

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

G01N 33/50

G01N 33/66 G01N 33/92

A61B 5/00 A61B 5/15

G01N 27/26 G01N 21/25

C12Q 1/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02154765.3

[43] 公开日 2003 年 5 月 21 日

[11] 公开号 CN 1419125A

[22] 申请日 2002.10.9 [21] 申请号 02154765.3

[30] 优先权

[32] 2001.10.10 [33] US [31] 09/974654

[71] 申请人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 D·马青格尔 K·R·奎赖施

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 26 页 附图 4 页

[54] 发明名称 生理液体取样装置及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供了确定生理液体取样的适宜部位的方法和装置。在本方法中，选择可能适宜的生理液体取样的部位，表征此部位的液流，然后根据此部位具有高还是低的流量而确定此部位是适宜的。也可以根据从此部位得到的样品的种类确定适宜性，其中上述顺序是可以改变的。本装置包括至少一个确定可能的生理取样部位的流量特性的部位流量表征元件，和/或至少一个确定脉管系统是否是动脉、静脉或都不是，即间隙液取样部位的样品种类表征元件。本方法和装置特别适用于确定在手指、手臂、腿、耳垂、脚跟、脚、鼻和脚趾的生理取样部位。本发明也提供了包括用于实施本方法的装置的工具箱。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1.一种确定生理液体取样的适宜部位的装置，所述装置包括：
  - (a) 至少一个测定所述部位的流量的流量表征元件；及
  - 5 (b) 至少一个在所述部位接近所述生理液体的皮肤穿刺元件。
2. 权利要求 1 所述的装置，其中所述的至少一个流量表征元件包括一个能测定所述部位温度的元件。
3. 权利要求 1 所述的装置，其中所述的至少一个流量表征元件包括一个能测定所述部位红细胞特征的元件。
- 10 4. 权利要求 1 所述的装置，其中所述的至少一个流量表征元件包括至少一个用于光照射组织的光源，和至少一个测定所述组织吸收的光的检测器。
5. 权利要求 4 所述的装置，其中至少一个光源能发射波长在约 400nm 至 1200nm 范围的光。
6. 权利要求 1 所述的装置，其中所述的至少一个流量表征元件包括一个能  
15 作为多普勒流量计的元件。
7. 权利要求 1 所述的装置，还包括一个用于处理所述流量表征元件得到的测定值的微处理器。
8. 权利要求 1 所述的装置，还包括一个分析物浓度测定试剂测试条。
9. 权利要求 8 所述的装置，其中所述的测试条是电化学测试条。
- 20 10. 权利要求 8 所述的装置，其中所述的测试条是比色测定的测试条。
11. 权利要求 1 所述的装置，还包括一个自动地测定所述生理样品中至少一种分析物的浓度的设备。
12. 权利要求 1 所述的装置，还包括至少一个流动增强元件。
13. 权利要求 1 所述的装置，还包括至少一个样品种类表征元件。
- 25 14. 权利要求 13 所述的装置，其中所述的至少一个样品种类表征元件含有脉冲表征元件。
15. 权利要求 13 所述的装置，其中所述的至少一个样品种类表征元件包括一个血红蛋白表征元件。

## 生理液体取样装置及其使用方法

5

## 技术领域

本发明的技术领域是生理液体取样，更具体用于非侵入地确定适宜的生理液体取样部位的装置及其使用方法。

## 发明背景

10 生理样品中分析物的浓度测定对当今社会具有不断增加的重要性。发现了这些测定用于多种应用环境，包括临床实验室测试、家庭测试等应用中的用途，这些测试结果在各种病症的诊断和控制中具有突出的作用。有用的分析物包括用于控制糖尿病的葡萄糖、监控心血管病的胆固醇等。随着分析物浓度表征的重要性的增长产生的反应是：已开发出了多种用于临床和家庭测试的分析物浓度的表征方案和装置。

15 为测定分析物在生理样品中的浓度，首先必须从适于对样品进行特定测试的适宜的部位获得生理样品。例如，某些测试需要特定体积的肠液作为样品，而其他的测试需要特定体积的血液、血液衍化物及类似物作为样品。因此，根据测试需要的样品种类，必须首先找出表示必需体积特定样品的部位。

20 采集生理液体样品的现有方法有某些缺点。首先并且最重要的是，这些方法或技术与与显著的疼痛相关。另外，病人可能需要忍受多次皮肤穿刺以找到一个适当的取样部位或足够的部位以采集需要量的样品。与采集样品相关的疼痛可能对需要进行分析物检测-例如，分析物检测和/或浓度测定的人有严重的不利后果。例如需要经常测定分析物浓度的病人由于这种相关的疼痛而可能不坚持他们必需的测试方案，并且由于在样品采集中涉及疼痛，需要经常监测分析物的病人通常简单地避免有用分析物的检测。例如对于糖尿病患者，不能按  
25 规定基础测定其葡萄糖水平导致缺乏正确控制葡萄糖水平所必需的信息。失控的葡萄糖水平可以是非常危险并甚至危及生命的。

典型地，并且对进行家庭测试方法更为典型的是，通常的取样部位包括手指。然而，最近手臂成为普遍供选择的取样部位，因为它们神经分布比手指  
30 稀疏，因此在某些程度上会减轻疼痛。然而，从手臂采集生理液体样品也有不

足之处。最值得注意的是，手臂存在特殊解剖学和生理学方面，因而从手臂采集生理液体是困难的。

典型地，小静脉和小动脉与皮肤表面相距在 1mm 之内；小动脉垂直攀升到距皮肤表面相距约 0.5mm 处分支并变成毛细血管，到达距皮肤表面约 0.25mm 处。毛细血管在将血液带回到静脉的小静脉处终止。每个攀升的小动脉灌注分支的动脉、毛细血管和小静脉的迷路，此处各组毛细血管、小静脉和小动脉有约 2-7mm 级别的水平尺寸。通常进行皮肤穿刺达到约 1mm 或更少的深度从这些结构中得到血液。在小动脉、小静脉和毛细血管中不存在、稀少或不充足充血的区域之间存在空间。

10 当随机选择一个取样部位时，病人会遇到基本上高流量的区域或基本上低流量的区域。通常需要适当的或最小的样品体积以精确地进行特定的测试。因此，如果没有从第一次皮肤穿刺得到这样的最小体积，病人将继续穿刺皮肤直至得到最小体积。能理解的是，此多次皮肤穿刺的过程将给病人带来更大的痛苦。

15 另外，某些测试需要特定的样品类型，以进行精确的测定。然而，当随机选择一个部位穿刺皮肤时，病人会遭遇：（1）一个范围有基本较少或无动脉或静脉的区域，因而有好的来源的间隙液，但无好的来源的动脉或静脉血，（2）具有丰富动脉的区域，因而有好的来源的动脉血，但没有好的来源的静脉血或间隙液，（3）某一有丰富静脉的区域，因而有好的来源的静脉血，但没有好的来源的动脉血或间隙液，和（4）情况 1—3 的组合，这些情况可能不适于任何测试。从毛细血管得到的血液在性质上接近于动脉血。因此，如果最终从类似于以上（1）的部位得到样品用于需要血样的测试，即有较少或无动脉或静脉血的部位，则样品被间隙液稀释或全部由间隙液构成，这会使特定的测试结果产生偏差。例如，已知动脉样品、静脉样品和间隙液样品可能有不同的分析物浓度，例如动脉血的葡萄糖水平可以差不多比静脉血的葡萄糖水平高 7mg/dl。因此可以理解的是选择适宜的取样部位的能力是非常重要的。另外，如果得到一类样品不适于某种特定的测试方法，病人可能需要另外穿刺皮肤多次，再次给病人带来更多的痛苦。

因此，对于开发用于非侵入性测定的新装置和方法一直是有用的，无论是当穿刺皮肤后，病人能从此部位得到用于将进行的特定测试的适当的样品体

积,也还是能从此部位得到适当的样品种类。特别有用的将是开发所应用的有效而简便使用的此类装置及其使用方法。这样的装置也是特别有用的,它们至少包括一个皮肤穿刺元件,用于在非侵入性地确定了适当的取样部位时穿刺皮肤;和/或包括试剂测试条,用于测定样品中分析物的浓度。

#### 5 相关文献

- 有用的文献包括: Berardesca 等, Bioengineering of the Skin: Cutaneous Blood Flow and Erythema(皮肤生物工程: 皮肤血流和红斑), CRC Press, (1995); C.R. Skoglund, Vasodilatation in Human Skin Induced by Low-Amplitude High-Frequency Vibration, Clin Phys, pp361-372(1989); Van Assendelft, O.W., Spectrophotometry of Hemoglobin Derivatives, Charles Thomas, PUB., 1970 and Nilsson, G., 等, Laser Doppler Flowmetry-A New Technique for Noninvasive Assessment of Skin Blood Flow, Cosmetics & Toiletries, VOL.99, PP.97-108. Mar. 1984.

