

1. 一种成份浓度分析仪,包括:

配置在被检者皮肤中经透皮促进处理以抽取含一定成份的组织液的抽取部位的相应位置的第一工作电极;

配置在被检者皮肤中所述抽取部位以外部位的相应位置的第二工作电极;

通过所述第一工作电极和所述第二工作电极向所述被检者皮肤通由交流电和直流电叠加的电流的电源;

用于获取所述电源向所述皮肤通交流电而产生的电信息的电信息获取装置;

根据电信息计算出所述被检者皮肤电导率的计算装置;

从保存有从被检者皮肤中所述抽取部位抽取的含一定成份的组织液的介质收容器获取所述组织液中一定成份含量的值的成份含量获取装置;及

根据有关所述一定成份含量的值和计算装置算出的所述抽取部位的电导率计算所述组织液中所述一定成份的浓度的成份浓度获取装置。

2. 根据权利要求1所述的成份浓度分析仪,其特征在于:所述经透皮促进处理的抽取部位包含微创穿孔的抽取部位。

3. 根据权利要求1所述的成份浓度分析仪,其特征在于:所述交流电的频率为100Hz以上6000Hz以下。

4. 根据权利要求1所述的成份浓度分析仪,其特征在于:所述电信息包含所述抽取部位的阻抗。

5. 根据权利要求1所述的成份浓度分析仪,其特征在于:所述一定成份包含葡萄糖。

6. 根据权利要求1所述的成份浓度分析仪,其特征在于:还具备参比电极,用于测定所述第二工作电极和所述抽取部位之间的电压。

透皮率测定方法及皮肤电导率检测仪

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种透皮率测定方法、成份浓度分析方法、透皮率测定装置及成份浓度分析装置,特别是涉及一种可以将用于保存被检者含一定成份的组织液的介质供应给介质收容器的透皮率测定方法和成份浓度分析方法以及具有保存被检者含一定成份的组织液的介质收容器的透皮率测定仪和成份浓度分析仪。

[0002] 本发明还涉及一种皮肤电导率检测装置、成份浓度分析装置、皮肤电导率检测方法和成份浓度分析方法,特别是涉及一种检测被检者皮肤电导率的皮肤电导率检测仪、用该电导率分析被检者组织液中所含一定成份的成份浓度的成份浓度分析仪、皮肤电导率检测方法及成份浓度分析方法。

背景技术：

[0003] 一直以来,人们知道有一种血糖值分析方法可以向介质收容器提供用于保存被检者含一定成份的组织液的介质(US2006029991)。还知道有一种成份浓度分析装置可以测定被检者皮肤电导率,用该电导率分析被检者组织液中所含一定成份的成份浓度(US2006029991)。

[0004] US2006029991 为了不采血而分析血糖值,用所谓的反离子电渗法从被检者皮肤抽取葡萄糖。即一方面向配置在被检者皮肤上的溶液舱内提供生理盐水作为保存葡萄糖的介质,同时通过配置在被检者皮肤上的电极向皮肤通电一定时间。这样做,由于通电形成的电位差,存在被检者组织液中的离子产生迁移。随着这种离子性物质的移动,含在组织液中的葡萄糖也移动,于是,从皮肤中抽取的含葡萄糖的组织液被保存在溶液舱内的生理盐水中。用传感器测定该溶液舱内的葡萄糖量,并用通电时间除以所得葡萄糖量,即可算出葡萄糖抽取速度。

[0005] US2006029991 为修正经皮抽取葡萄糖的抽取量,测定被检者皮肤的电导率,根据该电导率监测被检者皮肤的状态。从电导率推断与电导率有相关关系的葡萄糖的透皮率(葡萄糖渗透率),根据葡萄糖抽取速度和葡萄糖渗透率计算出被检者的血糖值。

[0006] 然而,US2006029991 由于使用生理盐水作为保存含葡萄糖的组织液的介质,电导率和葡萄糖渗透率的相关性会因生理盐水内的 Na^+ 和 Cl^- 等而减弱。因此,有难以精确地推断葡萄糖渗透率的缺陷。又由于难以精确地推断葡萄糖渗透率,带来也难以精确算出根据葡萄糖渗透率计算的血糖值的问题。

[0007] 另外,US2006029991 记述的成份浓度分析装置有配置于被检者皮肤的第一电极、第二电极、第三电极三个电极及开关电路。此开关电路可以切换三种通电模式:通过第一电极和第二电极给皮肤通一定时间直流电的第一通电模式、通过第二电极和第三电极通一定时间直流电的第二通电模式以及通过第三电极和第一电极通一定时间直流电的第三通电模式。

[0008] US2006029991 记述的装置分别根据第一通电模式、第二通电模式和第三通电模式各个通电模式所获得的第一电信息、第二电信息和第三电信息计算皮肤的电导率,再根据

该电导率计算被检者组织液中所含一定成份的成份浓度。

[0009] 然而, US2006029991 上记述的成份浓度分析装置是通过以第一通电模式、第二通电模式和第三通电模式这三个通电模式分别通电一定时间来分别获得计算皮肤电导率所需的第一电信息、第二电信息和第三电信息, 因此, 有用于计算皮肤电导率的通电时间过长的问題。同时, 也有长时间加电带来的消耗电力多的问題。由于必需有用于切换三个电极和通电模式的开关电路, 也有装置结构复杂化的问題。

发明内容:

[0010] 本发明的范围只由后附权利要求书所规定, 在任何程度上都不受这一节发明内容的陈述所限。

[0011] 本发明就是为了解决上述课题而开发的, 本发明的目的之一是提供一种能够更精确地推断一定成份的透皮率的透皮率测定方法和能够更精确地算出组织液中一定成份浓度的成份浓度分析方法。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种能够更精确地推断一定成份的透皮率的透皮率测定仪和能够更精确地算出组织液中一定成份浓度的成份浓度分析仪。

[0013] 本发明还有一个目的是提供一种耗电少、通电时间短就能计算出皮肤的电导率且装置结构可简化的皮肤电导率检测仪、成份浓度分析仪、皮肤电导率检测方法和成份浓度分析方法。

[0014] 本发明第一部分提供的透皮率测定方法包括: 介质供应步骤, 作为保存被检者含一定成份的组织液的介质向介质收容器提供低导电性介质; 配置步骤, 将介质收容器配置到被检者皮肤的抽取部位; 抽取步骤, 通过抽取部位将组织液抽取到介质收容器内的低导电性介质中; 通电步骤, 向给抽取部位加电的第一电极和给抽取部位之外的皮肤加电的第二电极之间通电; 测定步骤, 根据向第一电极和第二电极所加电力测定抽取部位的电导率。

[0015] 第一部分提供的此透皮率测定方法如上所述, 是向介质收容器提供低导电性介质作为保存被检者含一定成份的组织液的介质, 比起使用生理盐水作为上述介质, 可以改善保存在低导电性介质的一定成份对皮肤(抽取部位)的渗透率与抽取部位电导率的相关性。以此法测定抽取部位的电导率可以更精确地推断一定成份对皮肤(抽取部位)的渗透率。对此效果, 已通过后述实验得到验证。

[0016] 上述第一部分提供的透皮率测定方法最好介质收容器中的低导电性介质在开始抽取组织液时的阻抗率为 $1.67\text{k}\Omega \cdot \text{cm}$ 以上。以有这种阻抗率的低导电性介质为保存组织液的介质, 比使用阻抗率低至约 $0.054\text{k}\Omega \cdot \text{cm}$ 的生理盐水等导电性介质更能改善一定成份的透皮率与抽取部位的电导率的相关性。

[0017] 上述第一部分提供的透皮率测定方法最好低导电性介质含纯水。这种结构与使用阻抗率低至约 $0.054\text{k}\Omega \cdot \text{cm}$ 的生理盐水等导电性介质相比, 实际上用非导电的纯水可以大幅度改善一定成份对皮肤(抽取部位)的渗透率与抽取部位电导率的相关性。

[0018] 上述第一部分提供的透皮率测定方法最好抽取部位是被检者皮肤中经过透皮促进处理的皮肤。这种结构可以更易于通过经透皮促进处理的抽取部位将组织液抽取到介质收容器内的低导电性介质中。

[0019] 本发明第二部分提供的成份浓度分析方法包括: 介质供应步骤, 作为保存被检者

含一定成份的组织液的介质向介质收容器提供低导电性介质；配置步骤，将介质收容器配置到被检者皮肤的抽取部位；抽取步骤，通过抽取部位将组织液抽取到介质收容器内的低导电性介质中；通电步骤，向给抽取部位加电的第一电极和给抽取部位之外的皮肤加电的第二电极之间通电；测定步骤，测定通过抽取部位抽取到低导电性介质中的组织液所含一定成份的含量相应值；根据向第一电极和第二电极加电的通电结果及一定成份的含量对应值的测定结果，算出组织液中一定成份的浓度。

[0020] 本发明第二部分提供的成份浓度分析方法如上所述，是向介质收容器提供低导电性介质作为保存被检者含一定成份的组织液的介质，比起使用生理盐水作为上述介质，可以根据向第一电极和第二电极加电的通电结果更精确地推断保存在低导电性介质的一定成份对皮肤（抽取部位）的渗透率。而且，根据向第一电极和第二电极加电的通电结果及一定成份的含量对应值的测定结果计算组织液中一定成份的浓度，可以根据由于使用低导电性介质而更精确地求出的一定成份对皮肤（抽取部位）的渗透率来计算组织液中一定成份的浓度。因此，计算出的组织液中一定成份的浓度也能够更精确。

[0021] 在上述第二部分提供的成份浓度分析方法中，计算组织液中一定成份的浓度的步骤也可包含：根据向第一电极和第二电极加电的通电结果测定抽取部位电导率的步骤。

[0022] 此时，测定电导率的步骤最好在向低导电性介质中抽取组织液步骤之后，在低导电性介质中的离子在低导电性介质中实际上处于均质状态下测定电导率。这种结构比抽取组织液后 Na^+ 等离子尚在低导电性介质中局部分布的状态下马上测定电导率能够更精确地测定电导率。由此可以更精确地计算出组织液中一定成份的浓度。

[0023] 在上述第二部分提供的成份浓度分析方法中，一定成份也可含葡萄糖。

[0024] 本发明第三部分提供的透皮率测定仪包括：装配在被检者皮肤的抽取部位、用于收容保存被检者含一定成份的组织液的低导电性介质的介质收容器；向抽取部位加电的第一电极；向被检者皮肤抽取部位以外的第一部位加电的第二电极；向第一电极和第二电极加电的电源以及通过电源向第一电极和第二电极加电来测定抽取部位电导率的电导率检测器。

[0025] 第三部分提供的此透皮率测定仪如上所述，设置有收容保存被检者含一定成份的组织液的低导电性介质的介质收容器，比在介质收容器收容生理盐水能够改善保存在低导电性介质中的一定成份对皮肤（抽取部位）的渗透率与抽取部位电导率之间的相关性。这样，通过测定抽取部位的电导率即可更精确地推断出一定成份对皮肤（抽取部位）的渗透率。

[0026] 在上述第三部分提供的透皮率测定仪中，最好是电源可在第一电极和第二电极之间加交流电，电导率检测器可根据电源加于第一电极和第二电极之间的交流电的通电结果测定抽取部位的电导率。如此结构可以通过仅在第一电极和第二电极之间加交流电即实现以较简单的结构，在比较短的测定时间内测定抽取部位的电导率。

[0027] 在上述第三部分提供的透皮率测定仪中，最好还具备向被检者皮肤的抽取部位以外的第二部位加电的第三电极，电源可在第一电极和第二电极之间、第一电极和第三电极之间、第二电极和第三电极之间加直流电，电导率检测器可根据电源加于第一电极和第二电极之间、第一电极和第三电极之间、第二电极和第三电极之间的直流电的通电结果测定抽取部位的电导率。如此结构比交流电测定电导率能够更稳定地测定抽取部位的电导率。

[0028] 在上述第三部分提供的透皮率测定仪中,最好介质收容器中有使低导电性介质中的离子在低导电性介质中均质化的均质化装置。如此结构可以通过均质化装置使低导电性介质中的离子在组织液抽取后很快从离子局部分布在低导电介质中的状态变为作为测定电导率时的状态较为理想的低导电性介质中的离子在低导电性介质中均质化的状态。如此可以迅速开始电导率的测定。

[0029] 本发明第四部分提供的成份浓度分析仪包括:装配在被检者皮肤的抽取部位、用于收容保存被检者含一定成份的组织液的低导电性介质的介质收容器;向抽取部位加电的第一电极;向被检者皮肤抽取部位以外的皮肤加电的第二电极;向第一电极和第二电极供电的电源;通过电源向第一电极和第二电极供电来测定通电结果的通电结果检测器件;测定从抽取部位抽取到作为介质供应给介质收容器的低导电性介质中的组织液中所含一定成份的含量对应值的成份含量检测器件及根据通电结果和一定成份的含量对应值计算组织液中一定成份浓度的分析装置。

[0030] 第四部分提供的此成份浓度分析仪如上所述,设置有收容保存被检者含一定成份的组织液的低导电性介质的介质收容器,比在介质收容器盛放生理盐水更能够改善保存在低导电性介质中的一些成份对皮肤(抽取部位)的渗透率与通电结果之间的相关性。这样,通过通电结果可更精确地推断出一定成份对皮肤(抽取部位)的渗透率。根据通电结果及一定成份的含量对应值计算组织液中一定成份的浓度,可以根据因使用低导电性介质而更精确地求出的一些成份对皮肤(抽取部位)的渗透率来计算组织液中一定成份的浓度。因此,能够更精确地计算出组织液中一定成份的浓度。

[0031] 在上述第四部分提供的成份浓度分析仪中,通电结果检测器件也可根据电源向第一电极和第二电极供电的通电结果测定抽取部位的电导率。

[0032] 上述第四部分提供的成份浓度分析仪可以包括含有介质收容器和第一电极的抽取用盒及包括用于装配抽取用盒的抽取盒装配器、第二电极、电源、通电结果检测器件、成份含量检测器件和分析装置在内的主体装置两部分。

[0033] 上述第四部分提供的成份浓度分析仪还可以包括含有介质收容器和第一电极的抽取用盒、包括用于装配抽取用盒的第一抽取盒装配器、第二电极、电源和通电结果检测器件在内的主体装置及含有装配抽取用盒的第二抽取盒装配器、成份含量检测器件和分析装置的测定装置三部分。

[0034] 上述第四部分提供的成份浓度分析仪最好介质收容器为条状,并与抽取部位相对,且条状介质收容器有 $500\mu\text{m}$ 以下的厚度。这种结构可以缩小介质收容器的容积,比容积大的待机时间略短,因此,可以使离子由局部分布在第一电极旁的组织液抽取刚结束的状态转为均匀扩散在介质收容器的状态。这样,可迅速开始向第一电极和第二电极加电,取得通电结果。

[0035] 本发明第五部分提供的皮肤电导率检测仪包括:配置在被检者皮肤中经透皮促进处理以便抽取含一定成份的组织液的抽取部位相应位置的第一工作电极;配置在被检者皮肤抽取部位以外部位的相应位置的第二工作电极;通过第一工作电极和第二工作电极向被检者皮肤提供交流电的电源;获取电源向皮肤施以交流电而产生的电信息的电信息获取装置以及根据电信息计算出被检者皮肤电导率的计算装置。

[0036] 本发明第五部分提供的皮肤电导率检测仪如上所述,由于设有通过第一工作电极

和第二工作电极向被检者皮肤通交流电的电源和获取电源向皮肤通交流电后产生的电信息的电信息获取装置,可以用两个电极(第一工作电极和第二工作电极)通过电信息获取装置取得皮肤(抽取部位和抽取部位以外部位)的电信息。可以通过计算装置根据电信息获取装置取得的电信息计算出被检者皮肤的电导率。由于如此通过向二个电极通交流电即可算出皮肤的电导率,可以比用三个电极以三种通电模式分别加直流电一定时间更快地算出皮肤电导率。又由于通过短时间通交流电即可算出电导率,因此可以比长时间通直流电节约耗电量。由于仅用二个电极即可算出电导率,且无需设置切换通电模式用的开关电路,从而得以简化仪器的结构。

[0037] 上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪最好还有保存组织液的介质收容器,电源可以通过第一工作电极和第二工作电极向抽取部位加直流电。这种结构可以通过加直流电电流(电压)使组织液移动,从而得以将含一定成份的组织液从抽取部位移动到介质收容器。这样即可将含一定成份的组织液保存在介质收容器中。

[0038] 此时,最好电源可以叠加交流电和直流电。这种结构可以用交流电获取计算皮肤电导率用的电信息,同时用直流电抽取组织液。以此可以缩短组织液抽取操作和电导率测定操作的合计时间。

[0039] 在上述电源可叠加交流电和直流电的结构中,介质收容器也可含有保存组织液的保存物。

[0040] 在上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪中,经透皮促进处理的抽取部位最好包括微创穿孔的抽取部位。这样,通过在抽取部位微创穿孔,可以很容易地从抽取部位抽取含一定成份的组织液。

[0041] 在上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪中,最好交流电的频率在 100Hz 以上 6000Hz 以下。在此频率范围内,选择适当的频率,即可以 10% 以内的误差测定皮肤电导率。即,将电源所加电流的频率数设定为 100Hz 以上比频率数设定为 100Hz 以下可以减少测定结果中抽取部位以外部位的影响。另一方面,如果将频率数设定得大于 6000Hz,则抽取部位本身给予测定结果造成的误差就会增大。关于这些已由后述实验得到验证。

[0042] 在上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪中,最好皮肤电导率包括抽取部位的电导率。这样,可以监测含有一定成份的组织液抽取部位的状态。以此可以在想知道保存在介质收容器中的组织液的浓度时,通过抽取部位的电导率修正从抽取部位抽取的组织液浓度。如此可以计算出更准确的组织液浓度。

[0043] 在上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪中,最好电信息包括抽取部位的阻抗。这样的话,就可以通过计算电信息获取装置获得的抽取部位的阻抗倒数得到抽取部位的电导率。

[0044] 上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪中一定成份也可包含葡萄糖。

[0045] 上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪最好还有用于测定第二工作电极和抽取部位之间电压的参比电极。如此结构可以在不含介质收容器的阻抗和第一工作电极的阻抗等造成的误差值的情况下测量第二工作电极和抽取部位之间的电压(电信息)。如此可以更准确地获得皮肤(抽取部位和抽取部位以外部位)的电导率。

[0046] 本发明第六部分提供的成份浓度分析仪包括:配置在被检者皮肤中经透皮促进处理用于抽取含一定成份的组织液的抽取部位相应位置的第一工作电极;配置在被检者皮肤

中抽取部位以外部位的相应位置的第二工作电极 ; 通过第一工作电极和第二工作电极向被检者皮肤施加交流电的电源 ; 获取电源向皮肤施以交流电而产生的电信息的电信息获取装置 ; 根据电信息计算出被检者皮肤电导率的计算装置 ; 从保存有通过被检者皮肤抽取部位抽取的含一定成份的组织液的介质收容器获取有关组织液中一定成份含量的值的成份含量获取装置 ; 根据有关一定成份含量的值和计算装置算出的抽取部位电导率计算组织液中一定成份的浓度的成份浓度获取装置。

[0047] 第六部分提供的此成份浓度分析仪如上所述, 在上述第五部分提供的皮肤电导率检测仪基础上, 再配置上保存有从抽取部位抽取的含一定成份的组织液的介质收容器、获取有关组织液中一定成份含量的值的成份含量获取装置及根据有关一定成份含量的值和计算装置算出的抽取部位电导率计算组织液中一定成份浓度的成份浓度获取装置, 即可根据上述第五部分提供的电导率测定仪获取的抽取部位电导率和成份含量获取装置获取的有关一定成份含量的值, 计算出组织液中一定成份的浓度。

[0048] 本发明第七部分提供的皮肤电导率测定方法包括 : 透皮促进步骤, 对被检者皮肤的抽取部位施以透皮促进处理 ; 计算步骤, 根据向被检者皮肤抽取部位和抽取部位以外部位通交流电获得的电信息算出皮肤电导率。

[0049] 第七部分提供的此皮肤电导率测定方法如上所述, 由于设置了根据向被检者皮肤抽取部位和抽取部位以外部位通交流电获得的电信息算出皮肤电导率的步骤, 故可以通过配置在抽取部位的电极和配置在抽取部位以外部位的电极这两个电极来获取皮肤电导率。如此向二个电极通交流电即可算出皮肤电导率, 比起用三个电极以三种通电模式各通直流电一定时间来, 可以用更短的时间计算出皮肤电导率。又由于仅短时间通交流电即可计算电导率, 故比长时间通直流电能够削减耗电量。

[0050] 第七部分提供的此皮肤电导率测定方法最好透皮促进处理步骤包含在被检者皮肤微创穿孔操作。这样通过在被检者皮肤微创穿孔, 即可更易于从有微孔的抽取部位抽取含一定成份的组织液。

