



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480032076.7

[43] 公开日 2006年12月6日

[11] 公开号 CN 1874720A

[22] 申请日 2004.9.2

[21] 申请号 200480032076.7

[30] 优先权

[32] 2003.9.3 [33] US [31] 60/500,102

[32] 2003.10.11 [33] US [31] 60/510,769

[86] 国际申请 PCT/US2004/028964 2004.9.2

[87] 国际公布 WO2005/084534 英 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.28

[71] 申请人 生命修复国际股份有限公司

地址 美国内华达州

[72] 发明人 B·C·范 A·A·帕

R·M·巴伦西亚 D·博勒拉

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范征

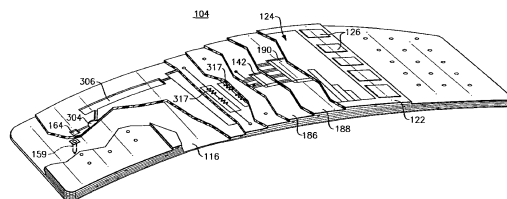
权利要求书 2 页 说明书 44 页 附图 50 页

[54] 发明名称

个人诊断装置和相关方法

[57] 摘要

此个人诊断装置包括诊断贴片(生物贴片)和交互医疗手镯(生物手镯),其带有一个皮肤/贴片界面,至少一个分析层,一个信号处理层和一个用户输出界面。此交互式诊断装置的实施例可以包括微流体回路,其包含反应腔,分析腔,混合腔及各种进行各种透皮的血液或汗的测试的预置的化学试剂或反应物。流体回路的样品收集腔可以包括刺入皮肤表面通过接近表皮的毛细血管获得血液样品的最小侵入细管。个人诊断装置替代实现可以配备由逻辑处理,输入/输出装置,声学麦克风,低温回路,嵌入式处理器,电子控制电路和电池电源或用电能的光电源。



1. 个人诊断装置，包括：
 - 用来从用户采集流体样品的样品采集层；
 - 处理从用户获得的流体样品的流体样品层，该流体样品层与所述样品采集层处于流体交换中；
 - 探测由所述流体样品处理后得到的诊断结果的构件；和
 - 显示所述诊断结果的构件。
2. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括至少一个含有压缩气体的腔。
3. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括至少一个真空腔。
4. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括疏水性表面来减弱流体的流动。
5. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括亲水表面来促进流体流动。
6. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括扬声器来给该用户提供反馈。
7. 根据权利要求1所述装置，其特征在于，它还包括一个逻辑处理系统。
8. 根据权利要求7所述装置，其特征在于，还在所述逻辑处理系统中包含一个互联网地址。
9. 个人诊断装置，包括：
 - 可以从用户周围环境采集空气样品的空气样品采集构件；
 - 用来测量空气样品中至少一种特定污染物的构件；
 - 用来从用户获得流体样品的流体样品采集层；
 - 用来处理所述从用户获得的流体样品的流体样品层，它和所述样品采集层保持流体交换；
 - 用来探测从所述流体样品处理的检验结果的探测器；和
 - 和显示器件用来显示所述测试结果。
10. 根据权利要求9的装置，其特征在于，它还包括带有TCP/IP的逻辑处理系统。
11. 根据权利要求9的装置，其特征在于，它还包括发送器和接收器一起来提供所述用户位置的遥感信息。
12. 根据权利要求9的装置，其特征在于，它还包括用来处理所述探测器探测到的所述诊断结果的处理器。
13. 根据权利要求12的装置，其特征在于，其处理器根据用户的医疗状态产生输出信息。

14. 根据权利要求13的装置，其特征在于，它还包括内存来存储所述输出信息。

15. 一种使用个人诊断装置的方法，该方法步骤包括：

对用户使用某一个个人诊断装置；

允许所述个人诊断装置从用户获得生物样品；

在个人诊断装置中处理生物样品来获得用户的医疗和健康信息；

将所述信息传送到接受设备；和

显示和所述医疗信息相关的输出结果。

16. 根据权利要求15所述方法，还可包括将输出信息在所述传送步骤进行前先保存到所述个人诊断装置中的步骤。

17. 根据权利要求15所述方法，其中所述接受装置是所述个人诊断装置。

18. 根据权利要求15所述方法，其中所述接受装置是个人电脑。

19. 根据权利要求15所述方法，其中所述接受装置连接到一个通讯网络中。

20. 根据权利要求15所述方法，其中生物样品是血液。

个人诊断装置和相关方法

发明的背景

1.发明领域

此项发明总体上和个人诊断装置例如皮肤贴片或者诊断手镯相关，特别地说，是和交互式粘性皮肤贴片和医用诊断手镯相关。更具体地说，这项发明是与具有一个皮肤/贴片界面、并至少有一个分析处理层和用户输入和/或用户输出界面的交互式粘性皮肤贴片和个人诊断手镯相关的。

2.综合讨论和相关技术

在此之前，典型的皮肤贴片主要是用于人体的一种被动的药物释放装置。这样的例子包括，用于戒烟的尼古丁贴片和通过控制晕海宁(Dramamine)的使用剂量来减轻晕船症状的晕船贴片。

用于诊断的目的医学监视装置是很多的。这些广为人知的装置包括X光机,超声波装置,可以综合平行的X射线断层摄影来产生物体的三维模型的计算机层析X射线摄影仪(CAT),通过记载心脏的电信号来研究心脏疾病的心电图(ECG/EKG)监视系统,用于脑映射和神经反馈的脑电图(EEG)系统,和用于脑成像和相关分析的正电子发射断层摄影(PET)。

更特别的是,有几位科学家,例如 Sarussi 等、Conn 等及 S.Berlin 对相关的技术有很大的贡献。Sarussi 等在美国专利申请号2003/0229276中公开的装置是对这样的贡献的很好的说明。这一专利申请中公开了一种具有微处理器用来监视血液成份的装置。在一种实现中,这个装置包含一个可以在血液的某种成份低于某一预先决定的水平时自动触发的警报器。在其它的实现中,这个装置可能包含一个显示器件,可以显示输出的信号或者携带者得健康状态。Sarussi 的装置可以放置在一个和皮肤表面附着的仪器盒中。这个装置还可以包含一个光源,例如一个发光二极管(LED)。

美国专利申请号2002/0004640(Conn 等)中公开了一种测量出现在一种生物系统中的目标化学分析物的浓度的装置,这个装置中包含有用在皮肤上的传感器。在这个装置的一个具体实现中,分析物是通过离子泳的方法来提取。通过在收集器中加入包含和特定分析物反应的酶,可以产生可探测产物,这样分析物就被检测到了。此项发明也使用了微处理器。

在授权给 Stuart Berlin 的美国专利号 6,585,646 的公开里,介绍和讨论了一种皮肤贴

片，这种皮肤贴片可以用来收集和发现在分泌的汗水中的特定的生物标志，而这些标志可以证明各种不同疾病的存在。在一个实施例中，**Berlin** 贴片包含单克隆抗体或者其它化合物，它们在和特定的生物标记反应之后会产生一个可见的信号。在另外的一个实施例中使用了一个电子传感器。

在美国专利号**6,251,083**(Yum等人)中公开了一种用于体液分析的一次性贴片。这个贴片包括一个皮肤界面层，界面层里有一个用来附着皮肤的附件，许多测试区域，和一个指示剂系统，指示剂系统是利用分光光度的变化来检测被测物的存在和浓度的。在其中使用的试剂可以包括指示剂颜料。在这里所使用的指示剂可以包括指示剂染料。

在美国专利号**5,443,080**(D'Angelo 等人)中公开了一种带有一个有皮肤界面膜层、一个化学反应物层、一个显示色彩反应的指示器、和一个电光解释器的装置。

在由 **Peck** 发表的美国专利号**4,821,733** 中公开了一种皮肤检测系统，它可以检测移动到皮肤表面的目标物质。用一个附着构件用来把系统附在皮肤表面。探测到的信号能以颜色变化的形式来产生。在一个实施例中，这一系统用来在皮肤的表面上发现乙醇。

在 **Berner** 等发表的美国专利申请号**2002/0091312** 中公布了一种装置和方法，当这种装置和皮肤或粘膜表面保持有效接触时，可以测量生物系统中分析物的浓度。分析物是利用离子泳抽样的方法，透过皮肤来提取的。该装置还包含一个用来获得可探测的特定分析物的信号传感构件，和一个用来实现一个或更多测量周期的微处理器。

由 **Phillips** 发表的美国专利号**4,732,153** 中公开了一种剂量计，它是被附在皮肤上来收集皮肤表面的物质。当收集的物质和存储在贴片中的化合物发生反应的时候，这个装置可以产生一种可观测到的颜色变化。化验就可以在皮肤剂量计中进行。

作为一个在此提到的技术贡献的例子，在美国专利申请号**2002/0099308** 中公开(**Bojan** 等)了一个多层设备，这个设备可以收集和检测间质流体中的被检测物。这个设备包括一个皮肤接触层和用来探测或测量分析物的一个探测层。一个光源被用来透过皮肤吸取间质流体。在授予 **Long** 等的美国专利权号**6,479,015** 中公布了一种带有指示层的皮肤贴片，它在有乳酸盐存在的情况下会改变颜色，另外，在欧洲专利号**1262559**(**Deigner** 等)中也公开了一种皮肤贴片，它包含一个附着构件和一个试剂层。

尽管和此项发明相关的技术有许多进展，但是并没有任何具有交互式皮肤贴片或诊断手镯性质的个人诊断装置被提出。这种装置应当包括皮肤贴片界面、至少一个分析处理层、集成处理器或计算机和一个用户输入和/或输出界面。这个输入输出界面综合了微机电系统(MEMS)、生物微机电系统(bio-MEMS)、纳米技术的优点，提供给病人或者病人看护多样的实时的病人信息或结果，而这些都不需要专业医疗人员的参与与干涉。

因此，随着微机电系统(MEMS)和生物微机电系统(Bio-MEMS)及相关的微系统和纳米系统的到来，具有贴片或手镯性质的集成交互式个人诊断装置是非常需要的。普通用户可

以非常容易的利用它进行多种多样的临床测试，而这些测试，通常需要复杂的医学实验室设备或者要去医院才能进行，而这通常意味着随之而来的时间延误，因为血液或尿液样品必须由实验室来处理。

作为对现有技术和相关仪器和方法的重要进步，本发明为这种嵌在交互式贴片或生物贴片中的个人诊断装置提供了多样的实施例。而在这里提到的贴片应具有皮肤贴片界面，至少一个分析或者处理层和一个集成了微机械系统、生物微机电系统和/或相关的微系统或纳米系统的用户输出界面。病人可以通过皮肤接触的方式使用这一装置，实时的进行多样的测试。生物贴片在实现中具有许多集成的灵活的层，从而使之成为一个轻质的可粘连的应用交互式皮肤贴片。本发明和它的实施例也可以实现于硬的或半硬的容器中或者家用的类似手镯式的装置，我们在这里称之为“生物手镯”。另外，本发明并不只限于用于人体。某些实施例可以直接用于动物来实现某些特特定需要，例如牲畜、饲养或者奶制品工业。

发明目标和总结

本发明是一种具有皮肤界面层，一个或更多的分析处理层和用户输出层的个人诊断装置。根据本发明，贴片和手镯可以进行许多原位测试，这使用了微电子机械系统(MEMS)和相关微和纳米技术。在一个或更多的实施例中，贴片包括一个粘连层用来附着到皮肤上。它还可能包含一种用来收集透皮生物样品，例如血液和汗的构件。收集来的样品可以经过一次或更多的实时的定性或定量的分析来检测和监控身体的生理变化。贴片的处理层可以包含各种各样的化学反应物，用来和生物样品反应来产生可观测的信号。所得的结果可以被电荷耦合装置(CCD)，激光发射二极管(LED)或者纳米线所检测到。在用户输出界面的可见信号可以有如下形式，条码、颜色改变、数值输出，或者数字字母混合输出，这可以被彩色或单色的显示到一个发光二极管(LED)或液晶显示器(LCD)上，或者也可以把信号传送到一台远程计算机中。贴片也可以包括其它的特性，包括微流体学、声音功能、最小侵入管、光纤电缆、光发射或检测纳米线、低温液体和光发射器。

在另外的一个实施例,贴片或手镯装置可以用来检测在被测物表面收集的空气中的生物物质。

更特别的是，这确定了一种皮肤粘连和/或非皮肤粘连的贴片或者诊断手镯，他们包含以下一种或全部的特点，这包括测量，分析，诊断，治疗，输入和输出界面。皮肤贴片和手镯包括一些可选部件，这些可选部件涉及到流体的、微流体的、微流体的阀门、试剂测试腔、感应设备、流体电路逻辑处理、电子电路逻辑处理以及控制电路和输入输出界面之间的联系。逻辑控制和/或输入界面，和/或输出界面可以放置在一个可重用的附于测试贴片或手镯表面的装置中。

测试贴片和/或可重用的处理界面可以是一下的任何一种形状，例如长方形、圆形或者任意其它形状。它也可以具有许多不同的尺寸，各个方向的尺度包括但不仅仅限于至少1毫米，至多30cm的外尺寸，或者任何长、宽、高的组合，只要其范围在1毫米到30厘米之间。

测试贴片或手镯可以进行定性的和/或定量的测试，为了获得测试逻辑结果，还可以提供用户输出和/或用户输入和/或处理能力。

这一界面可以包含可选的输入和输出，这包括可为用户看到的定量的和定性的数据，可以显示到许多构件上。这些构件包括但不局限于，在装置上或者可重用表面上的可变型的或固定的发光二极管(LED)/液晶显示器(LCD)等显示设备。用户选择按钮包括但不局限于，按钮、划块(slider)、压力开关和远程用户输入设备例如无线界面和/或有线界面。

现在发明的个人诊断装置和它的各种不同实施例可以包括一个或更多的定性的或者定量的测试，他们可以是由逻辑和/或人工输入控制的，间隔运行的一些相同的测试。测试的装置也可以包括一些不同的测试，来分别实现定性和定量的测试。

此个人诊断的装置也可以包括空腔，可以被用于压力测试及/或给装置以压缩气体或真空的方式提供能量。

更明确的说,本发明提供这样的个人诊断装置，它包括一个用来从用户获得流体样品的样品采集层；一个用来处理流体样品的流体样品层，它和样品采集层保持流体交换；用来探测从处理过的流体样品所得的结果的构件；和用来显示诊断结果的构件。本装置可以包含至少一个放置压缩气体的腔，或者至少一个真空腔。此装置还可以包含疏水的表面来减缓液体流动，或者亲水的表面来加速液体流动。此装置可以配备扬声器来给用户反馈。这一装置还可以包括一个逻辑处理系统和一个互连网地址。

本发明的另一个方面提供了一种个人诊断设备，其包括一个可以从用户周围环境采集空气样品的空气样品采集构件；用来测量空气样品中至少一种特定污染物的构件；一个用来从用户获得流体样品的流体样品采集层；一个用来处理流体样品的流体样品层，它和样品采集层保持流体交换；一个用来探测从处理层获得的流体检验结果的探测器；和一个显示器件用来显示测试结果。这一装置可以进一步的包括一个带有TCP/IP的逻辑处理系统，而且可以分体或组合的与一个发送器和接收器一起来提供用户位置的遥感信息。这一装置方便的提供了一个用来处理探测器探测到的诊断结果的处理器，它可以根据用户的医疗状态产生输出信息。用于存储输出信息的内存也可以用于装置中或作为位置设备用于装置中。

根据本发明的另外一个方面，提供了另外一种使用个人诊断装置的方法。这一方法可以包括对用户使用一个个人诊断装置的步骤；允许个人诊断装置从用户获得生物样品；在个人诊断装置中处理生物样品来获得用户的医疗和健康信息；将信息传送到接受设备；和

显示和医疗信息相关的输出结果。此方法还可以包括将输出信息在传送步骤进行前先保存到个人诊断装置中。接受装置可以是个人诊断装置，也可以是个人计算机，或者是通讯网络。

本发明的各个方面，将在下面同附图一起详细的说明，这包括了定性和定量分析生物和化学测试样品的方法，这些测试或者是部分或者是全部的在本发明所提到的个人诊断设备中进行。测试样品可以包括但不局限于血液、血清、血浆、唾液、尿液、痰、粪便、汗、组织样品、瘤或活组织切片样品、水和其它可能包含化学或生物目标物的样品。这些研究目标可以包括，例如，特定的核酸序列、蛋白质、抗体、有毒化学品、污染物质、压力标记物、心脏健康标记物、肿瘤标志、细胞、细菌、病毒、生化武器和其它生活或化学性质的目标。

因此，本发明的一个目的就是取得超越目前技术限制的进步。这些和其它目标是依照本发明来达到，本发明中可以提供几种交互式生物贴片，生物手镯的实施例，和与之相关的方法和处理过程。

附图说明

更多的本发明的目标和那些对此有贡献的附加的特点和由此而来的优点通过下面这些优选实施例的说明而变得明显，此说明伴随着附图说明，其中相同的引用号码对映着相同的构件，说明附图如下：

图1是一个使用本发明的个人诊断装置的用户坐在个人电脑前的透视图，其所描绘的是用户用无线的方式把测试结果下载到电脑中以便在电脑显示器中显示。

图2是一个图1所示分析个人诊断装置的一个实施例的透视图，它包括一个剖视图部分来显示各主要层的相关部件；

图3A是一个另一种如图1所示分析诊断装置的实施例的分解视图，它包括可以可移动的和可交换的部分，图中的剖视图描绘了这一部分，并显示了各主要层和可交换部分的构件。

图3B是被用于一个实施例的阅读装置的一个透视图，图中显示了下载储存在图3A所示的可移动的顶端部分的结果；

图4是图1-3所示的个人诊断装置的一种替代实施例的透视图，它在表层上有一个样品收集输入口。

图5是如图1所示的个人诊断装置的另一个实施例的一个分解图，此实施例包括声学腔和声音传感麦克风，用来实现声音输入输出；

图6是图1所示的个人诊断装置的又一个实施例的分解图，此实施例包括一个低温肿瘤治疗构件，它带另一个用来给治疗过程成像的CCD。

图7A是一个本发明的主要样品获取层，流体处理层和化验结果检查层的分解图。

图7B是一个分解图，它描述了本发明所提到的个人诊断设备的主要的化验结果检测层，电子处理层，逻辑控制层和输入/输出层；

图8A是以生物手镯方式实现的本发明所指的个人诊断装置的透视图；

图8B是以生物贴片方式实现的本发明所指的个人诊断装置的透视图；

图9是一个单流体回路的放大的详细平面图，它可以应用在本发明所指的交互式个人诊断装置的各种实施例中；

图10是和图9类似的视图，但是除了微流体回路外，还包括一个发射探测器件。

图11A是一个样品获取层、流体回路层、加热清洗层、和结果检测层的分解视图，它们用于一个进行DNA化验的个人诊断装置的实施例中；

图11B是一个完全组装好带有剖视图部分显示图11A所示的进行DNA化验个人诊断装置各个层的透视图；

图12A到12G展示了图11A和11B所示的装置进行DNA化验时一系列相关横截面侧视图，显示了测试样品在流体处理回路中的流动过程；

图13A是一个图表表示的压力阀，用在本发明的流体回路中，来控制流体的流动；

图13B是一个正常情况下关闭着的熔解阀的示意图，它用于本发明的流体回路中，来控制其中的流体的流动；

图13C是一个正常情况下打开着的熔解阀的示意图，它用于本发明的流体回路中，来控制其中的流体的流动；

图13D是另一个正常情况下打开着的熔解阀的示意图，它用于本发明的流体回路中，来控制其中的流体的流动；

图13E是一个图表表示的溶解塞，用来做时控的流体阀，这里显示了关闭的，半溶解的，和打开的允许液体流动的三种情况；

图14A到14K是详细的半导体纳米线和微线组装部件的示意图和图表的隔离视图，它们在本发明中被用做光发射器和探测器，用来给DNA，小分子，细胞化验结果来照明，检测和成像。化验结果是个人诊断装置所获得的；

图15A是一个样品采集层、流体处理层、结果检查层、和清洗缓存蓄水池层的分解透视图，这些层被用在本个诊断装置的另一个实施例中，用来进行细胞化验；

图15B是图15A所示的个人诊断装置的洗涤缓冲蓄液池，微线探测器和捕集区层的一个分解透视分离视图；

图15C是一个带有剖视图区域的透视图，剖视图区域显示了完全组装好的，包括了图15A所示的各个层的，用来做细胞化验的个人诊断装置；

图16A到16F是一系列横截面侧示意图，他们显示了图15A、15B、15C所示的用来做细胞化验的设备，化验的样品在这个装置中流动的过程；

图 17A 和 17B 是用来照明、检测和成像从本个人诊断装置中得到的细胞化验结果的半导体微线器件的平面示意图，它在本装置中被用作光发射器和检测器；

图 18A 是用在另一个特定的本诊断装置的实施例中，用来做小分子化验的样品采集层，流体处理层和另一种结果检测层的一个分解透视图；

图 18B 是一个带有剖视图部分来表示一个完全组装好的的个人诊断设备的透视图，其包含有图 18A 所示的各个层，用来进行小分子化验；

图 18C 是一个图 18A 和 18B 所示的个人诊断装置的胰岛素蓄液池和相关的补给柳叶刀的分解透视分离视图；

图.19A和19B两个相关横截面侧视图，显示了样品在图 18A 和 18B 所示的进行小分子化验的装置的流体处理回路中流动的过程；

图20A 是本个人诊断装置的另一个进行压力测试的实施例的样品采集层，结果照明层，流体处理层，结果检测层和洗涤缓冲液蓄液池层的分解透视图；

图 20B 是完全组装好的压力贴片带有剖视图部分显示出图 20A 所示的各个根据本发明的某些方面进行压力分析的层的一个透视图；

图 21A 到 21D 是一系列相关的横截面侧视图，他们描绘了图 20A 和 20B 所示的进行压力测试的装置中的测试样品流过流体控制回路的过程；

图 22A 是一个本装置的另一个实施例的样品采集层、重复流体处理层和结果检查层的分解透视图，这一实施例是参照本发明所实现来进行实时的运动表现分析的；

图 22B 是一个带有剖视图部分的透视图，剖视图部分显示了带有图 22A 所示的用来进行运动表现分析的各个层的完全组装好的个人诊断装置，根据本发明的一些特定方面；

图 23A 到 23E 表示了一系列横截面侧视图，其表现了图 22A 和 22B 所示的用来进行运动表现分析的装置中的样品在其中的流体处理回路中流动的过程；

图 24A 是一个另外一个个人诊断装置的特定的实施例的样品采集层、流体处理层、和结果检测层的分解透视图，其是用来对年纪大的病人进行老人看护用的；

图24B一个带有显示完全组装好的个人诊断装置的剖视图部分的透视图，此装置包括图24A 所示各个层，其是用来对年纪大的病人进行老人监护用的；

图 25A 到 25D 表示了一系列横截面侧视图，其表现了图 24A 和 24B 所示的用来进行对年纪大的病人进行老人监护的装置中的样品在其中的流体处理回路中流动的过程。

优选实施例详细说明

以下的说明首先讨论个人诊断装置(PDD)的基本结构和功能部件，根据本发明所实施的生物贴片和生物手镯。接下来是 DNA 化验和相关方法的详细说明，根据本发明的特定的实施例，这些方法被实现在个人诊断装置的生物贴片和生物手镯中。然后是关于个人诊

断装置的细胞化验和实现方法的详细的讨论。这之后，小分子化验的个人诊断装置实现和相关方法也会进行深入的讨论。然后介绍压力监视的实现和各种相关方法。接下来讨论的是特定的运动表现监视的实现和相关方法，这展示了本发明的各种实时的使用方面。最后，将详细的讨论老年人监护个人诊断装置实现，应用和相关方法，用来详细的展示本发明的另一方面。

结构和功能部件

参照图 1，一个用户 102 带着一个个人诊断装置 104，此装置可以以生物手镯的形式或者生物贴片的形式来实现(图 8B)。图 1 所示的用户 102 坐在一个包括个人电脑 108，键盘 110 和显示器 112 的工作站 106 前。根据本个人诊断装置 104 的一个主要实施例，此装置包括一个射频发射器 223(图 8A 和 8B)，可以把个人诊断装置 104 的电子信号传送到配备有合适的射频接收器 114 的个人电脑 108 中。使用这种方法，装置 104 处理和存储的诊断测试结果可以无线地传输到个人电脑 108，然后方便地显示在显示器 112 中。

参考图 2，这是一个分析个人诊断装置 104 的一个实施例的透视图，它包括剖视图部分来显示与此相关的主要层的各个部件。此装置 104 的这个实施例包括样品采集层 116，流体处理层 118，结果处理和控制层 120 和输出层 122。输出层 122 在此举例说明为视频显示器 124 和单独固定显示结果窗 126。视频显示器 124 可以以电脑显示器或电视显示器的方式显示实时视频信息。固定显示结果窗 126 是一个一次性使用结果显示窗，它以固定格式显示某个特定化验或者装置 104 所进行的化验的结果。显示在显示器 124 和窗口 126 上的结果可以是定性，定量，或半定量的。

图 3A 是分析诊断装置 104 的一个替代实施例的分解透视图，此实施例包括一个可移动和可替换的顶部 128。图 3A 包括一个剖视图部分来显示主要层和可替换的部分的部件。更特别地，图 3A 所示装置 104 包括可移动顶盖部分 128，它带有处理控制层 120，视频显示器 124 和固定结果显示窗 126。图 3A 所示的装置 104 还包括一个手镯或带有样品采集层 116 和流体处理层 118 的底部 130。对于此处的生物手镯实施例，其手镯部分或底部 130 可以由例如铝的刚性材料制成，而在生物贴片实施例中，此手镯或底部 130 是由柔软的塑料层制成的。底部 130 还包括一个介面连接器 132，这样可移动顶盖部分 128 可以容易地在底部 130 安上或取下。因此在本发明这个实现中，用户可以在一个时间周期内用带有第一个可移动顶盖部分 128 的底部或者手镯部分来获得和处理结果。之后，用户可以移去第一个可移动顶盖部分 128，换成第二个可移动顶盖部分 128 来继续收集和处理用户采集的生物样品的诊断信息。在另一个替代实施例中，单独的可移动顶盖部分 128 可以插入到阅读装置 129 的一个插座 131 中，阅读装置可以以安全方式从可移动的顶 128 中下载其收集的诊断信息，如图 3B 所示。在整个实施例中，病人可能不允许获得收集到

的信息。例如，阅读装置 129 会由诊所或医院的主治医师或看护者看管，然后结果会由主治医师或医务人员来分析，而不是像图 3B 那样直接由病人通过电脑 108 和显示器 112 交互的使用。因此在本实施例的各种应用中，可移动的顶盖部分 128 可能并不包括视频显示器 124 和/或显示窗 126。或者，视频显示器 124 和/或显示窗 126 可能只能被部分使用，这样病人可以获得某些测试结果，而另一些测试结果只能由医生通过下载的方法来分析使用。

参照图 4，这是本发明所指的个人诊断装置 104 的替代实施例的透视图，在其表面上含有空气样品收集输入口或探测器。如图 4 所示，此装置 104 包括了样品收集层 116、流体处理层 118、结果处理和控制在层 120、和输出层 122，另外还可能包括视频显示器 124 和固定结果显示窗 126。除此之外，图 4 所示的装置 104 实施例还另外提供了第一空气样品收集部分，探测器或组件 134，和第二空气样品收集部分，探测器，或组件 136。在此实施例中，空气样品收集组件是用来收集，捕获和探测各种可能存在于用户工作或出现的环境中的空气中的粒子。这样的应用包括救住宅火灾，建筑火灾或森林火灾的消防队员；或者医院或者实验室中的医疗工作者；各种化学处理工厂，炼油厂或类似的处理工厂或者暴露于空气中的化学品或者其他的某些可能成为健康或安全问题的物质的发电站的雇员和检查员。于此的另外一个实现中，军人和警察可以使用这种空气个人诊断装置来探测被意外的进入或被人有意的放入环境中的潜在的危险的生物，病毒或者化学物质。这样，此个人诊断装置 104 的实施例的用户在周围环境中的空气粒子达到任何危险程度的时候，会得到装置的通知。除此之外，装置 104 的各种样品采集，处理和化验等方面将被用来监视用户对这些空气中到的物质的生物和生理学的反应，这些物质在此之前已经为第一和/或第二空气样品收集组件 134 和 136 所探测和识别出来。

图 5 显示了根据本发明的个人诊断装置 104 的另外一个替代实施例的分解透视图。图 5 所示的装置 104 带有声音腔 138，麦克风 140 和信号处理组件 142。包括声音腔 138，麦克风 140，和信号处理组件 142 在内的系统组件是由一个小电池 144 来供电的，此电池宜以集成的方式在底层实现，如图所示。作为电池 144 的一种替代的电源，装置 104 可以配备太阳能电池类型的电源，它可以将入射光转化为电脑为内部装置所用。作为另外一种替代实施例，装置 104 可以带有内在的可反应的化学品，在得到控制命令的情况下，内在地产生产所需要的电能。

图 5 所示的装置 104 的顶层可以包含视频显示器 124 和固定结果显示窗 126。除此之外，图 5 所示的装置 104 的顶层还可以包含一个输入选择开关 146 和一个 on/off 开关 148。使用这种方法，图 5 所示的个人诊断装置 104 同时具有输出和输入的能力。图 5 所示的装置的主要元素可以单一的或者组合的与其他任何在此公布的各种个人诊断装置的实施例一起使用，以实现某些特定的应用。

图 6 示意地表示了一个用于治疗皮肤损伤的个人诊断装置 104 的例子。更特别的，图 6 是带有低温肿瘤治疗组件，并可以图形化的显示治疗过程的个人诊断装置 104 的一个透视图。图 6 所示的装置 104 类似的包括视频显示器 124，固定结果显示窗 126，输入选择器件 146，和 on/off 开关 148。图 6 所示的装置还带有低温腔 150，用来成像的电耦合装置(CCD)152，和低温微流体通道 154。低温流体，例如液氮在通道 154 种的流动是由一系列阀门 156 所控制的，而阀门 156 可以电子的由信号处理组件 142 来控制，使流体处于预定义的流动方式或时间控制的流动方式。低温流体例如液氮可义通过输入供应线 158 来提供给装置 104。可以预期，本发明的这个实现应该应用于诊所种或者其它由专业人员监督的场所中。此装置可以应用到皮肤损伤的一个合适的诊断位置上，使用低温流体如液氮进行治疗，随着治疗的进行，皮肤治疗的各个步骤会被实时的监视，同时显示在视频显示器 124 中。在本实现中，固定结果显示窗 126 可以在整个皮肤损伤的治疗过程中定期的显示各种诊断结果。

参照图 7A，这是一个根据本发明的个人诊断装置 104 的一个优选实施例的分解透视图，其包括 4 个主要层。更特别地，图 7A 显示了样品采集层 116，其带有最小侵入细管，柳叶刀，或微探针，可以刺入皮肤表面来从靠近表皮的毛细血管获得血液样品。或者，细管，柳叶刀或微探针 159 可以是非侵入性的，他们被用来从用户的皮肤表面获得汗液。在图 7A 所示的特定实施例中，柳叶刀或微探针 159 是透皮地从用户获得血液或细胞间质液(ICF)的。细管，柳叶刀或微探针 159 包括一个穿透端 160 和一个排出端 161。穿透端 160 是用来穿透用户的表皮，利用毛细作用，用微探针或柳叶刀 159 获得血液，并转移到装置中，下面将更详细的描述这一过程。

图 7A 所示的下一个是间隔层 162。间隔层 162 可以由任何合适的柔软塑料材料来制成，例如，聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)，聚碳酸酯，聚四氟乙烯(TEFLON™)，聚氯乙烯(PVC)，聚二甲基硅氧烷(PDMS)，聚砜等。间隔层 162 的厚度可以是在 25 微米到 500 微米之间，取决于样品采集体积或其它化验的要求。如图 7A 所示，间隔层 162 带有蓄液池开口 164。蓄液池开口 164 是层 162 中切除的部分，它们井然有序的和样品采集层 116 中的固有形成的入口阵列 166 相对应。入口阵列 166 可以在样品采集层 116 的表面，靠近柳叶刀或微探针排出端 161 的地方，以凹进去的区域，洞，或凹痕的形式形成，但是它们不会穿透采集层的底面。因此，使用这种方法，当微探针 159 穿透用户的皮肤，血液因为毛细作用开始流动，装满由蓄液池开口 164 和对应的入口阵列 166 所形成的样品收集腔 224(图.9 和 10)。因此样品收集腔可以计量的收集一定要求或需要的体积的血液。如图 7A 所示，流体处理层 118 也类似的包括蓄液池开口 164，其位置要与间隔层 162.中的对应的蓄液池开口 164 相对应。以此种方式，间隔层 162 的蓄液池开口 164 同相应的流体

处理层 118 的蓄液池开口 164 及入口阵列 166 共同创建了样品收集腔 224，如图 9 和图 10 所示。

流体处理层 118 可以类似的由任何合适的柔软塑料材料来制成，例如，聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)，聚碳酸酯，聚四氟乙烯(TEFLON™)，聚氯乙烯(PVC)，聚二甲基硅氧烷(PDMS)，聚砜等。流体处理层 118 的厚度也会是在 25 微米和 500 微米之间，决定于化验应用和相关再此行成的流体处理回路的体积和流动的要求。更特别地，在图 7A 所示的实施例的流体处理层 118 中由一个第一流体通道 168，它和样品收集腔 224，图.9 和 10，进行流体交换，样品收集腔 224 是由蓄液池开口 164 和入口阵列 166 按前述方法所形成的。第一流体通道 168 与流体腔 170 进行流体交换。为了继续流过流体回路，流体腔 170 和第二流体通道 172 也进行流体交换，第二流体通道 172 依次再和反应区 174 进行流体交换。反应区 174 可以应用于各种各样的实施例中来进行广泛的化验应用，在下面的图 11A 到 25D 中包括 DNA，细胞，小分子或类似的化验，它们和从用户皮肤表面得到的血液样品，DNA 样品和汗液样品是一起进行的。反应区 174 可以和至少一个废液腔或收集腔 176 进行流体交换，以便在俘获剂在反应区 174 中已经俘获，束缚或辨别出目标物之后来加速液体流动和/或收集洗涤缓冲液。

图 7A 所示的最后一个主要层是化验结果检测层 178，其包括结果探测器 180，每一个结果探测器由一个输入 182 和输出 184 组成。探测器 180 可以实施为任何探测器类型，包括但不限于，CCD 成像设备，电子感应或探测电极，光纤，硅基传感器和生物传感器，和单独或组合的半导体纳米线或半导体微线，可组合的应用于此作为光源，探测器和/或成像装置，我们在后面会做更详细的讨论。如图所示，每个探测器 180 是放置在对应的反应区 174 之上。使用这种方法，在化验结果在反应区 174 得到之后，探测器 180 可以被激活来探测，识别或断定期待的，不期待的，需要的，不需要的，预期的，未预料到的化验结果的存在，出现和缺失。一个根据此处的结果探测器 180 的实现，包括使用单独或组合的纳米线和微线，正在被处于 Palo Alto，加利福尼亚的纳米系统公司(NanosysInc)开发中。根据本发名的各种实施例中所使用的各种探测器和照明系统的细节，特点和实现类型，使用，会在此后更加详细的讨论。

回到图 7A 所示的主要部件层，我们应该明白当我们把样品采集层 116，间隔层 162，流体处理层 118 和化验结果层组装到一起，而且入口阵列 166 和蓄液池开口 164 对齐放置时；样品收集腔 224(图 9 和 10)在顶部为结果检测层所封闭，并且密封住间隔层 162 和流体处理层 118 中的蓄液池开口。于此的一个实施例中，各个层的表面带有粘合剂，因此可以把各个层粘连在一起。在另外的实施例中，各个层可以以一种不透水的方式组装起来，通过使用合适的塑料溶解或微焊接技术。类似地，当样品采集层116，间隔层

162, 流体处理层118, 和化验结果检测层 178 组装在一起地时候, 结果探测器 180 要和对应地反应区 174 相对齐。

流体处理层 118 对于间隔层 162 的相对厚度可以变化来实现各种需要的容积关系, 样品收集腔 224(图 9 和 10)和流体处理层 118 中的各种流体回路部件的容积关系。例如, 对于某个特定的化验实现, 我们在腔 224 中需要相对大的样品体积, 而在流体回路中需要相对小的尺度。在这种情况下, 例如, 分隔层可以是 500 微米厚, 而流体处理层只有 25 微米厚。另外, 样品收集层 116 可以 100 微米厚, 而此中的入口阵列只有 25 微米厚。因此当样品采集层 116, 间隔层 162, 流体处理层118, 和化验结果检测层 178 组装到一起, 而且蓄液池开口 164 对好位置的话, 样品收集腔 224的高度会是 550 微米(500+25+25), 而流体回路的部件的高度会是 25 微米。或者, 例如, 流体处理层 118 可以是 150 微米厚, 间隔层 162 不使用, 样品采集层116 的厚度是 150 微米, 其入口阵列的深度为 50 微米。在这种情况下, 样品收集腔 224的高度是 200 微米(150+50)而流体回路的部件的高度会是 150 微米。在又另外的一个于此的替代组合中, 间隔层 162 和入口阵列都不使用。在这种情况下, 样品收集腔 224(图.9和10)将只含有流体处理层18 中的样品收集腔 224(图.910)蓄液池开口 164, 因此流体回路部件将会和样品收集腔 224 具有相同的高度。因此, 参照此处的讨论, 应该理解对于样品收集腔 224, 第一和第二流体通道 168 和 172, 流体腔 170 和废液腔 176 的任何需要的相对体积或高度的组合, 可以通过改变间隔层 162 的厚度来实现, 在其中增加切除部分的区域, 来增加一个, 全部, 或任意组合的流体处理层 118 中的流体回路元件的深度。类似的, 通过在样品采集层116 的表面, 靠近柳叶刀或微探针的流出端 161 的位置制成凹进去的区域, 洞, 或凹痕方式形成的入口阵列 166, 可以做成任意深度, 或者不使用来增加样品收集腔 224 的体积。另外, 额外的体积可以加入流体处理层118 中的分离的流体元件, 通过在化验结果检测层 178 的底面使用凹进去的区域, 洞, 或凹痕的方法。

图 7B 和图 7A 很相似, 表示了根据本发明的个人诊断装置 104 的更多的主要层。更特别的, 图 7B 显示了图 7A 所示的化验结果检测层 178, 一个分离的信号处理层 186, 一个分离的逻辑和输入输出控制器层 188, 和已经在前面提到并且在图 2 和图 4—6 中描述过的输出层 122。化验结果检测层 178 包括结果探测器 180, 其包括一个输入 182 和一个输出 184。如图所示, 信号处理层 186 包括处理器 142, 逻辑和输入输出控制器层 188 包括另外的逻辑和输入输出控制器 190, 以后为方便起见, 称为"控制器 190"。如图所示, 处理器 142 有许多的电子连接线, 他们或者连接到结果探测器180 中的输入 182和输出 184, 或者连接到控制器 190 中的相关的电路连接点。如图所示, 处理器 142 包括相应的连接点 192 和 194。更特别地, 如图中所示, 每一个结果探测器 180 中的输入连接器 182 和输出连接器 184 和对应的处理器 142 中的连接点 192 或 194 相对齐。类似的, 处理器

142 包括输出连接器 196 和输入连接器 198，它们在和图 7B 所示的各个层组装在一起的时候，会和控制层中的控制器 190 的对应的输出连接器 196 和输入连接器 198 相连接。在这个图 7B 所示的装置的实施例中，控制器 190 还包括几个输入连接器，它们被标记为 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 和 222。像图 7B 所指出的，控制器 190 的输入连接器 200 是放置在和输出层 122 的输入数字键“7”相连接的位置。类似的，输入连接器 202 和数字“8”键相连接，输入连接器 204 和数字“9”键相连接，输入连接器 206 和数字“4”键相连接，输入连接器 208 和数字“5”键相连接，输入连接器 210 和数字“6”键相连接，输入连接器 212 和数字“1”键相连接，输入连接器 214 和数字“2”键相连接，输入连接器 216 和数字“3”键相连接，输入连接器 218 和“start(开始)”键相连接，输入连接器 220 和“stop(停止)”键相连接，输入连接器 222 和“pause(暂停)”键相连接。下面的更多描述将会介绍其它控制器 190 提供的连接，来提供需要的在输入/输出层 122 处理器 142 和控制器 190 之间的的通讯。在下面的关于特定的化验实现的讨论中，这些连接和通讯网络将会得到更详细的讨论。因此使用这种方法，此个人诊断装置 104 同时具有输入和输出功能，使使用它的病人可以交互的使用它。

如图 7B 所示的输入/输出层 122，化验结果可以显示到视频显示器 124 或者固定结果显示窗 126 中。这些结果可以是定性的显示，以“是”或“不是”的方式，或者“阳性”“阴性”的方式，也可以定量的以柱状图的样式来显示，也可以是半定量的，如显示“高”和“低”，这些都依赖于特定的化验实现和所需要的结果。

