



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101896619 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 200880120045.5

(22)申请日 2008.10.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 101896619 A

(43)申请公布日 2010.11.24

(30)优先权数据
61/012,729 2007.12.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.06.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2008/080865 2008.10.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02009/075951 EN 2009.06.18

(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
有限责任公司 11290
代理人 陈桂香 武玉琴

(51)Int.Cl.
C12Q 1/00(2006.01)
G01N 27/48(2006.01)
G01N 27/49(2006.01)
G01N 33/487(2006.01)

(56)对比文件
W0 2007013915 A1,2007.02.01,
W0 2007040913 ,2007.04.12,
W0 2007133985 A2,2007.11.22,
审查员 张蕊

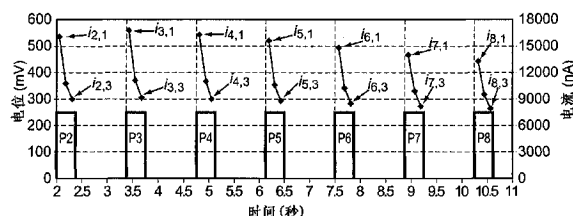
权利要求书4页 说明书9页 附图4页

(54)发明名称

速读门控电流分析法

(57)摘要

本发明披露了用于确定试样中分析物浓度的传感器系统、装置和方法。将包括具有连续激发脉冲和弛豫的多个工作周期的输入信号输入给试样。可以在输入激发脉冲的300ms内从试样输出的一个或多个信号与试样的分析物浓度相关联,以改善分析的准确度和/或精度。根据这些迅速测量出的输出值确定试样的分析物浓度可以降低由于血细胞比容效应、媒介物背底和其它误差源所导致的分析误差。



1. 一种确定试样中分析物浓度的非诊断目的的方法,该方法包括以下步骤:

向所述试样施加输入信号,所述输入信号在10秒内包括至少3个工作周期,每个工作周期包括激发脉冲和弛豫;

在至少一个所述工作周期的施加所述激发脉冲的300毫秒内测量与可测量物质对应的输出信号;以及

根据所测出的输出信号确定所述试样中分析物的浓度。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,所述输入信号在7秒内包括至少4个工作周期。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.1秒~2秒。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.3秒~0.8秒。

5. 如权利要求1或2所述的方法,其中,至少一个所述工作周期的脉冲间隔小于3秒。

6. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.3秒~0.5秒,所述脉冲间隔为0.7秒~2秒。

7. 如权利要求1或2所述的方法,其中,在所述一个工作周期的施加所述激发脉冲的小于175毫秒内测量所述输出信号。

8. 如权利要求1或2所述的方法,其中,在所述一个工作周期的施加所述激发脉冲的60毫秒至150毫秒内测量所述输出信号。

9. 如权利要求1或2所述的方法,其中,在向所述试样施加初始激发脉冲的11秒内或更短时间内施加测量所述输出信号所依据的所述工作周期。

10. 如权利要求1或2所述的方法,其中,在向所述试样施加初始激发脉冲的7秒内或更短时间内施加测量所述输出信号所依据的所述工作周期。

11. 如权利要求1或2所述的方法,还包括:将所述试样导入到传感带上,然后从所述试样的分析物向所述传感带中的媒介物传送至少一个电子,其中所述输入信号对所述可测量物质进行电化学激发,所述可测量物质选自所述分析物、所述媒介物及其组合。

12. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述激发脉冲具有基本上恒定的电压。

13. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述输入信号包括方波激发信号。

14. 如权利要求1所述的方法,其中,相比于与没有在10秒内包括至少3个工作周期的所述输入信号以及没有在所述一个工作周期的施加激发脉冲的300毫秒内测量与所述可测量物质对应的所述输出信号相同或其他的方法,所述方法确定的所述分析物浓度的偏差更小。

15. 如权利要求1或2所述的方法,还包括在施加所述输入信号期间记录作为时间函数的至少一个电流。

16. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述确定包括对所述输出信号的至少一个电流进行至少一个数据处理。

17. 如权利要求11所述的方法,还包括:

激发扩散阻挡层内的可测量物质,其中所述扩散阻挡层被包括在所述传感器带上且设有具有内部容积的多孔空间,所述可测量物质能够驻留在所述内部容积中;以及

通过激发基本上排除所述扩散阻挡层外面的所述可测量物质。

18. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述弛豫对应于断开电路。

19. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述弛豫至少为0.5秒。

20. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述输出信号包括瞬时衰减,根据所述瞬时衰减确定所述分析物浓度。

21. 如权利要求1或2所述的方法,其中,所述试样选自生物液体、生物液体衍生物及其组合。

22. 如权利要求1或2所述的方法,其中,通过便携式测量装置进行测量。

23. 一种用于确定试样中分析物浓度的手持式测量装置,其中,

所述装置适用于接纳传感带,该装置包括:

触点;

至少一个显示器;以及

电路,其在所述触点和所述显示器之间建立电连通,该电路包括:

相互电连通的充电器和处理器,所述处理器与包括计算机可读软件代码的存储介质电连通,所述代码在由所述处理器执行时使得所述充电器在所述触点之间执行在10秒内包括至少3个工作周期的输入信号,每个工作周期包括激发和弛豫,

其中,所述处理器用来在所述充电器施加激发脉冲的300毫秒内测量在所述至少两个触点处的至少一个电流值,并且

所述处理器用来根据所述至少一个电流值确定生物液体中的分析物浓度。

24. 如权利要求23所述的装置,其中,所述装置是便携式的。

25. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述充电器用来在基本上恒定的电压下实施激发脉冲。

26. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述处理器用来在衰减的瞬时部分期间测量所述至少一个电流值。

27. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述试样选自生物液体、生物液体衍生物及其组合。

28. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述处理器用来在所述充电器施加激发脉冲的175毫秒内测量在所述至少两个触点处的至少一个电流值。

29. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述输入信号在7秒内包括至少4个工作周期。

30. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.1秒~2秒。

31. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.3秒~0.8秒。

32. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述至少3个工作周期中的至少一个工作周期的脉冲间隔小于3秒。

33. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述处理器用来在所述充电器执行所述输入信号的7秒内或更短时间内确定所述生物液体中的所述分析物浓度。

34. 如权利要求23或24所述的装置,其中,所述弛豫对应于断开电路。

35. 一种用于确定试样中分析物浓度的生物传感器系统,该系统包括:

传感带,其具有与由传感带形成的容器相邻的试样接口;以及

测量装置,其具有与所述传感器接口连接的处理器,所述传感器接口与所述试样接口电连通,所述处理器与存储介质电连通,

其中,所述处理器在向所述试样接口施加激发脉冲的300毫秒内确定来自所述传感器

接口的与所述试样中分析物浓度对应的输出信号值,

所述激发脉冲为在10秒内包括至少3个工作周期的输入信号的一部分,每个工作周期包括激发和弛豫。

36. 如权利要求35所述的系统,其中,所述测量装置是便携式的。

37. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述激发脉冲具有基本上恒定的电压。

38. 如权利要求35或36所述的系统,其中,在衰减的瞬时部分期间确定与所述试样中分析物浓度对应的所述输出信号值。

39. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述试样选自生物液体、生物液体衍生物及其组合。

40. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述处理器在向所述试样接口施加激发脉冲的175毫秒内确定来自所述传感器接口的与所述试样中分析物浓度对应的输出信号值。

41. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述输入信号在7秒内包括至少4个工作周期。

42. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.1秒~2秒。

43. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.3秒~0.8秒。

44. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述至少3个工作周期中的至少一个工作周期的脉冲间隔小于3秒。

45. 如权利要求35或36所述的系统,其中,所述弛豫对应于断开电路。

46. 一种用于降低所确定的试样中分析物浓度的偏差的非诊断目的的方法,该方法包括以下步骤:

向所述试样施加输入信号,所述输入信号在10秒内包括至少3个工作周期,并且每个工作周期包括激发脉冲和弛豫;

在所述至少一个工作周期的施加所述激发脉冲的300毫秒内测量与可测量物质对应的输出信号;以及

根据所测出的输出信号确定所述试样中的分析物浓度。

47. 如权利要求46所述的方法,其中,所述偏差的至少一部分归因于血细胞比容效应。

48. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述试样选自生物液体、生物液体衍生物及其组合。

49. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述输出信号包括瞬时衰减,根据所述瞬时衰减确定所述分析物浓度。

50. 如权利要求46或47所述的方法,其中,在所述至少一个工作周期的施加所述激发脉冲的175毫秒内测量与所述可测量物质对应的输出信号。

51. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述输入信号在7秒内包括至少4个工作周期。

52. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.1秒~2秒。

53. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述激发脉冲的脉冲宽度为0.3秒~0.8秒。

54. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述至少3个工作周期中的至少一个工作周期的脉冲间隔小于3秒。

55. 如权利要求46或47所述的方法,其中,在向所述试样施加所述输入信号的7秒内或

更短时间内确定所述试样中的所述分析物浓度。

56. 如权利要求46或47所述的方法,其中,所述弛豫对应于断开电路。

速读门控电流分析法

[0001] 相关申请的参考

[0002] 本申请要求2007年12月10日提交的题目为“Rapid-read Gated Amperometry”的美国临时专利申请No.61/012729的优先权,该申请的内容并入本文作为参考。

背景技术

[0003] 生物传感器提供了对生物液体(例如全血、血清、血浆、尿液、唾液、细胞间或细胞内液体)进行分析的手段。通常,生物传感器具有用来分析驻留在传感带上的试样的测量装置。该试样通常呈液体形式,并且除了为生物液体之外,还可以是生物液体的衍生物,例如提取物、稀释液、滤液或重组沉淀物。由生物传感器进行的分析确定出一种或多种分析物(例如酒精、葡萄糖、尿酸、乳酸、胆固醇、胆红素、自由脂肪酸、甘油三酯、蛋白质、酮、苯基丙氨酸或酶)在生物液体中的存在和/或浓度。该分析可以有助于对生理异常的诊断和治疗。例如,糖尿病人可以使用生物传感器来确定全血中的葡萄糖水平以便调整食物和/或药物。

[0004] 生物传感器可以设计为用来分析一种或多种分析物,并且可以使用不同的试样量。一些生物传感器可以分析例如体积为0.25-15微升(μL)的单滴全血。可以采用台式、便携式和类似的测量装置来实现生物传感器。便携式测量装置可以为手持式,能够对试样中的一种或多种分析物进行识别和/或定量分析。便携式测量装置的示例包括纽约塔利顿(Tarrytown)的Bayer HealthCare公司的Ascensia **Breeze®**和 **Elite®**测量计,台式测量装置的示例包括可从美国德克萨斯州(Texas)奥斯汀(Austin)的CH Instruments公司买到的电化学工作站(Electrochemical Workstation)。分析时间更短同时具备所期望的准确度和/或精确度的生物传感器会给用户带来巨大的好处。

[0005] 生物传感器可以采用光学和/或电化学方法来分析试样。在一些光学系统中,通过测量出与可光识别的物质(例如分析物、反应物或由化学指示剂与分析物反应形成的产物)相互作用的光或由该物质吸收的光来确定分析物浓度。在其它光学系统中,化学指示剂在受到激发光束照射时根据分析物发荧光或发光。该光可以转变成电输出信号(例如电流或电压),该光同样可以通过电化学方法处理成输出信号。在任一种光学系统中,生物传感器对光进行测量并且使之与试样的分析物浓度相关联。

[0006] 在电化学生物传感器中,在将输入信号施加给试样时,根据通过分析物或与该分析物对应的物质的氧化/还原或氧化还原反应产生的电信号确定分析物浓度。输入信号可以作为单个脉冲、多个脉冲、序列或周期波施加。可以将氧化还原酶(例如酶或类似物质)加入到试样中,以提高在氧化还原反应期间从第一物质到第二物质的电子迁移。酶或类似物质可以与单个分析物进行反应,因此给所产生的输出信号的一部分提供特异性。在下表1中给出了一些具体的氧化还原酶和相应的分析物的示例。

[0007] 表1

[0008]

氧化还原酶(试剂层)	分析物
葡萄糖脱氢酶	β -葡萄糖

葡萄糖氧化酶	β -葡萄糖
胆固醇酯酶;胆固醇氧化酶	胆固醇
脂蛋白脂肪酶;甘油激酶;甘油-3-磷酸氧化酶	甘油三酯
乳酸氧化酶;乳酸脱氢酶;心肌黄酶	乳酸
丙酮酸盐氧化酶	丙酮酸盐
醇氧化酶	醇
胆红素氧化酶	胆红素
尿酸酶	尿酸
谷胱甘肽还原酶	NAD (P) H
一氧化碳氧化还原酶	一氧化碳

[0009] 可以采用媒介物来保持酶的氧化状态。下表2给出了用于具体分析物的酶和媒介物的一些常规组合。

[0010] 表2

[0011]	分析物	酶	媒介物
[0012]	葡萄糖	葡萄糖氧化酶	铁氰化物
	葡萄糖	葡萄糖脱氢酶	铁氰化物
	胆固醇	胆固醇氧化酶	铁氰化物
	乳酸	乳酸氧化酶	铁氰化物
	尿酸	尿酸酶	铁氰化物
	醇	醇氧化酶	苯二胺

[0013] 电化学生物传感器通常包括具有与传感带中的导线连接的电触点的测量装置。这些导线可以由例如固体金属、金属糊、导电碳、导电碳糊、导电聚合物等导电材料制成。导线通常与伸入到试样容器中的工作电极、配对电极、基准电极和/或其它电极连接。一根或多根导线也可以伸入到试样容器中,提供这些电极没有提供的功能。

