



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106028932 A

(43)申请公布日 2016. 10. 12

(21)申请号 201480075582.8

(22)申请日 2014.11.21

(30)优先权数据

61/916,632 2013.12.16 US

14/260,755 2014.04.24 US

14/260,948 2014.04.24 US

14/261,011 2014.04.24 US

14/261,043 2014.04.24 US

14/261,077 2014.04.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/066794 2014.11.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/094576 EN 2015.06.25

(71)申请人 美敦力迷你迈德公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安德烈亚·瓦尔萨乌斯基 李小龙

麦克·C·刘 钟宇翔 杨宁

(74)专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 温旭 郝传鑫

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/1455(2006.01)

A61B 5/1459(2006.01)

A61B 5/1473(2006.01)

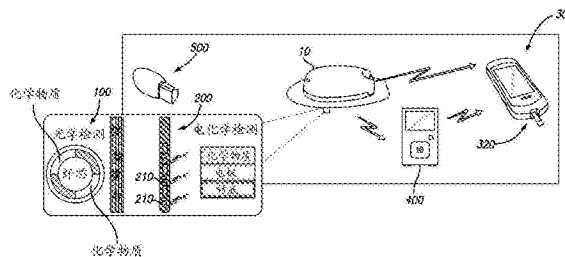
权利要求书19页 说明书53页 附图59页

(54)发明名称

用于提高正交冗余传感器的可靠性的方法及系统

(57)摘要

使用用于传感器校准和传感器葡萄糖(SG)融合的方法和系统有利于改进正交冗余葡萄糖传感器装置(可以包括光学和电化学葡萄糖传感器)的准确性和可靠性。两种传感器的校准可以通过固定偏移方法和/或动态回归方法实现,例如基于传感器稳定性和Isig-Ratio对的相关性。对于SG融合,可以对来自光学和电化学传感器的SG值分别执行完整性检查,并且,如果通过完整性检查,则校准SG值。完整性检查可以包括检查灵敏度损失、噪声、以及漂移。如果未通过完整性检查,可以在校准之前执行电化学和光学传感器之间的内嵌传感器映射。可以对电化学和光学SG值加权(作为各传感器的整体可靠性指标(RI)的函数)并且组合加权的SG以获得单一的、融合的SG值。



1. 一种校准用于测定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余传感器装置的方法,所述传感器装置至少包括电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器,所述方法包括:

接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号;

接收来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号;

对所述第一信号和第二信号中的每一个执行各自的完整性检查;

判断第一信号是否能够被校准以及第二信号是否能够被校准,其中,根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;

如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖SG值;

如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖SG值;并且

融合电化学SG值和光学SG值以得到所述正交冗余传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

3. 如权利要求1所述的方法,其中,通过物理处理器执行每个所述完整性检查。

4. 如权利要求1所述的方法,其中,通过物理处理器实施所述判断步骤和融合步骤。

5. 如权利要求1所述的方法,其中,所述第一信号为电流 $I_{sig}$ 。

6. 如权利要求1所述的方法,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团生成测定荧光信号以及所述参比荧光团生成参比荧光信号,并且,其中来自所述光学葡萄糖传感器的所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

7. 如权利要求1所述的方法,其中,每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

8. 如权利要求1所述的方法,其中,每个所述完整性检查包括检查噪声。

9. 如权利要求1所述的方法,其中,每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

10. 如权利要求1所述的方法,其中,用于所述电化学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

11. 如权利要求10所述的方法,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

12. 如权利要求11所述的方法,其中,如果判定所述第一信号未通过完整性检查,则所述方法进一步包括:判定所述第二信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

13. 如权利要求12所述的方法,其中,所述第二信号用于通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

14. 如权利要求13所述的方法,其中,校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

15. 如权利要求13所述的方法,其中,使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub> = a × 第二\_信号\_缓冲区<sub>nb</sub>,

其中,a和b是映射参数。

16.如权利要求1所述的方法,其中,用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

17.如权利要求16所述的方法,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

18.如权利要求17所述的方法,其中,如果判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述方法进一步包括:判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

19.如权利要求18所述的方法,其中,所述第一信号用于通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

20.如权利要求19所述的方法,其中,校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

21.如权利要求19所述的方法,其中,通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

$$\text{第一\_信号\_缓冲区}_n = a \times \text{第二\_信号\_缓冲区}_n b,$$

其中,a和b是映射参数。

22.一种持续葡萄糖监测系统包括:

正交冗余葡萄糖传感器装置,用于确定用户体内的葡萄糖浓度,所述传感器装置包括光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器;以及

发送器,与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性结合,并且所述发送器具有壳体,其中,所述发送器包括位于所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:

接收所述电化学葡萄糖传感器的第一信号和所述光学葡萄糖传感器的第二信号;

对所述第一信号和所述第二信号中的每一个执行各自的完整性检查;

判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中,根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;

如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖SG值;

如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖SG值;并且

融合电化学SG值和光学SG值以计算出所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

23.如权利要求22所述的系统,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

24.如权利要求22所述的系统,其中,所述第一信号为电流 $I_{sig}$ 。

25.如权利要求22所述的系统,其中,每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

26.如权利要求22所述的系统,其中,每个所述完整性检查包括检查噪声。

27.如权利要求22所述的系统,其中,每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

28.如权利要求22所述的系统,其中,用于所述电化学传感器的完整性检查包括对灵敏

度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则所述微处理器判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

29. 如权利要求28所述的系统,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则所述微处理器判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

30. 如权利要求29所述的系统,其中,如果所述微处理器判定所述第一信号未通过完整性检查,则所述微处理器进一步判断所述第二信号是否通过完整性检查,并且如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

31. 如权利要求30所述的系统,其中,所述微处理器使用所述第二信号通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

32. 如权利要求31所述的系统,其中,所述微处理器校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

33. 如权利要求31所述的系统,其中,所述微处理器通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

$$\text{第一\_信号\_缓冲区}_n = a \times \text{第二\_信号\_缓冲区}_n b,$$

其中,a和b是映射参数。

34. 如权利要求22所述的系统,其中,用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则所述微处理器判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

35. 如权利要求34所述的系统,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则所述微处理器判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

36. 如权利要求35所述的系统,其中,如果所述微处理器判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述微处理器进一步判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

37. 如权利要求36所述的系统,其中,所述微处理器使用所述第一信号通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

38. 如权利要求37所述的系统,其中所述微处理器校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

39. 如权利要求37所述的系统,其中,所述微处理器通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

$$\text{第一\_信号\_缓冲区}_n = a \times \text{第二\_信号\_缓冲区}_n b,$$

其中,a和b是映射参数。

40. 如权利要求22所述的系统,其中,所述发送器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

41. 如权利要求22所述的系统,其中,所述发送器佩戴在所述用户的身体上。

42. 如权利要求22所述的系统,进一步包括手持监测器。

43. 如权利要求42所述的系统,其中,所述手持监测器包括集成血糖仪。



44. 如权利要求43所述的系统,其中,所述发送器向所述手持监测器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

45. 如权利要求22所述的系统,进一步包括胰岛素泵。

46. 如权利要求45所述的系统,其中,所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

47. 如权利要求46所述的系统,其中,所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

48. 如权利要求22所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器包含测定物,所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

49. 如权利要求48所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

50. 如权利要求22所述的系统,其中,所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分,并且,其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共同置于所述用户的体内。

51. 一种程序代码存储装置,包括:

计算机可读介质;以及

非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:

接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自该正交冗余葡萄糖传感器装置的光学葡萄糖传感器的第二信号,其中,所述正交冗余葡萄糖传感器装置用于测量用户体内葡萄糖浓度;

对所述第一信号和所述第二信号中的每一个执行相应的完整性检查;

判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中,根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;

如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖SG值;

如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖SG值;并且

融合电化学SG值和光学SG值以计算出所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

52. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

53. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,所述第一信号为电流 $I_{sig}$ 。

54. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中,所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

55. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

56. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查噪

声。

57. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

58. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中,用于所述电化学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

59. 如权利要求58所述的程序代码存储装置,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

60. 如权利要求59所述的程序代码存储装置,其中,如果判定所述第一信号未通过完整性检查,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理:判断所述第二信号是否通过完整性检查,并且如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

61. 如权利要求60所述的程序代码存储装置,其中,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:使用所述第二信号通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

62. 如权利要求61所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

63. 如权利要求61所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:

通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

其中,a和b是映射参数。

64. 如权利要求51所述的程序代码存储装置,其中用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

65. 如权利要求64所述的程序代码存储装置,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

66. 如权利要求65所述的程序代码存储装置,其中,如果判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理:判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

67. 如权利要求66所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:使用所述第一信号通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

68. 如权利要求67所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

69. 如权利要求67所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:

通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

其中,a和b是映射参数。

70. 一种校准用于测定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余传感器装置的光学葡萄糖传感器的方法,其中,所述传感器装置进一步包括电化学葡萄糖传感器,所述方法包括:

(a)接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;

(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖BG水平,并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;

(c)如果所述第二时间点与所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则将所述仪表葡萄糖值与第二信号配对;

(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;

(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且

(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的映射值。

71. 如权利要求70所述的方法,其中,只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

72. 如权利要求71所述的方法,其中,如果所述第二信号的在启动时的变化率低于预定阈值,则判定所述第二信号已经通过初始化阶段。

73. 如权利要求71所述的方法,其中,在步骤(e),基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后并且在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

74. 如权利要求70所述的方法,还包括:在步骤(e)之前,计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

75. 如权利要求74所述的方法,其中,通过相对于所述第一信号对所述第二信号执行线性拟合,然后计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

76. 如权利要求75所述的方法,其中,如果所述相关值小于预定阈值,则判定所述第一信号和第二信号彼此相关差,将所述仪表葡萄糖值和第二信号保存到缓冲区,并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述缓冲区是先进先出FIFO缓冲区,并且具有预定尺寸。

78. 如权利要求75所述的方法,其中,如果所述相关值大于预定阈值,则判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好,以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

79. 如权利要求78所述的方法,其中,为了执行所述映射,对所述第一信号和第二信号

的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量,所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

80. 如权利要求79所述的方法,进一步包括:通过使用下述关系式计算所述第二信号的所述映射值:

(映射的信号)=(第一信号+第一偏移量)\*(第一斜率)。

81. 如权利要求80所述的方法,其中,在步骤(f)中,校准所述第二信号的映射值,以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值:

(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号的映射值+固定偏移量)\*(第二斜率),

其中,基于配对的仪表葡萄糖值和第二信号值计算所述第二斜率。

82. 如权利要求81所述的方法,其中,根据体内或体外数据经验性地推导出所述固定偏移量。

83. 如权利要求70所述的方法,进一步包括:如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值,则对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查,然后将所述配对的随后的仪表葡萄糖值和第二信号保存到先进先出FIFO缓冲区。

84. 如权利要求83所述的方法,进一步包括:

计算所述随后的仪表葡萄糖值和紧接之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;

如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且

如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第三偏移量)\*(第三斜率)。

85. 如权利要求84所述的方法,进一步包括:如果所述绝对差小于所述校准阈值,则:

从所述电化学传感器获得葡萄糖值;

计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且

如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

86. 如权利要求85所述的方法,进一步包括:

基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且

如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第四偏移量)\*(第四斜率)。

87. 如权利要求70所述的方法,其中,所述光学传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中,所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中所述第二信号是所述测定荧光信号和所述参比荧光信号之比。

88. 一种持续葡萄糖监测系统包括:

用于确定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余葡萄糖传感器装置,所述传感器装置包括光学葡萄糖传感器和电化学葡萄糖传感器;以及

与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性结合并具有壳体的发送器,其中,所述发送器包括位于所述壳体中传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:

(a)接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;

(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖BG水平,并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;

(c)如果所述第二时间点在所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;

(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;

(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且

(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的映射值。

89. 如权利要求88所述的系统,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下设置于所述用户的体内。

90. 如权利要求88所述的系统,其中,所述发送器佩戴在所述用户的身体上。

91. 如权利要求88所述的系统,进一步包括手持监测器。

92. 如权利要求91所述的系统,其中,所述手持监测器包括集成血糖仪。

93. 如权利要求88所述的系统,进一步包括胰岛素泵。

94. 如权利要求93所述的系统,其中,所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

95. 如权利要求88所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器包含测定物,所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

96. 如权利要求95所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

97. 如权利要求88所述的系统,其中,所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分,并且,其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共同置于所述用户的体内。

98. 如权利要求88所述的系统,其中,所述微处理器配置为只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

99. 如权利要求98所述的系统,其中,如果所述第二信号在启动时的变化率低于预定阈值,则所述微处理器判定所述第二信号已经过了初始化阶段。

100. 如权利要求98所述的系统,其中,在步骤(e),所述微处理器基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后并且在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

101. 如权利要求88所述的系统,其中,在步骤(e)之前,所述微处理器计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

102. 如权利要求101所述的方法,其中,所述微处理器配置为通过相对于所述第一信号

对所述第二信号执行线性拟合,以及计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

103.如权利要求102所述的系统,其中,如果所述相关值小于预定阈值,则所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此相关差,将所述仪表葡萄糖值和所述第二信号保存到缓冲区,并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

104.如权利要求103所述的系统,其中,所述缓冲区是先进先出FIFO的缓冲区,并且具有预定尺寸。

105.如权利要求102所述的系统,其中,如果所述相关值大于预定阈值,则所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好,以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

106.如权利要求105所述的系统,其中,为执行所述映射,所述微处理器对所述第一信号和第二信号的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量,所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

107.如权利要求106所述的系统,其中,所述微处理器通过使用下述关系式计算所述第二信号的映射值:

(映射的信号)=(第一信号+第一偏移量)\*(第一斜率)。

108.如权利要求107所述的系统,其中,在步骤(f)中,所述微处理器校准所述第二信号的映射值,以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值:

(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号的映射值+固定偏移量)\*(第二斜率),其中基于配对的仪表葡萄糖值和第二信号计算所述第二斜率。

109.如权利要求108所述的系统,其中,根据体内或体外数据经验性地推导出所述固定偏移量。

110.如权利要求88所述的系统,其中,如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值,则所述微处理器配置为对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查,然后将所述配对的随后的仪表葡萄糖值和第二信号保存到先进先出FIFO缓冲区。

111.如权利要求110所述的系统,其中所述微处理器进一步配置为:

计算所述随后的仪表葡萄糖值和紧接之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;

如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且

如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第三偏移量)\*(第三斜率)。

112.如权利要求111所述的系统,其中,如果所述绝对差小于所述校准阈值,则所述微处理器配置为:

从所述电化学传感器获得葡萄糖值;

计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且

如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使

得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

113. 如权利要求112所述的系统,其中所述微处理器进一步配置为:

基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且

如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

$(\text{光学传感器葡萄糖值}) = (\text{第二信号} + \text{第四偏移量}) * (\text{第四斜率})$ 。

114. 如权利要求113所述的系统,进一步包括手持监测器,其中所述发送器向所述手持监测器无线发送所述光学传感器葡萄糖值。

115. 如权利要求113所述的系统,进一步包括胰岛素泵,其中所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述光学传感器葡萄糖值。

116. 如权利要求88所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且其中所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

117. 一种程序代码存储装置,包括:

计算机可读介质;以及

非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:

(a)接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述正交冗余葡萄糖传感器装置的光学葡萄糖传感器的第二信号,其中,在第一时间点获得所述第二信号;

(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖BG水平,并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;

(c)如果所述第二时间点与所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;

(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;

(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且

(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的映射值。

118. 如权利要求117所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置到所述用户的体内。

119. 如权利要求117所述的程序代码存储装置,其中所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中来自所述光学葡萄糖传感器的所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

120. 如权利要求117所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

121. 如权利要求120所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执

行时使所述微处理器执行下述处理的指令：如果所述第二信号的在启动时的变化率低于预定阈值，则判定所述第二信号已经过了初始化阶段。

122. 如权利要求120所述的程序代码存储装置，所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：在步骤(e)，基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

123. 如权利要求117所述的程序代码存储装置，所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：在步骤(e)之前还计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

124. 如权利要求123所述的程序代码存储装置，所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：通过相对于所述第一信号对所述第二信号执行线性拟合，以及计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

125. 如权利要求124所述的程序代码存储装置，其中，如果所述相关值少于预定阈值，则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此相关差，将所述仪表葡萄糖值和第二信号保存到缓冲区，并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

126. 如权利要求125所述的程序代码存储装置，其中所述缓冲区是先进先出FIFO的缓冲区，并且具有预定尺寸。

127. 如权利要求124所述的程序代码存储装置，其中，如果所述相关值大于预定阈值，则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理：判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好，以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

128. 如权利要求127所述的程序代码存储装置，其中，为执行所述映射值校准，所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：对所述第一信号和第二信号的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量，所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

129. 如权利要求128所述的程序代码存储装置，所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：通过使用下述关系式计算所述第二信号的所述映射值：

$$(\text{映射的信号}) = (\text{第一信号} + \text{第一偏移量}) * (\text{第一斜率})。$$

130. 如权利要求129所述的程序代码存储装置，所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令：

在步骤(f)中，校准所述第二信号的映射值，以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值：

(光学传感器葡萄糖值) = (第二信号的映射值 + 固定偏移量) \* (第二斜率)，其中基于配对的仪表葡萄糖值和第二信号值计算所述第二斜率。

131. 如权利要求130所述的程序代码存储装置，其中根据体内或体外数据经验性地推导出所述固定偏移量。

132. 如权利要求117所述的程序代码存储装置，其中，如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值，则所述指令当被执行时使所述微处理器执行下述处理：对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查，并且然后将所述配对的随后的仪表葡萄糖值和第二信号保存到先进



先出FIFO缓冲区。

133. 如权利要求132所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:

计算所述随后的仪表葡萄糖值和之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;

如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且

如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

$$(\text{光学传感器葡萄糖值}) = (\text{第二信号} + \text{第三偏移量}) * (\text{第三斜率})。$$

134. 如权利要求133所述的程序代码存储装置,其中,如果所述绝对差小于所述校准阈值,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行:

从所述电化学传感器获得葡萄糖值;

计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且

如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

135. 如权利要求134所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:

基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且

如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:

$$(\text{光学传感器葡萄糖值}) = (\text{第二信号} + \text{第四偏移量}) * (\text{第四斜率})。$$

136. 一种基于正交冗余葡萄糖传感器装置中电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器的各自的输出信号计算单一的、融合的传感器葡萄糖(SG)值的方法,所述方法包括:

对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;

计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;

计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;

校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值 $\text{echem SG}$ ;

校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值 $\text{optical SG}$ ;

基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重计算加权的 $\text{echem SG}$ ;

基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重计算加权的 $\text{optical SG}$ ;并且

基于所述加权的 $\text{echem SG}$ 和所述加权的 $\text{optical SG}$ 计算所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

137. 如权利要求136所述的方法,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。

138. 如权利要求136所述的方法,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的所述状态检查基

于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

139. 如权利要求138所述的方法,其中所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

140. 如权利要求136所述的方法,其中对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

141. 如权利要求136所述的方法,其中对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

142. 如权利要求141所述的方法,其中所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

143. 如权利要求136所述的方法,其中,基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标。

144. 如权利要求143所述的方法,其中,通过将所述传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第一可靠性指标。

145. 如权利要求136所述的方法,其中,基于所述光学葡萄糖传感器的传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

146. 如权利要求145所述的方法,其中,通过将所述传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第二可靠性指标。

147. 如权利要求145所述的方法,其中,所述传感器倾斜和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值为0或1.0。

148. 如权利要求145所述的方法,其中,所述传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端点的值。

149. 如权利要求136所述的方法,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

150. 如权利要求136所述的方法,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数,或者两者兼具。

151. 如权利要求136所述的方法,其中,通过将所述第一权重与所述echem SG相乘来计算出所述加权的echem SG。

152. 如权利要求136所述的方法,其中,通过将所述第二权重与所述optical SG相乘来计算出所述加权的optical SG。

153. 如权利要求136所述的方法,其中,通过将所述加权的echem SG与所述加权的optical SG相加来计算出所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

154. 如权利要求136所述的方法,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中所述光学葡萄糖传感器的输出信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

155. 一种持续葡萄糖监测系统包括：

正交冗余葡萄糖传感器装置，包括光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器；以及发送器，与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性结合，并且具有壳体，其中，所述发送器包括位于所述壳体中的传感电子元件，所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器，所述物理微处理器配置为：

对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查；

计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标；

计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标；

校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值 $echem\ SG$ ；

校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值 $optical\ SG$ ；

基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的 $echem\ SG$ ；

基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的 $optical\ SG$ ；并且

基于所述加权的 $echem\ SG$ 和所述加权的 $optical\ SG$ 计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

156. 如权利要求155所述的系统，其中，通过将所述第一权重与所述 $echem\ SG$ 相乘来计算出所述加权的 $echem\ SG$ ，并且，通过将所述第二权重与所述 $optical\ SG$ 相乘来计算出所述加权的 $optical\ SG$ 。

157. 如权利要求155所述的系统，其中，通过将所述加权的 $echem\ SG$ 与所述加权的 $optical\ SG$ 相加来计算出所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

158. 如权利要求155所述的系统，其中，所述发送器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

159. 如权利要求155所述的系统，其中，所述发送器佩戴在用户的身体上。

160. 如权利要求155所述的系统，进一步包括手持监测器。

161. 如权利要求160所述的系统，其中，所述手持监测器包括集成血糖仪。

162. 如权利要求161所述的系统，其中，所述发送器向所述手持监测器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

163. 如权利要求155所述的系统，进一步包括胰岛素泵。

164. 如权利要求163所述的系统，其中，所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

165. 如权利要求164所述的系统，其中，所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

166. 如权利要求155所述的系统，其中，所述光学葡萄糖传感器包含测定物，所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

167. 如权利要求166所述的系统，其中，所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

168. 如权利要求155所述的系统，其中所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分，并且，其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共同设置在用户的体内。

169. 如权利要求155所述的系统,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。

170. 如权利要求155所述的系统,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的所述状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

171. 如权利要求170所述的系统,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

172. 如权利要求155所述的系统,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

173. 如权利要求155所述的系统,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

174. 如权利要求173所述的系统,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

175. 如权利要求155所述的系统,其中,基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标,并且,基于所述光学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

176. 如权利要求175所述的系统,其中,对于所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器,传感器下降和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值为0或1.0。

177. 如权利要求175所述的系统,其中,对于所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器,传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端点的值。

178. 如权利要求155所述的系统,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

179. 如权利要求155所述的系统,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数,或者两者兼具。

180. 一种程序代码存储装置,包括:

计算机可读介质;以及

非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:

对正交冗余葡萄糖传感器装置中的电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;

计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;

计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;

校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值 $echem\ SG$ ;

校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值 $optical\ SG$ ;

基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的 $echem\ SG$ ;

基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的optical SG;并且

基于所述加权的echem SG和加权的optical SG计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

181. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。

182. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在前的校准比、在前的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

183. 如权利要求182所述的程序代码存储装置,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

184. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

185. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在前的校准比、在前的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

186. 如权利要求185所述的程序代码存储装置,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

187. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标。

188. 如权利要求187所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第一可靠性指标。

189. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器基于所述光学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

190. 如权利要求189所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第二可靠性指标。

191. 如权利要求189所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器下降和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值为0或1.0。

192. 如权利要求189所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端点的值。

193. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

194. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数,或者两者兼具。

195. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述第一权

重与所述echem SG相乘来计算出所述加权的echem SG。

196. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述第二权重与所述optical SG相乘来计算出所述加权的optical SG。

197. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述加权的echem SG与所述加权的optical SG相加来计算出所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

198. 如权利要求180所述的程序代码存储装置,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中所述光学葡萄糖传感器的输出信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

199. 一种校正传感器的输出信号的漂移分量的方法,所述方法包括:

随着时间测量所述传感器的所述输出信号以获得多个作为时间的函数的输出信号测量值,其中,所述输出信号测量值的每一个包括作为时间的函数的真实输出信号分量和所述漂移分量;

作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且

基于所述漂移分量的估计值计算作为时间的函数的所述真实输出信号分量的估计值。

200. 如权利要求199所述的方法,其中,所述漂移分量的估计值作为所述多个输出信号测量值的函数进行计算。

201. 如权利要求200所述的方法,其中,根据下述关系式,按照移动平均计算所述漂移分量的估计值:

$$\hat{z}(t) = \frac{1}{T_0} \sum_{T=t-T_0}^t y(T)$$

其中, $\hat{z}(t)$ 是所述漂移分量在时间t的估计值,y(T)是测量的输出信号,并且T是基于时间的长度为 $T_0$ 的观察窗口。

202. 如权利要求201所述的方法,其中 $T_0$ 的值落入大约12小时至数天之间的范围内。

203. 如权利要求201所述的方法,其中,随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

204. 如权利要求203所述的方法,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

205. 如权利要求203所述的方法,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

206. 如权利要求203所述的方法,进一步包括:通过对所述多个输出信号测量值应用加权函数来修改所述漂移分量的估计值。

207. 如权利要求206所述的方法,其中,将较高的权重分配给较新的输出信号测量值。

208. 如权利要求206所述的方法,其中,在计算所述漂移分量的估计值之前,将所述输出信号测量值乘以时间的指数级衰减函数。

209. 如权利要求199所述的方法,其中,通过在长度为 $T_0$ 的观察窗口范围内应用回归分析来计算所述漂移分量的估计值。

210. 如权利要求209所述的方法,其中, $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

211. 如权利要求209所述的方法,其中,随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

212. 如权利要求211所述的方法,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

213. 如权利要求211所述的方法,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

214. 如权利要求199所述的方法,其中,所述传感器是光学葡萄糖传感器。

215. 如权利要求214所述的方法,其中,所述光学葡萄糖传感器包含具有第一荧光团和不同于所述第一荧光团的参比荧光团的测定物,并且所述输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号的比。

216. 一种程序代码存储装置,包括:

计算机可读介质;以及

非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:

随着时间测量传感器的输出信号以获得多个作为时间的函数的输出信号测量值,其中,每个所述输出信号测量值包括作为时间的函数的真实输出信号分量和漂移分量;

作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且

基于所述漂移分量的估计值计算作为时间的函数的所述真实输出信号分量的估计值。

217. 如权利要求216所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:所述漂移分量的估计值作为所述多个输出信号测量值的函数进行计算。

218. 如权利要求217所述的程序代码存储装置,其中,根据下述关系式将所述漂移分量的估计值计算为移动平均数:

$$\hat{z}(t) = \frac{1}{T_0} \sum_{T=t-T_0}^t y(T)$$

其中, $\hat{z}(t)$ 是所述漂移分量在时间t的估计值,y(T)是测量的输出信号,并且T是基于时间的长度为 $T_0$ 的观察窗口。

219. 如权利要求218所述的程序代码存储装置,其中 $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

220. 如权利要求218所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

221. 如权利要求220所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

222. 如权利要求220所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

223. 如权利要求220所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过对所述多个输出信号测量值应用加权函数来修改所述漂移分量的估计值。

224. 如权利要求223所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:将较高的权重分配给较新的输出信号测量值。

225. 如权利要求223所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:在计算所述漂移分量的估计值之前,将所述输出信号测量值乘以时间的指数级衰减函数。

226. 如权利要求216所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过在长度为 $T_0$ 的观察窗口范围内应用回归分析来计算所述漂移分量的估计值。

227. 如权利要求226所述的程序代码存储装置,其中, $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

228. 如权利要求226所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

229. 如权利要求228所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

230. 如权利要求228所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

231. 如权利要求216所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器是光学葡萄糖传感器。

232. 如权利要求231所述的程序代码存储装置,其中所述光学葡萄糖传感器包含具有第一荧光团和不同于所述第一荧光团的参比荧光团的测定物,并且所述输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号的比。



## 用于提高正交冗余传感器的可靠性的方法及系统

### [0001] 相关申请数据

[0002] 本申请要求下述专利申请的优先权：2013年12月16日提交的美国临时申请第61/916,632号，以引用的方式将该美国临时申请并入本申请中。

### [0003] 本发明的技术领域

[0004] 本发明的实施方式总体涉及传感器技术，包括用于检测各种生理参数的传感器，例如葡萄糖浓度。更为具体而言，本发明的实施方式涉及正交冗余葡萄糖传感器以及传感器系统，包括闭环式胰岛素输注系统，以及涉及用于提高正交冗余葡萄糖传感器、装置以及系统的准确性和可靠性的校准方法及系统和传感器葡萄糖(SG)融合方法及系统。

### 背景技术

[0005] 响应升高的血浆葡萄糖水平，正常健康的人的胰腺会产生并释放胰岛素进入血流中。当需要时，位于胰腺的Beta细胞( $\beta$ -细胞)产生并分泌胰岛素进入血流中。如果 $\beta$ 细胞失活或者死亡(I型糖尿病)，或者，在某些情形下，如果 $\beta$ 细胞产生的胰岛素不足(II型糖尿病)，则必须从其他源向身体提供胰岛素。

[0006] 传统上，由于胰岛素不能口服，所以通过注射器对胰岛素进行注射。近来，输注泵疗法的使用已有所增加，尤其是用于向糖尿病患者递送胰岛素。例如，将输注泵系在腰带上，或者放入口袋中，等等，输注泵通过带有位于皮下组织中的经皮针或者插管的输注管道将胰岛素递送到身体中。内科医生认识到持续性地输注对糖尿病患者的状况提供更大的控制，并且越来越普遍地为患者开使用输注泵的处方。

[0007] 在医学技术中，输注泵装置和系统相对知名的是用于向患者递送或配给指定药物(例如胰岛素)。在一种形式中，这些装置包括相对比较紧凑的泵壳，所述泵壳适于容纳用于装载指定药物的注射器或储液器，通过输注管道以及相关的导管或者输注组件向患者给予所述指定药物。在持续时间段内，可编程控制能够持续地或者周期性地操作输注泵以获得受密切控制并且准确的药物递送。这些输注泵用于给予胰岛素以及其他药物，具有以下美国专利中记载并示出的典型的泵结构：第4,562,751、4,678,408、4,685,903、5,080,653、以及5,097,122号美国专利，这些美国专利以引用的方式并入本申请中。

[0008] 对于每个身体而言存在基本(baseline)胰岛素需求，对于糖尿病患者而言，一般通过使用输注泵向患者连续地或者持续地给予基础剂量的胰岛素来维持基本胰岛素的需求。然而，当糖尿病患者的体内出现额外的葡萄糖(即，葡萄糖的含量超出基础水平)时，诸如，例如，当患者消化餐食时，必须确定待给予的胰岛素的量和时机(timing)以适当地处理(account for)额外的葡萄糖，同时，避免输注过多的胰岛素。典型地，给予丸剂量胰岛素来抵消餐食(即，餐时大剂量)。对于糖尿病患者来说，通常根据预期的餐食中的碳水化合物的含量来确定消耗该餐食所需的胰岛素的剂量。

[0009] 多年以来，已经研制出各种电化学葡萄糖传感器用以获得糖尿病患者的血糖水平的读数。所述读数在监测和/或调整治疗方案(典型地包括向患者有规则地给予胰岛素)方面是有益的。一般而言，小型的柔性电化学传感器能够用来获取持续的时间段内定期读数。

在一种方式中,依照薄膜掩膜技术来构造柔性皮下传感器。在下述共同受让的美国专利(以引用的方式并入本申请中)中描述了典型的薄膜传感器:第5,390,671、5,391,250、5,482,473、以及5,586,553号美国专利。另请参阅第5,299,571号美国专利。

[0010] 这些电化学传感器已经应用于遥测特征监测系统中。如前所述,例如,在共同受让的第6,809,653号美国专利(其全部内容以引用的方式并入本申请中)中,遥测系统包括远程数据接收装置、用于产生指示用户特征的信号的传感器、以及用于处理从传感器接收到的信号并以无线的方式向远程数据接收装置发送处理后的信号的发送装置。数据接收装置可以是特征监测器、向另一装置提供数据的数据接收器、RF程序装置、或者药物输送装置(例如输注泵)等。

[0011] 不论数据接收装置(例如葡萄糖监测器)、发送装置、以及传感器(例如葡萄糖传感器)是无线通讯还是通过电线连接进行通讯,上述类型的特征监测系统只有在其根据个体用户独有的特征进行校准之后才有实际效用。因此,用户需要在外部校准传感器。更为具体而言,在使用特征监测系统期间,需要糖尿病患者平均每天二至四次使用手指穿刺血糖仪读数。每次,从用户的手指提取血液并且通过血糖仪对提取的血液进行分析以提供用户的实时血糖水平。之后,用户将该数据输入到葡萄糖监测器中作为该用户当前的血糖水平,该当前的血糖水平用于校准该葡萄糖监测系统。

[0012] 然而,由于种种原因,这些外部校准是不利的。例如,血糖仪具有固有误差范围(margins of error)并且每次使用时仅能提供在一个时间点的读数。此外,即使完全准确,但血糖仪也不便于使用(例如,用户不能同时驾驶车辆和获取手指穿刺仪读数),并且还易受不当使用的影响。此外,且不说在使用时存在疼痛和不舒适感,手指穿刺的每次应用都有一定的成本。因此,下一代葡萄糖监测系统的目标是找到手指穿刺的替代品。

[0013] 随着传感器技术的发展,更加期望在闭环系统(即人造胰腺系统)中使用传感器值来控制胰岛素的输注。特别地,糖尿病患者使用的闭环系统包括葡萄糖传感器以及附着于患者的胰岛素输注泵,其中,基于所述传感器的葡萄糖值读数—通过输注泵的控制对胰岛素的递送进行自动管理—而不是由用户/患者进行管理。闭环系统的益处是多方面的,包括在夜间(大多数的低血糖事件发生的时间)进行更加严格的血糖控制。

[0014] 长期以来,准确可靠的传感器被认定为是闭环实现所不可或缺的。葡萄糖传感器技术一直在不断发展,以满足手指穿刺替代所需的精确性和稳定闭环功能所需要的可靠性。有多种技术可供使用,如上所述,其中最普遍的并且最成熟的两个技术为电化学传感技术以及光学传感技术。参见附图46A以及附图46B。

[0015] 为了提供改进后的性能,已经探索冗余电极的可行性,并且发现冗余电极能够带来一定的益处。例如,早先在文献中的研究就已经报告了使用两个植入的葡萄糖电极结合信号处理算法来同时监测老鼠组织的葡萄糖水平。这些研究表明,总的葡萄糖测量准确度相对于单个传感器的葡萄糖测量准确度而言得到改善。然而,虽然能够提供改进后的准确度,但是这样简单的冗余不能提供闭环应用所必需的可靠性。

[0016] 由于闭环系统接替患者作为决策元件(decision-making element),因此,典型地,一个可靠的系统必须传输可靠的数据并且具有错误检测功能,使闭环系统能够对错误数据采取措施。通常由于植入环境对于传感器的影响,所述错误数据可由漂移、噪声、或者传感器的暂时或永久故障引起。采取的措施可能不同于简单地提示患者校准系统,停止发

生故障的传感器并要求嵌入新的传感器。由于传感器的结构完全相同,冗余元件同样会受到环境条件的影响,因此会同时呈现错误数据。

[0017] 因此,尽管持续葡萄糖监测(GGM)技术的新发展对于糖尿病管理方面的更加简单、有效的血糖控制提供了诸多优点,但仍期望进一步的改进,例如,改进传感器的准确性和可靠性、减少血糖校准次数、提高特异性、以及改善插入或穿戴传感器时的舒适度。

## 发明内容

[0018] 根据本发明的一种实施方式,一种校准用于确定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余传感器装置的方法,所述传感器装置包括至少一个电化学葡萄糖传感器和一个光学葡萄糖传感器,所述方法包括:接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号;接收来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号;对所述第一信号和第二信号中的每一个分别执行完整性检查(integrity check);判断第一信号是否能够被校准以及第二信号是否能够被校准,其中,根据所述第一信号和所述第二信号通过或未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值;如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值;并且融合所述电化学SG值和所述光学SG值以得到所述正交冗余传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0019] 在相关的方面,公开了一种持续葡萄糖监测系统,其包括:正交冗余葡萄糖传感器装置,具有光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器;发送器,与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性连接并且具有壳体,其中,所述发送器包括在所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号;对所述第一信号和所述第二信号中的每一个分别进行完整性检查;判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中,根据所述第一信号和所述第二信号通过或未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值;如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值;并且融合所述电化学SG值和所述光学SG值以计算出所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0020] 在另一相关的方面,一种程序代码存储装置包括计算机可读介质以及非暂时性(non-transitory)计算机可读程序代码,所述计算机可读程序代码存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有被执行时使微处理器执行下述处理的指令:接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的电化学葡萄糖传感器的第一信号以及接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的光学葡萄糖传感器的第二信号,正交冗余葡萄糖传感器装置用于测量用户体内葡萄糖浓度;对所述第一信号和所述第二信号中的每一个分别进行完整性检查;判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中根据所述第一信号和所述第二信号通过或未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值;如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值;并且融

合所述电化学SG值和所述光学SG值以计算出所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合传感器葡萄糖值。

[0021] 在本发明的所有上述实施方式中,如果判定所述第一信号未通过完整性检查,则判断所述第二信号是否通过完整性检查,如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号通过内嵌(in-line)传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。然后校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。类似地,如果判定所述第二信号未通过完整性检查,则判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。然后校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。然后融合所述电化学SG值和所述光学SG值以计算出所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合传感器葡萄糖值。

[0022] 根据本发明的另一实施方式,公开一种校准用于确定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余传感器装置的光学葡萄糖传感器的方法,其中,所述传感器装置进一步包括电化学葡萄糖传感器,所述方法包括:接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;接收仪表葡萄糖值(meter glucose value),所述仪表葡萄糖值表示所述用户的血糖(BG)水平并且在第二时间点获得;如果所述第二时间点与所述第一时间点之前或之后的指定时间内,则将所述仪表葡萄糖值与第二信号配对;对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查(validity check);如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的所述映射值。

[0023] 在相关的方面,一种持续性葡萄糖监测系统包括具有光学葡萄糖传感器和电化学葡萄糖传感器的正交冗余葡萄糖传感器装置;以及与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器可操作连接并具有壳体的发送器,其中所述发送器包括位于所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号和来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖(BG)水平并且在第二时间点获得;如果所述第二时间点与所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的所述映射值。

[0024] 在另一相关的方面,一种程序代码存储装置包括计算机可读介质以及非暂时性计算机可读程序代码,所述计算机可读程序代码存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有指令,被执行时使微处理器执行下述处理:从所述电化学葡萄糖传感器接收第一信号以及从所述光学葡萄糖传感器接收第二信号,所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器属于正交冗余葡萄糖传感器装置,其中,在第一时间点获得所述第二信号;接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖(BG)水平并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;如果所述第二时间点与所述第一时间点之前或之后的指定时

间段内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的所述映射值。

[0025] 根据本发明的另一实施方式,基于正交冗余葡萄糖传感器装置中电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器的各自的输出信号计算单一的、融合的传感器葡萄糖(SG)值的方法包括:对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查(status check);计算用于所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标(reliability index);计算用于所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(optical SG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重计算加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重计算加权的optical SG;并且基于所述加权的echem SG和所述加权的optical SG计算所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0026] 在相关的方面,公开一种持续葡萄糖监测系统,包括:包括光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器的正交冗余葡萄糖传感器装置;与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作地连接并且具有壳体的发送器,其中,所述发送器包括在所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;计算用于所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;计算用于所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(optical SG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的optical SG;并且基于所述加权的echem SG和所述加权的optical SG计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0027] 在另一个相关的方面,一种程序代码存储装置包括计算机可读介质以及非暂时性计算机可读程序代码,所述计算机可读程序代码存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:对正交冗余葡萄糖传感器装置中的电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(optical SG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的optical SG;并且基于所述加权的echem SG和加权的optical SG计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0028] 根据本发明的另一实施方式,一种校正传感器的输出信号的漂移分量的方法,包括:随着时间测量所述传感器的输出信号以获得多个输出信号测量值,输出信号测量值为

时间的函数(function of time),其中,每个所述输出信号测量值包括作为时间的函数的真实输出信号分量和漂移分量;作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且基于所述漂移分量的估计值计算作为时间的函数的所述真实输出信号分量的估计值。

[0029] 在相关的方面,一种程序代码存储装置包括:计算机可读介质以及非暂时性计算机可读程序代码,所述计算机可读程序代码存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:随着时间测量传感器的输出信号以获得多个为时间的函数的输出信号测量值,其中,每个所述输出信号测量值包括作为时间的函数的真实输出信号分量和漂移分量;作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且基于所述漂移分量的所述估计值计算作为时间的函数的所述真实输出信号分量的估计值。

[0030] 在本发明的一些方面,可以通过利用移动平均(moving-average)方法或者回归分析的数学模型来估计和校正所述漂移分量。此外,所述传感器可以是葡萄糖传感器,诸如,例如,光学传感器,其中,所测量的输出信号是所述光学传感器的光比(optical ratio)。所述光学传感器可以是正交冗余传感器装置的一部分,进而,所述正交冗余传感器装置还可以包括电化学传感器。

[0031] 上述各特征和各方面也可以在闭环系统中实施,并实现预测诊断和最低的外部校准需求。

[0032] 本发明的其他特征和优势将根据以下结合附图进行的详细说明而变得清楚,所述附图图示了本发明实施方式的各个特征作为例子。

## 附图说明

[0033] 图1A和图1B示出了根据本发明的实施方式的用于正交冗余检测的持续葡萄糖监测系统。

[0034] 图2示出了一种针对目标电化学传感器改进的基于系统的方法。

[0035] 图3A至图3C示出了根据本发明的实施方式的植入皮下的胶囊式(capsule-based)光学传感器。

[0036] 图4示出了根据本发明的实施方式的具有内部参比物的葡萄糖竞争性结合亲和力的荧光团标记测定物(glucose binding competitive affinity fluorophore-labeled assay)。

[0037] 图5示出了根据本发明的实施方式的用于询问用于强度测量的具有内部参比物的荧光标记测定物的光学询问系统。

[0038] 图6A示出了根据本发明的实施方式的光学葡萄糖传感器的各种平衡以及非葡萄糖消耗特征。

[0039] 图6B以及图6C示出了根据本发明的实施方式将参比荧光团作为光学传感器的诊断工具的应用,其表明例如膜的完整性何时可能受损或者光学连接何时可能未对准。

[0040] 图7示出了根据本发明的实施方式的沿着电化学传感器的长度分布的多个传感器电极。

[0041] 图8A示出了根据本发明的实施方式的光纤传感器的侧视图,所述光纤传感器包含

与光纤的远端连接的膜内的测定物,其中,激发光进入光纤而从光纤中发出荧光。

[0042] 图8B示出了根据本发明的实施方式的图8A的光纤葡萄糖传感器,并且示出了测定物的细节。

[0043] 图9A是根据本发明实施方式的发送器的剖视图,所述发送器具有用于与电化学传感器和光学传感器这二者连接的双连接器。

[0044] 图9B是根据本发明实施方式发送器的剖视图,其具有光学连接、电接触、以及电化学传感器和光学传感器的协同部署(co-located deployment)。

[0045] 图9C示出了根据本发明的实施方式的集成柔性电路的剖视图。

[0046] 图10是根据本发明实施方式的用于容纳以及同时部署电化学传感器和光学传感器的针的侧视图。

[0047] 图11示出了根据本发明实施方式的基于从具有集成测量仪的手持监测器获取的仪表值的误差校验特征的图解说明。

[0048] 图12显示了与本发明的实施方式有关的光学平衡葡萄糖传感器和电化学葡萄糖传感器的理论响应函数。

[0049] 图13A和图13B示出了根据本发明的实施方式的用于分析信号并执行诊断以评估各信号的可靠性并通过校准来分配权重的算法。

[0050] 图14示出了根据本发明的实施方式的在将传感器信号转换成血糖值的算法中使用的两个隔室(compartment)模型。

[0051] 图15A和图15B示出了根据本发明的实施方式的通过使用可靠性指标评估每一个传感器电流(a)并创建加权平均(b)来提高传感器准确度的图示。

[0052] 图16示出了根据本发明的实施方式的校准和融合算法的整体架构。

[0053] 图17示出了根据本发明的实施方式的来自光学传感器的参比信道的信号跟随来自光学传感器的测定信道的信号从而产生净比轨迹(clean ratio trace)的示例。

[0054] 图18显示了参比信道的噪声对所述光比的影响的示例。

[0055] 图19是根据本发明实施方式的内嵌(in-line)噪声过滤方法的流程图。

[0056] 图20是根据本发明实施方式的基于多信道信噪比(SNR)的降噪方法的流程图示例。

[0057] 图21A显示了基于光学传感器的原始(raw)输出信号的测定信号(ASY)、参比信号(REF)、以及光比(Ratio)的曲线。

[0058] 图21B示出了根据本发明的实施方式的图21A的原始的光比和降噪后的光比的曲线。

[0059] 图22示出了根据本发明的实施方式的基于光学传感器测定信号的绝对二阶导数的噪声指标计算的示例。

[0060] 图23A显示了光学测定、参比、以及Ratio的数据的示例性曲线。

[0061] 图23B示出了根据本发明的实施方式的基于图23A的数据点推导出的噪声水平评价曲线。

[0062] 图24A显示了在漂移校正前在糖尿病狗中测量的未经加工的光比信号,以及根据本发明的实施方式计算出的、估计的漂移。

[0063] 图24B示出了根据本发明的实施方式的通过使用移动平均获得的漂移校正光比信

号以及通过使用线性回归获得的漂移校正光比信号。

[0064] 图25A-图25C示出了根据本发明的实施方式的漂移校正对所述光比的影响。

[0065] 图26A和图26B示出了根据本发明实施方式使用电化学阻抗谱检测低频尼奎斯特(Nyquist)斜率的下降(a),其预示了传感器信号中的漂移(b)。

[0066] 图26C图示了根据本发明的实施方式的用于改进的可靠性的主动识别传感器异常的预测诊断。

[0067] 图27示出了根据本发明实施方式的采用目测(visual inspection)的内嵌灵敏度损失检测的不同阶段。

[0068] 图28示出了根据本发明实施方式的灵敏度损失检测流程图。

[0069] 图29根据本发明的实施方式显示了使用电化学传感器输出(Isig)与所述Isig的变化率的方差的结合进行暂时性灵敏度损失、或下降(dip)检测的示例。

