



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105241930 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201510616553. 4

(22) 申请日 2015. 09. 24

(71) 申请人 浙江大学

地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路
38 号

(72) 发明人 王酉 戎元臻 李光

(74) 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224

代理人 张勋斌

(51) Int. Cl.

G01N 27/26(2006. 01)

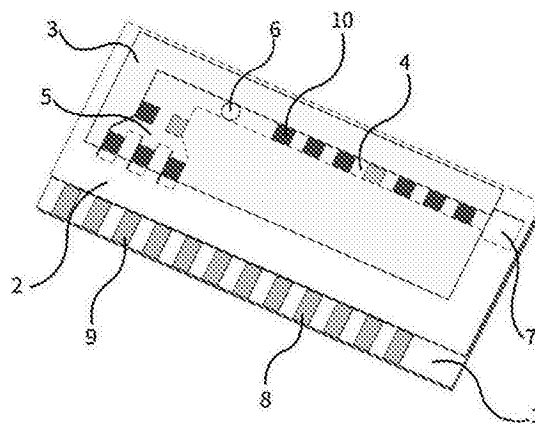
权利要求书1页 说明书5页 附图6页

(54) 发明名称

多参数全固态血液分析传感器

(57) 摘要

本发明公开了一种多参数全固态血液分析传感器,包括位于最下层的聚丙烯材质或聚甲基丙烯酸甲酯材质的传感器阵列、中层的微流沟道和上层的亲水性导流薄膜。下层的传感器阵列上印有由导电碳浆、导电银浆使用丝网印刷技术印制的导电回路,导电回路的一端印有包括钾、钙、钠、氯等血液电解质参数,血红蛋白、乳酸等血液生化参数的全固态敏感膜,另一端为传感器的输出端,即测量仪器的接入端。电位型传感器通道的标定和检测两个过程中由于面对的是完全同一的传感器,使得标定达到极高的准确性,大大提高了检测的精度。上层的亲水性导流薄膜成为液体在沟道中流动的有效动力,从而可以舍弃额外的机电动力结构,使传感器结构简单,微型轻薄,成本低廉。



1. 一种多参数全固态血液分析传感器,包括固定有多个检测电极的传感器阵列、用于注入待测液的注入口、连接所述注入口与检测电极的输液通道以及用于驱动待测液运动的导流薄膜,其特征在于,所述的输液通道包括相对独立的电位型传感器通道和电流型传感器通道;

所述的电位型传感器通道和电流型传感器通道各自配合有独立的注入口和检测电极;

所述的多参数全固态血液分析传感器采用厚膜丝网印刷工艺制备。

2. 根据权利要求1所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,所述的电位型传感器通道和电流型传感器通道开设在同一块绝缘层上;

所述绝缘层位于所述传感器阵列和导流薄膜之间;

所述的导流薄膜为长条型结构,覆盖于所述的输液通道之上,所述输液通道的两端露出,其中注入口为开于薄膜上的圆孔或方孔,露出的两端为待测液的输出口。

3. 根据权利要求2所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,所述的多个检测电极的检测端设置于所述电位型传感器通道或电流型传感器通道的中部,输出端并列设置于所述传感器阵列的一条边上。

4. 根据权利要求2所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,与所述的电位型传感器通道相配合的检测电极包括参比电极和工作电极;

所述的参比电极包括碳电极基底、固态电解质层、参比膜和绝缘层碳电极;

所述的工作电极包括碳电极基底、固态电解质层、离子敏感膜和绝缘层。

5. 根据权利要求2所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,与所述的电流型传感器通道相配合的检测电极包括参比电极、对电极和工作电极;

所述的参比电极为银/氯化银电极;

所述的对电极为碳电极;

所述的工作电极为酶修饰的碳电极。

6. 根据权利要求2所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,所述的绝缘层上设有若干阻挡片,所述的阻挡片伸入所述电流型传感器通道内将所述的检测电极隔开。

7. 根据权利要求1所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,所述的传感器阵列的材质为聚丙烯材质或聚甲基丙烯酸甲酯材质;

所述的检测电极由导电碳浆或导电银浆通过丝网印刷技术在所述的传感器阵列上印制而成。

8. 根据权利要求7所述的多参数全固态血液分析传感器,其特征在于,检测电极的检测端和输出端之间进一步印制有油性绝缘层。

多参数全固态血液分析传感器

技术领域

[0001] 本发明涉及一种生物传感器,具体涉及一种多参数全固态血液分析传感器。

背景技术

[0002] 随着医学检测技术的不断发展,不同学科技术对医学检测的渗透融合,小型化、自动化、操作更便捷的检测仪器逐渐得以实现,并开始提供越来越为准确的检测结果。技术的发展和临床检测的需要使这一类不同于传统实验室的检测仪器也受到越来越多临床医护人员和病人的欢迎,由此,诞生了一种新的检验模式,POCT。Point-of-Care Testing (POCT),或者说床边检测,使用桌面式或手持式的检测仪器,结合微型化的传感器,目前 POCT 通常用于血液生化指标的检测,如血液电解质浓度,血液生化参数等,越来越广泛地应用于医院急诊室,病房内,乃至野外急救下的应用场景。

[0003] 应用在 POCT 中的传感器检测技术,通常有光学传感器和电化学传感器两大类,电化学传感器由于其设备简单、成本低廉、操作简单的优势,正在应用中占有更大的比例和更快的发展速度。

[0004] 目前市场上主要的 POCT 产品,美国 i-STAT 公司的生产的手持式血气电解质分析仪使用的传感器采用水凝胶作为内充电解质,传感器本身也需使用流体控制机械结构,需要使用微型的泵、阀等结构,整体结构较为复杂。

[0005] 另专利号 ZL200710069780 的专利文献公开了一种双通道自校准多参数快速全血生化分析传感器,该技术方案的不足之处在于:

[0006] (1) 将酶电极与离子选择性电极放置在同一通道中,酶电极与酶电极之间可能产生干扰,酶电极的反应对溶液成分造成影响,影响离子选择性电极的工作;

[0007] (2) 使用同一批的两个电极进行标定,其准确程度将低于使用同一电极进行标定和测量两项工作。

发明内容

[0008] 本发明提供了一种多参数全固态血液分析传感器,该多参数全固态血液分析传感器能够有效地避免不同电极之间的干扰,可以同时快速并且准确滴检测血液中的多种电解质参数。

[0009] 一种多参数全固态血液分析传感器,包括固定有多个检测电极的传感器阵列、用于注入待测液的注入口、连接所述注入口与检测电极的输液通道以及用于驱动待测液运动的导流薄膜,所述的输液通道包括相对独立的电位型传感器通道和电流型传感器通道;

