



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105164523 B

(45)授权公告日 2017. 09. 12

(21)申请号 201480015144.2

(22)申请日 2014.03.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105164523 A

(43)申请公布日 2015.12.16

(30)优先权数据
61/794280 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/054952 2014.03.13

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/140170 EN 2014.09.18

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 H.布克 S.E.卡彭特 潘铮铮
R.瓦尔弗德-文图拉

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 马红梅 王传道

(51)Int.Cl.
G01N 27/10(2006.01)
G01N 27/327(2006.01)

(56)对比文件
CN 101019021 A,2007.08.15,
CN 1515898 A,2004.07.28,
WO 2012/064645 A2,2012.05.18,
EP 2017353 A1,2009.01.21,
CN 102227505 A,2011.10.26,

审查员 刘星偶

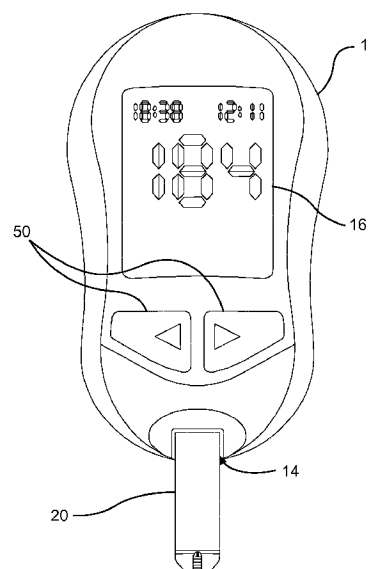
权利要求书4页 说明书18页 附图15页

(54)发明名称

缩放用于构造生物传感器算法的数据的方法以及合并所述方法的设备、装置和系统

(57)摘要

公开了用于在提供分析物浓度之前缩放体液分析数据以校正和/或补偿诸如血细胞比容(Hct)、温度、电极电导率中的变化或其组合之类的混杂变量的方法。该缩放方法在创建描述符或算法之前利用从在DC块之前应用的AC块获得的电流响应数据来最小化这样的混杂变量对所观察到的DC电流响应的的影响。该缩放方法因此通过使用来自在相同样本上作出的AC块的数据补偿所测量的DC电流。还公开了合并各种缩放方法的设备、装置和系统。



1. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿电极电导率的变化方法,所述方法包括以下步骤:

将电测试序列应用于电化学生物传感器中的体液样本,该生物传感器包括:

电极系统,

与电极系统电连通的试剂,以及

容器,被配置成接触被提供给生物传感器的液体样本,

其中测试序列包括低振幅信号的至少一个AC块、以及至少一个DC块,并且其中体液样本包括感兴趣的分析物;

测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;

测量生物传感器的电极系统的至少两个回路电阻,其中在与工作电极的迹线相关联的两个接触垫之间测量第一回路电阻,并且其中在与反电极的迹线相关联的两个接触垫之间测量第二回路电阻;

通过将第一回路电阻除以第一常量并且通过将第二回路电阻除以第二常量来归一化所述至少两个回路电阻 $R_{conductor}$ 以获得经归一化的回路电阻;

通过将最小的经归一化的回路电阻合并到用于确定分析物浓度的算法或者故障安全计算中来缩放安培计量数据。

2. 权利要求1的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

3. 权利要求2的方法,其中多频激励波形包括五个段,其中段的频率为10kHz、20kHz、10kHz、2kHz和1kHz,并且其中每一个被应用达0.5sec至1.5sec。

4. 权利要求1至3中任一项的方法,其中至少一个DC块包括在0mV至+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达50msec至500msec。

5. 权利要求4的方法,其中+450mV处的每一个DC脉冲被应用达250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲被应用达500msec。

6. 权利要求1至3中任一项的方法,其中第一常量和第二常量是预定中位电阻值。

7. 权利要求1至3中任一项的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

8. 权利要求1至3中任一项的方法,还包括提供将 $R_{conductor}$ 作为参数合并到故障安全算法中的故障安全的步骤,其中如果电极电导率的变化在预定阈值以上,则故障安全防止报告或显示分析物浓度。

9. 权利要求1至3中任一项的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

10. 权利要求1至3中任一项的方法,其中电极电导率的变化是从由电极系统内的导电层厚度的变化、电极系统内的刮擦、电极系统内的缺陷和生物传感器接触垫与仪表接触件之间的接触电阻变化构成的组中选择的。

11. 一种被配置成执行权利要求1至10中任一项的方法的分析物浓度测量设备。

12. 权利要求11的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

13. 一种被配置成执行权利要求1至10中任一项的方法的分析物浓度确定系统。

14. 权利要求13的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖SMBG系统。

15. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容的方法,所述方法包括以下步骤:

将至少包括与至少一个DC块结合的低振幅信号的AC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;

测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;

从AC电流响应信息确定溶液电阻 R_{solution} ;以及

通过将DC电流响应与 R_{solution} 相乘以获得最小化血细胞比容对分析物浓度的影响的经补偿的电压降来缩放安培计量数据。

16. 权利要求15的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

17. 权利要求16的方法,其中多频激励波形包括五个段,其中段的频率为10kHz、20kHz、10kHz、2kHz和1kHz,并且其中每一个被应用达0.5sec至1.5sec。

18. 权利要求15至17中任一项的方法,其中至少一个DC块包括在0mV至+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达50msec至500msec。

19. 权利要求18的方法,其中+450mV处的每一个DC脉冲被应用达250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲被应用达500msec。

20. 权利要求15至17中任一项的方法,其中 R_{solution} 是从通过在奈奎斯特图线中绘制对低振幅AC信号块的电流响应的阻抗而获得的x截距的线性拟合估计的。

21. 权利要求15至17中任一项的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

22. 权利要求15至17中任一项的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

23. 权利要求15至17中任一项的方法,其中缩放基于兰德斯电路模型。

24. 权利要求15至17中任一项的方法,其中缩放使用针对多个AC频率的经拟合的阻抗值的斜率和关于原点的角度。

25. 权利要求15至17中任一项的方法,其中确定利用经缩放的安培计量数据的一个或多个描述符。

26. 权利要求25的方法,其中描述符是通过从实际阻抗减去 R_{solution} 并且然后计算针对每一个频率的新阻抗幅度来计算的。

27. 权利要求26的方法,其中新阻抗幅度被转换成导纳Y幅度,并且实和虚导纳值和对新的角度被计算。

28. 一种被配置成执行权利要求15至27中任一项的方法的分析物浓度测量设备。

29. 权利要求28的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

30. 一种被配置成执行权利要求15至27中任一项的方法的分析物浓度确定系统。

31. 权利要求30的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖SMBG系统。

32. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容和/或温度的方法,所述方法包括以下步骤:

将包括低振幅信号的AC块以及至少一个DC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;

测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;以及

通过从至少一个AC电流响应计算导纳并且然后将DC电流响应除以导纳以获得最小化Hct和/或温度对分析物浓度的影响的经补偿的电压来缩放安培计量数据。

33. 权利要求32的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

34. 权利要求33的方法,其中多频激励波形包括五个段,其中段的频率为10kHz、20kHz、10kHz、2kHz和1kHz,并且其中每一个被应用达0.5sec至1.5sec。

35. 权利要求32至34中任一项的方法,其中至少一个DC块包括在0mV至+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达50msec至500msec。

36. 权利要求35的方法,其中+450mV处的每一个DC脉冲被应用达250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲被应用达500msec。

37. 权利要求32至34中任一项的方法,其中缩放步骤包括计算在所选DC电流值和预定AC频率处的对应导纳之间形成的新角度 θ ,其中 θ 的值根据以下等式而计算:

$\theta = \arctan (DC/Y_{\text{预定AC频率}})$, 并且

其中预定AC频率为20kHz。

38. 权利要求32至34中任一项的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

39. 权利要求32至34中任一项的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

40. 一种被配置成执行权利要求32至39中任一项的方法的分析物浓度测量设备。

41. 权利要求40的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

42. 一种被配置成执行权利要求32至39中任一项的方法的分析物浓度确定系统。

43. 权利要求42的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖SMBG系统。

44. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容和/或温度的方法,所述方法包括以下步骤:

将包括低振幅信号的AC块以及至少一个DC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;

测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;以及

通过以来自AC电流响应中的至少一个的导纳Y提升DC电流响应以获得最小化Hct和/或温度对分析物浓度的影响的经补偿的电压来缩放安培计量数据。

45. 权利要求44的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

46. 权利要求45的方法,其中多频激励波形包括五个段,其中段的频率为10kHz、20kHz、10kHz、2kHz和1kHz,并且其中每一个被应用达0.5sec至1.5sec。

47. 权利要求44至46中任一项的方法,其中至少一个DC块包括在0mV至+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达50msec至500msec。

48. 权利要求47的方法,其中+450mV处的每一个DC脉冲被应用达250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲被应用达500msec。

49. 权利要求44至46中任一项的方法,其中缩放根据以下等式而执行:

经缩放的DC = DC/Y^{OP} ,

并且其中经缩放的DC是经缩放的DC值,DC为未密封的DC值,Y为导纳并且OP为优化的幂。

50. 权利要求49的方法,其中导纳Y对应于20kHz应用的电位并且幂指数范围从0到10。

51. 权利要求44至46中任一项的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

52. 权利要求44至46中任一项的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

-
53. 一种被配置成执行权利要求44至52中任一项的方法的分析物浓度测量设备。
 54. 权利要求53的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。
 55. 一种被配置成执行权利要求44至52中任一项的方法的分析物浓度确定系统。
 56. 权利要求55的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖SMBG系统。

缩放用于构造生物传感器算法的数据的方法以及合并所述方法的设备、装置和系统

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求享有2013年3月15日提交的美国临时专利申请No.61/794,280的优先权,其通过引用并入本文,如同以其全部内容阐述。

技术领域

[0003] 本公开总体涉及数学和医学,并且更具体地,其涉及在提供分析物浓度之前缩放体液分析测量数据以校正和/或补偿诸如血细胞比容(Hct)、温度、诸如电极电导率之类的原材料变化或其组合之类的混杂变量的方法。

背景技术

[0004] 诸如自监视血液葡萄糖(SMBG)系统、临床血液葡萄糖监视系统和实验室血液葡萄糖监视系统之类的许多分析物测量系统基于与诸如葡萄糖之类的分析物的反应所产生的电活性物种的安培计量、库仑计量、电位计量、电压计量或其它电学测量或者分析物基质的直接性质的测量。这些方法的组合还可以用于计算分析物浓度。

[0005] 在SMBG系统中,电化学测量典型地通过将生物传感器插入到手持仪表中并且将诸如血液之类的液体样本的液滴引入到具有所定义的样本空间、经干燥的化学试剂和电极系统的生物传感器上而执行。当检测到样本时,仪表然后执行电学测量,并且数学算法将响应数据转换成可靠的葡萄糖浓度。

[0006] 例如,在单电位、基于DC的安培计量测量中,将电位应用于包含电活性分析物的液体样本,并且随着分析物被还原或氧化而监视电流。结果得到的DC电流展现出时间衰减,如科特爾(Cottrell)方程所描述的那样。随着衰减的斜率减小且逼近关于时间的恒定改变率,电流的幅度可以被用于量化分析物。

[0007] 然而,电流衰减的幅度、速率和形状可能受许多变量影响,这些变量包括但不限于试剂厚度、试剂的润湿、样本扩散的速率、Hct和温度以及某些干扰物的存在。这些干扰物或混杂变量可能导致与诸如葡萄糖之类的分析物成比例的DC电流的所观察到的幅度的增加或减小,从而导致从“真实”葡萄糖浓度的偏离。

[0008] 当前方法和系统提供了关于便利性的一些优点;然而,仍旧存在对于可校正或以其它方式补偿混杂变量的测量方法的需要。

发明内容

[0009] 鉴于以上指出的缺点,本公开描述了补偿或校正在测量液体样本中的分析物浓度时某些混杂变量可具有的效应从而提供“真实”分析物浓度的方法。该方法基于包括以下各项的发明概念:在使用提供分析物浓度的算法之前,使用从交流电(AC)响应导出的信息以便以减小混杂变量的影响的方式缩放来自较高振幅响应(诸如DC测量)的数据。当相比于测量液体样本中的分析物浓度的已知方法时,本发明概念因此提供某些优点、效果、特征和目

的。

[0010] 在一方面中,提供了一种缩放方法以补偿或校正电极电导率的变化。该方法包括以下步骤:测量生物传感器上的电极系统的至少两个回路电阻,通过将每一个除以单独的常量来归一化所述至少两个回路电阻中的每一个,以及通过将经归一化的回路电阻中的较低者(即最小者)合并到用于确定分析物浓度的算法中或合并到故障安全(failsafe)中来缩放电流响应。该方法还包括以下步骤:将具有AC块和至少一个DC块的测试序列应用于体液样本并且测量AC和DC电流响应。

[0011] 所述至少两个回路电阻中的一个可以从与工作电极的导电迹线相关联的接触垫测量。所述至少两个回路电阻中的另一个可以从与反电极的导电迹线相关联的接触垫测量。

[0012] 用于归一化回路电阻的每一个常量可以通过测量生物传感器的一个或多个批次/批中的相应回路电阻获得的预定中位电阻值。

[0013] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的低振幅信号的块。在一些实例中,AC块包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。在其它实例中,AC块包括多个低振幅信号。例如,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。

[0014] 在一些实例中,AC块被应用达大约500msec至大约1.5sec。在其它实例中,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0015] 关于DC块,其可以包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个(1)脉冲至大约十个(10)脉冲。在一些实例中,DC块可以是大约0mV至大约+450mV的单个电位阶跃,其中电位被维持以使得可以检测到衰减电流响应。也就是说,DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,其中脉冲在大约0mV至大约+450mV之间交替。

[0016] 无论脉冲数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec。例如,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。

[0017] 在一些实例中,AC块被应用在DC块之前、在DC块之后或被散布在DC块内。

[0018] 电极可以包括铝、碳、铜、金、氧化铟锡、钽、铂、钛或其混合物的导电层。

[0019] 这些经归一化的回路电阻因此可以用作可校正分析物浓度的计算期间的变化的算法的一部分,和/或可以用于在电极电导率的变化超过预定阈值的情况下触发防止分析物浓度的显示/报告的设备故障安全。

[0020] 在另一方面中,提供了一种缩放方法以补偿或校正用于感兴趣的分析物的体液分析期间的低或高Hct。该方法可以包括以下步骤:将AC块连同至少一个DC块应用于体液样本,测量AC和DC电流响应,从AC块信号和电流响应计算溶液电阻(R_{solution}),并且将DC电流响应与 R_{solution} 相乘以获得最小化Hct对所估计的分析物浓度的影响的经补偿的电压降。

