



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105283765 B

(45)授权公告日 2018.01.16

(21)申请号 201480025287.1

(22)申请日 2014.03.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105283765 A

(43)申请公布日 2016.01.27

(30)优先权数据

61/781,950 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/023069 2014.03.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/159333 EN 2014.10.02

(73)专利权人 安晟信医疗科技控股公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 伍焕平

(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限公司 11290

代理人 梁兴龙 曹正建

(51)Int.Cl.

G01N 33/72(2006.01)

G01N 27/327(2006.01)

(56)对比文件

CN 102239406 A, 2011.11.09, 全文.

WO 2011079938 A3, 2011.08.25, 全文.

US 2011301857 A1, 2011.12.08, 全文.

审查员 高瑞玲

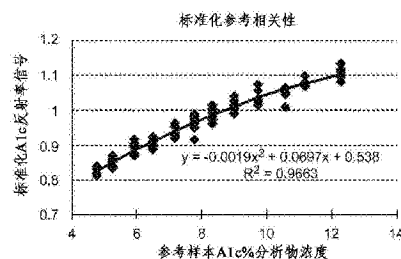
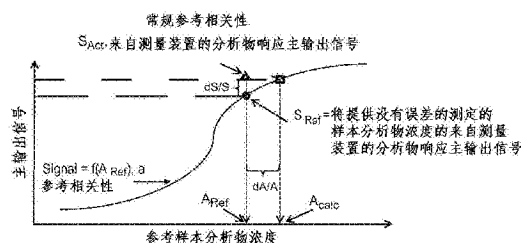
权利要求书8页 说明书33页 附图15页

(54)发明名称

分析物浓度测定的系统误差补偿

(57)摘要

在分析物分析期间,误差可以由用来进行分析的生物传感器系统以及由生物传感器的测量装置测量的输出信号中的误差引入分析中。对于参考样本,可以通过相对误差的测定来测定系统误差。然而,在利用生物传感器系统的测量装置分析测试样本期间,真实的相对误差不可能是已知的。在分析期间测定的伪参考浓度可以用于代替真实的相对误差。本发明引入用于代替真实的相对误差的在分析期间测定的伪参考浓度的测定并且使用锚参数来补偿分析测定的伪参考浓度中的系统误差。



1. 一种测定样本中分析物浓度的方法,包括:

从样本生成至少一个输出信号;

从所述样本测量两个未补偿的分析物响应输出信号;

从所述两个未补偿的分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,所述伪参考浓度值用于代替真实的相对误差,并且通过针对所述两个未补偿的分析物响应输出信号中的每个测定初始分析物浓度和对所述两个未补偿的分析物响应输出信号的初始分析物浓度求平均来测定;

响应于所述伪参考浓度值的测定,针对所述两个未补偿的分析物响应输出信号中的每个测定锚参数,所述锚参数补偿系统误差并且根据包含标准化关系和标准化参考相关性的校准信息来测定;

将所述锚参数结合到提供用于系统误差的补偿的补偿关系中;和

响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述测定伪参考浓度值包括:

从所述两个未补偿的分析物响应输出信号中每个的初始分析物浓度测定平均信号;和

将所述平均信号转换成伪参考浓度值。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述锚参数包括第一锚参数和第二锚参数,所述锚参数的测定包括:

响应于伪参考浓度值和标准化参考相关性测定伪参考信号;

响应于第一标准化输出信号值和伪参考信号测定第一锚参数,第一标准化输出信号值响应于第一未补偿的分析物响应输出信号和标准化关系;和

响应于第二标准化输出信号值和所述伪参考信号测定第二锚参数,第二标准化输出信号值响应于第二未补偿的分析物响应输出信号和标准化关系。

4. 如权利要求3所述的方法,

其中第一锚参数包括第一信号锚参数 = $(NR_{osv1} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$, 其中 NR_{osv1} 是第一标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是伪参考信号值;和

其中第二锚参数包括第二信号锚参数 = $(NR_{osv2} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$, 其中 NR_{osv2} 是第二标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是伪参考信号值。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述锚参数包括第一锚参数和第二锚参数,第一锚参数包括第一浓度锚参数 = (从第一输出信号测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值)/伪参考浓度值,第二锚参数包括第二浓度锚参数 = (从第二输出信号测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值)/伪参考浓度值。

6. 如权利要求3或4所述的方法,还包括:

测定两个未补偿的分析物响应输出信号和至少两个量化的外来刺激值之间的标准化关系;

从至少一个外来刺激响应输出信号测定所述量化的外来刺激值;

从至少一个参考样本测量外来刺激响应输出信号;和

测定参考样本的参考样本分析物浓度和至少两个参考分析物响应输出信号之间的参考相关性;

测定至少两个标准化分析物响应输出信号和参考样本分析物浓度之间的标准化参考

相关性;和

从参考分析物响应输出信号和标准化值测定标准化分析物响应输出信号。

7.如权利要求6所述的方法,其中测定所述标准化关系包括在单个选定的分析物浓度下向所述参考分析物响应输出信号和所述量化的外来刺激值应用标准化关系回归技术,测定所述标准化参考相关性包括向所述标准化分析物响应输出信号和参考样本分析物浓度应用标准化参考相关性回归技术。

8.如权利要求6所述的方法,还包括:

从所述外来刺激响应输出信号测定至少两个第二量化的外来刺激值;

测定所述标准化分析物响应输出信号和所述第二量化的外来刺激值之间的第二标准化关系;

从所述标准化分析物响应输出信号和第二标准化值测定至少两个第二标准化分析物响应输出信号;和

测定所述第二标准化分析物响应输出信号和所述参考样本分析物浓度之间的第二标准化参考相关性。

9.如权利要求8所述的方法,其中第二标准化关系的测定包括在单个选定的分析物浓度下向所述标准化分析物响应输出信号和所述第二量化的外来刺激值应用第二标准化关系回归技术,第二标准化参考相关性的测定包括向所述第二标准化分析物响应输出信号和所述参考样本分析物浓度应用第二标准化参考相关性回归技术。

10.一种分析物测量装置,包括与传感器接口连接的电路,其中所述电路包括与信号发生器和存储介质连接的处理器;其中所述处理器能够实施权利要求1~9中任一项所述的方法。

11.一种用于测定样本中分析物浓度的生物传感器系统,包括:

测试传感器,所述测试传感器具有邻近由基部形成的储器的样本接口,其中所述测试传感器能够从样本生成至少一个输出信号;和

测量装置,所述测量装置具有与传感器接口连接的处理器,所述传感器接口与所述样本接口电连通,以及所述处理器与存储介质电连通;

其中所述处理器能够实施权利要求1~9中任一项所述的方法。

12.一种测定样本中分析物浓度的方法,包括:

从样本生成至少一个输出信号;

从所述样本测量至少一个分析物响应输出信号;

从所述至少一个分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;

响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;

将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和

响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

13.如权利要求12所述的方法,

其中测量至少一个分析物响应输出信号包括测量一个分析物响应输出信号,并且还包
括测量至少一个外来刺激响应输出信号;和

其中所述测定伪参考浓度值包括选择作为伪参考浓度值的样本分析物浓度值,其中多个分析的样本分析物浓度值与将从所述一个分析物响应输出信号独立地测定的样本分析物浓度值相比,平均而言更接近所述样本的实际分析物浓度。

14. 如权利要求13所述的方法,其中所述至少一个外来刺激响应输出信号响应于物理特性、环境状况和制造偏差中的至少一种。

15. 如权利要求13所述的方法,包括响应于所述一个分析物响应输出信号和主补偿测定所述伪参考浓度值。

16. 如权利要求13所述的方法,其中所述测定至少一个锚参数包括响应于所述伪参考浓度值和所述一个分析物响应输出信号测定一个锚参数。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述一个锚参数是浓度锚参数=(从没有补偿的一个分析物响应输出信号测定的初始分析物浓度-利用补偿测定的伪参考浓度值)/利用补偿测定的伪参考浓度值。

18. 如权利要求12所述的方法,

其中测量至少一个分析物响应输出信号包括从所述样本测量至少两个分析物响应输出信号;和

其中所述测定伪参考浓度值包括选择作为伪参考浓度值的样本分析物浓度值,其中多个分析的样本分析物浓度值与将从所述至少两个分析物响应输出信号独立地测定的样本分析物浓度值相比,平均而言更接近所述样本的实际分析物浓度。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述测定伪参考浓度值包括:

测定所述至少两个分析物响应输出信号中每个的初始分析物浓度;和
对所述初始分析物浓度求平均。

20. 如权利要求18所述的方法,其中所述测定伪参考浓度值包括:

从所述至少两个分析物响应输出信号中每个的初始分析物浓度测定平均信号;和
将所述平均信号转换成伪参考浓度值。

21. 如权利要求18所述的方法,其中所述测定至少一个锚参数包括响应于所述伪参考浓度值和所述至少两个分析物响应输出信号测定所述至少一个锚参数。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述测定至少一个锚参数包括:

响应于第一标准化输出信号值和伪参考信号测定第一锚参数;和
响应于第二标准化输出信号值和所述伪参考信号测定第二锚参数。

23. 如权利要求22所述的方法,包括:

响应于第一分析物响应输出信号和标准化关系测定第一标准化输出信号值,
响应于第二分析物响应输出信号和标准化关系测定第二标准化输出信号值;和
响应于所述伪参考浓度值和标准化参考相关性测定所述伪参考信号。

24. 如权利要求22所述的方法,

其中第一锚参数包括第一信号锚参数= $(NR_{osv1}-NR_{pseudo})/NR_{pseudo}$,其中 NR_{osv1} 是第一标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是伪参考信号值;和

其中第二锚参数包括第二信号锚参数= $(NR_{osv2}-NR_{pseudo})/NR_{pseudo}$,其中 NR_{osv2} 是第二标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是伪参考信号值。

25. 如权利要求18所述的方法,包括响应于所述伪参考浓度值和所述至少两个分析物

响应输出信号的初始分析物浓度测定所述至少一个锚参数。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述测定至少一个锚参数包括:

响应于来自第一分析物响应输出信号的初始分析物浓度和所述伪参考浓度值测定第一锚参数;和

响应于来自第二分析物响应输出信号的初始分析物浓度和所述伪参考浓度值测定第二锚参数。

27. 如权利要求26所述的方法,

其中第一锚参数包括第一浓度锚参数 = (从第一输出信号测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值)/伪参考浓度值;和

其中第二锚参数包括第二浓度锚参数 = (从第二输出信号测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值)/伪参考浓度值。

28. 如权利要求12所述的方法,其中所述测定最终补偿的分析物浓度包括利用所述至少一个锚参数和具有所述补偿关系的所述分析物响应输出信号中的至少一个。

29. 如权利要求12所述的方法,还包括储存所述最终补偿的分析物浓度。

30. 如权利要求12所述的方法,其中所述最终补偿的分析物浓度包括糖化血红蛋白和葡萄糖中的至少一种,以及其中所述样本包括血液。

31. 如权利要求23所述的方法,包括:

测定至少两个分析物响应输出信号和至少两个量化的外来刺激值之间的标准化关系,其中所述分析物响应输出信号受到至少一种外来刺激的影响;

从至少一个外来刺激响应输出信号测定所述至少两个量化的外来刺激值;

从至少一个参考样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;和

测定至少一个参考样本的参考样本分析物浓度和至少两个分析物响应输出信号之间的参考相关性。

32. 如权利要求31所述的方法,其中测定所述标准化关系包括在单个选定的分析物浓度下向所述至少两个分析物响应输出信号和所述至少两个量化的外来刺激值应用回归技术。

33. 如权利要求31所述的方法,包括:

测定至少两个标准化分析物响应输出信号和至少一个参考样本分析物浓度之间的标准化参考相关性;和

从至少两个分析物响应输出信号和标准化值测定至少两个标准化分析物响应输出信号。

34. 如权利要求33所述的方法,其中测定标准化参考相关性包括向所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度应用回归技术。

35. 如权利要求33所述的方法,包括:

从所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少两个第二量化的外来刺激值;

测定所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少两个第二量化的外来刺激值之间的第二标准化关系;和

响应于第二标准化关系测定第二标准化输出信号值。

36. 如权利要求35所述的方法,其中测定第二标准化关系包括在单个选定的分析物浓

度下向所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少两个第二量化的外来刺激值应用回归技术。

37. 如权利要求35所述的方法,包括:

从所述至少两个标准化分析物响应输出信号和第二标准化值测定至少两个第二标准化分析物响应输出信号;

测定所述至少两个第二标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度之间的第二标准化参考相关性;和

响应于所述伪参考浓度值和第二标准化参考相关性测定所述伪参考信号。

38. 如权利要求37所述的方法,其中测定第二标准化参考相关性包括向所述至少两个第二标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度应用回归技术。

39. 如权利要求31所述的方法,其中所述至少一种外来刺激是物理特性、环境状况和制造偏差中的至少一种。

40. 如权利要求31所述的方法,其中所述至少一种外来刺激是温度、总血红蛋白和血细胞比容中的至少一种。

41. 如权利要求12所述的方法,其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于信号的锚参数。

42. 如权利要求12所述的方法,其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于浓度的锚参数。

43. 一种分析物测量装置,包括:

与传感器接口连接的电路,其中所述电路包括与信号发生器和存储介质连接的处理器;

其中所述处理器能够测量至少一个分析物响应输出信号;

其中所述处理器能够从所述至少一个分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;

其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;

其中所述处理器能够将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和

其中所述处理器能够响应于所述补偿关系测定样本的最终补偿的分析物浓度。

44. 如权利要求43所述的分析物测量装置,其中所述处理器能够从至少两个分析物浓度测定所述样本的平均分析物浓度。

45. 如权利要求43所述的分析物测量装置,其中所述最终补偿的分析物浓度包括糖化血红蛋白和葡萄糖中的至少一种,以及其中所述样本包括血液。

46. 如权利要求43所述的分析物测量装置,其中所述测量装置还包括至少两个检测通道。

47. 如权利要求43所述的分析物测量装置,其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于信号的锚参数。

48. 如权利要求43所述的分析物测量装置,其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于浓度的锚参数。

49. 一种用于测定样本中分析物浓度的生物传感器系统,包括:

测试传感器,所述测试传感器具有邻近由基部形成的储器的样本接口,其中所述测试传感器能够从样本生成至少一个输出信号;和

测量装置,所述测量装置具有与传感器接口连接的处理器,所述传感器接口与所述样本接口电连通,以及所述处理器与存储介质电连通;

其中所述处理器能够测量至少一个分析物响应输出信号;

其中所述处理器能够从所述至少一个分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;

其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;

其中所述处理器能够将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和

其中所述处理器能够响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

50. 如权利要求49所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够测量一个分析物响应输出信号,

其中所述处理器能够测量至少一个外来刺激响应输出信号;和

其中所述处理器能够测定伪参考浓度值,包括选择作为伪参考浓度值的样本分析物浓度值,其中多个分析物浓度值与将从所述一个分析物响应输出信号独立地测定的样本分析物浓度值相比,平均而言更接近所述样本的实际分析物浓度。

51. 如权利要求50所述的生物传感器系统,其中所述处理器能够响应于所述一个分析物响应输出信号和主补偿测定所述伪参考浓度值。

52. 如权利要求51所述的生物传感器系统,其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值和所述一个分析物响应输出信号测定一个锚参数。

53. 如权利要求52所述的生物传感器系统,其中所述一个锚参数是浓度锚参数 = (从没有补偿的一个分析物响应输出信号测定的初始分析物浓度 - 利用补偿测定的伪参考浓度值) / 利用补偿测定的伪参考浓度值。

54. 如权利要求49所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够测量至少两个分析物响应输出信号;和

其中所述处理器能够选择作为伪参考浓度值的样本分析物浓度值,其中多个分析物浓度值与将从所述至少两个分析物响应输出信号独立地测定的样本分析物浓度值相比,平均而言更接近所述样本的实际分析物浓度。

55. 如权利要求54所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够测定所述至少两个分析物响应输出信号中每个的初始分析物浓度;和

其中所述处理器能够对所述初始分析物浓度求平均。

56. 如权利要求54所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够从所述至少两个分析物响应输出信号中每个的初始分析物浓度测定平均信号;和

其中所述处理器能够将所述平均信号转换成伪参考浓度值。

57. 如权利要求54所述的生物传感器系统,其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值和所述至少两个分析物响应输出信号测定所述至少一个锚参数。

58. 如权利要求57所述的生物传感器系统，
其中所述处理器能够响应于第一标准化输出信号值和伪参考信号测定第一锚参数；和
其中所述处理器能够响应于第二标准化输出信号值和所述伪参考信号测定第二锚参数。

59. 如权利要求58所述的生物传感器系统，
其中所述处理器能够响应于第一分析物响应输出信号和标准化关系测定第一标准化输出信号值，

其中所述处理器能够响应于第二分析物响应输出信号和标准化关系测定第二标准化输出信号值；和

其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值和标准化参考相关性测定所述伪参考信号。

60. 如权利要求59所述的生物传感器系统，
其中第一锚参数包括第一信号锚参数 = $(NR_{osv1} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ ，其中 NR_{osv1} 是第一标准化输出信号值， NR_{pseudo} 是伪参考信号值；和

其中第二锚参数包括第二信号锚参数 = $(NR_{osv2} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ ，其中 NR_{osv2} 是第二标准化输出信号值， NR_{pseudo} 是伪参考信号值。

61. 如权利要求54所述的生物传感器系统，其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值和所述至少两个分析物响应输出信号的初始分析物浓度测定所述至少一个锚参数。

62. 如权利要求58所述的生物传感器系统，
其中所述处理器能够响应于来自第一分析物响应输出信号的初始分析物浓度和所述伪参考浓度值测定第一锚参数；和

其中所述处理器能够响应于来自第二分析物响应输出信号的初始分析物浓度和所述伪参考浓度值测定第二锚参数。

63. 如权利要求62所述的生物传感器系统，
其中第一锚参数包括第一浓度锚参数 = $(\text{从第一输出信号测定的初始分析物浓度} - \text{伪参考浓度值}) / \text{伪参考浓度值}$ ；和

其中第二锚参数包括第二浓度锚参数 = $(\text{从第二输出信号测定的初始分析物浓度} - \text{伪参考浓度值}) / \text{伪参考浓度值}$ 。

64. 如权利要求49所述的生物传感器系统，其中所述处理器能够利用所述至少一个锚参数和具有所述补偿关系的所述分析物响应输出信号中的至少一个测定最终补偿的分析物浓度。

65. 如权利要求49所述的生物传感器系统，其中所述最终补偿的分析物浓度包括糖化血红蛋白和葡萄糖中的至少一种，以及其中所述样本包括血液。

66. 如权利要求59所述的生物传感器系统，
其中所述处理器能够测定至少两个分析物响应输出信号和至少两个量化的外来刺激值之间的标准化关系，其中所述分析物响应输出信号受到至少一种外来刺激的影响；

其中所述处理器能够从至少一个外来刺激响应输出信号测定所述至少两个量化的外来刺激值；

其中所述处理器能够从至少一个参考样本测量至少一个外来刺激响应输出信号；和

其中所述处理器能够测定至少一个参考样本的参考样本分析物浓度和至少两个分析物响应输出信号之间的参考相关性。

67. 如权利要求66所述的生物传感器系统, 其中所述处理器能够在单个选定的分析物浓度下向所述至少两个分析物响应输出信号和所述至少两个量化的外来刺激值应用回归技术。

68. 如权利要求59所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够测定至少两个标准化分析物响应输出信号和至少一个参考样本分析物浓度之间的标准化参考相关性; 和

其中所述处理器能够从至少两个分析物响应输出信号和标准化值测定至少两个标准化分析物响应输出信号。

69. 如权利要求68所述的生物传感器系统, 其中所述处理器能够向所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度应用回归技术。

70. 如权利要求68所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够从至少一个外来刺激响应输出信号测定至少两个第二量化的外来刺激值;

其中所述处理器能够测定所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少两个第二量化的外来刺激值之间的第二标准化关系; 和

其中所述处理器能够响应于第二标准化关系测定第二标准化输出信号值。

71. 如权利要求70所述的生物传感器系统, 其中所述处理器能够在单个选定的分析物浓度下向所述至少两个标准化分析物响应输出信号和所述至少两个第二量化的外来刺激值应用回归技术。

72. 如权利要求70所述的生物传感器系统,

其中所述处理器能够从所述至少两个标准化分析物响应输出信号和第二标准化值测定至少两个第二标准化分析物响应输出信号;

其中所述处理器能够测定所述至少两个第二标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度之间的第二标准化参考相关性; 和

其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值和第二标准化参考相关性测定所述伪参考信号。

73. 如权利要求72所述的生物传感器系统, 其中所述处理器能够向所述至少两个第二标准化分析物响应输出信号和所述至少一个参考样本分析物浓度应用回归技术。

74. 如权利要求49所述的生物传感器系统, 其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于信号的锚参数。

75. 如权利要求49所述的生物传感器系统, 其中所述至少一个锚参数包括至少一个基于浓度的锚参数。

分析物浓度测定的系统误差补偿

[0001] 相关申请的参照

[0002] 本申请要求于2013年3月14日提交的发明名称为“通过系统误差和信号误差的关联的分析物浓度测定的补偿”的美国临时申请No. 61/781,950的权益,其全部内容通过引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 生物传感器系统提供对诸如血液、血清、血浆、尿、唾液、细胞间液或细胞内液等生物流体样本的分析。通常,该系统包括分析存在于测试传感器中的样本的测量装置。该样本通常为液态形式并且除了为生物流体之外,还可以是生物流体的衍生物,例如提取物、稀释物、滤出液或复原沉淀。由生物传感器系统进行的分析测定生物流体中诸如乙醇、葡萄糖、尿酸、乳酸酯、胆固醇、胆红素、游离脂肪酸、甘油三酸酯、蛋白质、酮类、苯丙氨酸或酶等一种或多种分析物的有无和/或浓度。例如,糖尿病患者可以使用生物传感器系统来测定血液中的A1c或葡萄糖水平以调节日常饮食和/或用药。

[0004] 在含有血红蛋白(Hb)的血液样本中,可以测定总血红蛋白(THb)和糖化血红蛋白(HbA1c)的有无和/或浓度。HbA1c(A1c%)是糖尿病患者葡萄糖控制状态的反映,提供对在测试之前三个月的平均葡萄糖控制的深入认识。对于糖尿病病人来说,A1c%的精确测量有助于测定在比由血糖水平的瞬时测量提供的期间更长的时期内患者用日常饮食和/或用药对血糖水平控制得有多好。瞬时血糖测量不表示当进行测量时之外的血糖控制。

