

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101365374 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200680040174. 4

A61B 5/05(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 08. 29

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/713, 203 2005. 08. 31 US

60/815, 191 2006. 06. 20 US

US 005660163 A, 1997. 08. 26, 第 3 栏 37-42 行, 第 10 栏 29-48 行, 第 12 栏第 50-55 行, 第 15 栏 1-14 行.

US 006558351 B1, 2003. 05. 06, 第 17 栏第 5-10 行.

CN 1497256 A, 2004. 05. 19, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 04. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/033724 2006. 08. 29

审查员 张宇

(87) PCT申请的公布数据

W02007/027691 EN 2007. 03. 08

(73) 专利权人 弗吉尼亚大学专利基金委员会

地址 美国弗吉尼亚州

专利权人 雅培糖尿病护理公司

(72) 发明人 鲍里斯·P·科瓦特舍维

克里斯托弗·瑞安·金

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 章社泉 李丙林

(51) Int. Cl.

A61B 5/00(2006. 01)

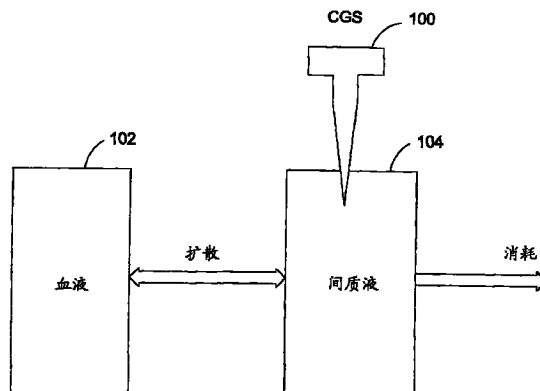
权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图 11 页

(54) 发明名称

改善连续式葡萄糖传感器的准确度

(57) 摘要

一种利用连续式葡萄糖传感器的动态输出的能够改善 CGS 装置的准确度的方法、装置、以及试剂盒。



1. 一种传感器校准方法,包括:

在第一时间进行连续式葡萄糖传感器的初始校准并基于所述初始校准获得初始传感器值;

在第二时间接受用于校准的请求;以及

启动自检程序以确定是否在所述第二时间进行校准,其中,所述自检程序包括:

基于在所述第二时间接受的所述第二传感器值计算在所述第二时间的变化速率;

确定与在所述第二时间接受的所述第二传感器值有关的变化速率是否小于1;

当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率小于1时,确定在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异是否大于预定差异阈值;以及

当在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异大于所述预定差异阈值时,在所述第二时间进行校准。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少10mg/dL。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少15mg/dL。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少30mg/dL。

5. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率大于或等于1时,保持所述初始校准。

6. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:

当在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异小于或等于所述预定差异阈值时,保持所述初始校准。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中,在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率是所述第二传感器值的一阶时间导数。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述预定差异阈值是40mg/dL。

9. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括过滤所述第二传感器值。

10. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:

通过校正血糖水平和在间质液中的葡萄糖水平之间的生理时滞来改善所述连续式葡萄糖传感器输出的准确度。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中,改善所述准确度的步骤包括:

导出数学方程,所述数学方程描述连续式葡萄糖传感器输出对所述血糖水平的时相关性;

导出作为所述连续式葡萄糖传感器输出的函数的时相关性血糖水平;以及

将所述导出的时相关性血糖水平函数应用于一组连续式葡萄糖传感器原始输出以便在随后预测所述血糖水平或校正所述连续式葡萄糖传感器输出。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述数学方程是基于一种模型而导出的,所述模型包括对所述血糖与在所述间质液中的葡萄糖之间的扩散相互作用的描述或者对所述间质液中的葡萄糖的假设的描述。

13. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括接受另外的用于校准的请求并启动自检程序用于每个另外的请求直到连续式葡萄糖传感器在预定的时间段内被校准预定的次数。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述预定时间段为24小时。

15. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括基于所述第二传感器值估计血糖值。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括:
在所述第一时间测量血糖值并基于测量的血糖值进行所述初始校准。
17. 根据权利要求 16 所述的方法,进一步包括存储所述测量的血糖值和所述初始传感器值。
18. 根据权利要求 17 所述的方法,进一步包括:当进行在所述第二时间的校准时用第二血糖值和所述第二传感器值来重写存储的测量血糖值和初始传感器值。
19. 一种传感器校准方法,包括:
使用第一血糖值和在第一时间接受的初始传感器值校准传感器;
接受在第二时间校准传感器的请求;以及
响应于所述请求,当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率小于 1 时和当在初始传感器值与第二传感器值之间的差异大于预定差异阈值时,使用第二血糖值和所述第二时间接受的所述第二传感器值来在第二时间校准传感器。
20. 根据权利要求 19 所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少 10mg/dL。
21. 根据权利要求 19 所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少 15mg/dL。
22. 根据权利要求 19 所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少 30mg/dL。
23. 根据权利要求 19 所述的方法,其中,所述预定差异阈值为至少 40mg/dL。
24. 根据权利要求 19 所述的方法,进一步包括:当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的至少一个变化速率大于或等于 1 时或当在所述初始传感器值与所述第二传感器值之间的差异小于或等于所述预定差异阈值时,保持初始校准。
25. 根据权利要求 19 所述的方法,进一步包括:
通过校正血糖水平和在与血糖相互作用的间质液中的葡萄糖水平之间的生理时滞来改善所述连续式葡萄糖传感器输出的准确度。
26. 根据权利要求 25 所述的方法,改善所述准确度的步骤包括:
导出数学方程,所述数学方程描述连续式葡萄糖传感器输出对所述血糖水平的时相关性;
导出作为所述连续式葡萄糖传感器输出的函数的时相关性血糖水平;以及
将所述导出的时相关性血糖水平函数应用于一组连续式葡萄糖传感器原始输出以便在随后预测所述血糖水平或校正所述连续式葡萄糖传感器输出。
27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中,所述数学方程是基于一种模型而导出的,所述模型包括对所述血糖与在所述间质液中的葡萄糖之间的扩散相互作用的描述或者对在所述间质液中的葡萄糖的假设的描述。
28. 根据权利要求 19 所述的方法,进一步包括存储所述第一血糖值和所述初始传感器值。
29. 根据权利要求 28 所述的方法,进一步包括:当进行在所述第二时间的校准时用所述第二血糖值和所述第二传感器值来重写存储的第一血糖值和第一传感器值。
30. 根据权利要求 19 所述的方法,其中,所述第二传感器值的变化速率是所述第二传感器值的一阶时间导数。
31. 根据权利要求 19 所述的方法,进一步包括:接受另外的请求以校准传感器直到所述传感器在预定时间段内被校准预定的次数。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中,所述预定时间段为 24 小时。

33. 一种传感器校准系统,包括:

至少一个处理单元;以及

可操作地耦合于所述至少一个处理单元的存储器,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元在第一时间进行连续式葡萄糖传感器的初始校准并基于所述初始校准获得初始传感器值;以及响应于在第二时间的用于校准的请求,启动自检程序以确定是否在第二时间进行校准,其中,所述自检程序包括:基于在所述第二时间接受的所述第二传感器值计算在所述第二时间的变化速率;确定与在所述第二时间接受的所述第二传感器值有关的变化速率是否小于 1;当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率小于 1 时,确定在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异是否大于预定差异阈值;以及当在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异大于所述预定差异阈值时,在第二时间进行校准。

34. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元当在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率大于或等于 1 时,保持初始校准。

35. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元当在初始传感器值与在所述第二时间接受的所述第二传感器值之间的差异小于或等于所述预定差异阈值时,保持初始校准。

36. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述预定差异阈值为至少 10mg/dL。

37. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述预定差异阈值为至少 15mg/dL。

38. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述预定差异阈值为至少 30mg/dL。

39. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元过滤所述第二传感器值。

40. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元基于所述第二传感器值估计血糖值。

41. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元通过校正血糖水平和在与血糖相互作用的间质液中的葡萄糖水平之间的生理时滞来改善所述连续式葡萄糖传感器输出的准确度。

42. 根据权利要求 41 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元通过下述步骤来改善所述准确度:

导出数学方程,所述数学方程描述连续式葡萄糖传感器输出对所述血糖水平的时相关性;

导出作为所述连续式葡萄糖传感器输出的函数的时相关性血糖水平;以及

将所述导出的时相关性血糖水平函数应用于一组连续式葡萄糖传感器原始输出以

便在随后预测所述血糖水平或校正所述连续式葡萄糖传感器输出。

43. 根据权利要求 42 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元基于一种模型而导出数学方程,所述模型包括对所述血糖与在所述间质液中的葡萄糖之间的扩散相互作用的描述或者对在所述间质液中的葡萄糖的假设的描述。

44. 根据权利要求 42 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元在第一时间测量血糖值并基于测量的血糖值进行初始校准。

45. 根据权利要求 44 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元存储测量的血糖值和初始传感器值。

46. 根据权利要求 45 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元当进行在第二时间的校准时用第二血糖值和所述第二传感器值来重写存储的测量血糖值和初始传感器值。

47. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述预定差异阈值为至少 40mg/dL。

48. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,在所述第二时间接受的所述第二传感器值的变化速率是所述第二传感器值的一阶时间导数。

49. 根据权利要求 33 所述的系统,其中,所述存储器用于存储指令,当所述至少一个处理单元执行所述指令时,所述指令使所述至少一个处理单元启动自检程序用于另外的校准请求直到连续式葡萄糖传感器在预定时间段内被校准预定的次数。

50. 根据权利要求 49 所述的系统,其中,所述预定时间段为 24 小时。

改善连续式葡萄糖传感器的准确度

[0001] 相关公开交叉参考

[0002] 根据 35U. S. C. 119(e), 这个美国专利申请要求来自共同未决的于 2005 年 8 月 31 日提交的美国临时申请系列号 60/713, 203 和于 2006 年 6 月 20 日提交的系列号 60/815, 191 的优先权, 将上述每一主题的全部内容以引用方式结合于本文。在同此附上的附录 A 中的每个出版物和美国临时申请的主题的全部内容以引用方式结合于本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及葡萄糖监测 (监控) 的领域, 并且更具体地涉及用于连续葡萄糖监测 (监控) 的方法和系统。

背景技术

[0004] 现有的证据, 如根据美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 的“全国糖尿病调查 (National Diabetes Fact Sheet)”, 表明目前在美国大约 1820 万人患有糖尿病; 并且在美国, 糖尿病是死亡的第六主要原因。在 2000 年出生的每三个美国人中有一人将发展成 II 型糖尿病。由于大量的糖尿病患者, 以及由于预期会增加的糖尿病发病率, 因此对于用于监测葡萄糖水平的准确葡萄糖监测系统存在持续增长的需要。连续式葡萄糖传感器 (continuous glucose sensor) 被设计成不仅在单个时间点提供实时葡萄糖水平, 而且基于每一确定的时段 (具有最少的指刺 (finger-stick)) 进行的分析来提供人葡萄糖水平的趋势, 这导致改善的血糖 (glycemic) / 糖尿病控制。

[0005] 然而, 由于难以在动脉或血管中直接测量血糖 (下文称作 BG), 最现代连续式葡萄糖传感器 (下文称作 CGS) 是通过对在间质液中的间质葡萄糖 (下文称作 IG) 进行取样来产生或获得血糖估计 (值)、而不是对 BG 进行取样来产生血糖估计 (值)。来自 IG 的典型葡萄糖 (BG) 估计产生自至少两个连续近似步骤: 1) 血液至间质葡萄糖 (BG- 至 -IG) 输送; 以及 2) 从由传感器记录的 IG 相关的电流导出 BG 值。因此, 虽然 CGS 技术已取得显著的进展, 但就校准、灵敏度、稳定性、以及血液与间质葡萄糖浓度之间的生理时滞而言, 准确和可靠的 CGS 装置的发展继续面临许多挑战。BG 和 CGS 读数之间的差异起因于以下主要因素: 生理过程、传感器校准、噪声 (干扰)、以及操作 (设计, engineering)。生理时滞和梯度动态地随时间、随 BG 水平、以及交叉受治疗者 (across subject) 而变化; 并且 IG 的直接频繁的体内取样是极端困难的。因此, CGS 的操作性能的评估留下一个中心问题: 分离起因于校准、传感器噪声、以及 BG/IG 梯度的 BG/CGS 误差部分。

[0006] 因此, 期望一种方法和设备来改善 CGS 的准确度 (精确性) 和可靠性。

发明内容

[0007] 基于本披露内容, 将明了本发明的优选具体实施方式的各种目的和优点。根据优选的具体实施方式, 通过改善 CGS 传感器的校准或纠正由生物时滞引起的误差或其组合, 本发明可改善 CGS 的准确度和可靠性。

[0008] 作为本发明的一种示例性具体实施方式,本文披露了一种用于改善连续式葡萄糖传感器(CGS)的准确度的方法。该方法包括:在第一时间校准CGS;以及在第二时间变化CGS校准,该第二时间是基于动态监测的CGS值、CGS变化的速率和预定准则加以确定的。

[0009] 作为本发明的另一种示例性具体实施方式,本文披露了一种用于改善连续式葡萄糖传感器(CGS)的准确度的方法。该方法包括:利用第一血糖数据和不同于第一血糖数据的第二血糖数据对CGS进行校准。

