

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680048627.8

[43] 公开日 2009年1月14日

[11] 公开号 CN 101346097A

[22] 申请日 2006.12.12

[21] 申请号 200680048627.8

[30] 优先权

[32] 2005.12.22 [33] EP [31] 05301095.5

[86] 国际申请 PCT/IB2006/054773 2006.12.12

[87] 国际公布 WO2007/072300 英 2007.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2008.6.19

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 M·巴利斯特雷里 M·范赫佩恩
A·范格什

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 黄睿 王英

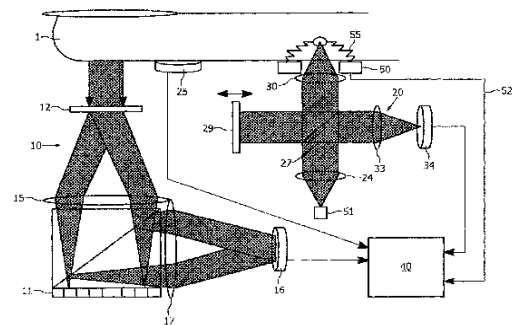
权利要求书3页 说明书8页 附图2页

[54] 发明名称

血糖浓度的无创测量系统

[57] 摘要

在活体对象中无创测量葡萄糖浓度的系统和方法，包括热发射谱设备(TES) 10、光学相干断层扫描设备(OCT) 20 和近红外散射反射设备(NIDR)。 TES 10 产生表示葡萄糖吸收的信号，从该信号确定血糖浓度，且该 OCT 设备 20 产生表示活体对象一部分的散射系数的信号，从该信号确定血糖浓度。 TES 和 OCT 设备产生的信号与测量体热和对象表面温度的传感器产生的信号一起用于代谢热合成(MHC) 方法确定血糖浓度。本系统可以包括光声传感器，用于产生表示热弹性皮肤属性的信号，从该信号也可以确定血糖浓度。



1、一种无创测量活体对象中血糖浓度的系统，包括：

a. 确定该对象的体热的装置，

b. 确定所述活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的装置，
以及

c. 确定所述活体对象的血流速度的装置，以及作为所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白浓度以及所述血流速度的函数确定所述活体对象中血糖浓度的装置；以及

多个分光镜设备，每个都产生表示血糖浓度的信号，用于从表示血糖浓度的信号确定该血糖浓度的装置，并且其中该分光镜装置中的至少一个产生还表示下面的一个或多个的信号：

d. 该活体对象血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度；

e. 该活体对象的体热；

f. 环境温度；

g. 所述活体对象的血流速度，

其中表示 d 到 g 中一个或多个的信号被传送到装置 a 到 c 中的至少一个，并用于确定该血糖浓度。

2、根据权利要求 1 的系统，其中，所述分光镜设备之一包括：

x) 探测器，用于探测所述活体对象发射的热辐射谱，并产生表示葡萄糖的吸收的信号。

3、根据权利要求 1 的系统，其中，所述分光镜设备之一包括：

y) 辐射器，用于以测量束照射该活体对象的一部分，以及探测器，用于收集所述活体对象散射的测量束辐射，并产生表示该对象的一部分的散射系数的信号。

4、根据权利要求 3 的系统，其中，所述测量束在近红外谱中和/或具有多个波长。

5、根据前述权利要求 1 的系统，其中，所述分光镜设备之一包括：

z) 源，用于脉冲照射该活体对象的一部分，以及探测器，用于探测由该脉冲照射产生的声压力波，并产生表示皮肤热弹性属性的信号。

6、根据权利要求 3 或 5 的系统，其中表示该散射系数的信号用于将表示该皮肤热弹性属性的信号中的皮肤热弹性属性与散射效应隔离。

7、根据权利要求 2 的系统，其中该分光镜设备包括干涉滤光装置，用于空间地分离所述热发射谱，以产生多个谱模式，并依赖于葡萄糖或其他分析物，对多个所述谱模式中的每个测量第一参考波长集和第二波长集的谱强度，并从中确定葡萄糖或其他分析物的浓度。

8、根据权利要求 7 的系统，其中，该干涉滤光装置包括空间光调制器。

9、根据权利要求 8 的系统，其中，该干涉滤光装置包括多元光学元件。

10、根据权利要求 7 的系统，其中，x)中的该探测器产生的信号还表示该活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度。

