



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101778594 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 200880102336. 1

(22) 申请日 2008. 10. 02

(30) 优先权数据

60/982, 116 2007. 10. 23 US

12/205, 634 2008. 09. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 02. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/078535 2008. 10. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02009/055224 EN 2009. 04. 30

(73) 专利权人 爱德华兹生命科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·菲耶德 M·希金斯

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

G01N 33/49 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1508538 A, 2004. 06. 30, 全文.

W0 2004/113912 A1, 2004. 12. 29, 全文.

CN 1558224 A, 2004. 12. 29, 全文.

W0 2007/077838 A1, 2007. 07. 12, 全文.

审查员 李澍歆

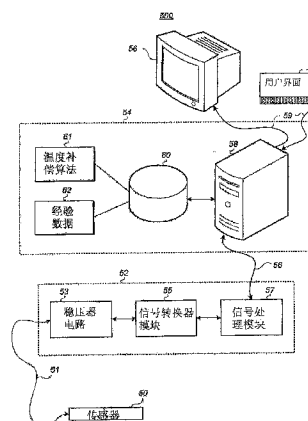
权利要求书2页 说明书8页 附图6页

(54) 发明名称

监测和补偿电化学传感器中温度相关的误差

(57) 摘要

一种不使用分离的温度测量源, 补偿电化学传感器中的温度相关误差的方法, 其通过: 测量传感器电流, 临时降低传感器电压到低于反应维持阈值的第一水平, 测量第一补偿电流, 调节传感器电压到低于该阈值的第二水平, 测量第二补偿电流, 计算补偿电流之间的差, 基于经验数据由该差推导出温度补偿值, 和将该值加到测量的传感器电流。计算机系统可以执行作为算法存储在存储器中的本方法, 提供传感器的自动控制, 并提供校正输出值的连续显示。



1. 一种补偿电化学传感器中温度相关误差的方法,当施加电压于所述电化学传感器时,所述电化学传感器输出与分析物浓度成比例的电流以获得温度校正的分析物浓度,所述方法包括:

测量来自所述电化学传感器的电流输出;

降低所述电化学传感器电压至低于反应维持阈值的第一电压水平;

测量相应于所述第一电压水平的第一补偿电流;

调节所述电化学传感器电压至低于所述反应维持阈值的第二电压水平;

测量相应于所述第二电压水平的第二补偿电流;

计算第一和第二补偿电流之间的差;

基于所述差推导出温度补偿值;和

增加所述温度补偿值至测量的电流输出,以得到温度校正的分析物浓度。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电化学传感器电压施加于所述电化学传感器上的反电极或工作电极。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电化学传感器包含葡萄糖传感器。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述葡萄糖传感器载有葡萄糖氧化酶。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电化学传感器包含第一工作电极和第二工作电极。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述第一工作电极载有葡萄糖氧化酶,和所述第二工作电极包含参考电极。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述反应维持阈值是还原阈值或氧化阈值。

8. 根据权利要求1所述的方法,进一步包含显示表示温度校正的分析物浓度的值。

9. 补偿电化学传感器中温度相关误差的系统,当电压施加于所述电化学传感器时,所述电化学传感器输出与分析物浓度成比例的电流以获得温度校正的分析物浓度,所述系统包括:

具有工作电极的电化学传感器;

调节施加于所述工作电极的电压的稳压器;

连接存储器的处理器;和

存储在所述存储器中的由所述处理器执行的温度补偿软件,其中,当所述工作电极的电压升高超过反应维持阈值时,响应执行所述软件的所述处理器,所述稳压器临时降低所述工作电极的电压至低于所述反应维持阈值的第一电压水平,并且然后降低至低于所述反应维持阈值的第二电压水平,其中然后将在所述第一和第二电压水平下测量的第一和第二补偿电流进行比较,得到校正所述电化学传感器输出的温度补偿值。

10. 根据权利要求9所述的系统,其中所述电化学传感器包括葡萄糖传感器。

11. 根据权利要求10所述的系统,其中所述葡萄糖传感器载有葡萄糖氧化酶。

12. 根据权利要求9所述的系统,进一步包括连接于所述处理器的显示器,来显示依据所述温度补偿值校正的分析物浓度。

13. 根据权利要求9所述的系统,其中所述反应维持阈值是还原阈值或氧化阈值。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中所述温度补偿值部分基于补偿电流差,每个补偿电流是在低于所述氧化阈值的不同的电压水平的一个下测量的。

15. 根据权利要求 9 所述的系统,其中所述温度补偿值基于对以低于所述反应维持阈值的不同水平施加于所述工作电极的电压的电化学传感器响应。

16. 根据权利要求 9 所述的系统,其中所述稳压器临时降低所述工作电极的电压至低于反应维持阈值。

17. 一种监测和补偿电化学传感器的温度的设备,当施加电压于所述电化学传感器时,所述电化学传感器输出与分析物浓度成比例的电流以获得温度校正的分析物浓度,所述设备包括:

电化学传感器,其具有包被着葡萄糖氧化酶的工作电极;和

处理器,其被配置以传输低于反应维持阈值的第一激励电压至所述电化学传感器,接收由所述电化学传感器测量的代表温度参数的第一电流值,基于所述第一电流值确定温度补偿值,传输高于所述反应维持阈值的第二激励电压至所述电化学传感器,和接收代表电化学传感器输出的第二电流值。

18. 根据权利要求 17 所述的设备,其中所述反应维持阈值是 450 毫伏。

19. 根据权利要求 17 所述的设备,其中所述温度补偿值通过计算所述第一电流值和所述第二电流值之间的差确定。

20. 根据权利要求 17 所述的设备,其中使用所述温度补偿值调节所述电化学传感器输出。

21. 一种监测和补偿电化学传感器的温度的方法,当施加电压于所述电化学传感器时,所述电化学传感器输出与分析物浓度成比例的电流以获得温度校正的分析物浓度,所述方法包括:

传输低于反应维持阈值的第一激励电压到所述电化学传感器;

接收所述电化学传感器测量的代表温度参数的第一电流值;

基于所述第一电流值确定温度补偿值;

传输高于反应维持阈值的第二激励电压到所述电化学传感器;和

接收代表所述电化学传感器输出的第二电流值。

监测和补偿电化学传感器中温度相关的误差

背景技术

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时专利申请号 60/982,116 的优先权,该申请于 2007 年 10 月 23 日提出,其也因此通过引用并入此文。

技术领域

[0003] 一般而言,本发明涉及电化学传感器中的温度补偿。更具体地说,本发明涉及静脉内电流分析传感器中温度相关误差的自动补偿。

[0004] 相关领域的描述

[0005] 电化学传感器存在许多应用。一类称为电流分析生物传感器的电化学传感器在卫生保健行业具有许多潜在的应用。例如,葡萄糖监测领域的新进展考虑用安装在大血管中的静脉内电流分析葡萄糖传感器连续监测血糖水平的系统。该静脉内传感器连续输出代表血糖水平的电信号到计算机系统,该计算机系统为主治医师显示实时水平。这允许医师在血糖水平变得过高或过低的情况中采取矫正行动。在 ICU 或其它紧急情况下,立即监测和控制血糖水平的能力,特别是对糖尿病患者,能意味着生与死的差别。