[0014] 在许多生物传感器中,传感带可以用于活体组织外部、内部或部分内部。在用于活体组织外部时,将生物液体试样导入到传感带中的试样容器中。在导入分析试样之前、之后或期间,将传感带放置在测量装置中。在用于活体组织内部或部分内部时,可以将传感带连续浸入在试样中,或者可以将试样间歇地导入到传感带上。传感带可以包括容器,该容器用来部分隔离一定体积的试样或者通向试样。同样,试样可以连续地流过传感带或者使之中断以便分析。

[0015] 测量装置通过电触点向传感带的电线施加输入信号。电线通过电极将输入信号输送到试样容器中的试样中。分析物的氧化还原反应根据输入信号产生电输出信号。来自传感带的电输出信号可以为电流(通过电流分析法或伏安测量法产生)、电压(通过电位测定法/电流分析法产生)或者积累的电荷(通过电量分析法产生)。测量装置可以具有测量生物液体中一种或多种分析物的存在和/或浓度并使其与输出信号相关联的处理能力。

[0016] 在普通的电流测量法中,在恒定电位(电压)的读取脉冲施加在传感带的工作电极和配对电极上的期间测量电流,所测出的电流用来确定试样中分析物的量。电流测量法测

量电化学反应因而可测量的物质在工作电极处或其附近氧化或还原的速度。例如在美国专利US5620579、US5653863、US6153069和US6413411中描述了用于生物传感器的电流测量法的许多变型。

[0017] 普通电流测量法的缺点在于在施加电位之后电流的非稳态特性。电流相对于时间的变化速度一开始非常快,由于潜在扩散过程的变化特性所致会随着分析进行而变慢。直到在电极表面处离子化的可测量物质的消耗速度等于扩散速度,才能获得稳态电流。因此,在到达稳态情况之前的过渡时期期间测量电流的普通电流测量法不如在稳态时期期间进行测量的精确性高。

[0018] 生物传感器的测量性能体现为准确度和/或精度。准确度和/或精度的提高能够提高生物传感器的测量性能。准确度可以用生物传感器分析物读数相对于参考分析物读数的偏差来表示,偏差值越大表示准确度越低,而精度可以用多个分析物读数相对于平均值的离散或变化来表示。偏差是生物传感器确定的数值和公认的参考值之间的差异,可以用“绝对偏差”或“相对偏差”来表示。绝对偏差可以用例如mg/dL等测量单位来表示,相对偏差可以表示为绝对偏差值相对于参考值的百分比。参考值可以用标准仪表(例如可以从YSI Inc., Yellow Springs, Ohio.买到的YSI2300 STAT PLUS™)获得。

[0019] 许多生物传感器包括一种或多种方法来校正与分析相关的误差。根据具有误差的分析得到的浓度值是不准确的。能够校正这些不准确分析值就可以提高所获取的浓度值的准确度。误差校正系统可以补偿一种或多种误差,例如与参考试样不同的试样血细胞比容含量。例如,普通生物传感器可以配置成报告假定全血试样的40% (V/V) 血细胞比容的葡萄糖浓度,而与试样的实际血细胞比容无关。在这些系统中,在具有小于或大于40%血细胞比容的全血试样上进行的任何葡萄糖测量将包括可归于“血细胞比容效应”的误差或偏差。

[0020] 在用于确定葡萄糖浓度的普通生物传感带中,可以通过酶使葡萄糖氧化,之后使得电子转移到媒介物。该还原的媒介物然后转移到工作电极上,在那里受到电化学氧化。可以使被氧化的媒介物的量与在传感带的工作电极和配对电极之间的电流相关。在量上,在工作电极处测出的电流直接与媒介物的扩散系数成比例。血细胞比容效应阻碍了该过程,因为红血球阻碍了媒介物向工作电极的扩散。因此,血细胞比容效应影响了在工作电极处测量的电流量,而与试样中的葡萄糖量没有任何关系。

[0021] 血细胞比容偏差指的是针对具有不同血细胞比容水平的试样在用标准仪器获取的参考葡萄糖浓度和由生物传感器获取的试验葡萄糖读数之间的差异。在参考值和由生物传感器获取的数值之间的差值是由于具体全血试样之间的不同的血细胞比容水平而导致的。

[0022] 除了血细胞比容效应之外,在可测量物质浓度与分析物浓度不相关时,也会出现测量不准确。例如,在传感器系统确定出分析物氧化而产生的还原媒介物的浓度时,由于媒介物背底,不是由分析物氧化反应所产生的任何还原媒介物将导致传感器系统显示试样中存在比准确情况更多的分析物。因此,“媒介物背底”为由于可测量物质不与内在分析物浓度对应而导致引入到所测量出的分析物浓度中的偏差。

[0023] 在试图克服这些缺点中的一个或多个时,普通生物传感器已经尝试了多种技术,这些技术不仅针对传感带的机械设计,而且还涉及测量装置向传感带施加电位的方式。例如,用于降低电流计传感器的血细胞比容效应的普通方法包括使用滤波器,如在美国专利

US5708247和US5951836中所披露的;使得所施加的电流极性反转,如在W02001/57510中所披露的一样;以及通过使得试样的内在电阻最大的方法。

[0024] 已经采用通常被称为脉冲方法、序列法或循环法的向传感带施加输入信号的多种方法来解决所确定的分析物浓度的不准确性。例如,在美国专利US4897162中,输入信号包括连续施加的上升和下降电压电位,它们混合在一起给出三角波形。另外,W02004/053476、美国专利US2003/0178322和US2003/0113933披露了包括连续施加极性变化的上升和下降电压电位的输入信号。

[0025] 其它的普通方法将特定电极结构与适用于该结构的输入信号相结合。例如,美国专利No.5942102将由薄层单元形成的特殊电极结构与连续脉冲组合在一起,从而来自配对电极的反应产物到达工作电极。该组合用来驱动反应,直到电流随时间变化恒定为止,因此在电位台阶期间在工作电极和配对电极之间运动的媒介物到达真实稳态情况。虽然这些方法中的每一种平衡了各种优点和缺点,但是都不理想。

[0026] 从以上说明可以看出,目前一直需要改善生物传感器,尤其是可以在更短的时间内更准确确定分析物浓度的生物传感器。本发明的系统、装置和方法克服了普通系统所存在的至少一个缺点。

发明内容

[0027] 本发明提供了一种确定试样中分析物浓度的方法,该方法包括以下步骤:向试样施加输入信号,所述输入信号在10秒内包括至少3个工作周期,其中每个工作周期包括激发脉冲和弛豫;在至少一个工作周期的施加激发脉冲的300毫秒内测量与可测量物质对应的输出信号;根据所测出的输出信号确定试样中分析物的浓度。这些工作周期每个都可以包括期间可以记录电流的固定电位的激发和弛豫。脉冲序列可以包括终端读取脉冲,可以施加在包括扩散阻挡层的传感带上。与在300毫秒内没有输出信号测量相同的或其他方法相比,所确定的分析物浓度由于媒介物背底所引起的偏差更小。通过使用瞬时电流数据,在输入信号工作周期的激发脉冲期间在没有到达稳态情况时,可以确定出分析物的浓度。可以对所测量出的电流进行数据处理,用来确定试样中的分析物浓度。

