

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101947115 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 20

(21) 申请号 201010506752. 7

倒数第 3 段至第 8 页倒数第 1 段、图 1-10.

(22) 申请日 2010. 10. 14

US 6584335 B1, 2003. 06. 24, 全文.

US 2007/0010726 A1, 2007. 01. 11, 全文.

(73) 专利权人 天津大学

地址 300072 天津市南开区卫津路 92 号

专利权人 天津先阳科技发展有限公司

审查员 陈淑珍

(72) 发明人 栗大超 余松林 徐可欣 蒋景英

(74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代理  
事务所 12201

代理人 杜文茹

(51) Int. Cl.

A61B 5/1459 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101548892 A, 2009. 10. 07, 说明书第 2 页

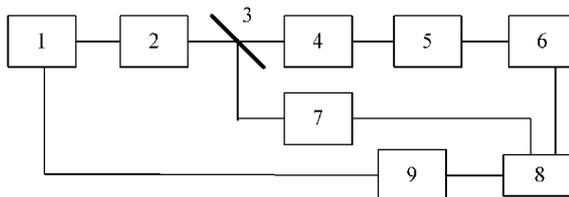
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

(54) 发明名称

基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统

(57) 摘要

一种基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统, 由双光路构成, 有光源、衰减器、分光镜、光纤耦合装置、光纤 ATR 传感器、测量光探测器、参考光探测器、数据采集系统以及计算机, 光源经过衰减器衰减后, 经分光镜分为由测量光和参考光构成的两条光路, 其中的一条光路是, 测量光采用光纤耦合装置, 通过耦合方法耦合进入光纤 ATR 传感器, 经光纤 ATR 传感器的透过光由测量光探测器接收; 另一条光路是, 参考光由参考光探测器直接接收; 经测量光探测器和参考光探测器所接收的信号由数据采集系统同步采集, 送往计算机进行分析处理并显示测量结果, 计算机还与光源相连接。本发明采用在体直接测量方法, 直接测量组织液中的葡萄糖浓度, 避免了离体测量误差。



1. 一种基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,由双光路构成,包括有光源(1)、衰减器(2)、分光镜(3)、光纤耦合装置(4)、光纤 ATR 传感器(5)、测量光探测器(6)、参考光探测器(7)、数据采集系统(8)以及计算机(9),其特征在于,所述的光源(1)经过衰减器(2)衰减后,经分光镜(3)分为由测量光和参考光构成的两条光路,其中的一条光路是,所述的测量光采用光纤耦合装置(4),通过耦合方法耦合进入光纤 ATR 传感器(5),经光纤 ATR 传感器(5)的透过光由测量光探测器(6)接收;另一条光路是,所述的参考光由参考光探测器(7)直接接收;所述的经测量光探测器(6)和参考光探测器(7)所接收的信号由数据采集系统(8)同步采集,送往计算机(9)进行分析处理并显示测量结果,所述的计算机(9)还与光源(1)相连接,所述的光纤耦合装置(4)三维可调,所述的三维可调的光纤耦合装置(4)包括有:分别用于光纤耦合装置(4)与光纤 ATR 传感器(5)之间的入射光路上的皮上光纤路径(25)与皮下光纤路径(19),以及出射光路上的皮上光纤路径(23)与皮下光纤路径(20)耦合的两个微型透镜(24),用于固定两个皮上光纤路径(25、23)的三维可调夹持结构(22)。

2. 根据权利要求1所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的光源(1)为输出波长包括葡萄糖中红外波段的  $1035$  和  $1080\text{cm}^{-1}$  特征吸收峰的小型化波长可调谐  $\text{CO}_2$  激光器。

3. 根据权利要求1所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的耦合方法包括基于光学窗口或光学清透技术的耦合方法。

4. 根据权利要求3所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的光学窗口包括用于保护皮上光纤路径(25、23)与皮下光纤路径(19、20)的耦合端口的帽状结构(21)。

5. 根据权利要求3所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的光学清透技术是在皮肤表面涂抹设定浓度的生物兼容高渗制剂,以增强组织对光的通透性。

6. 根据权利要求1所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的光纤 ATR 传感器(5)是由多模光纤采用单环或多环的探头结构构成。