[0021] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的多个低振幅信号。在一些实例中,AC块包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。

[0022] 在一些实例中,AC块被应用达大约500msec至大约1.5sec。在其它实例中,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0023] 关于DC块,其可以包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个(1)脉冲至大约十个(10)脉冲。在一些实例中,DC块是从大约0mV至大约+450mV的单个电位阶跃,其中电位被维持以使得可以检测到衰减电流响应。也就是说,DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,其中脉冲在大约0mV至大约+450mV之间交替。

[0024] 无论脉冲数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec。特别地,大约+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且大约0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。

[0025] 在一些实例中,AC块被应用在DC块之前、在DC块之后或被散布在DC块内。

[0026] 该方法还可以包括构造合并经Hct补偿的电压从而提供所估计的分析物浓度的算法的步骤。

[0027] 在另一方面中,提供了一种缩放方法以补偿用于感兴趣的分析物的体液分析期间的Hct和/或温度。该方法包括以下步骤:将AC块连同至少一个DC块应用于体液样本,测量AC和DC电流响应,从AC信号和响应中的至少一个计算导纳(Y),以及将DC电流响应除以导纳(Y)以获得最小化Hct和/或温度对DC电流和因而对分析物浓度的影响的经补偿的电流。

[0028] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的多个低振幅信号。在一些实例中,AC块包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。

[0029] 在一些实例中,AC块被应用达大约500msec至大约1.5sec。在其它实例中,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0030] 关于DC块,其可以包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个(1)脉冲至大约十个(10)脉冲。在一些实例中,DC块是从大约0mV至大约+450mV的单个电位阶跃,其中电位被维持以使得可以检测到衰减电流响应。也就是说,DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,其中脉冲在大约0mV至大约+450mV之间交替。

[0031] 无论脉冲数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec。例

如,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。

[0032] 在一些实例中,AC块被应用在DC块之前、在DC块之后或被散布在DC块内。

[0033] 在一些实例中,导纳(Y)在20kHz处计算(Y_{20})。

[0034] 该方法还可以包括构造合并经Hct和/或温度补偿的电流以提供所估计的分析物浓度的算法的步骤。

[0035] 在另一方面中,提供了一种相关缩放方法以补偿用于感兴趣的分析物的体液分析期间的Hct和/或温度。该方法包括以下步骤:将AC块连同至少一个DC块应用于体液样本,测量AC和DC电流响应,从AC信号和响应中的至少一个计算导纳(Y)的最佳幂,以及将DC电流响应除以经求幂的导纳(Y)以获得最小化Hct和/或温度对DC电流和因而对分析物浓度的影响的经补偿的电流。

[0036] 关于AC块,其可以是顺序地或并行地同时应用的多个低振幅信号。在一些实例中,AC块包括至少两个不同低振幅信号。例如,AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地,AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地,AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地,AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。

[0037] 在一些实例中,AC块被应用达大约500msec至大约1.5sec。在其它实例中,AC块被应用达大约100msec至大约300msec。

[0038] 关于DC块,其可以包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个(1)脉冲至大约十个(10)脉冲。在一些实例中,DC块可以是从小约0mV至大约+450mV的单个电位阶跃,其中电位被维持以使得可以检测到衰减电流响应。也就是说,DC块包括至少一个激励脉冲和至少一个恢复脉冲,其中脉冲在大约0mV至大约+450mV之间交替。

[0039] 无论脉冲数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec。例如,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。

[0040] 在一些实例中,AC块被应用在DC块之前、在DC块之后或被散布在DC块内。

[0041] 该方法还可以包括构造合并经Hct和/或温度补偿的电压以提供所估计的分析物浓度的算法的步骤。

[0042] 鉴于前文,提供了结合体液分析使用的设备、装置和系统,其合并了本文所公开的一个或多个缩放方法。这些设备、装置和系统可以用于确定包括但不限于氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其它分析物以及其组合的分析物的浓度。在某些实例中,分析物是葡萄糖。

[0043] 本发明概念的这些和其它优点、效果、特征和目的将从随后的描述中变得更好理解。在该描述中,对形成其部分且其中通过图示而非限制的方式示出本发明概念的实施例的附图做出参考。

附图说明

[0044] 当考虑到以下详细描述时,除以上阐述的那些外的优点、效果、特征和目的将变得更加容易显而易见。这样的详细描述对以下附图做出参考,在附图中:

[0045] 图1示出包括仪表和生物传感器的示例性分析物测量系统。

[0046] 图2示出用于电化学地确定液体样本中的分析物浓度的示例性生物传感器电极系统的顶视图。

[0047] 图3A-C示出可由分析物测试设备、装置或系统采用的示例性测试信号。

[0048] 图4示出示例性缩放方法。

[0049] 图5A-C是示出结合图4的示例性缩放过程执行的AC频率分析的结果的曲线图。

[0050] 图6A-C是示出结合图4的示例性缩放过程执行的 R_{solution} 缩放对AC和DC数据的效应的曲线图。

[0051] 图7是示出DC电流测量(DC_{1124})和导纳(Y_{20})之间的关系的曲线图。

[0052] 图8是示出相位角(θ)与导纳(Y_{20})之间的关系的曲线图。

[0053] 图9是示出经缩放的DC与幂指数之间的皮尔逊(Pearson)相关性的曲线图。

[0054] 图10是示出经缩放的DC与幂指数之间的皮尔逊相关性的曲线图。

[0055] 图11是示出 $R_{\text{conductor}}$ 缩放对于电极电导率的变化的好处两个曲线图。

[0056] 虽然本发明概念容许各种修改和可替换形式,但是在附图中通过示例的方式示出其示例性实施例并且在本文中对其进行详细描述。然而,应当理解的是,随后的示例性实施例的描述不意图将本发明概念限制到所公开的特定形式,而是相反,意图在于覆盖落在如本文所描述的实施例和以下权利要求所限定的其精神和范围内的所有优点、效果、特征和目的。因此应当对本文所描述的实施例和以下权利要求做出参考以用于解释本发明概念的范围。照此,应当指出的是,本文所描述的实施例可以具有在解决其它问题时有用的优点、效果、特征和目的。

具体实施方式

[0057] 现在将在下文中参考附图更加全面地描述方法、设备、装置和系统,在附图中示出本发明概念的一些但非全部实施例。实际上,本发明概念可以以许多不同的形式体现且不应解释为限于本文所阐述的实施例;而是,提供这些实施例使得本公开将满足适用的法律要求。

[0058] 同样地,本文所描述的方法、设备、装置和系统的许多修改和其它实施例将出现在受益于在前述描述和相关联的附图中呈现的教导的本公开所属领域的技术人员的脑海里。因此,要理解的是,本发明概念不限于所公开的具体实施例,并且修改和其它实施例意图被包括在随附权利要求的范围内。尽管本文采用具体术语,但是它们仅在一般且描述性的意义上使用而不适用于限制的目的。

[0059] 除非以其它方式限定,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域技术人员通常所理解的相同含义。尽管在本方法、设备、装置和系统的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的那些的任何方法和材料,但是本文描述优选方法和材料。

[0060] 而且,通过不定冠词“一”或“一个”对元件的引用不排除存在多于一个元件的可能

性,除非上下文清楚地要求存在一个且仅一个元件。不定冠词“一”或“一个”因此通常意味着“至少一个”。

[0061] 概述

[0062] 本文公开了使用从AC电位导出的响应信息以便以减小混杂变量对分析物浓度的影响的方式缩放DC响应数据的缩放方法。这些缩放方法因此可以用于减小诸如Hct和/或温度之类的混杂变量对所观察到的DC电流响应的效应——在创建算法之前。同样地,缩放方法还可以用于减小电极电导率的变化效应,特别是由原材料中的变化和电极系统中的电极之中的非均匀电阻导致的变化。

[0063] 有利地,本文所公开的缩放方法可以在包括安培计量法的各种电化学测量方法的使用期间被使用在递送更精确和可靠的分析物浓度测量和故障安全的算法中。如果故障安全被触发,分析物浓度测量设备、装置或系统可以被配置成递送错误代码或错误消息而不是不精确的分析物浓度。例如,故障安全可以包括直接消息传递,诸如:“检测到生物传感器中的导电层错误并且因此不能报告分析物浓度”。这可能导致保健专业人员或用户继续确定原因并找到可能不具有该问题的合适设备或生物传感器。

[0064] 缩放方法还可以在诸如电压计量或者库仑计量、电位计量或电压计量测量数据的分析之类的其它电化学方法之前被应用,其中对电流(或者在该情况中,经缩放/补偿的电流)加和以产生在所应用的电位或电位脉冲序列的周期期间收集的电荷(Q)。关于示例性电化学测量方法的附加细节被公开在例如美国专利号4,008,448; 4,225,410; 4,233,029; 4,323,536; 4,891,319; 4,919,770; 4,963,814; 4,999,582; 4,999,632; 5,053,199; 5,108,564; 5,120,420; 5,122,244; 5,128,015; 5,243,516; 5,288,636; 5,352,351; 5,366,609; 5,385,846; 5,405,511; 5,413,690; 5,437,999; 5,438,271; 5,508,171; 5,526,111; 5,627,075; 5,628,890; 5,682,884; 5,727,548; 5,762,770; 5,858,691; 5,997,817; 6,004,441; 6,054,039; 6,254,736; 6,270,637; 6,645,368; 6,662,439; 7,073,246; 7,018,843; 7,018,848; 7,045,054; 7,115,362; 7,276,146; 7,276,147; 7,335,286; 7,338,639; 7,386,937; 7,390,667; 7,407,811; 7,429,865; 7,452,457; 7,488,601; 7,494,816; 7,545,148; 7,556,723; 7,569,126; 7,597,793; 7,638,033; 7,731,835; 7,751,864; 7,977,112; 7,981,363; 8,148,164; 8,298,828; 8,329,026; 8,377,707; 和8,420,404,以及RE36268, RE42560, RE42924和RE42953中。

[0065] 有利地,本文所描述的方法可以被合并到SMBG设备、装置和系统中以减小Hct和/或温度对所报告的分析物浓度(诸如葡萄糖浓度)的效应。同样地,本文所描述的其它方法可以被合并到SMBG设备、装置和系统中以减小电导体或其它原材料的变化对所报告的分析物浓度的效应。

[0066] 而且,这些缩放方法可以是使用高级的基于微处理器的算法和过程实现的,其导致显著改进的系统性能。这些方法还提供了创建可实现改进的性能(诸如10/10性能)的算法的灵活性和许多方式。如本文所使用的,“10/10性能”意指:对于bG浓度 $>100\text{mg/dL}$,所测量的bG值在实际bG值的大约 $\pm 10\%$ 内,并且对于bG浓度 $<100\text{mg/dL}$,所测量的bG值在实际bG值的 $\pm 10\text{mg/dL}$ 内。

[0067] 关于在执行本文所公开的方法时可能有用的附加电化学测量方法的细节可以在以下共同申请且共同未决的专利申请中找到,名称为:“METHODS OF ELECTROCHEMICALLY

MEASURING AN ANALYTE WITH A TEST SEQUENCE HAVING A PULSED DC BLOCK AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME” 申请人案卷号31519和31521; “METHODS OF FAILSAFING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS OF AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME” 案卷号31520; “METHODS OF USING INFORMATION FROM RECOVERY PULSES IN ELECTROCHEMICAL ANALYTE MEASUREMENTS AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME” 案卷号31522; “DESCRIPTOR-BASED METHODS OF ELECTROCHEMICALLY MEASURING AN ANALYTE AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME” 案卷号31523; 以及 “METHODS OF DETECTING HIGH ANTIOXIDANT LEVELS DURING ELECTROCHEMICAL MEASUREMENTS AND FAILSAFING AN ANALYTE CONCENTRATION THEREFROM AS WELL AS DEVICES, APPARATUSES AND SYSTEMS INCORPORATING THE SAME” 案卷号31524。

[0068] 分析物测量设备、装置和系统

[0069] 在描述本发明测量方法之前并且与其结合, 图1示出包括诸如测试仪表11之类的与电化学生物传感器20(也已知为测试元件)操作耦合的设备的示例性分析物测量系统。仪表11和生物传感器20可操作成确定被提供给生物传感器20的液体样本中的一个或多个分析物的浓度。在一些实例中, 样本可以是体液样本, 诸如例如全血、血浆、血清、尿液或唾液。在其它实例中, 液体样本可以是要针对一个或多个电化学反应分析物的存在或浓度而测试的另一类型的样本, 诸如水环境样本。

[0070] 在图1中, 生物传感器20是被可移除地插入到仪表11的连接端子14中的单次使用测试条。在一些实例中, 生物传感器20被配置为血液葡萄糖测试元件并包括用于电化学测量葡萄糖的特征和功能。在其它实例中, 生物传感器20被配置成电化学测量一个或多个其它分析物, 诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、肽、蛋白质、毒素、病毒和其它分析物。

[0071] 仪表11包括: 用于向用户显示包括(一个或多个)分析物浓度或其它测试结果的各种类型的信息的电子显示器16; 以及用于接收用户输入的用户接口50。仪表11还包括微控制器以及可操作成生成测试信号、将信号应用于生物传感器20并测量生物传感器20对测试信号的一个或多个响应的相关联的测试信号生成和测量电路(未示出)。在一些实例中, 仪表11可以被配置为血液葡萄糖测量仪表并包括如在小册子“Accu-Chek® Aviva Blood Glucose Meter Owner's Booklet”(2007)中描述的ACCU-CHEK® AVIVA® 仪表的特征和功能, 其部分被公开在美国专利No. 6,645,368中。在其它实例中, 仪表11可以被配置成电化学测量诸如例如氨基酸、抗体、细菌、碳水化合物、药物、脂质、标记物、核酸、蛋白质、肽、毒素、病毒和其它分析物之类的一个或多个其它分析物。关于被配置为供电化学测量方法使用的示例性仪表的附加细节被公开在例如美国专利号4,720,372; 4,963,814; 4,999,582; 4,999,632; 5,243,516; 5,282,950; 5,366,609; 5,371,687; 5,379,214; 5,405,511; 5,438,271; 5,594,906; 6,134,504; 6,144,922; 6,413,213; 6,425,863; 6,635,167; 6,645,368; 6,787,109; 6,927,749; 6,945,955; 7,208,119; 7,291,107; 7,347,973; 7,569,126; 7,601,299; 7,638,095和8,431,408中。

[0072] 本领域技术人员理解到, 本文所描述的缩放方法可以被使用在其它测量设备、装

置、系统和环境中,诸如例如医院测试系统、实验室测试系统和其它。

[0073] 应当理解的是,生物传感器和仪表可以包括附加于或替代于图1中所示的那些的附加和/或可替换的属性和特征。例如,生物传感器可以以具有基本上矩形形状的单次使用的一次性电化学测试条的形式存在。应当领会到,生物传感器可以包括不同形式,诸如例如不同配置、尺寸或形状 of 测试条、非条形测试元件、一次性测试元件、可再用测试元件、微阵列、片上实验室设备、生物芯片、生物盘、生物cd或其它测试元件。

