



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102625913 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201080050709. 2

代理人 李进 刘健

(22) 申请日 2010. 09. 06

(51) Int. Cl.

G01N 33/487(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/240133 2009. 09. 04 US

(56) 对比文件

61/246858 2009. 09. 29 US

US 2005/0176153 A1, 2005. 08. 11,

61/286106 2009. 12. 14 US

CN 101051045 A, 2007. 10. 10,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1954207 A, 2007. 04. 25,

2012. 05. 04

EP 1840219 A1, 2007. 10. 03,

(86) PCT国际申请的申请数据

EP 1770396 A2, 2007. 04. 04,

PCT/GB2010/001683 2010. 09. 06

US 2009/0184004 A1, 2009. 07. 23,

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 于园园

WO2011/030093 EN 2011. 03. 17

(73) 专利权人 生命扫描苏格兰有限公司

地址 英国因弗内斯郡

(72) 发明人 D·麦科尔 A·克拉格斯

S·麦金托什 S·布利瑟

M·卡多西

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

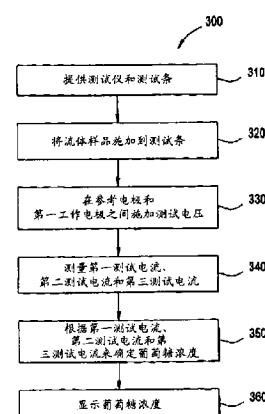
权利要求书8页 说明书14页 附图14页

(54) 发明名称

葡萄糖测量方法和系统

(57) 摘要

本发明描述并示出了多个系统及运行具有测试仪和测试条的多分析物测量系统的示例性方法。在一个实施例中，所述方法可通过如下步骤实现：在参考电极和第一工作电极之间施加测试电压；将含有分析物的血样施加到所述测试条上之后，使用所述测试仪测量所述工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流；根据所述第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流来估算血细胞比容校正的分析物浓度；以及显示所述血细胞比容校正的分析物浓度。



1. 一种用于确定葡萄糖浓度的方法, 所述葡萄糖浓度使用具有测试条和测试仪的系统来测量, 所述方法包括:

在参考电极和工作电极之间施加测试电压, 所述工作电极涂覆有试剂层, 所述试剂层设置在具有媒介物的基质层上;

将含有分析物的血样施加到所述测试条上以物理地将所述分析物转化成酶副产物之后, 使用所述测试仪测量所述工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流;

根据所述第一测试电流、所述第二测试电流和所述第三测试电流来确定葡萄糖浓度; 以及

显示所述葡萄糖浓度,

其中所述葡萄糖浓度包括用下式获得的值:

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right] - \text{截距1}}{\text{斜率1}}$$

其中:

G 表示所述葡萄糖浓度;

I_1 表示所述第一测试电流, 其中所述第一测试电流包括在反应期后 3 至 4 秒所测得的电流;

I_2 表示所述第二测试电流, 其中所述第二测试电流包括在反应期后 4 至 5 秒所测得的电流;

I_3 表示所述第三测试电流, 其中所述第三测试电流包括在反应期后 5 秒的电流;

p 表示幂指数, 所述幂指数取决于所述第三测试电流的阈值;

截距 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right]$ 与测试条批次的参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归

确定的截距值; 以及

斜率 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right]$ 与所述测试条批次的所述参考葡萄糖浓度的关系曲线的

线性回归确定的斜率值;

$$p = a + \frac{b}{I_3}$$

其中 a 表示第一整定参数, b 表示第二整定参数。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述第一测试电流的所述阈值包括从 5 微安至 7 微安的值。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述幂指数包括从 1 至 4 的数值。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中批次特异性的第一整定参数和第二整定参数的测定方法包括:

用下式计算所述第一整定参数和所述第二整定参数的第一组合的第一幂指数：

$$p1 = \alpha - \frac{b}{I_3}$$

其中 $p1$ 表示所述第一幂指数；

通过下式确定使用所述批次测试条测试的多个样品各自的血细胞比容校正的电流：

$$I_{\text{校正}} = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{p1} * I_3$$

其中 $I_{\text{校正}}$ 表示所述血细胞比容校正的电流；

根据血细胞比容校正的电流与参考血糖浓度的关系曲线的线性回归计算出斜率和截距；

用下式估算所述多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度：

$$G_{\text{校正}} = \frac{I_{\text{校正}} - \text{截距2}}{\text{斜率2}}$$

其中：

$G_{\text{校正}}$ 表示所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

截距 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及斜率 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值；

用如下形式的等式来评估各个所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度的偏倚：

偏倚_{绝对} = $G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}$ ，其中 $G_{\text{参考}}$ 小于 75mg/dL 且

$$\text{偏倚}_{\%} = \frac{G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}}{G_{\text{参考}}} * 100\%$$

其中：

偏倚_{绝对} 表示绝对偏倚；

偏倚_% 表示百分偏倚；

$G_{\text{校正}}$ 如上定义；以及

$G_{\text{参考}}$ 为所述参考葡萄糖浓度；

用下式估算所述第一整定参数和所述第二整定参数的所述第一组合的精度：

$$\text{精度} = \frac{n15}{n} * 100\%$$

其中 n15 表示偏倚标准内的数据点数量；以及

n 表示所述数据点总数；

根据所述偏倚与所述百分比血细胞比容的关系曲线的线性回归来计算血细胞比容斜率；

用下式建立所述偏倚的标准差：

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

其中：

s 表示所述标准差；

n 表示样本数量；

\bar{x}_i 表示所述样本；以及

\bar{x} 表示所述样本均值；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合重复上述步骤；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述精度标定空间的精度标定空间图；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述血细胞比容斜率标定空间的精度标定空间图；

针对满足精度和血细胞比容斜率接受标准的所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合生成组合曲面图；以及

根据所述组合曲面图确定批次特异性的第一整定参数和第二整定参数。

5. 一种用于确定至少葡萄糖浓度的方法，所述葡萄糖浓度使用具有测试条和测试仪的系统来测量，所述方法包括：

在参考电极和工作电极之间施加测试电压，所述工作电极涂覆有试剂层，所述试剂层设置在具有媒介物的基质层上；

将含有分析物的血样施加到所述测试条上之后，使用所述测试仪测量所述工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流；

通过下式根据所述第一测试电流、所述第二测试电流和所述第三测试电流确定所述葡萄糖浓度：

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \bar{x} I_3 \right] - \text{截距1}}{\text{斜率1}}$$

其中：

G 表示所述葡萄糖浓度；

I_1 表示所述第一测试电流，其中所述第一测试电流包括在反应期后 3 至 4 秒所测得的电流；

I_2 表示所述第二测试电流，其中所述第二测试电流包括在反应期后 4 至 5 秒所测得的电流；

I_3 表示所述第三测试电流，其中所述第三测试电流包括在反应期后 5 秒的电流；

截距 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \bar{x} I_3 \right]$ 与测试条批次的参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归

确定的截距值；以及

斜率 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \bar{x} I_3 \right]$ 与所述测试条批次的所述参考葡萄糖浓度的关系曲线的

线性回归确定的斜率值；

p 表示幂指数，并包含通过下式获得的数值：

$$p = \alpha - \frac{b}{I_3}$$

其中 a 表示第一整定参数，b 表示第二整定参数，所述整定参数适用于同一批次测试条；以及

显示所述葡萄糖浓度。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述确定至少葡萄糖浓度包括：

用下式计算所述第一整定参数和所述第二整定参数的第一组合的第一幂指数：

$$p1 = \alpha - \frac{b}{I_3}$$

其中 p1 表示所述第一幂指数；

通过下式确定使用所述批次测试条测试的多个样品各自的所述血细胞比容校正的电流：

$$I_{校正} = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{p1} * I_1$$

其中 $I_{校正}$ 表示所述血细胞比容校正的电流；

根据血细胞比容校正的电流与参考血糖浓度的关系曲线的线性回归计算出斜率和截距；

估算所述多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

评估各个所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度的偏倚；

估算所述第一整定参数和所述第二整定参数的所述第一组合的精度；

根据所述偏倚与百分比血细胞比容的关系曲线的线性回归来计算血细胞比容斜率；

建立所述偏倚的标准差；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合重复上述步骤；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述精度标定空间的精度标定空间图；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述血细胞比容斜率标定空间的精度标定空间图；

针对满足精度和血细胞比容斜率接受标准的所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合生成组合曲面图；以及

根据所述组合曲面图确定批次特异性的第一整定参数和第二整定参数，

其中所述估算所述多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度包括用下式进行的计算：

$$G_{校正} = \frac{I_{校正} - 截距2}{斜率2}$$

其中：

$G_{校正}$ 表示所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

截距 2 表示根据测试条批次的 $I_{校正}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及

斜率 2 表示根据特定测试条批次的 $I_{校正}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值；

其中各个所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度的所述偏倚的所述评估包括如下：

偏倚_{绝对} = $G_{校正} - G_{参考}$ ，其中 $G_{参考}$ 小于 75mg/dL 且

$$\text{偏倚}_{\%} = \frac{G_{校正} - G_{参考}}{G_{参考}} \times 100\%$$

其中：

偏倚_{绝对} 表示绝对偏倚；

偏倚_% 表示百分偏倚；以及

$G_{参考}$ 表示所述参考葡萄糖浓度；

其中所述第一整定参数和所述第二整定参数的所述第一组合的所述精度的所述估算包括如下：

$$\text{精度} = \frac{n15}{n} * 100\%$$

其中 n15 表示偏倚标准内的数据点数量；以及

n 表示所述数据点总数；

其中所述偏倚的所述标准差的所述建立包括如下：

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

其中：

s 表示所述标准差；

n 表示样本数量；

x_i 表示所述样本；以及

\bar{x} 表示所述样本均值。

7. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述幂指数包括从 1 至 4 的数值。

8. 一种用于确定血细胞比容校正的测试电流的方法，所述测试电流使用具有测试条和测试仪的系统来测量，所述方法包括：

在参考电极和工作电极之间施加测试电压，所述工作电极涂覆有试剂层，所述试剂层设置在具有媒介物的基质层上；

将含有分析物的血样施加到所述测试条上之后，使用所述测试仪测量所述工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流；以及

通过如下方式确定血细胞比容校正的测试电流：

对所述第一测试电流与所述第二测试电流的比率进行幂指数运算，然后将所述比率值乘以所述第三测试电流，其中所述幂指数表示第一整定参数和第二整定参数的函数；

p 表示幂指数，并包含通过下式获得的数值：

$$p = \alpha + \frac{b}{I_3}$$

其中 a 表示第一整定参数，b 表示第二整定参数， I_3 表示所述第三测试电流，其中所述第三测试电流包括在反应期后 5 秒的电流。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，还包括评估批次特异性的第一整定参数和第二整定参数，所述评估通过用下式计算所述第一整定参数和所述第二整定参数的第一组合的第一幂指数进行：

$$p1 = a - \frac{b}{I_3}$$

其中：

p 表示所述第一幂指数

I_3 表示所述第三测试电流；以及

a 和 b 分别为所述第一整定参数和所述第二整定参数。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中使用所述批次测试条测试的多个样品各自的所述血细胞比容校正的电流的所述确定包括：

$$I_{\text{校正}} = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{p1} * I_1$$

其中：

$I_{\text{校正}}$ 表示所述血细胞比容校正的电流；

I_1 表示所述第一测试电流；以及

I_2 表示所述第二测试电流。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，还包括：

根据测试条批次的血细胞比容校正的电流与参考血糖浓度的关系曲线的线性回归计算出斜率和截距；

用下式估算所述多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度：

$$G_{\text{校正}} = \frac{I_{\text{校正}} - \text{截距2}}{\text{斜率2}}$$

其中：

$G_{\text{校正}}$ 表示所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

截距 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及

斜率 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值；

用下式评估各个所述血细胞比容校正的葡萄糖浓度的偏倚：

偏倚_{绝对} = $G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}$ ，其中 $G_{\text{参考}}$ 小于 75mg/dL 且

$$\text{偏倚}_{\%} = \frac{G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}}{G_{\text{参考}}} * 100\%， \text{其中 } G_{\text{参考}} \text{ 大于或等于 } 75\text{mg/dL}$$

其中：

偏倚_{绝对} 表示绝对偏倚；

偏倚_% 表示百分偏倚；以及

$G_{\text{参考}}$ 表示所述参考葡萄糖浓度；

用下式估算所述第一整定参数和所述第二整定参数的所述第一组合的精度：

$$\text{精度} = \frac{n_{15}}{n} * 100$$

其中 n15 表示偏倚标准内的数据点数量；以及

n 表示所述数据点总数；

根据所述偏倚与所述百分比血细胞比容的关系曲线的线性回归来计算血细胞比容斜率；

用下式建立所述偏倚的标准差：

$$s = \left(\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

其中：

s 表示所述标准差；

n 表示样本数量；

x_i 表示所述样本；以及

\bar{x} 表示所述样本均值；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合重复上述步骤；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述精度标定空间的精度标定空间图；

针对所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合绘制所述血细胞比容斜率标定空间的精度标定空间图；

针对满足精度和血细胞比容斜率接受标准的所述第一整定参数和所述第二整定参数的所有组合生成组合曲面图；以及

根据所述组合曲面图确定批次特异性的第一整定参数和第二整定参数。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，还包括利用所述批次特异性的第一整定参数和第二整定参数来确定标定值。

13. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述幂指数包括从 1 至 4 的数值。

14. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述第一测试电流包括在开始所述测量后 3 至 4 秒所测得的电流。

15. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述第二测试电流包括在开始所述测量后 4 至 5 秒所测得的电流。

16. 根据权利要求 8 所述的方法，其中所述第三测试电流包括在开始所述测量后 5 秒的电流。

17. 一种用于测量至少使用者生理体液内至少葡萄糖浓度的分析物测量系统，所述系统包括：

测试条，所述测试条包括基片，所述基片具有参考电极和工作电极，所述工作电极涂覆有试剂层，所述试剂层设置在具有媒介物的基质层上，所述电极连接到相应接触垫上；以及

分析物测试仪，所述分析物测试仪具有与测试条口连接的测试电路，所述测试条口接纳所述测试条的所述接触垫，以使得所述测试仪能够在将生理体液沉积于电极上之后再施加测试电压，并在所述测试仪施加所述测试电压之后根据第一离散区间、第二离散区间和