7. 根据权利要求6所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的光纤 ATR 传感器(5)的光纤 ATR 测头(18)置于微型腔体(27)内,所述的微型腔体(27)的前端为对小于等于葡萄糖的分子有选择通过性的具有生物兼容性的半透膜(16)。

8. 根据权利要求7所述的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,其特征在于,所述的微型腔体(27)内设置有对葡萄糖分子具有特异性动态吸附能力和生物兼容性的水溶性聚合物。

## 基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种人体血糖浓度连续监测装置。特别是涉及一种利用植入人体的光纤 ATR 传感器,通过测量皮下组织液中的葡萄糖浓度,实现人体血糖浓度的连续检测的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统。

### 背景技术

[0002] 糖尿病是中老年人的常见病和多发病,发病率日益上升,且呈年轻化和扩大化趋势。世界卫生组织将它和肿瘤、心脑血管病一起列为范围内的三大疑难病症。

[0003] 然而目前临床上还没有彻底根治糖尿病的医学手段,现今治疗糖尿病的目标是尽可能实现胰岛素控制,避免人体血糖过高,预防或减轻并发症的发生并对症治疗并发症。世界卫生组织推荐对糖尿病患者进行血糖的自我监测,随时掌握体内的血糖情况,实现对胰岛素的准确控制,这对于预防和治疗糖尿病及其并发症意义重大。因此人体血糖浓度的精确检测是糖尿病及其并发症预防和治疗的的前提和基础。

[0004] 目前的糖尿病检测主要依靠的是有创测量,国际上广泛采用的血糖检测方法都离不开有创的取血过程。有创血糖检测过程中需要消耗品,且频繁采血不仅给病人带来生理和心理疼痛,还有伤口感染的危险。尤其是对于临床应用来讲,这种方法最大的缺点是不能实现对于人体血糖浓度的动态、连续检测,无法反映病人体内血糖浓度的实时变化情况,因此达不到最佳的临床治疗效果。

[0005] 随着激光和检测技术的发展,各种基于光学技术的无创血糖检测方法,例如,利用葡萄糖分子对近红外光吸收特性的光透射和光反射谱法、拉曼光谱法、旋光法、光声法等,以及利用葡萄糖分子对近红外光偏振特性的光偏振法等,成为无创血糖检测领域的热门研究课题。无创血糖检测方法不需要提取血液等体内物质,不需要将传感器植入皮下,依靠光与人体特定部位组织的相互作用来检测病人体内血糖浓度的变化,可以动态、连续地检测人体血糖浓度,是最理想的人体血糖监测方法。但无创血糖检测技术尚不成熟,处于实验研究阶段不能够应用于临床,无法满足动态、连续地检测人体血糖浓度的要求。而且,至今没有任何无创血糖检测仪器通过美国 FDA 的认证。

[0006] 鉴于有创血糖检测的缺点以及无创血糖检测的诸多技术瓶颈,目前国际上人体血糖浓度连续监测的研究主要集中在微创血糖检测领域。医学研究表明,皮下组织液中的葡萄糖浓度与血液中的葡萄糖浓度是密切相关的。因此,可以通过监测组织液中的葡萄糖浓度来预测血液中的葡萄糖浓度。按检测方式,微创血糖检测技术可以分为两大类:一类是将组织液以微创的方式从人体皮下抽取出来,然后再通过电学、光学或化学的方法离体检测其葡萄糖浓度;另一类是将微型传感器直接植入皮下,在体实时检测皮下组织液中的葡萄糖浓度。

[0007] 相比近红外波段,葡萄糖在中红外区有被称为“指纹谱”的独特吸收谱,其吸收较近红外波段强得多,且吸收峰窄。因此,中红外吸收光谱包含更丰富的定量信息,且提取更容易,特别是对于低含量组分进行检测时更具优势。中红外 ATR 吸收光谱法克服了中红外