现在参照图 8A，这展示了本发明的个人诊断装置以生物手镯方式实现的透视图。在此实现中，此装置带有前面讨论过的射频发射器 223。图中所示装置 104 还包括连接指示灯 225，它可以发光或闪烁来指出装置 104 和电脑 106 之间通过图 1 所示的射频接收器 114 的正确无线连接。图 8A 所示的生物手镯 104 带有一个圈 219 和一个扣 221，所以用户可以把它带在手腕或脚腕上。圈 219 可以是由柔软，可拉伸的材料制成，以提供装置和用户之间良好的支持力，也可以是由硬质材料如不锈钢或铝所制成。图 8B 根据本发明的个人诊断装置 104 实现为生物贴片形式的透视图。在这个实施例中，装置 104 包括视频显示器 124，单独固定显示结果窗 126，一对射频发射器 223 和连接指示灯 225。和于此讨论的任何装置 104 的实施例一样，射频发射器 223 同时具有发送和接收的功能，可以使个人装置 104 同电脑 108 建立双向连接，而且更可以和同电脑 108 网络连接的电脑进行双向连接。

下面来看图 9 和 10，这是一个放大详细示意图，表示了可以用在本发明的个人诊断贴片 104 中的各个层和元件的微流体回路 127。图 9 所示的微流体回路 127 包括由蓄液池开口 164 和入口阵列 166 形成的样品收集腔 224，如图 7A 和 7B 所讨论的。如图 9 和 10 所示，样品收集腔 224 和第一流体通道 168 进行流体交换，然后第一流体通道 168 和流

体腔 170 进行流体交换，流体腔 170 又和第二流体通道 172 进行流体交换，第二流体通道 172 又和反应区 174 进行流体交换。根据在下面会对各种化验的实现的详细讨论，大量的化验可以在反应区 174 中进行。反应区 174 可以与至少一个废液腔或收集腔 176 进行流体交换。为了促进图 9 和 10 所示的流体回路 127 的流动控制，流体回路可以包括微阀门 226，它可以在多种多样的构造中实现。更多的关于阀门和流体控制元件及在此使用的各种实施例中的方法会在之后于图 13A-13E 一起讨论，在讨论过各种特定的化验实现之后。

图 10 是和图 9 类似的视图，显示了一个光学发射器 228 和一个光学探测器 230。为了探测和显示各种不同类型的化验的结果，结果探测器 180 实现为光学探测器 230 和光学发射器 228 的组合。各种可以为光学探测器 230，或更广泛的结果探测器 180 所能探测的光学或者电化学现象在表 1 中给予介绍。和此处相关的更详细的解释可以在 ChristopherPrice, AndrewStJohn, and JocelynHicks, 2004 年所出的 "PointofCareTesting", 第二版中找到。

| 表1 | |
|-------|---------------------------------------|
| 信号分类 | 类型 |
| 光学探测 | 吸收, 反射, 透射, 荧光, 冷光, 浊度和和悬液度 |
| 电化学信号 | 电流, 电阻, 电压 |
| 光学运动 | 光散射, 顺磁粒子, 干涉图案, 图像分析 |
| 表面探测 | 光学干涉, 模式识别, 表面加强, 衍射, 椭圆光度法, 表面等离子体共振 |

光学发射器 228 和光学探测器 230 可以以多种不同的光学装置或格式来实现，这包括又不局限于，电耦合装置(CCD)，光纤，纳米线，微线，半导体光发射和/或探测材料或者其他的合适的光发射和探测材料和装置。

DNA 化验的实现和方法

使用核酸探针杂交法来探测特定核酸序列的目标核酸分析物有许多的应用。这些应用包括，传染或基因疾病的诊断，人或动物易感染癌症的确定；化妆品，食物和水的病毒或微生物感染的确定；在基因的水平上确定，描述或分辨个人，可以用来做人类的法庭或血缘测验，还有动植物的血统分析和嫁接分析。核酸探针杂交法的基础是一个低聚核苷酸或核酸碎片探针通过互补基配对生成稳定的，双股的杂交物的能力，只和具有某些具有特别

顺序的特定核酸片段发生反应，而且只是出现在特定的种群，特殊特征，或器官或者器官中的细胞中。

核酸探针杂交法化验的一个基本局限在于化验的敏感性，这依赖于探针结合到目标分子上的能力和在一个时间周期内每一个结合到目标分子上的探针所产生的用于探测的信号的大小。本化验中已知的探测方法包括依赖于探针所产生的信号，例如探针中所含的荧光体或放射性同位素，或者链接到探针上的酶，例如碱磷酸酶或过氧化物酶，还有在探针杂化及从未杂化的探针分离之后，放置一种特定物质来产生特征颜色产物。然而，这些化验的实际的探测极限是大概 200,000 个目标分子(3 费(10^{-15})摩尔浓度在 100 微升中)，这对许多应用来说都是不够敏感的。许多的研究努力都花在提高核酸探针杂交法化验的灵敏度上。

达到足够的探测极限一直以来都是核酸杂交法的临床应用所面对的主要困难之一。目前以研究出集中放大方法来增加样品或探针以解决这一困难。聚合酶链式反应法(PCR)是最著名的也是应用的最广泛的方法。关于放大，请参考 *Molecular Biology, Suppl. 4, Section 5, Unit 3.17* 中的目前协议部分，来获得关于这个方法的基本说明。其它描述聚合酶链式反应法的参考文献包括，Erlich, H. A., (Ed.) 1989, *PCR Technology*, Stockton Press; Erlich, H. A., 等人. (1988), *Nature* 331:461-462; Mullis, K. B. and Faloona, F. A. (1987), *Methods in Enzymology*, 155:335-350; Saiki, R. K., 等人. (1986), *Nature* 324:163-166; Saiki, R. K., 等人. (1988), *Science* 239:487-491; Saiki, R. K., 等人. (1985), *Science* 230:1350-1354; Mullis 等的美国专利号：4,683,195O；和 Mullis 等的美国专利号 4,683,202。所有以上的均被以参考的形式包括进本说明，就像它们在这里被完全重复一样。

最早为 Kary Mullis 所发明，聚合酶链式反应法现在已经被广泛的使用，而且被用于许多研究的方向，另外，商业的用于临床诊断的套件现在也可以使用了。然而，这些放大方法非常耗时，需要许多劳动力，昂贵，而且容易被感染，产生错误的阳性结果。

因此，开发快速，易于使用的，便宜的可以用来探测非常低密度的目标核酸，而不需要放大和做探针标记的医疗装置是非常重要的。

个人诊断装置 104 的核酸分析装置的的实现在此称为 DNA 贴片或手镯，它提供了一种快速，易行和自动的核酸探测方法，只需要使用简单的具有个人电脑或数据显示组件界面的贴片或者手镯就可以进行。

现在参照图 11A，这里显示了用于核酸分析的本发明的一个实施例的各个成，其包括底部或样品采集层 116，流体处理层 118，流体腔和样品处理层 300，一个特定的化验结果显示层 302。这些层和图 2 到 7B 所描述过的层很相似。像前面提到的，这些层会对齐放置，所以行成的流体回路会包含不同的腔来进行样品处理，探测和分析。DNA 贴片的

流体回路可以包括柳叶刀或微探针159，它们在被使用时同血液计量腔304，血红细胞(RBC)捕获腔306，细胞溶解和DNA提取腔308，DNA裁剪或DNA刻痕和变性腔310，捕获或分析或反应腔312，废液腔314和洗涤缓冲液蓄液池316相连接。以上这些器件在运转时互相连接形成了流体回路。腔308也可能是两个分离的腔，分别进行细胞溶解和DNA提取。如图所示，洗涤缓冲液蓄液池316处于层300，同时也包括加热元件317，它可以在样品分析的时候加热样品来帮助细胞溶解和DNA变性。加热元件317因此是和细胞溶解和DNA提取腔308和变性腔310对齐放置的。图11A还显示了层116中的光源320，和层302中的探测器322。光源320，分析腔312和探测器322也是对齐放置的，所以从光源320放出的光会穿过腔321为探测器322所检测到。光源320和探测器322是以纳米线的形式实现的，下面将会做更详细的介绍。

图11B是一个带有剖视图部分的透视图，显示了一个完全组装好的个人诊断装置104，其包括图11A所示的各个层，并含有信号处理层186，控制层188和用来进行和报告DNA化验的输入/输出层122。在下面会更详细的描述。

图.12A到12G显示了使用DNA贴片来探测感兴趣的核酸序列的一种方法的步骤。图12A到12G显示了简化的上述的流体回路的概略的横截面视图。

更特别的，第一步是图12A所示的样品采集。血液样品是由微探针159(图11A)所提取的。提取的样品的大小可以从1微升到200微升之间，但是倾向于在5到10微升之间。血液样品跟随流体回路到达计量蓄液池或者具有预定义体积的腔304。当计量腔304中的血液达到某一预定的体积时，微探针159和计量腔304之间的连接会被关闭，使用夹管阀或熔解阀的方法来实现，在下面会介绍到。一个液体传感器可以放置到计量蓄液池304中，这样当血液触及传感器的时候，处理器142会收到一个信号，然后它会关闭夹管阀或熔解阀的，如下及图13A和13B所示。计量腔304中的血液因为一个关闭的阀门而不会进入血红细胞捕获腔306。这一阀门可以是一个溶解塞(图13E)，当和流体接触的时候会溶解，也可以是熔解塞324(如图所示)。熔解塞324是有加温熔解材料，例如蜡制成的。塞324宜由惰性的，不会起排斥的，且在加热是熔化的材料制成。因为打开塞324需要热，一个加热元件326被嵌于此处。当蓄液池填充到预定的体积，上面提到的信号也会使处理器激活加热元件326，然后它会熔解掉塞324。这将打开计量蓄液池和血红细胞捕获腔306之间的连接，如图12B所示，图13B中将有进一步的描述。

为了有效的探测目标核酸，通常将核酸从细胞或标本的残骸中分离出来是必要的。我们还知道许多全血中的目标核酸出现在某些特定的细胞群中，例如处在在白细胞(WBC)中而不是血红细胞(RBC)中。捕获血红细胞可以使用固体支撑载体来进行，例如一个允许横向流动的包含捕获血红细胞的反应物的膜。一个可以在这里使用的膜材料的例子是高密度或超高分子重量的聚乙烯薄片材料，它是由位于美国乔治亚的Fairburn市的

Porex Technologies Corp.生产的。此膜具有开口结构，典型的密度在 40% 的空隙率下是 0.57 克/立方厘米，平均开口直径是在 1 到 250 微米之间，通常来说，平均直径是在 3 到 100 微米之间。此膜的厚度是在 0.1 到 5.0 毫米之间。虽然以聚乙烯制成的膜非常令人满意，由其它热塑性材料，例如聚氯乙烯、多乙酸乙烯酯、共聚醋酸乙烯、氯乙烯聚酰胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯和类似的材料也可以被使用。一个类似海绵的载体材料、一个三维栅格或和红细胞捕获腔差不多宽或高的微柱子连接上红细胞俘获剂，例如植物凝血素，也可以用来从血液样品中移除红细胞。红细胞俘获反应物使用标准技巧固定在固体支撑载体上的，这一技巧对这领域的专家来说是众所周知的。放置在固体支撑载体中的用来固定红细胞的红细胞捕获剂，宜是单克隆或多克隆的抗体，它们是特别针对红细胞的。或者也可以使用其它结合红细胞的反应物，例如植物凝血素，聚合氨基酸，多胺素和聚合精氨酸。

继续参照图 12B，计量的血液然后进入红细胞捕获腔 306，制动压力阀 330(在之后与 13A 一起详细介绍)将阻止血液样品流回计量蓄液池。当腔 306 充满后，它可以被熔解阀 332 所密封，图 12C 所示的熔解阀处于一个关闭的位置。熔解阀 332 与阀 324 相似，但是它是用来关闭流体回路，而不是打开。熔解阀是由上面讨论过的处理器通过加热元件 326 来控制的，在化验过程中，阀门会在需要的时间点熔解到流体回路中，有效的挡住部分流体回路。流体回路中的每一个腔都可以带一个出气口 340，以使腔中的空气流出。出气口 340 可以包括一个过滤器 342，它可以交换空气的同时防止样品污染。

红细胞在腔 306 中和样品分离。在图示的例子中，红细胞 336 是在涂有红细胞捕获剂的微柱 328 上被捕获的。经过足够时间的红细胞捕获后，第二熔解阀 344(图 12D)会被打开，允许腔 306 中的白细胞 338 流入细胞溶解和 DNA 提取腔 308。腔 306 和 308 之间的制动压力阀 330 会防止进入腔 306 的含有白细胞的样品的回流。包含有基因物质的白细胞可以通过毛细作用流入含有预固定溶解反应物的溶解腔 308。对于那些有经验的本技术领域的人来说，各种溶解过程是众所周知的，其包括冷冻，使用消化酶例如蛋白酶(举例，蛋白酶 K)，煮沸，和使用清洁剂(例子请见美国专利序列号 178,202, Higuchi 提交于 1988 年 4 月 6 日，和欧洲专利-A-0428197，发表于 1991 年 5 月 22 日)。作为没有限制的例子，包含有异硫氰酸胍和曲拉通 X-100 清洗剂和蛋白酶 K 的溶解反应物可以用来使溶解的白细胞 346 释放出核酸。双链 DNA 348 从溶解白细胞 346 中释放出来，然后从溶解中提取出来。从白细胞中提取 DNA 可以使用商业的磁珠来进行，它可以不用有机溶剂进行核酸提取。作为没有限制的例子，Dynabeads DNA Directs 可以快速的从小体积的血液中分离出 DNA。于此的一个实施例中，这些磁珠会预载到溶解腔中，在使用或去掉磁场的情况下，DNA 会和其它细胞质分离出来，并被洗提出来(此步骤没有画出来)。在 DNA 被提取和分离后，通过打开第三熔解阀 350，包含分离过的 DNA 的溶液

就流入 DNA 刻痕和变性腔 310，如图 12D 和 12E 所示。图 12E 还描绘了在上述的细胞溶解和 DNA 分离之后，腔 308 中剩下的白细胞膜 352。在腔 310 中，双链 DNA348 被剪裁和刻痕成短的双链 DNA 片段 354，然后再被变性成单链的 DNA 片段 356。

提取出的基因体 DNA 可以被预载在刻痕腔 310 中的限制性酶所裁剪。基因体 DNA 分解的方法对于此技术领域的人来说是众所周知的。腔中的温度可以通过加热元件 316 来控制。或者，磁珠可以用来促进基因体 DNA 的裁剪，从而加速目标捕获过程。在刻痕腔的包含双链 DNA 片段 354 的溶液可以被加热到大约 65°C 到 75°C 左右来做 DNA 变性。经过 DNA 变性之后，第四个熔解阀(图 12E)会被打开，允许含有单链 DNA 片段的样品流入分析腔 312。分析腔 312 带有核酸捕获探针 360，它可以连接于一个单捕获区域。每个探针 360 都可以附接于一个单捕获区域。如图 12 及其后的图 14A 到 14G 所示，样品中的任一目标 DNA362 都允许和捕获探针 360 杂交，这样目标核酸被捕获在目标区，为将来的探测用。靠近捕获区连接点的捕获 DNA 可以是单链的也可以是部分双链的。双链是位于探针的反应端，例如氨基端，在这里探针附接到固体支撑中，例如反应区，这样的安排是因为双链可以更有效的使探针从活性层直立，如果和单链 DNA 相比的话。一个扩展或者间隔物，例如单链 DNA 或者 PEG(聚乙二醇)，可以使探针更远离表面，从而增加捕获探针和目标的杂交效率。另外，为了防止捕获探针塌缩到固体相，而且为了防止目标和非目标核酸序列无目标的结合到捕获区中，捕获区的表面可以做标准的阻塞缓冲区处理，这些方法对此领域的人是众所周知的。捕获 DNA 的序列被选择为可以直接和目标 DNA 或者 RNA 相杂交的，这样可以形成部分双链的联合体 364，其由捕获 DNA，目标 DNA 或者 RNA 组成(图 12F)

捕获探针的长度可以是 15 到 70 个碱基之间，最佳的是 25 到 40 个碱基长。DNA 探针和捕获区的固体支撑之间的连接可以使用共价或非共价的连接方法，这些方法对于此行业来说是众所周知的。

探针浓度，这一关键因素对于目标捕获来说和目标与捕获或的杂交的动力学是同等重要的。根据关于表面探针浓度和 DNA 杂交的研究表明(Nucleic Acid Research, 2001, Vol. 29, number 24, pages 5163-5168)，探针密度强烈的影响杂交的效率。杂交效率在探针浓度低于 2×10^{12} 探针/平方厘米时是最佳，最好是处于 1×10^{11} 探针/平方厘米到 1×10^{12} 探针/平方厘米之间。

捕获探针可以直接固定到纳米线上而形成捕获组件 371(图 14B)。每个捕获组件 371 可以在 50 纳米 x 50 纳米的面积内包括 100 个直径为 5 纳米的纳米线，如图 14B 所示。每个捕获组件的探针密度可以在 1 到 100 个探针之间，或者优先的大概 10 个探针/捕获组件，组件的面积是 50 纳米 x 50 纳米。在化验区的每个反应区的捕获组件的总数可以是在 10^6 到 5×10^6 之间，宜使用 10^6 。捕获组件可以分布在一个大约的区域内(例如一个

正方形区域, 0.1 毫米 x 0.1 毫米)到 10^{-2} 平方厘米(1 毫米 x 1 毫米)之间, 宜使用 10^{-4} 平方厘米。在捕获区域中的捕获组件之间的间隔可以是从小于 10 个, 如图 14B 所示。在整个反应区 312(图 11A)的捕获探针总数可以是从小于 10^6 到 5×10^7 , 优选的个数是在 10^7 的量级。

当具有特定序列的目标出现在测试样品中时, 目标 RNA 或 DNA 与捕获 DNA 发生杂交。如上所讨论的, 使用这种方法, 目标 DNA 会被保留在反应区 312 中。杂交步骤可以在室温或更高温度下, 在任何标准缓冲液中进行, 对此领域来说, 这是众所周知的。作为一个没有限制的例子, 一个包括 5x 枸橼酸盐水(SSC)、0.1%(w/v)十二烷基肌氨酸、0.02%(w/v)十二烷基硫酸钠(SDS)、1%阻断剂的标准缓冲液可以用于这一目的。通过加热分析或反应腔 312 可以进一步促进杂交。杂交的步骤可以进行几分钟到几小时之间。

现在参照图 12G, 这是此分析方法的最后一步。在杂交之后, 可以洗涤反应区 312 来去除任何未附着的双链核酸序列。这一洗涤过程可以通过打开连接洗涤蓄液池 316 和分析腔 312 的第 5 熔解阀 368 来开始(图 12F)。然后, 洗涤蓄液池 316 中的洗涤缓冲液 366 进入分析腔, 如图所示, 来洗涤捕获区中未结合的 DNA 或 RNA。洗涤可以在高温下进行, 来减少或消除任何非确定的结合。第 5 熔解阀 368(图 12F)其后被打开, 来排空洗涤缓冲液和样品到废液腔 314 中(图 12G)。

继续参照图 12G, 这是一个图 12A 到 12F 所示流体回路的替代实施例。在图 12G 所示的实施例中, 各个腔的出气口是互相连接的。联合体 364 的定量分析可以通过表 1 所述的图像分析、模式识别或光学干涉来实现。从捕获探针的单链 DNA 中分辨出捕获到的双链 DNA 所需的分辨率可以通过使用本发明的纳米线技术来实现, 这项技术将会和图 14A 到 14G 一起详细说明。图 12G 还显示了和每个探针相关联的, 用作光源和探测器的纳米线束。如图所示, 在下面的纳米线束发出一束通过含有单捕获探针或联合体 364 的捕获和反应区的汇聚光, 因为联合体 364 比单链探针大得多, 探测到的光学运动或者表面探测模式会和单链探针显著不同。这一区别可以被探测到, 所以联合体 364 的个数可以被统计出。

参照图 13A 到 13E, 这显示了几个应用于此的控制流体流动的几个流体控制元件, 流体控制可以用定时控制也可以是预定义的方法, 可以由信号处理组件 142 和逻辑控制器 190 来中央控制的, 如前述的图 7B 和 11B。更特别地, 图 13A 是在本发明中控制流体流动的制动压力阀 330 的放大详细图标表示。如图所示, 制动压力阀 330 包括一对带有预张力制动压力阀 330, 所以其处于一种正常的关紧状态, 如图 13A-I 所示。当流体通道中下流压小于制动唇 331 的上流压的时候, 两者间压强差会大于用于使制动唇 331 处于关闭位置的预压力, 这样, 制动唇 331 会打开, 允许液体的流动, 如图 13A-II 所示。当制动唇 331 的上下流压力正常化之后, 预压力会再次关闭阀门, 如图 13A-III 所示。制动唇 331 是采用的特定形状来防止通道中液体的回流。

图 13B 是本发明的流体回路中控制流体流动的正常情况下处于关闭状态的熔解阀 332 的示意图。正常情况下关闭的熔解阀 332 包括位于熔解塞 324 中的加热元件 326。在收到图 7B 和 11B 中所展示的信号处理组件 142 和/或逻辑控制器 190 的一个信号后，加热元件 326 会接受到电流，加热到一个预定的温度，然后熔化掉熔解塞 324 来打开通道，允许液体的流动。

图 13C 是本发明的流体回路中控制流体流动的正常情况下处于打开状态的熔解阀 332 的示意图。正常情况下打开的熔解阀 332 包括位于熔解塞 324 中的加热元件 326。如图所示，熔解塞 324 是放置在流体通道之上来在正常情况下允许流动的。在收到图 7B 和 11B 中所展示的信号处理组件 142 和/或逻辑控制器 190 的一个信号后，加热元件 326 会接受到电流，加热到一个预定的温度，然后熔化掉熔解塞 324 来关闭通道，阻止液体的流动。

图 13D 是本发明的流体回路中控制流体流动的正常情况下处于打开状态的另一个熔解阀或夹管阀 332 的示意图。在此实施例中，加热元件 326 环绕在流体通道上。流体通道是由在加热时会收缩的材料制成的。因此，到加热元件 326 收到图 7B 和 11B 中所展示的信号处理组件 142 和/或逻辑控制器 190 的一个信号后，加热元件 326 会接受到电流，加热到一个预定的温度，这会引发流体通道的收缩而关闭通道，阻止液体的流动。

图 13E 是一个溶解塞的示意图，可以实现一个时控的流体阀，图中显示了其处于关闭、半溶解和允许流动的打开状态的几种情况。在本实施例中，一个在和流体接触时会溶解的生物适合的材料，干的预置在通道中，直到在用户用特定方式使用装 104 的时候为止。在使用这个装置的时候，例如用户的血液，汗或细胞间质液(ICF)等流体进入通道中。一旦溶解阀和通道中的流体相接触，溶解塞就开始溶解。如果能够正确的选择塞材料的组成，熔解阀可以设计成从在通道中第一次流体接触之后经过一个预定义的时间之后开始溶解。在此实施例中，流体控制是被动实现的，而不是像在图 13B、13C 和 13D 中的流体元件那样，通过由信号处理组件 142 和/或逻辑控制器 190 的主动干涉来实现。

现在转到图 14A 到 14K，这里显示了应用在本发明的各个实施例中的半导体纳米线和微线组件的详细的分离视图，这些组件是用来作为光发射器和探测器来实现对在本发明的反应区和捕获区获得的化验结果的照明，探测和成像。

一般地，发明者于此建议把半导体纳米线和微线作为一种独特地可以研究低维生物化学的材料系统。这些纳米线元件、部件和系统被期待着在纳米电子学，光电子学，MEMS，生物 bio-MEMS，和纳米生化系统中作为连接或功能元件起越来越重要的作用。这些生物和生化应用都使用于此。这些细线是由半导体材料制成的。它们包括硅(Si)与众所周知的，传统的或新创造的或新发现的掺杂剂相掺杂所产生的各种需要的半导体材料。纳米线可以作为直径只有 5 纳米的光管或者光纤。纳米线可以传导电流，产生激光或者探测入射

光。此无机半导体纳米结构可以使用任何需要的组成，大小，形状，晶体结构，掺杂和表面化学性质来制作。目前在进行商业开发的半导体纳米结构主要包括三类：纳米点，纳米柱和纳米线。另外，有报道说更复杂的结构，例如锥，眼泪状和四脚体也是可能的。

在某些特定应用中，纳米线可以用作纳米穿透探针来实现细胞内照明和/或探测。另外，纳米线和微线可以通过化学处理和功能化表面来准备。使用这种方法，就不需要在分离的层中进行化验和捕获了。纳米线可以由具有电化学响应的半导体材料来制成。这是说，如果发生化学反应的话，无论是吸热还是放热，纳米线可以探测到局部的温度变化，并测定热吸收和产生。还有，电化学结果化验时的电导变化可以被纳米线或微线实现的电极所探测到，然后转换为电信号为处理器 142和/或逻辑控制器 190 所处理(图 7B 和 11B)，并在视频显示器124 或固定结果显示窗 126(图 2-6 和图 7B)中产生可读结果。

图 14A 显示了 5x5 的纳米线束 365，其由单独的直径为纳米级或微米级的半导体线 369 组成。出于方便考虑，此处的单独半导体线 369 将被称作“纳米线 369”或者“微线 369”，这依赖于特定的应用。

如以上所讨论的，5x5 束 365 可以用作捕获组件 371，图 14B。如图 14B 所示，在上述化验中用到的 DNA 捕获探针 360 可以直接固定到纳米线上而形成捕获组件 371。捕获组件 371 可以包括任意数量的使用任何优选的基因组合的纳米线369 和任意需要数量的 DNA捕获探针360，如图 14C 所示。每个捕获组件 371 可以由在 50 纳米 x50 纳米面积内的 100 个 5 纳米直径的纳米线组成，如图 14B 所示，而且宜用于上述的 DNA 化验中。在本化验反应区中的捕获组件之间的间隔可以是任何需要的或者优选的密度和分布。如图 14D 所示，单独的纳米线369 可以单独寻址，这样，每根纳米线都可以为信号处理器 142 和/或逻辑控制器 190 单独处理。图14E 由一束纳米线形成的一个发射组件和一个探测器组件。在此布局中，发射器组件中的每个单独的纳米线 369 都可以发射一束波长预定的光或电磁能量 373。更进一步的，探测器组件中的单独纳米线 369 可以探测到入射光 373，而输出相关的输出信号。当发射组件和探测器组件中没有物质的时候，入射能量 373 会被转化为基线输出信号，其形式是一个稳平输出，如果 14E 所示。图 14F显示了一个放置了 DNA 捕获探针 360 在中间的纳米线发射组件。因此，根据本发明的一个方面，当入射能量 373 被应用到发射组件时，入射电磁能 373 将和 DNA 捕获探针 360 产生光/物质相互作用，因此而产生的电磁能量将为这一光/物质相互作用所修改。因此一个被改变了的电磁波 375 会被探测器件的一些单独纳米线 369 所探测到，如图 14F 所示。因此，纳米线探测器组件产生的输出信号将在基线信号上带有一个扰动，如图 14F 所示。在各自的捕获探针 360 和互补的目标 DNA362 杂交后，一个双链 DNA 片段在捕获组件 371 的区域内形成，如图 14G 所示。图 14H 显示了科学决定和报告的一个双链 DNA 片段的尺度。因为纳米线可以小到只有 5 纳米，而且双链 DNA 片段是在同一个数量级上，如图 14H 所示，因

此由光/物质相互作用产生的信号，对于单链和双链 DNA 会由可探测到的区别，如图 14F 和 14G 所比较。

图 14I 和 14J 于图 14F 和 14G 分别相似。在此实施例中，单独半导体线 369 的直径是在微米的量级，首选的为 1 到 5 微米之间，便于进行细胞探测和成像，如图 14I 和 14J 所示，并会在下面详细介绍。图 14I 所示 The 微线发射器组件类似的可以产生入射电磁能 373，它可以为微线探测器组件探测到而产生输出信号基线。在图 14J 中，一个被捕获的细胞 406 被明确的结合到微线发射器组件上。如图所示，微线发射器组件发射出入射能量 373，部分能量于被捕获的细胞 406 作用而产生改变的电磁能 375。入射能 373 和改变的电磁能 375 都会被微线探测器组件探测到而产生一个指示出被捕获的细胞 406 的输出信号。因为血液细胞的大小是微米量级的(血红细胞大概 3 到 5 微米，白细胞大概 8 到 15 微米),所以微米量级的半导体线 369 示适合目前的细胞化验的，下面将再详细讨论。

图 14K 显示了一个带有细胞核 407 的被捕获细胞 406。作为另外一个微线的应用，微线被提议设计为穿透微探针发射器和穿透微探针探测器，它们可以穿透细胞壁而能够通过细胞内照明和探测的方法得到信号信息。使用这种方法，穿透微探针发射器产生入射能 373，它与例如细胞核的物质发生相互作用，来产生改变了的电磁能 375，然后被对应的穿透微探针探测器所探测到，然后产生一个可以转化为如图所示图像的信号。使用这种方法，有意义的细胞内的信息，例如细胞核形态学信息，可以为这里描述的方法和设备所获得。

细胞化验的实现和方法

免疫系统是由细胞和器官组成的，他们可以保护人体免受可能带来感染、疾病甚至死亡的外部侵入者例如细菌、病毒、真菌和寄生虫(微生物)等的侵害。免疫系统还可以消灭那些反常的失去控制的癌症细胞。当工作正常的时候，免疫系统能够击退感染，保持人体健康。但当它发生故障的时候，进入体内的微生物更容易导致疾病或死亡。两种非常重要的免疫系统细胞是辅助 T 细胞(也被称作 CD4 细胞)和抑制 T 细胞(被称作 CD8 细胞)。人体获得性免疫缺陷综合症(艾滋病 AIDS)的主要特征是辅助 T 细胞(CD4+细胞)的损耗。感染艾滋病病毒后，CD4+T 细胞会失去功能并被消耗掉。CD4+淋巴细胞的快速消耗会导致免疫抑制，病人变得容易因机会感染和恶性肿瘤而患病。

CD4+和CD8+细胞的比例，和 CD4+T 帮助细胞的绝对数量，是目前监视艾滋病病毒感染到艾滋病的过程的当前标准。在感染的过程中，CD8+细胞的数目保持不变，而血液中的 CD4+细胞的数目迅速下降。在接受药物治疗的病人体内的 CD4+和CD8+细胞的比例和 CD4+T 帮助细胞的绝对数量是一个重要指标，它可以显示是否病人的身体内产生了抗药病毒株。

CD4+/CD8+的比例和 **CD4+**的绝对数目的测量需要使用价格昂贵的细胞分选机或血细胞计数器。另外，需要具有高级专业技能的技术人员来操作血细胞计数器。因此，开发一种便携、易用和便宜的可以实时的测量 **CD4+/CD8+**的比例和绝对 **CD4+**数量的诊断装置是非常有意义的。

本发明所指的个人诊断装置**104** 可以用来做细胞化验，例如 **CD4+**和**CD8+**细胞化验。细胞分析装置，在此也被称为细胞贴片或手镯，可以提供仅仅使用一个具有电脑界面的简单贴片或手镯就进行的快速、易用和便宜方法来诊断和监视艾滋病病毒感染的过程。

现在参考现在图 **15A**，这是一个描绘了应用在本发明的细胞贴片实施例中的样品采集层 **116**、流体处理层 **118**、结果检测层 **178** 和洗涤缓冲蓄液池层 **370** 的分解透视图。细胞贴片的流体回路可以包括样品计量腔 **304**、和血红细胞捕获腔 **306**、分析腔 **312**、废液腔 **314** 和洗涤缓冲液蓄液池 **316**。这里的每个蓄液池都是运行时连接在一起的，还可以包括一个或更多的出气口 **340** 来防止上述流体回路中的空气阻塞。各腔间的连接和流体控制可以由熔解阀、制动压力阀、溶解阀和夹管阀(图 **13A-13E** 所示)以任何需要的组合形式来控制，这可以使样品和缓冲液在各腔中的流动得到控制。在一个特定的实施例中，捕获区 **312** 周围可以有多个废液腔 **314** 来帮助废液的收集。

图 **15B** 是洗涤缓冲液蓄液池 **316**、微线探测器 **322** 和捕获区 **312** 分解透视分离视图。如图所示，洗涤缓冲液蓄液池 **316** 配备了带有加热元件 **326** 的点胶嘴 **377**，加热元件 **326** 可以在收到一个特定命令的时候被激活来打开点胶嘴 **377** 而释放洗涤缓冲液到捕获腔 **312**。在此实施例中，微线探测器 **322** 带有穿孔，这样点胶嘴 **377** 可以穿过它而直接释放洗涤缓冲液到捕获腔 **312**。图 **17A** 和 **17B** 显示了根据本发明的此实施例的微线**369**、穿孔 **379**、微线发射器和探测器组件 **320**和**322**中被捕获的细胞 **406** 的更大的细节示意图。如图 **17B** 所示，微线**369** 可能因应用和需要的波长而具有不同的直径。

图**15C** 是一个带有剖视图部分的透视图，其显示了一个包含图 **15A** 所示的细胞化验的各个层的完全组装好的个人诊断装置。在这个视图中，显示了最小侵入细管、柳叶刀、或微探针 **159**，蓄液池开口 **164**，血液计量腔 **304**，血红细胞捕获腔 **306**，微线探测器**320**，捕获区 **312**，替代废液腔**314**，微线探测器 **322**，洗涤缓冲液蓄液池 **316**，信号处理器 **142**，控制器 **190**，输出视频显示器**124** 和单独固定显示结果窗**126**。

接下来参考图 **16A-16F**，这是一系列图 **15A** 所示的流体回路的横截面侧视图，并显示了一种使用细胞贴片来探测和计量和 **CD4+**和**CD8+**细胞的方法。更特别地，图**16A** 描绘了包含了血红细胞和白细胞的血液样品进入计量腔 **304** 的采集过程。血液样品是由微探针 **159** 获得的。收集的样品的大小可以不同，从 **1** 微升到 **200** 微升，首选的是 **5-10** 微升。当腔 **304** 填充到预定义的体积，夹管阀**372** 将被关闭(图 **16B**)。计量腔 **304** 和血红细胞捕获腔 **306** 之间的熔解塞被打开，这允许血液样品流入血红细胞捕获腔 **306**，并在这里

红细胞 336 被捕获住。如图所示，可以允许细胞通过的网孔表面涂有红细胞捕获剂。这样，红细胞被在网孔上捕获。

*从红细胞中分离白细胞：*红细胞在固体支撑载体上被俘获，这些固体支撑载体的例子包括网孔或允许横向流动包含红细胞捕获反应物的膜。一个可以在这里使用的膜材料的例子是高密度或超高分子重量的聚乙烯薄片材料，它是由位于美国乔治亚的 Fairburn 市的 Porex Technologies Corp.生产的。此膜具有开口结构，典型的密度在 40%的空隙率下是 0.57 克/立方厘米，平均开口直径是在 1 到 250 微米之间，通常来说，平均直径是在 3 到 100 微米之间。用于本发明的此膜的最佳孔径在 5 到 20 微米之间。此膜的厚度是在 0.1 到 5.0 毫米之间。虽然以聚乙烯制成的膜非常令人满意，由其它热塑性材料，例如聚氯乙烯、多乙酸乙烯酯、共聚醋酸乙烯、氯乙烯聚酰胺、聚碳酸酯、聚苯乙烯和类似的材料也可以被使用。

红细胞俘获反应物使用标准技巧固定在固体支撑载体上的，这一技巧对这领域的专家来说是众所周知的。放置在固体支撑载体中的用来固定红细胞的红细胞捕获剂，宜是单克隆或多克隆的抗体，它们是特别针对红细胞的。或者也可以使用其它结合红细胞的反应物，例如植物凝血素，聚合氨基酸，多熔素和聚合精氨酸。

在红细胞从样品中移除之后，在腔 306 和分析腔 312 之间的熔解塞 374 会熔解掉，从而允许含有白细胞 338 的样品进入分析腔 312(图 16D)。腔 312 包含了固定的 CD4+和 CD8+细胞捕获剂，他们宜是抗体(如图所示)，但也可以是抗体片段或其它特别的结合到 CD4或CD8 标记物的物质。抗体可以使用许多方法被固定在一个固体面上，这些方法包括共价偶联、直接吸附、物理诱捕和附着到涂有蛋白质的表面。关于本方法的参考文献，请看 Silman, I. H. and Katchalski, E. Annual Review of Biochemistry, Vol. 35, p. 873 (1966); Melrose, G. J. H., Review of Pure and Applied Chemistry, Vol. 21, p. 83, (1971); 和 Cuatrecasas, P. and Anfinsen, C. B., in Method in Enzymology, Vol. 22, (1971)。附着到涂有蛋白质的表面的方法由 Lai 等公开(德国专利号 2,539,657;美国专利号 4,066,512)。

特定的 CD4 和 CD8 抗体可以固定到分析腔 312 的离散区域内来捕获 CD4+T细胞和 CD8+T 细胞。腔 312 中可以包括正控制区和负控制区。在负控制区的细胞结合来探测非特异结合。捕获抗体可以在活的有机体内或在试管中产生。生产抗体的方法对此领域的人来说是众所周知的。可以参看 Antibody Production: Essential Techniques, Peter Delves (Ed.), John Wiley & Son Ltd, ISBN: 0471970107 (1997)。或者,抗体可以通过商业途径购买,例如 Research Diagnostics Inc., Pleasant Hill Road, Flanders, NJ 07836 和 Ortho Diagnostic Systems 公司。

在给足够的时间让细胞与对应的俘获剂相结合后，分析腔 312 会被清洗来去除未结合的细胞。清洗是通过用洗涤缓冲液冲洗腔 312 来实现的。如图 16D 和 16E 所示，在蓄液

池 316、捕获腔 312 和废液腔314 之间的熔解阀274 被打开，然后洗涤缓冲液从蓄液池 316 进入腔 312，再携带未结合的细胞进入废液腔 314。洗涤过程可以由连接蓄液池 316 和腔 312 的溶解塞的时控打开来启动，也可以由连接腔 312 和废液腔 314 的熔解阀来启动。

在未结合的细胞被移除后(图 16F)，被捕获的 CD4+和CD8+细胞的数目可以由图像分析来量化。程序算法来计数捕获区的 CD4+和CD8+细胞的个数，计算出 CD4+/CD8+的比例和使用在红细胞捕获之间的全血的体积来算出绝对数目。

小分子化验的实现和方法

有色水质流体的化学和生化成分的定量测量，特别对于是有色的生物流体例如全血和尿液以及生物流体衍生物例如血清和血浆的定量测量变得越来越重要。在医疗诊断和治疗中，重要的应用包括对药品，麻醉剂，有毒化学品等的影响的定量测量。在某些情况下，要测量物质的量可能非常的小(在每 100 毫升中只有 1 微克或更少)或者非常难以精确测量，必须要使用非常复杂的仪器，而且只能为经验丰富的实验室人员所使用。在这些情况下，结果通常要在取样几个小时或者几天之后才能得到。在其它一些情况下，能够让操作人员在实验室外能够例行的、快速的和可重复的进行测试并得到快速或立刻的信息显示是非常重要的。

一个常见的医疗测试是测试糖尿病病人的血糖浓度。糖尿病是一个主要的健康问题，而治疗严重一些的一型糖尿病需要每天至少注射一次胰岛素。胰岛素控制血液中葡萄糖和糖的利用而且能防止高血糖症的出现，如果高血糖症不被纠正，可以导致酮症。另外一方面，不正确的使用胰岛素会导致低血糖症，这有可能导致昏迷或者死亡。糖尿病人的高血糖症与许多糖尿病的长期效果相关，例如心脏病、动脉硬化症、失明、中风、高血压和肾衰竭。

目前的学说建议病人每天测量他们的血糖浓度 2 到 7 次，这依赖于他们疾病的严重程度。根据观察到的葡萄糖浓度，病人和医生一起来调整饮食、锻炼和胰岛素的摄取量来控制疾病。很明显的，这一信息应该立刻显示给病人。

传统的血糖监视方法一般需要每次测试都提取血液样品(例如，手指针试验)，然后使用一个能通过电化学或色度分析的方法读出葡萄糖密度的仪器来读出血糖浓度。一型糖尿病病人为了进行密切的血糖控制每天必须药进行几次手指针血糖测试。然而，与此测量方法相关的不舒服和不方便，以及对低血糖的恐惧，使病人遵从医嘱的效果很差，尽管紧密的控制可以大幅度的减少长期糖尿病的问题。因此，在家庭测试领域，还是需要一种易用的分析测试仪器，特别使那些连续和/或自动的检测是需要的情况。

现在参照图 18A 和 18B，这是一个用于探测小分子的本发明所指的个人诊断装置 104 的分解和剖视图，在此，此装置被称作小分子贴片。此生物贴片提供了仅仅使用一个具有电脑界面的简单贴片或手镯就进行的快速、易用和自动的装置和方法来做定量分析。此小分子贴片可以包括样品采集层 116、电化学探测器层 382 或替代的(或者与此组合的)光探测器层 384。样品处理是在生物适合的允许横向流动的预置了分析反应物的载体上进行的，接下来将和图 19A 和 19B 一起详细描述。

