



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105828715 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(21)申请号 201480068846.7

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

(22)申请日 2014.10.22

代理人 邵亚丽 贾洪波

(30)优先权数据

14/061,325 2013.10.23 US

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/1468(2006.01)

2016.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/061784 2014.10.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/061460 EN 2015.04.30

(71)申请人 威里利生命科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 A.康拉德 E.皮特斯 V.S.巴贾杰

J.汤普森 M.艾斯丘

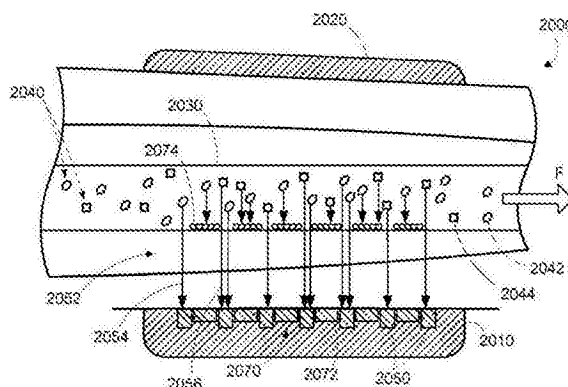
权利要求书2页 说明书29页 附图29页

(54)发明名称

利用调制源的非侵入性分析检测系统

(57)摘要

一种用于调制响应信号的系统,包括:功能化粒子,其与目标分析物相互作用;检测器,被配置为检测从人体发送的分析物响应信号;调制源,被配置为调制所述分析物响应信号;和处理器,被配置为通过至少部分地基于所述调制将所述分析物响应信号与背景信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。所述分析物响应信号与目标分析物和所述功能化粒子的相互作用相关。在一些例子中,所述系统还可以包括磁性粒子和足以将所述磁性粒子分配到人体中的空间布局中的磁场源。可以通过至少部分地基于至少部分地由于所述磁性粒子的空间布局而造成的信号的调制,将分析物响应信号与背景信号区分开。



1. 一种系统,包括:

功能化粒子,其中,该功能化粒子被配置为与存在于环境中的一个或多个目标分析物相互作用;

检测器,被配置为检测从该环境发送的分析物响应信号,其中所述分析物响应信号与所述一个或多个目标分析物和所述功能化粒子的相互作用相关;

调制源,被配置为调制所述分析物响应信号;和

处理器,被配置为通过至少部分地基于所述调制将所述分析物响应信号与从不与所述一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子发送的未绑定粒子信号区分开,来非侵入性地检测所述一个或多个目标分析物。

2. 如权利要求1所述的系统,还包括可穿戴设备,其具有被配置为将该可穿戴设备安装到所述环境的外表面的固定物,其中所述检测器被安装在该可穿戴设备上。

3. 如权利要求2所述的系统,其中,所述调制源的至少一部分被安装在所述可穿戴设备上。

4. 如权利要求1所述的系统,其中,所述调制源被配置为与所述未绑定粒子信号不同地调制所述分析物响应信号。

5. 如权利要求1所述的系统,其中,所述处理器还被配置为将所述分析物响应信号与背景信号区分开。

6. 如权利要求5所述的系统,其中,所述调制源被配置为与所述背景信号不同地调制所述分析物响应信号。

7. 如权利要求1所述的系统,其中,所述调制源被配置为通过空间调制与所述一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子来变更响应信号。

8. 如权利要求1所述的系统,其中,所述调制源被配置为变更与所述一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子的一个或多个属性。

9. 如权利要求8所述的系统,其中,所述功能化粒子的一个或多个属性包括光学属性、磁属性、电学属性、热属性、声学属性和物理属性中的一个或多个。

10. 如权利要求1所述的系统,其中,所述调制源被配置为通过调制被引导到人体中的询问信号来变更所述响应信号。

11. 如权利要求1所述的系统,还包括询问信号源,所述分析物响应信号响应于所述询问信号被发送。

12. 如权利要求1所述的系统,其中,所述环境包括流体导管。

13. 如权利要求1所述的系统,其中,所述环境包括流体库。

14. 如权利要求1所述的系统,其中,所述环境包括活体。

15. 如权利要求14所述的系统,其中,所述功能化粒子被配置为与存在于活体中的一个或多个目标分析物相互作用。

16. 如权利要求14所述的系统,其中,所述功能化粒子存在于包括血液、泪液、尿液、淋巴液、脑脊液或者粘液的体液中。

17. 如权利要求16所述的方法,其中,所述功能化粒子被配置为与存在于体液中的一个或多个目标分析物相互作用。

18. 如权利要求15所述的系统,其中,所述功能化粒子被嵌入在人体的皮肤或组织中。

19. 如权利要求17所述的系统,其中,所述功能化粒子被配置为与存在于活体的皮肤或者组织中的一个或多个目标分析物相互作用。

20. 一种系统,包括:

功能化粒子,其中,该功能化粒子被配置为与存在于环境中的一个或多个目标分析物相互作用;

检测器,被配置为检测从该环境发送的响应信号,其中所述响应信号包括背景信号、以及与所述一个或多个目标分析物和所述功能化粒子的相互作用相关的分析物响应信号;

磁性粒子;

磁场源,其足以将所述磁性粒子分配到所述环境中的空间布局中;和

处理器,被配置为通过至少部分地基于,至少部分地由于所述磁性粒子的空间布局而造成的信号的调制,将所述分析物响应信号与背景信号区分开,来非侵入性地检测所述一个或多个目标分析物。

21. 如权利要求20所述的系统,其中,所述分析物响应信号与所述背景信号被不同地调制。

22. 如权利要求20所述的系统,其中,所述响应信号还包括与不和所述一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子相关的未绑定粒子信号。

23. 如权利要求22所述的系统,其中,所述处理器还被配置为通过至少部分地基于,至少部分地由于所述磁性粒子的空间布局而造成的信号的调制,将所述分析物响应信号与所述未绑定粒子信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。

24. 如权利要求20所述的系统,其中,所述分析物响应信号与所述未绑定粒子信号被不同地调制。

25. 如权利要求20所述的系统,还包括询问信号源,所述响应信号响应于所述询问信号被发送。

26. 如权利要求20所述的系统,其中,所述环境包括流体导管。

27. 如权利要求20所述的系统,其中,所述环境包括流体库。

28. 如权利要求20所述的系统,其中,所述环境包括活体。

29. 如权利要求28所述的系统,其中,所述环境包括活体中的表面下脉管系统的腔。

利用调制源的非侵入性分析检测系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年10月23日提交的美国专利申请No. 14/061,325的优先权,通过引用将其全部内容并入此处。

背景技术

[0003] 除非这里另有陈述,否则本节所描述的材料不作为本申请权利要求的现有技术并且不被承认是通过包括在本节而成为现有技术。

[0004] 在医疗领域已经开发出了大量科学方法以通过检测和/或测量人类血液或者其它体液或组织中的一种或多种分析物(analyte)来估计人的生理状况。当一种或多种分析物在血液中存在或者脱离血液存在或者以特定浓度或者特定浓度范围存在时,这一种或多种分析物可以是指示人的身体状况或者健康状态的任意分析物。这一种或多种分析物可以包括酶、反应物、激素、蛋白质、细胞或者诸如像葡萄糖这样的碳水化合物之类的其它分子。

[0005] 在典型场景中,人的血液被抽取并且要么送到实验室要么输入到手持测试设备中,诸如葡萄糖测量计,其中执行一种或多种测试以测量血液中的各种分析物水平和参数。对于大多数人来说,验血是很少发生的,并且指示身体状况的分析物异常水平可能直到执行下一次验血才能被识别。即使在相对频繁的验血的情况下,诸如可能通过有糖尿病的人——他们被定期地抽血以测试血糖浓度——而被发现,那些验血也一般是在用户醒着时执行,然而,夜间发生的血糖水平(以及在这样的水平中的可能变化)可能提供协助医生评定人们的身体状况的重要信息。而且,分析物检测和分析的多数公知的方法需要收集血液或者其它体液样本,这可能是不便的、侵入性的并且需要病人相当多的配合。

[0006] 而且,一些血液分析物特别难以用传统的感测技术识别和量化。对于小的或者稀少的分析物,诸如循环肿瘤细胞(circulating tumor cell),例如,在10mL血液中可能仅存在1个这样的细胞。大量血液可能需要被抽取或者以其它方式被取样和分析以便捕获具有统计学重要意义的这样的细胞是不切实际的。

[0007] 用于分析物检测和特征化的方法经常经历低信噪比(SNR),因为从分析物(一般,小的对象)获得的信号一般相较于背景较弱。这可能使得在存在于血液中的目标分析物对存在于血液与身体内其它地方中的其它分析物、粒子和组织之间进行辨别变得很难,特别是在测量是从身体外无创地进行的情况下。这对于一些分析物特征化的方法来说是尤其如此,诸如光学法,或者其中目标分析物在血液中稀有或者具有相对较小的大小。因此,这样的测量可能是总体上相当费时(如果必须分析大量血液的话)、较不灵敏、较不具体并且通常有较少信息的。例如,通过荧光检测技术,经常难以获得目标分析物的高灵敏度的测量,因为身体中的其它组织、细胞和分子可能具有一些固有的荧光属性,从而产生高水平的背景噪声。

发明内容

[0008] 本公开的一些实施例提供一种系统,包括:(i)功能化粒子,其中,该功能化粒子被

配置为与存在于环境中的一个或多个目标分析物相互作用;(ii)检测器,被配置为检测从该环境发送的分析物响应信号,其中所述分析物响应信号与一个或多个目标分析物与所述功能化粒子的相互作用相关;(iii)调制源,被配置为调制所述分析物响应信号;和(iv)处理器,被配置为通过至少部分地基于所述调制将所述分析物响应信号与背景信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。

[0009] 本公开的另一些实施例提供一种系统,包括:(i)功能化粒子,其中,该功能化粒子被配置为与存在于环境中的一个或多个目标分析物相互作用;(ii)检测器,被配置为检测从该环境发送的响应信号,其中所述响应信号包括背景信号和与一个或多个目标分析物与所述功能化粒子的相互作用相关的分析物响应信号;(iii)磁性粒子;(iv)磁场源,足以将所述磁性粒子分配到所述环境中的空间布局中;和(v)处理器,被配置为通过至少部分地基于至少部分地由于所述磁性粒子的空间布局而造成的信号的调制,将所述分析物响应信号与背景信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。

[0010] 这些以及其它方面、优点和替换,将通过阅读以下在适当时参考附图的详细描述而对本领域技术人员变得明显。

附图说明

[0011] 图1是示范性可穿戴设备的透视图。

[0012] 图2A是当安装在穿戴者的手腕上时示范性手腕安装设备的顶视图。

[0013] 图2B是当安装在穿戴者的手腕上时图2A中所示的示范性手腕安装设备的仰视图。

[0014] 图3A是当安装在穿戴者的手腕上时示范性手腕安装设备的仰视图。

[0015] 图3B是当安装在穿戴者的手腕上时图3A中所示的示范性手腕安装设备的顶视图。

[0016] 图3C是图3A和图3B中所示的示范性手腕安装设备的透视图。

[0017] 图4A是示范性手腕安装设备的透视图。

[0018] 图4B是图4A中所示的示范性手腕安装设备的仰视图。

[0019] 图5是示范性手腕安装设备的透视图。

[0020] 图6是示范性手腕安装设备的透视图。

[0021] 图7是包括与服务器通信的包含多个可穿戴设备的示范性系统的框图。

[0022] 图8是示范性可穿戴设备的功能框图。

[0023] 图9是示范性可穿戴设备的功能框图。

[0024] 图10是用于操作可穿戴设备的示范性方法的流程图。

[0025] 图11A是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0026] 图11B是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0027] 图12A是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0028] 图12B是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0029] 图13A是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0030] 图13B是当在人手腕时手腕安装设备的侧面部分剖视图。

[0031] 图14是用于使用可穿戴设备得到生理参数的实时、高密度、非侵入性、活体测量的示范性方法的流程图。

[0032] 图15是用于使用可穿戴设备得到生理参数的实时、高密度、非侵入性、活体测量的

示范性方法的流程图,特别是用于测量在接近可穿戴设备的表面下脉管系统中血液循环中的一种或多种分析物的步骤。

[0033] 图16是用于使用可穿戴设备得到生理参数的实时、高密度、非侵入性、活体测量的示范性方法的流程图。

[0034] 图17A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0035] 图17B是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0036] 图18是包括可穿戴设备和远程设备的示范性系统的功能框图。

[0037] 图19是用于通过调制分析物响应信号检测一种或多种分析物的示范性方法的流程图。

[0038] 图20A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0039] 图20B是在用于调制分析物响应信号的示范性系统中使用的掩模的顶视图。

[0040] 图20C是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖面详图,示出示范性调制源的使用。

[0041] 图21A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖面详图,示出示范性调制源的使用。

[0042] 图21B是示范性调制分析物响应信号的图形表示。

[0043] 图22是用于通过调制分析物响应信号检测一种或多种分析物的示范性方法的流程图。

[0044] 图23A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0045] 图23B是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖面详图,示出示范性调制源的使用。

[0046] 图24A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0047] 图24B是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0048] 图25A是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0049] 图25B是当在人手腕上时可穿戴设备的侧面部分剖视图,示出示范性调制源的使用。

[0050] 图26是用于通过调制分析物响应信号检测一种或多种分析物的示范性方法的流程图。

具体实施方式

[0051] 在以下详细描述中,参考形成说明的一部分的附图。在图中,类似符号一般识别类似组件,除非上下文指令不是如此。在具体说明书、附图和权利要求中描述的说明性实施例

不意在限制。其它实施例可以利用,并且可以做出其它改变,而不脱离这里给出的主题的范围。将容易地理解,如这里通常所描述的以及附图中所示出的那样,本公开的方面可以以各式各样的不同配置布置、替代、组合、分隔和设计,所有这些在这里明确预期。

[0052] 而且,虽然这里公开的实施例参考在活的人体上使用或结合活的人体,但是预期公开的方法、系统和设备可以在期望分析物的非侵入性检测的任意环境中使用。该环境可以是任意活体或者非活体或者其部分的身体、流体导管、流体库等等。例如,本领域技术人员将认识到,这里公开的实施例可以用来感测存在于水系统中的分析物。而且,虽然本公开描述了用于活体内的实施例,但是本领域的技术人员还将认识到,活体外应用也是可能的。因此,环境也可以包括试管或者用于装流体的其它导管。

[0053] I概述

[0054] 诊断系统可以非侵入性地检测并且测量人的多个生理参数,其可以包括会涉及人的健康的任意参数。例如,系统可以包括用于测量血压、脉搏率、表皮温度等等的传感器。至少部分生理参数可以通过系统非侵入性检测和/或测量表面下脉管系统中血液循环中的一种或多种分析物而获得。当一种或多种分析物存在于血液或者脱离血液存在、或者以特定浓度或者特定浓度范围存在时,这一种或多种分析物可以是指示人的身体状况或者健康状态的任意分析物。例如,一种或多种分析物可以包括酶、激素、蛋白质、细胞或者其它分子。

[0055] 在示范性实施例中,系统通过检测临床上相关的分析物到粒子的绑定或与粒子的相互作用来获得至少部分的健康相关的信息,所述粒子例如被引导到表面下脉管系统的腔中的微粒或者纳米粒子,其已经被功能化为具有绑定到特定分析物或者与特定分析物相互作用的特定亲合性的受体。术语“绑定”以其最广泛的意义理解,以便也包括临床相关分析物与功能化粒子之间的可检测的相互作用。功能化粒子可以通过注射、摄取、吸入、经皮地或者以一些其它方式引导到人的血流中。

[0056] 粒子可以通过共价键或者其它方式连接或关联受体而被功能化,该受体被特别绑定到特定临床相关分析物或以其它方式与特定临床相关分析物相互作用。功能化受体可以是用于目标分析物的具有确定的亲合性的抗体、肽、核酸、噬菌体、细菌、病毒、适配体或者任意其它分子。另外或者可替换地,受体可以对于粒子本身是固有的。例如,粒子本身可以是具有对特定分析物固有的亲合性的病毒或者噬菌体。其他的合成物或者分子,诸如荧光团(fluorophore)或者自发荧光(autofluorescent)或者冷光标记器(luminescent markers)或者非光学对比剂(non-optical contrast agent)(例如,声阻抗对比、射频对比等等)之类可以帮助询问活体内粒子,也可以附着于粒子上。

[0057] 粒子可以具有小于大约20微米的直径。在一些实施例中,粒子具有大约10纳米到1微米量级的直径。在更多实施例中,直径为10-100纳米量级的小粒子可以聚集以形成较大的1-10微米量级“簇”或者“组合”。本领域技术人员将以最广泛的意义理解“粒子”,并且它可以采取任意制造材料、分子、色氨酸(cryptophan)、病毒、噬菌体等等的形式。而且,粒子可以具有任意形状,例如,球状、条状、不对称形状等等。

[0058] 在一些例子中,粒子也可以是磁性的并且可以由顺磁的、超顺磁的或者铁磁的材料或者响应磁场的任意其它材料组成。可替换地,粒子也可以由诸如聚苯乙烯之类的无磁性材料组成。在使用磁性粒子的情况下,系统可以包括将磁场引导至部分表面下脉管系统的磁体,且该磁场足够强以操控该部分表面下脉管系统中的功能化磁性粒子,例如,以便收

集或者在特定区域中减速。然而,可以进行测量而无需局部“收集”功能化粒子。系统可以被配置为周期性地激活磁性,诸如在一天的特定时间(例如,每小时)。

[0059] 系统还可以包括用于以非侵入性方式询问存在于特定局部区域中表面下脉管系统的腔中的功能化粒子的一个或多个数据收集系统。在一个例子中,所述系统包括被配置为检测从部分表面下脉管系统发送的响应信号的检测器。响应信号可以包括分析物响应信号和背景噪声信号二者,分析物响应信号可以与和一个或多个目标分析物与功能化粒子的相互作用相关。例如,功能化粒子可以包括化学发光标记器,被配置为以响应于至少部分地由于目标分析物绑定到粒子而启动的化学反应以冷光辐射(luminescence radiation)的形式产生响应信号。

[0060] 在一些例子中,系统还可以包括询问信号源,用于发送能够透入部分表面下脉管系统或者其它身体系统的询问信号;以及检测器,用于检测响应于询问信号从部分表面下脉管系统或者其它身体系统发送的响应信号。询问信号可以是对病人良性的任何种类的信号,诸如电磁的、磁的、光学的、声学的、热学的、机械的、电的,并且导致产生可用于测量生理参数或者更加具体来说可以检测临床相关的分析物对功能化粒子的绑定或相互作用的响应信号。在一个例子中,询问信号是射频(RF)信号并且响应信号是磁共振信号,诸如核磁共振(NMR)。在另一例子中,在功能化粒子包括荧光团的情况下,询问信号是具有能够使荧光团感光并且透过皮肤或者其它组织和表面下脉管系统的波长(例如,在大约500到大约1000纳米的范围中的波长)的光信号,并且响应信号是来自荧光团的能够透过表面下脉管系统和组织以便到达检测器的荧光辐射。在另一例子中,在功能化粒子包括导电材料或者磁性有损耗材料的情况下,询问信号可以是具有足以快速加热粒子的信号功率的时变磁场或者射频(RF)电磁信号。响应信号可以是来自粒子的声发射,其由粒子的快速热膨胀引起或者由与粒子接触的液体介质的涡空引起。如上所述,在一些情况下,询问信号可以不是产生分析物响应信号所必需的。

[0061] 另外,系统还可以包括被配置为调制分析物响应信号的调制源。调制源可以被配置为与背景噪声信号不同地调制分析物响应信号。为此,调制可以通过例如提高信噪比的方式,有助于大体上分辨目标分析物与身体中的任何一切。通常,调制可以包括任意空间的、时间的、频谱的、热的、磁的、机械的、电的、声的、化学的或者电化学的等等调制技术或其任意组合。

[0062] 在一些场景中,检测和区分与被绑定到(多个)目标分析物或与(多个)目标分析物相互作用的功能化粒子相关的分析物响应信号和与没有被绑定到(多个)目标分析物或未与(多个)目标分析物相互作用的功能化粒子相关的“未绑定”粒子信号二者,可能是有用的。例如,在一些测量或者特征化方案中,确定被引导到身体的已经绑定到目标分析物的功能化粒子的百分比可能是有用的或者必需的。在这样的情况下,调制源可以被配置为与未绑定粒子信号不同地调制分析物响应信号。

[0063] 系统的元素,也就是调制的类型、粒子的类型/形状/材料、受体和目标分析物的类型,可以全部互相相关。最终,用于检测特定目标分析物的粒子和受体的类型可以在一定程度上由目标分析物的特征(即类型、大小、形状、亲合性等等)、选择的调制的类型(即,空间的、频谱的、热的、磁的、机械的、化学的等等)和询问的模式(光学的、声学的、磁的、RF等等)来指令。

[0064] 由检测器收集的数据可以发送给处理器用于分析。处理器可以被配置为通过至少部分地基于调制将分析物响应信号与背景噪声信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。在一些情况下,处理器还可以被配置为将分析物响应信号与未绑定粒子信号区分开。而且,处理器可以被配置为至少部分地从分析物响应信号中确定血液中特定目标分析物的浓度。经处理器处理的检测和浓度数据可以被通信发送给病人,发送给医疗或者临床人员,本地存储或者发送给远程服务器、云和/或稍后可以存储或者访问数据的任意其它系统。

[0065] 处理器可以位于外部阅读器上,其可以被提供为装在体外的设备,诸如项链、手表、眼镜、移动电话、手持设备或者个人计算设备或者其的一些组合。由检测器收集的数据可以经由通信接口发送到外部阅读器。电子控制设备可以通过修改与检测器通信的天线的阻抗,来无线地通信发送数据到外部阅读器,以便从特征上修改来自天线的反向散射(backscatter)。在一些例子中,外部阅读器可以操作为通过辐射足够的辐射来给检测器供电从而间歇地询问检测器以提供读数,以获得测量和通信结果。用这种方法,外部阅读器可以随着时间获取一系列分析物标识和浓度测量而无需不断地给检测器和/或处理器供电。处理器还可以被提供在远离检测器的其它位置上,并且检测器数据经由有线连接、存储卡、USB设备或者其它公知方法被通信发送到处理器。可替换地,处理器可以位于接近检测器的位置并且可以被配置为本地地分析其收集到的数据,然后发送分析的结果到外部阅读器或者服务器。

[0066] 外部阅读器可以包括用户界面,或者还可以发送收集到的数据到具有能够指示数据分析的结果的用户界面的设备。用这种方法,穿戴、把持或者查看设备的人能够被告知营养分析和/或潜在的身体状况。外部阅读器还可以被配置为产生听觉或者触觉(振动)响应以向病人警告身体状况。而且,外部阅读器也可以被配置为从病人接收关于他/她的身体状况、健康状态、活动状态、营养摄入等等的信息作为到处理器的附加输入信息。例如,用户可以输入身体状况或者健康状态,诸如经历偏头痛症状、神经过敏、心跳过速、胃痛、疲劳感,包括身体活动的类型和持续时间的活动状态,包括进餐时间和成份的营养摄入,以及包括体重、药物摄入、睡眠质量、压力水平、使用过的个人护理产品、环境条件、社会活动等等的其它参数。而且,阅读器还可以从一个或多个其它检测器接收信号,所述一个或多个其它检测器诸如计步器、心率传感器、血压传感器、血液氧饱和水平、体温、GPS或者其它位置或者定位传感器、麦克风、光传感器等等。

[0067] 系统可以被配置为在预设置的测量周期期间或者响应于提示来获取数据。例如,系统可以被配置为每一小时操作检测器和收集数据一次。在其它例子中,系统可以被配置为响应于提示来操作检测器,诸如病人或者医生的手动输入。系统还可以被配置为响应于内部或者外部事件或者事件的组合来获取数据,诸如在身体活动期间或者之后、在休息时、在高脉搏率时、高血压或低血压时、冷天或热天状况时,等等。在其它例子中,系统能够更加频繁地或者更不频繁地操作检测器,或者系统能够相对其它分析物更加频繁地测量某些分析物。

[0068] 如上所述,由系统收集的数据可以用来通知病人分析物水平或者现在的或即将来临的医疗紧急事件。在一些例子中,数据可以用来提炼病人的个体基线规范。基线规范可以包括病人分析物水平中的一个或多个一般如何随着时间,诸如在一天、一周或一月的过程

中,或者响应于摄入特定类型的食物/药物而变化的模式。实质上,基线规范可以建立针对病人的测量分析物的“正常”水平。通过附加测量周期收集的附加数据可以与基线规范相比较。如果附加数据与基线规范所体现的模式一致,则可以确定病人的状况尚未改变。另一方面,如果附加数据偏离基线规范所体现的模式,则可以确定病人的状况已经改变。例如,状况的改变能够指示病人已经发展出疾病、紊乱或者其它不利的身体状况或者近期可能有处于严重身体状况的风险。而且,状况的改变还能够指示病人的饮食习惯的改变,要么积极地要么消极地,这些可能是医务人员感兴趣的。而且,病人的基线和对基线的偏离能够与从设备的穿戴者群体收集的基线和偏差数据相比较。

[0069] 当检测到状况的改变时,可以会诊临床方案以生成适合于病人的状况改变的一个或多个推荐。例如,可以推荐病人给他自己/她自己注射胰岛素,改变他/她的食谱,吃特定的药物或者补品,与专业医疗人员安排会面,进行特定医疗测试,到医院寻求快速医疗保健,戒除特定活动等等。可以至少部分地基于服务器得出的分析物浓度和身体状态之间的相关性、任意已知的病人的身体信息或者病史和/或医疗领域中的认证的护理标准来制订临床方案。然后所述一个或多个推荐被发送给外部阅读器以经由用户界面通信发送给用户。