[0051] 本发明第八部分提供的成份浓度分析方法包括 : 透皮促进处理步骤, 对被检者皮肤的抽取部位施以透皮促进处理 ; 抽取步骤, 从被检者皮肤抽取部位抽取含一定成份的组织液 ; 取值步骤, 获取有关组织液中一定成份含量的值 ; 电导率计算步骤, 根据向被检者皮肤抽取部位和抽取部位以外部位通交流电获得的电信息计算皮肤电导率 ; 浓度计算步骤, 根据皮肤电导率计算出被检者组织液中所含一定成份的浓度。

[0052] 第八部分提供的此成份浓度分析方法如上所述, 在上述第七部分提供的皮肤电导率测定方法的基础上, 再加上从被检者皮肤抽取部位抽取含一定成份的组织液的步骤、获取有关组织液中一定成份含量的值的步骤以及根据一定成份的含量和皮肤电导率计算被检者组织液中所含一定成份的浓度的步骤, 即可根据上述第七部分提供的电导率测定方法获取的皮肤电导率和有关一定成份含量的值计算出组织液中所含一定成份的浓度。

[0053] 在上述第八部分提供的成份浓度分析方法中, 最好抽取组织液步骤和计算电导率步骤中还含有向被检者皮肤叠加交直流电, 边通过直流电流从被检者皮肤抽取部位抽取含一定成份的组织液、边根据交流电流获取的电信息计算皮肤电导率的步骤。采取这种方法, 向皮肤施加直流电抽取组织液与向皮肤施加交流电计算皮肤电导率可以同时进行。这样可以缩短组织液抽取工作和电导率测定工作的合计工作时间。

附图说明：

- [0054] 图 1 为本发明第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。
- [0055] 图 2 为在被检者皮肤微创穿孔时使用的微针的斜视图。
- [0056] 图 3 为图 2 所示微针微创穿孔后皮肤状态的截面图。
- [0057] 图 4 为图 1 所示葡萄糖浓度分析仪的分析步骤运行的流程图。
- [0058] 图 5 为显示实施例 1 情况下电导率与葡萄糖透皮率关系的特性图。
- [0059] 图 6 为显示实施例 2 情况下电导率与葡萄糖透皮率关系的特性图。
- [0060] 图 7 为显示实施例 3 情况下电导率与葡萄糖透皮率关系的特性图。
- [0061] 图 8 为显示实施例 4 情况下电导率与葡萄糖透皮率关系的特性图。
- [0062] 图 9 为显示比较例 1 情况下电导率与葡萄糖透皮率关系的特性图。
- [0063] 图 10 为显示实施例 1 ~ 4 及比较例 1 的葡萄糖透皮率测定误差的柱图。
- [0064] 图 11 为用于说明考察本发明取得效果的机制时的假设的模式图。
- [0065] 图 12 为用于说明考察本发明取得效果的机制时的假设的模式图。
- [0066] 图 13 为本发明第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。
- [0067] 图 14 为图 13 所示葡萄糖浓度分析仪电导率测定装置的测定步骤的流程图。
- [0068] 图 15 为图 13 所示葡萄糖浓度分析仪浓度分析装置的分析操作的流程图。
- [0069] 图 16 为本发明第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。
- [0070] 图 17 为说明图 16 所示葡萄糖浓度分析仪的第一通电模式的等价电路图。
- [0071] 图 18 为说明图 16 所示葡萄糖浓度分析仪的第二通电模式的等价电路图。
- [0072] 图 19 为说明图 16 所示葡萄糖浓度分析仪的第三通电模式的等价电路图。
- [0073] 图 20 为图 16 所示葡萄糖浓度分析仪的分析操作的流程图。
- [0074] 图 21 为在被检者皮肤微创穿孔时使用的异例穿孔器具的外观图。
- [0075] 图 22 为图 21 所示穿孔器具上安装的微针芯片的斜视图。
- [0076] 图 23 为本发明第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。
- [0077] 图 24 为图 23 所示葡萄糖浓度分析仪的分析操作的流程图。
- [0078] 图 25 为与图 23 所示葡萄糖浓度分析仪等价的电路的电路图。
- [0079] 图 26 为阳极频率特性的显示图。
- [0080] 图 27 为阴极频率特性的显示图。
- [0081] 图 28 为阴极阻抗为 $5k\Omega$ 时测定误差与频率的关系的显示图。
- [0082] 图 29 为阴极阻抗为 $10k\Omega$ 时测定误差与频率的关系的显示图。
- [0083] 图 30 为阴极阻抗为 $25k\Omega$ 时测定误差与频率的关系的显示图。
- [0084] 图 31 为本发明第五实施方式的葡萄糖浓度分析仪的分析操作流程。
- [0085] 图 32 为本发明第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。
- [0086] 图 33 为图 32 所示葡萄糖浓度分析仪的电导率测定装置的测定操作的流程图。
- [0087] 图 34 为图 32 所示葡萄糖浓度分析仪的浓度分析装置的分析操作的流程图。

具体实施方式：

- [0088] 以下根据附图说明本发明的具体实施方式。

[0089] (第一实施方式)

[0090] 图1为本发明第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。首先参照图1说明本发明第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪100的结构。

[0091] 如图1所示,此葡萄糖浓度分析仪100是一种从生物体抽取含生化成份之一葡萄糖的组织液,并通过对抽取的组织液所含葡萄糖进行分析算出血糖值的装置。此葡萄糖浓度分析仪100向经微创穿孔的被检者皮肤(抽取部位)加直流电,从抽取部位抽取组织液,通过葡萄糖传感器从该组织液获得葡萄糖含量(葡萄糖抽取量)。此葡萄糖抽取量因微孔的深度而有所不同,因此,要根据向被检者皮肤(抽取部位)通交流电所获取的电信息计算出抽取部位的电导率,以根据抽取部位电导率监测抽取部位的状态(微孔的深度等)。如此,通过电导率值来修正葡萄糖抽取量,能够更精确地求出葡萄糖的浓度。组织液所含葡萄糖浓度实际上等于血糖值,因此,不用从被检者身上采血,即可测定被检者的血糖。下面详细说明葡萄糖浓度分析仪100的结构。

[0092] 此葡萄糖浓度分析仪100包括:由装配在被检者皮肤500的抽取部位501以外部位502的钛(Ti)构成的干燥电极1、通过电流控制器叠加交流电和直流电的电源2、由半导体激光器和光电二极管构成的葡萄糖传感器3、控制电源2和葡萄糖传感器3的控制·分析系统4、电压表5、由供被检者指示葡萄糖浓度分析仪100开始测定的按钮等构成的输入设备6以及用于显示测定结果等的显示器7。葡萄糖浓度分析仪100进行分析时装配每次测定可更换的一次性芯片200。

[0093] 一次性芯片200包含:浸透了纯水的筛目条201;配置在筛目条201上面、涂有与筛目条201所含葡萄糖反应的物质的传感材料202;由Ag/AgCl构成的工作电极203;由Ag/AgCl构成的参比电极204和胶纸带205。在装配了一次性芯片200的状态下,传感材料202配置于葡萄糖传感器3的下部,同时工作电极203和参比电极204分别与电源2和电压表5连接。

[0094] 筛目条201可保存纯水约 $3.5\mu\text{l}$ 。筛目条201为尼龙材料,实际上没有伸缩性,厚度不会变化。具体而言,由粗约 $30\mu\text{m}$ 的尼龙纤维编织而成,为纵横各约 $33\mu\text{m}$ 正方形网格结构。筛目条201长约10mm,宽约4mm,厚约 $50\mu\text{m}$ 。

[0095] 此筛目条201与被检者皮肤500的抽取部位501相对地全面接触。筛目条201与抽取部位501相反的一侧上配置有传感材料202和工作电极203。

[0096] 传感材料202靠筛目条201一侧涂有对葡萄糖有催化作用的酶(葡萄糖氧化酶)、对过氧化氢(H_2O_2)有催化作用的酶(过氧化酶)及与活性氧反应显色的显色色素。作为显色色素可使用诸如N,N-Bis(2-羟基-3-磺丙基)联甲苯胺二钾盐和3,3',5,5'-四甲基联苯胺等。

[0097] 胶纸带205用于防止被检者皮肤500与参比电极204直接接触,以减轻电流流经皮肤500所带来的疼痛。胶纸带205配置于筛目条201和参比电极204的下面。胶纸带205开有约 7mm^2 的开口205a。筛目条201和抽取部位501通过开口205a接触。

[0098] 当葡萄糖浓度分析仪100安装上一次性芯片200时,电源2通过工作电极203和干燥电极1向被检者皮肤500通电(直流电和交流电)。电源2具有分别以工作电极203和干燥电极1为阴极和阳极向皮肤500通直流电的功能。

[0099] 葡萄糖传感器3通过测定传感材料202的显色强度等来检测筛目条201中的葡萄

糖含量。电压表 5 在电源 2 通过工作电极 203 和干燥电极 1 向被检者皮肤 500 通电（交流电）时，测量干燥电极 1 与参比电极 204 之间的电压。电压表 5 测得的值和葡萄糖传感器 3 测得的葡萄糖含量输入到控制·分析系统 4。

[0100] 控制·分析系统 4 用电压表 5 输入的电压值计算出抽取部位 501 的阻抗，根据该阻抗算出抽取部位 501 的电导率 k 。控制·分析系统 4 根据葡萄糖传感器 3 输入的筛目条 201 中的葡萄糖含量和抽取部位 501 的电导率 k 计算最终的组织液中葡萄糖浓度、即实际血糖值。

[0101] 图 2 为作为透皮促进处理的一环在被检者皮肤微创穿孔时所使用的微针的斜视图。图 3 为图 2 所示经微针微创穿孔后的皮肤（抽取部位）状态的截面图。下面参照图 2 和图 3，就第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 测定血糖值时的前处理透皮促进处理进行说明。

[0102] 微针辊轮 600 如图 2 所示，由臂 601 和由臂 601 支撑可旋转的数个辊子 602 组成。此辊子 602 的外围隔一定距离分布有多个微针 603。微针 603 仅有可穿透包含皮肤角质层在内的表皮的突出量（约 0.3mm），在接触到皮肤时，不会达到皮下组织。用微针辊轮 600 进行前处理，即将微针 603 按压到抽取部位 501 的处理，如图 3 所示可以形成穿透皮肤表皮达到真皮但不达到皮下组织的细微抽取孔 501a。在第一实施方式中，通过形成抽取孔 501a 可以很容易地通过多个抽取孔 501a 从生物体抽取含葡萄糖的组织液。因此，用葡萄糖浓度分析仪 100 从生物体抽取葡萄糖时，可以减轻被检者的疼痛感。第一实施方式使用 Top-Pol 公司制的皮肤辊轮作为微针辊轮 600。

[0103] 图 4 为图 1 所示第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪分析操作的流程图。下面，参照图 1～图 4，就使用本发明第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 测定血糖值的操作顺序进行说明。

[0104] 使用第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 测定血糖值时，首先用微针辊轮 600（参照图 2）在被检者皮肤 500 形成细微抽取孔 501a。具体而言，将微针 603 压在皮肤的抽取部位 501，如图 3 所示形成数个细微抽取孔 501a。此抽取部位 501 的面积 S 是胶纸带 205 开口 205a 的面积（约 7mm^2 ）。用此微针辊轮 600 所做的前处理（透皮促进处理）形成的皮肤抽取孔 501a 逐渐渗出本来在皮肤真皮中的含葡萄糖的组织液。

[0105] 被检者将纯水渗入一次性芯片 200 的筛目条 201 后，将一次性芯片 200（参照图 1）装到葡萄糖浓度分析仪 100 上。此时，葡萄糖浓度分析仪 100 在图 4 步骤 S1 由传感器（无图示）判断仪器是否安装一次性芯片 200。如果仪器没有安装一次性芯片 200，则重复此判断步骤。当仪器安装上一次性芯片 200 时，进入步骤 S2。

[0106] 此后，被检者将葡萄糖浓度分析仪 100 装到被检者皮肤 500 上，使有抽取孔 501a 的抽取部位 501 与阴极（筛目条 201）面与面地接触。此时，筛目条 201 中所含纯水渗入皮肤 500 上的抽取孔 501a 内部。渗到皮肤 500 抽取孔 501a 的组织液和筛目条 201 渗出的纯水混合，抽取孔 501a 内的组织液扩散到筛目条 201 保存的纯水中。这样，抽取孔 501a 内的渗透压比皮肤真皮的渗透压变低，组织液再次从真皮中渗出到抽取孔 501a。结果，通过皮肤 500 上的抽取孔 501a 渗出的组织液在电源 2 通电前就已经在一定程度上扩散到筛目条 201 保存的纯水中。然后，被检者按葡萄糖浓度分析仪 100 上的按钮（输入设备 6），下达开始测定的指示。

[0107] 葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S2 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,就重复此判断。当有开始测定的指示时,在步骤 S3 电源 2 向皮肤 500 通约 $80\mu\text{A}$ 的直流电约 180 秒。于是,存在于抽取孔 501a 的带电离子成份(Na^+ 等)积极移动。随着这些离子成份的移动,葡萄糖传感器 3(参照图 1)可检测到的量的葡萄糖从生物体集中到筛目条 201 保存的纯水中。收集到纯水中的葡萄糖到达筛目条 201 上面的传感材料 202。

[0108] 接下来,葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S4 测量抽取到吸附在筛目条 201 中的纯水中的葡萄糖的抽取速度(每单位时间的抽取量)。

[0109] 具体而言,到达传感材料 202 的葡萄糖以葡萄糖氧化酶为催化剂发生反应,反应生成的过氧化氢(H_2O_2)再以过氧化酶为催化剂发生反应。结果,生成活性氧。涂在传感材料 202 上的显色色素与活性氧反应而显色。因此,显色色素会根据从生物体抽取的葡萄糖量显出不同强度的颜色。

[0110] 另一方面,葡萄糖传感器 3 的半导体激光器照射的激光中,透过接触含纯水的筛目条 201 的传感材料 202 的光其强度会根据随从生物体抽取的葡萄糖量而显色的显色色素的光强度而变化。

[0111] 结果,葡萄糖传感器 3 的光电二极管射入随到达传感材料 202 的葡萄糖量而显色强度不同的光,并输出与射入光强度相应的信号。根据葡萄糖传感器 3 的光电二极管输出的信号,控制·分析系统 4 算出葡萄糖抽取量。控制·分析系统 4 用电源 2 通直流电的时间(即约 180 秒)除以所得葡萄糖抽取量,算出葡萄糖抽取速度 J。

[0112] 葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S5 停止为抽取葡萄糖而通直流电的操作后,待机约 10 秒。即,通直流电后, Na^+ 等离子分布不均地散落在筛目条 201 的工作电极 203 附近,通过待机约 10 秒钟,使 Na^+ 等离子扩散,均匀地分布在筛目条 201 中。

[0113] 葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S6,电源 2 向皮肤 500 通约 $0\pm 30\mu\text{A}$ 的交流电(约 500Hz)。此时,电压表 5 测得的测定值(抽取部位 501 的阻抗)输入到控制·分析系统 4。

[0114] 葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S7,根据步骤 S6 电压表 5 测得的测定值(抽取部位 501 的阻抗)算出抽取部位 501 的电导率。即,电压表 5 测得的测定值可以近似抽取部位 501 的压降和部位 502 的压降之和。交流电的频率高(约 100Hz 以上)时,部位 502 的阻抗比抽取部位 501 的阻抗小,因此,可以使电压表 5 测得的测定值近似于抽取部位 501 的压降。控制·分析系统 4 计算抽取部位 501 的阻抗的倒数作为抽取部位 501 的电导率 k。

[0115] 接着,葡萄糖浓度分析仪 100 在步骤 S8 计算葡萄糖浓度(血糖值)。即,在血糖值 C、葡萄糖抽取速度 J、抽取部位 501 面积 S 和葡萄糖对皮肤 500(抽取部位 501)的渗透率 P 之间,以下式(1)成立。

$$[0116] \quad J = S \times C \times P \quad \cdots (1)$$

[0117] 因此,血糖值 C 如以下式(2)所示。

$$[0118] \quad C = J / (S \times P) \quad \cdots (2)$$

[0119] 在此,在上述 US2006029991 已实验证明葡萄糖透皮率 P 和上述步骤 S6 算出的抽取部位 501 电导率 k 之间成立一定的关系式,根据这种关系式,算出葡萄糖透皮率 P。另外,葡萄糖抽取速度 J 已在上述步骤 S4 求得,抽取部位 501 的面积 S 就是胶纸带 205 的开口 205a 的面积(约 7mm^2),因此,根据上述式(2)可以算出血糖值 C。算出的血糖值显示在显示器 7。第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 就是如上进行血糖值分析的。

[0120] 下面,就为验证用纯水作为保存含葡萄糖组织液的介质的效果所做的比较实验进行说明。

[0121] 在这个比较实验中,分别对数个被检者用葡萄糖浓度分析仪 100 按上述第一实施方式同样的测定顺序测定数次葡萄糖抽取速度 J 和电导率 k。并对同样的被检者用与第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 不同的其他血糖测定装置(尼普洛 freestyle 血糖仪(尼普洛株式会社制))测定血糖值 C。用上述式(1)从此血糖值 C、葡萄糖抽取速度 J 和面积 S 算出透皮率 P。然后,将互相对应的电导率 k 和葡萄糖透皮率 P 的数据(k、P)标在分别以横轴和纵轴表示电导率 k 和透皮率 P 的座标上。

[0122] 在此比较实验中,使用了数个浸有 NaCl 浓度各不相同的介质(实施例 1~4 和比较例 1)的筛目条 201。实施例 1~4 和比较例 1 的介质 NaCl 浓度如以下表 1 所示。实施例 1 使用了作为上述第一实施方式的介质-低导电性介质的一例的纯水,比较例 1 使用了传统介质生理盐水。实施例 2~4 例示了其他低导电性介质。

[0123] [表 1]

[0124]

	NaCl 浓度 (mM)※	导电率 (μ S/cm)	电阻率 (K Ω · cm)
实施例 1	0	0	18300
实施例 2	0.5	59.72	16.745
实施例 3	1	119.44	8.372
实施例 4	5	597.2	1.674
比较例 1	154	18393.76	0.054

[0125] ※M = mol/l

[0126] 如表 1 所示,NaCl 浓度为 0mM 的实施例 1(纯水)其导电率为 0(μ S(西门子)/cm),电阻率为 18300(K Ω · cm)。NaCl 浓度为 0.5mM 的实施例 2 其导电率为 59.72(μ S/cm),电阻率为 16.745(K Ω · cm)。NaCl 浓度为 1mM 的实施例 3 其导电率为 119.44(μ S/cm),电阻率为 8.372(K Ω · cm)。NaCl 浓度为 5mM 的实施例 4 其导电率为 597.2(μ S/cm),电阻率为 1.674(K Ω · cm)。NaCl 浓度为 154mM 的比较例 1(生理盐水)其导电率为 18393.76(μ S/cm),电阻率为 0.054(K Ω · cm)。

[0127] 就这些实施例 1~4 和比较例 1 所做上述实验的实验结果如图 5~图 9 所示。从图 5~图 9 所示可知,电导率 k 和透皮率 P 成比例关系(有相关性)。图 5~图 9 所示直线是与以最小平方方法求出的各点(k、P)之差最小的直线(回归线)。比如,图 5 以 $P = 112.84k + 2.6793$ 表示。图 5~图 9 的 R² 是所谓的相关系数,表示电导率 k 和透皮率 P 之间的相关性大小。相关系数 R² 当电导率 k 和葡萄糖透皮率 P 为正比时,取 0~1 的值,越接近 1 表示相关性越大。数个点(k、P)全部在同一直线上时,相关系数为 1。如图 5 所示,在实施例 1,相关系数为 $R^2 = 0.8554$,可知电导率 k 和葡萄糖透皮率 P 的相关度很高。又如

图 9 所示,在比较例 1,相关系数为 $R^2 = 0.1705$,可知电导率 k 和葡萄糖透皮率 P 的相关度很低。又如图 6 ~ 图 8 所示,在实施例 2 ~ 4,相关系数分别为 $R^2 = 0.5809$ 、 $R^2 = 0.6939$ 、 $R^2 = 0.3301$,可知电导率 k 和葡萄糖透皮率 P 的相关度比较例 1 高。

[0128] 下面就实施例 1 ~ 4 和比较例 1 的实验结果求测定误差。参照图 5,就实施例 1 的情况具体说明。首先,用回归线 (在图 5 上, $(k, 112.84k + 2.6793)$) 上的葡萄糖透皮率 (推测透皮率) 除以各点 (k, P) 的葡萄糖透皮率 (真正透皮率),再乘以 100,算出各点葡萄糖透皮率 (真正透皮率) 对推测透皮率的乖离率。即乖离率如以下式 (3) 表示。

[0129] 乖离率 = (真正透皮率 / 推测透皮率) $\times 100 = (P / (112.84k + 2.6793)) \times 100 \quad \cdots$
(3)

[0130] 然后,从各点的乖离率求出标准偏差和平均值,用下式 (4) 算出测定误差。

[0131] 测定误差 = (标准偏差 / 平均值) $\times 100 \quad \cdots$ (4)

