



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103293214 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201310139029. 3

(22) 申请日 2009. 01. 16

(30) 优先权数据

61/021713 2008. 01. 17 US

12/349017 2009. 01. 06 US

(62) 分案原申请数据

200910134602. 5 2009. 01. 16

(73) 专利权人 生命扫描有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R. C. 沙特利耶 A. M. 霍奇斯

S. 南达戈帕兰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林毅斌 梁谋

(51) Int. Cl.

G01N 27/49(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/113913 A1, 2004. 12. 29,

US 2005/0284758 A1, 2005. 12. 29,

WO 2006/109277 A2, 2006. 10. 19,

US 6475372 B1, 2002. 11. 05,

US 2007/0102292 A1, 2007. 05. 10,

JP 特开 2007-248281 A, 2007. 09. 27, 全文.

H. -L. Schmidt 等. New principles of
amperometric enzyme electrodes and of
reagentless oxidoreductase biosensors.

《Sensors and Actuators B》. 1993, 第 13 卷 (第
1 期), 第 366-371 页.

审查员 刘畅

权利要求书2页 说明书19页 附图14页

(54) 发明名称

测量样品中分析物的系统和方法

(57) 摘要

本申请提供了结合某些误差源确定校正的分析物浓度的方法。所述方法能用于确定多种分析物和 / 或多种误差源。在一实施方案中, 所述方法能利用样品中的极端血细胞比容水平确定校正的葡萄糖浓度。在另一些实施方案中, 所述方法用于鉴别多种系统误差和 / 或缺陷。例如, 这些误差可包括部分填充或双 - 填充情况, 高通道电阻, 和 / 或样品泄漏。还提供了用于确定校正的分析物浓度和 / 或检测某些系统误差的系统。

1. 一种鉴别测试条缺陷的方法,所述方法包括:

在第一时间间隔 T_1 在第一电极和第二电极之间施加第一测试电压 V_1 , 其足以在第二电极上氧化被还原的介质;

在第二时间间隔 T_2 在第一电极和第二电极之间施加第二测试电压 V_2 , 其足以在第一电极上氧化被还原的介质;

测量第二测试时间间隔 T_2 期间产生的第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 , 第二测试电流 i_2 在第一测试电流 i_1 之后产生;

利用根据第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 的方程确定测试条是否有缺陷;

其中所述方程包括第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 的比值, 或第一测试电流 i_1 和第一测试电流 i_1 与第二测试电流 i_2 之间差值的比值。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中在第一测试电压 V_1 之后立即施加第二测试电压 V_2 。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中第一测试电流 i_1 在大约第二测试时间间隔 T_2 的开始时测定。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中第一测试电流 i_1 为第二测试时间间隔 T_2 期间产生的最大电流值。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中第二测试电流 i_2 在大约第二测试时间间隔 T_2 的结束时测定。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中第二测试电流 i_2 为第二测试时间间隔 T_2 期间产生的最小电流值。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 所述方法进一步包括如果比值大于第一预设阈值, 则提供指示缺陷测试条的错误信息的步骤。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中第一预设阈值为大约 1.2。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方程为比值 = $\frac{i_1}{i_1 - i_2}$, 其中 i_1 为第一测试电流, 并且 i_2 为第二测试电流。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中对于第二电极, 第一测试电压范围为约 0 至约 -600 mV。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中对于第二电极, 第二测试电压范围为约 10 mV 至约 600 mV。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中缺陷为高通道电阻 R。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其中高通道电阻 R 在仪表的连接点和测试条上的第一或第二电极之间。

14. 一种鉴别测试条缺陷的方法, 所述方法包括:

在第一测试时间间隔 T_1 在第一电极和第二电极之间施加第一测试电压 V_1 , 其足以在第二电极上氧化被还原的介质;

在第二测试时间间隔在第一电极和第二电极之间施加第二测试电压 V_2 , 其足以在第一电极上氧化被还原的介质;

测量第二测试时间间隔 T_2 期间产生的第一测试电流 i_1 , 第二测试电流 i_2 , 第三测试电

流 i_3 , 和第四测试电流 i_4 ;

根据第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 计算第一比值的第一对数,

根据第三测试电流 i_3 和第四测试电流 i_4 计算第二比值的第二对数 ; 和

利用基于第一对数和第二对数的方程确定测试条是否有缺陷 ;

其中方程是由 $\frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$ 表示的第三比值, 其中 i_1 为第一测试电流, i_2 为第二测试电流,

i_3 为第三测试电流, 并且 i_4 为第四测试电流。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其中缺陷为隔片和第一电极之间液体的泄漏。

16. 如权利要求 14 所述的方法, 其中试剂层布置在第一电极上, 以致于试剂层的一部分在隔片和第一电极之间。

17. 如权利要求 14 所述的方法, 所述方法进一步包括如果第三比值低于预设阈值, 则提供指示缺陷测试条的错误信息的步骤。

18. 如权利要求 17 所述的方法, 其中所述预设阈值为约 1。

19. 如权利要求 17 所述的方法, 其中所述预设阈值为约 0.95。

20. 如权利要求 14 所述的方法, 其中第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 包括在第二时间间隔 T_2 期间的两个最大电流值。

21. 如权利要求 14 所述的方法, 其中第四测试电流 i_4 为第二时间间隔 T_2 期间产生的最小电流值。

22. 如权利要求 14 所述的方法, 其中第四测试电流时间和第三测试电流时间之间的差值大于第二测试电流时间和第一测试电流时间之间的差值。

23. 一种在采用测试条测试中鉴别误差的方法, 所述方法包括:

在第一测试时间间隔 T_1 在第一电极和第二电极间施加第一测试电压 V_1 ;

连续测量第一测试电流 i_1 , 第二测试电流 i_2 和第三测试电流 i_3 ; 以及

通过使用基于第二测试电流 i_2 和第一测试电流 i_1 的绝对值与第三测试电流 i_3 的绝对值之和的方程确定是否产生误差;

其中所述方程为 $Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(t-x)) - \text{abs}(i(t+x))$, 其中 $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t-x)$ 为第一测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为时间, 且 x 为时间的增量, abs 代表绝对函数, 或

其中方程为 $Z = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$, 其中, $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为时间, 且 x 为时间的增量, abs 代表绝对函数。

24. 如权利要求 23 所述的方法, 其中第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 测量之间的时间差范围为约 1 纳秒到约 100 毫秒。

25. 如权利要求 23 所述的方法, 其中第一测试电流 i_1 和第三测试电流 i_3 测量之间的时间差范围为约 1 纳秒到约 100 毫秒。

测量样品中分析物的系统和方法

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 1 月 16 日、申请号为 200910134602.5、发明名称为“测量样品中分析物的系统和方法”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及检测样品中分析物浓度的方法和系统。

[0003] 发明背景

[0004] 在今天的社会中,对生理液体(如血液或血液衍生物)中分析物的检测越来越重要。分析物的检测分析具有多种应用,包括临床实验室测试,家庭测试等,这些测试结果在多种疾病情况的诊断和处理中起着显著的作用。关注的分析物包括糖尿病处理中的葡萄糖,胆固醇及其类似物。响应分析物检测不断提高的重要性,已经研发出了多种临床和家用的分析检测方法和仪器。

[0005] 一种用于分析物检测的方法为电化学方法。在这样的方法中,将含水液体样品置于电化学池中的样品接受室中,所述电化学池至少包括两个电极,例如,一个对电极和一个工作电极。所述分析物与氧化还原试剂反应形成可氧化物(或可还原物),其数量对应于分析物的浓度。然后电化学方法评估存在的可氧化物(或可还原物)的量,以及初始样品中存在的分析物的量。

[0006] 这样的系统容易出现不同的无效和/或误差状况。例如,当待测生理样品是全血或其中的一种衍生物时,在最终分析物浓度测量中样品的血细胞比容可能成为分析误差一个来源。因此,在电化学测量法中,分析物浓度由所得的时间-电流瞬态得出,血细胞比容的增大能提高样品的粘性,反过来,却减慢酶,分析物和介质的扩散,因此削弱测试电流,从而引起分析误差。另外,样品接受室的部分填充或双-填充,有缺陷的测试片和/或样品的泄漏会导致错误的和/或无效的测试。

[0007] 发明概述

[0008] 提供了计算样品中校正的分析物浓度的方法的多个方面。也就是,所述方法典型地包括初始分析物的检测,根据各种系统测量和/或参数确定校正系数,和根据校正系数修正初始分析物浓度,从而克服一些误差来源。例如,分析物为葡萄糖,误差源是增高的血细胞比容水平,如果没有解决则会导致错误的读数。其他方法解决了多种系统误差如双进样,最大电流校对,最小电流校对,高电阻通道(high track resistance),和/或泄漏。尽管下面所述方法针对葡萄糖检测,但其他各种各样的方法都在本发明的实质范围内。例如,所述方法能够用于检测或测量乳酸,胆固醇,血红蛋白或所有抗氧化剂。

[0009] 使用中,所述方法通过一电化学池实施,所述电化学池在尺寸和结构上能够容纳样品(如,血液)。典型地,所述电化学池包括至少结构距离如此接近的两电极,以至于所述电极能够用少量的液体弄湿。考虑到一些误差源,多种电化学方法能够测定准确的分析物浓度,或者在一个或多个施加的电压期间通过测定多种的电流读数来测定一些系统误差,利用多种读数测定校正系数,和利用校正系数测定校正的分析物浓度。电化学池结合测量仪使用。一个测量仪中的电源,如电池,在测量仪中被用来通过电极施加一电压或一系列的

电压,从而引起电流产生。电流流动通过测量仪中的电路测量,其与时间呈函数关系,电流测量能够用于推出目标分析物的浓度。

[0010] 典型地,在此提供的所述方法包括以特定的预设时间间隔施加多种测试电压,测量这些时间间隔期间的测试电流,利用这些测得的结果确定初始分析物浓度,校正系数,误差源和校正的分析物浓度。例如,所述方法包括将含有未知浓度葡萄糖的样品(如,血液)置于电化学池,在第一时间间隔 T_1 中在第一电极和第二电极之间施加第一测试电压 V_1 ,其足以在第二电极上氧化被还原的介质。另外,所述方法包括在第二时间间隔 T_2 中在第一电极和第二电极之间施加第二测试电压 V_2 ,其足以在第一电极上氧化被还原的介质,其中第一测试电压 V_1 在第二测试电压 V_2 之前施加。在这个实施方案中,所述方法包括在第一时间间隔 T_1 和第二时间间隔 T_2 期间,根据测试电流值计算初始葡萄糖浓度 G_1 ,计算误差源,在这种情况下增高的血细胞比容水平 H 并且根据初始葡萄糖浓度 G_1 和血细胞比容水平 H 计算校正的葡萄糖浓度 G_2 。

[0011] 在一实施方案中,如果血细胞比容水平 H 低于较低的预设血细胞比容水平 H_L (如,约 30%),初始葡萄糖浓度 G_1 低于较高的预设葡萄糖浓度 G_U (如,约 300mg/dL),校正的葡萄糖浓度的计算步骤包括利用第一函数计算校正值 $Corr$ 。例如,第一函数为方程 $Corr = K_1(H_L - H)G_1$,其中 $Corr$ 为校正值, K_1 为第一常数(如,约 -0.004), H_L 为较低的预设血细胞比容水平(如,约 30%), H 为血细胞比容水平, G_1 为初始葡萄糖浓度。典型的,方程中的多种常数为经验推导得出的,其中一系列的测试结果由测量系统采用含有横跨目标范围的不同血细胞比容和葡萄糖浓度的全血得出。通常,然后使用非线性最小平方拟合,常数由电流值推导得出的目标参数值和实际检测的参数值之间具有最小的总差而确定。目标参数至少部分取决于所测常数。例如,如果参数构成评估样品血细胞比容的方程的一部分,那末样品的血细胞比容将成为目标参数。上面给出的方程中的参数 $Corr$,目标参数是血液中的葡萄糖浓度。对本领域技术人员而言,能够意识到利用各种其他的统计分析方法得出常数值。

[0012] 如果血细胞比容水平和初始葡萄糖浓度处于其他范围内,则可以检测校正系数。例如,计算第二葡萄糖浓度的步骤包括利用第二函数计算校正值 $Corr$,如果血细胞比容 H 低于较低的预设血细胞比容水平 H_L (如,约 30%) 并且初始葡萄糖浓度 G_1 大于较高的预设葡萄糖浓度 G_U (如,约 300mg/dL)。在该实施方案中,所述方法也可包括根据初始葡萄糖浓度 G_1 ,血细胞比容水平 H 和校正值 $Corr$ 计算校正的葡萄糖浓度 G_2 。另外,第二函数可以为方程如 $Corr = K_2(H_L - H)(G_{max} - G_1)$,其中 $Corr$ 为校正值, K_2 为第二常数(如, -0.004), H_L 为较低的预设血细胞比容水平(如,约 30%), H 为血细胞比容水平, G_{max} 为预设最大葡萄糖浓度(如,约 600mg/dL), G_1 为第一葡萄糖浓度。

[0013] 在某些条件下,所述方法可以设定和使用等于 0 的校正值 $Corr$ 。例如,在实施方案中,当血细胞比容水平 H 大于较高的预设血细胞比容水平 H_U (如,约 50%) 并且初始葡萄糖浓度 G_1 小于较低的预设葡萄糖浓度 G_L (如,约 100mg/dL) 或者血细胞比容水平 H 小于较高的预设血细胞比容水平 H_U (如,约 50%) 并且大于较低的预设血细胞比容水平 H_L (如,约 30%) 时,校正的葡萄糖浓度 G_2 基本上等于初始葡萄糖浓度 G_1 (如, $Corr = 0$)。

[0014] 在一个实施方案中,当血细胞比容水平 H 大于较高的预设血细胞比容水平 H_U (如,大约 50%) 并且初始葡萄糖浓度 G_1 大于较低的预设葡萄糖浓度 G_L (如,大约 100mg/dL) 时,计算第二葡萄糖浓度 G_2 的步骤包括利用第四函数计算校正值 $Corr$ 。该项实施方案中,该方

法还包括基于初始葡萄糖浓度 G_1 、血细胞比容水平 H 、和校正值 $Corr$ 计算校正的葡萄糖浓度 G_2 。另外,第四函数可以表述为方程如 $Corr = K_4(H-H_0)(G_1-G_L)$, $Corr$ 为校正值, K_4 为第四常数(如, 0.011), H 为血细胞比容水平, H_0 为较高的预设血细胞比容水平(如, 约 50%), G_1 为初始葡萄糖浓度, 和 G_L 为较低的预设葡萄糖浓度(如, 约 100mg/dL)。

[0015] 多种校正方程能用于得出校正的葡萄糖浓度值 G_2 。例如,在某些实施方案中,根据相对于某葡萄糖阈值的初始葡萄糖浓度选择校正方程。也就是,所述方法包括利用一校正方程计算校正的葡萄糖浓度 G_2 的步骤,在此情况下,初始葡萄糖浓度 G_1 低于葡萄糖阈值,校正方程为 $G_2 = G_1 + Corr$ 。另外,所述方法包括利用校正方程计算校正的葡萄糖浓度 G_2 的步骤,如果初始葡萄糖浓度 G_1 高于葡萄糖阈值,其校正方程为 $G_2 = G_1 \left(1 + \frac{Corr}{100}\right)$ 。

