(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110431419 B
(45)授权公告日 2021.10.26

(21)申请号 201880019387.1
(22)申请日 2018.03.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110431419 A
(43)申请公布日 2019.11.08
(30)优先权数据
1704367.0 2017.03.20 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2018/050720 2018.03.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/172760 EN 2018.09.27
(73)专利权人 呼出科技有限公司
地址 英国诺福克郡
(72)发明人 海勒·芬奇-尼尔森
(74)专利代理机构 北京兴智翔达知识产权代理有限公司 11768
代理人 郭卫芹
(51)Int.Cl.
G01N 33/497(2006.01)
(56)对比文件
US 20070173731 A1,2007.07.26
CN 102803943 A,2012.11.28
CN 101238980 A,2008.08.13
CN 104939831 A,2015.09.30
CN 102483403 A,2012.05.30
审查员 李莹哲

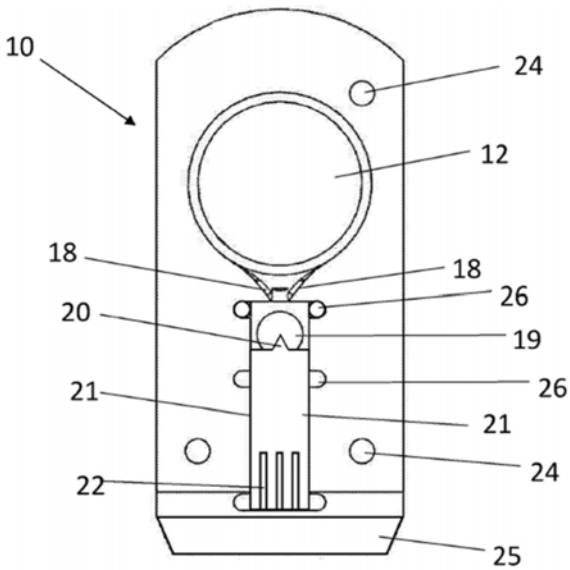
权利要求书2页 说明书13页 附图11页

(54)发明名称

呼出气-冷凝液分析仪

(57)摘要

本发明公开了一种用于收集和分析呼出气冷凝液的分析仪。该分析仪包括壳体和盒体装置。该装置包括冷凝区以冷凝来自受试者的呼出气体，冷却装置可操作地连接到冷凝区。该装置包括用于检测分析物和测量分析物的其他离散区。冷凝区具有将冷凝区连接到离散区的流体出口。



CN 110431419 B

1.一种用于收集和分析呼出气冷凝液的分析仪,其特征在于,所述分析仪包括壳体,所述壳体具有冷却装置,并且进一步保留了包括冷凝区的盒体装置,以冷凝来自受试者的呼出气体,冷却装置与冷凝区保持冷却关系,所述盒体装置包括传感区,所述传感区包括一个或多个另外的离散区,用于检测分析物和测量分析物,所述盒体装置还包括将冷凝区连接到该冷凝区或每个离散区的流体路径,所述壳体包括具有入口的衔嘴,所述衔嘴能够使使用者呼吸到所述衔嘴中,所述衔嘴包括一个或多个流体通道,以引导呼出气进入所述衔嘴进而进入所述冷凝区,其特征在于,所述分析仪包括衔嘴,所述衔嘴包括入口阀和出口阀,并且在所述入口阀和出口阀之间插入多个腔室以引导流体从入口流到出口阀,所述多个腔室被配置成在流体流动方向上引起90°的变化。

2.如权利要求1所述的分析仪,其特征在于,所述盒体装置可拆卸地连接到壳体。

3.如权利要求1或2所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括加热装置,以加热反应区,所述反应区本身形成所述盒体的一部分。

4.如权利要求3所述的分析仪,其特征在于,所述加热装置布置在所述壳体中或作为所述盒体的一部分。

5.如权利要求4所述的分析仪,其特征在于,在所述壳体和所述盒体之间存在电气连接。

6.根据前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括一系列挡板,以从蒸汽样品中去除唾液气溶胶。

7.如权利要求6所述的分析仪,其特征在于,在所述盒体中提供一个或多个挡板。

8.如权利要求7所述的分析仪,其特征在于,在每一个壳体和盒体中设置单个挡板。

9.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括阀门系统,以提供穿过所述盒体装置的至少两个流动路径。

10.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体和/或所述盒体包括用于测量呼出气流速的流速传感器。

11.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体和/或所述盒体包括二氧化碳传感器。

12.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体和/或所述盒体包括一个或多个湿度传感器。

13.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体和/或所述盒体包括压力传感器,用于在呼气或吸气期间测量呼出气压力。

14.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体和/或所述盒体包括用于测量呼出气温度的温度传感器。

15.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括电子接口,用于从一个或多个传感器向外部装置提供信息和/或用于从外部来源接收电能。

16.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括数据处理单元。

17.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括传输装置,用于将信息或数据传输到外部装置。

18.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括数据存储装置。

19.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括用于可移除数据

存储装置的电子接口。

20.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述壳体包括音频输出。

21.如权利要求20所述的分析仪,其特征在于,至少两个腔室由单向阀分开。

22.如前述任一项权利要求所述的分析仪,其特征在于,所述冷凝区和所述传感区通过一个或多个通道流体连接。

呼出气-冷凝液分析仪

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于分析哺乳动物呼出气体的装置，尤其是人类，也包括马、狗等动物。该装置特别用于分析肺泡空气。

背景技术

[0002] 在转让给申请人的先前申请EP2173250中描述了一种装置，该装置可以有效收集呼出气体，特别是收集具有最小损失的挥发性成分，这将在随后的分析中引入误差。一旦呼出气样品凝结后就可以将其用于分析。然而，分析需要与装置分开进行，这意味着样品成分可能在此期间发生变化，从而影响所获得的结果。

[0003] 现有技术文献DE199 51 204描述了一种冷凝呼出气体直到获得样品的预定体积的方法。将由此获得的样品从储存区移动到检测区。然而，该方法包括收集和检测之间的延迟，使得样品中的任何固有不稳定性将影响所确定的最终浓度。例如，样品有足够的时间干燥，短寿命物种可能会分解，并且存在外部污染的风险。

[0004] DE 101 375 65部分地通过提供用于测量呼吸冷凝液的封闭盒体来解决这些问题。在装置内，包括缓冲液和/或传感器校准液。但是，使用的一些液体试剂具有有限的保质期。此外，操作者需要执行几个手动步骤，通常使用所述液体试剂，这可能导致延迟和潜在的错误。

发明内容

[0005] 在第一个、广泛的、独立的方面，本发明提供了一种用于收集和分析呼吸冷凝液的分析仪，该分析仪包括壳体，该壳体具有冷却装置，并且进一步保留了包括冷凝区的盒体装置，以冷凝来自受试者的呼出气体。冷却装置与冷凝区保持冷却关系，该装置包括一个或多个另外的离散区，用于检测分析物和测量分析物，该盒体装置还包括将冷凝区连接到该冷凝区或每个离散区的流体路径。所述壳体包括具有入口的衔嘴，所述衔嘴能够使得使用者呼吸到所述衔嘴中，所述衔嘴包括一个或多个流体通道，以引导呼出气进入所述衔嘴进而进入所述冷凝区。

[0006] 这种配置是特别有优势的，因为该分析仪的集成特性允许操作者进行最小的干预，因此提高了所产生的分析的准确性和可靠性，并且仅需要单个呼出气冷凝液。这种配置还可以最大限度地降低任何交叉污染或样品丢失的风险。一个区域与另一区域的空间分离允许区域保持在不同的温度和条件下，并且由于冷凝液具有进入离散区的通道和传感区的自然流动路径，因此不需要来自操作员的干扰，从而消除了一个最大的不准确来源：执行手动任务时出现用户错误。

[0007] 有利的是，盒体装置可拆卸地连接到壳体，使得能够更换用过的盒体装置。

[0008] 壳体优选地包括加热装置，以加热反应区，该反应区本身形成盒体的一部分。该加热装置还优选地布置在壳体中或作为盒体的一部分。在壳体和盒体之间可选地存在电气连接。加热装置可以是欧姆加热器。

[0009] 加热和冷却装置使得能够冷凝到呼吸冷凝膜并随后在膜上进行酶测定。此外，传感器可以被加热。传感器的主动加热允许在低于10至15摄氏度的环境中操作盒体。

[0010] 壳体优选地包括一系列挡板以从蒸汽样品中去除唾液气溶胶，使得基本上仅蒸汽到达盒体。可选地或另外地，在盒体中可选地设置一个或多个挡板。还可选地，可以在每一个壳体和盒体中设置单个挡板。

[0011] 壳体优选地包括阀门系统，以提供穿过复合装置的至少两个流动路径。因此，呼出气体可以被引导通过第一流动路径，并且吸入气体可以被引导通过第二流动路径。

[0012] 壳体和/或盒体，优选盒体，还优选地包括用于测量呼出气流速的流速传感器。

[0013] 壳体和/或盒体，优选盒体，还优选地包括二氧化碳传感器，用于测量呼出气中的二氧化碳浓度。

[0014] 壳体和/或盒体，优选盒体，还优选地包括一个或多个湿度传感器。例如，可以存在多于一个的湿度传感器，用于感测呼出气湿度或环境空气。

[0015] 壳体和/或盒体，优选盒体，还优选地包括用于测量呼出气温度的温度传感器。

[0016] 壳体和/或盒体，优选盒体，还优选地包括压力传感器，用于在呼气或吸气期间测量呼出气压力。

[0017] 因此，壳体和/或盒体可选地测量患者呼出气的物理和化学参数，包括：呼气频率，呼气中的含水量，呼出气体的温度，呼出气体的二氧化碳水平，呼出气压力等。

[0018] 分析仪能够监控这些不同的传感器并使用它们实时向用户提供反馈，以便用户可以调节他们的呼出气曲线。该反馈可以以包括视觉或音频在内的多种形式给出。

[0019] 壳体还方便地包括电子接口，用于从一个或多个传感器向外部装置提供信息和/或用于从外部来源接收电能。电子接口可以以模拟或数字形式提供信息。

[0020] 壳体优选地还包括数据处理单元。数据处理单元可以包括模拟数字转换器。壳体还可以包括传输装置，用于将信息或数据传输到外部装置。另外，可以包括数据存储装置。壳体可以包括用于可移动数据存储装置的电子接口。