[0006] 因此,生物传感器的输出精确度是非常重要的。众多能影响传感器精确度的变量之一是温度。电流分析传感器通常在正常体温下校准。当传感器被浸入患者的血流中时,它响应在传感器表面发生的化学反应产生电流。体温的变化可能影响反应速率,这引起精确度的丧失,因为相比在正常体温下传感器输出更多或更少的电流。如果输入的流体具有与体温不同的温度,那么紧邻着传感器通过导管输送流体也能引起温度相关的误差。传感器也可以因插入体内之前暴露于室温而受到影响。取决于生物传感器的定位和传感器位于其中的设备的构造,对于同样的葡萄糖浓度,温度变化可引起生物传感器产生的电流改变,因而致使校准曲线无效。这会引入这些生物传感器的精确度为临床应用所不可接受的,而且对指导治疗来说也许是不可靠的。

[0007] 现有解决方案致力于电流分析传感器的温度依赖性问题,包括在具有恒定温度的隔离的静态环境中抽取血样和测量葡萄糖水平。但是,这种解决方案在 ICU 应用中是不切实际的,在这里时间是极其重要的。另一个解决方案包括通过生物传感器抽取血样并将血液再循环回患者体内。这种解决方案大为增加监测系统的复杂性,而且在实践中难以实现,这是因为患者可接入位置 (access site) 的数目有限,而这些位置通常是保留给输送血液和输送药物使用的。这些解决方案不补偿温度变化而是寻求避免温度变化的可能性。

[0008] 另一个解决方案包括使用分离的具有随温度变化的电阻的温度敏感元件,如热敏电阻或银丝踪或其它设备。但是,分离的敏感元件增加了监测系统的复杂性,占据了导管中的额外空间,并且增加了感染的风险以及其它缺点。

[0009] 在卫生保健和其它行业中,使用电流分析传感器的趋势增加,特别是考虑到改进葡萄糖监测的现行需要,对在生物传感器电极中温度补偿以便不管周围温度的变化而提供可靠测量的更实用的解决方案存在需要。

发明内容

[0010] 提供了补偿在电化学传感器中温度相关误差的系统和方法。该系统和方法具有工业上和医学上的应用,特别是使用在参考温度下校准并因此易受温度相关误差影响的电流分析传感器的仪器系统。当激发电压在以高于反应维持阈值——如氧化或还原阈值——水平应用于传感器时,这些电流分析传感器输出与分析物浓度或另一个目的参数成比例的电流。该系统和方法主要在用于紧急医疗程序的静脉内电流分析葡萄糖传感器的背景中描述。

[0011] 方法可以包括测量来自传感器的电流输出,临时降低传感器电压到低于反应维持阈值的第一电压水平,测量相应于第一电压水平的补偿电流,调节传感器电压到低于反应维持阈值的第二电压水平,测量相应于第二电压水平的补偿电流,计算补偿电流间的差,部分基于该差推导出温度补偿值,和增加温度补偿值至测量的电流输出以得到对温度校正的输出值。推导温度补偿值可以包括用计算机系统从存储在存储器中的查询表内检索值,或者它可以包括用计算机系统执行算法——该算法依据基于经验数据的公式计算值。

[0012] 当施加电压于传感器时,系统可以补偿电流分析传感器中温度相关的误差,该电流分析传感器输出与目的分析物浓度——如血糖浓度——成比例的信号电流。系统可以包括具有工作电极的传感器,调节施加于工作电极的电压的稳压器电路,连接存储器的处理器,和存储于该存储器中通过处理器可执行的温度补偿软件。当工作电极的电压升高超过反应维持阈值时,响应执行软件的处理器,稳压器电路临时降低工作电极的电压低于反应维持阈值,以得到用于校正传感器输出的温度补偿值。该系统可以包括作为稳压器模拟电路和处理器数字电路之间的界面的传感器控制元件,和连续显示校正的分析物浓度的显示元件。

[0013] 附图简述

[0014] 图 1A 和 1B 是静脉内电化学传感器的俯视图,该传感器设置于检测出分析物并输出温度可校正的信号的柔性电路 (flex circuit) 上。

[0015] 图 2 是曲线图,阐明来自电流分析葡萄糖传感器的电流输出作为血管中葡萄糖浓度的函数,和温度的改变高于和低于校准温度对电流输出的影响。

[0016] 图 3 是阐明对电流分析葡萄糖传感器的不同的已知葡萄糖浓度值,葡萄糖传感器输出电流作为温度的函数的曲线图。

[0017] 图 4 显示了阐明没有温度补偿的现有技术葡萄糖测量的 ClarkError Grid,涉及已知葡萄糖浓度的值。

[0018] 图 5 是电化学传感器中监测和补偿温度测量的系统的框图。

[0019] 图 6 是葡萄糖传感器上的活化 (active) 和去活化 (non-active) 工作电极的电流输出对葡萄糖浓度的图,其显示不同激发电压水平的补偿电流值。

[0020] 图 7 是流程图,其阐明从电化学传感器输出推导温度校正值的处理步骤。

[0021] 详细描述

[0022] 本发明公开了补偿电化学传感器的输出中温度相关误差的技术。本发明利用传感器本身的响应来检测温度,不需要单独的温度测量设备。这种进步在有空间限制的传感(感测)应用——如某些侵入性的医疗过程——中具有特殊的重要性。例如,电流分析传

感器可以用于监测患者体内的血液化学或其它疾病状态。传感器可以被装在导管上并通过静脉插入患者体内,以允许对目的分析物的连续监测。在安装期间,导管被小心操纵通过血管,直至它到达期望的内部位置。在例如这样的过程中,在导管上有很少到没有另外的可用空间用以安置辅助设备,如温度传感器。

[0023] 本发明的一个应用是在连续分析物监测系统中应用电流分析传感器。电流分析传感器(例如,酶电极)产生通过一些与位于传感器表面上的物质如酶接触的介质发生化学反应而产生的电流。通常,传感器用激发电压以足够维持化学反应的阈值水平供能。基于传感器类型,由传感器产生的电流量可以确定介质中的化学浓度。在一个实施方式中,监测系统可以是葡萄糖监测系统,并且电流分析传感器可以是葡萄糖传感器。葡萄糖传感器可以包括特别是包被了酶——葡萄糖氧化酶——的酶电极。

[0024] 当经由导管静脉内安装入患者体内时,葡萄糖传感器可以连续输出指示血糖水平的电信号。该信号可以被输入计算机化监测系统,该监测系统连续或间歇地显示这些信息给主治医师或其他卫生保健提供者。该监测系统通过临时地降低激发电压低于反应维持阈值而自动检测温度,以获得可以推导出温度的读数。该监测系统确定校正因子来补偿传感器输出中的温度相关误差。该监测系统可以提升传感器电压回到反应维持水平,并且可以将校正因子应用到随后的读数。

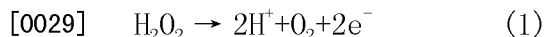
[0025] 图 1A 和 1B 是静脉内电化学传感器 11 和 23 的俯视图,传感器 11 和 23 安装在基底 13(例如,柔性电路)上用以感测分析物并输出温度可校正的信号。为了通过导管静脉内安装,可以使用柔性电路技术制造传感器 11,以使传感器 11 小型化。传感器 11 可以包括基底 13、参考电极 15、反电极 17 和工作电极 19。取决于应用传感器 11 上可以有更多的电极。电线 21 提供电力给电极以维持氧化或还原反应,并且也可以运载信号电流到传感系统中的检测电路。

