衡了细胞内和细胞外的生物流体的渗透压。

[0012] 通过利用以与人的覆盖了包括肌肉纤维的部分软组织的皮肤相接触的方式放置的电极的无创伤性电导率测量，根据本发明检测了间质液隔室的容量变化。

[0013] 至少以具有 $1 \times 10^4 \text{Hz}$ 至 $5 \times 10^4 \text{Hz}$ 的相对低频率的交变电流来执行该电导率测量。由于细胞膜的高活性和电容电阻，这种频率的电流主要是离子电流，这些离子电流主要沿着包住细胞和其他膜结构的细胞外空间传播。它们的大小取决于细胞外液的电解液成分和其容量或有效截面积的大小。脱水的、冻干的组织是电绝缘体并且实际上不运载电流。

[0014] 细胞外液中的血液和淋巴液成分在血管中流动。因此所测量的电导率的一部分是由于作为主要是本发明感兴趣的组织（例如特别是横条纹的肌肉）中的毛细血管的血管的电导率引起的。然而，在人体中，血管的容量由各种反射和体液调节的生理机制控制，这些机制支持血管中血液循环容量的恒定性，并且与间质隔室的容量不同的是，血管的容量与渗透压和葡萄糖水平无关。

[0015] 为了消除毛细血管电导率的不利影响，本发明在两个方向（即，与肌肉纤维平行的方向和与肌肉纤维横向的方向）上独立地测量组织的电导率。由于毛细血管的无序的取向，由血管容量的变化引起的电导率变化在两个测量方向上应当几乎相等。另一方面，和与肌肉纤维的方向横向的方向的电导率相比，与肌肉纤维的方向平行的方向的电导率在更大程度上由间质液容量确定。因此，间质隔室的容量变化对与肌肉纤维平行的方向的电导率的影响比对与肌肉纤维横向的方向的电导率的影响更大。

[0016] 利用这种关系，本发明做出如下假定：如果与肌肉纤维的方向平行地测量的电导率的相对变化大于或小于与肌肉纤维横向地测量的电导率的相对变化，则间质隔室的容量

变化在给定的时间周期 Δt 内受到影响（由于渗透压的变化并且接着由于间质液中葡萄糖水平的变化而受到影响）。如果与肌肉纤维的方向平行地测量的电导率的相对变化和与肌肉纤维的方向横向地测量的电导率的相对变化几乎相同，则假定没有这种变化。在后一种情况下，电导率的相对变化仅是由于血管容量的变化。

[0017] 如果与肌肉纤维的方向平行地测量的电导率的相对变化大于与肌肉纤维的方向横向地测量的电导率的相对变化，则假定间质液中葡萄糖水平的正变化。如果与肌肉纤维的方向平行地测量的电导率的相对变化小于与肌肉纤维的方向横向地测量的电导率的相对变化，则假定间质液中葡萄糖水平的负变化。

[0018] 葡萄糖水平的变化的绝对值被估计为在 $0.15 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $1.00 \mu\text{M}/1$ 每秒的范围内。

[0019] 上述的电导率变化可以在不超过 15 秒（特别是在 2 至 12 秒内）的测量时间间隔 Δt 内以足够的精确度测量。

[0020] 通过电极和皮肤表面的接触电阻对所测量的电导率有另一个不利影响。遗憾的是，这种电阻还取决于血糖浓度。通过升高皮肤表面干燥度，血糖水平的上升引起了接触电阻的增大。排汗和水合作用减少。因此，所测量的电导率由于细胞外液的容量增加而增加，但是由于增大的接触电阻而降低。

[0021] 为了消除接触电阻的影响，本发明利用了具有外部电极对和内部电极对的四端电极结构。向这些电极中的一对电极（优选地，外部电极对）施加电流，同时测量另一个电极对之间的电压。由于这两个电极对和皮肤表面的接触电阻几乎相等并且相互补偿，因此消除了接触电阻的影响。四端电极自然用于与肌肉纤维平行方向的测量和与肌肉纤维横向方向的测量。

[0022] 根据实现本发明的优选方式，附加地利用具有 $0.5 \times 10^6\text{Hz}$ 至 $5 \times 10^6\text{Hz}$ 范围内的相对高频的第二交变电流执行电导分析测量。这种频率的电流主要是偏压电流，因为质膜对于它们几乎是透明的，并且这种电流的大小取决于所有（细胞内和细胞外）组织液的有效截面积。同样与人的同一组织的肌肉纤维的方向平行地和横向地并同样利用四端电极来执行附加的高频测量。