第三离散区间处测得的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流来确定血细胞比容校正的葡萄糖浓度，

其中所述葡萄糖浓度包括用下式获得的值：

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right] - \text{截距1}}{\text{斜率1}}$$

其中：

G 表示所述葡萄糖浓度；

I_1 表示所述第一测试电流，其中所述第一测试电流包括在开始所述测量后 3 至 4 秒所测得的电流；

I_2 表示所述第二测试电流，其中所述第二电流包括在开始所述测量后 4 至 5 秒所测得的电流；

I_3 表示所述第三测试电流，其中所述第三电流包括在开始所述测量后 5 秒的电流；

p 表示幂指数，所述幂指数取决于所述第三测试电流的阈值；

截距 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right]$ 与测试条批次的参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及

斜率 1 表示根据 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right]$ 与测试条批次的所述参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值，

$$P = a + \frac{b}{I_3}$$

其中 a 表示第一整定参数，b 表示第二整定参数。

18. 根据权利要求 17 所述的系统，其中在所述生理体液的所述沉积后一段时间内不施加测试电压，以在施加所述测试电压之前提供一段反应时间。

葡萄糖测量方法和系统

[0001] 交叉引用

[0002] 根据 35USC § 119 和 / 或 § 120 的规定, 本专利申请要求于 2009 年 9 月 29 日和 2009 年 12 月 14 日在先提交的美国临时申请 Serial Nos. 61/246,858 和 61/286,106 的优先权, 所述专利申请全文以引用方式并入本专利申请中。

背景技术

[0003] 电化学传感器一直以来被用于检测或测量流体样品中是否存在某种物质。电化学传感器包括试剂混合物以及一个或多个电极, 其中该试剂混合物包含至少一种电子转移剂(也称为“电子媒介物”)和分析物特异性生物催化蛋白质(如具体的酶)。此类传感器依靠电子媒介物和电极表面之间的电子转移, 并通过测量电化学氧化还原反应发挥作用。在电化学生物传感器系统或装置中, 利用与流体样品中被测分析物的浓度相关的电信号监测电子转移反应。

[0004] 利用此类电化学传感器检测体液(例如, 血液或血源产物、泪液、尿液和唾液)内的分析物已开始受到重视, 并且在一些情况下, 对维持某些个体的健康至关重要。在保健领域, 人们(例如糖尿病患者)必须对其体液内的特定组分进行监测。许多系统能够测试体液(例如, 血液、尿液或唾液), 以方便地监测特定体液组分(例如, 胆固醇、蛋白质和葡萄糖)的含量。糖尿病是一种因胰岛素分泌不足而导致无法适当消化糖的胰腺疾病, 该病患者每日都需要认真监测血糖浓度。通过对糖尿病患者的血糖浓度进行常规测试和控制, 可以降低患者眼睛、神经和肾脏严重受损的风险。

[0005] 当某些血液成分存在时, 会对测量产生不良影响并导致检测信号不准确, 从而对电化学生物传感器产生负面影响。例如, 测量不准确将会使血糖读数不准, 使患者无法察觉血糖浓度的潜在威胁。作为一个例子, 血液的血细胞比容(即血红细胞在血液中所占的数量百分比)会对所得分析物浓度的测定造成错误。

[0006] 血液中血红细胞容积的变化会造成一次性电化学测试条所测得的葡萄糖读数出现差异。通常, 高血细胞比容下会出现负偏倚(即计算出的分析物浓度偏低), 低血细胞比容下会出现正偏倚(即计算出的分析物浓度偏高)。在高血细胞比容下, 例如, 血红细胞可能会阻碍酶和电化学媒介物的反应, 降低化学溶解率, 因为用于使化学反应物成溶剂化物的血浆量较低并且媒介物的扩散速度慢。这些因素会造成比预期葡萄糖读数偏低, 因为电化学过程中产生的电流较小。相反, 在低血细胞比容下, 可影响电化学反应的血红细胞数量比预期要少, 因而测得的电流也更大。此外, 血样电阻也与血细胞比容相关, 这会影响电压和 / 或电流测量。

[0007] 目前已采取了多个策略来降低或避免血细胞比容变化对血糖造成的影响。例如, 测试条被设计成具有多个可将样品中的血红细胞去除的筛目, 或者含有多种化合物或制剂, 用以提高血红细胞的粘度并减弱低血细胞比容对浓度测定的影响。为了校正血细胞比容, 其他测试条包括溶血剂和用于测定血红蛋白浓度的系统。此外, 生物传感器还能够通过以下方法测量血细胞比容: 使用光照射血样之后再测量光学变化, 或根据样品室填充时间

的函数来测定血细胞比容。这些方法具有某些缺点。

发明内容

[0008] 申请人已认识到需要这样的系统和方法，其可用来测定准确的葡萄糖浓度，从而避免本领域存在的不足。

[0009] 鉴于上述内容并根据一个方面，提供了操作具有测试仪和测试条的分析物测量系统的方法。测试条可包括参考电极、第一工作电极和第二工作电极，其中所述第一和第二工作电极分别涂覆有第一和第二试剂层。相应的第一和第二试剂层设置在具有媒介物的基质层上。测试仪可包括电子电路，用于在参考电极和第一工作电极之间施加测试电压，并在参考电极和第二工作电极之间施加第二测试电压。测试仪还可包括信号处理器，用于测量多个测试电流并用于根据测试电流来计算葡萄糖浓度。所述方法可通过如下步骤实现：在参考电极和第二工作电极之间施加测试电压；将含有分析物的血样施加到测试条上之后，使用测试仪测量工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流；根据第一、第二和第三测试电流确定葡萄糖浓度；以及显示葡萄糖浓度。

[0010] 在该示例性方法中，葡萄糖浓度可为由下列等式得到的数值：

[0011]

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p x I_3 \right] - \text{截距1}}{\text{斜率1}}$$

[0012] 其中：

[0013] G 表示血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

[0014] I_1 表示第一测试电流；

[0015] I_2 表示第二测试电流；

[0016] I_3 表示第三测试电流；

[0017] p 表示幂指数；

[0018] 截距1表示由 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p x I_3 \right]$ 根据与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及

[0019] 斜率1表示由 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p x I_3 \right]$ 根据与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值。

[0020] 在这样的实施例中，幂指数 p 取决于第一测试电流 I_1 的阈值，并且可为约 1 至约 4。如果第一测试电流 I_1 大于阈值，则可利用上述等式来计算血细胞比容校正的葡萄糖浓度 G。如果第一测试电流 I_1 等于或小于阈值，则将上述等式中幂指数 p 设为 0，而项 $\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p$ 变为 1。第一测试电流 I_1 的阈值可为约 4 微安至约 7 微安。

[0021] 在另一个实施例中，幂指数 p 可具有由下列等式得到的数值：

$$[0022] p = a - \frac{b}{I_3}$$

[0023] 其中 a 表示第一整定参数, b 表示第二整定参数。

[0024] 在一个实施例中, 第一整定参数 a 和第二整定参数 b 各自均为约 0 至约 5。

[0025] 在另一个实施例中, 可用下式计算第一整定参数和第二整定参数的第一组合的第一幂指数, 从而测定出特定批次的整定参数 a 和 b :

$$[0026] p1 = a - \frac{b}{I_3}$$

[0027] 其中 p1 表示第一幂指数;

[0028] 通过下式确定使用该批次测试条测试的多个样品各自的电流:

[0029]

$$I_{\text{校正}} = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{p1} * I_3$$

[0030] 其中 $I_{\text{校正}}$ 表示血细胞比容校正的电流;

[0031] 根据血细胞比容校正的电流与参考血糖浓度的关系曲线的线性回归计算出斜率和截距;

[0032] 用下式估算多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度:

[0033]

$$G_{\text{校正}} = \frac{I_{\text{校正}} - \text{截距2}}{\text{斜率2}}$$

[0034] 其中 $G_{\text{校正}}$ 表示血细胞比容校正的葡萄糖浓度, 截距 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值, 斜率 2 表示根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值; 用如下形式的等式来评估各个血细胞比容校正的葡萄糖浓度的偏倚:

[0035] 偏倚_{绝对} = $G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}$, 其中 $G_{\text{参考}}$ 小于 75mg/dL 且

[0036] 偏倚% = $\frac{G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}}{G_{\text{参考}}}$, 其中 $G_{\text{参考}}$ 大于或等于 75mg/dL

[0037] 其中偏倚_{绝对}表示绝对偏倚; 偏倚%表示百分偏倚, $G_{\text{参考}}$ 表示参考葡萄糖浓度;

[0038] 用下式估算第一和第二整定参数的第一组合的精度:

[0039]

$$\text{精度} = \frac{n15}{n} * 100$$

[0040] 其中 n15 表示偏倚标准内的数据点数量, n 表示数据点总数;

[0041] 根据偏倚与百分比血细胞比容的关系曲线的线性回归来计算血细胞比容斜率;

[0042] 用下式建立偏倚的标准差:

$$[0043] s = \left(\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

[0044] 其中 s 表示标准差, n 表示样本数, x_i 表示样本和 \bar{x} 表示样本均值; 针对第一和第二整定参数的所有组合重复上述步骤。

[0045] 针对第一和第二整定参数的所有组合的精度标定空间绘制精度标定空间图；针对第一和第二整定参数的所有组合的血细胞比容斜率标定空间绘制精度标定空间图；生成第一和第二整定参数的所有组合的组合曲面图，这些参数均满足精度和血细胞比容斜率接受标准；以及从组合曲面图中确定特定批次第一和第二整定参数。

[0046] 在另一个实施例中，确定特定批次整定参数的方法还可包括确定一组特定批次标定参数，例如斜率和截距。

[0047] 在另一个实施例中，确定特定批次整定参数的方法还可包括确定多批次测试条的整定参数，然后在精度标定空间和血细胞比容斜率标定空间的组合曲面图中确定所有批次的重叠区域。

[0048] 在另一个实施例中，提供了确定血细胞比容校正的测试电流的方法。该测试电流可利用具有测试条和测试仪的系统来测得。该方法可通过如下步骤实现：在参考电极和工作电极之间施加测试电压，所述工作电极涂覆有设置在具有媒介物的基质层上的试剂层；将含有分析物的血样施加到测试条上之后，使用测试仪测量工作电极处的第一测试电流、第二测试电流和第三测试电流；通过如下方式确定血细胞比容校正的测试电流：对第一测试电流与第二测试电流的比率进行幂指数运算，然后将该比率值乘以第三测试电流，其中幂指数为第一整定参数和第二整定参数的函数。

[0049] 在另一个实施例中，提供了分析物测量系统，以至少测量生理体液中的葡萄糖浓度。该系统包括测试条和测试仪。测试条包括基片，该基片具有参考电极和涂覆有试剂层的工作电极，该试剂层设置在具有媒介物的基质层上。这些电极连接到相应接触垫上。该分析物测试仪具有与测试条口连接的测试电路，所述测试条口接纳测试条的接触垫，以使得测试仪能够在将生理体液沉积于电极上之后施加测试电压，并在测试仪施加测试电压之后根据第一、第二和第三离散区间处测得的第一、第二和第三测试电流来确定血细胞比容校正的葡萄糖浓度。

[0050] 对于本领域的技术人员来说，当结合首先简要描述的附图的情况下，结合下面的对于示例性实施例的更详细描述时，本发明的这些和其他实施例、特征和优点将会变得显而易见。

附图说明

[0051] 并入本文中并且构成本说明书一部分的附图示意性地示出了本发明的优选实施例，并且与上面所给出的概述和下面所给出的详细描述一起用于解释本发明的特征（其中相似的标号表示相似元件），其中：

[0052] 图1示出用于测量两种分析物浓度的系统的示例性实施例的俯视图；

[0053] 图2示出测试条的示例性实施例的分解透视图；

[0054] 图3示出图2所示测试条的示例性实施例的俯视图；

[0055] 图4示出与图2和图3的测试条形成电连接的图1所示测试仪的功能元件的示例性实施例的示意图；

[0056] 图5A示出利用图1所示系统估算血细胞比容校正的葡萄糖浓度的方法的示例性实施例的流程图；

[0057] 图6示出显示测试仪施加到测试条的测试电压的曲线图的示例性实施例；

[0058] 图 7 示出显示当图 6 的测试电压施加到测试条时所产生的测试电流的曲线图的示例性实施例；

[0059] 图 8 示出第一整定参数和第二整定参数的所有组合的精度标定空间曲面图的示例性实施例，这些参数适用于具有图 2 和图 3 中示出的实施例的测试条批次。

[0060] 图 9 示出第一整定参数和第二整定参数的所有组合的血细胞比容斜率标定空间曲面图的示例性实施例，这些参数适用于具有图 2 和图 3 中示出的实施例的测试条批次。

[0061] 图 10 示出第一整定参数和第二整定参数的所有组合的组合曲面图的示例性实施例，这些参数均满足精度和血细胞比容斜率接受标准并使用图 8 和图 9 中的数据。

[0062] 图 11A 和 11B 示出克拉克误差网格分析，图示了测试葡萄糖浓度，所述浓度分别作为在向测试数据应用示例性实施例前后的参考葡萄糖浓度的函数绘制。利用具有图 2 和图 3 所示的实施例的测试条批次来获取测试数据；以及

[0063] 图 11C 和 11D 示出 Parkes 误差网格分析，图示了测试葡萄糖浓度，所述浓度分别作为在向测试数据应用示例性实施例前后的参考葡萄糖浓度的函数绘制。图 11A 和图 11B 的测试数据与附加的数据联合使用并且是在应用合适的错误捕获之后。

具体实施方式

[0064] 下面的详细描述应参考附图来阅读，其中不同附图中的相同要素编号相同。附图（未必按比例绘制）示出所选择的实施例，并不旨在限制本发明的范围。详细描述以举例的方式而不是限制性方式说明了本发明的原理。此描述将使得本领域技术人员能够制备和使用本发明，并且描述了本发明的若干实施例、修改、变化、替代形式和用途，包括目前认为的实施本发明的最佳方式。