[0010] 所述的电位型传感器通道和电流型传感器通道共享注入口,但各自有独立的检测电极;

[0011] 所述的多参数全固态血液分析传感器采用厚膜丝网印刷工艺制备,具有一次性、廉价、适合批量生产的优点。

[0012] 本发明中,在传感器上拥有两个相对独立的检测通道,分别用于电位型检测和电

流型检测,其中,电位型检测电极检测时需要预先进行标定,而电流型检测电极不需要进行标定,分开后两类电极标定和测量时不会相互干扰,可以一次实现多个电解质参数的检测,结果表明同时进行至少 9 种以上的血液检测参数时,准确度仍然较高。

[0013] 作为优选,所述的电位型传感器通道和电流型传感器通道开设在同一块绝缘层上;

[0014] 所述绝缘层位于所述传感器阵列和导流薄膜之间;

[0015] 所述的导流薄膜为长条型结构,覆盖于所述的输液通道之上,所述输液通道的两端露出,其中注入口为开设于薄膜上的圆孔或方孔,露出的两端为待测液的输出口,输出口用于引出检测完成后的待测液。采用该种方式,整个多参数全固态血液分析传感器的体积较小,可以便于携带和测量。所述的导流薄膜为亲水性导流薄膜。

[0016] 所述的多个检测电极的检测端设置于所述电位型传感器通道或电流型传感器通道的中部,输出端并列设置于所述传感器阵列的一条边上。检测端包括可以检测钾、钙、钠、氯等血液电解质参数以及血红蛋白、乳酸等血液生化参数的全固态敏感膜,被绝缘层覆盖后保护起来;输出端并列设置,可以方便地连接于检测仪器上。

[0017] 需要进行标定的电位型传感器通道测量端,其拥有六个及以上的离子选择性电极,可测量钠、钾、钙、氯、碳酸根、酸碱度等血液电解质参数,以及一个与其它测量用的电极相同工艺制作的参比电极,该参比电极可在不同待测液中提供稳定的电位,使用导电碳浆或导电银浆印制的导电通路将电信号引出至输出端。电位型传感器通道内的检测电极一般为双电极系统,作为优选,与所述的电位型传感器通道相配合的检测电极包括参比电极和工作电极;

[0018] 所述的参比电极为碳电极。

[0019] 所述的工作电极包括银/氯化银电极、钾离子选择性电极、钙离子选择性电极、钠离子选择性电极和氢离子选择性电极中的一种或者多种。

[0020] 无需标定的电流型传感器通道测量端,其拥有三个及以上的测量电极,可测量血氧、血红蛋白、乳酸等血液生化参数,一个传递电子的对电极以及一个传统的银/氯化银参比电极,可在溶液中提供稳定的电位。电流型传感器通道内的检测电路一般为三电极系统,作为优选,与所述的电流型传感器通道相配合的检测电极包括参比电极、对电极和工作电极;

[0021] 所述的参比电极为银/氯化银电极;

[0022] 所述的对电极为碳电极;

[0023] 所述的工作电极为酶修饰的碳电极(简称为酶电极)。所述的电流型传感器通道采用了碳电极和银电极相结合的方式进行信号的传输,在反应区域中使用碳电极保证敏感物质为酶类时不会受银电极影响而降低活性,在传输电信号时采用银电极,避免碳电极在较长距离传输时线路上不稳定的高阻抗降低检测仪器读取电流信号的准确性。

[0024] 由于电流型传感器通道内的检测电极会与待测液发生氧化还原反应,为了防止各个检测电极之间的相互干扰,所述的绝缘层上设有若干阻挡片,所述的阻挡片伸入所述电流型传感器通道内将所述的检测电极隔开。

[0025] 作为优选,所述的传感器阵列的材质为聚丙烯材质或聚甲基丙烯酸甲酯材质;

[0026] 所述的检测电极由导电碳浆或导电银浆通过丝网印刷技术在所述的传感器阵列

上印制而成。

[0027] 作为优选,检测电极的检测端和输出端之间进一步印制有油性绝缘层。

[0028] 本发明将至少 9 种血液参数的敏感物质固化于传感器的不同电极上,在单一一片传感器上综合实现了血液电解质和血液生化参数的检测。结合微型的检测仪器,可实现随时随地的快速的多血液参数检测,同时检测包括但不限于钾、钙、钠、氯、氢、碳酸氢根等血液电解质离子,血红蛋白、葡萄糖、乳酸等血液生物物,全面反映患者的生理指标,为医护人员的诊断和施治提供快速可靠的参考,尤其适合于非医院临床实验室的检测场合。

附图说明

[0029] 图 1 为本发明一种多参数全固态血液分析传感器的结构示意图;

[0030] 图 2 为本发明一种多参数全固态血液分析传感器的结构分拆图;

[0031] 图 3 为本发明一种多参数全固态血液分析传感器的电极排布图;

[0032] 图 4 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量钠离子得到的标准曲线图;

[0033] 图 5 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量钾离子得到的标准曲线图;

[0034] 图 6 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量钙离子得到的标准曲线图;

[0035] 图 7 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量氯离子得到的标准曲线图;

[0036] 图 8 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量氢离子得到的标准曲线图;

[0037] 图 9 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量碳酸根离子得到的标准曲线图;

[0038] 图 10 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量葡萄糖得到的标准曲线图;

[0039] 图 11 为实施例 1 得到的多参数全固态血液分析传感器测量乳酸得到的标准曲线图。

具体实施方式

[0040] 下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细说明。

[0041] 如图 1 所示,本发明一种多参数全固态血液分析传感器,包括下层传感器阵列 1、微流沟道层 2、上层亲水性覆膜 3、需标定电位型传感器通道 4、无需标定电流型传感器通道 5、待测液入口 6、待测液出口 7、电位型传感器输出端 8、电流型传感器输出端 9、测量电极阵列 10、绝缘覆盖层 11。

[0042] 如图 2 所示,在下层传感器阵列 1 上印有碳电极和银电极作为电子传递的介质,绝缘覆盖层 11 印制于下层传感器阵列表面,仅留出测量电极阵列 10 与溶液接触的位置和电极与检测仪器的接口 8、9,避免外界环境的干扰。微流沟道层 2 覆盖于印有绝缘层的传感器阵列之上,使测量电极阵列处于一个半封闭的环境中,并分隔出相对独立的需标定电位型

