



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103760356 B

(45)授权公告日 2019.06.28

(21)申请号 201310625384.1

(22)申请日 2008.12.06

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103760356 A

(43)申请公布日 2014.04.30

(30)优先权数据
61/012,716 2007.12.10 US

(62)分案原申请数据
200880120035.1 2008.12.06

(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 李晗 陈桂香

(51)Int.Cl.
G01N 33/66(2006.01)
G01N 27/327(2006.01)

(56)对比文件
CN 1558224 A, 2004.12.29,
WO 2007/013915 A1, 2007.02.01,
US 5653863 C1, 2004.05.04,
WO 2007/100651 A1, 2007.09.07,
审查员 赵晓明

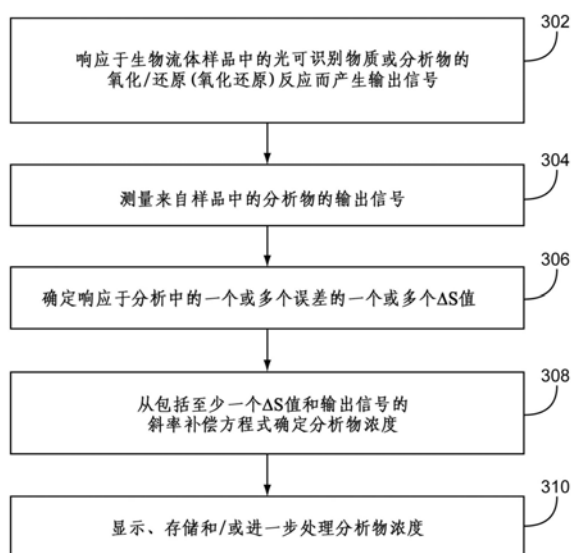
权利要求书3页 说明书18页 附图17页

(54)发明名称

斜率式补偿

(57)摘要

生物传感器系统从输出信号确定分析物浓度,该输出信号是从光可识别物质或分析物的氧化还原反应产生的。生物传感器系统利用从输出信号提取的一个或多个索引函数调整用于从输出信号确定分析物浓度的相关性。索引函数确定至少一个斜率偏差值 ΔS ,或来自一个或多个误差参数的经标准化的斜率偏差。分析物浓度和输出信号之间的斜率经调整的相关性可用于从包括归因于偏差的部分的输出信号确定准确度和/或精确度提高了的分析物浓度。



1. 一种用于确定样品中分析物浓度的方法,该方法包括如下步骤:

产生响应于所述样品中的分析物浓度的至少一个输出信号值;和

响应于两个以上索引函数从所述至少一个输出信号值通过以下方式来确定所述样品中的所述分析物浓度:

响应于所述两个以上索引函数调整所述至少一个输出信号值和所述分析物浓度之间的参考相关性方程式;以及

从所述至少一个输出信号值和经调整的所述参考相关性方程式确定所述样品中的所述分析物浓度,

其中,所述两个以上索引函数被预先确定且响应于两个以上误差参数,且

其中,所述两个以上索引函数中的每个索引函数响应于所述至少一个输出信号值中的误差,并提供与所述参考相关性方程式相关的斜率偏差 ΔS 值或经标准化的斜率偏差值。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述误差表示为所述参考相关性和无偏差的假定斜率之间的百分比偏差、斜率偏差和经标准化的斜率偏差中的至少一者。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,

所述两个以上索引函数中的每个索引函数将所述两个以上误差参数中的至少一个误差参数转换为至少一个斜率偏差 ΔS 值或至少一个经标准化的斜率偏差值,

且

其中,由所述至少一个输出信号值和所述两个以上索引函数确定所述样品中的所述分析物浓度包括利用所述参考相关性方程式和所述至少一个斜率偏差 ΔS 值或所述至少一个经标准化的斜率偏差值补偿所述至少一个输出信号值。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述样品中确定的分析物浓度中的百分比偏差与所述至少一个斜率偏差 ΔS 值或所述至少一个经标准化的斜率偏差值呈基本上线性的关系。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中由所述两个以上索引函数中的每个索引函数确定所述至少一个斜率偏差 ΔS 值,且其中确定所述样品中的所述分析物浓度用如下方程式表示:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S}$$

其中, A_{corr} 是确定的分析物浓度, i 是所述至少一个输出信号值, Int 是来自参考相关性的截距, S_{cal} 是来自所述参考相关性的斜率,所述参考相关性将来自生物传感器系统的输出信号与从参考仪器确定的分析物浓度值相关,并且 ΔS 是所述至少一个斜率偏差 ΔS 值。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中由所述两个以上索引函数中的每个索引函数确定所述至少一个经标准化的斜率偏差值,其中所述两个以上索引函数中的每个索引函数响应于所述至少一个误差参数,并由具有所述参考相关性方程式的校准斜率的经标准化的斜率偏差确定。

7. 根据权利要求3所述的方法,其中由所述两个以上索引函数中的每个索引函数确定所述至少一个经标准化的斜率偏差值,且其中确定所述样品中的所述分析物浓度表示如下:

$$A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + \Delta S / S_{cal})}$$

其中, A_{corr} 是确定的分析物浓度, i 是响应于所述样品中的所述分析物浓度的所述至少一个输出信号值, Int 是来自参考相关性的截距, S_{cal} 是来自所述参考相关性的斜率, 所述参考相关性将来自生物传感器系统的输出信号与从参考仪器确定的分析物浓度值相关, 并且 $\Delta S / S_{cal}$ 是所述至少一个经标准化的斜率偏差值。

8. 根据权利要求3所述的方法, 其中利用第二 ΔS 值或第二经标准化的 ΔS 值修改所述参考相关性方程式和所述至少一个输出信号值,

其中由所述两个以上索引函数中的不同索引函数确定两个 ΔS 值或经标准化的 ΔS 值中的每一个, 且

其中通过所述不同索引函数对不同误差参数进行转换, 以提供至少两个 ΔS 值或至少两个经标准化的 ΔS 值。

9. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述两个以上误差参数包括温度和血细胞比容水平中的至少一者。

10. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述两个以上误差参数中的每一者响应于导致所述至少一个输出信号值改变的误差因素, 且其中所述两个以上误差参数中的至少一个误差参数与所述参考相关性方程式的斜率偏差具有至少0.3的相关性系数 R^2 值。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述两个以上索引函数响应于所述分析物浓度的百分比偏差与所述至少一个输出信号值的比率之间的相关性。

12. 根据权利要求1所述的方法, 其中超过95%的确定的分析物浓度落入 $\pm 20\%$ 偏差限度内。

13. 根据权利要求1所述的方法, 其中确定的分析物浓度中的百分比偏差至多为 $\pm 10\%$ 。

14. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述参考相关性方程式是利用参考仪器预先确定的, 且所述参考相关性方程式将来自生物传感器系统的输出信号值与从参考仪器确定的分析物浓度值相关。

15. 一种用于确定样品中分析物浓度的方法, 该方法包括如下步骤:

产生响应于所述样品中的分析物浓度的至少一个输出信号值; 和

响应于索引函数从所述至少一个输出信号值通过以下方式确定所述样品中的所述分析物浓度:

响应于所述索引函数调整所述至少一个输出信号值和所述分析物浓度之间的参考相关性方程式; 以及

从所述至少一个输出信号值和经调整的所述参考相关性方程式确定所述样品中的所述分析物浓度,

其中, 所述索引函数被预先确定且响应于多个误差参数, 且

其中, 所述索引函数响应于所述至少一个输出信号值中的误差, 并提供与所述参考相关性方程式相关的斜率偏差值或经标准化的斜率偏差值。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述多个误差参数独立地响应于不同的误差因素。

17. 一种从误差参数确定索引函数的方法,所述方法包括如下步骤:

确定两个以上误差参数,所述两个以上误差参数中的每一个响应于从样品中确定的分析物浓度的百分比偏差;

从参考相关性、由参考仪器确定的所述样品中的所述分析物的参考浓度,以及输出信号确定两个以上 ΔS_{cal} 值或两个以上经标准化的 ΔS_{cal} 值,其中所述参考相关性将来自生物传感器系统的输出信号与由所述参考仪器确定的所述分析物的参考浓度相关,其中每个 ΔS_{cal} 值指所述参考相关性的斜率偏差;以及

利用两个以上索引函数使所述两个以上误差参数与所述两个以上 ΔS_{cal} 值或所述两个以上经标准化的 ΔS_{cal} 值相关。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述两个以上 ΔS_{cal} 值中的一个 ΔS_{cal} 值的确定表示如下:

$$\Delta S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} - S_{cal},$$

其中, i 是响应于所述样品中分析物浓度的至少一个所述输出信号的值, Int 是来自至少一个所述参考相关性的截距, A_{ref} 是由所述参考仪器确定的所述样品中的所述分析物的所述参考浓度, S_{cal} 是来自所述参考相关性的斜率。

19. 根据权利要求17或18所述的方法,其中所述样品选自包括生物流体、生物流体的衍生物以及生物流体和生物流体的衍生物的组。

20. 根据权利要求17或18所述的方法,其中所述两个以上索引函数中的至少一个索引函数是线性方程式或多项式方程式。

21. 根据权利要求17或18所述的方法,其中通过使 ΔS_{cal} 和 S_{cal} 相关确定所述两个以上经标准化的 ΔS_{cal} 值中的至少一个经标准化的 ΔS_{cal} 值。

斜率式补偿

[0001] 本申请是申请日为2008年12月6日、发明名称为“斜率式补偿”的申请号为200880120035.1专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 该申请要求于2007年12月10日提交的名称为“Slope-Based Compensation (斜率式补偿)”的美国临时申请No.61/012,716的优先权,并在此引用其全部内容作为参考。

背景技术

[0004] 生物传感器系统提供对诸如全血、血清、血浆、尿液、唾液、组织间液或细胞内液等生物流体的分析。通常,该系统包括对处于传感器带上的样品进行分析的测量装置。该样品常常为液体形式,并且除生物流体外也可以是诸如提取物、稀释物、滤液或再生沉淀物等生物流体的衍生物。生物传感器系统所进行的分析可以确定生物流体中诸如酒精、葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素、游离脂肪酸、甘油三酸酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸或酶等一种或多种分析物的存在和/或浓度。这种分析可用来诊断及治疗生理异常。例如,糖尿病患者可使用生物传感器系统来确定全血中葡萄糖水平以调整饮食和/或用药。

[0005] 生物传感器系统可以被设计成分析一种或多种分析物,并且可以使用不同量的生物流体。有些系统可以分析一滴全血,例如体积为0.25-15微升(μL)的全血。生物传感器系统可利用台式装置(bench-top)、便携式装置及类似测量装置来实施。便携式测量装置可以是手持式的,并且可以识别和/或量化样品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 (纽约塔瑞镇)的Bayer Health Care的**Ascensia® Breeze®**和**Elite®**测量仪;而台式测量系统的例子包括可从德克萨斯州奥斯汀市的CH仪器公司(CH Instruments)取得的电化学工作站。

[0006] 生物传感器系统可以利用光学和/或电化学方法对生物流体进行分析。在一些光学系统中,通过测量与光可识别物质相互作用或被该光可识别物质吸收的光来确定分析物的浓度,所述光可识别物质可以是诸如分析物或由化学指示剂与该分析物反应所形成的反应物或产物等。在其它光学系统中,化学指示剂响应于分析物被激发光束照射时的情况而发出荧光或发光。光可以被转换成诸如电流或电位等电输出信号,该电输出信号可被类似地处理为来自电化学方法的输出信号。在任一种光学系统中,该系统对光进行测量并使该光与样品的分析物浓度相关联。

[0007] 在吸收光的光学系统中,化学指示剂产生吸收光的反应产物。可将诸如四唑盐(tetrazolium)等化学指示剂连同诸如黄递酶(diaphorase)等酶一起使用。四唑盐通常响应于分析物的氧化还原反应而生成甲臞(formazan) (一种色原体(chromagen))。来自光源的入射输入光束被导向该样品。光源可以是激光或发光二极管等。入射光束可具有经选择以用于反应产物的吸收的波长。当入射光束穿过该样品时,反应产物吸收入射光束的一部分,从而使入射光束的强度衰减或降低。入射光束可由样品反射回检测器或透射穿过样品到达检测器。检测器收集并测量衰减后的入射光束(输出信号)。由反应产物衰减的光量是该样品中的分析物浓度的指示。

[0008] 在产生光的光学系统中,化学检测器响应于分析物的氧化还原反应而发出荧光或发光。检测器收集并测量产生的光(输出信号)。由化学指示剂所产生的光量是该样品中的分析物浓度的指示。

[0009] 在电化学生物传感器系统中,当输入信号施加于样品上时,从由分析物的氧化/还原或氧化还原反应或响应于该分析物的物质所产生的电信号来确定分析物浓度。例如当以DC信号偏移施加AC信号时,输入信号可以是电位或电流并且可以是恒定的、可变的或二者的组合。输入信号可以被作为单脉冲施加,或者以多脉冲、序列或周期的形式施加。酶或类似物质可添加至该样品中,以提高氧化还原反应过程中从第一物质到第二物质的电子转移。酶或类似物质可与单一分析物反应,从而使产生的输出信号的一部分具有特异性。介体(mediator)可被用于维持酶的氧化态。

[0010] 电化学生物传感器系统通常包括具有与传感器带中的电导体连接的电接触点的测量装置。导体可以由诸如固态金属、金属浆料、导电碳、导电碳浆料、导电聚合物等导电材料制成。电导体通常与延伸至样品储存器的工作电极、辅助电极、参考电极和/或其他电极连接。一种或多种电导体均延伸至样品储存器中,以提供电极未能提供的功能。

[0011] 测量装置将输入信号通过电接触点施加至传感器带中的电导体。电导体将输入信号通过电极传送至存在于样品储存器中的样品。响应于输入信号,分析物的氧化还原反应产生电输出信号。来自传感器带的电输出信号可以是电流(如由电流分析法(amperometry)或伏安法(voltammetry)所产生的)、电位(如由电位测定法/电流测定法(galvanometry)所产生的)或累积的电荷(如由电量分析法(coulometry)所产生的)。测量装置可具有处理能力,以测量输出信号并使输出信号与生物流体中一种或多种分析物的存在和/或浓度相关。

[0012] 在电量分析法中,电位被施加于样品上以完全氧化或还原分析物。在美国专利No.6,120,676中记载了使用电量分析法的生物传感器系统。在电流分析法中,恒定电位(电压)的电信号被施加于传感器带的电导体上,而所测量的输出信号是电流。在美国专利No.5,620,579、No.5,653,863、No.6,153,069和No.6,413,411中记载了使用电流分析法的生物传感器系统。在伏安法中,变化的电位被施加于生物流体的样品上。在门控电流分析法和门控电压分析法中,如分别在W02007/013915和W02007/040913中所述,使用了脉冲输入。

[0013] 在许多生物传感器系统中,传感器带可设置成在活生物体的体外、体内或局部体内使用。当在活生物体的体外使用传感器带时,生物流体的样品被导入传感器带的样品储存器中。传感器带可以在导入样品之前、之后或期间被放置在测量装置内以进行分析。当在活生物体的体内或局部体内使用传感器带时,传感器带可以被持续浸在样品中,或将样品间歇地导入传感器带上。传感器带可包括部分地隔离样品体积或者向样品敞开的储存器。当敞开时,传感器带可以是被设置为与生物流体接触的纤维或其它结构的形式。类似地,样品可以为了例如连续监测而连续流过传感器带,或为了例如间歇监测而被中断以进行分析。

[0014] 生物传感器系统的测量性能在于准确度和/或精确度。提高准确度和/或精确度可以改善系统的测量性能,减小偏差(bias)。准确度可以表示为传感器系统的分析物读取值与参考分析物读取值相比的偏差,较大的偏差值表示较低的准确度。精确度可以表示为多个分析物读取值的偏差相对于平均值的展度(spread)或方差。上述偏差是从生物传感器系统确定的生物流体中分析物浓度的一个或多个值与可接受的一个或多个参考值之间的差。

因此,所测量的分析结果中的一个或多个误差导致了生物传感器系统的确定的分析物浓度的偏差。该偏差可以表示为“绝对偏差 (absolute bias)”或“百分比偏差 (percent bias)”。绝对偏差可表示成测量单位,如mg/dL,而百分比偏差可表示成绝对偏差值与参考值的百分比。可利用参考仪器,如美国俄亥俄州黄泉市YSI公司 (YSI Inc., Yellow Springs, Ohio) 的 YSI 2300STAT PLUS™, 获得可接受的参考值。

[0015] 生物传感器系统可以在包括一个或多个误差的生物流体的分析过程中提供输出信号。如当输出信号的一部分或多个部分,或者全部输出信号未响应或不正确响应样品的分析物浓度时,异常输出信号可反映出这些误差。这些误差可来自于一个或多个因素,例如样品的物理特性、样品的环境方面、系统的运行条件、干扰物质等。样品的物理特性包括血细胞比容 (hematocrit) (红血球细胞) 的浓度等。样品的环境方面包括温度等。系统的运行条件包括样品尺寸不够大时的未足量条件、样品的慢填充、样品与传感器带中的一个或多个电极之间的间歇电接触以及试剂与分析物相互作用而降解等。干扰物质包括抗坏血酸、尿酸、对乙酰氨基酚 (acetaminophen) 等。可能还有引起误差的其它因素或者这些因素的组合。

[0016] 许多生物传感器系统包括一种或多种校正与分析相关的误差的方法。从具有误差的分析所获得的浓度值可能不准确。因此,校正这些不准确的分析的能力可以提高所获得的浓度值的准确度。误差校正系统可补偿一个或多个误差,例如不同于参考温度的样品温度或不同于参考血细胞比容值的样品血细胞比容含量。例如,常规生物传感器系统可被设置为在假设全血样品的血细胞比容含量为40% (v/v) 的情况下报告葡萄糖的浓度,而不考虑样品的实际血细胞比容含量。在这些系统中,在含有少于或多于40%血细胞比容的血液样品上进行的任何葡萄糖测量都会包括误差,因此具有因血细胞比容效应而产生的偏差。