[0028] 用来接纳传感带的手持式测量装置设置为用来确定试样中的分析物浓度。该装置包括触点、至少一个显示器和在触点和显示器之间建立电连接的电路。该电路包括充电器和处理器,其中处理器与存储介质电连接。该存储介质包括计算机可读软件代码,这些代码在由处理器执行时使得充电器在触点之间执行在10秒内包括至少3个工作周期的输入信号。每个工作周期包括激发和弛豫。处理器可用于在充电器施加激发的300毫秒内测量在至少两个触点处的至少一个电流值。处理器还可用来根据至少一个电流值确定生物液体中的分析物。

[0029] 本发明提供了一种用于确定试样中分析物浓度的生物传感器系统。该系统包括:具有与由传感带形成的容器相邻的试样接口的传感带,以及具有与传感器接口连接的处理器测量装置。传感器接口与试样接口电连接,处理器与存储介质电连接。处理器在向试样接口施加激发脉冲的300毫秒内确定来自传感器接口的与试样中分析物浓度对应的输出信号值。激发脉冲为在10秒内包括至少3个工作周期的输入信号的一部分,每个工作周期包括激发和弛豫。

[0030] 本发明还提供了一种用于降低由于所确定的试样中分析物浓度的血细胞比容效应而导致的偏差的方法,该方法包括向试样施加在10秒内包括至少3个工作周期的输入信号。在施加激发脉冲的300毫秒内记录用于确定试样中分析物浓度所依据的输出信号。

附图说明

[0031] 参照下面的附图和说明书将更好的理解本发明。在这些附图中的各个部件不必按比例绘制,重点在于说明本发明的原理。

[0032] 图1显示出用于确定试样中分析物的存在和/或浓度的电化学分析方法。

[0033] 图2为曲线图,显示出根据门控电流测量的输入信号产生的输出信号。

[0034] 图3A显示出根据从图2所示七个脉冲的每一个脉冲中测出的三个电流值中的每一个所确定的分析物浓度值中存在的血细胞比容偏差。

[0035] 图3B显示出包括50、100和400mg/dL葡萄糖的试样的血细胞比容偏差范围。

[0036] 图4显示出针对多个全血试样的来自图3A中P5的第一和第三电流值的血细胞比容偏差。

[0037] 图5显示出用来确定试样中分析物浓度的生物传感器的示意图。

具体实施方式

[0038] 在题目为“Gated Amperometry”的W02007/013915中,采用脉冲输入信号来分析试样中的分析物。输入信号包括交替的激发周期和弛豫周期。本发明涉及根据脉冲输入信号分析输出信号以降低例如由于媒介物背底和血细胞比容效应而导致的偏差的系统和方法。通过将在激发脉冲的一开始300ms内测量出的输出信号值建立关联,可以提高分析的准确度和/或精度。

[0039] 图1显示出用于确定试样中分析物的存在和/或浓度的电化学分析方法100。在步骤110中,将试样引入到生物传感器中。在步骤120中,试样中的一部分分析物进行氧化还原反应。在步骤130中,电子选择地从分析物转移到媒介物。在步骤140中,用输入信号电化学激发可测量物质。在步骤150中,产生输出信号并且对它进行测量。在步骤160中,使得试样弛豫,在步骤170中,输入另外的激发脉冲。在步骤180中,根据输出信号确定试样中分析物的存在和/或浓度,在步骤190中,对该浓度进行显示、存储等。

[0040] 在步骤110中,将试样引入到生物传感器的传感器部分(例如传感带)。传感带包括至少一个工作电极和至少一个配对电极。这些电极可以包括一个或多个试剂层。工作电极可以包括与试剂层成一体或者与试剂层分开的扩散阻挡层。在工作电极包括分开的扩散阻挡层时,试剂层不一定要设置在扩散阻挡层上。

[0041] 扩散阻挡层设有多孔空间,该多孔空间具有可以让可测量物质驻留在其中的内部容积。扩散阻挡层的孔隙可以选择为,使得可测量物质可以扩散到扩散阻挡层中,而将体积较大的试样构成物(例如红细胞)基本上排除。虽然普通传感带已经采用了各种材料来从工作电极的表面中将红细胞过滤掉,但是扩散阻挡层提供内部多孔空间来包含并且隔离来自试样的一部分可测量物质。在美国专利公开文本No.2007/0246357中可以看到扩散阻挡层的更详细说明。

[0042] 在图1的步骤120中,例如通过氧化还原酶使得存在于试样中的一部分分析物进行

化学或生物化学氧化或还原,这是由于试样与试剂进行水合反应而导致的。一发生氧化反应或还原反应,在步骤130中电子就可以可选择地在分析物和媒介物之间转移。因此,例如由分析物或媒介物形成离子化的可测量物质。最好为试剂与分析物反应提供初始时间延迟或者“潜伏(incubation)”。优选地,该初始时间延迟可以为1至10秒。在美国专利US5620579和US5653863中可以看到初始时间延迟的更详细说明。

[0043] 在图1的步骤140中,利用输入信号电化学激发(氧化或还原)可测量物质,该可测量物质可以为来自步骤120的带电荷分析物或来自步骤130的带电荷媒介物。输入信号可以为脉冲的或以设定的顺序接通和断开的电信号(例如电流或电位)。输入信号为通过弛豫隔开的激发脉冲序列。在电流测量脉冲期间,在激发期间施加的电位在其整个持续期优选以基本上恒定的电压和极性施加。这与一些普通激发形成直接对照,在普通激发中在数据记录期间电压发生改变或“历经(swept)”多个电压电位和/或极性。

[0044] 在弛豫期间,电信号断开。断开包括不存在电信号的时期,优选不包括存在电信号但是基本上没有任何振幅的时期。电信号可以分别通过闭合和打开电路而在接通和断开之间切换。可以采用机械方法、电学方法或其它方法来闭合和打开电路。

[0045] 输入信号可以具有一个或多个脉冲间隔。脉冲间隔为构成工作周期的脉冲和弛豫的总和。每个脉冲具有振幅和宽度。振幅表示电信号的电位、电流等的强度。振幅例如在电流测量期间、在脉冲期间可以是变化的或基本上恒定。脉冲宽度为脉冲的持续时间。输入信号的脉冲宽度可以是变化的或者基本上相同。每个弛豫具有弛豫宽度,这是弛豫的持续时间。输入信号的弛豫宽度可以是变化的或者基本上相同。

[0046] 通过调节工作周期的激发和弛豫的宽度,门控输入信号可以提高分析的准确度和/或精度。虽然不希望受到任何特定理论的约束,但是该准确度和/或精度的提高是从扩散阻挡层的内部抽取工作电极处受激发的可测量物质的结果。与由于红细胞和其它试样组成物而具有变化的扩散速度的扩散阻挡层外面的可测量物质相反,在扩散阻挡层内的可测量物质对导体具有相对恒定的扩散速度。例如,如在题目为“Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer”的美国专利公开文本No.2007/0246357中所述一样,可以选择脉冲宽度以将可测量物质激发基本上限制于扩散阻挡层。

