

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/083 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880001234.0

[43] 公开日 2009年12月2日

[11] 公开号 CN 101594823A

[22] 申请日 2008.1.10

[21] 申请号 200880001234.0

[30] 优先权

[32] 2007.1.19 [33] US [31] 60/881,265

[86] 国际申请 PCT/CN2008/000064 2008.1.10

[87] 国际公布 WO2008/089649 英 2008.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.31

[71] 申请人 香港大学

地址 中国香港薄扶林道

[72] 发明人 李子洋 张英相 林小玲 李安国

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 黄可峻

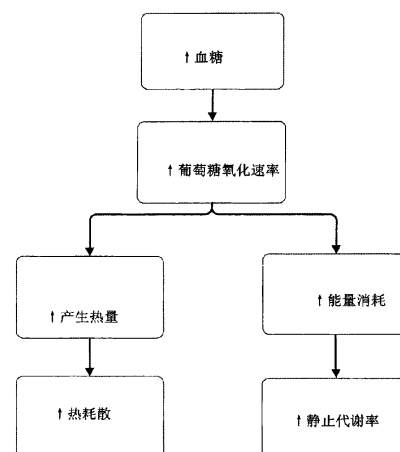
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 5 页

[54] 发明名称

使用代谢测量值估测血糖水平变化的无创方法

[57] 摘要

本发明提供了一种无需采血估测患者血糖浓度变化的方法。所述方法可以通过测量代谢参数，包括传导热耗散、呼出空气氧含量百分比和每分呼出空气体积来实施。应用这些参数计算估测的血糖变化。本方法可用于血糖变化监测仪或正常、糖尿病前期和 2 型糖尿病人群的生活方式教育设备。



1. 一种基于代谢参数估测患者血糖变化的方法，包括：
 - a) 测量患者肢端传导热耗散、呼出空气氧含量和呼出空气速率；和
 - b) 使用a)部分测得代谢参数用一算法计算患者的血糖变化，估测血糖浓度。
2. 权利要求1所述的方法，其中分级模型取得代谢参数作为输入值，提供血糖变化程度作为输出值。
3. 权利要求2所述的方法，其中分级模型将血糖变化分为五级。
4. 权利要求1所述的方法，其中代谢参数用于估测血糖浓度。
5. 权利要求1所述的方法，其中多元回归分析用于从代谢参数中计算出血糖浓度。
6. 一个装置，包括一个热流量传感器和一个热流量分析器，它们分别能够测量和计算肢端的传导热耗散。
7. 权利要求6所述的装置，另外包括一个氧气分析器，该氧气分析器能够测量口中呼出空气的氧含量百分比。
8. 权利要求1所述的装置，另外包括一个气体速度测量装置，该气体速度测量装置能够测量口腔呼气流速。

使用代谢测量值估测血糖水平变化的无创方法

技术领域

本发明涉及一种无需采血测量人体血糖浓度变化的方法,尤其是一种使用可测量的身体参数以估测血糖浓度变化的方法。

背景技术

血液中葡萄糖的量直接影响葡萄糖氧化速率。研究表明高血糖显著增加正常和2型糖尿病患者碳水化合物(CHO)的氧化速率 [1, 2, 3]。

葡萄糖氧化是一个产热的化学反应。生物性葡萄糖氧化产生热能[4]。这或许可以解释糖尿病被试者静脉注射葡萄糖后面部和舌下温度升高的试验结果[5]。

已经发现口服葡萄糖负荷后人体能量消耗增加[6]。由此推导出Weir等式以确定代谢率,这是人能量消耗的量度[7]。稍后,出现了使用集中于葡萄糖氧化数据的Weir等式可替代版本[8]。该公式表明代谢率依赖于呼出空气中氧含量的百分比和每分钟呼出空气的体积。

提出了代谢热构成(MHC)方法用于无创血糖测量[9, 10], [11, 12, 13]。该方法利用热量和光学技术在食指指尖等肢体末端检测身体葡萄糖代谢作用。基于测得参数构成多元线性回归方程。基于仅8名被试者(2名正常+6名糖尿病)测得的结果,通过硬编码回归方程至ROM元件设计装置。由于样本被试人群较小,因此没有显示不同被试者间由于个体性状(例如,皮肤厚度)差异引起测得参数的差异。因此,结果结论意义不足,并且似乎不能构成从测得参数获得的精确的预测模型。

因此,需要一种新型无创可靠且精确的方法来估测人体血糖浓度的变化。

发明内容

本发明提供无需采血估测被试者血糖变化的方法。在优选的具体实施中,本发明提供了一种通过测量与葡萄糖氧化相关的代谢参数,例如,热耗散、呼出空气中氧含量和呼气速率(例如,每分呼出空气的体积)来实施的方法。