[0017] 一些生物传感器系统具有补偿样品中不同血细胞比容浓度的误差校正系统。已提出各种方法和技术来减小因血细胞比容效应而在葡萄糖测量上产生的偏差。一些方法利用顺向电位脉冲和逆向电位脉冲的电流比率来补偿血细胞比容效应。也提出了其它方法来减少血细胞比容效应所导致的偏差,包括使用硅石颗粒过滤电极表面上的红血球细胞或使用宽电极间距并结合网状层而将血液分布于整个传感器带上。

[0018] 一些生物传感器系统具有补偿温度的误差校正系统。这种误差补偿系统通常响应于仪器或样品温度改变特定参考温度下确定的分析物浓度。多个生物传感器系统通过在从相关性方程式 (correlation equation) 计算出分析物浓度之前对输出信号进行校正来补偿温度。其他生物传感器系统通过校正由相关性方程式计算出的分析物浓度来补偿温度。一般来说,温度补偿的常规方法考虑温度对具体参数的影响,而不是误差对分析偏差的整体影响。在美国专利No. 4,431,004、No. 4,750,496、No. 5,366,609、No. 5,395,504、No. 5,508,171、No. 6,391,645和No. 6,576,117中记载了具有用于样品温度的误差检测和/或补偿的生物传感器系统。

[0019] 一些生物传感器系统具有补偿干扰及其它因素的误差校正系统。这种误差校正系统通常使用缺少一个或多个工作电极试剂的电极,从而从工作电极信号中除去的背景干扰信号。

[0020] 尽管常规误差补偿系统平衡了各种优点和缺点,但都不是理想的。常规系统通常用于检测并响应例如温度或血细胞比容等特定类型的误差。这种系统通常不具有补偿多个

误差源的能力。这些系统通常也缺乏基于来自具体样品的输出信号改变对误差的补偿的能力。因此,常规生物传感器系统会提供这样的分析结果:该分析结果具有在期望性能限度之外的确定的分析物浓度值。

[0021] 因此,存在改进生物传感器系统的需要,特别是那些可以提高样品中分析物浓度确定的准确度和/或精确度的生物传感器系统。本发明的系统、装置和方法克服了常规生物传感器系统的至少一个缺点。

发明内容

[0022] 本发明提供一种生物传感器系统,该生物传感器系统利用响应于一个或多个误差的一个或多个索引函数(index function)调整用于从输出信号确定生物样品中分析物浓度的相关性,所述误差会使确定的分析物浓度产生偏差。所述偏差可以由斜率偏差 ΔS 值和从一个或多个误差参数得到的经标准化(normalized)的斜率偏差表示。 ΔS 值表示利用一个或多个索引函数从误差参数确定的斜率偏差。索引函数是从输出信号中提取的。

[0023] 在用于确定样品中分析物浓度的方法中,产生响应于样品中分析物的浓度的输出信号值。确定来自至少一个误差参数的至少一个 ΔS 值,并且利用至少一个参考相关性和至少一个 ΔS 值来补偿至少一个输出信号值以确定样品中分析物的浓度。从索引函数 f (Index)确定至少一个 ΔS 值。 f (Index)使至少一个误差参数与 ΔS 相关。反应可以是电化学氧化还原反应。

[0024] 在用于从误差参数确定索引函数的方法中,确定响应于样品中确定的分析物浓度的百分比偏差的至少一个误差参数。至少一个误差参数借助于至少一个索引函数与至少一个 ΔS 值相关,所述至少一个 ΔS 值表示来自参考相关性的斜率与对于无偏差地提供样品中的分析物浓度的输出信号值的假定直线斜率之间的斜率差。

[0025] 用于确定样品中分析物浓度的生物传感器系统包括测量装置和传感器带。所述测量装置具有连接至传感器接口和存储介质的处理器。所述传感器带具有与通过所述传感器带形成的存储器相邻的样品接口。所述处理器确定响应于来自所述传感器接口的所述样品中分析物浓度的输出信号值。所述处理器从误差参数确定至少一个 ΔS 值,并利用所述至少一个 ΔS 值和存在于所述存储介质中的至少一个参考相关性补偿所述输出信号值。

[0026] 生物传感器系统利用响应于误差参数的至少一个 ΔS 值调整分析物浓度和输出信号之间的相关性。所述处理器响应于来自样品接口的输出信号从斜率经调整的相关性确定分析物的浓度。

[0027] 在另一用于确定样品中分析物浓度的方法中,从样品中产生一个或多个输出信号。确定一个或多个索引函数。所述索引函数响应于至少一个误差参数。响应于索引函数从输出信号确定所述样品中的分析物浓度。

[0028] 在另一用于确定样品中分析物浓度的方法中,将一个或多个电位序列施加于样品。记录来自样品的一个或多个输出信号。确定一个或多个索引函数。响应于所述一个或多个索引函数从输出信号确定所述样品中的分析物浓度。

[0029] 对于本领域技术人员而言,在研究下面的附图和详细说明后,本发明的其它系统、方法、特征和优点将是或将变得显而易见。意欲将所有这些其它的系统、方法、特征和优点包括在说明书中,在本发明的范围内,并受到权利要求的保护。

附图说明

[0030] 参照下面的附图和说明可以更好地理解本发明。附图中的组成部分不是严格依照比例来绘制的,而重点在于解释本发明的原理。

[0031] 图1示出百分比偏差(%-bias)和基于比率参数的索引函数之间的相关性。

[0032] 图2示出百分比偏差和索引函数的组合之间的相关性。

[0033] 图3表示用于确定样品中分析物浓度的方法。

[0034] 图4是显示对于使用门控电流分析法的电化学系统,输出信号相对于输入信号的图。

[0035] 图5示出 S_{cal} 、 S_{hyp} 、 ΔS 、 A_{corr} 、 A_{cal} 以及 ΔA 之间的关系。

[0036] 图6示出使 ΔS 与误差参数相关的线性索引函数 $f(\text{Index})$ 。

[0037] 图7A示出在多个温度处记录的输出信号值相对于 ΔS 值的图。

[0038] 图7B示出斜率式补偿后的百分比偏差值的改善。

[0039] 图7C示出作为使温度与 ΔS 相关的 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 的线性方程式和二阶多项式方程式。

[0040] 图7D表示另一传感器类型的 ΔS 对温度(ΔS vs. 温度)的温度灵敏度。

[0041] 图8A示出输入信号包括多个激发和弛豫的门控脉冲序列。

[0042] 图8B示出来自输入信号的输出信号电流。

[0043] 图8C示出输入信号包括多个激发和弛豫的使用门控电流分析法的另一门控脉冲序列。

[0044] 图8D示出针对图8C中的电流标注, ΔS_{total} 和 $\Delta S-40\%$ 相对于共同索引R6/5的相关性。

[0045] 图8E示出补偿前后的偏差/百分比偏差。

[0046] 图9A-图9D分别示出对于生物传感器系统, ΔS 与误差参数R2/R3、R4/3、索引-I (Index-I) 和索引-II (Index-II) 之间的相关性。

[0047] 图10A-图10C分别示出对于使用不同试剂以与样品中的分析物反应的生物传感器系统, ΔS 与误差参数R4/3、R5/4和R6/5之间的相关性。

[0048] 图11A示出 ΔS 和误差参数R4/3之间的相关性。

[0049] 图11B示出落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的已补偿的浓度值和未补偿的浓度值的分布展度和百分比。

[0050] 图11C示出未补偿的葡萄糖浓度值和经R4/3误差参数补偿的葡萄糖浓度值在平均值和标准偏差(standard deviation)值方面的改进。

[0051] 图12A示出 ΔS_1 和误差参数Index-I之间的相关性。

[0052] 图12B示出 ΔS_2 和误差参数R4之间的相关性。

[0053] 图13A示出 ΔS 与响应于比率R5/4的索引函数的相关性。

[0054] 图13B示出 $\Delta S/S_{cal}$ 与响应于比率R5/4的索引函数的相关性。

[0055] 图14示出 S_{NML} 与响应于比率R5/4的索引函数的相关性。

[0056] 图15示出确定生物流体的样品中分析物浓度的生物传感器系统的示意性图示。

[0057] 图16示出用于确定生物流体的样品中分析物浓度的另一方法。

具体实施方式

[0058] 生物传感器系统利用从输出信号的中间信号提取的索引函数调整用于从输出信号确定生物样品中的分析物浓度的相关性。该分析物可响应于光可识别物质或氧化还原反应而产生输出信号。中间信号可以是输出信号等的一个或多个部分。索引函数对用于从输出信号确定分析物浓度的相关性补偿分析中的一个或多个误差,所述误差会导致确定的分析物浓度的偏差。

[0059] 索引函数对应于因分析中的一个或多个误差而在分析物浓度与输出信号之间的相关性中造成的百分比偏差。相关性的百分比偏差可以由从一个或多个误差参数得出的一个或多个 ΔS 值表示。 ΔS 值表示从一个或多个误差参数确定的分析物浓度与输出信号之间的相关性的斜率偏差(slope deviation)。对应于斜率或斜率变化的索引函数可被标准化,以降低输出信号的变化统计效应、改善各种输出信号的差异、使输出信号的测量标准化以及上述的组合等。也可以使用其它索引函数。经调整的相关性可用于从输出信号确定生物样品中分析物的浓度,并且与常规生物传感器相比具有提高的准确度和/或精确度。尽管补偿系统在分析复杂的生物样品时提供了实质性的益处,然而该补偿系统也可用于提高其它类型分析的准确度和/或精确度。

[0060] 图1和图2示出百分比偏差和从分析物浓度分析的输出信号所提取的多个或一个索引函数之间的相关性。在该实施例中,分析物响应于门控电流分析法的电化学分析的脉冲序列而产生输出信号。也可以使用其它电化学分析和光学分析。

[0061] 图1示出百分比偏差和基于比率参数 ($R5/4$) 的索引函数之间的相关性。比率参数 $R5/4$ 表示分析物响应于图8C的门控电流分析脉冲序列的第四和第五脉冲而产生的电流之间的关系。也可以使用其它比率参数和索引函数。因此,诸如全血中的葡萄糖等生物流体中测得的分析物浓度的百分比偏差可从分析的输出信号确定,或与该分析的输出信号相关,所述输出信号例如是分析物响应于门控电流分析序列而产生的中间电流。

[0062] 图2示出百分比偏差和索引函数的组合之间的相关性。图1中百分比偏差和索引函数之间的相关性可通过如图2所示的多个参数的线性组合而得到改善。在图2中的回归分析(regression analysis)中, R^2 为0.8377,高于图1中0.6987的 R^2 ,因此表明与单个参数(图1)相比,使用多个参数(图2)可以改善相关性。在图2中,在百分比偏差轴上有 $\pm 7\%$ 和 $\pm 10\%$ 两个界限,这两个界限被映射于索引轴上。如果从中间电流计算出的索引值在这两个界限内,那么对测得的分析物浓度和输出信号之间的相关性进行补偿不再是必须的。这两个界限可以用实验方法确定、基于所使用的一个或多个参数选定或使用其它标准选定。因此,索引函数可用于补偿测得的分析物浓度和输出信号之间的部分或全部相关性。

[0063] 百分比偏差(%-bias)和索引函数之间的关系可以表示如下:

[0064] $\text{\%-bias} = f(\text{index})$ (方程式1),

[0065] 其中, \%-bias 等于 $(\Delta A/A_{\text{ref}}) * 100\%$, $f(\text{index})$ 等于 $a_1 * \text{Index} + a_0$ 。 ΔA 是测得的或计算出的分析物浓度 A_{cal} 与参考分析物浓度 A_{ref} (生物样品中已知的分析物浓度)之间的差。因此,替换方程式1的各项得出百分比偏差和索引函数之间的如下关系:

[0066] $(\Delta A/A_{\text{ref}}) * 100\% = a_1 * \text{Index} + a_0$ (方程式2)。

[0067] 重新整理方程式2的各项得出如下关系:

[0068] $\Delta A = A_{\text{ref}} * (a_1 * \text{Index} + a_0) / 100$ (方程式3)。

[0069] 补偿可表示如下:

[0070] $A_{\text{corr}} = A_0 + \Delta A$ (方程式4)。

[0071] 其中, A_{corr} 是经校正或补偿的分析物浓度, A_0 是从分析的开始的初始分析物值。尽管 ΔA 可由方程式3获得,但在生物样品的分析过程中却可能无法使用方程式3中的 A_{ref} 。然而,可用初始分析物值 A_0 从分析开始就代替 A_{ref} 。因此,方程式3可近似为如下关系:

[0072] $\Delta A \cong A_0 * (a_1 * \text{Index} + a_0) / 100$ (方程式5)。

[0073] 最后,将方程式5代入方程式4中产生如下关系:

[0074] $A_{\text{corr}} = A_0 + A_0 * (a_1 * \text{Index} + a_0) / 100$

[0075] $= A_0 * [1 + (a_1 * \text{Index} + a_0) / 100]$ (方程式6)。

[0076] 根据方程式6,测得的分析物浓度和参考分析物浓度之间的差 ΔA 以初始分析物值 A_0 为基础,而该初始分析物值 A_0 可能因分析中的一个或多个误差而产生偏差。因此,不存在测得的分析物浓度的补偿所基于的参考点或值。

[0077] 分析物浓度与输出信号的相关性的百分比偏差还可以用从一个或多个误差参数得出的一个或多个斜率偏差 ΔS 表示。含有部分输出信号的误差通过输出信号的假定斜率和参考相关性的斜率之间的偏差所反映。通过从一个或多个误差参数确定反映斜率的该偏差的一个或多个 ΔS 值,可以提高分析的准确度和/或精确度。用于分析的一个或多个 ΔS 值可从一个或多个误差参数确定出。可以通过索引函数来描述 ΔS 值和一个或多个误差参数的值之间的关系。除参考相关性方程式之外,还可预先确定索引函数,并将其存储在生物传感器系统中。可在分析之前、期间或之后确定误差参数值。斜率式校正方法可以为生物传感器系统提供使超过95%的分析维持在 $\pm 20\%$ 的偏差限度内的能力,更优选地维持在 $\pm 10\%$ 的偏差限度内。

[0078] 图3示出了用于确定生物流体样品中分析物浓度的方法。在步骤302中,生物传感器系统响应于生物流体样品中的光可识别物质或分析物的氧化/还原(氧化还原)反应而产生输出信号。在步骤304中,生物传感器系统测量输出信号。在步骤306中,确定响应于分析中的一个或多个误差的一个或多个 ΔS 值。在步骤308中,从包括至少一个 ΔS 值和输出信号的斜率补偿方程式确定分析物浓度。在步骤310中,对分析物浓度进行显示、储存以备将来参考和/或用于另外的计算。

[0079] 在图3的步骤302中,生物传感器系统响应于生物流体样品中光可识别物质或分析物的氧化/还原(氧化还原)反应而产生输出信号。可利用光学传感器系统或电化学传感器系统等产生该输出信号。

[0080] 图4是显示对于使用门控电流分析法的电化学系统,输出信号相对于输入信号的图。生物传感器系统向工作电极和辅助电极施加约1秒的电位约为400mV的第一脉冲。在该第一脉冲之后是0.5秒的驰豫,这基本上可以是开路等。测量第一脉冲内的输出信号或电流,并将其存储在存储器中。该系统可向工作电极和辅助电极施加约1秒的约为200mV的第二脉冲。测量第二脉冲内的输出信号或电流,并且也将其存储在存储器中。生物传感器系统继续向工作电极和辅助电极施加来自输入信号的脉冲,并持续期望时间段。该系统可测量并存储每个脉冲内的输出信号或电流。也可以使用其它输入信号和输出信号以及其它电化学系统。

[0081] 输入信号可以是诸如电流或电位等电信号,该输入信号在一组序列中形成脉冲或

打开关闭。因此,输入信号是被驰豫隔开的激发脉冲的序列。在脉冲期间,存在电信号。在门控电流分析法中,电位在脉冲期间保持相对恒定,而在门控伏安法中,电位在脉冲期间变化。在驰豫期间,输入信号被切断(off)。该切断包括不存在电信号的时间段,并且优选地,不包括存在电信号但基本上无振幅的时间段。可分别通过闭合和断开电路使电信号在接通与切断之间切换。可通过机械或电气等方式断开或闭合电路。

[0082] 输入信号可具有一个或多个脉冲间隔。一个脉冲间隔是一个脉冲和一个驰豫的和。各个脉冲都具有振幅和宽度。振幅表示电信号的电位或电流等的强度。振幅可在例如电流分析期间的脉冲期间发生变化或基本上不变。脉冲宽度是脉冲的持续时间。输入信号的脉冲宽度可以变化或基本上相同。各个驰豫具有驰豫宽度,驰豫宽度是驰豫的持续时间。输入信号的驰豫宽度可以变化或基本上相同。

[0083] 输出信号是样品响应于输入信号而产生的电流或电位。在电流分析的电化学系统中,样品可因分析物响应于输入信号发生氧化还原反应而产生输出信号。输出信号可包括那些开始就降低、增加然后降低、达到稳态以及瞬变的信号。例如,图4中的第一脉冲的输出信号从第一电流值向最后电流值增加,而第二脉冲至第五脉冲的电流值从第一电流值向最后电流值下降或衰减。也可以产生其它类型的输出信号。

[0084] 在图3的步骤304中,生物传感器系统测量分析物响应于施加到样品上的输入信号而产生的输出信号(例如来自分析物的氧化还原反应)。该系统可连续或间歇地测量输出信号。例如,在图4中,生物传感器系统在各个脉冲期间间歇地测量输出信号,从而在各个脉冲期间产生八个电流值。该系统可在显示器上显示该输出信号和/或将该输出信号或部分的输出信号存储在存储器中。