11、根据权利要求 2 的系统，其中，x)中的该探测器产生的信号还表示该活体对象的体热。

12、根据权利要求 2 的系统，其中，x)中的该探测器产生的信号还表示该环境温度。

13、根据权利要求 3 的系统，其中，y)中的该辐射器和探测器包括在光学相干断层扫描设备或光学多普勒断层扫描设备中。

14、根据权利要求 13 的系统，其中，y)中的该探测器产生的信号表示

所述活体对象的血流速度。

15、一种无创确定活体对象中血糖浓度的方法，包括下面的步骤：

m. 确定该对象的体热，

n. 确定所述活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度，以及

o. 确定所述活体对象的血流速度，以及作为所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白浓度以及所述血流速度的函数确定所述活体对象中血糖浓度的装置；以及

从多个分光镜设备产生表示血糖浓度的信号，并从中确定血糖浓度，至少一个信号还表示下面的一个或多个：

p. 该活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度；

q. 该活体对象的体热；

r. 环境温度；

s. 所述活体对象的血流速度；

在步骤 m 到 o 的至少一个中使用表示 p 到 s 中一个或多个的(多个)信号。

血糖浓度的无创测量系统

本发明涉及一种在活体对象中无创测量血糖浓度的系统。

通常有创地获取血液样本并将样本传送到试验室或手持设备上进行分析，以确定血液葡萄糖的浓度。活体中血糖浓度的测量比较复杂，因为其受到若干生理和其他变量的干扰，这些变量可以完全地影响(overwhelm)血糖信号。因为它们对测量信号有非线性作用，它们依赖于对象的空间位置而变化，它们会随时间变化或随不同人而变化，所以很难消除这些干扰。

一种确定血糖浓度的无创方法使用已知的代谢热整合(MHC)法，如Cho等人的论文(2004年 *Clinical Chemistry*, 50(10), 1894-1898 页“*Non-invasive Measurement of Glucose by Metabolic Heat Conformation Method*”)中描述的。这种方法依赖于测量葡萄糖的氧化代谢，从中推导血糖浓度。血糖氧化产生的体热基于毛细血管葡萄糖和给组织细胞的氧气供应的微妙平衡。MHC方法通过测量身体热和氧气供应使用这种关系来估计血糖。该关系可以用下面的公式表达：

[葡萄糖浓度]=函数[产生的热，血流速度，Hb，HbO₂]

其中Hb和HbO₂分别表示血红蛋白和氧合血红蛋白浓度。

产生的热(即，体热)通过温度计测量，而通常从皮肤的频谱反射率来确定Hb和HbO₂浓度。使用已知的MHC方法，从皮肤的热传导性来估计血流速度，并且此热传导性通过测量从诸如指尖的组织样本的皮肤传导到两个热敏电阻的热来探测。

使用MHC方法的葡萄糖浓度测量的精确度因此依赖于各具有相关的不精确度的各种测量，包括皮肤的热传导性，其依赖于组织样本的含水量。除非首先确定含水量，否则与计算的血流速度相关的不精确度就变得很大。

本发明的一个目的在于提供一种在活体内无创测量血糖浓度的系统，其提供了比公知的MHC方法更高的精确度。

依照本发明的系统，提供了一种在活体内无创地测量血糖浓度的系统，包括：

- a. 确定对象体热的装置，
 - b. 确定所述活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的装置，
- 以及

c. 确定所述活体对象的血流速度的装置，以及作为所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度和所述血流速度的函数确定所述活体对象中血糖浓度的装置；以及

多个分光镜设备，每个都产生表示血糖浓度的信号，用于从表示血糖浓度的信号确定血糖浓度的装置，并且其中分光镜装置中的至少一个产生还表示下面一个或多个的信号：

- d. 活体对象血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度；
- e. 活体对象的体热；
- f. 环境温度；
- g. 所述活体对象的血流速度，

其中表示 d 到 g 中一个或多个的信号被传送到装置 a 到 c 中至少一个上，并用于确定血糖浓度。

本发明的系统在实施 MHC 方法之外还提取光谱信息，以确定血糖浓度值。因此确定的血糖浓度值具有较少共有干扰，并可以使用来自其他技术的信息补偿某种技术的缺点或干扰。因此可以实现更准确的血糖浓度确定。