[0026] 传感系统自信号电流导出可指示由传感器 11 测量的参数的值。被测量的参数可以是出现在传感器 11 暴露的介质中的目的分析物。例如,如果传感器 11 是浸入患者血流内的葡萄糖传感器,目的分析物可以是过氧化氢,其是由血液中的葡萄糖和传感器上的葡萄糖氧化酶发生反应形成的。在这个实施方式中,传感器 11 产生的信号电流的量与过氧化氢的浓度成比例,因此也与血糖浓度成比例。

[0027] 传感系统可以包括调节施加于电极 17 和 19 每一个的激励电压(energization voltage)的稳压器。激励电压可以响应来自传感系统中信号处理器的控制信号而改变。稳压器通过检测电阻并相应地改变电流来保持工作电极 19(或反电极 17)的电势相对于参考电极 15 恒定,因此保持了期望的电势。电极电势的控制可以通过欧姆定律的简单应用而实现。以同样的方式,依照检测到的电阻或依照来自处理器的命令,稳压器可以通过提高或降低电流来提高或降低工作电极 19(或反电极 17)的电势。

[0028] 传感器 11 可以以电流分析测量原理工作,其中工作电极 19 相对于反电极 17 保持正电势以维持化学反应。对承载了葡萄糖氧化酶的葡萄糖传感器来说,正电势可以被提升至足够维持过氧化氢的氧化反应的水平,这是葡萄糖和葡萄糖氧化酶反应的结果。因此,工作电极 19 的功能是作为阳极并且收集由氧化反应在它表面产生的电子。这些电子作为电流流入工作电极 19。当工作电极 19 保持正电势在大约 +450 毫伏到大约 +650 毫伏之间时,由于工作电极 19 包被了葡萄糖氧化酶,每一个葡萄糖分子的葡萄糖氧化反应产生了过

氧化氢分子。产生的过氧化氢依据如下方程式在工作电极 19 表面氧化：



[0030] 该方程式指出，每个氧化的过氧化氢分子产生两个电子。因此，在某些条件下，电流的量与过氧化氢浓度成比例。因为工作电极 19 处每个氧化的葡萄糖分子产生一个过氧化氢分子，所以血糖浓度和所形成的电流之间存在线性关系。

[0031] 在传感器 11 中，基底 13 为装载电极和薄膜层提供了绝缘结构。基底 13 的宽度可以在大约 0.050 英寸到大约 0.060 英寸之间，长度在大约 1.0 英寸到大约 2.0 英寸之间。薄膜层的厚度可以在大约 0.5 微米到大约 10 微米之间变化。

[0032] 电线 21 可以连接或焊接到用柔性电路技术在基底 13 上形成的导电路径 (conductive trace) 上。例如，该线路可以是镀金的铜。在一个实施方式中，可以设计传感器 11 以便柔性电路终结于与多芯插头 (multi-pin connector)——例如 3- 芯，1 毫米间距 ZIF Molex 插头——配对的接头 (tab)。这样的连接利于工作电极 19 的激发和电流信号的测量，例如，使用稳压器或其它控制器。

[0033] 使用厚膜工艺和商业化可得到的墨水，电极 15、17 和 19 可以应用到基底 13。在一个实施方式中，参考电极 15 可以用沉积或形成在基底 13 上的银 / 氯化银型材料来制造。参考电极 15 确立了固定的电势，从该固定的电势可以确立反电极 17 和工作电极 19 的电势。参考电势是能斯特电势 (电位) (Nernstian)。对于银 / 氯化银电极，参考电势通过如下半反应维持：



[0035] 反电极 17 可以用导电材料如铂或石墨来构造。这些材料可以被配制成导电墨水来使用厚膜工艺应用在基底 13 上，并相应地固化。反电极 17 为引导由化学反应产生的大多数电子回到血液溶液或其它反应物介质中提供工作区域。在电路中没有反电极 17 时，大多数电流可能通过参考电极 15，因而减少了它的使用寿命。反电极 17 可以被形成比工作电极 19 更大的表面区域。

[0036] 可以用类似于那些用于形成反电极 17 的铂 / 石墨材料形成工作电极 19。在其它实施方式中，工作电极 19 可以用其它导电材料形成。其实施迄今被描述为促进过氧化氢在其表面的阳极氧化。其它实施方式是可能的，例如，工作电极 19 可以保持在负电势。在这种情况下，在工作电极 19 产生的电流可以由氧的还原产生。在另一个实施方式中，工作电极 19 保持或维持在虚地，反电极 17 的电压被调节。

[0037] 在图 1B 所示的另一个实施方式中，传感器 23 可以包括第二工作电极 25。传感器 23 在所有其它方面可以和传感器 11 相同。第二工作电极 25 可以形式上与第一工作电极 19 相同，除了不存在酶层。在这种情况下，第一工作电极 19 是活化电极 (有源电极, active electrode)，第二工作电极 25 是去活化电极 (inactive electrode)。例如，如果传感器 23 被配置为葡萄糖传感器，那么第一工作电极 19 可以包含葡萄糖氧化酶层，以与葡萄糖反应产生代表葡萄糖浓度的信号电流。第二工作电极 25 产生代表所有其它非该化学反应产生的电流源的信号。使用具有第一工作电极 19 和第二工作电极 25 的传感器 23 的传感系统然后可以从第一工作电极 19 的输出减去第二工作电极 25 的输出以得到只归因于目的化学反应的结果。电流分析传感器如传感器 11 和 23 通常在特定温度下校准。对意在静脉内使用的传感器来说，校准温度 Tcal 通常被选择为标准的人类体温，98.6° F 或 37°C。

[0038] 图 2 是曲线图,阐明来自电流分析葡萄糖传感器的电流输出作为血管中葡萄糖浓度的函数,和温度的改变高于和低于校准温度对电流输出的影响。如图所示,由传感器得到的测量有些依赖于测量环境的温度。如果传感器周围的温度改变 $\pm \Delta T$,测量中就有错误发生。这是因为温度的升高增加了曲线的斜率,温度的降低减小了曲线的斜率。如果斜率增加(即 $T_{cal} + \Delta T$),需要更少的葡萄糖来产生特定的传感器输出量,因此计算的葡萄糖浓度低于实际的葡萄糖水平。相反,如果斜率减小(即 $T_{cal} - \Delta T$),需要更多的葡萄糖来产生特定的传感器输出量,于是计算的葡萄糖浓度高于实际的葡萄糖水平。因此,周围温度的改变提供了计算葡萄糖水平的误差。

[0039] 图 3 是阐明对于不同的已知葡萄糖浓度值,葡萄糖传感器输出电流作为温度的函数的曲线图。在四种不同葡萄糖浓度,温度范围从 32°C 到 41°C ,采集来自葡萄糖监测系统的数据。 37°C 时的电流被归一化为 1。如不同的葡萄糖浓度所示,温度的升高增加了传感器测定的电流,因而提供了血液中葡萄糖水平的不准确测量。