#### 发明内容

本发明提供了确定生理液体取样的适宜部位的方法和装置。在本方法中,选择可能适宜的生理液体取样的部位,表征此部位的液流,然后根据此部位具有高还是低的流量而确定此部位是适宜的。也可以根据从此部位得到的样品的种类确定适宜性,其中上述顺序是可以改变的。本装置包括至少一个确定可能的生理取样部位的流量特性的部位流量表征元件,和/或至少一个确定脉管系统是否是动脉、静脉或都不是-即是间隙液取样部位-的样品种类表征元件。本方法和装置特别适用于确定在手指、手臂、腿、耳垂、脚跟、脚、鼻和脚趾的生理取样部位。本发明也提供了包括用于实施本方法的装置的工具箱。

#### 附图说明

图1显示了表示本方法的图解框图。

图2显示了与可得到的特定样品种类相关的本发明最佳测定的图表。

25 图3显示了本发明示例性装置的一个实施方案,显示了本装置近端部分的截面图。

图4显示了本发明装置示范性的近端部分的实施方案。

图5显示了取样部位的温度与所取得的样品数量之间的相关性。

#### 具体实施方案

30 本发明提供了确定生理液体取样的适宜部位的方法和装置。在本方法中,

选择可能适宜的生理液体取样的部位，表征此部位的液流，然后根据此部位具有高还是低的流量而确定此部位是适宜的。也可以根据从此部位得到的样品的种类确定适宜性，其中上述顺序是可以改变的。本装置包括至少一个确定可能的生理取样部位的流量特性的部位流量表征元件，和/或至少一个确定脉管系统  
5 是否是动脉、静脉或都不是-即是间隙液取样部位-的样品种类表征元件。本方法和装置特别适用于确定在手指、手臂、腿、耳垂、脚跟、脚、鼻和脚趾的生理取样部位。本发明也提供了包括用于实施本方法的装置的工具箱。

在描述本发明之前，应理解的是本发明不限于所描述的特定实施方式，因为它们当然可以变化。还应理解的是本文所用的术语仅用于描述特定的实施方式，  
10 式，而并不产生限制，因为本发明的范围将仅由所附的权利要求书加以限制。

当提供数值范围时，应理解除非上下文另外清楚指出，在该范围的上限和下限之间每个居中值至下限单位的十分之一，和在所指定范围内的任何其它指定值或居中值包括在本发明的范围内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内，也包括在发明的范围内，并在指定的范围内被具体排除  
15 界限。当要求的范围包括界限之一或二时，本发明也包括排除这些所包括的两个界限中任一个的范围。

除非另外定义，本文所用的所有技术和科学术语有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的相同的意义。虽然相似于或等同于本文描述的任何方法和材料也可以用于本发明的实施或测试中，优选的方法和材料是本文所记载的。

20 必须注意，在用于本说明书和所附的权利要求书中，单数形式“一、某、所述”（“a”、“an”、“the”）包括复数指代物，除非上下文清楚地指明了另外的意义。因此，例如用“脉管(a vessel)”包括多数这样的脉管，用“装置”（“the device”）包括本领域技术人员已知的一或多个装置和设备，等等。

将本文提到的所有出版物结合于此作为参考，以公开和记载与这些出版物  
25 引证的内容相关的方法和/或材料。本文仅提供在本申请的申请日之前公开的出版物进行讨论。不能由于本文的任何内容而认为：由于在先发明的效力而使本发明不先于这些出版物。另外所提供的出版物的公开日可以不同于实际公开日，这可能需要独立地加以证实。

## 方法

30 如上所述，本发明提供了用于确定对生理液体取样的适宜部位的方法，

在一些具体实施方式中也提供了在适当部位穿刺皮肤的方法，和进一步确定从这些部位采集到的样品中至少一种分析物的有无和/或浓度的方法。发现本方法在采集多种生理液体中具有用途，这些生理液体包括但不限于间隙液、血液、血液的某部分及其成分等。当测定分析物的浓度时，发现本方法在测定多种不同的分析物浓度方面具有用途，其中代表性的分析物包括葡萄糖、胆固醇、乳酸盐、乙醇等。在许多具体实施方式中，用本方法测定生理液体中葡萄糖的浓度。

本方法确定适宜的取样部位，其中适宜的部位可以位于身体的各种部位，包括但不限于手指、手臂、腿、耳垂、脚跟、脚、鼻和脚趾。其中，例如血液是被作为目标的生理液体，如果此部位有高的动脉或静脉血流，就认为此可能的取样部位是适宜的。然而，当间隙液等作为目标性的生理样品时，如果此部位没有或基本没有或仅有少量的动脉或静脉血，就认为此可能的取样部位是适宜的。或者，认为此部位既不适于采集血液，也不适于采集间隙液。

图 1 提供了表示本发明方法的图解框图。可以清楚地看出，此处叙述的步骤可以按任何顺序进行重复，并且可以省略或加入某些步骤，只要认为这些方法对具体应用是合适的。例如，可能适于仅表征可能部位的流量或可能适于仅表征从此部位得到的样品的种类。另外，可能适于先表征从此部位得到的样品的种类，然后表征其流量等。这里本发明的方法被描述为连续的，即先进行部位流量的表征和/或再进行样品种类的表征，其中此连续描述仅是实例的方式而不是对本发明的限制。能理解和显而易见的是，本发明考虑任何步骤顺序或这些步骤的省略和/或增加。

现在转到附图，图 1 是用于确定适宜的取样部位的本方法的流程图。本方法的第一步是选择可能适宜的生理液体取样部位（步骤 1）。如上所述，可能的取样部位一般在手指、手臂、腿、耳垂、脚跟、脚、鼻和脚趾，通常在手指或手臂上。然后进行流量表征，换句话说，即确定此部位是高流量部位还是低流量部位（步骤 2）。然后确定此部位对于特定测试的适宜性（步骤 3 和 4）。如果发现此部位不适合，然后选择另一可能的适当部位（回到步骤 1）。如果适合，进行样品种类的表征（步骤 5 和 6）。更特别地，将可能的部位确定为有能力产生或压出基本（substantially）动脉样品、基本静脉样品或除二者之外的样品，即基本间隙液。然后确定样品种类对特定测试的适宜性（步骤 7）。如果发现此

部位不适合,就选择另一可能适宜的部位(转到步骤1)。在特定的实施方式中,当确定某部位适于某特定的测试方法,就从此部位取样并收集确定为目标生理样品(步骤8和9)。也可以通过本方法确定样品中一或多种分析物的存在和/或浓度,通常自动进行(步骤10)。

## 5 1. 部位流量表征

如上所述,本方法包括对可能适宜的取样部位的流量表征。换句话说,确定可能部位的流量或流速或速度,其中高流速将产生与低流速部位相比相对高的样品体积。可以用各种方法测定可能部位的液流表征,其中温度测定和/或红血球(“RBC”)表征一例如以下将描述的RBC通量一特别有用。采用温度,例如高温与高流量相关,低温与低流量相关。采用RBC表征如RBC通量时,高RBC通量与高流量相关,而低RBC表征如RBC通量与低流量相关。下面更详细描述各种方法。

### A. 温度表征

在本发明的多种实施方式中,流量表征即表征可能部位的流量或流速或速度,是通过测定可能部位的温度而进行的,其原理是与相对低的流量相比,高流量与较高的温度相关。相应地,测定某部位的温度,其中此温度可以包括一或多个测量值,例如可以进行多次测定并确定一个统计学的相应值(平均值、中值等)。不考虑在一个可能部位的测定次数,确定一个温度值或涉及温度的信号,然后将其中的温度或温度值或和温度相关的信号与预定值比较。例如,如果测定一个温度高于预定值,例如其范围一般是约30.5°C至35°C,通常是约31°C至32°C,则确定此部位有高的流量。或者,如果温度低于预定值,例如低于一般为约29°C至30.5°C—通常为约29°C至30°C—的范围,则认为此部位有低的流量。或者,在以上采用测定值与预定值比较的方法之外,在一些情况下,在多次检测的部位之间寻找最好的可采用的部位,即与其他测试的部位相比的最适宜的部位,可以将温度值与其他部位的温度比较。

温度测定法可以代替或加入其他流量表征法,例如以下所述的红血球细胞流量法。在那些具体实施方式中,温度测定加入其他流量表征方法中,可以在其他方法之前、之中或同时进行温度测定。

通常,在约0.5至180秒,更常在约0.75至60秒内进行温度测定,但通常不超过10秒。



更具体地，温度传感器—例如热电偶，例如与以下描述的本发明的装置相关联的热电偶—测定取样部位的温度。可以用在软件程序控制下工作的微处理器进行此测定。进行测定，结果传输给微处理器，并且微处理器可以进行所有步骤、计算和确定部位的液流表征必要的比较。

## 5 B. RBC 表征

代替或加到上述温度法，可以通过测定此部位 RBC 的表征—例如此部位的 RBC 通量—表征可能部位的液流。换句话说，如上所述，高 RBC 通量的测得值与高流量对应，而低 RBC 通量的测得值与低流量对应。

为根据 RBC 表征确定流量，可以采用以光在遇到在其路径上的物体—例如 RBC—时的光频或特别是光频改变作为基础的技术。例如，可以采用使用普勒流量计 (Doppler flowmetry) 方法的技术，其中普勒流体计是本领域已知的，并包括光的传送和测定，即，激光多普勒流量计 (见例如 Berardesca 等, Bioengineering of the Skin: Cutaneous Blood Flow and Erythema(皮肤的生物工程: 皮肤血流和红斑), CRC 出版社, (1995))。RBC 表征可以补充或代替其他部位流量表征方法。此时将 RBC 表征加入其他方法中，此方法可以在同时或不同时间进行。

如上所述，通常所述的 RBC 表征法测定光波频率的改变，即当被移动的物体例如 RBC 反射时光波产生的频率改变。一般地，用连续的或单一波长的光照射皮肤，根据光的波长能穿透到一定深度 (波长越长，穿透越深)。在短距离以外，用宽带光检测器测定从下面组织散射回的光 (光源与检测器的距离越大，观察到的组织越深)。从静止的物体散射回的光与初始的照射光束频率相同。从移动物体—例如在血管中流动的 RBC—散射回的光，有稍移动的波长，此移动依赖于移动物体的速度。回到检测器的移动和未移动的光以这种方式相互作用，产生检测信号的低频 (通常 0—20kHz) 振动或节拍。信号的振动或 AC 成分因此包括关于血细胞流动速度的信息，信号的平均 (DC) 大小包含关于在组织中吸收或散射的光的总量的信息 (如果所用的波长是血红蛋白强烈吸收的，信号可以与血液总量—包括流动的和静止的—相关)。

因此，在约 450nm 至 600nm 或 850nm 至 950nm 范围的光的强烈平均吸收指示含有高浓度的血红细胞的脉管，不管其中是否有液流，其中此含有高浓度的血红细胞的脉管指示动脉、静脉或毛细血管的高浓度。AC 信号被处理从而

测定其能量 (power) 与其频率的关系。测定某些较低和较高频边界 (例如 5 和 20kHz) 之间关系的积分 (integral), 当积分增加时, 流速增加。积分不完全与流速成线性, 因为较高的频率对流速比较低的频率更敏感。因此, 采用与流量的成比例的输出, 如 RBC 通量。例如下式:

$$5 \quad \text{RBC 通量} = \left\{ \int_{f_1}^{f_2} f P(f) df - N \right\} / i^2$$