优选的，分光镜设备之一包括：

x) 探测器，用于探测所述活体对象发射的热辐射谱，并产生表示葡萄糖吸收的信号。

热发射光谱学(TES)是如 US5666956 中公开的一种无创确定葡萄糖浓度的方法。以此方法，就可以在电磁频谱的红外部分测量人体的热或黑体辐射；发现得到的强度和频谱测量数据是辐射对象的温度和状态的特征。

优选的，分光镜设备之一包括：

y) 辐射器，以测量束照射活体对象的一部分，以及探测器，收集所述活体对象散射的辐射束，并产生表示对象的部分散射系数的信号。

优选的，该测量束在近红外频谱中并更加优选的具有多个波长。

这种设备的例子是光学相干断层扫描(OCT)设备，光多普勒断层扫描设备或近红外漫射反射比(NIDR)设备。术语“近红外”指 0.70 到 2.5 μm 之间波长的光。

更优选的，该分光镜设备包括干涉滤光装置，用于空间地分开所述热发射谱以创建多个频谱模式，并依赖于葡萄糖或其他分析物，对多个所述频谱模式中的每个测量第一参考波长集和第二波长集的频谱强度，且从中确定葡萄糖或其他分析物的浓度。

以多个波长测量参考和葡萄糖信号，并在频谱装置的其他部分获得更多信息，就得到葡萄糖浓度的更高精确度。测量包含其他分析物信息的频谱部分允许校正来自其他分析物的干扰，由此进一步增加了葡萄糖浓度测量的精确度。

优选的，x)探测器产生的信号还表示活体对象血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度。

表示血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的信号可用作确定血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的装置的输入信号。

优选的，x)的探测器产生的信号还表示活体对象的体热。表示体热的信号可用作确定对象体热的装置的输入信号。

优选的，x)的探测器产生的信号还表示环境温度。

表示环境温度的信号可用作确定对象体热的装置的输入信号。

优选的，y)的探测器产生的信号表示所述活体对象的血流速度。表示活体对象血流速度的信号可用作确定所述活体对象血流速度的装置的较高精度的输入信号。

本发明还涉及无创确定活体对象中血糖浓度的方法，包括下面的步骤：

m. 确定对象的体热，

n. 确定所述活体对象的血液中血红蛋白和氧合血红蛋白浓度，以及

o. 确定所述活体对象的血流速度，以及作为所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白浓度和所述血流速度的函数确定所述活体对象中血糖浓度的装置；以及

从多个分光镜设备产生表示血糖浓度的信号，并从其确定血糖浓度，

至少一个信号还表示下面一个或多个：

- p. 活体对象血液中血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度；
- q. 活体对象的体热；
- r. 环境温度；
- s. 关于所述活体对象的血流速度；

以及在步骤 m 到 o 的至少一个中使用表示 p 到 s 中一个或多个的(多个)信号。

本发明的这些和其他方面将参照下面的实施例变得显而易见。

本发明的实施例将参照附图仅通过例子的方式进行描述，其中：

图 1 示出本发明的系统的第一实施例；

图 2 示出本发明的系统的第二实施例。

参照图 1，示出的系统用于活体对象的手指 1。系统包括简化的基于热发射光谱(TES)的设备 10，其中如液晶面板的空间光调制器(SLM)11、数字显示器或硅上液晶显示器(LCOS 显示器)与衍射光栅 12 结合使用。

从手指 1 发射的黑体辐射 13(即热发射谱)通过衍射光栅 12 依照构成波长 14 而空间地组织。光栅 12 分开空间上混合的波长 13 的谱，并按照构成谱的波长的顺序来重新空间地设置谱。这种“组织的频谱”14 随后通过第一透镜系统 15 而汇聚在 SLM 11 上。

组织频谱 14 的各个部分可以通过对 SLM 11 的特定像素指定灰度级来进行分析。例如，使得在 SLM 11 的特定位置上的像素集合变黑将防止“组织频谱”14 入射到变黑像素上的这些波长被 SLM 11 反射。相反地，使得像素集合变白将使得入射其上的这些波长被 SLM 11 反射。使用第二透镜系统 17，从 SLM 11 反射的波长经过偏振束分束器 18 汇聚到探测器 16 上。以此方式，部分频谱 14 可被反射，而其他部分被阻挡。因此，通过切换某些波长的开关，就可以顺序测量葡萄糖签名谱段和用于参考测量的谱段。或者，通过使用多于一个探测器或探测器阵列，可以同时测量很多信号。