光在透射测量方法应用中,由于水强吸收造成的穿透深度有限,仅在 10  $\mu\text{m}$  左右这一劣势,在成分测量领域备受关注。

[0008] 中红外衰减全反射吸收光谱法的基本原理为:全反射的条件下,光在晶体与样品接触表面发生衰减。衰减的程度与倏逝波在样品中的穿透深度有关,而穿透深度由入射波长、入射角、晶体和样品折射率决定。这种随波长不同而衰减程度不同的特性用来提取样品中组分的信息。与传统的红外透射测量相比,ATR 方法的重要特性在于:排除了样品被光照后加热而被破坏的可能,试样厚度不受必须大于三倍光波长的限制。对于光纤 ATR 探头设计,采用工作部分光纤圆形围绕形式,从而在有限的体积空间内扩展其有效工作长度,且其光程长可以根据需求研制,进而提高光纤 ATR 传感器的检测分辨率,以满足系统最优光程长的需求。

[0009] 1998 年,Heise 等将中红外 ATR 光谱法用于临床化学分析。Lambrecht 等于 2006 年发表了中红外 ATR 光谱法进行血糖连续监测的研究成果,离体实验得到的噪声等效血糖浓度为 40mg/dL。Heise 在其 2008 年发表的文章中,也开始关注将中红外光谱法血糖监测用于重症监护中,采用微透析技术抽取皮下组织液,用中红外光谱仪研究组织液中葡萄糖的浓度。但组织液抽取式微创血糖检测方法的缺陷与不足,同样使得 Heise 的这种方法最终也无法走向临床应用。

## 发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是,提供一种采用在体直接测量方法,直接测量组织液中的葡萄糖浓度,能够满足实时、连续地血糖检测要求的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统。

[0011] 本发明所采用的技术方案是:一种基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,由双光路构成,包括有光源、衰减器、分光镜、光纤耦合装置、光纤 ATR 传感器、测量光探测器、参考光探测器、数据采集系统以及计算机,所述的光源经过衰减器衰减后,经分光镜分为由测量光和参考光构成的两条光路,其中的一条光路是,所述的测量光采用光纤耦合装置,通过耦合方法耦合进入光纤 ATR 传感器,经光纤 ATR 传感器的透过光由测量光探测器接收;另一条光路是,所述的参考光由参考光探测器直接接收;所述的经测量光探测器和参考光探测器所接收的信号由数据采集系统同步采集,送往计算机进行分析处理并显示测量结果,所述的计算机还与光源相连接。

[0012] 所述的光源为输出波长包括葡萄糖中红外波段的 1035 和 1080 $\text{cm}^{-1}$  特征吸收峰的小型化波长可调谐  $\text{CO}_2$  激光器。

[0013] 所述的光纤耦合装置三维可调。

[0014] 所述的三维可调的光纤耦合装置包括有:分别用于光纤耦合装置与光纤 ATR 传感器之间的入射光路上的皮上光纤路径与皮下光纤路径,以及出射光路上的皮上光纤路径与皮下光纤路径耦合的两个微型透镜,用于固定两个皮上光纤路径的三维可调夹持结构。

[0015] 所述的耦合方法包括基于光学窗口或光学清透技术的耦合方法。

[0016] 所述的光学窗口包括用于保护皮上光纤路径与皮下光纤路径的耦合端口的帽状结构。

[0017] 所述的光学清透技术是在皮肤表面涂抹设定浓度的生物兼容高渗制剂,以增强组



[0039]	5 : 光纤 ATR 传感器	6 : 测量光路探测器
[0040]	7 : 参考光路探测器	8 : 数据采集系统
[0041]	9 : 计算机	10 : 光纤路径 1
[0042]	11 : 单环 ATR 探头	12 : 光纤路径 2
[0043]	13 : 多环 ATR 探头	14 : 聚合物溶液
[0044]	15 : 组织体	16 : 生物半透膜
[0045]	17 : 光纤	18 : 光纤 ATR 测头
[0046]	19 : 皮下光纤路径	20 : 皮下光纤路径
[0047]	21 : 帽状结构	22 : 光纤夹持结构
[0048]	23 : 皮上光纤路径	24 : 微型透镜
[0049]	25 : 皮上光纤路径	26 : 皮肤
[0050]	27 : 微型腔体	28 : 葡萄糖分子
[0051]	29 : 聚合物分子	30 : 第一标记
[0052]	31 : 第二标记	

### 具体实施方式

[0053] 下面结合实施例和附图对本发明的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统做出详细说明。