[0070] 可以推导得出在由系统测量的分析物的(多个)浓度与病人报告的身体状态之间的相关性。例如,当分析物到达给定浓度时,分析物数据与身体状态数据的分析可以揭示病人已经经历了某些不利的健康状况,诸如偏头痛或者心脏病发作。该相关性数据可以用来生成针对病人的推荐,或者制订临床方案。血液分析可以用诸如血压、心率、体温等等的其它生理学测量补充,以便增加或增强这些相关性。

[0071] 而且,从多个病人收集的数据,包括分析物测量和身体状态的指示二者,可以被用来制订由服务器用于生成推荐和/或由专业医疗人员用于提供医疗护理和向他们的病人进行建议的一个或多个临床方案。该数据还可以用于识别群体当中血液分析物与健康状况之间的相关性。健康专业人员还可以使用该数据来确诊和预防病患和疾病,预防人群中严重临床事件,以及更新临床方案、治疗过程和护理标准。

[0072] 上述系统可以实现为可穿戴设备。如本公开中使用的术语“可穿戴设备”,指的是能够被穿在体表处、体表上或接近体表的任意设备,体表诸如手腕、踝、腰、胸、耳朵、眼睛或者其它身体部分。为了以非侵入性方式从体外进行活体测量,可穿戴设备可以位于表面下脉管系统可被容易地观察的身体部分上,其规格将取决于使用的检测系统的类型。所述设备可以位于非常接近于皮肤或者组织处,但是不必接触或者密切接触皮肤或者组织。诸如腰带、腕带、踝带、头带等等之类的固定物能够被提供用于将设备装在体表处、体表上或接近体表处。固定物可以防止可穿戴设备相对于身体移动以减少测量误差和噪声。而且,固定物可以是用于将可穿戴设备依附于穿戴者身体的粘合基底。在一些例子中,检测器、调制源、询问信号源(如果可应用的话)以及处理器可以提供于可穿戴设备上。在其它实施例中,上述系统可以被实现为用户必须与之接触或者与之接近的固定测量设备,或者被实现为可以在一个或多个测量周期期间临时位于体表或靠紧体表的设备。

[0073] 应当理解,上述实施例以及这里描述的其它实施例,提供用于说明性的目的,而不意在限制。

[0074] 而且,如这里使用的术语“身体状况”应该广泛地理解为包括任意病患、疾病、异

常、损伤、状况或者伤残——例如，生理的、心理的、心脏的、脉管的、矫形的、视觉的、语言或者听力——或者需要医疗保养的任意状况。

[0075] II示范性可穿戴设备

[0076] 可穿戴设备100能够自动地测量穿戴所述设备的人的多个生理参数。如本公开中使用的术语“可穿戴设备”，指的是能够被穿在体表处、体表上或接近体表的任意设备，体表诸如手腕、踝、腰、胸或者其它身体部分。为了以非侵入性方式从体外进行活体测量，可穿戴设备可以位于表面下脉管系统可被容易地观察的身体部分上，其规格将取决于使用的检测系统的类型。所述设备可以位于非常接近于皮肤或者组织处，但是不必触摸或者密切接触皮肤或者组织。诸如腰带、腕带、踝带、头带等等之类的固定物110能够被提供用于将设备装在体表上或接近体表。固定物110可以防止可穿戴设备相对于身体移动以减少测量误差和噪声。在一个例子中，如图1中所示，固定物110可以采取能够环绕身体一部分的可穿戴的带子或者环形物120的形式。而且，固定物110可以是用于将可穿戴设备100依附于穿戴者身体的粘合基底。

[0077] 测量平台130布置在固定物110上以使得它能够位于表面下脉管系统可被容易地观察的身体部位上。测量平台的内表面140预期面对体表安装。测量平台130可以容纳数据收集系统150，其可以包括用于检测至少一个生理参数的至少一个检测器160，所述至少一个生理参数能够包括可能涉及穿戴可穿戴设备的人的身体健康的任意参数。例如，检测器160能够被配置为测量血压、脉搏率、呼吸率、表皮温度等等。检测器160中的至少一个被配置为非侵入性测量接近可穿戴设备的表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物。在非穷举列表中，检测器160可以包括光学的（例如，CMOS、CCD、光电二极管）、声学的（例如，压电式、压电陶瓷）、电化学的（电压、阻抗）、热的、机械的（例如，压力、应力）、磁的或者电磁的（例如，磁共振）传感器中的任何一个。数据收集系统150的组件可以被小型化以使得可穿戴设备可以穿在身体上而不显著干扰穿戴者的日常活动。

[0078] 在一些例子中，数据收集系统150还包括用于发送能够透过穿戴者的皮肤到部分表面下脉管系统——例如，透过到表面下脉管系统的腔中——的询问信号的信号源170。询问信号可以是对穿戴者良性的任何种类的信号，诸如电磁的、磁的、光学的、声学的、热学的、机械的，并且导致产生响应信号，该响应信号可用于测量生理参数，或者更加具体来说，该响应信号可以检测临床相关的分析物到功能化粒子的绑定。在一个例子中，询问信号是电磁脉冲（例如，射频（RF）脉冲）并且响应信号是磁共振信号，诸如核磁共振（NMR）。在另一例子中，询问信号是一种时变磁场，响应信号是由于时变磁场而造成的外部可检测的物理动作。时变磁场以不同于背景的方式通过物理动作调制粒子，使得它们便于检测。在另一个例子中，询问信号是电磁辐射信号。具体来说，询问信号可以是具有大约400纳米到1600纳米之间波长的电磁辐射。更加具体来说，询问信号包括具有大约500纳米到大约1000纳米之间波长的电磁辐射。在一些例子中，功能化粒子包括荧光团。因此，询问信号可以是具有能够使荧光团感光并且透过皮肤或者其它组织和表面下脉管系统的波长（例如，在大约500纳米到大约1000纳米的范围中的波长）的电磁辐射信号，并且响应信号是来自荧光团的能够透过表面下脉管系统和组织以便到达检测器的荧光辐射。

[0079] 在一些情况下，询问信号不是测量一个或多个生理参数所必需的，并且因此，可穿戴设备100可以不包括信号源170。例如，功能化粒子包括自发荧光（autofluorescent）或者

冷光标记器,诸如荧光团,其将自动地发射指示将临床相关的分析物绑定到功能化粒子的响应信号而无需询问信号或者其它外界激励。在一些例子中,功能化粒子可以包括化学发光标记器,被配置为以响应于至少部分地由于目标分析物绑定到粒子而启动的化学反应产生的冷光辐射的形式产生响应信号。

[0080] 收集磁体180还可以被包括在数据收集系统150中。在这样的实施例中,功能化粒子也可以由磁性材料组成或者利用磁性材料功能化,磁性材料诸如强磁性的、顺磁的、超顺磁的或者响应于磁场的任意其它材料。收集磁体180被配置为将磁场引导至部分表面下脉管系统,且该磁场足够强以收集该部分表面下脉管系统中的功能化磁性粒子。磁体可以是可以在测量周期期间导通并且当测量周期完成时截止以便使磁性粒子通过脉管系统扩散。可穿戴设备100还可以包括用户界面190,设备的穿戴者可以经由该用户界面190接收从远程服务器或者其它远程计算设备、或者从设备内的处理器生成的一个或多个推荐或者警告。警告可以是穿戴可穿戴设备的人能够注意到的任意指示。例如,警告可以包括视觉组件(例如,显示器上的文本或图形信息)、听觉组件(例如,警报声音)和/或触觉组件(例如,振动)。而且,用户界面190可以包括其中可以显示警告或者推荐的可见指示的显示器192。显示器192还可以被配置为提供测量的生理参数的指示,例如,正在测量的特定血液分析物的浓度。

[0081] 在一个例子中,可穿戴设备被提供为手腕安装设备,如图2A、图2B、图3A-图3C、图4A、图5B、图6和图7中所示。手腕安装设备可以利用安装腕带或者箍带安装在活体的手腕上,类似于手表或者手镯。如图2A和图2B中所示,手腕安装设备200可以包括以腕带220的形式的固定物210、位于穿戴者手腕的前侧(anterior side)240上的测量平台230和位于穿戴者手腕的后侧260上的用户界面250。设备的穿戴者可以经由用户界面250接收从远程服务器或者其它远程计算设备生成的一个或多个推荐或者警告、或者从测量平台生成的警告。这样的配置可以自然而然地为设备的穿戴者感知,因为对于在手腕的后侧260以供观察来说是普遍的,诸如检查腕表的动作。因此,穿戴者可以容易地查看用户界面上的显示器270。而且,测量平台230可以位于可以容易地观察表面下脉管系统的穿戴者手腕的前侧240。但是,预期其它配置。

[0082] 显示器270可以被配置为显示警告或者推荐的可见指示和/或测量的生理参数的指示,例如,正在测量的特定血液分析物的浓度。而且,用户界面250可以包括用于接受来自穿戴者的输入的一个或多个按钮280。例如,按钮280可以被配置为改变显示器270上的文本或者其它信息。如图2B中所示,测量平台230还可以包括用于接受来自穿戴者的输入的一个或多个按钮290。按钮290可以被配置为接受数据收集系统的控制方面的输入,诸如启动测量周期,或者指示穿戴者当前健康状态(即,正常、偏头痛、呼吸急促、心脏病发作、发烧、类流感症状、食物中毒等等)的输入。

[0083] 在另一示范性手腕安装设备300中,如图3A-3C中所示,测量平台310和用户界面320二者都提供在穿戴者手腕的相同侧,具体来说,在手腕的前侧330。在后侧340上,手表正面350可以布置在带子360上。虽然在图3B中描绘了模拟手表,但是本领域技术人员将认识到可以提供任意类型的时钟,诸如数字钟。

[0084] 如图3C中可见,测量平台310的内侧面370意在接近穿戴者身体穿戴。安放在测量平台310上的数据收集系统380可以包括检测器382、信号源384和收集磁体386。如上所述,

信号源384和收集磁体386可以不提供于可穿戴设备的所有实施例中。

[0085] 在图4A和图4B中所示的另一个例子中,手腕安装设备400包括布置在带子430上的测量平台410,其包括数据收集系统420。测量平台的内侧面440可以位于接近体表以使得数据收集系统420可以询问穿戴者手腕的表面下脉管系统。具有显示器460的用户界面450可以位于朝外面向测量平台410。如上结合其它实施例所述,用户界面450可以被配置为显示:从数据收集系统420收集的数据,包括一个或多个测量分析物的浓度;以及由远程服务器或者其它远程计算设备或者位于测量平台上的处理器生成的一个或多个警告。用户界面420还可以被配置为显示当日时间、日期或者可能与穿戴者相关的其它信息。

[0086] 如图5所示,在又一实施例中,手腕安装设备500可以提供在箍带510上。类似于先前讨论的实施例,设备500包括测量平台520和用户界面530,其可以包括显示器540和一个或多个按钮550。显示器540还可以是被配置为接受穿戴者的一个或多个输入的触摸屏显示器。例如,如图6所示,显示器610可以是触摸屏,其被配置为显示用于接受控制设备600的特定功能或者方面的一个或多个输入或者用户的信息输入(诸如当前健康状态)的一个或多个虚拟按钮620。

[0087] 图7是包括一个或多个可穿戴设备700的系统的简图。一个或多个可穿戴设备700可以被配置为通过一个或多个通信网络720经由通信接口710发送数据到远程服务器730。在一个实施例中,通信接口710包括用于在服务器730之间发送和接收通信的无线收发机。在又一些实施例中,通信接口710可以包括用于发送数据的任意手段,包括有线通信和无线通信二者。例如,通信接口可以包括通用串行总线(USB)接口或者安全数字(SD)卡接口。通信网络720可以是以下中的任意一个:普通老式电话服务(POTS)网络、蜂窝网络、光纤网络和数据网络。服务器730可以包括任意类型的远程计算设备或者远程云计算网络。而且,通信网络720可以包括一个或多个中间物,包括例如其中可穿戴设备700发送数据到移动电话或者其它个人计算设备,其转而发送数据到服务器730。

[0088] 除了从可穿戴设备700接收通信(诸如收集的生理参数数据和由用户输入的关于健康状态的数据)之外,服务器还可以被配置为集中和/或接收从可穿戴设备700或者从其它源接收关于穿戴者的整个病史、环境因素和地理数据的信息。例如,可以针对每个穿戴者在服务器上建立包含穿戴者病史的用户账户。而且,在一些例子中,服务器730可以被配置为定期地从环境数据源接收信息,诸如来自疾病控制中心(CDC)的病毒疾病或者食物中毒爆发数据之类的信息,以及来自国家气象服务的天气、污染和过敏原数据。而且,服务器可以被配置为从医院或者医生接收关于穿戴者身体健康状态的数据。这样的信息可以用于服务器的决策过程中,诸如识别相关性和生成临床方案。

[0089] 另外,服务器可以被配置为在每个测量周期期间集中和/或接收日期、当日时间或每个设备穿戴者的地理位置。这样的信息可以用来检测和监控疾病的空间和时间分布。为此,可穿戴设备可以被配置为确定和/或提供它自己的位置的指示。例如,可穿戴设备可以包括GPS系统,以使得它可以包括通信到服务器的GPS定位信息(例如,GPS坐标)。举例来说,可穿戴设备可以使用涉及三角定位(例如,在蜂窝网络中的基站之间)的技术以确定它的位置。其它位置确定技术也是可能的。

[0090] 服务器还可以被配置为基于关于设备的穿戴者接收到的药或者其它治疗的信息以及至少部分地基于生理参数数据和所指示的用户的身体健康状态,针对药或者其它治疗

的效力进行确定。从该信息中,服务器可以被配置为得出药或者治疗的有效性的指示。例如,如果一种药意在治疗恶心并且设备的穿戴者没有指示在开始用该药治疗的过程之后他或她感觉恶心,那么服务器可以被配置为得出指示该药对于那个穿戴者是有效的。在另一例子中,可穿戴设备可以被配置为测量血糖。如果穿戴者被开了意在治疗糖尿病的药,但是服务器从可穿戴设备接收到指示穿戴者的血糖已经随着若干个测量周期而升高的数据,则服务器可以被配置为得出该药对该穿戴者来说对其预期目的无效的指示。

[0091] 而且,系统的一些实施例可以包括可以自动实现或者由设备的穿戴者控制的隐私控制。例如,在穿戴者的收集到的生理参数数据和身体健康状态数据被上传到云计算网络供临床医生进行趋势分析的情况下,数据可以在其被存储或者使用之前以一种或多种方法处理,以便消除个人可识别的信息。例如,用户的身份可以被处理以使得不能够对该用户确定任何个人可识别信息,或者在位置信息被获得的情况下用户的地理位置可以被通用化(诸如城市、邮政编码或者州等级),以使得不能确定用户的具体地点。

[0092] 另外或者可替换地,设备的穿戴者可以被提供有控制设备是否或如何收集关于该穿戴者的信息(例如,关于用户的病史的信息、社交动作或者活动、职业、用户的偏好或者用户的当前位置),或者控制这样的信息可以如何使用的机会。从而,穿戴者可以对如何收集关于他或者她的信息以及如何由临床医生或者内科医师或者数据的其它用户使用进行控制。例如,穿戴者可以选择:从他或她的设备收集到诸如身体健康状态和生理参数的数据,可以仅仅被用于响应于他或者她自己数据的收集和比较生成个体基线和推荐,并且可以不用于生成群体基线或者用于群体相关性研究中。

[0093] III用于可穿戴设备的示范性电子平台

[0094] 图8是示出根据示范性实施例的可穿戴设备800的组件的简化框图。可穿戴设备800可以采取以下中的一种形式或者类似于以下中的一种形式:图2A-2B、图3A-3C、图4A-4C、图5和图6中所示的手腕安装设备200、300、400、500、600。但是,可穿戴设备800也可以采取其它形式,诸如踝、腰或者胸安装设备。

[0095] 具体来说,图8示出具有数据收集系统810、用户界面820、用于发送数据到服务器的通信平台830和(多个)处理器840的可穿戴设备800的例子。可穿戴设备800的组件可以布置在用于将设备安装到部分表面下脉管系统可被容易地观察的外部体表的固定物850上。

[0096] 处理器840可以是通用处理器或者专用处理器(例如,数字信号处理器、专用集成电路等等)。一个或多个处理器840可以被配置为运行存储在计算机可读介质860中并且可被执行以提供这里描述的可穿戴设备800的功能的计算机可读程序指令870。

[0097] 计算机可读介质860可以包括或者采取非瞬时的、可以由至少一个处理器840读取或者访问的计算机可读存储介质的一种或多种形式。一种或多种计算机可读存储介质可以包括易失性和/或非易失性存储器组件,诸如光的、磁性的、有机物或者其它存储器或者磁盘存储器,这些存储器组件能够整体地或部分地与一个或多个处理器840中的至少一个集成。在一些实施例中,计算机可读介质860可以使用单个物理设备(例如,光的、磁的、有机物或者其它存储器或者磁盘存储单元)实现,而在其它实施例中,计算机可读介质860可以使用两个或更多个物理设备实现。

[0098] 数据收集系统810包括检测器812,并且在一些实施例中,包括信号源814。如上所述,检测器812可以包括能够检测至少一个生理参数的任意检测器,其可以包括可能涉及穿

戴该可穿戴设备的人的身体健康的任意参数。例如,检测器812能够被配置为测量血压、脉搏率、呼吸率、表皮温度等等。检测器812中的至少一个被配置为非侵入性测量接近可穿戴设备的表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物。在一些例子中,检测器812可以包括光学的(例如,CMOS、CCD、光电二极管)、声学的(例如,压电式、压电陶瓷)、电化学的(电压、阻抗)、热的、机械的(例如,压力、拉力)、磁的或者电磁的(例如,磁共振)传感器中的一个或多个。

[0099] 在一些例子中,数据收集系统810还包括用于发送能够透过穿戴者的皮肤到部分表面下脉管系统的询问信号的信号源814。一般,信号源814将生成询问信号,该询问信号将产生可以由一个或多个检测器812检测的响应信号。询问信号可以是对穿戴者良性的任何种类的信号,诸如电磁的、磁的、光的、声学的、热的、机械的,并且导致产生响应信号,该响应信号能够用于测量生理参数或者更加具体来说能够检测临床相关的分析物到功能化粒子的绑定。在一个例子中,询问信号是电磁脉冲(例如,射频(RF)脉冲)并且响应信号是磁共振信号,诸如核磁共振(NMR)。在另一例子中,询问信号是一种时变磁场,响应信号是由于时变磁场而造成的外部可检测的物理动作。时变磁场以不同于背景的方式通过物理动作调制粒子,使得它们便于检测。在另一个例子中,询问信号是电磁辐射信号。具体来说,询问信号可以是具有大约400纳米到1600纳米之间波长的电磁辐射。更加具体来说,询问信号包括具有大约500纳米到大约1000纳米之间波长的电磁辐射。在功能化粒子包括荧光团的例子中,询问信号因此可以是具有能够使荧光团感光并且透过皮肤或者其它组织和表面下脉管系统的波长(例如,在大约500纳米到大约1000纳米的范围中的波长)的电磁辐射信号,并且响应信号是来自荧光团的能够透过表面下脉管系统和组织以便到达检测器的荧光辐射。

[0100] 存储在计算机可读介质860上的程序指令870可以包括用于执行或者方便这里描述的部分或者所有设备功能的指令。例如,在示出的实施例中,程序指令870包括控制器模块872、计算和决策模块874以及警告模块876。

[0101] 控制器模块872能够包括用于操作数据收集系统810,例如,检测器812和信号源814的指令。例如,控制器872可以在预设置的测量周期中的每一个期间激活信号源814和/或检测器812。具体来说,控制器模块872能够包括用于控制信号源814在预设测量时间发送询问信号的指令和用于控制检测器812接收响应于在预设测量时间发送的询问信号从部分表面下脉管系统发送的表示响应信号的数据的指令。控制器模块872还可以包括用于操作用户界面820的指令。例如,控制器模块872可以包括用于显示由数据收集系统810收集并且由计算和决策模块874分析的数据或者用于显示由警告模块876生成的一个或多个警告的指令。而且,控制器模块872可以包括基于用户界面820接受的输入运行特定功能的指令,诸如由布置在用户界面上的一个或多个按钮接受的输入。

[0102] 通信平台830也可以由控制器模块872内的指令操作,诸如用于经由无线天线发送和/或接收信息的指令,无线天线可以布置在可穿戴设备800上或可穿戴设备800中。通信接口830能够选择性地包括一个或多个振荡器、混频器、频率引射器(frequency injector)等等,用于在载波频率调制和/或解调将由天线发送和/或接收的信息。在部分例子中,可穿戴设备800被配置为通过以远程服务器或者其它远程计算设备可察觉的方式调制天线的阻抗来指示处理器的输出。

[0103] 计算和决策模块874可以包括用于以下操作的指令:从数据收集系统810接收响应

信号的形式的数据,分析数据以确定是存在还是不存在目标分析物,量化测量的(多个)生理参数,诸如目标分析物的浓度,以及分析数据以确定是否指示身体状况。具体来说,计算和决策模块872可以包括用于以下操作的指令:针对每个预设测量时间,基于在预设测量时间由检测器检测到的响应信号确定临床相关分析物的浓度,以及针对每个预设测量时间,基于至少临床相关分析物的相应浓度确定是否指示身体状况。预设测量时间可以设置为任意时间段,并且在一个例子中,大约为一个小时间隔。

[0104] 在一些例子中,计算和决策模块874的程序指令可以存储在计算机可读介质中并且由位于可穿戴设备外部的处理器运行。例如,可穿戴设备能够被配置为从穿戴者收集关于生理参数的特定数据,然后发送数据到远程服务器以供进一步处理,远程服务器可以包括移动设备、个人计算机、云或者任意其它远程系统。

[0105] 计算机可读介质860还可以包含对于确定是否指示身体状况可能是必需的其它数据或者信息,诸如设备的穿戴者的病史和健康历史。而且,计算机可读介质860可以包含与特定分析物基准相应的数据,超过或低于该基准时指示身体状况。基准可以预存储在计算机可读介质860上,可以从远程源发送,诸如远程服务器,或者可以由计算和决策模块874自己生成。计算和决策模块874可以包括用于基于在若干测量周期收集的数据针对设备的穿戴者生成个体基准的指令。例如,计算和决策模块874可以通过将在几天过程中测量的每个测量周期的分析物浓度平均,来针对多个测量周期中的每一个生成目标血液分析物的基准浓度,并且将那些基准浓度存储在计算机可读介质860中供稍后的比较。也可以由远程服务器生成基准并且经由通信接口830发送到可穿戴设备800。当确定指示身体状况时,计算和决策模块874也可以至少部分地基于临床方案的会诊生成对于设备的穿戴者的一个或多个推荐。这样的推荐可以可替换地由远程服务器生成并且发送到可穿戴设备。

[0106] 在一些例子中,收集的生理参数数据、基线规范、由设备穿戴者输入的健康状态信息以及生成的推荐和临床方案可以另外输入到云网络并且可由穿戴者的内科医师下载获得。也可以在云计算网络中对收集的数据执行趋势和其它分析并且可由内科医师或者临床医生下载获得,诸如生理参数数据和身体健康状态信息。

[0107] 而且,来自设备穿戴者的个体或者群体的生理参数和身体健康状态数据可以由内科医师或者临床医生使用以监控药或者其他治疗的效力。例如,可以从参与临床研究的设备穿戴者群体收集高密度、实时数据以评定开发的药或者治疗的安全性和效力。这样的数据也可以在个体级别使用以评定对于一种药或者治疗的特定穿戴者反应。基于该数据,内科医师或者临床医生也能够设计药物治疗以适合个体需要。

[0108] 响应于计算和决策模块874的指示身体状况的确定,警告模块876可以经由用户界面820生成警告。该警告可以包括诸如显示在显示器上的文本或者图形信息这样的视觉组件、听觉组件(例如,警报声音)和/或触觉组件(例如,振动)。文本信息可以包括一个或多个推荐,诸如设备的穿戴者联系专业医疗人员、寻求即时医疗保养或者服用药物的推荐。

[0109] 图9是示出根据示范性实施例的可穿戴设备900的组件的简化框图。除了可穿戴设备900的数据收集系统910还包括收集磁体916之外,可穿戴设备900在所有方面与可穿戴设备800相同。在该例子中,收集磁体916可以用来局部收集存在于接近收集磁体916的表面下脉管系统的区域中的功能化磁性粒子。如上所述,收集磁体916被配置为将磁场引导到部分表面下脉管系统中,且该磁场足以引起功能化磁性粒子收集在该部分表面下脉管系统的腔

中。可穿戴设备900包括数据收集系统910,其包括检测器912、信号源914(如果提供的话)和收集磁体916、用户界面920、通信接口930、处理器940和其上存储有程序指令970的计算机可读介质960。可穿戴设备900的所有组件可以提供在固定物950上。在该例子中,程序指令970可以包括控制器模块962、计算和决策模块964和警告模块966,类似于图8中阐述的例子,包括用于执行或者方便这里描述的部分或者所有设备功能的指令。控制器模块962还包括用于操作收集磁体916的指令。例如,控制器模块962可以包括用于在测量周期期间激活收集磁体达一定时间量的指令。

[0110] IV说明性功能化粒子

[0111] 在一些例子中,如上所述的可穿戴设备通过检测临床相关分析物到功能化粒子的绑定来获得至少部分与身体健康相关的信息,功能化粒子例如微粒或者纳米粒子。粒子可以通过以共价方式连接被设计为选择性地绑定或以其它方式识别特定的临床相关分析物的生物受体来被功能化。例如,粒子可以用各种生物受体来功能化,包括抗体、核酸(DNA、siRNA)、低分子重量配位体(叶酸、维生素B1、二巯基丁二酸)、肽(RGD、LHRD、抗体原肽、内化肽)、蛋白质(BSA、铁传递蛋白、抗体、植物凝血素、细胞活素、纤维蛋白原、凝血酶)、多糖(透明质酸、聚氨基葡萄糖、葡聚糖、低聚糖、肝磷脂)、多不饱和脂肪酸(棕榈酸、磷脂)、质粒。功能化粒子可以通过注射、摄取、吸入、经皮地或者以一些其它方式引导到人的血流中。

