

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880018672.8

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101677768A

[22] 申请日 2008.3.28

[21] 申请号 200880018672.8

[30] 优先权

[32] 2007.4.4 [33] US [31] 11/696,675

[86] 国际申请 PCT/US2008/058709 2008.3.28

[87] 国际公布 WO2008/124346 英 2008.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.3

[71] 申请人 爱德华兹生命科学公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 L·N·潘

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 赵蓉民

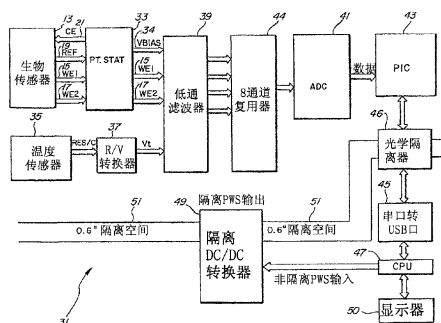
权利要求书4页 说明书18页 附图7页

[54] 发明名称

隔离的静脉内分析物监控系统

[57] 摘要

连续的静脉内分析物监控系统包括用来检测血液的分析物浓度的安培生物传感器；接收来自生物传感器的信号并计算浓度的控制器；以及将生物传感器与EMI隔离的隔离设备。CPU可以与控制器通过隔离设备耦合以连续输出感测到的浓度到显示单元。隔离电路可以包括温度传感器，其向控制器传递生物传感器的温度以校正计算后的浓度；多路复用器，其结合生物传感器和温度传感器信号；以及A/D转换器，其将多路复用输入转换到控制器。生物传感器可以是多电极传感器，其具有固定葡萄糖氧化酶以检测血液葡萄糖浓度的工作电极。生物传感器和温度传感器可以利用导管安置在体内以用于连续监控。



1. 分析物监控系统，其包括：
生物传感器，其用于感测体内分析物浓度并输出相应于所述分析物浓度的信号；
控制器，其用于接收所述信号并且以此计算所述分析物浓度；和
隔离装置，其与所述控制器耦合并将所述生物传感器同电磁噪声隔离。
2. 根据权利要求 1 所述的分析物监控系统，其进一步包括经由所述隔离装置与所述控制器耦合的 CPU，该 CPU 用于接收计算后的分析物浓度以输出到显示器。
3. 根据权利要求 2 所述的分析物监控系统，其进一步包括隔离电路和非隔离电路，所述隔离装置将所述隔离电路同所述非隔离电路分离，所述隔离电路包括所述生物传感器和所述控制器，并且所述非隔离电路包括所述 CPU。
4. 根据权利要求 3 所述的分析物监控系统，其中所述隔离装置在所述隔离电路和所述非隔离电路之间提供在约 0.3 英寸和约 1.0 英寸之间的隔离空间。
5. 根据权利要求 4 所述的分析物监控系统，其中所述隔离装置包括光学隔离器。
6. 根据权利要求 4 所述的分析物监控系统，其中所述隔离装置包括 DC/DC 转换器。
7. 根据权利要求 2 所述的分析物监控系统，其进一步包括与所述 CPU 耦合的显示单元，所述隔离装置将所述显示单元同所述生物传感器

电磁隔离。

8. 根据权利要求 7 所述的分析物监控系统, 其中所述 CPU 连续地更新计算后的分析物浓度并且输出给所述显示单元。

9. 根据权利要求 1 所述的分析物监控系统, 其中所述生物传感器包括四电极传感器。

10. 根据权利要求 9 所述的分析物监控系统, 其中所述四电极传感器包括至少一个酶电极。

11. 根据权利要求 10 所述的分析物监控系统, 其中所述酶电极固定了葡萄糖氧化酶。

12. 根据权利要求 3 所述的分析物监控系统, 其进一步包括在所述隔离电路中与所述控制器耦合的温度传感器。

13. 根据权利要求 12 所述的分析物监控系统, 其中所述控制器根据由所述温度传感器感测的温度校正所述计算后的分析物浓度。

14. 根据权利要求 13 所述的分析物监控系统, 其中所述感测的温度表示所述生物传感器的温度。

15. 根据权利要求 12 所述的分析物监控系统, 其进一步包括在所述隔离电路中的多路复用器, 所述多路复用器从所述生物传感器接收所述信号并且从所述温度传感器接收第二信号, 并将这些信号作为多路复用输出传递给所述控制器。

16. 根据权利要求 15 所述的分析物监控系统, 其进一步包括在所述隔离电路中的模数转换器, 该模数转换器将模拟的多路复用输出转换成数字数据以用于所述控制器。

17. 隔离的静脉内分析物监控系统，其包括：

隔离感测电路，其包括：

体内生物传感器，其用于感测血液中的分析物水平并且输出相应于所述分析物浓度的信号；和

控制器，其接收数字数据并以此计算所述分析物浓度；

非隔离计算机电路，其包括

CPU，其处理计算后的分析物浓度；和

显示单元，其与所述 CPU 耦合并且显示所述计算后的分析物浓度；和

隔离设备，其在所述隔离感测电路和所述非隔离计算机电路之间提供 EMI 隔离。

18. 根据权利要求 17 所述的分析物监控系统，其中所述隔离感测电路进一步包括：

稳压器，其用于将来自所述生物传感器的输出转换成电压；

多路复用器，其用于多路复用来自所述稳压器的电压信号；和

模数转换器，其用于将多路复用器输出转换成数字数据以输出给所述控制器。

19. 根据权利要求 18 所述的分析物监控系统，其中所述隔离感测电路进一步包括：

热敏电阻器，其用于感测安培传感器的温度；和

电阻-电压转换器，其用于将所述热敏电阻器的电阻转换为电压；

其中所述多路复用器将从所述电阻-电压转换器输出的电压与从所述稳压器输出的电压多路复用。

20. 根据权利要求 17 所述的分析物监控系统，其中所述隔离设备包括 DC/DC 转换器。

21. 根据权利要求 20 所述的分析物监控系统，其中所述 DC/DC 转换

器接收来自所述 CPU 的非隔离直流电力并且将隔离直流电力提供到所述隔离感测电路。

22. 隔离的静脉内葡萄糖监控系统，其包括：

体内酶电极，其用于固定葡萄糖氧化酶并输出与血液葡萄糖浓度正比例的信号；

体内温度传感器，其用于输出与所述酶电极的温度成比例的信号；

控制器，其用于从温度信号和血液葡萄糖浓度信号计算温度校正的血液葡萄糖浓度信号；和

隔离装置，其用于将酶电极、温度传感器和控制器与电磁噪声隔离。

隔离的静脉内分析物监控系统

技术领域

【0001】本发明一般涉及静脉内分析物监控系统。更特别地，本发明涉及电子系统，其用于电隔离静脉内安培生物传感器。

背景技术

【0002】控制糖尿病病人和其他病人血液中葡萄糖水平是重症护理中至关重要的部分，尤其是在及时性和准确度非常重要的重症监护病房（ICU），手术室（OR）或急诊室（ER）中。目前，获取病人高精度血液葡萄糖测量的最可靠方法是直接时间点（direct time-point）方法，所述方法是创伤性方法，其包括采集血液样本和将血液样本送到实验室分析。这是一种耗时的方法，其经常无法及时地产生需要的结果。其他的微创方法，例如皮下方法涉及使用刺血针或者钢针戳破皮肤来获得少量血液样本，接着将这些血液样本涂抹到测试条上并由葡萄糖仪进行分析。虽然这些微创方法能有效地确定血液中葡萄糖浓度的变化趋势，但是它追踪到的葡萄糖浓度不足以精确到可以使用在例如重症胰岛素治疗中，例如，在低血糖情况下，这种不精确性对病人来说危险性很高。

【0003】安培生物传感器已知在医疗行业中用于血液化学分析。这种类型的传感器包含酶电极，该酶电极通常包含氧化酶，例如葡萄糖氧化酶，所述氧化酶被固定在电极表面上的膜的后面。在有血液的前提下，膜选择性地使例如葡萄糖等感兴趣的分析物通过到氧化酶中，在此其进行氧化或者还原反应，例如将氧还原成过氧化氢。在存在反应物的前提下，当在两个电极之间施加有足够维持反应的电势时，安培生物传感器通过产生电流而运转。例如，在葡萄糖和葡萄糖氧化酶的反应中，反应产物过氧化氢可以随后被转移到电极上的电子氧化。所引起的电极中的电流的流动表示了感兴趣的分析物的浓度。