样品处理层 380 包括一个特别的带有单独流体部件的微流体回路 227，下面将会详细介绍。样品处理层 380 可以包含一个微流体回路 227，或者替代的，可以包含多个微流体回路 227，流体回路由蓄液池开口 164 和对应的第一流体通道 168 所组成，在这里以断线的形式表示。或者，装置 104 可以包括多个样品处理层 380，每个具有单独的或多个微流体回路 227。每一个单独的血液样品可以在单独的微流体回路 227 中实时的处理。例如，装置 104 可以包括 12 个微流体回路 227，它们可以都形成和处于一个样品处理层 380 中，或者每一个都处于一个单独的样品处理层 380 中，这样，总共就有 12 个样品处理层。应当理解，这 12 个流体回路最好是相互之间不流体连通。或者，这 12 个微流体回路 227 可以以成对的形式或者三个一组，四个一组的的形式，让每一对或每一组处于一个单独的处理层 380 中。这样，使用 12 个流体回路 227 和 12 个对应的柳叶刀 159，用户可以佩戴此装置 24 小时，每两个小时取样一次血液样品。

微流体回路 227 包括血液计量腔 304，单独的血液分离区 385 和捕获区 312。在此实施例的某些实现中，单独的血液分离区 385 与捕获区 312 可能合并为一个单独的区域或者腔，此腔可以由几个单独的片或者片段组成的生物适合的运行横向流动的支撑物或膜组成，也可以替代的由一个带有分级的，每级用来处理不同的流体处理的允许横向流动的载体组成，顺序的来处理样品。在图 19A 和 19B 中，血液分离区 385 和捕获区 312 组合成为一个单个的膜或者支撑物 386，它包括 3 个横向流动的片。

在此葡萄糖化验的实现中，生物贴片或生物手镯可以更便利的包括一个预装好的胰岛素 395 的蓄液池，如图 18A 和 18C 所示。在此，储存在逻辑控制器 190 或信号处理器 142 中的软件会交互的指导控制系统来释放预定的量的胰岛素。为了释放胰岛素，送液管可以带有一个单向的可变形的制动片类型的阀门，上面已经讨论过这种阀门了。另外，一个塞子被用在这里来屏住蓄液池中的胰岛素。这个塞子不能和液体接触的时候会发生熔解，因为它要一直的屏住蓄液池中的胰岛素直到得到控制系统释放胰岛素的指示为止。这里我们将由控制系统产生的电信号送到塞子中，这种塑料塞子中有预固定的电阻材料，在收到电流之后，会熔化掉塞子。使用这种方法。蓄液池中的胰岛素是以一种受控制的，定时的方法释放的。计量释放的液体和关闭通道或送液管也是可以做到的。剂量最好是由蓄液池的大小来控制，当需要的时候，整个蓄液池的液体可以简单的排空。各个蓄液池可以

具有不同的体积，这样需要的时候，控制系统会选择正确的体积的蓄液池，并向其发出熔解电流。

继续参照图 18A，光探测器层 384 包括胰岛素蓄液池 395，它可以预先装好根据本发明的定时释放方面所决定的量的胰岛素。胰岛素蓄液池 395 可以带有一个预装满的蓄液池，也可以是分成几个小的蓄液池，每个都跟据时间释放应用的要求具有预定的大小。根据本发明的这一方面，从胰岛素蓄液池 395 中释放出一个预定剂量的胰岛素，然后通过合适的流体回路被导入到供给柳叶刀、细管或微探针 397，然后进入用户的血液中。图 18C 是本发明的此方面的更详细的示意图。如图所示，胰岛素蓄液池 395，此方法在上面与图 15B 已经一起描述过了。通过合适的流体供给回路，预定剂量的胰岛素被传给使用本装置的用户。逻辑控制器 190 可以带有专家软件来根据葡萄糖化验的检测结果来决定用户的胰岛素需求，并给予用户正确的剂量的胰岛素。对于那些本行的专家来说，很显然的，与此所描述的装置并不仅仅限于进行葡萄糖测试和根据测试用来给予预定量的胰岛素，还可以容易的应用于许多不同的化验及荷尔蒙或药物的释放治疗中。

图 18B 是完全组装好的个人诊断装置 104 带有剖视图部分显示出图 18A 所示的各个进行小分子化验的层的一个透视图。在此视图中，这里显示了最小侵入细管、柳叶刀、或微探针 159，血液计量腔 304，胰岛素蓄液池 395，补给柳叶刀 397，信号处理器 142，控制器 190，输出视频显示器 124，和单独固定显示结果窗 126。

现在参考图 19A，这是一个横截面的侧视图，显示了血液计量腔 304 和生物适合的允许横向流动的支撑物或膜 386，它被分为三个部分，包括细胞分离片 388、反应片 390 和吸收片 392。在小分子贴片的整个使用周期中，血液样品由微探针 159 按照一定的时间间隔来提取。这里可以有多个收集点和/或多个如上所述的入口管道。而且如上所示，这里可以有多个微探针来提取血液到贴片的微流体回路中。为了能更清楚的解释图 19A 和 19B，目前的化验将描述为只有一个这样的流体回路。

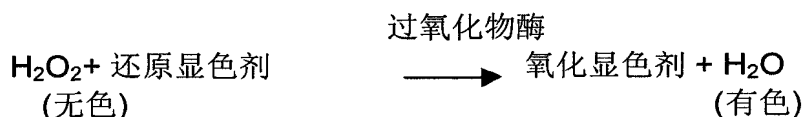
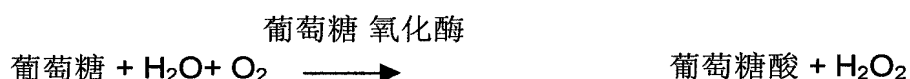
最好在每一个特定的时间间隔提取 5 到 10 微升的血液。微探针 159 最好涂有抗凝血剂来防止血液的凝结。微流体回路可以带有一个具有可编程阀门的蓄液池来冲洗任何积聚在微探针尖上的旧血液，在下面或与图 20A 和 20B 一起详细描述。继续参照图 19A，血液进入计量腔 304，当血液达到某一需要或者预定的水平时，计量腔会被关闭。此流体回路可以使用夹管阀 372 来关闭。通过打开熔解塞 374，计量过的血液被允许进入细胞分离片 388。

使用电化学探测方法，葡萄糖可以在计量蓄液池 304 直接由全血中测量，如图 18A 中的层 382 所示意的，合适的电极放置在池 304 中和血液样品相接触来测量葡萄糖浓度。在这种情况下，葡萄糖氧化酶被预置到计量腔 304 中，这会在葡萄糖存在的情况下产生过氧化氢(H_2O_2)，这可以使用电化学方法来探测。

然而，如果使用光学探测方法(例如吸收，反射，投射)来进行探测的话，一个细胞分离步骤可以包括进来，如图所示。在此实施例，细胞分离片 388 从血浆或血清中分离血红细胞和白细胞。在一个典型的操作中，5-10 微升的血液样品被采集并被导入到细胞分离片 388 中。当样品穿过片 388 的时候，由纤维网络材料制成的片 388 会减缓特定物质的运动，这包括血液细胞，达到在样品到达反应片 390 前，部分的移除血液细胞的作用，如图 19A 和 19B 所示。

所有葡萄糖反应所需要的酶都被固定或预置在反应片 390 中。关于葡萄糖化验，反应片包括葡萄糖氧化酶、过氧化物酶和一个可以在 H_2O_2 存在的情况下被过氧化物酶转化为可探测的产物 391 的酶作用反应物，如图 19B 所示。此反应在下面介绍。反应片最好是有孔的、熔合的聚合物底层膜，其厚度(在完成流体穿透之后)为 125 微米，边长大约 1 毫米。每个片的吸收体积最好是在 1 到 2 微升之间。

葡萄糖 化验:



当探测方法是光学时，微线发射器320 被激活来向可探测的反应产物 391 放出入射照明 373，如图 19B 所示。在入射能 373和可探测的反应物 391 发生光/物质相互作用后，被改变了的电磁能被传输到微线探测器 322。然后进行光学和/或影像分析来定量化上述化验结果。在此使用电化学探测方法的替代实施例中，过氧化物酶和显色酶反应物被省略掉了。在这种情况下，产生的 H_2O_2 在白金电极上被氧化来产生与样品葡萄糖浓度成比例的电流。

生成的过氧化氢的量或者通过一个显色剂吸收，在被氧化的时候改变颜色，如图 19B 所示或经过电极的电化学力的变化，如图 18A 所示来量化。小分子贴片中的逻辑控制器 190 带有一个算法，当分析物浓度低于预定的阈值或高于某一特定值时会产生嘟嘟声，这样病人就可以采取必要的措施。

此装置可以容易的被用来和其它小分子一起使用，例如胆固醇、低密度脂蛋白或高密度脂蛋白和甘油三酸酯。例如，在一个总的血清胆固醇的化验中，反应片将包括胆固醇酯酶、胆固醇氧化酶、过氧化物酶和一个可以在 H_2O_2 存在的情况下被过氧化物酶转化为可

探测的产物 391 的酶作用反应物。如果的方法是电化学探测方法，过氧化物酶和显色酶反应物被省略掉了，如上所讨论的。

作为另外一个例子，小分子贴片可以用来测定血液样品中的甘油三酸酯，在这种情况下，反应片会包括脂肪酶，一种 ATP 源，甘油激酶，磷酸甘油氧化酶和磷酸甘油氧化酶来产生 H_2O_2 ，还有上述各种在 H_2O_2 存在情况下产生可探测的反应物的成分。

压力监视的实现和方法

在日常生活中，人们遇到各种来源的压力。压力对综合健康的有害效果已经被很好的记载了。很多健康问题，例如心脏病，忧郁症，精力不足，失眠和高血压都和压力相关。因此，发明者与此提出一种可以记录用户一天的压力水平的个人诊断装置。在一天结束的时候，用户可以下载收集到的一天的用户压力信息分析，来发现在一天中的什么时候用户面对最高的压力水平。

在此实现中，个人压力监视装置的用户需要做一份书写或声音的一日活动的记录。例如，简单的记录条目，象“起床，6:45am”；“做早餐，7:30am”；“送孩子去学校，8:00”；“会见老板，9:45am”；“和同事争论，10:30am”；“午餐，中午到1:30pm”；“下午咖啡，3:15pm”；“从幼儿园接孩子，5:15pm”；“在健身房锻炼，5:00到7:00pm”；“做晚餐，7:30pm”；“让孩子睡觉，9:00pm”；“和配偶争吵，9:30pm”；“做家庭理财，10:00 to 11:15pm”；“看晚间电视，11:30pm”；“睡觉，12:15am”可以每天在医生或其它健康看护人员的看护下进行记录。

使用这种方法，病人和医生可以断定哪种日常生活方式会导致最高的压力水平。通过咨询和医疗人员的干预，病人的生活方式可以改变或调整来避免那些会导致不健康的压力水平的活动。如果和配偶接触的时候，压力水平非常的高，建议进行婚姻咨询。如果压力水平在与某个同事或老板一起时特别高的话，则雇员的公司可能附有使员工处于敌对的环境的责任，需要采用相关的补救措施。

许多人现在具有可以 24 小时通过电话或电子邮件联系的私人医生。下面描述的压力贴片还可以带有一个流体释放蓄液池，它可以预置了某些处方药，例如图 18A 到 18C 所描述的胰岛素蓄液池 395。根据本方面的一个方法，如果压力贴片的用户需要药，用户就坐到它的个人电脑前点击 LifePatch 的图标，如图 1 所示。电脑和相关的软件就通过射频接收器 114 从个人诊断装置 104 中下载储存在其中的收集的当日的压力数据。压力数据然后被传递到私人医生那，他会决定病人所需要的药品的剂量。医生然后在他自己的电脑输入命令并传输到病人的电脑。病人的电脑然后发出一个命令给用户的贴片来释放合适的预置的剂量的处方药。使用这种方法，危险的过量服药和药依赖性就可以得到避免。

根据使用本发明的另外一个方法，上述方法被修改为远程的控制临床药品测试的使用和剂量。药的使用和剂量因此可以通过贴片而由医生远程的控制，在医生分析了下载的生物反馈信息之后。另外，医生可以通过贴片和电脑远程的实时的监视病人对药物的生物和生理学反应。

以类似的方法，发明者于此提出本发明可以用来监视和治疗各种精神疾病，例如抑郁症等。在应用的时候，生物贴片实时的监视病人的精神健康并在当健康值超出正常范围的时候报告给主治医师或精神病医生。在这种情况下，生物贴片或生物手镯远程的报告给主治医师或精神病医生，他们就可以授权贴片来释放一定剂量的反抑郁药剂。根据本发明的此使用方法可以有利的应用到其它精神失常中，例如需要使用重药的精神分裂症或偏执狂。类似的，本发明的由医生控制药物释放的方面可以被应用于戒除可卡因和海洛因的毒品依赖。在一个本实施例的替代的实现中，用户/电脑界面并不需要。替代的，在病人所处的家或医院的环境中可以配备有远程的射频接收器。此个人诊断装置就根据本发明的此方面实现为连续的或间断的传输信号。在此装置传输汇报信号的时候，收集到的诊断信息就可以无线的传输给主治医师，而不需要任何用户/电脑的交互。

现在回到本发明的压力贴片的实现，在本领域的专家都了解单身体处于压力或激动的状态时会由肾上腺产生荷尔蒙可体松并被释放出来。因此，可体松得到了广泛的关注，并被称为“压力荷尔蒙”。可是这一荷尔蒙并不是简单的压力水平标志，它对身体各个部位的功能都是必须的。过量或缺乏这种关键的荷尔蒙会导致各种生理症状或疾病状态。可体松已经作为许多疾病例如库欣病、慢性疲劳综合症和肌纤维痛——一种自身免疫混乱的生物标志物被研究了。可体松也被认为和压力水平是相关的。已经发现，唾液可体松的水平可以作为创伤后精神压力混乱和行为混乱的生化标志物。因此，测量体内的可体松水平是一种重要的诊断工具——在临床上和在一些压力大的活动中。然而，身体中的可体松水平在一天中是波动的，在早上最高而在晚上最低。饮食摄入量和新陈代谢不平衡还可以导致进一步的波动。为了辨别和允许这些不同的波动，就需要一种实时检测可体松水平的装置，并且不需要使用昂贵和麻烦的实验室设备。因为临床上的可体松显著浓度的范围非常小(例如大概 12.5 到 800 纳克/毫升)，可体松浓度一般是用免疫化验技术来测定的。

对于许多可体松的探测应用来说，开发一种便携的，半侵入的传感器装置，具有相对高的探测可体松的选择性和敏感性，可以连续的实时监视可体松水平的能力，是非常重要的。

鉴于以上提到的，发明者于此提出一种监视压力标志物和指示剂如可体松的个人诊断装置。此个人诊断装置于此被称作压力贴片，它提供了一种快速，易行和自动的装置和方法来量化可体松，仅仅使用一个带有个人电脑界面或者射频计算机网络界面的简单的贴片或者手镯。

下面转到图 20A，这是一个根据本发明的另一个优选实施例的压力贴片的主要流体样品处理层的分解透视图。这包括样品采集层116，一个在此实施例中使用的单独的结果照明层 117，流体处理层118，结果检测层178和蓄液池层 379，这些层应用于此来实现压力监视。如图所示，样品采集层116包括最小侵入细管，柳叶刀，或微探针159，他们可以穿透皮肤表面，从接近表皮的毛细血管中获得血液样品。在此个人诊断装置的这个实施例中，微线发射器320被用做光源来照亮化验结果，在此最好是作为一个单独的结果照明层 117来实现。或者，应用与此的微线发射器320可以和样品采集层116集合在一起，象前面的实施例所讨论的那样。结果照明层 117带有蓄液池开口 164，它和对应的在柳叶刀或微探针159的排出端 161形成的入口阵列 166相对齐。使用这种方法，血液样品可以穿过结果照明层 117而进入对应的流体处理层118中的蓄液池开口 164。蓄液池层 379包括一个可选的洗涤缓冲液 316，它是图 15A和 15B所描述的类型，和一个药剂释放蓄液池 389。结果检测层178带有微线探测器 322，它是图 14A-14K中所描述的类型，并应用于图 15A和 18A所示的个装置实施例中。

继续参照图 20A，流体处理层118包括微流体回路 227。此特别的实施例的微流体回路 227带有蓄液池开口 164，抽取蓄液池或初始样品收集腔 394，血液计量腔 304，血液分离区 385，蛋白质结合区 399，抗体结合区 401和捕获区 312。

样品处理层 118可以包括一个微流体回路 227或者更好的包含多个微流体回路 227，象这里的参照的两个蓄液池开口 164和他们对应的流体通道 168所示。或者，装置 104可以包括多个样品处理层 118，每个具有单独的或多个微流体回路 227。使用这种方法，几个血液样品可以在不同时间提取，通过在第一流体通道 168使用流体控制的方法，此方法请参照于图 13A到 13E的描述。每一个单独的血液样品可以在单独的微流体回路 227中实时的处理。例如，装置 104可以包括 24个微流体回路 227，它们可以都形成和处于一个样品处理层 118中，或者每一个都处于一个单独的样品处理层 118中，这样，总共就有 24个样品处理层。应当理解，这 24个流体回路最好是相互之间不流体连通。或者，这 24个微流体回路 227可以以成对的形式或者三个一组，四个一组的形式，让每一对或每一组处于一个单独的处理层 118中。然后各个层再组合在一起达到所需的功能。在这一特定的实施例中，每一个微流体回路 227会和各自的上面对讨论过的柳叶刀159流体连通。血液取样和流体控制与计时是由控制器 142来控制的，与每一个柳叶刀159相关连的一个熔解塞可以定时激活来使各自的初步样品收集腔 394与对应的柳叶刀159进行流体交换，这样柳叶刀就可以通过毛细作用定时的提取新鲜的血液样品。这样，使用 24个流体回路 227和 24个对应的柳叶刀 159，用户可以佩戴此装置 24小时，每小时取样一次血液样品。

图 20A 所示的微流体回路 227 包括蓄液池开口 164，抽取蓄液池或初步样品收集腔 394，血液计量腔 304，血液分离区 385，蛋白质结合区 399，抗体结合区 401 和捕获区 312。在此实施例的某些实现中，血液分离区 385，蛋白质结合区 399，抗体结合区 401 与捕获区 312 可能合并为一个单独的区域或者腔，此腔可以由几个单独的片或者片段组成的生物适合的运行横向流动的支撑物或膜组成，也可以替代的由一个带有分级的，每级用来处理不同的流体处理的允许横向流动的载体组成，顺序的来处理样品。在图.21A-21D 中，血液分离区 385，蛋白质结合区 399，抗体结合区 401 和捕获区 312 组合成为一系列允许横向流动的片，在下面会详细描述。

如图 20A 所示，微流体回路 227 带有抽取蓄液池或初始样品腔 394。在此实施例中，抽取蓄液池 394 与一个熔解塞和出气口相关。熔解塞是由处理器 142 和/或控制器 190 所控制的。在一个预先决定的时间，与抽取蓄液池 394 相关的熔解塞首先被激活，使其相关的柳叶刀 159 处于流体交换，因此提取柳叶刀中从开始使用贴片到此流体回路 227 为控制器所需要的过程中所储存的血液。在初始提取血液之后，抽取蓄液池就会被使用上面描述过的一种方法来实现流体不连通。使用这种方法，当样品收集腔 394 被控制器 190 激活后，一部分新鲜的具有实时或者用户生物特征的血液通过毛细作用进入计量腔 304。对于那些本技术领域内经验丰富的来说是很容易理解的，根据目前的公开，本发明的抽取蓄液池方面可以有利的利用的这里提到的任何一个实施例中，而且最宜与时间延迟样品采集的方面的本发明相关的任何流体回路 227。

如图所示，蓄液池层 379 包括药剂释放蓄液池 389。药剂释放蓄液池 389 可以预先装好根据本发明的定时释放方面所决定的量的处方药。药剂释放蓄液池 389 可以带有一个预装满的蓄液池，也可以是分成几个小的蓄液池，每个都跟据时间释放应用的要求具有预定的大小。根据本发明的这一方面，从药剂释放蓄液池 389 中释放出一个预定剂量的处方药，然后通过合适的流体回路被导入到供给柳叶刀、细管或微探针 397，然后进入用户的血液中。与图 18C 所示的实施例的胰岛素蓄液池 395 类似，药剂释放蓄液池 389 带有点胶嘴 377，它在收到控制器 142 的命令后，会通过使用加热元件 326 的方法打开，如前面所描述的。通过合适的流体供给回路，预定剂量的液体药剂被传给使用本装置的用户。逻辑控制器 190 可以带有专家软件来根据压力化验的检测结果来决定用户的药物需求，并给予用户正确的剂量的药剂。对于那些本行的专家来说，很显然的，与此所描述的装置并不仅仅限于进行压力测试和根据测试用来给予预定量的液体药剂，还可以容易的应用于许多不同的化验及荷尔蒙或药物的释放治疗中。如上所述，药物释放是由医生通过贴片/电脑/网络/医生通讯来管理的，而不是病人或贴片管理。

图 20B 是完全组装好的压力贴片带有剖视图部分显示出图 20A 所示的各个根据本发明的某些方面进行压力分析的层的一个透视图。更特别的，图 20B 显示了最小侵入细管，

柳叶刀,或微探针159,补给细管或微探针397,蓄液池开口164,抽取蓄液池或初步样品收集腔394,血液计量腔304,微线探测器322,可选洗涤缓冲液316,信号处理层186中的信号处理器142,逻辑和输入输出控制器层188中的控制器190,输出视频显示器124,和单独固定显示结果窗126。

接下来参考图21A,21B和21C,这是一系列图20A和20B所示的进行压力分析的装置的流体回路227的横截面侧视图,并显示了样品在流体回路227流动的过程。在此压力贴片的实现中,血液样品在压力贴片的整个使用周期中由微探针159按照一定的时间间隔来提取。这里可以有独个收集点和/或多个如上所述的入口管道和/或多个蓄液池。而且,这里可以有多个微探针159来提取血液到贴片的一个微流体回路227中。

下面特别参照图21A,这显示了一个可体松分析的流体回路。流体回路包括熔解阀324,344和350,制动压力阀330,熔解阀332,初步样品收集腔394,样品计量腔304,带有过滤材料342的出气口340,和一个生物适合的分成不同部分的膜,包括细胞分离片388,蛋白质捕获和结合片396,反应物片400,捕获和样品分析片402和吸收片392。化验需要的反应物被预载到反应片400。这些反应物可以包括信号剂398,由微粒或者目标分子结合抗体构成,例如特别结合可体松的抗体。具有可体松亲和力的俘获剂378置于分析片402中。俘获剂378最好和分析片402绑定在一起,这样当目标分子可体松通过分析片402并和俘获剂378结合之后,它就被俘获剂固定住来做分析。

最好在每一个特定的时间间隔提取10到30微升的血液。微探针159最好涂有抗凝血剂来防止血液的凝结。当熔解塞324被打开后,微探针159中的血液进入初步样品收集腔394(图21B)。以上这一步骤是用来冲洗在微探针针尖上积聚的旧血,从而提供新鲜的血液样品来分析。下一步是打开第二熔解阀344允许新鲜的血液进入计量腔304(图.21B和21C)。当样品达到某一需要的体积时,通过关闭熔解阀332来使计量腔304关闭。在计量过样品之后,第三熔解塞350被打开,计量的样品进入生物适合的膜(图21D),在这里,细胞在片388与样品分来,而蛋白质,特别使可体松结合蛋白质,在片396中从样品中移除。片396最好涂有蛋白质俘获剂来移除样品中的特定蛋白质。样品继续通过生物适合的膜中的反应片400,在这里可体松410与信号剂398相结合。这一结合物就进入分析片402,在这里俘获剂与已经附着了信号剂398的可体松410相结合。一束入射电磁辐射373穿过片402到达探测器322,探测器322可以测量到通过片402改变了的光。此压力贴片的这个实施例中的光源320和探测器322最好是前面讨论过的微线发射器和探测器。可体松的存在和含量就可以通过比较入射光在进入样品之前和之后的强度区别,并和已知可体松浓度的样品做比较来分析出来。

如上所述,血液或细胞分离是通过细胞分离片388进行的,它会从血浆或血清中分离红细胞和白细胞。在一个典型的操作中,10—30微升的血液样品通过毛细作用从收集

细管进入细胞分离片中。样品穿过过滤器的时候，由纤维网络材料制成的分离片 388 会减缓特定物质的运动，这包括血液细胞，达到在样品到达蛋白质结合片 396 前，部分的移除血液细胞的作用。

在血清中存在几种可体松结合蛋白质，会干扰可体松免疫化验。最常提到的干扰蛋白质就是皮质素转运蛋白(TC)。可体松化验的第二步就是从结合的蛋白质中移除这种蛋白质，当血浆或血清样品通过毛细作用穿过蛋白质结合片 396 的时候。蛋白质结合片 396 由联合片或这膜组成，在这里充满了蛋白质结合剂例如 8-苯胺基-1-萘磺酸 (ANS)；在低 pH 值的时候，它可以从血清可体松的内在结合蛋白质中释放出可体松来。

因为可体松的临床显著浓度范围非常小(例如 12.5 到 800 纳克/毫升)，可体松的浓度通常是使用免疫化验技术来进行的。在一个上面描述三明治免疫化验和相关方法的替代实施例中，化验可以实现为预置的标记可体松与样品中的可体松在涂有抗体的分析片 412 表面的有限数目的结合点的竞争化验。许多标记和信号剂是已知的，而且可以被使用于本发明。微粒可以象前面描述的一样使用，Gross 的美国专利号 3,940,475 中进行荧光免疫化验(FIA)中的荧光材料也可以用作一个替代的信号剂。另外的替代信号剂包括和抗体或抗原相结合的酶标记物，如在 Schuurs 等的美国专利号 3,654,090 中用来做酶免疫化验(EIA)。在此使用的标记物质，追踪物质或者等价的物质包括各种已知的标记物。作为一个没有限制的例子，酶标记物，例如可以产生可探测信号的辣根过氧化物酶或碱磷酸酶可以用于进行此化验。

生物适合的膜最好是由联合片或者膜带组成，这些可以从市场上获得。膜带最好具有良好的释放效率，这可以帮助标记了的可体松进入分析片。作为没有限制的例子，吸水的聚醚砜可以用来达到这一目的。血清在这一层的运动会允许标记的可体松进入分析片。

如图 21A-21D 所示，分析片 402(硝化纤维或硼硅酸盐纸型)充满了或固定了针对可体松 410 的抗体俘获剂 378。作为没有限制的例子，针对琥珀酸可体松(cortisol 21 hemisuccinate)和可体松-3-羧甲基肟(cortisol 3 carboxy methyloxime)联合体培植的抗体血清被证明适合并被广泛的用于不需要样品提取的直接免疫化验。抗体可以使用许多方法被固定在一个固体面上，这些方法包括共价偶联、直接吸附、物理诱捕和附着到涂有蛋白质的表面。关于本方法的参考文献，请看 Silman, I. H. and Katchalski, E. *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 35, p. 873 (1966); Melrose, G. J. H., *Review of Pure and Applied Chemistry*, Vol. 21, p. 83, (1971); 和 Cuatrecasas, P. and Anfinsen, C. B., in *Method in Enzymology*, Vol. 22, (1971)。

在俘获之后，分析片会被清洗来去处未结合的的信号剂和可体松。洗涤过程可以由连接蓄液池 316 和分析片的一个塞子的时控打开来启动，如图 20A 所示。在酶化验实现中，信号剂是酶，和酶反应产生可探测信号的现色酶反应物可以与洗涤缓冲液相混合。洗

涤缓冲液会洗提未结合的酶标记可体松，同时允许结合酶催化酶作用物分裂。洗涤缓冲液会被排到吸收片中。

酶标记的可体松的量可以通过光学探测(吸收，反射，透射，或荧光)方法来定量测量，这样样品中的可体松的浓度就可以算出。可以使用预先建立的标准曲线来计算可体松的浓度。

运动表现监视的实现和方法

脱水，中暑或体温过低的及时诊断对参加体育活动的运动员是十分关键的，因为这些情况有可能导致运动相关的虚脱，而虚脱是和过量运动导致的疾病与死亡是紧密相连的。两个主要造成运动相关的虚脱的原因是运动引起的低钠血症和心脏紊乱，例如心率失常，心脏骤停和心肌缺血。

运动引起的低钠血症是由不正常的电解质水平造成的，特别是下降的血浆中的钠含量(<136 毫摩尔/升)。一些心脏紊乱是由不正常的乳酸浓度造成的。事实上，血液乳酸浓度在心肌缺血的诊断非常有用，在症状出现在三个小时之内(Schmiechen, N.; Han, C. 和 Milzman, D. *Ann Emerg Med* 1997; 30:571-577)。另外，在危重病急救医学中升高的乳酸值一般以为着组织缺氧。很多组织(例如脑，心，肾)的氧气缺乏和疾病与死亡是非常相关的。因此，在很多重症的情况下，升高的乳酸值需要快速的发现，一种氧气缺乏的解释和一种快速的治疗方法。这样，监视乳酸和氧气浓度对于那些出现运动相关的虚脱的运动员来防止急性心肌梗塞是非常有用的。

传统的血液分析物监视方法一般需要每次测试都提取血液样品(例如，手指针试验)，测定分析物得浓度需要特定得技术人员使用特定的诊断装置。这在远离医疗器械的地区的体育活动中就成为了问题。因此，在野外或家庭测试领域，还是需要一种易用的分析测试仪器，特别使那些连续和/或自动的检测是需要的情况。

下面参考图 22A，这是一个根据本发明的另一个优选实施例的运动贴片的主要流体样品处理层的分解透视图。这包括样品采集层116，流体处理层118，包括电极 414 的结果检测层178 和另外一个流体处理层118，这些层应用于此来实现运动表现监视。如图所示，样品采集层116包括最小侵入细管，柳叶刀，或微探针159，他们可以穿透皮肤表面，从接近表皮的毛细血管中获得血液样品。每对电极 414 被分配给一个特定的分析腔 412 并与其对齐，如图所示。

图 22A 所示的微流体回路 227 包括蓄液池开口 164，抽取蓄液池或初步样品收集腔 394，血液计量腔 304 和一系列分析腔 412。样品处理层 118 可以包括一个微流体回路 227 或者更好的包含多个微流体回路 227。或者，装置 104 可以包括多个样品处理层 118(如图所示的第二个层 118)，每个具有单独的或多个微流体回路 227。使用这种方法，

几个血液样品可以在不同时间提取，通过在第一流体通道 168 使用流体控制的方法，此方法请参照于图 13A 到 13E 的描述。每一个单独的血液样品可以在单独的微流体回路 227 中实时的处理。

图 22B 是完全组装好的运动贴片带有剖视图部分显示出图 22A 所示的各个根据本发明的某些方面进行运动表现分析的层的一个透视图。更特别的，图 22B 显示了样品采集层 116 中的最小侵入细管，柳叶刀，或微探针 159，层 118 中的蓄液池开口 164，抽取蓄液池或初步样品收集腔 394，结果检测层 178 中的电极 414，第二流体处理层 118，信号处理层 186 中的信号处理器 142，逻辑和输入输出控制器层 188 中的控制器 190，输出视频显示器 124，和单独固定显示结果窗 126。

图.23A-23E 是一系列横截面侧视图显示样品在运动表现贴片的流体回路 227 流动的过程，此后为了方便都称为运动贴片。图 23A 显示了流体回路的典型部件，包括微探针 159，第一溶解阀 324，初步样品收集腔 394，第二溶解阀 344，计量腔 304，带有过滤器 342 的出气口 340，第三溶解塞 350，制动压力阀 330，分析腔 412 和电极 414。

分析的第一步是冲洗在微探针针尖上积聚的旧血，从而提供新鲜的血液样品来分析。这一步骤如图 23B 所示，溶解塞 324 被打开，允许血液进入初步样品收集腔 394。腔 394 将被通过关闭到腔 294 的通道中的溶解阀 332 而关闭(图 23C)。下一步是打开第二溶解阀 344 允许新鲜的血液进入计量腔 304。当计量腔 304 中的血液达到预定的量的时候，流入腔 304 的血液会被关闭的溶解阀而切断(图 23D)。然后第三溶解阀 350 被打开，允许样品进入分析腔 412，如图 23D 所示。样品中的分析物的量是通过使用针对各种反应物的合适电极，使用电化学的方法来测定的。这些分析物包括过氧化氢(H_2O_2)，氧气(O_2)，氯离子(Cl^-)，钠离子(Na^+)和钾离子(K^+)，如图 23E 所示。

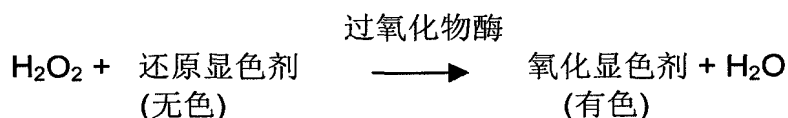
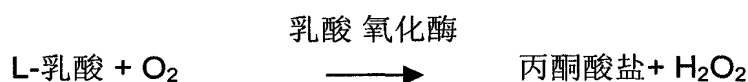
更特别地，在此实现中，血液样品在运动贴片的整个使用周期中由微探针 159 按照一定的时间间隔来提取。这里可以有独个收集点和/或多个如上所述的入口管道和/或多个蓄液池。而且，这里可以有多个微探针 159 来提取血液到运动贴片的一个微流体回路 227 中。最好在每一个特定的时间间隔提取 15 到 30 微升的血液。微探针 159 最好涂有抗凝血剂来防止血液的凝结。微流体回路包括初步样品收集腔或抽取蓄液池 394，并带有可编程的阀门来清洗聚集在微探针针尖的任何旧血。新鲜的血液样品先进入计量腔 304 然后分配到分析腔 412。

如以上所述，如果探测分析物的是电化学方法方法，就不需要在分析前进行血液分离。然而，如果使用光学探测方法(例如吸收，反射，投射)来进行探测的话，一个血液分离步骤可以包括进来。在这个替代实施例，运动贴片的第一层回事一个血液或细胞的分离片，它可以从血浆或血清中分离出红细胞和白细胞，类似于图 21A 到 21D 所描述的。在一个典型的操作中，15—30 微升的血液样品通过毛细作用从收集细管进入细胞分

离片中。样品穿过分离片的时候，由纤维网络材料制成的分离片 388 会减缓特定物质的运动，这包括血液细胞，达到在样品到达接下来的片之前，部分的移除血液细胞的作用。

如以上描述并参照图 23E，全血样品进入 5 个分析腔(以并列的方式放置)。用来定量分析乳酸的分析腔预置了各种下面的乳酸反应图所需的各种酶。对于乳酸化验，分析腔可以包含乳酸氧化酶，过氧化物酶和一个可以在 H_2O_2 存在的情况下被过氧化物酶转化为可探测的产物的酶作用反应物。在此使用电化学探测方法的替代实施例中，过氧化物酶和现色酶反应物被省略掉了。在这种情况下，产生的 H_2O_2 在白金电极上被氧化来产生与样品乳酸浓度成比例的电流。下面是和此运动贴片相关的乳酸化验反应。

乳酸 化验:



氧气是通过电流方法来测定的。一个允许氧气通过的膜使氧气进入一个内部的电解质溶液，然后在这里阴极发生还原反应。氧还原电流使和溶解的氧气密度成正比的。

氧气电极被用来测量氧气的浓度。氧气电极的组成对此领域的专家是众所周知的。一个典型的氧气电极包括一个工作电极(阴极)，一个对电极(阳极)，电解液和允许气体穿透的膜。电解液中溶解的氧气穿过气体通过膜和水与工作电极(阴极)上的氢氧化物离子(也就是 $\text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{e}^- = 4\text{OH}^-$)，并产生与溶解了的氧气浓度成正比的电流，这样通过测量电流，氧气的浓度就可以被测定。

一个四氟乙烯/六氟乙烯共聚物(FEP)膜适宜用作这个透气性膜，膜的厚度宜小于 20 微米。黄金电极，白金电极，炭电极和类似的电极可以用作工作电极(阴极)，类似的黄金电极，白金电极，炭电极和类似的电极也可以用作对电极(阳极)。另外，银/银氯电极适宜用于参比电极。氯化钾的水溶液或者氢氧化钾的水溶液或类似溶液可以被用作电解质溶液。

钠，钾和氯是使用离子选择性电极用电势测定法来测定的。浓度可以使用测量到的电势值并用能斯特方程计算出来。不同的离子由特定的离子选择性电极来测量。如本方向的专家所知，离子选择电极可以在市场上买到，是由组成不同的玻璃电极膜构成的，对感兴趣的离子有直接的选择性。

一个计算机算法可以被包含在固件或者软件中，这样在分析物浓度低于或高于某一水平的时候，会发出嘟的一声，使使用者可以采取必要的行动。运动贴片也可以在体育活动中实时的使用。这些体育活动可以包括普通人每日的健身房中的健身，或者专业运动员，

例如马拉松选手，游泳运动员，冰球运动员，棒球运动员，美式足球，足球运动员等进行专业的训练。

在健身俱乐部进行日常的锻炼的情况中，用户可以监视身体对各种锻炼项目的反应。通过健身教练的帮助，运动贴片的结果可以用来调整锻炼项目和/或个人的日常饮食。使用这种方法，健康和健康保持的营养方面很好的结合在一起了，通过使用运动贴片。

在职业体育方面，运动贴片也可以类似的被使用。除此之外，此运动贴片可以象前面讨论过的一样配备射频探测器和发射器。使用这种方法，教练员在比赛中可以使用线传输的诊断信息来作出决定。例如，在职业冰球比赛中，队员的替换是至关重要的。因此，发明者在此建议使用运动贴片监视运动员在比赛中的表现水平。实时信息由体育场或者滑冰场传递给教练组。教练组就利用这些信息来作教练决定，例如更换冰球的全体队员，篮球的美式足球或足球的换人等。运动贴片可以类似的在训练过程中使用。

老年看护监视的实现和方法

今日世界面对的一个主要挑战是给我们日益老龄化的人口提供医疗保健。不仅更多的人会达到 65 岁退休年龄，而且他们会活得更长。与长寿而来的是很多慢性疾病，例如心脏病并，肾病和糖尿病，他们影响了一个人的独立性。为老年人提供经济的医疗保健因此变得越来越紧迫。

实时的测量心脏生化标志物对于心脏疾病的诊断是非常关键的。另外，有肾病的病人有很高的风险发展为心脏病。因此，早期对肾功能衰弱的诊断和干预可以改善病人的状况。血清肌氨酸酐的测量可以用来探测肾功能减弱。贫血已知会影响 80%有肾功能减弱的病人，会带来生命弱化和早死。血红蛋白的测量可以用来监视贫血的状态。

传统上，对以上的血液分析物进行定量分析一般需要病人由专门的医疗设备来提取血液，由专业的技术人员使用特定的诊断装置进行分析。然而，与此测量方法相关的不舒服和不方便，使病人遵从医嘱的效果很差，最终导致不及时的诊断和治疗。

因此，在家庭测试领域，还是需要一种易用的分析测试仪器，特别使那些连续和/或自动的检测是需要的情况。

参照以上，发明者与此提出一种监视心脏，肾和贫血标记物的个人诊断装置，在此被称作老年看护贴片。在此提出的老年看护贴片允许对心脏标记物(肌酸激酶同工酶 **CK-MB**，肌钙蛋白 **TnI**和肌球蛋白)，肾标记物(肌氨酸酐)和贫血标记物(总血红蛋白)的测量。老年看护贴片因此提供了一种快速，简单的装置和方法来做分析物检测，只需要使用一种简单的贴片或手镯，其具有个人电脑或者无线界面，更可以在一种只能家庭环境中，可以和职业健康看护者进行网络连接。

下面参考图 24A，这是一个根据本发明的另一个优选实施例的老年看护贴片的主要流体样品处理层和探测层的分解透视图。这包括带有光源 320 的样品采集层 116，流体处理层 118 和包括探测器 322 的结果检测层 178，这些层与此用来实现老年看护监视。如图所示，样品采集层 116 包括最小侵入细管，柳叶刀，或微探针 159，他们可以穿透皮肤表面，从接近表皮的毛细血管中获得血液样品。图 24A 所示的流体回路包括蓄液池开口 164，长方形的血液计量腔 304 和三个分析腔 412。在此特定的实施例中，光源 320 实现为微线发射器，而探测器 322 则实现为对应的微线探测器。

图 24B 是完全组装好的老年看护贴片带有剖视图部分显示出图 24A 所示的各个根据本发明的另外某些方面进行老年看护监视的层的一个透视图。更特别的，图 24B 显示了样品采集层 116 中的最小侵入细管，柳叶刀或微探针 159，流体处理层 118 中的蓄液池开口 164 和分析腔 412，结果检测层 178 中的微线探测器 322，信号处理层 186 中的信号处理器 142，逻辑和输入输出控制器层 188 中的控制器 190，输出视频显示器 124 和单独固定显示结果窗 126。

图.25A-25D 是一系列横截面侧视图显示了样品在图 24A 和 24B 所示的进行老年病人监视的老年看护贴片中的流体处理回路中流动的过程。参考图 25A，这是进行 CK-MB, Troponin-I (Tn-I), 肌球素, 肌氨酸酐, 和血红蛋白分析的流体回路。此处的流体回路包括微探针 159，第一熔解塞 324，熔解阀 332，计量腔 304，带有过滤器 342 的出气口 340，第二熔解阀 344，第一分析膜 416，第二分析膜 418 和。第一分析膜 416 用来做血红蛋白分析，第二分析膜 418 用来做肌氨酸酐分析，而第三分析膜 420 用来做心脏标记物分析。各种进行探测和定量测试的化验和方法将在下面详细描述。

