



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101605493 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 14

(21) 申请号 200780035459. 3

代理人 徐金国 黄韧敏

(22) 申请日 2007. 09. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00 (2006. 01)

11/526, 564 2006. 09. 25 US

G01N 21/31 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 03. 24

US 2004/0173737 A1, 2004. 09. 09, 第 214

(86) PCT申请的申请数据

段.

PCT/US2007/019635 2007. 09. 10

US 5267152 A, 1993. 11. 30, 说明书第 5 栏第 4-8 行.

(87) PCT申请的公布数据

W02008/039299 EN 2008. 04. 03

US 2003/0204133 A1, 2003. 10. 30, 第 14 段、权利要求 1, 7, 9-10, 35, 65.

(73) 专利权人 格鲁夫设备有限公司

审查员 宋含

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 汉努·哈俊玛 史蒂凡·库恩

瑞贝卡·伯勒尔 乔治·勒恩伯格

(74) 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司 11006

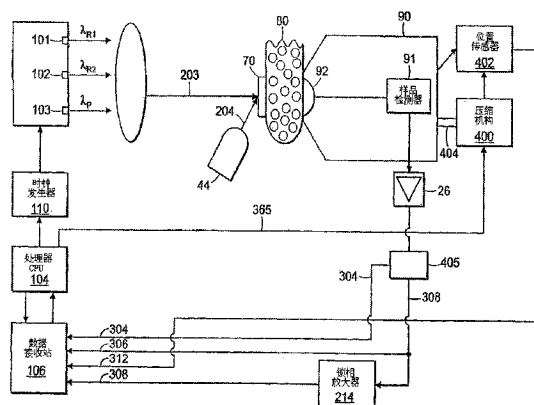
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

三个二极管的光桥系统

(57) 摘要

本发明提供了一种用于非侵入性测量流经样品溶解于液体中的目标分析物浓度的改进方法。该方法包括指令电磁辐射的探针束穿过样品, 该探针束包括不同波长的时间复用组件, 其中至少一个时间复用组件由两个不同的同步波长组成, 该同步波长的强度关系确定了其组合的有效波长; 在不同样品状态下测量时间复用组件辐射的不同吸收。在样品状态变化过程中, 样品中含有的目标分析物量是变化的, 这改变了样品中目标分析物的总量和样品的吸收性质。例如, 通过压缩和不压缩组织样品可产生样品状态。通过连续评估样品中含有目标分析物的液体量, 在对目标分析物有明显吸收的波长处测量吸收变化, 提高了本发明方法的精确性。该方法尤其用于测量含有血液的组织中目标分析物的浓度, 如葡萄糖。本发明还揭示了用于完成该方法的装置。



1. 一种产生用于非侵入性测量样品基质内的流体中目标分析物浓度的电磁辐射束的方法,该方法包括:

将电磁辐射的组合束照向样品,该组合束包括至少两个重复辐射周期,其中在第一辐射周期期间的辐射包括单独波长的辐射,在第二辐射周期期间的辐射包括具有不同波长的至少两个辐射的混合,所述第二辐射周期的有效波长等于两部分波长的强度加权平均值;与第一辐射周期的波长相比,所述目标分析物具有对于第二辐射周期的有效波长的不同吸收系数。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中样品基质包括生物组织而流体包含血液。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中选择第一辐射周期的波长和第二辐射周期的有效波长,以使在一样品状态中测量的各周期之间,所检测的透射或反射差异最小。

4. 根据权利要求 1 的方法,其中当该样品为第一样品流体状态时,调节辐射周期的强度;并且当样品在不同于第一样品流体状态的状态时,选择第二辐射周期的有效波长和第一辐射周期的波长中的至少一个,以使测量的透射或反射差异最小。

5. 根据权利要求 1 的方法,其中所述第一辐射周期的波长范围为 1550 至 1700nm,所述第二辐射周期的有效波长范围为 1350 至 1430nm。

6. 根据权利要求 1 的方法,其中组合束由三个或更多个单色二极管激光器产生。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中在第一辐射周期,至少一个激光二极管产生主辐射束,而在第二辐射周期,至少两个激光二极管产生有效参考束。

8. 一种非侵入性测量样品基质内的流体中目标分析物浓度的系统,包括:

一电磁辐射光源,将电磁辐射的组合束照向样品,该组合束包括至少两个重复辐射周期,其中在第一辐射周期期间的辐射包括单独波长的辐射,在第二辐射周期期间的辐射包括具有不同波长的至少两个辐射的混合,所述第二辐射周期的有效波长等于两部分波长的强度加权平均值;与第一辐射周期的波长相比,所述目标分析物具有对于第二辐射周期的有效波长的不同吸收系数。

