

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 5 月 19 日 (19.05.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/074282 A1

- (51) 国际专利分类号:
G01N 21/27 (2006.01) A61B 5/1455 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/092325
- (22) 国际申请日: 2014 年 11 月 27 日 (27.11.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410632424.X 2014 年 11 月 11 日 (11.11.2014) CN
- (71) 申请人: 深圳市前海安测信息技术有限公司 (ANYCHECK INFORMATION TECHNOLOGIES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层知识产权部梁艳妮, Guangdong 518063 (CN)。 深圳市易特科信息技术有限公司 (E-TECHNO INFORMATION TECHNOLOGIES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区福田保税区英达利科技数码园 A 栋 706-709 房, Guangdong 518048 (CN)。
- (72) 发明人: 张贯京 (ZHANG, Guanjing); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层, Guangdong 518057 (CN)。 陈兴明 (CHEN, Xingming); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层, Guangdong 518057 (CN)。 葛新科 (GE, Xinke); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层, Guangdong 518057 (CN)。 王海荣 (WANG,

Hairong); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 张少鹏 (ZHANG, Shaopeng); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 方静芳 (FANG, Jingfang); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 程金兢 (CHENG, Jinjing); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 梁艳妮 (LIANG, Yanni); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 周荣 (ZHOU, Rong); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 徐之艳 (XU, Zhiyan); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。 周亮 (ZHOU, Liang); 中国广东省深圳市南山科技园南区高新南七道数字技术园 B1 栋 3 层 3B, Guangdong 518057 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,

[见续页]

(54) Title: NON-INVASIVE DETECTION SYSTEM AND METHOD FOR DIABETES AND COMPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 一种糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法

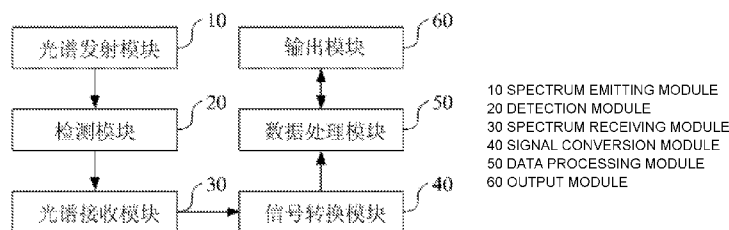


图 1 / Fig. 1

(57) Abstract: Disclosed are a non-invasive detection system and a Non-invasive detection method for diabetes and complications thereof. The system comprises: a spectrum emitting module (10) for emitting an incident spectrum of a predetermined wavelength; a detection module (20) for reacting with urine sugar, urine creatinine and/or urine cysteine proteinase inhibitor C in a urine sample through a test strip and receiving the incident spectrum; a spectrum receiving module (30) for receiving a spectrum or fluorescence signal passing through the test strip and being attenuated, and converting the spectrum or fluorescence signal into an analog electric signal; a signal conversion module (40) connected to the spectrum receiving module (30) and converting the analog electric signal into a digital signal; a data processing module (50) connected to the signal conversion module (40) and used for calculating a quantity value of a biomarker in the urine sample according to the digital signal; and an output module (60) connected to the data processing module (50) and used for outputting the quantity value. The system quantitatively detects multiple markers of diabetes and complications thereof, so that the detection accuracy and sensitivity can be improved, the interference can be reduced, the urine sugar concentration can be actually reflected, and diabetes and complications thereof can be synchronously monitored.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2016/074282 A1



RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法, 该系统包括: 光谱发射模块(10), 用于发射预定波长的入射光谱; 检测模块(20), 用于通过试纸条与尿液样品中的尿糖、尿肌酐和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 反应并接收入射光谱; 光谱接收模块(30), 用于接收通过试纸条并衰减后的光谱或荧光信号, 并转换为模拟电信号; 信号转换模块(40), 与光谱接收模块(30)连接, 将模拟电信号转换成数字信号; 数据处理模块(50), 与信号转换模块(40)连接, 根据数字信号计算出尿液样品中的生物标志物的量值; 输出模块(60), 与数据处理模块(50)连接, 用于输出量值。该系统定量检测糖尿病及其并发症的多种标志物, 提高检测准确性和灵敏度, 减少干扰, 真实反映尿糖浓度, 同步监测糖尿病及其并发症。

一种糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法

[1] 技术领域

[2] 本发明涉及医疗器械技术领域，尤其涉及一种糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法。

[3] 背景技术

[4] 随着国民经济的快速发展，人民生活水平的提高，我国的肥胖人群也逐步增加；除肥胖人口的快速增加，老龄人口的增长也促进了糖尿病患者人群的增长。据统计，目前我国糖尿病患者已达1.2亿人，未来10年内我国的糖尿病患者人数将会突破2亿。同时，若糖尿病患者血糖控制不稳，会导致各种并发症，如糖尿病心血管疾病、糖尿病眼病、糖尿病肾病、糖尿病神经性疾病等。其中，糖尿病肾病是糖尿病最严重和最重要的慢性微血管并发症之一。据统计，30%~40%的2型糖尿病人将发展为糖尿病肾病，20%~40%的1型糖尿病患者在15~30年后也将发展为糖尿病肾病，会给我国带来越来越多的社会和经济负担。