下面移到图 25B，塞子 324 被打开从而允许血液进入计量腔 304。一旦腔中的血液达到预定的体积，阀门 332 将被关闭(图 25C)。然后第二熔解阀 344 被打开，允许血液样品进入分析膜 416，418 和 420。图 25D 接下来显示了上面提到的各种分析物的处理和 analyses 的步骤。

血红蛋白分析实在膜 316 中进行的，在这里血红细胞在血红细胞溶解片中溶解并释放出血红蛋白。包含有血红蛋白样品然后就进入临近的分析和反应片，在那里，预置的反应物与血红蛋白相反应生成可探测信号 422。入射的电磁能量 373 就穿过分析片进入光探测器 322。分析光探测器 322 探测到的光的强度就可以决定样品中的血红蛋白浓度。

肌氨酸酐分析是在膜 418 中进行的，在这里细胞在分离片中从血液样品中分离出来，然后血清进入反应或者分析片，在那里预置的反应物与肌氨酸酐进行一系列反应产生可探测的产物 422。这些反应的细节将在下面讨论。肌氨酸酐的量然后通过光探测器的信号探测来计算出来。

继续参照图 25D，心脏标记物化验是在膜 420 中进行，在这里血浆在样品穿过血液分离片时从样品中的细胞分离出来。血液分离片最好是具有合适孔径的筛子或滤网，防止细胞的通过。包含各种心脏标记物分析物的血清然后就进入标记区，那里含有各种类型的针对各种分析物的信号剂。这些不同的信号剂可以包含一个结合半，它对各自的分析物具有特定的亲和力。例如，第一信号剂可以是一种附着到一种会结合 **CK-MB** 的抗体的荧光微粒，第二信号剂可以是一种附着到一种会结合 **Tnl** 抗体的不透明微粒，而第三信号剂可以是一个附着了会结合肌球素抗体的红外吸收微粒。在样品流过标记区时，各分析物会为各自的信号剂所标记。膜 420 包括一系列的分析片，每个都包含对一种分析物的特定结合剂。例如，第一分析片可以包含针对 **CK-MB** 的捕获抗体，针对 **Tnl** 的第二捕获抗体和针对肌球素的第三捕获抗体。这样标记的样品通过各个分析和反应片时，各标记的分析物会与其各自的捕获剂相结合。使用这种方法，各分析物的浓度就可以一通过分析各反应区中的信号剂的浓度来测定。正像那象那些本领域的专家看到这个公开会问的，对于各个分析片，我们需要使用不同的光源。荧光微粒需要一种特定波长的光源来激发微粒的荧光标记，并需要特定的光探测器来探测由荧光微粒放出的特定波长。而红外微粒因此需要一种红外光源，而不透明微粒需要另外的合适的光源。如图 17B 所示，微线探测器可以实现为不同半径的半导体微线，每根发出一种特定波长的光。任何需要的密度，大小，半径和波长都可以达到。微线发射器 320 可以以类似的方法构造，和对应的微线探测器组合，以达到需要的结果。

下面是可能用在上面对的本发明的老年看护贴片的反应和探测系统的详细介绍。

A.心脏标记物**CK-MB**，**Tnl** 和肌球素的定量分析

针对感兴趣的心脏标记物第一抗体充满标记区或者联合释放片，此抗体具有独特的信号标记(有色的胶乳粒子或荧光标记或酶标记)。分析片中的捕获抗体可以产生于活的有机体内或在试管中。生产抗体的方法对本领域的专家是众所周知的。请参照 **Antibody Production: Essential Techniques, Peter Delves (Ed.), John Wiley & Son Ltd, ISBN: 0471970107 (1997)**。或者，抗体可以通过市场购买来获得。抗体可以使用许多方法被固定在一个固体面上，这些方法包括共价偶联、直接吸附、物理诱捕和附着到涂有蛋白质的表面。

心脏标记物会结合到样品层中的第一抗体。血清的运动会使分析物抗体结合体进入分析片。

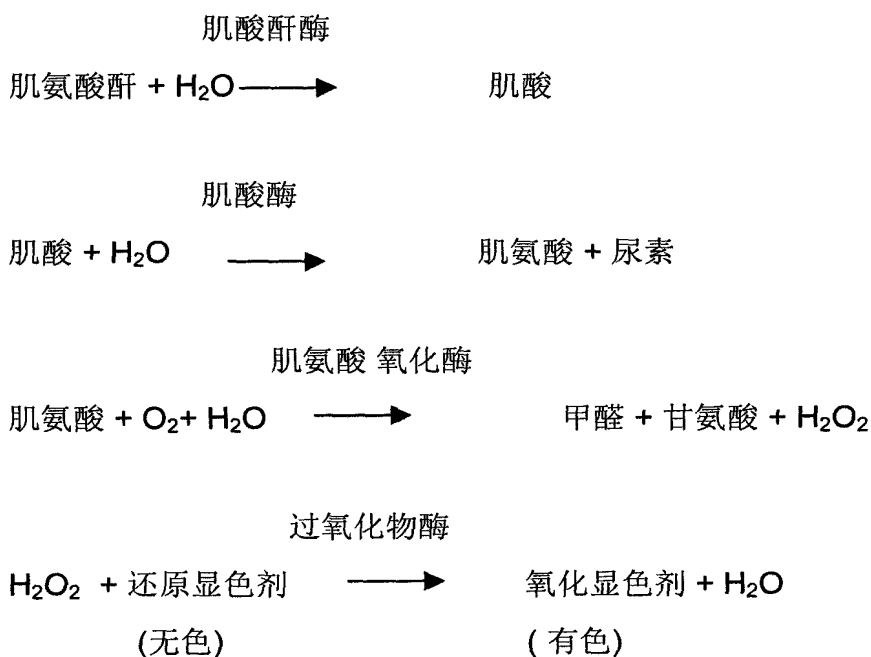
充满分析片(硝化纤维或硼硅酸盐纸型)的是捕获抗体，通常以带状结构耦合到分析片上形成捕获区。捕获抗体捕获标记了的分析物。分析物的存在捕获区产生了一个可探测的线或带，并产生一个信号(荧光或者颜色)。过量的标记抗体可以继续固定在固体面上移动并

被固定的抗体所俘获，产生第二信号带。这可以作为一种内部的质量控制来确定此装置是否工作正常。

B.肌氨酸酐的定量分析

下一部分介绍了用于本发明的老年看护贴片的肌氨酸酐的定量分析及化验。

肌氨酸酐化验:



反应区:在反应膜中充满了各种肌氨酸酐反应所需的酶。对于肌氨酸酐化验，反应片包括肌酸酐酶，肌酸酶，肌氨酸氧化酶，过氧化物酶和酶作用反应物，它在 H_2O_2 存在的情况下，会被过氧化物酶转化为可探测的反应产物。反应片最好是有孔的、熔合的聚合物底层膜，其厚度(在完成流体穿透之后)为 125 微米，边长大约 1 毫米。每个片的吸收体积最好是在 5 到 10 微升之间。

肌氨酸酐定量分析:在反应区的末端是分析区，在这里生成的过氧化氢通过显色剂吸收而被氧化改变颜色而被定量化了。

一个计算机算法可以被包含在固件或者软件中，这样在分析物浓度低于或高于某一水平的时候，会发出嘟的一声，使病人可以采取必要的行动。除此之外，各种药品，荷尔蒙，或其它液体治疗都可以由此老年看护贴片的时间缓释方面进行监督。

C.总血红蛋白的定量分析

血红蛋白化验是用来探测贫血的。贫血已知会影响 80%有肾功能减弱的病人，会带来生命弱化和早死。

血红蛋白浓度的测量可以使用氰变性血红蛋白法。使用这一方法，一个血红细胞溶解剂被用来在血红细胞溶解片中溶解血红细胞。一些血红细胞溶解反应物和方法已经为以前一些科学刊物及专利所描述，例如，美国专利号 3,874,852; 4,286,963; 4,346,018; 4,485,175; 4,528,274; 4,751,179; 和 5,731,206。细胞溶解反应物可以由市场上获得。血红细胞溶解片还可以包括一个非离子表面活性剂来减少红细胞膜所造成的混乱。释放出的血红蛋白在反应片中为氧化剂所氧化，氧化剂包括铁氰化钾，来产生高铁血红蛋白。之后，氰离子结合到高铁血红蛋白来形成氰变性血红蛋白(HiCN)，这就产生了一个稳定的血红蛋白测量样品。氰变性血红蛋白样品的吸收是在预定波长下测量的。这一方法在世界范围内被接受为标准的检测血红蛋白浓度的方法。

对于血红蛋白化验，反应片包括氰铁化钾，。在一个碱性环境中，氰铁化钾氧化血红蛋白生成其衍生物。接下来与氰化钾的反应产生更稳定的氰变性血红蛋白，它的最大吸收波长是 540 纳米。

在反应区的末端是分析区，在这里有色产物的量被定量化。探测器测量反射或入射光在进入血液前后的变化来测定总的血红蛋白。

一个计算机算法可以被包含在固件或者软件中，这样在分析物浓度低于或高于某一水平的时候，会发出嘟的一声，使病人可以采取必要的行动。

在本发明这一特定的实施例中，老年看护贴片或手镯可以更加配备有和病人的智能家庭环境无线连接的声音激活或声音识别贴片子系统。因此根据另一种本发明的使用方法，如果带有这一贴片的病人生活在一个退休社区中，此退休社区可以遥感的实时输出所有社区中的用户的信息，发明者可以预期，当病人有某种不正常的健康状况时，用户只需要大声说，例如“打 911”。老年看护贴片就收到这一声音命令，并通过与老人看护智能家庭环境的无线界面来拨打 911，根部本发明的这些方面。根据本方法的其它步骤，主治医师会很快的得到通知，病人重要的信息就实时的通过铁派那传给医院，医生的办公室，和/或派往病人地点的救护车中的护理人员。老年看护贴片还可以具有更多的功能，此装置更可以配有 GPS 定位器，这样当用武无法和医疗人员沟通它的位置的时候，他的位置可以有 GPS 定位器获得，然后无线的传输给智能家庭环境以及与之相连的任何网络。

总结方面和应用

发明者与此可以预期，本发明的某些方面可以实现于精神健康以及脑与认知科学相关的个人诊断装置中。在本发明的申请中，发明者预期一种可以监视脑活动与功能和/或用户神经系统中的相关信号的生物贴片或生物手镯。

当病人觉得恐惧，伤感，或抑郁的时候，探测纯生理血的参数例如血压，心跳频率这些和精神状态相关的可以由于此公布的贴片科技来进行。除此之外，发明者与此提出可能由生物贴片和生物手镯探测到的精神过程的模式和神经反应可以和探测到的生物和生理学的参数一起使用，来更全面的处理病人。

加州大学尔湾分校(UCI)的脑工程实验室的目标是对大脑，其机能，运作和行为获得基本的了解。关于大脑的信息目前呈现爆炸性的增长，这来自于很广的领域包括神经界片学，生理学，生物化学和生物习性，另外还有由数学，计算机科学和工程学所带来的解释这大量数据的信息。UCI 实验室和其它人在详细的研究实际大脑区域的功能，并利用这爆炸性增长的新数据以及日益成长的神经生物学领域的新视点。

UCI 的研究者发现了之前被忽略的脑电路的解剖线图和生理运行机制的细节，这说明脑电路的强大算法大大与神经网络不同，而且从生理学与神经科学的研究来说，显得也是没有料到的。例如，UCI 关于大脑皮层进行聚类分析的非常复杂任务的模型。请参照，Ambros-Ingerson, J., Granger, R., 和 Lynch, G. (1990); *Simulation of Paleocortex Performs Hierarchical Clustering*, Science vol. 247, pgs 1344-1348.

由大脑各个区域推导出的 UCI 算法被发现非常的有效，并可以应用到许多的实际问题中。一个从 UCI 大脑皮层模型反展出的硬件和软件系统已经被用来做普通和早期阿尔茨海默氏症脑电图数据分析，并具有帮助临床早期诊断阿尔茨海默氏症的潜能。请参照，Benvenuto, J., Jin, Y., Casale, M., Lynch, G., Granger, R. (2002), *Identification of Diagnostic Evoked Response Potential Segments in Alzheimer's Disease*, *Exper. Neurology*, 176: 269-276; 和 Granger, R. (2001), *Method and Computer Program Product for Assessing Neurological Conditions and Treatments using Evoked Response Potentials*, 美国专利号 6,223,074。

在麻省理工学院(MIT)，脑和认知科学系的研究者在探测怎样使用细胞和分子神经生物学来从最基本的层面了解大脑，他们是通过检查神经系统的基本元素来进行的。他们发现神经元膜的复杂分子系统和电势动力学的相互影响对于理解突触结点是至关重要的，突触结点就是神经元互相通信的地方。这些新的理解可以有利的利用于此处公开的发明。

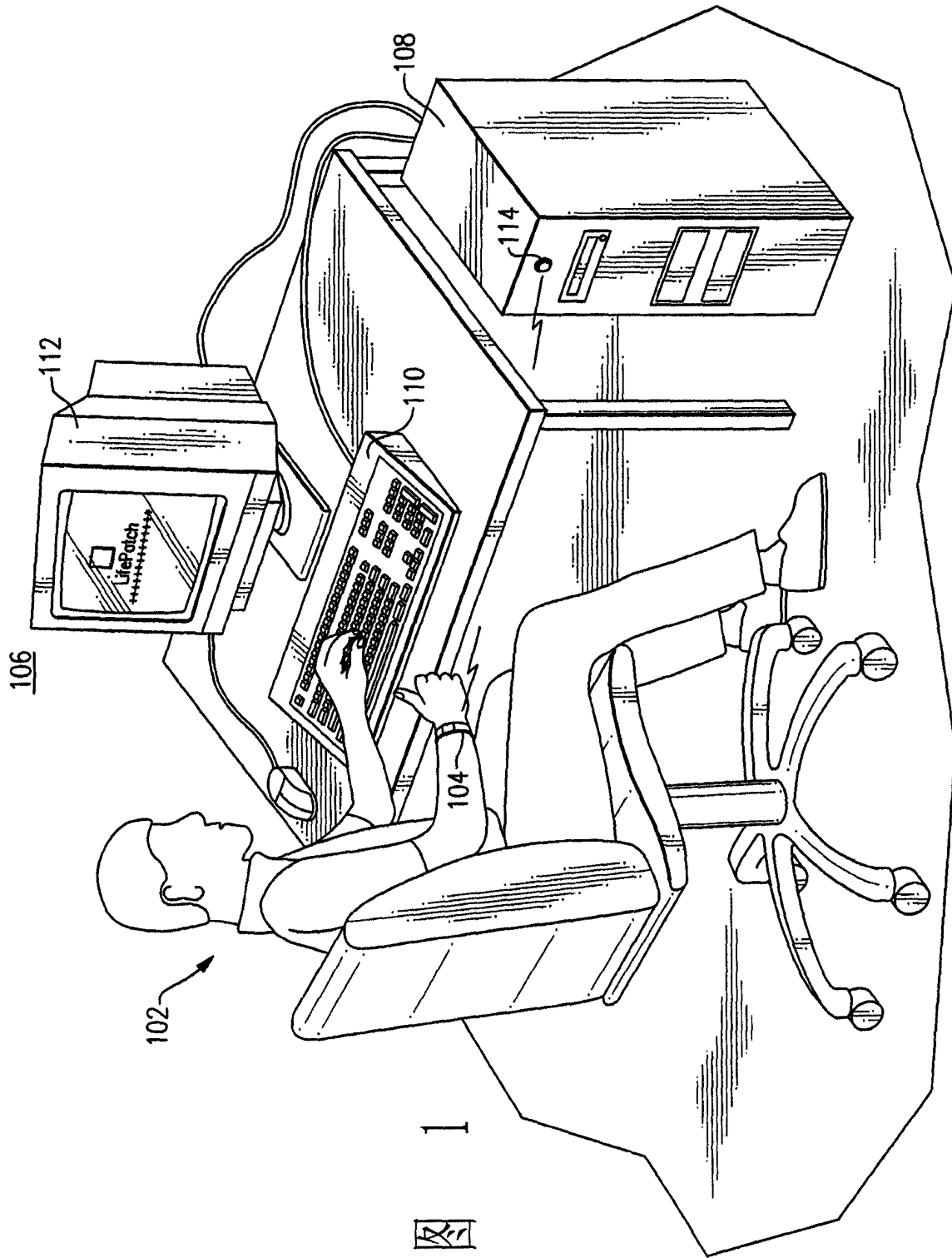
因此，参照目前在认知和脑科学领域的在一些领先的研究所进行的一些基础研究和试验，例如 UCI 和 MIT 的工作，发明者与此预期一种在此提到的生物片和生物手在精神健康和脑科学领域的应用，这还没有被任何此相关领域的研究者所预期。例如，发明者与此预期，一旦大脑的信号被很好的理解了，一个包括探测这些信号的本发明就可以把信

号通过无线网络转为有用的结果，象上面与力片，可控药物释放贴片和老年看护贴片一起描述的一样。

所有本文提到的专利，专利申请，和其它提到的，应用的，或参照的出版物，如果没有被特别的包括与此，请看作他们以对他们全文的直接的引用的方式包含在本文中。

虽然本发明与它的一些优选实施例一起进行的详细描述，我们需要理解，本发明并不只限于这些实施例。更确切的说，关于本公开，它描述了实现本发明的目前最好的模式，而许多修正和变化对本领域的专家来说是很直接的，并不需要背离本发明的范围和精神。例如，生物贴片的实现可以制成和身体任何表面区域相一致，并不局限于长方形的形状和使用于手腕区域。任何不同的大小和形状的构造都可以使用。生物贴片还可以具有预定的轮廓来促进吸附身体的表面，例如，用于下背部，下颈部，肩膀，胸口或头颅。类似的，选多但测的层和层部件，例如流体回路，处理器和控制器，洗涤缓冲液蓄液池，药物或荷尔蒙释放蓄液池，阀门，流体通道，探测器，发射器，电极等，并部局限于图中所示的布置和位置，他们可以置于任何合适的层活和结合成一个单独的层来达到所需要的功能和结果。

本发明的范围，是由下面的权利要求书所指出而不是由前面的说明所限定。任何对于权利要求的等价意义上的改变、修正，或变化都被认为是在权利要求的范围之内。



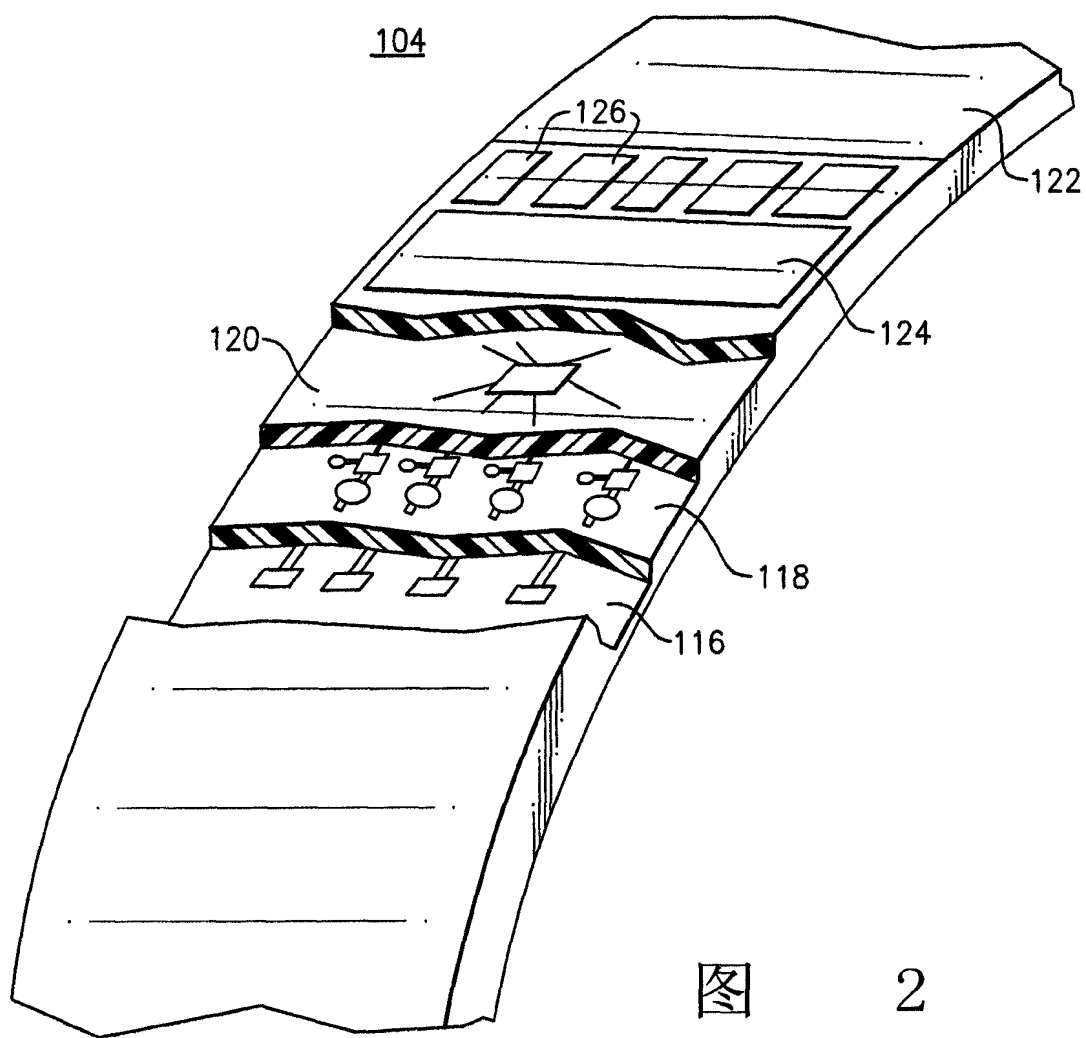


图 2

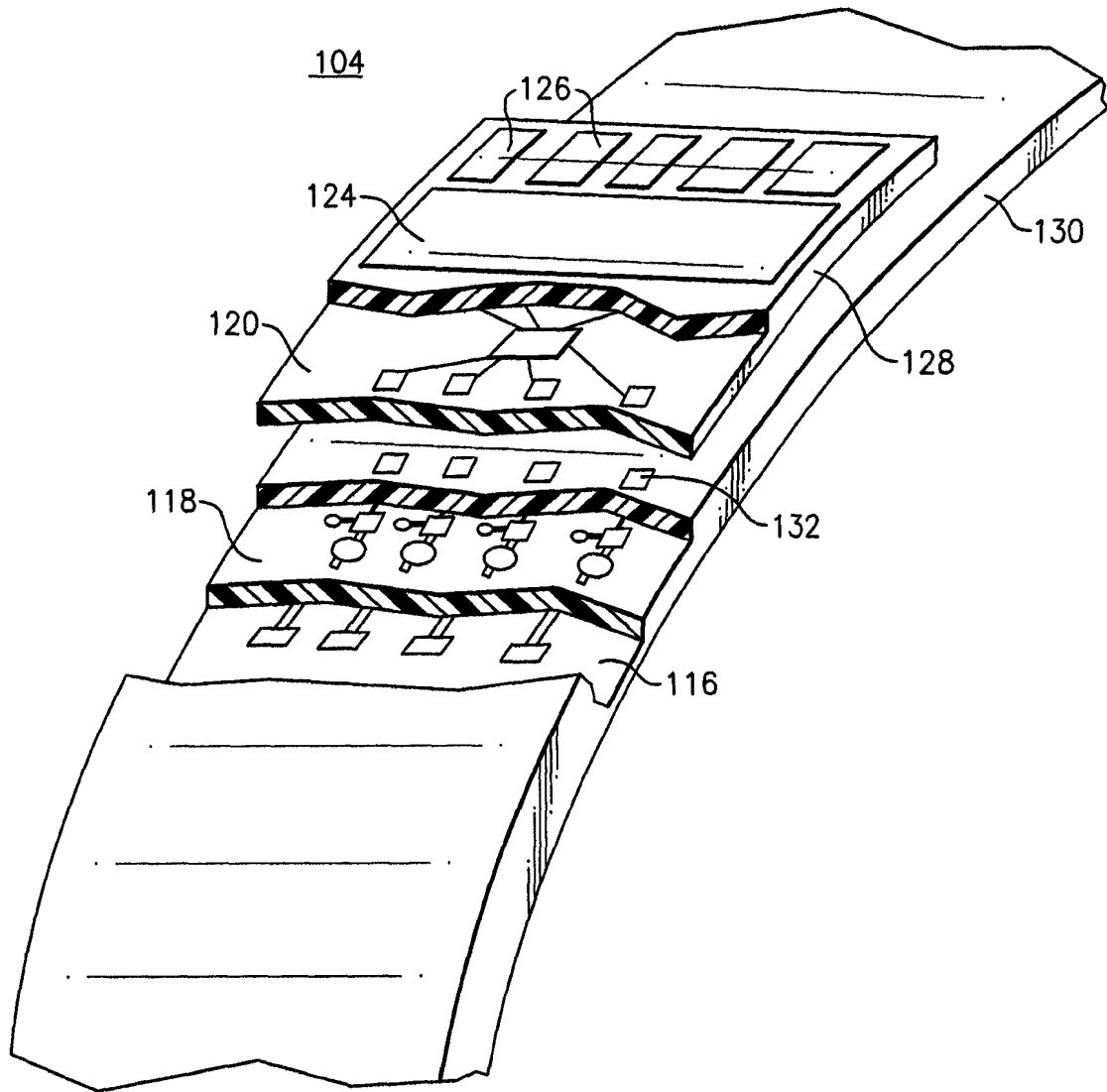


图 3A

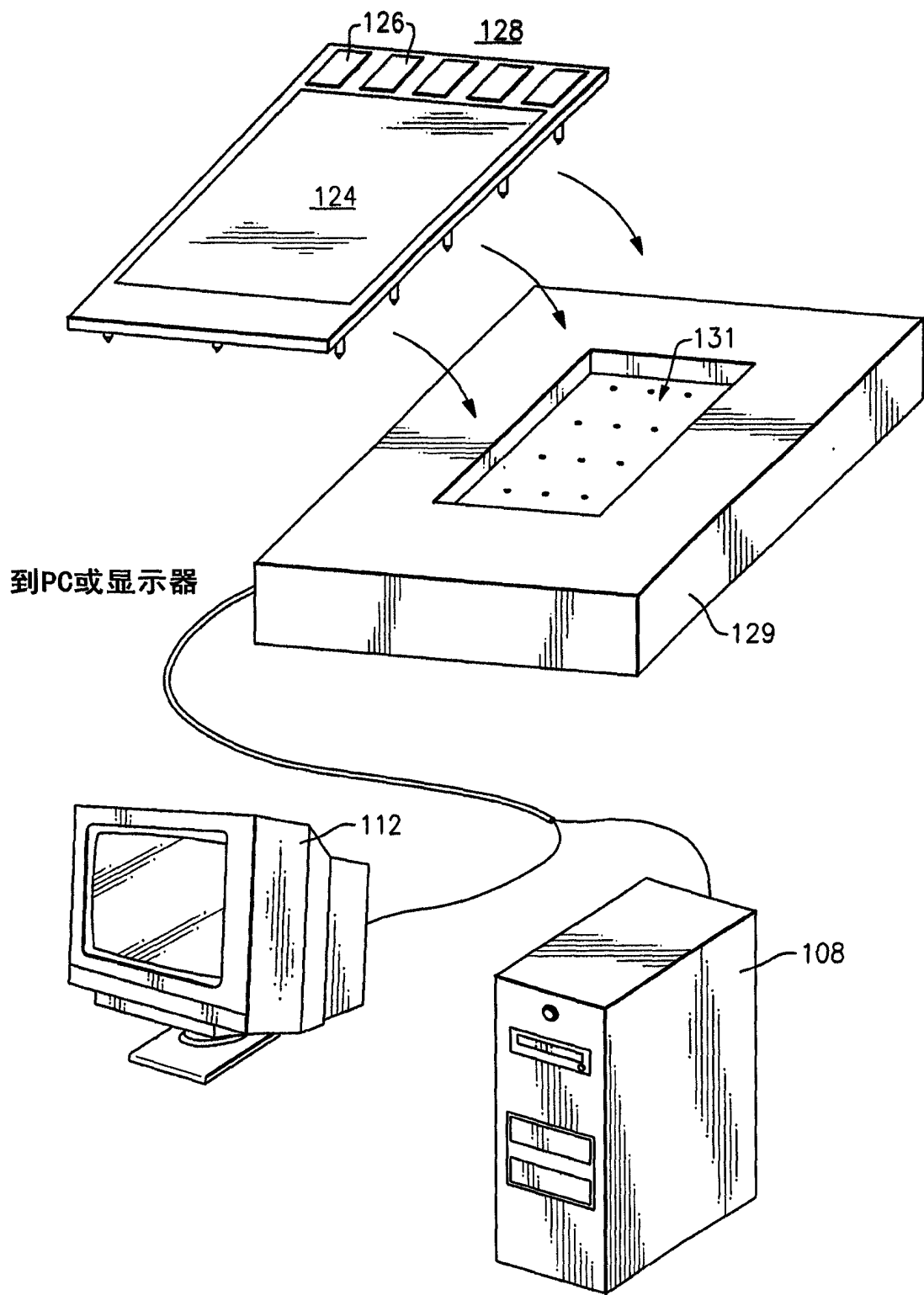


图 3B

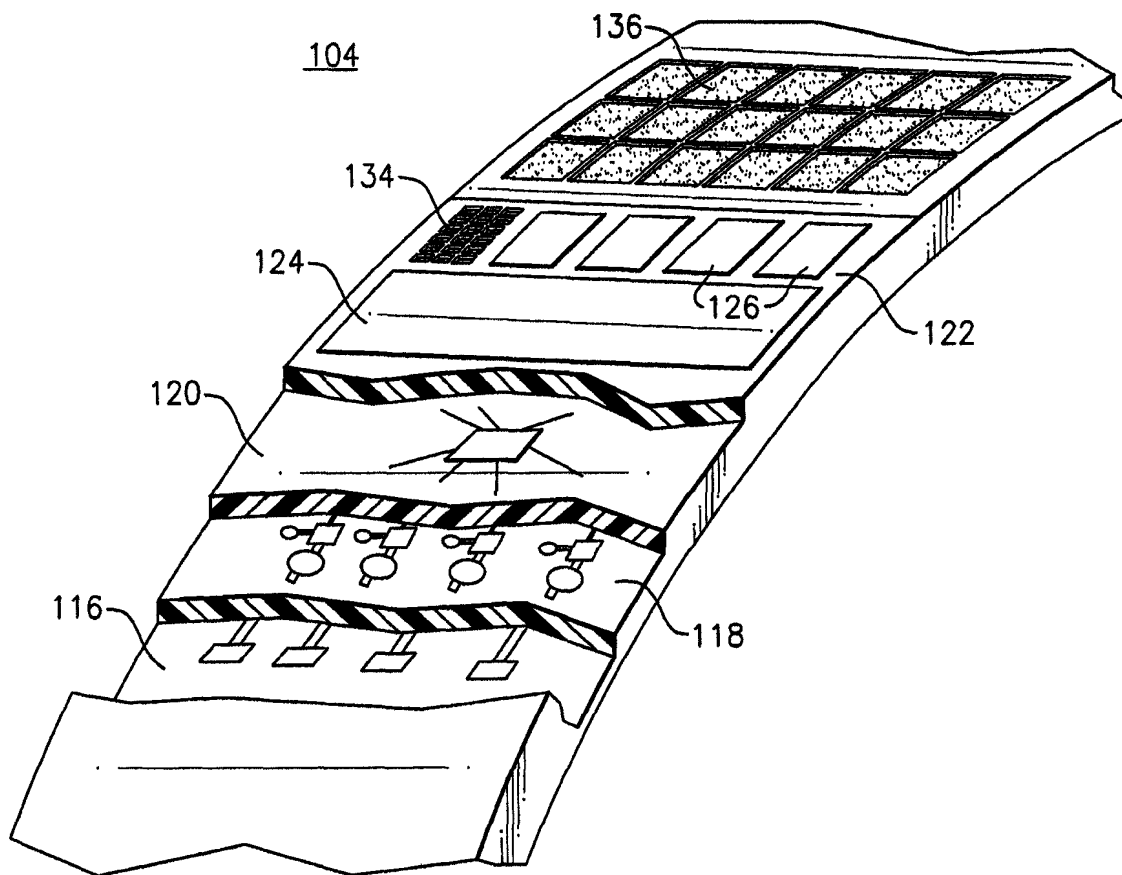


图 4

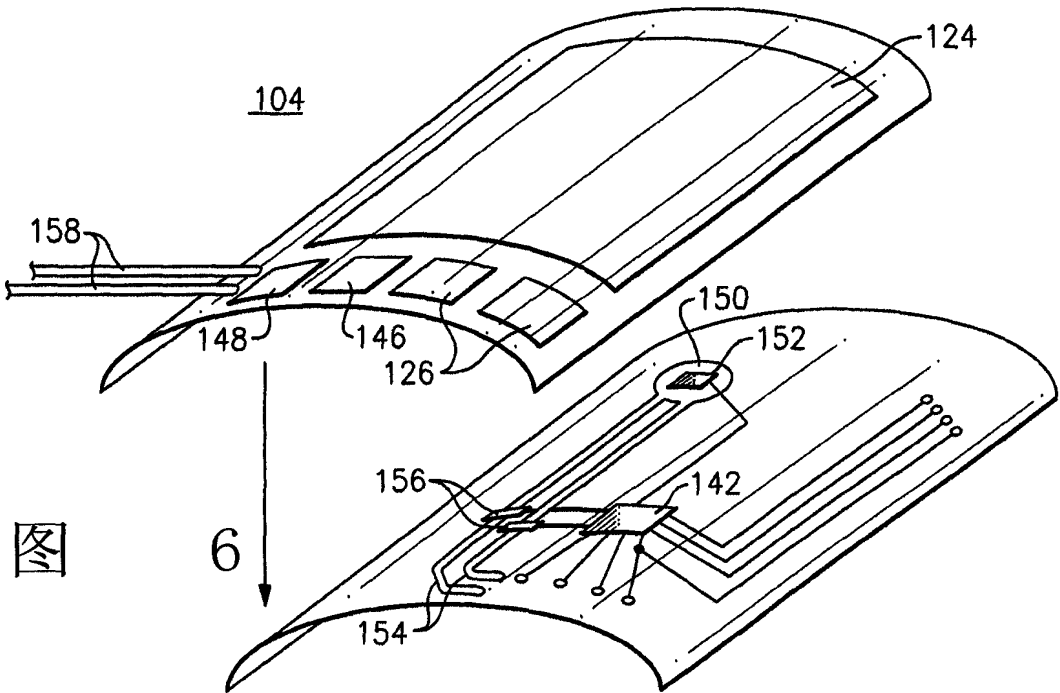
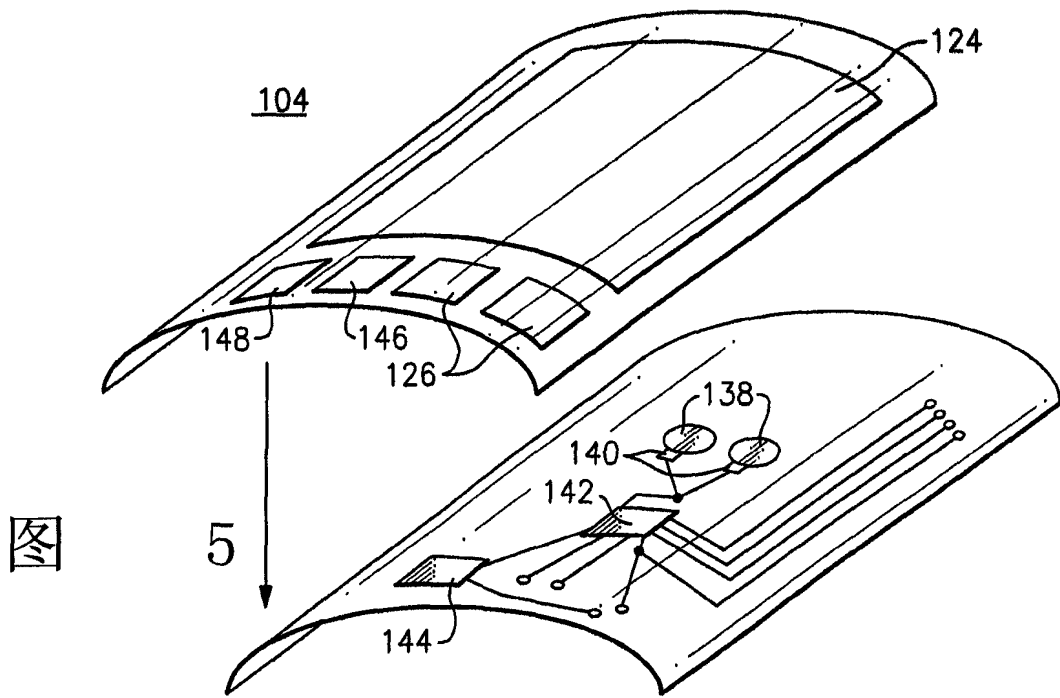
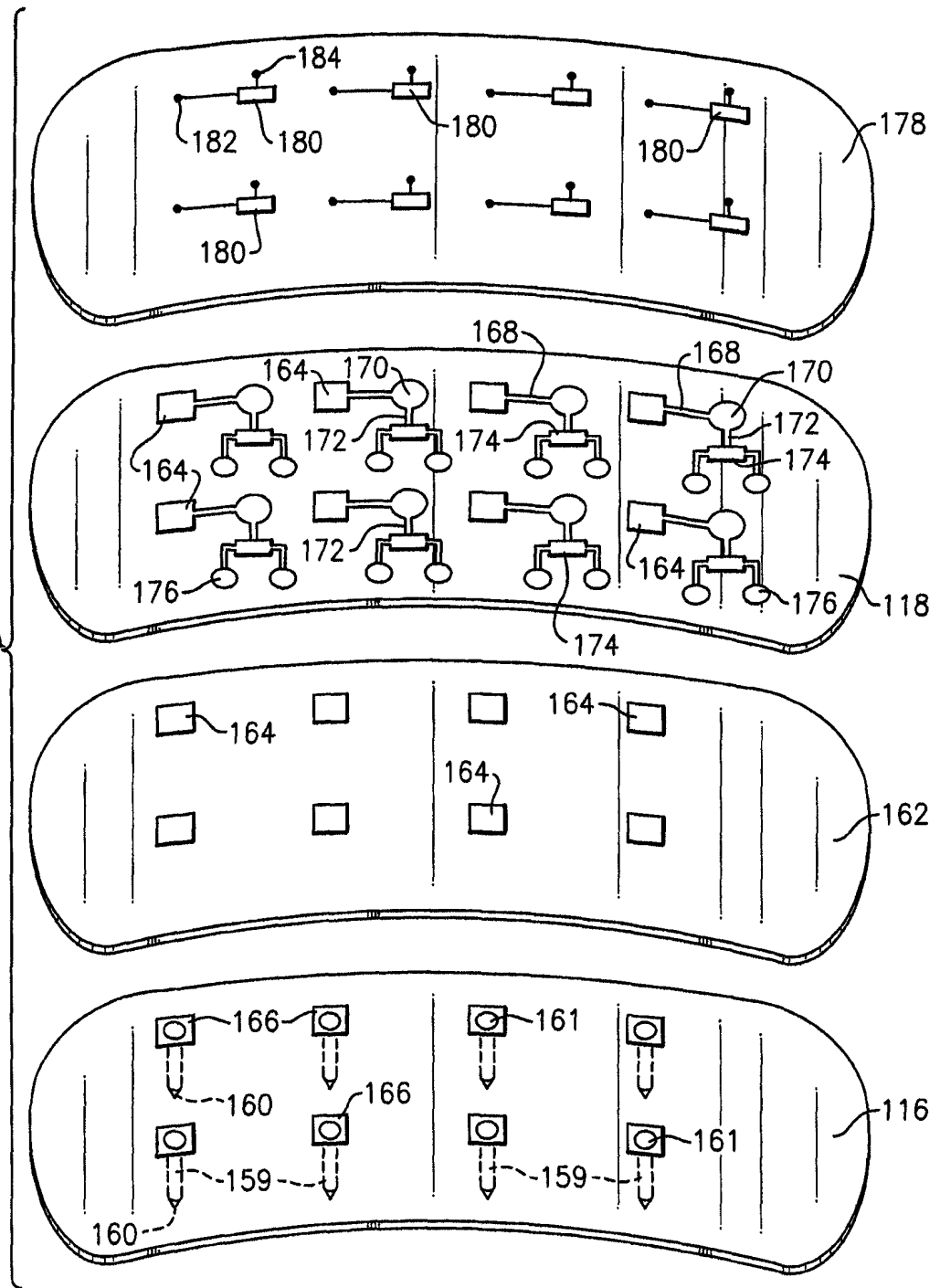
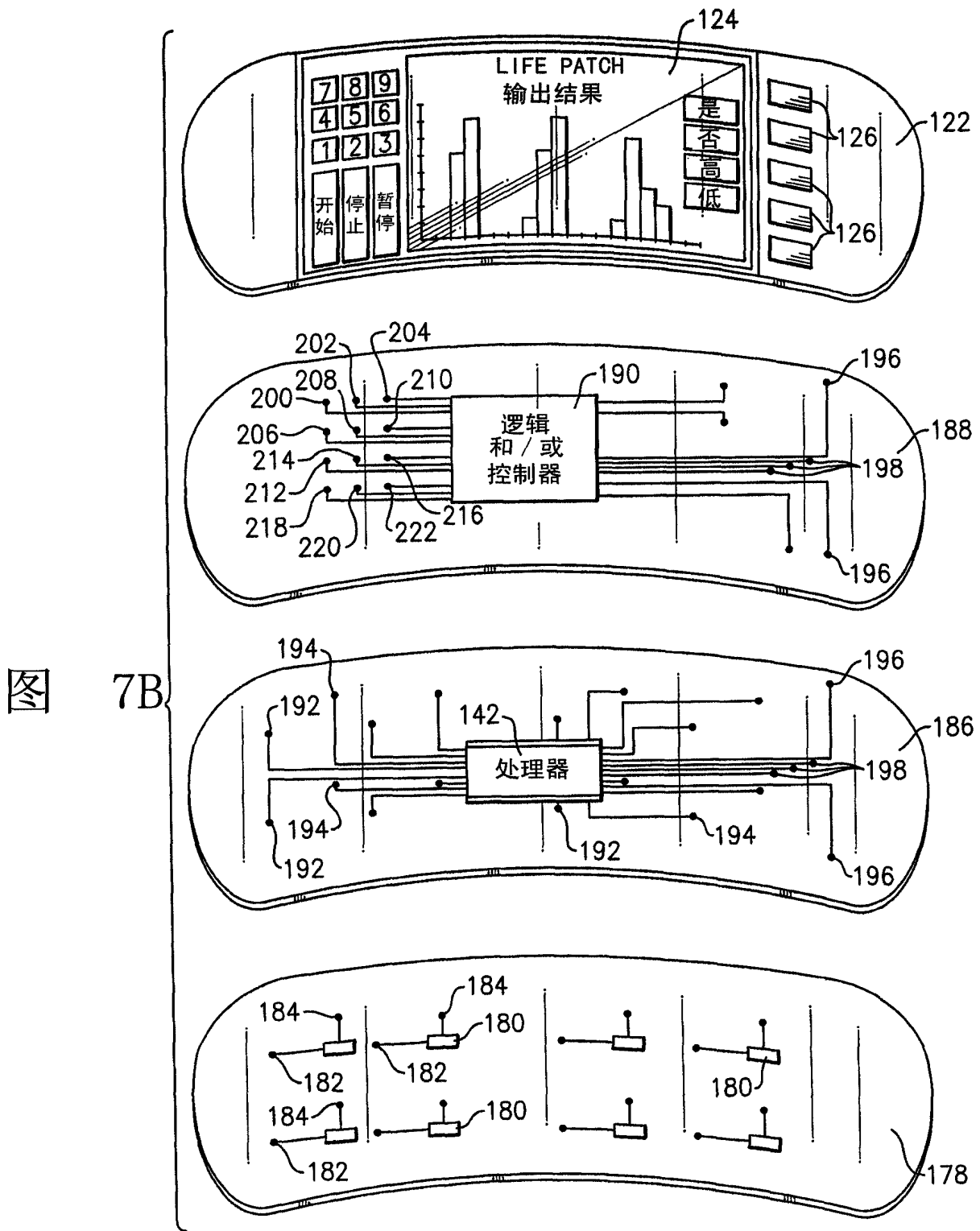


