



(21)申请号 201480024116.7

(22)申请日 2014.03.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105378484 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据

61/782,520 2013.03.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/021870 2014.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/159077 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
有限责任公司 11290

代理人 梁兴龙 曹正建

(51)Int.Cl.

G01N 33/72(2006.01)

G01N 27/327(2006.01)

审查员 舒霏霏

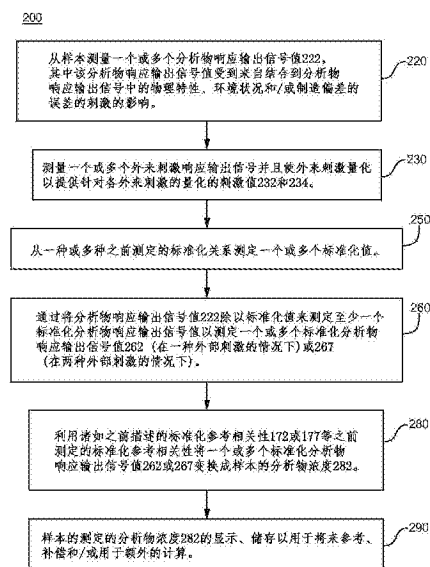
权利要求书6页 说明书27页 附图13页

(54)发明名称

分析物浓度测定的标准化校准

(57)摘要

用来测定样本中分析物的有无和/或浓度的生物传感器系统测量装置包括标准化校准信息,该标准化校准信息使该装置响应于样本的分析物浓度生成的输出信号与之前测定的参考样本分析物浓度相联系。该测量装置利用这种标准化校准信息使来自样本的电化学或光学分析的一个或多个输出信号与样本中一种或多种分析物的有无和/或浓度相联系。标准化校准信息包括使由生物传感器系统的测量装置测量的输出信号标准化的标准化关系和使标准化输出信号与参考样本分析物浓度相联系的至少一种标准化参考相关性。



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;

从所述至少一个输出信号测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到来自至少一种外来刺激的输出信号的误差的影响;

从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号值,所述至少一个外来刺激响应输出信号值独立于所述分析物响应输出信号值;

响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号值测定至少一个量化的外来刺激值;

从包含在使所述输出信号与之前测定的参考样本分析物浓度相联系的标准化校准信息中的至少一种标准化关系测定至少一个标准化值,所述标准化关系是在所述分析物响应输出信号值和所述量化的外来刺激值之间测定的关系;

响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和

响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

2. 如权利要求1所述的方法,其中测定至少一个标准化值包括向所述至少一种标准化关系中输入所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个量化的外来刺激值。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中测定至少一个标准化分析物响应输出信号值包括将所述至少一个分析物响应输出信号值除以所述至少一个标准化值。

4. 如权利要求3所述的方法,其中一个分析物响应输出信号值被用来测定一个标准化分析物响应输出信号值。

5. 如权利要求1所述的方法,其中测定至少一个分析物浓度包括将所述至少一个标准化分析物响应输出信号值变换成所述至少一个分析物浓度的所述至少一种标准化参考相关性。

6. 如权利要求1所述的方法,还包括从至少两个分析物浓度测定所述样本的平均分析物浓度。

7. 如权利要求1所述的方法,其中测定至少一个标准化值包括向所述至少一种标准化关系中输入所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个量化的外来刺激值。

8. 如权利要求1所述的方法,还包括:

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;

从所述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;

测定所述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;

测定至少两个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至少一种标准化参考相关性;和

从所述至少两个分析物响应输出信号和所述标准化值测定所述至少两个标准化分析物响应输出信号。

9. 如权利要求8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标准化关

系回归技术,以及其中测定所述至少一种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至少一个参考样本分析物浓度应用标准化参考相关性回归技术。

10.如权利要求8所述的方法,还包括:

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;

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;和

测定所述至少两个第二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第二标准化参考相关性。

11.如权利要求10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第二标准化关系回归技术,以及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第二标准化参考相关性回归技术。

12.如权利要求1所述的方法,其中所述至少一种外来刺激包括物理特性、环境状况和制造偏差中的至少一种。

13.如权利要求1所述的方法,其中所述至少一个分析物浓度包括糖化血红蛋白和葡萄糖中的至少一种,其中所述样本包括血液,以及其中所述至少一种外来刺激包括温度、总血红蛋白和血细胞比容中的至少一种。

14.一种分析物测量装置,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1~13中任一项所述的方法。

15.一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1~13中任一项所述的方法。

16.一种用于校准生物传感器系统的测量装置的方法,包括:

从样本测量至少两个分析物响应输出信号,其中所述分析物响应输出信号受到来自至少一种外来刺激的分析物响应输出信号的误差的影响;

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

从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号,所述至少一个外来刺激响应输出信号独立于所述分析物响应输出信号;

从所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少两个量化的外来刺激值;

测定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之间的标准化关系;

从所述标准化关系和所述至少两个量化的外来刺激值测定标准化值,所述标准化关系包含在使所述两个分析物响应输出信号与之前测定的参考样本分析物浓度相联系的标准
化校准信息中,所述标准化关系是在所述两个分析物响应输出信号和所述两个量化的外来
刺激值之间测定的关系;

从所述至少两个分析物响应输出信号和所述标准化值测定至少两个标准化分析物响
应输出信号;和

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一个参考样本分析物浓度
之间的标准化参考相关性。

17.如权利要求16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。

18.如权利要求16所述的方法,其中所述测量至少两个分析物响应输出信号包括测量
至少4个分析物响应输出信号。

19.如权利要求16所述的方法,其中所述测量至少两个分析物响应输出信号包括测量
至少6个分析物响应输出信号。

20.如权利要求16所述的方法,还包括与从所述样本测量至少两个分析物响应输出信
号同时测量所述至少一个外来刺激响应输出信号。

21.如权利要求16所述的方法,还包括使所述至少两个量化的外来刺激值直接量化。

22.如权利要求16所述的方法,还包括使所述至少两个量化的外来刺激值间接量化。

23.如权利要求16所述的方法,其中测定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。

24.如权利要求16所述的方法,其中测定至少两个标准化分析物响应输出信号包括将
所述至少两个分析物响应输出信号除以所述标准化值。

25.如权利要求16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。

26.如权利要求16所述的方法,其中所述标准化参考相关性包括标准化校准曲线。

27.如权利要求16所述的方法,还包括在测量装置中储存所述标准化关系和所述标准
化参考相关性。

28.如权利要求16所述的方法,其中所述至少一个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。

29.如权利要求16所述的方法,其中所述至少一种外来刺激包括温度、总血红蛋白和血
细胞比容中的至少一种。

30.如权利要求16所述的方法,还包括:

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;

从第二标准化关系和所述至少两个第二量化的外来刺激值测定第二标准化值;

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;和

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。

31. 如权利要求30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。

32. 如权利要求30所述的方法,其中测定至少两个第二标准化分析物响应输出信号包括将所述至少两个标准化分析物响应输出信号除以第二标准化值。

33. 如权利要求30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。

34. 如权利要求30所述的方法,其中第二标准化参考相关性包括第二标准化校准曲线。

35. 如权利要求30所述的方法,还包括在测量装置中储存第二标准化关系和第二标准化参考相关性。

36. 如权利要求30所述的方法,其中所述至少一个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。

37. 如权利要求30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。

38. 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从样本测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到来自至少一种外来刺激的分析物响应输出信号值的误差的影响;

其中所述处理器能够从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号值,所述至少一个外来刺激响应输出信号值独立于所述分析物响应输出信号值;

其中所述处理器能够响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号值测定至少一个量化的外来刺激值;

其中所述处理器能够从包含在使所述分析物响应输出信号值与之前测定的参考样本分析物浓度相联系的标准化校准信息中的至少一种标准化关系测定至少一个标准化值,所述标准化关系是在所述分析物响应输出信号值和所述量化的外来刺激值之间测定的关系;

其中所述处理器能够响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和

其中所述处理器能够响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

39. 如权利要求38所述的分析物测量装置,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38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。

41. 如权利要求38所述的分析物测量装置,其中所述至少一个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。

42. 如权利要求38所述的分析物测量装置,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。

43. 如权利要求38所述的分析物测量装置,其中所述至少一种标准化关系和所述至少一种标准化参考相关性储存在所述存储介质中。

44. 如权利要求38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。

45. 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从所述至少一个输出信号测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到至少一种外来刺激的影响;

其中所述处理器能够从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号值,所述至少一个外来刺激响应输出信号值独立于所述分析物响应输出信号值;

其中所述处理器能够响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号值测定至少一个量化的外来刺激值;

其中所述处理器能够从包含在使所述输出信号与之前测定的参考样本分析物浓度相联系的标准化校准信息中的至少一种标准化关系测定至少一个标准化值,所述标准化关系是在所述分析物响应输出信号值和所述量化的外来刺激值之间测定的关系;

其中所述处理器能够响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和

其中所述处理器能够响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

46. 如权利要求45所述的生物传感器系统,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。

47. 如权利要求45所述的生物传感器系统,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。

48. 如权利要求45所述的生物传感器系统,其中所述至少一个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。

49. 如权利要求45所述的生物传感器系统,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。

50. 如权利要求45所述的生物传感器系统,其中所述至少一种标准化关系和所述至少一种标准化参考相关性储存在所述存储介质中。

51. 如权利要求45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;

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

其中所述处理器能够从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;

其中所述处理器能够从所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少两个量化的外

来刺激值；

其中所述处理器能够测定所述至少两个分析物响应输出信号和所述至少两个量化的外来刺激值之间的标准化关系；

其中所述处理器能够从所述标准化关系和所述至少两个量化的外来刺激值测定标准化值；

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和所述标准化值测定至少两个标准化分析物响应输出信号；和

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一个参考样本分析物浓度之间的标准化参考相关性。

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通过向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来测定所述标准化关系。

53. 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通过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来测定所述标准化参考相关性。

54. 如权利要求51所述的生物传感器系统，还包括：

其中所述处理器能够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；

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；

其中所述处理器能够从第二标准化关系和所述至少两个第二量化的外来刺激值测定第二标准化值；

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；和

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。

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通过向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来测定第二标准化关系。

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通过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来测定第二标准化参考相关性。

分析物浓度测定的标准化校准

[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“分析物浓度测定的校准”的美国临时申请No.61/782,520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。由于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识别和/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识别的样品相互作用或被光可识别的样品吸收的光来测定,例如该光可识别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臌(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品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样本体积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] 在样本分析期间,可以存在影响由测量装置分析的主输出信号的多于一种的刺激。这些刺激包括样本的分析物浓度、样本的物理特性、样本的环境状况、测试传感器批次间的制造偏差等。由于分析的首要目标是测定样本中分析物的有无和/或浓度,所以样本的分析物浓度被称作主刺激。影响输出信号的所有其他刺激被称作外来刺激。因此,主输出信号包括来自主刺激(样本的分析物浓度)的主要效果,而且也包括来自一种或多种外来刺激的一些效果。相比而言,次级输出信号包括来自一种或多种外来刺激的主要效果,并且可以包括或不包括来自主刺激的主要效果。

[0018] 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。

[0019] 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。

[0020] 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 2300STAT 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。

[0021] 血细胞比容偏差是指利用标准仪器获得的参考葡萄糖浓度和从用于含有不同血细胞比容水平的样本的生物传感器系统的测量装置和测试传感器获得的实验葡萄糖读数之间的平均差(系统误差)。参考值和从生物传感器系统获得的值之间的差由特定血液样本之间变化的血细胞比容水平所引起并且通常可以表示为如下的百分数: $\%Hct-Bias = 100\% \times (G_m - G_{ref}) / G_{ref}$,其中 G_m 是在特定的血细胞比容水平下的测定的葡萄糖浓度, G_{ref} 是在样本血细胞比容水平下的参考葡萄糖浓度。 $\%Hct-bias$ 的绝对值越大,样本的血细胞比容水平(表示为Hct%,红细胞容积/样品体积的百分比)使从生物传感器系统测定的葡萄糖浓度的准确度降低得越多。

[0022] 例如,如果对含有相同的葡萄糖浓度但是具有20、40和60%的血细胞比容水平的不同的血液样本进行分析,那么生物传感器系统基于一组校准常数(例如,含有40%血细胞比容的血液样本的斜率和截距)将报告三个不同的葡萄糖浓度。因此,即使不同血液样本的葡萄糖浓度相同,该系统也将报告20%血细胞比容样本含有比40%血细胞比容样本更多的葡萄糖,以及60%血细胞比容样本含有比40%血细胞比容样本更少的葡萄糖。“血细胞比容灵敏度”是样本血细胞比容水平的变化对利用生物传感器系统进行的分析的偏差值影响程度的表示。血细胞比容灵敏度可以定义为偏差百分比/血细胞比容百分比的数字值,因此表示为偏差%/Hct%。

[0023] 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。

[0024] 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。

[0025] 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。

[0026] 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 $100\% * (\text{一组样本的SD}) / (\text{取自同一组样本的多个读数的平均值})$ 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。

[0027] 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。

[0028] 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例如利用一个或多个热电偶或其他装置测定或估计温度的任选的能力。除了这些系统之外,生物传感器系统也可以具有生成来自分析物或来自响应于分析物的介体的输出信号之外的次级输出信号的能力。例如,在电化学测试传感器中,一个或多个电导体也可以延伸到样本储器中以提供工作电极和对电极未提供的功能性。这种导体可能缺少诸如介体等工作电极试剂中的一种或多种,因而允许从工作电极信号减去背景干扰信号。

[0029] 许多生物传感器系统包括补偿与分析相关联的误差的一种或多种方法,因而试图提高生物传感器系统的测量性能。补偿方法可以通过为生物传感器系统提供补偿分析误差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。物理和环境误差促成因素的常规误差补偿方法传统上在实验室进行开发,因为这些类型的误差可以在受控的环境中再现。

[0030] 在实验室中如何对生物传感器系统的测量装置进行校准影响由使用者掌握的系统的测量性能。因此,在校准测量装置的上下文中持续关注的是在使用中可能影响测量装置的测量性能的所有误差参数,这些误差参数应当在将该测量装置用于分析样本的分析物浓度之前在实验室中进行校准。

[0031] 误差参数是变量,它们的值从诸如来自主输出信号的中间信号的分析或从独立于分析物响应输出信号的次级输出信号(例如热电偶和附加电极等)测定。误差参数可以是响应于输出信号的一种或多种误差的任意变量。因此,具有它们的离散值的这些变量可以是来自自主输出信号的中间信号或从次级输出信号(例如从热电偶电流或电压以及附加电极电流或电压等)测量的电流或电位。其他误差参数可以从这些或其他主输出信号或次级输出信号确定。