[0005] 生物传感器系统可以设计成分析一种或多种分析物并且可以使用不同体积的生物流体。一些系统可以分析例如体积为0.25~15微升(μL)的一滴血液。生物传感器系统可以使用台式、便携式等测量装置来实现。便携式测量装置可以手持并且允许确认和/或量化样本中的一种或多种分析物。便携式测量系统的例子包括Tarrytown, New York的Bayer HealthCare的 **Contour**[®] 计量仪,而台式测量系统的例子包括可从Austin, Texas的CH Instruments得到的电化学工作站。

[0006] 生物传感器系统可以利用光学和/或电化学方法来分析生物流体。在一些光学系统中,分析物浓度通过测量与光可确认的样品相互作用或被光可确认的样品吸收的光来测定,例如该光可确认的样品为分析物或从与分析物反应的化学指示剂形成的反应或产物。在其他光学系统中,化学指示剂响应于当被激发光束照亮时的分析物发荧光或发射光。该光可以转换成诸如电流或电位等电输出信号,可以对其进行与来自电化学系统的输出信号类似的处理。在任一光学系统中,该系统测量光并且使光与样本的分析物浓度相关联。

[0007] 在光吸收光学系统中,化学指示剂产生吸收光的反应产物。可以将诸如四唑等化学指示剂与诸如心肌黄酶等酶一起使用。四唑通常响应于分析物的氧化还原反应形成甲臞(发色团)。来自光源的入射输入光束朝向样本照射。该光源可以是激光器和发光二极管等。入射光束可以具有选定为由反应产物吸收的波长。随着入射光束穿过样本,反应产物吸收一部分的入射光束,因而减弱或降低入射光束的强度。入射光束可以从样本反射回来或透过样本到达检测器。检测器聚集并测量减弱的入射光束(输出信号)。被反应产物减弱的光

的量为样本中分析物的浓度的指示。

[0008] 在光产生光学系统中,化学指示剂响应于分析物的氧化还原反应发荧光或发射光。检测器聚集并测量所产生的光(输出信号)。由化学指示剂产生的光的量为样本中分析物的浓度的指示并且表示为来自检测器的电流或电位。

[0009] 利用反射率的光学系统的一个例子是测定血液中A1c血红蛋白浓度的层流A1c%系统。这些系统利用其中将血液引入生物传感器系统的测试传感器(在那里其与试剂反应然后沿着试剂膜流动)的免疫测定化学。当被血液接触时,A1c抗体包被的彩珠释放并与血液一起移动到检测区1。由于血液样本中的A1c和检测区1中的存在的A1c肽之间对彩珠的竞争,而使得没有附着到A1c抗体上的彩珠在区1被捕获,因而从反射率的变化检测为A1c信号反射率。血液样本中的总血红蛋白(THb)也与其他血液处理试剂反应并向下游移动到检测区2中,在那里以不同的波长对其进行测量。对于血液样本中的A1c浓度的测定,反射率信号与A1c分析物浓度(A1c%)成正比,但是受到血液THb含量的影响。然而,对于THb测量,区2中的反射率与血液样本的THb(mg/mL)成反比,但是不会明显受到血液A1c含量的影响。

[0010] 在电化学系统中,样本的分析物浓度从当向样本施加输入信号时由分析物的氧化/还原或氧化还原反应产生的电信号或响应于分析物浓度的可测量物质测定。输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、可变的或其组合(例如当施加具有DC信号偏移的AC信号时)。输入信号可以作为单脉冲或以多个脉冲、多个序列或多个周期施加。酶或类似物质可以添加到样本中以加强氧化还原反应期间来自分析物的电子转移。酶或类似物质可以与一种分析物反应,因而提供与所产生的输出信号的一部分的特异性。氧化还原介体可以用作可测量物质以维持酶的氧化状态和/或协助来自分析物的电子转移到电极。因此,在氧化还原反应期间,酶或类似物质可以在分析物和氧化还原介体之间转移电子,同时氧化还原介体在其本身和测试传感器的电极之间转移电子。

[0011] 电化学生物传感器系统通常包括具有与测试传感器的电导体连接的电触头的测量装置。该导体可以由诸如固体金属、金属浆料、导电碳、导电碳浆和导电聚合物等导电材料制成。电导体与工作电极和对电极连接,并且取决于测试传感器的设计可以与延伸到样本储器中的参比电极和/或其他电极连接。一个或多个电导体也可以延伸到样本储器中以提供电极未提供的功能性。

[0012] 在许多生物传感器系统中,测试传感器可以适于在活的有机体的外部、内部或部分在其内部使用。当在活的有机体的外部使用时,生物流体的样本可以引入测试传感器中的样本储器中。测试传感器可以在引入用于分析的样本之前、之后或期间放置在测量装置中。当在活的有机体内部或部分在其内部使用时,测试传感器可以连续浸没在样本中或样本可以间歇地引入测试传感器中。测试传感器可以包括部分地隔离一体积的样本的储器或对样本开放。当对样本开放时,测试传感器可以采取与生物流体接触地放置的纤维或其他结构的形式。类似地,样本可以连续流经测试传感器(例如针对连续监测)或被中断(例如针对间歇监测)以进行分析。

[0013] 电化学生物传感器系统的测量装置通过电触头向测试传感器的电导体施加输入信号。电导体通过电极将输入信号传递到样本储器中存在的样本中。分析物的氧化还原反应响应于输入信号产生电输出信号。来自测试传感器的电输出信号可以是电流(通过安培法或伏安法产生的)、电位(通过电位测定法/电流测定法产生的)或蓄积的电荷(通过电量

分析法产生的)。该测量装置可以具有测量输出信号并使输出信号与样本中一种或多种分析物的有无和/或浓度相关联的处理能力。

[0014] 在电量分析法中,向样本上施加电位以使分析物彻底地氧化或还原。在美国专利No.6,120,676中描述了利用电量分析法的生物传感器系统。在安培法中,将恒定电位(电压)的电信号施加到测试传感器的电导体,同时测量的输出信号是电流。在美国专利No.5,620,579、5,653,863、6,153,069和6,413,411中描述了利用安培法的生物传感器系统。在伏安法中,将变化电位的电信号施加到生物流体的样本上,同时测量的输出是电流。在门控安培法和门控伏安法中,如分别在WO 2007/013915和WO 2007/040913中描述的使用脉冲输入。

[0015] 主输出信号响应于样本的分析物浓度并从分析的输入信号获得。例如,当分析物为葡萄糖时,基本上独立于响应于样本的分析物浓度的信号的输出信号包括响应于温度的信号和基本上响应于血液样本的诸如血细胞比容或对乙酰氨基酚含量等干扰物的信号。基本上不响应于分析物浓度的输出信号可以被称作次级输出信号,因为它们不是响应于由分析物或分析物响应指示剂、分析物的电化学反应或分析物响应的氧化还原介体的电化学反应引起的光的改变的主输出信号。次级输出信号响应于生物样本的物理或环境特性。次级输出信号可以产生于样本或其他源,例如提供对样本的环境特性的评价的热电偶等。因此,次级输出信号可以从分析的输入信号或从其他输入信号测定。

[0016] 当产生于样本时,次级输出信号可以从用来测定样本的分析物浓度的电极或从附加电极测定。附加电极可以含有与用来测定样本的分析物浓度的电极相同的试剂组合物、不同的试剂组合物或不含有试剂组合物。例如,可以使用与干扰物反应的试剂组合物或可以使用缺乏试剂组合物的电极来研究诸如全血血细胞比容等样本的一种或多种物理特性。

[0017] 生物传感器系统的测量性能从准确度和精度方面进行定义。准确度反映系统和随机误差分量的复合效应。系统误差或真实度是从生物传感器系统测定的平均值和生物流体的分析物浓度的一个或多个采纳的参考值之间的差。真实度可以从平均偏差方面表示,其中较大的平均偏差值表示较低的真实度,从而导致较低的准确度。精度是与平均数相关的多个分析物读数的一致接近度。分析中的一种或多种误差导致由生物传感器系统测定的分析物浓度的偏差和/或不精确性。因此,生物传感器系统分析误差的减小引起准确度和/或精度的提高,因而提高测量性能。

[0018] 偏差可以从“绝对偏差”或“偏差百分比”方面表示。绝对偏差是测定浓度和参考浓度之间的差并且可以以诸如mg/dL等测量的单位表示,偏差百分比可以表示为绝对偏差值除以参考浓度的百分比或表示为绝对偏差除以样本的截止浓度值或参考浓度的百分比。例如,如果截止浓度值为100mg/dL,那么对于小于100mg/dL的葡萄糖浓度来说,偏差百分比定义为(绝对偏差除以100mg/dL)*100;对于100mg/dL以上的葡萄糖浓度来说,偏差百分比定义为绝对偏差除以分析物浓度的采纳的参考值*100。

[0019] 血液样本中分析物葡萄糖的采纳的参考值优选利用诸如可从Yellow Springs, Ohio的YSI Inc.得到的YSI 2300 STAT PLUS™等标准仪器获得。测定偏差百分比的其他标准仪器和方式可以用于其他分析物。对于A1c%测量,误差可以表示为绝对偏差或相对于有效药浓度范围为4~12%的A1c%参考值的偏差百分比。血液样本中A1c%的采纳的参考值可以利用诸如可从日本Tosoh Corp得到的Tosoh G7仪器等标准仪器获得。

[0020] 生物传感器系统可以在包括来自多个误差源的误差的生物流体的分析期间提供输出信号。这些误差源促成总误差,该总误差可以反映在异常的输出信号中,例如当输出信号的一部分或多部分或全部不响应于或不适当地响应于样本的分析物浓度时。

[0021] 输出信号的总误差可源自一种或多种误差促成因素,例如样本的物理特性、样本的环境状况、系统的操作条件、测试传感器批次间的制造偏差等。样本的物理特性包括血细胞比容(红细胞浓度)以及诸如脂类和蛋白质等干扰物质等。葡萄糖分析的干扰物质还可以包括抗坏血酸、尿酸和对乙酰氨基酚等。样本的环境状况包括温度和空气中的氧含量等。系统的操作条件包括当样本尺寸不够大时的未充满条件、由样本进行的测试传感器的缓慢填充、样本和测试传感器的一个或多个电极之间的间歇电接触、在制造测试传感器之后与分析物相互作用的试剂的降解等。测试传感器批次间的制造偏差包括试剂的量和/或活性的变化、电极面积和/或间距的变化、导体和电极的电导率的变化等。测试传感器批次优选以其中基本上减小或消除批次间的制造偏差的单个制造周期制成。可以存在造成分析误差的其他促成因素或误差促成因素的组合。

[0022] 偏差百分比、平均偏差百分比、偏差百分比的标准差(SD)、方差系数百分比(CV%)和血细胞比容灵敏度是表示生物传感器系统的测量性能的独立方式。可以使用额外的方式来表示生物传感器系统的测量性能。

[0023] 偏差百分比是与参考分析物浓度相关的生物传感器系统准确度的表示,而偏差百分比标准差反映关于由样本的物理特性、样本的环境状况、系统的操作条件和测试传感器之间的制造偏差引起的误差的多个分析的准确度。因此,偏差百分比标准差的降低表示多个分析中的生物传感器系统的测量性能的提高。方差系数百分比可以表示为 $100\% \times (\text{一组样本的SD}) / (\text{取自同一组样本的多个读数的平均值})$ 并反映多个分析的精度。因此,偏差百分比标准差的降低表示多个分析中的生物传感器系统的测量性能的提高。

[0024] 可以对从利用来自单一批次的测试传感器进行的多个分析测定的偏差百分比求得平均值以提供多个分析的“平均偏差百分比”。对于单一批次的测试传感器来说,可以通过利用该批次的一子组(例如,80~140个测试传感器)分析多个血液样本来求得平均偏差百分比。

[0025] 例如,通过减小来自这些或其他源的误差来提高生物传感器系统的测量性能意味着由生物传感器系统测定的更多的分析物浓度可以用于当监测血糖时患者的精确治疗。另外,也可以减少对丢弃测试传感器和由患者进行的重复分析的需要。

[0026] 生物传感器系统可以具有响应于分析物的氧化还原或光系反应的未补偿的输出信号的单个源,例如电化学系统的对电极和工作电极。生物传感器系统也可以具有响应于或不响应于样本的分析物浓度的未补偿输出的多于一个的源。例如,在A1c生物传感器中,可以具有一个或多个响应于样本的分析物浓度的输出信号,但是也可以具有一个或多个响应于总血红蛋白(THb)的输出信号,其不响应于样本的分析物浓度但是影响分析物响应信号。

[0027] 因此,对改进的生物传感器系统存在持续需求,尤其是通过补偿可以提供对样本分析物浓度越来越准确的测定的那些生物传感器系统。许多生物传感器系统包括一种或多种补偿与分析相关联的误差的方法,因而试图提高生物传感器系统的测量性能。补偿方法可以通过使生物传感器系统赋予补偿不准确的分析的能力来提高生物传感器系统的测量

性能,因而提高从该系统获得的浓度值的准确度和/或精度。

[0028] 然而,这些方法在补偿由生物传感器系统误差和源自于输出信号误差的误差反映为一个整体的分析中的误差方面具有困难。如果选择用来描述或补偿所希望的误差促成因素的误差参数不能很好地描述在分析期间产生的误差,那么也可能出现问题。即使整体相关性较强,这种较弱误差参数的集合与预期的相比也可能较不稳定。本发明避免或改善了缺乏对系统误差和输出信号误差的补偿的分析物浓度测定系统的至少一些缺点。

发明内容

[0029] 在一个方面,本发明提供了一种测定样本中分析物浓度的方法,包括:从样本生成至少一个输出信号;从所述样本测量至少一个分析物响应输出信号;从所述至少一个分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

[0030] 在本发明的另一个方面中,提供了一种测定基于信号的锚参数的方法,包括:从样本生成至少一个输出信号;从所述至少一个输出信号测定至少一个标准化输出信号;测定所述样本的伪参考浓度值;响应于至少一个参考样本分析物浓度和标准化参考相关性测定至少一个对应的标准化输出信号;针对所述至少一个输出信号测定系统误差;和针对至少一个主分析物响应输出信号测定至少一个基于信号的锚参数,其中所述至少一个基于信号的锚参数补偿系统误差。

[0031] 在本发明的另一个方面中,提供了一种测定基于浓度的锚参数的方法,包括:从样本生成至少一个输出信号;从所述至少一个输出信号测定所述样本的伪参考浓度值;针对所述至少一个输出信号测定系统误差;和针对至少两个初始分析物浓度中的每个测定至少一个基于浓度的锚参数,其中所述至少一个基于浓度的锚参数补偿系统误差。

[0032] 在本发明的另一个方面中,提供了一种在分析物分析中测定针对系统误差的补偿关系的方法,包括:选择作为补偿关系中的潜在项的至少两个分段信号处理 (SSP) 参数和至少一个锚参数,其中所述至少两个分段信号处理参数响应于至少一个基于时间的信号分布,以及其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;响应于数学方法测定针对各潜在项的第一排除值;将至少一个排除测试应用到第一排除值上以确认从所述补偿关系排除的至少一个潜在项;测定针对剩余潜在项的至少一个第二排除值;如果所述至少一个第二排除值不确认从所述补偿关系排除的剩余潜在项,那么在所述补偿关系中包含所述剩余潜在项;如果所述至少一个第二排除值在所述至少一个排除测试下确认从所述补偿关系排除的剩余项,那么测定针对各剩余潜在项的至少一个第三排除值;重复将所述至少一个排除测试应用到随后的排除值,直到所述至少一个排除测试没能确认从所述补偿关系排除的至少一个潜在项;和当重复的至少一个排除测试不确认从所述补偿关系排除的剩余潜在项时,在所述补偿关系中包含所述剩余潜在项。

[0033] 在本发明的另一个方面中,提供了一种分析物测量装置,包括:与传感器接口连接的电路,其中所述电路包括与信号发生器和存储介质连接的处理器;其中所述处理器能够测量至少一个分析物响应输出信号;其中所述处理器能够从所述至少一个分析物响应输出

信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;其中所述处理器能够将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和其中所述处理器能够响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

[0034] 在本发明的另一个方面中,提供了一种用于测定样本中分析物浓度的生物传感器系统,包括:测试传感器,所述测试传感器具有邻近由基部形成的储器的样本接口,其中所述测试传感器能够从样本生成至少一个输出信号;和测量装置,所述测量装置具有与传感器接口连接的处理器,所述传感器接口与所述样本接口电连通,以及所述处理器与存储介质电连通;其中所述处理器能够测量至少一个分析物响应输出信号;其中所述处理器能够从所述至少一个分析物响应输出信号测定伪参考浓度值,其中伪参考浓度值用于代替真实的相对误差;其中所述处理器能够响应于所述伪参考浓度值测定至少一个锚参数,其中所述至少一个锚参数补偿系统误差;其中所述处理器能够将所述至少一个锚参数结合到补偿关系中;和其中所述处理器能够响应于所述补偿关系测定所述样本的最终补偿的分析物浓度。

附图说明

[0035] 参照以下附图和说明可以更好地理解本发明。附图中的部件不一定是成比例的,而是强调说明本发明的原理。

[0036] 图A是系统误差和输出信号误差的图。

[0037] 图1A提供了针对A1c分析系统测定的标准化参考相关性的例子。

[0038] 图A-1示出了使用锚参数来补偿样本的最终补偿的分析物浓度中的系统误差的补偿方法。

[0039] 图A-2绘出了施加到用于电化学门控安培分析的测试传感器上的输入信号,其中6个较短的激励通过变化的持续期间的5个弛豫分开。

[0040] 图A-3绘出了从6个安培激励记录的主输出信号和从图A-2的Hct脉冲记录的次级输出信号。

[0041] 图A-4绘出了从A1c分析生物传感器系统的四个输出通道中的两个输出通道记录的输出信号。

[0042] 图B示出了通过标准化程序测定校准信息的工厂校准方法。

[0043] 图B1示出了为血液样本中四个不同的THb浓度分离开的从A1c%测量装置的区1检测器记录的各自A1c反射率信号。

[0044] 图B2示出了表示为标准化校准曲线的测定的标准化参考相关性。

[0045] 图B3提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二标准化关系的例子。

[0046] 图C示出了也考虑到具有校准信息的第二外来刺激的任选的工厂校准方法。

[0047] 图C1提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二标准化分析物响应输出信号的例子。

[0048] 图C2提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二标准化参考相关性的例子。

[0049] 图D示出了基于信号的测定锚参数的方法。

[0050] 图E示出了基于浓度的测定锚参数的方法。

[0051] 图F示出了通过锚参数与SSP参数的多变量回归的组合来测定补偿关系。

[0052] 图2A、图2C和图2E示出了将Pseudo1用作伪参考浓度的 $(A_{1c-Calc}-A_{1c-Ref})/A_{1c-Ref}$ (dA/A_{1c-Ref}) 和 $(NR_{measured}-NR_{Pseudo1})/NR_{Pseudo1}$ ($dNR/NR_{Pseudo1}$) 之间的相关性。

[0053] 图2B、图2D和图2F示出了针对相同数据的相关性,但是其中将Pseudo2用作伪参考浓度。

[0054] 图3A提供了单独将锚参数用于补偿的分析结果。

[0055] 图3B提供了单独将SSP参数和其他参数用于补偿的分析结果。

[0056] 图4A绘制了系统误差相对于测定的锚参数的图。

[0057] 图4B绘制了系统误差相对于包含锚参数和其他误差参数的测定的补偿关系的图。

[0058] 图4C对从测量的输出信号/常规参考相关性测定的初始分析物浓度的系统误差在任意补偿之前、在利用补偿温度和血细胞比容效果但是缺乏描述系统误差的锚参数的主补偿函数进行补偿之后以及在通过包含锚参数和关联的交叉项的以上测定的补偿关系进行补偿之后进行了比较。

[0059] 图5绘出了测定生物流体的样本中分析物浓度的生物传感器系统的示意图。

具体实施方式

[0060] 在分析物分析期间,误差可以通过用来进行分析的生物传感器系统和由生物传感器的测量装置测量的输出信号的误差引入该分析中。生物传感器系统误差可以从多个源发生,使得误差源在储存在生物传感器系统的测量装置中的参考相关性中。因此,用来将在测试样本的分析期间由测量装置测量的输出信号转换成样本的测定的分析物浓度的实验室测定的校准信息包含误差。虽然人们可能期望由测量装置的校准信息引入的系统误差对于每个分析来说都是相同的,因而在使用测量装置之前直接将其去除,但是这不是对所有类型的系统误差都正确。校准信息中的一些误差仅在特定分析的条件下产生,因而不能在不引起对另一种特定分析产生系统误差的变化的情况下从校准信息去除。因此,当系统误差起因于校准信息时,难以在不会对不同特定分析的系统误差明确产生不利影响的情况下去除针对一种特定分析的条件系统误差。输出信号误差起因于一种或多种误差促成因素,例如样本的物理特性、样本的环境状况、系统的操作条件以及测试传感器批次间的制造偏差。当信号通过校准信息转换成浓度时,这些输出信号误差可能变得放大或复杂。

[0061] 对于参考样本,系统误差可以通过从测量装置测定的分析物浓度减去参考样本分析物浓度并除以参考样本分析物浓度 $(A_{calc}-A_{ref})/A_{ref}$ 测定相对误差来测定。参考样本的参考样本分析物浓度可以使用标准仪器以及通过混合或改变已知的样本分析物浓度等来测定。

[0062] 然而,在利用生物传感器系统的测量装置分析测试样本期间,参考样本分析物浓度不是已知的。相反,生物传感器系统根据测量装置的设计和实施进行分析以测定样本中的分析物浓度。因此,由于样本中分析物的真实浓度不是已知的,所以在分析期间不可能通过测量装置测定“真实的相对误差”。

[0063] 在分析期间由测量装置测定的伪参考浓度可以用来代替真实的相对误差。从分析测定的伪参考浓度可以测定锚参数并将其用来补偿分析测定的伪参考浓度中的系统误差。本发明引入了用来代替真实的相对误差的在分析期间由测量装置测定的伪参考浓度的测定并使用锚参数来补偿分析测定的伪参考浓度中的系统误差。