[0021] 壳体优选地还包括音频输出，以向用户提供反馈和/或指令，以帮助用户将呼出气参数(例如压力或流速等)保持在期望的范围内。

[0022] 壳体优选地还包括显示器。显示器可以实时或近实时地向用户提供关于呼出气循环的信息。显示器可以向用户提供反馈和/或指令以帮助用户将呼出气参数(例如压力或流速等)保持在期望的范围内。

[0023] 优选地，冷凝区具有盖子，该盖子至少部分地覆盖所述冷凝区。这种配置是特别有利的，因为部分盖子有助于冷凝液在分析仪内的保留，并将呼出气冷凝液引向通道和传感区。

[0024] 优选地，分析仪包括分析启动装置以检测冷凝液的存在。

[0025] 这种配置是特别有优势的，因为它使得能够在单个集成装置中执行用于分析呼出气冷凝液的功能，这减少了与冷凝液样本的移动相关的任何延迟和误差的可能性。因此，提供对系统的进一步控制以产生分析而无需操作员参与。

[0026] 优选地，该离散区或每个离散区具有指定的体积，这允许基于体积计算测量值。

[0027] 指定的体积可能高达约4μl。

[0028] 优选地，一个或多个离散区具有指定的体积，使得存在分析物检测区，其体积小于

来自一次呼出气体的冷凝液的体积。这允许测量确定体积的呼出气冷凝液。

[0029] 优选地，离散区的表面包括表面涂层，所述涂层包括与冷凝液接合并确定组成的试剂。

[0030] 这种配置是特别有优势的，因为这意味着不需要将液体试剂添加到样品中，从而最小化稀释误差并提供既具有延长的保存期限又更容易制造的装置。

[0031] 优选地，表面涂层的厚度在1μm至15μm的范围内。

[0032] 优选地，离散区包括与冷凝区可操作连接的一对电极，电极保持在不同的电位。进一步优选地，一对电极之间的电位是可变的。电极的使用允许精确确定分析物，并且提供持久的分析手段，允许装置长时间存储而不降低精度。

[0033] 可选地，在另一个离散的制备区中将试剂加入到所述冷凝液中。

[0034] 这允许使用化学品和试剂，如果配制在一起本质上是不相容的，或者以紧密接触的方式储存在装置内，除非通过适当的物理分离以防止在制造和储存期间的相互作用，反应和/或降解。

[0035] 优选地，一个或多个区域是温度控制的。

[0036] 这种配置是特别有优势的，因为分析仪的不同功能需要不同的温度以便最佳地工作，因此，区域可以保持在相同的温度或不同的温度，并且可以在装置的操作期间改变温度，并且可以相对于环境温度控制区内的温度。

[0037] 优选地，在冷凝液样品从冷凝区通向检测区期间，将用于分析冷凝液的试剂加载到冷凝液样品中。这有助于检测和分析冷凝液中的分析物。

[0038] 优选地，离散区的周长为2-10mm，尤其是5mm的周长。

[0039] 优选地，离散区的高度约为75-750μm，特别是100μm的高度。

[0040] 离散区可以包括腔室，腔室被封闭在五个侧面上，第六侧面敞开以使流体进入所述腔室并且用于排出的空气从其中逸出。

[0041] 优选地，冷凝液形成薄膜而不是液滴。所述区域的特征有助于形成薄膜。薄膜具有受控的流动并消除了在腔室内捕获的空气的发生。可选地，这通过选择用于冷凝区的表面材料来实现，所述表面材料具有与呼出气冷凝液的适当接触角，并且优选地约为20°。

[0042] 优选地，可以同时收集和分析多个呼出气冷凝液，以提供更有效的装置。

[0043] 可选地，该装置包括传输装置，例如电缆，Wi-Fi连接，以使得能够将关于分析的信息发送到处理和显示，允许用户查看结果。来自操作员的干预进一步最小化，因此在执行手动任务时消除了由于用户错误导致的最大不准确之一。

[0044] 优选地，在最终信号中测量和计算对所确定值的任何干扰。

[0045] 这种配置是特别有优势的，因为它允许校准信号以产生精确的结果并且具有减少的错误数量。

[0046] 方便地，确定冷凝区的功率，使得能够计算呼出气体的流速，或呼出气体冷凝的速率和收集的呼出气体的总体积。这具有许多优势，因为可以确定装置的效率以确保其保持在可接受的参数内。而且，容量可用于确定用户的呼吸效率。

[0047] 优选地，分析仪还包括孔或通道，空气可以通过该孔或通道从盒体装置中逸出，所述孔或通道将离散区与大气连接，因此，当呼出气冷凝液流入时，允许空气离开装置并防止空气被捕获在装置内。

[0048] 可以屏蔽盒体与周围空气的直接接触，以尽可能避免来自环境空气的冷凝污染。

[0049] 可以将盒体与环境光隔离，以尽可能避免可能存在于呼出气样品中的任何光活性物质的破坏。

[0050] 可以调整盒体装置，使得当盒体装置已经确定已经收集了足够的冷凝液时，它能够电激活盒体并对呼出的冷凝液进行测量，从而确定呼出的冷凝液内的分析物的浓度。

[0051] 可选地，当满足盒体填充条件时自动开始测定，例如液体样品的两个电极的电短路。

[0052] 分析物可选地通过酶促反应转化为电化学活性分子，其通过电化学分析检测。酶制剂是可溶性制剂，其溶解于缩合物样品中并且反应在均相中进行。电化学反应在施加电压时开始，随后的电流与感兴趣的分析物成比例。

[0053] 通过多个接触分配给测定检测、温度监测、温度控制、自动测定开始或电化学检测将盒体与壳体电连接。

[0054] 该装置与周围环境隔离，以最大限度地减少环境湿度的混合，否则会干扰分析。

[0055] 该装置上有唯一的标识符，其中包含有关校准详细信息和装置制造时间的信息。该数据可以由读取器装置读取并用于提高整个装置的准确度。

[0056] 在填充腔室完成后，呼出气膜冷凝液溶解盐片，盐对于固定银/氯化银参比电极的电位和提供相对低阻抗的样品是必要的。

[0057] 这种设计意味着不需要手动处理样品，保护样品免受意外污染，需要移动部件来移动样品，并且样品可以被引导到腔室中而不会捕获空气。一旦冷凝，样品通过运输和分析与盒体接触。

[0058] 可选地，通过在样品通过表面期间将化学品倒入呼出气冷凝液中，或者将样品吸收到官能化膜中，实现向冷凝液中添加试剂。

[0059] 呼出气体凝聚在功能化表面上，其功能化被优化以最大化呼出气膜的冷凝效率，表面已被系统地优化和表征以使液滴形成最小化，而是在整个表面上形成膜。不同于先前的装置，其中结合了微流体室，最终分析室没有用于排出捕获空气的通气孔，而在本概念中，空气通过与液体进入相同的路径离开。液体最初被引导到腔室的底部，因此腔室底部向上填充，因此气泡不被捕获。

[0060] 该装置布置成使得可以在冷凝液上并行或顺序地进行多个化学和生物化学步骤。

[0061] 在装置内布置了不同的试剂片，包括：缓冲剂、盐和酶。

[0062] 呼出气膜冷凝液被引导到固定容积感测室中。当溶液进入腔室时，它依次到达酶和盐。两种贴剂的溶解在时间上可以是不同的或重叠的。

[0063] 用于测量的特定分析物可以通过使用分子、大分子、离子等在最终传感室中检测，包括但不限于：抗原、抗体、RNA、DNA、蛋白质、酶、离子载体等。这些生化反应是旨在提供与目标分析物成比例的信号。

[0064] 用于收集呼出气冷凝液和用于确定冷凝液内物质的本发明装置包括至少一个冷凝区和至少一个传感区。这些区域以这样的方式连接，以便在进行任何必要的净化或样品增强的同时加速冷凝液向传感区的转移。

[0065] 存在逐渐变细的流体布局，因此将薄膜以大面积收集，它缩小到越来越小的区域，从而将薄膜集中到最终的传感区上。

[0066] 在短时间后，当足够的样品到达传感区时，可以对样品进行测定或测量。可以通过起始条件自动启动测定，该起始条件可以是通过在两个电极之间施加电压而产生的电信号。

[0067] 在另一个实施例中，冷凝区的温度可以相对于环境温度设定，并且维持温度所需的功率既指示呼出气体的速率，也指示从气体、蒸汽和气相中改变相位所需的功率。气溶胶相到液体凝析相。许多生物化学，分子生物学和化学反应是温度敏感的，因此反应区优选在背面具有集成加热器，用于将温度升高到高于环境温度并高于冷凝区温度。

[0068] 温度区的主动加热允许了测定在寒冷环境例如马厩中进行，其中温度可低于10至15 摄氏度。

[0069] 经过精心设计，可提供一种分析仪，其操作需要操作员的最小干预，因此消除了在执行手动任务时，由于用户错误而导致的最大的不准确之一。此外，分析仪的设计没有移动部件。相反，良好的设计和材料科学的结合被用于冷却，引导和准备样品，没有复杂的泵送策略。呼出气冷凝膜由流体布局引导，该布局逐渐变细为最终腔室。呼出气冷凝膜流动的驱动力由重力，毛细管和锥形通道的组合提供。此外，分析仪可以将多种试剂引入样品中，所有试剂以干燥方式沉积和/或包装并储存在装置上，从而优化保质期稳定性。整个分析仪包括盒体装置，因此样品不会从装置冷凝到最终检测，因此消除了样品污染或样品丢失的风险。类似地，消除了关于样品之间交叉污染的顾虑，因为在每次测定后可以处理所有润湿的部分。