[0040] 图 4 中的 Clark Error grid 阐明了图 3 中的数据误差。该网格(grid)显示了没有温度补偿的葡萄糖测量值如何与实际的葡萄糖浓度值相比较。图 4 显示了五个区域:A、B、C、D 和 E。区域 A 代表临床的精确测量。区域 B 代表背离参考的葡萄糖水平超过 20% 的测量,该测量很可能导致良性的治疗或根本没有治疗。区域 C 代表背离参考的葡萄糖水平超过 20% 的测量,该测量值很可能导致不必要的矫正治疗。区域 D 代表潜在危险的测量,因为它们掩盖了不正常的葡萄糖水平,结果是可能阻止医师检测和治疗超出期望范围的血糖水平。区域 E 代表导致错误治疗的测量。

[0041] 使用葡萄糖传感器在温度范围 32°C 到 41°C 进行的实际的试验测量被绘制成垂直线 41、42、43 和 44。如在 Clark Error grid 中所示,一些误差测量在区域 A 和区域 B 之间的边界线上。这表明某一百分比的测量背离参考值超过 20%。因此,当没有使用温度补偿时,由这种传感器产生的具体误差也许飘移进导致不必要的治疗或阻止必要治疗的区域。

[0042] 图 5 是电化学传感器中监测和补偿温度测量的系统 500 的框图。系统 500 可以在很多工业、医疗、科技和其应用和行业任一中实施,用以连续或间歇监测目的介质。系统 500 可以用作葡萄糖监测系统,以在人类患者体内进行持续的静脉内血糖浓度的测量。系统 500 可在硬件、软件和其结合中执行。

[0043] 系统 500 可以包括传感器 50、传感器控制单元 52、计算机系统 54 和显示单元 56。传感器 50 可以是具有一个或多个工作电极(活化或去活化的)的电流分析传感器,或者可以类似先前描述的传感器 11 和 23。传感器 50 可以远离系统 500 的其余部件,并且可以通过电缆组件 51 连结到传感器控制单元 52。电缆组件 51 可以包括多导体(导线),来连接传感器元件与传感器控制单元 52 内的其它电子元件。例如,电缆组件 51 可以从传感器控制单元 52 传输激励电压到传感器 50,并且可以从传感器 50 传输代表正在被传感器 50 测量的参数的电流到传感器控制单元 52。

[0044] 传感器控制单元 52 处理从传感器 50 接收到的测量信号,并通过通信总线 56 输出处理过的信号到计算机系统 54。在一个实施方式中,经过通信总线 56 传输的信号包括数字信号。在另一个实施方式中,通信总线 56 可以是 USB 电缆。传感器控制单元 52 可以包括进行信号处理的内电子电路。可以包括稳压器电路 53,来控制激发电压输出到传感器 50,并且可以从传感器 50 接收测量信号。可以包括信号转换器模块 55,来处理从传感器 50 接

收的模拟输入。例如,信号转换器模块 55 可以包括低通滤波器、模拟-数字转换器和一个或多个放大器。可以包括处理额外信号的信号处理模块 57,例如,和计算机系统 54 连接。信号处理模块 57 可以包括微处理器或 ASIC、数字-模拟转换器、时钟脉冲(clock)、存储器、电源和其它数字电子元件。信号处理模块 57 接收来自信号转换器模块 55 的代表了正在被传感器 50 测量的参数的输入,并且该输入可以以数字形式(即作为比特流)通过通信总线 56 传输该信号到计算机系统 54。

[0045] 计算机系统 54 经由传感器控制单元 52 接收来自传感器 50 的输入,并且对输入作出响应,可以执行一个或多个温度补偿算法。计算机系统 54 可以包括中央处理器 58、存储器 60 和装入存储器 60 的软件。中央处理器 58 可以是微处理器或个人计算机。存储器 60 连接到中央处理器 58,并且可以是任何本领域内已知的计算机可读介质。除了存储操作系统软件和中央处理器 58 进行操作所需要的其它基本软件外,存储器 60 也包括一个或多个软件模块,其实现补偿从传感器 50 接收的测量中的温度相关误差的处理。这些软件模块可以包括温度补偿算法 61 和经验数据模块 62。

[0046] 对传感器输入作出响应,中央处理器 58 可以执行温度补偿算法 61。当该程序被执行时,中央处理器 58 经由通信总线 56 传输校准命令到传感器控制单元 52。校准命令的目的是引起稳压器电路 53 临时降低施加于传感器 50 的激励电压到低于反应维持阈值的水平。当校准命令发出后,信号处理模块 57 可以利用数字-模拟转换器把该命令转换成模拟信号,该模拟信号可以又被信号转换器模块 55 过滤和/或放大,以输出给稳压器电路 53。

[0047] 校准命令引起稳压器电路 53 临时降低传感器 50 的激发电压到低于反应维持阈值的第一电压水平。例如,在载有葡萄糖氧化酶并暴露于血液的电流分析葡萄糖传感器上,激发电压可以被临时地降到低于 450 毫伏水平以阻碍葡萄糖的氧化。这可以抑制过氧化氢的产生,因而消除传感器 50 中的归因于方程式(1)中描述的反应的电流流动。在一个实施方式中,第一电压水平可以在 100 毫伏等级。其它实施方式是可能的,其中第一电压水平可以被减少到另一个值,例如,10 毫伏或 1 毫伏等级的值。如本文表达的,理解电压水平代表来自参考电压的绝对值。临时降低激发电压的持续时间也可以改变,并且可以在毫秒、10 毫秒、100 毫秒或数秒的等级。持续时间可以依据很多因素而改变,包括传感器的类型、传感器的响应时间、传感器在其中操作的介质和监测系统的处理速度。

[0048] 依据温度补偿算法 61,当传感器激发电压降至第一电压水平时,中央处理器 58 可以读出所得到的传感器输出,并将该值作为补偿电流存储到存储器中。中央处理器 58 可以发出第二校准命令到传感器控制单元 52。第二校准命令的目的是引起稳压器电路 53 临时减少施加于传感器 50 的激励电压到低于反应维持阈值的、不同于第一电压水平的第二电压水平。当第二校准命令发出后,信号处理模块 57 和信号转换器模块 55 可以更改命令并像以前一样传达命令以输出给稳压器电路 53。在一个实施方式中,第二电压水平可以在 50 毫伏等级。为第一电压水平和它的持续时间设定的范围内的其它值也可以用于第二电压水平。当传感器激发电压被调节为第二电压水平时,中央处理器 58 可以读出所得到的传感器输出,并将该值作为另一个补偿电流存储到存储器中。

[0049] 当得到至少两个不同电压水平的补偿电流值时,温度补偿算法 61 可以计算两个补偿电流之间的差。补偿电流差指示传感器温度。温度补偿算法 61,独自地或部分地基于该差或斜率(例如 $(i_1 - i_2) / (v_1 - v_2)$),可以推导出温度补偿值。温度补偿算法 61 可以例

如使用查询表,交叉参照保存在经验数据模块 62 中的温度补偿值的差。在另一个实施方式中,温度补偿算法 61 可以使用公式推导出温度补偿值,例如,另一个算法或提供为温度补偿算法 61 一部分的子程序。作为子程序的基础的公式也可以从经验数据 62 推导出,其中涉及补偿电流和温度校正值的差。

[0050] 一旦温度补偿值被推导出,中央处理器 58 可以向稳压器电路 53 发出命令,以恢复传感器激发电压到高于反应维持阈值的初始水平。中央处理器 58 可以从传感器 50 接收未补偿的信号,并且依据温度补偿算法 61,加入温度补偿值到未补偿的信号,以得到如今对温度校正过的分析物浓度值(或其它感测参数)。

