



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101900701 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 16

(21) 申请号 200910142768. 1

(22) 申请日 2009. 05. 25

(73) 专利权人 利多(香港)有限公司

地址 中国香港中环皇后大道中 99 号中环中心 65 楼 01-02 号

(72) 发明人 林镇南 王嘉麟 杨清刚 章子毅

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务有限公司 33100

代理人 徐关寿

US 2004/0079653 A1, 2004. 04. 29,

CN 1607387 A, 2005. 04. 20,

CN 1922478 A, 2007. 02. 28, 全文.

CN 101432620 A, 2009. 05. 13, 全文.

审查员 刘畅

(51) Int. Cl.

G01N 27/30(2006. 01)

G01N 27/327(2006. 01)

G01N 33/66(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5582697 A, 1996. 12. 10,

US 5582697 A, 1996. 12. 10,

CN 1461410 A, 2003. 12. 10,

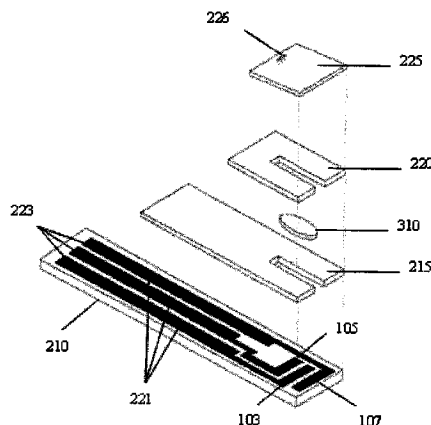
权利要求书1页 说明书16页 附图5页

(54) 发明名称

生物传感器

(57) 摘要

本发明提供了一种用于检测样品中被分析物含量的生物传感器及其使用方法。所述生物传感器包括绝缘性底板,覆盖层,样品入口,其中电极系统至少包括一个工作电极、一个对电极和第三电极,反应试剂层覆盖在至少一个电极上。用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极比对电极更靠近样品入口。本发明还提供了通过工作电极和对电极之间所测得的电流值与工作电极和第三电极之间所测得的电流值的比较,准确地判断加入的样品量是否足够。本发明结构简单,并且能够更准确的检测样品中被分析物的含量。



1. 一种利用生物传感器判断样品用量是否足够的方法,包括:

提供一种生物传感器包括带有电极系统的绝缘性底板,一个反应试剂层覆盖在工作电极上,一个覆盖层,样品入口,电极系统至少包括一个工作电极、一个对电极和第三电极,用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极比对电极更靠近样品入口;

加入样品,将电压加到工作电极和对电极上,测定工作电极和对电极之间的电流值 1,经过预先设定的时间后,将电压加在工作电极和第三电极上,测定工作电极和第三电极之间的电流值 2;

比较电流值 1 和电流值 2 之间的值,从而判断加入的样品量是否满足检测的用量。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,当所测电流值 1 为 0 时,判断为加入的样品量不能满足检测的用量要求。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,当所测电流值 1 较大时,通过比较电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率的绝对值来判断加入的样品量是否能满足检测的要求。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,当电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率的绝对值小于预先设定的值,判断为加入的样品量能满足检测的要求。

5. 根据权利要求 3 所述的方法,其特征在于,当电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率绝对值大于预先设定的值,判断为加入的样品量不能满足检测的要求。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,电流值 1 和电流值 2 之间的测定切换间隔时间小于 1 秒。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其特征在于,电流值 1 和电流值 2 之间的测定切换间隔时间为 0.1 秒。

8. 一种利用生物传感器检测样品中被分析物浓度的方法,包括

将样品加入到生物传感器的样品入口,所述生物传感器包括:

提供一种生物传感器包括带有电极系统的绝缘性底板,一个反应试剂层覆盖在至少一个工作电极上,一个覆盖层,样品入口,电极系统至少包括一个工作电极、一个对电极和第三电极,用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极比对电极更靠近样品入口;

将生物传感器插入到电子检测系统;

加入样品,将电压加到工作电极和对电极上,测定工作电极和对电极之间的电流值 1,经过预先设定的时间后,将电压加在工作电极和第三电极上,测定工作电极和第三电极之间的电流值 2;

比较电流值 1 和电流值 2 之间的数值,并于预先设定的值比较,若判断为加入的样品量不能满足检测用量要求,给出样品量不足的错误信息;若判断为加入的样品量能满足检测用量要求,电子检测系统将给出检测样品中的被检物质的含量值。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征在于,用于检测血液中葡萄糖含量。

生物传感器

技术领域

[0001] 本发明涉及分析液体样品中的特定成分的生物传感器和使用方法。

背景技术

[0002] 近年来,从最初利用临床实验室样本检测,到只需在医生办公室或患者身边即可实现的快速检测,医学保健发生了巨大的变化。一次性酶学生物传感器经常被用于快速检测当中。以葡萄糖检测为例,现在患者在家中测量是十分平常的,并且也是适时地进行疾病监控所必需。使用家庭用葡萄糖生物传感器进行检测时,糖尿病患者需要刺破手指取少量血液加入到生物传感器中,几秒钟之内,与生物传感器搭配使用的测量仪即可测量传感器发生的反应并计算出患者血液中的葡萄糖浓度。这些信息被用来确定应该何时使用胰岛素和使用多少胰岛素。

[0003] 人们利用酶特异性的催化作用,开发出各种类型的生物传感器。目前,血糖检测仪等生物传感器主要利用电化学方法。电化学方法中,通常采用了将阳极和阴极固定在绝缘的基板上,反应试剂覆盖在电极上。当样品被导入到生物传感器的内部,样品中的目标物质在酶的催化作用下发生氧化还原反应,而氧或电子传递载体被还原,此时被还原的氧或者电子传递载体因电极电位而被强制氧化,释放出电子,引发电子的变化。将这样的电子变化予以定量化来间接地检测出目标物质含量的方法就是电化学测定方法。例如,发明人为 Nankai 的美国专利 US5, 120, 420 和 US5, 320, 732, 发明人为 Shanks 的美国专利 US5, 141, 868 等都揭示了抛弃型的葡萄糖生物传感器。这些传感器由碾压在一起的两个塑料片组成。这种构造形成的排气毛细管通道能够将样品引入到内部的反应区域。当样品通过毛细管流动进入毛细通道时,样品与酶层和电极接触,然后对样品中的被分析物进行检测。

[0004] 又例如美国专利 US5, 192, 415 所公开的生物传感器,包括一个工作电极和对电极位于绝缘的底板上,电极上覆盖了一层反应试剂层。样品与反应试剂层上的试剂反应,并通过电极系统检测出样品中所含的被检物质,例如血液中的葡萄糖含量。但是当样品量不够多时,检测程序仍然进行,因此常会发生样品不能完全覆盖在工作电极上,造成检测结果不准确。为了克服上述缺点,在美国专利 US5, 582, 697 中加入了用于判断加样量是否足够的第三电极。美国专利 US5, 582, 697 中的第三电极的位置比工作电极和对电极更远离样品入口,并设计成当样品到达第三电极并可测得电流时,说明样品已经完全覆盖了工作电极和对电极,此时就可以开始检测样品中的被检物质的含量。否则,给出加样量不够的警告信息。

[0005] 但是美国专利 US5, 582, 697 第三电极设置的距离就显得尤为重要。如果太近,当样品流动过程中由于毛细现象会呈现前沿不平齐的状态,如前沿成凹陷或凸状时,会发生样品没有完全覆盖在工作电极上时就已经与第三电极接触,启动检测。如果第三电极设计成较远距离,虽然能保证样品能完全覆盖工作电极,但这样就要求要用更多的样品量,例如就会从病人身上多采集血样,这会给病人带来痛苦。