[0070] 分析仪可选地包括衔嘴，该衔嘴包括入口阀和出口阀，并且在它们之间插入多个腔室以引导流体从入口流到出口阀，这样的腔室被配置成在流体流动方向上引起90°的变化。进一步可选地，至少两个腔室通过单向阀分开。

[0071] 在操作中，盒体装置与四壁和阀门后面的环境湿度隔离，这减少了环境湿度的共冷凝，否则环境湿度会稀释并污染呼出气冷凝膜。

[0072] 本发明还公开了一种包括衔嘴主体的衔嘴，其具有入口阀和出口阀，并且在它们之间插入多个腔室以引导流体从入口流到出口阀，这些腔室配置成在流体流动方向上引起90°的变化。可选地，至少两个腔室通过单向阀分开。

[0073] 从分析物或感兴趣的测量中直接收集的信号可以相对于许多其他信号校准，包括：传感区温度、样品电导率、环境温度、呼出气流量分布、呼出气冷凝分布、呼出气二氧化碳分布。

[0074] 对于许多基于传感的系统，最终信号的大小和信号对分析物或感兴趣的测量的灵敏度可以是来自相同制造批次的传感器和来自不同制造批次的传感器之间的变量。在当前系统中，批次内和批次之间的传感器可变性引起的误差通过在使用点处的器件表征以及在器件制造期间确定的校准因子来消除。最后，由于老化导致的器件灵敏度的任何变化都可以通过校准因子进行校准，该校准因子的输入是装置的使用年限。

附图说明

[0075] 现在参照附图描述本发明，附图仅以示例的方式示出了呼出气冷凝液收集器和分析装置的实施例。在附图中：

[0076] 图1a说明了装置的布局；

[0077] 图1b进一步示出了装置的布局；

[0078] 图1c是装置的另一示例布局；

[0079] 图2示出了该装置的第二实施例，包括用于保持装置内的样品和引导流的盖子；

[0080] 图3示出了装置的其他特征；

[0081] 图4示出了该装置的实施例的布局；

[0082] 图5示出了装置的传感区布局的特写视图；

[0083] 图6示出了传感室内涉及的化学反应的示例；

[0084] 图7示出了薄膜涂层的一个实施例的例子；

[0085] 图8示出了该装置的另一种布局；

[0086] 图9示出了该装置的另一种布局；

[0087] 图10是表示原始噪声数据的图表；

[0088] 图11是表示电噪声尖峰的图表；和

[0089] 图12a-12f示出了用于防止环境空气进入冷凝样品的阀门系统。

具体实施方式

[0090] 多年来已经知道用于确定人或动物的生理功能障碍的呼出气分析。呼出气组分的存在或以其他方式可显示体内缺陷，例如肺功能或细胞功能。为此，已经开发了用于收集呼出气体的装置，包括更易挥发的组分，否则这些组分不会被捕获并因此避开分析。在许多装置中，首先将呼出气浓缩成液体或固体形式，然后对其进行分析。

[0091] 然而，在获得分析结果时需要克服一些问题。许多装置使用户面临执行分析的问题。通常需要将浓缩样品运输到远离进行分析的位置。然而，一些需要表征的呼出气成分，例如过氧化氢，本质上是不稳定的，因此在进行任何分析之前会分解到一定程度。虽然可以采取措施来缓解这个问题，例如冷却运输中的样品，并根据自采样时间以来的时间推断回估计值，这些步骤可能难以执行并增加任何特定结果的误差限制。

[0092] 在原地进行分析，直接取样，在很大程度上克服了上述情况，但带来了分析问题，特别是在涉及动物的情况下，这可能与任何建筑物保持一定距离。此外，分析人员需要手动校准试剂。

[0093] 本发明旨在通过提供一种手持装置来减轻上述缺点，该手持装置收集和分析呼出气体。

[0094] 为了实现这一点，在广义的方面，本发明提供了一种理想的手持式分析仪，其允许使用者呼出气到分析仪中，呼出气首先在衔嘴中分离成组成部分以将来自肺部的肺泡空气引导到保持在分析仪壳体中的盒体装置上。盒体装置具有冷凝区或收集器，以冷凝呼出气，撞击冷凝区，然后将冷凝液样品输送到分析仪，流体连接到冷凝区，其中使用固态分析元件进行分析。使用固态元素无需校准液体试剂，并消除了稀释错误的风险。这种分析仪还提供比传统装置更长的保质期，并且更容易制造。为了减少分析仪内的移动部件的数量并因此提高可靠性，冷凝液优选地通过毛细管作用移动通过盒体装置，并且还可选地使用功能化表面来增加区域之间的流动。理想情况下，样品冷凝和分析之间的时间不应超过30秒。在一个实施例中，分析仪包括壳体，用于接收可更换的衔嘴和盒体装置。

[0095] 更详细地，使用者呼出气到衔嘴，通常包括挡板以帮助分离呼出气成分，呼出气离

开衔嘴并且呼出气体凝结在表面上，任选地功能化使得任何功能化是优化以最大化冷凝效率并使重力下的流动最大化，或者使冷凝相从冷凝区到所提供的集成流体通道最大化。布置盒体装置使得可以在冷凝液上并行或顺序地执行多个化学和生物化学步骤。提供的通道布局意味着在分析过程中使用化学品和试剂的情况下，当样品流过为其提供的一系列化学和试剂区时，可以将这些化学品和试剂依次添加到样品中。这种布置允许不稳定的试剂，包括在其它试剂存在下不稳定的试剂，彼此非常接近地制备或储存，但在空间上分开以防止相互作用。试剂和样品调节添加剂可以在装置内的几个不同位置添加。

[0096] 最后，冷凝液进入一个或多个传感室，每个传感室具有固定的体积。任何剩余的试剂，包括分析所需的蛋白质、酶、大分子、表面活性剂、离子等，在此可以作为干燥的移动或固定化制剂存在于最终分析点附近或中间。可以通过使用这些试剂在最终的传感室中检测感兴趣的特定分析物，所述试剂可以进一步包括抗原、抗体、RNA、DNA、蛋白质、酶等。待检测的分析物包括但不限于：葡萄糖、乳酸盐、酮、过氧化氢和一氧化氮，并且可以直接或间接检测。

[0097] 优选进行电化学检测以提高结果的准确性和再现性。在一个实施例中，提供两个平行电极，其在不使用时彼此电隔离。在电极之间存在液体的情况下，引起软短路，其产生可测量的电信号，其可用于确定分析物的水平。这种信号也可用于确定冷凝液到达盒体中，从而启动进一步的分析步骤。

[0098] 使用的试剂被设计成给出与已感兴趣的分析物的浓度具有已知关系例如成比例的信号。试剂可以以诸如原位干燥的形式，冻干珠或膜或任何其它合适的形式存在。使用干燥试剂的优点是这些试剂倾向于更加储存稳定并且可能更准确地知道它们的浓度。试剂可以是膜，例如含有生物相容性聚合物，大分子生物分子或介体的聚合物混合物。此外，还可以存在其他试剂，例如生物相容性聚合物，例如聚氨酯、辣根过氧化物酶或表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。作为介体的实例，特别是对于过氧化氢分析，可以使用亚铁氰化钾和/或铁氰化钾。

[0099] 例如，如图6所示，可以使用辣根过氧化物酶(HRP)间接检测过氧化氢。还原形式的HRP最初与过氧化氢反应产生氧化形式。随后氧化形式与六氰基铁酸钾(II)(亚铁氰化钾)反应，生成六氰基铁酸钾(III)(铁氰化钾)。然后通过使用电化学方法如电流法检测铁氰化钾，其中电流从电极流出。流动的电流与产生的铁氰化钾的浓度成比例，因此最终电流与样品中的初始过氧化氢浓度间接相关。在检测铁氰化物物质时，将其还原为亚铁氰化物。

[0100] 冷凝区的温度可以相对于环境温度设定。维持温差所需的功率可用于确定呼出气体的产生速率。为此，监测维持温度所需的功率。由于这是由呼出气相变为液体冷凝相产生的热能的函数，能量的测量可以转换成产生的冷凝液的体积。

[0101] 在优选实施例中，珀尔帖装置可用于冷却冷凝区。冷却区本身表面上的温度可以是静态的或动态的。在一个优选的实施方案中，温度约为10℃，但应该理解的是，温度可以根据包括环境条件在内的各种参数而变化。如果在装置的某些可选实施例中排除大气，则可以使用约5℃的较低温度。

[0102] 所生产的分析仪的集成特性允许提供分析仪，其操作需要操作员的最小干预，这从结果中消除了不准确的来源。此外，在样品的制备和分析中缺少移动部件再次改善了所获得的结果，并且还赋予装置更长的寿命。此外，分析仪可以将多种试剂引入样品中，所有

这些试剂以干燥方式储存在盒体装置内，这改善了试剂的保质期。最后，分析中的样品不会使分析仪在冷凝和最终检测之间离开，这样可以最大限度地降低污染或样品损失的风险。此外，由于用作分析一部分的元素可以在使用后丢弃，这再次降低了交叉污染的风险。此外，分析仪的分析元件可以结合到可移除部分中，例如盒体装置，一旦分析仪的其他元件已被清洁或准备好再使用，就可以插入新的盒体以备进一步使用。由此可以快速地对不同受试者进行单独测量，并对受试者进行分析，同时从先前受试者获得结果。或者，对于相同受试者的不同呼出气的测量值在时间上彼此相对接近。