[0112] 当临床相关分析物存在于血液或者脱离血液存在或者以特定浓度或者特定浓度范围存在时,该临床相关分析物可以是指示身体状况或者指示身体状况可能危急。例如,临床相关分析物可以是酶、激素、蛋白质或者其它分子。在一个相关例子中,特定蛋白质生物标志被公知为预示就要发生的动脉斑块破裂(arterial plaque rupture)。这样的蛋白质生物标志被公知为仅仅在直接导致动脉斑块破裂以及在动脉斑块破裂病发时存在于血液中。斑块破裂引起血凝块的形成,血凝块能够堵塞血流或者破裂并游移到其它身体部分。在这些情况中任意一个中,如果凝块堵塞流向心脏的血管,则它导致心脏病发作。如果它堵塞了流入大脑的血管,则它导致中风。如果供给胳膊或腿的血减少或者堵塞,则它可能导致行走困难并且最后导致坏疽。通过提供由将选择性地绑定到该目标分析物的生物受体功能化的粒子,在脉管系统中这些蛋白质生物标志的存在可以被检测到,并且身体状况(即,中风、心脏病发作)被预防。

[0113] 所述粒子可以由可生物降解的或者不能生物降解的材料制成。例如,所述粒子可以由聚苯乙烯制成。不能生物降解的粒子可以被提供为具有去除手段以预防身体中有害堆积。通常,粒子可以被设计成具有较长半衰期以使得它们保持在脉管系统或者体液中达若干测量周期。但是,取决于粒子的寿命,可穿戴设备的用户可以周期性地引入新批量的功能化粒子到脉管系统或者体液中。

[0114] 生物受体可被用于诊断过程,甚至在摧毁特定目标的治疗中使用,诸如抗肿瘤治疗或者靶向化疗。粒子可以被设计成一旦被绑定到生物受体就从身体内去除或者摧毁目标分析物。附加功能团可以被添加到粒子用以发出例如粒子一旦被绑定到目标分析物时可以通过肾脏从身体去除的信号。

[0115] 而且,粒子可以被设计成要么可释放地要么不可逆转地绑定到目标分析物。例如,如果希望粒子参与如上所述的摧毁目标分析物或者从身体去除目标分析物,则粒子可以被设计成不可逆转地绑定到目标分析物。在其它例子中,粒子可以被设计成在已经进行测量

之后释放目标分析物,要么自动地要么响应于外部或者内部激励。

[0116] 本领域技术人员将以最广泛的意义理解术语“粒子”,并且它可以采取任意制造材料、分子、色氨酸、病毒、噬菌体等等的形式。而且,粒子可以具有任意形状,例如,球状、条状、不对称形状等等,并且可以由固体、液体或者气态材料或者其组合构成。粒子可以具有小于大约20微米的直径。在一些实施例中,粒子具有大约10纳米到1微米量级的直径。在更多实施例中,直径为10-100纳米量级的小粒子可以聚集以形成较大的1-10微米量级的“簇”或者“组合”。在该布置中,组合将提供较大粒子的信号强度,但是应当是可变形的,由此预防在较小血管和毛细管中的堵塞。

[0117] 可以在利用激励信号输入或者不利用激励信号输入的情况下检测功能化粒子到目标分析物的绑定。术语“绑定”以其最广泛的意义理解,以便包括受体与目标分析物之间的任意可检测的相互作用。例如,一些粒子可以通过诸如荧光团或者自发荧光、荧光的或者化学发光标记器这样的合成物或者分子被功能化,当粒子在没有激励输入的情况下被绑定到目标分析物时,所述合成物或者分子生成响应信号。在其它例子中,功能化粒子可以响应于外界激励,诸如电磁的、声学的、光的或者机械的能量,在它们的绑定状态下产生与未绑定状态不同的响应信号。

[0118] 而且,粒子可以由顺磁的或者铁磁材料形成或者通过磁性部分(magnetic moiety)功能化。粒子的磁性可以在磁共振检测方案中采用以提高检测灵敏度。在另一例子中,外部磁体可以用来在测量周期期间局部收集表面下脉管系统的区域中的粒子。这样的收集可能不仅仅增加粒子与分析物之间的速度差,因此每单位时间调查大得多的体积,而且也可能增强用于随后检测的信号。

[0119] V用于可穿戴设备的操作的说明性方法

[0120] 图10是用于操作可穿戴设备以进行生理参数的非侵入性的、活体的、实时测量的方法1000的流程图。可穿戴设备首先安装到受试验的人的体表,其中体表接近于一部分表面下脉管系统(1010)。在一些例子中,经由信号源,可穿戴设备发送询问信号到该部分表面下脉管系统中(1020)。然后,经由检测器,可穿戴设备检测从部分表面下脉管系统发送的响应信号,其中所述响应信号与临床相关分析物到存在于表面下脉管系统的腔中的功能化粒子的绑定相关(1030)。在一些例子中,响应于询问信号生成响应信号。功能化粒子被配置为绑定到临床相关分析物并且可以包括受体,诸如抗体。术语“绑定”以其最广泛的意义理解,以便也包括临床相关分析物与功能化粒子之间的任意可检测的相互作用。然后,可穿戴设备基于响应信号确定存在临床相关分析物、不存在临床相关分析物和/或临床相关分析物的浓度(1040)以及基于存在临床相关分析物、不存在临床相关分析物和/或临床相关分析物的浓度确定是否指示身体状况(1050)。而且,在功能化粒子是磁性的例子中,可穿戴设备还可以引导磁场到部分表面下脉管系统,该磁场足够引起功能化磁性粒子在该部分表面下脉管系统的腔中收集。

[0121] 图11A-11B、图12A-12B以及图13A-13B是示出手腕安装设备的各种例子的操作的人手腕的部分截面侧视图。在图11A和图11B中所示的例子中,手腕安装设备1100包括安装在带子或腕带1120上并且朝向穿戴者手腕的前侧1190的测量平台1110。测量平台1110位于可容易地观察到表面下脉管系统1130的手腕的一部分上。功能化粒子1140已经通过上述讨论到的手段之一被引入到表面下脉管系统的腔中。在该例子中,测量平台1110包括既具有

检测器1150又具有信号源1160的数据收集系统。图11A示出当测量设备1100停用时表面下脉管系统的状态。在测量周期期间表面下脉管系统的状态在图11B中示出。此时,信号源1160正在发送询问信号1162到部分表面下脉管系统并且检测器1150正在接收响应于询问信号1162生成的响应信号1152。响应信号1152与将存在于表面下脉管系统中的临床相关分析物到功能化粒子1140的绑定相关。如上所述,在一些实施例中,询问信号可以不是生成与分析物到功能化粒子的绑定相关的响应信号所必需的。

[0122] 类似于图11A和图11B中所描绘的系统,图12A和图12B示出手腕安装设备1200,包括安装在带子或者腕带1220上并且朝向穿戴者手腕的前侧1290的测量平台1210。在该例子中,测量平台1210包括具有检测器1250、信号源1260和收集磁体1270的数据收集系统。图12A示出当测量设备1200停用时表面下脉管系统的状态。当测量设备1200在测量周期期间是激活的时表面下脉管系统的状态在图12B中示出。此时,收集磁体1270生成足够引起存在于表面下脉管系统1230的腔中的功能化磁性粒子1240在接近磁体1270的区域中收集的磁场1272。信号源1260发送询问信号1262到部分表面下脉管系统并且检测器1250正在接收响应于询问信号1262生成的响应信号1252。响应信号1252与将存在于表面下脉管系统中的临床相关分析物到功能化磁性粒子1240的绑定相关。如上所述,在一些实施例中,询问信号可以不是生成与分析物到功能化磁性粒子的绑定相关的响应信号所必需的。

[0123] 图13A和图13B示出具有布置在带子1320上的测量平台1310的手腕安装设备1300的又一实施例,其中检测器1350和信号源1360位于穿戴者手腕的前侧1390上并且收集磁体1370布置在穿戴者手腕的后侧1380上。类似于上面讨论的实施例,图13A示出当测量设备1300停用时表面下脉管系统的状态。当测量设备1300在测量周期期间是激活的时表面下脉管系统的状态在图13B中示出。此时,收集磁体1370生成足够引起存在于表面下脉管系统1330的腔中的功能化磁性粒子1340在接近磁体1370的区域中收集的磁场1322。信号源1360发送询问信号1362到部分表面下脉管系统并且检测器1350正在接收响应于询问信号1362生成的响应信号1352。响应信号1352与将存在于表面下脉管系统中的临床相关分析物到功能化磁性粒子1340的绑定相关。如上所述,在一些实施例中,询问信号可以不是生成与分析物到功能化磁性粒子的绑定相关的响应信号所必需的。

[0124] 图12B和图13B二者示出由信号源(1260、1360)发送的询问信号(1262、1362)和由检测器(1250、1350)检测的响应信号(1252、1352)的路径基本上重叠在一部分表面下脉管系统上。在一些例子中,信号源(1260、1360)和检测器(1250、1350)可以彼此倾斜以使得它们从基本上相同的表面下脉管系统的区域询问和检测。但是,在一些实例中,诸如在图11B中所示的例子中,由信号源(1260、1360)发送的询问信号(1262、1362)和由检测器(1250、1350)检测的响应信号(1252、1352)的路径可以不重叠。

[0125] VI使用手腕安装设备的实时、高密度生理数据收集的说明性方法

[0126] 图14是用于使用可穿戴设备得到生理参数的实时、高密度、非侵入性的、活体测量的方法1400的流程图。在第一步中,可穿戴设备在多个测量周期中的每一个期间自动地测量一个或多个生理参数(1410)。测量周期的长度可以在设备上自己设置或者可以例如通过来自远程服务器的指令远程地设置。设备可以配置为每天许多测量周期——例如,连续的、每秒、每分钟、每小时、每6小时等等——或者可以被配置为每周一次或者每月一次进行测量。而且,可以针对正在测量的生理参数中的每一个设置不同的测量周期。测量周期可以延

长经过多个连续日并且连续日中的每一个可以包括多个测量周期。连续日中的每一个还可以包括至少二十四个小时并且所述多个连续日可以包括至少三十天。至少一些生理参数通过非侵入性检测接近可穿戴设备的表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物来测量。

[0127] 在测量周期结束之后,对于多个测量周期中的每一个来说,可穿戴设备发送表示在该测量周期期间测量的生理参数的数据到服务器(1420)。可穿戴设备可以被配置为自动发送数据到服务器,可以被配置为根据穿戴者的命令发送,或者可以被配置为根据来自远程服务器的指令发送。而且,设备可以被配置为在每个测量周期的结束时,或者以更高频率或者更低频率自动发送数据。例如,设备可以被配置为每五分钟、每一天的结束、每月末、夜间等等发送。

[0128] 作为响应,所述服务器被配置为基于在多个测量周期可穿戴设备发送的数据提炼基线规范(1430)。在一些实施例中,基线规范包括基于在多个测量周期中由可穿戴设备发送的数据针对穿戴者可穿戴设备的个别用户的个体基线规范。如上所述,基线规范可以包括对于一个或多个穿戴者生理参数一般如何随时间(诸如在一天、一周或者一月期间)变化的模式。基线规范还可以包括特定目标分析物的阈值,超过或低于该阈值可以指示身体状况。

[0129] 在服务器提炼了对于设备的穿戴者的个体基线规范之后,服务器可以从可穿戴设备接收在一个或多个附加测量周期期间测量的关于生理参数的附加数据(1440)。然后服务器可以将附加测量周期中收集的附加数据与个体基线规范比较。如果附加数据与个体基线规范所体现的模式一致,则服务器可以确定穿戴者的状况尚未改变。另一方面,如果附加数据偏离了基线规范中体现的模式,则服务器可以检测穿戴者状况的改变(1450)。例如,状况的改变能够指示穿戴者已经发展出疾病、紊乱或者其它不利的身体状况或者近期可能有处于严重身体状况的风险,诸如中风或者心脏病发作。

[0130] 如果服务器基于个体基线规范和附加数据检测到状况的改变,则它可以基于检测到的状况的改变和临床方案生成一个或多个推荐(1460)。例如,服务器可以生成穿戴者服用特定药物或者补品,与专业医疗人员安排会面,到医院寻求即时的医疗保养,戒除特定活动等推荐。服务器还可以被配置为接收多个可穿戴设备测量的关于生理参数的数据(1470)并且使用该数据以至少部分地制订临床方案。临床方案也可以至少部分地基于任意已知的穿戴者的身体健康信息或者病史和/或基于医疗领域中的认证的护理标准来制订。可穿戴设备可以接收由服务器生成的一个或多个推荐(1470)并且经由可穿戴设备上的用户界面提供一个或多个推荐的指示。

[0131] 在一些实施例中,服务器可以被配置为接收由多个可穿戴设备测量的关于生理参数的数据。服务器可以使用从多个可穿戴设备——被多个用户穿戴着——收集到的该数据来至少部分地提炼群体基线规范。这样的群体基线规范可以用于例如与个体基线规范进行比较。本领域技术人员将容易地认识到,随着时间测量的个体生理参数与个体自己的基线的比较可能不足够识别该生理参数的异常。例如,虽然设备的个体穿戴者的生理参数可能不偏离该个体基线,但是该个体基线可以大大高于从多个设备的穿戴者收集到的数据生成的群体基线。从而,与“正常”或“平均”的群体的比较可能对有效标识或者预防个体的身体状况是必需的。

[0132] 因此,服务器还可以被配置为从可穿戴设备接收在一个或多个附加测量周期期间

测量的附加数据,基于群体基线规范和附加数据检测状况的改变,并且基于检测到的状况的改变和临床方案生成一个或多个推荐。可穿戴设备可以接收由服务器生成的一个或多个推荐并且经由可穿戴设备上的用户界面提供一个或多个推荐的指示。

[0133] 在另一实施例中,所述方法可以包括将功能化粒子引入血液,其中功能化磁性粒子被配置为绑定到一个或多个分析物。如图15所示,可穿戴设备可以通过将询问信号从可穿戴设备中的信号源引导到接近可穿戴设备的表面下脉管系统中,来非侵入性地测量接近可穿戴设备的表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物(1510)。如上所讨论的那样,在功能化粒子生成与一个或多个分析物的绑定相关的响应信号而无需询问信号的情况下,该步骤可以不是必需的。在任何情况下,可穿戴设备可以通过检测器检测响应于询问信号从接近可穿戴设备的表面下脉管系统发送的响应信号(1520)。响应信号与一个或多个分析物到功能化粒子的绑定相关。在使用询问信号的例子中,询问信号可以包括时变磁场,并且响应信号可以包括由于时变磁场而造成的外部可检测的物理动作。询问信号可以包括电磁脉冲(例如,射频(RF)脉冲)并且响应信号可以包括磁共振(MR)信号。询问信号可以包括具有在大约400纳米到大约1600纳米之间波长的电磁辐射,更加具体来说,具有大约500纳米到大约1000纳米之间的波长。在功能化粒子还包括荧光团的情况下,响应信号可以包括响应于询问信号由荧光团发送的荧光辐射。

[0134] 在一些例子中,功能化粒子还可以是磁性的。测量表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物的过程还可以包括从可穿戴设备中的磁体引导磁场到接近可穿戴设备的表面下脉管系统中(1530)。磁场足够引起功能化磁性粒子收集在接近可穿戴设备的表面下脉管系统的腔中。

[0135] 图16是用于使用可穿戴设备得到生理参数的实时、高密度、非侵入性的、活体测量的方法1600的流程图。在第一步中,可穿戴设备在多个测量周期中的每一个期间自动地测量一个或多个生理参数(1610)。测量周期可以延长经过多个连续日,其中连续日中的每一个包括多个测量周期。至少一些生理参数通过非侵入性检测接近可穿戴设备的表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个分析物来测量。

[0136] 当对于多个测量周期中的每一个的测量周期结束时,可穿戴设备自动地、无线地发送表示在该测量周期期间测量的生理参数的数据到服务器(1620)。服务器可以被配置为当测量周期结束时接收在该测量周期中可穿戴设备的用户的身体健康状态的指示(1630)并且推导得出用户的身体健康状态与表示在测量周期期间测量的生理参数的数据之间的相关性(1640)。例如,服务器可以被配置识别模式:例如,每当生理参数到达或者跌至给定水平时,设备的穿戴者指示他或她经历偏头痛。这些模式或者相关性的识别可以帮助医疗专业人员识别、预防、确诊和/或治疗该个体的身体健康状况。而且,服务器可以被配置为使用这些相关性以警告用户身体状况可能即将来临。

[0137] 可以基于在多个测量周期由可穿戴设备发送的数据由服务器提炼基线规范(1650)。服务器还可以被配置为从可穿戴设备接收在一个或多个附加测量周期期间测量的表示生理参数的附加数据(1660),基于基线规范和附加数据检测状况中的改变(1670),并且基于检测到的状况的改变和临床方案生成一个或多个推荐(1680)。临床方案可以至少部分地基于推导得出的相关性来制订。例如,临床方案可以基于当前测量的生理参数与推导得出的在先前测量的生理参数与先前报告的身体健康状态之间的相关性之间的比较,来指

示某身体状况可能即将来临。

[0138] 在另一个例子中,服务器可以被配置为接收由多个可穿戴设备测量的关于生理参数的数据,并且接收在多个测量周期中多个可穿戴设备的用户的身体健康状态的指示。然后,服务器可以推导得出用户的身体状况与表示在多个测量周期期间测量的生理参数的数据之间的相关性。这种类的群体数据可能是重要的,因为这样的相关性在之前从未在生理参数与特定健康状况之间提取过。这样的相关性可以用于身体健康状况的预测、预防、确诊和治疗中。服务器还可以被配置为从可穿戴设备接收在一个或多个附加测量周期期间测量的表示生理参数的附加数据,并且基于接收到的附加数据和临床方案生成一个或多个推荐,其中临床方案是至少部分地基于推导得出的相关性制订的。

[0139] 在另一个例子中,可穿戴设备自己可以被配置为执行如上所述的像远程服务器执行的那些步骤。例如,可穿戴设备可以被配置为分析表示生理参数的数据,生成基线规范,将从附加测量周期收集的数据与基线规范相比较,以及基于临床方案生成推荐。可穿戴设备还可以被配置为要么自动地要么以其它的频率发送给定数据到远程服务器。

[0140] VII具有调制源的说明性的非侵入性分析物检测系统

[0141] 诸如如上所述任何一个那样的分析物检测系统中的信噪比(SNR)可以通过如下方式增加:相对于背景信号以及在一些情况下相对于未绑定粒子响应信号,调制从表面下脉管系统(或者其它身体系统)发送的分析物响应信号。这样的调制能够提高系统的灵敏度以及在存在于血液或者其它体液中的目标分析物与其它分析物、粒子、细胞、分子、血液成分、骨头以及组织等等之间进行辨别的能力。这对于一些分析物特征化的方法,诸如光学法,或者在目标分析物在血液中稀有或者属于相对较小尺寸的情况下,以及对于荧光检测技术——其可能因为身体中的其它组织、细胞和分子具有一些固有的荧光属性而导致高水平的背景噪声所以经常遭遇低分辨率,可能是特别有价值的。

[0142] 图17A-17B,其是人手腕的部分截面侧视图,示出示范性系统1700的操作,系统1700包括被配置为与存在于血液或者其它体液中的一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子1740、被配置为检测从诸如表面下脉管系统这样的身体部分发送的响应信号1752的检测器1750、以及被配置为调制响应信号1752的调制源1770。功能化粒子1740可以通过任意已知的途径,包括口服的、经皮的、外用的、透粘膜地、肌肉注射等等,被引入到身体中,例如表面下脉管系统1730的腔中。在一些实施例中,系统1700也可以包括信号源1760,但是如上所述,询问信号1762不是在任何生成响应信号1752的情况下都是必需的。而且,在一些实施例中,信号源1760自己可以被调制(由此也调制响应信号1752)。在这些实施例中,调制和询问实质上被组合在一起。

[0143] 在一些实施例中,系统1700可以通过可穿戴设备1710实现,其可以包括能够穿戴在体表处、体表上或者接近体表的任意设备,体表诸如手腕、踝、腰、胸或者其它身体部分。可穿戴设备1710可以位于可容易地观察表面下脉管系统(或者其它身体系统)的身体部分上或者与其接近,以使得可以非侵入性地从身体外部进行分析物测量。设备1710可以位于非常接近于皮肤或者组织处,但是不必接触或者密切接触皮肤或者组织。另外或者可替换地,系统1700可以通过在皮肤下可容易地观察表面下脉管系统或者其它身体系统的位置处植入一个或多个组件,诸如检测器1750、信号源1760和/或调制源1770,来实现。系统1700也可以实现为固定设备或者实现为在一个或多个测量周期中临时靠在体表或者接近体表的

设备。

[0144] 诸如腰带、腕带、腕表、踝带、头带、眼镜、项链、耳环等等之类的固定物1720,能够被提供用于将设备1710安装或稳定在体表处、体表上或接近体表处。固定物1720可以防止可穿戴设备1710相对于身体移动以减少测量误差和噪声。而且,固定物1720可以是用于将可穿戴设备依附于穿戴者身体的粘合基底。检测器1750、调制源1770、询问信号源1760(如果应用的话)以及在一些示例中还有处理器(未示出)或者其部分,可以提供于可穿戴设备1710上。固定物1720可以被设计为使得设备1710可以被持续穿戴而不干扰穿戴者的日常活动以使得测量可以在整个白天进行。在其它例子中,固定物1720可以被设计成仅仅在测量周期期间临时把设备1710放在身体上或接近身体。检测器1750、调制源1770以及信号源1760(如果应用的话)中的每一个能够彼此接近地位于如图17A-17B中所示的固定物的相同部分上,或者能够位于固定物1720上的不同位置。

[0145] 在图17B中示出在测量周期期间表面下脉管系统的状态。在该实施例中,信号源1760发送询问信号1762到身体部分中并且检测器1750接收从身体发送的响应信号1752。响应信号1752可以包括分析物响应信号、未绑定粒子信号和背景信号。分析物响应信号与存在于身体中的目标分析物与功能化粒子1740的相互作用相关,并且在一些情况下,可能响应于询问信号1762生成。如上所述,在一些实施例中,询问信号可以不是生成与将分析物到功能化粒子的绑定相关的响应信号所必需的。而且,在其它例子中,通过生成经调制的询问信号,调制源可以实质上充当信号源的角色。

[0146] 调制源1770应用调制1772到身体部分,调制1772被配置为调制响应信号。具体地说,调制源1770可以被配置为与背景信号不同地调制分析物响应信号。背景信号可以包括从除了系统1700正在监控的物体,即(多个)目标分析物,之外的物体发送的任意信号。在一些例子中,背景信号可以通过血液或者其它体液中的其它分子、细胞或者粒子生成,其它体液包括:组织、诸如皮肤、静脉、肌肉等等;骨头;或者存在于穿戴者身体中的其它对象。背景信号可以由询问信号对这些对象的激励生成,诸如通过生成自发荧光信号,或者由于这些对象的一些固有性质,诸如化学发光等等。

[0147] 绑定粒子1742和未绑定粒子1744二者都可以存在于可穿戴设备1710的区域中的表面下脉管系统1730中。“绑定”粒子1742包括绑定到(多个)目标分析物或者以其它方式与(多个)目标分析物相互作用的任意粒子。从这些绑定粒子1742发送分析物响应信号。相反地,“未绑定”粒子1744包括未绑定到(多个)目标分析物或者未以其它方式与(多个)目标分析物相互作用的任意粒子。未绑定粒子1744可以产生未绑定粒子信号(未示出),其与(多个)目标分析物和功能化粒子1740的绑定或者相互作用不相关。在一些例子中,调制源1770可以被配置为与未绑定粒子信号不同地调制分析物响应信号,以使得分析物响应信号可以与未绑定粒子信号区别开。这样的区别可以用来确定绑定到(多个)目标分析物或者与(多个)目标分析物相互作用的粒子1740的数目或百分比,其可以用来确定血液或者其它体液中(多个)目标分析物的浓度,以便确定粒子是否正在从身体中清除或者清除到什么程度,等等。

[0148] 调制源1770可以包括用于调制响应信号1752的任意手段。在一些情况下,分析物响应信号可以与背景信号不同地被调制,并且在其它情况下,分析物响应信号可以与未绑定粒子信号不同地被调制,或者与背景信号和未绑定粒子信号不同地被调制。例如,调制源

1770可以被配置为通过空间地调制绑定粒子1742来变更分析物响应信号。调制源1770可以被配置为调制光学特性,包括绑定粒子1742的荧光、冷光或者化学发光。在更多例子中,调制源1770可以被配置为变更绑定粒子1742的磁性的、电的、声学的和/或物理的特性。调制源1770可以是物理结构或者它可以是应用于身体的信号或者能量,或者其组合。因此,调制1772可以包括任意空间、时间的、频谱的、热的、磁的、光的、机械的、电的、声的、化学的或者电化学类型的调制或其任意组合。

[0149] 在一个例子中,调制源1770可以被配置为空间地调制分析物响应信号。例如,空间调制可以采用绑定粒子相对于未绑定粒子和在脉管系统1730内移动的不令人感兴趣的其它项的速度、旋转、大小、热力学特性、流体特性等等,以区分分析物响应信号。例如,分析物绑定粒子将要具有与未绑定粒子不同的尺寸和形状,并且因此,可以以不同的速度经过表面下脉管系统,由此在绑定粒子与未绑定粒子之间进行调制。在一个例子中,分析物绑定磁性粒子在经受磁场时可以以与未绑定磁性粒子不同的速度经过表面下脉管系统。调制源1770可以用于采用速度上的差别以将分析物响应信号与从身体发送的其它信号区分开。