[0054] 如图 1 所示,本发明的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统,由双光路构成,包括有光源 1、衰减器 2、分光镜 3、光纤耦合装置 4、光纤 ATR 传感器 5、测量光探测器 6、参考光探测器 7、数据采集系统 8 以及计算机 9。其中,所述的光源 1 经过衰减器 2 衰减后,经分光镜 3 分为由测量光和参考光构成的两条光路,其中的一条光路是,所述的测量光采用光纤耦合装置 4,通过耦合方法耦合进入光纤 ATR 传感器 5,经光纤 ATR 传感器 5 的透过光由测量光探测器 6 接收,所述的耦合方法包括基于光学窗口或光学清透技术的耦合方法;另一条光路是,所述的参考光由参考光探测器 7 直接接收;所述的经测量光探测器 6 和参考光探测器 7 所接收的信号由数据采集系统 8 同步采集,送往计算机 9 进行分析处理并显示测量结果,所述的计算机 9 还与光源 1 相连接。本发明利用植入人体体内的光纤 ATR 传感器,通过测量人体皮下组织液中的葡萄糖浓度实现人体血糖的浓度连续监测。

[0055] 即本发明的光学系统结构为双光路,包括参考光路和测量光路。参考光路探测器与测量光路探测器的检测信号由数据采集系统同步采集,由计算机中的程序进行分析处理和显示。通过两个探测器检测到的背景和待测样品的反射信号的比率,依据系统线性特点,转化为待测样品的吸收度。双光路设计即参考光路的引入消除了光源 CO<sub>2</sub> 激光器的功率波动性对测量结果的影响,提高了系统的稳定性和分辨率。

[0056] 所述的光源 1 为输出波长包括葡萄糖中红外波段的 1035 和 1080cm<sup>-1</sup> 等特征吸收峰的小型化波长可调谐 CO<sub>2</sub> 激光器,且其输出波长谱线线宽窄,有利于信号的检测和提取。所述的光纤耦合装置 4 是三维可调的光纤耦合装置。衰减器 2 连续可调,调节范围为 0.01%~100%,以保证入射光纤 ATR 传感器的功率低于人体安全标准和满足探测器检测最大功率限制的要求。测量光探测器 6 和参考光探测器 7 为适用于中红外波段的热释电或

碲镉汞光电探测器,碲镉汞光电探测器带有液氮制冷系统,相比热释电探测器可进一步提高测量分辨率,但热释电探测器价格相对便宜。

[0057] 如图 4 所示,基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统分为三部分:植入皮下的光纤 ATR 传感器 5,如图 4 中标注 5 所表示的皮下虚框部分所示;光纤耦合装置 4,如图 4 中标注 4 所表示的虚框部分所示;光源和探测器等构成的检测系统。从而使得光纤 ATR 传感器植入皮下,光源和探测器等构成的检测系统置外,不需随身携带,为临床应用奠定了基础。所述的三维可调的光纤耦合装置 4 包括有:分别用于光纤耦合装置 4 与光纤 ATR 传感器 5 之间的入射光路上的皮上光纤路径 25 与皮下光纤路径 19,以及出射光路上的皮上光纤路径 23 与皮下光纤路径 20 耦合的两个微型透镜 24,用于固定两个皮上光纤路径 25、23 的三维可调夹持结构 22。

[0058] 如图 5 所示,基于光学窗口的耦合技术,光纤植入皮下,耦合接口 19、20 与皮肤表面平。方案包括用于保护皮上光纤路径 25、23 和与皮肤表面平的皮下光纤路径 19、20 耦合端口的帽状结构 21,平时贴附于皮肤表面,测量时打开。光学窗口的耦合方法应用中,光纤耦合端口露出皮肤表面,造成不便的同时也增加了感染的可能性,但其耦合效果较好。

[0059] 如图 6 所示,基于光学清透技术耦合方法的系统示意图。光纤耦合接口 19、20 位于皮下 200  $\mu\text{m}$  以内,不需要用以保护光纤接口的帽状结构。在皮下光纤对应的皮肤表面第一、第二标记处 30、31 涂抹设定浓度的生物兼容高渗制剂(如甘油,乙二醇等,或者某两种混合),约 5 分钟后,擦除皮肤表面的高渗制剂,从而消除皮肤表面镜面反射及皮下成分的散射作用,使皮下光纤所对应的测量部位对光的通透性增强,增强耦合效果。定位装置将皮上光纤 25、23 与皮下光纤 19、20 按照预先设定的标记进行隔皮对接。光学清透技术的耦合方法使光纤埋入皮下,不与外界接触,降低了感染的可能性,但其耦合效果一般。