[0074] 图2示出包括衬底110和被提供在衬底110上的导电材料布置的示例性生物传感器100的更详细视图。衬底110可以是聚对苯二甲酸乙二醇酯(“PET”)。衬底110还可以包括其它材料,尤其包括例如聚酯或者其它聚合或热塑性材料。衬底110上的导电材料包括可被提供在衬底上以限定电极和/或代码图案的材料,诸如金或金合金。可使用的附加材料包括但不限于铂、钯、铱或其合金。

[0075] 同样在图2中示出的是对于针对电化学液体样本分析系统而提供的生物传感器而言可能有用的导电材料的示例性图案。其它生物传感器可以包括在执行电化学分析物测量时有用的多种其它导电图案。导电材料典型地布置在衬底110上以提供许多导电路径。导电材料的特定布置,诸如图2中图示的布置,可以使用许多技术而提供,包括化学气相沉积、激光消融、层压、丝网印刷、光刻以及这些和其它技术的组合。一个所图示的导电路径包括工作电极121、工作电极接触垫123a和123b、以及在工作电极121与工作电极接触垫123a和123b之间延伸且将工作电极121与工作电极接触垫123a和123b电耦合的导电迹线部分125a和125b。

[0076] 图2中所示的可替换的导电路径包括反电极120(被图示为包括双齿)、反电极接触垫124a和124b、以及在反电极120与反电极接触垫124a和124b之间延伸且将反电极120与反电极接触垫124a和124b电耦合的导电迹线部分126a和126b。

[0077] 图2中所示的另一导电路径包括样本充足性电极131、样本充足性接触垫135、以及在样本充足性电极131与样本充足性接触垫135之间延伸且将样本充足性电极131与样本充足性接触垫135电耦合的导电迹线部分133。另一所图示的导电路径包括样本充足性电极132、样本充足性接触垫136、以及在样本充足性电极132与样本充足性接触垫136之间延伸且将样本充足性电极132与样本充足性接触垫136电耦合的导电迹线部分134。样本充足性电极131和132可以用于实现用于确定被提供给测试元件100的测试样本的充足性的许多技术。

[0078] 在涉及生物传感器100的测试操作期间,工作电极接触垫123a和123b可以耦合到仪表的工作电极端子,反电极接触垫124a和124b可以耦合到仪表的反电极端子,并且样本充足性接触垫135和136可以耦合到仪表的相应样本检测端子。要分析的液体样本可以被提供给生物传感器100,例如通过将液体样本引入到样本腔中。仪表和生物传感器100可以用于检查测试元件相对于仪表的对准,执行故障安全或错误检查功能(例如通过针对工作电极接触垫123a和123b或反电极接触垫124a和124b之间的预期电气特性进行测试来验证导电路径的完整性),利用垫135和136执行填充检测和样本充足性检测功能,并且执行电化学分析功能,诸如血液葡萄糖浓度测量或者其它分析物的检测或测量。

[0079] 关于被配置为供与电化学测量方法使用的示例性生物传感器的附加细节被公开在例如美国专利号5,694,932; 5,762,770; 5,948,695; 5,975,153; 5,997,817; 6,001,

239; 6,025,203; 6,162,639; 6,245,215; 6,271,045; 6,319,719; 6,406,672; 6,413,395; 6,428,664; 6,447,657; 6,451,264; 6,455,324; 6,488,828; 6,506,575; 6,540,890; 6,562,210; 6,582,573; 6,592,815; 6,627,057; 6,638,772; 6,755,949; 6,767,440; 6,780,296; 6,780,651; 6,814,843; 6,814,844; 6,858,433; 6,866,758; 7,008,799; 7,063,774; 7,238,534; 7,473,398; 7,476,827; 7,479,211; 7,510,643; 7,727,467; 7,780,827; 7,820,451; 7,867,369; 7,892,849; 8,180,423; 8,298,401; 8,329,026以及RE42560, RE42924和RE42953中。

[0080] 缩放方法

[0081] 如以上指出的,本文所描述的缩放方法基于以下发明概念,其包括:在构造提供分析物浓度的描述符和算法之前,使用从AC信号和电流响应导出的信息来以削弱、最小化或减小混杂变量的影响的方式缩放安培计量数据。具体地,该缩放方法使用从AC电流响应导出的信息以补偿或校正诸如Hct和/或温度之类的混杂变量和电导体原材料的变化对所报告的分析物浓度的影响。

[0082] 在方法当中共有的一些步骤是将低振幅信号的AC块连同DC块应用于诸如体液之类的液体样本并且测量对此的电流响应。图3A-C示出可与SMBG和其它测试系统结合使用的示例性测试序列。如图3A-B中所示,测试序列可以包括AC和/或DC电位的一个或多个块。例如,测试序列可以包括低振幅信号的AC块后跟有受控DC块,诸如:(1)不同频率处的多个段的AC块;以及(2)通过短持续时间(例如大约50-500msec)恢复脉冲分离的类似短持续时间(例如大约50-500msec)大约+450mV脉冲的DC块,在此期间应用闭合电路大约0mV恢复电位。

[0083] 关于AC块,其可以包括多个AC段,诸如例如从大约2段到大约10段,从大约3段到大约9段,从大约4段到大约8段,从大约5段到大约7段,或大约6段。在其它实例中,AC块可以包括大约2段,大约3段,大约4段,大约5段,大约6段,大约7段,大约8段,大约9段或大约10段。在另外其它实例中,AC块可以具有多于10段,也就是说,大约15段,大约20段,或大约25段。在又其它实例中,AC块可以包括1段,其中该段具有同时应用的多个低频AC信号。

[0084] 本领域技术人员理解到,AC段的数目将受响应的复杂性、相关联的频率范围和可用于执行测量的时间限制。较高的频率一般要求高带宽电子器件和较快的采样,而较低的频率耗时更长且典型地更具噪声。段的最大数目因此将是这些参数、选择区分样本所需的最小计数和频率跨度以及感兴趣的环境和/或混杂因素的折衷。

[0085] 如本文所使用的,“大约”意指在诸如所规定的浓度、长度、分子量、pH、电位、时间帧、温度、电压或体积之类的一个或多个值的统计上有意义的范围内。这样的值或范围可以在一定量级内,典型地在给定值或范围的20%内,更典型地在10%内,并且甚至更典型地在5%内。由“大约”涵盖的可允许的变化将取决于处于研究之下的特定系统,并可以被本领域技术人员容易地领会。

[0086] AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以从大约1 kHz到大约20 kHz,从大约2 kHz到大约19 kHz,从大约3 kHz到大约18 kHz,从大约4 kHz到大约17 kHz,从大约5 kHz到大约16 kHz,从大约6 kHz到大约15 kHz,从大约7 kHz到大约14 kHz,从大约8 kHz到大约13 kHz,从大约9 kHz到大约12 kHz,或从大约10 kHz到大约11 kHz。在其它实例中,AC块中的每一个段的频率可以为大约1 kHz,大约2 kHz,大约3 kHz,大约4 kHz,大约5 kHz,大约6

kHz, 大约7 kHz, 大约8 kHz, 大约9 kHz, 大约10 kHz, 大约11 kHz, 大约12 kHz, 大约13 kHz, 大约14 kHz, 大约15 kHz, 大约16 kHz, 大约17 kHz, 大约18 kHz, 大约19 kHz或大约20 kHz。在另外其它实例中, AC块的每一个段中的每一个信号的频率可以大于20 kHz, 也就是说, 大约30 kHz, 大约40 kHz或大约50 kHz。在一些实例中, 一个或多个段可以具有相同的频率, 而在其它实例中, 每一个段具有与其它段不同的频率。然而, 四个频率一般是适当的。所采用的确切频率可以通过测量系统时钟的最大频率的简单整数除法而容易地生成。

[0087] 然而, 对于低廉、电池供电的手持仪器而言, 针对AC块的段中的信号的最大频率限制可以高达大约100kHz。除此之外, 对模拟带宽、采样率、存储和处理速度的日益增加的需求快速累加, 而典型生物传感器响应的虚部随频率愈加变小。较低的频率具有较长的周期并花费较长时间来以相当的精度进行采样。

[0088] AC块典型地包括至少两个不同低振幅信号。例如, AC块可以包括诸如例如大约10kHz或大约20kHz后跟有大约1kHz或大约2kHz之类的两个(2)频率处的两个(2)段。在其它实例中, AC块包括多个低振幅信号。例如, AC块可以具有诸如例如大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的五个(5)段。可替换地, AC块可以具有诸如例如大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz之类的四个(4)频率处的四个(4)段。可替换地, AC块可以具有同时应用在大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz处的四个(4)频率。仍旧可替换地, AC块可以具有同时应用所期望的低振幅AC信号的多频激励波形。AC频率可以被顺序地应用、或被组合和被同时应用并且经由傅里叶变换加以分析。

[0089] 低振幅AC信号的块可以被应用达大约500msec至大约1.5sec, 大约600msec至大约1.25sec, 大约700msec至大约1000msec, 或大约800msec至大约900msec。可替换地, 低振幅AC信号的块可以被应用达大约500msec, 大约600msec, 大约700msec, 大约800msec, 大约900msec, 大约1000msec, 大约1.25sec或大约1.5sec。特别地, 低振幅AC信号的块可以被应用达大约100msec至大约300msec。

[0090] 然而, 本领域技术人员理解到, AC段的数目、频率、持续时间和次序可以变化。

[0091] AC电流响应信息可以是在测试序列期间的任何时间处获得的。较低频率处的阻抗结果可能受分析物浓度影响, 如果在电化学电池被DC极化之后获得的话。在一些实例中, 一系列AC电流响应测量可以是在测试序列中早期获得的。在液体样本被应用到生物传感器之后不久进行的测量将受扩散、温度和试剂可溶解性影响。在其它实例中, AC响应电流测量可以是在已经应用适宜的样本之后充足的时间处获得的以允许响应稳定化, 并避免第一秒中的瞬态响应。同样地, 响应电流测量可以在一个或多个频率处做出。由于其电容性性质, 通过倍频程或十进制而分离的多个AC测量可以提供不同灵敏度或更容易的操纵。

[0092] 关于电化学测量方法中的示例性AC块的附加细节被公开在例如美国专利号7, 338, 639; 7, 390, 667; 7, 407, 811; 7, 417, 811; 7, 452, 457; 7, 488, 601; 7, 494, 816; 7, 597, 793; 7, 638, 033; 7, 751, 864; 7, 977, 112; 7, 981, 363; 8, 148, 164; 8, 298, 828; 8, 377, 707和8, 420, 404中。

[0093] 关于DC块, 其可以包括多个脉冲, 诸如例如从大约2个脉冲到大约10个脉冲, 从大约3个脉冲到大约9个脉冲, 从大约4个脉冲到大约8个脉冲, 从大约5个脉冲到大约7个脉冲, 或大约6个脉冲。在其它实例中, DC块可以包括大约2个脉冲, 大约3个脉冲, 大约4个脉冲, 大

约5个脉冲,大约6个脉冲,大约7个脉冲,大约8个脉冲,大约9个脉冲,或大约10个脉冲。在另外其它实例中,DC块可以具有多于10个脉冲,也就是说,大约15个脉冲,大约20个脉冲或大约25个脉冲。如本文所使用的,“脉冲”意指至少一个激励和一个恢复周期。

[0094] DC块典型地包括在大约0mV和大约+450mV电位差之间交替的恒定应用电位差,或可通过传统DC电化学方法分析的其它缓慢时变的电位差。然而,本领域技术人员理解到,所应用电位差的范围可以且将取决于分析物和所使用的试剂化学作用而变化。照此,激励脉冲电位可以大于、小于或等于大约+450mV。激励电位的示例包括但不限于50 mV, 75 mV, 100 mV, 125 mV, 150 mV, 175 mV, 200 mV, 225 mV, 250 mV, 275 mV, 300 mV, 325 mV, 350 mV, 375 mV, 400 mV, 425 mV, 450 mV, 475 mV, 500 mV, 525 mV, 550 mV, 575 mV, 600 mV, 625 mV, 650 mV, 675 mV, 700 mV, 725 mV, 750 mV, 775 mV, 800 mV, 825 mV, 850 mV, 875 mV, 900 mV, 925 mV, 950 mV, 975 mV或1000 mV。

[0095] 无论数目如何,每一个DC脉冲可以被应用达大约50msec至大约500msec,大约60 msec至大约450 msec,大约70 msec至大约400 msec,大约80 msec至大约350 msec,大约90 msec至大约300 msec,大约100 msec至大约250 msec,大约150 msec至大约200 msec,或大约175 msec。可替换地,每一个脉冲可以被应用达大约50 msec,大约60 msec,大约70 msec,大约80 msec,大约90 msec,大约100 msec,大约125 msec,大约150 msec,大约175 msec,大约200 msec,大约225 msec,大约250 msec,大约275 msec,大约300 msec,大约325 msec,大约350 msec,大约375 msec,大约400 msec,大约425 msec,大约450 msec,大约475 msec或大约500 msec。特别地,+450mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约250msec,并且0mV处的每一个DC脉冲可以被应用达大约500msec。仍旧可替换地,每一个脉冲可以被应用达小于大约50msec或大于大约500msec。

[0096] 一般而言,每一个DC脉冲的斜坡速率被选择成提供相对于由接近理想的电位转变提供的峰值电流的峰值电流中的大约50%或更大的减小。在一些实例中,每一个脉冲可以具有相同的斜坡速率。在其它实例中,一些脉冲可以具有相同的斜坡速率并且其它脉冲可以具有不同的斜坡速率。在另外其它实例中,每一个脉冲具有其自身的斜坡速率。例如,有效斜坡速率可以从大约5 mV/msec至大约75 mV/msec或从大约10 mV/msec至大约50 mV/msec, 15 mV/msec至大约25 mV/mse,或大约20 mV/msec。可替换地,斜坡速率可以为大约5 mV/msec,大约10 mV/msec,大约15 mV/msec,大约20 mV/msec,大约25 mV/msec,大约30 mV/msec,大约35 mV/msec,大约40 mV/msec,大约45 mV/msec,大约50 mV/msec,大约55 mV/msec,大约60 mV/msec,大约65 mV/msec,大约70 mV/msec或大约75 mV/msec。特别地,斜坡速率可以从大约40 mV/msec至大约50 mV/msec。