[0150] 其它作用力,诸如磁性的或者声学的作用力,可以用来影响通过脉管系统的粒子的空间属性或者动作,由此进一步区分血流中具有不同流体特性的粒子(例如,大的对小的,绑定的对未绑定的,形状,浮力等等)。例如,磁性粒子将在静磁场中自行对准和定向,但是布朗运动将在磁场消除时将它们的角坐标随机化。随机化的比率可以取决于粒子的大小与形状,即取决于它是否绑定到另一对象。类似地,粒子对于随时间变化的磁场的旋转或者平移响应也可以取决于粒子的大小、形状以及由此的绑定状态。粒子的大小、形状或者绑定状态依赖性可以根据动作幅度的变化、频率响应的变化、相位偏移或者其组合来显示自己。其它原动力,诸如像声学作用力,也是可能的。

[0151] 一般,空间调制技术可以依赖于观察粒子在流体阻力介质(例如,血液)中经受原动力(磁性的、声学的或者其它)时的空间响应。原动力与流体阻力二者都可以取决于粒子的大小、形状或者绑定状态。而且,这些技术可以允许粒子的大小/形状或者粒子绑定到的对象的大小的测量。采用动力差异也可以允许绑定粒子与未绑定粒子空间隔开,或者较小粒子与较大粒子空间隔开,或者圆形粒子与方形粒子空间隔开等等。空间隔离提高检测粒子特性与绑定状态的信噪比。

[0152] 在另一例子中,调制1772可以基于纳米金刚石(nanodiamond)粒子的直接调制。纳米金刚石是具有氮点缺陷的在接近红外线范围中发荧光的材料。纳米金刚石荧光的强度会受磁场的影响——磁场越高,荧光性越低。因此,通过将纳米金刚石暴露给脉冲磁场,能够调制荧光的强度。射频(RF)能量还可以影响荧光的强度。

[0153] 在一些例子中也可以采用热调制。热能可以用来引起在调制分析物响应信号中可能有用的大量其它粒子特征的改变,诸如荧光波长、荧光强度、声发射频率或者幅度或者粒子确认。这些特征改变可以用来将绑定粒子与未绑定粒子区分开并且与背景噪声区分开。在一个例子中,能量吸收粒子可以通过脉冲光或者射频能量辐射,引起粒子温度的升高。温度的快速升高会引起粒子膨胀并且生成声波,其可以被检测器1750检测到。可替换地,快速加热粒子到周围液体的沸点可能引起气泡,当冷却时气泡的坍塌可能产生来自涡空的可检测的声波。在另一例子中,温度的升高可能引起粒子构造上的变差或者改变,使得诸如荧光团或者对比剂这样的一些材料从粒子内部的空穴中释放,检测器1750可以检测到其荧光。

[0154] “荧光抑制(Quenching fluorescence)”是也可以用于调制响应信号1752的另一类型的热调制。抑制,其指的是降低给定材料的荧光强度的任何过程,经常主要取决于压力和温度。荧光共振能量传递(Fluorescence resonance energy transfer, FRET)、共振能量传递(RET)或电子能量传输(electronic energy transfer, EET),是描述两个发色团(chromophore)之间的能量传递的机制并且全部都是抑制机制。供体发色团,最初在它的电子受激状态下,可以通过非辐射偶极-偶极耦合(nonradiative dipole-dipole coupling)传递能量到受体发色团。该能量传递的效率与供体与受体之间的距离成反比。热能的施加可能引起发色团对弹射开或者以其它方式分开,由此准许每个发色团发荧光。该技术可以用来调制响应信号1752,在一个例子中,通过配置发色团粒子在绑定到分析物时耦合在一起来实现。热的、声学的、磁性的或者其它能量,也可以用于引起可逆的热变性或者适配体或者蛋白质复合物的调制,其中存在一个明确的确认和一个抑制的确认。

[0155] 在另一实施例中,诸如磁场的外部能量可以用来空间地调制粒子以将分析物响应信号与未绑定粒子信号和背景噪声区分开。一些类型的外部能量可以应用于表面下脉管系统1730以便引起在绑定粒子1742中可观察到的某些类型的移动或者动作,即线性运动、旋转等等。如果粒子被绑定到目标分析物或者与目标分析物相互作用,则其物理动作将响应于调制1772而受影响,例如,它可以比未绑定粒子平移或者旋转得要慢。从而,绑定粒子1742将与未绑定粒子1744和存在于身体中的任意其它对象不同地表现。可替换地,也可以观察从调制1772释放时粒子的响应。例如,一旦调制源1770关断,绑定粒子1742可能花费比未绑定粒子1744更长的时间返回到正常速度或者正常旋转。

[0156] 时域分隔也可以用于调制响应信号1752。例如,调制可以通过采用不同荧光团的有差异的荧光寿命来实现。特定荧光团的荧光中的指数衰减能够当熄灭激励光时观察到。在一个例子中,功能化粒子可以由荧光材料组成或者包括荧光材料,该荧光材料具有比组成背景信号的那些对象的荧光寿命要长得多的荧光寿命。当熄灭激励信号时,系统将延迟检测由绑定粒子1742生成的信号,直到背景荧光的衰减之后,从而使分析物响应信号能够区别于背景。绑定粒子1742的荧光也可以通过以给定频率驱动激励光或者通过采用不同粒子的磷光或者化学发光寿命来进行调制。在另一例子中,飞行时间法或者飞行时间相机可以用来检测经调制的响应信号1752。

[0157] 在另一实施例中,光分析方法可用于调制响应信号1752。例如,共焦显微术可以通过选择仅仅从明确聚焦区(sharp focal area)发起的光子用来消除或者削弱背景信号。为此,绑定粒子1742可以机械地调制到聚焦区中或调制出聚焦区以实现周期性调制的荧光信号。其它光学技术可以用于消除或者降低背景的特征,诸如光学相干断层成象(OCT)、波长过滤、偏振、相位共轭降斑(phase conjugate despeckling)和相位对比。

[0158] 在另一实施例中,核磁共振(NMR)可以用来调制响应信号1752。回旋频率和磁致松弛寿命技术二者都可以用来测量绑定粒子1742本身的响应或者其周围环境的响应。一般地,射频(RF)场被应用于表面下脉管系统1730,引起其以给定频率发射磁共振信号。当样本中的粒子或者其它对象或者周围环境返回/放松到它们的较低能量状态时,观察样本中的粒子或者其它对象或者周围环境的特征。绑定粒子1742的行为将不同于未绑定粒子1744和背景。

[0159] 系统的元素,也就是应用的调制1772的类型、粒子1740的类型/形状/材料、功能化

受体和目标分析物的类型,可以全部互相关。最终,用于检测特定目标分析物1740的粒子1742和受体的类型可以在一定程度上由目标分析物的特征(即类型、大小、形状、亲合性等等)、选择的调制1772的类型(即,空间的、频谱的、热的、磁的、机械的、化学的等等)和查询的模式(光学的、声学的、磁的、射频等等)来指令。也可以使用上述所有调制技术的组合。

[0160] 图18是示出包括可穿戴设备1810的示范性系统1800的组件的简化框图。可穿戴设备1810可以采取图2A-2B、图3A-3C、图4A-4C、图5、图6和图17A-17B中所示的手腕安装设备200、300、400、500、600或者1710其中之一的形式或者与其类似。但是,可穿戴设备1810也可以采取其它形式,诸如踝、腰、耳朵、眼睛或者胸安装的设备。而且,设备200、300、400、500、600和1710中任意一个可以配置为类似于系统1800或者包括系统1800的任何组件,其中系统1800包括可穿戴设备1810。

[0161] 具体来说,图18示出包括可穿戴设备1810的系统1800的例子,可穿戴设备1810具有检测器1812、在一些例子中,包括信号源1814、调制源1816和由控制器1830控制的通信接口1820。通信接口1820可以包括天线。可穿戴设备1810的组件可以布置在固定物(未示出)上,该固定物用于将设备安装到其中可以容易地观察一部分表面下脉管系统的外部体表。系统1800还可以包括与可穿戴设备1810通信的远程设备1840,包括处理器1850、计算机可读介质1860、用户界面1870和用于与可穿戴设备1810通信和/或用于发送数据到服务器或者其它远程计算设备的通信接口1880。虽然图18描绘了布置在可穿戴设备1810或者远程设备1840上的系统1800的各种组件,但是本领域技术人员将理解,不同的配置和设计是可能的,包括所有组件提供在可穿戴设备上的情况。

[0162] 处理器1850可以是通用处理器或者专用处理器(例如,数字信号处理器、专用集成电路等等)并且能够被配置为运行存储在计算机可读介质1860中并且可执行以提供如这里所描述的系统1800的功能的计算机可读程序指令1862。计算机可读介质1860可以包括或者采取非瞬时的、能够由处理器1850读取或者访问的计算机可读存储介质的一种或多种形式,并且能够包括能够整体地或部分地与处理器1850集成的易失性和/或非易失性存储器组件,诸如光的、磁性的、有机物或者其它存储器或者磁盘存储器。控制器1830可以被配置为操作检测器1812、信号源1814和调制源1816中的一个或多个。例如,控制器1830可以在预设的测量周期中的每一个期间激活检测器1812、信号源1814和调制源1816。

[0163] 存储在计算机可读介质1860上的程序指令1862可以包括用于执行或者方便这里描述的部分或者所有系统功能的指令。例如,在示出的实施例中,程序指令1862可以包括用于控制器1830操作检测器1812、信号源1814和调制源1816的指令。程序指令1862还可以使得处理器1850通过至少部分地基于调制源1816应用的调制将分析物响应信号与背景信号区分来检测一个或多个目标分析物。在一些情况下,处理器还可以被配置为将分析物响应信号与未绑定粒子信号区分开。而且,处理器1850可以被配置为至少部分地从分析物响应信号中确定血液中特定目标分析物的浓度。由处理器处理的检测和浓度数据可以通信给病人,例如经由用户界面1870,发送给医疗人员或者临床人员,本地存储或者发送到远程服务器、云和/或数据可以稍后被存储或者访问的任意其它系统。程序指令1862也可以包括用于操作用户界面1870的指令,例如,用于显示从可穿戴设备1810发送并且由处理器1850分析的数据或者用于生成一个或多个警告的指令。

[0164] VIII用于调制响应信号以区分分析物和背景信号的说明性方法

[0165] 图19是用于调制响应信号的示范性方法(1900)的框图。功能化粒子被引入到活体中,诸如到表面下脉管系统的腔中(1910)。粒子可以引入到血液或者其它体液或者系统中,包括淋巴系统、消化系统、神经系统等等。功能化粒子也可以嵌入身体的皮肤或者组织并且可以被配置为与存在于皮肤或者组织中的目标分析物相互作用。功能化粒子引入到身体可以通过如上所述的任意手段来实现,包括经皮地、透粘膜地、外用地、静脉内地、肌肉注射和口服地。例如,功能化粒子可以通过使用被设计为将功能化粒子递送到肠壁的可吞咽胶囊引入到血液中。

[0166] 功能化粒子可以被配置为与存在于身体中的一个或多个目标分析物相互作用,诸如那些存在于表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个目标分析物。粒子可以采取如上所述的任何形式或者具有任何特征,或者其组合。一般,粒子将固有地设计成与特定类型的目标分析物相互作用或者被功能化为对于目标分析物具有特定亲合力的受体。多种类型的功能化粒子可以被引入身体,每种类型对于特定目标分析物具有亲合力。

[0167] 根据示范性方法(1900),在第一步中,可以通过检测从身体发送的响应信号,其包括背景信号和分析物响应信号(1930),来检测一个或多个目标分析物(1920)。分析物响应信号与功能化粒子和一个或多个目标分析物的相互作用相关。在一些例子中,响应信号从表面下脉管系统发送。如上所述,在一些情况下,询问信号也可以引导到身体中。在这样的情况下,可以至少部分地响应于询问信号生成响应信号,然后可以进行检测。被配置为变更响应信号以使得分析物响应信号与背景信号不同地起反应的调制,可以被应用于身体的一部分(1940),诸如表面下脉管系统。然后,可以将分析物响应信号与背景信号区分开(1950)。

[0168] 响应信号还可以包括与不和一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子相关的未绑定粒子信号。在一些例子中,调制也可以被配置为变更响应信号以使得分析物响应信号与未绑定粒子信号和背景信号不同地起反应,由此使分析物响应信号与未绑定粒子信号和背景信号区分开。

[0169] 调制可以被配置为通过空间地调制与一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子来变更响应信号。在其它例子中,调制可以被配置为通过调制与一个或多个目标分析物相互作用的那些功能化粒子的光学特性来变更响应信号,光学特性包括它们的荧光、冷光或者化学发光。在其它例子中,调制可以被配置为通过调制与一个或多个目标分析物相互作用的那些功能化粒子的磁性的、电的、声学的和/或物理的特性来变更响应信号。

[0170] IX使用磁性粒子通过外部磁场空间调制响应信号的说明性系统和方法

[0171] 图20A-20C示出用于空间调制响应信号的说明性系统2000的一个实施例。示范性系统2000包括被配置为与存在于血液或者其它体液中的一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子2040、被配置为检测从诸如表面下脉管系统2030这样的身体部分发送的响应信号2052的一个或多个检测器2050、以及被配置为调制响应信号2052的调制源2070。功能化粒子2040可以被引入到身体中,例如,通过上述讨论到的手段其中之一被引入到表面下脉管系统2030的腔中。如图20A中所示,(多个)检测器2050和(多个)磁场源2072可以分别提供为连接元件的阵列,在下面将进一步描述其使用。可替换地,(多个)检测器2050和(多个)磁场源2072可以每个都被提供为单个的元件。

[0172] 类似于如上所述的系统1700,系统2000可以用可穿戴设备2010实现,其可以包括

能够穿在体表处或者体表上或接近体表的任意设备,所述体表诸如手腕、踝、腰、胸或者其它身体部分。在图20A中所示的例子中,其是人手腕的部分截面侧视图,可穿戴设备2010可以提供为手腕安装设备。诸如腰带、腕带、腕表、护踝带、头带、眼镜、项链、耳环等等之类的固定物2020能够被提供为安装或固定设备在体表处、体表上或接近体表。在当前例子中,固定物2020被提供为带子或者腕带以确保设备2010在穿戴者手腕上。如上相对于系统1700所述,系统2000也可以包括处理器(未示出),其被配置为非侵入性地检测一个或多个目标分析物的存在和/或浓度。

[0173] 绑定粒子2042(与目标分析物相互作用的功能化粒子),和未绑定粒子2044(不与目标分析物相互作用的功能化粒子)二者可以存在于可穿戴设备2010的区域中的表面下脉管系统2030中。调制源2070可以包括用于调制响应信号2052的任意装置,响应信号2052可以包括分析物响应信号2054、未绑定粒子信号2056和背景信号(未示出)。例如,调制源2070可以被配置为既与未绑定粒子信号2056不同地调制分析物响应信号2054以使得分析物响应信号可以与未绑定粒子信号区分开,又不同于背景来调制分析物响应信号2054。

[0174] 如图20B和图20C所示,调制源1770可以被配置为通过利用具有空间布局的掩模2076空间地调制绑定粒子2042和未绑定粒子2044,来变更分析物响应信号2054和未绑定粒子信号2056。调制源2070可以包括引入到表面下脉管系统2030中的磁性粒子2074,以及足够将磁性粒子2074分配到表面下脉管系统2030的腔中的空间布局的一个或多个磁场源2072。(多个)磁场源2072可以包括例如永久磁体阵列、场聚集材料和屏蔽材料、或者薄膜材料。

[0175] 在一个例子中,磁性粒子2074可以被操纵为在表面下脉管系统2030的腔的内表面上形成掩模2076,用于响应信号2052的空间调制。如图20C所示,当(多个)磁场源2072被激活时,磁性粒子2074可以在接近(多个)检测器2050的表面下脉管系统2030的腔的内表面上的(多个)聚集磁场的区域中聚合。因此,可以基于由(多个)磁场源2072生成的磁场的空间形状或者分布确定掩模的形状。例如,掩模2076可以具有基本上垂直于脉管中流体的流动(F)朝向的若干条状,并且由类似形状的磁场源2072阵列来形成。在一些例子中,掩模2076的条可以相间隔大约1毫米。

[0176] 如图20C所示,掩模2076用作阻挡或者以其它方式减弱响应信号2052到达它所形成的区域中的(多个)检测器2050。当分析物绑定粒子2042、未绑定粒子2044和任意其它材料(其可以生成背景信号)透过掩模经过脉管系统2030时,响应信号2052的强度将实质上“闪烁(blink)”或律动(pulse)。在操作中,经过脉管系统的不同材料将具有不同大小和形状,并且因此,将以不同的速度经过脉管系统2030。例如,绑定粒子2042理论上将是比未绑定粒子2044更大并且更重的。因此,绑定粒子2042将以比未绑定粒子2044低的速度通过掩模2076,并且因此,分析物响应信号2054将以比未绑定粒子信号2056低的频率“闪烁”,提供一个区别等级。而且,绑定粒子信号2054将以与背景信号不同的频率“闪烁”。

[0177] 该构思还在图21A和图21B中示出,利用沿血液方向(F)经过脉管系统的单个分析物绑定粒子2042。沿血流方向(F)从左至右移动,分析物响应信号2054将最初由检测器2050的第一元素检测。取决于粒子2040、目标分析物的类型以及目标分析物与粒子2040之间的相互作用或者关联的类型,分析物响应信号2054可以有许多不同类型。例如,在粒子2040包括荧光团或者粒子与目标分析物之间的相互作用生成荧光的实施例中,分析物响应信号

2054可以是光信号。如绑定粒子2042处理的那样(如虚线所示),然后,分析物响应信号2054将被脉管系统中形成掩模2076的磁性粒子2074堵塞或者削弱,从而几乎没有或没有分析物响应信号2054将到达检测器2050。因而,当绑定粒子2042继续经过脉管系统,通过掩模2076的每个段时,分析物响应信号2054将周期性地被堵塞或者削弱,这可以由信号的“闪烁”观察到。其它作用力,诸如磁性的或者声学的作用力,可以用来影响通过掩模区域的粒子的动作,由此进一步区分血流中具有不同流体特性的粒子(例如,大的对小的,绑定的对未绑定的,形状,浮力等等)。

[0178] 图21B是给出分析物响应信号2054强度(I)对时间(t)的图形表示。该图是可以由检测器2054感测到的“闪烁”信号的图示。在操作中,存在于脉管系统中的不同的项,即未绑定粒子2044、细胞、其它分子,将以不同频率“闪烁”,产生具有不同周期的、不同的信号。为此,绑定粒子2042可以与存在于血液中的其它对象区分开。

[0179] 在图20A-20C与图21A-21B中所示的实施例中,掩模2076通过利用外部磁场源2072操纵引入到表面下脉管系统的磁性粒子2074而形成在脉管2030的内部。通过在脉管的内部形成掩模,由插入组织所引起的弥散现象(否则如果在身体外部放置掩膜时可能发生)可以减少。周期性的机械(例如声学的)扰动可以通过增加能量以减少磁性粒子的非特定聚合,使掩模的频带“锐利”化。

[0180] 图22是通过利用内部施加的掩模空间调制响应信号进行分析物检测的示范性方法2200的流程图。在第一步中,功能化粒子被引入到表面下脉管系统的腔中(2210)。功能化粒子可以被配置为与存在于在表面下脉管系统(或者其它身体系统)中循环的血液(或者其它体液)中的一个或多个目标分析物相互作用。磁性粒子也可以被引入到表面下脉管系统中(2220),并且,可以施加足够分配磁性粒子到表面下脉管系统的腔中的空间布局中的磁场(2230)。检测从表面下脉管系统发送的、包括背景信号和分析物响应信号的响应信号(2240)。分析物响应信号与一个或多个目标分析物和功能化粒子的相互作用相关,并且至少部分地由于磁性粒子的空间布局而可以相对于背景信号被调制。可以通过至少部分地由于分析物响应信号的调制而将分析物响应信号与背景信号区分开,来检测一个或多个目标分析物(2250)。

[0181] 响应信号还可以包括与不和一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子相关的未绑定粒子信号。可以通过至少部分地由于分析物响应信号的调制而将分析物响应信号与背景信号和未绑定粒子信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。在一些情况下,至少部分地由于表面下脉管系统中的血液循环中的功能化粒子的速度,分析物响应信号与背景信号不同地被调制。在一些情况下,至少部分地由于表面下脉管系统中的血液循环中的功能化粒子的速度与未绑定功能化粒子的速度的差,分析物响应信号也可以与未绑定粒子信号不同地被调制。

[0182] X使用脉管系统外部的掩模空间调制响应信号的说明性系统和方法

[0183] 在图23A和图23B中所示的另一示范性系统2300中,调制源2370可以采用位于表面下脉管系统2330外部的信号堵塞或者削弱掩模2376。掩模2376可以位于其中已经引入功能化粒子2340的表面下脉管系统2330或者其它身体系统或者组织与检测器2350之间的任意位置,例如,在身体的外表面上,嵌入皮肤或者其它组织中,或者直接施加在检测器2350的表面上。检测器2350可以被提供为可穿戴设备2310的一部分,其可以包括固定物2330,诸如

用于将设备2310保持在诸如手腕这样的体表上的带子。类似于在如图20B中所示的系统2000中使用的掩模2076,掩模2376可以被配置为通过利用具有空间布局的掩模2376空间地调制绑定粒子2342和未绑定粒子2344,来变更分析物响应信号2354和未绑定粒子信号2356。例如,掩模2376可以有间隔大约1毫米的、基本上垂直于脉管中流体流动(F)朝向的若干条状的形状。

[0184] 如图23B所示,外部掩模2376可以禁止或者削弱分析物响应信号2354、未绑定粒子信号2356和任意背景信号(未示出)到达检测器2350。类似于以上相对于系统2000提供的讨论,掩模2476的空间布局用作相对于背景信号和/或未绑定粒子信号2356调制分析物响应信号2354。因为绑定粒子2342将具有与未绑定粒子2344和产生背景信号的那些对象不同的流体属性,所以绑定粒子信号2354将与未绑定粒子信号2356和/或背景信号不同地被调制。可以通过至少部分地由于由掩模2376对分析物响应信号2354的调制而将分析物响应信号2354与背景信号区分开,来检测一个或多个目标分析物。

[0185] 在图24A和图24B中示出的另一例子中,系统2400的功能化粒子2440可以是磁性的。如上所述,功能化磁性粒子2440可以由磁性材料(即,响应于磁场的材料)形成或者可以用磁性材料功能化。调制源2470可以采用位于表面下脉管系统2430外部的信号堵塞或者削弱掩模2476并且可以包括外部磁场源2472。外部磁场源2472可以位于具有用于确保设备在体表上的固定物2420以及检测器2450的可穿戴设备2410上,诸如手腕可安装的设备。在操作中,磁场可以由磁场源2472施加到表面下脉管系统2430,其足够朝最接近掩模的表面下脉管系统2430的腔的表面吸引功能化磁性粒子,如图24B所示。

[0186] 与使用外部掩模相比较,通过使用内部掩模,可以在源(即,功能化粒子)与调制点(即,掩模)之间具有较少散射介质的位置处调制响应信号。通过内部掩模,未调制的光被血液而非脉管系统壁和皮肤散射。如图20A-20C所示,从粒子2040(包括绑定粒子2042和未绑定粒子2044二者)行进到检测器2050的光被存在于粒子与检测器之间的分散组织(血液、静脉、皮肤)在空间上被散射,这可以降低信噪比。通过如图23A和图23B所示的外部掩模,未调制的光和已调制的光二者都可以经血液、脉管系统壁和皮肤散射。如图24B所示,如相对于系统2400描述的,通过朝向静脉最表面(例如,较接近检测器2450)移动粒子可以缓和该散射,,以便消除大部分来自血液的散射(血液比组织对散射贡献更大)。声学的、磁性的或者其它作用力可以用来朝向脉管系统的最表面壁移动粒子。

[0187] 作为使用物理掩模(内部或者外部)的替换,可以用结构化的照明或者结构化的检测实现空间调制。在结构化的照明的情况下,通过间隔的光源(例如LED或者激光二极管)产生的光条纹或者斑点或者经扫描的光线或投影的光图案与广泛检测组合,可以实现粒子响应信号的空间调制。通过结构化的检测技术,广泛照明源与空间分隔开的线或者点检测器或者像素化的检测器阵列组合使用。也可以使用上述所有技术的组合。

[0188] 在图25A和图25B中所示的另一实施例中,系统2500可以采用磁性功能化粒子2540和具有位于表面下脉管系统2530外部的信号堵塞或者削弱掩模2576的调制源2570,类似于系统2400。在该例子中,磁场源2572可以位于诸如手腕可安装的设备这样的可穿戴设备2510上,其具有在在检测器2550上游的A点处的用于确保设备在体表上的固定物。使用由磁场源2572生成的外部磁场,功能化粒子2540可以保留在A点处静脉的顶壁上达一定时间量,然后释放回血流中。来自包括分析物响应信号2554、未绑定粒子信号2556和背景信号(未示

出)的粒子的响应信号可以在它们的释放点下游较短距离的B点处被检测(以使得它们仍然接近静脉壁,但是已经在血流中重新得到速度)。响应信号可以由掩模2576空间地调制,其可以用作基于速度区分具有不同流体属性的绑定粒子2542与未绑定粒子2544。在磁场源2572被停用并且粒子被释放之后,得到的绑定粒子2542的速度将不同于未绑定粒子2544和血液中其它对象的速度,并因此是可检测的。

[0189] 图26是通过利用外部施加的磁场空间调制响应信号进行分析物检测的示范性方法2600的流程图。被配置为与存在于表面下脉管系统中的血液循环中的一个或多个目标分析物相互作用的功能化磁性粒子被引入到表面下脉管系统的腔中(2610)。具有空间布局的掩模被从外部施加到表面下脉管系统(2620)。施加足够朝最接近掩模的表面下脉管系统的腔的表面吸引功能化磁性粒子的磁场(2630)。可以检测从表面下脉管发送的包括背景信号和分析物响应信号的响应信号(2640)。分析物响应信号是与一个或多个目标分析物和功能化粒子的相互作用相关的,并且至少部分地由于掩模的空间布局而可以相对于背景信号被调制。可以通过至少部分地由于分析物响应信号的调制而将分析物响应信号与背景信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物(2650)。在一些例子中,询问信号也可以被引导到表面下脉管系统,并且响应于询问信号从表面下脉管系统发送的响应信号可以被检测。