[0085] 在图3的步骤306中,确定响应于一个或多个误差的一个或多个 ΔS 值。可以确定温度、血细胞比容和其它因素的 ΔS 值。

[0086] 在图3的步骤308中,从包括至少一个 ΔS 值和输出信号的斜率补偿方程式确定样品的分析物浓度。斜率补偿方程式利用输出信号值来提供分析物浓度。斜率补偿方程式通过调整输出信号和分析物浓度之间的参考相关性来补偿误差,从而提供经补偿或校正的分析物浓度。斜率补偿方程式可表示如下:

$$[0087] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} \quad (\text{方程式 7})$$

[0088] 其中, A_{corr} 是经校正的分析物浓度, i 是来自生物传感器系统的输出信号的值, Int 是来自参考相关性方程式的截距, S_{cal} 是来自参考相关性方程式的斜率, ΔS 表示 S_{cal} 和对于无误差地提供样品的分析物浓度的输出信号值的假定直线斜率(S_{hyp})之间的斜率的偏差。用于参考相关性方程式的 Int 和 S_{cal} 值可被实现为生物传感器系统中的程序编号分配(program number assignment,PNA)表或其它查询表等。也可以使用包括至少一个 ΔS 值和输出信号的其它斜率补偿方程式。

[0089] 在方程式7中,索引函数 $f(index)$ 可替换 ΔS 。尽管索引函数 $f(index)$ 具有 $b_1 * Index + b_0$ 的通式,但也可以使用其它索引函数。因此,方程式7可重写如下:

$$[0090] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal} + f(Index)} = \frac{i - Int}{S_{cal} + b_1 * Index + b_0} \quad (\text{方程式 8})$$

[0091] 方程式8与方程式5和6比较,显示出了使用斜率偏差来代表百分比偏差的改进。方

程式5和6中分析物浓度的补偿是以预定的分析物浓度 A_0 为基础的。相比之下,方程式8中分析物浓度的补偿对应于通过分母中的各项来调整相关性斜率。此外,不存在与方程式5和6的分析物浓度的补偿结合的参考值或参考点。 A_{ref} 是由 A_0 所近似。在方程式8中,斜率 S_{cal} 与分析物浓度的补偿结合并被存储在实现补偿系统的装置中。在计算分析物浓度期间不存在 S_{cal} 的近似值。因此,方程式8的分析物浓度的补偿比方程式5和6的分析物浓度的补偿更准确。

[0092] 方程式7是利用斜率偏差 ΔS 确定的经校正的分析物浓度的表达式,其中, ΔS 基本上是与分析物分析所关联的基本上的总误差相关的总斜率偏差。总斜率偏差可以由一个或多个误差源引起的。方程式7可使用对分析物浓度具有基本上线性响应的任何信号。因此,输出信号优选与样品中的分析物浓度呈线性关系,并且可以源自氧化还原反应、光可识别物质或其它过程。参考相关性方程式描述使来自生物传感器系统的输出信号与从参考仪器确定的分析物浓度值关联起来的函数。例如,对于特定样品,来自生物传感器系统的输出信号可以与从用于相同样品的YSI参考仪器确定的分析物浓度值相关联。方程式7可使用其它信号,例如近线性或部分线性的信号。

[0093] ΔS 响应于输出信号 i 中一个或多个误差,并表示含有未响应于样品的分析物浓度的那部分输出信号的误差。因此, $S_{hyp}=S_{cal}+\Delta S$ 。用于 Int 和 S_{cal} 的一个或多个值可存储于生物传感器系统中,以与输出信号 i 进行对比来确定样品的 A_{corr} 。在分析过程中从一个或多个索引等函数确定一个或多个 ΔS 值。

[0094] 图5示出 S_{cal} 、 S_{hyp} 、 ΔS 、 A_{corr} 、 A_{cal} 和 ΔA 之间的关系。线A表示这样的参考相关性,该参考相关性具有斜率 S_{cal} 并且使来自生物传感器系统的电流值形式的输出信号与从用于样品的YSI或其它参考仪器获得的分析物浓度值相关联。当用于生物传感器系统对样品进行分析期间时,线A的参考相关性可包括提供不准确和/或不精确的分析物浓度值的一个或多个误差。线B表示经误差补偿的相关性,该相关性具有斜率 S_{hyp} 并且使从系统获得的电流值与从如参考仪器获得的样品分析物浓度值相关联。经误差补偿的相关性已被调整或修改,从而减少或基本上消除一个或多个误差。 ΔS 是这些相关性线之间的斜率差。 ΔA 是未补偿或未校正(A_{cal})与经误差补偿或校正(A_{corr})确定的分析物浓度值之间的差。

[0095] 在没有补偿或校正的情况下,特定的输出信号值将对 S_{cal} 参考相关性直线和 S_{hyp} 经误差补偿的直线提供不同的样品分析物浓度。从 S_{hyp} 经误差补偿的直线获得的 A_{corr} 值提供更准确的样品分析物浓度值。因此,方程式1利用 ΔS 将电流值、 S_{cal} 和 Int 转换为经补偿的分析物浓度值 A_{corr} 。这样,可通过 ΔS 将百分比偏差与方程式7联系起来。可通过 ΔS 与百分比偏差的联系而将百分比偏差的值下拉向偏差分布的中心。由于 ΔS 响应于偏差,因而改变 ΔS 会影响留在样品的经补偿的分析物浓度中的偏差量。

[0096] 在图3的步骤310中,可以将分析物浓度值显示、存储以备将来参考和/或用于另外的计算。

[0097] 可用索引函数来表示 ΔS 对一个或多个误差的响应。为了确定一个或多个索引函数,响应于一个或多个误差的相关性方程式的斜率偏差(ΔS_{cal})可从诸如在工厂校准期间的实验数据中被确定:

$$[0098] \quad \Delta S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} - S_{cal} \quad (\text{方程式 9})$$

[0099] 其中, i 是来自生物传感器系统的输出信号的值, Int 是来自参考相关性方程式的截距, A_{ref} 是样品的例如从参考仪器获得的参考分析物浓度, S_{cal} 是来自参考相关性方程式的斜率, 例如 $i = S_{cal} * A_{ref} + Int$ 。在各个参考分析物浓度处可从不同系统输出信号确定一个或多个 ΔS_{cal} 值。按此方式, 对于多个已知分析物浓度, 可从生物传感器系统和确定的相应的 ΔS_{cal} 值得出输出信号值。可通过从方程式9取得 ΔS_{cal} 值并使它们与误差参数相关来确定初始索引函数。

[0100] 索引函数对测得的分析物浓度补偿分析物浓度分析中的一个或多个误差。可以使用一个或多个索引函数。与总斜率偏差 ΔS 相关的索引函数将提供分析物浓度的最终总误差补偿, 这是因为该索引函数可用于补偿分析中的总误差, 而无需知道斜率偏差 ΔS 产生的确切原因以及由此测得的分析物浓度的偏差。索引函数可响应于可通过另一装置测量的诸如温度等误差参数。索引函数可以是与诸如血细胞比容等误差参数相关的计算出的数字, 并表示该误差参数对斜率偏差 ΔS 的影响。因此, 误差参数可以是响应于输出信号中的一个或多个误差的任何值, 并且可通过其它装置测量、计算或确定。索引函数可以被用实验方法确定为 ΔS_{cal} 和误差参数之间的曲线的回归方程式。

[0101] 可以使其它方法与误差参数相关, 例如全血样品的百分比血细胞比容水平 (%--hematocrit level)。例如, 美国专利No. 7, 338, 639记载了利用AC相位角测量法来确定与全血样品相关的血细胞比容水平和温度误差。EP1, 742, 045A1记载了通过独立电极和血细胞比容水平与输出电流的相关性来确定血细胞比容。因此, 这些方法的输出信号可用于构成索引函数。然而, 这些方法实施起来与上面讨论的利用与斜率偏差 ΔS 的相关性相比更复杂。可以使用门控电流分析法的中间DC信号来实现与斜率偏差的相关性, 所述中间DC信号不需要多于两个电极来产生用于确定血细胞比容补偿的输出信号。此外, 门控电流分析法的中间DC信号不需要任何复杂的AC电路来激发和产生用于确定血细胞比容补偿的输出信号。门控电流分析法的使用可转换至设备中, 并由此节省用于实现分析物补偿系统的电子装置的成本。

[0102] 图6示出使 ΔS 与误差参数相关的线性索引函数 $f(Index)$ 。误差参数是分析物浓度分析中产生误差的原因。误差参数包括上述温度和血细胞比容水平等。索引函数对测得的分析物浓度补偿上述一个或多个误差参数或分析中的误差。索引函数可利用部分或全部的诸如电流和AC相位角信号等输出信号计算得出。因此, 误差参数和从方程式9确定的 ΔS_{cal} 值可用于确定一个或多个索引函数 $f(Index)$ 。由于 ΔS 表示从输出信号确定的样品中的分析物浓度的 S_{hyp} 和从用于特定输出信号的参考相关性方程式获得的 S_{cal} 之间的差, 因此 $f(Index)$ 函数表示 ΔS 和一个或多个误差参数之间的关系。对于描述归因于误差的部分的输出信号的任何因素, 都可以确定索引函数。

[0103] 线性索引函数可被确定如下:

[0104] $f(Index) = a * \text{误差参数} + b$ (方程式10)

[0105] 其中, a 和 b 分别是索引函数的斜率和截距的预定值, 并且一个或多个误差参数可从生物传感器系统对样品分析而确定。对于线性索引函数, a 和 b 的值可取自使 ΔS_{cal} 值与误差参数相关的任何直线。索引函数 $f(Index)$ 还可以用近线性或多项式方程式进行描述。线性和二阶多项式方程式可用于描述索引函数。索引函数可以对多个误差参数被预先确定并将被存储在生物传感器系统中。例如, 线性索引函数的 a 和 b 值可以被实现为生物传感器

系统中的程序编号分配 (PNA) 表或另一查询表等。也可以使用其它索引函数。

[0106] 由于在除了参考相关性被确定的温度之外的温度上进行分析导致浓度值的误差, 因此温度也可被考虑作为用于分析的误差参数。例如, 温度影响全血样品中葡萄糖的氧化和扩散以及光学活性分子的扩散。可以从诸如热电偶和计算估计值等任何来源确定分析的温度。

[0107] 图7A图示出在10、15、20、25、30和40℃利用方程式9从被记录为温度的函数的输出信号值确定的 ΔS_{cal} 值。得出的直线示出了 $R^2=0.8444$ 的相关性且提供用于温度补偿的索引函数 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 。在该例子中, $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 使温度与在参考温度处确定的参考相关性斜率和假定直线斜率之间的斜率偏差相关, 所述假定直线斜率提供在进行分析的温度下受温度影响的分析物浓度。温度的索引函数 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 可与参考相关性方程式一起被存储在生物传感器系统中。

[0108] 图7B从使用由图7A得出的 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 索引函数的图3的方法以及使用斜率和截距值同时变化的常规方法示出了百分比偏差值的改善。图3的方法相对于常规方法减小了温度偏差, 正如斜率相关性从0.1543减至-0.005所示, 其中较大数的斜率值表明温度和百分比偏差之间的相关性的增加。除了诸如图7A的线性索引函数外, 多项式方程式还可用于描述误差参数和 ΔS_{cal} 值之间的关系。图7C示出了作为使 ΔS_{cal} 与温度相关的 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$ 的线性和二阶多项式方程式。在该例子中, R^2 相关性显示出对多项式方程式稍有改善; 然而, 使其它误差参数与 ΔS_{cal} 相关的索引函数显示出在线性和多项式方程式之间存在较大差异。图7D示出另一传感器类型的 ΔS 相对温度的温度灵敏度。从40%血细胞比容的全血样品产生的数据符合二阶多项式。因此, 温度是产生斜率偏差 ΔS 的误差参数。

[0109] 除单个 $f(\text{Index})$ 函数外, ΔS 还可由多个 $f(\text{Index})$ 函数的组合表示, 其中 ΔS 在概念上被表示如下:

[0110] $\Delta S = f(\text{Index})_1 + f(\text{Index})_2 + f(\text{Index})_3 + \dots$ (方程式11)

[0111] 其中, 各个 $f(\text{Index})_n$ 描述因存在于输出信号中的不同误差而产生的斜率偏差 ΔS 的不同部分。根据分析, 优选描述不同误差参数的多个索引函数来表示 ΔS 。优选地, 当用 $f(\text{Index})_n$ 表示时, 不同误差参数彼此独立。如在 $f(\text{Index})$ 函数中所表示的不同误差源之间的独立关系可以为每个误差源提供独立补偿, 由此提供对样品的分析物浓度的更准确的确定。例如, 当由温度和血细胞比容产生的误差表达为 $f(\text{Index})$ 函数的时候基本上不相关时, $f(\text{Index})_1$ 可描述温度误差, $f(\text{Index})_2$ 可描述血细胞比容误差。与温度或血细胞比容基本上不相关的其它误差源可由 $f(\text{Index})_3$ 等表示。尽管优选的是来自基上不相关的误差源的索引函数, 但也可以使用其它索引函数。

[0112] 分析物浓度值的补偿或校正可从输出信号中导致最大误差的误差参数开始。在对最大影响补偿后, 如上所述, 可用独立于响应最大误差的参数的其它误差参数对留在 ΔS 中的任何误差进行补偿或校正。在确定了初始索引函数后, 如 $f(\text{Index})_{\text{Temp}}$, 后续的索引函数可从其它误差参数和 ΔS_{2cal} 值确定, ΔS_{2cal} 值利用如下方程式得出:

$$[0113] \quad \Delta S_{2cal} = S_{cal} * \left(\frac{A_{corr(1)}}{A_{ref}} - 1 \right) \quad (\text{方程式 } 12)$$

[0114] 其中, ΔS_{2cal} 是在第一 $f(\text{Index})_1$ 补偿后残留的斜率偏差并表示在第一补偿后对于

第二误差参数的 S_{cal} 和 S_{hyp} 之间的斜率差, S_{cal} 是来自参考相关性方程式的斜率, $A_{corr(1)}$ 是用诸如温度等 $f(\text{Index})_1$ 校正的分析物浓度, A_{ref} 是例如用参考仪器确定的样品的参考分析物浓度。其它索引函数可在通过考虑第一和第二索引函数获得第二 $A_{corr(2)}$ 后确定。这些和其它索引函数可作为PNA表或另一查询表等被存储在生物传感器系统中。当使用其它索引函数来确定后续的 A_{corr} 值时,可以减小在确定的浓度值中的偏差,直到偏差水平接近分析的随机噪声水平。可以使用从第一索引函数和第二误差参数确定 ΔS_{2cal} 值的其它方程式。

[0115] 由血细胞比容和其它效应引起的浓度值的误差可以用响应于误差的多个参数来描述,诸如除了用于确定分析物的分析物浓度的输出信号值之外的输出信号值、输出信号值的比率、输出信号值的数学组合以及从输出信号和/或其它来源导出的其它值。这些误差参数可以存在于输出信号的中间值中或者可以从输出信号的中间值导出。例如,为了确定 $f(\text{Index})_{Hct}$,可将在特定输出信号值处从方程式12确定的 ΔS_{2cal} 值绘制在图6的Y轴上,可将对应于特定输出信号值并响应于血细胞比容偏差的误差参数值绘制在X轴上。得到的相关性将是基于血细胞比容响应误差参数为基础的 $f(\text{Index})_{Hct}$ 。

[0116] 当使用多个索引函数描述 ΔS 时,可利用如下表达的方程式计算经校正的分析物浓度:

$$[0117] \quad A_{corr(2)} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S_1 + \Delta S_2} \quad (\text{方程式 13})$$

[0118] 其中, $A_{corr(2)}$ 是用两个 ΔS 值校正的分析物浓度, i 是包括来自不同因素的多个误差源的输出信号的值, Int 是来自参考相关性方程式的截距, S_{cal} 是来自参考相关性方程式的斜率, ΔS_1 和 ΔS_2 表示由两个误差因素引起的斜率的偏差。可以使用从多个索引函数确定经校正的分析物浓度的其它方程式。

[0119] 尽管采用许多技术来确定响应于偏差因素的误差参数,但优选使用输出信号值来描述例如血细胞比容误差等一些类型的偏差因素。图8A示出门控脉冲序列,其中输入信号包括多个激发和弛豫并且标注为激发E2-E7。图8B示出如电流衰减D2-D7所标注的来自输入信号的输出信号电流。 i 值的下标的第一个数字表示激发数,而 i 值的下标的第二个数字表示正描述的衰减的输出信号值。例如, $i_{2,3}$ 表示为D2所记录的第三电流值。

[0120] 可以组合多个输出信号值以确定不同复杂性的误差参数。下面的表I显示多个误差参数和来自图8B的相应的输出信号值。

[0121] 表I

[0122]	误差参数	输出信号值
	R2	$i_{2,3}/i_{2,1}$
	R3	$i_{3,3}/i_{3,1}$
	R4	$i_{4,3}/i_{4,1}$
	R5	$i_{5,3}/i_{5,1}$
	R2/R3	$(i_{2,3}/i_{2,1})/(i_{3,3}/i_{3,1})$
	R4/3	$i_{4,3}/i_{3,3}$
	R5/4	$i_{4,3}/i_{4,3}$
	R6/5	$i_{6,3}/i_{5,3}$
	索引-I	$R4/3-(R2/R3)$
	索引-II	$(R4/3)^p-(R2/R3)^q$ 其中 p 和 q 是正数且可以相等也可以不相等