发明内容

[0006] 本发明为了克服上述缺陷,提供了一种检测准确,加工方法简单的生物传感器。

[0007] 本发明的生物传感器包括带有电极系统的绝缘性底板,一个反应试剂层至少覆盖在一个电极上,覆盖层和样品入口。电极系统至少包括一个工作电极,一个对电极和第三电极,用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极比对电极更靠近样品入口。在一个实施例中,所述工作电极位于对电极和第三电极之间。在一个实施例中,工作电极最接近样品入口,对电极最远离样品入口。

[0008] 本发明还提供所述的生物传感器用于判断样品用量是否足够的方法,包括:提供一种生物传感器包括带有电极系统的绝缘性底板,一个反应试剂层至少覆盖在一个电极上,覆盖层,样品入口,电极系统包括至少一个工作电极,一个对电极和用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极,第三电极比对电极更靠近样品入口。加入样品,测定工作电极和对电极之间的电流值 1,以及工作电极和第三电极之间的电流值 2。在一个实施例中,当所测电流值 1 为 0 或极低值时,表明加入的用于检测的样品量不够,检测仪将显示本次测试无效。所述极低值为针对特定设计实验得出,例如当血样中葡萄糖浓度为 0 时的电流值。在另一实施例中,当所测电流值 1 为较低值时,通过比较电流值 1 和电流值 2 之间的绝对值来判断加入的样品量是否能满足检测的要求。所述较低值为针对特定设计实验得出。在另一实施例中,当所测电流值 1 为较大值时,通过比较电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率来判断加入的样品量是否能满足检测的要求。所述较大值为针对特定设计实验得出。

[0009] 本发明还提供了所述生物传感器用于检测样品中被分析物浓度的方法,将样品加入到生物传感器的样品入口,并将生物传感器插入到电子检测系统,使生物传感器通过接触导线与电子检测系统相接触。测定工作电极和对电极之间的电流值 1,以及工作电极和第三电极之间的电流值 2。在一个实施例中,比较电流值 1 和电流值 2 之间的偏差或两者的偏差率,所述偏差或偏差率大于预先设定的数值时,表明加入的样品量不够,仪器将给出样品量不够的信息;所述电流偏差率小于或等于预先设定的数值时,将测定的工作电极和对电极之间的电流值 1 换算成检测样品中的被检物质的含量值。

[0010] 本发明的有益效果是:用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极比对电极更靠近样品入口,通过电流值之间的比较,能更灵敏,准确地判断样品用量是否满足检测用量的要求,从而使得检测结果更准确;并且通过利用两组电极间的电流值来判断样品用量和检测开始时间,能有效缩短电极间的距离,从而缩短了样品在生物传感器上的行程,减少样品用量,减少测试者的痛苦。

附图说明

[0011] 图 1 本发明生物传感器分解图

[0012] 图 2 本发明生物传感器示意图

[0013] 图 3 样品加样量不能到达对电极时,样品在电极上覆盖情况的示意图

[0014] 图 4 样品加样量部分覆盖对电极时,样品在电极上覆盖情况的示意图

[0015] 图 5 样品加样量足够时,样品在电极上覆盖情况的示意图

[0016] 图 6 样品中葡萄糖浓度为 60mg/dl 时,电流值变化曲线图

- [0017] 图 7 样品中葡萄糖浓度为 120mg/dl 时,电流值变化曲线图
- [0018] 图 8 样品中葡萄糖浓度为 280mg/dl 时,电流值变化曲线图
- [0019] 图 9 样品中葡萄糖浓度为 500mg/dl 时,电流值变化曲线图
- [0020] 图 10 样品中葡萄糖浓度为 110mg/dl 时,利用切换法测定,电流值变化曲线图
- [0021] 图 11 样品中葡萄糖浓度为 380mg/dl 时,利用切换法测定,电流值变化曲线图
- [0022] 图 12 利用本发明生物传感器测定葡萄糖含量的准确性分析图

具体实施方式

[0023] 本发明的生物传感器 100 包括一个具有电极系统 (103, 105, 107) 的绝缘底板 210, 至少位于工作电极 103 上的反应试剂层 310, 一个覆盖层 225。装置的各组成部分可以碾压在一起或用粘和剂粘贴,也可以用印刷的方式印在底板上以构成装置。

[0024] 如图 1 所示,绝缘底板 210 包括用来检测液体样品中被分析物存在与否或含量的电极 (103, 105, 107)。装置至少具有三个电极,但也可以包括更多电极。底板 210 可用各种材料制造,比如碳、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚氯乙烯树脂和聚酯。在一个具体实施例中,底板可用聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 制成。厚度为 3-10 密耳,例如 5 密耳 (mil, 密耳, 长度单位, 1 密耳等于千分之一英寸,即 0.0254 毫米) 的 PET 条带可以提供适宜的支撑, 14 密耳的 PET 白膜同样适用。当然,许多不同的厚度在本发明中也可起到很好的作用。底板为电极和电极导线提供支持。

[0025] 在一个具体的实施例中,电极和电极导线可以被印刷在绝缘底板上。银或氯化银、石墨、钯、金、铂、钛不锈钢和其他合适的导电材料都可以使用。电极也可以由这些材料组合而成。例如,电极的一部分可使用一种材料,而该电极的另一部分使用另一种材料。

[0026] 如图 1 和 2 所示,绝缘底板上的电极系统包括一个工作电极 103、对电极 105 和用于判断被检测的样品量是否足够的第三电极 107。第三电极 107 比对电极 105 更靠近样品入口。在一个实施例中,工作电极 103 位于对电极 105 和第三电极 107 之间,对电极 105 离样品入口 224 最远。在另一实施例中,工作电极 103 比对电极 105 和第三电极 107 更靠近样品入口。其中绝缘底板 210 还包括电极导线 221, 在一端还有连接导线 223。连接导线用来连接生物传感器和电子检测系统,电子检测系统通过连接导线检测反应产生的电流,并计算出液体样品中目标分析物存在与否或其含量。绝缘层 215 覆盖在电极系统上,在绝缘层的前端位于电极系统的上方具有开口。反应试剂层 310 位于绝缘层开口内,并覆盖在电极系统上,形成反应室。

[0027] 反应试剂层 310 在至少一个电极上,但也可以覆盖两个或所有的电极。反应试剂层含有一种或多种试剂用于检测液体样品中被分析物存在与否或其含量。在一个具体实施例中,反应试剂层包括氧化还原酶和电子接受体,二者用来检测样品,并产生一种电子检测系统可测的反应产物。

[0028] 在一个实施例中,绝缘层 215 和覆盖层 226 之间存在一个间隙层 220。在间隙层对应于反应试剂层上方具有样品入口 224。间隙层可以是粘合剂的材料。

[0029] 在一个具体的实施例中,目标分析物是血液中的葡萄糖。反应试剂层含有葡萄糖氧化酶。试剂还可以包括粘合剂。在一个实施例中,粘合剂是羟乙基纤维素 (HEC), 粘合剂是亲水的并可用来与导入的血液样品混合,使得在几秒钟之内建立一个电化电池。其它的

材料也可以用来作为粘合剂,例如羟甲基纤维素和羟丙酯纤维素。反应试剂层还可包括稳定剂。在一个实施例中,稳定剂可包含聚乙二醇(PEG)。PEG有利于检测的快速进行。在其它的实施例中,反应层还可包含调解物、表面活性剂、聚合体以及有利于进行检测的其他试剂。