【0004】虽然安培生物传感器已经被展示在静态实验室装配中，但仍

有很多问题阻碍了这些传感器在重症护理环境下在静脉内使用的开发。其中一个问题是噪声干扰。经受重症护理的病人可能有连接在重要器官区域内或者重要器官区域周围的其它监控器和传感器。比如，来自成像设备、血压监控仪、心电图仪或者温度感测设备的导线可能都需要被安装在病人的胸腔附近。这些设备通常都是电场、磁场或者接地噪声的公共源，其可以干扰安培生物传感器进行的测量并且造成无法接受的不精确读数。

【0005】随着糖尿病在美国和其他地区达到流行病的比例，真正地需要一种技术来快速、可靠、频繁地测量血液葡萄糖浓度，特别是对于危重病例。

发明内容

【0006】本发明提供使用安培生物传感器进行血液化学成分的连续的静脉内监控的系统，所述安培生物传感器与外部噪声源电隔离。该监控系统可以包括生物传感器、控制器和隔离设备，该隔离设备用于将生物传感器同电磁干扰（EMI）隔离开。所述控制器可以耦合到生物传感器，从而接收来自生物传感器的输出并且计算血液中感兴趣的分析物的浓度水平。该系统还可以包括计算机或者 CPU，并且所述隔离设备可以耦合在控制器和 CPU 之间。CPU 为系统提供电力，并且将计算后的分析物水平输出给显示器。所述隔离设备在控制器和 CPU 之间提供信号传输路径，同时将控制器同 CPU 以及显示单元电隔离，以此来防止生物传感器的信号被噪声干扰。在一个实施例中，所述系统可以是葡萄糖监控系统并且感兴趣的分析物可以是葡萄糖。

【0007】生物传感器可以包括第一工作电极和第二工作电极、参考电极和反电极。第一工作电极携带葡萄糖敏感酶，该酶同葡萄糖反应并输出与葡萄糖浓度成比例的信号电流。第二工作电极可以被构造为不包含酶，但是可以等同于第一工作电极，从而允许校正来自第一工作电极的由现象而不是酶引起的信号电流。所述参考电极为第一和第二工作电极提供参考电压。所述反电极为化学反应产生的大部分电子提供返回血液的返回路径。

【0008】在一个实施例中，连续葡萄糖监控系统包括耦合在生物传感

器和控制器之间的稳压器。该稳压器可以接收工作电极输出的信号，并且将输出传递给控制器。稳压器还可以提供偏置电压，以相对于参考电极的固定电势激励第一和第二工作电极，从而维持期望的化学反应。在另一个实施例中，所述系统可以包括用于监控病人体温的传感器。温度传感器可以输出信号到控制器以用于校正计算后的分析物水平。可以使用导管将生物传感器和温度传感器定位在体内以用于连续监控。隔离设备可以包括 DC/DC 转换器，该转换器耦合在 CPU 和所述系统的隔离部分之间，从而为控制器和相关电子设备提供直流 (DC) 电力。进一步地，隔离设备可以包括间隔阻挡物，以物理地分离隔离电路和非隔离电路。

附图说明

【0009】本发明的确切本质，以及其目的和优点将通过结合附图参考以下说明变得易于理解，在附图中，相同参考标记代表相同部件，且其中：

【0010】图 1 是根据本发明实施例的四电极生物传感器的示意图。

【0011】图 2 是根据本发明实施例的连续葡萄糖监控系统中的生物传感器和稳压器的电路图。

【0012】图 3 是根据本发明实施例的连续葡萄糖监控系统的框图。

【0013】图 4A-4D 是根据本发明实施例的连续葡萄糖监控系统的电路图。

具体实施方式

【0014】本发明提供一种系统，所述系统使用能够安装在静脉内的专用传感器以允许医师或者其他健康护理工作连续监控病人的血液化学成分。所述专用传感器或者生物传感器可以是植入到被称为柔性电路的薄且柔性的条带中的小型化电极。柔性电路能够被制造得足够小以安装在导管或者其他医疗探针上并且被安置在病人的大血管内。该生物传感器电极可以包含能够与血液中的物质反应以生成电信号的酶，所述物质例如为血液葡萄糖。这些信号沿着微小的电线通过导管

被发送回电子箱，所述电子箱计算血液中所说物质的数量，例如血液葡萄糖浓度。结果之后能够被方便地显示给主治医师。所述电子箱还可以被专门设计为将生物传感器信号与干扰噪声和静电隔离，这样就可以进行并显示高精度的测量。因为生物传感器可以在其被安装到血管中时连续地工作，所以结果可以在需要的时候被实时地显示。这有利于消除使用旧方法提取血液样本并将所述样本送到实验室分析所造成的高代价的延迟。此外，使用静脉生物传感器装置，病人就不会遭受任何因为周期性血液采集带来的不适，也不会在需要进行测量时经受任何血液浪费。

【0015】图1是根据本发明实施例的四电极生物传感器13的示意图。在一个实施例中，生物传感器13可以是安装在形成于衬底上的柔性电路上的小型化电极，所述衬底例如为聚酰亚胺。柔性电路的长度可以约介于1.00英寸和3.00英寸之间并且宽度约介于0.20英寸和0.40英寸之间。为了静脉监控，这种尺寸的柔性电路可以附连到导管，例如中心静脉导管（CVC）、外周置入中心静脉导管（PICC）或者其它常用的外周静脉（IV）导管。

【0016】生物传感器13可以包括两个工作电极：第一工作电极15和第二工作电极17。第一工作电极15可以是基于铂的酶电极，即包含或者固定有酶层的电极。在一个实施例中，第一工作电极15可以固定氧化酶，例如在美国专利 No. 5,352,348 中公开的传感器中固定氧化酶。在另一个实施例中，生物传感器13可以是葡萄糖传感器，在这种情况下，第一工作电极15可以固定葡萄糖氧化酶。第一工作电极15可以使用铂或者铂和石墨材料的化合物形成。第一工作电极15可以由其它导电材料形成的其他实施例也是可行的。除了不包含酶层以外，第二工作电极17可以在各方面均等同于第一工作电极15。

【0017】生物传感器13可以进一步包括参考电极19和反电极21。参考电极19可以具有固定电势，在此基础上可以确立反电极21和工作电极15、17的电势。在一个实施例中，参考电极19可以是沉积或形成在柔性电路衬底上的银/氯化银类型。在这种情况下，参考电势可以是能斯特（Nernstian）电势。对于银/氯化银参考电极19，参考电势由下列半反应维持：

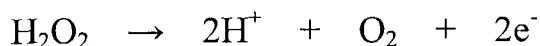


【0018】在另一个实施例中，参考电极 19 可以由任何适当的导电材料制成，并且可以具有其由位于外部的稳压器确立的参考电势。

【0019】反电极 21 可以由类似于用于形成工作电极 15 和 17 的物质的导电材料构成，例如铂或石墨。反电极 21 可以提供工作区域，该工作区域用于将由氧化化学反应产生的大部分电子传导回血液中。否则，过量的电流可能通过参考电极 19 并且会降低其使用寿命。在一个实施例中，反电极 21 形成的表面积可以大于工作电极 15 或工作电极 17 的表面积。

【0020】在一个实施例中，生物传感器 13 可以采用厚膜工艺和印色通过施加到柔性电路衬底的一个或多个工作电极 15 和 17、参考电极 19 和反电极 21 形成。电极材料（例如，铂、银和/或石墨）可以形成为印色，以使用厚膜工艺应用到衬底并相应地固化。

【0021】生物传感器 13 可以根据安培测量原理操作，其中工作电极 15 被保持在相对于参考电极 19 的正电势。在葡萄糖监控系统的一个实施例中，正电势足以维持过氧化氢的氧化反应，过氧化氢是葡萄糖和葡萄糖氧化物反应的结果。因此，工作电极 15 可以作为正极，收集氧化反应在其表面产生的电子。收集来的电子作为电流流入工作电极 15。在工作电极 15 涂覆葡萄糖氧化物的一个实施例中，当工作电极 15 的电势被保持在约+450mV 和约+650mV 之间时，葡萄糖氧化物为每个葡萄糖分子产生过氧化氢分子。产生的过氧化氢根据以下公式在工作电极 15 的表面发生氧化：



【0022】公式指出，每个被氧化的过氧化氢分子产生 2 个电子。因此，在特定情况下，电流的量可以与过氧化氢的浓度成比例。因为在工作电极 15 上被氧化的每个葡萄糖分子产生一个过氧化氢分子，所以在血液葡萄糖浓度和产生的电流之间存在线性关系。上述实施例证明工作电极 15 如何可以通过促进在其表面的过氧化氢正极氧化而工作。然而工作电极 15 可以保持为负电势的其它实施例也是可行的。在这种情况下，工作电极 15 产生的电流可以由氧的还原引起。下列文献提供了安