[0047] 优选的输入信号包括在小于30、10或5秒期间所施加的至少3、4、6、8或10个工作周期。更优选的是,在10秒内施加至少3个工作周期。包括在小于7秒内施加至少4个工作周期的输入信号目前尤为优选。优选的是,每个激发脉冲的宽度独立选自0.1~2秒,更优选地选自0.2~1秒。目前,尤为优选的是,输入信号脉冲宽度独立选自0.3~0.8秒。优选的脉冲间隔在小于3、2.5或1.5秒的范围内。目前,具有0.3至0.5秒的脉冲宽度和从0.7至2秒的脉冲间隔的输入信号尤为优选。输入信号也可以具有其它的脉冲宽度和间隔。

[0048] 在图1的步骤150中,生物传感器根据可测量物质和输入信号产生输出信号。输出信号(例如一个或多个电流值)可以被连续或间歇地测量,也可以作为时间的函数记录下来。输出信号可以包括一开始就下降的信号、先增大然后下降的信号、达到稳态的信号和瞬时的信号。在电流相对于时间的变化基本上恒定(例如在 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 内)时可观察到稳态电流。代替普通的稳态或缓慢衰减的电流,根据脉冲输入信号可以获取瞬时(迅速衰减)的电流值。

[0049] 图2为曲线图,显示出根据门控电流测量输入信号产生的输出信号。在绘制成时间

的函数时,每个激发脉冲导致初始高电流值衰减的瞬时衰减曲线。对于总共七个工作周期而言,由生物传感器施加的输入信号包括八个脉冲和七个弛豫。图2省略了第一工作周期,显示出第八个脉冲后面没有弛豫。以大约200mV施加脉冲,脉冲宽度大约为0.4秒。工作周期的脉冲间隔大约为1.4秒,提供了大约1秒的弛豫宽度。弛豫由断开的电路提供。虽然采用了方波脉冲,但是也可以采用适合传感器系统和测试试样的其它波形。

[0050] 生物传感器在图2中的每个脉冲期间间歇地测量输出信号,并且将三个电流值记录在存储装置中。从每个脉冲开始之后大约125ms起,以大约125毫秒(ms)的间隔记录输出信号值。连续记录之间的间隔可以相同或不同。在图2中,记录来自输出信号的三个电流值并用字母*i*标识,用下标表示脉冲序号和测量序号。因此,针对第五脉冲测出的第三电流值标为*i*_{5,3}。

[0051] 图3A显示出根据从图2所示的七个脉冲的每一个中测出的三个电流值的每一个所确定的分析物浓度值中存在的血细胞比容偏差,在Y轴上的绝对值越大表示血细胞比容误差越大。对于每个脉冲而言,第一电流值表明三个数值的最小血细胞比容偏差,并且第一和第三数值之间的偏差随着各后续脉冲而变得更大。对于各后续脉冲而言,可观察到在所测量的电流上更低的平均血细胞比容偏差;但是,每个附加的脉冲延长了分析时间长度。因此,虽然来自P8的电流值几乎不包括任何血细胞比容误差,但是来自P5的第一电流值可以在血细胞比容误差和分析时间之间提供优选的平衡。还值得注意的是,针对P5测出的第一电流值具有与来自随后三秒以上的P8的第三电流值大约相同的血细胞比容误差。这些结果表明,在脉冲宽度中靠前测量出的电流值包括最小的血细胞比容误差。

[0052] 图3B显示出包括50、100和400mg/dL葡萄糖的试样的血细胞比容偏差范围,在Y轴上的范围数值越大表示血细胞比容误差越大。如图3A所示,第一电流值表明在每个脉冲期间测出的四个电流值的最小血细胞比容偏差,在第一和第四数值之间的偏差随着各后续脉冲而变得更大。针对每个脉冲测量出的第一电流值的出乎意料的低血细胞比容偏差在更高的400mg/dL葡萄糖浓度水平下更为明显。因此,通过在随着全血试样的葡萄糖浓度增大而增大的衰减中尽早进行电流测量来改善准确度。

[0053] 图4显示出针对包括变化的血细胞比容和葡萄糖含量的多个全血试样来自图3A的P5的第一和第三电流值的血细胞比容偏差。第一电流值*i*_{5,1}显示出 R^2 相关性为0.18,第三电流值*i*_{5,3}显示出 R^2 相关性为0.08,降低了50%以上。从在衰减中早期获取的电流值而得到的更高的分析物浓度准确度是意想不到的,与现有技术形成直接对照,现有技术是从在衰减的后面稳态部分中获取的测量值来实现准确度。这些结果表明,根据衰减的迅速改变的瞬时部分中早期获取的测量结果可以实现更高的准确度和/或精度。

[0054] 优选的是,在施加激发脉冲的小于300ms内测量确定分析物浓度所依据的输出电流值。更优选的是,用来确定试样的分析物浓度的输出电流值在从施加激发脉冲开始小于175ms内或者在施加脉冲的10至150ms内被测出。还更优选的是,确定浓度所依据的输出电流值在施加激发脉冲的30至150ms内被测出。目前,根据在施加激发脉冲的60至150ms内测出的输出电流值确定分析物浓度尤为优选。优选的是,从中测出分析物输出电流值以确定试样中分析物浓度的脉冲在施加初始激发脉冲的11秒或更短时间内施加,更优选在施加初始脉冲的7秒或更短时间内施加。

[0055] 在图1的步骤160中,试样经历弛豫。测量装置可以通过传感带断开电路,因此允

许弛豫。在步骤160的弛豫期间,步骤140的激发期间存在的电流基本上降低至少一半,优选降低一个数量级,更优选降低至零。优选的是,通过断开电路或本领域普通技术人员所知的其它方法来实现零电流状态,提供基本上为零的电流。优选的是,在步骤160的弛豫期间不记录输出信号。

[0056] 在步骤160的弛豫期间,离子化剂(例如氧化还原酶)可以与分析物反应以在没有电位影响的情况下产生额外的可测量物质。例如,包括作为试剂的葡萄糖氧化酶和铁氰化物媒介物的葡萄糖生物传感器在步骤160的弛豫期间在不受电位干扰的情况下产生与试样分析物浓度对应的额外亚铁氰化物(还原媒介物)。

[0057] 在图1的步骤170中,生物传感器继续将来自输入信号的脉冲施加给工作电极和配对电极规定时间。包括步骤140的激发期和步骤160的弛豫期的工作周期可以重复,或者可以施加具有不同脉冲宽度和/或间隔的工作周期。

[0058] 在图1的步骤180中,生物传感器分析在施加脉冲的300ms内所记录的输出信号值以确定试样中的分析物浓度。也可以分析其它的电流、时间和/或其它值。在步骤190中,可以显示、存储该分析物浓度值,用于将来参考和/或用于另外的计算。