[0016] 对本领域技术人员而言,能够想到以任何数量或模式的时间间隔向样品施加任何数量和大小的测试电压。例如,在一实施方案中,在第一测试电压 V_1 后立即施加第二测试电压 V_2 。此外,第一测试电压 V_1 具有第一极性,第二测试电压 V_2 具有第二极性,其中第一极性在大小或信号上与第二极性相反。需要指出的是,第一和第二测试电压实质上能够提供任何需要的效果。例如,在一实施方案中,对于第二电极,第一测试电压 V_1 在约 -100mV 到约 -600mV 间,和第二测试电压 V_2 在约 +100mV 到 +600mV 间。另外,所述方法进一步包括在第三时间间隔 T_3 中,在第一和第二电极之间施加第三测试电压 V_3 ,其中作为结果的测试电流绝对值实质上低于第二测试电压 V_2 的测试电流绝对值。第三测试电压可在第一测试电压 V_1 之前施加,或在需要的任何其他时间间隔(如,第二测试电压后)施加。另外,这里包括多种电极布置和/或结构。例如,在一实施方案中,第一电极和第二电极具有相对的布置。另外,可在第一电极上覆盖试剂层。

[0017] 所述方法还提供了多种测试病人血细胞比容水平的手段。例如,血细胞比容水平 H 可以基于第一时间间隔 T_1 和第二时间间隔 T_2 期间的测试电流值。在一实施方案中,使用血细胞比容方程计算血细胞比容水平 H 。如,血细胞比容方程为 $H = K_5 \ln(|i_2|) + K_6 \ln(G_1) + K_7$ 其中 H 为血细胞比容水平, K_5 为第五常数(如, -76.001), i_2 为第二时间间隔期间的至少一电流值, K_6 为第六常数(如, 56.024), G_1 为初始葡萄糖浓度, 和 K_7 为第七常数(如, 250)。

[0018] 另一方面,提供了一种计算分析物浓度的方法,其包括在第一时间间隔 T_1 内,在第一和第二电极间施加第一测试电压 V_1 足以在第二电极上氧化被还原的介质,在第二时间间隔 T_2 内,在第一和第二电极间施加第二测试电压 V_2 足以在第一电极上氧化被还原的介质。所述方法还包括根据第一时间间隔 T_1 和第二时间间隔 T_2 期间的测试电流值计算初始葡萄糖浓度 G_1 。所述方法进一步包括计算血细胞比容水平 H 和如果初始葡萄糖浓度 G_1 低于较高预设葡萄糖浓度 G_0 并且血细胞比容水平低于较低预设血细胞比容水平 H_L 则运用第一函数计算校正的葡萄糖浓度。所述方法还包括如果初始葡萄糖浓度 G_1 高于较高预设葡萄糖浓度 G_0 并且血细胞比容水平低于较低预设血细胞比容水平 H_L 则运用第二函数计算校正的葡萄糖浓度,和如果初始葡萄糖浓度 G_1 低于较低预设葡萄糖浓度 G_0 并且血细胞比容水平高于较高预设血细胞比容水平 H_0 则运用第三函数计算校正的葡萄糖浓度,和如果初始葡萄糖浓度 G_1 高于较低预设葡萄糖浓度 G_L 并且血细胞比容水平高于较高预设血细胞比容水平 H_0 则运用第四函数计算校正的葡萄糖浓度。

[0019] 多种函数包括多种方程。例如,第一函数包括方程如 $Corr = K_1(H_L - H)G_1$, 其中 $Corr$

为校正值, K_1 为第一常数 (如, 约 -0.004), H_L 为较低的预设血细胞比容水平 (如, 约 30%), H 为血细胞比容水平, G_1 为初始葡萄糖浓度。第二函数包括方程如 $\text{Corr} = K_2(H_L - H)(G_{\max} - G_1)$, 其中 Corr 为校正值, K_2 为第二常数 (如, -0.004), H_L 为较低预设血细胞比容水平 (如, 约 30%), H 为血细胞比容水平, $G_{\max}$ 为预设最大葡萄糖浓度 (如, 约 600mg/dL), G_1 为初始葡萄糖浓度。第三函数包括方程如 $\text{Corr} = 0$, 其中 Corr 为校正值, 和第四函数包括方程如 $\text{Corr} = K_4(H - H_U)(G_1 - G_L)$, Corr 为校正值, K_4 为第四常数 (如, 0.011), H 为血细胞比容水平, H_U 为较高预设血细胞比容水平 (如, 约 50%), G_1 为初始葡萄糖浓度, 和 G_L 为较低预设葡萄糖浓度 (如, 约 100mg/dL)。

[0020] 另外, 多种校正值能用于多种校正方程的实施方案从而提供校正的分析物值。例如, 所述方法包括利用一校正方程计算校正葡萄糖浓度 G_2 的步骤, 如果初始葡萄糖浓度 G_1 低于葡萄糖阈值, 校正方程为 $G_2 = G_1 + \text{Corr}$ 。另外, 所述方法包括利用校正方程计算校正葡萄糖浓度 G_2 的步骤, 如果初始葡萄糖浓度 G_1 高于葡萄糖阈值, 其校正方程为

$$G_2 = G_1 \left(1 + \frac{\text{Corr}}{100} \right)。$$

[0021] 在一个实施方案中, 所述方法包括在第三时间间隔 T_3 中, 在第一和第二电极之间施加第三测试电压 V_3 , 其中作为结果的测试电流绝对值实质上低于第二测试电压 V_2 的测试电流绝对值。在该实施方案中, 第三测试电压 V_3 可在第一测试电压 V_1 之前施加。在该实施方案中, 第三测试电压 V_3 为最大值, 其导致测试电流足够低于施加第二电压 V_2 的测试电流绝对值, 从而减小 V_1 和 V_2 施加期间测量电流的干扰。 V_3 施加期间较小的电流意味着电极上少量的氧化还原物发生电化学反应, 从而使得施加 V_3 时引起的电化学池中氧化还原物的浓度波动减小。

[0022] 提供了鉴别测试条缺陷 (如高通道电阻) 方法的多种实施方案。一方面, 提供了一种方法, 其中包括在第一时间间隔内, 在第一和第二电极间施加第一测试电压足以在第二电极上氧化被还原的介质, 在第二时间间隔内, 在第一和第二电极间施加第二测试电压足以在第一电极上氧化被还原的介质。另外, 只有第一测试电压在第一时间间隔施加实现该方法。所述方法也包括测量第一或第二测试时间间隔期间产生的第一测试电流和第二测试电流, 其中在相同的测试时间间隔期间第二测试电流产生在第一测试电流之后, 和根据第一测试电流和第二测试电流利用方程确定测试条是否有缺陷。在另一实施方案中, 在第一测试电压之后立即施加第二测试电压。

[0023] 在此, 提供了该方程的多种实施方案。例如, 方程包括第一测试电流和第二测试电流的比值。另外, 方程包括第一测试电流和第一测试电流与第二测试电流差值的比值。其中一实施方案中, 第一电流产生在第一或第二测试时间间隔的开始, 并且第一测试电流为第一或第二测试时间间隔期间产生的最大电流。同时, 第二电流产生在第一或第二测试时间间隔的结束, 并且第二测试电流为第一或第二测试时间间隔期间产生的最小电流。在一例子中, 方程为一比值 $= \frac{i_1}{i_1 - i_2}$, 其中 i_1 为第一测试电流和 i_2 为第二测试电流。在使用中, 如果比值大于第一预设阈值 (如, 约 1.2), 所述方法包括提供指示缺陷测试条误差信息的步骤。

[0024] 类似于上面, 多种电极布置和 / 或结构包含在本发明的范围之内。例如, 第一测试

电压的极性与第二测试电压的极性相反。同时,第一电极和第二电极具有相面对的布置。另外,第一电压和/或第二电压可以是任何电压范围。例如,对应于第二电极的第一测试电压范围从约 0 至约 -600mV,和对应于第二电极的第二测试电压范围从约 10mV 至约 600mV。

[0025] 如所指出的,利用所述方法的一个实施方案鉴别出的缺陷为高通道电阻。例如高通道电阻在电化学池中的电极连接点和电极之间。通道的作用在于提供电化学池中仪表电连接点和电极之间的电导通通道。当电流流向这些通道时,仪表施加的某些电压会根据欧姆定律沿这些通道消耗,电阻越高,电流流过通道电压下降越大。在此实施方案中,所述方法基于在电极之间施加电压后短时间内电流大于长时间后的电流,原因在于在短时间内初始高浓度的还原介质接近电极。如果通道电阻太高,当大的初始电流流动时,电流通过,沿通道产生的电压降将比理想的大。这种大于理想值的电压降导致在电化学池中电极两端的电压不足,反过来引起比可接受的通道电阻情况下的低电流通过。根据该实施方案,利用所述上述方法通过比较长时间中的电流得出短时间中低于理想值的电流,其中所述长时间中较低的电流本质上不受高通道电阻影响。

[0026] 另一方面,提供一种鉴别测试条缺陷(如,泄漏)的方法。所述方法包括在第一时间间隔内,在第一和第二电极间施加第一测试电压,其足以在第二电极上氧化被还原的介质,在第二时间间隔内,在第一和第二电极间施加第二测试电压,其足以在第一电极上氧化被还原的介质。所述方法还包括测量第二测试时间间隔中的第一测试电流,第二测试电流,第三测试电流,第四测试电流,计算基于第一测试电流和第二测试电流第一比值的第一对数,计算基于第三测试电流和第四测试电流第二比值的第二对数,和利用基于第一对数和第二对数的方程确定测试条是否有缺陷。典型的实施方案中,所述缺陷为隔片和第一电极之间液体的泄漏。在一些实施方案中,试剂层布置在第一电极上,以致于试剂层的部分在隔片和第一电极之间。

[0027] 类似于上述,提供了多种方程。在典型的实施方案中,由方程 $\frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$ 表示第三比

值,其中 i_1 为第一测试电流, i_2 为第二测试电流, i_3 为第三测试电流, i_4 为第四测试电流。在使用中,如果第三比值低于预设阈值(如,约 1,约 0.95 等)所述方法进一步包括提供指示缺陷测试条误差信息的步骤。

[0028] 在一实施方案中,第一测试电流和第二测试电流为第二时间间隔期间的两最大电流值。在一实施方案中,第四测试电流为第二时间间隔期间产生的最小电流值。同时,在一实施方案中,第四测试电流和第三测试电流之间的差值大于第二测试电流和第一测试电流之间的差值。在该实施方案中,所述方法包括比较由 i_1 , i_2 , i_3 , 和 i_4 所测电流表达的电流对时间的分布图形状和预设阈值表达的理想形状,从而判断或确定电流瞬间变化形状是否能接受。

[0029] 另外,在此提供了鉴别利用测试条测试时鉴别误差的方法的多个方面。其中一方面,所述方法包括在测试时间间隔中在第一电极和第二电极间施加测试电压,连续测量第一测试电流,第二测试电流和第三测试电流,和通过基于第二测试电流和第一测试电流绝对值与第三测试电流绝对值之和的方程确定是否产生误差。利用所各测试间的时间差。例

如,第一测试电流和第二测试电流测量之间的时间差范围从约 1 纳秒到约 100 毫秒。同时,第一测试电流和第三测试电流测量之间的时间差范围从约 1 纳秒到约 100 毫秒。

[0030] 类似于上面,在此提供了多种方程,例如,在一典型的实施方案中,方程为 $Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(t-x)) - \text{abs}(i(t+x))$, 其中 $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t-x)$ 为第一测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为时间并且 x 为时间的增量,和 abs 代表绝对函数。在一实施方案中,方程为 $Z = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$, 其中, $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为时间和 x 为时间的增量,和 abs 代表绝对函数。这些方程能用于判断电流非理想的快速增加或下降,这些变化指示测试时误差的产生。

[0031] 在此提供了系统用于检测分析物浓度或确定操作或系统误差的多种情况。例如,在一实施方案中,装置包括具有至少两个电极和在尺寸结构上容纳样品(如,血液)的电化学池。电化学池进一步配置检测初始分析物浓度(如,葡萄糖)和配置在预设时间在第一和第二电极产生预设电压,和进一步配置在预设时间内测量至少一样品产生的电流。所述系统还包括一处理器,用于接收来自电化学池的一系列的数据,其中数据包括初始分析物浓度,至少一个(或多个)施加的电压值,和至少一产生的电流。所述处理器进一步配置利用所述数据确定校正的分析物浓度或确定系统误差(如,高通道电阻,泄漏等)。在一实施方案中,所述处理器用于根据极限血细胞比容水平提供校正的葡萄糖浓度。在执行这一功能中,所述处理器利用一系列的方程根据血细胞比容水平和初始葡萄糖浓度确定校正条件。所述处理器能以多方式配置从而利用其他取决于理想校正和/或电化学池中得到的数据的方程或参数。

[0032] 在此提供了一种用于确定校正分析物浓度的装置的多种情况。其中一种情况,所述装置包括测试条,所述测试条包括一用于接收样品的样品反应室,以致于所述样品与至少第一和第二电极接触。所述装置还包括布置在至少一电极上的试剂层,其中所述试剂层至少由一种成分(如,介质,酶等)形成,所述成分与样品反应,在样品中至少两个时间间隔内将至少两个电压施加于样品,产生相应的电流,指示初始分析物浓度和校正的分析物浓度。

[0033] 附图详述

[0034] 通过下面的详述结合附图能更深入地理解本发明,其中:

[0035] 图 1A 为测试条透视图;

[0036] 图 1B 为图 1A 所示测试条的分解图;

[0037] 图 1C 为图 1A 所示测试条末梢部的透视图;

[0038] 图 2 为图 1A 所示测试条的底平面图;

[0039] 图 3 为图 1A 所示测试条的侧平面图;

[0040] 图 4A 为图 1A 所示测试条的顶平面图;

[0041] 图 4B 为图 4A 中与箭头 4B-4B 一致的测试条末梢部分的部分侧视图;

[0042] 图 5 为测试仪与测试条接触块电接触的简单示意图;

[0043] 图 6 为指定时间段测试仪施加一系列测试电压的测试电压波形;

[0044] 图 7 所示为图 6 所示测试电压波形产生的测试电流瞬态;

[0045] 图 8 为描述利用极限血细胞比容水平计算样品中分析物浓度典型实施方案的流程图;

[0046] 图 9 为利用参考法测得的血细胞比容水平和利用图 1 的测试条测得的血细胞比容水平之间校正的表格；

[0047] 图 10 所示为利用含有宽范围血细胞比容水平的样品测试的大量测试条的偏视图；

[0048] 图 11 为鉴别系统误差的方法实施方案的流程图；

[0049] 图 12 为使用者进行双剂量（实线）和不进行双剂量（虚线）时，第二测试时间段的测试电流瞬态；

[0050] 图 13 为测试仪产生后开始误差（实线）和不产生（虚线）时，第二测试时间段的测试电流瞬态；

[0051] 图 14 具有高电阻通道（方形）和低电阻通道（三角形）的测试条，第三测试时间段的测试电流瞬态；

[0052] 图 15 为指示高电阻测试条组能与低电阻测试条组区分的大量比值的表；

[0053] 图 16 为隔片和第一电极间具有泄漏的测试条组（方形）和足够低泄漏的测试条（圆形和三角形）的测试电流瞬态；和

[0054] 图 17 为用于鉴别不同制备条件下所得测试条组的液体泄漏的比值表。

[0055] 发明详述

[0056] 在此通过描述典型的实施方案来全面的理解所述结构，功能，制造，装置的使用，系统和方法。一个或更多的实施方案结合附图来阐明。对于本领域技术人员而言，在此特定描述的以及附图阐述的仪器和方法并不限于典型的实施方案，本发明公开的范围完全由权利要求定义。一典型实施方案解释或描述的特征也可以结合其他实施方案的特征。这些改进或变型都在本发明公开的范围之内。