[0010] 作为本发明的又一示例性具体实施方式,本文披露了一种连续式葡萄糖传感器(CGS)装置(或连续式葡萄糖检测装置)。该装置包括:第一装置,用于测量间质葡萄糖水平以便获得CGS输出;以及可访问CGS输出的校准模块,用于改善CGS的准确度,进一步包括:可访问CGS输出的监测模块,用于动态地监测CGS和CGS的时间导数;以及基于动态CGS值、CGS值的时间导数和预定准则来指导(指示)另一个校准事件。

[0011] 作为本发明的又一种示例性具体实施方式,披露了一种计算机可读介质,该介质具有计算机可执行指令以实施一种用于改善连续式葡萄糖传感器的准确度的方法,其中所述方法包括:取得(retrieving)最初血糖值和在最初血糖值的测量中获得的CGS值;随时间监测CGS值和CGS值的时间导数;基于监测的CGS值和CGS值的时间导数确定是否开始另一个校准;以及如果确定开始所述的另一个校准,则校准CGS。

[0012] 作为本发明的又一种示例性具体实施方式,披露了一种计算机可读介质,该介质具有计算机可执行指令以实施一种用于改善连续式葡萄糖传感器的准确度的方法,其中所述方法包括:在第一时间取得血糖值和在最初血糖值的测量中获得的CGS值;以及在第二时间校准该CGS,该第二时间是通过基本上在该第二时间的一个CGS值、该CGS值的时间导数和预定准则来确定的。

[0013] 作为本发明的又一种示例性具体实施方式,本文披露了一种用于治疗与血糖有关的疾病的系统。该系统包括:连续式葡萄糖装置;用于将CGS值递送到疾病治疗中心的装置,其中疾病治疗中心能够发出相应的治疗指令或采取相应的治疗行为(treating action)。

[0014] 本发明的某些优选具体实施方式的各种目的和/或优点可以(在某些优选的实施例中)借助于本文所附的独立权利要求的特征来实现。在从属权利要求中进一步阐述了另外的优选具体实施方式。根据35U.S.C. § 112,第六款,在权利要求中,仅由词组“用于...的装置”表示的元件用来解释为装置加功能性的权利要求。

附图说明

[0015] 根据以下连同附图的详细描述,可以最好地理解本发明的优选具体实施方式,其中:

[0016] 图1示意地图解说明了一种利用根据本发明一个实施例的连续式葡萄糖传感器来测量血糖水平的方法;

[0017] 图2是示出了包括图1的校准仪的连续式葡萄糖传感器的分解图;

[0018] 图3是图解说明了根据本发明一个实施例的校准仪和时滞校正器的功能模块的示意图;

[0019] 图4a是根据本发明一个实施例的校准模块的方块图;

- [0020] 图 4b 是根据本发明一个实施例的校准过程的流程图；
- [0021] 图 5 图解说明了其中在校准期间的血糖差异以及通过本发明的示例性方法改善的 CGS 的准确度；
- [0022] 图 6 是示出了利用本发明的时滞校正方法为改善 CGS 的准确度所执行的步骤的流程图；
- [0023] 图 7 是示出了根据本发明的又一个实施例为校准 CGS 所执行的步骤的流程图；
- [0024] 图 8 是示出了利用本发明的一种示例性方法的改善的 CGS 测量结果的曲线图；
- [0025] 图 9 是示出了利用本发明的一种示例性方法的改善的 CGS 测量结果的另一曲线图；
- [0026] 图 10 是示出了利用本发明的一种示例性方法的改善的 CGS 测量结果的又一曲线图；
- [0027] 图 11 是示出了根据本发明的又一个实施例为改善 CGS 的准确度所执行的步骤的流程图；
- [0028] 图 12 是图解说明了一种其中可以实施本发明的实施例的系统的示意图；以及
- [0029] 图 13 是示出了具有计算机可读指令的示例性计算装置的示意图，在该计算装置中可以实施本发明的实施例。

具体实施方式

[0030] 通过改善 CGS 的校准或通过校正起因于 BG 与 IG 之间的生理时滞的误差或它们的组合，本发明提供了一种用于改善连续式葡萄糖传感器的准确度的方法和装置。考虑到在本发明的精神范围内的许多可能的变型，在下文将参照特定的实施例来讨论本发明。然而，本领域技术人员应当明了，以下讨论是用于说明目的，并且不应当解释为限制本发明。在不偏离本发明的精神的情况下，其它变型也是可用的。

[0031] 大多数目前的 CGS 装置的不准确性（不准确度）主要归因于不良的 CGS 校准、生理时滞、以及随机误差。为了降低 CGS 的不准确性，提出了一种改善的校准程序。也在本发明中提出了，可以可替换地通过校正与生理时滞有关的误差来实现降低不准确性。事实上，改善的校准程序和时滞校正程序可以可替换地结合在一起以便获得更好的 CGS 性能。

[0032] 参照图 1，其中示意性地图解说明了根据本发明的一个实施例测量体内葡萄糖水平的方法。由于在血管或动脉（血液）102 中直接测量葡萄糖水平非常困难，所以 CGS 100 通过测量与血管或动脉相互作用的间质液 104 中的葡萄糖水平来检测血糖水平；并且将 CGS 的输出值与血糖水平联系起来（该过程经常称作校准）。这种间接测量基于已证明的基础，即血糖水平与间质液中的葡萄糖水平共同变化。

[0033] 为了改善 CGS 的准确度，如图 2 中所示，提供了准确度改善仪（校准仪，accuracy improver）106。通过经由最佳（优化）校准建议来改善 CGS 校准（其将在下文讨论）、或通过校正与生理时滞有关的误差（其将在下文讨论）、或通过其组合，准确度改善仪可以改善 CGS 的准确度。虽然图 2 示出了准确度改善仪包括在 CGS (100) 中作为功能构件，但并不需要如此。在其它实施例中，准确度改善仪可以是与 CGS 分开的独立模块或方法。具体地说，为了改善 CGS 的准确度，可以在与 CGS 输出相连接的装置中实施（实现或设置，implement）准确度改善仪。此外，可以以存储在计算机可读介质中的计算机可执行代码的序列的形式

来实施准确度模块；或可以在装置的硬件中加以实施，其将随后详述。

[0034] 作为本发明的一个实施例，图 3 示意性地图解说明了图 2 中的准确度改善仪 (106) 的分解图。在该特定的实施例中，准确度改善仪 (106) 包括 CGS 校准模块 108 和时滞校正模块 110。通过执行最佳校准建议循环 (optimal calibration recommendation cycle)，CGS 校准模块可指定用于改善 CGS 的校准，从而改善 CGS 的总准确度。时滞校正模块 (110) 被指定用来校正由血糖水平与间质葡萄糖水平之间的生理时滞引起的误差。取决于如上所讨论的准确度改善仪的具体功能，准确度改善仪可以仅具有 CGS 校准模块和时滞校正模块其中之一或两者均具有。

[0035] 改善的 CGS 校准

[0036] 在本领域已知的，CGS 校准的准确度取决于血糖（下文称作 BG）变化的速率和在校准时刻 (t) 的 BG 值 (BG(t))。BG 变化的速率可以数学上表示为 BG(t) 的时间导数： $d(BG(t))/dt$ 。鉴于下述事实：带有变量输入 (variant input) 的校准好于那些借助于单一或非变化的输入的校准，所以本发明的 CGS 校准使用变量输入。

[0037] 作为一个实施例，图 4a 是示出了图 3 的示例性 CGS 校准的功能模块 (118) 的示意图。参照图 4a，CGS 校准仪 118 包括初始校准模块 111、存储模块 113、再赋值模块 (reassigning module) 115、以及决策环模块 117，其中决策环模块 117 进一步包括监测模块 119、内部请求模块 121、自检启动模块 (自检起始模块) 123、决定模块 125、以及传感器校准模块 129。

[0038] 初始校准模块进行最初校准以便从 BG(0) 的最初测量结果获得初始校准数据对 SG(0) 和 BG(0)。存储模块 113 耦合于初始校准模块 111 的输出并存储初始校准数据对 SG(0) 和 BG(0)。监测模块 119 连接于存储模块的输出并动态地监测 CGS 输出 SG(t) 和 SG(t) 变化的速率 $SG'(t) = dSG(t)/dt$ 。内部请求模块 121 连接于监测模块的输出并管理用于校准的内部请求。自检启动模块 123 连接于内部请求模块的输出并被指定用于启动自检程序以用于最佳校准定时。与自检模块 123 的输出连接，决定模块 125 决定是否在特定时间通过传感器校准模块 129 进行另一次校准。在决定以后，来自校准的校准数据通过再赋值模块 115 被再赋值（再分配）到 CGS。

[0039] 应该注意，实际上一个或多个上述功能模块可以合并到其它功能模块中。尤其是，传感器校准模块 129 可以合并到初始校准模块 111 中，以进行 CGS 校准。可以将监测模块 119、内部请求模块 121、自检模块 123、以及决定模块 125 中的任何一个合并到组合功能模块中。

[0040] 在图 4b 中示意性地图解说明了图 4a 中的功能模块的示例性操作，以便完成本发明的所期望的最佳校准建议过程。参照图 4b，通过最初时间 t 测量血糖水平 BG(0) 来进行初始校准，以便获得最初 CGS 输出 SG(0) (步骤 112)。可以通过图 4a 中的初始校准模块 111 来执行该步骤。在步骤 114 记录最初数据对 BG(0) 和 SG(0)。可以通过图 4a 中的存储模块 113 来执行此步骤。可以在由 CGS 制造商推荐的时间或在由用户确定的时间执行上述初始校准。然后校准程序进入校准决定形成环 (calibration decision making loop) 118，如图 4a 所示该校准决定形成环是通过决策环模块 117 来执行的。

[0041] 校准决定形成环开始于步骤 120，该步骤 120 为随时间监测传感器值 SG(t) 和变化速率 $SG'(t)$ ，其中 $SG'(t)$ 定义为 SG(t) 的一阶时间导数，即 $SG'(t) = dSG(t)/dt$ 。可以

通过图 4a 中的监测模块 119 进行 $SG'(t)$ 的动态监测和推导。在特定时间 t_1 接受另一个校准请求（步骤 122）以后，则在步骤 124 启动用于最佳校准定时的自检程序。此步骤触发（启动）一系列确定在此时是否应进行校准的操作，例如图 4b 中的 126 和 128。接受校准请求并传送这种请求以启动自检程序可以通过图 4a 中的内部请求模块 121 来完成；并且可以通过图 4a 中的自检启动模块 123 来完成自检启动。应当注意到，可以在由制造商规定的时间、或可替换地在由用户（如医生以至适当的患者）规定的时间，启动对于另一次校准的内部请求。

[0042] 在步骤 124 启动自检程序以后，则在步骤 126 确定是否 $|SG'(t_1)| < 1$ 。可以通过在图 4a 中的决定模块 125 来执行此决定步骤。如果 $|SG'(t_1)| \geq 1$ ，则程序回到步骤 120 以继续监测 $SG(t)$ 和 $SG'(t)$ 值。否则，程序进行另一决定是否 $|SG(t_1) - SG(t_0)|$ 大于 $d(\text{mg/dl})$ ，其中 $d(\text{mg/dl})$ 是初始 $SG(0)$ 与在时间 t_1 时的 CGS 输出 $SG(t_1)$ 之间的预定差异阈值。例如， $d(\text{mg/dl})$ 可以是 10mg/dl 或更高，如 15mg/dl 或更高，并且更优选 30mg/dl 或更高。在步骤 126 和 128 的一种或两种决定可以通过如图 4a 中所示的决定模块 125 来执行。在步骤 128，如果 $|SG(t_1) - SG(t_0)|$ 等于或小于 $d(\text{mg/dl})$ ，则程序回到步骤 120。否则，在步骤 130，通过例如图 4a 中的传感器校准模块 129 进行另一校准。基于在步骤 130 的再校准，在步骤 116 再赋予 CGS 校准值，例如，通过分别用再校准值 $SG(t_1)$ 和 $BG(t_1)$ 代替校准值 $SG(t_0)$ 和 $BG(t_0)$ 。在步骤 114 存储再赋予的校准值。可以通过图 4a 中的再赋值模块 115 来完成上述再赋值。

[0043] 在再赋值和记录以后，校准过程再次进入决定形成环 118，并且重复上述步骤 114、120、122、124、126、128、130、以及 116。可以通过由 CGS 制造商建议的默认校准数目、或可替换地由用户来确定校准循环的数目。例如，在 CGS 运行（寿命，life）的最初 24 小时期间，可以进行多次校准循环，例如 2 至 10 次，或更通常 3 至 4 次校准循环。

[0044] 利用如上所讨论的最佳校准方法的改善的 CGS 的准确度可以通过以下实验数据和计算机模拟来证实，如图 5 所示。

[0045] 实验数据

[0046] 为了测试体现如上所讨论的精确度改善方法的该 CGS 的准确度，对 39 位患有 I 型糖尿病 (T1DM) 的受治疗者进行了测量。39 位参与者具有以下统计资料：平均年龄为 42.5 岁，其中标准差 (SD) 为 12 ($SD = 12$)，T1DM 的平均持续时间为 21.6 年 ($SD = 94$)，平均 $HbA1c = 7.4\%$ ($SD = 0.8$)，16 位为男性。