葡萄糖生物传感器的电子感测理论的其他信息：J.Wang, “葡萄糖生物传感器：40 年的发展和挑战 (Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges)”, 电子分析 (Electroanalysis), 13 卷, 12 期, 983-988 页 (2001)。

【0023】图 2 是根据本发明一个实施例的连续葡萄糖监控系统 23 的部分电路图。图 2 示出了耦合到稳压器 33 的放大级的生物传感器 13。稳压器 33 具有多个功能。其中第一个功能是在工作电极 15 和 17 处维持关于由参考电极 19 确立的参考电势的期望电压。提供给工作电极 15 和 17 的电压电平可以被选择为足以在工作电极 15 和 17 上维持期望的化学反应。在一个实施例中, 工作电极 15 和 17 各自的电压电平关于参考电极 19 确立在约+450mV 和约+650mV 之间。稳压器的另一项功能是从工作电极 15 和 17 接收用于输出到控制器的电流信号。当稳压器 33 工作以维持工作电极 15 和 17 的恒定电压时, 流经工作电极 15 和 17 的电流可以改变。电流信号指示血液中存在感兴趣的分析物。此外, 稳压器 33 保持反电极 21 关于参考电极 19 的电压电平, 以此来提供电流返回血流的返回路径, 从而使返回电流平衡流入工作电极 15 和 17 的电流总和。

【0024】稳压器 33 可以包括大致如图所示构造的三个运算放大器 25, 27, 29 以实现这些功能。运算放大器 25、27 和 29 可以是低输入偏置电流运算放大器, 例如德州仪器有限公司生产的 OPA129UB 型。稳压器 33 可以位于生物传感器 13 的外部并且可以经由穿过导管或者其它传感器安装设备的电线耦合到所述生物传感器 13。当生物传感器 13 位于静脉内的适当位置时, 连续葡萄糖监控系统 23 可以测量来自工作电极 15 和 17 的电流, 并且发送有用的信号到输出终端。在其他实施例中, 连续葡萄糖监控系统 23 可以是双极性的以允许操作而不必考虑电流是流入工作电极 15 和 17 还是自工作电极 15 和 17 流出。

【0025】图 3 是根据本发明实施例的连续葡萄糖监控系统 31 的框图。在本实施例中, 连续葡萄糖监控系统 31 可以包括四电极生物传感器 13、稳压器 33、温度传感器 35、电阻-电压 (R/V) 转换器 37、低通滤波器 39、多路复用器 44、模数转换器 (ADC) 41、外设接口控制器 (PIC) 43、光学隔离器 46、USB 串口转换器 45、处理器或者 CPU 47、隔离

DC/DC 转换器 49 和显示单元 50。图 4A、4B、4C 和 4D 是根据本发明实施例的连续葡萄糖监控系统 31 的电路图。

【0026】稳压器 33 跟踪参考电极 19 的电势 REF，并且维持参考电极 19 与工作电极 15 和 17 之间的恒定电压。稳压器 33 接收来自工作电极 15 的输出信号 WE1 和来自工作电极 17 的输出信号 WE2。在调制过这些信号后，稳压器 33 可以将 WE1 和 WE2 输出到低通滤波器 39。稳压器 33 也可以输出反电极 21 和参考电极 19 之间的电压电势 VBIAS 34 给低通滤波器 39。

【0027】参考图 4A，生物传感器 13 显示在图的左上端，其经由输入端 EM11 至 EM16 与稳压器 33 耦合。图中显示了分别连接到反电极 21、参考电极 19、工作电极 15 和工作电极 17 的输入端 EM11、EM12、EM13 和 EM14 的信号线路。输入端 EM15 的信号线路连接到来自热敏电阻器 35 的第一输出端，并且输入端 EM16 的信号线路连接到来自热敏电阻器 35 的第二输出端。为了方便起见，热敏电阻器 35 输出端被显示为源自传感器块 13，该传感器块 13 在本图中表示局部接点。举例来说，热敏电阻器 35 可以与静脉导管内的生物传感器 13 集成或者安装在所述生物传感器 13 附近，这样就可以容易地在同一个连接器处终止热敏电阻器 35 和传感器导线。在另一个实施例中，热敏电阻器 35 和传感器导线可以终止在分离的位置。

【0028】稳压器 33 可以包括控制放大器 U2，例如德州仪器有限公司的 OPA129。所述控制放大器用于感测参考电极 19 至输入端 EM12 间的电压。该控制放大器 U2 可以具有低噪声（在 10kHz 下大约为 $15\text{nV}/\sqrt{\text{Hz}}$ ）、偏移（最大值约为 $5\mu\text{V}$ ）、漂移（最大值约为 $0.04\mu\text{V}$ ）和低输入偏置电流（最大值约为 20fA ）。控制放大器 U2 可以为反电极 21 提供电流来平衡被工作电极 15 和 17 汲取的电流。控制放大器 U2 的反相输入端可以连接到参考电极 19 并且优选地可能不会汲取来自参考电极 19 的任何显著的电流。在一个实施例中，反电极 21 的电势可以关于参考电极 19 被保持在约 -600mV 和约 -800mV 之间。控制放大器 U2 优选地应该输出足够的电压摆幅来驱动反电极 21 达到生物传感器 13 要求的期望电势和通过电流。稳压器 33 可以基于 R2、R3 和 C4 来实现电路稳定性并减小噪声，尽管对于特定的运算放大器，电容

器 C4 可能并不必要。电阻器 RMOD1 可以耦合于反电极 21 和控制放大器 U2 的输出端之间，以用于分流通过反电极 21 的返回电流。

【0029】稳压器 33 可以进一步包括两个电流-电压 (I/V) 测量电路，以用于传输和控制分别来自工作电极 15 和工作电极 17 并通过输入端 EM12 和 EM13 的输出信号。每个 I/V 测量电路相似地工作，并且可以包括单级运算放大器 U3C 或 U6C，例如 TLC2264 型。运算放大器 U3C 或 U6C 可以使用在跨导构造中。在 U3C 测量电路中，工作电极 15 感测的电流反映在反馈电阻器 R11，R52 和 R53 两端。在 U6C 测量电路中，工作电极 17 中感测的电流反映在反馈电阻器 R20，R54 和 R55 两端。运算放大器 U3C 或 U6C 可以生成关于虚拟接地的输出电压。运算放大器 U3C 或 U6C 的输入偏移电压被加到传感器偏置电压上，以此使得运算放大器 U3C 或 U6C 的输入偏移可以保持在最小值。

【0030】工作电极 15 和工作电极 17 的 I/V 测量电路还可以使用分别与运算放大器 U3C 和 U6C 的反相输入端串联的负载电阻器 R10 和 R19。负载电阻器 R10 和 R19 的电阻可以被选择以实现响应时间和噪声抑制之间的折衷。因为 I/V 测量电路影响均方根 (rms) 噪声和响应时间，所以响应时间随着负载电阻器 R10 和 R19 的值的增大而线性增大，同时噪声随着电阻的增大而快速减小。在一个实施例中，每个负载电阻器 R10 和 R19 均可以具有约 100 欧姆的电阻。除了负载电阻器 R10 和 R19 以外，I/V 放大器也可以包含电容器 C10 和 C19，以降低高频噪声。

【0031】此外，每个稳压器 33 的 I/V 放大器都可以包括双列直插式封装 (DIP) 开关 S1 或 S2。每个 DIP 开关 S1 和 S2 都可以具有硬件可编程增益选择。开关 S1 和 S2 可以用于按比例缩放分别来自工作电极 15 和工作电极 17 的输入电流。对于运算放大器 U3C，增益是 RMOD2 和所选择的一个或多个电阻器 R11、R52 和 R53 的并联组合的函数。对于运算放大器 U6C，增益是 RMOD3 和所选择的一个或多个电阻器 R20、R54 和 R55 的并联组合的函数。以下的表 1 示例性地说明了可使用开关 S1 和 S2 的不同构造获得的电压增益。

【0032】

开关位置 (S1 和 S2)			I/V 输出 (U3C, U6C) V/nA	A/D 输入端电压
开启	开启	开启	+4.9 V	+4.9 V
开启	开启	关闭	10 mV (1-20 nA 量程)	200 mV
开启	关闭	开启	6.65 mV (1-30 nA 量程)	133 mV
关闭	开启	开启	5 mV (1-40 nA 量程)	100 mV