[0057] 本发明公开的系统和方法适用于检测多种样品中的多种分析物，尤其适用于全血，血浆，血清，细胞间液体或其他衍生物中的分析物检测。在一典型的实施方案中，提供了一种葡萄糖测试系统，其基于薄层池结构，具有相对的电极和三脉冲电化学检测，其提供了快速分析时间（如，约 5 秒），需要少量样品（如，约 $0.4 \mu\text{L}$ ），提高了全血葡萄糖测量的可靠性和准确性。在反应池中，利用葡萄糖脱氢酶将样品中的葡萄糖氧化成葡萄糖酸，利用电化学活性介质在酶和钨工作电极之间传递电子。恒电位计用于向工作电极和对电极施加三脉冲电位波，从而产生三电流瞬态用于计算葡萄糖浓度。进一步，由三电流瞬态得到的其他信息用于区别样品基质和由于血细胞比容，温度变化或电化学活性物引起的血液样品中变量的校正。

[0058] 本发明公开的方法一般能用于多种形式的具有分隔的第一和第二电极和试剂层的电化学池。例如，电化学池能为测试条形。一种情况，测试条具有两个被隔片隔开的相对的电极，限定一样品接收室或区，其中具有试剂层。对本领域技术人员而言能意识到其他形式的测试条，包括如，具有双平板电极和具有多于两电极的测试条也可使用所述的方法。

[0059] 图 1A-4B 所示为适用于这里公开的方法和系统的典型测试条 62 的多角度示意图。如图 1A 所示，在一典型实施方案中，测试条 62 包括延长体，其从远端 80 延长至近端 82，具有侧边 56, 58。如图 1B 所示，测试条 62 还包括第一电极层 66，第二电极层 64 和夹在两电极层 64, 66 之间的隔片 60。如图 1B 和 4B 所示，第一电极层 66 包括第一电极 66，第一连接通道 76，和第一接触块 67，其中第一连接通道 76 将第一电极 66 电连接第一接触块 67。需要

指出的是第一电极 66 是第一电极层 66 的一部分,其在试剂层 72 的下面,参见图 1B 和 4B。类似的,如图 1B,2 和 4B 所示,第二电极层 64 包括第二电极 64,第二连接通道 78,和第二接触块 63,其中第二连接通道 78 将第二电极 64 电连接第二接触块 63。需要指出的是第二电极 64 是第二电极层 64 的一部分,其在试剂层 72 的上面,参见图 4B。

[0060] 如图 1B 和 4B 所示,样品接收室 61 被第一电极 66,第二电极 64 和靠近测试条 62 远端 80 的隔片 60 限定。第一电极 66 和第二电极 64 分别限定样品接收室 61 的底部和顶部,参见图 4B。隔片 60 的切开区 68 限定样品接收室 61 的侧壁,参见图 4B。其中一种情形,样品接收室 61 包括端口 70,其作为样品入口和 / 或出口,参见图 1A-1C。例如,一个端口液体样品进入,其他端口则作为出口。

[0061] 在一典型实施方案中,样品接收室 61 具有小体积。例如,室 61 的体积范围为约 0.1 微升至约 5 微升,约 0.2 微升至约 3 微升,或,优选约 0.3 微升至约 1 微升。为提供小样品体积,切开区 68 的面积范围为约 0.01cm^2 至约 0.2cm^2 ,约 0.02cm^2 至约 0.15cm^2 ,或,优选约 0.03cm^2 至约 0.08cm^2 。另外,第一电极 66 和第二电极 64 分开范围为约 1 微米至约 500 微米,优选约 10 微米至约 400 微米,更优选约 40 微米至约 200 微米。两电极相对接近也能允许氧化还原循环的发生,在第一电极 66 被氧化的介质能扩散至第二电极 64 变成被还原,连续地扩散回第一电极 66 再变成被氧化。本领域技术人员能意识到各种所述体积,面积和 / 或电极间距都在本发明公开的范围之内。

[0062] 在一实施方案中,第一电极层 66 和第二电极层 64 为导电性材料,如金,钯,碳,银,铂,氧化锡,铟,铟或其结合物(如掺杂氧化锡的铟)。另外,电极可以利用溅射,化学镀或丝网印刷法将导电材料分散在绝缘板上(未示出)而形成。在一典型实施方案中,第一电极层 66 和第二电极层 64 分别由溅射的钯和溅射的金制得。合适的材料可以用作隔片 60,包括多种绝缘材料,如塑料(如,PET,PETG,聚酰亚胺,聚碳酸酯,聚苯乙烯),硅胶,陶瓷,玻璃,粘合剂,和其他结合体。在一实施方案中,隔片 60 可以是双侧边粘接在相对的聚酯板侧边,在此粘接可以是压敏或热激活的。本领域技术人员能意识到用于第一电极层 66,第二电极层 64 和 / 或隔片 60 各种其他材料都在本发明公开的范围之内。

[0063] 多种机制和工艺可用于布置样品接收室 61 中的试剂层 72。例如,试剂层 72 布置在样品接收室 61 中可以采用工艺如狭缝涂覆,从管末端分散,墨水喷射,和丝网印刷。在一实施方案中,试剂层 72 包括至少一种介质和一种酶,并沉积在第一电极 66 上。合适的介质的例子包括铁氰化物,二茂铁,二茂铁衍生物,二吡啶钌配合物和苯醌衍生物。合适的酶的例子包括葡萄糖氧化酶,使用吡咯并喹啉醌(PQQ)辅因子的葡萄糖脱氢酶(GDH),使用烟酰胺腺嘌呤双核苷酸(NAD)辅因子的 GDH,和使用黄素腺嘌呤双核苷酸(FAD)辅因子的 GDH[E. Cl. 1. 99. 10]。试剂层 72 配比包括 33mM 柠檬酸钾,pH6.8,0.033% Pluronic P103,0.017% Pluronic F87,0.85mM CaCl_2 ,30mM 蔗糖,286 μM PQQ,15mg/mL GDH,和 0.6M 铁氰化物。Pluronic 为氧化乙烯和环氧丙烷的嵌段共聚物,其作为防沫剂和 / 或润湿剂。

[0064] 所述配方可以以合适的速度(如,约 570 $\mu\text{L}/\text{min}$)施加,利用规格为 13 直径约 150 μm 的针在钯网上方以约 10m/min 速度移动。在钯网被酶配方包被之前,所述网利用 2- 巯基乙烷磺酸(MESA)涂覆。一隔片具有合适的厚度(如,约 95 μm),其具有合适宽度(如,约 1.2mm 宽)的槽开口,能被碾压到试剂层,钯网处于合适的温度(如,约 70 $^{\circ}\text{C}$)。MESA 涂覆的金网能碾压到隔片的其他侧面。所述隔片由聚合材料制成,如两侧涂覆热塑性胶粘

剂的聚酯,所述热塑性胶粘剂如 Vitel,其是一种线性饱和共聚酯树脂,具有相对较高的分子质量。缓解衬随意压制到隔片每侧的粘接层上部用于保护粘接直至压制成片。所述成片可被切割,使得样品接收室的填充道约 3.5mm 长,从而使得整个体积约 0.4 μ L。

[0065] 在一实施方案中,试剂层 72 的面积比第一电极 66 的面积大。隔片 60 的一部分可以重叠和接触试剂层 72。即使试剂层 72 的一部分处于隔片 60 和第一电极 66 之间,隔片 60 可以配置成对第一电极 66 形成一不渗透性的液密封。隔片 60 可以混合或部分溶解试剂层 72 从而与第一电极 66 形成液体不渗透性粘接因而在至少整个测试时间足以限定电极面积。在某些情况下,试剂层 72 不是足够干燥或带有污染如灰尘,隔片 60 不能形成液体不渗透性密封,导致隔片 60 和第一电极 66 之间液体渗出。该泄漏可引起不准确的葡萄糖测量发生。

[0066] 根据施加测试电压的值和 / 或极性第一电极 66 或第二电极 64 都可具有工作电极的功能。工作电极可测量与还原性介质浓度成正比的极限测试电流。例如,如果电流极限物是被还原介质(如,铁氰化物),然后一旦测试电压比对于第二电极 64 的氧化还原介质电势足够正,它在第一电极 66 被氧化。在此情况下,第一电极 66 为工作电极,第二电极 64 为对 / 参比电极。本领域人员可以将对 / 参比电极简单的看作参比电极或对电极。当工作电极表面的所有被还原的介质被消耗完时,就会产生极限氧化反应,以致于所测氧化电流与扩散到工作电极表面的被还原介质量成正比。应该指出,除非指明测试条 62,后面指出的所有测试仪 100 施加的电压都是对于第二电极 64 的。

[0067] 类似的,如果测试电压比氧化还原介质电势足够负,被还原介质能在第二电极 64 被氧化,形成极限电流。在此情况下,第二电极 64 为工作电极,第一电极 66 为对 / 参比电极。

[0068] 最初,进行分析时包括通过端口 70 向样品接收室 61 引入一定量的液体样品。一方面,端口 70 和 / 或样品接收室 61 设置成毛细管作用将液体样品充满样品接收室 61。第一电极 66 和 / 或第二电极 64 可以被亲水性试剂覆盖,从而提高样品接收室 61 的毛细管能力。例如硫醇衍生物试剂具有亲水部,如 2- 巯基乙烷磺酸可以涂覆在第一电极和 / 或第二电极上。

[0069] 图 5 所示为测试仪 100 与第一接触块 67a,67b 和第二接触块 63 连接的简易图。第二接触块 63 用于通过 U 形凹槽 65 电连接测试仪,如图 2 所示。在一实施方案中,测试仪 100 包括第二电极连接器 101,第一电极连接器 102a,102b,测试电压单元 106,电流测量单元 107,处理器 12,记忆单元 10 和显示器 202,如图 5 所示。第一接触块 67 包括两个分支 67a,67b。在一实施方案中,第一电极接触器 102a,102b 分别连接分支 67a,67b。第二电极接触器 101 连接第二接触块 63。测试仪 100 能测量两分支 67a,67b 之间的电阻或电连续性,从而确定测试条 62 是否电连接测试仪 100。对本领域技术人员而言,可以意识到测试仪 100 能使用多种传感器和电路确定测试条 62 相对于测试仪 100 是否处于合适的位置。

[0070] 在一实施方案中,测试仪 100 能在第一接触块 67 和第二接触块 63 之间施加测试电压和 / 或电流。一旦测试仪 100 确定测试条 62 已被插入,测试仪 100 打开并指示液体检测模式。在一实施方案中,液体检测模式引起测试仪 100 试图施加电压,从而使得约 0.5 微安的恒电流通过第一电极 66 和第二电极 64。由于测试条 62 最初是干燥的,测试仪 100 测得一相对大电压,其由测试仪能够施加的最大电压限制。在进样期间当液体样品在第一电

极 66 和第二电极 64 之间的间隙连接时,测试仪 100 就会测得施加电压的下降,当其低于预设阈值时则引起测试仪 100 自动指示葡萄糖测试。

[0071] 在一实施方案中,测试仪 100 能通过在规定的时间内施加多个测试电压进行葡萄糖测试,如图 6 所示。多个测试电压包括第一时间间隔 T_1 的第一测试电压 V_1 ,第二时间间隔 T_2 的第二测试电压 V_2 ,第三时间间隔 T_3 的第三测试电压 V_3 。葡萄糖测试时间间隔 T_G 代表一定时间执行葡萄糖测试(但不需要所有的与葡萄糖有关的计算)。葡萄糖测试时间间隔 T_G 可以从约 1 秒至约 15 秒或更长,更优选从约 1 秒至约 5 秒。多个第一,第二,第三时间间隔中所测的测试电流值可以以一定频率进行,从约每纳秒一测量到约每 100 毫秒一次测量。同时描述了以连续的方式利用三个测量电压的实施方案,对本领域技术人员而言,能够意识到葡萄糖测试包括不同数量的开路和测试电压。例如,作为可选择的实施方案,葡萄糖测试包括第一时间间隔的开路,第二时间间隔的第二测试电压,和第三时间间隔的第三测试电压。本领域技术人员能够意识到称为“第一”,“第二”和“第三”是为了方便,并不需要反映在施加电压的命令中。例如,一实施方案具有电压波,其第三测试电压在第一和第二测试电压施加前施加。

[0072] 一旦葡萄糖分析开始,测试仪 100 可以在第一时间间隔 T_1 (如,约 1 秒,如图 6 所示)内施加第一电压 V_1 (如,约 -20mV,如图 6 所示)。第一时间间隔 T_1 从约 0.1 秒到约 3 秒,优选从 0.2 秒到约 2 秒,更优选从 0.3 秒到约 1 秒。

[0073] 第一时间间隔 T_1 足够长从而使得样品接收室 61 充满样品,并且试剂层 72 至少部分溶解或溶剂化。一方面,第一测试电压 V_1 可以是相对低的值,以致于测得相对小的氧化或还原电流。图 7 所示为在第一时间间隔 T_1 期间相比第二和第三时间间隔 T_2 和 T_3 得到的相对小的电流值。例如,当利用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介质时,第一测试电压 V_1 可以为从约 -100mV 到约 -1mV,优选从 -50mV 到约 -5mV,更优选从约 -30mV 到约 -10mV。

[0074] 施加第一测试电压 V_1 后,测试仪 100 在第二时间间隔 T_2 (如,约 3 秒,如图 6 所示)在第一电极 66 和第二电极 64 之间施加第二测试电压 V_2 (如,约 -0.3V,如图 6 所示)。第二测试电压 V_2 比介质氧化还原电势足够负,从而使得在第二电极 64 测得极限氧化电流。例如,当利用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介质时,第二测试电压 V_2 从约 -600mV 到约 0mV,优选从 -600mV 到约 -100mV,更优选为约 -300mV。

[0075] 第二时间间隔 T_2 应该足够长,使得能根据极限氧化电流值检测被还原介质(如,亚铁氰化物)的产生速度。被还原介质由试剂层 72 的酶反应产生。在第二时间间隔 T_2 中,有限量的被还原介质在第二电极 64 被氧化,无限量的被氧化介质在第一电极 66 被还原,从而形成第一电极 66 和第二电极 64 的浓度梯度。

[0076] 在一典型的实施方案中,第二时间间隔 T_2 也应足够长以致于在第二电极 64 产生足够量的铁氰化物。足够量的铁氰化物在第二电极 64 使得在第三测试电压 V_3 期间在第一电极 66 测试氧化亚铁氰化物的极限电流。第二时间间隔 T_2 可以低于约 60 秒,优选从约 1 秒至约 10 秒,更优选从约 2 秒至约 5 秒。

[0077] 图 7 所示为第二时间间隔 T_2 开始的相对小的峰 i_{pb} ,随后是在第二时间间隔 T_2 期间,氧化电流绝对值的逐步增加。小峰 i_{pb} 产生是由于起始被还原介质在约 1 秒的消耗。小峰 i_{pb} 之后氧化电流的逐步增大是由试剂层 72 中的亚铁氰化物产生的,然后扩散到第二电极 64。

[0078] 施加第二测试电压 V_2 之后, 测试仪 100 在第三时间间隔 T_3 (如, 约 1 秒, 如图 6 所示) 在第一电极 66 和第二电极 64 之间施加第三测试电压 V_3 (如, 约 +0.3V, 如图 6 所示)。第三测试电压 V_3 比介质氧化还原电势足够正, 从而使得在第一电极 66 测得极限氧化电流。例如, 当利用铁氰化物和 / 或亚铁氰化物作为介质时, 第三测试电压 V_3 为从约 0mV 到约 600mV, 优选从约 100mV 到约 600mV, 更优选为约 300mV。

[0079] 第三时间间隔 T_3 应足够长以致于根据氧化电流监测被还原介质 (如, 亚铁氰化物) 在第一电极 66 附近的扩散。在第三时间间隔 T_3 中, 有限量的被还原介质在第一电极 66 被氧化, 无限量的被氧化介质在第二电极 64 被还原。第三时间间隔 T_3 可以为从约 0.1 秒至约 5 秒, 优选从约 0.3 秒至约 3 秒, 更优选从约 0.5 秒至约 2 秒。