SLM 还可以用在透镜系统 17 和探测器 16 与透镜系统 15 共线设置的透射配置中。

本实施例还可以改进为多元校准方法，诸如部分最小二乘回归。这种方法考虑了整个热发射频谱 13 信号中的变化，以允许从谱中提取最大量的信息。

多元校准过程产生回归因子 $r=[r(\lambda_1), \dots, r(\lambda_n)]$ ，其中 $r(\lambda_n)$ 是用于关注的分析物例如葡萄糖的热发射频谱 13 的波长 λ_n 的加权函数。(波长 λ_1 到 λ_n 对应于在发射谱中存在的这些波长)。随后，获得回归因子与测量的热发射谱的内积 $s=[s(\lambda_1), \dots, s(\lambda_n)]$ ，给出了关注的分析物的浓度，在此为葡萄糖。

多元校准方法继续在 SLM 11 的像素上显示加权因子 $r(\lambda_1)$ 到 $r(\lambda_n)$ ，并随后使用第二透镜系统 17 将这些透射通过 SLM 11 的波长汇聚到探测器 16 上。类似的，也可以通过在 SLM 11 上显示其他回归因子而提取其他所需的信号模式。以此方式，就可以在多于一个波长处作出葡萄糖吸收和参考测量以提高测量的精确度。SLM 11 用作所谓的多元光学元件(MOE)。然而，在仅需要一个信号分量的时候，就不需要调整 MOE，因此作为一种更便宜的替换方式，可以将干涉滤波器用作 MOE。

探测器 16 产生表示葡萄糖吸收的信号，且该信号传送到处理器 40，处理器从中确定血糖浓度。除了产生表示葡萄糖吸收的信号，该 TES 设备还可以用于产生表示其他血液成分的信号，诸如血红蛋白和氧合血红蛋白。

此外，作为温度计的替换方式，还可以使用 Planck 能量分布公式给出的黑体温度依赖曲线，从 TES 探测器 16 产生的信号确定皮肤产生的热。

通过使用 SLM 11 使得探测器不受来自手指 1 的辐射的影响，探测器 16 还可以用于产生表示环境温度的信号。

$$P_\lambda = \frac{2\pi h c^2}{\lambda^5 (e^{(hc/\lambda t)} - 1)}$$

其中， P_λ = 每 m^2 面积每 m 波长的功率

h = Planck 常数 (6.626×10^{-34} Js)

c = 光速 (3×10^8 m/s)

λ = 波长 (m)

k = Boltzmann 常数 (1.38×10^{-23} J/K)

t = 温度 (K)

系统还包括光学相干断层扫描(OCT)设备 20。该设备 20 包括超发光二

极管(SLD)21 作为宽带光源,即可以发射较宽频率范围内光的光源。具有非常短脉冲的激光器(飞秒激光器)也是适合的。SLD 发射的光 23 通过准直透镜 24 并被 50/50 分束器 27 分成两路,参考路 25 和样本路 26。参考路 25 朝向反射镜 29 并被其反射。可以随时间扫描反射镜 29 以改变参考路 25 的路径长度。样本路 26 朝向手指 1,即此情况中的样本,并通过透镜 30 汇聚到手指 1 上。来自手指的后向散射光和来自参考路的反射参考光被合并到束 32 中并干涉。葡萄糖的存在降低了手指 1 的组织的散射系数。探测器 34 产生表示散射系数的信号,其传送到处理器 40,以从中确定血糖浓度。扫描反射镜 29 允许获得样本的反射轮廓。US6725073 公开了使用光学相干断层扫描在组织内测量分析物浓度的方法。

来自运动对象的反射波已知可以导致频移(典型的例子是在警车接近并随后远离的时候车上警报的音调改变),这样就可以确定运动对象的速度。因此,由于辐射与所照射的组织样本中移动的红血球细胞的互动,以及还可能与组织样本的脉动表面的互动,部分照射区域将经受频移,使得后向散射的光强度波动。来自探测器 34 的信号也可以表示此波动,并将随后传送到处理器 40 用于确定血流速度。有益的,与公知的测量热传导性以确定血流速度的方法不同,以此方式确定血流速度不需要附加的校准步骤和测量皮肤的含水量。Zhao 等人的论文(Opt. lett., 25(2), pp114-116(2000) “Phase-resolved Optical Coherence Tomography and Optical Doppler Tomography for Imaging Blood Flow in Human Skin with Fast Scanning Speed and High Velocity Sensitivity”)中说明了使用多普勒断层扫描直接确定血流速度。