[0060] 如图 2(a)、图 2(b) 所示,所述的光纤 ATR 传感器 5 是由多模光纤采用单环或多环的探头结构构成,环形设计体积小,满足传感器植入皮下要求,在有限的体积空间内扩展了有效工作长度,提高了光纤 ATR 传感器的测量分辨率。多模光纤材料选择卤化银,卤化银在中红外波段吸收很小,易弯曲。根据朗伯-比尔定律可导出葡萄糖吸收峰下的最佳光程长,最佳光程下可获得较高的灵敏度和较小的探测极限。单波长下的最佳光程由公式  $l_{\text{optimal}} = 1 / \sum \epsilon c$  决定,其中  $\sum \epsilon c$  指溶液中所有物质在此波长的消光系数与其浓度乘积之和。直线型光纤全反射次数有限,因此本发明采用将光纤按一定的曲率弯曲,在满足全反射条件下,增加全反射次数,从而达到增加光程长的目的,光纤的环形结构使其在有限的几何尺寸内获得较长的工作长度,使其植入人体成为可能。同时通过调整光纤 ATR 测头的环形结构,如半径、环形数等,可以获得不同的光程长,以满足系统检测需要的最佳光程长,从而提高系统测量灵敏度和精度。

[0061] 如图 3 所示,所述的光纤 ATR 传感器 5 的光纤 ATR 测头 18 置于微型腔体 27 内,所述的微型腔体 27 的前端为对小于等于葡萄糖的分子有选择通过性的具有生物兼容性的半透膜 16。

[0062] 所述的微型腔体 27 内设置有对葡萄糖分子具有特异性动态吸附能力和生物兼容性的水溶性聚合物。该聚合物可以吸附葡萄糖分子,对于组织液中其它分子无作用,实现了葡萄糖分子的选择性测量,同时增强了光谱信号强度,提高了测量分辨率。

[0063] 即,光纤 ATR 传感器 5 的光纤 ATR 测头 18 置于微型腔体中,腔体端口具有生物兼

容性的半透膜对小于等于葡萄糖的分子选择性通过,保护光纤 ATR 探头不被大分子粘附,延长其使用寿命。此外,微型腔体中置有对葡萄糖分子具有动态选择性吸附能力和生物兼容性的水溶性聚合物( $\times$ 表示)。通过水溶性聚合物对葡萄糖分子的动态平衡式吸附,一方面削弱和排除了组织液中其他物质成分对葡萄糖检测过程的干扰,实现了光谱信息的选择性检测;另一方面由于葡萄糖分子和聚合物分子的吸附结合,如图 3 中标注 14 所示的聚合物溶液,使得检测葡萄糖分子时获得的衰减全反射吸收光谱信号得到了增强和放大,提高了光谱检测的分辨率和灵敏度。

[0064] 本发明的基于光纤衰减全反射的植入式人体血糖浓度连续监测系统结构采用双光路设计,双光路消除光源功率波动引起的测量误差和系统测量原理如下所述:

[0065] 1,  $t_1$  时刻,参考和测量光路检测到的信号如公式 (1) 所示:

$$[0066] \quad I_s = \eta_1 \cdot T_b \cdot I_0 \quad \text{公式 (1)}$$

$$[0067] \quad I_r = \eta_2 \cdot I_0$$

[0068] 其中, $I_r$  和  $I_s$  分别为此时刻参考和测量光路的检测信号; $\eta_1$  和  $\eta_2$  分别为测量和参考光路的线性传递系数; $I_0$  为激光器此时的输出光强; $T_b$  为此时的测量样品的透过率。

[0069] 2,  $t_2$  时刻,参考和测量光路检测到的信号如公式 (2) 所示:

$$[0070] \quad I'_s = \eta_1 \cdot T_s \cdot I'_0 \quad \text{公式 (2)}$$

$$[0071] \quad I'_r = \eta_2 \cdot I'_0$$

[0072] 其中, $I'_r$  和  $I'_s$  分别为此时刻参考和测量光路的检测信号; $I'_0$  为激光器此时的输出光强; $T_s$  为此时刻测量样品的透过率。