[0080] 图 7 所示第三时间间隔 T_3 开始时相对较大的峰 i_{pc} 随后下降到一稳态电流 i_{ss} 值。在一实施方案中, 第二测试电压 V_2 具有第一极性, 第三测试电压 V_3 具有与第一极性相反的第二极性。在另一实施方案中, 第二测试电压 V_2 比介质氧化还原电势足够负, 第三测试电压 V_3 比介质氧化还原电势足够正。第三测试电压 V_3 可以在第二测试电压 V_2 施加后立即施加。然而, 对本领域技术人员而言, 可以意识到可以根据分析物浓度检测方法选择第二和第三测试电压的值和极性。

[0081] 假设测试条具有相对的或对面的布置, 如图 1A-4B 所示, 电压波如图 6 中所示的施加在测试条, 初始葡萄糖浓度 G_1 能通过方程 1 所示葡萄糖算法计算得出:

[0082] 方程 1 $G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p \times (a \times i_1 - z)$

[0083] 方程 1 中, i_1 为第一测试电流值, i_2 为第二测试电流值, i_3 为第三测试电流值, p , z 和 a 为经验校正常数。方程 1 中所有电流值 (也就是, i_1 , i_2 和 i_3) 使用电流的绝对值。第一测试电流值 i_1 和第二测试电流值 i_2 能利用第三时间间隔 T_3 期间产生的一个或多个预设电流值的平均值或和定义。第三测试电流 i_3 利用第二时间间隔 T_2 期间产生的一个或多个预设电流值的平均值或和定义。本领域技术人员能够意识到称为“第一”, “第二”和“第三”是为了方便, 并不需要反映在计算电流值的命令中。

[0084] 方程 1 能变化来提供更精确葡萄糖浓度。取代测试电流简单的平均或求和, i_1 定义为包括峰电流 i_{pb} 和 i_{pc} 和稳态电流 i_{ss} , 如方程 2 所示。

[0085] 方程 2 $i_1 = i_2 \times \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\}$

[0086] 稳态电流 i_{ss} 的计算能基于数学模型, 外推法, 在预设时间间隔的平均值, 或其他结合。一种计算 i_{ss} 的方法在 US 专利 NO. 6411410 和 US 专利 NO. 594102 中发现, 这些专利的全部在此作为参考文献结合。

[0087] 方程 2 结合方程 1 得出方程 3 用于确定更精确的葡萄糖浓度, 其可补偿血液样品中内生和 / 或外生干扰的存在。

[0088] 方程 3 $G_1 = \left(\frac{i_2}{i_3} \right)^p \times \left(a \times i_2 \times \left\{ \frac{i_{pc} - 2i_{pb} + i_{ss}}{i_{pc} + i_{ss}} \right\} - z \right)$

[0089] 除内在干扰之外, 在某些情况下极端血细胞比容水平影响葡萄糖测量的准确性。因此方程 3 能够进一步变化从而提供校正的葡萄糖浓度 G_2 , 也就是即使样品具有极端血细

胞比容水平（如，约 10% 或约 70%）其也是准确的。

[0090] 另外，在此提供了多种用于说明和 / 或鉴别多种系统，使用者，和 / 或仪器无效和 / 或误差的方法和系统的实施方案。例如，在一实施方案中，系统能精确检测含有极端血细胞比容水平的样品中的葡萄糖浓度。另外，系统被配置成能用于鉴别测试样品室半充满或重复填充。同时，系统被配置成能用于鉴别样品从样品室泄漏的情形，从而包括测试的完整和 / 或系统（如，测试条）的部分被损坏的情形。这些实施方案在下面描述。

[0091] 在极端血细胞比容水平的分析物检测

[0092] 在此提供了极端血细胞比容样品中葡萄糖浓度精确测量方法和系统。例如，图 8 为描述方法 2000 考虑到血液样品具有极端血细胞比容水平时计算精确葡萄糖浓度的流程图。使用者通过施加样品于测试条开始测试，如步骤 2001 所示。如步骤 2002 所示，在第一时间间隔 T_1 施加第一测量电压 V_1 。如步骤 2004 所示，在第一时间间隔 T_1 测量测试电流。第一时间间隔 T_1 后，如步骤 2006 所示，在第二时间间隔 T_2 施加第二测量电压 V_2 。如步骤 2008 所示，在第二时间间隔 T_2 测量测试电流。第二时间间隔 T_2 后，如步骤 2010 所示，在第三时间间隔 T_3 施加第三测量电压 V_3 。如步骤 2012 所示，在第三时间间隔 T_3 测量测试电流。

[0093] 现在测试电路值已被测试仪收集，初始葡萄糖浓度 G_1 可以计算，如步骤 2014 所示。初始葡萄糖浓度 G_1 利用方程 1 或方程 3 计算。接下来，血细胞比容水平 H 可以计算得出，如步骤 2016 所示。

[0094] 血细胞比容水平可以利用葡萄糖测试时间间隔 T_6 中所得的测试电流值估算。另外，血细胞比容水平 H 可以利用第二时间间隔 T_2 和第三时间间隔 T_3 中的测试电流估算。在一实施方案中，血细胞比容水平 H 能利用基于初始葡萄糖浓度 G_1 和第二测试电流值 i_2 的血细胞比容方程估算。典型的血细胞比容方程如方程 4 所示。

[0095] 方程 4 $H = K_5 \ln(|i_2|) + K_6 \ln(G_1) + K_7$

[0096] H 为血细胞比容水平， i_2 为第二时间间隔中的至少一个电流值， K_5 为第五常数， K_6 为第六常数，和 K_7 为第七常数。在一实施方案中， K_5 、 K_6 和 K_7 分别可以是 -76, 56 和 250。图 9 显示利用方程 4 估算的血细胞比容水平和利用参考方法实际测得的血细胞比容水平具有近似的线性关系。

[0097] 一旦血细胞比容水平 H 在步骤 2016 中计算得出，其可与较低预设血细胞比容水平 H_L 比较，如步骤 2018 所示。较低预设血细胞比容水平 H_L 可以是约 30%。如果血细胞比容水平 H 低于较低预设血细胞比容水平 H_L ，那么初始葡萄糖浓度 G_1 与较高预设葡萄糖浓度 G_U 比较，如步骤 2020 所示。较高预设葡萄糖浓度 G_U 可以是约 300mg/dL。如果血细胞比容水平 H 不低于较低预设血细胞比容水平 H_L ，然后与较高预设血细胞比容水平 H_U 比较，如步骤 2022 所示。较高预设血细胞比容水平 H_U 可以是约 50%。如果血细胞比容水平 H 高于 H_U ，然后初始葡萄糖浓度 G_1 与较低预设葡萄糖浓度 G_L 比较，如步骤 2028 所示。较低预设葡萄糖浓度 G_L 可以是约 100mg/dL。如果血细胞比容水平 H 不低于 H_L 和不高于 H_U ，步骤 2018 和 2022 指示方法 2000 输出初始葡萄糖浓度 G_1 ，如步骤 2014 所示。

[0098] 如果 H 低于 H_L 和如果初始葡萄糖浓度 G_1 低于较高预设葡萄糖浓度 G_U ，第一函数能用于计算一校正值得 $Corr$ ，如步骤 2024 所示。第一函数可以是方程 5 的形式。

[0099] 方程 5 $Corr = K_1 (H_L - H) G_1$

[0100] K_1 为第一常数，且 H_L 为较低的预设血细胞比容水平，在一实施方案中， K_1 和 H_L 可

以分别为约 -0.004 和约 30%。

[0101] 然而,如果 H 低于 H_L 和如果初始葡萄糖浓度 G_1 不低于较高预设葡萄糖浓度 G_U , 则采用第二函数计算一校正值 Corr, 如步骤 2026 所示, 第二函数可以是方程 6 的形式。

[0102] 方程 6 $\text{Corr} = K_2 (H_L - H) (G_{\max} - G_1)$

[0103] K_2 为第二常数和 $G_{\max}$ 为预设最大葡萄糖浓度。在一实施方案中, K_2 和 $G_{\max}$ 分别可以是 -0.004 和约 600mg/dL。方程 5 和 6 的校正值 Corr 可以控制在范围 -5 至 0 之间。因此,如果 Corr 低于 -5, 将其设为 -5 和如果 Corr 高于 0 则 Corr 设为 0。

[0104] 如果 H 高于 H_U 和初始葡萄糖浓度 G_1 低于较低预设葡萄糖浓度 G_L , 则采用第三函数计算校正值 Corr, 如步骤 2030 所示。第三函数可以是方程 7 的形式。

[0105] 方程 7 $\text{Corr} = 0$

[0106] 然而,如果 H 高于 H_U 和初始葡萄糖浓度 G_1 不低于较低预设葡萄糖浓度 G_L , 则采用第四函数计算校正值 Corr, 如步骤 2032 所示。第四函数可以是方程 8 的形式。

[0107] 方程 8 $\text{Corr} = K_4 (H - H_U) (G_1 - G_L)$

[0108] K_4 为第四常数, 可以是 0.011。校正值范围为 0 至 6。因此校正值如果低于 0, 则校正值设为 0, 如果 Corr 高于 6 则 Corr 设为 6。

[0109] 利用步骤 2024 的第一函数计算 Corr 后, 步骤 2016 中第一葡萄糖浓度和 100mg/dL 比较。如果第一葡萄糖浓度低于 100mg/dL, 然后用第一校正函数计算第二葡萄糖浓度 G_2 , 如步骤 2038 所示。要指出的是 100mg/dL 代表一葡萄糖阈值, 不该解释成一极限数。在一实施方案中, 葡萄糖阈值范围可以是约 70mg/dL 至约 100mg/dL。第一校正方程可以是方程 9 的形式。

[0110] 方程 9 $G_2 = G_1 + \text{Corr}$

[0111] 根据步骤 2016, 如果初始葡萄糖浓度 G_1 不低于 100mg/dL, 然后校正的葡萄糖浓度 G_2 利用第二校正函数计算, 如步骤 2040 所示。第二校正方程可以是方程 10 的形式。

[0112] 方程 10 $G_2 = G_1 \left(1 + \frac{\text{Corr}}{100} \right)$

[0113] 校正的葡萄糖浓度 G_2 在步骤 2038 或 2040 计算后, 在步骤 2042 中输出葡萄糖读数。

[0114] 在步骤 2026, 2030 或 2032 计算 Corr 后, 校正的葡萄糖浓度 G_2 能利用方程 10 计算得出, 如步骤 2040 所示。当 Corr 等于 0 (对第三函数), 校正的葡萄糖浓度 G_2 等于初始葡萄糖浓度 G_1 , 其可在步骤 2042 中输出葡萄糖读数。

[0115] 所述精确计算含极端血细胞比容水平的血液样品中葡萄糖浓度的方法 2000 利用多个供血人的血液证实。图 10 所示为利用含有宽范围血细胞比容水平和葡萄糖浓度血液样品测试的大量测试条的误差图 (bias plot)。更特殊的, 图 10 所示为含有宽范围血细胞比容全血样品对新测试系统的准确度和精确度的影响。如图所示, 对于 YSI2700 仪 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, Ohio) 传感器响应的误差, 对血浆葡萄糖浓度作图。所述数据来自三批传感器和 4 个血液提供者。预先向样品加入葡萄糖从而调节血细胞比容到 20% (方形), 37-45% (圆形) 或 60% (三角形)。这些数据说明薄层池和电化学测量三脉冲法提供了提高血液葡萄糖测试系统分析性能的机会。因此, 即使血液样品带有极端血细胞比容水平, 校正值 Corr 的使用使得能够确定更加准确的测定葡萄糖浓度 G_2 , 所

述校正值得取于血细胞比容水平 H 和初始葡萄糖浓度 G_1 。

[0116] 鉴别系统误差

[0117] 提供了多种鉴别系统误差的方法的实施方案,所述系统误差包括使用者测试时的误差,测试仪误差,和缺陷测试条。例如,图 11 所示为描述执行分析测量时方法 1000 鉴别系统误差的典型实施方案的流程图。如图所示,使用者通过施加样品于测试条开始测试,如步骤 1002 所示。样品添加后,在第一时间间隔 T_1 中,测试仪施加第一测试电压 V_1 ,如步骤 1004a 所示。测量第一时间间隔 T_1 中产生的测量电流,如步骤 1005a 所示。在第一时间间隔 T_1 期间,测试仪执行双进样检查 1006a,和最大电流检查 1012a。如果双进样检查 1006a 或最大电流检查 1012a 失败,测试仪显示误差信息,如步骤 1028 所示。如果双进样检查 1006a 或最大电流检查 1012a 都通过,测试仪在第二时间间隔 T_2 施加第二测试电压 V_2 ,如步骤 1004b 所示。

[0118] 测量第二时间间隔 T_2 中产生的测量电流,如步骤 1005b 所示。在第二测试电压 V_2 施加期间,测试仪执行双进样检查 1006b,最大电流检查 1012b 和最小电流检查 1014b。如果 1006b, 1012b 或 1014b 失败,测试仪显示误差信息,如步骤 1028 所示。如果 1006b, 1012b 和 1014b 都通过,测试仪施加第三测试电压 V_3 ,如步骤 1004c 所示。

[0119] 测量第三时间间隔 T_3 中产生的测量电流,如步骤 1005c 所示。在第三测试电压施加期间,测试仪执行双进样检查 1006c,最大电流检查 1012c,最小电流检查 1014c,高电阻检查 1022c 和样品泄漏检查 1024c。如果 1006c, 1012c, 1014c, 1022c 和 1024c 都通过,测试仪显示葡萄糖浓度,如步骤 1026 所示。如果 1006c, 1012c, 1014c, 1022c 和 1024c 中有一个失败,测试仪显示误差信息,如步骤 1028 所示。

[0120] 双进样事件

[0121] 当使用者向样品接收室施加不足体积的血液后,连续施加血液进一步填充样品接收室,会产生双进样。留在使用者指尖或摇晃的手指的不足量的血液引起双进样事件的发生。本发明公开的系统和方法能用于鉴别该双进样事件。例如,图 12 所示为第二测试时间间隔 T_2 期间,双进样事件产生引起观察到的测试信号(实线)的测试电流瞬态。当没有双进样事件时,测试电流瞬态则没有峰(参见图 12 中的虚线)。

[0122] 双进样事件会引起葡萄糖测试得到不准确的读数。因此,需要鉴别双进样事件使得测试仪输出误差信息,而不是实质上不准确的读数。最初双进样事件导致测试电流值变低,这是因为电极只有部分被样品弄湿时,其面积有效减小。一旦使用者施加第二剂,由于电极有效面积的突然增加和湍流引起更多的被还原介质传递到工作电极附近就会产生电流突变。另外,在整个测试期间,部分试剂层没有被样品湿透导致较少亚铁氰化物产生。如果用于葡萄糖计算的测试电流值因为双进样事件降低或升高,就会产生不准确的葡萄糖读数。

[0123] 鉴别双进样事件(1006a, 1006b 或 1006c)的方法包括测量第二测试电流和第三测试电流,其中第二测试电流产生在第三测试电流之前。一个方程可用于鉴别双进样事件,其根据第三测试电流和第二测试电流绝对值间的差值。如果差值大于预设阈值,测试仪输出误差信息指示双进样事件。鉴别双进样事件的方法包括连续执行多次,测试电流被测试仪收集。方程以方程 11 的形式计算差值 Z ,确定双进样事件的发生。