[0065] 本文所用的针对任何数值或范围的术语“约”或“大约”表示允许部件或多个构件的集合可以完成如本文所描述的其想要达到的目的的适当的尺寸公差。另外，本文所用的术语“患者”、“宿主”、“用户”和“受试者”是指任何人或动物受试者，并不旨在将系统或方法局限于人使用，不过本发明在人类患者中的使用代表着优选的实施例。

[0066] 图 1 示出用于测量至少两种分析物浓度的系统 100，其中系统 100 可包括测试仪 102 和测试条 200。测试仪 102 可包括显示器 104、外壳 106、多个用户界面按钮 108 和测试条口 110。测试仪 102 还可包括在外壳 106 内的电子线路，例如存储器 120、微处理器 122、用于施加测试电压并测量至少两个测试电流值的电子元件。测试条 200 的近端部分 204 可插入测试条口 110。显示器 104 可输出至少两种分析物浓度（如葡萄糖和 / 或酮浓度），并可用来显示提示用户如何进行测试的用户界面。多个用户界面按钮 108 让使用者可以通过浏览用户界面软件来操作测试仪 102。显示器 104 可以任选地包括背光源。

[0067] 可选的数据端口 114 接纳附接到连接线上的合适连接器，从而允许测试仪 102 连接到外部装置（例如个人计算机）。数据端口 114 可为允许进行数据传输的任何端口（串行或并行），例如有线或无线形式的串行端口或并行端口。运行适当软件的个人计算机允许输入和修改设置信息（例如当前时间、日期和语言）并且可对测试仪 102 所收集的数据进行分析。此外，个人计算机能够执行高级分析功能和 / 或将数据传输到其他计算机上（即通过互联网），以提高诊断和治疗能力。测试仪 102 与本地或远程计算机相连接有利于提高保健提供者的诊治能力。

[0068] 图 2 和 3 分别为测试条 200 的示例性分解透视图和俯视装配图, 其中测试条可包括设置在基片 205 上的七个层。设置在基片 205 上的七个层可以是导电层 250、绝缘层 216、基质层 222、第一试剂层 224 和第二试剂层 226、粘合剂层 260、亲水层 270 和顶层 280。测试条 200 可通过一系列步骤制造, 其中导电层 250、绝缘层 216、基质层 222、第一试剂层 224、第二试剂层 226 和粘合剂层 260 使用 (例如) 丝网印刷工艺依次设置在基片 205 上。亲水层 270 和顶层 280 可以从卷料设置并层合到基片 205 上, 作为一体的层合物或作为单独的层。如图 2 所示, 测试条 200 具有远端部分 203 和近端部分 204。

[0069] 测试条 200 可包括样品接纳室 292, 血样可通过该样品接纳室抽取。样品接纳室 292 可包括位于测试条 200 近端的入口。如下所述, 亲水层 270 内包括出口或排气孔。可以将血样施加到入口, 以填充样品接纳室 292, 从而可以测量至少两种分析物浓度。位于第一试剂层 224 和第二试剂层 226 附近的粘合剂层 260 的开口部分的侧边限定了样品接纳室 292 的壁, 如图 2 所示。样品接纳室 292 的底部或“底板”可包括基片 205、导电层 250 和绝缘层 216 的一部分。样品接纳室 292 的顶部或“顶板”可包括远侧亲水性部分 232。

[0070] 对于测试条 200, 如图 2 所示, 基片 205 可用作基底, 以帮助支撑随后施加的层。基片 205 可采取聚酯薄片的形式, 所述聚酯薄片 (例如) 是聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 材料。基片 205 可以为卷筒形式, 标称 350 微米厚, 370 毫米宽, 大约 60 米长。

[0071] 需使用导电层来形成电极, 该电极可用于对葡萄糖进行电化学测定。导电层 250 可由丝网印刷到基片 205 上的碳素油墨制成。在丝网印刷工艺中, 碳素油墨被加载到丝网上, 然后利用刮墨刀将油墨透过丝网转印。印刷的碳素油墨可利用约 140°C 的热空气干燥。碳素油墨可包含 VAGH 树脂、炭黑、石墨和用于所述树脂、炭黑和石墨的混合物的一种或多种溶剂。更具体地讲, 碳素油墨可在碳素油墨中含有适当比率的炭黑 :VAGH 树脂。

[0072] 如图 2 所示, 对于测试条 200, 导电层 250 可包括参考电极 210、第一工作电极 212、第二工作电极 214、参考接触垫 211、第一接触垫 213、第二接触垫 215、参考电极轨道 207、第一工作电极轨道 208、第二工作电极轨道 209 和测试条测棒 217。在图 2 所示实施例中, 参考电极 210 位于第一工作电极 212 和第二电极 214 之间, 从而最大程度地减小第一工作电极 212 和第二电极 214 之间的串扰。

[0073] 导电层 250 可由碳素油墨形成。参考接触垫 211、第一接触垫 213 和第二接触垫 215 能够电连接到测试仪。参考电极轨道 207 提供从参考电极 210 至参考接触垫 211 的电连续通道。类似地, 第一工作电极轨道 208 提供从第一工作电极 12 至第一接触垫 213 的电连续通道。类似地, 第二工作电极轨道 209 提供从第二工作电极 214 至第二接触垫 215 的电连续通道。测试条测棒 217 电连接到参考接触垫 211。测试仪可通过测量参考接触垫 211 和测试条测棒 217 之间的连续性来检测测试条 200 是否正确插入。

[0074] 绝缘层 216 可包括矩形孔隙 218, 该孔隙暴露出参考电极 210、第一工作电极 212 和第二工作电极 214 的一部分, 这些部分都可以被液体样品润湿。第一工作电极 212、第二工作电极 214 和参考电极 210 的面积可被定义为暴露于液体样品的面积。除了限定电极面积之外, 绝缘层 216 还可阻止液体样品接触电极轨道 207、208 和 209。据信, 应精确限定工作电极的功能面积, 因为测试电流的大小与电极的有效面积成正比。例如, 绝缘层 216 可以为从 Ercon, Inc. 购得的 Ercon E6110-116 Jet Black Insulayer™油墨。此时的测试条可用等离子体处理。通过在两个或多个等离子体源之间施加高压交流电 (AC) 产生等离子体,

所述等离子体源间隔约 100 毫米并在环境温度下围绕着大致垂直的轴旋转以限定等离子体环。等离子体环配置成与基片 205(其可包括测试条电极)分隔开,间距为约 5 毫米至约 30 毫米,优选地为约 10 毫米至约 20 毫米。等离子体控制器所用的电压可配置成约 5kVA,并且向等离子体电极提供的电压优选地低于约 2kVA。交流电的频率为约 16kHz 至约 20kHz。使用经过滤且通常不含污染物的压缩气体朝基片 205 流动,使由电离的高能粒子组成的所得等离子体环朝基片 205 下游吹扫,所述压缩气体绝对压力为约 1.2 巴或更高,在容积流率低于每小时 2 立方米空气的情况下优选地为约 2.5 巴,基片 205 会以每分钟约 5 米至每分钟约 15 米的速度正交移向气流,优选地每分钟约 10 米。等离子体环可沿着基片的移动路径与其他等离子体环邻近排列。等离子体环的数量可为一个,也可根据需要沿着基片的移动路径或横跨此路径设置多个,以便对基片进行表面改性。等离子体用来对丝网印刷的碳基电极表面进行改性。据信,这种表面改性或等离子体处理可以提高碳表面的电化学活性,并增加印刷层的表面能,以使印刷层和随后印刷的层之间可以更好地粘合。据信,等离子处理还可以改善碳表面的电化学性质,使其与媒介物的反应更为理想。

[0075] 基质层 222 可包含铁氰化物之类的媒介物和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 之类的辅因子。在一个实施例中,基质层 222 可包含铁氰化钾、NADH、Tris-HCL 缓冲液、羟乙基纤维素、DC 1500 消泡剂、Cabosil TS610、聚乙烯吡咯烷酮 - 乙酸乙烯酯、Triton X-100、氯化钙和高纯度水。

[0076] 第一试剂层 224 和第二试剂层 226 均设置在基质层 222 上,如图 2 所示。第一试剂层 224 和第二试剂层 226 均可包含酶之类的化学物质,该物质有选择地与目标分析物反应以确定分析物浓度。试剂层可包括酶和媒介物。适用于试剂层的示例性酶包括葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶 (具有吡咯喹啉醌辅因子“PQQ”) 和葡萄糖脱氢酶 (具有黄素腺嘌呤二核苷酸辅因子“FAD”)。适用于试剂层的示例性媒介物包括铁氰化物,铁氰化物在这种情况下为氧化形式。试剂层可配置成物理地将葡萄糖转化成酶的副产物,并且在此过程中产生一定量的还原媒介物 (如铁氰化物),还原媒介物与血糖浓度成正比。然后,工作电极可以电流的形式测量还原媒介物的浓度。继而,血糖仪 102 可将电流大小转换成血糖浓度。

[0077] 用于监测糖尿病的示例性目标分析物包括葡萄糖和酮。在一个实施例中,第一试剂层 224 可包含有选择地与酮反应的至少一种酶,第二试剂层 226 可包含有选择地与葡萄糖反应的酶。在另一个实施例中,第一试剂层 224 可包含有选择地与葡萄糖反应的酶,第二试剂层 226 可包含有选择地与酮反应的至少一种酶。

[0078] 在一个实施例中,试剂层中用于确定酮浓度的组分可包括 β -羟丁酸脱氢酶 (BHD)、Tris-HCL 缓冲液、羟乙基纤维素、铁氰化钾、DC 1500 消泡剂、Cabosil TS 610、聚乙烯吡咯烷酮 - 乙酸乙烯酯、Triton X-100、氯化钙和高纯度水。在另一个实施例中,用于测定酮浓度的试剂层可包含第二种酶,例如黄递酶。

[0079] 适用于试剂层中对葡萄糖浓度进行测定的酶的例子包括葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。更具体地讲,葡萄糖脱氢酶可具有吡咯喹啉醌 (PQQ) 辅因子或黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 辅因子。在一个实施例中,试剂层内用于确定葡萄糖浓度的组分可包括葡萄糖氧化酶、Tris-HCL 缓冲液、羟乙基纤维素、铁氰化钾、DC 1500 消泡剂、Cabosil TS 610、聚乙烯吡咯烷酮 - 乙酸乙烯酯、Triton X-100、氯化钙和高纯度水。

[0080] 第一试剂层 224 和第二试剂层 226 可由设置在基质层 222 上并干燥的试剂油墨形

成。请注意，试剂油墨也可被称作酶油墨或试剂制剂。试剂油墨通常含有液体（例如缓冲液），用来分散和 / 或溶解用于对葡萄糖之类的分析物进行电化学检测的物质。在一个实施例中，第一试剂层 224 和第二试剂层 226 可通过两个相继的步骤丝网印刷到基质层 222 上。可将试剂油墨装载到丝网上，使丝网完全被油墨覆盖。接着，使用刮墨刀将试剂油墨穿过丝网转印到基质层 222 上。待试剂油墨沉积之后，可用约 50°C 的热空气对其进行干燥。

[0081] 在一个实施例中，第一试剂层 224 和第二试剂层 226 的面积均足够大，可以分别覆盖第一工作电极 212 和第二个工作电极 214 的整个面积。第一试剂层 224 和第二试剂层 226 均具有足够的宽度和长度，至少可以覆盖测试条 200 内可使用的最大电极面积。第一试剂层 224 和第二试剂层 226 的宽度可为约 2 毫米，超过矩形孔隙 218 宽度的两倍。

[0082] 在沉积第一试剂层 224 和第二试剂层 226 之后，可以在测试条 200 上设置粘合剂层 260。可以将粘合剂层 260 排列为紧邻或接触第一试剂层 224 和第二试剂层 226、或局部重叠其上。粘合剂层 260 可包括市售的水基丙烯酸共聚物压敏粘合剂。粘合剂层 260 设置在绝缘层 216、导电层 250 和基片 205 的一部分上。粘合剂层 260 将亲水层 270 粘结到测试条 200 上。

[0083] 亲水层 270 可包括远侧亲水部分 232 和近侧亲水部分 234，如图 2 所示。远侧亲水部分 232 和近侧亲水部分 234 之间具有间隙 235。间隙 235 用作血液填充样品接纳室 292 时的侧排气孔。亲水层 270 可为具有一个亲水表面（例如防雾涂层）的聚酯，其可购自 3M。

[0084] 加到测试条 200 上的最终层是顶层 280，如图 2 所示。顶层 280 可包括透明部分 236 和不透明部分 238。顶层 280 设置在亲水层 270 上并与之粘合。顶层 280 可为聚酯，其在一侧具有粘合剂涂层。应该指出的是，透明部分 236 基本上覆盖远侧亲水部分 232，让使用者可视觉上确认样品接纳室 292 可能已充分充注。不透明部分 238 帮助使用者观察样品接纳室 292 中的有色流体（例如血液）和不透明部分 238 之间的高度对比。

[0085] 在另一个实施例中，系统可包含测试仪和测试条，用于测量一种分析物，例如葡萄糖，如美国专利 No. 5,708,247、5,951,836、6,241,862 和 7,112,265 中所描述的，其中每一个均以引用方式全文并入本文中。

[0086] 图 4 示出与测试条 200 对接的测试仪 102 的简化示意图。测试仪 102 可包括参考连接器 180、第一连接器 182 和第二连接器 184，它们分别与参考接触垫 211、第一接触垫 213 和第二接触垫 215 形成电连接。上述三个连接器是测试条口 110 的一部分。进行测试时，第一测试电压源 186 可以在第二工作电极 214 和参考电极 210 之间施加测试电压 V_{WE2} 。通过施加测试电压 V_{WE2} 之后，测试仪 102 可测得第二工作电极处的测试电流 I_{WE2} 。类似地，第二测试电压源 188 在第一工作电极 212 和参考电极 210 之间施加测试电压 V_{WE1} 。通过施加测试电压 V_{WE1} 之后，测试仪 102 可测得测试电流 I_{WE1} 。在一个实施例中，测试电压 V_{WE2} 和第二测试电压 V_{WE1} 可大致相等。为了简化下列部分的说明，将只针对一个工作电极和参考电极来说明用于确定血细胞比容校正的葡萄糖浓度的指令组。显而易见，这些实施例不应仅限于一个工作电极和参考电极，而是还可利用多个工作电极。