[5] 目前，糖尿病主要是通过监测空腹或餐后血糖而进行初期诊断。然而，当前医用和家用血糖测量主要是基于有创方式进行，不利于对大范围人群进行糖尿病筛查，致使大多数人患了糖尿病仍然浑然不觉，等到发现时已出现各种并发症。同时，糖尿病患者为了避免糖尿病并发症，需要频繁地测量和控制血糖浓度。频繁的采血进行血液葡萄糖浓度的测量，一方面给糖尿病患者带来了巨大的经济负担和医疗费用，另一方面也给糖尿病患者带来了巨大的身体和心理痛苦和增加感染疾病的风险。而市场上普遍采用的无创尿糖试纸，由于测量精度受限，常常出现假阴性、假阳性，不能大规模推广。为了应对上述形势，迫切需要一种糖尿病及其并发症（糖尿病肾病）无创检测系统。

[6] 目前利用无创尿糖技术筛查及监测尿糖水平的产品已有使用，主要是尿糖试纸，但由于该类产品均采用定性检测尿糖，测量精度有限或出现假阳性或假阴性，不能大规模使用。主要问题集中在以下几点：

[7] 第一，尿糖试纸主要采用定性方式测量，测量精确度较低，在糖尿病早期筛查

及后续血糖检测中难以普及实用，因此需要一种灵敏度较高，能准确定量尿糖的仪器或方法；

[8] 第二，尿液成分变化相对较大，尿糖浓度易受肾脏尿浓缩和尿稀释的影响，导致随机尿糖测试不准，易出现假阴性；

[9] 第三，患者肾功能损伤（肾小管或肾小球功能受损）会影响肾糖阈发生改变，进而导致尿糖检测结果不准，出现假阴性或假阳性；

[10] 第四，尿糖浓度易受外界影响，当前临床上尿糖浓度的监测主要是采用晨尿，检测结果反应的是一段时间内尿糖的平均值，不能反映实时血糖的水平；

[11] 第五，糖尿病肾病是糖尿病主要的并发症之一，是导致糖尿病患者死亡的主要原因，因此需要一种检测系统和方法同步监测糖尿病患者血糖（尿糖）及其肾功能，但当前的血糖仪或尿糖试纸还不能实现同步监测糖尿病及其并发症；

[12] 第六，目前常用的肾病诊断方法（微量白蛋白/肌酐）不能在糖尿病肾病初期进行预测，不利于糖尿病肾病的监测和干预。

[13] 发明内容

[14] 本发明提供一种糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法，能够定量检测尿液中的糖尿病及其并发症的多种标志物，提高检测准确性和灵敏度，减少尿糖浓度受外界因素的干扰，真实反映尿糖浓度，同步监测糖尿病及其并发症。

[15] 根据本发明的第一方面，本发明提供一种糖尿病及其并发症的无创检测系统，包括：

[16] 光谱发射模块，用于发射预定波长的入射光谱；

[17] 检测模块，用于通过试纸条与尿液样品中的尿糖、尿肌酐和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应并接收入射光谱；

[18] 光谱接收模块，用于接收通过试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，并转换为模拟电信号；

[19] 信号转换模块，与光谱接收模块连接，将模拟电信号转换成数字信号；

[20] 数据处理模块，与信号转换模块连接，根据数字信号计算出尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；

- [21] 输出模块，与数据处理模块连接，用于输出浓度值和/或比值。
- [22] 作为本发明的优选方案，尿液样品来自受试者在餐后0.5~2.5h排空尿液，且在餐后2~4.5h所取的尿液。
- [23] 作为本发明的优选方案，检测尿糖的试纸条为干式化学试纸条，包括从上至下依次设置的尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层，其中试剂层上有葡萄糖氧化酶、过氧化物酶、碘化钾和聚乙烯吡咯烷酮。
- [24] 更优选地，检测尿糖的试纸条还包括上层挡板和底层支架，尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层置于上层挡板和底层支架之间，作为中间层。
- [25] 作为本发明的优选方案，检测尿肌酐的试纸条为干式化学试纸条，包括从上至下依次设置的尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层，其中试剂层上有硫酸铜、柠檬酸钠、橙黄、聚乙烯吡咯烷酮和四甲基联苯胺。
- [26] 更优选地，检测尿肌酐的试纸条还包括上层挡板和底层支架，尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层置于上层挡板和底层支架之间，作为中间层。
- [27] 作为本发明的优选方案，检测尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的试纸条为干式化学试纸条，包括依次搭接的样品垫、硝酸纤维素膜和吸水垫，其中硝酸纤维素膜上有检测线和质控线，检测线上包被有抗半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的抗体，质控线上包被有IgG抗体。
- [28] 更优选地，检测尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的试纸条还包括上层挡板和底层支架，样品垫、硝酸纤维素膜和吸水垫置于上层挡板和底层支架之间，作为中间层。
- [29] 作为本发明的优选方案，光谱发射模块包括光谱发射电路和发射电源电路；光谱接收模块包括光谱接收电路和接收电源电路。
- [30] 作为本发明的优选方案，数据处理模块包括微处理器（MCU）及其外围电路。
- [31] 作为本发明的优选方案，输出模块包括人机交互模块和数据通讯模块；人机交互模块，用于实现人机交互，显示输出的浓度值和/或比值；数据通讯模块，用于实现远程信息通讯功能，将浓度值和/或比值传输至远程数据存储、分析平台。