传感器通道 4 和无需标定电流型传感器通道 5 两个反应区域。亲水性覆膜 3 覆盖在微流沟道上,形成半封闭的腔室,并给予待测溶液在腔室中移动的动力。

[0043] 需标定电位型传感器通道 4 包含图 3 所示左侧的 7 个电极,其中银电极 13 可经氯化制成检测氯离子浓度的银/氯化银电极,碳电极 12 可制成与其它测量电极具有相似结构但不添加离子选择性物质,以作为在不同离子浓度待测溶液中提供稳定电位的参比电极。其余碳电极 16 可使用全固态离子选择性电极制备技术形成对特定离子具有良好选择性和检测能力的测量电极,可用于测量钾、钙、钠、氯、氢、碳酸氢根等血液电解质离子的浓度。

[0044] 无需标定的电流型通道传感器通道 5 包含图 3 所示右侧的 5 个电极。其中银电极 15 可经氯化制成用作电化学三电极测量体系中提供稳定电极电位的参比电极。碳电极 14 则作为电化学三电极测量体系中的辅助电极或称对电极使用。其余碳电极 17 则可以固定不同的酶制成对不同血液生物物有不同电流响应的酶修饰的碳电极,可用于测量血红蛋白、葡萄糖、乳酸等血液生物物浓度。

[0045] 由于酶电极或其它在溶液中进行氧化还原反应为原理的电流型传感器在检测时将影响溶液的成分,因此将对溶液成分不产生影响,互相间干扰较小的电位型传感器(以离子选择性电极为主)与上述电流型传感器分置在不同的通道中检测,同时各个电流型通道也布置在相对独立的半封闭腔室中。

[0046] 实施例 1

[0047] 作为一种具体的实施方式,传感器中各个检测电极的配方如下:

[0048] 1、离子选择性电极(钾、钙、钠、pH、碳酸根和参比):

[0049] 在 56.8% -65.9% (w/w) 的增塑剂中依次加入 0.1% -1.2% (w/w) 的阳/阴离子交换剂,1% ~ 5.1% (w/w) 的离子载体和 32.8% ~ 36.9% (w/w) 的 PVC,振荡混合。再加入一定量的四氢呋喃,振荡直至固态物质完全溶解,得到均匀透明澄清的粘稠溶液。PVC 质量为 28mg 时,加入四氢呋喃 300 μ L,得到合适浓度的离子敏感膜液。其中,碳酸根的配方要再加入乙酸乙酯,乙酸乙酯与 THF 的体积比为 3:5。

[0050] 增塑剂为癸二酸二辛酯,阳离子交换剂为四苯硼钠,阴离子交换剂选自三(十二烷基)甲基氯化铵(TDMACL)。具体用量见表 1

[0051] 表 1 各离子膜的具体配方

[0052]

成分质量比	离子载体	四苯硼钠	TDMACL	DOS	PVC
钾离子敏感膜	2.40%	0.50%	/	60.70%	36.40%
钠离子敏感膜	1.00%	0.10%	/	65.90%	33.00%
钙离子敏感膜	1.00%	0.60%	/	65.60%	32.80%
酸碱度敏感膜	1.00%	0.50%	/	65.50%	33.00%
碳酸根敏感膜	5.10%	/	1.20%	56.80%	36.90%
参比电极敏感膜	/	0.60%	0.60%	66.80%	32.00%

[0053] 2、离子选择性电极（氯离子电极）

[0054] 氯离子电极的制备采用银电极作为基底，在 250mmol/L 氯化钾溶液中，采用 220mV 电压对银电极进行氯化 30s，得到银 / 氯化银电极。

[0055] 3、酶电极（葡萄糖电极）：

[0056] 参比电极：Ag/AgCl 电极（经氯化的银电极）

[0057] 工作电极：标准 PBS、50mg/ml 铁氰化钾、5.33mg/ml 葡萄糖氧化酶、0.25% 羧甲基纤维素钠

[0058] 对电极：标准 PBS、50mg/ml 铁氰化钾、0.25% 羧甲基纤维素钠

[0059] 电极面积为 2mm×2mm

[0060] 4、酶电极（乳酸电极）：

[0061] 参比电极：Ag/AgCl 电极（经氯化的银电极）

[0062] 工作电极：标准 PBS、40mg/ml 铁氰化钾、8.75mg/ml 乳酸氧化酶、0.25% 羧甲基纤维素钠

[0063] 对电极：标准 PBS、40mg/ml 铁氰化钾、0.25% 羧甲基纤维素钠

[0064] 电极面积为 2mm×2mm

[0065] 图 4～图 11 为各个待测物质的电位或电流校准曲线。

[0066] 测量时，将传感器插入相应的检测仪器中，首先将已知浓度的标定液 25 微升注入需标定电位型传感器通道 4 的标定液入口 7，标定液在亲水性覆膜的亲水吸附作用下进入微沟道，在各个电极上开始发生反应，静置 30 秒至 1 分钟不等的时间（由检测离子决定），使用具有吸水性的标定液吸出试纸将标定液从标定液出口即待测液入口 6 吸出，过程中产生的电信号由检测仪器接收并存储。将待测的全血或血清注入两个通道的待测液入口 6，再次静置 30 秒至 1 分钟不等的时间，检测仪器记录下过程中产生的电信号，通过比对两次存储的信号，结合已在实验中获得电极的电位或电流校准曲线，可换算得到各个参数的浓度。

