

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480019815.9

[43] 公开日 2006年8月23日

[11] 公开号 CN 1822788A

[22] 申请日 2004.6.9

[21] 申请号 200480019815.9

[30] 优先权

[32] 2003.6.10 [33] US [31] 60/477,245

[86] 国际申请 PCT/US2004/018357 2004.6.9

[87] 国际公布 WO2004/112601 英 2004.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.10

[71] 申请人 福威光学公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 乔·W·伍兹 约翰·L·史密斯  
马克·J·赖斯 威尔逊·鲁特  
罗伯特·G·梅瑟施米特 琼利·乌

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
代理人 陈文平

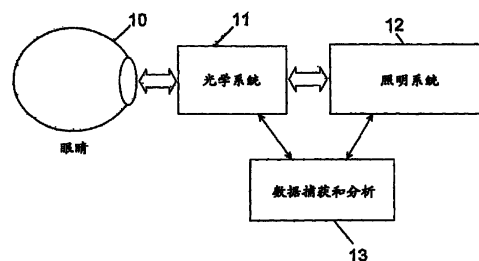
权利要求书 14 页 说明书 23 页 附图 15 页

### [54] 发明名称

非侵入性血糖测定

### [57] 摘要

一种装置通过测定视网膜视色素例如视锥视色素的再生速率以可重复、非侵入性的方式进行血糖检测。视色素的再生速率取决于血糖浓度，通过测定视色素再生速率，能够准确测定血糖浓度。该装置以选定的分布方式将视网膜暴露于选定波长的光，然后分析来自视网膜曝光区的选定部分、优选来自中央凹的反射(颜色或暗度)。



1. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - (a) 非侵入性地测定身体一部分的葡萄糖消耗速率，以及
  - 5 (b) 由测得的消耗速率确定血糖浓度。
2. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - (a) 非侵入性地测定身体生化过程的葡萄糖消耗速率，以及
  - (b) 由测得的消耗速率确定血糖浓度。
3. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - 10 (a) 非侵入性地测定一种物质的产生速率，该物质的产生取决于葡萄糖浓度，以及
  - (b) 由测得的产生速率确定血糖浓度。
4. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - (a) 测定视网膜的视色素再生速率，以及
  - 15 (b) 由测得的视色素再生速率确定血糖浓度。
5. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - (a) 将最初的照明光投射到个体眼内，所述光具有可被视色素吸收的波长，选择光强度以漂白视网膜中的视色素；
  - (b) 在最初视网膜照明之后的选定的多个时间上照明视网膜，
  - 20 并检测从眼视网膜反射的光；
  - (c) 分析所选定时间的反射光，以检测反射光的变化，这种变化指示漂白后视色素的再生速率，以及
  - (d) 由测得的视色素再生速率确定血糖浓度。
6. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：
  - 25 (a) 将最初的照明光投射到个体眼内，所述光具有可被视色素吸收的波长，选择光强度以漂白视网膜中的视色素；
  - (b) 在最初视网膜照明之后的选定的多个时间上照明视网膜，并检测从眼视网膜反射的光，并且至少形成视网膜选定区域的图像；
  - (c) 分析所选定时间的反射光的图像，以检测反射光的变化，

这种变化指示漂白后视色素的再生速率，以及

(d) 由测得的视色素再生速率确定血糖浓度。

7. 权利要求 5 的方法，其中光线以高强度脉冲投射到眼睛中漂白视色素，并且其中视网膜用一系列不会显著漂白视色素的低强度  
5 脉冲的光照明一段选定的时间。

8. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：

(a) 将最初的照明光投射到个体眼内的投光器，该光具有可被视色素吸收的波长，选择光强度以漂白视网膜中的视色素；

(b) 光检测器，它检测最初照明视网膜后的多个选定时间从眼  
10 视网膜反射的光，并且至少形成视网膜选定区域的图像；以及

(c) 具有程序指令的处理器，其分析所选定时间的反射光的图像，以检测反射光的变化，这种变化指示漂白后视色素的再生速率，并且分析所检测的光，以利用测得的视色素再生速率确定血糖浓度。

9. 权利要求 5 或 6 的方法或权利要求 8 的装置，其中照明光包  
15 含至少在 500 nm-640 nm 范围的波长。

10. 权利要求 5 或 6 的方法或权利要求 8 的装置，其中在反射光中分析的光基本上只是被视网膜中央凹反射的光。

11. 权利要求 5 或 6 的方法或权利要求 8 的装置，其中投射到眼内的漂白光为稳态光形式。

20 12. 权利要求 5 的方法，其中投射到眼内的检测光为光脉冲形式。

13. 权利要求 5 的方法，其中漂白光是随时间变化的光或调制光的形式。

14. 权利要求 5 的方法，其中检测光是单脉冲光的形式。

25 15. 权利要求 5 的方法，其中光分析用光电检测器阵列或单个光电检测器进行。

16. 权利要求 6 的方法，其中视网膜随后用光照明选定的一段时间，照明使用一系列选定强度的脉冲，从而不显著漂白视色素。

17. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：

(a) 将最初的照明光投射到个体眼内，所述光具有可被视色素

吸收的波长，选择光强度以漂白视网膜中的视色素；

(b) 在最初视网膜照明之后的选定的多个时间上照明视网膜，并检测从眼视网膜反射的第二种光；

(c) 分析第一次光照明后所选定时间的反射的第二种光，以检测反射光的变化，这种变化指示漂白后视色素的再生速率，其中第一种光和第二种光具有不同的波长；以及

(d) 由测得的视色素再生速率确定血糖浓度。

18. 权利要求 6 的方法或权利要求 8 的装置，其中在最初的校正程序中建立特定患者的视色素再生速率，并且利用计算或查表方法确定患者的葡萄糖浓度。

19. 权利要求 6 的方法，进一步包括通过视网膜特征鉴别对齐一系列检测图像，来保持眼视网膜的检测区一致。

20. 权利要求 6 的方法，进一步包括通过鉴定较暗、反射度较低的中央凹区域且根据较暗的中央凹区域对齐图像，来保持眼视网膜的检测区一致。

21. 权利要求 6 的方法，进一步包括将代表中央凹中心区的像素加在一起，该区域可以是直径 0.25 mm 至 1.50 mm 的范围。

22. 权利要求 6 的方法，进一步包括在分析时间内应用多个图像帧。

23. 权利要求 22 的方法，进一步包括对多帧图像进行回归分析，以获得在视色素再生进行时反射变化率的最佳拟合检测。

24. 权利要求 6 的方法，进一步包括利用 CCD 或类似的光电检测器阵列获得中央凹和周围特征的图像。

25. 权利要求 5 的方法，进一步包括利用光电二极管检测从中央凹反射的光。

26. 权利要求 25 的方法，其中光电二极管检测区由 CCD 或类似的光电二极管阵列操控转向中央凹的中心区，以考虑分析时间内眼睛和中央凹的移动。

27. 权利要求 6 的方法，进一步包括采用可变强度的分析光，以

相同或不同于照射中央凹的光线的波长在中央凹区域之外形成光环，从而提高眼睛特征的鉴别。

28. 权利要求 6 的方法，进一步包括用蓝光照明视网膜，以在进行视锥受体的再生测定时使视杆受体保持漂白状态。

5 29. 权利要求 6 的方法，进一步包括在进行再生测定时利用近红外光源观察视网膜特征。

30. 权利要求 29 的方法，其中近红外光源照射在空间上不同于中央凹的视网膜区域。

10 31. 权利要求 29 的方法，其中近红外光源使用为视网膜特征提供对比但不引起视色素漂白的波长。

32. 权利要求 6 的方法，进一步包括在测定过程中对患者进行体温测量。

33. 权利要求 32 的方法，其中体温测量采用非接触式视网膜光学温度测量法。

15 34. 权利要求 32 的方法，其中光学温度用来校正温度引起的色素再生速率的差异。

35. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，包括：

(a) 将最初的照明光投射到个体眼内，所述光具有可被视色素吸收的波长；

20 (b) 在最初视网膜照明之后的选定的多个时间上照明视网膜，并检测从眼视网膜反射的光；

(c) 分析所选定时间的反射光，以检测反射光的变化，这种变化指示漂白后视色素的再生；以及

(d) 由测得的视色素再生速率确定血糖浓度。

25 36. 一种用于测定个体血糖浓度的方法，该方法包括：  
将光投射到个体眼内，所述光具有可被视色素吸收的波长；  
在选定的多个时间上检测从眼视网膜反射的光；  
测定随着时间变化的从眼睛反射的光；以及  
根据检测的光确定血糖浓度。

37. 一种用于诊断眼病的方法，包括：

(a) 对怀疑患有眼病的患者测定其视色素再生速率，

(b) 将测得的再生速率与未患已知眼病的正常患者相比较，以及

5 (c) 根据测得的再生速率与正常患者再生速率之间的差进行疾病诊断。

38. 一种用于诊断眼病的方法，包括：

(a) 对怀疑患有眼病的患者测定其视色素再生速率，

10 (b) 将测得的再生速率与患有已知眼病的正常患者相比较，以及

(c) 根据测得的再生速率与正常患者再生速率之间的差进行疾病诊断。

39. 一种用于筛查眼病的方法，包括：

(a) 测定患者的视色素再生速率，

15 (b) 将测得的再生速率与患有已知眼病的患者和未患已知眼病的患者相比较，以及

(c) 根据这种比较筛查疾病。

40. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：

20 (a) 将最初的照明光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长，其强度足以漂白视网膜中的视色素；

(b) 将后续的照明光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长，其强度低于漂白视网膜中的视色素所需的强度；

25 (c) 光检测器，其检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；以及

(d) 具有程序指令的处理器，用于分析检测的光，以测定漂白后视色素的再生速率，并且利用测得的视色素再生速率计算血糖浓度。

41. 权利要求 40 的装置, 进一步包括针孔, 投射光通过该针孔。

42. 权利要求 40 的装置, 进一步包括共焦孔, 该共焦孔将投射光限制于视网膜中央凹, 并且将反射光限制于该孔。

43. 一种测定个体血糖浓度的方法, 该方法包括:

5 (a) 将最初的照明光投射到个体眼内, 该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长, 其强度足以漂白视网膜中的视色素;

(b) 将后续的照明光投射到个体眼内, 该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长, 其强度低于漂白视网膜中的视色素所需的强度;

10 (c) 检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光; 以及

(d) 分析检测到的光, 以测定漂白后视色素的再生速率, 并且利用测得的视色素再生速率计算血糖浓度。

44. 权利要求 42 的装置或权利要求 43 的方法, 其中投射光具有圆形范围并且包括单光点。

15 45. 权利要求 42 的装置或权利要求 43 的方法, 其中投射光包括视网膜上的多个光点, 每个光点具有不同的强度; 并且利用多个检测器检测这些光点。

46. 权利要求 45 的装置或权利要求 43 的方法, 其中所述多个光点以径向对称的模式分布。

20 47. 权利要求 45 的装置或权利要求 43 的方法, 其中所述多个光点以网格模式分布。

48. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法, 其中利用视网膜反射光降低的速率测定视色素的再生。

25 49. 权利要求 40 的装置, 进一步包括校正个体眼睛屈光不正的装置。

50. 权利要求 40 的装置, 进一步包括校正由个体自然适应性调节导致的光学改变的装置。

51. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法, 其中利用反射光的光谱分析测定视色素的再生。

52. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法，其中视网膜中视色素的漂白包括漂白 20-100%的视色素。

53. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法，其中投射光具有多个波长。

5 54. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法，其中最初投射光的强度和/或持续时间足以引起至少 20%的视色素的漂白。

55. 权利要求 40 的装置或权利要求 43 的方法，其中投光器、光检测器和处理器集成为一个单元，该单元构建为可由个体佩戴的形式。

10 56. 权利要求 55 的装置，其中所述单元包括眼镜或护目镜的形式。

57. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：

(a) 将随时间变化的光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长；

15 (b) 光检测器，它检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；以及

(c) 具有程序指令的处理器，用来分析所检测的光，以确定指示视色素漂白或再生的检测光特征，并且根据检测的视色素漂白或再生的特征计算血糖浓度。

20 58. 一种测定个体血糖浓度的方法，该方法包括：

(a) 将随时间变化的光投射到个体眼内，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长；

(b) 检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；以及

25 (c) 分析所检测的光，以确定指示视色素漂白或再生的检测光特征，并且根据检测的视色素漂白或再生的特征计算血糖浓度。

59. 权利要求 57 的装置或权利要求 58 的方法，其中随时间变化的光由光脉冲组成。

60. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法，其中光脉冲的振幅变化。



61. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法, 其中光脉冲具有恒定振幅。

62. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法, 其中在检测过程中调节光脉冲, 以提供恒定水平的视网膜反射度。

5 63. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据照明光单脉冲期间反射度的变化测定视色素的漂白或再生。

64. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据照明光多脉冲期间反射度的变化测定视色素的漂白或再生。

10 65. 权利要求 59 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据照明光多脉冲之间反射度的变化测定视色素的漂白或再生。

66. 权利要求 58 的装置, 其中投光器、光检测器和处理器集成为一个单元, 该单元构建为可由个体佩戴的形式。

67. 权利要求 58 的装置, 其中所述单元包括眼镜或护目镜的形式。

15 68. 权利要求 58 的装置, 其中所述单元包括单筒装置的形式。

69. 权利要求 58 的装置, 其中所述单元包括双筒装置的形式。

70. 权利要求 58 的装置, 其中所述单元包括头戴式装置的形式。

71. 权利要求 58 的装置或权利要求 58 的方法, 其中随时间变化的光包括用诸如正弦、锯齿、方波或其他形状的波形调制的光。

20 72. 权利要求 71 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据反射光相对于照明光的相角测定视色素的漂白或再生。

73. 权利要求 71 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光一个周期内反射度的变化测定视色素的漂白或再生。

25 74. 权利要求 71 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光多个周期期间或之间反射度的变化测定视色素的漂白或再生。

75. 权利要求 71 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光周期中低频或直流部分的变化测定视色素的漂白或再生。

76. 权利要求 71 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光高频或交流部分振幅或波形的变化测定视色素的漂白或再生。

77. 权利要求 58 的装置或权利要求 58 的方法, 其中随时间变化的光由以高频和低频两个频率调制的光组成。

78. 权利要求 77 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光低频部分振幅或波形的变化测定视色素的漂白或再生。

5 79. 权利要求 77 的装置或权利要求 58 的方法, 其中根据调制光高频部分振幅或波形的变化测定视色素的漂白或再生。

80. 权利要求 58 的装置或权利要求 58 的方法, 其中通过在稳态光照明水平下检测视网膜反射度来测定视色素的漂白或再生。

10 81. 权利要求 58 的装置或权利要求 58 的方法, 其中通过在至少两个不同的稳态光照明水平下检测视网膜反射度来测定视色素的漂白或再生。

82. 权利要求 58 的装置或权利要求 58 的方法, 其中通过检测对应于一定葡萄糖水平的稳态视网膜反射度来测定视色素的再生。

83. 权利要求 58 的装置, 进一步包括针孔, 投射光通过该针孔。

15 84. 权利要求 58 的装置, 进一步包括共焦孔, 该共焦孔将投射光限制于视网膜中央凹, 并且将反射光限制于该孔。

85. 一种非侵入性葡萄糖光学检测装置, 其利用视色素再生的测定, 该装置包括:

20 将光投射到个体眼内的投光器, 该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长;

光检测器, 它检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光; 以及

具有程序指令的处理器, 用来分析所检测光, 以确定指示视色素的检测光特征, 并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度,

25 其中投光器、光检测器和处理器包含于一个集成单元中, 该集成单元的重量低于 10 盎司。

86. 一种非侵入性葡萄糖光学检测装置, 其利用视色素再生的测定, 该装置包括:

将光投射到个体眼内的投光器, 该投射光具有可被眼视网膜中的

视色素吸收的波长;