[0087] 参见图 5A，现就采用上述测试仪 102 和测试条 200 实施例来测定血细胞比容校正的分析物浓度（例如葡萄糖）的方法 300 进行说明。

[0088] 在示例性步骤 310 中，提供了测试仪 102 和测试条 200。测试仪 102 可包括电子线路，利用该电子线路可以向测试条施加至少一个测试电压，并测量流过至少第二工作电极

214 的电流。测试仪 102 还可包括具有一组指令的信号处理器，该组指令用于测定本文所公开的流体样品中至少一个分析物的浓度的方法。在一个实施例中，该分析物为血糖和酮。

[0089] 图 6 为向测试条 200 中施加的测试电压的示例性曲线图。将流体样品施加到测试条 200 之前，测试仪 102 处于流体检测模式，其中在第二工作电极 214 和参考电极 210 之间施加约 400mV 的测试电压。在示例性步骤 320 中，在 t_0 时刻将流体样品施加到测试条 100 并被允许在反应期 t_R 内与第一试剂层 224 和第二试剂层 226 进行反应。通过测定流过第二工作电极 214 的电流来确定测试条 200 的反应区内是否存在样品。当流经第二工作电极 214 的电流达到所需值时，通常为约 0.150 毫微安培（未示出），此时在第二工作电极 214 和参考电极 10 之间施加 0mV 的测试电压，便可确定反应期 t_R 起点已开始。反应期 t_R 通常为开始测量后约 2 至约 4 秒，更为通常的是开始测量后约 3 秒，即 t_1 后。在示例性步骤 330 中，当反应期 t_R 结束后，在 t_1 时刻将本发明方法中的测试电压施加于测试条 200 长达总测试时间 t_T 。在一个替代方法中（未示出），省略了反应期 t_R ，使得能够在足够的电流流经第二工作电极 214 时立即开始测试。

[0090] 图 7 为将图 6 的测试电压施加到测试条 200 上时所测得的瞬变电流 A（即随时间变化的电流响应测量值，单位为毫微安）的示例性曲线图。通过瞬变电流 A 所获得的测试电流 I_i 通常表示样品中的分析物浓度，如将在下列示例性步骤 350 中描述的。参见图 6 和图 7，在示例性步骤 340 中，当于时间 t_1 在第二工作电极 214 和参考电极 210 之间施加测试电压之后，分别于时间 t_2 、 t_3 、和 t_T 测量第一测试电流 I_1 、第二测试电流 I_2 、第三（即最后）测试电流 I_3 。施加在第二工作电极 214 和参考电极 210 之间的测试电压通常为约 +100mV 至约 +600mV。在第二工作电极 214 为碳素油墨而媒介物为铁氰化物的一个实施例中，测试电压为约 +400mV。其他媒介物和电极材料组合可能需要不同的测试电压。第一测试电压的持续时间通常为反应期后约 4 至 6 秒，一般为反应期后约 5 秒。通常，时间 t_i 是相对于时间 t_1 测量的。在实践中，每个测试电流是 I_i 是小段时间间隔内获得的一组测量值的平均数，例如从 t_{i+1} 开始每隔 0.01 秒所获得的五个测量值，其中 i 在 1 至 3 之间变化。

[0091] 参见图 5A，在示例性步骤 350 中，可通过下式确定血细胞比容校正的葡萄糖浓度：

[0092]

$$G = \frac{\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p \times I_3 \right] - \text{截距1}}{\text{斜率1}} \quad (1)$$

[0093] 其中：

[0094] G 为血细胞比容校正的葡萄糖浓度；

[0095] I_1 为第一测试电流；

[0096] I_2 为第二测试电流；

[0097] I_3 为第三测试电流；

[0098] p 为用于确定血细胞比容校正强度的幂指数：p 值越大，血细胞比容校正强度越

大，即等式 1 中的项 $\left(\frac{I_1}{I_2} \right)$ 越大；

[0099] 截距 1 为由 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p x I_3 \right]$ 根据与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的截距值；以及

[0100] 斜率 1 可为由 $\left[\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p x I_3 \right]$ 根据与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值。

[0101] 在一个实施例中，第一测试电流 I_1 可在反应期后约 3 秒至反应期 t_1 后约 4 秒测量，第二测试电流 I_2 可在反应期 t_1 后约 4 秒至反应期 t_1 后约 5 秒测量，以及第三测试电流 I_3 可在反应期 t_1 后约 5 秒测量。在一个实施例中，第一测试电流 I_1 可在信号噪声低时测量。对于经等离子体处理的测试条，第一测试电流可在约 3.5 秒时测量，第二测试电流可在约 4.5 秒时测量，第三测试电流可在约 5 秒时测量。对于未经处理的测试条，第一电流可在约 4 秒时测量，第二测试电流可在约 4.5 秒时测量，第三测试电流可在约 5 秒时测量。

[0102] 在一个实施例中，幂指数 p 取决于第一测试电流 I_1 的阈值，并且可为约 1 至约 4。如果第一测试电流 I_1 大于阈值，则可利用等式 1 来计算血细胞比容校正的葡萄糖浓度 G 。如果第一测试电流 I_1 等于或小于阈值，则可将等式 1 中幂指数 p 设为 0，而项 $\left(\frac{I_1}{I_2} \right)^p$ 变为 1。

在一个实施例中，第一测试电流 I_1 的阈值可为约 4 微安至约 7 微安。

[0103] 在另一个实施例中，幂指数 p 包括通过下式获得的数值：

$$[0104] p = a - \frac{b}{I_3} \quad (2)$$

[0105] 其中 a 为第一整定参数， b 为第二整定参数。

[0106] 将第一整定参数 a 减去 I_3 的倒数，当 I_3 的数值较大时，幂指数 p 也随之增大，而当 I_3 值较小时，幂指数 p 也随之减小，这分别与高和低葡萄糖浓度相对应。在一个实施例中，第一整定参数 a 和第二整定参数 b 各自均为约 0 至约 5。对于低的葡萄糖浓度值，例如低于约 75mg/dL， p 值优选地为约 1，而对于其他葡萄糖浓度值， p 值可为约 1.5 至约 3.5。在示例性步骤 340 中，血细胞比容校正的葡萄糖浓度可随后显示在测试仪 102 上。

[0107] 参见图 5B，现就用于测定特定批次第一整定参数 a 和第二整定参数 b 的方法 400 进行描述。在示例性步骤 410 中，提供了第一整定参数 a 和第二整定参数 b 的多个组合。在其中第一和第二整定参数各自以 0.1 为增量从约 0 变化至约 5 的实施例中，可能总共有 2601 个整定参数组合。在示例性步骤 420 中，第一整定参数与第二整定参数的第一组合中的第一幂指数 p_1 可通过等式 3 来确定。

[0108] 在示例性步骤 430 中，多个采用该批次测试条进行测试的样品中的每一个的血细胞比容校正的电流可由下式确定：

[0109]

$$I_{\text{校正}} = \left(\frac{I_1}{I_2} \right)^{p_1} * I_3 \quad (3)$$

[0110] 其中 $I_{\text{校正}}$ 为血细胞比容校正的电流， p_1 为第一幂指数。

[0111] 在示例性步骤 440 中, 斜率 2 和截距 2 根据血细胞比容校正的电流与参考血糖浓度的关系曲线的线性回归确定。

[0112] 在示例性步骤 450 中, 用下式确定多个样品各自的血细胞比容校正的葡萄糖浓度:

[0113]

$$G_{\text{校正}} = \frac{I_{\text{校正}} - \text{截距}2}{\text{斜率}2} \quad (4)$$

[0114] 其中:

[0115] $G_{\text{校正}}$ 为血细胞比容校正的葡萄糖浓度;

[0116] 截距 2 是根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度 $G_{\text{参考}}$ 的关系曲线的线性回归确定的截距值; 以及

[0117] 斜率 2 是根据 $I_{\text{校正}}$ 与参考葡萄糖浓度的关系曲线的线性回归确定的斜率值;

[0118] 在示例性步骤 460 中, 可用如下形式的等式来确定各个血细胞比容校正的葡萄糖浓度的偏倚:

[0119] 偏倚_{绝对} = $G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}}$, 其中 $G_{\text{参考}}$ 小于 75mg/dL 且 (5)

[0120] 偏倚% = $\frac{(G_{\text{校正}} - G_{\text{参考}})}{G_{\text{参考}}}$, 其中 $G_{\text{参考}} \geq 75\text{mg/dL}$ (6)

[0121] 其中:

[0122] 偏倚_{绝对} 为绝对偏倚;

[0123] 偏倚% 为百分偏倚;

[0124] $G_{\text{校正}}$ 由上述等式 4 来确定; 以及

[0125] $G_{\text{参考}}$ 为参考葡萄糖浓度;

[0126] 在示例性步骤 470 中, 第一和第二整定参数的第一组合的精度由下式确定:

[0127]

$$\text{精度} = \frac{n15}{n} * 100 \quad (7)$$

[0128] 其中:

[0129] n15 为偏倚标准内的数据点数量; 以及

[0130] n 为数据点总数;

[0131] 在示例性步骤 480 中, 血细胞比容斜率根据偏倚与百分比血细胞比容的关系曲线的线性回归来确定。

[0132] 在示例性步骤 490 中, 偏倚(可为平均偏倚)的标准差由下式确定:

$$s = \left(\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

[0134] 其中:

[0135] s 为标准差;

[0136] n 为样本数;

[0137] x_i 为样本; 以及

[0138] \bar{x} 为样本均值。

[0139] 偏倚（可为平均偏倚）的标准差是指令组引入的噪声的量度。

[0140] 在示例性步骤 500 中，重复第一和第二整定参数的所有组合的之前步骤。在示例性步骤 510 中，生成第一整定参数 a 和第二整定参数 b 的所有组合的精度标定空间的曲面图 800（图 8）。区域 802 的可接受精度可根据精度标定空间来确定。区域 802 指示具有最大精度的面积，精度要求为大约 $\pm 15\%$ 或约 12mg/dL。通过经等离子体处理的碳型测试条批次来计算由曲面图 800 生成的数据。在一个实施例中，95% 最低精度用作接受标准。

[0141] 在示例性步骤 520 中，确定第一整定参数 a 和第二整定参数 b 的所有组合的血细胞比容斜率标定空间的曲面图 900（图 9）。然后可根据血细胞比容斜率标定空间来确定最大负血细胞比容斜率。在一个实施例中，血细胞比容斜率接受标准大于每% 血细胞比容 -0.6% 偏倚，这由曲面图 900 的区域 902 示出。

[0142] 在示例性步骤 530 中，确定第一整定参数 a 和第二整定参数 b 的所有组合的精度标定空间和血细胞比容斜率标定空间的组合曲面图 1000（图 10）。

[0143] 在示例性步骤 540 中，批次特异性的第一整定参数和第二整定参数由组合曲面图的区域来确定，其中精度和血细胞比容斜率的接受标准均已满足。在一个实施例中，精度的接受标准大于 95%，而血细胞比容斜率接受标准大于每% 血细胞比容 -0.5% 偏倚。然后重复方法 400 中的步骤 420、430 和 440，可利用特定批次第一和第二整定参数来确定一组特定批次标定参数，例如斜率和截距。要将同一组的整定参数用于多个批次的测试条，可利用方法 400 来确定各个批次的整定参数组，然后可确定所有批次组合的精度和血细胞比容标定空间的重叠区域。也就是说，将图 8 和图 9 中通过适当标准（例如精度须大于 95%，斜率大于每% 血细胞比容 -0.6% 偏倚）的组合保留下来。通过图 10 中的上升区域来图示说明所得的标定空间。

[0144] 实例：利用图 2 和图 3 所示的测试条来测定血细胞比容校正的葡萄糖浓度。

[0145] 使用 432 个全血样品来测试测试条批次，这些全血样品具有至少三种不同的葡萄糖浓度（即，55mg/dL、240mg/dL 和 450mg/dL）且血细胞比容水平介于 30% 至 55% 之间。如以上用方法 300 和 400 描述，对于数据映射中的每个数据点确定了血细胞比容校正的葡萄糖浓度。确定整定参数 a 和 b 的所有组合的精度标定空间的曲面图 800 并在图 8 中示出。位于曲面图中心的上升区域 802 显示了可接受精度的面积，例如大于 95% 的数值位于国际标准组织（ISO）偏倚要求范围内，即葡萄糖浓度值大于或等于约 75mg/dL 时偏倚约 $\pm 15\%$ ，或葡萄糖浓度值小于约 75mg/dL 时偏倚约 12mg/dL。

[0146] 对于大于约 100mg/dL 和小于约 300mg/dL 的葡萄糖浓度，还确定了整定参数 a 和 b 的所有组合的血细胞比容斜率标定空间的曲面图 900 并示于图 9 中，因为据信此范围对血细胞比容校正最为耐受。位于曲面图中心的区域 902 满足血细胞比容斜率大于约每% 血细胞比容 -0.6% 偏倚的接受标准。

[0147] 图 8 和图 9 示出了大标定空间，所述大标定空间表征了整定参数的所有 2061 个可能组合对精度和血细胞比容斜率的影响。以这种方式来显现数据，提供了一种将此大标定空间缩减为有用的整定参数组的方法。图 8 提示了精度位于接受标准范围内的区域（例如 802）所在的位置。该区域 802 可进一步缩减，方法是连同其精度考虑血细胞比容斜率。这可通过在各个整定参数组合下设置精度和血细胞比容斜率这二者的接受标准来实现。使用大于 95% 的数据在 ISO 偏倚限值范围内的精度要求，即葡萄糖浓度值大于或等于约 75mg/dL

时偏倚 $+/-15\%$, 或葡萄糖浓度值小于约 75mg/dL 时偏倚 12mg/dL(图 8), 并使用大于每% 血细胞比容 -0.6% 偏倚的血细胞比容要求(图 9), 可确定标定空间 1000, 如图 10 的阴影区域所示。可通过如下方式缩减标定空间: 使用更窄的接受标准, 例如提高所需的精度和降低所允许的血细胞比容斜率, 从而得到较小的特定批次整定参数组。