[0103] 预期盒体内的可用液体体积为5-40μl，优选10-30μl。

[0104] 在分析中，可以相对于许多其他信号校准从分析物或感兴趣的测量产生的信号，包括传感区温度、样品电导率、环境温度等。因此，通过在使用点处的分析仪表征以及在分析仪制造期间确定的因素，同样消除了批次之间和批次之间的传感器可变性引起的误差。

[0105] 为了消除使用电极进行的分析结果的变化，由于样品中氯离子的浓度不同，则可以由样品形成标准电极浓度的氯化物，通常是饱和溶液。这可以通过冷凝液通过表面到达或加入氯化物(例如氯化钠)之上来实现。这可以例如在凝胶层内，氯离子可以容易地从该凝胶层扩散出来。因此，从电极获得的信号可以归因于感兴趣的分析物，因为可以滤除由于盐引起的电极响应。

[0106] 来自分析的信号以及施加到冷凝区的冷却的功率使用可以被馈送到处理器，该处理器连接到分析仪或外部，然后产生用户所需的数据。此外，通过对收集的冷凝液和进入传感室的冷凝液进行质量平衡计算，分析仪可以计算整个分析仪中的样品分布，并确定滤芯是否泄漏或堵塞，从而允许在分析仪中进行内置质量检查。

[0107] 现在参考图1a，其示出了集成收集和分析盒体装置或装置的第一实施例，其用作分析仪的一部分。该装置，通常标记为10，可操作地连接到衔嘴(此处未示出)，通过该接口管将呼出气体引导到具有冷凝区12的呼出气收集部分11上。冷凝区12与传感区13流体连接，在传感区13中可以进行收集的冷凝的呼出气流体的分析。应当理解，当实际上保持装置10使得冷凝区12位于最上方时，通过重力促进流体进入传感区13的流动。尽管未在图1a中示出，但冷凝区12和传感区13通过一个或多个通道流体连接，以提供受控的流体流。虽然通道的尺寸可以根据通道的功能而变化，但是通道的尺寸比整个装置10 的尺寸小一个数量级。而且，通道的尺寸可以沿通道的长度变化。在另一个未示出的实施例中，通过首先在一个区域中收集和保持冷凝流体并随后使一部分收集的流体以限定的等分试样流入传感区来控制流体从冷凝区到传感区的流动。

[0108] 在一个优选实施例中，装置10的总尺寸为66mm×30mm×5mm，如图4和5所示。在优选实施例中，冷凝区12和传感区13几乎是圆形的，尽管它们可以具有多边形形状。尺寸可以根据用途而变化。冷凝区12的尺寸最好大于整个装置10的尺寸。传感区13的周长约为2-10mm至约5mm。高度可以约为75-750μm，尤其是100μm。

[0109] 图1b更详细地示出了装置10的特征。呼出气在冷凝区12上凝结并在其表面上形成薄膜。冷凝流体通过毛细作用经由通道18离开冷凝区12，通道18将流体引导到传感器元件19，所示的传感器元件19是组合的计数器和参考电极，但是在单独的实施例中，这些可以分开定位。工作电极20容纳为陶瓷传感器21的一部分。陶瓷传感器21远端处的电接触垫22使得能够与装置壳体上的相应元件电连接，装置10在使用时装配到该元件中。提供盖子23(图

1c)，然后在盖子23下面限定微流体腔室。

[0110] 为了有助于装置10在壳体内的正确对准，设置了键孔24，其接合壳体中的相应突起。另外，为了帮助将装置10插入壳体中，装置10的远端25具有楔形形状。传感器元件19，陶瓷传感器21和盖子23通过环氧树脂固定件26相对于装置主体10a保持就位，但是也可以使用包括机械的其他固定装置。

[0111] 在另一个优选实施例中，所述通道或每个通道(未示出)具有允许空气离开装置10的装置，例如当样品流入通道时。该装置的一个例子可以是另一个通道或一个孔，空气可以通过该孔进入。这可以防止空气在流体流入时被捕获在装置10内，因为空气具有可能离开的路径。图4和图5中示出了该实施例的示例。

[0112] 在替代实施例中，该装置可包括如图4所示的空气逸出通道60。

[0113] 为了将包括气体和蒸汽的混合物的呼出气体冷凝成一个容积，冷凝区12设置有冷却装置。如果需要，传感区13的组成元件也可以设有冷却或加热装置，以帮助分析呼出气冷凝液。例如，当测定包含酶催化反应时，通常有利的是在正常体温附近进行反应。可用于升高反应温度的加热器的一个例子是导电条，其可以丝网印刷并固定到邻近传感区的传感器的背面。在使电流通过条带时，使用例如欧姆加热，可以使用加热器上的脉冲电压来控制温度。

[0114] 附加地或替代地，也可以包括热电偶传感器，优选地印刷到传感器上以实现与传感器的紧密接触并且给出传感器温度的准确值。然而，也可以使用外部温度传感器。

[0115] 为了便于在冷凝区12的一个区域中收集冷凝液，冷凝区12可以具有涂覆表面，以任选地朝向冷凝区12的特定区域引导冷凝，该特定区域可以保持在比冷凝区12的其他区域更低的温度。表面涂层优选具有疏水性，但在合适的情况下也可以是亲水性的。另外，可以提供疏水和疏脂的涂层，使得油和水都容易从表面流出。这种涂层可以是本领域已知的那些，例如全氟化聚合物，例如以商品名Teflon(RTM)销售的涂层。当干燥时，涂层的厚度可以在1μm至15μm的范围内。当涂层与样品接触时，涂层可膨胀至更大的厚度。图7显示了由圆形区域薄膜涂覆的实例。在该实施方案中，由薄膜包衣覆盖的圆形区具有5μm的高度。

[0116] 冷凝区12或传感区13(见图2)中的一个或两个可以分别至少部分地被盖子14或15覆盖。在图2中，示出了盖14，其位于冷凝区12的周边周围，盖子14用于将冷凝液保持在冷凝区12内。部分覆盖冷凝区12的盖子14还起到使来自收集部分11的呼出流出最小化的作用，并且限制在与冷凝区12接触时不会立即凝结的呼出气损失。周边区之间的开口区允许呼出气到达冷凝区12的表面。

[0117] 位于传感区13和通道的传感室上方的盖子15允许控制体积，并保留样品，同时还促进样品进入和沿着一个或多个通道芯吸。通过使用盖子来保持样品的体积小以帮助分析，盖子还消除湍流和混合。图3示出了具有另外的样品制备区31的盒体装置30，其中可以将初始试剂或其他改性剂添加到样品中以促进在传感区32中的分析。还可以在样品通过传感区32并进入分析区33之前确定样品的纯度。

[0118] 传感室可选地可操作地连接到样品传感器，该样品传感器确定是否存在样品。另外，还可以确定传感室内的样品水平。一旦达到预设水平，水平传感器就发送信号，以便在没有操作员输入的情况下自动开始测定。这减少了分析开始的时间。

[0119] 图8和9示出了替代实施例，其中传感区42和52可以布置在装置40和50内，或者在

冷凝区41和51(图8)下方或者顺序地(图9)彼此平行。

[0120] 图10和图11显示了来自各种已知和未知来源的干扰如何扭曲所产生的信号。在优选实施例中,原始信号内的尖峰将首先由读取器识别,并且在计算分析物浓度之前将从原始信号中去除尖峰的贡献。

[0121] 在未示出的装置的替代实施例中,该装置包括控制装置,以控制冷凝流体从冷凝区到传感区的通道。这允许冷凝的呼出气以已知的受控方式移动以进行分析。

[0122] 例如,呼出气可以通过装置收集,使得冷凝区,特别是冷凝区和传感区之间的流体连接是非垂直的,可能是水平的方向,使得流体相对缓慢地流动或者可能不均匀地流动。然后可以用手旋转盒体,但可选地机械地旋转以提供垂直方向。该过程可以自动进行,因为位于盒体装置或壳体上的传感器确定样品的存在,使得信号被发送到盒体,将旋转装置激活到所需的方向。传感器可以通过处理器连接到水平仪等,以便已知盒体的当前取向和流体连接。

[0123] 附加地或替代地,可以包括振动装置,以通过冷凝区的振动引起冷凝区中的流体移动。

[0124] 在另一替代实施例中,包括用于防止来自受试者的唾液到达冷凝区并因此污染呼出气样本的装置。已知唾液的过氧化氢含量是肺部空气中的10-100倍。这种预防手段必须能够不干扰受试者的正常呼吸,通常称为潮汐呼吸技术。防止装置的一个选择包括回旋路径,并且可选地包括一个或多个阀。防止装置可以与装置10一起放在共同的壳体上,使得离开防止装置的呼出气被引导到冷凝区12上。通常形成为患者呼出气的衔嘴的防止装置一旦使用就优选可更换,以提高分析仪的卫生和准确性。

[0125] 在另一个实施例中,还可以包括装置,以防止来自环境空气的湿气在冷凝区中冷凝并且主要通过稀释污染样品,也可能通过引入空气传播的污染物。这在图12中示出。

[0126] 呼出气冷凝液的潜在污染源之一是来自环境空气的湿气的共同偶然冷凝,这将是不受控制的过程,导致不受控制的过氧化氢浓度。图12a-12f中所示的阀系统防止环境空气容易地进入珀尔帖冷却器并在盒体内冷凝。另外,如果需要,衔嘴120允许有效使用附件,例如:唾液捕集器、过滤器、限流器和鼻夹。因此,根据是否使用或使用哪些附件,分析仪可用于多种操作模式。