光检测器, 它检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光;  
以及

具有程序指令的处理器, 用来分析所检测光, 以确定指示视色素  
5 的检测光特征, 并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度,

其中投光器、光检测器和处理器包含于一个集成单元中, 该集成  
单元的体积小于 20 立方英寸。

87. 一种测定个体血糖浓度的装置, 该装置包括:

将光投射到个体眼内的投光器, 该投射光具有可被眼视网膜中的  
10 视色素吸收的波长;

光检测器, 它检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光;  
以及

具有程序指令的处理器, 用来分析所检测光, 以确定指示视色素  
的检测光特征, 并且根据随时间变化检测的由眼睛反射的视色素特  
15 征计算血糖浓度。

88. 一种利用视色素再生非侵入性测定葡萄糖的装置, 该装置包  
括:

将光投射到个体眼内的投光器, 该投射光具有可被眼视网膜中的  
视色素吸收的波长;

20 光检测器, 它检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光;  
以及

具有程序指令的处理器, 用来分析所检测光, 以确定指示视色素  
的检测光特征, 并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度,

其中投光器、光检测器和处理器包含于一个集成单元中, 该集成  
25 单元具有一副眼镜或护目镜的形式。

89. 一种利用视色素再生非侵入性测定葡萄糖的装置, 该装置包  
括:

将光投射到个体眼内的投光器, 该投射光具有可被眼视网膜中的  
视色素吸收的波长;

光检测器，它检测由投光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；  
以及

具有程序指令的处理器，用来分析所检测光，以确定指示视色素的检测光特征，并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度，

5 其中投光器、光检测器和处理器包括于一个集成单元中，该集成单元具有手持式单筒装置的形式。

90. 一种利用视色素再生非侵入性测定葡萄糖的装置，该装置包括：

10 将光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长；

光检测器，它检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；  
以及

具有程序指令的处理器，用来分析所检测光，以确定指示视色素的检测光特征，并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度，

15 其中投光器、光检测器和处理器包括于一个集成单元中，该集成单元具有手持式双筒装置的形式。

91. 一种利用视色素再生非侵入性测定葡萄糖的装置，该装置包括：

20 将光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长；

光检测器，它检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；  
以及

具有程序指令的处理器，用来分析检测光，以确定指示视色素的检测光特征，并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度，

25 其中投光器、光检测器和处理器包括于一个集成单元中，该集成单元具有头戴式装置的形式。

92. 权利要求 4 的方法，其中通过在稳态光照明水平下检测视网膜反射度来测定视色素的再生。

93. 权利要求 4 的方法，其中通过在至少两个不同的稳态光照明

水平下检测视网膜反射度来测定视色素的再生。

94. 权利要求 4 的方法，其中利用视网膜电流图测定视色素的再生。

95. 权利要求 4 的方法，其中利用脑电图测定视色素的再生。

5 96. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：  
非侵入性测定身体一部分的葡萄糖消耗速率的装置，和  
根据测得的消耗速率确定血糖浓度的装置。

97. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：  
非侵入性测定身体一生化过程的葡萄糖消耗速率的装置，和  
10 根据测得的消耗速率测定血糖浓度的装置。

98. 一种测定个体血糖浓度的装置，该装置包括：  
非侵入性测定一种物质的产生速率的装置，该物质的产生取决于  
葡萄糖浓度，和  
根据测得的产生速率确定血糖浓度的装置。

15 99. 权利要求 43 的方法，进一步包括通过针孔投射光线。

100. 权利要求 43 的方法，进一步包括通过共焦孔投射光线，该  
共焦孔将投射光限制于视网膜中央凹，并且将反射光限制于该孔。

101. 权利要求 58 的方法，进一步包括通过针孔投射光线。

102. 权利要求 58 的方法，进一步包括通过共焦孔投射光线，该  
20 共焦孔将投射光限制于视网膜中央凹，并且将反射光限制于该孔。

103. 一种非侵入性葡萄糖光学检测装置，其利用视色素再生的  
测定，该装置包括：

将光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的  
视色素吸收的波长；

25 光检测器，它检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；  
以及

具有程序指令的处理器，用来分析检测光，以确定指示视色素的  
检测光特征，并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度，

其中投光器、光检测器和处理器包括于一个集成单元中，该集成

单元的重量低于 16 盎司。

104. 一种非侵入性葡萄糖光学检测装置，其利用视色素再生的测定，该装置包括：

5 将光投射到个体眼内的投光器，该投射光具有可被眼视网膜中的视色素吸收的波长；

光检测器，它检测由发光器照明视网膜并被眼视网膜反射的光；以及

具有程序指令的处理器，用来分析所检测光，以确定指示视色素的检测光特征，并且根据检测的视色素特征计算血糖浓度，

10 其中投光器、光检测器和处理器包括于一个集成单元中，该集成单元的体积小于 40 立方英寸。

105. 权利要求 6 的装置，其中处理器通过视网膜特征鉴别对齐一系列检测图像，从而保持眼视网膜的检测区一致。

15 106. 权利要求 6 的装置，其中处理器通过鉴定较暗、反射度较低的中央凹区域并且根据较暗的中央凹区域对齐图像，来保持眼视网膜的检测区一致。

107. 权利要求 6 的装置，其中处理器将代表中央凹中心区的像素加在一起，该区域可以是直径 0.25 mm 至 1.50 mm 的范围。

20 108. 权利要求 6 的装置，其中处理器利用分析时间内的多重图像帧。

109. 权利要求 108 的方法，其中处理器对所述多帧图像进行回归分析，以获得在视色素再生进行时反射变化速率的最佳拟合检测。

110. 权利要求 6 的装置，其中处理器进一步利用 CCD 或类似的光电检测器阵列获得中央凹和周围特征的图像。

25 111. 权利要求 6 的装置，其中投光器采用可变强度的分析光，以相同或不同于照射中央凹的光线的波长在中央凹区域之外形成光环，从而提高眼睛特征的鉴别。

112. 权利要求 6 的装置，其中投光器用蓝光照明视网膜，以在进行视锥受体的再生测定过程中使视杆受体保持漂白状态。

113. 权利要求 6 的装置，进一步包括近红外光源，用于在进行再生测定过程中观察视网膜特征。

114. 权利要求 113 的装置，其中近红外光源照射到空间上不同于中央凹的视网膜区域。

5 115. 权利要求 113 的装置，其中近红外光源使用为视网膜特征提供对比但不引起视色素漂白的波长。

116. 权利要求 6 的装置，其中处理器在检测过程中获得患者的体温测量值。

10 117. 权利要求 116 的装置，其中体温测量采用非接触式视网膜光学温度测量。

118. 权利要求 117 的装置，其中光学温度用来校正温度引起的色素再生速率的改变。

## 非侵入性血糖测定

### 5 技术领域

本发明涉及血液分析物的非侵入性体内测定领域。

#### 背景技术

10 糖尿病患者的血糖(血液葡萄糖)测定传统上需要采集血样进行体外分析。采血通常由患者本人通过刺破手指进行,或者对于儿童由成人进行。由于许多原因不愿意采血进行分析,这些原因包括患者的痛苦、葡萄糖检测用品费用高、以及重复皮肤穿刺引起感染的危险,这导致许多患者不象建议的那样经常地进行血液检查。

在估计的美国300万I型糖尿病患者中有许多人被要求每天检测15 血糖多达6次或更多次,以便调节胰岛素剂量从而更严格地控制血糖水平。但是由于痛苦,许多患者不象医生建议的那样经常地进行检测,结果导致血糖控制较差。已经显示这种较差的控制可造成该疾病的并发症增多。这些并发症包括失明、心脏病、肾病、缺血性肢体病和中风。另外,最近有证据表明II型糖尿病患者(在美国人数超过1000万)通过更严格地控制血糖可以减少糖尿病相关并发症20 的发病率。因此,可能要求这些患者差不多象I型糖尿病患者一样经常地检测血糖。

因此希望通过简单的非侵入性检测获得快速、可靠的血糖浓度测定。以前获得非侵入性血糖测定的尝试一般包括使光波通过实体组25 织,例如指尖、前臂和耳垂,然后检测吸收光谱。这些尝试大多数不成功,主要是因为光波在组织中的吸收和散射具有可变性。这些方法通常是通过检测电磁谱红外或近红外部分中对应于葡萄糖吸收光谱的极小的光信号来测定葡萄糖浓度,要求仪器的大小必须能够分离用于该光谱分析的光波长。一些研究小组,如美国专利6,280,381



所述，报道了衍射光学系统的应用，而另外一些小组，如美国专利 6,278,889 所述，使用傅里叶变换或干涉仪。无论方法如何，所述仪器的物理尺寸和重量都使得这种装置实际上不能手持或作为眼镜佩戴。另外一些小组尝试了对体液例如眼前房、眼泪和唾液进行非侵入性血糖测定。最近的进展包括对眼视网膜反射的光进行分析，以测定血液分析物的浓度。参见美国专利 6,305,804、6,477,394 和 6,650,915，其公开内容在此引用作为参考。

### 发明内容

10 本发明通过测定葡萄糖的消耗速率或取决于个体葡萄糖浓度的另外一种物质的产生速率作为个体葡萄糖浓度的指示，以可重复的、非侵入性的方式进行血糖测定。葡萄糖消耗速率（或者第二种依赖于葡萄糖浓度的物质的产生速率）可能是身体特定器官或部分或体内特定生化过程消耗葡萄糖的结果。一种这样的过程是视网膜视色素例如视锥视色素的再生速率。视色素的再生速率取决于血糖浓度，这是因为葡萄糖浓度限制了在视色素再生的限速步骤中使用的辅因子 NADPH 的产生速率。因此，通过测定视色素再生速率，能够准确地测定血糖。本发明的一个优选实施方案将视网膜在选定的时间暴露于选定波长的光，并且分析来自视网膜暴露区的选定部分的、  
15 优选来自中央凹的反射（颜色或暗度）。另外，由于葡萄糖的消耗速率或依赖葡萄糖浓度的物质的产生速率可以指示个体的疾病、病理或其他临床上意义的健康状况，本发明的实施方案能够用于筛查或者诊断这些状况。

使受试者向前看（例如注视一个标记），将根据本发明实施方案  
25 用来产生照明光的光源照射到视网膜上，使中央凹进入照明中心区，然后进行分析。这自然提供了照射视锥（具有特定的视色素）所处的视网膜区域的入射光。另外，视网膜的非中央凹部分也可以用来测定色素再生。在本发明的一个实施方案中，利用光电检测器阵列例如 CCD（或者类似的光电检测器阵列）形成视网膜图像，优选利用

来自中央凹区域的图像中的光测定视网膜色素（例如视锥视色素）的再生速率。在本发明的另外一些实施方案中，不需要成像，可以利用来自视网膜目标区域的光反射计算视色素的再生速率。在这些实施方案中，可以使用光电检测器如光电二极管（例如）代替阵列。

- 5        在本发明的成像或非成像实施方案中，可以使用以选定的时间模式变化的光，例如周期性施加的可能分解（消耗或“漂白”）视色素的光刺激，然后在一段时间内分析来自视网膜的反射光，以测定视色素的再生速率。由于色素在漂白过程中被消耗，视网膜的颜色或暗度降低（即视网膜的颜色变浅），结果漂白的视网膜反射更多的光（导致反射度增加）。在再生过程中，色素恢复，使视网膜逐渐变暗并且光反射度降低，导致反射度随着再生的进行而下降。未知血糖浓度的测定通过在反射光数据（表示视色素再生速率）与临床上测定的相应血糖浓度值之间建立联系来实现。在本发明的成像或非成像实施方案中，可以使用稳态的照明光或变化的照明光诱发漂白，并且可以使用稳态的照明光或变化的照明光测定视色素的再生速率。再生速率的测定也可以在漂白阶段完成，因为视色素的再生连续发生。另外，也可以在不进行正式漂白事件的情况下测定视色素再生。该装置优选地可以由患者以自我检测模式使用，或者该装置也可以由操作者使用。可以使用以多种方式例如用正弦波、方波或脉冲技术调制的光来观察发明详述部分所述的一些现象。
- 10
- 15
- 20

根据本发明的描述，用来测定施加的一系列光刺激或稳态光刺激产生的反射光数据的手持式、固定式或优选头戴式仪器，可以用于测定视色素再生速率，然后计算血糖值。

- 结合附图，根据如下详述，本发明的进一步的目的、特征和优点将是显而易见的。
- 25

### 附图说明

图 1 是利用视网膜视色素进行非侵入性血糖测定的系统的一个示例性实施方案的概要图。

图 2 是按照示例性实施方案进行血糖测定的装置的示意图。

图 3a 示出了一副护目镜，显示示例性实施方案的一种可能的形状。

图 3b 示出了一个手持式单筒装置，显示示例性实施方案的一种可能的形状。

图 3c 示出了一个手持式双筒装置，显示示例性实施方案的一种可能的形状。

图 3d 示出了一个头戴式装置，显示示例性实施方案的一种可能的形状。

10 图 4 是根据一个示例性实施方案的另外一种装置的示意图，其中加入了与远程处理系统的通信连接。

图 5 是一张示意图，说明施加的照明光脉冲引起视色素漂白，然后低强度光脉冲允许成像以及测定视色素再生速率的作用。

15 图 6 是可以在图 1 和图 2 的装置中使用的另外一种光照明和检测系统的示意图。

图 7 是可以在图 1 和图 2 的装置中使用的一种光照明和检测系统的示意图。

图 8 是一个示例性反射度曲线的图。

20 图 9 是图 8 的一部分的放大图，显示受试者具有较高葡萄糖水平时的曲线。

图 10 是受试者具有低葡萄糖水平时，反射度曲线图的一部分的放大图。

图 11 是接近漂白后阶段开始时的再生数据线性部分的两张图，上图来自低葡萄糖患者，下图来自高葡萄糖患者。

25 图 12 显示在图 7 的装置中使用的正弦变化的光信号。

图 13 显示在图 7 的装置中使用的反射度的直流分量和反射度的正弦变化分量。

图 14 显示在图 7 的装置中使用的反射光的交流分量和差信号。

图 15 显示在图 7 的装置中使用的振幅逐渐增大的光脉冲。

图 16 显示在图 7 的装置中使用的振幅恒定的脉冲。

图 17 显示在图 7 的装置中使用的双频调制。

图 18 显示在图 7 的装置中使用的“稳态”葡萄糖测定法。

图 19 显示与使用手指针刺血糖测定法获得的葡萄糖读数相比，  
5 使用图 7 的装置获得的葡萄糖读数的图。

图 20 是包括用图 7 的装置测定的葡萄糖值及参照葡萄糖值的  
Clarke 误差格 (Clarke Error Grid)。

### 发明详述

10 视紫红质是视杆中所含的视色素 (产生暗视觉)，而视锥视色素包含于视网膜的视锥中 (产生中央视觉和色觉)。视杆和视锥的外节含有大量视色素，这些色素堆叠成层，垂直于通过瞳孔进入的光线。当视色素吸收光时，它分解 (漂白) 成中间分子形式，并且发出信号，沿神经组织束传至大脑，产生视觉。在正常视物过程中，  
15 这种漂白过程连续发生。与视色素反应的光使这些色素分解。这种现象被称为漂白，因为当光线照射到视网膜组织上时，视网膜组织失去彩色内含物。另外，视色素的再生在任何时候均发生，甚至在漂白过程中也发生。视杆视色素以中心为 500nm 的宽频带吸收光能，而三种不同的视锥视色素或视蛋白具有峰值为 430、550、585 nm 的  
20 重叠的宽吸收频带，分别对应于蓝色、绿色和红色视锥。

视网膜的视杆和视锥在眼底以特定位置排列。提供中央和彩色视觉的视锥以最大密度位于视网膜中央凹区域。中央凹覆盖直径约为 1.5mm 的圆形区域。视杆主要存在于视网膜的更外围的部分，作用是在暗光下产生视觉。