[0097] 像AC块那样,本领域技术人员理解到,DC脉冲的数目、电位、持续时间和次序可以变化。

[0098] AC和/或DC电流响应信息从测试序列收集并包括对AC和DC块的电流响应。在一些实例中,电流响应信息可以以供DC和AC测量简化系统设计的A/D采样率收集,该系统设计包括用于AC和DC测量的单个共享信号路径。共有的数字音频采样率范围包括但不限于从大约44.1kHz到大约192kHz。该范围中的A/D转换器可容易地从多种商用半导体供应商得到。

[0099] 图3C中示出更加详细的测试序列,其中一个轨迹图示了所应用的DC电位,并且另一轨迹相应地图示了AC和DC电流响应。在该示例中,所应用的DC电位在脉冲之间可以固定

在大约0mV处以提供恢复脉冲,从而使其成为一般连续的激励波形。这与来自已知技术的测试序列相对,该已知技术规定在正DC脉冲之间使用开路,从而排除收集和分析正脉冲之间的电流的可能性。

[0100] 如本文所使用的,“恢复脉冲”意指被应用达适当长的恢复周期的零电位脉冲(例如,大约-10 mV至大约+10 mV),其中与感兴趣的分析物(例如葡萄糖)的电化学反应被“切断”,从而允许系统在利用另一正DC脉冲的随后询问之前返回到固定起始点。

[0101] 在第一示例性缩放方法(即,“ R_{solution} ”方法)中,高频、低振幅AC电流响应可以用于通过经典兰德尔斯(Randles)电路模型来确定 R_{solution} ,其然后可以用于缩放DC电流响应。 R_{solution} 缩放减小高和低Hct水平的影响。该方法还使得可能使用经变换的数据来构建具有线性形式的算法,从而导致简化算法复杂性的可能性。

[0102] 图4示出基于使用奈奎斯特图线的AC响应信息的分析的第一缩放方法的示例。以上结合图3C描述的AC测量产生接近线性的复阻抗(Z)值;然而,存在明显的x截距。假定经典兰德尔斯电路模型,该缩放方法使用来自四个复AC值的线性拟合的x截距(外推实阻抗)作为 R_{solution} 的估计,其强烈地受Hct和样本的盐含量影响。

[0103] 针对每一个样本计算的 R_{solution} 然后可以用于创建经补偿的AC和DC值。例如,DC电流响应值(以nA为单位)可以与 R_{solution} 直接相乘以获得经补偿的电压降(以mV为单位)。这大大地最小化了Hct对DC信号的影响,留下葡萄糖以及温度效应。

[0104] 针对AC块的经拟合的阻抗值的斜率或角度(关于原点)也描述了样本。这样的AC信息可以是通过对实际的实阻抗减去 R_{solution} 且然后计算针对每一个频率的新阻抗幅度来计算的。阻抗幅度可以被转换成导纳(Y)幅度,并且然后可以计算实和虚导纳值和对应的新角度。

[0105] 该AC信息还表征样本并可以与经 R_{solution} 缩放/补偿的DC值组合以产生各种算法。有趣的是,这些经缩放/补偿的导纳值与葡萄糖和Hct效应无关,并主导地描述温度。

[0106] 在第二示例性方法(即,“因子”缩放方法)中,AC电流响应可以用作DC电流响应的缩放因子以抵消掉或大幅去除Hct和/或温度对DC信号的影响,这是预测葡萄糖值的主要贡献者。

[0107] 在与因子缩放方法相关的第三示例性方法(即,“幂”缩放方法)中,可以向AC电流响应应用幂以精细调谐缩放。

[0108] 在第四示例性方法(即,“ $R_{\text{conductor}}$ ”缩放方法)中,来自生物传感器的电极系统的至少两个回路电阻可以被测量且然后通过将每一个回路电阻分别除以其自身的常量而被归一化。经归一化的回路电阻的最小值然后可以被合并到分析物浓度算法或故障安全计算中。每一个常量可以通过取从测试批次或批测量的相应回路电阻的中位数来获得的。

[0109] $R_{\text{conductor}}$ 缩放方法考虑由例如原材料和制造差异、可能发生在后制造中的刮擦或破裂和甚至接触电阻改变引起的电极系统中的非均匀电阻。

[0110] 示例

[0111] 当考虑以下非限制性示例时将更全面地理解本发明概念,以下非限制性示例是出于说明而非限制的目的而提供的。

[0112] 示例1: R_{solution} 缩放方法。

[0113] 该示例示出如图5A-C中所示的第一示例性缩放方法的结果,图5A-C描绘了针对利

用其中葡萄糖、Hct和温度系统地协同变化的实验设计产生的乙交酯静脉血液样本的大数据集的奈奎斯特图线。数据集还包含了三个不同盐水平处的加料(spiked)血浆样本。这些结果来自与包含不同盐水平的标称加料血浆样本组合的具有协同变化的葡萄糖、Hct和温度水平的乙交酯静脉血液样本的大数据集。

[0114] 图5A示出频谱级中的复AC响应并表示低到高Hct水平。响应的一个集合对应于具有不同盐浓度的血浆样本。使用以上描述且在图4中示出的方法,针对每一个样本获得了 R_{solution} 的估计,且然后将其从实阻抗的每一个观察值中减去。

[0115] 经 R_{solution} 补偿的结果在图5B-C的图线中示出。这两个图线具有相同值;然而,图5B的图线在Hct的频谱级中,并且图5C的图线在温度的频谱级中。图5B示出残留Hct排序的证据,但所有样本看起来比在以上的图线中更加类似得多。相比之下,图5C的图线示出温度是更主导的因素。有趣的是,没有葡萄糖信息通过图5A-C的图线而编码。

[0116] 第一示例性缩放方法的结果还在图6A-F中示出。图6A-B的图线示出每一个频率处的所测量的导纳(Y)值分别取决于Hct和温度二者。如图6B中指出的,具有提升的导纳值的数据点的集群对应于具有提升的盐水平的水浆样本。通过 R_{solution} 进行的补偿的效应可以在下部和中间图线中清楚地看到,其中新导纳值被分别作为Hct和温度的函数而示出。

[0117] 图6D的图线示出在四个所测量的频率中的任一个处没有新导纳值的趋势。图6E的图线示出与温度的直接关系且还示出新导纳值关于频率的精度被大大地改进。而且,针对含盐样本的新导纳值更加类似于其它周围样本。

[0118] 为了评估DC测量数据的 R_{solution} 缩放的效应,按降低葡萄糖水平、然后通过降低Hct水平且然后通过降低温度的次序对数据集进行了排序。图6C的图线示出针对经排序的数据集中的每一个样本绘制的单个所测量的DC电流值(来自所应用的电位序列中的最后脉冲)。图线中的最后三个水平对应于具有不同盐浓度的加料血浆样本。

[0119] 从用于乙交酯静脉血液样本的DC电流的经排序的图线,可能检测存在于数据中的六个(6)葡萄糖水平和五个(5)Hct水平。在每一个葡萄糖水平内,注意到最高(第一)Hct水平包含较低DC电流值,并且最低(最后)Hct水平包含较高DC值。相比之下,DC电流值的 R_{solution} 缩放/补偿的效应可以在图6F的图线中容易地看到。特别地,每一个葡萄糖水平内的Hct水平(“掺料”)具有跨所有Hct水平更加类似得多的幅度。

[0120] 示例2:因子缩放方法。

[0121] 第二示例性缩放方法基于使用20kHz处的导纳的DC电流测量的直接缩放。图7示出给定DC电流值与20kHz处的所测量的导纳(Y_{20})之间的关系。如以上所描述的,所测量的 Y_{20} 取决于Hct水平和温度二者。由于Hct和温度的影响,给定DC幅度可以对应于多于一个葡萄糖水平。第二示例性缩放方法因此基于计算在针对相同样本的所选DC电流值和对应 Y_{20} 之间形成的新角度 θ 。 θ 的值根据以下等式而计算:

[0122] $\theta = \arctan (DC/Y_{20})$ 。

[0123] 第二示例性缩放方法产生以下情形:其中, θ “正交”于 Y_{20} ,如图8中看到的,从而力图最小化Hct和温度在新变量中的影响。该影响被最小化是因为由 θ 、 Y_{20} 和葡萄糖水平生成的表面在图7中比在图8中更平滑。

[0124] 示例3:“幂”缩放方法。

[0125] 第三缩放方法基于通过被升至优化的幂的 Y_{20} 而对DC电流值的缩放,其中幂指数范

围典型地从0至10。该缩放方法可以根据以下等式而执行：

[0126] 经缩放的DC = $DC/Y_{20}^{\text{缩放幂}}$ 。

[0127] 该方法背后的基本原理是：DC和 Y_{20} 二者取决于Hct和温度，而仅DC取决于测试样本中的葡萄糖浓度。因此，通过以利用某个幂调整的 Y_{20} 缩放DC电流，可以从DC去除Hct和温度依赖性而葡萄糖依赖性仍被保留。

[0128] 幂指数是通过如图9-10中所示的皮尔逊相关性得分来优化的。幂已经在0和10之间迭代。在演示该方法时使用了DC3533（在样本充足之后3.533秒处测量的DC电流）。在每一个所选幂处，在经缩放的DC电流和感兴趣的三个变量（Hct（被示出在Tarhct处）、温度（被示出为Condition_T）和葡萄糖浓度（被示出为refglu_PL））中的一个之间计算了皮尔逊相关性。例如，当幂逼近2时，可以观察到，经缩放的DC电流和Tarhct之间的皮尔逊相关性得分接近零。

[0129] 示例4： $R_{\text{conductor}}$ 缩放方法。

[0130] 第四缩放方法基于测量生物传感器电极系统的至少两个回路电阻且然后归一化每一个回路电阻以校正和/或补偿包括导电层厚度变化的电极电导率变化。该方法背后的基本原理是：回路电阻可以且将变化，并且非均匀变化可以影响分析物浓度。

[0131] 再次参考图2，电极系统可以包括任何数目的不同电极，包括测试仪表接触垫和导电迹线部分，其从而形成回路电阻。例如，一个所图示的导电路径可以包括工作电极121、工作电极接触垫123a和123b、以及在工作电极121与工作电极接触垫123a和123b之间延伸且将工作电极121与工作电极接触垫123a和123b电耦合的导电迹线部分125a和125b。另一导电路径包括反电极120（被图示为包括双齿）、反电极接触垫124a和124b、以及在反电极120与反电极接触垫124a和124b之间延伸且将反电极120与反电极接触垫124a和124b电耦合的导电迹线部分126a和126b。

[0132] 图11示出在具有和没有针对从具有大约120mg/dL的葡萄糖浓度的样本获得的DC块测量的 $R_{\text{conductor}}$ 缩放的情况下性能的差异。上部窗格示出来自具有不同电导率的十三个（13）不同批的材料的结果，其中所计算出的分析物浓度显著变化。在底部窗格中，应用了 $R_{\text{conductor}}$ ，并且变化显著减小。在图11中，y轴被偏置到参考葡萄糖浓度，并且x轴是生物传感器的各个批。

[0133] 本文所记载的所有专利、专利申请、专利申请公开和其它公开物特此通过引用而并入，如同以其全部内容阐述。

[0134] 已经结合目前被视为最实际和优选的实施例的内容描述了本发明概念。然而，本发明概念已经通过说明的方式呈现而不意图限于所公开的实施例。因此，本领域技术人员将认识到，本发明概念意图涵盖如随附权利要求中阐述的发明概念的精神和范围内的所有修改和替换布置。以下呈现所编号的实施例。

[0135] 1. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿电极电导率的变化变化的方法，所述方法包括以下步骤：

[0136] 将电测试序列应用于电化学生物传感器中的体液样本，该生物传感器包括：

[0137] 电极系统，

[0138] 与电极系统电连通的试剂，以及

[0139] 容器，被配置成接触被提供给生物传感器的液体样本，

[0140] 其中测试序列包括低振幅信号的至少一个AC块、和至少一个DC块,并且其中体液样本包括感兴趣的分析物;

[0141] 测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;

[0142] 测量生物传感器上的电极系统的至少两个回路电阻,其中在与工作电极的迹线相关联的两个接触垫之间测量第一回路电阻,并且其中在与反电极的迹线相关联的两个接触垫之间测量第二回路电阻;

[0143] 通过将第一回路电阻除以第一常量并且通过将第二回路电阻除以第二常量来归一化至少所述两个回路电阻($R_{conductor}$)以获得经归一化的回路电阻;

[0144] 通过将最小的经归一化的回路电阻合并到用于确定分析物浓度的算法或者故障安全计算中来缩放安培计量数据。

[0145] 2. 实施例1的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

[0146] 3. 实施例2的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5sec至大约1.5sec。

[0147] 4. 实施例1的方法,其中至少一个DC块包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至大约十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达大约50msec至大约500msec。

[0148] 5. 实施例4的方法,其中大约+450mV处的每一个DC脉冲被应用达大约250msec,并且大约0mV处的每一个DC脉冲被应用达大约500msec。

[0149] 6. 实施例1的方法,其中第一常量和第二常量是预定中位电阻值。

[0150] 7. 实施例1的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

[0151] 8. 实施例1的方法,还包括提供将 $R_{conductor}$ 作为参数合并到故障安全算法中的故障安全的步骤,其中如果电极电导率的变化在预定阈值以上,则故障安全防止报告或显示分析物浓度。

[0152] 9. 实施例1的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

[0153] 10. 实施例1的方法,其中电极电导率的变化是从由电极系统内的导电层厚度的变化、电极系统内的刮擦、电极系统内的缺陷和生物传感器接触垫与仪表接触件之间的接触电阻变化构成的组中选择的。

[0154] 11. 一种被配置成执行权利要求1-10中任一个的方法的分析物浓度测量设备。

[0155] 12. 实施例11的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

[0156] 13. 一种被配置成执行实施例1-10中任一个的方法的分析物浓度确定系统。

[0157] 14. 实施例13的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。

[0158] 15. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容的方法,所述方法包括以下步骤:

[0159] 将至少包括与至少一个DC块结合的低振幅信号的AC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;

[0160] 测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;