- [32] 根据本发明的第二方面，本发明提供一种非诊断性的糖尿病及其并发症的无创检测方法，包括：
- [33] 检测模块向试纸条反应孔滴加尿液，试纸条与尿液中的尿糖、尿肌酐和尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应；
- [34] 光谱发射模块向反应后的试纸条发射预定波长的入射光谱；
- [35] 光谱接收模块接收通过试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，并转换为模拟电信号；
- [36] 信号转换模块将模拟电信号转换成数字信号；
- [37] 数据处理模块根据数字信号计算出尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；
- [38] 输出模块输出浓度值和/或比值。
- [39] 作为本发明的优选方案，在检测模块向试纸条反应孔滴加尿液前还包括：获取受试者在餐后0.5~2.5h排空尿液且在餐后2~4.5h所取的尿液。
- [40] 与现有糖尿病检测技术相比，本发明具有以下优势：本发明是定量测量，准确性和灵敏度相较现有尿糖试纸更高；引入尿肌酐作为参比，通过尿糖/尿肌酐比值准确反映尿液中随机尿糖的浓度，能排除外界干扰因素对尿糖浓度的影响；引入肾功能评价指标尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C，用于排除由于肾脏损伤，导致尿糖测试结果出现假阳性或假阴性，并且通过尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C评价肾功能，可以在早期监控糖尿病肾病并发症，实现糖尿病及其并发症的同步监测。
- [41] 附图说明
- [42] 图1为本发明一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统的结构模式图；
- [43] 图2为本发明另一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统的结构模式图；
- [44] 图3为本发明一个实施例中的非诊断性的糖尿病及其并发症的无创检测方法的流程图；

- [45] 图4为本发明一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统中尿糖和尿肌酐的检测试纸条结构示意图；
- [46] 图5为本发明一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统中尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的检测试纸条结构示意图。
- [47] 具体实施方式
- [48] 下面通过具体实施例结合附图对本发明作进一步详细说明。
- [49] 实施例一：
- [50] 请参考图1，本发明一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统包括：光谱发射模块10，用于发射预定波长的入射光谱；检测模块20，用于通过试纸条与尿液样品中的尿糖、尿肌酐和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应并接收入射光谱；光谱接收模块30，用于接收通过试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，并转换为模拟电信号；信号转换模块40，与光谱接收模块30连接，将电信号转换成数字信号；数据处理模块50，与信号转换模块40连接，根据数字信号计算出尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；输出模块60，与数据处理模块50连接，用于输出浓度值和/或比值。
- [51] 本实施例的糖尿病及其并发症的无创检测系统引入尿肌酐作为参比。其依据说明如下：肾脏在过滤血液杂质时，葡萄糖可以自由通过肾小球，也就是说原尿中葡萄糖浓度和血液中葡萄糖浓度一致，在肾小管重吸收过程中，葡萄糖被肾小管上皮细胞重吸收。当血糖浓度超过肾糖阈（8.96 mmol/L -10.08mmol/L），肾小管上皮细胞对葡萄糖的吸收达到极限，葡萄糖不能被完全重吸收回血液，便出现糖尿。然而，尿糖浓度易受尿液量变化的影响，导致随机尿糖浓度测试不准。每个人在单位时间内分泌至尿中的尿肌酐含量是一定的，尿液中尿肌酐的浓度变化直接受外界环境的影响（如水分摄取过多等），当排出的水分多，尿肌酐浓度降低；当排出的水分较少，尿肌酐浓度升高。通过尿糖/尿肌酐比值，可以排除因为水分摄取过多等因素对尿溶液浓度的干扰，准确反应尿溶液溶质之一-尿糖的相对水平。其中， $\text{尿糖/尿肌酐} = (\text{单位时间尿糖含量/尿液量}) / (\text{单位时间尿肌酐含量/尿液量})$ ，因为单位时间内个体尿肌酐含量是恒定的，所以

通过尿糖/尿肌酐可以排除尿液量对尿糖的影响，准确反映尿液实时尿糖含量。

- [52] 本实施例的糖尿病及其并发症的无创检测系统引入肾功能评价指标（具体是肾小管功能指标）尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C（Cystatin C），用于排除由于肾脏损伤，导致尿糖测试结果出现假阳性或假阴性。同时，通过Cystatin C评价使用者的肾功能，可以用于早期检测糖尿病肾病并发症的发生。其依据说明如下：Cystatin C无组织特异性，在人体细胞内以恒定速度产生。血液中Cystatin C水平能反映肾小球滤过率。血液中Cystatin C能以恒定的速度通过肾小球基底膜，进入原尿中的Cystatin C在健康人肾小管处被完全重吸收。当肾小管发生损伤，尿液中就会有Cystatin C存在。大量的研究指出，当肾脏发生损伤，肾小管也会同时受损，影响肾小管重吸收功能。同时这些研究指出尿液中Cystatin C可作为肾病（包括糖尿病肾病）早期生物标志物。