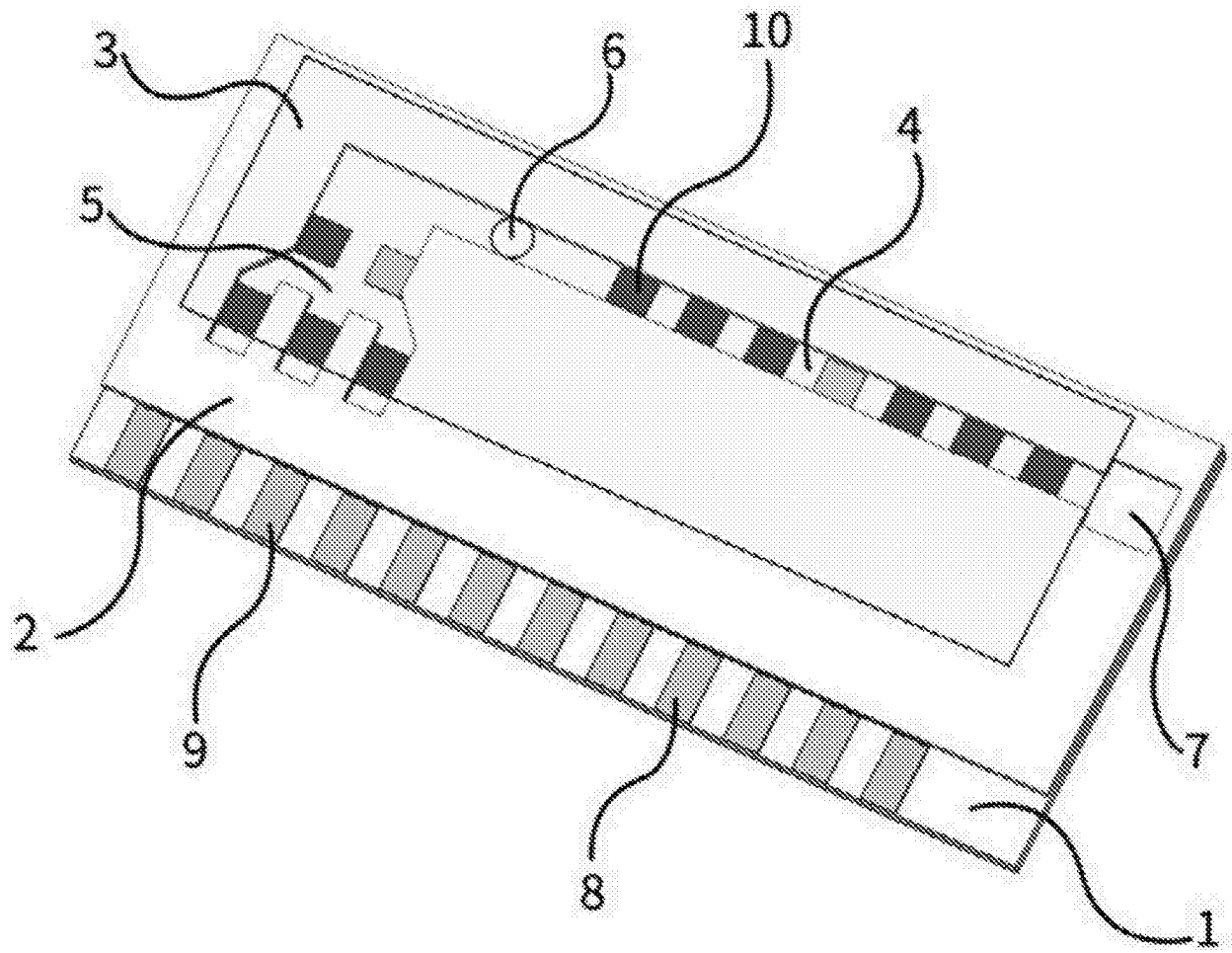


图 1

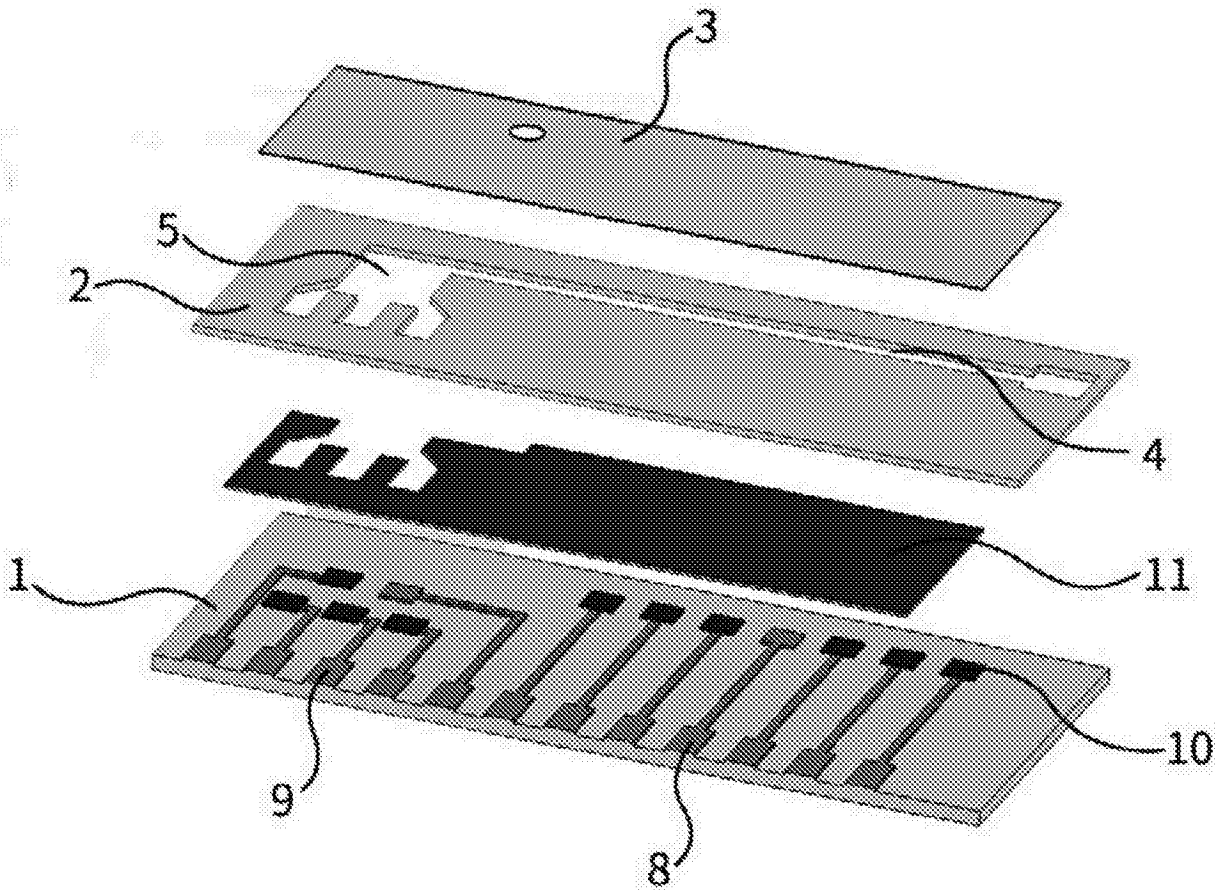


图 2

