



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102970927 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201180033381. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 30

A61B 5/145 (2006. 01)

A61M 5/142 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/361, 876 2010. 07. 06 US

61/407, 888 2010. 10. 28 US

13/171, 244 2011. 06. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 01. 05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/042560 2011. 06. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02012/006208 EN 2012. 01. 12

(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 丽贝卡·K·戈特利布

米纳·拉马钱德兰

(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

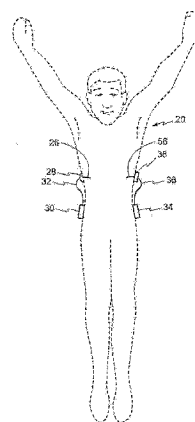
权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图 12 页

(54) 发明名称

用于确定血糖参考样本时间的方法和 / 或系统

(57) 摘要

本文公开的主题涉及监测和 / 或控制患者的血糖水平。具体而言, 获取患者的计量血糖样本的时间可以至少部分地基于从血糖传感器观测到的所述患者的血糖水平进行改变。



1. 一种方法包括：

在通过对来自血糖传感器的信号进行处理，监测患者的血糖水平时，获取所述患者的计量血糖样本测量值；

至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

2. 如权利要求 1 所述的方法，还包括：

基于响应观测到的所述患者的血糖水平到达目标范围的预测，向操作者或护理者提供下述选择：延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。

3. 如权利要求 2 所述的选择，还包括：

响应估计出的所述血糖水平和在所述传感器获得的所述血糖水平的测量值之间的滞后低于阈值，提供所述选择。

4. 如权利要求 2 所述的方法，还包括：

至少部分地响应观测到的所述血糖水平的变异性低于阈值，提供所述选择。

5. 如权利要求 2 所述的方法，还包括：

至少部分地响应观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化低于阈值，提供所述选择。

6. 如权利要求 1 所述的方法，还包括：

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间，向操作者或护理者提供下述选择：延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。

7. 如权利要求 1 所述的方法，还包括：

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间，向操作者或护理者提供下述选择：将获取所述随后的计量血糖测量值的时间延长第一延长时间；以及

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围延长的持续时间，向所述操作者或护理者提供下述选择：将获取所述随后的计量血糖测量值之后的另一计量血糖测量值的时间延长比所述第一延长时间持续时间更长第二延长时间。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中确定所述时间还包括：

至少部分地基于所述患者的类别确定所述时间。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述类别为手术患者或糖尿病患者。

10. 如权利要求 1 所述的方法，其中确定所述时间还包括：

至少部分地基于观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化确定所述时间。

11. 如权利要求 1 所述的方法，还包括将所述确定出的时间向护理者显示。

12. 如权利要求 1 所述的方法，还包括响应所述确定出的时间流逝启动报警。

13. 一种方法包括：

获取患者的计量血糖样本测量值；

通过对来自血糖传感器的信号进行处理，观测所述患者的血糖水平；以及

至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度至少部分地基于所述观测到的血糖水平在将来的时间是否处于所述目标范围内的预测进行确定。

15. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度至少部分地基于所述观测到的血糖水平在将来的时间是否处于所述目标范围内的预测进行确定。

16. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度至少部分地基于所述观测到的血糖水平是否在所述目标范围内进行确定。

17. 如权利要求 13 所述的方法,其中所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度至少部分地基于所述观测到的血糖水平与所述目标范围的上限或下限的差值进行确定。

18. 如权利要求 13 所述的方法,还包括:

基于响应观测到的所述患者的血糖水平到达所述目标范围的预测,向操作者或护理者提供下述选择:延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。

19. 如权利要求 18 所述的方法,还包括:

至少部分地响应观测到的所述血糖水平的变异性低于阈值,提供所述选择。

20. 如权利要求 18 所述的方法,还包括:

至少部分地响应观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化低于阈值,提供所述选择。

21. 如权利要求 13 所述的方法,还包括:

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于所述目标范围的持续时间,向操作者或护理者提供下述选择:延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。

22. 如权利要求 13 所述的方法,还包括:

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间,向操作者或护理者提供下述选择:将获取所述随后的计量血糖测量值的时间延长第一延长时间;以及

响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围延长的持续时间,向所述操作者或护理者提供下述选择:将获取所述随后的计量血糖测量值之后的另一计量血糖测量值的时间延长比所述第一延长时间持续时间更长的第二延长时间。

23. 一种设备包括:

界面,用于接收患者的计量血糖样本测量值;以及

控制器,用于:

通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测所述患者的血糖水平;以及

至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

24. 如权利要求 23 所述的设备,其中指示所述传感器的可靠性的所述指标是至少部分地基于观测到的由所述血糖传感器产生的信号的 trend 计算得到的。

25. 如权利要求 24 所述的设备,其中所述观测到的趋势包括观测到的所述血糖传感器的灵敏度的变化。

26. 如权利要求 24 所述的设备,其中所述观测到的趋势包括至少一个观测到的非生理性异常。

27. 如权利要求 24 所述的设备,其中所述观测到的趋势包括观测到的传感器漂移。

28. 一种设备包括:

界面,用以接收患者的计量血糖样本测量值;以及

控制器,用于:

通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及

至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

29. 一种方法包括:

获取患者的计量血糖样本测量值;

通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及

至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述指标至少部分地基于所述观测到的血糖水平处于目标范围内的时间长度。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述指标还至少部分地基于所述目标范围的长度和所述目标范围的大小。

32. 一种设备包括:

用于在通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测患者血糖水平时,获取所述患者的计量血糖样本测量值的装置;以及

用于至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

33. 一种设备包括:

用于获取患者的计量血糖样本测量值的装置;

用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平的装置;以及

用于至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度来确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

34. 一种设备包括:

用于获取患者的计量血糖样本测量值的装置;

用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平的装置;以及

用于至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

35. 一种物品包括:

存储介质,所述存储介质包括存储于其上的可由特定用途计算装置执行以实现下述操作的机器可读指令:

在通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测患者的血糖水平时,处理所述患者的计量血糖样本测量值;

至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

36. 一种物品包括:

存储介质,所述存储介质包括存储于其上的可由特定用途计算装置执行以实现下述操作的机器可读指令:

处理患者的计量血糖样本测量值;

通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及
至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

37. 一种物品包括:

存储介质,所述存储介质包括存储于其上的可由特定用途计算装置执行以实现下述操作的机器可读指令:

处理患者的计量血糖样本测量值;

通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及

至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

用于确定血糖参考样本时间的方法和 / 或系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是要求 2011 年 6 月 28 日提交的美国非临时专利申请第 13/171,244 号、2010 年 7 月 6 日提交的题为“Adaptive Timer for Blood Glucose Measurement”的美国临时专利申请第 61/361,876 号、以及 2010 年 10 月 28 日提交的题为“Determination and Application of Glucose Sensor Reliability and/or Metric”的美国临时专利申请第 61/407,888 号的优先权的国际申请,并且已转让给所请求保护的主题的受让人。

技术领域

[0003] 本文公开的主题涉及监测患者的血糖水平。

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 β 细胞(β 细胞)产生和分泌胰岛素到血流中。如果 β 细胞丧失功能或死亡,称为 1 型糖尿病的病症(或在一些情形下,如果 β 细胞产生的胰岛素的数量不足,称为 2 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或创伤患者递送胰岛素的输注泵疗法。1995 年时,在美国,少于 5% 的 1 型糖尿病患者使用输注泵疗法。目前,在美国,900,000 以上的 1 型糖尿病患者中超过 7% 的患者使用输注泵疗法。使用输注泵的 1 型糖尿病患者的百分数正以每年超过 2% 的速率增长。而且,2 型糖尿病患者的数量正以每年 3% 或更高的速率增长,并且越来越多的使用胰岛素的 2 型糖尿病患者也采用输注泵。此外,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,所以他们也越来越多地嘱咐患者采用持续的输注。

[0006] 外部输注泵通常至少部分基于从计量的血糖样本(例如,手指棒样本)或从连接至患者用以提供传感器葡萄糖测量值的血糖传感器接收到的处理信号获取的血糖测量值来控制胰岛素输注的速率。通过对来自所述血糖传感器的信号进行处理,可以持续地监测患者的血糖水平从而降低从手指棒等获取计量的血糖样本测量值的频率。然而,从血糖传感器的处理信号获取的血糖浓度的测量值可能不如从手指棒样本获取的计量血糖样本测量值精确或可靠。而且,用于处理获取血糖测量值的血糖传感器的参数可不时地使用从手指棒等获取的计量血糖测量值作为参考测量值进行校准。因此,基于传感器的持续性血糖监测技术通常还并入从手指棒等获取的计量血糖样本测量值。

[0007] 所谓的 Yale 协议提供了一种确定频率的技术,该频率用于为广大患者确定胰岛素输注疗法的计量血糖样本测量值之间的胰岛素输注速率和时间间隔。Yale 协议的示例可以在下述文献中找到:Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin, RS, 等。“Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit”, Diabetes Care 27(2):461-467, 2004, 和 Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi

SE. "Clinical Results of an Updated Insulin Infusion Protocol in Critically Ill Patients", *Diabetes Spectrum* 18(3):188-191, 2005. 关于计量血糖样本测量值之间的时间间隔, Yale 协议可以基于当前观测的血糖浓度和前次参考核查时的变化速率指定计量血糖样本测量值之间的时间。

发明内容

[0008] 简要地, 示例实施方式可涉及用于进行下述的方法、系统、设备、和 / 或物品等: 在对来自血糖传感器的信号进行处理, 监测患者的血糖水平时, 获取所述患者的计量血糖样本测量值; 至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。选择性的实施方式可包括: 基于响应观测到的患者血糖水平到达目标范围的预测向操作者或护理者提供下述选择: 延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。另外的选择性的实施方式可包括: 响应估计出的所述血糖水平和在所述传感器获得的所述血糖水平的测量值之间的滞后低于阈值, 提供所述选择。另外的选择性的实施方式可包括: 至少部分地响应观测到的所述血糖水平的变异性低于阈值, 提供所述选择。另外的选择性实施方式可包括: 至少部分地响应观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化低于阈值, 提供所述选择。另外的选择性实施方式可包括: 响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间, 向操作者或护理者提供下述选择: 延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。另外的选择性实施方式可包括: 响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间, 向操作者或护理者提供下述选择: 将获取所述随后的计量血糖测量值的时间延长第一延长时间; 以及响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围延长的持续时间, 向所述操作者或护理者提供下述选择: 将获取所述随后的计量血糖测量值之后的另一计量血糖测量值的时间延长比所述第一延长时间持续时间更长的第二延长时间。另外的选择性实施方式可包括: 至少部分地基于所述患者的类别确定获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在具体实施方式中, 患者的类别为手术患者或糖尿病患者。另外的选择性实施方式可包括: 至少部分地基于观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化确定获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在另外的选择性实施方式中, 所述确定出的获取随后的计量血糖样本测量值的时间可以向护理者或操作者显示。在另外的选择性实施方式中, 可包括响应所述确定出的获取随后的计量血糖样本测量值的时间的流逝启动报警。