[0070] 图30A-图30D示出了根据本发明的实施方式的暂时性灵敏度损失的故障模式检测结果。

[0071] 图31A和图31B示出了根据本发明的实施方式的永久性灵敏度损失的检测结果。

[0072] 图32显示了在现有系统(a)和本发明的实施方式(b)之间的校准频率与时间的比较。

[0073] 图33示出了根据本发明的实施方式的固定偏移(fixed-offset)校准方法的细节。

[0074] 图34示出根据本发明的实施方式的动态回归校准方法的细节。

[0075] 图35A和图35B示出了根据本发明实施方式的用于光学传感器校准的动态回归算法的流程图。

[0076] 图36示出了根据本发明实施方式的血糖(BG)值相对于(vs.)光比(Optical Ratio)值的示例图表,可以用于对BG-Optical Ratio对执行有效性检查。

[0077] 图37A和图37B示出了根据本发明实施方式的使用电化学传感器葡萄糖值作为校准葡萄糖点以启动光学葡萄糖传感器的动态回归的示例。

[0078] 图38示出了根据本发明的实施方式的2-传感器葡萄糖(SG)融合算法的流程图。

[0079] 图39示出了根据本发明的实施方式的在计算Cal比(Cal Ratio,校准比)可靠性指标(RI<sub>cal</sub>)中使用的Cal比分布的近似对数正态分布。

[0080] 图40A-图40C示出了根据本发明实施方式的SG融合以及所得到的MARD减少的示例。

[0081] 图41示出了根据本发明的实施方式的具有分立部件的光学系统(左侧),以及堆叠式平面集成光学系统(右侧)。

[0082] 图42示出了根据本发明的实施方式的晶圆级(wafer-scale)堆叠式平面集成光学系统(SPIOS)的示例性的各层。

[0083] 图43图示了根据本发明的实施方式的将关键的光学传感电子元件添加到用于电化学检测的模拟前端。

[0084] 图44示出了根据本发明的实施方式的三种荧光团的波长范围,所述三种荧光团可以与645nm激光二极管源一起使用。

[0085] 图45示出了根据本发明的实施方式的使用各种部件和方法的护理网络。

[0086] 图46A和图46B显示了现有的葡萄糖传感器技术、益处、以及缺陷的表格。



- [0087] 图47显示了电化学传感器和光学传感器对于干扰物质和环境扰动的响应的表格。
- [0088] 图48A和图48B显示了光学传感器以及电化学传感器的传感器不准确的原因,以及简单冗余和正交冗余对传感器性能的益处。
- [0089] 图49显示了描述传感器系统的每个子系统或部件对传感器准确度的作用和贡献的表格。
- [0090] 图50A和图50B显示了描述甘露聚糖结合凝集素(Mannan Binding Lectin,MBL)和其他用于基于平衡的葡萄糖传感器的葡萄糖结合剂之间的差异的表格。
- [0091] 图51显示各准确度对正交冗余系统的影响的表格,其假定两个检测部件之间是真实独立的。

### 具体实施方式

- [0092] 在下面的说明中,引用附图进行说明,其中,附图作为本文的一部分并且图示了本发明中的数个实施方式。可以理解,在不脱离本发明的范围的前提下,可以使用其他实施方式以并且可在结构上和操作上进行改进。
- [0093] 以下参考方法、系统、装置、设备、以及程序设计和计算机程序产品的流程图对本发明进行描述。可以理解的是,流程图中的每个模块以及流程图中模块的组合可以通过编程指令来实现,包括计算机程序指令。可以将这些计算机程序指令装载到计算机上或其他可编程的数据处理设备(例如传感电子装置上的控制器、微控制器、或处理器)以生产机器,这样在计算机上或其他可编程的数据处理设备上执行的指令创建用于实现流程图中一个或多个模块中指定的功能的指令。这些计算机程序指令也可以存储在计算机可读存储器中,这些计算机程序指令能够指示计算机或者其他可编程的数据处理设备以特定的方式工作,这样存储在计算机可读内存中的指令产生具有用于实现流程图中一个或多个模块中指定的功能的指令的产品。也可以将计算机程序指令装载到计算机或其他可编程数据处理设备,以产生一系列在计算机上或其他可编程的设备上执行的操作步骤,从而产生计算机执行程序,这样在计算机或者其他可编程的数据处理设备上执行的指令提供用于实现流程图中一个或多个模块中指定的功能的步骤。也可以将编程指令存储在电子电路中和/或通过电子电路实现编程指令,其中,电子电路包括与传感器装置、设备和系统结合使用的集成电路(ICs)以及专用集成电路(ASICs)。
- [0094] 如用于图示的附图所示,本发明的实施方式针对传感器,该传感器可以经皮肤导入和/或嵌入,或者可以植入到下述组织中和/或穿过下述组织:皮下组织、真皮组织、真皮下组织、腹膜间组织或腹膜组织。在本文讨论中,参考葡萄糖作为分析物(分析物在用户的血液和/或体液中的水平/浓度待确定),对本发明中装置、系统和方法的优选实施方式进行描述。然而,这是为了举例说明而非对本发明的限制,作为原则,本发明的装置、系统和方法可以用于检测和/或确定的各种其他生理参数、介质、特征、和/或组分的水平。
- [0095] 鉴于上述持续葡萄糖监测的需求,本发明的实施方式以正交冗余传感器(ORS)系统的形式涉及更加稳健(robust)的解决方案。正交冗余定义为两个装置采用两种不同的技术来实现同样的目标,这两个装置的故障模式是完全独特的,互不相交。这可通过使用结合至单个的可穿戴式的装置中的独特的葡萄糖检测方案来应用于持续葡萄糖检测中。每一个传感器的特有的测量技术、响应方式和故障模式提供了真正冗余,从而,不管环境响应或传

感器异常,都确保葡萄糖测量的可靠和安全。

[0096] 在本发明的一个实施方式中,可以通过结合光学传感和电化学传感来实现上述的正交冗余,从而提供应对植入环境的复杂性的独特解决方案。如图47所示,所述两种传感器(即:光学传感器和电化学传感器)受不同类型的干扰、故障模式和身体响应的影响,如图47中所述。考虑到这一点,可以计算和加权每个传感器的可靠性以提供最稳健和准确的葡萄糖传感器测量。因此,如图47所示,每一个传感器对于干扰物质和环境扰动所特有的和独有的响应提高了诊断和过滤环境响应的能力。

[0097] 参见图47,可以进一步发现,光学传感器的干扰分布(profile)非常不同于电化学(也被称为“echem”)传感器的干扰分布。因此,对于全部三个主要电化学干扰物质--即,醋氨酚(Acetaminophen)、尿酸(Uric Acid)和抗坏血酸(Ascorbic Acid)--单荧光团光学传感器没有干扰或具有与电化学传感器的干扰信号相反的干扰信号。

[0098] 具有数个使葡萄糖传感器不准确的原因(source)。这些不准确可引起传感器读数中的误差,其可通过校准来校正,或它们可能是传感器不能从其中恢复的更严重的误差。最常见的误差原因和对各传感器的影响在图48A和图48B中列出。

[0099] 已知从多个电化学传感器获取信号可以简单冗余的形式改善性能,该简单冗余通过同一探针上的多个电极实现或者通过利用空间分离和两个分开的探针来实现。例如,美敦力公司(Medtronic, Inc.)出售包括两个探针的医院用葡萄糖传感器,在每个探针上有两个工作电极,获得四个独立的葡萄糖信号。

[0100] 美敦力公司还开发了利用多个电化学传感器的系统。然而,这些系统通过使用分开的和不同的故障模式的交替检测技术仍然没有提供真正的冗余。作为例子,研究表明,当电化学传感器从皮下区被拉到真皮层中时,传感器信号变为零。比较起来,光学传感器在真皮和皮下区中都很好地运转,这使得光学传感器即使在传感器部分地被移植时也维持功能,给患者提供测量,直到患者能够更换传感器为止。利用电化学传感器的简单冗余在部分移植的情况下将产生两种传感器的不准确的数据。参见图48A和图48B。

[0101] 简而言之,为了实现持续葡萄糖监测系统(包括闭环)所需的可靠性,正交冗余是必要的。使用正交冗余检测,维持了简单冗余的优点,并获得具有在光学和电化学传感器之间的不同的敏感性和干扰的额外益处。因此,在一些实施方式中,正交冗余传感器可包括光学传感器和电化学传感器,其中后者可包括多达例如5个独立的检测电极。

[0102] 图1A和1B示出了根据本发明实施方式的用于正交冗余检测的持续葡萄糖监测系统的部件。参考图49,在开发传感器系统时,考虑整个系统在准确度上的作用,并且使用基于系统的设计方法。因此,如在图49中详述的,每个子系统或部件在对准确度做出贡献方面起着不可或缺的作用。

[0103] 如将在下面更详细描述,本发明的实施方式的一个目标是继续同时提高性能和可用性。因此,在图49中所述的每个子系统中,电化学传感器的性能进步聚焦于通过针对性改进(targeted improvements)来减小偏差。这些针对性改进设计成提高第1日性能、耐久性、以及低血糖和高血糖性能,并在图2中进行详述。针对性改进促使电化学传感器在传感器、葡萄糖范围内并随着时间可预测灵敏度。作为异常值保留的传感器异常可通过预测性传感器诊断来减少,该预测性传感器诊断主动检测错误或故障,并在传感器产生不准确的葡萄糖测量之前重新校准或关闭该传感器。

[0104] 应理解,对于给定的传感器或检测系统,平均相对差/偏差绝对值(Mean Absolute Relative Difference/Deviation,MARD)越低,传感器或检测系统的准确度就越高。如图2所示,基于系统的方法(针对性传感器改进)将电化学传感器的MARD值从大约16%减小到大约9%,并且优选地减小到更小。例如,关于发送器10,通过提高响应性并减小滞后时间(附图标记11),MARD减小了0.5%。类似地,关于电化学传感器200的设计,通过影响分布式电极设计以便减小局部效应(附图标记201),MARD减小了额外的0.5%。

[0105] 鉴于上述内容,本发明的实施方式涉及包括基于光学的传感器和非光学传感器的正交冗余葡萄糖传感器。因此,在本发明的上下文中,在正交冗余葡萄糖传感器中,可使用基于光学的葡萄糖传感器来补充上述电化学(即,非光学)葡萄糖传感器。在图3A至图3C中所示的一种实施方式中,光学传感器可以是插在皮肤81之下的真皮层中的传感器囊(sensor capsule)80,读出装置82位于皮肤之上。光穿过真皮层在读出装置82和传感器80之间传输,以激发皮肤之下的检测元件,并且在读出装置中测量所产生的荧光。图3C示出示例性光学传感器囊80的相对尺寸。

[0106] 在图4和图5所示的可选实施方式中,可通过使用经皮光纤来实现光学传感器。在这里,光纤起光导的作用,检测元件附着于光纤的远端。光纤穿过皮肤,与读出装置对准。光通过光纤在读出装置和检测元件之间传输。

[0107] 在一种实施方式中,检测元件包括由葡萄糖可渗透膜包围的葡萄糖竞争性结合亲和力和测定物,允许测定物内的葡萄糖与存在于周围组织中的葡萄糖平衡。进而,所述测定物包括葡萄糖类似物(例如葡聚糖)和葡萄糖受体(例如甘露聚糖结合凝集素("MBL")),其被荧光团标记以传递荧光。在分别结合到葡萄糖和葡聚糖的MBL之间的平衡决定了对测定物的照射进行响应的荧光强度。用另一荧光团标记的非葡萄糖检测大分子用作内部参比物(即,参比荧光团),其中后者响应照射而发出其自己的荧光。将测定荧光强度和参比荧光强度之比转换成葡萄糖浓度。

[0108] 具有测定隔室(assay compartment)的光学葡萄糖传感器,例如,可以通过在光纤的远端处具有容纳测定物的葡萄糖可渗透膜来形成。而后,光纤可经皮插入到用户的身体内,从而使测定隔室位于用户的组织中,同时将光纤的至少一部分留在身体外部,这样,光纤可被询问系统访问(即,与询问系统光耦合或对准)。可选地,光学传感器可以是可植入的,例如,作为包括询问光电系统和电源的植入式葡萄糖监测器的一部分。可在葡萄糖可渗透膜和光电系统的光学接口之间形成所述测定隔室。优选地,葡萄糖可渗透膜可以是生物可降解的。

[0109] 如在上面提到的和在图4中示出的,光学葡萄糖传感器可基于竞争性葡萄糖结合亲和力测定物,竞争性葡萄糖结合亲和力测定物包括容纳在测定隔室中的葡萄糖受体(例如,MBL)和葡萄糖类似物/配体(例如110kDa葡聚糖)。在MBL和类葡萄糖分子(例如葡聚糖)之间的结合是可逆的。当没有葡萄糖存在时,MBL和葡聚糖将主要地结合在一起。当葡萄糖被添加到测定物中时,它将竞争掉一部分葡聚糖群体,使得测定物进入新的平衡状态。该平衡状态始终对应于葡萄糖浓度。为了确定这个平衡状态,使用供体荧光团(例如Alexa Fluor594或AF594)标记MBL,并使用受体染料(例如,六甲氧基晶紫-1(HMCI1))——由美敦力公司制造的私有结晶紫衍生物)标记葡聚糖。供体荧光团和受体染料一起形成荧光能量共振转移(Förster Resonance Energy Transfer,FRET)对,即,荧光团的发射光谱和染料的吸

收光谱重叠。

[0110] FRET的出现影响激发状态的寿命和所发射的荧光的强度,并且可以只在荧光团和相应的染料极接近(即,在大约50Å的范围内)时出现。因此,FRET机制允许通过照射测定物并测量激发状态的寿命(“寿命询问”)和/或从供体荧光团发射的荧光的强度(强度询问)来光学地询问平衡状态。在一些实施方式中,后一种方法是优选的,因为它使测定物曝光的光比寿命询问中曝光的光少25倍。

[0111] FRET机制提供了几个优点。首先,它在适当的波长范围内经皮地工作,使得来自皮肤的干扰被最小化。其次,FRET荧光寿命测量通常对传感器和读出装置的相对位置不敏感,只要传感器和读出装置在彼此的光到达的范围内即可,并且对环境的变化也不敏感,这对使系统实质上免校准是有利的。最后,如果得到适当的供体-受体比和适当的供体-受体几何结构,FRET被认为是非常灵敏的。

[0112] 在选择FRET对时,供体荧光团和受体染料优选为水溶性的,因为它们将在水环境中起作用。此外,因为传感器被植入或设置在身体中,FRET部件都应当是无毒的,以及在间质流体(ISF)中37°C条件下稳定至少两个星期。而且,FRET对发出的荧光发应在红/远红光谱中以最小化来自皮肤和/或组织中的物质的自体荧光(auto-fluorescence)的干扰。

[0113] 对光致褪色的抵抗性,即,染料和MBL及葡聚糖的耐光性,也是重要的。蛋白质的耐光性起源于其对由激发的染料产生的活性氧(ROS)的抵抗性,并且蛋白质的耐光性是测定物稳定性方面的重要特征。如将在下文中进一步讨论的,这也是为什么MBL比其它蛋白质相对更耐电子束辐射(湿或干)的原因。

[0114] 最后,供体荧光团和受体染料必须与适合于蛋白质(优选为胺)结合的结合化学作用(coupling chemistry)一起工作。如上所讨论的,可通过赖氨酸残基上的 $\epsilon$ -氨基,并利用供体荧光团的N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)衍生物来实现荧光团标记MBL分子,因为这个化学作用产生了蛋白质和荧光团之间非常稳定的酰胺键合,并且在pH值不损害蛋白质的含水缓冲液中很好地工作。

[0115] 从光学观点看,作为荧光团,可使用很多不同的荧光团,例如,Alexa Fluor荧光团、Texas Red和Cy5。然而,已发现,Alexa Fluor荧光团工作得最好,因为Alexa Fluor荧光团呈现和/或促进几个实用的优点,例如结合化学作用、水溶性、光稳定性和量子产额。特别地,Alexa Fluor594(AF594)在与MBL的结合过程中工作良好;作为NHS衍生物,它可从市场上买到,这样,它预备与MBL分子上的赖氨酸残基进行结合。

[0116] 单MBL多肽具有19个赖氨酸残基,其都是潜在的结合位点。多肽组织为三层结构,每层具有3个碳水化合物识别域(CRD),通常使用9、12或15个CRD再次形成更高的复合物(complexes)。已发现,使用大约0.8-1AF594/CRD的AF594标记程度(degree of labeling, DOL)给出最佳剂量响应,而利用HMCV1标记的葡聚糖作为配体。太高的DOL值将导致自熄灭,而太低的DOL值将损害信号幅度。应指出的是,当使用NHS作为结合化学物质时,对于每个多肽链,AF594将或多或少与19个赖氨酸残基随机结合。这意味着远离CRD位于MBL的胶原状域中的赖氨酸残基上的AF594可以不参与FRET,除非带有HMCV1染料的葡聚糖分子(尺寸110.000Da)由于其线性构造而能够到达所述AF594的Förster空间。

[0117] 如所提到的,传感器中的配体优选为包含氨基的葡聚糖,以便能够使用NHS结合化学作用进行受体染料标记。对于后面的受体染料,在市场上可买到的受体染料中优选六甲

氧基晶紫-1(HMCMV1),因为它是“非荧光的”--即,它具有与AF594的发射光谱重叠的吸收光谱,而不与AF594的吸收光谱重叠太多--且与NHS一起工作,即,它具有羧基。上述非荧光是重要的,因为它不仅有利于减少与供体发射的光干扰的量,而且也有利于减少所需的光学仪器的量。此外,HMCMV1是通用的,这样它也可与其它荧光团(例如AF647)一起使用,下面结合红色激光二极管用作光源来对AF647进行更加充分地讨论。

[0118] 对于某些实施方式,已发现,在具有用荧光团标记的葡萄糖受体MBL-AF594的情形下,每个葡聚糖分子大约5个HMCMV1分子会产生最佳的剂量响应。在这里,太低的DOL值将导致低效的淬灭,这将损坏剂量响应的幅度,而太高的DOL值将损害AF594的激发,因为HMCMV1也在AF594的激发波长下吸收。

[0119] 参见图6A,可以注意到在上述光学传感器的操作中包括三个分离的平衡。第一个平衡是在间质流体中的葡萄糖和传感器隔室内部的葡萄糖之间的平衡,其由渗透压力(即,在ISF中的葡萄糖浓度和传感器隔室内部的葡萄糖浓度之间的差)调节。第二个平衡是在与MBL相互作用的葡萄糖和自由葡萄糖之间的平衡,其主要由葡萄糖和MBL之间的亲合力调节。第三个平衡是在MBL和葡聚糖之间的平衡,其由葡聚糖和MBL之间的亲合力以及传感器隔室内部的葡萄糖的浓度调节。

[0120] 所有三个平衡都是动态的和可逆的。这意味着,相同的葡萄糖分子可以在一个时刻与MBL分子相互作用,而在下一时刻与MBL不相互作用,以及在第三时刻穿越传感器膜,离开传感器隔室并进入ISF中。在测定物的化学成分(MBL-AF594和葡聚糖-HMCMV1)之间的相互作用在任何时间反映在传感器隔室中的葡萄糖的浓度。传感器污垢--可能潜在地损害传感器的渗透性--可延长对于ISF中的葡萄糖浓度的变化的响应时间,但不干扰传感器中的葡萄糖测量。也就是说,测定化学作用始终测量传感器隔室内的正确的葡萄糖浓度。简而言之,传感器的污垢对传感器内部的平衡没有影响。而且,涉及葡萄糖的所有平衡完全是可逆的,并且因此葡萄糖在测量过程中不被消耗。

[0121] 与光学葡萄糖传感器相比,电化学葡萄糖传感器是基于葡萄糖消耗酶动力学的系统。由于后者的反应消耗葡萄糖,因此传感器响应依赖于穿越传感器的外部膜的葡萄糖扩散。这可由下面的质量转移方程描述:

$$[0122] \quad j = -D \frac{dC}{dX} \quad \text{等式 (1)}$$

[0123] 其中,j是葡萄糖流量,D是扩散常数, $C=[Glu]$ ,且X是距离。生物污垢改变传感器膜的厚度(dX),因而,减小葡萄糖流量和所测量的传感器响应。因此,需要传感器重新校准。

[0124] 然而,由于光学葡萄糖传感器技术不消耗葡萄糖,即,它基于与葡萄糖受体蛋白的可逆葡萄糖结合,如上面详述的,所以传感器响应取决于传感器(测定物)隔室内的葡萄糖的浓度。隔室内部的葡萄糖水平总是与膜外部的葡萄糖水平平衡,而不管外部膜和/或生物膜的厚度如何,因为葡萄糖没有被消耗。这个平衡系统可由下面的等式描述:

$$[0125] \quad K = ([MBL-Dex][Glu]) / ([MBL-Glu][Dex]) \quad \text{等式 (2)}$$

[0126] 由于MBL和葡聚糖浓度在传感器内部是固定的,K只取决于葡萄糖浓度。由于生物污垢出现在膜外部,反应的平衡未被影响。实验数据确认了上面提到的结果。

[0127] 参见图5,用于询问上述检测元件(测定物)的光学系统本质上是改良的落射荧光机构,其具有一个激发(即,照射)测定物的光源和分别检测测定物和内部参比物发出的荧

光的两个检测器。如所提到的,发出的荧光的强度与葡萄糖浓度相关。在这里,发出的荧光的所测量的强度由光源的强度以及测定物和光学系统之间的耦合所影响。因此,强度测量要求内部参比荧光团合并到测定物中。

[0128] 参比荧光团必须以测定物发出的荧光和参比物发出的荧光可彼此分离的方式不同于测定荧光团,例如通过具有不同的吸收光谱或发射光谱而彼此分离。参比荧光团可以是,例如,被标记到人类血清白蛋白(HAS)或主要不与葡萄糖受体结合的另一大分子上的Alexa Fluor700(AF700)。Alexa Fluor700可与Alexa Fluor594同时被激发,因为它们的吸收光谱在光谱上重叠。Alexa Fluor700的发射光谱相对于Alexa Fluor594稍微红移,这使得检测它们的不同波长范围的相应的荧光发射变得可能。

[0129] 测定物和参比物的发射荧光的激发以及检测遵循从光学系统到测定物的同一光路。因此,来自参比物的检测到的信号作为在光学询问系统和测定物之间的光耦合的度量。起源于光耦合(例如对准)的变化的任何效应可被清除。

[0130] 参见图5,驱动器电路1310低频调制LED1320——只为了消除1/f噪声并清除环境光——其波长范围能够同时激发测定物荧光团和参比物荧光团。使用多层电介质滤光器1330过滤LED输出以选择独特的波长范围。过滤后的LED输出被第一二色分光镜1340反射并通过透镜1350聚焦到包括测定物和参比物的传感器1300上。

[0131] 测定物和参比物发出荧光。所发出的荧光1301和所反射的激发光1323由透镜1350获取并准直。第一二色分光镜1340透射荧光1301。然而,它反射大部分背反射的激发光1323。第二二色分光镜1344在90°角1307下反射参比荧光,但它透射测定荧光1309。然后,具有独特波长范围(相对于激发滤光器的通带红移且不重叠,并匹配测定荧光光谱的期望部分)的第一发射滤光器1360阻挡激发光的其余部分并透射测定荧光。

[0132] 类似地,具有独特波长范围(相对于激发滤光器的通带红移且不重叠,并匹配参比荧光的期望部分)的第二发射滤光器1364阻挡激发光的其余部分并透射参比荧光1307。因此,实际上,使用各自的透镜1370、1374,仅将来自测定物的荧光和来自参比物的荧光聚焦到各自的光检测器1380、1384上。检测到的测定荧光和检测到的参比荧光之比与测定物中的葡萄糖浓度相关。

[0133] 上述光学传感器技术提供了优于其它可用技术的几个优点。例如,如前所述,由于测定物的非消耗和稳定性质,本测量技术对生物污垢不敏感。因此,它提供了在传感器的整个寿命单点校准(one single point calibration)的可能性。此外,测定物包含参比染料,参比染料相对于葡萄糖浓度的变化保持稳定,但它受很多非葡萄糖引起的变化影响。因此,它用作光学传感器的传感器诊断工具,指示何时膜的完整性受损或光连接失准。例如,参见图6B和图6C。此外,如下面将进一步描述的,测定物可包括保护剂,该保护剂适合于辐射灭菌——一种用于葡萄糖传感器的普通灭菌技术。

[0134] 而且,葡萄糖受体MBL是人类衍生蛋白质。因此,没有免疫响应。而且,MBL可由血浆衍生或重组产生。此外,与其他可用于基于平衡的葡萄糖检测的蛋白质相比,MBL具有经过证明的生物相容性且在临床上用于制药目的。图50A和图50B示出了MBL和其他用于基于平衡的葡萄糖传感器的葡萄糖结合剂之间的已知差异。

[0135] 返回到用于正交冗余检测的持续葡萄糖监测系统,现在将更详细地描述图1A和1B所示的数个元件/部件。

[0136] 电化学传感器200是最先进的电化学传感器,例如,Enlite3(美敦力公司的第三代Enlite传感器)。如图7所示,Enlite3植入式传感器的特征在于分布式检测电极设计,其中检测电极210沿着传感器的长度分布以减小对传感器性能的局部组织影响,以及优化的无溶剂化学物质以提高一致性。在一些实施方式中,电化学传感器可由柔性聚酰亚胺材料组成,并且不具有塑料管子。

[0137] 如前所述,如图8A和图8B中所示,正交冗余传感器包括光纤传感器100。光纤传感器100具有光纤110,其中,在光纤的远端115处/附近连接有葡萄糖可渗透膜120。光纤110可由具有确保鲁棒性的拉伸和疲劳特性的塑料制成。葡萄糖可渗透膜120可以,例如,热密封在光纤的远端115。在本发明的实施方式中,优选地,膜120可由生物相容的、生物可降解的聚合物(诸如,例如PolyActive™(Integra Orthobiologics, Irvine, CA))制成。

[0138] 如前所述和在图8A和8B中示出的,正交冗余传感器包括光纤传感器100。光纤传感器100具有在光纤的远端115处/附近附有可渗透葡萄糖膜120的光纤110。光纤110由具有确保鲁棒性的拉伸和疲劳特性的塑料制成。可渗透葡萄糖的膜120可例如热密封在光纤的远端115上。在本发明的实施方式中,膜120可优选地由生物相容的、生物可降解的聚合物例如PolyActive™(Integra Orthobiologics, Irvine, CA)制成。

[0139] 葡萄糖可渗透膜120容纳测定化学物质125。优化光纤110的尺寸以便提高水合作用和响应时间以及减小植入物和用于将光纤引入到患者的身体内的针的尺寸。同样如图8A和图8B所示,激发光130从光纤的近端117传播到测定化学物质125,且荧光响应140沿着光纤回到光学询问系统,所述光学询问系统可以位于例如发送器10(例如,图1A和图1B所示)中。

[0140] 发送器10可以包括用于光学传感器100和电化学传感器200的传感电子元件/器件。对于光学传感器,这样的器件可包括:例如,光源、检测器、光学驱动电子器件和光学询问系统的其他元件/部件(分立的或集成的)。对于电化学传感器,所述器件可包括:例如,恒电势器和其他相关的部件(也是分立的或集成的)。如图9A和图9B所示,发送器10还可以包括双连接器20,其允许两个传感器元件100、200分别与所需的器件连接。在双连接中,电化学连接可允许例如多达四个单独的触头,并且可以是防水的。类似地,光连接可以是防水的和/或在光学表面之间提供一致的指标匹配(index matching)。在这里,虽然可以不必直接接触,但光路必须是畅通的。

[0141] 此外,发送器可以包含诊断程序、一个或多个微处理器和/或数字信号处理器(DSPs)、存储器、RF通信芯片(例如使用2.4GHz Te1D协议)和电池以支持传感器的测量功能、从传感器接收的信号到葡萄糖值的转换、以及无线通信,所述无线通信包括传输葡萄糖值(或其平均、加权或其他修正形式),例如,传输至监测器300、输注泵400、显示装置等。

[0142] 发送器10还可以包含利用预测诊断法和信号比较来评估信号可靠性的算法。算法的特征是智能启动和校准方案,这样,传感器性能指示何时需要校准。此外,算法实现使各个信号转换为预定葡萄糖数,葡萄糖数被传送到上面提到的一个或多个装置。

[0143] 发送器10是耐用装置,因此相关的电池可以是可再充电的。在这些实施方式中,发送器可能需要对所包含的电池间歇性再充电。因此,在优选的实施方式中,可以包含与发送器(电池)协同使用的充电器。此外,对于适当的功能,充电器可在需要时对发送器进行测试。值得注意的是,在一些实施方式中,可以集成在此描述的容纳在发送器10中的一些或全

部元件/部件,以便使装置小型化。在这个方面,可使用印刷电路板组件(PCBA)。在一些实施方式中,上面所提到的元件/部件的至少一些可以包含在监测器300、输注泵400、显示装置等中。

[0144] 插入装置500用于以使外伤最小化并使患者舒适度和传感器输送的一致性最大化这样的方式植入传感器100、200。见图10。插入装置依赖于一次性自动缩回针510,针510设计有传感器衬底以输送传感器100、200穿过用户的皮肤。具体地,光学传感器100和电化学传感器200共置于针的内部,因此,被同时插入。

[0145] 电化学传感器200通常包括薄且宽的柔性衬底。因此,它可位于针510的开口和光纤传感器100之间以便于保持。光纤传感器的直径可以有大约500 $\mu\text{m}$ 大,但优选小于200 $\mu\text{m}$ 。值得注意的是,在图10中,针510显示为处于0°(即,水平的)。然而,实际上,针510以90°角插入。

[0146] 从图9A、图9B和图10可以清楚地看到,电化学传感器和光学传感器的衬底可分别制造并单独地组装到单个传感器壳体(例如发送器10)的单个衬底中。这两个传感器接着插入到单个插入装置500内。然而,虽然插入装置将两个传感器衬底部署在一起,但衬底植入物区域中并不相连接。

[0147] 然而,电化学传感器(探针)和光学传感器(探针)可以共同设置在体内。就此而言,已经发现一个传感器的性能并不受极近区域内的另一传感器的存在所影响。例如,光学传感器探针的存在不遮蔽或妨碍葡萄糖到达电化学传感器(探针)。类似地,作为电化学传感器与葡萄糖反应产生的副产物的过氧化物不影响光学传感器的性能。甚至在高浓度过氧化物,例如12ppm(即,等效于电化学传感器的400mg/dL葡萄糖响应)的条件下,发现过氧化物对光学传感器响应没有影响。

[0148] 图9C示出了可选实施方式,其中,集成了电化学传感器和光学传感器的衬底,以便形成集成柔性电路。

[0149] 手持监测器300,也可称为“身体上的控制器”或“身体上的通信器”(OBC),可包括用于校准的集成血糖仪320。手持监测器300内的算法提供了误差校验以确保不准确的血糖读数不被传递。将该误差校验包含进来,重要的是具有降低MARD--并因此提高准确度的潜能--因为用于校准的不正确的仪表测量(meter)点可能错误地升高或降低预定葡萄糖水平。例如,参见图11。

#### [0150] 准确度

[0151] 在上面描述的持续葡萄糖监测(CGM)系统中,使用两种不同的检测技术的正交冗余提高了准确度和可靠性,同时确保环境影响能够被考虑到。具体地,关于准确度,在此描述的本发明的实施方式实现大约13%的MARD。在这个方面,应理解,现有的家用型号血糖仪(即,手指针刺式)被预期通常具有高准确度;也就是说,接近9%的MARD,所有点的95%按照ISO15197:2003被预期是准确的。在后一标准下,如果对于至少95%的测试样本而言仪表满足下面的标准,则该仪表被认为是准确的:(1)对于低于75mg/dl的血糖水平,监测器的读数必须在参比的15mg/dl内;以及对于75mg/dl或更高的血糖水平读数,监测器读数必须在参比读数的20%内。

[0152] 对于已备好的(ready)闭环检测系统,仪表测量等效(meter equivalency)不是必需的。在这里,文献建议了具有15%的MARD的宽松得多的系统准确度要求(例如,参见



Hovorka R.的“Continuous glucose monitoring and closed-loop systems”, *Diabetic Medicine* 2005(23)。事实上,当前(current-generation)CGM系统已经公布了满足所述15%要求的准确度,但伴随有根据上面提到的ISO15197标准被认为准确的样本的百分比的大幅降低。在系统准确度方面的偏差可由多个因素(例如,校准仪表不准确、传感器延迟等)导致;然而,值得注意的是,该要求将血液样本作为独立的、离散的事件。由CGM系统提供的综合(contextual)数据(趋势数据、历史数据)应放宽“准确”读数的内容。

#### [0153] 可靠性

[0154] 正交冗余还考虑了远远超过任何一个检测部件的单独的可靠性的组合可靠性。具体地,如下面进一步讨论的,具有75%的ISO准确度的两个正交传感器理论上在组合时93.75%的时间是准确的。所述冗余增加了所显示的时间数据的准确度和百分比。

[0155] 可靠的系统要求:(1)尽可能经常地显示数据,同时(2)只在数据准确时显示数据。值得注意的是,通过对传感器技术和故障检测算法的改进,传感器系统的准确度将显著提高。然而,太灵敏的故障检测算法可能将所显示的数据的量减小到用户不可接受的程度。在这个方面,本文描述的检测平台的可靠性可以包括以下两个成分:(1)数据显示(时间的%)和(2)准确度(时间的%)。

[0156] 本文描述的系统的实施方式对于94%的传感器而言满足下面的可靠性要求:(1)它在90%的传感器佩戴“校准”时间显示传感器数据;以及(2)对于93.75%的所显示的采样点,它满足ISO15197:2003要求。值得注意的是,一些现有的传感器技术在当前可以满足上面的第一标准,但是,就第二要求而言,需要明显的改进以实现按照ISO15197:2003的近似仪表测量等效(near-meter equivalency)。

[0157] 现有的传感器技术已经公开了大约70%的准确度,这意味着根据ISO15197:2003标准,所有评估的CGM点的70%被认为是准确的。因此,假设两个检测部件具有随机的传感器误差出现分布以及大致相等的准确度(即,假设两个检测部件并不总是同时不准确地读数),假定系统能够快速识别在一个或另一个检测部件中的可能错误,可使准确度显著增加。

[0158] 从概率上来说,可以如下显示:

[0159] 令:

[0160] S1是检测部件1(例如光学传感器)的所有评估点的集合。

[0161] S2是检测部件2(例如非光学传感器)的所有评估点的集合。

[0162] S1和S2是独立的、正态分布的变量(由于传感器的正交性)。

[0163] 于是,对于任何样本,在时间上S1或S2将是准确的概率由非互斥事件的加法规则得到:

[0164]  $P(a \text{ OR } b) = P(a) + P(b) - P(a) \times P(b)$  等式(3)

[0165] 其中a、b分别表示S1、S2中的点是否是准确的(如ISO15197:2003所定义的);以及

[0166] P(a)、P(b)代表任何这样的点被认为是准确的概率。

[0167] 使用两个传感器,其中, $P(a) = P(b) = 0.7$ ,  $P(a \text{ OR } b) = 0.7 + 0.7 - (0.7 \times 0.7) = 0.91$ (即在91%的点是准确度的)。因此在这个基线上的任一检测部件的准确度性能的任何增加也提高了整个系统的准确度。图51示出了对正交冗余系统的各准确度影响,假设两个检测部件之间真实独立。

[0168] 如所提到的,预期组合准确度基于一个或两个检测部件在准确度上的预期提高,以实现93.75%的准确度而不牺牲可用的传感器寿命,且假设完全独立。在本发明优选的实施方式中,两个检测部件中的一个光学葡萄糖传感器,并且非光学传感器是电化学葡萄糖传感器,可能影响光学和电化学检测技术的完全独立的一些因素例如包括下列内容:(1)单个植入物内的传感器共置(co-location)未考虑生理效应(即,插入部位上增加的压力导致间质流体葡萄糖浓度的降低);以及(2)两个检测部件的同时校准依赖于来自参比点(例如手指针刺测量)的准确度预期,这样,如果未被系统正确识别,来自参比点的相当大的误差可能会传播到传感器葡萄糖计算中,导致两个检测部件的传感器准确度的畸变。

#### [0169] 低血糖性能

[0170] 由于各剂量响应,组合光学传感器和电化学传感器产生具有在低血糖和高血糖范围内的高准确度的检测系统。图12示出了用于光学平衡葡萄糖传感器和电化学葡萄糖传感器的剂量响应函数(即,传感器输出和葡萄糖剂量之间的相关性)。光学传感器的特征是低血糖区域的斜率133较陡,导致准确度升高,而电化学传感器具有线性斜率233,导致高血糖区域的准确度升高。

[0171] 葡萄糖监测装置的已确立的准确度标准允许在低血糖区域有较高百分比的误差,因为临床治疗决策保持相同,而不管低血糖症的严重性。在闭环系统中,在血糖漂移(低血糖或高血糖范围)区域中的传感器性能变得日益重要,因为这样的系统不仅依赖于漂移准确度,而且依赖于作为控制算法的重要反馈输入的综合趋势数据(contextual trending data)。

[0172] 本文所描述的正交冗余传感器的实施方式在低血糖和高血糖性能方面提供一定益处。两个葡萄糖传感器具有可提高低血糖和高血糖性能的不同剂量响应曲线。平衡传感器的剂量响应函数不是线性函数,而是当接近0mg/dL的葡萄糖浓度时具有最陡的斜率的曲线函数。在剂量响应中斜率越陡,传感器的准确度就越高。因此,与电化学传感器相反,基于亲合力的葡萄糖传感器的低血糖灵敏度通常比高血糖灵敏度更好,其中,电化学传感器的剂量响应函数是线性函数,导致低血糖灵敏度和高血糖灵敏度相等。因而组合光学传感器和电化学传感器会产生在低血糖范围和高血糖范围中都具有准确度的检测系统。

[0173] 如前所述,Hovorka提议,对于闭环应用,在10-15%之间的MARD是满意的,其偏于低估而不是高估。而且,临床和实验室标准协会(POCT05-P,“Performance Metrics for Continuous Glucose Monitoring;Proposed Guideline”,CLSI)对家用低血糖灵敏度、特异性和假警报率(对于持续间质葡萄糖监测)提出了如下定义:(1)灵敏度:对于低于70mg/dl的任何仪表读数,灵敏的CGM系统也应在参比样本的+/-30分钟内读出70mg/dl或更低;(2)特异性:对于任何血糖正常的仪表读数(不是低血糖或高血糖),也在这个范围内的CGM读数被认为是真阴性;以及(3)假警报:对于高于85mg/dl的任何仪表读数,此时任何CGM读数为70mg/dl或更低被认为是假警报。灵敏度/特异性指标允许考虑由CGM系统提供的与闭环控制最相关的综合数据。

[0174] 在本文所描述的实施方式中,正交冗余检测系统符合13%的低血糖MARD,其中具有至少95%的灵敏度和特异性及低于10%的假警报出现率。在正交冗余系统中的每个传感器的独立的准确度在大部分情况下符合这个要求,特别是假定正交冗余消除了边缘上的信号,进一步提高灵敏度/特异性和假警报。

### [0175] 预热减少

[0176] 本文所描述的正交冗余检测系统的实施方式还通过各传感器预热时间的优化而减少预热时间。通过利用可预测的磨合(run-in)行为和启动诊断作为算法的输入以创建自适应预热来减少整体系统的启动时间,其中,启动时间被定义为直到传感器信号对执行第一校准来说足够稳定为止的时间。减少传感器启动时间对系统的准确度和可靠性以及用户的方便性来说是重要的,因为它允许患者在插入传感器之后很快完成手指穿刺校准。

[0177] 关于各传感器启动时间的最小化,可以优化电化学传感器的化学层,并且可以在正交冗余传感器中使用新的初始化方案。对于光学传感器,可以加速(测定物)化学物质的水合,并且可以优化设计以最大化表面积与体积比。也可以将吸引并保持来自大气的水分子的吸湿剂或化学物质(例如糖、蜂蜜和某些盐)添加到测定物中。

[0178] 获得快速启动时间的主要障碍之一是从光纤传感器内部移除空气。在这方面,已发现,将糖、碳酸氢盐和酶的组合添加到传感器(的测定物)中在大约30分钟内使大约90%的空气从传感器移除。通过优化上述组合的构成比例,可以进一步减少启动时间。

[0179] 类似地,已发现,较小直径的光纤传感器会减少磨合时间。例如,用250 $\mu\text{m}$ 直径的光纤代替500 $\mu\text{m}$ 直径的光纤表明磨合时间从大约3-4小时减少到大约2小时。

[0180] 除了优化各传感器,在一个系统中的两个传感器的组合操作也可促进更快的启动。将可预测的磨合特征合并到算法中,这有助于降低所认识到启动时间,从而也减少在该时间内的手指穿刺校准的次数。此外,如将在下面进一步讨论的,智能算法能够通过可靠性指标方法校正每个传感器元件的启动特征和任何传感器异常。

[0181] 事实上,传感器的初始情况(profile)是早期传感器诊断算法的重要输入。初始化后的行为由系统评估以(1)确定传感器准备好初始校准的时间(自适应预热),以及(2)识别对葡萄糖波动不够敏感的传感器(非关键故障检测)。

### [0182] 改进算法

[0183] 在本发明的实施方式中,改进算法结合来自每个传感器的可靠性信息,并利用正交冗余传感器的特征来减小延迟,提高启动时间并提高准确度。通过比较信号,可以确认故障并且可以执行自校准,从而减少所需的葡萄糖仪表校准的数量。

[0184] 如图13A所示,在一种实施方式中,算法可考虑每个传感器的信号和故障检测,然后确定每个信号的可靠性并适当地对它们进行加权。算法还可利用每个传感器的特定优势。例如,与电化学传感器相比,光学传感器通常具有更稳定的信号,已知随着时间的推移电化学传感器的灵敏度会逐渐变化,需要重新校准。使用电化学阻抗谱(EIS)测量或通过比较大量近期的电化学传感器的信号,可以识别出电化学传感器的灵敏度改变的实例。然后,光学传感器将对可能的灵敏度变化立即确认,并且如果信号被认为足够稳定,则可以基于光学传感器来重新校准电化学传感器。该自校准特征减少了外部校准的需求量,这对于维持高准确度而言通常是必需的。在最佳情况中,为了维持信号的置信度,校准是必需的。

[0185] 虽然光学传感器通常更稳定,但电化学传感器具有其它优点。例如,在启动的前几个小时期间,预期电化学传感器更快达到半稳定点,但在接下来的几个小时内灵敏度增加缓慢。如前所述,可将可预测的磨合特征合并到算法中。

[0186] 图13B示出了一种实施方式,在该实施方式中可以利用诊断来确定各信号的可靠性,然后对所述信号进行相应的加权。然后将各加权后的信号组合并乘以校准因子以确定

所计算出的葡萄糖值。如本文所使用的,术语“校准因子”、“cal因子”或“cal比”指血糖(BG)与传感器信号之比。在本发明的实施方式中,可以通过偏移量(offset)进一步调整“传感器信号”。因此,对于电化学传感器,例如,cal比可以等于 $(BG)/(I_{sig}-offset)$ 。

[0187] 在另一方面,算法可以包括用于转换传感器信号以匹配血糖浓度的模型。参见图14。这通过双隔室模型来完成,双隔室模型假定传感器在与校准测量不同的隔室中。该模型解释了发生校准测量的血液和传感器所位于的间质流体空间之间的葡萄糖的扩散。该模型还对细胞摄取葡萄糖进行了解释。

[0188] 预期光学传感器可以具有比光化学传感器稍长的响应时间。本文中的改进算法可以通过检查每个信号的变化率并比较这两个信号来补偿这个滞后。根据各种因素,电化学传感器可以更快地检测变化。算法需要检测变化,并且,如果它不能补偿该变化,那么系统可对电化学传感器加权得更多。因此,虽然当在更稳定的时期进行校准时某些电流传感器可以更好地运转,但双隔室模型的并入使任意时候进行校准成为可能。

[0189] 如前所述和如图13A所示的,根据本发明实施方式的传感器可以合并冗余和使用可靠性指标的传感器加权的益处。在系统的示例性实施方式中,多个电化学传感器被分别评估,并且为每个电化学传感器创建可靠性指标。在图15中,三个传感器发送数据。分别地,这些传感器中的每一个将产生大约8%的准确度。然而,当组合时,准确度改善为大约4.4%。因此,通过利用其可靠性指标评估每个单独的传感器电流(图15A)并生成加权平均值(图15B)来提高传感器准确度。值得注意的是,本文中的本发明的传感器、检测系统和相关算法可适合于在家里和/或在医院环境中使用。

[0190] 图16示出了根据本发明实施方式的校准和融合算法的总体架构。具体地,该算法从电化学传感器信号(“echem Isig”)2010和光学传感器信号2020并行输入开始。在步骤2012、2022,对各个信号进行完整性检查(在下文详细讨论)。一般来说,每个完整性检查2012、2022可包括对灵敏度损失(检测表现为一个永久的信号向下漂移)、噪声和漂移(包括向上漂移,这通常发生在光学传感器中)的检查。所述向上漂移可以通过下述方法进行检测,例如,通过对比光学传感器和echem传感器的葡萄糖(SG)值(假设echem传感器正常工作),或通过检查/监测cal因子的既往历史,当cal因子明显低于历史值时确定(光学)传感器产生漂移。