9. 根据权利要求 8 的系统,其中电磁辐射源包括三个或更多个单色激光二极管。

三个二极管的光桥系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是 2006 年 9 月 25 日提出的美国申请 No. 11/526, 564 的继续申请, 并要求该申请的权益, 11/526, 564 申请是 2006 年 1 月 19 日提交的美国 11/335, 833 号申请的部分继续申请, 11/335, 833 号申请是 2002 年 4 月 26 日提交的美国申请 No. 10/134, 310 的继续申请, 目前 10/134, 310 号申请已于 2006 年 2 月 21 日被授予美国专利 No. 7, 003, 337。在此引入上述申请的全部内容作为参考。

技术背景

[0003] 本发明涉及采用电磁辐射的探针束在吸收和混浊基质(如人或动物体组织)中非侵入性测量吸收电磁辐射(如光或红外辐射)的物质的浓度。本发明尤其适用于利用近红外辐射进行人体组织中葡萄糖的测量。然而, 它还普遍适用于测量吸收电磁辐射的任何物种的浓度, 特别是在强吸收和混浊基质中。

[0004] 本发明是对授予 Harjunmaa 的美国专利 No. 5099123(下称“' 123 专利”)的一种改进, 在此将该专利全部纳入作为参考。' 123 专利揭露的平衡差分(或“光桥”)方法利用双波长进行目标分析物的浓度测量。选择那些在目标分析物中被高度吸收的波长为第一或主波长。利用平衡过程选择第二或参考波长, 以便两种波长在背景基质中具有本质上相同的消光系数。其在合适的频率下以交替次序产生包含这两种波长的辐射束。当将该辐射束对于测量恰当地平衡时, 设置来测量由仅含残留量目标分析物的样品基质所透射或反射的辐射的样品检测器将只检测辐射中很小的变化分量(alternation component), 不管样品的厚度。然而, 当样品基质中含有相对大量的目标分析物时, 检测器将会检测与波长变化同步的明显的变化信号。将该变化信号放大, 然后用相敏检测器(或锁相放大器)检测。光桥平衡过程通过系统地改变重复辐射周期的相对强度和 / 或波长, 使来自样品检测器的变化信号归零。

[0005] 随后, 同样在此纳入作为参考的美国专利 No. 5, 178, 142(下称“' 142 专利”)中, Harjunmaa 等披露了采用与组织相互作用的双波长交替探针束进行浓度测量的改进的方法和装置。其中一个波长作为参考波长, 另一个为主波长。参考波长是可调的, 以计算背景光谱的预期变化。来自探测束的检测信号在穿过含给定参考浓度的分析物的基质后, 通过控制参考波长和两个波长的强度关系, 被平衡或归零。接着, 改变样品的血液含量。然后, 检测相互作用的探针束的变化分量。样品检测器所提供的信号中, 变化分量的振幅与分析物的浓度或与预设的参考分析物的浓度差异成正比。

[0006] 其它相关专利包括美国专利 No. 5, 112, 12、No. 5, 137, 023、No. 5, 183, 042、No. 5, 277, 181 和 No. 5, 372, 135, 在此将其专利全部纳入作为参考。

发明内容

[0007] 本发明涉及产生用于非侵入性评估样品中目标分析物浓度的电磁辐射束的系统和方法。

[0008] 本发明涉及用于测量样品中目标分析物浓度的已知平衡差分或“光桥”系统的改进。本文中使用的“光桥”指在一个或多个波长对,对样品很小的吸收差进行准同步差分光学测量的装置和/或方法。根据一个方面,本发明中改进的光桥方法和系统包括:1) 样品厚度变化过程中和变化后的时序测量;2) 与流入样品的非约束流体(如血液)的同步化测量;以及3) 参数的用途,该参数从时序测定中提取以补偿样品背景基质的吸收中的日常和长期变化。本发明的一个优点在于不用可调波长的光源,即可产生所需要的组合束。因此,本发明提供了一种更简单的测量系统,它能够改善目标分析物浓度评估的准确性。