[0023] 所测量的高频电导率的相对变化用于获得对葡萄糖水平变化的更精确估计：如果在高频中也可以“观察到”与肌肉纤维的方向平行地测量的电导率的相对变化大于或小于与肌肉纤维的方向横向地测量的电导率的相对变化，则假定在时间周期 Δt 内存在葡萄糖水平的更大变化（通常已经通过低频测量检测到）。否则，也就是当在高频中没有发生这种差异时，假定葡萄糖水平的变化较小。

[0024] 葡萄糖水平的变化的绝对值被估计为在小变化的情况下处于 $0.15 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $0.5 \mu\text{M}/1$ 每秒的范围内，并且在较大变化的情况下处于 $0.3 \mu\text{M}/1$ 每秒至 $1.0 \mu\text{M}/1$ 每秒的范围内。

[0025] 与低频测量相比，高频测量对于与所有组织液相关的细胞外液中的变化较不敏感。在另一方面，电极/皮肤的接触不那么重要。根据实现本发明的更优选方式，通过与皮肤接触的温度传感器附加地测量该部分组织的温度，以能够针对它们的温度依赖性来校正所测量的电导率值。

[0026] 通常地，电解液（如生物流体）的特定电导率取决于温度：如果温度升高，则离子

电导率增加。当前,血液中葡萄糖的增多会引发胰岛素的排放,胰岛素是基本的同化激素。异化反应被暂时压制,因此身体温度下降。这具有电导率下降的效果,该效果与由细胞外液隔室容量增加引起的针对电导率增加葡萄糖的效果相反。

[0027] 本发明通过利用温度传感器测量在测量部位附近的皮肤的温度并且通过将温度校正因数引入到所测量的电导率的水平而说明了这种效果。不同的温度校正因数用于高频和低频的电导率值校正。温度每下降一摄氏度,高频电导率就下降 1.5%至 2.5%,而低频电导率的下降超过高频电导率的下降的两倍。针对低频,温度校正因数每摄氏度下降 4.5%至 6.5%。

[0028] 为了使测量结果可靠,周围的温度不应当太极端(例如,低于 -5°C 或高于 25°C) 并且也不应当在短时间内变化太大。第二温度传感器可以用于测量周围温度和用于在例如在上述情况下生成警告信号。

[0029] 上面已经给出了适于本发明的频率范围:低频在 $1 \times 10^4\text{Hz}$ 至 $5 \times 10^4\text{Hz}$ 之间;并且高频在 $0.5 \times 10^6\text{Hz}$ 至 $5 \times 10^6\text{Hz}$ 之间。由于电极的偏振和阻抗对组织-电极接触质量的依赖性,将低频降低到低于 10KHz 具有严格的限制。将高频升高到 10MHz 或更高会引起电感和电容(JET)干扰:电导率依赖于周围元件的位置、大小和电导率。

[0030] 通过利用八个四端电极器件而不是仅仅利用两个四端电极,能够协助发现四端电极器件在人的组织的特定部位处的正确和/或最佳测量取向。以与所述人的皮肤接触的方式将八个四端电极器件放置在沿着八个轴取向的所述部位处,形成径向对称结构。利用所述八个四端电极器件中的每一个四端电极器件来测量所述组织的电导率,以限定具有最小电导率的轴和具有最大电导率的轴。沿着具有最大电导率的轴取向的四端电极器件接着被用于沿着肌肉纤维的方向进行的测量。同样,沿着具有最小电导率的轴取向的四端电极器件接着被用于与肌肉纤维的方向横向地进行的测量。

[0031] 通过这种方式,反映组织的电导率的各向异性的正确的和/或最佳的测量方向无需根据解剖学(肌肉的或者血管的)标志先验地输入,而是作为测量结果后验地限定。通过这种方式,即使不具有关于解剖学标志的人也可以在他们的想要执行本发明的方法的部位处正确地应用该方法。

附图说明

[0032] 下面将参照附图来描述实现本发明的实施方式和优选方式,其中:

[0033] 图 1 是具有两个电导率传感器的本发明的框图;

[0034] 图 2 是示出了测量周期的时间图;

[0035] 图 3 是图 1 的装置的两个电导率传感器中任一个的图示;

[0036] 图 4 是两个电导率传感器的电极的优选的相对几何布置的表示;

[0037] 图 5 是病人手臂的表示,该手臂具有通过袖带固定于其上的图 1 的装置的至少一部分;