[0132] 关于实施例 1 ~ 4 和比较例 1 如上算出测定误差。其计算结果如以下表 2 和图 10 所示。

[0133] [表 2]

[0134] 表 2

[0135]

	NaCl 浓度 (mM) ※	测定误差 (%)
实施例 1	0	9.34057
实施例 2	0.5	15.2159
实施例 3	1	18.143
实施例 4	5	18.8571
比较例 1	154	24.0272

[0136] ※ $M = \text{mol/l}$

[0137] 如表 2 所示,实施例 1 的测定误差为 9.34057,实施例 2 的测定误差为 15.2159。实施例 3 的测定误差为 18.143,实施例 4 的测定误差为 18.8571。比较例 1 的测定误差为 24.0272,由此可知,实施例 1 ~ 4 的测定误差比较例 1 的测定误差有所改善。如表 2 和图 10 所示,随着缩小 NaCl 浓度,测定误差也缩小。特别是实施例 1 (纯水) 与比较例 1 (生理盐水) 相比,测定误差大幅度缩小。

[0138] 下面,考察得出上述实验结果的原理。图 11 和图 12 分别是为说明用纯水 (实施例 1) 和生理盐水 (比较例 1) 作为保存组织液的介质时离子在介质中的活动的示意图。

[0139] 从被检者皮肤 (抽取部位) 抽取的组织液不仅含有葡萄糖,还含有钠离子 (Na^+)。当为了抽取葡萄糖而通直流电时,由于电场的形成,氯离子 (Cl^-) 和钠离子 (Na^+) 被强制性从电极 (Ag/AgCl) 和皮肤 (抽取部位) 扩散出来。随着钠离子被强制性扩散,葡萄糖也随之移动,于是含有葡萄糖的组织液抽取到介质中。如此,葡萄糖的抽取机制与钠离子的活动

密切相关。

[0140] 这些氯离子和钠离子均带电,引起电流流动。此时,以氯离子为介质流动的电流比例为氯离子输率 t_{Cl} ,以钠离子为介质流动的电流比例为钠离子输率 t_{Na} ($t_{Cl}+t_{Na}=1$)。

[0141] 如图 11 所示,当介质为纯水时(实施例 1),纯水中不含氯离子(Cl^-)和钠离子(Na^+),所以当氯离子(Cl^-)从电极扩散到介质中时,为保存介质中的电平衡,钠离子(Na^+)从皮肤中扩散出来。钠离子如此单方面从皮肤扩散出来,可以认为皮肤(抽取部位)附近的钠离子输率 t_{Na} 不受皮肤状态(微孔深度和大小等)影响,而稳定在高值($t_{Na}=1$)上。这样,由于承担葡萄糖抽取工作的钠离子的活动不受皮肤状态的影响,比较稳定,因此,在实施例 1 中,葡萄糖透皮率 P 和反映皮肤状态的电导率 k 的相关性得到了改善。

[0142] 又如图 12 所示,当介质为生理盐水时(比较例 1),含有大量氯离子(Cl^-)和钠离子(Na^+)。因此,当氯离子(Cl^-)从电极扩散到介质中时,为保持介质中的电平衡,会出现两种情况,一种是钠离子(Na^+)从皮肤扩散出来,另一种是介质中的氯离子(Cl^-)迁移到皮肤内。因此,可以认为,当以生理盐水为介质时,受皮肤状态(微孔深度和大小等)影响,皮肤(抽取部位)附近的钠离子输率 t_{Na} 在低值($t_{Na}=0.7$)上波动。由于承担葡萄糖抽取工作的钠离子的活动受皮肤状态影响而不稳定,因此,可以认为,在比较例 1 中,葡萄糖透皮率 P 和反映皮肤状态的电导率 k 的相关性不好。

[0143] 在第一实施方式中,如上所述,使用纯水作为保存含葡萄糖的组织液的介质的电阻率低为 $0.054(K\Omega \cdot cm)$ 的生理盐水等导电性介质能够大大改善葡萄糖对抽取部位 501 的渗透率和抽取部位 501 的电导率的相关性。因此,通过测定抽取部位 501 的电导率就可以更精确地推断葡萄糖对抽取部位 501 的渗透率。

[0144] 在第一实施方式中,如上所述,作为前处理,在抽取部位 501 微创穿孔(抽取孔 501a),可以很轻易地将组织液通过抽取部位 501 抽取到筛目条 201 内的纯水中。

[0145] 在第一实施方式中,如上所述,仅向工作电极 203 和干燥电极 1 之间通交流电,即可以比较简单的结构,在比较短的测定时间内测定抽取部位 501 的电导率。

[0146] 在第一实施方式中,如上所述,作为保存纯水的介质,使用的是容积约 $3.5\mu l$ 、长约 10mm、宽约 4mm、厚约 $50\mu m$ 的较小的筛目条 201,与使用容积较大的介质相比,待机时间比较短,能够很快从离子散落在工作电极 203 附近的组织液抽取之后的状态转为离子均匀地扩散在筛目条 201 的状态。这样可以迅速开始向工作电极 203 和干燥电极 1 通电,获取电导率。

[0147] (第二实施方式)

[0148] 图 13 为本发明第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。此第二实施方式与上述第一实施方式不同,是就计算电导率的电导率测定装置和计算葡萄糖浓度的浓度分析装置分立的实例进行说明。先参照图 13 说明本发明第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪 300 的结构。

[0149] 第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪 300 由电导率测定装置 300a 和浓度分析装置 300b 构成。其中,电导率测定装置 300a 佩带在被检者皮肤 500,用于计算抽取部位 501 的电导率,同时将葡萄糖抽取到筛目条 201;浓度分析装置 300b 从含葡萄糖的筛目条 201 计算葡萄糖抽取速度,并根据电导率测定装置 300a 算出的电导率和葡萄糖抽取速度计算葡萄糖浓度(血糖值)。

[0150] 电导率测定装置 300a 的结构除比上述第一实施方式的葡萄糖浓度分析仪 100 的结构少葡萄糖传感器 3 外,其余均相同,故省略说明。另,电导率测定装置 300a 抽取葡萄糖时,与上述第一实施方式一样,一次性芯片 200a 配置在抽取部位 501,但第二实施方式的一次性芯片 200a 的结构为从上述第一实施方式一次性芯片 200a 拆除了传感材料 202。

[0151] 浓度分析装置 300b 包括:用于收纳含有电导率测定装置 300a 抽取的葡萄糖的筛目条 201 的收容器 301、用于从筛目条 201 测定葡萄糖抽取量的葡萄糖传感器 302、根据葡萄糖传感器 302 测得的葡萄糖抽取量计算葡萄糖抽取速度的控制·分析系统 303、由指示浓度分析装置 300a 开始分析的按钮等构成的输入设备 304 和用于显示分析结果等的显示器 305。浓度分析装置 300b 进行分析时,与上述第一实施方式的传感材料 202 同样结构的传感材料 306 设置在收容器 301 的葡萄糖传感器 302 一侧。

[0152] 控制·分析系统 303 与电导率测定装置 300a 的控制·分析系统 4 有线或无线连接,可以从电导率测定装置 300a 的控制·分析系统 4 接收电导率的值和为抽取组织液而通直流电的通电时间等信息。

[0153] 图 14 和图 15 分别为本发明第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪的电导率测定装置和浓度分析装置的运行流程图。下面参照图 2~图 4 和图 13~图 15 说明本发明第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪 300 的分析过程。

[0154] 用第二实施方式的葡萄糖浓度分析仪 300 测血糖值时,首先用微针辊轮 600(参照图 2)在被检者皮肤 500 开抽取孔 501a(参照图 3)。

[0155] 被检者将一次性芯片 200a 安装到葡萄糖浓度分析仪 300 的电导率测定装置 300a。此时,电导率测定装置 300a 在图 14 的步骤 S11 通过传感器(无图示)判断一次性芯片 200a 是否已安装到仪器上。如果一次性芯片 200a 未安装到仪器上,则重复此判断步骤。当一次性芯片 200a 安装到仪器上时,前进到步骤 S12。

[0156] 将电导率测定装置 300a 装配到被检者皮肤 500,使开有抽取孔 501a 的抽取部位 501 和阴极(一次性芯片 200a 的筛目条 201)接触。然后,被检者按电导率测定装置 300a 的按钮(输入设备 6),下达开始测定的指示。

[0157] 电导率测定装置 300a 在步骤 S12 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,就重复此判断。当有开始测定的指示时,在步骤 S13,与上述第一实施方式的步骤 S3(参照图 4)同样,向皮肤 500 通直流电。于是,葡萄糖抽取到筛目条 201。

[0158] 电导率测定装置 300a 在步骤 S14,在停止为抽取葡萄糖而通直流电后,与上述第一实施方式的步骤 S5(参照图 4)同样,待机约 10 秒钟。这样,Na⁺等离子可达到在筛目条 201 内的纯水中均匀分布的状态。

[0159] 然后,电导率测定装置 300a 在步骤 S15 和 S16,与上述第一实施方式的步骤 S6 和 S7(参照图 4)相同,向皮肤通交流电,同时计算抽取部位 501 的电导率。

[0160] 此后,电导率测定装置 300a 在步骤 S17,将上述步骤 S16 算出的抽取部位 501 的电导率从电导率测定装置 300a 控制·分析系统 4 传输到浓度分析装置 300b 的控制·分析系统 303。到此,电导率测定装置 300a 的运行结束。

[0161] 被检者从电导率测定装置 300a 取下一次性芯片 200a,装到浓度分析装置 300b 上。

[0162] 首先,浓度分析装置 300b 在步骤 S21 判断是否已安装传感材料 306。如果传感材料 306 未安装,则重复此判断步骤。当传感材料 306 安装上后,进入步骤 S22。

[0163] 接下来,浓度分析装置 300b 在步骤 S22 判断是否装配上一次性芯片 200a。如果没有装配上一次性芯片 200a,则重复此判断步骤。当一次性芯片 200a 装配上时,进入步骤 S23。

[0164] 被检者将一次性芯片 200a 装配到浓度分析装置 300b 后,操作由按钮等构成的输入设备 304,下达开始测定的指示。此时,浓度分析装置 300b 在步骤 S23 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,则重复此判断步骤。当有开始测定的指示时,在步骤 S24 与上述第一实施方式的步骤 S4(参照图 4) 同样,根据葡萄糖传感器 302 的光电二极管输出的信号,由控制·分析系统 303 计算葡萄糖抽取量。

[0165] 然后,浓度分析装置 300b 在步骤 S25,判断是否从电导率测定装置 300a 收到抽取部位 501 的电导率信息。如果没有收到信息,则重复此判断步骤。一旦收到信息,则进入步骤 S26。电导率等信息包含上述步骤 S13(参照图 14) 抽取葡萄糖时加直流电的通电时间。

[0166] 浓度分析装置 300b 在步骤 S26 计算葡萄糖浓度(血糖值)。即控制·分析系统 303 用在上述步骤 S25 收到的直流电通电时间除以在上述步骤 S24 获得的葡萄糖抽取量,求出葡萄糖抽取速度 J。控制·分析系统 303 再根据葡萄糖抽取速度 J 和抽取部位 501 电导率 k 算出组织液的葡萄糖浓度(血糖值 C)。

[0167] 第二实施方式也与上述第一实施方式一样,使用纯水作为保存葡萄糖的介质,因此,可以改善电导率与葡萄糖透皮率的相关性。以此可以更精确地求出血糖值。

[0168] 在第二实施方式中,如上所述,通过将装在被检者皮肤、测定电导率和抽取葡萄糖的电导率测定装置 300a 与具有用于获取葡萄糖抽取量的葡萄糖传感器 302 的浓度分析装置 300b 分离开,得以避免测定葡萄糖抽取量时所需的传感材料 306 所含葡萄糖氧化酶、过氧化酶和显色色素等物质接触被检者皮肤。由此能够提高被检者的安全性。

[0169] 第二实施方式的其他效果与上述第一实施方式一样。

[0170] (第三实施方式)

[0171] 图 16 为本发明第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。第三实施方式与上述第一和第二实施方式不同,说明的是用直流电测定电导率的实例。首先,参照图 16 说明本发明第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪 400 的结构。

[0172] 如图 16 所示,第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪 400 包括:配置于被检者皮肤 500 抽取部位 501 的溶液仓 401、向溶液仓 401 供应纯水的注射器 402、设置在溶液仓 401 的葡萄糖传感器 403、配置在溶液仓 401 的电极 404、分别配置在皮肤 500 抽取部位 501 以外的部位 502 和部位 503 的电极 405 和 406。葡萄糖浓度分析仪 400 还有通过电极 404~406 向皮肤 500 通直流电的电源 407、切换通电模式的开关电路 408、用于测定电源 407 的输出电压的电压表 409、控制葡萄糖传感器 403、电源 407 和开关电路 408 等的控制·分析系统 410、输入设备 411 和显示器 412。

[0173] 溶液仓 401 可以收存约 80 μ l 纯水。供给溶液仓 401 的纯水具有保存从抽取部位 501 抽取的含有葡萄糖的组织液的功能。葡萄糖传感器 403 由上述第一实施方式的葡萄糖传感器 3 和传感材料 202 构成。保存在溶液仓 401 的纯水水中的葡萄糖含量由此葡萄糖传感器 403 测定,此葡萄糖含量输入到控制·分析系统 410。

[0174] 开关电路 408 可以切换通过电极 404、电极 405 和皮肤 500 通电的第一通电模式、通过电极 404、电极 406 和皮肤 500 通电的第二通电模式及通过电极 405、电极 406 和皮肤

500 通电的第三通电模式。

[0175] 电压表 409 用于测定开关电路 408 切换的各个通电模式中的电压值。此电压值输入到控制·分析系统 410。控制·分析系统 410 根据此电压值算出抽取部位 501 的阻抗 R_a ，并根据算出的阻抗 R_a 计算抽取部位 501 的电导率。

[0176] 输入设备 411 和显示器 412 的结构分别与上述第一实施方式的输入设备 6 和显示器 7 同样，在此详述省略。

[0177] 图 17～图 19 分别为说明图 16 所示葡萄糖浓度分析仪的第一通电模式、第二通电模式和第三通电模式的等价电路图。下面参照图 17～图 19 就第三实施方式葡萄糖浓度分析仪 400 的电导率测定原理进行说明。

[0178] 如图 17 所示，在第一通电模式下，电压表 409 的输出值为抽取部位 501 和部位 502 之间的阻抗值 R_{ab} 。抽取部位 501 和部位 502 之间的阻抗值 R_{ab} 用抽取部位 501 的阻抗值 R_a 、部位 502 的阻抗值 R_b 和比皮肤 500（抽取部位 501、部位 502 和部位 503）靠体内一侧的组织的阻抗值 R_d 之和来表示。此阻抗值 R_{ab} 如以下式 (5) 所示：

$$[0179] \quad R_{ab} = R_a + R_b + R_d \quad \cdots (5)$$

[0180] 在此，比皮肤 500 靠体内一侧的组织的阻抗比皮肤 500 的阻抗小很多，因此， $R_d \ll R_a + R_b$ 、及 $2R_d \ll R_a + R_b$ 成立。因此，上述式 (5) 可以如以下式 (6) 所示近似。

$$[0181] \quad R_{ab} = R_a + R_b \quad \cdots (6)$$

[0182] 如图 18 所示，在第二通电模式下，电压表 409 的输出值为抽取部位 501 和部位 503 之间的阻抗值 R_{ac} 。此阻抗值 R_{ac} 与上述第一通电模式的情况一样，可以如以下式 (7) 所示近似。

$$[0183] \quad R_{ac} = R_a + R_c + 2R_d = R_a + R_c \quad \cdots (7)$$

[0184] 如图 19 所示，在第三通电模式下，电压表 409 的输出值为部位 502 和部位 503 之间的阻抗值 R_{bc} 。此阻抗值 R_{bc} 与上述第一通电模式的情况一样，可以如以下式 (8) 所示近似。

$$[0185] \quad R_{bc} = R_b + R_c + R_d = R_b + R_c \quad \cdots (8)$$

[0186] 根据上述式 (6)、(7) 和 (8)，抽取部位 501 的阻抗 R_a 可以表示如下式 (9)。

$$[0187] \quad R_a = (R_{ab} + R_{ac} - R_{bc}) / 2 \quad \cdots (9)$$

[0188] 如此，抽取部位 501 的阻抗 R_a 可以通过在第一、第二和第三各通电模式时电压表的输出值计算出来。抽取部位 501 电导率 k 是抽取部位 501 的阻抗 R_a 的倒数，表示如下式 (10)：

$$[0189] \quad K = 1/R_a \quad \cdots (10)$$

[0190] 第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪 400 就是如此算出电导率的。

[0191] 图 20 为第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪 400 的分析操作的流程图。下面参照图 3、图 4 和图 16～图 20 说明葡萄糖浓度分析仪 400 的分析过程。

[0192] 用第三实施方式的葡萄糖浓度分析仪 400 测定血糖值时，首先被检者要与上述第一实施方式一样，作为前处理，在抽取部位 501 微创穿抽取孔 501a（参照图 3）。

[0193] 然后，被检者将葡萄糖浓度分析仪 400 戴到被检者皮肤 500，使溶液仓 401 配置到穿有抽取孔 501a 的抽取部位 501。再用注射器 402 向溶液仓 401 内注入纯水约 $80 \mu l$ 。之后，被检者按葡萄糖浓度分析仪 400 的按钮（输入设备 411），下达开始测定的指示。

[0194] 葡萄糖浓度分析仪 400 在图 20 的步骤 S31 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,则重复此判断步骤。当有开始测定的指示时,在步骤 S32,电源 407 分别以电极 404 和电极 405 为阴极和阳极,向皮肤 500 通约 $80\mu\text{A}$ 的直流电 (DC) 约 180 秒。这样,葡萄糖通过抽取部位 501 被收集到保存在溶液仓 401 中的纯水中。收集到纯水中的葡萄糖到达配置在溶液仓 401 上面的葡萄糖传感器 403 的传感材料 (无图示)。

[0195] 葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S33 与上述第一实施方式的步骤 S4 (参照图 4) 一样,测定葡萄糖传感器 403 抽到溶液仓 401 的葡萄糖的抽取速度 J (每单位时间的抽取量)。

[0196] 葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S34,停止用于抽取葡萄糖的直流电通电后,待机约 6 分钟。即,在第三实施方式中,溶液仓 401 内的纯水量较多,因此待机时间比上述第一实施方式的待机时间 (约 10 秒) 长。以此离子在溶液仓 401 内达到均匀分布状态。

[0197] 接着,葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S35,由开关电路 408 切换到第一通电模式 (参照图 17),同时电源 2 向皮肤 500 通直流电约 $80\mu\text{A}$ 。此时,电压表 409 测得的测定值 (阻抗值 R_{ab}) 输入到控制·分析系统 410。

[0198] 葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S36,由开关电路 408 切换到第二通电模式 (参照图 18),同时电源 2 向皮肤 500 通直流电约 $80\mu\text{A}$ 。此时,电压表 409 测得的测定值 (阻抗值 R_{ac}) 输入到控制·分析系统 410。

[0199] 葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S37,由开关电路 408 切换到第三通电模式 (参照图 19),同时电源 2 向皮肤 500 通直流电约 $80\mu\text{A}$ 。此时,电压表 409 测得的测定值 (阻抗值 R_{bc}) 输入到控制·分析系统 410。

[0200] 接下来,葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S38,由控制·分析系统 410 根据上述式 (9) 和式 (10) 求出抽取部位 501 的阻抗值 R_a ,同时算出阻抗值 R_a 的倒数电导率 k 。并根据电导率 k 求出葡萄糖对皮肤 (抽取部位 501) 的渗透率 P 。

[0201] 葡萄糖浓度分析仪 400 在步骤 S39,由控制·分析系统 410 算出葡萄糖浓度 (血糖值)。即根据在上述步骤 S33 获得的葡萄糖抽取速度 J 、在上述步骤 S38 求出的葡萄糖透皮率 P 和抽取部位 501 的面积 S ,用上述式 (2) 算出葡萄糖浓度 C 。然后,将算出的葡萄糖浓度 (血糖值) 显示在显示器 412。在第三实施方式中,葡萄糖浓度就是如上所述求出的。

[0202] 第三实施方式也与上述第一实施方式一样,使用纯水作为保存葡萄糖的介质,因此可以改善电导率和葡萄糖透皮率之间的相关性。从而更精确地求出血糖值。

[0203] 第三实施方式如上所述,用三个电极 404、405 和 406 以三种通电模式通直流电,来测定抽取部位 501 的电导率,因此比上述第一和第二实施方式那种用交流电测定电导率的情况能够更稳定地测定电导率。

[0204] (第四实施方式)

[0205] 图 23 为本发明第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。首先参照图 23 说明本发明第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 的结构。

