[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 27/416 (2006.01)
G01N 27/49 (2006.01)
G01N 27/42 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680003114.5

[43] 公开日 2008 年 1 月 23 日

[11] 公开号 CN 101111761A

[22] 申请日 2006.1.25
[21] 申请号 200680003114.5
[30] 优先权
[32] 2005. 1.26 [33] US [31] 60/646,640
[86] 国际申请 PCT/CA2006/000093 2006.1.25
[87] 国际公布 WO2006/079201 英 2006.8.3
[85] 进入国家阶段日期 2007.7.25
[71] 申请人 快速实验微系统公司
地址 加拿大安大略湖
[72] 发明人 道格拉斯·I.·斯帕克斯
利亚姆·奥黑根 彼得·埃特尔
柯克·米勒 托马斯·斯蒂芬·曼

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司
代理人 张龙哺

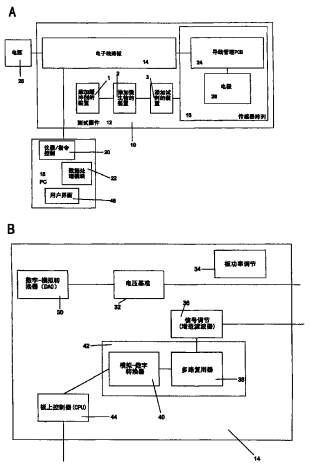
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 14 页

[54] 发明名称

获得电化学测量结果的方法、系统及设备

[57] 摘要

本发明旨在一种用于从多个生物化学或者微生物样品中高速获取电化学测量结果的设备，所述设备包括：电极构成的阵列；电压信号发生器，为所述电极构成的阵列而设置；以及用于收集的装置，从所述电极收集电化学测量结果；其中，当所述电极与所述多个生物化学或者微生物样品发生接触时，所述电压信号发生器向所述电极的每一个提供电压，以产生电化学测量结果，所述电化学测量结果由所述用于收集的装置取回。



1、一种设备，用于从多个生物化学或者微生物样品中高速获取电化学测量结果，所述设备包括：

电极构成的阵列；

电压信号发生器，为所述电极构成的阵列而设置；以及用于收集的装置，其从所述电极收集电化学测量结果；

其中，当所述电极与所述多个生物化学或者微生物样品发生接触时，所述电压信号发生器向所述电极的每一个提供电压，以产生所述电化学测量结果，所述电化学测量结果由所述用于收集的装置取回。

2、如权利要求 1 所述的设备，其中所述用于收集的装置包括：

信号调节器件，连接至所述电极的每一个，用于接收所述电化学测量结果；

一组多路复用器，用于调配所述电化学测量结果；以及

一组模拟-数字转换器，用于将所述电化学测量结果的每一个转换为等效数字信号。

3、如权利要求 2 所述的设备，其中所述电压信号发生器和所述用于收集的装置设置在电子线路板上。

4、如权利要求 2 所述的设备，其中所述信号调节器件包括增益或滤波器的至少一个。

5、如权利要求 1 所述的设备，还包括：

用于移动所述电极构成的阵列组的装置，使得所述电极与所述样品发生接触，以及使得所述电极与所述样品脱离接触。

6、如权利要求 3 所述的设备，其中所述电子线路板还包括：中央处理器（CPU），用于接收所述等效数字信号。

7、如权利要求 6 所述的设备，还包括：用于处理和分析所述等效数字信号的装置。

8、如权利要求 7 所述的设备，其中所述装置为应用软件。

9、如权利要求 8 所述的设备，其中所述应用软件存储在计算机中，所述计算机远离所述电子线路板，或者在所述电子线路板上。

10、如权利要求 1 所述的设备，还包括电源。

11、如权利要求 3 所述的设备，其中所述电子线路板还包括：板调节器件，用于监测所述电子线路板上的元件的状态和运行。

12、如权利要求 9 所述的设备，其中所述计算机还包括：

用户界面；以及

用于经由所述 CPU 向所述电子线路板提供指令的装置。

13、如权利要求 3 所述的设备，其中所述电子线路板还包括：

数字-模拟转换器，用于为各电极产生电压基准。

14、如权利要求 13 所述的设备，其中所述数字-模拟转换器还包括：反馈机构，用于校验提供给所述电极的所述电压基准与期望值匹配。

15、如权利要求 1 所述的设备，还包括：

用于在所述样品与所述电化学单元发生接触之前，向所述样品的每一个添加缓冲剂的装置。

16、如权利要求 1 所述的设备，还包括：

用于在所述样品与所述电化学单元发生接触之前，向所述样品的每一个添加微生物的装置。

17、如权利要求 1 所述的设备，还包括：

用于在所述样品与所述电化学单元发生接触之前，向所述样品的每一个添加试剂的装置。

18、一种方法，用于获取多个生物化学或者微生物样品的电化学测量结果，所述方法包括步骤：

产生基准电压；

将所述基准电压提供给多个电极；以及

在所述多个电极接触所述多个样品之后，从所述电极取回电化学测量结果。

19、如权利要求 18 所述的方法，还包括步骤：

将所述电化学测量结果转换为等效数字信号。

20、如权利要求 19 所述的方法，还包括步骤：处理所述等效数字信号。

21、如权利要求 19 所述的方法，在转换步骤之前，还包括步骤：

对所述电化学测量结果进行信号调节。

22、如权利要求 21 所述的方法，其中所述信号调节的步骤包括步骤：

对所述电化学测量结果加入增益。

23、如权利要求 21 所述的方法，其中所述信号调节的步骤包括步骤：

对所述电化学测量结果进行滤波。

24、如权利要求 19 所述的方法，在转换步骤之前，还包括步骤：

将所述电化学测量结果多路复用。

25、如权利要求 18 所述的方法，在所述产生电压的步骤之前，还包括步骤：

向所述样品添加缓冲剂；

向所述样品添加微生物；以及

向所述样品添加试剂。

26、如权利要求 25 所述的方法，在所述添加微生物的步骤之后，还包括步骤：

将所述缓冲剂、微生物以及样品的混合物保温培养。

27、如权利要求 26 所述的方法，在所述添加试剂的步骤之后，还包括步骤：

将所述缓冲剂、微生物、试剂以及样品的混合物保温培养。

获得电化学测量结果的方法、系统及设备

相关申请的交叉参考

本申请要求 2005 年 1 月 26 日提交的美国临时专利申请 No 60/646,640 的优先权，并通过参考将该临时专利申请合并于此。

技术领域

本发明涉及并行电化学测试领域。特别地，本发明在包含于不同测试格式的监测化验中得到应用，所述测试格式包括但不限于微滴定板（microtiter plate）、小型测试板以及培养皿。

背景技术

许多现有系统利用单个测量系统进行测试，而电化学技术已经应用于多个科学领域。电化学仪器相对便宜，且通常被认为是很灵敏的分析手段。虽然电化学分析方法与分光镜方法相比具有不存在色彩和混浊干扰（turbid interference）等优点，但是在科学界电化学并行测量系统并未得到广泛应用。

近年来采用了几种多通道分析系统，其中将多个自制电极经由继电器盘（relay board）或者多路复用器连接至商用稳压器。将这些电极（例如 8 个和 16 个）与现有仪器集成是为了制造连续电子分析系统。虽然各种电化学分析技术的应用例如 CV、DVPV 等等可能实现，但是这种混合结构具有限制性，包括它们的结构复杂、分析配置不便，从而导致可重复性差、存在外部噪声干扰以及电极可靠性有限。

最近在关于异类黄酮（isoflavonoid）对癌细胞的细胞毒素效应的研究中，采用了使用 96 个电极格式的电化学氧生物传感器。该系统配备有 12 个可任意布置的基底，每一个基底包括三个丝网印刷电极，用于设置在各个基底上的任意 8 个电化学单元。虽然利用测量电流的氧传感器示范了进行多个并行测量的能力，但是仍然存在严重的限制，包括：可重复性差，以及在不同测量之间再现性表现出的精度为大约 20%（RSD）。

现有技术系统的其它实例包括：

美国专利 No. 6,247,350（Tsukada 等人）描述了一种电化学传感器，能够测量 96 个测试样品中溶解的氧。该系统配备有多重稳压器，该多重稳压器连接至传感器阵列，传感器阵列包括 12 个可任意布置的基底，每一个基底包括三个丝网印刷电极，用于设置在各个基底上的任意 8 个电化学单元。可任意布置的丝网印刷微电极使用镀金工艺进行修正。

此结构的限制在于与可任意布置的电极的可变性相关的精度和可重复性。该器件已用于利用电流计来测量溶液中溶解的氧，并用于通过溶解的氧的消耗来监测微生物呼吸行为。此外，例如发生在可任意布置的基底与连接至电子元件系统的连接器之间的连接位置处的不良接触或者腐蚀现象等任何问题都会导致信号全部丢失。

美国专利 No. 6,649,402（Van der Weide 等人）描述了一种微制造多阱设备，通过测量各个阱中电极之间的电容或电阻或者这两者，就能够快速进行微生物生长化验。此发明中，能够测量电容、电阻或电感的商用仪表连接至开关/控制单元。开关/控制单元依次将仪表连接至一个选定阱的电极。虽然此发明采用双电极系统，但是由于是测量溶液中离子的迁移率，使其应用限制到狭小的分析领域，因此不被认为是受控电流技术。利用阻抗测量，仅仅能够检测溶液全部成分的变化，而不能检测出测试样品中的单个分析物或电活化粒种。

美国专利 No. 6,235,520（Malin 等人）描述了一种高产量筛选方法和设备，其测量测试样品的两个电极之间电导的变化。此设备用于监测包含在各个阱中微生物细胞的生长水平或代谢活动。提供一个小的交变 AC 电压，并且多路复用或者采样电路通过向各个阱提供短持续信号，依次询问各个微阱，测量“受激励”电极之间的电流。

美国专利 No. 5,312,590（Gunasingham）描述了一种测量电流的传感器，用于单个和多成分分析。此器件包括：多个感测元件，每一个都覆盖有完全氟化（perfluorinate）的离子交换聚合体膜（混合有氧化还原介质）；固定的酶层以及在酶层上的半透膜。该发明中提出的技术特别适用于确定生物流体中的葡萄糖和胆固醇。该器件包括四个对称排列的传感器元件，能够利用单一测试样品确定多个物种。每个传感器元件覆盖有独特的反应层，以使其响