[0064] 所描述的方法、装置和系统当通过使用锚参数测定样本的最终分析物浓度时,通过考虑系统误差和输出信号误差可以提供测量性能的改进。当使用基于信号的锚参数时,系统误差和信号误差都可以被“关联”在用来测定样本的最终分析物浓度的补偿中。在基于浓度的锚参数的情况下,系统误差也可以被关联以测定分析物浓度。优选地,系统误差和输出信号误差都被用来测定样本的最终分析物浓度的补偿所考虑。除了输出信号误差之外,还考虑系统误差也可以在补偿中减少不能很好地描述输出信号中的误差的误差参数的使用。

[0065] 图A是系统误差和输出信号误差的表示。之前测定的常规参考相关性由作为 $\text{Signal} = f(A_{\text{Ref}})$ 的“S形”曲线表示。常规参考相关性通过使参考样本分析物浓度(横轴X)与如由测量装置测定的主输出信号(纵轴Y)相联系来测定。参考样本的参考样本分析物浓度可以使用标准仪器以及通过混合或改变已知的样本分析物浓度等来测定。

[0066] 参考样本分析物浓度和未补偿的输出信号值之间的常规参考相关性可以以图形、数学及其组合等表示。参考相关性可以由预先确定的并且储存在生物传感器系统的测量装置的存储介质中的程序号(PNA)表或其他查询表等表示。由于这种类型的常规参考相关性将来自测量装置的主输出信号“转换”或“转化”成样本分析物浓度,所以其可以被称作转换关系。如图1A中所绘出的标准化参考相关性也可以被认为是转换关系,因为其将标准化主输出信号转换成样本分析物浓度。进一步参照图B和图C讨论了标准化校准信息。

[0067] 如果误差存在于在分析期间测量的输出信号中,那么如从Y轴通过常规参考相关性直接转化成横轴X的参考样本分析物浓度的测量的主输出信号将不提供样本的实际分析物浓度。因此,输出信号中的误差将降低测定的分析物浓度的准确度并降低生物传感器系统的测量性能。

[0068] 包含误差的这种输出信号测量在图A中由三角形表示。该图中的误差提高了输出信号测量,因而改变了输出信号测量在参考相关性上的位置。因此,包含误差的这种输出信号将投射到存在于参考相关性上的方框上(与圆圈相对),其将提供样本的实际分析物浓度。因此,参考相关性将包含误差的测量的输出信号值(S_{Act})转换成分析物浓度值 A_{Calc} 。在这种情况下,生物传感器系统由于由测量装置测量的输出信号中的误差而将 A_{Calc} (与 A_{Ref} 相对)报告为样本的分析物浓度。虽然该图中的误差提高了输出信号测量,但是其他误差也可以降低输出信号测量或误差的组合可以提高或降低输出信号测量。

[0069] 输出信号中的误差(信号偏差 $dS(S_{\text{Act}} - S_{\text{Ref}})$)导致测定的样本分析物浓度中的误差(分析物浓度偏差 $dA(A_{\text{Calc}} - A_{\text{Ref}})$)。输出信号或测定的分析物浓度中的误差也可以表示为导致相对分析物浓度误差(dA/A_{Ref})的相对输出信号误差(dS/S_{Ref}),其中 S_{Ref} 是将提供没有误差的测定的样本分析物浓度的来自测量装置的主输出信号, A_{Ref} 是本应当由生物传感器系统测定的样本的实际分析物浓度。在本实施例中,术语 dA 和 dA/A_{Ref} 表示系统误差,而术语 dS 和 dS/S_{Ref} 表示输出信号误差。虽然是相关的,但是系统误差和信号误差可以是独立的,因而除了组合之外还可以各自或单独补偿。

[0070] 图A-1示出了如将在使用锚参数来补偿样本的最终补偿的分析物浓度中的系统误差的生物传感器系统的测量装置中实施的分析方法400。生物传感器系统从包含至少一个锚参数和如由测量装置测量的输出信号的误差补偿的方法测定样本的最终分析物浓度。至少一个锚参数可以用于其中转换关系使由主要误差促成因素引起的误差的减小内化、其中

来自主要误差促成因素的误差通过不同于转换关系的主补偿减小、其中残余补偿与转换关系一起使用或者其中残余补偿与主补偿和转换关系一起使用的误差补偿的方法中。针对A1c%分析的主要误差促成因素是温度和总血红蛋白,而在葡萄糖分析中,主要误差促成因素是温度和血细胞比容。主要误差促成因素对于不同类型的分析物分析来说可以是不同的。

[0071] 在分析物分析(例如血液中A1c%或葡萄糖浓度的测定等)中,样本中的A1c%或葡萄糖的实际值是未知的。相反,生物传感器系统根据测量装置的设计和实施进行分析以测定样本中的分析物浓度。因此,生物传感器系统的测量性能可以通过补偿提高。方法400可以用于光学和电化学生物传感器系统中以测定锚参数补偿的样本分析物浓度。

[0072] 在分析输出信号测量410中,由生物传感器系统的测量装置从测试样本测量至少一个分析物响应输出信号412或优选至少两个分析物响应输出信号412,414。至少两个分析物响应输出信号412,414可以是诸如单独由独立输入信号生成的输出信号等独立的分析物响应输出信号以及诸如在图A-4中绘出的两个区1检测器的独立信号等来自多个区检测器的独立的输出信号等。

[0073] 响应于光可确认的样品或分析物的氧化/还原(氧化还原)反应从生物流体的样本生成输出信号。取决于生物传感器系统,这些主输出信号可以包括或不包括外来刺激的效果。然而,如果测量一个分析物响应输出信号,那么也测量可以用于补偿的响应于外来刺激的至少一个次级输出信号。取决于生物传感器系统,主输出信号可以用来或不用来针对至少一个分析物响应输出信号412或针对至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个测定初始分析物浓度。

[0074] 图A-2绘出了施加到用于电化学门控安培分析的测试传感器上的输入信号,其中6个较短的激励通过变化持续期间的5个弛豫分开。除了施加到工作电极和对电极上的6个激励之外,第二输入信号也施加到附加电极上以响应于血液样本的血细胞比容(Hct)浓度生成次级输出信号。实线描述了基本上恒定的输入电位,而叠加的点表示进行离散电流测量的时间。

[0075] 图A-3绘出了从6个安培激励记录的主输出信号和从图A-2的Hct脉冲记录的次级输出信号。因此,脉冲1~6生成主输出信号,而Hct脉冲生成次级输出信号。图A-3提供了可以用于分析输出信号测量410中的分析物(例如葡萄糖)响应主输出信号和外来刺激(例如Hct)响应次级输出信号的例子。

[0076] 图A-4绘出了从A1c分析生物传感器系统的四个输出通道中的两个输出通道记录的输出信号。来自两个区1检测器(Ch1和Ch3检测器)的独立信号取决于样本的A1c浓度,但是也取决于样本的THb含量。来自两个区2检测器(Ch2和Ch4检测器)的独立信号独立于样本的A1c浓度,但是取决于样本的THb浓度。该图示出了Ch1和Ch2的输出。在这种类型的A1c系统中,区1检测器提供主输出信号,而区2检测器提供次级输出信号。图A-4提供了可以用于分析分析物响应输出信号测量410中的分析物(例如A1c)响应输出信号和外来刺激(例如THb)响应次级输出信号的例子。

[0077] 在分析伪参考浓度值测定430中,测定伪参考浓度值435。通过测定样本分析物浓度的值来测定伪参考浓度值435,该伪参考浓度值对于多个分析来说与将从至少一个分析物响应输出信号412或至少两个分析物响应输出信号412,414中的任一个测定的样本分析

物浓度的值相比,平均而言更接近样本的实际分析物浓度。因此,伪参考是与从测量装置的各自主输出信号测定的浓度相比平均而言更接近参考浓度的样本的分析物浓度的近似值。

[0078] 伪参考浓度值435可以通过针对至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个测定初始分析物浓度并对这些初始分析物浓度求平均来测定。伪参考浓度值435也可以通过至少两个分析物响应输出信号412,414求平均以提供平均的信号然后将平均的信号转换成来自平均的信号伪参考浓度值435来测定。初始分析物浓度可以利用包含常规参考相关性和如由测量装置测量的输出信号的校准信息、标准化参考相关性和标准化输出信号或与额外的补偿组合的校准信息中的任一类型来测定。包含常规参考相关性的校准信息是之前参照图A所讨论的。包含标准化关系和标准化参考相关性的校准信息是之前参照图1A所讨论的并且进一步参照图B和图C所讨论的。

[0079] 除了对初始分析物浓度求平均之外,伪参考浓度值435也可以通过使用与从没有补偿的至少一个分析物响应输出信号412测定的样本分析物浓度相比平均而言提供更精确的样本分析物浓度的补偿方法从至少一个分析物响应输出信号412测定。在这种情况下,主补偿方法优选用来测定伪参考浓度值435。

[0080] 在转换关系中内化的主补偿可以是代数性质的,因而线性或非线性代数方程可以用来表示测定的样本分析物浓度和未补偿的输出信号与误差参数之间的关系。例如,在A1c%生物传感器系统中,温度(T)和总血红蛋白(THb)是主要误差促成因素。与血糖分析中的血细胞比容误差类似,血液样本的不同的总血红蛋白含量可能导致不同的A1c信号,错误地导致针对同一潜在的A1c浓度测定出不同的A1c浓度。因此,补偿这些误差的代数方程可以是 $A1c = a_1 * S_{A1c} + a_2 / S_{A1c} + a_3 * THb + a_4 * THb^2$,其中A1c是在未补偿的输出值和针对总血红蛋白的主补偿的转换之后的分析物浓度, S_{A1c} 是表示A1c的温度补偿的输出值(例如反射率或吸附),THb是通过 $THb = d_0 + d_1 / S_{THb} + d_2 / S_{THb}^2 + d_3 / S_{THb}^3$ 计算的总血红蛋白值,其中 S_{THb} 是从测试传感器获得的温度修正的THb反射率信号。针对 S_{A1c} 和 S_{THb} 的温度效果可以利用代数关系 $S_{A1c} = S_{A1c}(T) + [b_0 + b_1 * (T - T_{ref}) + b_2 * (T - T_{ref})^2]$ 和 $S_{THb} = [S_{THb}(T) * c_0 + c_1 * (T - T_{ref})] / [c_2 * (T - T_{ref})^2]$ 修正。通过代数替换,主补偿的分析物浓度A可以利用集成到单一代数方程中的未补偿的输出值和针对温度和总血红蛋白的主要误差促成因素的主补偿的转换计算。关于主补偿的更多细节也可以在于2011年3月22日提交的发明名称为“Residual补偿Including Underfill Errors”的美国专利公开2011/0231105或在于2012年9月20日提交的发明名称为“Analysis补偿Including Segmented Signals”的美国专利公开2013/0071869中找到。

[0081] 伪参考浓度值435的测定方法和任意相关联的关系优选在实验室中预先确定并储存在生物传感器系统的测量装置的存储介质中以便在测试样本的分析期间使用。

[0082] 在分析锚参数值测定440中,利用伪参考浓度值435和分析物响应输出信号或初始分析物浓度信息测定一个或多个锚参数。优选地,针对从测试样本测量的至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个测定锚参数。

[0083] 当至少两个分析物响应输出信号412,414用来测定伪参考浓度值435时,测量装置优选包括如参照图B和图C进一步讨论的包含标准化关系和标准化参考相关性的校准信息。在这种情况下,用于测定第一锚参数442的一般关系可以表示为第一信号锚参数 $= (NR_{0SV1} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$,其中 NR_{0SV1} 是从第一分析物响应输出信号和标准化关系确定的第一标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是利用标准化参考相关性从伪参考浓度值435确定的伪参考信号。类

似地,用于测定第二锚参数444的一般关系可以表示为第二信号锚参数 = $(NR_{0SV2} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$, 其中 NR_{0SV2} 是从第二分析物响应输出信号和标准化关系确定的第二标准化输出信号值, NR_{pseudo} 是利用标准化参考相关性从伪参考浓度值435确定的伪参考信号值。这种基于信号的测定锚参数的方法参照图D进一步讨论。

[0084] 当从至少两个分析物响应输出信号412,414测定的初始分析物浓度用于测定伪参考浓度值435中时,测量装置可以包括包含如之前参照图A所讨论的常规参考相关性或如参照图B和图C进一步讨论的标准化关系和标准化参考相关性(例如图1A)的校准信息。在这种情况下,用于测定第一锚参数444的一般关系可以表示为第一浓度锚参数 = $(\text{从第一输出信号412测定的初始分析物浓度} - \text{伪参考浓度值435}) / \text{伪参考浓度值435}$ 。类似地,用于测定第二锚参数446的一般关系可以表示为第二浓度锚参数 = $(\text{从第二输出信号414测定的初始分析物浓度} - \text{伪参考浓度值435}) / \text{伪参考浓度值435}$ 。这种基于浓度的测定锚参数的方法参照图E进一步讨论。优选地,测定的伪参考浓度值与初始测定的分析物浓度值相比更接近样本的实际分析物浓度。

[0085] 当至少一个分析物响应输出信号412用来使用补偿测定伪参考浓度值435时,锚参数可以通过一般关系浓度锚参数 = $(\text{从没有补偿的第一输出信号412测定的初始分析物浓度} - \text{利用补偿测定的伪参考浓度值435}) / \text{利用补偿测定的伪参考浓度值435}$ 测定。虽然使用了术语“没有补偿的”和“利用补偿”,但是“没有补偿的”可以包含补偿,条件是是不是用来测定伪参考浓度值435的补偿。

[0086] 在分析补偿测定450中,将测定的锚参数中的一个或多个结合到补偿关系452中以测定用于分析的补偿。补偿关系452提供了用于系统误差的补偿。

[0087] 系统误差可以使用残余误差补偿技术进行补偿。残余误差可以通常由残余误差 = 观察到的总误差 - 主函数修正误差表示。在测量的输出值的总误差中,主补偿去除至少40%,优选至少50%的误差。因此,在样本的补偿的最终分析物浓度中,主补偿去除总误差的40%~75%,更优选50%~85%。虽然由锚参数提供的误差补偿可以单独使用,但是优选锚参数与SSP和其他误差参数组合使用。

[0088] 当补偿关系452从多变量回归或类似的数学方法确定时,补偿关系452可以补偿由锚参数所描述的系统误差之外的误差并且可以将主补偿与残余补偿合并在一起。在这些方法中,表示系统误差的锚参数与其他误差参数组合,例如与分段信号处理(SSP)参数、交叉项和比率参数组合以测定补偿关系452。利用多变量回归的补偿关系452的测定参照图F进一步讨论。锚参数也可以用于以其他方式补偿测定的分析物浓度。

[0089] 在分析最终分析物浓度测定460中,利用至少一个锚参数和至少一个分析物响应输出信号412或至少两个分析物响应输出信号412,414从补偿关系452测定样本的最终补偿的分析物浓度。可以用来测定样本的最终补偿的分析物浓度的一般表达式可以表示为补偿的最终分析物浓度 = $\text{没有利用锚参数补偿测定的初始分析物浓度}(A_{calc}) / (1 + RE)$, 其中RE是补偿关系452。当多变量回归用来测定补偿关系452时,样本的最终补偿的分析物浓度从由加权系数修正的项的线性组合测定,其中项中的至少一个包括锚参数。可以使用锚参数本身和/或锚参数的相关交叉项。

[0090] 当至少两个分析物响应输出信号412,414用来测定样本的补偿的最终分析物浓度时,从任一输出信号测定的补偿的分析物浓度可以报告为最终分析物浓度。然而,优选地,

样本的补偿的最终分析物浓度通过对针对各信号测定的补偿的分析物浓度求平均来测定。

[0091] 在470中,样本的补偿的最终分析物浓度可以被显示、储存以用于将来参考和/或用于额外的计算。

[0092] 图B示出了通过标准化程序测定校准信息的工厂校准方法100。工厂校准方法100优选在生物传感器系统的测量装置的工厂校准期间进行。

[0093] 在分析物响应输出信号测量110中,分析物响应输出信号从参考样本进行测量,其中该分析物响应输出信号受到结合到分析物响应输出信号中的物理特性、环境状况和/或制造偏差的误差的外来刺激的影响。测量至少两个分析物响应输出信号。优选地,从参考样本测量至少4个,更优选至少6个分析物响应输出信号。光学和/或电化学方法可以用来分析参考样本。

[0094] 在外来刺激量化130中,从参考样本或参考样本的样本环境测量一个或多个外来刺激响应输出信号并且使外来刺激量化以提供至少两个量化的外来刺激值132。刺激响应输出信号可以与分析物响应输出信号同时或不同时地进行测量。优选地,刺激响应输出信号与分析物响应输出信号同时进行测量。

[0095] 例如,当光学检测器或电极输出特定的电压和/或安培数时,可以使外来刺激直接量化。例如,当热敏电阻器提供报告为摄氏温度的温度的特定的电压和/或安培数时,可以使外来刺激间接量化。例如,当样本的Hct浓度从Hct电极测量的特定电压和/或安培数测定时,也可以使外来刺激信号间接量化。例如,当将直接或间接量化的外来刺激值转换成浓度时,可以使外来刺激直接或间接量化,然后对其进行修正以提供量化的外来刺激值132。量化的外来刺激值132可以通过对在同一目标温度下记录的诸如多个温度读数等多个值求平均来测定。外来刺激可以通过其他技术进行量化。

[0096] 在标准化关系测定140中,利用回归技术在单个选定的分析物浓度下从分析物响应输出信号测定和量化的外来刺激值132测定标准化关系142。图B1提供了在A1c分析系统中如何选定单个分析物浓度并将其用来测定响应于针对THb的量化的外来刺激信号的在单个选定的分析物浓度下的合成的外来刺激响应输出信号的例子。

[0097] 图B1示出了为血液样本中四个不同的THb浓度分离开的从测量装置的区1检测器记录的各自的A1c反射率信号。这允许选择单一样本分析物浓度,在该浓度下可以从主输出信号测定合成的外来刺激响应输出信号值。在本实施例中,利用一般关系($R_{A1c} = \text{Slope} * A1c\% + \text{Int}$,其中 R_{A1c} 是来自测量装置的输出信号,Slope和Int分别是在各THb样本浓度下的线性回归线的斜率和截距,A1c%是样本分析物浓度)在4个THb样本浓度的各个浓度下测定线性回归线。可以使用其他回归技术。

[0098] 在附图上示出了在85THb mg/mL和230THb mg/mL下测定的回归方程,但是也测定了在127和175mg/mL THb下的回归方程。在本实施例中,选择单个选定的样本分析物浓度9A1c%来从主输出信号测定合成的外来刺激响应输出信号值。因此,在本实施例中,参考样本分析物浓度9%从85mg/mL THb回归线对85mg/mL THb样本提供了~0.36A1c合成的外来刺激响应输出信号值以及从230mg/mL THb回归线对230mg/mL THb样本提供了~0.44A1c合成的外来刺激响应输出信号值。

[0099] 合成的外来刺激响应输出信号值可以以从选定的参考样本分析物浓度测定回归线以及“回测定”主输出信号值之外的其他方式来测定。例如,对于所有的四个THb水平可以

在一个参考样本A1c%浓度下从测量的主输出信号值选择合成的外来刺激响应输出信号值。同时测量的单个THb反射率信号与A1c反射率信号配对以形成四对A1c和THb数据并构建A1c反射率相对于THb反射率的曲线图,这也将形成标准化关系。

[0100] 因此,合成的外来刺激响应输出信号在单个选定的样本分析物浓度下进行测定。合成的外来刺激响应输出信号可以看成从同时包括主刺激和外来刺激的来自测量装置的组合的输出信号提取的外来刺激响应输出信号。类似地,标准化关系142可以看成外来刺激的参考相关性。

[0101] 线性或非线性(例如多项式)回归技术可以用来测定标准化关系142。线性或非线性回归技术包括在 MINITAB[®] 版本14或版本16统计软件包(MINITAB, INC., State College, PA)、Microsoft Excel或提供回归技术的其他统计分析软件包中可获得的那些回归技术。优选地,多项式回归用来测定标准化关系142。例如,在MS Excel版本2010中,可以选择可通过趋势线布局图表工具(Trendline Layout Chart Tool)访问的线性趋势线选项(Linear Trendline Option)来进行线性回归,同时可以选择多项式趋势线选项(Polynomial Trendline Option)来进行非线性多项式回归。其他回归技术可以用来测定标准化关系142。标准化关系142优选作为校准信息的一部分储存在测量装置中。

[0102] 当使用线性回归时,标准化关系142会是 $Y=mX+b$ 的形式,其中 m 是回归线的斜率和 b 是回归线的截距。当使用非线性回归时,标准化关系142会是 $Y=b_2*X^2+b_1*X+b_0$ 等的形式,其中 b_2 、 b_1 和 b_0 是多项式的系数。在线性或多项式回归方程中, Y 是在单个选定的分析物浓度下响应于外来刺激计算的合成的外来刺激响应输出信号, X 是量化的外来刺激信号/值。当将 X 的值(量化的外来刺激信号值)输入到关系(线性或多项式方程)中的任一个中时,从标准化关系生成表示标准化值(NV)的输出值 Y 。

[0103] 如果第二外来刺激对分析物响应输出信号产生不利影响并且将由校准信息进行处理,那么对第二外来刺激重复进行标准化关系测定140。

[0104] 在标准化值测定150中,通过将量化的外来刺激值132输入到标准化关系142中并且求解标准化值152来从标准化关系142测定标准化值152。

[0105] 在标准化输出信号测定160中,将分析物响应输出信号除以标准化值152以提供标准化分析物响应输出信号162。这优选降低外来刺激对分析物响应输出信号的影响。

[0106] 在标准化参考相关性测定170中,通过回归技术测定标准化分析物响应输出信号162和参考样本分析物浓度之间的标准化参考相关性172。可以使用线性或非线性(例如多项式)回归技术,例如在 MINITAB[®] 版本14或版本16统计软件包(MINITAB, INC., State College, PA)、Microsoft Excel或提供回归技术的另一种统计分析软件包中可得到的那些回归技术。优选地,多项式回归用来测定标准化参考相关性172。