[0124] 方程 11 $Z = \text{abs}(i(t+x)) - \text{abs}(i(t))$

[0125] $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为第二测试电流的时间, 和 x 为电流测量之间时间的增量。如果 Z 大于预设阈值 (约 3 微安), 测试仪由于双进样事件输出误差信息。在此预设阈值为示范性的, 其是利用测试条 100, 图 6 的测试电压波, 其中工作电极和参比电极都具有约 0.042cm^2 的面积, 两电极间的距离范围从约 90 微米至约 100 微米。很明显, 对本领域技术人员而言该预设阈值是可以根据测试条的设计, 测试电压波和其他因素改变的。

[0126] 在另一鉴别双进样事件 (如, 1006a, 1006b 或 1006c) 实施方案中, 提供的方法包括测量第一测试电流, 第二测试电流和第三测试电流, 其中第一测试电流在第二测试电流之前产生和第三测试电流在第二测试电流之后产生。一个方程用于鉴别双进样事件, 其基于 2 倍第二测试电流绝对值减去第一测试电流绝对值和第三测试电流绝对值。所述方程以方程 12 的形式计算总和 Y , 确定是否有双进样事件产生。

[0127] 方程 12

$$[0128] \quad Y = 2 * \text{abs}(i(t)) - \text{abs}(i(t-x)) - \text{abs}(i(t+x))$$

[0129] 其中 $i(t)$ 为第二测试电流, $i(t-x)$ 为第一测试电流, $i(t+x)$ 为第三测试电流, t 为第二测试电流时间和 x 为时间的增量, 和 abs 代表绝对函数。如果总和 Y 大于预设阈值, 由于双进样事件测试仪输出误差信息。所述预设阈值可设为第一时间间隔 T_1 , 第二时间间隔 T_2 和第三时间间隔 T_3 间的差值。

[0130] 在一实施方案中, 预设阈值可以对于第一时间间隔 T_1 是约 2 微安, 对于第二时间间隔 T_2 是约 2 微安和对于第三时间间隔 T_3 是约 3 微安。所述预设阈值可以由多因素校正, 如, 测试仪噪音, 测试电流的频率, 电极面积, 电极间距, 双进样事件错误假阳性和假阴性的可能性。鉴别双进样的方法利用方程 12 能在测试电流瞬态的多个部分执行。需要指出的是鉴别双进样事件方程 12 比方程 11 更精确, 是因为第一测试电流和第三测试电流提供了基准校正。当利用图 7 的测试电压波时, 双进样事件检查在第一, 第二和第三时间间隔开始后的时期进行, 这是因为时间间隔的开始会产生特有的峰。例如, 测试电流的测量在 0 秒至约 0.3 秒, 约 1.05 秒, 和约 4.05 秒应被排除在双进样检查之外。

[0131] 最大电流检查

[0132] 参考图 11 中的步骤 1012a, 1012b 和 1012c, 最大电流检查可用于鉴别测试仪误差或测试条缺陷。一个当血液加入后检测迟时测试仪误差产生的例子。一个当第一和第二电极一起短路时缺陷测试条产生的例子。图 13 所示为测量仪血液加入测试条后没有立即检测时的测试电流瞬态 (参见实线)。在该方案中, 过迟启动会在第二测试电压 V_2 施加前引起大量的亚铁氰化物, 从而引起看到相对大的测试电流。相比而言, 一旦血液加入, 当测试仪适时开始测试电压波时, 第二时间间隔中的测试电流值会比较小, 参见图 13 中的虚线。

[0133] 过迟启动能引起不准确的葡萄糖读数。因此, 需要鉴别过迟启动现象, 然后测试仪输出误差信息, 而不是输出不准确的读数。过迟启动现象引起所测测试电流在数值上比较大, 这是因为对试剂层来说有更多的时间产生亚铁氰化物。因此, 增大的测试电流值可能歪曲葡萄糖浓度的准确性。

[0134] 另外对于测试仪误差, 第一电极和第二电极间短路能引起测试电流增大。增大的值取决于第一电极和第二电极之间的分流电阻的大小。如果分流电阻相对较低, 相对大的正偏差则会加到测试电流中, 引起实质上不准确的葡萄糖响应。

[0135] 最大电流检查 (1012a, 1012b 和 1012c) 通过比较所有测得的测试电流的绝对值和预设阈值, 然后如果一个所测测试电流的绝对值大于预设阈值, 则输出误差信息。预设阈值可对第一, 第二和第三时间间隔 (T_1 , T_2 和 T_3) 设成不同的值。在一实施方案中, 预设阈值可以对第一时间间隔 T_1 为约 50 微安, 第二时间间隔 T_2 为约 300 微安, 和对第三时间间隔 T_3 为约 3000 微安。

[0136] 最小电流检查

[0137] 参考图 11 中的步骤 1014b 和 1014c, 最小电流检查能用于鉴别多种电压问题, 例如, 葡萄糖测试的错误开始, 测试仪不合适的时间切换和太早的移动试片。在没有样品施加到测试条, 测试仪开始葡萄糖测试时, 发生错误的开始。能引起测试仪无意开始的例子有静电放电现象 (ESD) 或第一和第二电极间暂时短路。所述现象能导致即使没有液体引入测试条, 测试开始时刻观察到相对大的电流。

[0138] 葡萄糖测试无意开始会导致测试仪输出较低的葡萄糖浓度, 即使现在没有样品加入测试条。因此, 需要鉴别葡萄糖测试的无意开始以致于测试仪不输出错误的低葡萄糖读数。相反, 测试仪应输出一个误差信息使得使用者重新插入测试条或插入新测试条再次运行。

[0139] 当第三测试电压 V_3 施加的早或晚时会导致测试仪的时间切换误差。第三测试电压 V_3 施加早会导致第二时间间隔 T_2 末的测试电流值是一个相对大的电流, 并带有正极性, 而不是负极性相对小的电流值。第三测试电压 V_3 施加迟会导致第三时间间隔开始时的测试电流值为负极性相对较小的电流值, 而不是正极性相对较大的电流值。对于第三测试电压 V_3 施加的早和晚, 都有引起不准确葡萄糖结果的可能。因此, 需要鉴别测试仪引起的时间切换误差, 从而避免不准确的葡萄糖读数。

[0140] 葡萄糖测试完成前, 测试条从测试仪太早移开会导致不准确的葡萄糖读数。测试条移开会导致测试电流变化成接近 0, 从而引起不准确的葡萄糖输出值。因此, 需要通过最小电流检查鉴别测试条的太早移开, 从而提供误差信息, 而不是显示错误的葡萄糖读数。

[0141] 最小电流检查通过比较第二和第三时间间隔 (T_2 和 T_3) 中所有测得的测试电流的绝对值和预设阈值, 然后如果一个所测测试电流的绝对值小于预设阈值, 则输出误差信息。预设阈值可对第二和第三时间间隔设成不同的值。然而, 在一实施方案中, 预设阈值可以对第一时间间隔 T_1 和第二时间间隔 T_2 为约 1 微安。需要指出的是最小电流检查在第一时间间隔不执行, 原因在于由于第一测试电压大小接近于介质的氧化还原电势, 测试电流值相对较小。

[0142] 高电阻通道

[0143] 参考图 11 中的步骤 1022c, 高电阻通道可以在测试条上检测, 其导致不准确的葡萄糖读数。高电阻通道会产生在具有绝缘擦痕或污染的电极表面的测试条上。对于该情况, 其中电极层是由溅射金膜或溅射钯膜形成的, 在测试条触摸和制造期间会产生擦痕。例如, 擦痕从第一电极层 66 的一个侧边 56 到另一个侧边 58 则会引起第一接触块 67 和第一电极 66 之间增大的电阻。溅射金属膜非常薄 (如, 约 10nm 至约 50nm) 使得其在测试条触摸或制造期间容易被擦。另外, 溅射金属膜能被挥发性的物质污染, 如碳氢化合物。这些挥发性物质引起电极表面形成绝缘膜, 从而增大电阻。另一个引起高电阻通道的情形是溅射金属膜太薄 (如, 低于约 10nm)。另一情形是测试仪连接器连接测试条接触块时没有形成足够的电

连接。如,测试仪连接器上存在干血从而阻碍了与测试条接触块足够的导电连接。

[0144] 图 14 所示为第三时间间隔 T_3 中具有高电阻通道(方形)和低电阻通道(三角形)时的两个测试电流瞬态。在电极和电极接触块之间的足够高的电阻 R 能足以削弱有效施加的测试电压 V_{eff} , 并从而削弱测试电流的大小。有效测试电压 V_{eff} 可用方程 13 描述。

[0145] 方程 13 $V_{\text{eff}} = V - i(t)R$

[0146] V_{eff} 在第三时间间隔 T_3 的开始被最大的削弱, 测试电流具有最高值。第三时间间隔 T_3 开始时的相对大的通道电阻 R 和相对大的测试电流会导致施加的测试电压显著削弱。接下来, 会导致第三时间间隔 T_3 开始时的测试电流削弱, 如图 14 在 $t = 4.05$ 秒时所示。在约 4.05 秒时峰电流立即削弱会引起计算的葡萄糖浓度不准确。为避免施加的电压的显著削弱, 通道电阻 R 应当相对较小(也就是, 低通道电阻)。在一实施方案中, 低电阻通道由电极层代表, 其具有低于约 12 欧姆每平方的电阻率而高电阻通道由具有高于约 40 欧姆每平方的电阻率的电极层代表。

[0147] 确定测试条具有高通道电阻与否可以用基于产生在第三时间间隔 T_3 的第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 的方程测定。第一测试电流 i_1 可以在约第三时间间隔 T_3 (如, 约 4.05 秒) 的开始测得, 其为最大值或接近最大值。第二测试电流 i_2 可以在约第三时间间隔 T_3 (如, 约 5 秒) 的结束测得, 其为最小值或接近最小值。

[0148] 用于鉴别高通道电阻的方程可以为方程 14 的形式。

[0149] 方程 14 $R_1 = \frac{i_1}{i_1 - i_2}$

[0150] 如果第一比值 R_1 大于预设阈值, 由于试片具有高电阻通道, 测试仪可输出误差信息。预设阈值可以是约 1.2。第一测试电流 i_1 为约最大电流值是很重要的, 因为根据方程 13 可以看出电阻变化是非常灵敏的。如果第一测试电流 i_1 在接近最小电流值的时测得, 方程 14 会对确定是否具有高电阻通道不灵敏。当测试低电阻试片时, 第一比值 R_1 相对小的变化是非常有利的。相对低的变化降低鉴别高电阻通道试片的错误的可能性。如此所描述的, 当第一测试电流值 i_1 被定义为施加第三测试电压 V_3 后紧随的电流值时, 具有低电阻通道的试片第一比值 R_1 的变化与第三时间间隔 T_3 期间的电流值之和相比约四倍低。当低电阻测试条的第一比值 R_1 具有大的变化时, 错误鉴别高电阻通道的可能性增加。

[0151] 图 15 为对两组试片利用方程 14 计算的大量 R_1 值的表格, 其中一组具有高电阻通道, 另外一组具有低电阻通道。一组试片通过将钯电极置于含有碳氢化合物的空气中暴露数周形成高电阻通道。第二组测试条没有被污染的电极表面。为避免污染, 在溅射钯之前先在试剂层上覆盖 MESA。所有的低电阻测试条, 也就是没有污染的, 具有低于 1.1 的 R_1 值, 说明方程 14 能够鉴别低通道电阻测试条。类似的, 所有的高电阻测试条, 也就是污染的, 具有高于 1.1 的 R_1 值, 说明方程 14 能够鉴别高通道电阻测试条。

[0152] 泄漏

[0153] 仔细参考图 11 中的步骤 1024c, 当隔片 60 不能和第一电极层 66 形成足够强的液体不渗透密封时, 在测试条上可检测泄漏。当液体渗入隔片 60 和第一电极 66 和 / 或第二电极 64 之间时产生泄漏。图 4B 所示试剂层 72 紧挨着隔片 60 的壁。然而, 在另一个实施方案中(未示出), 泄漏更有可能发生, 试剂层 72 面积大于切口面 68, 其使得试剂层 72 在隔片 60 和第一电极层 66 之间。在某些情况下, 试剂层 72 的一部分位于隔片 60 和第一电

极层 66 之间能防止液体不渗透密封的形成。结果,产生泄漏,从而使得第一电极 66 形成有效大的面积,接下来,引起不准确的葡萄糖读数。第一电极 66 和第二电极 64 面积的不对称会歪曲电流瞬态,其会在第三时间间隔 T_3 期间出现多余的峰,如图 16 所示。

[0154] 图 16 所示为第三时间间隔 T_3 期间三种不同类型的试片组的测试电流瞬态,其中试片组 1 (方形) 具有隔片和第一电极之间的液体泄漏。试片组 1 为利用干燥剂使得试剂层不足够干燥,并且压制到电极不足以形成液体不渗透密封。通常,试剂层足够干燥从而使得隔片 60 的粘接部能和试剂层混合,直到对第一电极层 66 形成液体不渗透密封。另外,施加足够的压力使得隔片 60 的粘接部对第一电极层 66 形成液体不渗透密封。第二组试片和一组类似,除了它们在 37Celsius 存放两周。试片组 2 的储存导致粘接部韧化从而对电极形成液体不渗透密封。试片组 3 利用干燥剂使得试剂层足够干燥,并且压制到电极足以形成液体不渗透密封。与试片 1 (方形) 相比,试片组 2 和 3 (分别为三角形和圆形) 所示随时间测试电流值有更快的下降,如图 16 所示。

[0155] 可利用基于第三测试时间间隔期间产生的第一测试电流,第二测试电流,第三测试电流和第四测试电流的方程确定试片是否泄漏。第二比值的第一对数可根据第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 计算。第三比值的第二对数基于第三测试电流 i_3 和第四测试电流 i_4 计算得出。根据第一和第二对数利用方程计算第四比值 R_4 。如果第四比值 R_4 低于预设比值,由于泄漏测试仪输出误差信息。预设阈值范围可以从约 0.95 至约 1。鉴别泄漏的方程可以是方程 15 的形式。

$$[0156] \quad \text{方程 15 } R_4 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_2}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$$

[0157] 在一实施方案中,第一测试电流 i_1 和第二测试电流 i_2 可以是第三时间间隔 T_3 期间的两个最大电流值。第四测试电流 i_4 可以是第三时间间隔 T_3 期间的最小电流值。第三测试电流 i_3 可在第三测试时刻选择,因此第四测试电流和第三测试电流之间的差值大于第二测试电流和第一测试电流之间的差值。在一示范性的实施方案中,第一测试电流,第二测试电流,第三测试电流和第四测试电流可以分别在约 4.1 秒,约 4.2 秒,约 4.5 秒,和约 5 秒测得。

[0158] 图 17 为图 16 描述的三组测试条组利用方程 15 计算的 R_4 复数的表格。因此,测试条组 1 的第四比值低于 1 而测试条组 2 和 3 的第四比值 R_4 大于 1,从而指出方程 15 能成功鉴别测试条泄漏。

[0159] 在另外一实施方案中,能利用基于三个测试电流值而不是方程 15 中四个测试电流值的方程确定试片是否泄漏。三个测试电流值可包括第三测试时间间隔 T_3 中产生的第一测试电流 i_1 , 第三测试电流 i_3 和第四测试电流 i_4 。第五比值的第三对数可根据第一测试电流 i_1 和第三测试电流 i_3 计算。第三比值的第二对数基于第三测试电流 i_3 和第四测试电流 i_4 计算得出。根据第三和第二对数利用方程计算第六比值 R_6 。如果第六比值 R_6 低于预设比值,由于泄漏测试仪输出误差信息。鉴别泄漏的方程可以是方程 16 的形式。

[0160] 方程 16 $R_6 = \frac{\log\left(\frac{i_1}{i_3}\right)}{\log\left(\frac{i_3}{i_4}\right)}$

