



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102159947 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 200980138015. 1

(22) 申请日 2009. 08. 13

(30) 优先权数据

12/196, 132 2008. 08. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 03. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/053746 2009. 08. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/021914 EN 2010. 02. 25

(73) 专利权人 生物辐射实验室股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·利库斯基 R·沃克 吕亚兵

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 李玲

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

G01N 33/533 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6898451 B2, 2005. 05. 24, 权利要求 1-15, 说明书第 2、6、8、20 栏, 附图 11.

CN 101416054 A, 2009. 04. 22, 全文.

CN 1938589 A, 2007. 03. 28, 全文.

US 6210971 B1, 2001. 04. 03, 全文.

US 6436721 B1, 2002. 08. 20, 摘要, 说明书第 5 栏, 权利要求.

US 5606164 A, 1997. 02. 25, 全文.

审查员 杨冀川

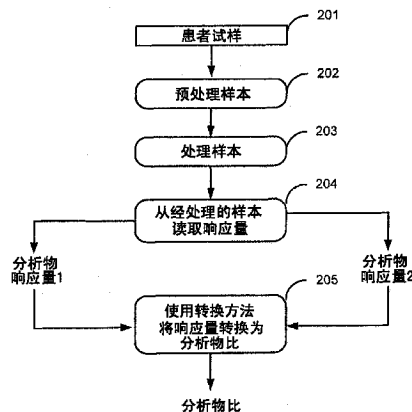
权利要求书2页 说明书16页 附图24页

(54) 发明名称

用于确定分析物比的校准表面方法

(57) 摘要

分析物之比使用转换方法直接根据分析物响应量来确定。通过使用所选测量技术获得分别的分析物响应量, 且在转换方法中将这些分别的响应量用作独立变量。转换方法的相关变量是期望的分析物比。所得转换方法则用于直接计算作为所测量响应量的函数的期望的分析物之比。不需要诸如使用校准曲线以将分别的测量分析物响应量转换为浓度值的中间转换以获得所期望的比。



1. 一种用于确定样本中的一个或多个分析物之比的方法,所述方法包括:
使用所选测量过程来测量样本中的两个或以上分析物响应量以获得两个或以上分别的分析物响应量;
选择将所述两个或以上分析物之比定义为使用所选测量过程获得的分别的分析物响应量的直接函数的一个或多个转换方法,其中所述直接函数包括多变量回归模型,且其中所述回归模型中的多个变量包括所述两个或以上分别的分析物响应量;以及
利用处理器使用所选一个或多个转换方法以及使用所选测量过程获得的所述分别的分析物响应量来计算所述样本中的一个或多个分析物比。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,计算的的分析物之比中的一个与所述样本中的两个分析物的浓度之比相关。
3. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述浓度之比为一个分析物的浓度除以另一分析物的浓度。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述直接函数使用具有作为回归变量的所测量的分别的分析物响应量的所述多变量回归模型将所测量的分别的分析物响应量关联到所述分析物之比。
5. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于,所述多变量回归是多项式回归,其中变量是所述分析物响应量自乘到整数幂的乘积。
6. 如权利要求 4 所述的方法,其特征在于,在所述转换方法中使用的所述分别的分析物响应量经历作为所述转换方法的一部分的变换。
7. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换减少在所述回归模型中使用的回归项的数量。
8. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换有助于更长的实验室校准间隔。
9. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换减少实验室校准所需的校准的数量。
10. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换数学地组合所述分别的分析物响应量的两个。
11. 如权利要求 10 所述的方法,其特征在于,所述变换定义为

$$x_1 = [(z_1 - a_{12})^{a_{11}} - a_{13}] \div [(z_2 - a_{22})^{a_{21}} - a_{23}]$$

$$x_2 = [(z_2 - b_{12})^{b_{11}} - b_{13}] \div [(z_1 - b_{22})^{b_{21}} - b_{23}]$$
其中 z_1 和 z_2 是测量的分析物响应量;
其中 x_1 和 x_2 是经变换的响应量;
其中 a_{11} 、 a_{12} 、 a_{13} 、 a_{21} 、 a_{22} 和 a_{23} 是可被校准的系数。
12. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换使用未基于规范用户校准计划表确定的一个或多个系数。
13. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述变换使用基于用户批计划表确定的一个或多个系数。
14. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所选测量过程是 HPLC。
15. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所选测量过程是免疫测定。

16. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所选测量过程是电泳法、毛细管电泳法、光谱法、层析法、表面等离子共振之一。

17. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述一个或多个分析物是蛋白质、碳水化合物、或核酸。

18. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,所述分析物是糖蛋白。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其特征在于,所述分析物之一是血红蛋白 A1c。

20. 如权利要求 6 所述的方法,其特征在于,存在表示为分析物比的两个分析物,且所述两个分析物是血红蛋白的糖基化形式以及总血红蛋白。

21. 一种用于测量两个或以上分析物的浓度比的方法,所述方法包括:

利用测量模块测量样本中的所述两个或以上分析物的响应量;

将来自所述测量模块的所测量的分析物响应量发送至计算机系统;

将所测量的分析物响应量存储在所述计算机系统的存储器中;以及

利用所述计算机系统的处理器,使用转换方法计算所述分析物浓度比,其中所述转换方法将所述两个或以上分析物的分析物比定义为从所述测量模块获得的分别的所述分析物响应量的直接函数,其中所述直接函数包括多变量回归模型,且其中所述回归模型中的多个变量包括所述两个或以上分别的分析物响应量。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其特征在于,所述测量模块使用多路复用免疫测定以测量所述分析物响应量。

23. 一种用于计算转换方法的方法,所述转换方法将分析物的分析物值之比定义为从测量过程获得的分别的分析物响应量的直接函数,所述方法包括:

选择统计上充分数量的适当校准器以用于计算所述转换方法,其中所述校准器具有已知的分析物之比;

选择测量过程以用于在所述校准器中测量所述分析物;

使用所选择的测量过程在所述校准器中测量所述分析物响应量;

选择回归模型以用于计算所述转换方法;以及

使用所述回归模型以产生所述转换方法,其中所述回归模型使用所述分析物响应量作为独立变量以及所述已知分析物比作为相关变量。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其特征在于,所述两个分析物响应量以一种方式变换为所述回归模型的所述两个独立变量以使最佳地减小所述期望分析物比的纯偏差和缺乏匹配偏差。

用于确定分析物比的校准表面方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是 2008 年 8 月 21 日提交的美国非临时申请 No. 12/196, 132 (律师卷号 : 02558B-082500US) 的继续申请且要求其优先权, 其全部内容通过引用通用地结合于此。

[0003] 发明背景

1. 技术领域

[0004] 本发明一般地涉及用于测量样本中的分析物比的方法。该方法一般地应用于其结果表示为比的任何一对分析物。另外, 多个比可表示为多对分析物比。

背景技术

[0005] 计算样本中的两个或以上分析物之比在各种背景中是有用的比较。比经常用于补偿样本中分析物的组分或浓度的可变性。举例而言, 当测量存在于尿液中的分析物时, 任何给定样本中的分析物浓度可显著变化。这些浓度变化可通过创建存在于样本中的不同分析物之间的比来归一化。举例而言, 可在尿液分析物浓度和尿液中的肌氨酸酐浓度之间创建比。在样本中的两个分析物之间创建该比允许根据浓度波动的更有意义的测量。还有可能将组织中的期望分析物浓度针对总蛋白或者例如清蛋白的特定蛋白浓度而归一化。比还可补偿测量中的相关错误, 例如稀释误差。

[0006] 在图 1 中示出用于计算分析物浓度比的最常规现有方法的简述。

[0007] 在步骤 101, 从患者取试样。示例试样包括血液、尿液、或其它体液。该试样形成样本的基础, 将根据其测量并计算分析物比。试样不一定直接来自患者。可从其它源获得试样。

