

# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102116753 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 06

(21) 申请号 201010624642. 0

(22) 申请日 2010. 12. 29

(30) 优先权数据

12/649509 2009. 12. 30 US

(71) 申请人 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 D·赖拉特

L·赖恩里 A·M·霍奇斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 林毅斌

(51) Int. Cl.

G01N 27/00(2006. 01)

G01N 33/53(2006. 01)

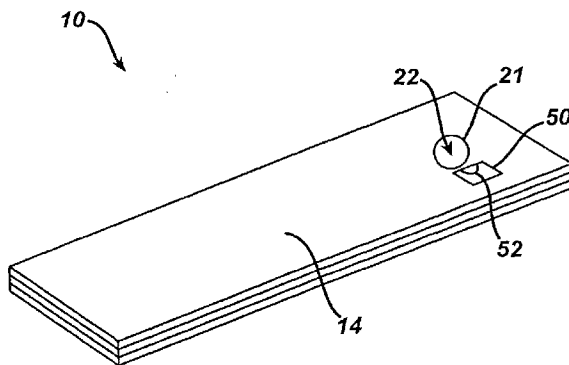
权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 11 页

## (54) 发明名称

基于初始填充速度测量全血细胞比容的系统、装置和方法

## (57) 摘要

本发明公开了一种确定血样的血细胞比容的方法和与该方法结合使用的装置和系统。血细胞比容值能其自身确定,此外其还可用于确定样品中的分析物浓度。在用于确定血样中的血细胞比容值的方法的一个示例性实施例中,一定体积的血液被提供至具有工作电极和对电极的样品分析装置。电势被施加至所述电极之间,并且进入所述装置的样品的初始填充速度被计算。可根据所述初始填充速度来确定血液的血细胞比容以及分析物的浓度。本发明还提供了利用初始填充速度来确定血细胞比容水平并进行分析物浓度确定的系统和装置。



1. 一种用于确定全血样品的血细胞比容值的方法,所述方法包括:  
将所述全血样品提供到具有毛细管空间的样品分析装置;  
测量在所述毛细管空间的至少一部分中的所述样品的初始填充速度;以及  
由所述初始填充速度确定所述样品的血细胞比容值。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中测量所述样品的初始填充速度还包括:  
施加电势;  
测量电流;以及  
确定初始电流。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中测量初始填充速度还包括:  
在至少大约50毫秒的时间段内,大约每过10毫秒执行电流测量;以及  
基于所述电流测量结果计算平均电流。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中测量所述样品的初始填充速度还包括检测光学信号。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中测量所述样品的初始填充速度在所述样品进入所述毛细管空间后直接发生。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中测量所述样品的初始填充速度在所述样品进入所述样品分析装置的毛细管空间的产生检测信号的区域中之后发生。
7. 根据权利要求1所述的方法,还包括测量所述样品的温度或推断所述样品的温度中的至少一种。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品分析装置是免疫传感器。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品包括分析物,所述方法还包括:  
根据所述确定的血细胞比容值计算所述分析物的浓度。
10. 根据权利要求9所述的方法,还包括:  
施加电势;  
在施加所述电势之后测量初始电流;以及  
将所述电势反向。
11. 根据权利要求10所述的方法,还包括在反向所述电势之后测量一定时间段内电流的变化,其中计算所述分析物浓度还包括根据所述时间段内的电流的变化来计算所述分析物浓度。
12. 根据权利要求10所述的方法,还包括测量所述样品温度或推断所述样品温度中的至少一种。
13. 根据权利要求12所述的方法,还包括在反向所述电势之后测量一定时间段内电流的变化,其中所述计算所述分析物的浓度还包括根据在所述时间段内电流的变化和所述样品的温度来计算所述分析物的浓度。
14. 一种用于确定样品中的分析物的浓度的方法,所述方法包括:  
将包含分析物的样品提供至具有工作电极和对电极的样品分析装置;  
将电势施加至所述工作电极和所述对电极之间;  
确定所述样品的初始填充速度;以及  
根据所述初始填充速度计算所述分析物的浓度。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中确定初始填充速度还包括:  
在施加所述电势之后测量初始电流;  
确定所述样品中的血细胞比容水平;以及  
使所述工作电极和所述对电极之间的所述电势反向。
16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述计算分析物的浓度还包括基于所述确定的血细胞比容水平来计算所述浓度。
17. 根据权利要求 16 所述的方法,还包括在反向所述电势之后测量一定时间段内电流的变化,其中计算所述分析物的浓度还包括根据在所述时间段内电流的变化来计算所述分析物的浓度。
18. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述样品包全血液,所述方法还包括测量所述全血液的温度或推断所述全血液的温度中的至少一种。
19. 根据权利要求 14 所述的方法,其中确定初始填充速度还包括确定光学信号的变化率以计算所述初始填充速度。
20. 根据权利要求 14 所述的方法,其中确定初始填充速度还包括确定初始电流以确定所述初始填充速度。
21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中确定初始电流还包括:  
在至少约 50 毫秒的时间段内,大约每过 10 毫秒进行电流测量;  
基于所述电流测量结果来计算平均电流。
22. 根据权利要求 14 所述的方法,其中确定初始填充速度还包括在所述样品进入所述样品分析装置的毛细管空间之后直接确定初始填充速度。
23. 根据权利要求 14 所述的方法,其中确定初始填充速度还包括在所述样品进入所述样品分析装置的毛细管空间的产生检测信号的区域之后确定初始填充速度。
24. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述样品分析装置包括免疫传感器。
25. 根据权利要求 18 所述的方法,还包括在反向所述电势之后测量一定时间段内电流的变化,其中计算所述分析物的浓度还包括根据所述时间段内电流的变化来计算所述分析物的浓度。
26. 一种电化学系统,包括:  
免疫传感器,其具下电极和上电极;  
计量器,其被构造为将电势施加到所述免疫传感器的所述下电极和所述上电极之间;  
以及  
控制单元,其连接至所述计量器,使得所述控制单元测量被引入到所述免疫传感器中的样品的初始填充速度,并且利用所述初始填充速度来计算当所述样品为血液时所述样品的血细胞比容值和所述样品中的分析物浓度中的至少一个。
27. 根据权利要求 26 所述的电化学系统,还包括被构造为加热所述免疫传感器的至少一部分的加热元件。
28. 根据权利要求 26 所述的电化学系统,其中所述免疫传感器还包括:  
第一液体试剂,其包含在缓冲剂中酶缀合的抗体,所述第一液体试剂在所述下电极上形成条纹并且干燥;  
第二液体试剂,其包含稀释的酸溶液中的铁氰化物、用于所述酶的基底和介体,所述第

二液体试剂在所述下电极上形成条纹并干燥；

抗原缀合的磁珠,所述磁珠在所述上电极上形成条纹并在其上干燥；

隔板,所述隔板置于所述下电极和所述上电极之间；

反应室,所述反应室形成于所述隔板中,并具有所述第一试剂和与置于其中的所述抗原缀合的所述磁珠；

检测室,所述检测室形成于隔板中,并具有置于其中的第二试剂；

填充室,所述填充室至少部分地形成于上下电极之一和所述隔板中,并且与所述检测室相隔一定距离,而与所述反应室的至少一部分重叠；

排气孔,所述排气孔至少部分地形成于所述隔板、所述下电极和所述上电极的每一个中,并且与所述反应室相隔一定距离,而与所述检测室的至少一部分重叠；

第一密封组件,所述第一密封组件具有偶合到所述上下电极之一的复合抗凝剂,并且置于所述排气孔上方,并且构造用于形成所述填充室的壁以及密封所述排气孔；以及

第二密封组件,所述第二密封组件偶合到所述上下电极中的另一个,并且置于所述排气孔上方,并且构造用于密封所述排气孔。

29. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述第一密封组件包括亲水性胶带。

30. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述控制单元还包括光学信号检测器,其被构造为测量光学信号的变化率以测量所述样品的所述初始填充速度。

31. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述控制单元还包括电流检测器,其被构造为测量初始电流以测量所述初始填充速度。

32. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述控制单元包括在所述样品进入所述免疫传感器的毛细管空间之后直接测量所述样品的所述初始填充速度的构型。

33. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述控制单元包括在所述样品进入所述免疫传感器的毛细管空间的产生检测信号的区域之后测量所述样品的所述初始填充速度的构型。

34. 根据权利要求 28 所述的电化学系统,其中所述免疫传感器、所述计量器和所述控制单元中的至少一个被构造为执行以下功能的至少一种:测量所述样品的温度或推断所述样品的温度。

## 基于初始填充速度测量全血细胞比容的系统、装置和方法

### 技术领域

[0001] 本公开涉及确定样品中的分析物浓度,更具体地讲,涉及基于样品的初始填充速度更准确地确定所述浓度。

### 背景技术

[0002] 生理体液(例如血液或血液衍生产品)中的分析物检测对于当今社会的重要性日益增加。分析物检测分析法可适于多种应用,包括临床实验室测试、家庭测试等,此类测试结果在对多种疾病病症的诊断和管理中扮演着十分重要的角色。所关注的分析物包括用于糖尿病管理的葡萄糖、胆固醇等等。随着分析物检测的重要性日益增加,已开发了多种应用于临床和家庭的分析物检测方案和装置。这些装置的一些包括电化学电池、电化学传感器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器、生物传感器和免疫传感器。

[0003] 可影响分析物检测的一个血液特征是血细胞比容。在不同的人之间,血细胞比容的水平可大不相同。通过非限制性实例,患贫血的人可具有大约20%的血细胞比容水平,而新生儿可具有大约65%的血细胞比容水平。即使在同一人身上不同时间获取的样品也可具有不同的血细胞比容水平。此外,因为高血细胞比容还可增加血液粘度,而粘度可继而影响与分析物检测相关的其它参数,考虑样品的血细胞比容的影响在进行准确的分析物浓度确定的过程中可以是重要的。

[0004] 考虑血样中的不同的血细胞比容水平的一种方法是通过从血液中分离血浆,然后重新计算抗原相对于调整后的血浆体积的浓度。例如,通过执行离心步骤实现分离。考虑血样中的不同的血细胞比容水平的其它方法包括使用计算的平均血细胞比容,或在单独的步骤中测量血细胞比容然后计算抗原相对于血浆值的浓度。但是,这些方法被认为是不可取的,至少因为它们涉及不期望的样品处理、消耗了多余的时间并且导致最终确定结果的严重错误。此外,分析样品的环境的温度也可对分析物浓度确定结果的准确性产生负面影响。

[0005] 因此,期望研发一种新的方法来获得更准确的分析物浓度测量结果,所述方法考虑宽范围的血细胞比容水平和温度。还期望研发一种快速确定血细胞比容水平的方法。

### 发明内容

[0006] 申请人认识到需要研发一种获得更准确的分析物浓度测量结果的方法,其考虑宽范围的血细胞比容水平和温度,而不伴随有先前提到的任何一点问题。申请人还认识到需要研发一种快速确定血细胞比容水平的方法。因此,一般提供系统、装置和方法来确定血样的血细胞比容值和确定样品中的分析物浓度。在用于确定全血样的血细胞比容值的方法的一个示例性实施例中,所述方法包括将全血液样品提供至具有毛细管空间的样品分析装置,测量所述毛细管空间的至少一部分中的样品的初始填充速度,并由所述初始填充速度确定样品的血细胞比容值。测量初始填充速度可以包括:施加电势;测量电流;以及确定初始电流。在一个实施例中,在至少大约50毫秒的时间段内,大约每过10毫秒执行电流测量,

并且基于所述电流测量结果计算平均电流。在另一可供选择的实施例中，测量初始填充速度可以包括检测光学信号。在一个实施例中，测量初始填充速度在所述样品进入毛细管空间后直接发生。在另一个实施例中，测量初始填充速度在所述样品进入所述样品分析装置的毛细管空间的产生检测信号的区域中之后发生。样品的温度可被测量或推断。测量或推断的温度可用于确定样品的血细胞比容值。在一个示例性实施例中，样品分析装置包括免疫传感器。

[0007] 除了测量血细胞比容水平之外，所述方法还可用于确定样品中的分析物的浓度。例如，用于确定血细胞比容值的方法可包括根据所述确定的血细胞比容值计算分析物的浓度。实现方法为，例如，通过施加电势、在施加所述电势之后测量初始电流以及将所述电势反向。在所述电势反向之后可测量一定时间段内电流的变化。测量的一定时间段内的电流的变化可被用于计算分析物浓度。在一个实施例中，样品的温度可被测量或推断。在该实施例中，测量的一定时间段内的电流的变化和样品的温度可被用于计算分析物浓度。