[0038] 图 6 至图 8 是示出了根据本发明获得的三个病人葡萄糖水平变化与通过常规的创伤性测量系统获得的数据相比较的时间图;以及

[0039] 图 9 是在本发明优选的实施方式中使用的总计八个电导率传感器的电极的优选的相对几何布置的表示。

具体实施方式

[0040] 图 1 的装置包括：数字信号处理器 (DSP) 1、随机存取存储器 (RAM) 2、只读存储器 (ROM) 3、计算机输入输出 (RS232 接口) 4、模数转换器 (ADC) 5、复用器 (MUX) 6、正交检波器 7、双频振荡器 8、数字电位计 9、电流传感器 10、两个电导率传感器开关 11a 和 11b、两个差分放大器 12/1 和 12/2、两个电导率传感器 13 和 14 以及两个温度传感器 15 和 16。

[0041] 数字信号处理器 1 控制测量处理、接收来自模数转换器 5 的测量结果、对信号进行初步处理并通过接口 4 将其传送到外部计算机或者 PDA (未示出并且不是该装置的组成部分)。处理器操作程序存储在可再编程的只读存储器 (ROM) 3 中。

[0042] 该装置运行如下：振荡器 8 以频率 F1 (30kHz) 和 F2 (1MHz) 交替地形成交变电压。这些电压通过数字电位计 9、电流传感器 10 和开关器件 11a, 开关器件 11a 将电压交替地连接到传感器 13 和 14 的电流输入电极“IN”(图 3)。振荡器 8 还形成为了同步的目的而施加于正交检波器 7 的控制信号。

[0043] 被处理器 1 控制的数字电位计 9 自动地支持适于个人的初始的皮肤接触电阻的电导率传感器 13 和 14 的载流电极“IN”(图 3) 上的电压幅度。这使得可以扩大电导率测量的动态范围并提高测量的精确度。

[0044] 来自电导率传感器 13 和 14 的中心电极“OUT”(图 2) 的信号被差分放大器 12 放大并通过第二电导率传感器开关 11b 到达正交检波器 7 的由 U~标识的其中一个输入端。与载流电极“IN”(图 3) 上的电流成比例的电压从电流传感器 10 施加到正交检波器 7 的由 I~标识的第二输入端。

[0045] 正交检波器 7 具有四个输出端。在由 U_0^2 标识的输出端处, 正交检波器 7 在时间 t_0 处提供与其由 U~标识的输入端处的交流信号的平方成比例的直流信号。在由 $U_{\pi/2}^2$ 标识的输出端处, 正交检波器 7 在时间 $t_{\pi/2}$ 处提供与其由 U~标识的输入端处的交流信号的平方成比例的直流信号。在由 I_0^2 标识的输出端处, 正交检波器 7 在时间 t_0 处提供与其由 I~标识的输入端处的交流信号的平方成比例的直流信号。在由 $I_{\pi/2}^2$ 标识的输出端处, 正交检波器 7 在时间 $t_{\pi/2}$ 处提供与其由 I~标识的输入端处的交流信号的平方成比例的直流信号。

[0046] 这些直流信号通过复用器 (MUX) 6 和使这些直流信号数字化的模数转换器 (ADC) 5 到达数字信号处理器 (DSP) 1。

[0047] 来自两个温度传感器 15 和 16 的连续电压也通过复用器 6 和模数转换器 5 以数字化形式到达数字信号处理器 (DSP) 1。

[0048] 数字信号处理器 (DSP) 1 根据正交检波器 7 的四个输出信号计算平均值 \underline{U} 和 \underline{I} 如下：

$$[0049] \quad \underline{U} = \text{SQRT}(U_0^2 + U_{\pi/2}^2)$$

$$[0050] \quad \underline{I} = \text{SQRT}(I_0^2 + I_{\pi/2}^2)$$

[0051] 并且通过下面的式子根据这些平均值 \underline{U} 和 \underline{I} 来计算电导率值：

$$[0052] \quad C = \underline{I}/\underline{U}。$$

[0053] 利用由温度传感器 15 获得的温度值对这些电导率值进行进一步校正。

[0054] 根据由温度传感器 16 获得的温度值, 还可以由数字信号处理器 (DSP) 1 产生警告信号。

[0055] 该装置周期性地操作。图 2 示出了整个周期以及下一个周期的一部分。

[0056] 一周期以正交检波器 7 的输入端 $U \sim$ 通过第二电导率传感器开关 11b 连接到传感器 13 开始。双频振荡器 8 首先生成通过第一电导率传感器开关 11a 而施加于传感器 13 的频率 F1。接着,双频振荡器 8 生成同样通过第一电导率传感器开关 11a 而施加于传感器 13 的频率 F2。接下来,分别获得来自温度传感器 15 和 16 的温度值,这完成了前半个周期。在后半个周期中,重复前半个周期的各个步骤,不同之处在于,通过第一电导率传感器开关 11a 将频率 F1 和 F2 施加于传感器 14。此外,正交检波器 7 的输入端 $U \sim$ 也通过第二电导率传感器开关 11b 连接到传感器 14。