[0008] 在步骤 102, 试样转换为经预处理的样本。经预处理的样本还可称作化验样本。该步骤可由在执行任何分析物测量之前对试样进行的任何动作组成。举例而言, 在某些实施例中, 可对试样进行取样并以特定量稀释。在其它实施例中, 可向试样添加抗凝剂。该步骤是可选的, 因为可能有时整个未改变的试样将用作经预处理的样本。

[0009] 在步骤 103 和 104 测量该样本。在这两个步骤中, 样本中的感兴趣的量表示为响应量。步骤 103 包含所有由仪器所作的以使预处理的样本准备好被读取的处理。处理样本可包含各种步骤。将多分析物夹层免疫测定作为示例, 该样本与连接到固相的抗体或特定接合试剂反应, 清洗固相以移除与一个或多个标记的抗体或接合试剂起反应的未接合材料, 并清洗以移除未接合标记试剂以用于响应量的后读取。其它示例包括高性能液相层析法 (HPLC)、免疫测定法、电泳法、毛细管电泳法、紫外 / 可视 / 红外光谱法、拉曼光谱法、表面增强拉曼光谱法、质谱法、气相层析法、或其它。可存在无需对样本采取处理步骤的实例。

[0010] 在步骤 104 中, 所选读取技术用于确定样本中各分析物响应量, 其将用于比。步骤 104 称作读取分析物 (响应量)。可能适当的读取技术包括 : 荧光、吸光率、反射率、离子流、电化学电位、光密度、色彩、表面等离子共振、或其它。通常基于要测量的样本和分析物特性来选择处理和读取技术。使用所选测量方法测量的分析物响应量可以是适合于所选

方法的任何单位。这些单位可以是荧光单位、光密度、色彩、离子流、化合光单位、电信号或其它。分析物还可按照多路复用方式测量,其中许多分析物在单个通道中测量,或者它们在多个但分开的个别化验中测量。

[0011] 分析物响应量之后转换为其相应浓度。该步骤在步骤 105 和 106 中示出。典型地该转换使用诸如校准曲线的装置来实现。

[0012] 在计算分析物浓度比之前,各分析物响应量必需分别转换为浓度值。分析物浓度值不仅取决于测量的给定分析物响应量,还取决于样本中的其它分析物响应量,这是因为分析物之间存在诸如交叉反应的交叉作用。使用所选测量技术来测量的样本中分析物响应量和同一样本中分析物浓度之间的关系通常是非线性的。因为该非线性关系,分析物响应量比与分析物浓度比可大有不同。因此,如果要计算分析物浓度比,必需在计算该比之前分别计算各分析物浓度。

[0013] 校准曲线通常用于将分析物响应量转换为浓度值。可通过选择曲线模型然后确定模型系数值来创建分析物校准曲线,其中确定模型系数值是通过从其中分析物浓度在进行任何测量之前就是已知的一组样本中测量分析物响应量来实现的。从这些已知样本获得的分析物响应量可作图以产生校准曲线,然后该校准曲线用于推断未知浓度的样本中的分析物浓度如何。针对要转换为浓度值的各分析物响应量创建分别的校准曲线。实际上,具有确定系数值的模型方程可直接用于确定浓度而不用作图。参照校准曲线通常被采用,因为这比参照校准方程更直观。

