



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105353013 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201510701287. 5

(22) 申请日 2009. 07. 10

(30) 优先权数据

61/079, 616 2008. 07. 10 US

(62) 分案原申请数据

200980126926. 2 2009. 07. 10

(71) 申请人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 伍煥平

(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 曹正建 陈桂香

(51) Int. Cl.

G01N 27/327(2006. 01)

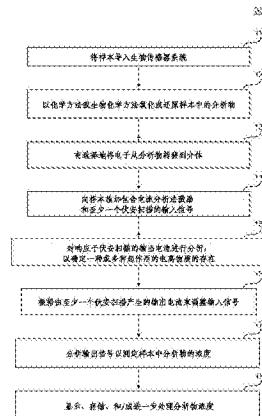
权利要求书1页 说明书28页 附图26页

(54) 发明名称

识别样本中的电离物质的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种识别样本中的电离物质的方法，其包括：向所述样本施加包括非循环扫描的输入信号，所述非循环扫描包括正向激励和反向激励；测量输出信号，所述输出信号包括响应于所述非循环扫描的输出电流；以及根据响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流，识别所述电离物质。本发明公开的识别样本中的电离物质的方法通过根据非循环扫描的正向激励的输出电流识别电离物质，可以减小分析误差，从而提高测量性能。



1. 一种识别样本中的电离物质的方法, 其包括 :

向所述样本施加包括非循环扫描的输入信号, 所述非循环扫描包括正向激励和反向激励;

测量输出信号, 所述输出信号包括响应于所述非循环扫描的输出电流; 以及根据响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流, 识别所述电离物质。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 进一步包括输出电流的第一比值和第二比值大于 1 时识别出一种电离物质的存在, 并且当第一比值大于 1 且所述第二比值小于 1 时识别出至少两种电离物质的存在, 其中,

所述第一比值是根据响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流起点和响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流中点确定的,

所述第二比值是根据响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流中点和响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流终点确定的。

识别样本中的电离物质的方法

[0001] 分案申请

[0002] 本申请是申请日为 2009 年 7 月 10 日、发明名称为“具有电流分析法及伏安分析法的工作循环的系统及方法”的申请号为 201310741285.X 的专利申请（下文称“子案”）的分案申请。

[0003] 本申请是在国家知识产权局认为上述子案不符合单一性要求的情况下提出的，具体涉及所述子案的第一次审查意见通知书，其发文日为 2015 年 5 月 25 日、发文序号为 2015052001415990。

[0004] 此外，上述子案是第 200980126926.2 号专利申请（下文称“母案”）的分案申请，该母案的申请日是 2009 年 7 月 10 日，发明名称是“具有电流分析法及伏安分析法的工作循环的系统及方法”。

[0005] 相关申请的参考

[0006] 本申请要求 2008 年 7 月 10 日提交的、发明名称为“具有电流分析法及伏安分析法的工作循环的系统及方法”的第 61/079,616 号美国临时专利申请的优先权，在此将其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0007] 本发明涉及生物传感器领域中识别样本中的电离物质的方法。

背景技术

[0008] 生物传感器系统提供对生物液体（比如全血、血清、血浆、尿液、唾液、细胞间隙液或者细胞内液）的分析。通常，生物传感器系统具有对与感应条相接触的样本进行分析的测量装置。该样本通常是液态形式，并且可以是生物液体，也可以是生物液体的衍生物，比如提取液、稀释液、滤出液或复原沉淀物。系统执行的分析可确定生物液体中的一种或多种分析物（比如醇、葡萄糖、尿酸、乳酸、胆固醇、胆红素、自由脂肪酸、甘油三酸酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸或者酶）的存在和 / 或浓度。该分析可能有助于对生理异常情况的诊断和治疗。例如，糖尿病患者可以用生物传感器系统确定其全血的葡萄糖水平，以便调整饮食和 / 或药物治疗。

[0009] 生物传感器系统可以设计为对同一样本中的一种或多种分析物或不同样本中的一种或多种分析物进行分析，并且可以使用不同容量的样本。某些系统可以对一滴（如 0.25–15 微升 (μL)）全血进行分析。生物传感器系统可采用台式、便携式以及类似的测量装置。便携式测量装置可以是手持式的，且允许对样本中的一种或多种分析物进行识别和 / 或确定其含量。便携式测量装置的例子有位于纽约塔里敦 (Tarrytown, New York) 的拜尔健康护理糖尿病保健公司 (Bayer HealthCare Diabetes Care) 的产品 :Breeze II® 仪器和 Contour® 仪器，而台式测量装置的例子有可以从德克萨斯州奥斯丁 (Austin, Texas) 的 CH 仪器公司 (CH Instruments) 购得的电化学工作站。该生物传感器系统用更短的分析时间提供所期望的准确度和 / 或精确度，从而为用户带来切实的利益。

[0010] 在电化学生物传感器系统中,分析物的浓度是根据一种可测量物质的氧化 / 还原反应或者氧化还原反应产生的电信号确定的。这种可测量物质可以是电离的分析物,或者是一种当输入信号施加到样本上时对该分析物敏感的电离物质。该输入信号能够以单脉冲、多脉冲、序列或者循环形式施加。氧化还原酶(比如酶或类似物)可以加入样本中以促进氧化还原反应中第一种物质到第二种物质的电子转移。上述酶或类似物可以与某种分析物起反应,从而使产生的一部分输出信号具有一定特征。下面的表 I 给出了一些具体的氧化还原酶及相应分析物的例子。

[0011] 表 I

[0012]

氧化还原酶	分析物
葡萄糖脱氢酶	β -葡萄糖
葡萄糖氧化酶	β -葡萄糖
胆固醇酯酶; 胆固醇氧化酶	胆固醇
脂蛋白脂肪酶; 甘油激酶; 甘油-3-磷酸氧化酶	甘油三酸酯
乳酸氧化酶; 乳酸脱氢酶; 黄递酶	乳酸盐

[0013]

丙酮酸氧化酶	丙酮酸盐
醇氧化酶	醇
胆红素氧化酶	胆红素
尿酸酶	尿酸
谷胱甘肽还原酶	NAD(P)H
一氧化碳氧化还原酶	一氧化碳

[0014] 可利用介体来保持酶的氧化状态。在保持酶的氧化状态时,介体被电离并可用作对分析物敏感的可测量物。下面的表 II 提供了与特定分析物一起使用的一些酶和介体的常见组合。

[0015] 表 II

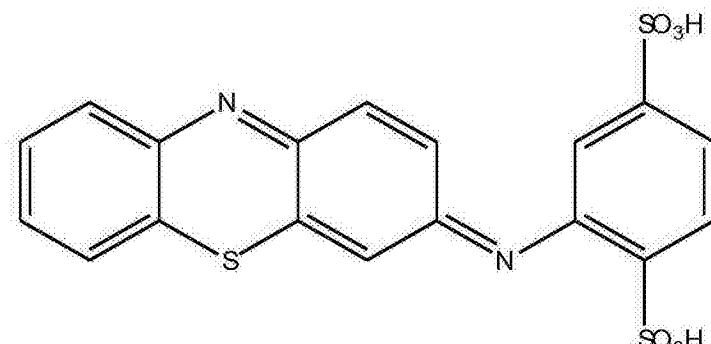
[0016]

分析物	酶	介体
葡萄糖	葡萄糖氧化酶	铁氰化物
葡萄糖	葡萄糖脱氢酶	铁氰化物
胆固醇	胆固醇氧化酶	铁氰化物
乳酸盐	乳酸氧化酶	铁氰化物
尿酸	尿酸酶	铁氰化物
醇	醇氧化酶	苯二胺

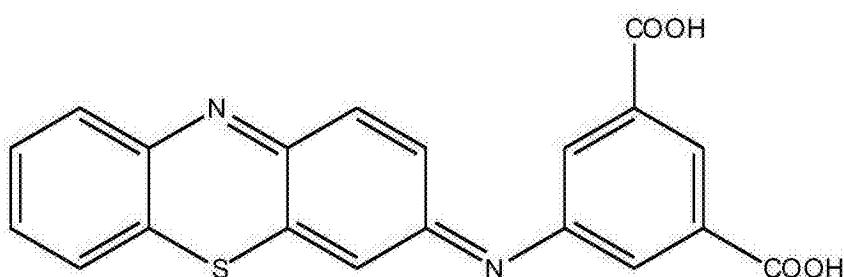
[0017] 所述介体可以是单电子转移介体或者多电子转移介体。单电子转移介体是在电化学反应时能够携带一个额外电子的化学部分 (chemical moieties)。单电子转移介体例如包括如下化合物 :1,1' - 二甲基二茂铁、亚铁氰化物和铁氰化物、六氨合钌 (III) 和六氨合钌 (II)。多电子转移介体是在电化学反应时能够携带多个电子的化学部分。多电子转移介体包括 :双电子转移介体, 如有机醌和氢醌, 包括邻菲咯啉醌 ;吩噻嗪衍生物和吩噁嗪衍生物 ;3-(苯基氨基)-3H- 吻噁嗪 ;吩噻嗪 ;以及 7- 羟基-9,9- 二甲基-9H- 吻啶-2- 酮及其衍生物。双电子转移介体还包括如美国专利第 5,393,615 号、第 5,498,542 号和第 5,520,786 号中所述的电活性有机分子。

[0018] 双电子转移介体包括 3- 苯基亚氨基-3H- 吻噻嗪 (PIPT) 和 3- 苯基亚氨基-3H- 吻噁嗪 (PIPO)。双电子介体还包括吩噻嗪衍生物的羧酸或盐 (如铵盐)。双电子介体还包括 (E)-2-(3H- 吻噻嗪-3- 亚基氨基) 苯-1,4- 二磺酸 (结构 I)、(E)-5-(3H- 吻噻嗪-3- 亚基氨基) 异酞酸 (结构 II)、(E)-3-(3H- 吻噻嗪-3- 亚基氨基)-5- 羧基苯甲酸铵 (结构 III) 及其组合。这些介体的结构式如下所示。虽然这里只显示结构 I 介体的二酸结构, 然而也隐含该酸的单碱金属盐或双碱金属盐。对于结构 I 介体, 也可使用该酸的钠盐。也可采用结构 II 介体的碱金属盐。

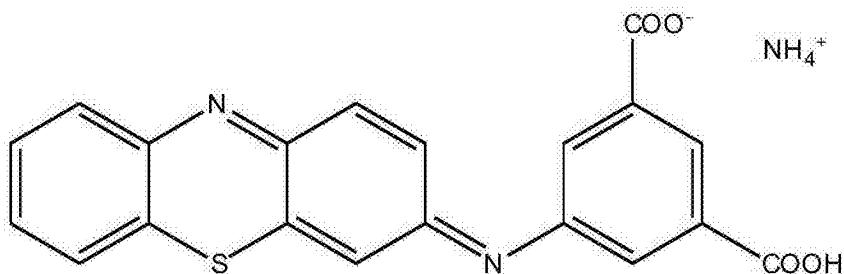
[0019]



结构 I



结构 II



结构 III

[0020] 双电子介体具有比铁氰化物低至少 100mV 的氧化还原电位, 更优选的是比铁氰化物低至少 150mV 的氧化还原电位。也可以使用其它双电子介体。

[0021] 电化学生物传感器系统通常包括具有与感应条中的电导体相连接的电接触部的测量装置。该感应条可适于相对于活生物体外置、接触、内置或者部分内置地使用。当外置于活生物体时, 生物液体的样本可导入感应条的样本室中。可以在将用于分析的样本导入之前、之后或者导入过程中将感应条置于测量装置中。当与活生物体接触时, 感应条可以贴到表皮上, 从而在所述表皮处建立了生物体与感应条之间的液体通信。当内置或部分内置于活生物体时, 感应条可能要频繁地浸入液体, 或者要把液体间歇性地导入感应条作分析。感应条可以包括储液室, 该储液室部分地隔离一定量的液体或与该液体相连通。当与活生物体接触或部分内置于活生物体时, 测量装置可采用有线或者无线方式(比如射频、基于光(light-based)的通讯方式、磁或其它通讯方式)与感应条通信。

[0022] 感应条的电导体部分可以用导电材料制成, 例如固体金属、金属浆料、导电碳材、导电碳膏、导电聚合物以及类似材料。所述电导体通常与伸入样本室中的工作电极、反电

极、参考电极和 / 或其它电极相接。也可以将一个或多个电导体伸入样本室中，以实现电极不具有的功能。

[0023] 测量装置向感应条的电导体施加输入信号。电导体将输入信号通过电极传送到样本中。响应于输入信号，可测量物质的氧化还原反应产生电输出信号。感应条的电输出信号可以是电流（如用电流分析法 (amperometry) 或伏安分析法 (voltammetry) 产生）、电位（如用电位测定法 (potentiometry) 或电流测定法 (galvanometry) 产生）或者累加电荷（如用电量分析法 (coulometry) 产生）。测量装置可具有处理装置以测量输出信号，并使该输出信号与生物液体中的一种或多种分析物的存在和 / 或浓度相关联。所述处理装置可以与所述测量装置通信，但二者相互分开。通信可以用有线或无线的方式（例如，射频、基于光 (light-based) 的通讯方式、磁或其它通讯方式）建立。

[0024] 在电量分析法中，通过彻底氧化少量分析物并对电流在氧化期间做积分运算以产生表示分析物浓度的电荷，从而确定分析物的浓度。因此，电量分析法捕获了感应条内分析物的总量。电量分析法的一个重要方面是：在电荷 - 时间的积分曲线的终端处，电荷随时间的变化率基本为常数从而形成稳定状态。电量分析法中的该稳定状态部分形成了比较平直的电流区域，从而可以确定相应的电流。然而，除非从不稳定状态输出估计出真正的稳定状态电流，否则电量分析法需要将所有分析物彻底转化以达到稳定状态。结果，该方法可能浪费时间或者因估计而有失精确。感应条的样本量也必须受到控制以便提供精确结果，而此点对于用批量生产的设备实现存在难度。

[0025] 另一种用于确定生物液体中分析物含量的电化学方法是电流分析法。在电流分析法中，在感应条的工作电极和反电极之间施加基本恒定的电位时，在基本恒定电位（电压）下测量电流，并将测得电流表示为时间的函数。测量的输出电流用于确定样本中分析物的含量。电流分析法测量电化学活性物质（如分析物或介体）在工作电极附近发生氧化或还原的速率。用于生物传感器电流分析法的很多变型已记载在例如美国专利第 5,620,579 号、5,653,863 号、6,153,069 号和 6,413,411 号中。

[0026] 伏安分析法是用来确定生物液体中的分析物含量的另一种电化学方法。伏安分析法与电流分析法的区别在于施加于感应条的工作电极和反电极之间的输入信号的电位随时间不断变化。测得电流为随输入信号的电位和 / 或时间变化的函数。更多关于伏安分析法的信息可以参阅 1980 年出版，由 A. J. Bard 和 L. R. Faulkner 编著的“*Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*”。

[0027] 将输入信号施加于感应条的各种方法（常见的如脉冲法、序列法或循环法）用于处理测得的分析物浓度的误差。例如，美国专利 US 4,897,162 中，输入信号包括连续施加上升和下降电压从而合成三角波。此外，WO 2004/053476 号，美国专利文献第 2003/0178322 号和第 2003/0113933 号描述包含连续施加的且变换极性的上升和下降电压的输入信号。

[0028] 采用方程式表示电荷衰减，该方程式描述与时间线性相关（例如用自然对数 (ln) 表示）的电流，可以将电化学电荷衰减与样本中的分析物浓度相关联。因此，输出电流可以表示为具有指数的时间函数，其中负指数表示电荷衰减过程。输出电流经过最初的降低后，降低速率会保持相对稳定，从而进入稳定状态或者继续波动。

[0029] 生物传感器系统的测量性能是用术语“准确度”和 / 或“精确度”定义的。在准

确度和 / 或精确度方面的提高会带来生物传感器系统测量性能的提高。准确度可以用传感器的分析物读数与参考值相比较的偏差（偏差越大表示准确度越低）来表示，而精确度可以用多个分析物读数相对于平均值的变化范围或方差来表示。偏差是由生物传感器测定的值与已确认的参考值之间的差值，可以采用“绝对偏差”或“相对偏差”。绝对偏差可以用度量单位来表示，例如毫克 / 分升 (mg/dL)，而相对偏差可以用绝对偏差值除以参考值的百分比来表示。参考值可以用参考仪器（比如可以从位于俄亥俄州黄色温泉 (Yellow Springs, Ohio) 的美国金泉仪器公司 (YSI Inc.) 购得的 YSI 2300STAT PLUSTM）得到。

[0030] 许多生物传感器系统包含一种或多种方法来纠正误差，从而纠正与分析有关的偏差。从具有误差的分析得出的浓度值可能不准确。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和 / 或精确度。误差校正系统可以弥补一个或多个误差，比如当可测量物质的浓度与分析物的浓度不关联时产生的差错。例如，响应于分析物的氧化而生成还原介体，当生物传感器系统确定该还原介体的浓度时，由于存在介体背景，那些不是由分析物的氧化而生成的还原介体会导致系统指示样本中存在比正确值更多的分析物。因此，该“介体背景”是由于并非响应于基本分析物浓度的可测量物质所引入到被测分析物浓度中的偏差。

[0031] 当输出信号与样本中可测量物质的浓度不关联时，测量的不准确度也会上升。例如，当生物传感器系统根据输出信号确定可测量物质的浓度时，由于存在干扰电流，那些并非由可测量物质产生的输出电流会导致系统指示样本中存在比正确值更多的分析物。因此，“干扰偏差”是产生并非响应于基本分析物浓度的输出电流的干扰物所引入被测分析物浓度中的偏差。

[0032] 由以上描述可知，对于具有改进测量性能的电化学传感器系统，特别是那些可以对生物的分析物浓度提供越来越准确和 / 或精确测定的电化学传感器系统始终存在需求。本发明的系统、设备及方法克服了传统系统中的至少一种缺陷。

发明内容

[0033] 一种识别样本中的电离物质的方法，其包括：向所述样本施加包括非循环扫描的输入信号，所述非循环扫描包括正向激励和反向激励；测量输出信号，所述输出信号包括响应于所述非循环扫描的输出电流；以及根据响应于所述非循环扫描的正向激励的输出电流，识别所述电离物质。

[0034] 基于以下附图和详细说明，本发明的其它系统、方法、特征及优点对于本领域技术人员而言将会是显而易见的。即，上述其它系统、方法、特征以及优点均属于本说明书的内容，都落在本发明的范围内，并被后附的权利要求保护。

附图说明

[0035] 参考下面的附图和说明书可以更好地理解本发明。图中各部件无需标注尺寸，其重点在于阐明本发明的原理。

[0036] 图 1 表示一种用于确定样本中分析物的存在和 / 或浓度的电化学分析方法，其中根据伏安扫描的输出电流调整输入信号。

[0037] 图 2 表示输入信号的施加流程。

[0038] 图 3A-3D 表示门控电流分析法的输入信号, 其中在导入样本后对感应条施加多个工作循环。

[0039] 图 4A-4D 表示门控伏安分析法的输入信号, 其中电位随时间变化。

[0040] 图 4E 表示循环扫描与非循环扫描的比较。

[0041] 图 4F 表示具有不同起始电位、反向电位和结束电位的其它非循环扫描。

[0042] 图 5A 表示传感器系统的循环扫描。

[0043] 图 5B 表示将循环扫描与非循环扫描作比较, 其中非循环扫描的正向激励是在氧化还原电对的表观电位 E° ' 附近开始的。

[0044] 图 5C 表示非循环扫描, 其中反向扫描在反向电流波峰之前终止。

[0045] 图 5D 表示在扩散限制电流 (DLC) 区域叠加非循环扫描的循环扫描。

[0046] 图 5E 表示图 4F 中的 ACV-3 和 ACV-4 非循环扫描的非循环扫描输出电流。

[0047] 图 5F 表示循环扫描与非循环扫描的输出电流的对比。

[0048] 图 6A 表示与图 5A 中循环伏安图对应的半积分图。

[0049] 图 6B 表示与图 5C 的非循环扫描对应的输出电流数据的半积分图。

[0050] 图 6C 表示图 5B 中循环扫描和非循环扫描的半积分。

[0051] 图 6D 表示对图 5D 中非循环扫描的半积分和记录的电流值。

[0052] 图 7A-7C 表示包括电流分析法和伏安分析法的工作循环的输入信号。

[0053] 图 8A 表示具有总计五个工作循环的输入信号, 其中第一脉冲是台阶式电流分析法激励, 后四个脉冲中的每一个都是由电流分析法激励与伏安扫描合成的多激励脉冲。

[0054] 图 8B 表示具有总计八个工作循环的输入信号, 其中第一脉冲和第二脉冲是电流分析法激励, 后六个脉冲中的每一个都是由伏安扫描与电流分析法激励合成的多激励脉冲。

[0055] 图 9A 表示具有总计八个工作循环的输入信号。

[0056] 图 9B 表示输出电流与时间的函数关系, 所述输出电流是在测量装置将图 9A 的输入信号施加到感应条时得到的。所述感应条含有血浆、作为分析物的约 55mg/dL 的葡萄糖、以及作为干扰物的浓度为 0 或大约 4mg/dL 或大约 12mg/dL 的尿酸。

[0057] 图 9C 和图 9D 表示线性扫描和非循环扫描的输出电流与电位的关系图。

[0058] 图 9E 中重复图 9B 的分析, 其中血浆样本包括约 110mg/dL 的葡萄糖、血浆中固有的尿酸、以及作为附加干扰物的约 8mg/dL 的醋氨酚。

[0059] 图 9F 表示展现了分别对应于介体、尿酸和醋氨酚的三个独立波峰的第三工作循环的线性扫描的详图。

[0060] 图 9G 是表示由于非循环扫描的电位从大约 0.2v 变化到大约 0.3v 然后返回基本消除了由尿酸和醋氨酚引起的输出电流值的图。

[0061] 图 10A 表示具有总计八个工作循环的输入信号。

[0062] 图 10B 表示输出电流与时间的函数关系, 所述输出电流是在测量装置将图 10A 的输入信号施加到感应条时得到的。所述感应条含有血浆、作为分析物的约 55mg/dL 或 111mg/dL 的葡萄糖, 而无额外的尿酸。

[0063] 图 10C 和图 10D 表示线性和非循环扫描的输出电流与电位的关系图。

[0064] 图 10E 表示输出电流与时间的函数关系, 所述输出电流是在测量装置将图 10A 的

输入信号施加到感应条时得到的。所述感应条含有血浆、作为分析物的约 445mg/dL 或约 670mg/dL 的葡萄糖，而无额外的尿酸。

[0065] 图 10F 和图 10G 表示线性和非循环扫描的输出电流与电位之间的关系。

[0066] 图 11A 表示输出电流与时间的函数关系，所述输出电流是在测量装置将图 9A 的输入信号施加到感应条时得到的。所述感应条含有血浆、作为分析物的约 111mg/dL 的葡萄糖、以及作为干扰物的 8mg/dL 的醋氨酚或 8mg/dL 的醋氨酚与 40mg/dL 的多巴胺的组合物。

[0067] 图 11B 表示由图 11A 中非循环扫描工作循环 6 和 8 以及电流分析法激励工作循环 7 记录的输出电流的放大图。

[0068] 图 11C 表示由图 11A 中第三工作循环的线性扫描产生的输出电流的放大图。

[0069] 图 11D 表示对三个样本的非循环扫描工作循环 8 的输出电流与电位的关系图。

[0070] 图 12A 表示具有总计八个工作循环的输入信号，其中工作循环 1、2、4、5、7 为电流分析法激励，工作循环 3 为线性扫描，工作循环 6、8 为非循环扫描。

[0071] 图 12B 表示输出电流与时间的函数关系，所述输出电流是在测量装置将图 12A 的输入信号施加到感应条时得到的。所述感应条含有血浆、作为分析物的约 66mg/dL 的葡萄糖，无额外干扰物或者有大约 12mg/dL 的多巴胺。

[0072] 图 12C 表示由非循环扫描工作循环 6、8 和电流分析法激励工作循环 7 记录的输出电流的放大图。

[0073] 图 12D 和图 12E 表示两个样本的工作循环 6、8 的非循环扫描的输出电流与电位的关系图。

[0074] 图 12F 表示电流响应量与葡萄糖浓度的函数关系，其中每个样本的葡萄糖浓度是根据单个输出电流确定的。

[0075] 图 12G 表示电流响应量与葡萄糖浓度的函数关系，其中每个样本的葡萄糖浓度是根据平均输出电流确定的。

[0076] 图 13 表示确定样本中分析物浓度的生物传感器系统的原理图。

具体实施方式

[0077] 电化学分析传感器系统测定样本中分析物的浓度，例如全血中葡萄糖的浓度。所述系统包括向样本施加输入信号的装置，该输入信号中包含电流分析法的工作循环以及至少一个伏安分析法的工作循环。当向样本施加至少一个非循环扫描的工作循环时，该输入信号可以不含有电流分析法的工作循环。每个工作循环包括激励和弛豫。激励可以基于电流分析法或者伏安分析法。所述系统根据输入信号的伏安分析部分产生的输出电流，调整输入信号的电流分析部分和 / 或伏安分析部分。所述系统在减小输出电流非线性的同时，可调整输入信号以减少响应于干扰物的输出电流，从而提高测量性能。

[0078] 所述系统通过响应于由一个或多个伏安扫描得到的输出电流，来识别样本中的一种或多种可电离物质的存在和 / 或特性。所述系统根据由一个或多个线性扫描得到的输出电流，来识别样本中一种或多种可电离物质的存在和 / 或特性。所述系统根据由一个或多个非循环扫描的正向激励得到的输出电流，来识别样本中一种或多种可电离物质的存在和 / 或特性。所述系统可采用求导数和 / 或求比值或其它方法，根据响应于伏安扫描的输出电流，来确定样本中一种或多种电离物质的存在和 / 或氧化电位。所述系统可根据由非循环

扫描得到的电流值确定的比值来选择电流分析法激励和 / 或非循环扫描电位。

[0079] 通过根据伏安扫描得到的输出电流调整一个或多个电流分析法激励的电位和 / 或一个或多个非循环扫描的电位, 可以减少一种或多种干扰物产生的输出电流。从伏安扫描得到的输出电流还可以用于调整一个或多个电流分析法激励的电位和 / 或一个或多个非循环扫描的电位, 以减小由一种或多种电离物质产生的输出电流的非线性。相对于以单一较高电位工作来降低非线性响应可能性的传统系统, 本发明的系统在减小由干扰物产生的输出电流的同时, 可调整一个或多个激励的电位以减小输出电流的非线性。