表 1: 示例性电压增益

【0033】如表 1 所示，除满量程设置之外，可以得到三个增益量程设置。这些设置可以被选择为相应于 ADC 41 的输入额定值。

【0034】稳压器 33 或者耦合到稳压器 33 的电路可以进一步包括数模转换器 (DAC) 42，该数模转换器使得程序员经由数字输入端选择参考电极 19 和反电极 21 之间的偏置电压 V_{BIAS} 。来自 DAC 42 的模拟输出可以通过缓冲放大器 U5B 级联并且被提供到放大器 U5A 的同相输入端。在一个实施例中，放大器 U5A 可以是 TLC2264 型运算放大器。放大器 U5A 的输出在 $\pm 5VDC$ 之间可以是双极性的，以此来确立生物传感器 13 的可编程偏置电压 V_{BIAS} 。偏置电压 V_{BIAS} 是反电极 21 和参考电极 19 之间的电压。电阻器 R13 和 R14 可以被选择以确立放大器 U5A 的期望增益，并且电容器 C13、C17 和 C20 可以被选择以用于滤波噪声。

【0035】稳压器 33 或者耦合到稳压器 33 的电路也可以确立用于连续葡萄糖监控系统 31 的控制电路的其他位置的参考电压 40 (V_{REF})。在一个实施例中，可以利用电压参考设备 U15 确立 V_{REF} 40，该电压参考设备可以是集成电路，例如 AD580M 型模拟设备。在另一个实施例中，参考电压 40 可以被确立为大约 +2.5 VDC。所述参考电压 40 可以由结合了电阻器 R32 和电容器 C29、C30 和 C31 的放大器 U5D 缓冲

和滤波。在一个实施例中，放大器 U5D 可以是 TLC2264 型设备。

【0036】现在参考图 4B，描述了低通滤波器 39。所述低通滤波器 39 可以提供用于自稳压器 33 接收的每个信号 CE-REF、WE1 和 WE2 的二级放大器电路。在一个实施例中，可以为每个信号提供 1Hz 的贝塞尔（Bessel）多极低通滤波器。例如，放大器 U2 的输出信号 CE_REF 可以与第一级放大器 U1A 和第二级放大器 U1B 级联。与电阻器 R6 和电容器 C5 结合的放大器 U1A 可以提供单个或多个极点。利用结合 R1，R4，R5，C1 和 C6 的放大器 U1B 可以形成额外的一个或多个极点。如果必要的话也可以加入例如 C3 和 C9 等电容器，以从 +/-5VDC 电源中滤波噪声。类似的低通滤波器也可以被用在信号 WE1 和 WE2。例如，放大器 U3B 可以与放大器 U3A 级联以滤波 WE1。与例如 R8，R9，R15，R16，C14 和 C15 等组件结合的放大器 U3B 可以提供一个或多个极点，并且与例如 R17，R18，C11，C12，C16 和 C18 结合的放大器 U3A 可以提供额外的一个或多个极点。类似地，放大器 U6B 可以与放大器 U6A 级联以滤波 WE2。与例如 R22，R23，R30，R31，C24 和 C25 等组件结合的放大器 U6B 可以提供第一极点，并且与例如 R24，R25，C21，C22 和 C23 等组件结合的放大器 U6A 可以提供额外的一个或多个极点。额外的类似的滤波器（未显示）可以被添加以滤波自 R/V 转换器 37 接收的信号 Vt。在低通滤波器 39 滤波掉高频噪声后，信号 CE_REF，WE1 和 WE2 可以被传递到多路复用器 44。

【0037】参考图 4C，描述了包括温度传感器 35 和 R/V 转换器 37 的温度感测电路。R/V 转换器 37 在终端 THER_IN1 和 THER_IN2 接收来自温度传感器 35 的输入。这两个终端分别相应于连接到温度传感器 35 两端的图 4A 中的输入端 EM15 和 EM16。在一个实施例中，温度传感器 35 可以是热电偶。在另一个实施例中，温度传感器 35 可以是诸如热敏电阻器或电阻式温度检测器（RTD）的设备，该设备具有取决于电阻的温度。下文中，仅仅为了说明目的，将采用热敏电阻器作为温度传感器 35 来描述连续葡萄糖监控系统 31。

【0038】因为化学反应速率（包括葡萄糖氧化速率）通常受温度的影响，所以温度传感器 35 可以用于在与工作电极 15 和 17 所处环境相同的环境中监控温度。在一个实施例中，连续葡萄糖监控系统 31 可以在

约 15°C 和约 45°C 之间的温度范围内工作。为了在静脉内应用时的连续监控，工作温度范围期望在正常体温的小范围内。因此应该被选择的热敏电阻器 35 可以工作在这样的期望范围内，并且其尺寸可以被设计成能够紧靠生物传感器 13 安装。在一个实施例中，热敏电阻器 35 可以被安装在容纳生物传感器 13 的相同探针或导管中。

【0039】热敏电阻器 35 可以被隔离以防止来自其他传感器或设备的能够影响其温度读数的干扰。如图 4C 所示，热敏电阻器 35 的隔离可以通过在 R/V 转换器 37 中的输入端 THER_IN2 包括低通滤波器 36 来实现。在一个实施例中，低通滤波器 36 可以包括简单的 R-C 电路，所述 R-C 电路将输入端 THER_IN2 耦合到信号接地。举例来说，滤波器 36 可以由电阻器 R51 与例如电容器 C67 和 C68 的电容并联形成。

【0040】对于安装在静脉内位置中的热敏电阻器 35，其电阻随着病人体温的变化而变化。R/V 转换器 37 可以被提供以将电阻的这种变化转换成电压信号 V_t 。因此，电压信号 V_t 代表了生物传感器 13 的温度。接着，电压信号 V_t 可以被输出到低通滤波器 39，并用于连续葡萄糖监控系统 31 其他部分中的温度补偿。

【0041】在一个实施例中，热敏电阻器 35 可以被选择为具有以下规范：

$$R_{th} = R_o e^{\beta \left[\frac{1}{T} - \frac{1}{T_o} \right]} \quad (1)$$

其中，

R_{th} 是热敏电阻器在温度 T 时的电阻；

R_o 是热敏电阻器在温度 T_o 时的电阻；

$\beta = 3500^\circ\text{K} \pm 5\%$ ；

$T_o = 310.15^\circ\text{K}$ ；并且

T 是以 K 为单位的血液温度

【0042】参考电阻 R_s 被选择为满足：

$$\frac{R_{th}}{R_s} = 1.4308 + /- 0.010507 \quad (2)$$

【0043】为了确定病人的血液温度，公式（1）可被改写为：

$$\text{【0044】 } T = T_o \frac{\beta}{T_o \ln\left(\frac{R_{th}}{R_o}\right) + \beta} \quad (3)$$

【0045】为了根据温度补偿来自生物传感器 13 的输出，热敏电阻器 35 的电阻 R_0 可以被转换成电压信号 V_t 。为了实现这种转换，R/V 转换器 37 可以提供电流源 38 以使固定的电流流经热敏电阻器 35。用于所述电流源 38 的电路的一个实施例显示在图 4C 的上端，并且包括设备 Q1 和 Q1 左侧的所有组件。

【0046】在一个实施例中，电流源 38 可以提供通过 Q1 的期望电流。在一个实施例中，通过 Q1 的源电流可以介于约 $5\mu A$ 和约 $15\mu A$ 之间。Q1 可以是例如型号为 SST201 的结型场效应晶体管（JFET）。为了控制 JFET，运算放大器 U7A 的输出可以被用来驱动 Q1 的栅极。如果必要的话，电压 V_{REF} 可以被分压以便在放大器 U7A 的同相输入端提供大约 +2VDC 的电压。举例来说， V_{REF} 和放大器 U7A 之间可以形成由电阻器 R37 和 R38 构成的电压分配器。放大器 U7A 可以构造成积分器，如图所示，通过包括在输出端和同相输入端之间的反馈路径上的电容器 C45 和在自 Q1 的漏极到反相输入端的反馈路径上的电阻器 R34 来维持 Q1 的漏极电压在大约 +2V。可以按需要包括诸如 R36, C34, C42, C43 和 C44 的组件以用于滤波和稳定性。

【0047】置于 Q1 的漏极和 +2.5V 的 V_{REF} 之间的电阻器 R33 可以被选择以确立具有期望值的 Q1 的源电流。在一个实施例中，为了满足医疗设备标准，例如 IEC 60601-1，源电流可以维持在约 $9.8\mu A$ 。在一个实施例中，热敏电阻器 35 根据所述标准分类为 CF 型设备（即与人类心脏物理接触的设备），并且对电流泄漏具有限制，在常规工作情况下，电流泄漏被设置在 $10\mu A$ ，在单个故障情况下，电流泄漏被设置在 $50\mu A$ 。电阻器 R33 和其他组成电流源 38 的组件的选择可以因此取决于连续葡萄糖监控系统 31 的期望的终端用户应用。