[0191] 对于每一次完整性检查,如果发现各信号表现正常,即,如果其展现出的噪声、漂移(向上或向下)、和/或不稳定性的数量在可接受范围之内2015、2025,那么信号被校准2016、2026。另一方面,如果冗余传感器中的一个传感器的信号(如,echem传感器)展现出大量的噪声、漂移和/或不稳定性,那么对该传感器信号的完整性检查不合格2013。然而,如果另一个传感器的信号(如光学传感器)表现正常,那么可以利用后者通过内嵌传感器映射2014校正不稳定(echem)信号。同样地,如果光学传感器信号表现出大量的噪声、漂移和/或不稳定性,对该传感器信号的完整性检查不合格2023。然而,如果echem Isig2010表现正常,那么可以利用后者通过内嵌传感器映射2024来校正光学传感器信号。映射的(即校正过的)信号2017、2027随后在步骤2016、2026被校准。

[0192] 对于映射步骤2014、2024,可通过以echem传感器信号回归光学传感器信号,和以光学传感器信号回归echem传感器信号来确定映射参数,如下所示:

[0193] 电化学\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×光学\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b 等式(4)

[0194] 其中“a”和“b”是映射参数并且可以用最小二乘法来确定,以最小化任何错误。鉴于数据的时间依赖性,可对指数衰减后的最新数据分配较大的权重,其中,数据可以通过权重“0”或“1”来加权。在本发明的实施方式中,等式(4)中的echem和光学信号的缓冲区大小最初(即启动期间)可设定为3小时,然后,一旦传感器稳定就扩展到6个小时。

[0195] 回顾图16,echem传感器信号2015或映射的(即校正过的)echem传感器信号2017在步骤2016被校准以产生echem传感器葡萄糖(SG)值2018。同样地,光学传感器信号2025或映射的(即校正过的)光学传感器信号2027在步骤2026被校准以产生光学传感器葡萄糖(SG)值2028。因此,对于每个echem传感器信号2010,该算法将生成一个校准的SG值,如2018所示。同样地,对于每个光学传感器信号2020,该算法也将生成一个校准的SG值,如2028所示。最后,融合算法2030(将在下文进一步详细地描述)用于融合echem传感器的校准的SG值和光学传感器的校准的SG值,从而生成一个(最终的)SG值2032。

[0196] 如前所述,在本发明的正交冗余传感器系统中,光学传感器通过“测定信道”生成测定荧光(即测定信号)并通过“参比信道”生成参比荧光(即参比信号)。测定信号和参比信号强度之比(即“光比”)随后用于计算葡萄糖浓度。在这个方面,光学传感器信号2020实际上是测定信号与参比信号的比值,这个比值用作用于校准目的(将在下文讨论)的一条轨迹。然而,参比信道也可有益于减轻由光学组件失准、LED功率调整、和测定信道中的来自机械噪声源的其他潜在扰动所引起的噪声。

[0197] 图17显示了参比信道的信号如何跟随测定信道的信号,从而产生净比轨迹。由图可知,光学传感器的输出显现出测定信道中的两个突变,一个在插入后4小时左右(2041),一个在插入后7小时左右(2043)。然而,由于在参比信道有类似和相应的突变(2045、2047),清除任何非自然信号(artifacts),从而提供光滑的比值轨迹。

[0198] 然而,存在如下情况:参比信号通过向比值增加更多的噪声(即在测定信道中传送的原始噪声上叠加噪声)对比值产生负面影响。一般来说,参比信道的噪声的主要成分是严重的向下的信号下降,例如图18所示。在图18中,测定信道中没有强烈的噪声。然而,参比信道的噪声导致比值曲线具有多个向上的非自然信号。

[0199] 为解决上述噪声,本发明实施方式利用的降噪方法在正交冗余传感器系统中采用双通道设置,使用两级噪声滤波模型来有选择地减少噪声(见图19中的2100和2200)。例如,如果噪声太强以至于无法用于校准和跟踪葡萄糖,则还可引入基于信号加速度的噪声水平估计方法,它的输出随后可以用作系统可靠性和故障模式评估的输入(见图19中的2300)。

[0200] 根据本发明的一种实施方式,图20的流程图显示了图19中的基于多通道信噪比(SNR)的降噪过程(2100)的细节。一般而言,在该过程中的这个阶段,对计算出的比值的SNR和原始测定信道的SNR进行比较。该算法继续使用简单比值(即,测定/参比),如果它的噪声比测定信道小,则表明参比信道对系统正面影响。另一方面,一旦检测出比值的SNR高于测定信道的SNR,那么将80%的加权异常值滤波器应用于参比信道,以减轻来自参比信道的任何信号下降等的影响。

[0201] 具体来说,图20中的流程图的逻辑从步骤2105开始,其中当前测定信道的(数据)包(2110)和当前参比信道的(数据)包(2120)用作输入。在步骤2130,判断当前测定信道数据包和当前参比信道数据包2110、2120是否在本过程中的前12个数据包之中。如果确定当前测定信道数据包和当前参比信道数据包事实上在前12个数据包之中(2131),那么当前比

值计算为当前测定信道数据包与当前参比信道数据包之比(2150),并将其结果作为本过程的输出2160。

[0202] 另一方面,如果确定当前测定信道数据包和当前参比信道数据包并不在前12个数据包之中(2133),那么测定信道的信噪比(SNR)设为等于测定信道的新近(最近)8个数据包(包括当前数据包)的SNR(2134)。接下来,在步骤2138,比值的SNR将计算为测定信道的最近8个数据包(包括当前数据包)与参比信道的最近8个数据包(包括当前数据包)之比的SNR。随后在步骤2140判断所述比值的SNR(2138)是否大于测定信道的SNR(2134)。

[0203] 在这一点上,如果判断出所述比值的SNR不大于测定信道的SNR(2141),则逻辑沿着路径2131,这样,将当前比值计算为当前测定信道数据包与当前参比信道数据包之比(2150),并将其结果用作本过程的输出2160。但是,如果判断出所述比值的SNR大于测定信道的SNR(2143),那么将80%的加权异常值滤波器应用于参比信道,以减轻参比信道中任何信号波动的影响。因此,在步骤2144,参比信道数据包的过滤后的值(REF\_filtered)视为参比信道最近8个数据包(包括当前数据包)的第80个百分点。最后,将当前比值计算为测定信道的当前数据包与REF\_filtered之比(2148),并将其结果用作本过程的输出2160。

[0204] 在本发明的实施方式中,值得注意的是,SNR计算为变异系数(coefficient of variation)的倒数,即信号或测量值(本例中为测定信道和比值测量)的平均值与标准差之比。然而,针对不同的传感器条件,也可以使用不同的数学运算。

[0205] 如图19所示,第一阶段(2100)的输出2160随后将被输入到7阶(即8位)高斯平滑滤波器(2200)来进一步降噪。图21A和图21B显示了在严重系统噪声时期过滤过程对系统性能的效果。在图21A中,示出了原始测定信号(Asy)2171、原始参比信号(Ref)2173、原始比值信号2175。图21B示出了在0.6和1.1的比值范围内绘制的降噪后的光比。在这一方面,图21A的曲线稍微被压缩得多些,因为数据被绘制在0.4和1.6的比值范围(见图21A的右侧纵坐标)。

[0206] 回到图21B,显示了原始(未加工的)比值2175、根据图20所示过程的SNR检查2177、以及结合8位高斯滤波器的SNR检查2179。可以看到,噪声过滤的第一阶段的基于SNR的方法减少传感器寿命前半部分的大多数向上的噪声,同时保持信号包络完整。在第二阶段,高斯滤波器的使用使主要源自测定信道的噪声得到进一步减少。

[0207] 一般而言,不论噪声的来源(如外部环境、内部生物环境、传感器本身,等等),噪声水平高表示葡萄糖传感器的工作状态不合要求。在某些极端条件下,当存在高水平的噪声时,比值轨迹显示出几乎没有跟随葡萄糖。在这些情况下,可以使用内嵌噪声评价指标来判断特定的(当前的)传感器信号是否可靠,从而可基于该信号执行进一步的计算。

[0208] 具体地说,在基于信号加速的噪声水平评估2300中(见图19),将基于测定信号2181的绝对二阶导数(2183)计算指标,例如图22所示。在前7个数据包可用的情形下,对于每个测定数据包,所述指标计算所述前7个数据包的平均加速率(average acceleration rate)。然后,对于6个数据包、5个数据包、4个数据包、3个数据包重复所述计算。接下来,确定7、6、5、4、3个数据包的运算结果中的最大值,并按一定系数进行换算(scale),该系数可根据经验观测值确定。在优选的实施方式中,该系数是9000。换算产生的值被限制在0到10之间。然后,对所有测定数据包可重复所述相同的计算。

[0209] 根据上述方法推导出的噪声水平评价曲线显示在图23B中,其使用图23A的值作为输入数据。如图23B所示,可以识别出两个特别嘈杂的时期:(1)在第350个数据包和第380个

数据包之间;(2)在第1550个数据包和第1600个数据包之间。在这个特定的例子中,嘈杂时期被定义为期间比值噪声水平大于或等于4的时期。根据特定的传感器和应用,可以使用不同的阈值。

[0210] 需要特别指出的是,噪声评价曲线随后可以用作在制定信号补偿策略和/或传感器终止策略时的系统可靠性指示。在这一方面,例如,可以仅基于数据包的百分比、或根据曲线积分(curve integration)计算出的面积(region)来计算可靠性指标,对于该可靠性指标,噪声水平高于某个阈值。如前所述,阈值可以基于经验观测值,或由用户或系统基于传感器运行特征推导出。

[0211] 传感器漂移检测和校正

[0212] 在一个方面中,本发明的正交冗余系统通过提供内部参考增加了漂移检测的置信度,其中,根据所述内部参考,系统在不需要用户行为的情形下能够验证可疑的漂移并确认传感器偏差。

[0213] 传感器漂移是所有检测系统的特性,并随着时间的过去而出现或在响应其它环境条件(例如温度、生物污垢等)时出现。传感器设计中的这些改进,例如,热稳定器、膜变化和电极处理,可表现为将信号漂移减小到大约每天5-10%的水平。虽然相对小的漂移代表相对于现有传感器的改进,但对校准频率和准确度的系统要求必须允许系统处理这些偏差。

[0214] 在一些实施方式中,本文中的本发明的系统和相关算法识别明显的传感器漂移(在两个传感器中)的情况,并处理检测到的漂移或停止向用户显示葡萄糖,直到潜在的故障被解决为止,例如,通过校准。以这种方法,漂移检测通过信号分析来实现,并且是被输入到系统可靠性指标(例如,参见图13A和图38)的一个参数。

[0215] 独立地,电化学和光学葡萄糖检测系统能够简单地通过评估一定时期的传感器行为和它在传感器使用期限的过程中如何改变来完成传感器漂移的某些自我诊断。如前面所讨论的,光学传感器的化学性质的非葡萄糖消耗性质提供对生物污垢不敏感的益处。因为葡萄糖灵敏度不取决于穿过膜的扩散速率,由于生物污垢的传感器漂移通常不是什么问题。

[0216] 在本发明实施方式的一个方面,信号的漂移分量可通过使用移动平均方法或回归的数学模型来确定或估计,以及校正。具体来说,已知在离散时间t的被测信号y(t)随着时间漂移,所以它由真实信号x(t)加上漂移分量z(t)组成。

[0217]  $y(t) = x(t) + z(t)$  等式(5)

[0218] 使用下述定义,目的是区分z(t)和y(t),假定z(t)是相对平滑和缓慢变化的低阶多项式。将估计漂移 $\hat{z}(t)$ 和真实漂移z(t)之间的误差最小化以便最准确地重建x(t):

[0219] y(t)-在时间t的被测信号(包括漂移)。

[0220] z(t)-在时间t的真实漂移。

[0221]  $\hat{z}(t)$ -在时间t的漂移z(t)的估计。

[0222] x(t)-在时间t的真实信号。

[0223]  $\hat{x}(t)$ -在时间t的原始信号x(t)的估计。

[0224] 通过获得漂移分量的估计 $\hat{z}(t)$ ,可以如下重建真实信号:

[0225]  $\hat{x}(t) = y(t) - \hat{z}(t)$  等式(6)

[0226] 假设随着时间 $z(t)$ 发生变化,但这些变化是缓慢的。下面将立即讨论获取 $\hat{z}(t)$ 的两种方法:移动平均和回归分析。

[0227] 移动平均

[0228] 计算移动平均数假设 $z(t)$ 可以通过其平均信号电平来解释——也就是说,高速率的漂移会比低速率的漂移表现出更高的平均信号幅度。随着时间的推移,通过滑动长度为 $T_0$ 的观察窗口在每个时间点 $t$ 上计算移动平均数。也就是说,

$$[0229] \quad \hat{z}(t) = \frac{1}{T_0} \sum_{T=t-T_0}^t y(T) \quad \text{等式(7)}$$

[0230] 在等式7中,可配置参数包括窗口的长度 $T_0$ ,以及连续窗口间的重叠。 $T_0$ 的值应足够大以便算出 $x(t)$ 的平均波动,但要足够短以对 $z(t)$ 的基于时间的变化作出反应。在葡萄糖传感用于监测糖尿病患者的情况下,可假定漂移比在糖尿病患者血糖水平中观察到的典型的波动要慢很多。对于这个应用, $T_0$ 的值可以为,例如,约0.5天或更长,至数天时间。

[0231]  $\hat{z}(t)$ 的连续估计之间的重叠决定了该计算的频率。因此,在一方面的计算成本与另一方面的变化的更频繁跟踪之间有设计权衡。在葡萄糖传感器中,通常不希望漂移显著地变化。照此,可以减少连续计算窗口的重叠(例如,多达2个小时或者更多,取决于漂移水平)。如果计算成本不是问题,那么 $\hat{z}(t)$ 可以在 $(t)$ 的每一个可用的样本上计算。

[0232] 在本发明的实施方式中,根据特定的应用,可通过对一些数据应用比其他数据更大的权重来适当地修改 $\hat{z}(t)$ 的估值估计。例如,对于漂移的估值来说,如果例如比常规更强烈(sharper-than-normal)的或非线性的漂移变化发生在过去的某个时间点,则较新的数据可能比旧数据更具相关性。考虑到这一点,在计算 $\hat{z}(t)$ 之前,可以将计算窗口内的 $y(t)$ 值乘以时间的指数(或线性或其他)衰减函数。

[0233] 作为另外一个例子,例如,如果存在传感器故障并且正在生成异常低的电流,则一些数据可能比其他的数据对估计漂移更有用。这可通过在估计 $\hat{z}(t)$ 之前,应用加强正常范围内的电流的加权函数所处理的。权重可以用于赋予正常范围内的值更大的重要性,或者排除完全在特定范围以外的值。

[0234] 需要指出的是,以上描述的加权方案是举例说明,而不是限制性的,因为可以根据特定的传感器、环境、应用等等而使用其他形式的加权。

[0235] 回归分析

[0236] 为了利用回归来估计 $\hat{z}(t)$ ,必须对最能描述 $z(t)$ 的潜在模型做出选择。当使用移动平均时,实际上假定单一参数模型——也就是说,一个常数可以描述观察窗口期间的漂移的特点。可以假定更复杂的模型——例如,线性关系,其中,需要估计两个参数,或更复杂的更高阶的多项式,其中,必须估计数个参数。

[0237] 回归分析用于估计最拟合数据的参数。对于线性模型,假定 $z(t)=mt+c$ 这类关系存在,并且回归分析用于估计最小化测量的 $z(t)$ 和估计的 $\hat{z}(t)$ 之间的差异的 $m$ 和 $c$ 的值。存在各种各样的标准算法来估计假定模型的最优参数(例如,最小均方或LMS,最大似然估计和贝叶斯(Bayesian)线性回归),同时也确保估计是鲁棒的(例如坚稳的LMS)。因此,为了接下来的讨论,假定当足够的数据可用时能够获得坚稳估计。



[0238] 在这里,在存在 $y(t)$ 的测量而不是 $z(t)$ 的测量的情形下,仍有可能获得估计的 $\hat{z}(t)$ ,只要 $z(t)$ 和 $x(t)$ 的特点是分离的。这可在下述时候发生,例如,当 $x(t)$ 的频率含量远高于 $z(t)$ 的频率含量时;换句话说,当比起 $x(t)$ , $z(t)$ 中的变化发生在更大的时间尺度时。如果频率含量相互不够远离,那么 $x(t)$ 中的波动会影响估计的 $\hat{z}(t)$ 。串扰水平取决于所考虑的数据的性质。

[0239] 为说明 $z(t)$ 随时间推移的变化,可长度为 $T_0$ 的观察窗口范围内应用回归分析,如同之前使用移动平均算法的例子中所做的。适时移动所述窗口并使用更新的数据执行新的回归。在这里,可配置参数包括窗口的长度 $T_0$ 、以及连续窗口之间的重叠。正如移动平均那样, $T_0$ 的值应足够大以计算出 $x(t)$ 的波动平均数,但要足够短以对 $z(t)$ 的基于时间的变化的作出反应。 $T_0$ 可能的值和重叠同移动平均中所讨论的一样。此外,也可以相同的方式应用加权。

[0240] 鉴于以上的内容,在此使用上文描述的正交冗余传感器的光比来呈现一个示例性例子,已知所述传感器表现出随时间的漂移。为了该示例性例子,假定漂移为线性函数,并且使用鲁棒最小均方(Robust Least Mean Squares)方法来估计回归。对于移动平均和线性回归来说, $\hat{z}(t)$ 的估计在 $t=0.5$ 天开始, $t=0.2$ 天之前的数据会被排除在外。计算窗口长度初始为 $T_0=0.3$ 天,且允许增长到 $T_0=1.5$ 天。当超过1.5天的数据变得可用(在 $t=0.2+1.5=1.7$ 天)时,窗口以最大重叠的方式适时移动——也就是说,在每一个新的可用样本(在这种情况下,每隔5分钟)重新计算 $\hat{z}(t)$ 。不使用加权函数;也就是说,计算窗口内的所有值被赋予相同的权重。

[0241] 图24A显示了在漂移校正前从糖尿病狗测量的原始光比信号2301。图24A还显示了当移动平均(2303)和线性回归(2305)算法应用到该数据时的被识别的(估计出的)漂移。图24B显示了这些方法中每一个方法的漂移校正如。移动平均(2311)和线性回归(2313)均识别向上漂移,尽管移动平均数好像更受血糖波动的影响。

[0242] 为了证明功效,图25A至图25C展示了漂移校正对信号的影响。当没有漂移时,已知该光比和葡萄糖的变化呈线性相关。但是,漂移的存在掩盖了这种关系。这在图25A中示出,图25A绘出从整个记录中获取的独立测量的葡萄糖样品与在同一时间观测的光比的关系图。图25B和图25C显示:通过应用漂移校正,恢复了葡萄糖和比值之间的因存在漂移而失去的线性关系。图25B采用了使用移动平均的漂移校正来计算 $\hat{z}(t)$ ,图25C采用了使用线性回归的漂移校正来计算 $\hat{z}(t)$ 。

[0243] 值得注意的是,尽管上述示例使用了光比,本方法可适用于其他任何可被缓慢的时变漂移影响的信号。

#### [0244] 故障检测

[0245] 在故障检测中的技术水平稳定地朝着预测诊断发展,预测诊断被设计成在传感器问题影响葡萄糖读数之前主动识别它们。本发明的正交冗余系统实现三层故障检测方法,即,故障检测单独使用电化学电极、单独使用光学传感器、并接着使用来自组合信号的信息。

[0246] 使用电化学传感器,最复杂的故障检测用电化学阻抗谱(EIS)。EIS提供快速在线方法来诊断传感器和传感器膜状态。EIS的重要优点是,它可在传感器运行期间完成,无需

关闭传感器或改变电极状态。通过传递固定的频率小AC电压信号和传感器工作电压( $V_{set}$ )来执行EIS。测量电流并计算阻抗。在整个频率范围内重复所述测量,随后校验阻抗输出以寻找依赖特定频率的膜特性。

[0247] EIS可识别拙劣地运转的传感器和电极被部分地从组织拉出(因此不再正确地检测)的实例。这是特别有用的,因为患者在戴着微型部件时可能难以知道传感器何时被拉出。更重要地,EIS可以作为预测诊断工具,在传感器信号彻底改变之前发布系统报警。

[0248] 在图26A和26B所示的例子中,例如,EIS检测低频尼奎斯特斜率的下降(图26A),该下降预示图26B所示的传感器信号中的漂移(传感器异常)。在图26C中,使用EIS周期性地询问并分析电化学传感器,且将响应用于主动识别潜在的故障或失灵,这样,在传感器导致不准确的葡萄糖测量之前传感器可以被重新校准或关闭。简而言之,这样的预测诊断给系统提供通过暂停数据或校准请求来减轻问题的机会,从而最小化对患者的影响。

[0249] 用于检测信号异常的其它方法(不涉及EIS测量)包括所计算的葡萄糖不正确的短时期、信号需要较强的滤波的时期、或者传感器的葡萄糖灵敏度已改变的实例(在这种情况下,需要新的校准)。

[0250] 对于光学传感器,如前面详述的,根据测定信号和参比信号之比来计算葡萄糖值。独立询问这两个信号并且这两个信号用于在使用期间检测故障。参比信号和测定信号都必须在某个区间(动态范围)内,且如果在这些区间之外,传感器的性能将不受信任的。此外,如果参比信号或测定信号所呈现的变化率在给定的范围之外,则这个行为将引起故障警报。一个例子是检测读出器和传感器之间的未对准。这将使两个信号在非常短的时间段内下降到非常低的值,并因此基于信号梯度控制功能引起警报。

[0251] 正交冗余系统允许信号的比较。基于每个传感器的信号特征,为每个信号创建可靠性指标。每个传感器的可靠性指标和信号本身的比较允许对可疑故障进行确认,或者为算法提供两个信号是准确的保证。对于当组合信号的可靠性低于阈值的情况,手指针刺确认可能是必要的。在其它方面,系统可给出一定范围的值,例如待用于丸剂量目的的预期最小葡萄糖值。微环境的各方面(例如药物或温度变化)有影响系统的可能性,但光学传感器不一定以与电化学传感器相同的方式做作出响应。例如,电活性物质可能引起电化学传感器中电流的增加,但光学传感器不以相同的方式被影响或可能不受此影响。

[0252] 在本发明的系统中的故障检测是相当鲁棒的,因为多传感器系统具有能够确认故障的附加优势。正交冗余传感器提高了这个优势,因为光学传感器和电化学传感器具有不同的故障模式和对干扰化合物的不同响应。

[0253] 回到电化学传感器,由于缺乏参比信息,以及假阳性(故障)检测(即不正确地无视真正的低血糖或高血糖事件)的严重后果,因此检测传感器的一些故障模式通常是具有挑战性的。一种对电化学传感器来说是常见的故障模式为灵敏度损失——临时和永久性的,其对传感器准确度有相当大的影响。在这个方面,通过本发明正交冗余系统中的光学传感器可进行的独立确认为各种算法提供了一个机会,以包括关于电化学传感器的故障检测逻辑。灵敏度损失分析和噪声检测可用于实现这样的故障检测逻辑。

[0254] 内嵌灵敏度损失分析

[0255] 值得注意的是,在灵敏度损失分析中,临时灵敏度损失事件可定义为可恢复的事件,而永久灵敏度损失事件可定义为不可恢复的事件。在本发明的实施方式中,通过灵敏度

损失分析实现的(电化学)传感器的故障检测,可以通过将每个灵敏度损失事件分为三个阶段来实现,所述三个阶段为:下降(downhill)、低谷(trough)、和上升( uphill),其中第三阶段(上升)是可选项。

[0256] 作为举例,如图27所示,下降阶段2403通常被定义为电化学传感器的信号(Isig) 2401趋于低弱并具有高消极变化率的时间段。下降阶段之后是低谷阶段2405,包括传感器在给定时间内保持在下降阶段后的时间段,从而确认灵敏度损失发生。根据特定的传感器和环境,传感器可在低谷阶段2405停留几分钟到几个小时。最后的阶段,上升阶段2407,通常涵盖传感器信号显示出一个明确的向上趋势并最终超过(预先确定的)阈值的时间段。如前所述,在本发明的实施方式中,上升阶段是故障检测逻辑的可选项。

[0257] 图28显示了基于上述逻辑的故障检测流程图。具体地说,传感器信号始于正常阶段2750,然后被不断的(或者,在实施方式中,定期)监测以确定它是保持在正常阶段还是进入下降阶段(2752)。如果信号正在下降,那么,在预定时间后,将(数据)包标记为达到第一次下降点2754。然后,继续监测信号,这样,如果它不再继续下下降2756,则确定数据包(和传感器)已回到正常阶段2750。另一方面,如果确定信号还在下降(2758),那么,在预定时间后,将(数据)包标记为到达第二个下降点2760。

[0258] 如图28所示,相同的逻辑继续,线2762、2768、2774和2780引回到正常阶段,而线2764、2770和2776中的每一个引向下一个后续的下降标记。在这个例子中,如果在第五个标记2778后,信号仍然下降(2782),则认为信号已到达低谷阶段2784。一旦处于这个阶段,持续地(或者,在实施方式中,定期地)继续监测这一时间校验来确定信号是否已经开始有上升趋势。只要没有检测到上升趋势(2786),就假设信号保持在低谷2784。但是,一旦检测到上升趋势(2788),就监测信号一段预定时间或时段,从而,在时段结束时,如果信号仍保持上升趋势,则确定信号(和传感器)已回到正常阶段2750。

[0259] 值得注意的是,在本发明的实施方式中,一旦信号被标记了第一个下降标记2754,相关的数据包就会被丢弃,并继续闲置,直到检测到一个上升趋势。此外,达到低谷阶段为止的下降标记数量以及信号监测时段,可以根据需求定制,例如,根据特定传感器或特定应用来定制。另外,下降、上升检测例如可以基于Isig阈值,或基于Isig阈值与Isig变化率阈值的组合。因此,在本发明的实施方式中,参照图27,如果Isig(电流)低于或小于低阈值,则认为传感器信号有下降趋势。在其他实施方式中,如果Isig小于低阈值,约+10nA,并且Isig变化率小于或等于约-0.1nA/min,则认为传感器信号有下降趋势。同样的,在本发明的实施方式中,一旦Isig超出阈值(电流),约+5nA,则认为传感器信号有上升趋势。

[0260] 上述的阈值和偏移量是基于正交冗余传感器系统的电化学传感器的经验数据。具体来说,对于ORS传感器,已发现在约10-15nA以下Isig数据包趋向于几乎不显示灵敏度,并且,这样,可能对葡萄糖跟踪不利。因此,根据传感器的类型,以及传感器准确度与传感器数据包的展示百分数之间的权衡,阈值可以在10nA到15nA之间变化。

[0261] 上述(5nA和10nA)的偏移也可以根据特定的传感器性能来调整。在这方面,例子包括:(a)所有Isig值的分布和切除最低的2~5% Isig值;(b)当系统准确度指标(Mean Absolute Relative Difference,平均相对差绝对值)MARD超过一定百分比时的Isig平均值;(c)根据传感器的历史数据(包括Isig范围)、准确度和传感器使用期限的组合来设置;(d)根据用户的历史数据来设置;以及(e)根据系统的历史数据来设置。

### [0262] 传感器下降检测

[0263] 临时灵敏度损失——即传感器“下降”——也可以使用 $I_{sig}$ 和 $I_{sig}$ 的变化率(ROC)方差的组合来进行检测。一般来说,当 $I_{sig}$ 的缓冲区等于或大于2小时时,可有效地使用此方法。因此,在一种实施方式中,逻辑是由首先创建一个两小时 $I_{sig}$ 缓冲区开始进行的。接下来,计算缓冲区的ROC平均值和ROC方差。然后,每当平均值低于第一阈值,并且当前缓冲区和2小时前的缓冲区之间的ROC方差的比低于第二阈值时,则认为已经开始下降。当 $I_{sig}$ 缓冲区的平均值上升到高阈值(upper threshold),认为下降已结束。如图29所示,“前一个传感器”2803和“下一个传感器”2805是同一个受治者上的成套传感器,当下降指标2807等于5(nA)时下降开始,当下降指标2807为15(nA)时下降结束。

### [0264] 电化学传感器的噪声检测

[0265] 类似于图22和光学传感器的描述,对于电化学传感器的原始 $I_{sig}$ 也可使用噪声指标计算,其输入和换算系数(scaling factor)不同。具体来说,对于echem噪声的计算, $I_{sig}$ (即信号)和SG(即传感器葡萄糖值)都可以作为输入量。任何情况下, $I_{sig}$ 和/或SG都必须经过换算(scaled)。在本发明的实施方式中,换算系数可按经验确定为9。此外,当使用 $I_{sig}$ 时,绝对的二阶导数结果也需要在换算之前乘以当前Ca1因子。然后,可以基于噪声值的分布计算出阈值,以确定数据包是否能够被视为噪声。在本发明的实施方式中,噪声检测的典型阈值可以,例如在3和4之间。还可以基于经验数据、用户特定数据和传感器特定数据确定阈值。

[0266] 图30A至图30D显示了故障模式检测结果,其中临时灵敏度损失出现在19:00pm(2901)和8:00am之间(2903),将近第一天结束时开始。灵敏度损失事件包括两个时期:(1)连续高ROC时期,如图30A(2905)所示;和(2)低 $I_{sig}$ 时期,如图30C(2907)所示。此外,将近传感器寿命结束时检测到噪声时期,如图30B(2909)所示。

[0267] 与图30A至图30D形成对照,图31A和31B显示了永久灵敏度损失事件,在本例中,大约在第一天的14:00pm开始,直到传感器寿命终结。这在图31A的 $I_{sig}$ 曲线图上由3001所示。图31B显示了使用本文所讨论的算法得到的检测结果。在图31B中,在约16:00pm检测到灵敏度损失事件(3003),大约在事件开始后的2小时,随后所有的数据包被确定为灵敏度损失的一部分。

### [0268] 校准

[0269] 如所提到的,正交冗余系统包括使校准频率减小的数个特征,使用“按需”协议以将校准限制到(例如,从每天2次校准降低到)2-4次/星期。这些特征包括:(1)电化学葡萄糖传感器的传感器准确度/持久性提高;(2)基于生理模型的校准算法;(3)在各单个部件达到稳定状态之后允许内部自校准的冗余正交检测技术;以及(4)允许从基于时间的校准请求到基于需要的校准请求转变的“智能”诊断。

[0270] 历史上,CGM系统依赖于用于传感器校准的“最小规定采样时间”作为针对检测部件调节不准确特性的方式。因此,现有的校准算法依赖于传感器操作的每12小时最低1个校准点(ES9199、ES9573、ES9966)。基于这个标准,DexCom<sup>®</sup> SEVEN<sup>®</sup> PLUS产品例如在启动时和以后每12小时需要2次校准,且FreeStyle Navigator<sup>®</sup>需要在插入后10、12、24和72小时校准。

[0271] 因为检测技术提高了,所以采样要求降低了,但以系统准确度为代价。相反,与现

有传感器技术比较,本发明的正交冗余检测系统允许校准频率的显著减小,同时维持在其整个使用期限对传感器准确度的预期。

[0272] 具有验证传感器性能的能力的诊断算法的实现允许从“适时”到“按需”校准协议的转变。在这个方面,图32的(a)示出了基于当前单传感器技术的模拟校准方案,而图32的(b)示出了通过本文公开的这类测量冗余实现的可能的替代方案。按照后一校准方案,初始校准331仍然是必要的;然而,每日两次(时间安排的)校准请求不再要求作为校准算法的部分。替代地,安排的不频繁请求333(即,每72小时一次)与按需请求335的组合确保只在系统识别出需要确认传感器健康状况时要求传感器校准。因为使用这个方案的系统性能依赖于准确和频繁的诊断信息,所以故障检测和其它改进算法对减少基于固定基调所要求的校准的次数是关键。

[0273] 值得注意的是,在发展中的一些当前原型电化学传感器具有13%MARD的内部目标,并且信号漂移小于10%/天。同样,基于在身体内的葡萄糖转移的双隔室流体流模型的校准算法将减小血液到皮下的浓度梯度效应(延迟)并且消除所述信号的被认为是生理上不可能的非自然信号(artifacts)。

[0274] 在本发明的实施方式中,当正交冗余葡萄糖传感器是稳定的,并且每对的 $I_{sig}$ 的相关性高,则可以使用动态校准方法。然而,当传感器不稳定时,可使用固定偏移方法。图33显示了固定偏移校准方法的细节。需要注意的是,固定偏移校准方法可以用于校准光学传感器和echem传感器这两者。

[0275] 图34显示了动态回归校准方法的一些细节,其中,代替最小化残差平方和,而最小化加权平方和。需要注意的是,动态回归校准方法可用于校准光学传感器和echem传感器,图34中所示的参数专门用于echem传感器。

[0276] 对于光学传感器,动态回归基于使用缓冲区内的仪表葡萄糖值(BG)和配对的光学信号比的线性回归。配对的比值(是光学测定信号与光学参比信号之比)是在BG时间戳的某一指定时间内被记录。BG和配对的比值点在某些条件被满足后会被放入缓冲区。具体地说,根据本发明实施方式的用于光学传感器校准的动态回归算法可参考图35A和图35B的流程图进行描述。

[0277] 算法开始于框3300,在此进行校验以判断光学传感器和电化学传感器是否均不在初始化阶段,然后判断任一仪表葡萄糖值(BG)——即待在本过程中的一系列(一个或多个)值的仪表葡萄糖值——是否可以用于校准3310。对于之前的判断,检查启动时光学信号比的变化率,并且当上述变化率低于某个阈值时光学信号会被认为通过初始化阶段。在本发明的实施方式中,可以基于体内或体外的数据来确定所述阈值。

[0278] 每当输入新的用于校准的仪表BG,该算法会对BG和它的配对的比值执行有效性检查(3320)以确保使用缓冲区内的BG和配对的比值的线性回归会产生用于校准的可靠数值。在本发明的实施方式中,可以通过判断BG及其配对的比值是否落入BG和比值的有效性关系图的指定区域来完成所述有效性检查。在这方面,图36显示了BG与光比值的关系图表,其表明区域A中的点会被接受,而区域B和C中的点将被拒绝并且不被放入缓冲区中(3325)。

[0279] 如果存在BG,而且它是第一个BG点(3330)——获得的一个或多个BG点中的第一个——该算法将尝试将光学传感器信号“映射”到电化学传感器信号。在开始阶段执行此映射使动态回归算法开始用单个BG点来产生校准后的传感器葡萄糖值。在初始化阶段后和第一个BG

校准点之前的电化学传感器信号将被用于映射(3340)。接着,通过相对于 $I_{sig}$ 对光比执行线性拟合,以及计算光学信号与 $I_{sig}$ 之间的可决系数(coefficient of determination),从而计算出相关值(correlation value)。基于(光)比和 $I_{sig}$ (两者都是在第一个BG之前的传感器信号)的相关性计算,该算法能够判断光学传感器信号和 $I_{sig}$ 彼此是否足够匹配,即相关系数是否大于一个低阈值(lower threshold)(3350)。该阈值可以通过使用来自在体外和/或体内研究的数据来确定。

[0280] 如果光比和 $I_{sig}$ 不太相关,那么,BG值和配对的比值保存到一个预先确定或指定大小的先进先出(FIFO)缓冲区中(3370)。然而,如果两个信号很相关,则会对(第一个BG点之前的)所述比值和 $I_{sig}$ 进行线性回归计算,以便获得斜率值和偏移量(3355)。在步骤3360,利用后者数值,可以通过以下关系式来得到映射的光学传感器信号值:

[0281] (映射的)光比=(比值+偏移量)\*(斜率) 等式(8)

[0282] 接下来,基于第一个BG点,利用固定偏移量对映射的光学传感器信号进行校准(3365),其中:

[0283] 光学传感器葡萄糖值=(映射的光比+固定偏移量)\*(斜率) 等式(9)

[0284] 利用固定偏移量,对于单个BG和比值对,可获得斜率。可基于体内和/或体外的数据选择所述固定偏移量。在框3370,第一个BG和其配对的比值被保存到FIFO缓冲区(固定大小)。在本发明的实施方式中,缓冲区大小可以通过使用来自体内研究的数据来确定。然后,该算法循环回到框3310。

[0285] 在节点3400,当有新的再校准BG点时,新的再校准BG点和其配对的比值经历之前结合图36所描述的有效性检查。如果缓冲区大小低于规定限值,则新BG和其配对的比值被添加到该缓冲区。另一方面,如果缓冲区大小超过限值,则将缓冲区内最老的一对BG和比值推出缓冲区,将新的再校准BG和其相应的配对的比值加入到缓冲区(3410)。接着,在3420,判断新的仪表BG和(缓冲区中的)之前的仪表BG之间的绝对差是否大于预定阈值(即“校准BG差”阈值)。如果判断出新的仪表BG和之前的仪表BG之间的绝对差大于预定阈值,则该BG和配对的比值被保存到缓冲区,同时基于缓冲区中全部的BG-比值对执行线性回归,以获得斜率'和偏移量'(3440)。然后执行校验以判断所计算的斜率'和偏移量'的值是否在正常值范围内,在本发明的实施方式中,可通过体外和/或体内的数据来确定所述正常值范围(3460)。

[0286] 如果斜率'和偏移量'都在正常值范围内,则可以通过以下等式计算出光学传感器葡萄糖值(3470):

[0287] 光学传感器葡萄糖值=(比值+偏移量')\*斜率' 等式(10)

[0288] 在节点3420,如果判定新的再校准BG点和之前的再校准BG点之间的绝对差小于预定义的校准BG差阈值,则算法进行:查找echem传感器葡萄糖值以提供校准葡萄糖点。在这方面,值得注意的是,echem传感器的葡萄糖值的添加能提供满足校准BG差阈值的校准葡萄糖点,并且提高动态回归的鲁棒性。因此,如果新的BG和之前的BG之间的绝对差小于预定义的阈值(校准BG差阈值),则该算法寻找有效的echem传感器葡萄糖值,并使用该值作为缓冲区内附加的BG点(3430)。值得注意的是,如果不存在这样的echem传感器葡萄糖值,则该算法循环回至模块3310。

[0289] echem传感器的值必须在再校准BG点的时间戳的一定时间范围内,并且echem葡萄

糖传感器和新的再校准仪表BG之间的绝对差必须大于校准BG差阈值。此外,echem葡萄糖传感器值必须是有效的,这样它才能通过在上文中结合图36描述的BG-配对的比值的有效性检查。echem葡萄糖值也必须在echem传感器的功能区域,该区域的MARD值在规定限值之下。如果这样的echem葡萄糖传感器值是可用的,则将葡萄糖值和其配对的比值保存到缓冲区(3450),并如前所述进行校准,即:基于缓冲区内所有的BG-比值对进行线性回归,并计算斜率'和偏移'(3460)。如果斜率'和偏移'都在正常值范围内,那么基于等式10计算葡萄糖传感器值(3470)。

[0290] 在本发明的实施方式中,每当有新的再校准BG点,并且再校准BG和之前的再校准BG点之间的绝对差不超过校准BG差阈值,则可执行上述的echem传感器值的添加。在这方面,图37A示出了一些校准BG不符合要求(即新的再校准BG和之前的再校准BG之间的差大于预定义的校准BG差阈值)的曲线图。照此,不能使用动态回归来更新葡萄糖传感器的值。然而,在图37B中,根据echem葡萄糖传感器值获得了两个校准葡萄糖值3510、3520,从而可使动态回归得到更多的满足校准BG差阈值的用于再校准的点。

#### [0291] 传感器葡萄糖(SG)融合

[0292] 如之前结合图16所描述的,根据本发明实施方式的总的校准方法产生两个葡萄糖传感器输出,即两个校准的传感器信号:一个是光学传感器的SG,另一个是电化学传感器的SG。因此,在本发明的实施方式中,采用一种二传感器SG融合方法来根据两个SG生成一个单个SG,该单个SG拥有最佳的准确度。在这一方面,值得注意的是,二SG融合方法或算法在图16的框2030中一般性显示。

[0293] 图38显示了根据本发明优选实施方式的二SG融合算法的逻辑。如图中描述的,需对每个SG进行传感器状态检查3610、3620以了解各输出的可靠性。可以用来执行电化学传感器的状态检查的关键参数包括:(1)echem Isig值;(2)前面的cal比,cal比被定义为BG/(Isig-偏移量);(3)前面的传感器准确度(MARD);和(4)灵敏度损失/下降标记,其通过内嵌灵敏度损失/下降检测来确定(已在上文结合图27-图31进行了讨论)。对于光学传感器,所述关键参数包括:(1)光比信号;(2)以前的cal比,cal比被定义为BG/光学信号;(3)以前的传感器准确度(MARD);和(4)灵敏度损失/下降标记,其由内嵌灵敏度损失/下降检测来确定(已在上文结合图27-图31进行了讨论)。

[0294] 在3630,计算出电化学和光学传感器各自的输出的可靠性指标(RI)(3640、3650)。具体来说,在优选的实施方式中,每个输出的可靠性指标定义如下:

$$[0295] \quad RI_{\text{echem}} = RI_{\text{dip}} \times RI_{\text{noise}} \times RI_{\text{sensitivity loss}} \times RI_{\text{cal}} \times RI_{\text{accuracy}} \quad \text{等式(11)}$$

$$[0296] \quad RI_{\text{optical}} = RI_{\text{dip}} \times RI_{\text{noise}} \times RI_{\text{sensitivity loss}} \times RI_{\text{cal}} \times RI_{\text{accuracy}} \quad \text{等式(12)}$$

[0297] 其中, $RI_{\text{echem}}$ 是电化学传感器的输出的可靠性指标, $RI_{\text{optical}}$ 是光学传感器的输出的可靠性指标, $RI_{\text{dip}}$ 和 $RI_{\text{sensitivity loss}}$ 由之前结合图27-图31所描述的方法来确定。值得注意的是,当发生传感器下降(dip)或灵敏度损失(sensitivity loss)事件时, $RI_{\text{dip}}$ 或 $RI_{\text{sensitivity loss}}$ 设置为0。否则, $RI_{\text{dip}}$ 和 $RI_{\text{sensitivity loss}}$ 都设置为1。

[0298] 在上述等式中,根据第一量化噪声通过上文结合图22、图23、图30、图31描述的噪声指标来计算 $RI_{\text{noise}}$ 。一旦噪声被量化, $RI_{\text{noise}}$ 被如下量化:(1)如果噪声指标高于一个预定义的阈值, $RI_{\text{noise}}$ 被设置为0;(2)否则, $RI_{\text{noise}}$ 被设置为等于噪声指标/阈值。

[0299]  $RI_{\text{cal}}$ 由cal比决定。一般来说,光学传感器和电化学传感器的cal比都遵循对数正

态分布。图39示例性地示出了cal比分布的近似对数正态分布。参照图39,值得注意的是,cal比越接近Cal Ratio\*,传感器越可靠。因此,通过简单遵循对数正态分布的形状可以生成RI<sub>cal</sub>,若当前的cal比接近Cal Ratio\*时,最大的cal比可靠性(max RI<sub>cal</sub>)=1,若当前的cal比远离Cal Ratio\*时,最低的cal比可靠性(min RI<sub>cal</sub>)=0。需重点指出的是,虽然光学和电化学传感器的cal比都遵循对数正态分布,但两个SG的Cal Ratio\*值是不同的。

[0300] 最后,RI<sub>accuracy</sub>由每个传感器在最后校准点上的准确度决定,MARD按如下方法计算:MARD=abs(SG-BG)/BG。然后,RI<sub>accuracy</sub>通过归一化MARD来计算:(1)当MARD高于MARD\_high\_thres时,设置RI<sub>accuracy</sub>=0;(2)当MARD低于MARD\_low\_thres时,设置RI<sub>accuracy</sub>=1;(3)当MARD在MARD\_low\_thres和MARD\_high\_thres之间时,设置RI<sub>accuracy</sub>=(MARD\_high\_thres-MARD)/(MARD\_high\_thres-MARD\_low\_thres),其中MARD\_high\_thres是MARD的(预定的)高阈值,MARD\_low\_thres是MARD的(预定的)低阈值。

[0301] 一旦算出光学和电化学传感器各自的可靠性指标,最终的(即融合的)SG将通过对电化学传感器加权SG(即加权的、校准过的echem信号)和光学传感器加权SG(即加权的、校准过的光学传感器信号)求和得出,如下:

[0302]  $SG_{融合} = \sum(\text{Weight} \times SG)$  等式(13)

[0303] 其中(SG)权重(Weight)定义为:

[0304]  $\text{Weight} = f(RI)$  等式(14)

[0305] 在上述等式中,函数“f”可以是线性函数或者也可以是非线性函数,例如,指数函数。因此,当“f”是线性函数,Weight可计算为:

[0306]  $\text{Weight}_i = \frac{RI_i}{\sum RI_i}$  等式(15)

[0307] 另一方面,如果“f”是非线性函数,

[0308]  $\text{Weight}_i = \frac{RI_{transformed_i}}{\sum RI_{transformed_i}}$  等式(16)

[0309] 其中,

[0310]  $RI_{transformed_i} = -\frac{1}{\log(RI_i) + const}$  等式(17)

[0311] 并且“const”是一个常数,以确保RI<sub>transformed</sub>恒为正。

[0312] 图40A-图40C阐述了SG融合的一个例子。在这些图中,电化学传感器在即将结束时失去灵敏度(图40A),而光学传感器表现出运转正常(图40B)。电化学传感器的MARD是14.74%,光学传感器MARD是26.07%。然而,整体融合MARD是12.72%(图40C),这是对电化学传感器和光学传感器的显著改善。