[0107] 例如,在MS Excel版本2010中,可以选择可通过趋势线布局图表工具访问的线性趋势线选项来进行线性分析,同时可以选择多项式趋势线选项来进行非线性多项式分析。其他回归技术可以用来测定标准化参考相关性172。图1A提供了如针对A1c分析系统测定的标准化参考相关性172的例子。图B2示出了表示为标准化校准曲线的测定的标准化参考相关性172。

[0108] 当使用线性回归时,标准化参考相关性172会是 $Y=mX+b$ 的形式,其中 m 是回归线的斜率并且 b 是回归线的截距。当使用诸如多项式等非线性回归时,标准化参考相关性172可

以是 $Y=b_2*X^2+b_1*X+b_0$ 等的形式,其中 b_2 、 b_1 和 b_0 是多项式的系数。标准化参考相关性172优选作为校准信息的一部分储存在测量装置中以备将来在样本的分析期间使用。在测量装置中, Y 是在分析期间测定的标准化分析物响应输出信号值, X 是如从标准化参考相关性172测定的样本的分析物浓度。如下文进一步讨论的,对于线性标准化参考相关性,当将 Y 值(标准化输出信号的值)输入到方程式中时可以求解 X 值(样本分析物浓度)。对于二次多项式形式的标准化参考相关性,标准化参考相关性172可以以标准化校准曲线的形式表示为 $X=c_2*Y^2+c_1*Y+c_0$,其中 c_2 、 c_1 和 c_0 是方程式的系数。输入到这种关系的标准化输出信号将生成分析物浓度。

[0109] 图C示出了也考虑到具有校准信息的第二外来刺激的任选的工厂校准方法102。因此,当为生物传感器系统的测量装置测定校准信息时,图B和图C可以组合。如果考虑到对分析物响应输出信号产生不利影响的第二外来刺激,例如当第一外来刺激是温度时样本的血细胞比容浓度,那么可以按照外来刺激量化130测定至少两个第二量化的外来刺激值134。

[0110] 然后,可以按照标准化关系测定140测定第二标准化关系147,但是其中在单个选定的样本分析物浓度下测定标准化分析物响应输出信号162和第二量化的外来刺激之间的第二标准化关系147。第二标准化关系147优选作为校准信息的一部分储存在测量装置中。图B3提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二标准化关系147的例子。

[0111] 在第二外来刺激的情况下,进行第二标准化值测定155。通过将第二量化的外来刺激值134输入到第二标准化关系147中并求解第二标准化值157来从第二标准化关系147测定第二标准化值157。

[0112] 在第二外来刺激的情况下,进行第二标准化输出信号测定165。通过将标准化分析物响应输出信号162除以第二标准化值157来测定第二标准化分析物响应输出信号167。这可以认为是,相对于如果标准化分析物响应输出信号162通过标准化参考相关性172进行变换那么将从测量装置获得的分析物浓度,使第二标准化分析物响应输出信号167更响应于样本的参考样本分析物浓度。图C1提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二标准化分析物响应输出信号167的例子。

[0113] 在第二外来刺激的情况下,进行第二标准化参考相关性测定175。如之前所述,通过回归技术测定第二标准化分析物响应输出信号167和参考样本分析物浓度之间的第二标准化参考相关性177。图C2提供了在葡萄糖分析系统中测定第二标准化参考相关性177的例子。

[0114] 第二标准化参考相关性177优选作为校准信息的一部分储存在测量装置中。在这种情况下,标准化参考相关性172不必储存在测量装置中并且优选不在分析期间使用。类似地,校准信息可以考虑三种以上的外来刺激,其中各外来刺激除了为由各自的标准化关系表示的组合的外来刺激所准备的单一标准化参考相关性之外还由储存在测量装置中的各自的标准化关系表示。

[0115] 图D示出了基于信号的测定锚参数方法600。当为来自测量装置的所希望的输出信号或所希望的标准化输出信号开发工厂校准信息时,测定锚参数。在由测量装置进行的分析期间也测定针对补偿的锚参数。测量装置包括标准化校准信息,因为从输出信号测定基于信号的锚参数。优选地,标准化校准信息包括用来使由测量装置测量的输出信号标准化的至少一种标准化关系和从标准化输出信号值测定样本的分析物浓度的至少一种标准化

参考相关性。

[0116] 在605中,使用如之前参照图B所讨论的标准化关系测定至少一个标准化输出信号(NR_{act})。利用光学和/或电化学分析由样本生成一个或多个输出信号。各标准化输出信号(NR_{act})通过利用标准化关系变换输出信号来测定。因此,这在实验室中进行以测定如之前所述的补偿关系452以及在分析期间进行。

[0117] 在610中,通过对从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度求平均来测定该样本的伪参考浓度值635。从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度可以从至少两个分析物响应输出信号412,414测定。“对从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度求平均”还可以包括起初对至少两个分析物响应输出信号412,414求平均然后从平均的输出信号测定伪参考。其他输出信号可以用来测定至少两个初始分析物浓度。对于至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个,至少两个初始分析物浓度可以按相同的方式测定或者针对至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个测定的初始分析物浓度可以按不同的方式测定。

[0118] 由测量装置测量的输出信号和常规参考相关性、标准化输出信号和标准化参考相关性或另一种方法可以用来测定伪参考浓度。补偿可以用来或不用来测定对其求平均以提供伪参考的初始分析物浓度。

[0119] 在615中,“对应的标准化输出信号”(NR_{ref})通过从可获得的参考样本分析物浓度(横轴X)选择参考样本分析物浓度并通过标准化参考相关性测定对应的标准化输出信号值(纵轴Y)来测定。这与之前参照图B的用来测定合成的输出信号的“过程”类似,然而代替回归线用来将参考样本分析物浓度转换成标准化输出信号值,使用了标准化参考相关性。虽然这个过程结合附图进行了说明,但是实践中仅可以使用参考相关性和选定的参考样本分析物浓度。这个过程针对所希望的参考样本分析物浓度在实验室中进行。

[0120] 在620中,在参考样本分析物浓度下针对各输出信号或产生至少两个初始分析物浓度的输出信号值的组测定系统误差。可以通过从利用测量装置测定的初始分析物浓度减去参考样本分析物浓度然后除以参考样本分析物浓度来针对至少两个初始分析物浓度中的每个测定系统误差。由于参考样本分析物浓度用来测定系统误差,所以这是相对误差的测量。这个程序可以提供针对在实验室中测试的参考样本分析物浓度的每个的系统误差值。

[0121] 然后,由参考样本分析物浓度引起的系统误差值优选用于测定从多变量回归建立的补偿关系452的目标系统误差值。补偿关系452优选储存在测量装置的存储介质中以在样本的分析中使用。

[0122] 在630中,针对一个或多个主分析物响应输出信号测定至少一个基于信号的锚参数。基于信号的锚参数通过从标准化输出信号($NR_{measured}$)减去伪参考信号(NR_{pseudo})并除以 NR_{pseudo} 来测定,因此信号锚参数 = $(NR_{measured} - NR_{pseudo}) / NR_{pseudo}$ 。 NR_{pseudo} 类似于“对应的标准化输出信号”测定,不同之处在于,在这种情况下,伪参考浓度从可获得的参考样本分析物浓度(横轴X)选择并用来通过标准化参考相关性测定对应的标准化输出信号值(纵轴Y)。虽然这个过程结合附图进行了说明,但是实践中仅可以使用参考相关性和选定的参考样本分析物浓度。这个过程在实验室中进行以测定如进一步所描述的补偿关系452。这个过程也在使用伪参考浓度值635的测量装置中进行,因为至少一个锚参数用于补偿关系452中。

[0123] 图E示出了如之前在440中所述的基于浓度的测定锚参数的方法700。锚参数在分析期间由测量装置测定。虽然测量装置可以包括标准化校准信息,但是并不要求,因为基于浓度的锚参数从初始测定的样本分析物浓度而不是从输出信号测定。

[0124] 在710中,可以如之前针对方法600所述的通过对从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度求平均来测定该样本的伪参考浓度值735。利用光学和/或电化学分析由样本生成一个或多个输出信号。从来自样本的一个或多个输出信号测定至少两个初始分析物浓度。因此,从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度可以从至少两个分析物响应输出信号412,414测定。“对从同一样本测定的至少两个初始分析物浓度求平均”还可以包括起初对至少两个分析物响应输出信号412,414求平均然后从平均的输出信号测定伪参考。其他输出信号可以用来测定至少两个初始分析物浓度。对于至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个,至少两个初始分析物浓度可以按相同的方式测定或者针对至少两个分析物响应输出信号412,414中的每个测定的初始分析物浓度可以按不同的方式测定。

[0125] 由测量装置测量的输出信号和常规参考相关性、标准化输出信号和标准化参考相关性或另一种方法可以用来测定伪参考浓度。补偿可以用来或不用来测定对其求平均以提供伪参考的初始分析物浓度。

[0126] 然而,在710中,当不测定两个初始分析物浓度并将其用来测定平均而言更精确的样本分析物浓度值时,也可以测定伪参考浓度值。在本实施中,标准化校准信息或主补偿可以用来测定伪参考浓度值735。

[0127] 在720中,在参考样本分析物浓度下针对各输出信号或产生至少两个初始分析物浓度的输出信号值的组测定系统误差。通过从利用测量装置测定的初始分析物浓度减去参考样本分析物浓度然后除以参考样本分析物浓度来针对至少两个初始分析物浓度中的每个测定系统误差。由于参考样本分析物浓度用来测定系统误差,所以这是相对误差的测量。这个程序可以提供针对在实验室中测试的参考样本分析物浓度的每个的系统误差值。

[0128] 然后,由参考样本分析物浓度引起的系统误差值优选用于测定从多变量回归建立的补偿关系452的目标系统误差值。补偿关系452优选储存在测量装置的存储介质中以在样本的分析中使用。

[0129] 在730中,通过从利用测量装置测定的初始分析物浓度减去伪参考浓度然后除以伪参考浓度在测量装置中针对至少两个初始分析物浓度中的每个测定基于浓度的锚参数。这提供了针对在分析期间由测量装置测定的初始分析物浓度的每个的锚参数。然后,这些锚参数中的一个或多个被提供到之前测定的补偿关系452以用来提供样本最终的分析物浓度。

[0130] 在这种情况下,用于测定第一锚参数444的一般关系可以表示为第一浓度锚参数 = (从第一输出信号412测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值435) / 伪参考浓度值435。类似地,用于测定第二锚参数446的一般关系可以表示为第二浓度锚参数 = (从第二输出信号414测定的初始分析物浓度-伪参考浓度值435) / 伪参考浓度值435。

[0131] 图F示出了通过锚参数与分段信号处理 (SSP) 参数的多变量回归的组合以测定系统误差和分析物浓度之间的补偿关系。补偿关系储存在生物传感器系统的测量装置的存储介质中。

[0132] 在852中,选择多个SSP参数和一个或多个锚参数作为补偿关系中的潜在包含的

项。除了SSP参数和一个或多个锚参数之外,其他误差参数也可以包含在函数中,例如交叉项、测量的输出信号和量化的外来刺激。与SSP参数一样,其他误差参数可以从响应于光可确认的样品的主输出信号或从生物流体的样本中分析物的氧化还原反应获得。误差参数也可以从独立于主输出信号的次级输出信号获得,例如从热电偶或Hct电极获得。锚参数与这些类型的误差参数不同,因为锚参数描述系统误差而不是信号误差。补偿关系的项可以包含SSP和锚参数之外的值,包括表示样本中分析物未补偿的浓度的值等。

[0133] 优选地,主补偿由利用来自分析物的分析(例如来自分析物响应输出信号的中间信号)或来自独立于分析物响应输出信号的源(例如热电偶和附加电极等)的误差参数测定的指数函数提供。误差参数可以响应于影响输出信号的一种或多种误差促成因素。因此,误差参数可以直接或间接从分析的输出信号提取和/或从分析的输出信号独立地获得。其他误差参数可以从这些或其他分析的或次级输出信号测定。任意误差参数可以用来形成构成指数函数的项,例如在于2008年12月6日提交的发明名称为“Slope-Based Compensation”的国际公开No.WO 2009/108239中所描述的那些误差参数等。

[0134] 指数函数响应于至少一个误差参数。指数函数可以生成使总分析误差与诸如血细胞比容或温度等误差参数相关联的计算出的数字,并且示出了这种误差参数对偏差的影响。指数函数可以通过实验确定为使来自参考斜率的测定的分析物浓度的偏差与误差参数相联系的回归或其他方程。因此,指数函数示出了由分析中的总误差引起的误差参数对斜率偏差、标准化斜率偏差或偏差百分比的影响。

[0135] 当指数函数包含由项加权系数修正的项的组合时,指数函数是复杂的。复指数函数具有至少两项,每个项都由项加权系数修正。该组合优选是线性组合,但是可以使用提供针对项的加权系数的其他组合方法。例如,复指数函数可以具有如下所示的项与加权系数的线性组合: $f(\text{ComplexIndex}) = a_1 + (a_2) (R_3/2) + (a_3) (R_4/3) + (a_4) (R_5/4) + (a_5) (R_3/2) (G) + (a_6) (R_4/3) (G) + (a_7) (R_3/2) (\text{Temp}) + (a_8) (R_4/3) (\text{Temp}) + (a_9) (\text{Temp}) + (a_{10}) (G) + \dots$,其中 a_1 是常数并且不是加权系数, $a_2 \sim a_{10}$ 独立地为项加权系数, G 是没有补偿的测定的样本分析物浓度, Temp 是温度。项加权系数($a_2 \sim a_{10}$)中的每个紧跟着的是其相关联的项—— $(R_3/2)$ 、 $(R_4/3)$ 、 $(R_5/4)$ 、 $(R_3/2) (G)$ 、 $(R_4/3) (G)$ 、 $(R_3/2) (\text{Temp})$ 、 $(R_4/3) (\text{Temp})$ 、 (Temp) 和 (G) 。可以使用包含非线性项和项与加权系数的其他组合的其他复指数函数。

[0136] 复指数函数中的各项可以包括一个或多个误差参数。项可以通过一个或多个排除测试选定。更优选地,主函数是复指数函数,例如在于2011年6月6日提交的发明名称为“Complex Index Functions”的美国专利公开2011/0297554中所描述的那些指数函数。可以使用其他主补偿技术。

[0137] SSP参数从诸如A1c反射率分布或电流分布等基于时间的信号分布计算。简言之,从之前连续的输出信号的端点测定的分析物浓度中的分析误差和所产生的偏差可以通过之前连续的输出信号的分段信号处理(SSP)降低。通过将连续的输出信号分割成片段并将片段中的一个或多个转换成SSP参数,可以测定SSP函数。另外,即使在扰动系统(例如基于门控安培法或伏安法的那些扰动系统)中,分段信号补偿可以实施不取决于由门控输入信号引起的扰动的补偿。

[0138] 交叉项通过使各个误差参数(例如,未补偿的初始样本分析物浓度值和温度值)相乘形成。比率参数通过除以各个误差参数(例如,未补偿的初始样本分析物浓度值和温度

值)形成。在分析的不同时间从主输出信号获得的中间电流也可以被除以形成比率参数。关于交叉项的额外的详细信息可以在于2012年9月20日提交的发明名称为“Analysis Compensation Including Segmented Signals”的美国专利公开2013/0071869中找到。关于比率参数的额外的详细信息可以在于2011年3月22日提交的发明名称为“Residual Compensation Including Underfill Error”的美国专利公开2011/0231105中找到。

[0139] 在854中,一种或多种数学方法用来测定针对各选定的或潜在项的第一排除值。该数学方法可以包括回归技术,优选多变量回归等。排除值可以是p-值等。该数学方法也可以提供与选定的项相关的加权系数、常数和其他值。多变量回归是可以估算多个项对于值的效果并提供说明各项对于值的影响程度的信息的一种类型的统计回归方法。因此,多变量回归可以提供说明各项的贡献的加权系数和说明对于值提供最具统计意义的显著贡献的项的p-值。

[0140] MINITAB版本14或16软件可以与选择用来进行多变量回归的多个变量选项的线性组合的多变量回归一起使用。其他统计分析或回归选项可以用来测定各项的加权系数。关于多变量回归的额外的详细信息可以在于2012年9月20日提交的发明名称为“Analysis Compensation Including Segmented Signals”的美国专利公开2013/0071869和于2011年3月22日提交的发明名称为“Residual Compensation Including Underfill Error”的美国专利公开2011/0231105中找到。

[0141] 在856中,将一个或多个排除测试应用到排除值以确认从补偿关系排除的一个或多个项。在测试下排除至少一个项。优选地,一个或多个排除测试用来从补偿关系去除统计意义上不太重要的潜在项,直到获得函数所希望的项。在857中,重复进行一种或多种数学方法以确认针对剩余项的第二排除值。在858中,如果在一个或多个排除测试下第二排除值不确认用于从补偿关系排除的剩余项,那么剩余项包含在补偿关系中。在859中,如果在一个或多个排除测试下第二排除值确认从补偿关系排除的剩余项,那么可以重复进行857的一种或多种数学方法以确认针对剩余项的第三排除值。这些剩余项可以与858中一样包含在补偿关系中或该过程可以与859中一样反复重复,直到排除测试未能确认排除的一个或多个项。关于使用排除测试来测定用于补偿关系的项和加权系数的额外的信息可以在于2011年3月22日提交的发明名称为“Residual Compensation Including Underfill Error”的美国专利公开2011/0231105中找到。

[0142] 血液的A1c%分析

[0143] 利用测量装置针对通道1 (Ch1) 和通道3 (Ch3) 测定多个参考样本的分析物浓度以提供两个初始A1c%分析物浓度。因此,针对各样本,测定Ch1初始分析物浓度 (A1-calc) 和Ch3初始分析物浓度 (A3-calc)。然后,通过对Ch1和Ch3输出信号求平均然后从平均的输出信号测定各参考样本的伪参考浓度来测定第一伪参考浓度 (Pseudo1)。通过对两个初始A1c%分析物浓度求平均来测定第二伪参考浓度 (Pseudo2)。因此,为了说明描述了测定伪参考浓度的两种方式。如之前所述,可以按其他方式测定伪参考浓度。

[0144] 在图2A~图2F中示出了对参考样本分析物浓度的这两种技术的比较。在图2A、图2C和图2E中,伪参考浓度 (A1c-Pseudo1) 叠加在已知的参考样本的A1c%浓度 (A1c-Ref) 上。在图2B、图2D和图2F中,从平均的输出信号测定的伪参考分析物浓度 (A1c-Pseudo2) 叠加在已知的参考样本的A1c%浓度 (A1c-Ref) 上。

[0145] 图2A、图2C和图2E的图示出了 $(A1c_{-}Ca1c-A1c_{-}Ref)/A1c_{-}Ref$ ($dA/A1c_{-}Ref$) 和将Pseudo1用作伪参考浓度的 $(NR_{measured}-NR_{pseudo1})/NR_{pseudo1}$ ($dNR/NR_{-}Pseudo1$) 之间的相关性。该图从测量的反射率信号(主输出信号)、参考样本分析物浓度、标准化主输出信号和Pseudo1-参考浓度测定。图2B、图2D和图2F的图示出了针对相同数据的相关性,但是其中将Pseudo2用作伪参考浓度。如用在横轴X上的 $dNR/NR_{-}eqn$ 关系是表示标准化输出信号中的误差的表达式。

[0146] 对于利用参考样本分析物浓度($A1c_{-}Ref$)的 $dA/A1c_{-}Ref$ 的相关性, R^2 相关性接近1,因此指示系统误差和相对误差之间近乎完美的相关性,而 $A1c_{-}Pseudo1$ 和 $A1c_{-}Pseudo2$ 的 R^2 相关性不同。无论通过使用伪参考相关性获得的 R^2 相关性中的这种不同如何,从伪参考浓度测定的针对锚参数的 R^2 相关性显著强以表示分析中的系统误差。

[0147] 锚参数和残余误差补偿

[0148] 如之前所讨论的,锚参数可以用来进行残余误差补偿。残余误差补偿可以基本上补偿分析中的总误差,直到误差变得随机。随机误差不归因于任何误差促成因素并且不在统计上显著的水平下由主函数或剩余函数描述。

[0149] 例如,在A1c%分析系统中,初始测定的A1c%样本分析物浓度利用残余误差补偿来进行补偿以提供然后对其求平均以提供最终样本分析物浓度的初始样本分析物浓度,如下所示:

[0150] $A1\text{-initial}(\text{通道}1) = \% - A1\text{-initial} / (1 + RE1)$, 其中RE1是通道1的残余误差函数; $A3\text{-initial}(\text{通道}3) = A3\text{-initial} / (1 + RE3)$, 其中RE3是通道3的残余误差函数; $A1c\% - final = A1\text{-initial}$ 和 $A3\text{-initial}$ 的平均值。

[0151] 实施例1:单独利用基于信号的锚参数的残余误差补偿。

[0152] 在A1c%分析系统中,下表1示出了在单个选定的A1c浓度9%下如从标准化输出信号测定的针对区1通道1和通道3的线性回归的输出,其中D-NA1-9表示Ch1检测器的A1c相对误差 $(A1c_{-}Ca1c-A1c_{-}Ref)/A1c_{-}Ref$ 并且D-NA3-9表示Ch3检测器的A1c相对误差 $(A1c_{-}Ca1c-A1c_{-}Ref)/A1c_{-}Ref$ 。类似地,D-(NR1)表示通道1的锚参数 $dNR1/NR_{approx}$ 并且D-(NR3)表示通道3的锚参数 $dNR3/NR_{approx}$ 。通过锚参数关系 $(RE1 = Slope * (DNR1/NR_{approx}) + Int)$ 进行补偿并且对两个A1c值求平均提供了最终标准差(SD) 4.29,这几乎等于原来的SD值4.23。在回归输出的“常数”行上的值不是加权系数,而是 $Y = b + m * X$ 形式的线性回归的常数。

[0153]

D-NA1-9=0.00348 + 2.87 D-(NR1) 使用了 768 个分析					D-NA3-9=0.00162 + 2.9 D-(NR3) 使用了 768 个分析				
预测元	系数	SE 系数	T	P	预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	0.003480	0.001585	2.19	0.028	常数	0.001618	0.001603	1.01	0.313
D-(NR1)	2.8666	0.1198	23.93	0.000	D-(NR3)	2.9889	0.1190	25.11	0.000
S=0.0426028; R-Sq=42.8%;					S=0.0430173; R-Sq=45.1%;				

[0154]