- [53] 实施例二：

- [54] 请参考图2，在实施例一中监测系统的组成及其功能的基础上，本发明另一个实施例中的糖尿病及其并发症的无创检测系统包括：光谱发射模块10、检测模块20、光谱接收模块30、信号转换模块40、数据处理模块50和输出模块60。更详细地，光谱发射模块10包括光谱发射电路11和发射电源电路12，用于实时向发生反应后的试纸条发射特定波长的光波；检测模块20，通过检测试纸条进行检测，检测试纸条由敏感化学成分的薄片组成，薄片上含有能与尿糖、尿肌酐和尿Cystatin C发生特异的反应酶、底物或抗体，用于与尿液样品中的尿糖、尿肌酐和尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应并经入射光谱的照射后发出衰减后的光谱或荧光信号；光谱接收模块30，包括光谱接收电路31和接收电源电路32，用于接收一定波长范围的光谱信号，当光谱信号照射发生反应的试纸条后，照射光谱会发生一定程度衰减或发出荧光，计算光损失率或荧光强度，并将反射光谱或荧光信号转换为电信号；信号转换模块40，与光谱接收模块30连接，将尿液中尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C浓度相关的电信号转换成微处理器能够识别和接收的数字信号；数据处理模块50，与信号转换模块40连接，包括微处理器（MCU）51及其外围电路52，将接收到的尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C信息进行分析、计算，最后得到所测尿液样本中尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C的浓度值以及尿

糖/尿肌酐、尿Cystatin C/尿肌酐比值；输出模块60，与数据处理模块50连接，包括人机交互模块61和数据通讯模块62，其中，人机交互模块61进一步可以包括MCU、LCM显示器电路及键盘输入电路，用于实现人机交互，显示输出的浓度值和比值，即尿液中尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐、尿Cystatin C/尿肌酐比值测量数据结果；数据通讯模块62进一步可以包括MCU和数据通讯电路，用于实现远程信息通讯功能，将浓度值和比值传输至远程数据存储、分析平台。

[55] 需要说明的是，本发明中的模块或电路并不局限于特定电路图构造，因为用于实现各自功能的模块或电路，本领域的技术人员可以根据目前的技术进行选择。

[56] 本发明实施例一和实施例二的糖尿病及其并发症的无创检测系统检测尿液生物标志物的方法流程图如图3所示，包括以下步骤：S1.检测模块向试纸条反应孔滴加尿液，试纸条与尿液中的尿糖、尿肌酐和尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应；S2.光谱发射模块向反应后的试纸条发射预定波长的入射光谱；S3.光谱接收模块接收通过所述试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，并转换为模拟电信号；S4.信号转换模块将所述模拟电信号转换成数字信号；S5.数据处理模块根据所述数字信号计算出所述尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；S6.输出模块输出所述浓度值和/或所述比值。

[57] 应当理解的是，本发明的糖尿病及其并发症的无创检测方法的应用范围并不局限于本发明中的具体构造的系统。

[58] 本发明实施例一和实施例二的糖尿病及其并发症的无创检测系统中的干式生化试纸条如图4和图5所示。

[59] 1) 检测尿糖和尿肌酐的干式化学试纸条从上至下依次包括上层挡板（未示出）、中间层和底层支架（未示出）。中间层从上至下依次设有尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层，其中试剂层可以融合在亲水层上。当向上层挡板两个相互独立的孔（图4中A和B）中分别加入尿液样本后，尿液样本在多孔聚酯纤维材料的尿液扩散层中均匀扩散，通过过滤层（玻璃纤维膜）滤掉杂质，与试剂

层中的试剂发生反应，通过试纸颜色变化产生吸光值变化，检测光损失，得到尿液中相应目标物质的含量。

- [60] 尿肌酐检测试纸检测方法：利用硫酸铜、柠檬酸钠、橙黄、聚乙烯吡咯烷酮和四甲基联苯胺制备尿肌酐检测试纸的试剂层，具体制备方法如下：先将试剂层充分浸入A液（1000ml溶液中含2mol/L Tris缓冲液，硫酸铜0.4g-2g，柠檬酸钠2-5g，橙黄2mg0-200mg，用纯水定容）后，取出并于70-100°C下干燥15-30min，然后将干燥后的试剂层浸入B液（聚乙烯吡咯烷酮10-20g，四甲基联苯胺3-5g，用氯仿定容），于70-100°C条件下干燥5-15min。当将尿液加入试纸反应孔中后，肌酐和硫酸铜生成络合物，该络合物可以与显色物橙黄和四甲基联苯胺发生反应显色。肌酐浓度在0.6mmol/L~28mmol/L范围内，试纸呈现从浅黄到深绿的四级明显色阶，即淡黄-浅绿-草绿-深绿。通过传感器对反射光进行光谱分析（采用波长范围580-650nm），检测光损失，得到尿液中肌酐的浓度。具体地，尿肌酐的浓度与反应后试纸条的颜色深浅呈相关性，即与通过试纸条并衰减后的光谱强度呈相关性，进而与转换后的模拟电信号和数字信号呈相关性，通过一系列梯度浓度的标准品尿肌酐与对应的数字信号强度可以建立尿肌酐浓度与数字信号的标准曲线关系，根据标准曲线可以计算出测试的样本中尿肌酐的浓度。本领域技术人员通过本发明实施例的理解，能够通过现有技术计算出尿肌酐浓度值，在此不赘述。