[0161] 基于上述描述的实施方案,对本领域技术人员而言,能够意识到本发明的特征和优势。因此,本发明并不局限于专门显示和描述的内容,而是权利要求指明的。其中所有引用的发表物和参考文献通过全部参考合并。

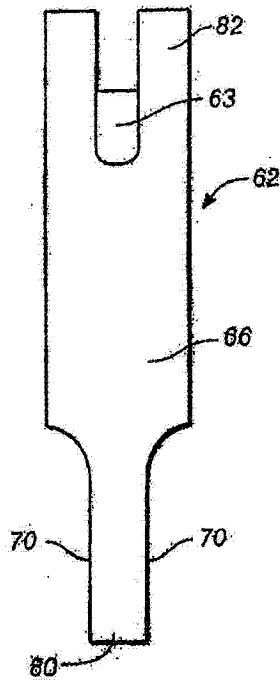


图 2

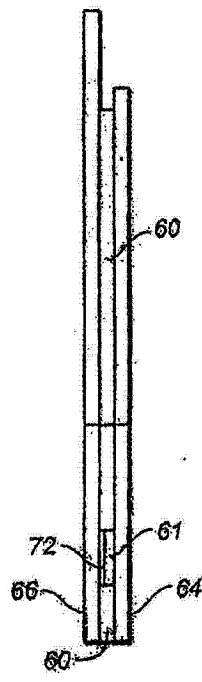


图 3

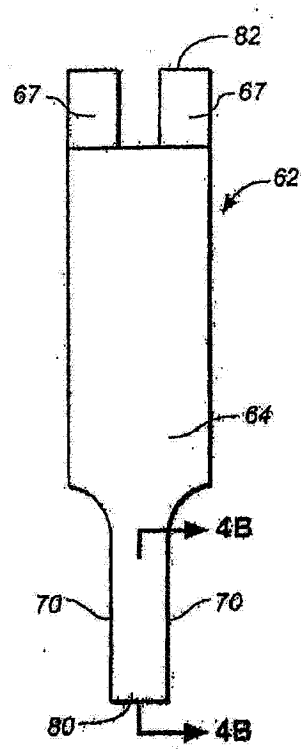


图 4A

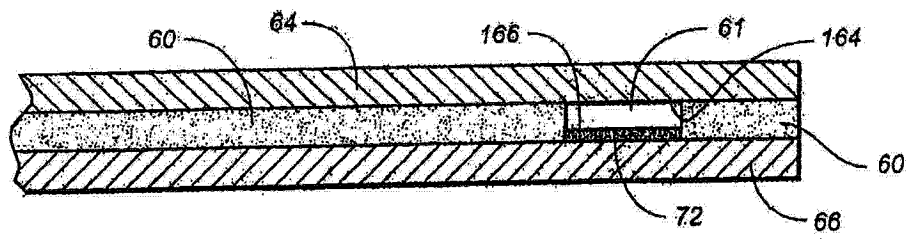


图 4B