[0057] 如图 2 中同样指出的,执行了数据存储、对先前收集的数据的初步处理以及对计算机的数据传送。

[0058] 在图 2 的示例中,两个传感器上的高频电导率测量和低频电导率测量的整个周期耗时 12 秒。应当理解,这个周期只是示例性的,可以将其缩短到仅仅几秒。

[0059] 该装置可以由可充电电池供电。

[0060] 针对电导率传感器 13 和 14,使用了四端电极方案。在图 3 中示出了这种类型的传感器的“IN”电极和“OUT”电极的相对位置。图 4 示出了传感器 13 和 14 二者的四端电极在共用平坦基底上的优选的相互垂直布置。温度传感器 15 置于相同基底上的八个电极的中心。基底可以由适于固定到例如病人手臂的袖带形成。

[0061] 图 5 示出了固定有这种袖带 17 的病人的手臂,该袖带 17 的内侧的传感器 13 和 14 的不可见的电极以及不可见的温度传感器 15 与皮肤接触。在袖带 17 的外侧,提供了优选地将本发明的装置的上述电子组件和电池容纳其中的小型外壳 18。可以经由该外壳与计算机之间的电缆连接或者甚至以无线方式来实现对计算机的所述数据传送。

[0062] 应当理解,手臂上的测量仅仅是示例性的,在人体的覆盖着柔软的肌肉组织的任何其他部位上的测量也是可能的。

[0063] 特别地,在上述的实施方式中,可以容易地佩戴本发明的装置,并且不会对在夜间和睡眠时佩戴该装置达数小时的人的舒适造成严重干扰。因此,测量周期得到稳定地重复。

[0064] 从时间上的某点开始,可以对血液中葡萄糖水平的变化进行监测并且优选地进行存储以在时间图中显示。图 6 至图 8 是示出了分别根据本发明获得的患有 II 型糖尿病的三个病人在几小时内的葡萄糖水平变化的这种时间图。横坐标轴表示以小时表示的时间。纵坐标轴表示以 mmol/l 表示的葡萄糖浓度。

[0065] 应当注意,本发明仅提供了葡萄糖水平的变化但没有提供绝对值。为了获得绝对值,需要一些校准,这些校准可以例如在测量周期的开始时通过标准的创伤性方法来实现。

[0066] 在图 6 至图 8 的图表中,示出了通过公知并被广泛使用的 ACCU CHECK[®] 系统获得的葡萄糖值以用于比较。

[0067] 图 6 示出了对 49 岁的女性病人执行的葡萄糖耐量测试。该病人在 09:51 到 09:52 之间服下了每 130ml 水中 70g 的葡萄糖。

[0068] 图 7 示出了 81 岁的男性病人在 10:40 到 10:48 之间进餐后血液中葡萄糖水平的变化。

[0069] 图 8 示出了 69 岁的女性病人在 10:00 到 10:05 之间进餐后血液中葡萄糖水平的变化。

[0070] 尽管最初是梯形曲线,但已经对图 6 至图 8 的曲线进行了多项式平滑以更好地显示葡萄糖水平变化的整体趋势。

[0071] 如已经描述的,图 4 示出了传感器 13 和 14 的四端电极在公共平坦基底上的优选的相互布置。图 9 示出了根据本发明更加优选的实施方式的总共八个传感器的四端电极在公共平坦基底上的布置。这八个传感器中的每一个传感器的四个电极均沿着从 a 到 h 的八个轴布置,形成了径向对称的结构。温度传感器 15 在该结构的旋转轴上仍然位于该结构的中心,这个中心也是所有四端电极器件的中心。如在图 4 和图 5 中那样,基底可以由适于固定至病人手臂的袖带 17 形成。

[0072] 利用图 9 的布置,可以自动地发现具有最高电导率差异的方向。对此,沿着从 a 到 h 的每个轴连续地执行初始的测试测量以限定具有最大电导率的轴和具有最小电导率的轴。接着,沿着具有最大电导率的轴取向的传感器被用作图 1 的传感器 13。同样,沿着具有最小电导率的轴取向的传感器接着被用作图 1 的传感器 14。