[0123] 参照在此给出的图8C-图8D提供利用一步式补偿多于一个误差参数的例子。图8C示出使用门控电流分析法的另一门控脉冲序列,其中输入信号包括多个激发和驰豫。电位序列与图8A所示的电位序列稍有不同,不同之处在于,图8C中第一脉冲被分成两个脉冲。后面的脉冲的时序与图8A中的相同。因此,电流的标注和简单的比率索引相差一个数字。例如,图8C的比率R4/3相当于图8A的比率R3/2,图8C的比率R5/4相当于图8A的比率R4/3,等等。对约50个供体进行了如下研究:在室温下对毛细血管样品进行测试,并在平均为15.7℃的较低温度下对静脉样品进行测试。在图8D中,示出了针对图8C中的电流标注, ΔS_{total} 和 $\Delta S-40\%$ (表示将温度偏移量调整至 ΔS) 相对于共同索引R6/5的图。空心方形表示 ΔS_{total} 。空心菱形表示将温度偏移量调整至 ΔS_{total} 之后的。这两个图仅在回归截距上不同,它们具有基本上相同的斜率。 ΔS 对R6/5的截距的不同表示平均温度对整个数据全域的影响。如果将来自 ΔS_{total} 对R6/5的回归方程式代入方程式7中,那么葡萄糖读数受到对温度和血细胞比容的补偿。图8E显示补偿前后的偏差/百分比偏差的图。空心菱形表示原始数据的全域,平均偏差(mean bias)为-21,标准偏差(standard deviation) (SD值)为6.75。空心三角形表示总误差补偿后的全域,平均偏差为-0.08,标准偏差为4.32。减小平均百分比偏差就是消除温度对数据全域的影响。SD值的减小表示减小偏差展度,从而增加准确度。

[0124] 图9A-图9D显示生物传感器系统的 ΔS_{cal} 分别与R2/R3、R4/3、索引-I和索引-II的误差参数之间的相关性。使用来自50个对象的约100个样品(每个对象2个样品),这些样品含有作为分析物的不同浓度的葡萄糖。对于索引-II,为p和q选择六个整数值。每个图都包括代表索引函数的回归方程式,所述索引函数能被用于从在方程式7中所使用的相关误差参数来确定 ΔS 值。对于相关性的 R^2 值越大,误差参数对偏差的响应越大。在尝试的误差参数中,索引-II因 R^2 值最大而最能响应于偏差。因此,如果索引-II将被用作索引函数来确定用于分析的 ΔS ,则可以使用f (Index) 方程式 $y=29.746x-10.338$,其中x是来自分析的索

引-II误差参数的值, y 是对 ΔS 确定的值。

[0125] 图10A-图10C显示对于使用与图9A-图9D中不同的试剂的生物传感器系统, ΔS_{cal} 分别与误差参数R4/3、R5/4和R6/5之间的相关性。使用从约100个全血样品确定的葡萄糖浓度。使用如能从方程式9确定的表示总偏差误差的 ΔS_{cal} 值。对于R4/3、R5/4和R6/5的 R^2 值分别是0.1133、0.4533和0.6982, 这表明R6/5最能响应于误差。当 R^2 值从0.1133增至0.4533, 最后增至0.6982时, 确定的分析物浓度值在 $\pm 10\%$ 偏差限度内的百分比从79.6%增至89.8%, 最后当使用R6/5误差参数来确定 ΔS_{cal} 时达到95.4%。通过将偏差下拉向分布的中心, 各个误差参数在用于确定方程式7的 ΔS 值时成功减小了确定的分析物浓度的百分比偏差展度。因此, 从误差参数确定的 ΔS 值使落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的分析物浓度值的数量从75.5% (未补偿) 增至95.4% (用R6/5补偿), 准确度提高了20%。

[0126] 图11A显示对于使用不同于图9A-图9D或图10A-图10C中所见的试剂的生物传感器系统, ΔS_{cal} 与误差参数R4/3之间的相关性。与图9A-图9D或图10A-图10C的生物传感器系统不同, 对于图11A的系统而言, R4/3提供0.5064的 R^2 值。因此, 可以利用不同误差参数来描述与不同生物传感器系统的变量相关的偏差, 所述变量例如是试剂组分、电极结构、传感器带的结构、光可识别物质和光学检测方法等。如图11B所示, 在利用该系统确定的分析物浓度中, 补偿前落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的为91.7%, 而经R4/3误差参数补偿后落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的为99.1%的分析物浓度。图11C显示未补偿和经R4/3误差参数补偿的葡萄糖浓度值的平均值和标准偏差值的改善。如直方图所示, 标准偏差从5.826降至对于经补偿的浓度值的4.057, 改善了约30%。

[0127] 图9A-图9D、图10A-图10C和图11A-图11C使用单个误差参数来确定用于补偿的单个 ΔS 值。图12A显示 ΔS_{1cal} 与误差参数索引-I之间的相关性 ($R^2=0.4693$), 而图12B显示 ΔS_{2cal} 和误差参数R4之间的相关性 ($R^2=0.3429$)。 ΔS_{1cal} 通过方程式9确定, 而 ΔS_{2cal} 通过方程式4确定。在这两个索引函数中, ΔS_1 可与血细胞比容相关, 而 ΔS_2 可与其它误差因素相关。当在通过方程式5的组合中使用时, 百分比偏差的标准偏差从5.45在用 ΔS_1 索引函数补偿后降至4.89, 在用 ΔS_1 和 ΔS_2 索引函数补偿后降至3.99。 ΔS_1 索引函数使标准偏差下降约10%, 而 ΔS_1 和 ΔS_2 索引函数的组合使标准偏差下降约27%。因此, 如下面的表II所示, 斜率式补偿使落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的确定的分析物浓度数量增至99.1%。

[0128] 表II

[0129]		未校正	用 ΔS_1 校正	用 ΔS_1 和 ΔS_2 校正
	百分比偏差的平均值	0.213	-1.64	-1.45
	百分比偏差的标准偏差	5.45	4.89	3.99
	在 $\pm 10\%$ 偏差限度内的 $\%A_{corr}$	93.5	97.2	99.1

[0130] 这些结果表明: 对多个样品进行的未补偿分析导致近7%的确定的分析物浓度值落在 $\pm 10\%$ 偏差限度外, 其中经补偿后小于1%的经补偿的值在限度外。使用误差参数确定随后被用于补偿分析的 ΔS 值能够提高准确度, 其中至少85%的确定的分析物浓度值优选落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内, 更优选地至少90%的确定的分析物浓度值落入 $\pm 10\%$ 偏差限度

内。目前,特别优选的斜率式偏差校正方法可使分析物浓度值中至少95%或至少97%的确定的分析物浓度值落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内。

[0131] 斜率偏差 ΔS 和/或相关的索引函数可被标准化,以表示分析物浓度与输出信号的相关性的百分比偏差。在标准化中,斜率偏差、索引函数或其它参数通过变量而被调整(相乘或相除等),以减小参数变化的统计效应,改善各种参数的差异,使参数的测量标准化,或者前述的组合等。

[0132] 方程式7中的斜率偏差 ΔS 可通过参考相关性方程式的斜率 S_{cal} 而被标准化,从而得到 $\Delta S/S_{cal}$ 和索引函数之间的补偿相关性。

[0133] 在方程式7中, ΔS 与 S_{cal} 相除如下:

$$[0134] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} + \Delta S} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + \Delta S / S_{cal})} \quad (\text{方程式 14}).$$

[0135] $\Delta S/S_{cal}$ 是索引函数 $f(\text{Index})$, 其可表示如下:

$$[0136] \quad \Delta S/S_{cal} = f(\text{Index}) = c_1 * \text{Index} + c_0 \quad (\text{方程式 15}).$$

[0137] 方程式15的索引函数 $f(\text{Index})$ 可代入方程式14如下:

$$[0138] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + f(\text{Index}))} = \frac{i - Int}{S_{cal}(1 + (c_1 * \text{Index} + c_0))} \quad (\text{方程式 16}).$$

[0139] 对斜率偏差 ΔS 的求解提供以下关系:

$$[0140] \quad \Delta S = S_{cal} * f(\text{Index}) = S_{cal} * (c_1 * \text{Index} + c_0) \quad (\text{方程式 17}).$$

[0141] 斜率偏差 ΔS 通过 S_{cal} 而被标准化,基本消除了由 S_{cal} 的不同校准而导致的潜在影响。图13A示出 ΔS 与响应于比率 $R5/4$ 的索引函数的相关性。图13B示出 $\Delta S/S_{cal}$ 与响应于比率 $R5/4$ 的索引函数的相关性。

[0142] 方程式7中斜率偏差 ΔS 也可以通过与经标准化的斜率函数 S_{NML} 相乘而被标准化,从而得到 S_{NML} 和索引函数之间的补偿相关性。

[0143] 经标准化的斜率函数 S_{NML} 可表示如下:

$$[0144] \quad S_{NML} = S / S_{cal} = \frac{i - Int}{A_{ref}} * \frac{1}{S_{cal}} = f(\text{Index}) = d_1 * \text{Index} + d_0 \quad (\text{方程式 18}).$$

[0145] 将方程式18代入方程式7并用索引函数 $f(\text{index})$ 替换 S_{NML} , 产生如下关系:

$$[0146] \quad A_{corr} = \frac{i - Int}{S_{cal} * S_{NML}} = \frac{i - Int}{S_{cal} * f(\text{Index})} = \frac{i - Int}{S_{cal} * (d_1 * \text{Index} + d_0)} \quad (\text{方程式 19}).$$

[0147] 图14示出 S_{NML} 与响应于比率 $R5/4$ 的索引函数的相关性。图13A、图13B和图14中与索引函数的相关性类似,因为这三个索引函数在数学上是相关的。

[0148] 类似于先前的结果,如下面表III所示,标准化的斜率式补偿使落入 $\pm 10\%$ 偏差限度内的确定的分析物浓度的数量增至99.1%。

[0149] 表III

[0150]

	未校正	用 $\Delta S/S_{cal}$ 校正	用 S_{NML} 校正
百分比偏差的平均值	0.213	-1.64	-1.64
百分比偏差的标准偏差	5.45	4.89	4.89
在 $\pm 10\%$ 偏差限度内的 $\%A_{corr}$	93.5	97.2	97.2

[0151] 图15示出确定生物流体的样品中的分析物浓度的生物传感器系统1500的示意性图。生物传感器系统1500包括测量装置1502和传感器带1504,该生物传感器系统1500可被实现在包括台式装置、便携式或手持式装置等的任何分析仪器中。测量装置1502和传感器带1504可用于实现电化学传感器系统、光学传感器系统或者它们的组合等。生物传感器系统1500利用至少一个 ΔS 值对用于从输出信号确定分析物浓度的相关性进行调整。经 ΔS 调整的相关性可提高生物传感器系统1500在确定样品的分析物浓度时的准确度和精确度。生物传感器系统1500可用于确定包括葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇和胆红素等分析物的分析物浓度。尽管示出了特定结构,但生物传感器系统1500也可具有包括其它部件的其它结构。

[0152] 传感器带1504具有形成储存器1508和带有开口1512的通道1510的基底1506。储存器1508和通道1510可由带有出口的盖子所遮盖。储存器1508限定部分封闭的容积。储存器1508可含有有助于保留液体样品的诸如遇水膨胀型聚合物或多孔聚合物基质等组分。试剂可沉积在储存器1508和/或通道1510中。试剂可以包括一种或多种酶、粘合剂、介体等物质。试剂可以包括用于光学系统的化学指示剂。传感器带1504还可具有邻近于储存器1508布置的样品接口1514。样品接口1514可部分或完全地围绕储存器1508。传感器带1504可具有其他结构。

[0153] 在光学传感器系统中,样品接口1514可具有用于观察样品的光学口或开口。光学口可由基本上透明的材料遮盖。样品接口可在储存器1508的相对侧上具有光学口。

[0154] 在电化学系统中,样品接口1514具有与工作电极和辅助电极相连接的导体。各电极基本上可位于同一平面上或多于一个平面上。可以使用电极和盖子之间的其它间隔距离。电极可布置在形成储存器1508的基底1506的表面上。电极可延伸至或突出至储存器1508。导体和/或电极可以被介电层部分地覆盖。样品接口1514可具有其他电极和导体。

[0155] 测量装置1502包括与传感器接口1518和显示器1520相连接的电路1516。电路1516包括处理器1522,该处理器1522与信号发生器1524、可选的温度传感器1526和存储介质1528相连接。

[0156] 信号发生器1524响应于处理器1522而将电输入信号供给至传感器接口1518。在光学系统中,电输入信号可以用于操作或控制传感器接口1518中的检测器及光源。在电化学系统中,电输入信号可通过传感器接口1518传输至样品接口1514,从而将电输入信号施加于生物流体的样品上。例如当以DC信号偏移施加AC信号时,电输入信号可以是电位或电流,

并且可以是恒定的、可变的或二者的组合。电输入信号可以被作为单脉冲施加,或者以多脉冲、序列或周期的形式施加。信号发生器1524也可作为发生器-记录器记录来自传感器接口的输出信号。

[0157] 可选的温度传感器1526确定在传感器带1504的储存器中的样品的温度。样品温度可以被测量出、从输出信号计算出或假设与周围温度或实现生物传感器系统的装置的温度的测量相同或相似。可使用热敏电阻、温度计或其它温度感应装置来测量温度。可使用其它技术来确定样品温度。

[0158] 存储介质1528可以是磁存储器、光学存储器或半导体存储器,或者其他存储装置等。存储介质1528可以是固定存储装置或诸如存储卡或远程存取等可移动存储装置。

[0159] 处理器1522使用储存于存储介质1528中的计算机可读软件编码和数据来实现分析物分析和数据处理。处理器1522可响应于传感器接口1518处传感器带1504的存在、样品传感器带1504上的施加、响应于用户输入等而开始分析物分析。处理器1522指示信号发生器1524将电输入信号供给到传感器接口1518。处理器1522从温度传感器1526接收样品的温度。处理器1522从传感器接口1518接收输出信号。输出信号是响应于样品中的分析物的反应而产生的。输出信号可以通过使用光学系统或电化学系统产生。处理器1522使用如前所述的斜率经调整的相关性方程式从输出信号确定经 ΔS 补偿的分析物浓度。分析物分析的结果可以被输出到显示器1520,并且被存储在存储介质1528中。

[0160] 可用图形方式、数学方式或二者的组合等表示分析物浓度和输出信号之间的相关性方程式。可通过存储于存储介质1528中的程序编号分配(PNA)表或其它查询表等来表示相关性方程式。可通过存储于存储介质1528中的计算机可读软件编码提供实现与分析物分析有关的指令。上述编码可以是目标编码或用于描述或控制在此所述的功能的任何其它编码。可在处理器1522中对来自分析物分析的数据进行一次或多次数据处理,这些数据处理包括衰减率、K常数和比率等的确定。

[0161] 在电化学系统中,传感器接口1518具有与传感器带1504的样品接口1514中的导体连接或电连通的接触点。传感器接口1518将来自信号发生器1524的电输入信号通过这些接触点传输到样品接口1514中的连接器。传感器接口1518还将来自样品的输出信号通过这些接触点传输到处理器1522和/或信号发生器1524。

[0162] 在吸收光和产生光的光学系统中,传感器接口1518包括收集和测量光的检测器。检测器通过样品接口1514中的光入口从液体传感器接收光。在吸收光的光学系统中,传感器接口1518还包括诸如激光或发光二极管等光源。入射光束可具有经选择以用于反应产物吸收的波长。传感器接口1518通过样品接口1514中的光入口导入来自光源的入射光束。检测器可被布置成与光入口成例如 45° 的角,用于接收从样品反射回的光。检测器可被布置成与从光源看的样品另一侧上的光入口相邻,以接收透射过样品的光。检测器可位于接收经反射和/或透射的光的另一位置处。

[0163] 显示器1520可以是模拟的或数字的。显示器可以是用于显示数字读数的LCD显示器。

[0164] 在使用中,通过将液体引入开口1512,将用于分析的液体样品转移到储存器1508中。液体样品流经通道1510,填充储存器1508,同时排出先前容纳的空气。液体样品与沉积于通道1510和/或储存器1508中的试剂发生化学反应。

[0165] 传感器带1504被布置为与测量装置1502相邻。该相邻关系包括样品接口1514与传感器接口1518电气和/或光学连通的位置。电气连通包括输入和/或输出信号在传感器接口1518中的接触点与样品接口1514中的导体之间的传输。光学连通包括光在样品接口1514中的光入口与传感器接口1518中的检测器之间的传输。光学连通还包括光在样品接口1514中的光入口与传感器接口1518中的光源之间的传输。

[0166] 处理器1522从温度传感器1526接收样品温度。处理器1522指示信号发生器1524将输入信号供给至传感器接口1518。在光学系统中,传感器接口1518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1518通过样品接口1514将输入信号供给至样品。处理器1522接收如上所述响应于样品中分析物的氧化还原反应而产生的输出信号。

[0167] 处理器1522确定样品的分析物浓度。测量装置利用至少一个 ΔS 值调整分析物浓度和输出信号之间的相关性。分析物浓度由斜率经调整的相关性和输出信号确定。

[0168] 图16表示用于确定生物流体的样品中的分析物浓度的另一方法。在步骤1602中,生物传感器系统向工作电极和辅助电极施加第一电位序列。该第一电位序列可以是轮询电位或类似序列。轮询电位序列可具有扩展的轮询特征。在步骤1604中,用如上所述的诸如全血等生物样品填充生物传感器。在步骤1606中,生物传感器确定是否有足够量的生物样品存在于传感器单元内以便分析。生物传感器可确定生物样品响应于第一电位序列产生的电流或其它输出信号是否满足在一个或多个轮询电位处的一个或多个阈值。在步骤1608中,生物传感器系统施加第二电位序列。一旦传感器单元被充满,生物传感器系统即可施加第二电位序列。第二电位序列可响应于门控电流分析法或另一电化学过程。在步骤1610中,生物传感器系统记录来自电极的输出信号。在步骤1612中,生物传感器系统确定响应于输出信号的索引函数。索引函数可包括一个或多个指示器的索引值。索引函数可响应于基于如上所述的百分比偏差、斜率偏差、斜率标准化或它们的组合等的相关性。索引函数可表示百分比偏差和例如 $R^2/4$ 等输出信号比率之间的相关性。在步骤1614中,生物传感器系统响应于索引函数确定系统误差是否在一个或多个误差界限外。在步骤1616中,生物传感器系统响应于输出信号和索引函数确定分析物浓度。生物传感器系统响应于索引函数调整输出信号和分析物浓度之间的分析物相关性方程式,然后使用经调整或补偿的分析物相关性方程式确定分析物浓度。当索引函数显示系统误差在一个或多个误差界限外时,生物传感器系统可调整分析物相关性方程式。分析物相关性方程式可以是输出信号和参考分析物浓度之间的相关性的斜率。