[0206] 如图 23 所示,此葡萄糖浓度分析仪 1000 是一种从生物体抽取含生化成份之一葡萄糖的组织液,并通过对抽取的组织液所含葡萄糖进行分析求出血糖值的装置。此葡萄糖浓度分析仪 1000 向经微创穿孔的被检者皮肤 (抽取部位) 加直流电,从抽取部位抽取组织液,通过葡萄糖传感器从该组织液获得葡萄糖含量 (葡萄糖抽取量)。此葡萄糖抽取量因微孔的深度而有所不同,因此,要根据向皮肤 (抽取部位) 通交流电所获取的电信息计算出抽

取部位的电导率,以根据抽取部位电导率监测抽取部位的状态(微孔的深度等)。如此,通过电导率值来修正葡萄糖抽取量,能够准确地求出葡萄糖浓度。组织液所含葡萄糖浓度实际上等于血糖值,因此,不用从被检者身上采血,即可测定被检者的血糖值。下面详细阐述。

[0207] 此葡萄糖浓度分析仪 1000 包括:由配置在被检者皮肤 500 中抽取部位 501 的 Ag/AgCl 构成的工作电极 1001、由配置在抽取部位 501 以外部位 502 的钛(Ti)构成的干燥电极 1002、用于通过工作电极 1001 和干燥电极 1002 用电流控制器施加交流电和直流电的电源 1003。电源 1003 分别以工作电极 1001 和干燥电极 1002 为阴极和阳极向皮肤 500 通直流电。工作电极 1001 和抽取部位 501 之间配置有一次性芯片 1006,一次性芯片 1006 由浸透了纯水的筛目条 1004 和配置在筛目条 1004 上面、涂有与筛目条 1004 所含葡萄糖反应的物质的传感材料 1005 共同构成。一次性芯片 1006 的上方配置有由半导体激光器和光电二极管构成的葡萄糖传感器 1007。用此葡萄糖传感器 1007 测定传感材料 1005 的显色强度等来检测筛目条 1004 中的葡萄糖含量。电源 1003 和葡萄糖传感器 1007 受控制·分析系统 1008 控制。由于由 Ag/AgCl 构成的参比电极 1009 实际上与抽取部位 501 接触配置,因此可以用电压表 1010 测定干燥电极 1002 和参比电极 1009 之间的电压。电压表 1010 测得的值和葡萄糖传感器 1007 测得的葡萄糖量输入到控制·分析系统 1008。葡萄糖浓度分析仪 1000 还有供被检者指示葡萄糖浓度分析仪 1000 开始测定的按钮等构成的输入设备 1011 以及用于显示测定结果等的显示器 1012。

[0208] 传感材料 1005 的筛目条 1004 一侧涂有对葡萄糖有催化作用的酶(葡萄糖氧化酶)、对过氧化氢(H_2O_2)有催化作用的酶(过氧化酶)及与活性氧反应显色的显色色素。作为显色色素可使用诸如 N, N-Bis(2-羟基-3-磺丙基)联甲苯胺二钾盐和 3,3',5,5'-四甲基联苯胺等。

[0209] 控制·分析系统 1008 可以用电压表 1010 输入的电压值计算出抽取部位 501 的阻抗,根据该阻抗算出抽取部位 501 的电导率。控制·分析系统 1008 根据葡萄糖传感器 1007 输入的筛目条 1004 中的葡萄糖含量和抽取部位 501 的电导率求出最终的组织液中葡萄糖浓度、即实际血糖值。

[0210] 在第四实施方式,作为图 2 所示的微针辊轮 600 使用的是 Top-Rol 公司制的皮肤辊轮。

[0211] 图 24 为图 23 所示第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪分析操作的流程图。下面,参照图 2、图 4、图 23 和图 24,就使用本发明第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 测定血糖值的操作顺序进行说明。

[0212] 使用第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 测定血糖值时,首先用微针辊轮 600(参照图 2)在被检者皮肤 500 形成细微抽取孔 501a。具体而言,将微针 603 压在皮肤的抽取部位 501,如图 3 所示形成数个细微抽取孔 501a。用此微针辊轮 600 所做的前处理(透皮促进处理)形成的皮肤抽取孔 501a 逐渐渗出本来在皮肤真皮中的含葡萄糖的组织液。

[0213] 被检者将由筛目条 1004 和传感材料 1005 合为一体构成的一次性芯片 1006(参照图 23)装到葡萄糖浓度分析仪 1000 上。此时,葡萄糖浓度分析仪 1000 在图 24 的步骤 S41 由传感器(无图示)判断仪器是否已安装一次性芯片 1006。如果仪器没有安装一次性芯片 1006,则重复此判断步骤。当仪器安装上一次性芯片 1006 时,进入步骤 S42。

[0214] 此后,将葡萄糖浓度分析仪 1000 装到被检者皮肤 500 上,使有抽取孔 501a 的抽取部位 501 与阴极(筛目条 1004)接触。此时,筛目条 1004 中所含纯水渗入皮肤 500 抽取孔 501a 内。渗出到皮肤 500 抽取孔 501a 的组织液和筛目条 1004 渗出的纯水混合,抽取孔 501a 内的组织液扩散到筛目条 1004 保存的纯水中。这样,抽取孔 501a 内的渗透压比皮肤真皮的渗透压变低,组织液再次从真皮中渗出到抽取孔 501a。结果,通过皮肤 500 上的抽取孔 501a 渗出的组织液在电源 1003 通电前就已经在一定程度上扩散到筛目条 1004 保存的纯水中。然后,被检者按葡萄糖浓度分析仪 1000 上的按钮(输入设备 1011),下达开始测定的指示。

[0215] 葡萄糖浓度分析仪 1000 在步骤 S42 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,就重复此判断。当有开始测定的指示时,在步骤 S43,电源 1003 向皮肤 500 通约 $80\mu\text{A}$ 的直流电约 90 秒。于是,存在于抽取孔 501a 的带电离子成份积极迁移。随着这些离子成份的迁移,葡萄糖传感器 1007(参照图 23)可检测到的量的葡萄糖从生物体集中到筛目条 1004 保存的纯水中。收集到纯水中的葡萄糖到达筛目条 1004 上面的传感材料 1005。

[0216] 接下来,葡萄糖浓度分析仪 1000 在步骤 S44 测量抽取到吸附在筛目条 1004 的纯水中的葡萄糖的抽取速度(每单位时间的抽取量)。

[0217] 具体而言,到达传感材料 1005 的葡萄糖以葡萄糖氧化酶为催化剂发生反应,反应生成的过氧化氢(H_2O_2)再以过氧化酶为催化剂发生反应。结果,生成活性氧。涂在传感材料 1005 上的显色色素与活性氧反应而显色。因此,显色色素会根据从生物体抽取的葡萄糖量显出不同强度的颜色。

[0218] 另一方面,葡萄糖传感器 1007 的半导体激光器照射的激光中,从与含纯水的筛目条 1004 接触的传感材料 1005 透过的光,其强度会根据随生物体抽取的葡萄糖量而显色的显色色素的光强度而变化。

[0219] 结果,葡萄糖传感器 1007 的光电二极管被射入随到达传感材料 1005 的葡萄糖量而显色强度不同的光,并输出与射入光强度相应的信号。葡萄糖抽取量由控制·分析系统 1008 根据葡萄糖传感器 1007 的光电二极管输出的信号求出。控制·分析系统 1008 用电源 1003 通直流电的时间(即约 90 秒)除以所得葡萄糖抽取量,算出葡萄糖抽取速度 J。

[0220] 在葡萄糖浓度分析仪 1000,在步骤 S45,电源 1003 向皮肤 500 通约 $0\pm 30\mu\text{A}$ 的交流电(约 500Hz)。此时,电压表 1010 测得的测定值(阻抗)输入到控制·分析系统 1008。

[0221] 葡萄糖浓度分析仪 1000 在步骤 S46,根据在步骤 S45 电压表 1010 测得的测定值算出抽取部位 501 的电导率。即,电压表 1010 测得的测定值可以近似抽取部位 501 的压降和部位 502 的压降之和。交流电的频率高(约 100Hz 以上)时,部位 502 的阻抗比抽取部位 501 的阻抗小,因此,可以使电压表 1010 测得的测定值近似于抽取部位 501 的压降。控制·分析系统 1008 计算抽取部位 501 的阻抗的倒数作为抽取部位 501 的电导率 k。

[0222] 接着,葡萄糖浓度分析仪 1000 在步骤 S47 计算葡萄糖浓度(血糖值)。即,在血糖值 C、葡萄糖抽取速度 J、抽取部位 501 面积 S 和葡萄糖的透皮率 P 之间,以下式(1)成立。

$$[0223] \quad J = S \times C \times P \quad \cdots (1)$$

[0224] 因此,血糖值 C 如以下式(2)所示。

$$[0225] \quad C = J / (S \times P) \quad \cdots (2)$$

[0226] 在此,在上述 US2006029991 已实验证明透皮率 P 和上述步骤 S46 算出的抽取部位

501 电导率 k 之间成立一定的关系式,根据这种关系式,算出透皮率 P 。另外,葡萄糖抽取速度 J 已在上述步骤 S44 求得,抽取部位的面积 S 已知,因此,根据上述式 (2) 可以算出血糖值 C 。

[0227] 第四实施方式如上所述,有通过工作电极 1001 和干燥电极 1002 向被检者皮肤 500 通约 500Hz 交流电的电源 1003 和获取电源 1003 提供的交流电施加到皮肤 500 而出现的抽取部位 501 的阻抗的电压表 1010,因此,仅用二个电极就可获取抽取部位 501 的阻抗。根据该抽取部位 501 的阻抗可以算出被检者抽取部位 501 的电导率。可如此通过向二个电极通交流电而求出抽取部位 501 电导率,因此,不必以三种通电模式向三个电极通直流电,相应缩短了算出抽取部位电导率的时间。由于可以在短时间内通过通交流电算出电导率,因此比长时间通直流电更能减少耗电量。由于可以仅用二个电极算出电导率,且无需设置切换通电模式的开关电路,因此,仪器的结构得以简化。

[0228] 第四实施方式如上所述,由于在抽取部位 501 形成细微抽取孔 501a,因此可以很轻易地从抽取部位 501 抽取含有葡萄糖的组织液。

[0229] 在第四实施方式,使用参比电极测定干燥电极 1002 和抽取部位 501 之间的电压可以使测量的干燥电极 1002 和抽取部位 501 之间的电压不含筛目条 1004 的阻抗和工作电极 1001 的阻抗等引起误差的值。根据此电压可以得出抽取部位 501 的阻抗。

[0230] 在第四实施方式,设有获取组织液葡萄糖抽取量的葡萄糖传感器 1007 和根据葡萄糖抽取量和抽取部位 501 电导率算出组织液中的葡萄糖浓度的控制·分析系统 1008,可以根据葡萄糖传感器 1007 测得的葡萄糖抽取量和抽取部位 501 电导率求出组织液中的葡萄糖浓度。组织液中的葡萄糖浓度几乎等于血糖值,因此,用第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 可以获得被检者的血糖值。

[0231] 图 25 为与图 23 所示第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪等价的电路图。下面参照图 25 就用本发明第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 测定抽取部位 501 电导率的测定原理进行说明。

[0232] 在图 25 中, R_{le} 、 R_{sol} 和 R_{le-ref} 分别为工作电极 1001 的阻抗、筛目条 1004 的阻抗和参比电极 1009 的阻抗。干燥电极 1002 和被检者皮肤 500 抽取部位 501 以外部位 502 被置换如 C_{intact} (电容成份) 和 R_{intact} (阻抗成份) 的并联电路。同样,被检者皮肤抽取部位 501 被置换如 C_{pore} (电容成份) 和 R_{pore} (阻抗成份) 的并联电路。

[0233] C_{intact} (电容成份) 和 R_{intact} (阻抗成份) 的总阻抗为 Z_{intact} , C_{pore} (电容成份) 和 R_{pore} (阻抗成份) 的总阻抗为 Z_{pore} 。

[0234] 计算抽取部位 501 电导率所需要的是 R_{pore} , 而 R_{pore} 不能直接测量。然而, R_{pore} 与 C_{pore} 和 R_{pore} 的总阻抗 Z_{pore} 之间存在相关性,因此,可以通过测量 Z_{pore} 算出抽取部位 501 电导率。

[0235] 在此,图 25 所示电路中由电源 1003 提供交流电 (I)。此时,电压表 1010 的阻抗可以认为比 Z_{pore} 和 Z_{intact} 总阻抗大得多,因此,通过参比电极 1009 (R_{le-ref}) 和电压表 1010 的电流 i 变小,即, $I \gg i$ 。此时,由电压表 1010 测定的测定值 V 如下式 (3) 所示:

$$[0236] \quad V = R_{le-ref} \cdot i + Z_{intact} \cdot I + Z_{pore} \cdot I \quad \cdots (3)$$

[0237] (式中各项 V 、 R_{le-ref} 、 Z_{intact} 、 Z_{pore} 及 I 为复素数平面状的矢量。)

[0238] 在此,第 1 项的值 ($R_{le-ref} \times i$) 因 i 小,故比第 2 项的值 ($Z_{intact} \times I$) 和第 3

项的值 ($Z_{\text{pore}} \times I$) 小, 因此第 1 项的值在电压表 1010 的测定值 V 中的影响也比第 2 项和第 3 项小, 可忽略不计, 因此, 式 (3) 实际上可以用以下式 (4) 表示。

$$[0239] \quad V = Z_{\text{intact}} \cdot I + Z_{\text{pore}} \cdot I \quad \cdots (4)$$

[0240] 在此, 已实验证明, 只要提高电源 1003 的交流电频率, Z_{intact} 的值就会变小。在此实验中, 在四位被检者皮肤上装上二个干燥电极, 通过二个干燥电极通交流电。改变交流电频率, 测定二个干燥电极间的阻抗。图 26 所示为上述实验所得的干燥电极和部位 502 的频率特性的显示图。

[0241] 如图 26 所示, 频率为 2Hz 时, 四位被检者的测定值 (阻抗) 有很大差别, 但随着频率的升高, 测定值减少, 同时差别也缩小, 当频率超过 300Hz 时, 得知, 四位被检者的测定值约为 $1\text{k}\Omega$ 左右。再提高频率, 则得知测定值几乎都为 0。即可以判断, 提高频率可以缩小干燥电极 1002 和部位 502 的阻抗 (Z_{intact}) 在电压表 1010 测得的测定值 V 中的影响。即, 测定值 V 可以由式 (4) 表示如下式 (5)。

$$[0242] \quad V = Z_{\text{pore}} \cdot I \quad \cdots (5)$$

[0243] 从实验中确认, 提高电源 1003 的交流电频率, 可以缩小 Z_{pore} 的值。在此项实验中, 用阳极 (干燥电极 1002 和部位 502) 阻抗 (Z_{intact}) 设定得足够小 (约 $0.5\text{k}\Omega$ 以下) 的测定系统, 通过不断变化交流频率, 来测定阳极 (干燥电极 1002 和部位 502) 和抽取部位 501 间的阻抗。图 27 所示为上述实验所得抽取部位 501 的频率特性的显示图。

[0244] 如图 27 所示, 可以知道, 在阳极阻抗为 $35\text{k}\Omega$ 的情况下, 频率为 0 (直流) 时的阻抗 ($Z_{\text{pore}} = R_{\text{pore}}$) 为 $35\text{k}\Omega$, 频率为 8000Hz 时的阻抗 (Z_{pore}) 降低到 $10\text{k}\Omega$ 。在阳极阻抗为 $24\text{k}\Omega$ 和 $17\text{k}\Omega$ 的情况下, 频率为 0 (直流) 时的阻抗分别为 $24\text{k}\Omega$ 和 $17\text{k}\Omega$, 而频率为 8000Hz 时的阻抗 (Z_{pore}) 分别降到 $8\text{k}\Omega$ 和 $7\text{k}\Omega$ 。即, 可以看出, 提高频率, 电容成份 (C_{pore}) 在抽取部位 501 的阻抗 (Z_{pore}) 中的影响变大, Z_{pore} 和 R_{pore} 的相关性变差。

[0245] 接着, 以仿真求出频率变化给测定精度带来的影响。在此仿真过程中, 当阳极的电容成份 (C_{intact})、阻抗成份 (R_{intact}) 和阴极的电容成份 (C_{pore}) 变化时, 分别针对阴极阻抗 (R_{pore}) 为 $5\text{k}\Omega$ 、 $10\text{k}\Omega$ 和 $25\text{k}\Omega$ 的情况求出电压表 1010 测定的电阻差异 (变动量 / 平均值)。仿真结果分别如图 28 ~ 图 30 所示。

[0246] 如图 28 所示, 当阴极阻抗 (R_{pore}) 为 $5\text{k}\Omega$ 时, 约 6000Hz 以下频率的测定误差为 10% 以内。如图 29 所示, 当阴极阻抗 (R_{pore}) 为 $10\text{k}\Omega$ 时, 约 200Hz 以上频率的测定误差为 10% 以内。如图 29 所示, 当阴极阻抗 (R_{pore}) 为 $25\text{k}\Omega$ 时, 约 100Hz 以上频率的测定误差为 10% 以内。实际测定阻抗 (Z_{pore}) 时的阴极阻抗 (R_{pore}) 估计约为 $5\text{k}\Omega$ 以上 $25\text{k}\Omega$ 以下, 只要在 100Hz 以上 6000Hz 以下范围内选择频率, 就可以得到测定误差为 10% 以内的测定精度。

[0247] 阴极阻抗 (R_{pore}) 为 $10\text{k}\Omega$ 时, 在约 400Hz 以上约 2000Hz 以下的频率内的测定误差为 5% 以内, 当阴极阻抗为 $25\text{k}\Omega$ 时, 在约 200Hz 以上约 800Hz 以下的频率内的测定误差为 5% 以内。因此, 如果频率为 400Hz 以上 800Hz 以下, 则当阴极阻抗 $10\text{k}\Omega$ 以上 $25\text{k}\Omega$ 以下时, 可使测定误差控制在 5% 以内。

[0248] 也就是说, 通过缩小干燥电极 1002 和部位 502 的阻抗 (Z_{intact}) 的影响、在电容成份 (C_{pore}) 对抽取部位 501 阻抗 (Z_{pore}) 影响小的频率 100Hz 以上 6000Hz 以下范围内选择频率, 使抽取部位的阻抗 (Z_{pore}) 与阴极阻抗 (R_{pore}) 有意义地相关。

[0249] 通过如此向皮肤通交流电、特别是通 100Hz 以上 6000Hz 以下频率的交流电,可以如下式 (6) 所示,计算出抽取部位 501 的阻抗倒数,作为抽取部位 501 的电导率 k 。

[0250] $k = 1/R_{\text{pore}} \propto 1/Z_{\text{pore}} \cdots (6)$

[0251] (第五实施方式)

[0252] 图 31 为本发明第五实施方式的葡萄糖浓度分析仪分析操作过程的流程图。下面参照图 24 和图 31 说明在第五实施方式中与上述第四实施方式不同,葡萄糖抽取和阻抗测定可同时进行。第五实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构与上述第四实施方式相同,故省略说明。

[0253] 第五实施方式在图 31 所示步骤 S51 和步骤 S52 与上述第四实施方式的步骤 S41 和步骤 S42(参照图 24) 进行同样的操作。前处理(透皮促进处理)等也与上述第四实施方式相同。

[0254] 接着,第五实施方式在步骤 S53 向皮肤通 $80 \mu\text{A} \pm 30 \mu\text{A}$ (500Hz) 的交直流叠加电。由此,葡萄糖因施加到皮肤 500 上的电流中的直流成份从抽取部位 501 抽出。根据电压表 1010 测定加到皮肤 500 上的电流所得的测定值,求出抽取部位 501 的阻抗。

[0255] 然后在步骤 S54 由葡萄糖传感器 1007 测量葡萄糖抽取量,并由控制·分析系统 1008 算出葡萄糖抽取速度 J 。再根据抽取部位 501 的阻抗算出抽取部位 501 的电导率 k 。

[0256] 在步骤 S55,与上述第四实施方式的步骤 S7 同样,根据葡萄糖抽取速度 J 和抽取部位的电导率 k 算出葡萄糖浓度(血糖值 C)。

[0257] 在第五实施方式,由于叠加交直流电电流,故可以在用交流电取得计算皮肤电导率用的阻抗的同时,以直流电抽取葡萄糖。由此可以缩短组织液抽取操作和电导率测定操作的合计时间。

[0258] 第五实施方式的其他效果同上述第四实施方式。

[0259] (第六实施方式)

[0260] 图 32 为本发明第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪的结构框图。第六实施方式与上述第四和第五实施方式不同,为计算电导率的电导率测定装置和计算葡萄糖浓度的浓度分析装置分别独立设置。首先参照图 32 说明本发明第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1200 的结构。

[0261] 第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1200 由电导率测定装置 1200a 和浓度分析装置 1200b 组成。其中,电导率测定装置 1200a 安装在被检者皮肤 500 上,用于计算抽取部位 501 电导率并将葡萄糖抽取到筛目条 1004;浓度分析装置 1200b 用于计算从含有葡萄糖的筛目条 1004 抽取葡萄糖的速度,并根据电导率测定装置 1200a 计算的电导率和葡萄糖抽取速度计算葡萄糖浓度(血糖值)。

