



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103732130 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201180031089. 2

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

(22) 申请日 2011. 06. 22

44202

## (30) 优先权数据

61/357, 803 2010. 06. 23 US

代理人 温旭 郝传鑫

12/914, 969 2010. 10. 28 US

A61B 5/00 (2006. 01)

## (85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/145 (2006. 01)

2012. 12. 24

A61B 5/1495 (2006. 01)

A61B 5/1486 (2006. 01)

## (86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/041336 2011. 06. 22

## (87) PCT国际申请的公布数据

W02011/163294 EN 2011. 12. 29

## (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 罗英 丽贝卡·K·戈特利布

米纳·拉马钱德兰 赵嘉宏

南迪塔·丹格-帕特尔

迈克尔·克列姆廖夫斯基

杰斐逊·罗斯

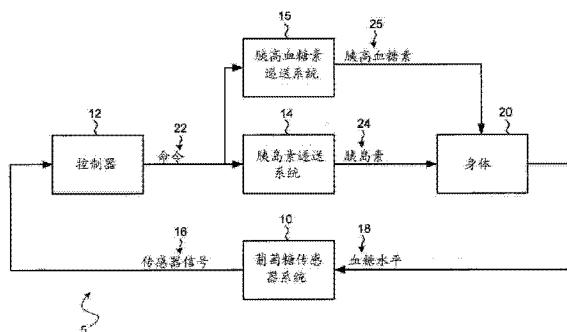
权利要求书3页 说明书23页 附图19页

## (54) 发明名称

葡萄糖传感器信号稳定性分析

## (57) 摘要

本发明公开了用于葡萄糖传感器信号稳定性分析的方法和装置。在某些示例实施方式中，可以获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列。至少部分地基于所述样本序列，可以确定至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势。可以至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。本文公开了其他示例实施方式。



1. 一种方法包括：

获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列；

至少部分地基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量；以及

至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

2. 如权利要求 1 所述的方法，进一步包括：

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值的比较，产生报警信号。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述评价包括：

将所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少第一预定阈值和第二预定阈值进行比较。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述评价进一步包括：

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值的比较，评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第一状态；

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值和所述第二预定阈值的比较，评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第二状态；以及

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第二预定阈值的比较，评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第三状态。

5. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述评价进一步包括：

至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量、所述第一预定阈值、和所述第二预定阈值确定表示所述至少一个传感器信号偏离所述患者的血糖水平的严重程度的至少一个数值。

6. 如权利要求 1 所述的方法，进一步包括：

从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取所述至少一个传感器信号，

其中所述评价潜在趋势的至少一个度量反映从所述一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取的所述至少一个传感器信号的明显可靠性。

7. 如权利要求 1 所述的方法，进一步包括：

至少部分地响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性改变所述患者的胰岛素输注治疗。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述确定包括：

使用至少部分地源自所述至少一个传感器信号的样本序列的线性回归的斜率产生所述评价潜在趋势的至少一个度量。

9. 如权利要求 8 所述的方法，进一步包括：

将所述至少一个传感器信号的样本序列进行变换以得到单调曲线，

其中所述产生包括计算所述线性回归的斜率，所述线性回归至少部分地源自所述单调曲线。

10. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述确定包括：

使用至少一个经验模式分解和一个或一个以上样条函数对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解，以从所述至少一个传感器信号中移除相对较高的频率分量。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述确定包括 :

使用至少一个离散小波变换对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解;以及

根据由所述至少一个离散小波变换产生的一个或一个以上近似系数重建平滑信号。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述确定包括 :

至少部分地基于前次样本的趋势估计和增长项迭代更新所述至少一个传感器信号的样本序列的多个样本的趋势估计。

13. 一种装置包括 :

控制器,用于获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列,所述控制器包括用于实现下述操作的一个或一个以上处理器:

至少部分地基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量;以及

至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

14. 如权利要求 13 所述的装置,其中所述控制器的一个或一个以上处理器还用于:

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值的比较,产生报警信号。

15. 如权利要求 13 所述的装置,其中所述控制器能够通过下述进行评价:

将所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少第一预定阈值和第二预定阈值进行比较。

16. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述控制器还能够通过下述进行评价:

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第一状态;

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值和所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第二状态;以及

响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第三状态。

17. 如权利要求 15 所述的装置,其中所述控制器还能够通过下述进行评价:

至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量、所述第一预定阈值、和所述第二预定阈值确定表示所述至少一个传感器信号偏离所述患者的血糖水平的严重程度的至少一个数值。

18. 如权利要求 13 所述的装置,其中所述控制器的所述一个或一个以上处理器还用于:

从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取所述至少一个传感器信号,

其中所述评价潜在趋势的至少一个度量反映从所述一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取的所述至少一个传感器信号的明显可靠性。

19. 如权利要求 13 所述的装置,其中所述控制器的所述一个或一个以上处理器还用于:

至少部分地响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性改变所述患者的胰岛素输注治疗。

20. 如权利要求 13 所述的装置,其中所述控制器能够通过下述进行确定:

使用至少部分地源自所述至少一个传感器信号的样本序列的线性回归的斜率产生所述评价潜在趋势的至少一个度量。

21. 如权利要求 20 所述的装置，其中所述控制器的所述一个或一个以上处理还用于：对所述至少一个传感器信号的样本序列进行变换以得到单调曲线，

其中所述控制器能够通过计算所述线性回归的斜率来产生所述评价潜在趋势的至少一个度量，所述线性回归至少部分地源自所述单调曲线。

22. 如权利要求 13 所述的装置，其中所述控制器能够通过下述进行确定：

使用至少一个经验模式分解和一个或一个以上样条函数来对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解，以从所述至少一个传感器信号中移除相对较高的频率分量。

23. 如权利要求 13 所述的装置，其中所述控制器能够通过下述进行确定：

使用至少一个离散小波变换对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解；以及

根据由所述至少一个离散小波变换产生的一个或一个以上近似系数重建平滑信号。

24. 如权利要求 13 所述的装置，其中所述控制器能够通过下述进行确定：

至少部分地基于前次样本的趋势估计和增长项迭代更新所述至少一个传感器信号的样本序列的多个样本的趋势估计。

25. 一种系统包括：

用于获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列的装置；

用于至少部分地基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量的装置；以及

用于至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性的装置。

26. 一种物品包括：

至少一种存储介质，所述至少一种存储介质具有存储于其中的由一个或一个以上处理器可执行以进行下述操作的指令：

获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列；

至少部分地基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量；以及

至少部分地基于所述评价潜在趋势的至少一个度量来评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

## 葡萄糖传感器信号稳定性分析

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求 2010 年 6 月 23 提交的美国临时专利申请第 61/357,803 号、2010 年 10 月 28 日提交的美国非临时专利申请第 12/914,969 号的优先权的 PCT 申请，上述文献在此通过引用全部并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文公开的主题涉及葡萄糖传感器信号稳定性分析，包括，作为示例而非限制，通过试图检测传感器信号的响应能力的变化来分析葡萄糖传感器信号的稳定性。

### 背景技术

[0004] 正常健康人的胰腺响应血浆葡萄糖水平升高而产生和释放胰岛素到血流中。当需要时，位于胰腺中的  $\beta$  细胞 ( $\beta$  细胞) 产生和分泌胰岛素到血流中。如果  $\beta$  细胞丧失功能或死亡，称为 I 型糖尿病的病症（或在一些情形下，如果  $\beta$  细胞产生的胰岛素的数量不足，称为 II 型糖尿病的病症），那么可以由另外的源向身体提供胰岛素以维持生命或健康。

[0005] 传统上，由于胰岛素不能口服，所以使用注射器注射胰岛素。最近，在多种医疗情况下，输注泵疗法的使用已越来越多，包括用于向糖尿病患者递送胰岛素的输注泵疗法。例如，外部输注泵可以佩戴在腰带上、口袋内等，并且所述输注泵可以使用放置在皮下组织的经皮针或套管经由输注管将胰岛素递送至体内。

[0006] 1995 年时，在美国，少于 5% 的 I 型糖尿病患者使用输注泵疗法。目前，在美国，900,000 以上的 I 型糖尿病患者中超过 7% 的患者开始使用输注泵疗法。使用输注泵的 I 型糖尿病患者的百分数当前正以每年超过 2% 的速率增长。而且，II 型糖尿病患者的数据正以每年 3% 或更高的速率增长，并且越来越多的使用胰岛素的 II 型糖尿病患者也采用输注泵。内科医生已经认识到持续的输注可更好的控制糖尿病患者的状况，所以他们也越来越地嘱咐患者采用持续的输注。

[0007] 闭环输注泵系统可包括自动地和 / 或半自动地控制以将胰岛素输注至患者的输注泵。可以控制胰岛素的输注以基于例如从嵌入的血糖传感器获得（例如，实时获得）的血糖测量值的时间和数量进行。闭环输注泵系统除了递送胰岛素，还可以递送胰高血糖素来控制患者的血糖和 / 或胰岛素水平（例如，在低血糖场景下）。胰高血糖素的递送还可以基于例如从嵌入的血糖传感器获得（例如，实时获得）的血糖测量值。

### 发明内容

[0008] 简要而言，示例实施方式可涉及用于葡萄糖传感器信号可靠性分析的方法、系统、装置和 / 或物品等。葡萄糖监测系统（包括设计为调整患者的葡萄糖水平和 / 或持续地（例如，重复地、定期、至少基本上持续地，等）工作的那些葡萄糖监测系统）可包括葡萄糖传感器信号，可对该葡萄糖传感器信号进行可靠性评价。更具体而言，仅作为示例，葡萄糖传感器信号上的可靠性评价可包括用以检测信号的响应能力明显变化的葡萄糖传感器信号稳

定性评价。

[0009] 在一种或一种以上示例实施方式中,一种方法可包括:获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列;至少部分基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量;以及至少部分基于所述评价潜在趋势的至少一个度量评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

[0010] 在至少一种示例实施方式中,所述方法进一步可包括:响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值的比较产生报警信号。

[0011] 在至少一种示例实施方式中,所述评价可包括:将所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少第一预定阈值和第二预定阈值进行比较。在至少一种其他示例实施方式中,所述评价进一步可包括:响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第一状态;响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值和所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第二状态;以及响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第三状态。在至少一种其他示例实施方式中,所述评价进一步可包括:至少部分基于所述评价潜在趋势的至少一个度量、所述第一预定阈值、所述第二预定阈值确定指示所述至少一个传感器信号偏离所述患者的血糖水平的偏离的严重程度的至少一个数值。

[0012] 在至少一种示例实施方式中,所述方法进一步可包括:从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取所述至少一个传感器信号,其中所述评价潜在趋势的至少一个度量反映从所述一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取的所述至少一个传感器信号的明显可靠性。在至少一种示例实施方式中,所述方法可进一步包括:至少部分响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性改变所述患者的胰岛素输注治疗。

[0013] 在至少一种示例实施方式中,所述确定可包括:使用至少部分源自所述至少一个传感器信号的样本序列的线性回归的斜率产生所述评价潜在趋势的至少一个度量。在至少一种其他示例实施方式中,所述方法可包括:将所述至少一个传感器信号的样本序列进行变换以得到单调曲线,其中所述产生可包括计算所述线性回归的斜率,所述线性回归至少部分源自所述单调曲线。

[0014] 在至少一种示例实施方式中,所述确定可包括:使用至少一个经验模式分解和一个或一个以上样条函数来对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解从而从所述至少一个传感器信号中移除相对较高的频率分量。在至少一种示例实施方式中,所述确定可包括:使用至少一个离散小波变换对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解;以及根据由所述至少一个离散小波变换产生的一个或一个以上近似系数重建平滑信号。在至少一种示例实施方式中,所述确定可包括:至少部分基于前次样本的趋势估计和增长项迭代更新所述至少一个传感器信号的样本序列的多个样本的趋势估计。

[0015] 在一种或一种以上示例实施方式中,一种装置可包括:控制器,该控制器用于获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列,所述控制器包括一个或一个以上的处理器用以:至少部分基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量;以及至少部分基于所述评

价潜在趋势的至少一个度量评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

[0016] 在至少一种示例实施方式中,所述控制器的所述一个或一个以上处理器进一步可用于:响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值的比较而产生报警信号。

[0017] 在至少一种示例实施方式中,所述控制器能够通过下述进行评价:将所述评价潜在趋势的至少一个度量与至少第一预定阈值和第二预定阈值进行比较。在至少一种其他示例实施方式中,所述控制器还可以能够通过下述进行评价:响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第一状态;响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第一预定阈值和所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第二状态;以及响应所述评价潜在趋势的至少一个度量与所述第二预定阈值的比较,评价所述至少一个传感器信号的可靠性处于第三状态。在至少一种其他示例实施方式中,所述控制器还能够通过下述进行评价:至少部分基于所述评价潜在趋势的至少一个度量、所述第一预定阈值、和所述第二预定阈值确定表示所述至少一个传感器信号偏离所述患者的血糖水平的严重程度的至少一个数值。

[0018] 在至少一种示例实施方式中,所述控制器的一个或一个以上处理器还可用于:从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取所述至少一个传感器信号,其中所述评价潜在趋势的至少一个度量反映从所述一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获取的所述至少一个传感器信号的明显可靠性。在至少一种示例实施方式中,所述控制器的所述一个或一个以上处理器还可用于:至少部分响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性改变所述患者的胰岛素输注治疗。

[0019] 在至少一种示例实施方式中,所述控制器可以能够通过下述进行确定:使用至少部分源自所述至少一个传感器信号的样本序列的线性回归的斜率产生所述评价潜在趋势的至少一个度量。在至少一种示例实施方式中,所述控制器的所述一个或一个以上处理还可用于:将所述至少一个传感器信号的样本序列进行变换以得到单调曲线,其中所述控制器可以通过计算所述线性回归的斜率产生所述评价潜在趋势的至少一个度量,所述线性回归至少部分地源自所述单调曲线。

[0020] 在至少一种示例实施方式中,所述控制器可以能够通过下述进行确定:使用至少一个经验模式分解和一个或一个以上样条函数来对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解从而从所述至少一个传感器信号中移除相对较高的频率分量。在至少一种示例实施方式中,所述控制器可以能够通过下述进行确定:使用至少一个离散小波变换对由所述样本序列表示的所述至少一个传感器信号进行分解;以及根据由所述至少一个离散小波变换产生的一个或一个以上近似系数重建平滑信号。在至少一种示例实施方式中,所述控制器可以能够通过下述确定:至少部分基于前次样本的趋势估计和增长项迭代更新所述至少一个传感器信号的样本序列的多个样本的趋势估计。

[0021] 在一种或一种以上示例实施方式中,一种系统可包括:用于获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列的装置;用于至少部分基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量的装置;以及用于至少部分基于所述评价潜在趋势的至少一个度量评价所述

至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性的装置。

[0022] 在一种或一种以上示例实施方式中,一种物品可包括:至少一种存储介质,所述至少一种存储介质具有存储于其中的由一个或一个以上处理器可执行以进行下述操作的指令:获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列;至少部分基于所述样本序列确定评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势的至少一个度量;以及至少部分基于所述评价潜在趋势的至少一个度量评价所述至少一个传感器信号响应所述患者的血糖水平的可靠性。

[0023] 本文描述了和/或附图图示了其他选择性的示例实施方式。此外,特定示例实施方式可以涉及包括存储介质的物品,其中所述存储介质包括存储于其上的机器可读指令,如果由特定用途计算设备和/或处理器执行,则特定实施方式可以涉及,使所述特定用途计算设备和/或处理器能够执行根据一种或一种以上特定实施方式所描述的方法的至少一部分。在其他特定示例实施方式中,传感器可以适于响应体内测得的血糖浓度而产生一个或一个以上信号,而特定用途计算设备/处理器可以适于基于由所述传感器产生的一个或一个以上信号执行根据一种或一种以上特定实施方式所描述的方法的至少一部分。

## 附图说明

[0024] 参考以下附图描述非限制性的和非穷尽性的特征,其中相同的附图标记在各个附图中指代相同的部分:

[0025] 图1是根据一种实施方式的示例闭环葡萄糖控制系统的示意性框图。

[0026] 图2是根据一种实施方式的位于身体上的示例闭环硬件的正视图。

[0027] 图3(a)是根据一种实施方式使用的示例葡萄糖传感器系统的透视图。

[0028] 图3(b)是用于一种实施方式的图3(a)所示的葡萄糖传感器系统的侧横截面图。

[0029] 图3(c)是用于一种实施方式的图3(a)所示的葡萄糖传感器系统的示例传感器座的透视图。

[0030] 图3(d)是用于一种实施方式图3(c)所示的传感器座的侧横截面图。

[0031] 图4是根据一种实施方式所使用的图3(d)所示的传感器座的示例检测端的横截面图。

[0032] 图5是根据一种实施方式所使用的在开口位置具有储液器通道的示例输注设备的俯视图。

[0033] 图6是根据一种实施方式使用的插入针被抽出的示例输注座的侧视图。

[0034] 图7是根据一种实施方式连接至身体的示例传感器座和示例输注座的横截面图。

[0035] 图8(a)是根据一种实施方式的用于葡萄糖控制系统的单个示例设备及其元件的示图。

[0036] 图8(b)是根据一种实施方式的用于葡萄糖控制系统的两个示例设备及其元件的示图。

[0037] 图8(c)是根据一种实施方式的用于葡萄糖控制系统的两个示例设备及其元件的另一示图。

[0038] 图8(d)是根据一种实施方式的用于葡萄糖控制系统的三个示例设备及其元件的示图。

[0039] 图 9 是根据一种实施方式的基于通过传感器信号反馈的葡萄糖水平使用至少一个控制器以通过胰岛素输注和 / 或胰高血糖素输注来控制血糖水平的示例闭环系统的示意性框图。

[0040] 图 10 是根据一种实施方式的示例控制器的至少一部分的示意图, 其中该控制器包括传感器信号可靠性分析器, 所述传感器信号可靠性分析器可包括非生理性异常检测器和 / 或响应能力检测器。

[0041] 图 11 是根据一种实施方式的示例非生理性异常检测器的示意图, 其中检测器可包括传感器信号纯度分析器。

[0042] 图 12 是根据一种实施方式的用于处理可存在于葡萄糖传感器信号中的非生理性异常的示例方法的流程图。

[0043] 图 13A 和图 13B 描绘了根据一种实施方式的曲线图, 其中所述曲线图分别图示了涉及第一传感器和第二传感器的非生理性异常的传感器信号值和测得的血糖值的比较。

[0044] 图 14 是根据一种实施方式的可包括传感器信号稳定性分析器的示例响应能力检测器的示意图。

[0045] 图 15 是根据一种实施方式的用于处理葡萄糖传感器信号响应患者血糖水平的响应能力明显变化的示例方法的流程图。

[0046] 图 16A 描绘了根据一种实施方式的图示随同生理活动向下漂移的传感器信号的示例的曲线图。

[0047] 图 16B 和图 16C 分别描绘了根据一种实施方式的曲线图, 所述曲线图图示了多个示例葡萄糖信号和分别由第一示例信号趋势分析方法和第二示例信号趋势分析方法产生的相应的单调基本信号趋势。

[0048] 图 17 是根据一种实施方式的基于输入数据产生输出信息的示例控制器的示意图。

## 具体实施方式

[0049] 在一种示例的葡萄糖监测传感器和 / 或胰岛素递送系统环境中, 反映血糖水平的测量值可以在闭环输注系统中使用以调节向身体输注流体的速率。在特定示例实施方式中, 传感器和 / 或系统可以适于至少部分地基于从身体获得(例如, 来自血糖传感器, 包括电流传感器)的葡萄糖浓度测量值调节向患者身体输注胰岛素和 / 或胰高血糖素的速率。在某些示例实施方式中, 这样的系统可以设计为模拟胰腺  $\beta$  细胞( $\beta$  细胞)。此处, 这样的系统可以控制输注设备以与可由机能完全的人体  $\beta$  细胞在响应体内血糖浓度变化所产生的浓度曲线至少大致类似的浓度曲线向患者身体释放胰岛素。因而, 这样的闭环输注系统可模拟人体对血糖水平的自然的胰岛素响应。而且, 它不仅可以有效利用胰岛素, 而且还可以负责其他身体机能, 因为胰岛素可具有代谢和促有丝分裂两种作用。