其中  $f$  表示位移的频率,  $f_1$  和  $f_2$  表示频率的低和高截频,  $P(f)$  是频率  $f$  的能量,  $N$  是电压偏移量,  $i$  是平均电流, RBC 通量在本领域是已知的 (例如见 Berardesca 等, Bioengineering of the Skin: Cutaneous Blood Flow and Erythema, CRC Press, (1995)), 可以用来产生与流量成比例的输出量。如上式定义的 RBC 通量的数量或大小, 基本与流速成比例, 其中高的 RBC 通量对应于高流速, 低 RBC 通量对应于低 RBC 通量。

因此, 在本发明中, 从例如激光或类似光源发出约 400nm 至约 1200nm, 通常约 450nm 至约 800nm 范围波长的光, 并定向在取样部位, 其中这些光源可以手动或自动激活。测定反射光的强度 (从血红细胞反射的光), 特别是光  
15 随时间的变化, 并确定与此部位的 RBC 表征相关的值, 例如 RBC 通量。这些测定结果可以输入在软件程序控制下工作的微处理器中, 然后微处理器确定与此部位的 RBC 表征相关的值, 例如 RBC 通量, 它与脉管中液流的流速成比例。

在一个例子中, RBC 表征值, 例如 RBC 通量或与 RBC 通量值对应的统计学相关值可以与预定值比较, 例如通过微处理器进行比较。比较可以看到 RBC  
20 值在预定值之上, 此部位被表征为有高的流速, 如果 RBC 值低于预定值, 此部位被表征为有低流速。或者, 可以通过比较其他试验部位的 RBC 值确定多个试验的可能部位中最好的部位 (高的适宜部位)。

一般地, 在约 1 至 180 秒, 通常在约 2 至 90 秒, 更通常在 3—60 秒内进行 RBC 表征。

## 25 II 样品种类表征

如上所述, 本方法包括样品种类表征, 其中此方法确定是否一部位能压出 (express, 或作挤出) 或产生基本动脉样品、基本静脉样品或基本间隙液。更特别地, 当与上述方法协同使用表征液流时, 可以从流速和样品种类方面表征从可能部位得到的特定的样品种类。换句话说, 可能的取样部位可以表述为: (1)  
30 高流速, 动脉/毛细血管, (图 1 的 5a) (2) 高流速, 静脉, (图 1 的 5b), (3)

低流速，动脉/毛细血管或静脉，（图 1 的 6b）或（4）低流速，间隙液（图 1 的 6a）。如上所述，样品种类表征可以加入或代替流量表征，其顺序可以改变。

可以用多种方法表征从可能的取样部位得到的样品种类，其中人们对脉冲表征和血红蛋白表征有特别的兴趣。例如，如果认为一个高流量部位有高脉冲和/或高氧合血红蛋白/去氧血红蛋白比例（其中 HbO 代表氧合的血红蛋白，Hb 代表去氧血红蛋白，HbO/Hb 代表其比例），将确定它是有足够高的动脉样品流量的部位（图 1 的 5a），如果认为一个高流量部位有低脉冲和/或低氧合血红蛋白/去氧血红蛋白比例，则确定它是有足够高的静脉样品流量的部位（图 1 的 5b）。另外，如果认为一个低流量部位有高的总血红蛋白水平或值，则确定它是有低流量动脉、毛细血管或静脉样品的部位（图 1 的 6b），如果认为一个低流量部位有低的总血红蛋白水平或值，则确定它是有间隙液的部位（图 1 的 6a）。因此，本发明提供了使个体能根据从某部位得到的样品的体积量和/或种类选择取样部位的方法。

可以用任何方便的方法来表征可能部位的脉冲和/或血红蛋白值或水平，其中 RBC 表征和血红蛋白表征（总血红蛋白和 HbO/Hb）特别有用。下面将更详细地描述这些方法中的每一种。

#### A. 脉冲表征

如上所述，当已表征了某部位的液流时，确定此部位的脉冲是否相对或足够高或低将进一步能表征从此部位可得到的样品的种类。例如，如果一个部位被表征为高流量，则高脉冲表征对应基本动脉/毛细血管部位，低脉冲表征对应于基本静脉部位，相对低的或基本无脉冲的部位对应间隙液的部位。

如上所述，在某些实施方式中，可以通过测定部位的 RBC 表征—例如 RBC 通量来确定脉冲。上文已描述了测定 RBC 表征—例如 RBC 通量的方法，此处不再重复。一旦测定了 RBC 通量，对应于心脏脉冲的进一步的特征性搏动（来自 RBC 通量）表明此部位是否是动脉或静脉，依据的原理是动脉/毛细血管部位将有强于静脉部位的脉冲。如上所述，观察到的心脏搏动是在 RBC 通量（flux）与时间的关系中频率通常在 60 至 100 次脉冲/分钟方式的波动（对于本领域的技术人员显而易见的是某些临床状态可以导致较高或较低的频率）。液流在动脉和毛细血管中的涌动产生搏动。由于毛细血管中血液的阻力，在静脉中不产生血液搏动。更特别地，如果在某部位观察到的搏动范围为约 0.33 至

约 3.3Hz, 通常为约 0.67 至约 2.50Hz, 更通常在约 0.85 至约 1.67Hz, 则认为此部位是动脉。或者, 如果在此频率范围未观察到搏动或搏动非常弱, 则认为此部位是静脉, 此处的搏动小于动脉/毛细血管搏动水平表明此部位无或基本无脉管系统。因此, 如果在某部位测定到有高的 RBC 通量(高流量), 并且有高的搏动, 就将此部位表征为动脉/毛细血管, 即高流量和动脉/毛细血管, 而非静脉。如果测定到 RBC 通量低或基本无搏动的液流, 则此部位可能无脉管系统或可能是静脉, 即是间隙液部位或高流量的静脉部位。

### B. 血红蛋白表征

在本发明另外的方法中, 通过表征此部位的血红蛋白表征测定样品种类表征, 例如此部位的总血红蛋白的表征将能确定是否此部位能挤出动脉/毛细血管或静脉样品或间隙液, 所依据的原理是具有基本间隙液的部位有少数的或无血红蛋白。动脉/毛细血管部位也将比静脉部位有更多的 HbO, 表征一个部位的 HbO/Hb 比例将能确定是否此部位能挤出基本动脉/毛细血管样品或基本静脉样品。

相应地, 用测定可能部位的光学性质的方法确定可能部位的血红蛋白表征。换句话说, 检测并测定吸收一例如从可能部位反射的光或透射通过可能部位的光的吸收, 即用光照射皮肤外表部分(其中的光不一定指可见光, 也包括红外光, 等), 检测光的吸收, 此吸收能指示此部位的血红蛋白表征。在本方法的某些实施方式中, 将测得值与预定值比较以表征此部位。在其他具体实施方式中, 与其他测试部位的其他血红蛋白值比较。

如上所述, 用光照射某部位, 就会检测到部位吸收的光, 或此部位反射的光, 或透射通过感兴趣的光, 此检测包括例如通过光学元件的至少一个光检测器收集反射光或透射光或其统计学的相关值, 处理测得的数据以确定此部位的血红蛋白表征。例如, 检测的光或各自的信号可以传输到微处理器进行进一步的处理, 此处微处理器在软件程序的控制下工作。换句话说, 软件程序的程序代码指示微处理器进行完成特定的任务所必需的全部步骤。无论手工或自动进行, 可以将反射或透射光的总数(amount)、幅度(magnitude)、数量(quantity), 或其信号或相关的统计学数值与预定值比较。例如, 如果信号在预定值之上, 可以确定此部位有高的总血红蛋白水平或高 HbO/Hb 比。或者, 如果信号低于预定值, 可以确定此部位有基本低的血红蛋白水平或低 HbO/Hb 比例。或者, 除

上述采用测定值与预定值比较的方法之外，在一些寻找最佳有效部位—即与其他测试部位相比最适合的部位—的实例中，测得值或其统计学相关值可以与其他测试部位的测得值比较。一般地，此光学照射和检测需要约 0.1 至 180 秒，更通常为约 0.1 至 60 秒，更通常在约 0.1 至 20 秒。

5 因此，实际上，从至少一个光源—即光学元件，例如至少一个 LED、激光发射二极管、光发生器、双光谱发射器、光发射器、光二极管、半导体电路模板或类似元件—发出的波长在约 400 至 1200nm 范围的光，照射此部位，在一些实施方式中使用从相同或不同光源发出的多于一种波长的光，不同波长可以在相同时间或不同时间照射此部位。通常照射此部位约 0.1 至 180 秒，一般约  
10 0.1 至 60 秒，更一般地为约 0.1 至 20 秒，然后用适宜的检测器—例如以下检测器中的至少一个：光二极管、光电接收器、光检测器、半导体电路模板或类似元件—检测吸收的光。然后将测得的信号与血红蛋白浓度，即总血红蛋白浓度或其中的一个组分或适当的比例相联系。在某些实施方式中，然后将检测光传输给适当的微处理器以进行进一步的处理，例如计算过程等。

15 用背景法，通常当用光照射皮肤时，如果光进入皮肤，从真皮底层的胶原反射出，并再次透出皮肤而不被生色团（例如黑色素或血红蛋白）吸收，可以将光检测器检测并产生的信号（输出）定义为  $R_c$ 。当表皮的生色团（黑色素）和真皮的生色团（血红蛋白）干涉（intervene）时，反射减弱，产生的信号定义为  $R_{tot}$ 。因此将反映接收信号的等式定义为：

$$20 \quad (1) \quad R_{tot} = T_m^2 \cdot T_{HbO}^2 \cdot T_{Hb}^2 \cdot R_c$$

其中，

$T_m$  代表允许通过真皮而未被黑色素吸收的一部分光。

$T_{HbO}$  代表允许通过真皮到达胶原层而未被氧合血红蛋白吸收的一部分光。

$T_{Hb}$  代表允许通过真皮到达胶原层而未被去氧血红蛋白吸收的一部分光。

25 因此上述式 1 的比尔—朗伯（Beers-Lambert）公式（即反映光吸收程度随吸收介质的层厚度、摩尔浓度和消光系数而发生指数变化的原理的等式）为：

$$(2) \quad A = -\ln(R_{tot}/R_c) = 2 \{ I_E [M] \epsilon_M + I_D [HbO] \epsilon_{HbO} + I_D [Hb] \epsilon_{Hb} \}$$