[0080] 从伏安扫描得到的输出电流还可用于调整一个或多个电流分析法激励的电位和 / 或一个或多个非循环扫描的电位以测定分析物的浓度, 该输出电流可被进一步调整以确定干扰物的浓度。因此, 通过调整输入信号的电位, 所述系统可确定样本中一种或多种电离物质的浓度, 并报告或使用所述已确定的值来修正报告的浓度值。根据线性或非循环扫描得到的输出电流, 调整一个或多个线性或非循环扫描的扫描率, 可以更好地确定两个或多个电离物质的氧化还原电位。

[0081] 所述系统可将由一个或多个电流分析法激励产生的输出电流进行比较, 以确定样本中的分析物、干扰物或其它电离物质的浓度。所述系统可以根据由一个或多个非循环扫描得到的输出电流来确定样本中的分析物、干扰物或其它电离物质的浓度。所述系统可以通过对一个或多个非循环扫描得到的输出电流求平均值来确定样本中的分析物、干扰物或其它电离物质的浓度。所述系统可以应用一种或多种包括基于半积分、导数和半导数的数据处理方法来分析数据。

[0082] 电流分析法工作循环利于采用更简单的电子设备和方法来实现, 但会有短脉冲宽度的短暂瞬间衰减。例如, 在短脉冲宽度的电流分析法输入信号引起衰减的期间内对电流值求平均值, 会因为输出电流的变化而降低所述系统的测量性能。相反地, 线性的伏安扫描或非循环的伏安扫描可以在限定的电位范围内产生相对稳定的输出电流。当伏安分析法输入信号处于受激励的可测量物质的扩散限制电流 (DLC) 区域内时, 可以提高伏安分析法输出信号的相对稳定性。由于电流值的稳定性提高, 测量变得更为容易, 并且采用一些数据处理技术, 比如对信号求平均值, 可以提高所述系统的测量性能。

[0083] 图 1 表示一种用于确定样本中分析物的存在和 / 或浓度的电化学分析方法 100。在样本导入步骤 110, 将样本导入生物传感器。在氧化还原反应步骤 120, 样本中的一部分分析物发生氧化还原反应。在电子转移步骤 130, 电子从分析物向介体选择地转移。这样, 样本中电离介体的浓度变得对样本中分析物的浓度敏感。在输入信号施加步骤 140, 将包括电流分析法工作循环和伏安分析法工作循环的输入信号施加到样本上。在伏安分析法的输出电流分析步骤 150, 对响应于至少一个伏安扫描的输出电流进行分析, 以确定一种或多种起作用的电离物质的存在和 / 或特性。在输入信号调整步骤 160, 根据至少一个伏安扫描产生的输出电流调整输入信号。在样本确定步骤 170, 根据一个或多个输出信号确定样本中一种或多种起作用的电离物质 (比如分析物) 的存在和 / 或浓度。在样本浓度传输步骤 180 中, 确定的电离物质浓度可以被显示、储存、进一步处理等等。

[0084] 在样本导入步骤 110, 将样本导入系统的传感器部分, 例如感应条。所述感应条包括至少一个工作电极和至少一个反电极。所述电极可包括一个或多个反应物层 (reagent layer)。所述工作电极可包括扩散阻挡层, 该扩散阻挡层是反应物层的组成部分或者是与

该反应物层不同的一层。扩散阻挡层提供具有内容积的多孔空间，可测量物质可驻留其中。关于装置更详尽的说明以及扩散阻挡层的用途可以参考美国专利文献 2007/0246357，标题为“Concentration Determination in a Diffusion Barrier Layer”。

[0085] 图 1 的氧化还原反应步骤 120 中，样本中存在的一部分分析物被化学地或生物化学地氧化或还原，例如通过氧化还原酶。上述步骤发生在样本将反应物水化 (hydrate) 时。在电子转移步骤 130，基于氧化或还原反应，电子可以在分析物与介体之间有选择地转移，从而形成电离的可测量物质，比如由分析物或介体形成电离的可测量物质。此点对于为反应物与分析物发生化学反应提供初始时间延迟或者“孵育期”是有利的。

[0086] 在图 1 的输入信号施加步骤 140 中，输入信号施加到样本上。该输入信号是幅度明显变化或按照设定顺序接通和断开的电信号，例如电流或电位。因此，输入信号是由弛豫分隔的一串激励。所述系统可以将一个或多个输入信号施加到样本上，包括那些用于确定分析物的存在和 / 或浓度的信号和用于确定其它因素（比如样本的血球容积计的值或干扰电流）的信号。

[0087] 输入信号包括多个工作循环，并且可具有一个或多个脉冲间隔。脉冲间隔是组成工作循环的脉冲宽度或激励宽度与弛豫宽度之和。每个脉冲都有幅度和宽度。幅度表示激励信号的电位、电流等的强度。幅度可以是基本稳定的（如在电流分析法激励期间），或者是变化的（如在伏安扫描期间）。脉冲宽度是电流分析法激励或伏安扫描的持续时间。输入信号的脉冲宽度可以变化或者基本相同。每个弛豫具有弛豫宽度，所述弛豫宽度是弛豫的持续时间。输入信号的弛豫宽度可以变化或者基本相同。

[0088] 门控输入信号可以通过调整工作循环的脉冲宽度和弛豫宽度提高系统的测量性能。由于不希望受任何具体理论约束，这种测量性能的提高可以通过从扩散阻挡层内部汲取工作电极处激励的可测量物质的方式实现。

[0089] 优选的输入信号包括在少于 30 秒、10 秒或 5 秒的时间内施加至少 3、4、6、8 或 10 个工作循环。更优选地，在 10 秒内施加至少 3 个工作循环。目前特别优选的是，在少于 7 秒的时间内施加至少 4 个工作循环。优选地，每个激励脉冲的宽度在 0.1 秒至 3 秒之间独立地选择，更优选地，在 0.2 秒至 1.2 秒之间独立地选择。目前，特别优选的输入信号脉冲的宽度在 0.3 秒至 0.8 秒之间独立地选择。优选的脉冲间隔在少于 3 秒、2.5 秒或者 1.5 秒范围内。目前，具有 0.3 秒至 0.5 秒脉冲宽度以及 0.7 秒至 2 秒的脉冲间隔的输入信号是特别优选的。输入信号也可以具有其它脉冲宽度和间隔。

[0090] 该工作循环重复激励 - 弛豫的本质与传统的对感应条持续施加电压并从该感应条持续获取电流的方法截然不同。上述常规方法中，施加的电压可具有固定的电位，或具有从正电位向负电位扫描的电位，或是从正电位或负电位向相对于参考电位的零电位扫描的电位。甚至在零相对电位，上述方法在读脉冲期间从感应条持续地获取电流，其允许电化学反应在整个读脉冲期间持续进行。因此，在上述常规方法中，产生响应于分析物浓度的可测量物质的反应，以及可测量物质向工作电极的扩散，都受到在读脉冲的零电位期间的电流的影响。输入信号分析方法 100 与以多种测量方法（如美国专利第 5,243,516 号中公开的那些）且采用单个长持续时间脉冲的传统方法有明显区别。

[0091] 每个电流分析法的工作循环包括激励期间。在此期间当施加到感应条的电位（电压）基本保持稳定时，可以从所述感应条测得电流（安培数）。电流分析法激励的电位随时

间的变化可以在 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 2\%$ 以内, 优选在 $\pm 2\%$ 以内。每个伏安分析法的工作循环包括线性、循环或非循环的扫描期间。在所述扫描期间当施加到感应条上的电位(电压)随时间基本线性地变化, 可以从所述感应条测得电流(安培数)。电位可以稳定在随时间成 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 2\%$ 的线性范围内, 优选随时间成 $\pm 2\%$ 的线性范围内。在伏安扫描期间, 电位可以随时间不断改变。输入信号施加步骤 140 可以包括电流分析法的工作循环和至少一个伏安分析法的工作循环。当至少一个非循环扫描的工作循环施加到样本上时, 输入信号施加步骤 140 可以不含有电流分析法的工作循环。

[0092] 在伏安分析法的输出电流分析步骤 150 中, 对响应于至少一个伏安扫描的输出电流进行分析, 以测定一种或多种电离物质的存在和 / 或特性。可以采用多个伏安扫描, 并且可以采用多种伏安扫描。可以根据输出电流识别样本中的一种或多种电离物质的存在和 / 或特性, 所述输出电流是由线性扫描、循环扫描、和 / 或一个或多个非循环扫描的正向激励得到的。所述电离物质可以是一种或多种可测量物质, 该可测量物质与样本中的一种或多种分析物或电离干扰物等相关联。根据响应于伏安扫描的输出电流, 采用导数、比值或其它方法来确定样本中一种或更多电离物质的存在。

[0093] 在输入信号调整步骤 160 中, 根据至少一个伏安扫描的输出电流对输入信号进行调整。根据至少一个伏安扫描的输出电流对电流分析法激励或伏安扫描进行调整。可以作出上述调整以减小或消除由电流分析法激励或非循环扫描得到的输出电流中的干扰电流。可以作出上述调整以减小或消除由电流分析法激励或非循环扫描得到的输出电流中的非线性响应。可以作出上述调整以确定某种电离物质而非另一种电离物质的浓度。可以对输入信号作出一次或多次调整以处理一种或多种上述情况。因此, 系统可以根据具体样本的电离物质而在不同电位下工作。

[0094] 样本确定步骤 170 中, 对响应于输入信号的输出信号进行分析, 以确定样本中一种或多种电离物质的存在和 / 或浓度。输出信号可包括在电流分析法激励和 / 或伏安扫描的整个期间或一部分期间内测得的电流。输出信号还可包括在弛豫或部分弛豫期间测得的电流, 也可不包括在弛豫或部分弛豫期间测得的电流。输出信号还可能包括在至少一部分弛豫期间内在工作电极处测量到的电流和 / 或电位, 所述电流和 / 或电位并不用于确定样本中分析物的浓度。由于样本中多种可电离的物质可能被输入信号的不同部分电离, 所以可以确定多种分析物、介体、干扰物以及类似物的存在和 / 或浓度。还可以分析额外的电流、时间和 / 或其它值。尽管图 1 中样本确定步骤 170 跟在伏安分析法的输出电流分析步骤 150 和输入信号调整步骤 160 之后, 然而这并不是必须的。也可以确定一种或多种电离物质的浓度, 然后根据输入信号调整步骤 160 得到的信息修改上述确定的浓度。

[0095] 关于电化学电流转换的数据处理及有关数字方式实现的更深入的讨论可参考下列文献:Bard, A. J., Faulkner, L. R., "Electrochemical Methods:Fundamentals and Applications," 1980 ;Oldham, K. B. ; "A Signal-Independent Electroanalytical Method," Anal. Chem. 1972, 44, 196 ;Goto, M., Oldham, K. B., "Semi-integral Electroanalysis:Shapes of Neopolarograms," Anal. Chem. 1973, 45, 2043 ;Dalyr ymple-Alford, P., Goto, M., Oldham, K. B., "Peak Shapes in Semi-differential Electroanalysis," Anal. Chem. 1977, 49, 1390 ;Oldham, K. B., "Convolution:A General Electrochemical Procedure Implemented by a Universal Algorithm," Anal.

Chem. 1986, 58, 2296 ;Pedrosa, J. M. , Martin, M. T. , Ruiz, J. J. , Camacho, L. , "Application of the Cyclic Semi-Integral Voltammetry and Cyclic Semi-Differential Voltammetry to the Determination of the Reduction Mechanism of a Ni-Porphyrin," J. Electroanal. Chem. 2002, 523, 160 ;Klicka, R, "Adsorption in Semi-Differential Voltammetry," J. Electroanal. Chem. 1998, 455, 253。

[0096] 在样本浓度传输步骤 180 中, 测量装置可以进行显示、以无线或有线方式传输数据、存储数据以备将来参考、进一步处理、和 / 或利用已测定的一种或多种电离物质的浓度做其它运算。例如, 一种分析物、介体或干扰物的测定值可以用另一种分析物、介体或干扰物的测定值进行纠正, 从而提高系统的测量性能。

[0097] 图 2 表示输入信号 200, 其可以在图 1 的步骤 140 中施加。在第一脉冲步骤 210, 以输入信号的第一脉冲电化学地激励样本。在输出信号产生步骤 220, 响应于输入信号产生输出信号。在弛豫步骤 230, 允许样本弛豫。上述脉冲步骤 210、输出信号产生步骤 220 以及弛豫步骤 230 共同组成工作循环 240。在第二工作循环 250, 以第二脉冲替代输入信号 200 的第一脉冲 210 的形式重复工作循环 240。

[0098] 在图 2 的第一脉冲步骤 210, 系统将可电离物质电离。所述脉冲可以是电流分析法的, 因此在整个持续期间内具有基本恒定的电压和极性。所以, 通过电化学地测量电离物质在基本恒定电位发生氧化反应或还原反应的速率, 电流分析法可以测定样本中分析物的浓度。相反地, 脉冲可以是伏安分析法的, 因此具有以基本线性地穿过多个极性基本不变的电压的方式变化或“扫描”的电位。这样, 通过测量所述电离物质在随时间变化的电位发生氧化反应或还原反应的速率, 伏安分析法可以测定样本中分析物的浓度。

[0099] 图 2 的输出信号产生步骤 220 中, 所述系统响应于样本中的一种或多种电离物质以及输入信号的第一脉冲 210 而产生输出信号。所述输出信号(例如一个或多个电流值)可以连续地或间断地测量, 也可以记作时间的函数。输出信号可以包括初始衰减的信号、先增大后衰减的信号、达到稳定状态的信号以及瞬时信号。当电流相对于时间的变化基本为常数时测量稳态电流。与常规的稳态电流或缓慢衰减的电流不同, 瞬时的(快速衰减的)电流值可以从具有多个工作循环的输入信号得到。

[0100] 在弛豫步骤 230, 样本得以弛豫。在弛豫步骤 230, 电流降低至最大激励时的电流的至少一半, 或者至少是与最大激励时的电流同一数量级。在弛豫步骤 230, 电流可以减小到零电流状态, 其可以通过将联接有感应条的电路开路或用其它方法实现。可以采用机械、电或者其它方法将电路闭合以提供激励(接通状态), 或者断开以提供弛豫(断开状态)。零电流状态不包括尽管有电信号但基本无幅度的时期。

[0101] 弛豫步骤 230 中, 电离剂, 例如氧化还原酶, 无需电位作用, 就可以与分析物起反应从而产生其它可测量物质。例如, 在弛豫步骤 230 期间, 具有用作反应物的葡萄糖氧化酶及铁氰化物介体的葡萄糖生物传感器, 响应于样本中分析物浓度而产生额外的亚铁氰化物(还原介体), 而不会受电位的影响。

[0102] 在图 2 的第二工作循环 250 中, 将第一脉冲 210 替换为第二脉冲, 所述第二脉冲与弛豫 230 结合以提供输入信号的第二工作循环 250。第二工作循环 250 可以具有与第一工作循环 240 相同或不同的脉冲宽度和 / 或间隔。第二脉冲可以是电流分析法的或者伏安分析法的。与第一脉冲 210 一样, 第二脉冲激励电离物质, 例如该电离物质可以是电离的分析

物、介体或干扰物。

[0103] 虽然第一脉冲和第二脉冲可以是电流分析法的或者伏安分析法的,但它们是不同的。所以,如果第一脉冲 210 是电流分析法的,第二脉冲则是伏安分析法的;而如果第一脉冲 210 是伏安分析法的,第二脉冲则是电流分析法的。一个或多个电流分析法的、伏安分析法的或其它脉冲可位于第一脉冲 210 之前、把第一脉冲 210 与第二脉冲分隔、和 / 或跟在第二脉冲之后。也可以使用电流分析法激励与伏安扫描的其它组合方式。

[0104] 图 3A-3D 表示门控电流分析法的输入信号,其在导入样本后向感应条施加多个工作循环。这些图中采用方波脉冲;然而,也可以使用与传感器系统和测试样本相适合的其它波形。例如,每个所示激励都可以包括多个持续时间更短的脉冲。图 3A 表示有 9 个工作循环的输入信号,其中 0.5 秒的脉冲被 1 秒的开路延迟分隔以提供 0.357(5/14) 的氧化还原强度 (RI),其中 RI 是激励总时间除以输入信号的激励总时间与延迟弛豫总时间之和。因此,图 3A 中,第二工作循环具有激励 320 和弛豫 330。由门控式电流分析法输入信号产生的输出信号可以表示为以时间的函数形式记录的电流。

[0105] 图 3A 的输入信号包括具有较长持续时间的最后读脉冲 310,该脉冲包含增大的电压。该最后读脉冲的增大电压能够检测具有更高氧化电位的物质,例如对照液 (control solution)。最后读脉冲具有和工作循环的激励脉冲基本相同的电压,例如可以采用图 3B 中的最后读脉冲 340。关于最后读脉冲更全面的讨论可以参见美国专利文献第 2009/0014339 号,其标题为“Oxidizable Species as an Internal Reference in Control Solutions for Biosensors”。

[0106] 图 3D 表示门控电流分析法的输入信号,其中施加的初始脉冲 360 的电压高于后面四个脉冲。此外,与其余脉冲的弛豫宽度相比,初始脉冲 360 与第二脉冲 370 之间的弛豫宽度是不同的。与图 3A-3C 中的电流分析法的激励相比,图 3D 的每个电流分析法的激励包括两部分基本稳定的电压,以提供台阶式电流分析法的脉冲。从而可以采用每个脉冲具有多个基本稳定电压的门控电流分析法的输入信号。

[0107] 与图 3A-3D 中电流分析法的激励相比,图 4A-4F 表示电位随时间变化的门控伏安分析法的工作循环。图 4A 表示包括正向扫描 410 的门控线性扫描,而图 4B 表示包括正向扫描 410 并结合有换向点 415 与反向扫描 420 的门控循环扫描。换向点是循环或非循环扫描中正向扫描停止并且反向扫描开始的点。正向扫描 410 与反向扫描 420 结合,可以基本覆盖介体(例如铁氰化物)的电位范围。图 4C 和 4D 表示门控非循环扫描。其中,图 4C 中正向扫描的起始电压与反向扫描的结束电压不同,而图 4D 中正向扫描和反向扫描基本发生在氧化还原电对中的一种物质(例如,铁氰化物 / 亚铁氰化物氧化还原电对中的亚铁氰化物)的扩散限制电流 (DLC) 区域。

[0108] 图 4E 示出循环扫描和非循环扫描的比较结果。循环扫描 CV-1 从初始电位 -0.3v 开始(此处氧化还原电对中的还原物质占优势),增加到 +0.6v 换向点电位,然后回到初始的 -0.3v 电位。循环扫描 CV-2 从初始电位 -0.2v 开始(此处氧化还原电对中的还原物质占优势),增加到 +0.4v 的换向点电位,然后回到初始的 -0.2v 电位。

[0109] 非循环扫描 ACV-1 从初始电位 0v 开始(此处氧化还原电对中的还原物质与氧化物质有相同的浓度),增加到 +0.6v 的换向点电位,然后回到初始的 0v 电位。非循环扫描 ACV-2 从初始电位 +0.2v 开始,增加到 +0.3v 的换向点电位,然后回到初始的 +0.2v 电位。

优选地,所述 +0.2v 和 +0.3v 电位在氧化还原电对的扩散限制电流 (DLC) 区域内。例如,如根据循环扫描 CV-1 测定的那样,当与铁氰化物 / 亚铁氰化物的氧化还原电对的氧化还原电位相比时,亚铁氰化物具有从大约 +0.1v 到 +0.6v 的平稳区域。也可以根据多种因素例如氧化还原电对的氧化还原特性,采用其它开始电位、换向电位和结束电位。

[0110] 图 4F 表示具有不同的起始、换向和结束电位的其它非循环扫描。非循环扫描 ACV-3 从初始电位 -0.3v 开始 (此处氧化还原电对中的还原物质占优势), 增加到 +0.6v 的换向点电位, 然后在反向电位扫描基本开始对氧化还原电对的还原之前回到 +0.1v 电位。非循环扫描 ACV-4 从 -0.3v 的初始电位开始 (此处氧化还原电对中的还原物质占优势), 增加到 +0.4v 的换向点电位, 然后在反向电位扫描基本上开始还原氧化还原电对之前回到 +0.1v 电位。非循环扫描 ACV-5 从 0v 的初始电位开始 (此处氧化还原电对中的还原物质与氧化物质有相同的浓度), 增加到 +0.6v 的换向点电位, 然后在反向电位扫描基本上开始还原氧化还原电对之前回到大约 +0.15v 电位。也可以根据多种因素例如氧化还原电对的氧化还原特性,采用其它开始电位、换向电位和结束电位。

[0111] 在线性扫描 (比如图 4A 所示的正向扫描 410) 期间, 当在工作电极处的电位以恒定速率随时间线性变化时, 测量在工作电极处的电流。扫描范围比如从 -0.5v 到 +0.5v, 可以覆盖氧化还原电对的还原状态和氧化状态, 于是发生从第一状态到第二状态的转变。氧化还原电对是两种具有不同氧化值的成对的化学物质, 其中具有较高氧化值的物质的还原反应产生具有较低氧化值的物质, 而具有较低氧化值的物质的氧化反应产生具有较高氧化值的物质。

[0112] 伏安图 (电流与电压的关系图) 可用如下曲线来表征: 在扫描期间, 该曲线从初始电流开始, 到达峰值电流, 再衰减到较低的扩散限制电流 (DLC) 水平。初始电流基本上取决于所施加的电位, 但扩散限制电流 (DLC) 却并非如此。如果扫描足够慢, 该扩散限制电流 (DLC) 区域可被视为伏安图中的平稳区域。

[0113] 扩散限制电流 (DLC) 区域被认为表示在导体表面的电离物质的氧化反应或还原反应达到最大速率的状态, 该最大速率实质上是受扩散限制的。扩散受到电离物质从样本向导体表面移动速率的限制。可选的, 当感应条的工作电极包括扩散阻挡层时, 所述扩散可能受到电离物质从扩散阻挡层向导体表面移动速率的限制。

[0114] 在正向扫描 410 完成后, 为进行循环或非循环扫描 (如图 4B 和 4C-4D 中分别所示), 施加反向电位线性扫描 420。所述反向电位线性扫描 420 的施加速率可以与正向扫描 410 的施加速率基本相同或不同。因此, 扫描所述电位的过程是: 从第一较低值到较高值然后回到第二较低值, 其中对于各循环扫描或非循环扫描而言, 第一较低值与第二较低值可以相同或者不同。循环扫描以及某些情况下的非循环扫描可以检测氧化还原物质从还原状态到氧化状态的转变 (反之亦然), 该转变与施加的电位有关或者与氧化还原物质向导体表面的扩散速率有关。

[0115] 与线性扫描相比, 循环扫描和非循环扫描可以更好的表示扫描的扩散限制电流 (DLC) 区域。循环扫描和非循环扫描还特别利于以快扫描速率确定准可逆的氧化还原电对的扩散限制电流 (DLC) 的数量。该准可逆的氧化还原电对是指, 在对该氧化还原电对的 s_{1ss} 转变的半高度处, 半积分的正向扫描与反向扫描之间的间隔大于 30mV。关于线性扫描和循环扫描伏安分析法的其它信息可以参考“Electrochemical Methods: Fundamentals and

Applications" by A. J. Bard and L. R. Faulkner, 1980"。

[0116] 即使采用可逆的氧化还原电对或准可逆的氧化还原电对,欠激活的电极也无法提供合格的扩散限制电流 (DLC) 条件。因此,可以采用电极激活方法(如美国专利第 5,429,735 号所述)以实现良好的电极活性。

[0117] 除脉冲宽度(可以是如图 4D 所示的较短情形或者如图 4B 所示的较长情形)之外,电位的变化(扫描)速率(mV/s)也是可变的。对于门控输入信号,优选以至少 176mV/s 速率变化的伏安扫描,更优选 200mV/s 至 5000mV/s 的扫描速率,目前尤其优选 500mV/s 至 1500mV/s 的扫描速率。

[0118] 门控输入信号可以具有根据工作循环的脉冲宽度和弛豫宽度而变化的氧化还原强度(RI)。门控输入信号产生的输出信号可以用记录为时间的函数的电流表示。关于门控电流分析法输入信号更详尽的讨论可以参考美国专利文献 2008/0173552, 标题为“Gated Amperometry”。由门控伏安分析法输入信号产生的输出信号可以用电流表示,所述电流记录为施加电压及时间的函数。关于门控伏安分析法输入信号更详尽的讨论可以参考美国专利文献 2008/0179197, 标题为“Gated Voltammetry”。

[0119] 输入信号中的氧化还原强度(RI)越高,由介体引入到分析结果中的介体背景误差就越小。图 3A-3D 和 4A-4C 所示的输入信号是氧化脉冲,用于激励(例如:氧化)还原介体(即可测量物质)。如此,在规定时间内向感应条施加的氧化电流越大,介体通过除分析物的氧化反应之外的其它途径还原的可能性就越小。所述分析物的氧化反应提供记录的电流值。将门控电流分析法和伏安分析法输入信号的多个工作循环结合可以消除对用于更新介体氧化状态的初始脉冲的需要。对于铁氰化物和具有结构 I-III 的有机双电子介体,输入信号具有至少 0.01、0.3、0.6 或 1 的氧化还原强度(RI) 值,优选 0.1 到 0.8、0.2 到 0.7、或 0.4 到 0.6 的氧化还原强度(RI) 值。对于其它介体或介体组合,也可使用或优选使用其它的氧化还原强度(RI) 值。

[0120] 图 5A 把以 25mV/s 速率循环扫描铁氰化物 / 亚铁氰化物的氧化还原电对得到的数据(比如图 4E 的 CV-1 扫描得到的数据)表示为循环伏安图。所述伏安图具有如下特征:包含从 -0.3v 到 +0.6v 扫描的正向激励期间的正向电流峰和从 +0.6v 回到 -0.3v 的反向电压扫描期间的反向电流峰。该正向电流峰表示亚铁氰化物的氧化反应,该反向电流峰表示铁氰化物的还原反应。当以反电极为参照时,所述正向电流峰和反向电流峰的中心在亚铁氰化物 / 铁氰化物的氧化还原电对的表观电位 E° 附近。对此,反电极的电位基本上取决于铁氰化物(即该反电极上存在的主要氧化还原物质)的还原电位。