[0059] 图5显示出使用脉冲输入信号来确定在生物液体试样中分析物浓度的生物传感器500的示意图。生物传感器500包括测量装置502和传感带504,该生物传感器可实现为任何分析仪器,包括台式设备、便携式或手持式设备等。生物传感器500可以用来确定分析物浓度,包括葡萄糖、尿酸、乳酸、胆固醇、胆红素等的浓度。虽然显示出具体的结构,但是生物传感器500也可以具有其它结构,包括具有附加部件的那些结构。

[0060] 传感带504具有基底506,该基底506形成容器508和带开口512的通道510。容器508和通道510可以用具有孔的盖子盖住。容器508限定了部分封闭的空间。容器508可以包含有助于保持液体试样的组分,例如可吸水膨胀的聚合物或者多孔聚合物基质。可以将试剂盛放在容器508和/或通道510中。试剂可以包括一种或多种酶、粘接剂、媒介物等物质。传感带504还可以具有设置在容器508附近的试样接口514。该试样接口514可以部分或全部包围着容器508。传感带504也可以具有其它结构。

[0061] 试样接口514具有与工作电极和配对电极连接的导线。这些电极可以基本上处于相同的平面中或者处于一个以上的平面中。在电极和盖子之间也可以采用其它间隔距离。这些电极可以设置在形成容器508的基底506的表面上。电极可以延伸到或伸入到容器508中。介电层可以部分覆盖导线和/或电极。试样接口514也可以具有其它电极和导线。

[0062] 测量装置502包括与传感器接口518和显示器520连接的电路516。电路516包括与信号发生器524、可选的温度传感器526和存储介质528连接的处理器522。

[0063] 信号发生器524响应于处理器522向传感器接口518提供电输入信号。电输入信号可以由传感器接口518传送给试样接口514以向生物液体试样施加电输入信号。该电输入信号可以为电位或电流,可以是恒定值、变量或其组合,例如在施加AC信号时具有DC信号偏移量。电输入信号可以以单个脉冲、多个脉冲、序列或者周期波的形式施加。信号发生器524也可以记录来自传感器接口的输出信号而作为发生器-记录器。

[0064] 可选的温度传感器526确定传感带504的容器中试样的温度。可根据输出信号测量、计算试样温度,或者假设试样温度为与环境温度或构成生物传感器系统的装置的温度的测量值相同或类似。可以使用热敏电阻、温度计或其它温度感测装置来测量温度。也可以

采用其它技术确定试样温度。

[0065] 存储介质528可以为磁性、光学或半导体存储器,或其它存储装置等。存储介质528可以为固定存储装置、可拆卸存储装置(例如存储卡、远程存取等)。

[0066] 处理器522采用计算机可读软件代码和存储在存储介质528中的数据进行分析物分析和数据处理。处理器522可以根据传感带504在传感器接口518处的存在、试样施加到传感带504上、响应用户输入等来开始分析物分析。处理器522控制信号发生器524给传感器接口518提供电输入信号。处理器522可以从可选温度传感器526接收试样温度。处理器522接收来自传感器接口518的输出信号。输出信号响应于试样中分析物的氧化还原反应而产生。处理器522在来自信号发生器524的激发脉冲施加300ms内测量输出信号。在处理器522中采用一个或多个关系式来使得输出信号与试样的分析物浓度相关联。分析物分析的结果可以输出给显示器520,并且可以存储在存储介质528中。

[0067] 使分析物浓度和输出信号相关的关系式可以用图形形式、数学形式或其组合等形式来表示。这些关系式可以由存储在存储介质528中的程序序号(PNA)表、另一个查询表等来表示。关于执行分析物分析的指令可以由存储在存储介质528中的计算机可读软件代码提供。代码可以为描述或控制这里所述功能的目标代码或者任意其它代码。可以在处理器522中对来自分析物分析的数据进行一项或多项数据处理(包括确定衰减速度、K系数、比例等)。

[0068] 传感器接口518具有与传感带504的试样接口514中的导线连接或电连通的触点。传感器接口518通过触点将来自信号发生器524的电输入信号传送给试样接口514中的连接器。传感器接口518还通过触点将来自试样的输出信号传送给处理器522和/或信号发生器524。

[0069] 显示器520可以是模拟的或数字的。显示器可以为适于显示数字读数的LCD显示器。

[0070] 在使用中,通过将液体导入到开口512中来将用于分析的液体试样传送到容器508中。液体试样流过通道510,在排出先前包含的空氣的同时填充容器508。液体试样与盛放在通道510和/或容器508中的试剂产生化学反应。

[0071] 传感带504与测量装置502相邻设置。相邻位置包括试样接口514与传感器接口518电通信和/或光通信的位置。电通信包括在传感器接口518中的触点和试样接口514中的导线之间传送输入和/或输出信号。光通信包括在试样接口514中的光学端口和传感器接口518中的检测器之间传送光。光通信还包括在试样接口514中的光学端口和传感器接口508中的光源之间传送光。

[0072] 虽然以上已经对本发明的各个实施方案进行了说明,但是对于本领域普通技术人员而言显而易见的是,在本发明的范围内可以有其它实施方案和实施方式。因此,本发明除了由所附权利要求及其等同方案限制之外不会受到限制。