[0073] 则两个时刻由测量样品的变化引起的信号变化量由下式决定:

$$[0074] \quad A_G = \ln\left(\frac{T_b}{T_s}\right) = \ln\left(\frac{I_s}{I'_s}\right) + \ln\left(\frac{I'_r}{I_r}\right) \quad \text{公式 (3)}$$

[0075] 公式 (3) 中的右项中的参数均为可以直接测量的参数,公式第二项当激光器在  $t_1$  和  $t_2$  时刻输出功率相同,既  $I'_0 = I_0$  时,其值为零。其含义为,若激光器输出功率稳定,则测量光路的检测结果,既公式 (3) 的第一项既为待测量的真实值;若激光器输出功率波动,公式 (3) 中的第二项,既参考光路的测量结果相当于功率波动的校正参量,结合测量光路的检测结果,可获得待测量的真实值。从而,参考光路的引入消除了光源的功率波动对系统测量结果的影响,提高了系统的稳定性和分辨率。

[0076] 本发明公开和揭示的所有组合可以通过借鉴本文公开内容产生,尽管本发明的组合已通过详细实施过程进行了描述,但本领域技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的装置进行拼接改动,或增减某些部件。具体地说,所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,他们都被视为包括在本发明精神、范围和内容之中。

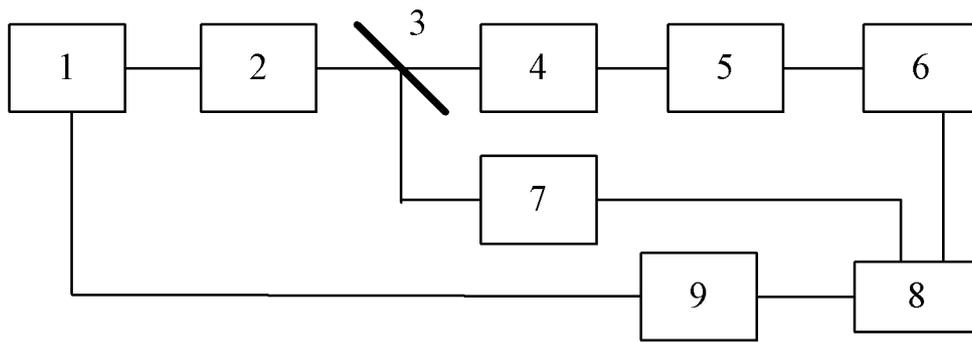


图 1

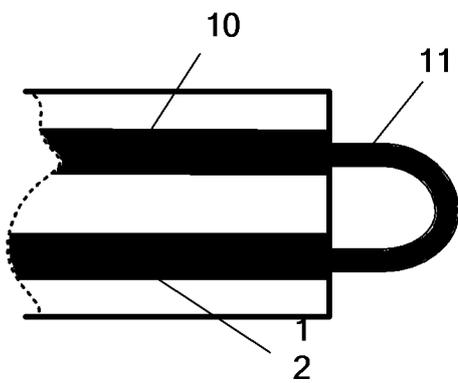


图 2(a)

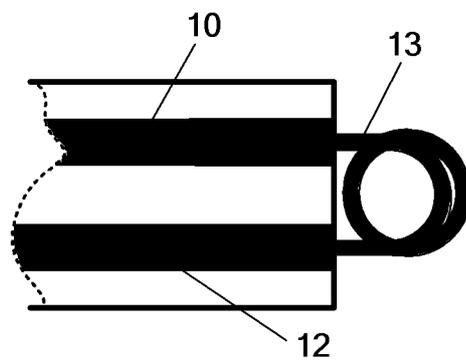


图 2(b)