[0148] 一旦通过数据映射获取了整定参数 a 和 b 优选组, 它们就可被应用于数据组中, 重复上述操作, 以确定对于血细胞比容补偿电流和参考葡萄糖浓度值的斜率和截距。现针对此批次来设置整定和标定参数。处理多个批次时, 应针对各个批次来重复操作所有的步骤, 并且应找出可允许使用同样组的整定参数的标定空间的面积(例如, 通过针对各批次创建图 10 并找出重叠范围)。

[0149] 图 11A 和 11B 示出在参考仪器上确定的、测试葡萄糖浓度随参考葡萄糖浓度变化的克拉克误差网格。克拉克误差网格分析提供了获取血糖监测装置临床精度的方法。此类分析的误差网格将装置对参考值的响应归类为五个临床精度区域(即 A 至 E 区)之一。A 区显示临幊上准确的结果; B 区显示临幊上不准确但对患者健康的风险极小的结果; C 至 E 区显示临幊上不准确且对患者健康造成不断增加的潜在风险的结果(参见 Clarke, William L. et al., Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose, Diabetes Care, Vol. 10 No. 5, 622-628 [1987] (Clarke, William L. 等人, 评估血糖自我监测系统的临床精度,《糖尿病治疗》,1987 年第 10 卷第 5 期,第 622-628 页), 该文献全文以引用方式并入本文,如同在本文中阐述)。可以根据落在各个误差网格区内的结果的百分比制定规范。在当前的实例中,期望至少 95% 的数据位于 A 区内,剩余的数据位于 B 区内。图 11A 示出了使用 432 个全血样品测试的给定测试条批次的未校正数据。图 11B 示出了相同数据组,但将本发明方法的血细胞比容校正应用于以上在方法 300 和 400 中描述的数据。下表 1 给出了未校正数据和已校正数据落在每个区内的数据百分比汇总。

[0150] 表 1: 克拉克误差网格分析汇总

区域	未校正数据落在区域内的百分比	已校正数据落在区域内的百分比
A	92.2	98.6
B	6.7	1.2
C	0.1	0.1
D	0.9	0.0
E	0.0	0.0

[0152] 表 1 中的数据示出,当使用本发明方法来校正数据的血细胞比容影响时,A 区内的数据点的百分比增加。

[0153] 这些数据也可作为落入不同 ISO 偏倚标准内的百分比来表现,如下表 2 所示。使用方法 400 的步骤 410-470 来确定落入各个偏倚标准内的百分比。

[0154] 表 2: 偏倚结果汇总

ISO 偏倚标准 (%)	未校正数据落入偏倚标准内的百分比	已校正数据落入偏倚标准内的百分比
$+/- 20$	92.3	98.6
$+/- 15$	83.7	97.1

[0156]	+/- 10	66.3	85.4
--------	--------	------	------

[0157] 表 2 的数据显示,当使用本发明方法来校正数据的血细胞比容影响时,落入各个 ISO 偏倚标准内的数据的百分比增加。

[0158] 图 11C 和 11D 示出了图 11A 和 11B 所示的相同数据的 Parkes 误差网格图并且通过错误捕获将异常值删除。Parkes 误差网格是克拉克误差网格的后继网格方法,在以下方面不同于后者:(a) 表示为数众多的医生达成的共识以及 (b) 自 Clarke 等人最早发表文章以来知识取得了长足进步,在此基础上更改了风险边界(参见 Parkes, Joan L. et al., A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose, Diabetes Care, Vol. 23 No. 8, 1143–1147[2000] (Parkes, Joan L. 等人,用于评估血糖测量过程中不精度的临床意义的新型共识误差网格,《糖尿病治疗》,2000 年第 23 卷第 8 期,第 1143–1147 页))。Parkes 误差网格消除了克拉克误差网格的风险级别的不连续性(即在从一个区边界跨越到另一区边界的过程中忽略风险类型)。

[0159] 图 11C 示出了使用 761 个全血样品测试的给定批次测试条的未经校正的数据,并且通过错误捕获将异常值删除。图 11D 示出了图 11C 所示的相同数据组,但将本发明方法的血细胞比容校正应用于以上在方法 300 和 400 中描述的数据。期望至少 95% 的数据位于 A 区内,剩余的数据位于 B 区内。下表 3 给出了未校正数据和已校正数据落在每个区内的数据百分比汇总。

[0160] 表 3 :Parkes 误差网格分析汇总

区域	未经校正数据落在区域内的百分比	经校正数据落在区域内的百分比
A	96.8	99.2
B	3.2	0.8
C	0.0	0.0
D	0.0	0.0
E	0.0	0.0

[0161] [0162] 表 3 中的数据示出,当使用本发明方法来校正数据的血细胞比容影响时,A 区内的数据点的百分比增加。

[0163] 综上所述,本文所描述和说明的系统和方法均可用于确定血细胞比容校正的葡萄糖浓度。因此,用示例性的本发明的系统和方法所获得的葡萄糖结果被认为更准确。

[0164] 虽然已经就特定的变型形式和示例性附图描述了本发明,但本领域普通技术人员将认识到,本发明不限于所描述的变型形式或附图。此外,凡是上述的方法和步骤指示以某种次序发生某些事件的,本领域的普通技术人员也都将认识到,某些步骤的次序可以被修改,并且这样的修改根据本发明的变型形式进行。另外,该步骤中的某些在可能时可以在并行过程中同时进行,以及如上所述按顺序进行。因此,如果本发明存在变型并且所述变型在权利要求中可找到的本发明公开或等同物的精神范围内,那么本专利旨在也涵盖这些变型。