25 视色素由 11-顺式-视黄醛和载体蛋白组成，它紧密结合在视锥或视杆的外节上。11-顺式-视黄醛是视色素的光反应部分，当有效吸收频带中的光子撞击该分子时，该分子转化为全反式视黄醛。该过程通过一系列化学反应 (被称为视色素再生) 进行，包括全反式视黄醛异构化为 11-顺式-视黄醛。在这一系列化学步骤的开始阶段，连

接到特定视杆或视锥上的神经纤维受到刺激，这种刺激在大脑中被感觉为视觉信号。在这个过程中产生电信号，这种电信号能够用视网膜电图（ERG）或脑电图（EEG）检测。

在 11-顺式-视黄醛转化为全反式视黄醛后，通过一系列步骤再生 11-顺式-视黄醛，这些步骤使得 11-顺式-视黄醛与细胞或圆盘膜(disk membrane) 中的视蛋白再结合。此再生途径的一个关键（及限速）步骤是利用全反式视黄醇脱氢酶（ATRDR）将全反式视黄醛还原为全反式视黄醇，该步骤需要 NADPH 作为直接还原能源。在一系列实验中，Futterman 等人已经证明葡萄糖通过磷酸戊糖旁路（PPS）基本上提供了产生这一关键反应所需的 NADPH 所需的所有能量。S. Futterman et al., "Metabolism of Glucose and Reduction of Retinaldehyde Retinal Receptors," J. Neurochemistry, 1970, 17, pp. 149-156。在没有葡萄糖或其中间代谢物的情况下，只形成极少量的 NADPH，视色素不能再生。

另外，Ostroy 等人已经证明，胞外葡萄糖浓度对视色素再生有重要影响。S.E. Ostroy et al., "Extracellular Glucose Dependence of Rhodopsin Regeneration in the Excised Mouse Eye," Exp. Eye Research, 1992, 55, pp. 419-423。由于葡萄糖是视色素再生的主要能源，本发明的实施方案利用这种关系测定血糖浓度。

参照附图，图 1 显示本发明的一个通用实施方案。患者的眼睛标示为 10，使光线照射眼睛并获得由眼睛发出的光的光学系统标示为 11。照明系统标示为 12，包括使光线通过瞳孔照射到视网膜上以破坏视色素再生（漂白）所需的部件。数据捕获和分析系统 13 包括测定反射光、计算视色素再生速率以及将该信息转化为血糖值所需的部件。

本申请中描述了一些具体的方法，用于精确测定视色素再生速率，可以根据每种用途所要求的具体成本和性能来选择一种以上的方法。

在本发明的成像或非成像实施方案中，可以利用光分解（或漂白）

视色素，然后在一段时间内分析来自视网膜的反射光，以测定视色素的再生速率。未知血糖浓度的测定通过在反射光数据（表示视色素再生速率）与临床上测定的相应血糖浓度值之间建立联系来实现。在本发明的成像或非成像实施方案中，可以使用稳态的照明光或变化的照明光诱发漂白，并且可以使用稳态的照明光或变化的照明光测定视色素的再生速率。再生速率的测定也可以在漂白阶段进行，因为视色素的再生甚至在色素被漂白时仍然发生。另外，也可以在不进行正式漂白事件的情况下测定视色素再生。该装置优选地可以由患者以自我检测模式使用，或者该装置也可以由操作者使用。可以使用脉冲或其他光变化技术测定视色素再生速率。

图 2 显示本发明的一个应用成像的实施方案。在该实施方案中，照明系统 12 提供选定的照明光使视网膜成像。照明系统 12 优选是单色或多个不连续波长的光源，为视网膜成像提供光线。该系统优选提供同轴成像光线，以减少来自眼睛内部或外部的无关反射的可能性。照明系统发出的光利用光学系统 11 投射通过瞳孔。该光源的波长根据所要分析的具体视色素来选择。虽然可以使用所有可见光波长，但是视锥色素所吸收的光对于绿色视锥而言以 540 nm 为中心，对于红色视锥而言以 585 nm 为中心。照明光可以包括两种（或多种）不同的照明系统，例如氙频闪灯、复式激光二极管或发光二极管（LED）。

如果该装置由操作者使用，可以使用过滤的卤素或激光二极管光源进行红外成像，红外成像可以用来在可见光波长成像前定位视网膜。光线被眼睛 10 的视网膜反射，通过眼睛的瞳孔到达光学系统 11，通过照明系统 12 进入例如电荷耦合装置（CCD）或互补金属氧化物半导体（CMOS）图像检测器 22。照明系统 12 和光学系统 11 可以与现有的非散瞳式眼底照相机使用的系统相似。

在一个需要操作者的另一实施方案中，观察系统 14，例如液晶显示（LCD）屏，可以接收图像数据并且显示图像，供操作者用于在开始时根据来自光学系统的实时图像定位患者的视网膜。同轴“景

象”或视标可以包括在装置的视野内，使患者能够注视该景象并减少眼睛的活动。除了减少眼睛的活动外，该视标的位置还能够使中央凹大致落入 CCD 检测器 22 的中心。在用于儿童的装置中，景象可以包括悦目的物体，例如宠物。供注视的光线也可以是用于另一只眼的单独的光学系统。在当前市售的 Nidek NM100 手持式非散瞳式眼底照相机中，液晶显示 (LCD) (或其他显示) 屏一般设置在台式电源上，电源通过电缆连接到手持式照相机上。虽然这些显示器可以在示例性实施方案中使用，LCD 屏 (或其他显示设备) 可以设置在手持式照相机单元的背部，从而操作者能够更容易地定位视网膜，患者眼睛和 LCD 屏在同一视线上。照明系统 12 和检测系统 22 可包括 Nidek NM100 手持式非散瞳式眼底照相机、Topcon TRC-50EX (TRC-NW5S/TRC-NW5SF) 和 Topcon TRC NW6S 非散瞳式视网膜照相机，包括一个或两个 Pulnix TM-7EX CCD 数码照相机用于在一个或两个波长上捕获图像。该装置优选地可由患者操作，作为自我检测装置。患者可以将眼睛靠近该装置的镜头，使眼睛对准预先设定的光点或小景象。该装置在大小和形状上可以类似于当前市售的虚拟现实镜或夜视镜，如图 3a 所示。虽然示例性实施方案可以用于扩大的瞳孔，但是优选进行视网膜成像而不需要散瞳，以加速测定并方便患者。照相机可以包括一个遮光罩 (未示出) 以防止环境光进入光学系统 11，从而使外来反射和光噪的引入减至最小。

再次参见图 2，光学系统 11 还与定位和聚焦系统 16 通过界面连接，后者使用来自图像捕获系统 17 的反馈，图像捕获系统 17 也与光学系统 11 通过界面连接，用来自动发现视网膜并且使视网膜合焦。可以使用卷积器或其他模式识别软件定位中央凹。在使用模式识别信息将中央凹更精确地定位于视野中心后，可以使用光学系统 11 中的一系列透镜放大图像，使中央凹充满 CCD (或其他检测器) 有效区域的大部。光学系统优选地追踪视网膜的移动，使中央凹位于中心并且占据视野的大部分。光学系统 11 可以设置为通过轻微万向调节透镜系统的电机驱动系统追踪视网膜的移动。该运动系统使用模

式识别软件的反馈以闭环方式驱动和控制。或者，如果患者能够在检测中保持眼睛不动，可不需要图像配准。为了根据患者屈光度的个体差异而调节，可以在装置中加入屈光调节装置，例如带有指轮调节器的可变矫正透镜。如果在测定过程中（例如在自然的适应性调节过程中）患者焦距改变，可以利用图像处理或光学系统进行补偿。这可以如下实现：比较连续图像的焦距，利用电机伺服系统校正光学系统从而调节光学系统的焦点位置，或者使用计算系统中的已知图像处理技术。

图像捕获系统 17 用软件（或者由操作者）选择性控制，并且使用特征和模式识别来驱动定位和自动聚焦系统 16，从而捕获和存储适当的图像进行分析。图像捕获本身类似于“数码静物照相机”提供的功能。最初的图像捕获可以用市售的数据捕获装置例如安装在计算机如商品 PC 上的 National Instruments NI1409 进行。图像捕获系统 17 可以使用特征和模式识别来驱动定位和聚焦系统，从而捕获和存储适当的图像供分析。可以使用市售的模式识别软件，包括 MATLAB 中的数学工具。图像分析系统 18 与图像捕获系统 17 通过界面连接，用来分析来自视网膜的反射光，以定量测定葡萄糖的含量。结果可以通过输出系统 20 显示给操作者。输出系统 20 显示结果以及与数据获取有关的任何反馈信息，可包括 LCD 显示屏或其他显示设备。

图 3a 示出了配合患者眼睛使用的分析装置的一种形状，患者眼睛在图 2 中标示为 10。该分析装置包括由透镜组成的光学系统 11，用于将照明光直接通过瞳孔投射到视网膜上，接收由视网膜反射并通过瞳孔的反射光，并且聚焦这些光线，产生信号或者形成图像。这种眼镜优选包括能够最佳观察所要照明并成像的视网膜的透镜。在该系统中，当佩戴该眼镜时，葡萄糖浓度信息可以直接显示给使用者。当使用这种形状时，为了使患者能够方便地使用该装置，特别希望将该装置的重量和体积减到最小，优选减至大约 10 盎司或更轻的重量，以及大约 20 立方英寸或更小的总体积。



图 3b 示出了配合患者眼睛使用的分析装置的另外一种形状，患者眼睛在图 2 中标示为 10。该分析装置包括由透镜组成的光学系统 11，用于将照明光直接通过瞳孔投射到视网膜上，接收由视网膜反射并通过瞳孔的反射光，并且聚焦这些光线，产生信号或者形成图像。该单筒装置优选包括能够最佳观察所要照明并成像的视网膜的透镜。在该系统中，当使用该单筒装置时，葡萄糖浓度信息可以直接显示给使用者。

图 3c 示出了配合患者眼睛使用的分析装置的另外一种形状，患者眼睛在图 2 中标示为 10。该分析装置包括由透镜组成的光学系统 11，用于将照明光直接通过瞳孔投射到视网膜上，接收由视网膜反射并通过瞳孔的反射光，并且聚焦这些光线，产生信号或者形成图像。该双筒装置优选包括能够最佳观察所要照明并成像的视网膜的透镜。在该系统中，当使用该双筒装置时，葡萄糖浓度信息可以直接显示给使用者。

图 3d 示出了配合患者眼睛使用的分析装置的另外一种形状，患者眼睛在图 2 中标示为 10。该分析装置包括由透镜组成的光学系统 11，用于将照明光直接通过瞳孔投射到视网膜上，接收由视网膜反射并通过瞳孔的反射光，并且聚焦这些光线，产生信号或者形成图像。该头戴式装置优选包括能够最佳观察所要照明并成像的视网膜的透镜。在该系统中，当使用该头戴式装置时，葡萄糖浓度信息可以直接显示给使用者。

如图 4 所示，图像处理和分析可以在远离临床位置的地方进行，使用有线或无线互联网连接（或专用通信连接）将数据从图像捕获系统 17 传送到位于远处（即互联网连接到的世界上的任何地方）的中央计算机，运行图像分析系统 18。来自输出系统 20 的输出数据可以通过访问连接 29 传送回检测装置的观察系统 14，或远处的诊所（或需要的其他地方）。

在用选定波长的光漂白视色素后，一个实施方案通过检测来自目标区域、优选来自视网膜中央凹（尽管可以使用视网膜上含有视色

素的任何区域)的反射光,测定视色素再生。如上所述,视网膜用特定波长的光照明,反射光用如上所述的传感装置捕获。该传感装置可以是 CCD、CMOS 成像仪、光电二极管或者能够感应眼睛发出的光量的任何其他装置,用于测定漂白过程中或之后视色素的再生。

5 在采用成像的一个实施方案中,然后可以把含有所要测定的视色素的限定区域中的像素光量值(对于 CCD 或 CMOS 成像仪而言)加起来。虽然能够使用示例性实施方案检测被眼视网膜任何限定区域反射的变换光,但是优选检测相比视杆而言含有最高百分比的视锥的中央凹区域。虽然视锥和视杆都含有视色素,但是一般认为视锥色素的再生快于视杆视色素的再生,因此优选用于再生速率的测定。

10 中央凹区域含有最高浓度的视锥视色素,是中央视觉区。由于本发明的几个示例性实施方案测定视色素的再生,必须在一段时间内检测反射光,用恒定光或者通过一系列脉冲测定。一个实施方案利用一系列脉冲测定视色素再生。这种时间测定可以通过在一系列脉冲时比较脉冲与脉冲之间视网膜同一区域的反射照明来进行。通过取

15 一定量脉冲中反射度变化的平均值以使光噪最小化,可以更好地估计变化的反射度。虽然为了获得最高精度可以使用大量脉冲,但是为了患者方便和舒适通常希望使用尽可能少的脉冲。脉冲被定义为对视网膜的任何照明,可以是具有任何强度、调制和频率的短暂照

20 明。另外,照明也可以是稳态照明。

可以使用多种脉冲序列,包括例如,引起视色素分解(漂白)的光波长的脉冲或系列脉冲,然后是用来照明目标视网膜区域的一系列脉冲(其强度可能低于用来引起视色素分解的脉冲),该脉冲允许检测目标区域反射的改变,从而测定视色素含量。照明光的波长

25 可以与开始时的漂白光相同,或者照明光的波长可能与漂白光不同。一个示例性脉冲序列包括一至四次强脉冲,从而高度漂白视色素,然后在选定的一段时间内施加一系列低强度脉冲,使其成像。通过这些图像检测反射光的变化,该变化与时间的比值表示再生速率,如图 5 所示。通过测定再生的斜率,可以计算出葡萄糖浓度。视色

素再生的斜率越高，葡萄糖浓度越高。该曲线不一定是线性的，实际测到的视网膜反射度随着再生的继续而下降。

选择用于照明脉冲的光波长可以是可被任何视色素吸收的任何波长。在一个优选方法中，可以使用被绿色视色素或红色视色素吸收的窄频带光。优选避免蓝色范围内的光，因为蓝光比较长的可见光波长更强地被白内障散射；白内障是糖尿病患者中的一种常见病。该装置可以使用多色光（例如当前市售的视网膜照相机所含的白光）用于脉冲序列，然后该光在 CCD 处过滤，或者使用为特定视色素而特别选择的窄频带光（例如用于漂白绿色视锥色素的 540 nm 光）作为照明光。窄频带光具有两个优点。第一，窄频带光对于患者通常更舒适，第二，与宽频带光相比，瞳孔对每次窄频带光脉冲没有强的收缩反应。

在整个检测过程中可以使用背景蓝光，以便通过使视杆视色素保持在恒定漂白状态而减少它们的影响。由于认为视杆视色素的再生速率慢于视锥视色素，增加不同再生时间的色素与没有该因素的情况相比可能会降低检测精度。

光学系统 11 和照明系统 12 的另一个实施方案在图 6 中示出。这种构造提供了一种波长的光源和使用第二种波长的自身独立光源操作的传感器系统。两种波长的使用将漂白光源与感光检测过程完全分开和分离。因此，对漂白波长没有响应的传感器不会感应漂白光，可以放大第二种波长反射光的输出。

沿与眼睛 10 水平的光路，脉冲光源 40 利用传感器/光源光学装置 41 和目镜 43 通过眼睛瞳孔成像。靠近脉冲源的传感器 45 只是用于脉冲源的反馈控制以及接收通过分光镜 44 的光。脉冲源 40 用 550 nm 的干涉滤光片 46 过滤，滤过光通过二色分光镜 48，然后通过目镜 43 进入眼睛 10。该光源和光路实现了用高强度光漂白视色素。然后使用与第二种波长的低强度光配合的传感器 50 随着时间的延长监测漂白区域。视色素的恢复速率或再生速率是用来计算葡萄糖水平的参数。