[0161] 从AC电流响应信息确定溶液电阻($R_{solution}$);以及

[0162] 通过将DC电流响应与 $R_{solution}$ 相乘以获得最小化血细胞比容对分析物浓度的影响的经补偿的电压降来缩放安培计量数据。

- [0163] 16. 实施例15的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。
- [0164] 17. 实施例16的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5sec至大约1.5sec。
- [0165] 18. 实施例15的方法,其中至少一个DC块包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至大约十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达大约50msec至大约500msec。
- [0166] 19. 实施例18的方法,其中大约+450mV处的每一个DC脉冲被应用达大约250msec,并且大约0mV处的每一个DC脉冲被应用达大约500msec。
- [0167] 20. 实施例15的方法,其中 R_{solution} 是从通过在奈奎斯特图线中绘制对低振幅AC信号块的电流响应的阻抗而获得的x截距的线性拟合估计的。
- [0168] 21. 实施例15的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。
- [0169] 22. 实施例15的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。
- [0170] 23. 实施例15的方法,其中缩放是基于兰德尔斯电路模型。
- [0171] 24. 实施例15的方法,其中缩放使用针对多个AC频率的经拟合的阻抗值的斜率和关于原点的角度。
- [0172] 25. 实施例15-24中任一个的方法,其中确定利用经缩放的安培计量数据的一个或多个描述符。
- [0173] 26. 实施例25的方法,其中描述符是通过从实际实数阻抗减去 R_{solution} 并且然后计算针对每一个频率的新阻抗幅度来计算的。
- [0174] 27. 实施例26的方法,其中新阻抗幅度被转换成导纳(Y)幅度,并且实和虚导纳值和对应的新角度被计算。
- [0175] 28. 一种被配置成执行实施例15-27中任一个的方法的分析物浓度测量设备。
- [0176] 29. 实施例28的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。
- [0177] 30. 一种被配置成执行实施例15-27中任一个的方法的分析物浓度确定系统。
- [0178] 31. 实施例30的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。
- [0179] 32. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容和/或温度的方法,所述方法包括以下步骤:
- [0180] 将包括低振幅信号的AC块和至少一个DC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;
- [0181] 测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;以及
- [0182] 通过从至少一个AC电流响应计算导纳并且然后将DC电流响应除以导纳以获得最小化Hct和/或温度对分析物浓度的影响的经补偿的电压来缩放安培计量数据。
- [0183] 33. 实施例32的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。
- [0184] 34. 实施例33的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5sec至大约1.5sec。
- [0185] 35. 实施例32的方法,其中至少一个DC块包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至大约十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达大约50msec至大约500msec。

[0186] 36. 实施例35的方法,其中大约+450mV处的每一个DC脉冲被应用达大约250msec,并且大约0mV处的每一个DC脉冲被应用达大约500msec。

[0187] 37. 实施例32的方法,其中缩放步骤包括计算在所选DC电流值和预定AC频率处的对应导纳之间形成的新角度(θ),其中 θ 的值根据以下等式而计算:

[0188] $\theta = \arctan (DC/Y_{\text{预定AC频率}})$, 并且

[0189] 其中预定AC频率为20kHz。

[0190] 38. 实施例32的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

[0191] 39. 实施例32的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

[0192] 40. 一种被配置成执行实施例32-39中任一个的方法的分析物浓度测量设备。

[0193] 41. 实施例40的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

[0194] 42. 一种被配置成执行实施例32-39中任一个的方法的分析物浓度确定系统。

[0195] 43. 实施例42的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。

[0196] 44. 一种缩放在感兴趣的分析物的电化学分析期间获得的安培计量数据以补偿血细胞比容和/或温度的方法,所述方法包括以下步骤:

[0197] 将包括低振幅信号的AC块和至少一个DC块的测试序列应用于体液样本,其中体液样本包括感兴趣的分析物;

[0198] 测量对指示感兴趣的分析物的电活性物种的AC和DC电流响应;以及

[0199] 通过以来自AC电流响应中的至少一个的导纳(Y)提升DC电流响应以获得最小化Hct和/或温度对分析物浓度的影响的经补偿的电压来缩放安培计量数据。

[0200] 45. 实施例44的方法,其中AC块包括至少两个不同频率的多频激励波形。

[0201] 46. 实施例45的方法,其中频率为大约10kHz、大约20kHz、大约10kHz、大约2kHz和大约1kHz,并且其中每一个被应用达大约0.5sec至大约1.5sec。

[0202] 47. 实施例44的方法,其中至少一个DC块包括在大约0mV至大约+450mV之间交替的电位处的至少一个脉冲至大约十个脉冲,并且其中每一个脉冲被应用达大约50msec至大约500msec。

[0203] 48. 实施例47的方法,其中大约+450mV处的每一个DC脉冲被应用达大约250msec,并且大约0mV处的每一个DC脉冲被应用达大约500msec。

[0204] 49. 实施例44的方法,其中缩放根据以下等式而执行:

[0205] 经缩放的DC = DC/Y^{OP} ,

[0206] 并且其中经缩放的DC是经缩放的DC值,DC为未密封的DC值,Y为导纳并且OP为优化的幂。

[0207] 50. 实施例49的方法,其中导纳(Y)对应于20kHz应用的电位并且幂指数范围从0到10。

[0208] 51. 实施例44的方法,还包括基于经缩放的安培计量数据估计分析物浓度的步骤。

[0209] 52. 实施例44的方法,其中分析物浓度是葡萄糖浓度。

[0210] 53. 一种被配置成执行实施例44-52中任一个的方法的分析物浓度测量设备。

[0211] 54. 实施例53的设备,其中所述设备是血液葡萄糖仪。

- [0212] 55. 一种被配置成执行实施例44-52中任一个的方法的分析物浓度确定系统。
- [0213] 56. 实施例55的系统,其中所述系统是自监视血液葡萄糖(SMBG)系统。

