[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
G01N 27/327
G01N 27/28 G01N 27/416

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99801847.3

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1163744C

[22] 申请日 1999.2.25 [21] 申请号 99801847.3
[30] 优先权
[32] 1998. 2.26 [33] JP [31] 45130/1998
[86] 国际申请 PCT/JP1999/000906 1999.2.25
[87] 国际公布 WO1999/044048 日 1999.9.2
[85] 进入国家阶段日期 2000.6.15
[71] 专利权人 株式会社京都第一科学
地址 日本国京都府
[72] 发明人 川中章司
审查员 汪妍瑜

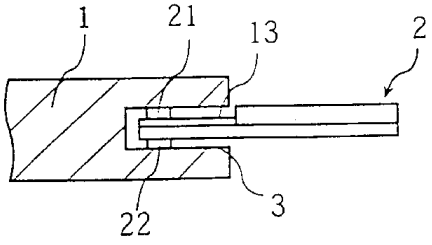
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 汪惠民

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

[54] 发明名称 血液测定仪

[57] 摘要

一种用于测定血液中特定成分的血液测定仪，该装置由吸收所采血样的板状基片(2)，以及设有能让上述基片(2)插入的插孔(3)的测定仪主体(1)构成。 在上述基片(2)的一个面上，有经与血液中的特定成分反应后流有响应电流的酶电极和与该酶电极导通的引导端子；上述测定仪主体(1)的插孔内，有 2 组能与上述基片(2)上的引导端子相接触的连接端子(21、22)，并且，这 2 组连接端子(21、22)相互呈相对状态。 不管基片(2)是正面朝上，还是反面朝上，都可以插入测定仪主体(1)的插孔(3)内，在插孔内相对的 2 组连接端子(21、22)中的某一个端子，可以正好与基片上的引导端子连接，然后可以进行测定。



ISSN1008-4274

1．一种血液测定仪，由能吸收所采血样的板状基片，以及设有能让上述基片插入的插孔的测定仪主体构成，其特征是：在上述基片的一个面上设有与血液中的特定成分反应后流有响应电流的含有作用端子和配极端子的酶电极，以及分别与该酶电极的作用端子和配极端子导通的一对引导端子；

上述酶电极含有被血液溶解的反应层，上述反应层覆盖上述作用端子，

在上述测定仪主体的插孔内设有 2 组能与上述基片上的一对引导端子相接触的连接端子，而且，该 2 组连接端子相互呈相对状态。

2．如权利要求 1 所述血液测定仪，其特征在于，上述配极端子被配置成将上述作用端子包围。

3．如权利要求 1 或 2 所述血液测定仪，上述反应层含有氧化酶一葡糖氧化酶和电子受体一铁氰化钾。

4．如权利要求 1 或 2 所述血液测定仪，上述反应层含有氧化酶一乳酸氧化酶和电子受体一铁氰化钾。

血液测定仪

技术领域

本发明涉及一种测定血液中所含特定成分浓度的仪器，特别是用于测定血液中葡萄糖浆度的血液测定仪。

背景技术

近年来，利用酶所特有的催化作用开发了种种的生物传感器，并试用在各临床领域。特别是在糖尿病的治疗中，保持患者血液中葡萄溏浓度（以下称血糖值）的正常是不可缺少的，所以，生物传感器的利用价值就很大。对于住院的患者来说，维持血糖的正常，可以在医生的监督下进行；而对于就诊的患者来说，由于医生不能直接监督，所以，要由患者自己控制血糖，那么，自身管理就是一种重要的治疗方法。

作为自身管理血糖的方法，有食物疗法、运动疗法、药物疗法。通常在医生的指导下，并用几种疗法。而且如果自己能够确认血糖值是否在正常范围之内的活，就能进一步地提高自己管理的效果，这些已有相关的报导。