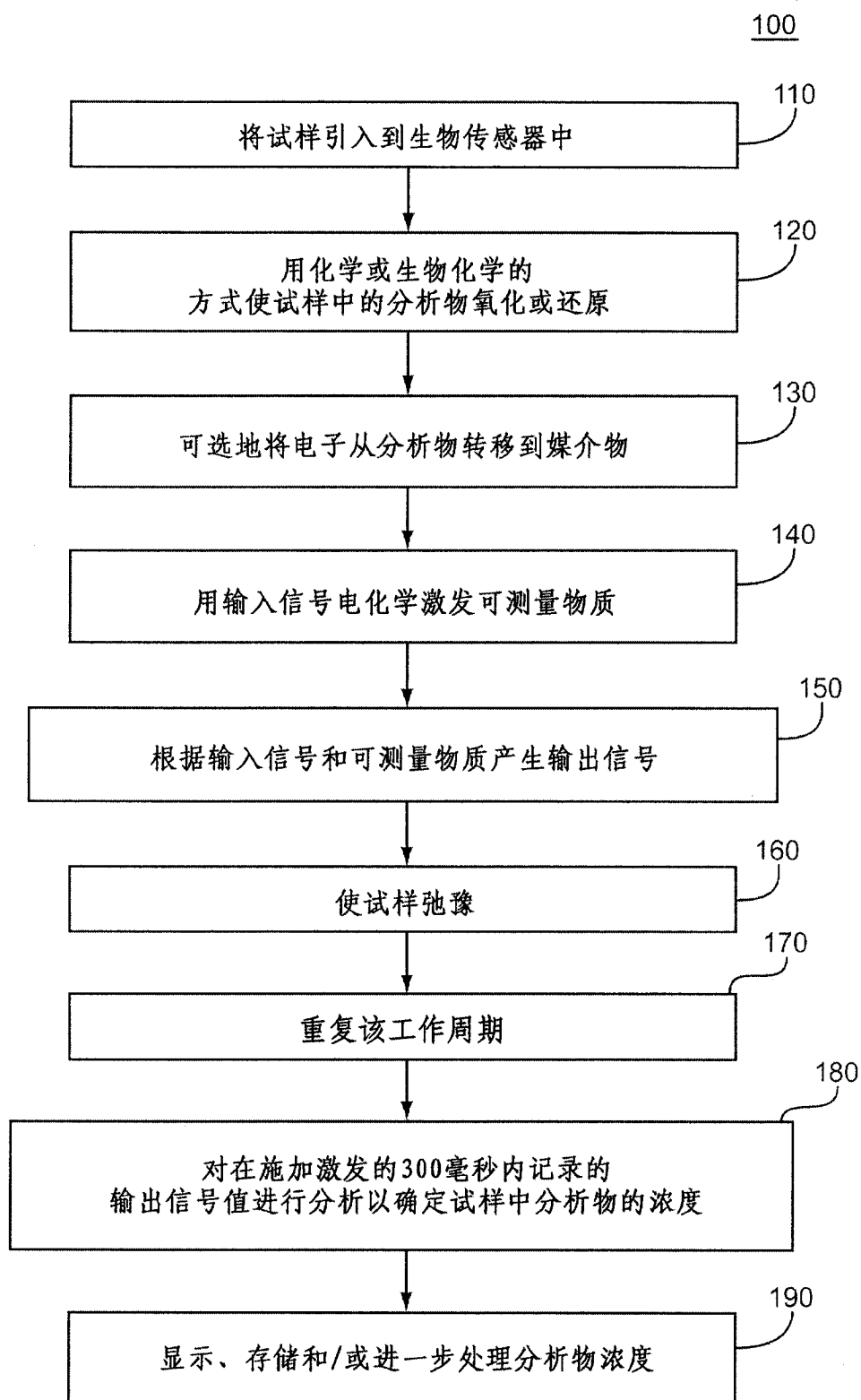


图1

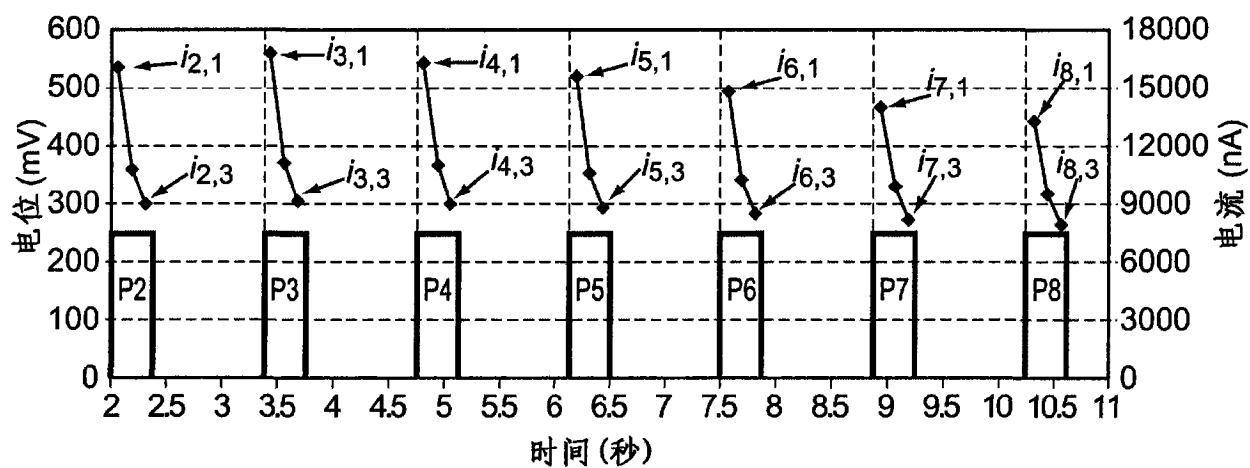


图2

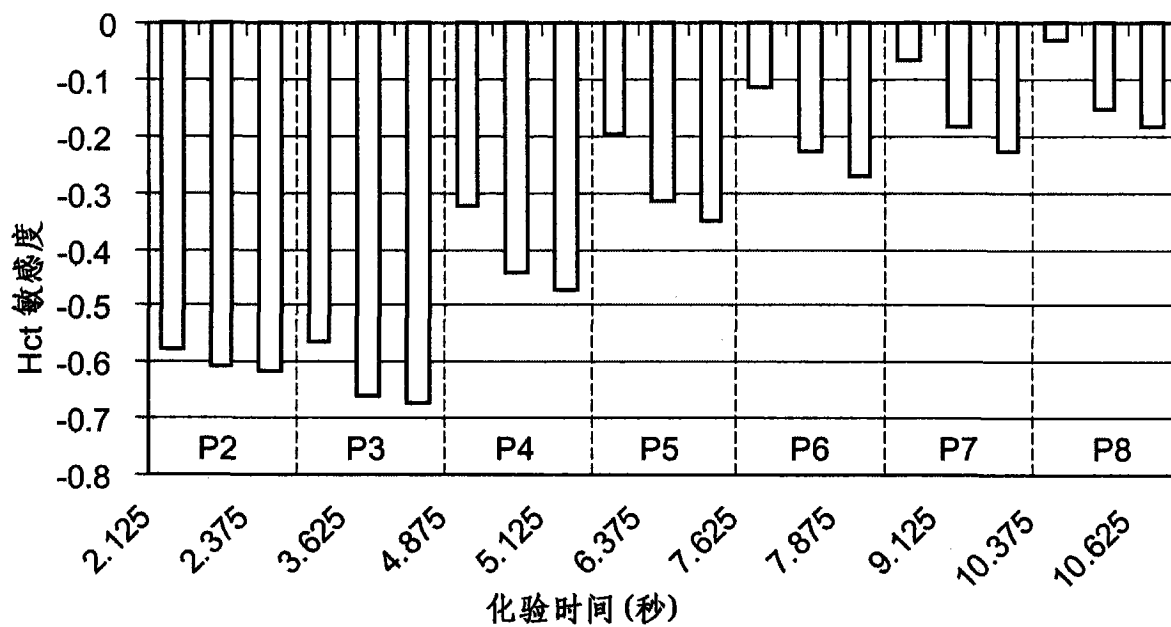


图3A