作为 OCT 设备的替换方式,NIR 漫射反射设备和探测器可以用于测量依赖于反射率的散射系数。有优势的,该 NIR 漫射反射设备在不同波长产生表示散射系数的信号,由此提供更多信息。

确定血糖浓度的 MHC 方法需要确定总的体热、皮肤表面温度、环境温度、血液速度和血红蛋白和氧合血红蛋白浓度。如已经说明的, TES 探测器 16 可以产生表示总的体热的信号、表示血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的信号、以及表示环境温度的信号。OCT 探测器 34 可以产生表示血流速度的信号,且该系统包括热敏电阻 20,用于测量手指 1 处的皮肤表面温度。

来自探测器 16 和 34 和热敏电阻 25 的信号被处理器 40 处理，以确定依照已知的 MHC 方法的血糖浓度。

系统中可以包括直接测量环境温度的分离的热敏电阻。

由于 TES 给出直接的葡萄糖测量，而 MHC 方法和 OCT 方法给出间接的测量，影响血糖浓度测量的因子不同。因此，可以比较独立的测量以提高精确度并结合来提供血糖浓度的平均值。

参照图 2，与图 1 对应的系统元件以图 1 类似的附图标记编号。系统包括脉冲超发光二极管 51 和光声传感器 50。选择为与例如葡萄糖的分析物交互的波长的脉冲光照射在手指 1 的样本上。分析物吸收的光由此产生精微的局部加热，其导致温度的快速升高。升高的温度产生超声压力波 55，其可以被皮肤表面的光声传感器 50 探测到(例如由偏铌酸铅、锆钛酸铅或聚偏二氟乙烯制成的压电换能器)。压力的幅度与皮肤的热扩张系数成比例，该扩张系数与葡萄糖相关。传感器 50 产生的电信号 52 表示对象皮肤的热扩张系数并传送到处理器 40，其从中确定血糖浓度。WO 2004/042382 公开了一种特征在于通过光声学手段进行活体无创测量的方法和装置。

在处理器从中确定血糖浓度的时候，探测器 34 产生的表示散射系数的信号可以用于隔离传感器 50 产生的信号 52 中的皮肤热弹性属性和散射效应，由此增加获得的血糖浓度值的精确度。

适用于本发明的其他分光镜设备可以包括：

Raman 分光镜设备，其产生表示除葡萄糖之外的血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的信号；

荧光分光镜设备，其产生表示葡萄糖浓度的信号；

直接吸收分光计，包括辐射器，用于以测量光束照射活体对象的一部分，以及探测器，用于收集透射所述活体对象的测量辐射束，并产生表示该对象部分的葡萄糖吸收的信号。如果辐射器具有多个波长，则还可以产生表示血红蛋白和氧合血红蛋白浓度的信号。

尽管图 1 和 2 示出了手指，但是应该理解，本发明的系统可以用于身体其他的部分。

尽管示出一个公用的处理器 40，但是来自每个探测器的信号在至少被部分结合之前可以传送到分离的处理器。

应该注意，上述实施例仅仅示出而不是限制本发明，本领域技术人员可以在不脱离所附权利要求限定的本发明的范围的情况下还可以设计多种替换的实施例。权利要求中，括号中的任何附图标记不应被解释为限定权利要求。术语“包括”和“具有”等，并不排除存在权利要求或说明书整体中没有列出的元件或步骤。元件的单数表示形式不排除存在多个这种元件，且反之亦然。本发明可以通过包括若干不同元件的硬件来实现，也可以通过适当设置的计算机来实现。在列举了若干装置的设备权利要求中，这些装置的一部分可以实现在一个和同样的硬件上。某些特征在不同的从属权利要求中描述不表示不能利用这些特征的组合。