[0050] 根据某些实施方式, 如本文所述的闭环系统的例子可以在医院环境中实施来监测和 / 或控制患者体内的葡萄糖和 / 或胰岛素水平。其中, 作为医院或其他医疗设施治疗程序的一部分, 可为看管者或护理者分配与闭环系统交互的任务, 例如: 将血糖参考测量值样本输入控制设备以校准从血糖传感器获取的血糖测量值, 对设备进行手动调节, 和 / 或对疗法进行改变, 仅举几例。作为选择, 根据某些实施方式, 如本文所述的闭环系统的例子可

以在非医院环境中实施来监测和 / 或控制患者体内的葡萄糖和 / 或胰岛素水平。其中，患者或其他非医疗专业人员可以负责与闭环系统交互。

[0051] 然而，当闭环葡萄糖控制系统激活时，通常会减少医疗专业人员、患者、非医疗专业人员等的疏忽。这样的闭环葡萄糖控制系统可以至少部分地负责糖尿病患者的健康、也许是糖尿病患者的生存。为了更精确地控制患者的血糖水平，闭环系统可以提供当前血糖水平的消息。提供这种消息的一种方法是实施血糖传感器，例如在闭环系统中包括一个或一个以上这样的葡萄糖传感器。

[0052] 闭环系统可以从一个或一个以上葡萄糖传感器接收至少一个葡萄糖传感器信号，其中所述葡萄糖传感器信号意图精确地表示当前的(或至少相对当前的)血糖水平。如果葡萄糖传感器信号指示血糖水平当前太高，那么闭环系统可以采取措施来降低血糖水平。另一方面，如果葡萄糖传感器信号指示血糖水平当前太低，那么闭环系统可以采取措施来提高血糖水平。因而由闭环系统采取的控制患者的血糖水平和保护患者健康的措施可以至少部分地基于从葡萄糖传感器接收到的葡萄糖传感器信号。

[0053] 不幸的是，在表示患者的当前血糖水平时，接收到的葡萄糖传感器信号可能不完全可靠。例如，接收到的信号可包括使当前体内实际存在的血糖水平模糊的杂质。作为示例而非限制，在下述情形下杂质可被引入：传感器测量不正确的血糖水平(例如，由于传感器部位处的局部压力、由于不适当的传感器水合作用、由于炎症反应等等)的情形，在测量之后噪声或其他因素影响血糖水平信号的情形，以上情形的组合等。作为选择和 / 或附加地，葡萄糖传感器在其响应能力方面可逐渐地变得越来越不稳定，例如变得越来越不能精确地测量当前血糖水平。在这样的情况下(和 / 或其他情况下)，在闭环系统的控制器处接收到的葡萄糖传感器信号可能不足以可靠来证明将患者的生命和健康托付给控制器的控制决策是正确的。

[0054] 在本文描述的某些实施方式中，闭环系统可以至少部分地基于至少一个度量来评价至少一个传感器信号关于其精确反映患者的血糖水平的能力的可靠性。在一种示例实施方式中，度量可以表征由至少一个传感器信号表示的患者的血糖水平的一个或一个以上非生理性的异常。在另外的示例实施方式中，度量可以评价至少一个传感器信号响应患者的血糖水平的响应能力随时间变化的潜在趋势。本文下面将进一步描述这些和其他的示例实施方式。

[0055] 图 1 是根据一种实施方式的示例闭环葡萄糖控制系统 5 的框图。特定实施方式可包括葡萄糖传感器系统 10、控制器 12、胰岛素递送系统 14、以及胰高血糖素递送系统 15，如图 1 所示。在某些示例实施方式中，葡萄糖传感器系统 10 可产生表示身体 20 的血糖水平 18 的传感器信号 16，并且葡萄糖传感器系统 10 可以将传感器信号 16 提供至控制器 12。控制器 12 可以接收传感器信号 16 并且产生至少传送至胰岛素递送系统 14 和 / 或胰高血糖素递送系统 15 的命令 22。胰岛素递送系统 14 可接收命令 22 并且响应命令 22 而向身体 20 输注胰岛素 24。同样地，胰高血糖素递送系统 15 可以接收来自控制器 12 的命令 22 并且响应命令 22 而向身体 20 输注胰高血糖素 25。

[0056] 葡萄糖传感器系统 10 可包括，作为示例而非限制：葡萄糖传感器、向传感器提供电能和产生传感器信号 16 的传感器电气元件、将传感器信号 16 输送至控制器 12 的传感器通信系统、用于支撑、覆盖、和 / 或容纳电气元件和传感器通信系统的传感器系统外壳；以

上的任意组合等。

[0057] 控制器 12 可包括,作为示例而非限制,至少部分基于传感器信号 16 产生用于胰岛素递送系统 14 和 / 或胰高血糖素递送系统 15 的命令 22 的电气元件、其他硬件、固件和 / 或软件等。控制器 12 还可包括接收传感器信号 16 和 / 或向胰岛素递送系统 14 和 / 或胰高血糖素递送系统 15 提供命令 22 的控制器通信系统。在特定示例实施方式中,控制器 12 可包括包含数据输入设备和 / 或数据输出设备的用户界面和 / 或操作者界面(例如,如图 9 中所示的人机界面)。这样的数据输出设备,例如,可以产生启动报警的信号和 / 或可以包括用于显示控制器 12 的状态和 / 或患者主要指标、监测的历史数据、以上的组合等的显示器或打印机。这样的数据输入设备可包括用以接收用户和 / 或操作者的输入的标度盘、按钮、指示设备、手控开关、字母按键、触摸显示器、以上的组合,等。然而,应当理解,这些仅仅是可作为操作者界面和 / 或用户界面的一部分的输入和输出设备的例子,并且所请求保护的主题并不限于这些方面。

[0058] 胰岛素递送系统 14 可包括向身体 20 输注胰岛素 24 的输注设备和 / 或输注管。类似地,胰高血糖素递送系统 15 可包括向身体 20 输注胰岛血糖素 25 的输注设备和 / 或输注管。在选择性实施方式中,可以使用共享的输注管向身体 20 输注胰岛素 24 和胰高血糖素 25。在其他选择性实施方式中,胰岛素 24 和 / 或胰高血糖素 25 可以使用用于向患者提供流体的静脉注射系统进行输注(例如,在医院或其他医疗环境中)。当采用静脉注射系统时,代替将胰高血糖素输注至间质组织,或者除了将胰高血糖素输注至间质组织之外,还可以将葡萄糖直接输注至身体的血流。还应当理解,用于闭环葡萄糖控制系统 5 的某些示例实施方式可包括胰岛素递送系统 14,而不具有胰高血糖素系统 15(反之亦然)。

[0059] 在特定的示例实施方式中,输注设备(图 1 中未明确标识出)可包括:根据命令 22 激活输注马达的输注电气元件,接收来自控制器 12 的命令 22 的输注通信系统,支承、覆盖和 / 或容纳输注设备的输注设备外壳(未示出),以上的组合等。

[0060] 在特定的示例实施方式中,控制器 12 可以容纳在输注设备外壳中,输注通信系统可以包括将命令 22 从控制器 12 输送至输注设备的电气线路或电线。在选择性实施方式中,控制器 12 可以容纳在传感器系统外壳内,传感器通信系统可以包括将传感器信号 16 从传感器电气元件输送至控制器电气元件的电气线路或电线。在其他选择性实施方式中,控制器 12 可以具有其自己的外壳或者可以包括在附加设备内。在又一些其他选择性实施方式中,控制器 12 可以与输注设备和传感器系统共同位于一个共享的外壳内。在进一步的选择性实施方式中,传感器、控制器、和 / 或输注通信系统可以使用电缆、电线、光纤线、RF 发送器和接收器、IR 发送器和接收器、或超声发送器和接收器、以上的组合、和 / 或替代电气线路的那些,仅举几例。

[0061] 示例系统的概述

[0062] 图 2 至图 6 图示了根据某些实施方式的示例葡萄糖控制系统。图 2 是根据某些实施方式的位于身体上的示例闭环硬件的正视图。图 3 (a)至图 3 (d)和图 4 示出了根据某些实施方式使用的示例葡萄糖传感器系统的不同视图和部分。图 5 是根据某些实施方式的在开口位置具有储液器通道的示例输注设备的俯视图。图 6 是根据某些实施方式的将插入针抽出的示例输注座的侧视图。

[0063] 特定示例实施方式可包括传感器 26、传感器座 28、遥测特征监测器 30、传感器电

缆 32、输注设备 34、输注管 36、以及输注座 38，这些部件中的任何一个或全部可以佩戴在用户或患者的身体 20 上，如图 2 所示。如图 3 (a) 和图 3 (b) 所示，遥测特征监测器 30 可包括支承印刷电路板 33、电池或多个电池 35、天线(未示出)、传感器电缆连接器(未示出)等的监测器外壳 31。传感器 26 的检测端 40 可具有可以穿过皮肤 46 插入用户身体 20 的皮下组织 44 的暴露的电极 42，如图 3 (d) 和图 4 所示。电极 42 可以与通常遍及皮下组织 44 存在的组织间液 (ISF) 接触。

[0064] 传感器 26 可以由传感器座 28 固定在适当位置，所述传感器座 28 可以粘附固定至用户皮肤 46，如图 3 (c) 和图 3 (d) 所示。传感器座 28 可以提供传感器 26 的与传感器电缆 32 的第一端 29 连接的连接器端 27。传感器电缆 32 的第二端 37 可以与监测器外壳 31 连接。可以包括在监测器外壳 31 中的电池 35 为传感器 26 和印刷电路板 33 上的电气元件 39 提供电能。电气元件 39 可以采样传感器信号 16 (例如，图 1 中的传感器信号) 并且将数字传感器数值 (Dsig) 存储到存储器中。数字传感器数值 Dsig 可以从存储器定时地发送至控制器 12，其中控制器 12 可以包括在输注设备中。

[0065] 参考图 2 和图 5(以及图 1)，控制器 12 可以处理数字传感器数值 Dsig 并且产生用于输注设备 34 的命令 22 (例如，图 1 中的命令)。输注设备 34 可以响应命令 22 并且启动柱塞 48，所述柱塞 48 将(例如，图 1 中的) 胰岛素 24 推出储液器 50，其中储液器 50 位于输注设备 34 内。响应命令 22 使用类似和 / 或相似的设备(未示出)将葡萄糖从储液器输出。在选择性的实施方式中，患者可以口服葡萄糖。

[0066] 在特定示例实施方式中，储液器 50 的连接器末端 54 可以延伸穿过输注设备外壳 52，输注管 36 的第一端 51 可以连接至连接器末端 54。输注管 36 的第二端 53 可以连接至输注座 38 (例如，图 2 和图 6 中的输注座)。参考图 6 (以及图 1)，可以通过输注管 36 将胰岛素 24 (例如，图 1 中的胰岛素) 驱入输注座 28 并且进入身体 16 (例如，图 1 中的身体)。输注座 38 可以粘附连接至用户的皮肤 46。作为输注座 38 的一部分，套管 56 可以延伸穿过皮肤 46 并且在皮下组织 44 终止以完成储液器 50 (例如，图 5 中的储液器) 和用户的身体 16 的皮下组织 44 之间的流体连通。

[0067] 在示例选择性实施方式中，如上文所指出，在特定实施方式中的闭环系统可以是基于医院的葡萄糖管理系统的一部分。鉴于重症监护期间的胰岛素疗法已显示出显著改善伤口愈合和减少血流感染、肾衰竭、和多神经病死亡率，因此无论患者在先是否患有糖尿病 (参见，例如 Van den Berghe G. 等的 NEJM 345:1359-67, 2001)，特定示例实施方式可以用在医院环境来控制处于重症监护的患者的血糖水平。在这样的选择性实施方式中，因为在患者处于重症监护环境(例如，ICU)时静脉(IV)注射装置可植入患者的手臂，可以建立附带有 IV 连接的闭环葡萄糖控制。从而，在基于医院或其他医疗设施的系统中，直接与患者的血管系统连接用来快速递送 IV 流体的 IV 导管也可以用来帮助血液抽样和直接输注物质 (例如，胰岛素、葡萄糖、抗凝剂等) 进入血管内的空间。

[0068] 而且，可以通过 IV 线插入葡萄糖传感器以提供，例如血流的实时葡萄糖水平。因而，根据基于医院或其他医疗设施的系统的类型，所述选择性实施方式可以不必使用所述系统元件的全部。可以省略的元件的例子包括，但不限于，传感器 26、传感器座 28、遥测特征监测器 30、传感器电缆 32、输注管 36、输注座 38 等。取而代之的是，标准血糖测定仪和 / 或血管葡萄糖传感器，例如 2008 年 5 月 15 日提交的、公开号为 2008/0221509

的共同未决美国专利申请(美国专利申请号为 12/121,647 ;Gottlieb, Rebecca 等;题为“MULTILUMENCATHETER”)中描述的那些,可以用来向输注泵控制装置提供血糖数值,并且现有的 IV 连接可以用于向患者施用胰岛素。其他选择性实施方式还可以包括比本文所描述的和 / 或附图所图示的那些元件少的元件、比本文所描述的和 / 或附图所图示的那些元件多的元件、和 / 或与本文所描述的和 / 或附图所图示的那些元件不同的元件。

[0069] 示例系统和 / 或环境延迟

[0070] 在此描述示例系统和 / 或环境延迟。理想地,传感器及相关元件能够提供控制系统意图控制的参数的实时、无噪声测量值(例如血糖测量值)。然而,在实际实施方式中,通常存在使传感器测量值滞后实际当前数值的生理的、化学的、电气的、算法的、和 / 或其他时间延迟的源。同时,如本文所指出,这样的延迟可由,例如,对传感器信号应用的噪声滤波的特定水平引起。

[0071] 图 7 是根据一种实施方式与身体连接的示例传感器座和示例输注座的横截面图。在特定示例实施方式中,如图 7 所示,生理延迟可由葡萄糖在血浆 420 和组织间液 (ISF) 之间流动时耗散的时间引起。此示例延迟可以由圈出的双箭头 422 表示。如上面参考图 2 至图 6 的描述,传感器可以插入身体 20 的皮下组织 44 以便靠近传感器 26 的末端或检测端 40 的电极 42 (例如,图 3 和图 4 中的电极) 与 ISF 接触。然而,待测量的参数可包括血液中的葡萄糖浓度。

[0072] 葡萄糖可以在血浆 420 中输送至整个身体。通过扩散过程,葡萄糖可以从血浆 420 迁移至皮下组织 44 的 ISF 中,反之亦然。当血糖水平 18 (例如,图 1 中的血糖水平) 变化时,ISF 的葡萄糖水平也变化。然而,ISF 的葡萄糖水平可滞后于血糖水平 18,这是由于身体达到血浆 420 和 ISF 之间的葡萄糖浓度均衡需要一定时间。一些研究显示在血浆和 ISF 之间的葡萄糖滞后时间可以在例如 0 分钟到 30 分钟之间变化。可影响血浆和 ISF 之间的所述葡萄糖滞后时间的一些参数为个体的代谢、当前血糖水平、葡萄糖水平上升或下降、以上这些的组合,等等,仅举几例。

[0073] 可以由传感器响应时间引入化学反应延迟 424,在图 7 中由围绕传感器 26 的末端的圆圈 424 表示。传感器电极 42 (例如,图 3 和图 4 中的传感器电极) 可以涂覆有保持电极 42 被 ISF 浸渍、削减葡萄糖浓度、并且减少电极表面上葡萄糖浓度变动的保护膜。当葡萄糖水平变化时,所述保护膜可以减慢 ISF 和电极表面之间的葡萄糖交换速率。此外,可存在起因于葡萄糖与葡萄糖氧化酶 GOX 反应生成过氧化氢的反应时间和副反应的反应时间的化学反应延迟,所述副反应例如过氧化氢向水、氧和自由电子的还原反应。

[0074] 因而,胰岛素递送延迟可以由扩散延迟引起,所述扩散延迟可以是已输注至组织的胰岛素扩散进入血流的时间。其他对胰岛素递送延迟有贡献的因素可包括,但不限于:递送系统在接收到输注胰岛素的命令之后向身体递送胰岛素的时间;胰岛素一旦进入血流后在整个循环系统扩散的时间;和 / 或其他机械、电气 / 电子、或生理原因单独或组合的贡献因素,仅举几例。此外,身体甚至在胰岛素递送系统正向身体递送胰岛素用剂时对胰岛素进行清除。因为胰岛素被身体从血浆中持续地清除,向血浆递送得太慢或被延迟的胰岛素用剂在全部胰岛素完全到达血浆之前至少部分地并且可明显地被清除。因此,血浆中的胰岛素浓度曲线可能永不会达到给定峰值(也不会遵照给定曲线),若没有延迟,可以达到所述峰值。

[0075] 而且,当将模拟传感器信号 Isig 转换为数字传感器信号 Dsig 时还可存在处理延迟。在特定示例实施方式中,模拟传感器信号 Isig 可以在 1 分钟区间内积分并且转换为若干计数。因而,在这样的情形下,模拟到数字(A/D)转换时间可以产生平均 30 秒的延迟。在特定示例实施方式中,1 分钟的数值在它们被提供至控制器 12(例如,图 1 中的控制器)之前可以平均成 5 分钟的数值。所产生的平均延迟可以是 2.5 分钟(例如,平均间隔的一半)。在示例选择性实施方式中,可以使用更长的或更短的积分时间,这产生更长的或更短的延迟时间。

[0076] 在其他示例实施方式中,模拟传感器信号电流 Isig 可以持续地转换为模拟电压 Vsig,并且 A/D 转换器可以每隔 10 秒采样电压 Vsig。因而,在这样的情形下,可对六个 10 秒的数值进行预滤波和平均处理以产生 1 分钟的数值。同样地,可以对五个 1 分钟的数值进行滤波和平均处理以产生 5 分钟的数值,这可以产生平均为 2.5 分钟的延迟。在其他选择性实施方式中,来自其他类型的传感器的其他传感器信号可以视情况而定在数字传感器数值 Dsig 发送至另外的设备之前转换为数字传感器数值 Dsig。而且,其他实施方式可以使用其他电气元件、其他采样速率、其他转换、其他延迟时间段、以上的组合等等。

#### [0077] 系统配置示例

[0078] 图 8(a)至图 8(d)图示了根据某些实施方式的用于葡萄糖控制系统的一种或一种以上设备及其元件的示例图。图 8(a)至图 8(d)示出了可以与本文上面描述的某些控制器一起使用的元件的示例性而非限制性的例子。在不脱离所请求保护的主题的范围的情形下,可以对元件、这些元件的布局、元件的组合等做出各种变化。

[0079] 在传感器信号 16 作为输入提供给控制器 12(例如,图 1 中的控制器)之前,传感器信号 16 可以经历信号调节,例如预滤波、滤波、校准等,仅举几例。诸如预滤波器、一个或一个以上滤波器、校准器、控制器 12 等之类的元件可以单独地隔开或物理上设置在一起(例如,如图 8(a)所示),并且它们可以与遥测特征监测器发送器 30、输注设备 34、附加设备等包括在一起。