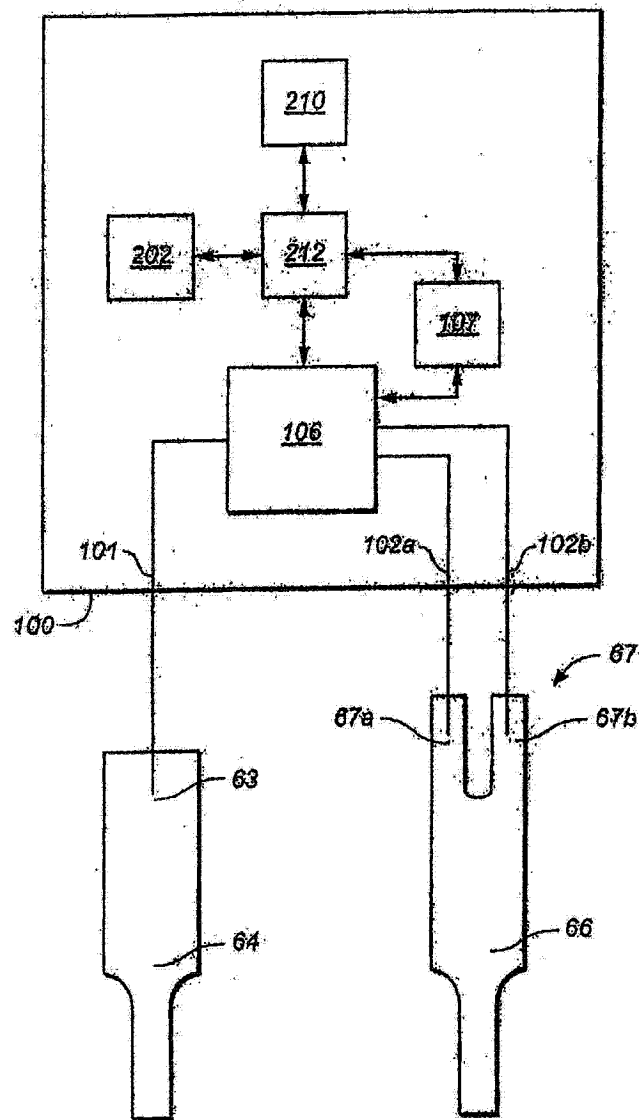


图 5

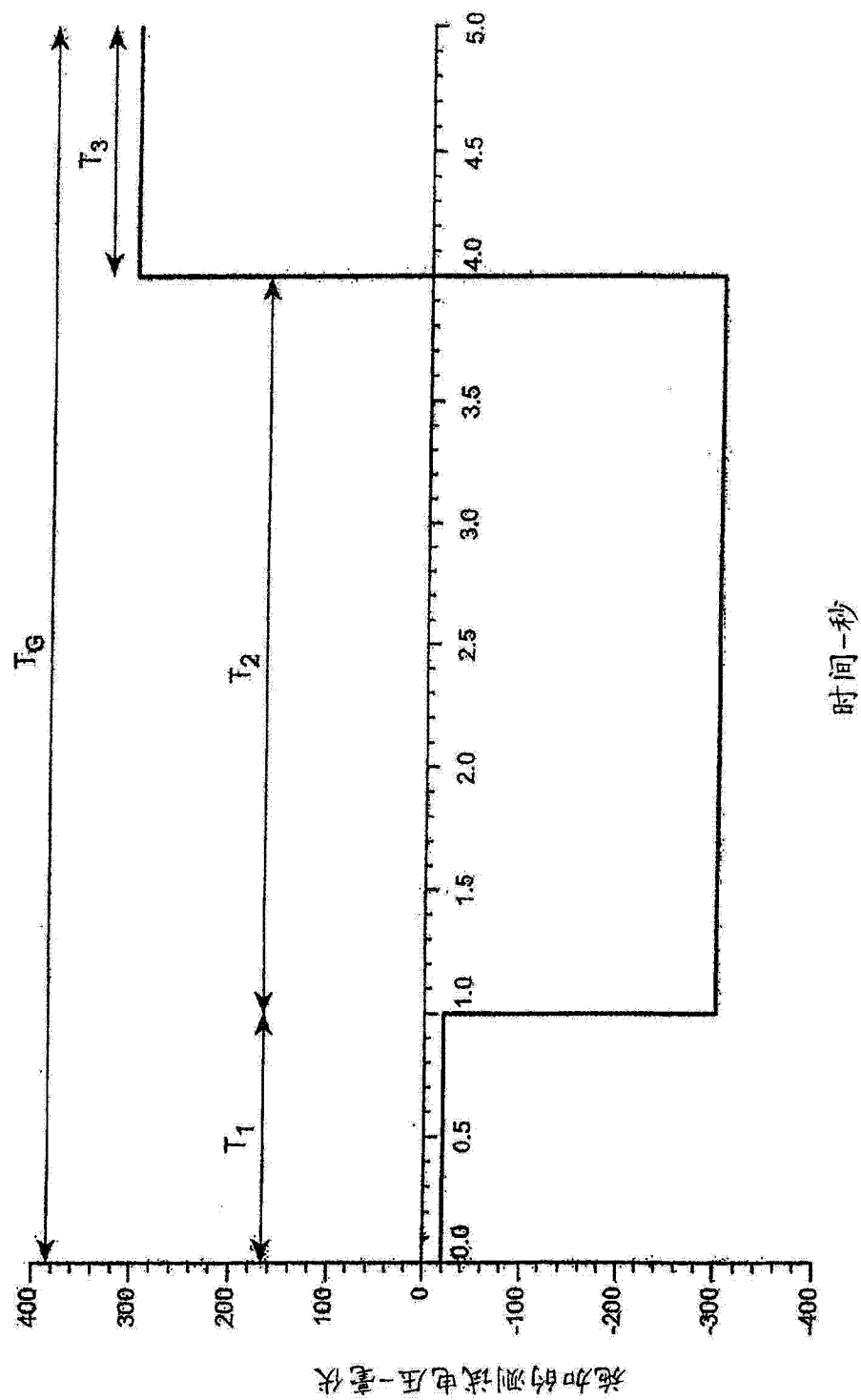


图 6

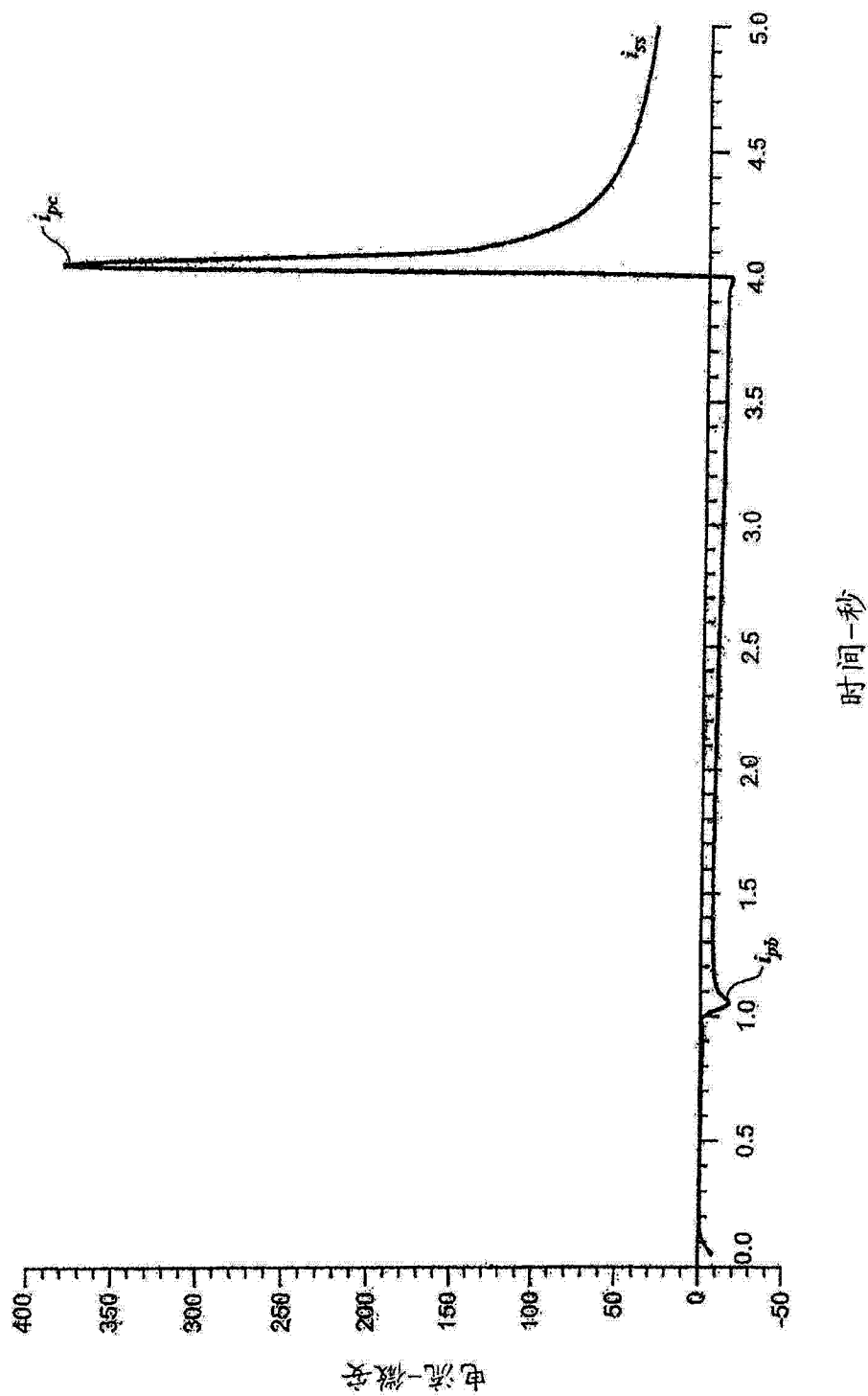


图 7

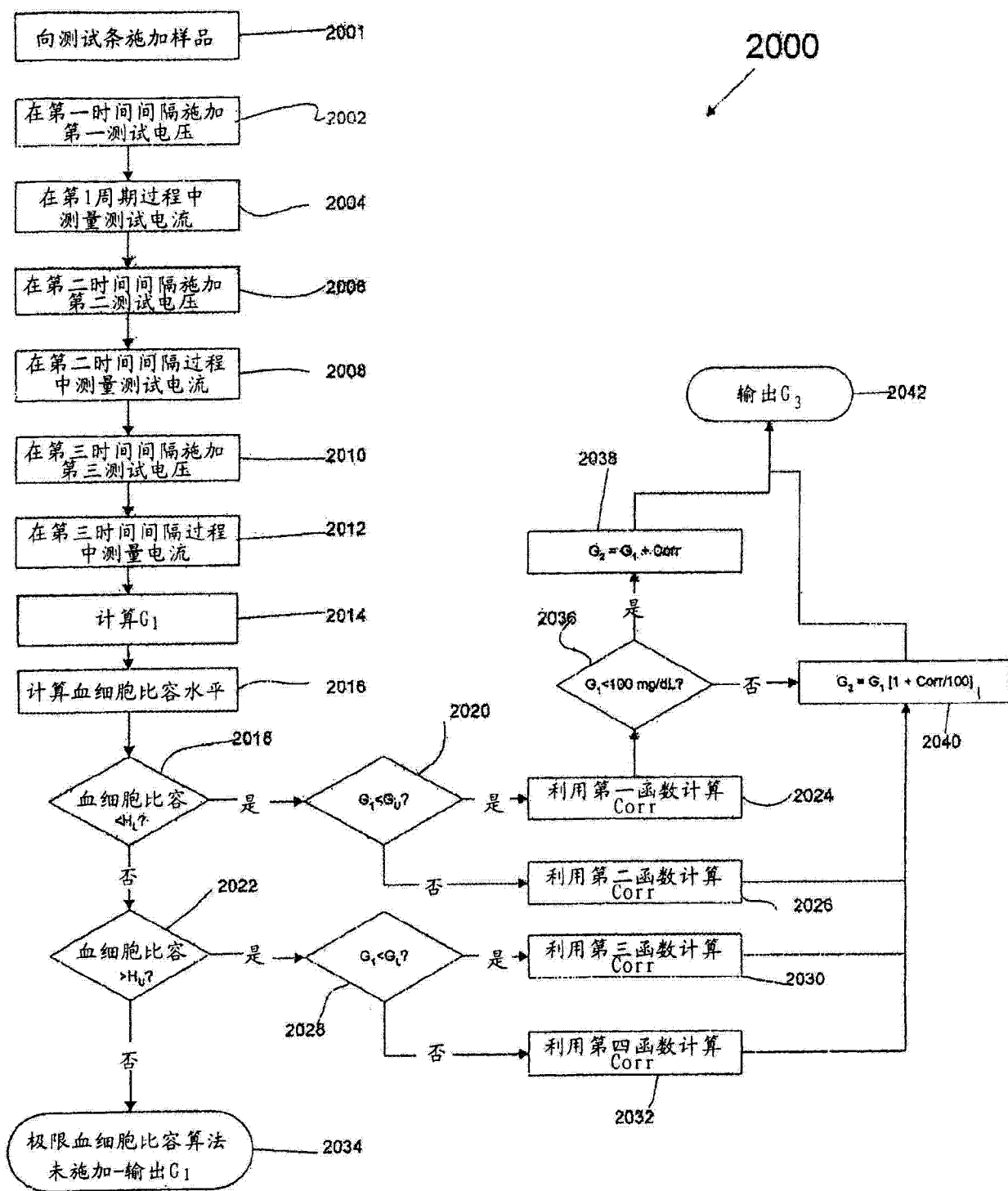


图 8

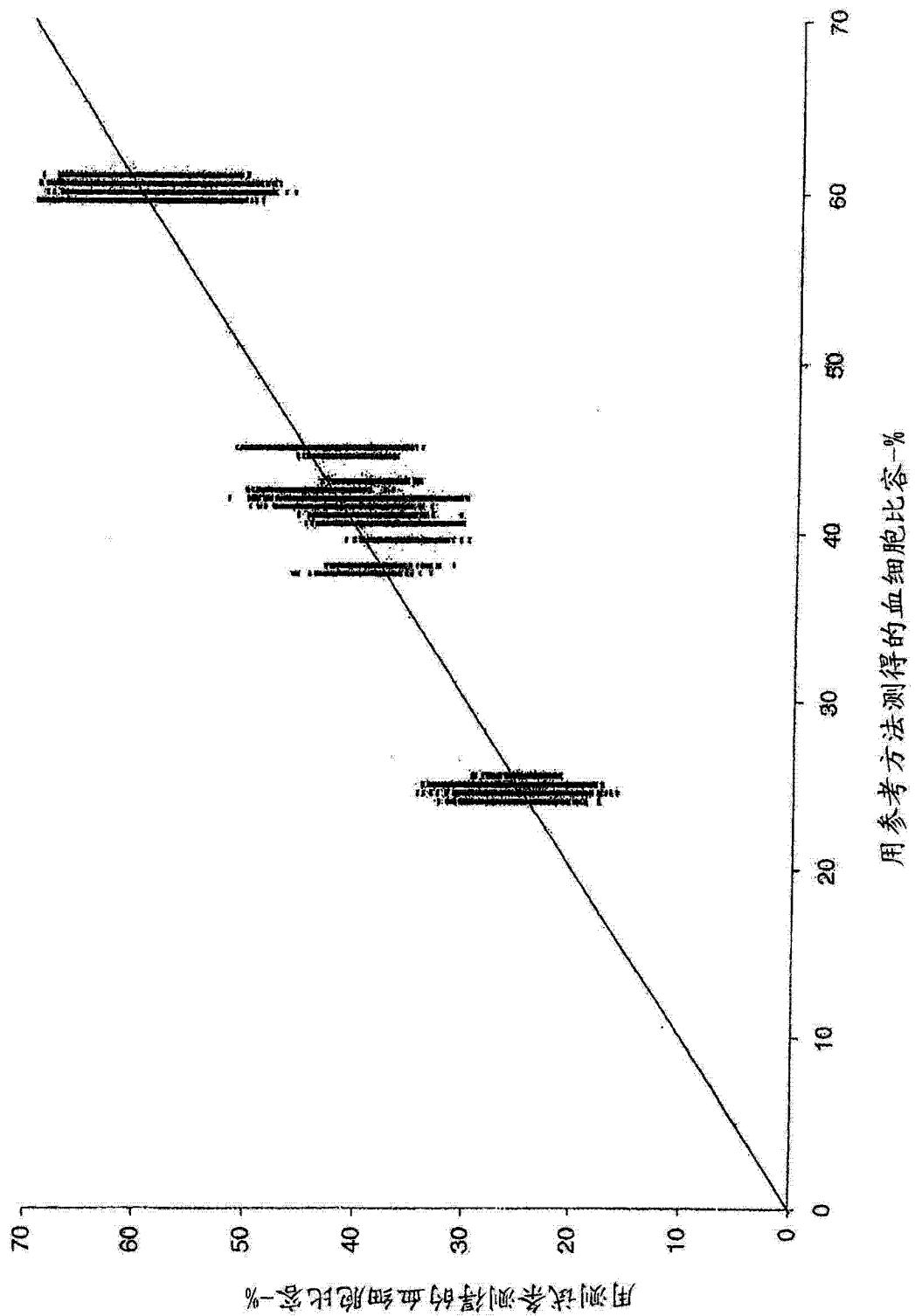


图 9

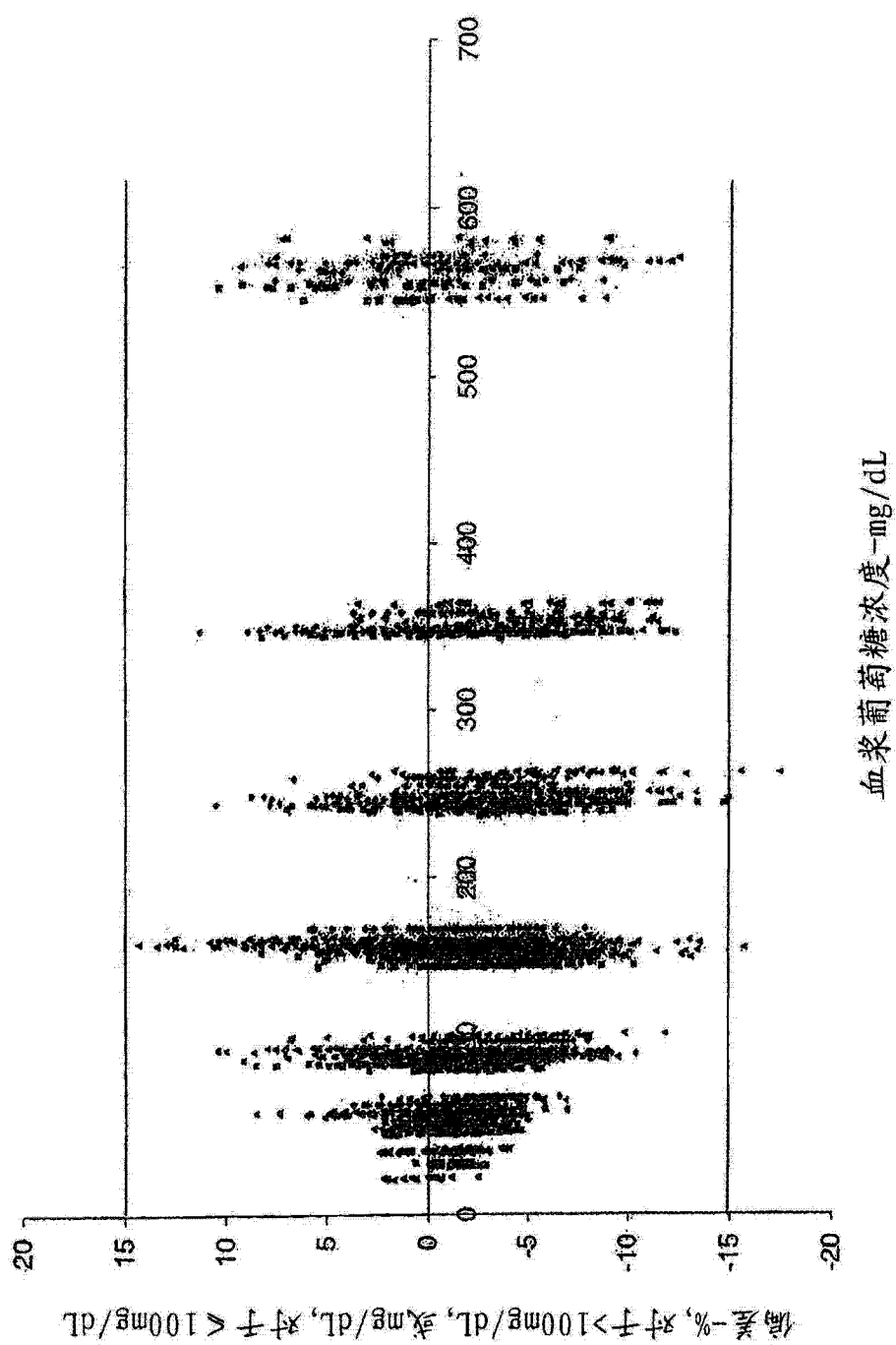


图 10

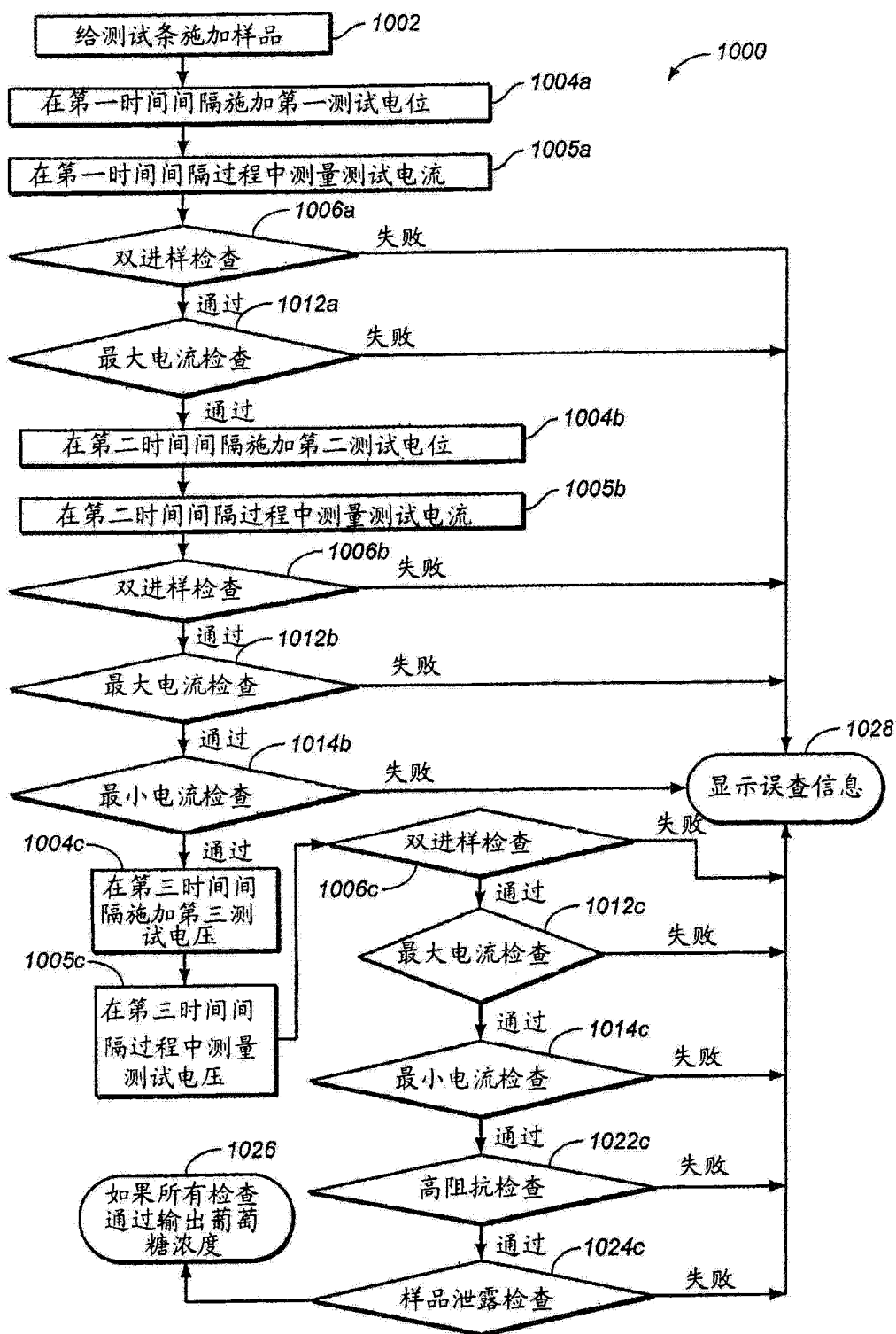