R-Sq(adj)=42.7%	R-Sq(adj)=45.1%
-----------------	-----------------

[0155] 表1:单独锚参数的输出线性回归的实施例。

[0156] 实施例2:单独利用基于浓度的锚参数的残余误差补偿。

[0157] A1c%分析通过利用从(从两个初始分析物浓度的平均值测定的)伪参考浓度测定

的锚参数的残余补偿进行。用来提供两个初始分析物浓度的A1c%浓度测定基于两个输入参数的函数：A1c响应主输出信号（反射率）和从THb响应次级输出信号测定的血液样本的THb浓度。主补偿用来从主输出信号测定两个初始分析物浓度。这种方法在测定伪参考浓度之前对两个输出信号求平均。

		A1	A3	Aavg.	Apre-avg.
[0158]	平均偏差%	3.974	-4.920	-0.473	-0.082
	偏差%的SD	5.997	4.327	4.1303	4.090

[0159] 表2：从各个和平均浓度测定的平均偏差%

[0160] 在以上的表2中，A1和A3是分别从A1c%生物传感器系统的Ch1和Ch3测定的A1c%浓度。Aavg是针对多个分析从两个通道（Ch1和Ch3）中的每个测定的初始测定的A1c%样本浓度的平均浓度。Apre-avg是当在测定样本的浓度之前对测量的A1c输出信号预先求平均时的A1c%样本分析物浓度。

[0161] 来自生物传感器系统的两个通道中任一个的标准差（SD）值大于任一伪参考浓度测定方法的平均值的标准差（SD）值。因此，平均分析物浓度值与从任一各自通道测定的浓度相比更准确地反映样本的已知参考样本分析物浓度。因此，A1c%Avg或A1c%Pre-Avg可以用作伪参考来计算锚参数。

[0162] 在本实施例中系统误差和锚参数可以如下定义：

[0163] 针对各通道的系统误差： $dA1/A1cRef = (A1 - A1cRef) / A1cRef$ ； $dA3/A1cRef = (A3 - A1cRef) / A1cRef$ ，其中A1和A3是利用主补偿针对各通道测定的初始分析物浓度并且A1cRef是样本的已知参考样本分析物浓度。A1c是分析物并且样本是血液。在实验室中针对具有如利用Tosoh G7标准仪器测定的已知参考样本分析物浓度的多个样本进行这种分析。

[0164] 针对各通道的锚参数： $dA1/A1cAvg = (A1 - A1cAvg) / A1cAvg$ ； $dA3/A1cAvg = (A3 - A1cAvg) / A1cAvg$ ，其中A1cAvg是针对同一测试样本从各通道测定的A1c%样本分析物浓度的平均值。锚参数也可以通过用A1cPre-Avg代替A1cAvg来进行测定。如之前所讨论的，伪参考浓度可以以任意方式测定，条件是伪参考浓度与初始分析物浓度相比提供针对多个分析的样本分析物浓度的更精确的表示（因此，平均而言）。

[0165] 在本实施例中，针对各通道的系统误差通常可以通过将系统误差（ $dA/A1cRef$ 或 $dA3/A1cRef$ ）写作如下所示的浓度锚参数的函数来表示： $DAr1 = dA1/A1cRef = f(DA1 = \text{针对Ch1的锚参数}(dA1/A1cAvg))$ ； $DAr3 = dA3/A1cRef = f(DA3 = \text{针对Ch3的锚参数}(dA3/A1cAvg))$ 。在实验室中针对具有如利用Tosoh G7标准仪器测定的已知参考样本分析物浓度的多个样本测定这些表达式。

[0166] 提供用于测量装置中以单独基于浓度锚参数分析测试样本的补偿关系的这种方法的例子如下所示。表3A和表3C提供了单独将锚参数用于补偿的分析结果，而表3B和表3D提供了单独将SSP和其他参数用于补偿的分析结果。在线性回归输出的“常数”行上的值不是加权系数，而是 $Y = b + m * X$ 形式的线性回归的常数。在多变量回归输出的“常数”行上的值不是加权系数，而是多变量回归方程的常数。

[0167]

回归分析: Dar1 相对于 DA1-Ch1 进行了 765 个分析				
Dar1=0.00837 + 0.944 DA1				
预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	0.008368	0.001906	4.39	0.000
DA1	0.94382	0.05379	17.55	0.000
S=0.0479492 R-Sq=28.8% R-Sq(adj)=28.7%				

[0168] 表3A:Ch1检测器的示例线性回归方程

[0169]

回归分析: Dar1 相对于 C2MV, MR1-Ch1 进行了 727 个分析				
预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	-0.7465	0.1190	-6.27	0.000
C2MV	0.5899	0.1511	3.90	0.000
MR1	0.8627	0.2210	3.90	0.000
Mt1	-0.006734	0.002213	-3.04	0.002
D1-3a	3.2919	0.5049	6.52	0.000
D1-2	-0.15905	0.02963	-5.37	0.000
D1-4/1a	7.700	1.910	4.03	0.000
DA1*D1-2/1	0.20953	0.02343	8.94	0.000
MR1*D1-5/3A	21.258	3.473	6.12	0.000
Mt1*d1-4/3	0.009248	0.005813	1.59	0.112
S=0.0484299 R-Sq=30.1% R-Sq(adj)=29.2%				

[0170] 表3B:Ch1检测器的示例多变量回归

[0171]

回归分析: Dar3 相对于 DA3-Ch3 进行了 765 个分析				
Dar3=0.00895 + 1.12 DA3				
预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	0.00847	0.001803	4.96	0.000
DA3	1.12349	0.05416	20.75	0.000
S=0.0467890 R-Sq=36.1% R-Sq(adj)=36.0%				

[0172] 表3C:Ch3检测器的示例线性回归方程

[0173]

回归分析: Dar1 相对于 C2MV, MR1-Ch1 进行了 727 个分析				
预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	-0.3799	0.1284	-2.96	0.003
C4MV	0.4449	0.1694	2.63	0.009
D3-2a	0.6946	0.1738	4.00	0.000
D3-3	-2.986	1.004	-2.97	0.003
D3-5	295.91	57.83	5.12	0.000
D3-3/1	0.05198	0.0132	3.63	0.000
D3-3/2a	0.0005234	0.0002668	1.96	0.050
D3-4/2	-1.1959	0.6245	-1.91	0.056
D3-4/3	-5.344	1.189	-4.49	0.000
MR3*D3-2/1a	0.8573	0.1320	6.49	0.000
MR3*D3-4/3	22.757	5.512	4.13	0.000

[0174]

MR3*D3-5/3	-18.915	7.914	-2.39	0.017
Mt3*D3-2/1a	-0.003637	0.001012	-3.59	0.000
Mt3*D3-4/2a	-0.0017349	0.0008277	-2.10	0.036
S=0.0532793 R-Sq=20.4% R-Sq(adj)=18.9%				

[0175] 表3D:Ch3检测器的示例多变量回归

[0176] 表3A中测定的Ch1锚参数能够描述测定的分析物浓度中28.7%的误差,而在表3B中没有锚参数的SSP和其他参数能够描述29.2%的误差。在表3C中测定的Ch3锚参数能够描述测定的分析物浓度中36%的误差,而在表3D中没有锚参数的SSP和其他参数能够描述18.9%的误差。因此,针对Ch1,单独的锚参数能够比得上SSP和其他参数补偿,但是对于补偿Ch3显示出优异性。这种通道之间的变化性示出了在特定分析期间补偿系统误差的能力可以如何提供生物传感器系统的测量性能的显著提高。

[0177] 实施例3A:包含基于信号的锚参数和其他参数的补偿关系。

[0178] 锚参数可以与分段信号(SSP)和其他参数组合使用以提供补偿关系。将锚参数添加到多变量回归来测定残余误差函数可以提高系统误差和补偿关系之间的相关性并提高A1c%生物传感器系统的测量性能。由于锚参数 $(NR_{\text{measured}} - NR_{\text{pseudo}}) / NR_{\text{pseudo}}$ 提供了与A1c系统误差较强的相关性($\sim 0.3 \sim 0.6$ 的 R^2 相关性值),所以发现向补偿关系添加诸如SSP参数等其他项与当锚参数或SSP参数单独使用时相比提高了补偿关系描述分析中的系统误差的能力。

[0179] 图3A和图3B中的相关性曲线将来自用于残余补偿用的补偿关系中的单独锚参数(图3A)和来自用于残余补偿用的补偿关系中的与包括SSP参数、交叉项和比率参数的其他类型的参数组合的锚参数(图3B)的相关性进行比较。多变量回归用来对包含在补偿关系中的参数进行组合、选择和加权。对于区1的Ch1检测器, R^2 相关性值从针对单独的锚参数的0.272增大到针对锚参数和其他参数剩余函数的0.4963。对于区1的Ch3检测器, R^2 相关性值从针对单独的锚参数的0.412增大到针对锚参数和其他参数剩余函数的0.5374。因此,当锚参数与其他参数组合使用来测定补偿关系时,观察到了生物传感器系统的测量性能的提高。生物传感器系统的测量性能的额外改进可以从对利用包含锚参数的补偿关系测定的两

个通道A1c%初始分析物浓度求平均获得。

[0180] 多变量回归用来测定针对A1c%生物传感器系统的Ch1和Ch3的包含由基于信号的锚参数(和相关联的交叉项)提供的系统误差补偿的补偿关系,如下所示:

[0181] 针对Ch1: $(D-NA1-9) = -0.7729 + 0.8349 * C2MV + 0.6484 * MR1 - 0.005598 * Mt1 + 0.7585 * D1-3 + 53.16 * D1-5 + 16.632 * D2-4 + 288.14 * D2-5 + 53.16 * D2-20 + 0.12334 * D-C2 * A1 + 4.7018 * DNR1 * C2MV + 2.5883 * DNR1 * D1-1 - 0.019564 * D1-2/1 + 0.17053 * D1-2/1a + 3.737 * D1-4/1a + 1.6629 * D1-5/3a + 155.92 * DNR1 * D1-4/1 + 10.458 * DNR1 * D1-4/3$ 。

[0182] 针对Ch3: $(D-NA3-9) = -0.7167 + 0.8591 * C4MV + 0.6088 * MR3 - 1.3598 * D3-3 + 115.73 * D3-5 + 20.958 * D4-4 + 204.24 * D4-5 + 72.19 * D4-20 + 0.27735 * DNR3 * A3 - 0.3709 * D-C4 * A3 - 1.453 * DNR3 * D3-1 - 503.4 * D-C4 * D4-4 + 4469 * D-C4 * D4-20 + 0.0916 * D3-2/1a + 1.0911 * D3-4/1 - 2.984 * D3-5/3 + 1.1017 * D3-5/3a$ 。

[0183] 对于两种补偿关系,诸如C4MV等项是测量的反射率;MR1是针对A1c反射率分布测量的最小A1c反射率;Mt1是到达MR1所需要的分析时间;诸如D1-3等项是SSP参数;DNR1是针对Ch1的锚参数并且DNR3是针对Ch3的锚参数;以及诸如D1-2/1和D1-2/1a等项是来自Ch1的SSP比率参数,其中D1-2/1是D1-2/D1-1并且D1-2/1a及时跟随D1-2/D1-1。图A-4示出了对应于针对Ch1(主输出信号)和Ch2(次级输出信号)的SSP参数的反射率信号的部分。Ch1方程的常数是-0.7729并且Ch3方程的常数是-0.7167。也示出了各项的加权系数。常数、加权系数和项对于不同的分析将是不同的。如之前所讨论的,虽然人们会从如通过排除过程测定的方程中的项认为测量装置的两个通道是“相同的”,但是补偿关系对于各通道是不同的。

[0184] 如通过使用多变量选项的线性组合的多变量回归的MINITAB版本16软件进行的来自多变量回归的回归输出如下表4所示。在回归输出的“常数”行上的值不是加权系数,而是多变量回归方程的常数。

[0185]

Ch1 - 727 个分析				
预测元	系数	SE 系数	T	P
常数	-0.7729	0.1194	-6.47	0.000
C2MV	0.8349	0.1434	5.82	0.000
MR1	0.6484	0.1978	3.28	0.001
Mt1	-0.005598	0.001916	-2.92	0.004
D1-3	0.7585	0.3392	2.24	0.026
D1-5	53.16	27.27	1.95	0.052
D2-4	16.632	2.484	6.70	0.000
D2-5	288.14	43.60	6.61	0.000
D2-20	53.22	11.15	4.77	0.000
D-C2*A1	0.12334	0.06338	1.95	0.052
DNR1*C2MV	4.7018	0.5796	8.11	0.000
DNR1*D1-1	2.5883	0.8588	3.01	0.003
D1-2/1	0.019564	0.005439	-3.60	0.000
D1-2/1a	0.17053	0.02668	6.39	0.000
D1-4/1a	3.737	1.060	3.52	0.000
D1-5/3a	1.6629	0.5260	3.16	0.002
DNR1*D1-4/1	155.92	36.32	4.29	0.000
DNR1*D1-4/3	10.458	5.344	1.96	0.051
S=0.0390445; R-Sq=54.0%; R-Sq(adj)=52.9%				

[0186] 表4A:具有锚参数和其他参数的多变量回归的Ch1实施例。

[0187]

Ch3 - 727 个分析					
预测元	系数	SE 系数	T	P	
常数	-0.7167	0.1173	-6.11	0.000	
C4MV	0.8591	0.1547	5.55	0.000	
MR3	0.6088	0.1866	3.26	0.001	
D3-3	-1.3598	0.7734	-1.76	0.079	
D3-5	115.73	45.47	2.55	0.011	
D4-4	20.958	2.761	7.59	0.000	
D4-5	204.24	43.78	4.66	0.000	
D4-20	72.19	12.49	5.78	0.000	
DNR3*A3	0.27735	0.03963	7.00	0.000	
D-C4*A3	-0.3709	0.1163	-3.19	0.001	
DNR3*D3-1	-1.4530	0.5336	-2.72	0.007	
D-C4*D4-4	-503.4	221.3	-2.28	0.023	
D-C4*D4-20	4469	2452	1.82	0.069	
D3-2/1a	0.09160	0.01080	8.48	0.000	
D3-4/1	1.0911	0.2548	4.28	0.000	
D3-5/3	-2.984	1.310	-2.28	0.023	
D3-5/3a	1.1017	0.3882	2.84	0.005	

[0188]

S=0.0395936; R-Sq=55.7%; R-Sq(adj)= 54.8%	
--	--

[0189] 表4B:具有锚参数和其他参数的多变量回归的Ch3实施例。

[0190] 下表5A总结了如利用A1c%分析生物传感器系统的测量装置测定的5个批次的A1c测试传感器的补偿结果以及来自利用测量的输出信号和主补偿来补偿温度和血液样本的THb浓度的常规分析方法的结果。这种常规分析方法对来自区1检测器(Ch1和Ch3)的A1c反射率信号求平均,对来自区3检测器(Ch2和Ch4)的THb反射率信号求平均,测定样本的THb浓度,以及利用包含平均的A1c反射率和测定的THb值的两个参数函数来测定血液样本的A1c%浓度。

[0191]

分析	测量性能	批次 #1	批次 #2	批次 #3	批次 #4	批次 #5	总的
常规	平均值, 偏差%	0.693	-0.725	-0.482	0.316	-0.547	-0.149
比较, 仅锚	平均值, 偏差%	0.783	-0.489	-0.018	0.216	-0.514	-0.004
比较, 锚+ SSP	平均值, 偏差%	0.133	-0.141	0.202	0.036	-0.221	0.002
常规	SD, 偏差%	3.823	4.290	4.783	3.996	4.105	4.21
比较, 仅锚	SD, 偏差%	3.788	4.264	4.704	4.032	4.265	4.22
比较, 锚+ SSP	SD, 偏差%	3.472	3.994	4.115	3.639	3.486	3.75
常规	%-在± 7%内	95.0	87.6	85.7	91.6	92.8	90.5
比较, 仅锚	%-在± 7%内	94.3	89.5	86.5	91.6	90.1	90.4
比较, 锚+ SSP	%-在± 7%内	95.7	92.5	91.8	94.2	93.4	93.5

[0192] 表5A:测定的样本分析物浓度中的误差

[0193] 对于A1c%测量,分析的40个血液样本中的37个测定的分析物浓度优选在利用标准仪器为样本测定的A1c%浓度的 $\pm 7\%$ 内。因此,优选地,由测量装置测定的92.5%的分析物浓度在标准仪器测定的浓度的 $\pm 7\%$ 内。最好的结果从在补偿关系中将锚参数和其他参数组合的方法获得,这尤其反映在A1c偏差%的标准差(SD)值中。锚加SSP和其他参数补偿关系与单独的主补偿或锚参数补偿相比提供了SD的大约11% $(4.21-3.75/4.21*100)$ 的减小。因此,锚参数与SSP和其他参数组合为生物传感器系统提供了测量性能的大幅提高,尤其是在当考虑多个分析时。

[0194] 实施例3B:包含基于信号的锚参数、其他参数和外来刺激锚参数的补偿关系。

[0195] 如果外来刺激影响生物传感器系统的主输出信号并且响应于外来刺激测量次级输出信号,那么也可以测定针对外来刺激的锚参数并且其可以包含在通过多变量回归的补偿关系的测定中。因此,外来刺激基于信号的锚参数可以看成描述由测量装置进行的外来刺激的量化周围的系统误差。

[0196] 遵循如之前参照图A-1所述的相同的基本方法400,不同之处在于与分析物相对,针对外来刺激测定锚参数。在本实施例中,针对由A1c%生物传感器系统中的THb引起的外来刺激测定锚参数。取决于生物传感器系统,可以针对其他外来刺激测定锚参数。

[0197] 在A1c%生物传感器系统中,Ch2和Ch4提供了THb响应次级输出信号。因此,THb锚参数通过一般表达式测定: $dR2/R_{\text{THb-pseudo}} = (R2 - R_{\text{THb-pseudo}}) / R_{\text{THb-pseudo}} - 1$,其中R2是响应于THb从测量装置的Ch2测定的次级输出信号,并且 $R_{\text{THb-pseudo}} = b_2 * \text{THb}_{\text{pseudo}}^2 + b_1 * \text{THb}_{\text{pseudo}} + b_0$ 。因此, $R_{\text{THb-pseudo}}$ 通过对从Ch2和Ch4中的每个测定的初始THb浓度求平均或通过来自Ch2和Ch4的次级输出信号求平均并测定浓度来测定。因此,与可从测量装置的任一通道获得的THb浓度相比,平均而言测定了更好的THb浓度。这个过程比得上测定样本的初始分析物浓度,但是在这种情况下用于THb外来刺激。这种关系将储存在测量装置的存储介质中以在分析期间用来测定针对外来刺激THb的锚参数。

[0198] $\text{THb}_{\text{pseudo}}$ 浓度通过对初始外来刺激(THb)样本浓度求平均来测定。例如,这种方法在之前结合610和710的分析物的上下文中进行了讨论。这里,不是分析物响应主输出信号,而是外来刺激次级输出信号用来测定平均的外来刺激伪参考浓度。

[0199] 在本实施例中所使用的针对外来刺激THb的转换关系使用非线性、多项式回归测定。线性或非线性(例如多项式)回归技术可以用来测定针对外来刺激的转换关系,通常优选二次多项式。线性或非线性回归技术包括在MINITAB®版本14或版本16统计软件包(MINITAB, INC., State College, PA)、Microsoft Excel或提供回归技术的另一种统计分析软件包中可得到的那些回归技术。优选地,多项式回归用来测定外来刺激转换关系。例如,在MS Excel版本2010中,可以选择可通过趋势线布局图表工具访问的线性趋势线选项来进行线性回归,同时可以选择多项式趋势线选项来进行非线性多项式回归。其他回归技术可以用来测定外来刺激转换关系。外来刺激转换关系优选作为校准信息的一部分储存在测量装置中。

[0200] 当使用线性回归时,外来刺激转换关系会是 $Y = mX + b$ 的形式,其中m是回归线的斜率并且b是回归线的截距。当使用非线性回归时,如之前所示,外来刺激转换关系会是 $Y = b_2 * X^2 + b_1 * X + b_0$ 等的形式,其中 b_2 、 b_1 和 b_0 是多项式的系数。在线性或多项式回归方程中,Y是计算的外来刺激响应输出信号,X是外来刺激伪参考浓度。当将X的值(外来刺激伪参考浓度

值)输入到关系(线性或多项式方程)中的任一个中时,输出值Y(计算的外来刺激响应输出信号)从外来刺激转换关系生成并且可以用来测定针对外来刺激的锚参数。

[0201] 多变量回归用来测定包含由针对分析物(Ch1和Ch3)和THb(Ch2和Ch4)的基于信号的锚参数(和相关联的交叉项)、SSP参数和A1c%生物传感器系统的其他参数提供的系统误差补偿的补偿关系,如下所示:

[0202] 针对Ch1和Ch2: $DAr1 = -.4057 + .5475 * C2MV + 1.6776 * D-C2' - .005466 * Mt1 + 1.9914 * D1-3a' + .6398 * D1-2' - 13.096 * D1-4' + 17.282 * D2-4' + 287.27 * D2-5' + 46.85 * D2-20' + 3.6985 * DR1C2MV + .18887 * 1-2/1a' + 46.85 * 1-5/1a' + 915.1 * 1-5/1aDR1'$

[0203] $+ .52306 * 1-5/3aA1' - 2.8339 * 1-2MR1' - .0702 * 1-2/1MR1'$ 。

[0204] 针对Ch3和Ch4: $DAr3 = 0.6284 - 2.754 * MR3 - 1517.6 * D3-5' + 18.475 * D4-4' + 170.24 * D4-5' + 60.17 * D4-20' - 1.4066 * DR3D3-1' - .00736 * 3-2/1' - 1851.9 * 3-5/1aDR3' + 178.27 * 3-5/2DR3' - 4.821 * 3-4A3' + 35.096 * 3-5A3' + .19912 * 3-5/3aA3' + 116.13 * 3-4MR3' + 5527 * 3-5MR3' + .54084 * 3-2/1aMR3'$ 。

[0205] 这些补偿关系示出了包含作为针对THb的基于信号的锚参数($R_{THb-pseudo}$)的D-C2项和作为从Ch3测定的初始A1c浓度的A3项。如下表5B所示,包含针对A1c和THb的基于信号的锚参数提供了相对于单独的SSP和其他参数的描述误差的针对Ch1/Ch2(A1)和Ch4/Ch4(A3)的补偿关系的大幅提高。