[0032] 如果对测量装置进行太多或非最优误差参数的校准,那么可能产生效果递减点或者甚至是更差的测量性能。此外,在校准中考虑越多的参数,在测量装置中储存的校准信息对于从在分析期间测定的误差参数进行的后面分析的补偿可能越无用。当正在进行的分析包括多个输出信号(包括分析物浓度响应(主输出信号)和/或非分析物响应信号(次级输出信号))时,这些校准问题变得更复杂。本发明利用常规校准技术避免或改善了测量装置的至少一些缺点。

发明内容

[0033] 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;从所述至少一个输出信号测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到至少一种外来刺激的影响;从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少一个量化的外来刺激值;从至少一种标准化关系测定至少一个标准化值;响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

[0034] 在本发明的另一个方面中,提供了一种用于校准生物传感器系统的测量装置的方法,包括:从样本测量至少两个分析物响应输出信号,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;测定至少一个参考样本分析物浓度和所述至少两个分析物响应输出信号之间的参考相关性;从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;从所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少两个量化的外来刺激值;测定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之间的标准化关系;从所述标准化关系和所述至少两个量化的外来刺激值测定标准化值;从所述至少两个分析物响应输出信号和所述标准化值测定至少两个标准化分析物响应输出信号;和测定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之间的标准化参考相关性。

[0035] 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从样本测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到至少一种外来刺激的影响;其中所述处理器能够从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;其中所述处理器能够响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少一个量化的外来刺激值;其中所述处理器能够从至少一种标准化关系测定至少一个标准化值;其中所述处理器能够响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和其中所述处理器能够响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

[0036] 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从所述至少一个输出信号测量至少一个分析物响应输出信号值,其中所述至少一个分析物响应输出信号值受到至少一种外来刺激的影响;其中所述处理器能够从所述样本测量至少一个外来刺激响应输出信号;其中所述处理器能够响应于所述至少一个外来刺激响应输出信号测定至少一个量化的外来刺激值;其中所述处理器能够从至少一种标准化关系测定至少一个标准化值;其中所述处理器能够响应于所述至少一个分析物响应输出信号值和所述至少一个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值;和其中所述处理器能够响应于至少一种标准化参考相关性和所述至少一个标准化分析物响应输出信号测定所述样本中的至少一个分析物浓度。

附图说明

[0037] 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。

[0038] 图A示出了用于结合到具有减少的外来刺激效果的测量装置中的测定校准信息的校准方法。

[0039] 图B示出了也考虑到具有校准信息的第二外来刺激的任选的校准方法。

[0040] 图C示出了利用标准化参考相关性测定具有减少的外来刺激效果的样本的分析物浓度的分析方法。

[0041] 图1A示出了在四个THb(总血红蛋白)浓度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL和230mg/mL)下的从测量装置的区1检测器记录的A1c反射率信号相对于参考样本分析物浓度(A1c%)的图。

[0042] 图1B示出了如从测量装置的区2检测器测定的在四个THb参考样本浓度水平(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL和230mg/mL)下的相对恒定的THb输出信号。

[0043] 图1C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。

[0044] 图1D也提供了测定标准化关系140的例子，其在单个A1c浓度下的合成的外来刺激响应输出信号和响应于样本THb浓度的次级输出信号之间建立相关性。

[0045] 图1E提供了从标准化值测定标准化分析物响应输出信号的例子。

[0046] 图1F提供了从将图1E的标准化分析物响应输出信号值组合测定标准化参考相关性的例子。

[0047] 图1G提供了从图1E的标准化分析物响应输出信号值测定标准化参考相关性的另一个例子。

[0048] 图1H通过使标准化分析物响应输出信号值叠加在图1G的标准化校准曲线上来将标准化分析物响应输出信号与该曲线的形式的标准化参考相关性进行比较。

[0049] 图2A示出了针对具有两个检测通道的A1c测量装置的两个通道的标准化关系。

[0050] 图2B示出了A1c测量装置的Ch1和Ch3的各自标准化校准曲线。

[0051] 图2C示出了针对参考样本的来自两个各自通道(Ch1&Ch3)的标准化A1c反射率信号。

[0052] 图2D示出了通过首先对来自测量装置的Ch1和Ch3的A1c反射率输出信号求平均所测定的标准化关系。

[0053] 图2E示出了针对来自测量装置的Ch1和Ch3的平均A1c反射率信号测定的标准化校准曲线形式的标准化参考相关性。

[0054] 图3A绘制了在不同的温度和40Hct%下的从测量装置获得的电流相对于葡萄糖的参考样本分析物浓度的图。

[0055] 图3B将这些主输出信号电流按温度分开，在该温度下记录了这些主输出信号电流。

[0056] 图3C示出了在两个单独的单个葡萄糖浓度100和500mg/dL下获得的合成的外来刺激响应输出信号相对于量化的外来刺激(温度)之间的相关性以测定标准化关系。

- [0057] 图3D提供了在100mg/dL下从标准化值测定标准化分析物响应输出信号的例子。
- [0058] 图3E提供了从图3D的标准化分析物响应输出信号值测定标准化参考相关性的例子。
- [0059] 图3F绘制了在标准化之前和之后归因于不同的温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃)的偏差%。
- [0060] 图4A示出了针对测试温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃)和测试Hct参考样本浓度(0%、20%、40%、55%、70%)的相对于包含已知葡萄糖浓度的参考样本的来自测量装置的输出信号电流。
- [0061] 图4B示出了在血液样本中40Hct%和两个单独的单个葡萄糖浓度100和500mg/dL下的温度标准化关系,并且与之前图3C中所示的相同,因为正在进行相同的温度刺激降低。
- [0062] 图4C绘制了在本实施例中测试的Hct参考样本浓度下的来自图4A的温度标准化分析物响应输出信号值相对于葡萄糖的参考样本分析物浓度的图。
- [0063] 图4D绘制了针对包含40%血细胞比容浓度的参考样本的从响应于样本的血细胞比容浓度的次级输出信号测定的合成的信号相对于温度的图。
- [0064] 图4E示出了Hct的温度标准化参考相关性,其中绘制了参考样本Hct%浓度相对温度标准化Hct电极输出电流的图。
- [0065] 图4F示出了在所产生的温度标准化分析物响应输出信号和参考样本Hct%值(第二外来刺激)之间确定的第二标准化关系。
- [0066] 图4G通过图形示出了在选定的葡萄糖浓度100mg/dL下的通过利用温度和Hct标准化分析物响应输出信号值所提供的由如图4C所示的血细胞比容的外来刺激所引入的误差的减小。
- [0067] 图4H提供了从将图4G的温度和血细胞比容标准化分析物响应输出信号值进行组合来测定标准化参考相关性的例子。
- [0068] 图4I通过图形示出了由测量装置利用常规参考相关性(偏差%_{raw})、温度标准化参考相关性(偏差%_T)以及温度和Hct标准化参考相关性(偏差%_{T/Hct})所测定的分析物浓度的偏差%。
- [0069] 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

[0070] 用来测定样本中分析物的有无和/或浓度的生物传感器系统中的测量装置包括标准化校准信息,该标准化校准信息使该装置响应于样本的分析物浓度生成的输出信号与之前测定的参考样本分析物浓度相联系。该测量装置利用这种标准化校准信息使来自样本的电化学或光学分析的一个或多个输出信号与样本中一种或多种分析物的有无和/或浓度相联系。

[0071] 本申请公开了用于分析物浓度的样本分析的在工厂、实验室或类似环境中测定标准化校准信息的方法、利用储存在在样本分析期间所使用的生物传感器系统的测量装置中的标准化校准信息测定样本的分析物浓度的方法和利用标准化校准信息来测定样本中分析物的有无和/或浓度的生物传感器系统。标准化校准信息包括用来从测量的输出信号测定标准化输出信号的标准化关系和使在分析期间测定的标准化输出信号与参考样本分析

物浓度相联系的标准化参考相关性。标准化校准信息在响应于分析物生成至少一个主输出信号但是包括来自至少一种外来刺激的误差或受到其影响并且响应于至少一种外来刺激生成至少一个次级输出信号的生物传感器系统中是有用的。

[0072] 在样本分析期间,主刺激和一种或多种外来刺激影响由测量装置分析的一个或多个输出信号。主刺激是样本的分析物浓度。外来刺激包括影响输出信号的所有其他刺激(除了分析物浓度之外),例如样本的物理特性、样本的环境状况和测试传感器批次间的制造偏差等。由测量装置分析的一个或多个输出信号可以包括主输出信号和次级输出信号。主输出信号包括来自主刺激(样本的分析物浓度)的主要效果,而且也包括来自一种或多种外来刺激的一些效果。相比而言,次级输出信号包括来自外来刺激的主要效果,并且可以包括或可以不包括来自主刺激的主要效果。优选地,次级输出信号唯一地响应于一种或多种外来刺激。

[0073] 血液样本中A1c%的测量,因而是血液样本的总血红蛋白(THb)含量中糖化血红蛋白浓度(A1c%或A1c)的测量,可以通过利用层流分析的免疫测定法来完成。通常,在层流分析中,测量两种独立的信号,针对A1c的主输出信号和针对THb的次级输出信号。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。来自区1检测器的主输出信号取决于样本的A1c浓度,但是也取决于样本的THb浓度。来自区2检测器的次级输出信号取决于样本的THb浓度,但是基本上独立于样本的A1c浓度。

[0074] 这些系统中的常规校准着重建立参考样本的已知A1c%值、当这些样本由生物传感器系统进行分析时响应于A1c从测量装置的区1检测器测定的反射率主输出信号和当这些样本由生物传感器系统进行分析时响应于样本的THb含量从测量装置的区2检测器测定的次级输出反射率信号之间的关系。因此,在测定校准信息时存在三种潜在考虑的刺激以储存在测量装置中以备将来在分析期间使用(参考样本分析物浓度、来自测量装置的主输出信号和来自测量装置的次级输出信号)。

[0075] 与这种常规方法相比,本公开的校准方法在A1c生物传感器系统中的重大益处起因于,当刺激中的两种(参考样本分析物浓度(A1c%,主刺激)和次级THb输出信号(外来刺激))减少到一种(A1c%的参考样本分析物浓度)时,在以后的补偿技术中利用实验室测定的校准信息的能力。实现这种刺激减少的一种方法是通过所描述的标准化方法。

[0076] 标准化方法通过从由测量装置测定的A1c响应反射率值生成标准化输出信号来降低来自测量装置的主输出A1c信号对THb样本浓度的依赖性。然后确定生成的标准化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。用来测定标准化输出信号的标准化关系和标准化参考相关性储存在测量装置中。在使用中,如通过所描述的标准化程序标准化的从测量装置的区1检测器测量的主输出信号仍然响应于A1c,但是变得基本上独立于响应于样本的总血红蛋白含量(THb)的从区2检测器测量的次级输出信号。

[0077] 在葡萄糖分析系统中,校准通常着重建立葡萄糖的已知参考样本分析物浓度、从样本测定的电学或光学主输出信号和响应于温度和/或样本的血细胞比容(Hct)含量的次级输出信号之间的关系。这些次级输出信号可以从热敏电阻器和专用Hct电极等测定或从源自主输出信号的这些值的一个或多个估计值测定。

[0078] 在这些葡萄糖分析系统中,响应于样本的葡萄糖浓度的电学或光学主输出信号也取决于样本的温度和/或样本的Hct含量。由测量装置的次级输出信号提供的温度和Hct信

息基本上独立于样本的葡萄糖浓度。因此,除了参考样本分析物浓度之外,还存在测定校准信息所考虑的至少两种(葡萄糖和温度响应信号)或三种(葡萄糖、温度和Hct响应信号)刺激以储存在测量装置中以备将来在分析期间使用。

[0079] 在葡萄糖系统中处理这种校准的常规方法的例子是生成表示在已知温度和/或血细胞比容浓度下的葡萄糖的多个参考样本分析物浓度和测量装置的对应输出信号之间的参考相关性的直线或曲线。这种参考相关性储存在测量装置中以备将来在分析期间使用。由于光学检测器将光转换成电压和/或安培数,所以对于光学或电化学生物传感器系统来说,这个过程是类似的。因此,例如,参考相关性可以在20℃和40%样本Hct下对已知参考样本分析物浓度进行测定并且可以储存在测量装置中。可以对在选定温度下的多个Hct样本浓度重复进行这个过程,并且例如,这些参考相关性也储存在测量装置中。然而,在这种常规技术中,在分析期间,对于特定的分析来说,测量装置必须选择使用多个参考相关性中的哪个或将其插入其间。因此,测量装置尝试选择那些中最好的参考相关性,其必须适合实际分析(充满潜在问题的处理)。由生物传感器系统进行的样本的后续分析的目标是使用之前测定的参考相关性或储存在该装置中的相关性将由测量装置测定的输出信号变换成样本的分析物浓度。

[0080] 与常规的通过参考相关性将输出信号直接转换成浓度相比,本公开的校准方法的重大益处起因于,如果这些刺激中的至少两种(葡萄糖的参考样本分析物浓度和次级温度输出信号)减少到一种(葡萄糖的参考样本分析物浓度),那么将储存在测量装置中的实验室测定的校准信息用于后续补偿技术中的能力。例如,参考相关性对温度的温度依赖性可以通过所描述的标准化方法降低或优选去除以使参考相关性无单位。类似地,参考相关性的Hct依赖性也可以通过所描述的标准化方法降低或优选去除。

[0081] 标准化方法通过从由测量装置测定的葡萄糖响应电流值生成标准化输出信号来降低来自测量装置的主输出葡萄糖信号对温度或温度和样本Hct%的依赖性。然后,确定生成的标准化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。用来测定标准化输出信号的标准化关系和标准化参考相关性储存在测量装置中。在使用中,如通过所描述的标准化程序标准化的如由测量装置测量的响应于葡萄糖的主输出信号仍然响应于葡萄糖,但是变得基本上独立于响应于温度或温度和样本Hct%的次级输出信号。

[0082] 对于任一分析类型来说,标准化方法都可以由下式表示:标准化输出信号=(包括一种主刺激和至少一种外来刺激的效果的分析物响应信号)/(至少一种外来刺激信号),其中主刺激的效果是测量装置尝试检测和/或量化的效果。因此,在两种以上的因素影响分析的结果时,使一种或多种因素标准化以将影响分析结果的因素减少为一种。例如,分析物响应主输出信号可以是来自A1c分析系统的区1检测器的反射率输出或电化学分析系统中响应于葡萄糖的电化学氧化还原反应或葡萄糖浓度响应介体的电流输出。来自其他类型的分析的主输出信号也可以与标准化方法一起使用。外来刺激可以是例如A1c分析系统中的THb,或者是例如在葡萄糖分析系统中的温度和/或血细胞比容。因此,外来刺激起因于分析的次级输出信号。