参见图 6，提供了用于测定视色素再生的光路（光通过部件 54 和 55），用来感应很低的反射光水平而不被漂白光干扰，它们可以是不同的波长。这可以如下实现：用光源光学装置 53 操作稳定光源 51，以明显不同的波长照明眼底，从而完全阻断 550 nm 的脉冲源。

5 将光源 51 的光用分光镜 52 与传感器光路结合，通过光学装置 54，然后用干涉滤光片 55 过滤成窄范围，优选约 600 nm。光源 51 的光聚焦于眼睛瞳孔处，为视网膜的广大区域提供光线。传感器光路可以用滤光片 55 以 600 nm 的波长操作，或者以与脉冲源波长显著不同的波长操作。接近 600 nm 的波长是优选的选择，因为视锥中的长

10 波长色素在 600 nm 处仍然极其敏感，而视网膜中的血管吸收较少的光。来自光源 51 的稳定光为低水平，几乎没有漂白作用。传感器 50 与眼视网膜配合，从而与视网膜合焦。传感器 50 可以是例如 CCD、CMOS 成像器或光电二极管。光电二极管可能是比标准 CCD 更灵敏的装置，能够在频率范围中用来过滤掉所有一级效果，而只针对高

15 级谐波，如上面提到的美国专利 6,650,915 所述，或者用来进行基于时间、基于频率或基于相位的其他检测。

参见图 7，本发明的另外一个实施方案采用与视网膜图像共焦的针孔 75。光线通过这个针孔投射到眼睛中，并且收集来自视网膜且通过该针孔的反射光。共焦针孔 75 用来限制光线在视网膜上的空间

20 范围。可以改变针孔 75 的大小以适应具体要求。例如，只照明视网膜上的中央凹可能是有利的。避免照射到中央凹之外可使视杆的漂白最小化。由于视锥再生快于视杆，这将加速测定过程。另外，对于某些受试者也可以优选在中央凹之外进行检测。对于黄斑变性患者来说尤其是这样。在这种情况下，共焦针孔 75 可以为环形，允

25 许检测中央凹之外的空间环。共焦针孔 75 也可以包括多个部分或孔，从而允许视网膜的不同部分被不同类型或水平的光线照明。例如，可以将两个光点投射到视网膜上。视网膜反射度将对此光线响应而发生改变，并且在一段时间后达到稳态。在此平衡过程中，或者在达到稳态后，检测来自这两个或更多个点的反射度。反射度的值和

它们之间的差与血糖水平相关，能够用来测定血糖水平。可以用任意模式将多个光点投射到视网膜上，可以是网格形式的点阵，或者是环形光点的部分。光点可以用多个独立的检测器检测或用单个阵列检测器例如 CCD 阵列检测。此处所述的检测方法能够非常快速地测定血糖。当经过短时间达到平衡时，检测中的噪音降低。另外，与完全在再生阶段或暗适应阶段进行的检测相比，这种在光适应（漂白）阶段进行的检测可以在较高光级下进行。

在采用 CCD 或 CMOS 成像的实施方案中，可以使用在市售软件包例如 MATLAB 中可获得的图像分析工具。利用这些工具可以实现图像重叠，从而重复测量同一区域。开始时的图像捕获可以用市售的数据捕获装置（例如安装在 PC 上的 National Instruments NI 1409）进行，然后利用 MATLAB 中的数学工具分析再生速率的趋势，并且将这些数值转化为葡萄糖水平。

在光电二极管反射度检测的一个变化形式中，利用 CCD 或类似的装置“操纵”光电二极管转向目标区域（例如中央凹）。光电二极管汇集来自一区域的信号，而 CCD 提供图像。如果 CCD 足够灵敏，这是优选的，因为图像的形成可以确定所要检测的区域，并且该区域可以重复检测。如果使用光电二极管，可能需要光电二极管与所检测的点对准，这可以用已知的伺服方法实现。

进行比较检测时要考虑的一个问题是在捕获重复图像过程中瞳孔改变大小及头/眼移动引起的照明目标区域的光线的变化。对眼底的不变目标进行检测可以使这种变化最小化。视神经盘是检测区的一个良好选择，可以用作参照。例如，通过计算从检测区返回的光与从视神经盘限定区返回的光之比。视神经盘是视网膜上视神经进入眼睛的区域。它包含神经纤维而没有视锥或视杆。建立参照的另外一种方法是在两个光波长下进行测量，一个波长选择为可被视锥视色素强吸收，例如 540 nm 的绿光，第二个波长处于非吸收点，例如 800 nm。用于图像稳定的视网膜区域可以用波长处于视色素吸收波长之外的光照明，并且在空间上或光谱上不同于用来检测再生的

区域。例如，长于 700 nm 的近红外波长能够提供出色的视网膜脉管系统的对比。可以使用采用这种近红外波长获得的环形图像。

在采用成像的实施方案中，可以在比检测区更大的区域上进行漂白。通过由漂白后的第一张图像建立基准点，然后检测限定区域相对于基准点的暗度，参照基准点可再次检测同一区域。此外，第一张图像也可以用作过滤后面数据的滤片，通过已知的平移、旋转、缩放等图像处理方法，能够获得精确的重叠，从而定位同一区域。将限定区域中照相机所有像素的值加在一起，实现确定区域亮度的检测。

10 图 7 示出了定量检测来自人视网膜的反射光的一个示例性装置。该装置使用成像 CCD 照相机 22，视网膜图像位于 CCD 照相机 22 上。可以根据实验需要选择目标区域。例如，该装置可以使物理上直径 0.6 mm 的视网膜点成像。使用较大的针孔能够使较大的点成像。虽然图 7 示出了可以用第二种波长测定再生的第二个 LED 74，但是  
15 在后面的实施例中，使用波长为 593 nm 的单 LED 73 作为漂白阶段和再生阶段的照明。

使头部定位，并且倚靠在由可调式颜面固定器和前额拘束带组成的头部约束装置上。调节该头部约束装置，使眼睛位于能够注视目镜 63 的位置。目镜 63 可以是标准 10 倍广视野显微镜目镜，例如  
20 Edmund #A54-426。视网膜用来自波长 593 nm 的 LED 73 的光照明，LED 73 例如是由直流电源（例如 CIC PS-1930）控制的可调强度的 LumiLEDS #LXHLMLIC LED。LED 73 的输出可以用功率表 79 例如 Melles Griot 13PDC001 测量。LED 发光用 10 倍显微镜物镜 77 例如 Edmund #36-132 收集。LED 73 在目镜 63 的标线平面（reticle plane）  
25 上再次成像。例如，1mm 的针孔 75 位于标线平面上，用作共焦孔。该孔限定照明区为 1mm。在该实施例中，目镜 63 和人眼的放大倍数结合，使视网膜上最终图像的直径等于 0.6mm。功率表 79 用于将视网膜上来自 LED 73 的功率密度调节为漂白或再生阶段所需的水平；在该实施例中，分别为 5.8 或 4.2 log 托兰。（托兰是测量视网膜照

明度的单位，定义为在通过面积为  $A=1\text{mm}^2$  的人造瞳孔观察的表面上的 1 坎德拉/ $\text{m}^2$ 。)

使受试者向前看目镜 63，使针孔图像位于其视野中心。结果，光线在视网膜中央凹点上成像。一部分照明光被视网膜反射，通过瞳孔，通过目镜 63，在 1mm 针孔上共焦成像。通过针孔的光线然后投射到两个 4 倍显微镜物镜 61 上，例如作为中继透镜系统的 Edmund #36-131 透镜。图像进一步前行，最终视网膜和针孔在 CCD 照相机 22 例如 Pulnix #TM-1020CL 或 DVC #1412AM 照相机的有源元件上成像。

10 使用 CameraLink™ 帧接收器，例如安装在 PC 上的 National Instruments #1428，从照相机 22 采集数码图像。文件存储为不连续的图像，形成多层文件。一个示例性分析程序如下。照相机 22 设置为最高增益设置，像素组合 (binning) 设置为 2x2。采集一系列原始图像。开始时 LED 为低强度。2-3 秒后 LED 切换至高强度，保持高强度 20 秒用于漂白阶段，然后再次切换至低强度。在低光强度下检测再生过程约 40 秒。数据采集结果为一系列图像文件。在漂白的中央凹的中心限定了一个 40x40 像素的目标区 (ROI)。获得每张图像的 ROI 内的平均强度，将平均强度数据输出到电子表格程序进行显示和分析。

20 图 8 示出了一个示例性曲线图。每个数据点是照相机帧中目标区的平均强度。照相机帧频为每秒 20 帧。x 轴为时间，单位为秒。y 轴为平均像素强度，单位为照相机单位。从图 8 中能够看出，当 LED 在大约 3 秒钟时被切换到亮设置时，测到的信号首先快速增强，然后可以看到视网膜反射度较慢地提高 (由于漂白)。当 LED 在 23 秒时被切换为低强度时，可发生视色素再生。光从高强度切换为低强度之前以及之后附近的强度点可以用来通过光度测量修正检测系统，因为已知输入光强度之比具有高度的精确性。假定测量线路是线性的，反射的和测到的光强度之比应当具有相同的比值。如果比值不同，则可能是由于在强度轴上引入了偏移 (offset)。可以用一

种算法消除任何偏移，从而产生以百分反射度为真正光谱单位的强度轴，作为完全漂白的百分比。可以考虑该技术来获得与完全漂白下测量背景痕迹时相同的结果，但是它获得光度测量的精确结果的同时没有因第二种噪声信号的引入对数据信噪比的损害。

- 5 图 9 示出了图 8 的一部分的放大图，更详细地显示了较低水平的反射度值。在上述实验中，受试者的葡萄糖水平为 123mg/dl。在实验开始时，中央凹的反射度较低，测得约为 9 个照相机计数。受试者在实验前处于正常照明的房间内。该反射度水平可以被认为表示该受试者在正常室内照明情况下视网膜的反射度水平。在 3 秒时，  
10 LED 变亮，视网膜开始被漂白，于是反射度变高。当 LED 强度恢复到原始水平时，可以看到视网膜的反射度比以前高，现在测得约为 15 个计数。随着时间延长，反射度按照基本线性的斜率下降，直到 55 秒时，此时以较低的再生速率继续。

- 图 10 显示当葡萄糖水平较低为 81mg/dl 时对同一受试者的检测  
15 图。在该检测中，反射度也是从低水平开始，为 8-9 照相机单位。在漂白阶段后反射度约为 11-12 个照相机计数。在剩下的大概 40 秒的时间内，反射度不是快速降低，而是基本保持这个水平。漂白后再生曲线开始时向下的斜率是用来关联葡萄糖水平的值。提取再生数据接近漂白后阶段开始时的线性部分，计算最佳拟合线。对于图 9  
20 和图 10 所示的两条迹线，线性拟合在图 11 中示出，其中上图是低葡萄糖读数（81mg/dl），下图是高葡萄糖读数（123mg/dl）。

### 脉冲技术

- 在检测程序开始时，中央凹一直处于一定水平的漂白下——既不是  
25 重度漂白也不是完全暗适应。开始时的这种平衡水平可以被称为“漂白水平”或“LB”。如果眼睛用时变光照明，如图 12 所示，用极少的光或者没有光作为最低水平，最高水平显著高于 LB，只要光度高于 LB 就发生漂白，低于 LB 就发生再生（随时间变化的光可以是以正弦、锯齿、方波或其他波形调制的光）。但是，当输入信号下降



到最大值以下时仍然发生漂白（直到下降到 LB 以下），而只要光度下降到 LB 以下就发生再生。由于再生只能以基于葡萄糖水平的速率进行，而漂白根据照明强度可能更快，因此反射度通常逐渐净增加。随着时间延长，根据随时间变化光的最小和最大值，总反射度水平可能连续增加，产生具有一定变异的斜线，如图 13 所示。

反射度的变化也导致反射光与照明光之间的相移，其幅度对应于漂白和再生速率，这两者都可表示葡萄糖水平。另外，该斜线也可以表示随时间变化的净漂白速率，信号的该斜线（低频或“直流”）部分也包括与葡萄糖水平有关的信息。如上面提到的美国专利 6,650,915 公开的谐波或其他畸变，是该波形的高频（或“交流”）部分，也表示视色素漂白和再生速率。

同样，如果照明光为脉冲，则能够进行一些不同的检测。一种这样的方法是振幅逐渐增加的一系列脉冲，开始于低于 LB 的照明水平，结束于 LB 或更高的水平，如图 15 所示。获得的曲线在脉冲之间由于再生而下降，并且较早、较低的脉冲的峰值也以与光线切断时相同的速率降低。当脉冲大到足以在脉冲期间产生净漂白时，反射度的值在脉冲期间增大，但是在间歇期继续降低。对应于漂白抵消再生时的光级（A 点）、脉冲期间的漂白量以及脉冲之间的再生（图 15 中用“散列标记”表示的小检测脉冲），全都与葡萄糖水平相关。

在一个可选择的实施方案中，使用恒定水平的脉冲，它们全都高于 LB，如图 16 所示。此时，脉冲期间的漂白量（或率）（差 A），每次脉冲漂白水平的相对增加（差 B），以及再生引起的脉冲之间的降低（“散列标记”），全都与葡萄糖浓度有关。

照明光强度也可以以高频率和低频率双重调制，如图 17 所示。举一个例子，高频调制可以是 10-20 赫兹，低频可以是 1-2 赫兹。如果信号如图所示有偏移，致使低频周期的至少一部分高于 LB，则高于 LB 的周期部分引起的漂白导致在该周期部分期间反射度净增加，如图 15 所示。整个信号可以用于测定葡萄糖，或者可以使用已知的

高通滤波器分离信号的高频部分。信号高频部分的振幅也随着时间的延长而增加，因为每个低频周期期间发生的净漂白导致视网膜总反射度增加，增加的量取决于葡萄糖浓度。信号低频部分的增加率或信号高频部分振幅的增加可以用来测定葡萄糖浓度。

- 5 根据另外一个示例性实施方案，利用漂白速率测定葡萄糖。由于在眼睛未完全暗适应时均会发生再生，在高葡萄糖浓度时发生的较快的再生反应将减慢漂白速度。这种关系提供了一种测定再生速率从而测定葡萄糖的方法。首先，光线较亮，因此使用便宜的照相机较容易看到。第二，反应较快，使得检测可能持续时间较短。第三，  
10 不需要漂白阶段与再生阶段之间的帧“配准”。最后，能够测定再生而不会因为检测脉冲引起另外的漂白。

- 在另外一个实施方案中，如图 18 所示，可以在不进行“漂白事件”的情况下利用视色素的再生测定血糖。在一个实施例中，在此称为稳态再生测定方法，通过检测不同光级下的视网膜反射度来测定葡萄糖。这相当于美国专利申请 20040087843A1 所述的颜色匹配  
15 法。在给定的光级下，如果葡萄糖浓度高到足以按照比光漂白更高的速率再生色素，则产生固定水平的反射度结果(对每名患者校准)。当光级引起的漂白多于再生时，视色素的消耗比产生更快，并且反射度水平升高到比含有较高葡萄糖浓度时更高的水平。在这种方法  
20 中，视网膜用一种光级照明，达到稳态，记录反射度。视网膜可以用第二种提高的光级照明，达到新的稳态。记录该反射度，计算其与第一个读数的比值。如果光级仍然低于使漂白多于再生的水平，则导致预期的反射度增加。但是，如果新的光级使漂白多于再生，则在新的光级下测到比预期更高的反射度。如果光级以阶梯式增加，  
25 则最终达到如下水平：对于患者的葡萄糖水平，光漂白效果超过再生速率，并且产生比预期更高的反射度增加(“阈值效应”)。可以考虑低于或高于阈值的光级并且根据比值相对于预期量的改变来估算葡萄糖浓度。