[0008] 在用于确定样品中的分析物浓度的方法的一个示例性实施例中，所述方法包括：将包含分析物的样品提供至具有工作电极和对电极的样品分析装置；将电势施加至所述工作电极和所述对电极之间；确定所述样品的初始填充速度；以及根据所述初始填充速度计算所述分析物的浓度。在一个实施例中，可通过确定光学信号的变化率来确定所述初始填充速度。在另一个实施例中，可通过确定初始电流来确定所述初始填充速度。初始电流的确定可通过如下步骤实现，例如，在大约 50 毫秒的时间段内，每过大约 10 毫秒执行电流测量；然后基于所述电流测量结果计算平均电流。在另一个实施例中，初始填充速度的确定可通过如下步骤实现，即，在施加所述电势之后测量初始电流；确定所述样品中的血细胞比容水平；以及使所述工作电极和所述对电极之间的所述电势反向。此外，可基于确定的血细胞比容水平来计算分析物的浓度。

[0009] 用于确定分析物的浓度的方法还可包括：在电势反向之后，测量一定时间段内电流的变化，即，电流的斜率  $m$  对时间曲线图。结果，可根据一定时间段内电流的变化来计算分析物， $C_0$ ，的浓度。例如，分析物的浓度可利用以下公式进行计算：

$$[0010] \quad C_0 = -3.5 + 0.866 \exp(y)$$

[0011] 其中

$$[0012] \quad y = \frac{m}{(1 - 0.01H)^{0.83}}$$

[0013] 并且  $H$  是血细胞比容水平。血细胞比容水平  $H$  可通过利用以下公式进行确定：

$$[0014] \quad H = 97.6 - 1.7658 |i_i|$$

[0015] 其中， $|i_i|$  为初始电流的绝对值。

[0016] 样品分析装置可为免疫传感器。其浓度被分析的分析物为 C 反应蛋白。被分析的样品可为血液。在一个实施例中，所述血液包括全血液。所述方法还包括测量全血液的温度  $T$ ，或者测量环境温度并利用其推断血液的温度  $T$ 。所述方法还可包括：在电势反向之后，测量一定时间段内电流的变化，即，电流的斜率  $m$  对时间曲线图。结果，可根据一定时间段内电流的变化来计算分析物， $C_0$ ，的浓度。例如，分析物的浓度可利用以下公式进行计算：

$$[0017] \quad C_0 = -5.7 + 1.78 \exp(y')$$

[0018] 其中

$$[0019] \quad y' = \frac{y}{1 + 0.068(T - 25)},$$

$$[0020] \quad y = \frac{m}{(1 - 0.01H)^{1.55}},$$

[0021] 并且 H 是血细胞比容水平。血细胞比容水平 H 可通过利用以下公式进行确定：

$$[0022] \quad H = 77.1 - 2.1|i_i| + 0.75T$$

[0023] 其中， $|i_i|$  为初始电流的绝对值。

[0024] 在电化学系统的一个示例性实施例中，所述系统包括：免疫传感器，其具下电极和上电极；计量器，其被构造为将电势施加到所述免疫传感器的所述下电极和所述上电极之间；以及控制单元，其被构造为测量被引入到所述免疫传感器中的样品的初始填充速度。所述控制单元进一步被构造为利用所述初始填充速度来计算当所述样品包含血液时所述样品的血细胞比容值和所述样品中的分析物浓度中的至少一个。所述系统还可包括加热元件，其被构造为加热所述免疫传感器的至少一部分。

[0025] 所述免疫传感器可包括第一液体试剂、第二液体试剂和抗原共缀的磁珠。在一个实施例中，第一液体试剂可包含在缓冲剂中酶共缀的抗体。第一液体试剂可在下电极上形成条纹状并且干燥。第二液体试剂可包含稀释的酸溶液中的铁氰化物、用于所述酶的基底和介体。第二液体试剂可在下电极上形成条纹状并且干燥。另一方面，磁珠在所述上电极上形成条纹并干燥。

[0026] 所述免疫传感器还可包括多个室、隔板、排气孔和一个或多个密封组件。所述隔板可设置在下电极和上电极之间。所述多个室可包括反应室、检测室和填充室。所述反应室可形成于所述隔板中，并可具有所述第一试剂和与置于其中的所述抗原缀合的所述磁珠。所述检测室可形成于隔板中，并可具有置于其中的第二试剂。所述填充室可至少部分地形成于上下电极之一和所述隔板中，并且可与所述检测室相隔一定距离，且可与所述反应室的至少一部分重叠。所述排气孔可至少部分地形成于所述隔板、所述下电极和所述上电极的每一个中，并且可与所述反应室相隔一定距离，且可与所述检测室的至少一部分重叠。在一个实施例中，所述一个或多个密封组件可为第一密封组件和第二密封组件。所述第一密封组件可具有偶合到所述上下电极之一的复合抗凝剂，并且置于所述排气孔上方，并且构造用于形成所述填充室的壁以及密封所述排气孔。所述第二密封组件偶合到所述上下电极中的另一个，并且置于所述排气孔上方，并且构造用于密封所述排气孔。在一个实施例中，所述第一密封组件包括亲水性胶带。

[0027] 在一个实施例中，电化学系统的控制单元可包括光学信号检测器，其被构造为测量光学信号的变化率以测量所述样品的所述初始填充速度。在另一个实施例中，所述控制单元可包括电流检测器，其被构造为测量初始电流以测量所述初始填充速度。在另一个实施例中，所述控制单元可被构造为在样品进入所述免疫传感器的毛细管空间之后直接测量所述样品的所述初始填充速度。在另一个实施例中，所述控制单元可被构造为在样品进入所述免疫传感器的毛细管空间的产生检测信号的区域之后测量所述样品的所述初始填充速度。所述控制单元、所述免疫传感器和所述计量器中的至少一个可被构造为测量所述样品的温度或推断所述样品的温度。

[0028] 其浓度由系统计算的分析物可为 C 反应蛋白。被引入免疫传感器的样品可为血

液。在一个实施例中,所述血液包括全血液。

[0029] 样品分析装置还可为多个其它分析装置,包括(通过非限制性实例)电化学电池、电化学传感器、葡萄糖传感器、葡萄糖计量器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器和生物传感器。在一个实施例中,所述样品分析装置包括葡萄糖传感器。葡萄糖传感器可包括具有工作电极和对电极或对电极/参比电极的电化学电池。工作电极和对电极或对电极/参比电极可间隔大约 500 微米或更小。在一个实施例中,所述电极之间的间隔在约 80 微米至约 200 微米的范围内。所述间隔可被确定为用于实现期望的结果,例如,在期望时间内基本实现稳态电流。在一个实施例中,所述电极之间的间隔被选择为使得来自对电极的反应产物抵达工作电极。

[0030] 工作电极和对电极或对电极/参比电极可具有多种构型。例如,所述电极可彼此面对,它们可基本相对于彼此对置,或者它们可具有电极被布置在大约同一平面上的并列构型。所述电极可具有基本相等的对应区域。电极也可以是平坦的。在一个实施例中,所述电化学电池包括工作电极、对电极和分开的参比电极。在另一个实施例中,所述电化学电池可具有两个电极对。所述电极对可包括工作电极、对电极、对电极/参比电极以及分开的参比电极的任意组合,但是在一个示例性实施例中,每个电极对包括工作电极和对电极或对电极/参比电极。在另一个实施例中,电化学电池的有效电池容量为约 1.5 微升或更小。作为另外一种选择,电化学电池可为中空的。

[0031] 通过多种不同机构(通过非限制性实例的方式包括计量器)可将电势施加到电池的电极。电势的大小可取决于多个不同因素,通过非限制性实例的方式包括电池内的样品的期望反应。在一个实施例中,电势的大小可被选择为使得样品的还原形式的电氧化或氧化形式的电还原被基本扩散控制。

[0032] 样品可通过毛细管作用进入电池。控制单元可用于确定样品进入电池的初始速度。在一个实施例中,控制单元可包括光学信号检测器,其可被构造为测量光学信号的变化率以测量样品的初始填充速度。在另一个实施例中,控制单元可包括电流检测器,其可被构造为测量初始电流以测量样品的初始填充速度。在另一个实施例中,控制单元可被构造为在样品进入所述免疫传感器的毛细管空间之后直接测量所述样品的所述初始填充速度。在另一个实施例中,所述控制单元可被构造为在样品进入所述免疫传感器的毛细管空间的产生检测信号的区域之后测量所述样品的所述初始填充速度。所述控制单元、所述免疫传感器和所述计量器中的至少一个可被构造为测量所述样品的温度或推断所述样品的温度。

[0033] 用于测量血样中的抗原的方法的一个示例性实施例可包括:提供具有两个电极的免疫传感器和被构造为将电势施加到所述免疫传感器的所述两个电极之间的计量器。所述方法还可包括:将包含抗原的血样引入到免疫传感器中;将电势施加到两个电极之间;确定血样的初始填充速度;以及根据所述初始填充速度计算抗原的浓度。在可供选择的实施例中,所述方法可被设置为仅测量血样的血细胞比容水平,或者测量血样的血细胞比容水平和血液中的抗原的浓度二者。免疫传感器还可包括形成在设置在两个电极之间的隔板中的反应室和检测室、至少部分形成在隔板和所述两个电极之一中的填充室和至少部分形成在所述隔板和所述两个电极中的排气孔。填充室可与检测室相隔一定距离,并且可与反应室的至少一部分重叠。排气孔可与反应室相隔一定距离,并且可与检测室的至少一部分重叠。血样的抗原可为 C 反应蛋白。所述方法还可包括测量血样的温度或作为另外一种选择

推断血样的温度,然后在反向电势之后测量一定时间段内的电流变化。结果,可根据所述一定时间段内电流的变化和测量或推断的温度来计算抗原的浓度。

[0034] 用于测量血样的方法还可包括:在反应室中提供第一缓冲剂中的抗体-酶缀合物和链接至第二缓冲剂中的抗原的磁珠。在检测室中可提供稀释的酸中的铁氰化物、葡萄糖和介体。第一密封件可设置在排气孔的第一侧的上方,并形成填充室的壁,第二密封件可设置在排气孔的第二侧的上方。当血样被引入免疫传感器中时,被引入免疫传感器中的血样的至少一部分从填充室运动至反应室。

[0035] 所述方法可包括在预定时间之后通过对至少一个密封件进行穿孔来打开所述排气孔。对至少一个密封件进行穿孔的过程允许含有不被结合到磁珠的抗体-酶缀合物的血液的一部分运动到检测室中。另外,所述方法可包括在检测室中催化葡萄糖的氧化,其可导致亚铁氰化物的形成。根据检测到的信号可从所述亚铁氰化物电化学地检测电流,并且可计算血样中的抗原浓度。

[0036] 在一个实施例中,确定初始填充速度可包括:在施加电势之后测量初始电流、确定样品中的血细胞比容水平和将工作电极和对电极之间的电势反向。因此,可基于确定的血细胞比容水平计算分析物的浓度。所述方法还可包括在将电势反向之后测量一定时间段内的电流变化。因此,可根据一定时间段内的电流变化来计算分析物的浓度。在另一个实施例中,确定初始填充速度可包括确定光学信号的变化率以确定初始填充速度。在另一个实施例中,确定初始填充速度可包括确定初始电流以确定初始填充速度。在血样进入免疫传感器的毛细管空间之后直接确定初始填充速度。作为另外一种选择,在血样进入免疫传感器的毛细管空间的产生检测信号的区域中之后确定初始填充速度。

#### 附图说明

[0037] 通过以下结合附图的具体实施方式部分,将更完整地理解本发明,其中:

[0038] 图 1 显示了根据本发明的具有用于计算初始填充速度的光学检测器的控制单元和免疫传感器的一个示例性实施例的透视图;

[0039] 图 2 显示了根据本发明的免疫传感器的另一示例性实施例的分解图,其中所述免疫传感器被构造为与具有用于计算初始填充速度的电化学检测系统的控制单元一起使用;

[0040] 图 3 显示了根据本发明的电化学电池的示例性实施例的侧正视图(未按比例绘制);

[0041] 图 4 显示了从上面观看的图 3 的电化学电池的平面图;

[0042] 图 5 显示了根据本发明的中空电化学电池的示例性实施例的横截面示意性示图(未按比例绘制);

[0043] 图 6 显示了结合本文提供的用于测试多种血样的一个示例性实例利用图 2 的装置执行的电流对时间的瞬态图线;

[0044] 图 7 显示了针对与关于图 6 的实例相关地使用的每个血样的血细胞比容浓度水平对电流的图线;

[0045] 图 8 显示了针对关于图 6 的每个血样确定的血细胞比容浓度水平针对关于图 6 的每个血样确定的血细胞比容浓度水平的百分误差的图线;

[0046] 图 9 显示了关于图 6 的每个血样的计算的 C 反应蛋白水平对由传统酶免疫测定法确定的血浆 C 反应蛋白的参考值的图线；

[0047] 图 10 显示了利用图 2 的免疫传感器结合用于测试设置在其中的多个血样的另一示例性实例执行的电流对免疫传感器的检测室的温度的图线，其中血样被布置于免疫传感器的检测室中；