[0083] 图A示出了用于结合到具有减少的刺激效果的生物传感器系统的测量装置中的测定标准化校准信息的校准方法100。优选地,校准方法100在测量装置的工厂校准期间进行。校准方法100也可以在实验室或类似环境中进行。该校准方法可以通过测量装置、诸如计算

机等一种或多种分析装置或测量装置和分析装置的组合进行。

[0084] 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/或制造偏差的误差中的至少一种外来刺激的影响。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。图1A,如下文所述,提供了在A1c分析系统中的分析物响应输出信号测量110的例子。图3A,如下文所述,提供了在葡萄糖分析系统中的分析物响应输出信号测量110的例子。

[0085] 在参考相关性测定120中,测定在一个或多个参考样本分析物浓度124和一个或多个输出信号之间的参考相关性122。参考相关性122使参考样本分析物浓度124与如由测量装置126测定的输出信号相联系。参考样本的分析物浓度可以使用标准仪器以及通过混合或改变已知样本分析物浓度等来测定。

[0086] 在外来刺激量化130中,从参考样本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测定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。图1B,如下文所述,提供了在A1c分析系统中的外来刺激量化130的例子。在葡萄糖系统中,例如如表3所示,当温度是外来刺激时,在目标温度和实际温度进行多个分析以使各分析平均。

[0087] 例如,当光学检测器或电极输出特定的电压和/或安培数时,可以使外来刺激信号直接量化。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,可以使外来刺激信号间接量化。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变换成浓度时,可以使外来刺激信号直接或间接量化,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。例如,分析方法200,如下面进一步描述的,提供了外来刺激量化的例子。

[0088] 在标准化关系测定140中,对所选定的一个或多个参考样本分析物浓度的分析物浓度来说,标准化关系142在分析物响应输出信号和量化的外来刺激值132之间进行测定。优选地,将回归技术应用于分析物响应输出信号和量化的外来刺激值132以测定在单个选定的分析物浓度下的标准化关系。图1C,如下文所述,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响应于THb的量化的外来刺激信号测定合成的外来刺激响应输出信号的例子。图3B,如下文所述,提供了在葡萄糖分析系统中如何选定两个分析物浓度中的一个并将其用来响应于温度的量化的外来刺激信号测定合成的外来刺激响应输出信号的例子。因此,在单个选定的样本分析物浓度下从主输出信号测定合成的外来刺激响应输出信号。合成的外来刺激响应输出信号可以看成从来自同时包括主刺激和外来刺激的测量装置的组合的主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。

[0089] 图1D,如下文所述,提供了在使用合成的外来刺激响应输出信号值的A1c分析系统中可以如何实现标准化关系测定140的例子。图1D也示出了如为A1c分析系统测定的标准化

关系的例子。图3C,如下文所述,提供了在使用合成的外来刺激响应主输出信号的葡萄糖分析系统中可以实现标准化关系测定140的例子。图3C也示出了如为葡萄糖分析系统测定的标准化关系的例子。

[0090] 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那些回归技术。优选地,多项式回归用来测定标准化关系142。

[0091] 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。

[0092] 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。在线性和多项式回归方程中, Y 是在单个选定的分析物浓度下响应于主输出信号的外来刺激部分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 。

[0093] 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。如下文所述,图4中发现可以如何测定第二标准化关系以处理第二外来刺激的例子。

[0094] 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。

[0095] 在标准化输出信号测定160中,从一个或多个分析物响应输出信号和标准化值测定一个或多个标准化分析物响应输出信号。优选地,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。图1E,如下文所述,提供了在A1c分析系统中的标准化输出信号测定160的例子。图3D,如下文所述,提供了在单个选定的样本分析物浓度(100mg/dL)下的在葡萄糖分析系统中的标准化输出信号测定160的例子。

[0096] 在标准化参考相关性测定170中,测定在标准化分析物响应输出信号162和参考样本分析物浓度124之间的标准化参考相关性172。优选地,将回归技术应用到标准化分析物响应输出信号162和参考样本分析物浓度124以测定标准化参考相关性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。

[0097] 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1F,如下文所述,提供了在A1c分析系

统中的标准化参考相关性测定170的例子。图1G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。图3E,如下文所述,提供了在葡萄糖分析系统中的标准化参考相关性测定170的例子。

[0098] 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。

[0099] 图B示出了考虑到具有标准化校准信息的第二外来刺激的任选的校准方法102。校准方法102提供了用于结合到具有减少的刺激效果的生物传感器系统的测量装置中的来自第二外来刺激的标准化校准信息。优选地,校准方法102也在测量装置的工厂校准期间进行。校准方法102也可以在实验室或类似环境中进行。该校准方法可以通过测量装置、诸如计算机等一种或多种分析装置或测量装置和分析装置的组合进行。校准方法102与校准方法100组合以提供来自第一外来刺激和第二外来刺激的标准化校准信息。因此,当为生物传感器系统的测量装置测定校准信息时可以使图A和图B组合。

[0100] 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。图4D和图4E,如下文所述,提供了在葡萄糖分析系统中的测定第二量化的外来刺激值134的例子。

[0101] 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在标准化分析物响应输出信号162和第二量化的外来刺激值134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4F,如下文所述,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。

[0102] 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。

[0103] 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。图4G,如下文所述,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。

[0104] 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,通过回归技术测定在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124之间的第二标准化参考相关性177。图4H,如下文所述,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。

[0105] 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。

[0106] 图C示出了利用标准化参考相关性测定具有减少的外来刺激效果的样本的分析物浓度的分析方法200。当使用者激活生物传感器系统的测量装置以分析诸如血液等样本时,优选进行分析方法200。优选地,样本是包含红细胞的血液。光学和/或电化学方法可以用来分析样本。

[0107] 在分析分析物响应输出信号测量220中,从样本测量一个或多个分析物响应输出信号值222,其中该分析物响应输出信号值受到诸如物理特性、环境状况和/或制造偏差等一种或多种外来刺激的影响,该外来刺激导致结合到分析物响应输出信号中的值中的误差。从利用光学和/或电化学方法(例如门控安培法和门控伏安法等)从样本生成的一个或多个输出信号测量分析物响应输出信号值222。

[0108] 在分析外来刺激量化230中,测量一个或多个外来刺激响应输出信号。响应于外来刺激响应输出信号测定一个或多个量化的外来刺激值。从方法100可知,可以响应于第一外来刺激测定单个或第一量化的外来刺激值232。方法100和102可以组合以响应于第一外来刺激测定第一量化的外来刺激值232以及响应于第二外来刺激测定第二量化的外来刺激值234。可以测定其他量化的外来刺激值。因此,针对由校准信息处理的各外来刺激测定量化的外来刺激值。从利用光学和/或电化学方法(例如门控安培法和门控伏安法等)从样本生成的一个或多个输出信号测量量化的外来刺激响应输出信号。

[0109] 在分析标准化值测定250中,一种或多种之前测定的标准化关系用来测定一个或多个标准化值。之前测定的标准化关系的例子是之前描述的标准化关系142和之前描述的第二标准化关系147。例如,将分析物响应输出信号值222和量化的外来刺激值232中的一个或多个输入标准化关系142中。类似地,将分析物响应输出信号值222和量化的外来刺激值234中的一个或多个输入第二标准化关系147中。以这种方式,外来刺激值232或234可以输入标准化关系142或147中以测定标准化值。因此,将一个或多个分析物响应输出信号值和一个或多个量化的外来刺激值输入一种或多种标准化关系中以测定一个或多个标准化值。

[0110] 在标准化分析物响应输出信号测定260中,响应于一个或多个分析物响应输出信号值和一个或多个标准化值测定至少一个标准化分析物响应输出信号值。将一个或多个分析物响应输出信号值222除以标准化值以测定一个或多个标准化分析物响应输出信号值262(在一种外部刺激的情况下)或267(在两种外部刺激的情况下)。优选地,一个分析物响应输出信号值用来测定一个标准化分析物响应输出信号值。

[0111] 在分析分析物浓度测定280中,响应于一种或多种标准化参考相关性和一个或多个标准化分析物响应输出信号测定样本中的一个或多个分析物浓度。优选地,诸如之前描述的标准化参考相关性172或177等之前测定的标准化参考相关性将一个或多个标准化分析物响应输出信号值262或267变换成样本的分析物浓度282。优选地,之前描述的标准化参考相关性172或177将一个标准化分析物响应输出信号值变换成样本的分析物浓度。当测定

样本的两个以上的分析物浓度时,可以对分析物浓度求平均以提供样本的平均分析物浓度。

[0112] 在290中,样本的分析物浓度282可以被显示、储存以用于将来参考、补偿和/或用于额外的计算。

[0113] 因此,在分析方法200中,将标准化参考相关性172或177结合到测量装置中并且与常规参考相关性会如何用来将主输出信号值转化成测定的样本分析物浓度类似地使用。除了在分析方法200中之外,不是主输出信号值被参考相关性122变换,而是标准化分析物响应输出信号值262或267分别被标准化参考相关性172或177变换以提供具有减少的来自一种或多种外来刺激的效果的样本的分析物浓度。

[0114] 图1所示的利用校准的这种标准化过程测定用于结合到测量装置中的具有减少的外来刺激效果的校准信息的校准方法100的例子是针对A1c分析系统。在本实施例中,样本是血液;样本分析物是血液样本中的A1c并且样本分析物浓度是样本A1c%。A1c是主刺激,而THb是外来刺激。整个图1计算的数字值对于不同的分析系统或甚至不同的A1c分析系统将是不同的。这种方法用图1B~图1H中的图表示。

[0115] 图1A示出了在四个THb浓度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL和230mg/mL)下的从测量装置的区1检测器记录的A1c反射率信号相对于参考样本分析物浓度(A1c%)的图。对包含已知浓度的A1c的各血液参考样本重复进行两次A1c%测量。因为从测量装置的区1检测器测量的A1c反射率信号是依赖THb的,所以对于同一A1c%参考样本分析物浓度来说A1c反射率信号是分散开的。因此,即使对于一组参考样本来说实际A1c浓度是相同的,从区1检测器测量的针对参考样本组的测量的A1c反射率信号也由于THb外来刺激而不同。附图中所示出的方程式示出了用于这种分析的常规参考相关性,其中通过这个方程式将来自测量装置的输出信号直接转化成分析物浓度。注释了测定的参考相关性($Y = -0.0006x^2 + 0.0263x + 0.2239$)和来自参考样本的输出信号之间的较低的 R^2 相关性0.6272。

[0116] 图1B示出了如从测量装置的区2检测器测定的在四个THb参考样本浓度(85mg/mL、125mg/mL、175mg/mL和230mg/mL)下的相对恒定的THb输出信号。因此,对于各THb浓度来说,测定外来刺激THb的平均信号值。例如,在85mg/mL THb样本浓度下通过求平均从图1B测定~0.76的量的外来刺激信号值。求平均之外的方法可以用来量化来自次级输出信号的外来刺激。

[0117] 图1C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($RA_{1c} = Slope * A1c\% + Int$,其中 RA_{1c} 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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 虽然图1C中选择了单个选定的样本分析物浓度9A1c%,但是也可以优选选择6~11A1c%的参考样本分析物浓度。因此,在其下测定合成的外来刺激响应输出信号值的单个选定的样本分析物浓度优选在参考样本分析物浓度范围的中间附近,但是可以在中间的任一边以向分析系统提供所希望的测量性能。

[0121] 下面的表A示出了从在同一水平的THb下的THb信号的平均值和通过如图1C中的上述一般回归关系($R_{A1c} = \text{Slope} * A1c\% + \text{Int}$) 在单个A1c%浓度(在本实施例中为9A1c%)下计算的对应合成的THb响应输出信号收集的数据对。

[0122]	THb (mg/mL)	85	125	175	230
	THb/70 (mg/mL)*	1.214	1.786	2.5	3.286
	来自图 1B 的量化的(平均)次级输出信号	0.7572	0.7302	0.7069	0.6796
	来自图 1C 的在 A1c 浓度 (9)下的合成的 THb 响应输出信号值	0.3659	0.3964	0.4183	0.4400

[0123] 表A:合成的和平均THb信号值

[0124] *对样本进行稀释以获得适于检测器的信号。

[0125] 图1D是这四对数据的相关性曲线图,其中在Y轴上绘制了从A1c输出信号提取的合成的外来刺激响应输出信号,在X轴上绘制了THb信号(次级输出信号),即外来刺激。图1D也提供了测定标准化关系140的例子,其在单个A1c浓度下的合成的外来刺激响应输出信号和响应于样本THb浓度的次级输出信号之间建立相关性。

[0126] 回归技术,在这种情况下为多项式($a_2 * THb^2 + a_1 * THb + a_0$,其中 a_2 、 a_1 和 a_0 是曲线拟合的二次多项式标准化函数的系数并且THb是针对THb的量化的外来刺激值),然后用来测定在单个选定的样本分析物浓度下的合成的外来刺激响应输出信号和量化的外来刺激信号之间的标准化关系142。针对来自本实施例的A1c分析数据的特定的标准化关系在图1D中作为 $Y = -3.34X^2 + 3.85X - 0.63$ 示出,因而示出了针对本实施例的特定的二次多项式系数,其中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。不同的分析将具有不同的回归系数。当将X的值(量化的外来刺激信号值)输入到二次多项式中时,Y的值通过这种标准化关系生成,其是标准化值(NV)。

[0127] 图1E提供了利用标准化值测定标准化分析物响应输出信号162的例子。因此,利用图1D的标准化关系和标准化值将来自图1C的A1c反射率信号转换成标准化主输出信号值。从标准化关系和标准化值测定标准化分析物响应输出信号可以通过关系 $NR_{A1c} = R_{A1c} / NV_{A1c}$ 表示,其中 NR_{A1c} 是THb标准化分析物响应输出信号, R_{A1c} 是来自测量装置的A1c反射率信号, NV_{A1c} 是标准化值。

[0128] 优选地,对分析物响应输出信号的全部或大部分进行标准化分析物响应输出信号

的测定以测定校准信息。然而,取决于分析系统可以使用一子组分析物响应输出信号。因此,在图1E中,来自图1C的分析物响应输出信号值利用来自图1F的标准化值通过图1D中测定的标准化关系经过除以对应的标准化值来进行标准化以提供在图1E中所示的标准化分析物响应输出信号值,其然后被组合到图1F中。

