

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02124366.2

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273833C

[22] 申请日 2002.6.11 [21] 申请号 02124366.2

[30] 优先权

[32] 2001.6.12 [33] US [31] 09/879106

[71] 专利权人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 B·索拉布

审查员 倪晓红

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 章社杲

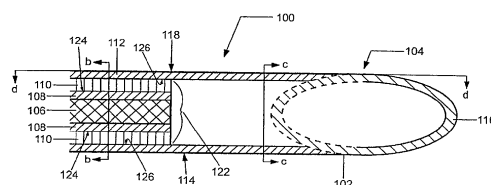
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 4 页

[54] 发明名称

经皮生物流体的取样和分析物测量装置及方法

[57] 摘要

本发明提供了一种对生物流体进行取样并测量生物流体内的目标成分的装置和方法。一般来说, 题述装置包括设置成可穿刺皮肤表面以获得生物流体的取样装置, 以及位于细长的取样装置内的同心地间隔开的工作电极和基准电极, 电极形成了可测量生物流体内的分析物浓度的电化学电池。题述装置和方法特别适用于间隙液取样和间隙液中的葡萄糖的浓度测量。另外, 本发明还提供了包括有题述装置并在实施题述方法中使用的整套器具。



1. 一种生物流体的取样和分析物浓度测量的装置，其特征在于，所述装置包括：

5 (a) 细长的取样装置，其设置成可穿刺皮肤表面以获得所述生物流体；和

(b) 位于所述细长取样装置内且同心地间隔开的电极，所述电极形成了可测量所述生物流体内的分析物浓度的电化学电池。

2. 根据权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述装置还包括
10 位于所述同心地间隔开的电极之间的绝缘材料。

3. 根据权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述取样装置包括腔和开口的远端，其中所述开口的远端提供了可进入所述腔的通道。

4. 根据权利要求 3 所述的装置，其特征在于，所述腔设置成可
15 提供足够的毛细作用力，从而将所述生物流体的试样吸到所述腔中。

5. 一种可对所述生物流体进行取样并测量所述生物流体内目标成分的浓度的装置，其特征在于，所述装置包括：

第一电极；

同心地位于所述第一电极周围并与所述第一电极间隔开的第二
20 电极，其中所述第二电极具有可穿刺皮肤的结构并且具有用于获得深度不超过真皮层的生物流体的穿刺长度；和

位于所述电极之间的空间内的多孔材料。

6. 根据权利要求 5 所述的装置，其特征在于，所述第二电极具有开口的远端，并限定了所述装置内的空间，其中所述空间具有可
25 提供足够的毛细作用力以通过所述开口的远端吸取所述生物流体的形状。

7. 一种可对生物流体进行取样并测量所述生物流体内目标成分的显微操作针，其特征在于，所述显微操作针包括：

具有一定长度的芯部;

同轴地围绕所述芯部且与之长度一致的第一电极;

同轴地围绕所述第一电极的多孔材料;

- 同轴地围绕所述多孔材料的第二电极, 其长度延伸到超过所述
- 5 芯部的长度、第一电极和所述多孔材料, 并终止于一个开口的尖端处; 和

包含在所述显微操作针内的反应剂, 其根据所述目标成分来选择。

8. 一种可对病人皮肤中的生物流体进行取样并测量所述生物流
- 10 体内的目标成分的系统, 所述系统包括:

a) 至少一个显微操作针, 其包括取样装置、反应剂和位于所述显微操作针内的电化学电池, 所述显微操作针具有深度不超过真皮层的穿刺长度;

- 1) 其中, 所述电化学电池包括基准电极、工作电极和位于
- 15 它们之间的绝缘材料, 其中所述反应剂与所述基准电极、工作电极或绝缘材料中的至少一个或多个相接触, 和

2) 其中, 所述取样装置包括远端开口和位于所述显微操作针内的至少一个空间, 其具有能将所述生物流体吸到所述显微操作针内的形状; 和

- 20 b) 与至少一个所述显微操作针电连接的控制器, 包括:

1) 可发送电基准信号给所述基准电极并接收来自所述工作电极的电输出信号的装置, 和

2) 在接收到所述电输出信号时可自动地计算和测量所述生物试样内目标成分的浓度的软件算法。

经皮生物流体的取样和分析物测量装置及方法

5 技术领域

本发明的领域为微创式生物流体的取样和分析物测量装置。

背景技术

10 生物流体中的分析物检测变得越来越重要。分析物的检测鉴定可用于多种应用，包括临床实验室检验和家庭检验等，其中这种检验的结果在各种病况的诊断和医治中起重要作用。通常所关心的分析物包括如在糖尿病医治中需分析的葡萄糖，以及胆固醇等。

15 用于采集血液样品以检测分析物的常用技术是至少刺入皮肤的皮下层中，进入到下方的血管内以便在体表产生局部流血。然后将所得到的血液采集到用于传输的小管中，并由检验装置进行分析。检验装置通常为具有反应剂测试带的手持器械，血液样品置于测试带上。由于指尖上分布有大量的小血管，因此指尖是这种采血方法最常用的采血部位。这种方法的一个显著缺点是非常疼，这是因为指尖的皮下组织集中了大量的神经末梢。对于需要经常监测分析物的病人来说，逃避进行血液取样并不少见。例如对糖尿病病人来说，无法经常按处方规定来测量他们的葡萄糖浓度会导致缺乏适当控制葡萄糖浓度所必需的信息。无法控制葡萄糖的浓度是十分危险的，甚至威胁到生命。这种血液取样的技术还存在着会传染和传播疾病给病人的危险，尤其当很频繁地进行取样时更是如此。由于在皮肤表面上只有有限的区域供频繁的血液取样使用，因此此技术所存在的
25 问题进一步恶化。

为了克服上述技术的缺点以及与会带来剧烈疼痛有关的其它缺点，已经研制出了一些分析物检测的方案及装置，这些方案及装置

采用显微操作针或类似结构来获得皮肤内的间质液。显微操作针刺入到皮肤中，穿刺深度小于皮下层的深度，从而可减轻病人所感觉到的疼痛。然后对间质液进行取样和检验，确定目标成分的浓度。间质液中的某一成分的浓度代表了在其它体液如血液中的那种成分的浓度。因此，通过对间质液进行取样并测量其中的葡萄糖浓度，可以获得病人血液内葡萄糖的相应浓度。