应于特定的化学物种。

因此，希望提供一种新颖的系统、方法和器件来获得电化学测量结果（measurement）。

发明内容

本发明提供一种易用、可修改的、方便的方案，用于电化学地监测化验的仪器，特别是利用高速数据获取系统的多阱化验。

优选地，该器件用于通过双电极检测电流的方法（包括计时电流法、计时电位法以及双安培滴定法），进行溶液或者悬浮液的电化学分析。在一个实施例中，该器件允许对出现在多阱盘的阱中的48个样品并行地同时实验。该器件对浸入各个阱中的两个电极之间提供恒定电压，并测量一定时间内流过两个电极之间的电流。由电流对时间积分可得到当前的总电荷。对于计时电流法和计时电位法，两个电极用不同材料制成（例如铂、金或银），而对于双安培滴定法，两个电极用相同材料制成（例如铂、金等）。该器件可应用于化学样品成分的分析（例如抗坏血酸维生素C）、酶（例如葡糖氧化酶或过氧(化)物酶）、免疫测定或捆绑化验标签（例如维生素H化验中的维生素H过氧(化)物酶标签）、以及活细胞（微生物、植物细胞、动物细胞）。

本发明提供一种分析系统，利用低噪声、高速的连续数据获取系统，进行高可靠性、严格、准确的电化学测量。此外，坚固的传感器设计包括相同电极的阵列，能够在多次测量中保持高度可重复性。总之，本发明利用双安培分析技术（例如测量电流或电荷对时间的变化）进行分析物的测量。

本发明提供一种分析系统，利用可重复使用的传感器阵列，结合了电化学检测与同时并行测量的优点。具体而言，本发明提供高速连续数据获取系统，其测试多个多阱测试盘。此外，所述实施例同时进行端点检测和溶液中还原的或氧化的电活性物种的动力学研究。此外，电子系统分析收集的测试数据，来产生关于测试阱中各氧化还原活性化合物浓度的准确和可再现的信息。

可重复使用的传感器设计最适合于维持电化学单元与数据获取系统之间稳定、相容的电接触。本发明的坚固设计因此能够得到简单的仪器和测量条件、高灵敏度、高选择性以及高信噪比。在一个实施例中，本发明包括直

接连接至个别的可寻址电极的多层电子线路板（electronics board）。由于相关的电子元件与电化学单元紧密靠近，所以是在低噪声环境中进行可靠的数据收集。在另一实施例中，经过发展的可重复使用的传感器阵列包括但不限于：48 个电化学单元（凸钉），每一个都包括两个形状、大小相同的固体铂电极。优选地，电极嵌入不润湿的绝缘材料中，并设置在凸钉的尖端附近，从而在测量中建立最佳的电路径。三维的凸钉还设计为在流体渗入时消除气泡的形成或截留。

在本发明的一个方面，提供一种用于从多个生物化学或者微生物样品中高速获取电化学测量结果的设备，所述设备包括：电极构成的阵列；电压信号发生器，为所述电极构成的阵列而设置；以及用于收集的装置，从所述电极收集电化学测量结果；其中，当所述电极与所述多个生物化学或者微生物样品发生接触时，所述电压信号发生器向所述电极的每一个提供电压，以产生所述电化学测量结果，所述电化学测量结果由所述用于收集的装置取回。

在另一方面，提供一种获取多个生物化学或者微生物样品的电化学测量结果的方法，所述方法包括步骤：产生电压；将所述电压提供给多个电极；以及在所述多个电极接触所述多个样品之后，从所述电极取回电化学测量结果。

附图说明

通过结合附图并参照以下提供的优选实施例的详细描述，本发明的以上及其它方面、特征以及优点能够得到更好的理解，在附图中：

图1a为利用高速数据获取系统获得电化学测量结果的设备的第一实施例的示意图；

图1b为图1a中设备的电子线路板的实施例的示意图；

图2a为示出电化学测量结果的高速获取方法的第一实施例的流程图；

图2b为示出测量结果收集的实施例的流程图；

图3为容纳待测试溶液的盘（plate）的立体图；

图4为图1a中设备的传感器阵列的示意图；

图5为利用高速数据获取系统获得电化学测量结果的设备的第二实施例的前视图；

图6a为安装至所述传感器阵列的印刷电路板（PCB）和电化学单元的第一实施例的示意图；

图6b为安装至所述传感器阵列的PCB和电化学单元的第二实施例；

图7a和图7b为示出图6a中实施例的制造方法的立体图；

图8a和图8b为示出图6b中实施例的制造方法的立体图；

图9示出一个电化学单元的排列；

图9a至图9d示出电化学单元的其它实施例；

图10a至图10f示出电极末端的不同形状和大小；

图11为可重复使用的电化学单元的实施例；以及

图 12a 和图 12b 示出利用铁氰化物/亚铁氰化物氧化还原对的氧化和还原反应的数据。

具体实施方式

参照图 1a，示出用于多个生物化学或者微生物样品的电化学测量结果的高速数据获取的设备的示意图。应理解的是，该设备也可用于化学溶液的电化学测量或者用于其它的生物分析测量。设备 10 包括测试器件 12，测试器件 12 具有电子线路板 14 以及传感器阵列 16，其中电子线路板 14 包括用于接收和传输信号的硬件。图 1b 中示出电子线路板 14 的实施例的更详细示意图。测试器件 12 可包括内部电源，也可以由外部电源 28 向测试器件 12 供电。

电子线路板 14 连同传感器阵列 16 一起连接至计算机（PC）18。优选地，PC 18 包括指令传输装置（例如软件模块）20，用于向电子线路板 14 传输指令（以信号的形式）以控制设备 10 的运行，还包括数据处理装置（例如软件模块）22，用于处理从电子线路板 14 接收的数据，作为电化学测量结果。用户可经由用户界面模块 46 与 PC 18（进而与设备 10）进行交互。传感器阵列 16 包括导线管理（wire management）印刷电路板（PCB）24 和一组电极 26。

本实施例中，测试器件 12 还包括用于添加缓冲剂的装置 1、用于添加微生物的装置 2 以及用于添加试剂的装置 3。这些用于添加的装置 1、2 和 3 都是用于和样品混合，以制备用于测试的样品。应理解的是，这种处理优选为

自动操作，从而能够加快测试过程，以充分利用高速数据获取。然而应理解的是，缓冲剂、微生物以及试剂也可以手动添加，而不是如同本实施例一样自动操作。优选将传感器阵列 16 容纳在屏蔽罩中，以保护传感器阵列 16 不受电磁干扰。

参照图 1a，优选地，电子线路板 14 包括数字-模拟转换器（DAC）30（其产生固定电压或者任意电压波形），数字-模拟转换器 30 产生电压基准 32，电压基准 32 依次连接至阵列 16 的 PCB 24。优选地，DAC 30 包括反馈机构，用于校验产生的电压与期望值匹配。电压基准 32 用于向传感器阵列 16 中的所有电极 26 提供电压（或电流）。可以将提供给各单元的电压（或电流）调节至预定设置。该电压（或电流）可包括直流成分、交流成分，或者两者都包括。在此优选实施例中，向所有电极提供直流电压。电压基准 32 确保向各个电极提供稳定、准确的电压电平。

在电子线路板 14 上还设置有板功率调节系统或器件 34。系统 34 用于向电子线路板 14 的其它部分提供规则（clean）、稳定的电力。除了功率调节和调整，系统优选包括过电压保护，用于保护电子线路板 14 上的电子元件。此外，提供足够的散热片，以确保电子线路板不过热。在此优选实施例中，功率调节系统 34 包括多个调压器，以确保板上电压稳定，并维持适当电平。

信号调节装置（优选放大和/或滤波）36 也连接至传感器阵列 16，并连接至一组多路复用器（MUX）38 以及模拟-数字转换器（ADC）40，其中多路复用器 38 与模拟-数字转换器 40 可组合构成将模拟信号转换为数字信号的装置 42。在此优选实施例中，加入多路复用技术以减少 ADC 40 的数目，使得多路复用器 38 将选定的电流信号连接至其中一个 ADC 40。

信号调节装置 36 优选用于测量并处理来自传感器阵列 16 的测得的电流（或电压）信号。这可包括放大、滤波以及数字采样。在本实施例中，来自电极的电流信号被放大并由其中一个 ADC 40 以高采样率进行数字采样。虽然各个电极 26 是依次测量，但是其采样和切换与所采样的信号相比是如此之快，因此可认为测量是并行进行的。以下将更详细地说明数据获取方法。

将模拟信号转换为数字信号的装置 42 连接至板上控制器（或 CPU）44，板上控制器 44 依次连接以与 PC 18 进行通信。

对样品进行测试以获得电化学测量结果之前，打开设备 10，从而向电子

线路板 14 供电（本实施例中经由电源 28）。CPU 44 从 PC 18 的仪器控制器 20 接收指令（优选由用户经由用户界面 46 输入），然后 PC 18 将信号传输至 DAC 30，以将经由用户界面输入的电压基准参数转换为基准电压。DAC 30 产生的电压信号变成传感器阵列 16 中各个电极 26 的电压基准 32，用于电化学测量。如上所述，板功率调节系统 34 优选连续监测电子线路板 14 所有各部分的电流和电压电平，以校验所有各部分在工作。

本实施例中，PC 18 内的用户界面 46 使得用户能够确定并控制提供给传感器阵列 16 的电压，并确定获得的数据以何种格式进行处理。

当电压/模拟信号传输至传感器阵列 16 之后，传感器阵列 16 从各个电极 26 收集所需的信号以获得单独的电化学测量结果，例如电流读数，如下所述。然后电化学测量结果（以模拟形式）传输回电子线路板 14，具体而言，是传输回信号调节装置 36，信号调节装置 36 用作对接收的信号的增益和/或滤波器。然后经滤波的信号传输至一组多路复用器（MUX）38 以及模拟-数字转换器（ADC）40，然后模拟-数字转换器 40 将电化学测量结果由模拟信号转换为数字信号。本领域技术人员应理解 MUX 38 组和 ADC 40 组的操作。此外，虽然仅示出一组 MUX /ADC，应理解的是，也可以提供多组，从而能够将多个传感器阵列连接至单个电子线路板 14。

信号转换之后被传输至 CPU 44，然后 CPU 44 将测量结果（以数字形式）送至 PC 18。接收测量结果之后，PC 18 的数据处理模块 22 对测量结果进行处理，以显示用户要求的信息。优选地，显示的信息被计算作为通过电极获得的模拟电流测量结果的函数。处理数据（根据用户的指令）之后，向用户显示信息。

如图 2 所示，示出电化学测量结果的高速获取方法的第一实施例。

典型地，将待测试化学品放入盘 52 中之后（如图 3 中示意性示出）（步骤 70），优选经由开口 58 将缓冲剂添加至各个阱 56 中（步骤 72），这可以手动进行或者经由用于添加缓冲剂的装置 1 进行。一个电极 26 与一个阱 56 的组合构成一个电化学单元。应理解的是，阱的数目可大于或等于阵列 16 中电极 26 的数目。在微生物测试应用中，添加缓冲剂之后，优选将微生物添加至各个阱 56 中（步骤 74）。同样地，这可以手动进行，但优选通过用于添加微生物的装置 2 自动进行。将这两种成分添加至样品中后，优选有

