

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02124365.4

[51] Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 27/30 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273832C

[22] 申请日 2002.6.11 [21] 申请号 02124365.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.12 [33] US [31] 09/878821

[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 E·基塞尔 K·-W·梁

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 杨松龄

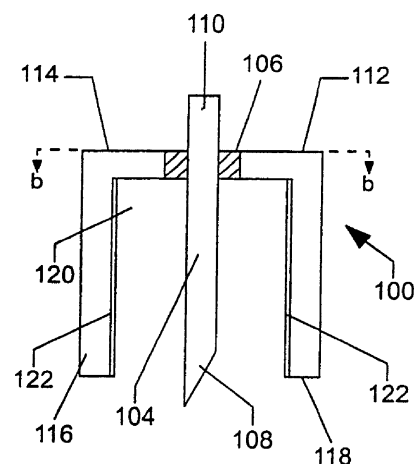
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 2 页

[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

一种用于对生物流体进行取样并测量生物流体内的至少一种目标成分的装置。此装置具有至少一个电化学电池，其具有同心地间隔开的内电极和外电极。在一个优选实施例中，外电极具有带开口的远端的圆柱形结构，内电极具有同轴地位于外电极内的细长结构以及设置成可刺入皮肤的远端。两电极之间的空间对外电极的开口远端处的生物流体施加毛细作用力。还提供了一种系统，其包括与电化学电池电连接的控制器，用于对目标成分的选择和测量进行控制。还提供了对皮肤内的生物流体进行取样和测量取样流体的方法，以及包括了一个或多个本发明装置和/或系统的整套器具。



1. 一种用于对生物流体进行取样并测量其中的分析物的电化学电池, 所述电池包括:

5 一具有一定长度的第一电极;

 一具有一定长度和构形成可刺入皮肤表面的远端的第二电极, 所述第二电极同心地位于所述第一电极内并与所述第一电极相互间隔开, 其中至少一部分空间是空闲的; 和

10 所述第一电极和第二电极的长度允许皮肤穿刺深度在 50 到 4,000 μm 的范围内。

 2. 根据权利要求 1 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述第一电极包括具有开口的远端和末边的连续壁结构。

 3. 根据权利要求 2 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述连续壁包括一圆柱形的结构, 所述末边限定了一与皮肤接触的表面。

15 4. 根据权利要求 1 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述第二电极具有一定长度的细长构形, 其与所述第一电极同轴。

 5. 根据权利要求 1 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述电化学电池还包括一位于所述第一和第二电极之间的至少一部分空间内的绝缘体。

20 6. 根据权利要求 2 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述电极之间的空间具有一定的厚度, 足以对所述第一电极的开口远端处的所述流体施加毛细作用力。

 7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的电化学电池, 其特征在于, 所述第一和第二电极具有不同的长度。

25 8. 根据权利要求 7 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述第一电极比所述第二电极短。

 9. 根据权利要求 7 所述的电化学电池, 其特征在于, 所述第一电极比所述第二电极长。

10. 一种用于对生物流体进行取样并测量所述生物流体内的目标成分的装置，包括：

- 一具有近端和远端的内电极；
- 一具有圆柱形构形的外电极，其包括一近端和一开口的远端；
- 5 一介于所述内和外电极之间的环形空闲空间；
- 一位于所述内电极和外电极的近端的一部分之间的绝缘材料；以及

一从所述内电极的远端延伸出的皮肤穿刺件，所述皮肤穿刺件的长度允许皮肤穿刺深度在 100 到 3,000 μm 的范围内。

10 11. 一种用于对病人皮肤内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：

- 一电化学电池，其包括相互间隔开的第一电极和第二电极，其中所述第一电极同心地绕在所述第二电极周围，所述第二电极包括一设置成可刺入皮肤表面的远端，其中，所述电极之间的空间的至少
- 15 一部分是空闲的，所述第一电极和第二电极的长度构造成允许皮肤穿刺深度在 100 至 3,000 μm 的范围内；和