[0121] 当选择正向扫描和反向扫描的起始电位(扫描的范围)以便涵盖氧化还原电对的还原状态和氧化状态时,可以减小扫描范围从而缩短分析时间。然而,优选地,扫描范围包括氧化还原电对的扩散限制电流(DLC)区域。例如,以 25mV/s 的扫描速率,亚铁氰化物 / 铁氰化物的可逆氧化还原电对的还原([Red]) 物质的浓度和氧化([Ox]) 物质的浓度以及得到的电极电位可以用能斯脱(Nernst) 方程描述,见如下方程(1)。可逆氧化还原电对是两种氧化还原物质,其中在 s_{1ss} 转变的半高度处,半积分的正向扫描与反向扫描之间的间隔最多为 30mV。例如,图 6A 中,除 s_{1ss} 转变高度以外还显示铁氰化物 / 亚铁氰化物的氧化还原电对的正向和反向半积分扫描。在半高度 s_{1ss} 转变线与正向扫描线和反向扫描线的相交线上,正向扫描线与反向扫描线的间距是 29mV,从而建立了在所示扫描速率的铁氰化物

/ 亚铁氰化物氧化还原电对的可逆性。

[0122]

$$E = E^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Ox]}{[Red]} \quad T = 25^{\circ}\text{C} \quad E^{\circ} + \frac{0.059}{n} \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad n = 1 \quad E^{\circ} + 0.059 \log \frac{[Ox]}{[Red]} \quad (1)$$

[0123] 在能斯脱方程中, R 是 8.314Jou1/(mole*K) 的气体常数, F 是 96,5000Coul./equiv. 的法拉第 (Faraday) 常数, n 是每 mole 中 equiv. 的数量, T 是开尔文温度值。当工作电极上的电位与其自身的氧化还原电位相比较时, 表观电位 E° 将基本变为零, 则上述方程简化为:

$$[0124] \quad E = 0.059 \log \frac{[Ox]}{[Red]} = 0.059 \log \frac{[\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}]}{[\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}]} \quad (2)$$

[0125] 由方程式 (2), 当氧化的介体到还原的介体的速率呈 10 倍变化时, 工作电极上的电位会发生大约 60mV 的变化。反之也成立。于是, 对于铁氰化物 [Ox] 与亚铁氰化物 [Red] 的浓度比例为 10:1、100:1、1000:1 和 10000:1 的情形, 工作电极上的电位分别距离零电位约 60mV、120mV、180mV 和 240mV。

[0126] 因而, 当铁氰化物与亚铁氰化物的比例为 ~ 1000:1 时, -180mV 到 +180mV 的扫描范围可以使工作电极上的还原物质基本上完全氧化。在 180mV, 氧化速率受到还原态的介体能以多快的速度扩散到导体表面的限制, 而且从该电位向上存在扩散限制电流 (DLC) 区域。因此, 如果换向点设置为距离零电位 ~ 400mV, 则可以提供 ~ 200mV 的扩散限制电流 (DLC) 区域。

[0127] 对于可逆系统, 优选提供 400mV 到 600mV 的扫描范围, 从而在氧化还原电对的表观电位 E° 的每侧上从 200mV 扫描到 300mV。对于准可逆系统, 优选提供 600mV 到 1000mV 的扫描范围, 从而在氧化还原电对的表观电位 E° 的每侧上从 300mV 扫描到 500mV。

[0128] 由于扩散限制电流 (DLC) 区域可能比较小, 所以准可逆系统优选较大的扫描范围。除了固有的准可逆的氧化还原电对之外, 快速扫描可能导致在慢扫描速率时可逆的氧化还原电对显示出准可逆的性能。因此, 可以优选对高扫描速率时可逆的氧化还原电对提供较大的准可逆扫描范围。

[0129] 优选地, 通过选择扫描范围, 提供至少 25mV、50mV、100mV、150mV 或 300mV 的扩散限制电流 (DLC) 区域。另一方面, 选择循环扫描或非循环扫描的换向点, 从而提供从 25mV 到 400mV、从 50mV 到 350mV、从 100mV 到 300mV、或从 175mV 到 225mV 的扩散限制电流 (DLC) 区域。对于可逆系统, 可以选择循环或非循环扫描的换向点, 从而提供从 180mV 到 260mV 或从 200mV 到 240mV 的扩散限制电流 (DLC) 区域。对于准可逆系统, 可以选择循环或非循环扫描的换向点, 从而提供从 180mV 到 400mV 或从 200mV 到 260mV 的扩散限制电流 (DLC) 区域。

[0130] 一旦选定换向点以提供所需的扩散限制电流 (DLC) 区域, 对非循环扫描的反向扫描的持续时间也被选定。由图 5B 可知, 在大约 -0.025mV 处开始正向扫描并终止反向扫描从而形成非循环扫描, 比如可从图 4E 的 ACV-1 扫描得到, 其中 ACV-1 扫描含有的正向电流峰多于反向电流峰。由图 5B 的对比可知, 尽管从循环扫描 (CV-1) 和非循环 (ACV-1) 扫描得到的峰值电流不同, 但是所述扫描的扩散限制电流 (DLC) 区域几乎相同, 尤其是对于反向扫描而言更是如此。

[0131] 另一方面,如图 5C 所示,在达到反向电流峰值之前反向扫描可终止。当正向扫描从足够的负电位开始(比如图 5C 中的 -0.3mV),到达氧化还原电对电位范围的中部(比如图 5C 中的 -0.05mV),则正向扫描包括氧化还原电对的氧化还原电位的整个范围。这种类型的扫描可以从图 4E 中的脉冲 CV-2 得到。因此,通过在比换向点的电位低 50mV 到 500mV、150mV 到 450mV、或者 300mV 至 400mV 的电位终止反向激励,例如对于铁氰化物 / 亚铁氰化物的氧化还原电对,可以不包括反向电流峰。

[0132] 类似的,通过在反向扫描电流值偏离扩散限制电流(DLC)区域时终止反向扫描,也可以实现在到达反向电流峰值之前终止反向扫描。至少 2%、5%、10% 或 25% 的反向扫描电流的变化可以用来表示反向扫描电流峰值的开始。

[0133] 图 5D 比较 1v/s 的循环伏安图(其中包括氧化还原电对的正向氧化峰和反向氧化峰)和 1v/s 的非循环伏安图(其中不包括氧化还原电对的正向氧化峰和反向氧化峰)。如图 5D 的 ACV-2 非循环扫描所示,所述非循环扫描具有 200mV 的起点与终点、以及 300mV 的换向点。铁氰化物 / 亚铁氰化物氧化还原电对扩散限制电流(DLC)区域内的非循环扫描的优选范围(其不包括正向氧化还原峰和反向氧化还原峰)为 10mV 至 200mV,更优选的为 50mV 至 100mV。在到达电流峰值后,具有完整扫描范围的循环伏安图明显衰减,而非循环伏安图在扫描范围内具有基本平直的电流区域。该电流区域可与样本中的分析物浓度直接关联。

[0134] 从图 5D 可见,非循环扫描记录的电流值在数字上比循环扫描记录的电流值小,同时非循环扫描的背景电流较低。意想不到的好处是:无需在循环扫描的还原峰部开始非循环扫描,即可实现上述背景电流的降低。因此,由于背景电流的衰减,可以提高“信号 / 背景比”,从而使得在氧化还原电对扩散限制电流(DLC)区域内又快又短的非循环扫描可以提高系统的测量性能。

[0135] 图 5E 表示电流的稳定状态部分可以独立于换向点电位。图 5F 对图 4E 中循环扫描 CV-1 的输出电流和图 4F 中非循环扫描 ACV-5 的输出电流进行比较。这些图形表示可以从不同的起始电位得到基本相似的稳定状态电流。

[0136] 图 6A 表示图 5A 的循环伏安图的半积分图,其中从大约 0.1v 延伸到 0.6v 的平直区域定义了扩散限制电流(DLC)区域或者电流的平稳区域。此平稳区域内含于图 5A 的从峰值电位延伸到高电位的伏安分析法输出电流中。类似的,图 6B 表示图 5C 的非循环伏安图的半积分图,其中反向激励终止于反向电流峰开始之前。图 6C 表明,当绘制图 5B 的循环扫描和非循环扫描的半积分曲线时,很容易建立返回扫描的扩散限制电流(DLC)区域,从而可以从低至 50mV 的换向点读取准确的电流。此外,半积分图的峰部响应于样本中的血球容积计的值,并且峰值大小与血球容积计水平在数量上有关。

[0137] 图 6D 表示图 5D 中的循环扫描和 200–300mV 的非循环扫描的半积分。由于非循环扫描中没有氧化还原转变区域,所以短的非循环扫描的 si 伏安图的形状与循环扫描的伏安图的形状不同。通过在扩散限制电流(DLC)区域中开始非循环扫描,背景 si 电流以比循环伏安图观察到的速率更快的速率减小,从而提高了非循环扫描的“信号 / 背景比”。此外,非循环扫描的反向 si 电流显示了能比正向 si 电流更准确地描述样本中分析物浓度的平稳状态。这样,与循环扫描相比,扩散限制电流(DLC)区域的非循环扫描可提供更高的分析精度。

[0138] 循环扫描和非循环扫描具有与线性扫描有关的多个优点。一方面,与正向扫描的

扩散限制电流 (DLC) 区域相比, 从换向点到反向电流峰值开始点的反向扫描部分可以更好地表示真正的扩散限制电流 (DLC) 值。对于准可逆氧化还原系统或快速扫描, 正向扫描不能表明清晰的扩散限制电流 (DLC) 区域, 而反向扫描的扩散限制电流 (DLC) 区域可以更准确地表示分析物浓度。

[0139] 非循环扫描相对于循环扫描具有多个优点, 包括: 更短的脉冲宽度、电化学地转化为可测量状态的介体数量的大幅减小。因此, 如果介体对分析物产生响应而还原, 并且在测量过程中电化学地氧化, 则在氧化介体被电化学地还原之前终止反向扫描可以减小样本中对分析物不产生响应的还原介体的数量。类似地, 开始正向扫描的电位高于可测量物质发生还原的电位, 同样可以减小样本中对分析物不产生响应的还原介体的数量。上述两种非循环扫描都能够在更短的分析时间内完成, 此点为用户带来重大利益。

[0140] 图 7A-7C 表示包括电流分析法和伏安分析法的工作循环的输入信号。所述输入信号还可以包含初始孵育期等。图 7A 表示具有总计七个工作循环的输入信号。其中, 三个工作循环包括具有两种不同幅度的方波电流分析法激励, 其余四个工作循环包括线性扫描。伏安扫描的速率为 1v/s, 需要大约 0.7 秒 (sec) 完成从 -0.3v 至 +0.4v 的扫描。伏安扫描的脉冲宽度大概相当于电流分析法扫描的 1 秒脉冲宽度。假定工作电极和反电极包含同样的氧化还原电对, 所述线性扫描覆盖的电位范围为: 从氧化还原电对的基本还原型 (-0.3v) 到基本氧化型 (+0.4v)。所述线性扫描在氧化还原电对的基本氧化终点 (+0.4v) 处终止并且不再反向。

[0141] 图 7B 表示具有总计八个工作循环的输入信号。其中, 三个工作循环包含幅度基本相同的方波电流分析法激励, 其余五个工作循环包含循环扫描, 并且假定工作电极和反电极包含相同的介体。电流分析法扫描和循环扫描具有大致相同的 1v/s 的扫描速率, 需要大约 1.4 秒完成从 -0.3v 到 +0.4v 再回到 -0.3v 的扫描。假定工作电极和反电极包含相同的氧化还原电对, 循环扫描覆盖的电位范围为: 从氧化还原电对的基本还原型 (-0.3v) 到基本氧化型 (+0.4v)。然而, 与图 7A 不同, 图 7B 中的伏安扫描包含在氧化还原电对的基本氧化型 (+0.4v) 处的换向点, 并且回到基本还原型 (-0.3v)。

[0142] 图 7C 表示具有总计五个工作循环的输入信号。其中, 两个工作循环包含幅度基本相同的方波电流分析法激励, 其余三个工作循环包含非循环扫描, 并且假定工作电极和反电极包含相同的介体。由于激励之后无弛豫跟随, 图 7C 的输入信号还含有作为最后读脉冲的非循环扫描。所述电流分析法激励和非循环扫描具有大致相同的 1v/s 的扫描速率, 需要大约 0.2 秒完成从 +0.2v 到 +0.3v 的扫描再回到 +0.2v。由于伏安扫描发生在氧化还原电对的平稳区域, 所以电流在相对较窄的 0.1v 氧化反应电位范围内是基本平稳的。这种伏安扫描提供的输出信号包括表示如下可测量物质的电流: 所述可测量物质不会发生电流分析法下的较快衰减, 但可以在较短的时间内被激励。最好选择这种输出信号以提高系统的测量性能。具有上述及其它工作循环设置的输入信号可用来提高系统的测量性能。

[0143] 图 8A 表示具有总计五个工作循环的输入信号。其中, 第一脉冲 860 为台阶式电流分析法激励, 后面四个脉冲中的每一个为由电流分析法激励和伏安扫描合成的多激励脉冲 870。每个多激励脉冲包括非循环部分 872 和电流分析法激励部分 874。虽然目前描述的是先开始非循环扫描部分 872, 但实际上它们也可以跟在电流分析法激励部分 874 之后。而且, 在同一个脉冲中可以包括多个上述部分。脉冲 860, 870 中每一个后面都跟着弛豫以

形成工作循环。可以采用后面不跟弛豫的最后读取脉冲。非循环扫描部分 872 与电流分析法激励部分 874 的脉冲宽度是近似相等的。然而,其中一个可以更长些。脉冲的非循环扫描部分可以发生在氧化还原电对的平稳区域。最好选择这种输出信号以提高系统的测量性能。具有上述以及其它工作循环设置的输入信号可用来提高系统的测量性能。

[0144] 图 8B 表示具有总计八个工作循环的输入信号。其中,第一脉冲 861 和第二脉冲 862 为电流分析法激励,后面六个脉冲中的每一个为伏安扫描与电流分析法激励合成的多激励脉冲 870。每个多激励脉冲从线性扫描部分 871 开始,再过渡到电流分析法激励部分 875。虽然目前描述的是先开始线性扫描部分 871,但实际上它们也可以跟在电流分析法激励部分 875 之后。而且,在同一个脉冲中可以包括多个上述部分。在脉冲 861、862、863 中的每一个后面跟着弛豫以形成工作循环。可以采用后面不跟弛豫的最后读取脉冲。线性扫描部分 871 与电流分析法激励部分 875 的脉冲宽度大致相等。然而,其中一个可以更长些。脉冲的伏安扫描部分可以发生在氧化还原电对的平稳区域。最好选择这种输出信号以提高系统的测量性能。具有上述以及其它工作循环设置的输入信号可用来提高系统的测量性能。

[0145] 包括多个工作循环的输入信号具有如下优点:缩短分析时间、减少介体背景及血球容积计的影响。电流分析法产生的输出信号可以用于温度测量、欠填充和偏差补偿,如以下资料所述:W0 2007/100651;美国专利文献第 2009/0095071 号,标题为“Underfill Detection System for a Biosensor”;以及 2007 年 12 月 10 日提交的美国临时申请 61/012,716 号,标题为“Slope-based Compensation”。还可以借助具有多个工作循环的输入信号产生的输出信号实施其它补偿方法,比如下文所述的响应于输出信号来调整输入信号的方法。

[0146] 相反地,伏安分析法提供如下输出信号:该输出信号可以进行积分,以便即使在快速扫描的情况下也可以增强信号,从而即使样本的分析物浓度低的情况下也可以产生具有提高信噪比的分析物响应信号。其它数据处理方法,包括半积分、导数和半导数也可有利于处理伏安分析法的输出信号。关于上述数据处理方法更详细的说明可以参考 WO 2007/040913。伏安分析法还可以提供关于样本中可电离物质的定性数据。电流分析法和伏安分析法的输出结果都可以独立用来确定一种或多种分析物的浓度。可以采用求输出结果的平均值或进行其它处理来提高系统的测量精度。也可以对相同分析物的电流分析法的输出结果与伏安分析法的输出结果作比较,以确定具有高准确度和 / 或精确度的浓度值。

[0147] 图 9A 表示具有总计八个工作循环的输入信号。其中,工作循环 1、2、4、5 和 7 具有电流分析法激励,工作循环 3 具有线性扫描,而工作循环 6 和 8 具有非循环扫描。每个工作循环的编号用数字标在相关激励的上方。工作循环 1 的电流分析法激励为 1v 电压,而工作循环 2 的电流分析法激励为 0.2v 电压。工作循环 4、5 和 7 的电流分析法激励为 0.25v 电压。线性扫描速率约为 0.5v/s,从 0v 扫描到约 0.7v。非循环扫描速率约为 1v/s,从约 0.2v 扫描到约 0.3v 的换向点然后返回。非循环扫描为如下电位:该电位落在具有结构 I 的介体的扩散限制电流 (DLC) 区域 (约 300mV 至 500mV) 内。也可以采用具有其它不同个数和类型的工作循环、电位以及扫描速率的输入信号。例如,可以用循环扫描代替上述线性扫描。

[0148] 图 9B 表示输出电流与时间的函数关系,该输出电流是在测量装置将图 9A 所示的输入信号施加到感应条上时得到的,所述感应条含有血浆、作为分析物的约 55mg/dL 的葡萄糖、以及作为干扰物的浓度为 0 或大约 4mg/dL 或大约 12mg/dL 的尿酸。也可采用其它分

析物和干扰物。感应条包括工作和反电极、作为氧化还原酶的葡萄糖脱氢酶、具有结构 I 的有机双电子介体（其氧化还原电位比铁氰化物大约低 200mV）。也可采用其它感应条设计和反应物。

[0149] 用平直线（电流分析法）或在每个工作循环的输出电流曲线的右侧或上方叠加成角度的线（伏安分析法），清楚地表示工作电极相对于反电极的输入信号的电压，该电压与输出电流对应。从线性扫描得到的电流可知，线性扫描的输出电流的左肩部分是对样本中介体浓度的响应，而线性扫描的输出电流的右肩部分是对样本中尿酸浓度的响应。

[0150] 图 9C 和图 9D 分别表示工作循环 3 的线性扫描、工作循环 6 的非循环扫描的输出电流与电位的关系图。图 9C 中的垂直短划线表示用于工作循环 4、5 及 7 的电流分析法激励的 0.25v 电位。图 9C 中，峰值 910 是由介体的氧化反应引起，是对分析物的响应；而峰值 920 是由尿酸的氧化反应引起，是对干扰物的响应。输出电流表明：在由介体引起的大约 0.18v 峰值与由尿酸引起的大约 0.58v 峰值之间的约 0.3v 至 0.4v 的电位出现波谷。该波谷使系统可以确定至少两种起作用的电离物质存在于样本中。由于当输出电流上升或下降时，输出电流值的导数分别为正的或负的，所以线性扫描的输出电流的导数可用于确定波峰和波谷。一种用导数确定波峰和波谷的方法是：对起点到终点的数据点进行连续求微分，例如： $x_n - x_{n-1}$ 、或 $x_2 - x_1$ 、 $x_3 - x_2$ 、 $x_4 - x_3$ ……。因而，当在有限范围内的微分符号由正变负时表示存在波峰；或者当微分符号从负变正时表示存在波谷。其它介体和干扰物也可以产生不同的波峰和波谷。其它数学方法也可用来确定输出电流中的波峰和波谷。

[0151] 通过采用低于约 0.4v 电位的电流分析法激励或非循环扫描以及具有结构 I 的介体，可以减小或基本消除由尿酸干扰物引起的电流值。这样，系统可以利用由第三工作循环的线性扫描产生的输出电流来调整一个或多个电流分析法激励或非循环扫描的电位，从而减小对干扰物响应产生的输出电流。

[0152] 至于从图 9B 的线性扫描得到的电流，测量装置将工作循环 5 和 7 设置为约 0.25v 电位，以基本排除尿酸的干扰。因此，与在超过 0.3v 的电位进行分析的方法相比，使用相关方程或其它方法使电流分析法工作循环 5 和 / 或 7 的输出电流与样本中的分析物浓度相关联，可以提高测量性能并降低由尿酸干扰物造成的偏差。系统也可以根据线性扫描的输出电流对电流分析法激励或非循环扫描作出其它调整，以提高系统的测量性能。

[0153] 可选地，如果尿酸是目标分析物，则线性扫描的输出电流可以用来将随后的一个或多个电流分析法激励的电位或者非循环扫描的电位调整到约 0.6v，从而得到响应于介体和尿酸的输出电流。然后，可以将在约 0.6v 电位得到的输出电流值减去在低于约 0.4v 的电位得到的输出电流值，从而得到主要响应于尿酸浓度的输出电流值，同时也排除了主要响应于介体的输出电流值。上述通过减法或其它方法进行的比较，也可以运用于输出电流值、或浓度值、或利用相关方程等手段从输出电流值确定得出的其它数值。

[0154] 由于具有较低氧化电位的电离物质在较低和较高电位都产生输出电流，而具有较高氧化电位的电离物质不会明显在较低电位产生输出电流，从而通过减法或相关的数学方法确定一种或多种电离物质的浓度。所述数学方法将一种或多种较低电位物质的输出电流从高电位物质的输出电流中去除。因此，系统可以测定样本中一种或多种电离物质的浓度，并报告或使用该测定值来纠正已报告的浓度值。

[0155] 图 9D 中，由于工作循环 6 的非循环扫描电位从大约 0.2v 扫描到大约 0.3v 然后返

回,从而基本消除了响应于尿酸干扰物的输出电流。这是通过将三个非循环扫描的输出电流大体叠加而实现的。因此,由非循环扫描(其从大约0.2v扫描到大约0.3v然后再返回)产生的输出电流基本不会受到尿酸干扰物的影响,该输出电流可以与介体浓度相关联,从而与样本中的分析物浓度相关联。

[0156] 在图9E中,对如下血浆样本重复如关于图9B的前述分析:所述血浆样本包括大约110mg/dL的葡萄糖、血浆中固有的尿酸、和作为干扰物的大约8mg/dL的醋氨酚。图9F中,第三工作循环的线性扫描的详图展现了分别对应于介体、尿酸和醋氨酚的三个独立波峰910、920和930。图9G中,由于非循环扫描的电位从大约0.2v变化到大约0.3v然后返回,基本消除了由尿酸和醋氨酚引起的输出电流值。如前面关于图9D的论述,通过将两个非循环扫描的输出电流基本叠加来反映对输出电流起作用的单个电离物质。从而,非循环扫描(从大约0.2v扫描到大约0.3v然后返回)的输出电流基本不会受到尿酸和醋氨酚干扰物的影响,该输出电流可以与介体浓度相关联,从而与样本中的分析物浓度相关联。

[0157] 图10A表示具有总计八个工作循环的输入信号,其中工作循环1、2、4、5和7为电流分析法激励,工作循环3为线性扫描,工作循环6和8为非循环扫描。工作循环1的电流分析法激励约为0.4v电位,而工作循环2的电流分析法激励约为0.2v电位。工作循环4、5和7的电流分析法激励约为0.25v电位。与图9A相比,图10A中线性扫描的扫描速率更快,约为1v/s,同时覆盖相同的从0v到大约0.7v的扫描范围。该非循环扫描以约1v/s的速率施加,其从大约0.2v扫描到大约0.3v的换向点然后返回,因此具有约0.1s的脉冲宽度。也可采用具有其它不同数量和类型的工作循环、电位及扫描速率的输入信号。例如,可以用循环扫描代替上述线性扫描。

[0158] 图10B表示输出电流与时间的函数关系,所述输出电流是在测量装置将图10A的输入信号施加到感应条时得到的,所述感应条含有血浆、作为分析物的约55mg/dL或约111mg/dL的葡萄糖,没有额外的尿酸。也可以采用其它分析物。感应条包括工作电极和反电极、作为氧化还原酶的葡萄糖脱氢酶、采用具有结构I的有机双电子介体。用平直线(电流分析法)或在每个工作循环的输出电流的右侧或上方叠加成角度的线(伏安分析法),清楚地表示工作电极相对于反电极的输入信号的电压,该电压与输出电流对应。当样本中没有添加额外的尿酸时,由线性扫描产生的输出电流的右肩表明:尿酸是血液中固有的。

[0159] 图10C和图10D分别表示工作循环3的线性扫描、工作循环8的非循环扫描的输出电流与电位的关系。图10C中垂直短划线表示用于工作循环2、4、5和7的电流分析法激励的0.25v电位。图10C中,波峰1010是由介体的氧化反应引起的,并且是对分析物的响应;而波峰1020是由其它可氧化的物质(可能是如前所述的尿酸)引起的。两个介体的峰值1010在工作电极相对于反电极的电压为0.15v之前都达到最大值。如前所述,输出电流表明:在由介体引起的大约0.15v波峰与由尿酸引起的大约0.6v波峰之间约0.3v至0.4v的电位出现波谷。该波谷使系统可确定至少有两种电离物质对输出电流的产生作出贡献,并且上述电离物质存在于样本中。

[0160] 图10D表示工作循环6的非循环扫描产生的输出电流。所述输出电流相对于X轴相互分离,使介体的浓度能够区分,从而确定分析物的浓度。由于施加的电流分析法激励为0.25v,从而测量装置还可以通过从一个或多个电流分析法工作循环得到的输出电流来测定样本中分析物的浓度。

[0161] 图 10E 表示输出电流与时间的函数关系,所述输出电流是在测量装置将图 10A 的输入信号施加到感应条时得到的。该感应条含有血浆、作为分析物的大约 445mg/dL 或大约 670mg/dL 的葡萄糖,无额外的尿酸。与图 10B 相比,图 10E 描述了由工作循环 6 和 8 的非循环扫描产生的非线性输出电流,其中由非循环扫描的正向激励产生的输出电流随电位增大。所述随电位的增大可被视为工作循环 6 和 8 的非循环扫描的换向点之前输出电流的相对平直但仍在增大的部分 1030。

[0162] 图 10F 和图 10G 分别表示工作循环 3 的线性扫描、工作循环 6 的非循环扫描的输出电流与电位的关系。图 10F 和图 10G 的垂直短划线表明用于工作循环 4、5 和 7 的电流分析法激励的 0.25v 电位。与图 10C(给出从较低的 55mg/dL 和 111mg/dL 的葡萄糖浓度得出的结果)相比,在图 10F 中响应于较高的 445mg/dL 和 670mg/dL 葡萄糖浓度的介体氧化波峰明显地移动到 0.25v 电位的右侧。由图 10F 可见,最大氧化还原电位(对于 670mg/dL 的样本大约为 0.28v)高于电流分析法激励的电位,所以电流分析法激励得到的输出电流(比如,图 10E 中的工作循环 4 和 5 得到的输出电流)会含有非线性响应。