[0048] 图 11 显示了针对关于图 10 的每个血样确定的血细胞比容浓度水平对针对关于图 10 的每个血样确定的血细胞比容浓度水平的百分误差的图线；

[0049] 图 12 显示了基于针对与图 10 相关的每个血样的电流随时间的变化的确定的斜率对放置了血样的免疫传感器的检测室的温度的图线；以及

[0050] 图 13 示出了具有大约 33.5% 的血细胞比容水平或大约 47.5% 的血细胞比容水平的与图 10 相关的血样的计算的 C 反应蛋白水平对通过传统酶免疫测定法确定的血浆 C 反应蛋白的参考值的图线。

### 具体实施方式

[0051] 现在将描述某些示例性实施例，从而得到对本文所公开的装置和方法的结构、功能、制造和使用的原理的全面理解。这些实施例的一个或多个实施例在附图中示出。本领域的技术人员将会理解，本文具体描述并在附图中示出的装置和方法是非限制性示例性实施例，并且本发明的范围仅由权利要求书限定。结合一个示例性实施例示出或描述的特征可以与其他实施例的特征组合。旨在将这种修改和变型包括在本发明的范围内。此外，虽然一些实施例讨论确定样品的血细胞比容而其它实施例讨论确定样品中的分析物浓度，但是本领域技术人员应当认识到关于每一类型实施例的教导等同地应用至其它类型的实施例。也就是说，涉及确定血细胞比容值的实施例也可用于确定样品中的分析物的浓度，涉及确定分析物的浓度的实施例可单独用于确定样品的血细胞比容值。此外，这些实施例均可用于确定样品的血细胞比容值和确定样品中的分析物浓度。

[0052] 本文公开的用于确定样品中的血细胞比容值和确定样品中的分析物浓度的方法可用于任何样品分析装置和 / 或系统。所述装置可具有毛细管空间。所述装置可包括至少一个工作电极和一个对电极，在所述工作电极和所述对电极之间可施加电势。样品分析装置通常可与用于将电势施加到所述电极之间的组件（例如，计量器）相关。样品分析装置还可与当样品被引入到装置中时能够测量样品的初始填充速度的一个或多个组件相关。这种组件还能够根据所述初始填充速度计算样品中的分析物的浓度。这种组件在本文中通常被称作控制单元。此外，术语分析物、抗原和抗体可互换使用，因此，除非另外指明或者本领域技术人员能够合理地理解之外，否则一个术语的使用等同地适用于所有三个术语。

[0053] 在确定全血样的血细胞比容值的方法的一个示例性实施例中，将全血液样品提供至具有毛细管空间的样品分析装置。测量在毛细管的至少一部分中的样品的初始填充速度。然后，由初始填充速度确定样品的血细胞比容值。可根据确定的血细胞比容值确定样品中的分析物或抗原的浓度。利用初始填充速度计算血细胞比容值可使准确率提高。确定血细胞比容值的方法还可考虑温度的影响，如以下更详细的讨论。此外，通过仅测量血细胞比容值而不参考相关的分析物浓度，可几乎立即（常小于一秒钟）完成测定。例如，仅通过将一滴血液滴到样品分析装置的传感器带上，就可在小于一秒钟的时间内确定所述血液的

血细胞比容水平。一旦所述血液被置于所述带上,几乎可立即提供血细胞比容水平的数字读数。所得结果是快速的且准确测定的血细胞比容水平,这对于许多医疗评估都是很有用的,例如,作出关于诸如贫血的病症的评估。

[0054] 在用于确定样品中的分析物浓度的方法的另一示例性实施例中,样品被提供至具有工作电极和对电极的样品分析装置。可将电势施加到样品分析装置的工作电极和对电极之间,并且可确定样品填充至样品分析装置的毛细管空间中的初始填充速度。可根据确定的初始填充速度计算样品中的分析物浓度。通过根据初始填充速度计算所述浓度,误差(例如可由改变整个样品的血细胞比容水平导致的那些误差)可被考虑,从而获得样品中的分析物浓度的更准确的测定。所述方法还可考虑温度的影响,如以下更详细的讨论。在用于检测样品中的分析物浓度的可供选择的实施例中,基于确定的填充时间而非确定的初始填充速度来纠正误差。这种装置的一个实例在于 2009 年 12 月 30 日与本申请同时提交的 Ronald C. Chatelier 和 Alastair M. Hodges 的标题为“Systems, Devices, and Methods for Improving Accuracy of Biosensors Using Fill Time”(用于利用填充时间提高生物传感器的准确率的系统、装置和方法)的共同待审的专利申请(代理人案卷号为 No. 104978-458)中被公开,该申请通过引用被全文包含于此。在可供选择的实施例中,可确定在血浆相中的抗原浓度和对血细胞比容水平的估计。

[0055] 可以以各种方法使用初始填充速度来确定分析物浓度。例如,如果样品包括全血液并且在样品分析装置中样品被分析之处的温度已知,则初始填充流速可与确定的血细胞比容水平相关连。例如,如果样品分析装置的室被预热至期望温度,则可知道样品的温度。如果不知道温度,则仍可执行允许在反应过程中测量或推断温度的计算。在这种情况下,可考虑温度和血细胞比容水平二者,以提供更准确的分析物浓度测定。此外,可按照多种方式类似地利用初始填充速度,以确定血样的血细胞比容水平。

[0056] 有多种方式确定关于进入样品分析装置的样品的初始填充速度。确定初始填充速度继而可允许估计流体的粘度。估计流体的粘度可有助于进行更准确的浓度测定。在一个示例性实施例中,如图 1 所示,免疫传感器 10 包括具有通常位于免疫传感器 10 的入口 21 至填充室 22 附近的光学检测器 52 的控制单元 50。光学检测器 52 可具有任何形状或尺寸,并且可位于(例如)免疫传感器 10 的顶部或正好位于免疫传感器 10 的入口 21 内部。在图示实施例中,光学检测器耦合至免疫传感器 10 的顶板 14,与入口 21 相邻。光学检测器 52 可包括当样品经过检测器 52 时发生变化的光学信号。因此,随着样品被提供给免疫传感器 10,可检测光学信号的变化率,继而可用于估计初始填充速度。变化率可在免疫传感器 10 的毛细管空间的至少一部分中进行测量。然后可利用初始填充速度来计算多个不同参数。通过非限制性实例,初始填充速度可用于计算样品中抗原的浓度或全血样中的血细胞比容水平。

[0057] 在另一示例性实施例中,可使用电化学检测系统来测量初始电流的大小。只要样品进入样品分析装置的毛细管空间就可测量所述大小。例如,在初始进入填充室之前,毛细管空间可位于填充室和反应室之间和/或位于反应室和检测室之间。在一个示例性实施例中,在填充室和反应室之间确定初始电流。在另一示例性实施例中,当样品首先进入到样品分析装置的毛细管空间的产生检测信号的区域(例如检测室)中时,测量初始电流。

[0058] 可使用多个不同的技术测量电流。例如,在期望长度的时间内可进行期望次数的

测量。在一个示例性实施例中,在大约至少约 10 毫秒至约 300 毫秒的时间段内,大约每过在约 1 毫秒至约 25 毫秒的范围内的时间进行测量。在另一个实施例中,在大约至少 50 毫秒的时间段内大约每过 10 毫秒进行测量。还可采取单次测量,但是通常通过在短时间内进行多次测量可获得初始速度的更准确的结果。本领域技术人员将认识到存在可测量样品的初始电流和 / 或初始速度的多种其它方式,其中的一些在以下更详细地公开。

[0059] 在图 2 中显示了与本文公开的方法的至少一些结合使用的样品分析装置的另一示例性实施例的免疫传感器 110,并且其在 2009 年 9 月 30 日提交的标题为“Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor”(用于免疫传感器中的粘合剂组合物)的美国专利申请序列号 No. 12/570,268(Chatelier 等人)中有所描述,该申请的内容通过引用被包含于此。多个室可形成在免疫传感器中,所述多个室包括可将样品引入到免疫传感器中的填充室,样品可与一种或多种所需物质反应的反应室,以及可确定样品特定组分的浓度的检测室。这些室可形成在免疫传感器的下电极、上电极和隔板的至少一部分中。免疫传感器还可包括允许空气根据需要进入和排出免疫传感器的排气孔以及用于选择性地密封排气孔的第一侧和第二侧的第一和第二密封组件。第一密封组件还可形成填充室的壁。

[0060] 如图所示,免疫传感器 110 包括具有在其上形成条纹的两种液体试剂 130 和 132 的下电极 112。可采用形成电极的多种技术形成下电极 112,但在一个实施例中,可用合适的导体(例如,金)喷涂填充了硫酸钡的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄片。其他形成电极的非限制性实例在 2000 年 11 月 10 日提交的名称为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利 No. 6,521,110(Hodges 等人)中有所公开,其内容全文以引用方式并入本文。

[0061] 同样,液体试剂 130、132 可具有多种不同的组成。在一个实施例中,第一液体试剂 130 包括含有蔗糖以及泊洛沙姆(例如,Pluronic<sup>®</sup>嵌段共聚物)、抗凝剂(例如,柠檬酸盐)和钙离子的缓冲剂中的酶缀合的抗体,例如,GDH-PQQ。在一个实施例中,第二液体试剂 132 包括在酸性缓冲剂(例如,稀释的柠檬酸溶液)中的铁氰化物、葡萄糖和第二介体(例如,吩嗪乙基硫酸盐)的混合物。第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 可在下电极 112 上干燥。可采用多种技术干燥试剂 130 和 132,但在一个实施例中,当试剂 130 和 132 在下电极 112 上成条纹状后,一个或多个红外干燥机可应用于试剂 130 和 132。例如,在使用红外干燥机后,也可使用一个或多个空气干燥机。本文中所提到的第一试剂和第一液体试剂以及第二试剂和第二液体试剂可交替使用,并且不一定表明在具体实施例中,试剂在给定时间处于液态或干燥状态。另外,与第一和第二液体试剂相关的一些组分可交替使用和 / 或根据需要在第一和第二液体试剂中共同使用。就非限制性实例而言,抗凝剂可与第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 中之一相关或与二者同时相关。

[0062] 可在试剂 130 和 132 间的喷涂金处形成线条,使得试剂 130 和 132 之一的边缘非常接近或接触到该线条。在图示实施例中,线条的形成使得试剂 132 的边缘接触排气孔 124 处的线条。可使用激光烧蚀或锋利的金属刀刃刻出该线条。在一个示例性实施例中,可在试剂 130 和 132 在电极上形成条纹状之前刻出该线条。此线条可设计用于使下电极 112 在检测室下方的部分与在反应室下方的部分电绝缘。这可在电化学检测分析期间更好地对工作电极的区域进行限定。

[0063] 免疫传感器 110 还可包括上电极 114,该电极具有一个或多个其上包含表面结合

抗原的磁珠 134。抗原可配置为与置于下电极 112 上的抗体和反应室 118 中的样品进行反应,如下文详细描述的那样。本领域的技术人员将认识到,置于下电极 112 和上电极 114 上的组分是可互换的。因此,下电极 112 可包括一个或多个磁珠 134,上电极 114 可包括在其上成条纹的两种液体试剂 130 和 132。另外,尽管在所示实施例中,电极 112 的长度形成免疫传感器 110 的整体长度,但在其他实施例中电极可以仅为免疫传感器层的一部分并作为下电极或上电极,或者多个电极可置于单层免疫传感器上。此外,由于施加到免疫传感器的电势可以反向和 / 或交替,因此每一个下电极和上电极可在不同阶段用作工作电极和对电极或对电极 / 参比电极。为便于说明的目的,在本专利申请中下电极被视为工作电极,上电极被视为对电极或对电极 / 参比电极。

[0064] 置于上下电极 112 和 114 间的隔板 116 可具有多种形状和大小,但它通常成形为有利于接合下电极 112 和上电极 114 以形成免疫传感器 110。在一个示例性实施例中,隔板 116 在两侧上具有粘合性。隔板 116 还可包括隔板 116 两侧的每一侧上的防粘衬垫。可以形成至少两个腔的方式切割隔板 116。所形成的第一个腔可用作反应室 118,第二个腔可用作检测室 120。在一个实施例中,可轻模切隔板 116 使得反应室 118 与电极 112 和 114 对齐,从而使抗原与抗体在其中进行反应;并且使检测室 120 与电极 112 和 114 对齐,从而在其中对铁氰化物进行电化学确定。