其中：

A 代表在此部位的吸收。

30 I 代表下标表示的区域的有效通路长度。

E, D 分别表示真皮和表皮。

$[\ ]$ 表示摩尔浓度。

$M, HbO, Hb$  分别表示黑色素、氧合血红蛋白和去氧血红蛋白。

$\epsilon$ 表示摩尔消光系数（每种波长都是不同的）。

- 5 因此，显而易见的是，如果当产生一个光学读数时，则基本阻止血液进入可能的取样部位，上式 2 的吸收仅是黑色素吸收的函数，因此：

$$(3) \quad A = -\ln(R_{tot}/R_c) = 2I_E[M]\epsilon_M \text{ 或}$$

$$(4) \quad \ln(R_{tot}) = \ln(R_c) - 2I_E[M]\epsilon_M = C$$

- 其中 C 表示黑色素吸收或背景信号。因此，从氧合血红蛋白产生的光吸收可以  
10 表示为：

$$(5) \quad \ln(R_{tot}) = C - 2\{I_D[HbO]\epsilon_{HbO} + I_D[Hb]\epsilon_{Hb}\}$$

- 而且， $R_{tot}$  是光检测器接收到的信号。因此，为得到背景信号，向基本无血流的部位——即一个被施加压力的部位——施加压力以基本阻止血液达到此部位，通过以下方法可以确定仅由血红蛋白引起的吸收：仅由首先由上述等式 4  
15 先确定 C，其中  $R_{tot}$  是从先闭阻的光学测定得到的信号，然后在等式 5 中用从第二次光学测定——此时不阻止血液进入此部位——得到的  $R_{tot}$  求血红蛋白范围。

- 因此，因为氧合血红蛋白或去氧血红蛋白在全部可见和近红外波长范围的摩尔消光系数是已知的（见例如 O.W.Van Assendelft, Spectrophotometry of Hemoglobin Derivatives, Charles Thomas, pub., 1970），可以用多于一种的波长测定  
20 氧合血红蛋白或去氧血红蛋白。相应地：

$$(6) \quad I_D[HbO] = (C_1 - \ln(R_{tot})_1 - (C_2 - \ln(R_{tot})_2)(\epsilon_{Hb1}/\epsilon_{Hb2})/(\epsilon_{HbO1}/\epsilon_{Hb2}))$$

$$(7) \quad I_D[HbO] = (C_1 - \ln(R_{tot})_1 - I_D[HbO])(\epsilon_{HbO1}/\epsilon_{Hb1})$$

- 下标 1 和 2 表示波长 1 和 2。在使用本方法表征可能部位的血红蛋白时，通常选择有显著不同的消光系数的波长，即通常选择的波长使等式 6 和 7 尽可能正交。  
25

相应地，本方法表征某部位血红蛋白的第一步，是测定此部位的背景信号。背景表示此部位的吸收与血红蛋白无关，例如此吸收与黑色素等有关。因此，两个不同波长的光照射一个可能的部位，并检测背景信号。

- 更具体地，选择波长使所选的不同波长处氧合血红蛋白或去氧血红蛋白的  
30 摩尔消光系数 $\delta$ 不同，即当一个摩尔消光系数升高时，另一个降低，其中氧合

血红蛋白或去氧血红蛋白的这些摩尔消光系数是本领域已知的。因此，为测定背景信号，例如通过压迫此部位，暂时基本闭阻此可能的部位，或暂时基本使血液停止或阻止其进入此部位，例如通过下述装置的窗孔用足够的力压迫或施加于皮肤表面以基本使血液停止进入此部位。在此方法中，此部位基本没有任何血红蛋白，因此任何吸收将是由背景产生的或在此部位的各种生色团，例如黑色素的吸收。当从此闭阻的可能部位检测到信号时，就根据上述等式确定背景值，通常自动进行。更特别地，用此背景测定方法检测的信号传送到微处理器，在那里此微处理器计算此部位的背景水平或值。

从闭阻部位得到背景读数后，获取此部位的第二个读数。更特别地，两个不同波长的光照射此部位，选择这些波长以存在大的并且相反的两种波长的消光系数 $\delta$ 。当从两种波长检测到信号时，可以从上述等式，即 6 和 7 确定血红蛋白的各组分，通常由上述微处理器自动进行。换句话说，可以确定氧合血红蛋白、去氧血红蛋白和总血红蛋白（氧合和去氧血红蛋白组分的总和），其中可以将此测定值与预定值或截止值比较，将高于预定值的总血红蛋白值和/或血红蛋白比值—即用  $HbO/Hb$  定义的比值指定为高血红蛋白值，而低于预定值的血红蛋白值指定为低血红蛋白值。如上所述，或者此值可以与其他测试部位的值比较而选择其中的最佳值。

再参照图 1，如果已表征某部位有低流量，关于总血红蛋白水平的进一步测定将能表征此部位有基本脉管（高的总 Hb）（图 1 的 6b）或基本没有脉管，即有间隙液（低的总 Hb）（图 1 的 6a）。一旦确定有脉管或间隙液，或基本无脉管，则进一步将此部位表征为适于或不适于特定的测试（图 1 的 7）。换句话说，当特定的测试需要间隙液时，如果发现此部位的总血红蛋白低，则确定此可能的取样部位是适合的，因此确定能挤出间隙液。以下将更详细地描述部位适宜性。

如果根据上述方法表征此部位有高流量，就可以确定  $HbO/Hb$  比值，其中此比值能表征此部位有高的流量和动脉/毛细血管（图 1 的 5a）或高的流量和静脉（图 1 的 5b）。换句话说，有比较高或基本高的  $HbO$  对  $Hb$  的浓度的部位表示动脉/毛细血管部位，有比较低或基本低的  $HbO$  对  $Hb$  的浓度的部位表示静脉部位。特别地，以上述等式为基础确定血红蛋白比例，通常由微处理器自动进行，然后将此测定值与预定值或截止值比较，将高于预定值的比值指定

为高比值，而低于预定值的比值指定为低比值。如上所述，可选择将此值可以与其他测试部位的值比较而选择其中的最佳部位。一旦确定了动脉/毛细血管及静脉时，就进一步表征此部位适于或不适于特定的测试（图 1 的 7）。换句话说，当特定的测试需要动脉/毛细血管样品时，如果发现此部位的 HbO/Hb 比例高，

5 则确定此可能的取样部位是适合的，因此确定能挤出基本动脉/毛细血管样品，特别是高流量的动脉/毛细血管样品。然而，当特定的测试需要静脉样品时，如果发现此部位的 HbO/Hb 比例低，将确定此可能的取样部位是适合的，因此确定能挤出基本静脉样品，特别是高流量的静脉样品。以下更为详细地描述部位适宜性。

10 如上所详细地描述的，在进行此表征血红蛋白的方法中，无论是 HbO、Hb 或总血红蛋白，诸如 LED、激光二极管等光源照射某部位，其中光源用至少两个不同的波长照射此部位，每种波长的范围是约 400 至 1200nm。光检测器检测吸收的光，然后可以有用的波长的特定的吸收为基础确定每个血红蛋白组分，然后将此吸收与特定的血红蛋白组分相关联。更特别地，有上述光学元件

15 的装置，如下面详细描述的装置，可以用来实施本方法。因此，装置通常也有效联结到在软件程序控制下工作的微处理器，从而使微处理器能完成表征此部位的血红蛋白必需的所有步骤和功能，也能确定此部位对特定测试的适宜性，例如微处理器能完成确定氧合、去氧和/或总血红蛋白值必需的所有计算和/或比较。如上所述，上述方法，总血红蛋白和/或 HbO/Hb 比例可以与预定值比较，

20 或可以用于与其他测试部位得到的其他值比较，以在多次部位试验中确定最佳部位。另外，本文描述的光学测定可以加入或代替其他样品表征方法。

在本方法的某些其他实施方式中，可以根据下述方法得到血红蛋白表征，其中以下描述的方法具有特殊的用途，其中不同部位的通路长度和黑色素浓度基本是常数，可以期望表征可能部位的总血红蛋白浓度。

25 另外采用背景方法，在一些例如 506.5、522、548.5、586 和 815 等波长处，HbO 和 Hb 有同样的摩尔消光系数。如果在 HbO 和 Hb 有同样摩尔消光系数的任一波长处测定  $R_{tot}$ ， $R_{tot}$  的值将分别随总血红蛋白的减少或增加而增减，其原理是 C 在不同部位基本是常数。因此，在某些实施方式中，可以用以下等式测定总血红蛋白：

30 
$$(7) \ln(R_{tot}) = C - 2 \{ I_D[HbO](\epsilon_{HbO} = \epsilon_{Hb}) + I_D[Hb] (\epsilon_{HbO} = \epsilon_{Hb}) \} = C - 2 I_D$$



$$(\epsilon_{\text{HbO}} = \epsilon_{\text{Hb}})([\text{HbO}] + [\text{Hb}])$$

因此对于此特定的实施方式，某一波长的光照射某部位，其中选择此波长使 HbO 和 Hb 有相同的摩尔消光系数。然后从此部位检测吸收或信号，根据上式确定此部位的总血红蛋白，其中通常微处理器自动确定总血红蛋白的浓度。

- 5 更特别地，光源例如 LED、激光二极管等发出的光以单波长照射一个部位，其中 HbO 和 Hb 的摩尔消光系数相同。用适宜的光检测器等检测此部位的吸收或信号，此吸收与此部位的总血红蛋白水平相关。一旦确定了总血红蛋白，则一步表征此部位是否适于某一特定的测试。换言之，例如，在特定的测试需要间隙液时，如果发现此部位的总血红蛋白低，此部位因此能挤出间隙液，将确定可能的取样部位是适合的。以下将进一步详细描述部位的适宜性。

在本方法的另一个具体实施方式中，可以根据下述方法得出血红蛋白的表征，其中下述方法特别有用，其中不同部位的通路长度和黑色素基本是常数，可以期望表征可能部位的血红蛋白比例，即 HbO/Hb。