一与所述电化学电池电连接的控制器，其包含：

可发送电基准信号给所述第一电极并接收来自所述第二电极的电输出信号的装置；和

20 软件算法，在接收到所述电输出信号时所述软件算法可自动地计算和确定所述生物试样内的目标成分的浓度。

12. 根据权利要求 11 所述的系统，其特征在于，包括有电化学电池的阵列。

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

本发明涉及经皮生物流体的取样和分析物测量装置及方法。

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
20 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
25 面上只有有限的区域供频繁的血液取样使用而不会形成硬茧，因此此技术所存在的问题进一步恶化。

为了克服上述技术的缺点以及与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，它们采用显微操作针或类似结构来获得皮肤内的间质液。显微操作针穿刺到皮肤中，穿刺

深度小于皮下层的深度，从而减轻病人所感觉到的疼痛。然后对间质液进行样和检验，以确定目标成分的浓度。间质液中的某一成分浓度代表了在其它体液如血液中的那种成分的浓度。

5 传统的显微操作针取样系统的缺点是，由于人体内的间质液处于约 6 mm/Hg 的负压下，因此通常将一些机械或真空装置结合微穿刺件一起使用。

例如，在国际专利申请 WO99/27852 中公开了使用真空压力和/或热量来提高在施加了真空或热量的皮肤区域处获得间质液的可能性。真空压力使得真空附近的一部分皮肤变得伸展并充盈有间质液，10 便于在进入皮肤时抽取流体。另一种公开的方法是在皮肤上放置局部加热元件，使得间质液在此处流得更快，这样就使每单位时间所采集的间质液更多。

还研制了可完全避免皮肤穿刺的其它检测装置。在此装置中用更间接的装置“干扰”皮肤的最外层即角质层，以获得或抽取皮肤15 中的生物流体。这种装置包括采用振动能量，以及在皮肤表面涂敷化学反应剂等。例如，国际专利申请 WO98/34541 中公开了采用振动集中器如操作针或金属线，其置于离皮肤表面一定距离的位置处，并通过机电换能器来产生振动。操作针浸入到装有与皮肤相接触的液体介质的容器中。操作针的机械振动传给液体，在皮肤表面上产20 生液压应力，此应力足以干扰角质层的细胞结构。国际专利申请 WO97/42888 和 WO98/00193 中还公开了采用超声振动进行间质液检测的方法。

因此，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25 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。

相关的专利包括美国专利：5582184,5746217,5820570,5942102,6091975 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,WO00/57177 和 WO00/74765A1。

发明内容

5 本发明提供了一种微创式生物流体的取样和分析物测量装置和系统及其使用方法。

根据本发明，提供了一种用于对生物流体进行取样并测量其中的分析物的电化学电池，所述电池包括：一具有一定长度的第一电极；一具有一定长度和构形成可刺入皮肤表面的远端的第二电极，
10 所述第二电极同心地位于所述第一电极内并与所述第一电极相互间隔开，其中至少一部分空间是空闲的；和所述第一电极和第二电极的长度允许皮肤穿刺深度在 50 到 4,000 μm 的范围内。

通常来说，题述装置包括电化学测量电池，其具有间隔开的外电极和内电极，可测量生物流体内的分析物浓度。外电极具有可形成内腔的结构，其具有开口的远端和至少一个部分开口的近端。更
15 具体地说，外电极最好具有连续壁的结构，其形成了具有一定长度的内腔或内室。壁的末边形成了与皮肤接触的表面或压力表面。在一个优选实施例中，外电极具有圆柱形的结构，其在远端处形成了环状的与皮肤接触的表面，使得当外电极有效地施加在皮肤上时，
20 环状表面可充当皮肤表面上的压力环。

根据本发明，还提供了一种用于对生物流体进行取样并测量所述生物流体内的目标成分的装置，包括：一具有近端和远端的内电极；一具有圆柱形构形的外电极，其包括一近端和一开口的远端；一介于所述内和外电极之间的环形空闲空间；一位于所述内电极和
25 外电极的近端的一部分之间的绝缘材料；以及一从所述内电极的远端延伸出的皮肤穿刺件，所述皮肤穿刺件的长度允许皮肤穿刺深度在 100 到 3,000 μm 的范围内。