尽管在分析物检测领域中已进行了许多工作，但是人们对能更容易满足相关市场需求的新型分析物检测鉴定方法的兴趣仍在持续。尤其引起人们兴趣的是微创式分析物检测系统的研制，这种系统实用、易于制造、准确，并容易使用，而且安全有效。

相关的文献包括美国专利：5161532,5582184,5746217,5820570,5879310,5879367,5942102,6080116,6083196,6091975 和 6162611。其它有关的专利文献和出版物包括：WO97/00441,WO97/42888, WO98/00193,WO98/34541,WO99/13336,WO99/27852,WO99/64580,WO00/35530,WO00/45708,WO00/57177,WO00/74763 和 WO00/74765A1。

发明内容

本发明提供了一种微创式生物流体取样和分析物测量装置与系统及其使用方法。一般来说，题述装置包括设置成可穿刺皮肤表面以获得生物流体的细长取样装置，以及位于细长取样装置内且同心地间隔开的工作电极和基准电极，电极形成了可测量生物流体内部分析物浓度的电化学电池。在一些实施例中，此装置还包括位于同心间隔开的电极之间的绝缘材料。此装置还包括在电化学电池内进行分析物的电化学测量如电量测量、电流测量和电位测量的装置。

在一个更具体的实施例中，题述装置的特征在于，由同轴且间隔开的工作电极和基准电极构成穿刺件，这些电极用于电化学反应电池，从而使电极之间为反应区。采用电化学电池对生物流体试样内的分析物进行电化学测量，此试样通过穿刺件采集并传送到电化

学电池内。在电极之间的空间内设有多个孔材料，形成了反应区，多孔材料可以最佳地设置电极相互之间的位置，通常为平行设置。多孔材料包括可对取样流体施加毛细作用的多个微孔，使得流体被吸收到多孔材料中。

5 本发明的示例性方法包括采用至少一个题述显微操作针，其具有一个开口的远端以及位于其中的电化学电池。电化学电池还包括氧化还原反应剂系统和同心层设置的电极结构，例如同轴设置的工作电极和基准电极。显微操作针插入皮肤中一段选定深度，最好是不接触神经末梢和血管的深度。接着，位于显微操作针的开口远端

10 处的生物流体试样通过毛细作用力流入电化学电池中。然后在工作电极和基准电极之间进行电化学测量，这种测量可提供代表了试样中成分浓度的电信号。然后从所得电信号中获得病人血液中的成分浓度。然后在显示装置上显示出代表此浓度的数值。可以采用作为本装置一部分的软件算法，例如在装置中的控制器内所编制的软件

15 算法，来确定由控制器传送给电化学电池的信号电平，并获得目标分析物的浓度水平。

 在一些实施例中，本发明包括一种系统，其特征在于，系统具有一个或多个装置，各装置为微穿刺件、控制器、显示装置和外壳的形式。本发明还提供了一种在实施本发明的方法中使用的整套器具。

20 具。

 题述装置、系统、方法和整套器具可用于多种分析物的分析物浓度测量，特别适用于测量间质液中的葡萄糖浓度。

 特别是，提出一种生物流体的取样和分析物浓度测量的装置，其特征在于，所述装置包括：a) 细长的取样装置，其设置成可穿刺皮肤表面以获得所述生物流体；和 b) 位于所述细长取样装置内且同心地间隔开的电极，所述电极形成了可测量所述生物流体内的分析物浓度的电化学电池。

25 物浓度的电化学电池。

 也提出一种可对所述生物流体进行取样并测量所述生物流体目标成分的浓度的装置，其特征在于，所述装置包括：第一电极；

同心地位于所述第一电极周围并与所述第一电极间隔开的第二电极，其中所述第二电极具有可穿刺皮肤的结构并且具有用于获得深度不超过真皮层的生物流体的穿刺长度；和位于所述电极之间的空间内的多孔材料。

5 还提出一种可对生物流体进行取样并测量所述生物流体内目标成分的显微操作针，其特征在于，所述显微操作针包括：具有一定长度的芯部；同轴地围绕所述芯部且与之长度一致的第一电极；同轴地围绕所述第一电极的多孔材料；同轴地围绕所述多孔材料的第二电极，其长度延伸到超过所述芯部的长度、第一电极和所述多孔材料，并终止于一个开口的尖端处；和包含在所述显微操作针内的反应剂，其根据所述目标成分来选择。

10 进一步提出一种可对病人皮肤中的生物流体进行取样并测量所述生物流体内的目标成分的系统，所述系统包括：a) 至少一个显微操作针，其包括取样装置、反应剂和位于所述显微操作针内的电化学电池，所述显微操作针具有深度不超过真皮层的穿刺长度；1) 其中，所述电化学电池包括基准电极、工作电极和位于它们之间的绝缘材料，其中所述反应剂与所述基准电极、工作电极或绝缘材料中的至少一个或多个相接触，和 2) 其中，所述取样装置包括远端开口和位于所述显微操作针内的至少一个空间，其具有能将所述生物流体吸到所述显微操作针内的形状；和 b) 与至少一个所述显微操作针电连接的控制器，包括：1) 可发送电基准信号给所述基准电极并接收来自所述工作电极的电输出信号的装置，和 2) 在接收到所述电输出信号时可自动地计算和测量所述生物试样内目标成分的浓度的软件算法。

25

附图说明

图 1 包括图 1A, 1B, 1C 和 1D, 其中图 1A 是本发明的显微操作针沿长度方向的局部剖开视图，图 1B 是图 1A 的显微操作针沿箭头 b-b 的剖视图，图 1C 是图 1A 的显微操作针沿箭头 c-c 的剖视图，图 1D 是图 1A 的显微操作针沿箭头 d-d 的顶视图；和