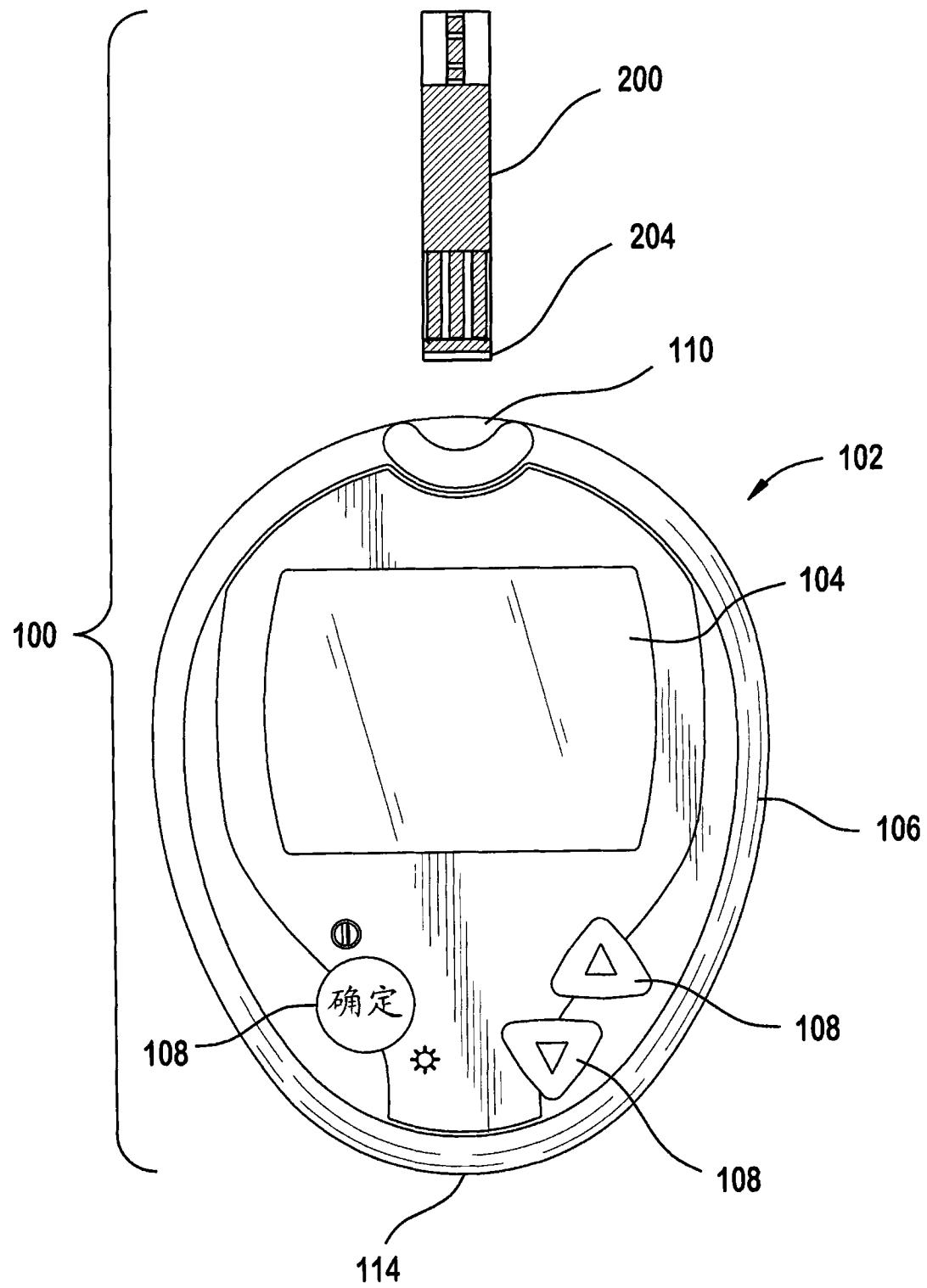


图 1

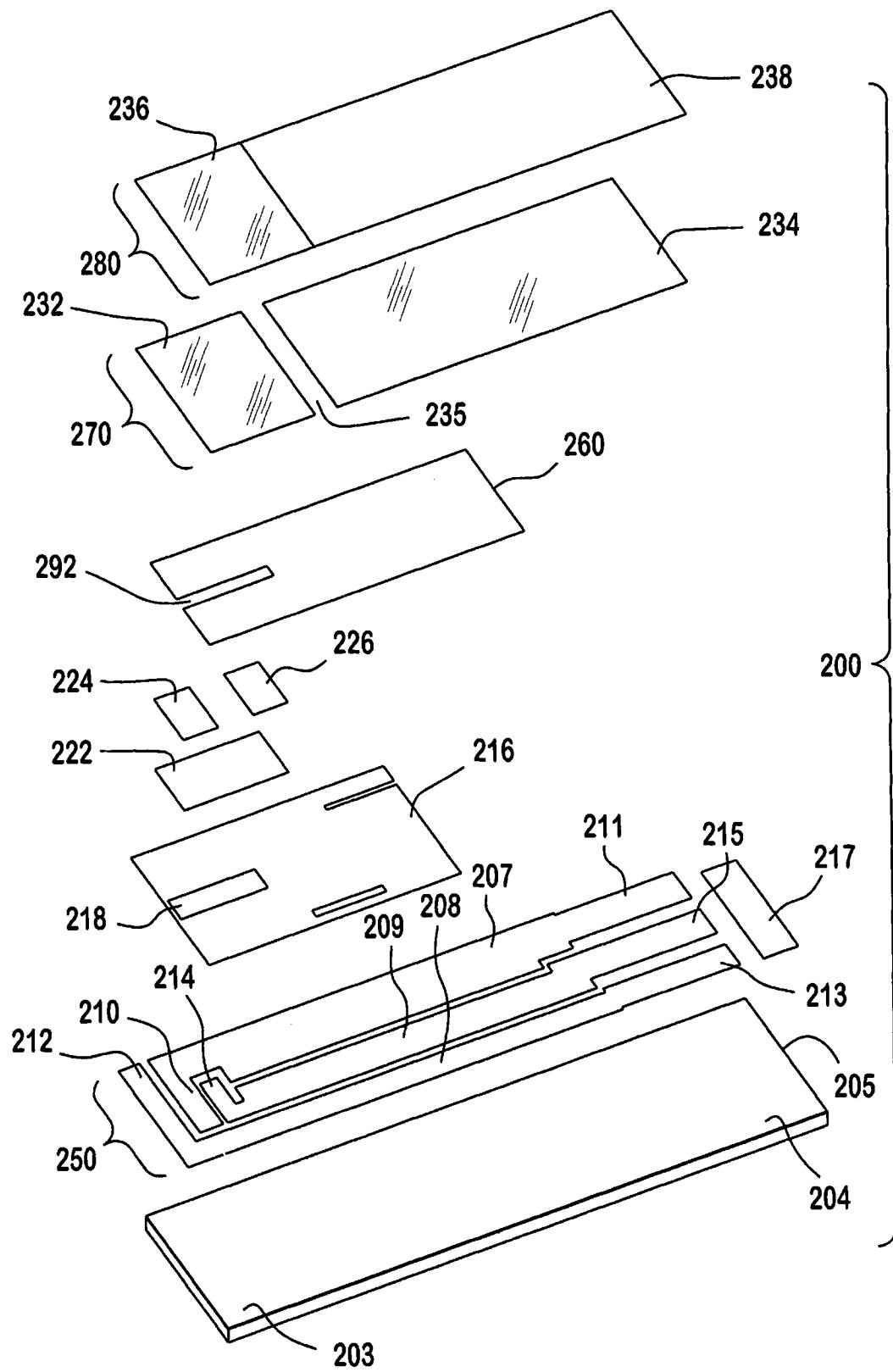


图 2

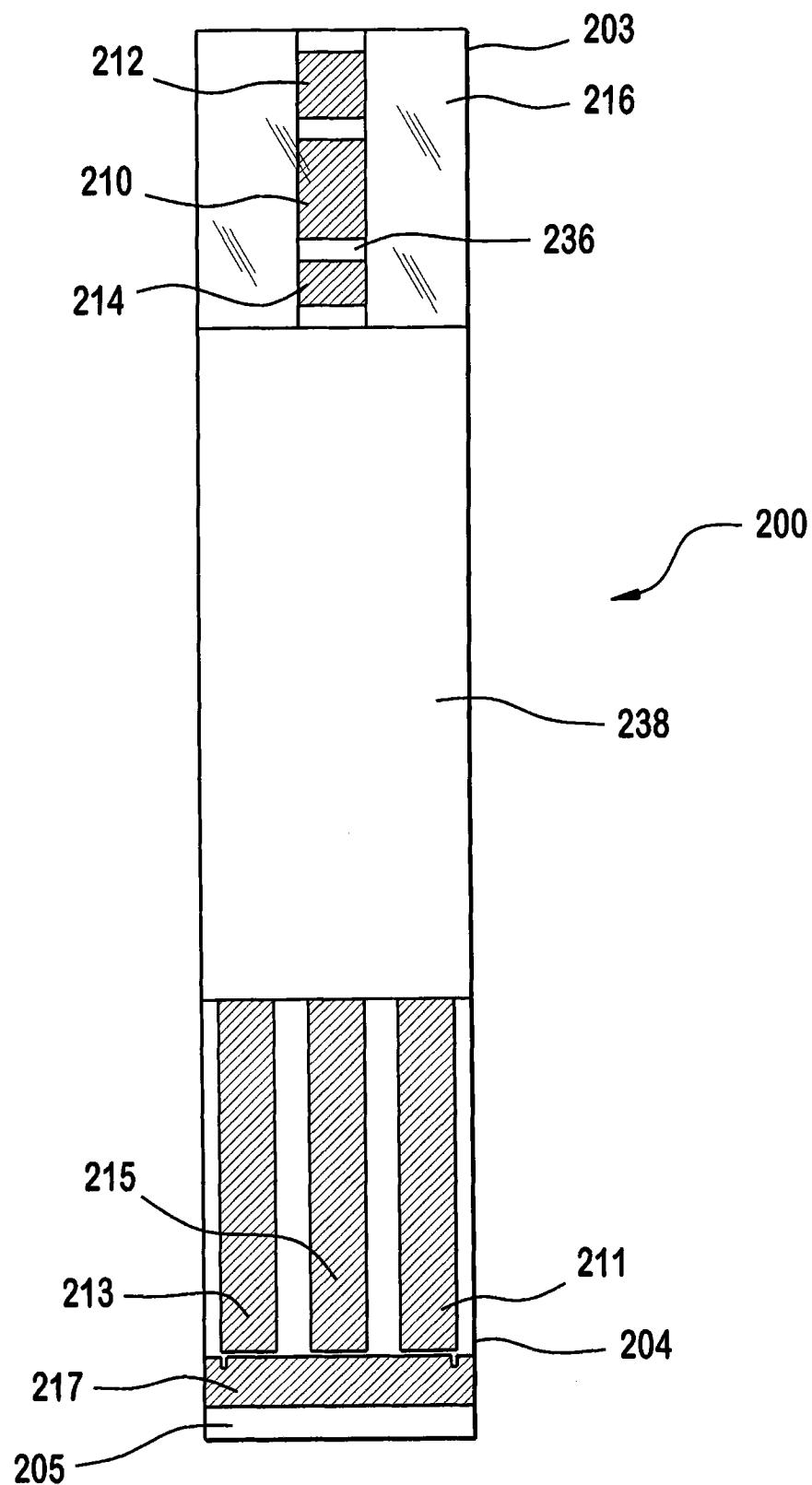


图 3

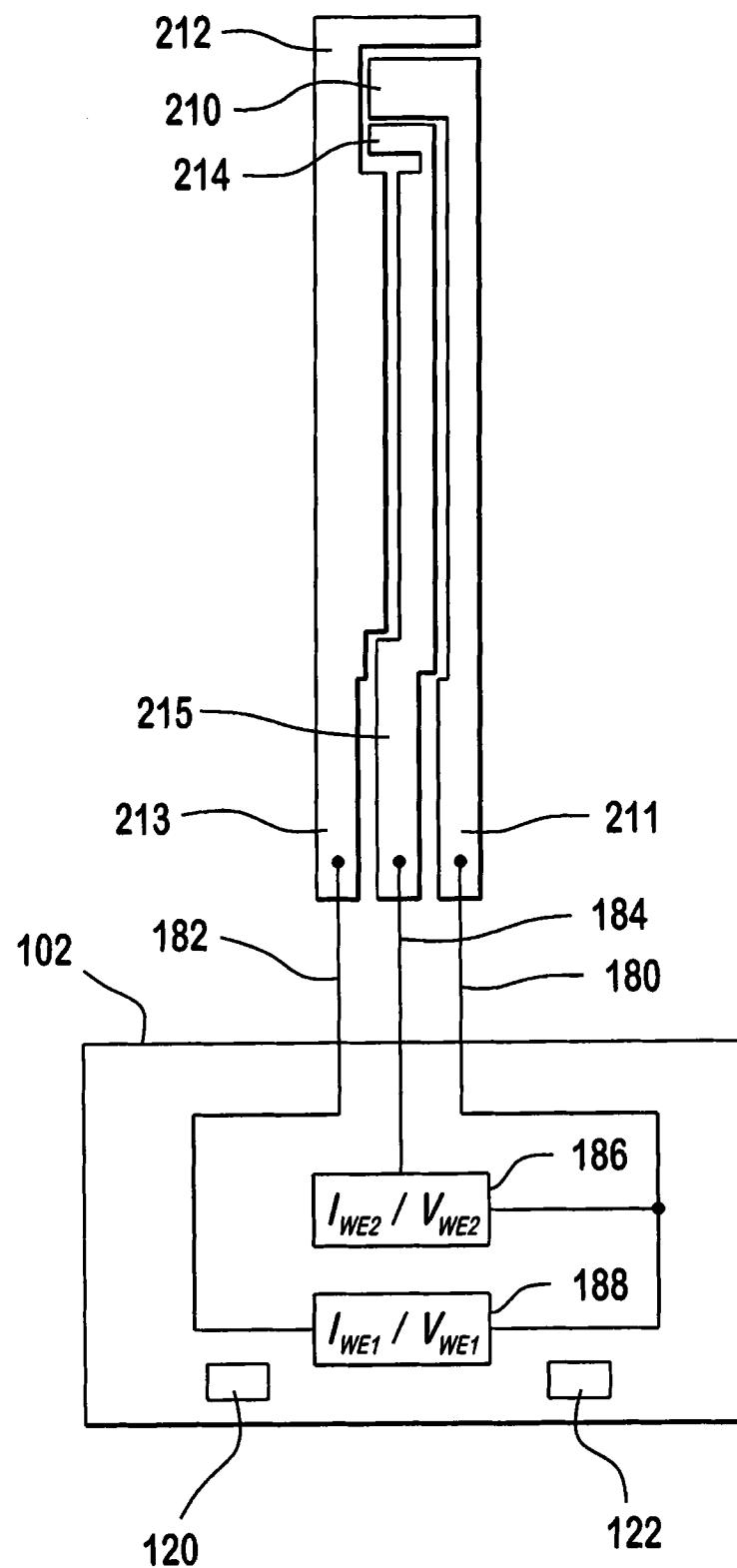


图 4

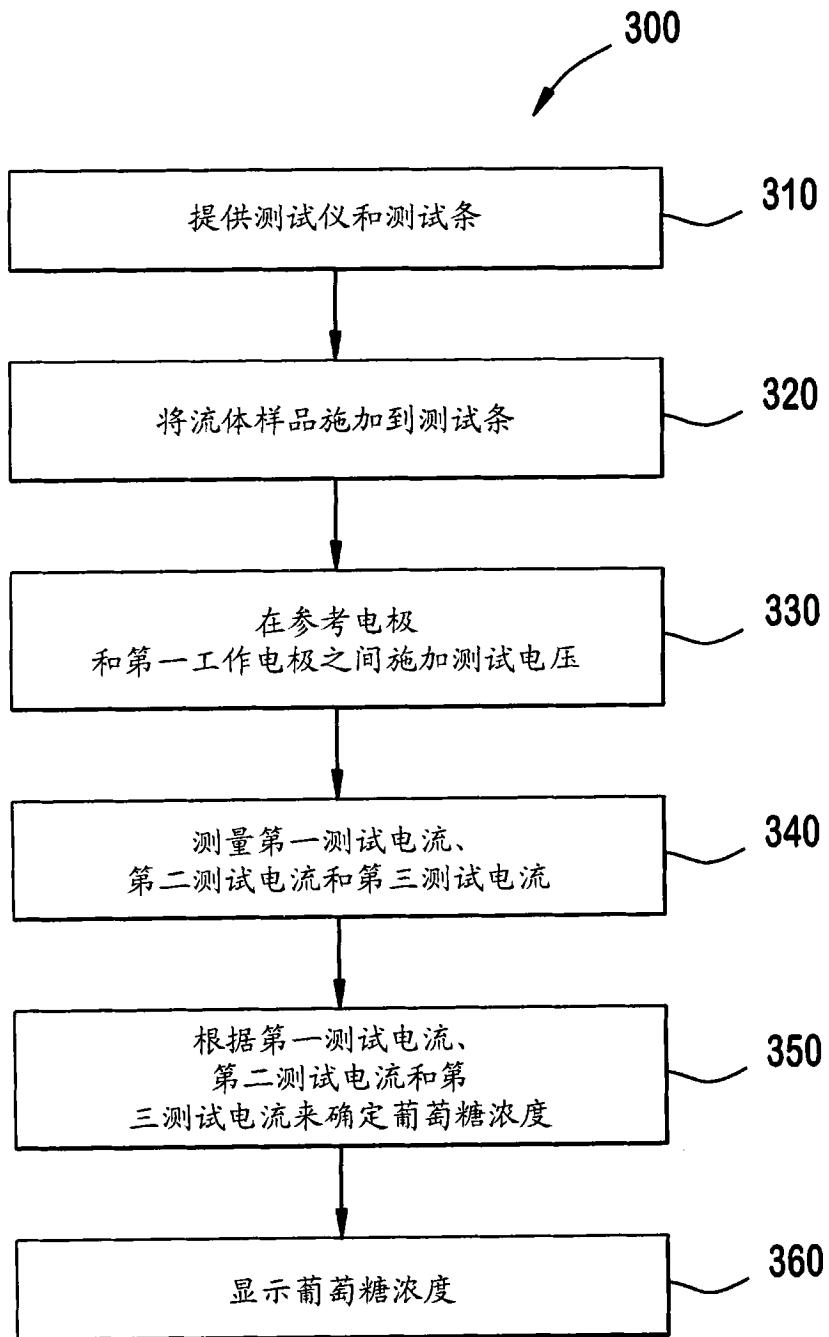


图 5A