内电极为具有一定长度的实心的细长结构，其同轴地位于外电

极的腔或室之内。内电极具有近端和远端，远端设置成可穿刺入皮肤表面以获得生物流体。内电极相对于外电极的长度是决定内电极的穿刺深度的一个因素。外电极和内电极可设置成使它们各自的远端相互平齐，或者它们可具有不同的远端延伸长度。

- 5 根据本发明，还提供了一种用于对病人皮肤内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：一电化学电池，其包括相互间隔开的一第一电极和一第二电极，其中所述第一电极同心地绕在所述第二电极周围，所述第二电极包括一设置成可刺入皮肤表面的远端，其中，所述电极之间的空间的至少
- 10 一部分是空闲的，所述第一电极和第二电极的长度构造成允许皮肤穿刺深度在 100 至 3,000 μm 的范围内；和一与所述电化学电池电连接的控制器，其包含：可发送电基准信号给所述第一电极并接收来自所述第二电极的电输出信号的装置；和软件算法，在接收到所述电输出信号时所述软件算法可自动地计算和确定所述生物试样内的
- 15 目标成分的浓度。

 电极之间的空间形成了电化学电池内的反应室或反应区。此间隙很窄，足以对开口的远端处的生物流体施加毛细作用力，从而将生物流体吸入反应室中。本发明的电化学电池还可包括位于反应室内并与电化学电池的近端密封接合的绝缘体。这些部件共同形成了

20 具有杯形结构的传感器装置。

 本发明的传感器装置用于对生物流体试样中的分析物进行电化学测量，生物流体由可穿刺皮肤的内电极所获取，然后被传送（通过毛细作用）到电化学电池中。电化学电池可设计成能进行电量分析测量、电流分析测量或电位分析测量。另外，在本发明中可以采用

25 阵列形式的多个本发明的传感器装置。多个传感器装置可具有相同的结构、电极长度和反应剂类型，或者可具有不同的结构、电极长度和反应剂类型，以进入到不同的皮肤层中并检验不同的分析物。

 本发明的示例性方法包括采用至少一个如上述的题述传感器装

置。装置的远端位于或盖在病人的皮肤区域上，使得外电极的接触皮肤的表面与皮肤表面平齐。在传感器装置的近端上施加轻微压力，使得接触皮肤的表面对所接触的皮肤施加压力，从而使得皮肤上被覆盖的部分向上隆起到电极之间的间隙中。然后，可穿刺皮肤的内电极可防止损伤地穿刺到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，装置的开口远端处的生物流体试样通过毛细作用力被吸入电化学电池中。然后在电极之间进行电化学测量，提供代表了试样内目标成分的浓度的电信号。然后从所得电信号中获得病人血液中的成分浓度。

在电化学电池中可采用氧化还原反应剂系统或材料，从而有助于选定相关分析物。所采用的特定氧化还原反应剂材料根据所要测量的分析物来选择。

题述传感器装置可作为分析物感应系统的一部分，此系统包括用于控制传感器装置的装置。具体地说，设置了控制器，在控制器中控制装置与传感器装置相耦合，控制装置产生输入信号并将其传送给电化学电池，并接收来自电化学电池的输出信号。这些功能及其它功能由编制于控制器内的软件算法来执行，此软件算法可在接收到来自电化学电池的输出信号时自动地计算和确定生物试样中目标分析物的浓度。控制器还可包括显示装置，用于显示代表了分析物浓度的数值。

在操作中，电化学电池的一个电极用作基准电极，通过基准电极将来自信号发生装置中的输入基准信号提供给传感器。最好用内电极作为基准电极来从信号发生装置如控制器中接收电信号。而外电极用作工作电极，可将来自电化学电池的输出信号提供给信号接收装置如控制器。输出信号代表了取样流体内的目标分析物的浓度。

本发明的示例性方法包括采用至少一个题述传感器装置。传感器装置置于皮肤的目标区域上并施加足够的压力，使得内电极/穿刺件刺入皮肤表面中一段选定深度，最好是不接触神经末梢和血管的