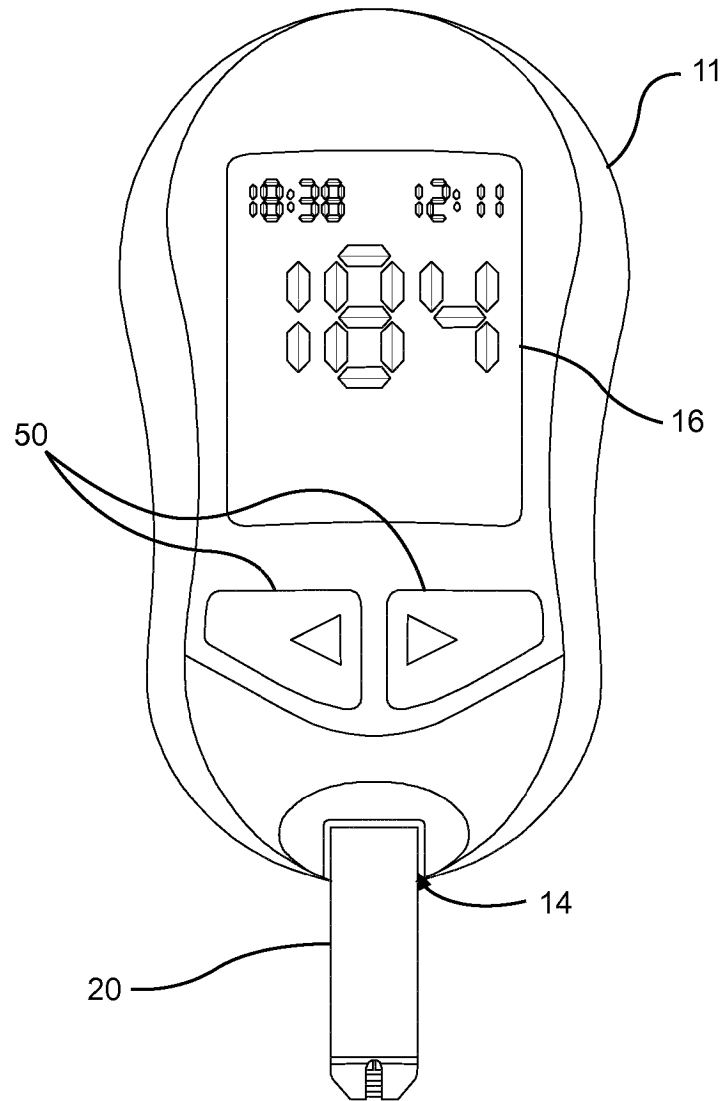


图 1

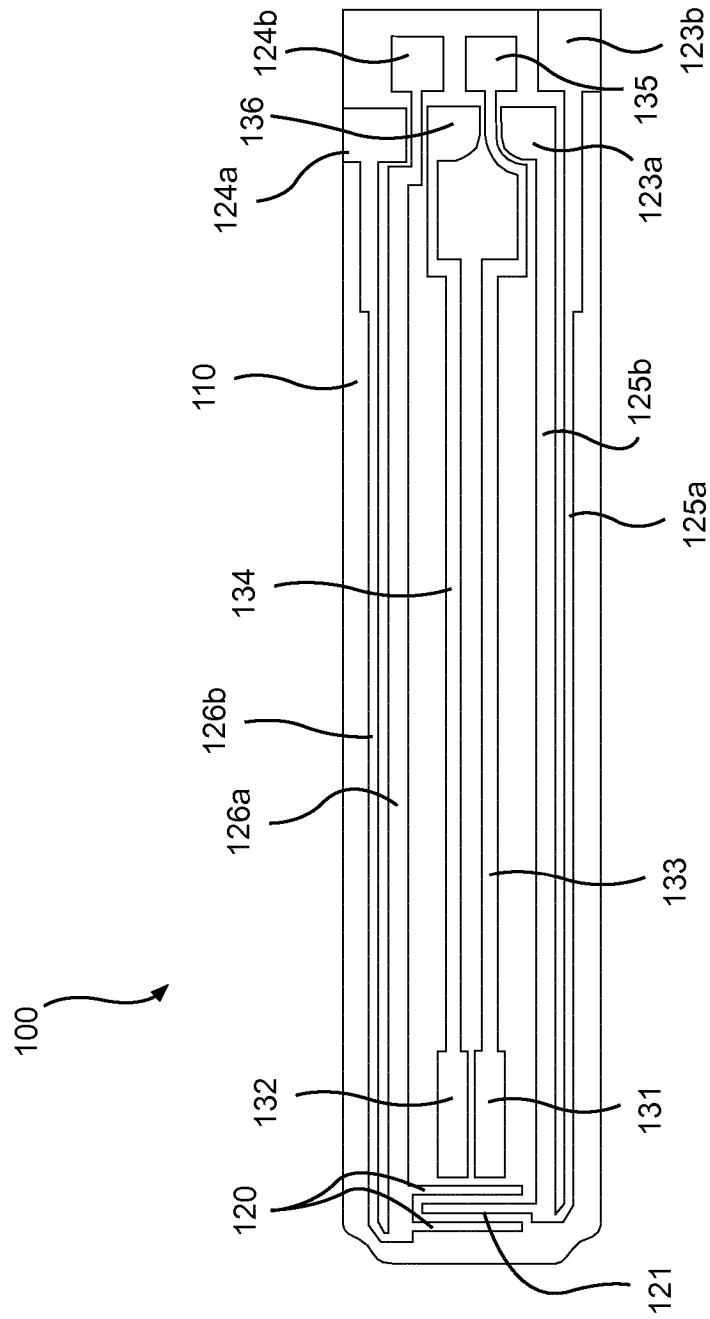


FIG.2

图 2

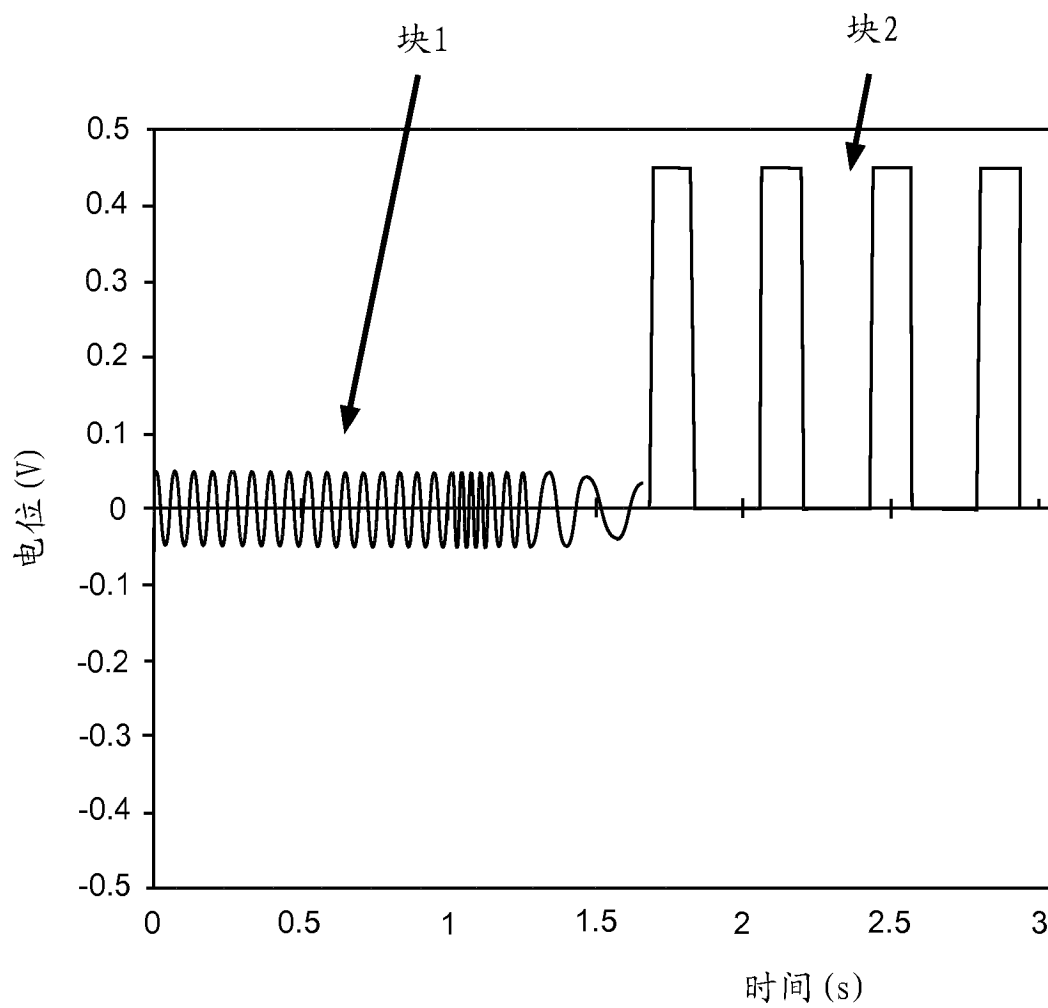


图 3A

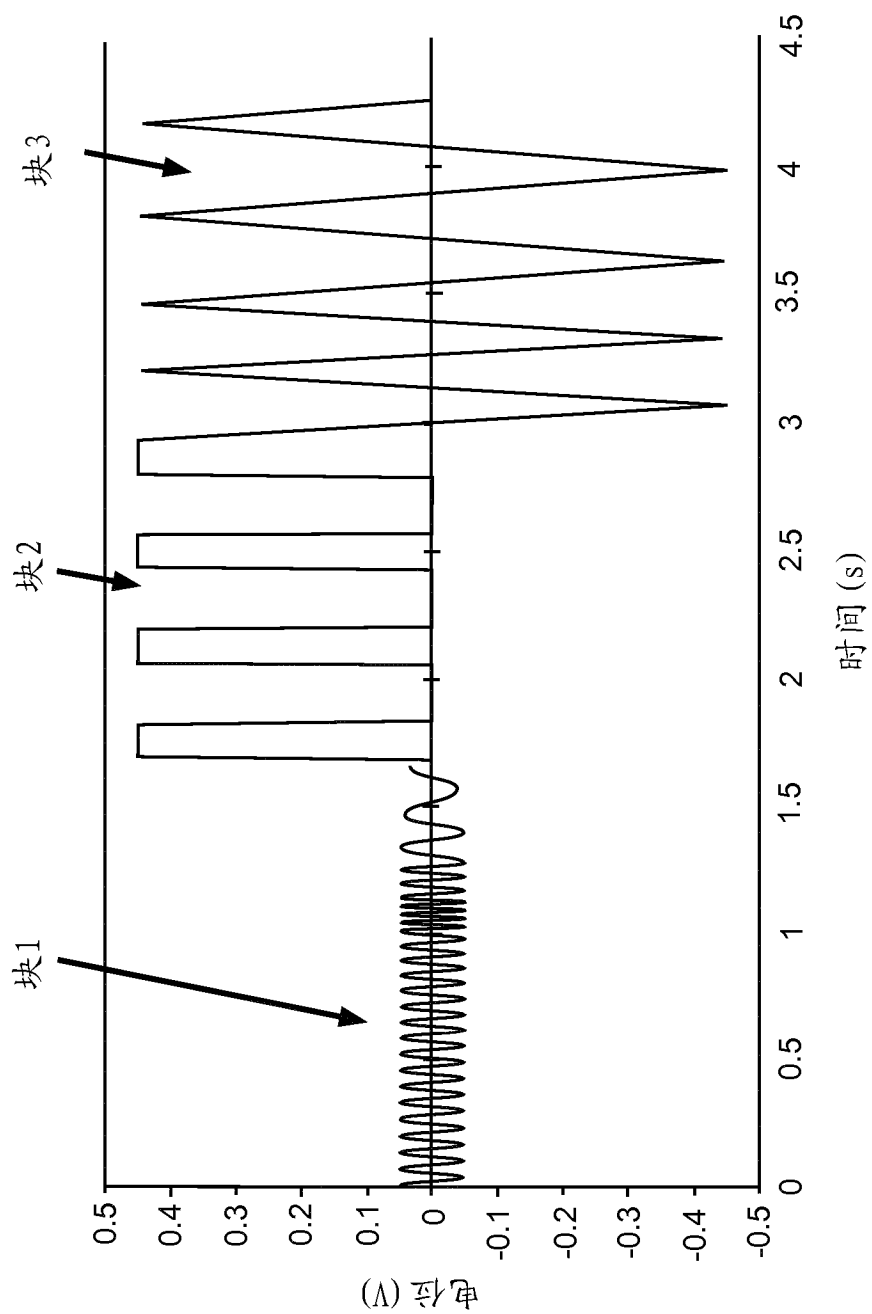


图 3B

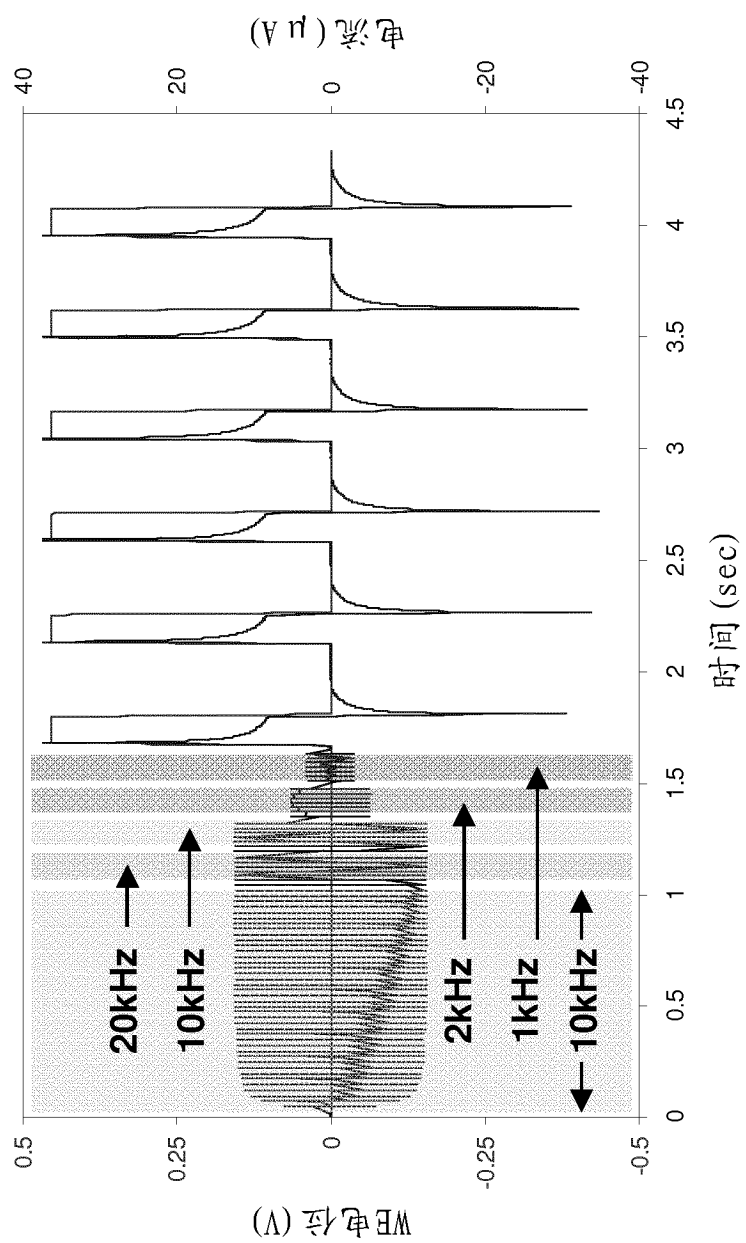


图 3C

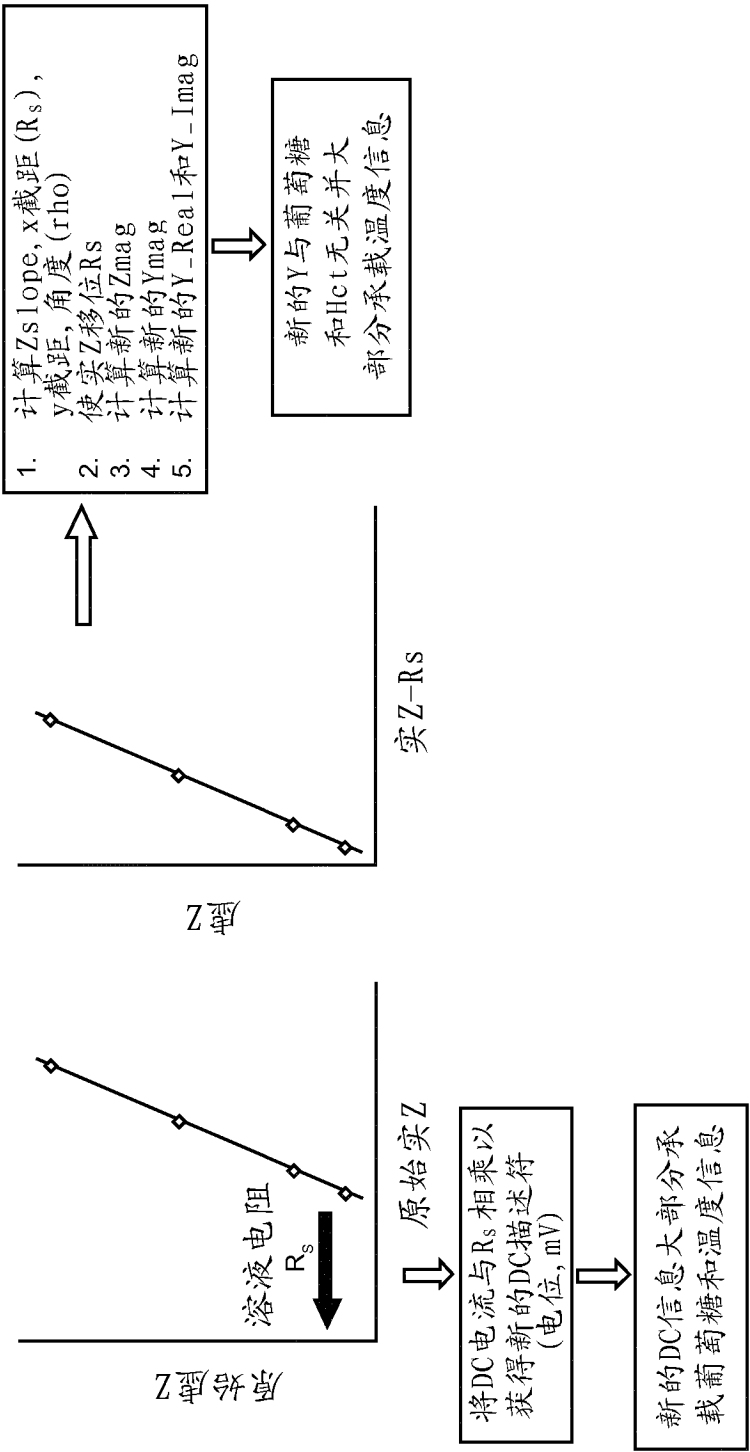


图 4

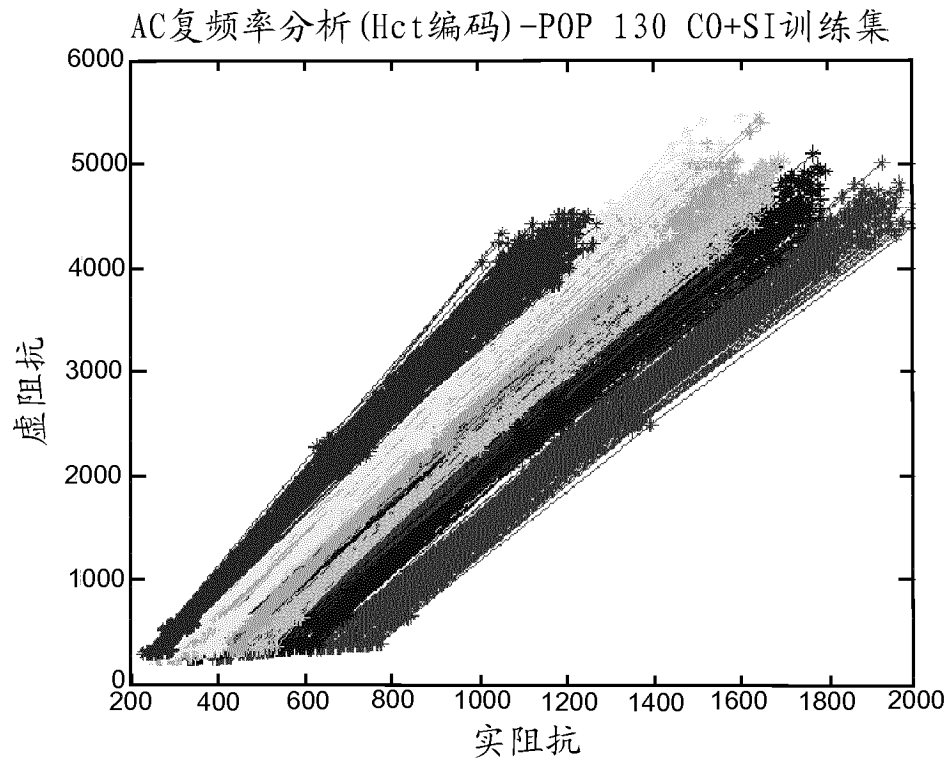