图 7A





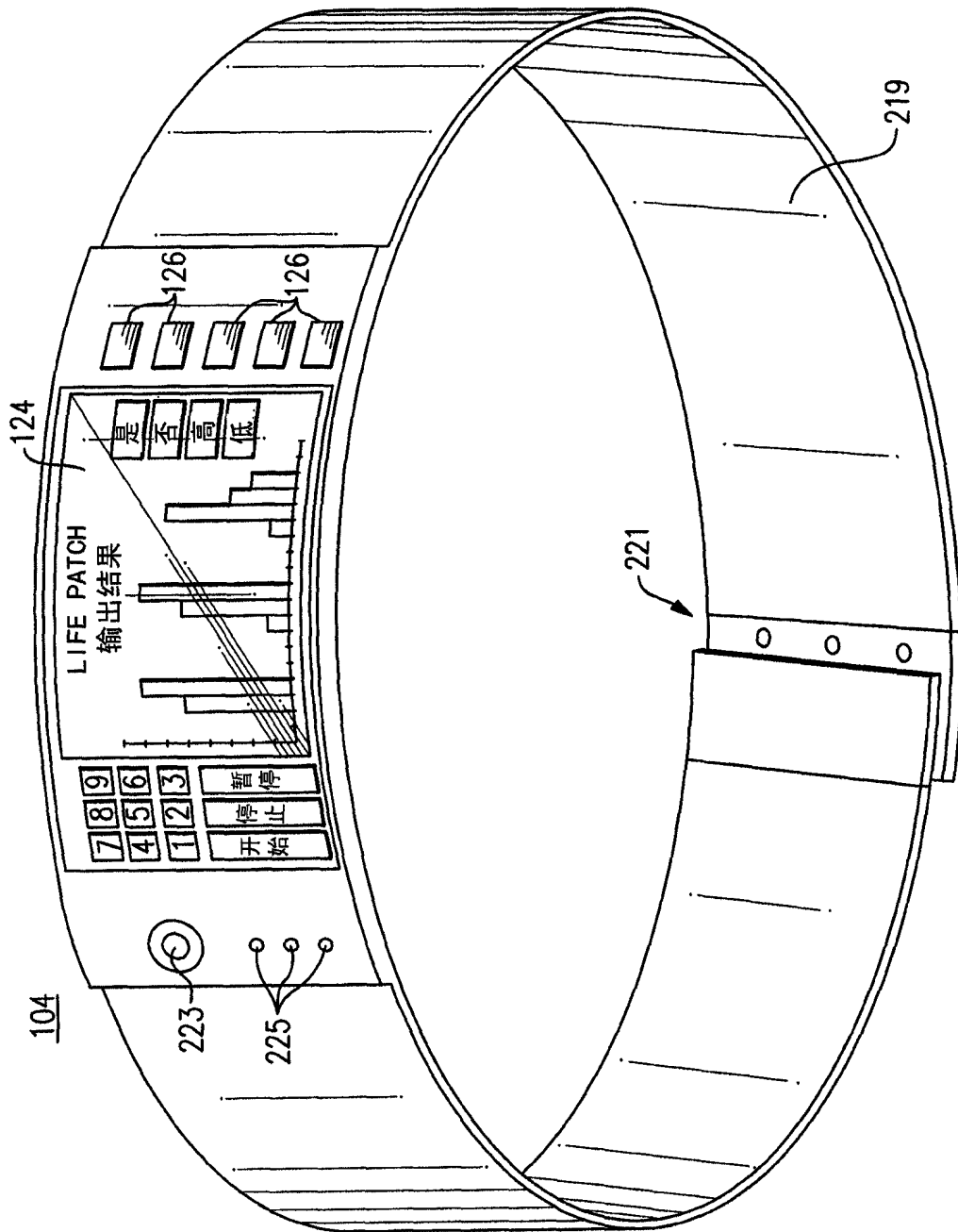


图 8A

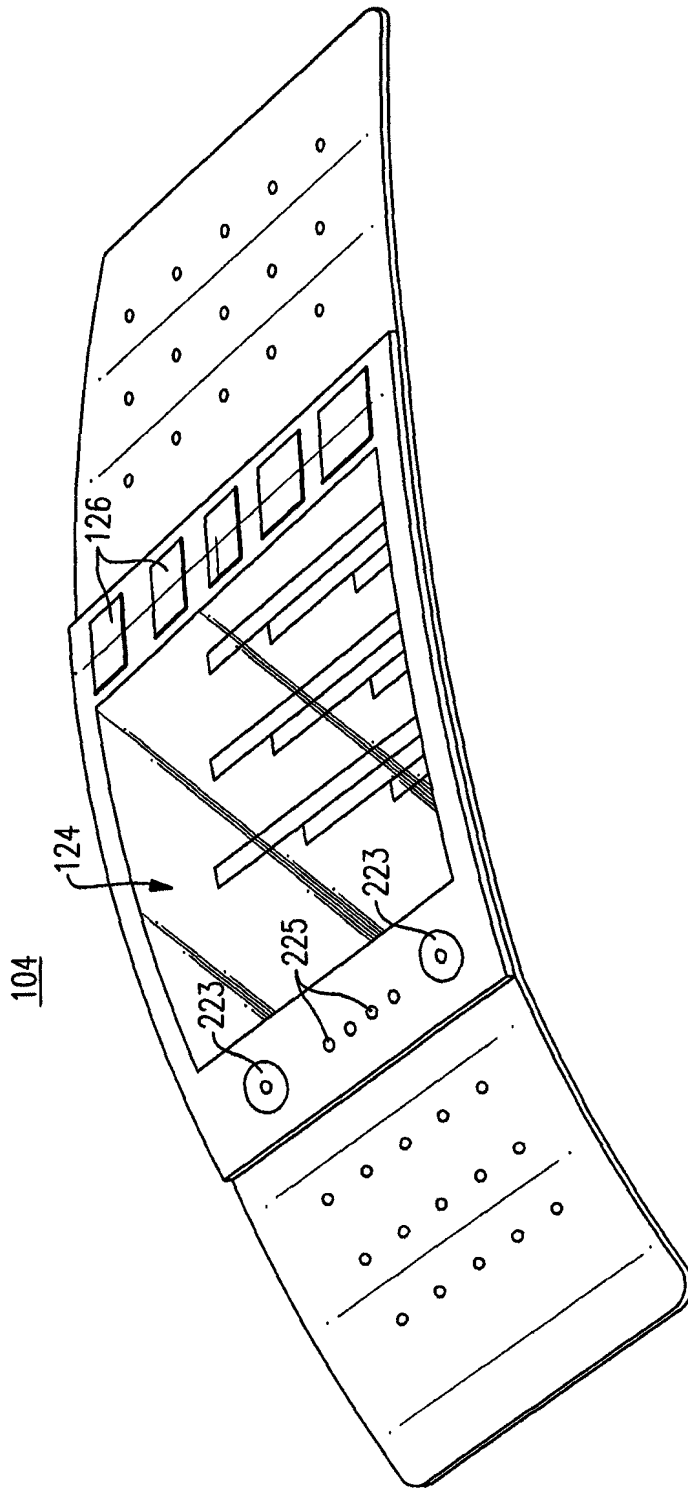


图 8B

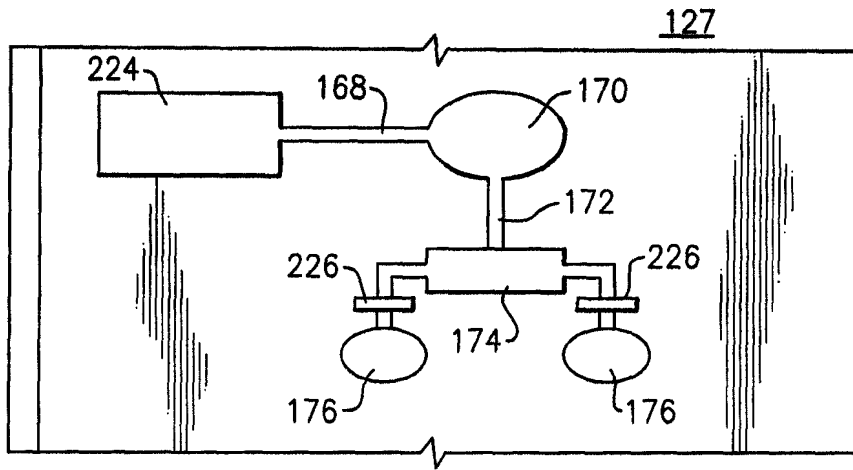


图 9

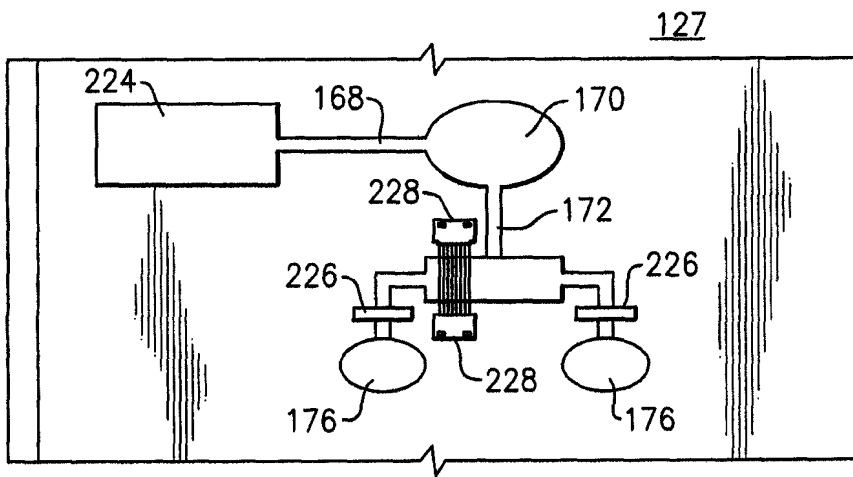
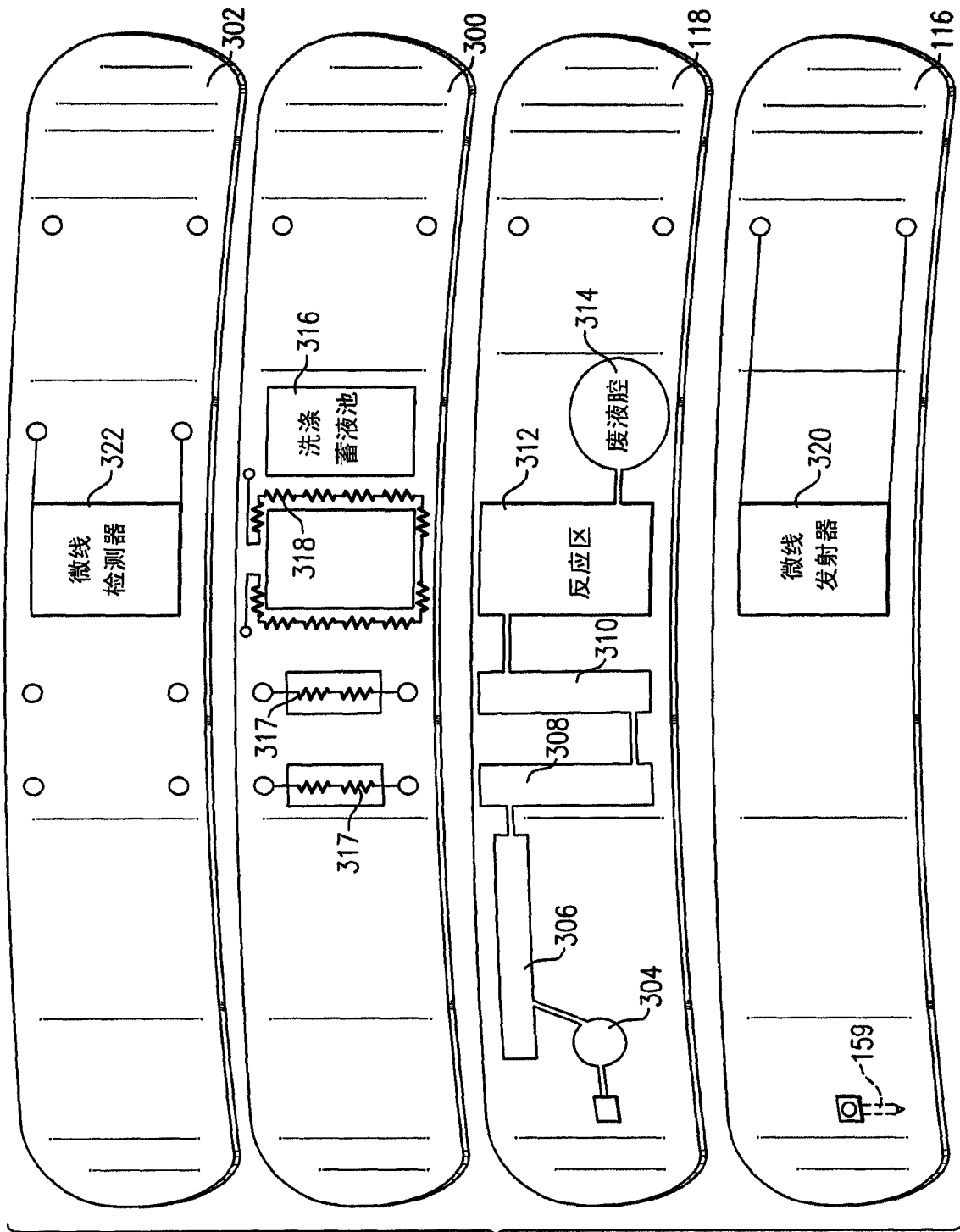


图 10



11A

图

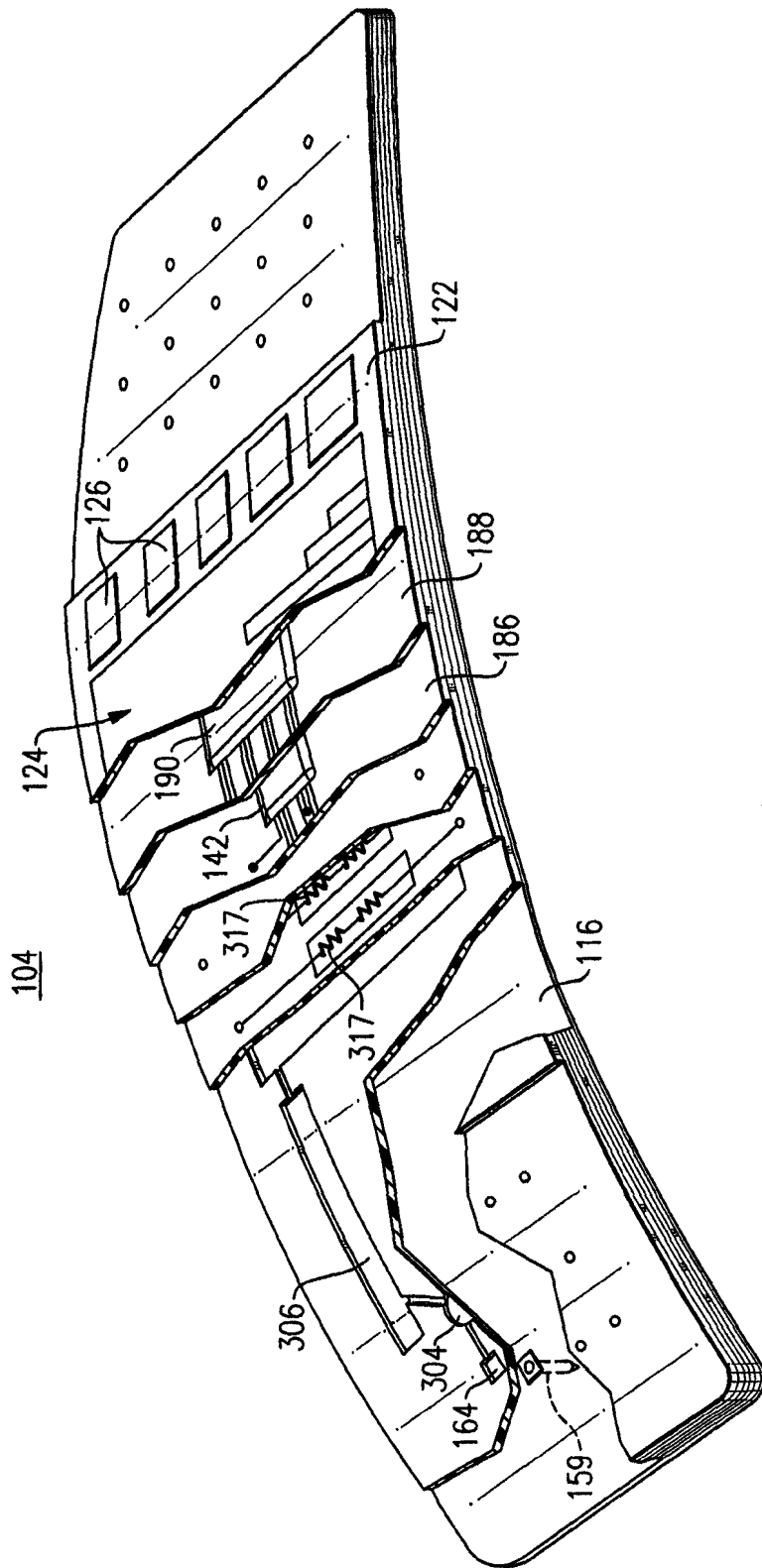
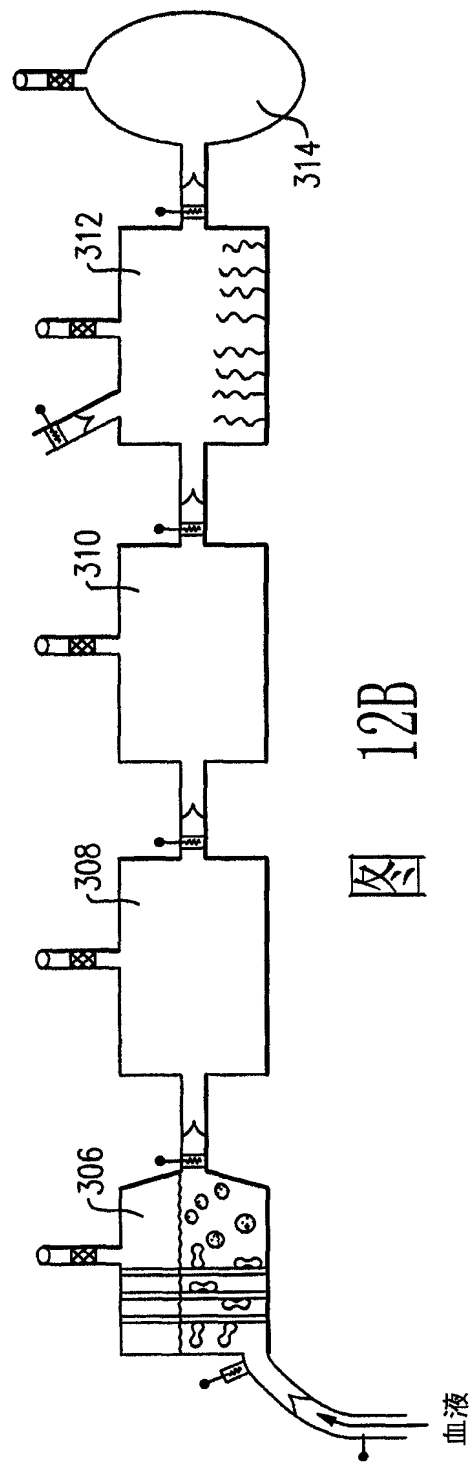
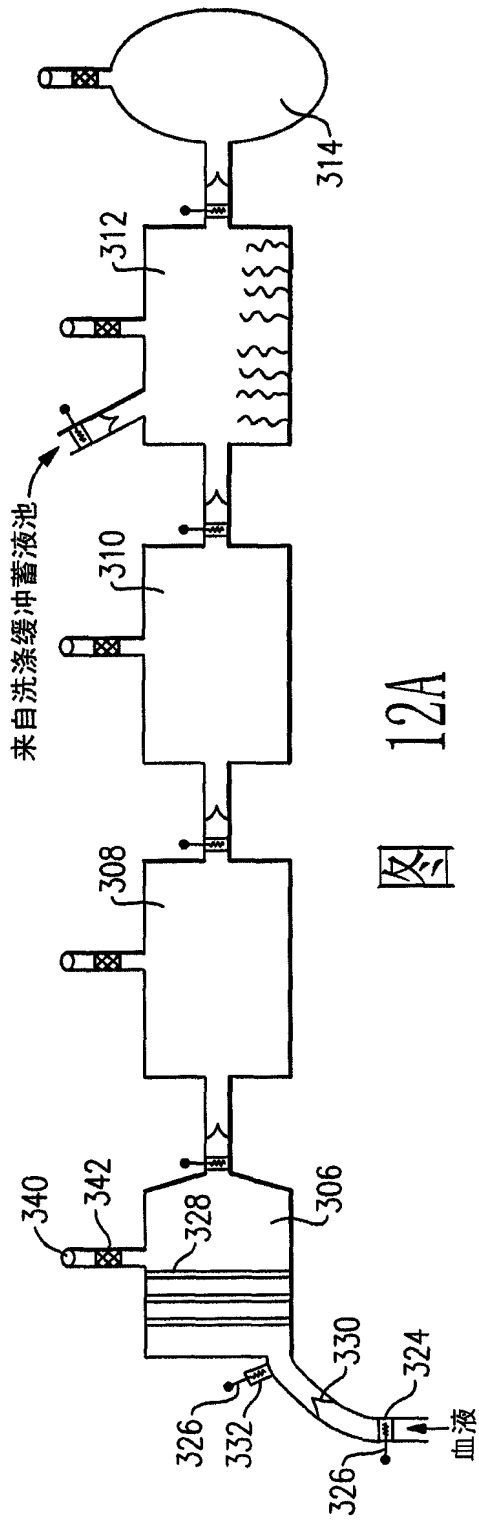


图 11B



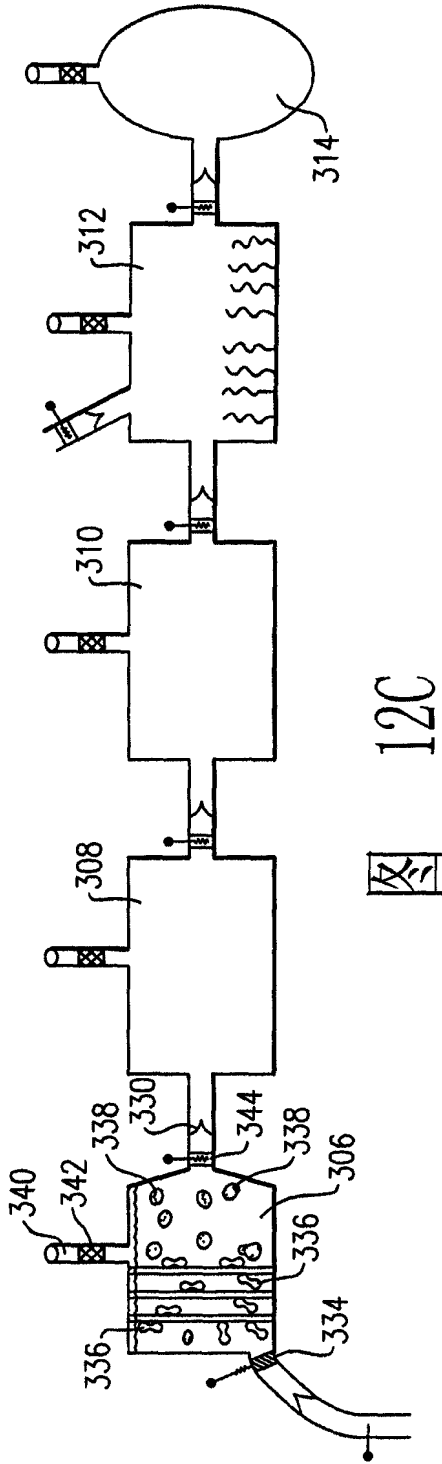


图 12C

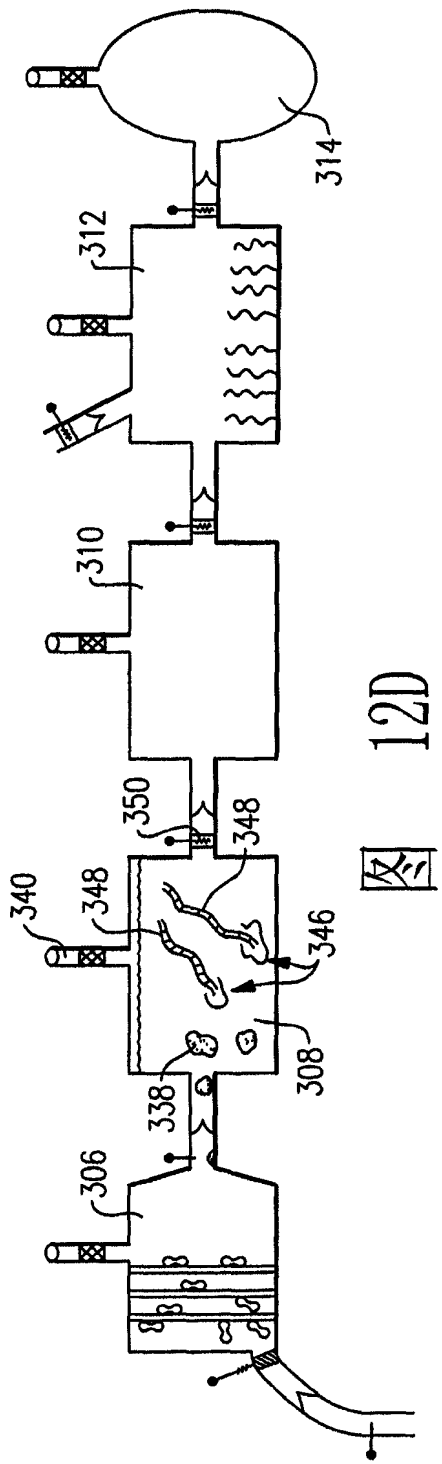


图 12D

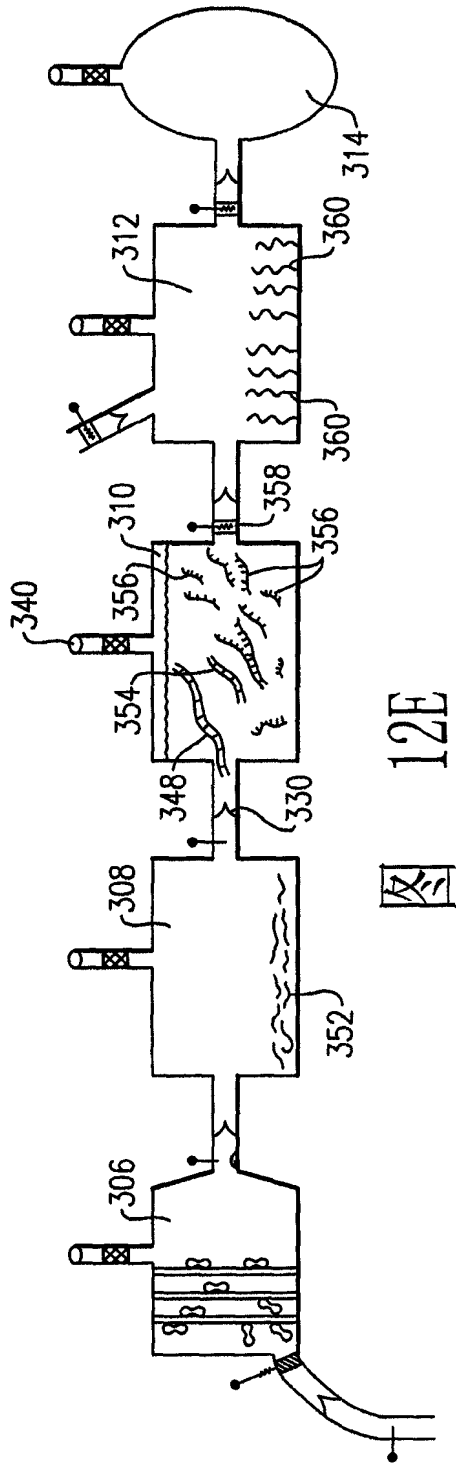


图 12E

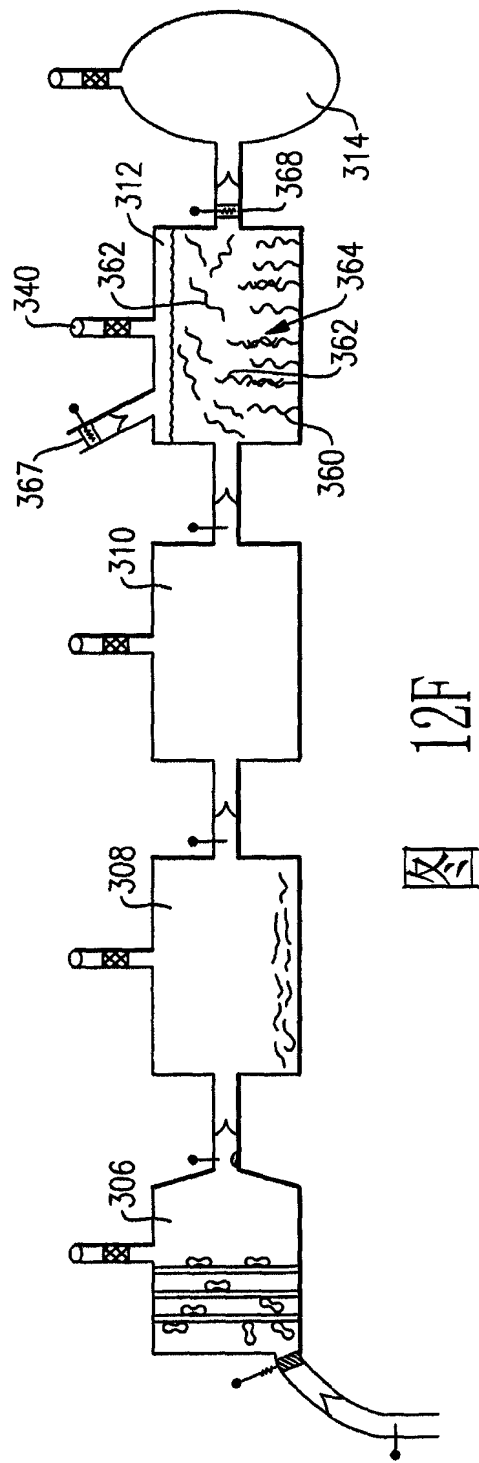


图 12F

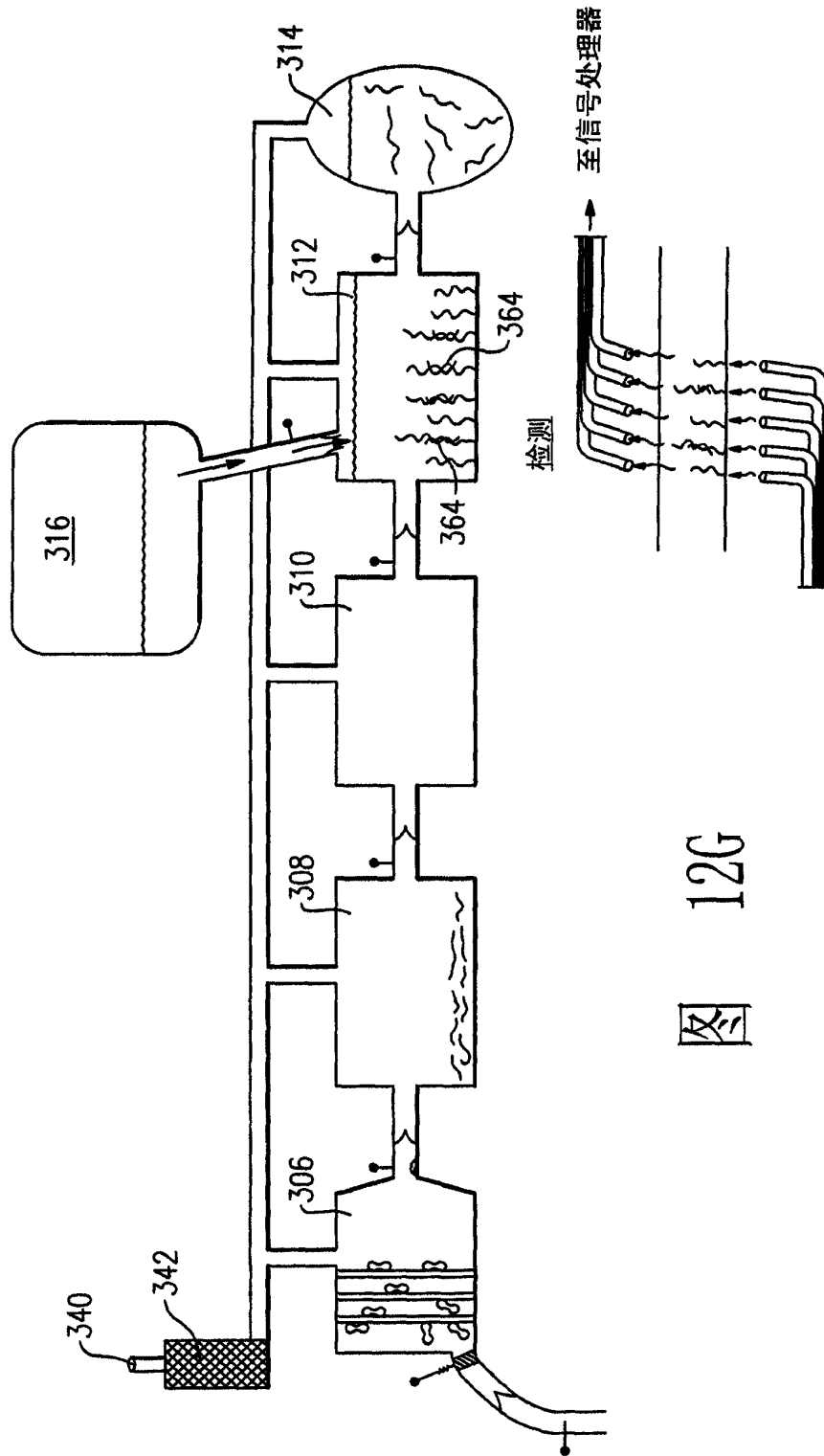
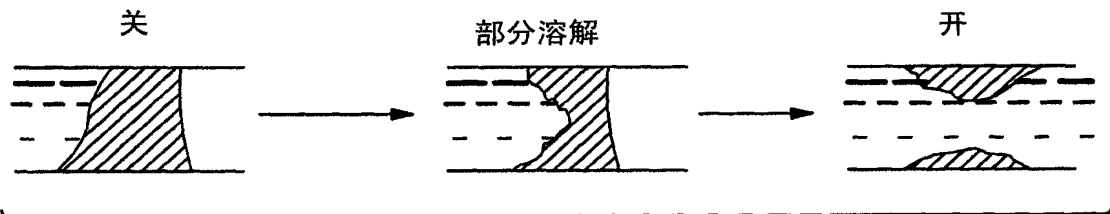
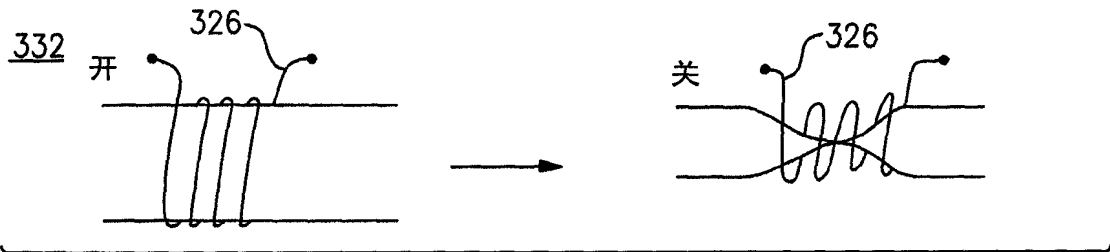
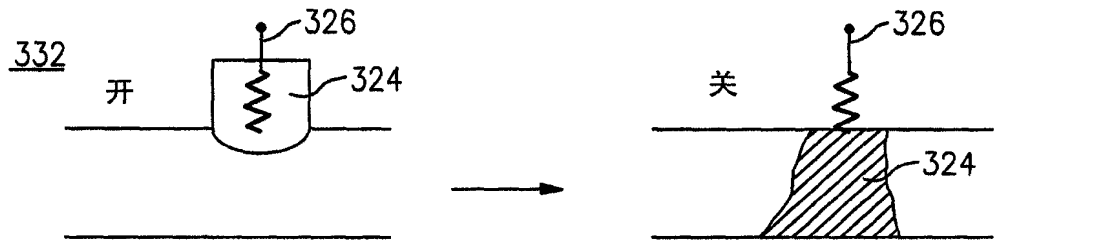
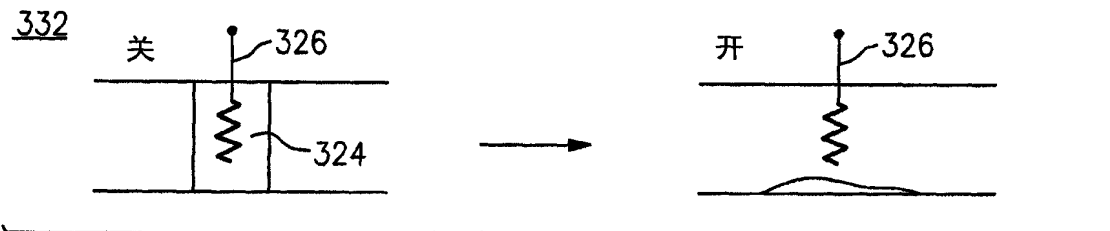
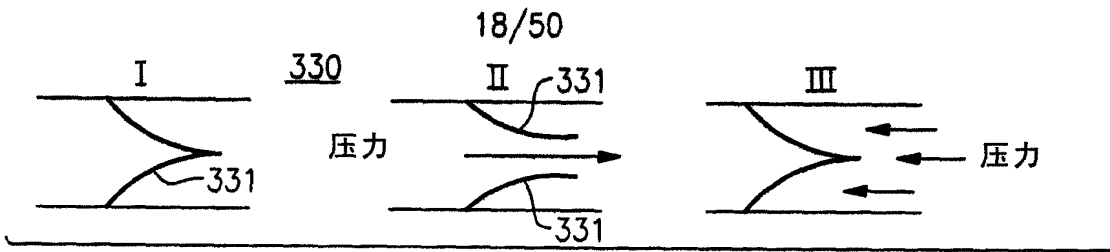
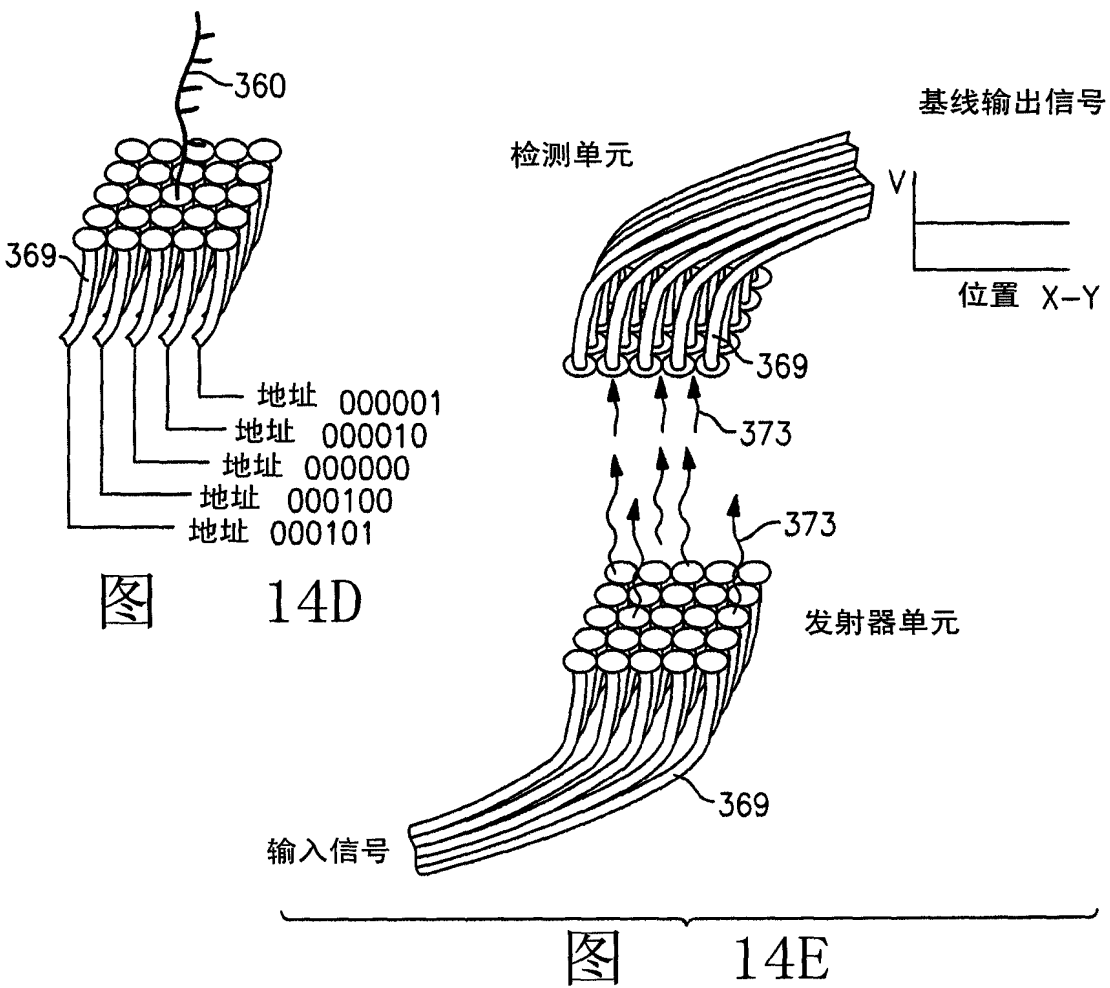
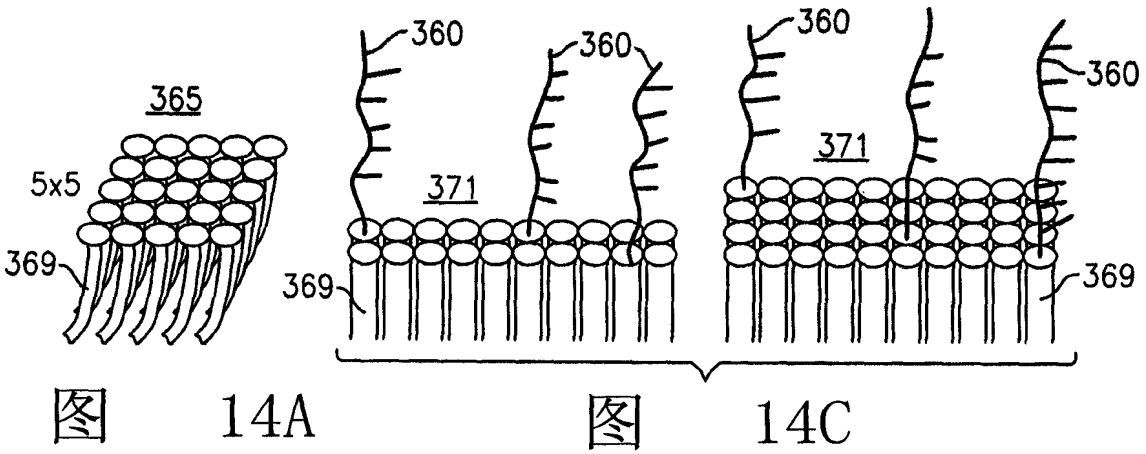