[0163] 由于介体的扩散限制电流(DLC)区域已移动到更高的电位,非循环扫描的 0.2v 到 0.3v 范围基本出现在介体的氧化波峰之前和 / 或之中。因此,非循环扫描工作循环 6 和 8 的输出电流基本出现在图 10B 中的介体氧化波峰之后,并且基本出现在图 10E 中的介体的氧化波峰之前和 / 或之中。由于图 10E 的非循环扫描范围没有落入氧化波峰之后的介体扩散限制电流(DLC)区域之中,而是落入了波峰区域,所以非循环扫描的正向激励(电位不断增大)得到的输出电流随着增大的输入电位而增大。因此,从非循环扫描工作循环 6 和 8 得到的输出电流也会含有非线性响应。

[0164] 所述系统可以根据由非循环扫描的正向激励得到的输出电流的斜率来检测非线性响应。图 10D 的正向非循环扫描线的输出电流 1050 与图 10G 的正向非循环扫描线的输出电流 1055 的对比表明:相对于图 10D 的输出电流 1050,图 10G 的输出电流 1055 具有基本为正的斜率。这证实:对于较高的葡萄糖浓度 445 和 670mg/dL,从非循环扫描得到的输出电流实质上不是从介体的扩散限制电流(DLC)区域得到的,而是对非循环扫描不断变化的电位的响应。因此,非循环扫描的正向扫描部分(电位在增大)可以提供与线性扫描得到的数据相似的定性数据,从而使非循环扫描提供可用于确定在一个或多个电位是否存在非线性响应的输出电流。

[0165] 根据非线性响应的严重性,系统可以根据由一个或多个伏安扫描得到的输出电流,结束分析或调整电流分析法激励的电位和 / 或非循环扫描的电位,以减小由调整的电流分析法激励和 / 或非循环扫描得到的电流的非线性。通过上述方法,所述系统可以将电流分析法的电位和 / 或非循环扫描的电位调整到一种或多种电离物质的扩散限制电流(DLC)区域内。

[0166] 在测定一种或多种电离物质的最大氧化电流之后,后续激励的工作电位可以调整到比氧化波峰的电位高出至少 50mV 或至少 100mV 的电位。此调整可以减小后续激励得到的输出电流的非线性,并提高所述系统的测量性能。因此,对于图 10E 至图 10G 的较高葡萄糖浓度,可以利用从线性扫描和 / 或非循环扫描得到的数据,将后续电流分析法激励的输入电位和 / 或后续非循环扫描的起始电位提高到约大于 0.3v,以减小输出电流的非线性。对于不同的系统、样本、感应条等,也可以采用其它电流分析法的输入电位来减小输出电流

的非线性。

[0167] 图9和图10中采用了尿酸和醋氨酚干扰物,它们的氧化电位基本上和具有结构I、II或III的介体的氧化电位不重叠。与此相对,图11A表示测得的输出电流与时间的函数关系。所述输出电流是在测量装置将图9A的输入信号施加到感应条时得到的。该感应条含有血浆、作为分析物的大约111mg/dL的葡萄糖以及作为干扰物的8mg/dL醋氨酚或者8mg/dL醋氨酚与40mg/dL多巴胺的组合物。也可以用其它分析物和干扰物。多巴胺的氧化电位比具有结构I、II或III的介体稍高一些,并且与醋氨酚的氧化电位相重叠。感应条包括工作电极和反电极、作为氧化还原酶的葡萄糖脱氢酶、以及具有结构I的有机双电子介体。也可采用其它感应条设计和反应物。

[0168] 图11B提供由非循环扫描工作循环6和8记录的输出电流以及由工作循环7电流分析法激励记录的输出电流的放大图。如前所述,醋氨酚干扰物在电流分析法激励工作循环7所记录的输出电流值中是基本看不到的,也不会对系统关于根据该电流分析法工作循环来测定分析物浓度的测量性能造成不利影响。然而,由电流分析法激励工作循环7记录的电流值表明:在衰减的右侧有由多巴胺引起的较小影响1160。因此,对于含有醋氨酚的样本,根据该峰值确定的葡萄糖浓度基本不会显示由醋氨酚造成的干扰偏差。但如果样本含有多巴胺,则会显示一些干扰误差。

[0169] 图11C表示图11A中线性扫描工作循环3输出电流与电位的关系图。垂直短划线表示用于工作循环4、5和7的电流分析法激励的0.25v电位。对于包含额外醋氨酚的样本,得到的输出电流基本上与从0添加样本得到的输出电流相重叠直至约0.45v(远远超出电流分析法激励工作循环7的0.25v电位)。相反,对于包含额外的醋氨酚和多巴胺的样本,可在约0.22v看到由多巴胺引起的输出电流的起点,即位于电流分析法激励工作循环7的0.25v电位处得到的输出电流范围之内。如之前对图11B的描述,根据由0.25v电流分析法激励产生的输出电流而确定的葡萄糖浓度中,会存在由多巴胺引起的一些干扰误差。

[0170] 图11D表示对三个样本进行非循环扫描工作循环6产生的输出电流与电位的关系图。对0添加样本和含有额外醋氨酚的样本进行非循环扫描的正向激励产生的输出电流显示为不断减小,而从具有额外的醋氨酚及多巴胺的样本得到的电流值先减小后增大。因此,非循环扫描的正向激励表明存在响应于第二种起作用的电离物质(本例中是多巴胺干扰物)的输出电流,所述输出电流值先降后升,扫描范围为大约0.2v至大约0.3v。所述系统可以从电流曲线的弯曲检测如下额外的电离物质的存在:所述额外的电离物质引起的输出电流位于非循环扫描的正向激励范围内。

[0171] 可以通过对非循环扫描的输出电流求比值的方法确定一种或多种起作用的电离物质的存在。第一比值可以根据正向非循环扫描的输出电流值的起点和中点确定($R_1 = \text{输出电流的起点} / \text{输出电流的中点}$)。第二比值可以根据正向非循环扫描的输出电流的中点和换向点确定($R_2 = \text{输出电流的中点} / \text{输出电流的换向点}$)。如果上述两个比值都大于1,则说明存在一种起作用的电离物质。相反地,如果第一比值大于1而第二比值小于1,则存在至少两种起作用的电离物质。除了比值法,其它方法(例如导数、积分、图形识别法等)也可用来比较从非循环扫描的工作循环得到的输出电流,以确定是否有多种电离物质被非循环扫描观测到。

[0172] 在图11D的非循环扫描中,从不含醋氨酚和多巴胺干扰物的样本得到的输出电流

具有第一比值 1.65 ($7.36/4.47 \mu\text{A}$) 和第二比值 1.26 ($4.47/3.54 \mu\text{A}$)。由于以上两比值都大于 1, 表明仅存在一种起作用的电离物质, 本例中是介体。含有以醋氨酚为干扰物的样本的输出电流的第一比值和第二比值都大于 1。由于上述两比值都大于 1, 表明仅存在一种起作用的电离物质, 本例中是介体。如图 11B 和图 11C 所确认的, 附加的醋氨酚对通过采用 0.25v 电位的电流分析法激励而确定的分析物浓度的偏差几乎没有影响。从含有醋氨酚和多巴胺的样本得到的输出电流具有第一比值 1.26 ($4.35/3.37 \mu\text{A}$) 和第二比值 0.79 ($3.37/4.27 \mu\text{A}$)。由于第二比值小于 1, 说明存在至少两种起作用的电离物质。因此, 0.2v 至 0.3v 的扫描所记录的输出电流得出的葡萄糖浓度含有由多巴胺引起的偏差。

[0173] 由于非循环扫描可确定两种起作用的电离物质存在于 0.2v 至 0.3v 的扫描范围内, 其后续非循环扫描的最大电位可以减小, 直到第二比值增大至 1 以上为止, 从而可以减小对多巴胺干扰物响应输出的电流, 并减小葡萄糖浓度中存在的干扰物偏差。如前所述, 由于降低电位以选择非循环扫描的范围或电流分析法激励的电位, 抵消了由非线性响应及干扰物偏差造成的负面影响, 从而可以检测输出电流值的线性度。优选使用非循环扫描确定一种或多种起作用的电离物质的存在和 / 或电位。优选使用电流分析法激励来提供非线性度及干扰物误差减小的输出电流值以便确定浓度。由于电流分析法激励以基本恒定的单一电位施加, 该电流分析法激励的单一电位值极有可能变得足够低以减少响应于干扰物的输出电流, 或者变得足够高以减小非线性。线性扫描或非循环扫描的任何组合都可用于确定起作用的电离物质的存在和 / 或电位, 和 / 或在某一电位或电位范围内的输出电流的非线性。

[0174] 图 12A 表示具有总计八个工作循环的输入信号, 其中工作循环 1、2、4、5 和 7 为电流分析法激励, 工作循环 3 为线性扫描, 工作循环 6 和 8 为非循环扫描。工作循环 4、5 和 7 的电流分析法激励约为 0.25v 的电位。所述线性扫描的速率约为 1v/s, 从 0 扫描至约 0.7v。工作循环 6 的非循环扫描的速率约为 1v/s, 从约 0.15v 扫描到约 0.25v 再返回。工作循环 8 的非循环扫描的速率约为 1v/s, 从约 0.2v 扫描到约 0.3v 再返回。也可采用具有其它不同数量和类型的工作循环、电位及扫描速率的输入信号。例如, 可以用循环扫描代替上述线性扫描。

[0175] 图 12B 表示输出电流与时间的函数关系。该输出电流是在测量装置将图 12A 所示的输入信号施加到感应条时得到的。该感应条含有血浆、作为分析物的约 66mg/dL 的葡萄糖、以及无额外干扰物或约 12mg/dL 的多巴胺。也可使用其它分析物和干扰物。该感应条包括工作电极和反电极、作为氧化还原酶的葡萄糖脱氢酶、以及具有结构 I 的有机双电子介体。也可采用其它感应条设计和反应物。

[0176] 图 12C 表示由工作循环 6、8 的非循环扫描和工作循环 7 的电流分析法激励记录的输出电流的放大图。从多巴胺峰值 1230 (介体峰值是 1210) 可知, 与在较高的 0.2v 到 0.3v 电位的非循环扫描工作循环 8 相比, 在较低的 0.15v 到 0.25v 电位的非循环扫描工作循环 6 含有较少的响应于多巴胺的电流。0.25v 电位的电流分析法激励工作循环 7 产生如下输出电流: 从该输出电流的中间峰值可以看到, 该输出电流中含有由多巴胺引起的输出电流, 从而降低了根据上述输出电流确定的分析物浓度的准确度 (根据电流分析法扫描输出电流而确定的葡萄糖浓度中存在的约 15% 至 20% 的正偏差, 是从多巴胺干扰物估算出来的)。这可从 0.25v 输入电位的非循环扫描而得的输出电流得到。

[0177] 图 12D 和图 12E 表示对两个样本施加的非循环扫描工作循环 6 和 8 的输出电流与电位的关系图。如前所述,可以根据非循环扫描输出电流的比值来确定一种或多种起作用的电离物质的存在。由图 12D 中较低电位的非循环扫描可知,不含多巴胺的样本的输出电流具有第一比值 1.65 ($3.6/2.2 \mu\text{A}$) 和第二比值 1.22 ($2.2/1.79 \mu\text{A}$)。由于两比值都大于 1,表明仅存在一种起作用的电离物质,本例中是介体。含有多巴胺的样本的输出电流具有第一比值 1.63 ($3.77/2.31 \mu\text{A}$) 和第二比值 0.95 ($2.31/2.43 \mu\text{A}$)。由于第二比值小于 1,表明存在第二种起作用的电离物质,本例中是多巴胺干扰物。然而,第二比值 0.95 接近 1,表明对于 0.15v 至 0.25v 的电位范围而言,干扰物对分析结果的影响甚微。因此,电流分析法激励可以选择 0.15v 至 0.25v 的电位范围,如果该范围可以提供扫描电位的接近 1 的比值。

[0178] 在图 12E 中,由 0.2v 至 0.3v 电位扫描可知,从不含多巴胺的样本得到的输出电流具有第一比值 1.99 ($4.18/2.1 \mu\text{A}$) 和第二比值 1.23 ($2.1/1.7 \mu\text{A}$)。由于上述两比值都大于 1,表明仅存在一种起作用的电离物质,本例中是介体。含有作为干扰物的多巴胺的样本的输出电流具有第一比值 1.7 ($4.56/2.67 \mu\text{A}$) 和第二比值 0.91 ($2.67/2.95 \mu\text{A}$)。由于第二比值小于 1,表明存在第二种起作用的电离物质,本例中是多巴胺干扰物。将较高电位的非循环扫描的第二比值 (0.91) 与较低电位的非循环扫描的第二比值 (0.95) 相比较可知,电流分析法激励的电位可从较低电位的扫描范围内选择,因为较低电位能更有效地排除对多巴胺干扰物响应输出的电流。

[0179] 图 12A 的输入信号也可以施加到含有血球容积计水平为 25%、40% 或 55% (v/v) 的多种已知葡萄糖浓度的全血样本。利用 YSI 参考设备来确定每个样本的参考 (已知) 葡萄糖浓度。图 12F 表示每个样本的单个输出电流的响应量与已知葡萄糖浓度的函数关系。所述单个输出电流是由电流分析法工作循环 5 激励产生的。图 12G 表示每个样本的平均输出电流的响应量与已知葡萄糖浓度的函数关系。该平均输出电流是通过对非循环扫描工作循环 6 得到的输出电流求平均值得到的。

[0180] 由下表 III 可以看到,与单个输出电流相比,平均输出电流对应的浓度值的 R^2 稍大。因此,根据非循环扫描的平均输出电流确定的葡萄糖浓度可以与根据非循环扫描的单一输出电流确定的葡萄糖浓度相媲美。由表中相关行的斜率值增大可知,非循环扫描的平均输出电流使系统的灵敏度得到一定程度的提高。斜率数值的增加表明输出电流与样本中分析物的实际浓度的关联性增大。因此,分析物浓度可以根据单一输出电流和 / 或通过求平均等方式合成的输出电流来确定。利用一种或多种数据处理和 / 或相关方程,可以用单一或平均输出电流确定样本中一种或多种分析物的浓度。尽管上文讨论了包含电流分析法和至少一个伏安分析法的工作循环的输入信号,然而所述电流分析法激励也可以采用非循环扫描,通过非循环扫描也可以确定分析物的浓度。因而,输入信号无需电流分析法工作循环。关于从门控伏安分析法输入信号确定分析物浓度的其它信息可以参考美国专利文献 2008/0179197 号,标题为“Gated Voltammetry”。

[0181] 表 III

[0182]

	25% 血球容积计	40% 血球容积计	55% 血球容积计
单个电流 R^2	0.9957	0.9966	0.9972

单个电流斜率	0.0223	0.0191	0.0163
平均电流 R ²	0.9964	0.9957	0.9988
平均电流斜率	0.0256	0.0222	0.0195

[0183] 尽管图中未示出,如果系统根据伏安扫描的输出电流确定出样本中存在多种起作用的电离物质,系统可以减小伏安扫描速率以便更好地确定输出电流。例如,如果线性扫描的输出电流中存在间距小的波峰,可以将扫描速率从 1v/s 降到 0.5v/s 以提高在目标电位范围内输出电流的分辨率。当然也可选择其它扫描速率。

[0184] 图 13 表示生物传感器系统 1300。该系统用包括电流分析法的工作循环和至少一个伏安分析法工作循环的输入信号来测定生物液体样本中分析物的浓度。当至少一个非循环扫描工作循环施加到样本上时,输入信号中可以不含有电流分析法工作循环。生物传感器系统 1300 包括可安装在任何分析仪器(包括工作台式设备、便携式或手持设备等)中的测量装置 1302 和感应条 1304。生物传感器系统 1300 可用于测定分析物或干扰物的浓度,包括:醇、葡萄糖、尿酸、乳酸盐、胆固醇、胆红素、自由脂肪酸、甘油三酸酯、蛋白质、酮、苯丙氨酸、酶、醋氨酚、多巴胺等等。尽管图中显示了具体配置,但生物传感器系统 1300 也可以采用包含其它部件的配置。

[0185] 测量装置 1302 和感应条 1304 可以适用于电化学传感器系统或电化学 / 光学组合的传感器系统。通过减小由干扰物产生的输出电流,结合有电流分析法和伏安分析法的工作循环可以提高传感器系统 1300 的准确度和 / 或精度,或者使传感器系统 1300 能够测定多种可电离物质的浓度。尽管图中显示了具体配置,但生物传感器系统 1300 也可以采用包含其它部件的配置。

[0186] 感应条 1304 具有形成室 1308 和具有开口 1312 的通道 1310 的基体 1306。室 1308 和通道 1310 可用具有通气孔的盖子覆盖。室 1308 限定了部分封闭的空间。室 1308 可包含有助于保持液体样本的合成物,例如遇水膨胀的聚合物或者多孔的聚合物基体。反应物可置入室 1308 和 / 或通道 1310 中。所述反应物可以包括一种或多种酶、酶系统、介体、粘合剂等。感应条 1304 还可以具有毗邻于所述室 1308 的样本接口 1314。样本接口 1314 可以部分地或全部地环绕所述室 1308。感应条 1304 可以具有其它配置。例如,通过利用多孔材料制造室 1308 或将室 1308 设置在存有样本的多孔性材料的后面,从而使感应条 1304 适于接触皮肤使用。

[0187] 样本接口 1314 具有连接到至少一个工作电极和至少一个反电极的导体。上述电极可基本位于同一平面或位于多个平面(比如,面对面时)。所述电极可布置在形成室 1308 的基体 1306 的表面上,并可以伸入或突出于室 1308 内。绝缘层可部分地覆盖上述导体和 / 或电极。反电极可用于在分析过程中平衡工作电极上的电位。平衡电位可以通过如下手段实现:用惰性材料(比如碳)制作反电极,并在室 1308 中包含可溶解的氧化还原物质(比如铁氰化物)。可选地,平衡电位可以是通过如下方法实现的参考电位:用参考氧化还原电对(比如,银 / 氯化银)制作反电极以形成组合的参考 - 反电极。样本接口 1314 可以具有其它电极和导体。样本接口 1314 可以具有一个用于观察样本的光学口或孔。样本接口 1314 可以具有其它组件和结构。

[0188] 测量装置 1302 包括与传感器接口 1318 及显示器 1320 相连接的电子电路 1316。所述电子电路 1316 包括：连接到信号发生器 1324 的处理器 1322、以及存储介质 1328。测量装置 1302 还可以具有其它组件和配置。

[0189] 响应于处理器 1322，信号发生器 1324 向传感器接口 1318 发送电输入信号。电输入信号可以通过传感器接口 1318 传输到样本接口 1314，从而将电输入信号施加到生物液体的样本上。所述电输入信号可以是电位或电流，并且可以是常量、变量或两者的结合（比如，施加含有直流偏置的交流信号）。所述电输入信号可以用单脉冲、多脉冲、序列或循环的形式施加。所述电输入信号可包括电流分析法工作循环和至少一个伏安分析法工作循环。当至少一个非循环扫描的工作循环施加到样本上时，电输入信号可以不含有电流分析法工作循环。电输入信号可以包括至少三个电流分析法的工作循环和至少两个非循环扫描的工作循环。信号发生器 1324 也可以作为发生器 - 记录器记录来自传感器接口的输出信号。

[0190] 存储介质 1328 可以是磁、光、半导体存储器、其它的处理器可读存储设备等。存储介质 1328 可以是固定存储设备、移动存储设备（如存储卡）、或远程访问的设备等等。

[0191] 处理器 1322 利用存储介质 1328 中存储的计算机可读的软件代码及数据对分析物进行分析。处理器 1322 可以响应于下列事件启动对分析物的分析：感应条 1304 出现在传感器接口 1318 上、样本施加到感应条 1304 上、用户输入等。处理器 1322 控制信号发生器 1324 向传感器接口 1318 发送电输入信号。

[0192] 处理器 1322 接收来自传感器接口 1318 的输出信号。该输出信号响应于样本中电离物质的氧化还原反应。处理器 1322 对响应于信号发生器 1324 产生的输入信号的电流分析法工作循环和 / 或伏安分析法工作循环的输出信号进行测量。处理器 1322 对由一个或多个伏安分析法输入产生的输出电流进行分析，以确定样本中是否存在一种或多种干扰物和 / 或是否发生非线性响应。然后，处理器 1322 指示信号发生器 1324 调整一个或多个电流分析法的工作循环或伏安分析法的工作循环的电位和 / 或扫描速率。

[0193] 在处理器 1322 中，利用一种或多种相关方程，使由调整的输入信号产生的输出信号与样本中至少一种电离物质的浓度相关联。处理器 1322 可以用另一种电离物质的浓度来纠正上述电离物质的浓度。分析物的结果可以输出到显示器 1320，并可以存储在存储介质 1328 中。

[0194] 电离物质与输出信号之间的相关方程可以用图形、数学或两者的结合等形式表示。所述相关方程可以用保存在存储介质 1328 中的程序号码 (program number, PNA) 表、其它查找表等来表示。关于执行分析的指令可由存储在存储介质 1328 中的计算机可读软件代码提供。上述代码可以是目标代码，或者是可以描述或控制在此所述功能的其它任何代码。在处理器 1322 中，分析得出的数据可能经过一种或多种数据处理，包括对衰减速率、K 常数、比值等的确定。

[0195] 传感器接口 1318 具有与感应条 1304 样本接口 1314 中的导体相连接或电通信的接触。通过上述接触，传感器接口 1318 将信号发生器 1324 产生的电输入信号传输至样本接口 1314 中的导体。通过上述接触，传感器接口 1318 还将样本的输出信号传输至处理器 1322 和 / 或信号发生器 1324。

[0196] 显示器 1320 可以是模拟或数字的。显示器 1320 可以是 LCD、LED、OLED、真空荧光显示器的或其它适合显示数字读数的显示器。显示器 1320 与处理器 1322 进行电通信。显

示器 1320 可以与测量装置 1302 相分离, 比如在与处理器 1322 以无线方式通讯时。可选地, 显示器 1320 可以从测量装置 1302 中去除, 比如在测量装置 1302 与远程计算设备、药物定量泵等电通信时。

[0197] 使用时, 通过将液体导入开口 1312, 从而将用于分析的液体样本转移到由室 1308 形成的储液室中。该液体样本从通道 1310 流入, 将室 1308 注满, 同时排出原有的空气。液体样本与放置在通道 1310 和 / 或室 1308 中的反应物发生化学反应。

[0198] 在此给出如下定义, 以提供对本说明书和权利要求书清楚、一致的理解。

[0199] 术语“线性扫描”是指伏安分析法激励, 其中电压以恒定的速率在单一“正向”变化, 比如从 -0.5v 增加至 +0.5v 以提供 1.0v 的扫描范围。该扫描范围可以覆盖氧化还原电对的还原状态和氧化状态, 从而发生从一种状态到另一种状态的转变。线性扫描可以是连续的或者通过电位的一系列递增变化逼近而成的。如果各增量出现的时间间隔很短, 它们就相当于连续的线性扫描。因此, 施加近似线性变化的电位变化可以视为线性扫描。

[0200] 术语“循环扫描”是指结合有线性正向扫描与线性反向扫描的伏安分析法激励, 其中扫描范围包括氧化还原电对的氧化反应波峰和还原反应波峰。例如, 以循环方式将电位从 -0.5v 变化到 +0.5v 再回到 -0.5v, 是如葡萄糖传感器中采用的对铁氰化物 / 亚铁氰化物氧化还原电对循环扫描的例子, 其中氧化反应波峰和还原反应波峰都在扫描范围内。所述正向扫描和反向扫描都可以通过电位的一系列递增变化逼近实现。因此, 施加近似循环变化的电位变化可以视为循环扫描。

[0201] 术语“非循环扫描”一方面是指具有比其它电流波峰多一个正向或反向电流波峰的伏安分析法激励。非循环扫描的一个例子如下: 具有正向和反向线性扫描的扫描, 其中正向扫描的开始电压与反向扫描的结束电压不同, 比如从 -0.5v 到 +0.5v 再回到 +0.25v。在另一个例子中, 当从距离氧化还原电对的表观电位 E° 最多 $\pm 20\text{mV}$ 、 $\pm 10\text{mV}$ 或 $\pm 5\text{mV}$ 的电位开始扫描时, 非循环扫描可以在基本相同的电位开始和结束。另一方面, 非循环扫描是指具有正向和反向线性扫描的伏安分析法激励, 其基本上不包括氧化还原电对的氧化反应输出电流波峰和还原反应输出电流波峰。例如, 所述激励可以在氧化还原电对的扩散限制电流(DLC) 区域内开始、换向并结束, 因此不包括所述氧化还原电对的氧化反应输出电流波峰和还原反应输出电流波峰。正向和反向扫描都可以通过电位的一系列递增变化逼近实现。因此, 施加近似非循环变化的电位变化可以视为非循环扫描。

[0202] 术语“快速扫描”和“快扫描速率”是指电位以至少 176mV/s 的速率变化的扫描。优选的快扫描速率是比 200mV/s、500mV/s、1000mV/s 或 2000mV/s 更快的速率。

[0203] 术语“慢速扫描”和“慢扫描速率”是指电压最多 175mV/s 的速率变化的扫描。优选的慢扫描速率是比 150mV/s、100mV/s、50mV/s 或 10mV/s 更慢的速率。

[0204] 以上已描述了本发明的各种不同具体实施方式, 其它的实施方式和装置也可能落于本发明的范围内, 这对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。相应地, 本发明的保护范围仅受限于所附权利要求和它们的等同物。