[0051] 计算机系统 54 可以向显示单元 56 输出通过中央处理器 58 执行温度补偿算法 61 得到的感测到的目的参数的温度校正值。显示单元 56 可以是本领域已知的任何可视的计算机显示器。显示单元 56 可以是计算机系统 54 本机的(local),或者可以是远程的。在一个实施方式中,显示单元 56 和计算机系统 54 是整体式元件。在另一个实施方式中,显示单元 56、计算机系统 54、和传感器控制单元 52 是整体式元件。在医疗应用中,例如,在 ICU、ER 或 OR 设施内提供葡萄糖监测系统,允许显示单元 56 位于主治医师的视野之内,以提供患者血糖水平的实时(或近于实时)信息,因而医师可以立即被通知紧急治疗的关键信息。

[0052] 用户界面 63 如键盘、鼠标或触摸板,可以作为选择提供。当提供时,用户界面 63 可以无线连接到计算机系统 54,或直接连接到中央计算机 58,以允许用户控制监测系统操作、显示器的外观、数据输入、软件安装、系统的诊断法、传感器校准、软件的网络下载等。

[0053] 图 6 是葡萄糖传感器上的活化和去活化工作电极的输出电流对葡萄糖浓度的图,这显示不同激发电压水平的补偿电流值。该图反映了基于生物传感器上有两个工作电极的实施方式的传感器输出电流:第一工作电极 We_1 ,其载有葡萄糖氧化酶,和第二工作电极 We_2 ,除了不含酶以外,其与 We_1 相同。该图指出了补偿电流值 $I_0(0)$ 、 $I_0(1)$ 和 $I_0(2)$,其分别相应于施加于一个工作电极上的不同水平的激发电压。

[0054] 当激发电压高于施加于 We_1 的阈值电压 V_{th} 时,传感器输出作为葡萄糖浓度的函数通常是线性的,如标为 We_1 的斜线所示。这种输出是化学反应产生的电流、传感器构造产生的电流和温度与误差源的函数的补偿电流的结合。但是,当激发电压高于施加于 We_2 的电压 V_{th} 时,传感器输出通常是个常数,如标为 We_2 的水平线所示。该线代表了补偿电流 $I_0(0)$ 。从传感器电极 We_1 的输出中减去传感器电极 We_2 的补偿 $I_0(0)$,可以得到归因于传感器构造的因素没有补偿的葡萄糖浓度值。但是,所得到的信号仍然易受温度相关误差的影响。

[0055] 当施加于 We_1 或 We_2 的激发电压降低到比 V_{th} 低的第一电压水平 V_1 时,传感器可以输出第一补偿电流 $I_0(1)$,如图所示。补偿电流 $I_0(1)$ 可以由中央计算机系统记录在存储器里。当施加于 We_1 或 We_2 的激发电压降低到比 V_{th} 低的第二电压水平 V_2 时—— $V_1 \neq V_2$,传感器可以输出第二补偿电流 $I_0(2)$,如图所示。通过计算补偿电流 $I_0(1)$ 和 $I_0(2)$ 之间的差,执行温度补偿算法 61 的中央计算机系统可以确定相应于计算的差的温度补偿值。然后,该温度补偿值可以被加(或减或依比例缩放该值)到传感器输出信号(We_1 或 $We_1 - We_2$),以得到对温度相关误差校正的最终结果。温度补偿算法可以是比例因数,其乘以传感器输出信号,以得到最终结果。温度补偿值可以是对非线性比例函数的输入,其产生乘以传感器输出信号的比例因数。注意该技巧可以被运用到具有一个或两个工作电极的传感器上。

[0056] 贯穿前述的公开内容,描述了依据本发明的多种方法。描述在图7中的方法70,目前明确描述为在电化学传感器中校正温度相关误差的一系列处理步骤。这些处理步骤可以共同形成算法如温度补偿算法61,并且能作为软件被存储在实际的计算机可读介质中,并被计算机或处理器执行。

[0057] 方法70始于程序块71,其中输出电流信号从电化学传感器——例如电流分析葡萄糖传感器——测量。在程序块72中,传感器的激发电压降低至低于反应维持阈值的第一电压水平。在程序块73中,相应于第一电压水平的补偿电流被测量。一旦得到该补偿电流值,该值可以在执行程序块74之前被记录或存储。在程序块74中,传感器激发电压被调节为低于反应维持阈值的第二电压水平,因此第二电压水平不同于第一电压水平。在程序块75中,得到相应于第二电压水平的补偿电流,并且可以被记录或存储。

[0058] 接下来的两个程序块可以被连接到传感器的计算机系统或处理器执行。在程序块76中,一个值可以作为相应于第一电压水平的补偿电流和相应于第二电压水平的补偿电流之间的差获得。一旦得到该差,可以执行程序块77。在程序块77中,独立地或部分地基于在程序块76中得到的差,推导出温度补偿值。在一个实施方式中,可以用查询表得到温度补偿值。在另一个实施方式中,通过运行算法或子程序——其依据公式计算作为补偿电流函数的补偿值,可以得到温度补偿值。在程序块78中,温度补偿值被加到之前步骤测量的数据中,以从获得来自传感器的、对温度校正的最终值。

[0059] 本发明的原理应该被广泛地解释,而并不限于通常的葡萄糖传感器、酶电极或电流分析传感器。本领域的技术人员将很容易地掌握:本发明可以用于易被温度波动影响的其它电极、传感器和仪器系统。相应地,贯穿本公开使用的术语应该理解为是示范而不是限制方式。尽管本领域的技术人员很容易想到本发明较小的改动,但是应该理解为意图包含在本专利保护范围内的是所有这些实施方式——其合理地落在对该领域的贡献改进的范围内,并且理解为该范围不应该被限制,除了按照所附的权利要求和它们的等同物。