本发明另一方面是基于临床试验测得值开发了分级模型。本发明方法无需采血即可获得足够精确的结果，可依据分级模型将血糖变化分为，例如，五级。基于此模型，可以估测血糖变化。有利的是使用本发明的方法可以精确的确定血糖的变化。

本发明另一方面是一个装置，帮助获取简单代谢测量值以便实施本发明的方法。

由于无创和易用的特点，在家中依照本发明自监测血糖（SMBG）成为可能。因此，本发明方法不仅能更好的控制血糖水平，也能帮助正常、糖尿病前期和2型糖尿病人群建立健康生活方式。

附图说明

结合如下附图以及下文详细记载的优选具体实施，可以看出本发明的其它特征和优点：

图 1 是本发明方法的原理图；

图 2 示图1方法的校正步骤；

图 3 示血糖变化的估测步骤；

图 4 使用多元线性回归分析所得的估计血糖变化相对参考血糖变化的散点图。

图 5 使用 3 个区域通过本发明方法所得的分级结果。

具体实施方式

根据本发明可以应用无创代谢测量方法分析和确定患者的血糖变化程度。依据本发明的测量方法，选择性的结合此处描述的分级模型，用于家用血糖监测能获得足够精确的结果。本发明的方法和装置可以用来监测血糖变化和/或对正常、糖尿病前期和2型糖尿病人群进行生活方式培养。

本发明提供了无需采血估测被试者血糖变化的方法。在一具体实施中，本发明提供了一种通过测量与葡萄糖氧化相关的代谢参数，例如，热耗散、呼出空气的氧含量和呼出空气的速率来实施的方法。

热耗散可以在肢端测量。热耗散更适宜在指尖测量。在一具体实施中，患者呼出空气的氧含量按患者呼出气体的百分比测量。此外，呼出空气的速率按每分呼出空气的体积测量更佳。

本发明另一方面是开发了基于临床试验测量值的分级模型。本发明方法无需采血即可获得足够精确的结果，依据分级模型将血糖变化分级，例如分为五级。基于此模型，可以进行

血糖变化的估测。有利的，应用本发明的方法可以精确的确定血糖变化。

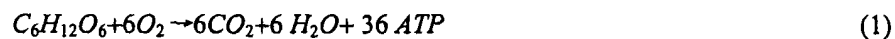
本发明另一方面是一装置，便于取得简单代谢测量值以实现本发明的方法。

由于它的无创和易用特征，依照本发明的血糖自监测（SMBG）可做为家用。因此，本方法不仅能更好的控制血糖水平，也能帮助正常、糖尿病前期和2型糖尿病人群建立健康生活方式。

本发明还涉及用于实行本发明方法的装置，该装置使用便携式或非便携式器械测量参数和/或做与血糖浓度相关计算。

患者可以在家中、或医生的诊所、实验室或医院使用本发明的装置。本装置可以测量，如，热耗散、呼出空气的氧含量和/或呼出空气速率等。

血糖是产生活体所必需的能量的燃料。这些能量通过一个称为葡萄糖氧化的化学反应产生，可用如下化学方程式（1）简单表示



葡萄糖氧化过程消耗血液中的氧，并产生热量（ $\Delta H = -686 \text{ kcal/mol}$ ）。因此，消耗的氧用于产生能量。当血糖浓度增加时，葡萄糖氧化速率也增加。这依次引起热耗散和能量消耗的增加，这可以通过静止代谢率（RMR）测量。这些生物关系参见图 1。

RMR 可以应用改进的Weir方程计算 (2):

$$RMR = (1.039 - 0.05O_e) V \quad (2)$$

其中 O_e 是呼出空气的氧含量百分比， V 是每分呼出空气的体积。

基于葡萄糖代谢的概念，在如下假设情况下提出一种可以无创估测血糖变化的方法：

1. 基于热量的产生和能量的消耗可以估测血糖；
2. 产生的热量和耗散的热量的量相等；
3. 通过传导方法在肢端可以确定热耗散的量；
4. RMR代表能量消耗，它取决于 O_e 和 V ；
5. 测量结果采自被试者静息状态；
6. 测量前避免伪迹；
7. 被试者无发烧、手外伤和呼吸疾病。

图 2 示标定过程的步骤。在步骤210中，测量原始代谢参数（即肢端传导热损耗， O_e 和 V ）。同时应用刺破手指采血的方法测量血糖水平作为参考。在步骤220中，将测得的参数转化为代谢特征（通过传导和RMR产生的热耗散）。在步骤230中，对每一名被试者，通过