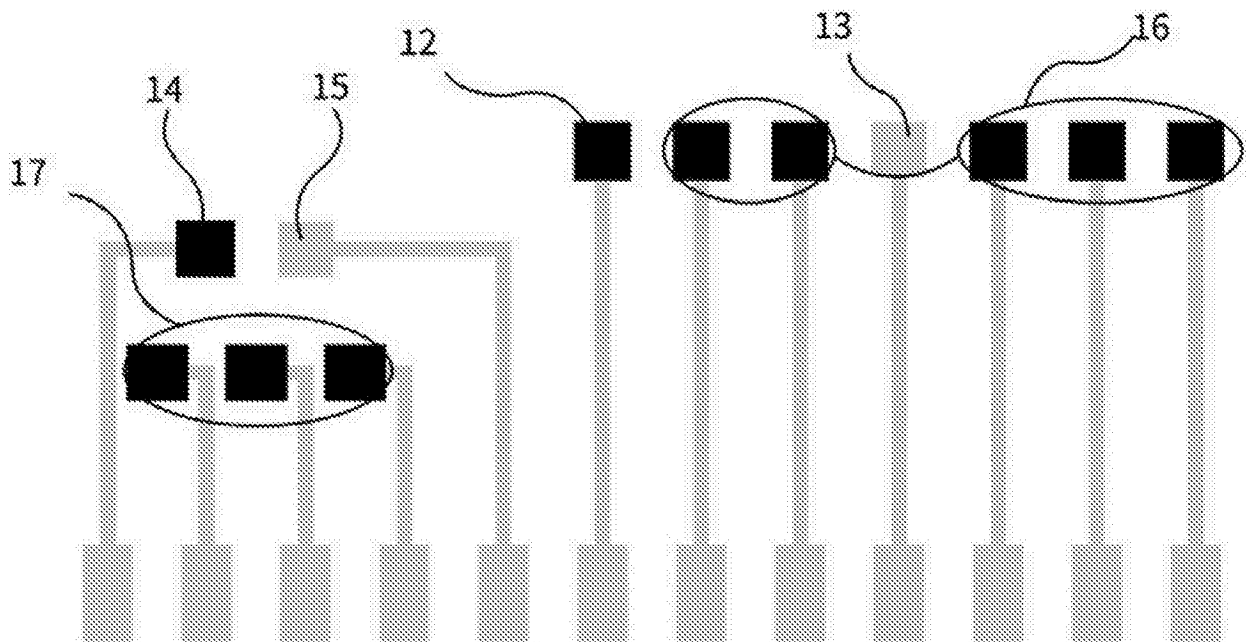


图 3

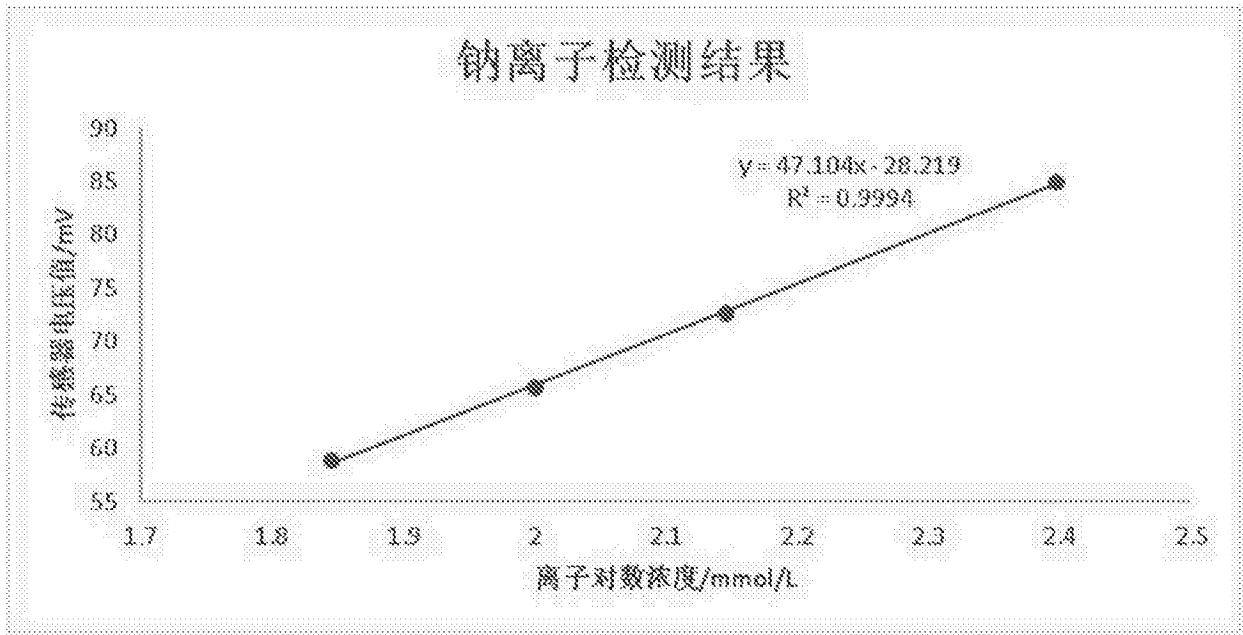


图 4