【0048】一个或多个电压信号 V_t 可以通过设置与热敏电阻器 35 串联的一个或多个参考电阻器 R39 和 R43 以承载 Q1 的源电流而自热敏电阻器 35 获得。由流过这个串联电阻的 Q1 的源电流产生的电压信号可以使用电容器 C54 和电容器 C63 滤波电磁干扰 (EMI)。所述电压信号可以进一步通过由 R40 和 C55 以及 R46 和 C64 形成的无源信号极点滤波。在一个实施例中, 这些极点可以被确立以提供约 30Hz 的分频频率。这些无源滤波器保护放大器 U11A, U11B 和 U11C 免受静电放电 (ESD)。

【0049】在一个实施例中, 放大器 U11A, U11B 和 U11C 可以是 TLC2264 型设备, 该设备被选择为低噪声 (在频率=1Hz 时噪声为 $12\text{nV}/\sqrt{\text{Hz}}$)、最大偏移约为 $5\mu\text{V}$, 最大漂移约为 $0.04\mu\text{V}$ 并且最大输入偏置电流约为 1pA 。放大器 U11A 可以形成低通滤波器, 并且为电阻器 R43 传输热敏电阻器参考电压 V_{t1} 。放大器 U11B 也可以形成低通滤波器, 并且为热敏电阻器 35 传输热敏电阻器输入电压 V_{t2} , 该输入电压 V_{t2} 代表了感测到的温度。在一个实施例中, 放大器 U11A 或 U11B 的作用可以如同二阶巴特沃斯滤波器, 该二阶巴特沃斯滤波器在约 $5.0\text{Hz} \pm 0.6\text{Hz}$ 时具有 -3dB 点以用于抗混叠。例如 R41, R42, R44, R45, C49, C56, C57 和 C58 的组件可以为此目的构造。放大器 U11C 可以作为缓冲放大器被设置在放大器 U11B 的输入端。

【0050】从 R/V 转换器 37 输出的第一和第二电压信号 V_t 之后可以由低通滤波器 39 接收以便额外的调制。在一个实施例中, 低通滤波器 39 可以为信号 V_t 提供四阶 5Hz 巴特沃斯滤波器。该巴特沃斯滤波器可以加倍为抗混叠滤波器以在大约 5.0Hz、-3dB 点时产生四阶响应, 并且具有约 20 (也就是 26dB) 的增益, 以此提供每 1.0nA 约 100mV 至 200mV 的输出。

【0051】由低通滤波器 39 滤波的来自生物传感器 13 和热敏电阻器 35 的信号之后可以输出到多路复用器 44。如图 4D 所示, 多路复用器 44 可以接收信号 CE_REF, WE1, WE2, VREF 和两个 V_t 信号 (V_{t1} 和 V_{t2}), 并且将其组合成单个信号以传输给 ADC 41。缓冲放大器 U11 可以连同如 R47 和 C50 等滤波组件一起被提供在这种传输路径中。

【0052】在一个实施例中, 多路复用器 44 可以是 8 通道模拟多路复用

器，例如 Maxim 公司的 DG508A 型 CMOS 单片机。通道选择可以由 PIC 控制器 43 经由 ADC 41 的输出位 P0, P1 和 P2 控制。表 2 举例说明了多路复用器 44 的通道选择。

【0053】ADC 41 将模拟信号转换成离散的数字数据。ADC 41 可以具有 n 个输出位（例如 P0-P2）以用于在 2ⁿ 通道多路复用器 44 上选择模拟输入信号。在一个实施例中，ADC 41 可以是 Maxim 的 MAX1133BCAP 型设备，该设备具有 16 位逐次逼近的双极型输入端、单个 +5V DC 电源和在 200kSPS 时约 40mW 的低额定功率。ADC 41 可以具有可用作缓冲器的内部 4.096V_{REF}。ADC 41 可以与串行外围设备接口（SPI）、队列串行外围设备接口（QSPI）、微丝或者其他串行数据链路兼容。在一个实施例中，ADC 41 可以具有下列输入通道：偏置电压输出端（CE_REF）、工作电极（WE1）、工作电极（WE2）、DAC 转换器电压（DAC_BIAS）、热敏电阻器参考电压（Vt1）、热敏电阻器输入电压（Vt2）、参考电压（2.5VREF）和模拟接地（ISOGND）。

【0054】

表 2：示例性的多路复用器通道选择

P2	P1	P0	多路通道	模拟输入端描述
0	0	0	0	参考电极 19 控制电压
0	0	1	1	工作电极 15 电流到电压
0	1	0	2	工作电极 17 电流到电压
0	1	1	3	控制& 参考偏置电压
1	0	0	4	热敏电阻器参考电压 Vt1
1	0	1	5	热敏电阻器输入电压 Vt2
1	1	0	6	2.5 V _{REF} 电压
1	1	1	7	ISOGND 电压

【0055】来自 ADC 41 的数字数据可以被传输到 PIC 控制器 43。PIC 控制器 43 可以是可编程微处理器或者微控制器，所述微处理器或者微控制器能够下载和运行软件，该软件用于精确计算生物传感器 13 感测到的分析物水平。PIC 控制器 43 可以构造为接收数字数据并且通过运行包含在积分存储器里的一个或多个算法可以基于表示 CE_REF, WE1, WE2, DAC_BIAS 和 2.5VREF 的一个或多个数字信号来计算血液中的分析物（如葡萄糖）水平。PIC 控制器 43 也可基于一个或多个

前述数字信号和/或数字信号 V_{t1} 和/或 V_{t2} 运行温度校正算法。PIC 控制器 43 可以基于温度校正算法的结果获得分析物水平的温度校正值。在一个实施例中，PIC 控制器 43 可以是微芯科技（Microchip Technology）的 PIC18F2520 型 28 引脚加强型快闪微控制器，其具有 10 位 A/D 和纳瓦（nano-Watt）技术， $32k \times 8$ 闪存，1536 字节的 SRAM 数据存储器 and 256 字节的 EEPROM。

【0056】PIC 控制器 43 的输入时钟可以由与时钟输入引脚耦合的晶体振荡器 Y1 提供。在一个实施例中，振荡器 Y1 可以是 CTS 公司的振荡器，其振荡频率在 4MHz，0.005%或 ± 50 ppm。Y1 可以使用电容器 C65 和 C66 滤波。PIC 控制器 43 可以进一步包括开漏输出端 U14，例如，构造为具有上拉电阻器 R50 的 Maxim 生产的 MAX6328UR 型设备提供系统上电重置（RESET）输入到 PIC 控制器 43。在一个实施例中，上拉电阻器 R50 可以具有的阻值约为 $10k\Omega$ 。电容器 C69 和 C70 的容量可以被适当地设计以便减小噪声。

【0057】在一个实施例中，PIC 控制器 43 和 ADC 41 之间的数据传输可以经由引脚 SHDN，RST，ECONV，SDI，SDO，SCLK 和 CS 实现，如图所示。电连接器 J2，例如 ICP 模块 5 引脚连接器，可以用来将 PIC 控制器 43 的 PGD 引脚和 PGC 引脚耦合到漏极输出端 U14。连接器 J2 可以提供路径，以将期望的软件下载到 PIC 控制器 43 的集成存储器中，例如闪存。

【0058】PIC 控制器 43 可以将其结果通过光学隔离器 46 和 USB 串行端口 45 输出给 CPU 47。光学隔离器 46 可以在保持电隔离的同时利用光传输短路径在 PIC 控制器 43 和串行 USB 转换器 45 之间传输数据信号。在一个实施例中，光学隔离器 46 可以是模拟设备模块 ADuM1201 双通道数字隔离器。光学隔离器 46 可以包括高速 CMOS 和单片机变压器技术，用以提供加强的性能特征。光学隔离器 46 能为 PIC 控制器 43 和串行 USB 转换器 45 之间的串行通信提供最大为 6000VDC 的隔离电压。可以加入滤波器电容器 C61 和 C62 以用于+5VDC 输入时的额外的噪声抑制。可以自 DC/DC 转换器 49 的隔离输出端提供+5VDC 电力给电容器 C61。可以经由 CPU 47 自 USB 接口提供+5VDC 电力给电容器 C62。除了这些特性以外，隔离空间 51 可以被确立为（例如在包含隔