[0030] 任何存能进行电化学检测的被分析物质都可以使用本发明进行检测。例如:葡萄糖,乳酸盐、尿素、重碳酸盐、3-羟基丁酸、(3-HBA)、氨基酸(如L-谷氨酸盐、天冬氨酸盐、L-赖氨酸)、铵、钠、钙、痕量金属和其它能进行电化学检验的任何被分析物。当3-HBA是待测物质时,反应层包括电子传递体(例如 $K_3Fe(CN)_6$,二茂铁,亚铁氰化合物(hexacyanoferrate)),酶(例如3-HBA脱氢酶和硫锌酰胺脱氢酶)和NAD辅助因子。

[0031] 用本装置可以检测任何液体样品或液化样品。例如,被测样品包括全血、血清、血浆、尿和唾液。也可检测临床样品,生物样品和环境样品,这些样品在检测之前必须液化。液体样品可以是缓冲液或含有固态或气态生物物质的悬浮液。

[0032] 本发明的生物传感器和使用方法可以用来定性或定量检测任何被分析物和酶。例如,被分析物可以是高分子,如肽、蛋白质(如抗体或接收体),寡核苷酸,核酸、维生素、低聚糖、碳水化合物、脂,也可以是小分子,或它们的混合物。典型的蛋白质和肽包括酶、离子通道和离子泵的运输蛋白、营养和贮存蛋白、收缩和运动蛋白(如肌动蛋白和阻凝蛋白)、结构蛋白、防御蛋白、调节蛋白(如抗体、激素和生长因子)。典型的核酸包括DNA(如A-, B-, Z-DNA)、RNA(如mRNA, tRNA和rRNA)。核酸可以是单链、双链和三链核酸。典型的维生素包括水溶性维生素(如硫胺,核黄素、烟酸、泛酸、VB6、生物素、叶酸、VB12和VC)和脂溶性维生素(VA, VD, VE, VK)。典型的脂包括甘油三酸酯(如硬脂酸甘油酯、棕榈酸甘油酯和三油精)、蜡、磷酸甘油酯(如磷酸酯酰乙醇胺)、卵磷脂、磷酸酰丝氨酸、磷脂酰纤维醇和心磷脂、鞘脂类(如鞘磷脂)、脑苷脂和神经节苷脂、固醇(如胆固醇和豆固醇)、固醇脂肪酸酯。脂肪酸可以是饱和脂肪酸(如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、二十碳饱和脂肪酸和二十四碳酸),也可以是不饱和脂肪酸(如棕榈油酸,油酸,亚油酸,亚麻酸和花生四烯酸)。

[0033] 被检测的物质或酶可能是生物路径、细胞周期的一个阶段、细胞类型、组织类型、器官列型、发育阶段、疾病紊乱或感染类型、药物或其它治疗的标志物。典型的组织包括连接组织、上皮、肌肉或神经组织、典型的器官包括眼睛的附属器官、环缠器官、听觉器官、奇比兹(Chievitz)器官、室周器官,科蒂氏(Corti)器官,要害器官、釉质器官,传感器官,女性外生殖器官,男性外生殖器官,流动器官,Ruffini散形器官,生殖器官,高尔基腱器官,味觉器官、听觉器官、女性内生殖器官、男性内生殖器官、插入器官、犁鼻(Jacobson)器官、神经体液器官,神经腱器官,嗅觉器官,耳石器官,下垂器官,洛森米勒(Rosenmuller)器官,感觉器官,螺旋器官,连合下器官,穹窿下器官,过剩器官,触觉器官,靶器官,泌尿器官,叶片终端脉管器官,前庭器官,前庭窝(vestibulocochlear)器官,退化器官、视觉器官,犁鼻器官,游走器官,韦伯(Weber)器官和嗜铬体(Zuckerkanal)器官。典型的动物内部器官包括脑,肺,肝,脾,骨髓,胸腺,心脏,淋巴腺,血液,骨,软骨,胰腺,肾,胆囊,胃,肠,睾丸,卵巢,子宫,直肠,神经系统,腺体,内血管。典型的疾病或紊乱包括肿瘤,癌症,免疫系统疾病或紊乱,代谢疾病或紊乱,肌肉和骨骼疾病及紊乱,神经系统疾病及紊乱,信号疾病及紊乱,运输疾病及紊乱。

[0034] 在一个具体实施例中,覆盖层225至少内表面由亲水性材料制成。覆盖层上有一

通气孔 226, 该通气孔可使传感器反应室与外界的空气相流通。通气孔可以是凹槽, 但在其它的实施例中, 通气孔可以是允许空气在传感器反应室与外部流通的任何形状。通气孔还可位于间隙层上。在一些实施例中, 覆盖层可以是被印刷到传感器上的绝缘墨水。覆盖层还可以含有粘合剂, 使其可以粘附至疏水保护层 (若存在)、绝缘层 215 和底板。

[0035] 在某一实施例中, 本发明所述的生物传感器用于判断样品用量是否足够的方法。在进行样品检测时, 将生物传感器插接到电子检测系统后, 被检样品滴加到样品入口 224 处, 样品通过毛细管作用或其他的方式被导入到传感器的电极系统上, 并与反应试剂层上的试剂发生反应。

[0036] 由于加样量的不同, 样品在生物传感器内的运动会发生几种情形。如果加入的样品量不能满足检测用量要求, 在预先设定的检测时间内, 样品 10 不会到达对电极 (如图 3) 或仅覆盖了对电极的一部分 (图 4)。在这种情况下, 会出现加入的样品未达到工作电极进行检测所需的覆盖区域要求, 使得被分析物的检测结果不准确。如果加入的样品量足够, 如图 5 所示, 样品 10 会完全覆盖最远离样品入口的对电极, 此时样品必定覆盖了工作电极进行检测所需的区域要求。

[0037] 将电压加到工作电极 103 和对电极 105 上, 测定工作电极 103 和对电极 105 的电流值 1。经过预先设定的时间后, 电压加在工作电极 103 和第三电极 107 上并测定电流值 2。当加入的样品量非常不足时, 被测样品不能到达对电极 105 或者样品仅覆盖在对电极 105 的极少一部分。此时测得的工作电极 103 和对电极 105 之间所测电流值 1 为 0 或极低值 (本发明所述的极低值通常是指当样品中被检测的物质, 比如血样中葡萄糖, 浓度为 0 时所测得的电流值), 电子检测系统将显示本次测试无效, 告知操作者加入的样品量不够。或者, 样品前沿只是覆盖了对电极 105 的一部分, 此种情况不能使反应速度达到最大反应速度。而第三电极 105 已经完全被样品覆盖, 工作电极 103 和第三电极 107 之间已经达到最大反应速度。因此, 当从测定电流值 1 切换到电流值 2 时, 两个电流值之间有很大的差异。在一个实施例中, 当电流值 1 和电流值 2 之间的偏差绝对值或偏差率绝对值 (本发明所述的偏差率绝对值是指电流值 1 与电流值 2 作差取绝对值后再去除电流值 1 或电流值 2 后所得值) 大于预先设定的值时, 例如, 该预先设定偏差率值为 30%。电子检测系统将给出样品量不够的信息。当加入的样品量足够时, 在预先设定的时间内, 样品覆盖对电极 105 的足够区域, 此时样品必定也覆盖了工作电极的足够区域。因为对电极和第三电极被样品覆盖的区域都是足够的, 此时工作电极 103 和对电极 105 之间所测得的电流值 1, 工作电极 103 和第三电极 107 之间所测电流值 2 之间的值相等或差异很小。