[0129] 图1F提供了从图1E的标准化分析物响应输出信号测定标准化参考相关性的例子。绘制了 NR_{A1c} 相对于参考样本分析物浓度($A1c\%$)的图并且通过回归技术对其进行曲线拟合以提供标准化参考相关性。回归技术,在这种情况下为二次多项式($a_2 * A1c\%^2 + a_1 * A1c\% + a_0$,其中 a_2 、 a_1 和 a_0 是多项式的系数并且 $A1c\%$ 是参考样本的分析物浓度),用来测定标准化参考相关性。

[0130] 针对来自本实施例的 $A1c$ 分析数据的特定的标准化参考相关性在图1F中作为 $y = -0.1119X^2 + 0.0697X + 0.538$ 示出,因而示出了针对本实施例的特定的二次多项式系数。不同的分析将具有不同的系数。图1F中也示出了 $R^2 = 0.9663$,示出了标准化主输出信号和 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度之间良好的吻合性。在标准化参考相关性的这种测定中,标准化主输出信号是因变量,而 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度是回归的自变量。因此,这种标准化参考相关性可以看成从 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度输出标准化分析物响应输出信号值。

[0131] 图1G提供了从图1E的标准化分析物响应输出信号值测定标准化参考相关性的另一个例子。在图1G中,标准化分析物响应输出信号是自变量,而 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度是回归的因变量。因此,横轴x和纵轴y是相反的。在本实施例中,测定的标准化参考相关性是 $y = 28.26X^2 - 28.996X + 0.522$ 并且 R^2 相关性是0.962,再次示出了标准化分析物响应输出信号和 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度之间良好的吻合性。不同的分析将具有不同的回归系数。因此,这种标准化参考相关性可以看成从标准化分析物响应输出信号值输出 $A1c\%$ 的参考样本分析物浓度。

[0132] 以这种方式表达的标准化参考相关性可以被认为是“标准化校准曲线”。提供样本分析物浓度的这种标准化校准曲线优选储存在测量装置中以备将来如在生物传感器系统从主输出信号测定分析物浓度时在分析200期间使用,而不是相反如将从图1F的标准化参考相关性获得。因此,当将X的值(标准化输出信号)输入到二次多项式方程中时,获得Y的值(分析物浓度)。

[0133] 图1H通过使标准化分析物响应输出信号值叠加在图1G的标准化校准曲线上来将标准化分析物响应输出信号与该曲线的形式的标准化参考相关性进行比较。另一个兴趣点是针对常规参考相关性的在图1A中测定的 R^2 相关性值0.6272和针对标准化参考相关性的在图1F中测定的 R^2 相关性值0.9663的比较。与常规测量的输出信号值/参考相关性相比,标准化参考相关性中的大约54% ($(0.9663 - 0.6272) / 0.6272 * 100$) 的改进在测定分析物样本浓度中建立了标准化输出信号值/标准化参考相关性的优越性。

[0134] 包含标准化关系和标准化参考相关性的所产生的校准信息可以以查询表以及一个或多个方程式等的形式储存在测量装置中。其他关系也可以储存在测量装置中。在样本分析期间校准信息被测量装置的处理单元用来测定样本的分析物浓度。

[0135] 在具有一种主输出信号的测量装置中,以上技术可以用来测定针对一种主输出信号的校准信息。然而,对于具有多于一种的主输出信号的测量装置,可以针对各主输出信号测定校准信息,以及从组合的不同的校准信息测定分析物浓度。例如,在具有多于一个的利

用其测定主刺激的区1检测器的A1c测量装置中,校准信息可以针对各检测器通道进行测定,然后通过对从各检测器通道测定的初始分析物浓度求平均来测定最终分析物浓度。

[0136] 可选择地,对于具有同一主刺激的多于一种的主输出信号的测量装置,输出信号起初可以组合并且可以针对组合的信号测定校准信息。独立的输出信号然后可以利用组合的校准信息变换成分析物浓度以提供然后组合以提供样本的分析物浓度的初始分析物浓度,或者组合的输出信号可以通过针对组合的信号测定的校准信息变换以提供样本的分析物浓度。例如,在具有多于一个的区1检测器的A1c测量装置中,可以对来自两个检测器的输出信号求平均并且可以针对来自两个检测器的平均的输出信号测定校准信息。然后,平均的输出信号可以通过从平均的输出信号测定的校准信息变换成样本的分析物浓度或者来自两个通道的输出信号通过从平均的输出信号测定的校准信息变换成样本的分析物浓度以提供两个初始分析物浓度,然后对这两个初始分析物浓度求平均以提供样本最终的分析物浓度。

[0137] 图2所述的实施例示出了针对测量装置的两个各自检测器通道中的每个测定独立校准信息的益处,其中两个输出信号通道中的每个都包括A1c和THb响应信息。整个图2计算的数字值对于不同的分析系统或甚至不同的A1c分析系统将是不同的。

[0138] 图2A示出了针对具有两个检测通道的A1c测量装置的两个通道的标准化关系。因此,对于本实施例来说,图2A示出了针对来自区1通道一检测器(Ch1)的主输出信号和来自区2通道二检测器(Ch2)的次级输出信号以及针对来自区1通道三检测器(Ch3)的主输出信号和来自区2通道四检测器(Ch4)的次级输出信号的两个单独的标准化关系。因此,Ch1和Ch3提供了A1c响应输出信号,同时Ch2和Ch4提供了THb响应输出信号。

[0139] 图2B示出了A1c测量装置的Ch1和Ch3的各自标准化校准曲线。在图上也绘制了从Ch1/Ch2测定的标准化输出信号、从Ch3/Ch4测定的标准化输出信号以及这些标准化输出信号的平均值。如之前所述,多项式回归技术用来测定标准化校准曲线形式的标准化参考相关性。

[0140] 图2C示出了针对参考样本的来自两个各自通道(Ch1&Ch3)的标准化A1c反射率信号。可以对两个初始A1c%浓度求平均以提供最终A1c浓度。下面的表1和表2中的平均值和偏差百分比标准差(SD)值分别示出了单独的各自通道结果以及针对校准和测量装置样本分析的平均A1c结果。对于利用参考样本的两个校准以及利用校准信息通过测量装置进行的分析来说,相对于各自的通道结果改进了平均的测定分析物浓度。从表2可知,对于平均值来说,Ch1偏差标准差减小了近百分之九(8.8%)($5.58-5.09/5.58*100$),而Ch2偏差标准差减小了18%以上(18.3%)($6.23-5.09/6.23*100$)。因此,对于平均的测定分析物浓度来说,偏差标准差平均减小了大于10%(13.5%)($(8.8+18.3)/2$)的值。

[0141]

	偏差%1	偏差%3	偏差%_Avg
平均值	0.274	0.295	0.156
SD	5.25	5.52	3.97

[0142] 表1:校准

[0143]

	偏差%1	偏差%3	偏差%_Avg
--	------	------	---------

平均值	0.055	0.184	0.120
SD	5.58	6.23	5.09

[0144] 表2:分析

[0145] 除了针对各通道测定校准信息然后将针对各通道测定的中间样本浓度组合之外,来自各通道的输出信号也可以首先进行组合然后用来针对组合的信号测定校准信息。图2D示出了通过首先对来自测量装置的Ch1和Ch3的A1c反射率输出信号求平均所测定的标准化关系。因此,对用来测定图2A中所示的两种标准化关系的相同输出信号首先求平均。图2E示出了针对来自测量装置的Ch1和Ch3的平均A1c反射率信号测定的标准化校准曲线形式的标准化参考相关性。来自测量装置的各通道的输出信号然后可以利用这种校准信息转换成初始分析物浓度并且可以对初始分析物浓度求平均以测定最终样本分析物浓度。

[0146] 图3示出了对来自电化学葡萄糖分析系统的主输出信号具有减少的温度外来刺激效果的测定校准信息的校准方法100的例子。在本实施例中,样本是血液并且样本分析物是葡萄糖(主刺激)。样本分析物浓度是葡萄糖的样本浓度并且外来刺激是温度和血细胞比容。

[0147] 对于温度效果,使在40Hct%(在该Hct%下测定使输出电流和参考样本分析物浓度相联系的常规参考相关性)和不同的温度下由测量装置从参考样本测量的电流标准化。在这种类型的葡萄糖系统中,工作电极和对电极提供主输出信号,同时温度传感器提供次级输出信号。这个过程由图3A~图3F中的图表示。整个图3计算的数字值对于不同的分析系统或甚至不同的葡萄糖分析系统将是不同的。

[0148] 图3A绘制了在不同的温度和40Hct%下的从测量装置获得的电流相对于葡萄糖的参考样本分析物浓度的图。在较高的葡萄糖的样本浓度下电流由于温度的变化而变得更广泛地分布。虽然由测量装置从血液中包含~80mg/dL的葡萄糖的参考样本测定的电流紧紧围绕~75nA,但是由测量装置从包含~320mg/dL和~580mg/dL的葡萄糖参考样本测定的电流广泛地间隔开。事实上,如图3A所示,从这些电流测定的线性回归线显示出了仅0.6的 R^2 相关性。该图可以看成显示如之前在图1C中观察到的外来刺激对分析物响应输出信号的效果。在图1C中,外来刺激是样本THb,而在图3A中其是温度。

[0149] 图3B将这些主输出信号电流按温度分开,在该温度下记录了这些主输出信号电流。因此,即使参考样本的分析物浓度在各温度下是相同的,温度也是对来自测量装置的分析物响应输出信号电流产生不利影响的外来刺激。在本实施例中,利用一般关系 $i_G = \text{Slope} * G_{\text{Ref}} + \text{Int}$ 在5个温度的各个温度下测定线性回归线,其中 i_G 是来自测量装置的葡萄糖响应电流, G_{Ref} 是葡萄糖的参考样本分析物浓度,从该浓度测定合成的外来刺激响应输出信号值。其他技术可以用来测定合成的外来刺激响应输出信号值。

[0150] 在图3B中,选择两个葡萄糖的样本浓度100和500mg/dL,在该浓度下测定在它们对应的温度下的合成的外来刺激响应输出信号值。因此,与其中选择单个选定的样本分析物浓度9%的A1c系统中不同,本实施例示出了可以在多于一个的单个选定的样本分析物浓度下测定合成的外来刺激响应输出信号值。可以使用100和500mg/dL之外的单个选定的样本分析物浓度。

[0151] 下表3通过利用与之前相对于A1c实施例所述的相似的回归方程($i_G = \text{Slope} * G_{\text{Ref}} + \text{Int}$)从各自的回归线提供了在100和500mg/dL葡萄糖样本分析物浓度下针对各温度获得的

合成的外来刺激响应输出信号值。当在目标温度下进行参考样本的分析时,表中的温度值从所有测量的温度求平均。因此,表3形成了在选定的单个葡萄糖浓度100或500mg/dL下的两组对,各组含有7对输出信号-温度数据。

[0152]

平均温度, °C	6.0	10.9	15.9	22.0	30.4	35.1	40.0
500mg/dL	205.78	283.53	373.96	462.61	639.89	705.54	809.11
100mg/dL	41.16	56.71	74.79	92.52	127.98	141.11	161.82

[0153] 表3:合成的输出信号值

[0154] 因此,与图1C所述的按THb样本浓度分开相对,图3B将来自测量装置的输出电流按温度分开。仅针对测试的七个温度中的五个温度绘制了相关性线,以使得曲线图不拥挤。

[0155] 图3C示出了在两个单独的单个葡萄糖浓度100和500mg/dL下获得的合成的外来刺激响应输出信号相对于量化的外来刺激(温度)之间的相关性以测定标准化关系。图3C也提供了测定标准化关系140的例子,其将温度考虑用于分析物响应输出信号的标准化。图3C的纵轴y示出了针对五个温度的如从图3B的回归线合成并且在单个选定的葡萄糖样本分析物浓度100和500mg/dL下测定的外来刺激响应值。图3C的横轴x示出了在各目标温度下针对外来刺激温度测定的平均值。

[0156] 回归技术,在这种情况下为多项式($a_2 \cdot T^2 + a_1 \cdot T + a_0$,其中 a_2 、 a_1 和 a_0 是曲线拟合的二次多项式标准化函数的系数和T是针对温度的量化的外来刺激值),然后用来测定在单个选定的样本分析物浓度下的合成的外来刺激响应输出信号和量化的外来刺激信号之间的标准化关系142。针对来自本实施例的100和500mg/dL葡萄糖分析数据的特定的标准化关系在图3C中表示为 $y = 0.0104x^2 + 3.0646x + 22.366$ (100mg/dL) 和 $y = 0.05214x^2 + 15.3228x + 111.832$ (500mg/dL),因而示出了针对本实施例的特定的二次多项式系数,其中Y是在单个选定的分析物浓度下响应于外来刺激信号计算的合成的外来响应输出信号,X是量化的外来刺激信号/值。不同的分析将具有不同的系数。当将X的值(量化的外来刺激信号值)输入到二次多项式中时,Y的值通过这种标准化关系生成,其是标准化值(NV)。该图可以被看成与图1D类似;然而,在本实施例中,标准化值可以在两个参考样本分析物浓度下测定。

[0157] 图3D提供了在100mg/dL下从标准化值测定标准化分析物响应输出信号162的例子。因此,来自图3B的纵轴y的分析物响应输出信号通过将分析物响应输出信号除以从图3C的标准化关系获得的它们的对应标准化值而转换成标准化主输出信号值。从标准化关系和标准化值测定标准化分析物响应输出信号可以通过关系 $Ni_G = i_{\text{measured}} / NV_{\text{Temp}}$ 表示,其中 Ni_G 是温度标准化分析物响应输出信号, i_{measured} 是来自测量装置的葡萄糖响应电流, NV_{Temp} 是从温度标准化测定的标准化值。因此,针对不同的温度的图3B的五个各自的线如图3D所示归化成一组紧密堆叠的线。如之前所讨论的,优选地,对分析物响应输出信号的全部或大部分进行标准化分析物响应输出信号的测定以测定校准信息。

[0158] 图3E提供了从图3D的标准化分析物响应输出信号值测定标准化参考相关性的例子。绘制出了 Ni_G 相对于参考样本分析物浓度的图并且通过回归技术对其进行曲线拟合以提供标准化参考相关性。回归技术,在这种情况下为线性的($Y = \text{Slope} \cdot X + \text{Int}$),用来测定标准化参考相关性,其中在分析200期间,Y是由测量装置测定的标准化主输出信号并且X是样本的参考分析物浓度。因此,当将Y值(标准化输出信号)输入到线性回归方程中时,通过求