图 12G





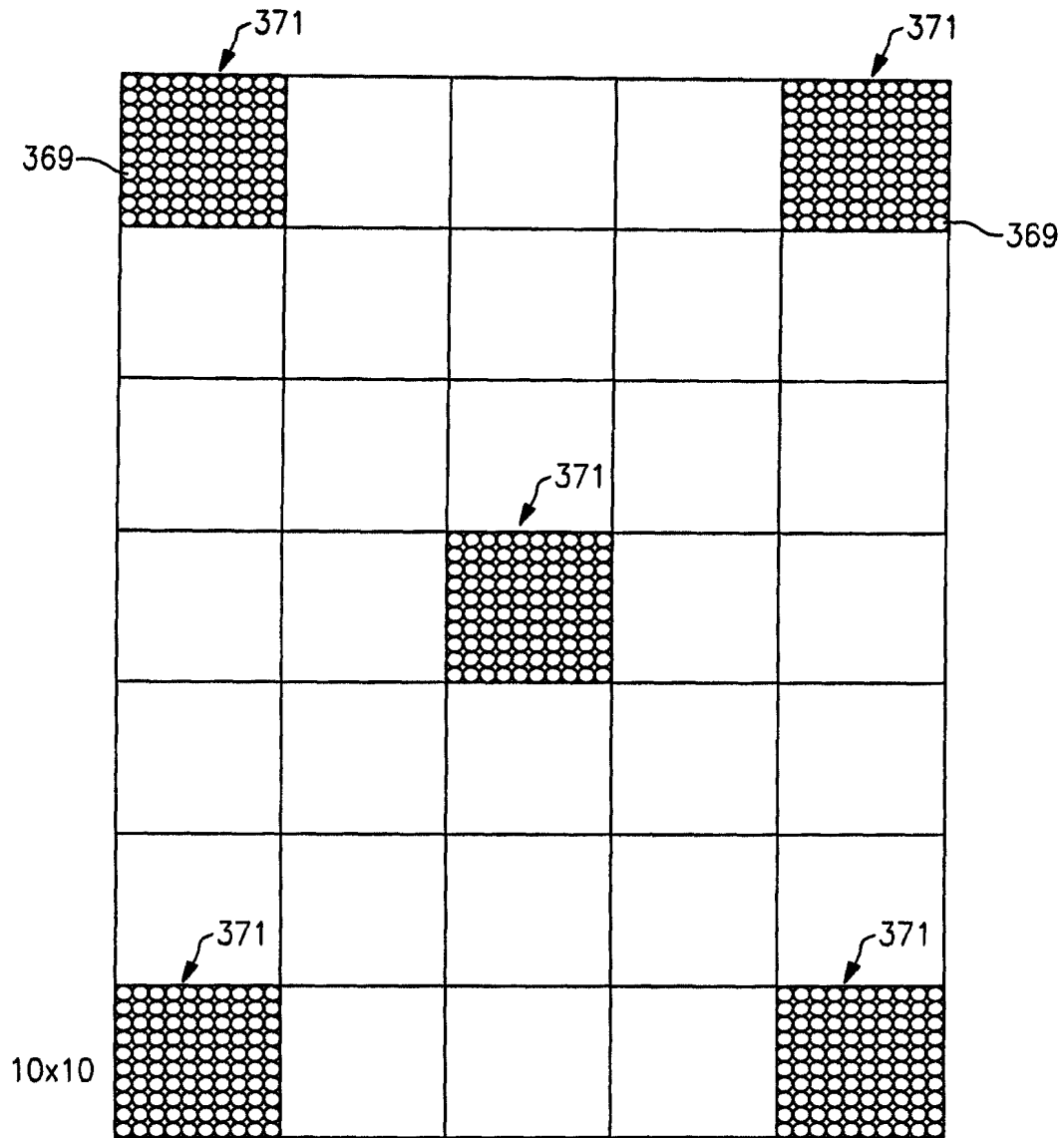


图 14B

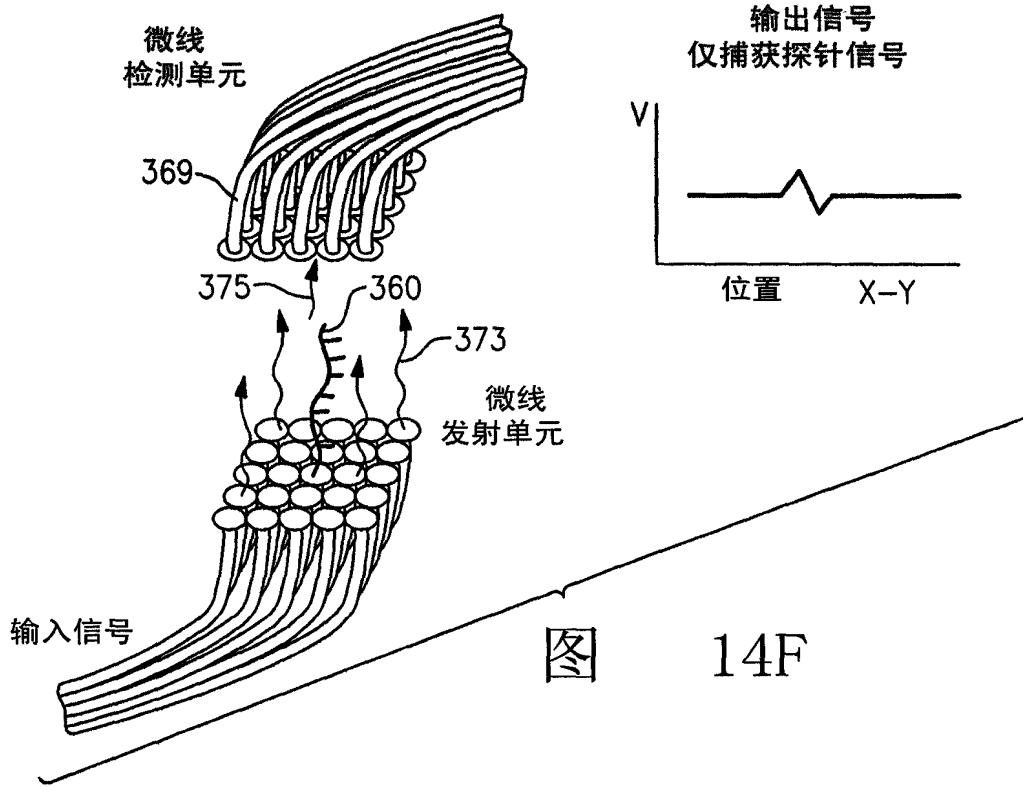


图 14F

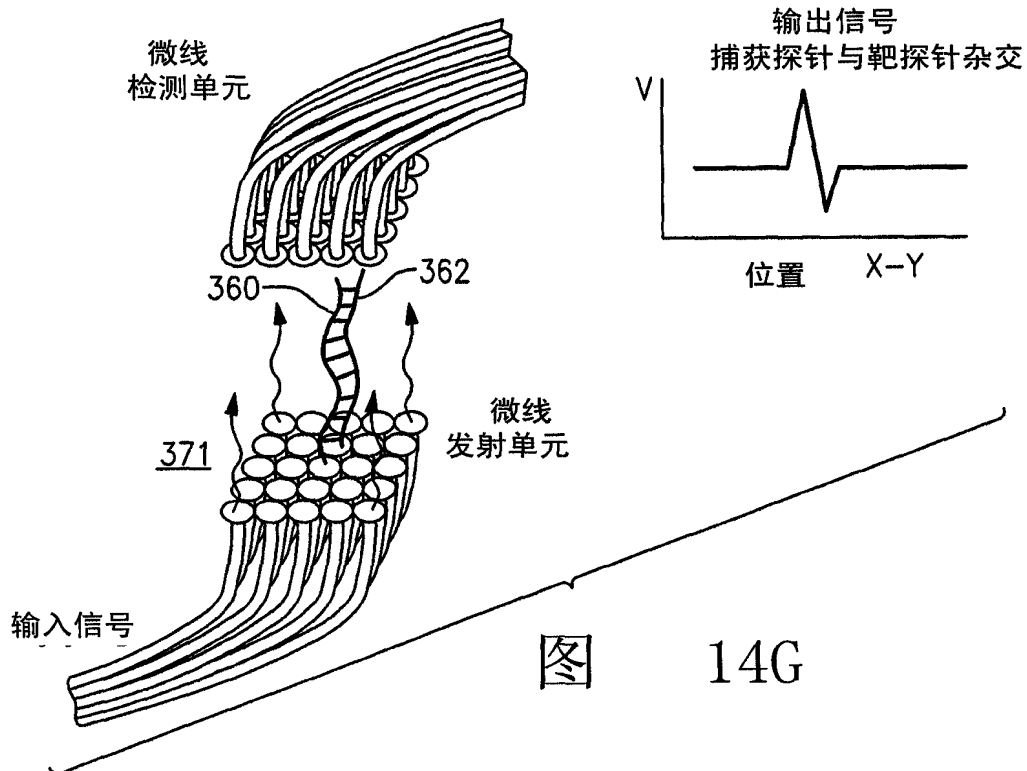


图 14G

图 14H

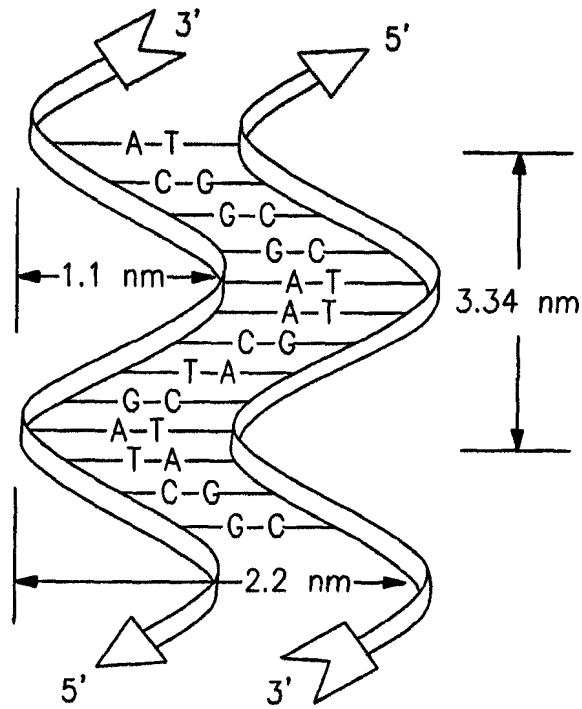
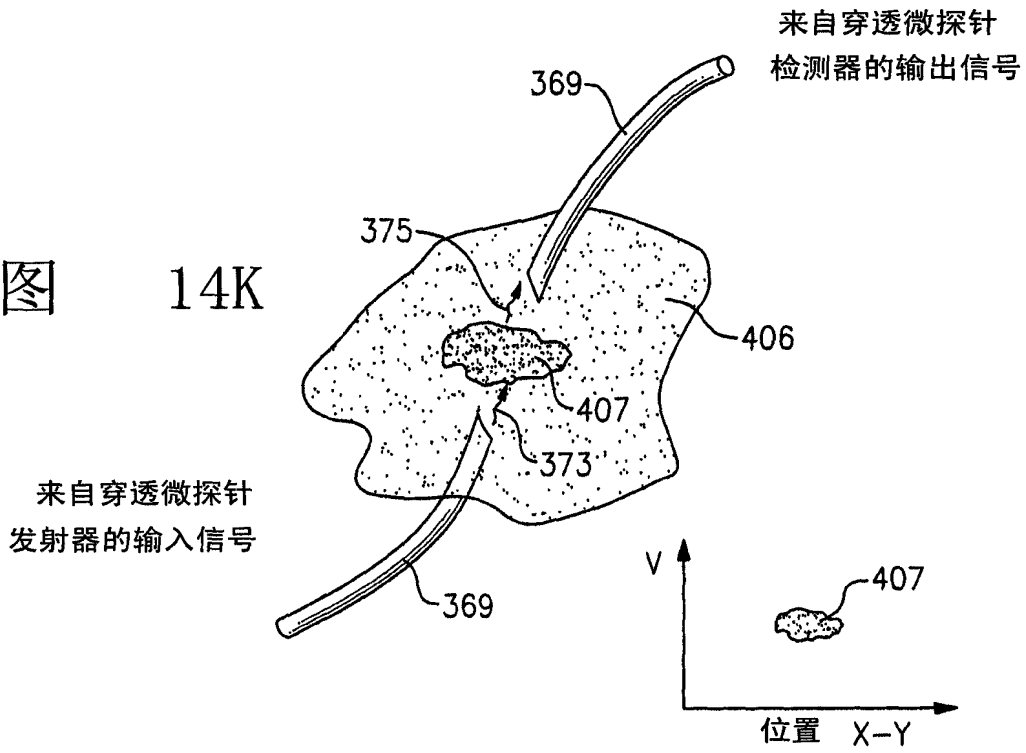
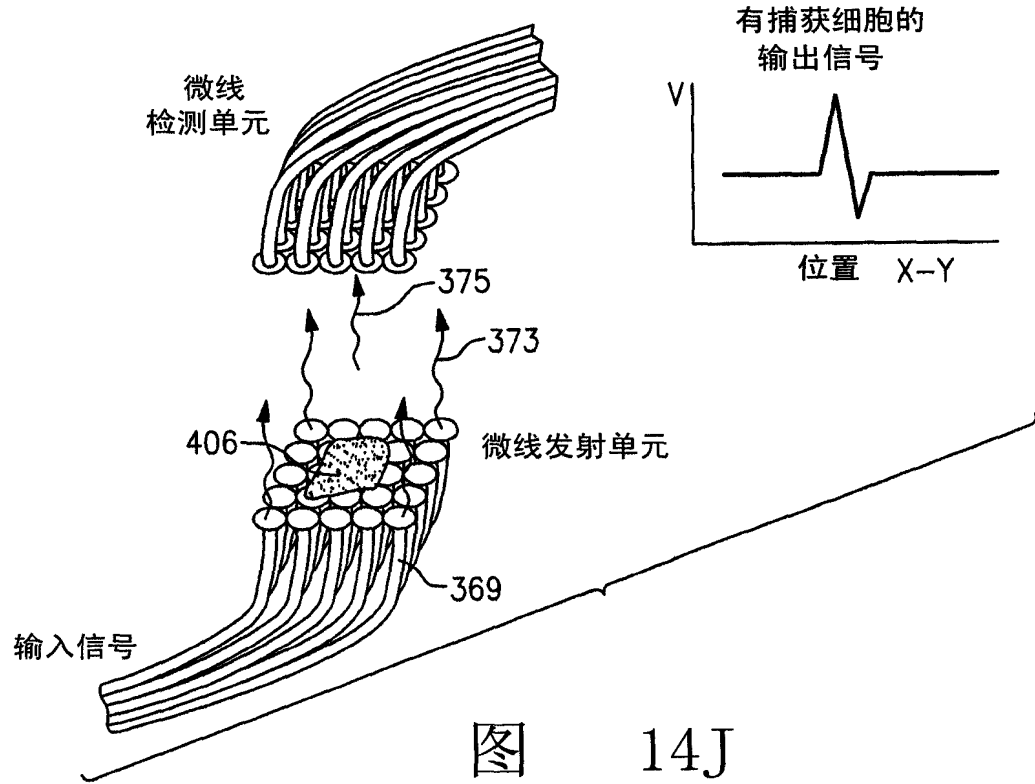
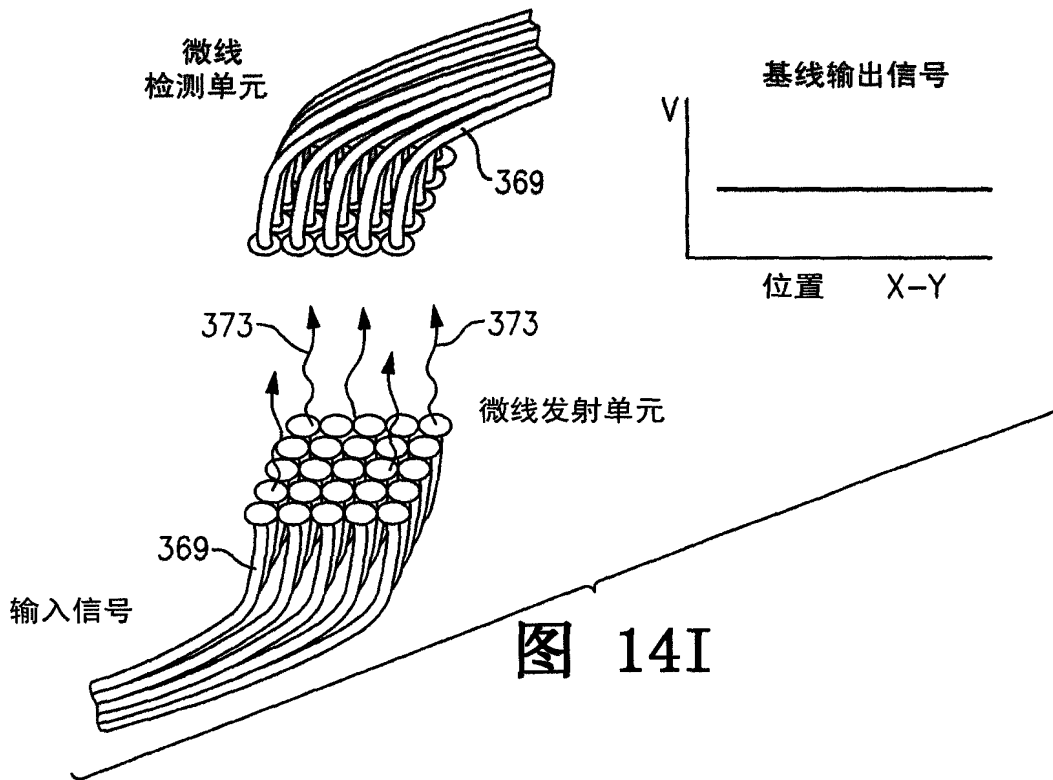
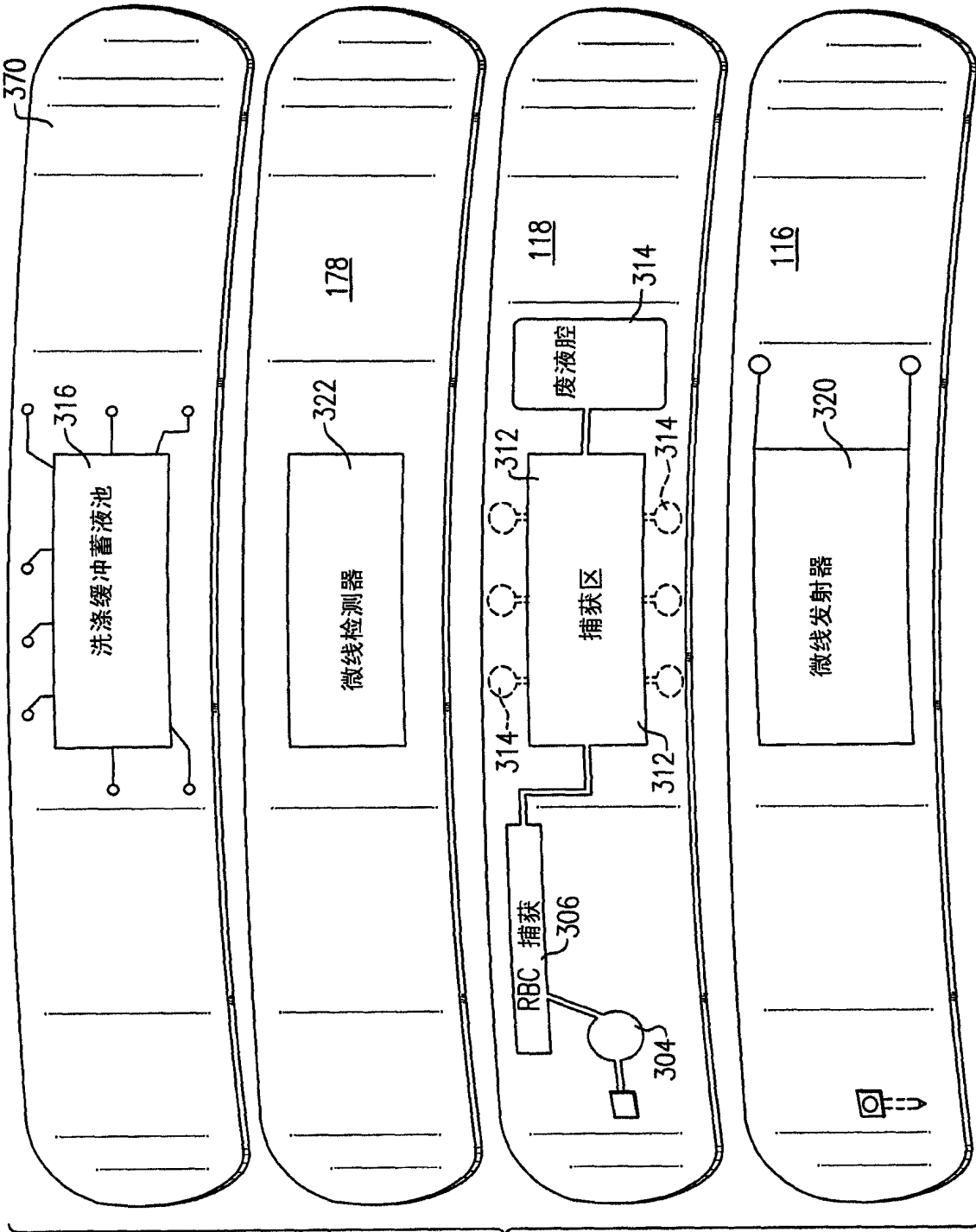