[0047] 该研究由弗吉尼亚大学 IRB 受治疗者 (University of Virginia IRB Subjects) 认可。受治疗者在研究之前的晚上被允许进入一般临床研究中心（综合临床研究中心，general clinic research center, GCRC）。整夜将参与者的 BG 水平控制在 $100\text{--}150\text{mg/dl}$ ($5.5\text{--}8.3\text{mmol/l}$) 的血糖正常范围内。将 Minimed CGMS™ 连接于每位受治疗者并在研究期间按照制造商的说明进行校准。所有 CGMS™ 被插入腹中。在早上实施高胰岛素钳夹 (hyperinsulinemic clamp)。每个钳夹使用了 1mU/kg/min 的恒定胰岛素输注速率以及可变的葡萄糖输注速率以达到和维持 BG 水平在约 110mg/dl (约 6mmol/l)。其后，降低葡萄糖输注速率以允许 BG 的受控下降（约 1mg/dl/min ）直到 BG 达到 50mg/dl (约 2.8mmol/l)。然后重新开始葡萄糖输注以恢复到正常葡萄糖水平。钳夹研究的血糖正常部分以 70 至 210 分钟的时间长短变化；以及 BG 降低操作的持续时间在 30 至 60 分钟范围内变动。恢复时

间在 30 至 60 分钟范围内变动。通过将手加热至 50°C 来获得动脉化血液 (arterialized blood), 然后每 5 分钟取样, 用于参照 BG 水平。考虑到胰岛素要达到其稳定状态效应, 在开始输注以后的最初 15 分钟的数据被忽略。使 CGMS™ 读数与参照 BG 同步。

[0048] 传感器最佳校准的计算机模拟

[0049] 利用在上述钳夹研究期间获得的两个参照 BG 值对传感器的再校准进行了计算机模拟, 如图 5 所示, 其描述了作为两个 BG 值之间的差异的函数的传感器误差。模拟的再校准使用了 CGMS™ 的标准线性校准函数。对来自再校准的结果与在实验期间显示的传感器本身的精确度以及与利用所有可获得的参照 BG 值的“完美”校准进行了比较。

[0050] 参照图 5, X 轴表示以 BG 单位 (mg/dl) 的在两个模拟校准点之间的距离; 而 Y 轴表示利用两点校准的传感器输出的平均绝对误差 (MAE)。在该图中可以看到, 如果两个校准 BG 的值接近, 则 MAE 会较高。当差异接近 20mg/dl 时, MAE 快速下降, 并且其后缓慢下降。图中的上水平线表示传感器本身校准的 MAE; 而下水平线表示来自利用所有可获得的参照点的“完美”校准的 MAE。

[0051] 在图中还可以看到, 数值大于 30mg/dl 但小于 40mg/dl 的 BG 校准差异 d 获得极好的结果; 而数值大于 40mg/dl 的差异 d 获得“几乎完美的”结果。值得指出的是, 上述在实验期间的传感器校准总是在稳定的 BG (保持在血糖正常) 期间完成的, 因此 BG 变化的速率的影响为最小。

[0052] 生理时滞的校正

[0053] 除 CGS 的校准之外, BG 与 IG 之间的生理时滞也引起 CGS 输出的不准确性。这来自以下事实: 大多数目前的 CGS 装置并不直接测量血糖水平, 而是以在间质液中的 IG 水平来代替。然后 CGS 装置将 IG 读数转换成 BG 的估计值。因此, 从 IG 到 BG 的改善的转换方法将导致改善的 CGS 性能。本发明的一个目的是通过包括 IG 与 BG 水平之间的生理时滞来改善从 IG 到 BG 的转换。这样的改善是通过分析和结合 IG 与 BG 之间的时间相关性 (timedependence) 来完成的。具体地说, 建立数学模型以用来描述 BG 与 IG 或 CGS 输出之间的时间相关性。基于已建立的模型, 导出了数学方程以定量地表示 CGS 输出对 BG 的时间相关性, 即 CGS 是 BG 的函数。然后转换此方程, 以便表示作为 CGS 的函数的 BG。因此, 该反向方程 (inverted equation) 可以用来预测对于给出 CGS 输出值的 BG 水平。在应用中, 将反向方程应用于原始 CGS 数据以产生准确的 BG 估计。

[0054] 数学模型

[0055] 鉴于葡萄糖是相对小分子的事实, 所以认为, 葡萄糖可以自由地扩散通过毛细血管壁, 如血管和脂肪组织。脂肪组织是高度血管化的; 并且间质液占据细胞之间相对较薄的层。该事实意味着, 不存在远离细胞表面的体积元素 (volume element), 也不存在远离毛细血管壁的体积元素。因此, 葡萄糖在间质液中的摄取和扩散可以假设为在拓扑上是相对均匀的。

[0056] 根据本发明的 IG 和 BG 的运输行为描述在图 1 中。再次参照图 1, 葡萄糖在间质液与血管 (或脂肪组织) 之间的运输行为可以作为扩散来建立模型。在间质液中的 IG 还经受消耗, 其导致量和 / 或浓度降低。

[0057] 为了导出数学扩散方程, 假定所考虑的特定局部间隙环境并不显著地对 BG / 时间曲线的展开有贡献, 因此, BG 水平 BG(t) 的时间相关性独立地逐渐形成, 并且可以处理为

系统中的外源变量。这种假设是特别安全的,尤其在高水平胰岛素钳夹的情况下,其中 BG 水平受到葡萄糖 IV 输注的最大控制。进一步假设,葡萄糖的摄取按照 IG 独立途径、或按照由米-门氏 (Michaelis-Menten) 动力学描述的途径,如分别表示在方程 1a 和 1b 中:

$$[0058] \quad \left. \dot{IG}(t) \right|_{UU} = \frac{dIG(t)}{dt} \Big|_{UU} = -\alpha(t) \text{ 方程 1a}$$

$$[0059] \quad \left. \dot{IG}(t) \right|_{MM} = \frac{dIG(t)}{dt} \Big|_{MM} = -\alpha(t) \frac{IG(t)}{Km + IG(t)} \text{ 方程 1b}$$

[0060] 在上述方程中, α 是每单位体积每单位时间内葡萄糖的摄取。

[0061] 应当注意到,方程 1a 和 1b 描述了明确的时间相关性。其它变量,如胰岛素水平、锻炼等(其可以直接影响葡萄糖摄取 BG 和 IG)并没有从方程中排除。 Km 是方程 1b 中的常数;并且它并不引入另外的可拟合 (fittable) 参数。实际上, Km 可以采用那些针对 GLUI-4 的活性所发表的值,如在 Zierler K 的“Whole body glucose metabolism (全身葡萄糖代谢)”, *Am J Physiol.* 276 :E409-E426, 1999 中所陈述的,将其主题的全部内容以引用方式结合于本文。通过参照菲克定律,由于从血液的扩散所引起的 $IG(t)$ 变化可以通过方程 2 加以描述:

$$[0062] \quad \left. \dot{IG}(t) \right|_{\text{扩散}} = \beta \times [BG(t) - IG(t)] \text{ 方程 2}$$

[0063] 其中 β 是毛细血管壁对葡萄糖的渗透性。因为在间质液中没有葡萄糖的其它明确的来源或渗透 (sink),所以葡萄糖的净变化可以通过加入方程 1a 和 1b 来导出,其可以表示为以下方程 3a 和 3b,其中方程 3a 对应于均匀摄取扩散模型,而方程 3b 对应于米-门氏动力学模型。

$$[0064] \quad \left. \dot{IG}(t) \right|_{\text{净}UU} = \frac{dIG(t)}{dt} \Big|_{\text{净}UU} = \beta \times [BG(t) - IG(t)] - \alpha(t) \text{ 方程 3a}$$

$$[0065] \quad \left. \dot{IG}(t) \right|_{\text{净}MM} = \frac{dIG(t)}{dt} \Big|_{\text{净}MM} = \beta \times [BG(t) - IG(t)] - \alpha(t) \frac{IG(t)}{Km + IG(t)} \text{ 方程 3b}$$

[0066] 方程 3a 和 3b 的数学解

[0067] 方程 3a 是具有解析解的常微分方程;而方程 3b 是需要数值模拟的第二型阿贝耳 (Abel) 方程的非线性微分方程。方程 3a 的解析解表示在以下方程 4 中:

$$[0068] \quad \left. IG(t) \right|_{\text{净}UU} = e^{-\beta t} \times \left[\int_0^t [\beta \times BG(s) - \alpha \times IG(ts)] e^{s\beta} ds \right] \text{ 方程 4}$$

[0069] 通过假定 α 和 β 是随时间恒定的,利用如表示在以下方程 5 中的 $\Delta - \tau$ 表示法,方程 4 可以被简化成以下方程 6:

$$[0070] \quad \Delta^\tau (f(t)) \equiv f(t) - e^{-\beta(t-\tau)} f(\tau) \text{ 方程 5}$$

$$[0071] \quad IG(t) = IG(\tau) e^{-\beta(t-\tau)} + \sum_{l=0}^{\infty} \left(\frac{-1}{\beta} \right)^l \Delta^\tau (BG^l - \alpha / \beta) \text{ 方程 6}$$

[0072] 通过在方程 6 中消除 $BG(t)$ 的高阶导数项,于是方程 6 可以被简化成一种形式,而基于卡尔曼滤波/平滑技术的卡尔曼递归分析 (Kalman recursion analysis) 则可以应用

于该形式。这样的技术的一个实例在“Optimal Control and Estimation (最佳控制和估计)” New York :Dover Publications,199437 中陈述,将其主题的全部内容以引用方式结合于本文,其中使用了“状态空间模型”和递归方法。该递归方法附在本文的附录 B 中。利用“状态空间模型”并借助于 CGS 读数被小时间 ξ 均匀隔开的假设,在以下方程 9 中可以描述用于 CGS 输出和 IG 的相关性的状态空间模型。

[0073] $CGS(t_i) = \text{校准} \times IG(t_i) + R \times w_0$ 方程 9, 其中

[0074] $IG(t_i) = e^{-\beta \tau} \times IG(t_{i-\xi}) + f(t_i) + Q \times w_s$; 以及其中

[0075]
$$f(t_i) = \sum_{j=0}^{\infty} \left(\frac{-1}{\beta} \right)^j \Delta^{\tau} (BG(t)^j - \alpha / \beta)$$

[0076] 用于包括 BG 展开的 CGS 输出的状态空间模型可以表示为以下方程 10。

[0077]

$$\begin{bmatrix} \dot{BG}_{i+1} \\ \dot{BG}_{i+1} \\ \ddot{BG}_{i+1} \\ BG_i \\ \dot{BG}_i \\ \ddot{BG}_i \\ IG_i \\ \alpha \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & \varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -\frac{1}{\beta} & \frac{1}{\beta^2} & -e^{-\beta\varepsilon} & \frac{e^{-\beta\varepsilon}}{\beta} & \frac{e^{-\beta\varepsilon}}{\beta^2} & e^{-\beta\varepsilon} & -\frac{1}{\beta} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} BG_i \\ \dot{BG}_i \\ \ddot{BG}_i \\ BG_{i-1} \\ \dot{BG}_{i-1} \\ \ddot{BG}_{i-1} \\ IG_{i-1} \\ \alpha \end{bmatrix} + Q \times w_s \quad \text{方程 10}$$

10

[0078] 用于包括 BG 展开和线性投影 (linear projection) 的 CGS 输出的状态空间模型可以表示为以下方程 11。

[0079]
$$\begin{bmatrix} \dot{BG}_{i+1} \\ \dot{BG}_{i+1} \\ \ddot{BG}_{i+1} \\ IG_{i+1} \\ \alpha \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & \varepsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \varepsilon & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \beta\varepsilon & 0 & 0 & 1-\beta\varepsilon & -\varepsilon \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} BG_i \\ \dot{BG}_i \\ \ddot{BG}_i \\ IG_i \\ \alpha \end{bmatrix} + Q \times w_s \quad \text{方程 11}$$

[0080] 给出消耗、渗透性、IG、以及 IG 的变化速率的估计值,则可以类似地进行方程 3a 和 3b 的反演。3a 和 3b 的反向方程分别表示为以下方程 12a 和 12b :

[0081] $BG(t) = \frac{IG(t) + \alpha(t)}{\beta} + IG(t)$ 方程 12a

[0082] $BG(t) = \frac{IG(t)}{\beta} + IG(t) \times \left[1 + \frac{\alpha / \beta}{Km + IG(t)} \right]$ 方程 12b

[0083] 方程 12a 和 12b 表明,使用 CGS 对提供 IG 的变化速率的精确估计变得很重要。反向方程 12a 和 12b 的表达也是可能的,其表示为以下方程 13 和 14。

$$[0084] \quad \begin{bmatrix} IG(t_i) \\ IG(t_{i-1}) \\ CGS(t_{i+1}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \text{校准} \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} IG(t_{i-1}) \\ IG(t_{i-2}) \\ CGS(t_i) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ CGS(t_{i+1}) \end{bmatrix} + Q \times w_s \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{方程 13}$$

$$[0085] \quad f(t_i) = \begin{bmatrix} 1 & -e^{-\beta e} & 0 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} IG(t_i) \\ IG(t_{i-1}) \\ CGS(t_{i+1}) \end{bmatrix} + R \times w_0 \quad \text{方程 14}$$

[0086] 应当注意到,在上述模型中的观测值是在方程 7 中定义的 BG(t) 的函数。如果接受多项式平滑 / 插值公式来描述 BG(t) 的进程,那么它也可以被线性反演,如所附的附录 C 中所示。