近年来，血糖测定仪被利用作为自己确认血糖的手段。血糖测定仪如图 1 所示，主要由测定仪主体 1 和测定血液用的基片 2 构成。基片 2 如图 2 和图 3 所示，是在长方形基板 15 的前端部形成电极部 4，并用反应层 5、衬垫 6、盖板 7 覆盖该电极部 4 而形成的。电极部 4 由作用端子 11 和包围着作用端子 11 的配极端 12 组成，该作用端子 11 和配极端子 12 分别与在基板 5 底部形成的引导端子 13、14 导通。覆盖电极部 4 的反应层 5 含有铁氰化钾，氧化酶一葡萄氧化酶。

该血糖测定仪使用方法如下，患者自己使用尖状物突刺皮肤，挤出血，将挤出的血与插入测定仪 1 内的基片 2 的前端轻轻接触。血液的一部分由毛细管现象被反应层 5 吸收，在电极部 4 上形成的反应层 5 被血液溶解，开始进单元反应过程。

反应层 5 所含的铁氰化钾被还原，积蓄还原型的电介质一亚铁氰化

钾，亚铁氰化钾的量与测定对象－葡萄糖的浓度成比例。因此，对积蓄了一定时间的亚铁氰化钾附加一定的电压，使其进行电化学的氧化时，在测定仪主体 1，通过测定从作用端子 11 流出的响应电流，测定出葡萄糖浓度（血糖）。更具体地讲，即如图 6a 所示那样，基片 2 插入插孔 3，在插孔 3 内部的连接端子 21 与引导端子 13、14 接触，读出作用端子 11 流出的响应电流，测定仪 1 内的计算机将该电流值换算成葡萄糖浓度。

但是，基片 2 上的端子 11、12、13、14 只是在其一面形成，原因是端子 11、12、13、14 经丝网印刷就能简单形成，这样，既简化了制造工艺，又降低了作为消耗品的基片的成本。

可是，将只在其一面形成端子 11、12、13、14 的基片 2 插入测定仪主体 1 的插孔 3 内时，如果正、反面朝向插反的话，就如图 6b 所示那样，基片 2 上的引导端子 13、14 与插孔 3 内的连接端子 21 就不能导通，因此，该血糖测定仪也就不能进行正常的测定。

在糖尿病患者中，有银多眼睛不好的人或者老人等，也有很多人对于确认基片 2 的正、反面感到困难。为此，为了能确认基片 2 的正、反面朝向，也有的测定仪在基片 2 的表面做个切口，或做成凹凸状，避免基片 2 的朝向不对，就不能插入测定仪的主体内。当然，最终目的还是要搞清基片的正、反面朝向，将基片插入测定仪主体内。但是，加工加口和做成凹凸状，都要增加基片的制造工序，会使成本提高。

本发明的目的是提供一种血液测定仪，可以不用确认基片的正、反面就将其插入仪器主体内使用。

发明内容

本发明提供了一种血液测定仪，由能吸收所采血样的板状基片，以及设有能让上述基片插入的插孔的测定仪主体构成，其特征是：在上述基片的一个面上设有与血液中的特定成分反应后流有响应电流的含有作用端子和配极端子的酶电极，以及分别与该酶电极的作用端子和配极端子导通的一对引导端子；上述酶电极含有被血液溶解的反应层，上述反应层覆盖上述作用端子，在上述测定仪主体的插孔内设有 2 组能与上述基片上的一对引导端子相接触的连接端子，而且，该 2 组连接端子相互呈相对状态。

本发明中，与基片上的引导端子相接触的连接端子有 2 组，在测定

仪主体的插孔内，这些连接端子相互呈相对状态。基片一被插入插孔内，由于其中某一组的连接端子可以与在基片的一个面上形成的引导端子接触，所以，不管基片正、反面的朝向，将其插入测定仪的主体，都能进行正常的血液测定。