图 14K







15A



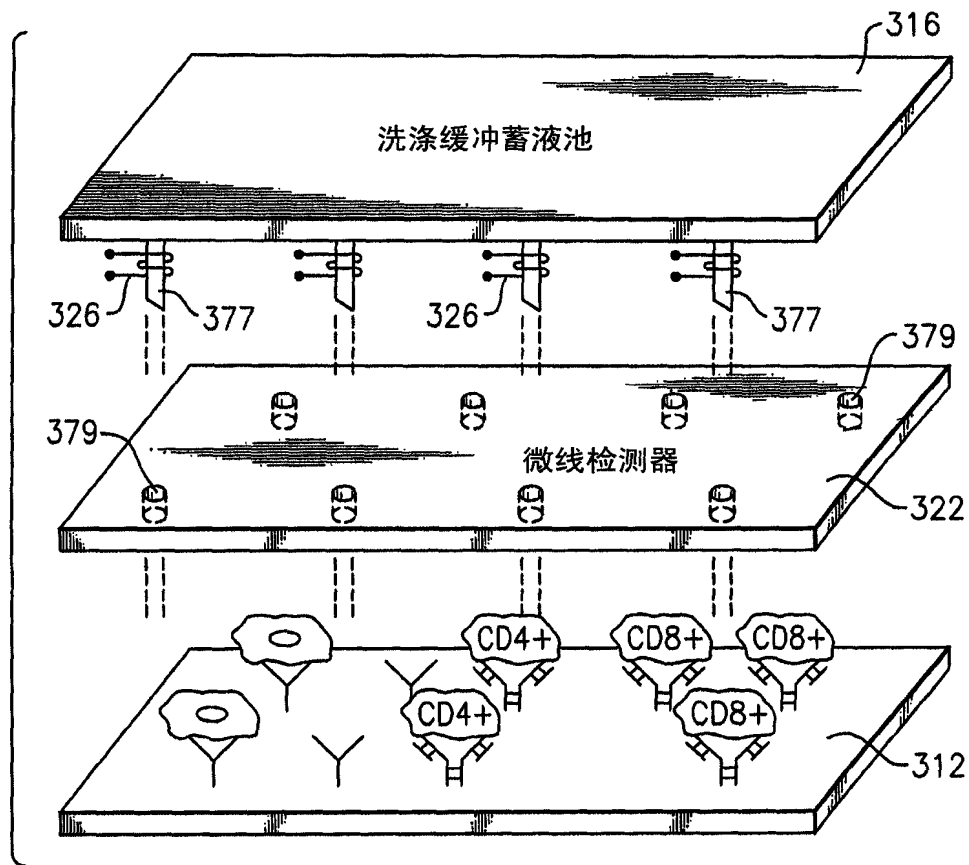


图 15B

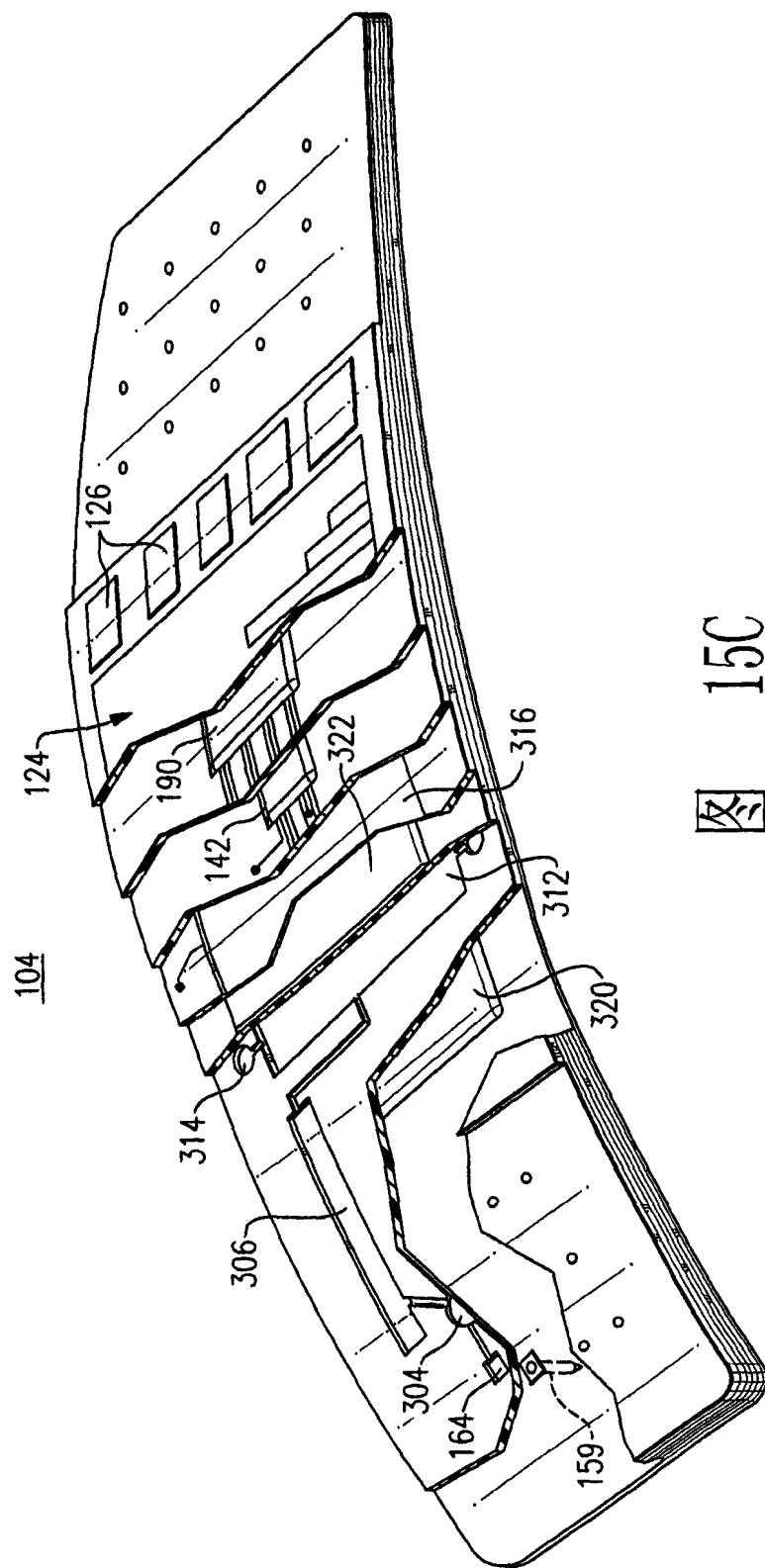


图 15C

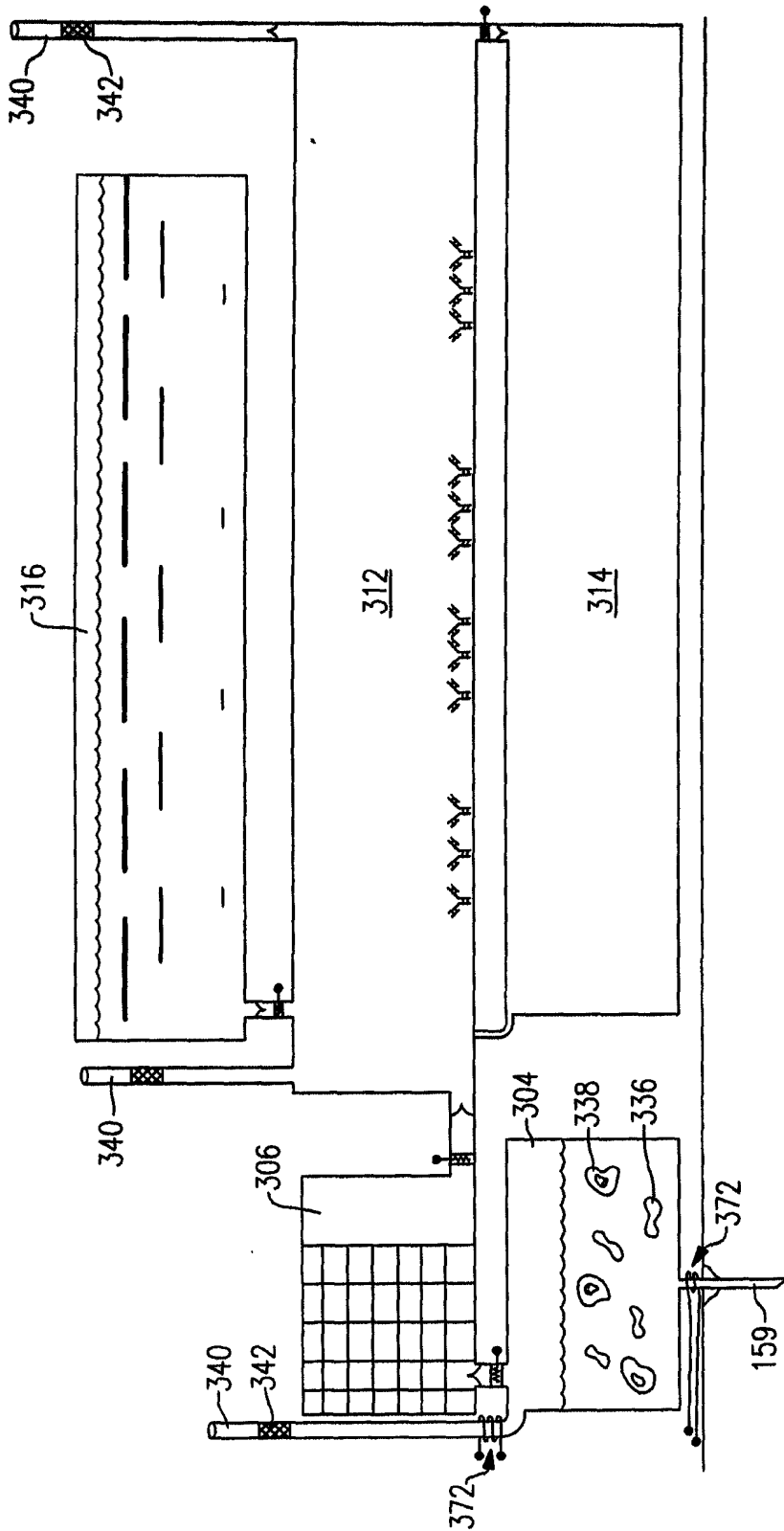


图 16A

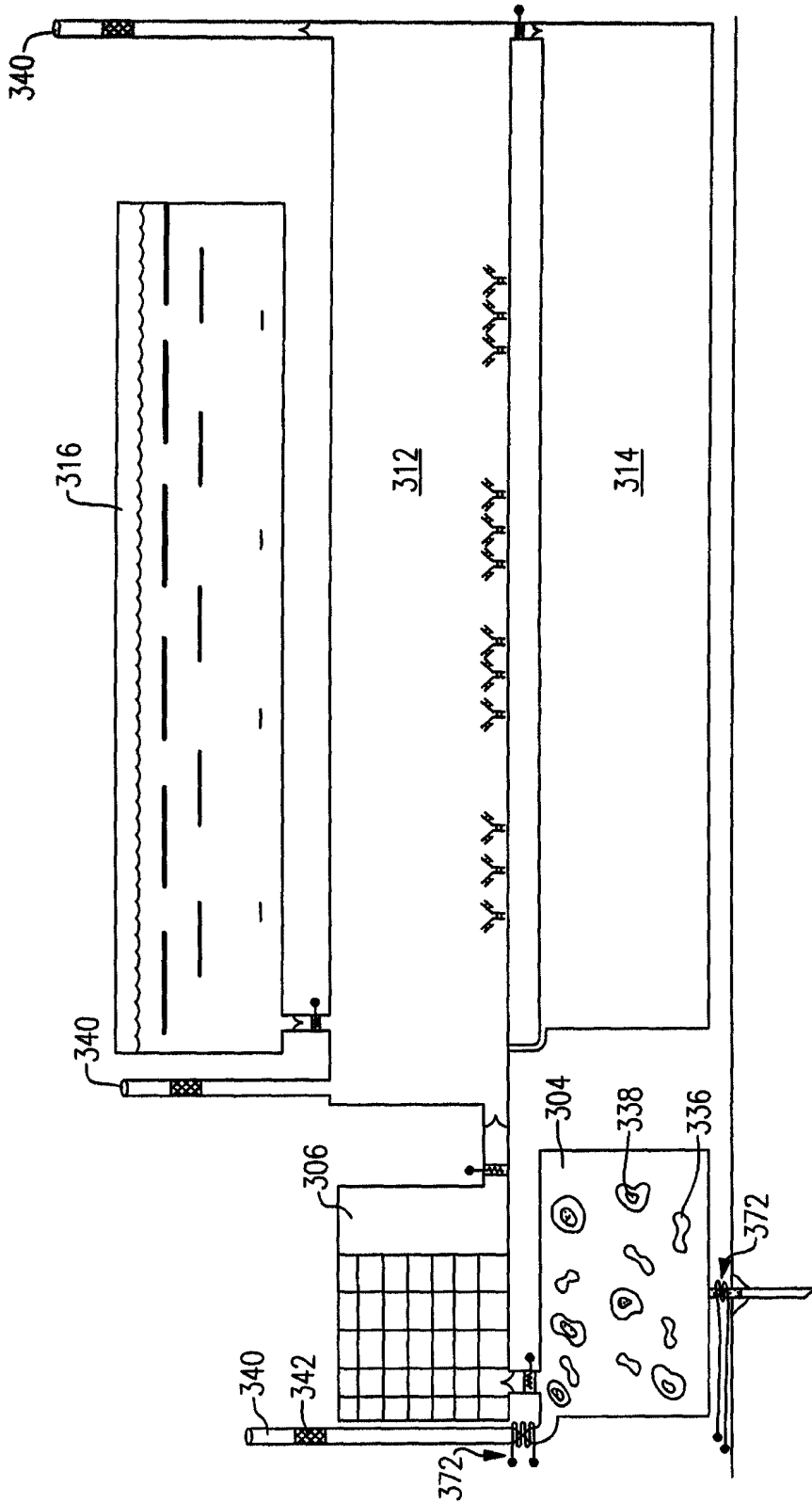


图 16B

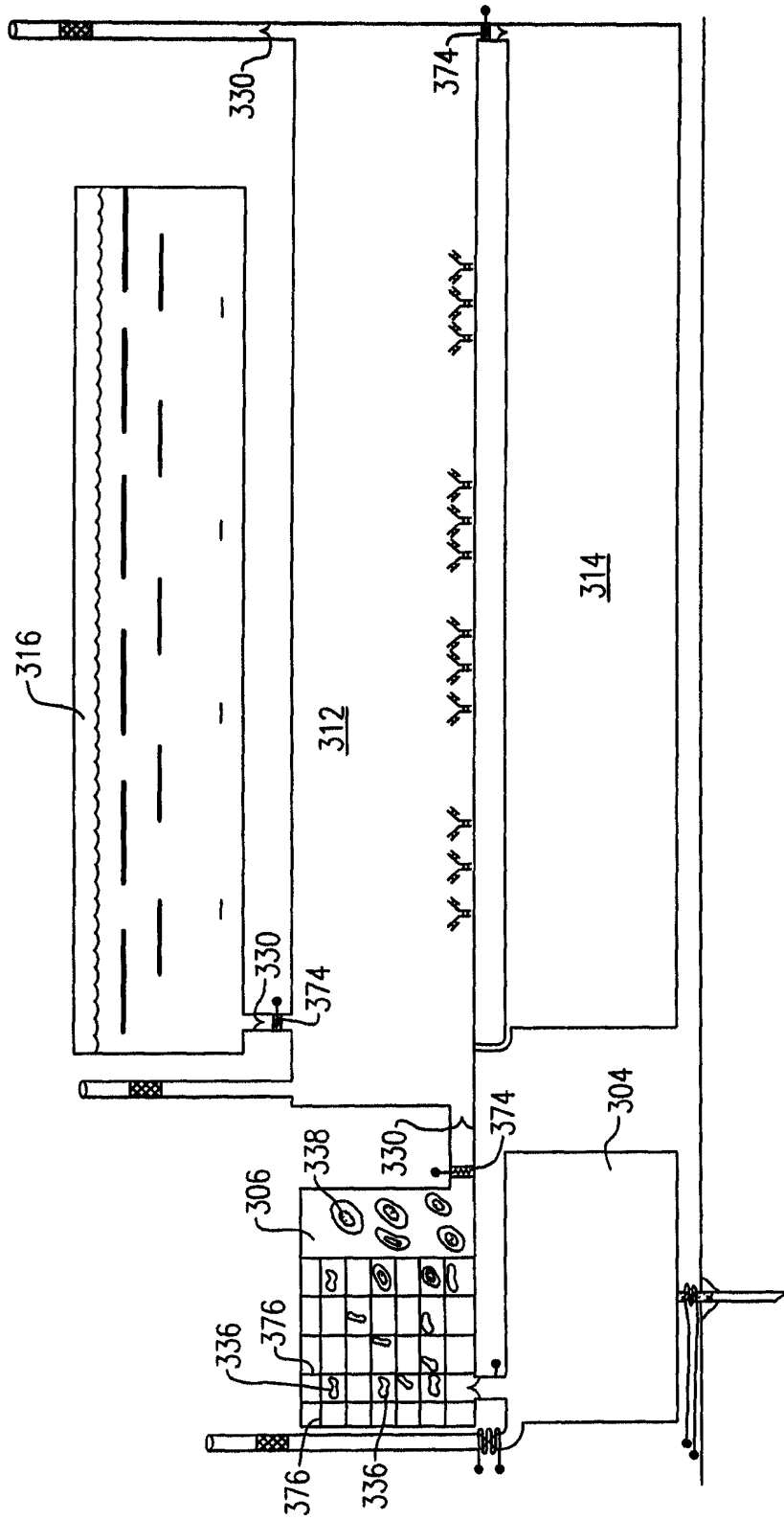


图 16C

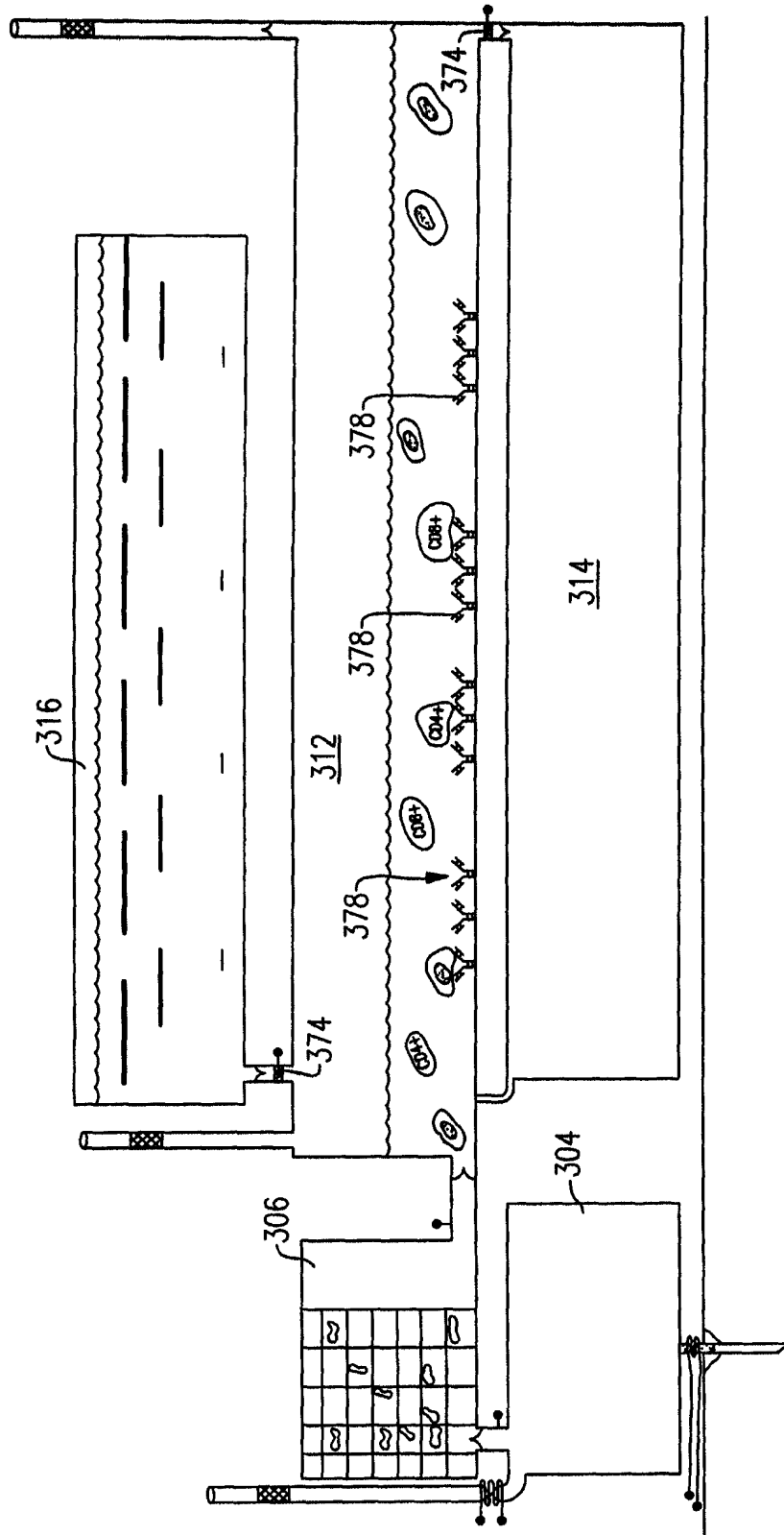


图 16D

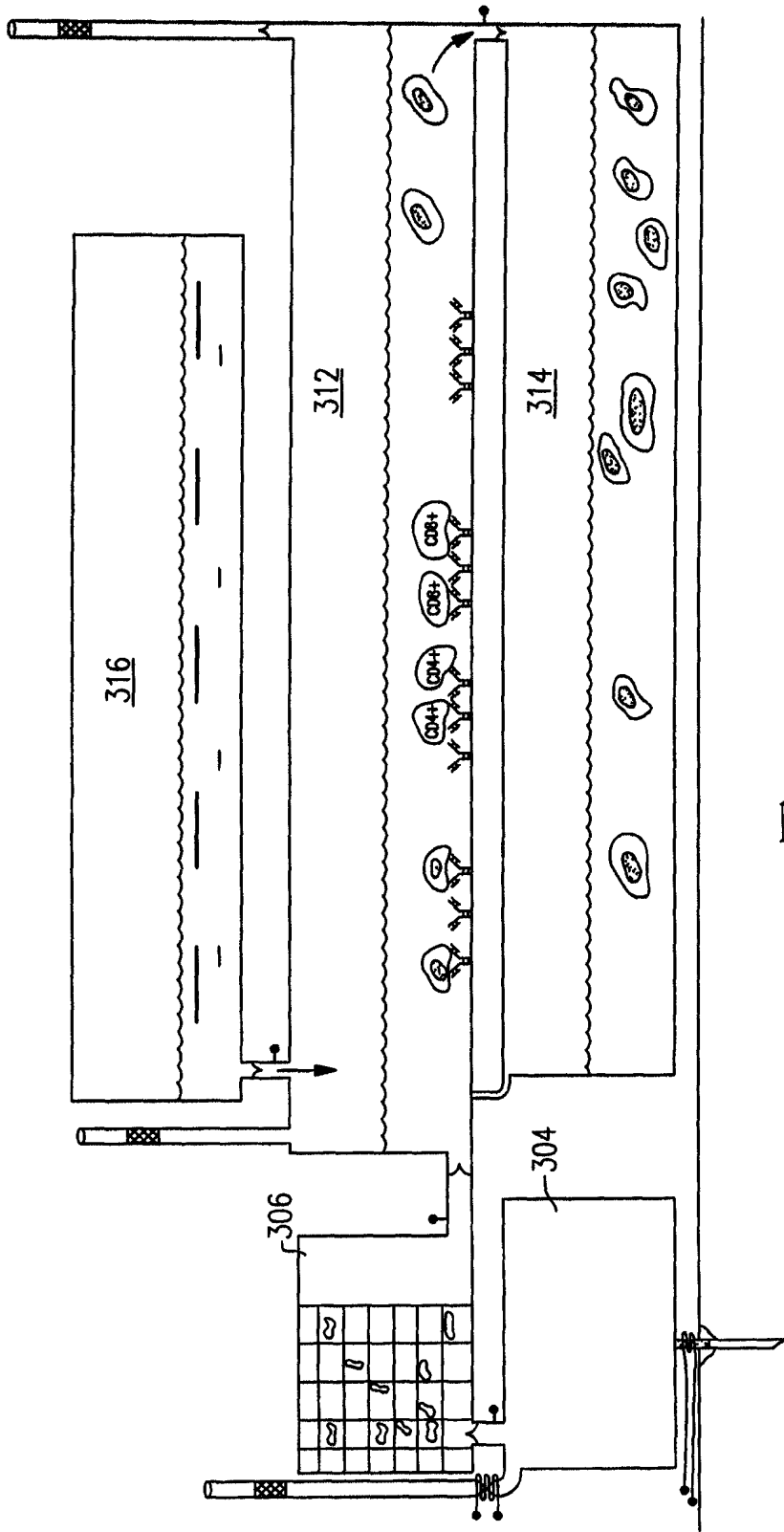


图 16E

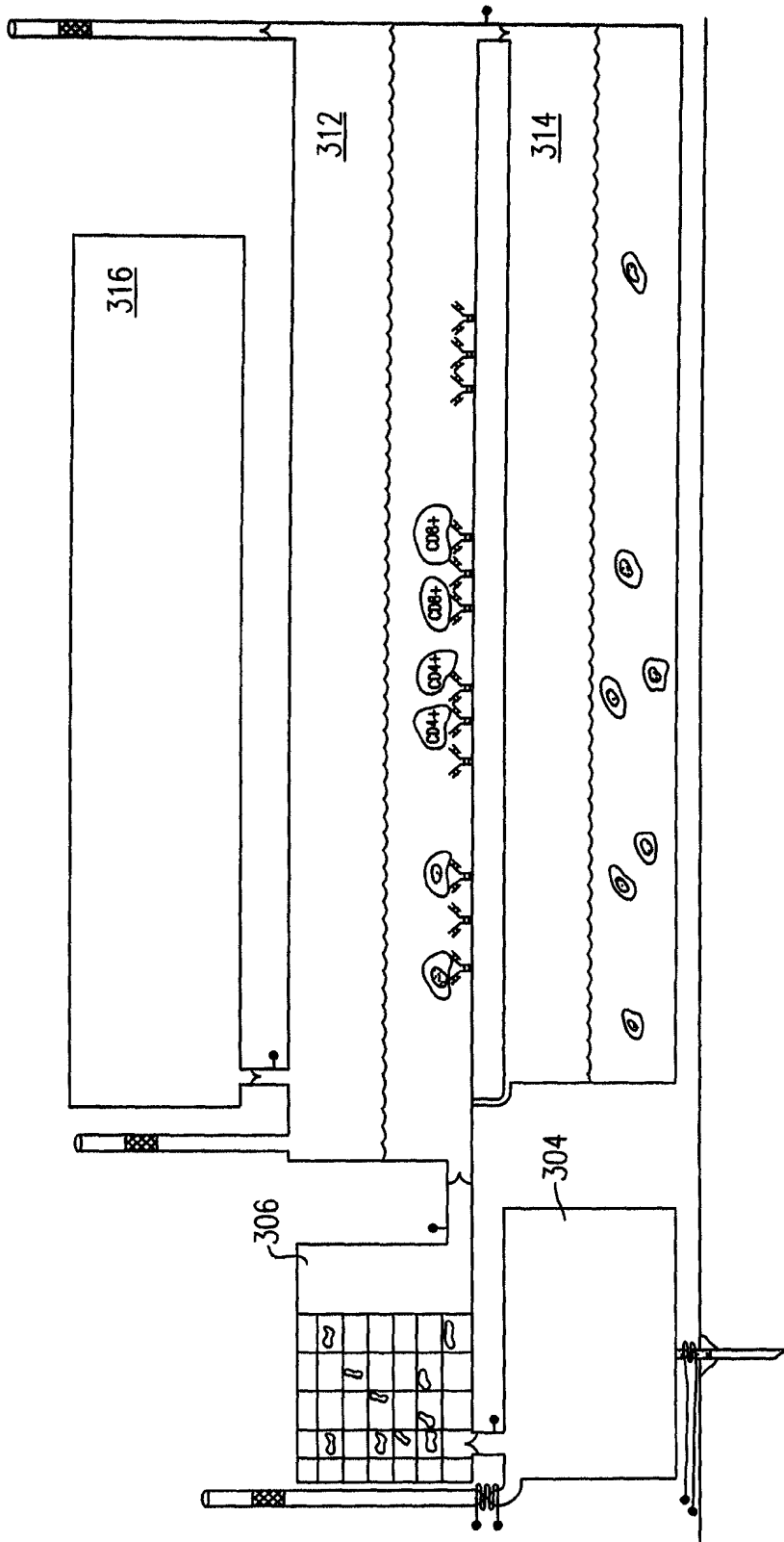


图 16F

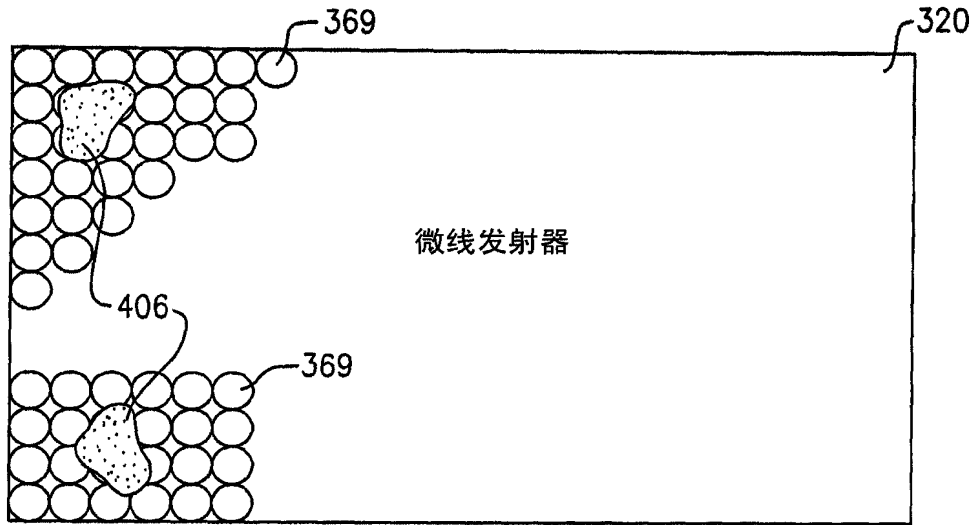


图 17A

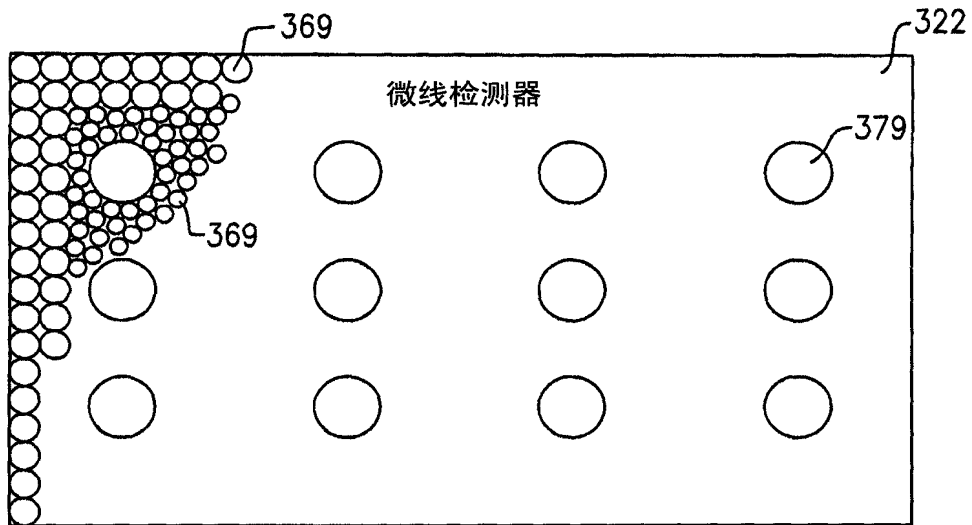


图 17B

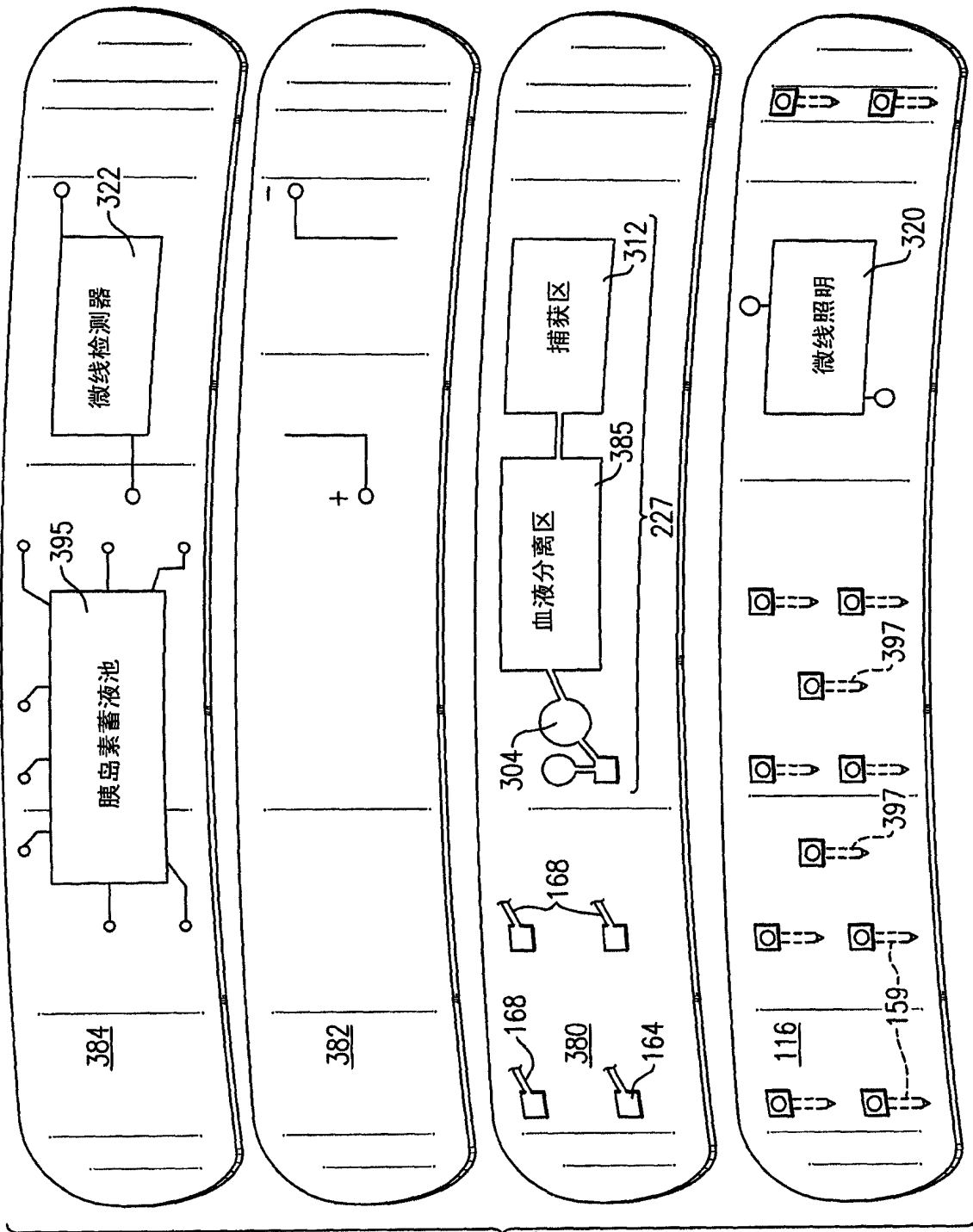


图 18A

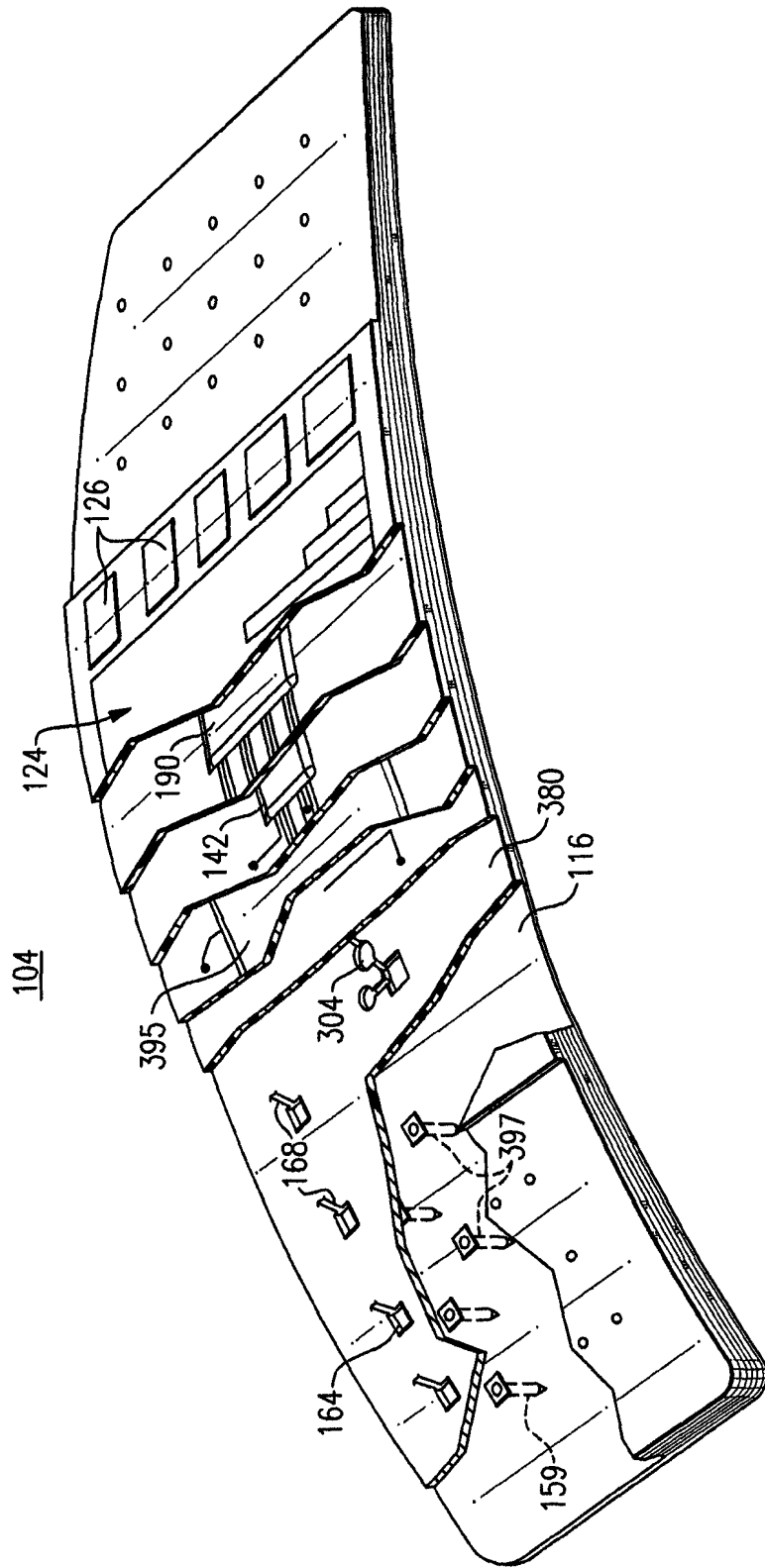


图 18B

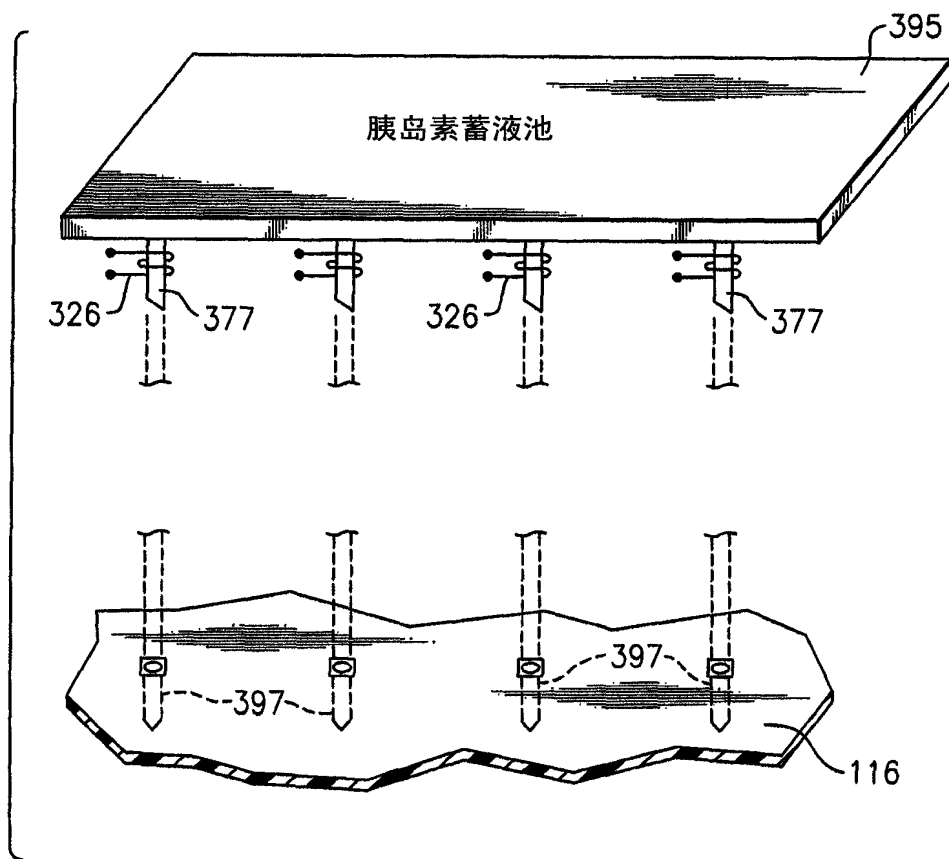
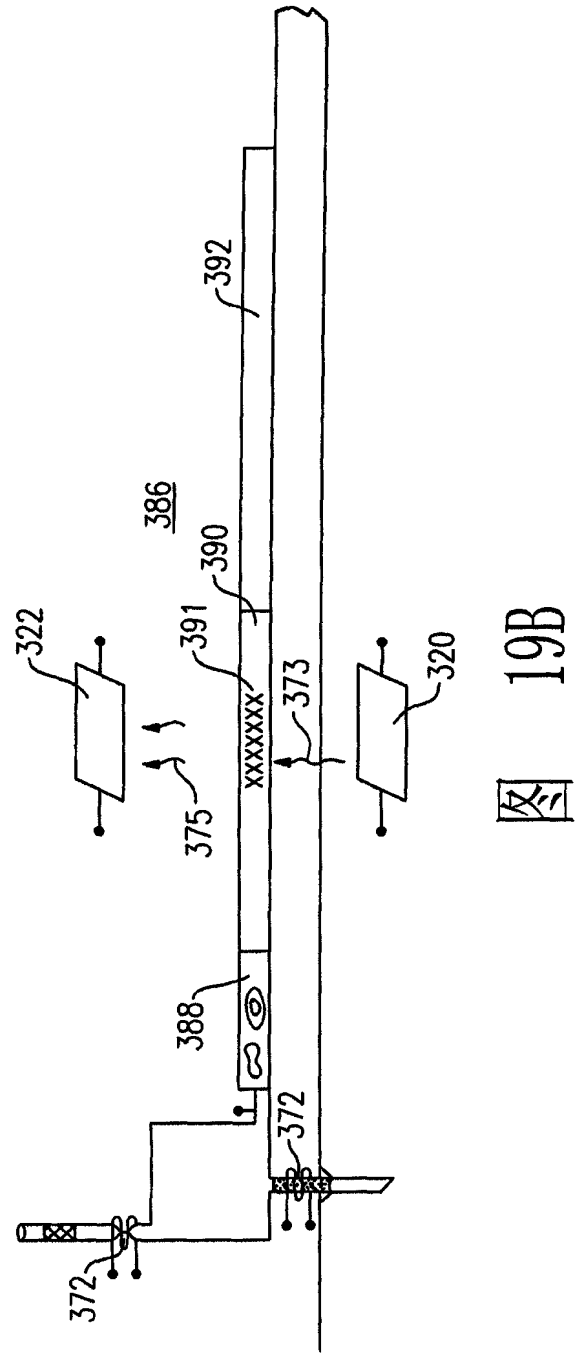
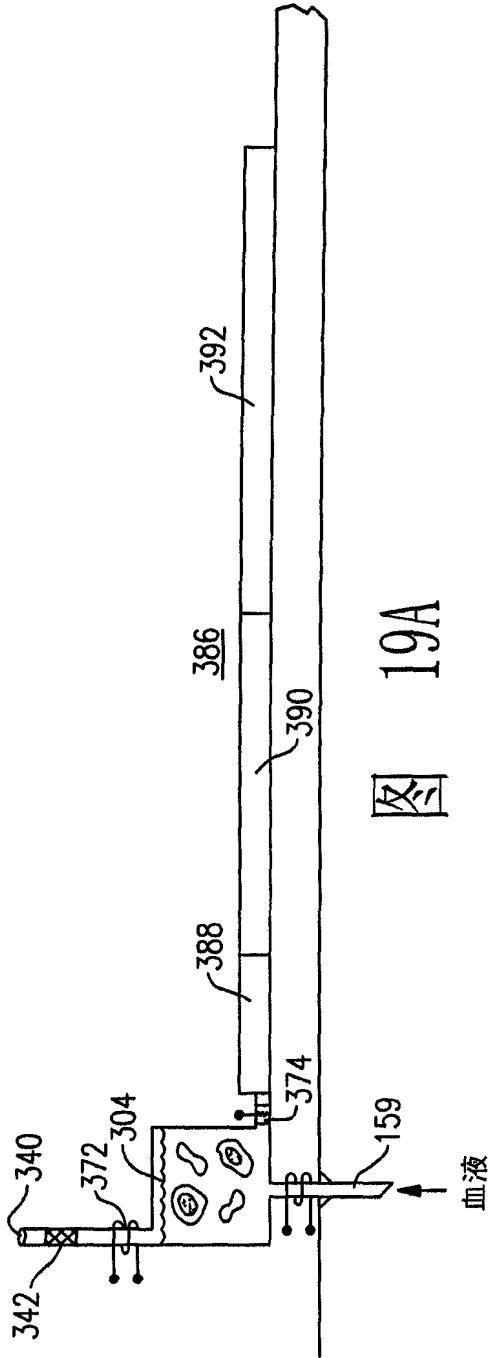