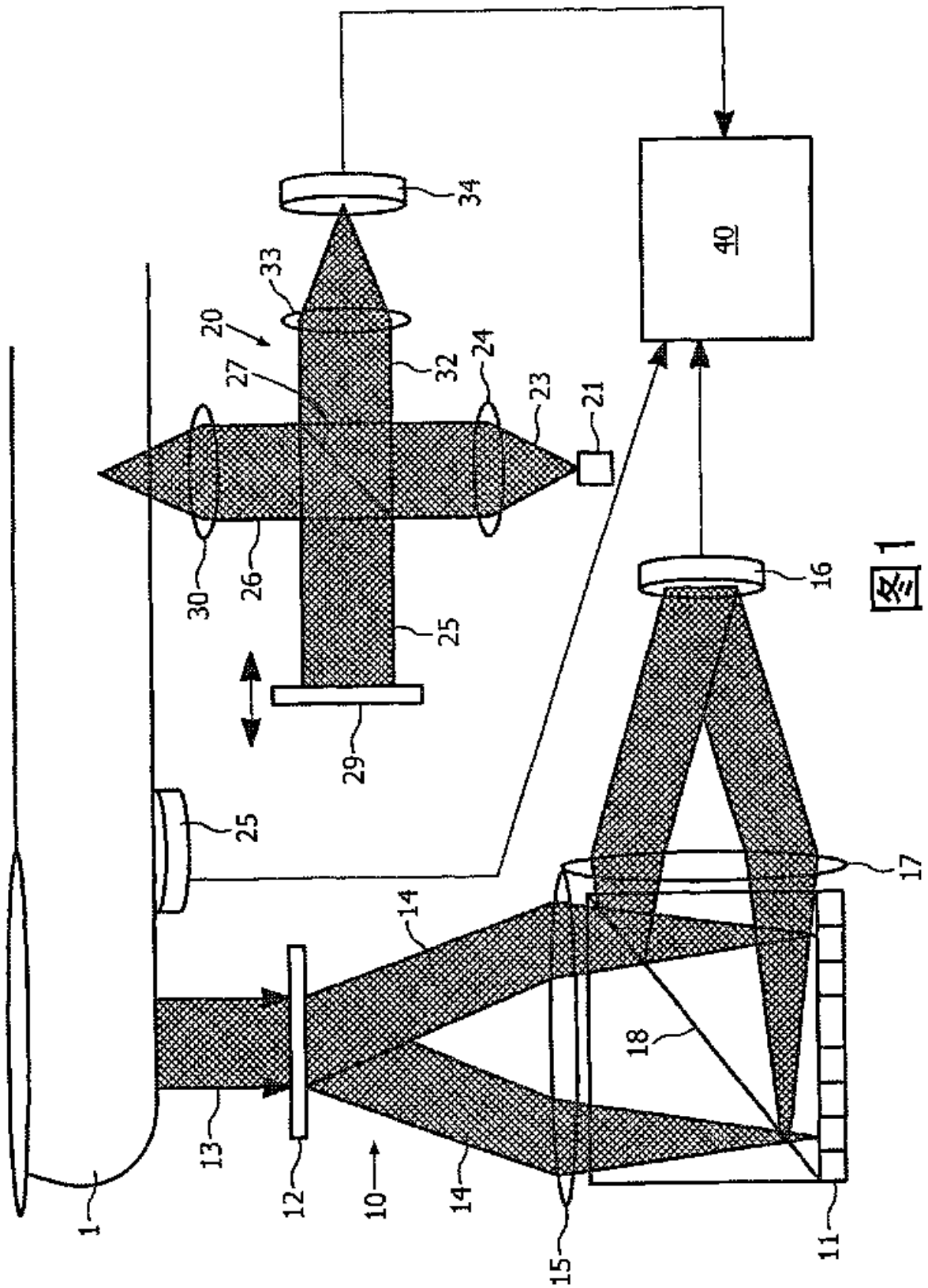


图1

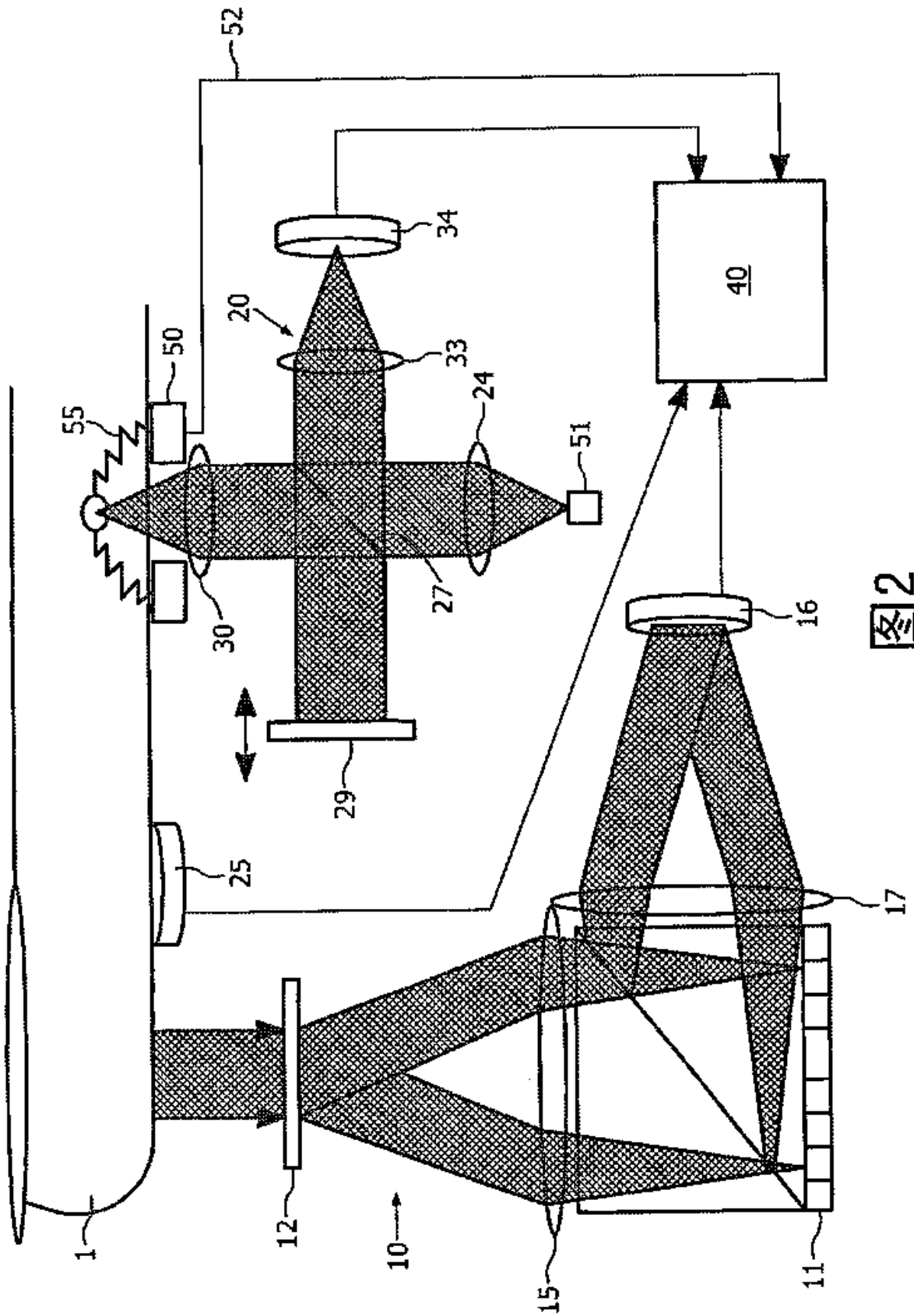


图2

专利名称(译)	血糖浓度的无创测量系统		
公开(公告)号	CN101346097A	公开(公告)日	2009-01-14
申请号	CN200680048627.8	申请日	2006-12-12
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	M巴利斯特雷里 M范赫佩恩 A范格什		
发明人	M·巴利斯特雷里 M·范赫佩恩 A·范格什		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/015 A61B5/14532 A61B5/1455 A61B5/0066		
代理人(译)	黄睿 王英		
优先权	2005301095 2005-12-22 EP		
其他公开文献	CN101346097B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在活体对象中无创测量葡萄糖浓度的系统和方法，包括热发射谱设备(TES)10、光学相干断层扫描设备(OCT)20和近红外散射反射设备(NIDR)。TES 10产生表示葡萄糖吸收的信号，从该信号确定血糖浓度，且该OCT设备20产生表示活体对象一部分的散射系数的信号，从该信号确定血糖浓度。TES和OCT设备产生的信号与测量体热和对对象表面温度的传感器产生的信号一起用于代谢热合成(MHC)方法确定血糖浓度。本系统可以包括光声传感器，用于产生表示热弹性皮肤属性的信号，从该信号也可以确定血糖浓度。