[0073] 参考符号列表

- [0074] 1 数字信号处理器 (DSP)
- [0075] 2 随机存取存储器 (RAM)
- [0076] 3 只读存储器 (ROM)
- [0077] 4 计算机输入输出 (接口 RS232)
- [0078] 5 模数转换器 (ADC)
- [0079] 6 复用器 (MUX)
- [0080] 7 正交检波器
- [0081] 8 双频振荡器
- [0082] 9 数字电位计
- [0083] 10 电流传感器
- [0084] 11a 第一电导率传感器开关 (平行的和横向的)
- [0085] 11b 第二电导率传感器开关 (平行的和横向的)
- [0086] 12/1 差分放大器
- [0087] 12/2 差分放大器
- [0088] 13 电导率传感器 (C(1),平行的)
- [0089] 14 电导率传感器 (C(2),横向的)
- [0090] 15 温度传感器 (T(1),皮肤)
- [0091] 16 温度传感器 (T(2),环境)
- [0092] 17 袖带
- [0093] 18 外壳
- [0094] a 到 h 取向轴

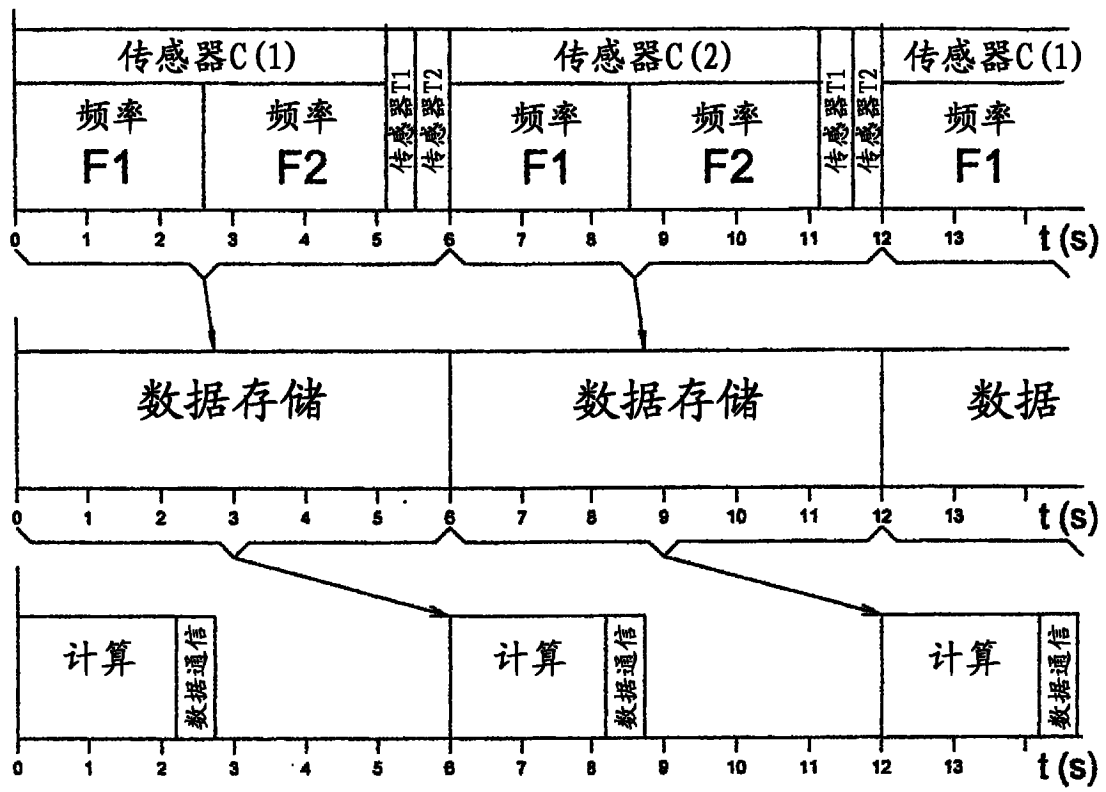


图 2

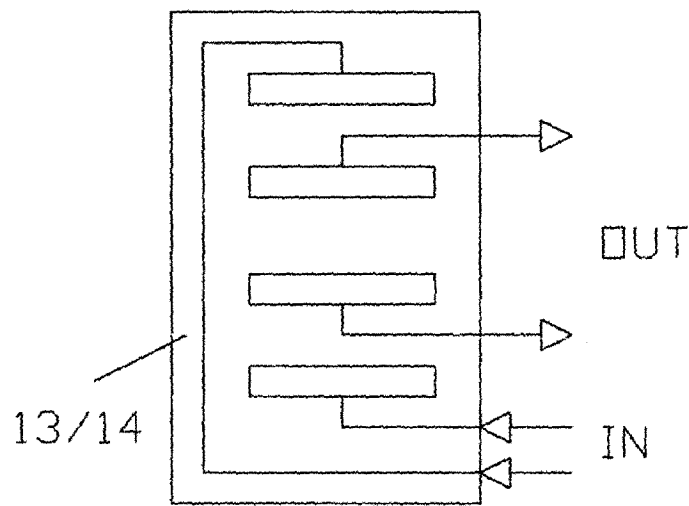


图 3

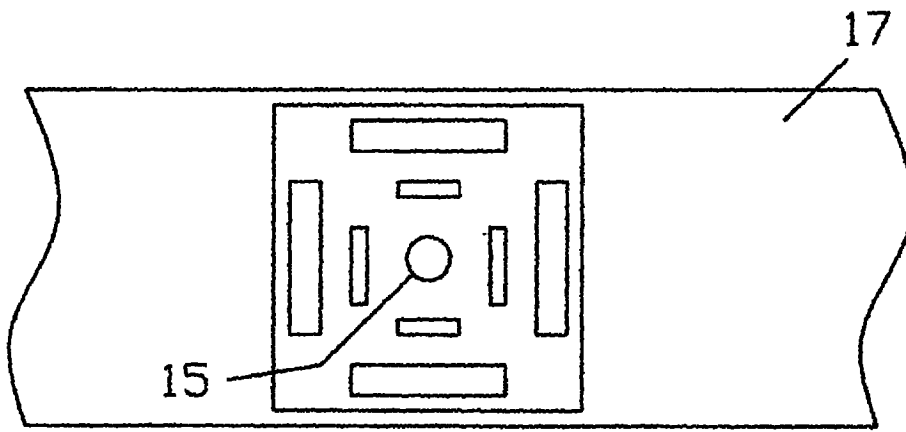


图 4

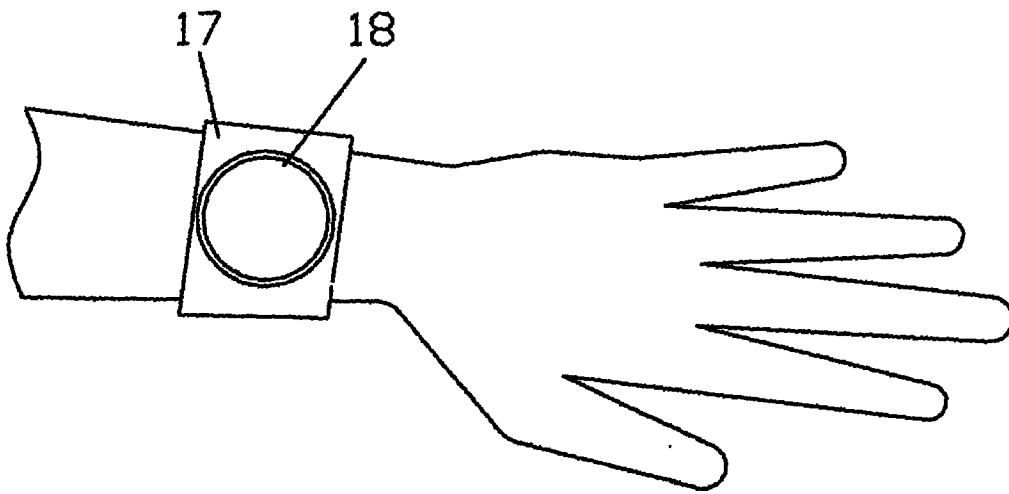


图 5

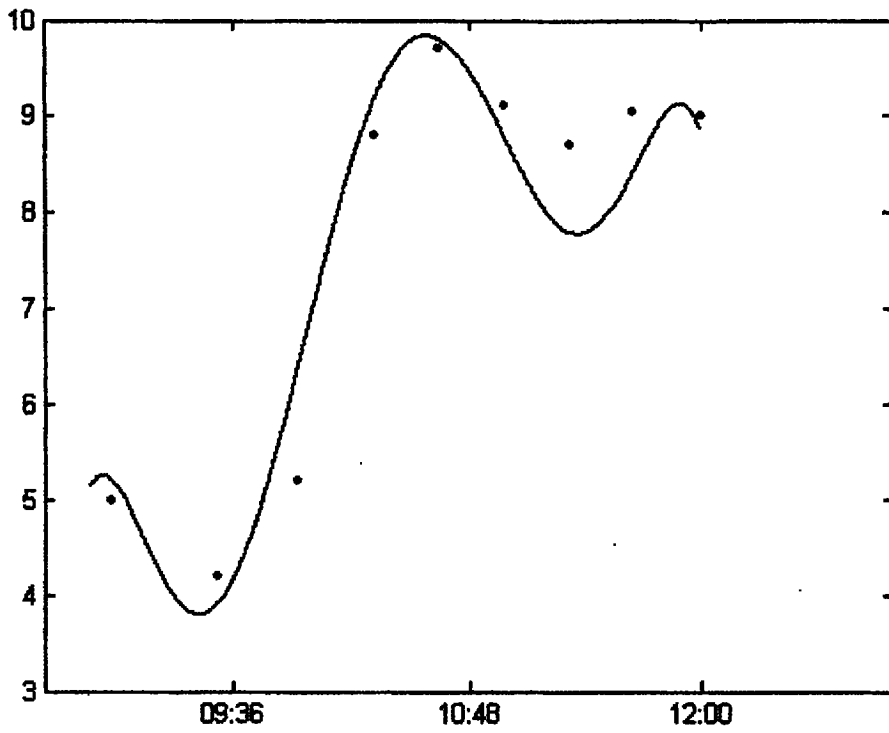


图 6

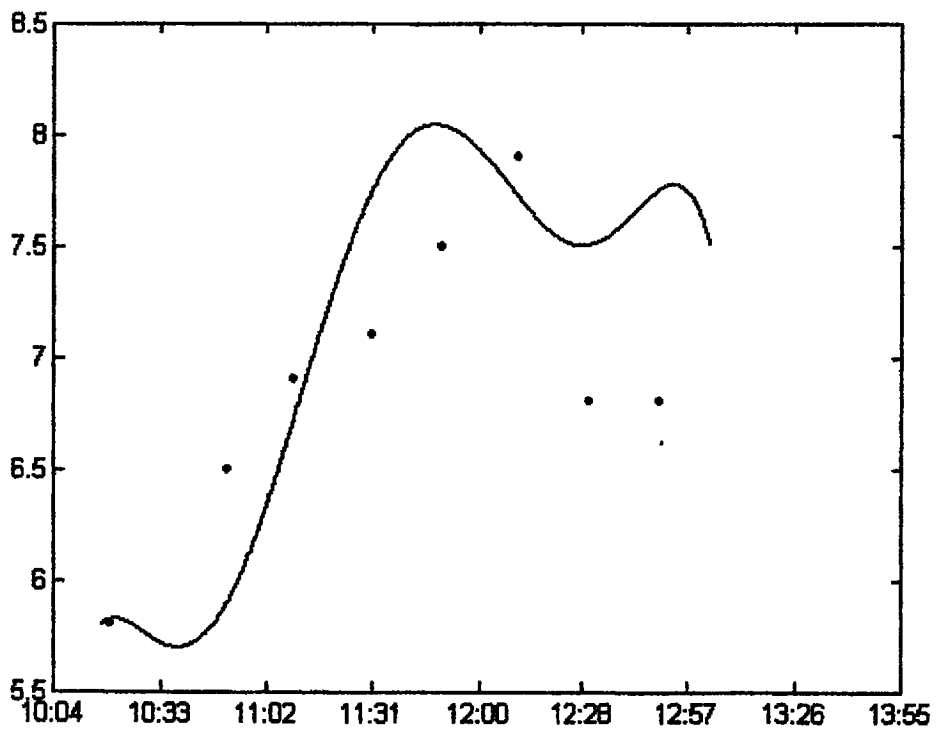


图 7

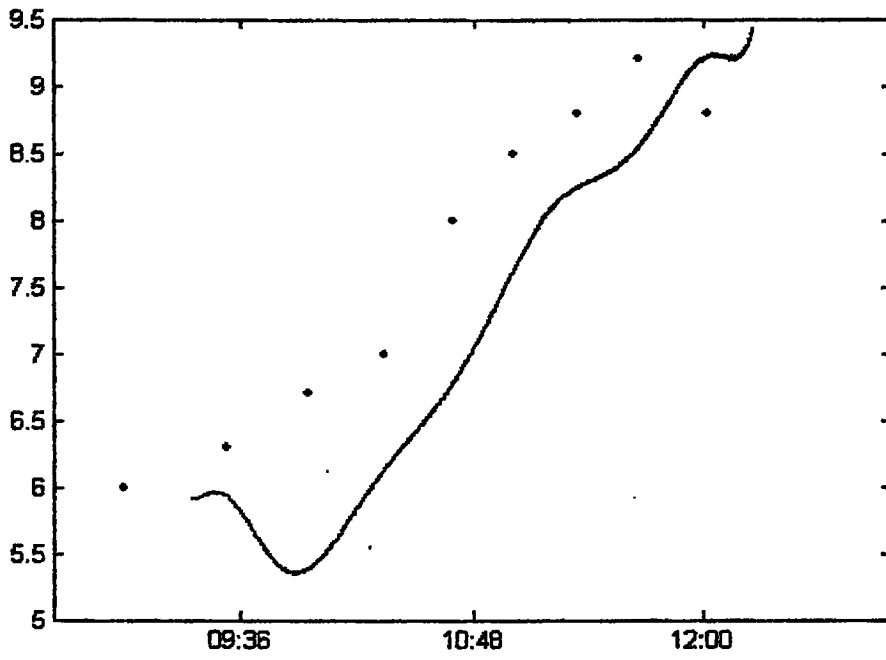


图 8