[0014] 在步骤 107,使用校准曲线计算的各浓度用于确定期望的分析物比。这可通过诸如除法的简单数学运算来实现。分析物比通常是没有单位的。

[0015] 有时还有必要对在步骤 107 中获得的比进行调节以使测量得到的比与已使用不同测量技术得到的比匹配。在步骤 108 示出该步骤。进行该额外转换是因为经常习惯性地就将比呈现为就好像该比是使用特定测量技术所确定的,且该特定技术可能不同于在步骤 103 和 104 中使用的技术。在通过这些不同测量技术获得的分析物之比之间可能存在熟知的差值,且该值可在两个格式之间转换。步骤 108 是可选步骤,其取决于如何最终呈现特定分析物比。可在“针对报告 HbA1c 提出的改变 (Proposed changes for reporting HbA1c)”, IVD 技术 (2007 年 5 月) 和“血红蛋白 A1c 测量标准化的实现 (Implementation of Standardization of Hemoglobin A1c Measurement)”, 临床化学, 54 :6, 1098-1099 (2008) 中找到关于标准化比测量的附加信息。这两篇文献的全部内容通过引用通用地结合于此。

[0016] 用于确定分析物比的该已知方法具有许多问题。样本中的分析物之间的交互作用可在已知方法中引入误差。一个反应物的响应量可影响和改变第二分析物的响应量。举例而言,在诸如免疫测定的一些测量技术中,用于测量第一分析物响应量的第一抗体还可与样本中的第二分析物相互作用。该交叉反应将针对第二分析物的每一不同值为第一分析物要求不同校准曲线。可以为第一分析物创建单个平均校准曲线,但是这将在针对分析物获得的响应量中引入误差。此外,第二抗体还可与样本中的第一分析物反应。这将使问题复杂化。

[0017] 已知方法的另一问题是需要针对各分析物创建和维护校准曲线。这包含适当校准模型以及各曲线的校准器的选择。

[0018] 已知方法的另一问题是存在较少的机会消除在响应量级处相关联的噪声。该消除

仅在浓度比确定期间进行。

[0019] 用于确定分析物比的所提议方法在确定分析物比的现有方法上进行改进,其将不再直接使用分别的分析物浓度作为该方法的一部分。除了更方便使用之外,所提议的方法产生更精确的分析物比,因为所提议的方法固有地处理由于样本中分析物之间的交互作用引入到读取的干扰。其可通过仅要求单个校准模型以及更好地消除在响应量级处相关的噪声来提供附加优势。

发明内容

[0020] 所提新议的方法通过直接使用来自测量方法的响应量以获得分析物比来改进现有技术。不需要诸如使用校准曲线以将分别的测量分析物响应量转换为浓度值的中间转换以获得所期望的比。

[0021] 使用单个校准表面直接根据响应量来确定分析物比,而非取通过使用一对校准曲线根据响应量确定的浓度比。像校准曲线一样,隐含该表面的校准方程可被使用而不用对表面作图。如本文中所使用,校准表面这一表达与响应表面这一表达是同义词。校准表面具有如相关 y 轴的期望的分析物比,以及如独立 x_1 和 x_2 轴的响应量的适当组合。选择用于 x_1 和 x_2 轴的响应量的组合主要是为了提供拟合数据的简单模型。然而,其还可减小最终分析物比中的由两个分析物响应量中的相关误差造成的误差。良好的拟合减小缺乏匹配误差并可减少维护校准表面所需的校准器数量。良好拟合还可增大校准器之间的时间间隔。不同类型的校准可按不同间隔进行。举例而言,批特定校准可由试剂制造商针对特定试剂批进行,而实验室校准可由运行患者样本和控制的实验室以更短间隔进行。

[0022] 新方法以许多方式改进现有技术。新方法不再要求分析物响应量至分析物浓度的任何中间转换。诸如校准曲线的装置不必为计算分析物比而量身定制,且使用这种装置作为中间步骤的结果是经常在已知现有技术中的许多误差带来重大影响。

[0023] 消除中间转换还更好地处理引入到分析物测量的任何噪声。分析物响应量可按减少分析物响应量公共噪声的方式组合。响应量组合可优势地使用作为转换方法回归模型中的独立变量。

[0024] 另外,在该方法中更好地考虑可与测量的分析物响应量潜在地干涉的样本中分析物之间的任何交互作用。该潜在误差源还将存在于用于创建回归模型的已知样本中,且因此在该模型中将固有地考虑误差。为特定分析物分别定制的一对校准曲线不能处理这些干涉并因此不能处理这种误差源。