深度。接着，位于传感器装置的开口远端处的生物流体试样通过毛细作用力流入内外电极之间的间隙或反应区中。然后在工作电极和基准电极之间进行电化学测量，提供代表试样中成分浓度的电信号。然后从所得电信号中获取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，例如编制于此装置中的控制器内的软件算法，来确定由控制器传送给电化学生电池的电信号电平，并获得目标分析物的浓度水平。

附图说明

图 1 包括图 1A 和 1B，其中图 1A 是本发明的传感器装置的一个实施例的侧剖视图，图 1B 是图 1A 所示传感器装置沿箭头 b-b 的顶视图；

图 2 包括图 2A 和 2B，其中图 2A 是本发明的传感器装置的另一实施例的侧剖视图，图 2B 是图 2A 所示传感器装置沿箭头 b-b 的顶视图；和

图 3 是可操作地安装在本发明的控制器上的本发明的传感器装置的示意图。

具体实施方式

本发明可用于对生物流体例如血液和间质液进行取样，并检测和测量生物流体内的多种不同成分，例如葡萄糖、胆固醇、电解质、药物和不正当药品等。本发明尤其适用于对生物流体进行取样和测量生物流体中的葡萄糖浓度。

通常来说，题述装置包括电化学生电池和皮肤穿刺装置，皮肤穿刺装置为电化学生电池中的一个电极。电化学生电池具有可对位于其中的生物流体施加毛细作用力的结构。这些部件最好集成在一个单一结构中。

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。

5 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。

10 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。

15 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。

20 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。

25 传感器装置的示例性实施例

通常来说，本发明的传感器装置包括具有电极设置的电化学电池，电极设置包括一个基准电极和一个工作电极。两个电极相互间

5 隔开，使得一个电极的表面朝向另一电极的表面。两个电极之间的空间形成了反应室或反应区，取样的生物流体被传送到反应区中并检验目标分析物的浓度。基准电极提供输入信号给电化学电池，工作电极提供代表了传送到电化学电池中的取样生物流体分析物浓度的输出信号。

下面将参考图 1 和 2 来介绍本发明的示例性传感器装置的一般结构。图 1A, 1B 和图 2A, 2B 分别表示了传感器装置 100 和 200，其具有顶视图基本为圆形的杯形结构，如图 1B 和 2B 最佳地示出。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。

15 电化学电池分别由第一电极或外电极 102,202 和第二电极或内电极 104,204 形成，它们形成同心关系，也可称为圆周的或同轴的关系。这里，外电极 102,202 用作工作电极，而内电极 104,204 用作基准电极或逆电极。各电化学电池还分别包括绝缘材料 106,206，它们同心地位于各电极对之间。

20 这里，第一电极或外电极 102,202 具有基本圆柱形的结构，其为基本圆柱形壁的形式，分别具有近端 114 和 214 以及远端 116 和 216。电极 102 和 202 最好分别具有钝的末边或接触皮肤的表面 118 和 218，从而在将电极放置在皮肤表面上时提供压力表面或压力环。在外电极 102 的近端 114 处为向内延伸的基部 112，在装置 100 可操作地插入病人皮肤内时，基部 112 至少部分地形成了近端或上方覆盖部分。另一方面，外电极 202 的圆柱形壁形成了从近端 214 延伸到远端 216 的开口腔。

25 第二电极或内电极 104 和 204 分别具有远端 108 和 208 以及近端 110 和 210，并具有位于两端之间的细长结构，所述细长结构分别同轴地位于第一电极或外电极 102 和 202 的壁内。各内、外电极之间的间隙形成了反应室或反应区 120,220，在反应区中取样生物流体聚集以进行电化学测量。

内电极 104 和 204 的远端 108,208 分别具有尖端, 其为穿刺件的形式。或者, 穿刺件可以是安装在内电极的远端上的独立部件。在任一种结构中, 穿刺件为倾斜的或切开的外形, 如图 1A 和 2A 所示, 以便在各装置 100 和 200 上施加压力时可容易地刺入皮肤。