[0262] 电导率测定装置 1200a 的结构除比上述第四实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1000 少传感材料 1005 和葡萄糖传感器 1007 外,其他均相同,故说明省略。

[0263] 浓度分析装置 1200b 包括:用于收纳含有电导率测定装置 1200a 抽取的葡萄糖的筛目条 1004 的收容器 1201、用于从筛目条 1004 测定葡萄糖抽取量的葡萄糖传感器 1202、根据葡萄糖传感器 1202 测得的葡萄糖抽取量计算葡萄糖抽取速度的控制·分析系统 1203、由指示浓度分析装置 1200b 开始分析的按钮等构成的输入设备 1204 和用于显示分析结果等的显示器 1205。用葡萄糖传感器 1202 从筛目条 1004 测定葡萄糖抽取量时,配置上有与

上述第四实施方式的传感材料 1005 同样功能的传感材料 1206。

[0264] 控制·分析系统 1203 与电导率测定装置 1200a 的控制·分析系统 1008 有线或无线连接,可以从电导率测定装置 1200a 的控制·分析系统 1008 接收电导率的值和为抽取组织液而通直流电的通电时间等信息。

[0265] 图 33 和图 34 分别为本发明第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪的电导率测定装置和浓度分析装置的运行流程图。下面参照图 2 ~ 图 4 和图 32 ~ 图 34 说明本发明第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1200 的分析操作过程。

[0266] 用第六实施方式的葡萄糖浓度分析仪 1200 测血糖值时,首先用微针辊轮 600 (参照图 2) 在被检者皮肤 500 开抽取孔 501a (参照图 3)。

[0267] 被检者将筛目条 1004 安装到葡萄糖浓度分析仪 1200 的电导率测定装置 1200a。此时,电导率测定装置 1200a 在图 33 的步骤 S61 通过传感器(无图示)判断筛目条 1004 是否已安装到仪器上。如果筛目条 1004 未安装到仪器上,则重复此判断步骤。当筛目条 1004 安装到仪器上时,进入步骤 S62。

[0268] 将电导率测定装置 1200a 装配到被检者皮肤 500,使开有抽取孔 501a 的抽取部位 501 和阴极(筛目条 1004)接触。然后,被检者按电导率测定装置 1200a 的按钮(输入设备 1011),下达开始测定的指示。

[0269] 电导率测定装置 1200a 在步骤 S62 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,就重复此判断。当有开始测定的指示时,在步骤 S63,与上述第四实施方式的步骤 S43 同样,向皮肤 500 通直流电。于是,葡萄糖抽取到筛目条 1004。

[0270] 电导率测定装置 1200a 在步骤 S64 和 S65,与上述第四实施方式步骤 S45 和 S46 同样,向皮肤通交流电,并计算抽取部位 501 的电导率。

[0271] 电导率测定装置 1200a 在步骤 S66,将上述步骤 S65 算出的抽取部位 501 的电导率从电导率测定装置 1200a 控制·分析系统 1008 传输到浓度分析装置 1200b 的控制·分析系统 1203。

[0272] 被检者从电导率测定装置 1200a 取下筛目条 1004,装到浓度分析装置 1200b 上。

[0273] 首先,浓度分析装置 1200b 在步骤 S71 判断是否已装筛目条 1004。如果未装筛目条 1004,则重复此判断步骤。当筛目条 1004 安装后,进入步骤 S72。

[0274] 被检者将筛目条 1004 装配到浓度分析装置 1200b 后,将传感材料 1206 装配到浓度分析装置 1200b。此时浓度分析装置 1200b 在步骤 S72 判断是否已装传感材料 1206。如果未装传感材料 1206,则重复此判断操作。当装配上传感材料 1206 时,进入步骤 S73。

[0275] 被检者将筛目条 1004 和传感材料 1206 装配到浓度分析装置 1200b 后,操作由按钮等构成的输入设备 1204 来下达开始测定的指示。此时,浓度分析装置 1200b 在步骤 S73 判断是否有开始测定的指示。如果没有开始测定的指示,则重复此判断步骤。当有开始测定的指示时,在步骤 S74 与上述第四实施方式的步骤 S44 同样,根据葡萄糖传感器 1202 的光电二极管输出的信号,由控制·分析系统 1203 计算葡萄糖抽取量。

[0276] 接下来,浓度分析装置 1200b 在步骤 S75 判断是否从电导率测定装置 1200a 收到抽取部位 501 的电导率等信息。如果没有收到信息,则重复此判断步骤。一旦收到信息,则进入步骤 S76。电导率等信息包含上述步骤 S63 抽取葡萄糖时通直流电的通电时间。

[0277] 浓度分析装置 1200b 在步骤 S76 计算葡萄糖浓度(血糖值)。即控制·分析系统

1203 用在上述步骤 S75 收到的直流电通电时间除以在上述步骤 S74 获得的葡萄糖抽取量，求出葡萄糖抽取速度 J。控制·分析系统 1203 再根据葡萄糖抽取速度 J 和抽取部位 501 电导率 k 算出组织液的葡萄糖浓度（血糖值 C）。

[0278] 第六实施方式如上所述，将安装在被检者皮肤上、用来测定电导率和抽取葡萄糖的电导率测定装置 1200a 与有获取葡萄糖抽取量的葡萄糖传感器 1202 的浓度分析装置 1200b 分别设置，可以防止测定葡萄糖抽取量时所需的传感材料 1206 中所含葡萄糖氧化酶、过氧化酶和显色色素等物质接触被检者皮肤。以此可以提高被检者的安全性。

[0279] 第六实施方式的其他效果与上述第四实施方式相同。

[0280] 另外，此次公开的实施方式和实施例应该认为在所有方面只是例示，并无限制作用。本发明的范围不受上述实施方式和实施例的说明所限，以权利要求的范围为准，并包括与权利要求范围具有同等意思及其范围内的所有异型。

[0281] 比如，在上述第一～第三实施方式例示中，使用的是 NaCl 浓度为 0mM 的纯水，但不限于此，也可以使用 NaCl 浓度为 5mM 以下的低导电性介质食用盐水。

[0282] 在上述第一～第三实施方式例示中，通过在葡萄糖抽取后设置一定的待机时间来消除 Na⁺ 等离子分布不均的状态，但不限于此，也可以进行吸移或用搅拌器等积极搅拌。以此可以更快地使离子分布均匀。

[0283] 在上述第一～第三实施方式例示中，通过用微针辊轮 600 微创穿孔（抽取孔 501a）（施以透皮促进处理）的抽取部位 501 抽取含葡萄糖的组织液，但不限于此，也可以从不微创穿孔（不施以透皮促进处理）的抽取部位抽取组织液。

[0284] 在上述第一～第三实施方式例示中，通过向皮肤通直流电促进含葡萄糖的组织液的抽取，本发明不限于此，也可不向皮肤通直流电，通过被动扩散来抽取葡萄糖。这种被动扩散抽取也可以通过使用纯水作为保存组织液的介质，改善电导率与透皮率的相关性。

[0285] 在上述第一和第二实施方式的例示中，使用了厚约 50 μm 的筛目条，本发明不限于此，筛目条厚度只要在约 500 μm 以下即可。

[0286] 在上述第一、第二和第四～六实施方式的例示中，电源的交流电频率约为 500Hz，本发明不限于此，频率数也可不是 500Hz。作为 500Hz 以外的频率，可以是 100Hz 以上到 6000Hz 以下。适当选择频率可以减小测定误差。

[0287] 在上述第四～六实施方式的例示中，将纯水注入筛目条作为保存葡萄糖的物质，但不限于此，也可以使用生理盐水等导电性介质作为保存物质。

[0288] 上述实施方式例示，控制电源的电流，通过测量阴极和阳极之间的电压求阴极的阻抗。但本发明不限于此，也可以控制电源的电压，通过测量阴极和阳极之间的电流求阴极的阻抗。

[0289] 上述实施方式例示，作为透皮促进处理，用微针辊轮在皮肤上微创穿孔，但本发明不限于此，也可以用超声波照射皮肤抽取部位，通过降低皮肤的屏障作用，促进被动扩散，还可以向皮肤抽取部位涂抹用于促进组织液经皮移动的增强物质酒精和表面活性剂等。也可以向皮肤照射激光，降低皮肤的屏障功能。

[0290] 上述实施方式就使用筛目条作为介质收容器或组织液保存器的例子进行了说明，本发明不限于此，既可以用条状的纸片作为介质收容器，也可以用非条状的纸片和尼龙等。还可以使用将由聚丙烯酸等构成的非导电性凝胶粘贴在板材上的收集介质。从让电极与皮

肤接近的观点看,介质收容器以条状为好。让电极与皮肤接近可以提高分析物的抽取速度。

[0291] 上述实施方式以将本发明适用于从生物抽取葡萄糖来计算血糖值的葡萄糖浓度分析仪为例进行了说明。本发明不限于此,也可以适用于分析从生物抽取的葡萄糖以外的其他分析物浓度的成份浓度分析仪。作为本发明可适用的成份浓度分析仪所抽取的分析物,比如可以是生化成份和被检者用药等。作为生化成份有生化成份的一种-蛋白质的白朊、球朊及酶等。蛋白质以外的生化成份有肌酸酐、肌酸、尿酸、氨基酸、果糖、半乳糖、戊糖、肝淀粉、乳酸、丙酮酸和酮体等。作为药剂如有毛地黄制剂、茶叶碱、心律不齐用药、抗癫痫药、氨基酸糖体抗生素、糖肽类抗生素、抗血栓药和免疫抑制药等。

[0292] 在本发明用于上述实施方式的葡萄糖浓度分析仪或从生物抽取葡萄糖以外的其他分析物的成份浓度分析仪的情况下,也可以设置控制・分析系统等,以便使用 HPLC(High Performance Liquid Chromatography) 法等其他测定方法分析蛋白质或蛋白质以外的生化成份和药剂。

[0293] 上述实施方式例示,用微针辊轮 600 在被检者皮肤 500 开抽取孔 501a,本发明不限于此,也可以使用图 21 和图 22 所示变形例的穿刺用具 700。穿刺用具 700 是一种装上经灭菌处理的微针芯片 800(参照图 22)将该微针芯片 800 的微针 810 接触到生物皮肤(比如人体的皮肤),在生物皮肤上形成体液抽取孔(微孔)的装置。更具体地说,穿刺用具 700 有作用于活塞的弹簧和保持弹簧作用于活塞的状态的固定器件。使用穿刺用具 700 时,将微针芯片 800 安装到活塞下面后,将该穿刺用具 700 装到被检者皮肤。再按压按钮 710,放开固定器件,则微针芯片 800 在弹簧的弹力作用下冲击皮肤。由此形成微孔。

[0294] 前述的详细说明及例子是通过文字解释和图示来进行的,其目的不在于限定权利要求的保护范围。本说明书中的具体实施方式的各个变种对于本领域普通技术人员来说显而易见,并处于权利要求及其等同技术的保护范围内。