[0080] 在特定示例实施方式中,预滤波器、滤波器、和校准器可以作为遥测特征监测器发送器 30 的一部分,并且控制器(例如,控制器 12)可以与输注设备 34 包括在一起,如图 8(b)所示。在示例选择性实施方式中,预滤波器可以与遥测特征监测器发送器 30 包括在一起,而滤波器和校准器可以与控制器一起包括在输注设备中,如图 8(c)所示。在其他选择性示例实施方式中,预滤波器可以与遥测特征监测器发送器 30 包括在一起,而滤波器和校准器包括在附加设备 41 中,控制器可以包括在输注设备中,如图 8(d)所示。

[0081] 在特定示例实施方式中,传感器系统可产生包括基于传感器信号的信息的消息,其中所述信息例如数字传感器数值、预滤波后数字传感器数值、滤波后数字传感器数值、校准后数字传感器数值、命令等,仅举几例。这样的消息也可包括其他类型的信息,包括(作为示例而非限制):序列号, ID 编码, 校验值, 用于其他检测参数、诊断信号、其他信号的数值等等。在特定示例实施方式中,数字传感器数值 Dsig 可以在遥测特征监测器发送器 30 中进行滤波,并且滤波后的数字传感器数值可以包含在发送至输注设备 34 的消息中,在输注设备 34 中所述滤波后的数字传感器数值可以在控制器中进行校准和使用。在其他示例实施方式中,数字传感器数值 Dsig 可以在发送至输注设备 34 中的控制器之前进行滤波和校准。作为选择,数字传感器数值 Dsig 可以在控制器中进行滤波、校准、和使用以产生由遥测特

征监测器发送器 30 发送至输注设备 34 的命令 22。

[0082] 在进一步的示例实施方式中,诸如后校准滤波器、显示器、记录器、血糖仪等之类的附加元件可以与其他元件中的任意一个一起包括在设备中,或者这些附加元件可以单独设置。例如,如果血糖仪内置于设备,它可以共同位于包含校准器的同一设备中。在选择性的示例实施方式中,可以通过比如图 8 所示的元件和 / 或本文上述的元件多、比如图 8 所示的元件和 / 或本文上述的元件少、和 / 或与如图 8 所示的元件和 / 或本文上述的元件不同的元件实施。

[0083] 在特定示例实施方式中,RF 遥测技术可以用于在包含一个或一个以上元件的设备之间进行通信,所述设备例如遥测特征监测器发送器 30 和输注设备 34。在选择性示例实施方式中,设备之间可以采用其他通信媒介,例如无线广域网(WAN)(例如,蜂窝通信)、Wi-Fi、电线、电缆、IR 信号、激光信号、光纤、超声信号等,仅举几例。

[0084] 葡萄糖传感器信号可靠性分析的示例方法

[0085] 图 9 是根据一种实施方式的示例闭环系统 900 的示意图,其中闭环系统 900 通过使用至少一个控制器基于通过传感器信号反馈的葡萄糖水平的胰岛素输注和 / 或胰高血糖素输注来控制血糖水平。在特定示例实施方式中,闭环控制系统可以用于向身体递送胰岛素来补偿未充分发挥功能的  $\beta$  细胞。对于特定身体,可存在期望的基本血糖水平  $G_B$ 。期望的基本血糖水平  $G_B$  和当前血糖水平的估计值  $G$  之间的差值为可校正的葡萄糖水平误差  $G_E$ 。对于特定示例实施方式,葡萄糖水平误差  $G_E$  可以作为输入提供至控制器 12,如图 9 所示。尽管控制器 12 的至少一部分可以实施为比例 - 积分 - 微分(PID)控制器,所请求保护的主题并不限于此,控制器 12 可以以另外的方式实施。

[0086] 如果葡萄糖水平误差  $G_E$  为正(意味着,例如,血糖水平的当前估计值  $G$  比期望的基本血糖水平  $G_B$  高),那么来自控制器 12 中的命令可生成驱动胰岛素递送系统 34 向身体 20 提供胰岛素 24 的命令 22。胰岛素递送系统 34 可以是胰岛素递送系统 14(例如,图 1 中的胰岛素递送系统)的一种示例实施方式。同样地,如果  $G_E$  为负(意味着,例如,血糖水平的当前估计值  $G$  比期望的基本血糖水平  $G_B$  低),那么来自控制器 12 的命令可以生成驱动胰高血糖素递送系统 35 向身体 20 提供胰高血糖素 25 的命令 22。胰高血糖素递送系统 35 可以是胰高血糖素递送系统 15(例如,图 1 中的胰高血糖素递送系统)一种示例实施方式。

[0087] 闭环系统 900 还可包括人机界面 65 和 / 或与人机界面 65 通信。人机界面 65 的示例实施方式在本文特别参考图 1 在输出设备场景下进行了描述。如图所示,人机界面 65 可接收来自控制器 12 的一个或一个以上命令 22。所述命令 22 可包括,作为示例而非限制,将信息可视地、可听地、可触地或以上组合等传送给用户(例如,患者,保健提供者等)一个或一个以上命令。所述信息可包括数据、警告、或一些其他通知 55。人机界面 65 可包括屏幕、扬声器、震动机构、以上的组合等,仅举几例。因此,响应来自控制器 12 的命令 22,人机界面 65 可以通过屏幕、扬声器、震动等向用户展现至少一个通知 55。

[0088] 从为了讨论控制闭环的角度而言,葡萄糖可以视为正的,而胰岛素可以视为负的。传感器 26 可以检测身体 20 的 ISF 葡萄糖水平并产生传感器信号 16。对于某些示例实施方式,控制闭环可以包括滤波器和 / 或校准单元 456 和 / 或校正算法 454。然而,这仅当作示例,所请求保护的主题并不限于此。传感器信号 16 可以在单元 456 中进行滤波和 / 或校准以生成当前血糖水平的估计值 452。尽管单独示出,在不脱离所请求保护的主题的条件下,

滤波器和 / 或校准单元 456 可与控制单元 12 集成。而且,作为选择,在不脱离所请求保护的主题的情形下,滤波器和 / 或校准单元 456 可以作为控制器 12 的一部分(或者反之亦然)。

[0089] 在特定示例实施方式中,当前血糖水平的估计值  $G$  可以在其与期望的基本血糖水平  $G_B$  进行比较之前使用校正算法 454 进行调整,所述当前血糖水平的估计值  $G$  与期望的基本血糖水平  $G_B$  进行比较以计算出新的葡萄糖水平误差  $G_E$ ,从而再次开始循环。而且,看管者、护理者、患者等可以使用例如葡萄糖试纸从患者血液获取血糖参考样本测量值。这些基于血液的样本测量值可用来校准基于 ISF 的传感器测量值,例如使用 2005 年 5 月 17 日授权的美国专利第 6,895,263 号中描述的那些技术或其他的技术。尽管分开示出,在不脱离所请求保护的主题的情形下,校正算法单元 454 可以与控制器 12 集成。而且,在不脱离所请求保护的主题的情形下,校正算法单元 454 可以选择性地实施为控制器 12 的一部分(或者反之亦然)。类似地,在不脱离所请求保护的主题的情形下,用于根据  $G$  和  $G_B$  计算  $G_E$  的差分单元和 / 或其他功能单元可以作为控制器 12 的一部分并入控制器 12。

[0090] 对于示例的 PID 类型的控制器 12,如果葡萄糖水平误差  $G_E$  为负(意味着,例如,血糖水平的当前估计值比期望的基本血糖水平  $G_B$  低),那么控制器 12 可以减少或停止胰岛素递送,这取决于响应葡萄糖误差  $G_E$  的积分分量是否仍然为正。在选择性实施方式中,如下所述,如果葡萄糖水平误差  $G_E$  为负,控制器可以启动胰高血糖素 25 的输注。如果葡萄糖水平误差  $G_E$  为零(意味着,血糖水平的当前估计值等于期望的基本血糖水平  $G_B$ ),那么控制器 12 可以发布或可以不发布输注胰岛素 24 或胰高血糖素 25 的命令,这取决于微分分量(例如,葡萄糖水平是上升还是下降)和 / 或积分分量(例如,葡萄糖水平已经在基本血糖水平  $G_B$  之上或之下多长时间,以及葡萄糖水平已经在基本血糖水平  $G_B$  之上或之下的程度多少)。

[0091] 为了更清楚地理解身体对所述控制闭环的影响,提供了胰岛素对 ISF 中葡萄糖浓度的生理影响的更为详细的描述。在特定示例实施方式中,胰岛素递送系统 34 将胰岛素递送至身体 20 的皮下组织 44 (例如,还可图 3、图 4 和图 6 中的皮下组织)的 ISF。作为选择,胰岛素递送系统 34 或单独的输注设备(例如,胰高血糖素递送系统 35)可以类似地将葡萄糖和 / 或胰高血糖素递送至皮下组织 44 的 ISF。其中,胰岛素可以从围绕套管的局部 ISF 扩散进入血浆并且在主循环系统(例如,通过血流 47 表示)中扩散至整个身体 20。输注的胰岛素可以从血浆扩散进入基本上遍及整个身体的 ISF。

[0092] 此处,在身体中,胰岛素 24 可以与身体组织的细胞上的膜受体蛋白质结合并使膜受体蛋白质活化。这可以有助于葡萄糖渗入活性细胞。通过这种方式,身体 20 的组织可以从 ISF 吸收葡萄糖。当 ISF 葡萄糖水平下降时,葡萄糖可以从血浆扩散进入 ISF 以维持葡萄糖浓度均衡。ISF 中的葡萄糖可渗透传感器 26 的传感器膜并且影响传感器信号 16。

[0093] 此外,胰岛素可对肝脏葡萄糖生成具有直接和间接影响。通常,胰岛素浓度增加可降低肝脏葡萄糖生成。因而,急性并且直接的胰岛素反应不仅可以有助于帮助身体有效地吸收葡萄糖,而且还可以充分地阻止肝脏向血流中添加葡萄糖。在选择性示例实施方式中,如上指出,胰岛素和 / 或葡萄糖可以更直接地递送至血流,而不是递送至 ISF,例如通过递送至静脉、动脉、腹腔等,仅举几例。因此,可以减少与将胰岛素和 / 或葡萄糖从 ISF 移送至血浆有关的任何时延。在其他选择性示例实施方式中,葡萄糖传感器可以与血液或其他体液接触,而不是与 ISF 接触,或者葡萄糖传感器可以在身体外面以便可以通过非侵入式方法测量葡萄糖。使用备选葡萄糖传感器的实施方式可具有更短的或更长的实际血糖水平和

测量血糖水平之间的延迟。

[0094] 用于传感器 26 的持续性葡萄糖测量传感器 (CGMS) 实施方式,例如,可以检测 ISF 中的葡萄糖浓度和提供成比例的电流信号。电流信号 (isig) 可以与参考血糖浓度 (BG) 线性相关。因此,具有两个参数(例如,斜率和偏移量)的线性模型可以用来根据传感器电流 isig 计算传感器葡萄糖浓度 (SG)。

[0095] 可以对一个或一个以上控制器增益进行选择以便控制器 12 的命令指示输注设备 34 以特定的速率释放胰岛素 24 进入身体 20。这样的特定的速率可以使血液中的胰岛素浓度遵照与由机能完全的人体  $\beta$  细胞响应身体血糖浓度引起的浓度曲线类似的浓度曲线。类似地,可以对控制器增益进行选择以便控制器 12 的命令指示胰高血糖素递送系统 35 的输注设备响应胰岛素波动而释放胰高血糖素 25。在特定示例实施方式中,可以至少部分地通过观测具有健康、机能正常的  $\beta$  细胞的若干个正常耐糖量 (NGT) 个体的胰岛素反应来对控制器增益进行选择。

[0096] 在一种或一种以上示例实施方式中,系统还可包括通信单元 458。通信单元 458 可包括,作为示例而非限制,无线广域通信模块(例如,蜂窝调制解调器)、发送器和 / 或接收器(例如,收发器)、Wi-Fi 芯片或蓝牙芯片或无线收发装置、以上一些组合等等。通信单元 458 可接收来自(作为示例而非限制)滤波器和 / 或校准单元 456 的信号和 / 或来自传感器 26 的信号(例如,传感器信号 16)、来自控制器 12 的信号(例如,命令 22)、以上的组合等等。尽管在图 9 中未明确示出,通信单元 458 还可以接收来自其他单元(例如,校正算法单元 454、递送系统 34 和 / 或 35、人机界面 65 等)的信号。而且,通信单元 458 可以能够向图 9 中的其他单元的任何一个(例如,控制器 12、滤波器和 / 或校准单元 456、人机界面 65 等)提供信号。通信单元 458 还可以与诸如控制器 12 或滤波器和 / 或校准单元 456 之类的另外的单元集成,或者还可以以其他方式成为诸如控制器 12 或滤波器和 / 或校准单元 456 之类的另外的单元的一部分。

[0097] 通信单元 458 可以能够将校准输出、校准失败警告、控制算法状态、和其他生理、硬件、和 / 或软件数据(例如,诊断数据)等发送至用于附加处理和 / 或存储(例如,用于远程遥测目的)远程数据中心。这些发送处理可以响应发现的 / 检测的状况而自动地、半自动地(例如,应远程数据中心的请求)进行,和 / 或应患者的请求手动进行等,仅提供几例。所述数据随后可以应请求提供至远程客户端,包括,但不限于:手机、医生的工作站、患者的台式计算机、以上的任意组合等,仅举几例。通信单元 458 还可以能够接收来自远程位置的各种信息,包括但不限于:校准信息、指令、操作参数、其他控制信息、以上一些组合等。所述控制信息可以从通信单元 458 提供至其他系统单元(例如,控制器 12、滤波器和 / 或校准单元 456 等)。

[0098] 图 10 是根据一种实施方式的示例控制器 12 的至少一部分的示意图,其中控制器 12 包括传感器信号可靠性分析器 1002,分析器 1002 可包括非生理性异常检测器 1008 和 / 或响应能力检测器 1010。如图所示,控制器 12 可包括传感器信号可靠性分析器 1002,并且控制器 12 可包括或可有权使用样本序列 1004 并且可以产生至少一个报警信号 1006。

[0099] 对于某些示例实施方式,样本序列 1004 可包括在多个采样时刻从传感器信号 16(例如,还可以是图 1 或图 9 中的传感器信号)获取的多个样本。因而,样本序列 1004 可包括至少一个传感器信号(例如,传感器信号 16)的多个样本,并且可以是对患者的血糖水平

的响应。

[0100] 传感器信号可靠性分析器 1002 可以考虑样本序列 1004 的一个或一个方面来评价传感器信号的至少一个可靠性方面。至少部分基于这些评价,传感器信号可靠性分析器 1002 可以产生至少一个报警信号 1006。可以在所述评价表明传感器信号可能不足以可靠来证明将患者的健康托付给基于所述不可靠传感器信号的闭环葡萄糖控制决策时发出这样的报警信号 1006。在示例实施方式中,报警信号 1006 可包括由控制器 12 发出的至少一个命令 22(例如,还可以是图 1 和图 9 中的命令)。例如,报警信号 1006 可以提供至人机界面 65(例如,图 9 中的人机界面)和 / 或胰岛素递送系统 34(例如,图 9 中的胰岛素递送系统)。选择性地和 / 或附加地,报警信号 1006 可以提供至控制器 12 的另外的元件和 / 或单元(例如,控制器 12 的内部的元件或单元)。

[0101] 控制器 12 的示例传感器信号可靠性分析器 1002 可包括非生理性异常检测器 1008 和 / 或响应能力检测器 1010。在某些示例实施方式中,非生理性异常检测器 1008 可以考虑样本序列 1004 的一个或一个以上的方面来分析传感器信号的至少一个纯度方面。如果评价显示传感器信号由于传感器信号可能另外包括使真实的血糖水平数值模糊的虚假波动而不够纯,可以发出报警信号 1006。仅作为示例,一个或一个以上非生理性异常可包括至少一个传感器信号的与患者的血糖浓度不相关的或另外不表示患者血糖浓度的虚假动态。在这样的情形下,所述一个或一个以上非生理性异常的表征可包括使用所述至少一个传感器信号的样本序列检测所述至少一个传感器信号的虚假动态。非生理性异常检测器 1008 的示例实施方式在本文下面进一步特别参考图 11 至图 13B 进行描述。

[0102] 在某些示例实施方式中,响应能力检测器 1010 可以考虑样本序列 1004 的一个或一个方面来分析传感器信号的至少一个稳定性方面。如果评价显示传感器信号由于其可能随着时间的推移偏离真实血糖浓度数值而不足以稳定,可以发出报警信号 1006。仅作为示例,样本序列 1004 的潜在趋势可以反映所述至少一个传感器信号由于该至少一个传感器信号响应患者的血糖水平的响应能力的变化而偏离所述患者血糖水平的偏差的增长程度。响应能力检测器 1010 的示例实施方式在本文下面进一步参考图 14 至图 16C 进行描述。

[0103] 图 11 是根据一种实施方式的示例非生理性异常检测器 1008 的示意图,其中检测器 1008 可包括传感器信号纯度分析器 1104。如图示,非生理性异常检测器 1008 可包括或可有权使用样本序列 1004、定量偏差度量测定器 1102、传感器信号纯度分析器 1104、和报警发生器 1106。定量偏差度量测定器 1102 可估计定量偏差度量 1108。传感器信号纯度分析器 1104 可包括至少一个纯度阈值 1110。

[0104] 对于某些示例实施方式,样本序列 1004 可以提供至定量偏差度量测定器 1102。样本序列 1004 可以从至少一个传感器信号获取(例如,如图 9 和图 10 所示),所述至少一个传感器信号可以从一个或一个以上皮下传感器获得(例如,如图 9 所示)。总体而言,定量偏差度量测定器 1102 可以确定定量表示患者的血糖水平和至少一个传感器信号之间偏差的至少一个度量。

[0105] 更具体而言,定量偏差度量测定器 1102 可以至少部分地基于样本序列 1004 测定(例如,计算、估计、确定、以上的组合等)评价定量偏差的至少一个度量(例如,定量偏差度量 1108)以表征通过至少一个传感器信号表示患者的血糖水平的一个或一个以上非生理性异常。在一种示例实施方式中,评价定量偏差的至少一个度量可反映由一个或一个以上皮

下葡萄糖传感器产生并从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器获得的至少一个传感器信号的明显的可靠性。在另外的示例实施方式中，评价定量偏差的至少一个度量可以反映至少一个传感器信号的噪声水平和 / 或至少一个传感器信号的伪差水平。定量偏差度量 1108 可以提供至传感器信号纯度分析器 1104（例如，从定量偏差度量测定器 1102 提供）。

[0106] 在示例实施方式中，定量偏差度量 1108 可以反映传感器信号是否被非生理性异常影响和 / 或传感器信号被非生理性异常影响的程度，所述非生理性异常例如噪声、传感器伪差、信号突然中断、运动相关的伪差、失去传输、以上的组合等等，仅举几例。作为示例而非限制，定量偏差度量 1108 可以与上述的方差或微分有关。例如，评价定量偏差的度量可包括信号和 / 或信号样本的随机因子的方差表示。作为另外的例子，评价定量偏差的度量可包括通过主分量分析产生的残差子空间表示的方差表示。然而，这些仅仅是评价定量偏差的度量的例子，而所请求保护的主题并不限于这些方面。

[0107] 传感器信号纯度分析器 1104 可以至少部分基于评价定量偏差的度量（例如，定量偏差度量 1108）对至少一个传感器信号进行至少一个纯度评价。这样的纯度评价可包括包含定量偏差度量 1108 和一个或一个以上纯度阈值 1110（例如，至少一个预定阈值）的至少一次比较。如果传感器信号的纯度因为一个或一个以上非生理性异常不利地影响了该传感器信号对患者的血糖水平的表示而受到损害，那么传感器信号纯度分析器 1104 可以使报警发生器 1106 发出报警信号 1006。