在不进行“漂白事件”而利用视色素测定血糖的第二个实施例中，

稳态再生测定法仅利用检测脉冲产生稳态的中央凹反射度，该反射度对应于葡萄糖水平。第一脉冲提高了中央凹的反射度，并且调节每次脉冲保持相同的反射度。用第二种照明水平重复该程序。在初始脉冲和第二脉冲期间检测的反射度水平，以及在两个水平下保持  
5 相同反射度数值所需的脉冲振幅的比值，都与葡萄糖浓度有关。

当进行葡萄糖测定时，可能存在患者之间的个体差异，由于这种差异可能需要对每个装置进行校准。另外，由于每名患者糖尿病状态的改变可能影响视网膜代谢，从而影响视色素的再生速率，可能需要以定期间隔进行重新校准。装置的定期校准在患者护理方面有用，因为它促使糖尿病患者回到卫生机构进行疾病的随访。装置上  
10 可以配备限制检测次数的方法，从而需要随访来重新激活该装置。

在该装置的一个实施方案中，使用温度传感器感应受试个体的体温。知道体温可能是非常重要的，因为体温可能影响视色素的漂白速率或再生速率。虽然可以采用任何适当的温度测量技术，但是优选进行测量来尽可能接近地感应中心温度，特别是希望进行光学测量。一种这样的进行光学温度测量的方法采用发射光谱分析。可以使用已经用于检测视色素的光学系统，用适当的红外线敏感的光电检测器检测从眼睛发出的能量。根据众所周知的普朗克量子理论预测，可以根据适当选择的两个红外波长下发射光的比值测量温度。  
15 该测量方法类似于商品耳道温度计采用的方法。

除了所述测定视色素再生速率的光学技术之外，也可以使用对再生速率响应的其他技术，并且能够用来进行与葡萄糖浓度有关的检测。一种这样的技术是“视网膜电图”，如 O.A.R. Mahroo 和 T.D. Lamb 在题目为“Recovery of the Human Photopic Retinogram After  
25 Bleaching Exposures: Estimation of Pigment Regeneration Kinetics” J Physiol., 554.2, pp 417-437 的论文中所述。在该技术中，神经系统对照明的反应由连接到眼睛周围组织上的电极的电势指示出来，可以通过检测漂白事件后暗光脉冲引起的电活动来确定色素漂白或再生水平。利用该技术测定的再生速率可以与葡萄糖水平相关联，如光

学测量实施方案中所述。

同样,也可以利用标准脑电图技术检测显示视色素再生的神经反应。在此情况下,将电极连接到头皮上对脑波进行电测量,并且在发生对应于视网膜感光的神经事件时,能够用来检测视色素漂白或再生的状态。利用该技术测定的再生速率可以与葡萄糖浓度相关联,如光学测量实施方案所述。

由于在前述实施方案中使用简单光学系统,并且不需要分离不同光波长进行光谱分析,因此使用易于获得的轻型小型光学部件(例如 CCD 和透镜)实施这些方案是可行的,并且可以把这些装置构造成小且轻的足以让使用者方便佩戴的眼镜、护目镜的形式,或小型手持式装置如单筒或双筒的形式。同样,也可以用这些部件构造成重量轻到足以让使用者方便佩戴的小型头戴式装置。

适于测定视色素再生速率的上述任何实施方案都可以用来进行指示受试者的疾病状态或健康状况的检测。一种这样的疾病是视网膜色素变性,这是一种遗传病,由于视网膜中功能性光受体损失,患者的视力和视野逐渐受损。Sandberg 等人在题为“Acuity Recovery and Cone Pigment Regeneration after a Bleach in Patients with Retinitis Pigmentosa and Rhodopsin Mutations”(Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1999; 40:2457-2461)的文章中表示,该病患者的再生速率显著低于正常患者。因此,单独的再生速率检测,或者与独立方法测定血糖相结合,可以用作诊断这种或其他疾病的方法,其反映与视网膜视色素再生过程的正常功能的偏离。

### 临床上可以接受的葡萄糖测定的实施例

表 1 显示使用图 7 所示的装置,对 3 名不同的受试者,在不同的 6 天进行 16 次再生实验获得的斜率(再生速率)。在这些测定中使用波长为 593 nm 的单 LED 和两个亮度水平,最初(漂白)的照明阶段用高亮度,随后再生阶段的反射度检测用低亮度。漂白进行 20 秒钟,然后用 CCD 阵列在一段时间内记录每个再生斜率,如以上图

7-11 所详述。

表 1

受试者	日期	试验号	斜率 (cts/sec)	abs 斜率 (cts/min)	计算的 葡萄糖	参照葡 萄糖
RGM	4月2日	1	-0.1233	7.3980	129	148
		2	-0.0877	5.2620	113	106
		3	-0.0386	2.3160	89	93
	4月3日	1	-0.1058	6.3480	121	132
		2	-0.0390	2.3400	90	100
	4月4日	1	-0.0857	5.1420	112	118
		2	-0.0309	1.8540	86	101
		3	-0.0353	2.1180	88	89
RHS	4月6日	1	-0.0693	4.1580	104	96
		2	-0.331	19.8600	228	163
		3	-0.0391	2.3460	90	109
JW	4月8日	1	-0.1976	11.8560	165	191
		3	-0.273	16.3800	200	202
RGM	4月12日	2	-0.0517	3.1020	96	81
		3	-0.0930	5.5800	115	104
		4	-0.1279	7.6740	132	123

这些斜率（或速率）对参照葡萄糖浓度作图，计算最佳拟合线。

5 结果示于图 19 所示的图中。

线性拟合线用来根据给定斜率（y）计算葡萄糖值（x）。16 次实验均用这种方式分析，获得表 1 的“计算的葡萄糖”列，可将该列与右侧的“参照葡萄糖”列相比，后者是用常规血糖仪对受试者进行检测获得的值。

10 所有这些数据都在 Clarke 误差格上作图，如图 13 所示。在这个用来评价血糖测定误差的临床影响的图形网格系统中，16 个数据点中的 15 个落入 A 区，一个数据点落入 B 区。Clarke 误差格的区域定义为：A：“临床上准确的”，B：“容许误差（benign error），临床上可接受的”，C：“过校正”，D：“危险的检测和处理失败”，

E: “错误的处理, 严重误差”。因此这些结果证明利用该技术测定血糖具有临床上可接受的准确性。

另外, 在4月2日到4月12日的11天时间内收集了图20所示的数据。所有数据都只根据一段时间内测到的反射度变化在图上作图, 没有进行再生速率与相应葡萄糖值之间关系的校正或再校正。因此可以看出, 至少在11天的时间内, 不需要调节该检测方法对环境改变或患者生理改变的反应, 由获得结果的准确性可以推断出装置的再校正间隔等于或者长于11天。