[0087] 算法实现

[0088] 因而,上述数学模型和方程可以应用于 CGS 读数,以便利用 CGS 输出通过预测 BG 水平来校正 IG(t) 与 BG(t) 之间的生理时滞。本发明的一个示例性过程呈现在图 6 的流程图中。

[0089] 参照图 6,在步骤 132 展开如上所讨论的数学模型。该模型描述了 BG(t)、IG(t)、以及 CGS 输出 SG(t) 之间的动力学。基于在步骤 132 展开的模型,第一数学方程被简化,以便求出作为 BG(t) 的函数的 SG(t)。该第一方程优选利用菲克扩散定律和米 - 门氏假设加以展开。然后反演该第一方程以便在步骤 136 估计作为 CGS 输出 SG(t) 的函数的 BG(t) 的动力学。然后反向方程可以应用于 CGS 原始数据以在步骤 138 改善 CGS 读数的精确度。在步骤 138 反向方程对于原始 CGS 数据的示例性应用图解说于图 7 中。

[0090] 参照图 7,在步骤 140 获得原始数据集。数据集包括 CGS 输出 SG(t_i)、取样时间 Tm(t_i)、以及参数 Par(α、β、校准),其中参数校准是在方程 9 中表示为校准的参数。在步骤 142 优选对原始 CGS 数据进行预处理(虽然不需要)。具体地说,通过初始回归和 / 或滤波对 CGS 原始数据进行处理以平滑 CGS 原始数据。该步骤是重要的,因为研究表明,原始 CGS 数据目前受到噪声和随机尖峰(信号)的影响,其中噪声和随机尖峰(信号)需要滤掉以便改善反向模型方程的精确度。存在许多方式来回归和 / 或过滤 CGS 数据。例如,可以基于临床观测的 BG 变化速率结合贝叶斯估计技术(Bayesian estimation technique)来对原始 CGS 数据进行过滤。在另一实施例中,可以用方程 10 和 11 的基于卡尔曼滤波器的方法来处理原始 CGS 输出,其借助于 BG 的展开满足其限制的假设来产生最佳估计。

[0091] 在给出预处理的 CGS 数据(或直接的原始 CGS 数据而没有上述预处理)的情况下,在步骤 144 计算 CGS 输出的变化速率(时间导数)。CGS 输出的独特特点是能够估计它们的输出的导数。然而,由于观测值和系统噪声以及漂移的(wandering)传感器灵敏度,观测到,这样的即时原始估计很少是最佳的。相反,利用指数权(exponential weight)的短区间多项式光滑技术可以产生更好的结果,如实验所指出的。然后,在步骤 146 将 IG 比例系数应用于 CGS,接着在步骤 148 应用如上所述的反向模型来估计 BG 水平。

[0092] 软件实现

[0093] 如参照图 7 所描述的过程可以以许多方式加以实施,其中之一是以软件形式。例如,上述过程可以用实时版本加以实施,其尤其可直接应用于 CGS 输出以便将原始 CGS 输出转换成 BG 估计值,并且产生实时结果。本文附带了实时实施程序代码的集作为附录 D。可

替换地,可以作为追溯版本 (retrospective version) 来实施该过程,其中追溯版本尤其可用于进行 CGS 精确度的追溯改善,并且可应用于并不显示实时数据的 CGS。本文附带了用于追溯实施的程序代码集作为附录 E。应当注意到,为了便于参考,消除了每个行号的起始点。采用了参数的线性化版本,以有利于计算速度。本领域技术人员应当明了,在附录 D 和 E 中呈现的程序代码是基于说明的目的,并且不应当解释为限制本发明。在不偏离本发明的精神的情况下,还可以应用许多其它版本。

[0094] 对方法进行试验

[0095] 上述用于校正 BG 与 CGS 输出之间的生理时滞的过程已基于在一项研究期间获得的数据加以评估,其中所述研究是在弗吉尼亚大学一般临床研究中心 (University of Virginia general Clinical Research Center (GCRC)) 进行的,其是正在进行的 NIH 研究基金 (R01 DK51562, Principal Investigator Boris Kovatchev) 的增加的项目。该增加的研究由 Abbott Diabetes Care (P. I. William Clarke) 资助以在两种 CGS (Abbott Navigator™ 和 Minimed CGMS) 之间进行直接比较。模型的展开和试验属于增加的研究的目的。

[0096] 用于研究的受治疗者

[0097] 16 位患有 T1DM 的受治疗者参与了研究,其中 11 位为男性,5 位为女性,年龄为 42 岁 (标准差 (SD) 为 3 年),糖尿病的持续时间为 20 年 (SD 为 3 年)。从每一位受治疗者获得知情同意。在体检以后,在研究之前的晚上受治疗者被许可进入一般临床研究中心。按照制造商的说明以及如建议的那样进行校准,在开始数据记录以前,将一种 CGS 系统,即 Freestyle Navigator™ 应用于每位受治疗者约 12 小时。所有系统被插入腹中。直到第二天早上没有进行 BG 参考与 CGS 的比较。研究方案定义为,连续两天进行相同的高胰岛素钳夹。

[0098] 每天高胰岛素钳夹使用了恒定的 40mU/kg/min 的胰岛素输注速率以及可变的葡萄糖输注速率以达到和维持 BG 水平在约 110mg/dl。其后,降低葡萄糖输注速率以允许 BG 水平的受控下降 (约 1mg/dl/min) 直到 BG 水平达到 40mg/dl。该研究的血糖正常钳夹部分以 70 至 210 分钟的时间长短变化,而 BG 降低操作的持续时间在 30 至 60 分钟范围内变动。每 5 分钟采集动脉化血液并利用 Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Inc, Fullerton, CA) 确定参考 BG 水平。每分钟记录 Freestyle Navigator™ 葡萄糖读数并与参照 BG 同步,其中精确度为 30 秒。以 5 分钟的间隔计算参照和 Navigator™ 速率以及 BG 变化的方向。这种程序为研究中的 16 位参与者产生 29 个钳夹数据集。

[0099] 用于分析的软件

[0100] 利用 R 2.1.1 进行数值分析,其是开放原始码的免费程序设计语言并且适合于统计分析 (<http://www.r-project.org>)。除了基本程序包以外,还使用了“odesolve”、“fields”、和“dsel”程序包以及它们与 CRAN 储存库的相关性,另外 Microsoft Excel 用来产生图表。

[0101] 结果

[0102] 将方程 12a 应用于未过滤的 Navigator™ 原始数据,其中参数是通过非线性最小二乘法而获得的。每个数据行程 (数据运行, datarun) 在下降到低血糖的起点处开始。表 1 示出了所有 29 个钳夹事件结果的总结。可以看到, Navigator™ 的平均 RMS 误差减少 3 倍 (fold) 以上,并且 % RMS 误差减少 5 倍以上。此外,通过该模型改善了参照与传感器 BG 之

间的相关性：

[0103] 表 1

[0104]

	利用本发明的方法的 BG 预测	Navigator™
RMS 误差 (mg/dl)	8.1	27.3
RMS%误差	10.6	55.1
皮尔逊相关性 (Pearson Correlation)	0.995	0.940

[0105] 图 8 至图 10 描绘了这些结果。具体地说,图 8 示出了 29 个事件(以 5 分钟数据间隔在最低点比较)的平均值。实心菱形符号是由 Beckman 分析仪记录的参照 BG。实心正方形是 Navigator™ 的数据。空心正方形是通过本发明的方法校正的 Navigator™ 的数据。在图中可以看到,模型校正数据比原始的 Navigator™ 输出更接近参照 BG。图 9 和图 10 示出了具有 1 分钟数据间隔的两个个体患者。在两种情况下,通过本发明的方法校正 Navigator™ 数据(空心正方形)导致参照 BG 的改善的跟踪(tracing)。

[0106] 组合的准确度改善方法和装置

[0107] 如上所讨论的,通过本发明的一个实施例经由改善的校准方法可以改善 CGS 输出的准确度。可替换地,还可以通过校正 BG 与 IG 之间的生理时滞来改善 CGS 的准确度。在本发明的另一实施例中,可以结合上述两种校正方法以便进一步改善 CGS 准确度。图 11 图解说明了根据本发明的另一个实施例用于进行组合准确度改善过程的流程图。

[0108] 参照图 11,组合过程开始于校准 CGS,其中利用如上文参照图 4 所描述的方法。可以消除或减小系统误差。在步骤 152,通过滤波和 / 或平滑校准的 CGS 输出,对来自校准的 CGS 的 CGS 输出进行预处理。可以利用如在图 7 中的步骤 142 所描述的相同或不同的方法执行此步骤。应当注意到,虽然优选但并不需要此步骤。由于该预处理,在 CGS 输出中的传感器噪声和 / 或较小的随机波动以及一阶时间导数可以消除或简化。在步骤 144 计算 CGS 输出 $SG(t_1)$ 的一阶时间导数。然后,将 IG 比例系数应用于 CGS 输出,接着应用反向模型方程以估计 BG 水平,如参照图 6 所描述的,在这里将不重复。

[0109] 表 2 示出了利用根据本发明的实施例的方法的准确度改善,其中通过比较由本发明的方法所获得的 CGS 输出和本领域中典型 CGS(没有采用本发明的方法)的 CGS 输出。获自本领域典型 CGS 的 CGS 输出可参见“Evaluating the accuracy of continuous glucose monitoring sensors: continuous glucose error grid analysis illustrated by the rasense freestyle navigator data,”来自 B Kovatchev, L Gonder Frederick, D Cox, 和 W Clarke, Diabetes Care, vol. 27, pp 1922-1928, 2004。

[0110] 表 2

[0111]

区	CG_EGA 准确度结果			MAE mg/dl	MAPE%	N
	准确度%	良性的% (Benign %)	误差%			
小组 A: 初始校准						
低血糖	50	0	50	27.9	50.1	376
血糖正常	96.4	0.2	3.4	20.4	22.6	532
小组 B: $d=30$ mg/dl 校准						
低血糖	86.7	4.8	8.5	10.9	19.8	376
血糖正常	93.4	2.6	3.9	13.6	14.9	532
小组 C: BG 和 SG (CGS 输出) 补偿						
低血糖	100	0	0	4.9	8.4	376
血糖正常	99.4	0.6	0	7.9	8.4	532

[0112] 表 2 的小组 A 提供了在上述钳夹研究期间 Minimed CGMS™ 的准确度的连续式葡萄糖误差删格分析 (continuous glucose error-grid analysis) (CG-EGA), 分层为低血糖和血糖正常。临床上准确的传感器读数在低血糖期间为 50.0% 而在血糖正常期间为 96.4%。这些百分比之间的较大差异主要起因于要求更高的临床准确度标准。对于低血糖事件: 虽然对于稳定的血糖正常状态对于传感器误差存在较大的临床允许误差 (clinical tolerance), 但是在临床上危险的和快速发展的状态期间, 如低血糖, 则希望传感器满足更高的标准以便提供用于适当的和及时的治疗决定的准确反馈。CG-EGA 反映了这种区别。另外, MAE 和平均绝对百分误差 (MAPE) 包括在表 1 中并且也由 BG 范围分层。

[0113] 在表 2 中的小组 B 提供了由两个参照 BG 再校准的传感器的 CG-EGA、MAE 以及 MAPE, 其中两个参照 BG 相隔是 30mg/dl (例如, 微分 d 是 30mg/dl), 其是在研究的 BG 范围内的临床上合理的微分。可以看到, CG-EGA 准确读数的百分比从 50% 增加到 86.7%, 而在低血糖期间 MAE 从 27.9mg/dl 减小到 10.9mg/dl。在血糖正常期间也观察到 MAE 和 MAPE 的改善。

[0114] 表 2 的小组 C 提供了在传感器再校准以后估计的 SIG 与 BG 的 CG-EGA、MAE 以及 MAPE。可以看到, 在 BG 波动以后 SIG 的“准确度”较高, 几乎 100%, 其意味着用于潜在的传感器准确度的极好的理论限度。

[0115] 可以以许多方式来实施本发明的实施例。例如, 它可以实施为连续式葡萄糖传感器的功能构件、或可以实施为与连续式葡萄糖传感器有关的独立的模块。在任何一种情况下, 本发明的实施例可以实施为安装在计算装置中的软件的一组程序代码、或耦合于连续式葡萄糖传感器的硬件装置的一组计算机可执行代码。与实施介质无关, 本发明的实施例可以与单个连续式葡萄糖传感器有关, 用于改善单个葡萄糖传感器的准确度。可替换地, 可以以这样的方式来实施本发明的实施例, 即实时 CGS 数据、连同相关的误差和误差校正参数和数据可以被传送到误差处理中心。该传输可以或不带有葡萄糖数据。这样, 可以建立通用化的连续式葡萄糖传感系统。

[0116] 图 12 概略地图解说明一种示例性系统, 在该系统中可以实施本发明的实施例。参照图 12, 临床机构 (clinic setup) 158 提供了用于医生 (例如 164) 诊断患有与葡萄糖有关的疾病的患者 (例如 160) 的地方。连续式葡萄糖传感器 (或结合有葡萄糖测试功能的传感装置) 162 可以用来监测和 / 或测试患者的葡萄糖水平。这样的监测和 / 或测试可以

