人体血液与组织液中葡萄糖浓度延迟关系的研究进展

石　婷　栗大超　李国卿　徐可欣

一、研究血液与组织液中葡萄糖浓度延迟关系的意义

由遗传和环境因素相互作用而引起的糖尿病是目前世界上最常见的慢性病之一，如果得不到有效的治疗，会引起体内胰岛素绝对或相对分泌不足，以及靶组织细胞对胰岛素的敏感度降低，从而引起蛋白质、脂肪、电解质和水等一系列代谢发生紊乱，进一步引发一系列的全身性综合病变。现在的医学技术还没有彻底根治糖尿病的有效方法，血糖的连续监测是糖尿病患者诊断和治疗的重要方法。通过对血糖的连续监测，一方面可以连续获得24h血糖动态变化图谱，准确定位血糖波动点，为医生提供全面的、丰富的分析诊断信息。另一方面可以根据血糖的实时、动态变化情况，调节和控制胰岛素用量，实现胰岛素泵的闭环控制，取得最佳个性化治疗方案。

糖尿病检测的方法主要有三大类，有创、无创和微创血糖检测方法。目前的糖尿病检测主要依靠的是有创测量，有创血糖检测方法离不开有创的取血过程，即通常需要从患者的静脉或指尖处取血，然后依靠化学等方法，测定患者血液中葡萄糖的浓度，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，无法反映患者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。近年来，为了更好地实现血糖的连续监测，无创血糖连续监测方法和微创血糖连续监测方法逐渐发展起来。无创血糖检测方法是基于各种光学技术的无创伤的检测皮肤组织中的葡萄糖浓度，间接反映血糖浓度的方法。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。微创血糖检测方法是通过微创伤的方式，检测人体皮下组织液中的葡萄糖浓度，间接反映人体血糖浓度的变化。从检测方式来看，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中的葡萄糖浓度，一类是将微型传感器以微创伤的方式直接植入皮下，实时在体检测皮下组织液中的葡萄糖浓度。无创、微创血糖检测方法相对于有创检测方法最大的优点是可以实现血糖的连续监测，因此这两种方法是近年来人体血糖连续监测方法的研究热点。

无创、微创血糖连续监测方法可以实现血糖浓度的连续监测，但它们都是基于组织液中葡萄糖浓度检测的连续监测方法。现代医学研究表明，皮下组织液内的葡萄糖浓度与血液中的葡萄糖浓度间存在高度相关性，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，但组织液中葡萄糖浓度并不能完全等同于血糖浓度，尤其在葡萄糖浓度快速变化时它们之间存在延迟关系。

二、延迟关系产生的机制

延迟关系的产生是由葡萄糖分子在体内的循环、运输、利用所引起的。葡萄糖是一种重要的碳水化合物，是人体细胞获取能量的重要来源。葡萄糖是在人体内循环变化的。例如，血浆中的葡萄糖分子可以通过血管的细胞壁进入组织液，组织液中的葡萄糖分子一方面可以再返回到血浆中，另一方面可以被组织液中的细胞所消耗。为了避免高血糖或低血糖事件的发生，人体内的调节机制会使葡萄糖浓度保持在一个特定范围内。这些调节机制分泌的激素可以使无论血液中的葡萄糖还是组织液中的葡萄糖达到一个自我平衡状态。这些调节机制包括，胰岛素的分泌、糖原分解和神经系统调节等。因此，血液中葡萄糖浓度的变化与组织液中葡萄糖浓度的变化确实是具有相关性的，但又不完全相等，并且也不是一个线性的关系，这些人体内调节机制的存在使得它们之间存在一定的延迟。

目前的研究普遍认为，动物和人体的组织间液葡萄糖浓度变化并不能完全反映血液葡萄糖浓度变化，

基金项目：国家自然科学基金资助项目（30800239，61176107）；天津市科技支撑计划重点项目（11ZCKFSY01500）

作者单位：300072　天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室
通讯作者：栗大超，电子信箱：dchli@tju.edu.cn

两者的变化在时间和绝对数值上均存在差异[1]。虽然组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度呈显著正相关，但有研究认为，在血糖改变时，无论是葡萄糖水平快速上升还是快速下降的过程，两者之间达到动态平衡存在显著的时间差异[2]。Boyne 等[3]认为组织间液葡萄糖变化落后于血糖约 4 ~ 10min，也有报道认为组织间液葡萄糖变化先于血糖改变[4]。对于静脉注射胰岛素后血糖与组织液中葡萄糖的变化关系，Aussedat 等[5]认为静注胰岛素后，内源性的糖异生被抑制，细胞摄取葡萄糖增加，血糖迅速下降，组织液中的葡萄糖亦减少。