[0169] 虽然已经描述了本发明的各实施例,但本领域普通技术人员显然可以在本发明的范围内提出其他实施例和实施方式。因此,只要在本发明的权利要求及其等同物的范围内本发明受限制。

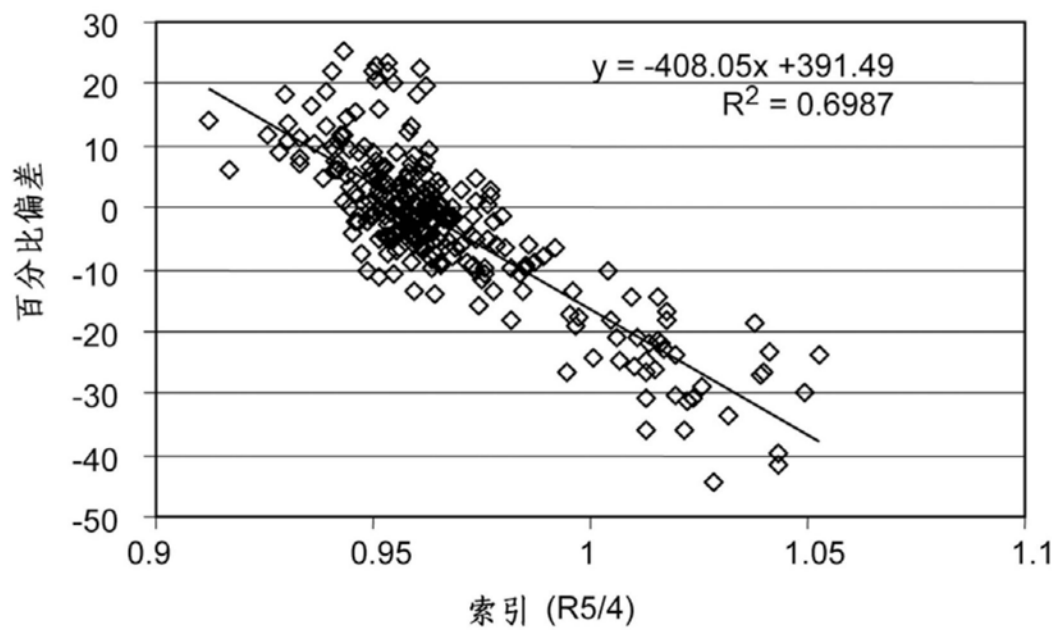


图1

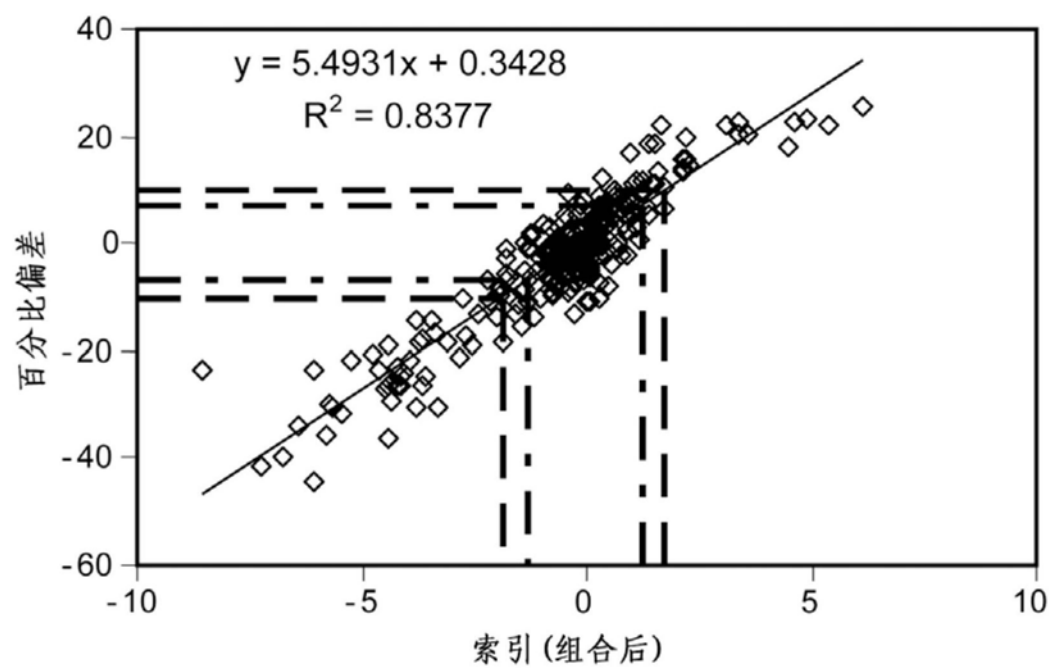


图2

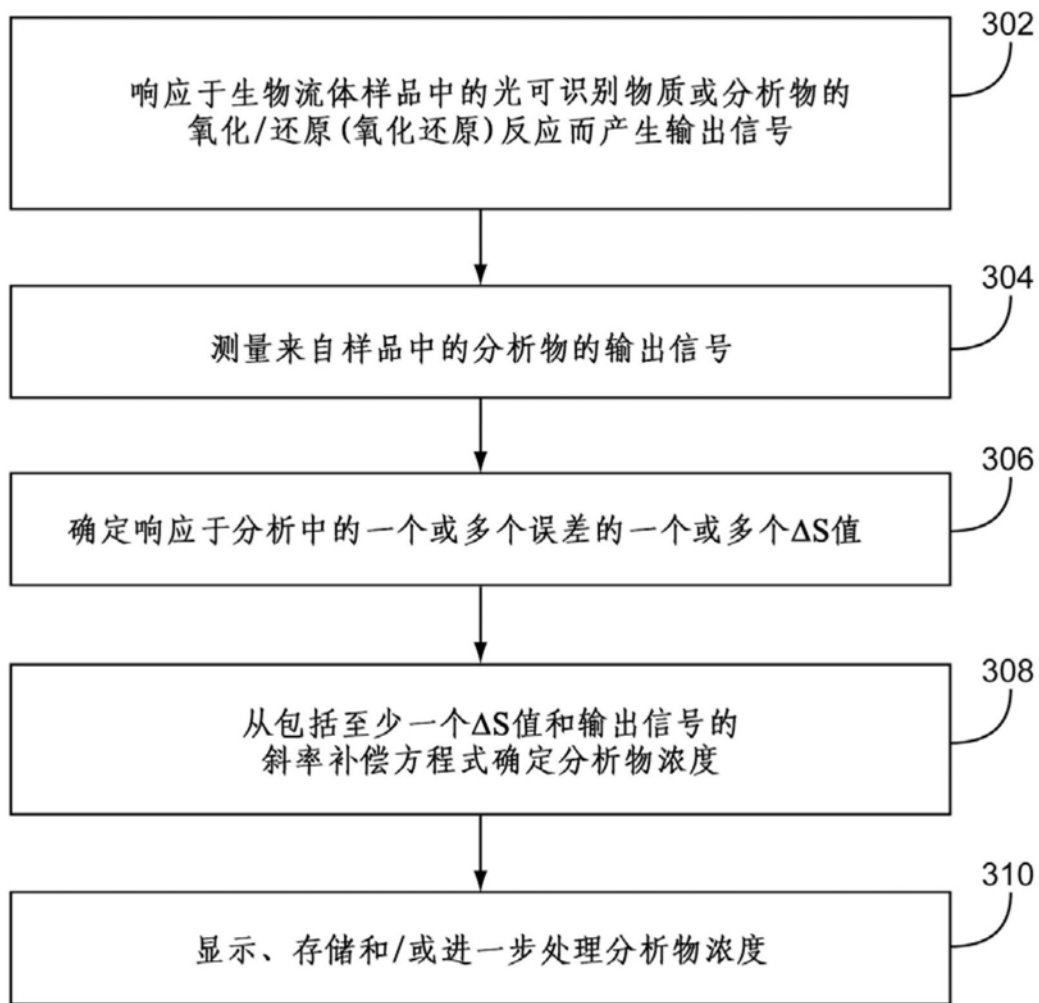


图3

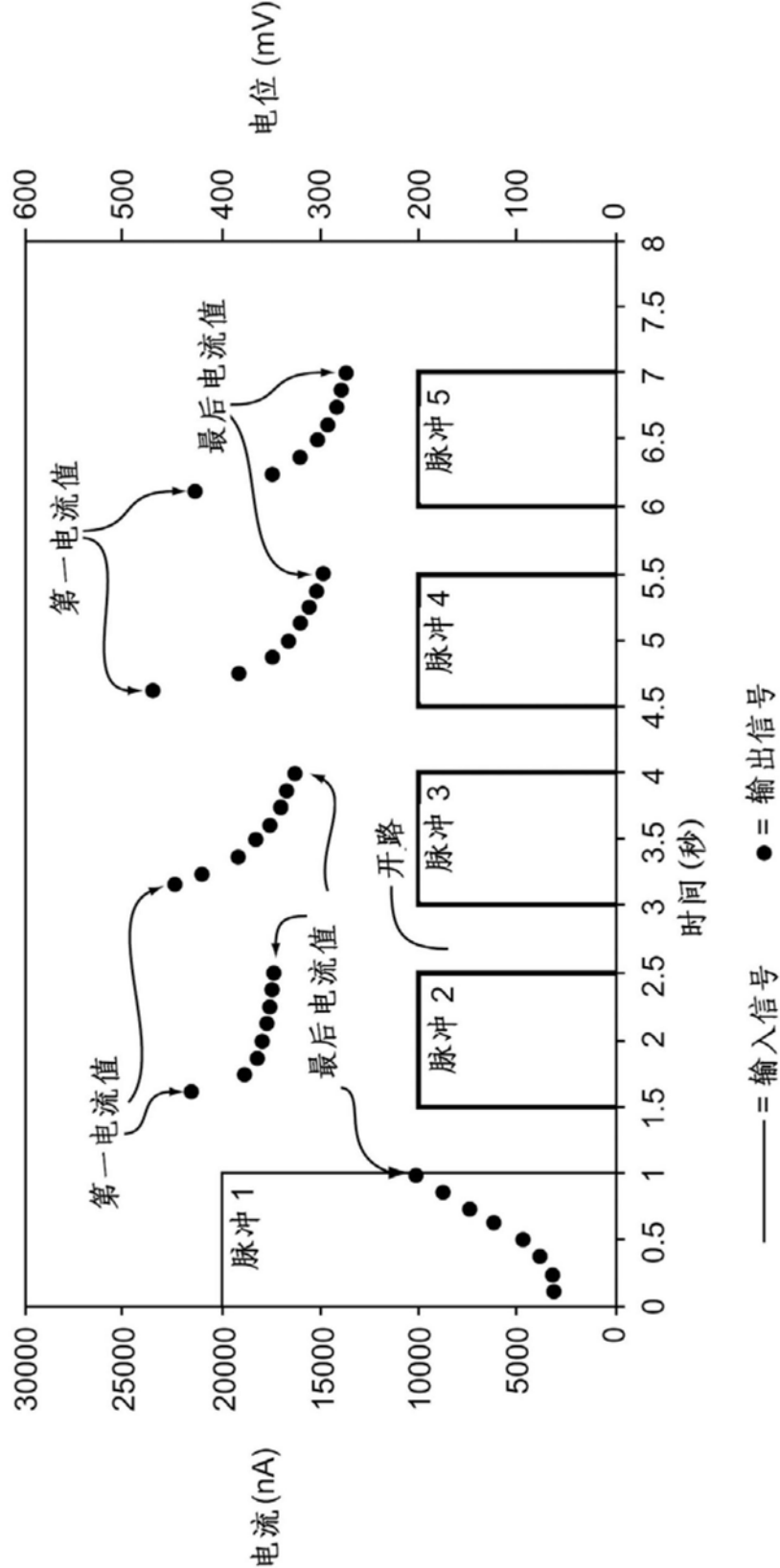


图4

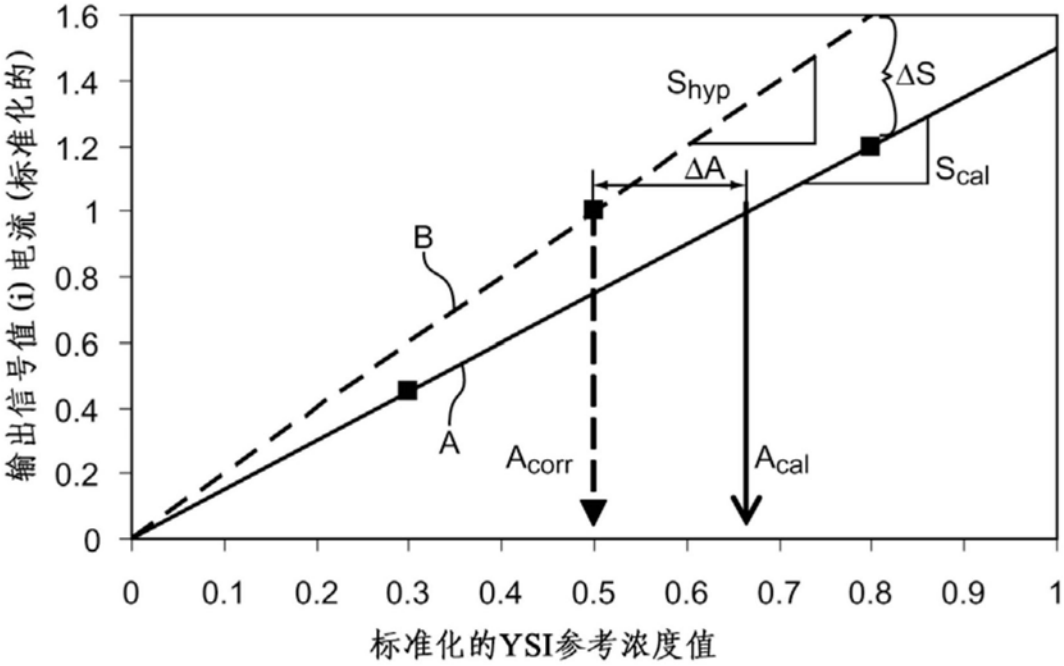


图5

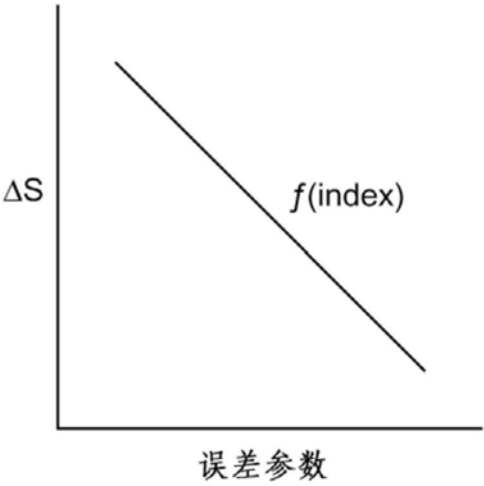


图6

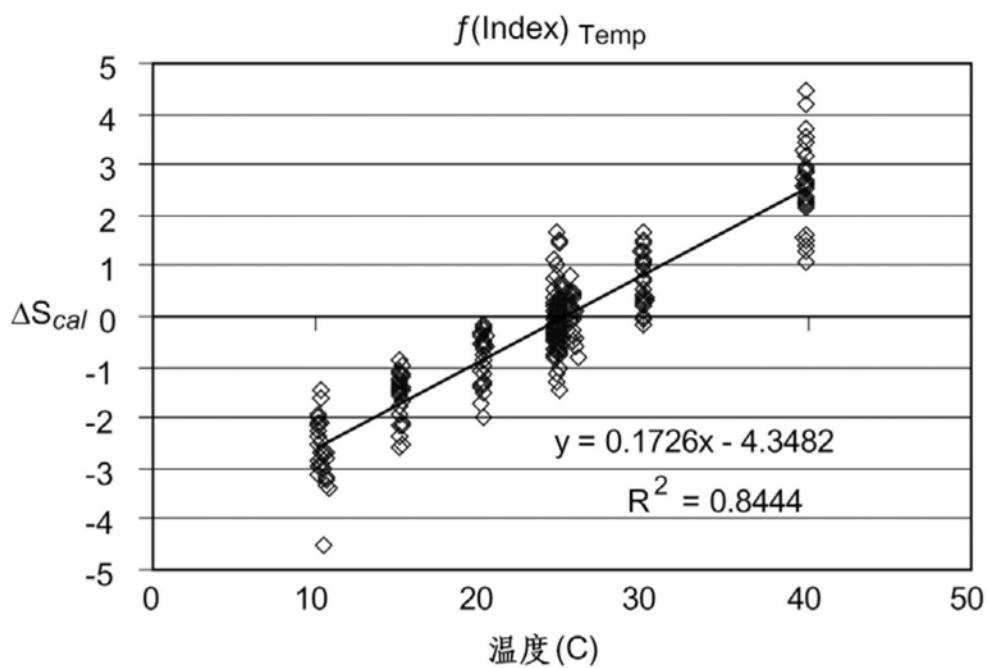