图 5A

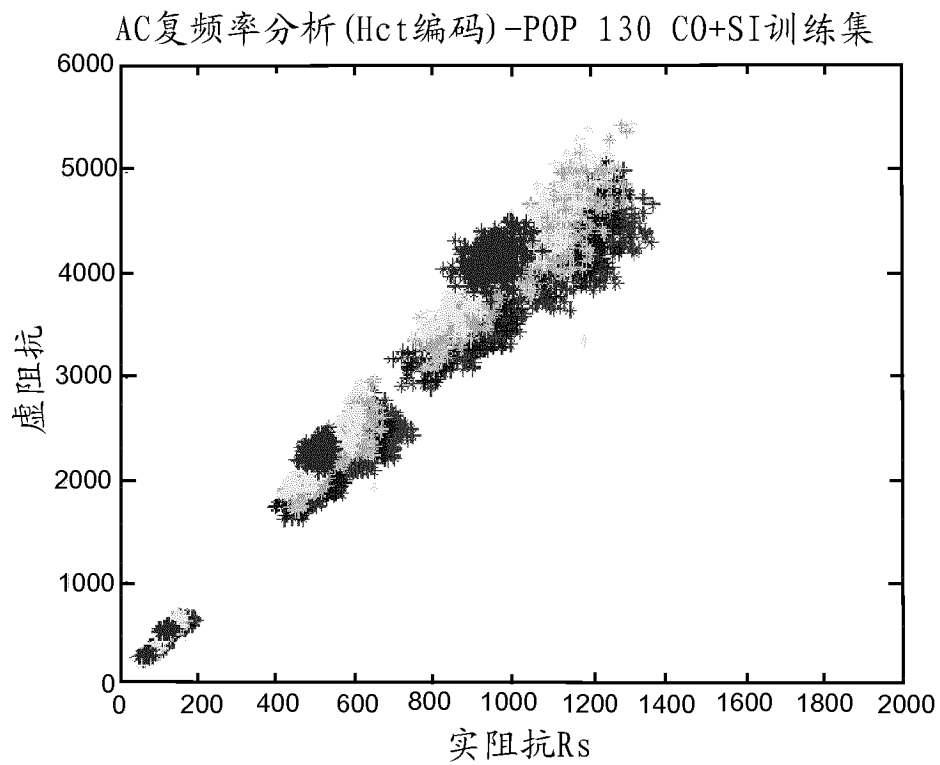


图 5B

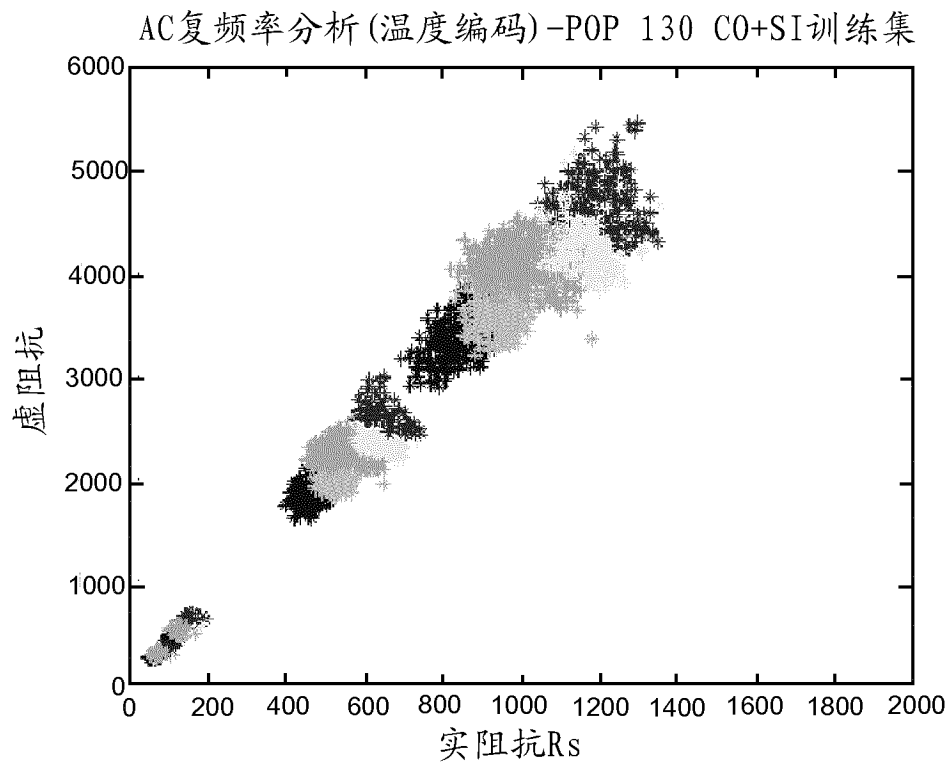


图 5C

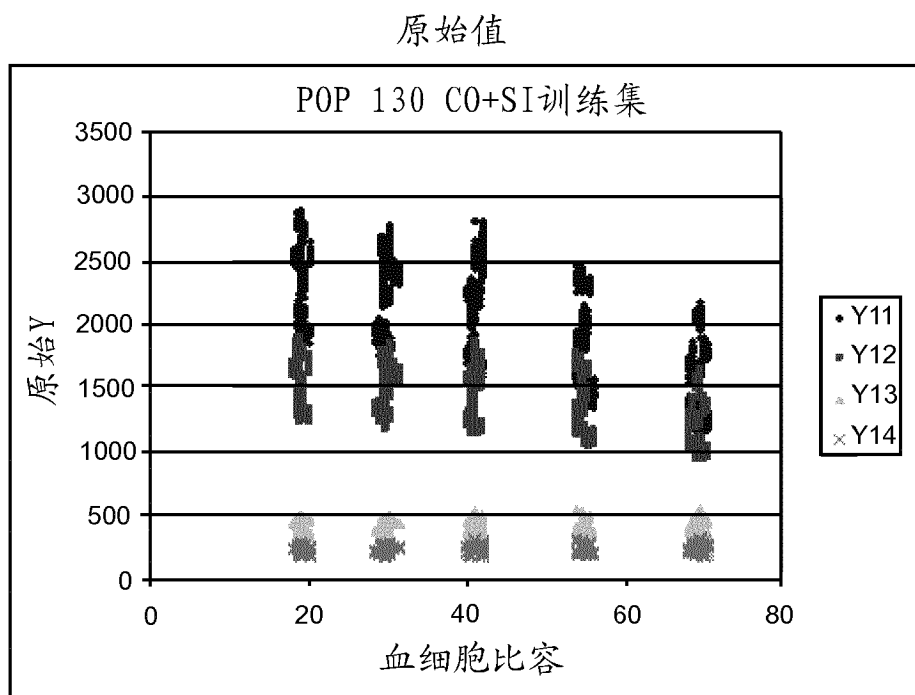


图 6A

原始值-AC信息

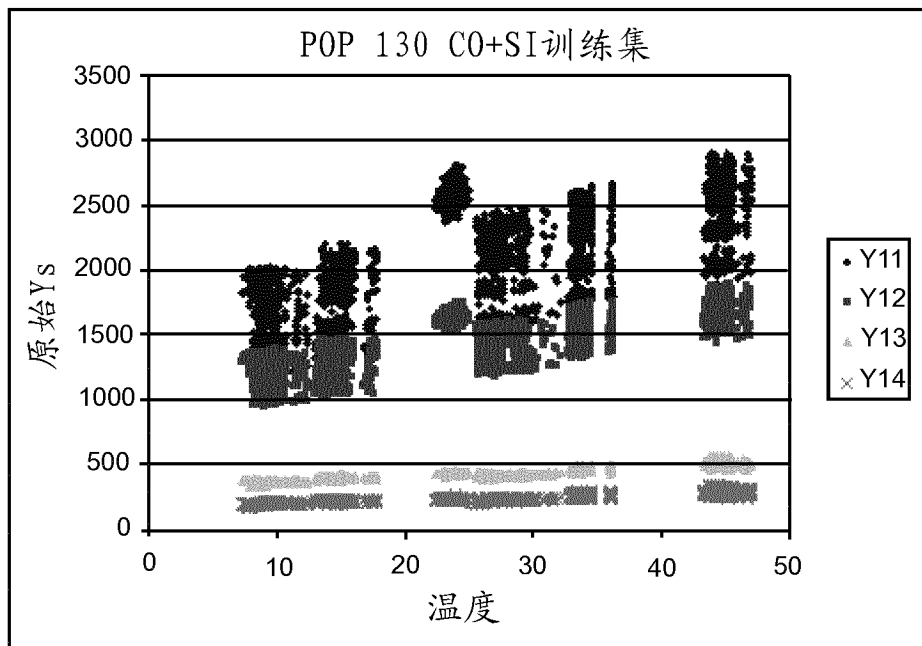


图 6B

原始值-DC信息

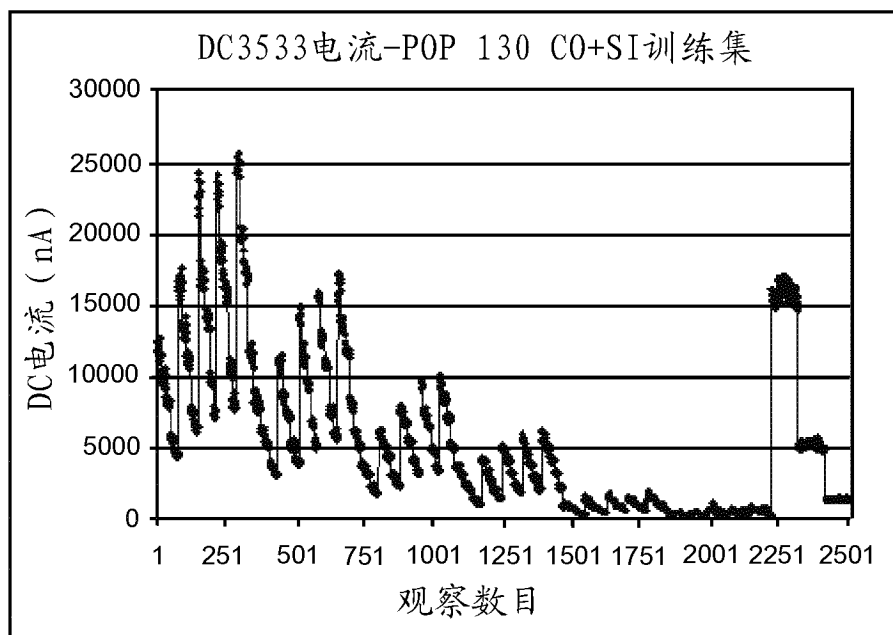
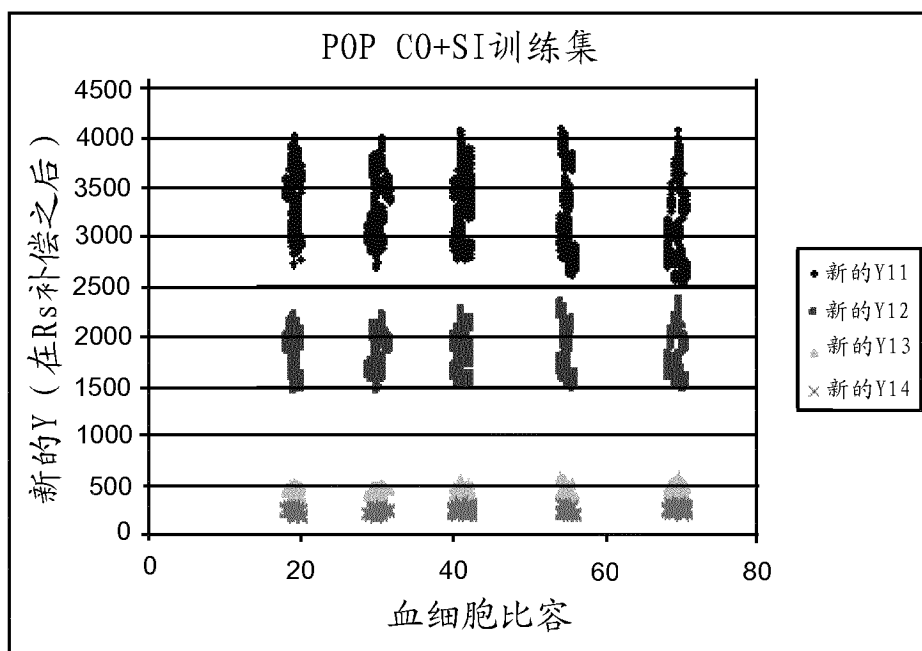
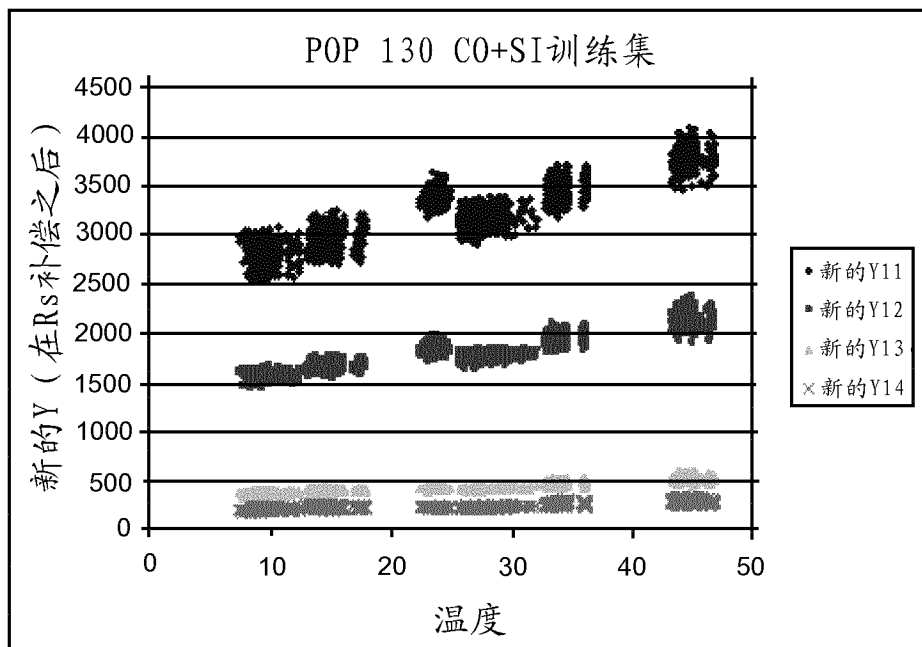