减去先前的测量值计算代谢特征的变化和血糖水平的变化。这可以说明不同被试者的变化是因为他们有不同的生物学特性，因此代谢值的偏移不同。在步骤240中，检测代谢特征的变化，判断它们是否分级模型的特征。应用最小平方方法进行多元线性回归分析。在步骤250中，应用特征的可行性变化和对应的参考血糖变化训练和开发分级模型用于将来估测血糖变化。采用线性判别式分类器以获得最佳的表现和分级精度。

图 3 描述了当分级模型开发完成后，血糖变化的估测步骤。在步骤310中，测量传导热流量 O_e 和 V 。在步骤320中，测得的这些参数通过传导和RMR转化为热耗散。在步骤330中，每一名被试者通过减去先前测得的值来计算代谢特征的变化，以说明被试者的变化。在步骤340中，将代谢特征的变化输入分级器。分级后，获得血糖变化程度。

采用利用最小平方方法的多元线性回归来检测特征变化作为分级模型的特征的可行性。假定 n 为取得的样本数， X_1 为传导热耗散的变化， X_2 为RMR的变化， y 为参考血糖变化， Y 为估测血糖变化， e 为刺破手指采血方法关于测得值 $y_k(k=1, \dots, n)$ 的误差，写出回归方程(3)，使用最小平方方法就可以确定系数 $a_i(i=0,1,2)$ 的值：

$$y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + e \quad (3)$$

获得 n 个样本后，等式(3)扩展为 n 等式，可以简化为等式(4)：

$$y = Xa + e \quad (4)$$

其中 y 是一个 $n \times 1$ 向量，由 $y_k(k=1, \dots, n)$ 组成， X 是一个 $n \times 3$ 矩阵，由 $[1 \ X_{1k} \ X_{2k}]$ ($k=1, \dots, n$)组成， a 是一个 3×1 向量，与 $[a_0 \ a_1 \ a_2]$ 相等， e 是 $n \times 1$ 向量，由 $e_k(k=1, \dots, n)$ 组成。

设定 $J_s(a)$ 为下式的误差平方和准则函数

$$J_s(a) = \|e\|^2 = \|y - Xa\|^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - a' X_i)^2 \quad (5)$$

等式(5)的一阶导数如等式(6)所示

$$\nabla J_s = - \sum_{i=1}^n 2(y_i - a' X_i) X_i = 2 X'(Xa - y) \quad (6)$$

为使误差平方和准则函数最小，一阶导数置为零。因此， a 可由等式(7)解得：

$$\begin{aligned}
\nabla J_s &= 0 \\
\Rightarrow 2X'(Xa - y) &= 0 \\
\Rightarrow X'Xa &= X'y \\
\Rightarrow a &= (X'X)^{-1}X'y
\end{aligned} \tag{7}$$

因而，应用等式 (8) 可以计算Y，由估测值 Y_k ($k=1, \dots, n$) 组成的 $n \times 1$ 向量。

$$Y = Xa \tag{8}$$

应用线性判别分析 (LDA) 设计和做出分级模型。假定样本点正态分布，贝叶斯公式的定义见等式 (9)，其中 x 是一个 d -分量列向量， ω_i 代表区域 i (R_i) 的自然状态，满足 R_i 和 R_j 邻近， c 为区域数量， $P(\omega_i | x)$ 为后验概率， $P(x | \omega_i)$ 为似然率， $P(\omega_i)$ 为先验概率， $P(x)$ 是等式 (10) 定义的证据因子。等式 (11) 是 d 维一般多元正态似然率，其中 μ_i 是关于区域 i 的 d 分量均值向量， \sum_i 是关于区域 i 的 d 乘 d 协方差矩阵：

$$P(\omega_i | x) = \frac{p(x | \omega_i)P(\omega_i)}{p(x)} \quad i = 1, 2, \dots, c \tag{9}$$

$$\text{其中 } p(x) = \sum_{k=1}^c p(x | \omega_k)P(\omega_k) \tag{10}$$

$$p(x | \omega_i) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{d}{2}} \left| \sum_i \right|^{\frac{1}{2}}} \exp\left[-\frac{1}{2}(x - \mu_i)' \sum_i^{-1} (x - \mu_i)\right] \quad i = 1, 2, \dots, c \tag{11}$$