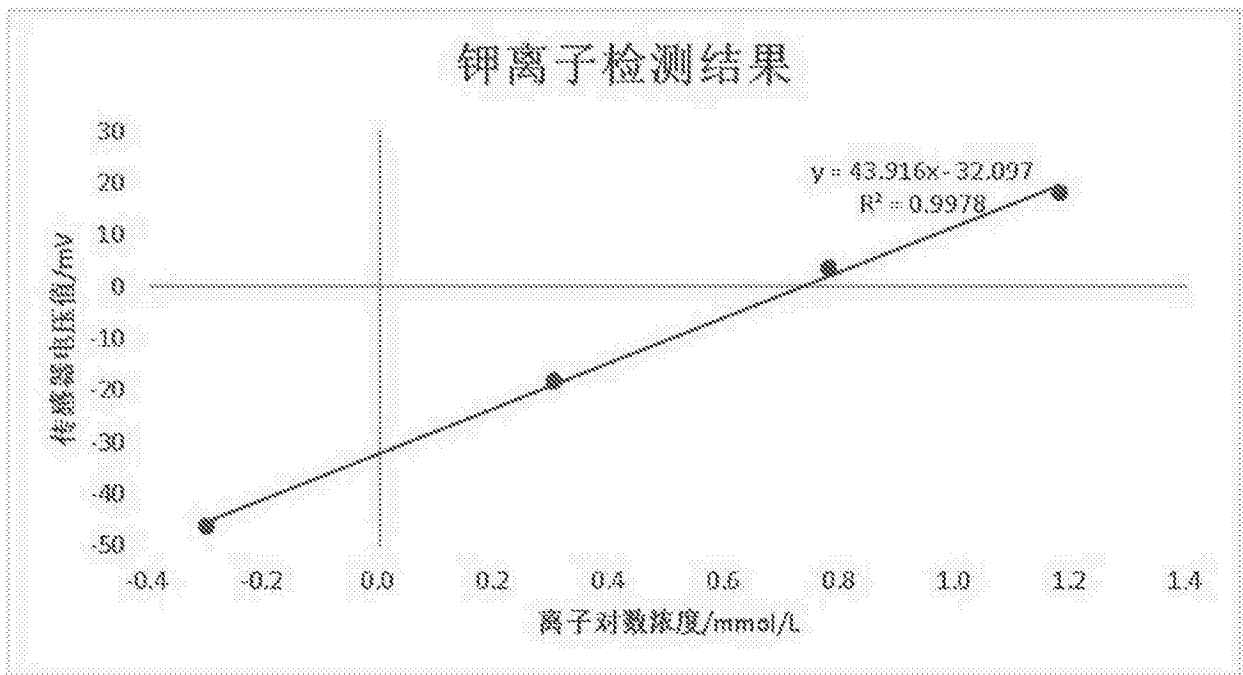


图 5

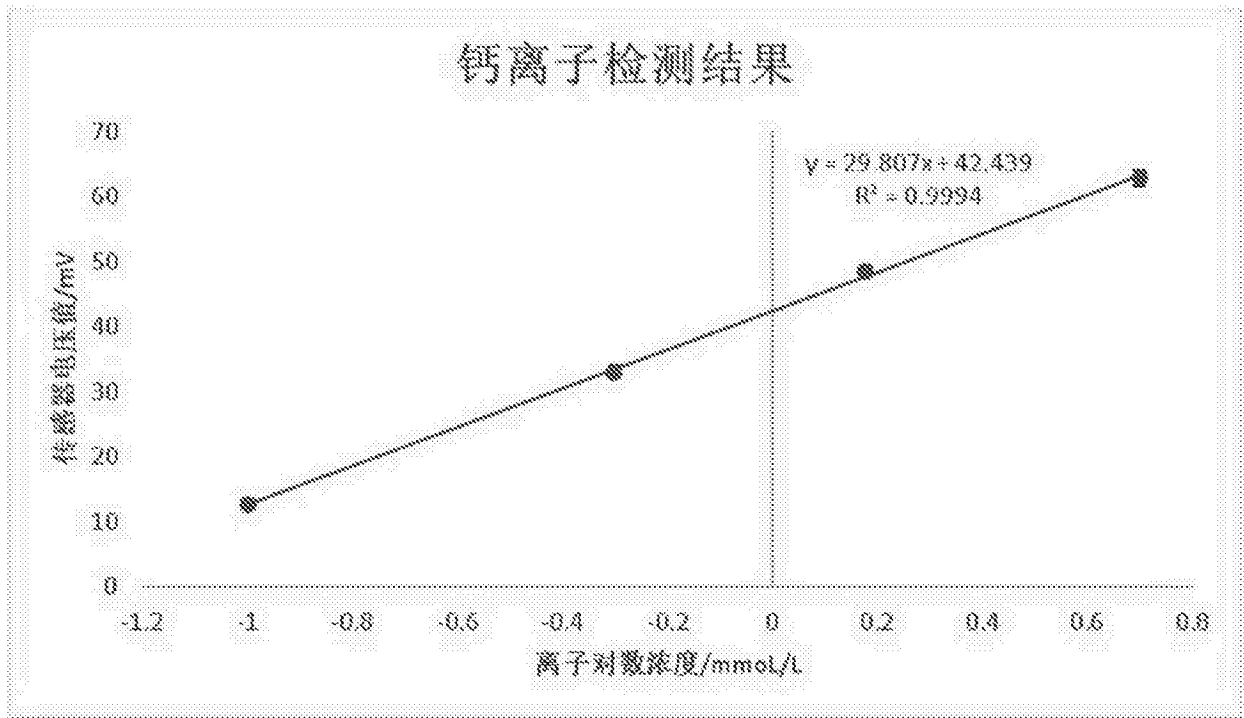


图 6

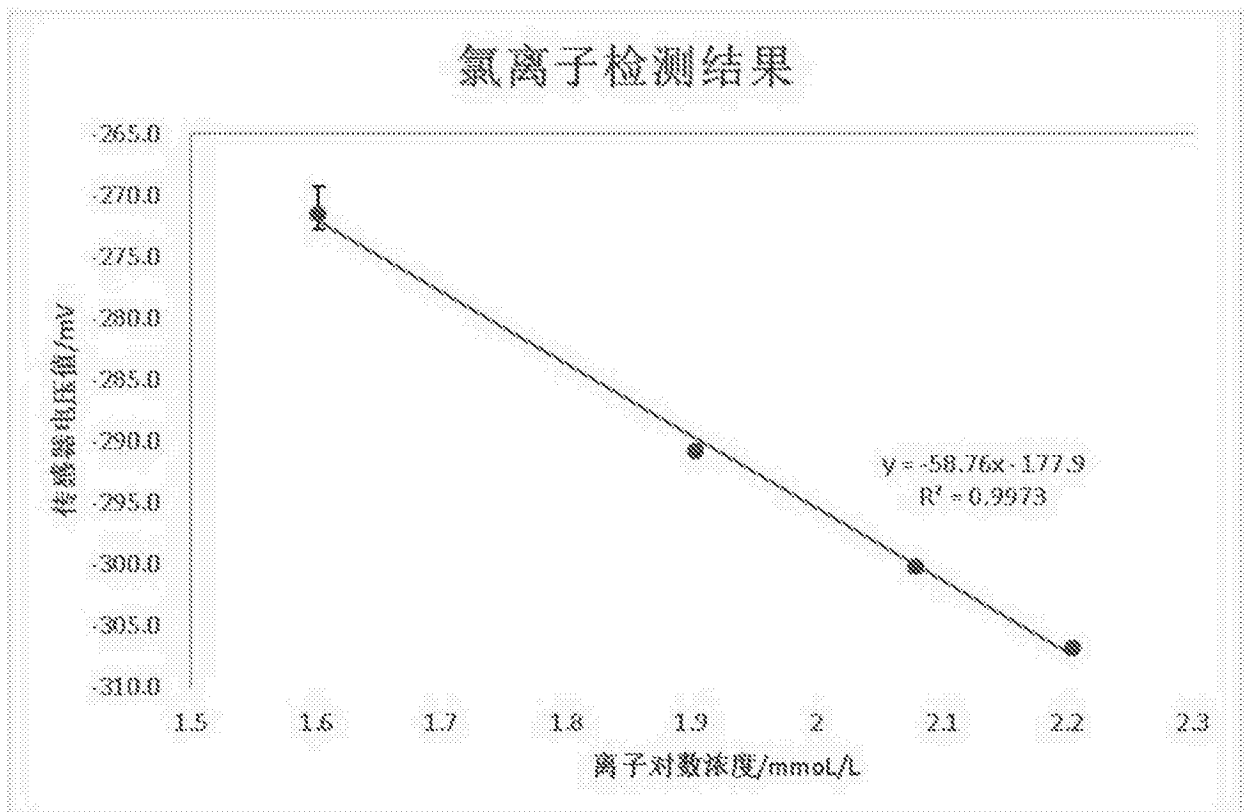