[0108] 图 12 是根据一种实施方式的用于处理可存在于葡萄糖传感器信号中的非生理性异常的示例方法的流程图 1200。如图所示，流程图 1200 可包括五个操作框 1202–1210。尽管操作 1202–1210 以特定的顺序显示和描述，应当理解，在不脱离所请求保护的主题的情形下，可以以备选的顺序和 / 或方式（包括以不同数目的操作）进行。可执行流程图 1200 的至少一些操作以使其与其他操作完全地或部分地重叠。此外，尽管下面的说明可参考某些其他附图所示的特定方面和特征，但可以使用其他方面和 / 或特征执行本方法。

[0109] 对于某些示例实施方式，在操作 1202，可以获得响应患者的血糖浓度水平的至少一个传感器信号的样本序列。在操作 1204，可以至少部分基于所述至少一个传感器信号的样本序列确定至少一个度量，以表征所述至少一个传感器信号对患者的血糖水平的表示中的一个或一个以上非生理性异常。

[0110] 在操作 1206，所述至少一个传感器信号表示患者的血糖水平的可靠性可以至少部分地基于所述至少一个度量进行评价。在操作 1208，可以响应所述至少一个度量与所述至少一个预定阈值的比较产生报警信号。在一种示例实施方式中，可以通过下述方式产生报警，所述方式为：启动信号向血糖控制器指示产生所述至少一个传感器信号的传感器在获取样本序列的至少部分时间没有可靠地工作。在另外的示例实施方式中，可以通过下述方式产生报警，所述方式为：呈现至少一个人类可感知的表示产生所述至少一个传感器信号的传感器在获取样本序列的至少部分时间没有可靠地工作的指示。

[0111] 在操作 1210，可以至少部分地响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性改变患者的胰岛素输注治疗。例如，患者的胰岛素输注治疗可以通过下述进行改变：改变（例如，增加或减少）输注的胰岛素的数量、停止胰岛素的输注、延迟输注直到获取更多的样本、切换到另外的传感器、切换到手动模式、改变应用至给定传感器和 / 或从给定传感器获取的样本的相对权重、以上的任意组合，等等，仅举几例。

[0112] 对于某些示例实施方式,持续性葡萄糖监测传感器可以在葡萄糖氧化酶的帮助下通过氧化局部葡萄糖来测量 ISF 中葡萄糖的浓度。传感器输出可以是与 ISF 中的葡萄糖浓度直接成比例的电流信号(isig, 纳安培(nAmps))。由于各种原因(例如,免疫反应、运动伪差、传感器区域上的压力、葡萄糖的局部消耗等),传感器电流可以显示不一定与患者的实际血糖水平的动态相关的突然的虚假动态。这样的虚假传感器动态可以归类为包括传感器噪声和 / 或传感器伪差或可以归类为与传感器噪声和 / 或传感器伪差相关。

[0113] 可以实施各种技术中的一种或一种以上技术来检测这样的传感器噪声和 / 或伪差。作为示例而非限制,下面将描述通过动态主分量分析(DPCA)的故障检测以用于检测传感器噪声和 / 或传感器伪差。主分量分析(PCA)可以使用多元统计通过将多维源数据投影到低维空间以降低源数据的维度数目。PCA 可以包括将原始变量线性变换为彼此不相关的一组新的变量。

[0114] 对于一种示例实施方式,让‘x’为数据矢量。此处,‘x’可以包括传感器电流样本的时间序列,如等式(1)所示:

[0115]  $x = [isig_t, isig_{t-1}, \dots, isig_{t-n}] \quad (1)$

[0116] 其中,

[0117] t: 电流抽样点

[0118] 数据矢量‘x’可以由其均值集中并且通过与其标准差相除进行缩放,如等式(2)所示:

[0119]  $\bar{x} = \frac{x - x_{AVG}}{x_{STD}} \quad (2)$

[0120]

$$x_{STD} = \begin{cases} x_{LB}; & \text{如果 } x_{STD} < x_{LB} \\ x_{UB}; & \text{如果 } x_{STD} > x_{UB}, \\ x_{STD}; & \text{否则} \end{cases}$$

[0121]  $x_{AVG}$ : x 的均值

[0122]  $x_{STD}$ : x 的标准差,由下限  $x_{LB}$  和上限  $x_{UB}$  限定

[0123] 可以通过将数据矢量‘x’以下述方式堆放产生动态矩阵:

[0124]

$$Z = \begin{bmatrix} \bar{x}_t & \bar{x}_{t-1} & \cdots & \bar{x}_{t-h} \\ \bar{x}_{t-1} & \bar{x}_{t-2} & \cdots & \bar{x}_{t-h+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \bar{x}_{t+h-n} & \bar{x}_{t+h-n-1} & \cdots & \bar{x}_{t-n} \end{bmatrix} \quad (3)$$

[0125] Z 矩阵(S)的协方差可以使用奇异值分解进行分解来获得包含特征矢量(P)的矩阵(例如,也称为载荷矩阵)和包含特征值  $\Lambda$  的对角矩阵,如下所示:

[0126]  $S = P \cdot \Lambda \cdot P^T \quad (4)$

[0127] 这样变换后的数据可以写为如等式(5)所示:

[0128]  $y = P^T \cdot z \quad (5)$

[0129] 其中,

[0130]  $z = [\bar{x}_t, \bar{x}_{t-1}, \dots, \bar{x}_{t-h}]^T$

[0131] 由于数据冗余,原始数据可以通过较少数目的主分量进行表示。这可以产生等于(或接近)零的一个或一个以上特征值。因此,第一个‘k’(例如,k可以等于2)特征值,及其相应的特征矢量,可以用来形成PCA模型,省略其他特征值和特征矢量。缩放后的新主分量可以写为如等式(6)所示:

[0132]

$$\mathbf{y} = \Lambda_k^{-1/2} \cdot P_k^T \cdot \mathbf{z} \quad (6)$$

[0133] PCA模型中的统计量和相应的残差空间可以分别通过豪太林(Hotelling)  $T^2$  统计和 / 或 Q 统计进行核查。 $T^2$  统计可以表明模型质量和可以解释模型子空间的归一化方差。Q 统计可以表明残差子空间的大小和可以表示以残差子空间形式表达的随机噪声 / 伪差的方差。

[0134] 豪太林  $T^2$  统计可以通过等式(7)获得:

$$T^2 = \mathbf{y}^T \cdot \mathbf{y} \quad (7)$$

[0136] 用于残差子空间的 Q 统计(对于各时间点而言,可以是单值)可以使用等式(8)确定:

$$Q = \mathbf{z}^T \cdot (\mathbf{I} - \mathbf{P}_k \cdot \mathbf{P}_k^T) \cdot \mathbf{z} \quad (8)$$

[0138] 当 Q 统计超出预定(例如,纯度)阈值(例如,所表示的  $Q_{TH}$ ),可以发出指示出现的随机传感器噪声和 / 或伪差达到指示传感器信号不可靠的程度的一个或一个以上报警。

[0139] 因此,在某些示例实施方式中,至少一个度量的确定可以包括至少部分基于至少一个传感器信号的样本序列确定所述至少一个传感器信号的残差部分并且确定与所述至少一个传感器的残差部分相关的至少一个数值。

[0140] 在进一步的示例实施方式中,所述至少一个传感器信号的一个或一个以上主分量可以至少部分基于所述至少一个传感器信号的样本序列进行确定。这样,残差部分的确定进一步可包括至少部分基于所述确定出的一个或一个以上主分量确定所述至少一个传感器信号的残差部分。以及,与所述残差部分相关的至少一个数值的确定进一步可包括估计与所述至少一个传感器信号的残差部分相关的子空间表达的随机噪声的特征,其中所述特征包括描述数据关于该数据的均值如何分布的一个或一个以上数值。

[0141] 图 13A 和图 13B 描绘了根据一种实施方式的曲线图 1300 和 1350,其中曲线图 1300 和 1350 分别图示了涉及第一传感器和第二传感器的非生理性异常的传感器信号值和测得的血糖值的比较。如图所示,曲线图 1300 (例如,曲线图 1302 和 1304) 对应第一传感器。曲线图 1350 (例如,曲线图 1352 和 1354) 对应第二传感器。

[0142] 为了形成用于曲线图 1300 和 1350 的数据,回顾对从闭环临床试验获取的数据进行的传感器故障分析。两个传感器插入在 1 型糖尿病患者上,数据采集持续 36 小时。沿着从葡萄糖分析器(也称为 YSI)获得的内插的血糖(BG)浓度给传感器电流(isig)作图。

[0143] 如图示,沿着所有四幅曲线图 1302、1304、1352、1354 的横坐标轴,时间(分钟)描绘为从 200 到 2000。曲线图 1302 和 1352 沿左纵轴描绘了 isig(nAmps) 从 0 到 40,沿右纵轴描绘了 BG (mg/dL) 从 0 到 300。曲线图 1304 和 1354 沿纵轴描绘了 Q 统计分别为从 0 到 3,从 0 到 2。沿曲线图 1304 和 1354 在 Q=1 (例如, QTH 的一个示例) 水平地画出虚线。

[0144] 在曲线图 1302 和 1352 中,实线表示电流传感器信号值(isig),虚线表示测量的血糖(BG)。在曲线图 1304 和 1354 中,实线表示用于 Q 统计的数值。曲线图 1302 和 1352

中的圆圈或圆点表示 Q 统计超出预定阈值(例如,  $Q_{TH}=1$ )的时间点。通过将曲线图 1304 和 1354 中具有较高 Q 统计数值(例如, 在  $Q_{TH}=1$  的虚线之上)的时间分别与曲线图 1302 和 1304 中的实线比较,很明显,较高的 Q 值对应由于传感器信号的不纯而产生的所述实线相对于所述虚线偏离较快的时间。还可以看出:在闭环临床试验期间,(曲线图 1300 中的)传感器 1 比(曲线图 1350 中的)传感器 2 的噪声大。

[0145] 图 14 是根据一种实施方式的可包括传感器信号稳定性分析器 1404 的示例的响应能力检测器 1010 的示意图。如图示,响应能力检测器 1010 可包括或可以有权使用样本序列 1004、潜在趋势度量测定器 1402、传感器信号稳定性分析器 1404、以及报警发生器 1406。潜在趋势度量测定器 1402 可以估计潜在趋势度量 1408。传感器信号稳定性分析器 1404 可包括至少一个稳定性阈值 1410。

[0146] 对于某些示例实施方式,样本序列 1004 可以提供至潜在趋势度量测定器 1402。样本序列 1004 可以从至少一个传感器信号(例如,图 9 和图 10 中所示的传感器信号)中获得,所述至少一个传感器信号可以从一个或一个以上皮下葡萄糖传感器(例如,如图 9 所示)获取。

[0147] 潜在趋势度量测定器 1402 可以至少部分基于样本序列 1004 测定(例如,计算、估计、确定、以上的组合等)评价潜在趋势的至少一个度量(例如,潜在趋势度量 1408)来标识至少一个传感器信号响应患者的血糖水平的响应能力随时间的变化。潜在趋势度量 1408 可以提供至传感器信号稳定性分析器 1404(例如,从潜在趋势度量测定器 1402 提供)。

[0148] 在一种示例实施方式中,潜在趋势度量 1408 可以反映传感器信号是否被不稳定的传感器影响和 / 或传感器信号被不稳定的传感器影响到何种程度,所述不稳定的传感器例如响应患者的血糖水平的响应能力随时间变化的传感器。例如,葡萄糖传感器可能随时间偏离检测精确的葡萄糖水平(例如,由于漂移而向上偏离或向下偏离)。作为示例而非限制,潜在趋势度量 1408 可以与传感器数据和 / 或从所述传感器数据抽样的数值的基本趋势、长期趋势、整体趋势等相关。例如,评价潜在趋势的度量可包括源自抽样数据的单调曲线、迭代增长趋势值、以上的组合等等,仅举几例。作为另一示例,评价潜在趋势的度量可包括应用至抽样数据的线性回归的斜率、应用至单调曲线的线性回归的斜率、以上的一些组合等等,仅举几例。然而,这些仅仅是评价潜在趋势的度量的示例,所请求保护的主题并不限于这些方面。

[0149] 传感器信号稳定性分析器 1404 可以至少部分基于评价潜在趋势的度量(例如,潜在趋势度量 1408)对至少一个传感器信号进行至少一次稳定性评价。这样的稳定性评价可包括将潜在趋势度量 1408 与一个或一个以上稳定性阈值 1410(例如,至少一个预定阈值)进行至少一次比较。仅作为示例,稳定性评价可包括将评价潜在趋势的至少一个度量与至少第一预定阈值和第二预定阈值进行比较。

[0150] 在包括第一预定阈值和第二预定阈值的示例实施方式中,稳定性评价的执行可包括将至少一个传感器信号的可靠性评价为处于第一状态(例如,稳定状态)、第二状态(例如,不稳定且漂移的状态)、或第三状态(例如,不稳定且衰减的状态)。例如,响应评价潜在趋势的至少一个度量与第一预定阈值的比较,至少一个传感器信号的可靠性可以被评价为处于第一状态。响应评价潜在趋势的至少一个度量与第一预定阈值和第二预定阈值的比较,至少一个传感器信号的可靠性可以被评价为处于第二状态。响应评价潜在趋势的至少

一个度量与第二预定阈值的比较,至少一个传感器信号的可靠性可以被评价为处于第三状态。

[0151] 如果传感器信号的响应能力评价为正在变化,那么传感器信号稳定性分析器 1404 可使报警发生器 1406 发出报警信号 1006。在选择性的实施方式中,非生理性异常检测器 1008 和响应能力检测器 1010 可共享报警发生器(例如,(图 11 中的)报警发生器 1106 和报警发生器 1406 可由一个报警发生器构成)。

[0152] 图 15 是根据一种实施方式的用于处理葡萄糖传感器信号响应患者体内血糖水平的响应能力明显变化的示例方法的流程图 1500。如图示,流程图 1500 可包括五个操作框 1502–1510。尽管操作 1502–1510 以特定的顺序显示和描述,应当理解,在不脱离所请求保护的主题的情形下,所述方法可以通过备选的顺序和 / 或方式(包括使用另外数目的操作)执行。可执行流程图 1500 的至少一些操作以使其与其他操作全部或部分重叠。此外,尽管下面的说明可参考某些其他附图的特定方面和特征,本方法可以使用其他方面和 / 或特征进行。

[0153] 对于某些示例实施方式,在操作 1502,可以获取响应患者的血糖水平的至少一个传感器信号的样本序列。在操作 1504,可以至少部分基于所述至少一个传感器信号的样本序列来确定评价潜在趋势的至少一个度量,以识别所述至少一个传感器信号响应患者的血糖水平的响应能力是否随时间变化。

[0154] 在操作 1506,所述至少一个传感器信号响应患者的血糖水平的可靠性可以部分基于评价潜在趋势的至少一个度量进行评价。例如,可以将评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值进行比较。在操作 1508,响应评价潜在趋势的至少一个度量与至少一个预定阈值的比较,可以产生报警信号。

[0155] 在操作 1510,患者的胰岛素输注治疗可以至少部分响应评价出的所述至少一个传感器信号的可靠性进行改变。例如,患者的胰岛素输注治疗可以通过下述进行改变:改变(例如,增加或降低)输注的胰岛素的数量、停止胰岛素的输注、延迟输注直到提取更多的样本、切换到另外的传感器、切换到手动模式、改变应用至给定传感器和 / 或从给定传感器获得的样本的相对权重、以上的任意组合等等,仅举几例。

[0156] 在某些示例实施方式中,皮下葡萄糖传感器可以测量体液中的葡萄糖水平。电化学葡萄糖传感器可以产生纳安水平的电流。这样的电流的幅度基于体液中的葡萄糖水平可以变化;因此,可以进行葡萄糖测量。葡萄糖传感器可以设计为保留在体内例如数天。不幸的是,一些传感器提供的信号可能逐渐向下(或向上)漂移(例如,电流水平可能逐渐向高或向低漂移),并且这样的信号可能由于传感器缺陷、环境因素、或其他问题而最终逐渐消失。因此,传感器故障检测可包括确定来自传感器的信号是否由于信号的漂移而变得不可靠,以至于该信号越来越偏离患者的血糖水平的实际生理活动。

[0157] 图 16A 描绘了根据一种实施方式的图示随同生理活动向下漂移的传感器信号的示例的曲线图 1600。因为来自传感器的全部传感器信号向下漂移而血糖水平并未向下漂移,所以传感器对生理活动的响应可被认为不稳定和 / 或衰减。传感器信号出现随时间的流逝与实际的血糖水平偏离的程度越来越大。

[0158] 对于某些示例实施方式,传感器信号的所述偏离(例如,漂移)的检测可包括两个阶段。第一阶段可包括趋势估计,在趋势估计中确定传感器信号的潜在信号趋势(例如,基

本趋势、整体趋势、长期趋势等)。第二阶段可包括进行评价(例如,稳定性分析)以确定估计出的潜在趋势是否表示传感器信号漂移。

[0159] 可以执行多种不同方法中的任意一种或一种以上方法来估计潜在信号趋势。下面描述用于趋势估计的三种示例实施方式:经验模式分解、小波分解和迭代趋势估计。在经验模式分解的示例实施方式中,评价潜在趋势的至少一个度量可以通过下述确定:使用样条函数对由样本序列表示的至少一个传感器信号进行分解从而从所述至少一个传感器信号中移除相对较高的频率分量。在小波分解的示例实施方式中,评价潜在趋势的至少一个度量可以通过下述确定:使用至少一个离散小波变换对由样本序列表示的至少一个传感器信号进行分解并且根据由所述至少一个离散小波变换产生的一个或一个以上近似系数来重建平滑信号。在迭代趋势估计的示例实施方式中,评价潜在趋势的至少一个度量可以通过下述确定:至少部分基于前次样本的趋势估计和增长项对至少一个传感器信号的样本序列的多个样本的趋势估计进行迭代更新。

[0160] 第一,描述经验模式分解(EMD)的示例。EMD 可以基于希尔伯特黄(Hibert-Huang)变换(HHT)的初始部分。HHT 设计为对非线性、非平稳信号进行“瞬时”频率估计。在 HHT 中 EMD 可以用于信号分解。在 EMD 中,样条函数可以用于将细节从原始信号中逐渐移除。可以重复这样的过程直至单调曲线或仅保留一个极值的曲线。这样的单调曲线(例如,平滑的)曲线可以视为信号的潜在趋势和 / 或潜在趋势度量的估计的一种示例。可以在单调曲线上进行线性回归。这样的线性回归的斜率可以表示传感器信号的信号趋势的定量测量值(Tr)并且可以视为估计出的潜在趋势度量的一种示例。

[0161] 第二,描述小波分解的示例。在小波分解中,离散小波变换(DWT)可以用于将信号分解为不同水平的细节。具有最平滑信号的细节水平可以视为近似信号,所述近似信号可以根据 DWT 中计算出的近似系数进行重建。根据近似系数重建的平滑信号可以视为信号的潜在趋势和 / 或潜在趋势度量的估计的一种示例。可以在近似信号上进行线性回归。这样的线性回归的斜率可以表示传感器信号的信号趋势的定量测量值(Tr)并且可以视为估计出的潜在趋势度量的一种示例。

[0162] 图 16B 和图 16C 分别描绘了根据一种实施方式的曲线图 1630 和 1660,曲线图 1630 和 1660 图示了多个示例葡萄糖信号和分别由第一示例信号趋势分析方法和第二示例信号趋势分析方法产生的相应的单调基本信号趋势。曲线图 1630 对应示例的 EMD 方法,而曲线图 1660 对应示例的小波分解方法。

[0163] 曲线图 1632a、1634a、和 1636a 以及曲线图 1662a、1664a、和 1666a 描绘了来自葡萄糖传感器的示例信号。曲线图 1632b、1634b、和 1636b 描绘了由示例的 EMD 方法产生的各个示例的相应单调基本信号趋势。曲线图 1662b、1664b、和 1666b 描绘了由示例的小波分解方法通过根据近似系数重建的平滑信号产生的各个示例的相应单调基本信号趋势。