- [61] 尿糖检测试纸检测方法：利用葡萄糖氧化酶（GOD）、过氧化物酶、碘化钾、聚乙烯吡咯烷酮配制尿葡萄糖试纸。具体来说，称取过氧化物酶1200U，葡萄糖氧化酶1200U，碘化钾100mg，聚乙烯吡咯烷酮100mg，定容至100ml，将试剂层在溶液中浸泡，干燥30min。当将尿液加入试纸反应孔中后，尿糖与试纸上的葡萄糖氧化酶发生反应，残生葡萄糖酸和双氧水；双氧水再过氧化氢酶的催化下，释放出氧自由基[O:]，氧自由基与底物碘化钾发生显色反应，产生的游离碘与聚乙烯吡咯烷酮形成棕色络合物。通过传感器对反射光进行光谱分析（采用波长范围550-750nm），检测光损失，得到尿液中尿糖浓度。具体地，尿糖的浓度与反应后试纸条的颜色深浅呈相关性，即与通过试纸条并衰减后的光谱强度呈相关性，进而与转换后的模拟电信号和数字信号呈相关性，通过一系列梯度

浓度的标准品尿糖与对应的数字信号强度可以建立尿糖浓度与数字信号的标准曲线关系，根据标准曲线可以计算出测试的样本中尿糖的浓度。本领域技术人员通过本发明实施例的理解，能够通过现有技术计算出尿糖浓度值，在此不赘述。

- [62] 2) 检测尿Cystatin C的干式免疫荧光试纸条包括上层挡板（未示出）、中间层和底层支架（未示出）。其中，中间层从左到右依次粘有样品垫（图5中C）、硝酸纤维素膜、吸水垫三层，如图5所示，硝酸纤维素膜上设有检测线（C1）和质控线（C2），检测线包被的特异抗体为抗Cystatin C的单克隆抗体，质控线包被的特异抗体为兔IgG抗体。单独包装的铂卟啉标记抗体为抗微量白蛋白单克隆抗体和抗兔IgG抗体。通过检测硝酸纤维素膜上检测线和质控线铂卟啉荧光强度，计算出尿液样本中Cystatin C的浓度。

- [63] 尿Cystatin C检测试纸检测方法：尿Cystatin C检测试纸条的硝酸纤维素膜在靠近点样孔的检测区域分别有检测线和质控线。检测线上包被有抗Cystatin C的抗体，质控线上包被有兔IgG抗体。同时，铂卟啉标记液中包含铂卟啉标记抗Cystatin C抗体和铂卟啉标记抗兔IgG抗体。检测时，将尿液样本和铂卟啉标记液以一定比例混合均匀，使铂卟啉标记抗体与尿液中目标蛋白（Cystatin C）充分结合，然后将混合液加入点样孔，3分钟后，将干式免疫荧光试纸条插入仪器，传感器发出光波（范围是400-420nm），读取检测线和质控线的荧光强度，根据荧光强度得出尿液中Cystatin C的浓度。具体地，尿Cystatin C的浓度与反应后试纸条上检测线的荧光强度呈相关性，进而与转换后的模拟电信号和数字信号呈相关性，通过一系列梯度浓度的标准品尿Cystatin C与对应的数字信号强度可以建立尿Cystatin C浓度与数字信号的标准曲线关系，根据标准曲线可以计算出测试的样本中尿Cystatin C的浓度。本领域技术人员通过本发明实施例的理解，能够通过现有技术计算出尿Cystatin C浓度值，在此不赘述。

- [64] 根据尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C、尿糖/尿肌酐和尿Cystatin C/尿肌酐的测量值作出判断：1) 若尿液中尿糖值或尿糖/尿肌酐值超出正常范围（尿糖的正常范围为0-20mg/dL；尿糖/尿肌酐正常范围的上限值介于50-100mg/g），但未检测到尿Cystatin C，则判断受试者已患糖尿病，但未有并发症出现。此种应用可用于在

人群中进行大规模初筛糖尿病患者，因为肾糖阈是一定的，所以当利用本方法测量出尿中有一定量葡萄糖时，说明受测人在一定程度上有或者将有患糖尿病的危险；2）对于已患糖尿病患者，若尿Cystatin C值超出正常范围（ $<0.15\text{mg/dL}$ ），则说明患者易患糖尿病肾病；3）对于肾脏功能正常的糖尿病患者，可使用包含检测尿糖、尿肌酐的反应试纸（如图4中A、B）测量，尿糖、尿糖/尿肌酐参数可以在一定程度上反映患者血糖水平，在一定程度上可以减少患者扎手指的痛苦。

[65] 本发明的糖尿病及其并发症的无创检测系统的监测推荐方法为，对于人群大规模筛查糖尿病患者，优选地，受试者在餐后0.5h-2.5h排空尿液，餐后2h-4.5h取次尿测量尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C。例如，在餐后1.5h排空尿液，餐后3h采集尿液，所采集的尿液中的尿糖浓度反应了餐后1.5h-3h内尿液的平均浓度，更能反映餐后血液血糖（实时）浓度；对于糖尿病患者预测并发症（糖尿病肾病）发生，优选地，受试者取晨尿中段尿液，测量尿糖、尿肌酐、尿Cystatin C；对于已患糖尿病，但未出现并发症的患者，受试者可以在血糖相对稳定的情况下，取晨尿、餐后尿、随机尿检测尿糖、尿肌酐，在一定程度上代替测量血糖。

[66] 表1示出了使用本发明的系统和方法检测的10个样本的情况。

[67]

[Table 1]