30

图2是本发明的取样和测量装置的示意图。

具体实施方式

5 本发明提供了经由皮肤的装置和系统及其使用方法。题述装置的一个特征是采用了穿刺件，此穿刺件包括同心的工作电极和基准电极，电极形成了具有反应区的电化学电池，所获得的流体流入到反应区中，并在反应区内对所获得的流体内的分析物进行电化学测量。本发明可应用于对生物流体如血液、血液成分、间质液等进行取样，以及对多种不同的分析物如葡萄糖、胆固醇、电解质、药物、
10 不正当药品等进行检测和测量。在本发明的具体介绍中，首先提供了本发明的概述，然后详细讨论了题述装置、系统及其使用方法，最后介绍了题述的整套器具。

在进一步介绍本发明之前，应当理解，由于可以对特定实施例进行修改，因此本发明并不限于下述的特定实施例。还应理解，由于本发明的范围只由所附权利要求限定，因此所采用的用语只是用于介绍这些特定实施例，而不是限制性的。
15

在提供数值的范围时，应当理解，在此范围的上限值和下限值之间的各插入值以及在所给出的范围内的任何其它给出值或插入值都包含在本发明内，除非上下文中给出清楚的说明，否则这些插入值是以下限值单位的十分之一的量插入的。在给出范围内排除了任何指定的排除值的条件下，可独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限值和下限值也包含在本发明内。在所给出的范围包括了一个或两个限值的情况下，将这些所包括的限值排除在外的范围也包含在本发明内。
20

25 除非另有说明，否则这里所用的所有技术和科学用语与本领域的普通技术人员所普遍理解的意义相同。虽然在本发明的实施或检验中可采用与这里介绍的方法和材料类似或等效的任何方法和材料，但是下面将介绍的是优选的方法和材料。通过参考与所引用的

出版物中公开和介绍的方法和/或材料，将这里所提及的所有出版物结合于本文中。

5 必须注意的是，除非上下文中另有清晰的说明，否则在这里和所附权利要求中使用的单数形式“一个”和“这个”均包括了复数的形式。因此，例如，“一条测试带”包括了多条这种测试带，“这个处理器”包括一个或多个处理器和本领域的技术人员已知的等效物等。

10 这里所论及的出版物只是因为它们的公开早于本发明的提交日而提供。这里的所有说明都不能被解释为，由于存在这些现有发明，本发明不能先于此出版物而被授权。另外，这里提供的出版物的日期可能和实际的出版日期不同，可能需要单独加以证实。

概述

15 本发明的装置通常包括皮肤穿刺装置，流体取样装置和成分测量装置，在多个实施例中它们均集成为单一的结构。皮肤穿刺装置包括至少一个微穿刺件，例如显微操作针等，用来穿刺皮肤到一定深度，使疼痛和流血最小，最好是没有疼痛和不流血。因此，在多个实施例中，显微操作针穿刺到神经上方的位置。这样，题述穿刺件所刺入的目标皮肤层包括真皮、表皮和角质层（即表皮的最外层）。

20 此装置还包括流体取样装置，这里此流体取样装置是通过显微操作针自身的结构和形状，更详细地说是其内部结构和形状而形成的。具体地说，显微操作针通常具有细长的形状和可延伸到结构内的空间中的开口的尖端，此尖端很小，足以对开口尖端处的流体产生毛细作用力。毛细作用力可以获得或抽取流体（如间隙液和/或血液，这要根据操作的需要并取决于显微操作针的长度），使其进入
25 显微操作针内的空间，然后定位测量装置所要测量的取样流体。

如上所述，题述装置的一个特征是采用了成分测量装置。本发明的成分测量装置由位于显微操作针结构内的用于测量流体试样内的成分如分析物的浓度的电化学电池构成。电化学电池包括由工作

电极和基准电极构成的电极设置，可提供输入基准信号给取样流体，并提供代表了取样流体内部目标成分或分析物的浓度的输出信号。本发明可采用多种电化学系统，包括电流分析系统（即测量电流）、电量分析系统（测量电荷）或电位分析系统（即测量电压）。这些类型的电化学测量系统已为本领域的技术人员所公知。详见美国专利 No.4224125, No.4545382, No.5266179 以及国际专利申请 WO97/18465, WO99/49307, 这些公开文献通过引用结合于本文中。

在多个实施例中，本发明的生物流体的取样和分析物浓度测量装置如显微操作针各包括至少两个电极，即一个基准电极和一个工作电极。基准电极提供输入信号给电化学电池，工作电极提供来自电化学电池的输出测量信号。在一些实施例中，电极被形成显微操作针内的反应区的多孔绝缘体隔开，这种多孔绝缘体可以最佳地设置电极相互之间的位置。另外，多孔绝缘体可用作取样装置的一个组成部件，提供足以使取样流体流入电化学电池中的毛细作用式的吸取作用或类似作用。

在一些实施例中，题述显微操作针包括氧化还原反应剂系统，其通常位于一个或两个电极的反应表面上。或者，氧化还原反应剂系统可包含在多孔绝缘体内。在任一情况下，氧化还原反应剂系统通常包含一种或多种酶和介质。

在本发明中，电化学电池与控制装置电连接，控制装置可将输入基准信号传送给电化学电池，并接收来自电化学电池的输出信号，然后从输出信号中获得试样内的分析物浓度水平。换句话说，工作电极和基准电极与一种采用工作电极和基准电极进行电化学测量的装置电连接，这种装置例如可以在两个电极间施加电流，测量随时间的电流变化，并将所测得的电流变化与电化学电池中的分析物浓度联系起来。然后从流体试样内的浓度水平中获取病人或使用者的生物流体如血液内的成分或分析物的检测和/或浓度，然后在显示装置上显示此浓度的数值给病人或使用者。

在多个实施例中，控制和显示装置整体地位于低光洁度的外壳内。外壳可以采用这样的形式，其提供了可将一个或多个显微操作针固定或夹持在适当位置并适于方便地进行特定取样和测量应用的装置。

- 5 从上述讨论中可以清楚，题述装置的形状和结构在单个显微操作针结构中提供了三种功能：穿刺皮肤、采集生物流体试样以及测量试样中的成分或分析物。在多个实施例中，采集和测量步骤完全地就地进行，避免了将试样从皮肤中抽取出、将试样置于反应剂测试带或类似物上，并采用单独的设备或装置来检验试样的传统技术。
- 10 因此，与依靠在测量前先抽取生物流体的原有诊断方法相比，就地检测减小了与获取试样的测量读数有关的滞后时间。