[0038] 可以采用多种方法比较电流值 1 和电流值 2, 从而对加入的样品量是否足够作出判断。在一个实施例中, 在预先设定的判断时间, 被测样品不能到达对电极 105 或者样品仅覆盖在对电极 105 的极少一部分, 电流值 1 的值为 0 或极低值时, 此时判断加样量不够。在另一个实施例中, 当样品中的被检测物质含量非常低, 例如样品葡萄糖浓度小于 30mg/dl, 在预先设定的判断时间, 测得的电流值 1 和电流值 2 都很低, 此时通过比较两者之差的绝对值与预先设定的值比较, 来判断加样量是否足够。在一个实施例中, 当样品中的被检测物质含量高, 在预先设定的判断时间, 测得的电流值 1 的值为 0 或极低值时, 此时判断加样量不够。测得的电流值 1 的值不为 0 或极低值时, 计算电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率绝对值。当所述偏差率绝对值小于预先设定的值时, 例如该预先设定偏差率值为 30%, 判断为加

样量足够,电子检测系统将准确的给出被检物质含量值。反之,给出加样量不足的信息。

[0039] 所述的预先设定的值在产品设计时经过一系列的实验得出的,作为一个对比的参数。在一个实施例中,选取含不同浓度的被检物质的样品,在不同的反应试剂配方,不同的检测温度环境,不同的干扰物质等影响因素下进行测定。当加样量足够时得到一系列的电流值 1 和电流值 2 的之间的偏差值或偏差率 A1、A2、...An。当加样量不足时,得到一系列的电流值 1 和电流值 2 的之间的偏差值或偏差率 B1、B2、...Bn。通过概率统计方法,预先设定值就被确定在大于 A 中的最大值并小于 B 中的最小值范围内。

[0040] 实施例 1 判断含有不同葡萄糖浓度的样品加样量是否足够的验证试验

[0041] 将含有葡萄糖浓度分别为 60mg/dl,120mg/dl,280mg/dl,500mg/dl 的血液加入到本发明的生物传感器中进行检测。其中每种浓度分别加入满足检测要求的血液量和不满足检测要求的血液量各 10 组。结果见表 1-4 及图 6-9 所示。结果表明,在样品量足够时,5.0 秒时的电流值 1 和 5.1 秒时的电流值 2 之间的偏差很小,其偏差率均小于 5%,在 5.0 秒和 5.1 秒之间的曲线图几乎没有变化。但当样品量不能满足检测要求时,5.0 秒时的电流值 1 和 5.1 秒时的电流值 2 之间的偏差很大,其偏差率的绝对值大于 30%或为无穷大,在 5.0 秒和 5.1 秒之间的曲线图会出现一个明显的陡峰。实验结果表明,利用本发明的生物传感器所产生的电流值 1 和电流值 2,并比较电流值 1 和电流值 2,能很好的反映出加样量是否足够,并且不受样品中葡萄糖浓度的影响,具有较好的稳定性。

[0042] 表 1

[0043]

葡萄糖浓度 (mg/dl)	加样量	工作电极 / 对电极电流值 1 (5 秒时检测)	工作电极 / 第三电极电流值 2 (5.1 秒时检测)	偏差 (Bias)	偏差率% (Bias%)
60	不足	0	19	19	
60	不足	0	3	3	
60	不足	0	1	1	
60	不足	0	10	10	
60	不足	0	5	5	
60	不足	0	6	6	
60	不足	0	2	2	
60	不足	1	0	-1	-100.0%
60	不足	0	6	6	
60	不足	0	3	3	
60	足够	156	159	3	1.9%
60	足够	155	158	3	1.9%
60	足够	156	159	3	1.9%
60	足够	152	155	3	2.0%

60	足够	153	156	3	2.0%
60	足够	153	156	3	2.0%
60	足够	153	155	2	1.3%
60	足够	153	154	1	0.7%
60	足够	152	154	2	1.3%
60	足够	151	153	2	1.3%

[0044] 表 2
[0045]

葡萄糖浓度 (mg/dl)	加样量	工作电极 / 对电极电流值 1 (5 秒时检测)	工作电极 / 第三电极电流值 2 (5.1 秒时检测)	偏差 (Bias)	偏差率 % (Bias%)
120	不足	0	1	1	
120	不足	0	2	2	
120	不足	1	179	178	17800.0%
120	不足	0	106	106	
120	不足	0	3	3	
120	不足	0	28	28	
120	不足	0	2	2	
120	不足	1	17	16	1600.0%
120	不足	0	813	813	
120	不足	0	339	339	
120	足够	282	288	6	2.1%
120	足够	290	296	6	2.1%
120	足够	288	293	5	1.7%

[0046]

120	足够	289	294	5	1.7%
120	足够	282	287	5	1.8%
120	足够	285	291	6	2.1%
120	足够	279	285	6	2.2%
120	足够	286	291	5	1.7%
120	足够	280	284	4	1.4%
120	足够	278	282	4	1.4%

[0047] 表 3

[0048]

葡萄糖浓度 (mg/dl)	加样量	工作电极 / 对电极电流值 1 (5 秒时检测)	工作电极 / 第三电极电流值 2 (5.1 秒时检测)	偏差 (Bias)	偏差率 % (Bias %)
280	不足	1	4	3	300.0%
280	不足	0	0	0	
280	不足	0	370	370	
280	不足	0	132	132	
280	不足	0	1	1	
280	不足	0	1	1	
280	不足	0	1	1	
280	不足	0	1	1	
280	不足	0	1	1	
280	不足	0	528	528	
280	足够	521	533	12	2.3%
280	足够	527	539	12	2.3%
280	足够	511	523	12	2.3%
280	足够	518	530	12	2.3%

280	足够	515	528	13	2.5%
280	足够	505	517	12	2.4%
280	足够	512	524	12	2.3%
280	足够	506	518	12	2.4%
280	足够	512	525	13	2.5%
280	足够	496	510	14	2.8%

[0049] 表 4
[0050]

葡萄糖浓度 (mg/dl)	加样量	工作电极 / 对电极电流值 1 (5 秒时检测)	工作电极 / 第三电极电流值 2 (5.1 秒时检测)	偏差 (Bias)	偏差率 % (Bias%)
500	不足	0	0	0	
500	不足	0	2130	2130	
500	不足	1	1	0	0.0%
500	不足	0	9	9	
500	不足	0	0	0	

[0051]

500	不足	0	538	538	
500	不足	0	2960	2960	
500	不足	0	3653	3653	
500	不足	0	3895	3895	
500	不足	0	1683	1683	
500	足够	893	930	37	4.1%
500	足够	887	926	39	4.4%
500	足够	881	920	39	4.4%
500	足够	881	915	34	3.9%
500	足够	904	942	38	4.2%
500	足够	908	940	32	3.5%
500	足够	899	931	32	3.6%
500	足够	900	932	32	3.6%
500	足够	887	924	37	4.2%
500	足够	889	922	33	3.7%

[0052] 在另一个实施例中,当样品加入后,即进行电流值 1 和电流值 2 循环检测和比较。当两者电流值之间的比对关系符合预先设定的判断加样量足够的值时,停止电流值 1 和电流值 2 之间的比较,即进行样品中被分析物的含量测定,并给出准确的被分析含量值。反之,在规定循环次数内,两者电流值之间的比对关系不符合预先设定的判断加样量足够的值时,电子检测仪器给出样品量不足的信息。