- 在此特定实施方式中，选择两种波长照射某部位，其中在每种波长处，两类血红蛋白的消光系数有很大差异，即氧合血红蛋白和去氧血红蛋白有不同的消光系数。例如，氧合血红蛋白和去氧血红蛋白有非常不同的消光系数的适宜波长包括但不限于 431、415、555、700 和 940nm。也就是说，选择第一和第二种波长，其中可以从上述波长组中选择每种波长，从而使 HbO 和 Hb 有基本上不同的波长消光系数。在这样的适宜波长对处的消光系数在两种波长之间有相反的  $\delta$ ，即当一个在第一和第二波长之间增加时，另一个在第一和第二波长之间降低。因此在两种波长之间  $\ln(R_{\text{tot}})$  的差异将随一个血红蛋白组分的增加而增加，并随另一个血红蛋白组分的降低而降低。换言之，例如，对于每个适宜的所选的波长对，当 HbO 增加，两种波长之间  $\ln(R_{\text{tot}})$  的差异将增加，当 Hb 降低，两种波长之间  $\ln(R_{\text{tot}})$  的差异将降低。

- 25 更特别地，从以上等式 5，对两种波长进行修正：

$$\ln(R_{\text{tot}1}) = C_1 - 2\{I_D[\text{HbO}]\epsilon_{\text{HbO}1} + I_D[\text{Hb}]\epsilon_{\text{Hb}1}\}$$

$$\ln(R_{\text{tot}2}) = C_2 - 2\{I_D[\text{HbO}]\epsilon_{\text{HbO}2} + I_D[\text{Hb}]\epsilon_{\text{Hb}2}\}$$

$$(8) \ln(R_{\text{tot}1}) - \ln(R_{\text{tot}2}) = C_1 - C_2 - 2I_D\{[\text{HbO}](\epsilon_{\text{HbO}1} - \epsilon_{\text{HbO}2}) + [\text{Hb}](\epsilon_{\text{Hb}1} - \epsilon_{\text{Hb}2})\}$$

- 因此，如果  $(\epsilon_{\text{HbO}1} - \epsilon_{\text{HbO}2}) > 0$  和  $(\epsilon_{\text{Hb}1} - \epsilon_{\text{Hb}2}) < 0$ ，那么  $\ln(R_{\text{tot}1}) - \ln(R_{\text{tot}2})$  随 [HbO] 的增加或随 [Hb] 的降低而增加。例如，如果波长 1 的 HbO 的消光系数大于波长 2，

Hb 的消光系数在波长 1 处小于波长 2 处, 那么随着信号间的差值 (即波长 1 与波长 2 的差值) 增加, HbO 与 Hb 的比值将增加。在许多具体实施方式中, 先进行此表征总血红蛋白浓度的方法, 以便在有高血红蛋白浓度的部位进行表征 HbO/Hb 比值的方法。换句话说, 因为总血红蛋白浓度影响差值的计算, 应在有足够高的总血红蛋白浓度的部位表征 HbO/Hb 比值。

特别地, 用从两个光源发出的两种波长照射可能的部位, 此光源可以包括一或多个 LED、一或多个激光二极管等。如上所述, 选择这些波长使在两种波长处 HbO 和 Hb 的摩尔消光系数 $\delta$ 不同, 即当一个增加时, 另一个降低。至少一个光检测器检测从此部位得到的信号, 即光的吸收, 其中根据上述等式, 这些信号与 HbO/Hb 比值相关。进一步表征这些部位对于某特定的测试是否适宜。下面将更详细地描述部位的适宜性。

### III. 确定某部位对某一特定测试的适宜性

如上所述, 用本方法测定某部位对于特定的测试的适宜性。现在参考图 1 的步骤 3、4 和 7, 如上所述, 一旦用流量和/或样品种类对某部位进行了表征, 则评价它对某特定测试的适宜性。参考图 2 很好地描述了此适宜性, 它显示某样品测试参数及它们与从某部位可得到的特定样品之间的相互关系。例如, 某些测试需要最小的样品体积。因此, 表征为能产生或挤出更大量体积的样品的部位 (一个有更高流速的部位) 将优于一个不具有此能力的部位, 例如, 高流量的动脉/毛细血管和/或静脉与动脉/毛细血管和/或静脉的低流量部位相比将更适宜, 除非特定的测试需要间隙液而不是动脉/毛细血管和/或静脉血。因此, 将满足这些样品需求的测试结果确定是适宜的。

还有, 某些测试, 例如测定全血的葡萄糖测试可能需要某类样品, 如血液、血液组分等作为适宜的液体样品, 因此如果认为此部位是动脉/毛细血管和/或静脉, 则确定此部位适于此测试, 或者如果认为此部位有间隙液, 则确定此部位不适于此测试。然而, 某些其他的测试例如测定间隙液的葡萄糖测试, 相应地需要间隙液作为适宜的液体样品, 如果认为此部位有间隙液, 则确定此部位适于此测试, 反之, 如果此部位没有间隙液, 则不适于此测试。

另外, 一些测试可能需要动脉血而非静脉血, 或相反, 因此, 如果认为此部位有需要的动脉或静脉血和间隙液, 将确定此部位是适合的, 如果此部位没有所需的液体, 将是不适合的。换句话说, 需要动脉/毛细血管和/或静脉血的测

试，将与高流量的动脉/毛细血管和/或高流量的静脉部位相关联。需要间隙液的测试，将与低流量的间隙液部位相关联。被表征为低流量动脉/毛细血管和/或静脉的部位可能不适于任何测试。

5 如上所述，在本方法的许多实施方式中，通常由微处理器自动确定一个部位对特定测试的适宜性，此微处理器在软件程序的控制下工作，并包括对完成确定某部位是否适于一个特定测试所需的步骤而言必需的全部代码。

#### IV. 皮肤穿刺

10 当确定了一个适宜的部位后，取得并收集样品（图 1 的步骤 8 和 9）。一般地，从真皮和表皮收集样品。在某些方法中，可以刺激取样部位以增加此取样部位产生或挤出的样品的体积和/或速度。

相应地，在一些实施方式中，至少一个皮肤穿刺元件插入病人或本发明使用者的皮肤中，以取得生理液体。根据将得到的生理样品的种类，至少一个皮肤穿刺元件可以刺入特定的皮肤层，例如真皮和表皮层。一般地，至少一个皮肤穿刺元件插入皮肤持续约 0.0001 至 60 秒，通常约 0.0005 至 30 秒，更常见的是约 0.001 至 15 秒，以保证得到目标生理液体的足够的样品体积。

通过开启一个与至少一个皮肤穿刺元件相关联的启动元件，例如按压装置上的按钮等，可以手动激活至少一个皮肤穿刺元件，从而激活带弹簧的元件朝向皮肤启动，或可以自动激活至穿刺皮肤，例如当找到一个适宜的取样部位时自动触发。

20 在本方法的某些实施方式中，至少一个皮肤穿刺元件，或一或多个与此有效地联结的元件，刺激此部位以产生或挤出所需更基本上积和/或速度的目标生理液体，即增加生理液体的挤出速度。例如在接近和收集液体时，可以用一个流动增强元件，例如超声元件等，在此部位产生振动，其中这些振动刺激液体压出。在某些实施方式中，流动增强装置可以包括，补充或代替其他液体刺激元件的温度元件增加取样部位的温度以刺激液体压出。流动增强元件可以有效地与至少一个皮肤穿刺元件联结，使当它接近此部位的液体时，至少一个皮肤穿刺元件本身能刺激液体压出。在任何情况下，在使用超声元件刺激样品以从某部位压出的实施方式中，此超声元件一般在约 10 至 1000Hz 的频率下振动，此振动刺激生理液体的压出，例如增加样品产生的体积和/或速度。

30 V. 分析物的浓度

本方法的许多具体实施方式也包括测定生理样品中的至少一个分析物浓度（图1的步骤10）。因此，当发现适宜的取样部位并接近及从那里取得样品时，可以用本领域已知的任何适宜的分析物浓度测定方法测定样品中至少一个分析物。

5 在本方法的某些具体实施方式中，然后将样品转移到标准分析物浓度测定设计测试条—例如葡萄糖测试条等处，此测试条与装置联结，通常此测试条可以直接与装置形成一体。在那些具体实施方式中，测试条直接结合到装置，测试条可以在取得样品之前、取样过程中或其后直接装在装置中，在许多情况下可以制备已结合到装置的测试条。

10 一旦将样品转移到测试条时，即转移到测试条的反应区域时，则测定至少一种有用分析物的浓度。可以用各种机构将样品转移到测试条，此机构包括但不限于真空、毛细管力等。对本领域技术人员将是显而易见的是，可以采用多种测定分析物浓度的方法，例如电化学和比色法，下面将描述这两种方法。

对于电化学分析物浓度测定方法，如本领域已知的，用参比电极和工作电  
15 极进行电化学测定。可以根据测定方法的特定性质和使用电化学测试条的装置改变所进行的电化学测定，例如根据此测定是否是电量分析、电流分析和电位分析法。一般地，电化学测定将测定电荷（电量测定）、电流（电流测定）或电位（电位测定），通常在样品导入反应区域后的一给定时间内进行测定。进行上述电化学测定的方法在美国专利 4,224,125;4,545,382 和 5,266,179 及  
20 WO97/18465; WO99/49307 中有进一步的描述。无论采用何种的测定方法，在测试条的反应区进行电化学测定或产生信号。

如上所述，在反应区域进行电化学测定或产生的信号的检测后，将电化学信号与样品中分析物的量联系以确定输入反应区的样品中分析物的量。

通常，对于比色法测定，使样品与试剂系统反应，例如信号产生系统的一些  
25 元件反应，产生与样品中的初始量成比例的可检测产物。在这些系统中，例如，在用于测定生理样品中葡萄糖的存在和/或浓度的系统中，信号系统是分析物的氧化信号产生系统。分析物的氧化信号产生系统意味着产生可测定的信号，从其中得出样品中的分析物的浓度，用适宜的酶将分析物氧化产生分析物的氧化形式和相应或成比例数量的过氧化氢。然后采用过氧化氢从一或多个指  
30 标化合物产生可测定的产物，其中信号测定系统产生的可测定产物的数量—即