[0009] 其他示例实施方式可涉及用于进行下述的方法、系统、设备、和 / 或物品等: 获取患者的计量血糖样本测量值; 通过对来自血糖传感器的信号进行处理, 观测所述患者的血糖水平; 以及至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度来确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。在具体实施方式中, 所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度可以至少部分地基于所述观测到的血糖水平在将来的时间是否进入所述目标范围的预测进行确定。在另外的选择性实施方式中, 所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度可以至少部分地基于所述观测到的血糖水平在将来的时间是否进入所述目标范围的预测进行确定。在另外的选择性实施方式中, 所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度可以至少部分地基于所述观测到的血糖水平是否在所述目标范围进行确定。在另外的选择性实施方式中, 所述观测到的血糖水平到所述目标范围的所述接近度可以至少部分地基于所述观测到的血糖水平与所述目标范围的上限或

下限之间的差值进行确定。此外,在另外的选择性实施方式中,基于响应观测到的所述患者的血糖水平到达所述目标范围的预测可以向操作者或护理者提供下述选择:延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。在另外的选择性实施方式中,可以至少部分地响应观测到的所述血糖水平的变异性低于阈值,向护理者或操作者提供下述选择:延长获取随后的计量血糖测量值的时间。在另外的选择性实施方式中,可以至少部分地响应观测到的所述患者的胰岛素敏感度的变化低于阈值,向护理者或操作者提供下述选择:延长获取随后的计量血糖测量值的时间。在另外的选择性实施方式中,响应观测到的所述患者的血糖水平已处于所述目标范围的持续时间,可以向操作者或护理者提供下述选择:延长获取所述随后的计量血糖测量值的时间。另外的选择性实施方式可包括:响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围的持续时间,向操作者或护理者提供下述选择:将获取所述随后的计量血糖测量值的时间延长第一延长时间;以及响应观测到的所述患者的血糖水平已处于目标范围延长的持续时间,向所述操作者或护理者提供下述选择:将获取所述随后的计量血糖测量值之后的另一计量血糖测量值的时间延长比所述第一延长时间持续时间更长的第二延长时间。

[0010] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种设备,该设备包括:界面,用于接收患者的计量血糖样本测量值;控制器,用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测所述患者的血糖水平,以及至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。在一种选择性的实施方式中,指示所述传感器的可靠性的所述指标可以至少部分地基于观测到的由所述血糖传感器产生的信号的趋势进行计算。所述观测到的趋势可包括:例如,观测到的所述血糖传感器的灵敏度的变化;至少一个观测到的非生理性异常;或观测到的传感器漂移。

[0011] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种设备,该设备包括:界面,用于接收患者的计量血糖样本测量值;以及控制器,用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平,以及至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

[0012] 其他示例实施方式涉及用于下述的方法、系统、设备、和/或物品:获取患者的计量血糖样本测量值;通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。在一种选择性的实施方式中,所述指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标可以至少部分地基于所述观测到的血糖水平处于目标范围内的时间长度。在另外的选择性实施方式中,所述指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标还可以至少部分地基于所述目标范围的长度和所述目标范围的大小。

[0013] 另一方面,一种或一种以上实施方式可以涉及一种设备,该设备包括:用于在通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测患者的血糖水平时,获取患者的计量血糖样本测量值的装置;以及用于至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

[0014] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种设备,该设备包括:用于获取患者的计量血糖样本测量值的装置;用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平的装置;以及用于至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近

度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

[0015] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种设备,该设备包括:用于获取患者的计量血糖样本测量值的装置;用于通过对来自血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平的装置;以及用于至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定从所述患者获取随后的计量血糖样本测量值的时间的装置。

[0016] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种物品,该物品包括:存储介质,该存储介质包括存储于其上的机器可读指令,所述机器可读指令可由特定用途计算装置执行以进行:在通过对来自血糖传感器的信号进行处理,监测患者的血糖水平时,处理所述患者的计量血糖样本测量值;至少部分地基于指示所述传感器的可靠性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

[0017] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种物品,该物品包括:存储介质,该存储介质包括存储于其上的机器可读指令,所述机器可读指令可通过特定用途计算装置执行以进行:处理患者的计量血糖样本测量值;通过对血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及至少部分地基于所述观测到的血糖水平到目标范围的接近度确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

[0018] 另一方面,一种或一种以上实施方式可涉及一种物品,该物品包括:存储介质,该存储介质包括存储于其上的机器可读指令,所述机器可读指令可由特定用途计算装置执行以进行:处理患者的计量血糖样本测量值;通过对血糖传感器的信号进行处理,观测所述患者的血糖水平;以及至少部分地基于指示所述观测到的血糖水平的稳定性的指标确定获取所述患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。

[0019] 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

[0020] 参考以下附图描述了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:

[0021] 图1是根据一种实施方式的位于身体上的示例装置的正视图。

[0022] 图2(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。

[0023] 图2(b)是用于一种实施方式的图2(a)所示的葡萄糖传感器系统的侧横截面图。

[0024] 图2(c)是用于一种实施方式的图2(a)所示的葡萄糖传感器系统的示例传感器座的透视图。

[0025] 图2(d)是用于一种实施方式图2(c)的传感器座的侧横截面图。

[0026] 图3是用于一种实施方式的图2(d)的传感器座的示例检测端的横截面图。

[0027] 图4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。

[0028] 图 5 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。

[0029] 图 6 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。

[0030] 图 7 是根据一种实施方式的在至少部分基于患者的血糖水平是否被观测到处于目标范围的时间间隔上获取患者的的计量血糖样本测量值的绘制图。

[0031] 图 8 至图 12 是图示了根据特定示例实施方式的至少部分基于观测到的患者血糖水平是否处于目标范围来延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间的选择的绘制图。

[0032] 图 13 至图 15 是图示了根据特定示例实施方式的至少部分基于预测的患者血糖水平来延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间的选择的绘制图。

[0033] 图 16 是图示了响应低血糖事件对计量血糖样本测量值之间的时间进行调整的绘制图。

具体实施方式

[0034] 在一种示例的葡萄糖控制系统环境中,血糖测量值可以在数种不同特定应用的任意一种中从血糖传感器中获取,所述特定应用例如,在医院环境中帮助施用胰岛素疗法的应用、在患者操作的胰岛素输注系统中控制胰岛素输注的应用,仅举几例。在具体应用中,血糖传感器可以作为控制胰岛素输注的系统的一部分以将患者的血糖控制和 / 或保持在目标范围内,从而降低患者的血糖水平在没有患者或治疗护理者的操作的情形下转变到危险极端水平的风险。

[0035] 根据某些实施方式,如本文所述的示例系统可以在医院环境中实施来监测或控制患者的葡萄糖水平。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患者的血糖管理系统交互的任务,例如:将血糖参考测量值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,患者或其他非医疗专业人员可以负责与闭环系统交互,从而,例如提供从计量血糖样本测量值等获取的更新的血糖浓度测量值。

[0036] 除了饮食和胰岛素摄入量之外,其他因素可影响患者的血糖水平,例如运动、压力、该患者是否患有糖尿病或该患者是否正从手术中恢复,仅举几例。接收的胰岛素太少或低估了患者膳食的碳水化合物含量可导致持续的高血糖。类似地,对于给定的血糖水平和 / 或膳食接收太多的胰岛素(例如,通过过量给药)可导致低血糖。

[0037] 在特定应用中,精确控制危重症患者的高血糖在 ICU 患者管理中处于高优先级。具体的治疗协议可以规定通过根据由内科医生安排好的预先确定且固定的时间表频繁地核查血糖水平(例如,使用计量血糖抽样测量值)来密切管理患者的葡萄糖水平。用于核查葡萄糖的这种预先确定且固定的时间表可能不会带来费用有效的患者管理,这是由于患者的葡萄糖水平依照例行程序进行测量而不是根据该患者的具体状态在合适时进行测量。鉴于危重症患者的葡萄糖水平的动态特性,根据单个患者的状态定制血糖测量值的频率可以是有益的—在患者的葡萄糖不稳定时规定较频繁的核查,而在患者的葡萄糖相对稳定时规定不那么频繁的核查。这不仅可改善患者护理和结果,还可以有效的利用临床工作者的时间和资源。

[0038] 为了处理与固定的葡萄糖核查安排有关的问题,特定实施方式涉及动态的、患者

响应的葡萄糖核查定时方法。在特定实施方式中,持续性葡萄糖监测可以以分钟-分钟为基础追踪患者的葡萄糖水平。根据由变量(例如,当前传感器葡萄糖水平、传感器葡萄糖变化速率、传感器葡萄糖上升速率或下降速率、传感器葡萄糖 15-分钟预测值、传感器葡萄糖可靠性以及血糖参考核查的历史记录)限定的特定患者状态,可以确定到随后的血糖参考样本的时间。

[0039] 此外,当接收到计量血糖样本测量值时,可以使用患者的属性或状态来确定安排随后的计量血糖样本测量值的合适时间。如果对患者的疗法已作出突然改变,例如包括改变营养摄入状态或药物治疗,该患者可能对葡萄糖的摆动更敏感,建议进行更频繁的血糖参考核查。具备任何即将发生的疗法变化的先验知识的情形下,可以预测和转移葡萄糖波动。如果临床工作者提供信息到自适应定时器,指示患者的葡萄糖将会上升或下降,则该定时器会将推荐时间先调节到下一个计量血糖样本测量值从而避免波动。