[0009] 根据本发明的装置包括用于产生电磁辐射束的光源。该光束由所需的窄线宽波长的时间多路复用组件(主或参考)组成,并通过如,三个或多个二极管激光器生成。

[0010] 在测量过程中,交替波长探针束穿过(或反射自)装在压缩装置中的样品。压缩装置在测量过程中可控制地改变样品的厚度(从而改变非约束流体的含量)。安置一样品检测器,以便在探针束穿过样品后将其接收。然后,样品检测器向模拟信号预处理模块发送信号,该模块包含光桥的硬件实现。然后,将光桥的输出信号馈向处理器,编程该处理器,使其基于从样品检测信号和其它辅助变量和时变信号中所提取的参数,计算非约束性流体中目标分析物的浓度。

[0011] 本发明的另一个优点是,参考波长区域内的组合光系统和样品的详细光谱结构对平衡过程没有影响。

[0012] 在计算目标分析物浓度中所用的一个辅助信号为样品中非约束流体(如血液)含量的时变评估。该评估可通过例如,一个独立的测量来自单独光源的光的样品透射(或反射)的辅助血液信号检测器获得,该单独光源提供与目标分析物测量所用的波长截然不同的辐射。优选在血红蛋白吸收的波长进行,尤其优选血红蛋白吸收不依赖其氧化态(即等吸收点)时的波长。在其它实施方式中,可使用激光多普勒流量计测量样品血含量。

[0013] 根据本发明的用于非侵入性测量基质(如组织)中目标物质(如葡萄糖)浓度的方法包括以下步骤:首先,样品经压缩装置压缩,以挤出包含大部分目标分析物的非约束流体。然后,用电磁辐射的探针束照射样品。优选地,该光束包括一主周期和一参考周期,其中与参考周期中辐射的有效波长相比,主周期中辐射的有效波长更强地被目标分析物如葡萄糖吸收。举例说明,葡萄糖强吸收的波长可介于约1550~1700nm之间,而葡萄糖弱吸收的波长可介于约1350~1430nm之间。

[0014] 在一种实施方式中,主波长为普遍预先设定,或者单独为每位患者预先设定。在该实施方式中,参考辐射由两个单独的波长混合组成,当在进入样品体积时混合,其有效波长为两部分辐射相对强度的函数。更确切地说,有效波长 λ_R 为:

$$[0015] \quad \lambda_R = (I_{R1} \cdot \lambda_{R1} + I_{R2} \cdot \lambda_{R2}) / (I_{R1} + I_{R2})$$

[0016] 其中 I_{Ri} = 波长 λ_{Ri} 的强度。

[0017] 强度关系可在平衡过程中调整。该平衡过程在测量之前实施。平衡过程包括,例如,调整某个交替辐射周期的强度,同时保持两个分量强度的总和不变,以便在选定的样品厚度/样品压缩装置施加的压力下,获得实质上为零的样品检测信号(即光桥信号)的变化分量。在该实施方式中,两个固定激光器可代替一个可调激光器,可调激光器是典型的比较昂贵的激光器。当样品检测器产生的信号中实质上没有变化分量时,光桥达到“平衡”。一个恰当地平衡的光桥指主波长和有效参考波长被样品基质同等吸收,样品基质只含有残

留量的目标分析物。

[0018] 测量序列包括通过样品和辅助检测器获得的透射 / 反射探针束波长分量的强度的一系列个别测量。这一系列的测量可在样品厚度变化过程中获得,也可以贯穿跟随样品厚度变化后的样品含量平衡过程。这些测量优选在样品的非约束流体含量变化时进行。

[0019] 在本发明优选的实施方式中,样品厚度的变化与心跳同步。这样的好处之一是,由于血液流入速度取决于血压,在心动周期的恒定阶段(constant phase)执行解压缩产生形状实质上恒定的血液回充时间曲线。心动阶段可以选择,以便提供尽可能多的血液含量变化。

[0020] 辅助参数(例如,包括非约束流体含量,样品和检测器的温度,样品厚度,和/或电子控制系统的运行参数)的测量伴随着探针束强度的测量。所记录的数据进一步与相同时间内时变非约束流体含量的相应评估相结合。基于模型的算法可用于从时序曲线中提取特性参数,并将这些参数与其它测量参数相结合以在目标物质浓度的评估中实现特异性和灵敏性的改善。

[0021] 采用本发明的方法,通过分离和量化光桥信号的分量(component),目标分析物测量的准确性得到提高,其中光桥信号由于目标分析物的存在而产生,而并非其它“寄生”因素。更具体地,目标分析物主要位于非约束性流体内,而不是基质的固定结构中,大部分光桥信号直接取决于样品内的流体量。因此,如果随时间推移,针对大部分光桥信号对样品内变化的非约束流体含量进行评估和标定,结果会产生一条大体上的直线,其斜率与样品中分析物浓度直接相关,假定有助于产生“寄生”信号(包括由于样品厚度变化引起的有效波长的转移)的其它因素在测量过程中保持相对恒定。