应当理解, 本发明不限于此处用来说明本发明的实施方案, 而应包括落入权利要求书范围内的所有形式。

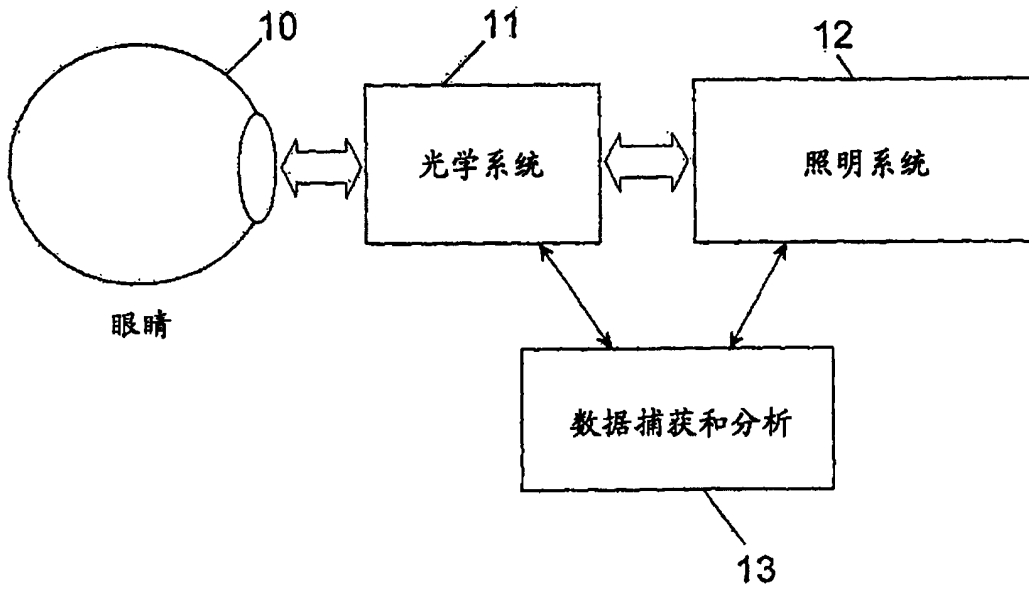


图 1

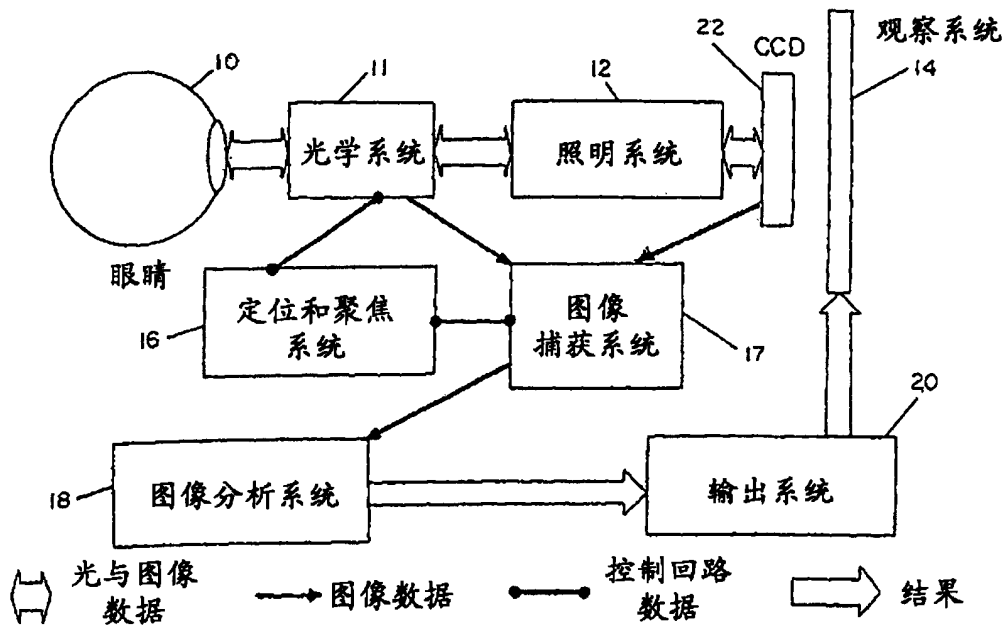


图 2

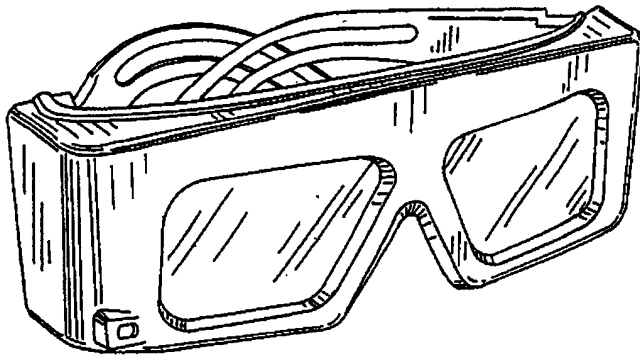


图 3a

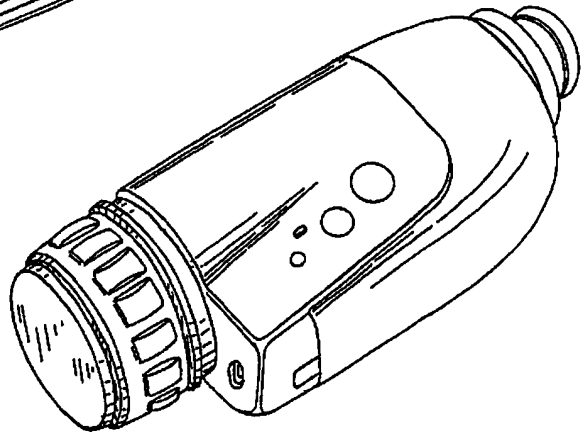


图 3b

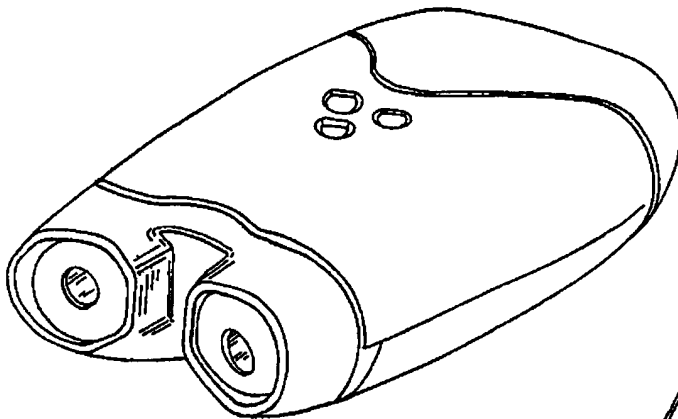


图 3c

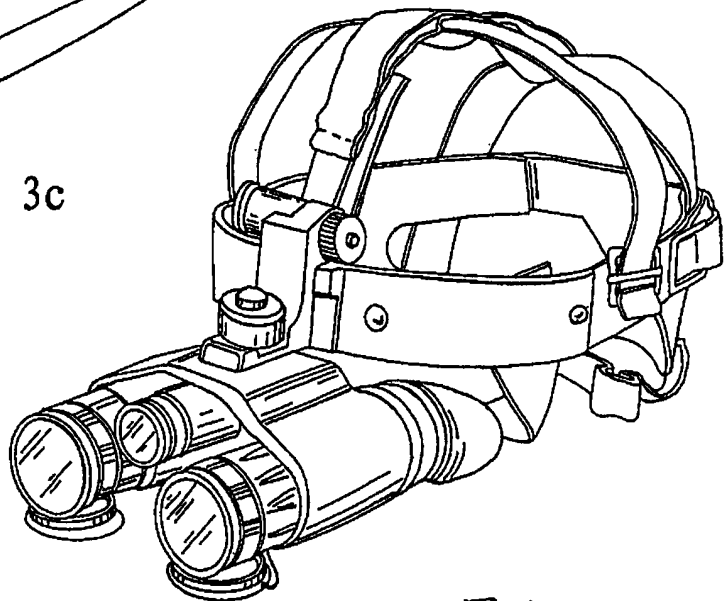


图 3d



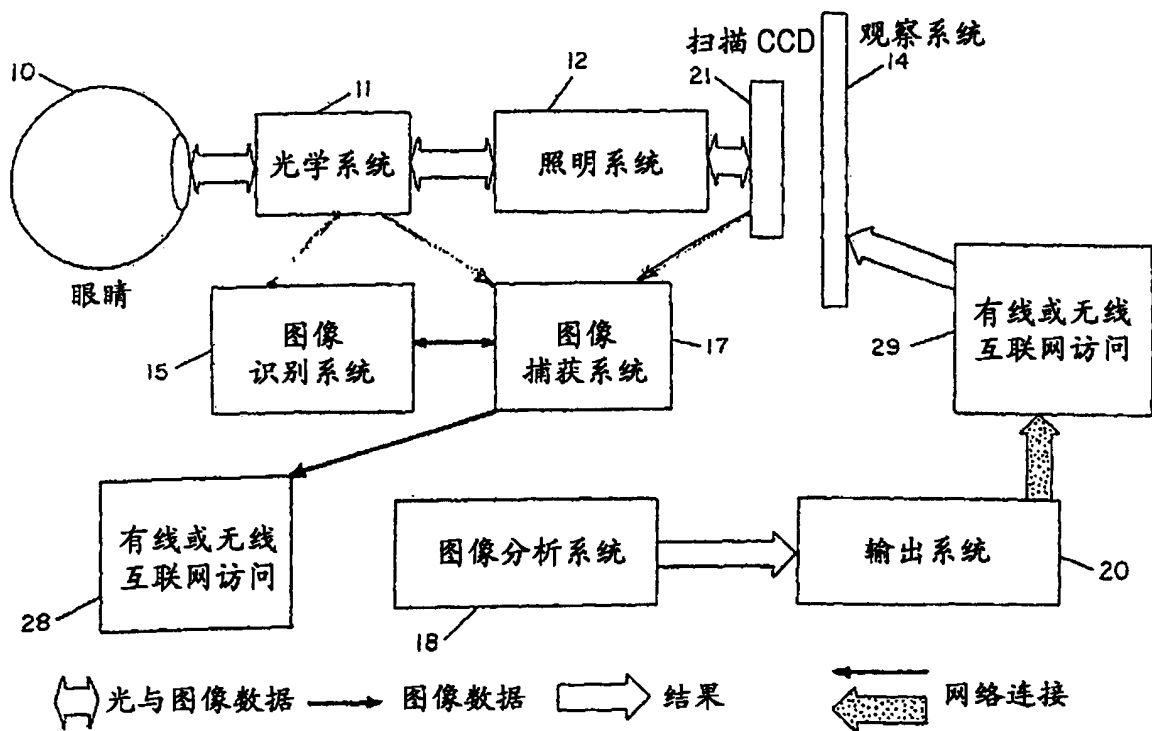