[0040] 如上指出,Yale 协议提供了一种确定频率的技术,该频率用于为广大患者和疾病确定胰岛素输注疗法中使用的计量血糖样本测量值之间的时间间隔。此处,一般的方法确定计量血糖样本测量值之间时间间隔足够短以处理处于大多数(否则全部)疾病中的大多数(否则全部)患者。然而,例如,对于处于一些特定条件下的一些患者而言,根据 Yale 协议保守地确定样本之间的短时间间隔可能并不必然提供安全且有效的血糖管理。此处,根据特定应用,不必要地频繁获取计量血糖样本测量值可引发不必要的不便或费用。例如,在医院环境中,安全地增加护理者待获取的计量血糖样本测量值之间的时间间隔可减少治疗特定患者的大量日常例行工作。根据一种实施方式,计量血糖样本测量值可以联合从持续性葡萄糖监测传感器观测的患者血糖水平一起从患者获取。在特定实施方式中,计量血糖样本测量值可以视为手指棒测量值、计量血糖样本,仅举几例。传感器血糖测量值可以从连接至患者的血糖传感器中接收到的处理信号中获取。尽管计量血糖样本测量值可提供可靠且精确的患者血糖水平测量值,但这些测量值是在时间的离散点上获取的。另一方面,使用血糖传感器允许持续地监测患者的血糖水平。

[0041] 根据一种实施方式,由操作者或护理者在时间的离散点上获取的计量血糖样本测量值可以与持续的葡萄糖监测结合使用。在一种应用中,使用持续性葡萄糖监测可以使患者的计量血糖样本测量值之间的血糖状态的管理更有效。在一种特定的实施方式中,当接收到患者的计量血糖样本测量值时,获取该患者的随后的计量血糖样本测量值的时间可以至少部分地基于指示用于持续性葡萄糖监测的传感器的可靠性的度量。在选择性的实施方式中,获取随后的计量血糖样本测量值的时间可以至少部分地基于观测到的患者当前血糖水平是否处于目标血糖范围内。

[0042] 在特定实施方式中,Yale 协议可以进行修改以考虑额外的因素从而为具体的患者更加精密地定制计量血糖样本测量值之间的时间间隔的确定方法。通过更精密的定制这些时间间隔,可以减少与持续性血糖监测及相关疗法有关的费用或不便。

[0043] 而且,在另外的特定应用中,当患者从危重症中恢复且他的葡萄糖稳定时,自适应定时器可以观测持续性葡萄糖传感器趋势和计量血糖样本测量值的历史,以便规定不那么频繁地进行样本测量值核查。自适应定时器可以自动地延长持续时间直至下一个推荐的计量血糖样本测量值,或可以在调节任何定时推荐之前提示临床工作者进行输入。例如,如果患者的传感器葡萄糖已经稳定在预定的目标范围内持续预定的持续时间,用于血糖测量值

的自适应定时器可以向临床工作者报警。

[0044] 在特定实施方式中,可以至少部分地基于患者的血糖状态的检查向临床工作者推荐随后的计量血糖样本测量值的延迟时间。这可以使定制患者护理可行并且能够更好地利用临床工作者的时间来处理由患者实际状况指示的问题。

[0045] 示例系统的概述

[0046] 图 1 至图 5 图示了根据某些实施方式的示例葡萄糖控制系统。这样的葡萄糖控制系统可以用于,例如,控制患者的葡萄糖水平接近上述的目标范围。然而,应当理解,这些仅是可用于控制患者葡萄糖水平接近目标范围的示例系统的例子,并且所请求保护的主体并不限于此方面。图 1 是根据某些实施方式的置于身体上的示例装置的正视图。图 2(a)-图 2(d) 和图 3 示出了根据某些实施方式使用的能够持续地监测患者血糖水平的示例葡萄糖传感器系统的不同视图和部分。图 4 是根据某些实施方式的在开口位置处具有储液器通道的任选的示例输注装置的俯视图。图 5 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。

[0047] 特定示例实施方式可包括传感器 26、传感器座 28、遥测特征检测器 30、传感器电缆 32、输注装置 34、输注管 36、以及输注座 38,上述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 1 所示。如图 2(a)和图 2(b)所示,遥测特征监测器 30 可包括支承印刷电路板 33、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 可具有可插入皮肤 46 进入用户身体 20 的皮下组织 44 的暴露的电极 42,如图 2(d)和图 3 所示。电极 42 可以与通常存在于整个皮下组织 44 的组织间液(ISF)接触。

[0048] 传感器 26 可以由传感器座 28 保持在适当位置,传感器座 28 可以粘附固定至用户皮肤 46,如图 2(c)和图 2(d)所示。传感器座 28 可以提供连接至传感器电缆 32 的第一端 29 的传感器 26 的连接器端 27。传感器电缆 32 的第二端 37 可以连接至监测器外壳 31。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 可以抽样传感器信号(未示出)并将数字传感器值(Dsig)存储到存储器中。数字传感器值 Dsig 可以从存储器定期发送至控制器 12,控制器 12 可以包括在输注装置。

[0049] 参考图 1 和图 4,控制器 12 可以处理数字传感器值 Dsig 并且为输注装置 34 产生命令。输注装置 34 可以响应命令并且启动柱塞 48,柱塞 48 将胰岛素从置于输注装置 34 内的储液器 50 中推出。在选择性的实施方式中,还可以使用类似的装置和/或相似的装置(未示出)响应命令从储液器输注葡萄糖。在选择性的实施方式中,葡萄糖可以由患者口服施用。

[0050] 而且,控制器 12 可以收集并且维护患者血糖水平的持续性测量值的日志或历史记录,例如,以表征患者的血糖趋势。例如,以及如下特定示例实施方式所示,持续性血糖传感器测量值的历史记录可以能够预测将来某个时间的患者血糖水平。

[0051] 在特定示例实施方式中,储液器 50 的连接器端 54 可以延伸穿过输注装置外壳 52,并且输注管 36 的第一端 51 可以连接至连接器端 54。输注管 36 的第二端 53 可以连接至输注座 38(例如,图 1 和图 5 中的输注座)。参考图 5,可以推动胰岛素穿过输注管 36 进入输注座 38 并进入患者身体。输注座 38 可以粘附固定至用户皮肤 46。作为输注座 38 的一部

分,套管 56 可以延伸穿过皮肤 46 并终止于皮下组织 44 以完成储液器 50 (例如,图 4 中的储液器) 和用户身体 16 的皮下组织 44 之间的流体连通。

[0052] 如上文所指出,特定实施方式可采用闭环系统作为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治疗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)注射连接装置可植入患者的手臂,可以建立附带现有 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、胰高血糖素等)进入血管内的空间。

[0053] 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须使用所述系统元件的全部。上述示例元件,例如传感器 26、传感器座 28、遥测特征传感器 30、传感器电缆 32、输注管 36、输注座 38 等,仅是根据特定实施方式的示例,并非意在限制所请求保护的主体。例如,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“MULTILUMEN CATHETER”)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。

[0054] 如上指出,获取患者的计量血糖样本测量值的时间间隔可以至少部分地基于从血糖传感器信号观测的患者血糖是否处于目标范围内进行确定。在一种特定实施方式中,目标范围可以定义为血糖浓度范围,在所述血糖浓度范围内患者的血糖浓度水平向危险极端水平转变的风险较低。例如,当患者的血糖水平处于所述目标范围时,即使在患者、非医疗专业人员或医疗专业人员没有频繁获取用于有效血糖管理的计量血糖样本测量值的情形下,患者的高血糖风险和低血糖风险也可以比较低。

[0055] 根据一种实施方式,目标范围可以至少部分地通过目标葡萄糖水平或设定点葡萄糖水平进行定义。这样的目标葡萄糖水平或设定点葡萄糖水平可以至少部分地基于患者的具体生理机能。例如,这样的目标葡萄糖水平或设定点葡萄糖水平可以至少部分地基于由美国糖尿病协会(ADA)建立的指导方针和 / 或患者的内科医生的临床诊断进行定义。此处,例如,ADA 推荐餐前血糖浓度为 80mg/dl-130mg/dl,这处于正常血糖范围。作为选择,目标葡萄糖水平或设定点葡萄糖水平可以固定在 120mg/dl。在又一种另外的选择性实施方式中,目标血糖浓度或设定点血糖浓度可根据特定患者的状况而随时间变化。然而,应当理解,这仅仅是目标血糖浓度或设定点血糖浓度的示例,并且所请求保护的主体不限于这方面。

[0056] 如上指出,例如,医院环境中的护理者或操作者可以根据 Yale 协议获取患者的计量血糖样本测量值。如下参考图 7 至图 13 所示的具体示例所述,获取随后的血糖参考样本

的时间在某些环境下可以延长。

[0057] 图 7 至图 13 是在不同场景下 24 小时时间段上观测到的患者血糖水平的绘制图。例如,如上所述,可以根据患者的具体生理机能定义血糖水平的目标范围。图 7 图示了根据计量血糖样本测量值(例如手指棒样本测量值,表示为绘制的圆点)测量的血糖水平。计量血糖样本测量值在测量的血糖水平处于目标范围之上时按每小时间隔 Q1 获取,随后在目标范围内(例如,表示患者的血糖水平稳定)的第三参考样本 102 之后按每两小时间隔 Q2 获取。随后计量血糖样本测量值之间的间隔在测量的血糖处于目标范围内时保持在两小时。

[0058] 在特定实施方式中,如本文关于非限制性示例所述,可以至少部分基于观测到的患者血糖水平(例如,通过使用血糖传感器的持续性监测的观测到的患者血糖水平)到目标范围的“接近度”确定获取随后的计量血糖样本测量值的时间。一方面,观测到的血糖水平到目标范围的接近度可以至少部分基于观测到的血糖水平是否在将来的某个时间将处于目标范围范围的预测进行确定。在另外的选择性实施方式中,观测到的血糖水平到目标范围的接近度可以至少部分基于所述观测到的血糖水平是否处于目标范围进行确定。在另外的选择性实施方式中,观测到的血糖水平到目标范围的接近度可以至少部分基于观测到的血糖水平和所述目标范围的上限或下限之间的差值进行确定。然而,应当理解,这些仅仅是可以如何确定患者的血糖水平到目标范围的接近度的示例,并且所请求保护的主体并不限于这个方面。