[0164] 在示例实施方式中,评价潜在趋势的至少一个度量可以通过下述确定:使用至少部分源自所述至少一个传感器信号的样本序列的线性回归的斜率产生评价潜在趋势的所述至少一个度量。在进一步的示例实施方式中,至少一个传感器信号的样本序列可以进行变换以得到单调曲线,评价潜在趋势的至少一个度量的产生可以包括计算线性回归的斜率,其中所述线性回归至少部分源自所述单调曲线。

[0165] 第三,描述迭代趋势估计的示例。在迭代趋势估计中,各信号样本 n 的趋势可以基

于前次信号样本 n-1 的趋势进行迭代计算。初始趋势可以通过线性回归估计。线性回归的斜率可以视为初始趋势  $Tr(0)$ 。线性回归的截距可以视为初始增长  $Gr(0)$ 。各时间点的趋势可以使用如下的等式(9)进行估计：

$$[0166] \quad Tr(n) = Tr(n-1) + Wg \times Gr(n-1). \quad (9)$$

[0167] 在等式(9)中,  $Gr(n)$  可以视为增长项,  $Wg$  可以视为增长参数, 其可以依经验确定。增长项  $Gr(n)$  也可以迭代更新, 如等式(10)所示：

$$[0168] \quad Gr(n) = Wg \times Gr(n-1) + Wt \times [sig(n) - Tr(n)], \quad (10)$$

[0169] 其中  $Wt$  可以视为趋势参数, 其可以依经验确定。

[0170] 估计潜在信号趋势的第一阶段的示例方法在上面参考 EMD、小波分解、和迭代趋势估计进行描述。确定估计出的潜在趋势是否表明传感器信号漂移的第二阶段的示例方法将在下面进行描述。

[0171] 对于示例的第二阶段, 可以进行至少一次评价来决定信号样本 n 的确定出的趋势  $Tr(n)$  是否表明传感器信号响应患者的葡萄糖水平的响应能力的变化(例如, 所述传感器信号的漂移)。可以使用上述三种描述的示例实施方式和 / 或备选的方法中的任意一种或一种以上方法来确定这样的趋势值。

[0172] 在第二阶段的示例实施方式中, 可以使用两个正值的稳定性阈值  $T1$  和  $T2$  (例如, 第一预定阈值和第二预定阈值) 来检测漂移, 其中  $T1 < T2$ , 以建立三个示例检测分类 : 正常操作、漂移、和衰减。然而, 在不脱离所请求保护的主题的情形下, 可以选择性地实施确定肯定的或否定的漂移决定的一个稳定性阈值。如果趋势  $Tr(0)$  的绝对值小于  $T1$ , 传感器的趋势可以认为是在正常波动内。因而, 在这样的情况下可以公告没有漂移, 和 / 或传感器可以视为稳定。在这样的情况下, 仅作为示例, 漂移因子 F 可以设置为零(0)。

[0173] 如果趋势  $Tr(n)$  的绝对值在  $T1$  和  $T2$  之间, 传感器趋势可以视为在正常波动之外, 和 / 或传感器可以视为不稳定和漂移。因此, 可以公告漂移。这样的漂移的严重程度可以通过(仅作为示例) 等式(11) 中所示的漂移因子 F 进行测量：

$$[0174] \quad F = \frac{abs[Tr(n)] - T1}{T2 - T1} . \quad (11)$$

[0175] 漂移因子 F 可以设置为具有 0 到 1 之间的数值。漂移因子 F 数值越大, 可以认为漂移的越严重。然而, 在不脱离所请求保护的主题的情形下, 可以以备选的方式计算漂移因子。在一种示例实施方式中, 表示至少一个传感器信号偏离患者的血糖水平随时间偏离的严重程度的至少一个数值可以至少部分地基于评价潜在趋势的至少一个度量、第一预定阈值以及第二预定阈值进行确定。而且, 如果趋势  $Tr(n)$  的绝对值大于  $T2$ , 传感器可以视为不稳定, 可以公告为由于严重漂移而衰减。在这样的情况下, 仅作为示例, 漂移因子可以设置为一(1)。

[0176] 图 17 是根据一种实施方式的基于输入数据 1710 产生输出信息 1712 的示例控制器 12 的示意图 1700。如图示, 控制器 12 可以包括一个或一个以上处理器 1702 和至少一个存储器 1704。在某些示例实施方式中, 存储器 1704 可以存储或以其他方式包含指令 1706 和 / 或传感器样本数据 1708。传感器样本数据 1708 可包括, 作为示例而非限制, 血糖传感器测量值, 例如样本序列 1004 (例如, 图 10、图 11 和图 14 中的样本序列)。

[0177] 在特定示例实施方式中, 图 17 中的控制器 12 可对应于图 1、图 9 和 / 或图 10 中

的控制器 12。输入数据 1710 可包括,例如,传感器测量值(例如,来自 ISF 电流传感器的传感器测量值)。输出信息 1712 可包括,例如,一个或一个以上命令,并且所述命令可包括报告信息。输入数据 1710 的电流传感器测量值可对应传感器信号 16 (例如,图 1、图 9 和图 10 中的传感器信号)和 / 或由传感器信号 16 产生的采样值。输出信息 1712 的命令可对应命令 22 (例如,图 1、图 9 和图 10 中的命令),命令 22 可源自一个或一个报警信号 1006 (例如,图 10、图 11 和图 14 的报警信号)和 / 或由报警信号 1006 产生的指令或其他信息。

[0178] 在某些示例实施方式中,输入数据 1710 可提供至控制器 12。基于输入数据 1710,控制器 12 可以产生输出信息 1712。作为输入数据 1710 接收的电流传感器测量值可以作为传感器样本数据 1708 进行存储。控制器 12 可以使用指令 1706 进行编程以实现:执行算法、函数、方法等;实施属性、特征等;以及本文描述的那些,等等。例如,控制器 12 可以配置为执行本文参照(例如,图 10、图 11 和 / 或图 14 中的)非生理性异常检测器 1008 和 / 或响应能力检测器 1010 描述的功能。因此,控制器 12 可以连接至至少一个血糖传感器以接收基于血糖传感器测量值的一个或一个以上信号。

[0179] 包括一个或一个以上处理器 1702 的控制器可以执行指令 1706 从而使控制器单元成为实现下述功能的特定用途计算装置:执行算法、功能、方法等;实施属性、特征等;以及本文所述的等等。处理器 1702 可以由微处理器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、可编程逻辑器件(PLD)、控制器、微控制器、以上的组合等等实现,仅举几例。作为选择,一种物品可包括至少一种存储介质(例如,一种或一种以上存储器),所述至少一种存储介质具有存储于其中的由一个或一个以上处理器可执行的指令 1706。

[0180] 除非另外明确说明,从前述讨论中显而易见的是,应理解整个说明讨论使用的术语,例如“处理”、“估算”、“计算”、“确定”、“评价”、“估计”、“识别”、“获取”、“表示”、“接收”、“发送”、“存储”、“分析”、“测量”、“检测”、“控制”、“延迟”、“启动”、“提供”、“执行”、“产生”、“改变”等可以指可部分地或全部由特定的装置执行的动作、过程等,所述特定的装置例如特定用途计算机、特定用途计算设备、类似的特定用途电子计算设备等,仅举几例。因此,在本说明书的上下文,特定用途计算机或类似的特定用途电子计算设备可以控制或转换信号,这通常表示为下述设备的物理的电子和 / 或磁性数量,所述设备包括:存储器、寄存器或其他信息存储设备、发送设备、特定用途计算机的显示设备、或类似特定用途的电子计算设备等,仅举几例。在特定示例实施方式中,这样的特定用途计算机或类似设备可包括编程以执行一项或一项以上特定功能的指令的一个或一个以上处理器。因此,特定用途计算机可以指具有处理或存储信号形式的数据的能力的系统或设备。而且,除非另外特别说明,本文参考流程图或其他描述的过程或方法还可以全部或部分地由特定用途计算机来执行或控制。

[0181] 应当理解,上述的那些方面仅为示例以及实施方式在不脱离所请求保护的主题的情形下可以不同。而且,应当指出,尽管上述系统、方法、装置、设备、过程等的各方面是按特定的顺序和特定的布置进行描述,但所述特定的顺序和布置仅为示例并且所请求保护的主题并不限于所述的顺序和布置。还应当指出,本文所述的系统、设备、方法、装置、过程等可以能够由一种或一种以上计算平台执行。

[0182] 此外,本文描述的适于实现方法、过程等的指令可以能够作为一个或一个以上机器可读指令存储于存储介质。如果执行,机器可读指令可以使计算平台能够执行一项或一

项以上操作。本文所指的“存储介质”可涉及能够存储可在一种或一种以上机器(例如,包括至少一个处理器)上操作或运行的信息或指令的介质。例如,存储介质可包括用于存储机器可读指令或信息的一种或一种以上存储物品和 / 或设备。这样的存储物品和 / 或设备可包括数种介质类型的任一种,包括:例如,磁性存储介质、光学存储介质、半导体存储介质、以上这些的组合等等。作为进一步的示例,一种或一种以上计算平台可以根据请求保护的主题执行一种或一种以上过程、方法等,例如,本文所述的方法、过程等。然而这些仅是涉及存储介质和计算平台的例子,并且所述请求保护的主题并不限于这些方面。

[0183] 尽管已经图示了并且描述了目前视为示例特征的内容,本领域技术人员应理解,在不脱离所请求保护的主题的情形下,可以作出各种其他修改,并且可以替换成等同体。此外,在不脱离本文描述的中心概念的情形下,可以作出多种修改来使特定情形与所请求保护的主题的教导适应。因而,本文意在:所请求保护的主题并不限于公开的具体示例,而是所述所请求保护的主题还可包括落入所附权利要求范围的所有方面以及与之等同的方面。

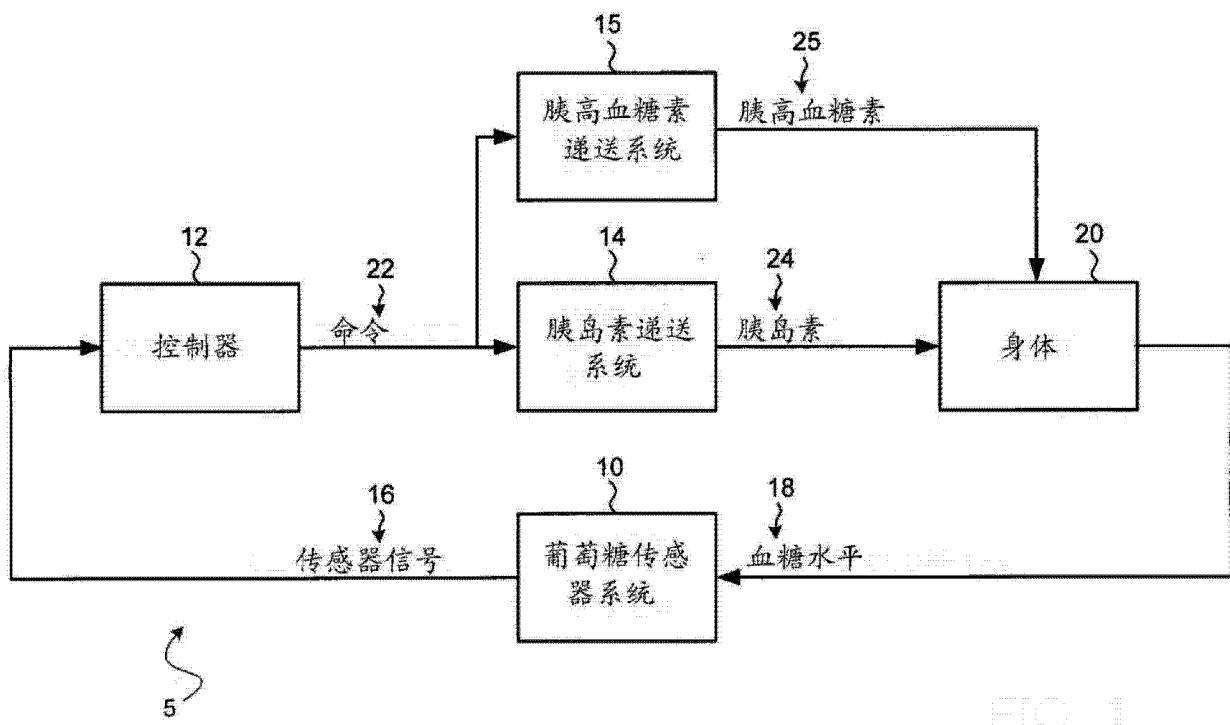


FIG. 1

图 1

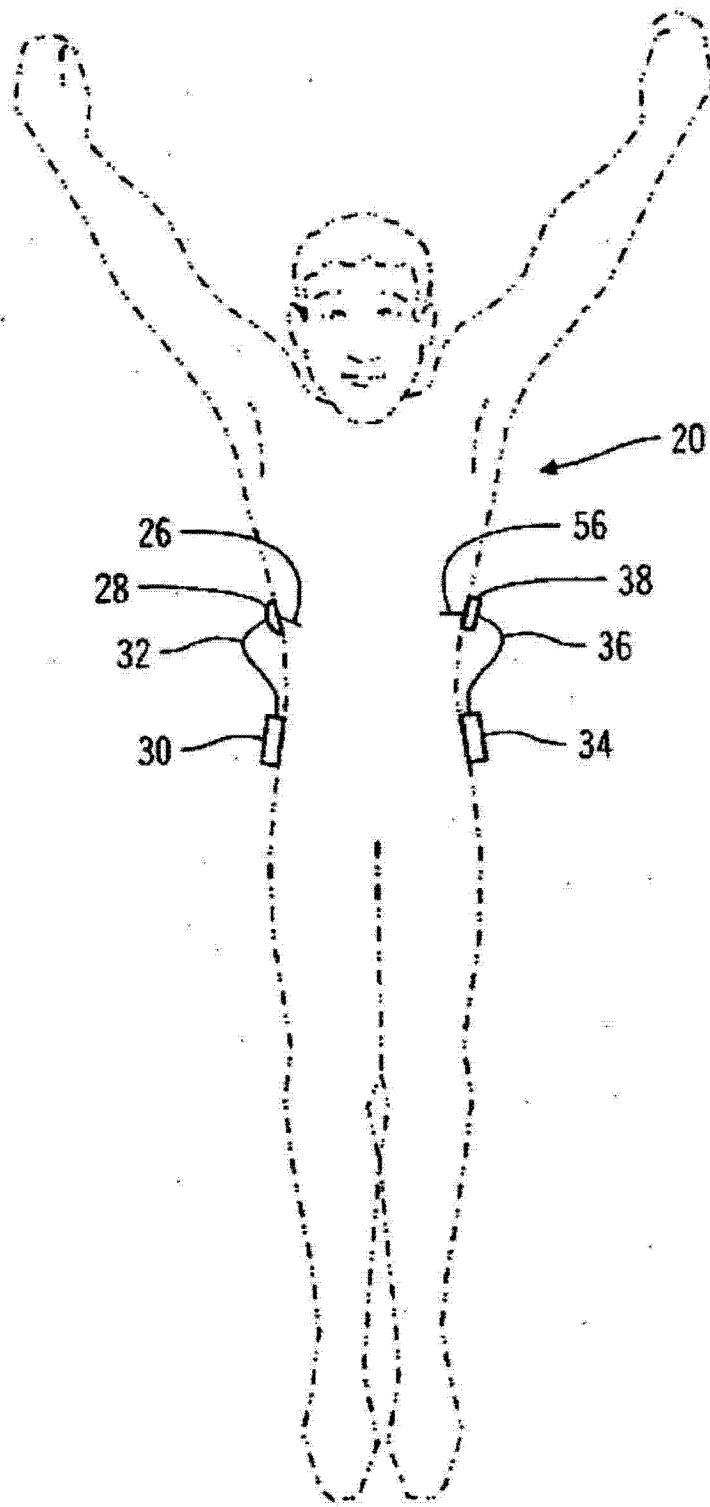


图 2

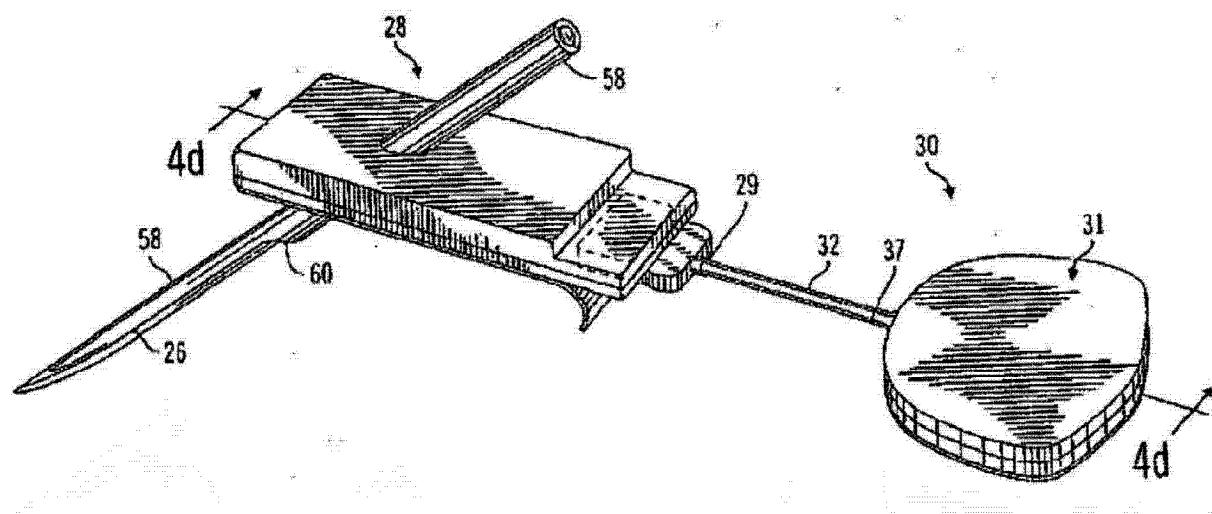


图 3(a)

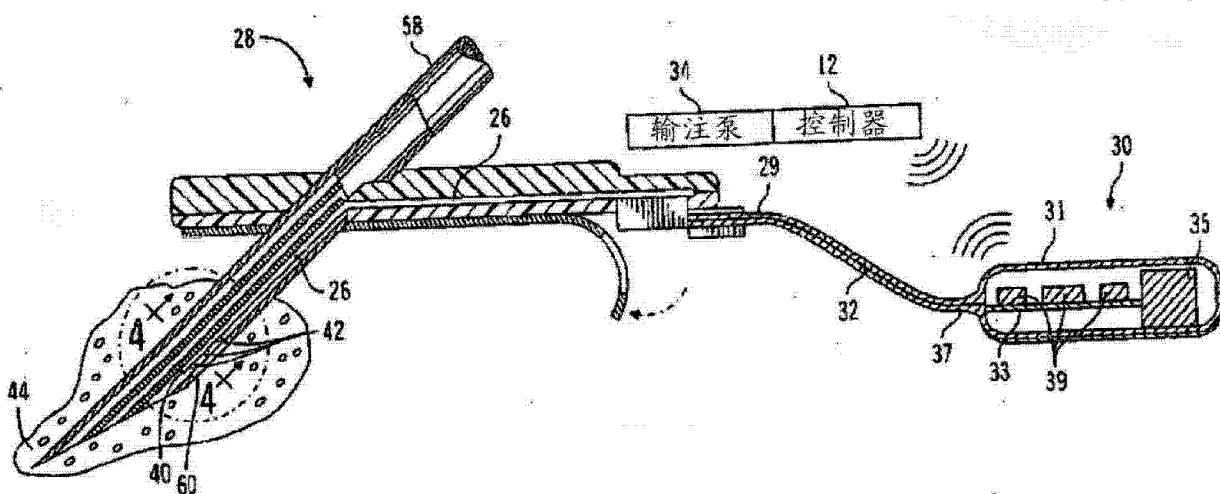


图 3(b)