图 7

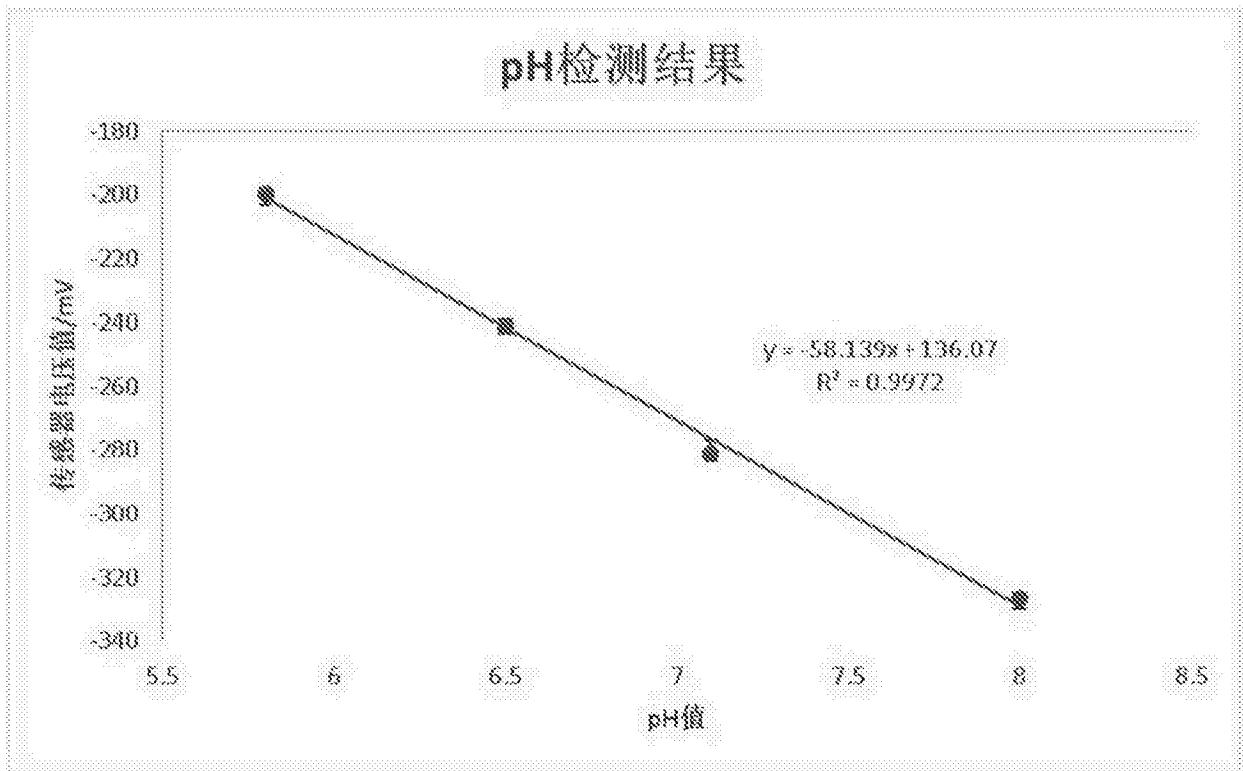


图 8

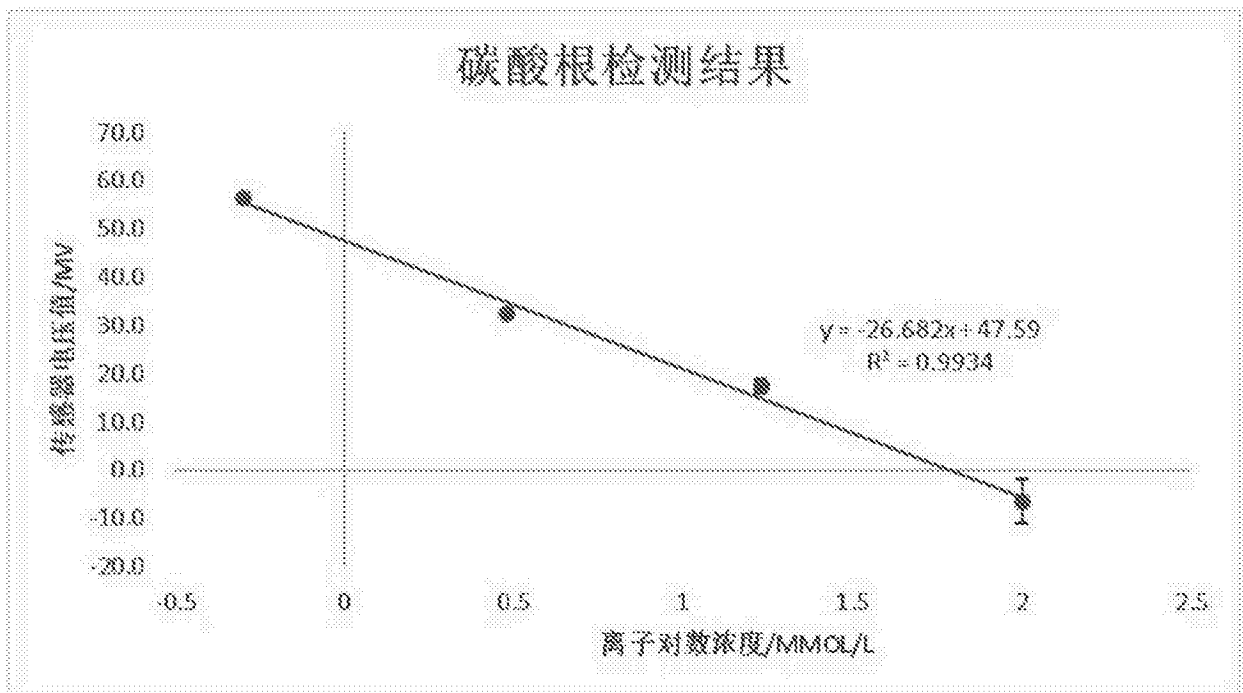