[0053] 实施例 2 利用循环检测的方法判断含有不同葡萄糖浓度的样品加样量是否足够的验证试验

[0054] 将含有葡萄糖浓度分别为 110mg/dl, 380mg/dl 的血液加入到本发明的生物传感器中进行检测,结果如表 5 和图 10 所示。分别比较 1.0 秒时的电流值 1 和 1.1 秒时的电流值 2,比较 3.0 秒时的电流值 1 和 3.1 秒时的电流值 2,比较 5.0 秒时的电流值 1 和 5.1 秒时的电流值 2。判断加样量是否足够的参数为 10%,当电流值 1 和电流值 2 之间的偏差率的绝对值小于 10%时,判断加样量足够,反之,判断为加样量不够。从实验结果得出,在预先设定的检测次数内,加入了足够量的样品时,在检测时间点,偏差率的绝对值小于 10%。开始加入的样品量不足时,在检测时间点测得的电流值的偏差率的绝对值大于预先设定的参数时,说明加样量不够。

[0055] 表 5

[0056]

葡萄糖浓度 (mg/dl)	样品量	电流值 1 (1.0 S)	电流值 2 (1.1 S)	偏差	偏差率 %	电流值 1 (3.0 S)	电流值 1 (3.1 S)	偏差	偏差率 %	电流值 1 (5.0 S)	电流值 2 (5.1 S)	偏差	偏差率 %
110	足够	436	432	-4	-0.9%	324	323	-1	-0.3%	289	289	0	0.0%
110	足够	444	434	-10	-2.3%	365	364	-1	-0.3%	315	313	-2	-0.6%
110	足够	485	473	-12	-2.5%	347	346	-1	-0.3%	306	305	-1	-0.3%
110	足够	490	477	-13	-2.7%	352	350	-2	-0.6%	314	312	-2	-0.6%
110	足够	437	430	-7	-1.6%	330	325	-5	-1.5%	299	294	-5	-1.7%
110	足够	501	488	-13	-2.6%	358	356	-2	-0.6%	315	314	-1	-0.3%
110	足够	488	477	-11	-2.3%	351	350	-1	-0.3%	312	312	0	0.0%
110	足够	472	461	-11	-2.3%	340	339	-1	-0.3%	309	310	1	0.3%
110	足够	485	476	-9	-1.9%	363	363	0	0.0%	325	324	-1	-0.3%
110	足够	477	465	-12	-2.5%	341	338	-3	-0.9%	296	295	-1	-0.3%
110	不足	0	75	75		0	45	45		0	40	40	
110	不足	0	417	417		0	264	264		0	229	229	
110	不足	0	637	637		0	373	373		0	306	306	
110	不足	1	1180	1179	117900.0%	1	631	630	63000.0%	1	511	510	51000.0%
110	不足	1	650	649	64900.0%	1	375	374	37400.0%	1	320	319	31900.0%
110	不足	0	942	942		0	512	512		0	419	419	
110	不足	0	560	560		0	352	352		0	292	292	
110	不足	1	1225	1224	122400.0%	0	658	658		1	543	542	54200.0%
110	不足	0	562	562		0	305	305		0	247	247	
110	不足	0	1088	1088		0	585	585		0	481	481	
380	足够	1396	1385	-11	-0.8%	940	932	-8	-0.9%	788	786	-2	-0.3%
380	足够	1502	1473	-29	-1.9%	1011	1000	-11	-1.1%	848	844	-4	-0.5%
380	足够	1514	1476	-38	-2.5%	986	975	-11	-1.1%	837	829	-8	-1.0%
380	足够	1590	1552	-38	-2.4%	1010	999	-11	-1.1%	836	832	-4	-0.5%
380	足够	1518	1487	-31	-2.0%	969	959	-10	-1.0%	801	797	-4	-0.5%
380	足够	1622	1584	-38	-2.3%	1012	1007	-5	-0.5%	843	843	0	0.0%
380	足够	1597	1560	-37	-2.3%	1024	1015	-9	-0.9%	861	857	-4	-0.5%
380	足够	1464	1432	-32	-2.2%	1020	1018	-2	-0.2%	897	897	0	0.0%
380	足够	1532	1497	-35	-2.3%	992	982	-10	-1.0%	840	837	-3	-0.4%
380	足够	1443	1412	-31	-2.1%	1043	1028	-15	-1.4%	868	860	-8	-0.9%
380	足够	1337	1521	184	13.8%	877	915	38	4.3%	745	772	27	3.6%
380	足够	1537	1692	155	10.1%	913	952	39	4.3%	779	808	29	3.7%
380	不足	0	694	694		0	367	367		0	283	283	
380	不足	0	2873	2873		0	1579	1579		0	1254	1254	
380	不足	0	3925	3925		0	2449	2449		1	1961	1960	196000.0%
380	不足	3	3932	3929	130966.7%	12	2842	2830	23583.3%	30	2268	2238	7460.0%
380	不足	0	1996	1996		0	1040	1040		0	847	847	
380	不足	0	2964	2964		0	1625	1625		0	1300	1300	
380	不足	0	2251	2251		0	1214	1214		0	964	964	
380	不足	0	3582	3582		0	2028	2028		1	1666	1665	166500.0%

[0057] 从测定电流值 2 切换到测定电流值 1 之间的间隔时间控制在 1 秒内, 优选的为 0.1 秒。

[0058] 在另一个实施例, 本发明所述生物传感器 100 用于检测样品中被分析物浓度的方法。将生物传感器 100 插入到电子检测系统, 使生物传感器通过接触导线与电子检测系统相接触, 并将含有被分析物的检测样品加入样品入口 224。测定工作电极 103 和对电极 105 之间的电流值 1, 以及工作电极 103 和第三电极 107 之间的电流值 2。对电流值 1 和电流值 2 的数值进行比较, 若加入的样品量判断为不够时, 电子检测系统给出加样量不够的信息, 检测仪将显示本次测试无效。若加入的样品量判断为满足检测要求时, 将工作电极 103 和对电极之间的电流值换算成检测样品中的被分析物的含量值。

[0059] 实施例 3 利用本发明的生物传感器测定血液中的葡萄糖含量检测结果

[0060] 打开血糖检测仪 (例如艾康公司的 ON CALL™ 血糖检测仪), 使仪器处于检测状态。将本发明所述的生物传感器插入检测仪器上, 分别对含有不同葡萄糖浓度的血液进行检测。检测结果见表 7 和图 11 所示。

[0061] 表 6

[0062]

实际的葡萄糖浓度 (mg/dl)	24.9	54.8	110.7	219.6	339.2	551.6
标准的葡萄糖含量 (mg/dl)	24.3	53.6	102.4	206.1	318.3	521.4