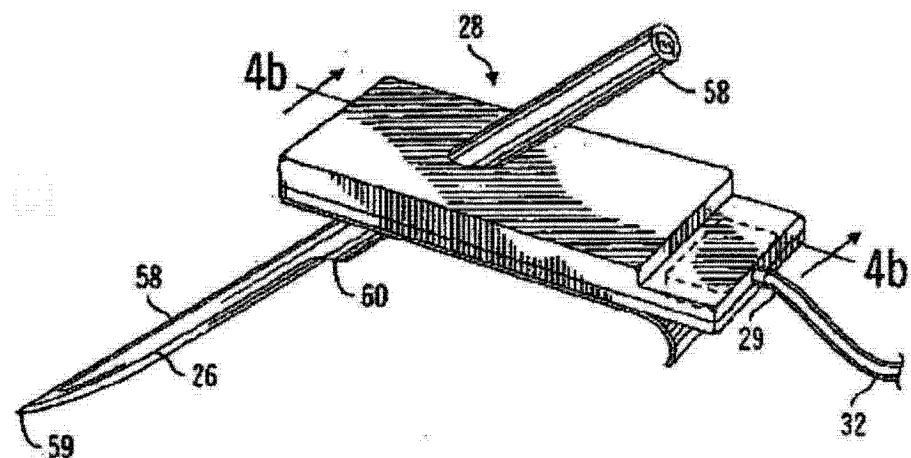


图 3(c)

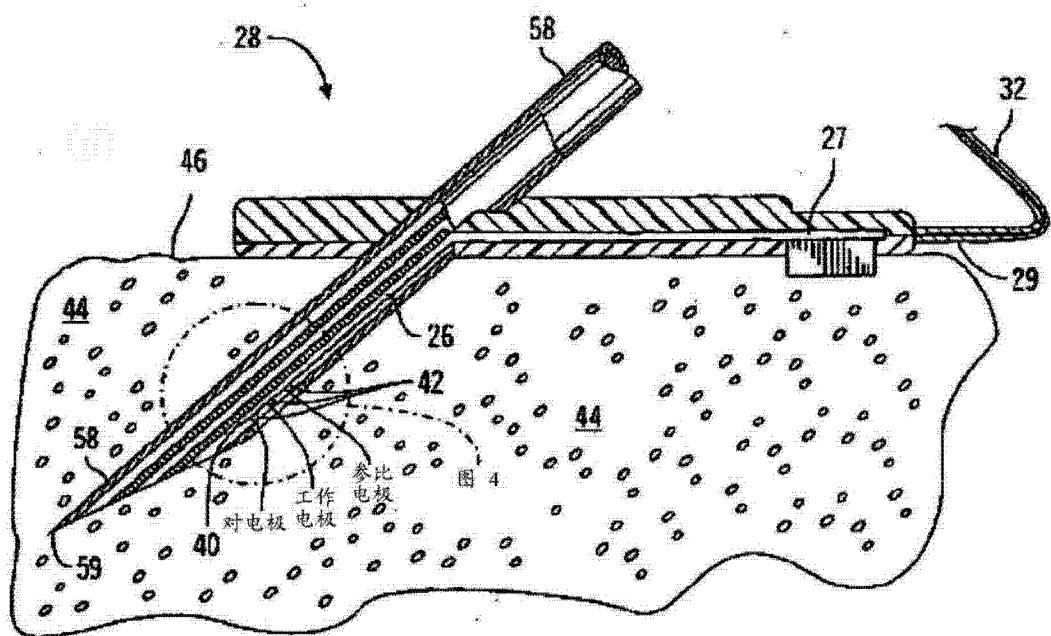


图 3(d)

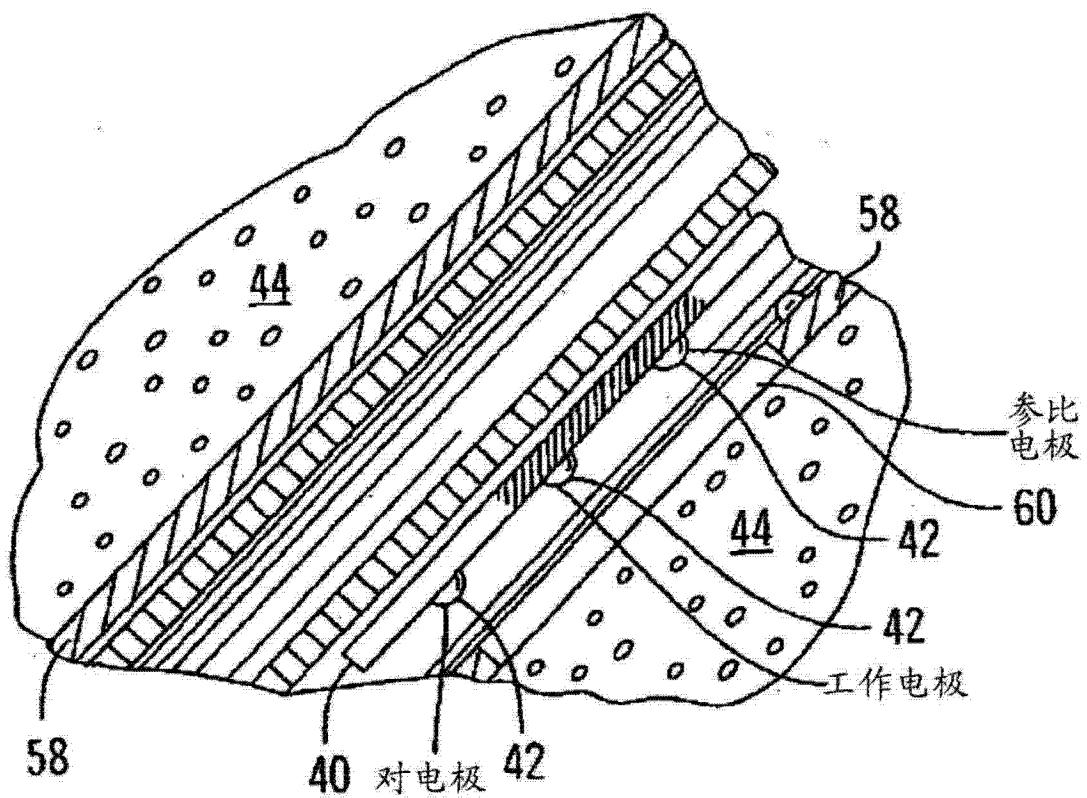


图 4

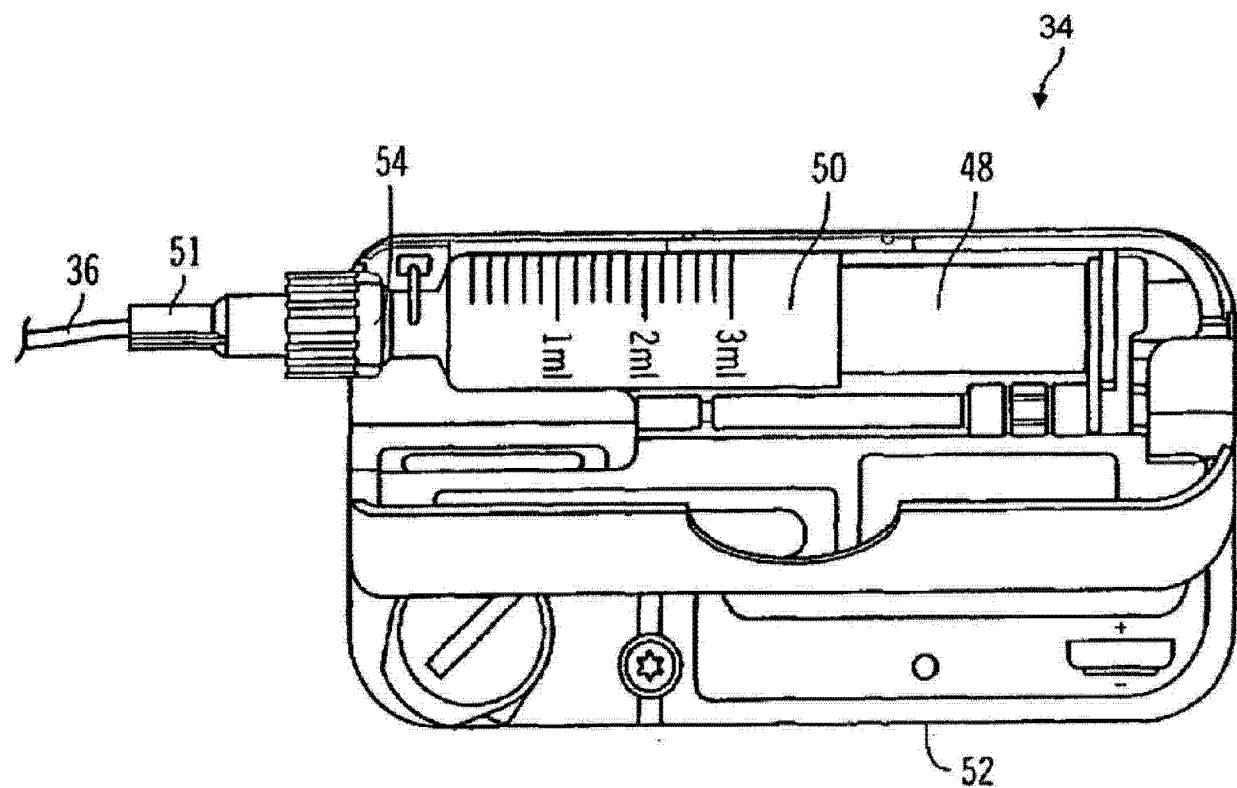


图 5

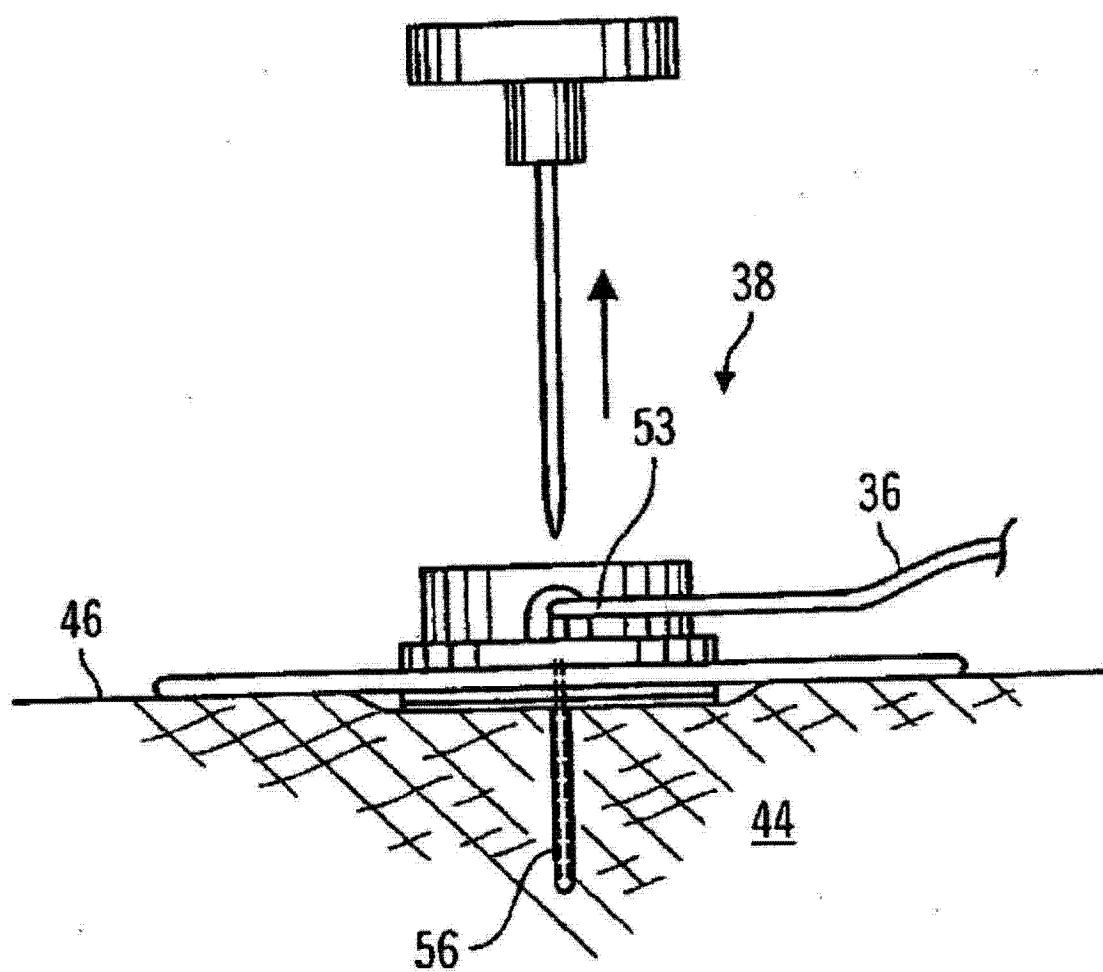


图 6

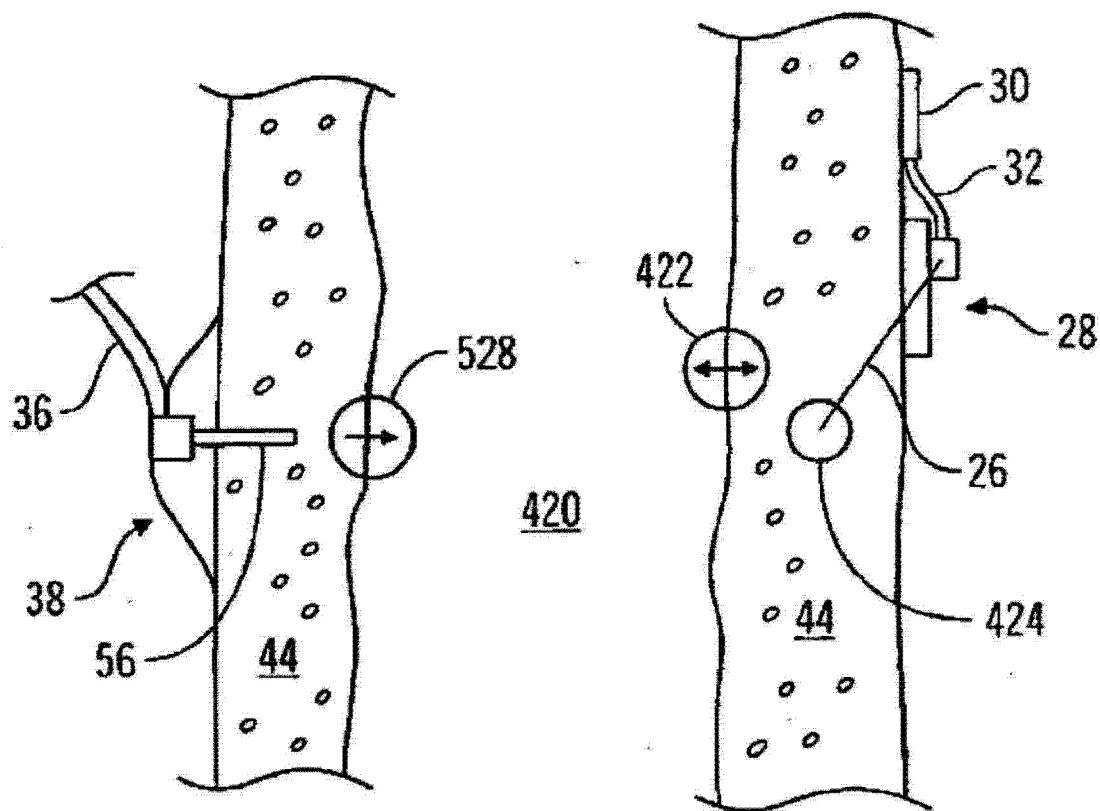


图 7

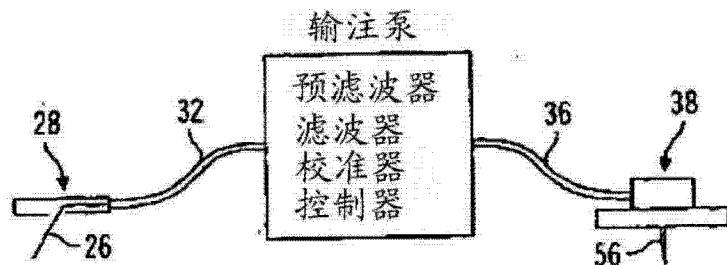


图 8(a)

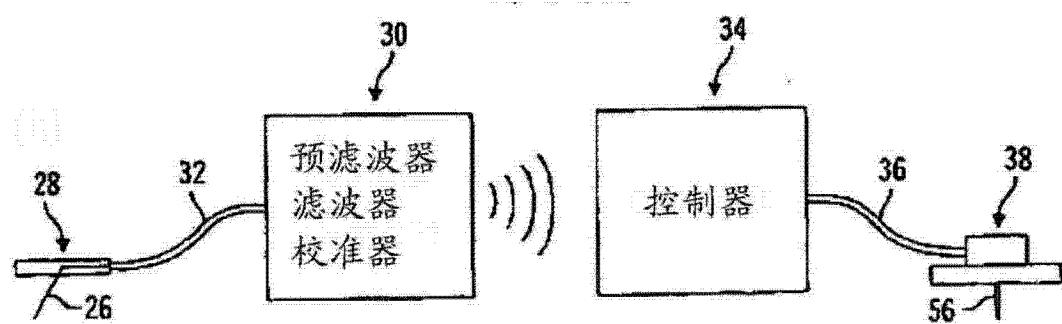


图 8(b)

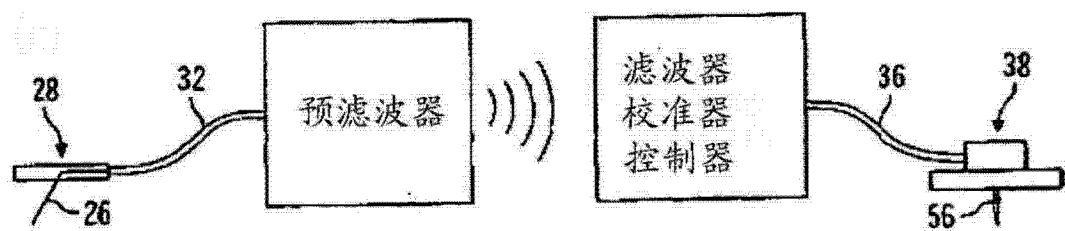


图 8(c)

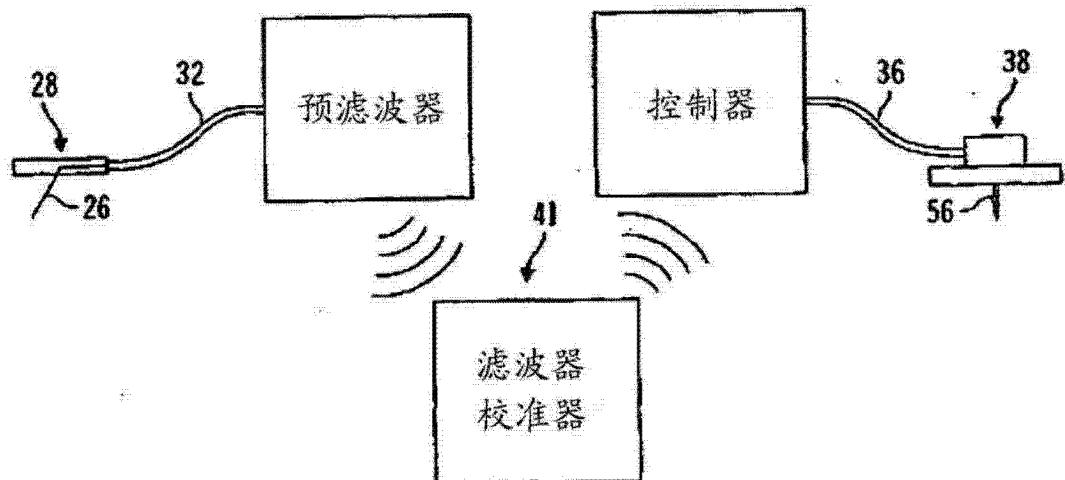


图 8(d)