	R-Sq(adj) A1	R-Sq(adj) A3
[0206] SSP 和其他参数	38.7%	37.6
分析物和 THb 锚参数, SSP 和其他参数	52.1 %	50.6%

[0207] 表5B:测定的样本分析物浓度中的误差

[0208] 实施例4:包含基于浓度的锚参数和其他参数的补偿关系

[0209] 在本实施例中,使用实施例2中所用的相同的分析数据和锚参数。然而,多变量回归也包含SSP和其他参数。通过对针对各通道的初始分析物浓度求平均来测定伪参考。

[0210] 在本实施例中,针对各通道的系统误差通常可以通过将系统误差($dA/A1cRef$ 或 $dA3/A1cRef$)写作如下所示的与SSP和其他参数组合的浓度锚参数的函数来表示: $DAr1 = dA1/A1cRef = f(DA1 = \text{针对Ch1的锚参数}(dA1/A1cAvg)、SSP参数和其他误差参数); DAr3 = dA3/A1cRef = f(DA3 = \text{针对Ch3的锚参数}(dA3/A1cAvg)、SSP参数和其他误差参数)$ 。在实验室中针对具有如利用Tosoh G7标准仪器测定的已知参考样本分析物浓度的多个样本测定这些表达式。

[0211] 提供基于与SSP和其他参数组合的基于浓度的锚参数的补偿关系的这种方法的例子如下所示。表6A和表6B示出了从没有锚参数的针对Ch1和Ch3的SSP和其他参数获得的多变量回归结果。表6C和表6D示出了通过包含锚参数及其交叉项与针对Ch1和Ch3的SSP和其他参数获得的多变量回归结果。在回归输出的“常数”行上的值不是加权系数,而是多变量回归方程的常数。

[0212]

Ch1 回归分析: Dar1 相对于 C2MV, MR1, ...	
没有锚参数, 仅有 SSP 和其他参数	
727 个分析	

[0213]

预测元	系数	SE 系数	T	P	
常数	-0.34934	0.04948	-7.06	0.000	
MR1	1.4372	0.2200	6.53	000	
D1-2	-0.08388	0.04900	-1.71	087	
1-5/3aMtl	-0.16535	0.06142	-2.69	007	
1-2A1	-0.012355	0.005023	-2.46	014	
1-4/3aA1	-0.08515	0.01186	-7.18	000	
1-5/3aA1	0.52081	0.08224	6.33	000	
S=0.0504417		R-Sq=23.8%			
R-Sq(adj)=23.2%					

[0214] 表6A: 来自SSP和其他参数的Ch1多变量回归结果。

[0215]

Ch3 回归分析: DAr3 相对于 C4MV, D3-2a, ...					
没有锚参数, SSP 和其他参数					
727 个分析					
预测元	系数	SE 系数	T	P	
常数	-0.3799	0.1284	-2.96	0.003	
C4MV	0.4449	0.1694	2.63	0.009	
D3-2a	0.6946	0.1738	4.00	0.000	
D3-3	-2.986	1.004	-2.97	0.003	
D3-5	295.91	57.83	5.12	0.000	
D3-3/1	0.05198	0.01432	3.63	0.000	
D3-3/2a	0.0005234	0.0002668	1.96	0.050	
D3-4/2	-1.1959	0.6245	-1.91	0.056	
D3-4/3	-5.344	1.189	-4.49	0.000	
MR3*D3-2/1a	0.8573	0.1320	6.49	0.000	
MR3*D3-4/3	22.757	5.512	4.13	0.000	
MR3*D3-5/3	-18.915	7.914	-2.39	0.017	
Mt3*D3-2/1a	-0.003637	0.001012	-3.59	0.000	
Mt3*D3-4/2a	-0.0017349	0.0008277	-2.10	0.036	
S=0.0532793		R-Sq=20.4%			
R-Sq(adj)=18.9%					

[0216] 表6B: 来自SSP和其他参数的Ch3多变量回归结果。

[0217]

Ch1 回归分析: DA ₁ 相对于 C2MV, D1-5, ...					
锚参数 DA ₁ 和相关联的交叉项与 SSP 和其他参数					
预测元	系数	SE 系数	T	P	
常数	-0.3422	-0.3422	-0.3422	-0.3422	
C2MV	0.3060	0.1398	2.19	0.029	
D1-5	159.82	21.50	7.43	0.000	
DA ₁ *C2MV	1.7524	0.8266	2.12	0.034	
DA ₁ *D1-3a	70.04	18.04	3.88	0.000	
DA ₁ *D1-3	-53.73	14.30	-3.76	0.000	
D1-2/1	0.020109	0.004088	-4.92	0.000	

[0218]

DA ₁ *D1-4/1a	255.82	46.75	5.47	0.000	
DA ₁ *D1-4/3	15.856	3.538	4.48	0.000	
DA ₁ *D1-5/3	-156.14	31.87	-4.90	0.000	
DA ₁ *D1-5/3a	98.25	25.06	3.92	0.000	
MR ₁ *D1-2/1a	0.54276	0.07503	7.23	0.000	
Mt ₁ *D1-4/3a	0.017550	0.006175	-2.84	0.005	
S=0.0438916 R-Sq=42.8% R-Sq(adj)=41.8%					

[0219] 表6C: 来自锚、SSP和其他参数的Ch1多变量回归。

[0220]

Ch3 回归分析: DA ₃ 相对于 DA ₃ , MR ₃ , ...					
锚参数 DA ₃ 及其相关联的交叉项与 SSP 和其他参数					
预测元	系数	SE 系数	T	P	
常数	-0.28165	0.04108	-6.86	0.000	
DA ₃	5.151	2.469	2.09	0.037	
MR ₃	0.9509	0.1917	4.96	0.000	
D3-2	-0.08559	0.01792	-4.78	0.000	
D3-5	135.87	21.10	6.44	0.000	
DA ₃ *C4MV	-5.699	3.401	-1.68	0.094	
D3-4/1a	4.513	1.453	3.11	0.002	
D3-4/2a	0.11812	0.05092	2.32	0.021	
D3-4/2	-1.4066	0.6425	-2.19	0.02	
DA ₃ *D3-4/1	-9.629	5.368	-1.79	0.073	
MR ₃ *D3-4/2a	-0.5884	0.2514	-2.34	0.020	
Mt ₃ *D3-3/1a	0.0020053	0.0009756	-2.06	0.040	
Mt ₃ *D3-3/2	0.009898	0.004138	2.39	0.017	
S=0.0436156 R-Sq=46.6% R-Sq(adj)=45.7 %					

[0221] 表6D: 来自锚、SSP和其他参数的Ch3多变量回归。

[0222] 如从实施例看出的, 当系统误差由补偿关系中的锚参数及其交叉项描述时, 观察到了A1c%分析生物传感器系统的测量性能的实质改进。对于Ch1 (DA₁), SSP和其他参数提供了23.8%的R²(adj), 而当添加了锚参数和交叉项时提供了41.8%的R²(adj)。这可以看成包含锚参数及其相关联的交叉项的补偿关系描述来自Ch1分析的误差并因而将其去除的能力的大约75% (41.8-23.8/23.8*100) 的提高。对于Ch3来说, 改进更大。因此, 将显著提高包含利用锚参数和相关联的交叉项说明系统误差的补偿关系的生物传感器系统的测量性能。

[0223] 血液的葡萄糖分析

[0224] 与之前描述的具有两个通道因而对同一测试样本进行两个独立分析的A1c%分析生物传感器系统中不同,在所描述的葡萄糖分析系统中,使用单个工作电极和对电极进行单个分析。虽然可以使用进行两个独立分析的葡萄糖生物传感器系统,但是本实施例示出了包含补偿系统误差的锚参数的补偿关系的生物传感器系统的多样适用性。

[0225] 在本实施例中,系统误差通过从(从由测量装置从样本测量的输出信号和常规参考相关性)测定的样本的分析物浓度减去样本的参考分析物浓度然后除以参考分析物浓度来测定。这通常可以表示为 $dG/G_{Ref} = (G_{calc} - G_{Ref}) / G_{Ref}$ 。葡萄糖是分析物并且样本是血液。在实验室中针对具有如利用YSI标准仪器测定的已知参考样本分析物浓度的多个样本进行这种分析。

[0226] 伪参考浓度通过利用从标准化校准信息(因而从标准化输出信号和标准化参考相关性)测定的分析物样本浓度或者通过补偿温度和血细胞比容效果的主补偿来测定。由于温度和血细胞比容效果是葡萄糖分析中最重要的外来刺激,所以它们对测定的分析物浓度的影响基本上通过标准化校准信息(说明温度并且可以说明Hct)或通过主补偿减小。与如果初始分析物浓度从测量的输出信号和常规参考相关性测定相比,以这种方式测定伪参考浓度平均而言将更准确地描述参考样本分析物浓度。

[0227] 锚参数通过从初始分析物浓度(测量的主输出信号/常规参考相关性)减去伪参考浓度并除以伪参考浓度来测定。这通常可以表示为 $dG/G_{pseudo} = (G_{calc} - G_{pseudo}) / G_{pseudo}$ 。

[0228] 与之前描述的A1c%分析生物传感器系统不同,由于葡萄糖生物传感器系统仅进行血液样本的一个分析,所以如果锚参数单独用于残余补偿,那么相对于测定的伪参考分析物浓度将观察到很少或几乎没有改进。因此,在本实施例中,锚参数与其他参数组合用来使用多变量回归测定补偿关系。

[0229] 图4A绘制了系统误差相对于测定的锚参数的图并且示出了良好的相关性,事实上,提供了测试的样本的93.6%的 R^2 相关性。因此,建立了锚参数描述系统误差的能力。图4B绘制了系统误差相对于包含锚参数和其他误差参数的测定的补偿关系的图,其示出了补偿关系描述系统误差的改进的能力,提供了96.5%的 R^2 相关性。同时,回归的标准差从0.0456减小到0.0339,显示了改进。因此,建立了包含锚参数补偿关系在分析期间补偿系统误差因而提高生物传感器系统的测量性能的能力。

[0230] 多变量回归用来测定包含由针对葡萄糖生物传感器系统的单个“通道”的锚参数(和相关联的交叉项)提供的系统误差补偿的补偿关系,如下所示:

[0231]
$$RE = 2.01433 - .0147937 * T - 1.71565 * R65 - .0046627 * R32G + .0057921 * R53G + .0068783 * TR32 - 7.571e-5 * HR32 + 1.76e-6 * H32G - 2.25e-6 * H53G + 3.2314 * DGp + .05267 * DGT - 3.6103e-4 * DGH + .34475 * DGR32 - 2.2785 * DGR65 - .028903 * DGR32T - .0038475 * DG32G + .016891 * DG54G + .0128893 * DG53G - .026573 * DG64G。$$

[0232] 其中T=温度;R32=R3/2,如图A-3中所示的脉冲3和脉冲2的终止电流($i_{3,4}/i_{2,2}$)的比值;R43=R4/3,脉冲4和脉冲3的终止电流($i_{4,4}/i_{3,4}$)的比值;R54=R5/4,脉冲5和脉冲4的终止电流($i_{5,4}/i_{4,4}$)的比值;R53=R5/3,脉冲5和脉冲3的终止电流($i_{5,4}/i_{3,4}$)的比值;R65=R6/5,脉冲6和脉冲5的终止电流($i_{6,4}/i_{5,4}$)的比值;R64=R6/4,脉冲6和脉冲4的终止电流($i_{6,4}/i_{4,4}$)的比值;H32G= $i_{7,4}$ (Hct电极电流)*R32* $G_{initial}$;H53G= $i_{7,4} * R53 * G_{calc}$;DGp=锚参数(dG/G_{pseudo});DGT=DGp*T;DGH=DGp* $i_{7,4}$;以及DGR32=DGp*R32。

[0233] 如通过利用多变量选项的线性组合的多变量回归的MINITAB版本16软件进行的来自多变量回归的回归输出如下表7所示。多变量方程的常数测定为2.01433。

[0234]

预测元	加权系数	SE系数	t	p
T	-0.0147937	0.0009313	-15.89	0.000
R65	-1.71565	0.04586	-37.41	0.000
R32G	-0.0046627	0.0003215	-14.50	0.000
R53G	0.0057921	0.0003846	15.06	0.000
TR32	0.0068783	0.0003240	21.23	0.000
HR32	-0.00007571	0.00000367	-20.61	0.000
H32G	0.00000176	0.00000017	10.57	0.000
H53G	-0.00000225	0.00000020	-11.26	0.000

[0235]

DGp	3.2314	0.1286	25.13	0.000
DGT	0.052670	0.002213	23.80	0.000
DGH	-0.00036103	0.00001367	-26.41	0.000
DGR32	0.34475	0.02110	16.34	0.000
DGR65	-2.2785	0.1036	-21.98	0.000
DGR32T	-0.028903	0.001224	-23.61	0.000
DG32G	-0.0038475	0.0002197	-17.51	0.000
DG54G	0.0168910	0.0009121	18.52	0.000
DG53G	0.0128893	0.0006038	21.35	0.000
DG64G	-0.026573	0.001217	-21.83	0.000
S=0.0339305				
R-Sq=96.5%				
R-Sq (adj) =96.5%				

[0236] 表7:包含锚参数的多变量回归输出

[0237] 图4C对从测量的输出信号/常规参考相关性测定的初始分析物浓度的系统误差在任意补偿之前、在利用补偿温度和血细胞比容效果但是缺乏描述系统误差的锚参数的主补偿函数进行补偿之后以及在通过包括锚参数和关联的交叉项的以上测定的补偿关系进行补偿之后进行了比较。由包含锚参数的补偿关系提供的测量性能提高在针对各分析的SD值中最为明显。利用包含锚参数的补偿关系进行的不同的分析之间的SD ($SD=0.0398$) 大约比单独主补偿的SD ($SD=0.0648$) 低38% ($(0.0648-0.0398)/0.0648*100$) 并且大约比测量的/常规参考相关性测定的分析物浓度的SD (0.18) 低78% ($(0.18-0.0398)/0.18*100$)。因此,通过包含描述针对生物传感器误差的系统误差的锚参数的补偿关系提供了准确度和测量性能的实质改进。

[0238] 图5绘出了测定生物流体的样本中分析物浓度的生物传感器系统500的示意图。生物传感器系统500包括测量装置502和测试传感器504。测量装置502可以以分析仪器来实现,包括台式装置和便携式或手持式装置等。优选地,测量装置502以手持式装置实现。测量

装置502和测试传感器504可以适于实现电化学传感器系统、光学传感器系统及其组合等。

[0239] 生物传感器系统500利用储存在测量装置502中的常规校准信息或按照之前描述的标准化技术开发的校准信息和锚参数补偿信息测定样本的分析物浓度。来自校准方法100和102中的一种或两种的校准信息可以储存在测量装置502中。分析方法400可以储存在测量装置中以由生物传感器系统500实现。

[0240] 当补偿由生物传感器系统500实现时,锚参数补偿信息可以提高生物传感器系统500在测定样本的分析物浓度时的测量性能。生物传感器系统500可以被用来测定分析物浓度,包括葡萄糖、A1c、尿酸、乳酸酯、胆固醇和胆红素等的浓度。虽然示出了特定的构造,但是生物传感器系统500可以具有其他构造,包括具有额外的部件的那些构造。

[0241] 测试传感器504具有形成储器508和具有开口512的通道510的基部506。储器508和通道510可以由带有通风口的盖子覆盖。储器508限定部分封闭的容积。储器508可以包含诸如吸水膨胀聚合物或多孔聚合物基质等有助于保存液体样本的组合物。试剂可以沉积在储器508和/或通道510中。试剂可以包括一种或多种酶、粘合剂、介体及类似的物质。试剂可以包括用于光学系统的化学指示剂。测试传感器504具有邻近储器508的样本接口514。测试传感器504可以具有其他构造。

[0242] 在光学传感器系统中,样本接口514具有用于观察样本的光门或窗口。光门可以由基本上透明的材料覆盖。样本接口514可以在储器508的相反侧具有光门。

[0243] 在电化学系统中,样本接口514具有与从其可以测量分析输出信号的工作电极532和对电极534连接的导体。样本接口514还可以包括与一个或多个附加电极536连接的导体,从该附加电极可以测量次级输出信号。电极可以基本上位于同一平面上或位于多于一个的平面上。电极可以设置在形成储器508的基部506的表面上。电极可以延伸或突出到储器508中。介电层可以部分覆盖导体和/或电极。样本接口514可以具有其他电极和导体。

[0244] 测量装置502包括与传感器接口518连接的电路516和任选的显示器520。电路516包括与信号发生器524、任选的温度传感器526和存储介质528连接的处理器522。

[0245] 信号发生器524能够响应于处理器522向传感器接口518提供电输入信号。在光学系统中,电输入信号可以用来操作或控制传感器接口518中的检测器和光源。在电化学系统中,电输入信号可以由传感器接口518传递到样本接口514以向生物流体的样本施加电输入信号。电输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、可变的或其组合,例如当施加具有DC信号偏移的AC信号时。电输入信号可以连续或作为多个激励、序列或周期施加。信号发生器524也是可以作为生成器-记录器而能够记录来自传感器接口的输出信号。

[0246] 任选的温度传感器526能够测定测量装置502的环境温度。样本的温度可以从测量装置502的环境温度估计、从输出信号计算或假定为与测量装置502的环境温度相同或相似。温度可以使用热敏电阻、温度计或其他温度感测装置测量。其他技术可以用来测定样本温度。

[0247] 存储介质528可以是磁、光学或半导体存储器以及其他存储装置等。存储介质528可以是固定存储装置以及诸如存储卡等远程访问的可移动存储装置等。

[0248] 处理器522能够利用储存在存储介质528中的计算机可读软件代码和校准信息与锚参数补偿信息实施分析物分析方法。处理器522可以响应于测试传感器504在传感器接口518上的有无以及响应于使用者输入向测试传感器504施加样本等启动分析物分析。处理器

522能够指导信号发生器524向传感器接口518提供电输入信号。处理器522能够接收来自温度传感器526的样本温度。处理器522能够接收来自传感器接口518的输出信号。

[0249] 在电化学系统中,分析物响应主输出信号响应于样本中分析物的反应从工作电极532和对电极534生成。次级输出信号也可以从附加电极536生成。在光学系统中,传感器接口518的检测器接收主输出信号和任意次级输出信号。输出信号可以利用光学系统和电化学系统等生成。处理器522能够利用储存在存储介质528中的校准信息和锚参数补偿信息从输出信号测定分析物浓度。分析物分析的结果可以输出到显示器520、远程接收器(未示出)和/或可以储存在存储介质528中。

[0250] 使参考样本分析物浓度和来自测量装置502的输出信号相联系的校准信息以及锚参数补偿信息可以以图形、数学及其组合等表示。校准信息和锚参数补偿信息优选表示为相关方程式,其可以由储存在存储介质528中的程序号(PNA)表或其他查询表等表示。

[0251] 关于实施包括校准和锚参数补偿的分析物分析的指令也可以由储存在存储介质528中的计算机可读软件代码提供。该代码可以是目标代码或描述或控制所述的功能性的任意其他代码。来自分析物分析的数据可以经受一种或多种数据处理,包括处理器522中衰减率、K常数、比率、函数等的测定。

[0252] 在电化学系统中,传感器接口518具有与测试传感器504的样本接口514中的导体连接或电连通的触头。传感器接口518能够通过触头将来自信号发生器524的电输入信号传递到样本接口514中的连接器。传感器接口518也能够通过触头将来自样本的输出信号传递到处理器522和/或信号发生器524。

[0253] 在光吸收和光产生光学系统中,传感器接口518包括聚集并测量光的检测器。检测器通过样本接口514中的光门接收来自测试传感器504的光。在光吸收光学系统中,传感器接口518也包括诸如激光和发光二极管等光源。入射光束可以具有选定为由反应产物吸收的波长。传感器接口518引导来自光源的入射光束通过样本接口514中的光门。检测器可以与光门成诸如45°等的角度定位以接收从样本反射回来的光。检测器可以邻近在样本的与光源相对的另一侧的光门定位以接收透过样本的光。检测器可以位于其他位置以接收反射的和/或透光的光。

[0254] 任选的显示器520可以是模拟的或数字的。显示器520可以包括LCD、LED、OLED、真空荧光显示器(VFD)或适于显示数字读数的其他显示器。可以利用其他显示技术。显示器520与处理器522电连通。显示器520可以与测量装置502分离开,例如当与处理器522无线通信时。可选择地,显示器520可以从测量装置502去除,例如当测量装置502与远程计算设备及药计量泵等电连通时。

[0255] 在使用中,通过将用于分析的液体样本引入开口512中来将该液体转移到储器508中。液体样本流经通道510,在排出先前容纳的空氣的同时填充储器508。液体样本与沉积在通道510和/或储器508中的试剂进行化学反应。

[0256] 测试传感器504相对于测量装置502设置,使得样本接口514与传感器接口518电和/或光学连通。电连通包括在传感器接口518中的触头和样本接口514中的导体之间传递输入和/或输出信号。光学连通包括在样本接口514中的光门和传感器接口518中的检测器之间传输光。光学连通也包括在样本接口514中的光门传感器接口518中的光源之间传输光。

[0257] 处理器522能够指导信号发生器524向测量装置502的传感器接口518提供输入信号。在光学系统中,传感器接口518能够响应于输入信号操作检测器和光源。在电化学系统中,传感器接口518能够通过样本接口514向样本提供输入信号。测试传感器504能够响应于输入信号生成一个或多个输出信号。如之前所讨论的,处理器522能够接收响应于样本中分析物的氧化还原反应生成的输出信号。

[0258] 处理器522能够利用储存在存储介质528中的分析方法和校准信息变换输出信号以测定样本的初始分析物浓度。处理器522然后可以报告这个初始分析物浓度。处理器522能够实施锚参数补偿以测定样本的最终分析物浓度。多于一种的补偿和/或其他功能也可以由处理器522实现。