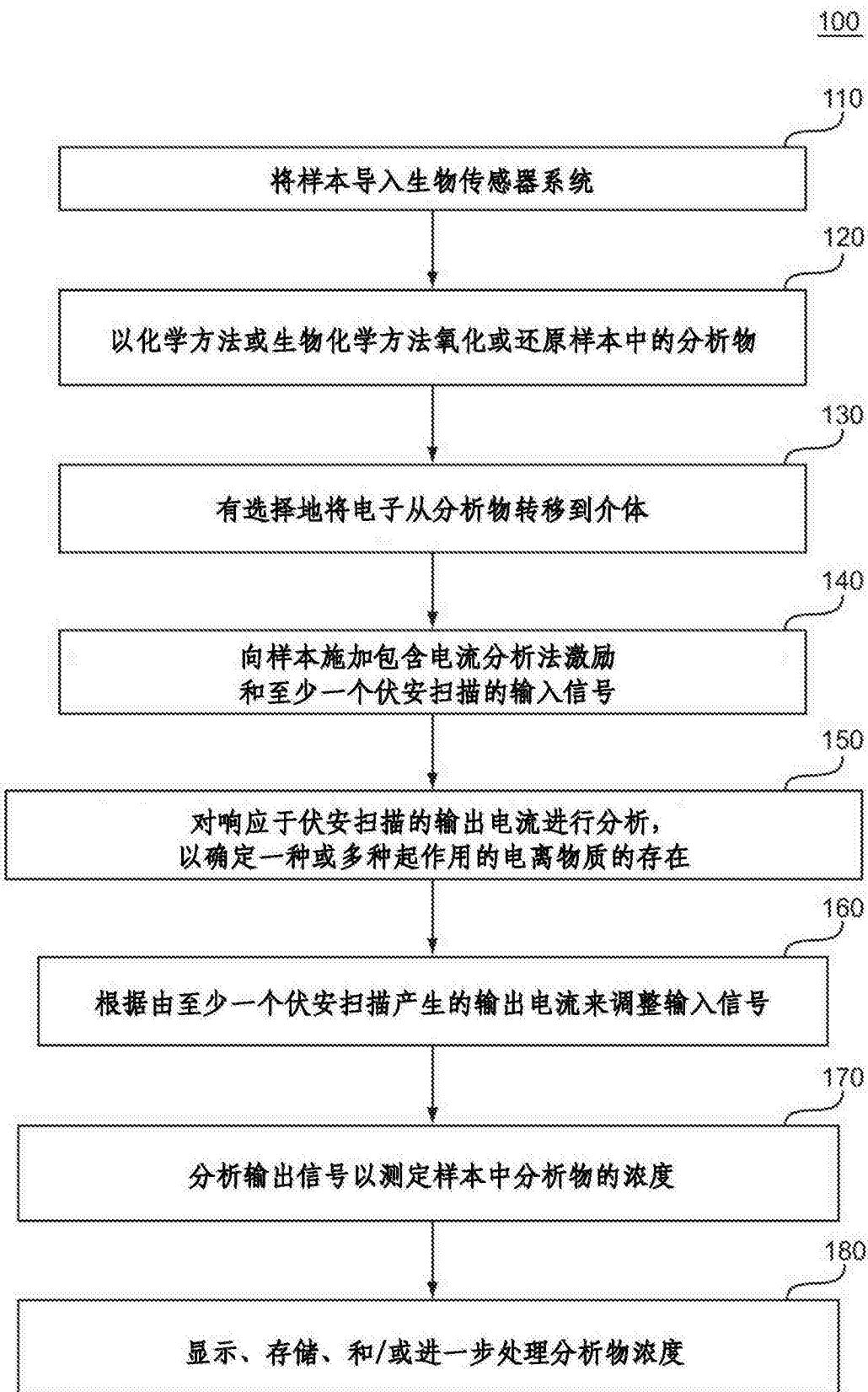


图 1

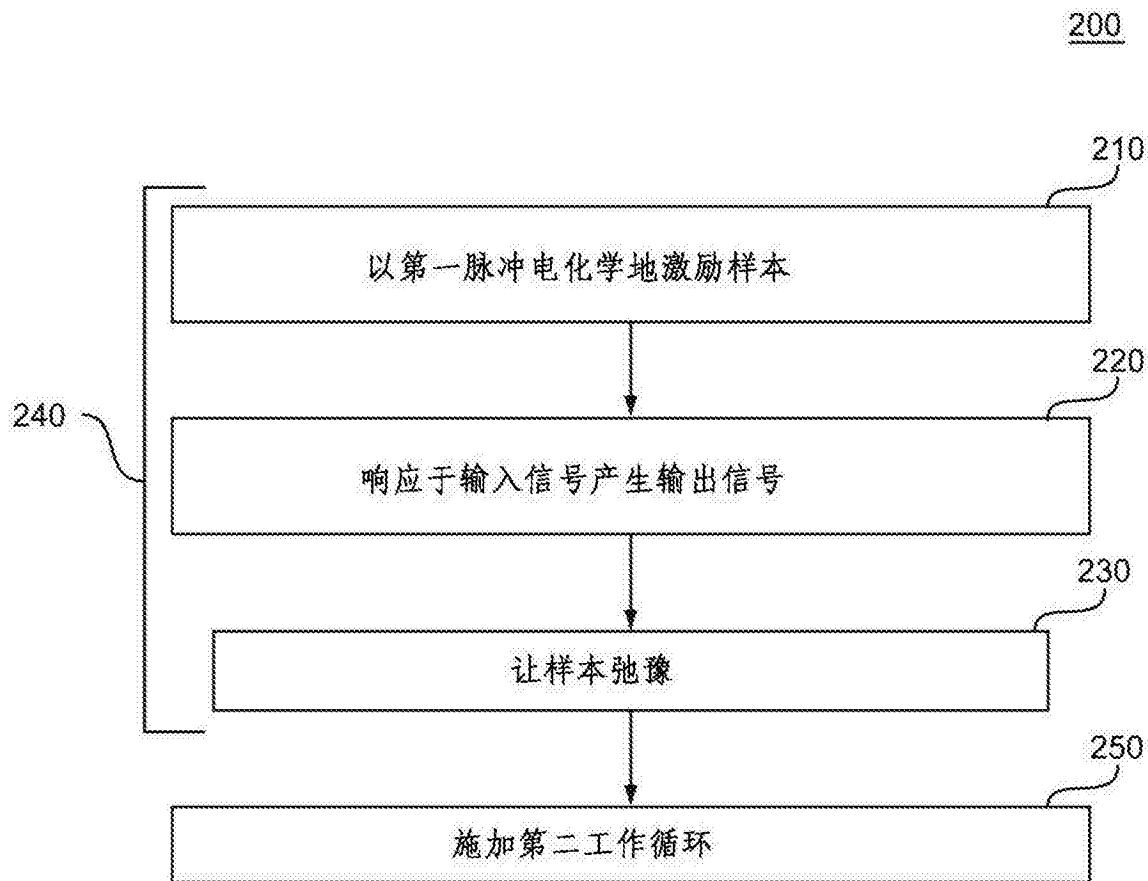


图 2

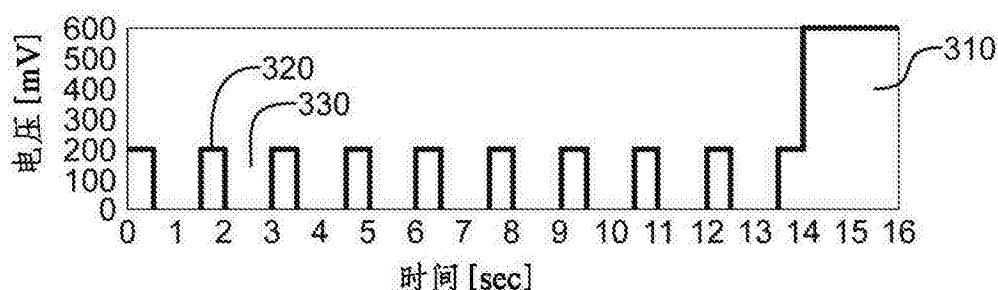


图 3A

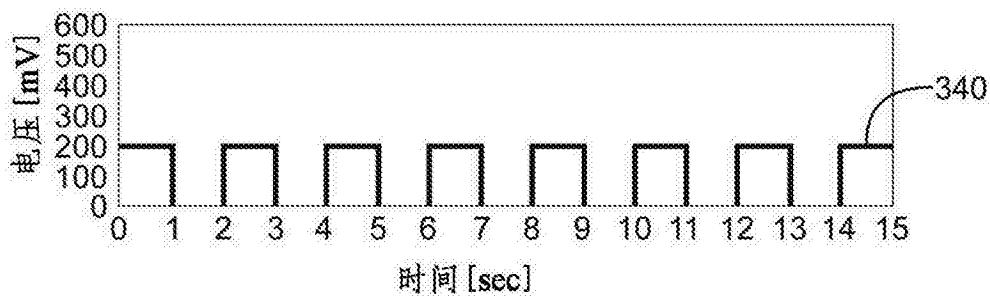


图 3B

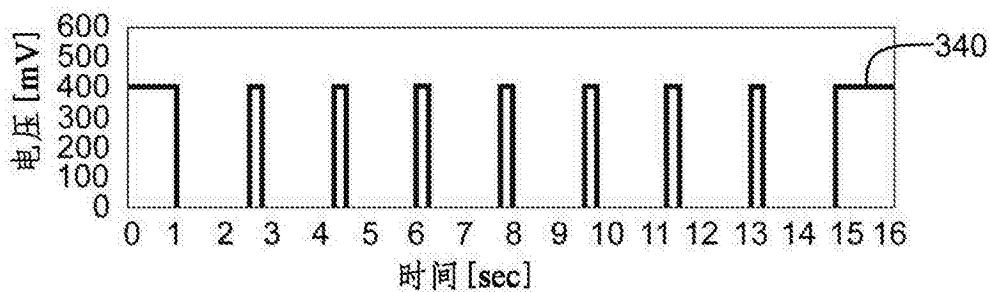


图 3C

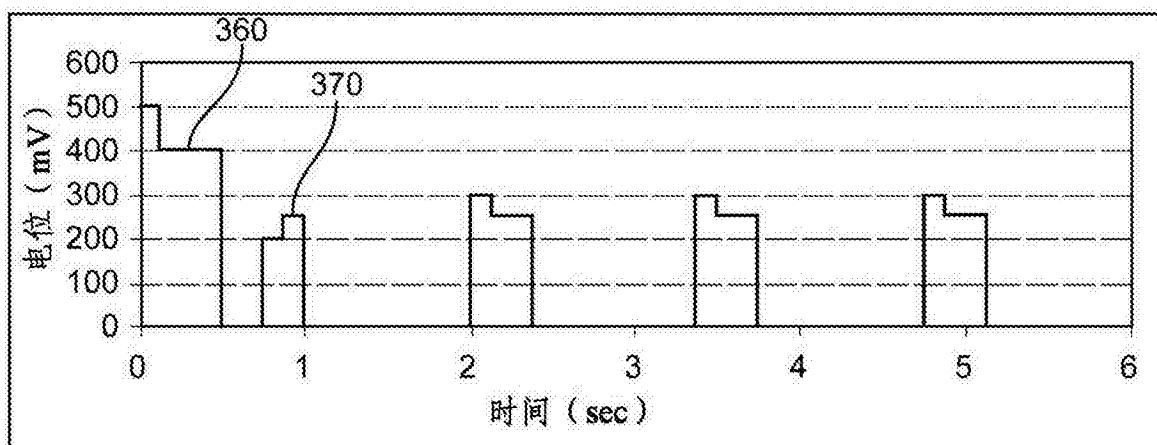


图 3D

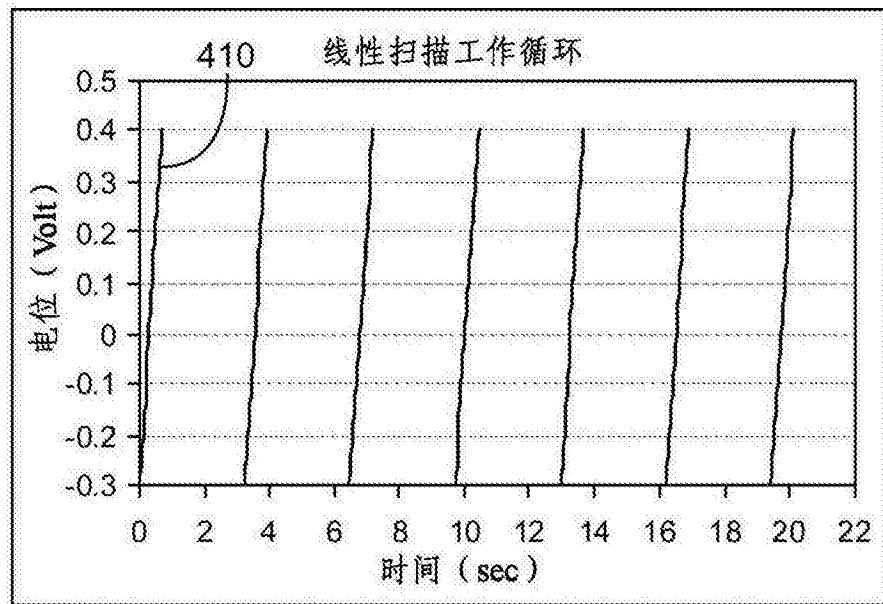


图 4A

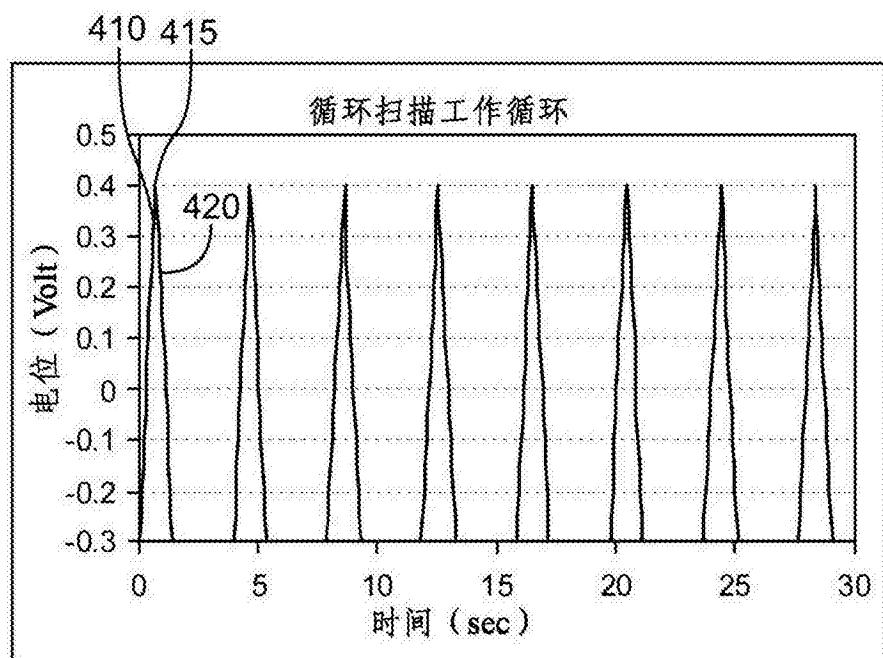


图 4B

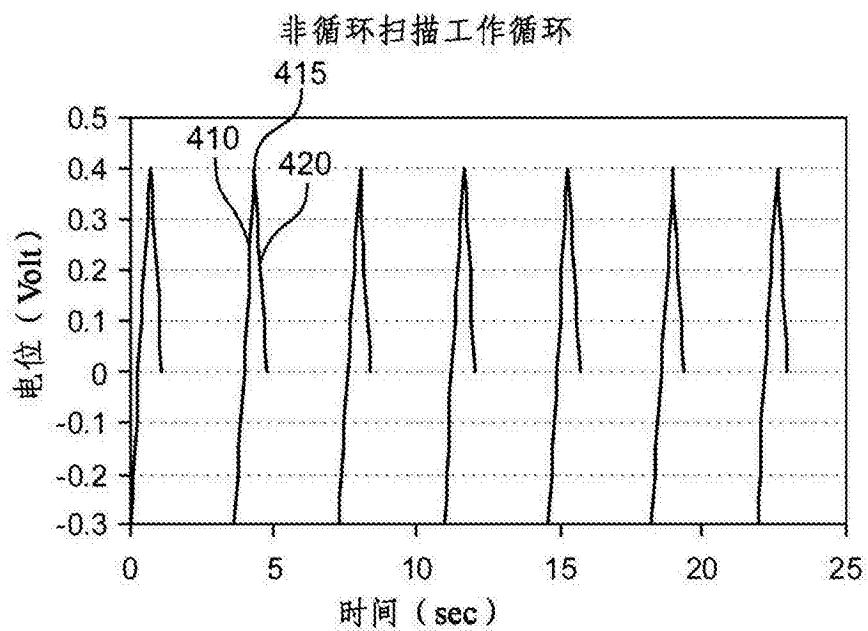


图 4C

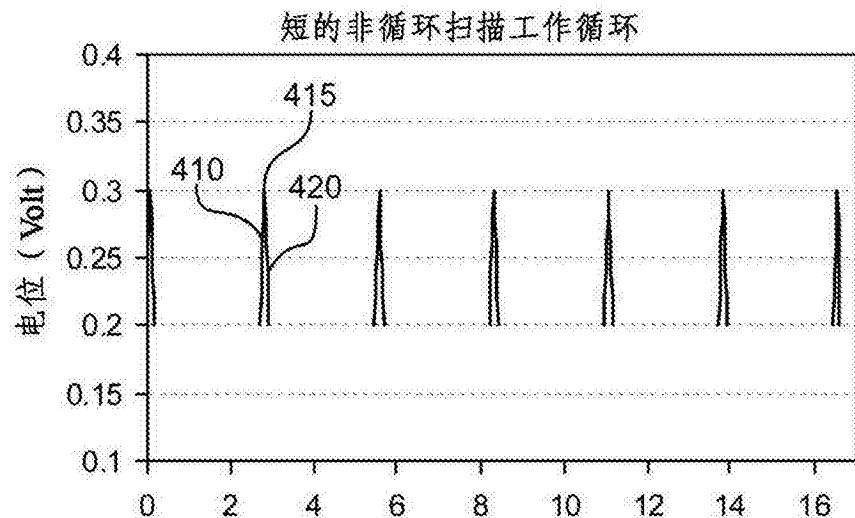


图 4D

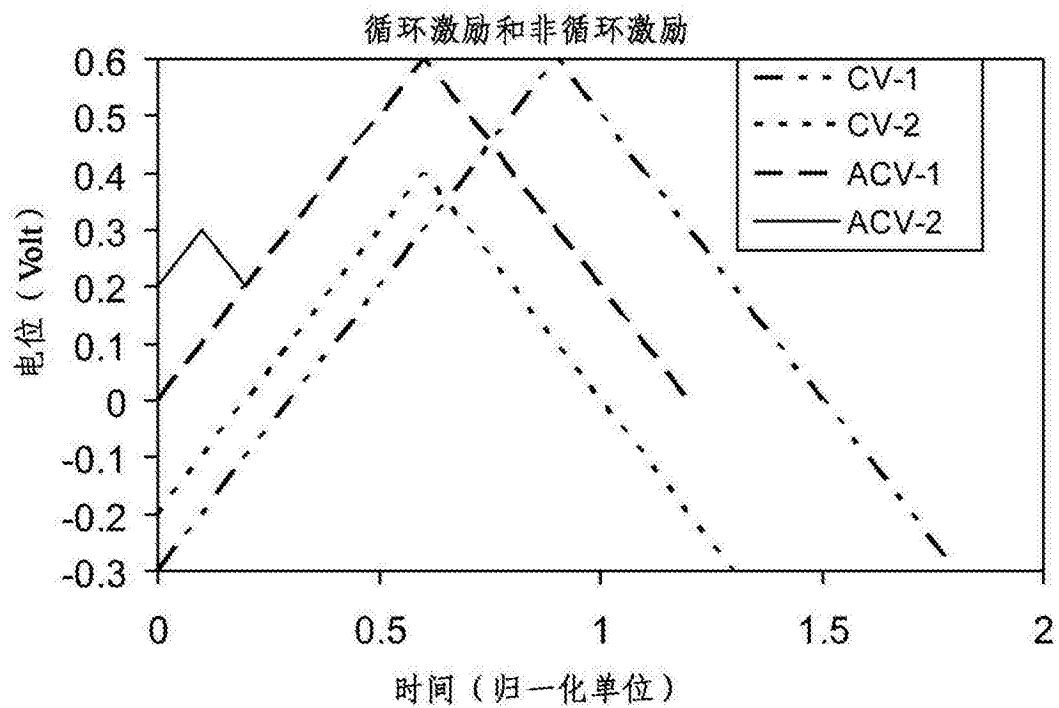


图 4E

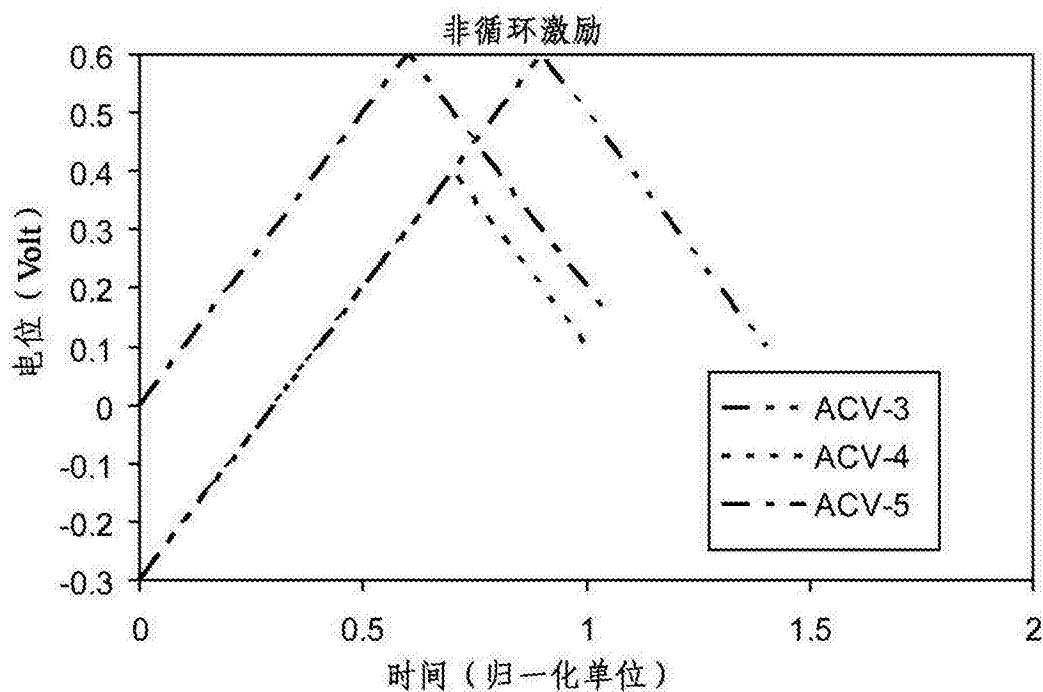


图 4F

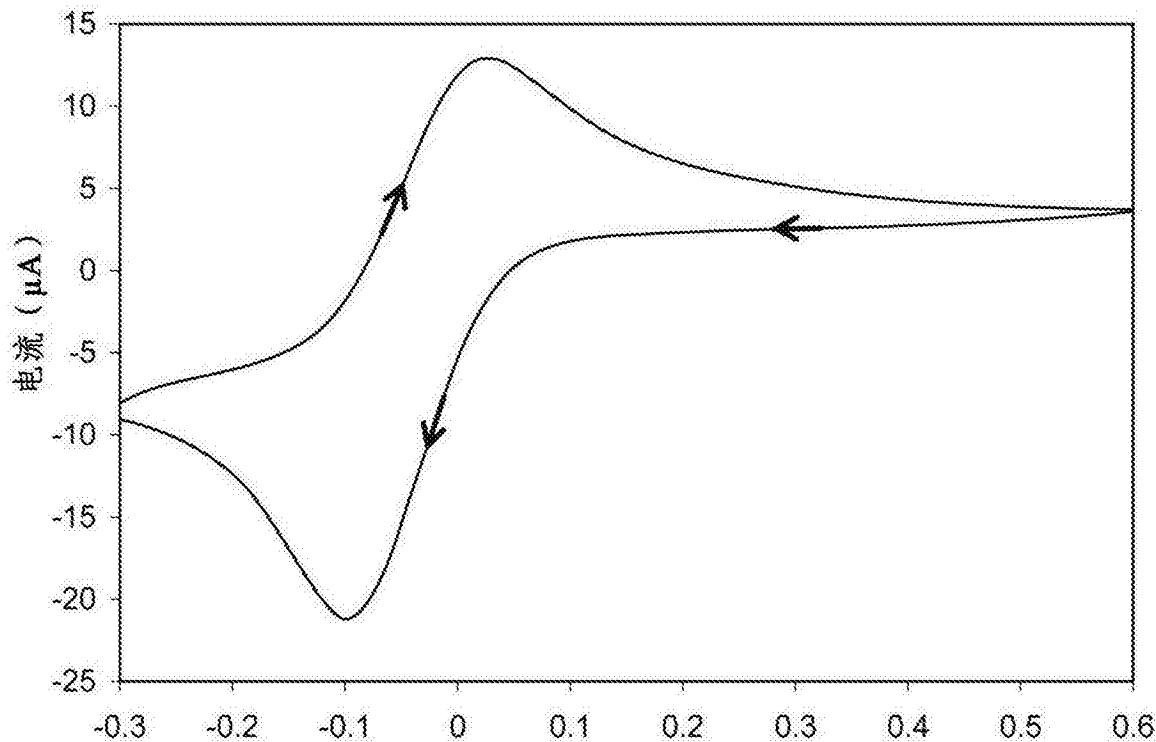