[0065] 在一个实施例中,隔板 116 可置于下电极 112 上,其放置方式使得上电极 114 上的磁珠 134 和下电极 112 上的第一试剂 130 至少部分地置于反应室 118 中,并且下电极 112 上的第二试剂 132 的铁氰化物-葡萄糖组合至少部分地置于检测室 120 中。在每个第一液体试剂 130 和第二液体试剂 132 中包含抗凝剂是有利的,可使抗凝剂与每个反应室 118 和检测室 120 相关。在一些实施例中,上下电极 112 和 114 之一与隔板 116 的组合可层合在一起以形成双层层合,而在其他实施例中每个下电极 112、上电极 114 和隔板 116 的组合可层合在一起以形成三层层合。作为另外一种选择,还可添加额外的层。

[0066] 填充室 122 可通过在下电极 112 和上电极 114 以及隔板 116 中的一个上穿孔形成。在所示实施例中,填充室通过在下电极 112 和隔板 116 上穿孔形成,使得下电极 112 中的孔与反应室 118 重叠。如图所示,填充室 122 可与检测室 120 相隔一定距离。此类构造允许样品通过填充室 122 进入免疫传感器 110,然后流进反应室 118 进行反应,例如与第一液体试剂 130(包含在第一电极 112 上与缓冲剂中的酶缀合的抗体)以及在上电极 114 上成条纹状的磁珠 134 进行反应,而不会进入检测室 120。样品进入填充室 122 的发生可通过毛细管作用实现,这样,填充室 122、反应室 118 和它们之间的位置可被认为是毛细管空间。样品一旦反应,即可流入检测室 120 中与第二液体试剂 132 相互作用,液体试剂的例子为在酸性缓冲剂中的铁氰化物、葡萄糖和第二介体的混合物。

[0067] 排气孔 124 可通过在两个电极 112 和 114 以及隔板 116 中的每一个上穿孔形成,使得排气孔 124 延伸穿过整个免疫传感器 110。可按照合适的方式(例如,在多个不同位置钻孔或穿孔)形成所述孔,但是在一个示例性实施例中,所述孔可重叠于检测室 120 的与反应室 118 隔开的区域。

[0068] 排气孔 124 可按照多种不同方式进行密封。在图示实施例中,第一密封组件 140 位于下电极 112 上,以密封排气孔 124 的第一侧,第二密封组件 142 位于上电极 114 上,以密封排气孔 124 的第二侧。密封组件可由任意数量的材料制成和 / 或包括任意数量的材料。

通过非限制性实例的方式,密封组件中的任一个或二者可为胶带或Scotch®带。密封组件的粘合侧可面对免疫传感器 110。如图所示,第一密封组件 140 不仅可形成排气孔 124 的密封件,而且还可形成填充室 122 的壁以使样品包含其中。复合于第一密封组件 140 的粘合侧的性质可与填充室 122 相关。例如,如果第一密封组件 140 包括使其变为亲水性和 / 或水溶性的性质,则当样品设置于其中时,填充室可保持良好的润湿性。此外,密封组件 140 和 142 均可选择性地与免疫传感器 110 相连或分离,以根据需要为免疫传感器 110 和置于其中的组件提供排气和 / 或密封。

[0069] 粘合剂可通常用于免疫传感器的构造中。可将粘合剂包含到免疫传感器中和本发明的其它样品分析装置中的方法的非限制性实例可于在 2009 年 9 月 30 日提交的标题为“Adhesive Compositions for Use in an Immunosensor”(用于免疫传感器中的粘合剂组合物)的美国专利申请序列号 No. 12/570,268(Chatelier 等人)中找到,该申请的内容通过引用被全部包含于此。

[0070] 虽然本发明讨论了设计免疫传感器的多种不同实施例,但是免疫传感器的其他实施例也可与本发明的方法一起使用。此类实施例的非限制性实例包括在下述专利中有所描述的实例:2002 年 3 月 21 日提交的名称为“Direct Immunosensor Assay”(直接免疫传感器检测分析)的美国专利申请公布 No. 2003/0180814(Hodges 等人),2004 年 4 月 22 日提交的名称为“Immunosensor”(免疫传感器)的美国专利申请公布 No. 2004/0203137(Hodges 等人),2005 的 11 月 21 日提交的名称为“Biosensor Apparatus and Methods of Use”(生物传感器装置和使用方法)的美国专利申请公布 No. 2006/0134713(Rylatt 等人),以及美国专利申请序列号 12/563,091,其要求美国专利申请公布 No. 2003/0180814 和 2004/0203137 中每一个的优先权,以上专利申请的全文均以引用方式并入本文。

[0071] 在一个实施例中,免疫传感器 110 可构造为置于计量器中,该计量器构造用于向电极 112 和 114 施加电势并测量由所施加的电势产生的电流。在一个实施例中,免疫传感器包括用于接合计量器的一个或多个插片 117。其它特征也可用于将免疫传感器 110 与计量器接合。计量器可包括许多不同特征。例如,计量器可包括磁体,其构造用于保持免疫传感器 110 的某些组分在一个室中,而其他组分流向另一个室。在一个示例性实施例中,计量器的磁体的位置使得将免疫传感器 110 放置于计量器中之后,磁体位于反应室 118 下方。这可使得磁体有助于阻止任何磁珠 134,更具体地讲是阻止结合在珠 134 上的任何抗体-酶缀合物流进检测室 120。

[0072] 计量器的替换性特征包括加热元件。加热元件可有助于加快反应速率,并通过降低粘度帮助样品按所需方式流过免疫传感器 110。加热元件还可允许一个或多个室和 / 或设置在其中的样品被加热至预定温度。加热至预定温度可有助于(例如)通过消除或去除当反应进行时温度变化的影响提供准确性。

[0073] 此外,穿孔器械也可与所述计量器相连。穿孔器械可被构造为在第一密封构件和第二密封构件的至少一个上在期望的时间进行穿孔,从而空气可流出排气孔并且液体可从反应室流入检测室。

[0074] 免疫传感器 110 还可被构造为与控制单元相连。控制单元可被构造为执行多种功能。在一个示例性实施例中,当样品被引入所述装置时,控制单元能够测量样品的初始填充速度。在另一实施例中,控制单元被构造为确定血样的血细胞比容值。在另一实施例中,

控制单元被构造为根据初始填充速度计算样品中的分析物的浓度。事实上,至少部分地根据所需的功能性和将系统设计为测量初始填充速度的方法,控制单元可包括多个不同的特征。

[0075] 通过非限制性实例,如果系统被设计为光学地测量初始填充速度,则控制单元可包括光学信号检测器。光学信号检测器可基于检测器检测到的光学信号的变化率来测量初始填充速度。作为另外一种选择,如果系统被设计为基于电流测量初始填充速度,则控制单元可包括电流检测器。电流检测器可基于由于样品进入免疫传感器导致的电流的变化测量初始填充速度。这种变化的时机可按照多种不同方式发生,但是在一个示例性实施例中,在样品进入免疫传感器的毛细管空间的产生检测信号的区域中(例如,当样品从反应室进入检测室时)之后测量电流。在另一个实施例中,在样品进入免疫传感器的毛细管空间(例如,当样品进入反应室时)之后直接测量电流。

[0076] 控制单元还可测量系统的其他方面。通过非限制性实例,控制单元可被构造为测量免疫传感器的一个或多个室的温度。控制单元还可被构造为测量样品的温度(例如直接测量样品的温度或通过测量环境温度并且利用环境温度推断样品的温度)、样品的颜色或样品和/或系统的多个其它特性和/或性质。通过另一非限制性实例,控制单元可被构造为将初始填充速度测定的结果、血细胞比容值测定的结果和/或分析物浓度测定的结果与外界设备进行通信。这可通过任意多种方式来实现。在一个实施例中,控制单元可被硬连线至微处理器和/或显示装置。在另一个实施例中,控制单元可被构造为从控制单元至微处理器和/或显示装置无线传输数据。

[0077] 系统的其它组件也可被构造为进行这种测量。例如,免疫传感器或计量器可被构造为测量免疫传感器的一个或多个室的温度、测量或推断样品的温度或测量、确定或推断样品和/或系统的多个其它特性和/或性质。另外,本领域技术人员应当认识到控制单元的这些特征可互换并且选择性地结合在单个控制单元中。例如,控制单元可用于确定初始填充速度和测量室的温度二者。在其它实施例中,至少部分地基于多种控制单元的构造和将要执行的期望功能,多个控制单元可一起使用以执行多种功能。

[0078] 可结合本文描述的至少一些系统和方法来使用其它类型的样品分析装置。通过非限制性实例,这些装置可包括电化学电池、电化学传感器、葡萄糖传感器、葡萄糖计量器、血红蛋白传感器、抗氧化剂传感器和生物传感器。在一个实施例中,样品分析装置包括葡萄糖传感器。葡萄糖传感器可包括电化学电池,例如图 3 和图 4 中显示的电池。所述电池可包括具有上下表面 202 和 203 的薄带膜 201,并且也可包括限定在设置在下表面 203 上的工作电极 206 和设置在上表面 202 上的对电极/参比电极 205 之间的电池区 204。可选择膜的厚度以实现所需的结果,例如使来自对电极的反应产物到达工作电极。例如,可选择膜的厚度以使得电极分离距离  $t$ ,所述距离足够近以使得在测试期间对电极处的电化学反应的产物可迁移至工作电极,并且可基本实现稳态的扩散分布。通常, $t$  可小于大约 500 微米,或者在约 10 微米至约 400 微米的范围内,更具体的说,在约 80 微米至约 200 微米的范围内。在一个实施例中,电极之间的间隔可被选择为使得来自对电极的反应产物到达工作电极。

[0079] 电极也可具有多种构型。例如,电极可以是平坦的。此外,虽然在图示实施例中电极 205、206 彼此面对并且基本对置,但是在其它实施例中电极可只是彼此面对,它们可基本相对于彼此对置,或者它们可具有电极被布置在大约同一平面上的并列构型。至少

在 2003 年 10 月 14 日提交的名称为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利 No. 7, 431, 820 (Hodges) 中可找到不同的电极构型,该申请的内容通过引用被包含于此。

[0080] 样品沉积或“目标”区域 207 可限定在膜 201 的上表面 202 上,并且可按照大于膜厚度的距离与电池区 204 间隔开。膜 201 可具有在目标区域 207 和电池区 204 之间延伸的扩散区 208。合适的试剂可包括氧化还原介体 M、酶 E 和 pH 缓冲剂 B,每一种可被容纳在膜的电池区 204 中和 / 或电池区 204 和目标区 207 之间。试剂还可包括稳定剂等。

[0081] 在传感器的使用过程中,一滴血液可被布置在目标区 207 上,并且血液成分可朝着电池区 204 芯吸。血液覆盖目标区 207 的初始速度可至少部分取决于血细胞比容。

[0082] 电极 205、206 的每个可具有预定区域。在图 3 和图 4 的实施例中,电池区 204 可通过膜的边缘 209、210、211(可对应于电极 205、206 的边缘)和电极的相对于目标区域 207 的前边缘 212、213 来限定。在本实例中,电极的厚度可为约 600 埃并且宽度可从约 1mm 至约 5mm,但是在不脱离本发明的范围的情况下可使用多种其它尺寸和参数。

[0083] 作为另外一种选择,除了目标区域 207 之外,膜的两侧可覆盖层合层,其可用于防止水从样品中蒸发并且为设备提供机械稳健性。据信,由于水的蒸发使得样品收缩、使得电极干燥并使得溶液冷却,从而影响扩散系数和减缓酶动力,因此是不期望的,但是可如上估计扩散系数。

[0084] 在可供选择的实施例中,如图 5 所示,提供本文描述的用于系统和方法的中空电化学电池。电极 305、306 可通过间隔开的聚合物壁 330 支撑,以限定中空电池。开口 331 可设置在电池的一侧,样品通过这一侧可进入腔 332 中。在该实施例中,没有使用膜,但是在一些实施例中可包括膜。电极可具有多种构型,至少如上所讨论的那样。通过非限制性实例,电极可间隔开至少 500 微米,优选地在约 10 微米或约 20 微米至约 400 微米的范围内,更优选地,在约 100 微米至约 200 微米的范围内。有效电池容积可为约 1.5 微升或更小。

[0085] 图 3-5 的电化学电池可结合计量器、控制单元和本文公开的装置、系统和方法的其它组件和步骤使用。涉及图 3-5 的电化学电池的其它公开可在于 1998 年 4 月 17 日提交的标题为“Electrochemical cell”(电化学电池)的美国专利 No. 6, 284, 125 (Hodges 等人)中找到,该专利的内容通过引用被全部包含于此。例如,结合本公开使用的电化学电池可具有两个电极对。所述电极对可包括工作电极、对电极、对电极 / 参比电极和分开的参比电极的任意组合。