是短期的（例如门诊就诊）或长期的（例如病房停留或家庭）。该连续式葡萄糖传感器在其中结合有如上所讨论的准确度改善方法的实施例。具有改善的准确度的 CGS 输出可以由医生用于适当的操作（action），如对患者进行胰岛素注射或食物供给、或其它适当的操作。可替换地，具有改善的准确度的 CGS 输出可以被传送至计算机终端 168，用于即时或未来分析。该传送可以通过电缆或无线的或任何其它适宜的方法。来自患者的具有改善的准确度的 CGS 输出还可以被传送至便携式装置，如 PDA 166。具有改善的准确度的 CGS 输出可以被传送至葡萄糖监测中心 172，用于处理和 / 或分析。这样的传送可以通过许多方式来完成，如网络连接 170，其可以是有线的或无线的。

[0117] 除具有改善的准确度的 CGS 输出以外，还可以将误差、用于准确度改善的参数、以及任何准确度相关的信息传送至如计算机 168、和 / 或数据处理中心 172，用于进行误差分析。这可以为葡萄糖监测中心提供集中化准确度监测和 / 或准确度增强，这是起因于葡萄糖传感器的重要性。

[0118] 如早先所述，还可以在与目标连续式葡萄糖传感器有关的独立的计算装置中实施本发明的实施例。在图 13 中示意性地图解说明了一种示例性计算装置，在该计算装置中可以实施本发明的实施例。虽然这样的装置对于本领域技术人员来说是众所周知的，但为了方便其他读者，本文将提供简要说明。

[0119] 参照图 13，在其最基本的构造中，计算装置 174 通常包括至少一个处理单元 180 和存储器 176。取决于计算装置的精确构造和类型，存储器 176 可以是易失的（如 RAM）、非易失的（如 ROM、闪存等）或两种的某种组合。

[0120] 另外，装置 174 还可以具有其它特征和 / 或功能性。例如，该装置还可以包括另外的可移动式存储器和 / 或不可移动式存储器，其包括但不限于磁盘或光盘或磁带、以及可写电存储介质。这样的另外的存储器表示为可移动式存储器 182 和不可移动式存储器 178。计算机存储介质包括易失性介质和非易失性介质、可移动式介质和不可移动式介质，这些介质是以任何方法或技术来实施的，用于存储信息如计算机可读指令、数据结构、程序模块或其它数据。存储器、可移动式存储器以及不可移动式存储器都是计算机存储介质的实例。计算机存储介质包括但不限于：RAM、ROM、EEPROM、闪存或其它存储技术、CDROM、数字多用途光碟（DVD）或其它光学存储器、盒式磁带、磁带、磁盘存储器或其它磁存储装置、或可以用来存储期望的信息并且可以由装置访问的任何其它介质。任何这样的计算机存储介质可以是装置的一部分、或连同装置一起使用。

[0121] 该装置还可以包括一个或多个通信连接 184，该通信连接使该装置可以与其它装置（例如其它计算装置）通信。通信连接携带在通信介质中的信息。通信介质通常体现为计算机可读指令、数据结构、程序模块或在调制的数据信号（如载波或其它运输机构）中的其它数据，并且包括任何信息传送介质。术语“调制的数据信号”是指这样的信号，该信号具有一个或多个其特征集合或以这样的方式加以变化使得编码在信号中的信息。作为实例（但并不作为限制），通信介质包括有线介质如有线网络或直接有线连接，以及无线介质如声音、RF、红外线以及其它无线介质。如上所述，如在本文中所使用的术语计算机可读介质包括存储介质和通信介质两者。

[0122] 本领域技术人员应当明了，本文已讨论了用于改善连续式葡萄糖传感装置和利用该装置的系统的准确度的新的和有用的方法。然而，考虑到可以应用本发明的原理的许多

可能的具体实施方式,应当认识到,本文参照附图所描述的具体实施方式仅是示例性的并且不应当视为限制本发明的范围。本领域的技术人员应当明了,在不偏离本发明的精神的情况下,可以在安排和细节上对示出的具体实施方式加以改进。因此,如本文描述的本发明设想所有这样的具体实施方式可以属于所附权利要求以及其等同替换的范围。

[0123] 附录A

[0124] 将以下出版物和美国临时申请的主题的全部内容以引用方式结合于本文。

[0125] 1. Santiago JV :Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1993, 42 1549-1554.

[0126] 2. B. Feldman, R B ~ azgS, Schwartz, and R. Weinstein, " A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology and results from a 3day trial in patients with type 1 diabetes, " Diabetes Technol Ther, vol 5, pp 769-778, 2003,

[0127] 3. D Klonoff, " Continuous glucose monitoring :Roadmap for 21st century diabetes therapy, " Diabetes Care, vol 28, pp 1231-1239, 2005.

[0128] 4. E Cheyne, D. Cavan, and D. Kerr, " Performance of continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycemia in healthy volunteers, " Diabetes Technol Ther, vol 4, pp 607-613, 2002

[0129] 5. M Boyne, D Silver, J. Kaplan, and C. Saudek, " Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor ; " Diabetes, vol 52, pp 2790-2794, 2003,

[0130] 6. P T Stout, J R. Racchini, and M. E Hilgers, " A novel approach to mitigating the physiological lag between blood and interstitial fluid glucose measurements, " Diabetes Technol Ther, vol. 6, pp. 635-644, 2004

[0131] 7. E. Kulcu, J. Tamada, G. Reach, R Potts, and M. Lesho, " Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects, " Diabetes Care, vol 26, pp 2405-2409, 2003,

[0132] 8. A Schoonen and K Wientjes, " A model for transport of glucose in adipose tissue to a microdialysis probe, " Diabetes Technol Ther, vol. 5, pp. 589-598, 2003

[0133] 9. G. M Steil, K Rebrin, F Hariri, S Jinagonda, S Tadros, C Darwin, and M F Saad, " Interstitial fluid glucose dynamics during insulin induced hypoglycaemia, " Diabetologia, vol 48, pp. 1833-1840, 2005,

[0134] 10. K Rebrin and G Steil, " Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements ? " Diabetes Technol Ther, vol. 2, pp. 461-472, 2000, ,

[0135] 11. Kovatchev, L Gonder Frederick, D Cox, and W Clarke, " Evaluating the accuracy of continuous glucose monitoring sensors : continuous glucose error grid analysis illustrated by the sense freestyle navigator data, " Diabetes Care, vol. 27, pp 1922-1928, 2004

[0136] 12. W Clarke, D. Cox, L Gonder Frederick, W Carter, and S Pohl, " Evaluating

clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose, " *Diabetes Care*, vol. 10, pp 622-

[0137] 13. Hanefeld M: Postprandial hyperglycemia: noxious effects on the vessel wall *International Journal of Clinical Practice*, 2002, Supplement 129: 45-50

[0138] 14. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Martella K, for the Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. *Circulation*, 2004, 110: 214-219

[0139] 15. Quaglini L, Piconi L, Assalone R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A: Intermittent High Glucose Enhances Apoptosis Related to Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells: The Role of protein Kinase C and NAD(P)H-Oxidase Activation *Diabetes*, 2003, 52: 2795-2804.

[0140] 16. Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek F J, Kostense PI, Grootenhuys PA, Bouter LM, and RJ Heine: Symptoms and well-being in relation to glycemic control in type 1 diabetes *Diabetes Care*, 1996, 19: 204-210

[0141] 17. De Sonnaville JJ, Snoek F J, Colly LP, Deville W, Wijkel D, Heine RJ: Well-being and symptoms in relation to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21: 919-24,

[0142] 18. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, McCall A, et al The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes *International Journal of Clinical Practice*, 2002, Supplement 129: 20-26

[0143] 19. Hirsh IB, Brownlee M: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2005, 19: 178-181

[0144] 20. Reichard P, Phil M Mortality and treatment side effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention study *Diabetes* 43: 313-317, 1994

[0145] 21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus *N Engl J Med* 329: 978-986, 1993

[0146] 22. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kaye DM, Reed IH, White NH, Mastrototaro JJ: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 49-56

[0147] 23. Tavis R, Shoaibi A: The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS): an assessment of the literature *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 518-522

[0148] 24. Chico A, Vidal-Rios P, Subiela M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary

glucose measurements for improving metabolic control Diabetes Care 26 :1153-1157, 2003

[0149] 25. Masbototaro J: The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). JPediatr Endocrinol Metab 12 :751-758, 1999

[0150] 26. Feldman B, Brazg R, Schwartz S, Weinstein R: A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology -- results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes Diabetes Technol Ther 2003 ;5(5) :769-79

[0151] 27. Pickup J: Sensitive glucose sensing in diabetes Lancet 355 :426-427, 2000

[0152] 28. Gerzitsen M, Jansen JA, Luttenan JA: Performance of subcutaneously implanted glucose sensors for continuous monitoring Neth J Med 54 :167-179, 1999

[0153] 29. Boyne, Silver, Kaplan, & Saudek: Timing of ' Changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Measured With a Continuous Subcutaneous Glucose Sensor Diabetes 52 :2790-2794, 2003

[0154] 30. Philip J Stout, Joel R Racchini, Michael E Hilgers: A Novel Approach to Mitigating the Physiological Lag Between Blood and Interstitial Fluid Glucose Measurements Diabetes Technol Ther 2004 6 :5, 635-644

[0155] 31. Schoonen & Wientjes: A Model for Transport of ' Glucose in Adipose Tissue to a Microdialysis Probe Diabetes Technol Ther 2003 5 :4, 589-599

[0156] 32. A S Popel Analysis of ' capillary-tissue diffusion in multicapillary systems Mathematical Biosciences, 39 :187-211, 1978,

[0157] 33. G. M. Steil, K. Rebrin, F Hariri, S Jinagonda, S Tadros, C Darwin and M F Saad, Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia Diabetologia 48 :7, published online. DOI :10.1007/s00125-005-1852-x

[0158] 34. Zierler K: Whole body glucose metabolism Am J Physiol 276 :E409-E426, 1999

[0159] 35. Palfreyman RW, Clark AE, Denton RM, Holman GD, Kozka IS: Kinetic resolution of the separate GLUT 1 and GLUT4 glucose transport activities in 3T3-L1 cells Biochem J. 284 :275-282, 1992.

[0160] 36. Stengel RF: Optimal Control and Estimation New York: Dover Publications, 1994

[0161] 37. Knobbe E J, Buckingham B: The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring Diabetes Technol Ther 2005 ;7 :15-27,,

[0162] 38. Palerm Cesx C., Willis John P., Desemone James, Bequette B Wayne: Hypoglycemia Prediction and Detection Using Optimal Estimation Diabetes Technol Ther 2005 ;7 :3-14,

[0163] 39. " G M. Steil, K Rebrin, F Hariri, S Jinagonda, S Tadros, C Darwin and M F. Saad. Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia Diabetologia 48 :7, published online. DOI :10.1007/

s00125-005-1852-x”

[0164] 40. International Patent Application Serial No. PCTiUS20051013792, entitled " Method, System and Computer. Progtam Product for Evaluating the Accuracy of' Blood GlucoseMonitoring SensorsiDevices, " filed April21,2005,,

[0165] 41. US provisional application serial number 60/815,191to Kovatchev et al. filed June 20,2006 ;

[0166] 附录 B- 卡尔曼递归

[0167] 附录 B :卡尔曼递归 (Kalman Recursion)

[0168] 如果我们假设我们的数据遵循形式为 A 1.1 的系统,其中 x 是隐系统状态向量 (矢量)、 y 是观测向量、 w_s 是具有协方差矩阵 Q 的系统噪声、 w_o 是具有协方差矩阵 R 的观测噪声,以及 F 、 G 、 H 矩阵定义系统转变,那么该系统被称为状态空间模型。

[0169] $x_{i+1} = Fx_i + Gz_i + w_s$ A1.1)

[0170] $y_i = Hx_i + w_o$ 卡尔曼滤波器是两步过程。首先,进行一步向前预测。接着,基于新的测量结果对预测进行校正。让我们引入记号 $\hat{x}_{i|j}$, 其是指“在测量结果达到和包括 j 的情况下在 i 处的 x 的估计值”。假设我们具有 x 的目前估计值以及该估计值的误差协方差 P ,那么我们可以将第一步骤写成 A1.2。为了对估计值进行校正,然后我们在 A1.3 中计算了卡尔曼增益,并且在 A1.4 中利用新的测量结果 y 对估计值进行更新。

[0171]

$$A1.2) \quad \hat{x}_{i|i-1} = F\hat{x}_{i-1|i-1} + G\hat{z}_{i-1}$$

[0172]

$$\hat{P}_i = F\hat{P}_{i-1}F^T + Q$$

[0173]

$$A1.3) \quad K_i = \hat{P}_i H^T (H\hat{P}_i H^T + R)^{-1}$$

[0174]

$$A1.4) \quad \hat{x}_{i|i} = \hat{x}_{i|i-1} + K_i (y_i - H\hat{x}_{i|i-1})$$

[0175]

$$P_i = (I - K_i H) \hat{P}_i$$

[0176] 附录 C- 递归方法

[0177]

$$A2.7) \quad X\tilde{I} = \{BG_{i,interp}\}$$

[0178]

$$A2.8) \quad \text{diagonal}(X\tilde{I}) = \overset{k}{BG}$$

[0179] 可以如在 A2.9 中写对角算子,将其 A2.8 简化成 A2.10。此外,通过再次并列 (concatenate) 第一 $q+1$ 列向量,我们可以形成在 A2.11 中的所期望的矩阵 A2.1。

[0180]

$$A2.9) \quad C_j = \{C[i] = 1, \text{ else } C[i] = 0\}, \quad \text{diagonal}(A) = \sum_{i=1}^n C_i A e_i^T$$