编号	年龄	性别	BMI	餐后 (2h) 血糖<11.1 (正常)	糖化血红 蛋白 (%)<6.5(正常)	eGFR(mg/ min/1.73m ²)>100(正 常)
1	56	男	24.5	13.5	7.4	125
2	48	男	28	18.6	8.5	120
3	67	女	22	21	8.9	118
4	65	男	25	19.5	8.2	122
5	44	女	31	15	8.1	110
6	52	女	22.5	14.8	7.6	87
7	48	男	24	17	7.8	115
8	50	男	23	15.5	7.5	110
9	49	女	26	8.6	5.5	123
10	62	男	27.6	9	6.2	117
编号	年龄	性别	尿糖 0-20mg/dl(正常)	尿糖 / 尿 肌酐<50-1 00mg/g (正 常)	尿 CystatinC 0-0.15mg/ L(正常)	
1	56	男	44	225	0.1	
2	48	男	56	286	0.04	
3	67	女	58	193	0.06	
4	65	男	41	391	0.08	
5	44	女	50	152	0.12	
6	52	女	37	480	1.05	

7	48	男	55	355	0.06	
8	50	男	61	173	0.11	
9	49	女	11	68	0	
10	62	男	13	73	0.02	

[68] 注：表中1-8号为糖尿病患者（糖化血红蛋白及餐后血糖），9及10号为正常对照。其中，6号患者具有轻度糖尿病肾病（eGFR 87）。通过该方法检测，发现6号测试者尿Cystatin C值大于正常范围，暗示患有糖尿病肾病，不适用于用尿糖/尿肌酐值预测血糖浓度；其余患者无肾脏疾病；通过尿糖/尿肌酐值看，1-5及7、8号受试者尿糖/尿肌酐高于正常范围，暗示有不同程度糖尿病。

[69] 以上内容是结合具体的实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种糖尿病及其并发症的无创检测系统，其特征在于，所述系统包括：
- 光谱发射模块，用于发射预定波长的入射光谱；
- 检测模块，用于通过试纸条与尿液样品中的尿糖、尿肌酐和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应并接收所述入射光谱；
- 光谱接收模块，用于接收通过所述试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，并转换为模拟电信号；
- 信号转换模块，与所述光谱接收模块连接，将所述模拟电信号转换成数字信号；
- 数据处理模块，与所述信号转换模块连接，根据所述数字信号计算出所述尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；
- 输出模块，与所述数据处理模块连接，用于输出所述浓度值和/或所述比值。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述尿液样品来自受试者在餐后0.5~2.5h排空尿液，且在餐后2~4.5h所取的尿液。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述检测尿糖的试纸条为干式化学试纸条，包括从上至下依次设置的尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层，其中所述试剂层上有葡萄糖氧化酶、过氧化物酶、碘化钾和聚乙烯吡咯烷酮。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的系统，其特征在于，所述试纸条还包括上层挡板和底层支架，所述尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层置于所述上层挡板和底层支架之间，作为中间层。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述检测尿肌酐的试纸条为干式化学试纸条，包括从上至下依次设置的尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层，其中所述试剂层上有硫酸铜、柠檬酸钠

、橙黄、聚乙烯吡咯烷酮和四甲基联苯胺。

[权利要求 6] 根据权利要求5所述的系统，其特征在于，所述试纸条还包括上层挡板和底层支架，所述尿液扩散层、过滤层、亲水层和试剂层置于所述上层挡板和底层支架之间，作为中间层。

[权利要求 7] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述检测尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的试纸条为干式化学试纸条，包括依次搭接的样品垫、硝酸纤维素膜和吸水垫，其中所述硝酸纤维素膜上有检测线和质控线，所述检测线上包被有抗半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的抗体，所述质控线上包被有IgG抗体。

[权利要求 8] 根据权利要求7所述的系统，其特征在于，所述试纸条还包括上层挡板和底层支架，所述样品垫、硝酸纤维素膜和吸水垫置于所述上层挡板和底层支架之间，作为中间层。

[权利要求 9] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述光谱发射模块包括光谱发射电路和发射电源电路；所述光谱接收模块包括光谱接收电路和接收电源电路。

[权利要求 10] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述数据处理模块包括MCU及其外围电路。

[权利要求 11] 根据权利要求1所述的系统，其特征在于，所述输出模块包括人机交互模块和数据通讯模块；所述人机交互模块，用于实现人机交互，显示输出的所述浓度值和/或所述比值；所述数据通讯模块，用于实现远程信息通讯功能，将所述浓度值和/或所述比值传输至远程数据存储、分析平台。

[权利要求 12] 一种非诊断性的糖尿病及其并发症的无创检测方法，其特征在于，所述方法包括：

检测模块向试纸条反应孔滴加尿液，试纸条与尿液中的尿糖、尿肌酐和尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C反应；

光谱发射模块向反应后的试纸条发射预定波长的入射光谱；

光谱接收模块接收通过所述试纸条并衰减后的光谱或荧光信号，

并转换为模拟电信号；

信号转换模块将所述模拟电信号转换成数字信号；

数据处理模块根据所述数字信号计算出所述尿液样品中的尿糖、尿肌酐、尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C的浓度值，以及尿糖/尿肌酐比值和/或尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂C/尿肌酐比值；

输出模块输出所述浓度值和/或所述比值。

[权利要求 13]