[0127] 阀门和挡板的使用确保了大部分呼出气体现在被迫在盒体的冷却冷凝区附近通过,从而确保冷凝呼出气体的良好效率。带阀门的衔嘴可在其内部具有一个或多个腔室,腔室直接连接或通过阀门连接。在所公开的实施例中,有三个腔室,在腔室1 121和腔室2 122之间具有阀门,而腔室2 122和腔室3 123直接接触。在所示实施例中,衔嘴120旨在是在使用中通过外部凸耳128固定到壳体上。

[0128] 逻辑阀是,当分析仪不运行时,所有阀门通常都处于关闭状态。在吸入时,阀门3 126打开,而阀门1 124和阀门2 125保持关闭。在呼气时,阀门3 126关闭,阀门2 125 和1 124打开。分析仪提供对呼出气冷凝液分析物的即时分析,其中环境空气被排除在一个或多个常闭阀后面的盒体中。将空气引入肺部并从肺部引导至盒体的装置可具有一个或多个串联或平行布置的腔室。

[0129] 因此,在使用中,使用者通过合适的固定装置将衔嘴120固定到壳体上。提供装置以确保衔嘴120牢固地就位,并且阀门124与冷凝区12流体连接。分析仪被激活并且使用者

将他们的口部围绕入口端口127并且开始正常呼出气。呼出气体分别通过腔室121、122、123。呼出气通过阀门2 125进入并通过阀门1 124离开衔嘴时，方向变化约90°，确保使用者呼出的不需要的物质或离开使用者口腔的物质不会到达盒体装置10。

[0130] 作为适用于本发明的阀的示例，可以引用隔膜阀。使用隔膜阀，使得当使用者吸气时，一个阀打开以允许空气进入，而另一个阀关闭。呼气时，阀门状态反转。

[0131] 分析仪旨在通过将呼出气体引导到盒体冷凝区的表面来确保呼出气中蒸气的有效冷凝。腔室可以直接相互连接或通过阀门连接。在呼出气循环期间，控制空气流以允许空气进入肺部，同时不使药筒暴露于环境空气中；随后在呼气时，呼出气沿着一条路径被引导，在排放到周围环境之前呼出气通过冷凝区。明智地使用阀门意味着当分析仪可操作或不可操作时，环境空气不能直接到达滤芯，逻辑阀如表1所示。另外，分析仪具有一个或多个端口，其允许用户，环境空气和分析仪和装置内的空气之间的空气/气体交换。这些端口可与配件一起使用，包括唾液捕集器、流量限制器和过滤器等，允许多种操作模式。最后，分析仪可以与平均值结合使用，以防止空气流过使用者的鼻腔通道，从而迫使空气仅通过口腔进入呼吸模式。

[0132] 表1

[0133]

操作	逻辑阀	评论
吸气	阀门三：打开 阀门二：关闭 阀门一：关闭	这是为了让使用者能够通过分析仪吸气，同时防止被吸入的空气流过冷凝区。
呼气	阀门三：关闭 阀门二：打开 阀门一：打开	逻辑阀意味着呼出气体必须遵循其在盒体上的冷却冷凝区附近流动的路径，导致呼出气体内的蒸气更有效地冷凝。
未使用	阀门三：关闭 阀门二：关闭 阀门一：关闭	当不使用时，所有阀门都关闭，因此减少了可能在分析仪内意外冷凝的环境蒸汽量。

[0134] 在分析仪的又一个实施例中，可以监测呼出气体的流速，允许用户或监督个体允许控制流速或发布指导。因此，用于流速的传感器装置可以包括在装置内。传感器由此传输实时数据，其可以提供视觉或音频反馈，从而可以调节呼吸速率以保持在可接受的边界内。另外，呼吸速率可以用作诊断确定的一部分。

[0135] 示例性分析仪可具有以下三种操作模式：

[0136] 模式一—从一个或多个实时信号分析受试者的状态，包括：呼出气二氧化碳水平，呼出气流速，呼出气水含量，呼出气压力，呼出气温度；这些信号中的一个或多个用于确定用户的状态和/或他们的肺功能。

[0137] 模式二—从收集的呼出气冷凝液中分析受试者的状态，该测量可以针对诸如呼出气呼气曲线，呼出气水含量，呼出气二氧化碳水平等参数进行校正。例如，二氧化碳信号可用于计算从测量的分析物浓度分馏的分析物浓度。

[0138] 模式三—通过组合上述两种模式分析受试者的状态，以便可以在总呼出气体分布和呼出气气体分析的背景下报告呼出气冷凝液。

[0139] 在另一示例性实施例中，衔嘴采用挡板布置以最小化气溶胶从嘴到达冷凝区的可能性。在一种布置中，进入衔嘴的空气遇到第一挡板，该第一挡板将空气速度改变大约90°。然后，第二挡板引起大约180°的方向变化。以这种方式，使得来自口腔的大液滴从气流中掉出，允许来自肺部的蒸汽通过。

[0140] 盒体装置通常可更换地保持在壳体内以形成分析仪，该壳体包括诸如冷却装置、加热装置、处理装置的特征，其可以与盒体装置协作使用。可以存在检测装置以指示盒体装置正确地安装在壳体内。壳体可以包括冷却装置，例如珀尔帖(Peltier)板，用于将盒体冷却到合适的冷凝温度。或者，冷却装置可以是盒体的一部分。此外，分析仪可以保持不活动状态，直到盒体正确就位并且已正确实现冷却。

[0141] 分析仪可以组合任意数量的信号以确定患者的状态或校准信号。另外，分析仪可以响应于满足的限定条件打开和关闭阀门，例如当满足二氧化碳水平标准时通过触发阀门收集分馏呼出气。

[0142] 所提供的分析仪轻便且便携，因此可以拾取并放置在嘴前，并且可以在没有物理连接到电源或第三方装置的情况下操作。为了帮助用户，可以提供显示器以指示分析仪准备好使用。为了能够远离市电电源使用，可以包括一体地或可拆卸地安装在壳体中的电源组，或者可选地或附加地作为盒体装置的一部分。

[0143] 该分析仪设计用于潮汐呼出气，相对于先前需要强制进行空气操作的装置，可以提高患者的接受度。

[0144] 该分析仪用于执行收集和分析呼出气冷凝液的工作流程中涉及的所有必要功能，而无需人工干预或由用户或临床医生干预。分析仪可以具有与呼吸相关的呼出气和物理参数的实时感测和分析。可选地，分析仪可以共享与患者相关的数据，并且还包括比较器以直接确定患者的任何性能变化。

[0145] 在一个优选的实施方案中，呼出气冷凝液薄膜通过曲折的流动路径直接从受试者的口部引导至完全整合的分析仪(即壳体加盒体)，其中呼出气在冷却区凝结成呼出气膜冷凝液。所产生的冷凝膜立即由毛细力和重力的组合引导穿过功能化表面到腔室。薄膜通过沿着腔室的侧面向下进入腔室并从底部向上填充腔室。最后，冷凝液溶解了几个盐片；将盐溶解到呼出气膜冷凝液中进行电/电化学监测，并检查正确的溶出曲线，作为机载测定质量控制的一部分。使用不正确的外形排斥盒体。

[0146] 本发明的构思涉及单个集成的盒体装置，用于将呼出气作为薄膜冷凝并分析呼出的冷凝液薄膜内的分析物。该装置执行收集和分析呼出气冷凝液的工作流程中涉及的所有必要功能，而无需人工干预或由诸如临床医生的用户干预。该装置包括至少一个用于呼出气冷凝的温度区，其与至少一个传感区集成，用于对冷凝液进行测量。

[0147] 在未示出的另一实施例中，冷凝区结合到壳体中而不是结合到盒体装置中。在该实施例中，盒体装置可拆卸地连接到壳体上，并且在连接时，流体连接到冷凝区，允许冷凝

的呼出气流入盒体装置,以便以上述方式进行分析。

[0148] 在该装置的优选实施例中,冷凝区通过短曲折的流动路径连接到患者的口腔,该曲折的流动路径被设计成允许来自肺,特别是肺的肺泡部分的蒸汽通过,同时排除来自肺部的气溶胶。在呼出气凝结后,薄膜在重力和毛细作用力的作用下流入腔室,腔室在五个侧面封闭;薄膜沿着腔室的侧面流下,有效地从下向上填充腔室。