[0022] 附图简要说明

[0023] 通过以下对本发明实施方式的更具体的说明,上述内容将更加明显。如附图所示,其中不同视图中相同的参考数字代表相同的部件。附图不需要很大比例或重点强调,而只用于说明本发明的实施方式。

[0024] 图 1 是用于非侵入性测量目标分析物,具有三个二极管光桥装置的系统的图解。

[0025] 发明详细说明

[0026] 以下是对本发明具体实施方式的说明。

[0027] 本发明方法的特点和其它细节可通过参考附图详细说明,且包含在权力要求书中。应理解的是,本发明所示的具体实施方式仅用于说明,不用于限制本发明。在没有背离本发明范围的情况下,本发明的主要特点可用于不同的实施方式。

[0028] 共有美国专利申请 No. 11/335, 833 和美国专利 No. 7, 003, 337 揭示和描述了光桥系统的示范实施方式,在此将其内容全部纳入作为参考。图 1 显示了用于在透射光基础上测量血液中葡萄糖浓度的光桥装置的实施方式。用反射或反向散射光代替透射光可设计得到类似装置。

[0029] 在优选的实施方式中,三个固定长波的单色光源 101、102、103,如激光二极管,可用于产生探针束 5-202。

[0030] 时钟发生器 110 在理想斩波频率 f_{ch} 下产生定时信号, f_{ch} 是探针束的主分量和参考分量,以及血液评估分量的时分多路复用所需要的。CPU104 产生用于控制探针束 202 的主强度 I_p 、波长 λ_p 和 λ_r 和斩波频率 f_{ch} 的信号。

[0031] 探针束射向扩散板 70。在光路中样品前面放置一扩散板 70 的好处是最大限度地减少样品散射特性变化所产生的影响。优选的扩散板是全像式,其在整个相关的波长范围具有实质上恒定的扩散性质。将样品标本 80 如患者的耳垂、嘴唇、面颊、鼻中隔、舌头、或手指、脚趾之间的皮肤,置于扩散板 70 和样品检测镜头 92 之间,并通过移动装在压缩机构 400 上的测量头 90 来压缩。利用样品检测镜头 92 将穿过样品 80 的探针束 203 聚集并射向样品检测器 91。样品检测器 91 检测穿过样品 80 的探针束 205 在各个波长段的强度,然后向前置放大器 26 发送电信号 302,并到达多路解调器 405,该多路解调器 405 将血液评估波长信号和平衡对信号分隔开;后者被馈入相敏检测器(或锁相放大器)24。来自相敏检测器 204 的输出信号 308 与样品检测器 91 检测到的主强度和参考强度之间的差异(或比率)成正比。信号 308 被称为光桥信号。

[0032] 在该实施方式中,单独的辅助辐射源如红外或可见光发光二极管(LED)44 可用于提供对样品血液内容物的评估。该辅助辐射源 44 产生射在扩散板 70 上和样品内的血液检测束 204。LED 在某个波长如 525nm(血红蛋白的等吸收波长)上的操作提供了对血液良好的敏感性。当平衡对和血液检测波长被恰当地时间复用时,样品检测器 9 可用于检测血液检测束 204 的透过部分,产生血液信号 304。

[0033] 其它可能获得血液内容物评估的技术包括超声和电阻抗体积描记法。

[0034] 为了进行测量,在扩散板 70 和样品检测镜头 92 之间引入样品 80。通过压缩机构 400 可移动测量头 90,以轻轻压缩样品 80 直至施予样品 80 预先设定的压力。压缩机构 400 的优选实施方式包括微型直线致动器。它的步长、速度和移动距离由 CPU104 控制。虽然该实施方式使用了电动致动器,然而液压或气动致动器也可使用,且在压缩机构的压缩上占有优势。

[0035] 在本说明书中,对三种不同类型的探针束衰减加以区分。首先是背景基质,第二是目标物,而第三是非约束流体衰减。

[0036] 背景基质的衰减是由于样品成分吸收探针束 202,在整个固定的样品舱室中其成分的浓度实质上是固定的。目标分析物衰减是因为目标分析物(如葡萄糖)吸收探针束 202,其主要集中于非约束流体(如血液)。当组织被充分压缩,非约束流体随着目标分析物(如葡萄糖)从样品 80 大量流失。因为目标分析物在非约束流体中的浓度不同于其在背景基质中的浓度(如细胞内浓度),由于压缩,它在光路中的平均浓度发生了变化。这种浓度变化使目标分析物可用本发明方法进行检测。