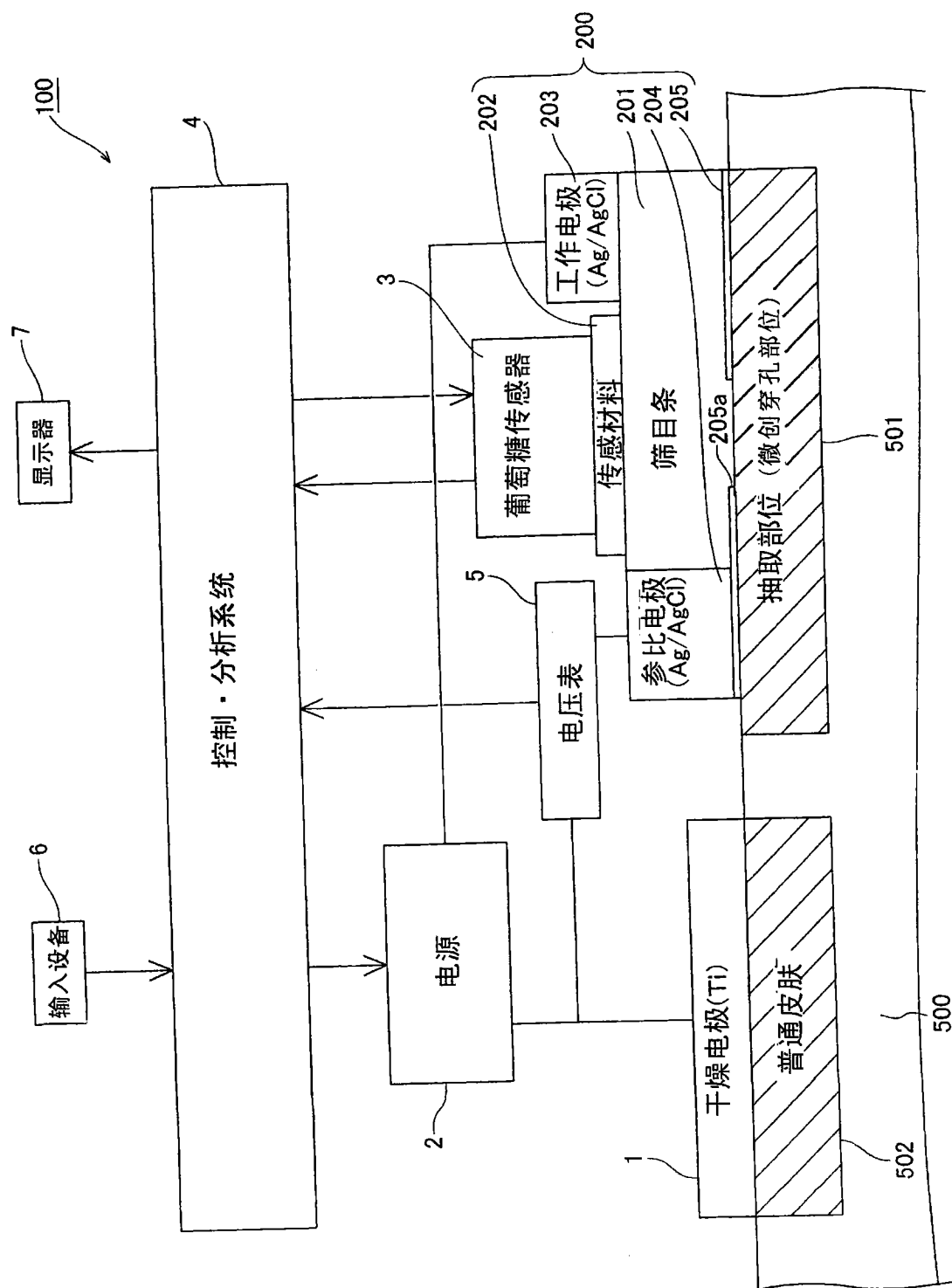


图. 1

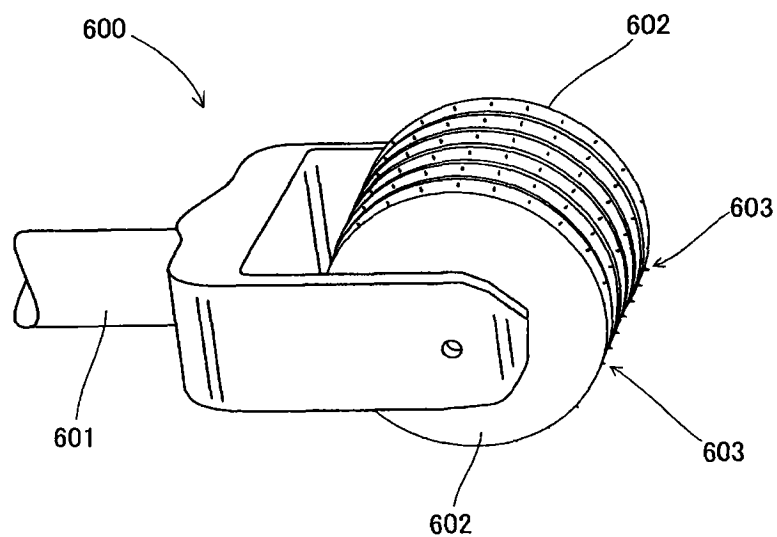


图. 2

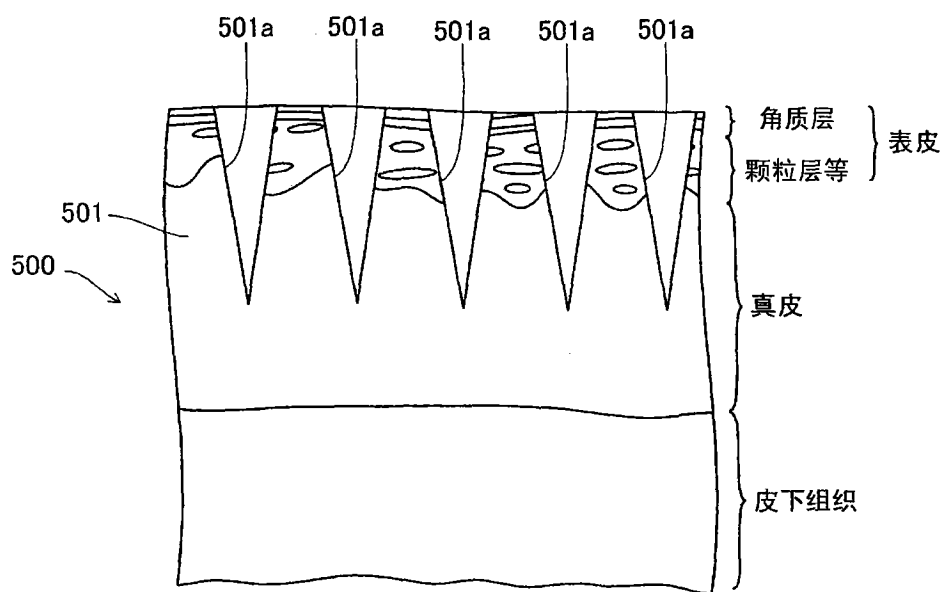


图. 3

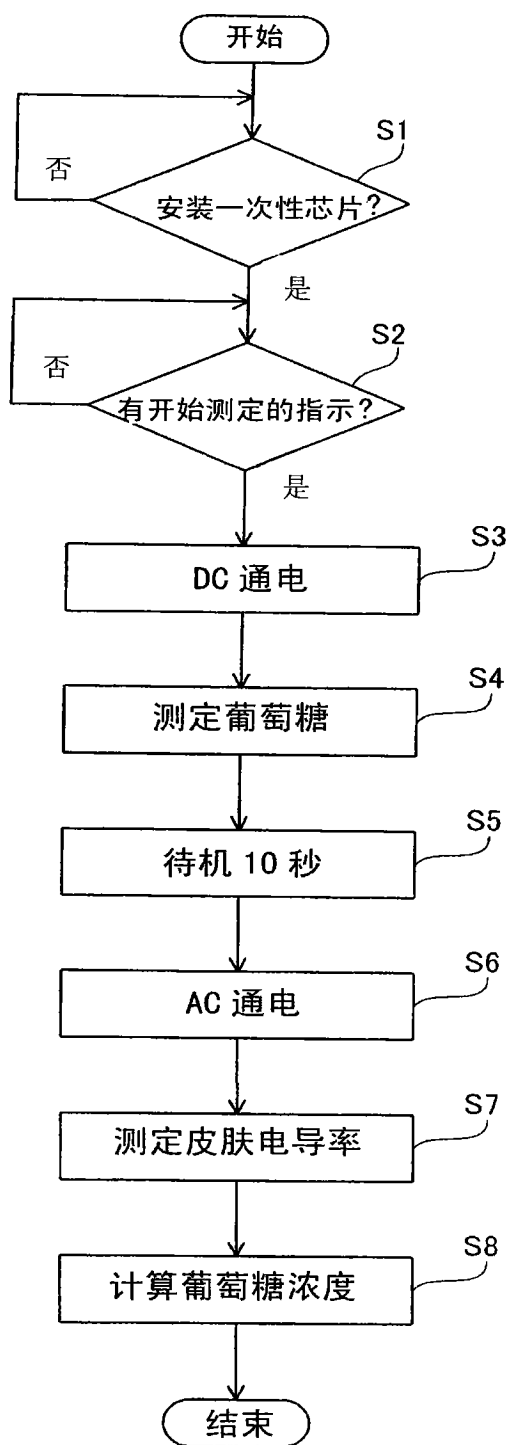


图. 4

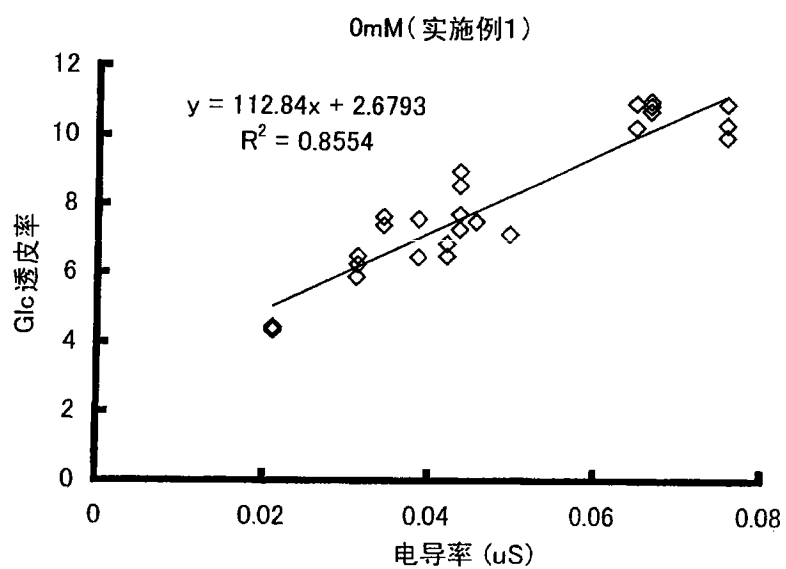


图. 5

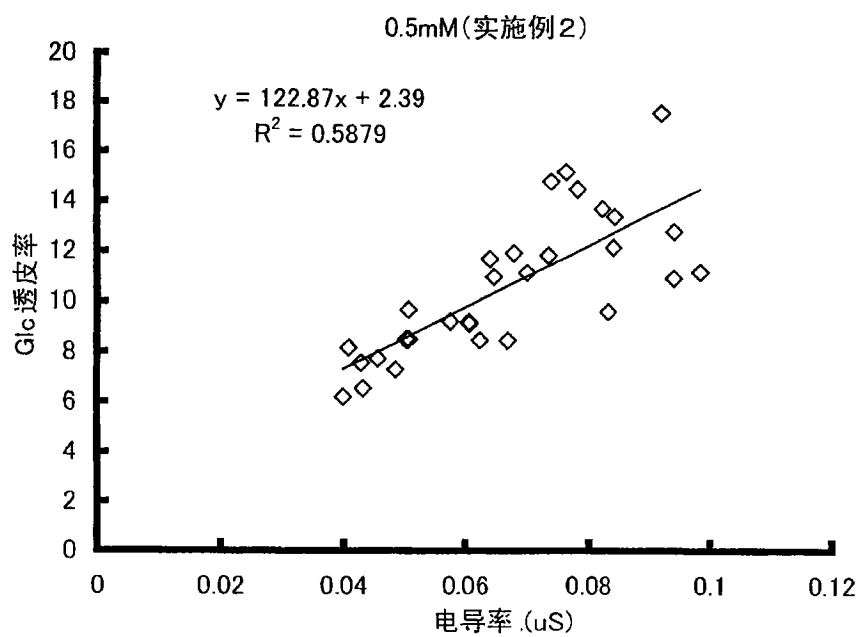


图. 6

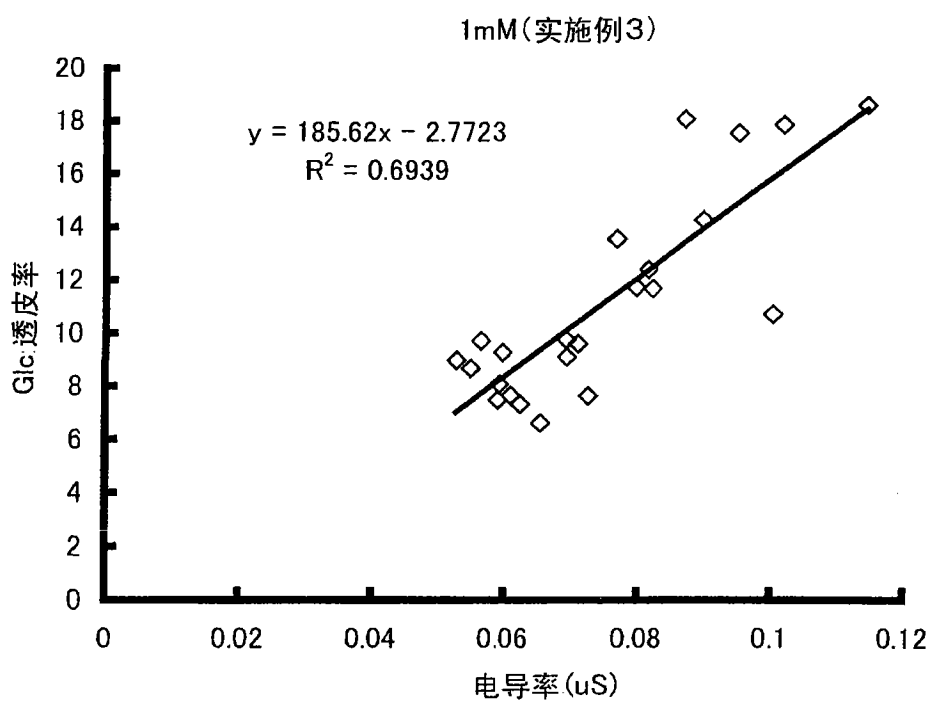


图. 7

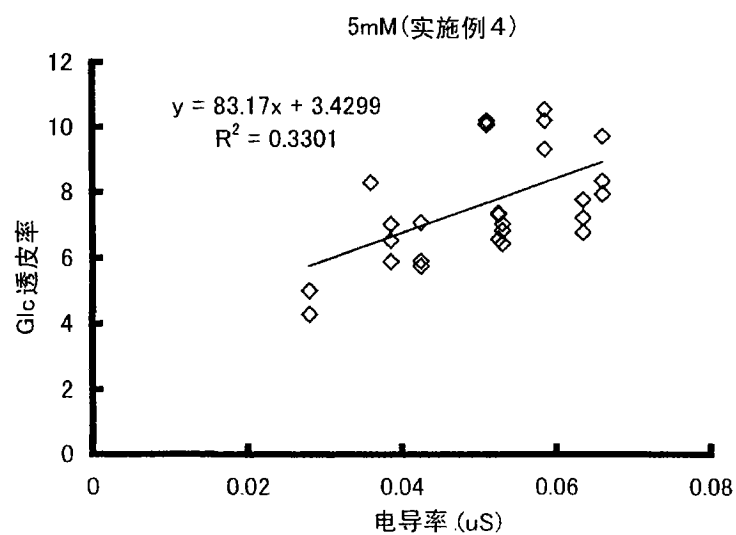


图. 8

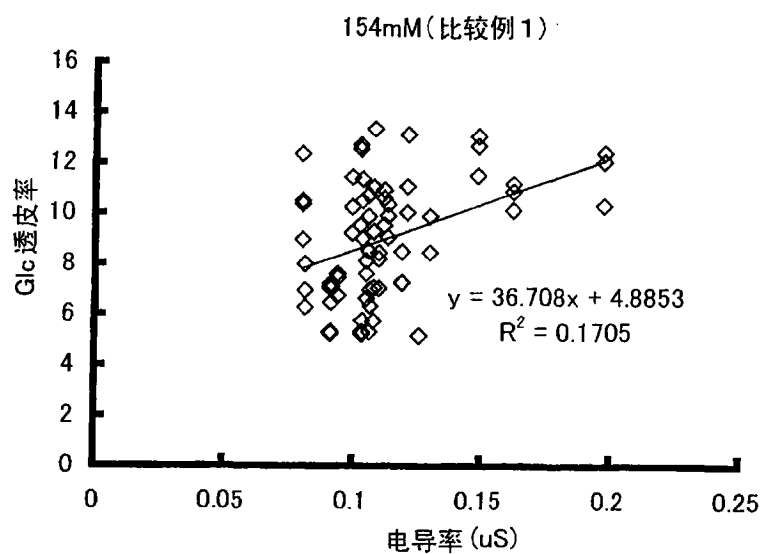


图. 9

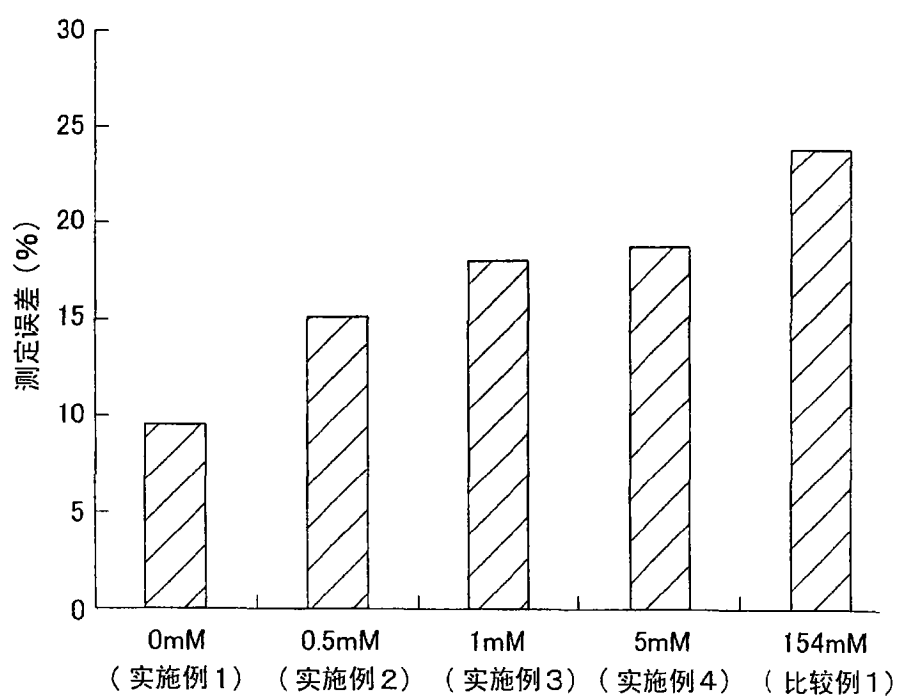


图. 10

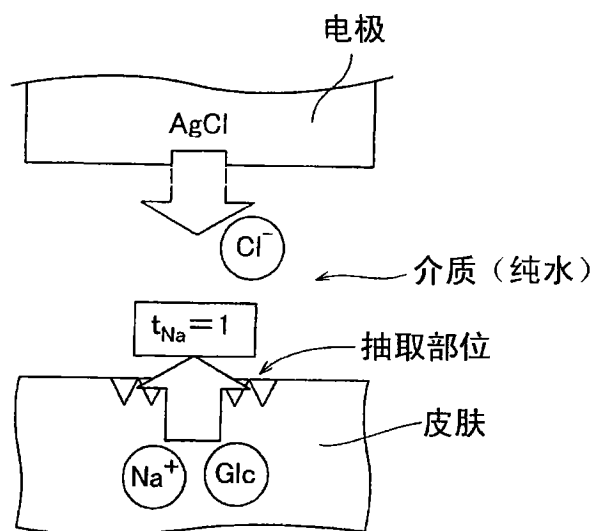


图. 11

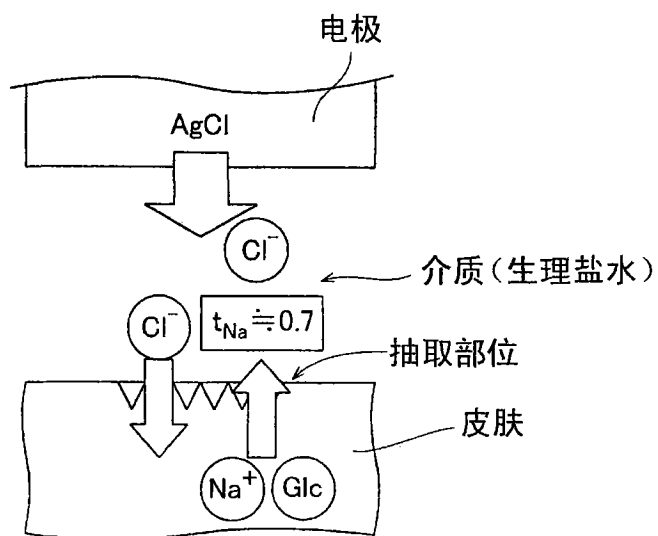