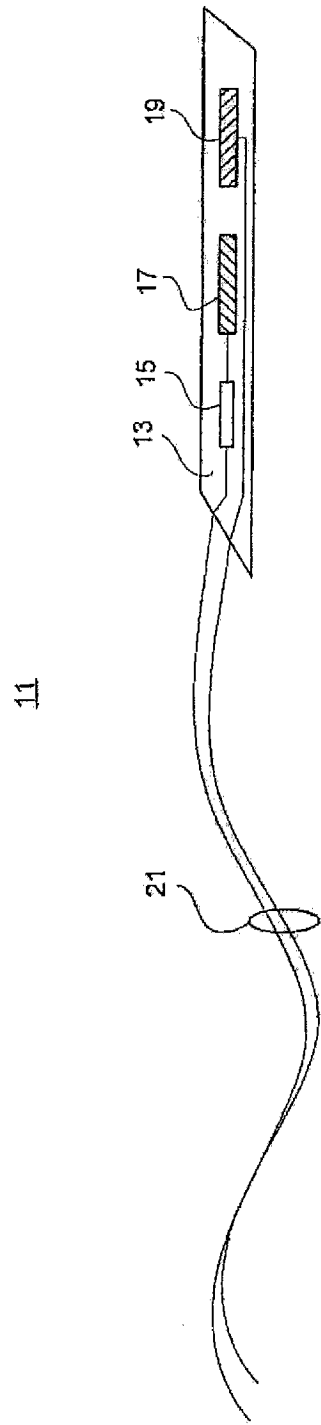


图 1A

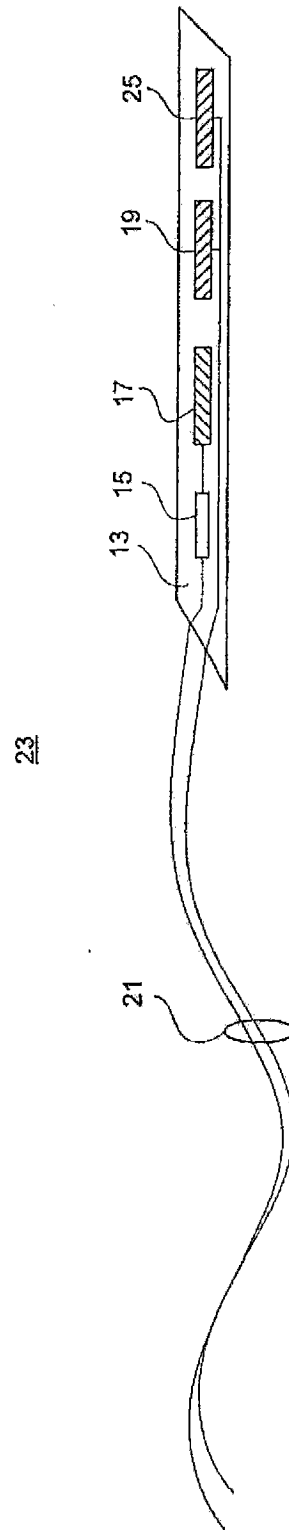


图 1B

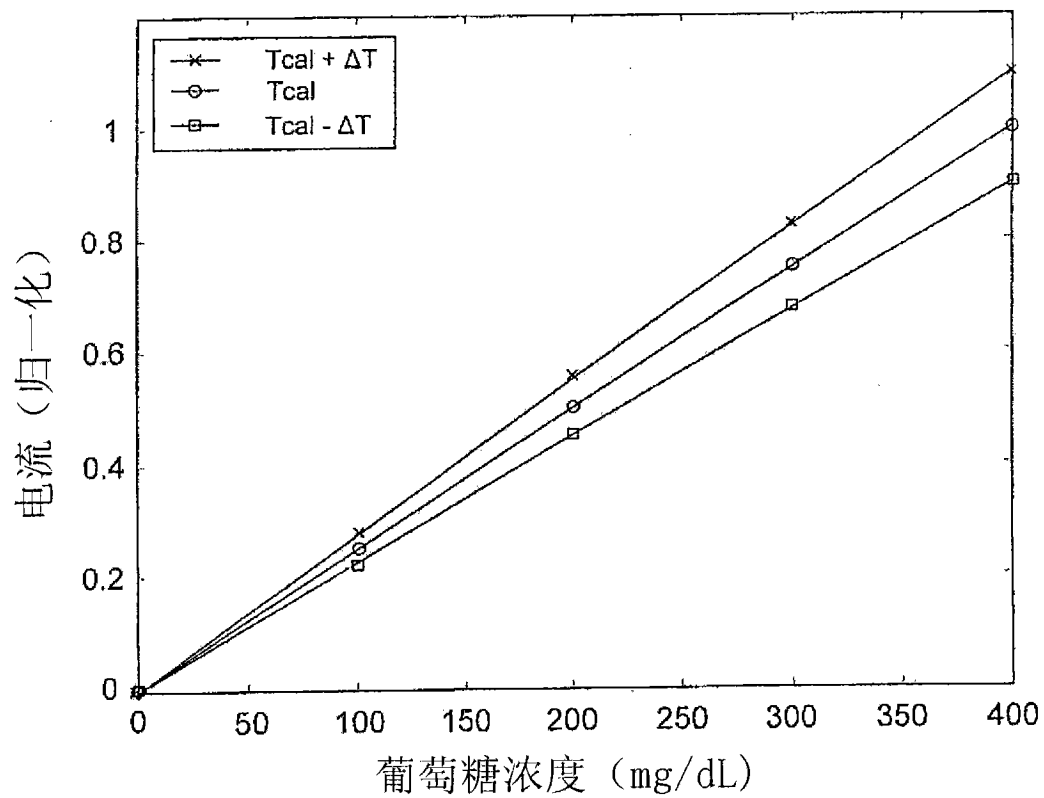


图 2

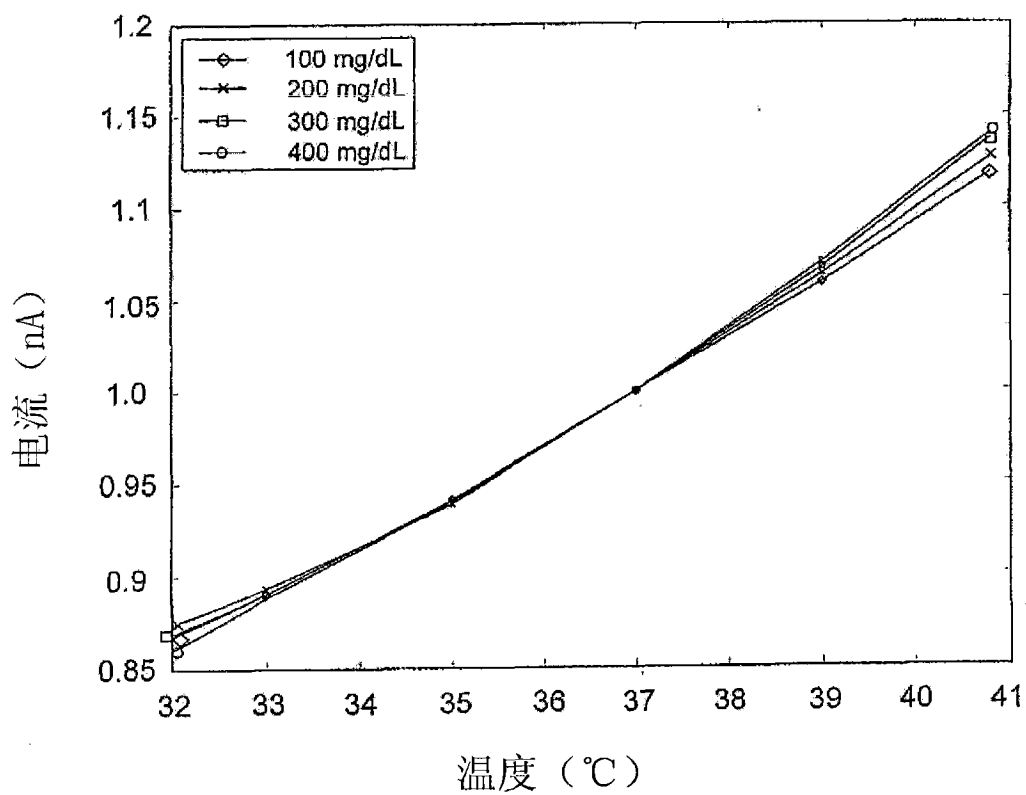


图 3

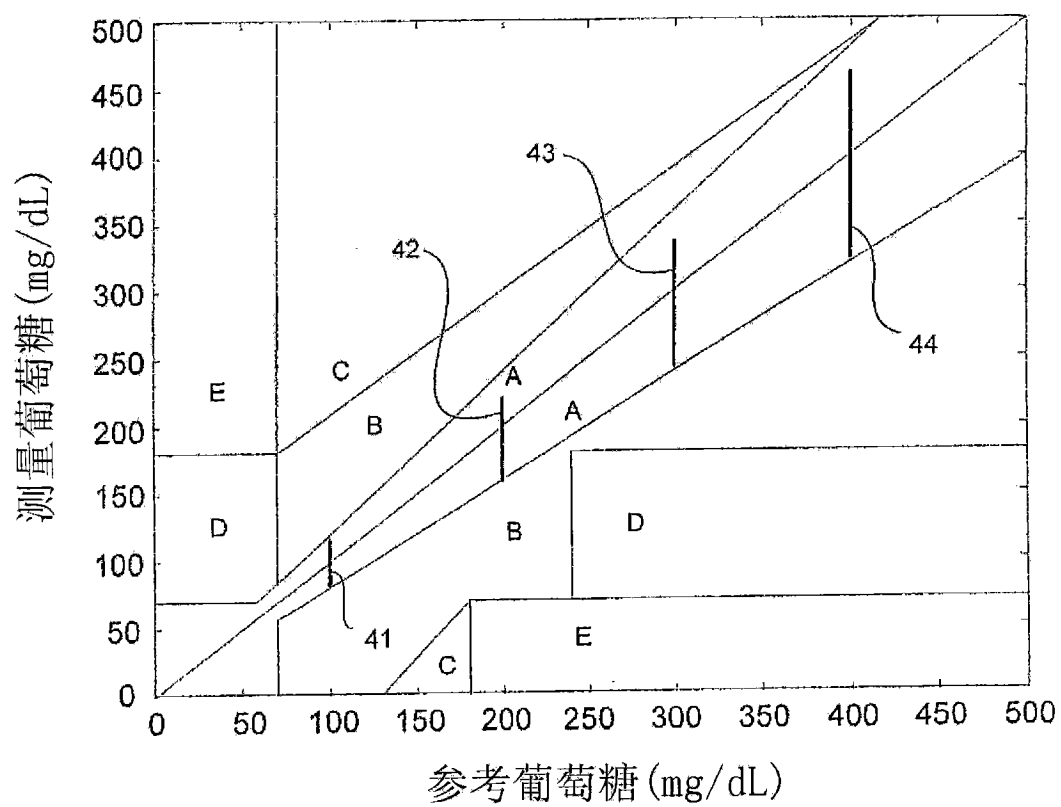


图 4

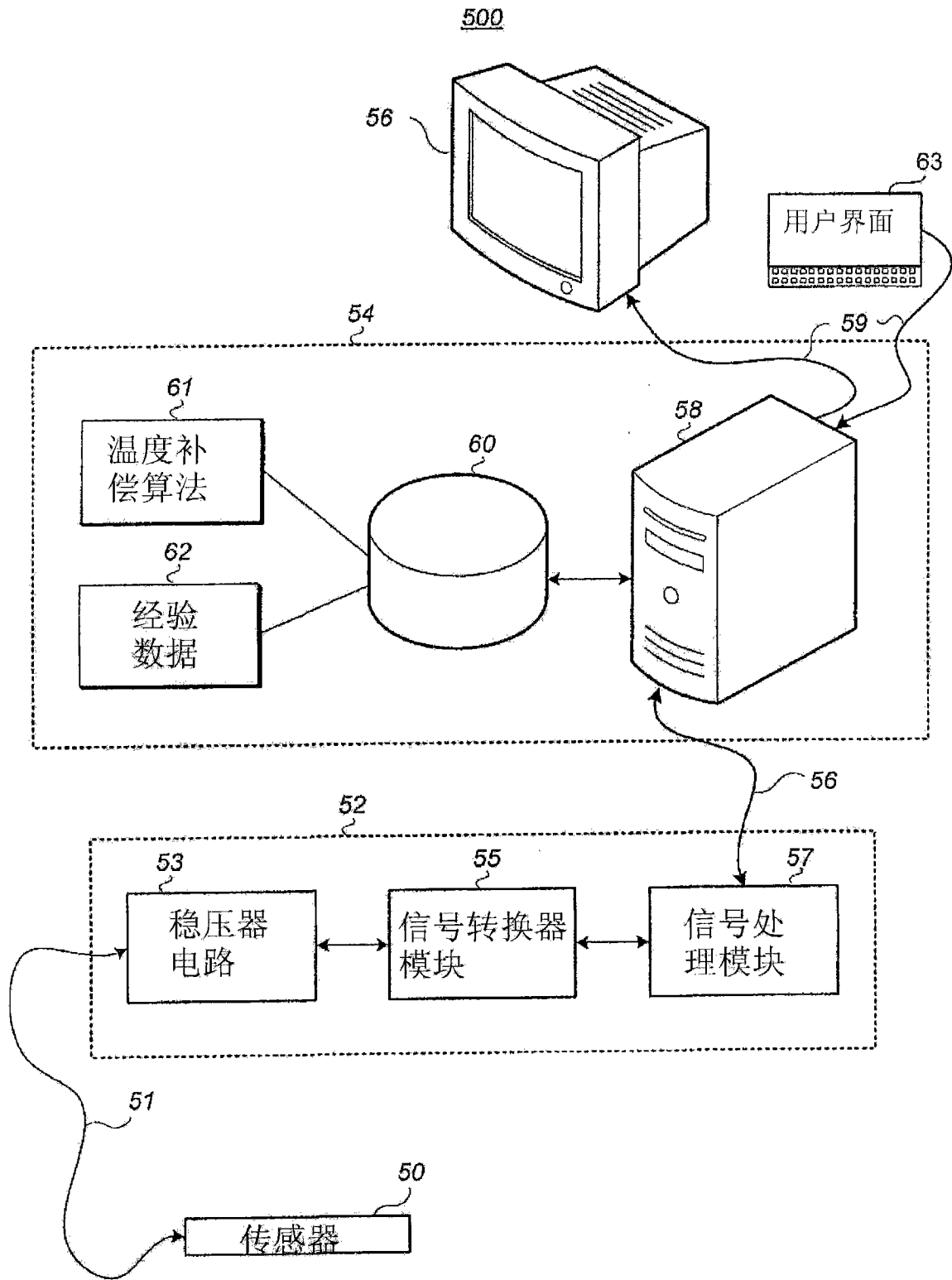


图 5

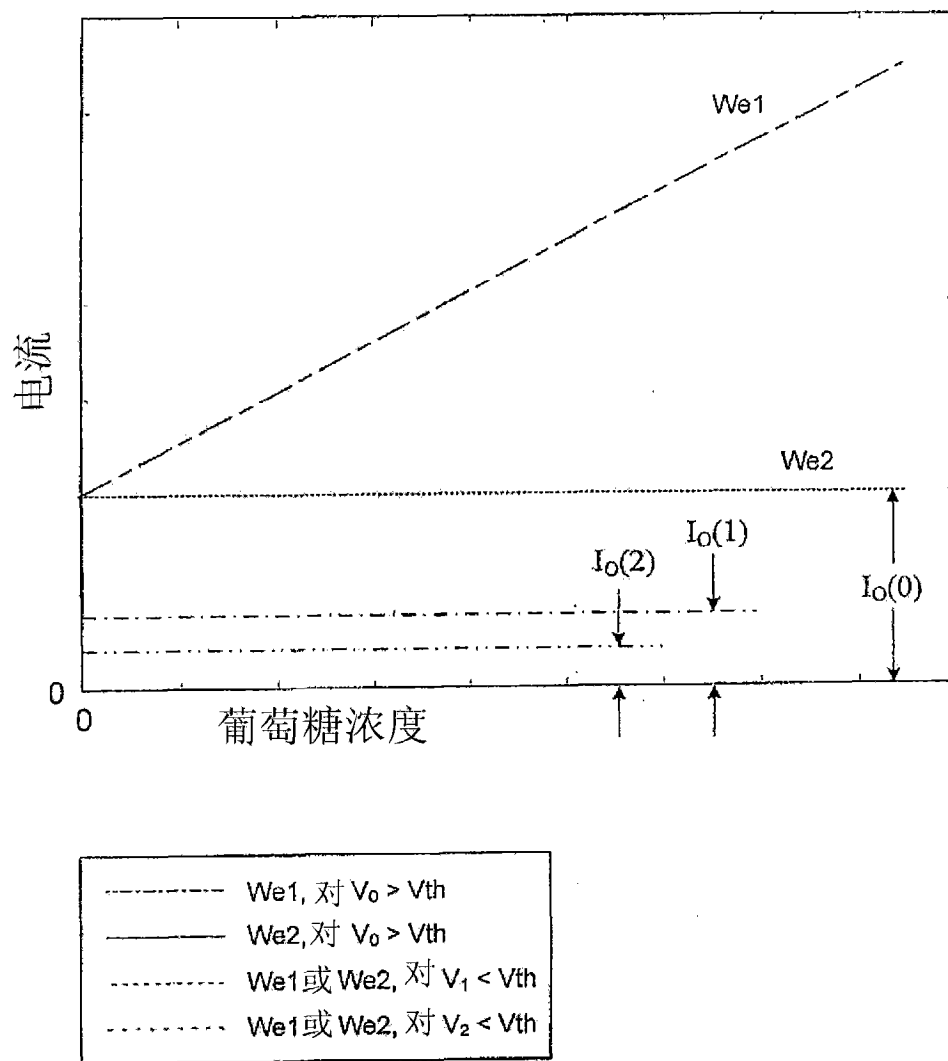


图 6