5 远端 108,208 可以延伸到分别与外电极 102 和 202 的远端 116,216 平齐的一定长度。然而, 根据第二电极 104 和 204 的所需穿刺长度, 远端 108 和 208 可比外电极 102 和 202 的远端 116,216 稍短或稍长。例如, 如果希望穿刺较浅的深度, 例如不超过表皮, 那么内电极 104,204 可分别比外电极 102,202 稍短。然而如果希望穿刺较深的深度, 例如
10 不超过真皮层, 那么内电极 104,204 可分别比外电极 102,202 稍长。内电极 104 和 204 的近端 110 和 210 分别从外电极 102 和 202 的远端 114 和 214 上延伸出一段较短的距离, 以提供与电源 (未示出) 的导电接触点。

 题述内电极 104,204 设置成在机械上是稳定的且足够坚固, 可刺
15 入角质层而不会断裂或弯曲。内电极最好由生物相容的材料制成, 以便不会刺激皮肤或引起不良组织反应。适当的金属材料包括不锈钢、钛、贵金属, 或者它们的合金等。

 在内、外电极对的相对表面之间分别夹有绝缘材料或绝缘体 106
 和 206, 用于将内、外电极相互电绝缘, 并密封传感器装置的近端。
20 在图 1 所示的传感器装置 100 中, 绝缘体 106 为环形圈的形式 (但也可根据电极的结构采用其它的形式), 其位于内电极 104 的近端 110 之外和外电极 102 的基部 112 之内。在图 2 所示的传感器装置 200 中, 绝缘体 206 也为环形圈的形式 (但也可根据电极的结构采用其它的形式), 其位于内电极 204 的近端 210 之外和外电极 202 的远
25 端 214 之内。

 绝缘体可由绝缘材料形成, 或涂敷有绝缘材料, 例如陶瓷、玻璃、硅石、聚合物和塑料等。陶瓷的例子包括有氧化铝、碳化硅和氧化锆。聚合物的例子有聚丙烯酸酯、环氧树脂、聚酯、聚烯烃、

聚氨酯、聚硅氧烷和聚氰基丙烯酸酯，或者它们的合成物。

5 本发明的一个重要方面是可消除或至少极大地减轻取样过程中病人所受的疼痛和流血。因此，内电极 108,208 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）的类型以及所检验的特定病人的皮肤层的厚度而变化。

10 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，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。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
15 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，其包括毛细血管和皮肤内的大多数神经末梢。

20 因此，本发明的内电极 108,208 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些，以进行特定的取样应用。为了有效地和可防止损伤地穿刺皮肤，内电极的长度通常至少是内电极直径的 3 倍左右，但也可大一些。内电极的最小直径取决于制成内电极的材料的强度，约为 75 μm 。

25 因此，内电极或穿刺件 104,204 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 之间，最好在约 1000 到 2000 μm 之间；然而，这些长度根据所检验的特定病人的皮肤层厚度而在病人之间变化。虽然内电极/穿刺件的长度可以大于目标皮肤层的深度，但是内电极/穿刺件刺入到皮肤中的深度（称为穿刺长度）小

于内电极/穿刺件的长度。因此，为了减轻病人的疼痛，内电极/穿刺件的穿刺长度应在约 50 到 4000 μm 的范围内，最好在约 100 到 3000 μm 的范围内。例如，对于只需要刺入表皮层中的取样操作来说，内电极/穿刺件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，内电极/穿刺件的穿刺长度通常在约 600 到 3000 μm 的范围内。内电极/穿刺件的外径在约 75 到 800 μm 之间，通常不超过约 1000 μm 。在一些实施例中，外径一般约为 500 μm 。

外电极 102,202 的内径通常在约 1000 到 5000 μm 的范围内，典型地在约 2000 到 4000 μm 的范围内，最好在约 2500 到 3500 μm 的范围内。外电极的厚度在约 100 到 1000 埃的范围内，通常在 150 到 300 埃的范围内。这种薄层可通过在具有所需内径的管件的内表面上真空沉积或电镀电极材料而形成。管件的壁厚在约 2000 到 4000 μm 的范围内。因此，反应区 120 和 220 的容积分别在约 0.1 到 2 微升的范围内，通常不超过 1 微升。传感器装置 100,200 的大小和设置使得电极间距足以对穿刺部位处的生物流体施加毛细作用力，以便在传感器装置内传送一定量的流体。