根据权利要求12所述的方法，其特征在于，在所述检测模块向试纸条反应孔滴加尿液前还包括：

获取受试者在餐后0.5~2.5h排空尿液且在餐后2~4.5h所取的尿液。

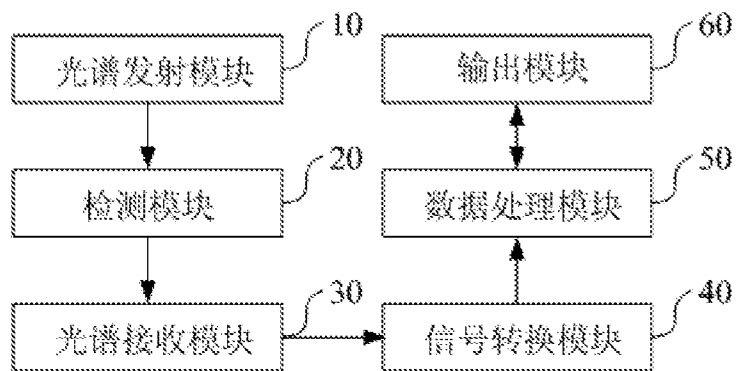


图 1

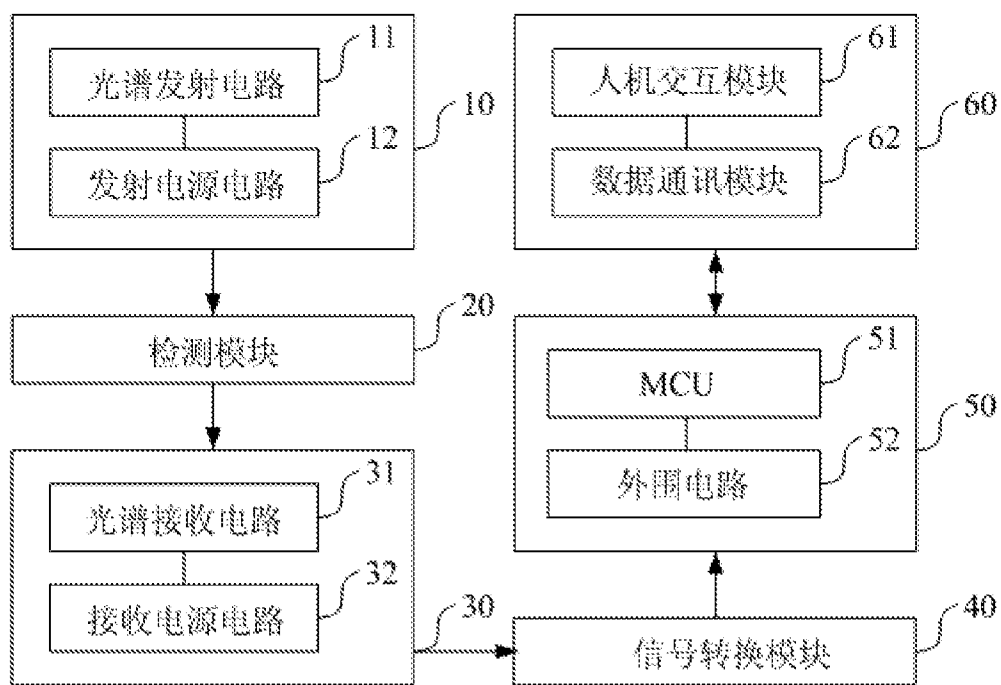


图 2

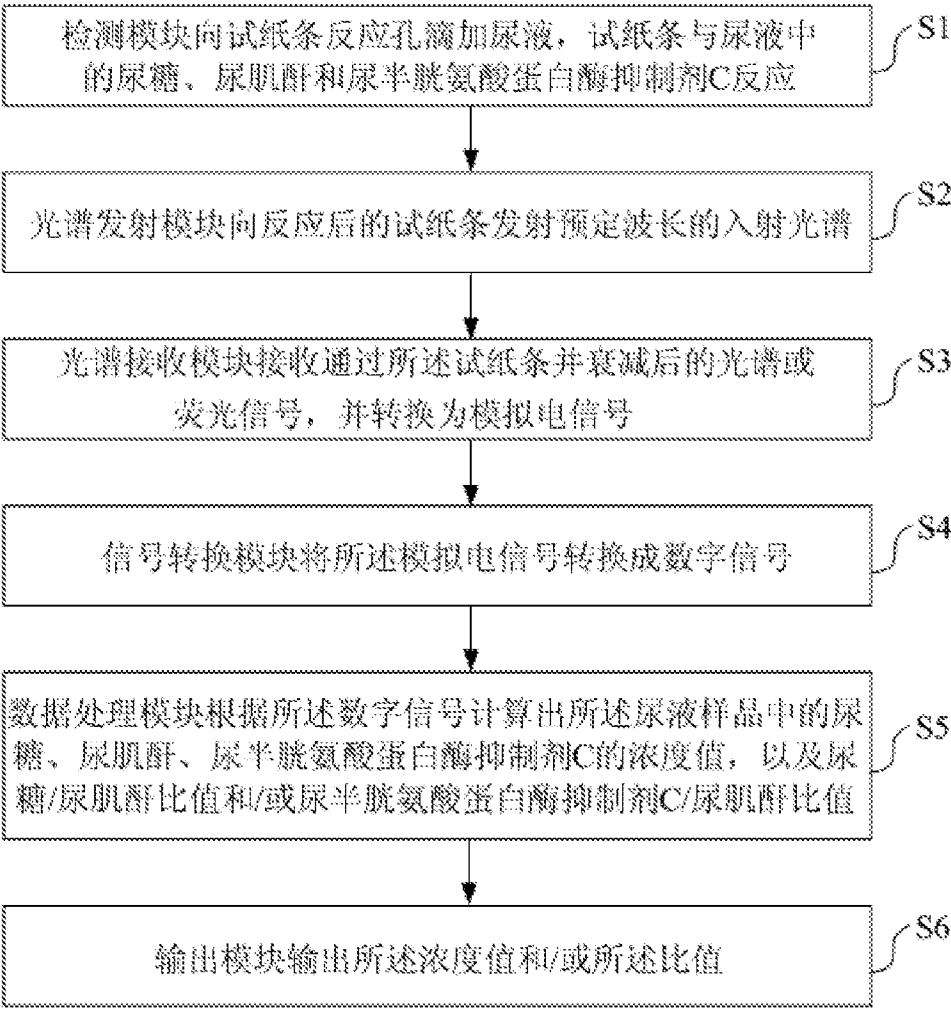


图 3

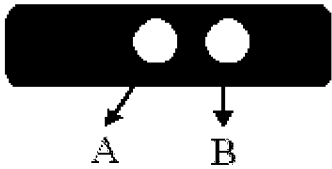


图 4

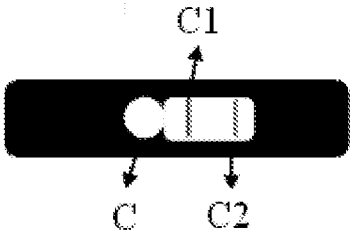


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/092325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 21/27 (2006.01) i; A61B 5/1455 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CJFD; CNABS; VEN: Diabetes, urine, Spectrum, urine creatinine, light, urine cysteine proteinase depressor, diabetes and its complications non-invasive detection system and method

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 201233368 Y (SUN, Yingxin) 06 May 2009 (06.05.2009) description, pages 4 and 5 and figure 1	1-13
A	DE 102009010955 A1 (ZEISS CARL AG) 02 September 2010 (02.09.2010) the whole document	1-13
A	JP 2014190842 A (ARKRAY INC.) 06 October 2014 (06.10.2014) the whole document	1-13
A	CN 1908660 A (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) 07 February 2007 (07.02.2007) the whole document	1-13
A	CN 2031526 U (NO.5 INST. OF AIR FORCE, PLA) 25 January 1989 (25.01.1989) the whole document	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 August 2015	Date of mailing of the international search report 17 August 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer TIAN, Yunqing Telephone No. (86-10) 62085631

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/092325

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102749327 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 24 October 2012 (24.10.2012) the whole document	1-13
A	US 2010022860 A1 (BAYER HEALTHCARE LLC) 28 January 2010 (28.01.2010) the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/092325

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 201233368 Y	06 May 2009	None	