一个较佳为 10 分钟的保温培养期（incubation period）来使得样品与缓冲剂以及微生物反应/暴露于缓冲剂以及微生物（步骤 76）。虽然优选为 10 分钟，但是保温培养期也可以短至 30 秒，或长至数小时。在保温培养期之后，将试剂例如亚铁氰化物添加至阱 56 中（步骤 78）。其它试剂包括：铁氰化物（六氰基高铁酸盐(III)）；二氯苯酚-靛酚（DCIP）；二茂(络)铁以及二茂(络)铁衍生物；亚甲蓝；烟鲁绿；三（二吡啶基）铁(III)；醌；或者吩嗪。当介质为醌时，具体实例包括：苯醌、萘醌、甲萘醌、蒽醌或者这些化学物质的任何替代衍生物。当介质为吩嗪时，具体实例包括：吩嗪甲基硫酸盐或者乙硫吩嗪。与试剂一起，还可以使用效应物或者效应物混合物，它们对试剂产生作用。效应物的实例包括：葡萄糖、乳酸、精氨酸、丙酮酸盐、硝酸盐、D-甘露糖、琥珀酸盐、L-色氨酸、蔗糖、D-果糖、D-半乳糖、蚁酸、L-赖氨酸、D-山梨(糖)醇、D-乳糖、β-环式糊精、α-酮戊二酸盐、柠檬酸、D-木糖、D-树胶醛醣、丙二酸、L-鼠李糖、L-鸟氨酸或者β-甘油磷酸。加入试剂后，优选有另一个保温培养期（优选为 10 分钟）来使得样品与试剂和/或效应物反应/暴露于试剂和/或效应物（步骤 80）。在以上两个保温培养期中，保温的温度优选在摄氏 20 至 50 度之间，更具体地，在摄氏 30 至 40 度之间。但是应理解的是，保温培养期可处于更高或更低的温度。根据样品性质不同，温度范围不同。

第二个保温培养期之后（步骤 80），将盘 52 插入传感器阵列 16。然后将电极 26 降入各个阱中，并将电压提供给各个电极 26。当经电极 26 将电压提供至阱中的溶液时，以预定方式从各个阱中提取电化学测量结果（例如电流）（步骤 82）（从而使得测量结果实质上并行），然后将电化学测量结果传输至电子线路板 14，从而将测量结果转换为数字信号，由 PC 18 进行处理。

图 2b 提供步骤 82 中进行的测试的一个实施例。第二个保温培养期之后，DAC 30 产生电压（步骤 200）。产生电压之后，该电压传输并提供给电极（步骤 202）。提供电压并且电极与待测溶液接触之后，通过电极获得电化学测量结果（步骤 204）。然后，这些测量结果优选由 PCB 24 收集并传输至电子线路板 14（步骤 206）。然后，优选地，例如通过对测量结果进行增益和/或滤波，对这些电化学测量结果进行信号调节（步骤 208）。然后，根据被测试样品的数目，可以对测量结果进行多路复用（步骤 210）。经多路复用

之后，测量结果从模拟信号转换为等效数字信号（步骤 212）。测量结果转换之后，将等效数字信号传输至 CPU（例如板上控制器 44 或者 CPU 18），以对电化学测量结果进行处理（步骤 214）。

应理解的是，测试时间和测试周期优选由用户确定，从而将电压提供给电极并持续预定时间。只要电压提供给传感器电极，传感器阵列 16 就继续测量各个阱中的电流，并将此信息传输至电子线路板 14。测量结束后，将盘移走，将电极清理干净和/或冲洗干净（步骤 84），以便传感器阵列 16 能用于下一组测量。在替代实施例中，电极 26 可以是一次性使用的，用完后将电极 26 移走，然后将一组新电极装入传感器阵列 16。

如上所述，在获取电化学测量结果的过程中，读数的时间间隔（测试周期）由用户经由 PC 18 的用户界面 46 来确定。

虽然所示为与测试器件 12 分离，应理解的是，PC 18 内含的各部分可以是测试器件 12 的一部分。但是，在此优选实施例中，PC 18 处于外部，因此测试器件 12 可以是便携的，并能够连接至包括必要的指令或仪器控制器 20、数据处理模块 22 以及用户界面 46 的任何 PC。

图 4 为传感器阵列 16 的示意图。如上所述，传感器阵列 16 包括 PCB 24 以及一组电极 26。本实施例中，在传感器阵列 16 的底部有一个托架 50，用于放置化验盘 52，化验盘 52 存放待测试的生物化学或微生物样品。或者，该盘可直接放置在平台上。在此图中，假定化验盘 52 已经通过了用于添加缓冲剂的装置 1、用于添加微生物的装置 2 以及用于添加试剂的装置 3，因此样品已准备好用于测试。或者，也可以在将盘 52 放置于托架 50 中之后通过自动或手动操作来添加缓冲剂、微生物以及试剂。当测试开始时，将电极 26 从较高的位置降下并与盘的阱中的溶液相接触。优选地，通过启动控制电极位置的器件例如开关 54 来实现电极的定位。或者，这也可以手动进行。

电极 26 接触样品之后，经由电子线路板 14 提供电压（通过 PCB 24）并提供给各个电极 26。提供电压之后，电极取回电化学测量结果，例如电流，然后电化学测量结果（经由 PCB 24）传输回电子线路板内的信号调节器件 36。

图 5 为获得电化学测量结果的设备的另一实施例的示意图。

设备 100 包括电子元件部 102，电子元件部 102 包括如上所述的电子线

路板（未示出）。电子元件部 102 连接至传感器阵列 104（经由电缆或连接器 105），传感器阵列 104 包括印刷电路板 106 以及一组电极 108。设置了将电极移向生物化学和/或微生物样品以及从生物化学和/或微生物样品移走的装置 109。设备 100 还包括电源 110 以及用户界面（未示出），用户界面使得用户能够与设备 100 进行交互以定义数据收集，并处理对样品进行测试所采用的参数以及电压电平（或波形）。或者，设备 100 可连接至计算机 101，计算机 101 控制设备 100 的操作（以与上述类似的方式）。优选地，传感器阵列 16 位于屏蔽罩 112 内，以保护读数不受电磁干扰。

图 6a 和图 6b 提供怎样将电极和 PCB 安装在传感器阵列内的两个实例。

图 6a 中，电极 26 与传感器阵列基底 114 一起构成单件紧凑式传感器设备。PCB 24 位于传感器阵列基底 114 内，与各电极 26 相连通，以向电极 26 提供必要的电压，并从电极 26 获得电化学测量结果。这样，由于所需要的只是简单地用新的传感器阵列基底 114 来调换现有的传感器阵列基底 114，所以当需要时就能够快速容易地更换电极 26。

图 6b 中，在传感器阵列基底 114 内各电极 26 单独连接。PCB 24 位于传感器阵列基底 114 顶部，与各电极 26 直接连接，以向电极 26 提供必要的电压，并从电极 26 获得电化学测量结果。在此实例中，当电极出现缺陷时，可以简单地更换单个电极而不需要更换整个阵列。

在以上两个实例中，电极 26 为铅笔形状的电化学单元，电化学单元包含指示电极（indicator electrode）（未示出），设计为在流体浸入期间将形成气泡的可能降至最小。虽然图 6a 和图 6b 都只示出 8 个电极，应理解的是，可提供如图 7 和图 8 所示的电极构成的阵列。在此优选实施例中，传感器阵列包括 96 个电极，但是也可以包括任何为 2 的倍数的数目（例如 8、16……128 等等）。

参照图 7a 和图 7b，提供图 6a 中所示的传感器阵列的立体图。图 7a 和图 7b 示出传感器阵列部分的组装图，传感器阵列包括紧凑式可重复使用电极阵列设计。在此实施例中，使用“模子”设计来构造紧凑式传感器阵列 16，传感器阵列 16 包括具有 48 个电极的固体块。图 7a 示出包括铅笔形状的电极 26 和 PCB 24 的传感器阵列的下视图。应理解的是，可用电子线路板来代替 PCB。

本实施例设计为对于更高温度环境下的应用（蒸发情形），或者对于腐蚀性测试样品的试验，将电极 26 与接头（lead）、或者指示电极以及 PCB 24 之间的触点可能发生的腐蚀现象尽量减少。图 7b 示出传感器阵列 16 的组装图，传感器阵列 16 包括 PCB 24 上的连接点和低阻接头 113。电极 26 的采样端是两个指示电极，优选为铂。在此配置中，电子线路板或者导线管理板 24 集成在传感器阵列基底的顶部。在电子线路板/PCB 与传感器阵列基底 114 之间可设置附加的绝缘材料例如硅层。

参照图 8a 和图 8b，提供图 6b 中所示的传感器阵列的立体图。在此实施例中，单独制造的电极 26 直接连接至电子线路板 14，或者经由导线管理板（PCB）24 间接连接。如图 8b 所示，各个电极 26 经由电极支撑 116 安装在传感器阵列基底 114 内，电极支撑 116 具有两个接头 118，优选地，接头 118 焊接在 PCB 24 上。在此实施例中，电极 26 可以单独移走和更换。此外，在同一个传感器阵列设计上对预定数目的电极可以采用不同的电极材料。此设计允许对不同的电极材料或利用不同的电极材料同时进行试验。

在不足 48 个电极的实施例中，电子线路板 14 可设置在传感器阵列 16 内，使得电极 26 与电子线路板 14 直接连接。但是，对于更高密度的传感器阵列，例如 48 个或更多个电极，优选地，数据获取电子线路板容置在单独的屏蔽罩中，导线管理板（PCB）位于传感器阵列内，用于与电子线路板通信。

图 9 示出电极实施例的更详细示意图。电极 26 包括凸钉 130、至少一个电极 132 和电极接头 134，电极接头 134 容置在传感器阵列基底 114 内。为了建立电极之间的电接触，传感器阵列 16 同时插入多个测试样品。电极设计为在测试时将形成气泡的可能降至最小。为此，仅使用不润湿的和绝缘的材料来包覆电极。图 9a 至图 9d 提供用于电极的不同的凸钉形状。所有这些凸钉形状都有助于减少或消除指示电极 132 处气泡的截留。所有上述实施例（锥形、圆盖形等等）都可用于传感器阵列的任何实施例。

图 10a 至图 10f 示出单个指示电极结构的不同形状和大小。图 10a 中，两个同样的电极以预定距离分隔位于电极的尖端附近，从而有利于最佳的电性结构。通过两个电极 132 的紧密靠近，可以维持在测量中建立的电路径。图 10a 至图 10c 示出利用不同的尖端形状和大小，三维电极设计（球形）的

应用。这种模块化的电极结构通过简单地采用电极直径增加的电化学单元，允许不同大小的电极使用同一个传感器阵列。图 10d 至图 10f 示出平面的电极设计，其中，两个电极 132 与绝缘尖端齐平。由于微气泡的产生可影响结果的准确性，所以这些电极的形状和尖端结构设计为在长时间的测量中尽量减少气泡的形成并尽量使气泡逃逸。

