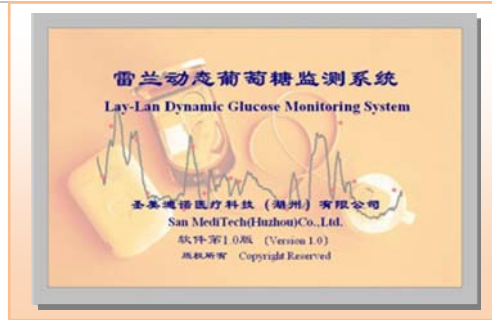


## 特别推荐

连续监测葡萄糖的方法及技术发展历史



## 连续监测葡萄糖的方法及技术发展历史

对血糖的连续监测分为两种方式，一是对病床上的重症患者的连续血糖监测，另一种是正常患者的用于日常治疗辅助的监测。前者对仪器的要求可以稍宽一些，属于特护病房的较大尺寸的系统，国外（70-90年代）曾有过一个“BIOSTATOR”系统，类似一个体外循环机，将患者的静脉血液经导管引入一个仪器，进行血糖在线测量后再经导管回注到患者体内，并可根据测得结果对胰岛素剂量进行调整，所以也被称为第一代“人工胰脏”。因其体积庞大，只能在病房内用于极重症患者，已经不再有人使用。后者则是更进一步意义上的连续监测，是指一般患者可以使用、不妨碍日常生活的轻

便携式仪器系统。美国的MINIMED公司在90年代初购买了Eli Lilly公司的皮下血糖传感器专利技术，并在1999年底得到FDA批准，上市名为CGMS®

（Continuous Glucose Monitoring System）的系统。该系统是一个便携式连续葡萄糖记录仪，可以记录三天的皮下组织液葡萄糖浓度值并可以下载后在电脑上做出连续血糖曲线。主要的不足之处是要求每天输入4个指血参考值对传感器进行校准，对患者来说可能嫌负担过多。

2001年FDA又批准了另一家公司（Cygnus）的GlucoWatch Biographer®手表式葡萄糖检测系统。该系统应用反向电泳原理以电

流透过皮肤迫使部分葡萄糖分子渗透到皮肤表层以外，然后用酶催化转化和电化学方法进行检测。传感器极化时间为3小时，然后每15-20分钟报一个新的葡萄糖浓度值，单个传感器有效使用时间12小时。虽然GlucoWatch是真正意义上的即时显示系统（15分钟一次），这个系统由于温度、出汗、运动等各种因素影响，时而有数据不全和不准确的现象。

### 目录

连续监测历史	2
连续监测方法	3
参考文献	4

在过去 20 年间出现过多种连续检测血糖的技术方案和验证系统，鉴于目前糖尿病扩展趋势之猛，已经成为世界规模流行病，世界上各医疗器械和医药国际型公司基本上都在涉足血糖监测领域，总投资超过数亿美元。从测量原理上分，大体上有如下几类：

**全植入型** 主要代表是美国的 MRG(Medical Research Group, 已经被 Medtronic 并购) 研发的全植入式人工胰脏 (Artificial Pancreas), 使用一个在静脉血管内植入的葡萄糖传感器, 曾经在法国和美国进行一定规模的人体试验, 但迄今仍属验证系统。另一家美国公司 Animas 曾研发过植入型固定在血管壁上的传感器, 据称不使用酶, 但至今无产品方面进展的报道。美国的 DexCom 公司一直在致力于研发一种腹部皮下长期植入型血糖传感器, 利用能促进组织和毛细血管再生的高分子膜材料作为传感器外膜来增加生物相容性。这几种技术平台都必须具备长期工作的稳定性 (因为植入过程需要麻醉手术及愈合过程), 并采用无线电发射的方式将数据传送到体外的数据处理显示仪器, 目前仍然都是处于临床验证阶段, 尚不具备产品要求的可靠性。后者 (DEXCOM) 于 2005 年 5 月宣布已经向 FDA 申报了一个称为“短期型”连续葡萄糖检测系统, 具体性能细节尚无报导。

**透过皮肤介入型** 前面提

及的 CGMS 是典型的将检测探头经皮肤介入皮下组织进行组织液葡萄糖检测的仪器。最新的进展当属美国的 Therasense 公司 (现属于 ABBOT LABS 公司) 研发的皮下植入型葡萄糖监测系统: FreeStyle Navigator, 它与 CGMS 在使用方法和整体构造上相似, 以一个针状传感器透过皮肤介入皮下组织, 检测组织液葡萄糖浓度, 不同之处是采用不同的酶催化反应检测机理