图 6C

在 R_{solution} 补偿之后

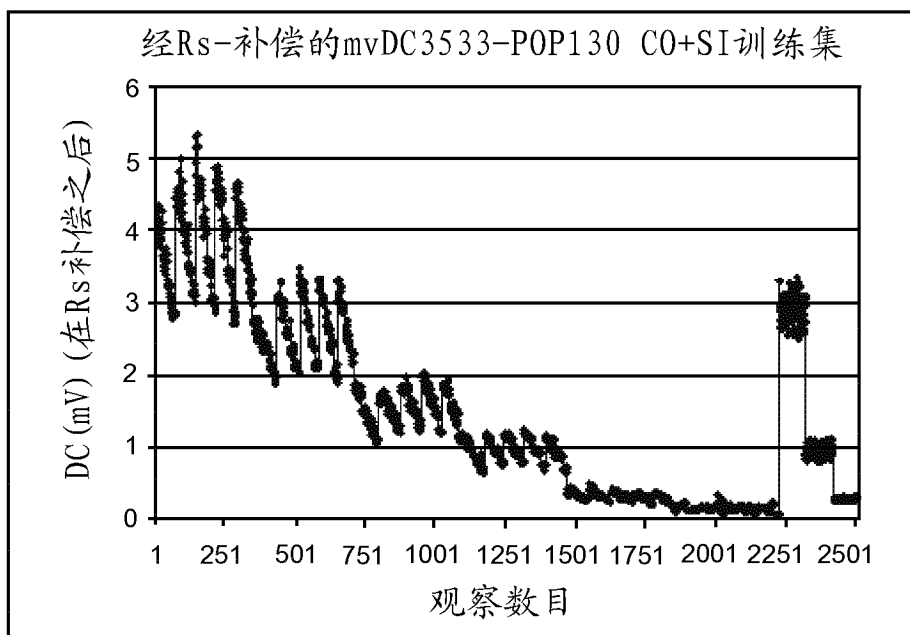
HCT效应被去除

图 6D

在 R_{solution} 补偿之后-AC信息

对于盐来说更好的频率分离、更小的差异

图 6E

在 R_{solution} 补偿之后-DC信息

HCT效应被去除

图 6F

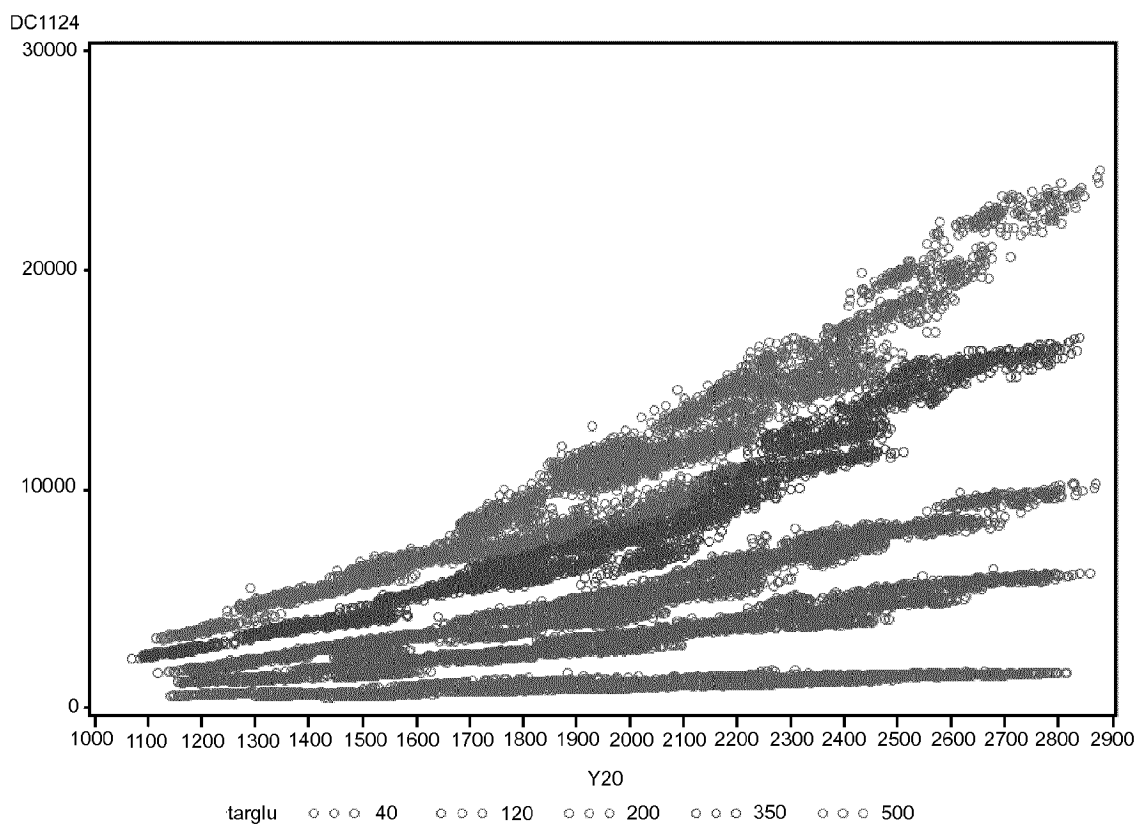


图 7

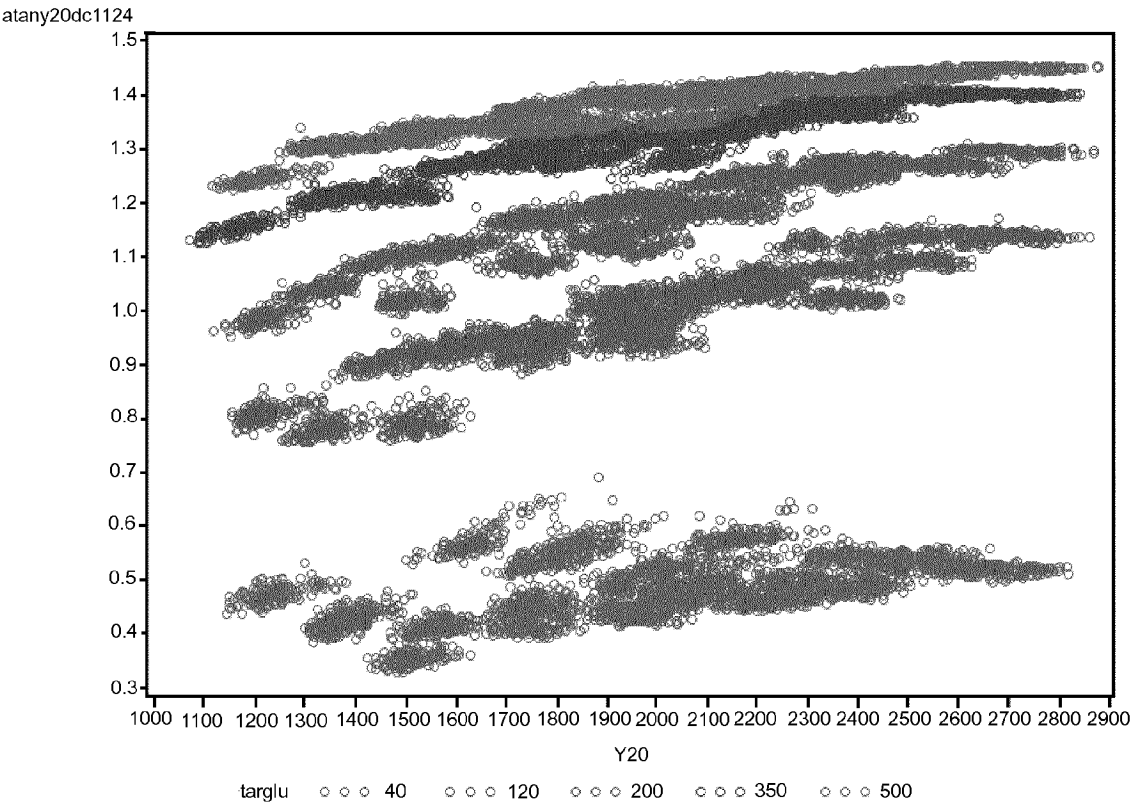


图 8

Y11与Tarhct Condition-T和Refglu-PL的相关性
缩放DC=DC3533/Y11**幂

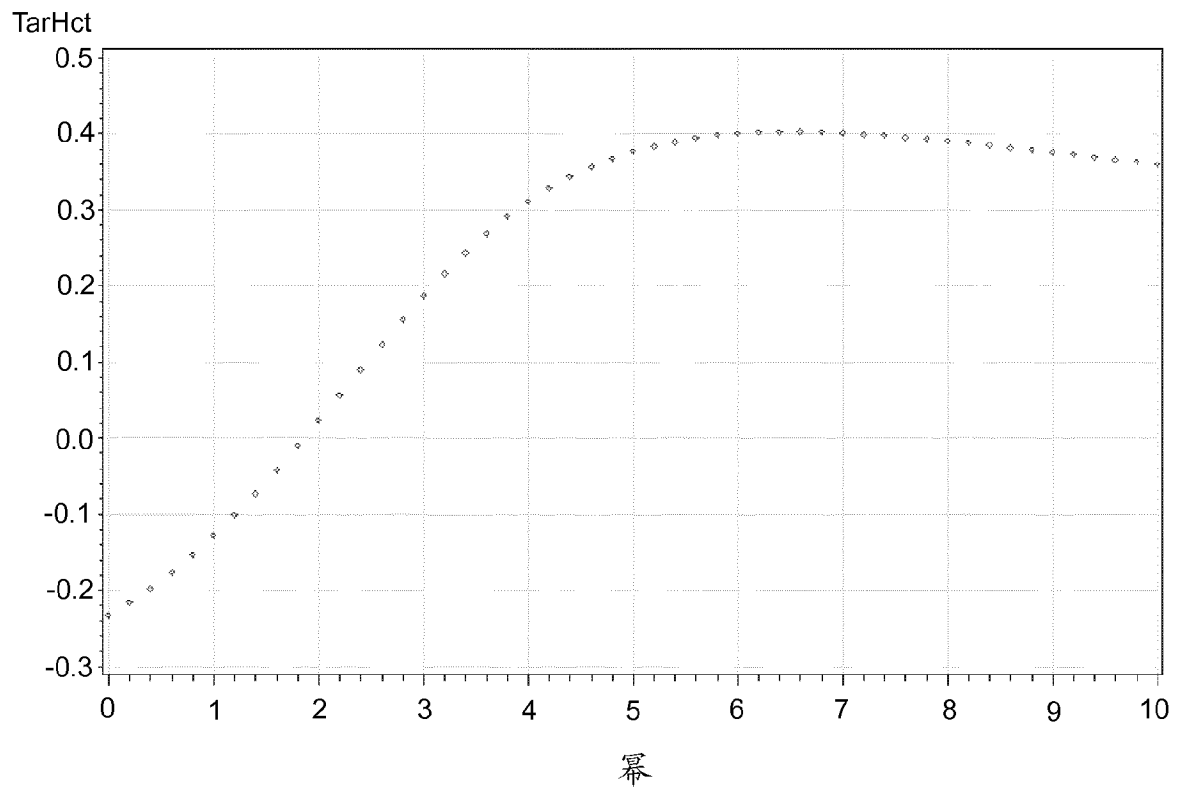


图 9

Y11与Tarhct Condition-T和Refglu-PL的相关性
缩放DC=DC3533/Y11**幂

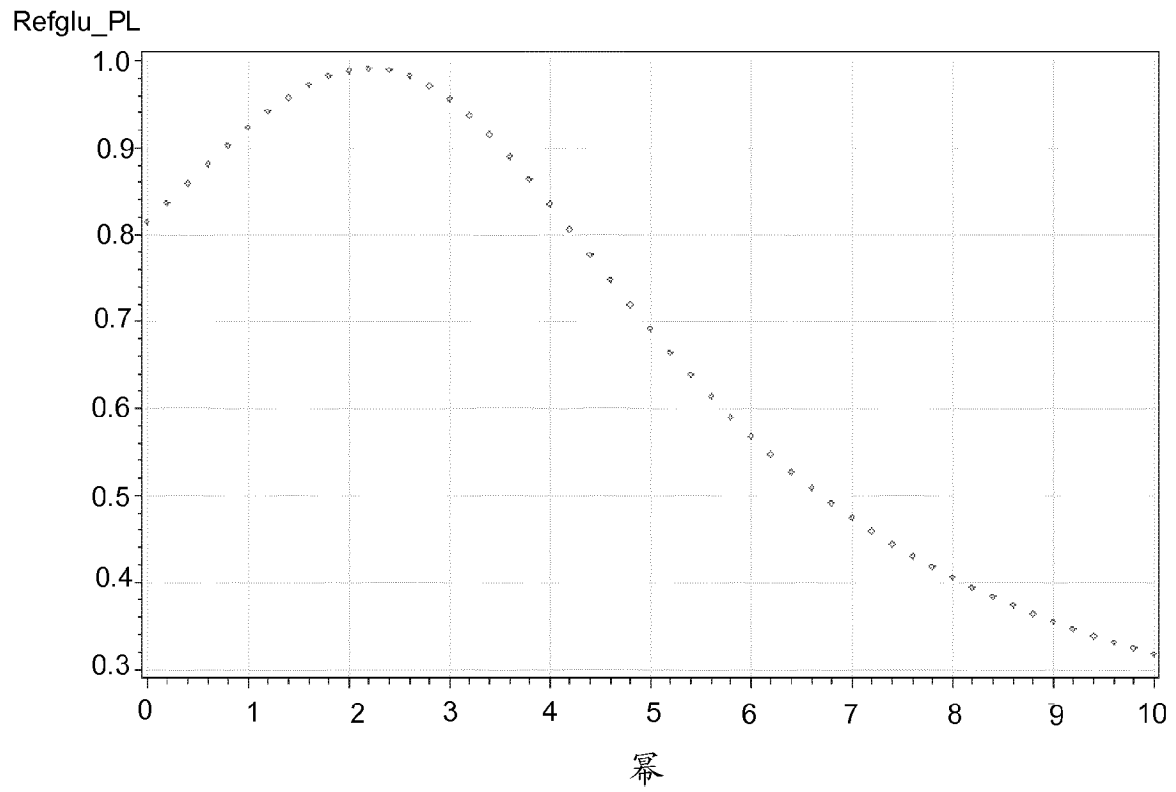


图 10

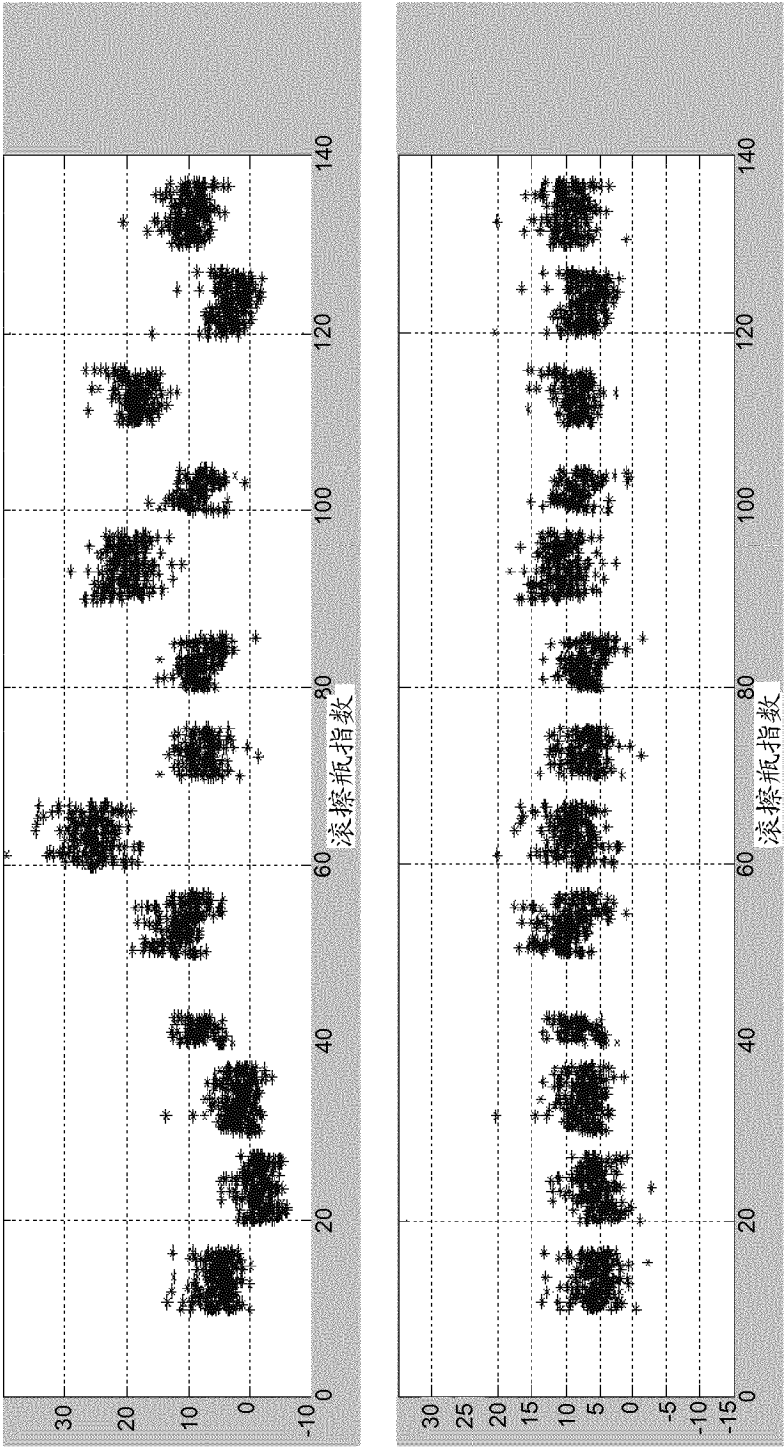


图 11