离的电子组件的电路板上) 介于约 0.3 英寸和约 1.0 英寸之间, 以便为光学隔离器 46 的“隔离”侧上的电磁隔离电路组件提供与“非隔离”侧上的电路组件的物理分离。隔离在“隔离”侧和“非隔离”侧上的组件通过隔离空间 51 显示在图 3 上, 并且通过虚线显示在图 4D 上。在一个实施例中, 隔离空间可以是 0.6 英寸。

【0059】通常来说, 隔离设备或者隔离装置阻止来自电路隔离侧外部的噪声干扰在所述电路的隔离侧内感测或处理的信号。噪声可以包括可以在电路的隔离侧中感应或传输的任何类型的电、磁、射频或背景噪声。在一个实施例中, 隔离设备在用于感测和信号处理的隔离感测电路与用于供电和显示的非隔离计算电路之间提供 EMI 隔离。所述隔离设备可以包括一个或多个光学隔离器 46、DC/DC 转换器 49、隔离空间 51 和遍布在连续葡萄糖监控系统 31 中使用的多个电子滤波器或接地方式中的一个或多个。

【0060】串行 USB 转换器 45 可以将通过光学隔离器 46 接收的串行输出转换到 USB 通信接口, 从而便利从 PIC 控制器 43 的输出与 CPU 47 的耦合。在一个实施例中, 串行 USB 转换器 45 可以是 FTDI 模块 DLPUSB232M UART 接口模块。转换后的 USB 信号之后可以通过 USB 端口传输到 CPU 47 以便存储、打印或显示。串行 USB 转换器 45 也可以提供+5VDC 电源, 该电源可以通过隔离 DC/DC 转换器 49 隔离以用于稳压器 33 和电路的隔离侧上的其他电子组件。

【0061】CPU 47 可以配置有软件, 以用于在显示单元 50 上以期望的图形格式显示分析物水平。CPU 47 可以是任何商用计算机, 例如个人计算机或者运行在例如 Windows、Unix 或 Linux 平台上的其他笔记本电脑或者台式计算机。在一个实施例中, CPU 47 可以是抗震笔记本电脑。在另一个实施例中, CPU 47 显示在显示单元 50 上的图形可以显示出表示感兴趣的分析物的实时测量的数值, 并且同样可以显示出感兴趣的分析物的历史趋势, 以此来最好地告知在场的健康护理专业人员。实时测量可以连续更新或者周期性更新。历史趋势可以显示出分析物水平随时间的变化, 例如, 诸如血液葡萄糖浓度的分析物水平在一小时或几小时、一天或几天中的变化。

【0062】CPU 47 可以给隔离 DC/DC 转换器 49 提供电力, 并且也可以

为显示单元 50 提供电力。CPU 47 可以从电池组或者标准墙壁插座（例如 120VAC）获取电力并且可以包括内置 AC/DC 转换器、电池充电器和类似的电源电路。如图 3 所示，隔离 DC/DC 转换器 49 可以经由标记为 NON-ISOLATED PWS IN 的总线从 CPU 47 获取 DC 电力。在一个实施例中，所述 DC 电力可以是例如经由 RS232/USB 转换器（未显示）提供的+5VDC，500mA，+/-5%电源。该+5VDC 电源可以在隔离 DC/DC 转换器 47 的非隔离侧使用例如 C37 和 C38 等电容器滤波。

【0063】隔离 DC/DC 转换器 47 将非隔离的+5VDC 电力转换为隔离的+5VDC 电力，以输出到标记着 ISOLATED PWS OUT 的总线上。此外，隔离 DC/DC 转换器 47 可以提供物理隔离空间，以此增加对电磁噪声的抗扰度。在一个实施例中，隔离空间可以介于约 0.3 英寸和约 1.0 英寸之间。在另一个实施例中，隔离空间可以是 8mm。所述隔离 DC/DC 转换器 47 可以是 Transironix 模块 TVF05D05K3 双+/-5V 输出，600mA，6000VDC 隔离的稳压 DC/DC 转换器。双输出+5V 和-5V 可以通过公共端分离，并且使用在+5V 和公共端之间的电容器 C33 和 C36 以及使用在-5V 和公共端之间的电容器 C40 和 C41 滤波。可以提供其他高阶滤波以产生多个模拟和数字 5V 输出并且降低可以在电路的隔离侧上由组件的数字切换产生的任何噪声，这些组件例如为 ADC 41 和 PIC 控制器 43。举例来说，+5V 和-5V 输出可以通过配置有电容器 C32、C35 和 C39 的电感器 L1、L2、L3 和 L4 滤波。在所示的构造中，这些组件为数字组件提供+5V 隔离电源（+5VD），为模拟组件提供+/-5V 隔离电源（+5VISO 和-5VISO），为模拟组件提供隔离的信号接地。

【0064】在一个实施例中，分析物监控系统的组件可以安装在包含在箱体或法拉第笼（Faraday cage）内的一个或多个印制电路板上。其中包含的组件可以包括一个或多个稳压器 33、R/V 转换器 37、低通滤波器 39、多路复用器 44、ADC 41、PIC 控制器 43、光学隔离器 46、DC/DC 转换器 49 和相关的隔离电路和连接器。在另一个实施例中，相同的板安装组件可以被收容在同样可以包含串行 USB 转换器 45 和 CPU 47 的底板内。

【0065】虽然特定的示例性实施例已经被描述并且显示在附图中，但应该理解的是，这些实施例仅仅用于说明而不是限制本发明，并且由

于除在上述章节中提出的内容外的其他各种改变、组合、删减、修改和置换都是可行的，因此本发明不限于显示和描述的特定结构和配置。本领域技术人员将意识到在不背离本发明的范围和精神的情况下，可以对本发明已经描述的实施例进行各种改造和修改。因此，应当理解在所附权利要求范围内，本发明可以与本文中的具体说明不同的方式实施。