图 11 为电极另一实施例的示意图。在此实施例中，电极 26 包括球形的铂指示电极 140，铂指示电极 140 安装在不锈钢套筒 142 上，从而建立与铜导线接头 144 的电连接。包括指示电极、套筒以及铜导线的电极结构插入绝缘凸钉 146 的预先钻好的开口中。在替代实施例中，可省略套筒，并且导线接头 144（即电极插入绝缘凸钉处）直接连接至电子线路板或者 PCB。

图 12a 和图 12b 示出利用增加浓度的亚铁氰化物作为试剂，通过所示的传感器阵列获得的原始数据。在所示实例中，制备包含氧化还原对铁氰化物（氧化形式）和亚铁氰化物（还原形式）的溶液，并添加至 48 个阱中。当向分别包含 8 个电化学单元的各列添加增加浓度的亚铁氰化物时，铁氰化物的浓度设定为 40 mM。在测量步骤中，还原形式在阳极再次转换为氧化形式，并且所测得电流/电荷的大小与测试样品中的亚铁氰化物浓度成比例。各个电化学单元包含 250μL 的测试溶液，并且在 120 秒的时间内，在浸入各个阱的两个电极之间提供 100 mV 的恒定电压。将得到的电流对时间进行积分得到当前总电荷（参见图 12a）。在这个双电极结构中，两个指示电极都用铂制成，电极面积类似（大约 0.03cm^2）。该曲线还示出并行进行的、铁氰化物的浓度为 40 mM 时增加浓度的亚铁氰化物（5-10-20-40-60 以及 80μM）的 8 次重复测量。利用类似的实验设置，图 12b 示出计算出的平均斜率值（μC/min；对于每个浓度 n=48）或者对于更宽范围的亚铁氰化物浓度（5-50-100-200-300-400-500-1000μM）消耗的电荷（ΔQ 在 60 至 120 秒之间）。当前的传感器阵列在大小上表现出跨过三个阶的线性范围，总精度<4%RSD（n=384）。

在另一实施例中，指令控制器 20 还用于控制并监测（经由 CPU 44）电子线路板的不同操作，例如电压（或电流）的提供和/或去除。此外，作为系统监测功能的一部分，如果检测到故障，则采用适当的动作以确保不收集有缺陷的测量数据。

或者，数据处理模块 22 用于收集、存储和分析测得的数据。虽然示出为外部 PC 18 的一部分，应理解的是，模块 22 可通过板上控制器 44 执行，以取回和处理来自 ADC 40 的数据。

在另一实施例中，该设备可包括用于传感器阵列 16 与用户界面 46 之间通信的通信子系统。如图所示，用户界面 46 可在单独的计算器件上实现，该计算器件经由通信协议，例如串行、TCP/IP、无线（例如“蓝牙”）或者通用串行总线（USB），用作进一步分析的平台和界面。在此优选实施例中，采用串行通信协议。在另一实施例中，采用利用 TCP/IP 经由以太网的通信，允许在一个或更多个相连接系统之间的通信。这种结构可以扩展，以使得从远程计算机可以访问该仪器。

用户界面 46 用于连接用户、与通信子系统通信、处理和存储数据。它还允许对不同的运行参数例如采样率、运行时间、电压输出等等进行调整。

在另一实施例中，电子线路板 14 可不包括多路复用器组，因此，信号调节装置 36 直接连接至 ADC 40 组。

电极可由多种材料制成，例如金、铂、银等等以及它们的组合物。各个电极制成为三维凸起（凸钉），其设计为当与溶液发生接触时，尽快将形成气泡的可能降至最低。“气泡逃逸”设计有利于维持电极与测试溶液之间的电接触。因此，传感器阵列和其电极包括高稳定性、不润湿的绝缘材料。电极与数据获取或导线管理板之间的接触经由低阻接头例如铂或铜导线（Pt 或 Cu）而建立。此外，采用绝缘硅层和非腐蚀性材料以限制金属与金属触点之间腐蚀的发生。

应理解的是，利用双安培测量方法说明本发明的实际应用和通用性。简而言之，双安培测量方法是这样一种技术：基于两个相同的极化电极，具有仪器布局及测量条件简单、灵敏度高、选择性高、以及信噪比高的优点，这归因于施加的电势差小（通常<200mV）。

本发明的上述实施例仅用作实例。本领域技术人员可对具体实施例进行替代、修改及变型而不脱离本发明的范围，该范围由所附权利要求书唯一限定。

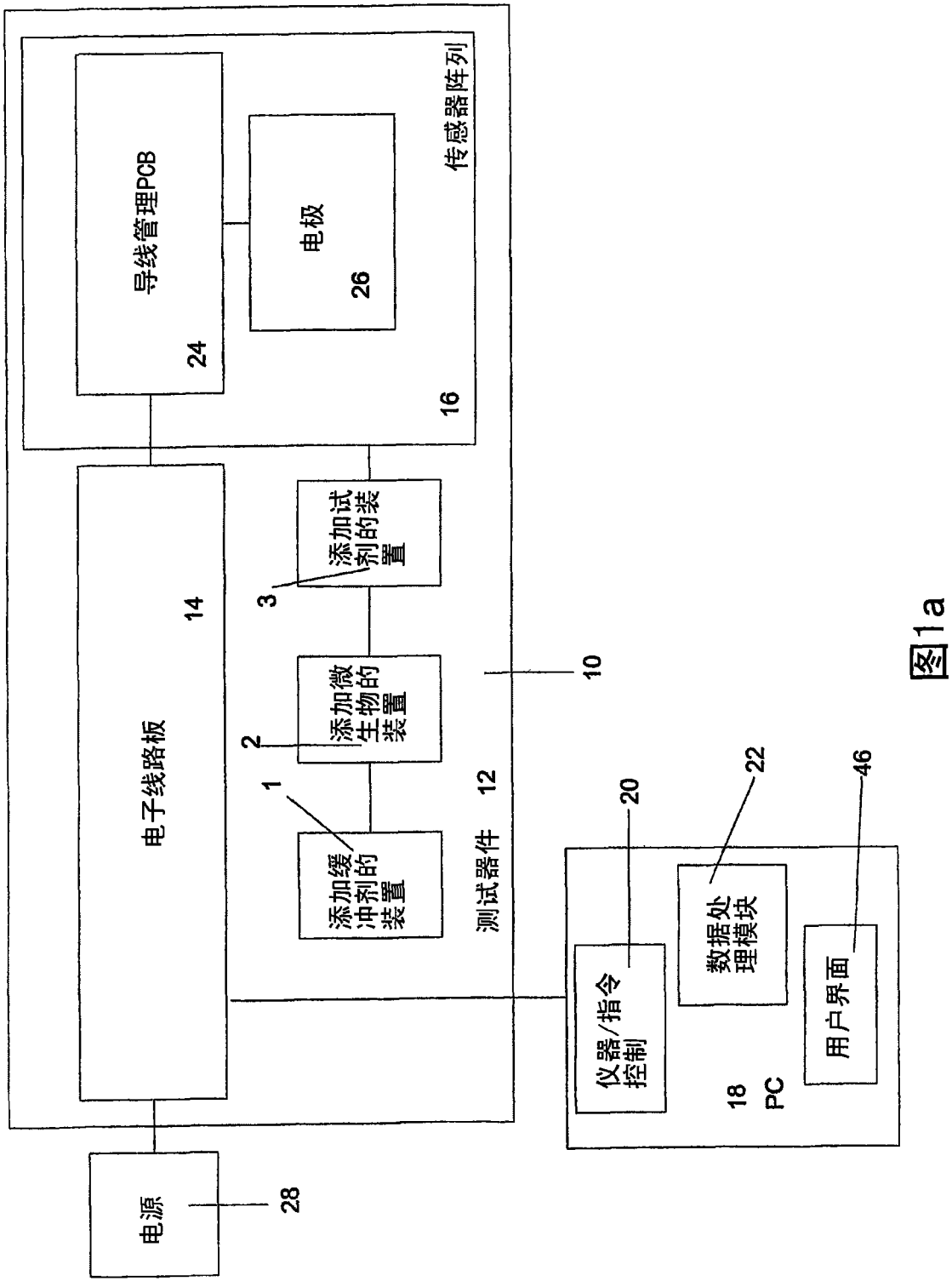

传感器阵列
导线管理PCB
24
电极
26
16
电子线路板
14
添加试剂的装置
3
添加微生物的装置
2
添加缓冲剂的装置
1
10
测试器件
12
20
22
46
仪器/指令控制
数据处理模块
用户界面
18
PC
电源
28