皮肤穿刺装置

- 如上所述，本发明的一个特征是采用了具有至少一个微穿刺件如显微操作针等的皮肤穿刺装置。另外，本发明的一个方面是可消除或至少极大地减轻了在取样过程中病人所感到的疼痛和流血。
- 15 因此，显微操作针的穿刺长度和直径必须处于能实现此目的的一定范围内。当然，这些值根据所取样的生物流体（如间质液、血液或两者）的类型、所要进入的皮肤层，以及所检验的特定病人或装置使用者的皮肤层的厚度而变化。

- 20 作为背景知识，皮肤包括三层不同的层，即称为表皮的顶层，称为真皮的中间层，以及称为皮下层的底层。表皮约为 60 到 120 μm （微米）厚，并包括四层不同的层：称为角质层的 10 到 20 μm 厚的外层，随后为颗粒层、马氏层和生发层。角质层包括充满了成束交联的角蛋白和由脂质细胞外基质所围绕的角质透明蛋白的细胞。
- 25 内三层统称为生长表皮，其总厚度在约 50 到 100 μm 的范围内。生长表皮与表皮之间相互扩散代谢产物。表皮中不含有血细胞或神经末梢。真皮比表皮厚得多，其厚度在约 2000 到 3000 μm 的范围内。真皮层通常由致密结缔组织层组成，包括胶原纤维和分散在这些纤

维之间的间质液。在真皮层下为皮下组织，其包含有毛细血管和皮肤内的大多数神经末梢。

因此，在多个实施例中，本发明的显微操作针最好具有一定的穿刺长度，在完全插入皮肤中时此穿刺长度不深于角质层、表皮或真皮层，以减轻病人所感到的疼痛。然而，此穿刺长度如有必要可以更长一些，以进行特定的取样应用。另外，显微操作针的长度 - 直径比决定题述显微操作针的最佳长度很重要。因此，为了有效地和防止损伤地穿刺皮肤，显微操作针的长度通常至少是显微操作针直径的约 5 倍，但也可大一些或小一些。如下面将介绍的那样，显微操作针的最小直径取决于电极之间的必要间距和电化学电池中其它部件的直径。因此，题述显微操作针的长度通常在约 500 到 4000 μm 的范围内，更典型地在约 600 到 3000 μm 的范围内，最好在约 1000 到 2000 μm 的范围内；然而，这些长度根据上述各种因素和所检验的特定病人的皮肤层厚度而在病人之间变化。对于本领域的技术人员来说很明显，虽然本发明的显微操作针的长度大于目标皮肤层的深度，但是显微操作针穿刺到皮肤中的深度（称为穿刺长度）小于显微操作针结构的长度。因此，为了减轻病人的疼痛，在多个实施例中显微操作针的穿刺长度应在约 50 到 4000 μm 的范围内，最好在约 100 到 3000 μm 的范围内。例如，对于只需要穿透到表皮层中的取样操作来说，显微操作针的穿刺长度通常在约 50 到 120 μm 的范围内。对于要求穿刺到真皮层中但深度不超过真皮层的取样操作来说，显微操作针的穿刺长度通常在约 2000 到 3000 μm 的范围内。

现在将参考图 1A 到 1D 来介绍本发明的示例性显微操作针的一般结构。显微操作针 100 具有沿纵向轴线基本为直的和横截面基本为圆形的结构。然而也可以采用任何适当的横截面形状，包括但不限于其它的环形如椭圆形或长圆形，或者多边形形状如正方形或矩形。显微操作针最厚处的外径一般不超过约 350 μm ，通常在约 200 μm 到 300 μm 之间。在一些实施例中，外径通常约为 250 μm 。

显微操作针 100 终止于远端 104 处，最好终止于尖端 102 处。尖端 102 具有如图 1D 所示的倾斜或切开的外形，以便更容易地刺入皮肤。然而，尖端 102 也可具有其它合适的外形，例如不是锥形的形状，并形成位于正交于显微操作针纵向轴线的平面内的边缘（未示出）。

本发明可采用任何适当数量的阵列形式的显微操作针。所采用的显微操作针数量取决于各种因素，包括被检测的反应剂，显微操作针所插入的体表位置、取样部位和流体的量等。显微操作针阵列可包括具有不同形状、长度、宽度和尖端外形的显微操作针。

10 电化学电池

如上所述，本发明的一个特征是在穿刺装置中设有电化学电池，其由同轴设置的工作电极和基准电极构成。显微操作针 100 包括可提供代表取样生物流体中所测分析物的浓度的电信号。电化学电池包括相互间同心设置的多个部件或层。在多个实施例中，这种同心设置也可以是圆周的或同轴的。

从图 1A 的纵向看去和从图 1B 的横截面看去，显微操作针 100 包括实心的线芯 106 和外镀管 114。实心线芯 106 为显微操作针结构提供了刚性，而且可以是相邻电极的一部分。外镀管 114 可由不锈钢等制成。在实心线芯 106 和外镀管 114 之间设有题述电化学电池，从里到外分别包括第一电极或内电极 108，多孔绝缘体 110 以及第二电极或外电极 112。

如沿图 1A 中箭头 c-c 剖开的图 1C 的从近端到远端的视图所示，第二电极或外电极 112 和外镀管 114 延伸出，形成了显微操作针 100 的边缘 116 和尖端 102。这三层最内的层，即绝缘体 110、第一电极 108 和实心线芯 106 均匀地延伸到位置或区域 118 处（接近于远端 104），这三层的末边缘基本上相互平齐。这些平齐的边缘形成了腔部分 120 的封闭的近端 122，腔 120 具有由第二电极 112 和外镀管 114 形成的腔壁，腔壁延伸到远端边缘 116 的远端开口处，如图 1A 所示。