[0190] 响应信号还可以包括与不和一个或多个目标分析物相互作用的功能化粒子相关的未绑定粒子信号。可以通过至少部分地由于分析物响应信号的调制而将分析物响应信号与背景信号和未绑定粒子信号区分开,来非侵入性地检测一个或多个目标分析物。分析物响应信号可以与背景信号不同地调制。另外或者可替换地,可以与未绑定粒子信号不同地调制分析物响应信号。

[0191] 在其它示范性方法中,磁场可以施加到相对于表面下脉管系统的第一位置并且掩模可以施加到相对于表面下脉管系统的第二位置。第二位置可以是在表面下脉管系统中的血液循环的血流方向上位于第一位置的下游。以这样的方法,磁场可以随后被停用并且可以在第二位置检测从表面下脉管系统发送的响应信号。

[0192] XI结论

[0193] 在示范性实施例涉及与人或者人的设备相关的信息的情况下,一些实施例可以包括隐私控制。这样的隐私控制至少可以包括,设备标识符的匿名化、透明和用户控制,包括使用户修改或者删除关于用户的产品使用的信息的功能。

[0194] 而且,在这里讨论的实施例收集关于用户的个人信息或者可以使用个人信息的情况下,可以向用户提供控制程序或者特征是否收集用户信息(例如,关于用户的病史、社交网络、社交行动或者活动、职业、用户的偏好或者用户的当前位置的信息)或者控制是否和/或如何从可能与用户更加相关的内容服务器接收内容的机会。另外,给定数据可以在它被存储或者使用之前通过一种或多种方法得以处理,以使得去除个别可识别的信息。例如,用户的身份可以被处理以使得不能够对该用户确定任何个人可识别信息,或者在位置信息被获得的情况下用户的地理位置可以被通用化(诸如城市、邮政编码或者州等级),以使得不能确定用户的具体地点。从而,用户可以对于如何收集关于用户的信息和由内容服务器使用进行控制。