信号一与初始样品中分析物的数量产生关联。然后测定可测定产物的数量，即信号产生系统产生的信号，并使其与初始样品中分析物的数量产生关联。当然，本发明可以采用任何种类的比色法测定，即各种比色化学法。

在许多具体实施方式中，用相关领域已知的方法，用自动装置一例如计量器进行上述表征和关联过程。以下文献进一步描述了自动进行这些步骤的代表性的计量器：美国申请 09/333,793；09/497,304；09/497,269；09/736,788 和 09/746,116 和美国专利 4,734,360；4,900,666；4,935,346；5,059,394；5,304,468；5,306,623；5,418,142；5,426,032；5,515,170；5,526,120；5,563,042；5,620,863；5,753,429；5,573,452；5,780,304；5,789,255；5,843,691；5,846,486；5,968,836 和 5,972,294；将这些公开的文献引入本文作为参考。

### 装置

如上所述，本发明提供了通过某部位的流量表征元件和/或样品种类表征元件表征生理液体的适宜的取样部位的装置。本装置也可以包括至少一个用于在适宜的取样部位穿刺皮肤的皮肤穿刺元件，和/或包括一个用于测定从适宜部位取出或挤出的生理样品中至少一个分析物的有无/或浓度的有效联结装置。本发明的装置用于在身体各部位适宜的生理液体取样部位的定位，所述身体部位包括但不限于手指、手臂、腿、耳垂、足根、脚、鼻和脚趾。另外，本发明用于定位和收集多种生理样品，其中这些样品包括但不限于间隙液、血液、血液的某部分和组分，等。

如上所述，本发明包括至少一个部位流量表征元件和/或至少一个样品种类表征元件，其中一或全部两类结构元件可以结合到外壳，或形成一个单一的单位，即一个整体的装置，通常具有至少一个皮肤穿刺元件和/或测试条。可以用各种材料制备此装置即外壳，这些材料包括但不限于聚苯乙烯、聚丙烯、聚乙烯、聚丙烯腈、聚碳酸酯等。这些元件可以是再次使用或单次使用的。

外壳应使使用者易于把握，即是手持装置，且本身足够紧凑到能够携带和容易使用。因此，外壳可以制成一些不同形状，只要形状能实现装置的功能，例如有利于可携带和使用者握住，以及有利于安置在适宜的取样部位，如皮肤表面。例如形状可以基本是不规则的或可以呈现基本规则的形状，例如平行四边形、菱形、圆形、椭圆形等。无论何种形状，此单位和相联结的元件一般的长度为约 1—20 英寸，通常在约 2—15 英寸，更通常在约 3—10 英寸。此元件

的宽度通常为约 0.1—10 英寸，通常在约 0.2—5 英寸，更通常在约 0.5—3 英寸。高度通常在约 0.1—10 英寸的范围内，通常在约 0.2—5 英寸，更通常在约 0.5—3 英寸的范围内。本装置的重量通常在约 0.02—10 磅，更通常在 0.04—5 磅的范围内，但在多数情况下小于约 2 磅。本装置接近身体的一端，即装置在使用时接近或直接接触皮肤的一端通常包括近端管口，此管口通常有小于约 5 毫米的直径，通常在约 1—4mm 的范围内，更通常在约 1—2mm 的范围内。

通常，本装置的可见表面包括显示器或屏幕，可以通过诸如本领域已知的液晶显示方法在显示器上显示信息、指令、错误警告和最重要的结果，即部位是否适宜和/或分析物的浓度。这些信息可以通过字母数字字节或单元常数或图标传送。在某些实施方式中，装置中也可以有一音频设备以将信息以声音传送给使用者。另外，本装置可以包括电源开关以手动激活本装置。

#### I. 部位流量元件

如上所述，在本发明的某些具体实施方式中，外壳包括至少一个部位流量表征元件，它表征可能部位的流量，即该部位的流速。可以使用各种元件或组件以确定可能的取样部位的液流表征，下面描述有用的特定实施方式。

#### A. 温度表征元件

在某些实施例中，流量表征元件包括能表征可能部位的温度的元件。例如，可以采用温度元件或传感器如热电偶等，其中的热电偶是本领域已知的。这些温度元件可以代替或补充其他用于表征某部位液流的元件，例如下述 RBC 表征元件，其中，一个或多个部位表征元件能同时或不同时激活，即温度元件能够与光检测元件等同时或不同激活。

本发明的温度元件是一种能测定某部位温度的元件，其中此温度是对此部位液流表征的指示。换句话说，在由于一些因素如此部位的液流速度导致的血流量增大时，皮肤的温度升高。

相应地，温度传感器能测定红外照射或温度范围为 0—100°C，通常 10—75°C，更通常在 10—50°C。一般地，温度元件安置在非常邻近于装置或外壳的近端管口处；然而，根据装置的结构、所用的特定的温度传感器和欲测试的特定的身体区域，也可以采用在其他部位。

#### B. RBC 表征元件

在其他具体实施方式中，流量表征元件是能表征某部位的 RBC，例如 RBC

通量表征的元件。如本文所述 RBC 表征元件可以补充或代替其他流量表征元件。当 RBC 表征元件补充其他元件时，此元件能在相同或不同的时间激活。

一般地，进行 RBC 表征例如上述 RBC 流速检测的装配元件，通常包括至少一个能发光的光源，通常为连续的、单波长的光，其波长范围在约 400—1200nm，通常为约 450—800nm，例如本领域公知的激光；还包括一个传感器或检测器，一般地是宽带传感器或检测器，用于测定从 RBC 反射的光的密度。至少一个光源可以包括一或多个：光发射二极管（LED）、激光二极管、光发射器、双光谱发射器、光电发射器、光电二极管、半导体模块等，检测器可以包括一或多个：光电二极管、光电接收器、光电检测器，如宽带光电检测器、半导体模块等。

本发明能采用的通常可以商业化得到的能进行 RBC 表征或 RBC 流速表征的元件的例子，例如多普勒流量计，包括但不限于由 Medpacific of Seattle 制造的 LD-5000 和 LD-6000 型流量计，PFI 型流量计，和由 Perimed of Stockholm Sweden 制造的 PF2 和 PF3 型流量计。

RBC 表征元件可以有效地与微处理器连接，此微处理器在软件程序的控制下，能根据测得的反射光的密度处理从某部位得到的信号并确定此部位的 RBC 表征，例如 RBC 通量（或作流速）或其统计学的相关值，也可以完成将这些 RBC 表征值或测定值如 RBC 通量与预定值或不同测定部位的 RBC 表征值比较所必需的步骤。

## II. 样品种类表征元件

如上所述，本装置也可以包括一或多个样品类型表征元件，其中此元件能鉴别表征某部位是首选的还是一般的（1）动脉/毛细血管，（2）静脉或（3）间隙液，更特别地能表征某部位的样品的种类是首选的还是一般的动脉/毛细血管、静脉或间隙液。可以用各种元件表征某部位样品的种类。例如元件包括欲详细描述

### A. 脉冲表征元件

脉冲表征元件是能表征某部位的脉冲的元件。如本文所述，脉冲表征元件可以补充或代替其他样品种类表征元件。当脉冲表征元件补充其他元件时，这些元件能同时或在不同时间激活。

一般地，进行脉冲表征的装配元件通常包括至少一个能发射光的光源，通

常发射连续的、单波长光，其波长范围在约 400—1200nm，通常为约 450—800nm，例如本领域公知的激光；还包括一个传感器，一般地是宽带传感器或检测器，用于测定从 RBC 反射的光的密度。光源可以包括一或多个：光发射二极管（LED）、激光二极管、光发射器、双光谱发射器、光电发射器、光电二极管、半导体模块等，检测器可以包括一或多个：光电二极管、光电接收器、光电检测器，如宽带光电检测器、半导体模块等。

光源和检测器可以是与上述用于表征 RBC 的元件相同的或除此之外的。本发明能采用的通常可以商业化得到的能进行 RBC 表征或 RBC 流速表征的元件的例子，例如多普勒流量计，包括但不限于由 Medpacific of Seattle 制造的 LD-5000 和 LD—6000 型流量计，PFI 型流量计，和由 Perimed of Stockholm Sweden 制造的 PF2 和 PF3 型流量计。

脉冲表征元件可以有效地与微处理器连接，此微处理器在软件程序的控制下，能根据测得的反射光的密度处理从某部位得到的信号并测定此部位的脉冲，或测定与脉冲相关的数值或统计学的相关值，也可以完成将这些脉冲值与预定值或不同测定部位的脉冲值进行比较所必需的步骤。

#### B. 血红蛋白表征元件

在本发明的某些特定实施方式中，样品种类表征元件包括能测定某部位的血红蛋白表征的血红蛋白表征元件。特别地，装配血红蛋白表征元件以测定某部位的总血红蛋白水平和/或测定氧合血红蛋白与去氧血红蛋白或 HbO/Hb 的比值的比值。

血红蛋白表征元件一般是一个光学元件，其中此光学元件包括（1）至少一个光源，如至少一个以下光源：光发射二极管（LED）、光发射器、双光谱发射器、光电发射器、光电二极管、半导体模块、激光或类似物；和（2）至少一个能测定此部位吸收的光，即从光源聚焦照射的表面传输通过或反射的截取光的检测器，它也能将这些光转化成可测定的电信号，例如电压、电流等，其中适宜的检测器包括但不限于以下至少一个：光电二极管、光电接收器、光电检测器、半导体模块等。如上指出的，光源和检测器在本技术中是已知的，其中适用于本发明的光源和检测器包括美国专利 6,241,680 和 6,233,266 中公开的光源和检测器，将这些文献公开的内容引入本文为参考。

通常，至少一个具有相对狭窄的波长分布光源，例如至少一个 LED 或激光，



能照射预期取样的部位，其中至少一种波长，一般至少两种波长的范围为大约400—1200nm。换句话说，如果使用一个光源并需要一种以上波长，则这一个光源将能产生或发出多于一种波长的光。如果使用多于一个的光源，至少两个这样的光源将能彼此连续或同时地发出不同波长的光。至少一个光源和/或相关的  
5 检测器可以位于或接近于外壳的近端，即与使用者皮肤十分接近或直接接触的外壳部分。换句话说，可以使光源和/或检测器位于接近装置的近端管口处；然而光源和/或检测器也可以装配在装置的其他部位。