在最好的实施例中，上述酶电极由被血液溶解的反应层和流有电流的作用端子，以及包围该作用端子的电极部组成，上述反应层覆盖上述电极部的作用端子。

基片一被供给血液，反应层就被血液溶解，开始进行酶反应，对应血液中的特定成分（例如：葡萄糖）浓度的电子传输体生成，经过一定时间以后，给基片附加一定的电压时，在电极部的作用端子的连接端子，导入测定仪的主体内，并读出该值。由于响应电流的量与血液中的特定成份的浓度是成比例的，使用事先设定的标准曲线，由该响应电流的值算出特定成分的浓度。

另外，还有一种好的实施例，其中上述反应层的氧化酶－葡萄糖氧化酶或乳酸氧化酶和电子受体－铁氰化钾构成。

测定测液中的葡萄糖浓度（血糖）时，设在基片的反应层内含有氧化酶。为葡萄糖氧化酶电子受体为铁氰化钾。经过酶反应，葡萄糖变成葡萄糖酸、而铁氰化钾被还原成亚铁氰化钾。亚铁氰化钾的量与测定对象－葡萄糖的浓度成比例，经过一定的时间以后，给基片附加电压，使亚铁氰化钾进行电化学的氧化，将这时所得到的响应电流量，换算成葡萄糖的浓度。

在测定乳酸的浓度时，在芯片的反应层所含的氧化酶为乳酸氧化酶，而电子受体为铁氰化钾。经过酶反应，乳酸成为丙酮酸，而铁氰化钾被还原成亚铁氰化钾。亚铁氰化钾的量与测定对象－乳酸的浓度成比例。经过一定时间以后，给芯片施加电压，使亚铁氰化钾进行电化学的氧化，将这时所得到的响应电流量换算成乳酸的浓度。

这样使用本发明的血液测定仪，在将基片插入测定仪主体的插孔时，可以不必考虑基片的正、反面，都可以插入插孔内。这对于老人或眼睛不方便的患者来说，不用确认基片的正、反面，就能使用本发明的血液测定仪进行测定，比起现有的测定仪，使用起来更方便。

本发明的其他特征及优点，在以下参照附图进行说明，就可以更加明了。

附图说明：

以下对附图进行简单的说明。

图 1 为本发明实施例的血液测定仪的外观立体图。

图 2 为在血液测定仪中使用基片的整体立体图。

图 3 为在血液测定仪中使用基片的分解立体图。

图 4a、4b 为本发明血液测定仪中，基片与测定仪主体嵌合状态下的部分放大剖视图。

图 5 为本发明血液测定仪的一例控制电路框图。

图 6a、6b 为现有的血液测定仪中，基片与测定仪主体嵌合状态下的部分放大剖视图。

具体实施方式

以下参照附图说明本发明的实施例。血液测定仪，如图 1 所示，由测定仪主体 1 和基片 2 组成，基片 2 呈板状，可以适宜地插入该测定仪主体 1，使用后扔掉。

在本发明的实施例中，基片 2 也可以用在具备已有的基本构成的测定仪中。基片 2 如图 2 和图 3 所示，整体是长方形板状，在其一面的前端部形成酶电极 10，在底部形成 2 个引导端子 13、14。这些引导端子 13、14 最好用银制成的。酶电极 10 是将反应层 5 重合在电极部 4 上形成的，电极部 4 由碳精的作用端子 11 和包围该作用端子 11 而形成的碳精配极端子 12 构成。上述作用端子 11 与一方的引导端子 13 电气相连，而配极端子 12 与另一方的引导端子 14 电气相连。上述各端子 11，12，13，14，例如可以在聚对苯二甲酸乙烯酯制的基板上进行网板印刷而形成。然后，再覆盖反应层 5，并将衬垫 6 及盖板 7 粘接上去。在衬垫的前端，形成一个开放的切缝 16，同时，在盖板 7 上，开一个空气孔 17。因此，该基片 2 前端的血液等液体试料，由于毛细管现象，通过上述切缝 16 形成的通路导入反应层 5。