图1a

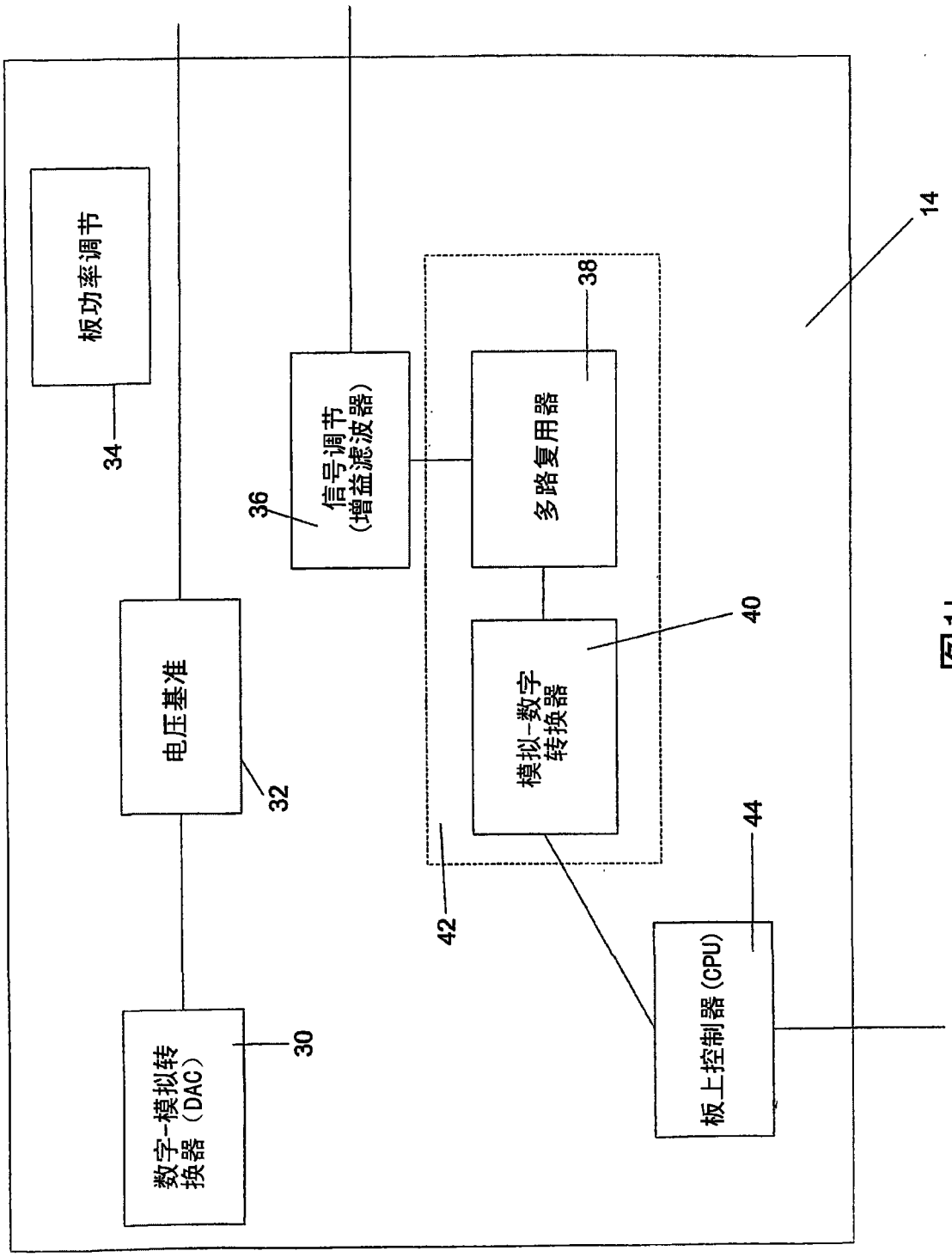

板功率调节
34
电压基准
32
数字-模拟转换器（DAC）
30
信号调节（增益滤波器）
36
多路复用器
38
模拟-数字转换器
40
42
板上控制器（CPU）
44
14

图1b

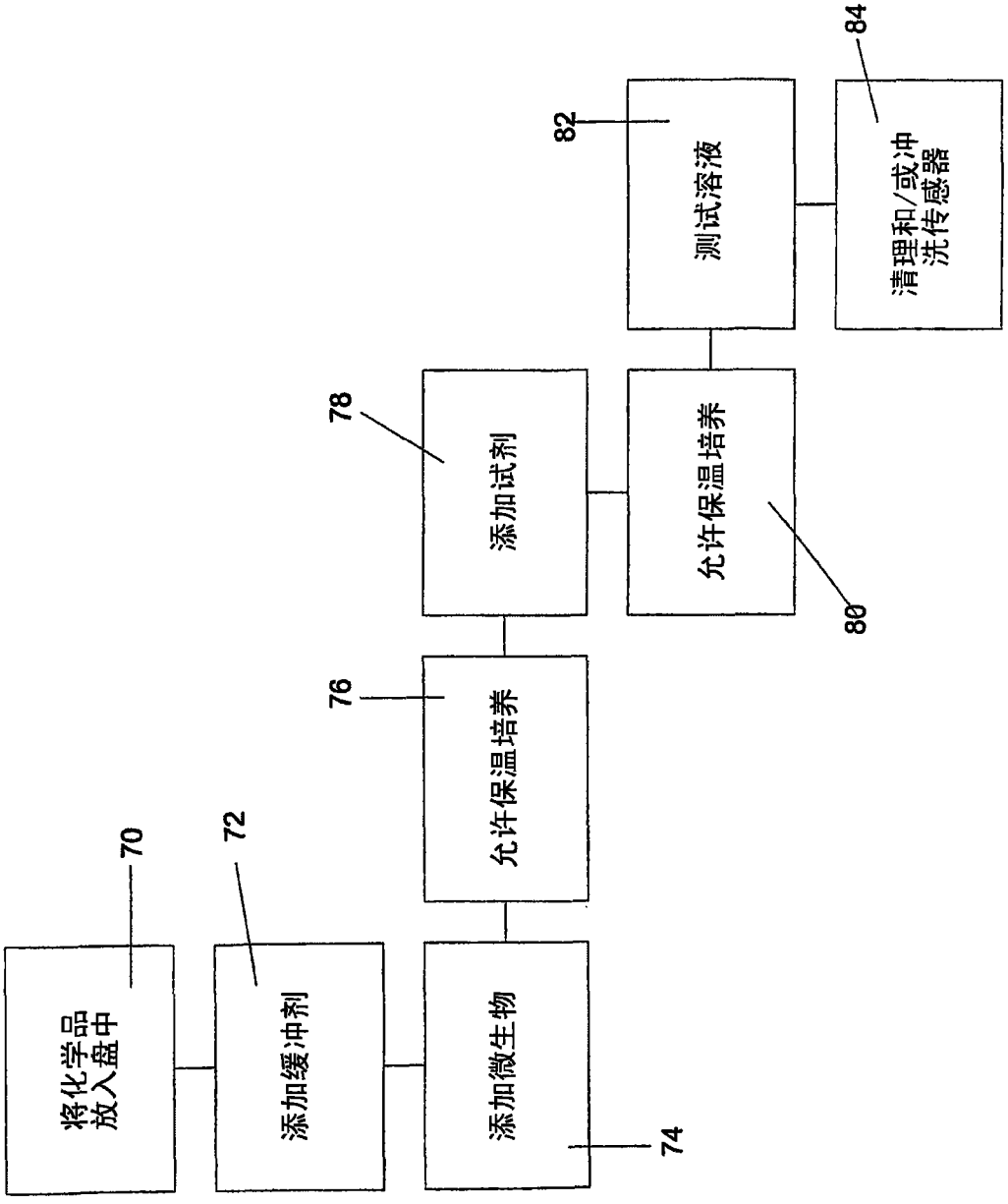

将化学品放入盘中
70
添加缓冲剂
72
添加微生物
74
允许保温培养
76
添加试剂
78
允许保温培养
80
测试溶液
82
清理和/或冲洗传感器
84

图2a

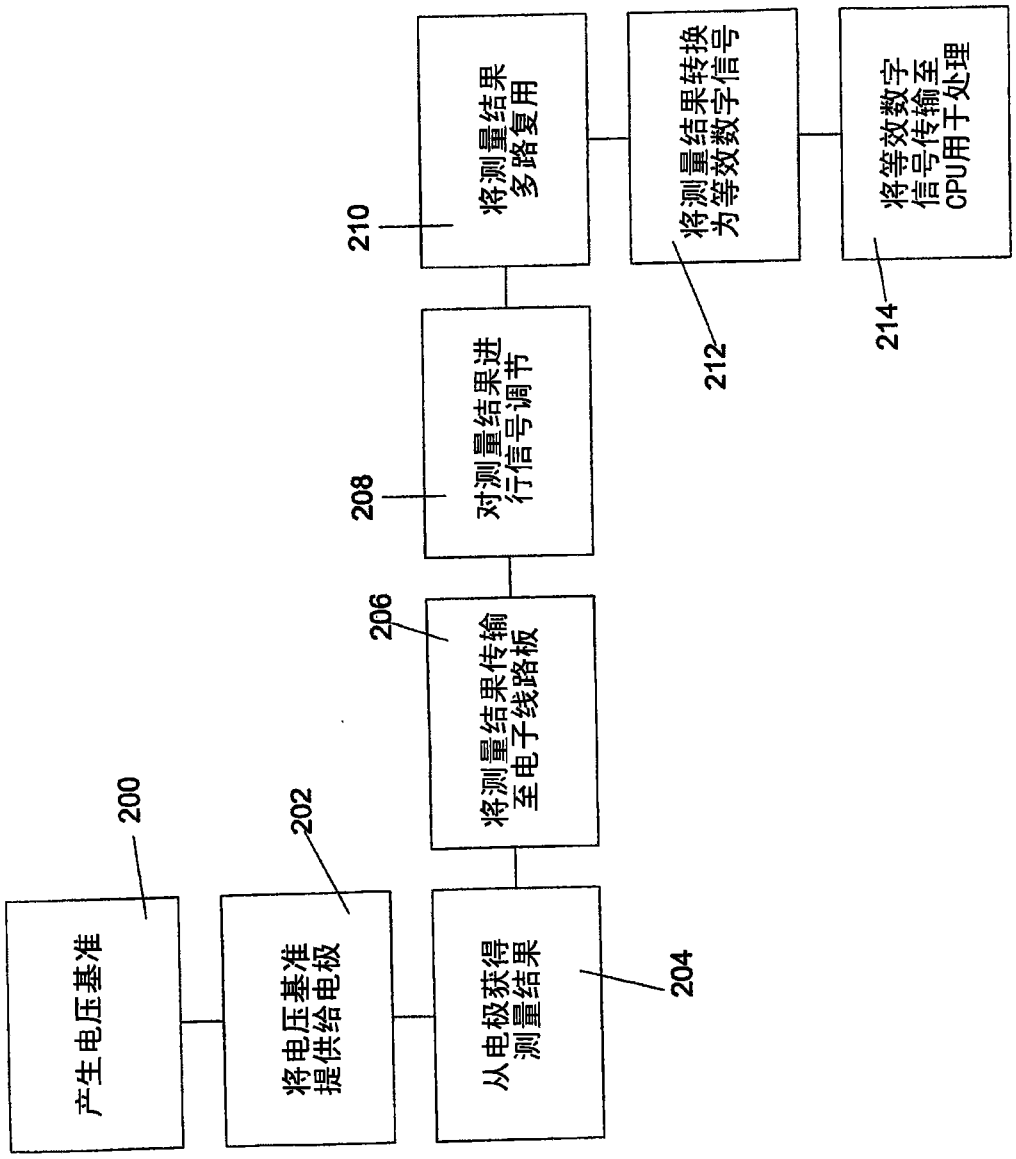

产生电压基准
200
将电压基准提供给电极
202
从电极获得测量结果
204
将测量结果传输至电子线路板
206
对测量结果进行信号调节
208
将测量结果多路复用
210
将测量结果转换为等效数字信号
212
将等效数字信号传输至CPU用于处理
214