#### [0086] 实例 1

[0087] 通过以下实例阐述用于基于对电流的测量来测量初始填充速度的电化学系统的使用。在以下实例中,所述系统包括样品分析装置,具体地说,包括图 2 的免疫传感器 110、被构造为用于施加电势的计量器和被构造为用于确定初始填充速度的控制单元。具体地讲,电势被施加至免疫传感器 110 的电极上,确定血细胞比容水平,然后电势反向。随后根据确定的血细胞比容水平确定分析物浓度。根据计算的初始填充速度来确定血细胞比容水平。

[0088] 提供多个样品用于分析,以测试本文公开的系统、装置和方法的性能。样品为含有 C 反应蛋白的血样,因此被确定的分析物的浓度为 C 反应蛋白的浓度。已知样品含有四种不同水平的血细胞比容,使得测试结果的比较可与实际结果进行比较,以确定系统、装置和方法的准确性。血细胞比容的四种水平为大约 33%、大约 41.5%、大约 47.5%和大约 55%。

测试四种水平的血细胞比容允许在宽范围的浓度水平上确定公开的系统、装置和方法的准确性。

[0089] 在该第一实例中,在样品被引入之前,免疫传感器被预热至大约 37°C。与免疫传感器相连的计量器被构造为用于执行预热,但是可使用其它替代形式。然后,样品被引入免疫传感器。虽然可以多种方式实现将样品引入免疫传感器,但是在所述实例中,每个样品通过毛细管作用独立地进入填充室。

[0090] 在大约两分钟过后,通过在第一密封构件上穿孔形成免疫传感器的排气孔。计量器的穿孔器械用于执行穿孔作用,继而允许血液从免疫传感器的反应室流入免疫传感器的检测室。一旦血液开始进入检测室,就通过计量器将大约 300mV 的电势施加到电极上,持续大约 4 秒钟。作为另外一种选择,在血液到达检测室之前或同时,可施加电势。随后,电势被中断并且反向,持续大约 10 秒钟。在图 6 中显示了由该实例导致的电流对时间的瞬态图线。每个样品的初始电流(在当前实例中,在约初始的 50 毫秒内每过约 10 毫秒进行测量然后取平均以获得所述初始电流)与特定样品的血细胞比容水平相关。在电势的第一应用过程中,由初始电流确定血细胞比容水平,同时电势反向之后基于电流对时间的曲线的斜率和确定的血细胞比容水平来计算 C 反应蛋白水平。

[0091] 如上所述,在一些实施例中,期望仅测量血细胞比容水平。因此,基于初始电流的第一计算可以是进行计算所需的唯一步骤。虽然在本实例中,作为四次第二电势应用的结果进行所述测定,但是一旦初始电流可被计算就可确定血细胞比容水平的实际测定。因此,通过非限制性实例,如果基于在约第一个 50 毫秒内取平均来计算初始电流,则在约第一个 50 毫秒之后可确定血细胞比容水平。因此,可在小于一秒的时间内执行血样的血细胞比容水平的测量。

[0092] 图 7 显示了确定的每个样品的血细胞比容水平。图 7 示出了每个样品的血细胞比容的浓度水平对确定的初始电流的图线。所述图线清楚地示出了测试了含有四种不同水平的血细胞比容的样品,所述图线与已知的浓度水平相关。此外,如图所示,更高的血细胞比容水平通常导致测量的初始电流的绝对值更低。例如,血细胞比容浓度为大约 33% 的样品的初始电流绝对值大约在约 38 微安至约 33 微安的范围内,而血细胞比容浓度为大约 47.5% 的样品的初始电流绝对值大约在约 31 微安至约 26 微安的范围内。确定了所有结果的最佳拟合线,其也在图 7 中显示。与所述最佳拟合线相关的公式为:

$$[0093] \quad H = 97.6 - 1.7658 |i_i| \quad (\text{公式 1})$$

[0094] 其中,H 为血细胞比容水平,并且  $|i_i|$  为初始电流。在图 8 中显示了示出血细胞比容水平对初始电流的结果的公式和实际结果之间的误差。更具体地讲,图 8 描绘了在每个样品对实际测得的血细胞比容水平中存在的百分误差的图线。除了两个结果外,每一个实际结果都在计算范围的约  $\pm 5\%$  内,但是大部分都在所述范围的约  $\pm 2.5\%$  内。

[0095] 一旦确定血细胞比容水平,则所述结果连同大约在约 9 秒和约 14 秒之间的图 6 的电流对时间瞬态图线的斜率一起被用于计算样品中的 C 反应蛋白值。C 反应蛋白的水平通过以下公式确定:

$$[0096] \quad C_0 = -3.5 + 0.866 \exp(y) \quad (\text{公式 2})$$

[0097] 其中, $C_0$  是 C 反应蛋白的浓度,且  $y$  基于上述斜率和血细胞比容水平。更具体地讲, $y$  消除了血细胞比容对斜率的影响,并且通过以下公式计算:

$$[0098] \quad y = \frac{m}{(1 - 0.01H)^{0.83}} \quad (\text{公式 3})$$

[0099] 其中,  $m$  是电流对时间瞬态图线的大约在约 9 秒和约 14 秒之间的斜率, 且  $H$  是确定的血细胞比容水平。图 9 显示了每个样品的计算的 C 反应蛋白水平对通过传统酶免疫测定法确定的血浆 C 反应蛋白参考值的图线。图 9 中的最佳拟合线示出了确定的 C 反应蛋白水平和等同参考值之间的准确关系。

#### [0100] 实例 2

[0101] 通过另一实例进一步阐述应用电化学系统基于对电流的测量来测量初始填充速度。在该实例中使用的样品分析装置也是图 2 的免疫传感器 110、被构造为施加电势的计量器和被构造为确定初始填充速度的控制单元。具体地讲, 将电势施加到免疫传感器 110 的电极, 确定血细胞比容水平, 然后将电势反向。随后根据确定的血细胞比容水平计算分析物浓度。与先前实例相似, 将具有不同血细胞比容水平的多个样品用于系统, 以阐述系统的性能。血细胞比容浓度的已知水平为大约 33.5%、大约 41%、大约 47.5% 和大约 56.5%。

[0102] 通过毛细管作用将样品引入到未加热的免疫传感器中。样品进入填充室并运动至反应室, 在反应室中, 样品停留大约五分钟。随后通过在第一密封组件上穿孔打开免疫传感器的排气孔, 从而允许设置在免疫传感器中的样品的血液从免疫传感器的反应室流入到免疫传感器的检测室中。在对密封组件的至少一个进行穿孔之前允许样品停留更久的过程为免疫传感器的抗原和抗体酶缀合物进行扩散和反应提供足够的时间, 尤其是在未加热的反应室的情况下。对免疫传感器进行预加热可将加速这个过程, 如以上实例 1 的阐述。但是, 在本实例中, 不包括任何加热组件, 这为消除在系统中包括加热元件带来的麻烦和花费提供益处。在这种情况下, 室的温度未知或恒定, 但是为了确定血细胞比容水平和 / 或 C 反应蛋白水平而执行的计算应当考虑不同的环境温度的影响, 以便提供更准确的结果。在该第二实例中进行了这种考虑。在一个实施例中, 可推断样品的温度。

[0103] 与之前的实例相似, 随着血液开始进入检测室, 通过计量器将大约 300mV 的电势施加到电极上, 持续大约 4 秒钟。随后, 将电势中断并反向, 持续大约 10 秒钟。按照图 6 显示的图线相似的方式创建所得电流对时间的瞬态图线。从所得图线中, 在电势的第一应用过程中, 由初始电流确定血细胞比容水平。随后, 在电势反向之后计算 C 反应蛋白水平。计算的 C 反应蛋白水平基于电流对时间图线的斜率和确定的血细胞比容水平。在该实例中, 考虑温度提供了进一步的准确性, 如下所示。

[0104] 图 10 示出了针对每个样品确定的初始电流。图 10 示出了确定的初始电流对放置了样品的免疫传感器的检测室的温度的图线。针对样品的四种类型 (即, 四种不同的血细胞比容水平) 的初始电流在大约 20°C 至大约 37°C 的范围内进行测量。一般来讲, 更高的血细胞比容水平导致更低的初始电流的绝对值。随着室中的温度升高, 初始电流的绝对值一般来讲也升高。如图所示, 当血细胞比容固定时, 初始电流随着温度线性地改变。根据室的温度和初始电流, 血细胞比容水平通过以下公式确定:

$$[0105] \quad H = 77.1 - 2.1|i_1| + 0.75T \quad (\text{公式 4})$$

[0106] 其中,  $H$  是血细胞比容水平,  $|i_1|$  是初始电流, 且  $T$  是检测室的温度。与之前的实例相似, 估计的血细胞比容水平的误差在大约  $\pm 5\%$  的范围内, 如图 11 所示。图 11 描绘了在每个测试样品对该样品的参考血细胞比容水平中存在的百分误差。另外, 与之前实例类

似,在一些实施例中,仅进行血细胞比容值的测定,从而允许对可基于血细胞比容值的测定进行估计的各种医疗条件进行更快速的评估。

[0107] 一旦确定了血细胞比容水平,则所述结果连同大约在约 9 秒和约 14 秒之间的电流对时间瞬态图线的斜率一起被用于计算样品中的 C 反应蛋白值。C 反应蛋白水平通过以下公式确定:

$$[0108] \quad C_0 = -5.7 + 1.78 \exp(y') \quad (\text{公式 5})$$

[0109] 其中,  $C_0$  为 C 反应蛋白的浓度,且  $y'$  基于检测室的温度,变量  $y$  也基于上述斜率和血细胞比容水平。更具体地讲,  $y'$  消除了温度对斜率的影响,并且通过以下公式计算:

$$[0110] \quad y' = \frac{y}{1 + 0.068(T - 25)} \quad (\text{公式 6})$$

[0111] 其中,  $T$  为免疫传感器的检测室的温度,且  $y$  为消除血细胞比容对斜率的影响的项。 $y'$  的公式呈现了针对温度的大约每一度 $^{\circ}\text{C}$ 变化,斜率以一定的百分比变化,所述百分比通常大约在约 4%至约 7%的范围内。此外,项  $T-25$  将  $y'$  的所有值纠正到  $25^{\circ}\text{C}$  的标准温度下。如果应当纠正不同的温度,则该项可对应调节。事实上,本领域技术人员应当认识到针对其它样品、温度等操纵该公式以及本公开所公开的其它公式的多种方式。

[0112] 变量  $y$  通过以下公式计算:

$$[0113] \quad y = \frac{m}{(1 - 0.01H)^{1.55}} \quad (\text{公式 7})$$

[0114] 其中,  $m$  是大约在约 9 秒和约 14 秒之间的电流对时间的瞬态图线的斜率,  $H$  是确定的血细胞比容水平。项  $(1 - 0.01H)$  代表体积的一小部分,即血浆,其可升级至任意次幂。所述幂可作为校正系数被获得。

[0115] 大约在约 9 秒和约 14 秒之间的瞬态图线的斜率是 C 反应蛋白、血细胞比容水平和温度的函数。当 C 反应蛋白的浓度固定在大约  $0.15\text{mg/L}$  时,斜率相对于血细胞比容和温度的改变仍然可观,如图 12 所示。图 12 示出了确定的斜率对放置了样品的免疫传感器的检测室的温度的图线。针对四种血细胞比容水平的样品的初始电流在大约  $20^{\circ}\text{C}$  至大约  $37^{\circ}\text{C}$  的范围内测量。通常,样品中的血细胞比容水平越大,斜率的值越低。随着室中的温度升高,斜率的值通常增加。

[0116] 图 13 示出了血细胞比容水平大约为约 33.5%或约 47.5%的样品的每个的计算的 C 反应蛋白水平对通过传统酶免疫测定法确定的血浆 C 反应蛋白的参考值的图线。图 13 中的最佳拟合线示出了确定的 C 反应蛋白水平和等同参考值之间的准确相关性。

[0117] 本领域技术人员将会知道这两个实例只是本文中的教导怎样被执行和使用的许多实例中的两个。此外,虽然本文公开的方法、系统和装置主要用于结合对血样的分析物浓度进行确定,并且主要集中于考虑可由血样中的血细胞比容的不同水平导致的误差,但是本领域技术人员应当认识到本文包含的公开也可用于含有分析物的多种其它样品,并且可测试样品中包含的多种抗原和 / 或抗体。

[0118] 本领域技术人员还应当认识到,各种方法、系统和装置在一定程度上依赖特定公式,提供的公式通常基于该公式所被应用的实例。根据本公开,本领域技术人员在不脱离本发明的范围的情况下将能够针对其它情况调整公开的公式。

[0119] 另外,本文公开的方法,例如与确定浓度和使用系统和装置相关的方法也不限于特定步骤或步骤的次序,除非特别指出。本领域的技术人员将认识到方法可按各种顺序执