解该方程式获得X值(分析物浓度)。

[0159] 针对来自本实施例的葡萄糖分析数据的特定的标准化参考相关性在图3E中表示为 $Y=0.01033X-0.14082$,因而示出了本实施例的线性系数。不同的分析将具有不同的系数。在图3E中也示出了 $R^2=0.9946$,示出了标准化主输出信号和参考样本分析物浓度之间良好的吻合性。因此,这种标准化参考相关性可以看成从标准化分析物响应输出信号值提供针对葡萄糖的测定的样本分析物浓度。

[0160] 针对测量的温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃),下表4中列出了在100mg/dL葡萄糖参考样本分析物浓度下的平均温度、利用常规参考相关性在各温度下获得的回归斜率和利用标准化参考相关性在各温度下获得的回归斜率。

[0161]

温度℃	常规参考相关性斜率	标准化参考相关性斜率
6.0	0.412	0.0103
10.9	0.567	0.0099
15.9	0.748	0.0101
22.0	0.925	0.0097
30.4	1.280	0.0102
35.1	1.411	0.0099
40.0	1.618	0.0100
平均斜率	0.9944	0.0100147
SD,斜率	0.4532	0.00023014
CV%	45.6	2.3

[0162] 表4:针对温度刺激的标准化的总结

[0163] 通过观察在标准化之前和之后的平均响应斜率和斜率的CV%可以更好地理解测量性能的改进。利用来自测量装置的主输出信号和常规参考相关性测定的响应斜率的CV%为45.6%。相比而言,利用所描述的标准化主输出信号和标准化参考相关性测定的响应斜率的CV%降到了2.3%,大约减少95%($45.6-2.3/45.6*100$)。与当来自测量装置的潜在电流由图3A的常规参考相关性变换时相比,当标准化输出信号电流利用图3E的标准化参考相关性变换成样本分析物浓度时,通过图形示出了这种降低。

[0164] 图3F绘制出了在标准化之前和之后归因于不同的温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃)的测定的葡萄糖浓度的偏差%。测量的电流当由常规参考相关性变换时显示出大约±60的偏差%分布,同时标准化电流显示出大约±20的偏差%分布。因此,与利用包含由缺少温度刺激的标准化降低的常规方法提供的校准信息的测量装置测定的样本分析物浓度相比,期望利用包括包含按照本方法的校准信息的测量装置的生物传感器系统测定的样本分析物浓度具有偏差%的大约3倍的降低。

[0165] 一旦温度的效果降低,那么也可以利用两步标准化过程基本上降低诸如样本血细胞比容等第二外来刺激的效果,因而将图A和图B进行组合。在这种类型的葡萄糖系统中,工作电极和对电极提供主输出信号,同时温度传感器优选提供次级输出信号并且血细胞比容电极优选提供额外的次级输出信号。响应于温度和血细胞比容的次级输出信号可能以如之前所讨论的其他方式产生。通过温度然后通过样本血细胞比容的逐步标准化通常通过使在

多个温度下(如上所述)来自测量装置的输出电流标准化、然后利用血细胞比容标准化关系使针对多个Hct样本浓度所产生的温度标准化输出信号电流标准化来进行。

[0166] 图4示出了对来自电化学葡萄糖分析系统的主输出信号具有血细胞比容的减少的次级外来刺激效果的测定校准信息的校准方法102的例子。在本实施例中,样本分析物是葡萄糖(主刺激)并且样本分析物浓度是血液样本中的葡萄糖浓度。血液样本中的血细胞比容浓度是除了第一外来刺激温度之外的第二外来刺激。这个方法由图4A~图4I中的图表示。整个图4计算的数字值对于不同的分析系统或甚至不同的葡萄糖分析系统将是不同的。

[0167] 图4A示出了针对测试温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃)和测试Hct参考样本浓度(0%、20%、40%、55%、70%)的相对于包含已知葡萄糖浓度的参考样本的来自测量装置的输出信号电流。从血细胞比容电极获得的次级输出信号用来从具有已知血细胞比容浓度的参考样本获得Hct响应输出电流。正如预期的那样,由测量装置从包含~80mg/dL葡萄糖分析物浓度的参考样本测定的电流紧紧围绕~75nA,而由测量装置从包含~320mg/dL和~580mg/dL葡萄糖分析物浓度的参考样本测定的电流广泛地间隔开。

[0168] 图4B示出了在血液样本中40Hct%和两个单独的单个葡萄糖浓度100和500mg/dL下的温度标准化关系,并且与之前图3C中所示的相同,因为正在进行相同的温度刺激降低。温度标准化是在本实施例中采取的第一步以降低来自温度的外来刺激的效果,因为进行了同样的温度刺激降低。从图4B可知,如之前所述测定了具有减少的温度刺激的效果的标准化分析物响应输出信号。

[0169] 图4C绘制了在本实施例中测试的Hct参考样本浓度下的来自图4A的温度标准化分析物响应输出信号值相对于葡萄糖的参考样本分析物浓度的图。正如预期的那样,即使潜在的样本分析物浓度相同,那么也观察到了对于不同的Hct浓度在较高的葡萄糖浓度下的标准化电流的显著分布。图4C可以看成与图3B相似,但是示出了与温度相对的第二外来刺激血细胞比容的效果。

[0170] 作为误差参数或外来刺激的温度优选与主刺激同时测量并且其值独立于其他因素。血液样本中的血细胞比容浓度与葡萄糖浓度一起提供,但是血细胞比容响应次级输出信号是依赖于温度的。因此,温度也是Hct响应输出信号的外来刺激并且温度的效果优选通过标准化降低。所涉及的程序首先是构建在单个选定的Hct浓度下Hct响应电流相对于温度的曲线。然后,测定从温度标准化Hct输出信号提供计算的Hct%值的Hct标准化校准曲线以备将来使用。

[0171] 与如之前分别相对于图1C和图3B针对A1c和葡萄糖所述的类似地生成合成的Hct输出信号值。在图中未示出的这种测定中,在各参考样本血细胞比容浓度下从参考样本的Hct电极记录的电流绘制在纵轴y上,而已知参考样本血细胞比容浓度绘制在横轴x上。针对各温度(6.0℃、10.9℃、15.9℃、22.0℃、30.4℃、35.1℃和40.0℃)绘制回归线并且针对各温度在40%样本血细胞比容浓度下测定合成的Hct输出信号值。

[0172] 图4D绘制了针对包含40%血细胞比容浓度的参考样本的从响应于样本的血细胞比容浓度的次级输出信号测定的合成的信号相对于温度的图。从以上操作可知,获得并绘制出了来自在其下分析参考样本的单个选定的Hct浓度40%和温度的7对合成的Hct输出信号。回归技术,在这种情况下为多项式,然后用来测定如图所示的,但是具有通式 $NV_{Hct} =$

($b_2 * T^2 + b_1 * T + b_0$, 其中 b_2 、 b_1 和 b_0 是曲线拟合的二次多项式标准化函数的系数并且 T 是温度) 的针对 Hct 的特定的标准化关系。测定 Hct 标准化值, 并且利用一般关系 $Ni_{Hct} = i_{Hct} / NV_{Hct}$ 测定标准化 Hct 电极电流, 其中 Ni_{Hct} 是温度标准化 Hct 电极电流, i_{Hct} 是来自 Hct 电极的 Hct 响应电流, NV_{Hct} 是 Hct 标准化值。

[0173] 图 4E 示出了 Hct 的温度标准化参考相关性, 其中绘制了参考样本 Hct% 浓度相对温度标准化 Hct 电极输出电流的图。如果生物传感器系统响应于干扰物提供次级输出信号, 那么其他干扰物可以类似处理。

[0174] 图 4F 示出了在所产生的温度标准化分析物响应输出信号和参考样本 Hct% 值 (第二外来刺激) 之间确定的第二标准化关系。图 4F 建立了温度标准化输出信号和样本 Hct% 浓度之间的相关性。即, 在 100 或 500mg/dL 的单个选定的葡萄糖浓度下, 温度标准化输出信号基本上响应于 Hct 浓度 (第二外来刺激)。

[0175] 回归技术, 在这种情况下为多项式 ($c_2 * Hct^2 + c_1 * Hct + c_0$, 其中 c_2 、 c_1 和 c_0 是曲线拟合的二次多项式标准化函数的系数并且 Hct 是针对 Hct 的第二量化的外来刺激值), 然后用来测定在单个选定的样本分析物浓度下的合成的第二外来刺激响应输出信号和量化的第二外来刺激值 (参考样本血细胞比容浓度 0%、20%、40%、55% 和 70%) 之间的标准化关系。针对来自本实施例的 100 和 500mg/dL 葡萄糖分析数据的特定的标准化关系在图 4F 中表示为 $y = -0.00008X^2 - 0.00456X + 1.31152$ (100mg/dL) 和 $y = -0.0004X^2 - 0.0228X + 6.5577$ (500mg/dL), 因而示出了针对本实施例的特定的二次多项式系数, 其中 Y 是在单个选定的分析物浓度下响应于第二外来刺激 (Hct) 的计算的合成的第二外来刺激响应输出信号, X 是量化的第二外来刺激值。不同的分析将具有不同的系数。当将 X 的值 (量化的第二外来刺激信号值) 输入到二次多项式时, Y 的值通过这种标准化关系生成, 其是标准化值 (NV)。

[0176] 然后在 100mg/dL 下从标准化值测定第二标准化分析物响应输出信号 167。因此, 来自图 4C 的纵轴 y 的温度标准化输出信号然后利用具有它们对应的标准化值的图 4F 的标准化关系转换成第二标准化主信号值。从标准化值测定标准化分析物响应信号可以通过关系 $Nig = i_{measured} / NV_{Temp-Hct}$ 表示, 其中 Nig 是温度和血细胞比容标准化分析物响应信号, $i_{measured}$ 是来自测量装置的葡萄糖响应电流, $NV_{Temp-Hct}$ 是从温度和血细胞比容标准化测定的标准化值。

[0177] 图 4G 通过图形示出了在选定的葡萄糖浓度 100mg/dL 下的通过利用温度和 Hct 标准化分析物响应输出信号值所提供的由如图 4C 所示的血细胞比容的外来刺激所引入的误差的减小。因此, 该图可以被看成是类似于图 3C; 然而, 在本实施例中, 同时使用温度和血细胞比容标准化电流。针对下限 (0%) 和上限 (70%) Hct 浓度示出了回归方程。相对于图 4C, 在 ~600mg/dL 下的上限和下限 Hct 之间的发散度已从大约 4 个标准化输出信号单位 (图 4C) 降低到大约 0.25 个输出信号单位 (图 4G), 回归线之间的发散度降低了约 93% ($4 - 0.25 / 4 * 100$)。

[0178] 图 4H 提供了从将图 4G 的温度和血细胞比容标准化分析物响应输出信号值进行组合来测定标准化参考相关性的例子。相对于葡萄糖的参考样本分析物浓度的温度和血细胞比容标准化信号绘制在纵轴 y 上并且通过回归技术对其进行曲线拟合以提供标准化参考相关性。回归技术, 在这种情况下为线性的 ($Y = Slope * X + Int$), 用来测定标准化参考相关性, 其中在分析 200 期间, Y 是由测量装置测定的标准化主输出信号值并且 X 是测定的样本分析物浓度。

[0179] 针对来自本实施例的葡萄糖分析数据的特定的标准化参考相关性在图4H中表示为 $Y=0.0104X-0.1339$,因而示出了本实施例的线性系数。不同的分析将具有不同的系数。在图4H中也示出了 $R^2=0.9828$,示出了标准化主输出信号和葡萄糖的参考样本分析物浓度之间良好的吻合性。因此,标准化参考相关性使标准化输出信号和样本分析物浓度相联系。当将标准化输出信号输入标准化参考相关性中时,产生样本分析物浓度。图4H可以看成与图3E类似,不同之处在于同时将温度和Hct标准化结合到校准信息中。

[0180] 对于从血液样本提供的血细胞比容浓度(0%、20%、40%、55%和70%),表5中列出了具有温度和温度/血细胞比容标准化的参考相关性的斜率,其中Slope/T是来自温度标准化参考相关性的斜率并且Slope/T/H是来自温度和血细胞比容标准化参考相关性的斜率。

[0181]	Hct%	Slope/T 图 4C	Slope/T/H 图 4G
	0	0.0133	0.0105
	20	0.0126	0.0107
[0182]	40	0.0105	0.0105
	55	0.0082	0.0101
	70	0.0058	0.0102
	平均斜率	0.0101	0.0104
	SD, 斜率	0.0031	0.0002
	%CV	30.7	2.3

[0183] 表5:针对温度和血细胞比容刺激的标准化的总结

[0184] 通过观察单独针对温度标准化以及在同时针对温度和血细胞比容的标准化之后的平均响应斜率和斜率的CV%,可以更好地理解测量性能的改进。在本实施例中,通过温度标准化参考相关性测定的响应斜率的CV%是30.7%。相比而言,通过所描述的温度和血细胞比容标准化参考相关性测定的响应斜率的CV%降到了2.3%,CV%降低大约92%($30.7-2.3/30.7*100$),对生物传感器系统的测量性能提供了大幅提高。

[0185] 图4I通过图形示出了由生物传感器系统的测量装置利用常规参考相关性(偏差%_raw)、温度标准化参考相关性(偏差%_T)以及温度和Hct标准化参考相关性(偏差%_T/Hct)测定的分析物(葡萄糖)浓度的偏差%。图中建立了包含温度和血细胞比容刺激的输出电流组合示出了当直接通过常规参考相关性变换成样本分析物浓度时的近±100%的偏差%。从校准信息去除温度刺激允许测量装置测定偏差%为大约±50%的分析物浓度,而进一步去除Hct刺激将偏差%降低到大约±30%。因此,相对于常规校准信息,利用描述的标准化校准信息观察到偏差%降低大约70%。就生物传感器系统在没有额外补偿的情况下可以从校准信息提供的测量性能而言,这是相对于常规系统的大幅改进。

[0186] 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。

[0187] 生物传感器系统500利用按照之前描述的标准化技术开发并储存在测量装置502中的校准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。校准信息包括一种或多种标准化关系和一种或多种标准化参考相关性。一种或两种校准方法100和102可以储存在测量装置502中,因此标准化校准信息可以由测量装置502测定。分析方法200可以储存在测量装置中以由生物传感器系统500实现。测量装置校准的方法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。

[0188] 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。

[0189] 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。

[0190] 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。

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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。

[0194] 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。

[0195] 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施加样本等起动物分析。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。

[0196] 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。

[0197] 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可以以图形、数学及其组合等表示。校准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。

[0198] 关于实施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。

[0199] 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。

[0200] 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。

[0201] 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。

[0202] 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。

[0203] 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。

[0204] 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。

[0205] 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然后将这个初始分析物浓度报告为样本的最终分析物浓度。可选择地,处理器522可以利用补偿系统进一步处理样本的这个初始分析物浓度。多于一种的补偿和/或其他功能也可以由处理器522实现。