图 9

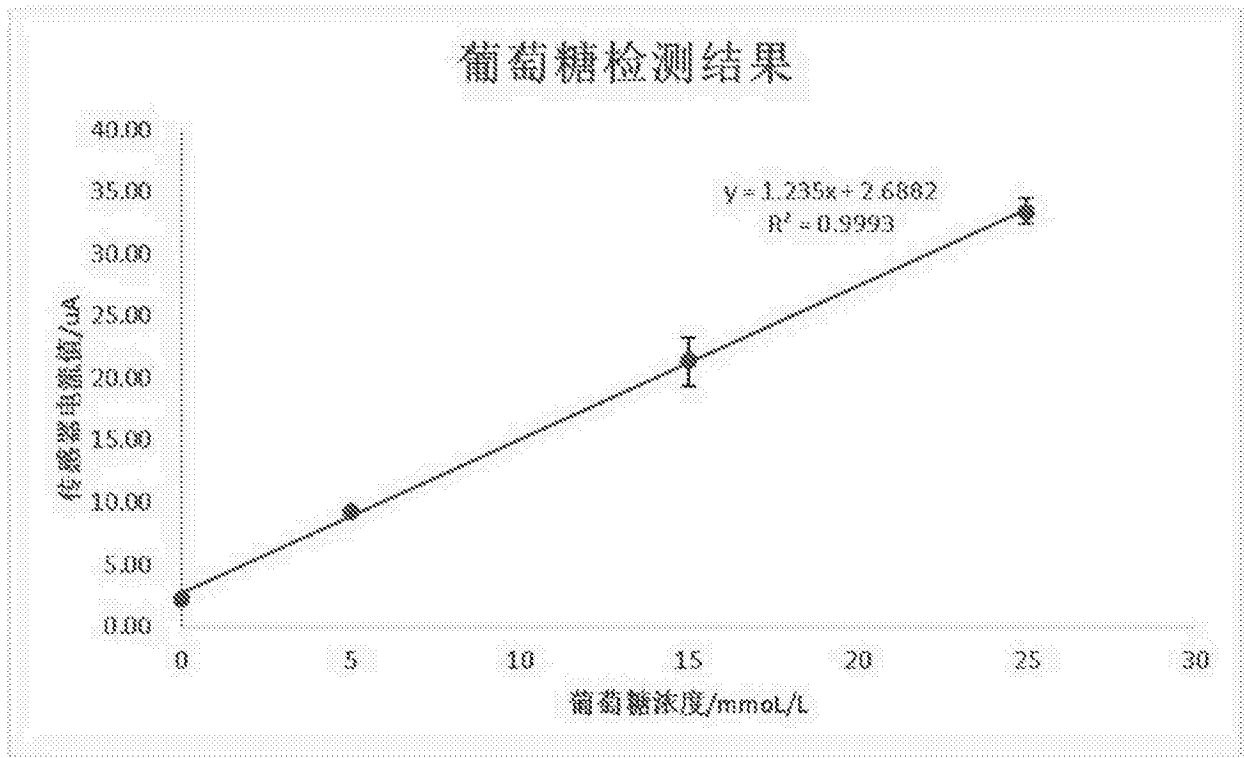


图 10

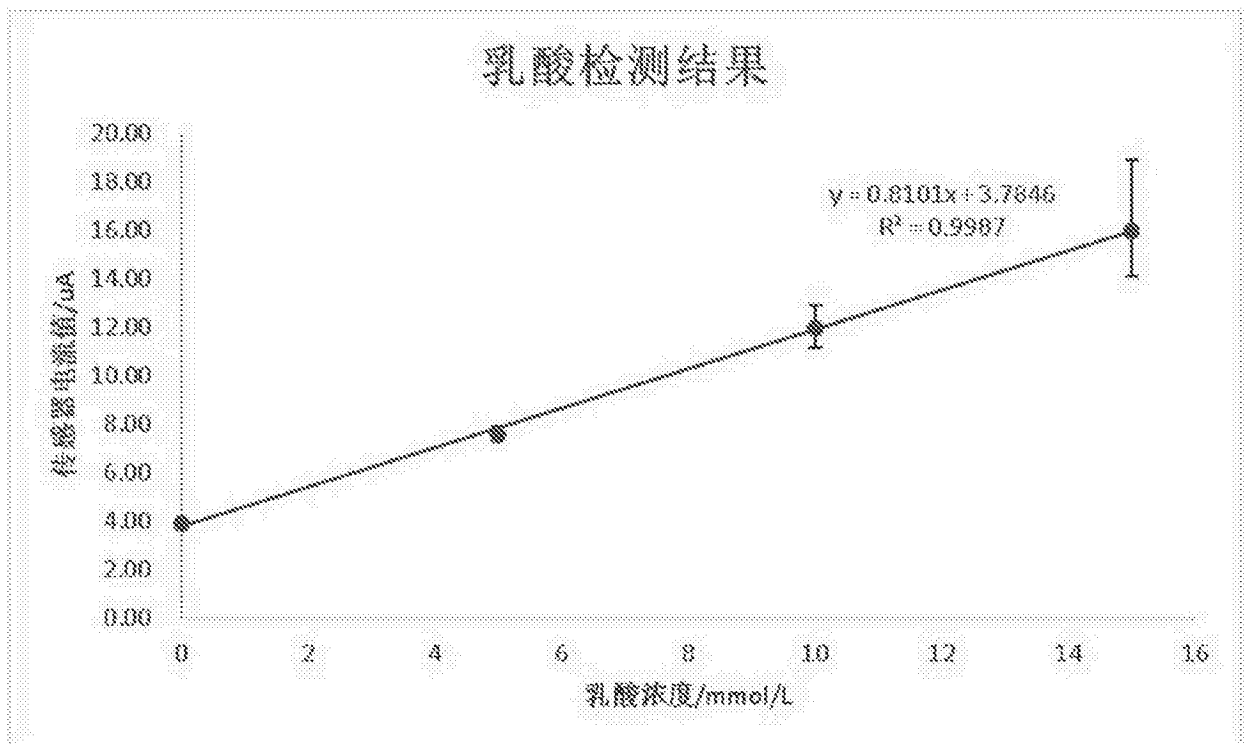


图 11