血红蛋白表征元件可以有效地与微处理器连接，此微处理器在软件程序的控制下，能根据测得的光的吸收处理从某部位得到的信号并测定此部位的总血  
10 红蛋白或其中的组分（氧合血红蛋白或脱氧血红蛋白 Hb）或 HbO/Hb 比值，或其统计学的相关值，也可以有效地与测量处理装置连接，完成将这些血红蛋白值与预定值或不同测定部位的血红蛋白值进行比较所必需的步骤。

### III. 测量处理元件

如下所述，本装置也包括处理由部位流量表征元件和/或样品种类表征元件  
15 得到的测量结果或信号，和/或可以用于自动测定样品中分析物的浓度的相关电器件。例如，在许多具体实施方式中，此装置也可以包括电流—电压转换单位和模拟数字转换器，其中这些电子元件是本领域已知的。

另外，此装置包括在软件程序的控制下工作的微处理器，其中此软件含有微处理器完成该设备所要求的所有任何所必需的代码，例如微处理器含有确定  
20 取样部位的适宜性和/或分析物浓度必需的全部代码。换句话说，软件的程序代码指示微处理器完成测定某部位的一或多个功能所必需的所有步骤，例如部位的流量表征和/或样品种类表征，即是否此部位主要包括动脉/毛细血管、静脉或间隙液，此部位对特定测试的适宜性和样品中至少一种分析物的浓度，及其他功能例如自动激活装置等功能。

### 25 IV. 皮肤穿刺元件

本装置还可以包括至少一个皮肤穿刺元件如针等，以接近并取出或收集目标样品液体。此至少一个皮肤穿刺元件可以与致动机构如带弹簧的机构连接，以手动致动至少一个皮肤穿刺元件朝向皮肤；然而，此至少一个皮肤穿刺元件也可以能自动启动。本发明能采用的代表性的穿刺元件包括但不限于以下美国  
30 专利所公开的穿刺元件：美国专利 4,449,529；4,892,097；5,314,441；5,318,54；

5,366,469; 5,395,388; 5,439,473; 5,454,828; 5,540,709; 6,197,040; 6,071,294; 6,045,567 和 6,036,924, 将其公开的内容结合于此作为参考。另外, 本发明也可以采用 LifeScan 公司制造的 Penlet®商标的血液采样器。此至少一个皮肤穿刺元件还可以包括一个流动通道或有效地与此至少一个皮肤穿刺元件连接如在此穿刺元件中、与其同轴心或与其邻近用于传送此元件取得的液流的通道。

此至少一个穿刺元件还可以包括一或多个流动增强元件以刺激此部位生理液体的产生或压出。例如, 一个振动元件可以有效地与本发明的装置连接或与本装置的此至少一个皮肤穿刺元件连接, 其中此振动装置能以 10—1000Hz 的频率振动。在特定实施方式中, 流动增强装置可以包括、补充或代替其他液流刺激元件、温度元件以增加某部位的温度, 从而刺激液体的压出。

#### V. 测试条

本装置可以接受或有效地连接标准的分析物浓度测定测试条—例如葡萄糖试剂测试条, 或与此测试条建立信息通讯。在本方法的许多装置中, 一或多个测试条能直接加在装置上, 即在取得生理液体之前、之中或之后装配本发明的装置使其接受至少一个测试条。适于本发明采用的此类试剂测试条的例子包括在以下文献中公开的测试条: 共同未决的美国专利申请 09/333,793; 09/497,304; 09/497,269; 09/736,788 和 09/746,116 和美国专利 5,563,042; 5,753,452; 5,789,255, 将这些公开的文献引入本文作为参考。

在这些实施方式中, 试剂测试条与装置建立信息通讯, 此装置也可以包括一个自动测定生理液体中分析物的浓度的元件, 此自动元件, 例如自动计量器是本领域已知的。适于本发明使用的此自动元件的例子包括以下文献所述的自动元件: 美国专利 4,734,360; 4,900,666; 4,935,346; 5,059,394; 5,304,468; 5,306,623; 5,418,142; 5,426,032; 5,515,170; 5,526,120; 5,563,042; 5,620,863; 5,753,429; 5,573,452; 5,780,304; 5,789,255; 5,843,691; 5,846,486; 5,968,836 和 5,972,294; 和美国专利 5,563,042; 5,753,452; 5,789,255 将其公开的内容结合于此作为参考。

现在参看附图, 图 3 提供了对本发明示例性装置的代表, 显示了本装置近端部分的截面图。图 3 显示了由外壳 18 构成的装置 2, 它包括一个用于给使用者显示装置的结果的可视显示器或液晶显示器 4 (如上所述, 结果也可以声音传给使用者或附加可视地显示) 和一近端管口 10, 此处装置的近端管口 2 与皮

肤的某区域 S 具有信息交流，或与皮肤的某区域 S 靠近。装置 2 的近端部分 8 的截面图显示了本装置内部的组成部分。相应地，装置 2 包括流量表征元件 12、样品种类表征元件 14、温度传感器 16 和微处理器 6。

图 4 提供了对本装置示例性的近端部分的表示，显示了近端部分的截面图。在此特定实施方式中，显示了装置 30 的近端部分 32，此处装置 30 的近端部分 32 包括由温度表征元件 22 和样品种类表征元件构成的流量表征元件，其中的样品种类表征元件包括包括激光二极管 20 和激光二极管 21 及检测器 23 和 25。另外，此具体实施方式包括至少一个皮肤穿刺元件 24，它有效地与弹簧结构 26 连接。装置 30 包括试剂测试条 28，此处测试条 28 可以与其至少一个皮肤穿刺元件 24 的内部腔（未显示）或其他长管或转换元件有信息通讯，样品通过它们到达测试条 28。然而将明显地看到，此测试条 28 可以与皮肤穿刺元件分离和/或与其相邻。

### 工具箱

本发明也为实施本方法提供了工具箱。本发明的工具箱包括至少一个本装置，其中此装置包括至少一个表征可能的生理液体取样部位的流量的流量表征元件和/或可以包括一个确定此部位的液体内容物的种类的样品种类表征元件。通常本发明的工具箱包括多个此类装置。在没有将穿刺元件（lancing element）与装置结合成一体的情况下，工具箱也可以包括可重复使用的或一次性穿刺元件（lancing element），它可以与本发明一起使用的可重复使用的或一次性测试条共同使用。某些工具箱可以包括多种测试条，例如含有相同或不同试剂的各种测试条，例如电化学和/或比色测试条。最后，此工具箱还可以包括使用本装置确定适宜的生理液体取样部位和/或确定生理样品中至少一个分析物浓度的说明书。此规程可以印在某基质如纸或塑料等材料上。因此，此说明书可以作为包装插入物出现在工具箱中，出现在工具箱内容物或其组成部分的标签中（即与包装或内包装相关）等。在其他具体实施方式中，说明书作为电子储存数据文件出现在适宜的计算机可读储存介质中，例如 CD-ROM、软盘等。

### 实验例

下面用例举的方式而非限制的方式提供了皮肤温度与流体体积相关的实例。

一个精细的热电偶（Omega 技术公司生产的 0.002 寸型 CHAL），连接在使

用购自 Lifscan 公司的 Finepoint™ 刺血针的 Penlet® Plus 血液采样器的末端，用它测定取样部位的温度并接近此处和从此处获得样品。热电偶本身位于可变深度设定在 6 的血液采样器的窗孔的中央。选择受试者上前臂的某区域作为取样部位。测定此部位的温度，然后基本上立即穿刺此部位。采集在约 30 秒内容易挤出的样品，测定其重量。重复此过程直至样品数量达 21。

图 5 显示了对于每种温度采集的血液体积数量的结果，以样品重量表示。该图表明部位的温度与可以从此处得到的样品体积或重量之间有清楚的对应关系。在 29.1℃ 有一个异常值，可能是由于较深的穿刺部位或类似的原因造成的。

从以上的描述和讨论可以清楚地看到，上述发明提供了一种简单、快速和方便 10 的确定适宜的取样部位、从此适宜的部位得到生理样品并测定其中分析物浓度的方法。上述发明提供了一些优点，包括易于使用、单次皮肤穿刺过程、非侵入性和与电化学和显色法分析物浓度表征测定兼容。因此，本发明显示出对现有技术的显著的贡献。

将本说明书所引用的所有公开和专利文件引入本文作为参考，如同每个单 15 独的公开或专利分别和各自引用作为参考。对任何公开文件的引用是在本发明申请日之前的公开，而不应被解释为：由于在先发明的效力，认为本发明不先于这些出版物。

虽然为达到清楚地理解的目的，通过说明和示例的形式较详细地描述了上述发明，但对本领域的普通技术人员显而易见的是，在本发明的教导之下，可 20 以作出某些改变和变化而不背离所附权利要求的精神和范围。