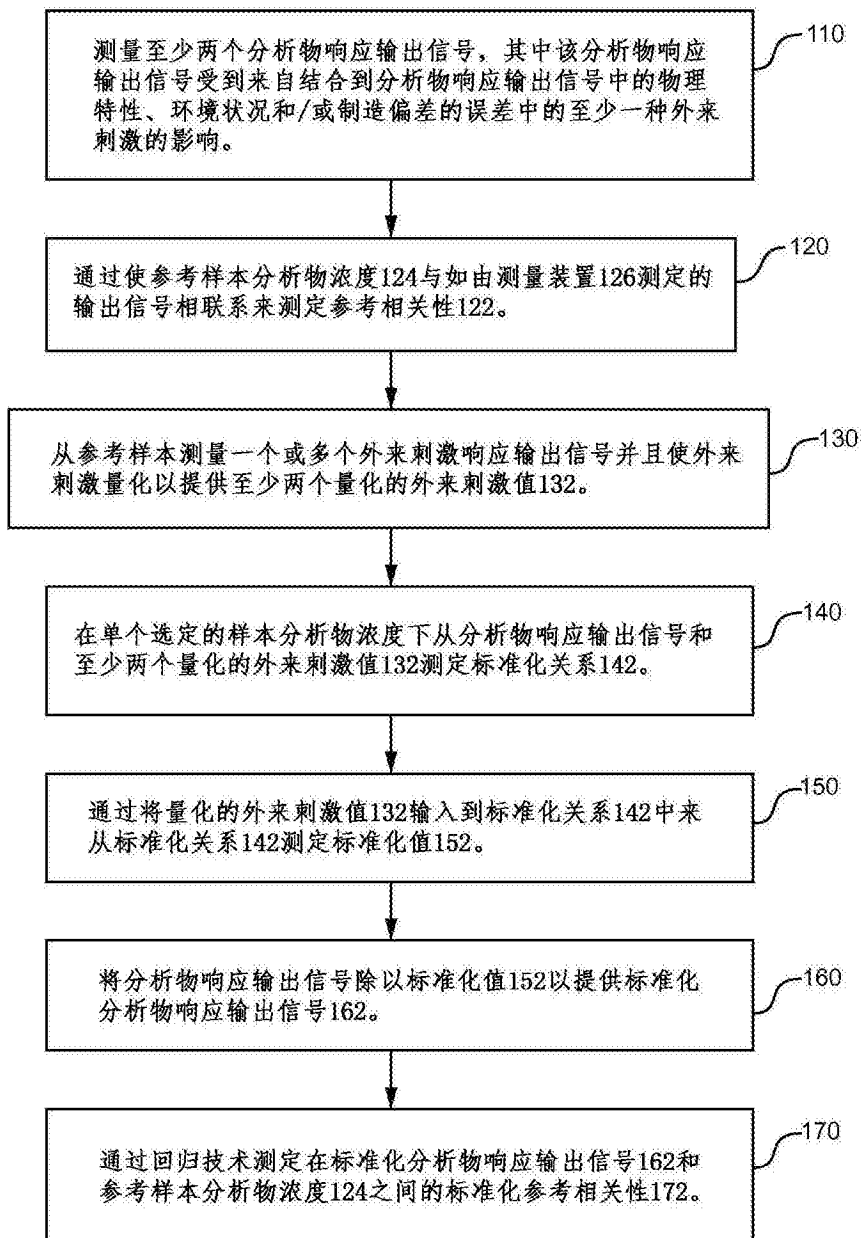
[0206] 为了提供对本申请说明书和权利要求书清楚以及更一致的理解,提供了以下定义。

[0207] “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。

[0208] “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。

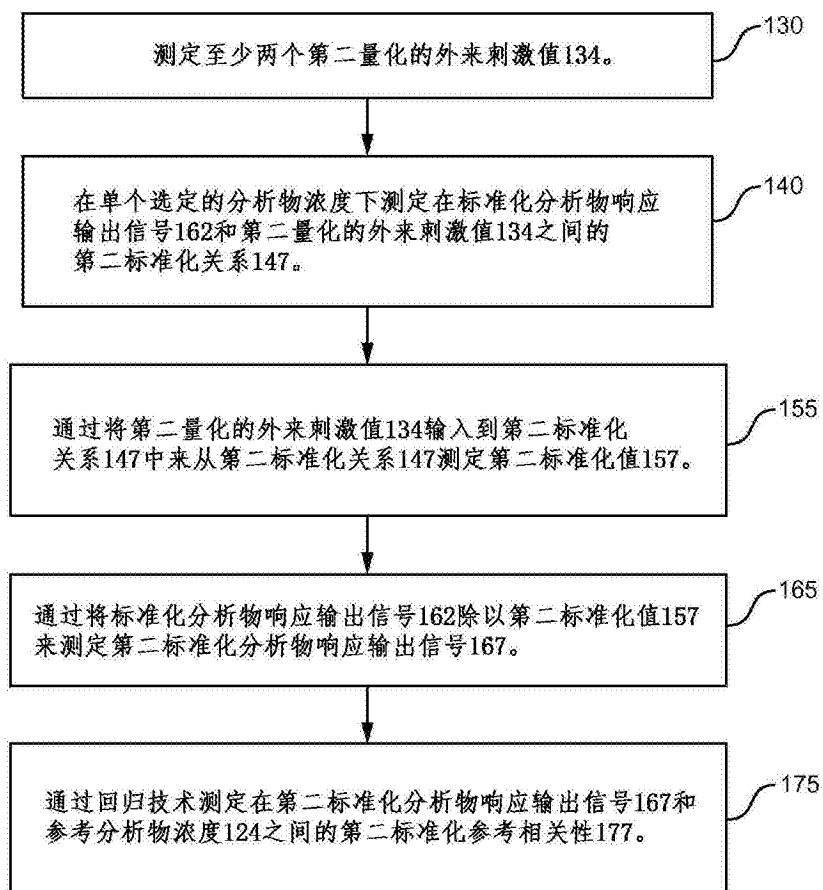
[0209] 虽然已经描述了本发明的各种实施方案,但本领域技术人员显然可以在本发明的范围做出其他实施方案和实施方式。