图 11

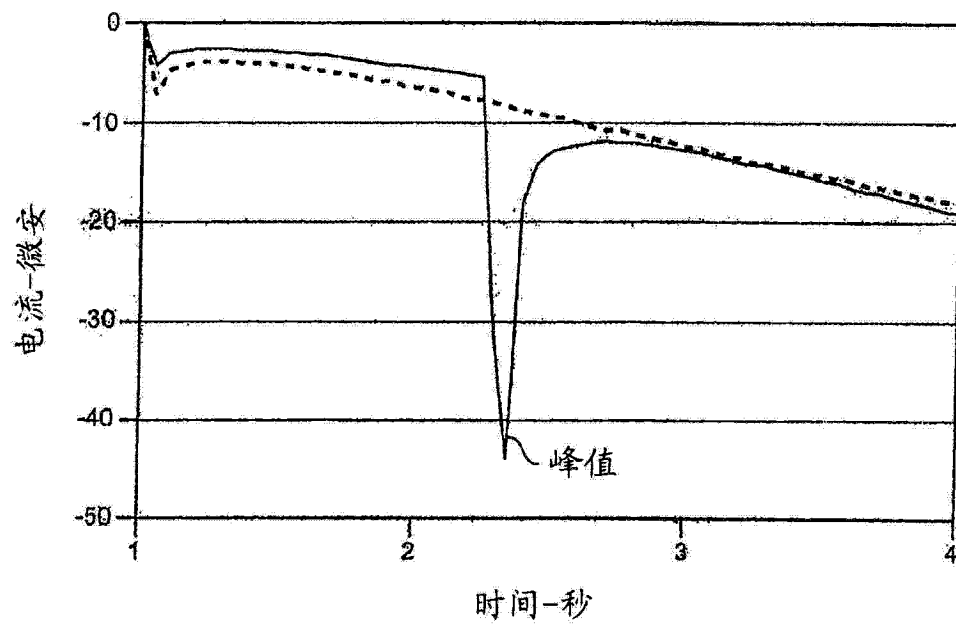


图 12

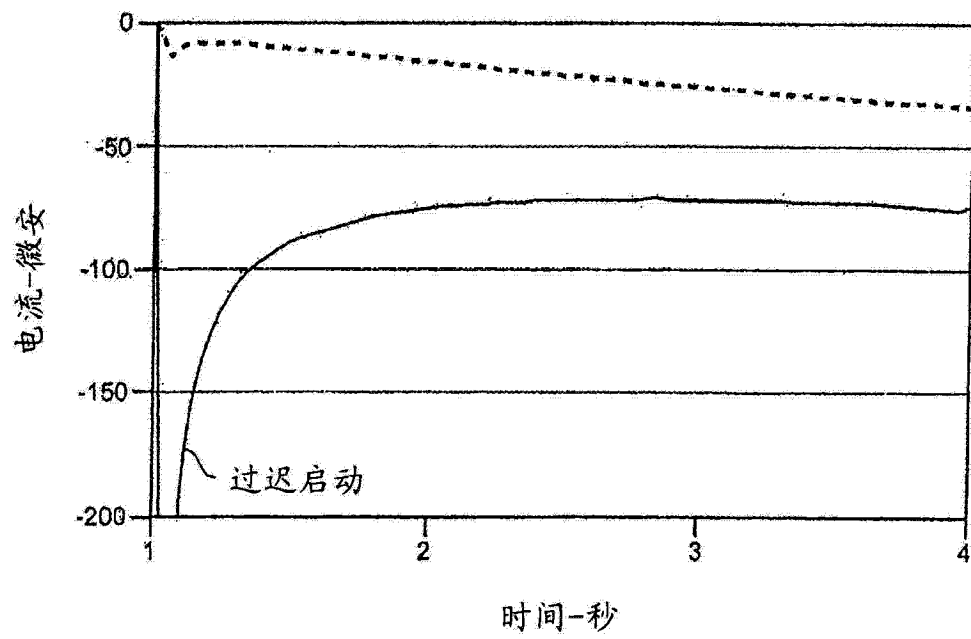


图 13

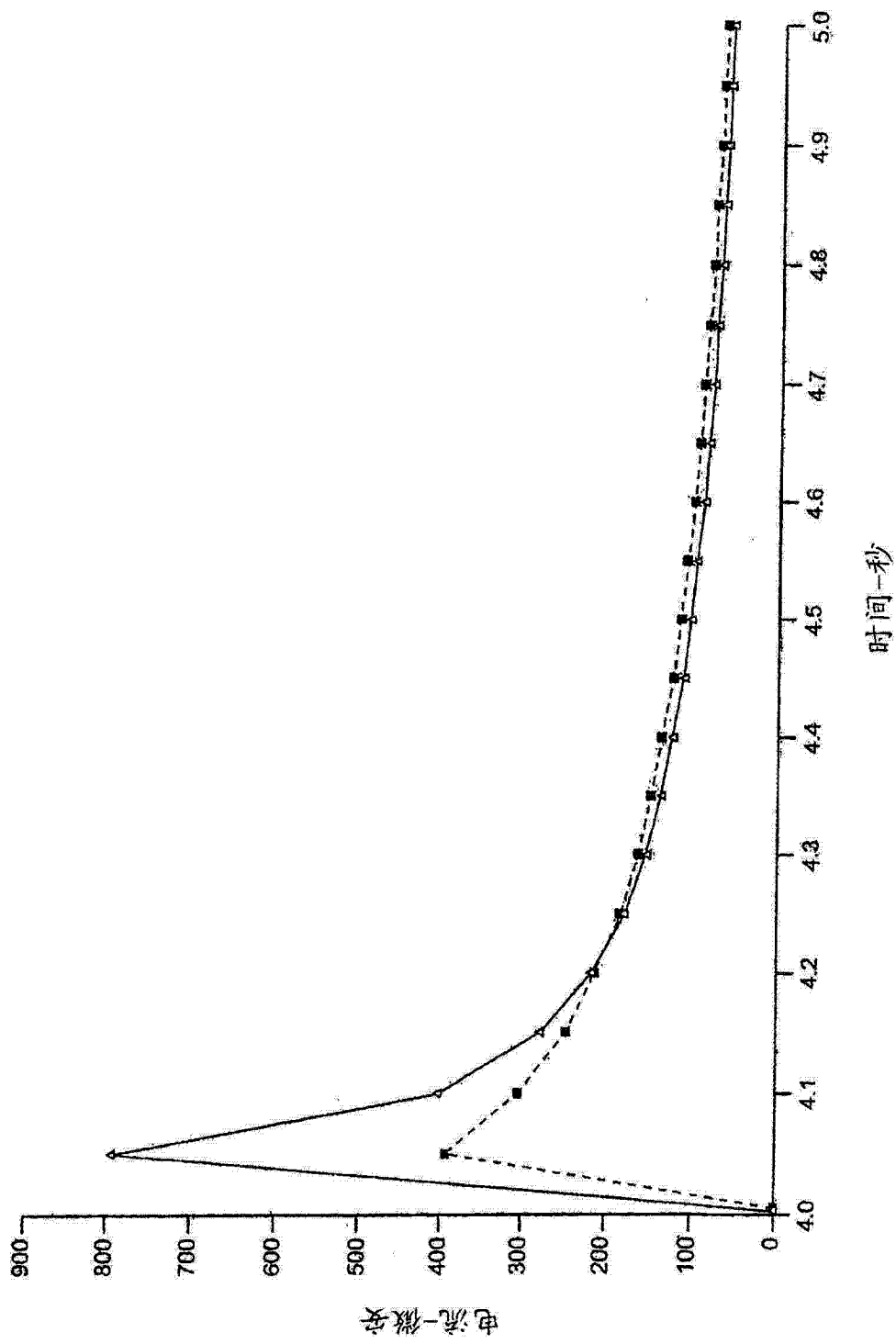


图 14

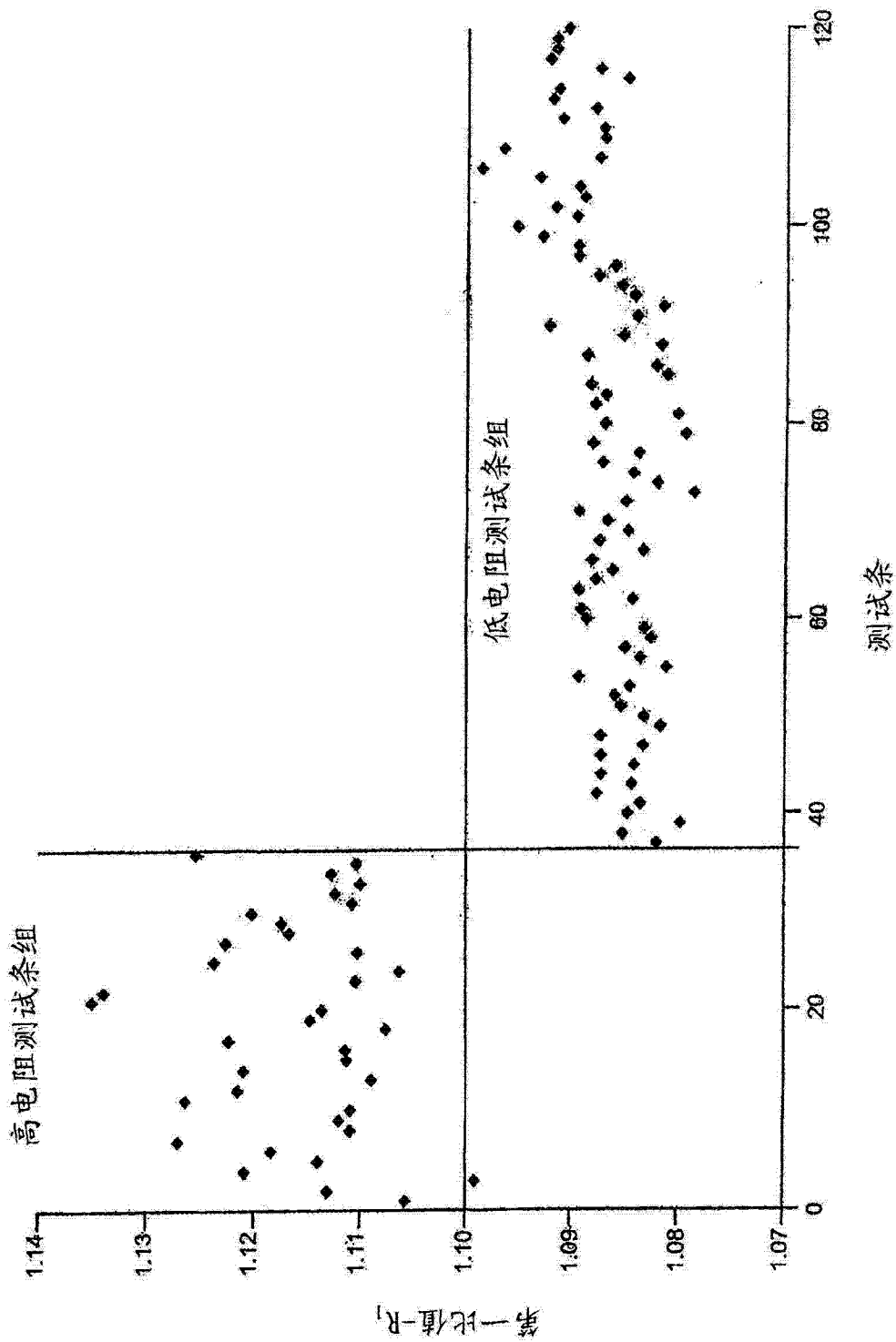


图 15

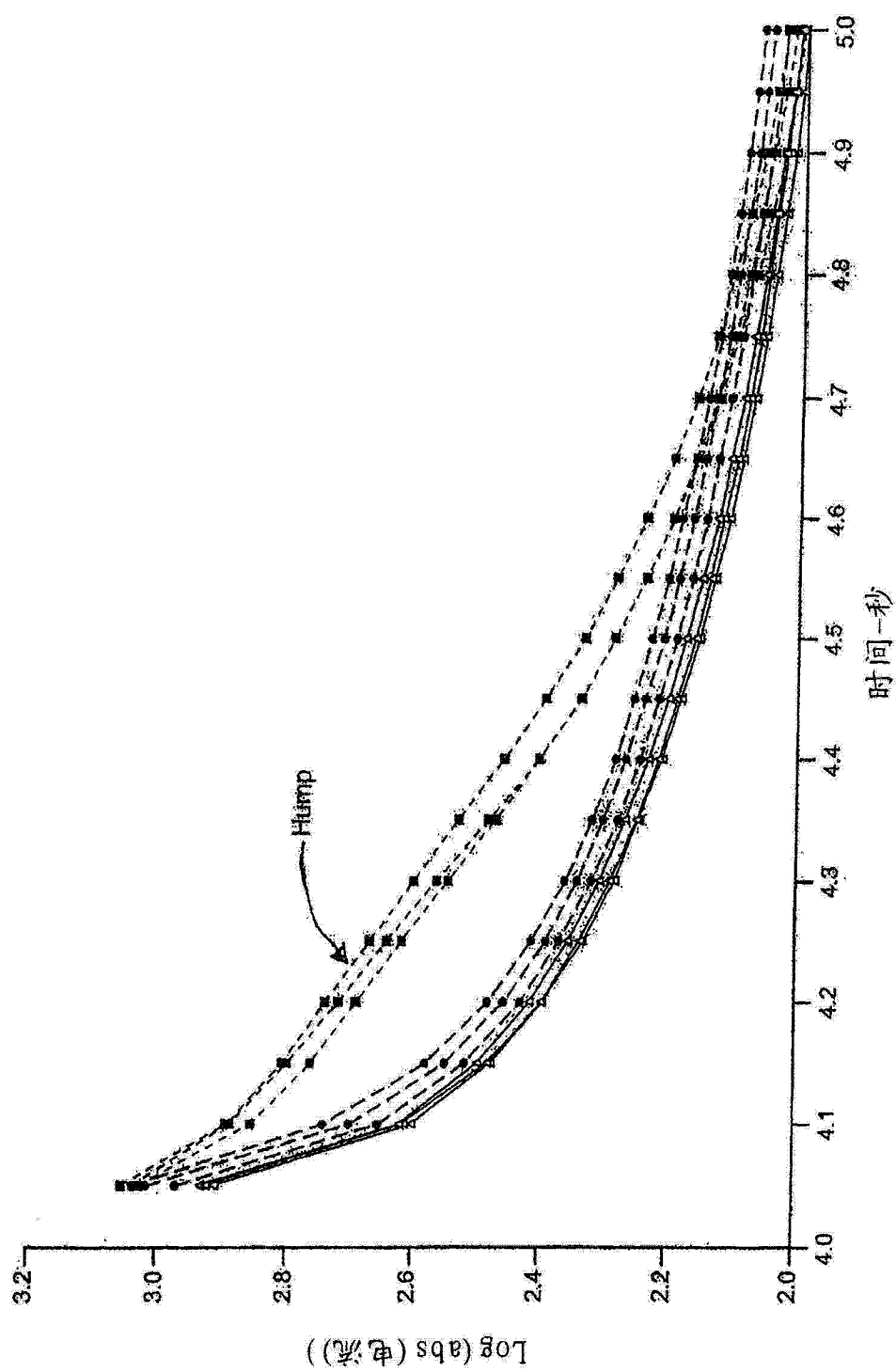


图 16

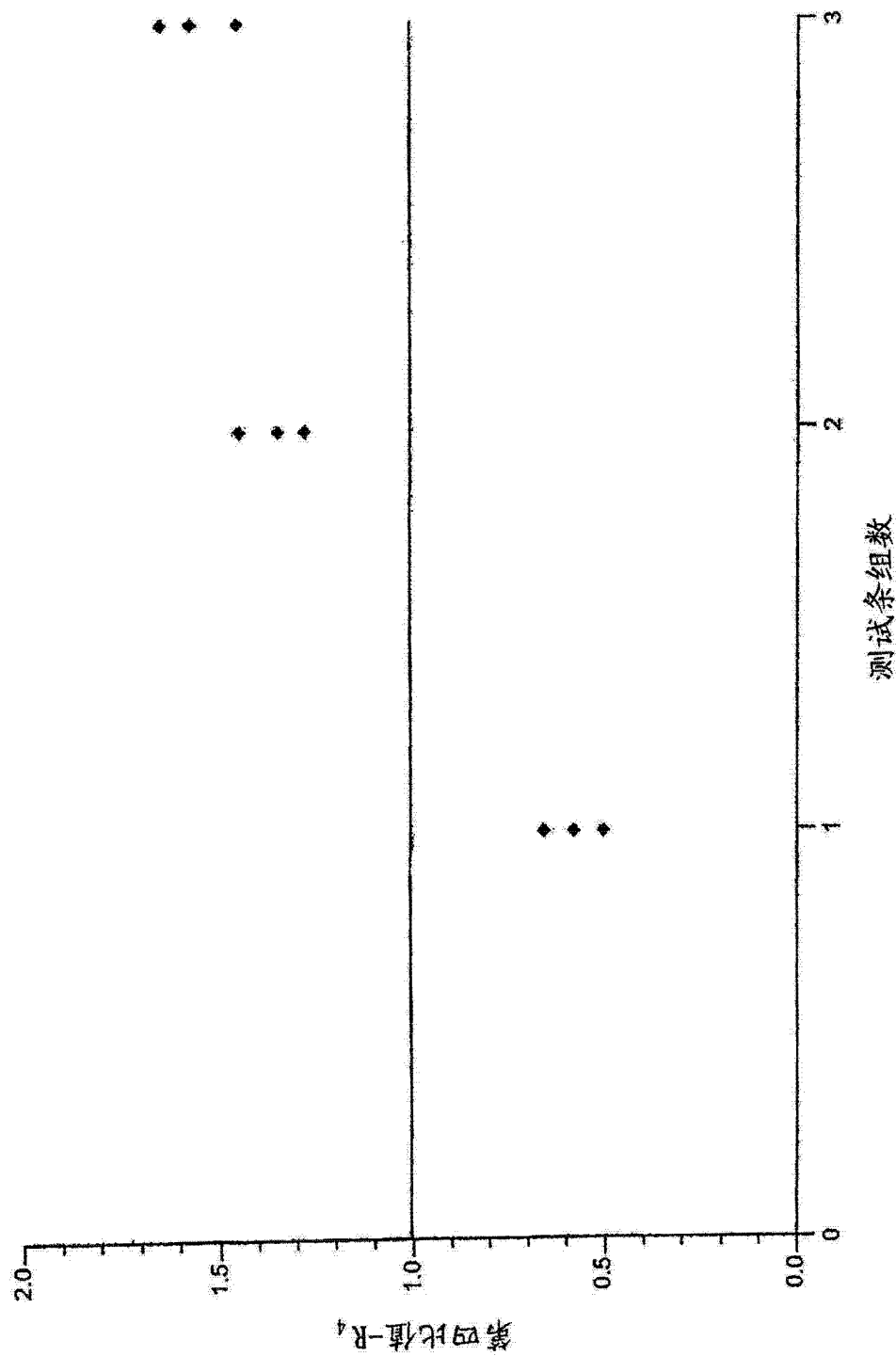


图 17