图7A

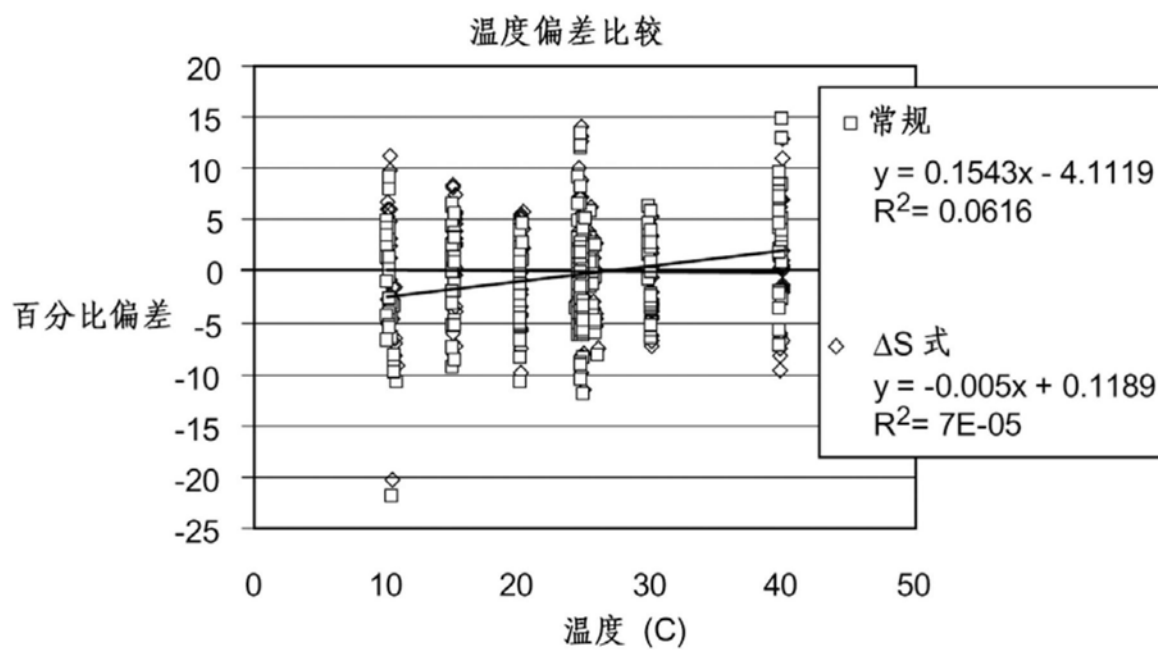


图7B

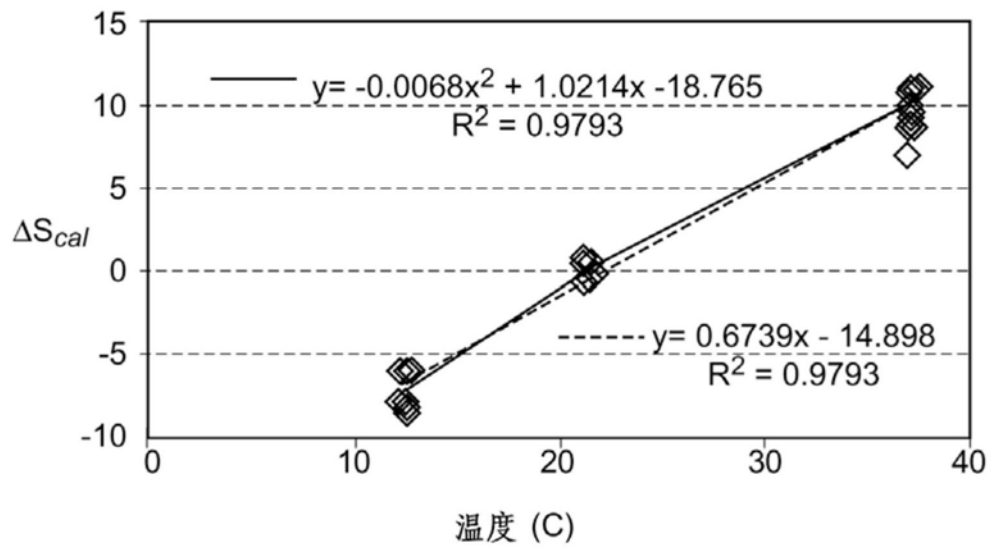


图7C

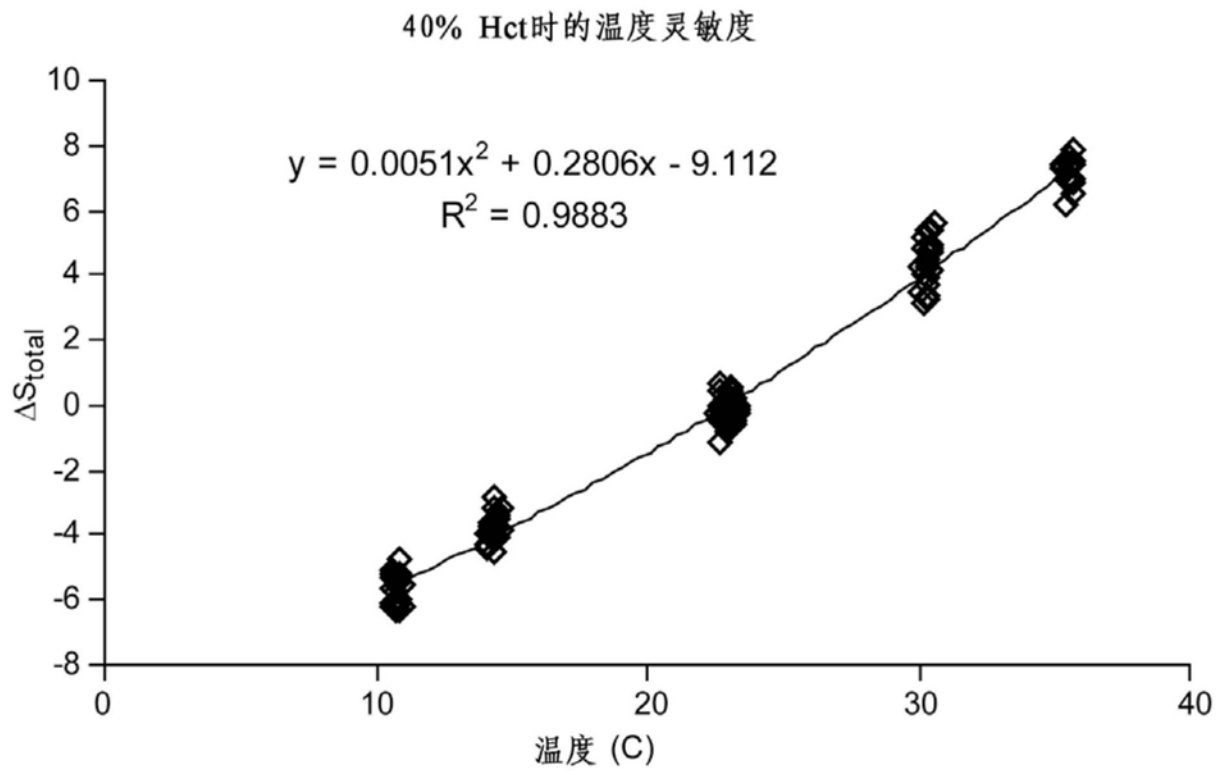


图7D

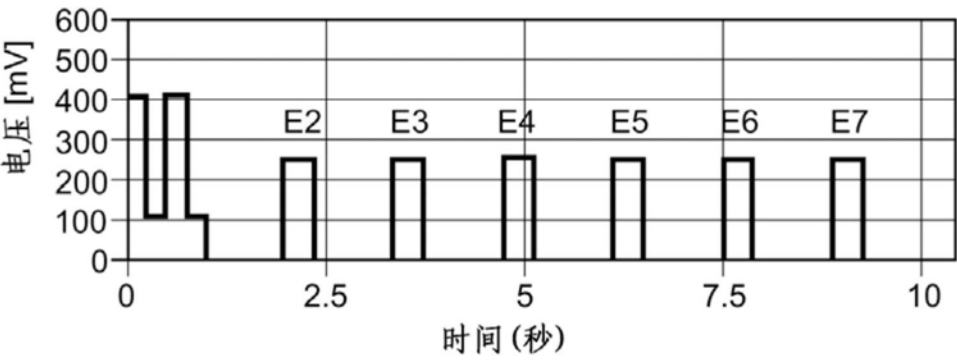


图8A

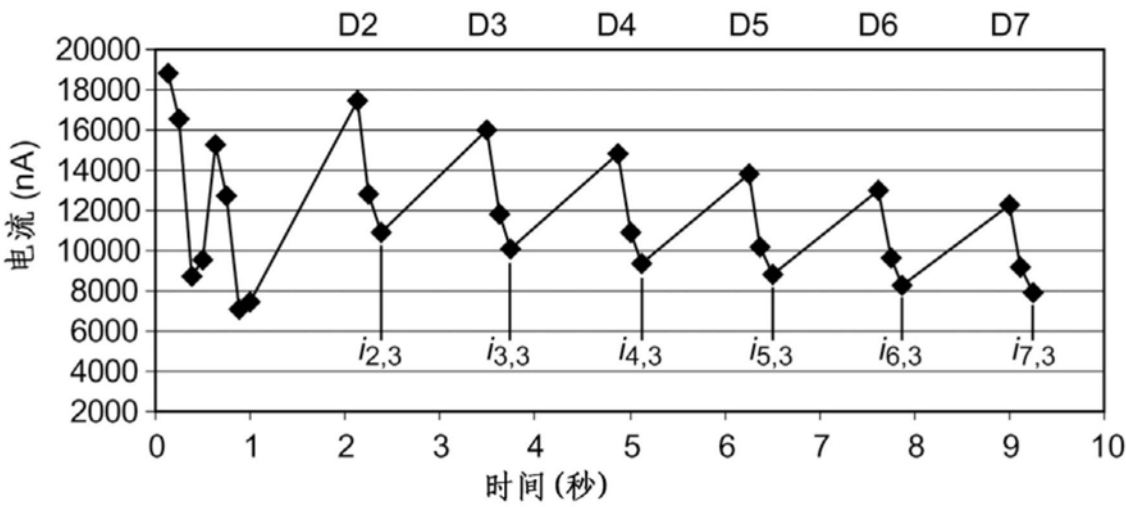


图8B

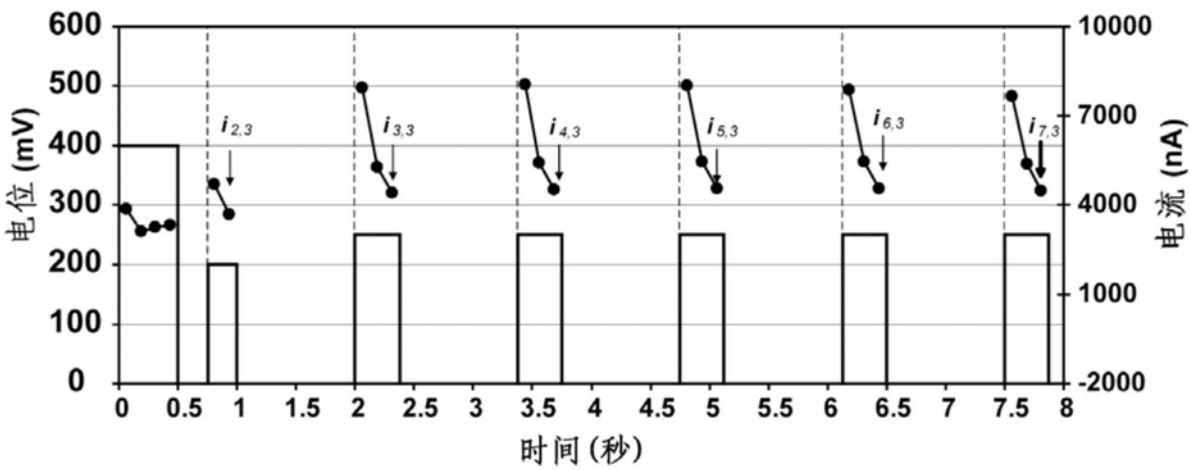


图8C

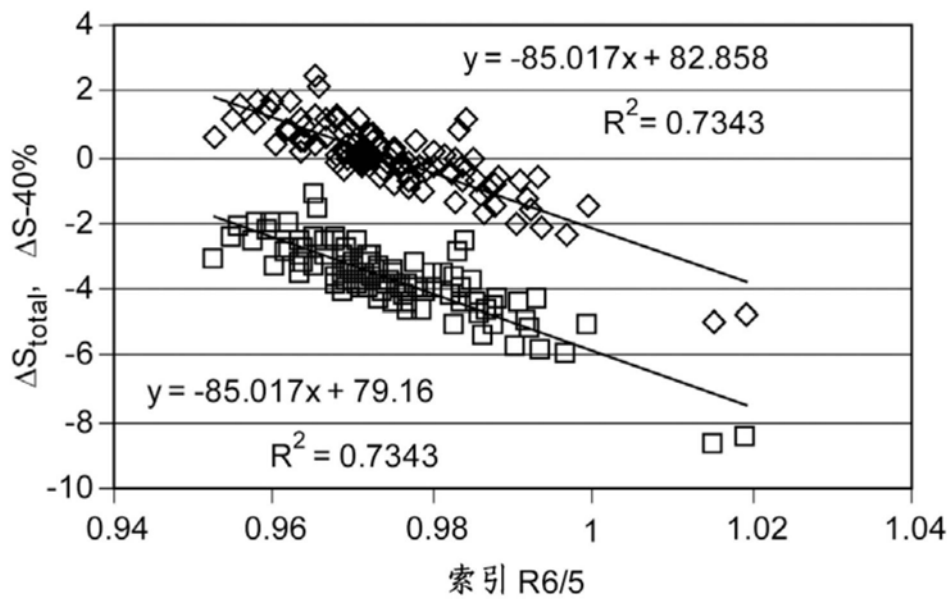


图8D

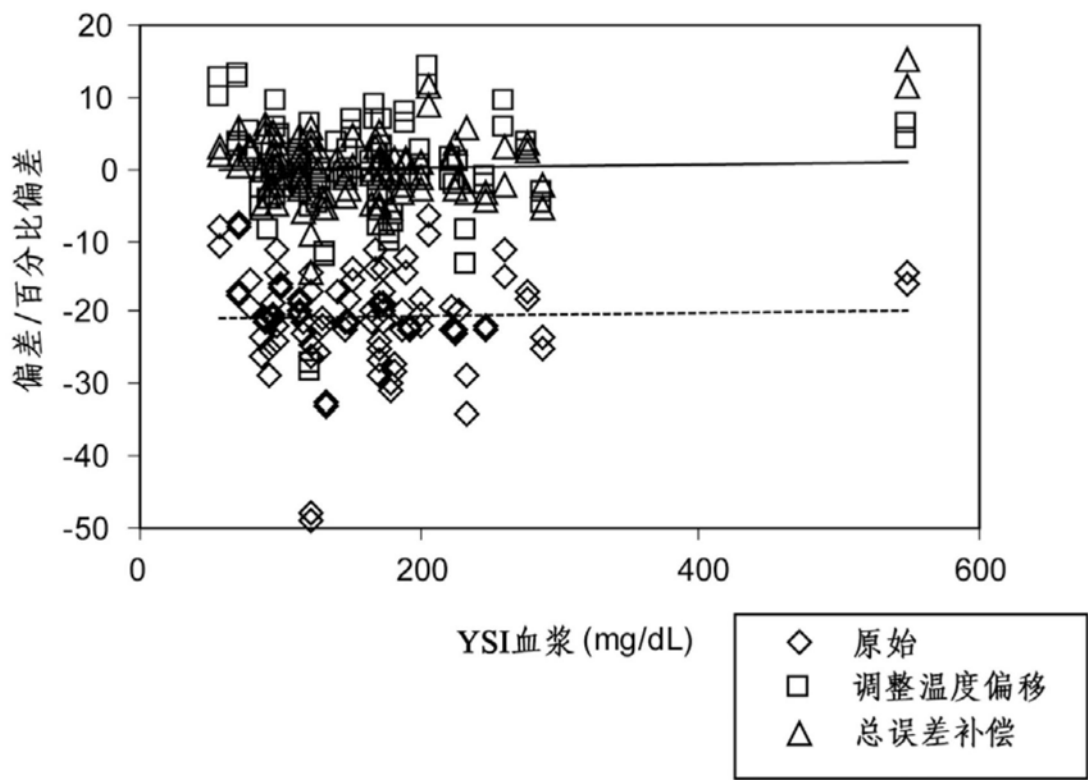


图8E