[0063] 试验表明, 本发明所述的生物传感器测定的准确率高。

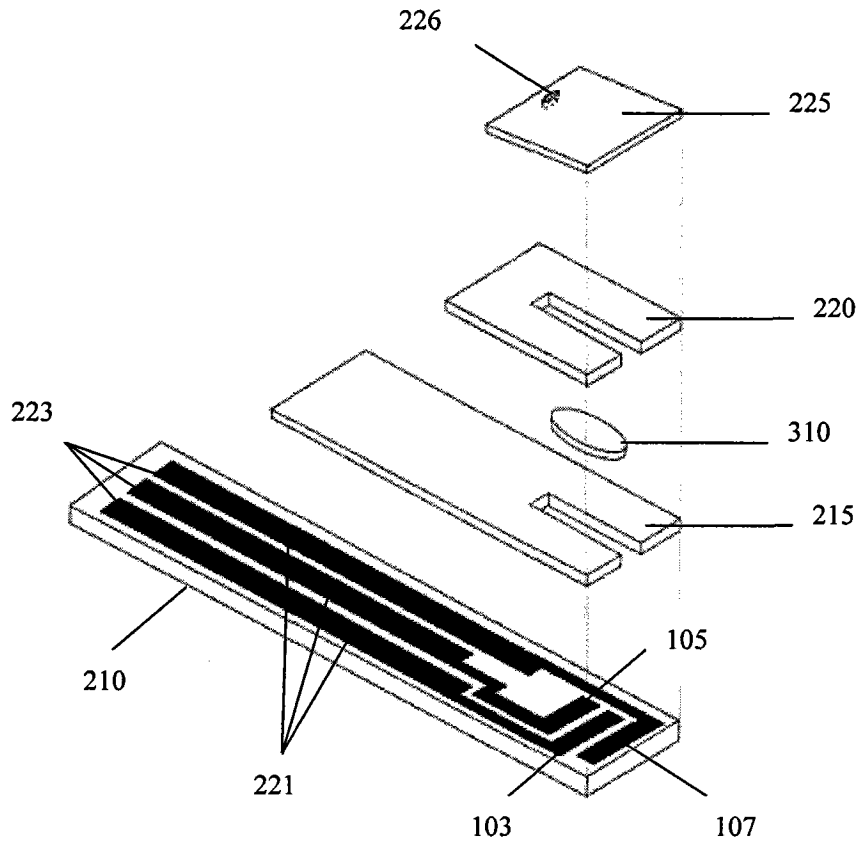


图 1

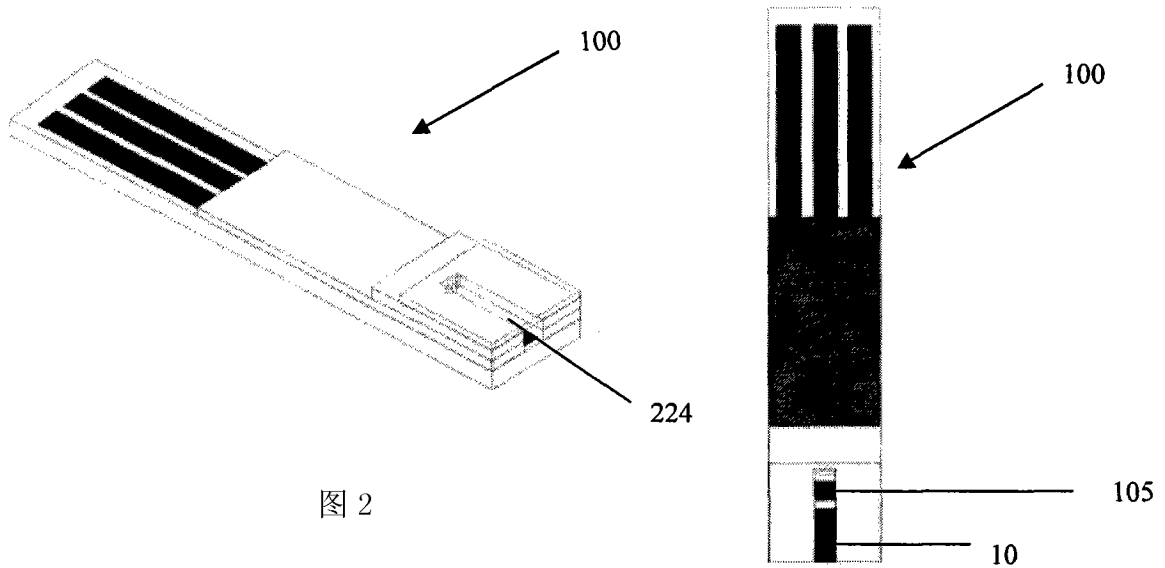


图 2

图 3

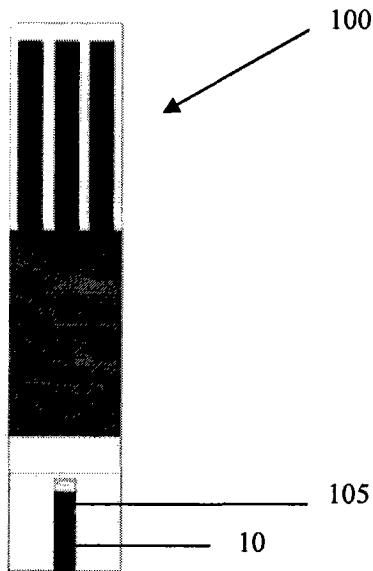


图 4