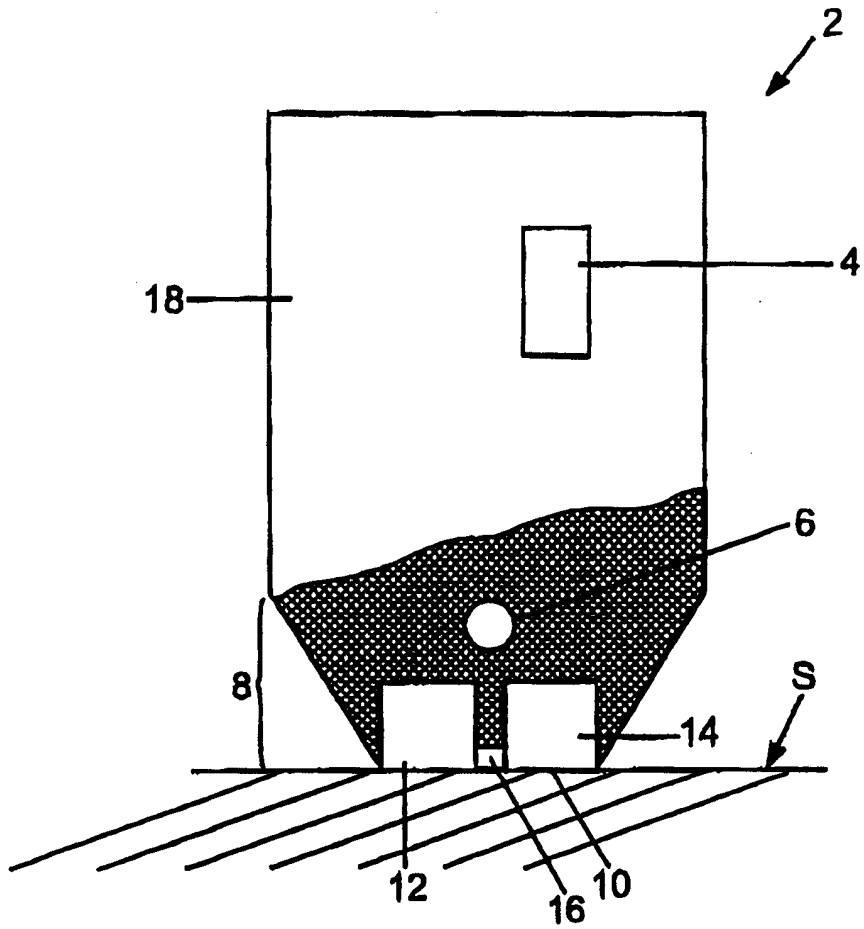


图 3

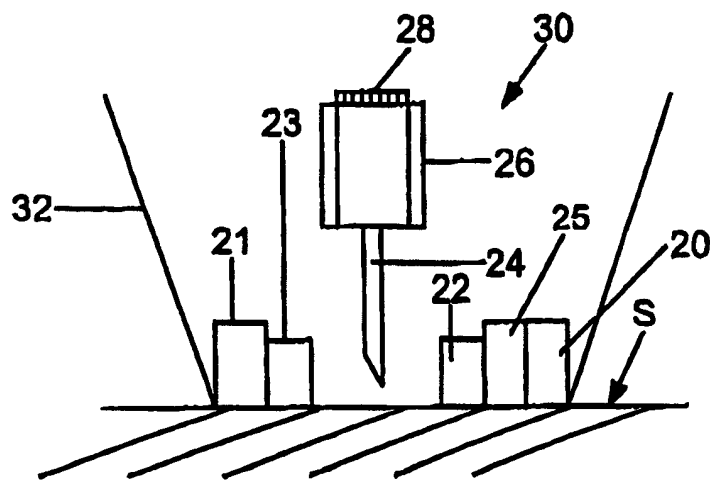


图 4

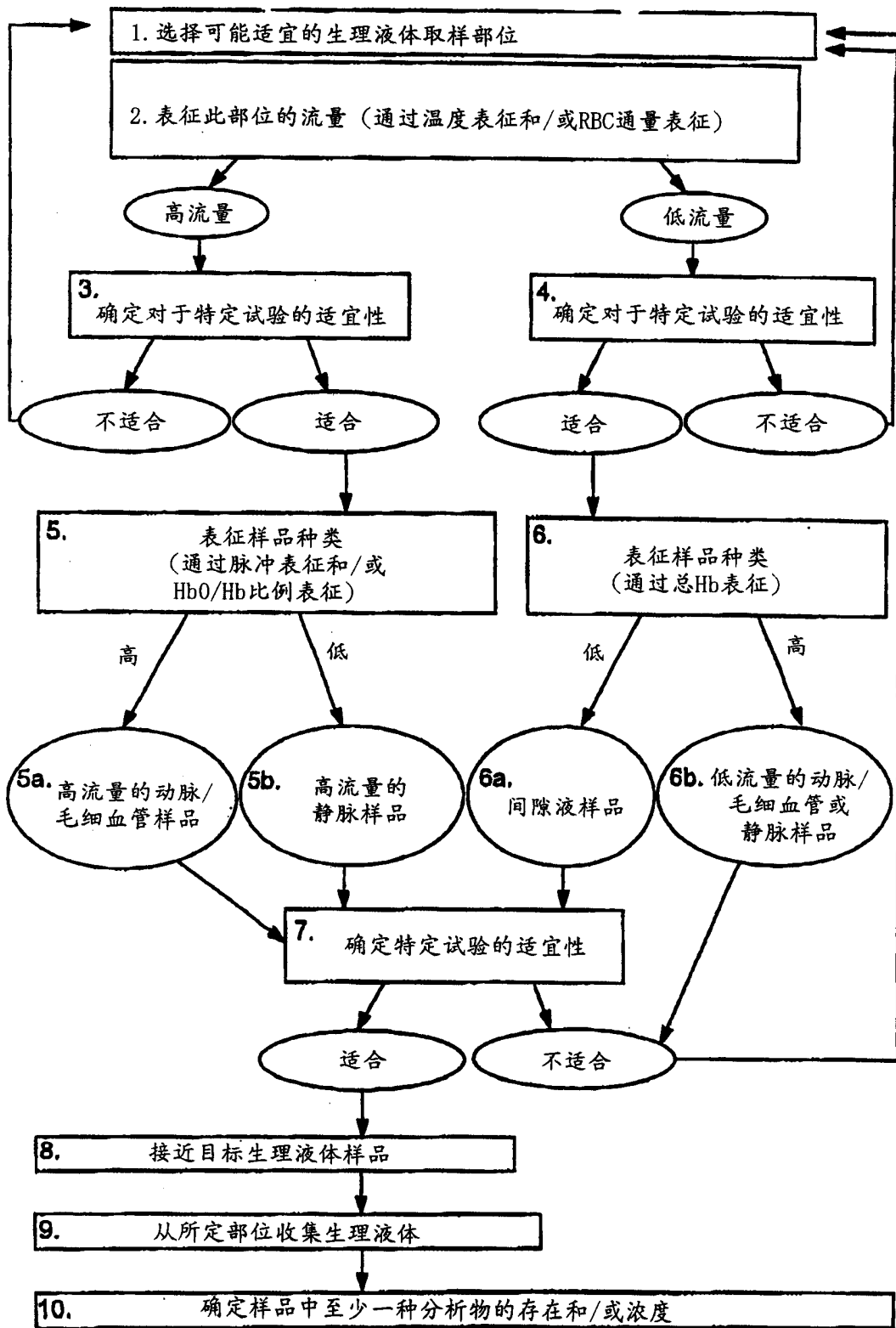


图 1

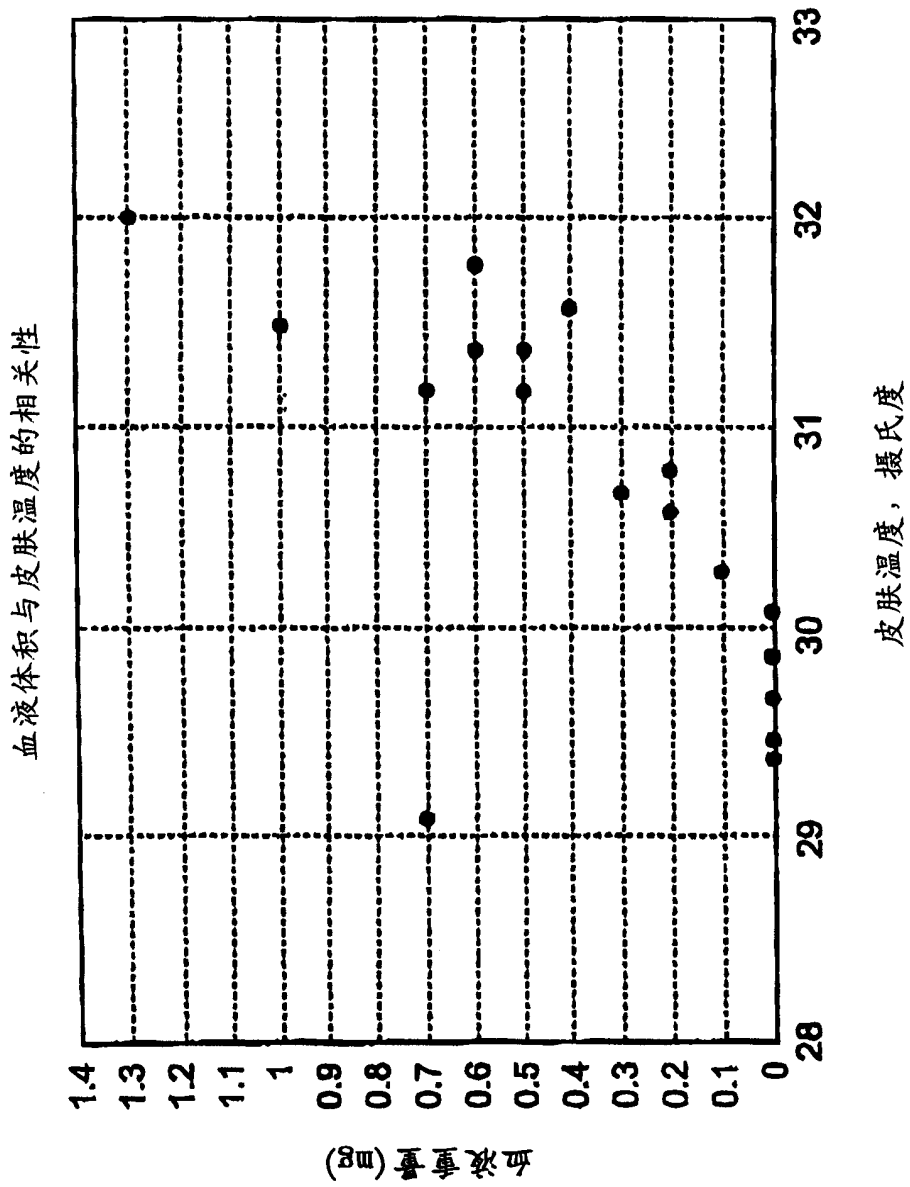


图 5

最佳测定	
流动特征	样品种类特征
温度	RBC流
	脉冲
	Hb0/Hb
	总Hb
<b>1. 大体积动脉/毛细血管</b>	最大 最大 最大 最大 最大
<b>2. 大体积静脉</b>	最大 最大 最小 最小 最大
<b>3. 间隙液</b>	最小 最小 最小 最小 最小

最大: 最大值或高值  
 最小: 最小值或低值

图 2