按照贝叶斯判定理论，分级判定依赖于如下定义的判定函数 $g(\cdot)$ ：

如果 $p(\omega_i | x) > p(\omega_j | x) \forall j \neq i$ 定义 ω_i

$$\Rightarrow \text{如果 } \frac{p(x | \omega_i)P(\omega_i)}{p(x)} > \frac{p(x | \omega_j)P(\omega_j)}{p(x)} \forall j \neq i \text{ 定义 } \omega_i$$

$$\Rightarrow \text{如果 } p(x | \omega_i)P(\omega_i) > p(x | \omega_j)P(\omega_j) \forall j \neq i \text{ 定义 } \omega_i$$

$$\Rightarrow \text{如果 } \ln p(x | \omega_i) + \ln P(\omega_i) > \ln p(x | \omega_j) + \ln P(\omega_j) \forall j \neq i \text{ 定义 } \omega_i$$

$$\Rightarrow \text{如果 } g_i(x) > g_j(x) \forall j \neq i \text{ 定义 } \omega_i \text{ 其中 } \begin{cases} g_i(x) = \ln p(x | \omega_i) + \ln P(\omega_i) \\ g_j(x) = \ln p(x | \omega_j) + \ln P(\omega_j) \end{cases}$$

(12)

将等式 (11) 代入等式 (12) 的 $g_i(x)$ 中得

$$\begin{aligned}
g_i(x) &= \ln p(x | \omega_i) + \ln P(\omega_i) \\
&= -\frac{1}{2}(x - \mu_i)' \sum_i^{-1} (x - \mu_i) - \underbrace{\frac{d}{2} \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \ln |\sum_i|}_{\text{独立于 } i} + \ln P(\omega_i)
\end{aligned} \tag{13}$$

假定所有的区域有相同的协方差矩阵（即 $\sum_i = \sum$ ），去除独立于i的项。等式（13）

因此变为：

$$\begin{aligned}
g_i(x) &= -\frac{1}{2}(x - \mu_i)' \sum^{-1} (x - \mu_i) - \underbrace{\frac{d}{2} \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \ln |\sum|}_{\text{独立于 } i} + \ln P(\omega_i) \\
&= -\frac{1}{2}(x - \mu_i)' \sum^{-1} (x - \mu_i) + \ln P(\omega_i) \\
&= -\frac{1}{2} \left(\underbrace{x' \sum^{-1} x}_{\text{独立于 } i} - 2\mu_i' \sum^{-1} x + \mu_i' \sum^{-1} \mu_i \right) + \ln P(\omega_i) \\
&= \mu_i' \sum^{-1} x - \frac{1}{2} \mu_i' \sum^{-1} \mu_i + \ln P(\omega_i) \\
&= w_i' x + \omega_{i0}
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}
w_i &= \sum^{-1} \mu_i \\
\omega_{i0} &= \frac{1}{2} \mu_i' \sum^{-1} \mu_i + \ln P(\omega_i)
\end{aligned} \tag{14}$$

$g_j(x)$ 的计算与此类似。因此可以获得线性判定边界如下：

$$\begin{aligned}
g_i(x) &= g_j(x) \\
\Rightarrow w_i' x + \omega_{i0} &= w_j' x + \omega_{j0} \\
\Rightarrow (w_i' - w_j') x + (\omega_{i0} - \omega_{j0}) &= 0 \\
\Rightarrow w' x + \omega_0 &= 0
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{cases} w = w_i - w_j = \sum^{-1} (\mu_i - \mu_j) \\ \omega_0 = \omega_{i0} - \omega_{j0} \end{cases}$$

(15)

试验设计

使用的所有仪器都是无创的并能够在市场上购买到。清单如下：

1. 敏感数据收集高级数据记录仪(Data Harvest EasySense Advanced Datalogger)，用于在肢端测量传导热损耗；
2. Teledyne AX300 氧气浓度分析器及R-17 MED 氧气传感器，用于测量口腔呼出空气中氧气含量的百分比；
3. 肺活量描记器 微肺活量计(Vitalograph Micro Spirometer)，用于测量每分呼出空气的体积；
4. 雅培公司的血糖仪(Medisense Optium Xceed Meter)，用于测定血糖水平作为标定或参考。

临床试验经被试者和位于玛丽医院(QMH)的香港大学/医管局港岛西医院联网研究伦理委员会(HKU/HA HKW IRB)知情同意。总共190名被试者(31名正常和159名有2型糖尿病)，年龄从23到86岁，参与本试验。

试验方案如下：

1. 患者需报告临床禁食(至少12小时，无食物或饮料除了水)，不服用他们的早晨研究药物剂量。
2. 患者需坐下休息15分钟。
3. 照例测量患者血糖。
4. 测量患者传导热损耗值。
5. 测量患者呼出空气氧含量百分比。
6. 测量患者每分呼出空气体积。
7. 患者需吃完一餐饭(不需标准餐)
8. 吃饭开始后45分钟重复步骤3至6。