三、血液与组织液中葡萄糖浓度延迟关系的研究进展

目前的延迟关系研究中涉及三方面的内容：①延迟关系模型的建立，即如何用公式模型等定量的描述血糖浓度与组织液中葡萄糖浓度之间的延迟关系；②可靠准确的葡萄糖浓度测量方法，延迟关系模型的建立，以及其中模型中生理参数的确定，都需要能同时获得血糖浓度和与之对应的组织液中的葡萄糖浓度的测量方法，另外还需一种测量方法可以测得葡萄糖分子在组织中的分布情况；③延迟关系模型如何应用于无创、微创血糖连续监测方法中。

1. 延迟关系模型建立方面：目前很多研究机构对组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度之间的延迟关系模型进行了研究。Schmidtke 等[6]最早根据葡萄糖分子在血管与组织间的质量传输理论提出了一种延迟关系模型，但葡萄糖分子在血管与组织间的物质交换包括两部分，一部分是葡萄糖分子透过毛细血管壁在血管与组织间的物质交换，另一部分是葡萄糖分子在组织中的扩散运动，葡萄糖分子的这两部分运动造成了组织液中葡萄糖浓度与血糖浓度之间的延迟关系，而提出的延迟关系模型只考虑了第一部分的运动，并没有考虑葡萄糖分子在组织中的扩散运动，所以该模型没有完整的反映两种葡萄糖浓度之间的延迟关系。

Rebrin 等[2]和 Rebrin 等[7]以人体皮肤组织为模型，对上述基于质量传输理论的延迟关系模型进行了进一步的讨论，讨论是否可以通过该模型实现检测到的组织液中的葡萄糖浓度来代替表示血糖浓度，同时试图通过实验的方法确定延迟关系模型中的生理参数，但一方面延迟关系模型中待定参数的生理意义不明确，另一方面测量组织液中葡萄糖浓度的方法与测量血糖浓度的方法不同，由于测量方法各自系统误差的影响，所以无法准确的确定模型中的参数。

Koutny 等[8]在上述延迟关系模型的基础上，利用数学方法对模型公式进行变化，同时利用计算机模拟的方法、黑盒原理讨论了其中参数的确定方法，但未深入讨论葡萄糖分子在血管与组织中的生理运动，未能准确的确定其中的生理参数。

综上所述，延迟关系模型中存在以下共性问题，一方面延迟关系模型没有全面反映组织液中葡萄糖浓度与血糖浓度之间的延迟关系，延迟关系反映在时间、空间和数值上，上述模型只是就其中的时间关系进行了讨论；另一方面没有准确的确定延迟关系模型中生理参数的数值。

2. 延迟关系测量方法方面：目前延迟关系研究中，测量组织液中葡萄糖浓度的方法主要是通过皮下植入酶电极传感器进行测量，酶电极上的葡萄糖氧化酶与组织液中的葡萄糖发生反应产生电流，通过电流变化反映葡萄糖浓度变化。Boyne 等[3]、Nielsen 等[9]和 Kochan 等[10]都采用 Medtronic 公司的连续监测血糖仪，基于这种方法测量了组织液中的葡萄糖浓度。但是当把酶电极传感器植入体内测量时，会受到人体生物电的影响，造成检测电流零点漂移，导致测量不准确，另外，酶电极长时间置于皮下，体内蛋白质等物质会在其表面产生包裹，阻碍葡萄糖分子与酶电极的反应，也会导致测量不准确。因此在实际应用中，为了提高测量准确性，每天必须输入至少 4 个血糖值来校正测量结果，校正点越多，测量结果越准确。因此，这种方法测量得到的值并不是组织液中葡萄糖浓度的真实值，而是经过血糖值修正的反映体内葡萄糖浓度变化趋势的值。将这种方法测量得到的葡萄糖浓度值作为组织液中葡萄糖浓度的真实值，应用于延迟关系的研究中，会造成很大的测量误差。当前，实时、连续、准确地测量组织液中葡萄糖浓度的真实值仍是一个国际性难题。

目前测量组织液中葡萄糖浓度对应时刻血糖浓度的主要方法有静脉取血、指尖取血等。Schmidtke 等[6]和 Boyne 等[3]通过静脉取血，分别用美国 YSI 公司的 2300 型葡萄糖分析仪和 2700 型葡萄糖选择分析仪测量了血糖浓度。这种方法可用来准确测量血糖浓度，但静脉取血量每次为 250μl，取血量大、不易于实现连续测量。Koschinsky 等[11]和 McGarraugh 等[12]用便携血糖仪指尖取血测量了血糖浓度。由于试纸条的特性差异，测量误差比较大，无法准确获得血糖浓度值。综上所述，当前延迟关系的研究中，测量组织液中葡萄糖浓度的方法，与测量血糖浓度的方