[0149] 在填充腔室完成后,呼出气膜冷凝液溶解盐片,盐对于固定银/氯化银参比电极的电位和提供相对低阻抗的样品是必要的。

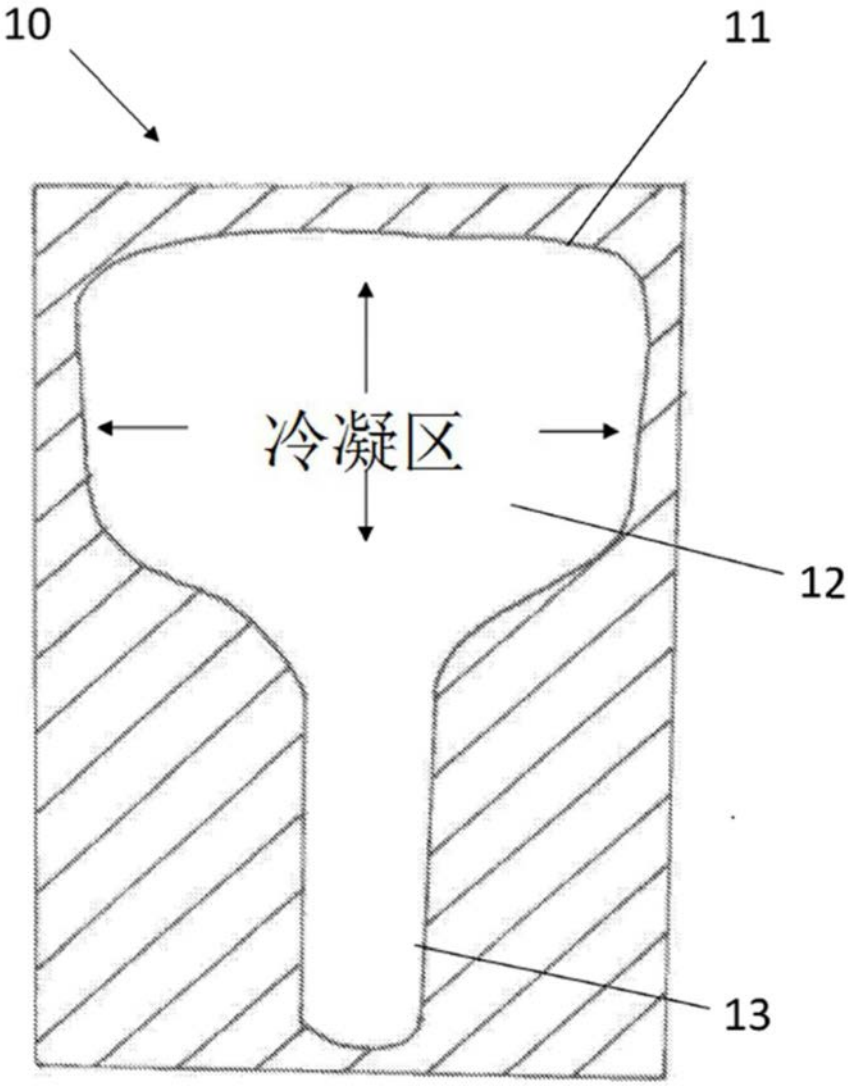


图1a

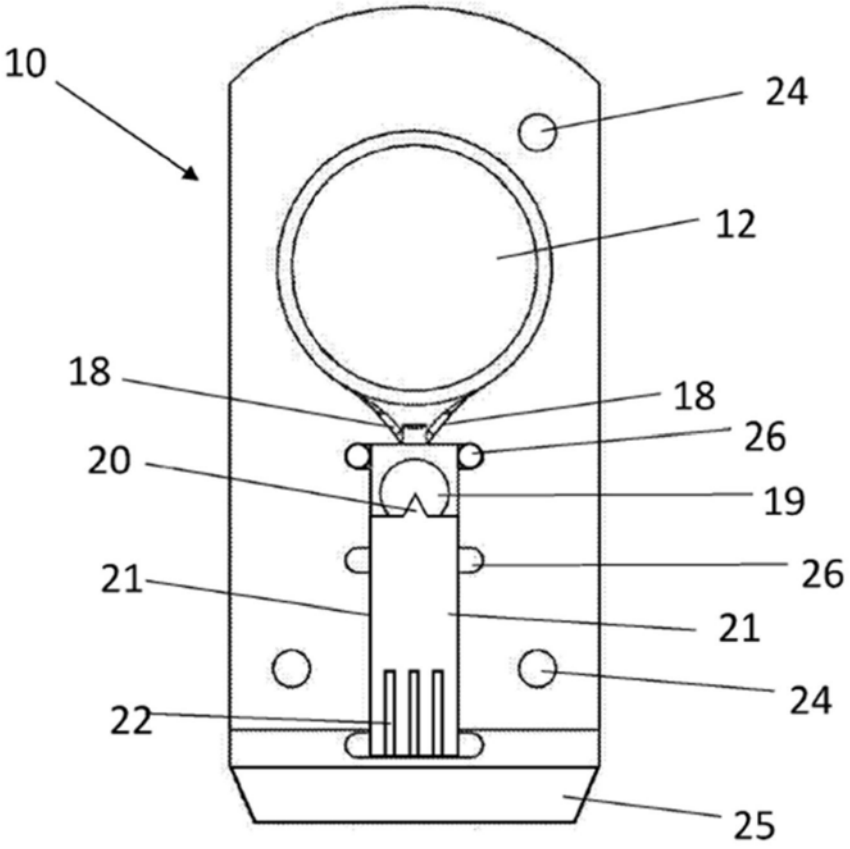


图1b

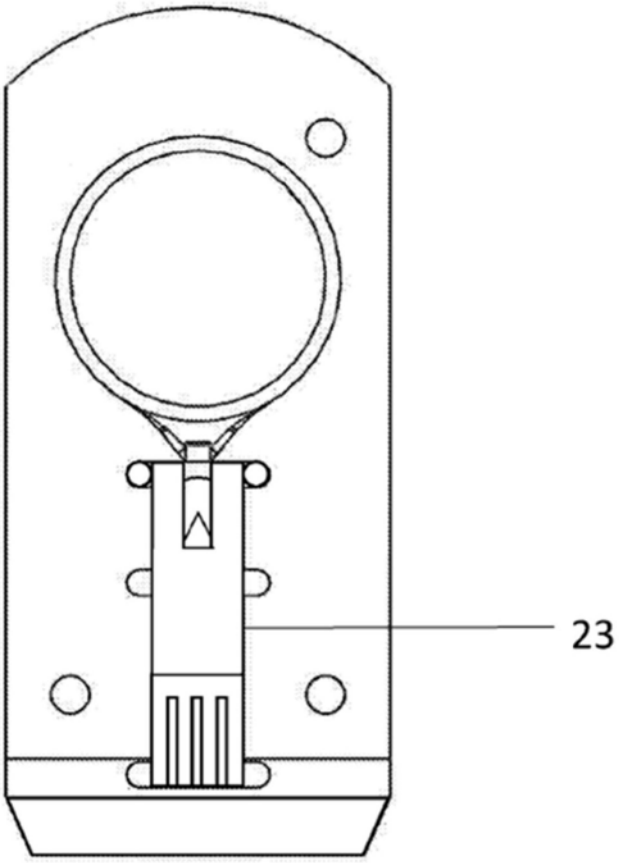


图1c

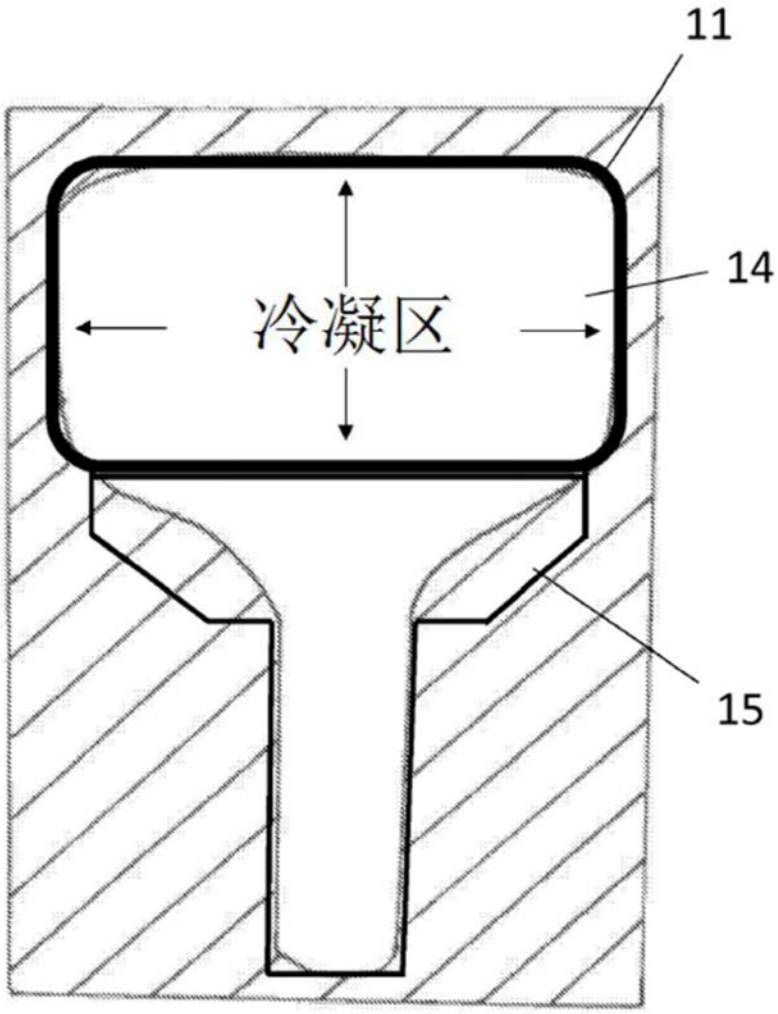


图2