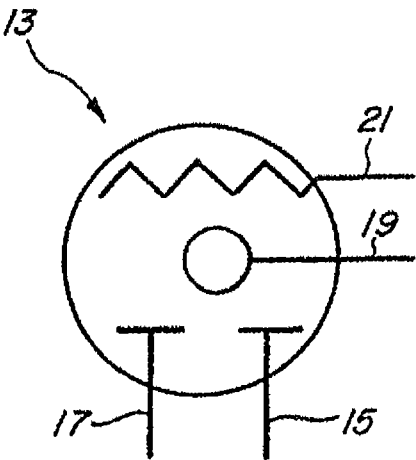


图1

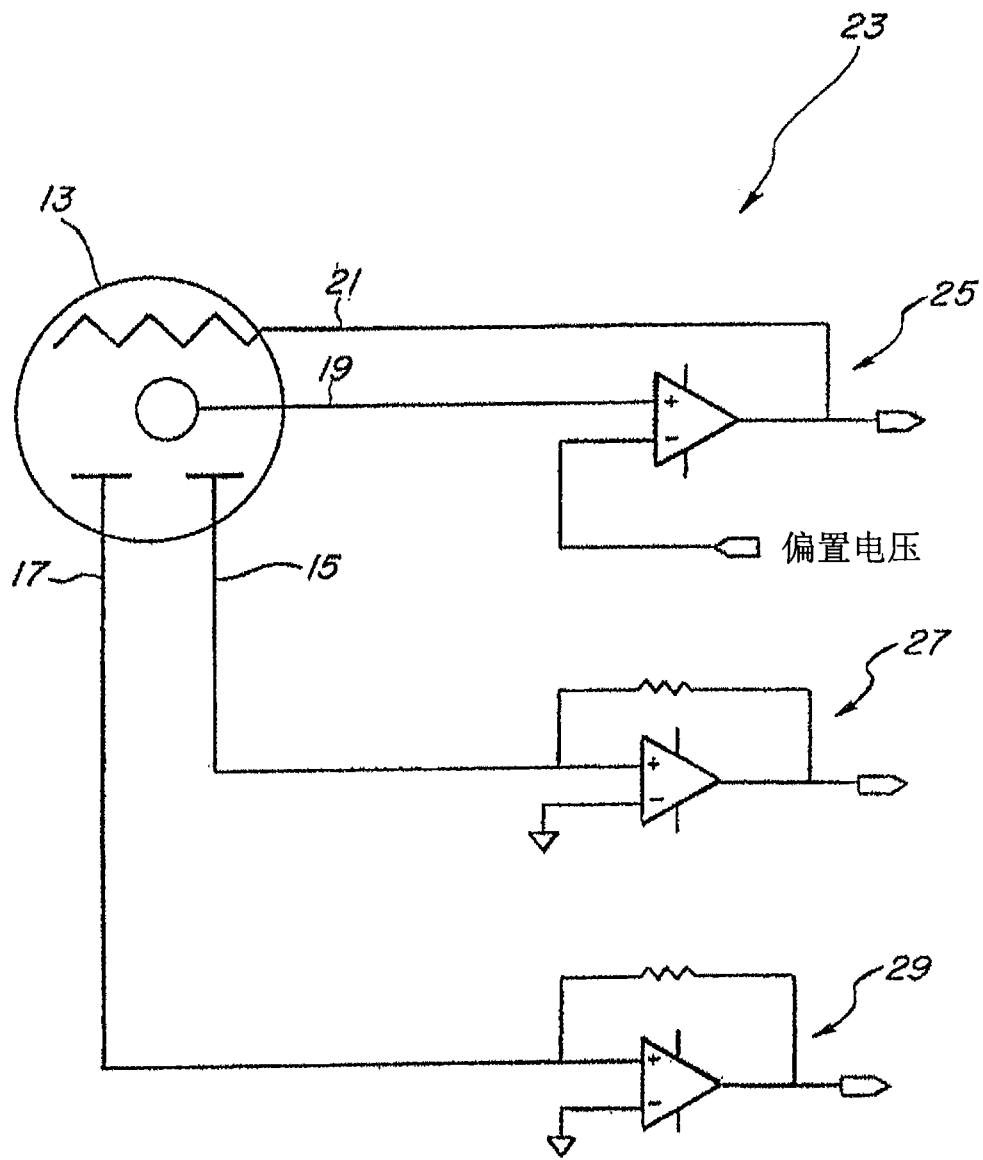


图2

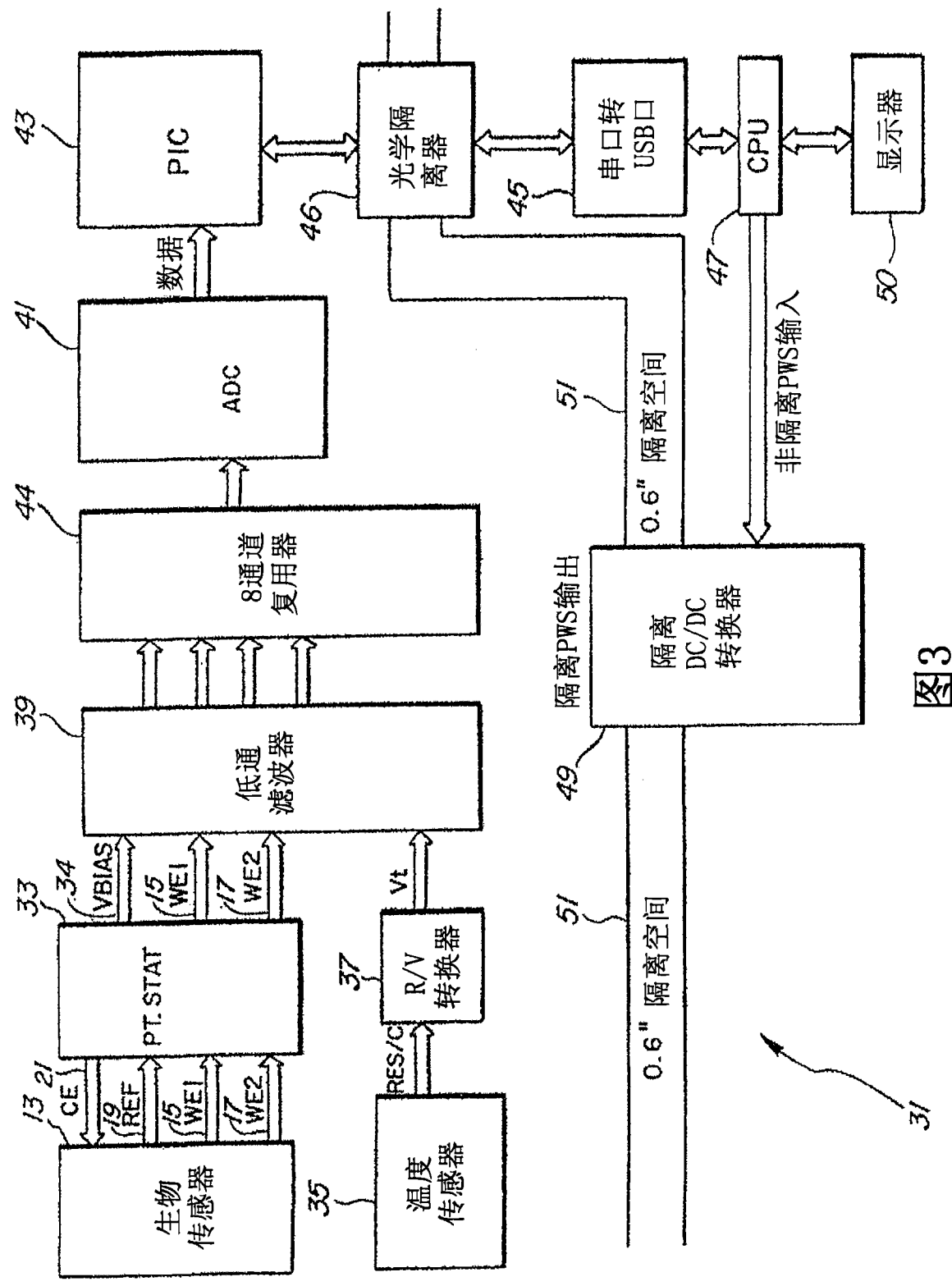


图3