[0259] 为了提供对本申请说明书和权利要求书清楚以及更一致的理解,提供了以下定义。

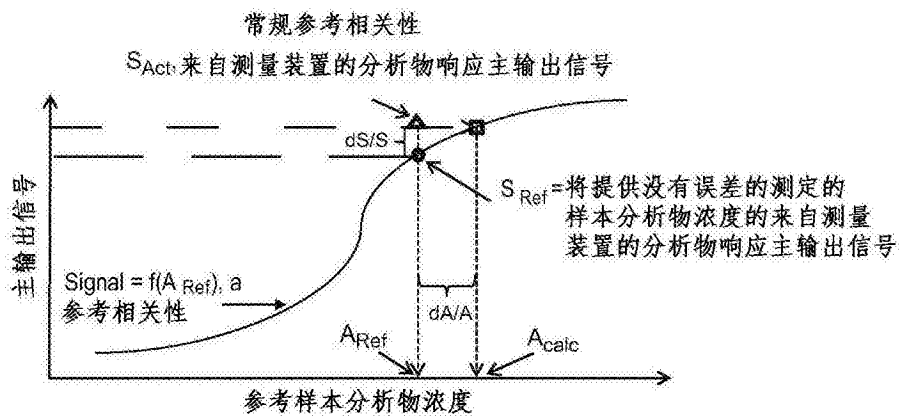
[0260] “平均值”或“平均”或“求平均”包括两个以上变量的组合以形成平均变量。变量可以是数字值、代数式或科学表述等。例如,求平均可以通过使变量相加并且使和除以变量数来进行;例如在方程式 $AVG = (a+b+c) / 3$ 中,其中 AVG 是平均变量并且 a 、 b 和 c 是变量。在另一个例子中,求平均包括通过平均化系数来修改各变量然后将修改的变量相加来形成加权平均值;例如在方程式 $W_{AVG} = 0.2*a + 0.4*b + 0.4*c$ 中,其中 W_{AVG} 是加权平均值,0.2、0.4和0.4是平均化系数, a 、 b 和 c 是变量。平均化系数是0和1之间的数;并且如果相加,将提供1或基本上为1的和。可以使用其他求平均的方法。

[0261] “加权系数”分配各项对于关系的贡献。加权系数是0和1之间的数,但是不包括0和1,并且如果相加,将提供1或基本上为1的和。加权系数不可以为1,因为其不分配项对于关系的贡献,并且加权系数不可以为0,因为其导致将该项从关系中排除。因此,加权系数允许各项具有对于关系不同的分配。项加权系数中的两个或多个可以相同或类似地分配它们各自的项对于函数的贡献。然而,至少两个加权系数不同或不同地分配它们各自的项对于关系的贡献。按这种方式,项加权系数可以选择为允许一项相对于整个函数对另一项的效果,因而降低或消除当使用复指数函数时来自各项的相互作用的误差。项加权系数不是可以通过代数处理施加到所有项上的单一值或常数。各项加权系数可以通过诸如从多个分析物浓度、不同的血细胞比容水平、不同的总血红蛋白水平和不同的温度等的组合收集的数据的统计处理等数学方法来测定。各项的加权系数可以通过包括不同的统计处理方法的其他数学方法来测定。优选地,包括一个或多个排除测试的多变量回归技术用来测定各项的加权系数。

[0262] “复指数函数”是具有由加权系数修正的项的指数函数。复指数函数优选不是数学意义上的“复杂”,因而不要求或暗示使用虚数(使得平方根为负1的数)。然而,复指数函数可以包括一个或多个虚数,但是并不限于或受限于具有任何虚数。

[0263] “可测量物质”表示生物传感器系统被设计成测定样本中它的有无和/或浓度的物质,并且可以是目标分析物或者样本中它的浓度响应于目标分析物的浓度的介体。

[0264] 虽然已经描述了本发明的各种实施方案,但本领域技术人员显然可以在本发明的范围做出其他实施方案和实施方式。



图A

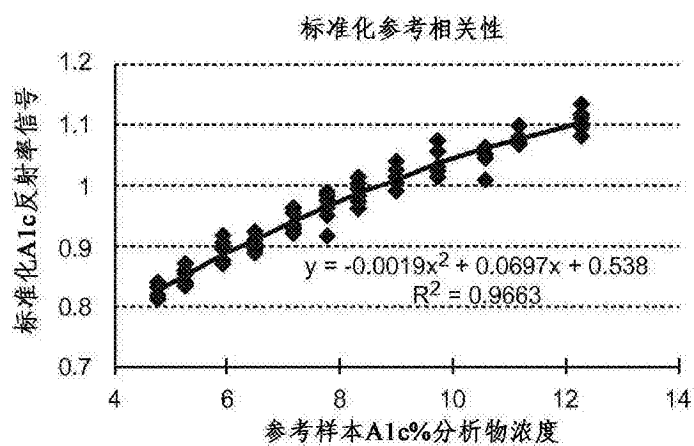
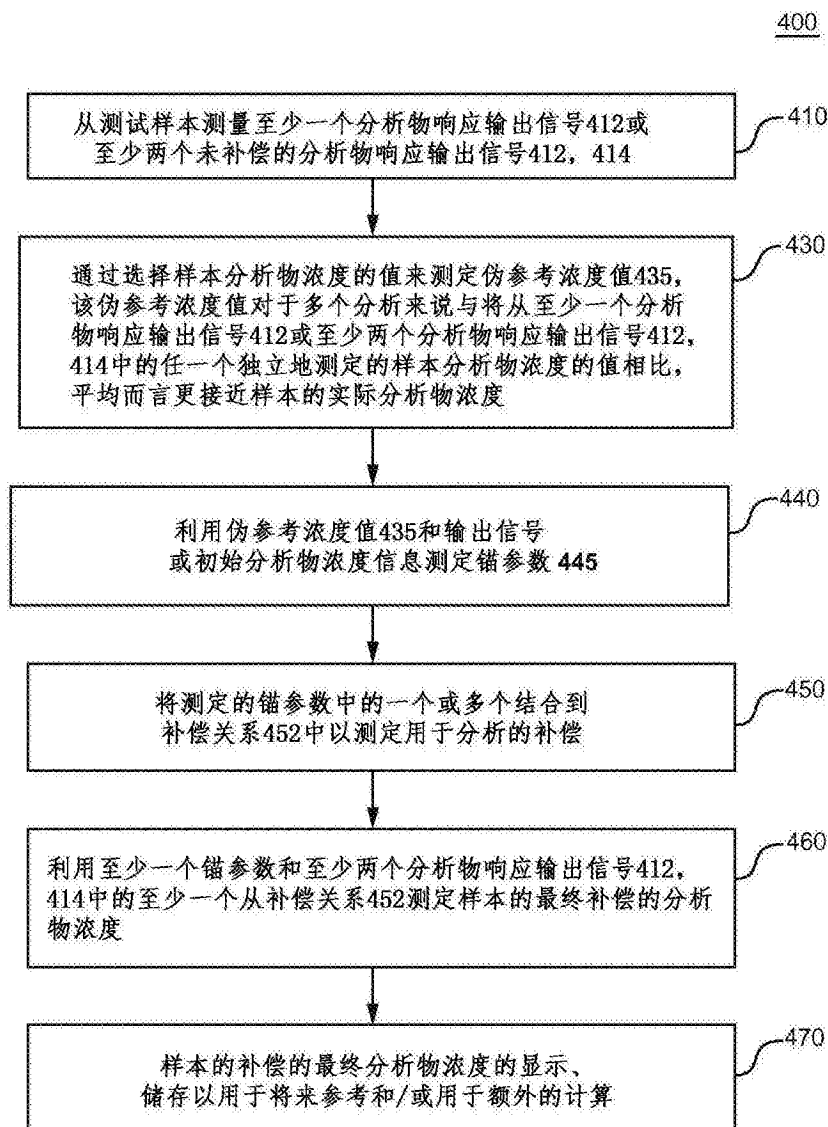
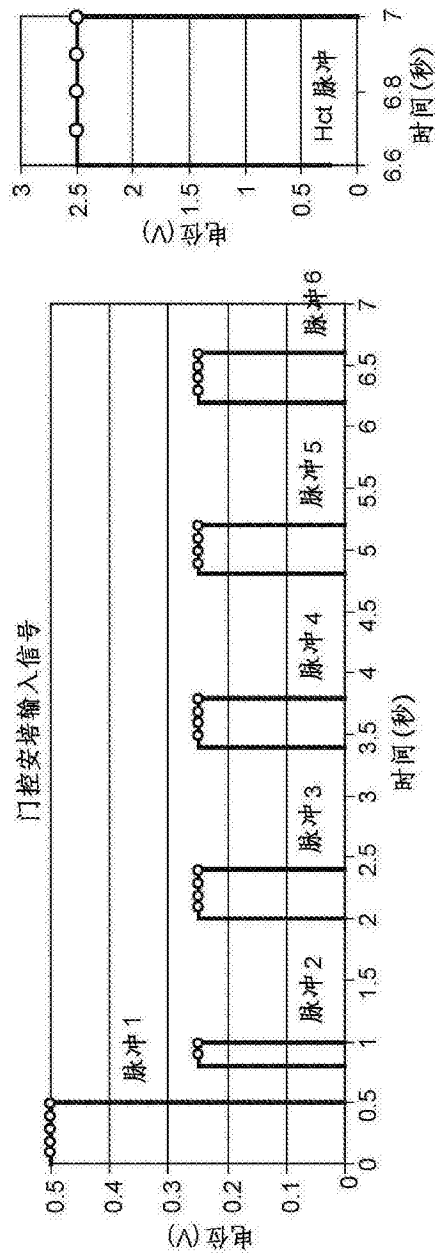