图2b

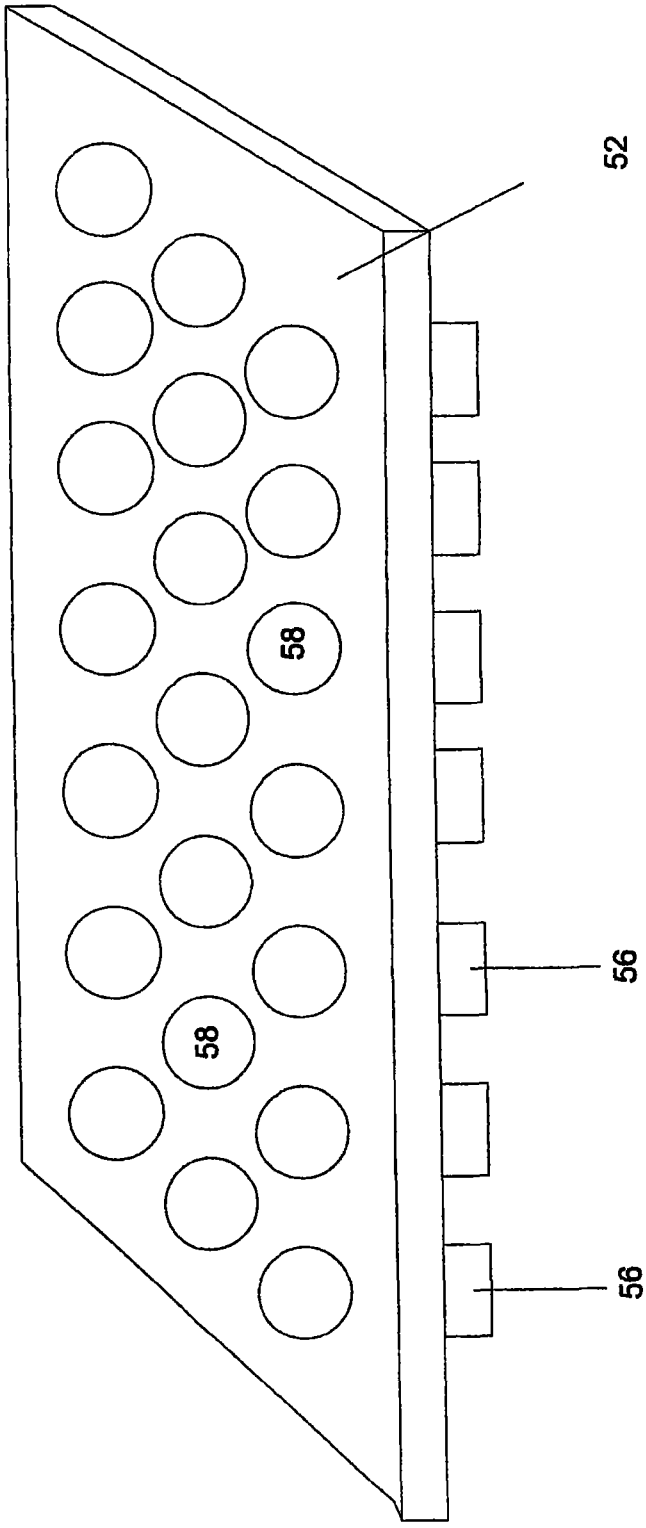


图3

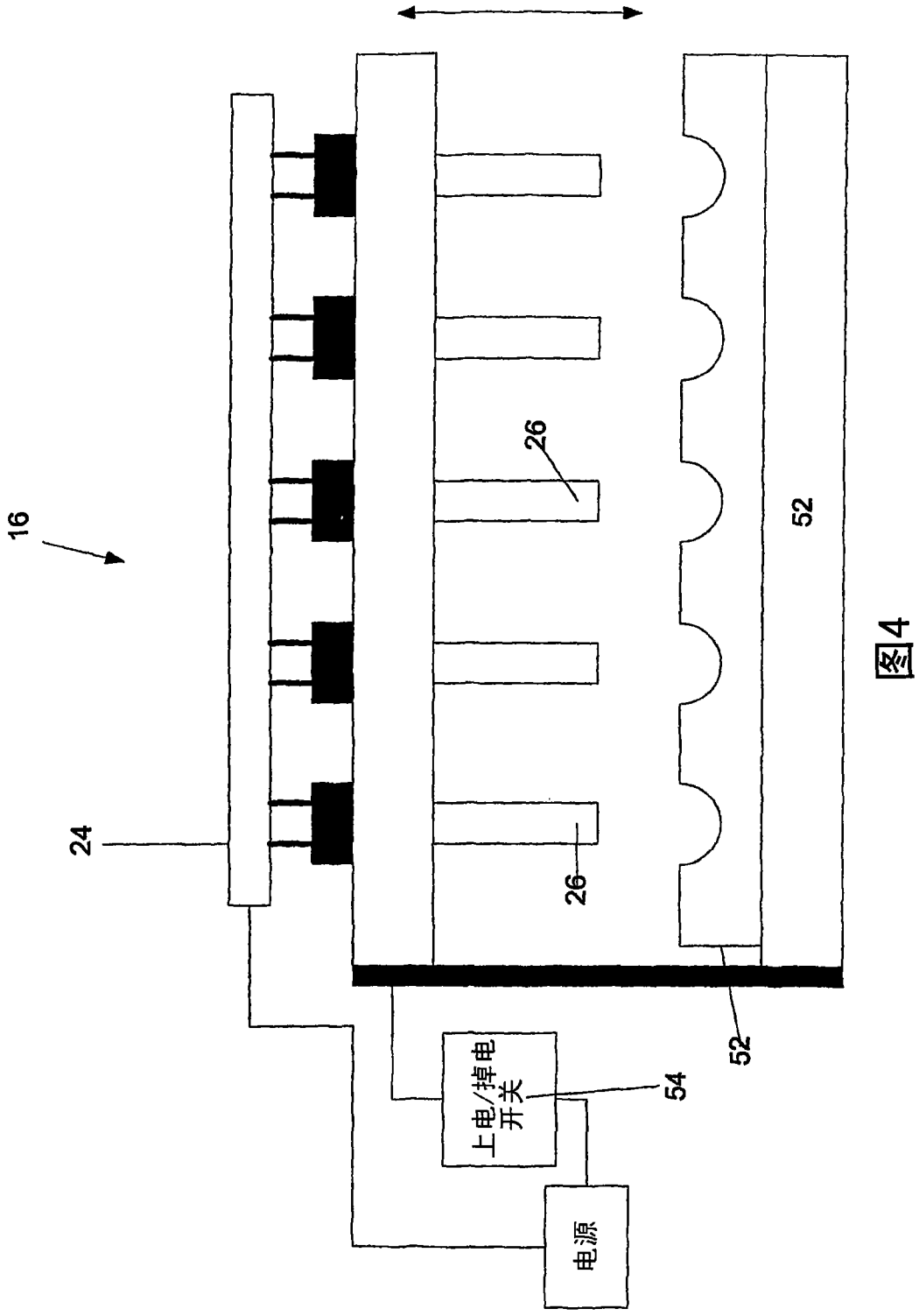


图4

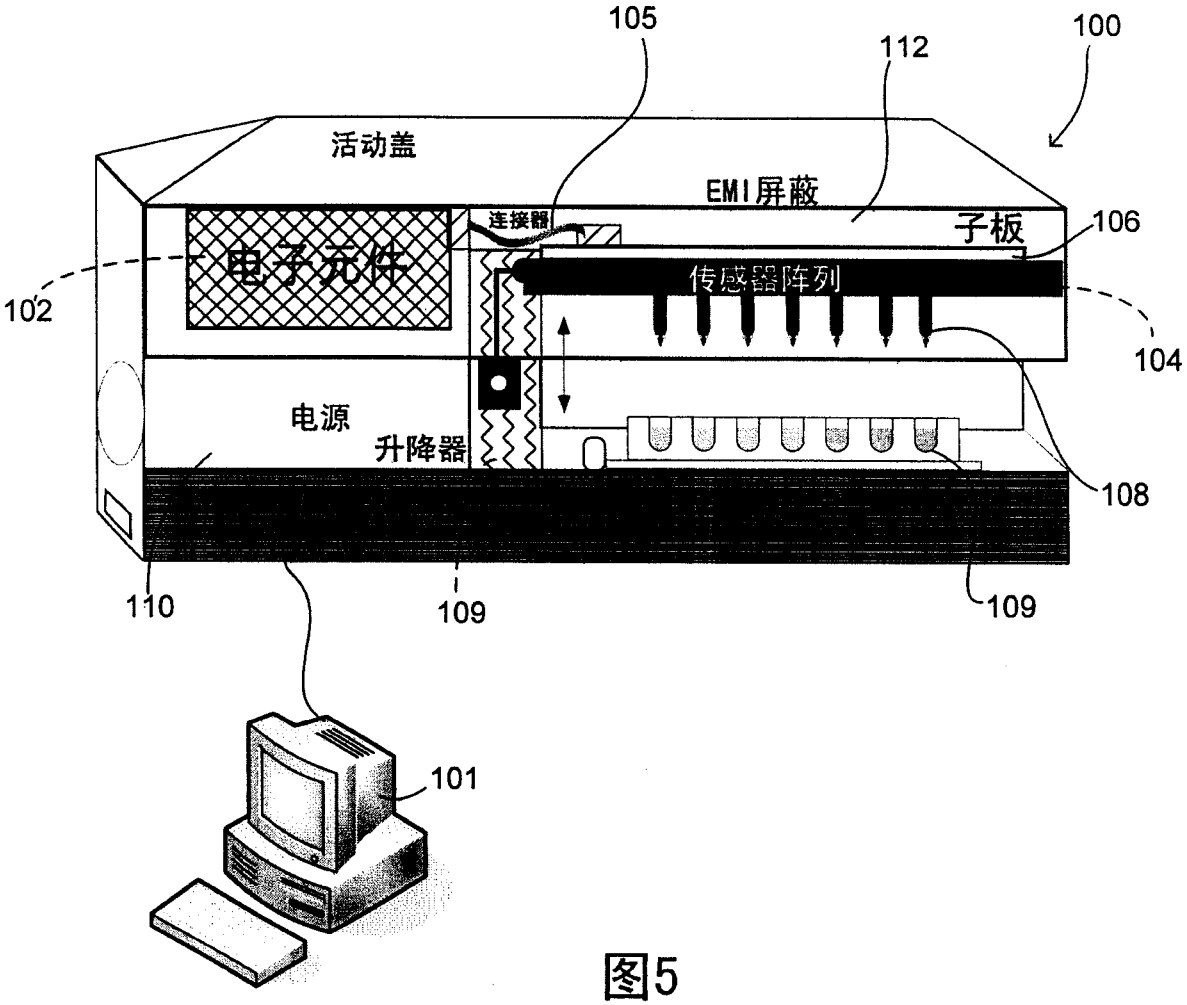

105
112
100
活动盖
EMI屏蔽
连接器
子板
106
电子元件
传感器阵列
102
104
电源
升降器
108
110
109
109
101

图5

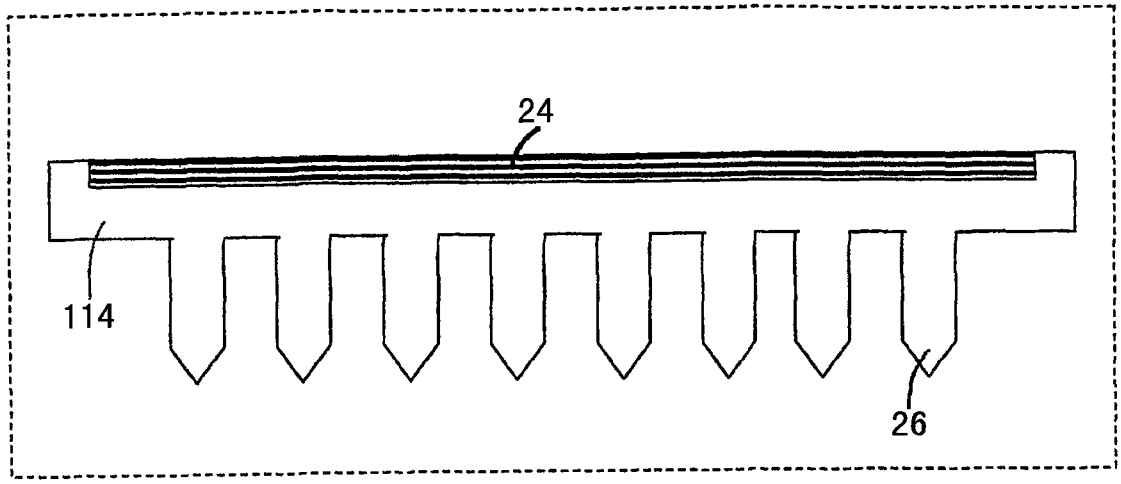


图6a

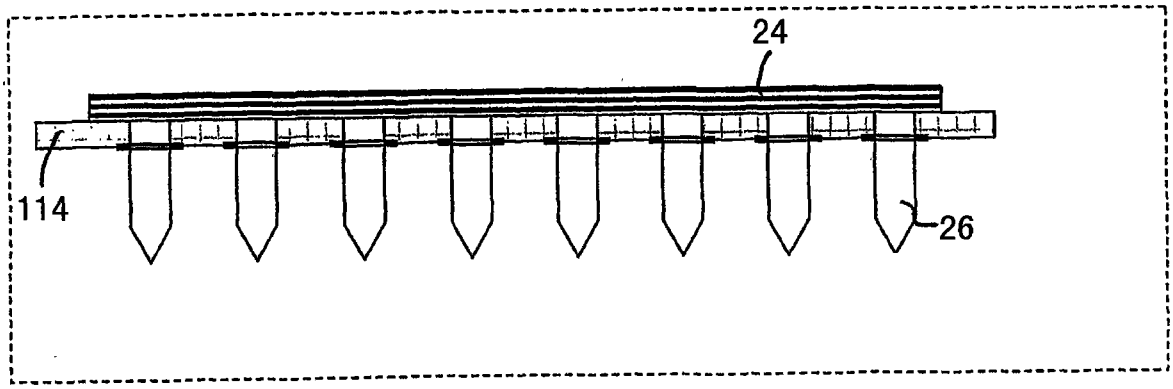


图6b

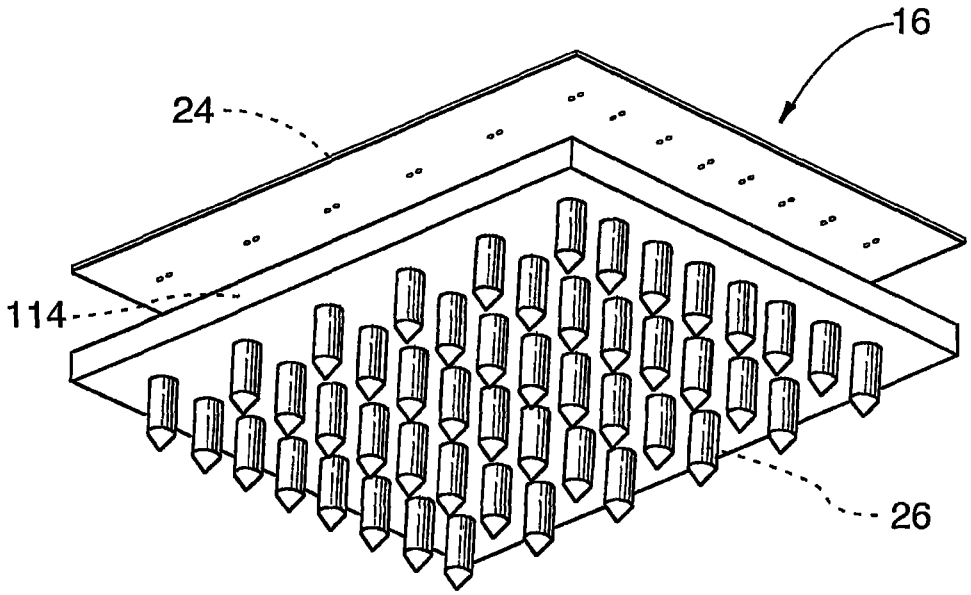


图7a

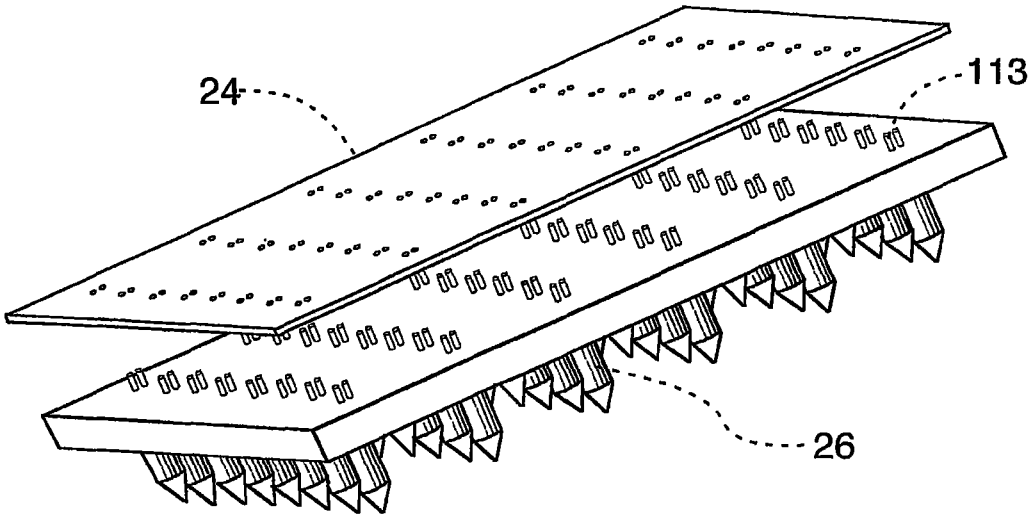


图7b