100



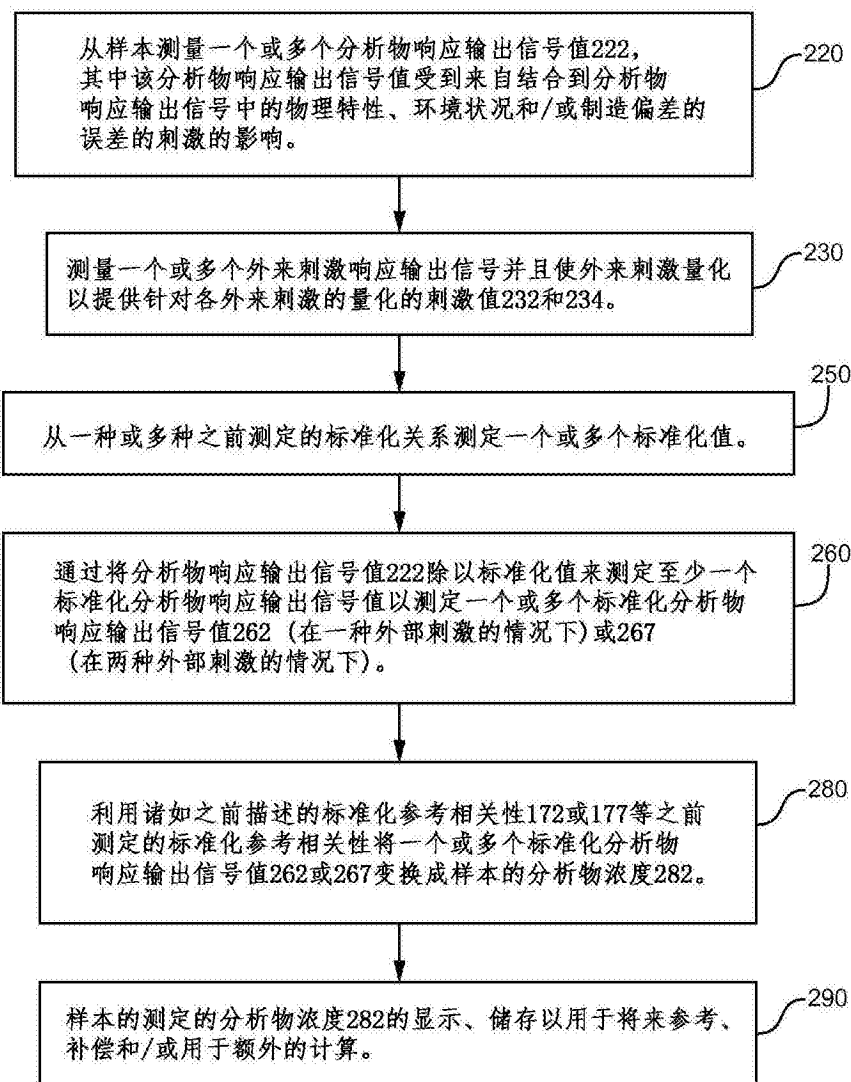
图A

102



图B

200



图C

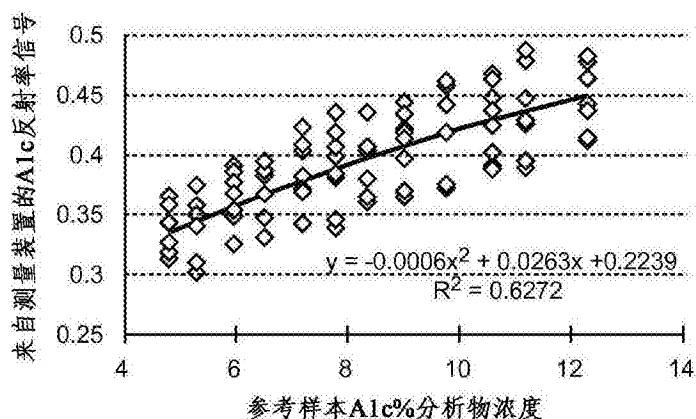


图1A

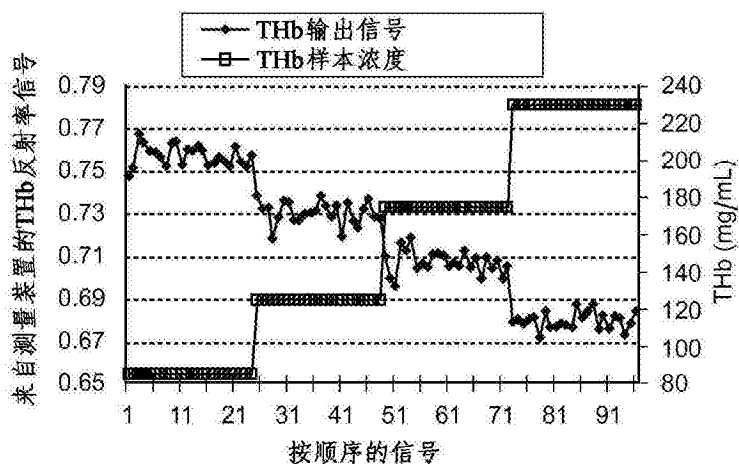


图1B

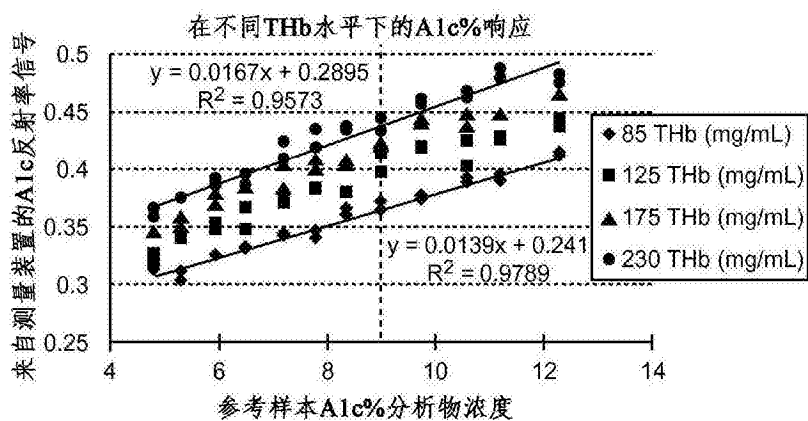


图1C

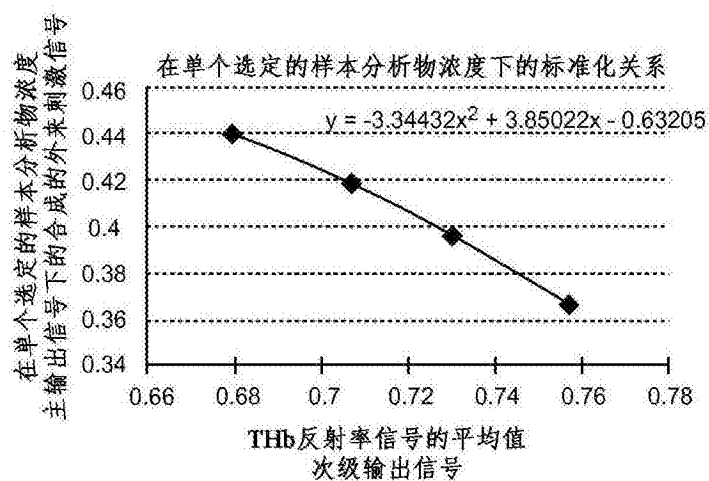


图1D

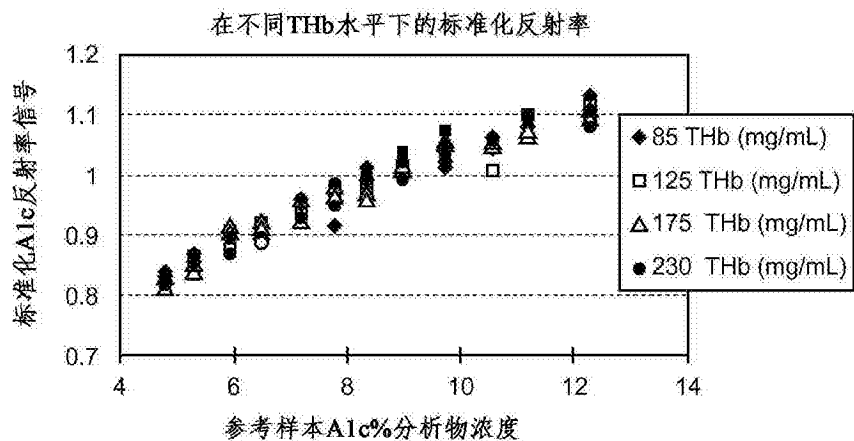


图1E

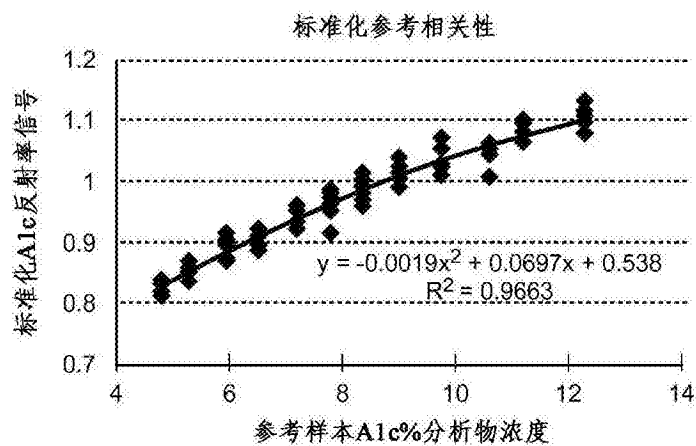


图1F

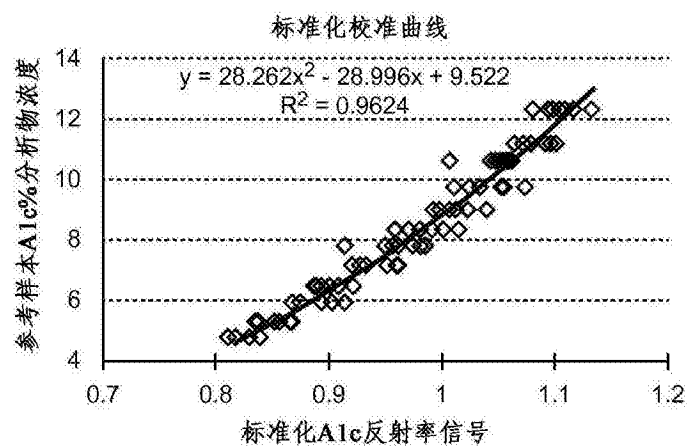


图1G

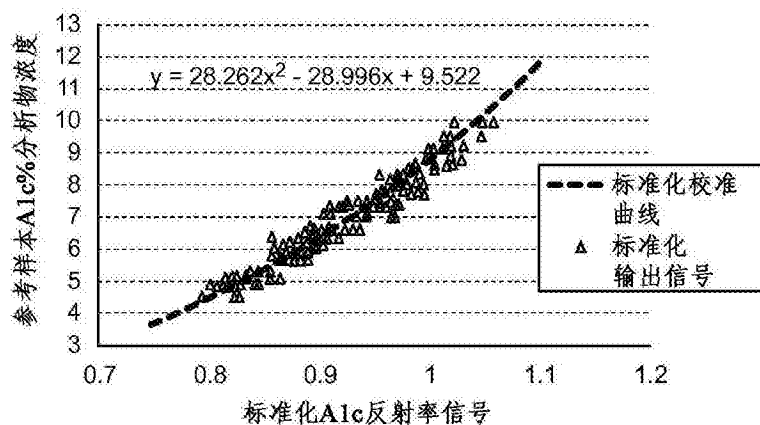


图1H

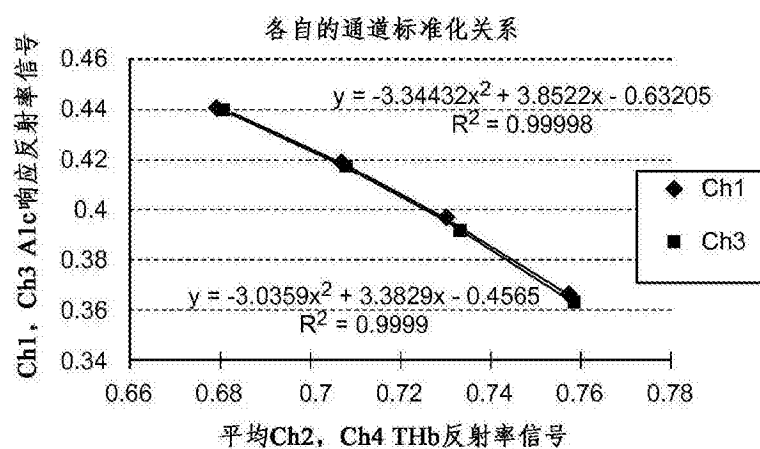


图2A

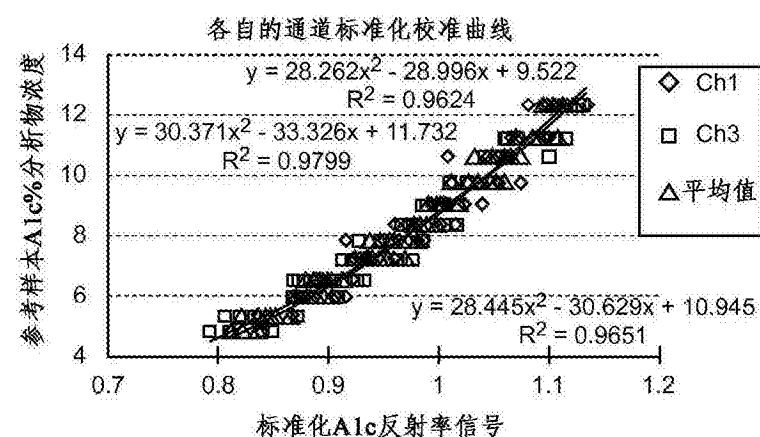


图2B

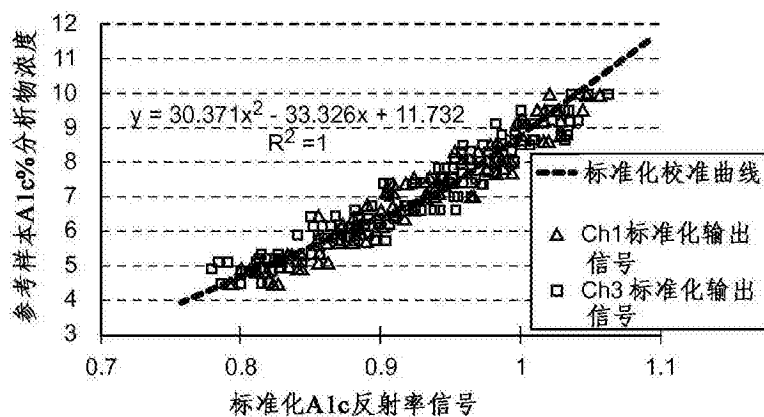


图2C

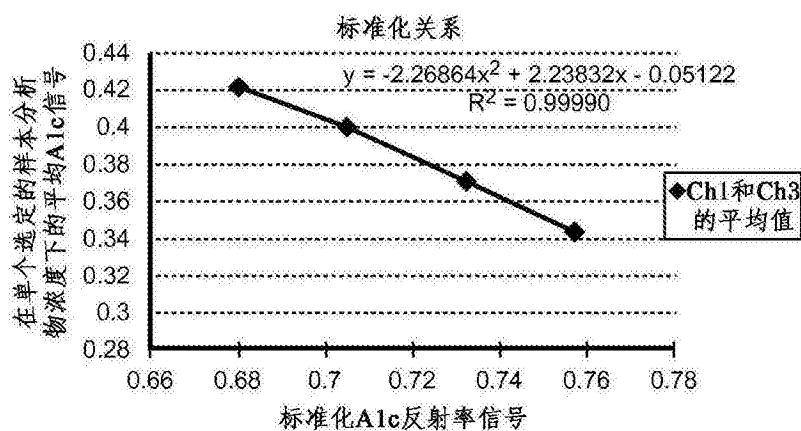


图2D

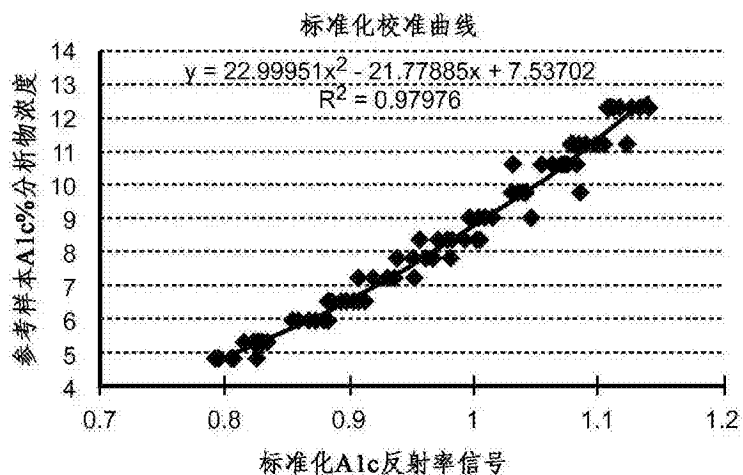


图2E

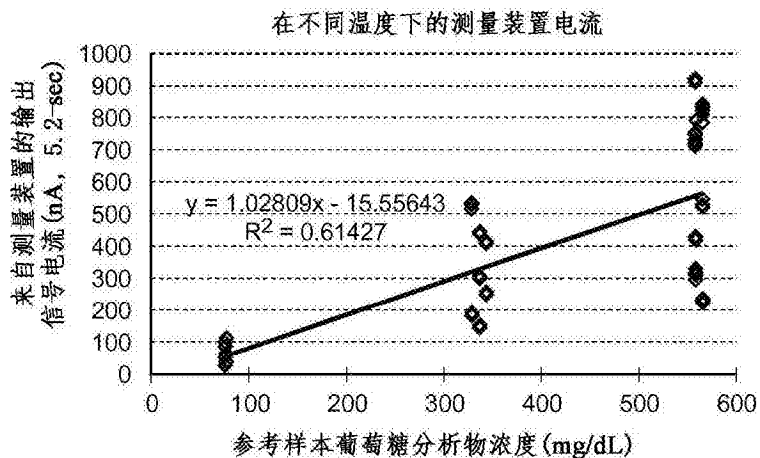