[0059] 在一种特定实施方式中,当护理者或操作者获取患者的计量血糖样本(例如,使用手指棒或其他计量血糖测量技术)时,护理者或操作者可以将计量血糖样本数值输入或提供至控制器(例如,控制器 12)的用户界面。随后控制器可以至少部分基于如下所述的一个或一个以上因素计算或确定获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在选择性的实施方式中,控制器可以自动地接收计量血糖样本测量值。如下特定实施方式所示,控制器随后可以指示获取随后的计量血糖样本测量值的时间,例如,通过显示时间、发出警报声来使操作者或看护者知道何时获取随后的血糖参考样本,等等。

[0060] 除了使用血糖参考样本进行血糖管理,在图 8 至图 13 所示的特定技术中,控制器可以采用使用如上所述的血糖传感器的持续性葡萄糖监测。从计量血糖样本测量值观测到的血糖水平表示为描绘的圆点,从使用血糖传感器的持续性葡萄糖监测观测到的血糖水平表示为连续的虚线。在图 8 中,像图 7 中的场景,患者的血糖在观测到的血糖水平处于目标范围之上时开始使用每小时间隔 Q1 的计量血糖样本进行测量,随后在目标范围 104 内第三血糖样本测量值之后使用更长的间隔进行测量。然而,使用持续性葡萄糖监测,获取随后的计量血糖样本测量值的时间可以安全地延长超过两小时间隔 Q2 至 $Q2+Q1$ (三小时),如图所示。此处,响应接收到计量血糖样本测量值 104,控制器可以给看护者或操作者延长获取随后的血糖参考样本的时间一小时的选择。此处,控制器向操作者或护理者显示消息指示下述选择:延长获取随后的测量值的时间。在所示的特定示例中,相对于图 7 所示的特定实施例,在所示的 24 小时期间的血糖参考样本的总数减少 18% 是可能的。

[0061] 图 9 中的操作与图 8 所示的场景类似,除了响应接收到第四计量血糖样本测量值 110 (或在目标范围内持续超过 5 个小时),控制器可以给操作者或护理者下述选择:将获取随后的计量血糖样本测量值的时间从 $Q2+Q1$ (或三小时)延长到 $Q2+Q2$ (或四小时)。这可以使所示的 24 小时时间段内的计量血糖样本测量值的总数相对于图 7 的特定示例减少

高达 24%。

[0062] 图 10 图示了与图 8 中所示的操作类似的操作,除了给予操作者或护理者下述选择:在患者的血糖已处于目标范围仅一小时之后,将获取随后的计量血糖样本测量值的时间从 Q2 (两小时) 延长至 Q2+Q1 (三小时)。这可以使所示的 24 小时时间段内的血糖样本测量值的总数相对于图 7 的特定示例减少高达 24%。

[0063] 图 11 图示了与图 10 中所示的操作类似的操作,除了给予操作者或护理者下述选择:在患者的血糖处于目标范围达到一小时之后将获取随后的计量血糖样本测量值的时间从 Q2 (两小时) 延长至 Q2+Q2 (四小时)。这可以使所示的 24 小时时间段内的计量血糖样本测量值的总数相对于图 7 的特定示例减少高达 29%。

[0064] 图 12 图示了与图 11 中所示的操作类似的操作,除了给予操作者或护理者下述选择:在当患者的血糖达到目标范围(而不是处于目标范围达到一小时)之后将获取随后的计量血糖样本测量值的时间从 Q2 (两小时) 延长至 Q2+Q2 (四小时)。这可以使所示的 24 小时时间段内的计量血糖样本测量值的总数相对于图 7 的特定示例减少高达 35%。

[0065] 如上述通过示例所示,控制器可以允许护理者或操作者在某些条件下任选地延长获取随后的血糖参考样本的时间。在这些特定示例中,这样的条件可包括:1) 传感器葡萄糖测量值指示观测到的患者的血糖水平处于目标范围内,和 2) 观测到的患者的传感器葡萄糖测量值已处于目标范围的时间长度。在这些特定实施方式中,血糖传感器的精确度或可靠性也可用于确定护理者或操作者是否可以任选地延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在一种特定实施方式中,用于任选地延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间的附加条件可以包括可靠性指标(RI),可靠性指标可以表示为数值。因而,用于任选地延长获取随后的计量血糖样本测量值的条件可以表示如下:

[0066] 1. 观测到的传感器血糖(SBG)水平处于患者的目标范围内;

[0067] 2. 观测到 SBG 处于患者目标范围的持续时间超过持续时间阈值;以及

[0068] 3. 可靠性指标(RI)超过阈值,可靠性指标包括表示血糖传感器的可靠性指标的数值。

[0069] 在一种特定实施方式中,控制器可以利用上述确定的条件中的任意一种或全部来确定护理者或操作者是否可以任选地延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在特定实施方式中,对葡萄糖传感器的可靠性进行数值表示的 RI 可以使用一种或一种以上技术进行计算,例如,对观测到的由葡萄糖传感器产生的信号的趋势进行分析。这样的观测到的趋势可包括,举例而非限制,葡萄糖传感器的灵敏度降低、观测到的非生理性异常或传感器漂移,如在 2010 年 10 月 28 日提交的美国临时申请第 61/407,888 号中所描述,在此通过引用将其全部并入本文。然而,应当理解,这些仅仅是为了确定获取随后的计量血糖样本的时间目的而可以如何计算或推导出可靠性指标(指示血糖传感器的可靠性)的示例,并且可以使用其他可靠性指标。

[0070] 一方面,患者的 SBG 在目标范围内的出现或患者的 SBG 处于目标范围的持续时间可以是患者血糖水平的稳定性的指标。另一方面,目标范围的大小与患者的 SBG 处于目标范围的持续时间结合在一起可以是患者的血糖水平的稳定性指标。然而,应当理解,这些仅仅是可以用于确定获取随后的计量血糖样本的时间的患者的血糖水平的稳定性指标的示例,并且可以使用其他的稳定性指标。

[0071] 图 8 至图 13 所示的特定示例涉及向操作者或护理者提供下述选择：在如上所述的某些条件下(例如,包括血糖传感器测量值是否指示患者的血糖水平处于目标范围)延长获取患者的随后的计量血糖样本测量值的时间。在这些特定示例实施方式中,控制器可以给操作者或护理者下述选择：如果观测到患者的传感器血糖处于目标范围,延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间。图 14 至图 15 涉及选择性的实施方式,其中如果观测到患者的传感器血糖有朝向目标范围的趋势(但未到达目标范围),可以延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间。在一种示例实施方式中,如果当接收到计量血糖样本测量值,预测血糖水平将在安排的随后的测量值样本时间进入目标范围,可以延长所述随后的样本的时间。患者的血糖水平的这样的预测可以至少部分基于当前观测到的传感器血糖水平结合所述传感器血糖水平相对于时间的近似一次微分。而且,指出的是,通过持续性葡萄糖监测观测到的血糖水平随时间的变化可以反映在具有趋势和周期性的非平稳时间序列中。此处,表示观测到的血糖水平的信号可以至少部分由于生理性变化和多种其他因素而变化。表示观测到的血糖水平的信号的趋势可至少部分地受到葡萄糖控制和 / 或患者恢复的影响。表示观测到的血糖水平的信号中的周期性可至少部分地受到患者的生理的日循环的影响。同样地,可以实施数种时间序列预知和预测技术中的任意一种以用于预测患者的血糖。可以应用至血糖传感器信号以预测观测到的血糖的技术的示例可以在下述文献中找到:Terence C.Mills,TimeSeries Techniques for Economists,Cambridge University Press,1990,Peter R.Winters,Forecasting Sales by Exponentially Weighted Moving Averages,Management Science 6(3):324 - 342 和 Rob J.Hyndman,Anne B.Koehler,J.Keith Ord,Ralph D.Snyder,Forecasting with Exponential Smoothing:The StateSpace Approach,Springer Series in Statistics,2008。

[0072] 在其他实施方式中,患者的传感器血糖水平的预测还可以至少部分基于观测到的血糖的变异性。同样地,当患者的观测到的传感器血糖水平可处于患者的目标范围内并且由限定该目标范围的上限葡萄糖阈值水平和下限葡萄糖阈值水平显著分开时,患者的观测到的传感器血糖水平可开始波动或不稳定(例如,在目标范围循环)。这可以预测不久的将来时间段内的目标事件的结果。在某些医院条件下已观测到:例如,患者的葡萄糖变异性可以在低血糖事件之前的 24 小时增加。

[0073] 患者的血糖的变异性可以使用数种技术中的任意一种进行表征。然而,应当理解,所请求保护的主题并不限于用于患者的血糖的变异性的任何一种特定技术。一种技术包括确定血糖水平的日均值和标准差,如下述文献中所讨论的:Kransley JS,"Glycemic variability:A strong independent predictor of mortality in critically ill patients",Crit Care Med vol 36,no 11,p3008-3013,2008。另一种技术可包括确定在 24 小时时间段上观测到的血糖水平是否高于上限阈值和低于下限阈值,如下述文献所讨论的:Bagshaw SM,等,"The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness",Crit Care Med vol 13,no 3,pR91,2009。另一种技术可包括确定每小时平均绝对的葡萄糖变化(例如,每小时葡萄糖循环的幅值和数目),如下述文献中所讨论的:Hermandes J,et al.,"Glucose variability is associated with intensive care unit mortality",Crit Care Med vol 38,no 3,p838-842,2010。用于表征血糖变异性的技术可以应用至持续地监测传感器血糖

水平或应用至提供用于计算的离散点序列的计量血糖样本。使用持续地监测血糖水平,血糖变异性可以至少部分通过观测到的传感器血糖水平峰值之间的幅度和时间来表征。患者的血糖水平还可以至少部分通过频谱分析(例如,使用傅里叶变换)来表征,所述频谱分析包括,例如,评估血糖变化的频率模式。

[0074] 如图 16 所示,计量血糖样本测量值按每小时间隔 $Q1$ 获取直到计量血糖样本 130 的第 5 个小时。此处,当观测到的血糖水平处于目标范围之上时,当前观测到的传感器血糖水平及其斜率(例如,关于时间的明显第一微分)显示患者的血糖即将(例如,在下一个安排的血糖参考样本之前)进入目标范围的趋势。此处,响应血糖参考样本 130,控制器可以将用于随后的计量血糖样本的预定时间从 $Q1$ (1 小时)延长到 $Q2$ (两小时)。响应在第 7 个小时获取的目标范围内的第一计量血糖样本测量值 132,控制器可以给护理者或操作者下述选择:将用于随后的计量血糖样本测量值的时间从 $Q2$ (两小时)延长至 $Q2+Q1$ (三小时)。图 15 所示的操作类似于图 14 所示的操作,除了给予操作者或护理者下述选择:将用于随后的计量血糖样本 136 的预定时间从 $Q2$ 延长至 $Q2+Q2$ (四小时)。图 16 所示的操作类似于图 15 所示的操作,除了给予护理者或操作者下述选择:在接收到任何计量血糖样本测量值位于目标范围之前,响应第 5 个小时处的样本测量值 138 将随后的计量血糖样本测量值的时间从 $Q1$ (1 小时)延长到 $Q2+Q2$ (四小时)。