结果

图 4 是当 $n=190$ 时，应用多元线性回归分析，得到估测血糖变化(Y)和参考血糖变化(y)的散点图。可以观察到当相关系数(R)等于0.88时，获得较好的相关性。因此，传导热

耗散和RMR 变化可以用作分级模型的特征。

随机选取一半的样本作为训练集,另一半的样本作为检测集,检测分级器100次。图5 应用3个区域列出LDA分级结果。分级精度为84.26%。当应用4和5个区域时,

分级精度分别为71.98%和71.82%。结果显示本发明的方法可以用于估测血糖变化。

描述了至少示范了本发明的具体实施后,本技术领域人员不需创造性劳动所做的各种修改或改进都在本发明的范围内。因此,前述说明仅为一个范例,不对本发明构成限制。本发明只为如下权利要求书及其等同物所限定。

参考文献

1. Chevaux 等, “Study by Indirect Calorimetry of the Oxidation Rate of Carbohydrate in Man at Two Different Plasma Insulin Levels” (摘要), 糖尿病杂志, 12, 383 (1976).
2. Felber等, “Carbohydrate and Lipid Oxidation in Normal and Diabetic Subjects”, 糖尿病, 26, 693-699 (1977).
3. Meyer等, “Modifications of Glucose Storage and Oxidation in Nonobese Diabetics, Measured by Continuous Indirect Calorimetry”, 糖尿病, 29, 752-756 (1980).
4. Scott, “Contribution of anaerobic energy expenditure to whole body thermogenesis”, 营养 & 代谢, 2, 14 (2005).
5. Hillson等, “Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics”, 糖尿病 & 代谢, 8, 15-19 (1982).
6. Rousselle等., “Relationship Between Glucose Oxidation and Glucose Tolerance in Man”, 代谢, 31(9), 866-870 (1982).
7. Weir, “New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism”, 生理学期刊, 109, 1-9 (1949).
8. Mansell等, “Reappraisal of the Weir equation for calculation of metabolic rate”, 美国生理学期刊, 258(6 Pt 2), R1347-1354 (1990).
9. Ko等, “Body Metabolism Provides a Foundation for Noninvasive Blood Glucose Monitoring”, 糖尿病护理, 27, 1211-1212 (2004).
10. Cho等, “Noninvasive Measurement of Glucose by Metabolic Heat Conformation Method”, 临床化学, 50, 1894-1898 (2004).

11. O. K. Cho和B. Holzgreve, "Process and device for non-invasive determination of glucose concentration in parts of the human body," 美国专利 5,795,305, 8月18, 1998.
12. O. K. Cho 和 B. Holzgreve, "Process and device for detecting the exchange of heat between the human body and the invented device and its correlation to the glucose concentration in human blood" 美国专利5,924,996, Jul. 20, 1999.
13. O. K. Cho, Y. O. Kim, N. Sato,和 H. Mitsumaki, "Optical measurement apparatus and blood sugar level measuring apparatus using the same" 美国专利申请公开 20060094941, 2006年4月4日.