[0313] 佩戴时间

[0314] 正交冗余传感器系统通过冗余、故障检测和改进算法的使用来增加佩戴时间和提高数据的可靠性,以确保至少一个传感器正在提供可靠的测量。此外,传感器寿命限于指定的佩戴时间以确保数据的可靠性。

[0315] 佩戴时间可以按两种方式进行分类:(1)传感器的总寿命;以及(2)在传感器显示准确数据的佩戴期间的的时间百分比。传感器寿命受灵敏度的损失和可能由环境影响引起的体内漂移的限制。正交冗余传感器系统通过冗余和双检测技术的使用来降低较早传感器终



止的频率,确保至少一个传感器提供可靠的测量持续增加的时间并避免环境影响。此外,身体佩戴的装置必须防止传感器拉出,传感器拉出会导致较早终止。照此,对于组合装置,贴片(patch)和盖片(overtape)可采用定制粘合剂。

[0316] 如前所述(见上面的关于“准确度”的部分),故障检测算法限制了患者可见的不准确的数据,但是,作为结果,可将数据限制到无法实现连续检测优势的程度。利用冗余检测系统提高了传感器显示数据的时间百分比,因为两个传感器同时异常的频率显著小于单个传感器。

[0317] 此外,传感器还可以保持植入超过七天。植入超过所标记的使用期限的传感器更可能提供错误的信息。因此,为了确保可靠性,系统将传感器使用期限限制到所标记的期限是很重要的。这通过利用嵌入与诊断方法结合的仪器中的固件定时器的系统设计来实现,所述诊断方法可检测传感器是否以前被使用过。通过组合嵌入的定时器和智能诊断,系统确保超过最佳可靠性和准确度的期限的传感器不被使用。

[0318] 形状因数

[0319] 虽然将两个传感器系统组合成单个装置需要更多的仪器和电池容量,但微型化和集成方法可以用于确保发送器设备10在尺寸上类似于其它CGM装置。

[0320] 装置尺寸、形状因数和使用的模型在疗法采用中起重要作用。当将装置放置在身体上时,较大的、简单形状的装置往往更容易操控,而较小的、有机构造的形状的装置往往更适于佩戴。在本发明优选的实施方式中,采用基于前述因素的良好平衡设计。

[0321] 为了在装置被佩戴在衣服之下时避免不雅观的变形,相对于增加厚度,患者通常宁愿增大装置覆盖区。因为根据本发明实施方式的装置包含比当前可用的其它CGMS产品更复杂和牢固的内部部件,所以,应当理解本装置的覆盖区稍微大于当前可用装置的覆盖区。因此,在最小牺牲容积效率的前提下,装置尽可能薄和光滑。

[0322] 以新颖的方式使用晶圆级设计和制造方法以最小化光电(或光学)询问系统的尺寸。可以通过将一个多功能滤光层固定在光学部件的两个注射成型层之间来产生堆叠式平面集成光学系统(Stacked Planar Integrated Optical System SPIOS)。SPIOS形成自支承的实心块。图41的右侧示出了SPIOS,左侧示出了根据分立部件构造的光学系统的例子。

[0323] 更具体地,在图42所示的本发明的实施方式中,发明的光学询问系统可设计成按照SPIOS(也被称为“晶圆规模光学系统”或“晶圆级光学系统”)进行制造。如图42所示,SPIOS包括堆叠和对齐的各种层。在晶圆层1610中,一个或多个光源(例如LED和光电二极管)和检测器可布置在晶圆上。可选地,它们可以是裸芯片(例如由Avago Technologies或Hamamatsu公司出售的),其可单独地对准并层压在SPIOS单元上。

[0324] 一个或多个光学层1620可包括反射镜、吸收器和/或其它光学部件,布置在晶圆大小的注塑成型圆盘上。限定光学表面的模具插件由金刚石车削/铣削公司(例如在丹麦的Kaleido Technology)制造。金或保护银可涂覆到反射镜表面,例如通过溅射进行涂覆,同时在该过程期间掩蔽任何吸收器。

[0325] 滤光层1630包括具有可选的(例如电介质)涂层的晶圆大小的玻璃衬底。具体地,可使用离子辅助溅射将多层光学涂层涂敷到玻璃衬底的两侧上以形成持久的涂层。该技术类似于例如美国的Semrock和丹麦的Delta制造荧光滤光片中使用的技术。因此,在一个例

子中,涂敷在衬底的两侧上的电介质涂层用来过滤激发光以及产生的荧光。

[0326] 如图42所示,在一种实施方式中,晶圆层1610之后可以是光学层1620、滤光层1630和另一光学层1620。然后,整个叠层对完全准并例如通过胶合层压,并将这样的连接体结合到芯片上。接着使用例如金刚石锯对该叠层进行切割1640以形成多个组装的SPIOS单元1670,SPIOS单元可接着被安装并连接到电子设备。

[0327] 上述系统可被制造得较小,并适合于大规模生产。系统可用于询问在光散射环境中的传感器,例如植入到皮肤中的传感器以及光纤传感器。封装可用于挡住环境光。而且,如图43所示,为了节省板空间,可将LED驱动器、两个放大器链和专用于光学传感器的温度传感器集成到定制芯片中,并添加到电化学传感器的模拟前端(AFE),例如设计成与MiniLink®发送器(MiniLink®可从美敦力公司得到)一起使用的AFE。

[0328] 在本发明的实施方式中,图5所示的LED光源1320可以由红色激光二极管代替,用于照射测定化学物质。激光二极管(与LED比较,具有更小的源直径发射角)的性质使与光纤传感器的激发有关的光学系统的尺寸的减小,以及增加了激光二极管与光纤传感器的耦合效率。后者进而产生较高的信噪比,较高的信噪比又使测量时间缩短和电池尺寸缩小。电池容量可减小多达75%,这也显著减小了发送器10的尺寸。

[0329] 而且,激光二极管的较高的激发效率和较窄的波长范围减小杂散光问题,使得在检测器侧可接受较低的光拾取。作为结果,与荧光检测有关的光学系统的部件减小了。总的来说,激光二极管的使用可以将光学系统的尺寸减小到使用LED激发的光学系统的尺寸的大约75%。因此,例如,使用激光二极管作为光学询问系统的照射源的发送器装置10可以具有大约15cm<sup>3</sup>的体积和大约10g的重量。

[0330] 为了使用红色激光二极管,(测定物)化学物质必须是红移的,意味着必须使用在较高波长处工作的新荧光团,以便在激光二极管能够激发化学物质的范围内工作。在这个方面,已发现,几个荧光团(包括AF647、QSY21和AF750)可与645nm激光二极管源联合使用。见图44。

[0331] 为了进一步小型化光学系统并因此减小发送器10的尺寸,将激光二极管合并到上面讨论的堆叠平面集成光学系统(SPIOS)结构中是有益的。已发现,这样的实现方式将发送器尺寸进一步减小到大约11cm<sup>3</sup>。

[0332] 灭菌、存储和贮存期稳定性

[0333] 典型的电化学传感器—例如Enlite®传感器—通常可在室温和环境大气相对湿度水平下存储。为了能够在这些相同的条件下存储正交冗余传感器(其可包括这样的电化学传感器)并同时维持期望的可用性,本发明的实施方式包括光学传感器的干性形式的测定物。在本文中使用的术语“干化学物质”指与原始湿成分比较的测定物的干性形式。例如,干化学物质可以是冻干粉末的形式或悬浮在聚合物中,并且不仅能够干燥封装和干燥存储,而且也可以提高贮存期稳定性。例如,可以经由冻干步骤来干燥测定化学物质,冻干步骤包括使测定物冻结以及通过快速真空干燥使液体介质升华。

[0334] 而且,如前所述,典型的电化学传感器通常通过(电子束)辐射灭菌过程来灭菌。然而,相同的灭菌过程应用于光学传感器或包括光学传感器的正交冗余传感器面对实际挑战,因为电子束辐射可对测定化学物质有不利影响,并且,如此会导致(光学)传感器响应的损失。在这个方面,在本发明的实施方式中,可以在测定物中包括保护性配剂以抵消电子束

对例如MBL和荧光染料的有害影响。保护性配剂包括保护性化学制剂,保护性化学制剂除了抵挡辐射灭菌影响以外还促进传感器水合作用和启动。

[0335] 关于上述干化学物质和保护性配剂,还发现,即使没有保护性配剂,使用上述干化学物质的光学传感器在暴露于电子束辐射时在传感器响应方面表现出很小的变化。此外,已表明在光纤传感器中的干燥化学物质在5°C下在干燥状态中保持其稳定性三个月。

#### [0336] 连通性和数据仓储

[0337] 连通性和数据仓储通过与网络产品通信而与正交冗余传感器系统结合,例如,从美敦力公司可得到所述网络产品,包括手持监测器(例如MySentry™葡萄糖监测器)以及CareLink®治疗管理软件。

[0338] 在一个实施方式中,美敦力系统提供在美敦力患者网络(MPN)和基于互联网的美敦力CareLink®治疗管理软件系统之间的数据传输能力。该系统被设计成向患者及其健康护理提供者(HCP)有效地提供数据下载、仓储、以及报告。患者和HCP通过很多方式(包括审查数据、理解行为和优化治疗)使用CareLink®报告。额外的报告在CareLink®系统(HCP可得到的)的“专业”版本中提供决策支持,该“专业”版系统简化临床环境中的数据分析并且强调可推动结果改善的治疗修改时机。

[0339] 在另一实施方式中,连接的护理系统包括利用当前可用的移动网络技术的身体上的通信器(On Body Communicator,OBC)。该系统使患者、爱人和医师可近乎实时地使用来自患者的MPN的信息。见图45。

[0340] OBC的主要功能是提供移动、非固定的MPN连通性和数据处理。OBC与美敦力所有的RF协议通信以建立与MPN的通信并通过蜂窝网络功能将它们传送到“云端”。数据可接着从云端取回并发送到CareLink®个人的基于互联网的系统。当蜂窝信号不可用时,OBC继续维持收集和处理来自MPN的数据所需的操作,直到蜂窝信号被重新建立为止。一旦可近乎实时获得云端的数据,CareLink®系统就可传送针对市场上可买到的可用web的电子装置(例如智能电话和平板计算机)设计的特征。

[0341] 如前结合图1和图11所述的,在优选的实施方式中,OBC可以是具有用于校准的集成血糖仪的手持控制器或监测器的形式。手持监测器被设计成与正交冗余传感器系统联合工作。除了将数据发送到云端以外,手持监测器还通过使用提供误差校验的算法来提高准确度,确保不准确的血糖读数不被传递。

[0342] 虽然上面的描述涉及本发明特定的实施方式,应理解,可以在不脱离其精神实质下进行很多修改。随附的权利要求意欲覆盖落在本发明的真实范围和精神实质内的这些修改。

[0343] 因此,当前公开的实施方式在所有方面被认为是例证性的而不是限制性的,因此,意在包括由所附权利要求表明的本发明的范围以及在权利要求的等同意义和范围内的所有变化。

[0344] 形成本公开内容的一部分的更多的实施方式、方面、和/或配置以编号的段落列在下面:

[0345] 段落1、一种用于测定用户体内葡萄糖浓度的校准正交冗余传感器装置的方法,所述传感器装置至少包括电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器,所述方法包括:接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号;接收来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号;对

所述第一信号和第二信号中的每一个执行各自的完整性检查；判断第一信号是否能够被校准以及第二信号是否能够被校准，其中，根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断；如果判定所述第一信号能够被校准，则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值；如果判定所述第二信号能够被校准，则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值；并且融合电化学SG值和光学SG值以得到用于所述正交冗余传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0346] 段落2、如段落1所述的方法，其中，所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

[0347] 段落3、如段落1所述的方法，其中，通过物理处理器执行每个所述完整性检查。

[0348] 段落4、如段落1所述的方法，其中，通过物理处理器实施所述判断步骤和融合步骤。

[0349] 段落5、如段落1所述的方法，其中，所述第一信号为电流(I<sub>sig</sub>)。

[0350] 段落6、如段落1所述的方法，其中，所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团，其中所述测定荧光团生成测定荧光信号以及所述参比荧光团生成参比荧光信号，并且其中来自所述光学葡萄糖传感器的所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

[0351] 段落7、如段落1所述的方法，其中，每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

[0352] 段落8、如段落1所述的方法，其中，每个所述完整性检查包括检查噪声。

[0353] 段落9、如段落1所述的方法，其中，每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

[0354] 段落10、如段落1所述的方法，其中用于所述电化学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查，并且，其中如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围，则判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0355] 段落11、如段落10所述的方法，其中，如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外，则判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0356] 段落12、如段落11所述的方法，其中，如果判定所述第一信号未通过完整性检查，则所述方法进一步包括：判定所述第二信号是否通过完整性检查，并且，如果所述第二信号通过完整性检查，则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

[0357] 段落13、如段落12所述的方法，其中所述第二信号用于通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

[0358] 段落14、如段落13所述的方法，其中，校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

[0359] 段落15、如段落13所述的方法，其中，使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射：

[0360] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b，

[0361] 其中，a和b是映射参数。

[0362] 段落16、如段落1所述的方法，其中，用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查，并且，其中，如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围，则判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0363] 段落17、如段落16所述的方法，其中，如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一

个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0364] 段落18、如段落17所述的方法,其中,如果判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述方法进一步包括判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

[0365] 段落19、如段落18所述的方法,其中,所述第一信号用于通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

[0366] 段落20、如段落19所述的方法,其中校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

[0367] 段落21、如段落19所述的方法,其中,通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

[0368] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

[0369] 其中,a和b是映射参数。

[0370] 段落22、一种持续葡萄糖监测系统包括:正交冗余葡萄糖传感器装置,用于确定用户体内的葡萄糖浓度,所述传感器装置包括光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器;发送器,与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性结合,并且所述发送器具有壳体,其中,所述发送器包括位于所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:接收所述电化学葡萄糖传感器的第一信号和所述光学葡萄糖传感器的第二信号;对所述第一信号和所述第二信号中的每一个执行各自的完整性检查;判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值;如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值;并且融合电化学SG值和光学SG值以计算出用于所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0371] 段落23、如段落22所述的系统,其中所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

[0372] 段落24、如段落22所述的系统,其中,所述第一信号为电流(Isig)。

[0373] 段落25、如段落22所述的系统,其中,每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

[0374] 段落26、如段落22所述的系统,其中每个所述完整性检查包括检查噪声。

[0375] 段落27、如段落22所述的系统,其中每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

[0376] 段落28、如段落22所述的系统,其中用于所述电化学传感器的所述完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则所述微处理器判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0377] 段落29、如段落28所述的系统,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则所述微处理器判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0378] 段落30、如段落29所述的系统,其中,如果所述微处理器判定所述第一信号未通过

完整性检查,则所述微处理器进一步判断所述第二信号是否通过完整性检查,并且如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

[0379] 段落31、如段落30所述的系统,其中所述微处理器使用所述第二信号通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

[0380] 段落32、如段落31所述的系统,其中所述微处理器校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

[0381] 段落33、如段落31所述的系统,其中,所述微处理器通过使用下述关系式执行内嵌传感器映射:

[0382] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

[0383] 其中,a和b是映射参数。

[0384] 段落34、如段落22所述的系统,其中用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则所述微处理器判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0385] 段落35、如段落34所述的系统,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则所述微处理器判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0386] 段落36、如段落35所述的系统,其中,如果所述微处理器判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述微处理器进一步判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

[0387] 段落37、如段落36所述的系统,其中,所述微处理器使用所述第一信号通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

[0388] 段落38、如段落37所述的系统,其中所述微处理器校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

[0389] 段落39、如段落37所述的系统,其中,所述微处理器通过使用下述关系式执行内嵌传感器映射:

[0390] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

[0391] 其中,a和b是映射参数。

[0392] 段落40、如段落22所述的系统,其中,所述发送器无线发送所述单一的、融合传感器葡萄糖值。

[0393] 段落41、如段落22所述的系统,其中所述发送器佩戴在所述用户的身体上。

[0394] 段落42、如段落22所述的系统,进一步包括手持监测器。

[0395] 段落43、如段落42所述的系统,其中所述手持监测器包括集成血糖仪。

[0396] 段落44、如段落43所述的系统,其中,所述发送器向所述手持监测器无线发送所述单一的、融合传感器葡萄糖值。

[0397] 段落45、如段落22所述的系统,进一步包括胰岛素泵。

[0398] 段落46、如段落45所述的系统,其中,所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述单一的、融合传感器葡萄糖值。

[0399] 段落47、如段落46所述的系统,其中,所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

[0400] 段落48、如段落22所述的系统,其中所述光学葡萄糖传感器包含:测定物,所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

[0401] 段落49、如段落48所述的系统,其中所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

[0402] 段落50、如段落22所述的系统,其中,所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分,并且其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共置于所述用户的体内。

[0403] 段落51、一种程序代码存储装置,包括:计算机可读介质;以及非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自该正交冗余葡萄糖传感器装置的光学葡萄糖传感器的第二信号,其中,所述正交冗余葡萄糖传感器装置用于测量用户体内葡萄糖浓度;对所述第一信号和所述第二信号中的每一个执行相应的完整性检查;判断所述第一信号是否能够被校准以及所述第二信号是否能够被校准,其中根据所述第一信号和所述第二信号是通过还是未通过它们各自的完整性检查来做出所述判断;如果判定所述第一信号能够被校准,则校准所述第一信号以生成电化学传感器葡萄糖(SG)值;如果判定所述第二信号能够被校准,则校准所述第二信号以生成光学传感器葡萄糖(SG)值;并且融合电化学SG值和光学SG值以计算出用于所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0404] 段落52、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置于所述用户的体内。

[0405] 段落53、如段落51所述的程序代码存储装置,其中所述第一信号为电流( $I_{sig}$ )。

[0406] 段落54、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中,所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

[0407] 段落55、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查灵敏度损失。

[0408] 段落56、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查噪声。

[0409] 段落57、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,每个所述完整性检查包括检查传感器漂移。

[0410] 段落58、如段落51所述的程序代码存储装置,其中,用于所述电化学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第一信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0411] 段落59、如段落58所述的程序代码存储装置,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第一信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0412] 段落60、如段落59所述的程序代码存储装置,其中,如果判定所述第一信号未通过完整性检查,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理:判断所述第二信号是否通过完整性检查,并且如果所述第二信号通过完整性检查,则使用所述第二信号来校正所述第一信号。

[0413] 段落61、如段落60所述的程序代码存储装置,其中所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:使用所述第二信号通过内嵌传感器映射来校正所述第一信号以生成校正过的第一信号。

[0414] 段落62、如段落61所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:校准所述校正过的第一信号以生成所述电化学SG值。

[0415] 段落63、如段落61所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

[0416] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

[0417] 其中,a和b是映射参数。

[0418] 段落64、如段落51所述的程序代码存储装置,其中用于所述光学传感器的完整性检查包括对灵敏度损失、噪声、以及传感器漂移进行检查,并且,其中,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移落入各自的预定范围,则判定所述第二信号通过完整性检查并且能够被校准。

[0419] 段落65、如段落64所述的程序代码存储装置,其中,如果所述灵敏度损失、噪声、以及漂移中的一个或多个在各自的预定范围之外,则判定所述第二信号未通过完整性检查并且不能被校准。

[0420] 段落66、如段落65所述的程序代码存储装置,其中,如果判定所述第二信号未通过完整性检查,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理:判断所述第一信号是否通过完整性检查,并且,如果所述第一信号通过完整性检查,则使用所述第一信号来校正所述第二信号。

[0421] 段落67、如段落66所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:使用所述第一信号通过内嵌传感器映射来校正所述第二信号以生成校正过的第二信号。

[0422] 段落68、如段落67所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:校准所述校正过的第二信号以生成所述光学SG值。

[0423] 段落69、如段落67所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过使用下述关系式执行所述内嵌传感器映射:

[0424] 第一\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>=a×第二\_信号\_缓冲区<sub>n</sub>+b,

[0425] 其中,a和b是映射参数。

[0426] 段落70、一种校准用于测定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余传感器装置的光学葡萄糖传感器的方法,其中,所述传感器装置进一步包括电化学葡萄糖传感器,所述方法包



括:(a)接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖(BG)水平,并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;(c)如果所述第二时间点在所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则将所述仪表葡萄糖值和所述第二信号配对;(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的映射值。

[0427] 段落71、如段落70所述的方法,其中,只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

[0428] 段落72、如段落71所述的方法,其中如果所述第二信号的在启动时的变化率低于预定阈值,则判定所述第二信号已经通过初始化阶段。

[0429] 段落73、如段落71所述的方法,其中,在步骤(e),基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后并且在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

[0430] 段落74、如段落70所述的方法,还包括:在步骤(e)之前,计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

[0431] 段落75、如段落74所述的方法,其中,通过相对于所述第一信号对所述第二信号执行线性拟合,然后计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

[0432] 段落76、如段落75所述的方法,其中,如果所述相关值小于预定阈值,则判定所述第一信号和第二信号彼此相关差,将所述仪表葡萄糖值和第二信号保存到缓冲区,并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

[0433] 段落77、如段落76所述的方法,其中所述缓冲区是先进先出(FIFO)的缓冲区,并且具有预定尺寸。

[0434] 段落78、如段落75所述的方法,其中,如果所述相关值大于预定阈值,则判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好,以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

[0435] 段落79、如段落78所述的方法,其中,为执行所述映射,对所述第一信号和第二信号的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量,所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

[0436] 段落80、如段落79所述的方法,进一步包括:通过使用下述关系式计算所述第二信号的所述映射值:(映射的信号)=(第一信号+第一偏移量)\*(第一斜率)。

[0437] 段落81、如段落80所述的方法,其中,在步骤(f)中,校准所述第二信号的映射值,以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号的映射值+固定偏移量)\*(第二斜率),其中,基于配对的仪表葡萄糖值和第二信号值计算所述第二斜率。

[0438] 段落82、如段落81所述的方法,其中根据体内或体外数据经验性地导出所述固定偏移量。

[0439] 段落83、如段落70所述的方法,进一步包括:如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值,则对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查,然后将所述配对的随后的仪表葡萄

糖值和第二信号保存到先进先出(FIFO)缓冲区。

[0440] 段落84、如段落83所述的方法,进一步包括:计算所述随后的仪表葡萄糖值和紧接之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第三偏移量)\*(第三斜率)来。

[0441] 段落85、如段落84所述的方法,进一步包括:如果所述绝对差小于所述校准阈值,则:从所述电化学传感器获得葡萄糖值;计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

[0442] 段落86、如段落85所述的方法,进一步包括:基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第四偏移量)\*(第四斜率)。

[0443] 段落87、如段落70所述的方法,其中所述光学传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中,所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中所述第二信号是所述测定荧光信号和所述参比荧光信号之比。

[0444] 段落88、一种持续葡萄糖监测系统包括:用于确定用户体内葡萄糖浓度的正交冗余葡萄糖传感器装置,所述传感器装置包括光学葡萄糖传感器和电化学葡萄糖传感器;以及与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器操作性结合并具有壳体的发送器,其中,所述发送器包括在所述壳体中传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:(a)接收来自所述电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述光学葡萄糖传感器的第二信号,其中在第一时间点获得所述第二信号;(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖(BG)水平并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;(c)如果所述第二时间点在所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的映射值。

[0445] 段落89、如段落88所述的系统,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下设置于所述用户的体内。

[0446] 段落90、如段落88所述的系统,其中,所述发送器佩戴在所述用户的身体上。

[0447] 段落91、如段落88所述的系统,进一步包括手持监测器。

[0448] 段落92、如段落91所述的系统,其中,所述手持监测器包括集成血糖仪。

[0449] 段落93、如段落88所述的系统,进一步包括胰岛素泵。

[0450] 段落94、如段落93所述的系统,其中,所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

[0451] 段落95、如段落88所述的系统,其中所述光学葡萄糖传感器包括:测定物,所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

[0452] 段落96、如段落95所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

[0453] 段落97、如段落88所述的系统,其中所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分,并且其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共同置于所述用户的体内。

[0454] 段落98、如段落88所述的系统,其中,所述微处理器配置为只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

[0455] 段落99、如段落98所述的系统,其中,如果所述第二信号在启动时的变化率低于预定阈值,则所述微处理器判定所述第二信号已经过了初始化阶段。

[0456] 段落100、如段落98所述的系统,其中,在步骤(e),所述微处理器基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后并且在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

[0457] 段落101、如段落88所述的系统,其中,在步骤(e)之前,所述微处理器计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

[0458] 段落102、如段落101所述的方法,其中所述微处理器配置为通过相对于所述第一信号对所述第二信号执行线性拟合,以及计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

[0459] 段落103、如段落102所述的系统,其中,如果所述相关值小于预定阈值,则所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此相关差,将所述仪表葡萄糖值和所述第二信号保存到缓冲区,并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

[0460] 段落104、如段落103所述的系统,其中所述缓冲区是先进先出(FIFO)的缓冲区,并且具有预定尺寸。

[0461] 段落105、如段落102所述的系统,其中,如果所述相关值大于预定阈值,则所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好,以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

[0462] 段落106、如段落105所述的系统,其中,为执行所述映射,所述微处理器对所述第一信号和第二信号的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量,所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

[0463] 段落107、如段落106所述的系统,其中所述微处理器通过使用下述关系式计算所述第二信号的映射值:(映射的信号)=(第一信号+第一偏移量)\*(第一斜率)。

[0464] 段落108、如段落107所述的系统,其中,在步骤(f)中,所述微处理器校准所述第二信号的映射值,以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号的映射值+固定偏移量)\*(第二斜率),其中基于配对的仪表葡萄糖值和所述第二信号计算所述第二斜率。

[0465] 段落109、如段落108所述的系统,其中根据体内或体外数据经验性地导出所述固定偏移量。

[0466] 段落110、如段落88所述的系统,其中如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值,则所述微处理器配置为对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查,然后将所述配对的随后的仪表葡萄糖值和第二信号保存到先进先出(FIFO)缓冲区。

[0467] 段落111、如段落110所述的系统,其中所述微处理器进一步配置为计算所述随后的仪表葡萄糖值和紧接之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第三偏移量)\*(第三斜率)。

[0468] 段落112、如段落111所述的系统,其中如果所述绝对差小于所述校准阈值,则所述微处理器配置为:从所述电化学传感器获得葡萄糖值;计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

[0469] 段落113、如段落112所述的系统,其中所述微处理器进一步配置为:基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第四偏移量)\*(第四斜率)。

[0470] 段落114、如段落113所述的系统,进一步包括手持监测器,其中所述发送器向所述手持监测器无线发送所述光学传感器葡萄糖值。

[0471] 段落115、如段落113所述的系统,进一步包括胰岛素泵,其中所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述光学传感器葡萄糖值。

[0472] 段落116、如段落88所述的系统,其中所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且其中所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号之比。

[0473] 段落117、一种程序代码存储装置,包括:计算机可读介质;以及非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:(a)接收来自正交冗余葡萄糖传感器装置的电化学葡萄糖传感器的第一信号以及来自所述正交冗余葡萄糖传感器装置的光学葡萄糖传感器的第二信号,其中,在第一时间点获得所述第二信号;(b)接收仪表葡萄糖值,所述仪表葡萄糖值指示所述用户的血糖(BG)水平,并且在第二时间点获得所述仪表葡萄糖值;(c)如果所述第二时间点在所述第一时间点之前或之后的指定时间范围内,则配对所述仪表葡萄糖值和第二信号;(d)对配对的仪表葡萄糖值和第二信号执行有效性检查;(e)如果所述仪表葡萄糖值是一个或多个仪表葡萄糖值中的第一仪表葡萄糖值,则基于所述第一信号计算所述第二信号的映射值;并且(f)基于所述第一仪表葡萄糖值校准所述第二信号的所述映射值。

[0474] 段落118、如段落117所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器装置被植入到所述用户的体内或者皮下放置到所述用户的体内。

[0475] 段落119、如段落117所述的程序代码存储装置,其中所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中来自所述光学葡萄糖传感器的所述第二信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

[0476] 段落120、如段落117所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:只在所述第一信号和第二信号不在初始化阶段时才执行所述有效性检查。

[0477] 段落121、如段落120所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:如果所述第二信号的在启动时的变化率低于预定阈值,则判定所述第二信号已经过了初始化阶段。

[0478] 段落122、如段落120所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:在步骤(e),基于所述第一信号的一个或多个在所述初始化阶段之后所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值计算所述第二信号的映射值。

[0479] 段落123、如段落117所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:在步骤(e)之前还计算所述第一信号和第二信号之间的相关值。

[0480] 段落124、如段落123所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过相对于所述第一信号对所述第二信号执行线性拟合,以及计算所述第二信号与所述第一信号之间的可决系数来计算所述相关值。

[0481] 段落125、如段落124所述的程序代码存储装置,其中,如果所述相关值少于预定阈值,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器判定所述第一信号和第二信号彼此并不相关,将所述仪表葡萄糖值和所述第二信号保存到缓冲区,并且不执行步骤(e)和步骤(f)。

[0482] 段落126、如段落125所述的程序代码存储装置,其中所述缓冲区是先进先出(FIFO)的缓冲区,并且具有预定尺寸。

[0483] 段落127、如段落124所述的程序代码存储装置,其中,如果所述相关值大于预定阈值,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行下述处理:判定所述第一信号和第二信号彼此相关良好,以及步骤(e)中的所述映射能够被执行。

[0484] 段落128、如段落127所述的程序代码存储装置,其中,为执行所述映射值校准,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:对所述第一信号和第二信号的存储值执行线性回归计算以获得第一斜率值和第一偏移量,所述存储值是所述第一信号和第二信号的在所述第一仪表葡萄糖值之前生成的值。

[0485] 段落129、如段落128所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过使用下述关系式计算所述第二信号的所述映射值:(映射的信号)=(第一信号+第一偏移量)\*(第一斜率)。

[0486] 段落130、如段落129所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:在步骤(f)中,校准所述第二信号的映射值,以便于通过使用下述关系式生成光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二

信号的映射值+固定偏移量)\*(第二斜率),其中基于配对的仪表葡萄糖值和第二信号值计算所述第二斜率。

[0487] 段落131、如段落130所述的程序代码存储装置,其中根据体内或体外数据经验性地推导出所述固定偏移量。

[0488] 段落132、如段落117所述的程序代码存储装置,其中,如果所述仪表葡萄糖值不是所述第一仪表葡萄糖值而是所述一个或多个仪表葡萄糖值中的随后的仪表葡萄糖值,则所述指令当被执行时使所述微处理器执行下述处理:对所述随后的仪表葡萄糖值及其配对的第二信号执行有效性检查,并且然后将所述配对的随后的仪表葡萄糖值和第二信号保存到先进先出(FIFO)缓冲区。

[0489] 段落133、如段落132所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:计算所述随后的仪表葡萄糖值和之前的保存到所述缓冲区中的仪表葡萄糖值之间的绝对差;如果所述绝对差大于校准阈值,则基于所述缓冲区中的所有仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第三斜率值和第三偏移量;并且如果所述第三斜率值和第三偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第三偏移量)\*(第三斜率)。

[0490] 段落134、如段落133所述的程序代码存储装置,其中,如果所述绝对差小于所述校准阈值,则所述指令当被执行时进一步使所述微处理器执行:从所述电化学传感器获得葡萄糖值;计算该电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差;并且如果所述电化学传感器葡萄糖值和所述随后的仪表葡萄糖值之间的绝对差大于所述校准阈值,则将所述电化学传感器葡萄糖值及其配对的第二信号保存到所述缓冲区中,使得所述电化学传感器葡萄糖值作为所述缓冲区中附加的仪表葡萄糖值。

[0491] 段落135、如段落134所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:基于所述缓冲区中的所有的仪表葡萄糖值-第二信号对执行线性回归以获得第四斜率值和第四偏移量;并且如果所述第四斜率值和第四偏移量在预定范围内,则通过使用下述关系式计算光学传感器葡萄糖值:(光学传感器葡萄糖值)=(第二信号+第四偏移量)\*(第四斜率)。

[0492] 段落136、一种基于正交冗余葡萄糖传感器装置中电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器的各自的输出信号计算单一的、融合的传感器葡萄糖(SG)值的方法,所述方法包括:对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(optical SG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重计算加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重计算加权的optical SG;并且基于所述加权的echem SG和所述加权的optical SG计算所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0493] 段落137、如段落136所述的方法,其中对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。

[0494] 段落138、如段落136所述的方法,其中对所述电化学葡萄糖传感器的所述状态检

查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0495] 段落139、如段落138所述的方法,其中所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

[0496] 段落140、如段落136所述的方法,其中对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

[0497] 段落141、如段落136所述的方法,其中对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0498] 段落142、如段落141所述的方法,其中所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

[0499] 段落143、如段落136所述的方法,其中基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标。

[0500] 段落144、如段落143所述的方法,其中通过将所述传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第一可靠性指标。

[0501] 段落145、如段落136所述的方法,其中,基于所述光学葡萄糖传感器的传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

[0502] 段落146、如段落145所述的方法,其中通过将所述传感器倾斜、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第二可靠性指标。

[0503] 段落147、如段落145所述的方法,其中,所述传感器倾斜和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值在0或1.0。

[0504] 段落148、如段落145所述的方法,其中,所述传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端的值。

[0505] 段落149、如段落136所述的方法,其中所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

[0506] 段落150、如段落136所述的方法,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数,或者两者兼具。

[0507] 段落151、如段落136所述的方法,其中,通过将所述第一权重与所述echem SG相乘来计算所述加权的echem SG。

[0508] 段落152、如段落136所述的方法,其中,通过将所述第二权重与所述光学SG相乘来计算所述加权的opticalSG。

[0509] 段落153、如段落136所述的方法,其中,通过将所述加权的echem SG与所述加权的opticalSG相加来计算所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0510] 段落154、如段落136所述的方法,其中所述光学葡萄糖传感器包括测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信

号,并且,其中所述光学葡萄糖传感器的所述输出信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

[0511] 段落155、一种持续葡萄糖监测系统包括:正交冗余葡萄糖传感器装置,包括光学葡萄糖传感器以及电化学葡萄糖传感器;发送器,与所述电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器结合,并且具有壳体,其中,所述发送器包括位于所述壳体中的传感电子元件,所述传感电子元件包括至少一个物理微处理器,所述物理微处理器配置为:对所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(opticalSG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的opticalSG;并且基于所述加权的echem SG和所述加权的opticalSG计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0512] 段落156、如段落155所述的系统,其中通过将所述第一权重与所述echem SG相乘来计算出所述加权的echem SG,并且,通过将所述第二权重与所述opticalSG相乘来计算出所述加权的opticalSG。

[0513] 段落157、如段落155所述的系统,其中,通过将所述加权的echem SG与所述加权的opticalSG相加来计算出所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0514] 段落158、如段落155所述的系统,其中,所述发送器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0515] 段落159、如段落155所述的系统,其中,所述发送器佩戴在用户的身体上。

[0516] 段落160、如段落155所述的系统,进一步包括手持监测器。

[0517] 段落161、如段落160所述的系统,其中所述手持监测器包括集成血糖仪。

[0518] 段落162、如段落161所述的系统,其中,所述发送器向所述手持监测器无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0519] 段落163、如段落155所述的系统,进一步包括胰岛素泵。

[0520] 段落164、如段落163所述的系统,其中,所述发送器向所述胰岛素泵无线发送所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0521] 段落165、如段落164所述的系统,其中,所述葡萄糖监测系统是闭环系统。

[0522] 段落166、如段落155所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器包含:测定物,所述测定物具有葡萄糖受体、葡萄糖类似物、第一荧光团、以及与所述第一荧光团不同的参比荧光团。

[0523] 段落167、如段落166所述的系统,其中,所述光学葡萄糖传感器的输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号之比。

[0524] 段落168、如段落155所述的系统,其中所述电化学传感器和光学传感器中的每一个具有远端部分和近端部分,并且,其中所述光学传感器和所述电化学传感器各自的远端部分共同设置在用户的体内。

[0525] 段落169、如段落155所述的系统,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。



[0526] 段落170、如段落155所述的系统,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的所述状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0527] 段落171、如段落170所述的系统,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

[0528] 段落172、如段落155所述的系统,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

[0529] 段落173、如段落155所述的系统,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0530] 段落174、如段落173所述的系统,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

[0531] 段落175、如段落155所述的系统,其中基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标,并且基于所述光学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

[0532] 段落176、如段落175所述的系统,其中,对于所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器,传感器下降和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值为0或1.0。

[0533] 段落177、如段落175所述的系统,其中,对于所述电化学葡萄糖传感器和所述光学葡萄糖传感器,传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端点的值。

[0534] 段落178、如段落155所述的系统,其中所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

[0535] 段落179、如段落155所述的系统,其中所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数值,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数值,或者两者兼具。

[0536] 段落180、一种程序代码存储装置,包括:计算机可读介质;以及非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:对正交冗余葡萄糖传感器装置中的电化学葡萄糖传感器和光学葡萄糖传感器中的每一个执行状态检查;计算所述电化学传感器的输出信号的第一可靠性指标;计算所述光学传感器的输出信号的第二可靠性指标;校准所述电化学传感器的输出信号以获得电化学传感器葡萄糖值(echem SG);校准所述光学传感器的输出信号以获得光学传感器葡萄糖值(optical SG);基于所述第一可靠性指标计算第一权重并且基于所述第一权重生成加权的echem SG;基于所述第二可靠性指标计算第二权重并且基于所述第二权重生成加权的optical SG;并且基于所述加权的echem SG和加权的optical SG计算所述正交冗余葡萄糖传感器装置的单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0537] 段落181、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,对所述电化学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的输出信号的值。

[0538] 段落182、如段落180所述的程序代码存储装置,其中对所述电化学葡萄糖传感器

的所述状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的前面的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0539] 段落183、如段落182所述的程序代码存储装置,其中,所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述电化学葡萄糖传感器的输出信号和偏移量之间的差。

[0540] 段落184、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述光学葡萄糖传感器的输出信号的值。

[0541] 段落185、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,对所述光学葡萄糖传感器的状态检查基于所述电化学葡萄糖传感器的在先的校准比、在先的传感器准确度、灵敏度损失标记和下降标记中的至少一个。

[0542] 段落186、如段落185所述的程序代码存储装置,其中所述校准比定义为仪表葡萄糖值除以所述光学葡萄糖传感器的输出信号。

[0543] 段落187、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器基于所述电化学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、以及传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第一可靠性指标。

[0544] 段落188、如段落187所述的程序代码存储装置,其中所述微处理器通过将所述传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第一可靠性指标。

[0545] 段落189、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器基于所述光学葡萄糖传感器的传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标来计算所述第二可靠性指标。

[0546] 段落190、如段落189所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述传感器下降、传感器噪声、传感器灵敏度损失、传感器校准比、和传感器准确度的可靠性指标相乘来计算所述第二可靠性指标。

[0547] 段落191、如段落189所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器下降和传感器灵敏度损失中的每一个的可靠性指标的值为0或1.0。

[0548] 段落192、如段落189所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器噪声、传感器校准比、和传感器准确度中的每一个的可靠性指标的值在0到1之间,包含两端点的值。

[0549] 段落193、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的线性函数,或者两者兼具。

[0550] 段落194、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述第一权重是所述第一可靠性指标的非线性函数,所述第二权重是所述第二可靠性指标的非线性函数,或者两者兼具。

[0551] 段落195、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述第一权重与所述echem SG相乘来计算出所述加权的echem SG。

[0552] 段落196、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述第二权重与所述opticalSG相乘来计算出所述加权的opticalSG。

[0553] 段落197、如段落180所述的程序代码存储装置,其中,所述微处理器通过将所述加权的echem SG与所述加权的opticalSG相加来计算出所述单一的、融合的传感器葡萄糖值。

[0554] 段落198、如段落180所述的程序代码存储装置,其中所述光学葡萄糖传感器包括

测定荧光团和参比荧光团,其中所述测定荧光团产生测定荧光信号并且所述参比荧光团产生参比荧光信号,并且,其中所述光学葡萄糖传感器的输出信号是所述测定荧光信号与所述参比荧光信号的比。

[0555] 段落199、一种校正传感器的输出信号的漂移分量的方法,所述方法包括:随着时间测量所述传感器的所述输出信号以获得多个作为时间的函数的输出信号测量值,其中,所述输出信号测量值的每一个包括作为时间的函数的真实输出信号分量和所述漂移分量;作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且基于所述漂移分量的估计值计算作为时间的函数的所述真实输出信号分量的估计值。

[0556] 段落200、如段落199所述的方法,其中,所述漂移分量的估计值作为所述多个输出信号测量值的函数进行计算。

[0557] 段落201、如段落200所述的方法,其中,根据下述关系式,按照移动平均计算所述漂移分量的所述估计值:

$$[0558] \quad \hat{z}(t) = \frac{1}{T_0} \sum_{T=t-T_0}^t y(T)$$

[0559] 其中, $\hat{z}(t)$ 是所述漂移分量在时间t的估计值, $y(T)$ 是测量的输出信号,并且T是基于时间的长度为 $T_0$ 的观察窗口。

[0560] 段落202、如段落201所述的方法,其中 $T_0$ 的值落入大约12小时至数天之间的范围内。

[0561] 段落203、如段落201所述的方法,其中,随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

[0562] 段落204、如段落203所述的方法,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

[0563] 段落205、如段落203所述的方法,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

[0564] 段落206、如段落203所述的方法,进一步包括:通过对所述多个输出信号测量值应用加权函数来修改所述漂移分量的估计值。

[0565] 段落207、如段落206所述的方法,其中,将较高的权重分配给较新的输出信号测量值。

[0566] 段落208、如段落206所述的方法,其中,在计算所述漂移分量的估计值之前,将所述输出信号测量值乘以时间的指数级衰减函数。

[0567] 段落209、如段落199所述的方法,其中,通过在长度为 $T_0$ 的观察窗口范围内应用回归分析来计算所述漂移分量的估计值。

[0568] 段落210、如段落209所述的方法,其中, $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

[0569] 段落211、如段落209所述的方法,其中随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

[0570] 段落212、如段落211所述的方法,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

[0571] 段落213、如段落211所述的方法,其中,用于所述依次计算的各观察窗口重叠。

[0572] 段落214、如段落199所述的方法,其中,所述传感器是光学葡萄糖传感器。

[0573] 段落215、如段落214所述的方法,其中,所述光学葡萄糖传感器包含具有第一荧光团和不同于所述第一荧光团的参比荧光团的测定物,并且所述输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号的比。

[0574] 段落216、一种程序代码存储装置,包括:计算机可读介质;以及非暂时性计算机可读程序代码,存储在所述计算机可读介质上,所述计算机可读程序代码具有当被执行时使微处理器执行下述处理的指令:随着时间测量传感器的输出信号以获得多个作为时间的函数的输出信号测量值,其中,每个所述输出信号测量值包括作为时间的函数的真实输出信号分量和漂移分量;作为时间的函数,计算所述多个输出信号测量值的漂移分量的估计值;并且基于所述漂移分量的估计值计算作为时间的函数的所述真输出信号分量的估计值。

[0575] 段落217、如段落216所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:所述漂移分量的估计值作为所述多个输出信号测量值的函数进行计算。

[0576] 段落218、如段落217所述的程序代码存储装置,其中,根据下述关系式将所述漂移分量的估计值计算为移动平均数:

$$[0577] \quad \hat{z}(t) = \frac{1}{T_0} \sum_{T=t-T_0}^t y(T)$$

[0578] 其中, $\hat{z}(t)$ 是所述漂移分量在时间 $t$ 的估计值, $y(T)$ 是测量的输出信号,并且 $T$ 是基于时间的长度为 $T_0$ 的观察窗口。

[0579] 段落219、如段落218所述的程序代码存储装置,其中 $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

[0580] 段落220、如段落218所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

[0581] 段落221、如段落220所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

[0582] 段落222、如段落220所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

[0583] 段落223、如段落220所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过对所述多个输出信号测量值应用加权函数来修改所述漂移分量的估计值。

[0584] 段落224、如段落223所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:将较高的权重分配给较新的输出信号测量值。

[0585] 段落225、如段落223所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:在计算所述漂移分量的估计值之前,将所述输出信号测量值乘以时间的指数级衰减函数。

[0586] 段落226、如段落216所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:通过在长度为 $T_0$ 的观察窗口范围内

应用回归分析来计算所述漂移分量的估计值。

[0587] 段落227、如段落226所述的程序代码存储装置,其中 $T_0$ 的值落入12小时至数天之间的范围内。

[0588] 段落228、如段落226所述的程序代码存储装置,所述计算机可读程序代码进一步包括当被执行时使所述微处理器执行下述处理的指令:随着时间依次计算所述漂移分量的估计值,其中,依次计算依照各自的观察窗口进行。

[0589] 段落229、如段落228所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的各观察窗口的长度相同。

[0590] 段落230、如段落228所述的程序代码存储装置,其中,用于所述依次计算的观察窗口重叠。

[0591] 段落231、如段落216所述的程序代码存储装置,其中,所述传感器是光学葡萄糖传感器。

[0592] 段落232、如段落231所述的程序代码存储装置,其中所述光学葡萄糖传感器包含具有第一荧光团和不同于所述第一荧光团的参比荧光团的测定物,并且所述输出信号是来自所述第一荧光团的荧光信号与来自所述参比荧光团的荧光信号的比。