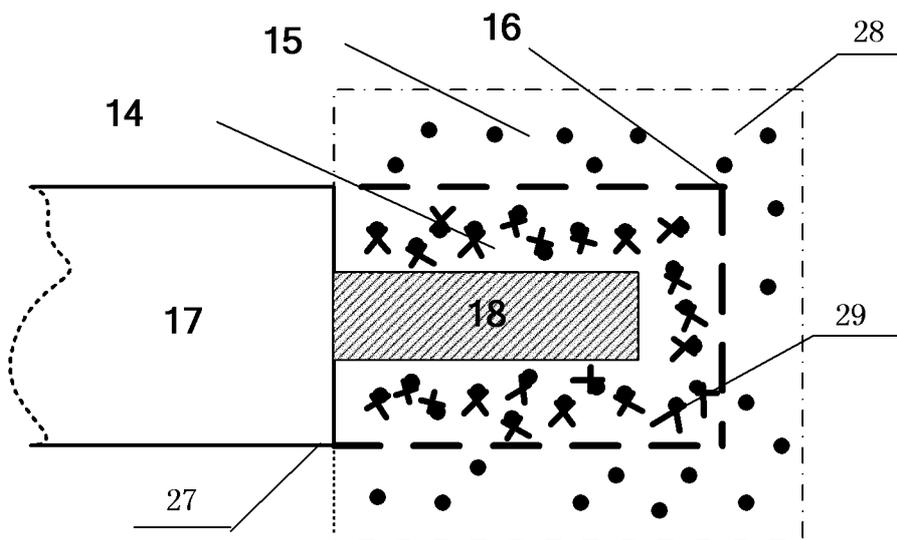


图 3

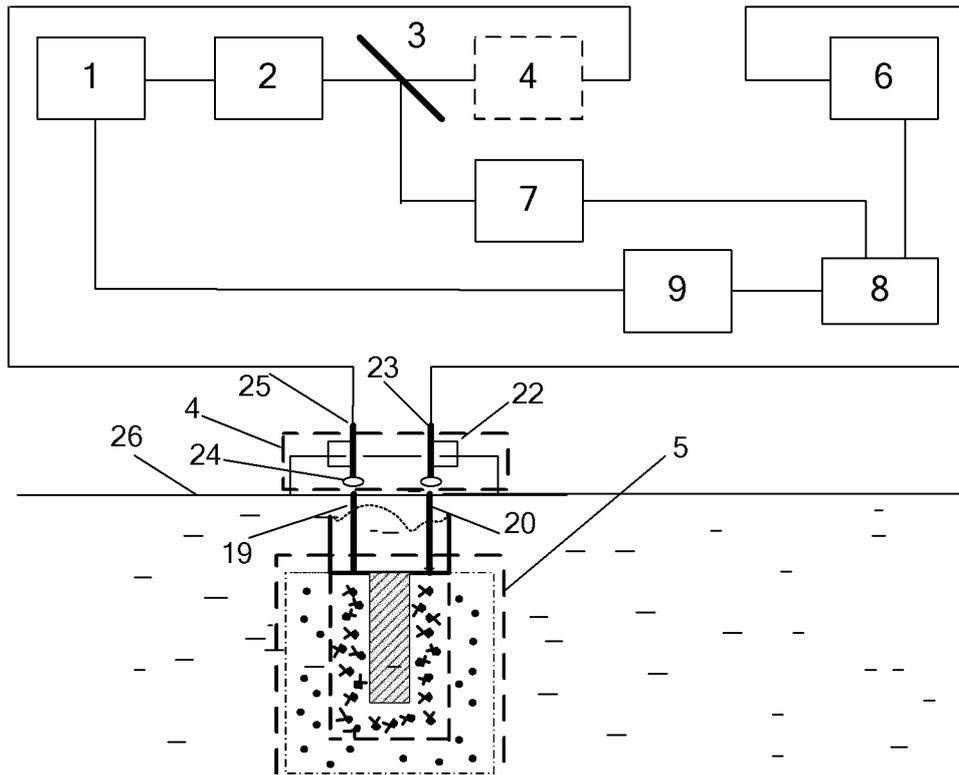


图 4