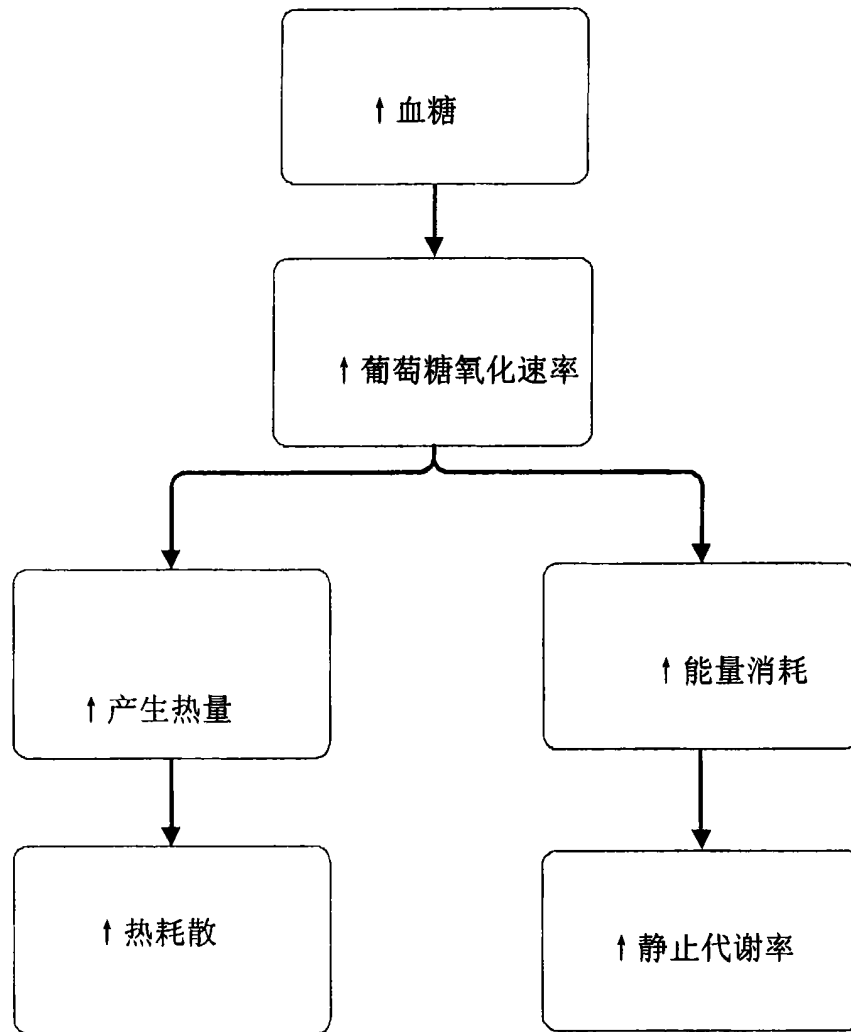


图1

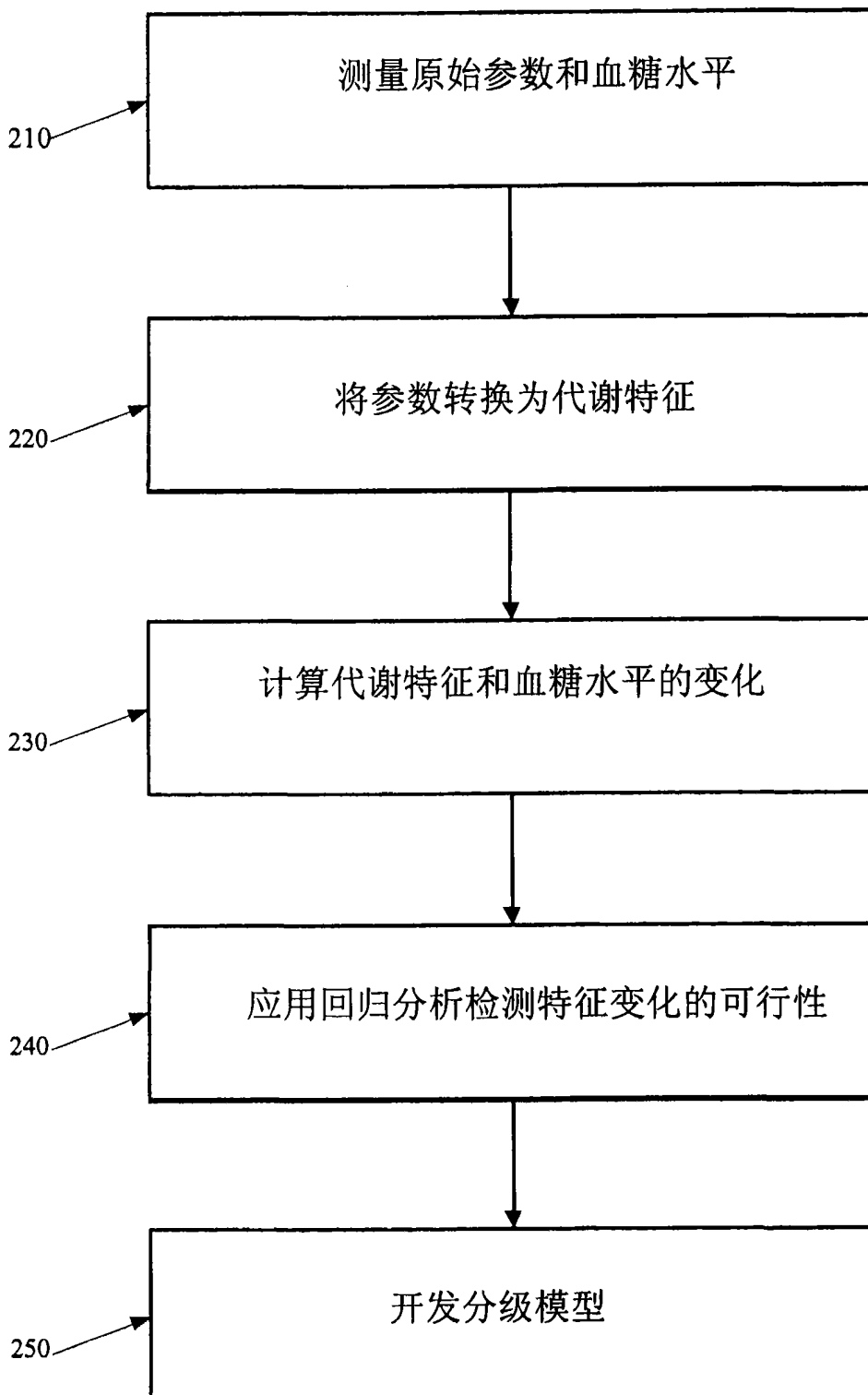


图2