图 5A

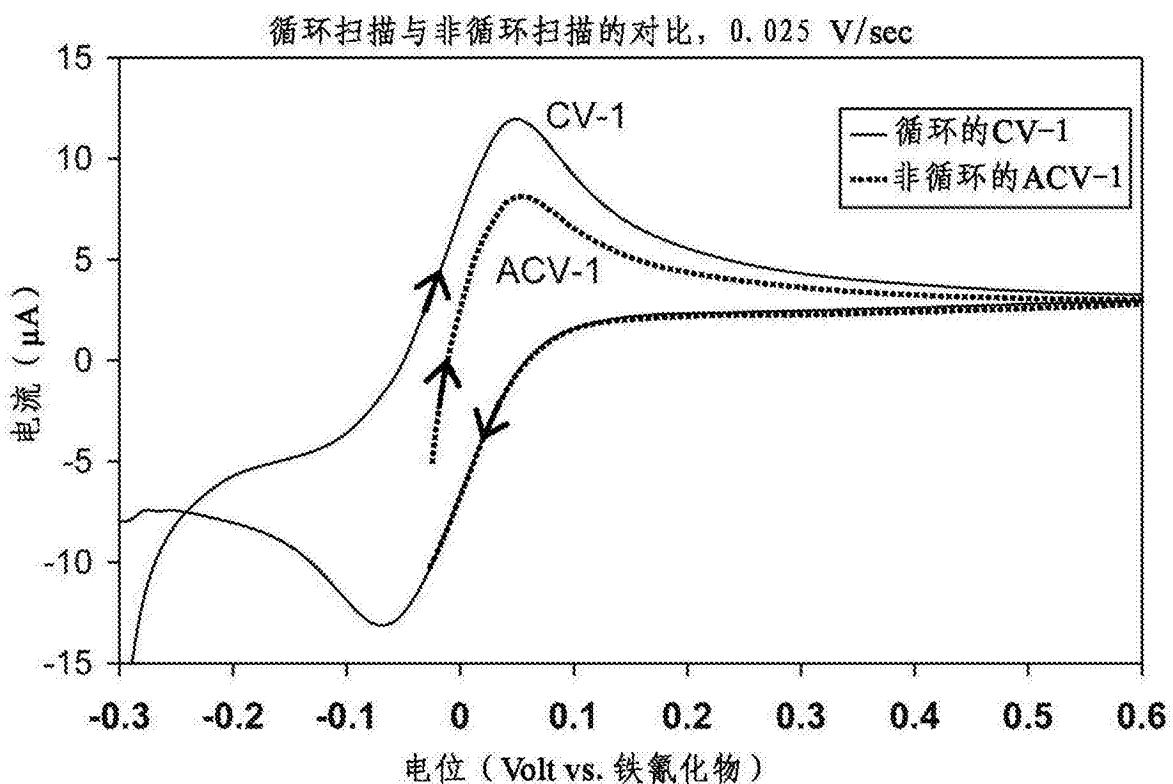


图 5B

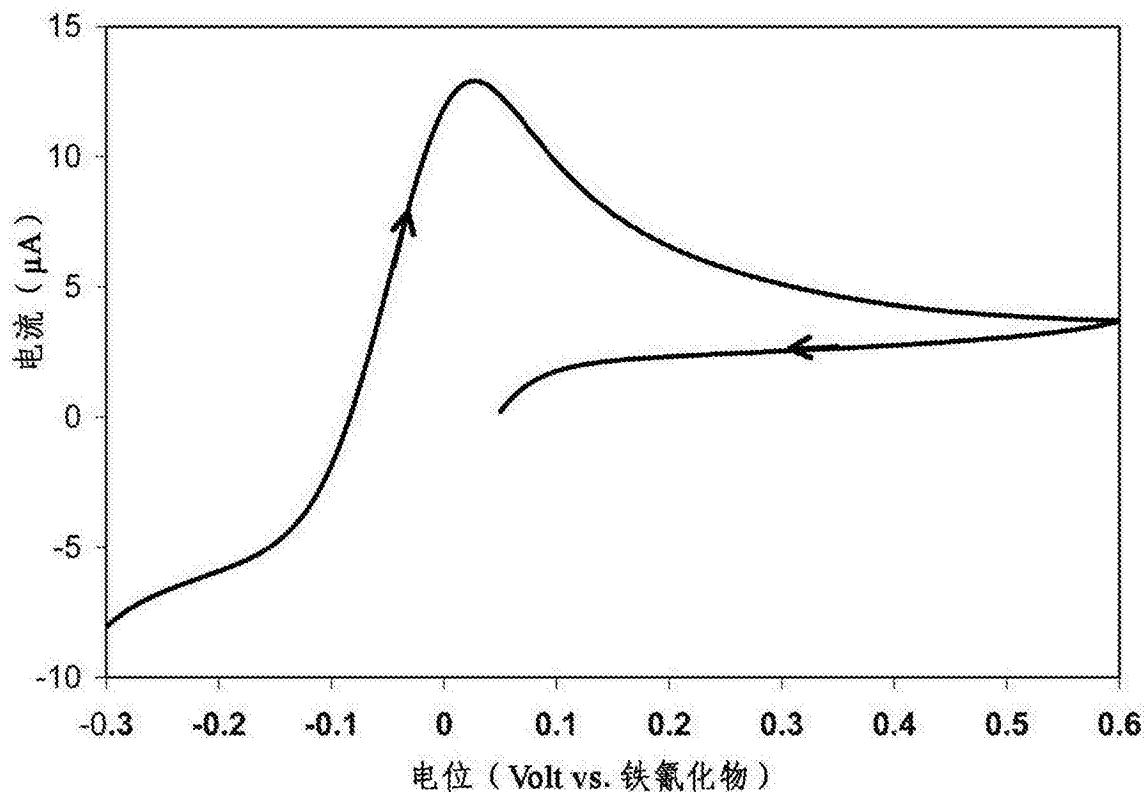


图 5C

快扫描速率的循环伏安分析法和非循环伏安分析法,
1 V/sec, 100 mg/dL

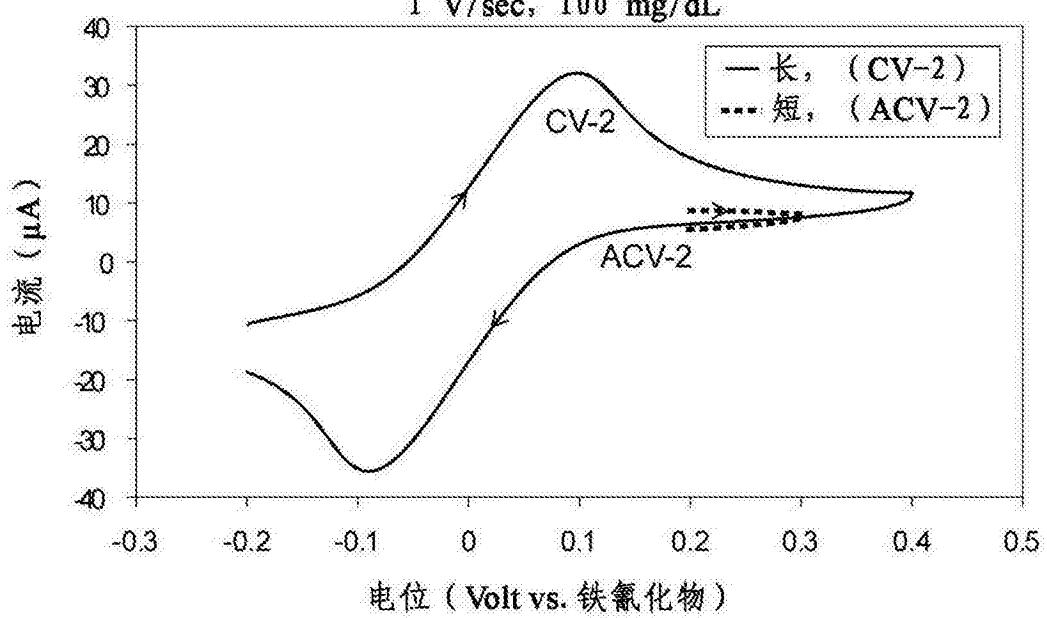


图 5D

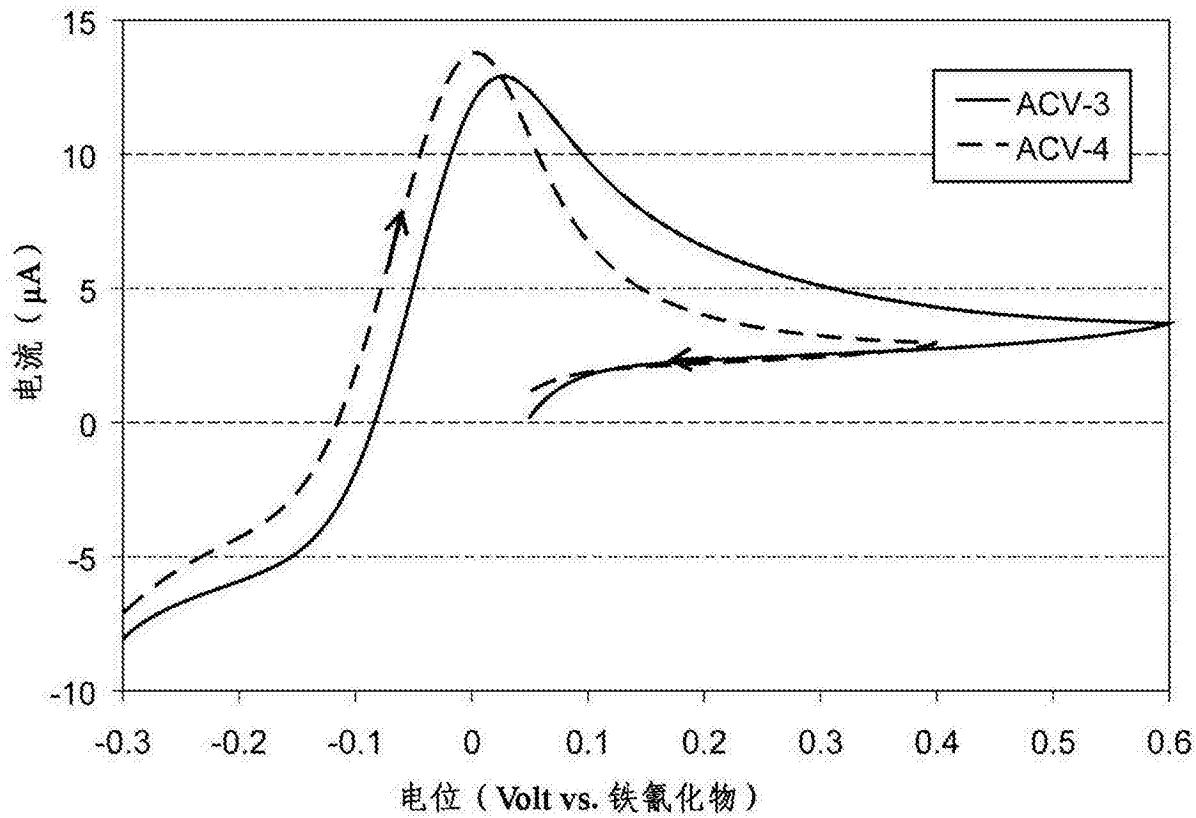


图 5E

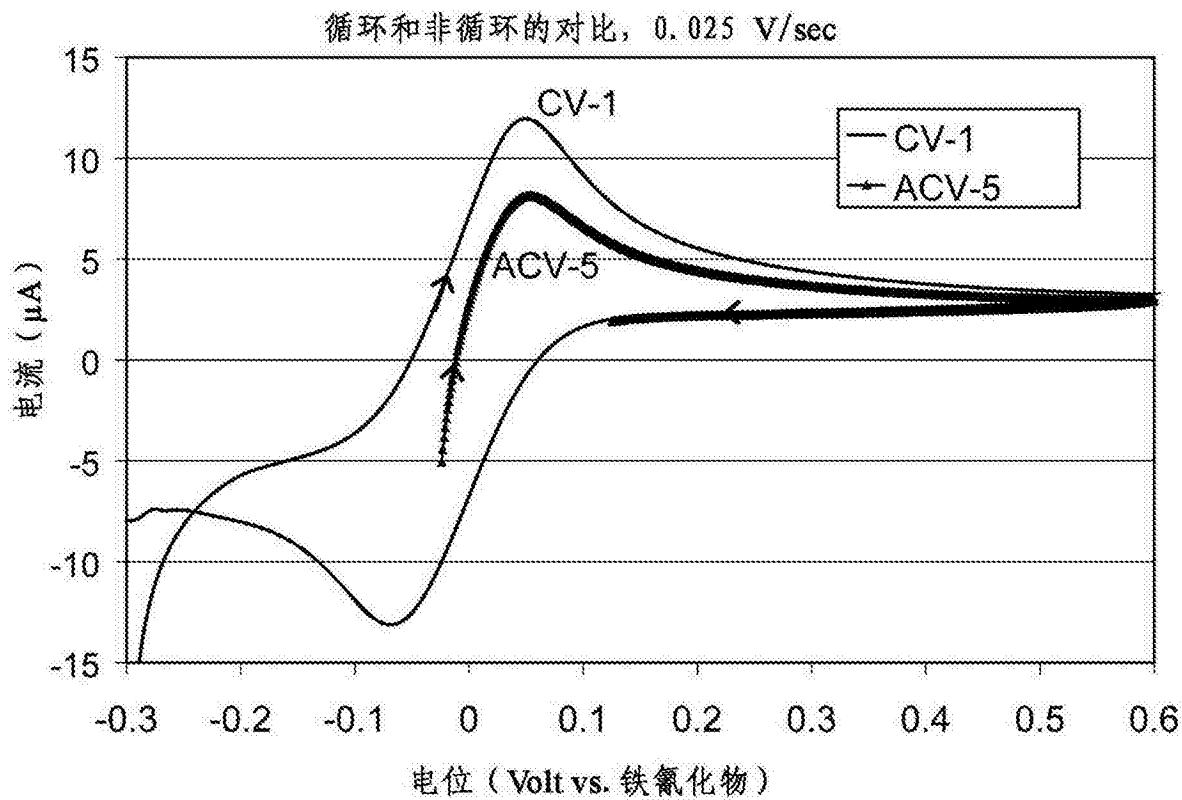


图 5F

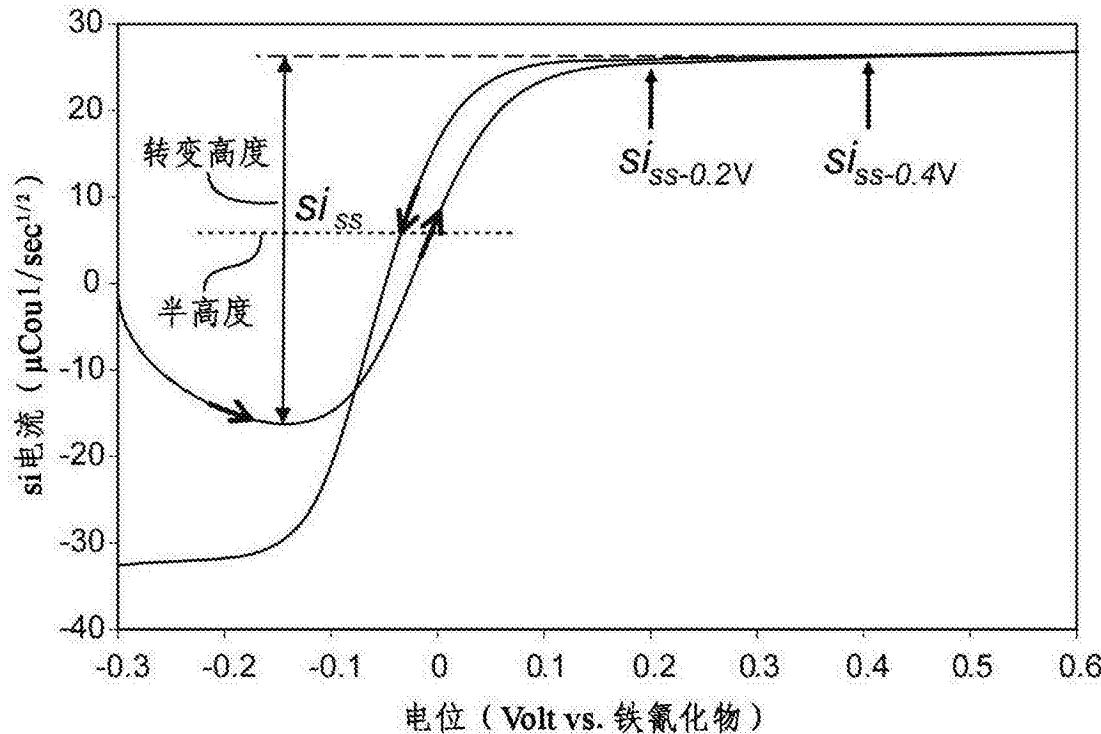


图 6A

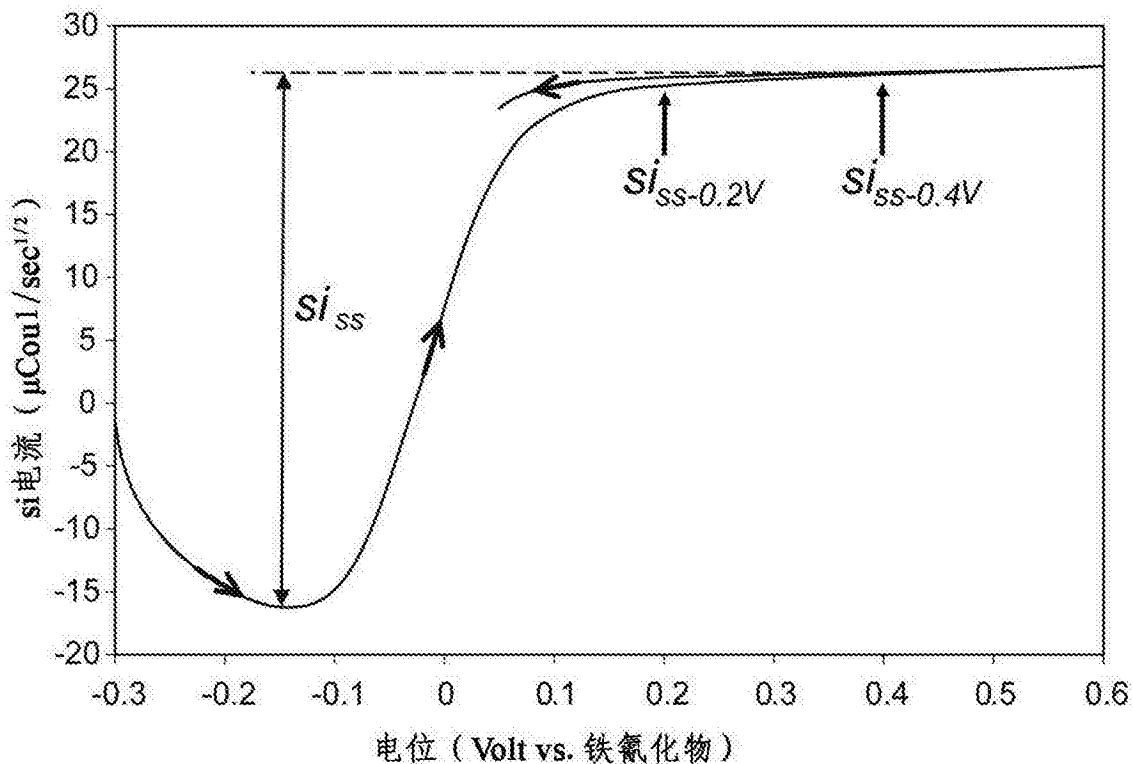


图 6B

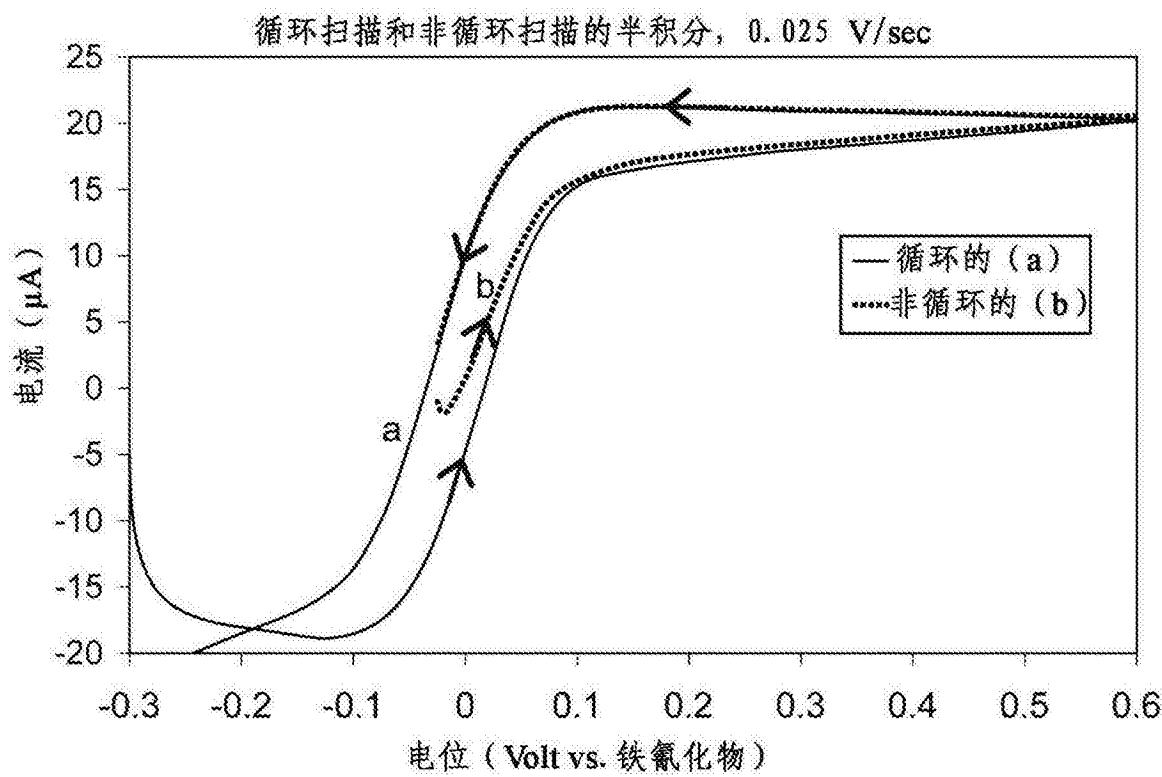


图 6C

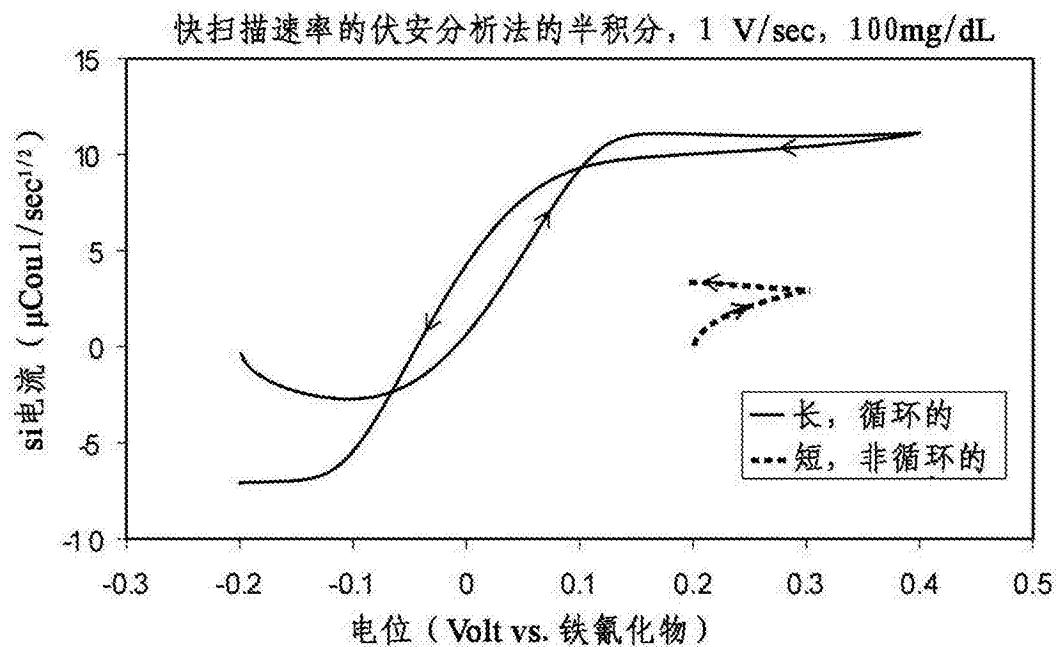


图 6D

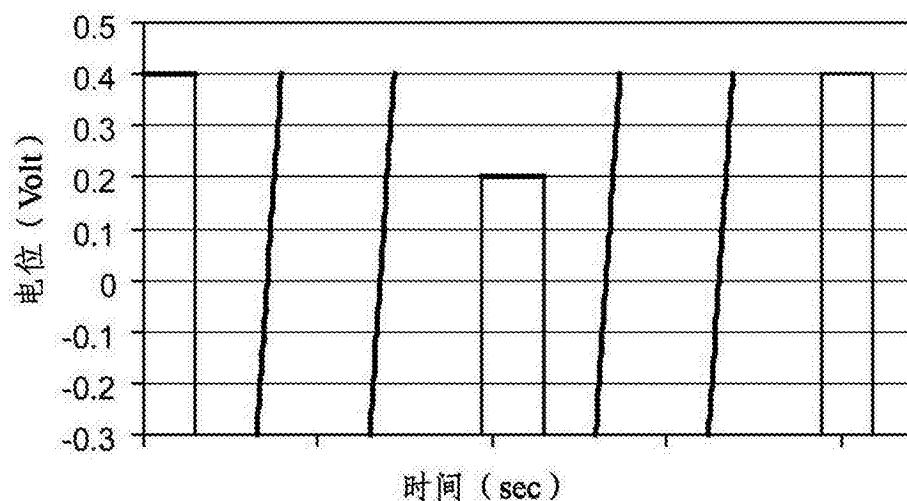


图 7A

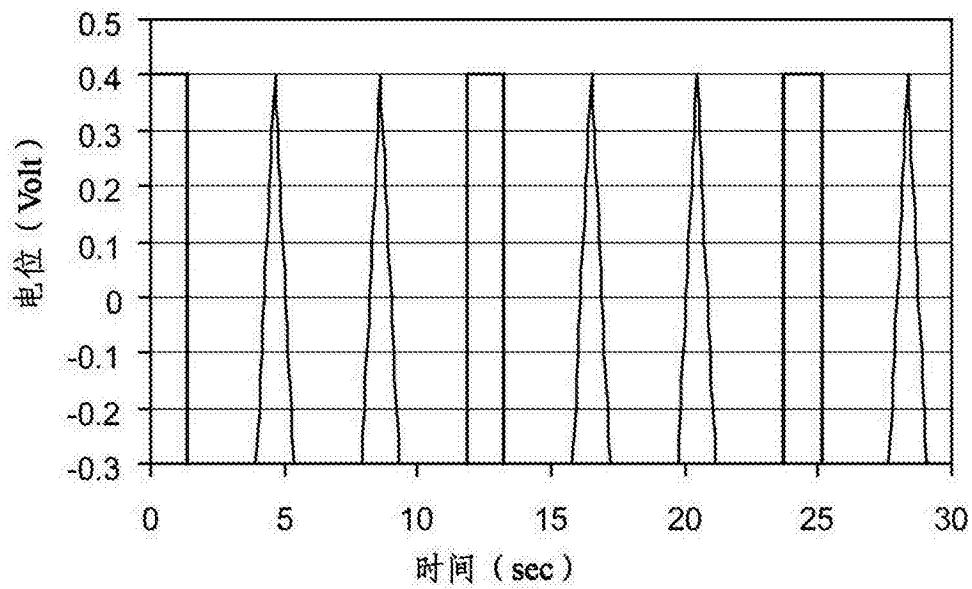


图 7B