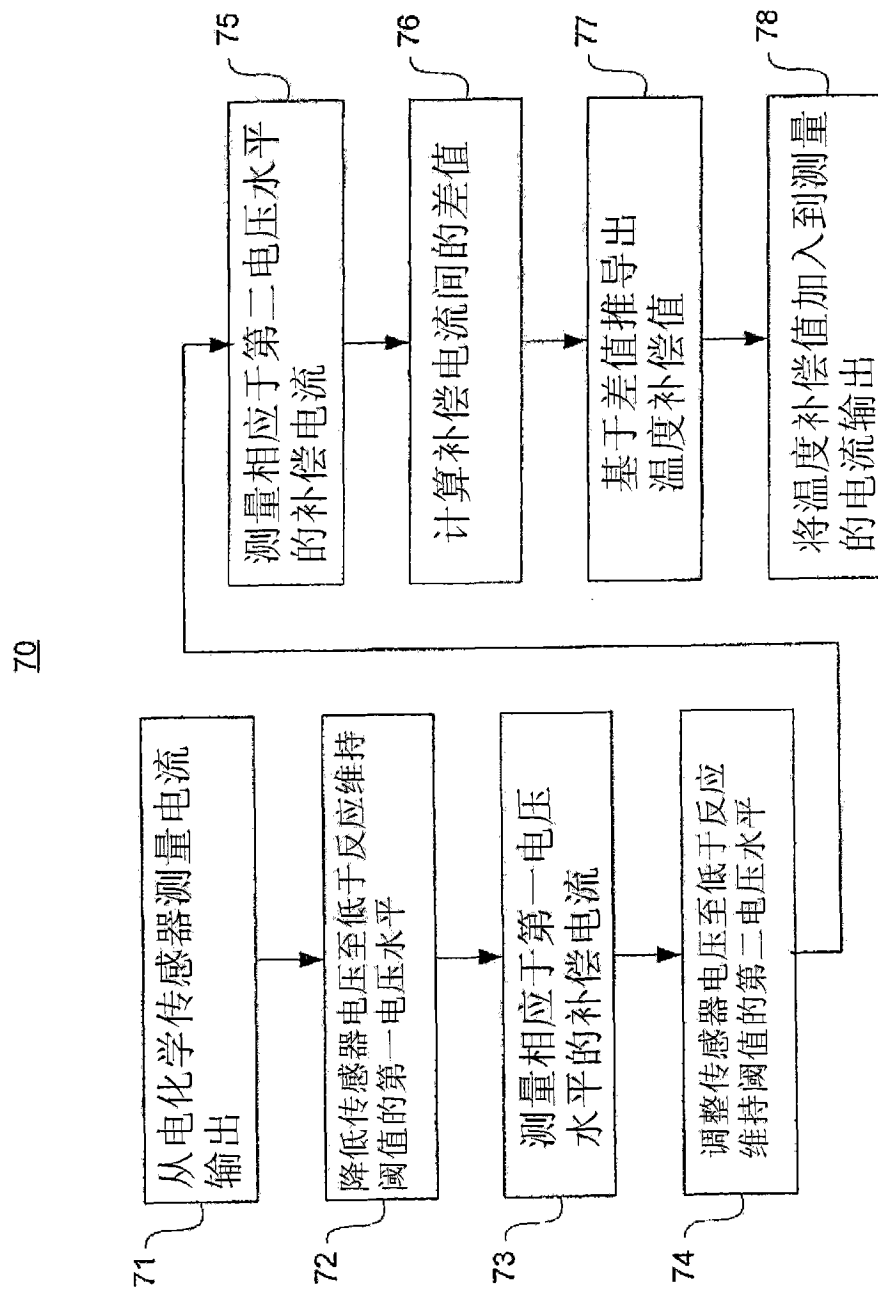


图 7

专利名称(译)	监测和补偿电化学传感器中温度相关的误差		
公开(公告)号	CN101778594B	公开(公告)日	2013-11-06
申请号	CN200880102336.1	申请日	2008-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	爱德华兹生命科学公司		
申请(专利权)人(译)	爱德华兹生命科学公司		
当前申请(专利权)人(译)	爱德华兹生命科学公司		
[标]发明人	T菲耶德 M希金斯		
发明人	T·菲耶德 M·希金斯		
IPC分类号	A61B5/00 G01N33/49		
CPC分类号	A61B5/14865 A61B5/14532 A61B2560/0252 G01D3/036		
优先权	60/982116 2007-10-23 US 12/205634 2008-09-05 US		
其他公开文献	CN101778594A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种不使用分离的温度测量源，补偿电化学传感器中的温度相关误差的方法，其通过：测量传感器电流，临时降低传感器电压到低于反应维持阈值的第一水平，测量第一补偿电流，调节传感器电压到低于该阈值的第二水平，测量第二补偿电流，计算补偿电流之间的差，基于经验数据由该差推导出温度补偿值，和把该值加到测量的传感器电流。计算机系统可以执行作为算法存储在存储器中的本方法，提供传感器的自动控制，并提供校正输出值的连续显示。