图 1 和 2 所示电极的至少朝向传感器装置 100 和 200 的反应区 120 和 220 的表面分别由高导电金属的制成，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。最典型的金属的为金、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）。

可以在电化学电池中分别采用图 1 和 2 所示的氧化还原反应剂系统或材料 122 和 222，以便于选定待分析的分析物。所用的特定氧化还原反应剂材料根据要测量的分析物来选择。反应剂可沉积在一个或两个电极上，最好是沉积在至少一部分朝向反应区的电极表面上。下面将更详细地介绍氧化还原反应剂系统。

虽然已经介绍了电化学电池的示例性结构，但本发明可采用在分析物检测和测量领域中已公知的多种电化学系统和方法，包括电流分析系统（即测量电流）、电量分析系统（即测量电荷）或电位分析系统（即测量电压）。在美国专利 No.4224125, No.4545382, No. 5266179 和国际专利申请 WO97/18465, WO99/49307 中介绍了这些类型的电化学测量系统的示例，这些公开文献通过引用结合于本文中。

反应剂

为了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，通常在电化学电池中的反应区内采用氧化还原反应剂。氧化还原反应剂材料通常沉积在两个电极的至少一个相对表面上，使得反应区内的生物流体与反应剂材料发生化学反应。因此，反应剂最好通过浸涂或喷墨涂镀(inkjet coating)而涂镀或沉积在表面上。所采用的反应剂根据要检测的分析物来选择。在电化学测量装置中，反应剂系统和相应的成分或分析物发生相互作用，从而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学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，当所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）。

反应剂系统的第二种成分为介质成分，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)、甲基硫酸吩嗪(phenazine methosulphate)、苯二胺(phenylenediamine)、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、钨复合物等。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，特别适宜的介质为氰铁酸盐。可用于反应区内的其它反应剂包括缓冲剂（如柠檬酸盐、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。

传感器系统

在本发明的传感器系统中，电化学电池的基准电极和工作电极与控制装置电连接，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取试样内的分析物浓度水平。换句话说，控制装置可在两个电极间施加电流，测量电流随时间的变化，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血液内的分析物浓度，此分析物浓度的数值最好作为输出信号提供给显示装置。

控制和显示装置最好整体地位于例如图 3 所示的手持控制器内。控制器最好还设有可将一个或多个传感器装置或者传感器装置阵列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。

现在参考图 3，图中显示了本发明的传感器系统 50 的示意图。传感器系统 50 包括手持控制器 52 和可操作地安装在控制器 52 的末端 54 处的传感器装置 10，例如上述的传感器装置 100 和 200。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传感器装置 10 的测量元件的装置(未示出)，

即，此装置可以产生输入基准信号，将其传送给传感器装置 10 的电化学电池，并接收来自电化学电池的输出测量信号。编制于控制器 52 内的软件算法在接收到输出信号时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（包括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，例如要测量的目标分析物的类型，给控制装置。

传感器装置 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。装置 10 与控制器 52 最好通过快速锁定-释放机构（已公知多种这类机构）来进行物理连接，使得使用过的传感器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，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。

本发明可以采用以阵列形式出现的任何适当数量的传感器装置。阵列可设在支撑装置例如与控制器 52 电连接和物理连接的衬底上。所用的传感器装置的数量取决于多种因素，包括被检测的反应剂，传感器装置所插入的体表位置，取样部位，流体的量等。传感器装置的阵列可包括具有不同形状、长度、宽度和尖端外形的内电极/穿刺件。

使用方法

本发明还提供了采用题述装置和传感器系统来确定生理试样中分析物浓度的方法。可采用题述传感器系统来检测多种不同的分析物，代表性的分析物包括葡萄糖、胆固醇、乳酸和乙醇等。