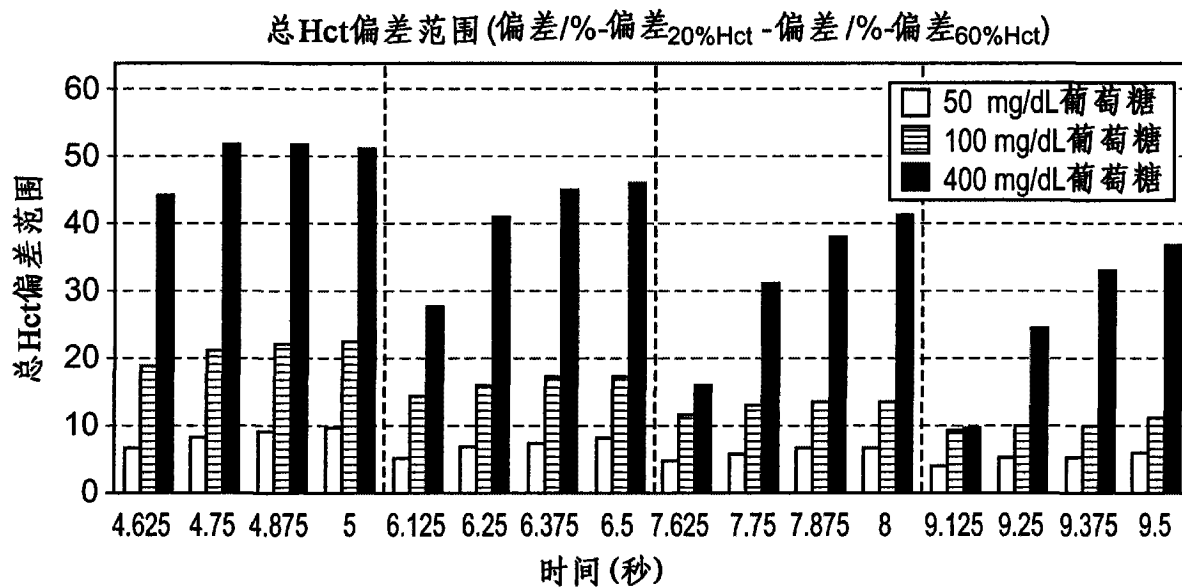


图3B

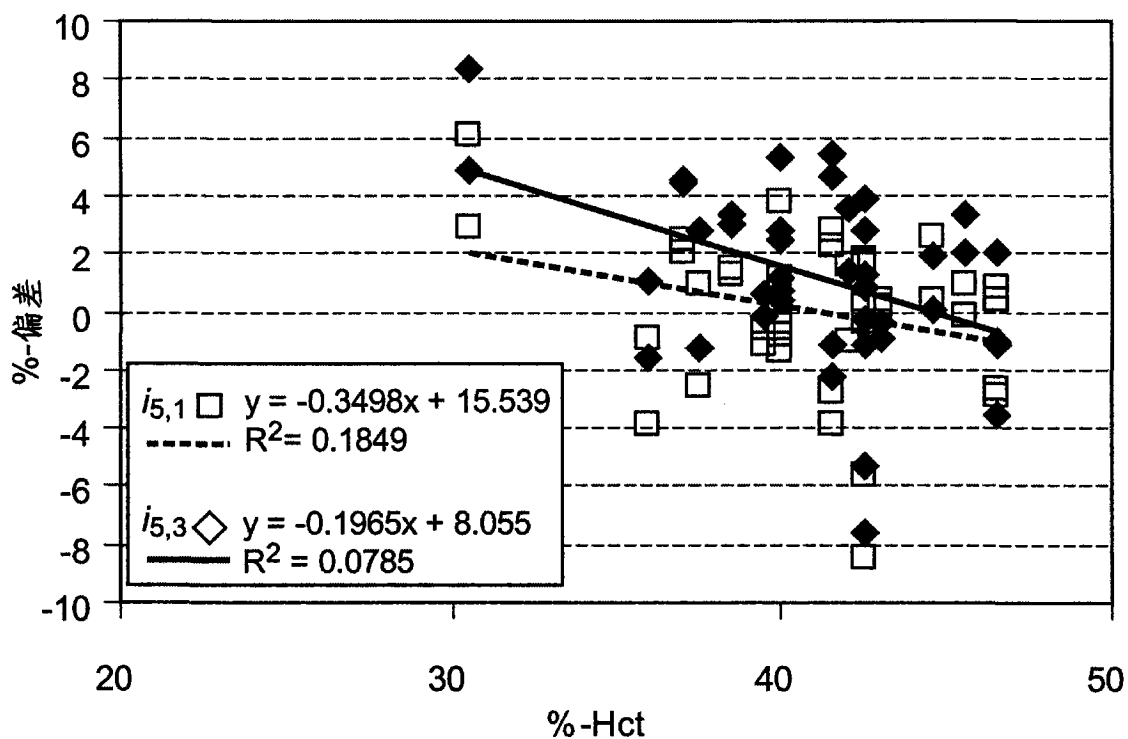


图4

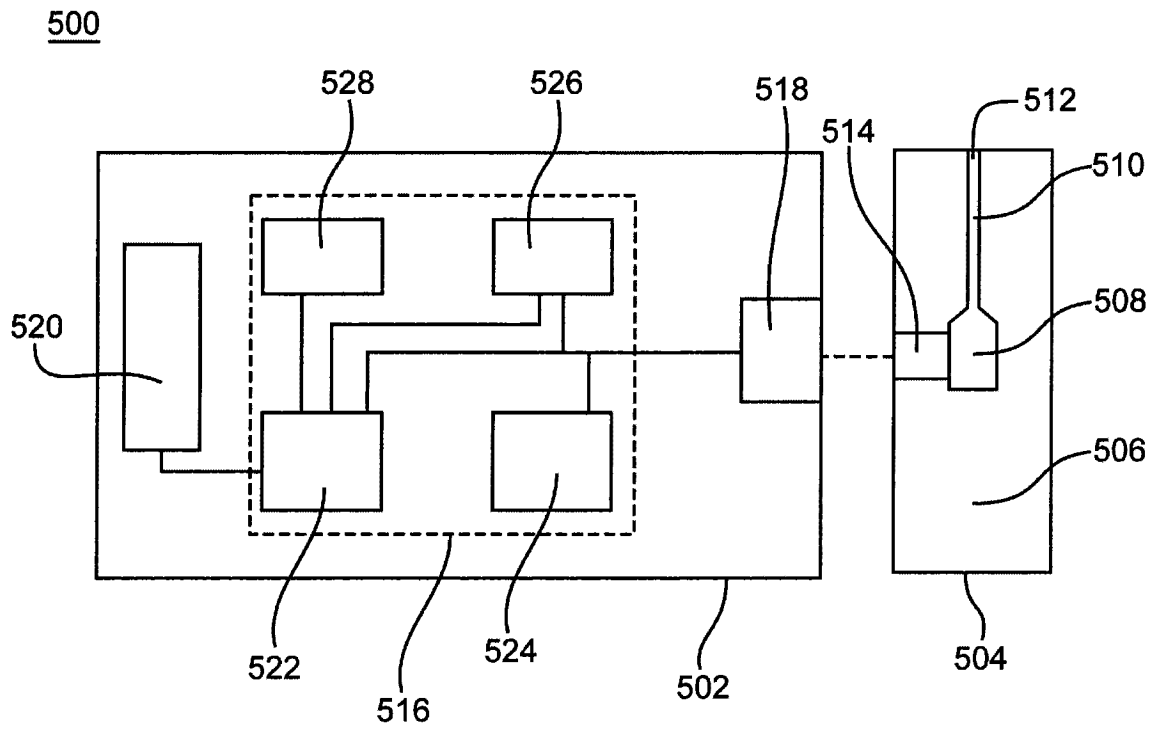


图5