DE 102009010955 A1	02 September 2010	None	
JP 2014190842 A	06 October 2014	None	
CN 1908660 A	07 February 2007	CN 1908660 B	08 September 2010
CN 2031526 U	25 January 1989	None	
CN 102749327 A	24 October 2012	None	
US 2010022860 A1	28 January 2010	US 2008051645 A1	28 February 2008
		US 8452357 B2	28 May 2013
		US 7603151 B2	13 October 2009

A. 主题的分类		
G01N 21/27 (2006.01) i; A61B 5/1455 (2006.01) i		
按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)		
A61B G01N		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))		
CJFD; CNABS; VEN: 试纸, Diabetes, urine, 糖尿病及其并发症的无创检测系统和方法, 尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 糖尿病, 尿, 尿肌酐, 光, Spectrum, 血糖		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 201233368 Y (孙英信) 2009年 5月 6日 (2009 - 05 - 06) 说明书第4-5页, 附图1	1-13
A	DE 102009010955 A1 (ZEISS CARL AG) 2010年 9月 2日 (2010 - 09 - 02) 全文	1-13
A	JP 2014190842 A (ARKRAY INC) 2014年 10月 6日 (2014 - 10 - 06) 全文	1-13
A	CN 1908660 A (上海交通大学) 2007年 2月 7日 (2007 - 02 - 07) 全文	1-13
A	CN 2031526 U (中国人民解放军空军第五研究所) 1989年 1月 25日 (1989 - 01 - 25) 全文	1-13
A	CN 102749327 A (中国科学院上海有机化学研究所) 2012年 10月 24日 (2012 - 10 - 24) 全文	1-13
A	US 2010022860 A1 (BAYER HEALTHCARE LLC) 2010年 1月 28日 (2010 - 01 - 28) 全文	1-13
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2015年 8月 10日		2015年 8月 17日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		田蕴青
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62085631

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/092325

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	201233368	Y	2009年 5月 6日	无	
DE	102009010955	A1	2010年 9月 2日	无	
JP	2014190842	A	2014年 10月 6日	无	
CN	1908660	A	2007年 2月 7日	CN 1908660	B 2010年 9月 8日
CN	2031526	U	1989年 1月 25日	无	
CN	102749327	A	2012年 10月 24日	无	
US	2010022860	A1	2010年 1月 28日	US 2008051645	A1 2008年 2月 28日
				US 8452357	B2 2013年 5月 28日
				US 7603151	B2 2009年 10月 13日