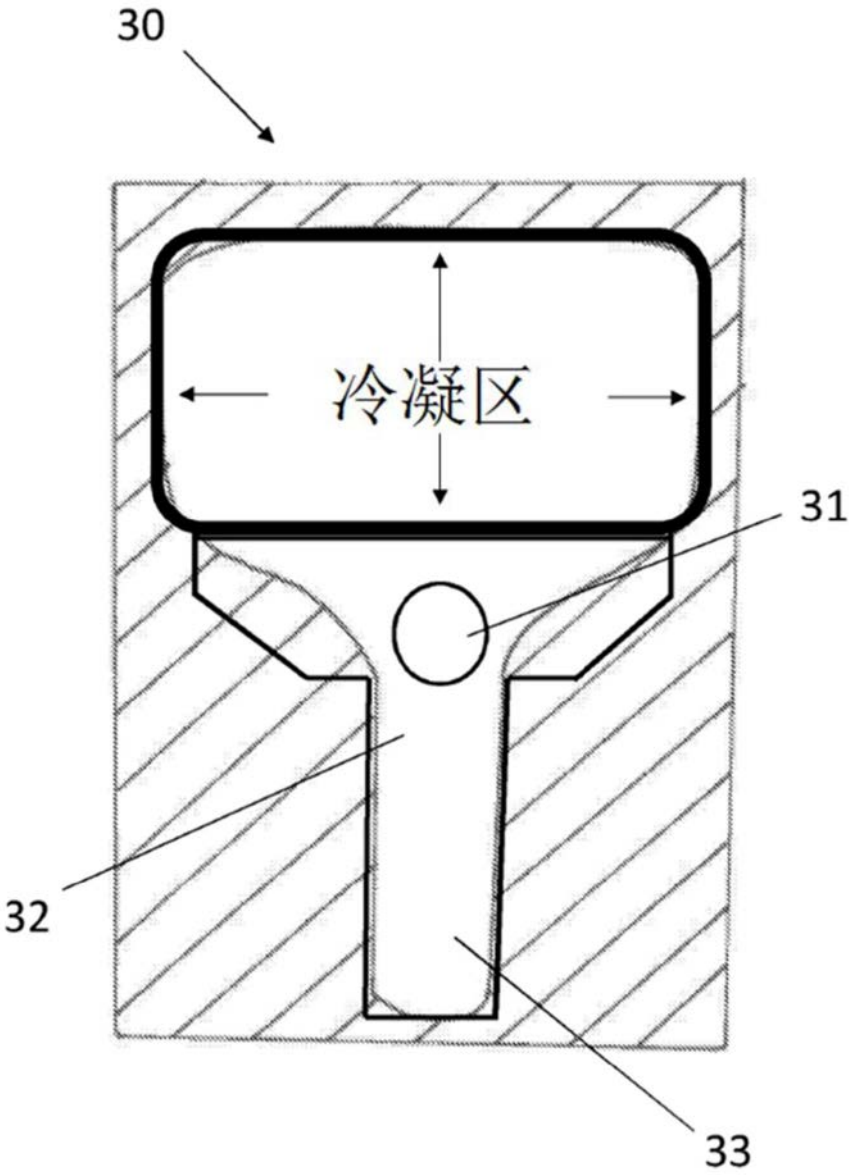


图3

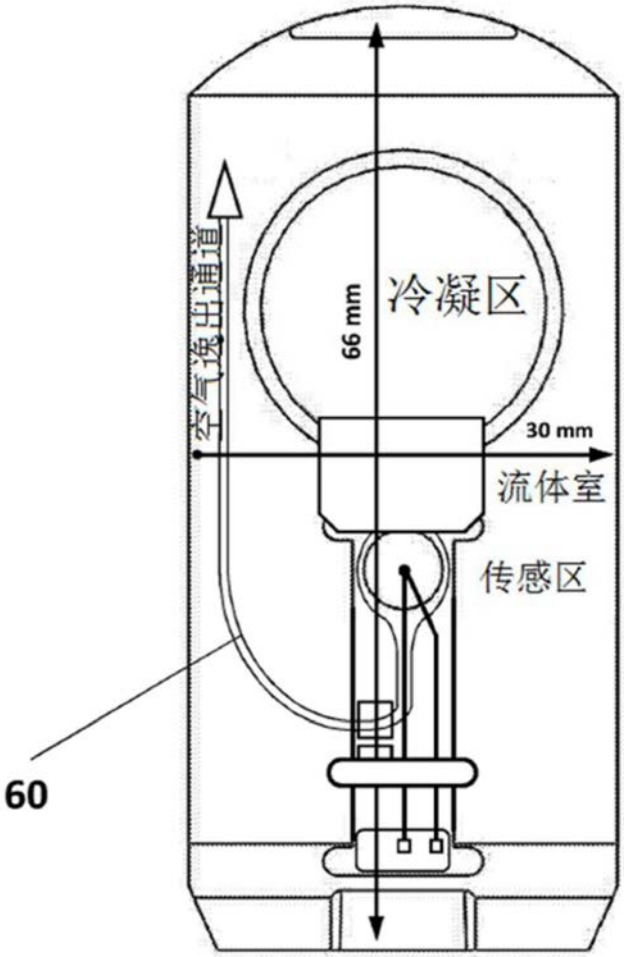


图4

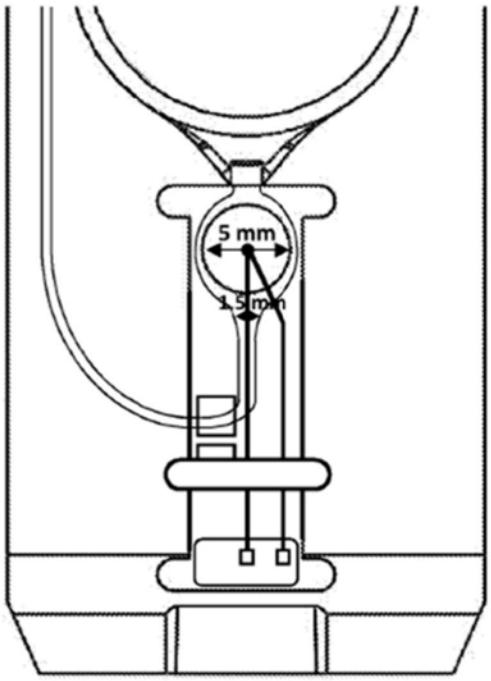


图5

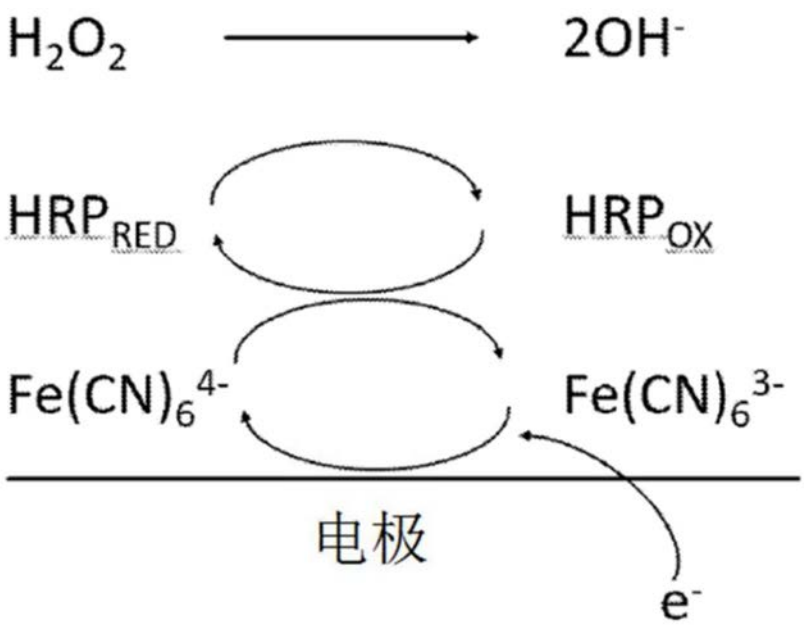


图6

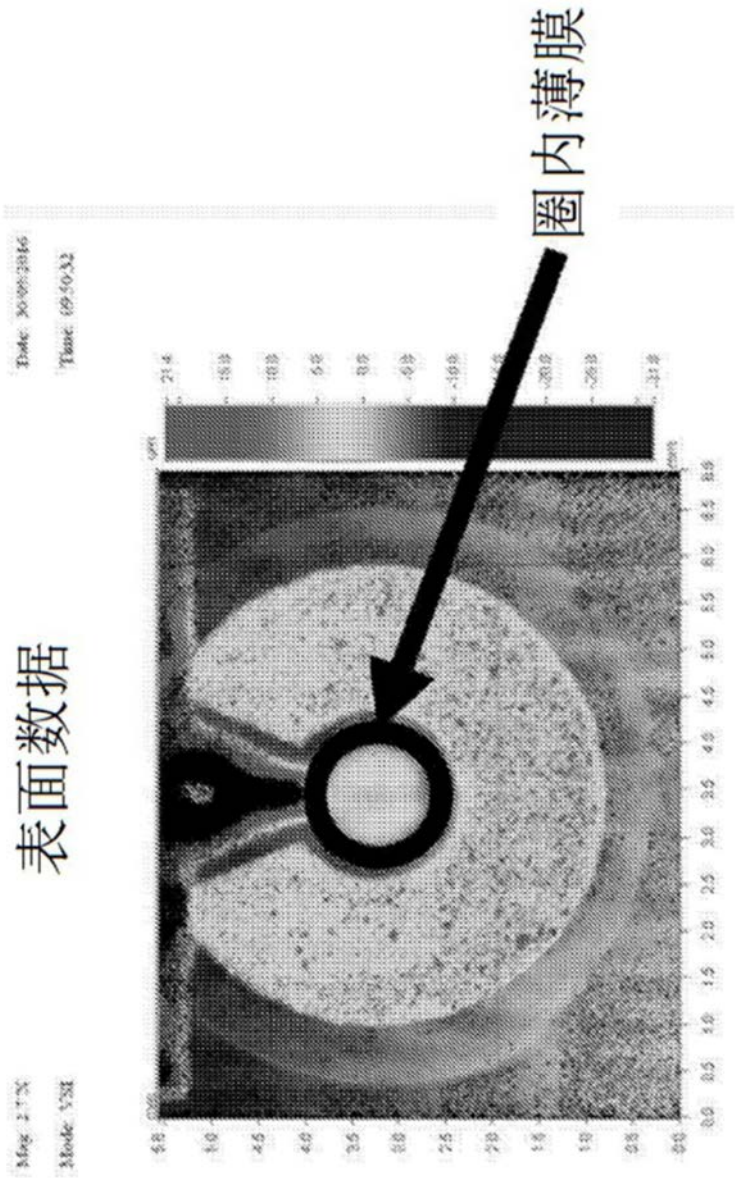


图7

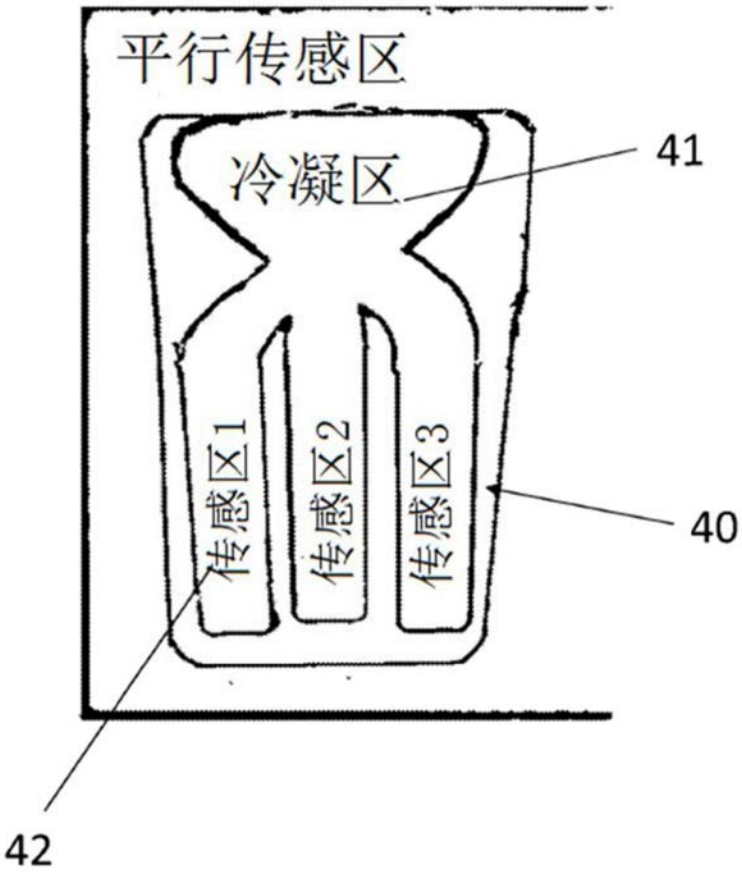


图8