[0037] 以这种方式选择探针束 202 的主波长 λ_p ,以获得目标分析物的高衰减。设定主波长强度 I_p ,以实现最佳的发送信号强度。在光桥平衡过程中,选定探针束的有效参考波长 λ_r ,其强度 I_r 应在以下测量过程说明中所述的每次测量之前进行调整。

[0038] 下列内容给出光桥平衡过程的一个简单易懂的实施例。本领域技术人员容易理解的是,也可使用不同的、更复杂的光桥平衡程序,信号处理算法也有相应变化。

[0039] 在光桥平衡的第一步中,样品 80 被充分压缩,以除去样品组织中大部分非约束流体。设定主波长参数 λ_p 和 I_p ,初始化有效参考波长 λ_r 。探针束 202 射向样品,通过调节探针束参考波长强度 $I_r = I_{r1} + I_{r2}$ 以获得实质为零的光桥信号 308,使光桥平衡或归零。在其它实施方式中,设定参考波长强度 I_r ,同时调节主波长强度 I_p 以平衡光桥。接着,将样品压缩压力释放预定的量(通常小于 0.1mm),通过用来自 CPU 的信号控制 λ_{r1} 和 λ_{r2} 的强度

比率,调节探针束的有效参考波长 λ_R ,以便再次达到实质为零的光桥信号 308。选择初始的压缩压力,使得即使数次释放样品 80 增量厚度,也几乎不会有非约束流体回流到样品。因厚度增加引起的光桥信号 308 的变化仅缘于背景基质厚度增加,不是缘于流体的任何实质涌入。然后样品 80 再经过一步厚度解压缩,通过 CPU 104 再调节参考(或主)波长,以达到最小光桥信号。

[0040] 这种逐步增加厚度的程序可继续进行,直至获得实质为零的光桥信号。一旦增加了样品厚度,也可利用逐步减少厚度使该程序逆转。当这种平衡程序完成后,样品 80 在其压缩状态的吸光系数在两个波长 λ_P 和 λ_R 实质上相等。

[0041] 在一种实施方式中,平衡仅限于一个周期,以便加快测量和降低对样品的压应力。

[0042] 这样,光桥平衡阶段完成;此时波长及其强度都已确定。装置已准备好进行测量。测量血液中葡萄糖的典型顺序将在以下文字中参照图中的测量装置加以说明。

[0043] 一般来说,样品 80 保持压缩状态,以便在约 1-100s 的时间周期内排出非约束流体内容物。

[0044] 接着,时变信号的连续测量开始,包括时变测量光桥输出 308、血液信号 304 和位置传感器输出 312。

[0045] 一旦开始测量,则压缩机构 400 开始开放测量头 90,由 CPU 104 设定开放量和速率。头部开放量可以是固定的(如,对于人耳为 0.5mm),或可以依赖于厚度(如压缩样品厚度的 20%)。它可以由用于压缩控制的子程序通过连接 365 来直接控制。快速开放阶段的目的是允许包含目标分析物的非约束流体返回到样品。

[0046] 压缩机构的开放引起样品组成的变化,使得样品在主波长和有效参考波长处吸收不相同。这种吸收中的相对变化导致产生非零光桥信号 308。测量继续进行,直到被 CPU104 终止。通常情况下,时变信号系列应包含几百个数据集,其记录于样品解压缩开始后的约 0.1 至 10 秒的测量时间段内。

[0047] 由此测量过程结束,然后进行信号处理。

[0048] 至此,本发明描述几种具体实施方式后,本领域技术人员很容易做出各种改变、修饰和改进。明显根据本发明揭露内容做出的那些改变、修饰和改进虽然在此没有明确规定,也视为本说明书的一部分,并属于本发明的精神和范围。

[0049] 例如,此处描述的方法可用于应用非调谐激光器的光桥,它也可用于光桥的不同实现,如配有发光二极管或超发光二极管或其它手段以产生含有所需波长组合的光束。此外,虽然此处主要针对测量血液中的葡萄糖浓度来描述该方法,然而本发明的方法和装置还可用于检测在血液或其它体液中其它物质的浓度,如胆固醇、尿素、重金属、酒精、尼古丁或药物。而且,正弦(而非正方形)调制波形设有 180° 的反相,导致总强度实质上为常数,它可以交替使用以形成组合辐射束。此外,还可测量经组织反射或反向散射的辐射,而非透射辐射,以获取所需数据。