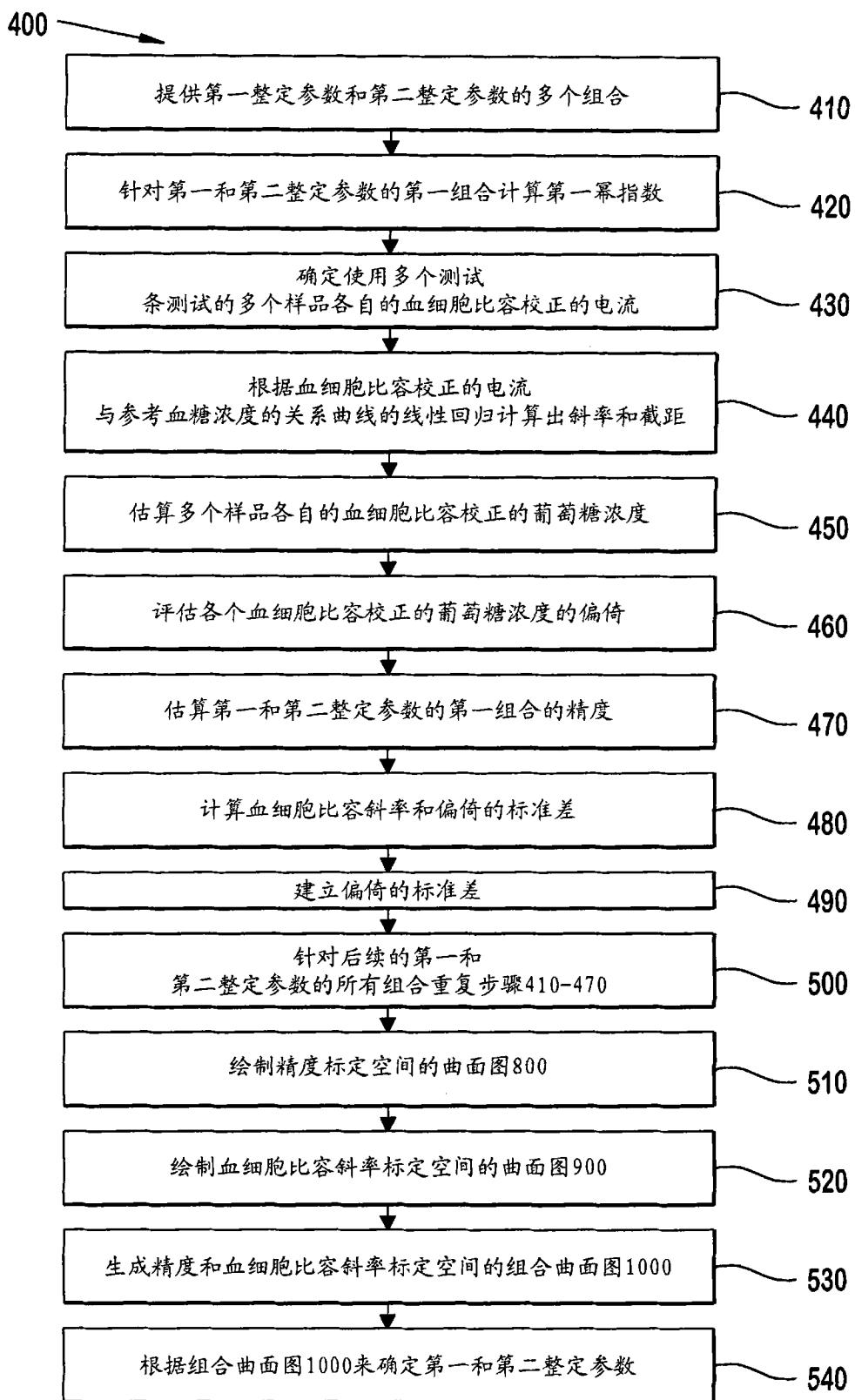


图 5B

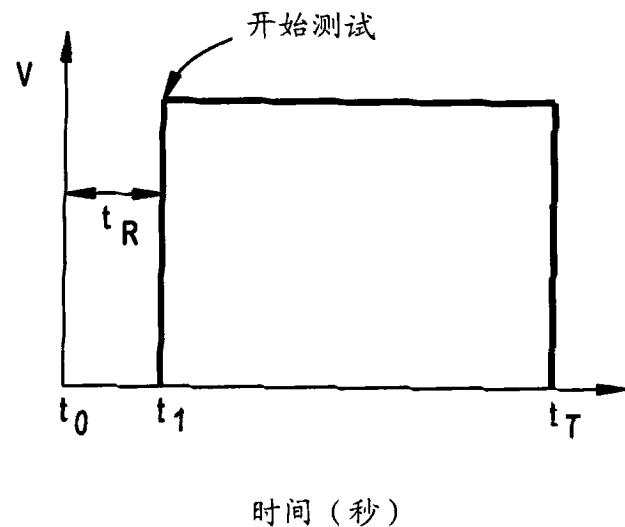


图 6

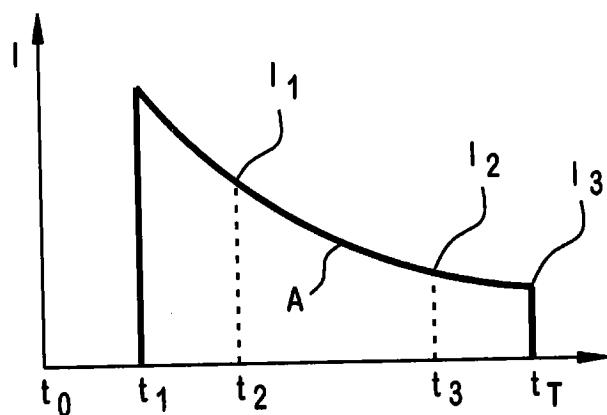


图 7

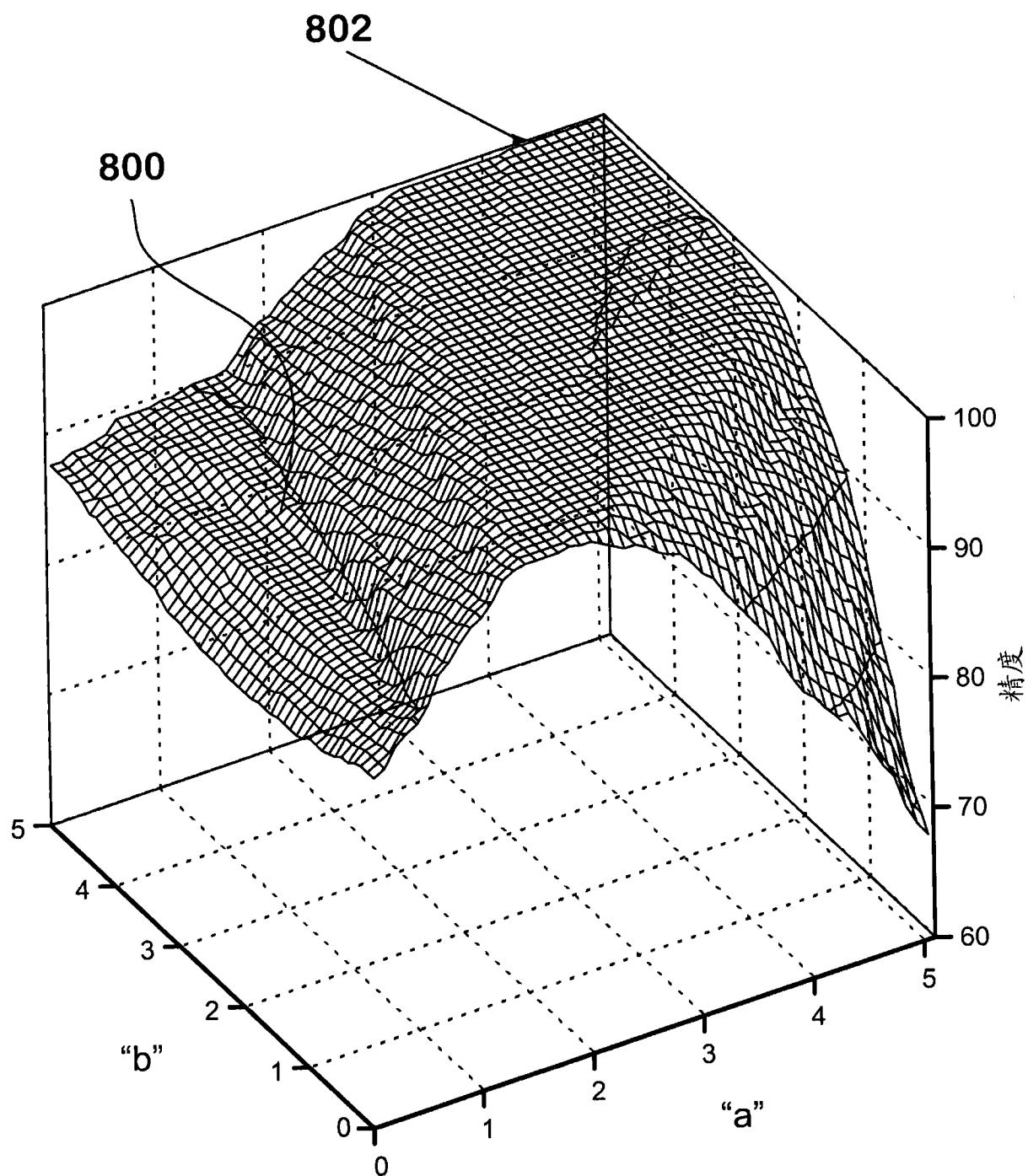


图 8

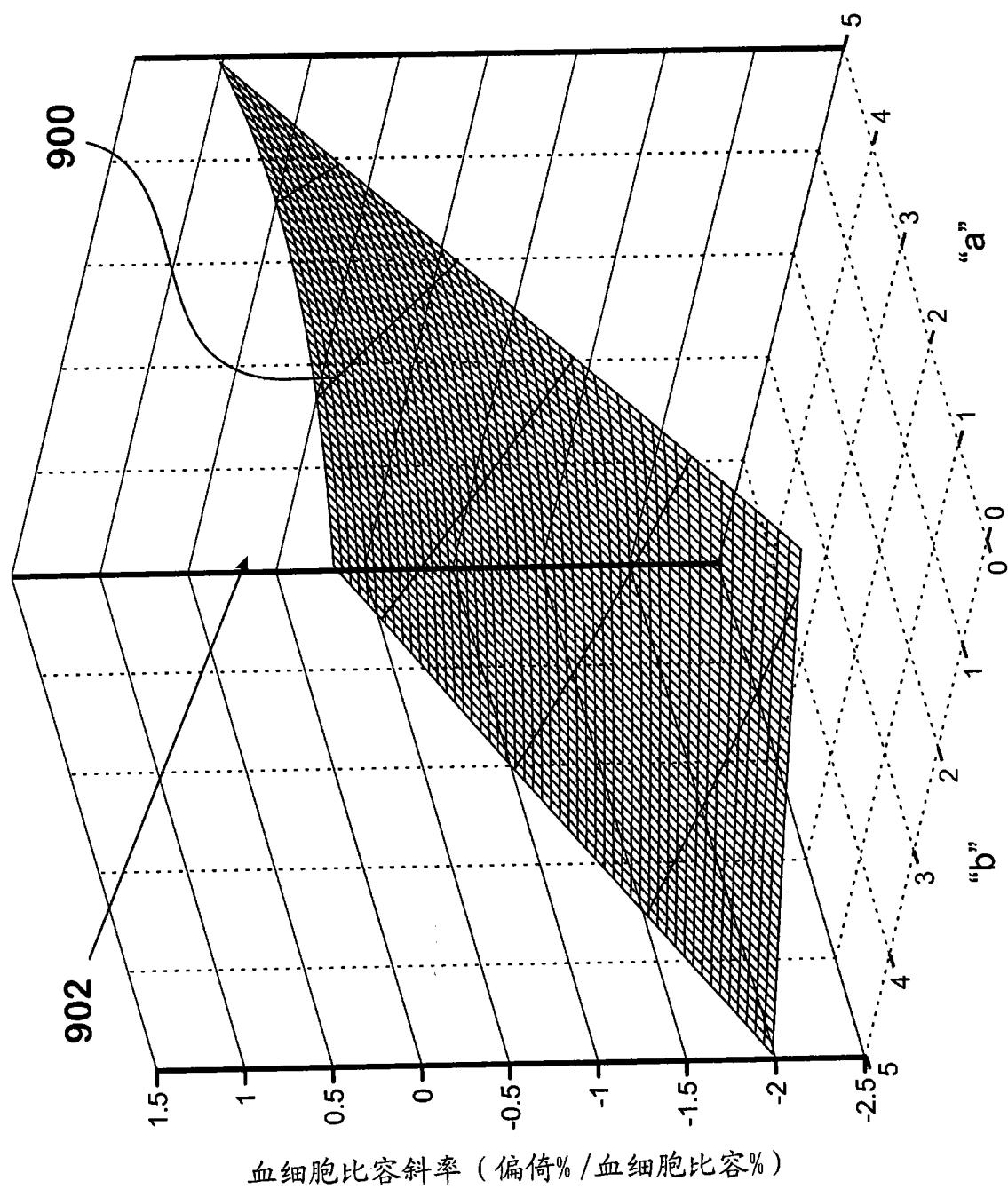


图 9