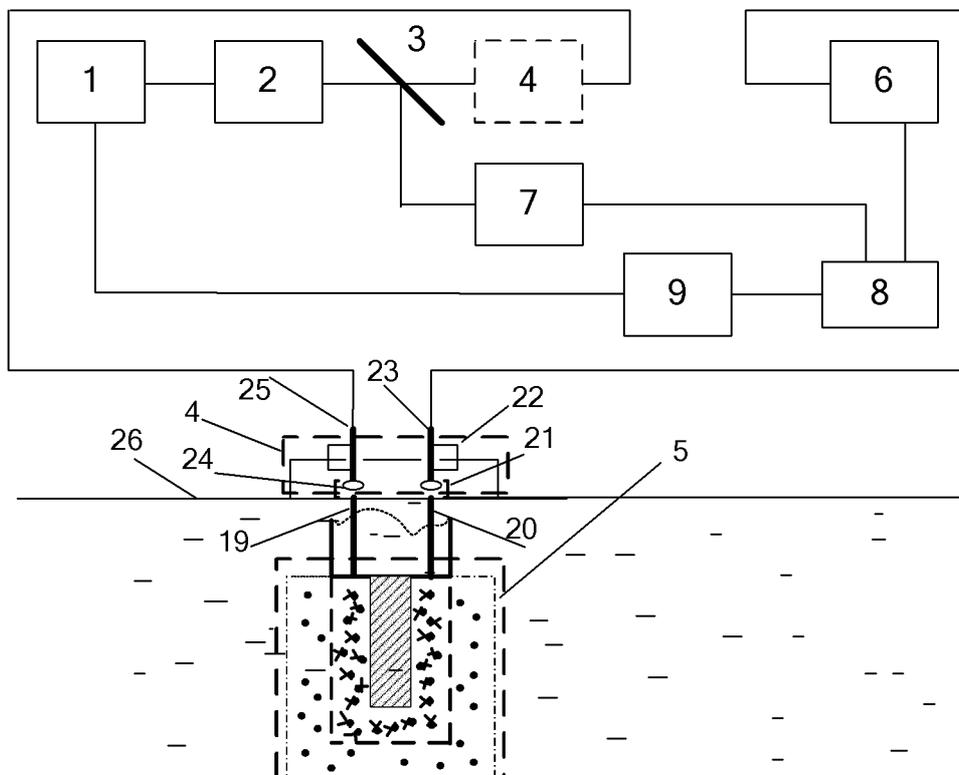


图 5

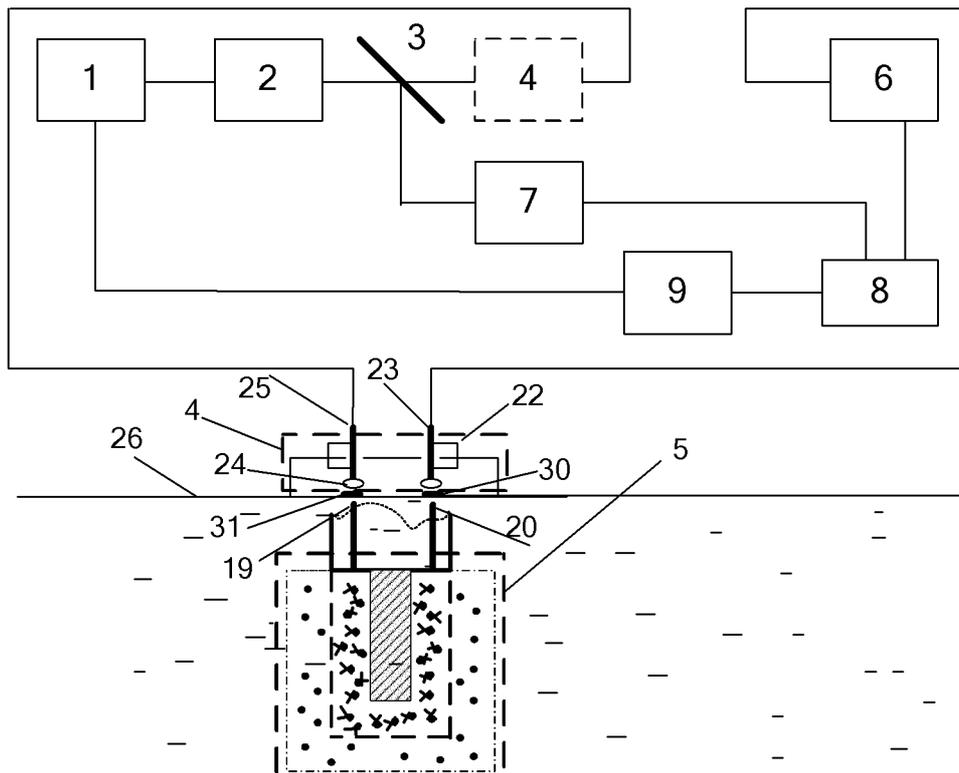


图 6