在实施题述方法（参考附图）中，第一步是提供本发明的传感器装置 10。传感器装置 10 最好为相关的目标分析物而特别设置（即包含有适当的反应剂）。传感器装置 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。

使用者将传感器装置 10 置于病人皮肤的选定区域上，使得图 1 所示的外电极 102 和图 2 所示的外电极 202 的末边与皮肤表面相接触。通过施加轻微压力，内电极或穿刺件可刺入皮肤中。刺入电极所插入的深度取决于此电极的长度和外电极长度之差，或取决于与传感器装置 10 相连的用于限制插入深度的其它装置。具体地说，根据传感器装置 10 的内电极和外电极的相对长度，皮肤上被传感器系统所覆盖的区域会隆起到反应区的间隙中，从而可施加最小的压力来使内穿刺电极刺入皮肤中。这样，外电极的末边形成了压力“环”或压力表面。

在内电极插入病人皮肤后，一定量的生物流体成分（即试样）从穿刺部位流出，并通过毛细作用而流入反应区。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，形成电活化产品或物质，其可以被直接测量，或是通过介质的作用间接地测量。所得的产品或物质在工作电极的表面处被氧化或被还原，产生电流信号。电流信号与生物流体中的目标分析物浓度成比例。

控制器 52 提供电输入信号如恒定电位给基准电极和工作电极。然后，所得的产品或物质所产生的电流输出通过工作电极传给控制器 52。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皮肤穿刺件插入病人皮肤中，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。

整套器具

本发明还提供了用于实施题述方法的整套器具。本发明的整套器具包括至少一个题述传感器装置。整套器具还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传感器阵列，其中所具有的穿刺件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传感器。另外，可以在一个阵列中设置多于一种反应剂，其中一个或多个传感器装置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传感器装置中设有可检验其它目标分析物的其它反应剂。最后，整套器具最好包括采用题述传感器来确定生理试样中分析物浓度的说明。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。