图. 12

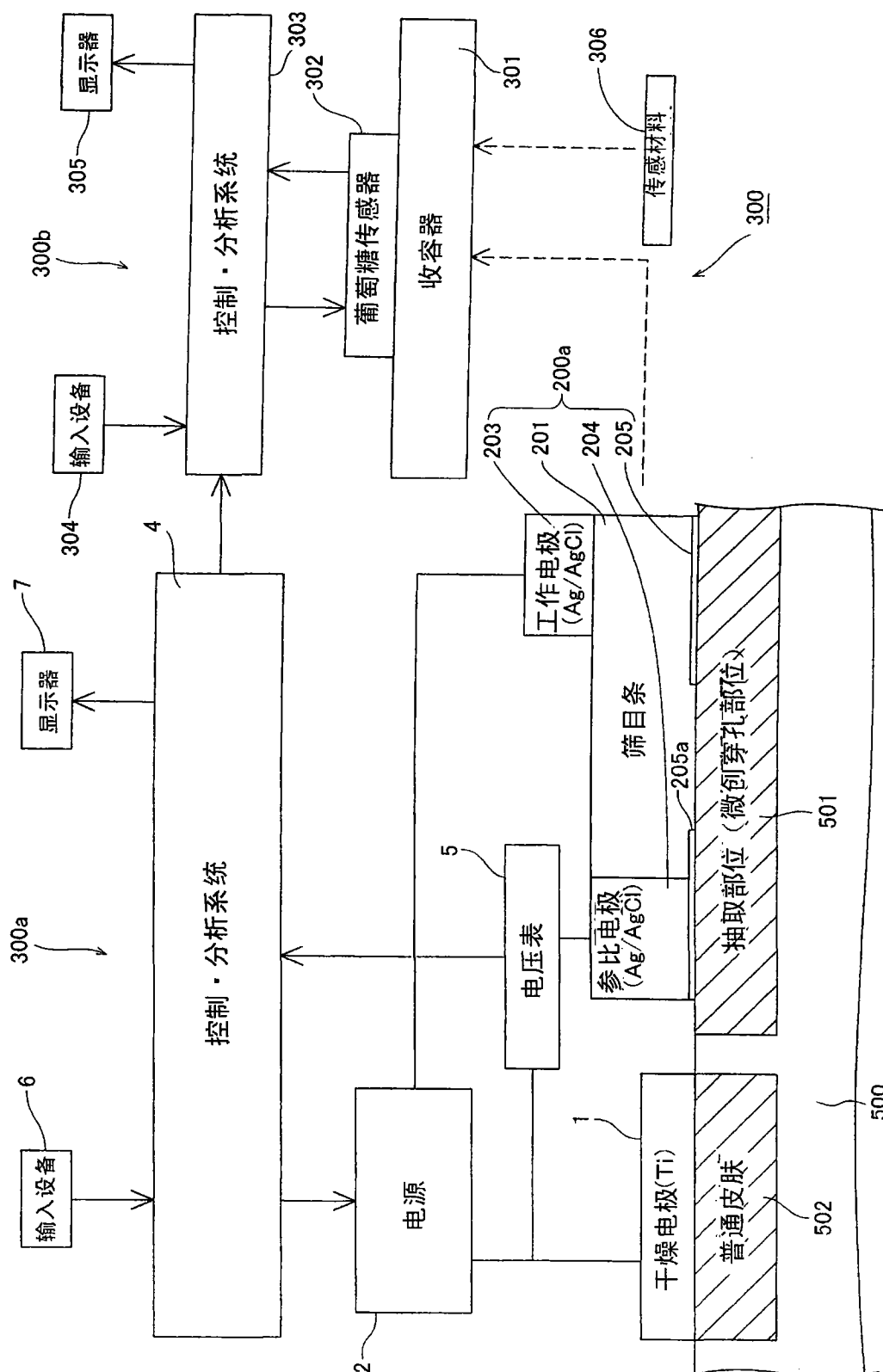


图. 13

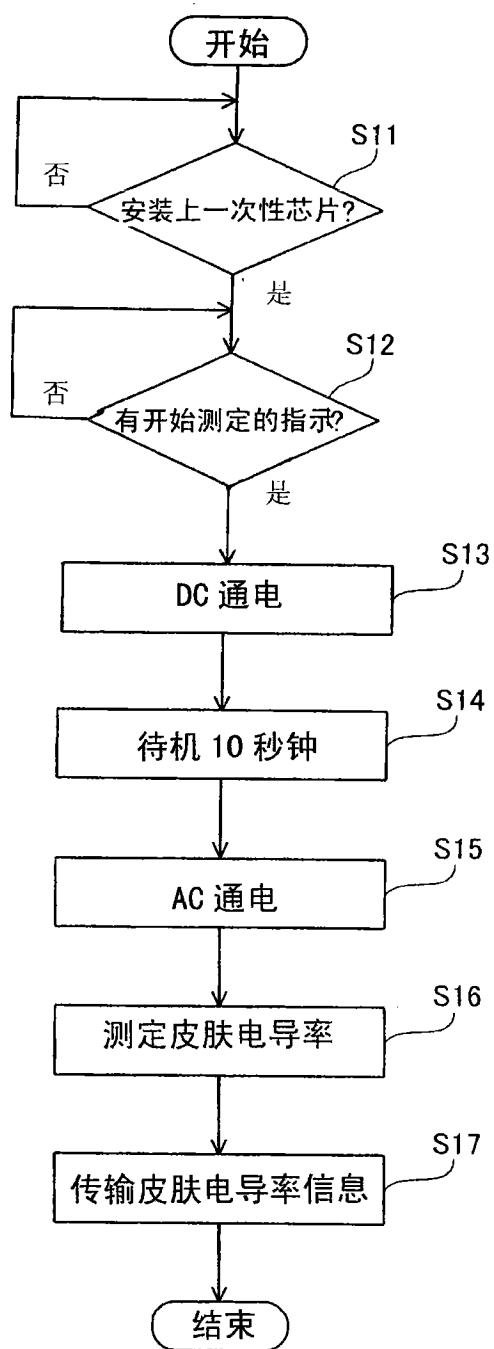


图. 14

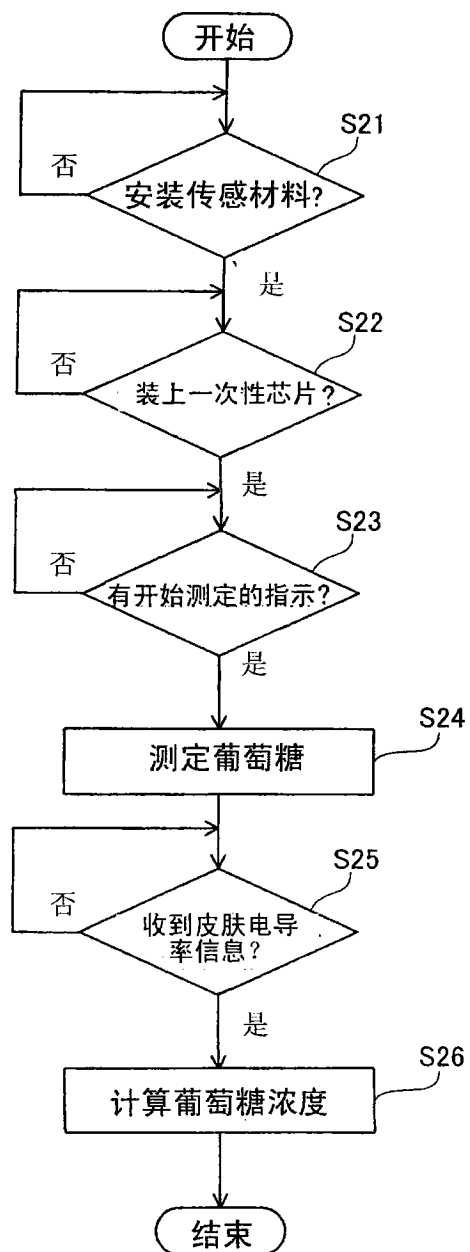


图. 15

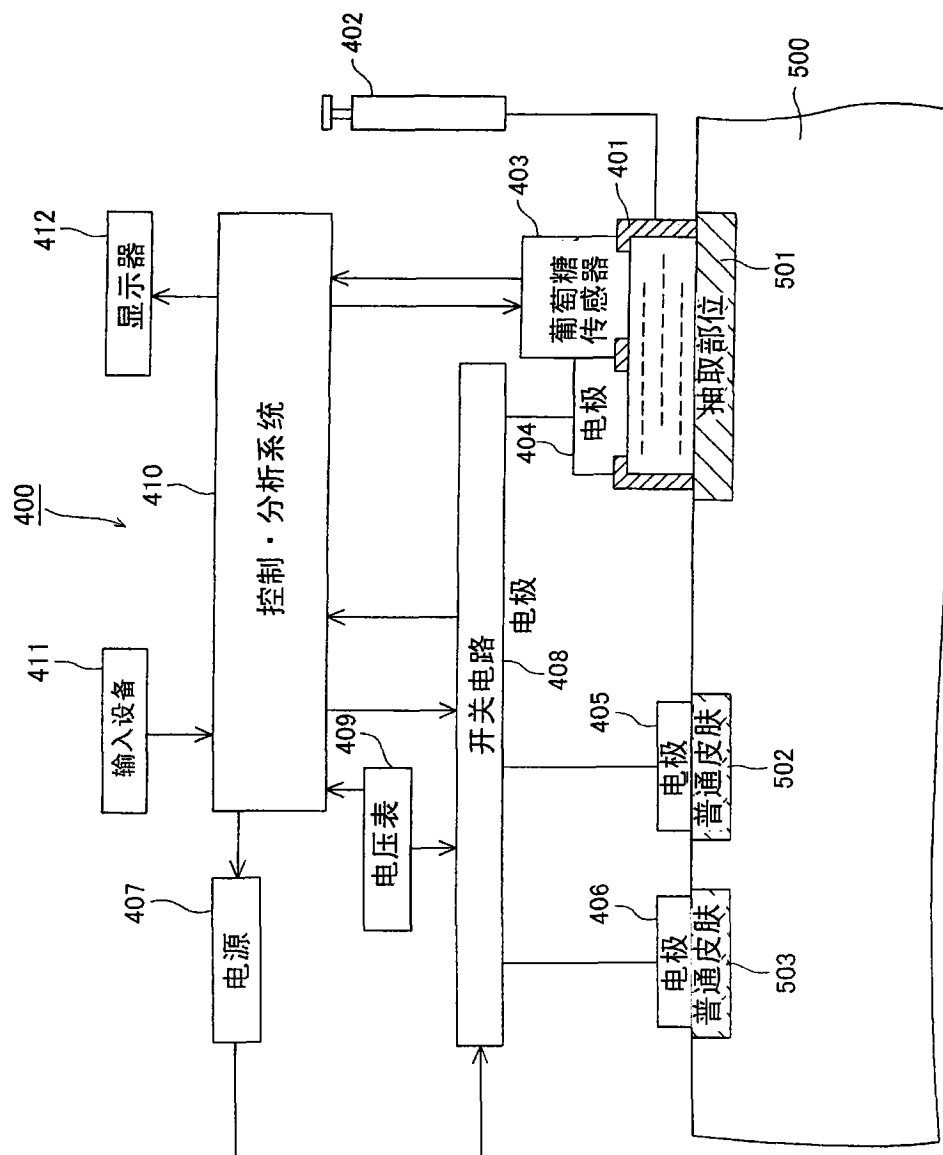


图. 16

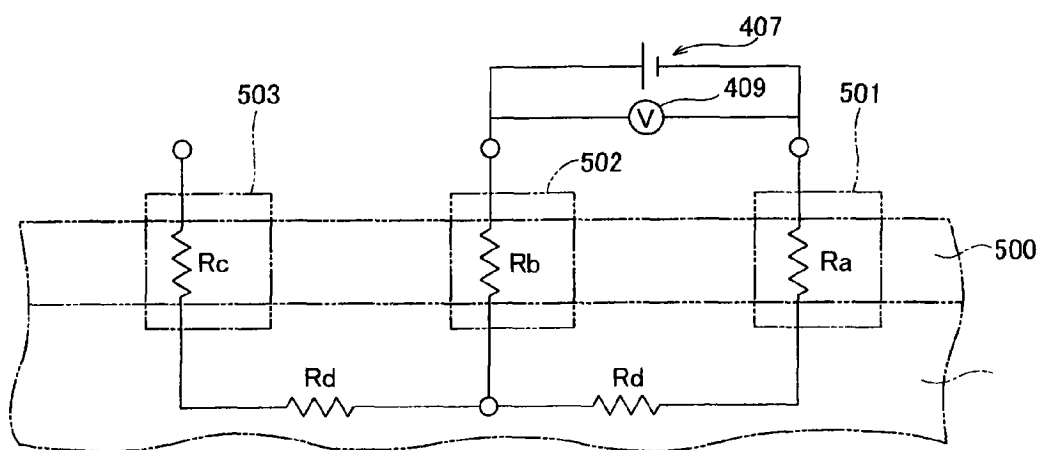


图. 17

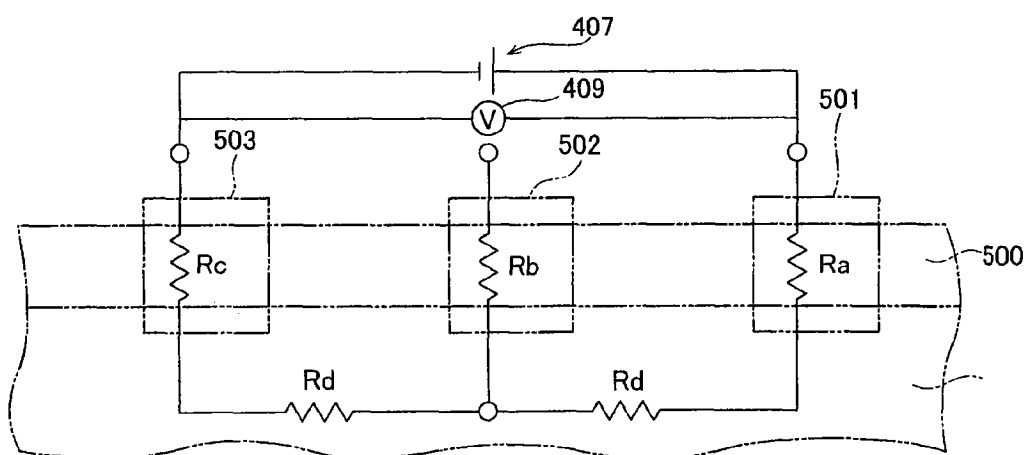


图. 18

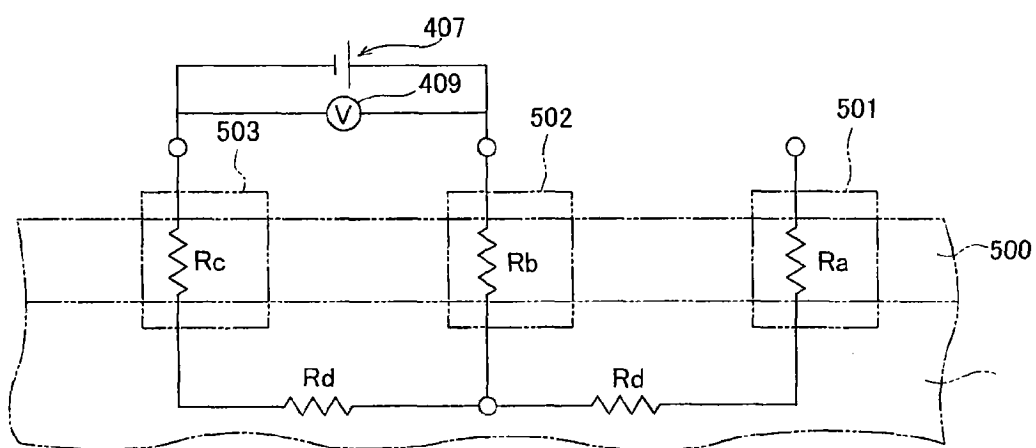


图. 19

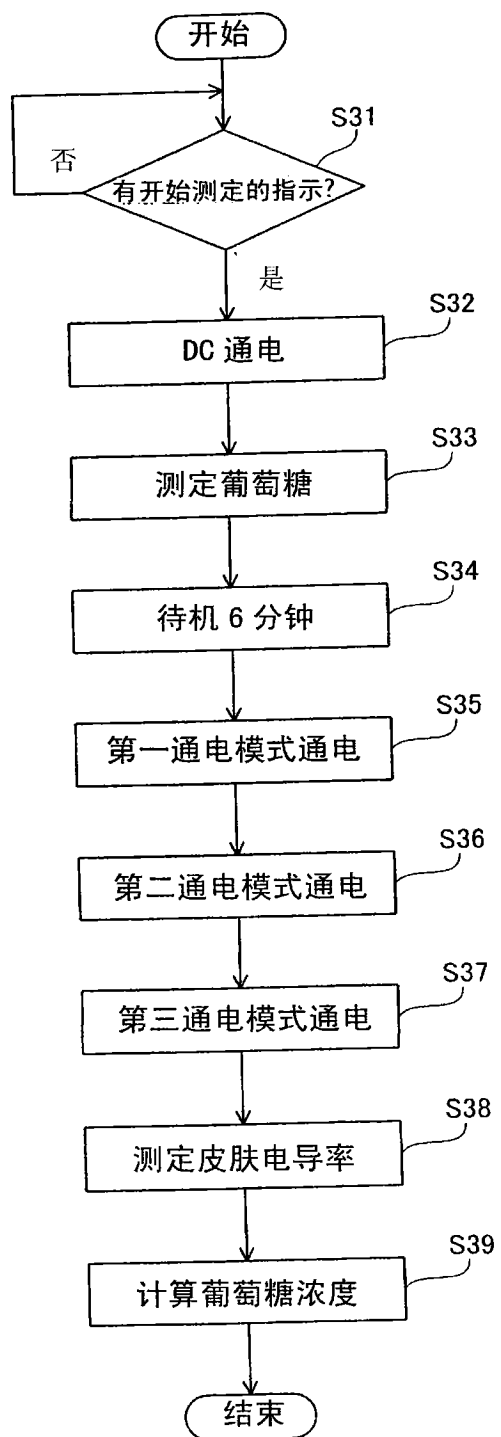


图. 20

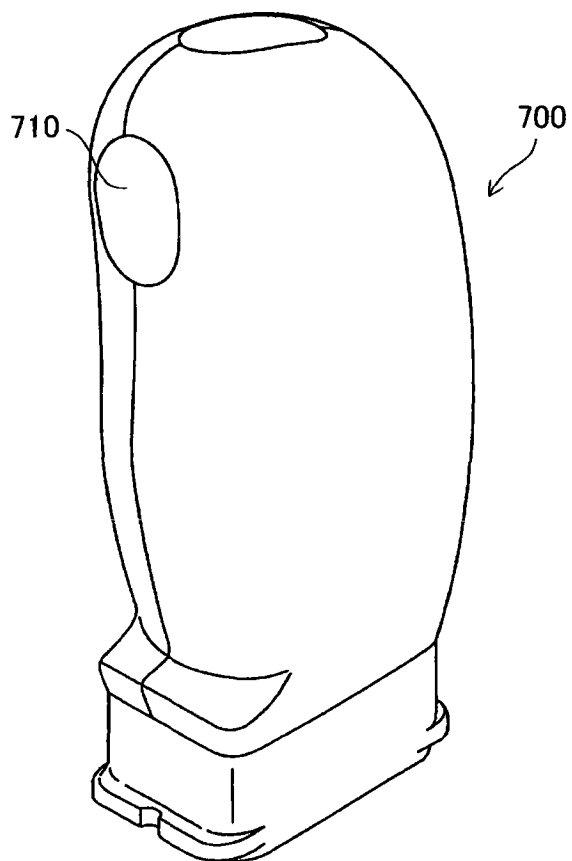


图. 21

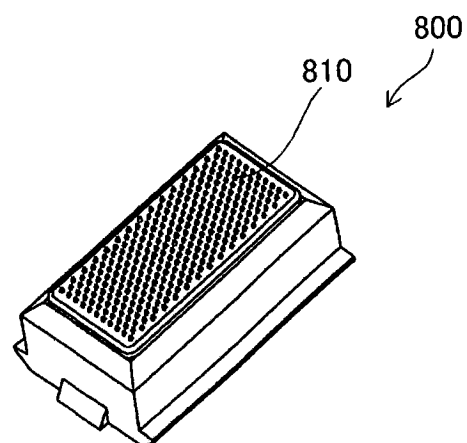


图. 22

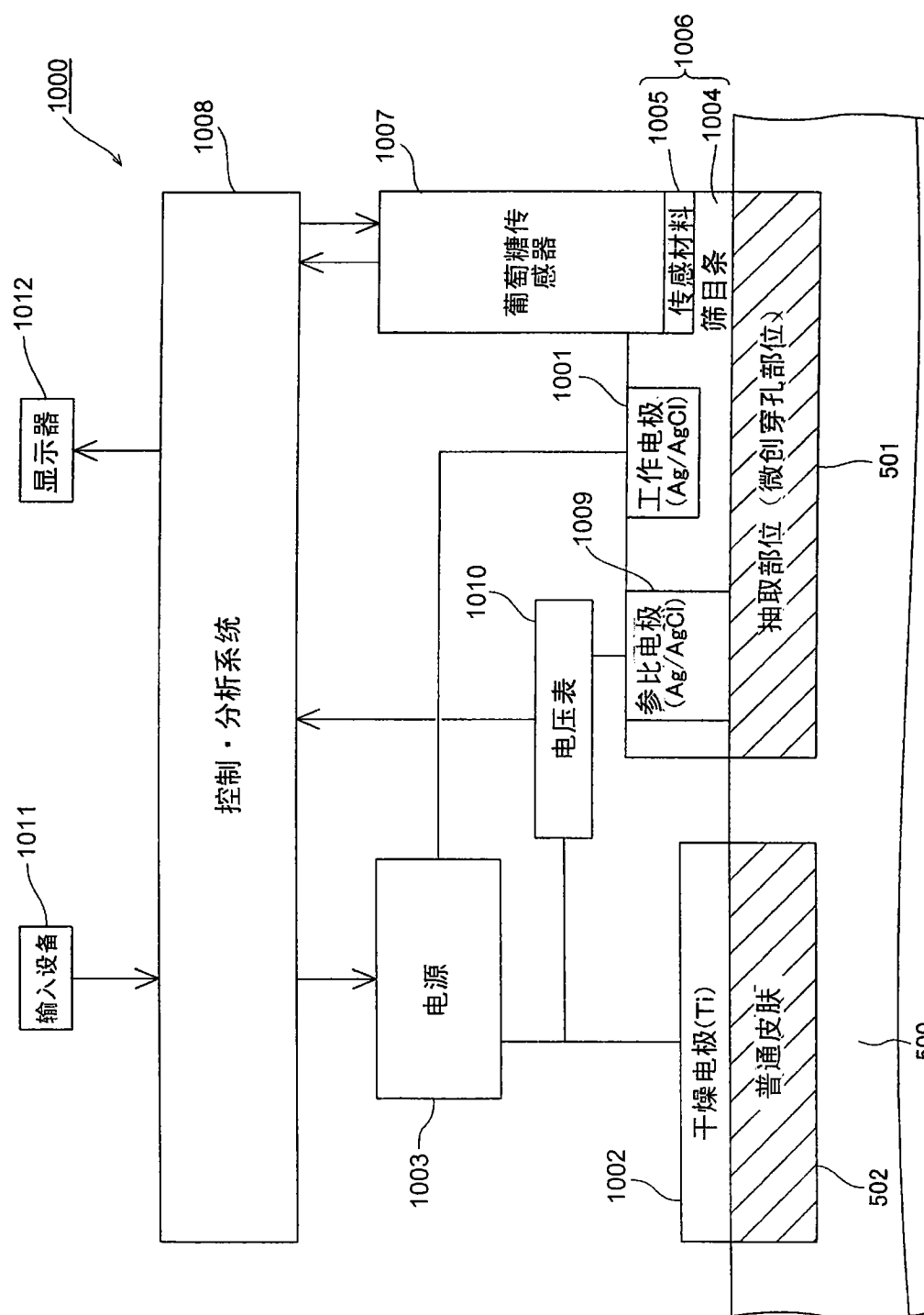