法不同,它们在测量过程中存在各自的系统误差。若把上述方法得到的测量结果用于生理参数确定与延迟模型建立中,无法消除两种测量方法各自的系统误差,这将严重影响延迟关系的预测精度。因此,在当前延迟关系的研究中迫切需要提出一种新的测量方法,在实时、连续、准确地测量组织液中葡萄糖浓度的同时,还可以测量对应时刻的血糖浓度,这同样是一个国际性难题。

3. 延迟关系模型应用方面:由上可知,目前有些研究机构已经对延迟关系模型进行了讨论,但如何将延迟关系模型应用于无创、微创血糖连续监测方法中的研究几乎没有。组织液中葡萄糖浓度与血糖浓度之间的延迟关系确实存在,若不消除这种延迟误差的影响,该延迟误差将成为无创、微创检测方法的系统误差,影响测量结果的准确度,导致错误的指导胰岛素用量,造成人为增加患者发生高血糖或低血糖状况的风险。

目前微创血糖连续监测方法应用较为广泛的是CGMS 仪器,实际应用时,考虑到了延迟误差的影响,因此 CGMS 仪器对测得的组织液中的葡萄糖浓度值进行了 10min 固定的延迟时间校正,这其中潜在的假设是组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度梯度是恒定的,但这个假设实际上是不成立的,糖尿病患者的血糖发生变化时,或是由于吃饭等外在因素引起的葡萄糖水平快速变化时,组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度之间的浓度梯度也是变化的,非恒定的,因此基于这个假设进行的延迟误差校正,不仅没有达到校正测量方法本身延迟关系误差的目的,还有可能引起更大的系统误差。另外延迟关系不仅表现在时间关系上,还表现在数值上,此校准方法并没有考虑两种葡萄糖浓度数值上的延迟关系,并未对葡萄糖浓度数值上进行任何延迟误差校正。

目前关于延迟关系模型在无创连续血糖监测方法中的应用研究较少。Barman 等曾把质量传输模型应用于无创血糖监测方法中,提出了 PC - DCC (precalibration dynamic concentration correction) 和 PP - DCC (postprediction dynamic concentration correction) 模型来动态校正延迟误差对无创血糖连续监测方法测量精度的影响[13,14]。这样延迟误差的校正方法是基于质量传输模型这个延迟关系模型建立的,由上述阐述可知,这个延迟关系模型本身存在建模不准确的问题,没有完全准确的反映组织液中葡萄糖浓度与血糖浓度之间的延迟关系,因此用此延迟关系模型来校正无创血糖连续监测方法时,没有达到完整的校正延迟误差的目的,只是对延迟误差中的部分误差进行了校正,仍然没有完全消除测量方法中的延迟误差。

延迟关系的研究对人体连续血糖监测的研究具有重要意义,是人体连续血糖监测方法应用于临床诊断的研究基础。补偿延迟关系的影响,才能真正意义上的实现人体连续血糖监测方法的实际临床应用。

参考文献

1 Kulcu E. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects [J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2405 - 2409

2 Rebrin K, Steil GM, Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? [J]. Diabetes Technol Ther, 2000, 2(3): 461 - 472

3 Boyne MS. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor[J]. Diabetes, 2003, 52(11): 2790 - 2804

4 Sternberg F. Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose? [J]. Diabetologia, 1996, 39(5): 609 - 612

5 Aussedat B. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 278(4): E716 - 728

6 Schmidtke DW. Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(1): 294 - 309

7 Rebrin K. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring[J]. Am J Physiol, 1999, 277(3 Pt 1): E561 - 571

8 Koutny T. Estimating reaction delay for glucose level prediction[J]. Med Hypotheses, 2011. 77(6): 1034 - 1047

9 Nielsen JK. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1635 - 1649

10 Kochan AM. Glycemic index predicts individual glucose responses after self - selected breakfasts in free - living, abdominally obese adults [J]. J Nutr, 2012, 142(1): 27 - 32

11 Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L. Glucose sensors and the alternate site testing - like phenomenon: relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals[J]. Diabetes Technol Ther, 2003, 5(5): 829 - 842

12 McGarraugh G. Physiological influences on off - finger glucose testing [J]. Diabetes Technol Ther, 2001, 3(3): 367 - 376

13 Barman I. Accurate spectroscopic calibration for noninvasive glucose monitoring by modeling the physiological glucose dynamics[J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(14): 6104 - 6114

14 Barman I. Turbidity - corrected raman spectroscopy for blood analyte detection[J]. Analytical Chemistry, 2009, 81(11): 4233 - 4240

(收稿日期:2013 - 04 - 17)
(修回日期:2013 - 05 - 02)