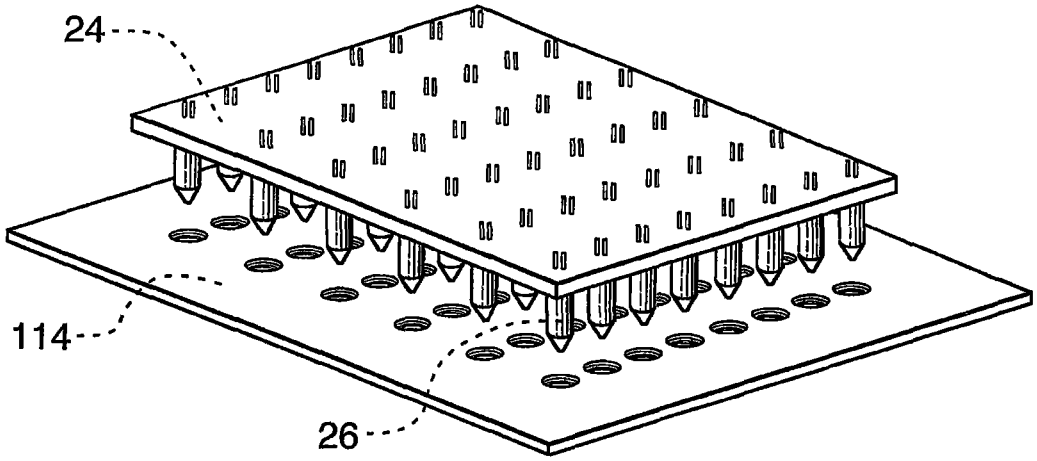


图8a

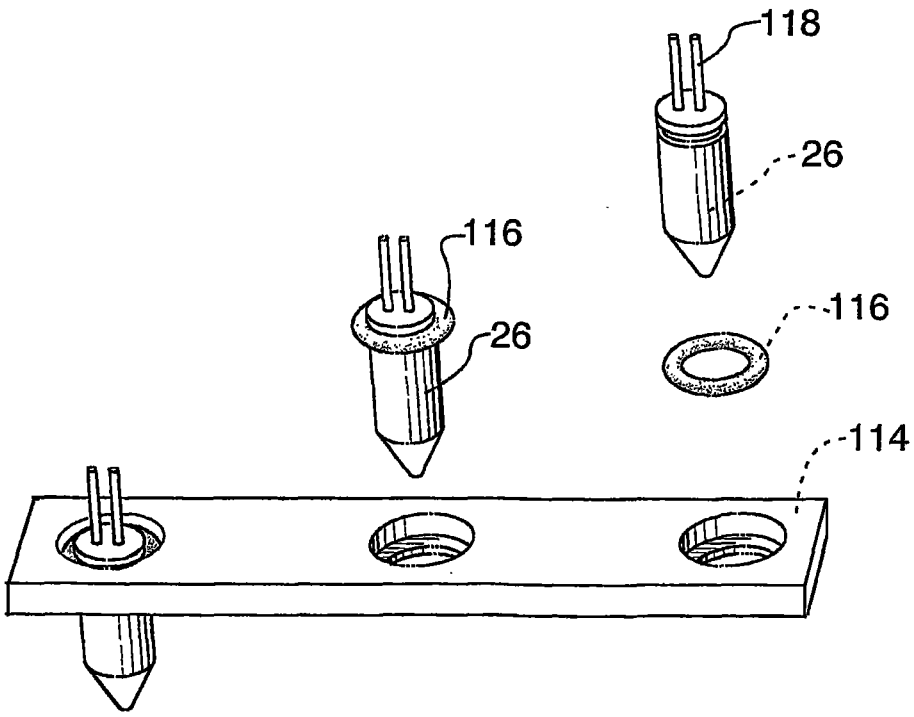


图8b

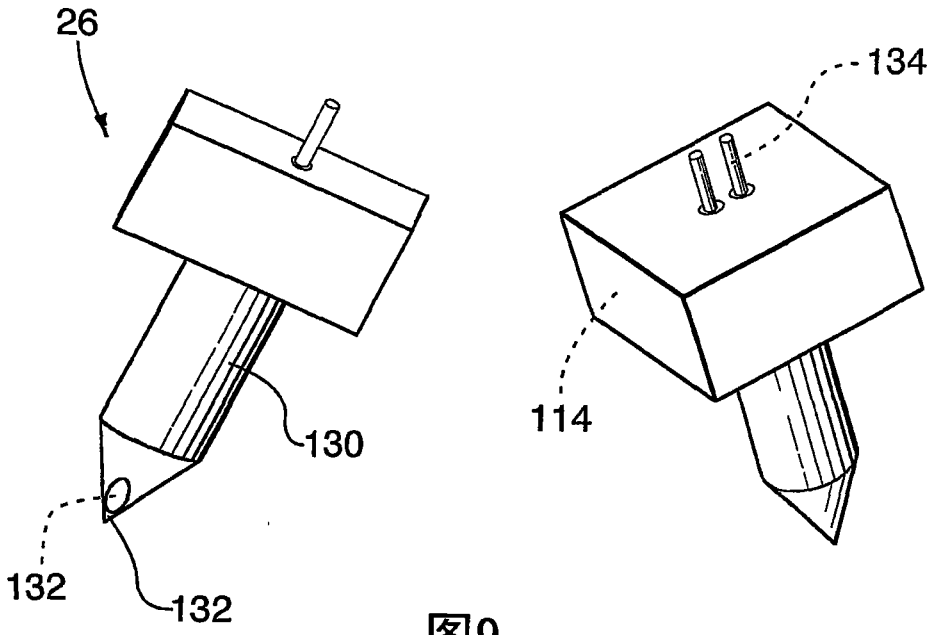


图9

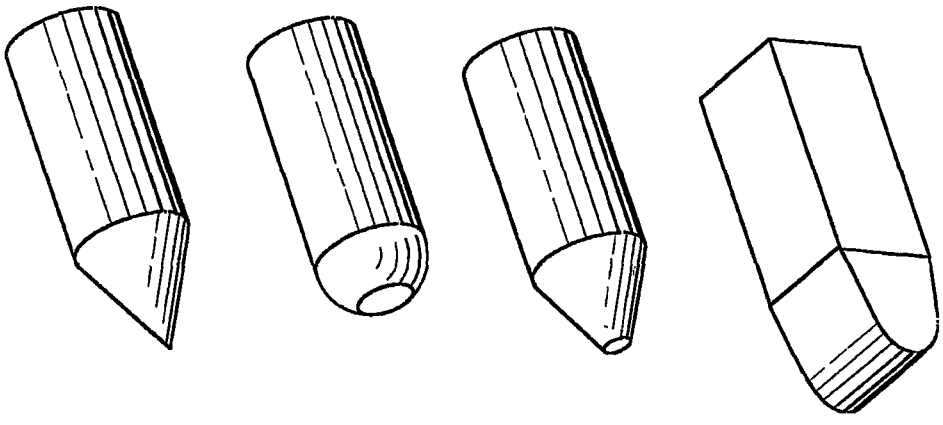


图9a 图9b 图9c 图9d

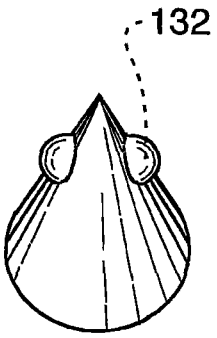


图10a

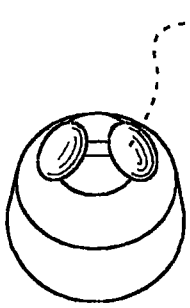


图10b

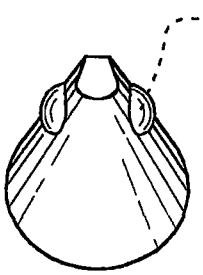


图10c

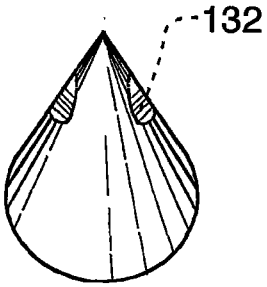


图10d

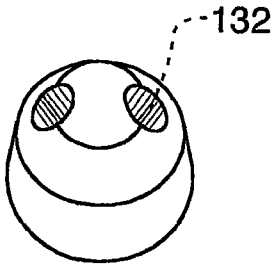