反应层 5 是层状的，由氧化酶（葡糖氧化酶）、铁氰化钾及羧甲基纤维素的混合水溶液干燥而成的。

测定仪主体 1 有能让上述基片 2 插入的插孔 3，在本发明中，特别是如图 4 所示那样，在该插孔 3 内，设有两组相对的连接端子 21、22。在本实施例中，当基片 2 被正面朝上或反面朝上插入时，各连接端子 21、22 是分别与在其表面的底部形成的引导端子 13、14 适当地接触的 2 个端子。

在使用时，将上述基片 2 插入测定仪主体 1 的插孔 3 内。如上所述那样，在本发明中，将基片 2 正面朝上或反面朝上插入，都不会有障碍。然后,用尖状物等从被刺伤的皮肤处挤出少量的血液，使血液附着在基片 2 的前端。这样一来，如上所述那样，血液由于毛细管现象，被导入基片 2 内的酶电极 10 上。

酶电极 10 的反应层 5 被导入的血液溶解,进行如下式所示的酶反应，生成对应于葡萄糖浓度的亚铁氰化钾。经过一定的时间后，对基片 2 附加一定的电压，由此得到响应电流，由于该响应电流与经酶反应生成的亚铁氰化钾的浓度，即葡萄糖的浓度成正比，所以，通过测量该响应电流的值，就可以测定血糖的值。

$$\text{D-葡萄糖}+3Fe(CN)_6^{3-}+H_2O \xrightarrow{GOD} \text{葡萄糖}+2H^++2Fe(CN)_6^{4-}$$

$$Fe(CN)_6^{4-} \xrightarrow[\text{一定电压}]{} Fe(CN)_6^{3-}+e^-$$

该血糖测定仪的控制电路如图 5 所示。一旦将基片 2 插入插孔 3，电极插入检测开关 50 就测出基片的插入，开关 51 就自动地关闭，给与插孔 3 的连接端子 21 或 22 导通的作用端子 11 加上一定的电压。该附加电压由电池 55 供给。插入插孔 3 的基片 2 的响应电流由电流 / 电压转换器 56 转换成电压，然后再输入至 A / D 变换器 57。微机 58 读出 A / D 变换器输出的信号，进行处理。

基片 2 有酶电极，可以考虑为一种电阻器，例如，设基片 2 的电阻值为 Rs，电流 / 电压转换器 56 的放大电阻为 Rf，附加电压设为 E，电流 / 电压转换器 56 的输出电压设为 E。如下式所示：

$E_0=E+i\times Rf=E+(E/Rs)\times Rf$

在不供给血液的状态下，基片 2 的电阻值 Rs 非常大，近于无穷大，而电流 i 非常小。因此，电流／电压转换器 56 的输出电压 $E_0=E$。

而一旦将血液供给基片 2，基片 2 的电阻值 Rs 急骤下降，相反，E_0 值急骤增大，通常，用监测器能检测该电流／电压转换器 56 的输出电压 E_0，也就能测出血液的吸收程度。

电流／电压转换器 56 的输出电压 E_0 的变化，通过 A／D 变换器 57，由微机 58 进行判断。如果 E_0 的值急骤增加的话（Rs 的值急骤降低的话），测定仪的计时器便自动启动。与此同时，开关 51 如果打开，经过一定的时间后，即经过上述所定的酶反应之后，开关 51 再次关闭，在作用端子 11 上附加一定的电压，使用预先设定的标准曲线，换算成葡萄糖浓度，在显示器 59 上显示出来。

在上述实施例中，是使用本发明的血液测定仪测定血液中的葡萄糖浓度，但是，该血液测定仪也可适用于测定其他的成分。如将反应层 5 中所含的氧化酶换成有乳酸氧化酶的话，也就可利用该血液测定仪测定乳酸的浓度。另外，唾液中也分泌大量的乳酸，所以，也可以将唾液供给基片 2。唾液比血液缓冲作用低，所以，如果在基片 2 的反应层 5 中加入缓冲剂，就可以从唾液中测出乳酸的浓度。