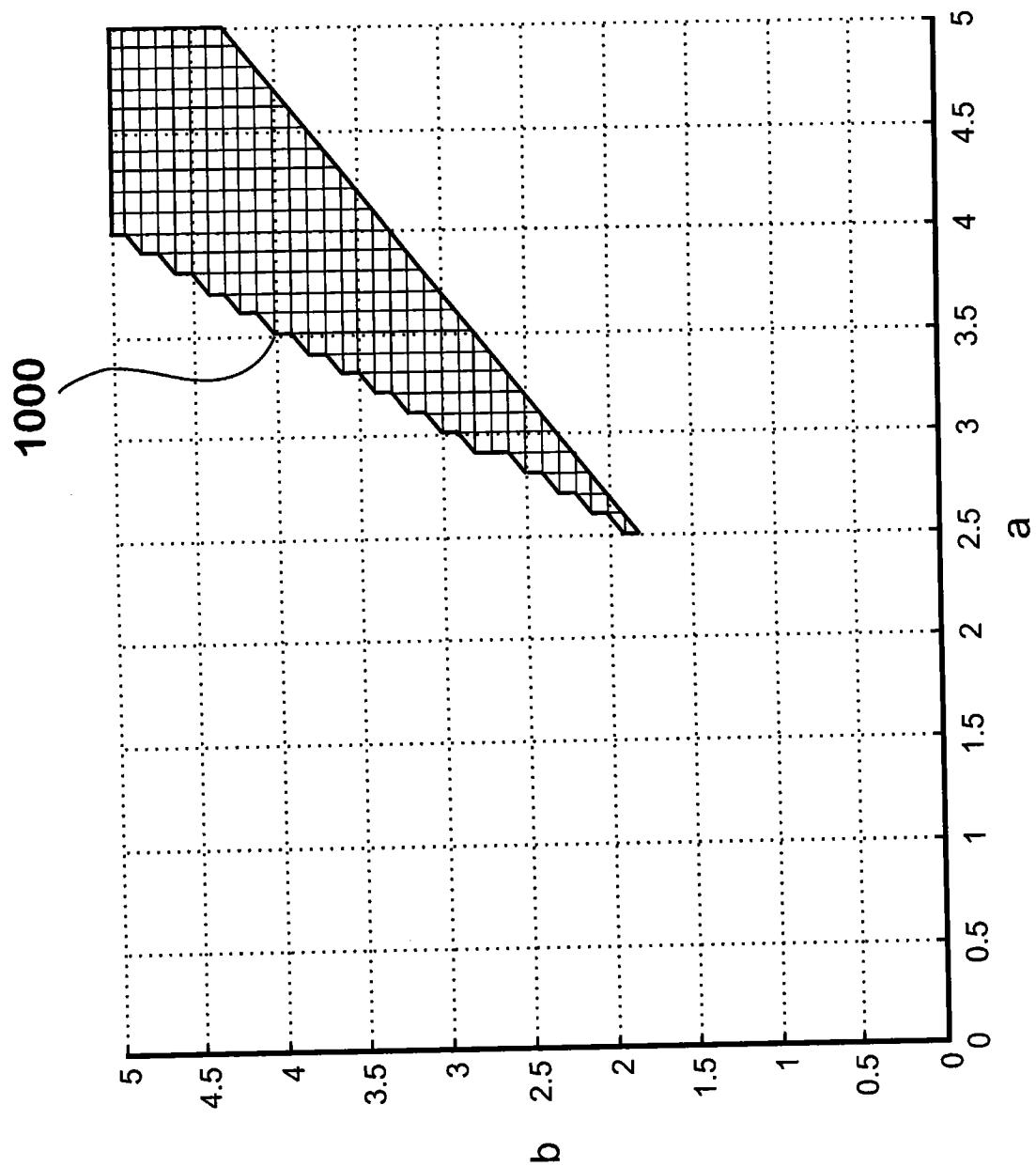


图 10

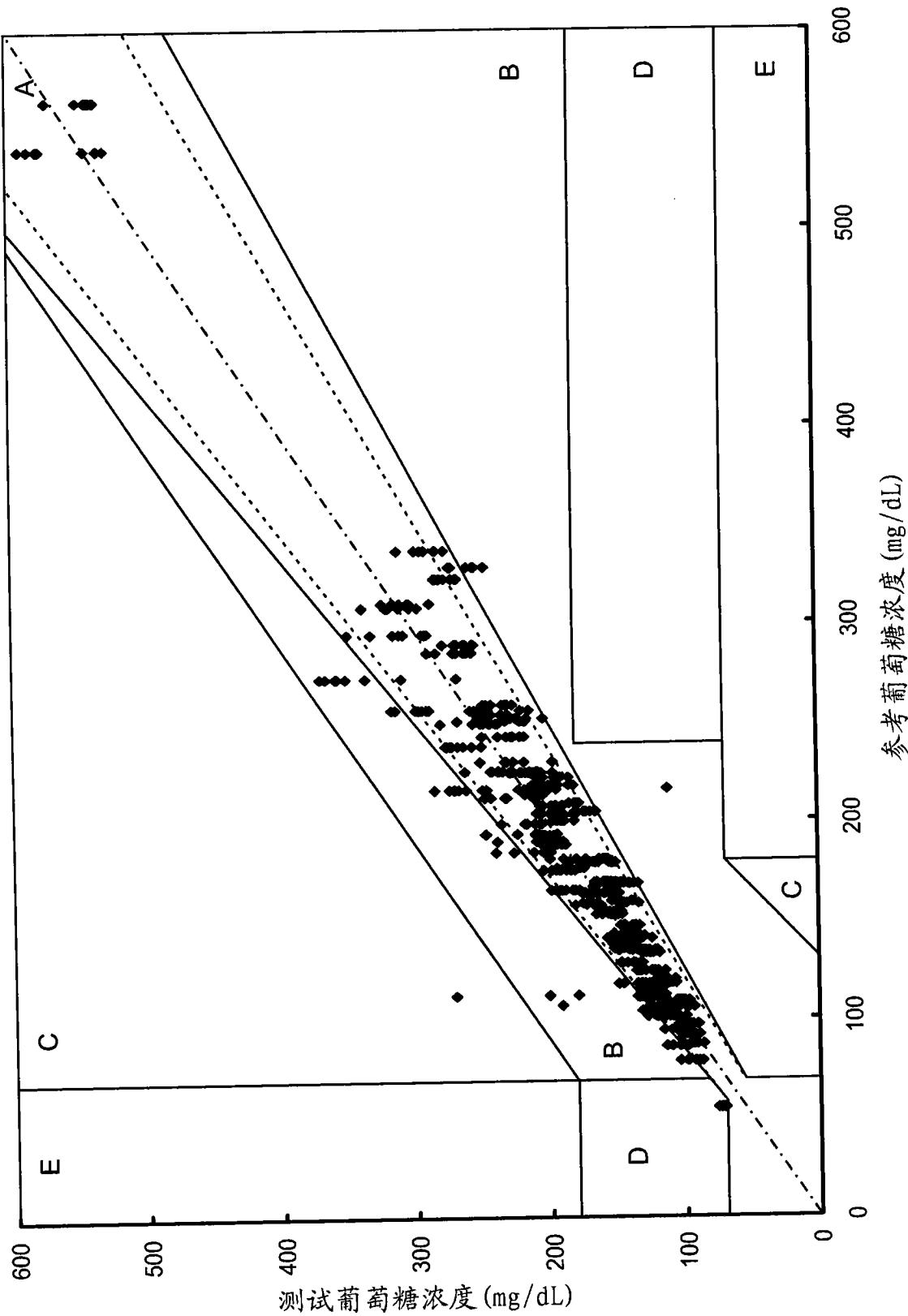


图 11A

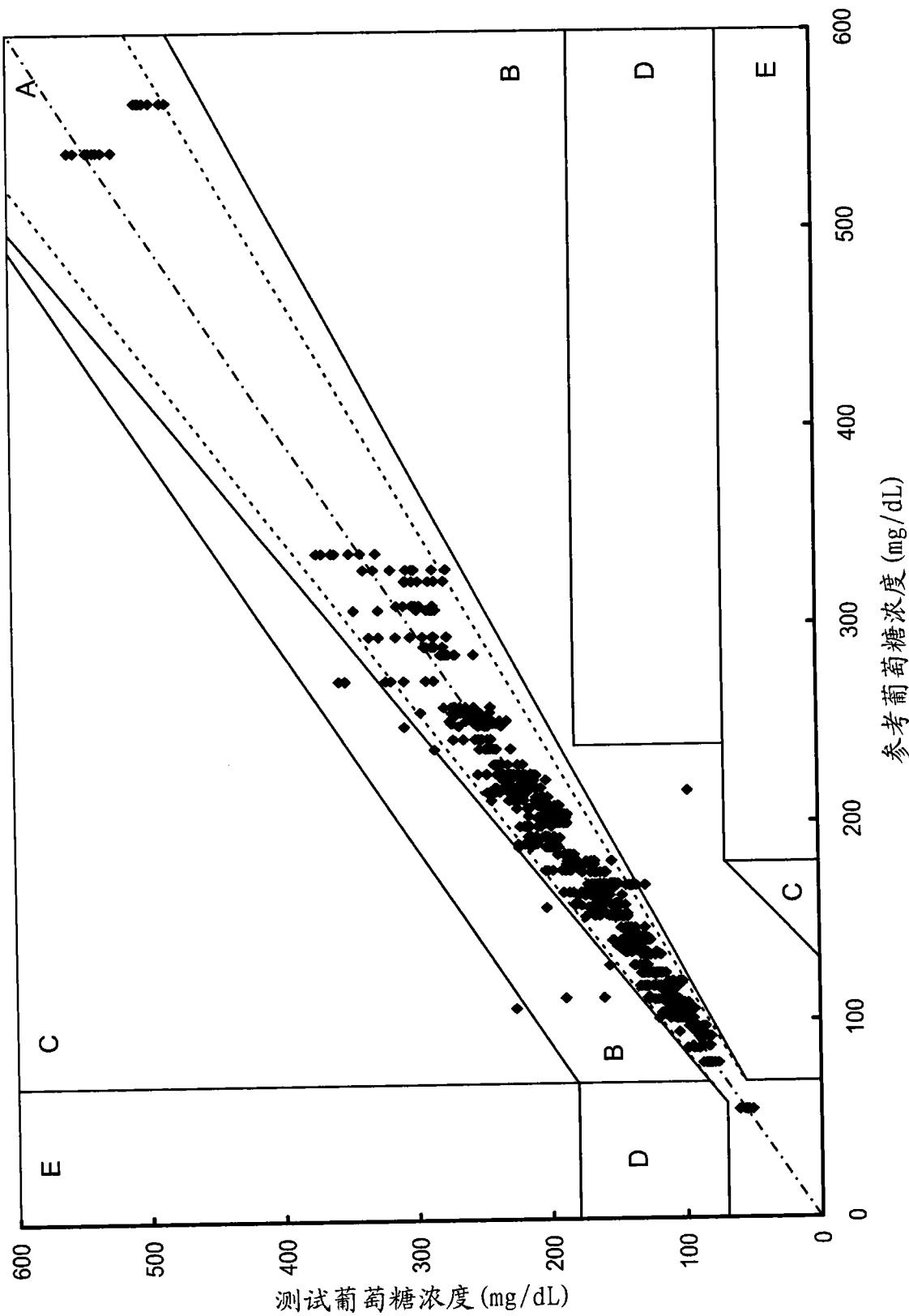


图 11B

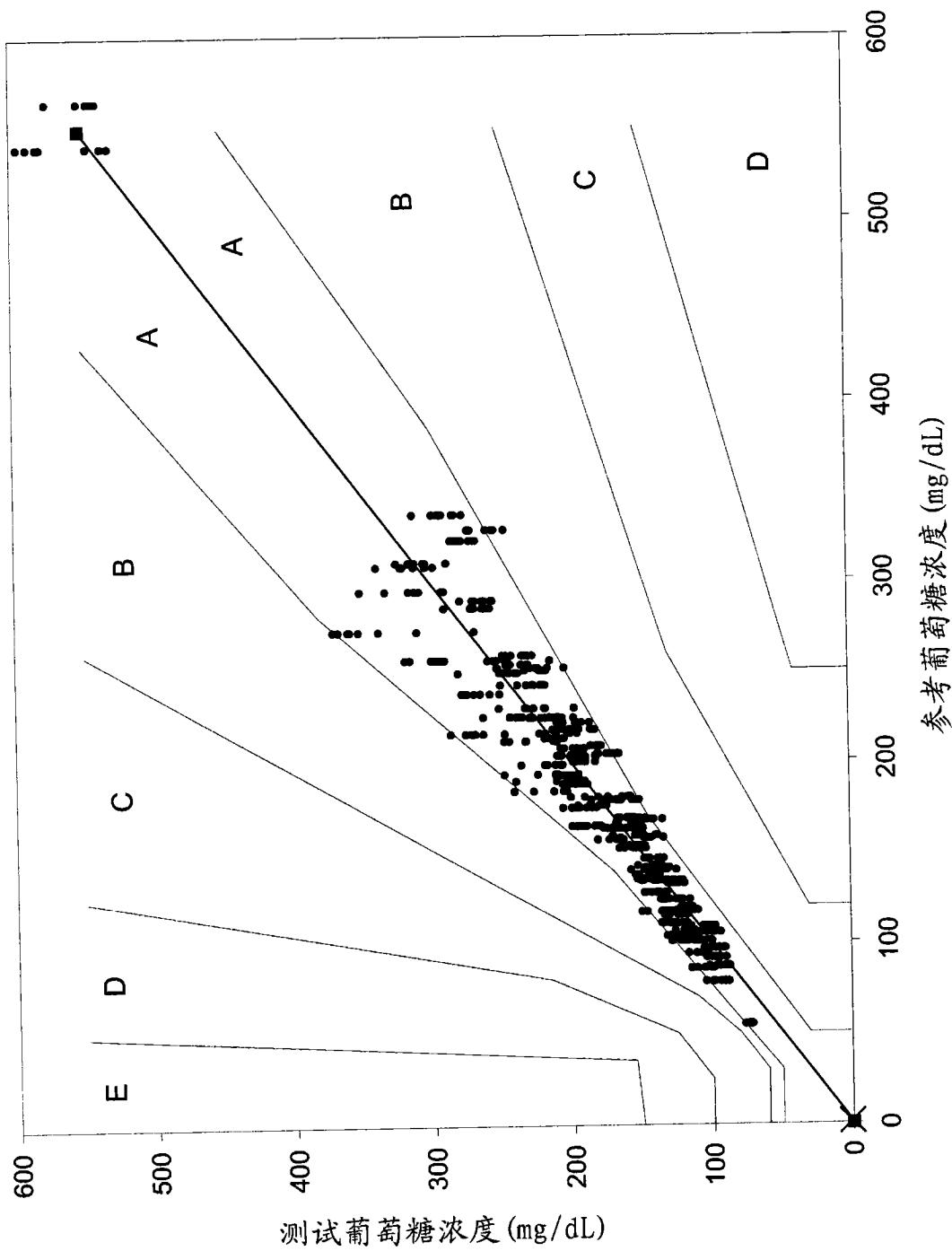


图 11C

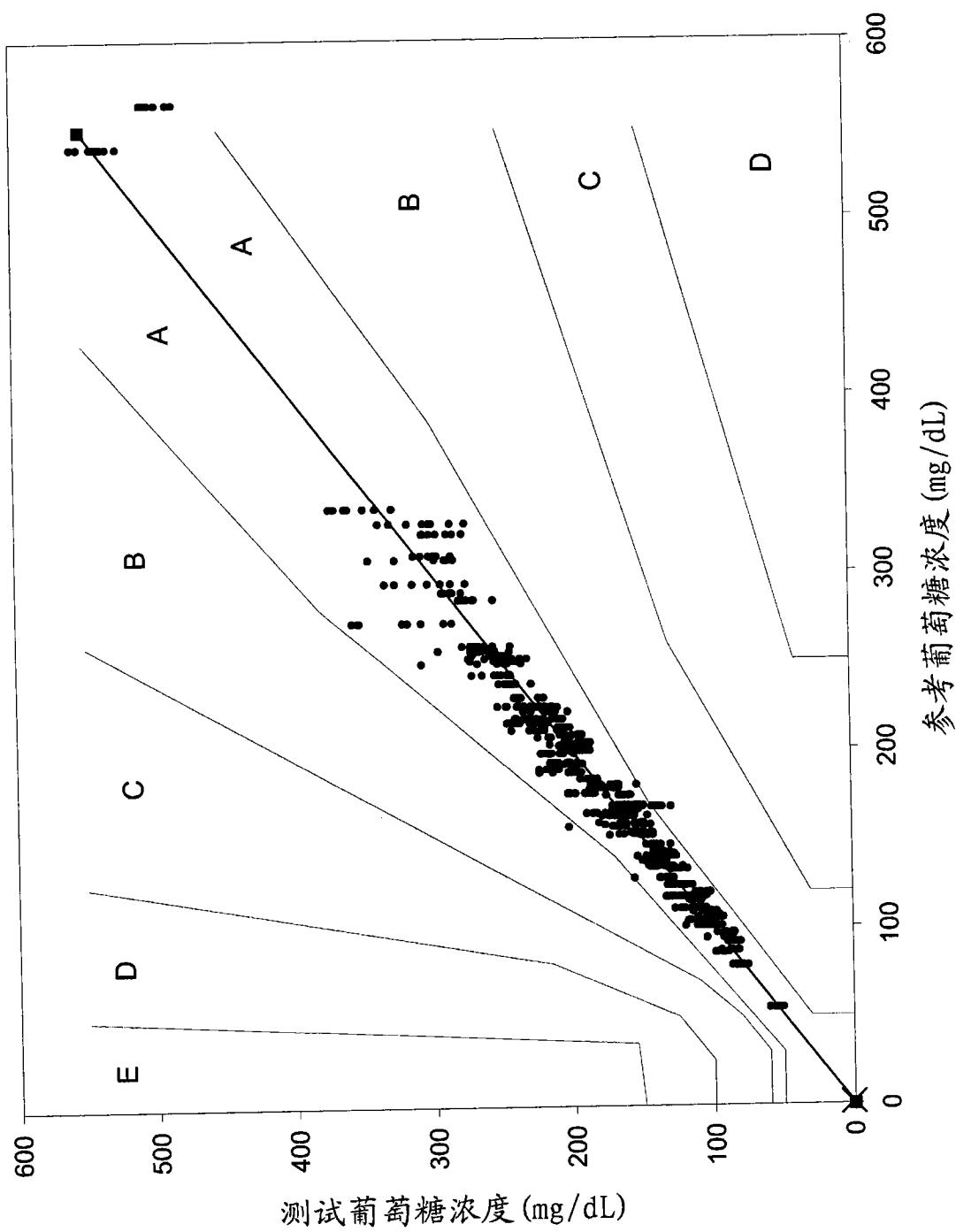


图 11D