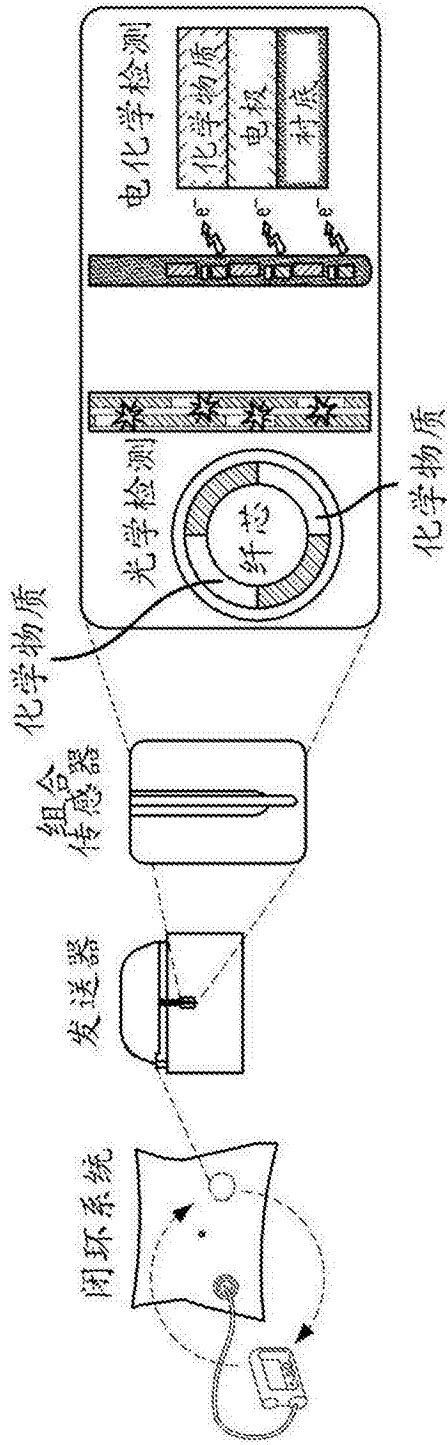


图1A

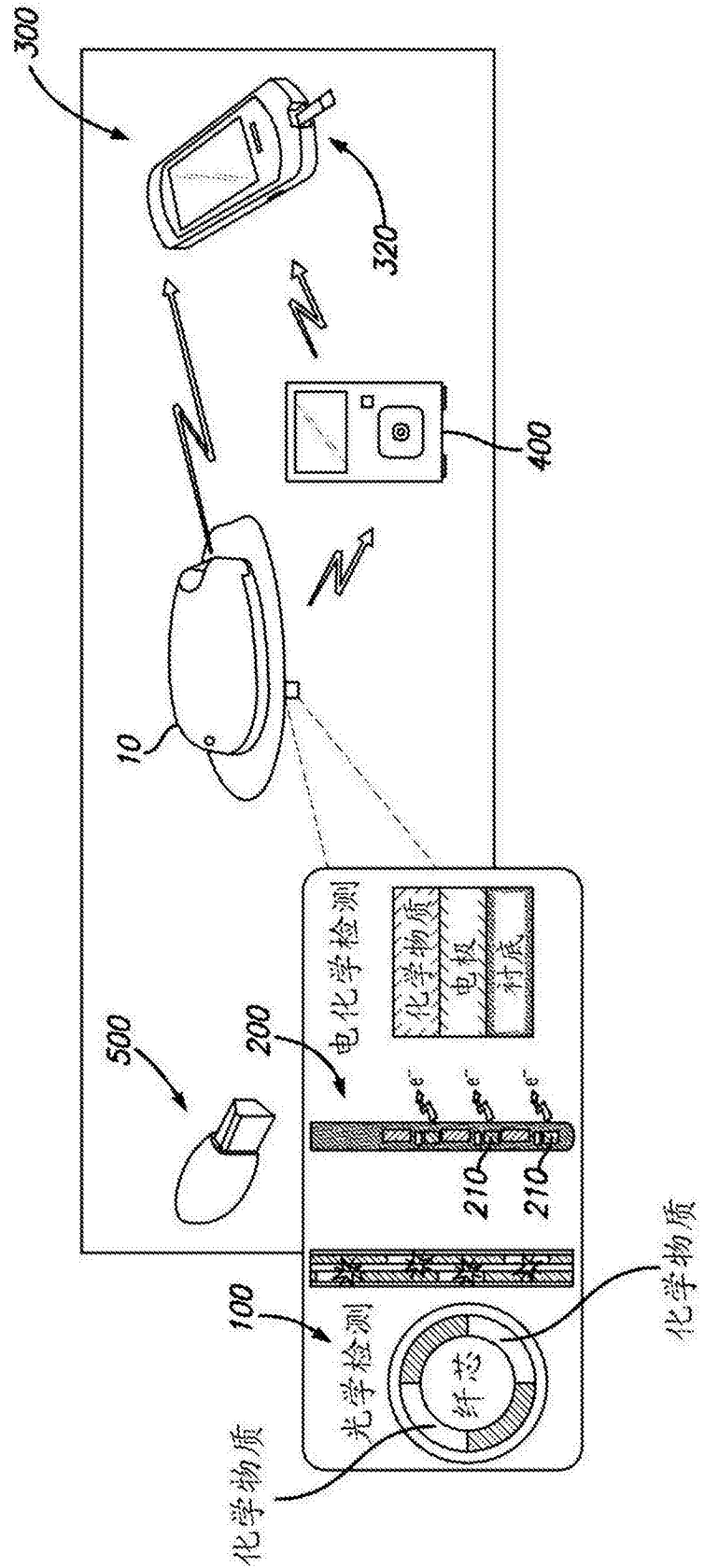


图1B

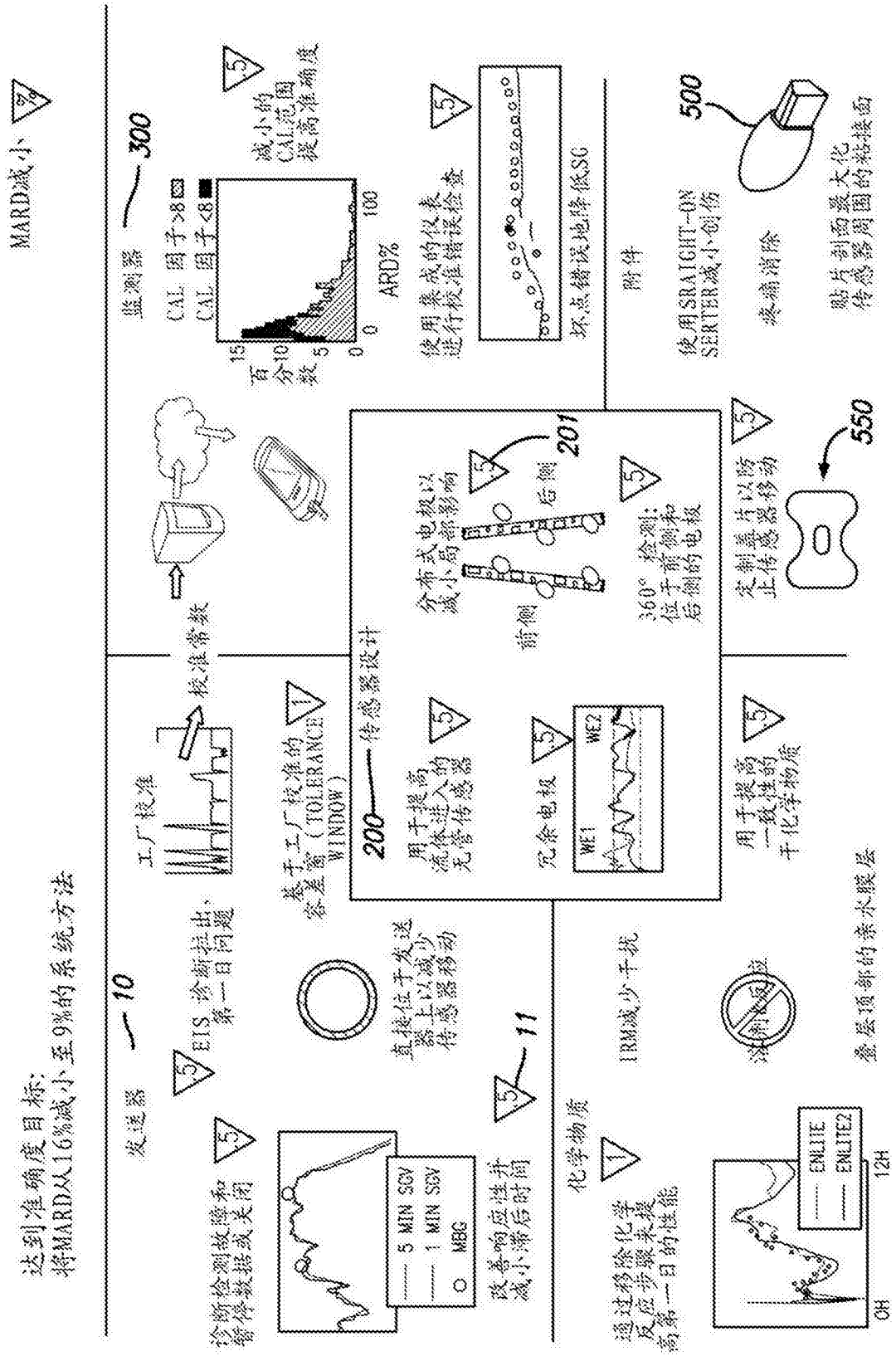


图2

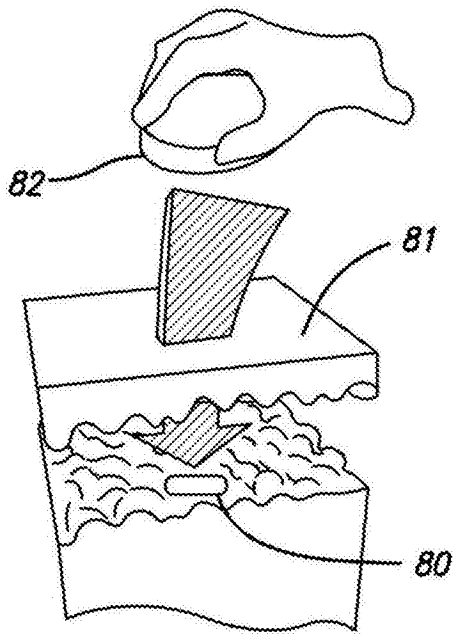


图3A

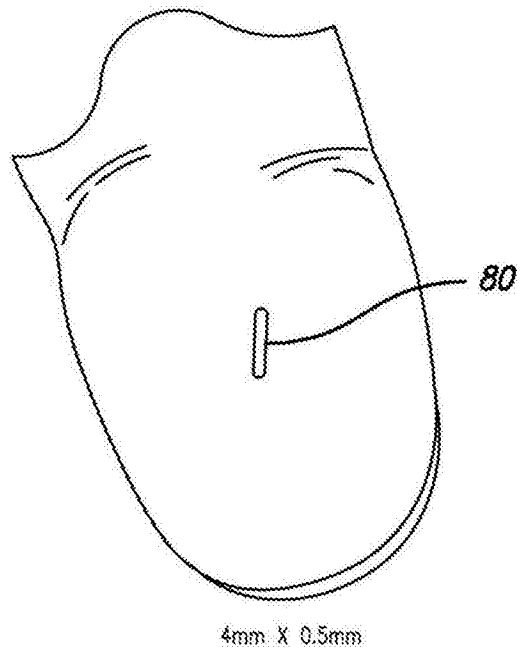


图3C

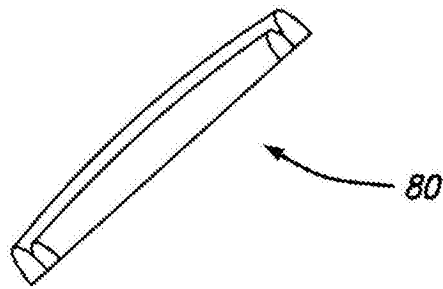


图3B



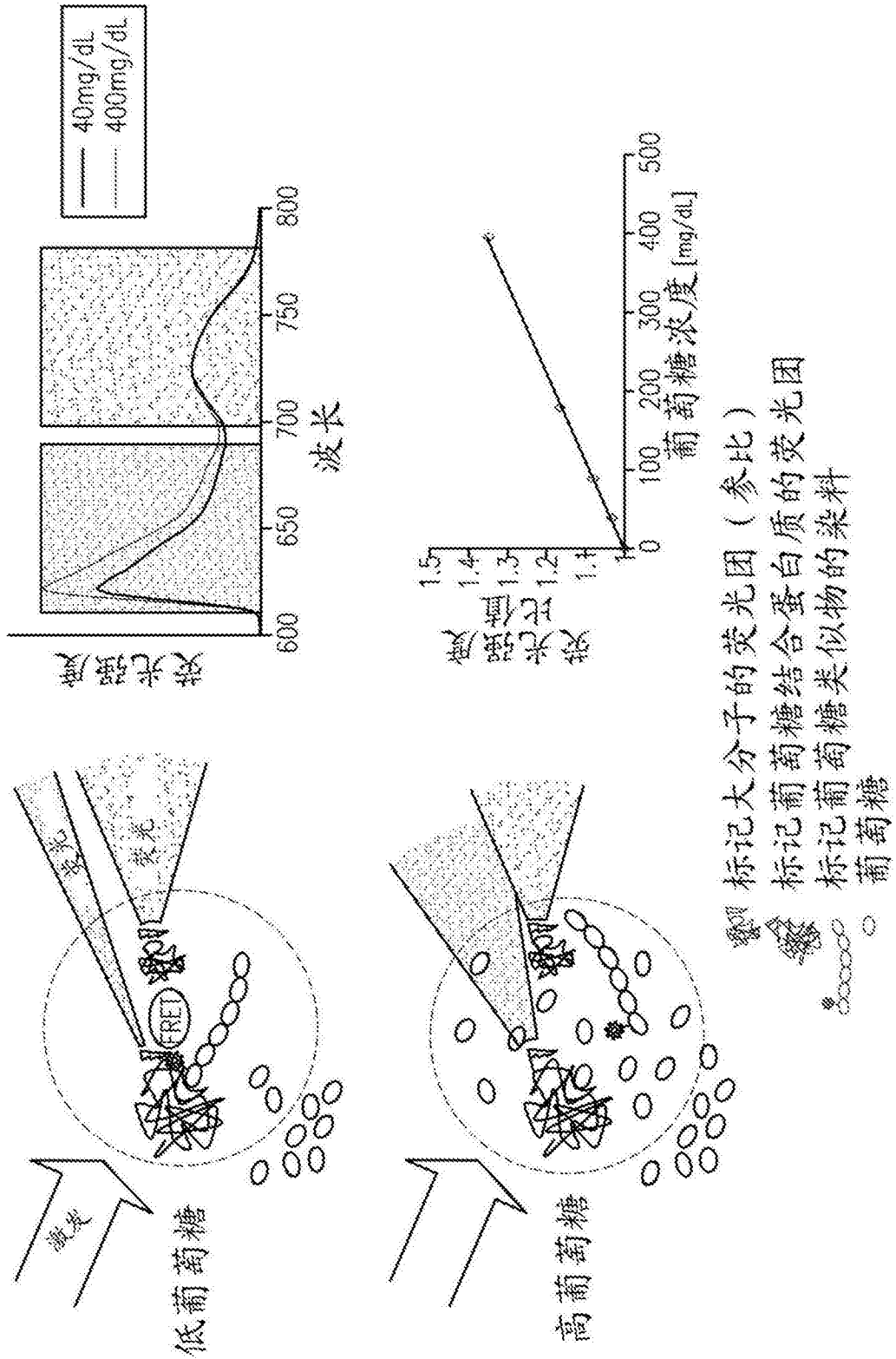


图4

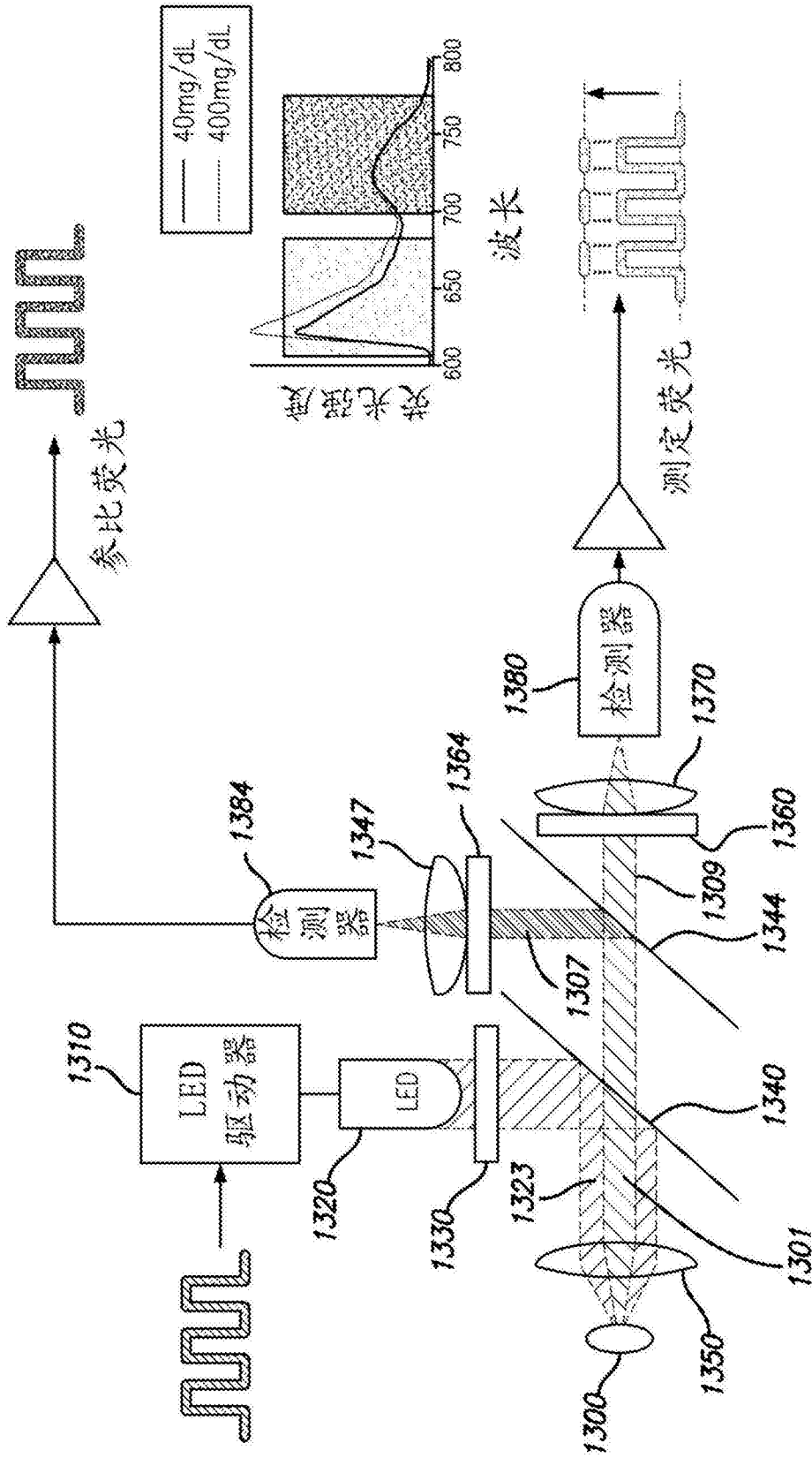


图5

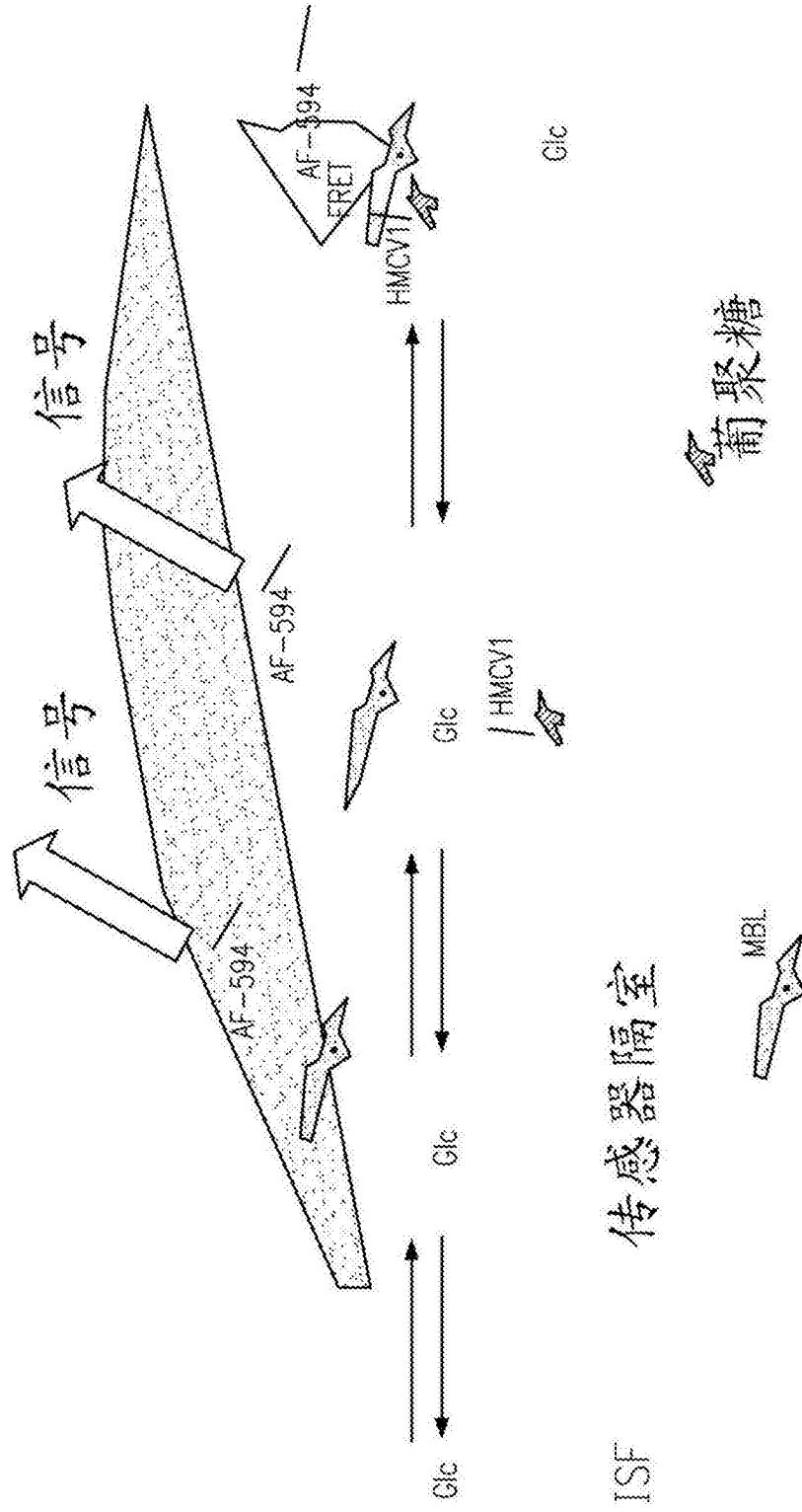


图6A

# 内置参比测量兼作诊断工具

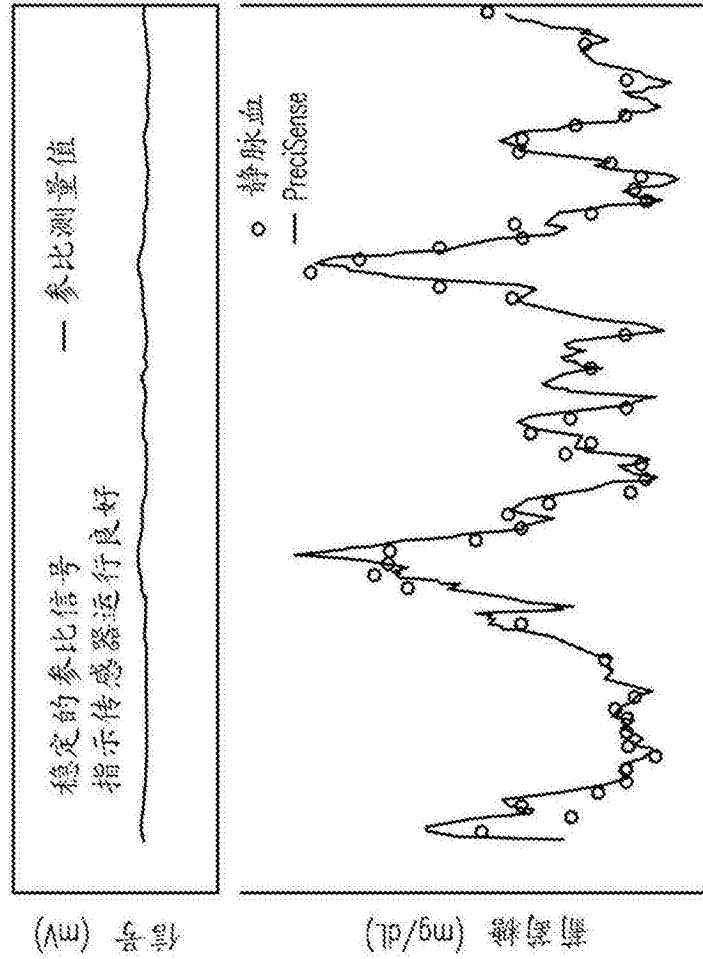


图 6B

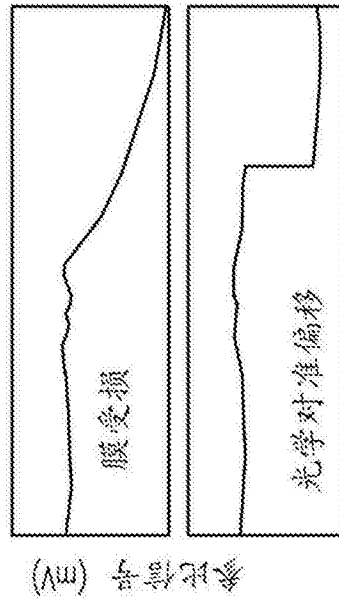
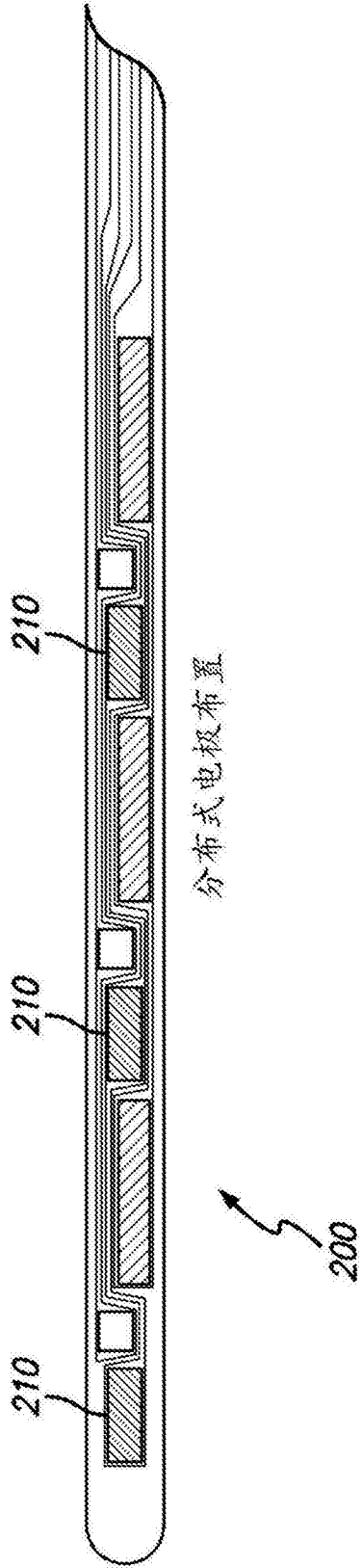