[0075] 在特定实施方式中,图 14 至图 16 所示的操作,响应接收计量血糖样本测量值,在确定是否给予护理者或操作者延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间的选择中,控制器可以评价下述条件:

[0076] 计量血糖样本测量值接近目标范围的高端(例如,50.0mg/dl 内);

[0077] 期望胰岛素输注速率(若有的话)保持恒定;

[0078] 预测随后的预定的血糖参考样本时间处的患者血糖处于目标范围;

[0079] RI 超过预定的阈值;

[0080] 患者的葡萄糖变异性的表征处于阈值之下;以及

[0081] 患者的胰岛素敏感度的变化有限。

[0082] 在一种实施方式中,患者的胰岛素敏感度可以通过响应胰岛素用剂的观测到的或期望的患者的血糖水平变化进行表征。这可以在每剂胰岛素后通过观测该剂胰岛素之后的血糖水平变化进行计算。作为选择,患者的胰岛素敏感度可以在特定时间段(例如,4 小时、12 小时、24 小时)内进行计算。此处,可以观测到,危重症患者的胰岛素敏感度在疾病状态和代谢波动时可以迅速变化并且不同的干预可改变胰岛素敏感度。在一种实施方式中,给予护理者或操作者下述选择:至少部分响应应用计算出的胰岛素敏感度阈值延长获取随后的计量血糖样本测量值的时间。

[0083] 图 16 图示了选择性的实施方式,其中在患者的传感器血糖仍观测到处于目标范围内时可检测到指示更频繁计量血糖样本测量值的状况。此处,在计量血糖样本测量值 152 和 154 之间,处理血糖传感器测量值的持续性血糖监测系统可观测到指示患者的血糖水平可即将变迁到目标范围之外的趋势。如图 16 的特定示例所示,在第 11 个小时和第 12 个小时之间的点 158 处可以触发一个事件指示朝向低血糖状态变迁的趋势。在一种实施方式中,所述事件可以提示或触发校正措施,例如,切断患者的胰岛素、开始静脉注射葡萄糖、或者上述两种措施。在一种选择性的实施方式中,低血糖范围内的血糖参考样本 156 可触发

下述状态：缩短连续的计量血糖样本测量值之间的间隔（例如，缩短至所示的 15 分钟）直到血糖水平回到安全的目标范围内。

[0084] 如上所述，确定是否任选地延长用于随后的计量血糖样本的时间的一个因素包括实际的血糖水平和传感器血糖测量值之间的延迟或滞后。理想地，血糖传感器和有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。这样的延迟和 / 或时间滞后存在于获取传感器葡萄糖测量值中。

[0085] 图 6 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 6 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 1 至图 3 的描述，传感器可以插入身体 20 的皮下组织 44 以便靠近传感器的末端 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葡萄糖的浓度。

[0086] 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 变化时，ISF 的葡萄糖水平也可变化。然而，ISF 的葡萄糖水平可滞后于血糖水平 18，这至少部分地由于身体达到血浆 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 0.0 分钟到 30.0 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是：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。

[0087] 可以由传感器响应时间引入化学反应延迟 424，在图 6 中由围绕传感器 26 的末端的圆圈 424 表示。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波动的保护膜。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。

[0088] 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，身体甚至在胰岛素用剂由胰岛素递送系统向身体递送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。

[0089] 而且，还存在当对原始的模拟传感器信号进行处理以用于获取患者的血糖浓度的持续测量值时的处理延迟。对当前血糖浓度和血糖传感器测量值之间的滞后有贡献的这样

的处理延迟的描述例如实施方式可以在下述文献中找到：2008年12月31日提交的、题为“Method and/or System for Sensor Artifact Filtering”的美国专利申请第12/347,716号，该申请已转让给所请求保护的主题的受让人。

[0090] 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”、“估计”、“选择”、“标识”、“获取”、“表示”、“接收”、“发送”、“存储”、“分析”、“关联”、“测量”、“检测”、“控制”、“延迟”、“启动”、“设置”、“递送”、“等待”、“提供”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中，特定用途计算机或类似的特定用途电子计算设备可以能够控制或转换信号，所述信号通常表示为下述设备内的物理的电子和/或磁的数量，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使用指令编程以执行一项或一项以上特定功能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。

[0091] 应当指出，尽管上述系统、方法、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体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、过程等可以能够由一种或一种以上计算平台执行。此外，适于实现本文描述的方法、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的机器）上操作或执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执行根据请求保护的主体的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体并不限于这些方面。

[0092] 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体情形下，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核心概念的情形下，可以作出多种修改来使特定情形与所请求保护的主体教导适应。因而，本文意在：所请求保护的主体并不限于公开的具体示例，而是所述所请求保护的主体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。