(Wired Enzyme), 不需要利用环境提供的氧来作葡萄糖反应的氧化剂, 排除了一种潜在的干扰因素, 根据该产品所公布的临床结果, 性能当属迄今最乐观的技术平台之一。但因为尚未上市, 所以实际性能及使用价值仍待用户和市场的评估。以上二例都属于直接在皮下组织内检测, 另有一类检测方法则是从组织液采样的角度来发展微介入或浅层介入的检测技术, 实际的测量步骤在皮肤外面完成。例如前述 GlucoWatch 手表式的原理实际上是以电流的方式介入皮肤, 使皮肤渗透性增加, 葡萄糖部分随组织液渗透至皮肤外然后被检测。其它如超声方法 (SONTRA, 美国)、激光微孔方法

(SPECTRX, 美国)、高压气体及微粒脉冲冲击皮肤 (POWDERJECT, 英国) 产生渗透性的方法, 这些都属于透过皮肤采集组织液样品, 然后必须另由高性能传感器来完成测量步骤才能形成一个监测系统。这种采样

方式需要解决两个方面的问题: 一是不同个体以及不同部位采样的均匀性和重复性; 二是持续监测时必要的渗透物流稳定性。迄今为止虽然有许多种方案, 但其本质上的可行性仍然需要验证。

**非介入型** 非介入型曾经是最具吸引力的监测方法, 它的最典型代表是 1980 年代后期至 1990 年代间吸引了大量资金和注意力的近红外光谱方法

(NIR) (FUTREX、BIOCONTROL 等美国公司)。利用葡萄糖分子在红外光谱区有微弱吸收的特性, 对不同波长处的红外吸收光谱, 应用一种称为 CHEMOMETRICS 的数学模式进行多层次的复杂计算, 得出葡萄糖的浓度值。困难在于信号极弱, 在人体组织和血液的复杂背景下将葡萄糖浓度信号区分出来需要解决一些非常复杂的问题。另外, 非介入型还有过多种其它化学物理模式, 如超声波、热共振、红外散射、甚至将隐形镜片的离子晶格变化应用于眼表面液体测量等, 这些方法在原理上不具备足够的专属性和选择性, 所以实际上成为可靠产品的可能性也待进一步验证。



连续监测葡萄糖的方法

连续监测葡萄糖的方法

检测技术的可行性

作为一个在化验室以外环境使用的测试技术，其采样方式和测定方式必须能够符合不同患者使用者群体的不同知识程度、环境影响、生理差异等诸多因素。所以采样和测量方法的均匀性和稳定性是一个产品的必要的前提，目前的诸多透过皮肤采样然后在皮外检测的模式需要在复杂的生活环境中同时解决这两个问题，其可行性

仍然有待验证。另一方面，根据现在前沿产品的状况来看，自 CGMS, GlucoWatch, 到 FreeStyle Navigator 和 DexCom 产品，全部采用酶反应提供选择性，再由电化学方法完成化学-物理信号转化。不使用酶的各方法尚无真正确认的可靠性结论。最近 (2005.8.12) FDA 批准了 Medtronic 的 Guardian RT 即时显示型产品，它属于前面提及的 CGMS 的后续产

品，能够即时显示并具有高低血糖报警功能。因为实际上二者使用同一个传感器，其准确性和临床实用价值还有待实际使用的验证。

对连续血糖监测仪器的准确性要求

由于迄今为止还没有普及型的可靠连续血糖仪器，临床上只有单次分立的血糖测量数据作诊断和治疗的依据，因此对单次测量的准确性也有若干公认的评价标准。

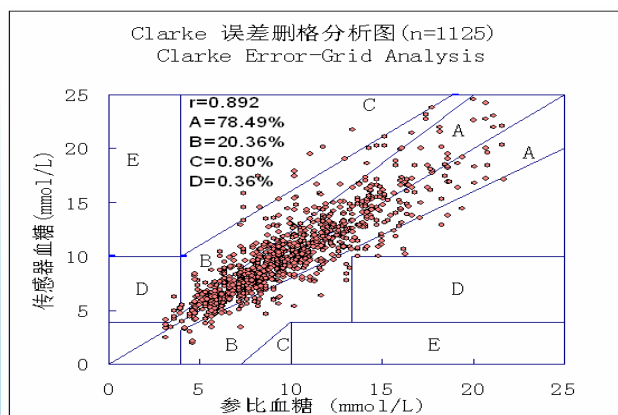
一般方法是将一种新的仪器与另一种已知的准确方法对同一组血液样品进行测定，比较结果的偏差和相关性，国际上最常用的标准参比仪器是 YSI 葡萄糖分析仪 (Yellow Spring Instrument, Glucose Analyzer)，该仪器是酶电化学生物传感器的最早发明者之一 Clark 博士发明的应用葡萄糖氧化酶和电化