[0195] 虽然这里已经公开了各种方面和实施例,但是其它方面和实施例对本领域技术人

员来说将是明显可见的。这里公开的各种方面和实施例是为了图解的目的而不意在限制，真正的范围由以下权利要求指示。

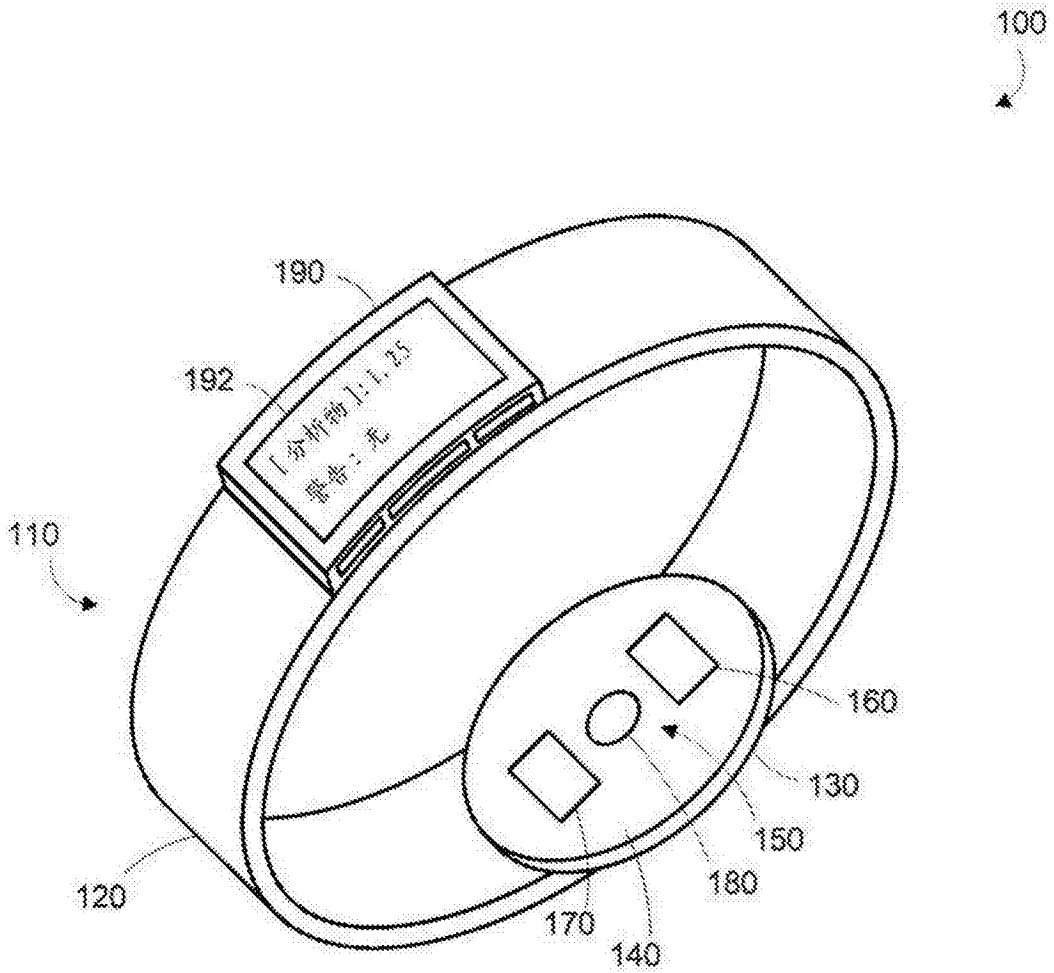


图1

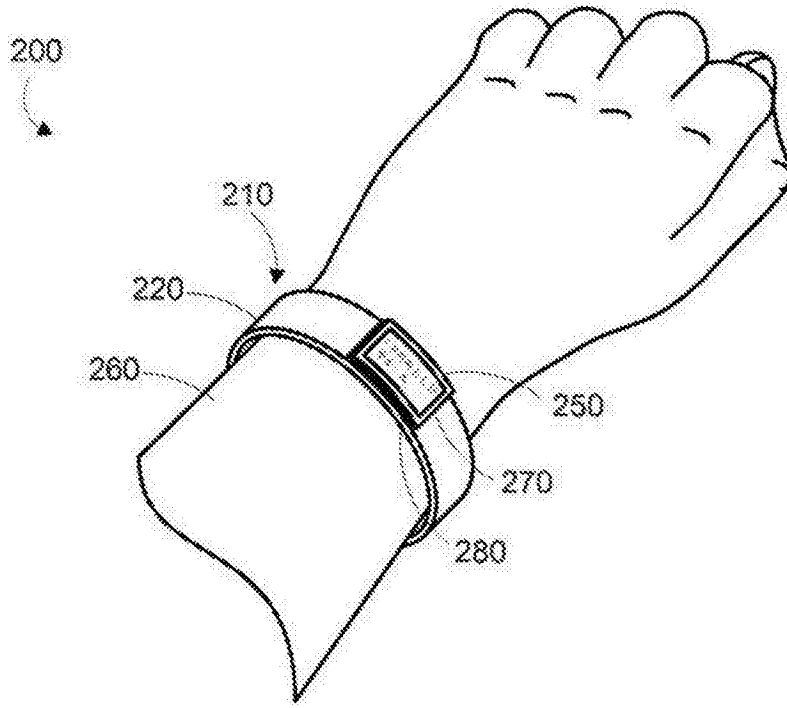


图2A

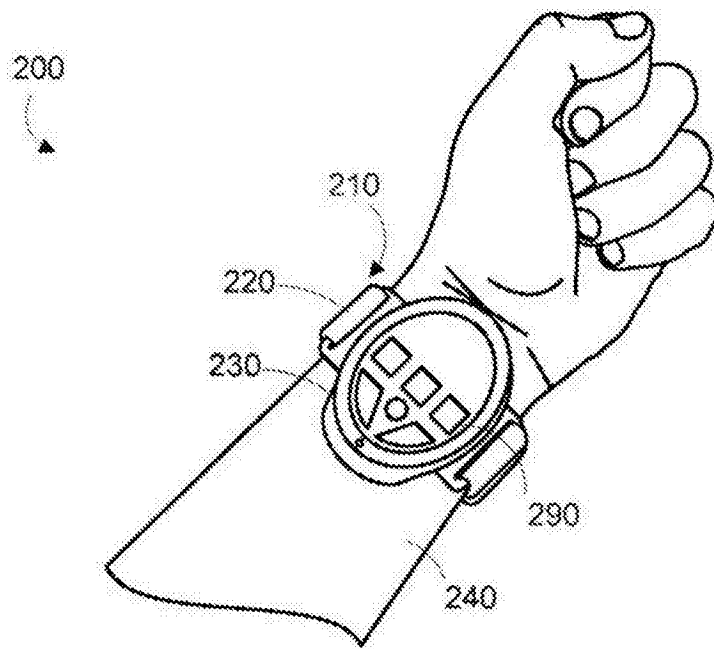


图2B

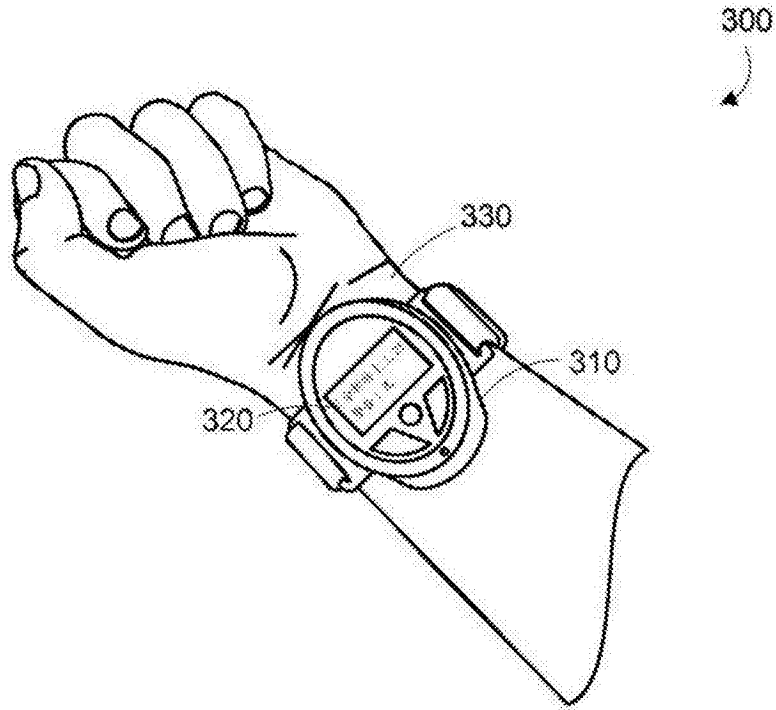


图3A

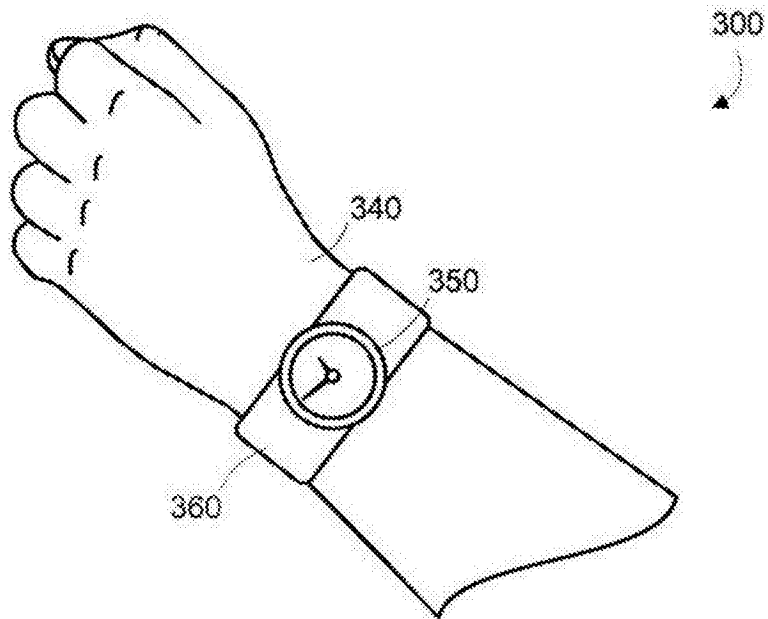


图3B

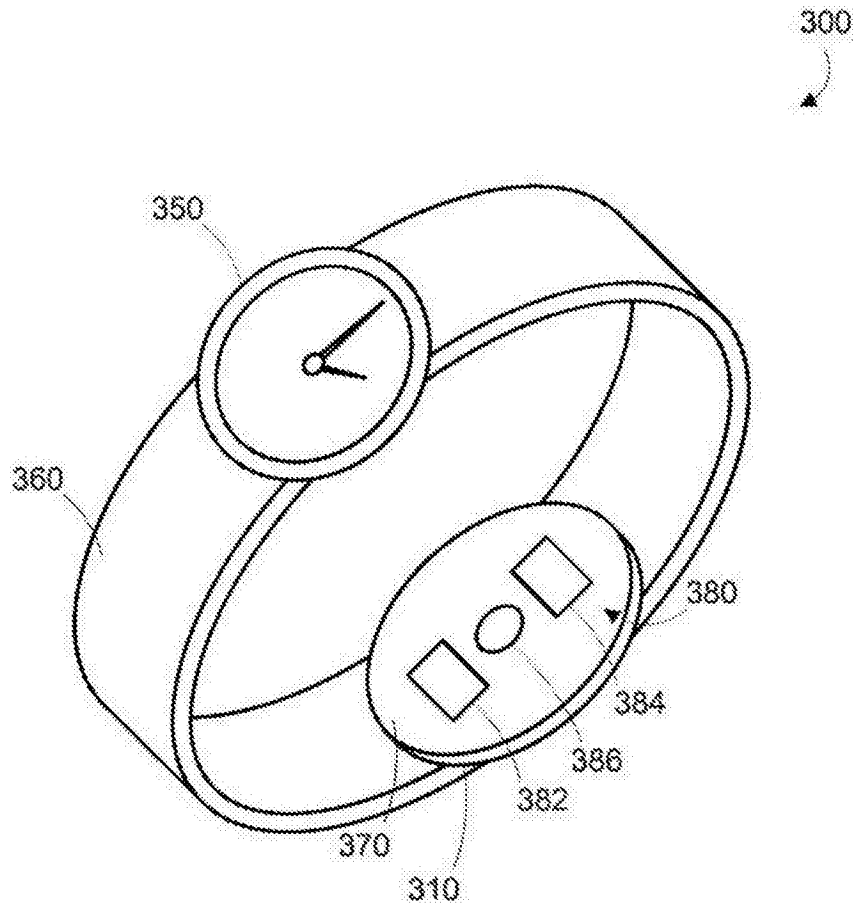


图3C

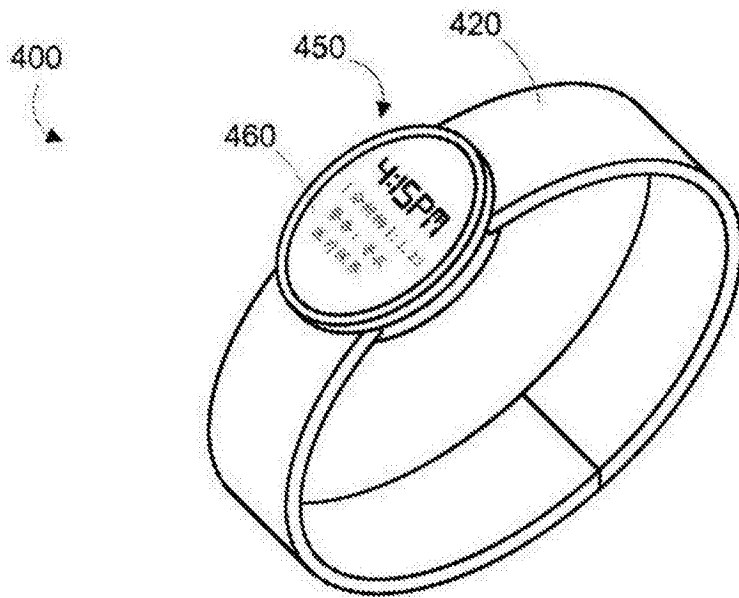


图4A

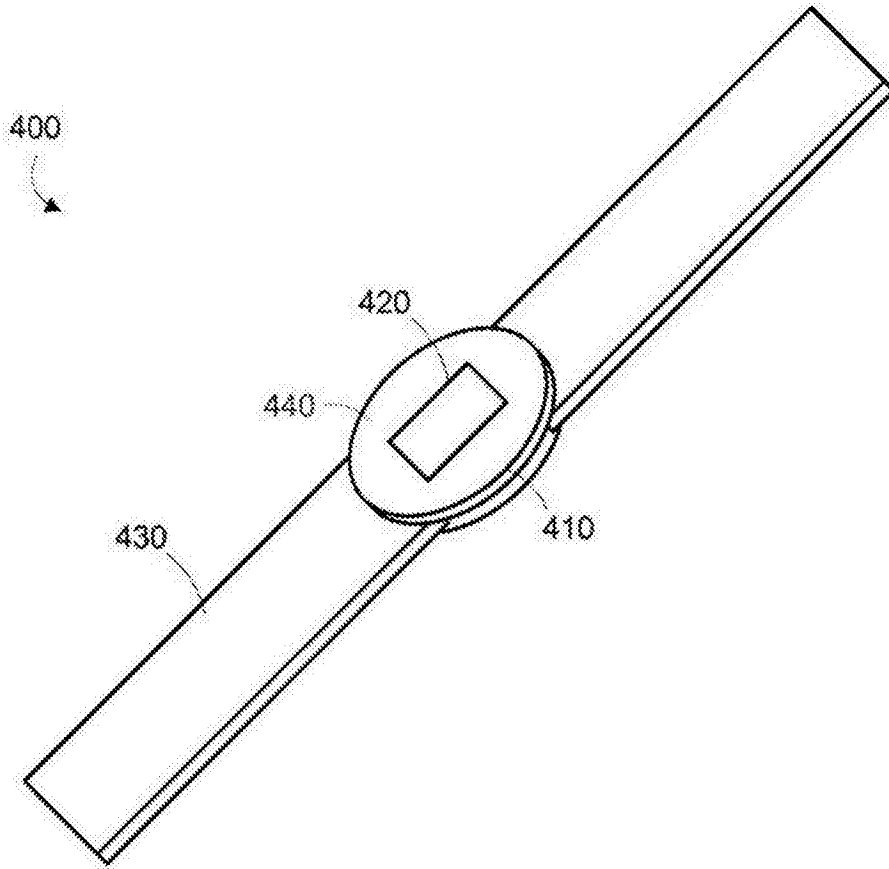


图4B

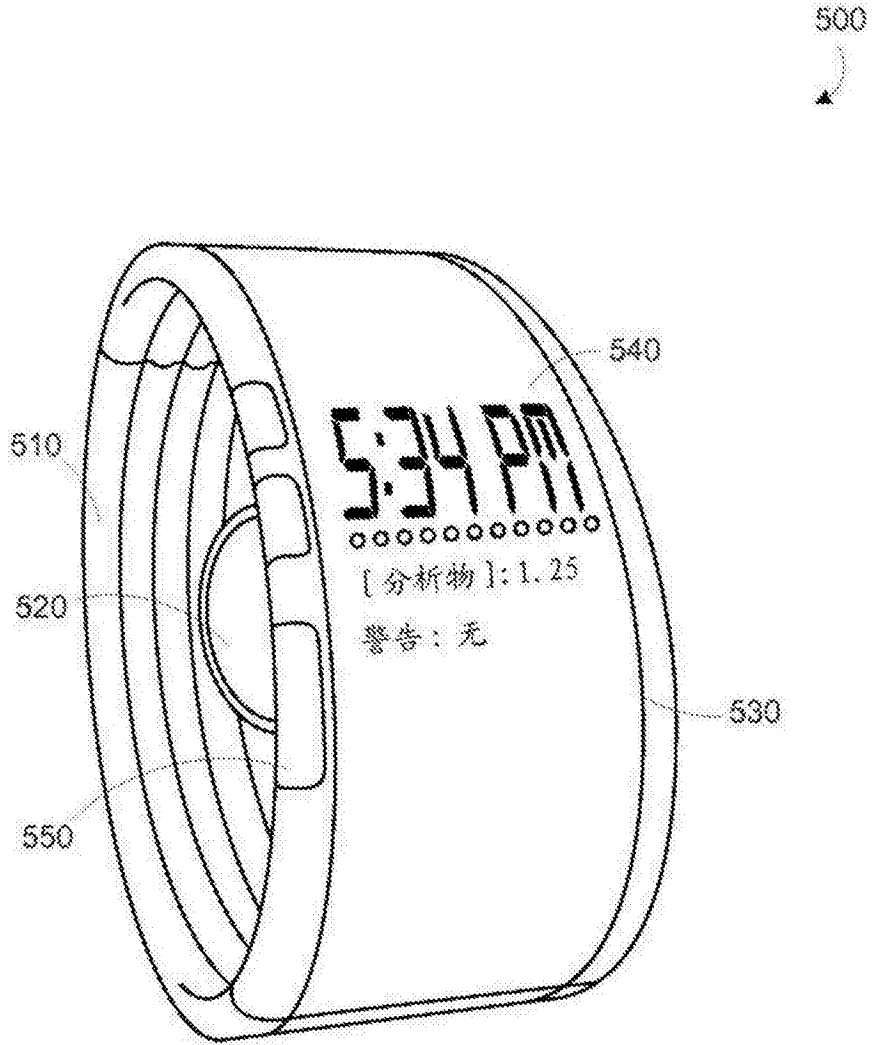


图5

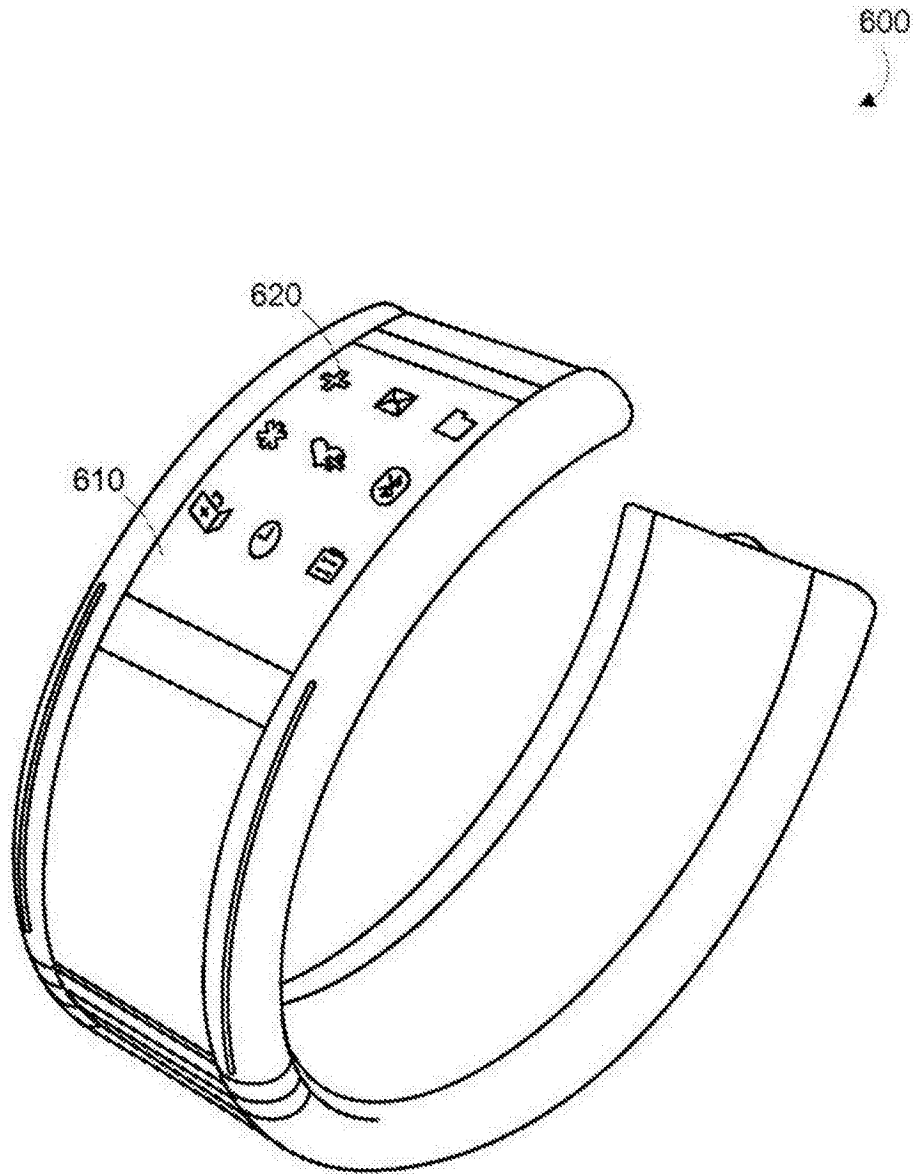


图6

700

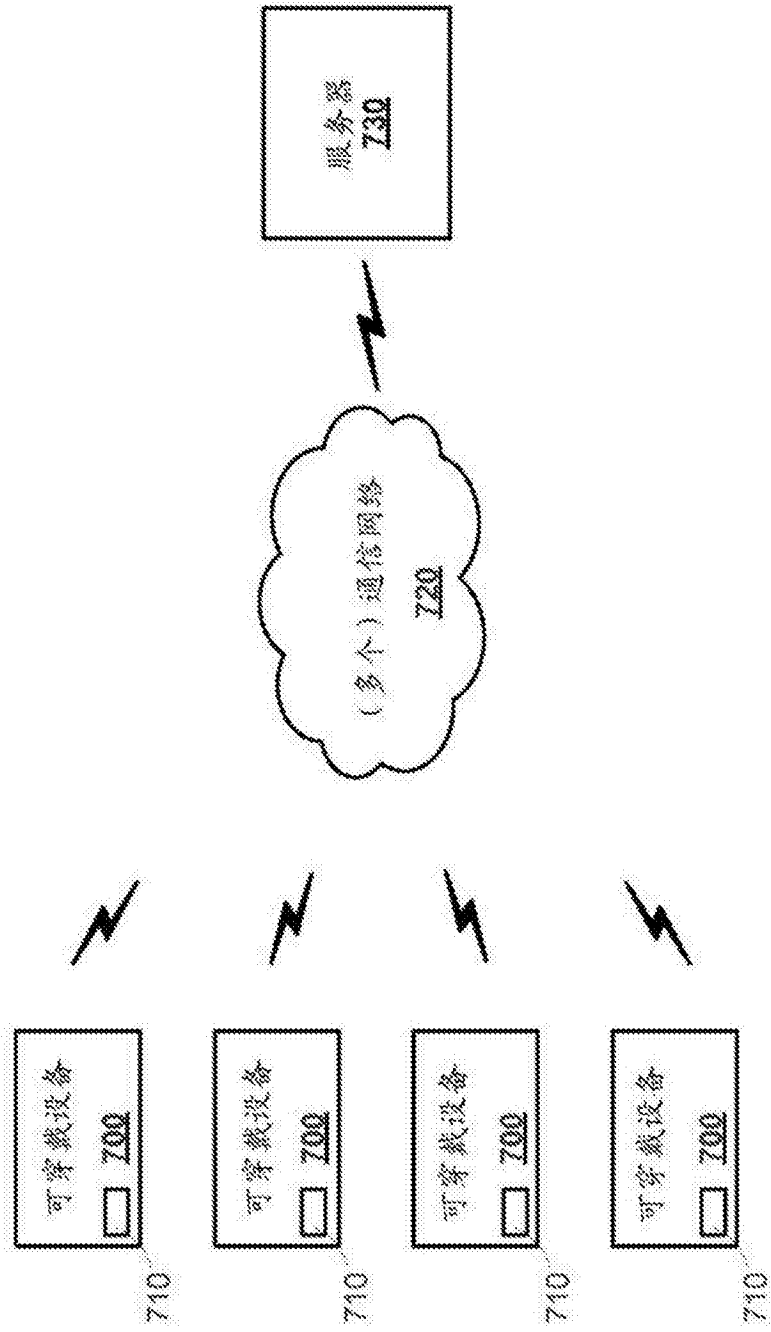


图7

800

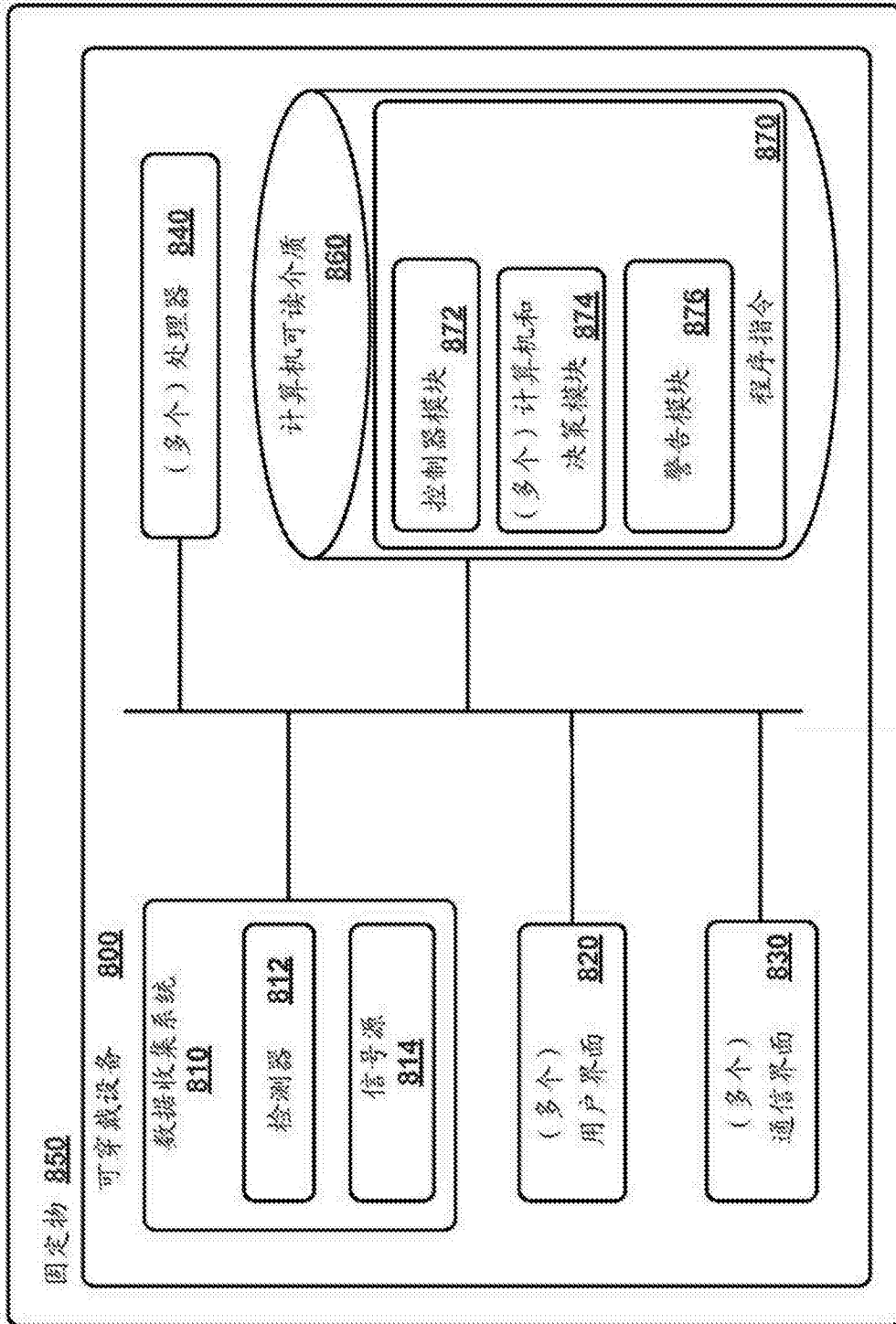


图8