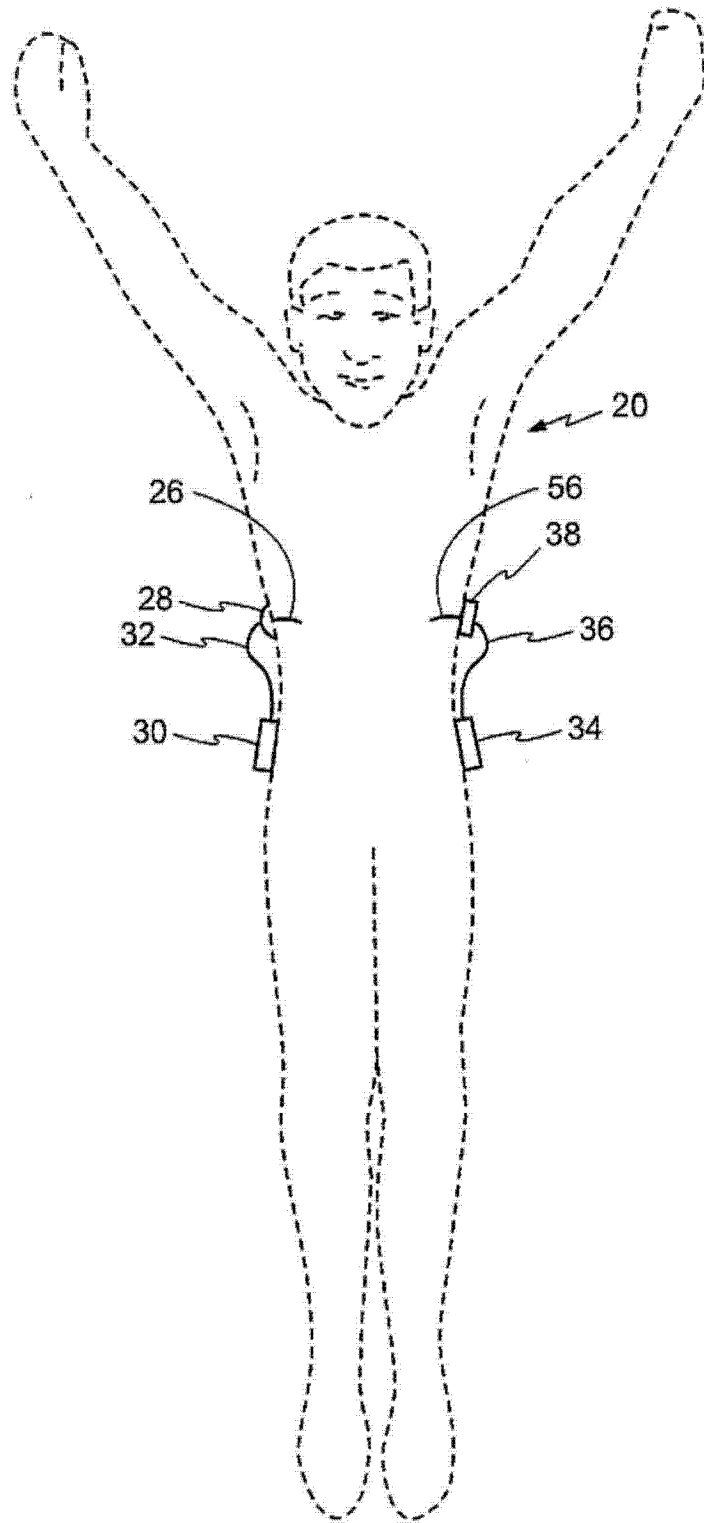


图 1

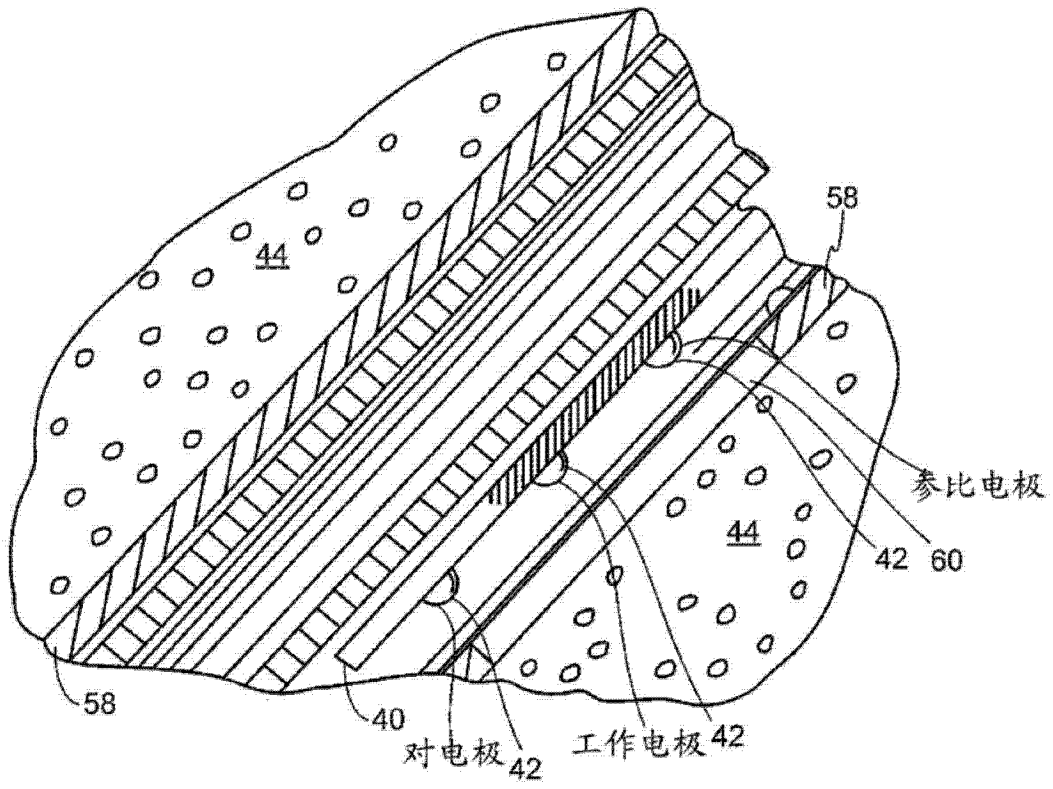


图 3

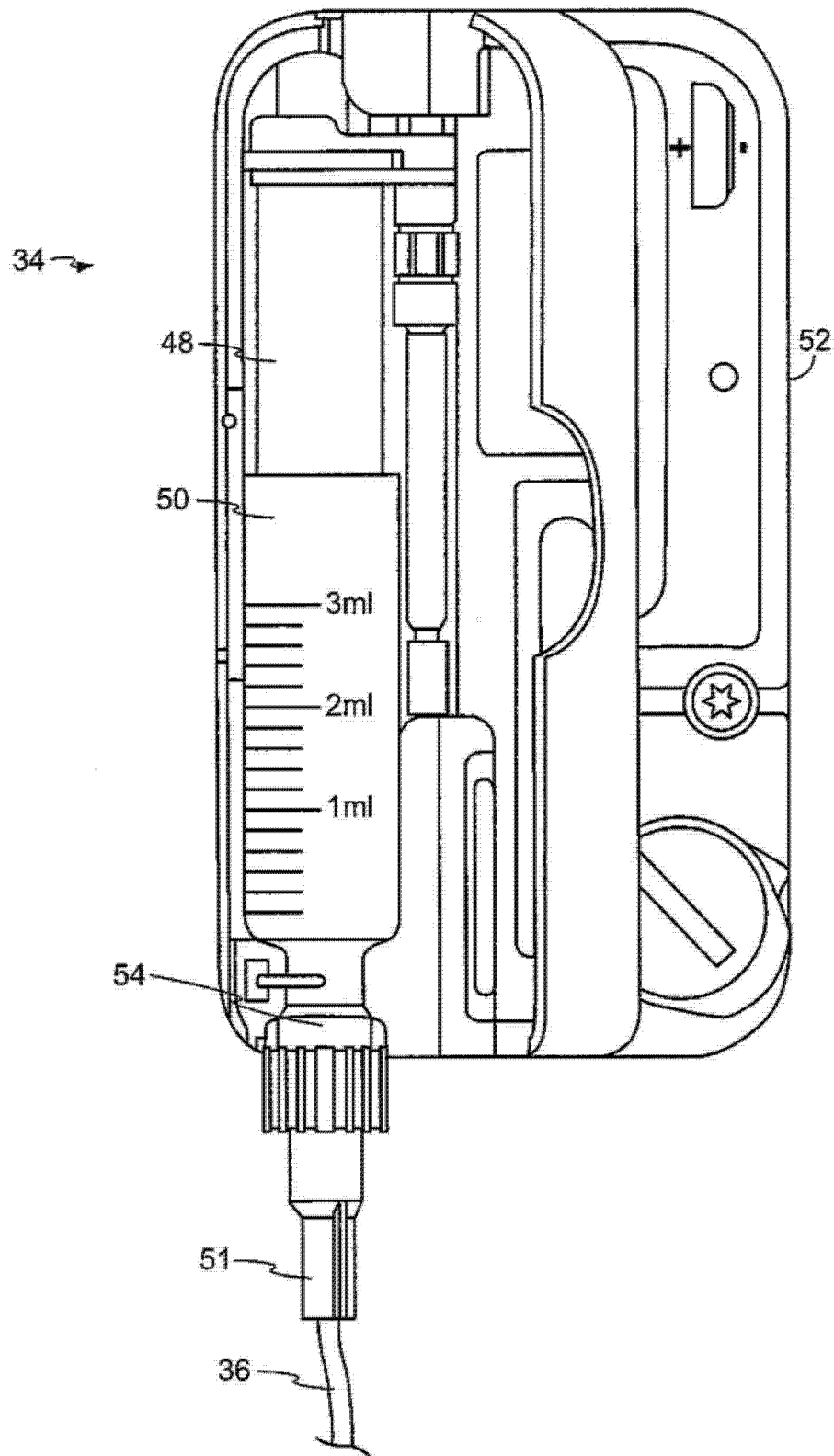


图 4

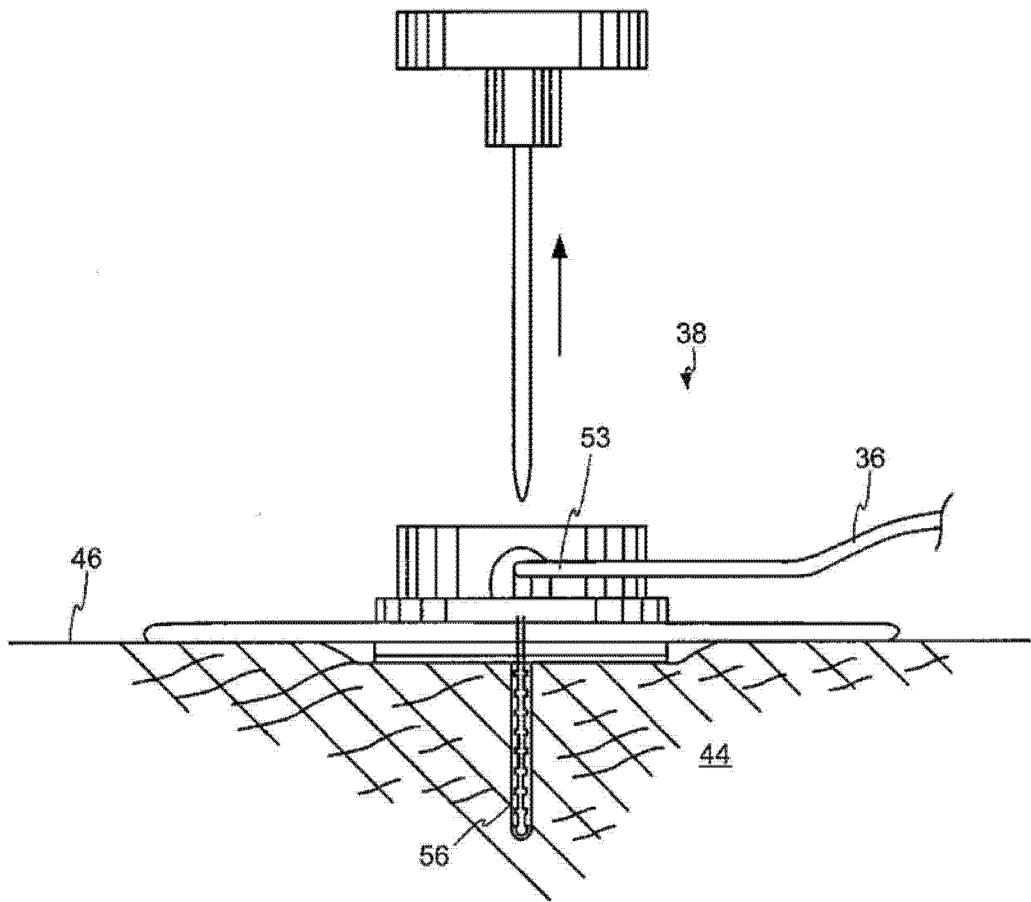


图 5

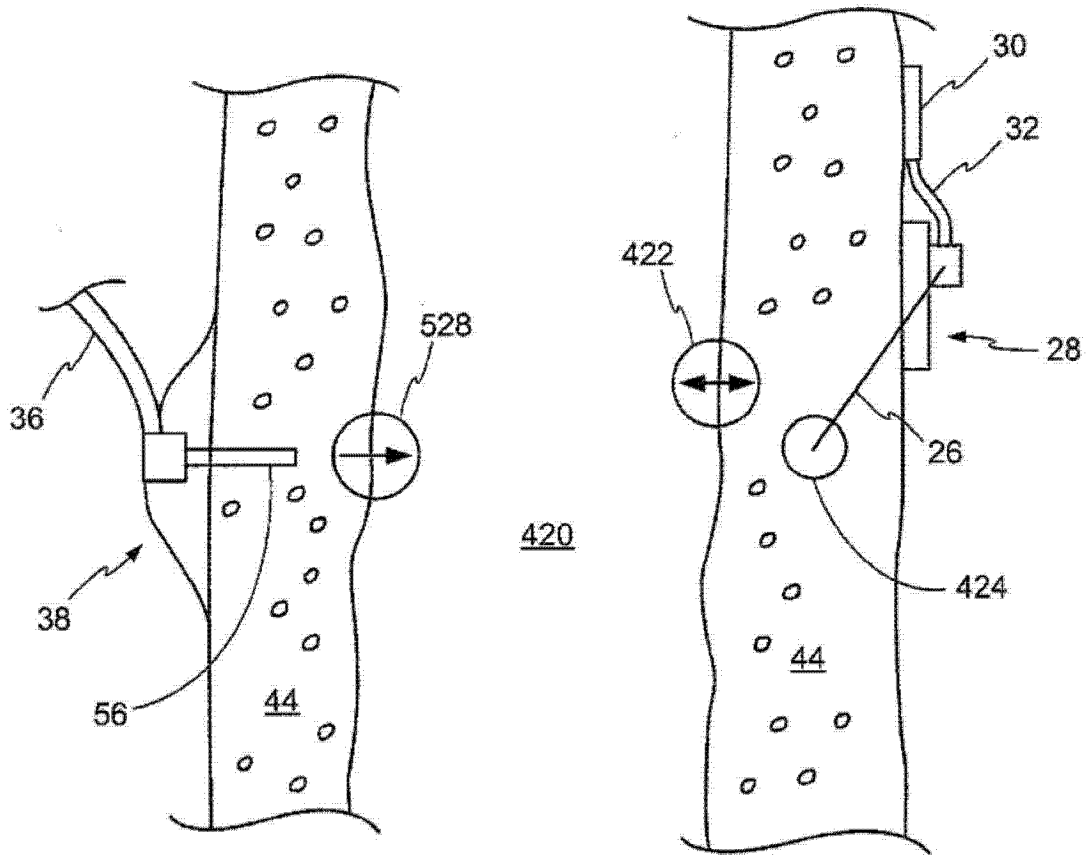


图 6