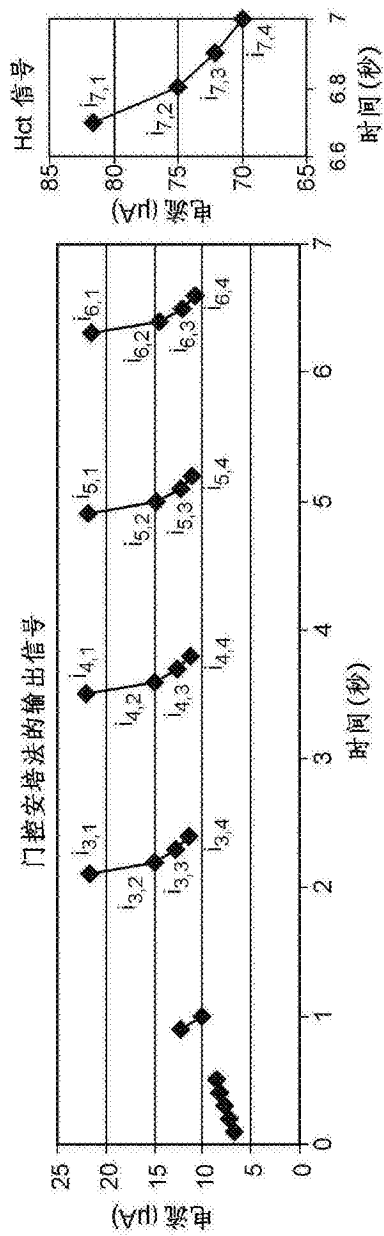
图1A



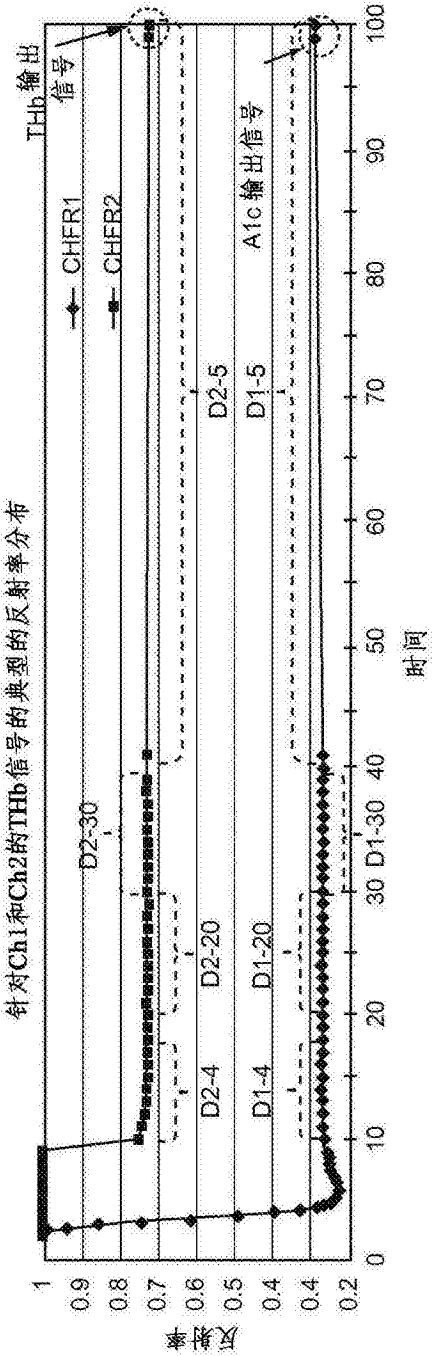
图A-1



图A-2

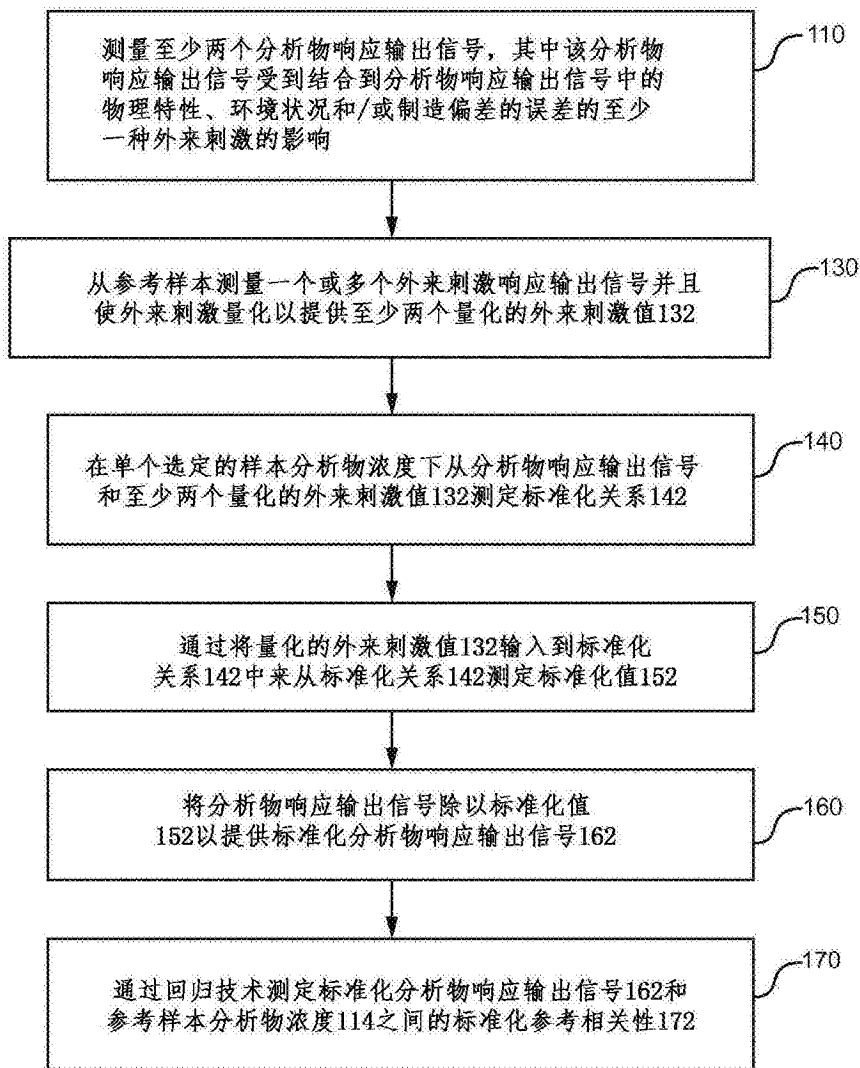


图A-3

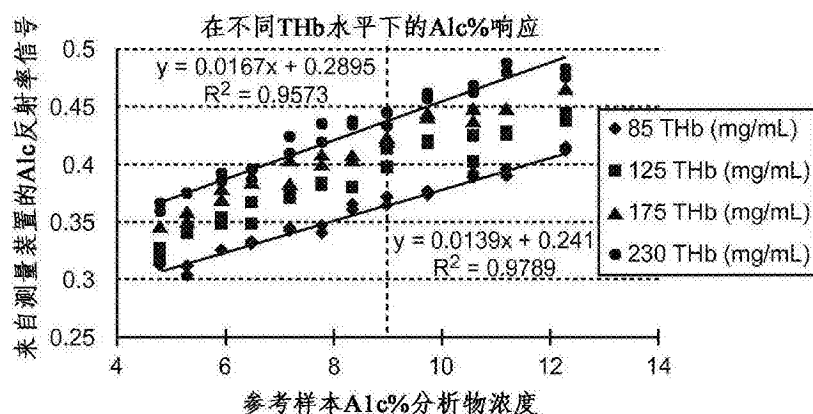


图A-4

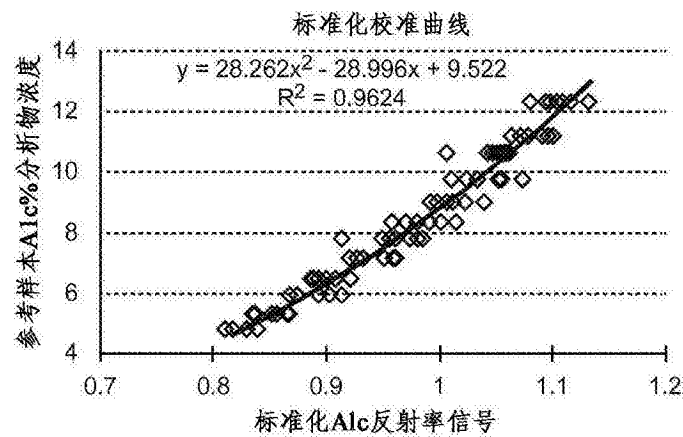
100



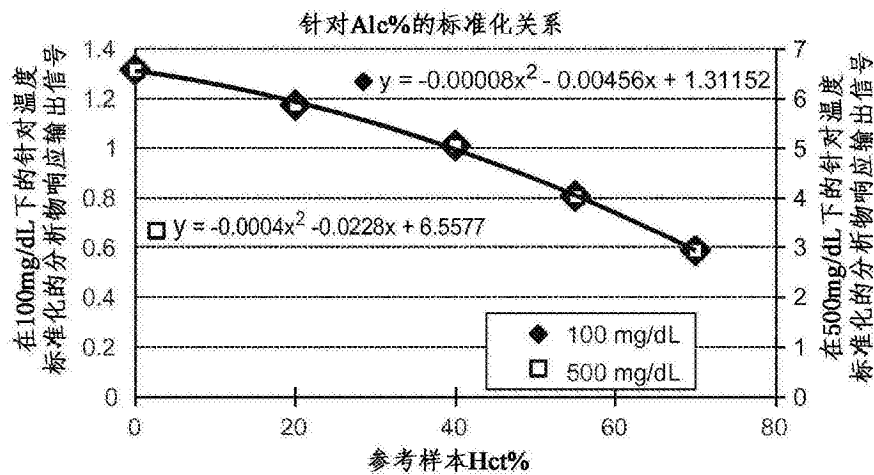
图B



图B1

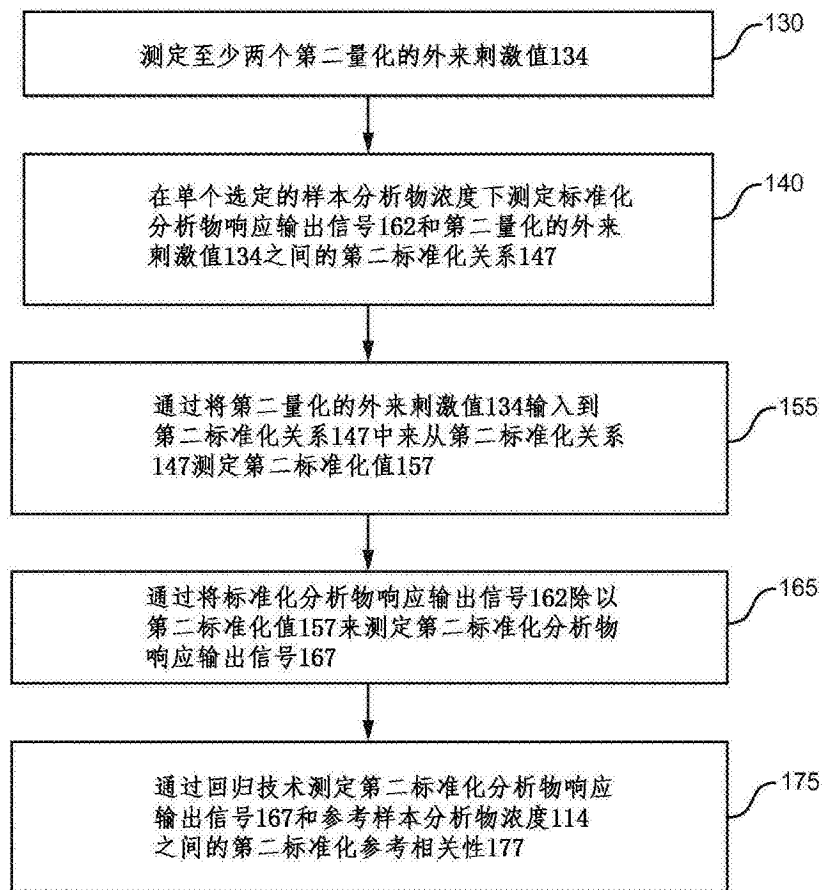


图B2

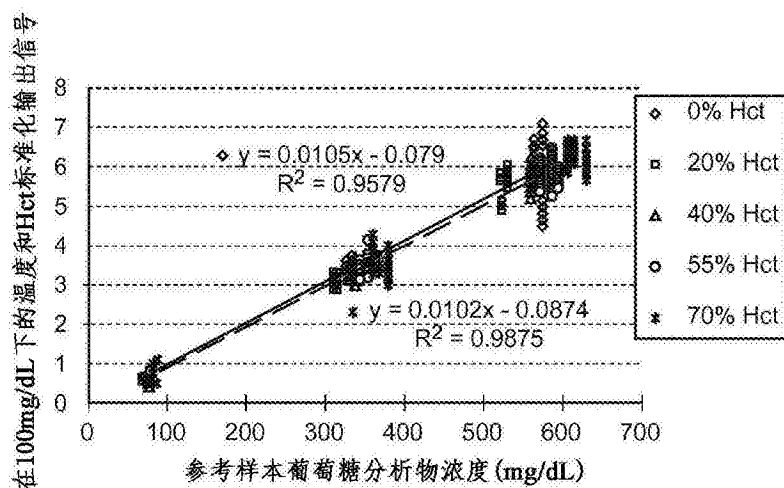


图B3

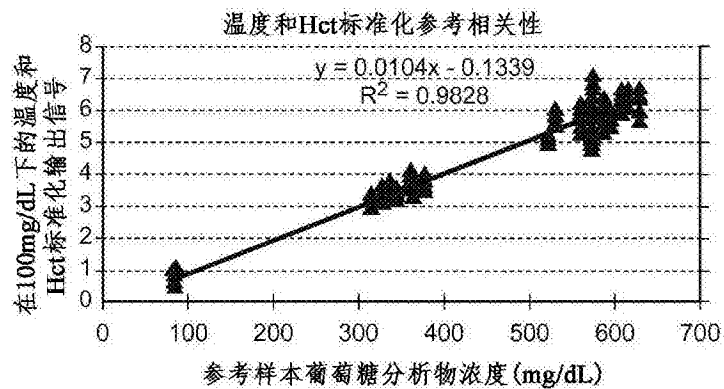
102



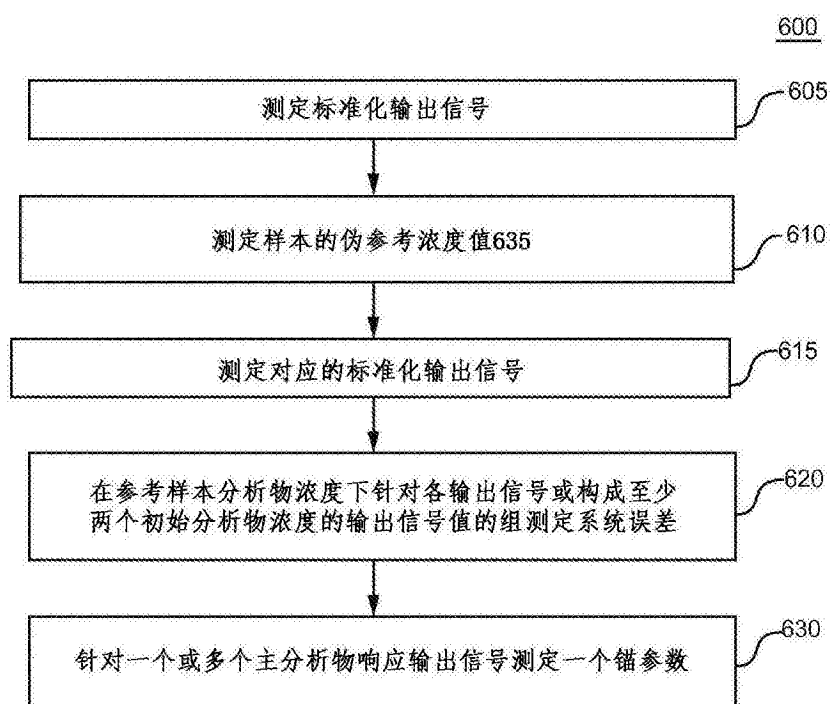
图C



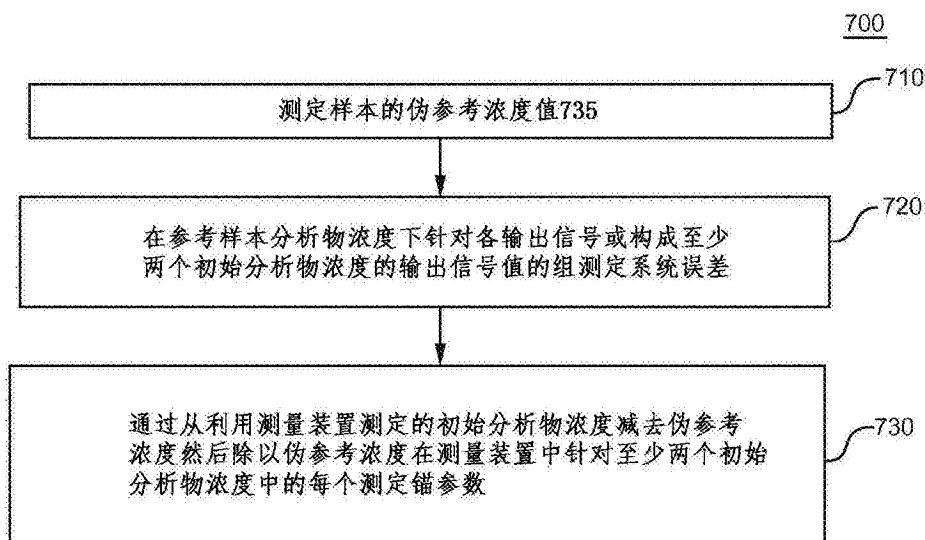
图C1



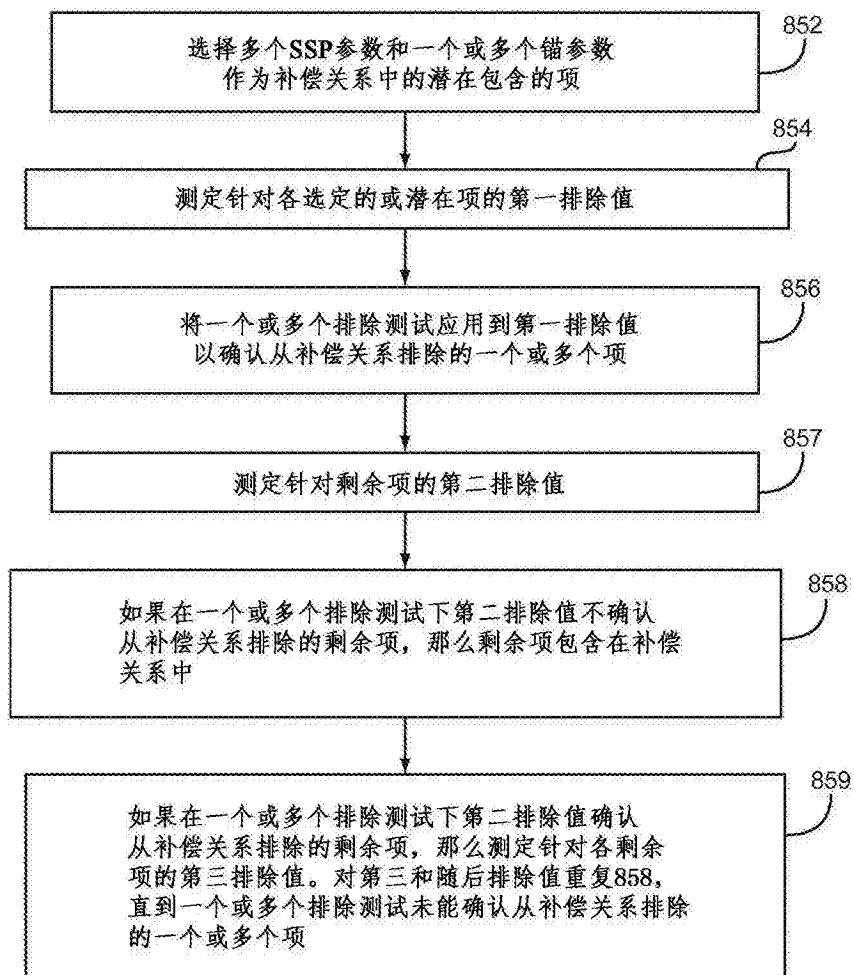
图C2



图D



图E



图F

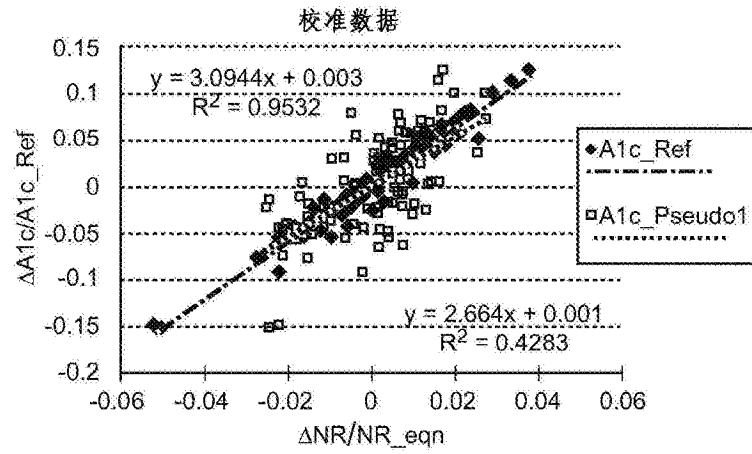


图2A

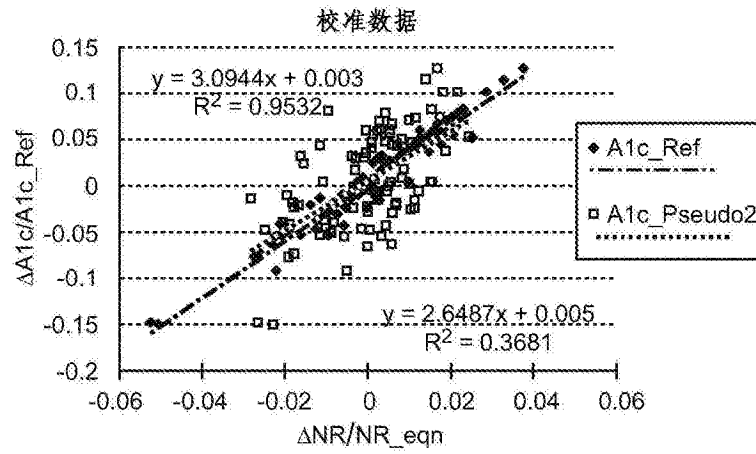


图2B

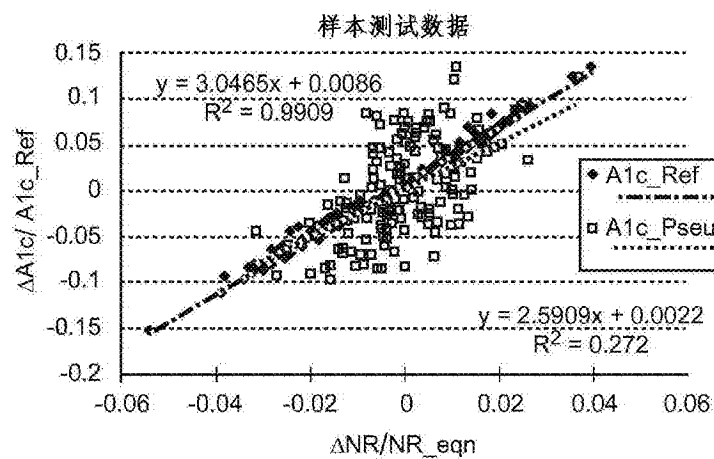


图2C

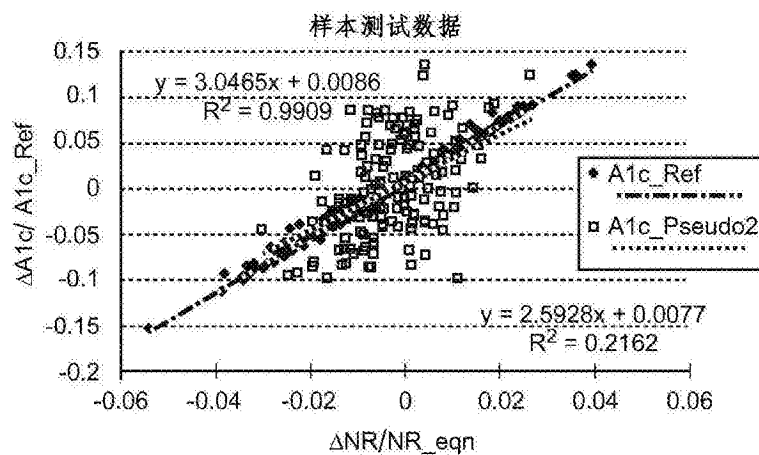


图2D

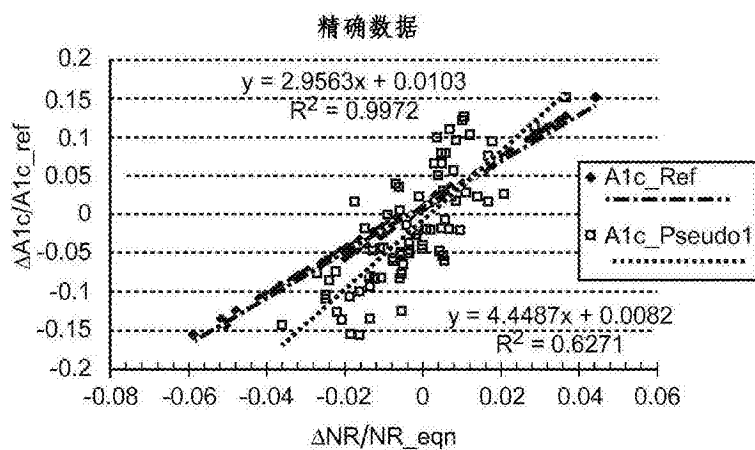


图2E

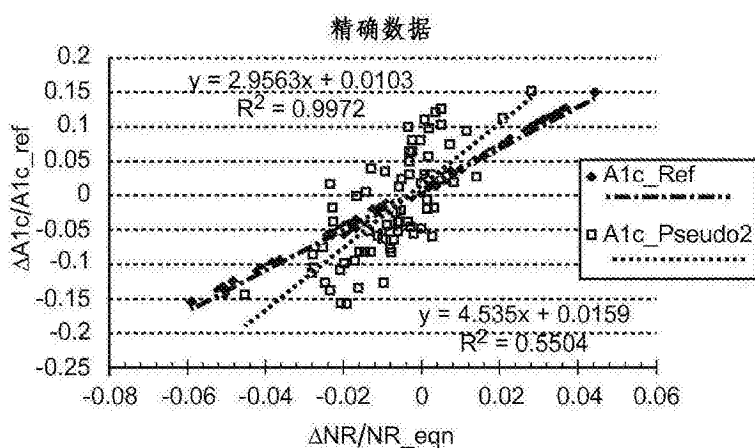


图2F

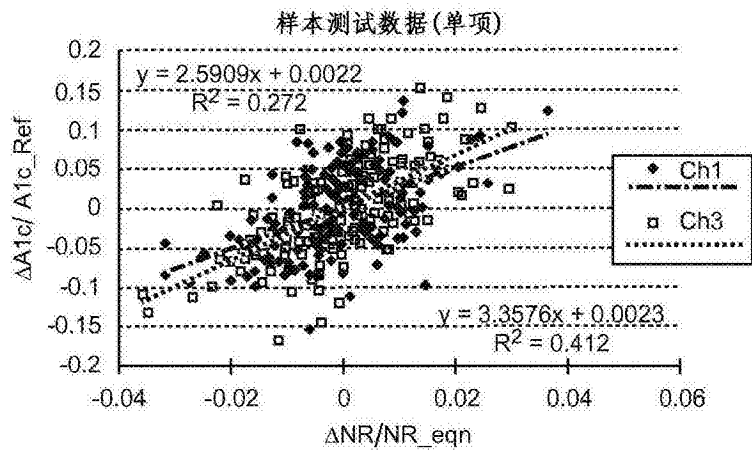


图3A

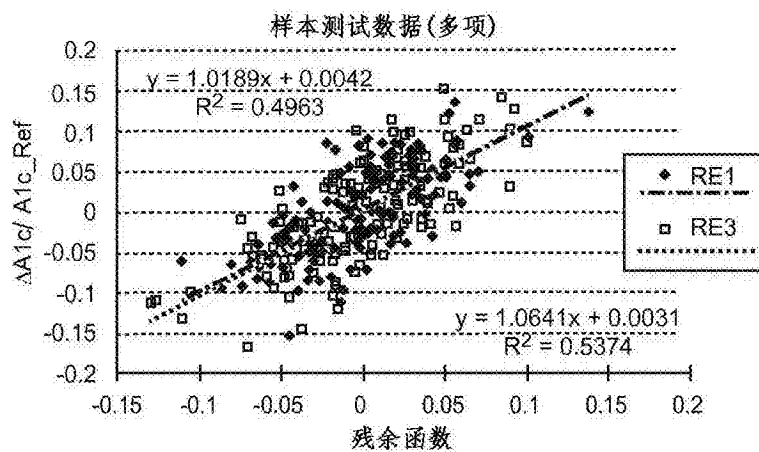


图3B

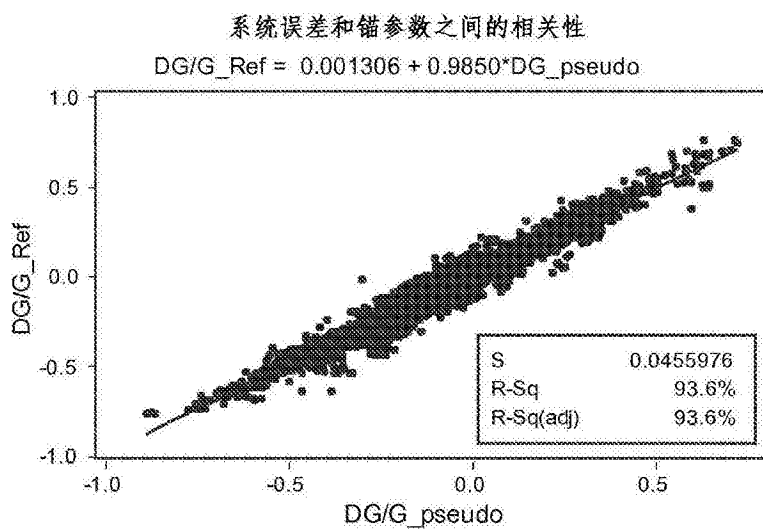


图4A

系统误差和补偿关系之间的相关性

$$DG/G_Ref = 0.000268 + 1.000 \cdot RE$$

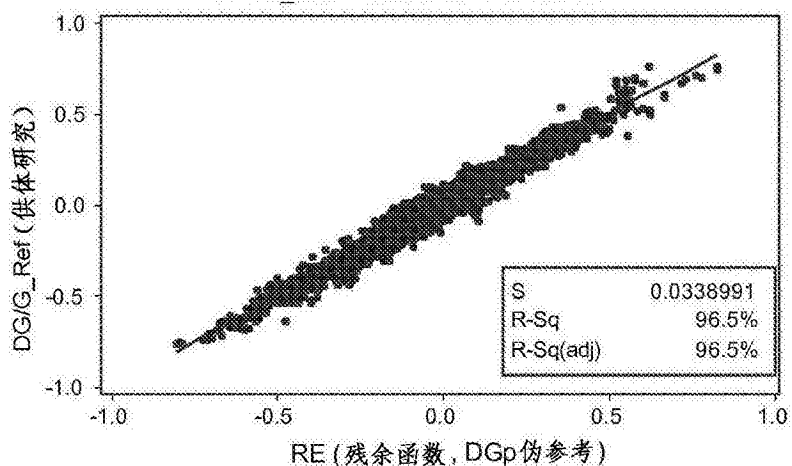


图4B

DG_Calc/G_Ref, DG_P/G_Ref, DG_c/G_Ref
的分布图

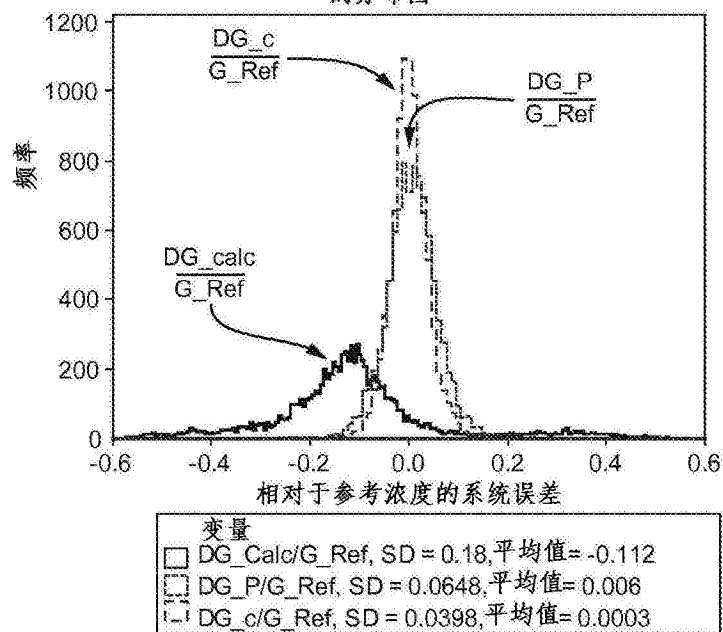


图4C

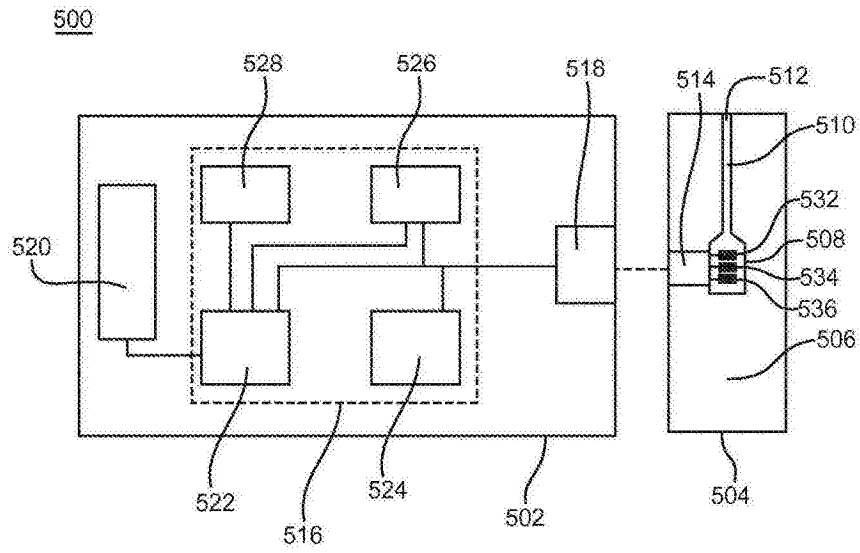


图5