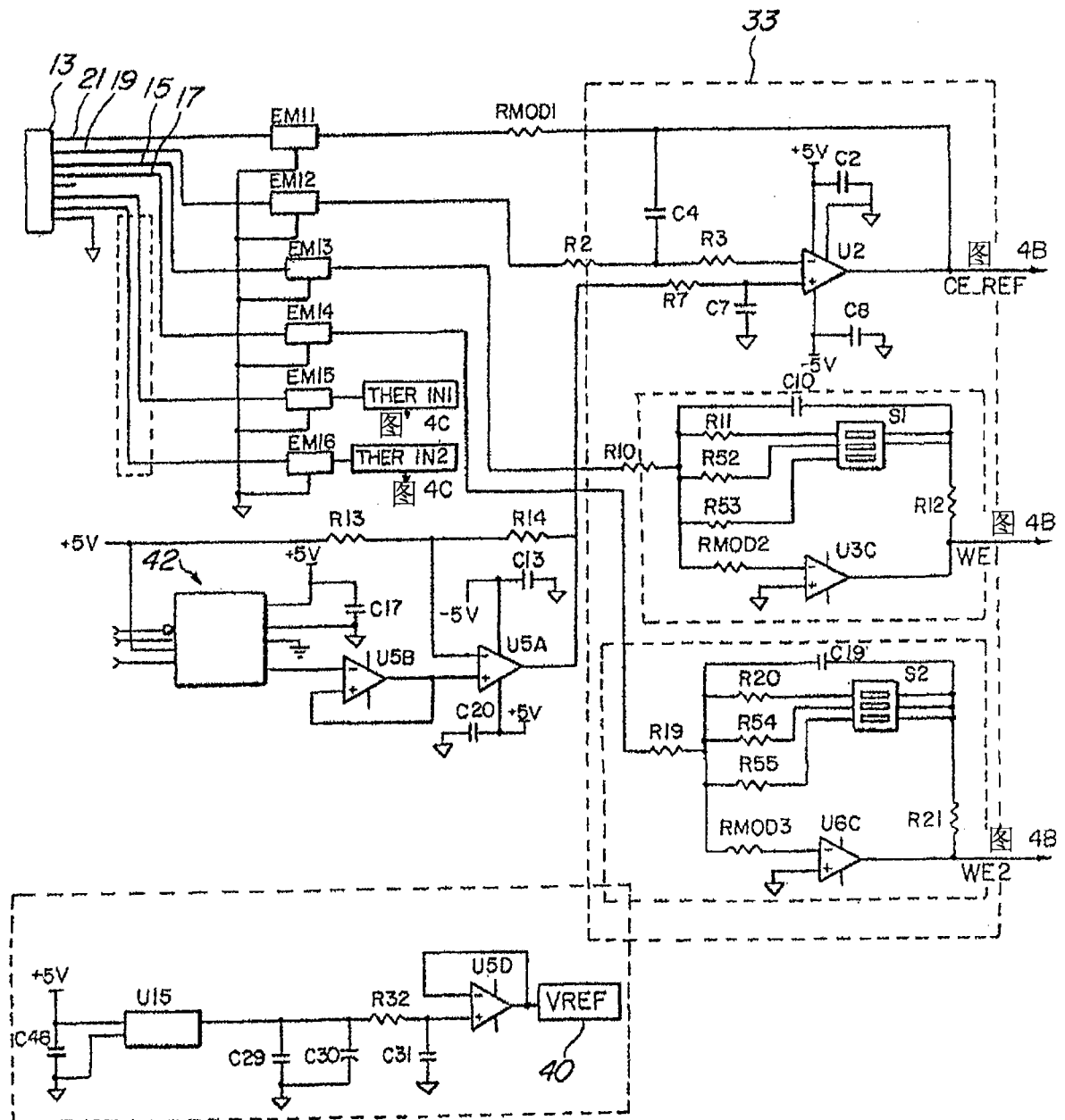


图4A

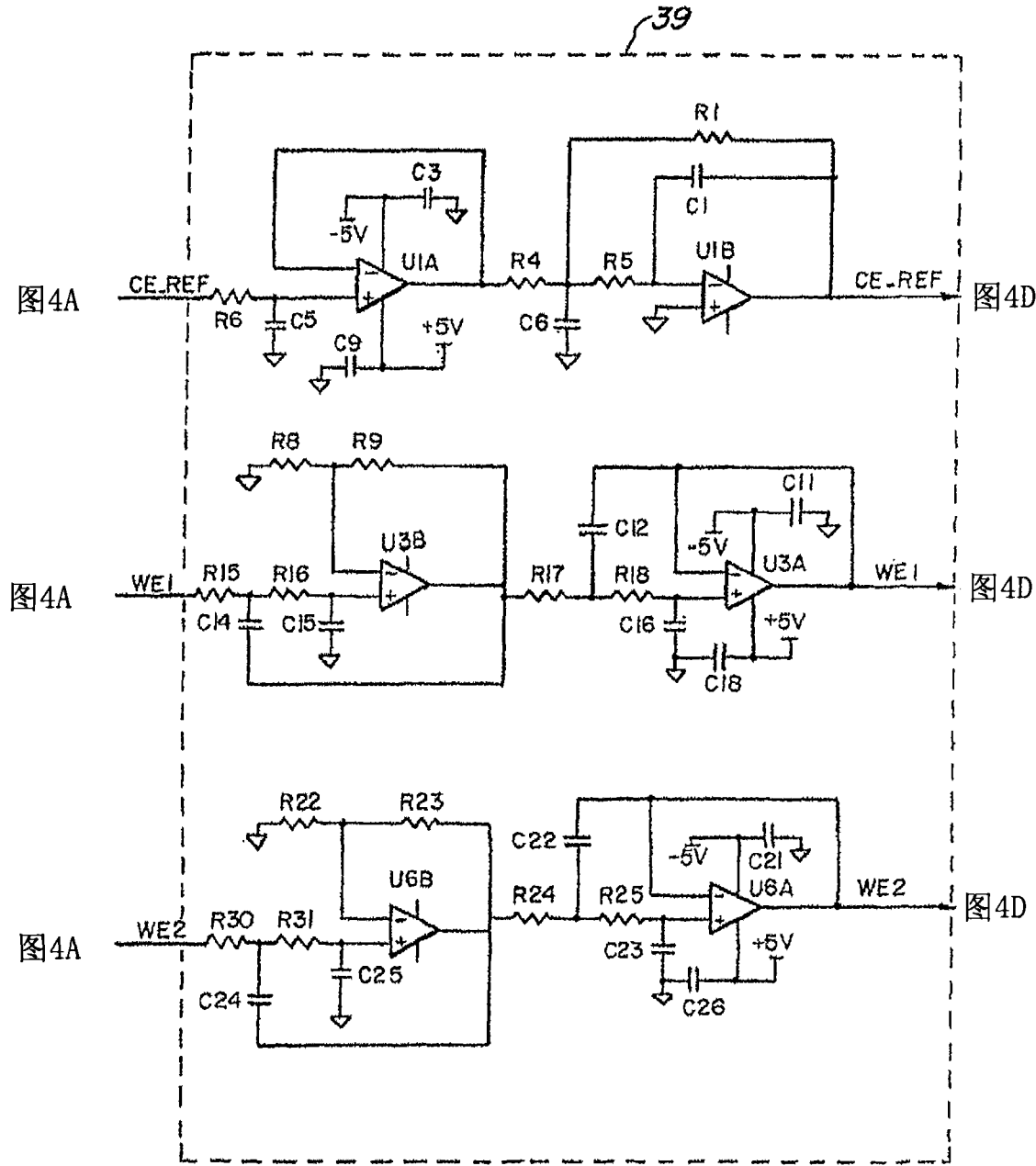


图4B

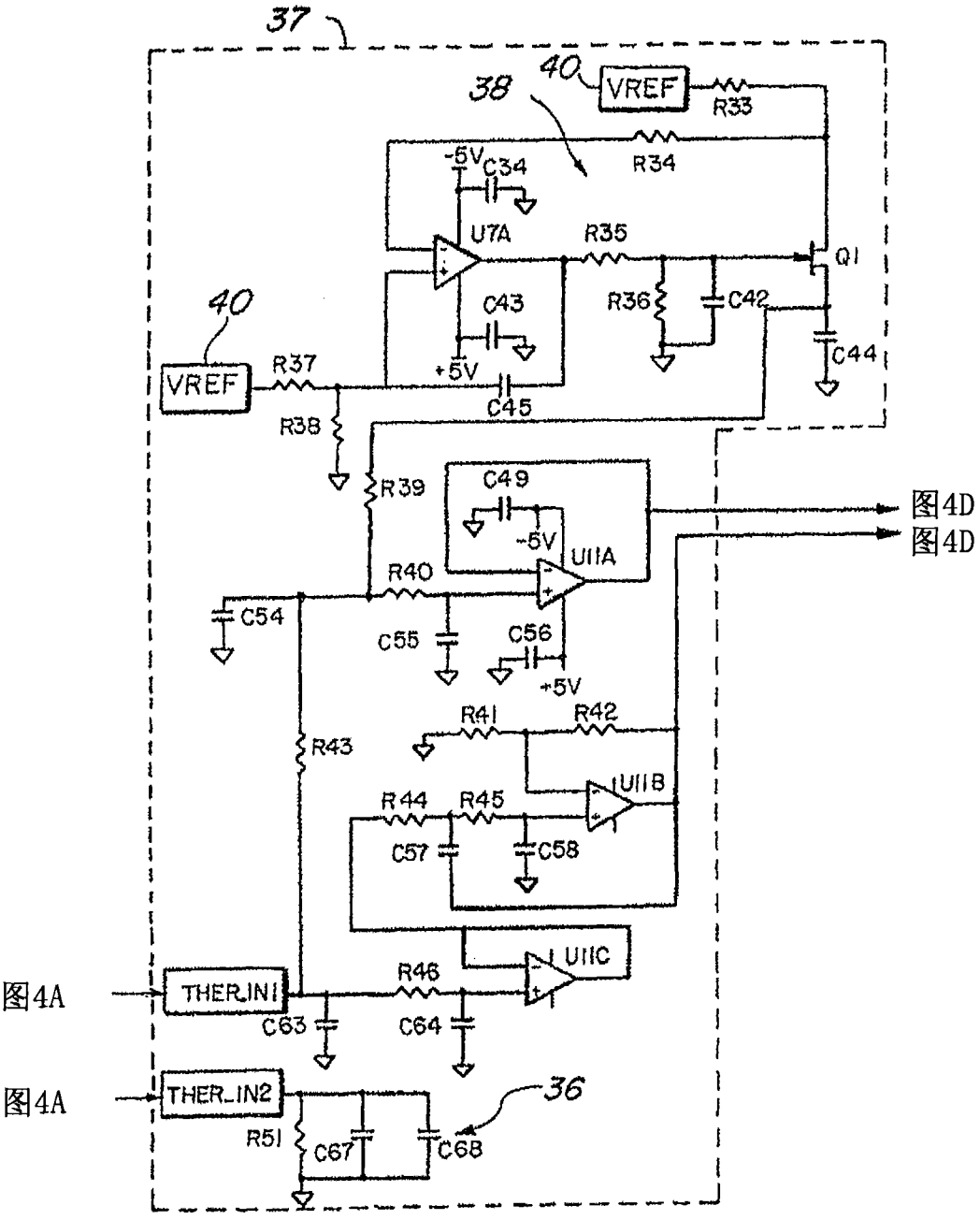


图4C