[0050] 因此,上述说明只用作举例,不作限制。本发明只用所附的权利要求书及其相应内容进行限制。

[0051] 虽然本发明已经就示范实施方式进行了具体说明和描述,然而本领域技术人员应理解的是,在不违背本发明所附权利要求书范围的情况下,可在其形式和细节上做出各种变化。

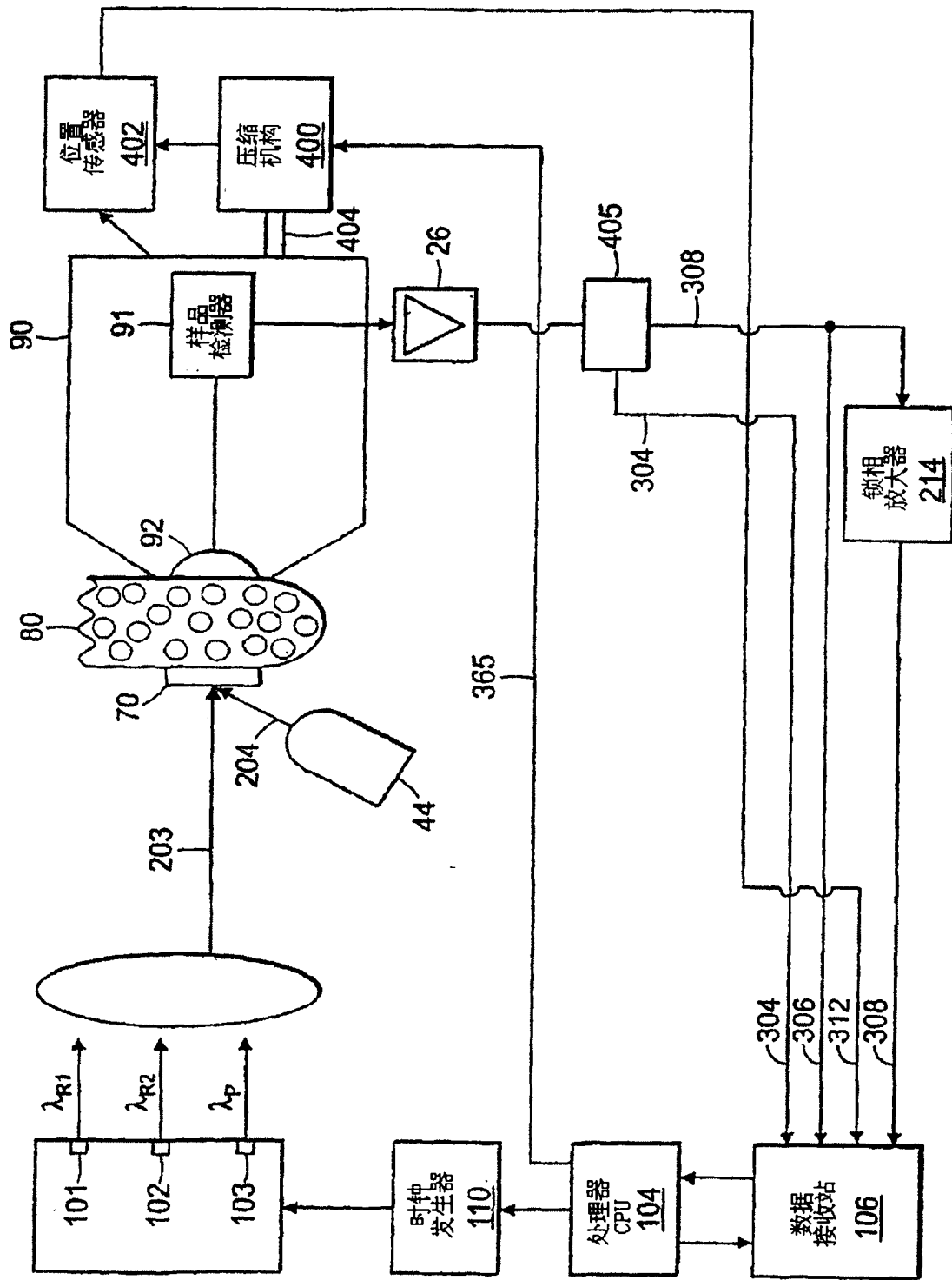


图 1