图 4

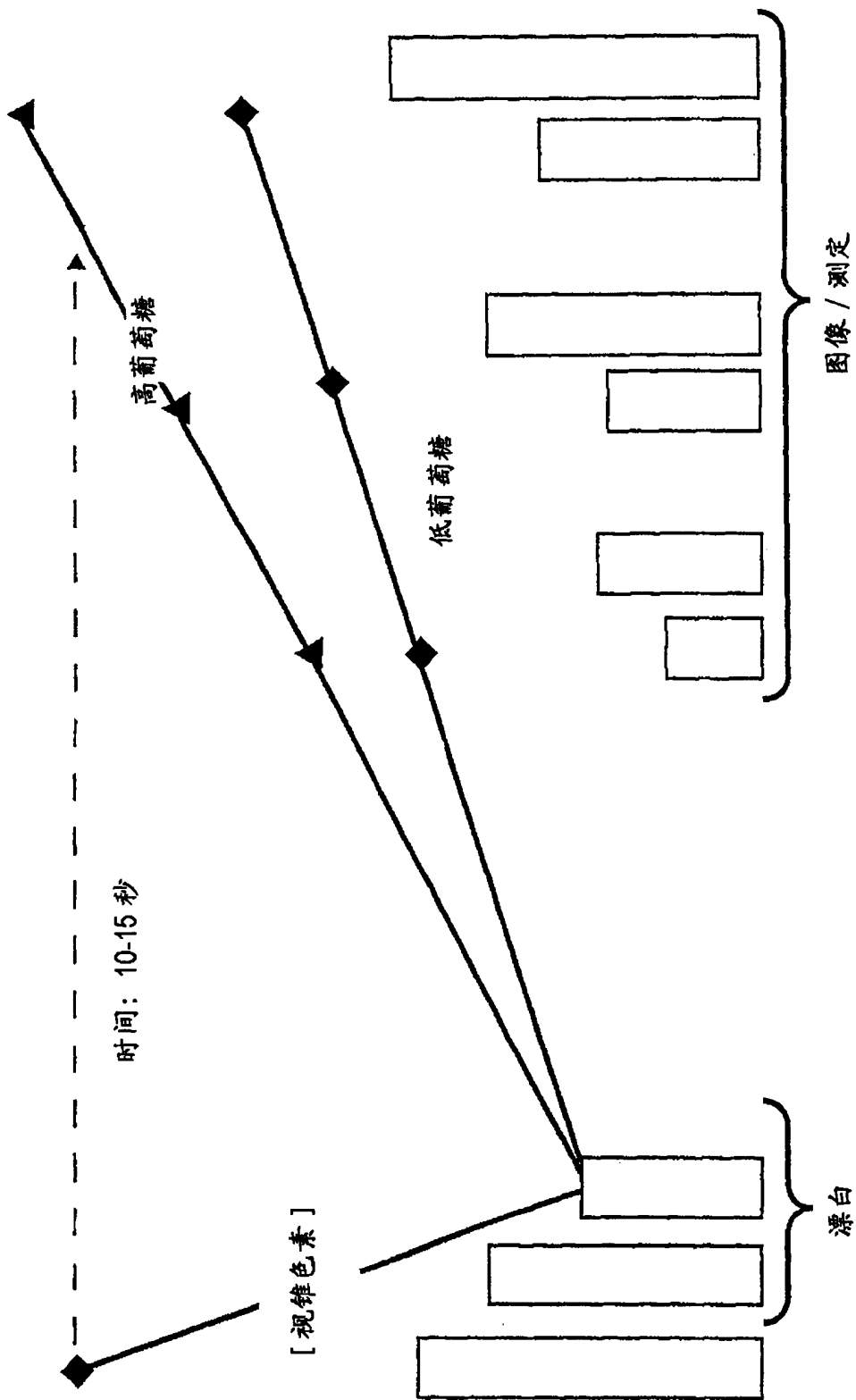


图 5

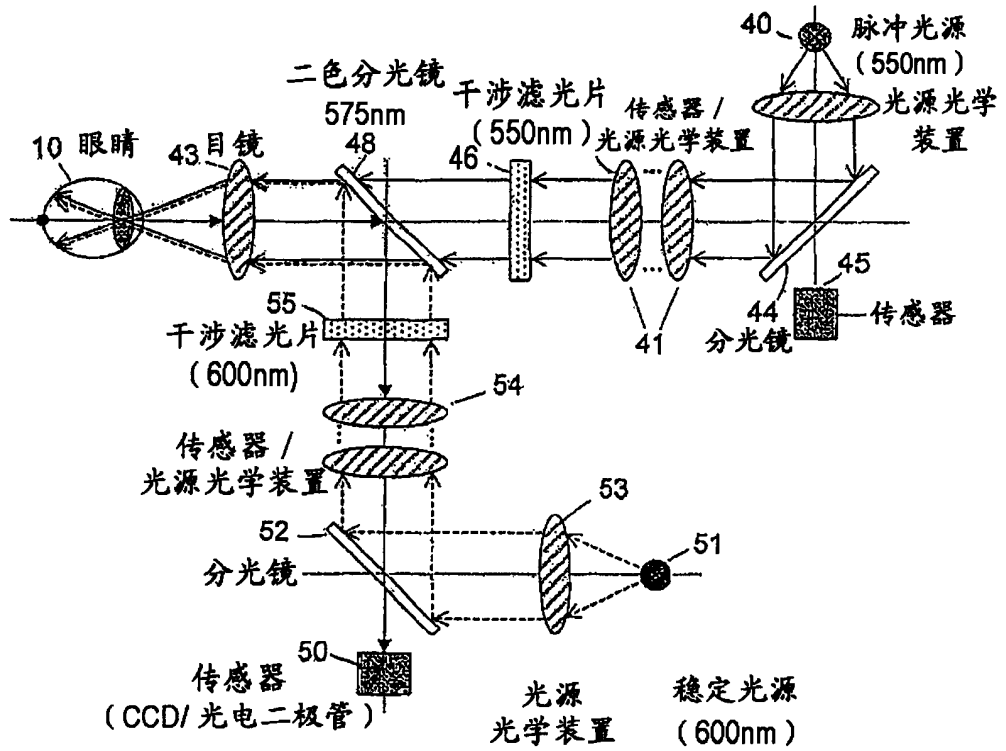


图 6

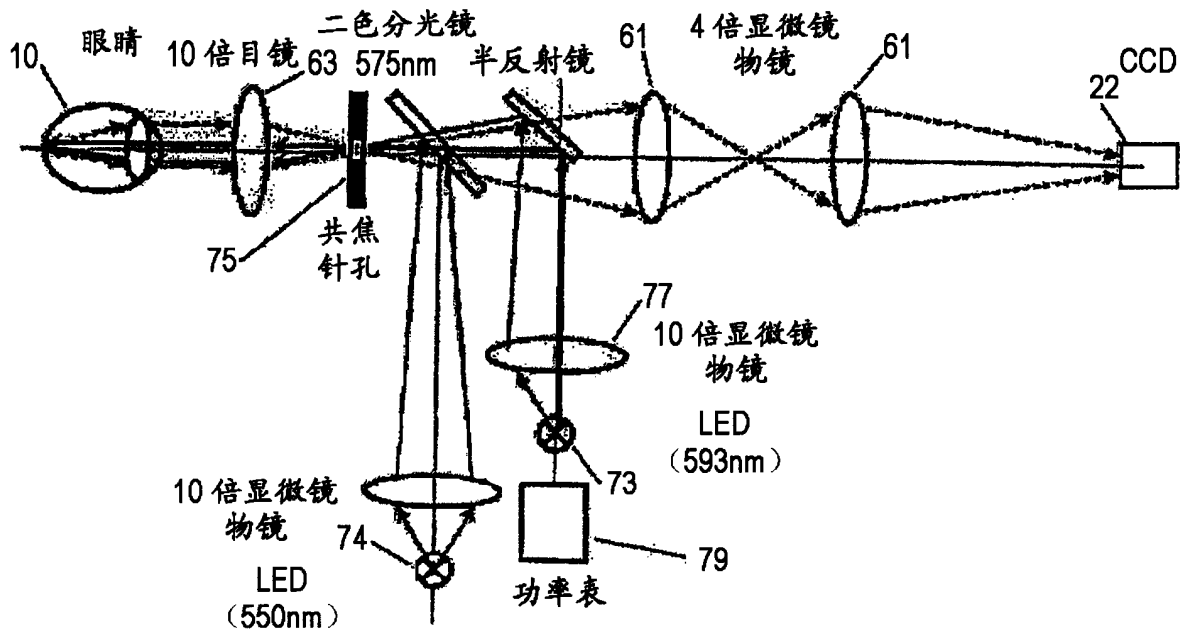


图 7

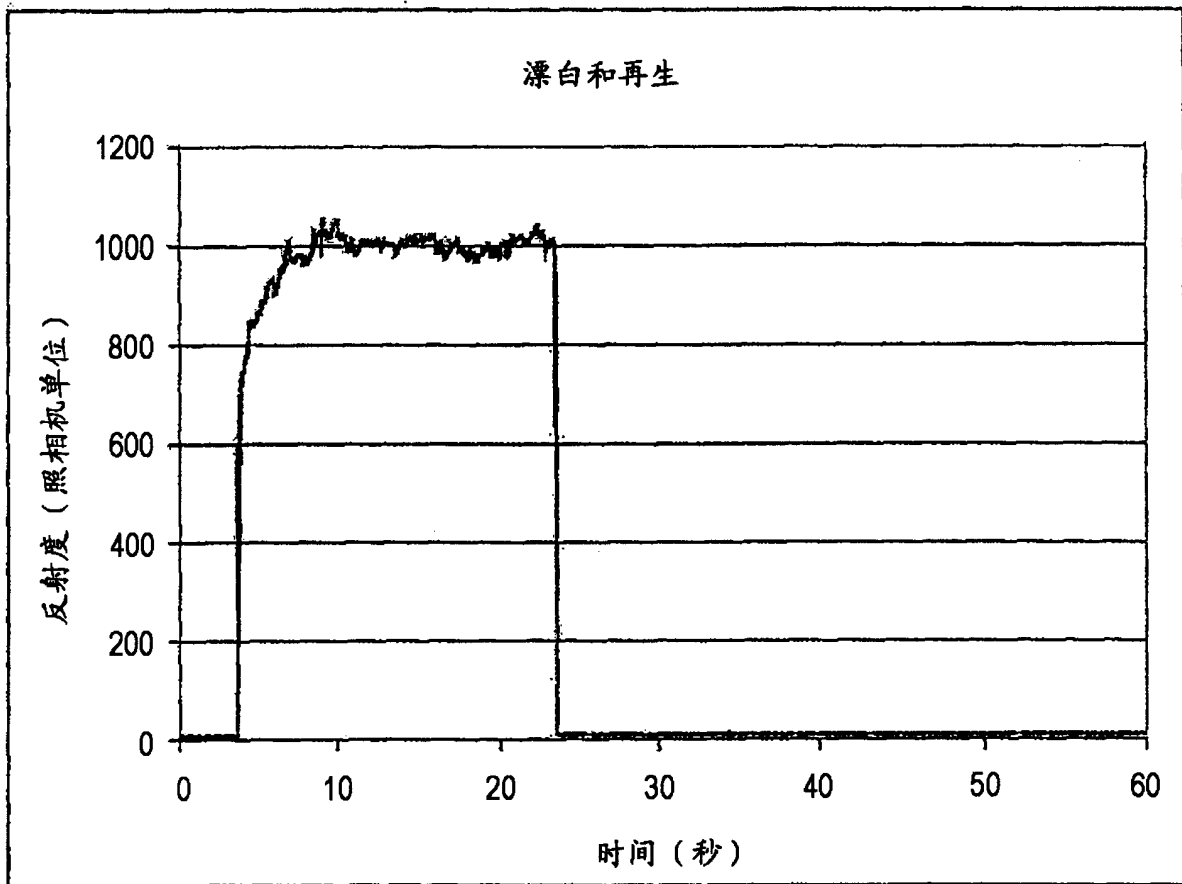


图 8

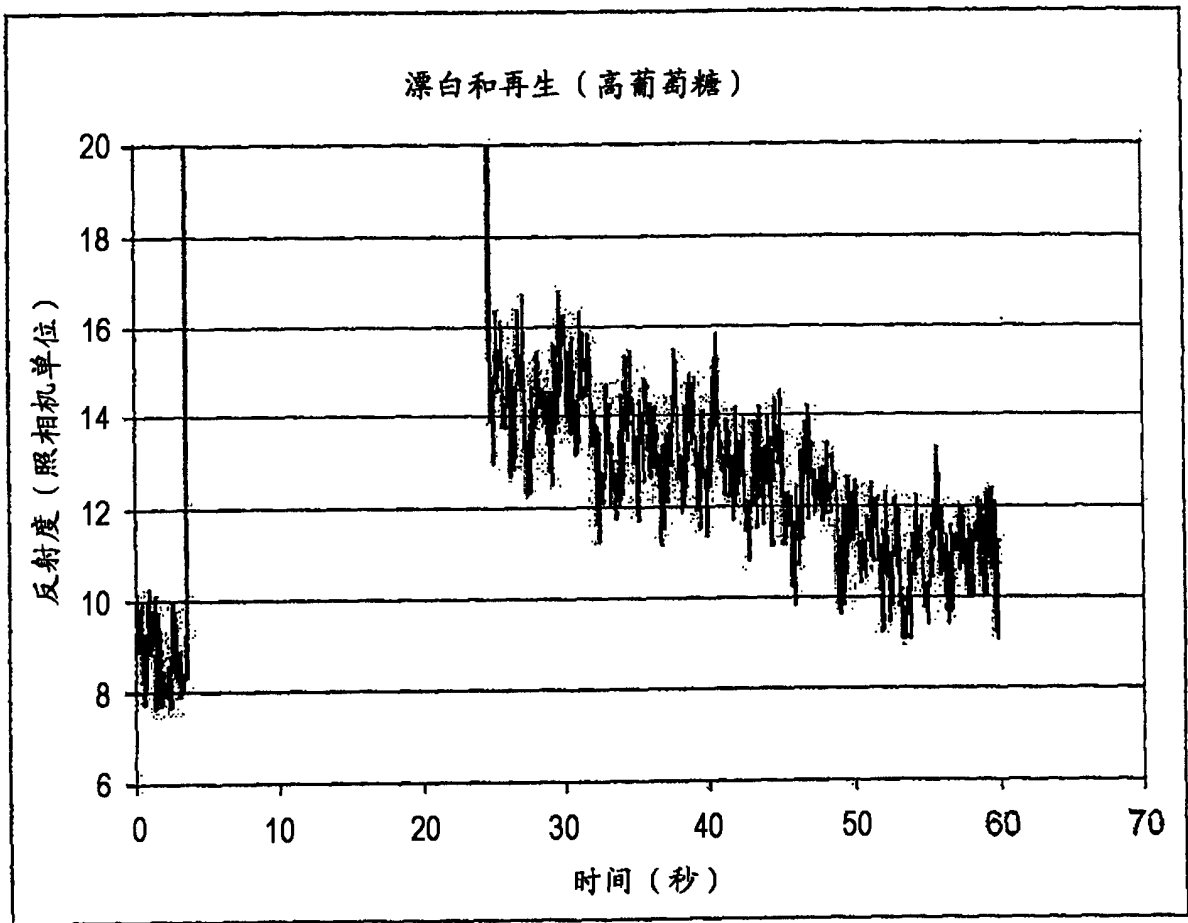


图 9

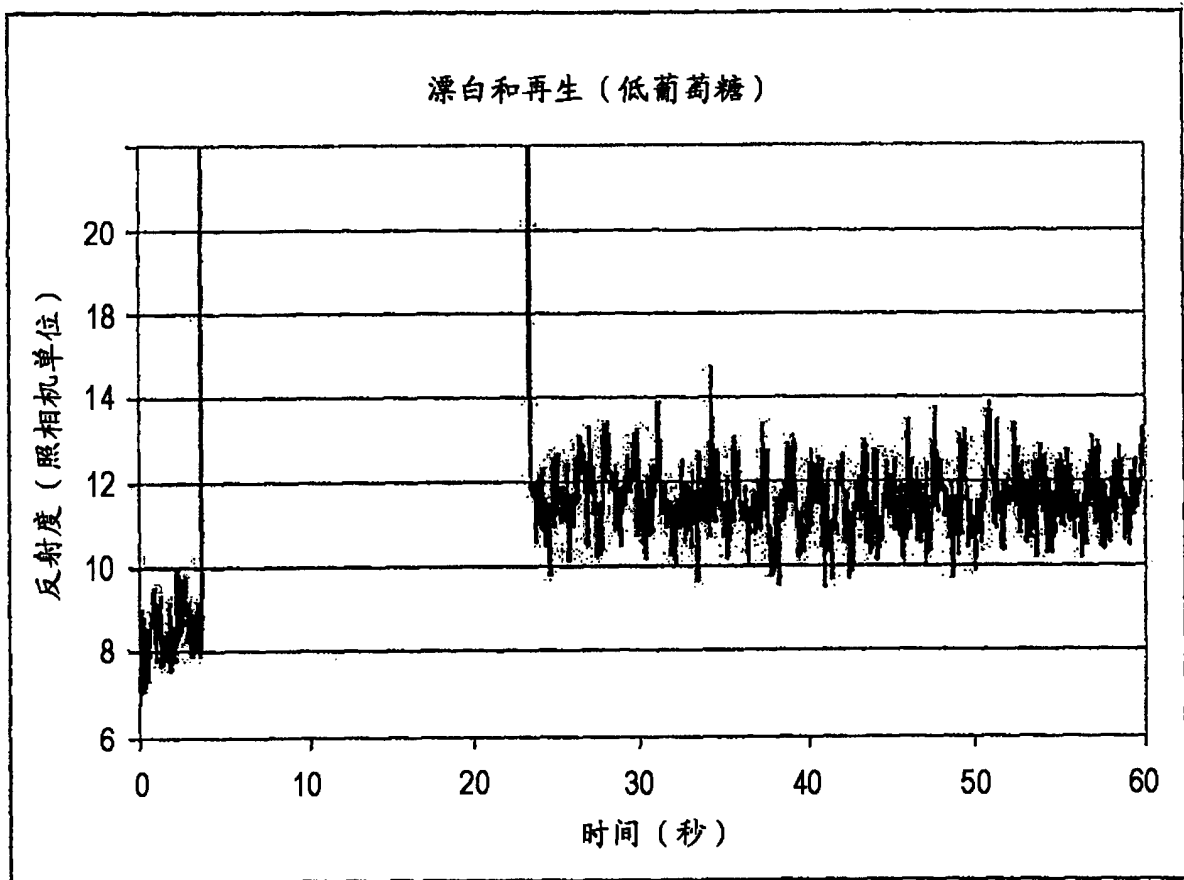


图 10

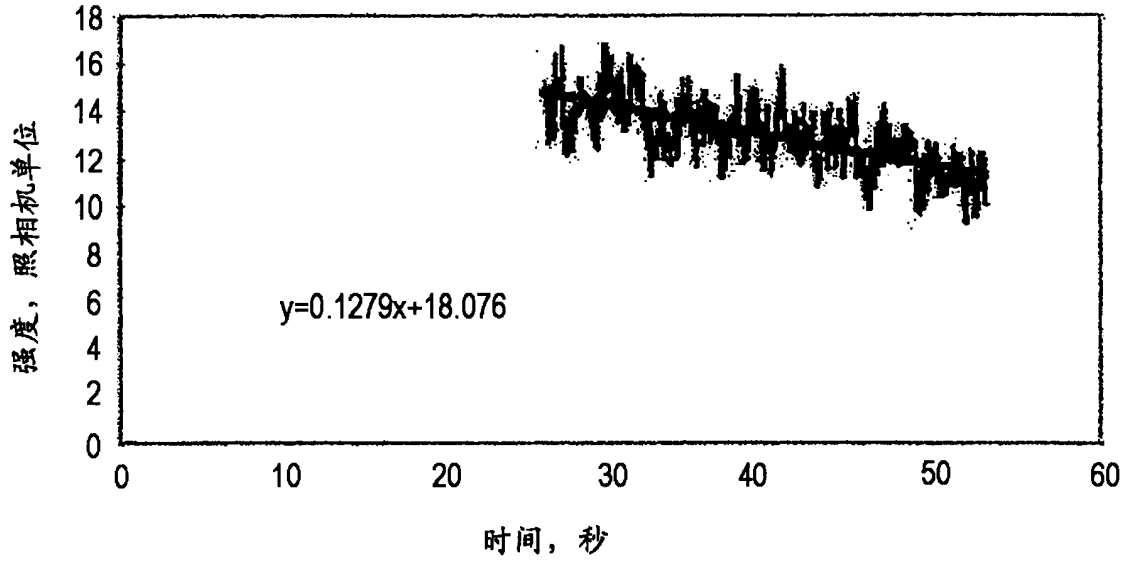
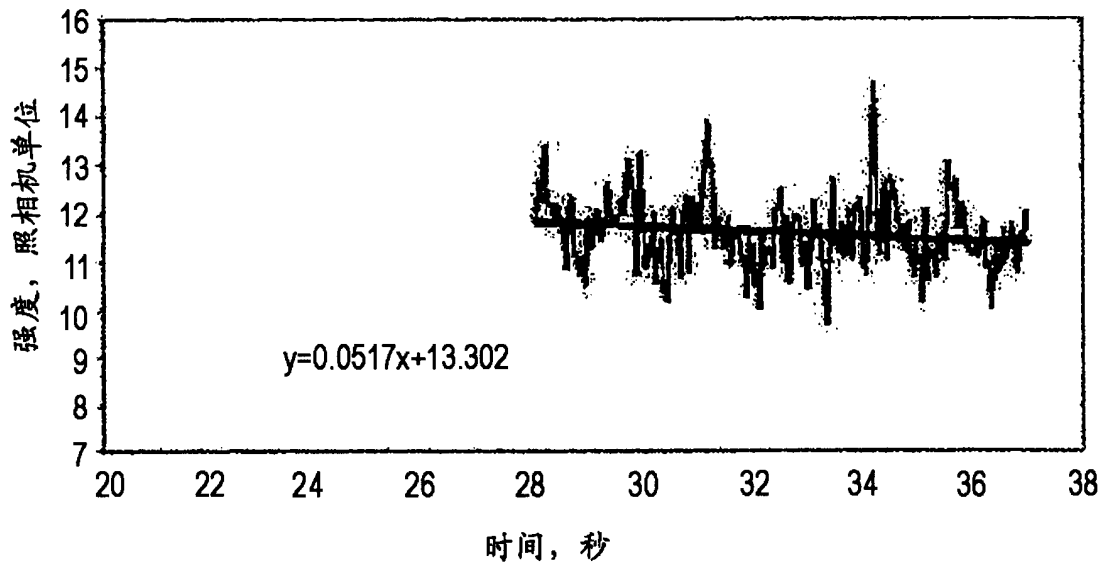