图10e

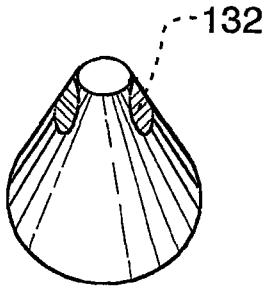


图10f

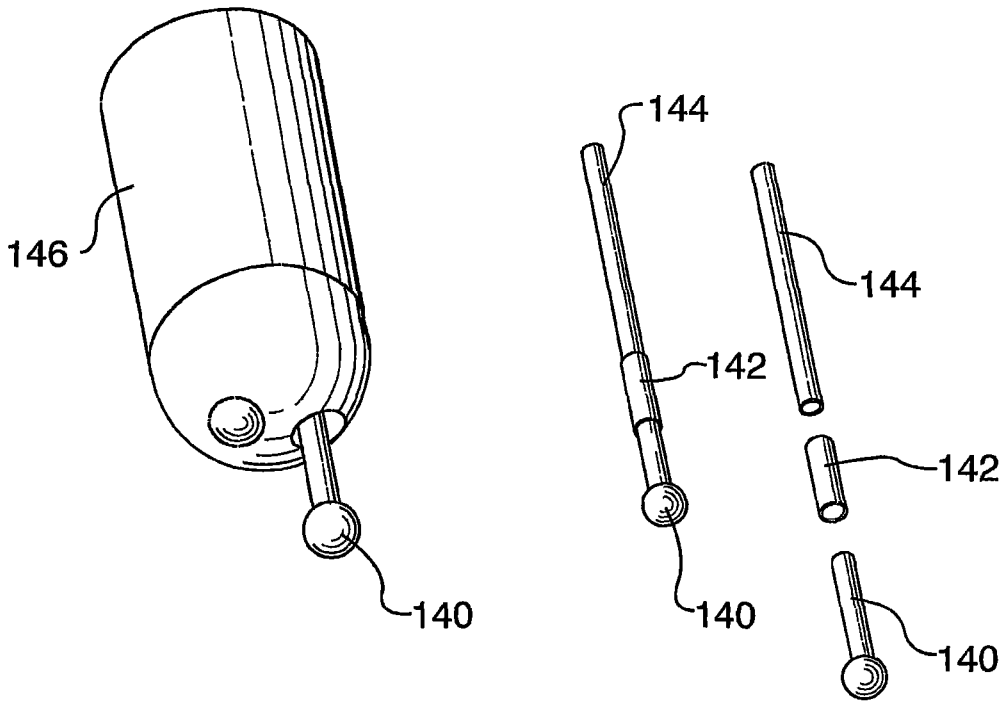


图11

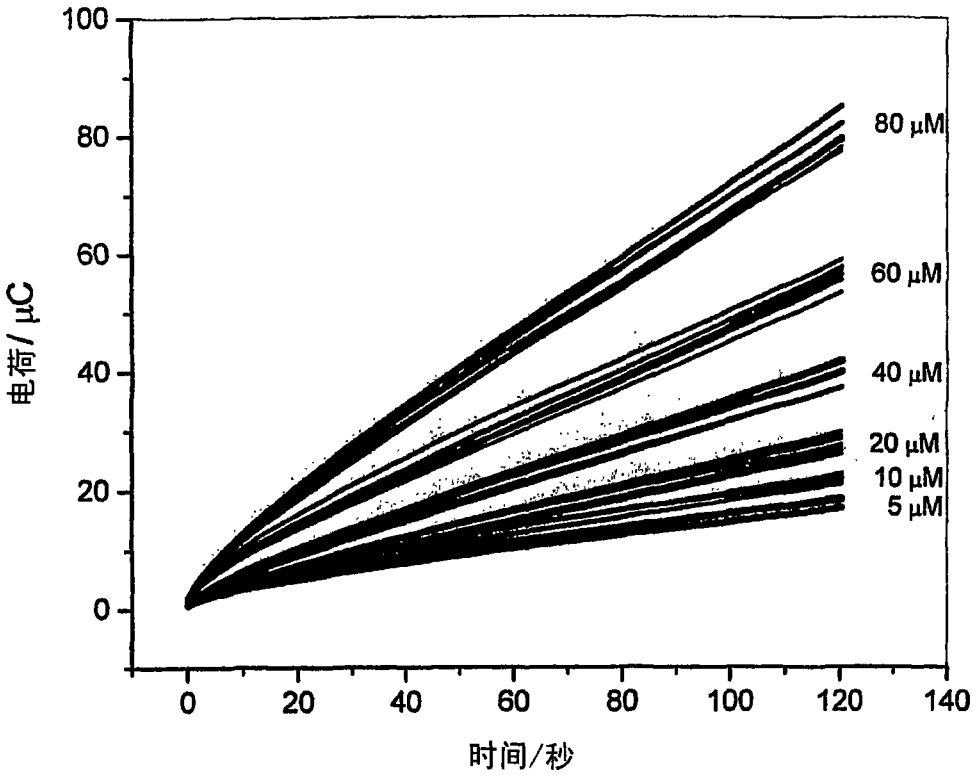

100
80
60
40
20
0
电荷/ μC
0
20
40
60
80
100
120
140
时间/秒
80 μM
60 μM
40 μM
20 μM
10 μM
5 μM

图12a

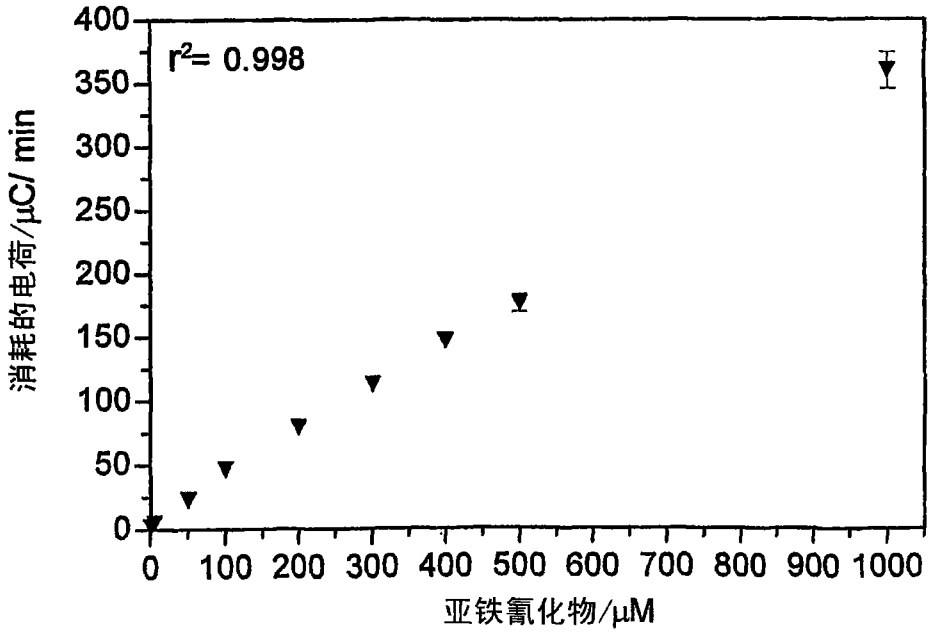

400
350
300
250
200
150
100
50
0
消耗的电荷/μC/ min
r²= 0.998
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
亚铁氰化物/μM

图12b