[0181]

$$A2.10) \quad \tilde{B}G = \left\{ \sum_{k=1}^p C_k X (X^T W_k X)^{-1} X^T W_k \right\} BG, \quad \{ \dots \} = M_k$$

[0182]

$$A2.11) \quad \tilde{B}G = \sum_{k=0}^q M_k BG e_k$$

[0183] 最后,通过将 A2. 11 代入 A2. 3,我们到达 A2. 12,一种可以通过诸如 QR 分解的方法来求解的线性系统。

[0184]

$$A2.12) \quad f(t) + \alpha/\beta = \{(I - \delta B_0) \sum_{k=0}^q M_k (-1/\beta)^k\} BG$$

[0185] 附录 D- 实时实施的程序代码

[0186] 版本 1 :实时应用

[0187] 1 GetNewBGPreds < -function(nav, times, par) {

[0188] # 需要几分钟的时间使参数工作正常

[0189] # 消除漏测值

[0190] 2. times[! is.na(Nav)] -> times; Nav[! is.na(Nav)] -> Nav;

[0191] # 第二,应用校准参数

[0192] 3. Navipar[[31]] -> Nav;

[0193] # 第三,产生阵列,以保持 IG,和点(dot)IG 的估计值

[0194] 4. rep(0., times = length(Nav)) -> Idot; Nav -> IG;

[0195] # 第四,在大量数据已被收集之前的时间内产生点 IG 的估计值

[0196] 5. (IG[2]-IG[11])/(times[Z1-times i1]) -> Idot 121;

[0197] 6. # 线性内插法(线性插值)

[0198] 7 data frame(y = IG[1:3], x = times[1:31]) -> td;

[0199] 8 lm(y~x, data = td) -> tx; tx\$coefficients[2] -> tx; attr(tx, "names")
< -NULL; tx -> Idot[3];

[0200] 9 data frame(y = IG[1:4], x = times[1:4]) -> td;

[0201] 10 lm(y~x, data = td) -> tx; tx\$coefficients[2] -> tx; attr(tx, "namesw")
< -NULL; tx -> Idot[4];

[0202] # 第五,在 CGS 数据上使用样条来产生估计值

[0203] 11 for(i in 5:length(Nav)) (

[0204] 12 times[(i-4):(i)] -> tt; Nav[(i-4):(i)] -> td;

[0205] 13 smooth.spline(x = tt, y = td, df = 1) -> temp;

[0206] 14 predict(temp, times[i], deriv = 1)\$y -> Idot[i];

[0207] 15 predict(temp, times[1])\$y -> IG[i1];

[0208] 16}

[0209] # 第六,应用主方程

[0210] 17 IG + Idotkpar[[2]] + par[[1]] -> NewBG;

[0211] # 第七,返回结果

[0212] 18 NewBG)

[0213] 附录 E- 追溯实施的程序代码

[0214] 版本 2 :追溯校正

[0215] 除了实时实施外, 可以通过延长将每一样条内插入 12 行(从“(i-4):(i)”“(i-4):(i+4)”的时间来引入人工延迟。在完全的追溯分析中, 可以使用下面给出的更简单的形式。

```
[0216] 19 GetOldB GPreds <-function(Nav, times, par) {
```

```
[0217] # 消除漏测值
```

```
[0218] 20times[! is.na(Nav)]-> times ;
```

```
[0219] 21Nav[! is.na(Nav)]-> Nav ;
```

```
[0220] # 应用校准参数
```

```
[0221] 22par[[3]]*Nav-> Nav ;
```

```
[0222] # 在所有数据中产生平滑样条回归
```

```
[0223] 23sreg(times, Nav)-> Navfit ;
```

```
[0224] # 使用它来预测 IG
```

```
[0225] 24predict(Navfit, times)-> IG ;
```

```
[0226] # 使用它来预测点 IG
```

```
[0227] 25predict(Navfit, times, deriv = 1)-> Idot ;
```

```
[0228] # 应用主方程
```

```
[0229] 26(Idot)*par[[2]]+par[[1]]*IG-> BGpreds ;
```

```
[0230] # 返回预测
```

```
[0231] 27BGpreds)
```

[0232] 最后, 如果期望方程 3 的全部米-门氏形式, 则在 17 和 27 行中可以简单地用“par[[1]]*IG/(126.+IG)”代替“par[[1]]”。R 包含许多其他平滑和内插程序, 并且使用 sreg、平滑样条、以及 lm 可以用它们中的多种来代替, 虽然输入 / 输出格式经常不同。