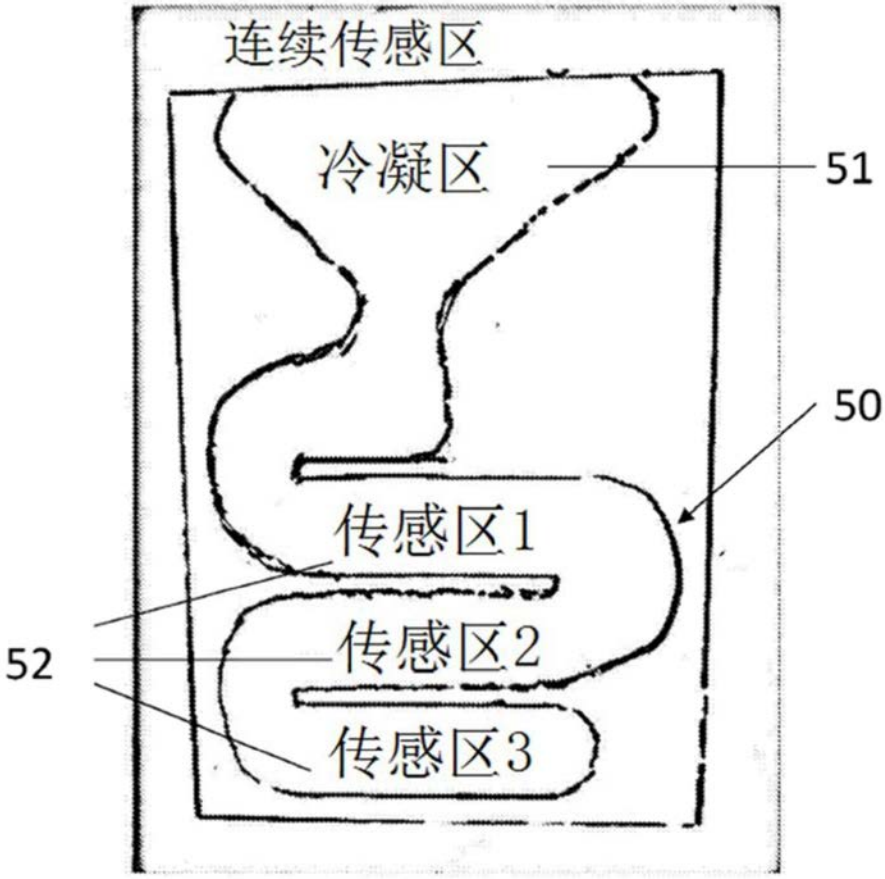

连续传感区
冷凝区
51
50
传感区1
52
传感区2
传感区3

图9

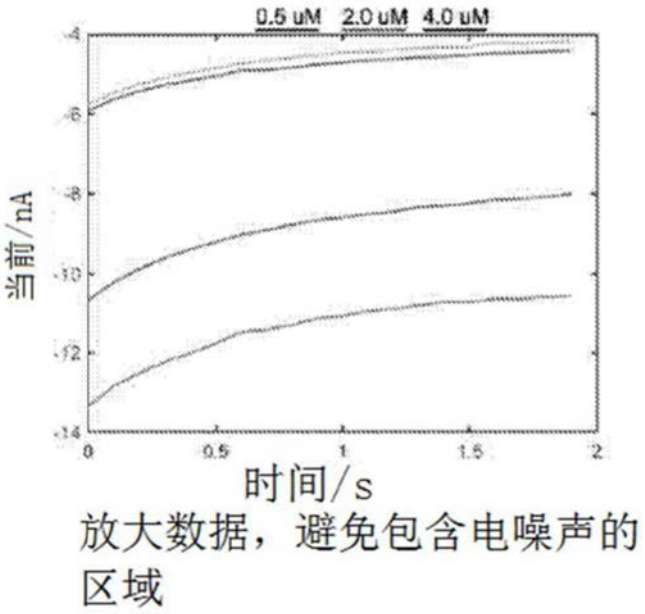
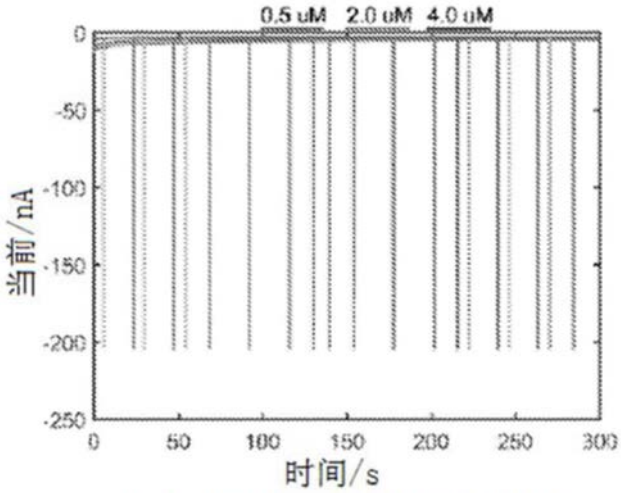

0.5 uM 2.0 uM 4.0 uM
当前/nA
时间/s
放大数据，避免包含电噪声的区域

图10



带有电噪声尖峰的原始数据

图11

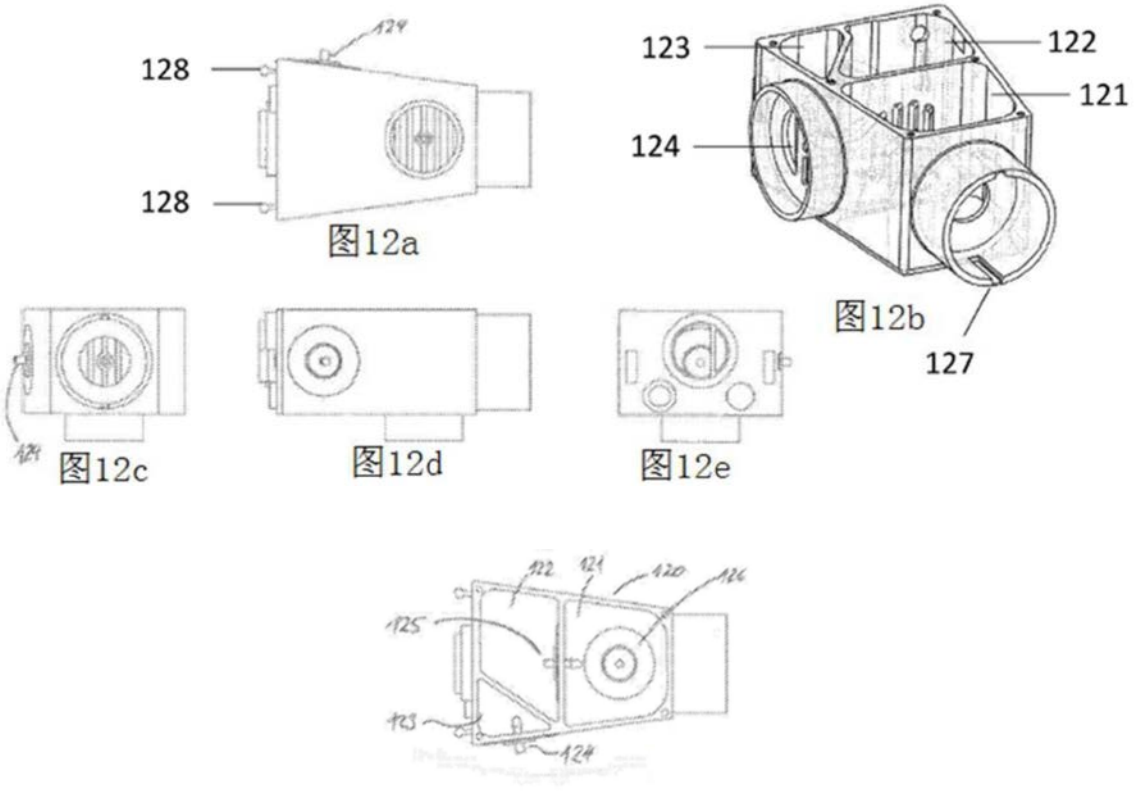


图12f