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。

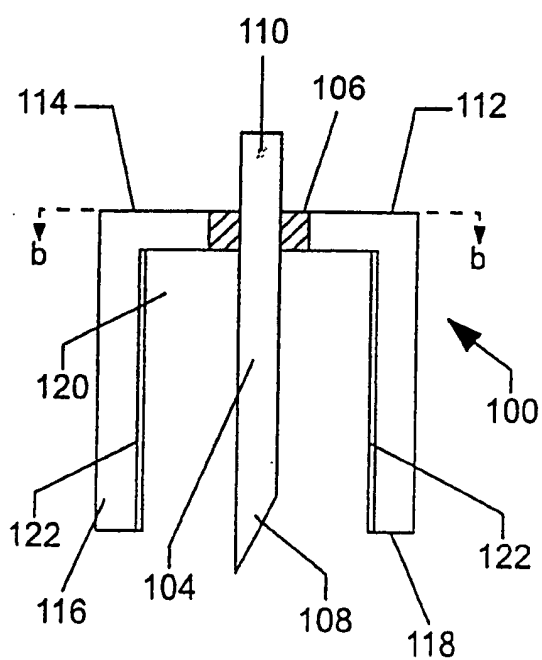


图 1A

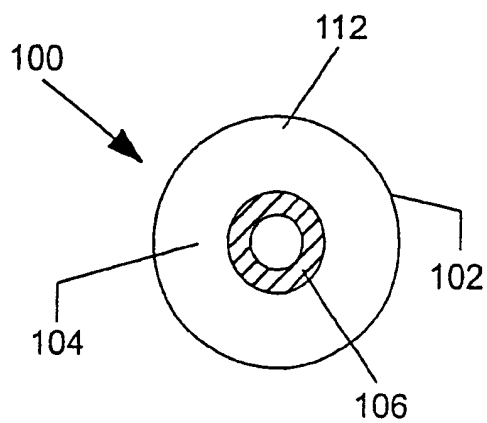


图 1B

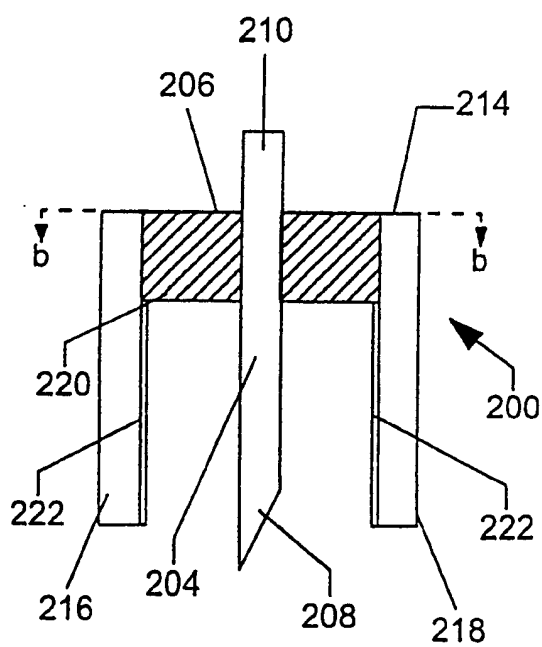


图 2A

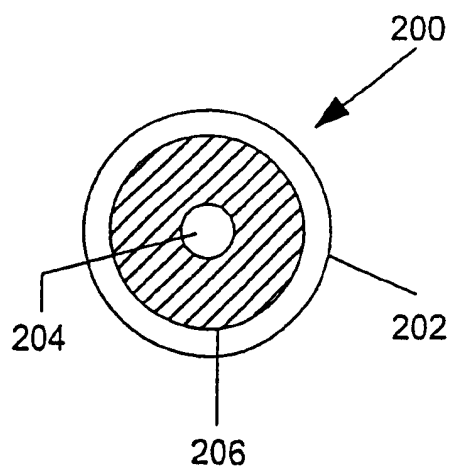


图 2B

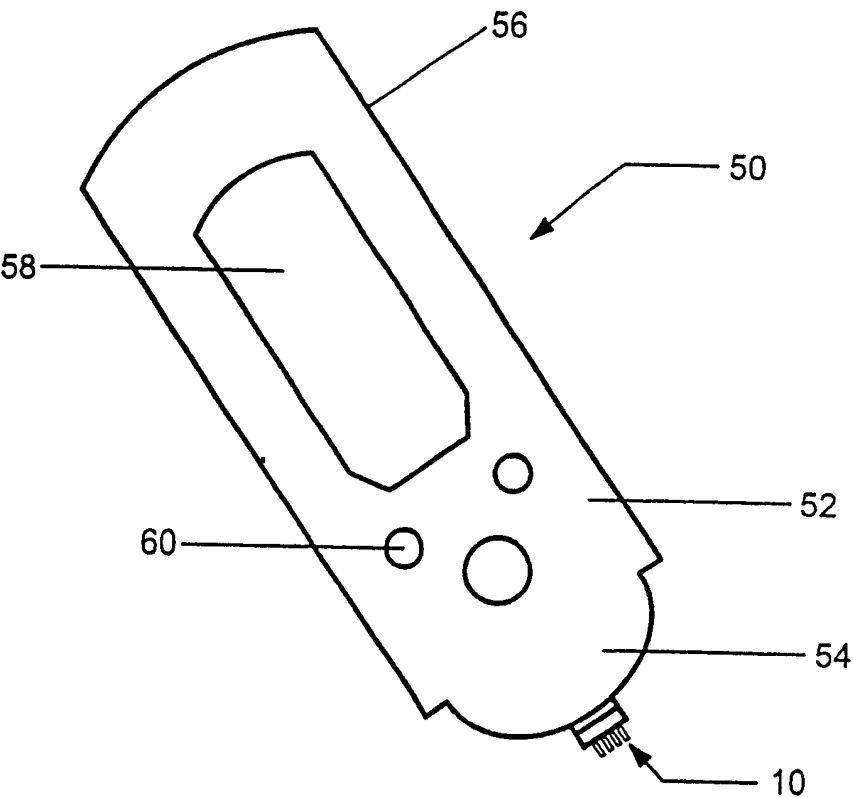


图 3