行,并且还将认识到在不脱离本发明范围的前提下,可修改或添加步骤。

[0120] 可与本文公开的方法一起使用的一些其它装置类型的非限制性实例详述于以下专利中:1997年5月7日提交的名称为“Electrochemical Method”(电化学方法)的美国专利 No. 5,942,102(Hodges 等人),1999年5月18日提交的名称为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利 No. 6,174,420(Hodges 等人),1999年9月20日提交的名称为“Sensor Connection Means”(传感器连接机构)的美国专利 No. 6,379,513(Chambers 等人),以及2000年9月11日提交的名称为“Heated Electrochemical Cell”(加热的电化学电池)的美国专利 No. 6,475,360(Hodges 等人),2000年7月14日提交的名称为“Hemoglobin Sensor”(血红蛋白传感器)的美国专利 No. 6,632,349(Hodges 等人),2000年7月14日提交的名称为“Antioxidant Sensor”(抗氧化剂传感器)的美国专利 No. 6,638,415(Hodges 等人),2002年12月9日提交的名称为“Method of Forming an Electrical Connection Between an Electrochemical Cell and a Meter”(在电化学电池和计量器间形成电连接的方法)的美国专利 No. 6,946,067(Hodges 等人),2003年4月3日提交的名称为“Method of Preventing Short Sampling of a Capillary or Wicking Fill Device”(防止毛细管或芯吸填充装置欠量采样的方法)的美国专利 No. 7,043,821(Hodges),以及2002年10月1日提交的名称为“Electrochemical Cell”(电化学电池)的美国专利 No. 7,431,820(Hodges 等人),上述每篇专利的全文均以引用方式并入本文。

[0121] 此外,在所讨论的本文的公开用于具有特定构造装置的范围内,可使用多种构造。例如,可用于本发明的一些构造包括具有彼此相对的两个电极的传感器,具有处于同一平面上的两个电极的传感器,以及具有三电极的传感器,其中两个电极相对,两个电极处于同一平面。这些不同的构型可在任意数量的装置中出现,所述装置包括免疫传感器和其它上述装置。

[0122] 在不脱离本发明的范围的情况下,装置、系统和方法的各种方面可针对各种测定根据需要调整和改变。此外,本领域的技术人员根据上述实施例将会知道本发明的其他特征和优点。因此,除如所附权利要求书所指出的之外,本发明不应受到具体所示和所述内容的限制。本文引述的所有出版物和参考文献都明确地以引用方式全文并入本文中。