图 6C



分布式电极布置

图7

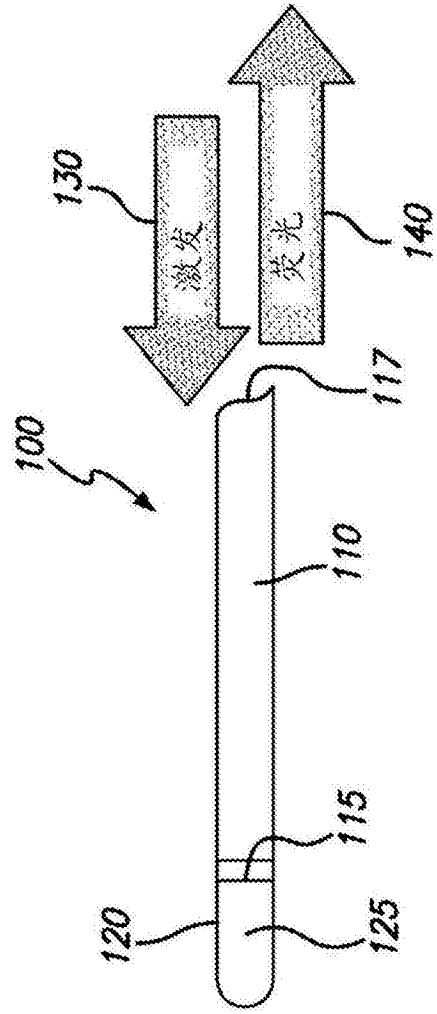


图8A

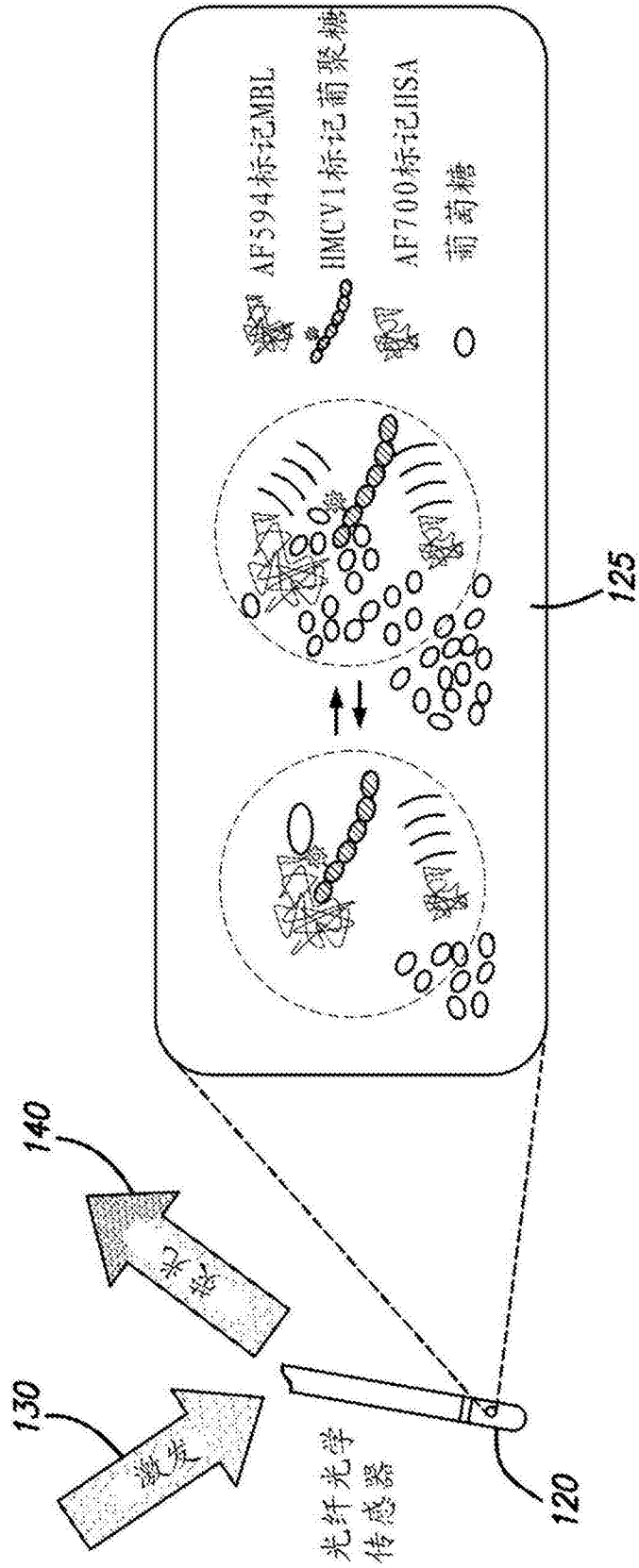


图8B

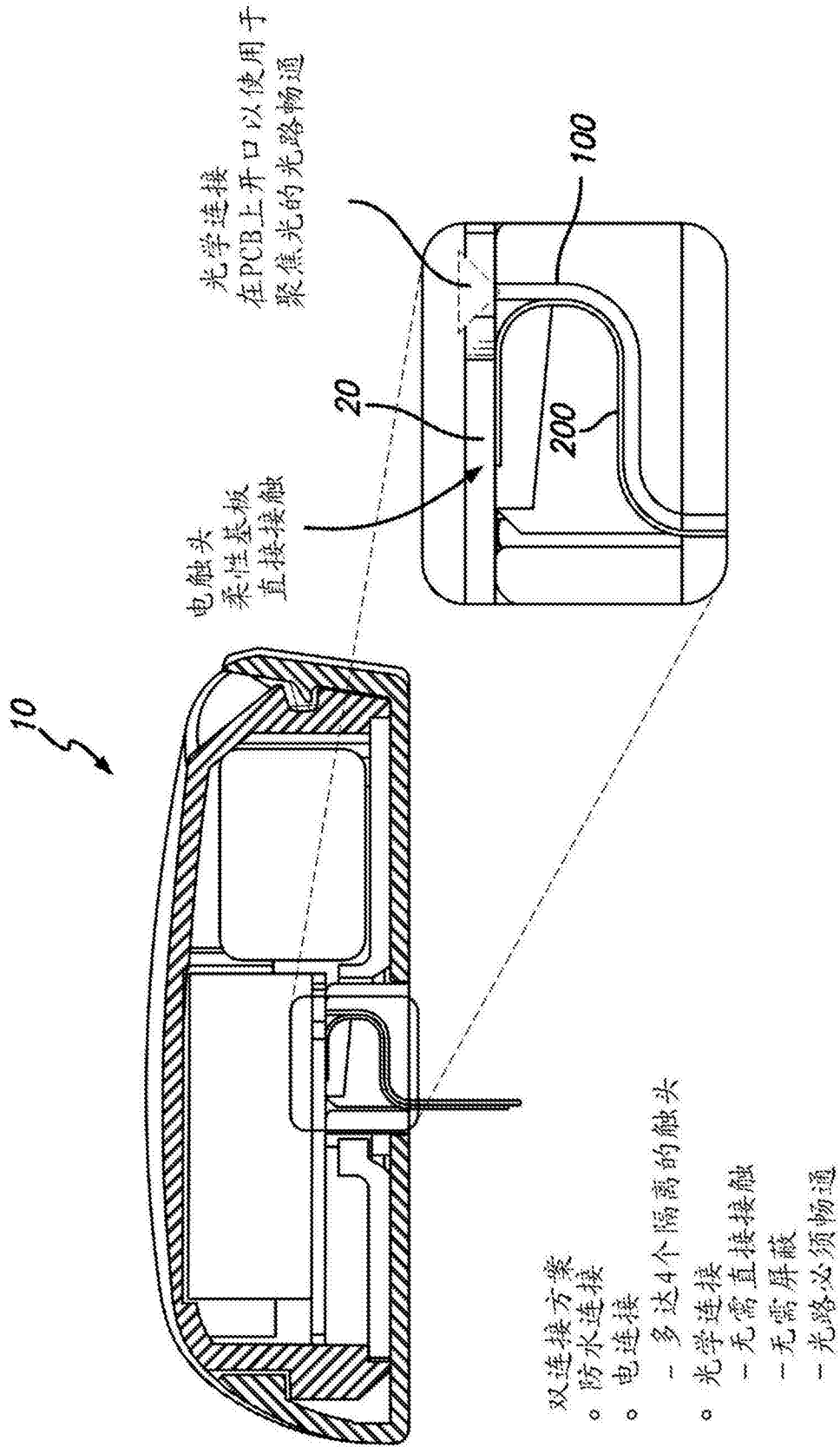


图9A

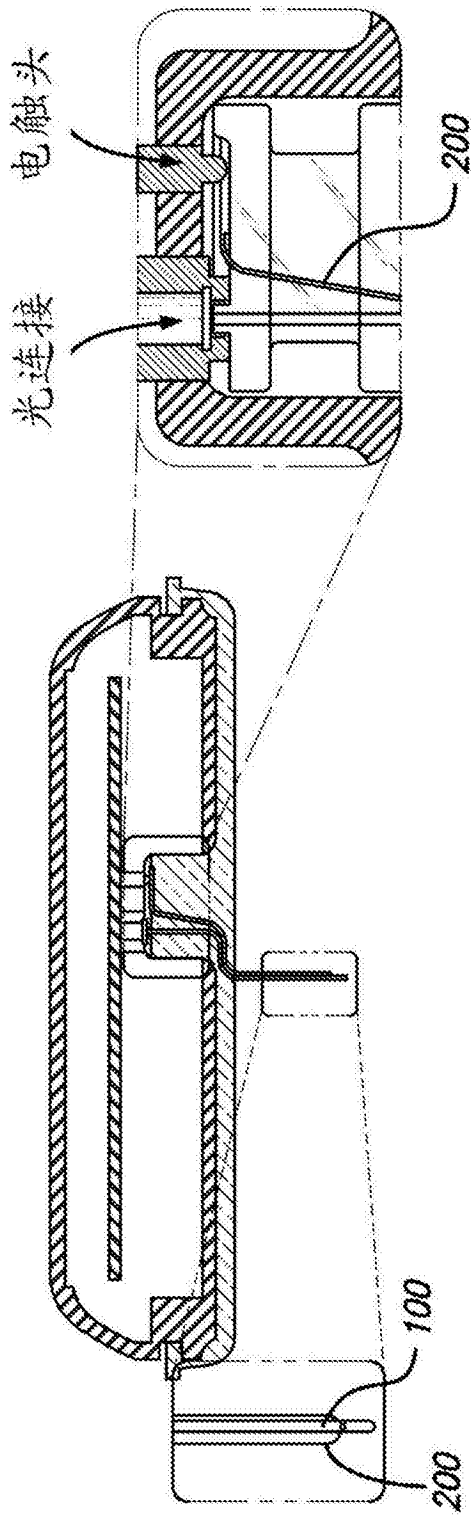


图9B

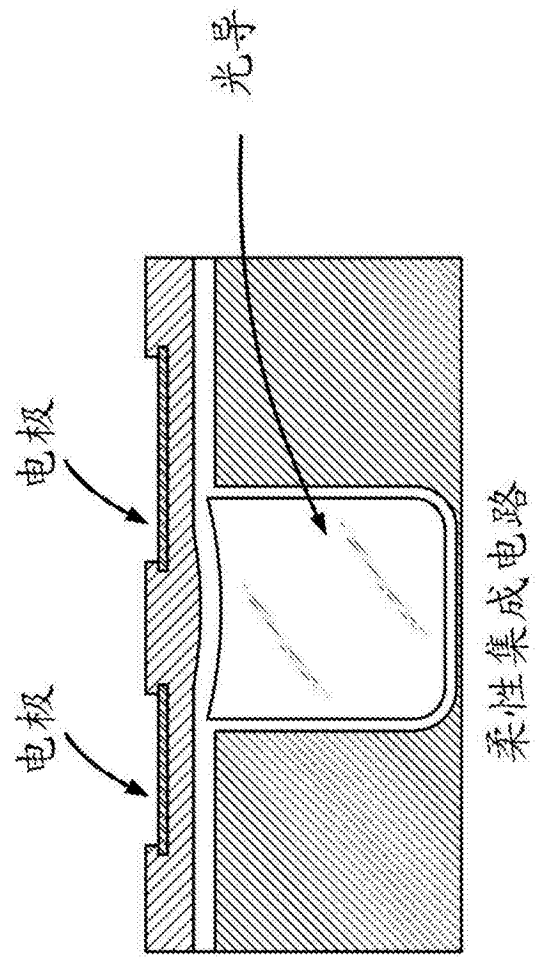


图9C



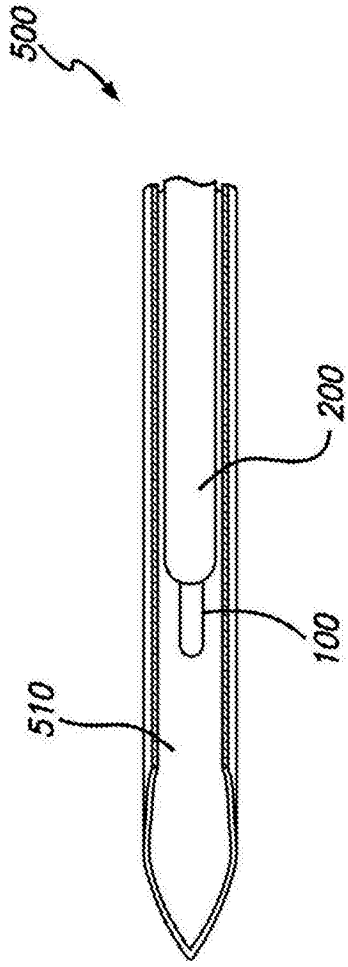


图10

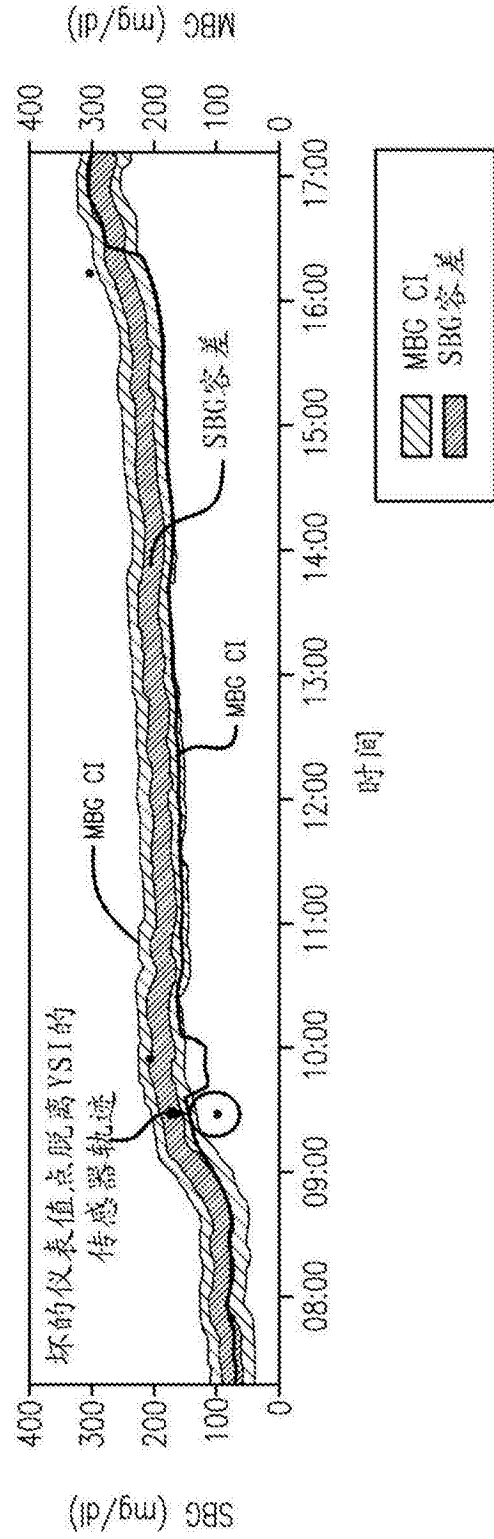


图11

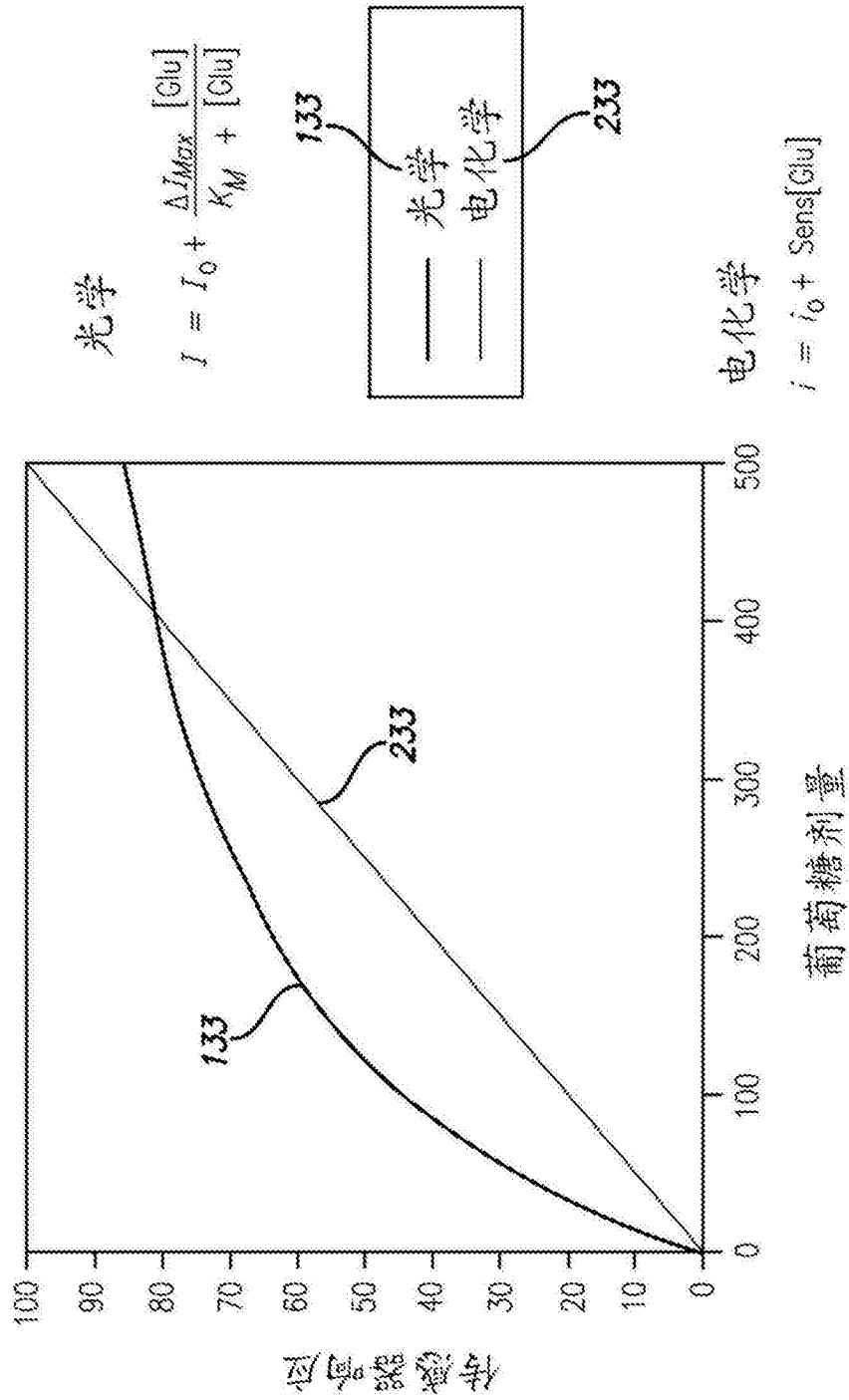


图12

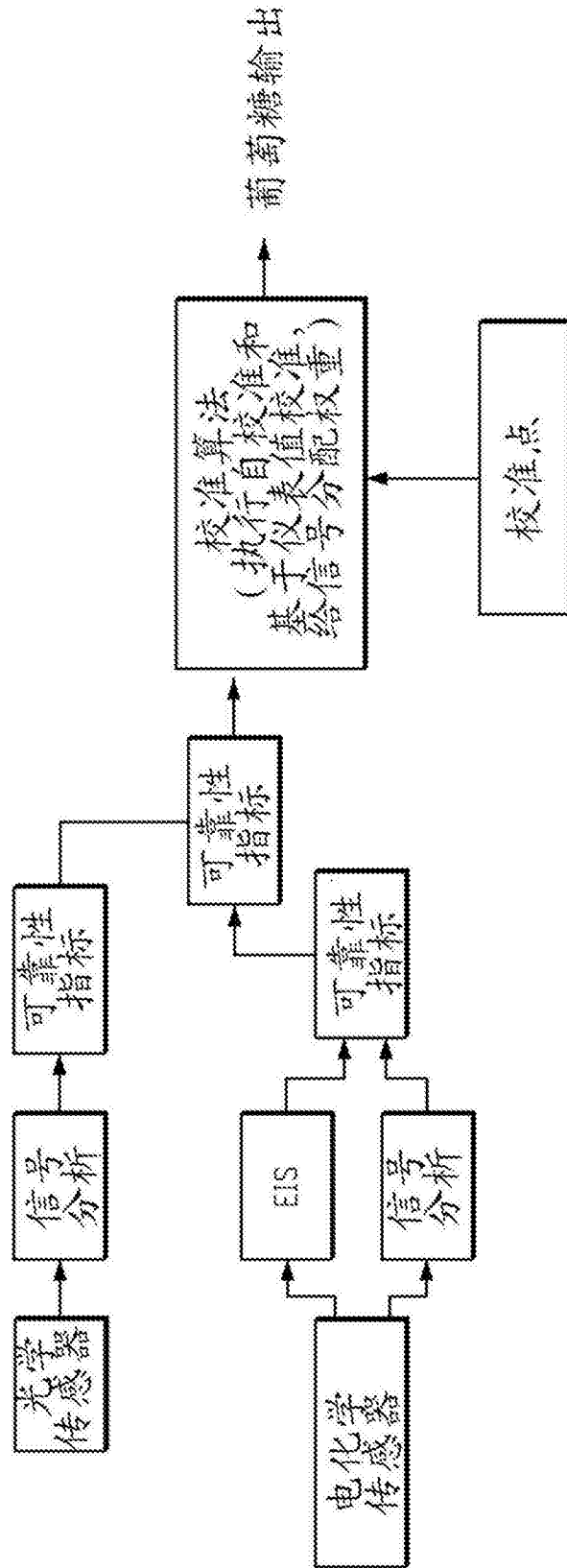


图13A

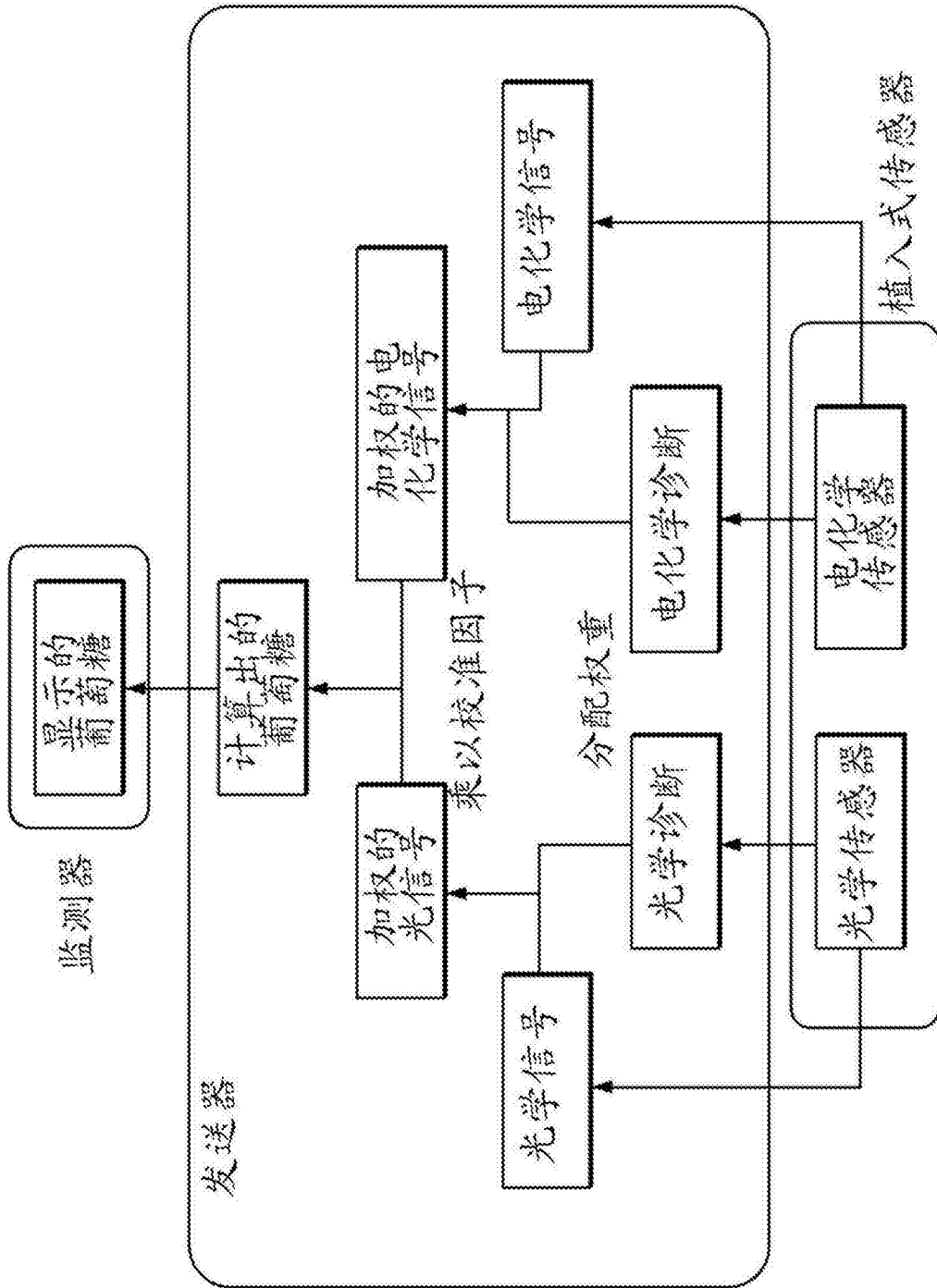


图13B

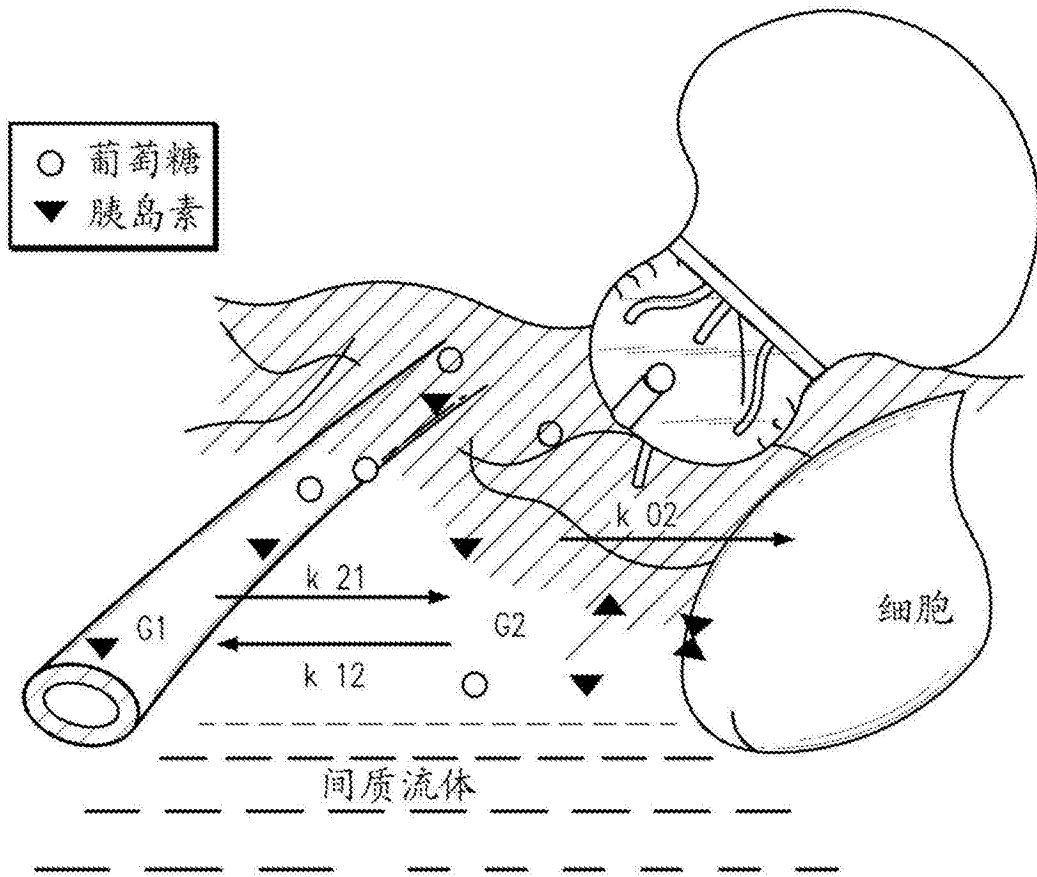


图14

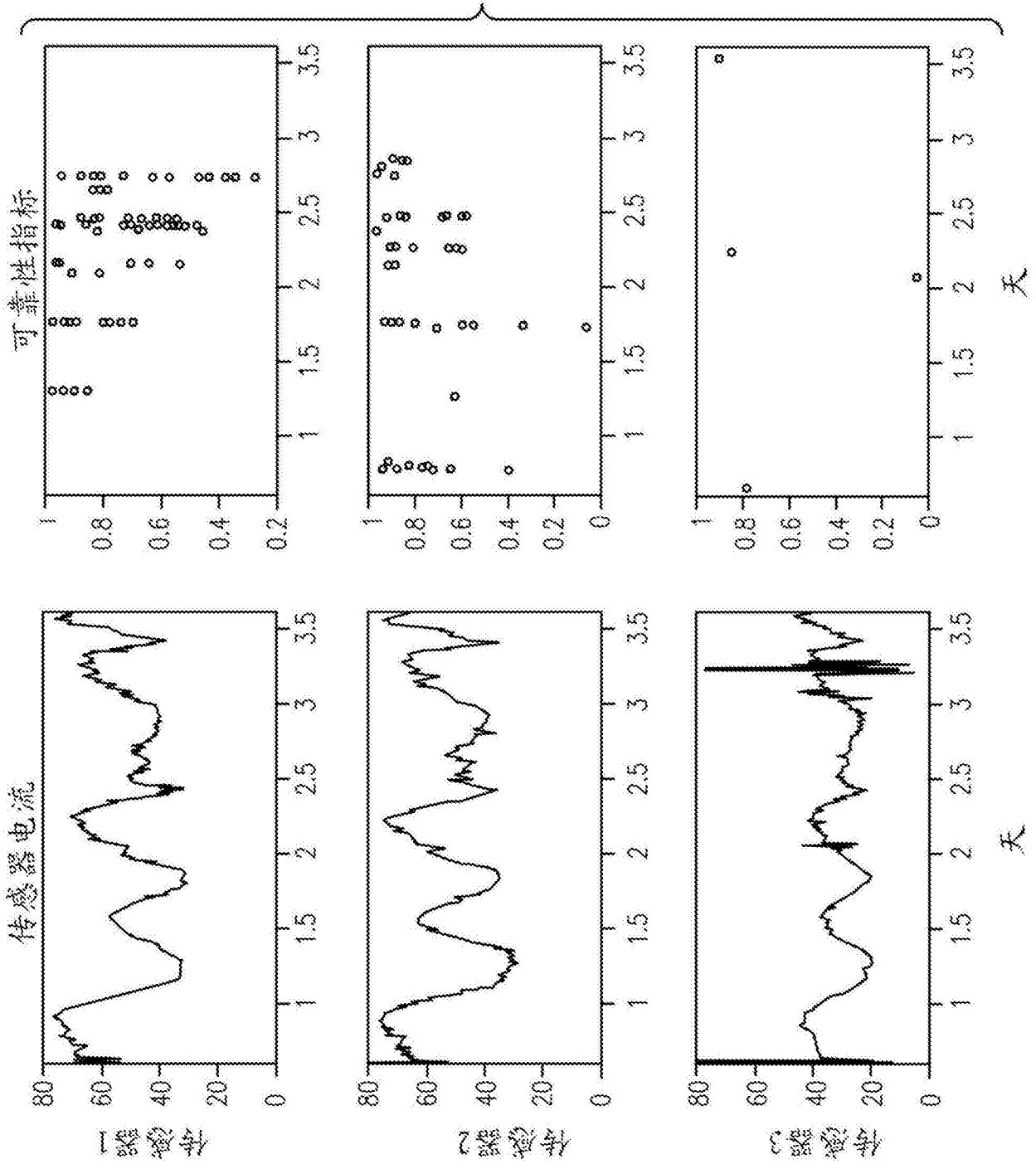


图15A

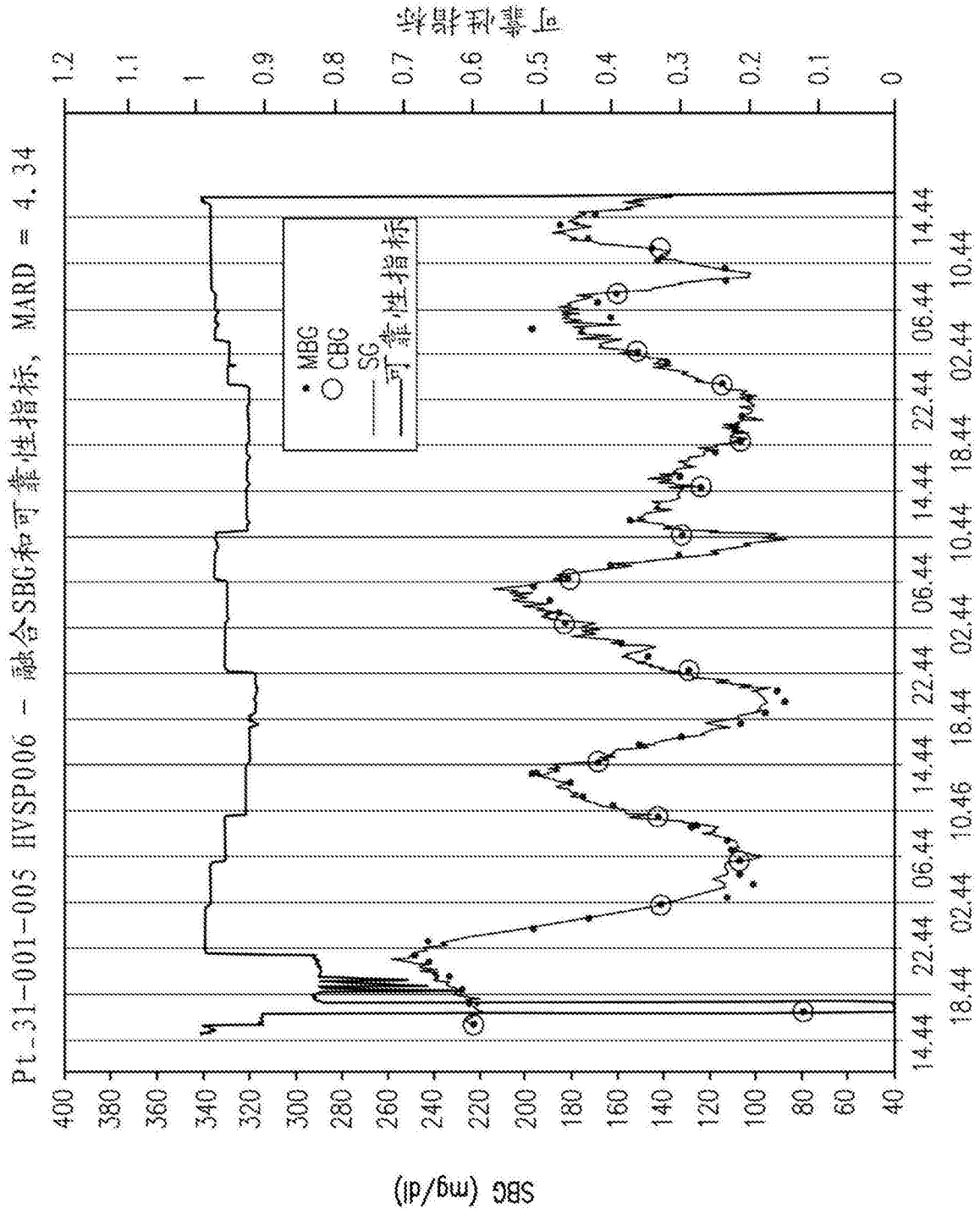


图15B

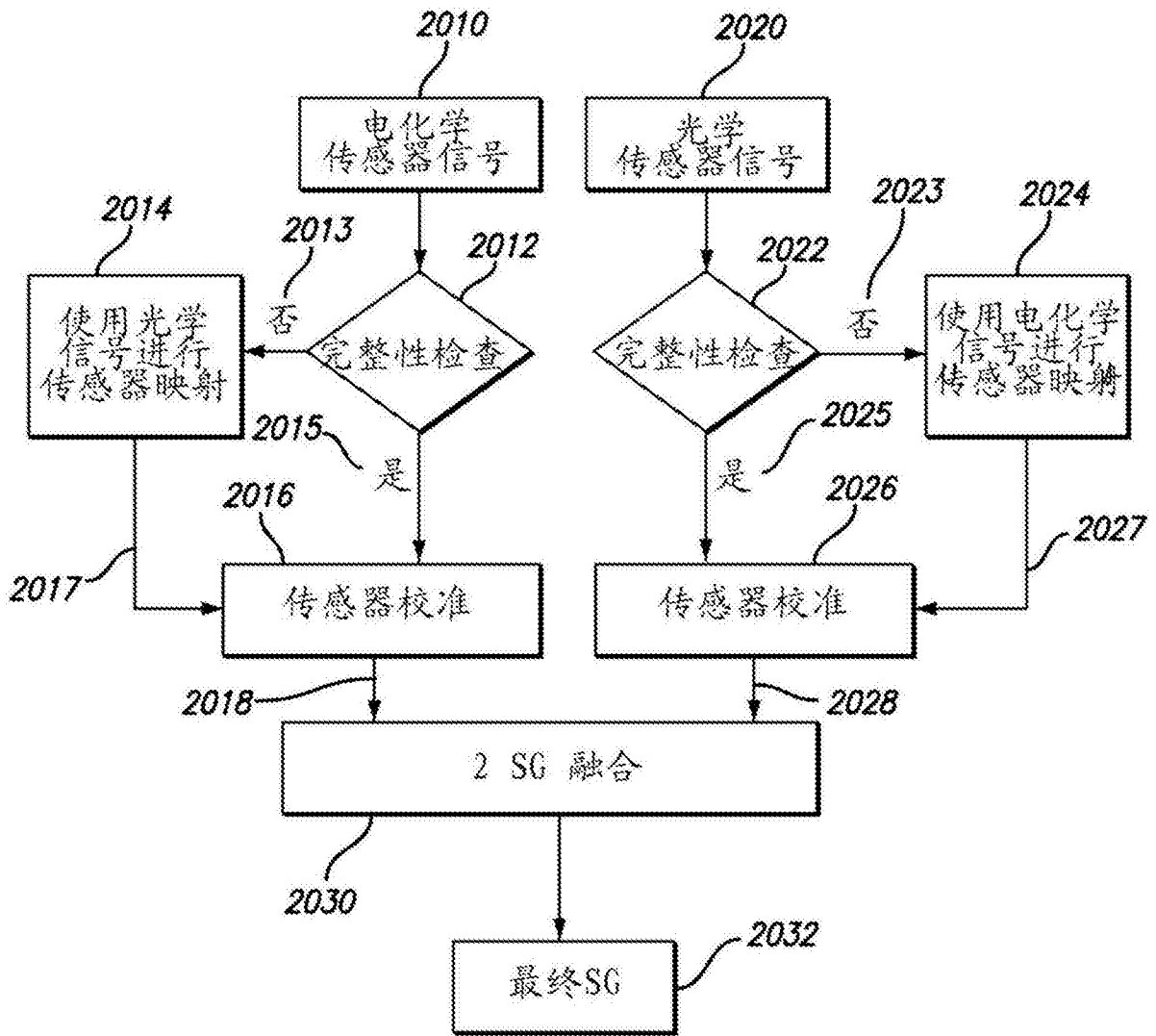


图16



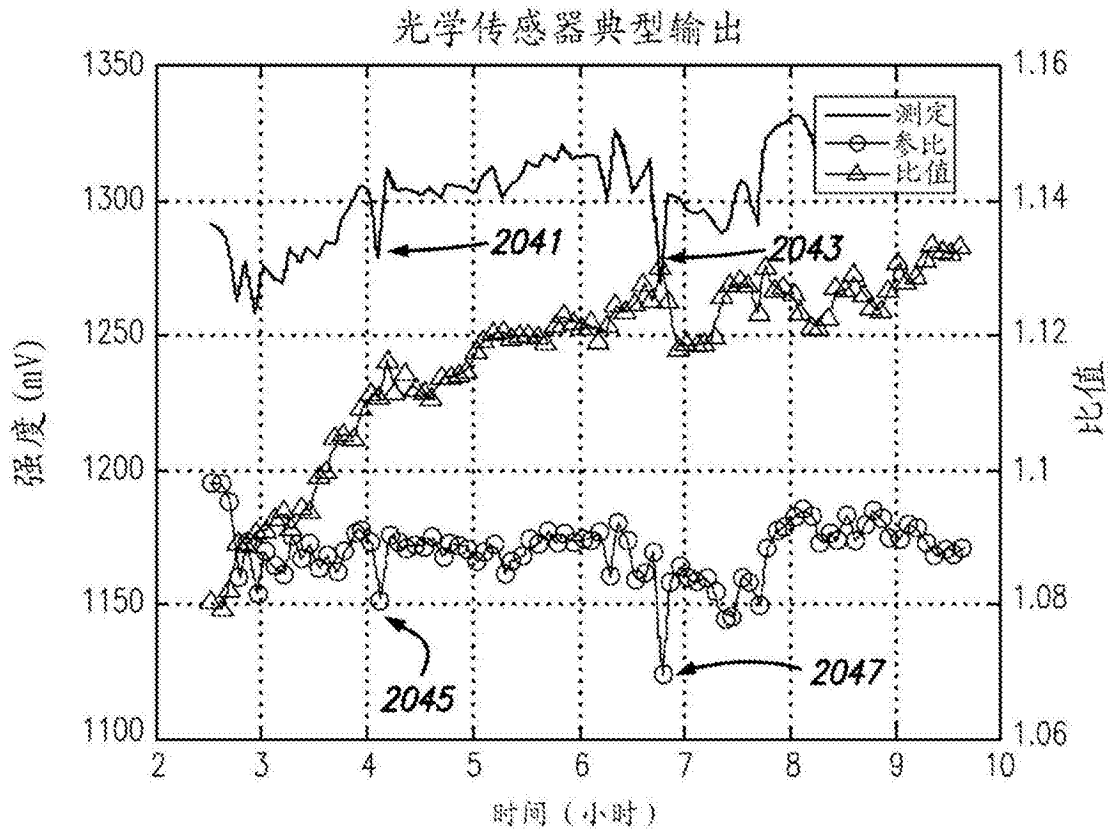


图17

光学传感器典型输出

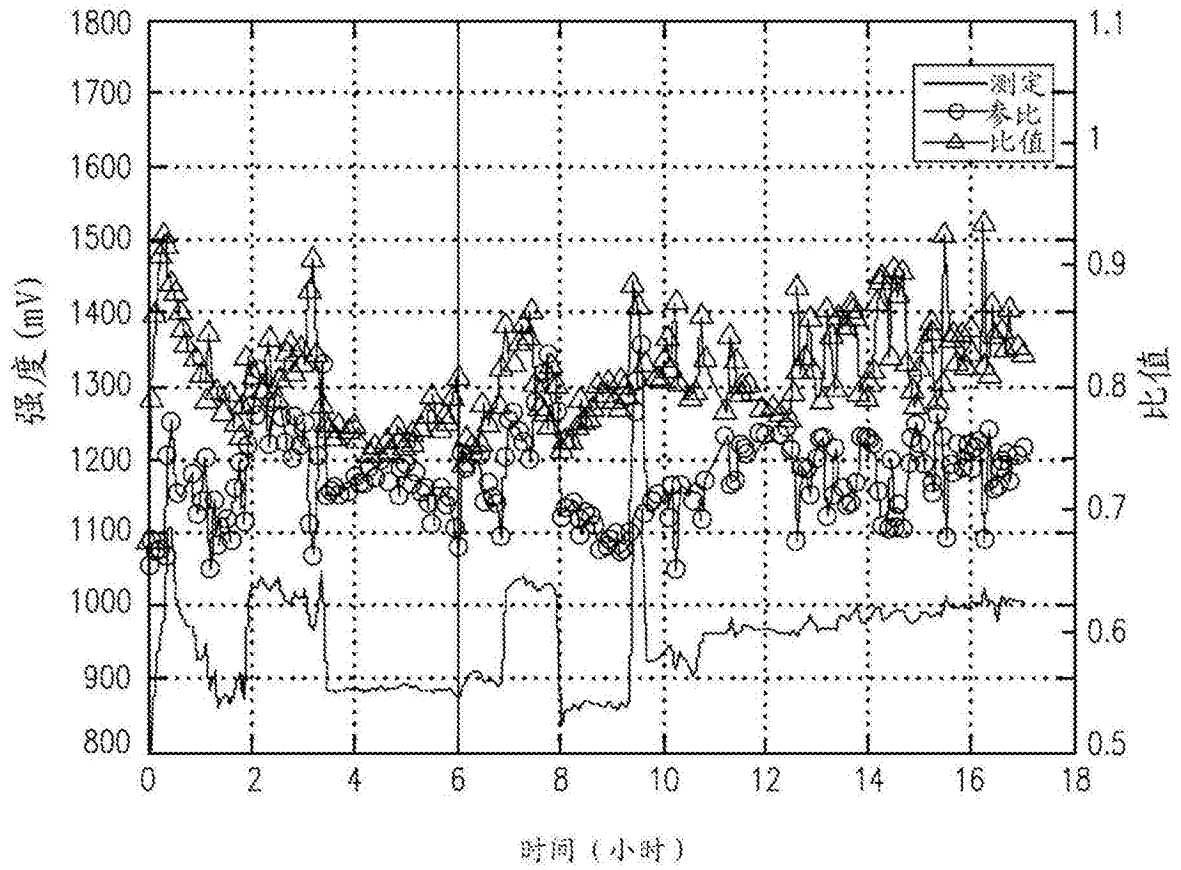


图18

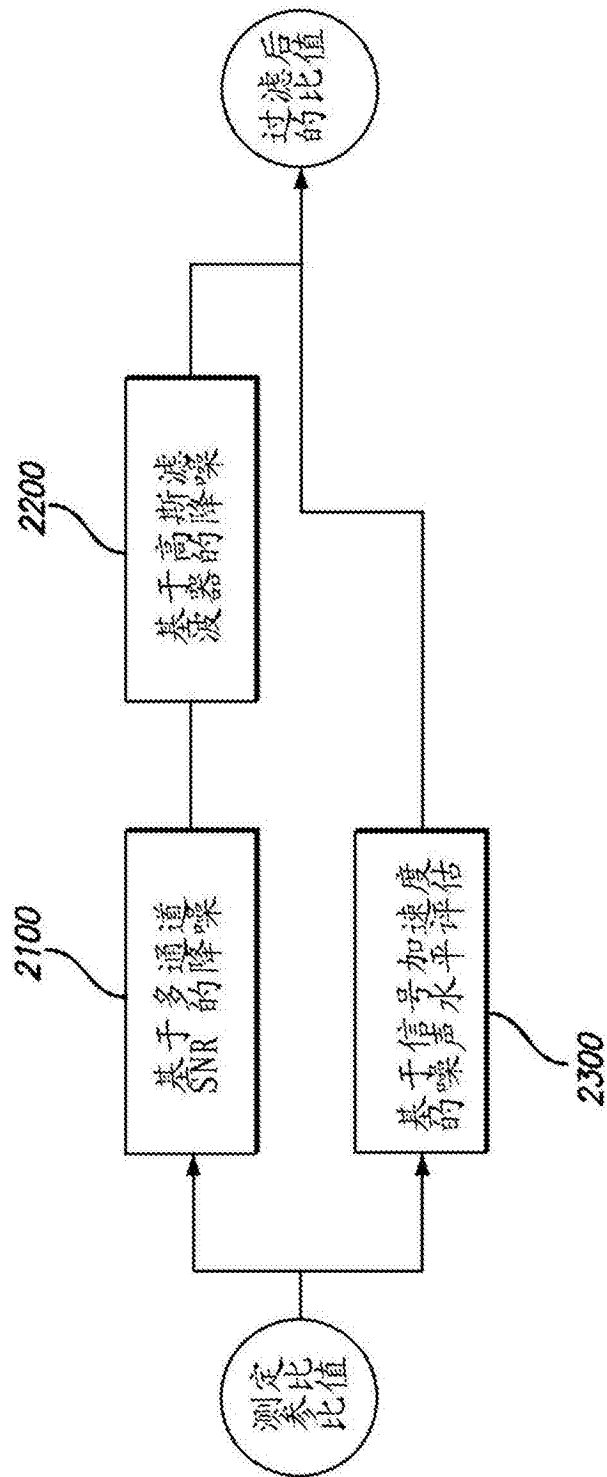


图19

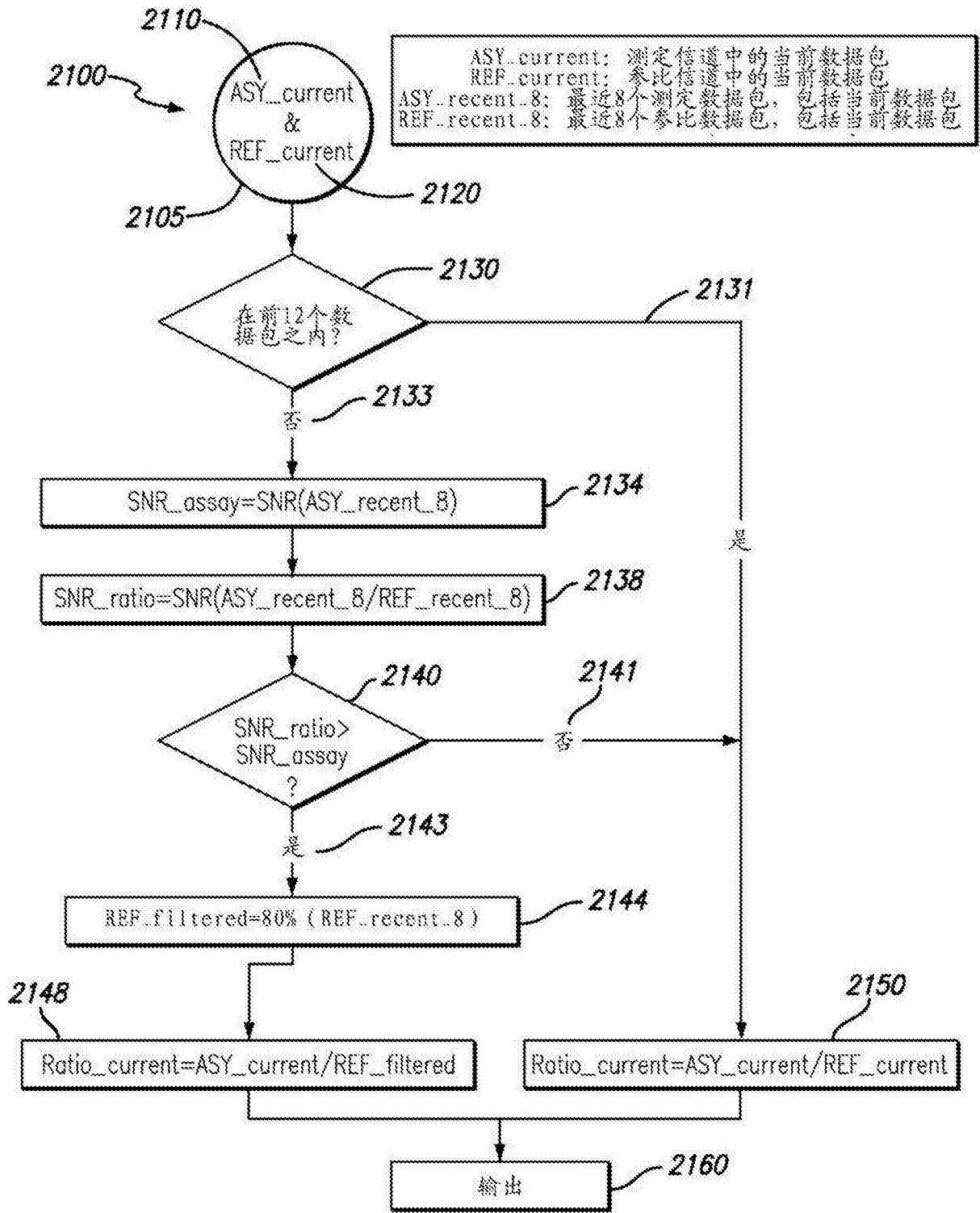


图20

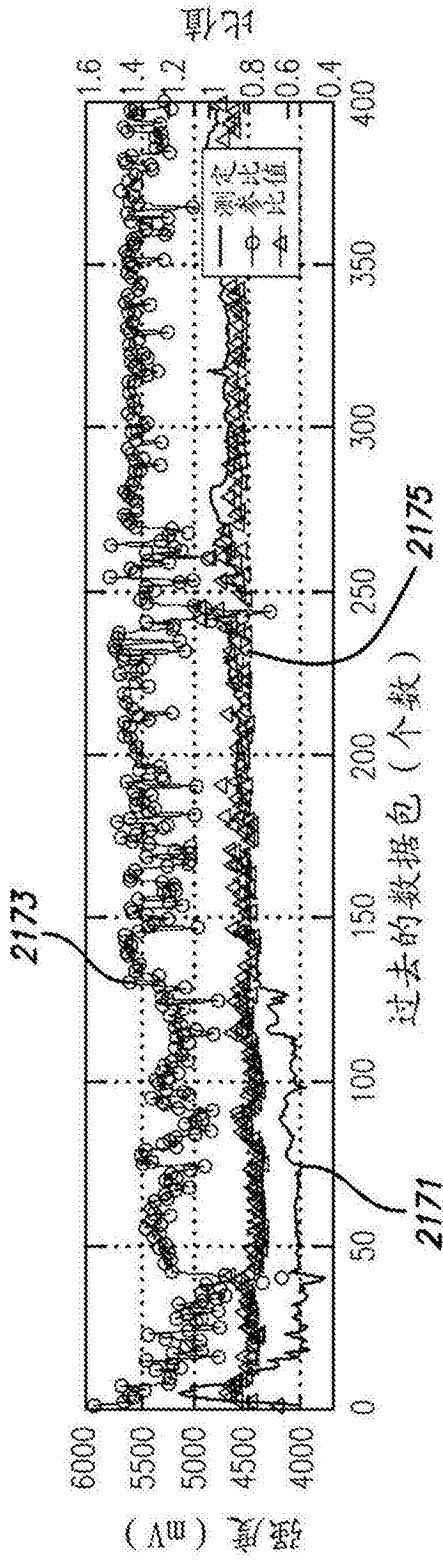


图21A

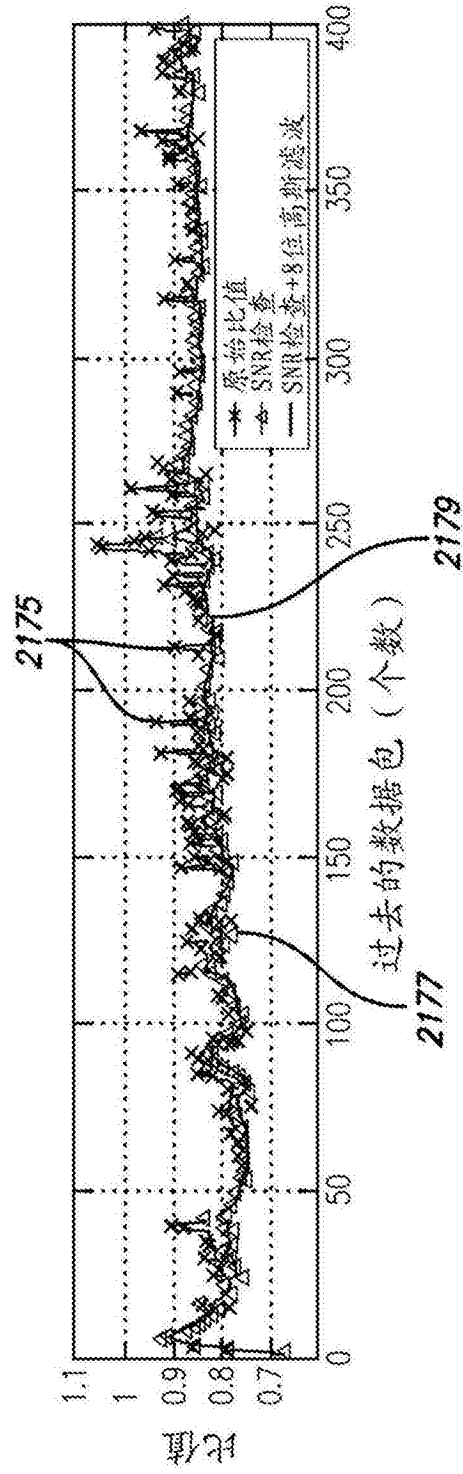


图21B

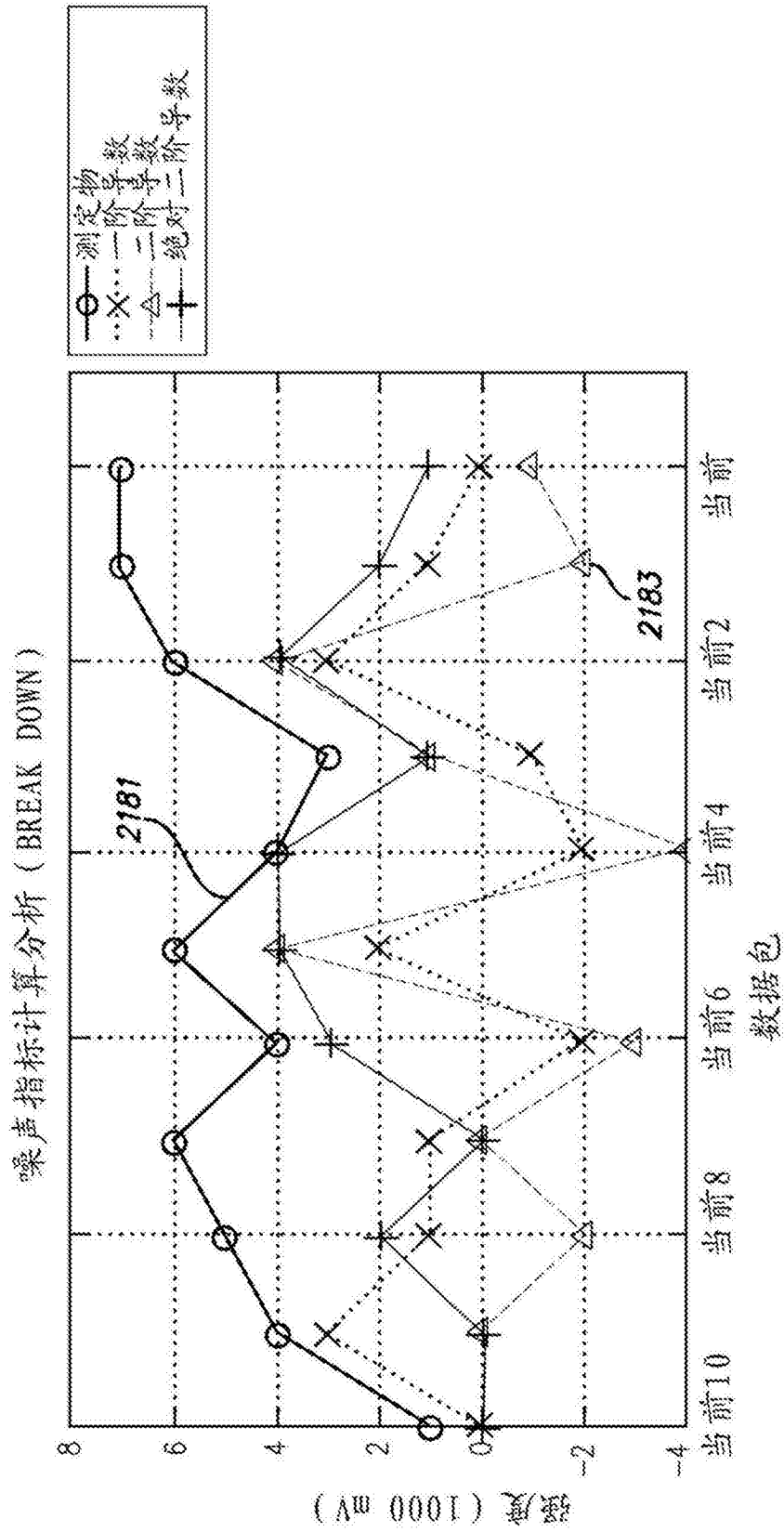


图22

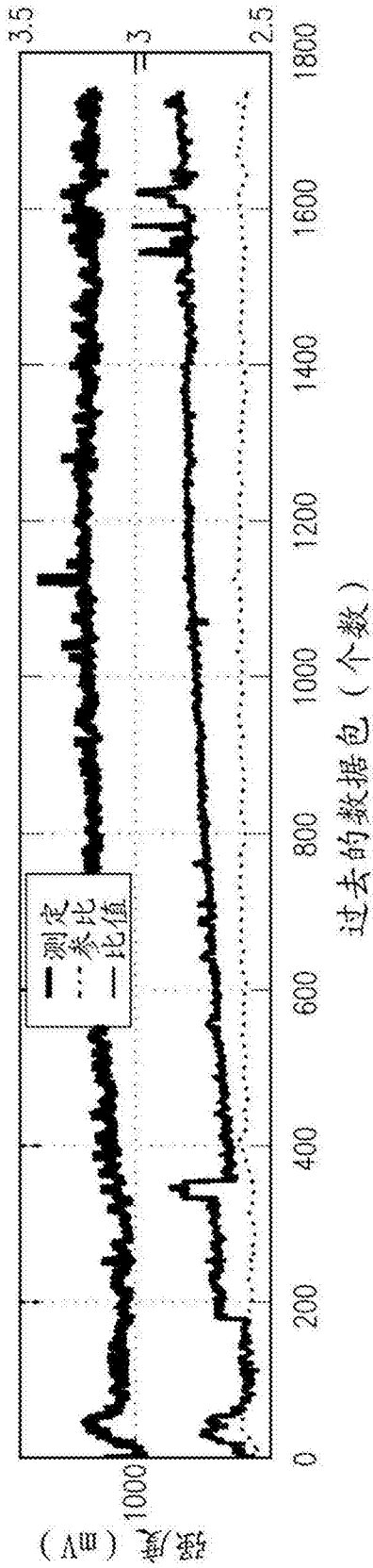


图23A

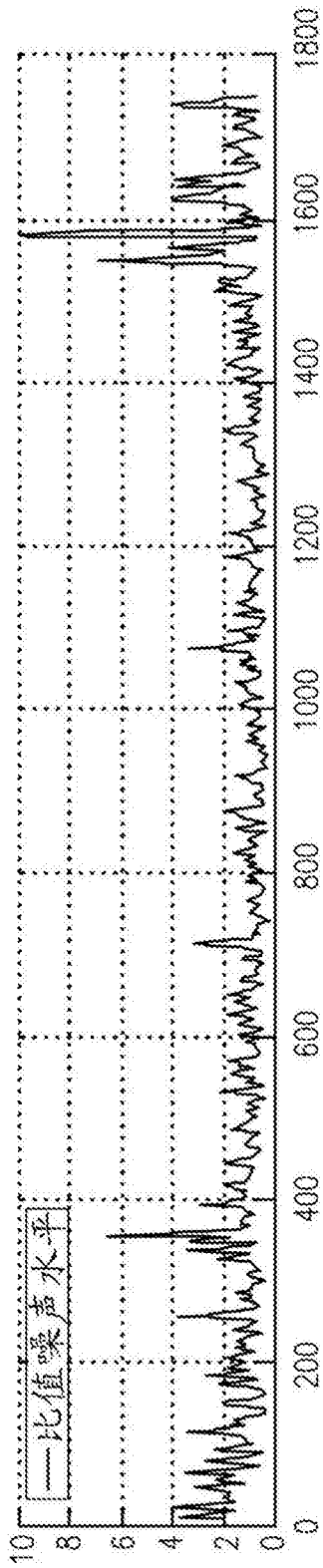


图23B

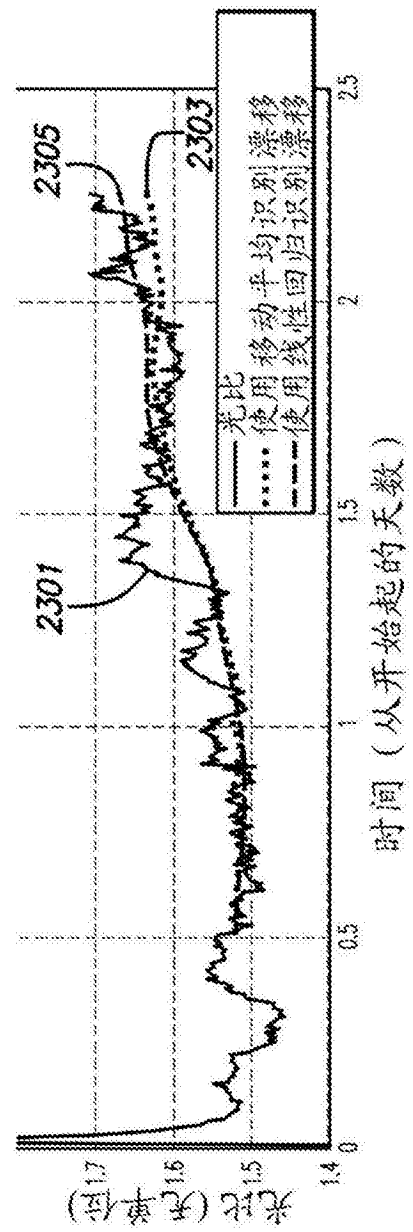


图24A

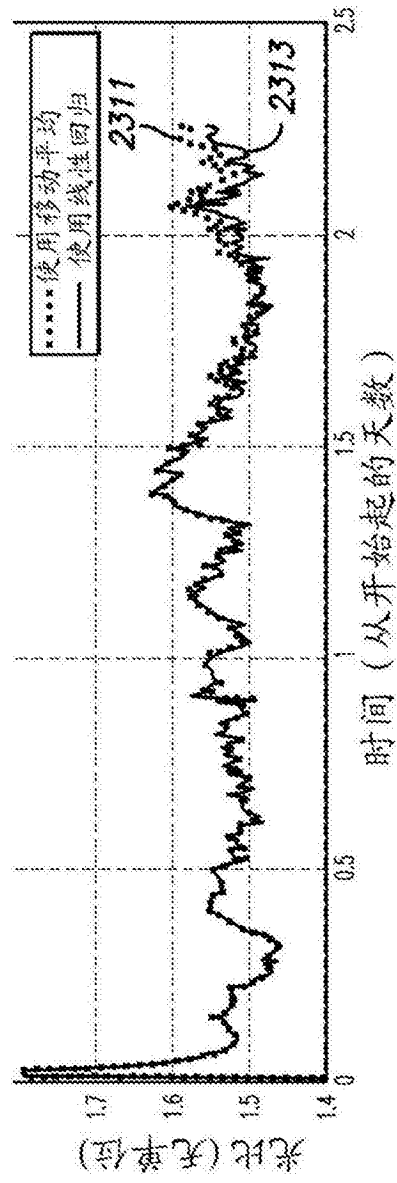