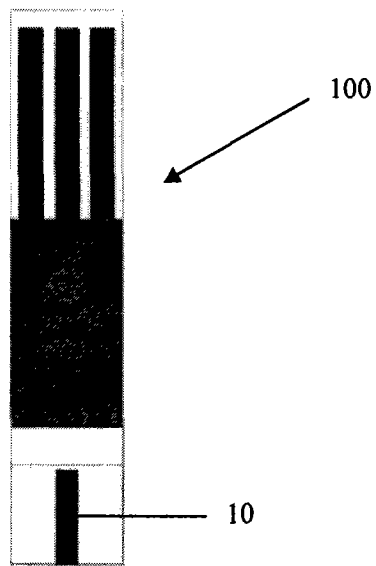


图 5

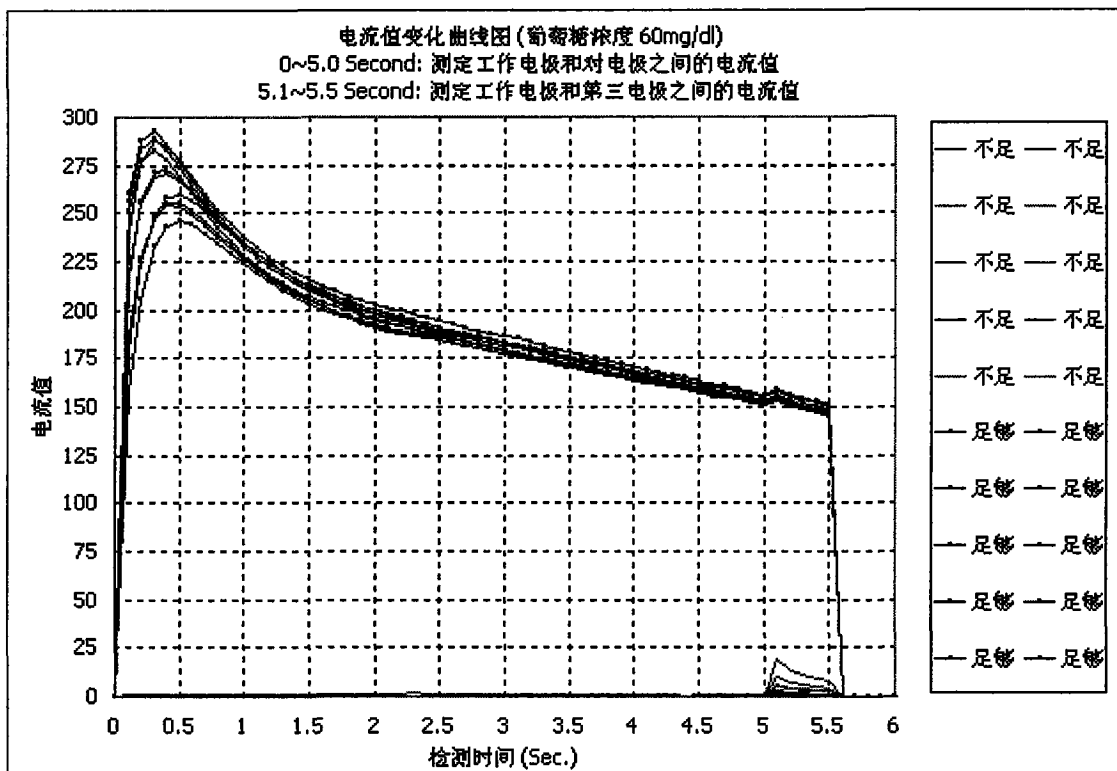


图 6

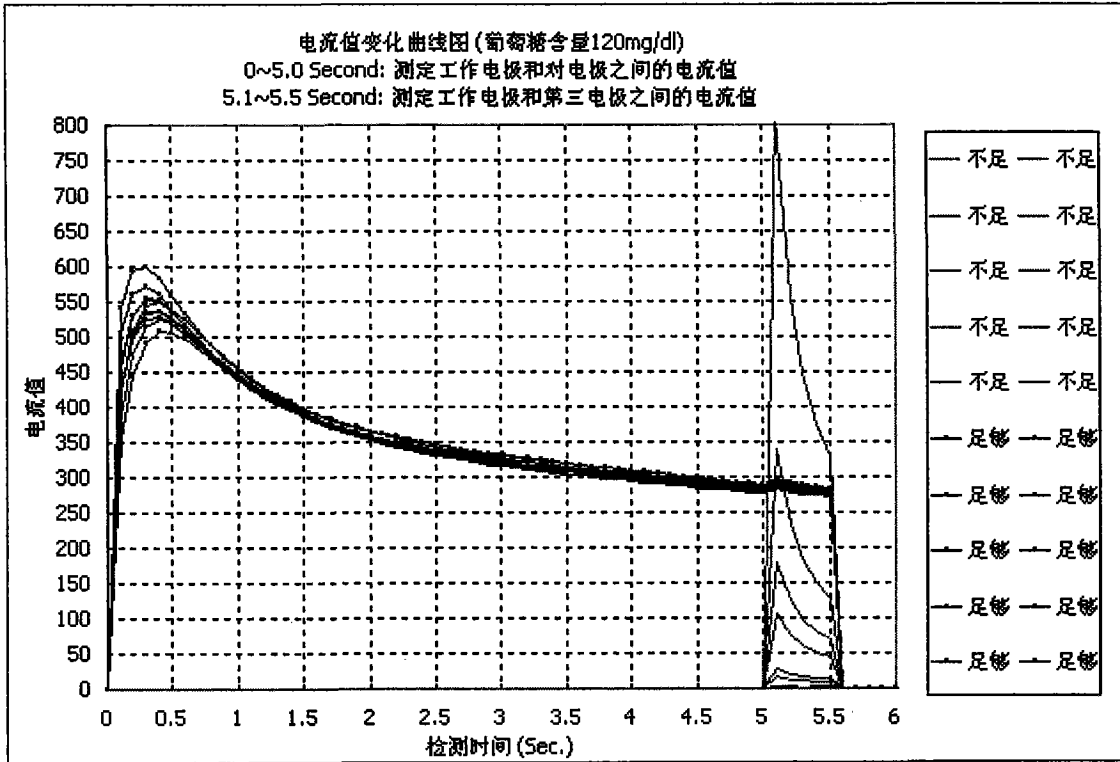


图 7

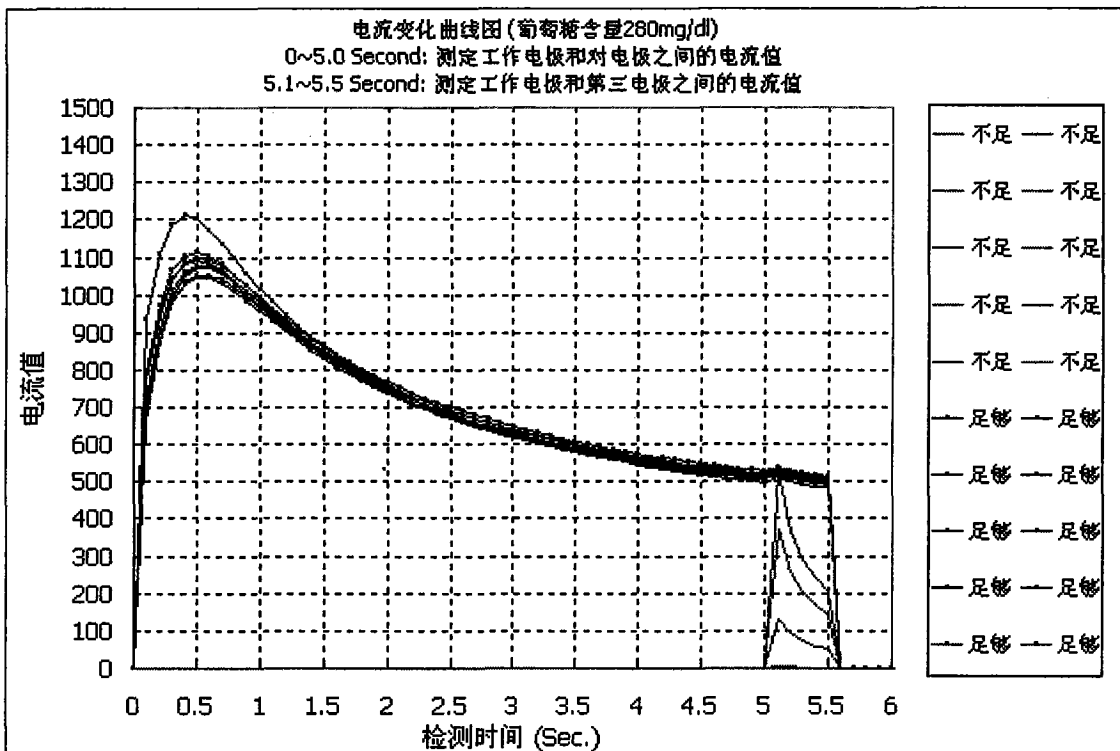


图 8