于生物传感器仪器的产品，该仪器可以测定包括血液等各种液体样品的葡萄糖浓度，对全血和血浆、血清都有经过验证的准确性。现在通用的医院化验室大型生化分析仪也具备足够的可靠性和准确性，可以用来做血液样品标准参比血糖的测定。

偏差和相关系数是对一个测定方法准确性的绝对评估，在临床实用上又有一个称为 Clarke 误差删格分析 (Error Grid Analysis) 的准确性评估方法，是由一名医生 (W.L.CLARKE) 及同事引入的对单次自测血糖准确性的评估方法，将 X-Y 坐

标散点相关图，根据各不同浓度区域的临床重要性及其可能引起的治疗方法误差的程度分为 A、B、C、D、E 等区，A 区的数据点是临床准确，B 区认为是可接受的准确，C、D 等区域则是有可能引起错误结论或决定的结果。两者比较之下，有些在一般偏差评估方法中“不准确”的测定结果在 CLARKE 方法中则具备足够的临床意义。例如一个测定值为 3mmol/L 的血糖值相对于标准值 2mmol/L 的偏差是 50%，但其临床意义 (低血糖) 却是 100% 的准确，所以在 CLARKE 图中它属于 A 区。

典型雷兰临床数据的 CLARKE 误差分析相关图



(1) DCCT, Diabetes Control and Complications Trial, 美国 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)) 组织进行的始于 1983 年长达 10 年的关于糖尿病及并发症的多医学中心研究项目。

(2) UKPDS, United Kingdom Perspective Diabetes Study。英国进行的始于 80 年代并仍在进行的长达 20 年的大规模糖尿病及并发症研究项目。

(3) Kessler L, et al, on behalf of the GRAGIL group. 2002. **Reduction in blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation.** Diabetes Care 25:2256-2262.

(4) Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. 2002. **Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers.** Diabetes Technology & Therapeutics 4:607-613.

(5) Zavalkoff SR, Polychronakos C. 2002. **Evaluation**

**of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated glucose values using a continuous subcutaneous sensor.** Diabetes Care 25(9):1603-1606.

(6) Kaufman FR, et al., **A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects.** Diabetes Care. 2001 Dec;24(12):2030-4.

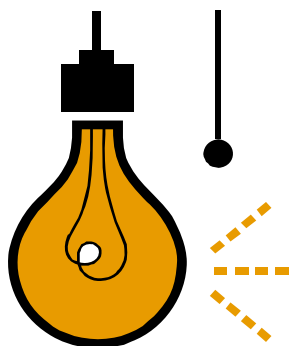
(7) Bruce W. Bode, MD, et al., **New Opportunities for Therapeutic Changes With Continuous Glucose Sensing**, Diabetes Spectrum, Volume 13 Number 3, 2000, Page 171

(8) Satish K. Garg, et al., **Correlation of Fingerstick Blood Glucose Measurements With GlucoWatch Biographer: Glucose Results in Young Subjects With Type 1 Diabetes**, Diabetes Care, Oct, 1999

(9) Sontra Medical Corporation, **SonoPrep Ultrasonic Skin Permeation Device Enables Continuous Transdermal Glucose Monitoring.** News Release, Nov. 1, 2004.

(10) Satish K. Garg, MD<sup>1</sup>, Sherwyn Schwartz, MD<sup>2</sup> and Steven V. Edelman, MD<sup>3</sup>, **Improved Glucose Excursions Using an Implantable Real-Time Continuous Glucose Sensor in Adults With Type 1 Diabetes**, Diabetes Care 27:734-738, 2004.

(11) Clarke, W.L., et al., **Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose**, Diabetes Care, 1987 Sept-Oct, 10(5), 622-8.



圣美迪诺医疗科技（湖州）有限公司荣誉发行  
浙江省湖州市青铜路 699 号  
电话：572-2605200  
<http://www.hzsmtc.com>