如图 2、图 3 所示的那样，基片 2 是在长方形基板 15 的前端形成电极部 4，并以反应层 5、衬垫 6、盖板 7 覆盖而成的。电极部 4 由作用电极 11 和包围该作用电极 11 的配极 12 组成，这些作用电极 11 和配极 12 分别与在基板 15 的底部形成的引导端子 13、14 导通，在覆盖着电极部 4 的反应层 5 中，含有铁氰化钾、氧化酶－葡糖氧化酶。

本发明不只限于以上所述实施例，在本发明权利要求范围内，也可以有各种变化，也包括在其中将各构成要素以同等物置换后的情形。

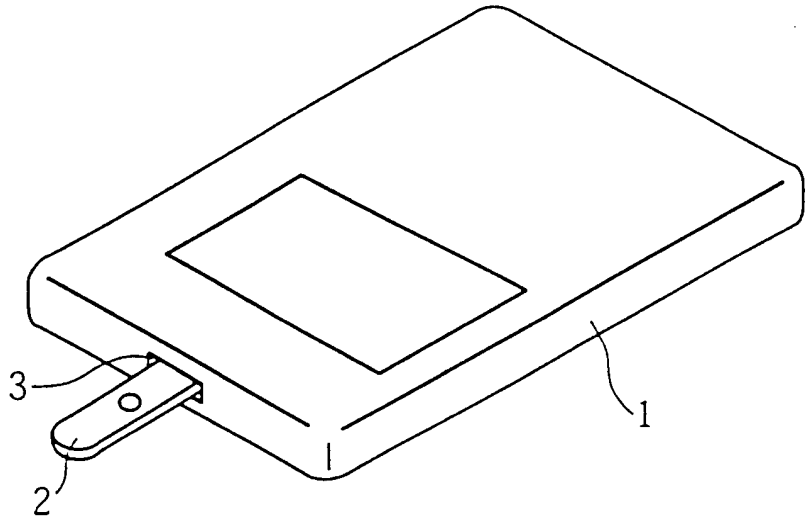


图 1