图3A

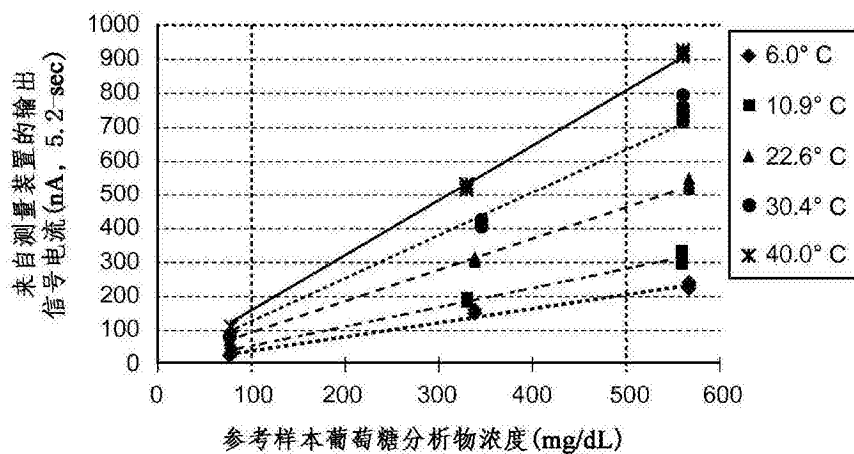


图3B

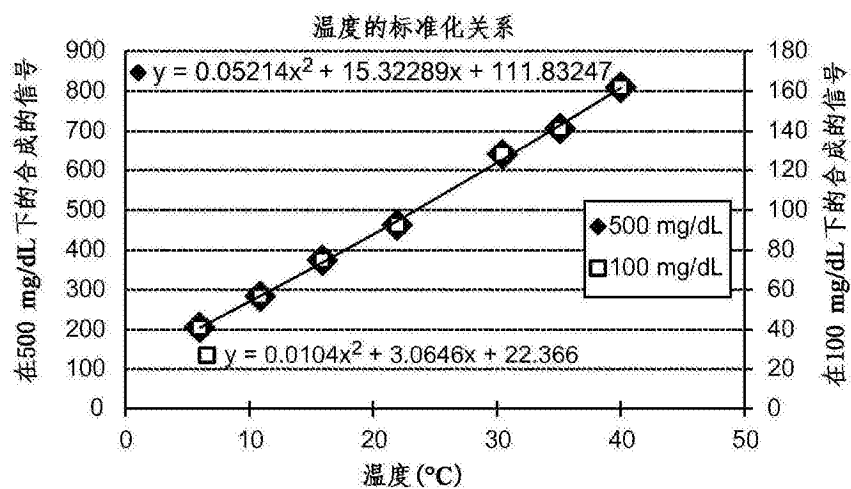


图3C

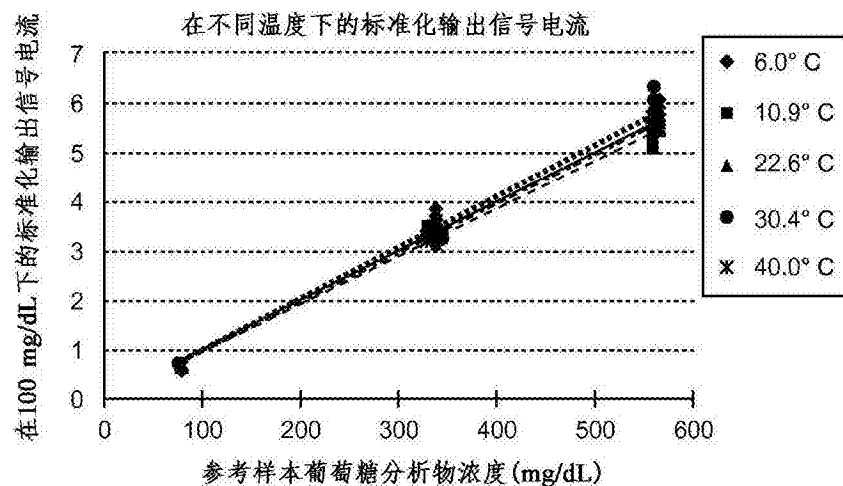


图3D

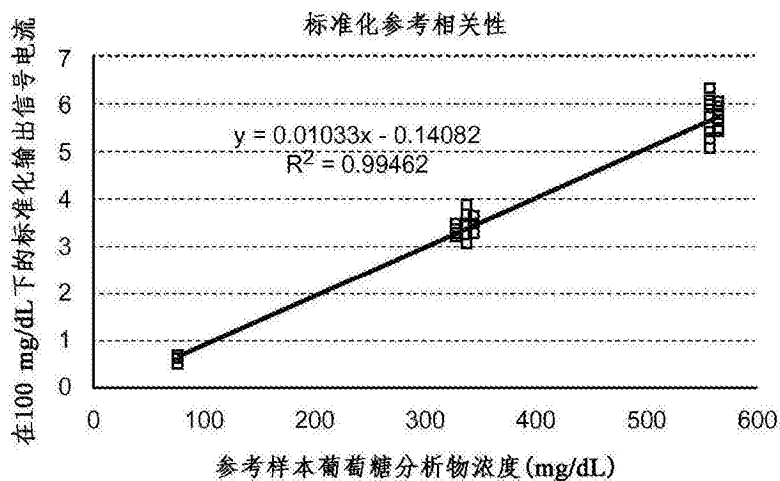


图3E

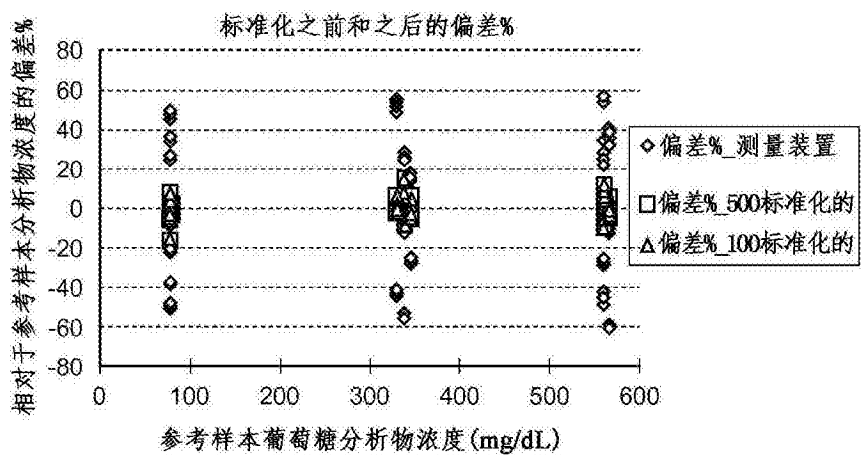


图3F

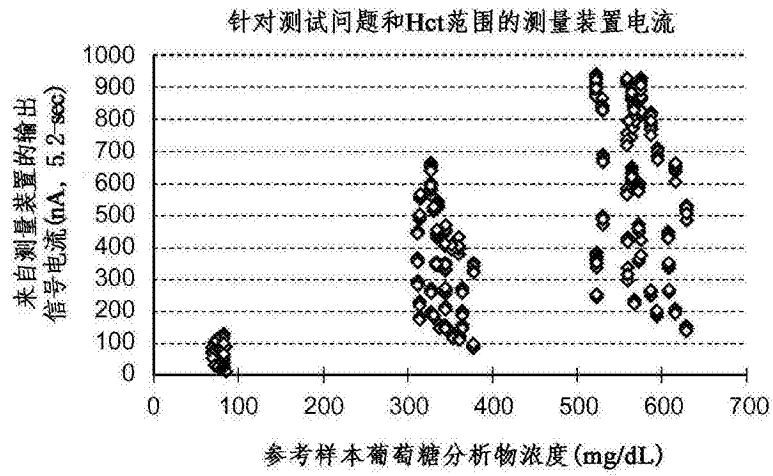


图4A

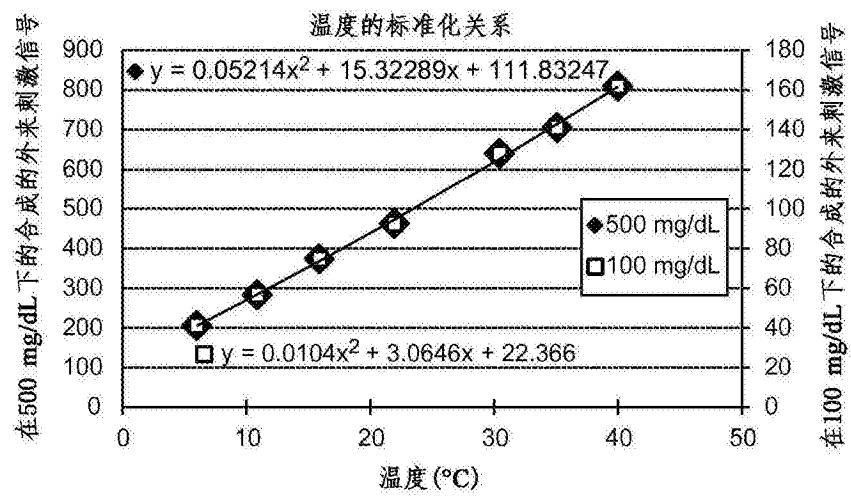


图4B

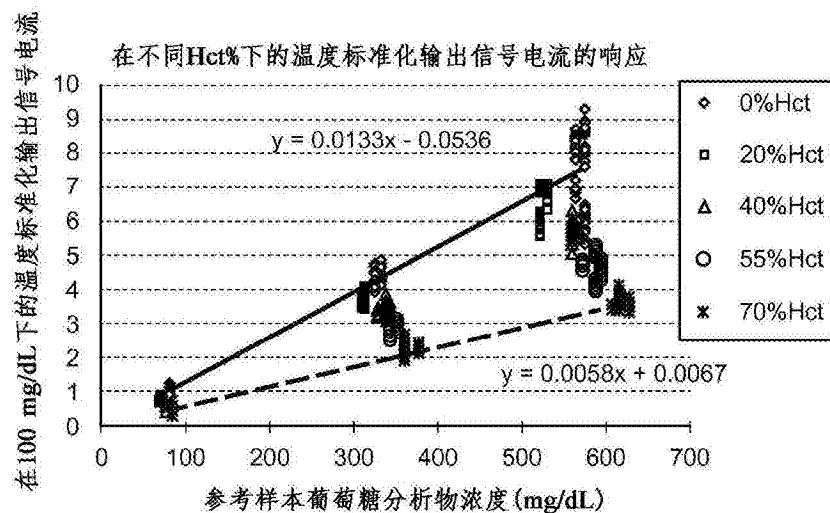


图4C

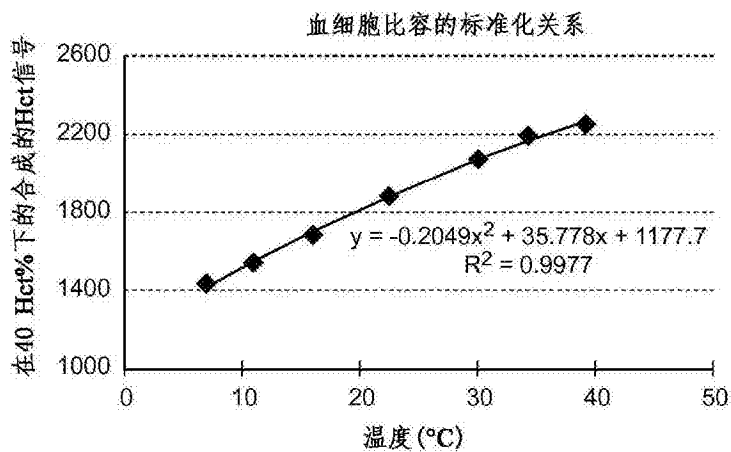


图4D

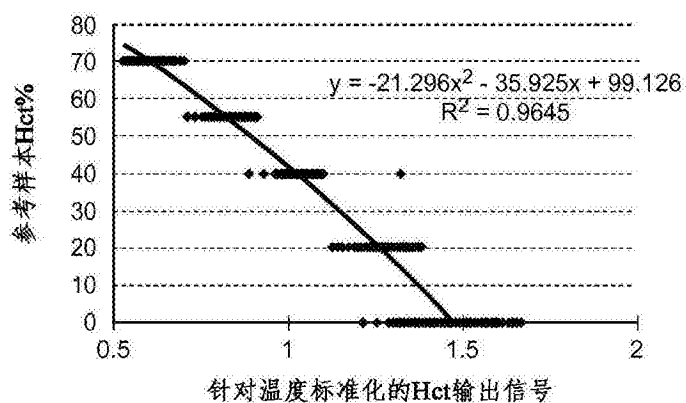


图4E

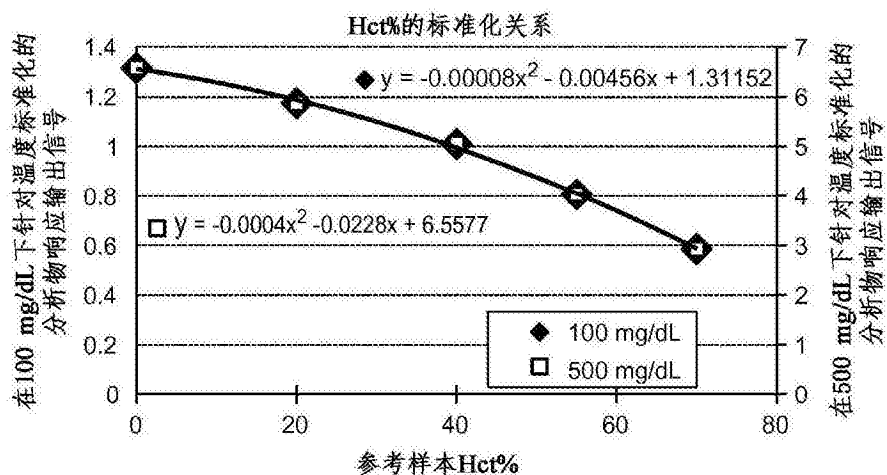


图4F

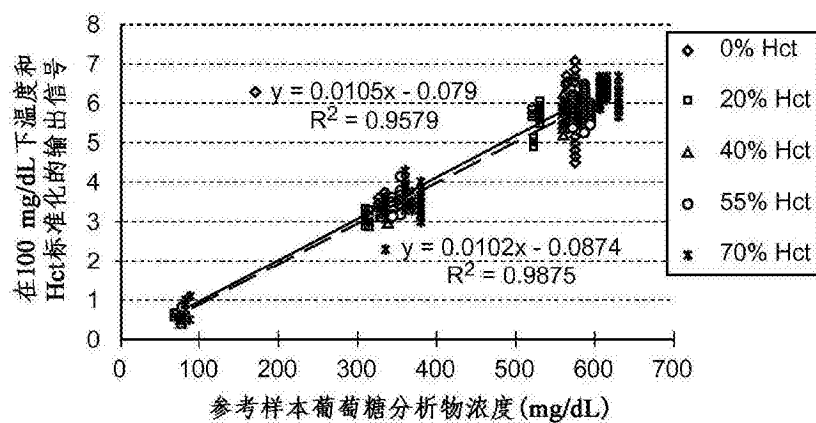


图4G

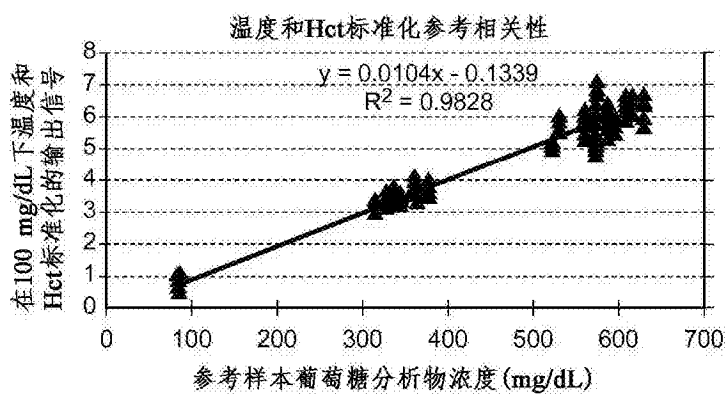


图4H

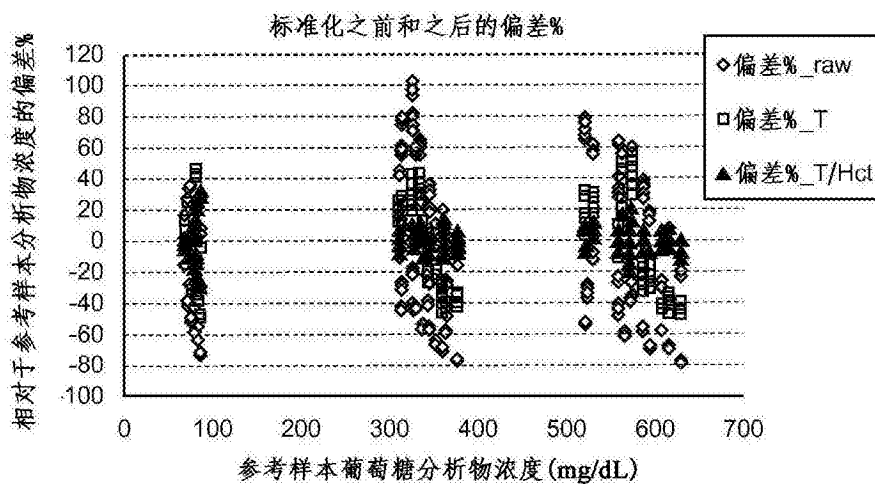


图4I

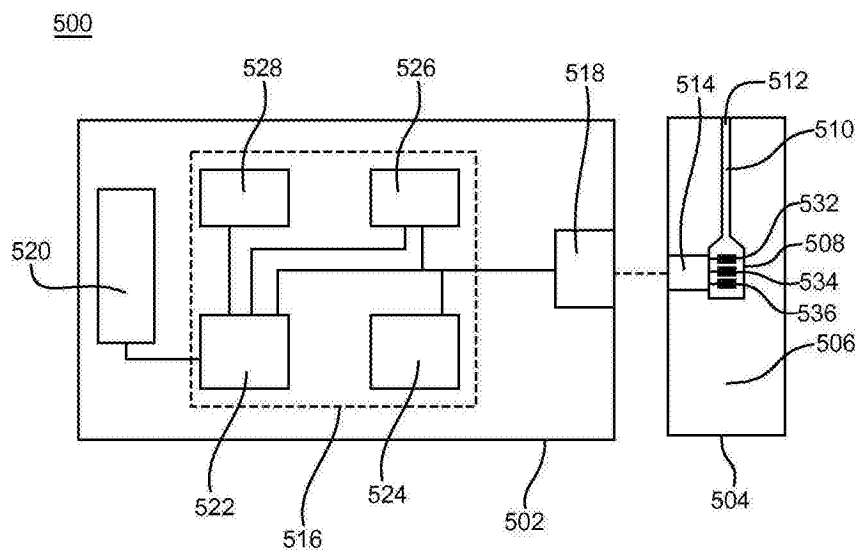


图5