图. 23

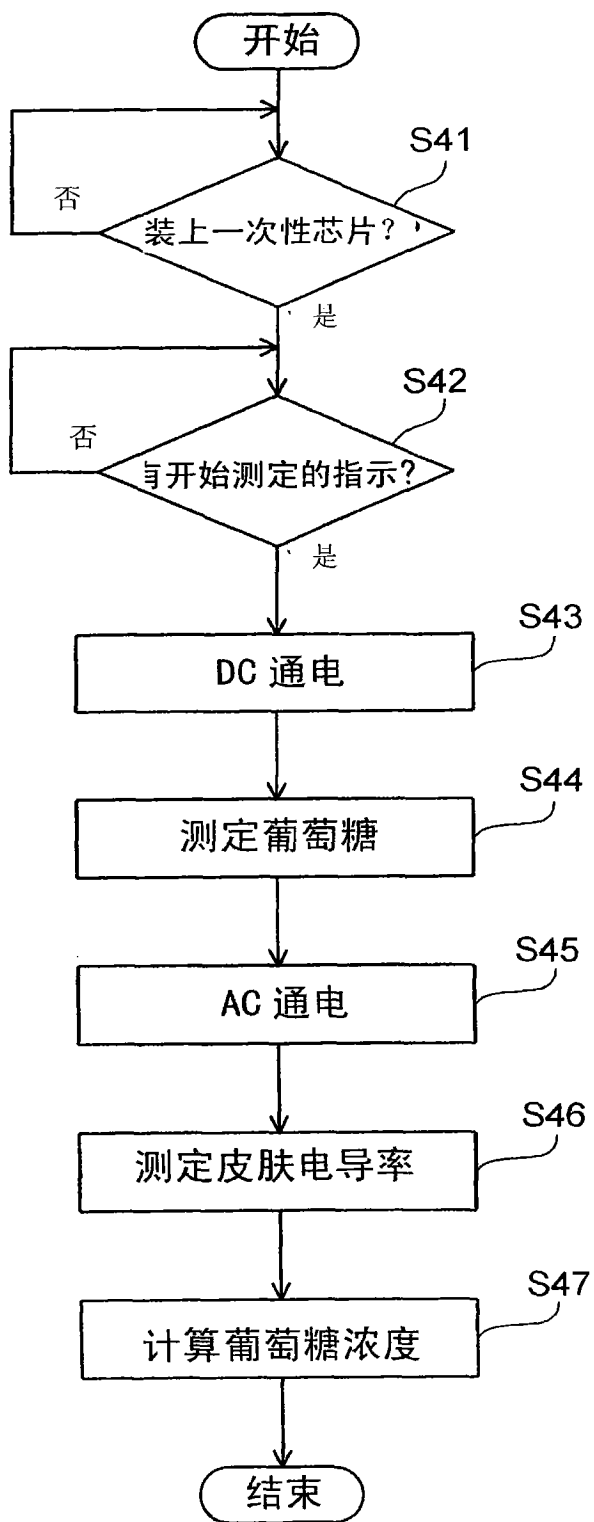


图. 24

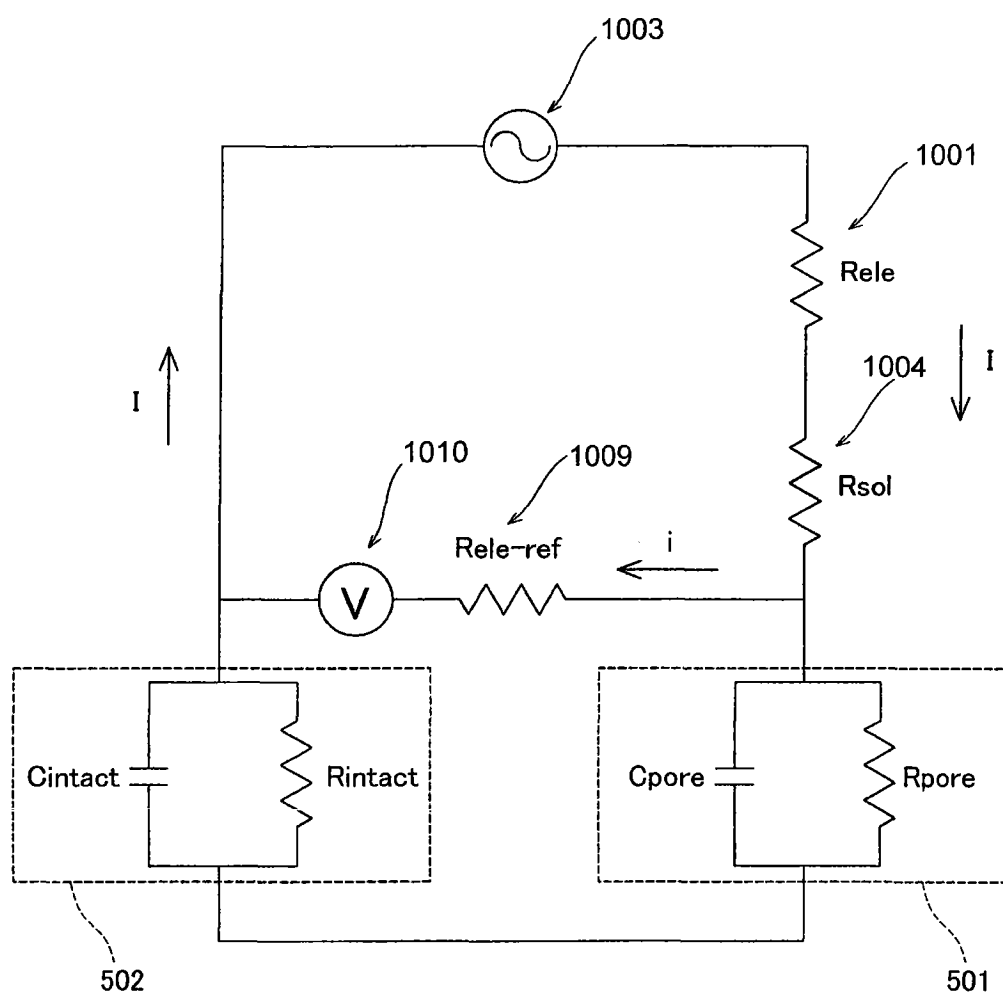


图. 25

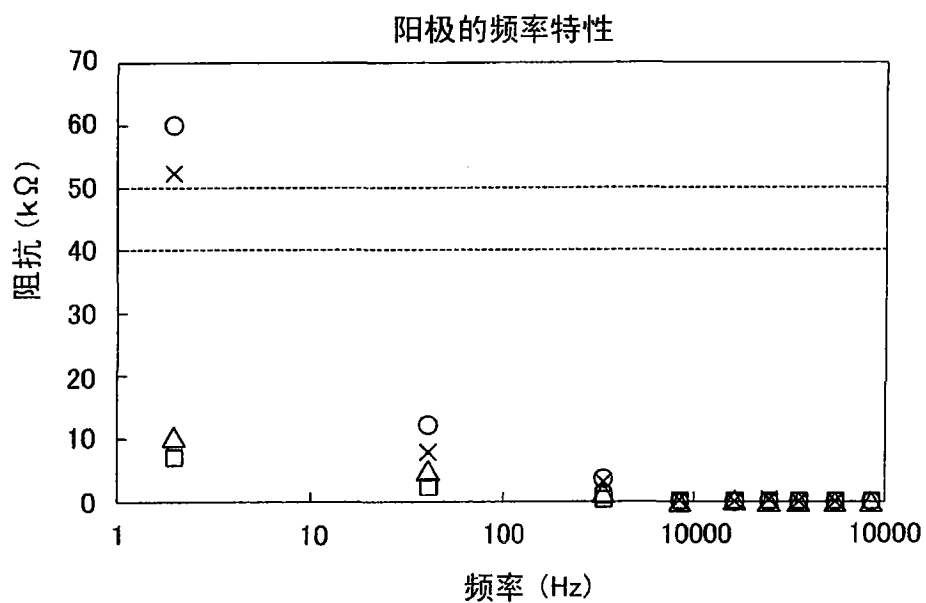


图. 26

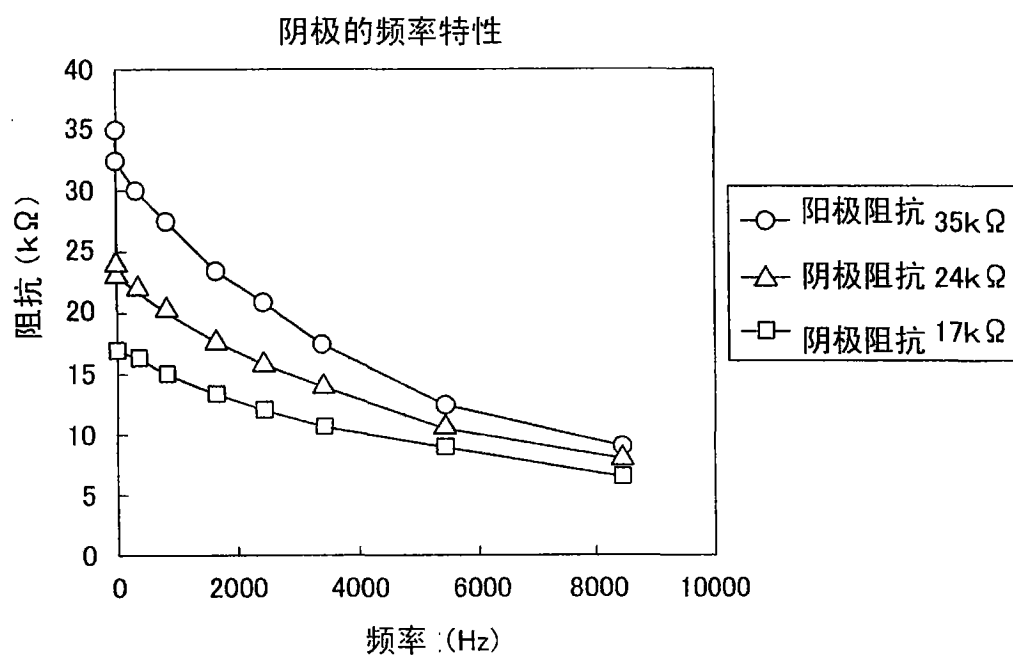


图. 27

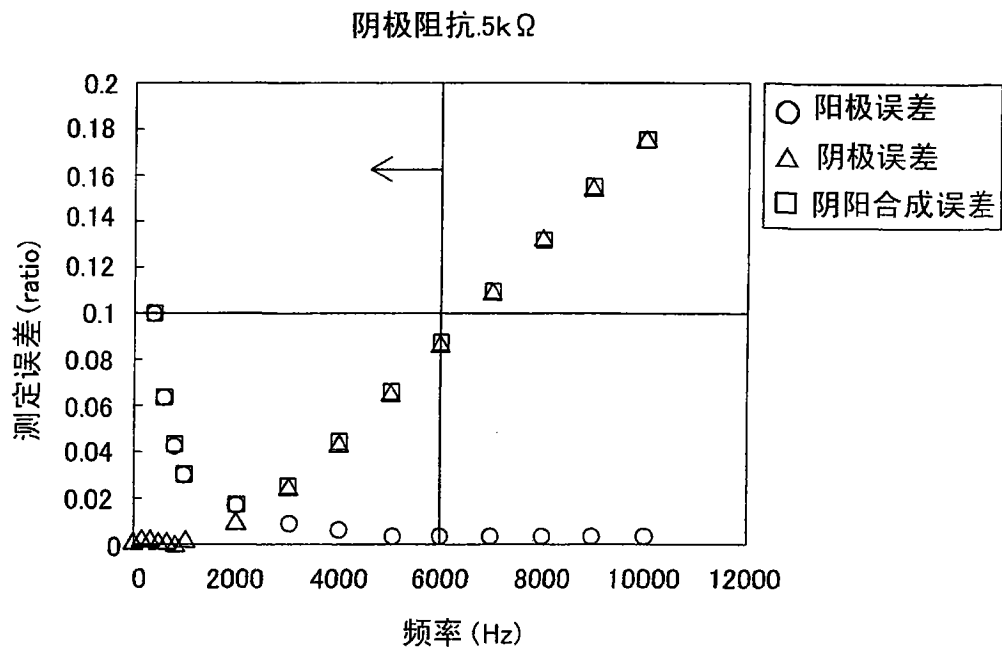


图. 28

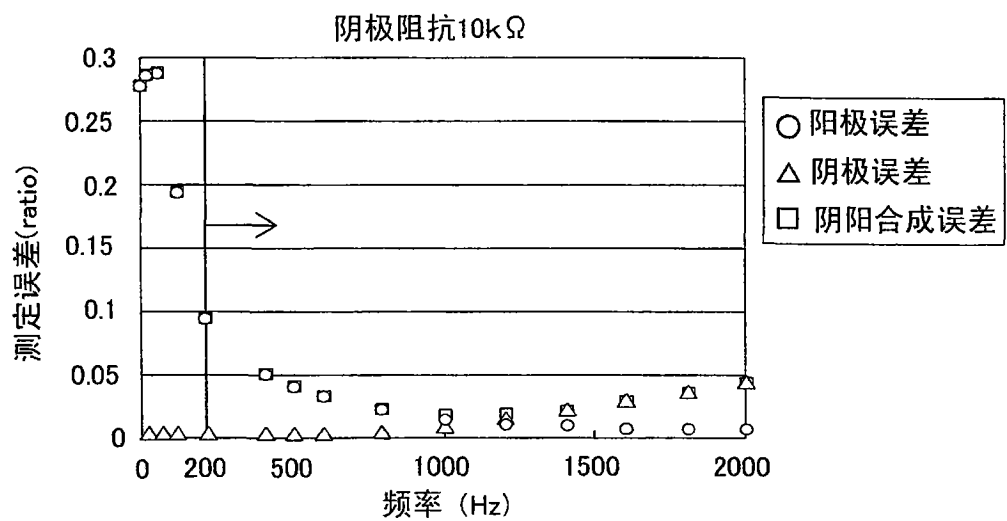


图. 29

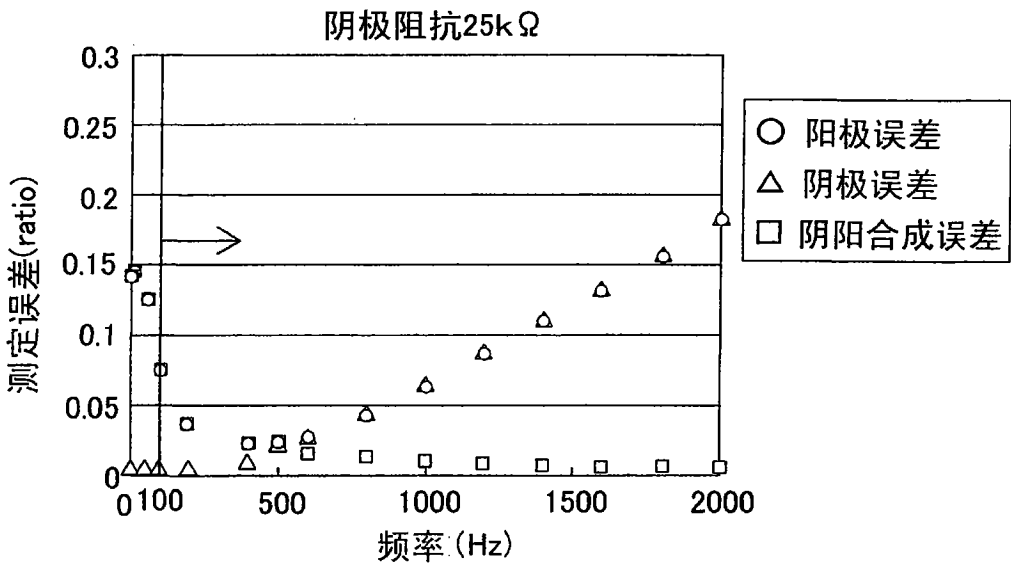


图. 30

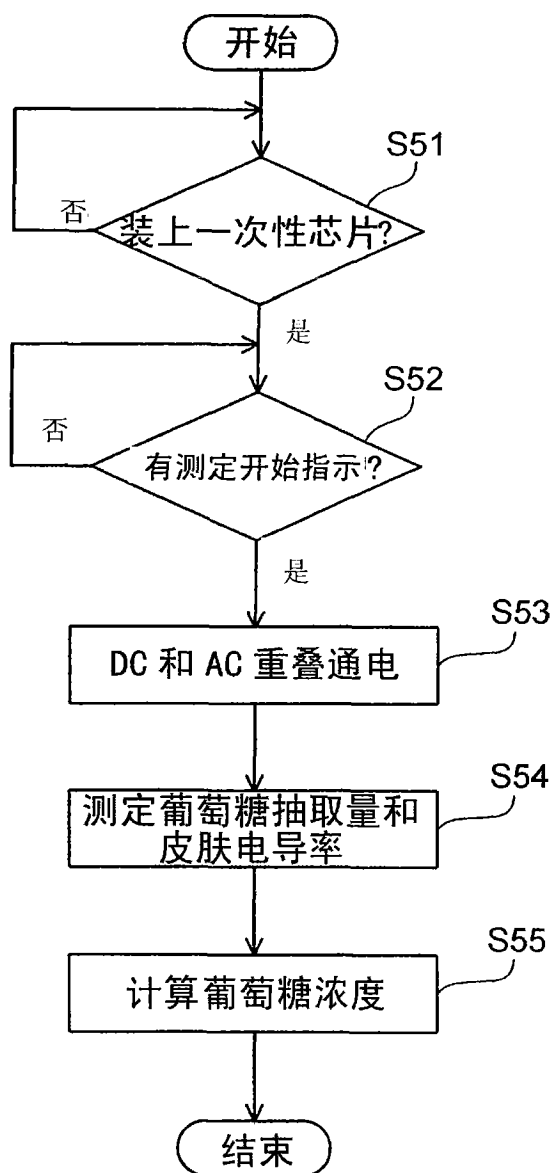


图. 31

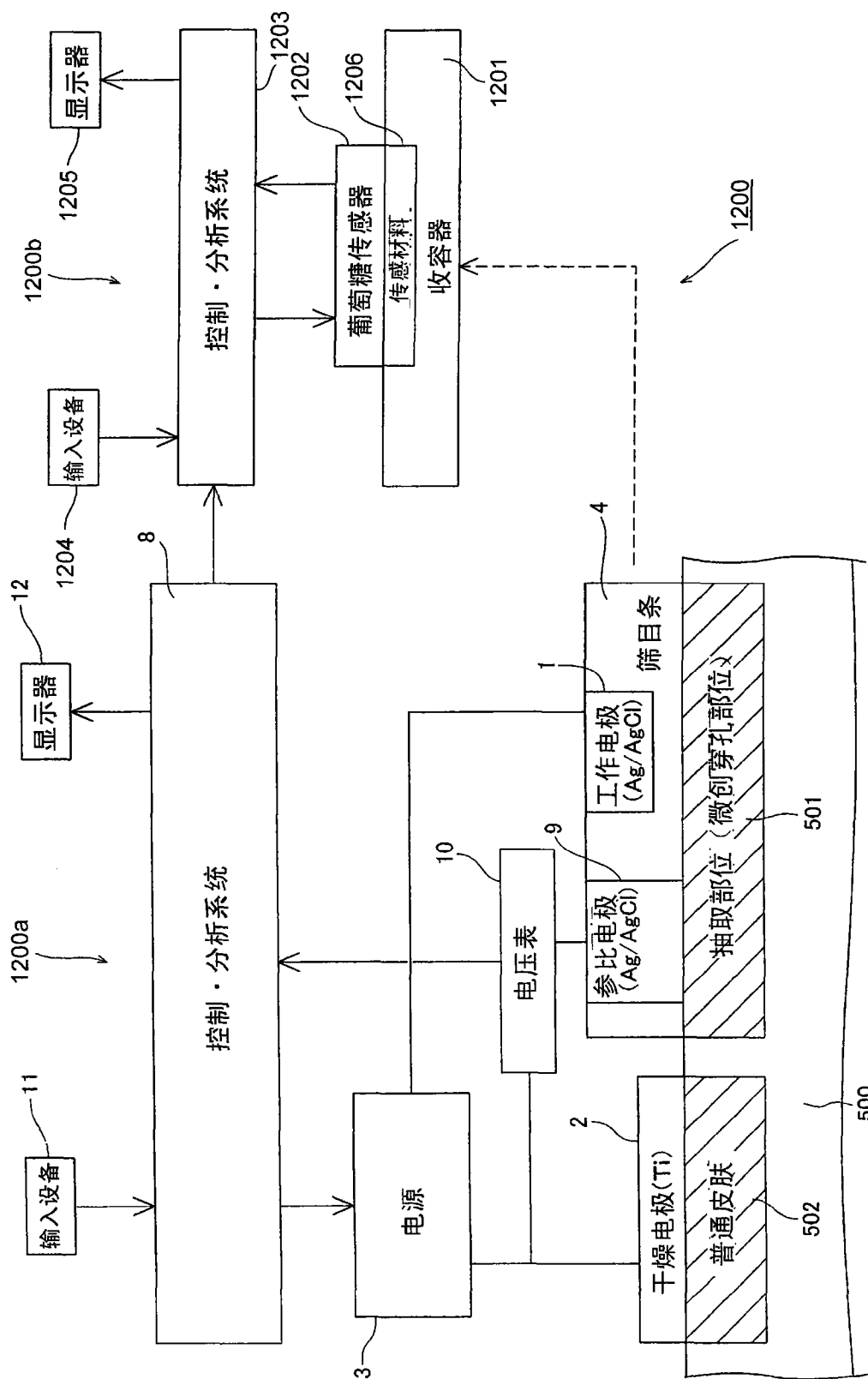


图. 32

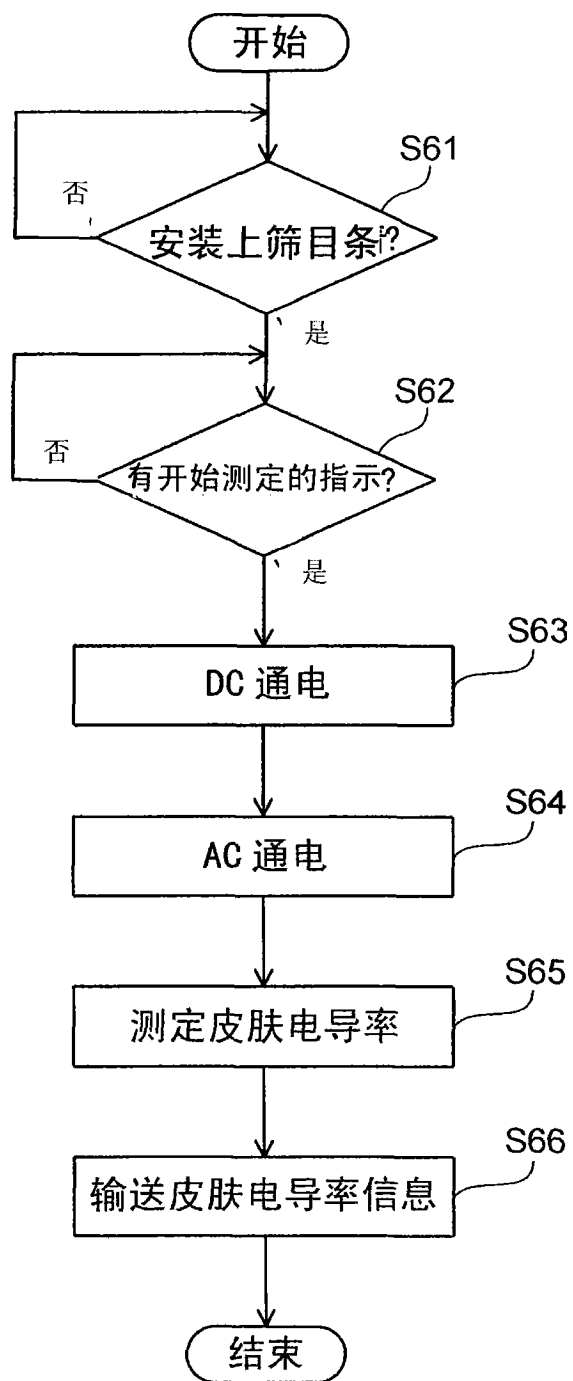


图. 33

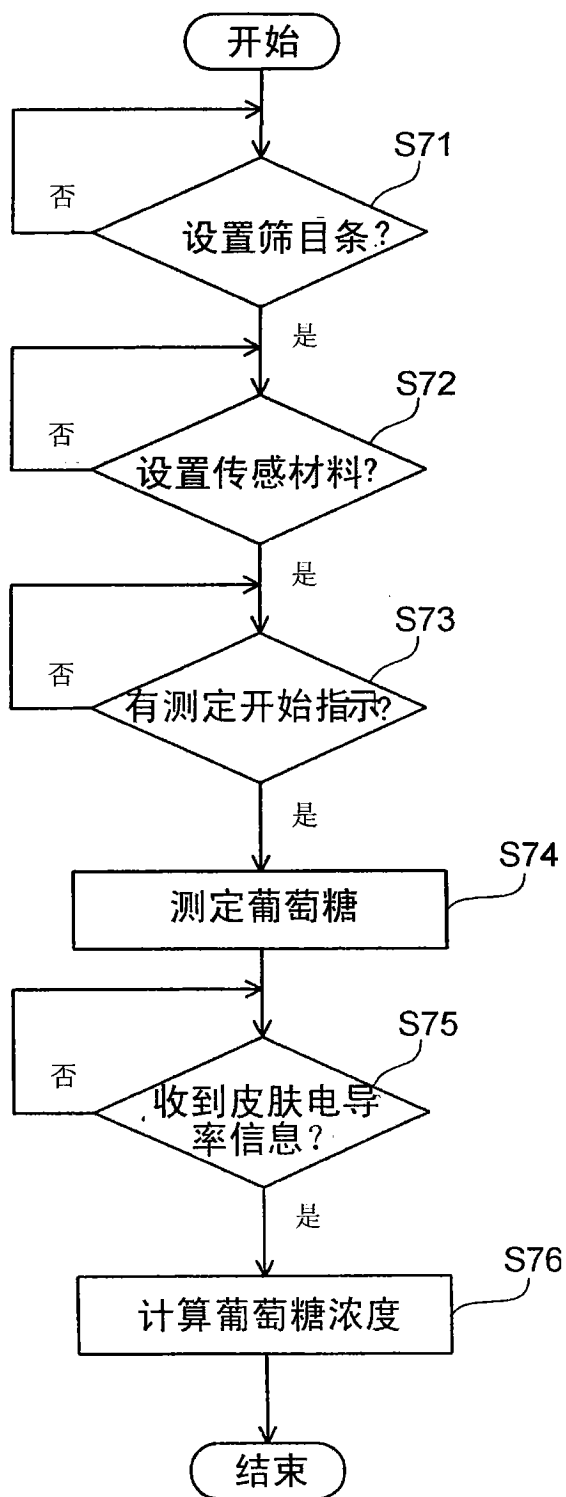


图. 34