腔 120 用于产生毛细作用力，其可以将生物流体吸到尖端 102 处的腔开口 128 中。腔 120 的容积不超过 250 毫微升，通常在约 20 到 140 毫微升的范围内。在一些实施例中，腔的容积约为 65 毫微升。然后绝缘体 110 提供第二毛细作用力，将含在腔 120 内的一定量生物流体吸入到绝缘体中。

实心线芯 106 的直径一般不超过约 $120\ \mu\text{m}$ ，最好在约 80 到 $100\ \mu\text{m}$ 的范围内。在一些实施例中，直径通常约为 $90\ \mu\text{m}$ 。第一电极 108 具有圆柱形的外形（虽然也可采用其它外形），其厚度一般不超过约 300 埃，最好在约 70 到 200 埃的范围内。在一些实施例中，此厚度通常为约 100 埃。多孔绝缘体 110 也具有圆柱形的外形（虽然也可采用其它外形），其厚度一般不超过约 $200\ \mu\text{m}$ ，最好在约 50 到 $80\ \mu\text{m}$ 的范围内。第二电极 112 也具有圆柱形的外形（虽然也可采用其它外形），其厚度一般不超过约 300 埃，最好在约 70 到 200 埃的范围内。电镀有第二电极 112 的薄的外管 114 的厚度一般不超过约 $25\ \mu\text{m}$ ，最好在约 12 到 $20\ \mu\text{m}$ 的范围内。

电极 112 即外电极用作基准电极，即提供输入信号给电化学电池的电极，另一电极 108 即内电极用作工作电极，即提供代表了取样流体中分析物浓度的输出信号的电极。一般来说，外电极的长度等于显微操作针的长度，通常不超过约 $4000\ \mu\text{m}$ 。更典型地，外电极的长度在约 $1000\ \mu\text{m}$ 到 $3000\ \mu\text{m}$ 之间，通常为约 $2000\ \mu\text{m}$ 。内电极可以具有与外电极相同的长度，但多数情况下比外电极更短。内电极的长度通常比外电极短约 20%，通常不超过约 $3200\ \mu\text{m}$ ，典型地在约 800 到 $2400\ \mu\text{m}$ 之间，最好是约 $1600\ \mu\text{m}$ 。

电极的至少朝向显微操作针内的反应区（即多孔绝缘体）的表面由高导电金属制成，例如钯、金、铂、银、铱、碳、含铟氧化锡、不锈钢等，或者是这些材料的合成物。最典型的金属为金、铂或钯。虽然整个电极可由金属制成，但各电极也可由惰性支撑体或支撑衬底制成，其中在支撑体或支撑衬底上涂镀电极金属成分的薄层（如

电镀金属层)。

多孔绝缘体

如上所述，工作电极和基准电极限定了反应区的边界，例如在图 1 的实施例中，其为圆柱似的环形。反应区中填充了亲水性多孔绝缘体，其具有内、外表面区域，其厚度一般不超过 150 μm ，通常在约 50 到 80 μm 的范围内。反应区的容积一般不超过 150 毫微升，通常在约 15 到 110 毫微升的范围内。在一些实施例中，此容积通常为约 50 毫微升。

多孔绝缘体包括至少遍及显微操作针结构的一部分中的微孔或空隙。微孔的尺寸足以提供毛细作用力，以便从腔 120 中吸取液体。微孔还充分地相互连接，允许流体通过多孔材料而传送。平均孔径尺寸为从约 1000 到 5000 毫微米，最好在约 1000 到 2000 毫微米。多孔绝缘体可能由陶瓷或塑料材料如聚合物制成。聚合物材料的适当类型包括但不限于聚酰亚胺、聚砜和纤维素。如在本领域内已众所周知的那样，通过去除包含在聚合物内的可沥滤或可挥发的材料，可以使聚合体变成多孔材料。

反应剂

通常采用氧化还原反应剂来将用于分析的目标分析物或成分从取样生物流体中的其它组成成分中挑选出来并进行检测。氧化还原反应剂通常沉积在一个或两个电极的反应表面上，即电极的朝向绝缘体的表面上，然而在多个实施例中，氧化还原反应剂可位于工作电极的反应表面上。这样，反应剂通常通过浸涂而涂镀或沉积在表面上，这种工艺在本领域内已众所周知。或者，反应剂也可以通过本领域已知的饱和涂镀(saturation coating)容纳于多孔绝缘体中。所采用的反应剂系统根据要检测的分析物来选择。反应剂系统和相应的成分或分析物的相互作用可确定电化学电池中目标分析物或成分的浓度。

反应区内的反应剂系统通常包括至少一种酶和一种介质。在多

个实施例中，反应剂系统中的酶是一种酶，或者是可协同作用使相关分析物发生氧化的多种酶。换句话说，反应剂系统中的酶成分可由一种可氧化分析物的酶组成，或者是由可协同作用使相关分析物发生氧化的两种或多种酶组成。有关的酶包括氧化酶、脱氢酶、脂肪酶、激酶、黄递酶和醌蛋白等。反应区内的特定酶取决于电化

5 测试带所设计的待检测的特定分析物，其中代表性的酶包括：葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、胆固醇酯酶、胆固醇氧化酶、脂蛋白脂肪酶、甘油激酶、3-磷酸甘油氧化酶、乳酸氧化酶、乳酸脱氢酶、丙酮酸氧化酶、醇氧化酶、胆红素氧化酶、尿酸酶等。在多个优选实施例中，当待分析的分析物为葡萄糖时，反应剂系统的酶成分为可氧化葡萄糖的酶（如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶）。

10

如上所述，反应剂系统还可包括第二种成分，即介质成分，其由一种或多种介质反应剂制成。在本领域中已知了多种不同的介质反应剂，包括：氰铁酸盐、乙基硫酸吩嗪(phenazine ethosulphate)、

15 甲基硫酸吩嗪(phenazine methosulphate)、苯二胺(pheylenediamine)、1-甲氧基-甲基硫酸吩嗪、2,6-二甲基-1,4-苯醌、2,5-二氯-1,4-苯醌、二茂铁衍生物、吡啶基钼复合物、钌复合物等。在待分析的分析物为葡萄糖且采用葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶作为酶成分的实施例中，特别适宜的介质为氰铁酸盐。反应区内的其它反应剂可包括缓