图 11

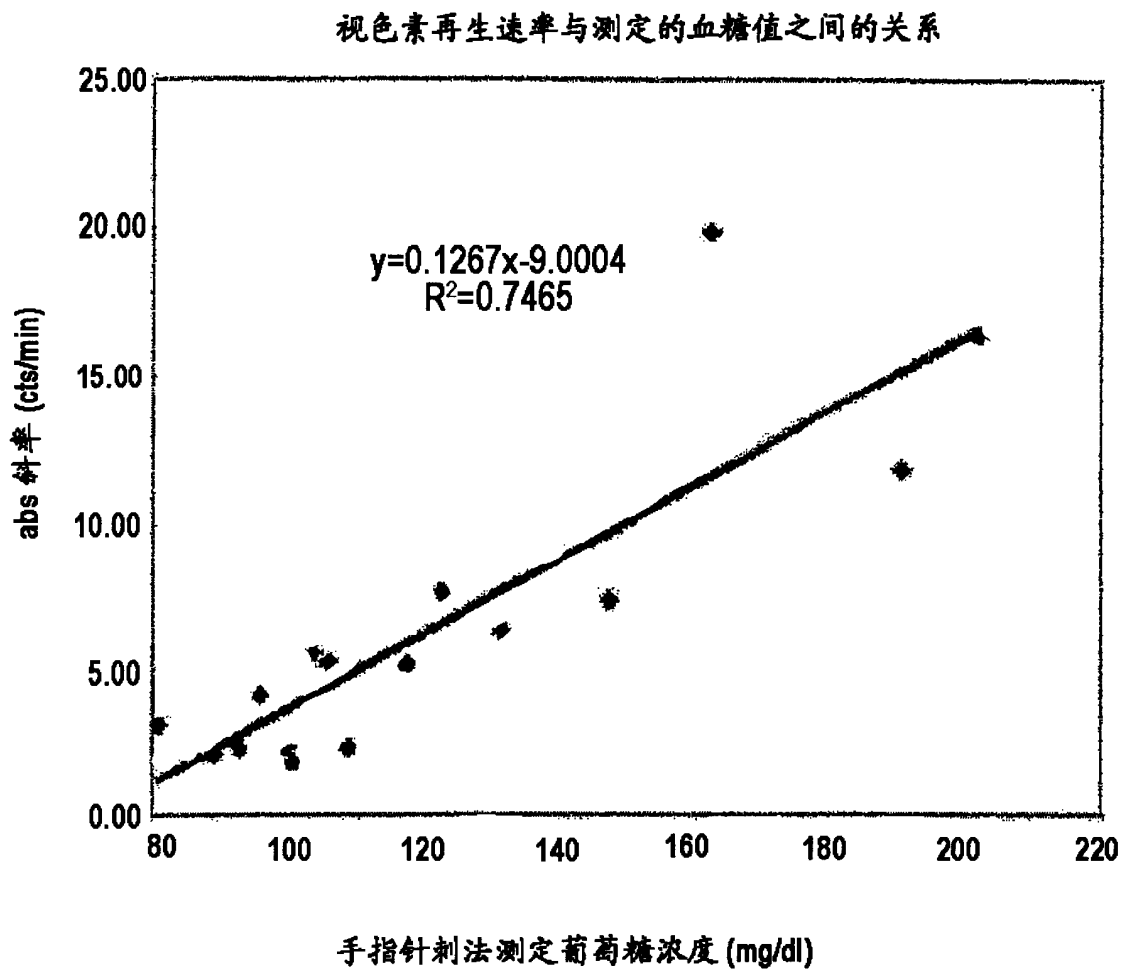


图 12



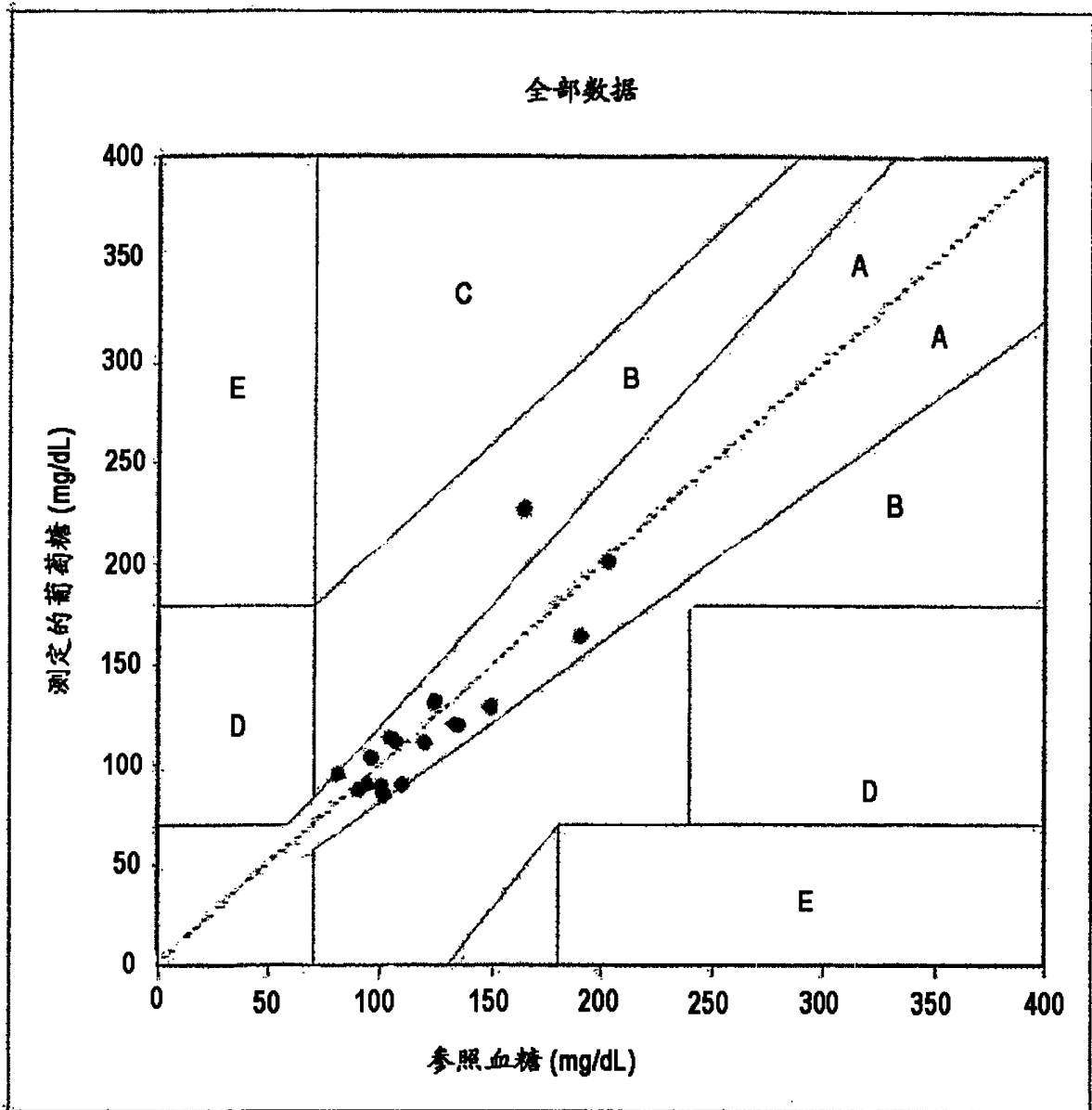


图 13

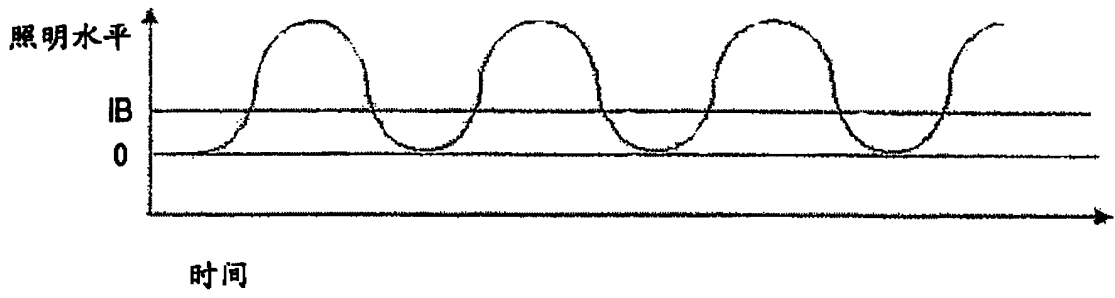


图 14

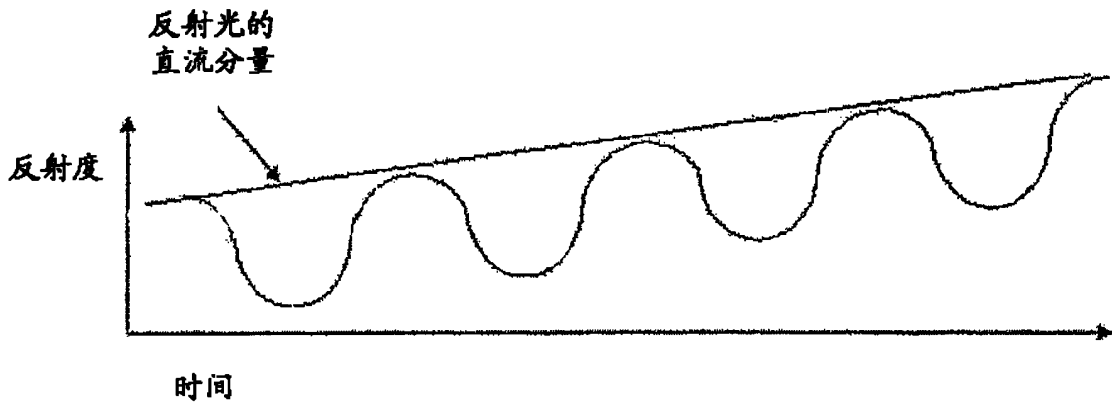


图 15

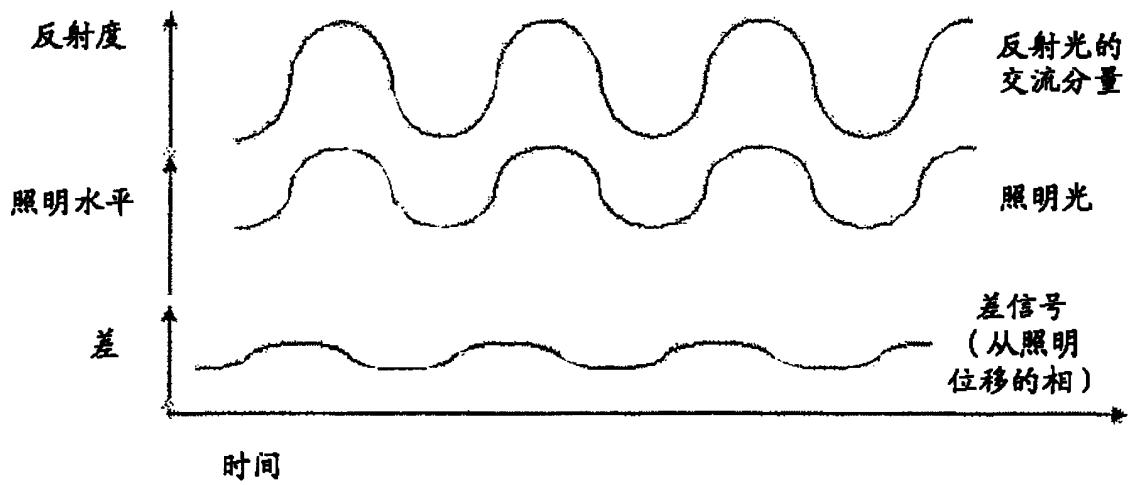


图 16

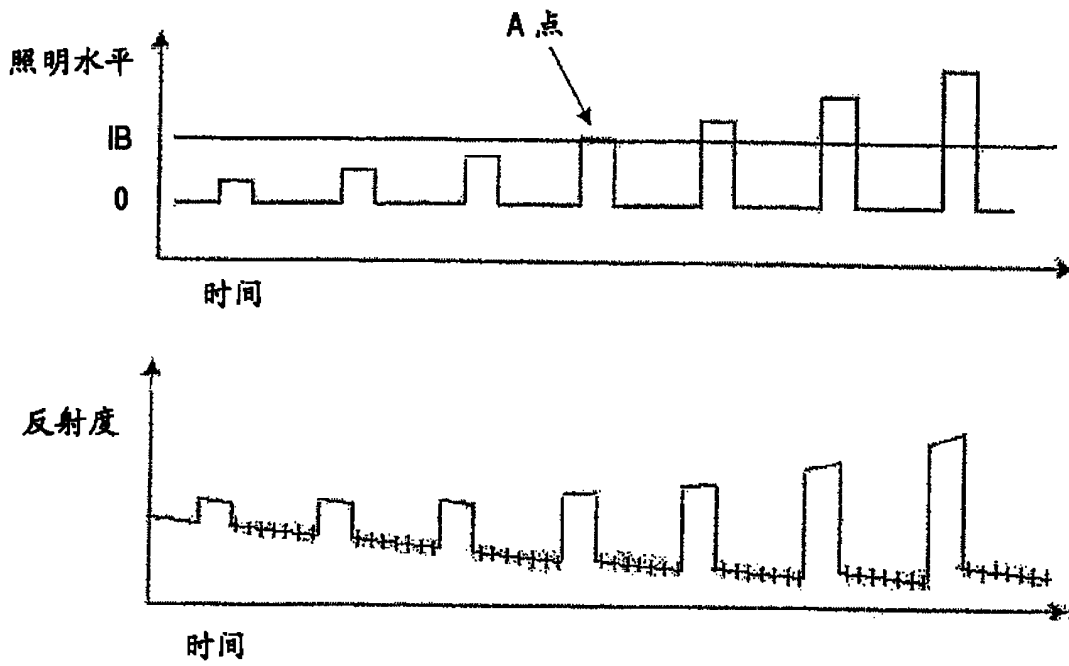


图 17

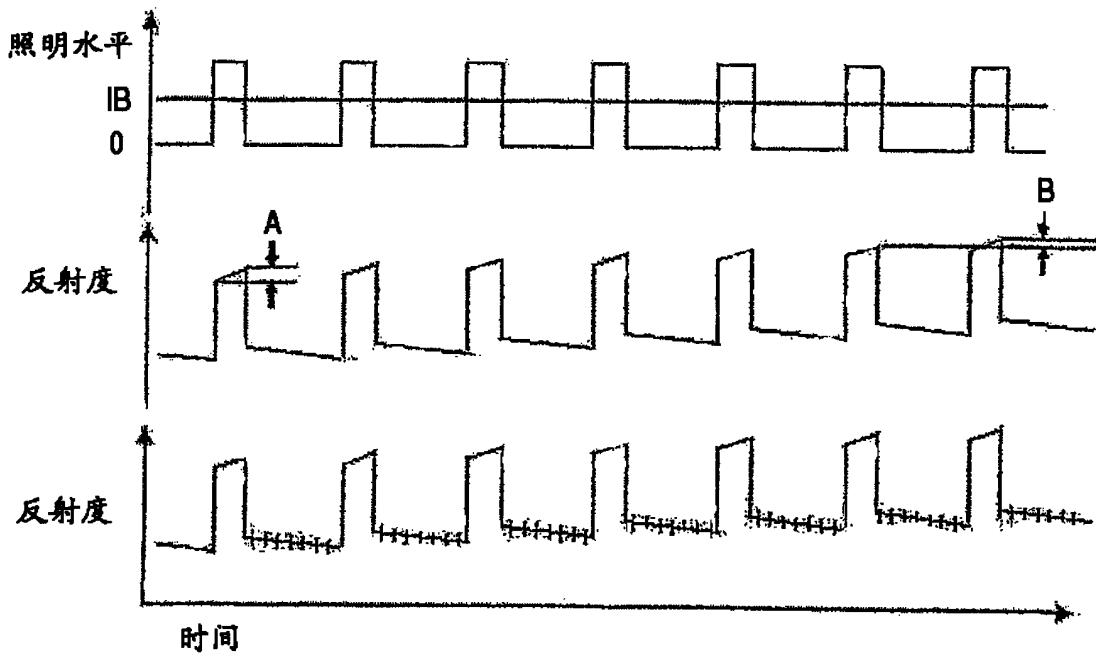


图 18

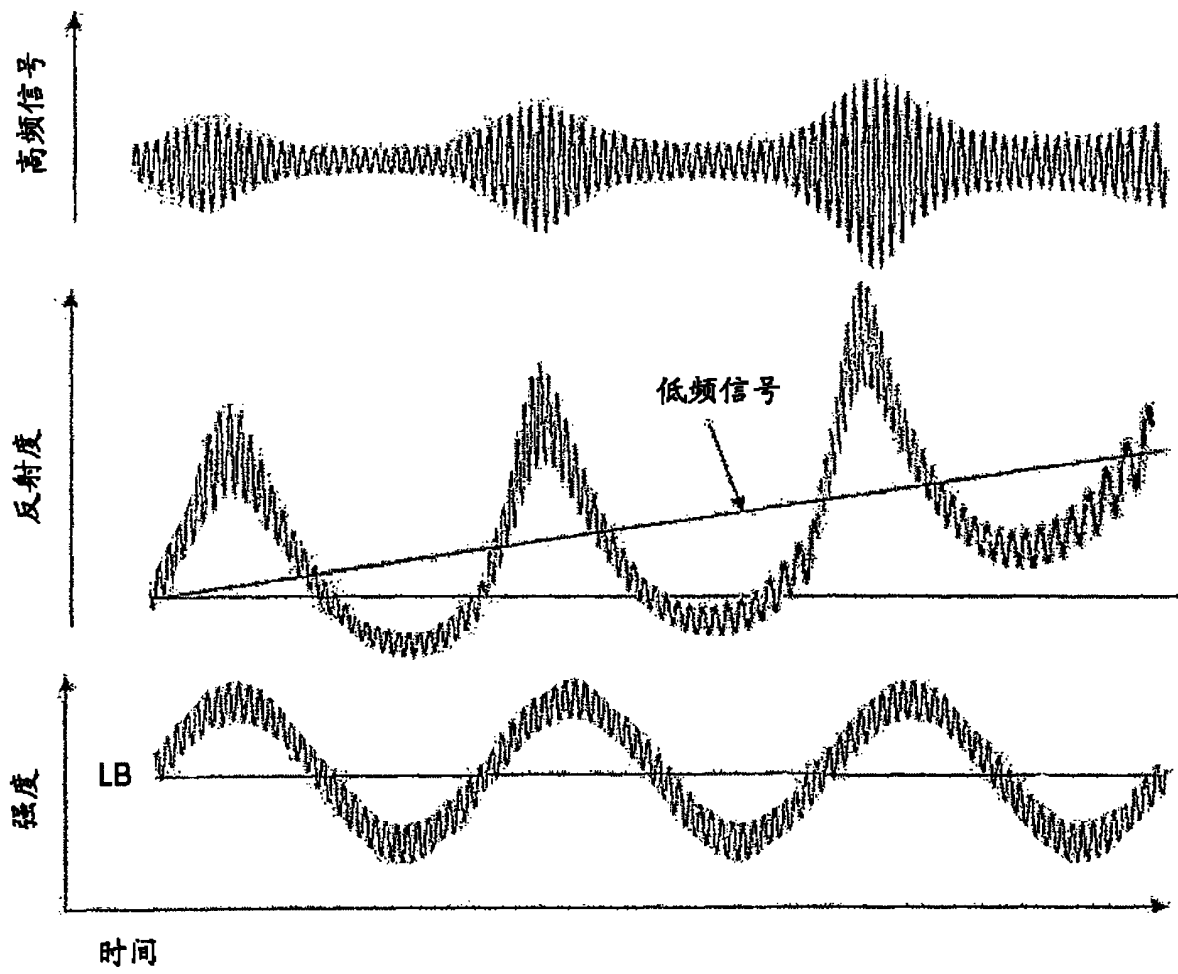


图 19

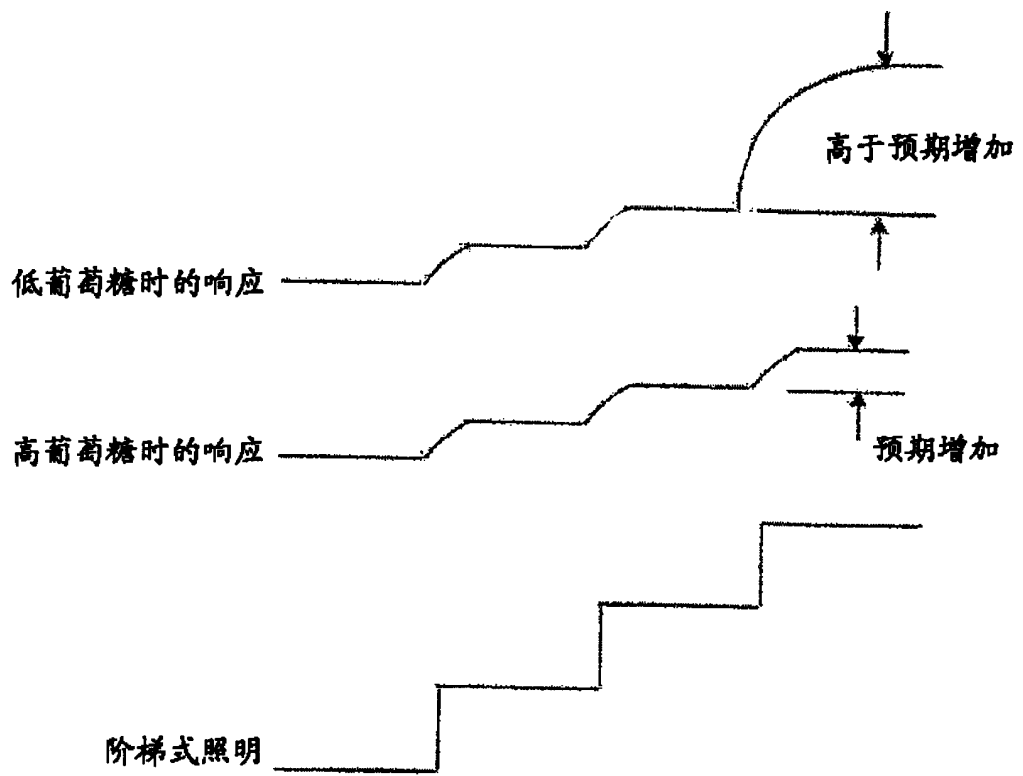


图 20