图24B



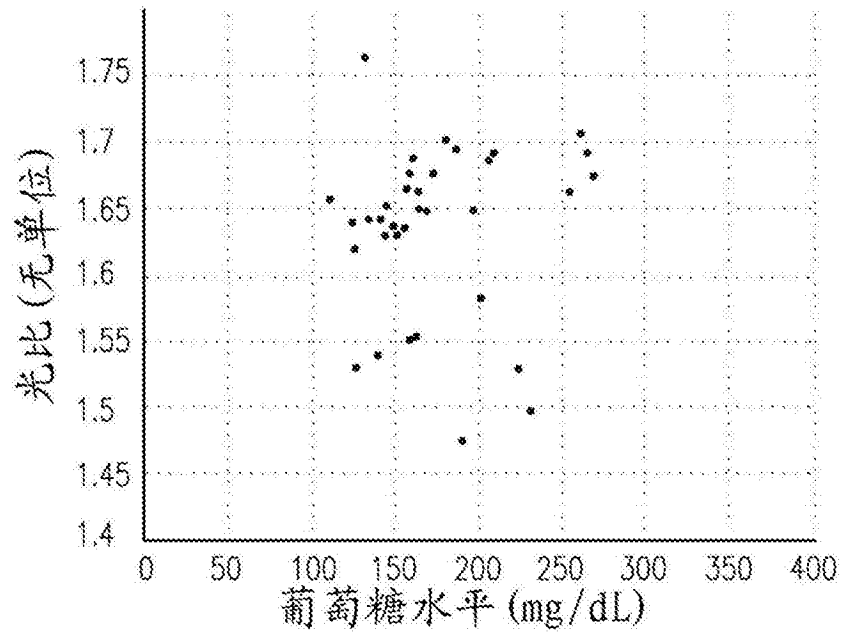


图25A

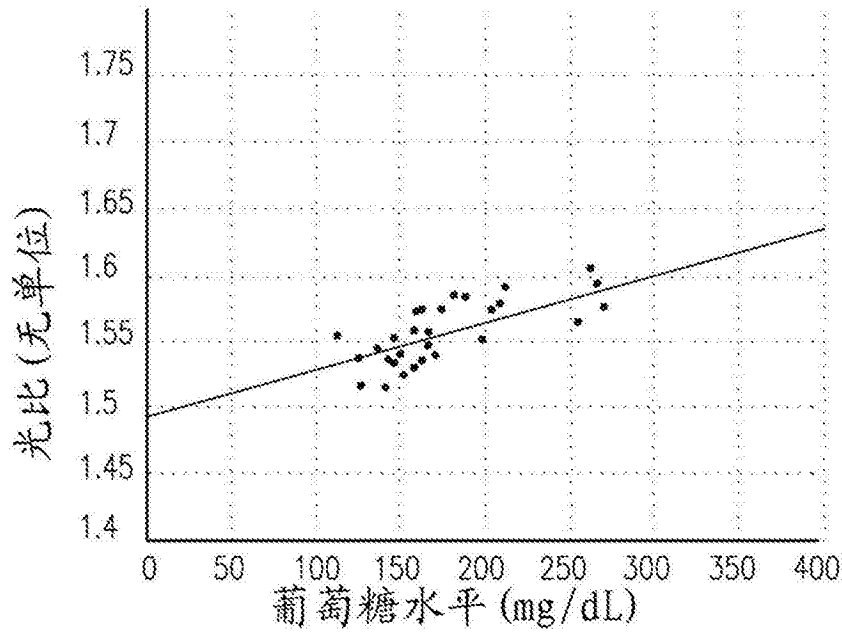


图25B

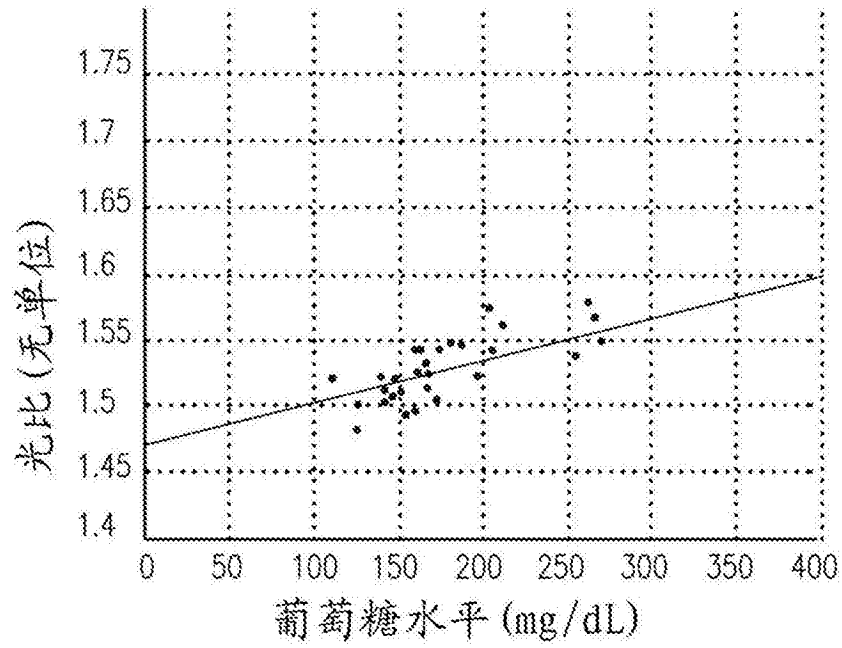


图25C

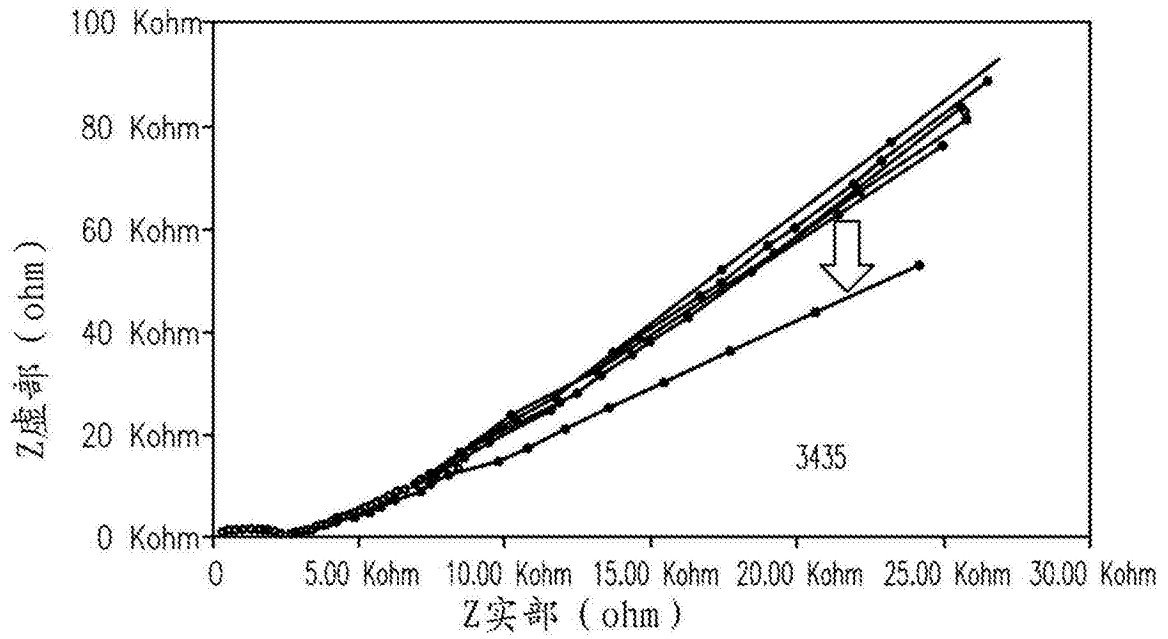


图26A

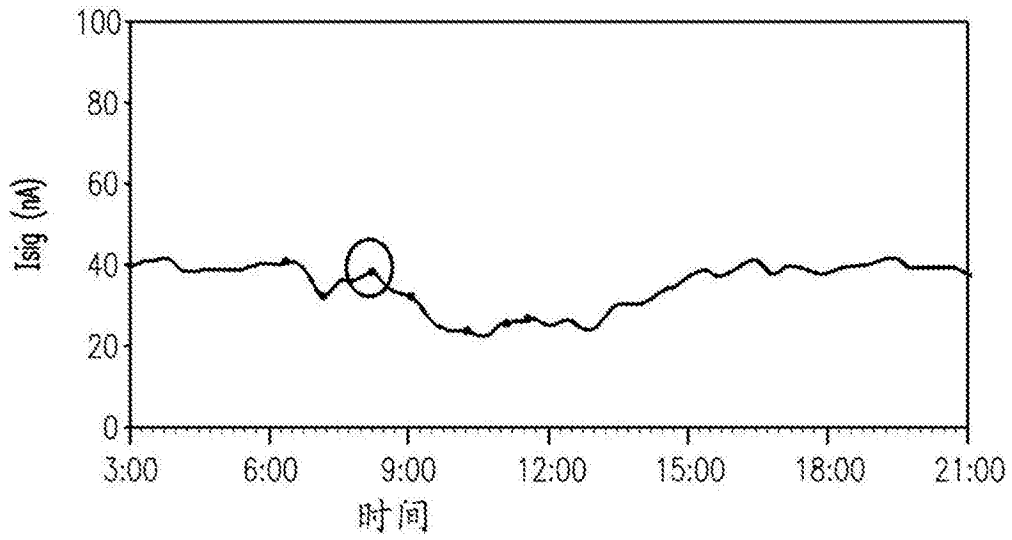


图26B

用于电化学检测的诊断

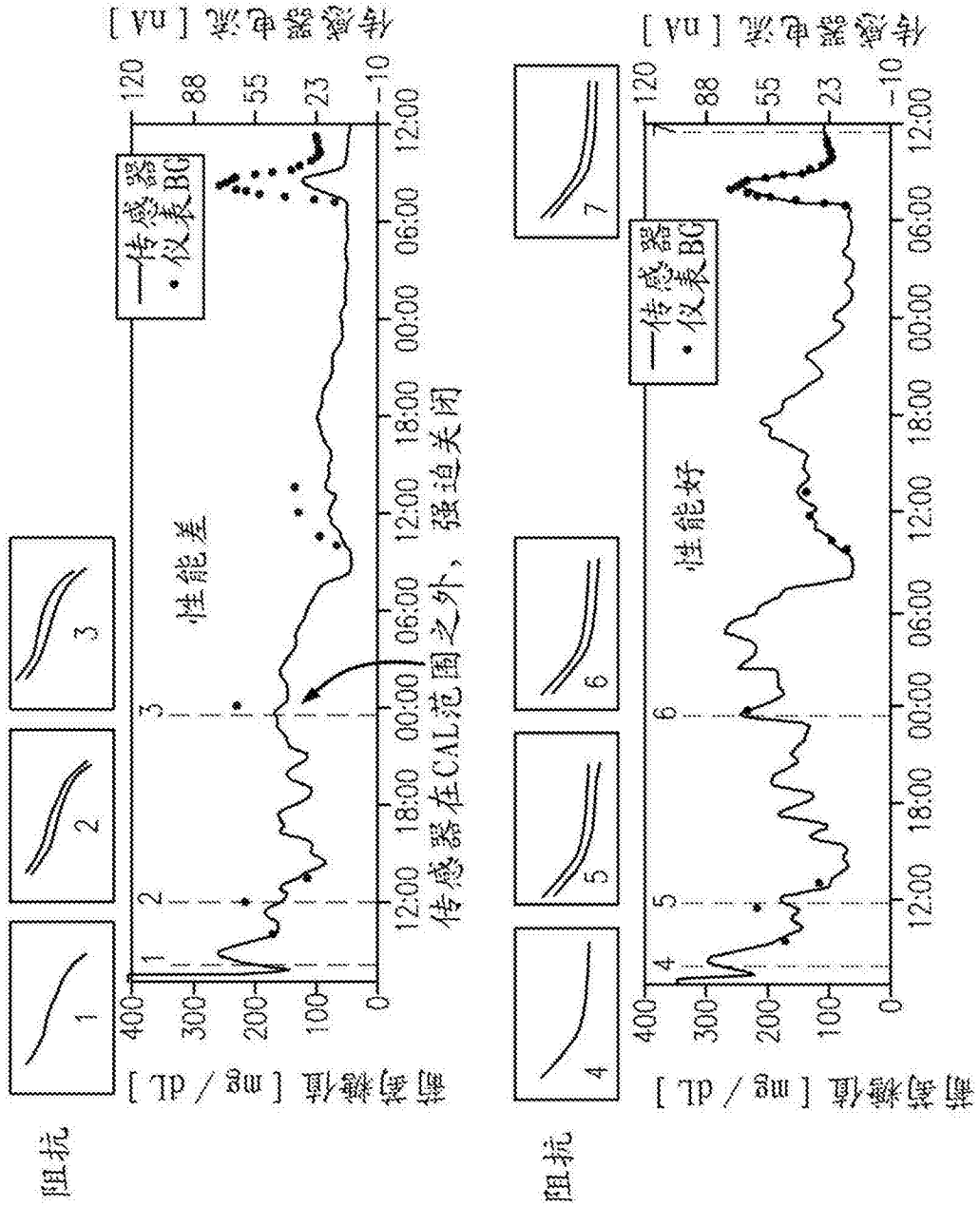


图26C

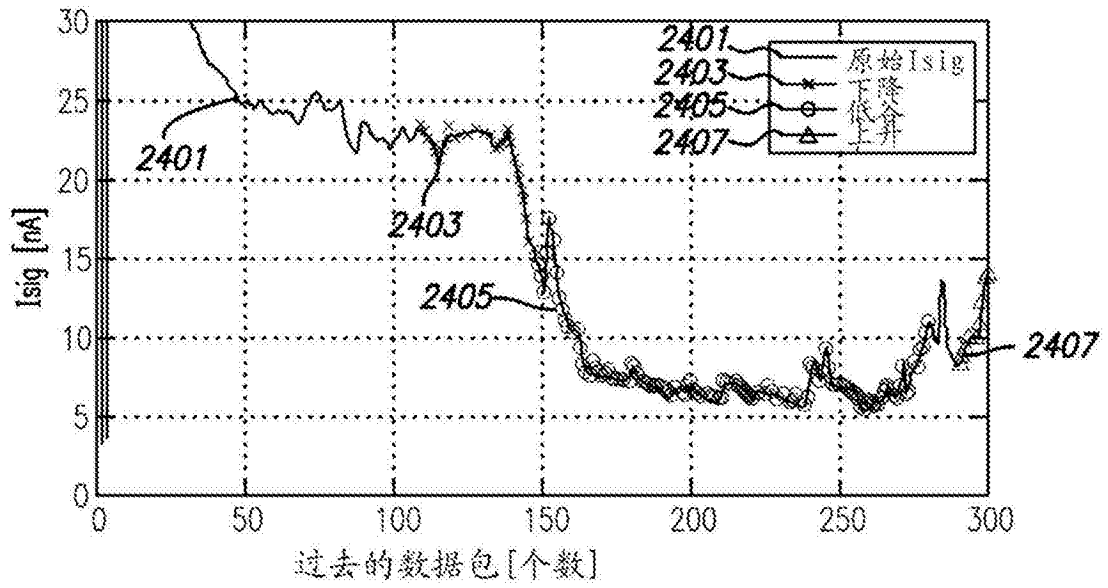


图27

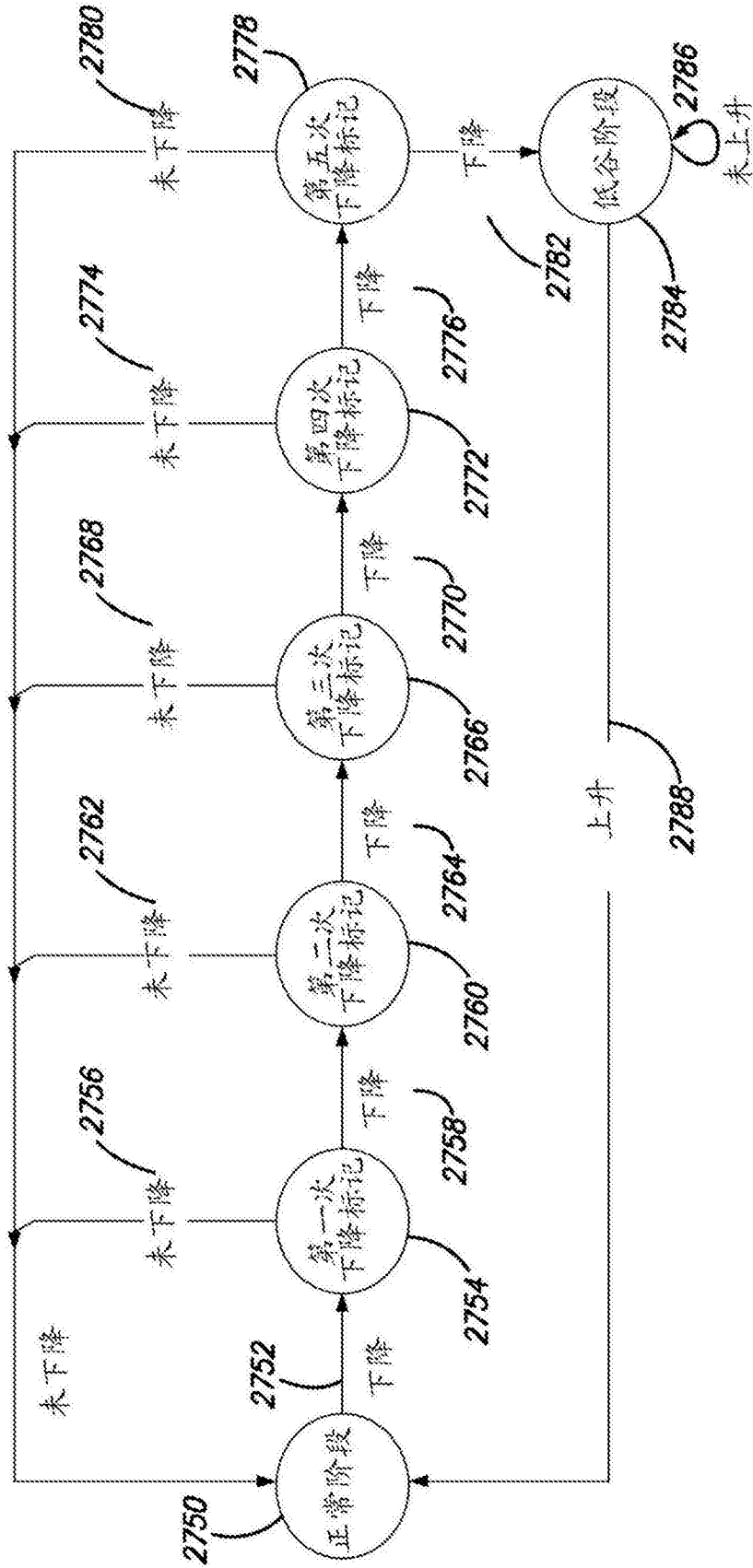


图28

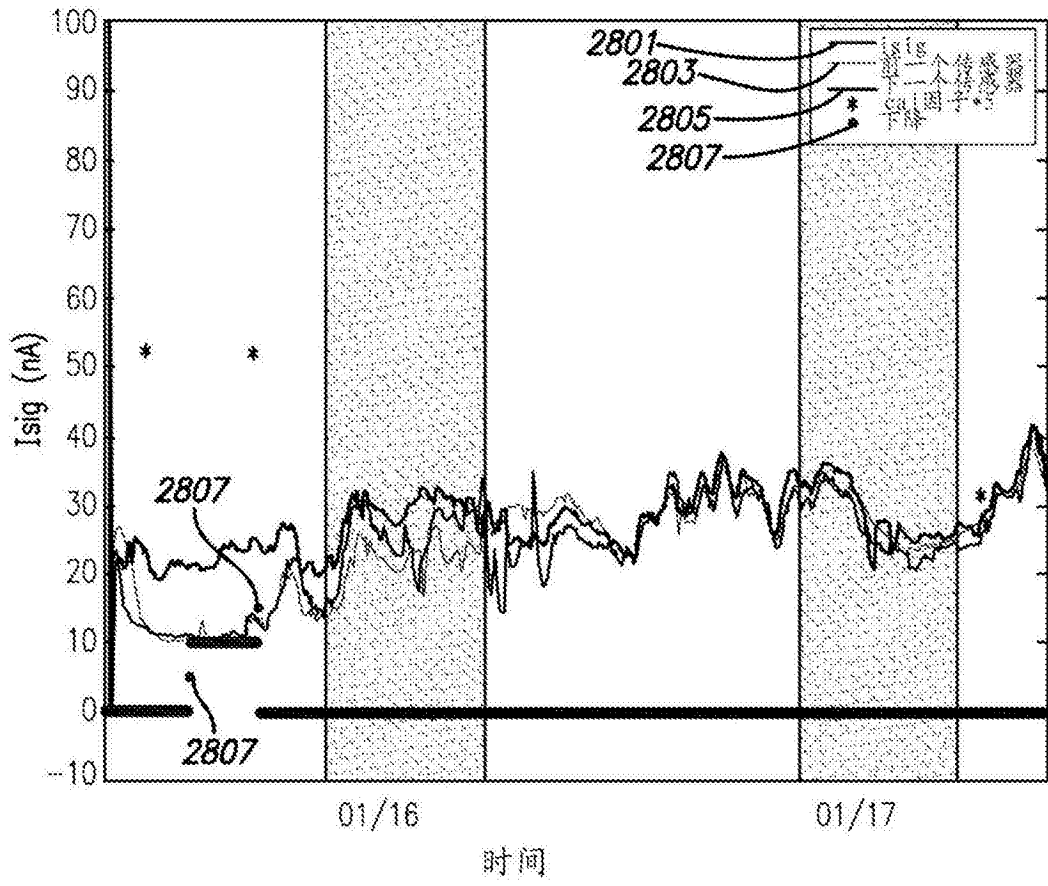


图29

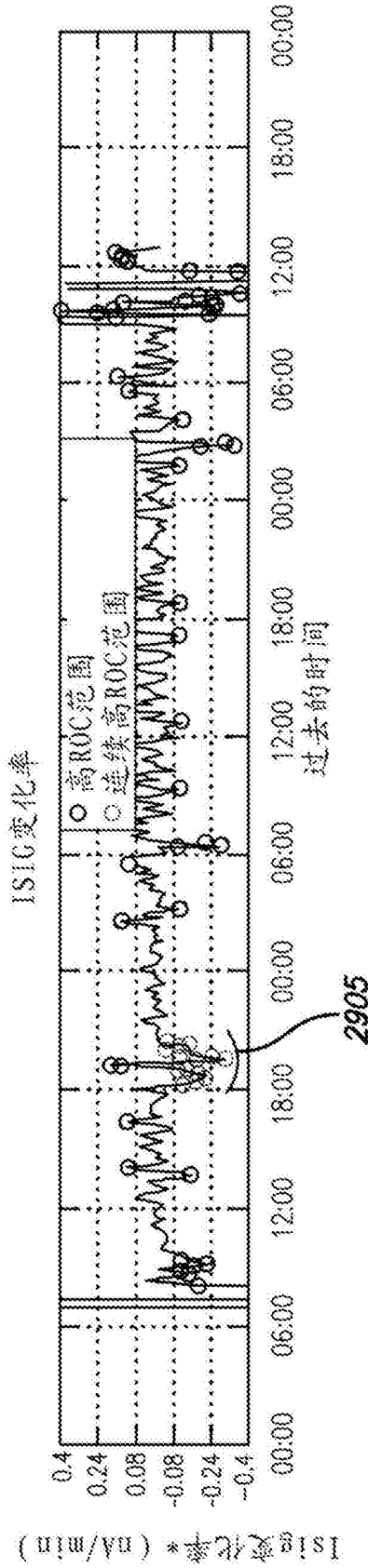


图30A

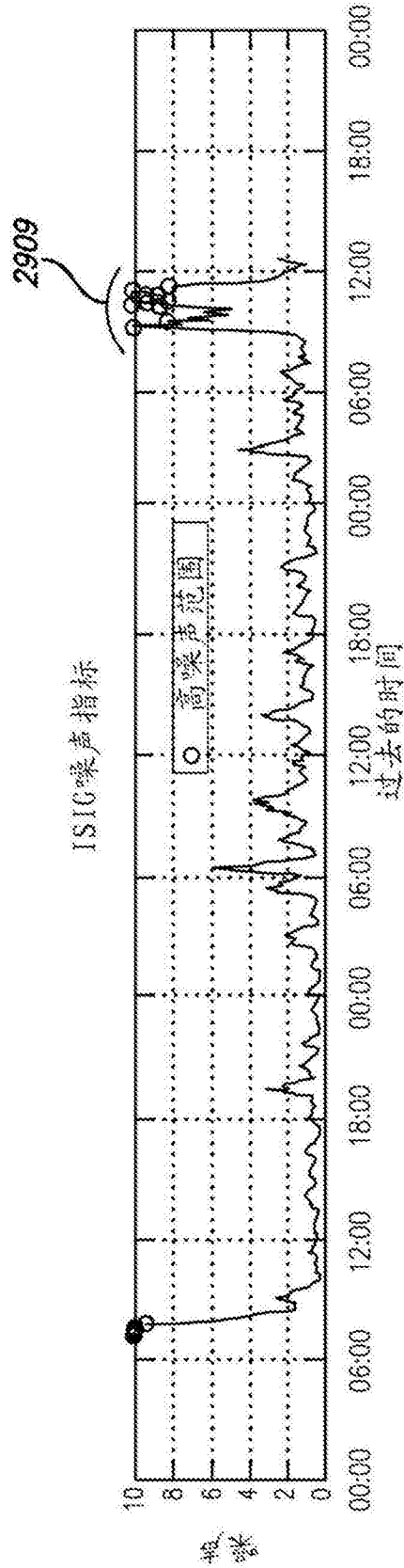


图30B

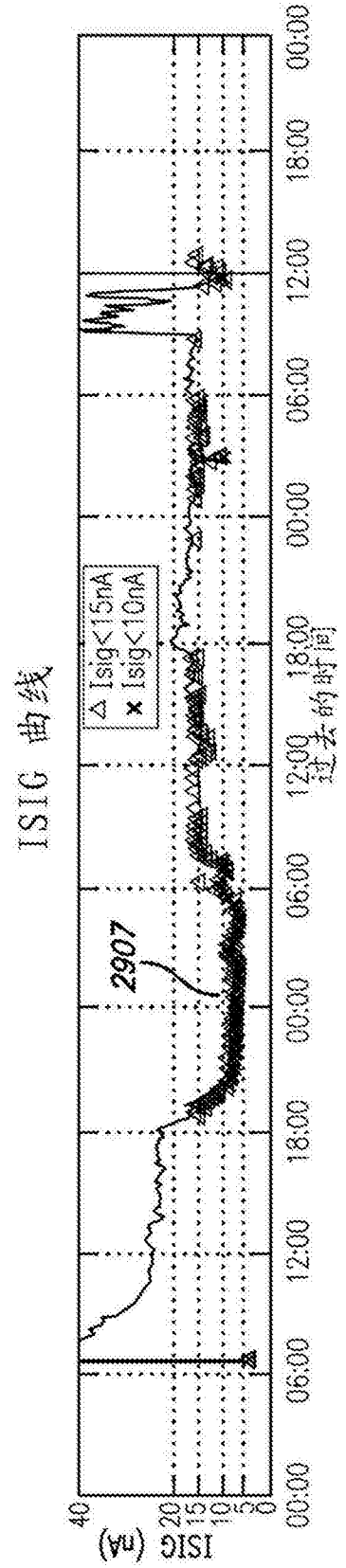


图30C



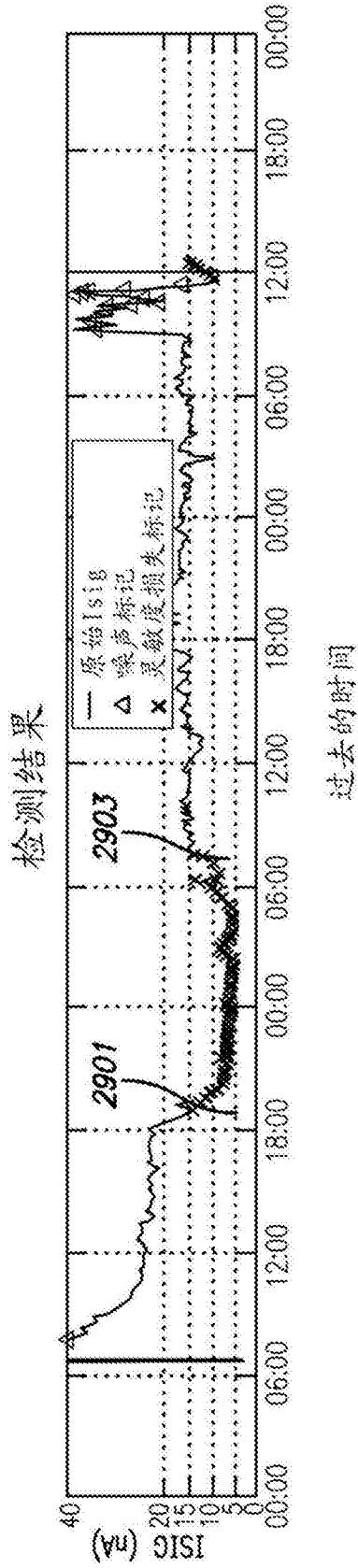


图30D

过去的的时间

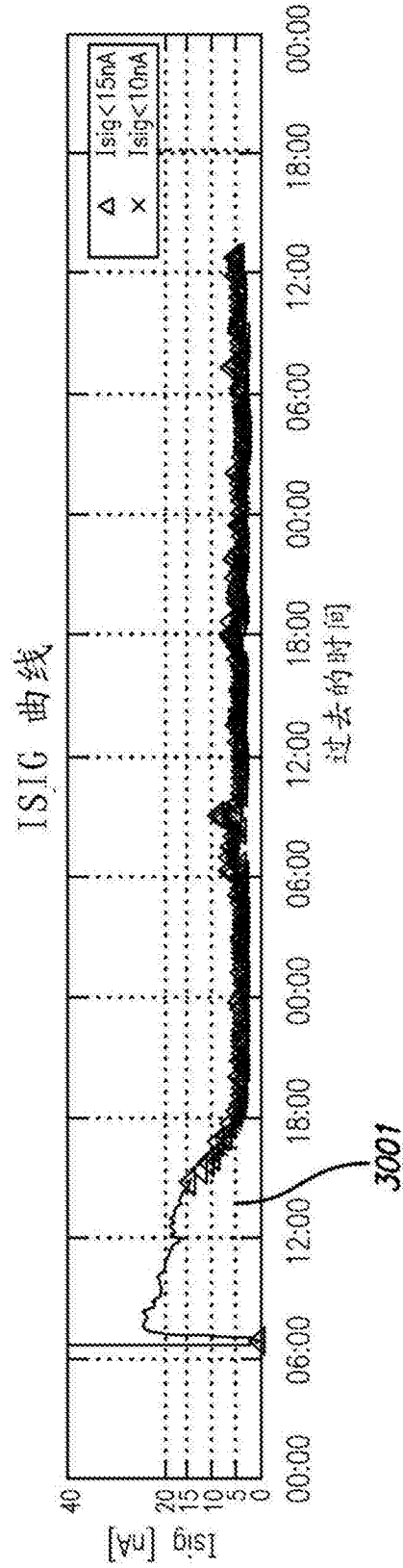


图31A

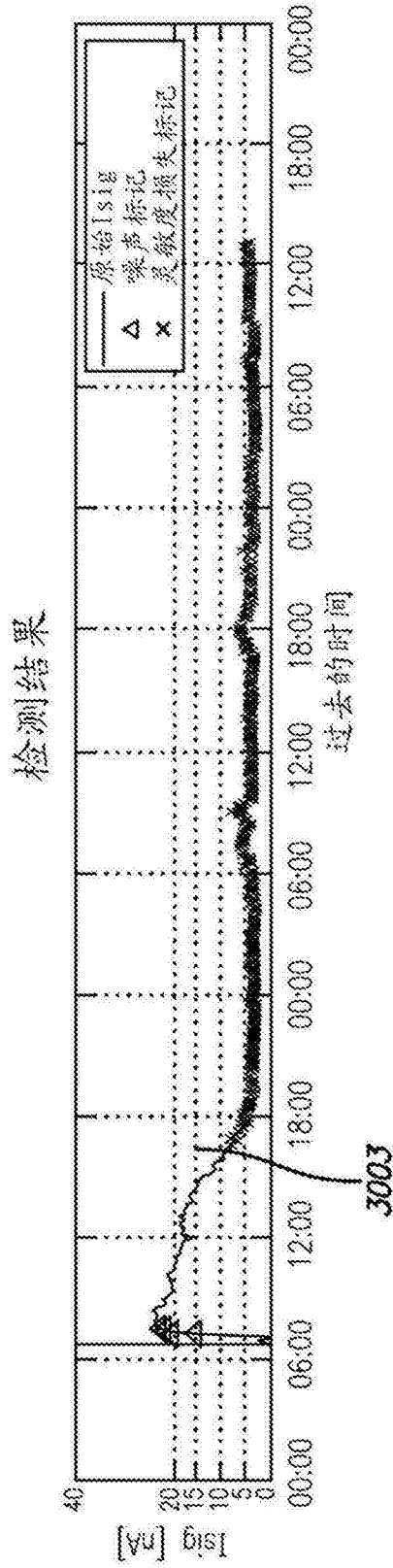


图31B

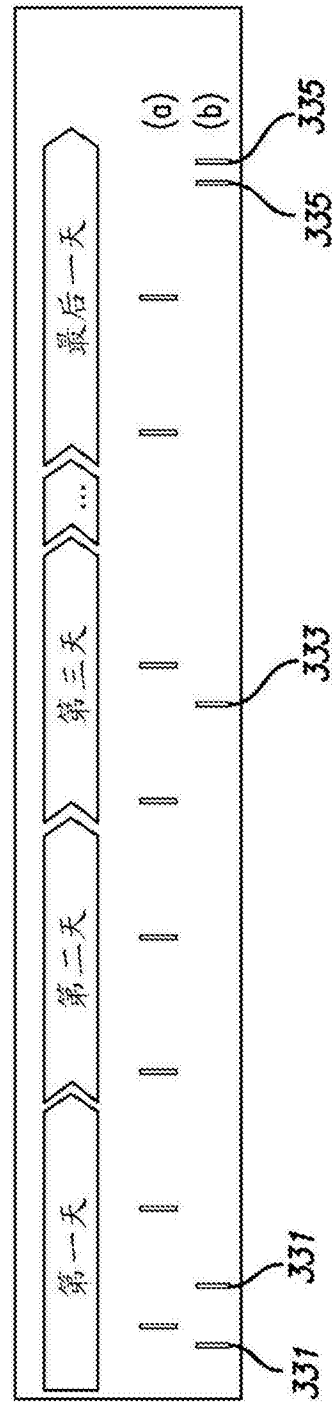


图32

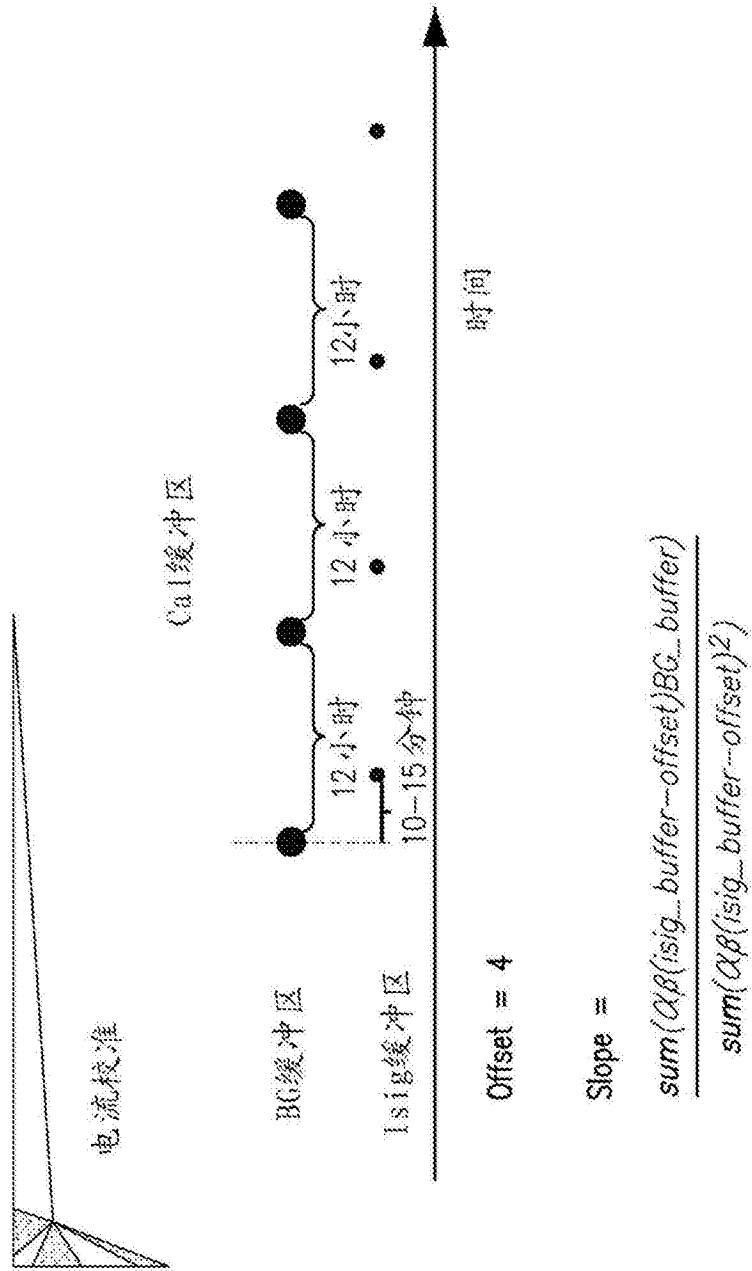
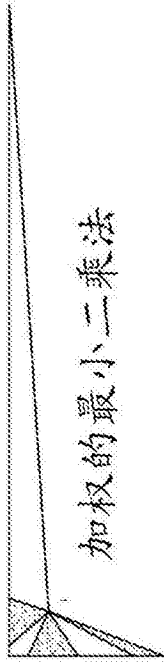


图33



加权的最小二乘法

代替最小化残差平方和，

$$RSS(\beta) = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{x}_i \cdot \beta)^2 \tag{1}$$

我们可以最小化加权平方和，

$$WSS(\beta, w) = \sum_{i=1}^n w_i (y_i - \bar{x}_i \cdot \beta)^2 \tag{2}$$

加权系数: [0.7 0.2 0.07 0.03]

WLS适用条件:

- Ca1缓冲区中BG范围 > 200 mg/dl
- 基于GST3B算法的Ca1 因子 > 4且 > = 6
- 基于WLS方法的Offset > = -8且 < = -4