20 冲剂（如柠康酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐）、优良缓冲剂(“Good” buffer)等。

反应剂通常为干燥的形式。各种成分的量可以变化，其中酶成分的量通常在约 0.1 到 10%重量的范围内。

系统的示例性实施例

25 如上所述，本发明包括可对病人或使用者的皮肤内的生物流体进行取样并测量生物流体内的目标成分的系统，此系统通常由如上所述的至少一个具有取样装置的显微操作针、反应剂和电化学电池，以及具有可发送和接收电信号的装置与软件算法的控制器所组成。

现在参考图 2，图中显示了本发明的示例性系统 50 的示意图。系统 50 包括如上所述的手持控制器 52 和可操作地安装在控制器 52 的末端 54 处的装置 10。装置 10 包括本发明的显微操作针的阵列，例如图 1 所示的显微操作针 100。控制器 52 具有外壳 56，其最好由医用塑料材料制成并具有低光洁度的外形，其中容纳了用于控制装置 10 的测量元件的装置，即，此装置可以产生输入基准信号，将其传送给显微操作针 100 的电化学电池，并接收来自电化学电池的输

5 出测量信号。外壳 56 还包括用于支撑显微操作针阵列或单个显微操作针的装置，例如支撑件或基体（未示出）。

10 编制于控制器 52 内的软件算法在接收到输出信号时可自动地计算和确定生物试样中的目标分析物浓度。然后将浓度水平（在其它所需信息之中）传送给可显示信息给使用者的外部显示装置或屏幕 58。还设有控制界面按钮 60，以允许使用者输入信息，如要测量的目标分析物的类型，给控制装置。

15 装置 10 与控制器 52 电连接和物理连接。两者之间的电连接是通过装置 10 上的电接头（未示出）和控制器 52 内的相应电通路（未示出）来建立的。在一些实施例中，装置 10 与控制器 52 通过快速锁定-释放机构（已公知多种这类机构）来进行物理连接，使得使用过的装置可以容易地拆下和更换。控制器 52 最好是可以重复使用的，

20 并可与任何数量的本发明传感器装置一起使用。这些特征便于以有效且快速的方式进行多次取样和测量。

使用方法

本发明还提供了采用题述装置和系统来确定生理试样中分析物浓度的方法。可采用题述装置和系统来检测多种不同的分析物，代表性的分析物包括但不限于葡萄糖、胆固醇、乳酸乙醇、电解质、

25 药物和不正当药品等。

在实施本发明的方法（参考附图）中，第一步是提供具有一个或多个本发明的显微操作针 100 的装置 10。在多个实施例中，装置

10 最好为待分析的目标分析物而特别设置（即装置 10 应包含有适当的反应剂）。装置 10 与控制器 52 可操作地接合并形成界面连接，控制器 52 由使用者用手夹持并控制。控制器 52 被编程以检验目标分析物。使用者将装置 10 置于病人皮肤的选定区域上，施加微小的压力，使得装置 10 的显微操作针 100 阵列穿刺到皮肤中。显微操作针 100 所插入的深度取决于各显微操作针的长度，或取决于与装置 10 相连的用于限制插入深度的其它装置。

在插入病人皮肤中后，显微操作针 100 的开口尖端 102 处的一定量生物流体（即试样）通过毛细作用力而被吸到各显微操作针的腔 120 中，即大多数或所有的生物流体被就地传送到装置 10 中。多孔绝缘体 110 通过毛细作用力继续将流体吸入到电化学电池的反应区中。

如上所述，显微操作针 100 可制造成分别带有位于第一电极 108 和第二电极 112 的相对表面 124 和 126 上的选定氧化还原反应剂系统，或者，反应剂注入在多孔绝缘体 110 内。反应剂系统的类型根据待测量的分析物类型来选择。因此，当生物流体试样被吸入到多孔绝缘体 110 中时，试样内的目标分析物与反应剂发生化学反应，使分析物被氧化。此化学反应在电化学电池内的反应区上产生阻抗（电阻）变化。

具体地说，一旦进入反应区，目标分析物就与所选的反应剂发生化学反应，形成电活化产品。然后电活化产品被可选的介质或直接被工作电极 108 氧化或还原。然后所得的输出信号电平通过电极 108 传给控制器。然后，编制于控制器 52 内的软件算法自动地确定输出信号和基准信号之间的差异，从差值中获得试样中的分析物浓度，然后得到与病人血液中选定分析物的相对应的浓度水平。任何或所有这些数值均通过显示装置或屏幕 58 而显示出来。

在题为“电化学分析的开始计时的试样检测(Sample Detection to Initiate Timing of an Electrochemical Assay)”的美国专利 No.6193873

中还介绍了一种如控制器 52 的装置，其可以自动地计算和确定生物试样和/或病人系统中的选定分析物的浓度，使得使用者只需将本发明的显微操作针插入病人皮肤中，然后就可从装置的显示屏上读取最后的分析物浓度结果。此专利通过引用结合于本文中。

5 整套器具

本发明还提供了用于实施本发明方法的整套器具。本发明的整套器具包括至少一个具有一个或多个显微操作针的题述装置。整套器具还可包括可重复使用或一次性的控制器，其可以和此整套器具的或本发明中其它整套器具的可重复使用的或一次性的传感器装置一起使用。这些整套器具可包括具有显微操作针阵列的装置，显微操作针阵列可具有相同或不同的长度。一些整套器具可包括各具有相同或不同反应剂的多个装置。另外，可以在一个显微操作针阵列中设置不止一种反应剂，其中一个或多个显微操作针中设有可检验第一目标分析物的第一反应剂，而一个或多个其它的显微操作针中设有可检验其它目标分析物的其它反应剂。最后，在多个实施例中，整套器具包括采用题述装置确定生理试样中的分析物浓度的说明。这些说明可位于一个或多个包装、标签上，或位于整套器具中的容器等上。