900

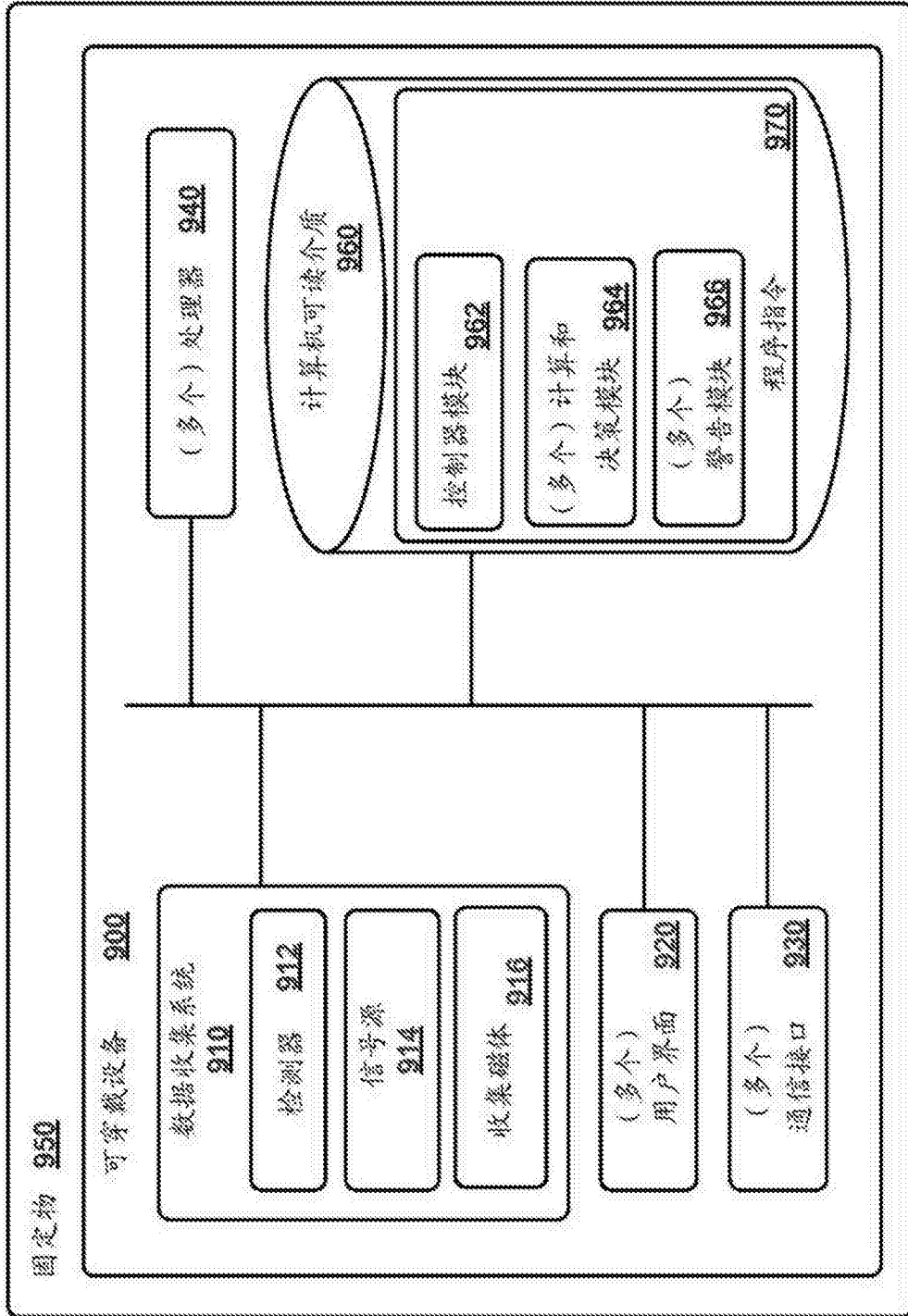


图9

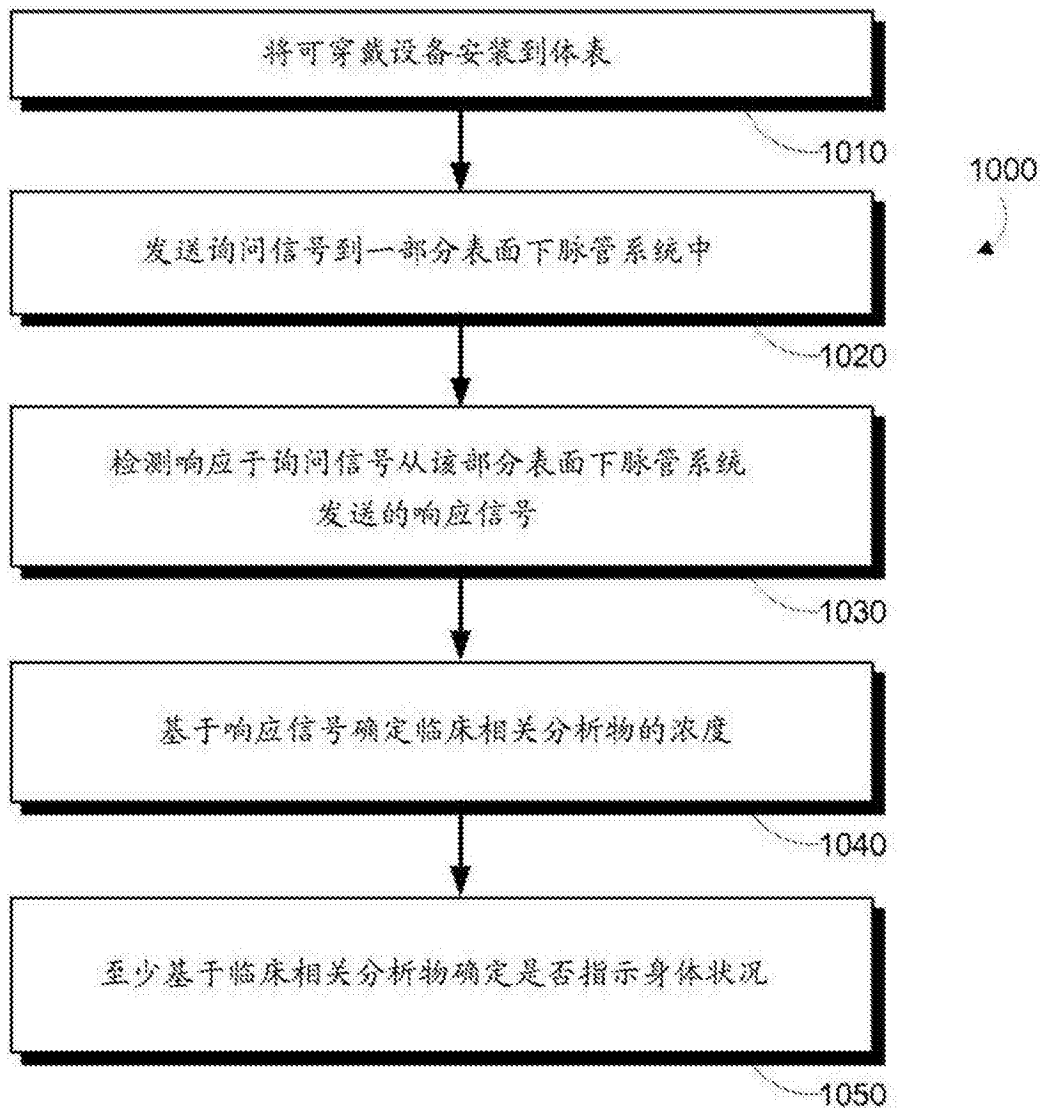


图10

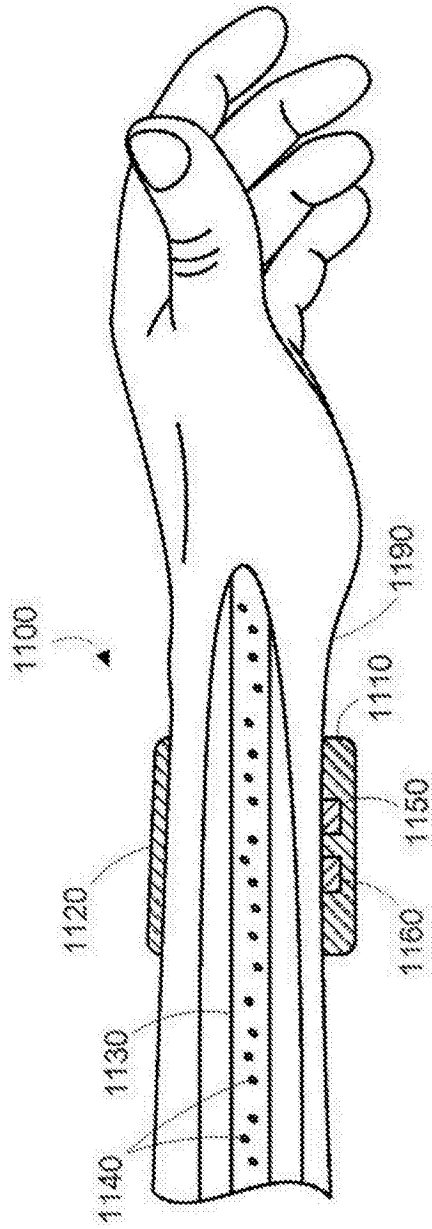


图11A

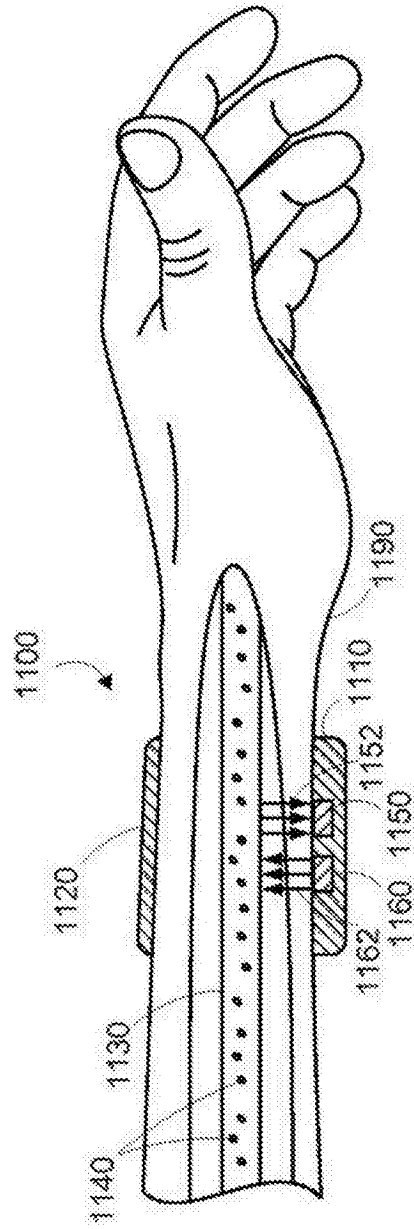


图11B

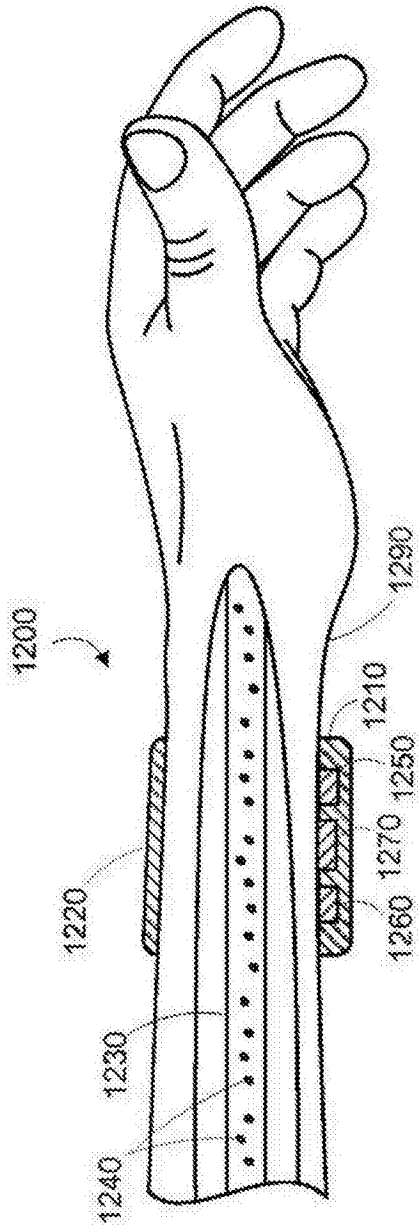


图12A

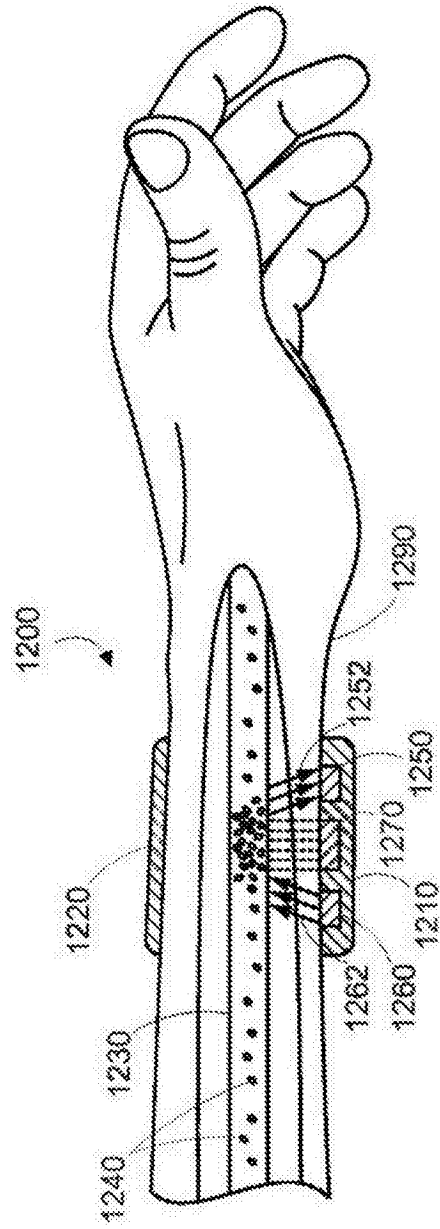


图12B

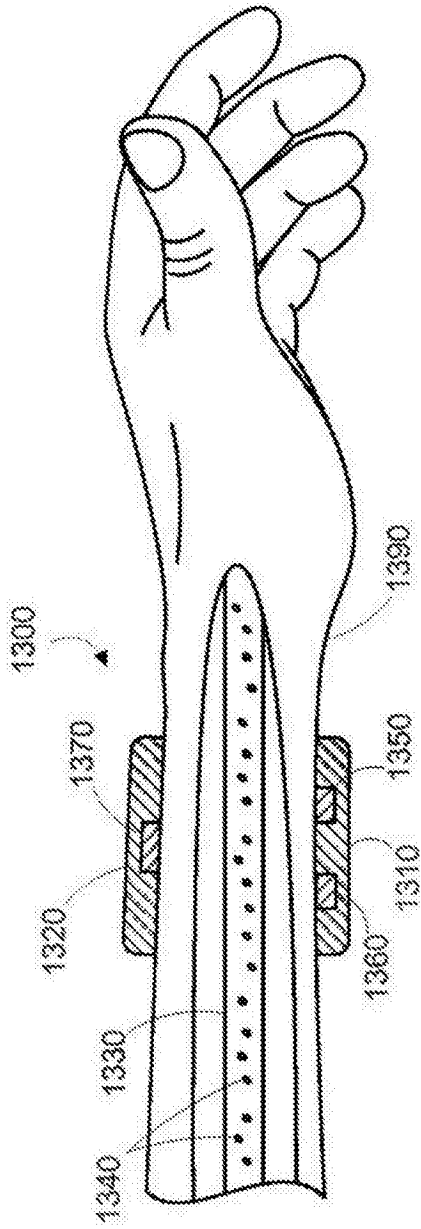


图13A

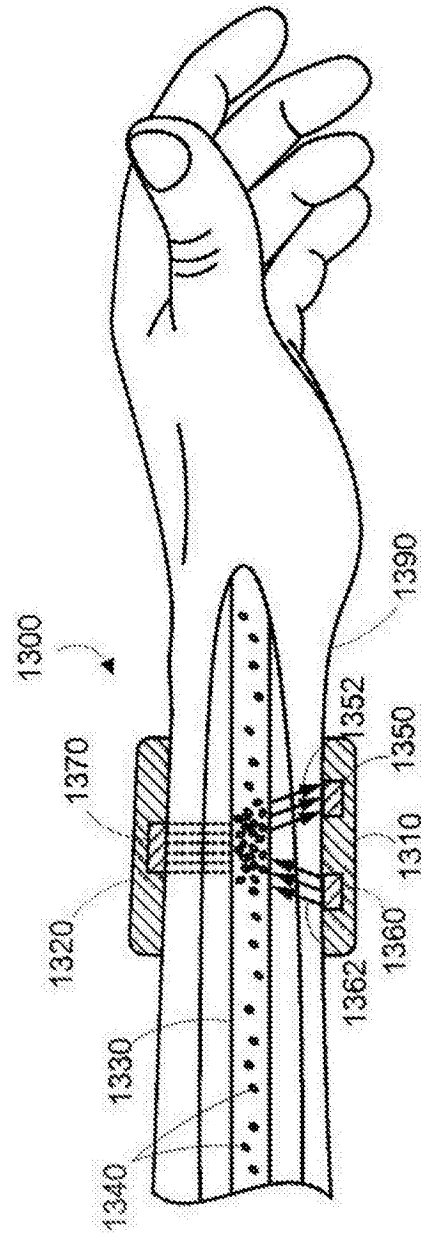


图13B

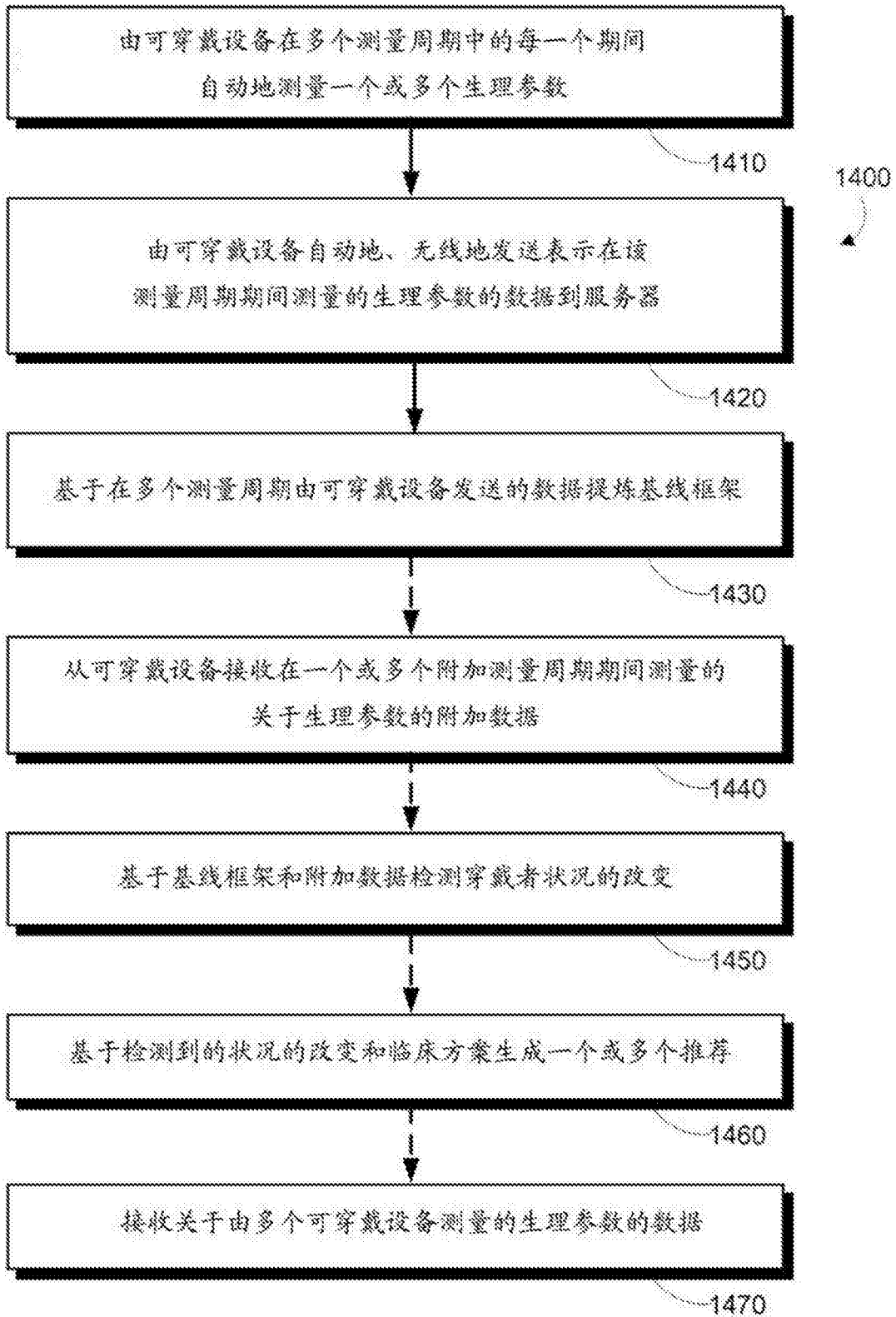


图14

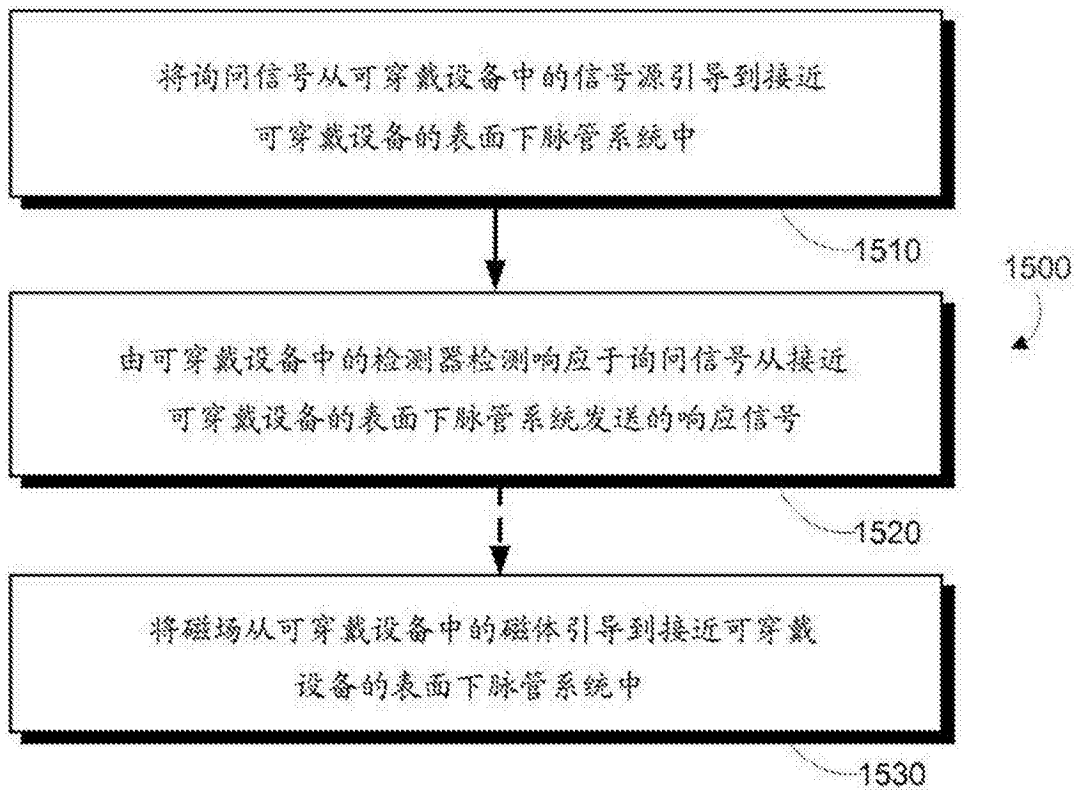


图15

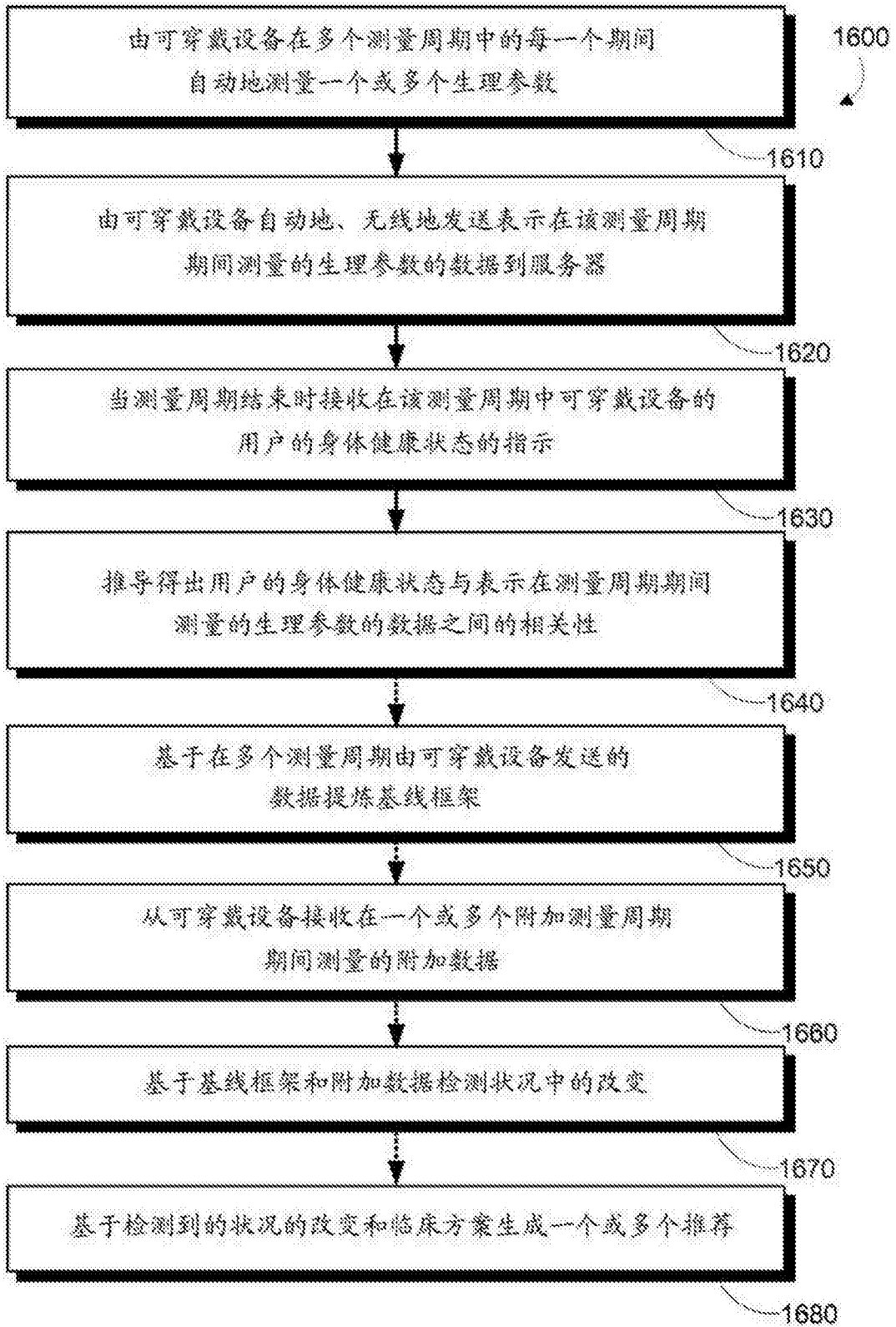


图16

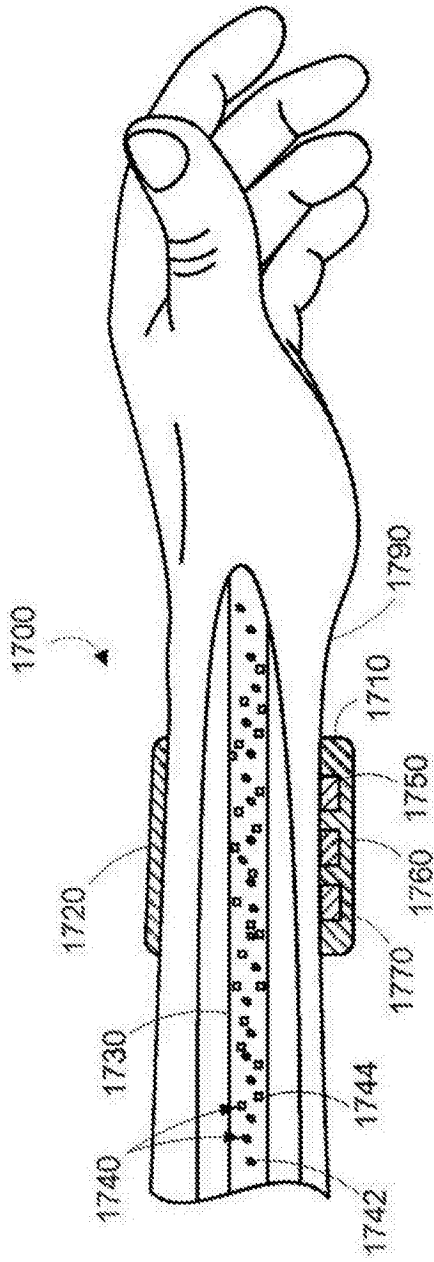


图17A

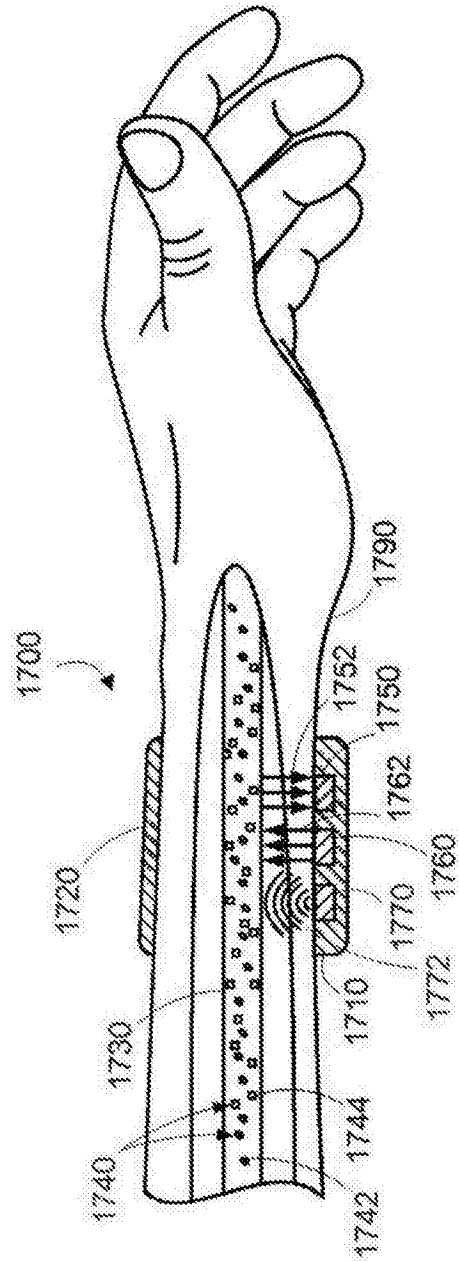


图17B

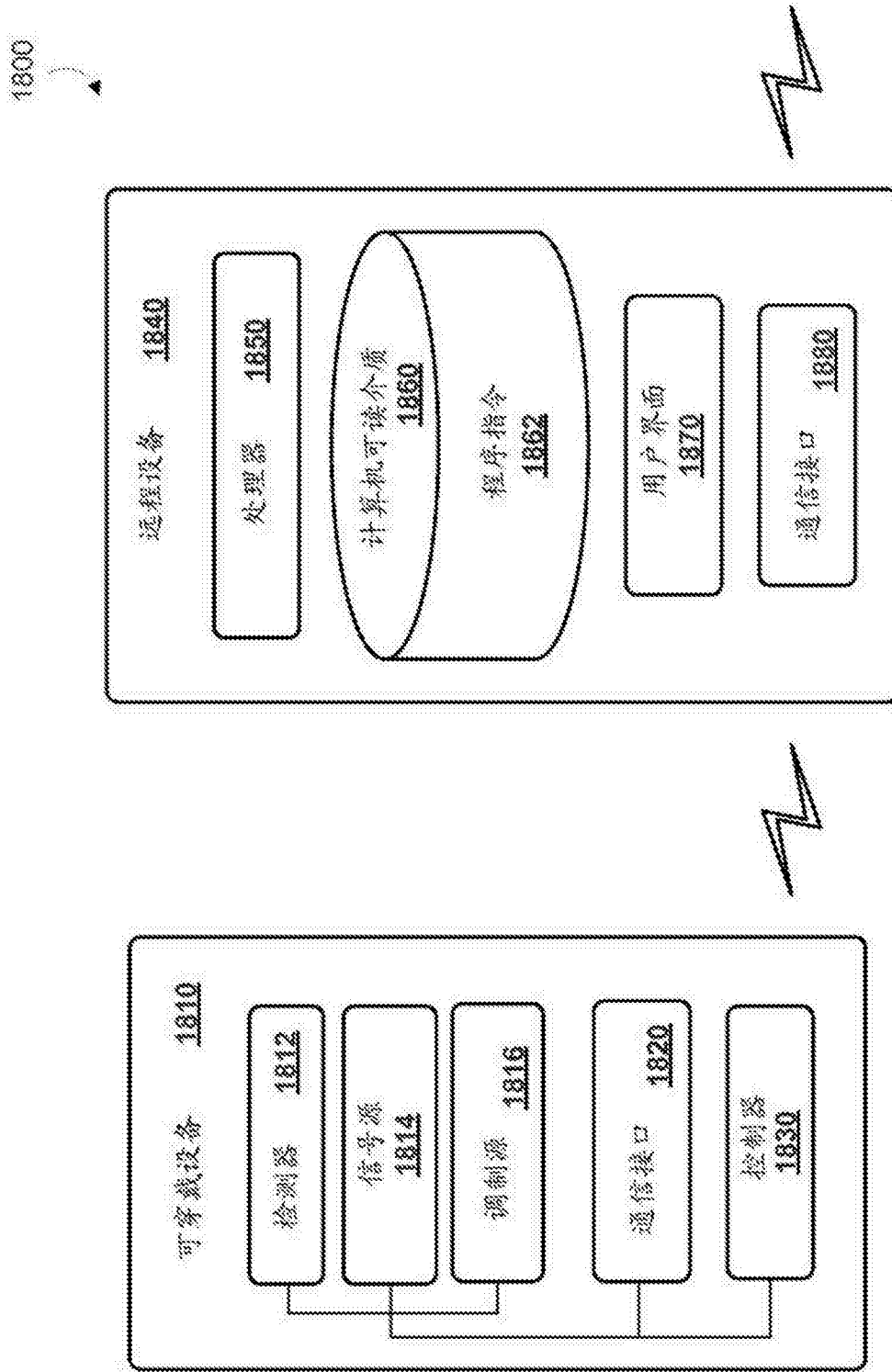


图18