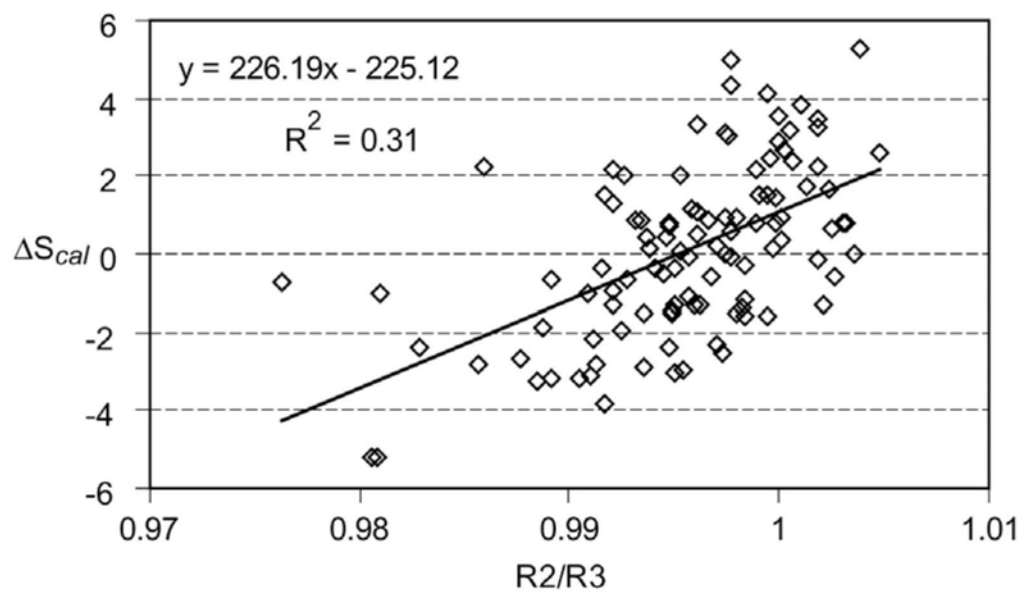


图9A

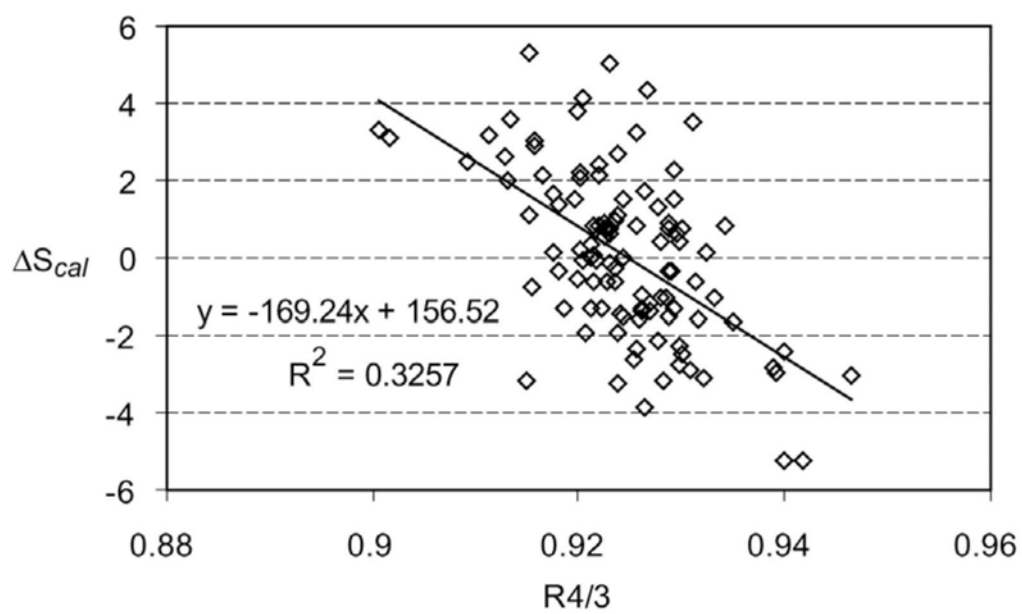


图9B

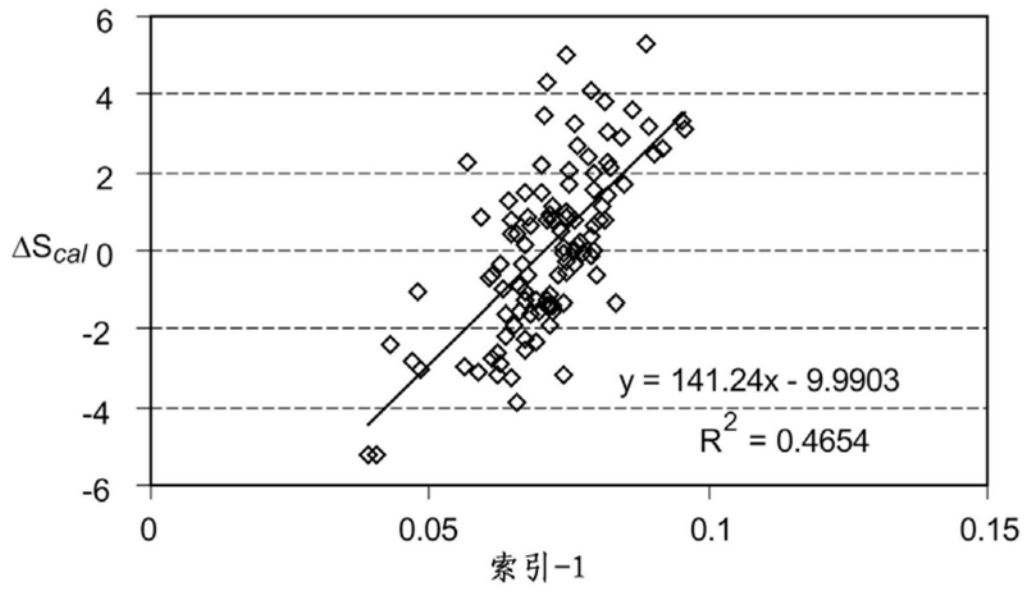


图9C

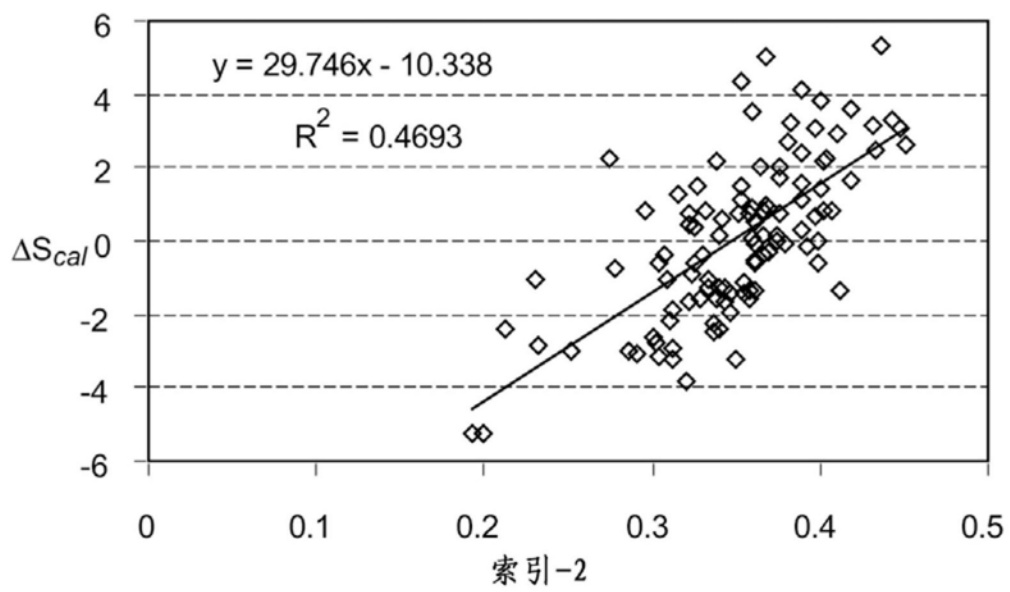


图9D

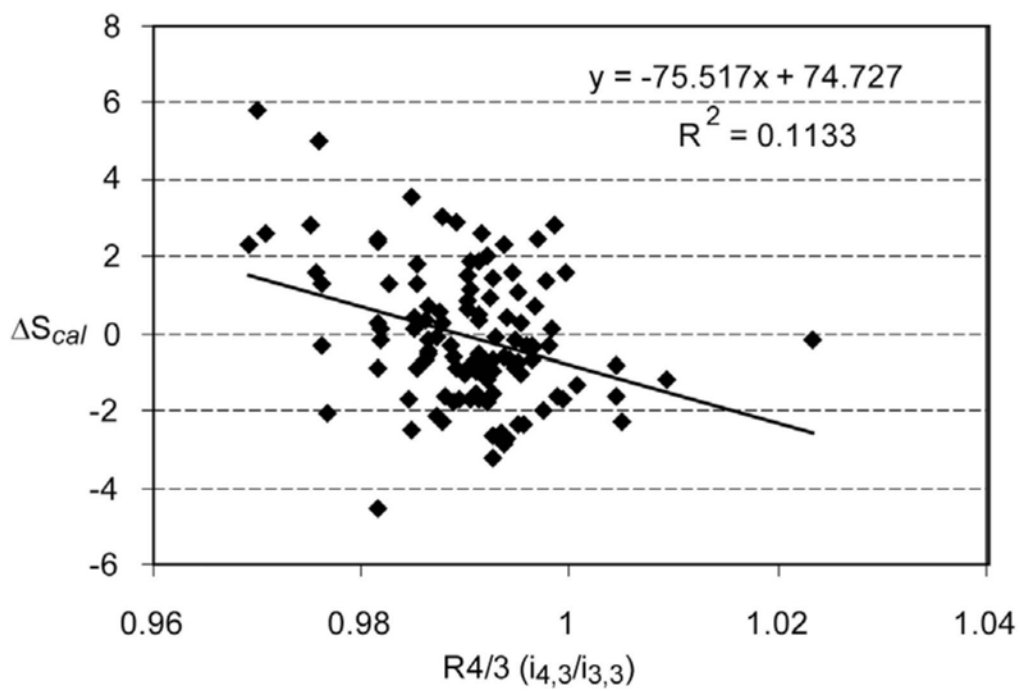


图10A

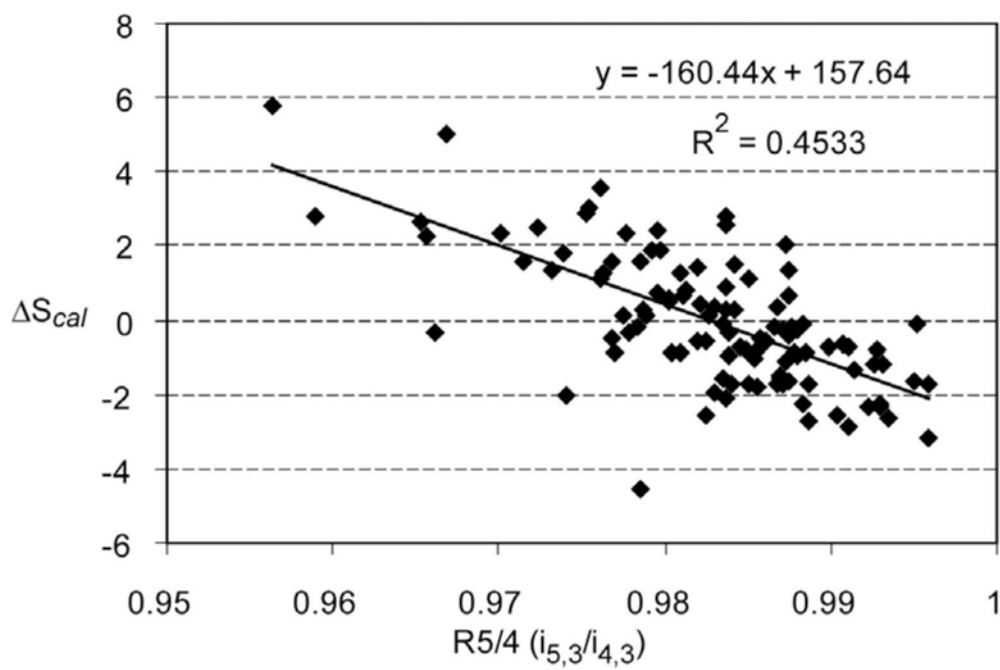


图10B

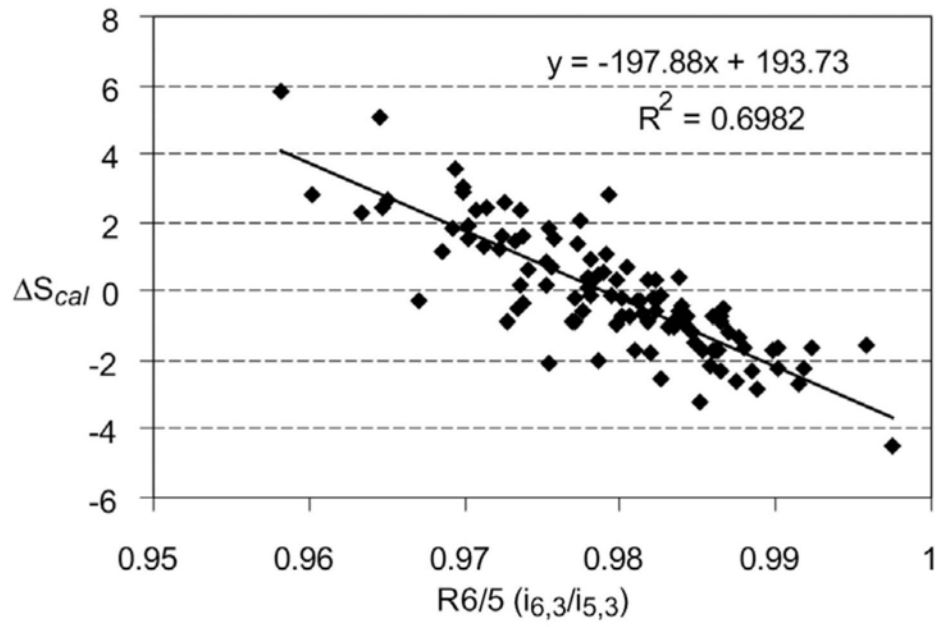


图10C

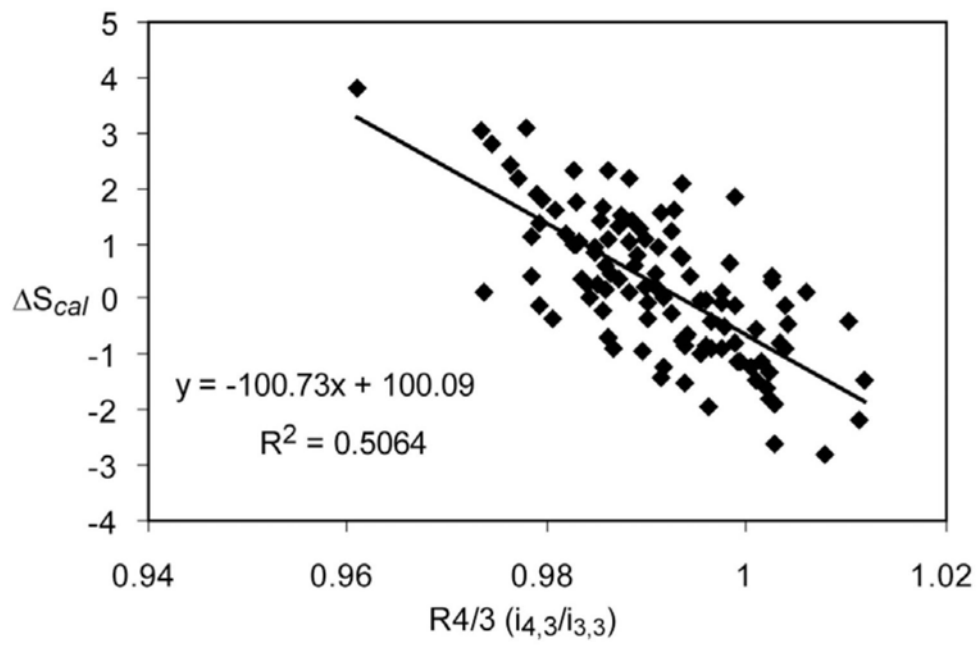


图11A

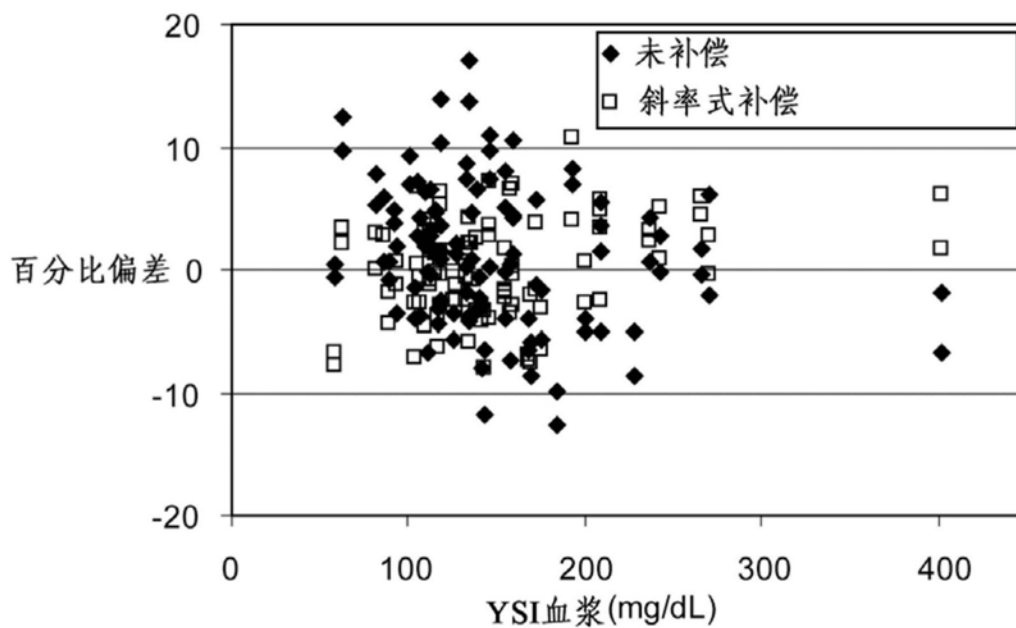