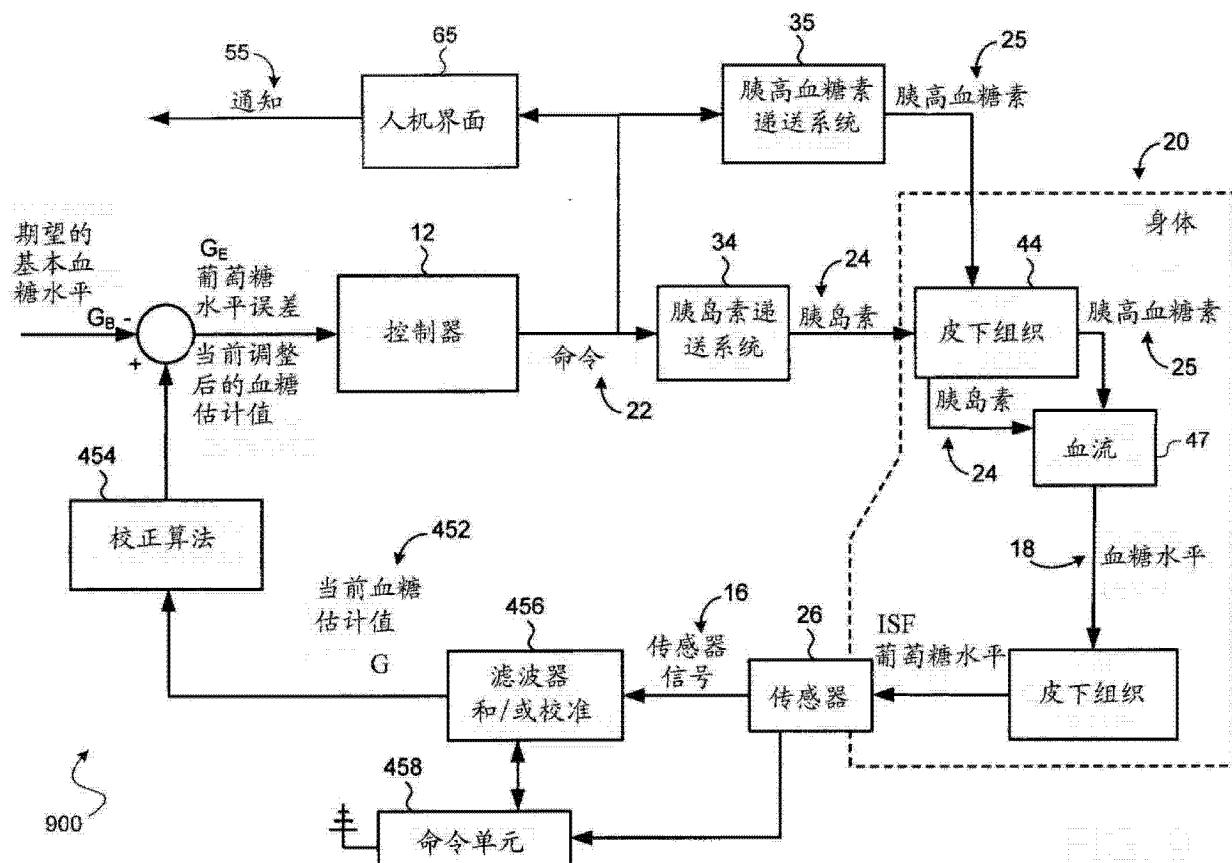


图 9

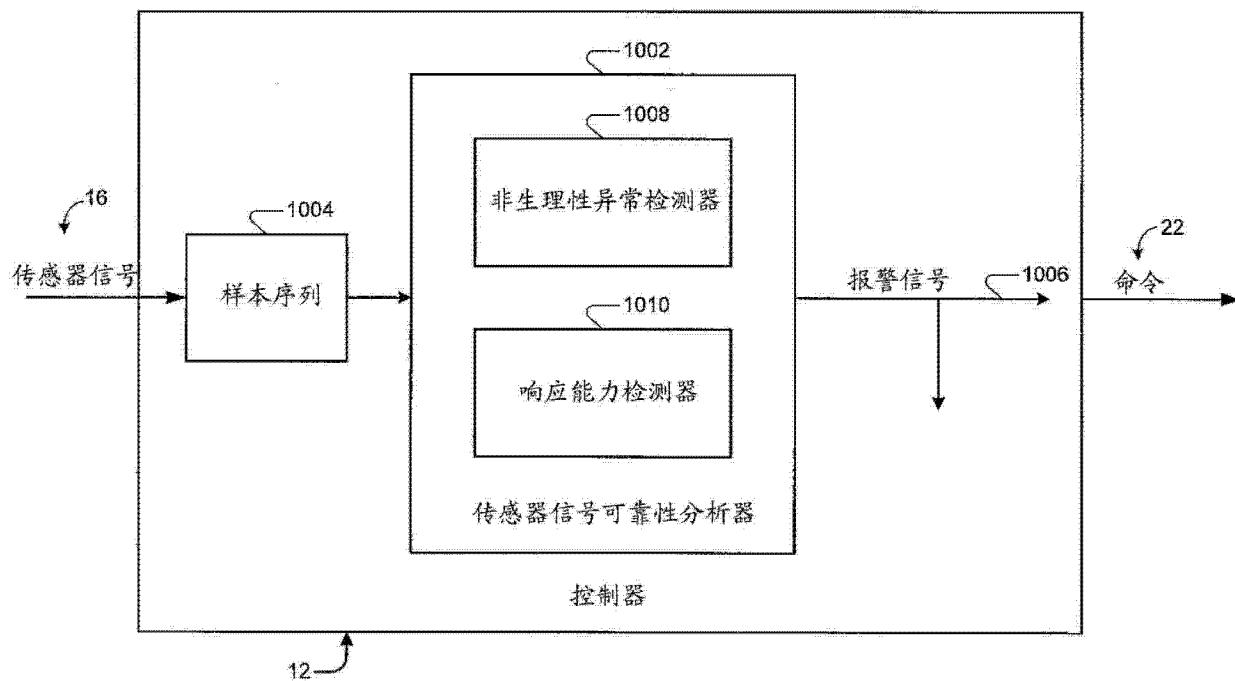


图 10

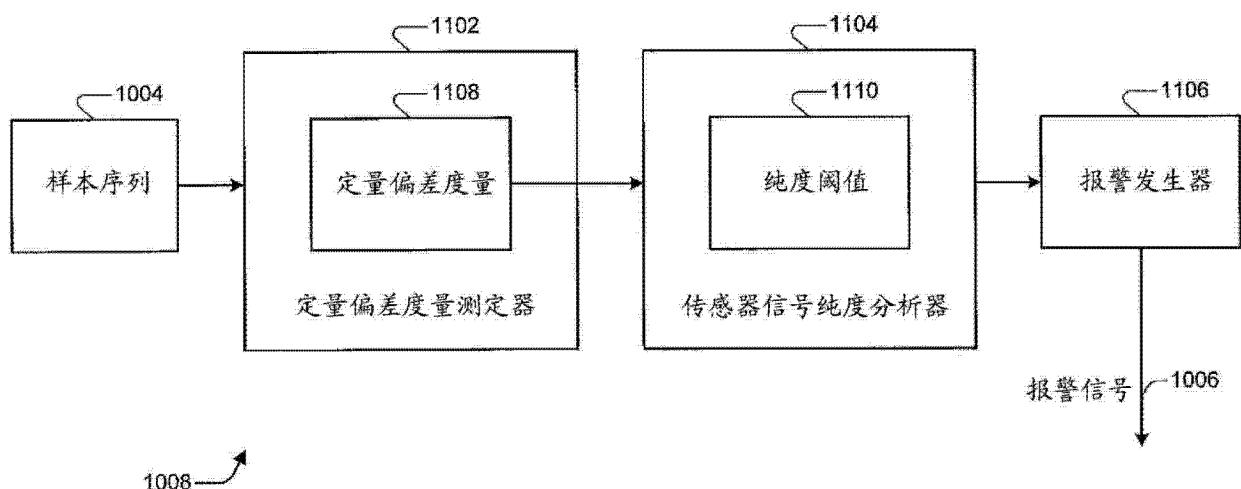


图 11

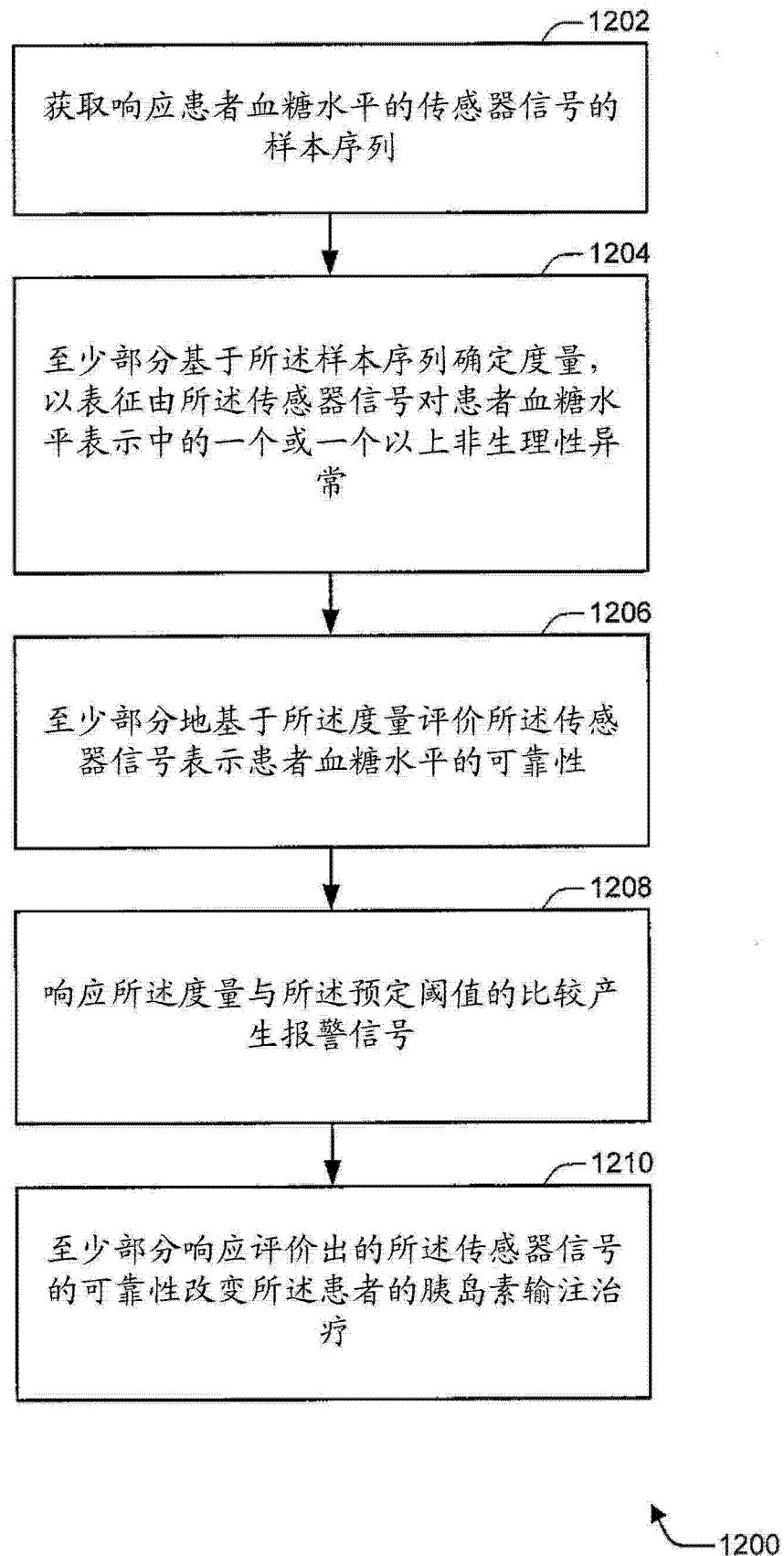


图 12

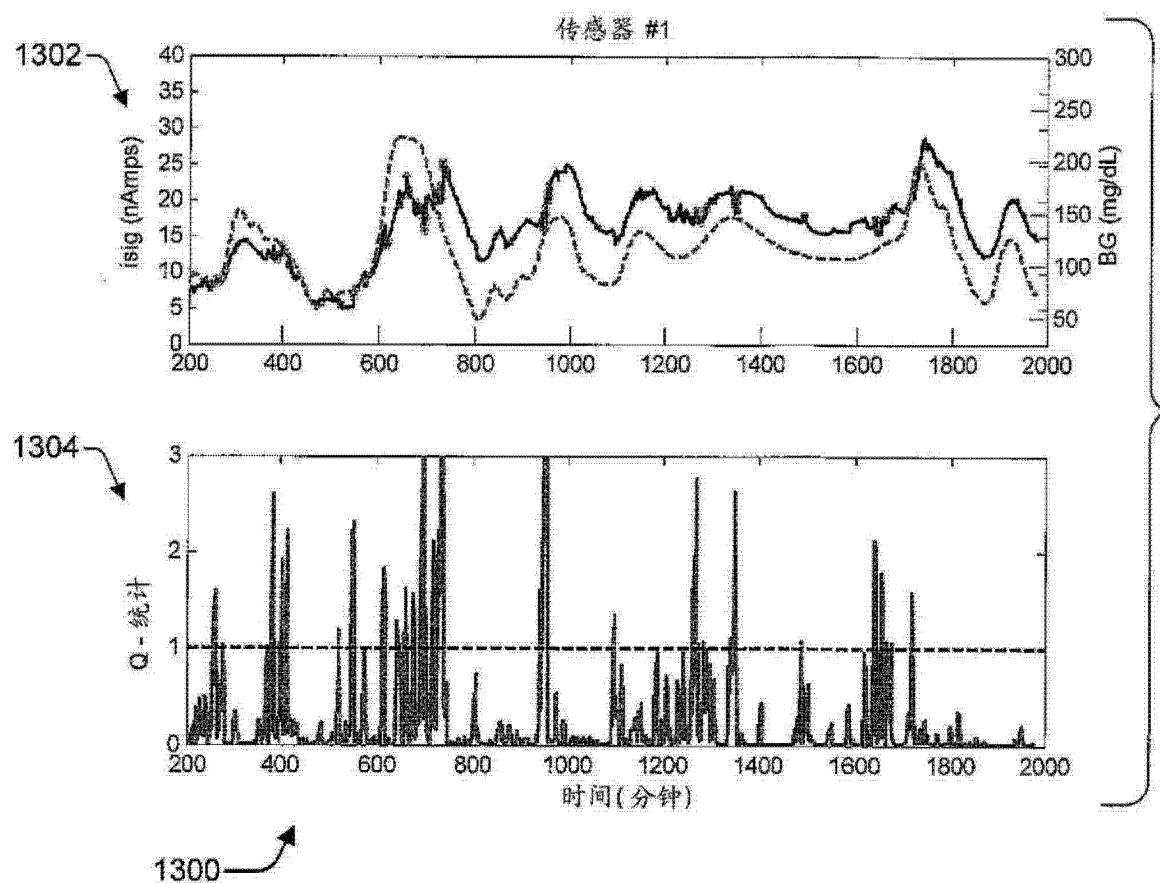


图 13A

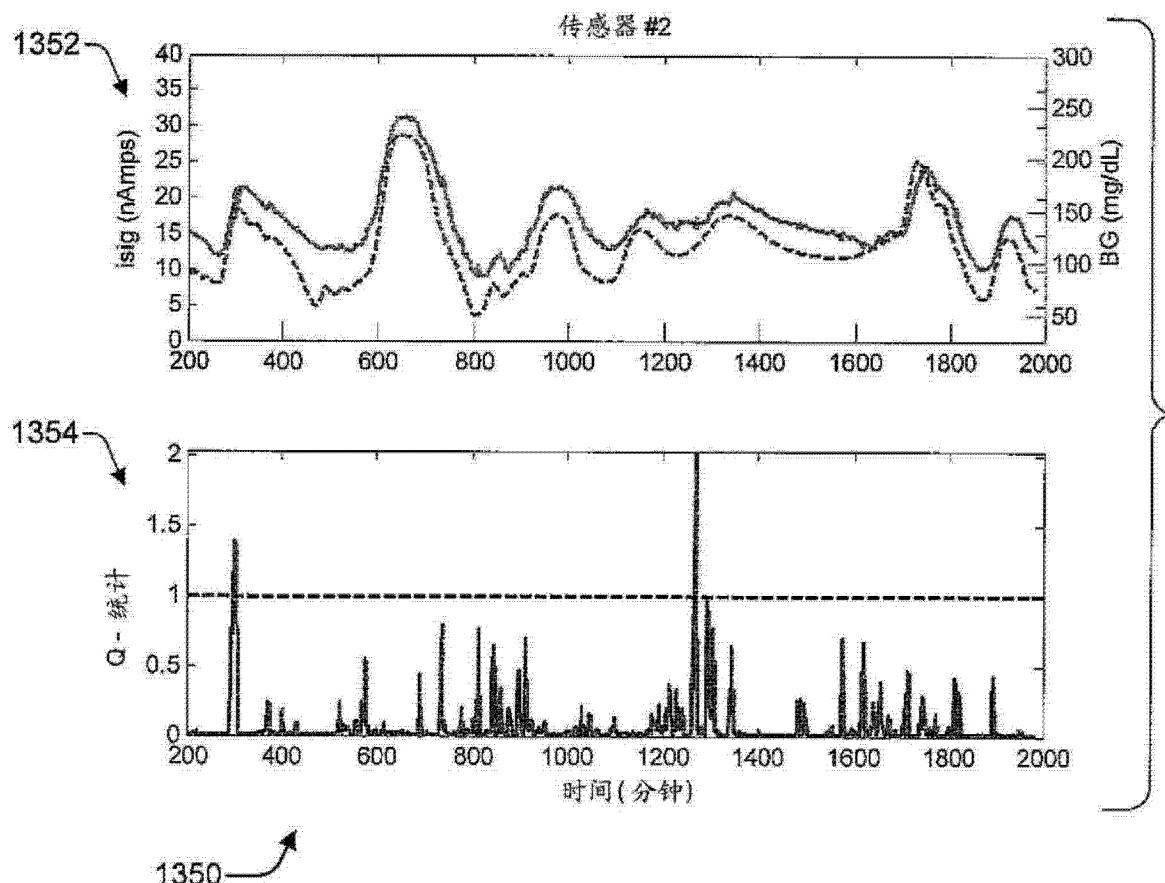


图 13B