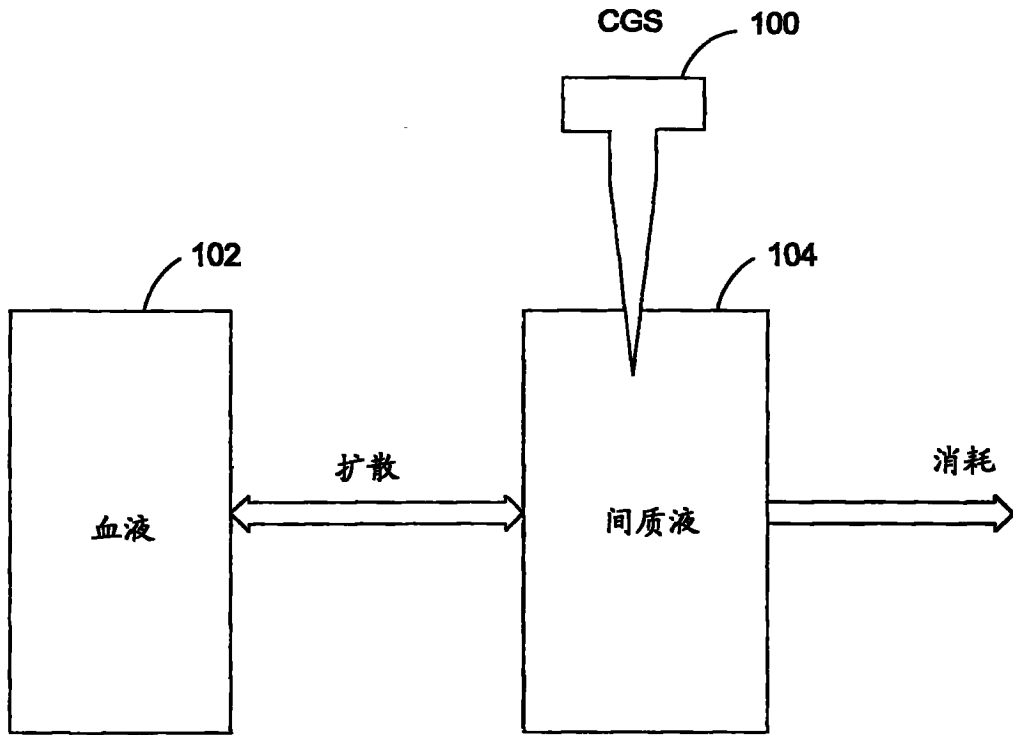


图 1

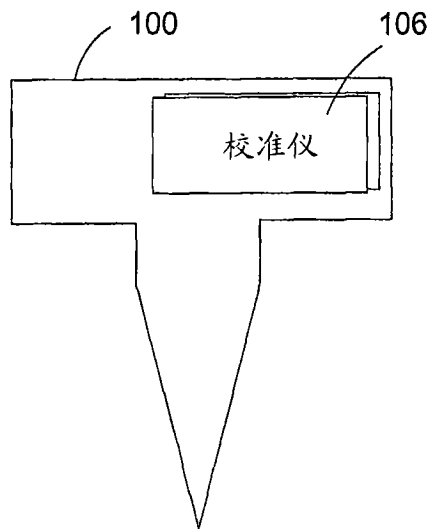


图 2

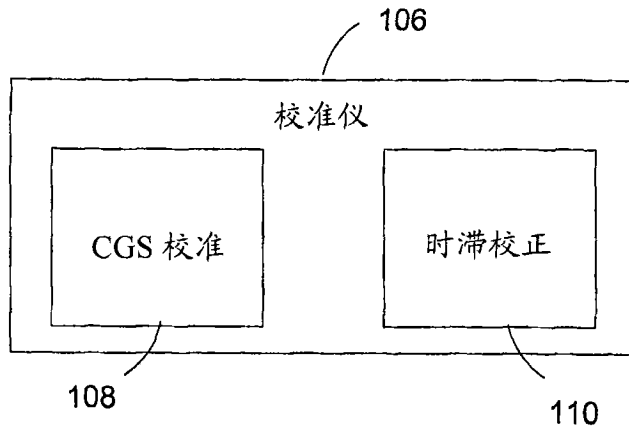


图 3

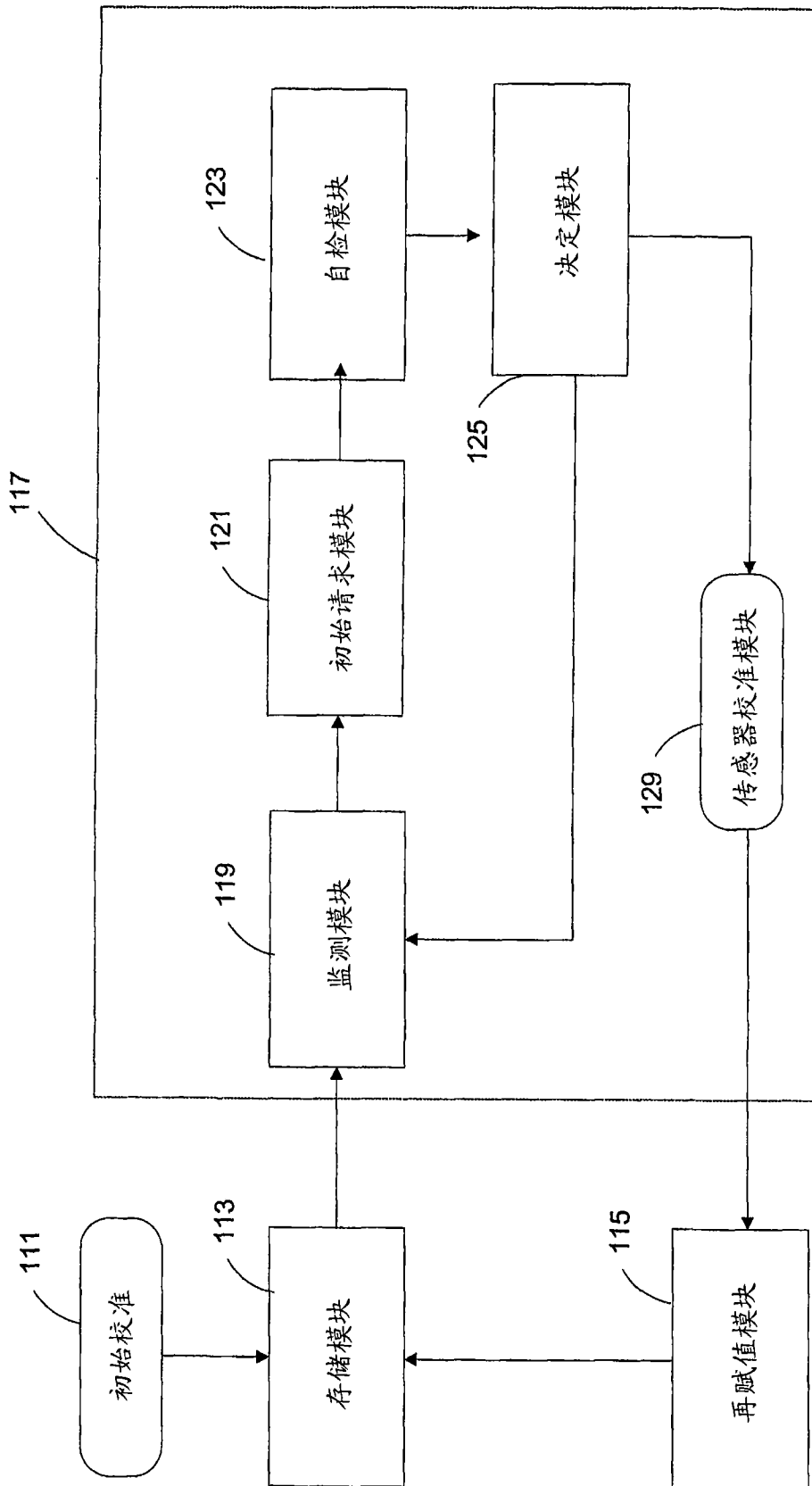


图 4a

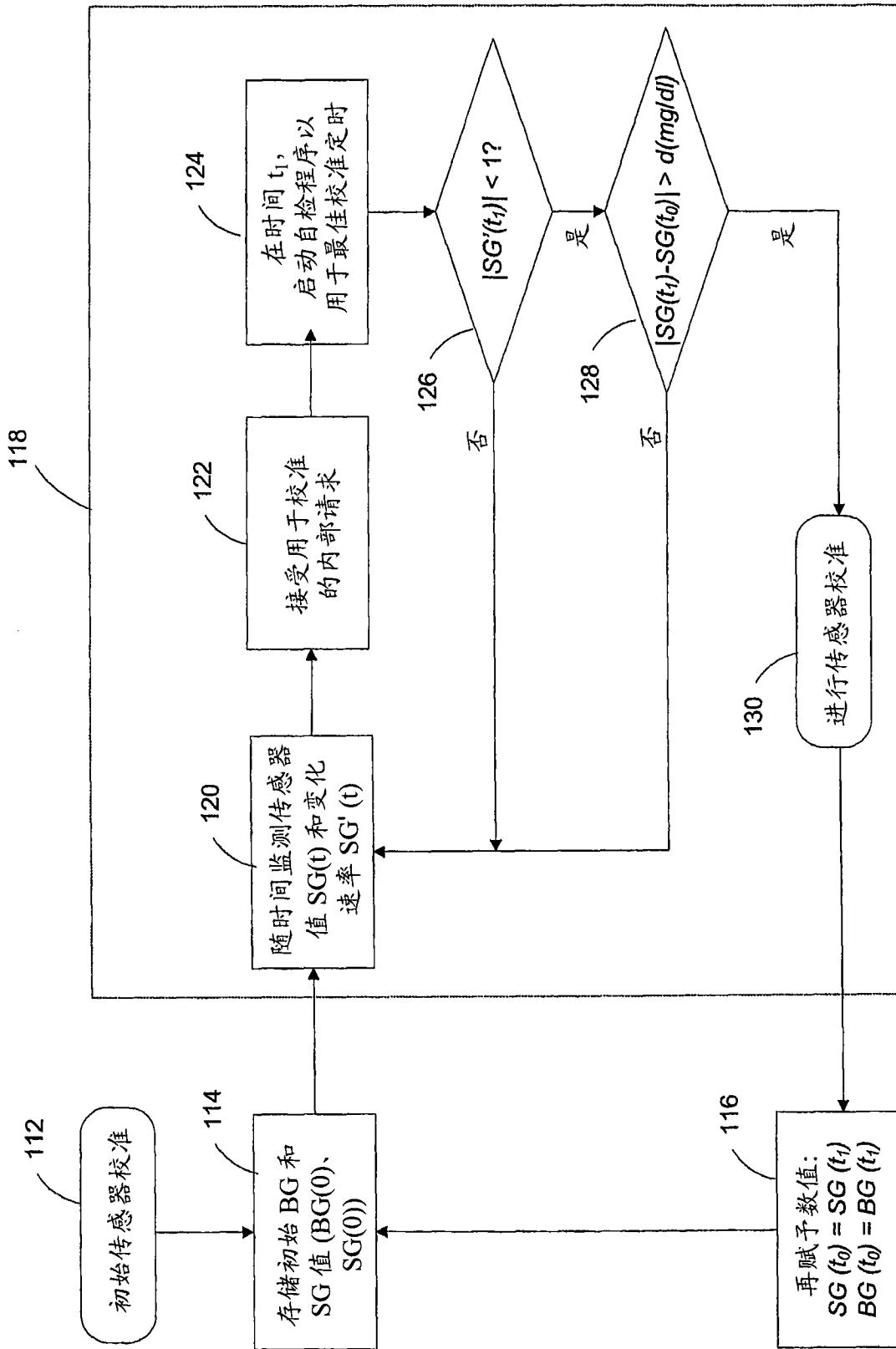


图 4b

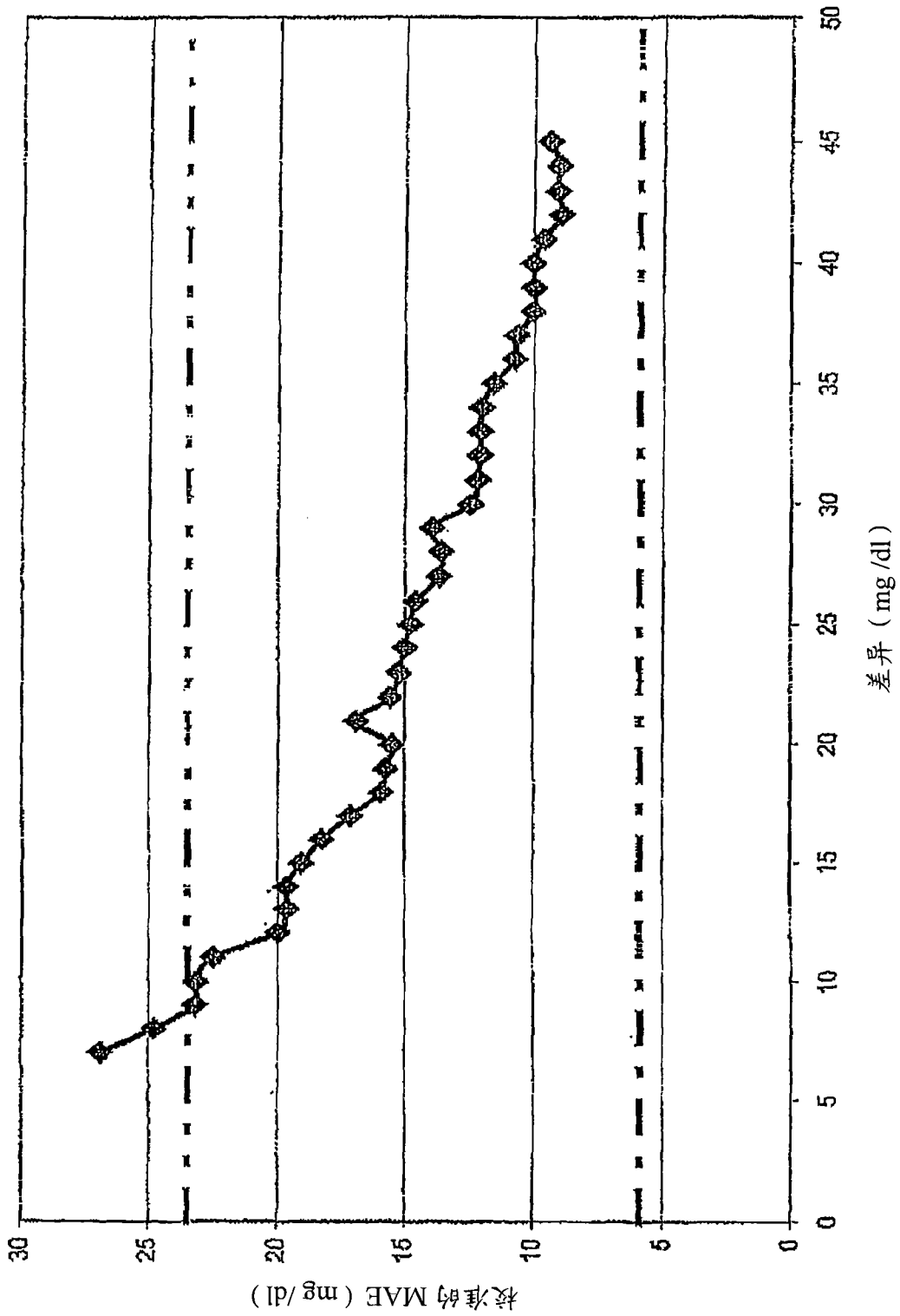


图 5

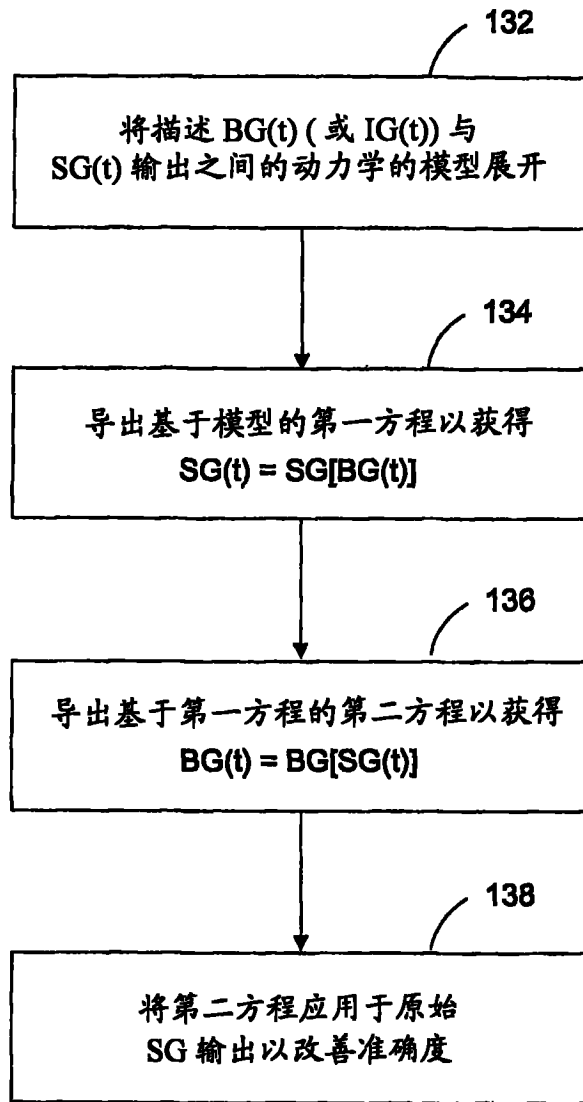


图 6