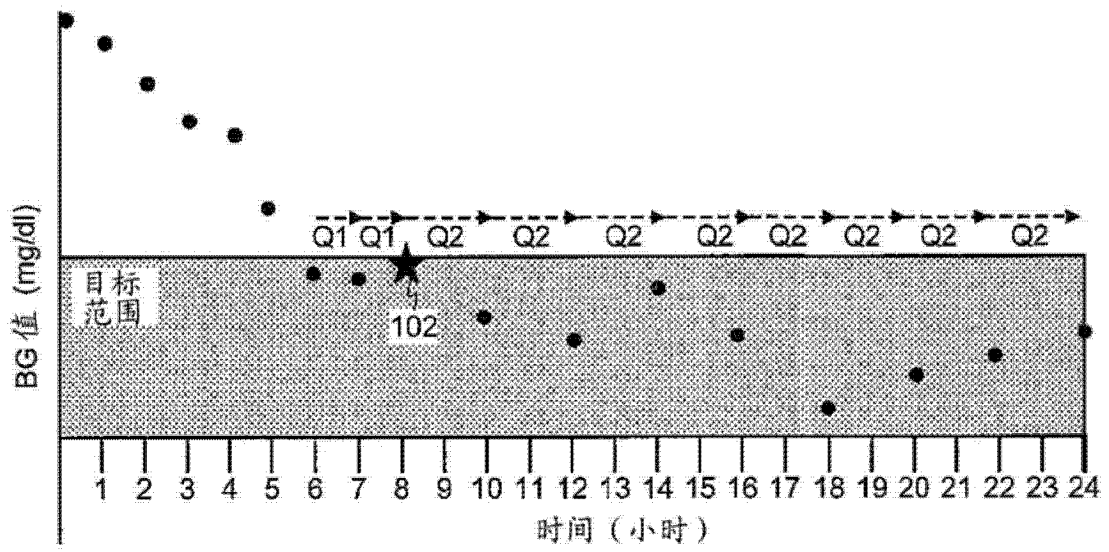


图 7

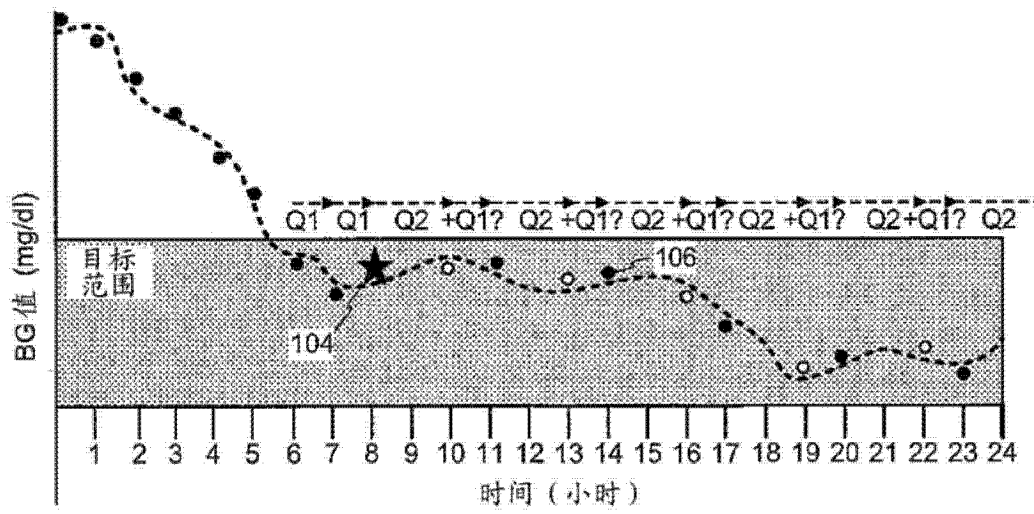


图 8

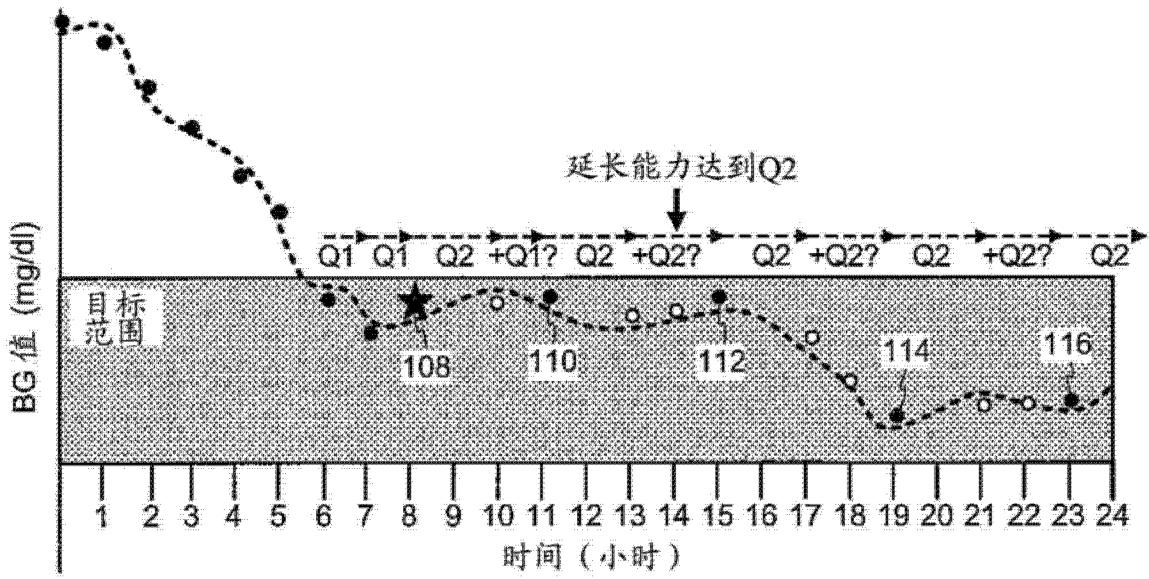


图 9

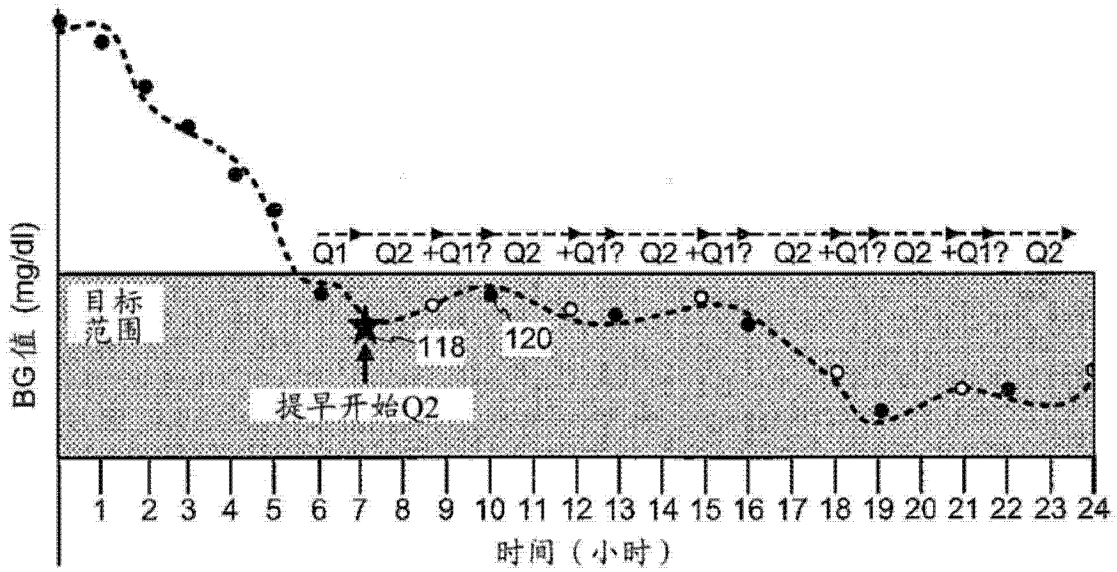


图 10

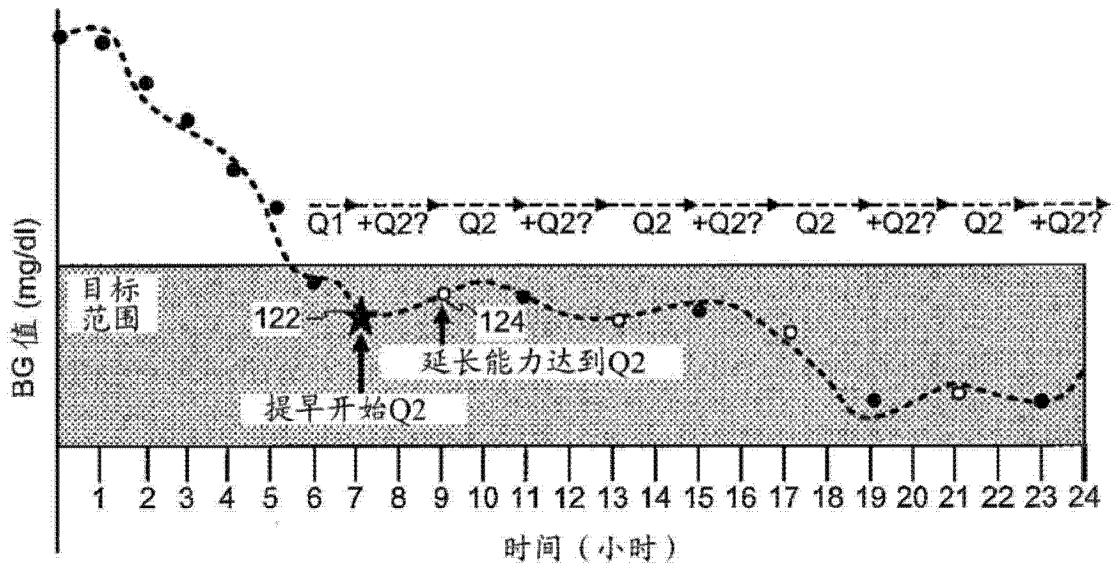


图 11