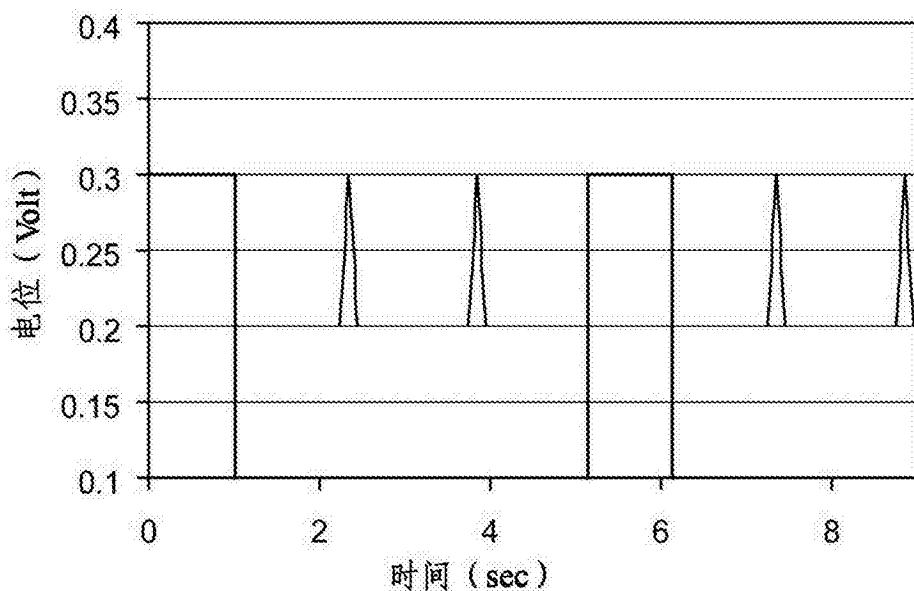


图 7C

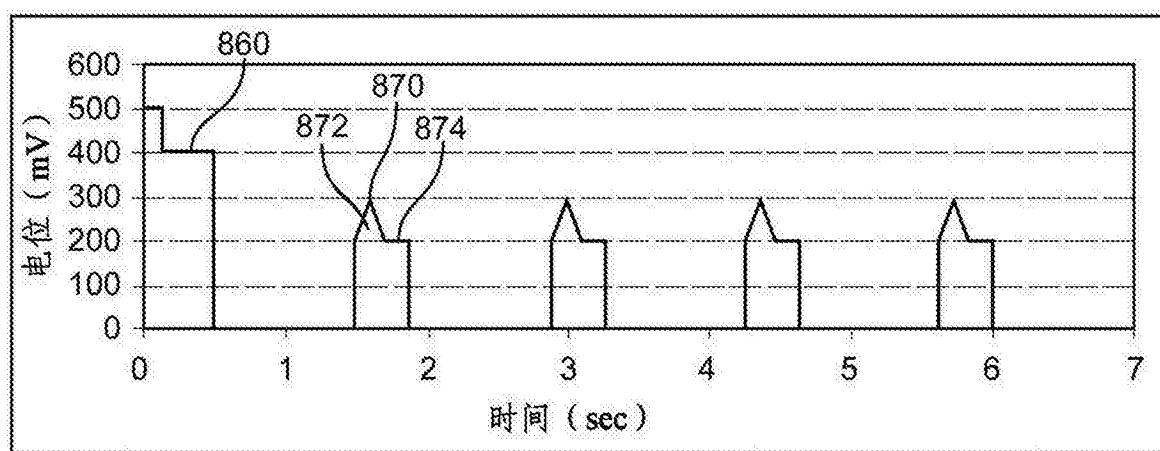


图 8A

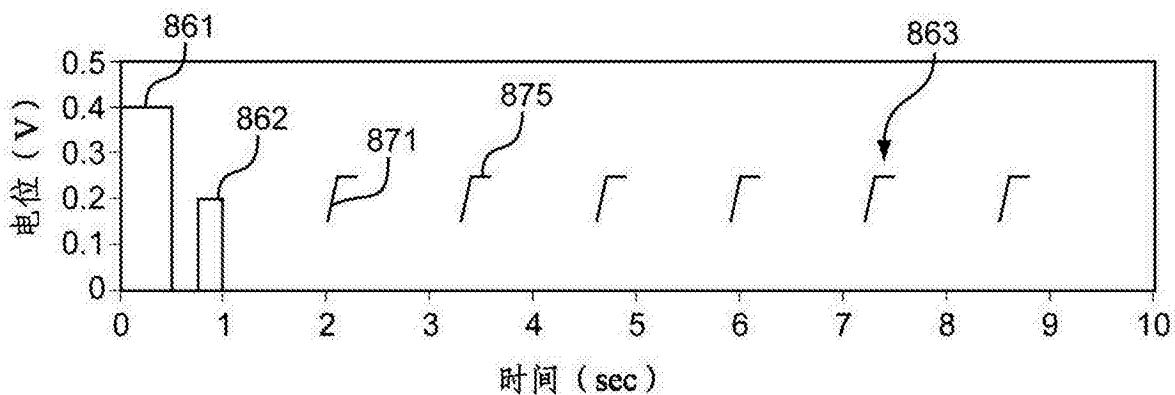


图 8B

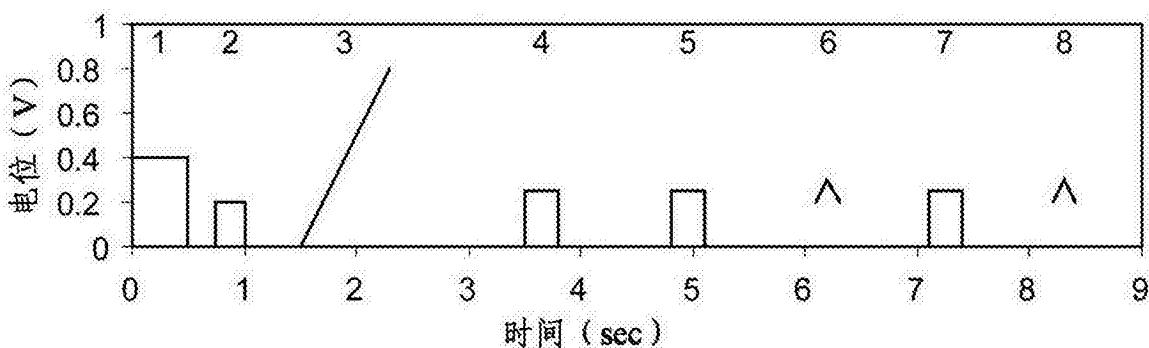


图 9A

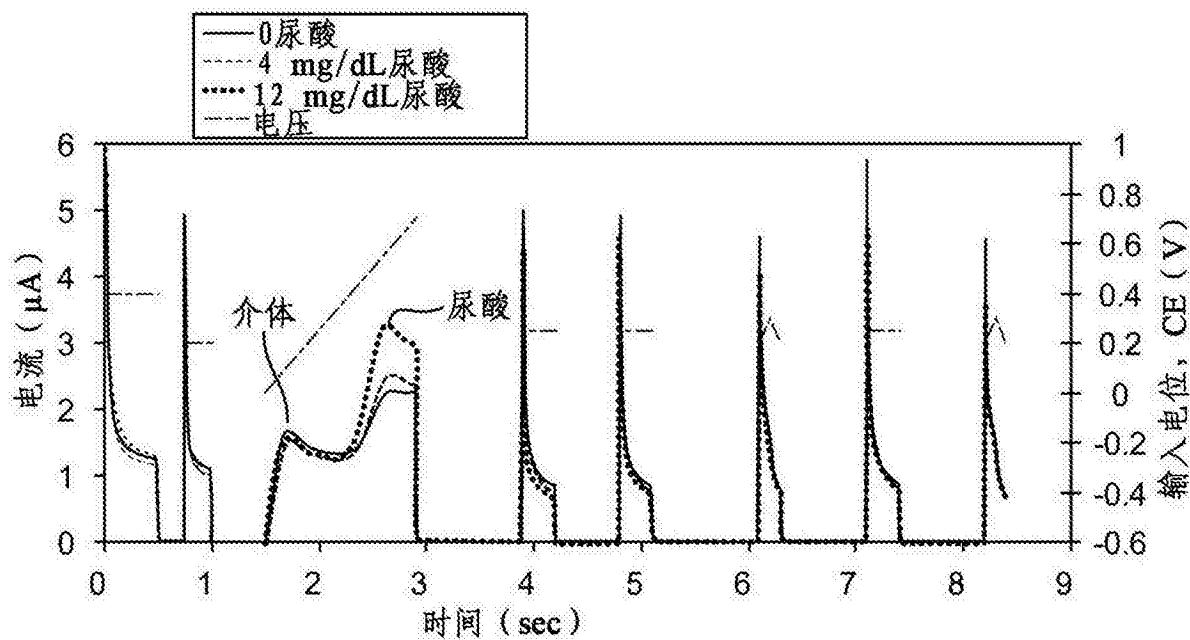


图 9B

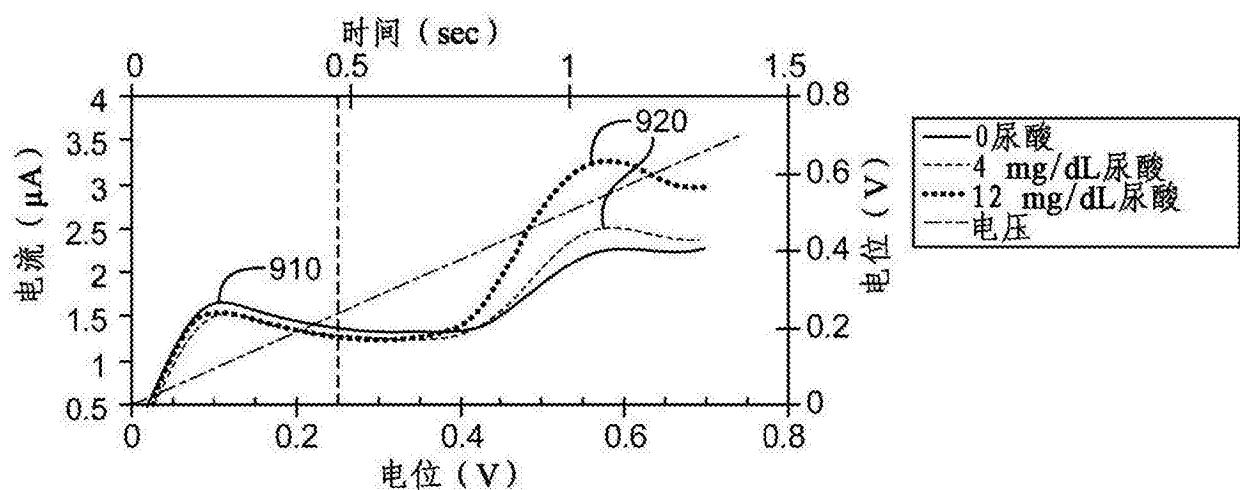


图 9C

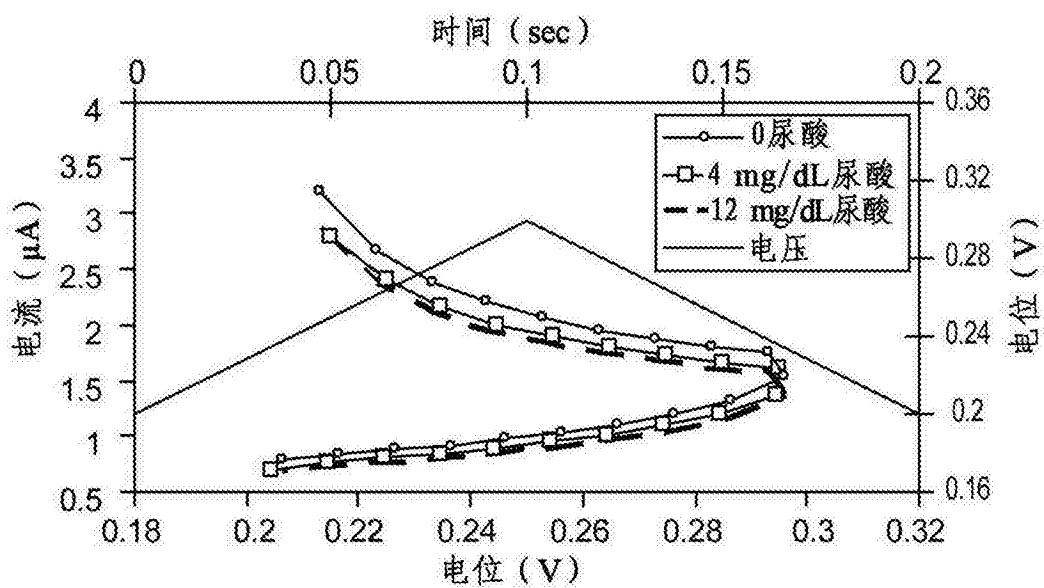


图 9D

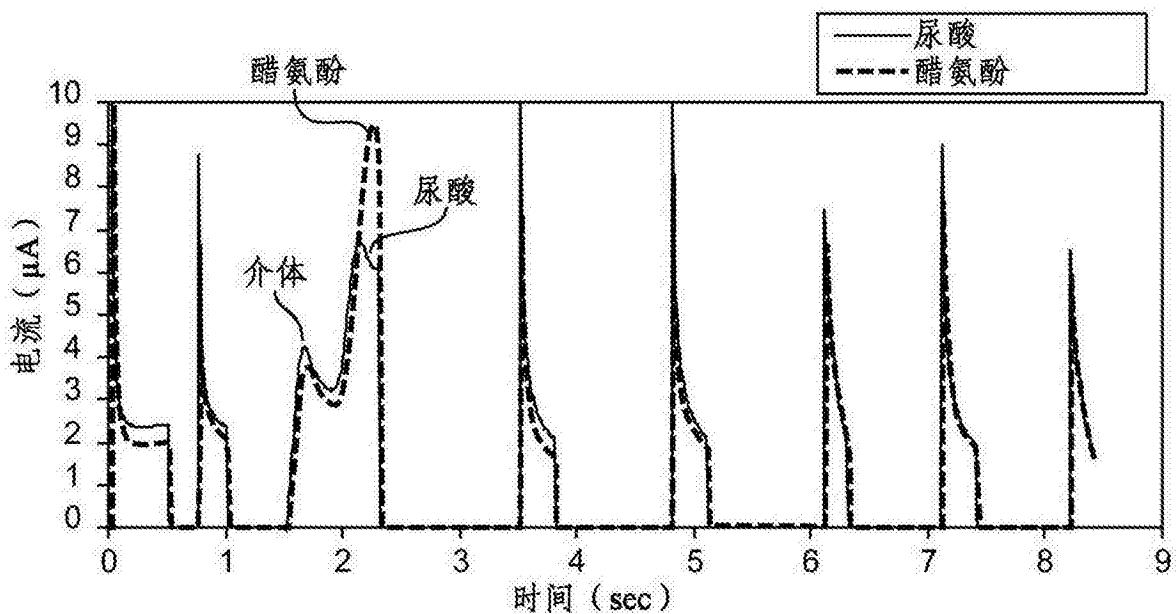


图 9E

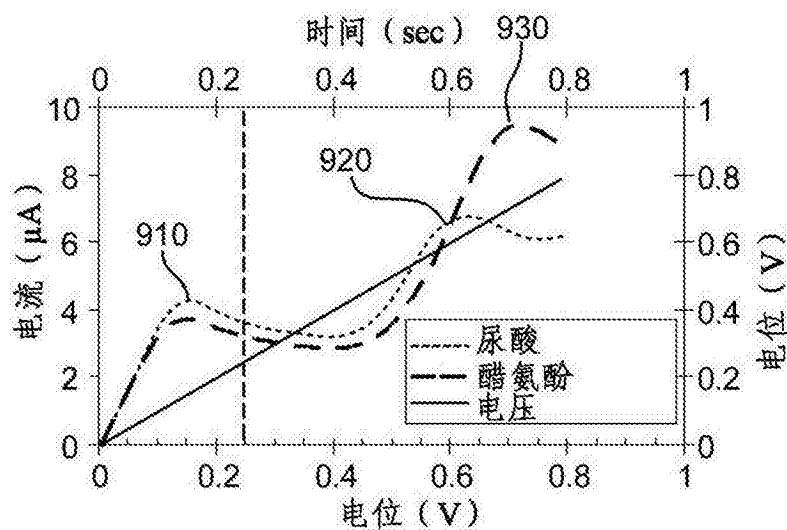


图 9F

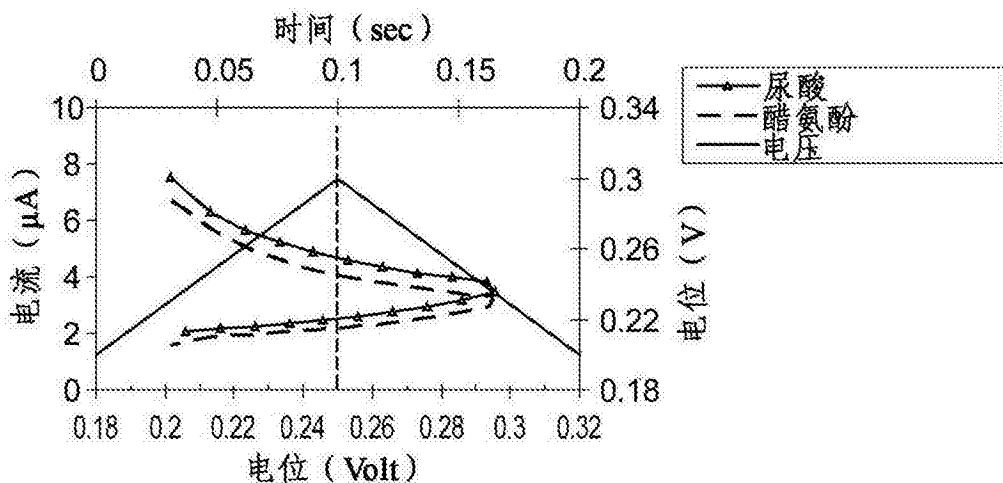


图 9G

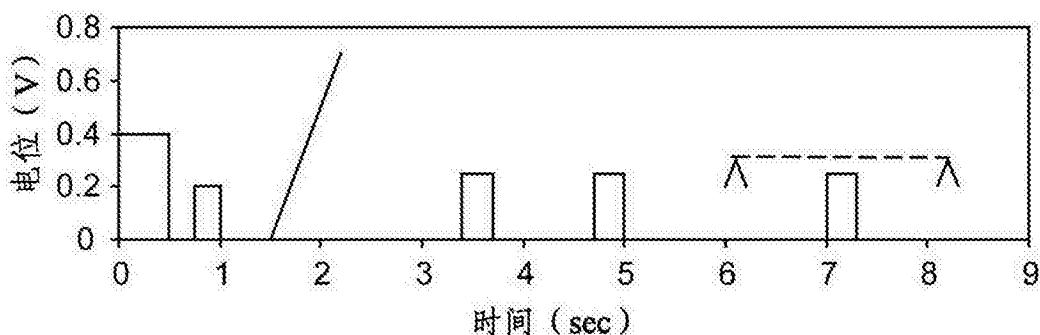
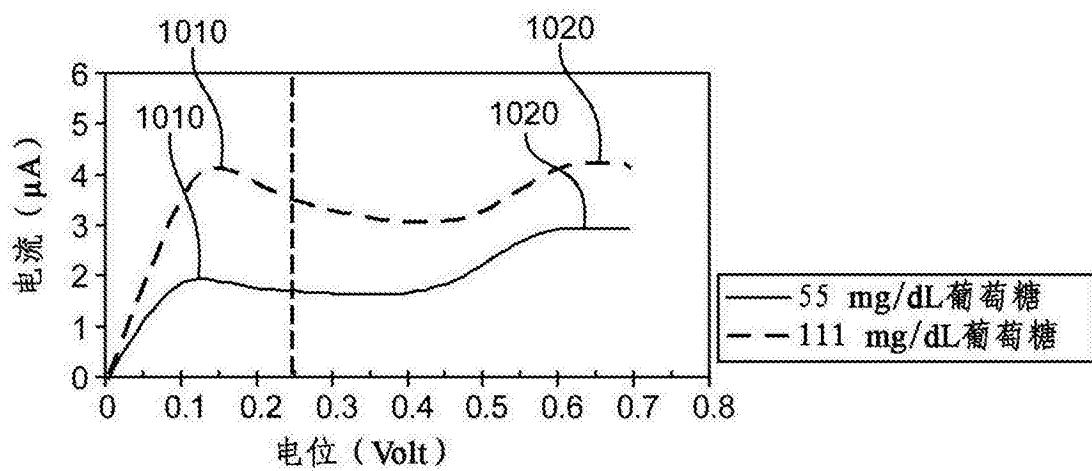
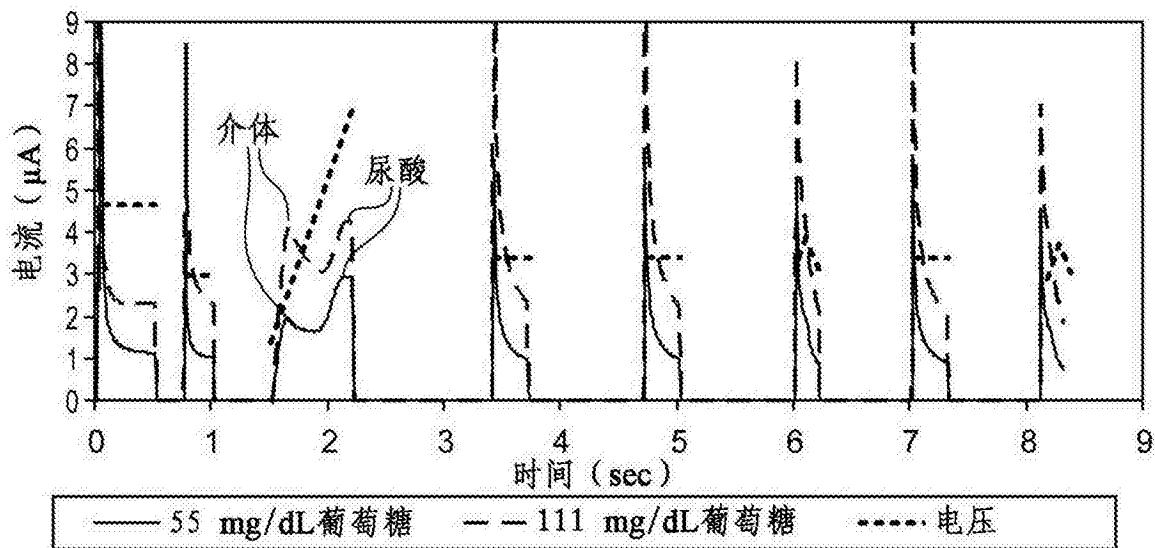