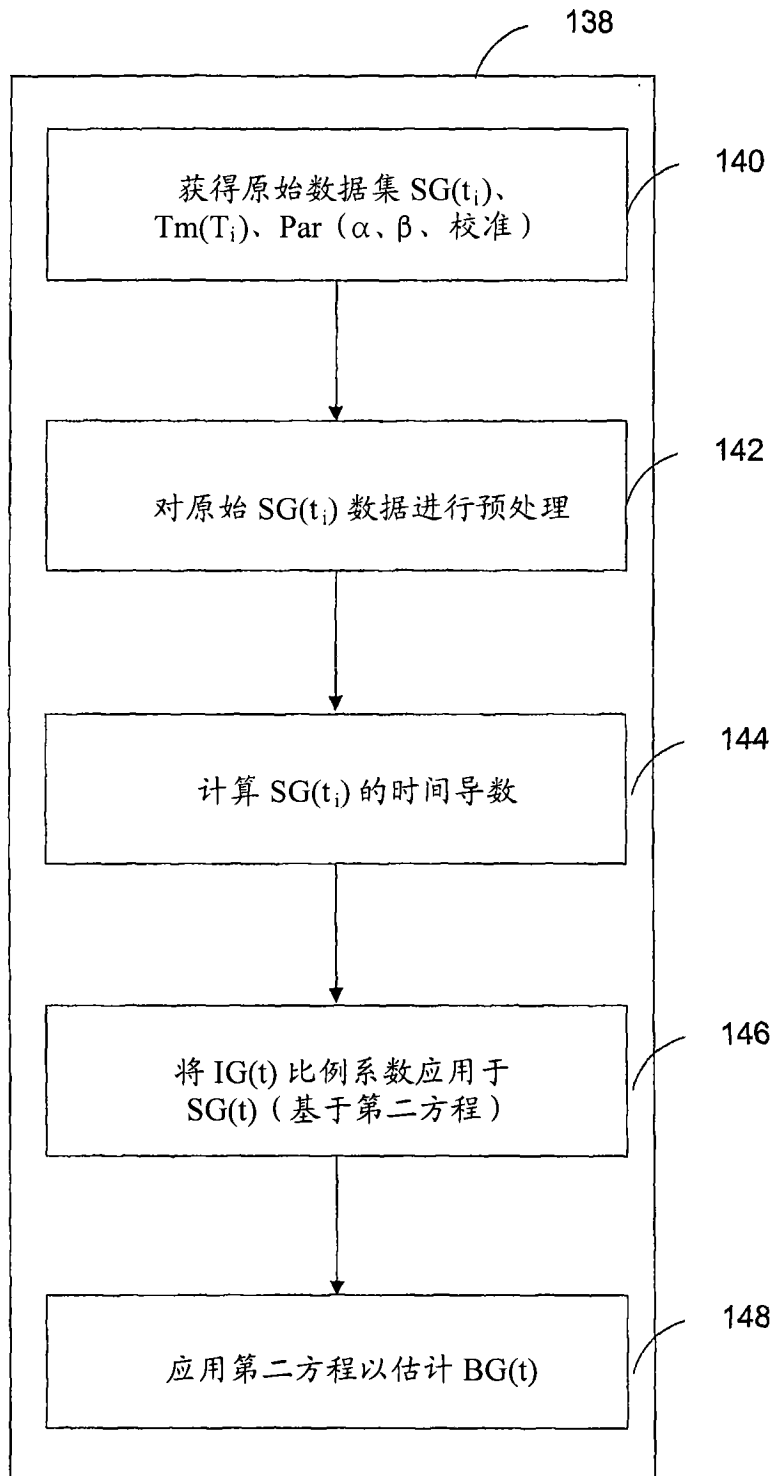


图 7

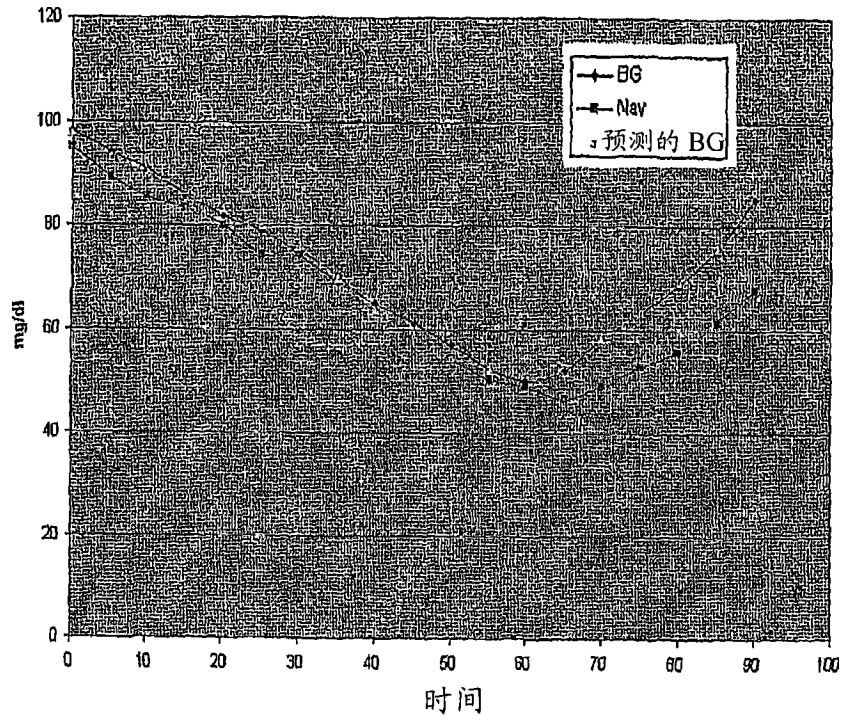


图 8

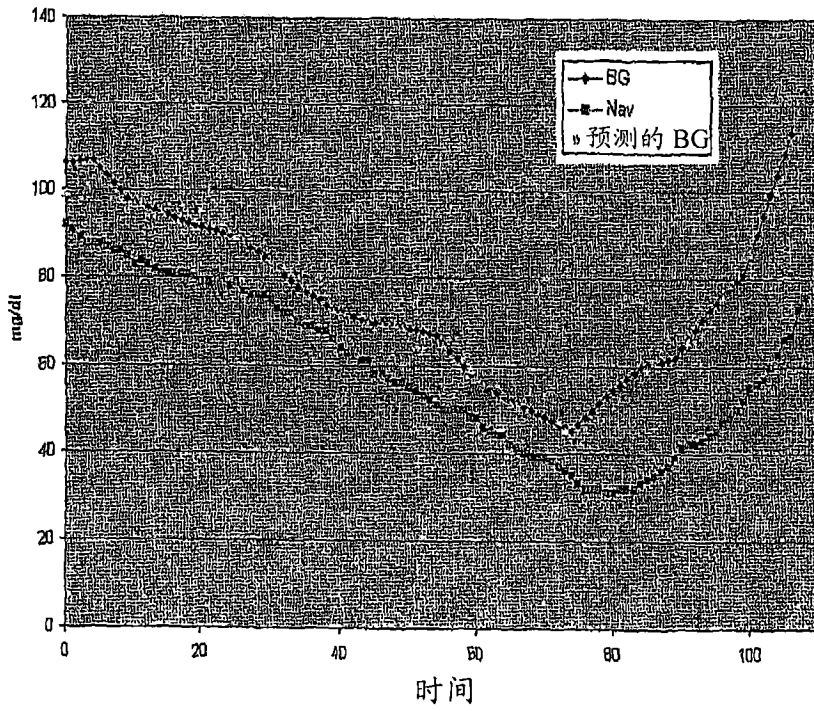


图 9

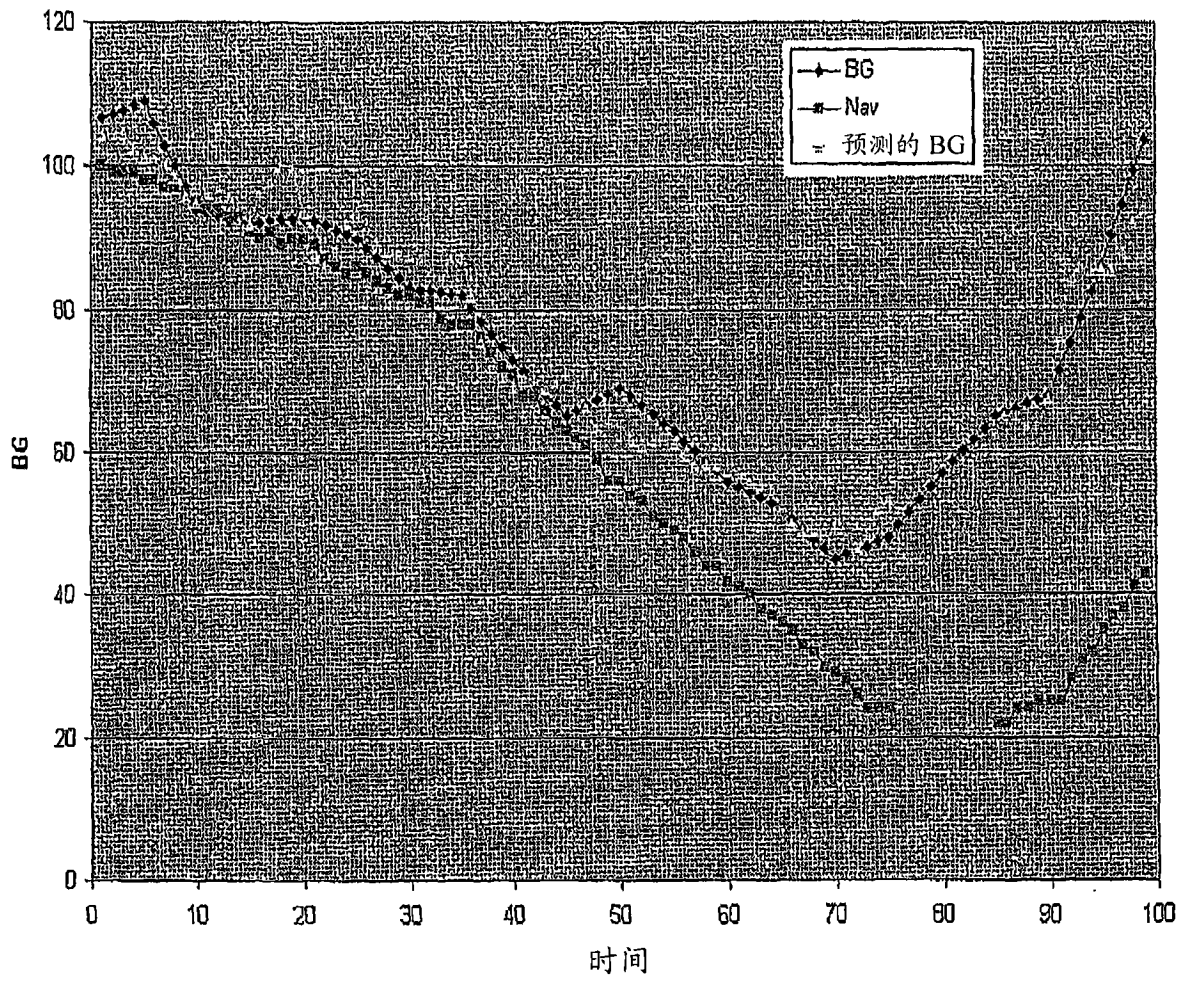


图 10

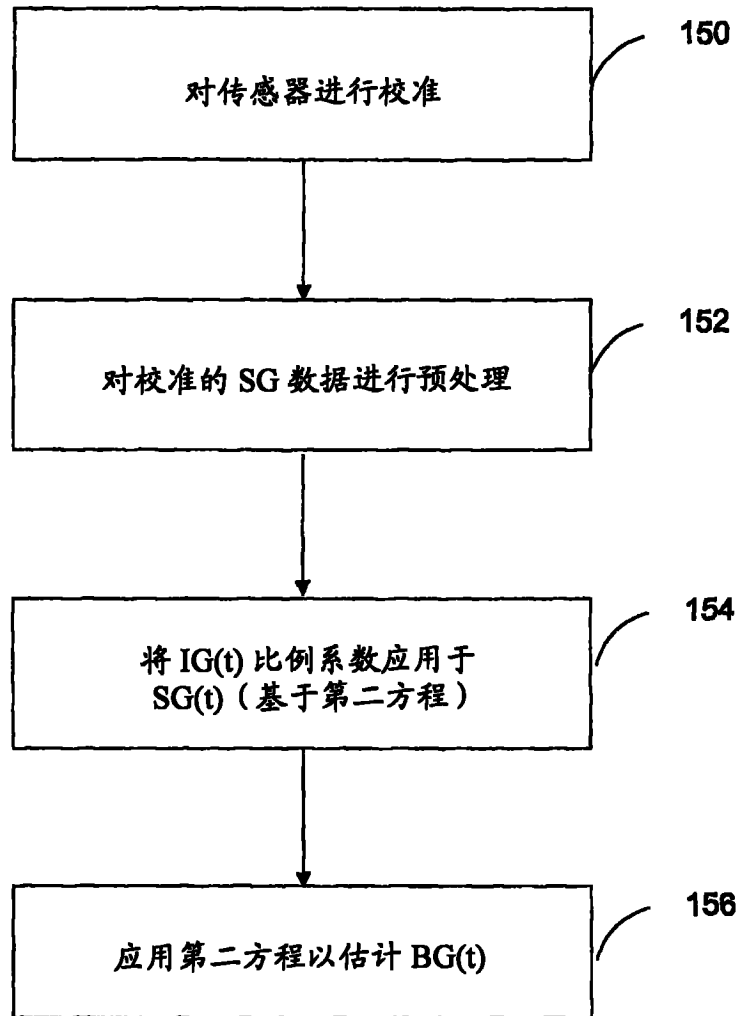


图 11

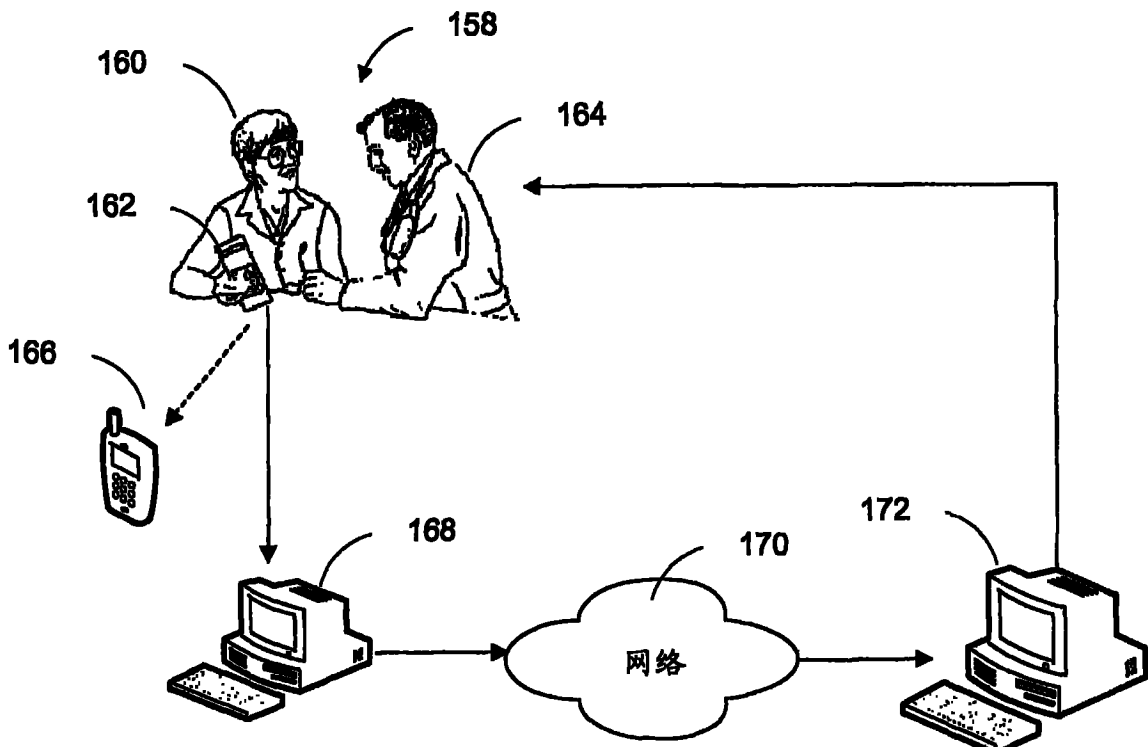


图 12

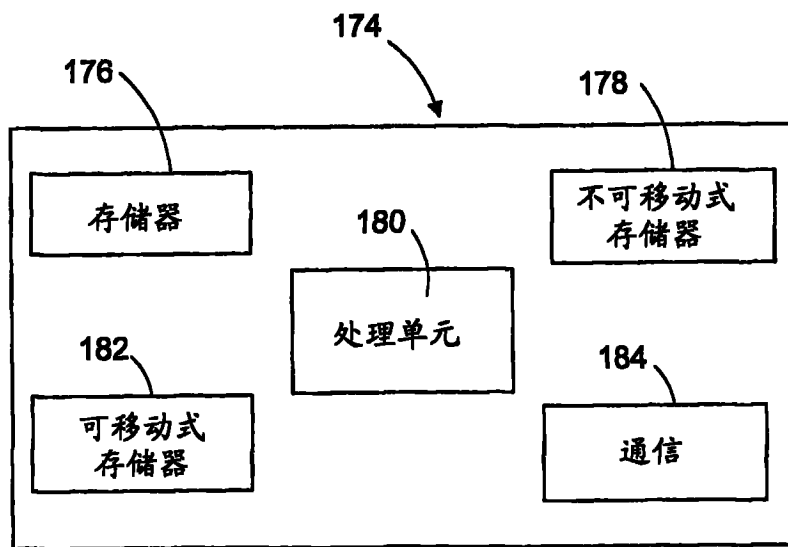


图 13