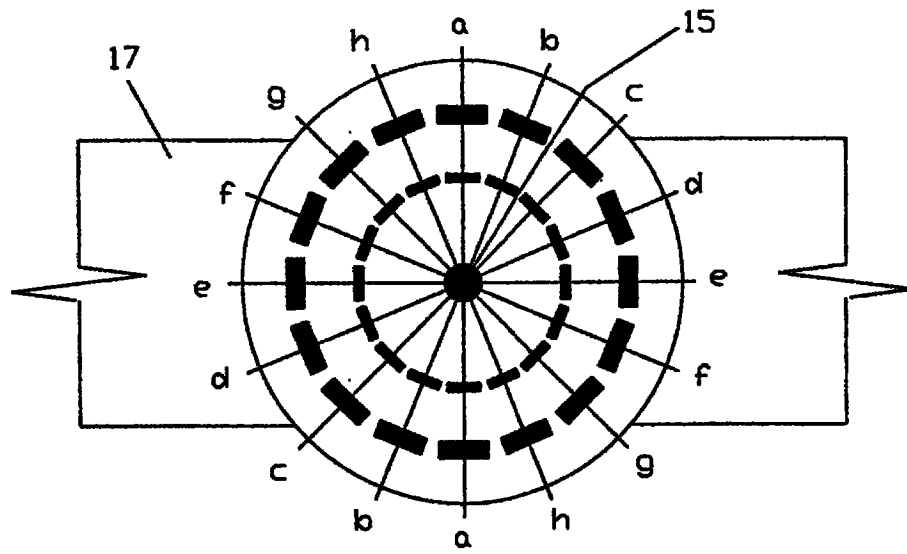


图 9

专利名称(译)	估计人的血液中葡萄糖水平变化的无创伤性方法以及执行该方法的装置		
公开(公告)号	CN102131457A	公开(公告)日	2011-07-20
申请号	CN200980133281.5	申请日	2009-08-26
[标]发明人	莫妮卡格里克 鲍润斯A帕拉莫诺夫 伊凡伊万诺维奇图尔克夫斯基		
发明人	莫妮卡·格里克 鲍润斯·A·帕拉莫诺夫 伊凡·伊万诺维奇·图尔克夫斯基		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/053 A61B5/103 A61B5/107		
CPC分类号	A61B5/4519 A61B5/03 A61B5/681 A61B5/14532 A61B2560/0252 A61B5/053 A61B5/0531 A61B5/0535 A61B5/1427 A61B5/145 A61B5/1468 A61B5/1477		
代理人(译)	李辉 张旭东		
优先权	2008015256 2008-08-29 EP 2008019159 2008-11-03 EP		
其他公开文献	CN102131457B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

为了估计人的血液中葡萄糖水平的变化，本发明利用了由于细胞外液的渗透压变化引起的细胞外室和细胞内室之间流体的移动所导致的肌肉组织中间质液的隔室容量的变化，细胞外液的渗透压变化又与葡萄糖水平相关。通过利用以与人的覆盖了包括肌肉纤维的部分软组织的皮肤相接触的方式放置的电极进行的无创性电导分析测量，对间质液的隔室容量变化进行检测。为了消除毛细血管电导率的不利影响，本发明在两个方向上独立地测量组织的电导率，这两个方向分别是与肌肉纤维平行和横向的方向。