图 10A



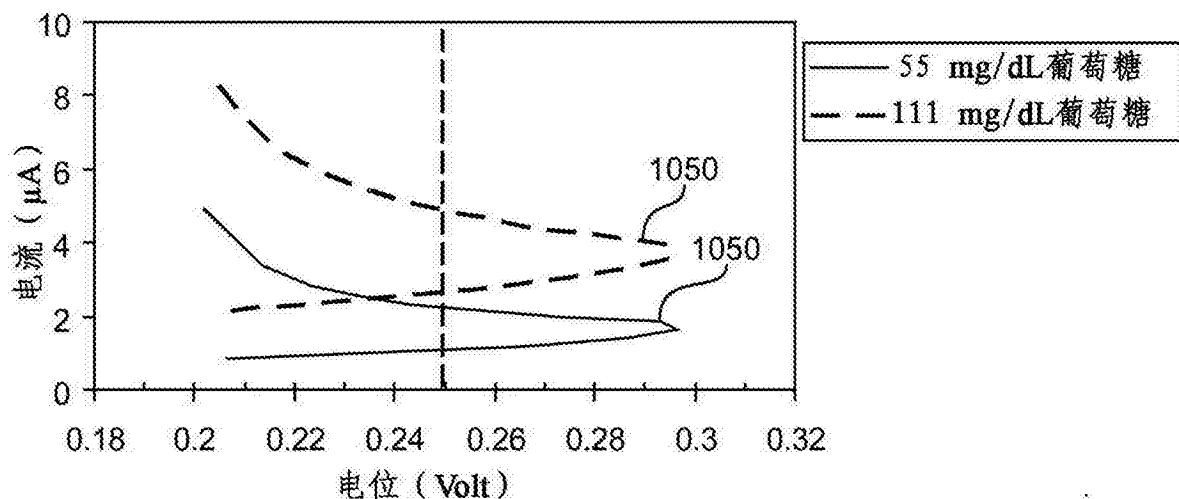


图 10D

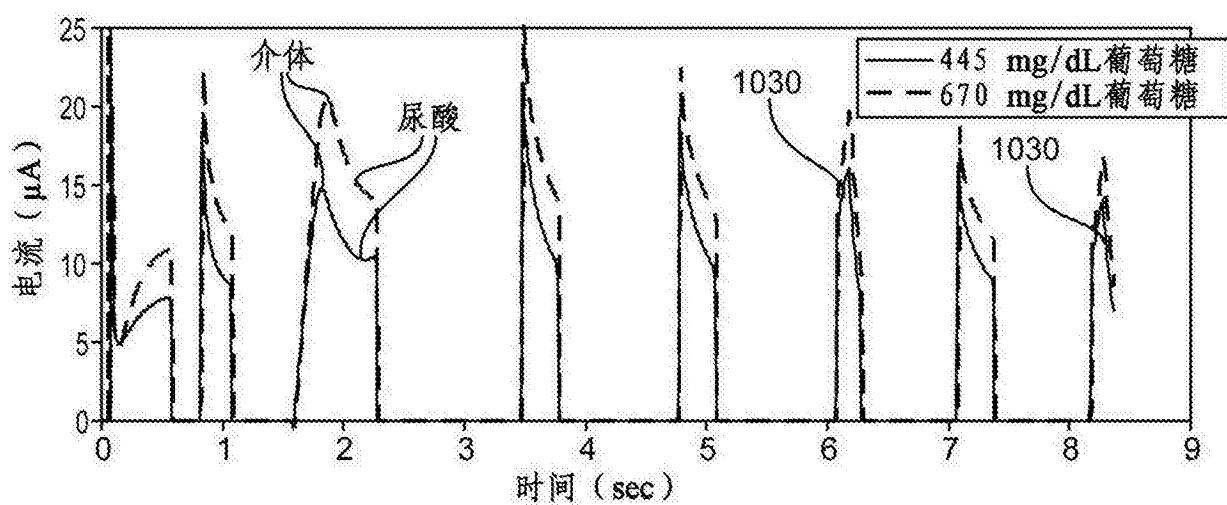


图 10E

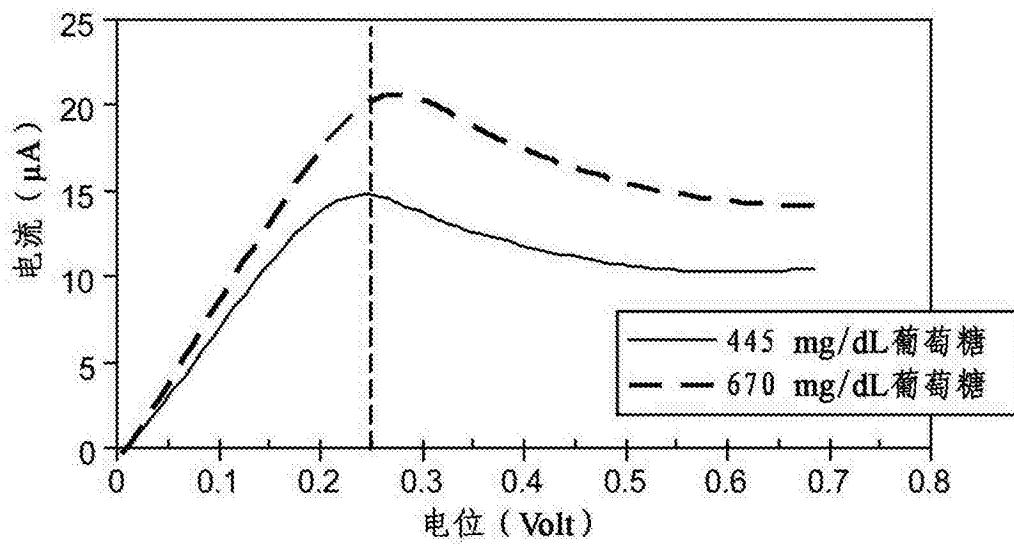


图 10F

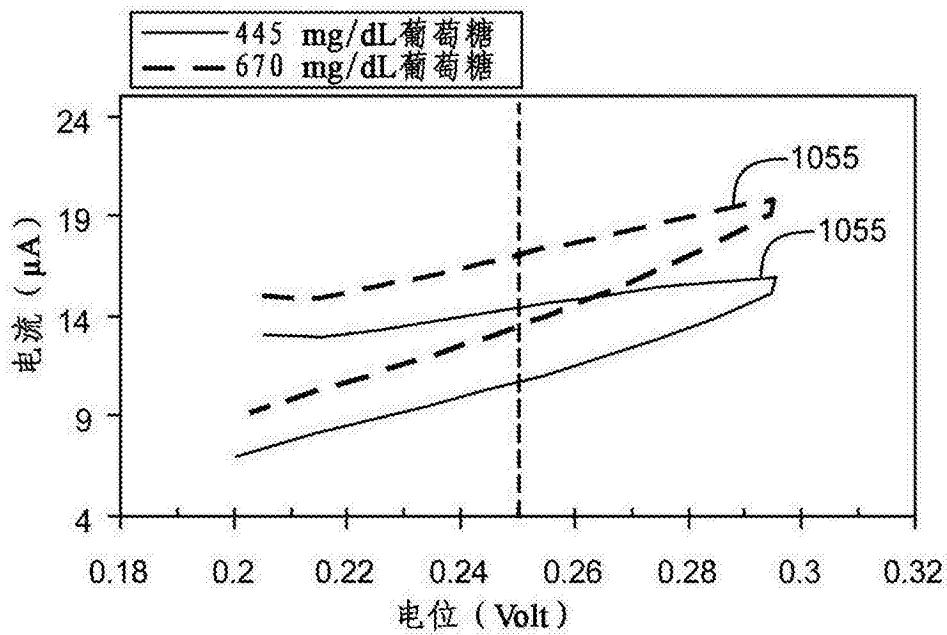


图 10G

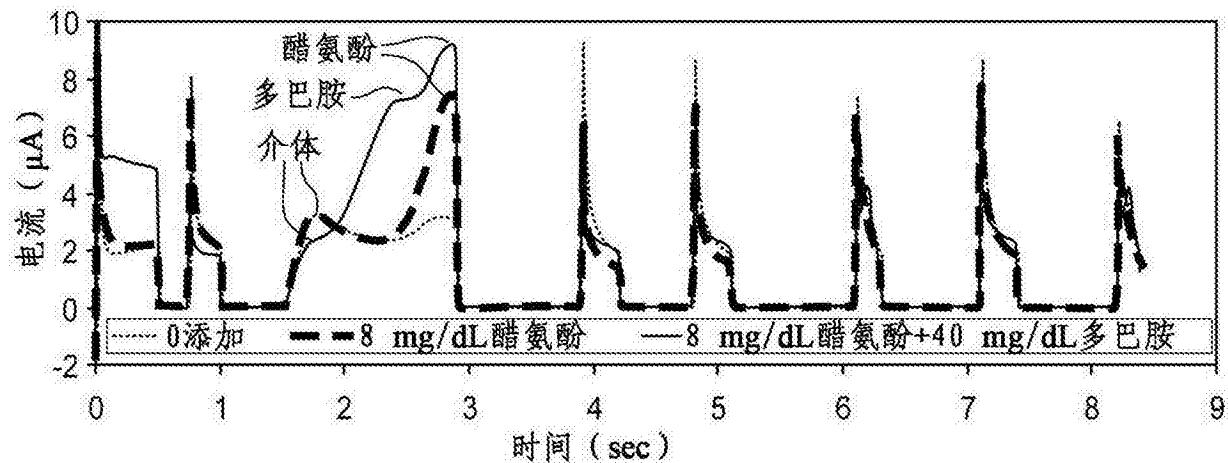


图 11A

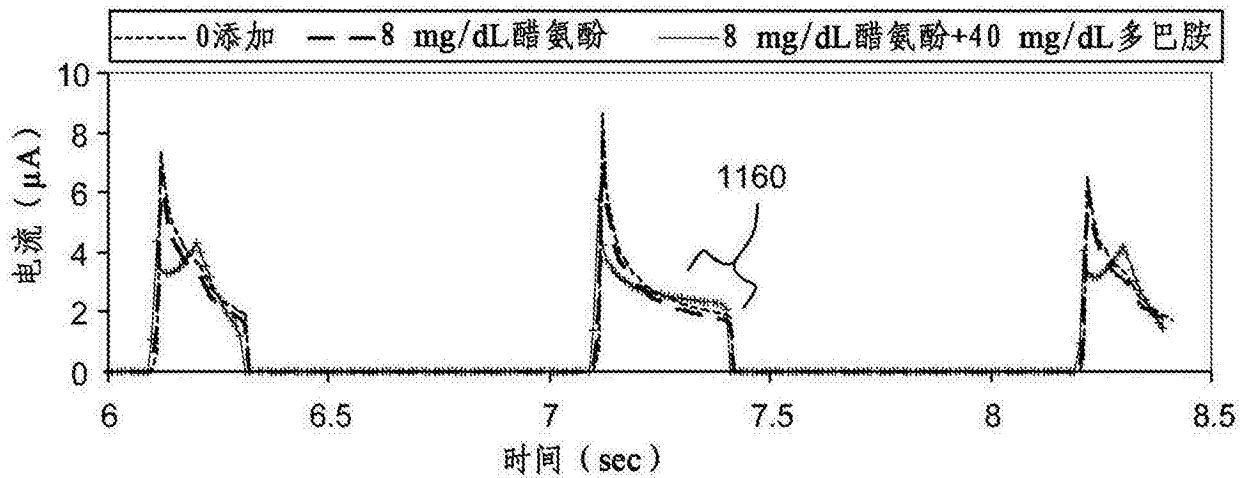


图 11B

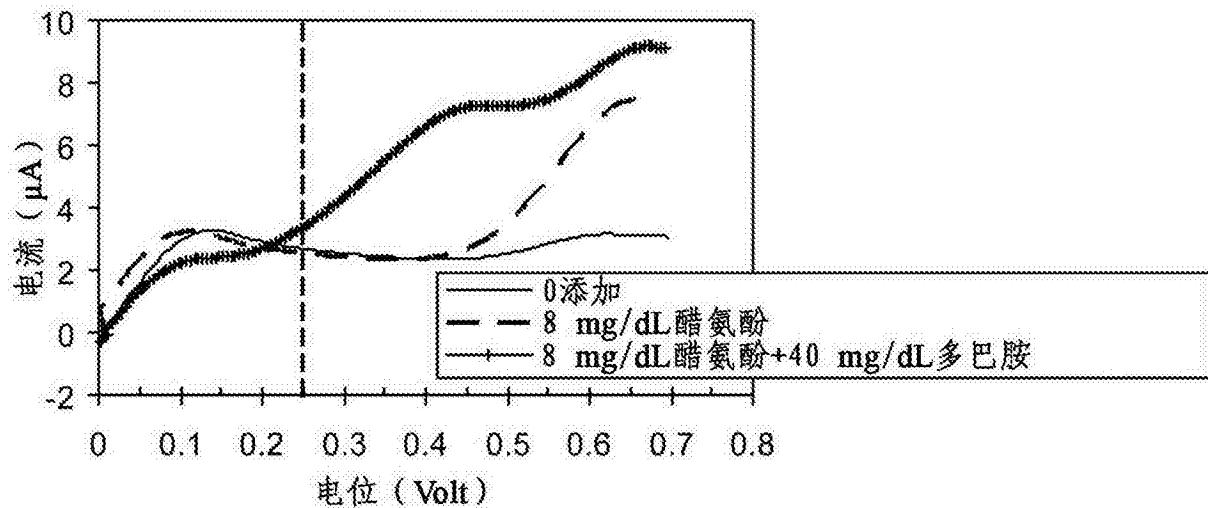


图 11C

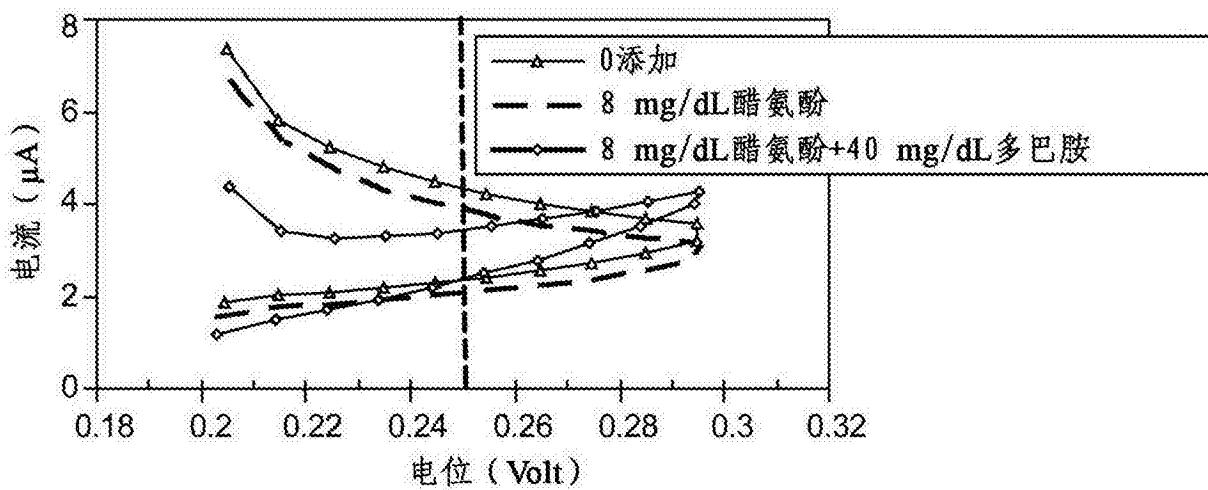


图 11D

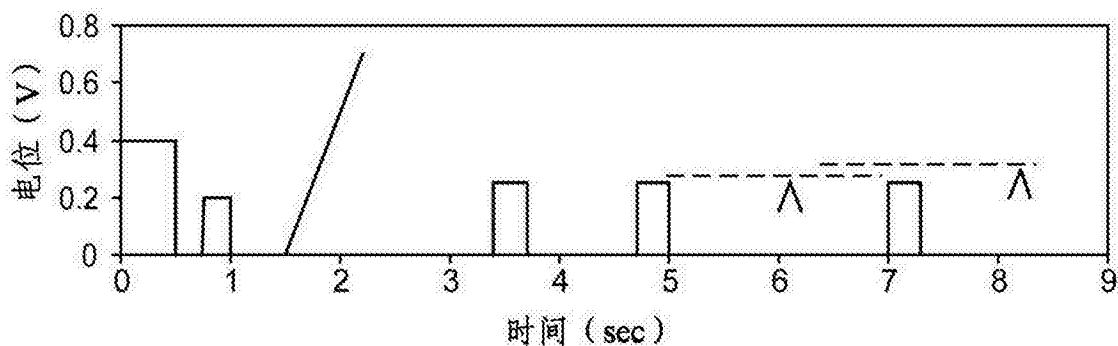


图 12A

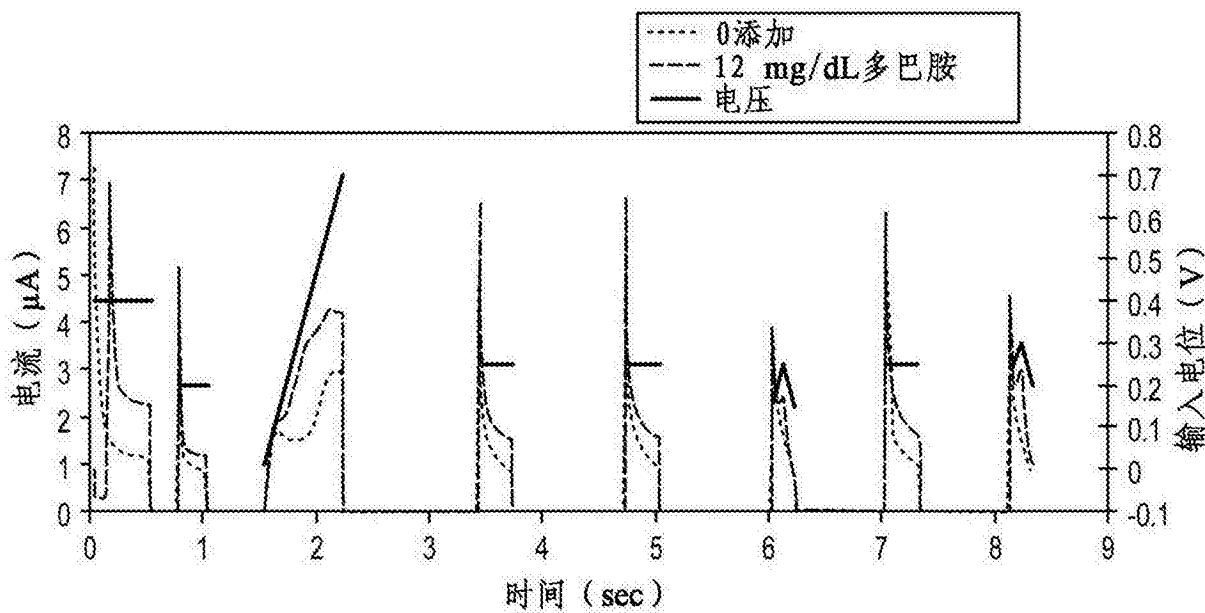


图 12B

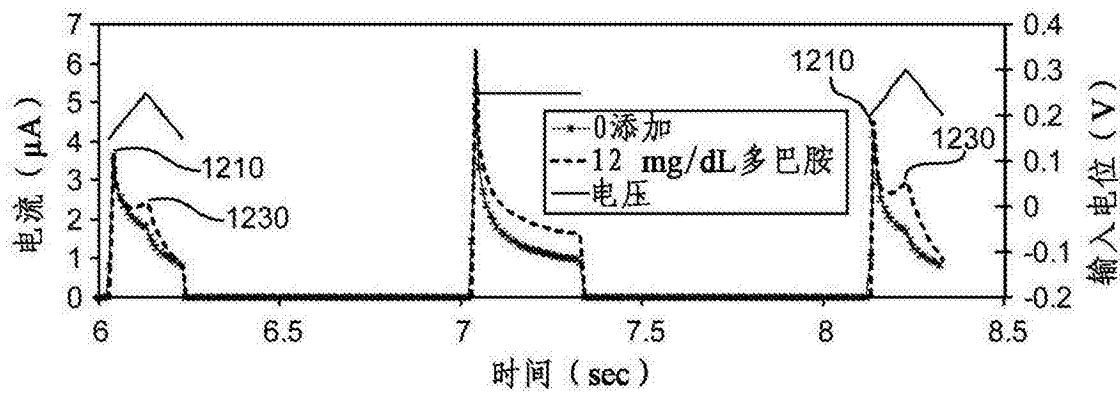


图 12C

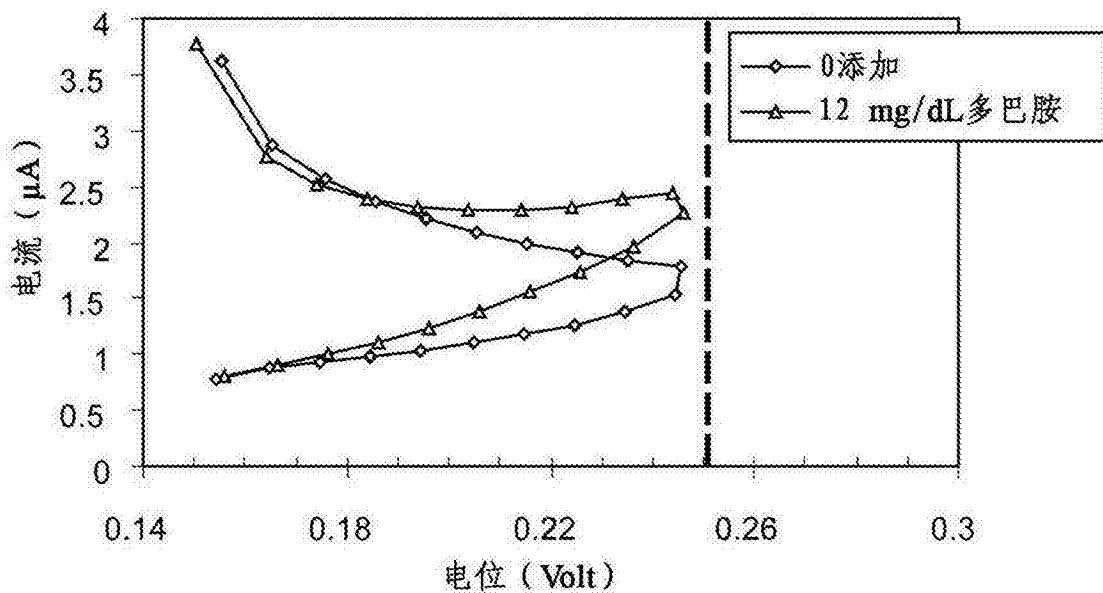


图 12D

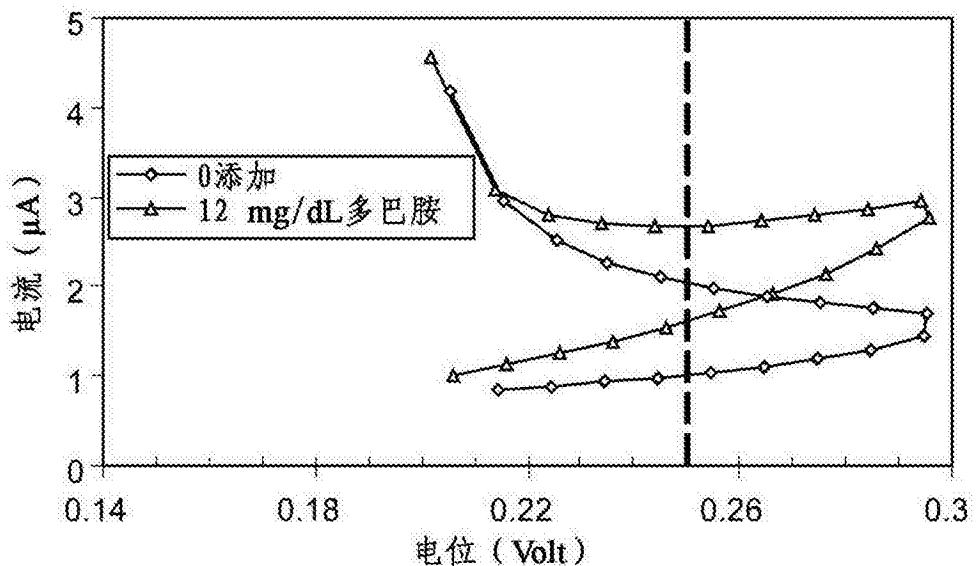


图 12E

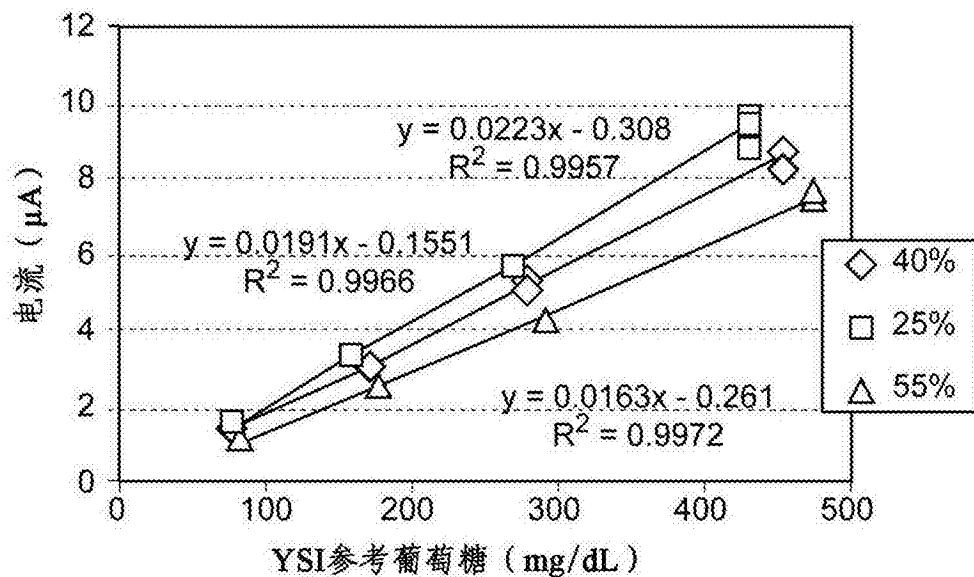


图 12F

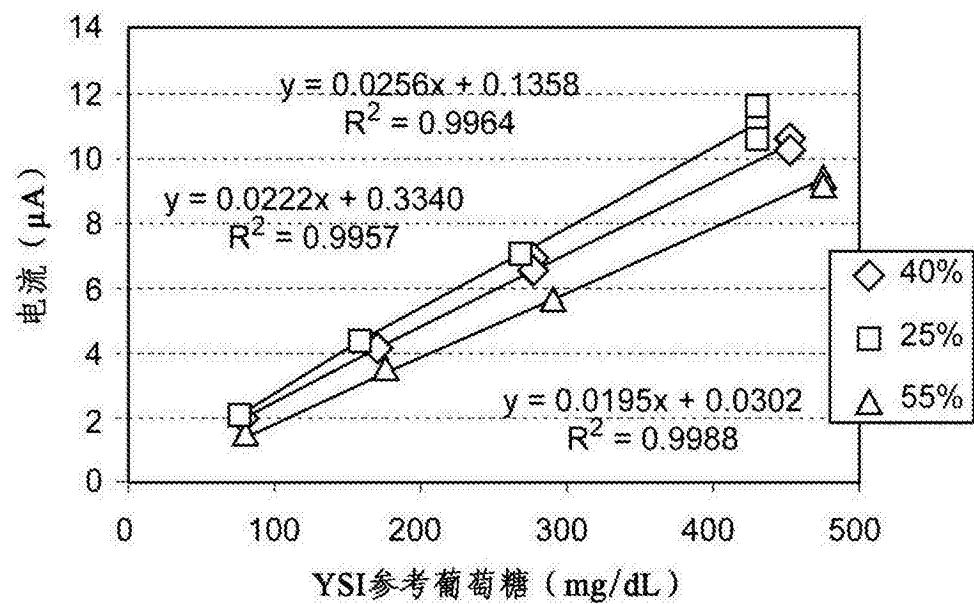


图 12G

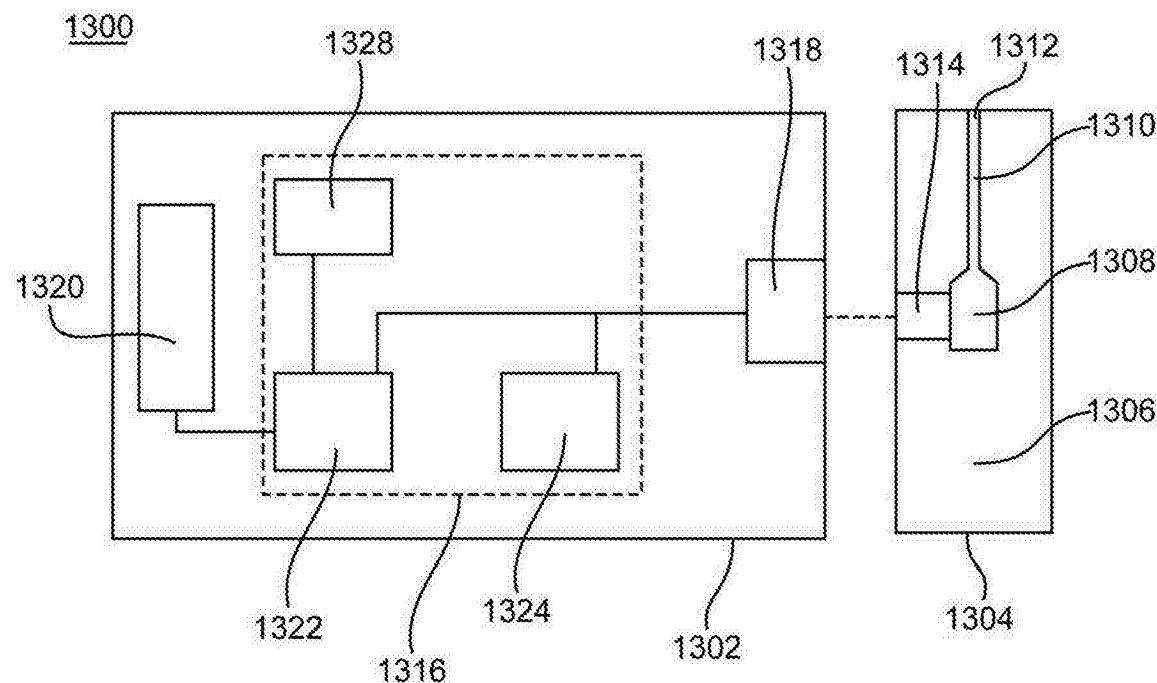


图 13