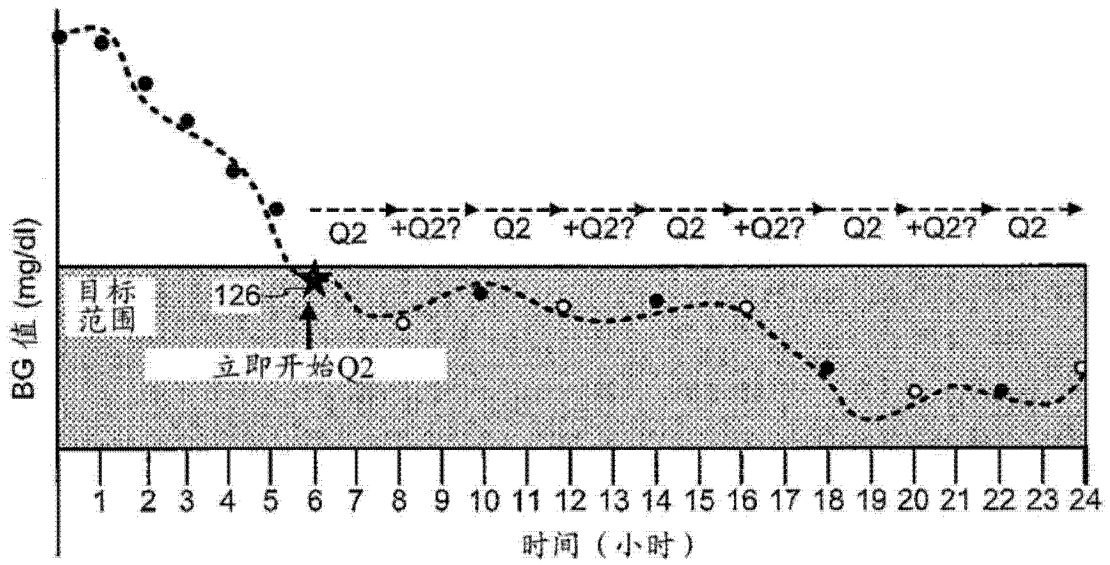


图 12

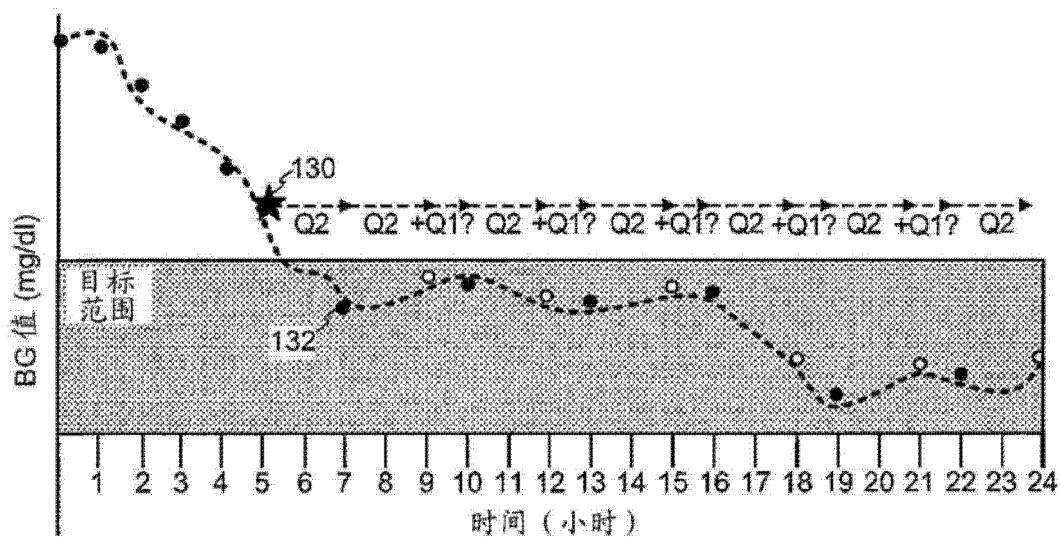


图 13

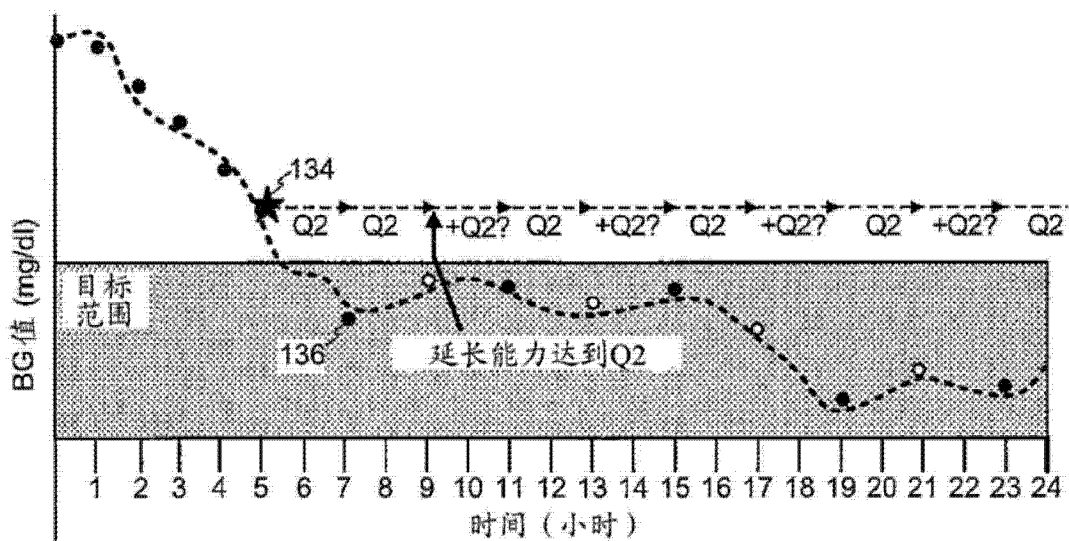


图 14

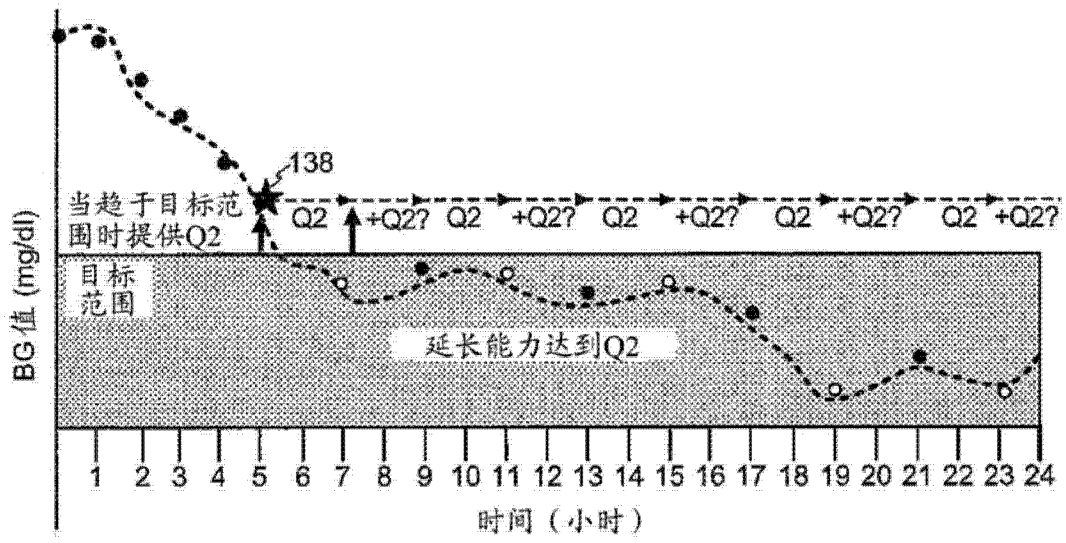


图 15

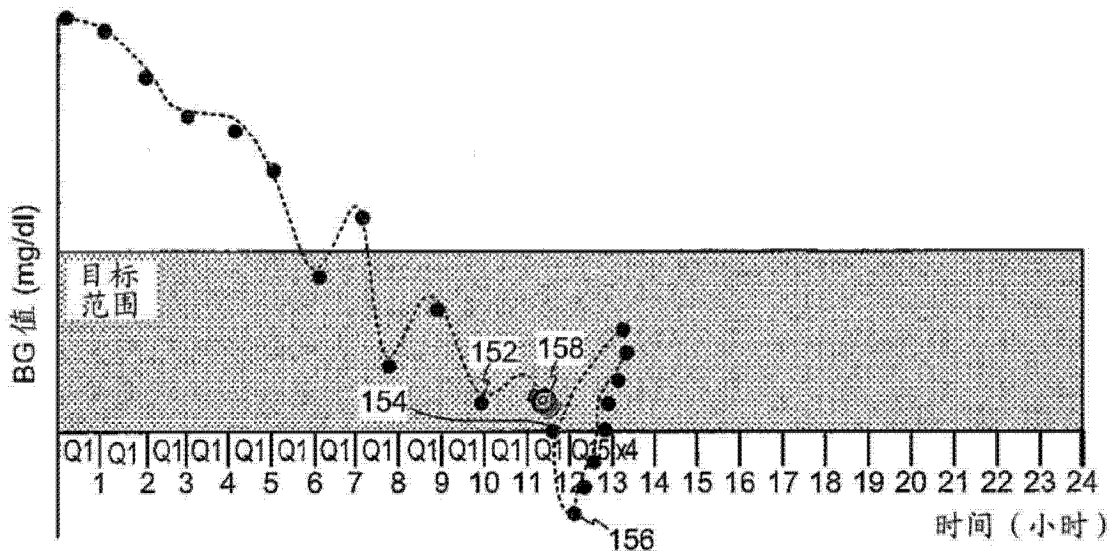


图 16