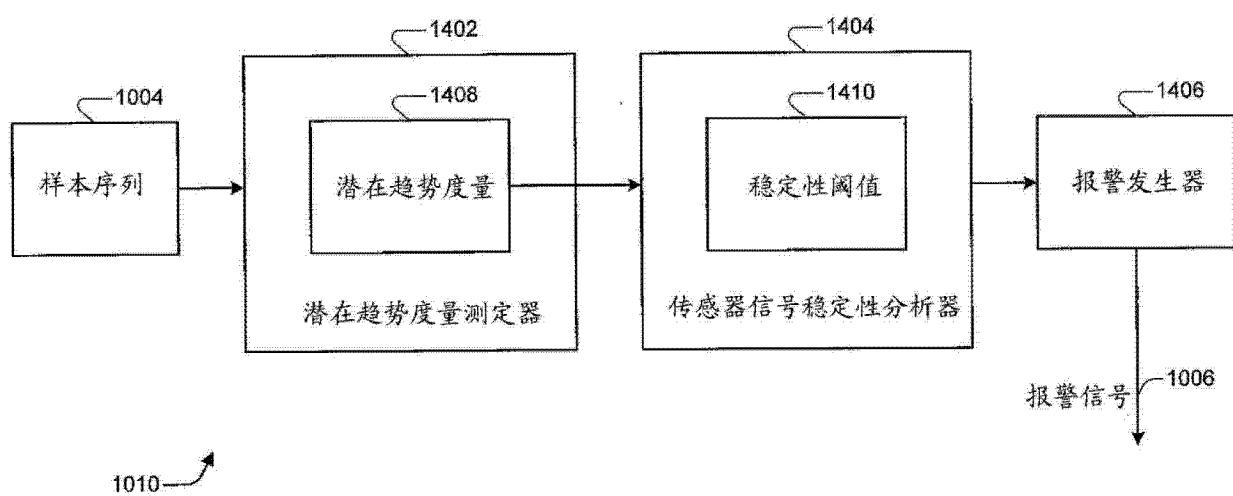


图 14

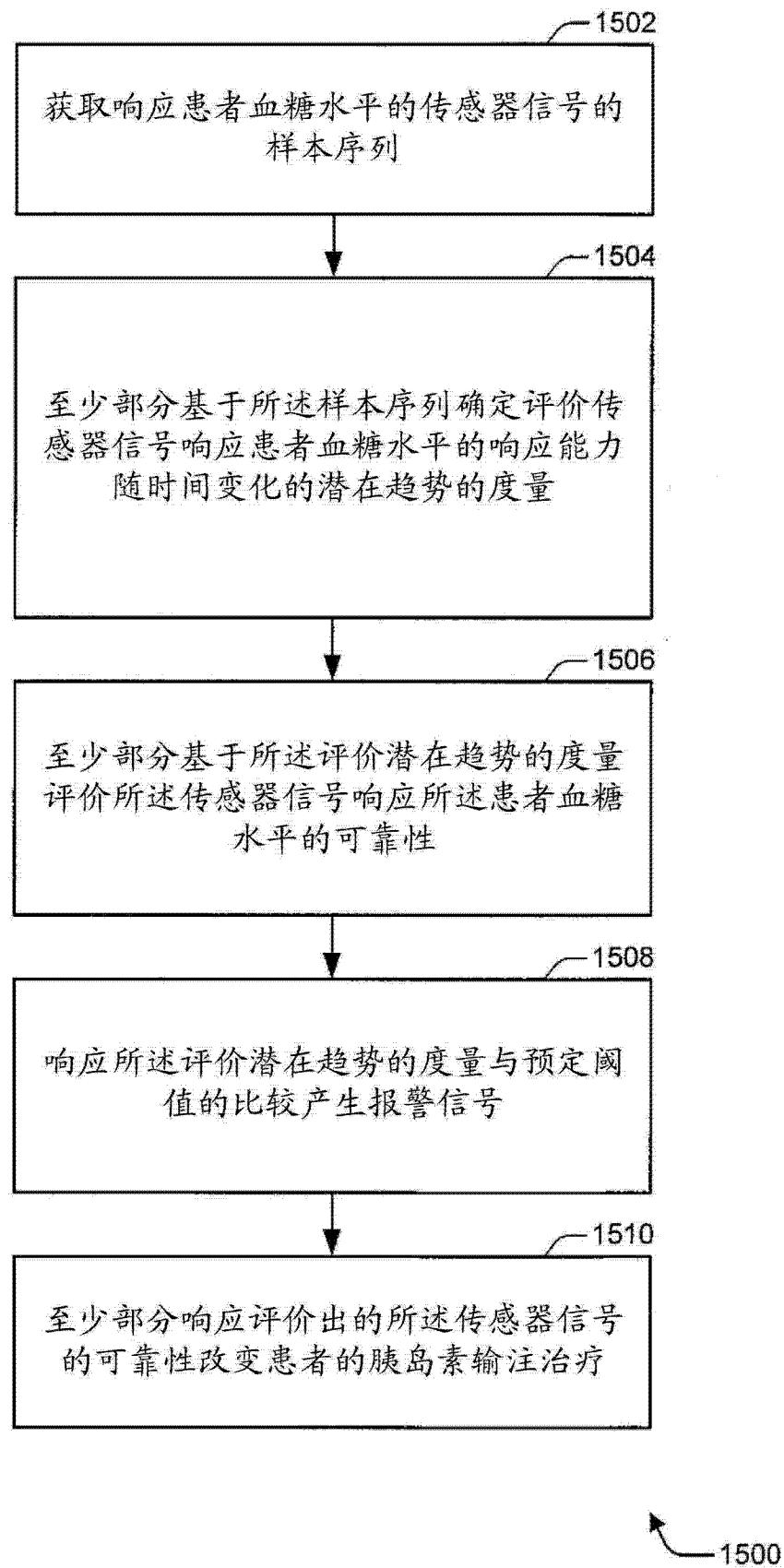


图 15

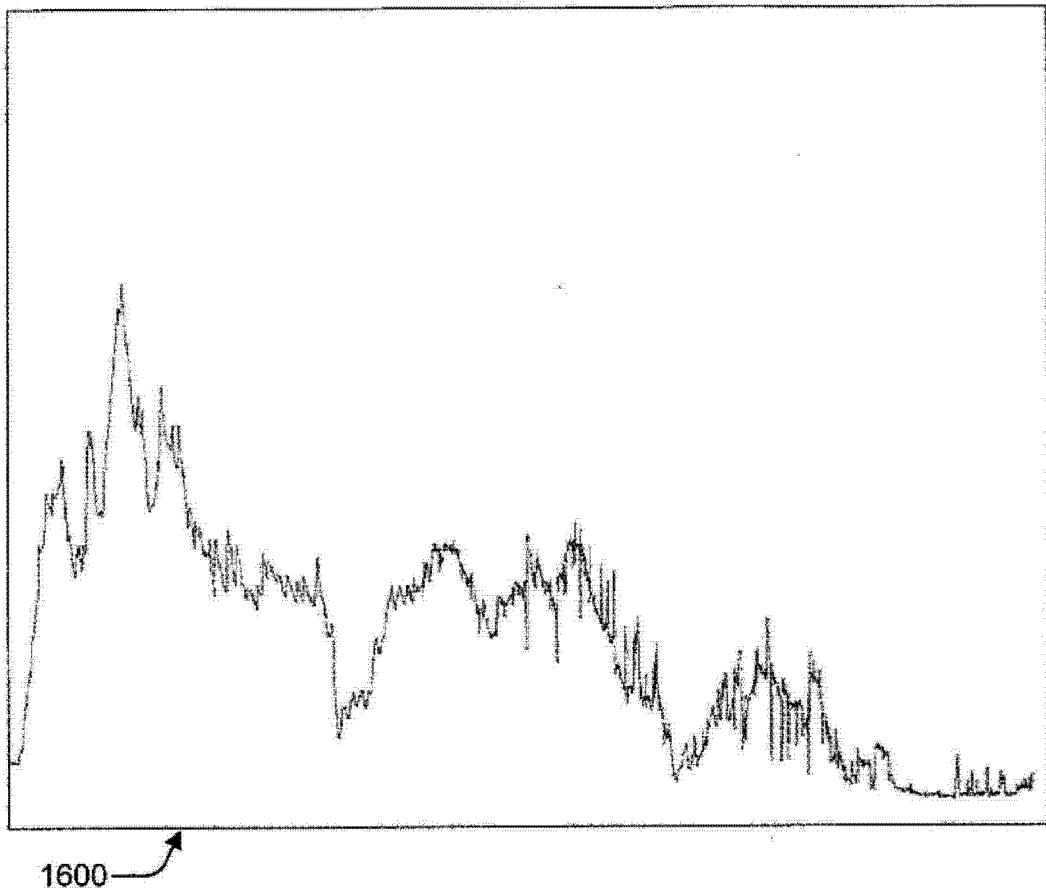


图 16A

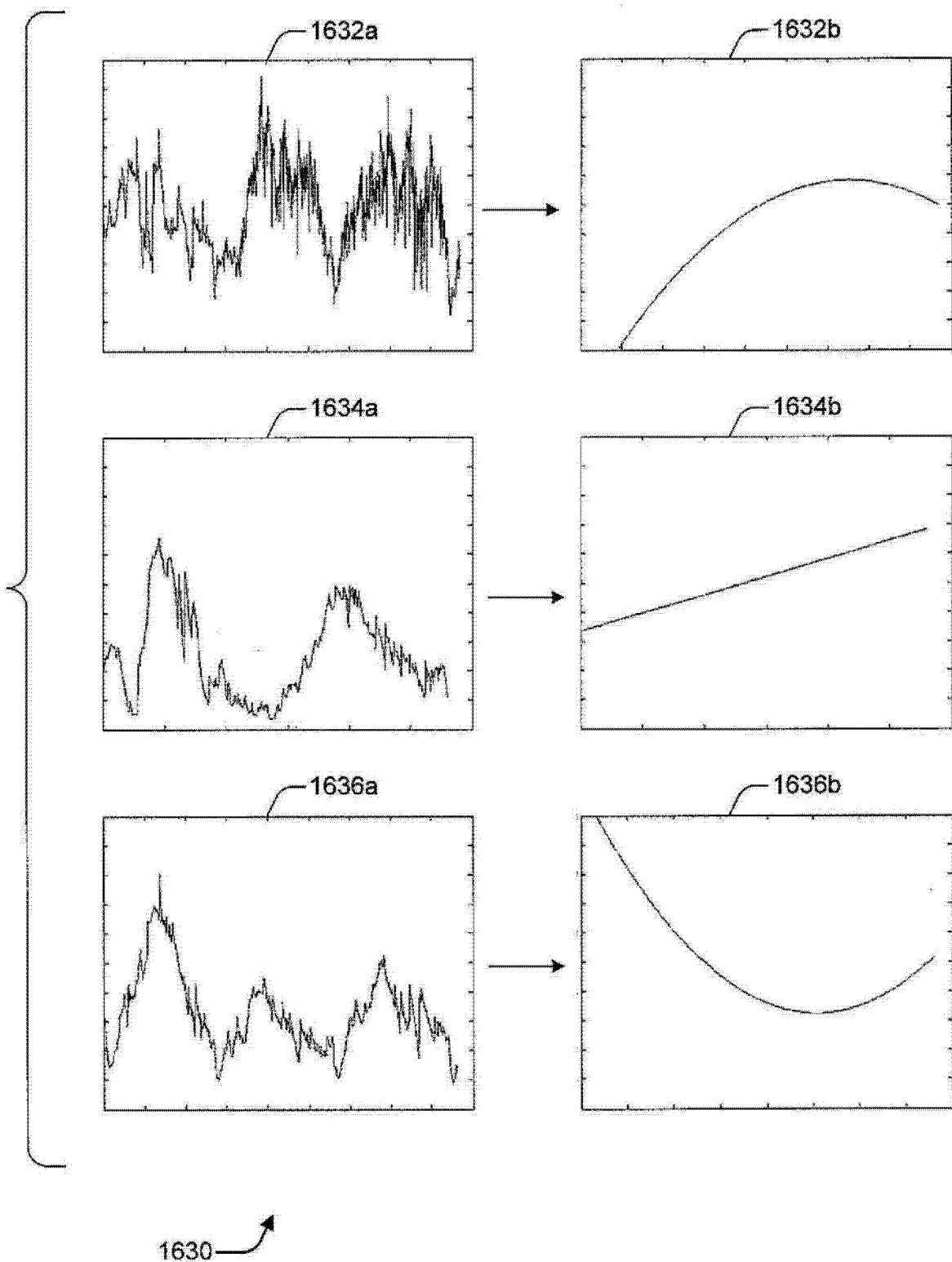


图 16B

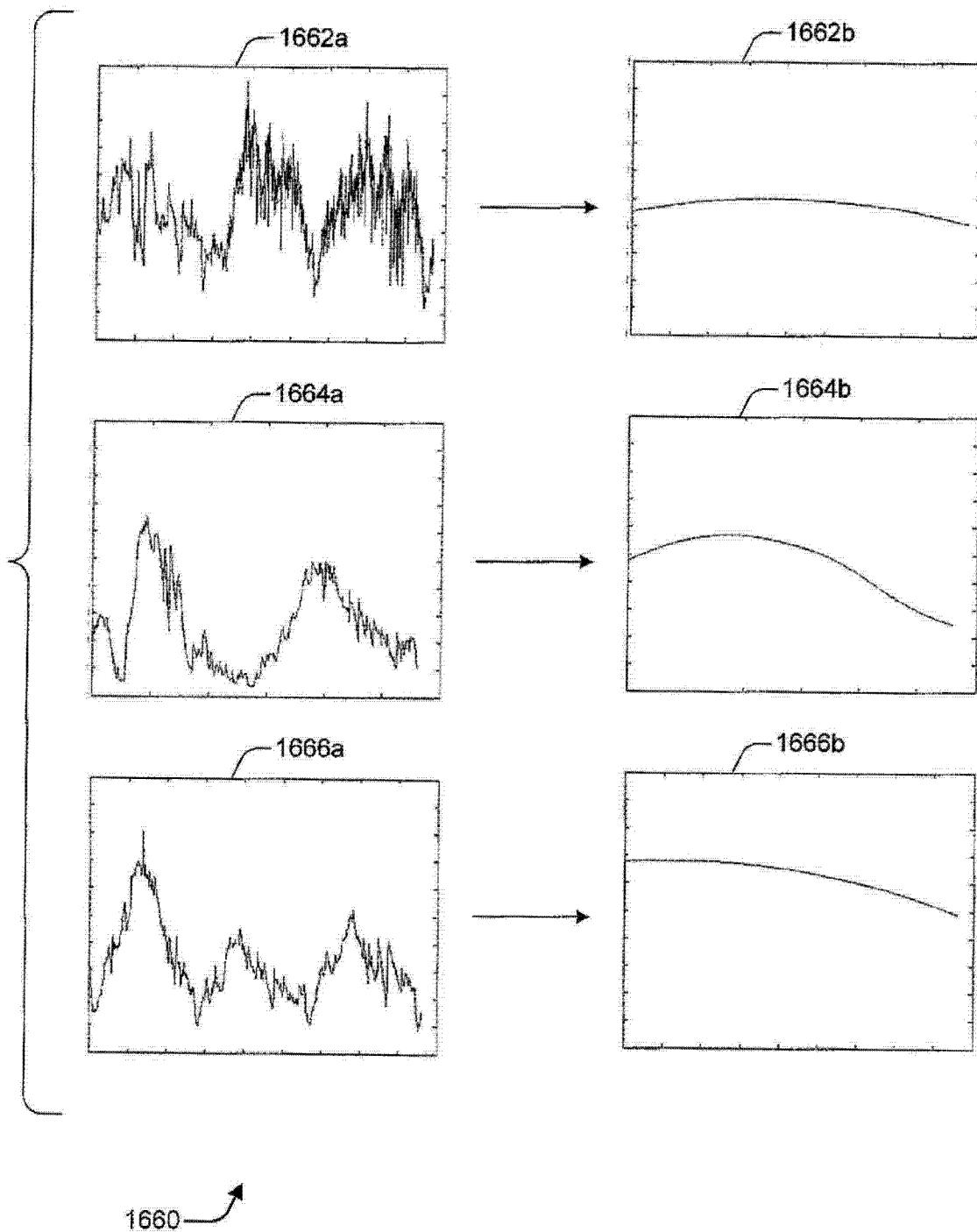


图 16C

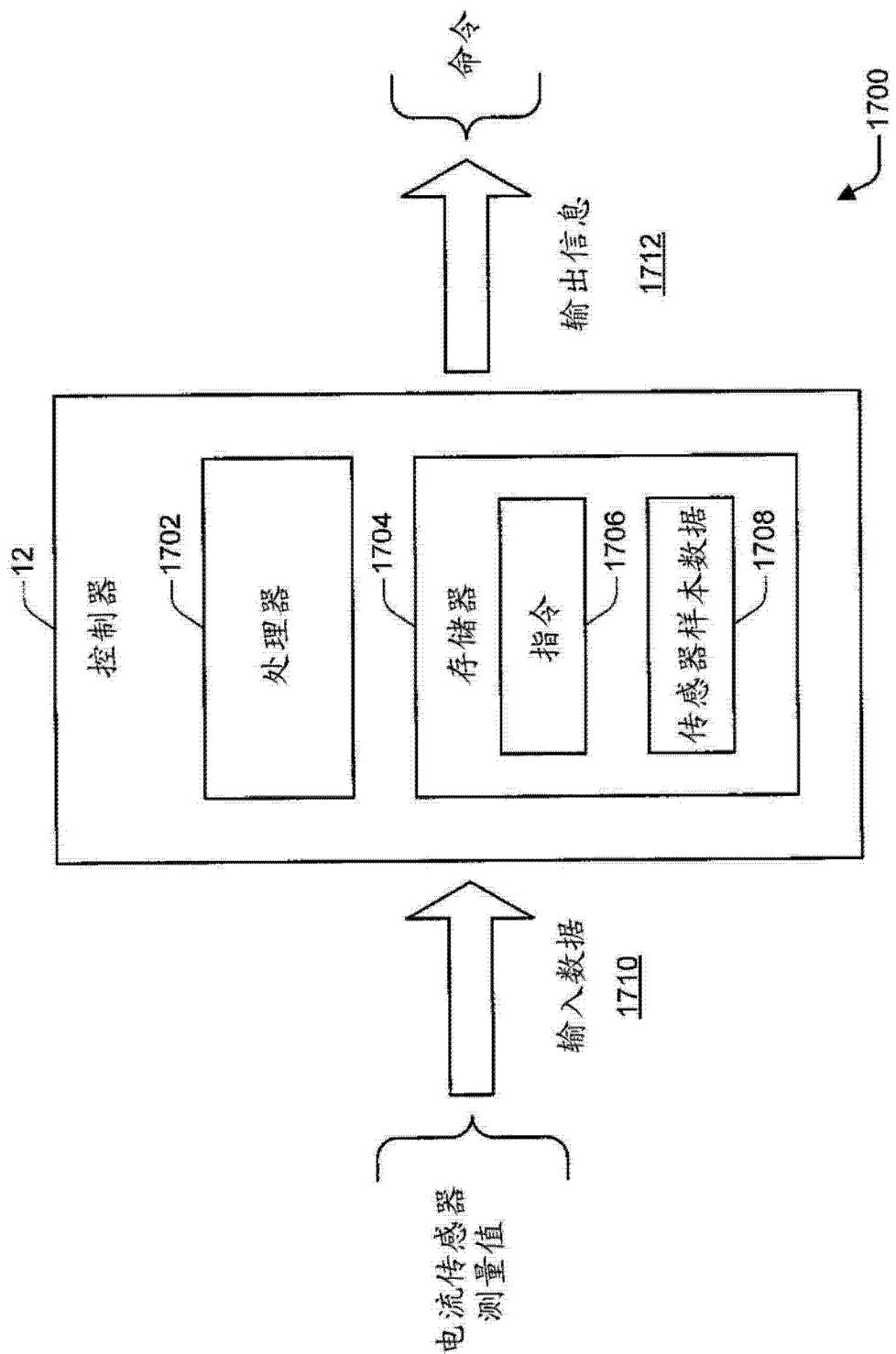


图 17