显然，从上述介绍中可知，本发明易于使用并可提供分析物的检验，而无须切开或刺入皮肤，很少或没有疼痛和出血。这样，本发明代表了对本领域的重大贡献。

这里所显示和介绍的本发明可视为最实用和优选的实施例。然而可以认为，在本发明的范围内可以对其进行改动。本领域的技术人员在阅读了本发明后可以理解显而易见的修改。

25 虽然本发明可用于许多应用，如各种生物流体的取样和多种类型的成分检测，但本发明在上下文中主要介绍的是用于间质液的分析物检测，其对于检测间质液中的葡萄糖尤其有用。因此，所公开的特定装置和方法以及这里讨论的应用、生物流体和成分应视为是

说明性的和非限制性的。在所公开的概念的等效物的意义和范围内进行的修改，例如本领域的技术人员易于掌握的修改均包括在所附权利要求的范围内。

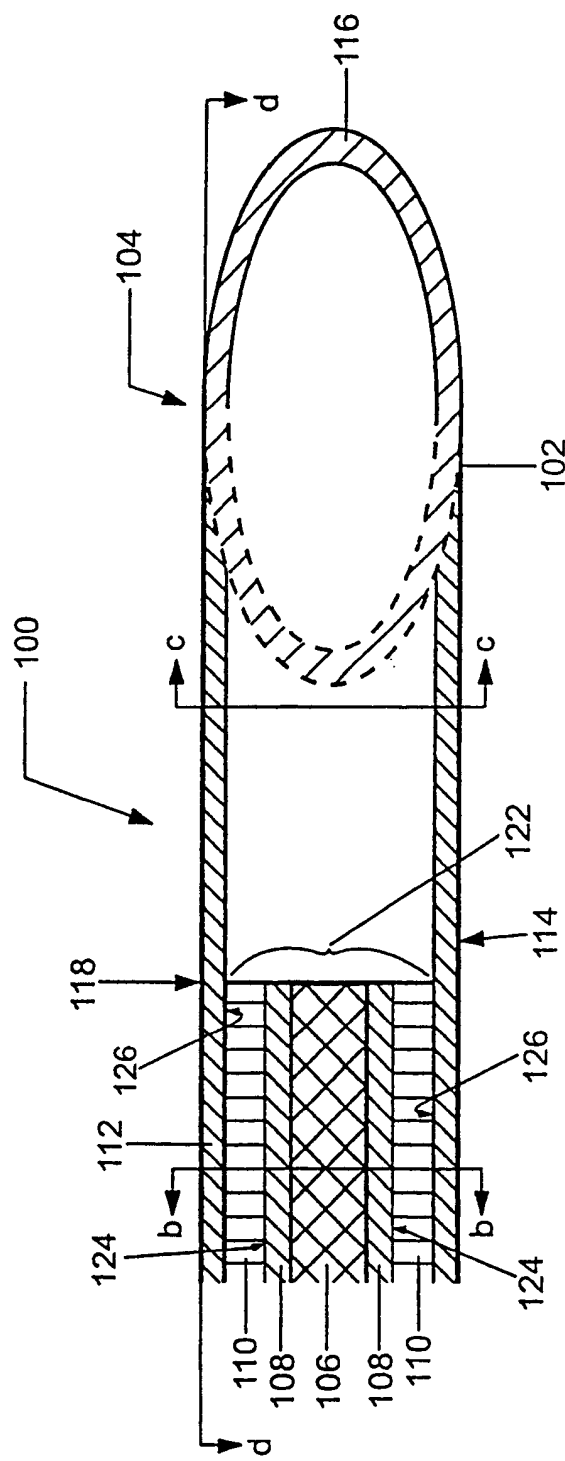


图 1A

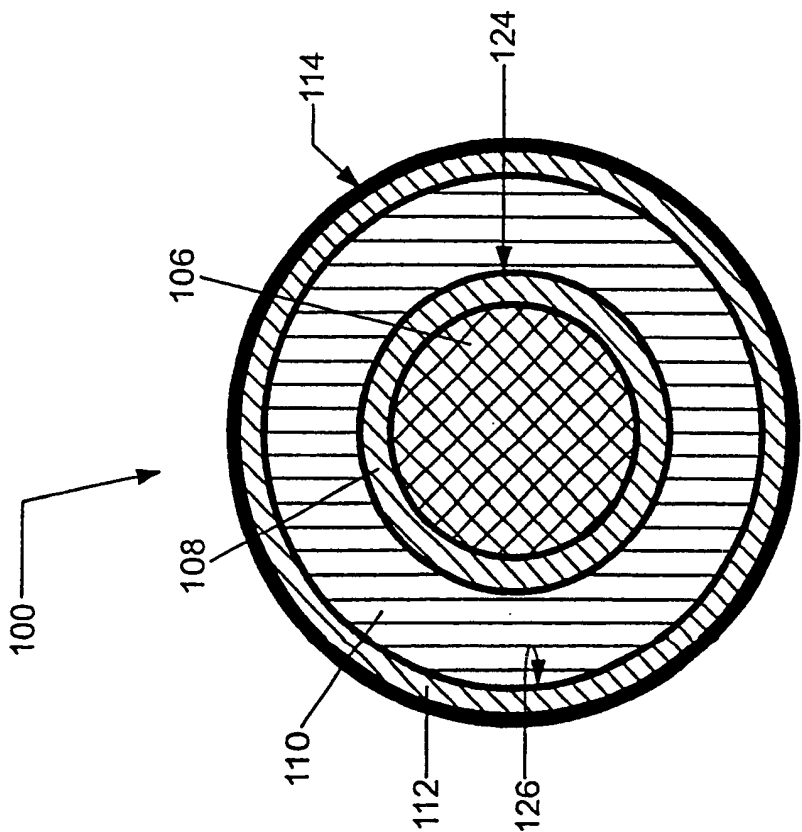


图 1B

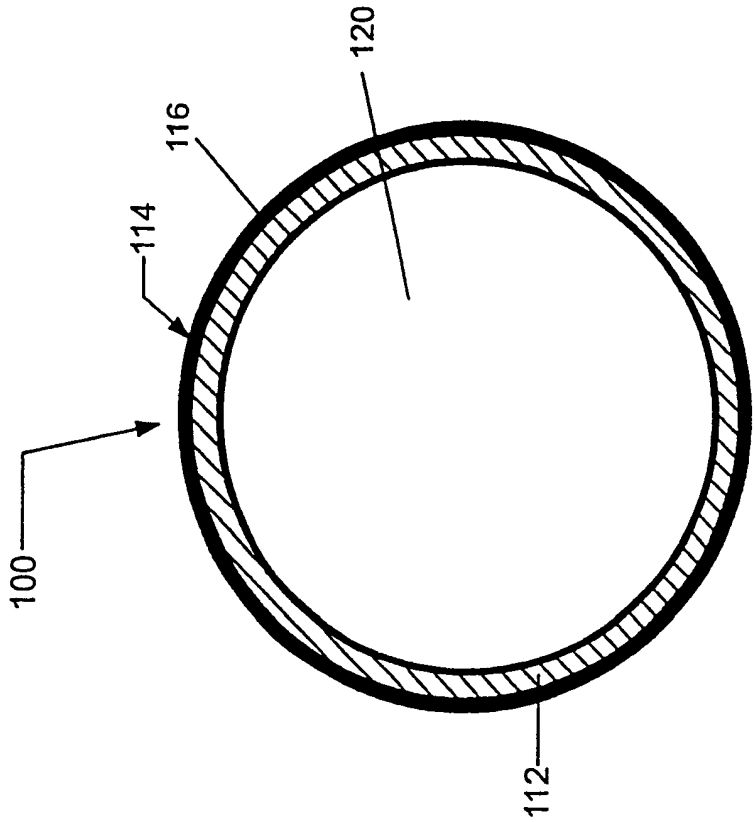


图 1C

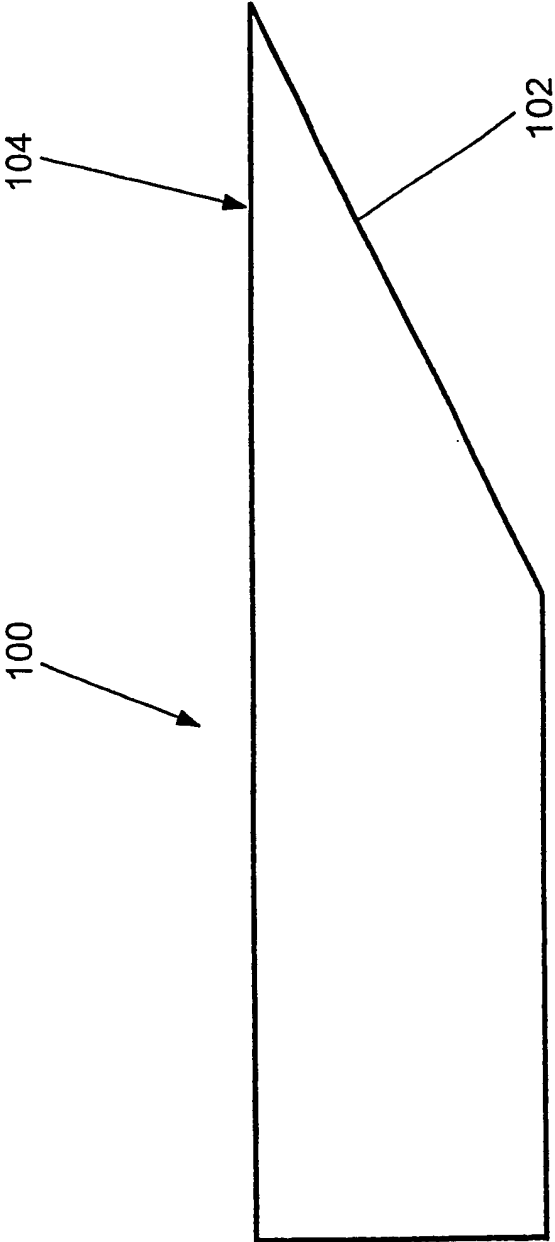


图 1D

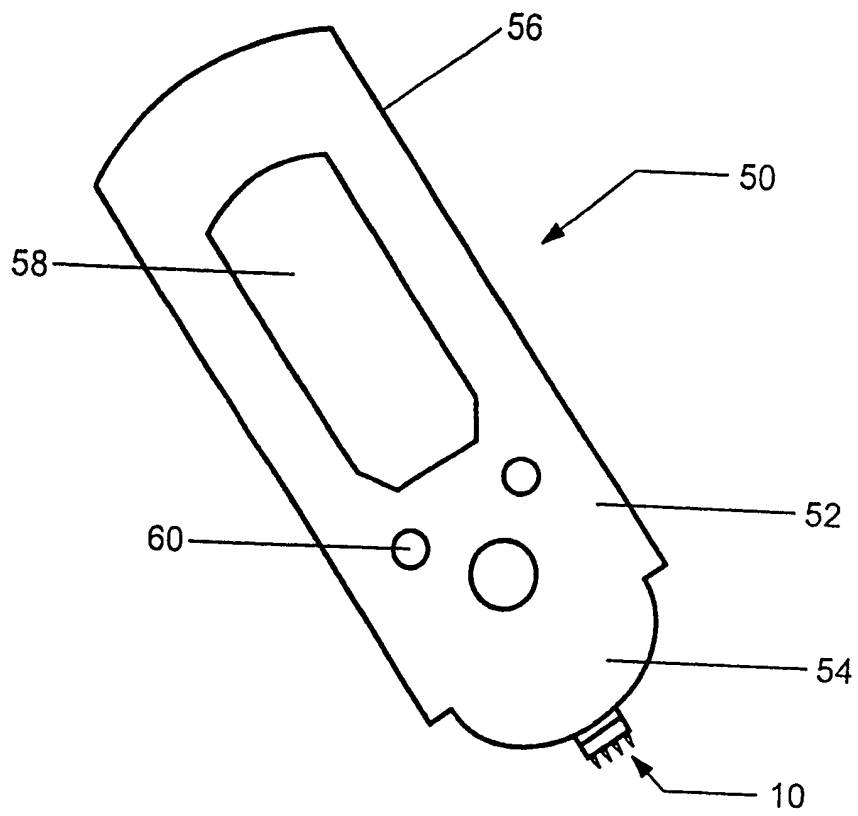


图 2