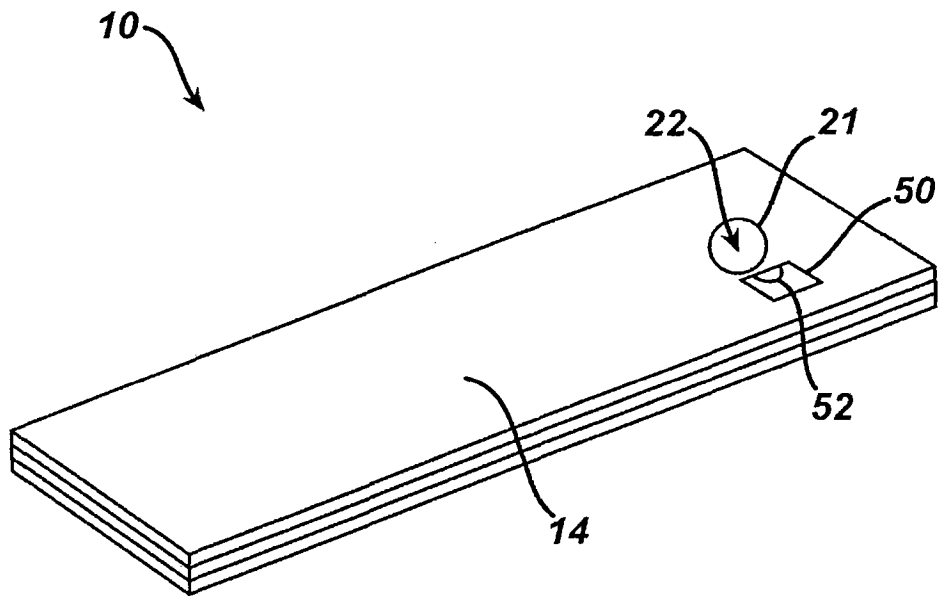


图 1

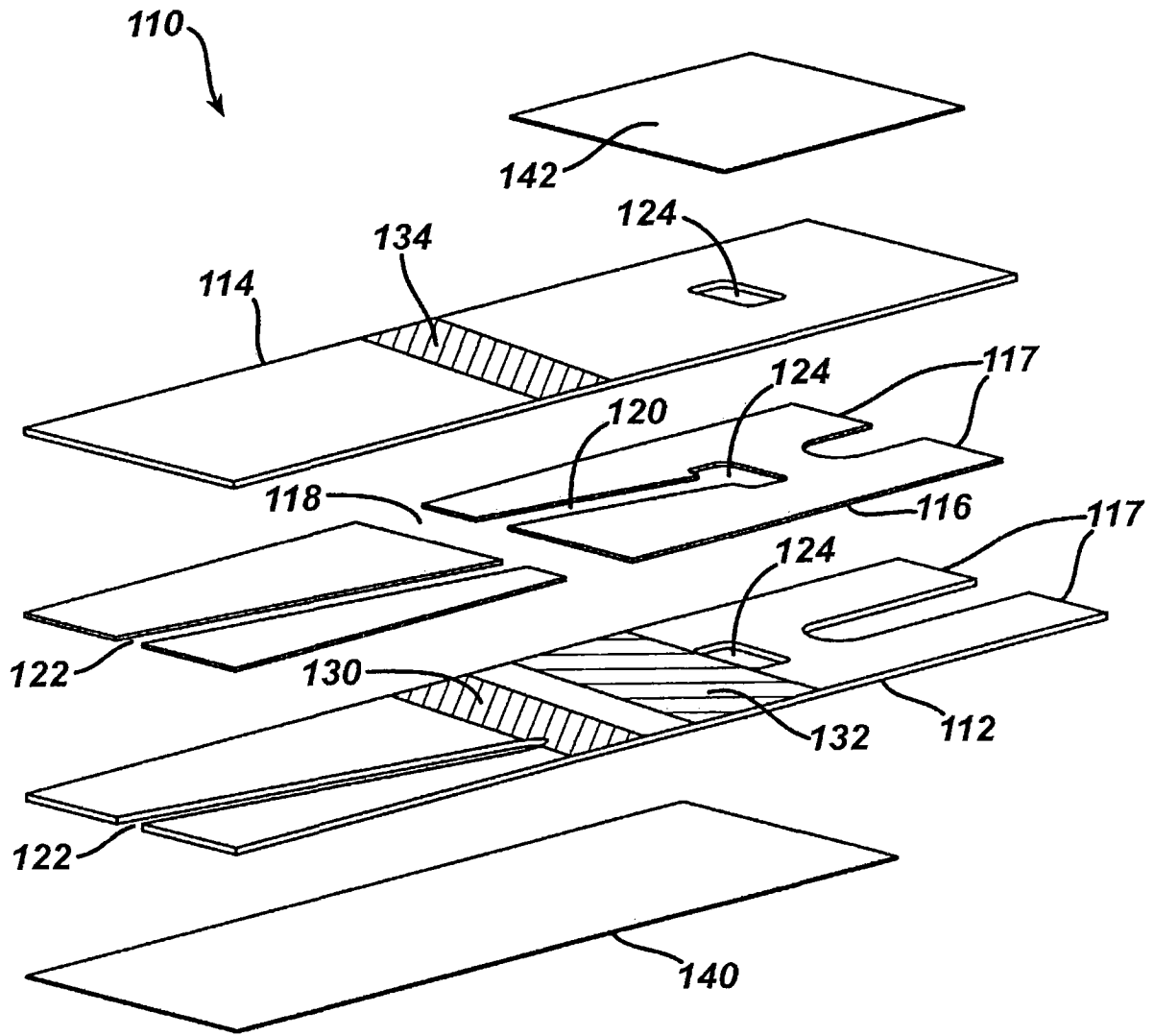


图 2

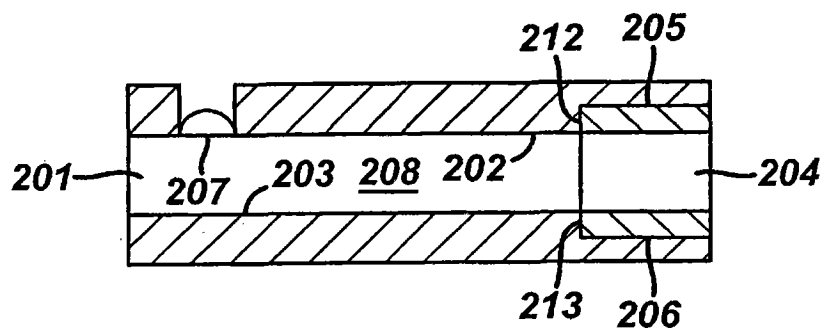


图 3

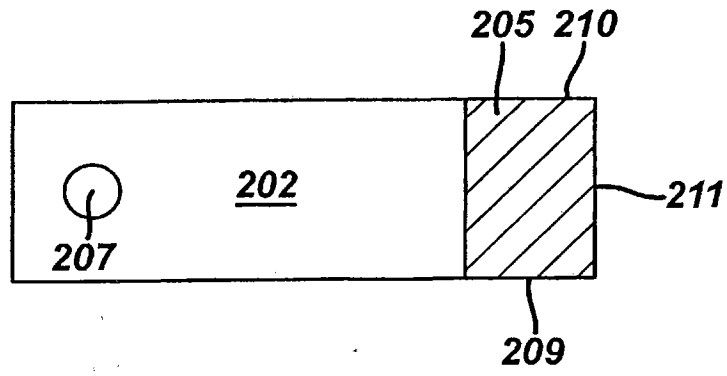


图 4

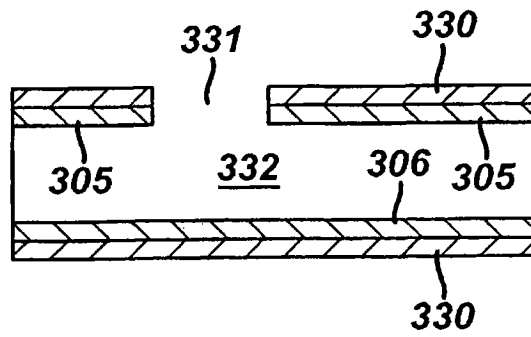


图 5

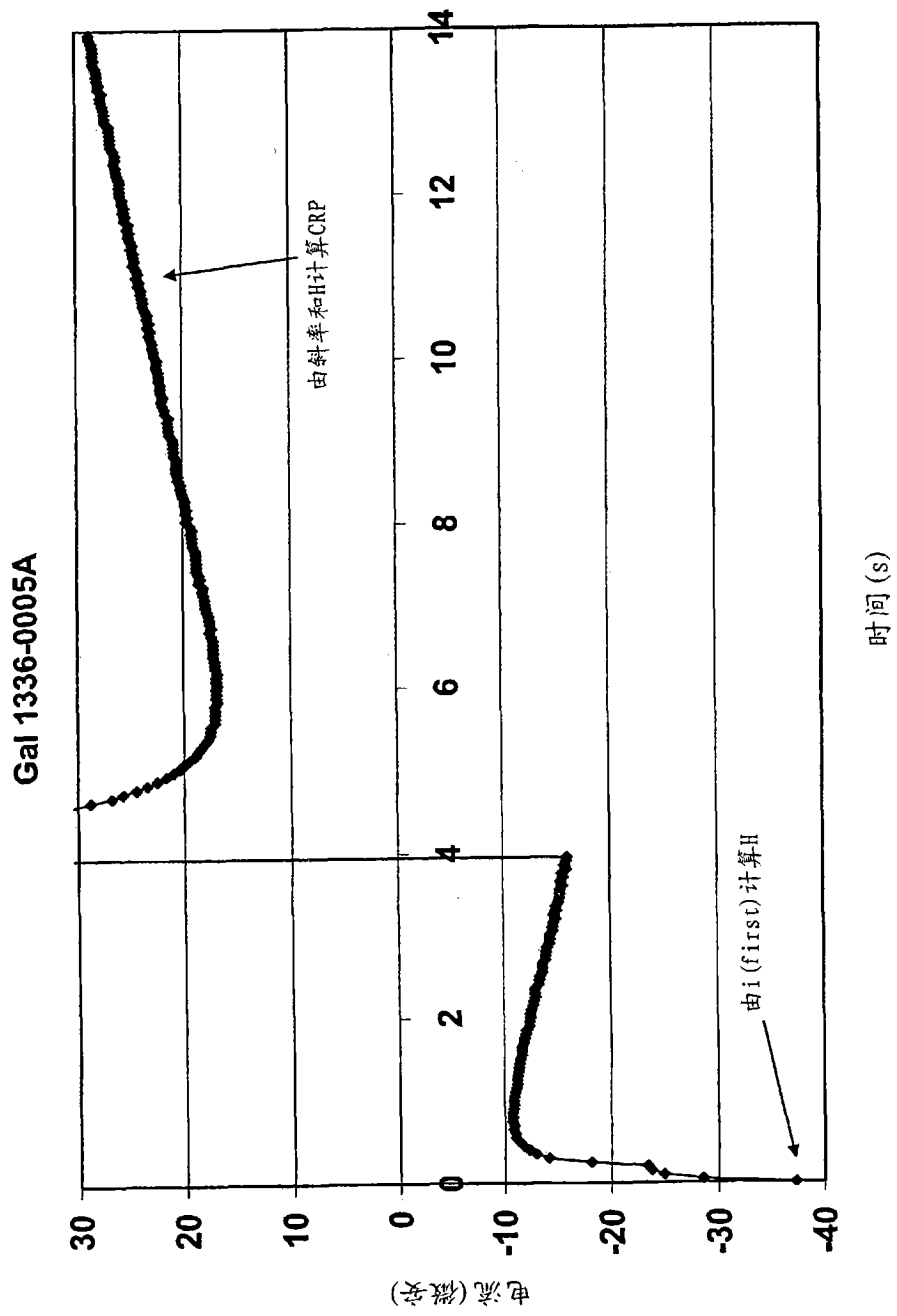


图 6

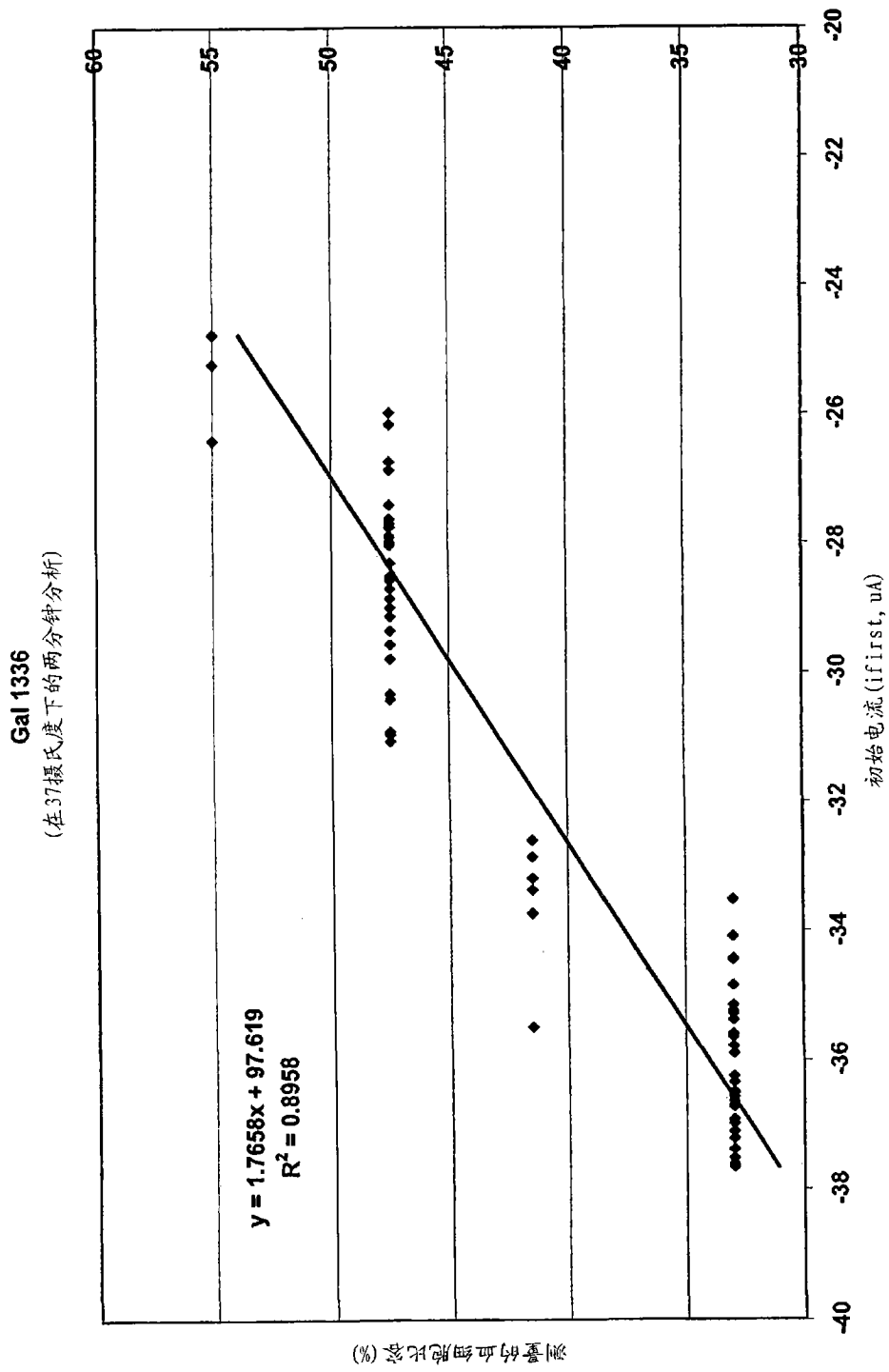


图 7

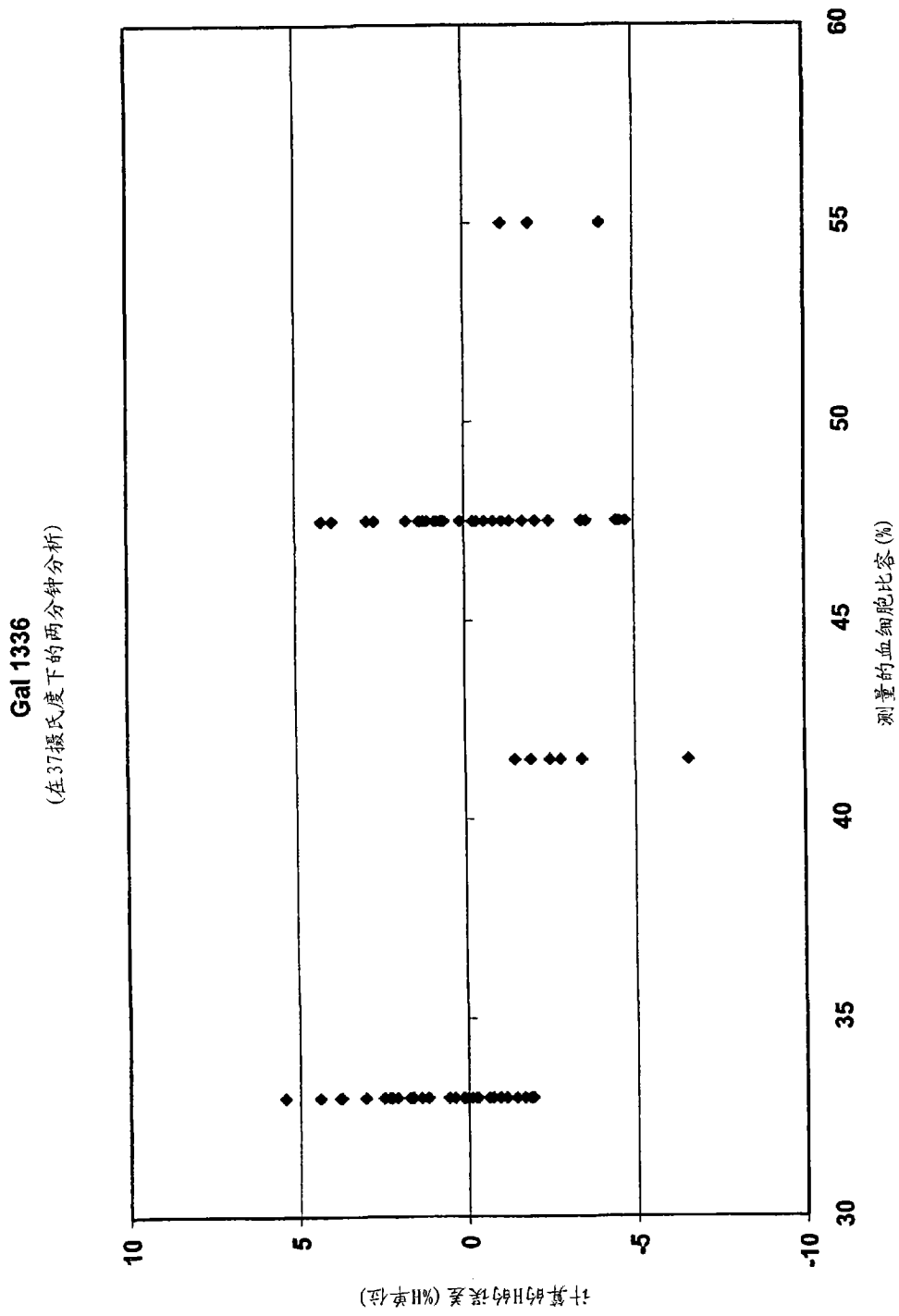


图 8

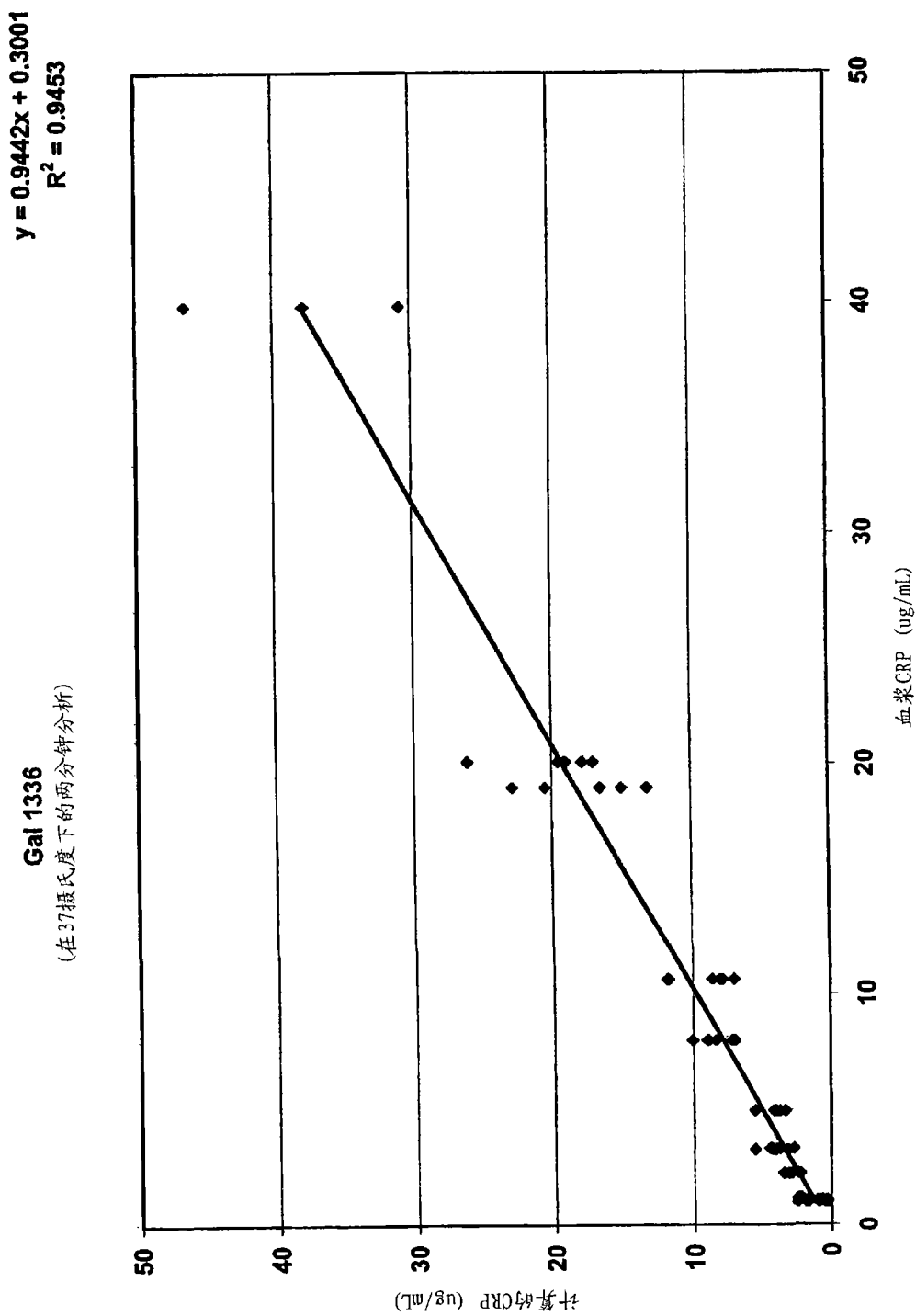


图 9



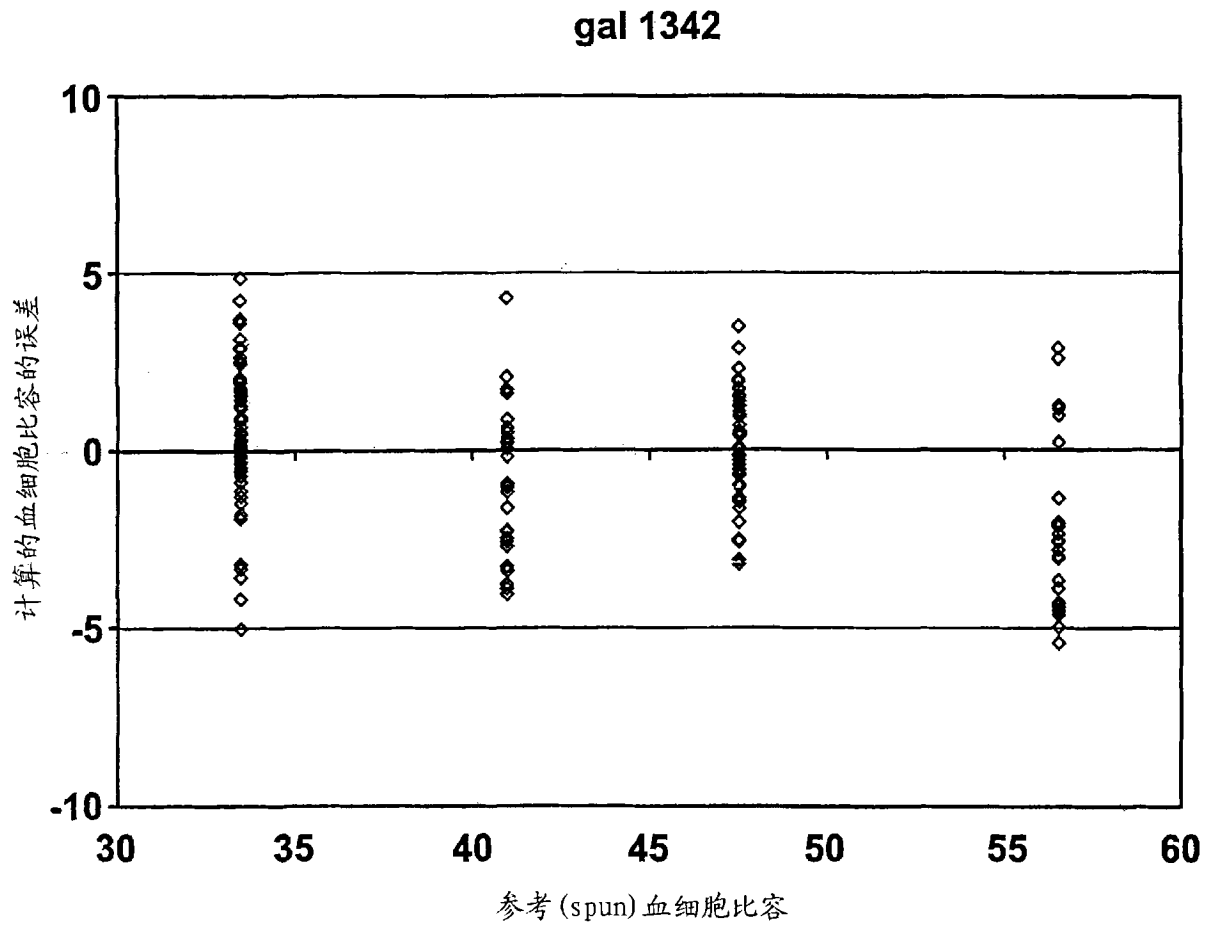


图 11

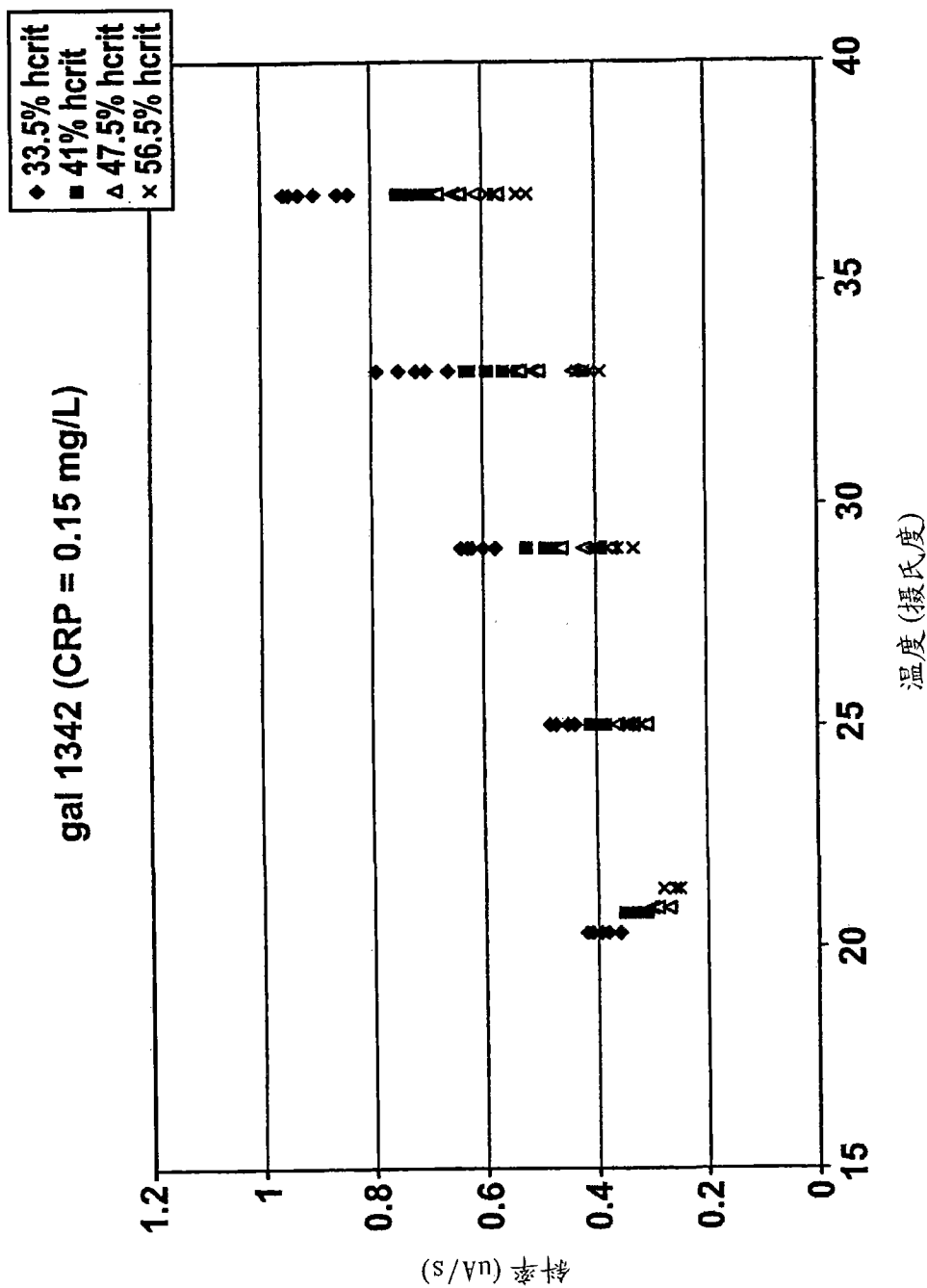


图 12

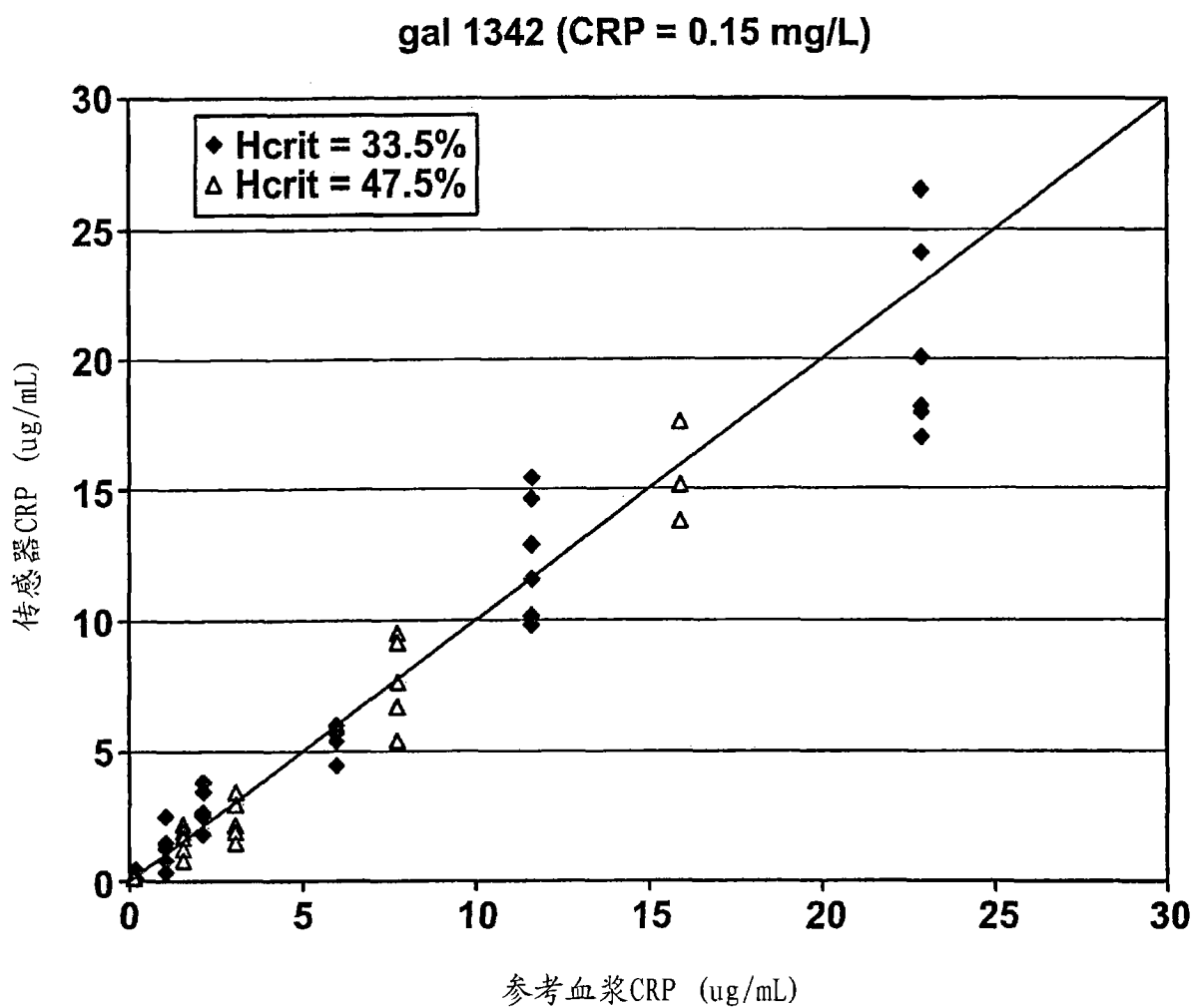


图 13

专利名称(译)	基于初始填充速度测量全血细胞比容的系统、装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN102116753A</a>	公开(公告)日	2011-07-06
申请号	CN201010624642.0	申请日	2010-12-29
[标]申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生命扫描有限公司		
[标]发明人	RC沙特利耶 D赖拉特 L赖恩里 AM霍奇斯		
发明人	R·C·沙特利耶 D·赖拉特 L·赖恩里 A·M·霍奇斯		
IPC分类号	G01N27/00 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/80 G01N27/48 G01N27/3274 G01N33/49 G01N2333/4737 G01N27/3272 G01N27/3273		
代理人(译)	李进 林毅斌		
优先权	12/649509 2009-12-30 US		
其他公开文献	CN102116753B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了一种确定血样的血细胞比容的方法和与该方法结合使用的装置和系统。血细胞比容值能其自身确定，此外其还可用于确定样品中的分析物浓度。在用于确定血样中的血细胞比容值的方法的一个示例性实施例中，一定体积的血液被提供至具有工作电极和对电极的样品分析装置。电势被施加至所述电极之间，并且进入所述装置的样品的初始填充速度被计算。可根据所述初始填充速度来确定血液的血细胞比容以及分析物的浓度。本发明还提供了利用初始填充速度来确定血细胞比容水平并进行分析物浓度确定的系统和装置。