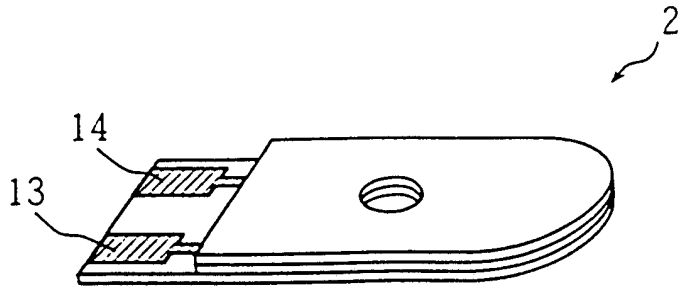


图 2

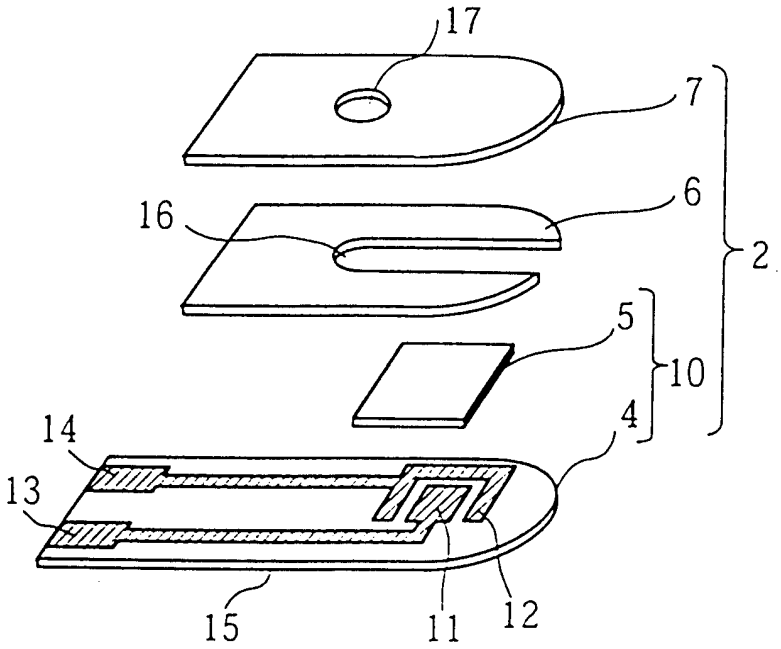


图 3

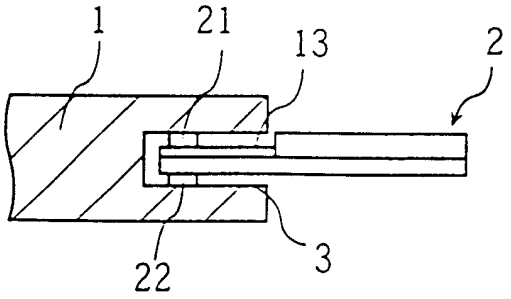


图 4a

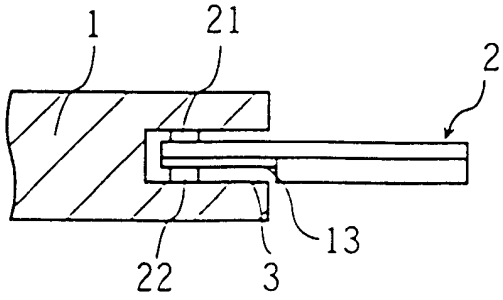


图 4b

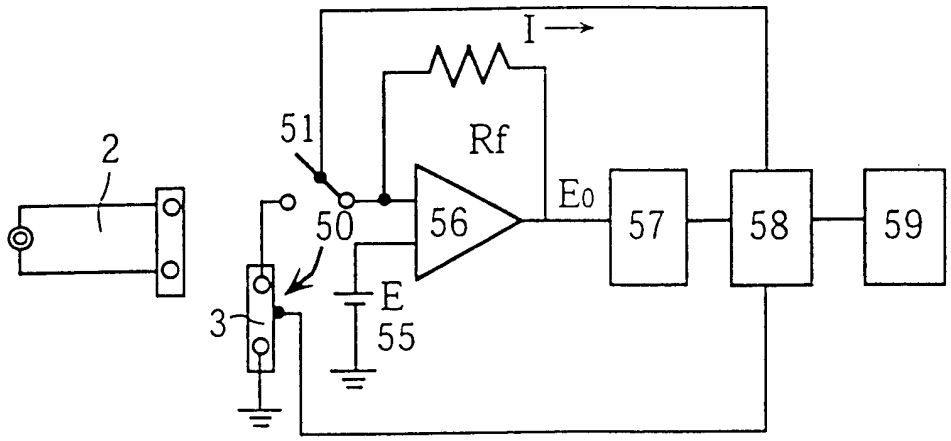


图 5

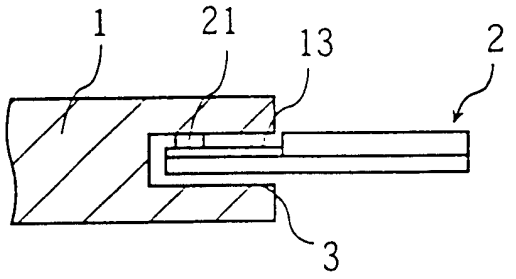


图 6a

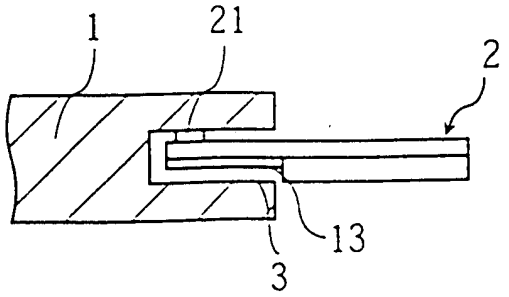


图 6b