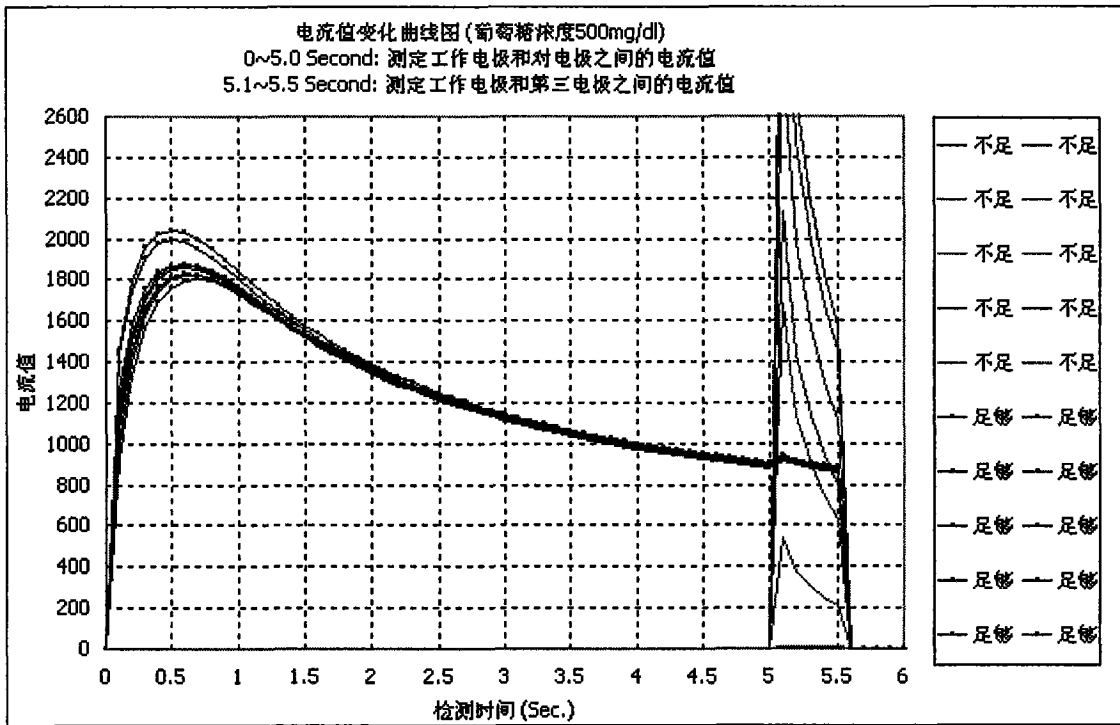


图 9

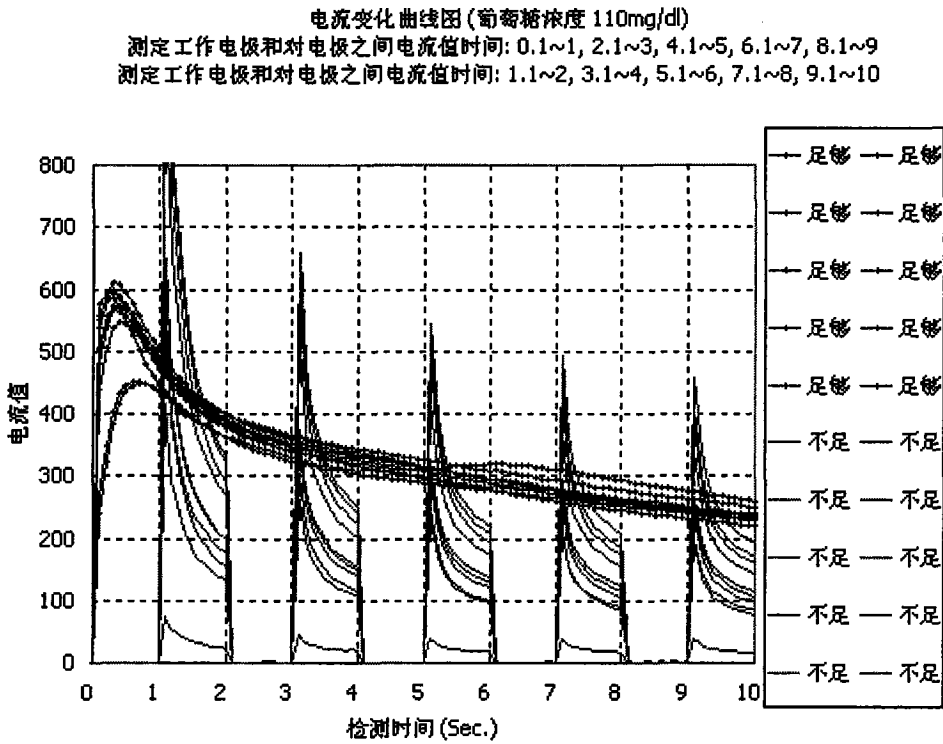


图 10

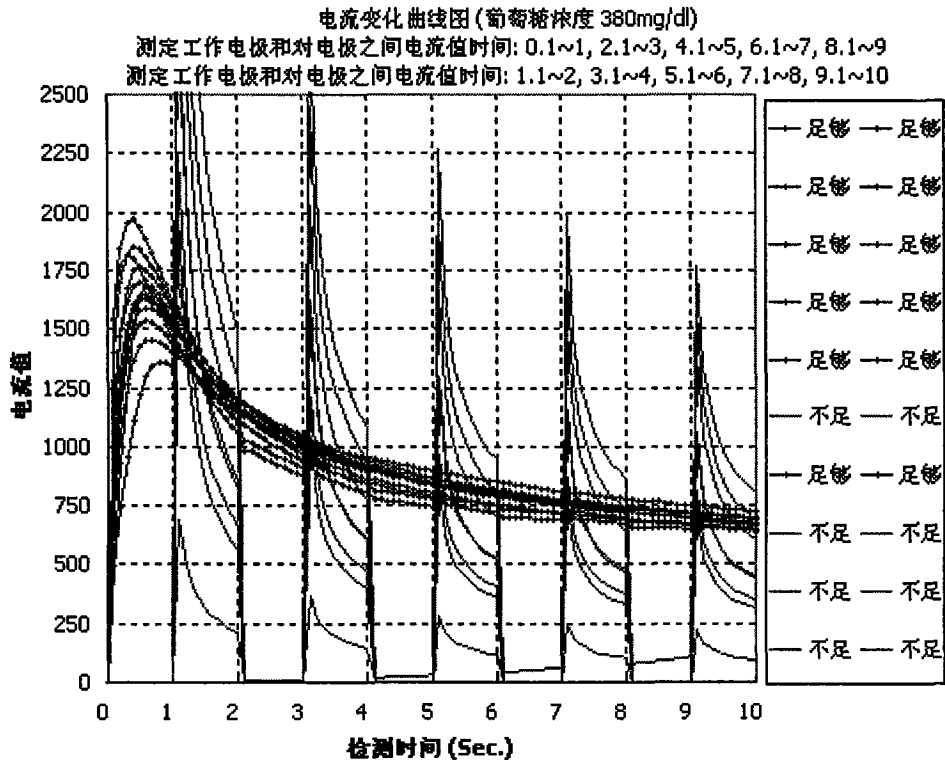


图 11

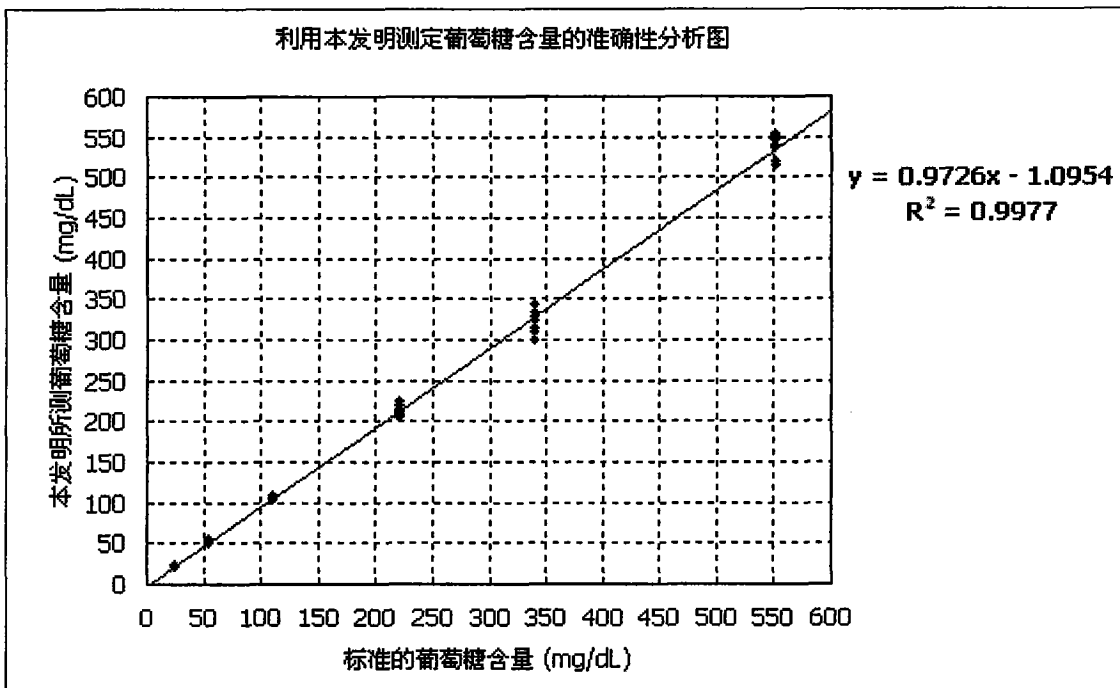


图 12