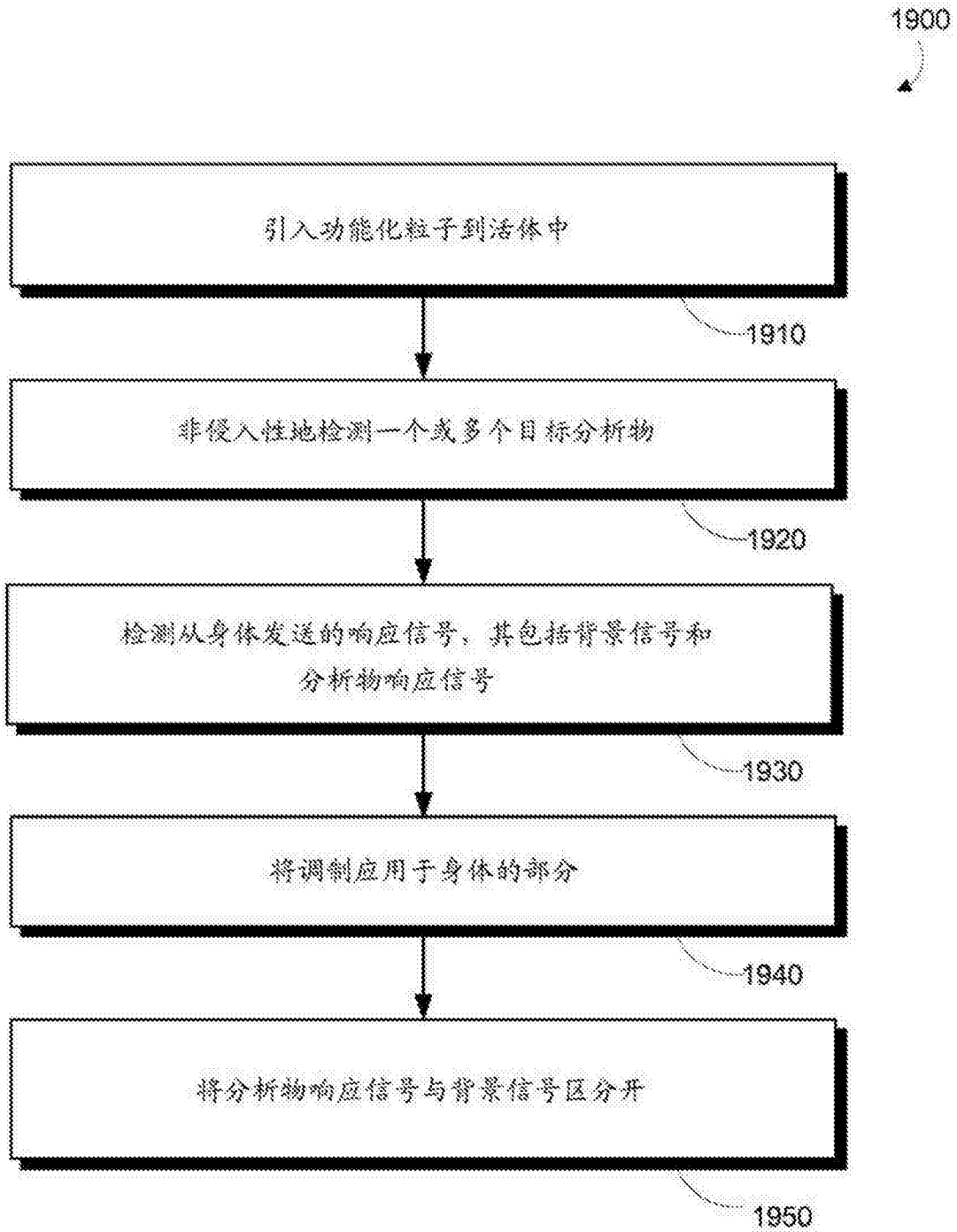


图19

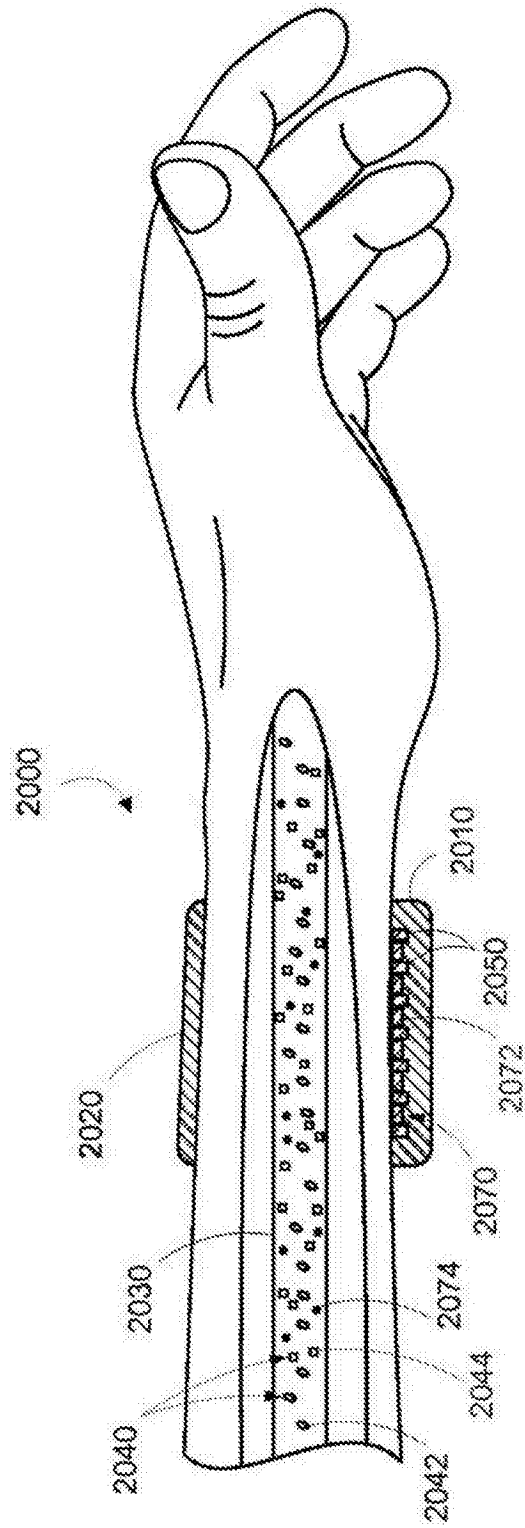


图20A

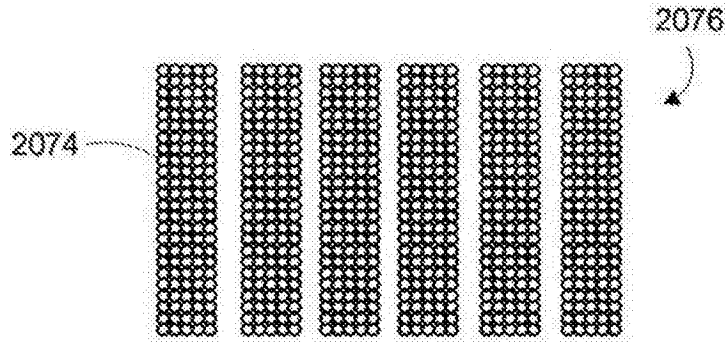


图20B

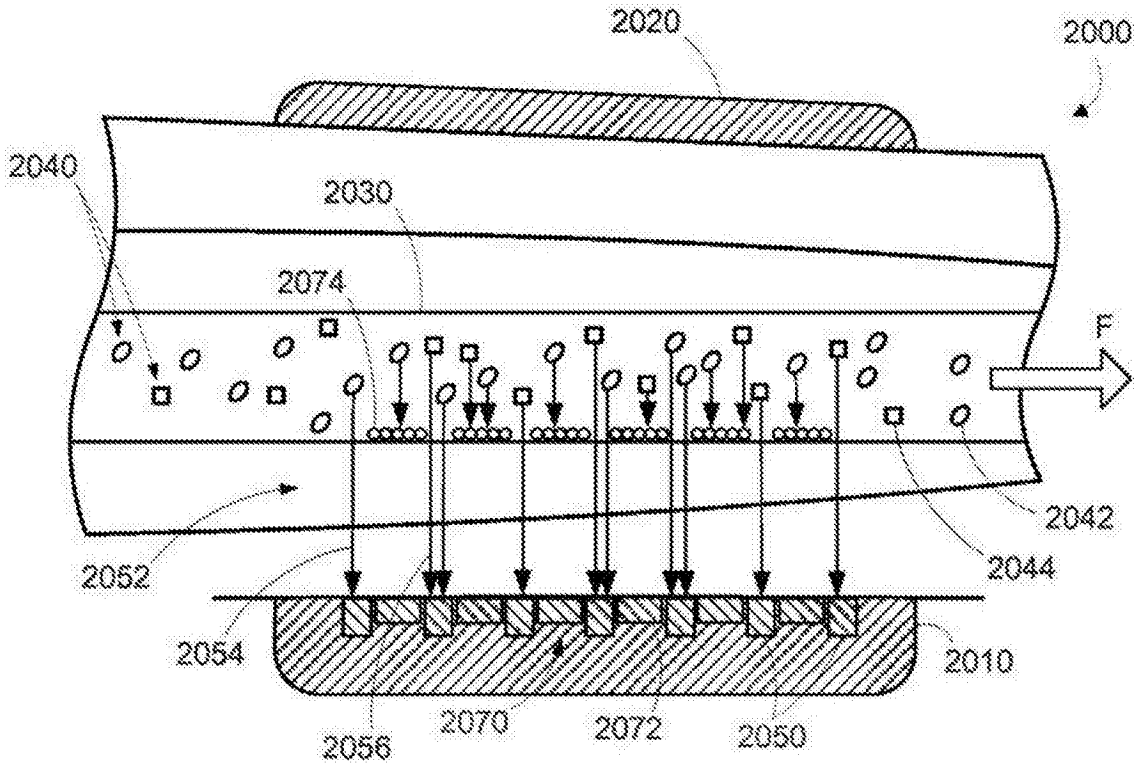


图20C

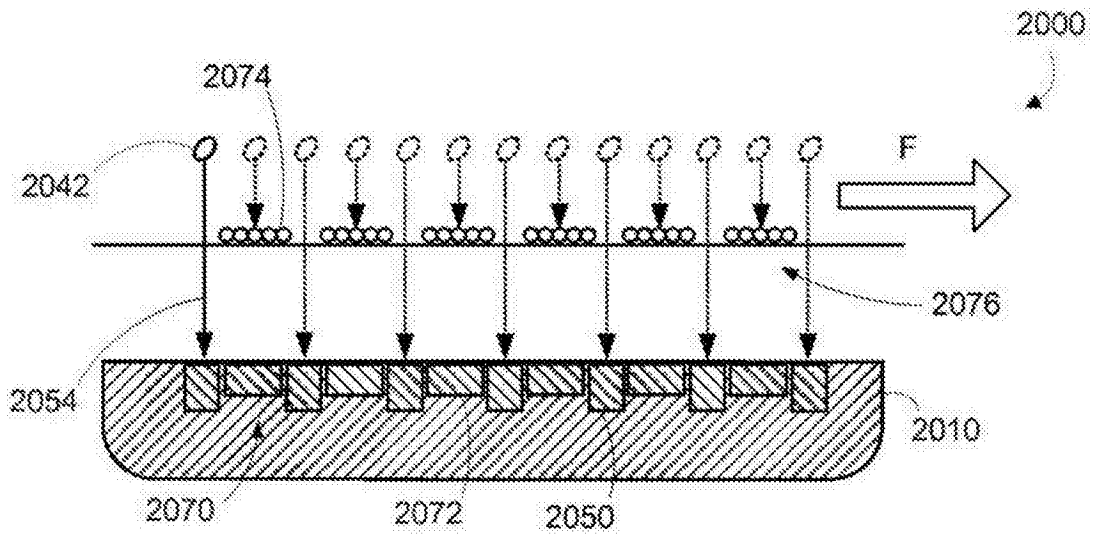


图21A

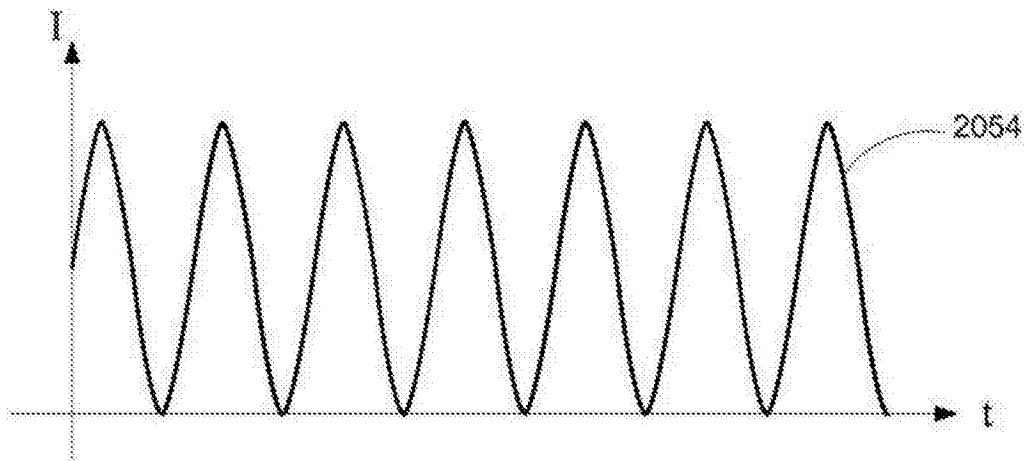


图21B

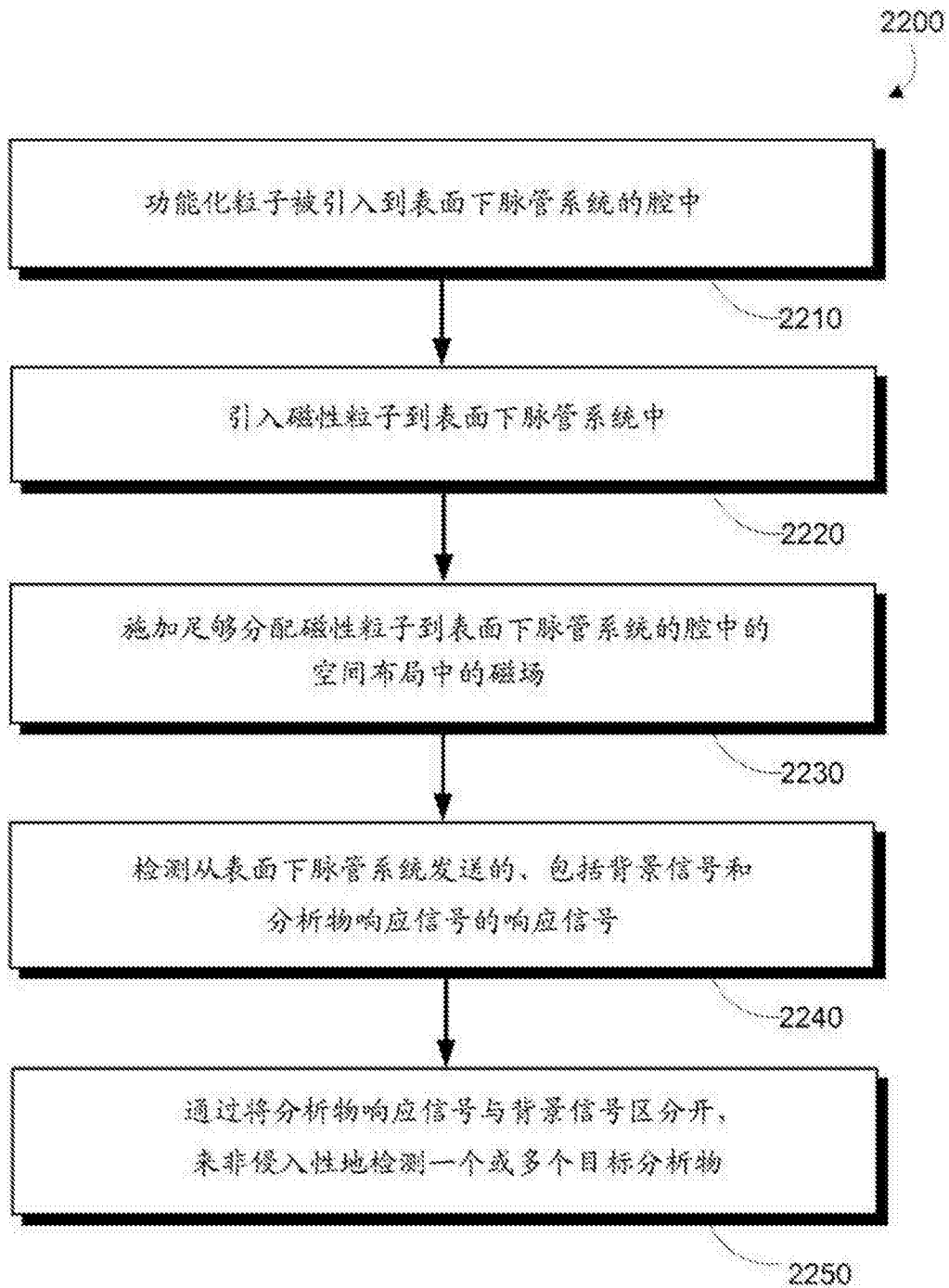


图22

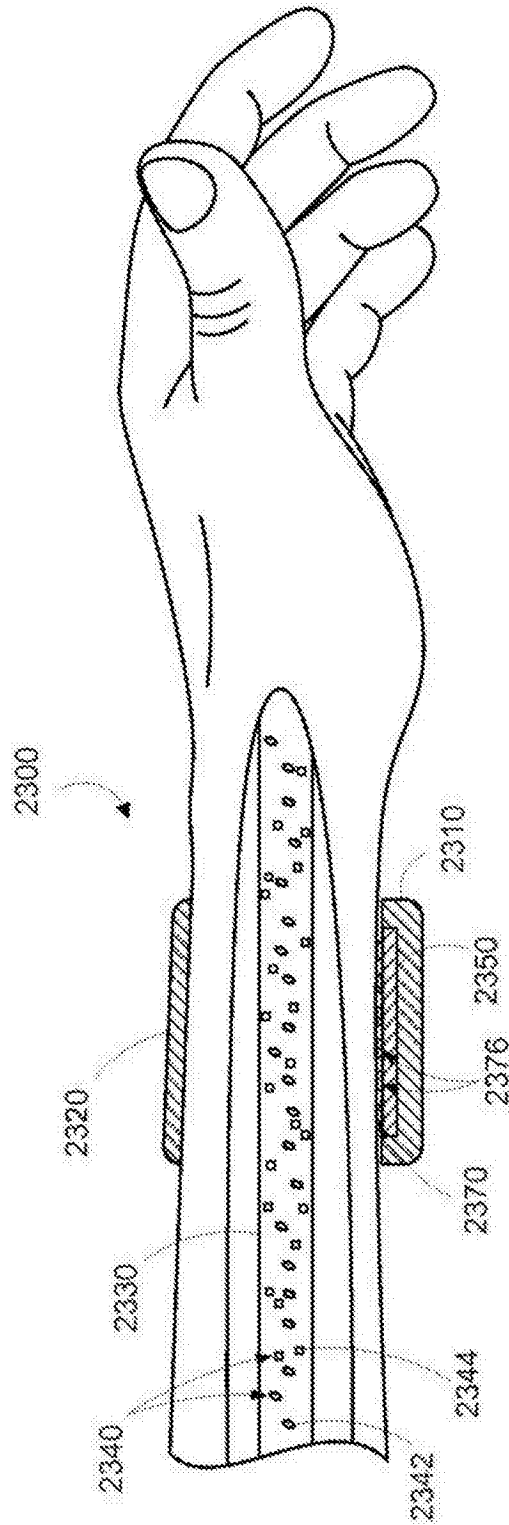


图23A

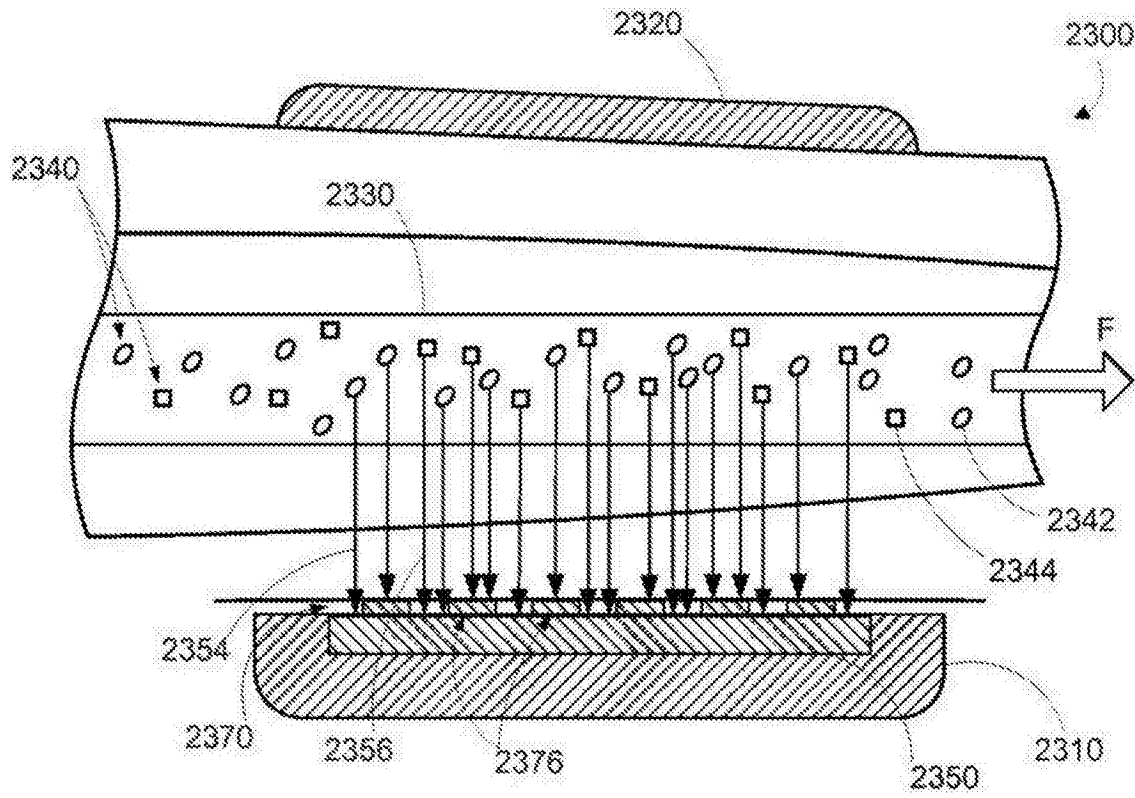


图23B

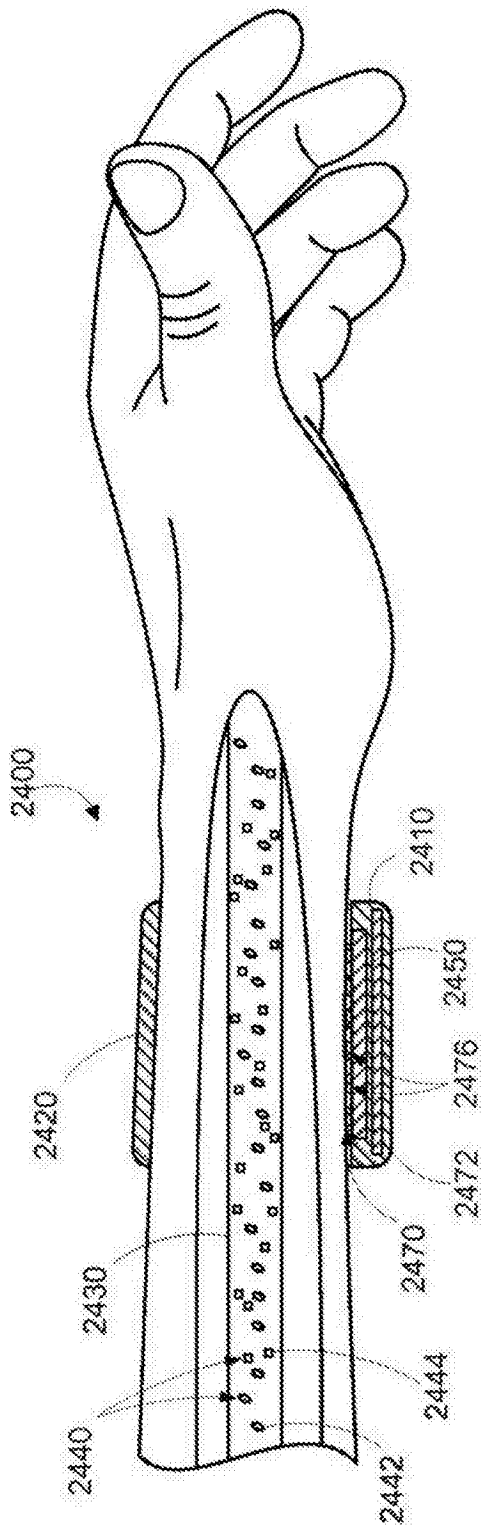


图24A

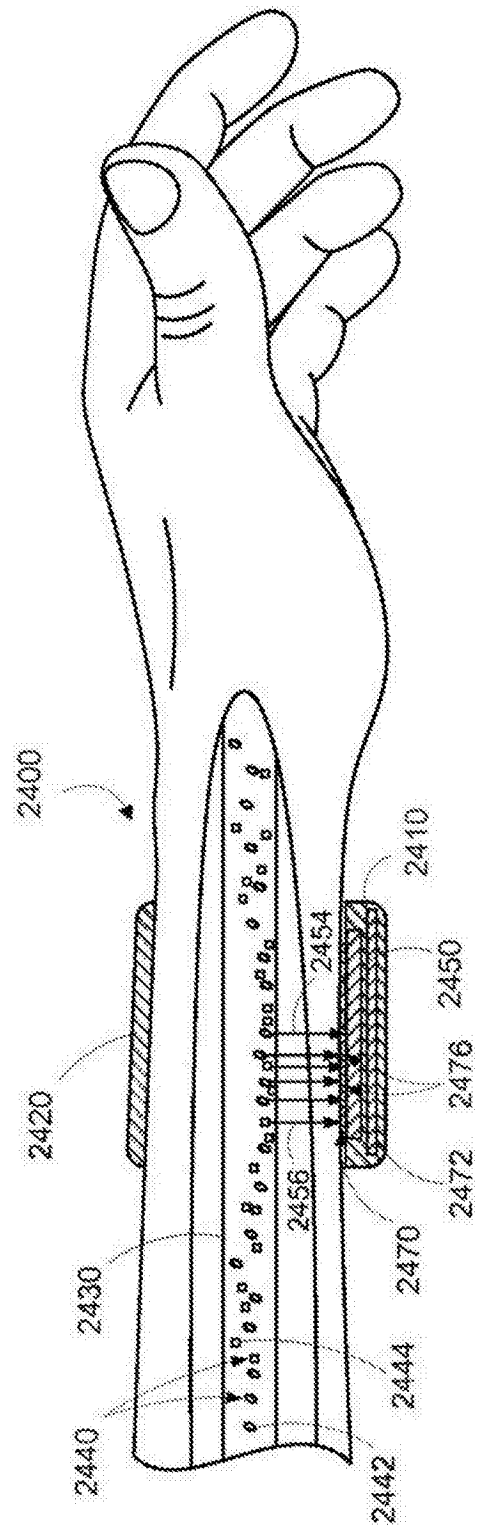


图24B

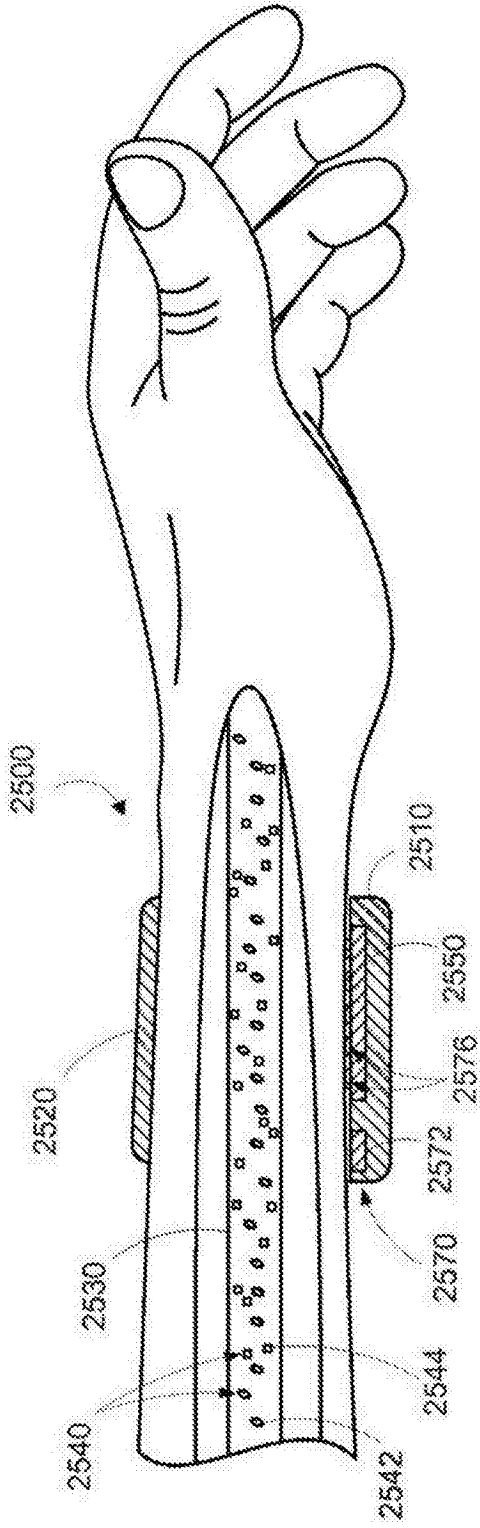


图25A

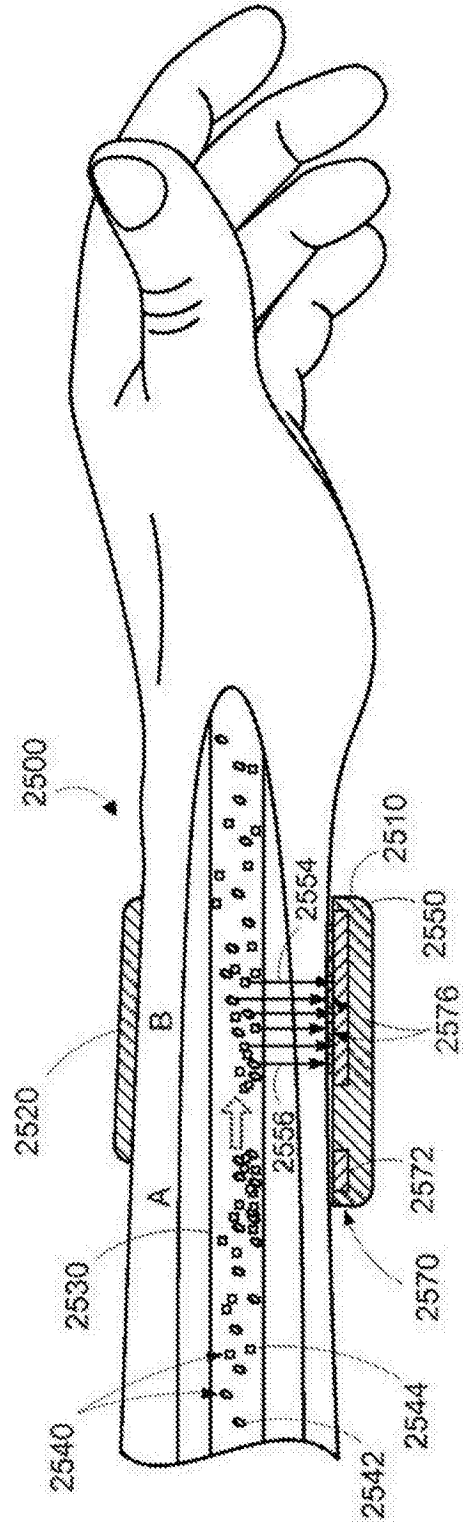


图25B

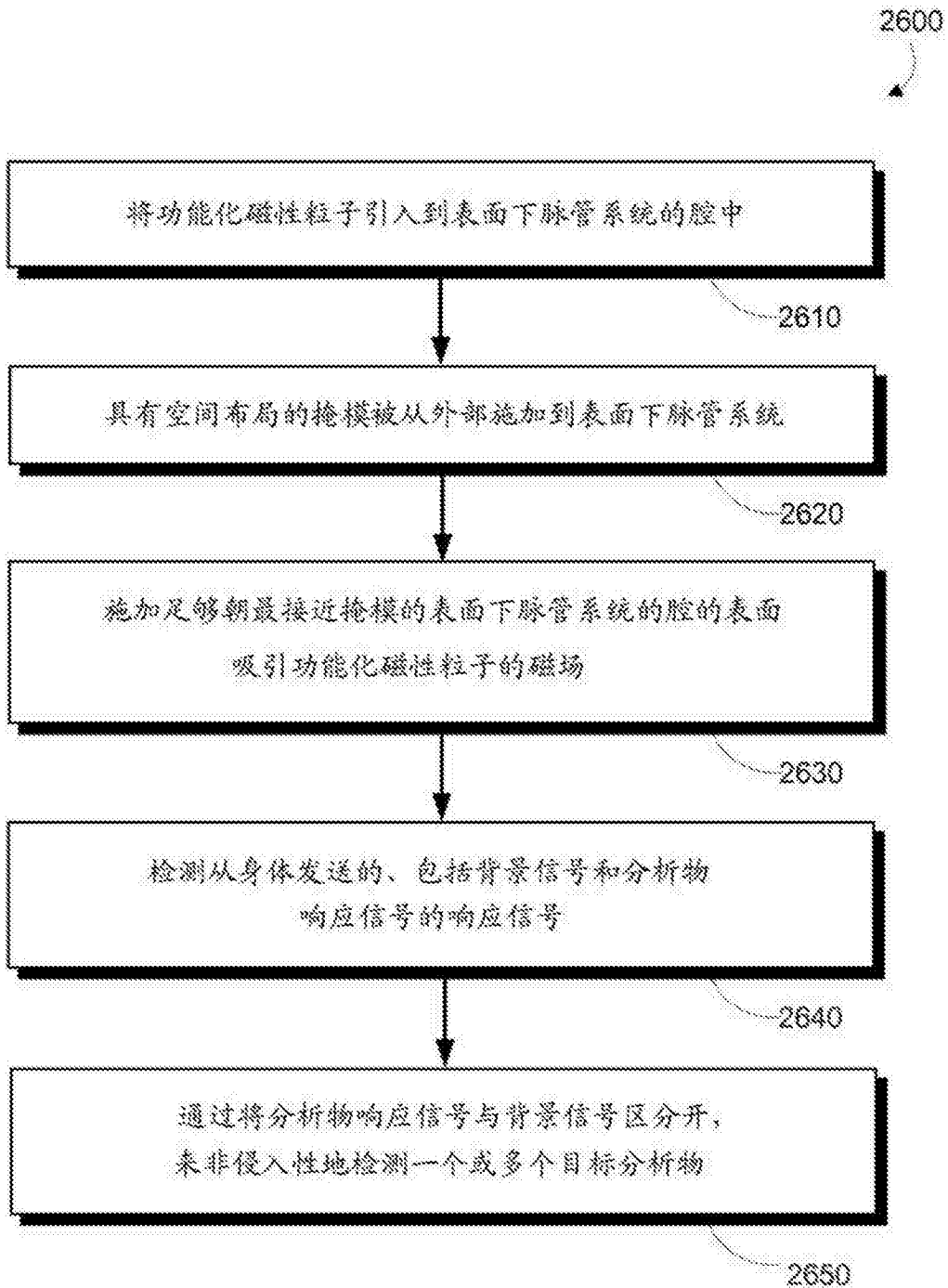


图26