图34

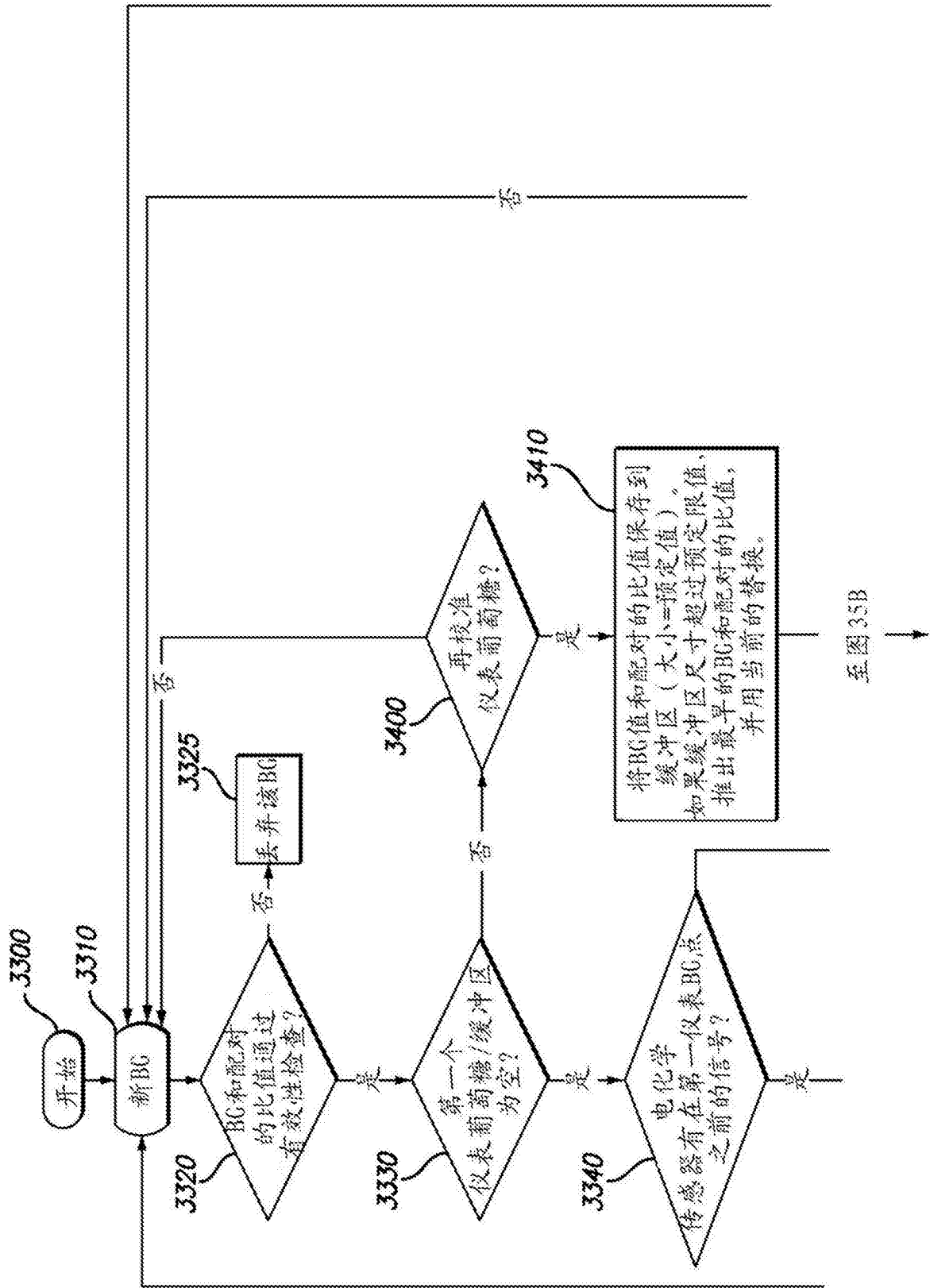


图35A

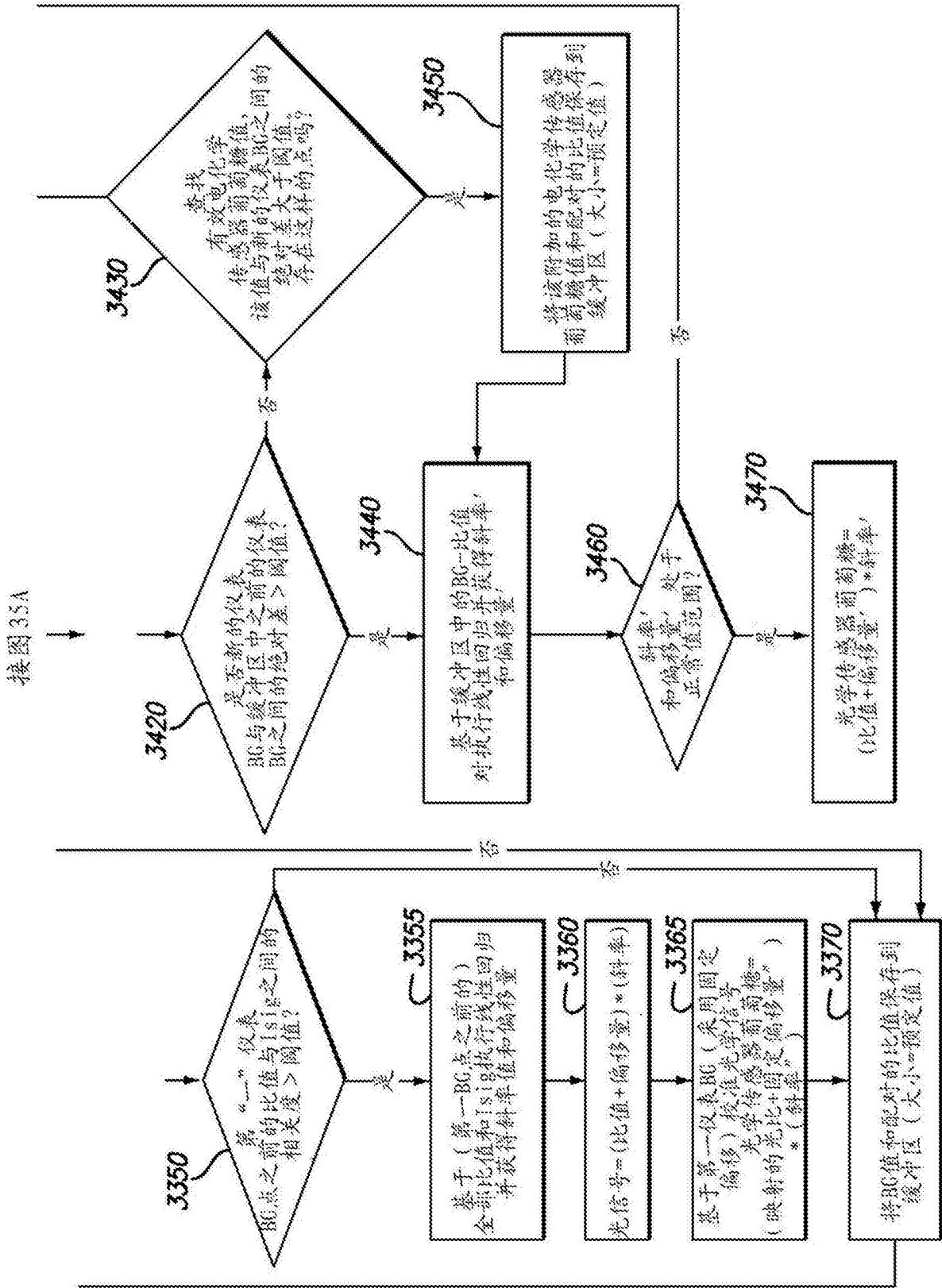


图35B

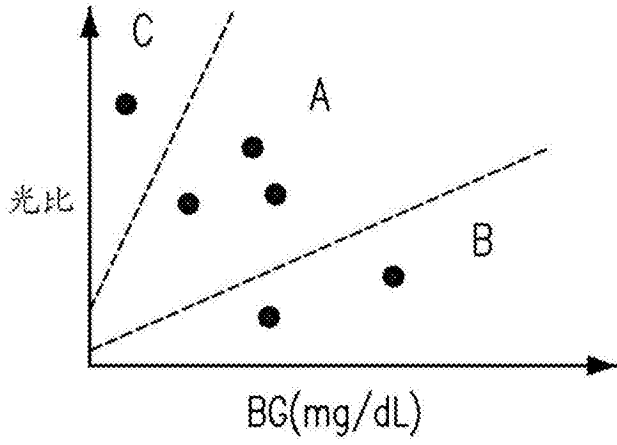


图36

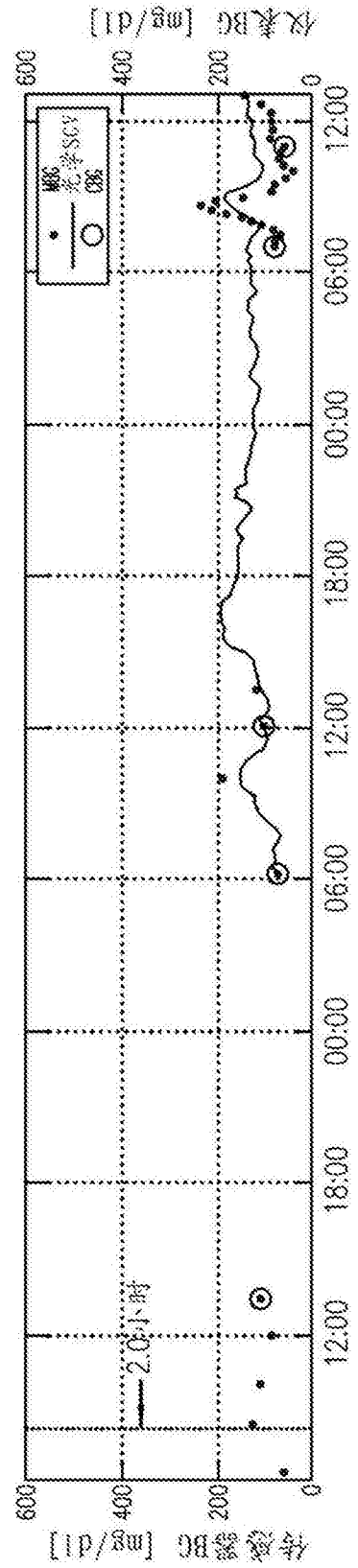


图37A

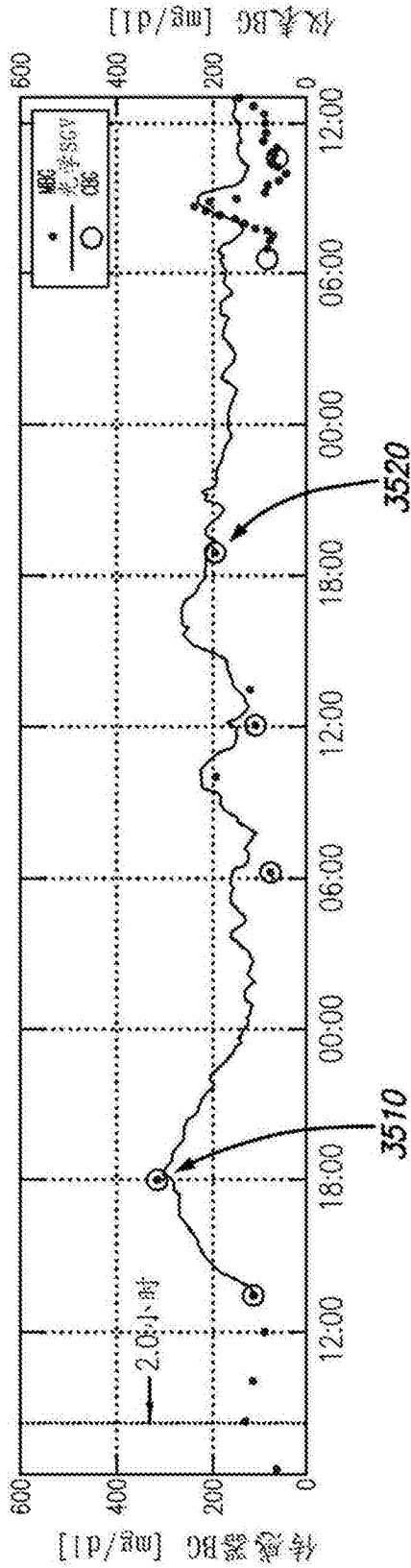


图37B

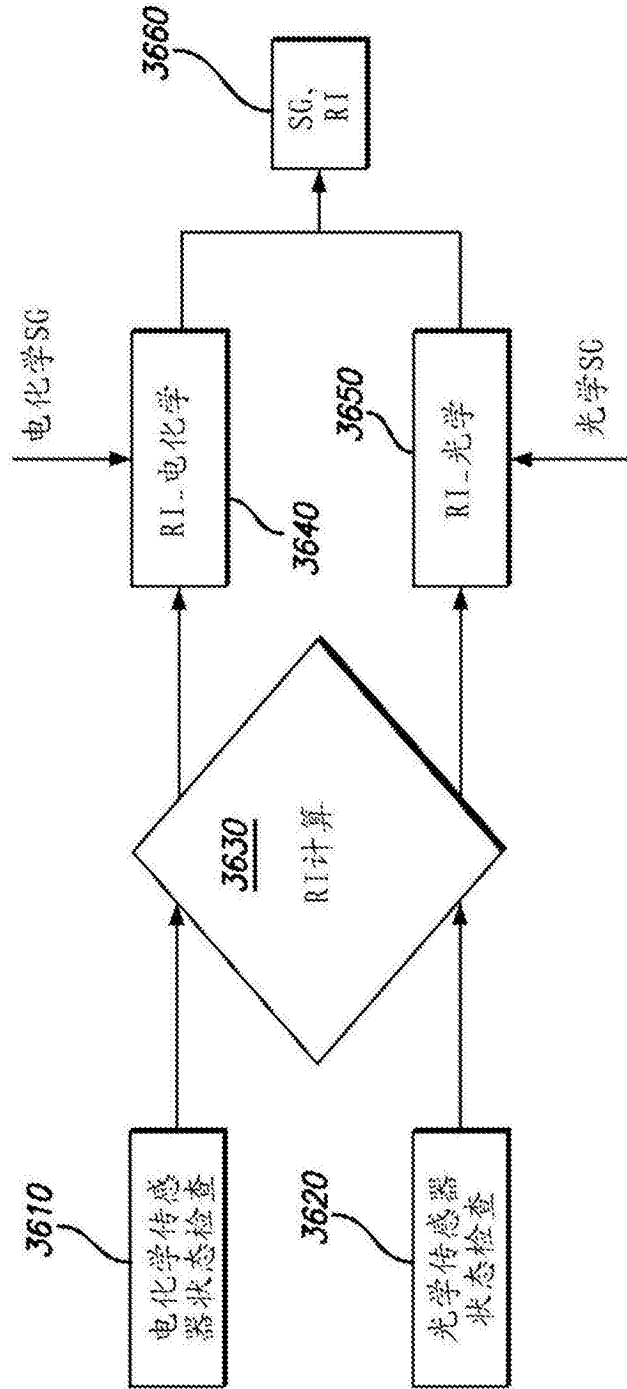


图38



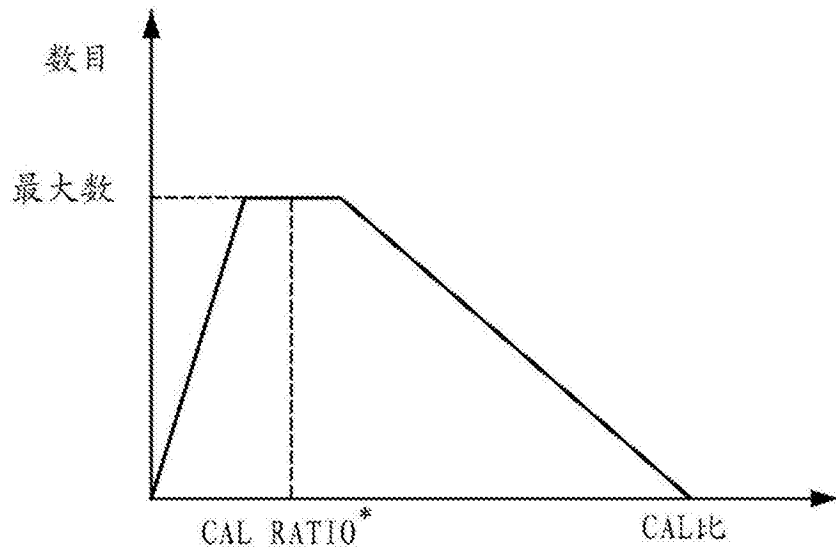


图39

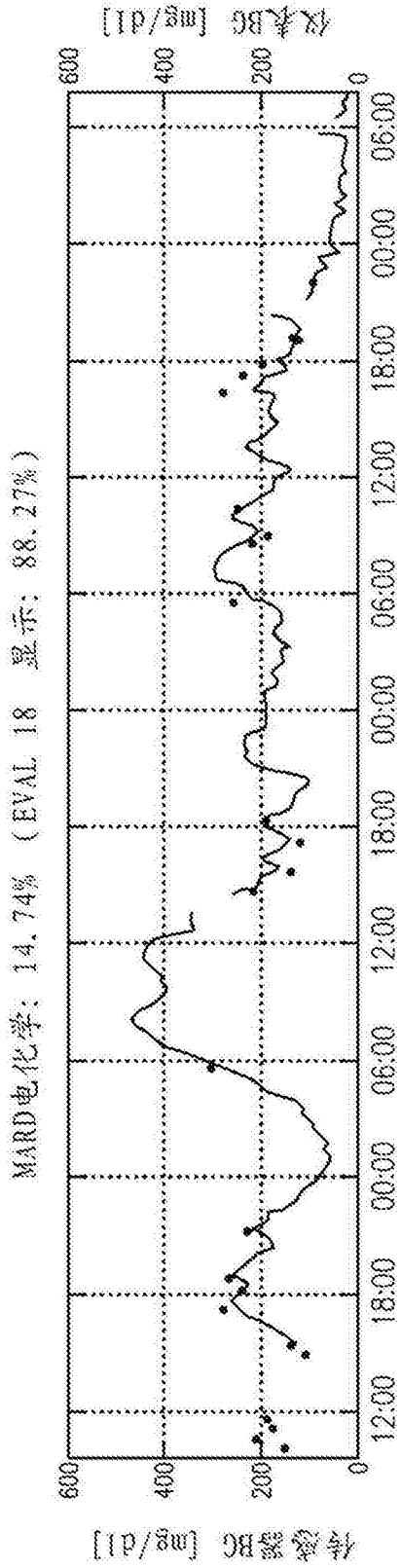


图40A

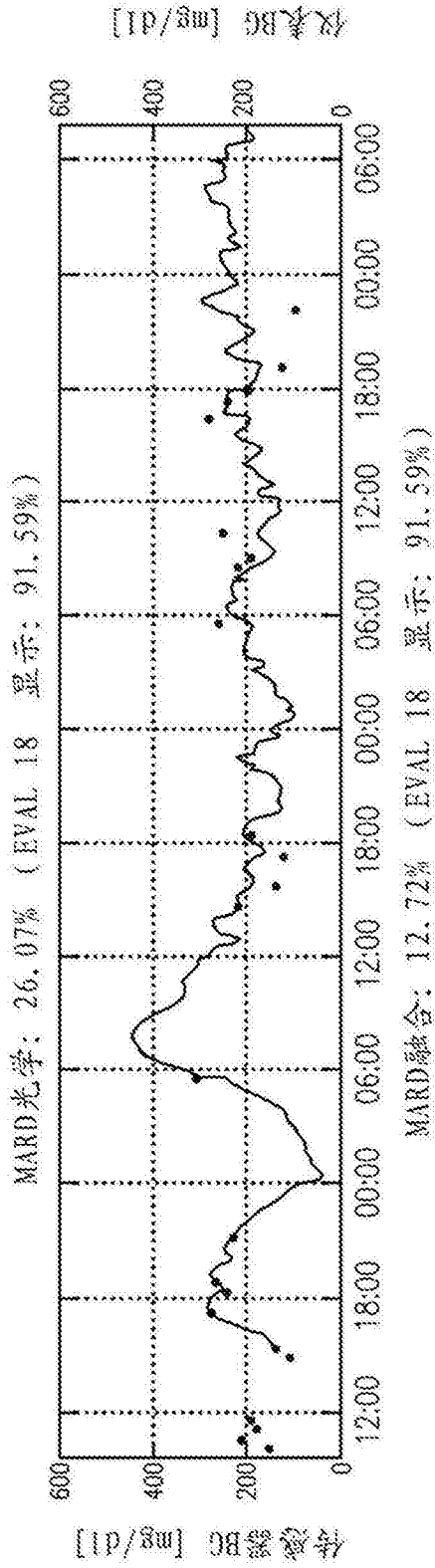


图40B

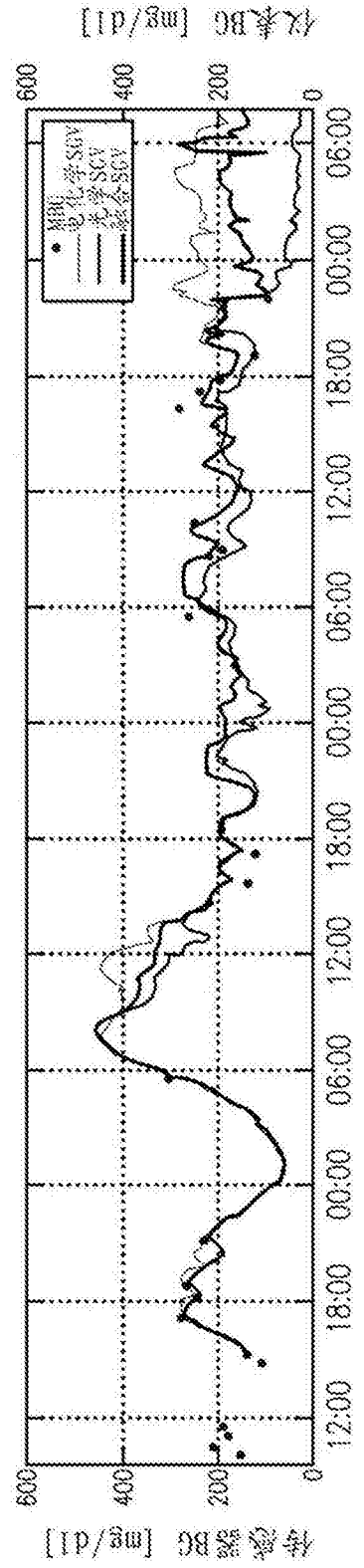
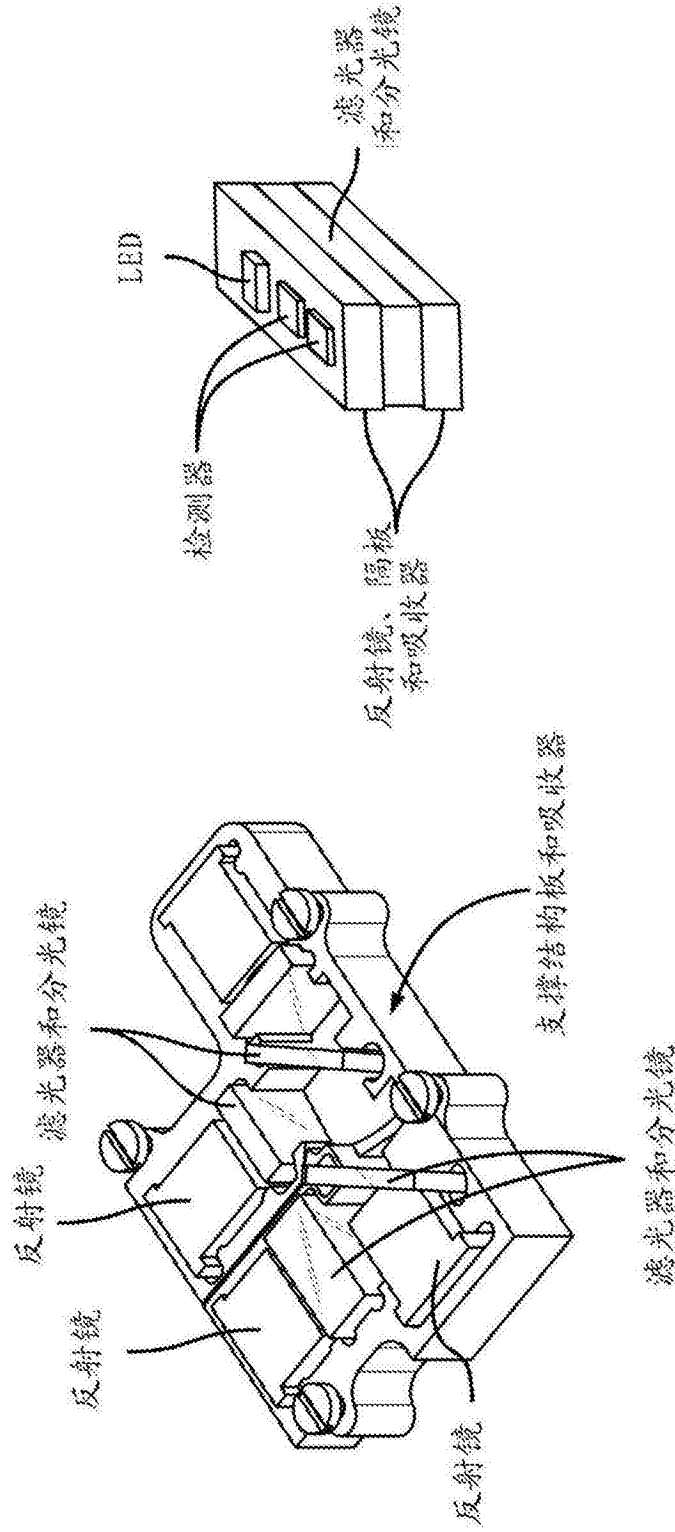


图40C



光学系统含有一个LED和两个检测器

图41

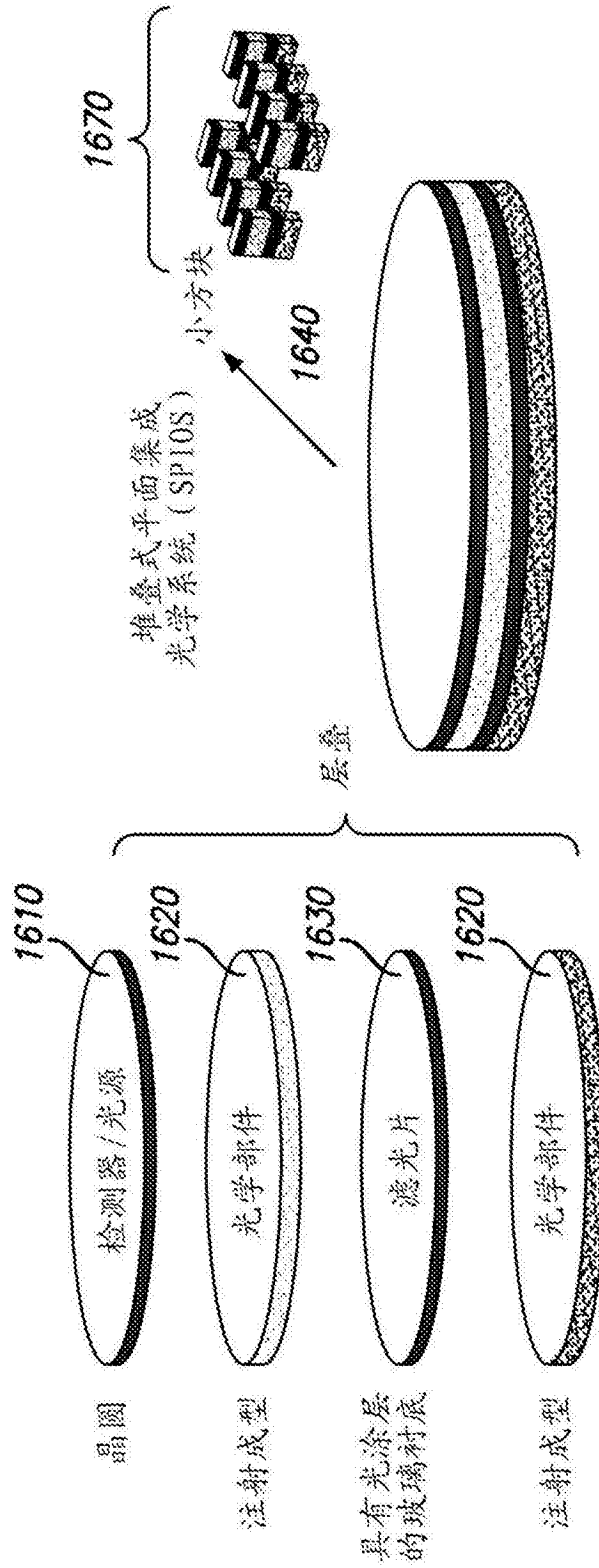


图42

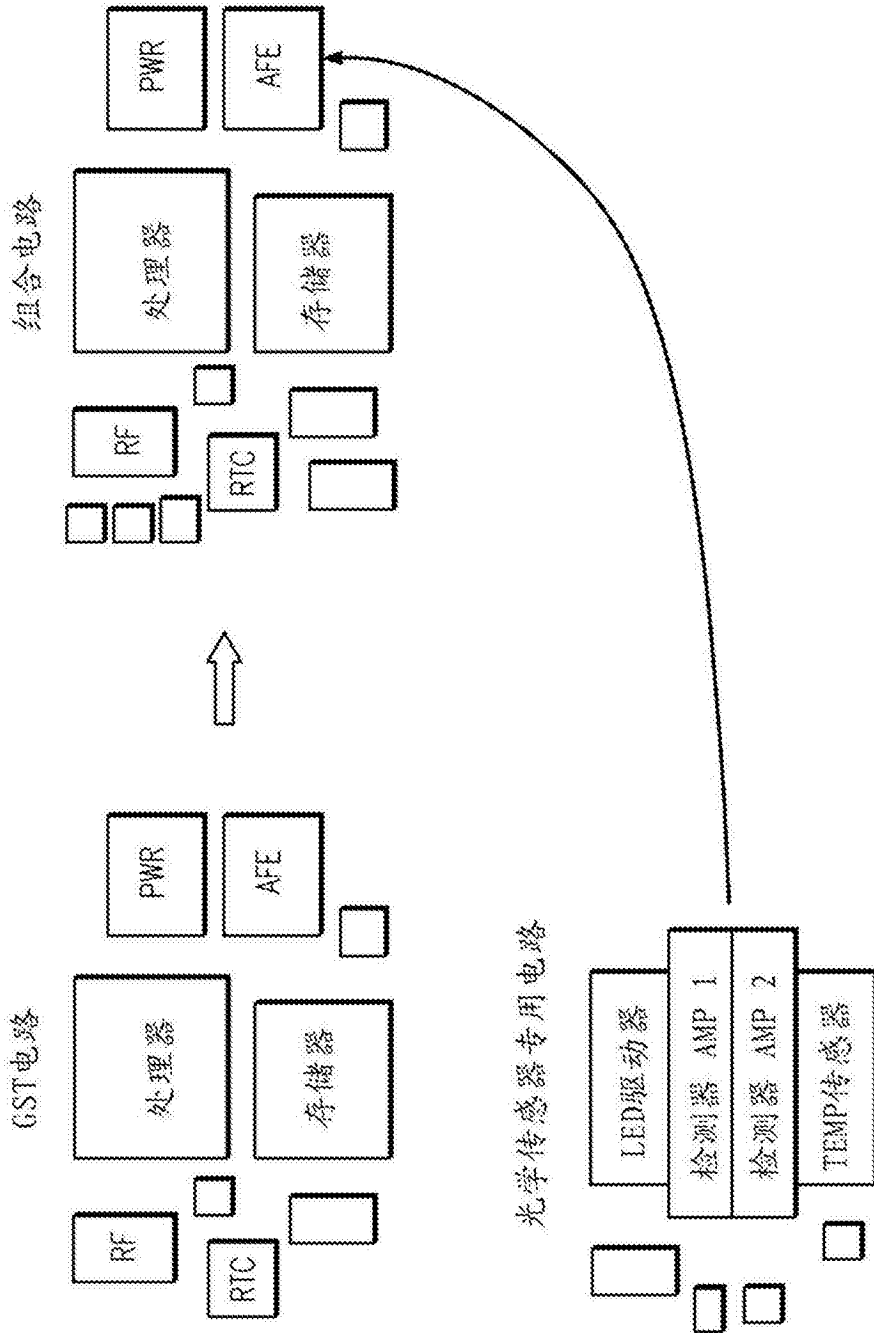


图43

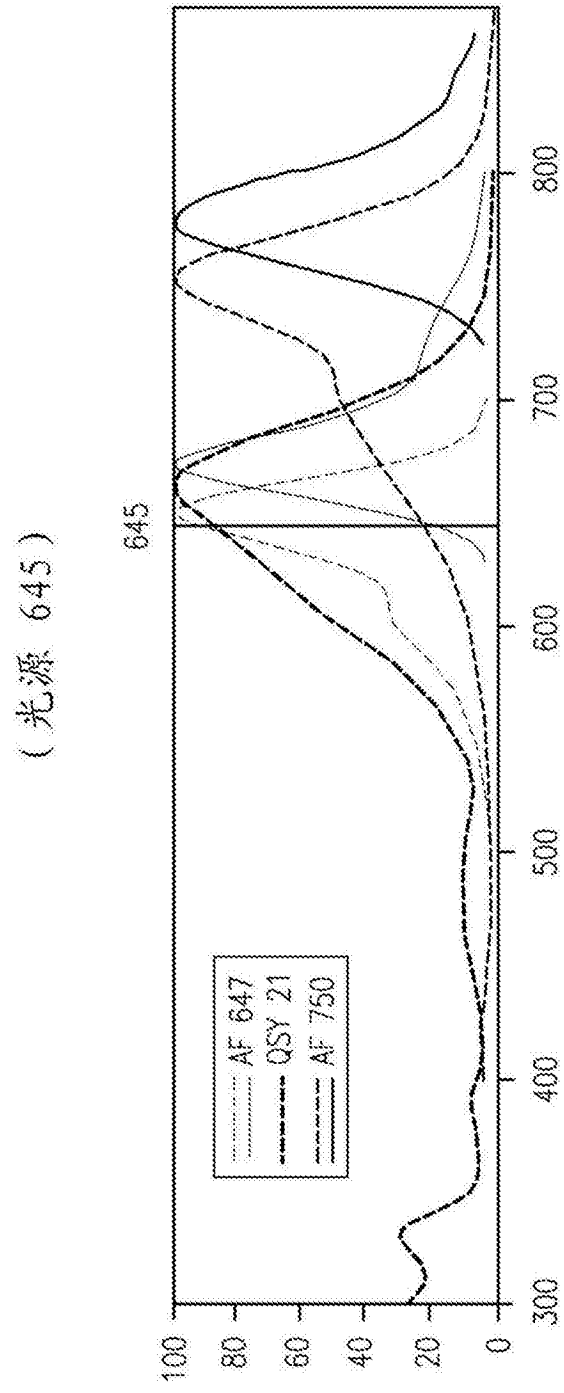


图44

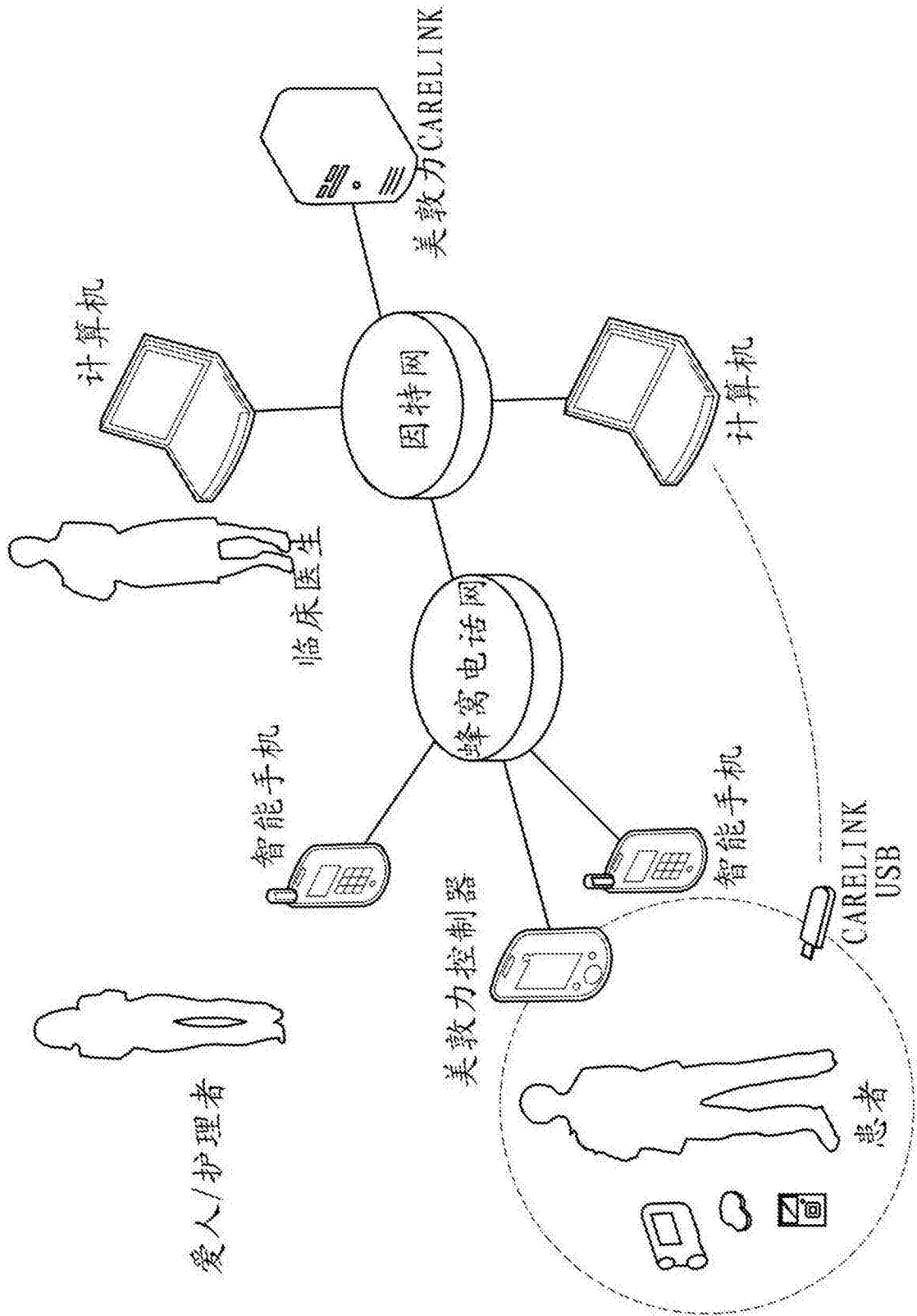


图45

表1: 现有葡萄糖传感器技术、优点和缺点

检测技术	详情		优点	缺点
电化学	酶	第一代	高葡萄糖特异性和灵敏度	干扰, 高电位, 增加的外膜影响响应时间
		第二、三代	高特异性, 低过电位防止了干扰	有毒的中介物、中介物与氧之间的竞争、重复性
	基于非CO <sub>2</sub> 非酶		没有氧干扰	会氧化其他物质
			没有酶降解	对葡萄糖不特定
光学	基于荧光团	荧光和FRET强度	由于葡萄糖结合荧光团导致高葡萄糖特异性	光漂白, 依赖于皮肤色素和厚度
		FRET寿命	独立于散射和荧光团浓度	设备小型化困难
		可视光谱	非创伤性, 使用眼泪可视地测量葡萄糖	化学品过滤、受pH和离子强度影响、时间滞后
		光学相干断层扫描	不受尿素, 离子强度, 温度, 心率和血细胞比容影响	受移动和组织异质性影响
		偏振测定法	可使用可见光, 可小型化	受组织中的散射、pH和温度影响, 不具有特异性


至图46B 

图46A



接图 46A  
↓

	红外光谱	可用可见光, 可小型化	受组织中的散射、pH, 探针位置、发热和温度影响
基于非荧光团	声学光谱学	不受离子强度或蛋白影响	受组织中的散射影响, 小型化困难
	拉曼光谱学	没有冷光和荧光干扰	较长稳定时间, 受组织色素、厚度、红细胞比容
组合	阻抗谱	可测量血管空间的葡萄糖水平, 传感器响应没有延迟	温度、疾病状态可影响测量, 特性变化不特定于葡萄糖
	电磁光谱	可测量血管空间的葡萄糖水平, 传感器响应没有延迟	体温、出汗和移动影响葡萄糖测量

图46B

表2

扰动	光学传感器响应	电化学传感器响应
内生物质即抗坏血酸盐	没有干扰	最低程度地升高葡萄糖水平
外生物质即醋酸盐	减小葡萄糖水平	升高葡萄糖水平，膜减小
生物污垢	没有干扰	灵敏度变化
温度	基线有小变化	通过设计最小化
氧	没有干扰	通过设计最小化

图47

表3: 光学和电化学传感器不准确的原因, 以及简单正交冗余传感器性能的优势。  
 “NB”=没有优势, “PB”=潜在优势, 以及“CB”=明显优势

不准确原因	电化学传感器影响	光学传感器影响	简单电化学冗余的优势	正交冗余的优势	正交冗余+预测诊断的优势	正交冗余传感器补救措施
未充分水合	启动时信号低	启动时信号高	PB	CB	CB	加权平均估计葡萄糖
连接问题	信号丢失	参比信号漂移	PB	CB	CB	诊断连接问题并通知患者
部分拉出信号, 通知	信号减小	对输出没有影响	NB	CB	CB	使用光学信号, 通知替换传感器
局部葡萄糖浓度降低*	信号下降	信号下降	NB	NB	PB	电化学传感器的预测诊断警告局部变化

至图 48B



图48A

接图 48A



局部氧浓度降低	信号向下漂移	没有影响	NB	CB	CB	加权光学信号直到再校准
电活性物质(即醋酸酐)的干扰	信号增强	信号稍微减小	NB	CB	CB	使用不同响应的幅度诊断醋酸酐
糖类的干扰**	没有影响	信号增强	CB	PB	PB	请求基于不同信号再校准
生物污垢	信号减小	没有影响	NB	CB	CB	加权光学信号直到再校准
膜受损	信号减小	参比信号逐渐减小	PB	CB	CB	传感器不会同时经历膜受损

\*传感器周围葡萄糖减少的故障模式, 假定由于到传感器植入部位的糖注入减少  
 \*\*可能与麦芽糖(在一些医院操作(例如腹膜透析)中使用的麦芽糖)有关的干扰经过评估, 以确定该干扰影响传感器响应(该响应为传感器对间质流体中可获得的浓度的响应)的程度

图48B

表4

子系统	描述	准确度决定因素
发送器	设备上电并采样传感器响应	用修改的脉冲序列初始化传感器以改善传感器达到稳定所需的初始磨合时间
算法	发送器或监测器中包含的软件	校准传感器并执行故障检测诊断, 减小仪表值点中出现错误数据或排除这些数据
监测器	接收来自发送器的数据并传送至患者。类似于云端。容纳有BG仪	执行误差校验以消除坏仪表值点对准确度的影响, 并传送工厂参比较准值以帮助发送器诊断
传感器	植入单元和附着于患者皮肤的基部	优化传感器设置改善启动并移除局部影响
化学物质	酶和设置在植入的传感器电路顶部的膜	在过程中消除溶剂和化学反应提高准确度。优化厚度和各层以提高首日动态范围和持久性
附件	附加元件, 例如: sorter设备、盖片和贴片粘合剂	Seter减小插入创伤。盖片和贴片粘合剂防止传感器移动, 该移动会减小准确度或导致使用寿命提前结束

图49

表5

	甘露聚糖结合凝集素 (MBL)	葡萄糖半乳糖结合蛋白 (GGBP)	伴刀豆球蛋白 A (Con A)	抗体 (Ab's)	硼酸
葡萄糖受体的描述	自然出现人凝集素。所有的人都携带，作为先天免疫系统的一部分 <sup>(1)</sup>	在例如 <i>E. Coli</i> 自然出现周质蛋白。参与趋化现象 (细胞移动) 和新陈代谢	刀豆中的化学防护物，有助于保护盖，刀豆被吃掉	任何高级生物的反应的一部分	合成受体，具有简单的结合位点。二大结合位点建立结合
特异性和亲和性	在临床范围内甘露糖和葡萄糖的结合自然选择 (认识到 <i>E. Coli</i> 上的外来糖基化)	对半乳糖和葡萄糖的选择。野生型蛋白从基因方面修改以适合临床范围	对甘露糖和葡萄糖的选择。自然和修改型适合范围和修床	通过筛选库，Ab's 可制造成适合临床范围。通过 Ab's 的高变化产生 Ab 变体 <sup>(2)</sup>	立体异构糖 (甘露糖和葡萄糖) 之间的选择难获取
稳定性	在 37°C、人类离子 ( $Ca^{2+} = 1.25mM$ ) 和代谢物 (mM) 浓度、稳定性的自然选择	体温的自然选择 ( <i>E. Coli</i> 为大肠细菌)。野生型优化用于低 $Ca^{2+}$ (0.1 $\mu M$ ) 和低代谢物 ( $\mu M$ ) 浓度 <sup>(3)</sup>	在 37°C 弱 <sup>(4)</sup>	依赖 Ab，通常没有信息	
调节	使用高 MBL 浓度进行了阶段 1 <sup>(5)</sup> 和阶段 2 <sup>(6)</sup> 临床研究，并且没有发现简化调节途径	没有找到文献。通常有未修改的人类蛋白具有调节途径 (但胰岛素重组产生)	已知使人类细胞聚集 <sup>(7)</sup>	作为药物，Ab 变体已获批准，但是特定的 AB 是新化学个体并且需要调节途径 <sup>(8)</sup>	新化学个体需要测试

至图 50B



图50A

接图 50A

无菌状态	湿和干的电子束 <sup>4)</sup>	无菌组装 <sup>3)</sup> (GBP 不可暴露于电子束或 $\gamma$ 辐射 (自由基形成))	没有找到信息	没有找到信息	在灭菌期间芳族硼酸与活性氧物质 (ROS) 反应, 并由此失去结合能力 <sup>3)</sup>
来源/生产	血清衍生 (hMBL) <sup>5)</sup> 或重组 (rhMBL), 重组来自哺乳动物细胞系以获得正确的糖基化 <sup>6)</sup>	根据 E. Coli 重组, 像 E. Coli 那样的简单细菌不能提供糖基化。	从刀豆提取	在 E. Coli 或哺乳动物细胞系中表达	化学合成
研发时间	从 2003 年起	2002 年之前开始 <sup>4)</sup>	1982 年首次公布 <sup>3)</sup>	2002 年到 2005 年, 非常有限的成功 <sup>3)</sup>	1998 年之前开始
参考	1) Mol Immunol 40(2003)423 2) Scand J Immunol 2004 51(1) 97 3) Eur J Cancer 2009 45(4) 505 4) MDT Results 5) Vbx Song, 2007 92(4) 338-50 6) Biochem Soc. Trans. 2003 31(4).763-7	1) Biochem J. 2004 381(1) 97-103 2) J Biol Chem 262(1987)12570 3) Patent WO2007/022485 4) Biosens Bioelectron. 19(2004)653 (first manus 2002)	1) PreciSense results 2) Nature 282(1979) 736 3) Diabetes Care. 5(1982)3245	1) Front Biosci. 13(2008)1117 2) Nat Biotechnol. 23(2005)1105 3) PreciSense attempts both immunizing mice and screening libraries	1) US Pat US2011/0081727

图50B

表6: 各准确度对正交冗余传感器的影响

P(a)	P(b)	P(a 或 b)
70%	70%	91.00%
70%	75%	92.50%
75%	75%	93.75%
75%	80%	95.00%
80%	80%	96.00%
90%	90%	99.00%

图51