图 18C



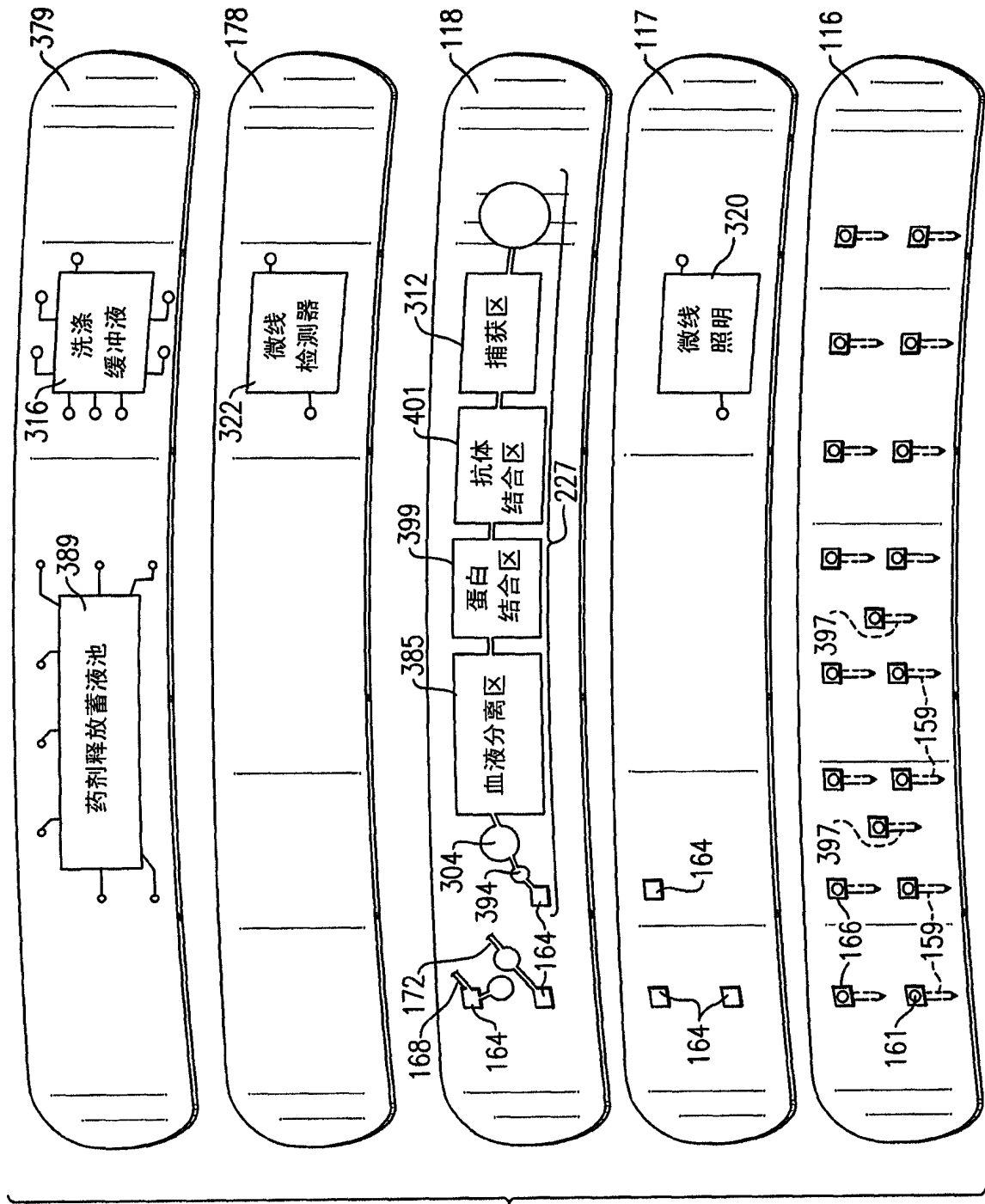


图 20A

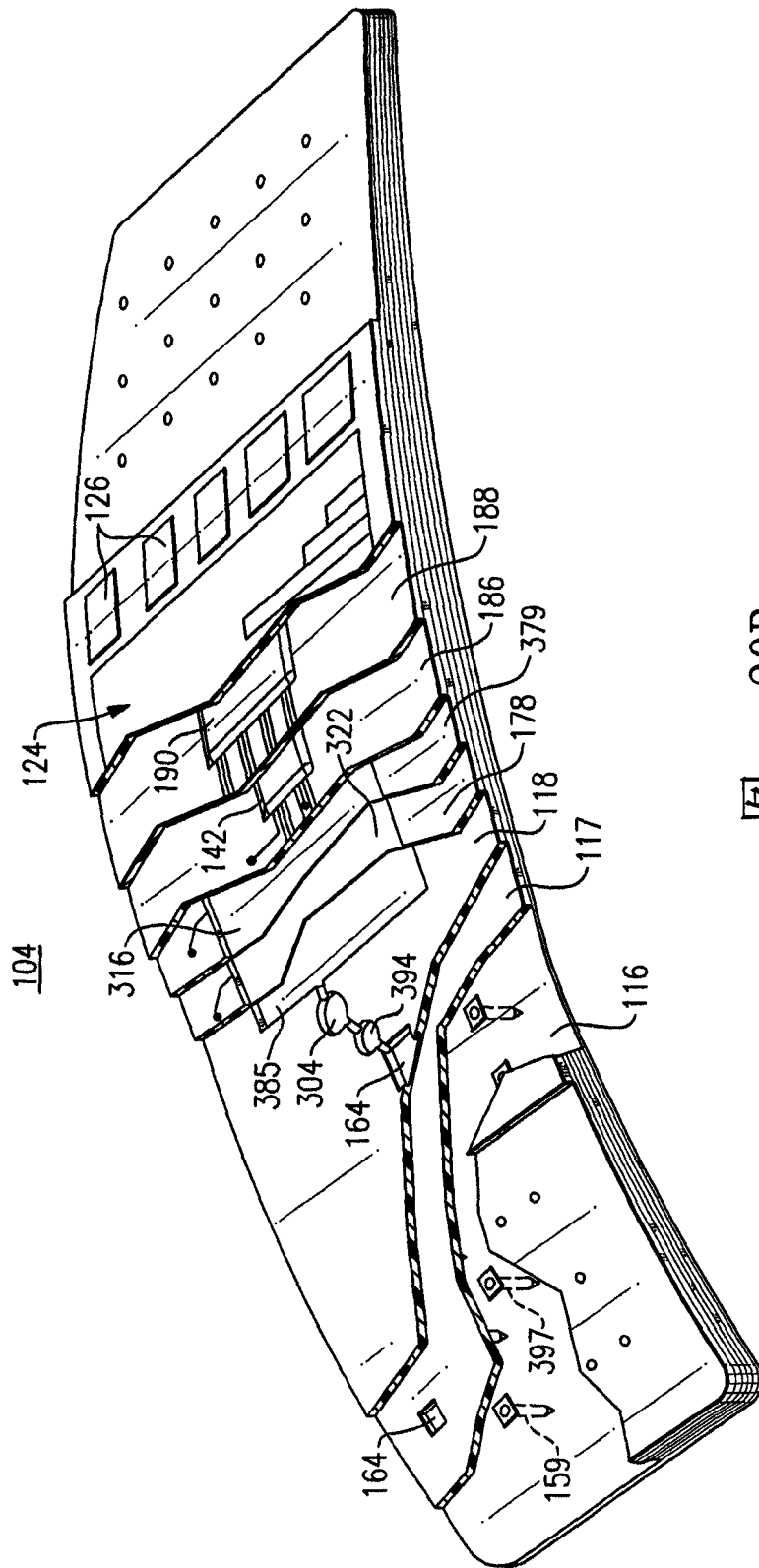


图 20B

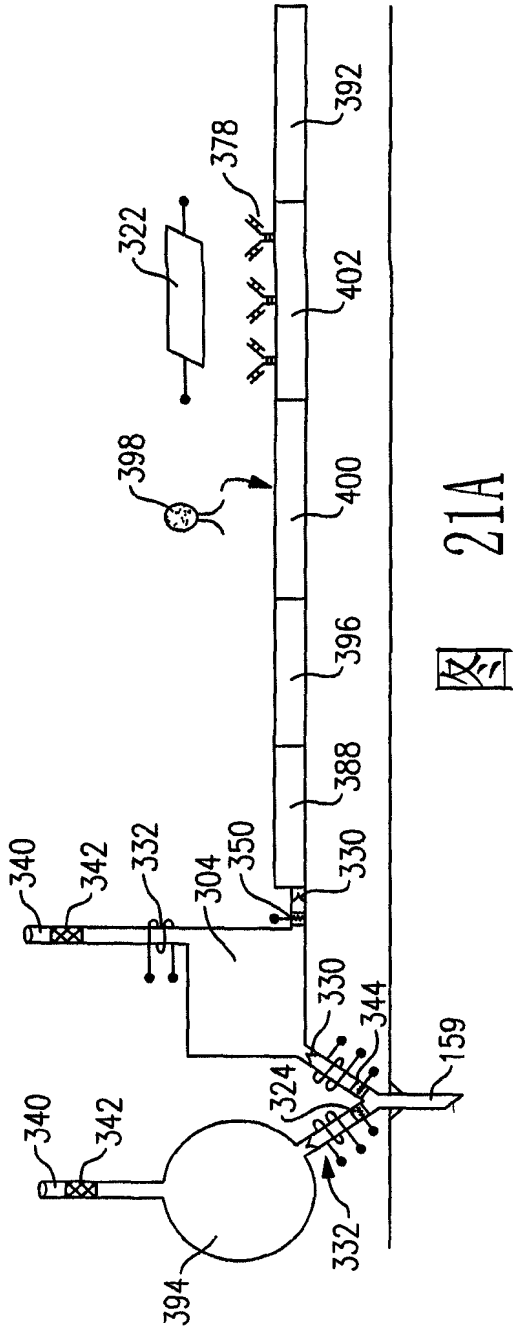


图 21A

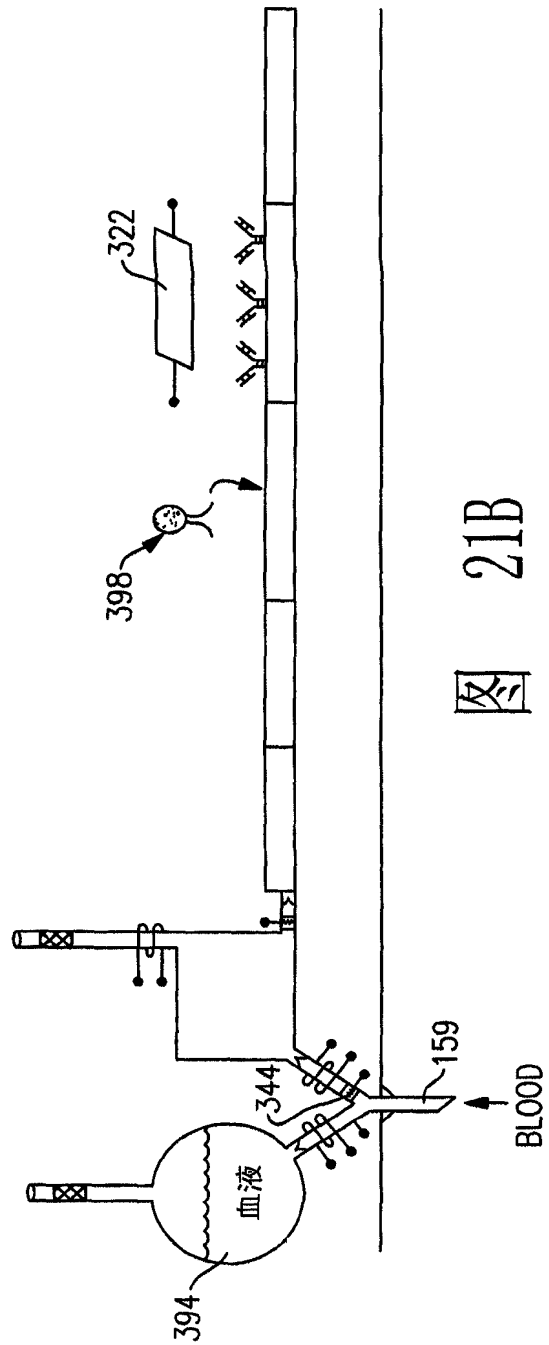


图 21B

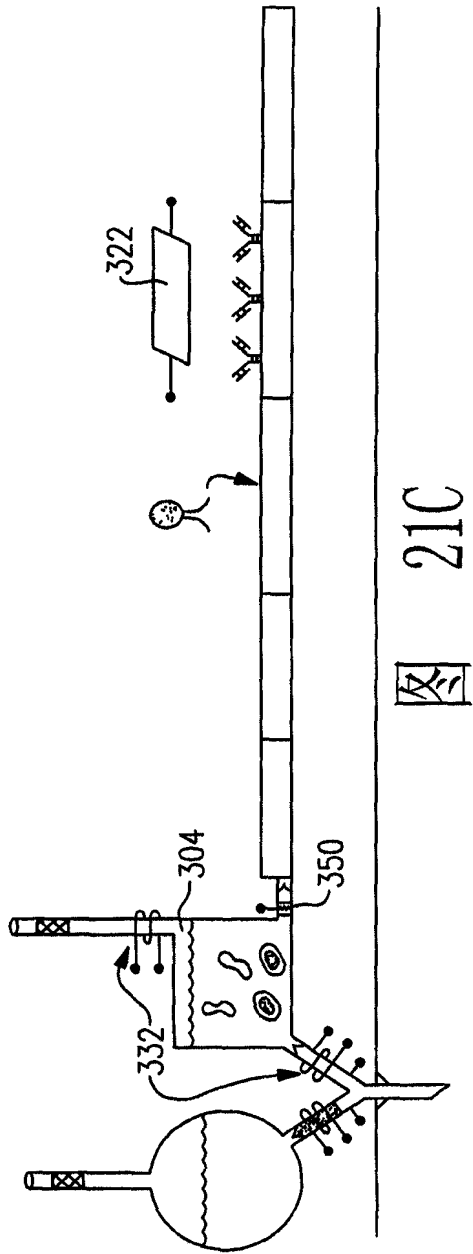


图 21C

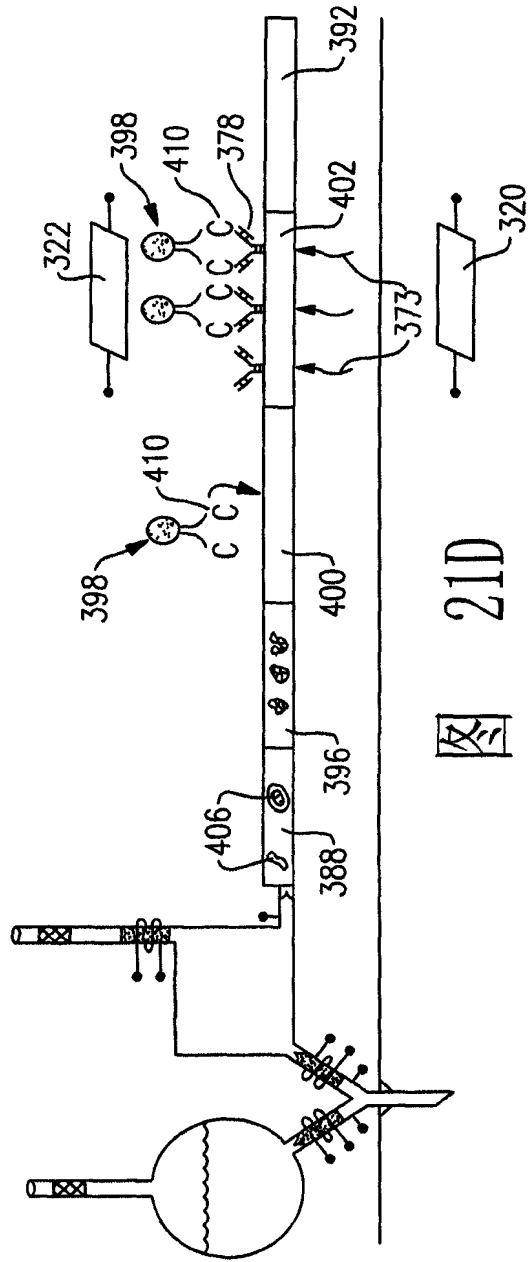
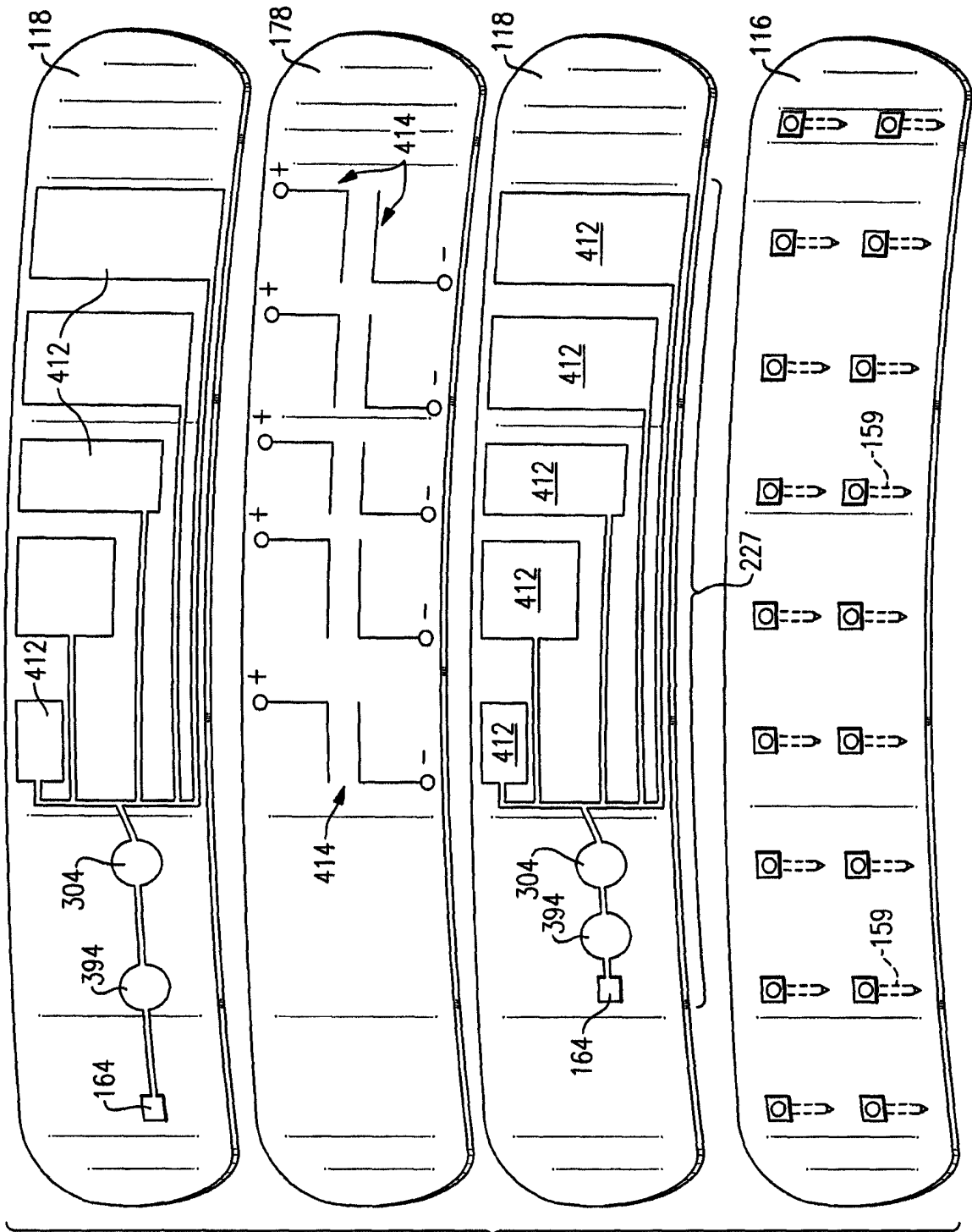


图 21D



22A



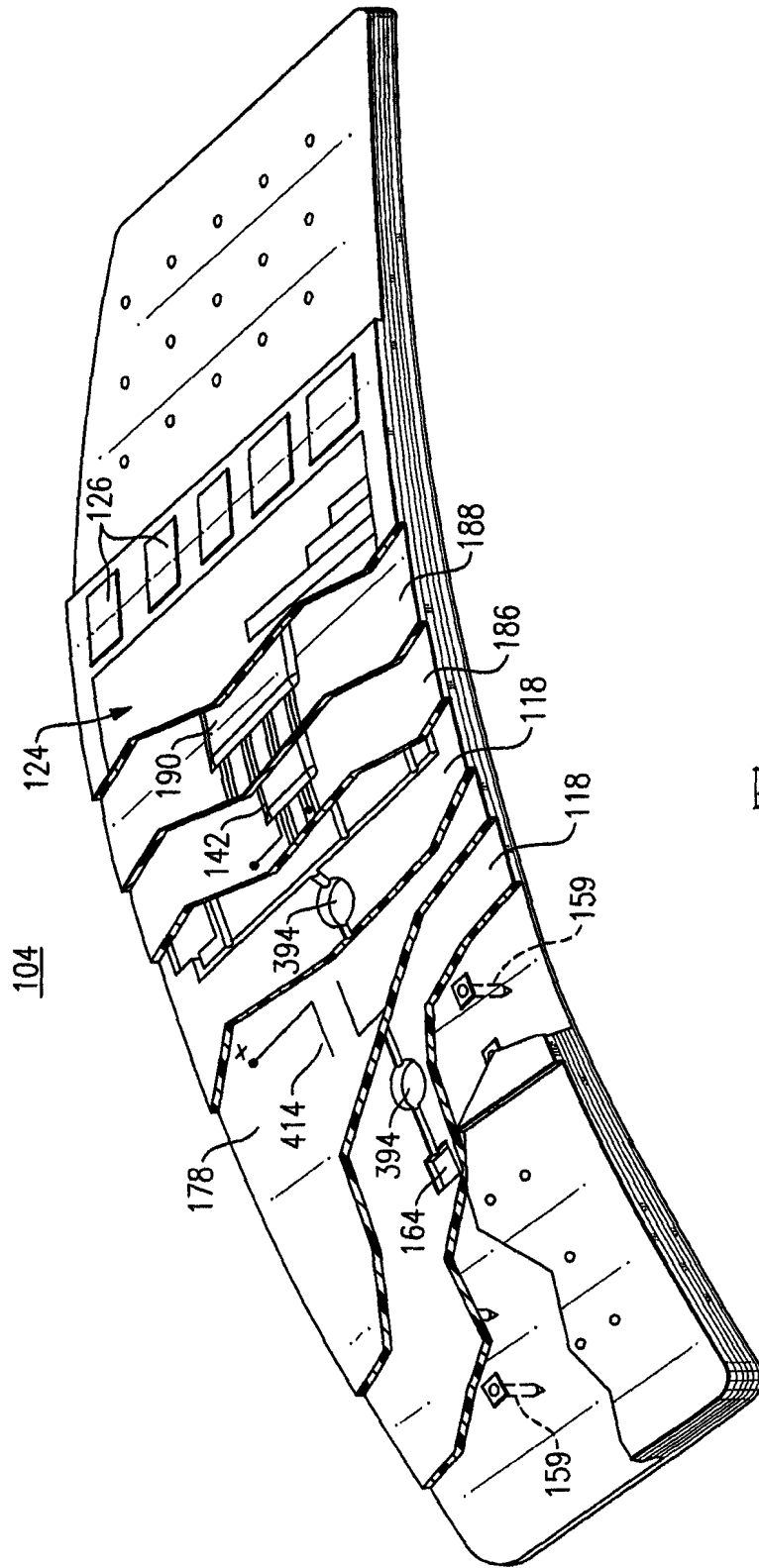


图 22B

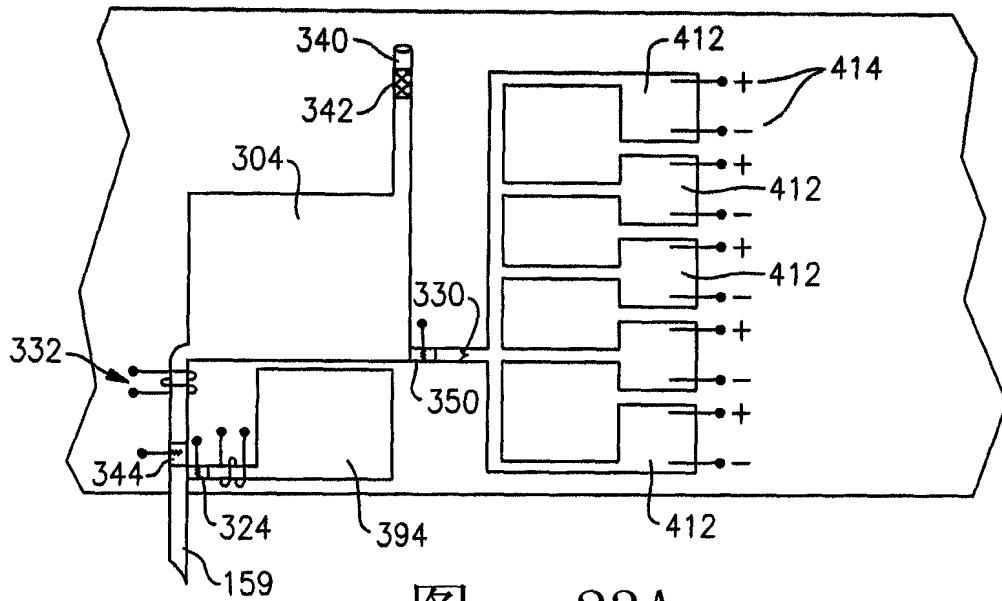


图 23A

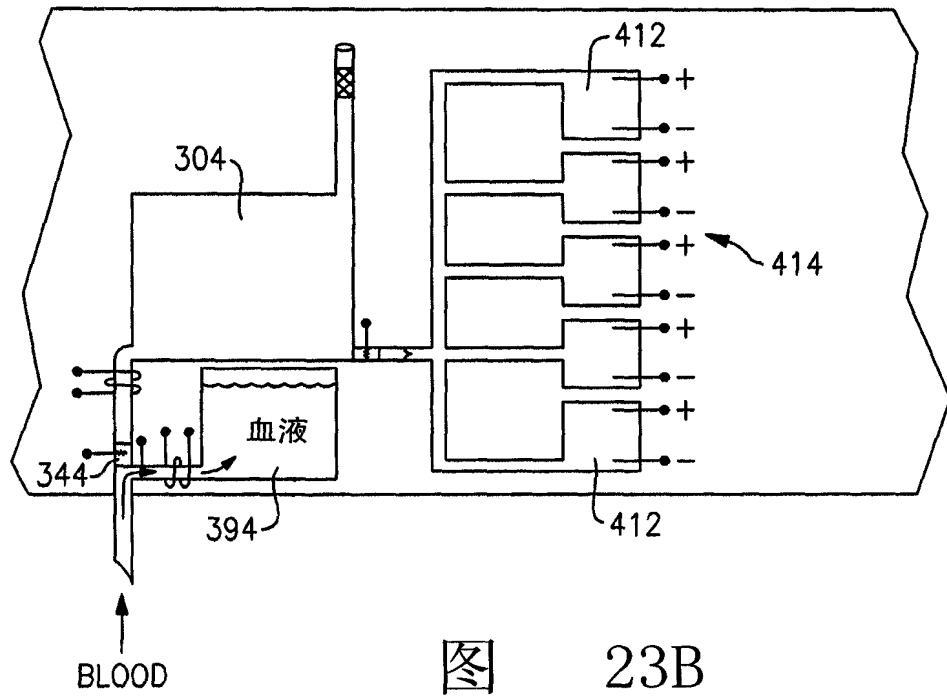


图 23B

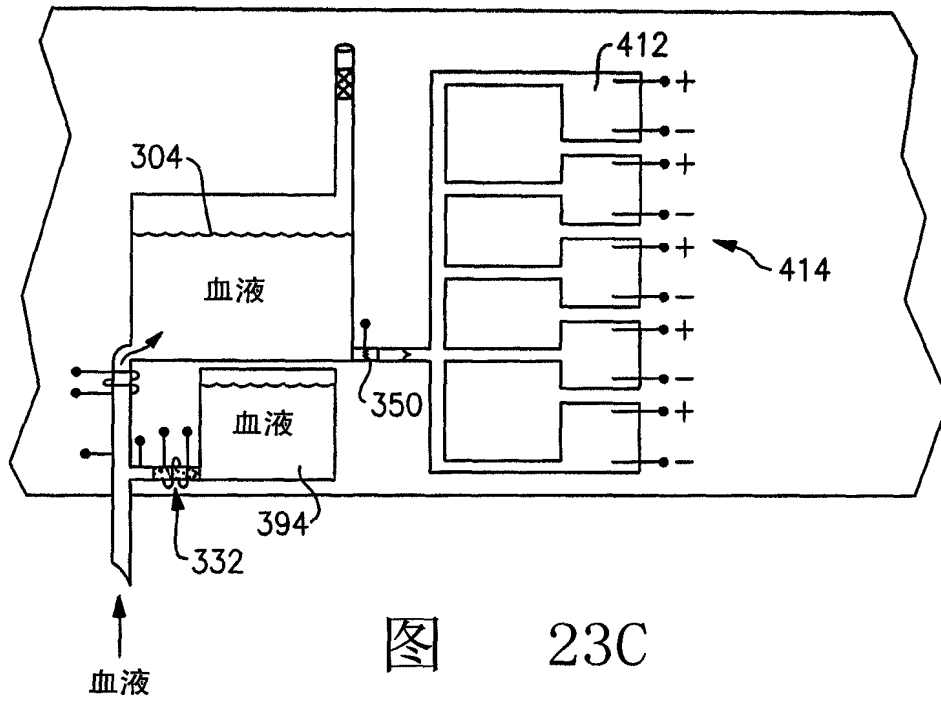


图 23C

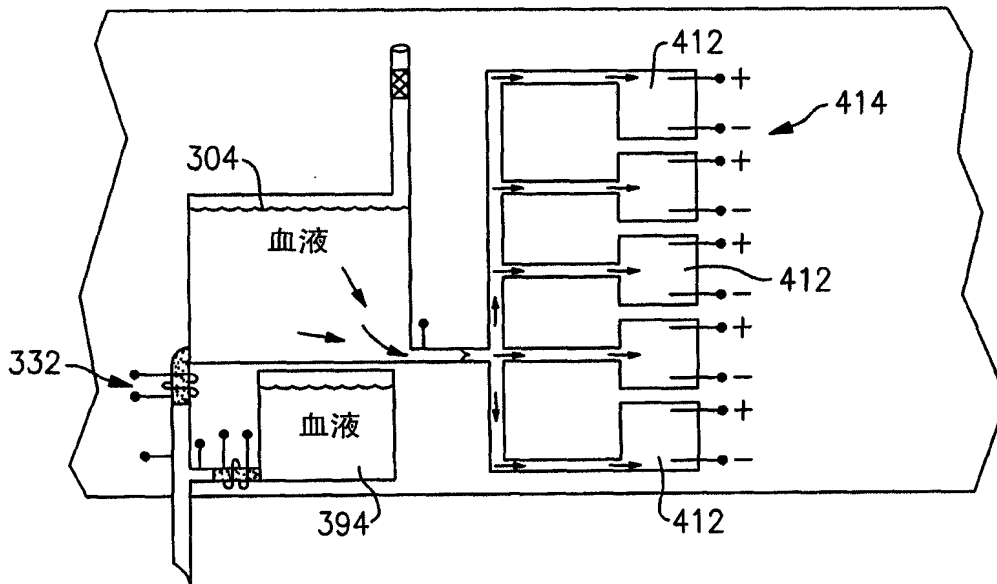


图 23D

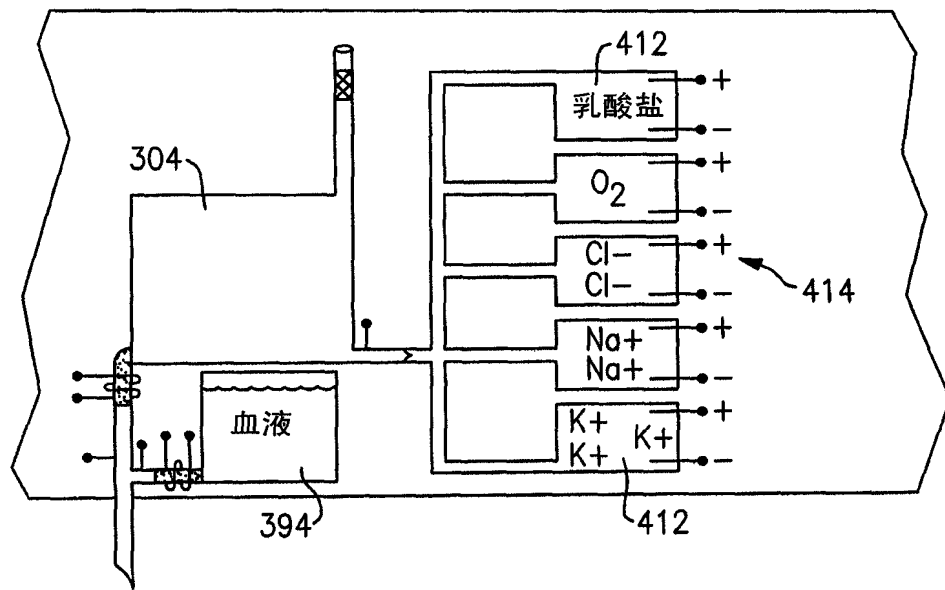


FIG.23E

图 23E

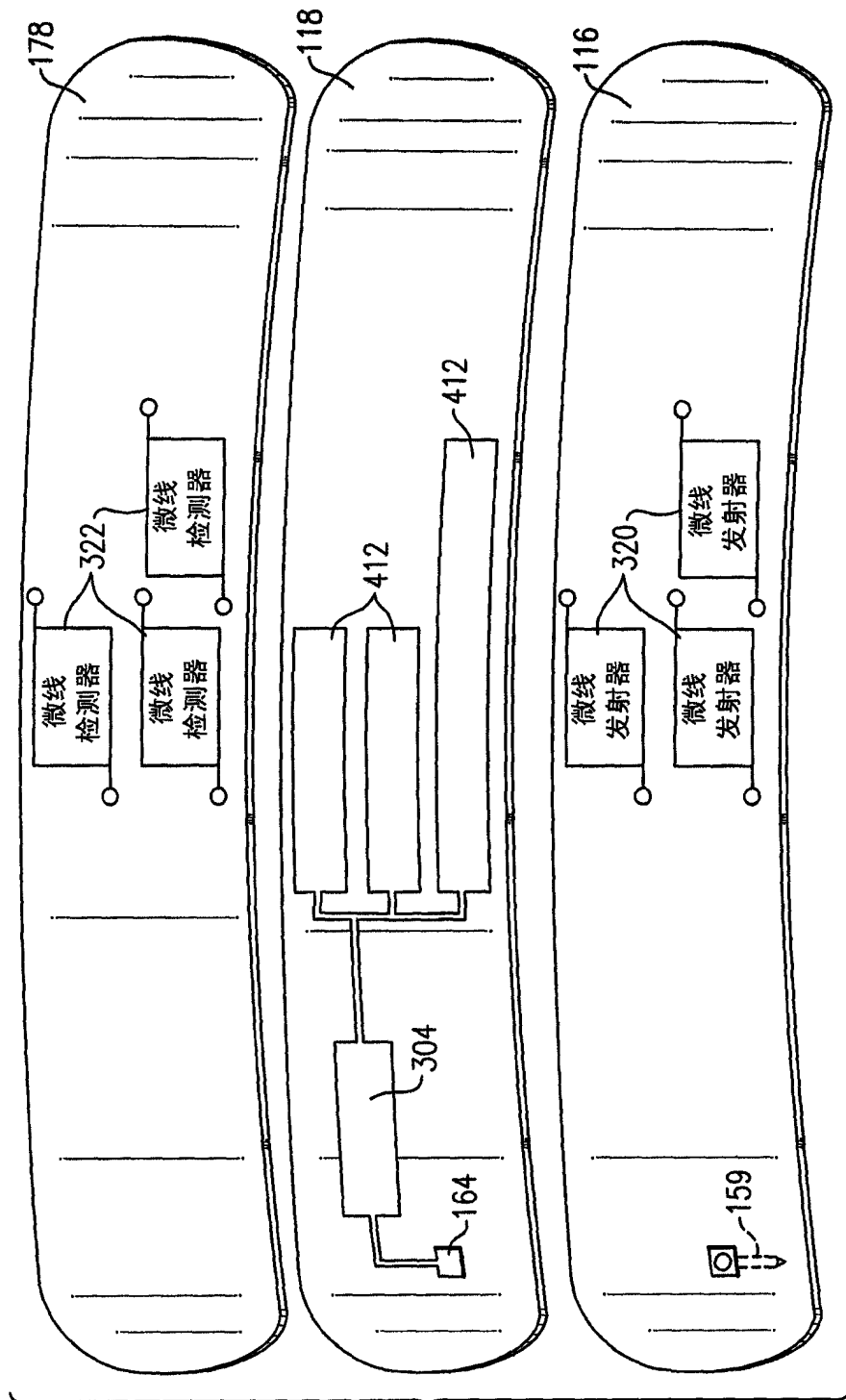


图 24A

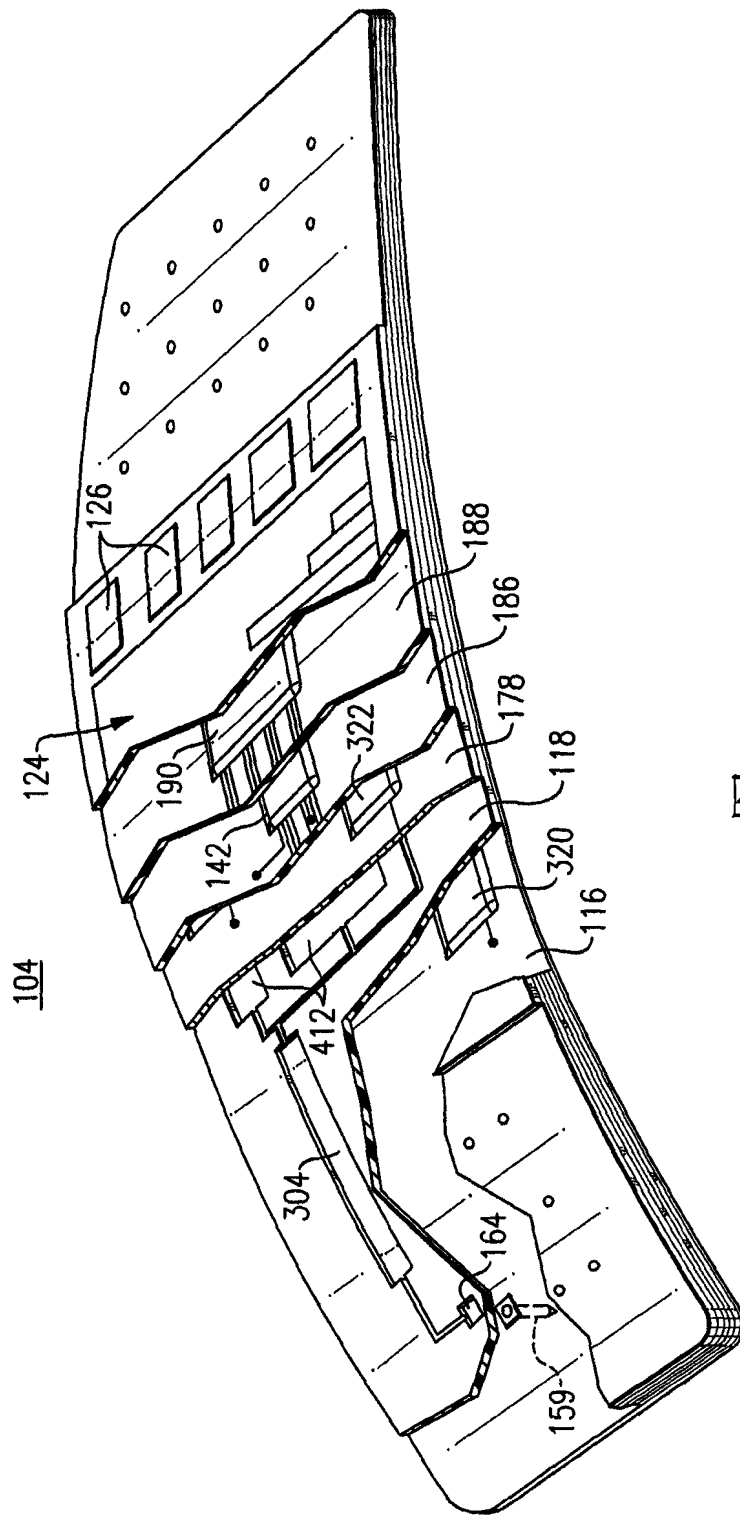


图 24B

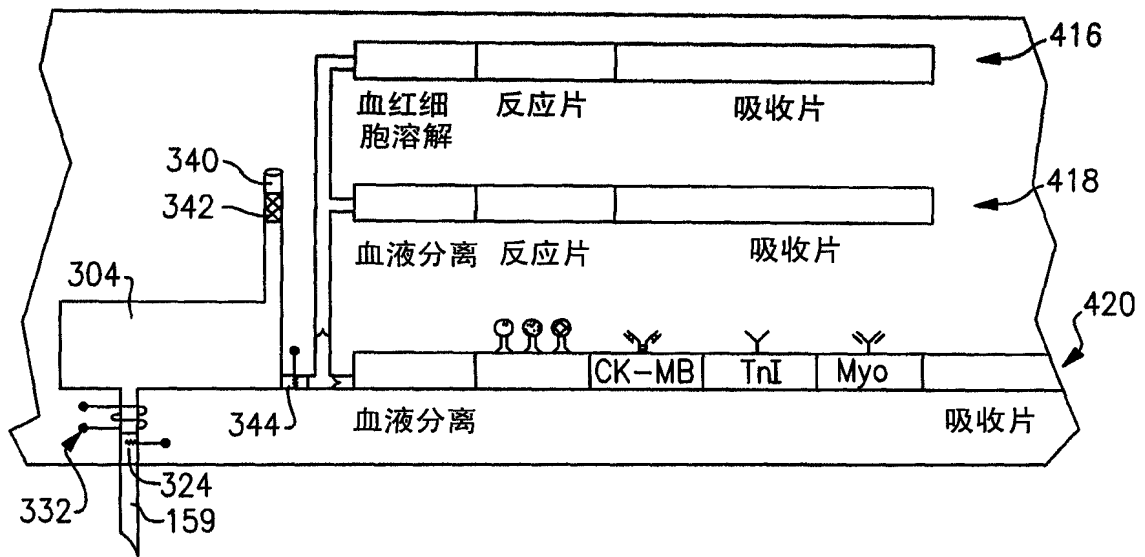


图 25A

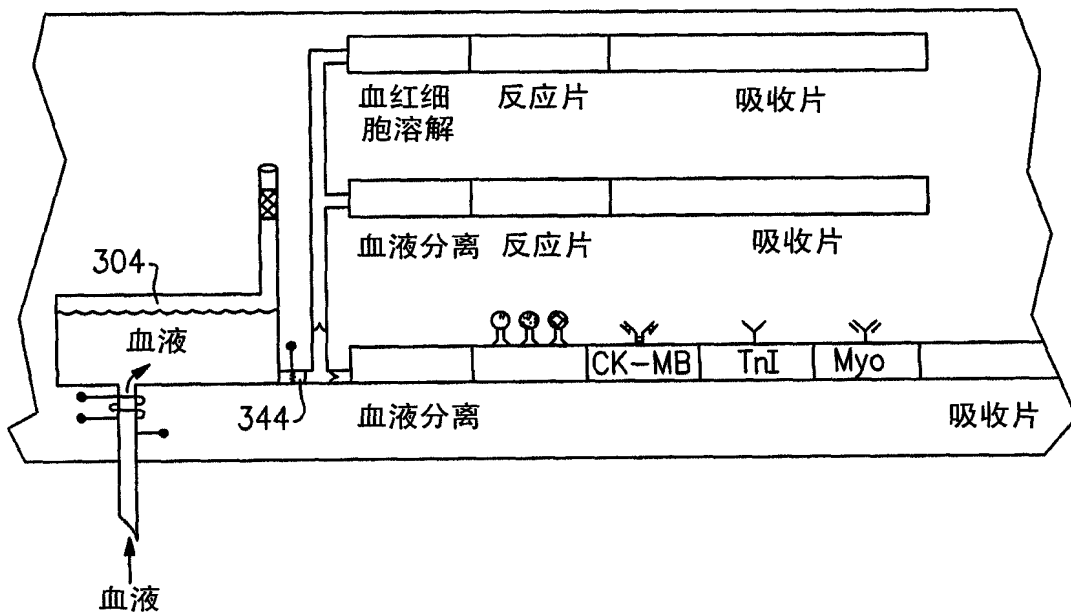


图 25B

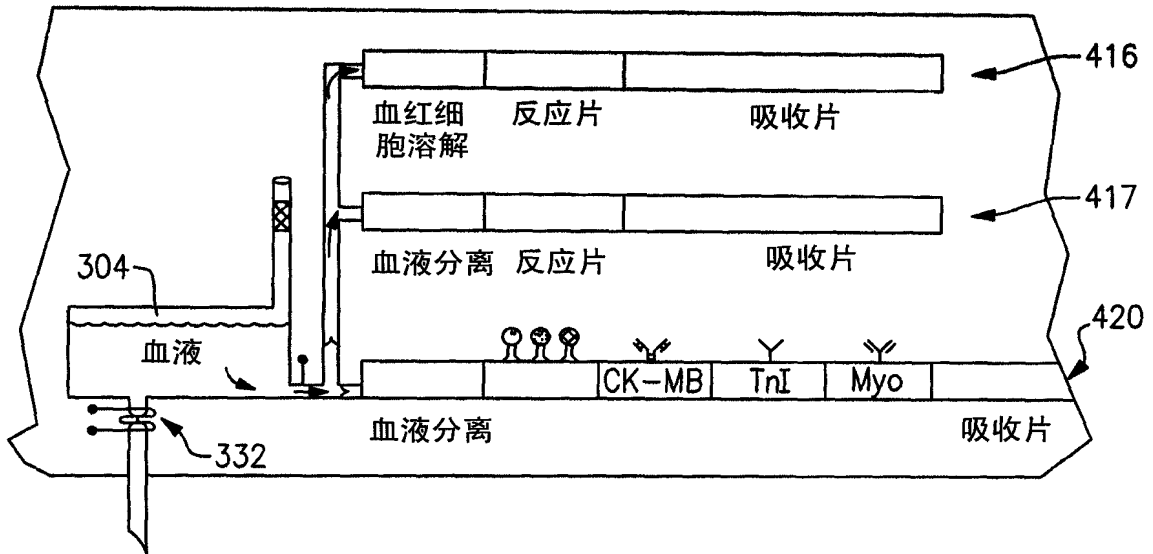


图 25C

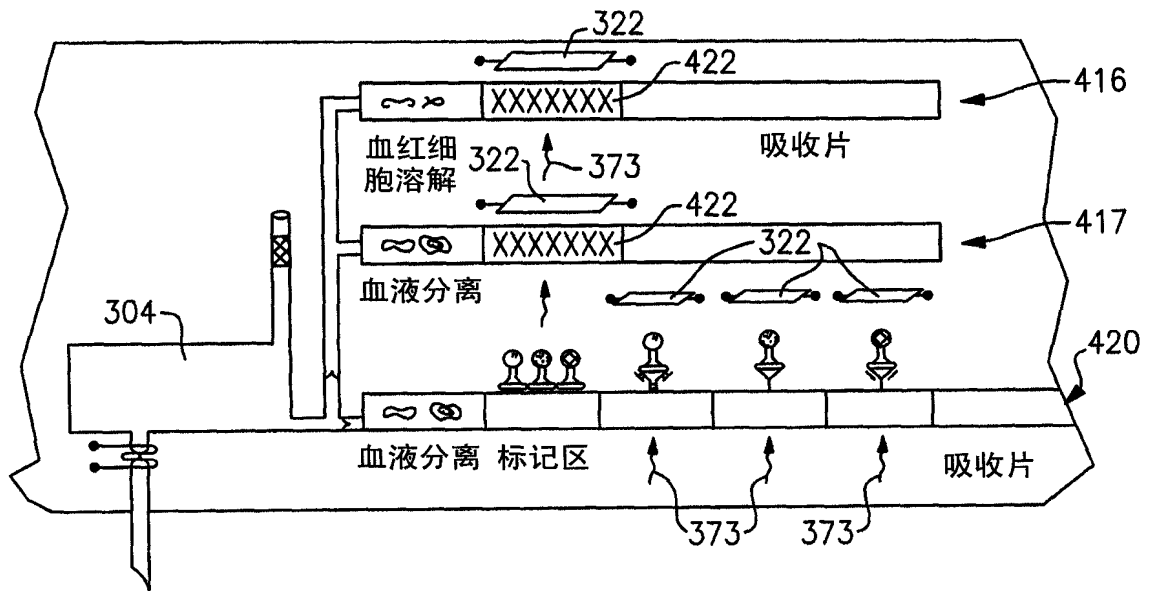


图 25D