图11B

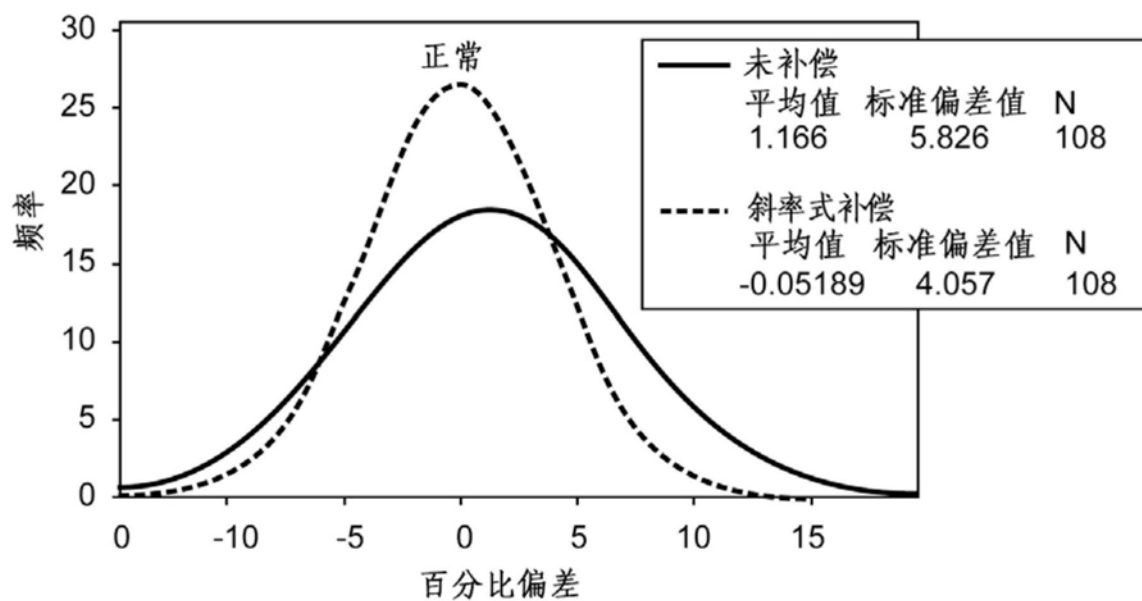


图11C

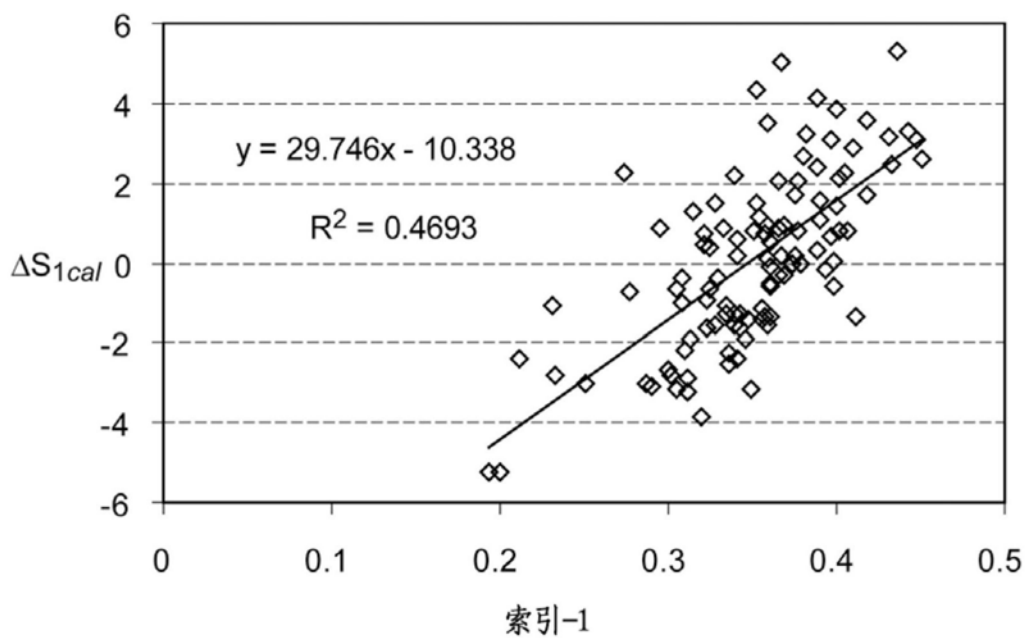


图12A

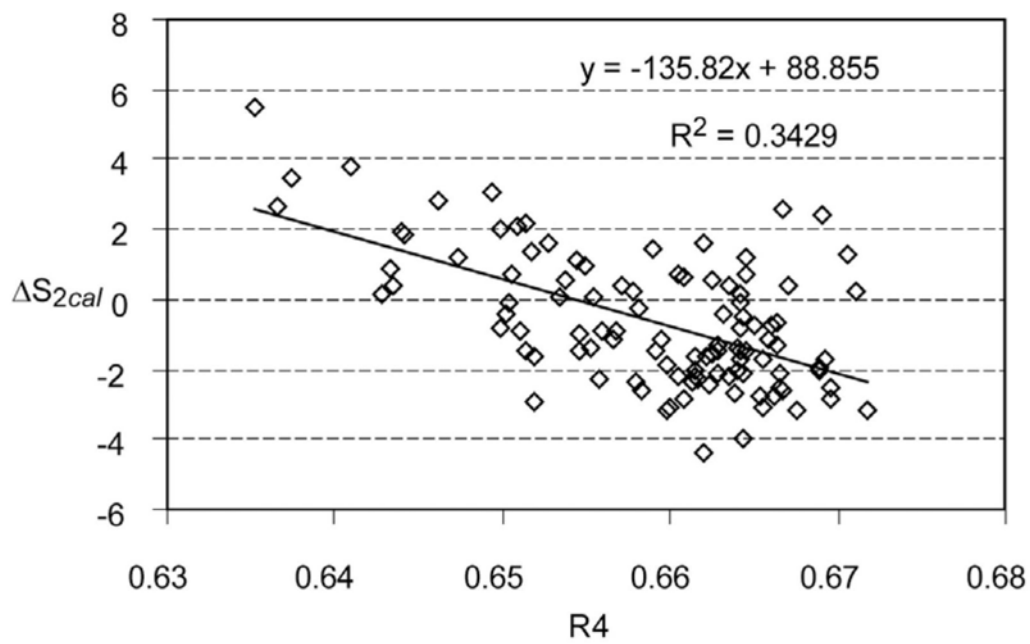


图12B

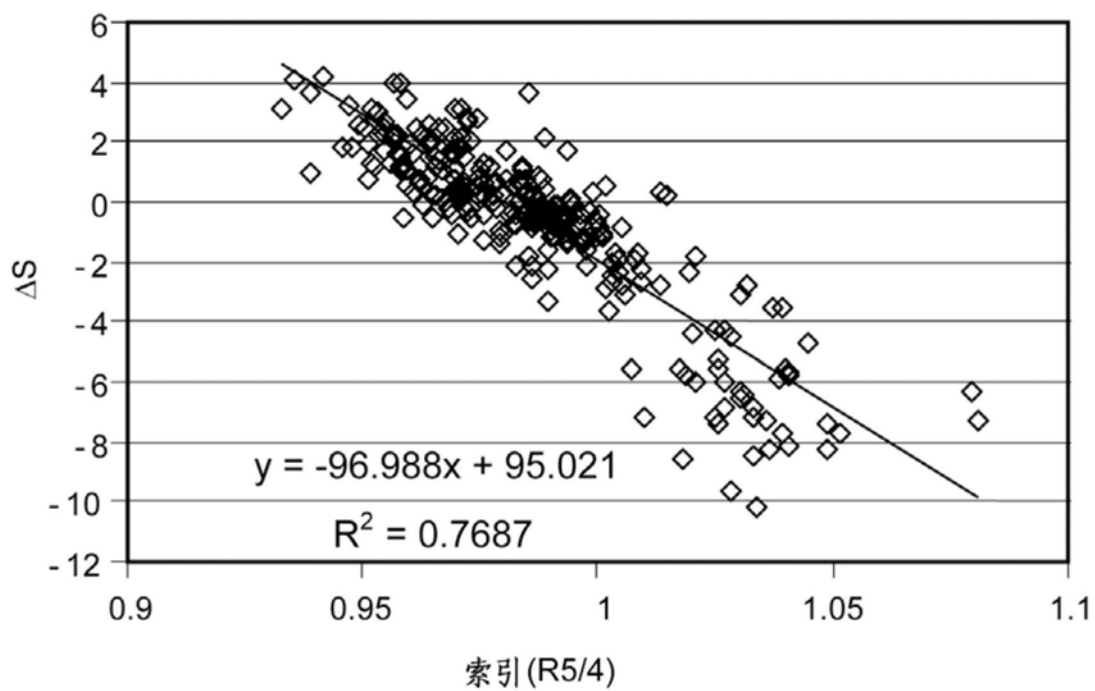


图13A

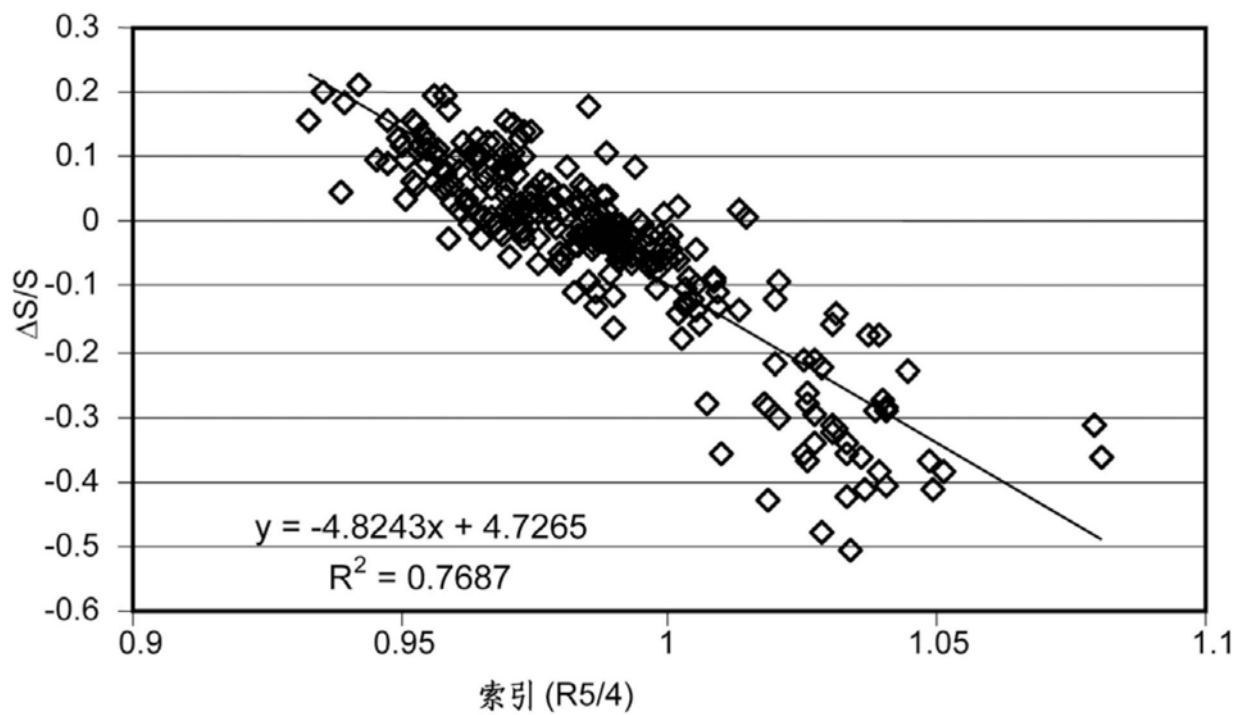


图13B

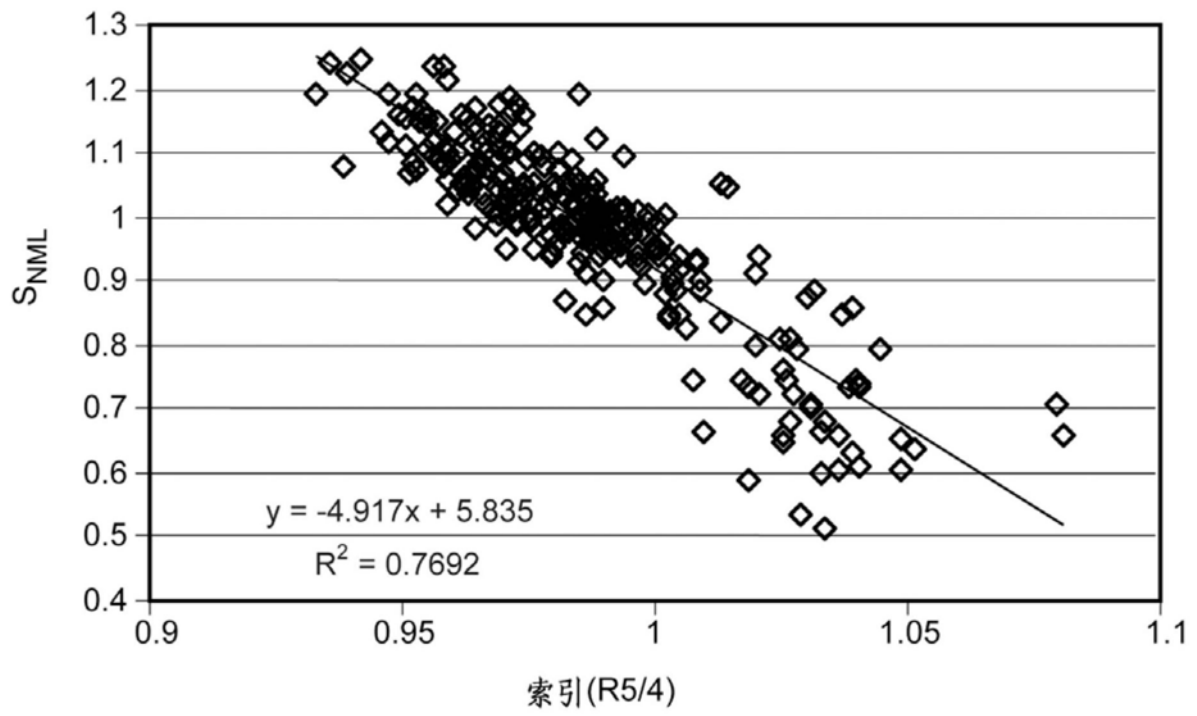


图14

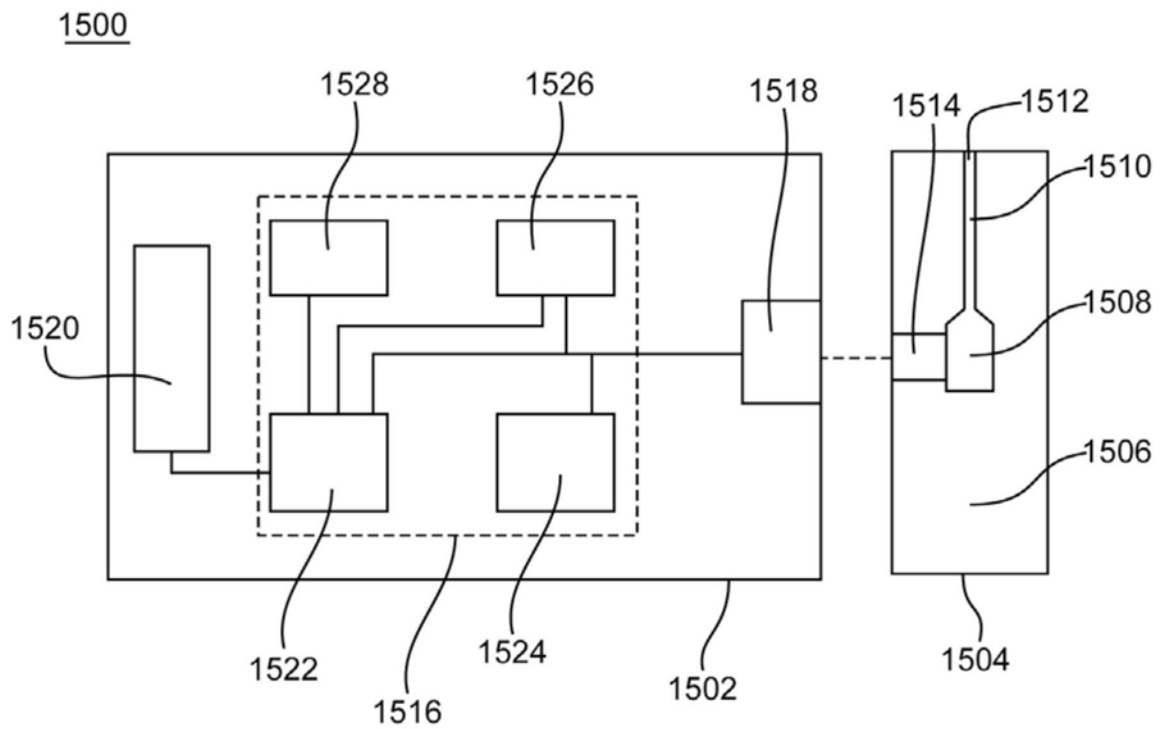


图15

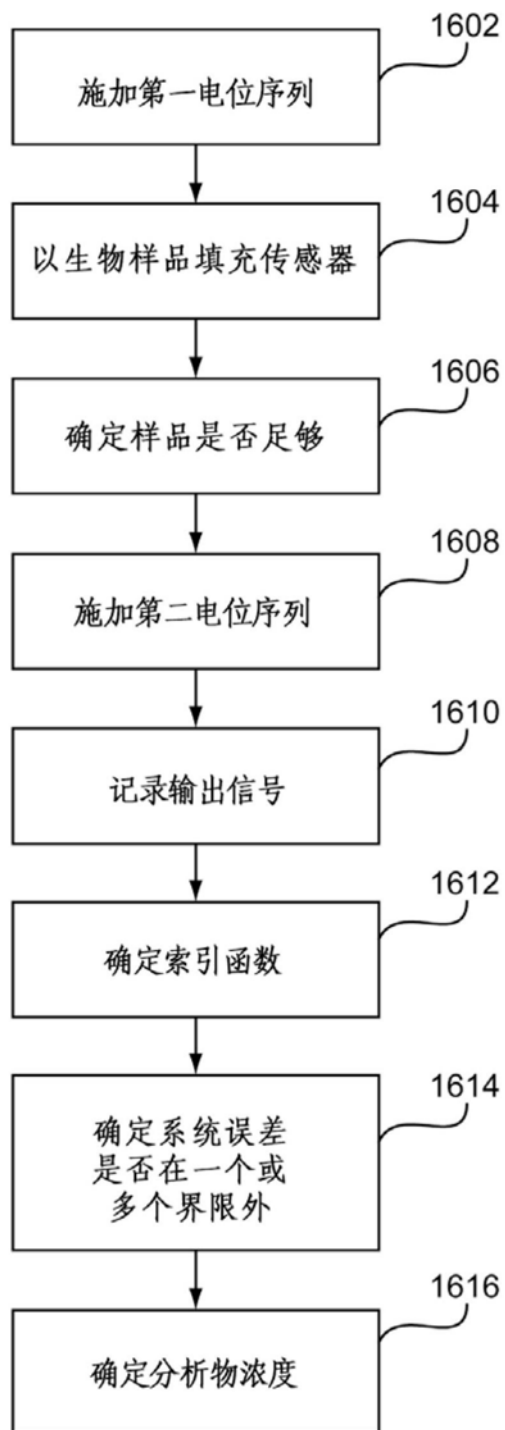


图16