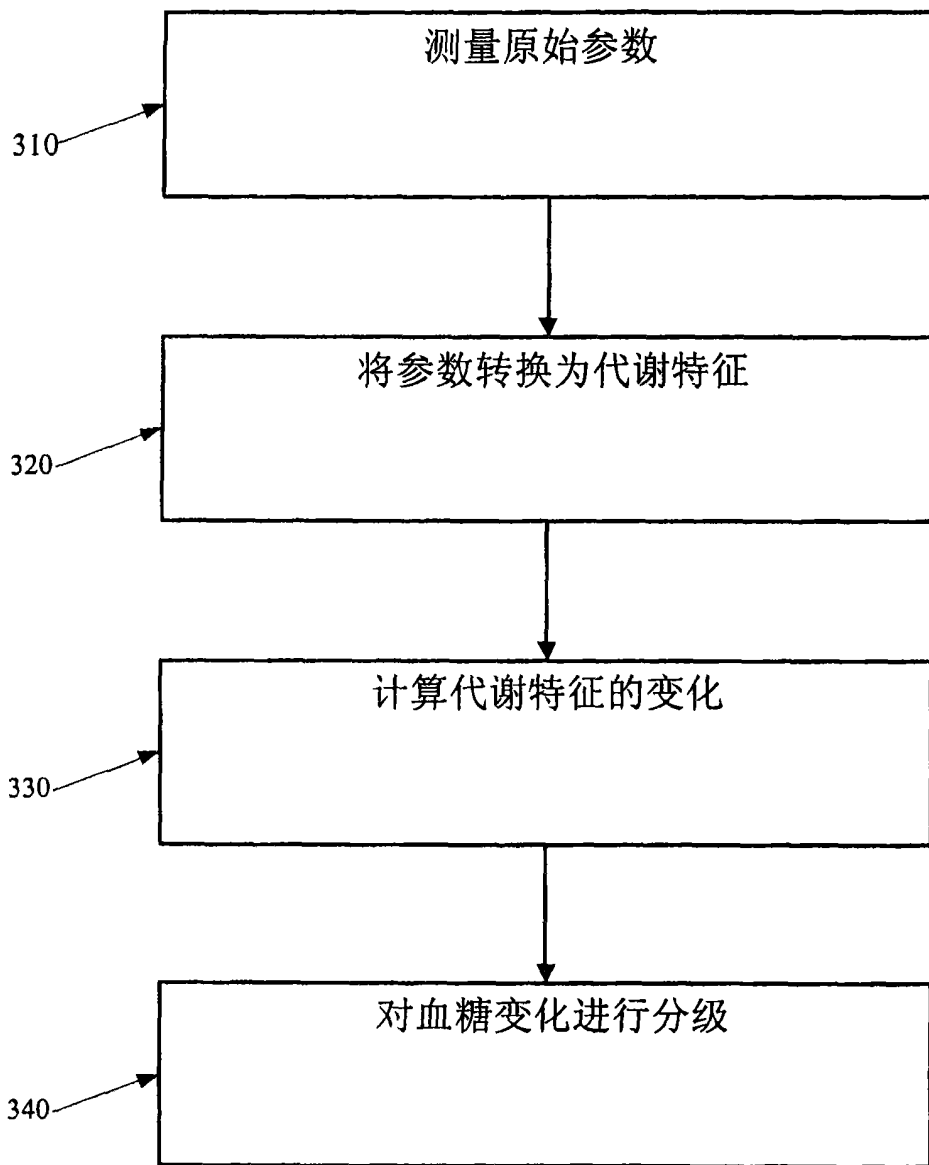
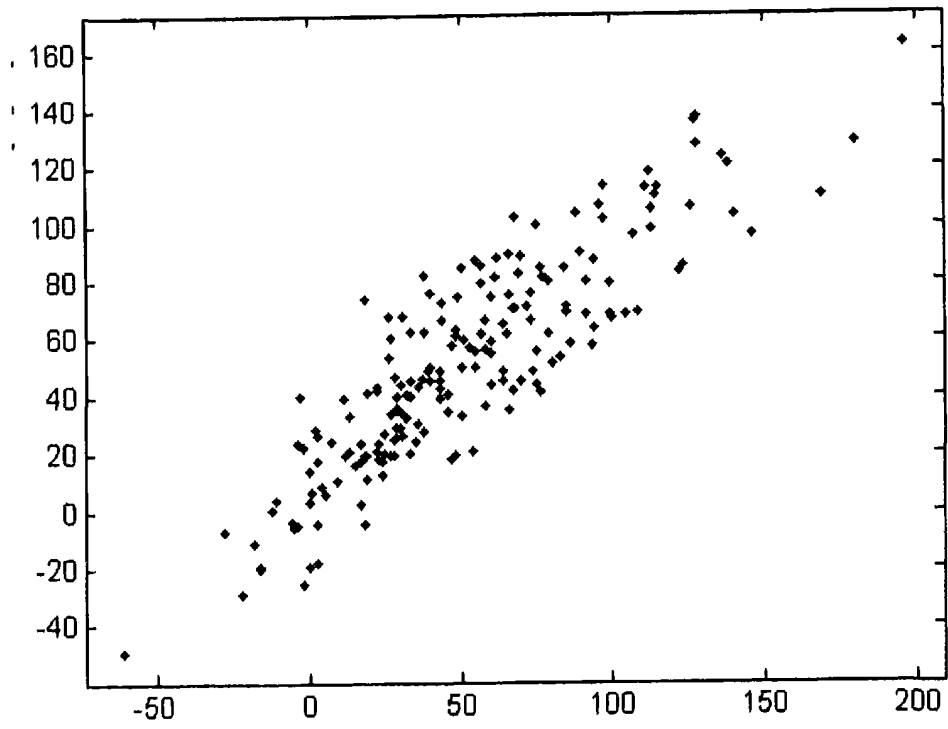
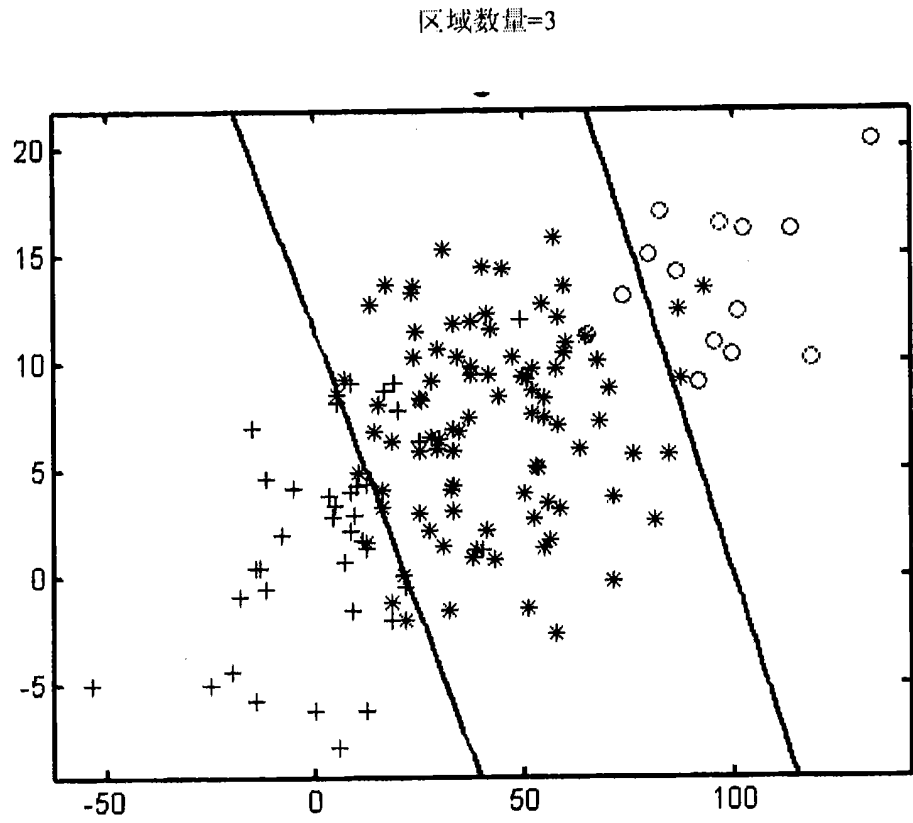


图 3



横轴: 参考血糖变化[mg/dl]
纵轴: 估计的血糖变化[mg/dl]

图 4



横轴：传导热耗散变化[W/m²]
纵轴：静止代谢率变化[Kcal/min]

图 5