[0025] 所提议的方法的另一优点在于如果在以下所述的一些实施例中使用线性(系数)回归模型,则该回归模型允许联立方程的最小均方解,而非最小化最小均方误差的更通用方法。这通过避免寻找与更通用方法相关联的本地而非全局最小值的问题来允许更快以及更可靠的计算。

[0026] 最后,新方法比现有方法更方便。创建回归模型之后,不再需要通过诸如浓度对响应量校准曲线的装置对中间值进行转换,因为新方法直接使用通过测量过程获得的响应量。因为一旦创建回归模型,过程中包含更少步骤,这对于执行新方法以寻找期望比的某人而言更方便。

[0027] 一实施例涉及用于确定样本中分析物的一个或多个比的方法。该方法首先使用所

选测量过程来测量样本中的两个或以上分析物响应量以获得两个或以上分别的分析物响应量。接下来,选择一种或多种转换方法。这些转换方法将分析物比定义为使用所选测量过程获得的分别的分析物响应量的直接函数。最后,使用所选的一个或多个转换方法以及利用所选测量过程获得的分别的分析物响应量来计算样本中分析物的一个或多个比。

[0028] 另一实施例涉及用于测量两个或以上分析物的浓度比的装置。该装置包括:测量模块,其能够测量样本中分析物响应量;存储器,其用于存储来自测量模块的经测量的分析物响应量;包含计算机可读代码的计算机可读介质,该代码具有用于执行将分析物的分析物比定义为从测量模块获得的分别的分析物响应量的直接函数的转换方法的指令;以及处理器,其用于执行计算机可读介质上的计算机可读代码以使用转换方法计算分析物浓度比。

[0029] 另一实施例涉及用于计算转换方法的方法,该转换方法将分析物的分析物值之比定义为从测量过程获得的分别的分析物响应量的直接函数。该方法包括:选择要用于计算转换方法的统计学上充分数量的合适的校准器,其中该校准器具有已知分析物比;选择要用于在校准器中测量分析物响应量的测量过程;使用测量过程在校准器中测量分析物响应量;选择要用于计算转换方法的回归模型;使用回归模型以产生转换方法,其中回归模型将分析物响应量用作独立变量且将已知分析物比用作相关变量。

[0030] 另一实施例涉及计算机可读介质,其包括:用于在化验样本中使用所选测量过程测量分析物响应量的代码;用于选择将分析物比定义为从所选测量过程获得的分别的分析物响应量的直接函数的转换方法的代码;以及用于使用所选转换方法和从化验样本测量的分析物响应量计算化验样本的分析物比的代码。

[0031] 附图简述

[0032] 图 1 是描绘用于计算样本中的两个一般分析物之比的已知方法的流程图。

[0033] 图 2 是描绘用于计算样本中的两个一般分析物之比的所提议方法的流程图。

[0034] 图 3 是可用于执行本发明的计算机系统的框图。

[0035] 图 4 是描绘通过 HPLC 测量方法计算 % A_{1c} 的所提议方法的流程图。

[0036] 图 4a 是描绘通过多分析物免疫测定测量方法计算 % A_{1c} 的所提议方法的流程图。

[0037] 图 5 是由 HPLC 测量方法产生的层析图。

[0038] 图 6a 是给出将校准表面方法应用于由 HPLC 获得的响应量的变体 1 的校准表面的表示的轮廓图。

[0039] 图 6b 是图 6a 的校准表面的参数表示。

[0040] 图 6c 是对应于图 6a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

[0041] 图 7a 是给出将校准表面方法应用于由 HPLC 获得的响应量的变体 2 的校准表面的表示的轮廓图。

[0042] 图 7b 是图 7a 的校准表面的参数表示。这与单线中的参数值结果无关。

[0043] 图 7c 是对应于图 7a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

[0044] 图 8a 是给出将校准表面方法应用于由 HPLC 获得的响应量的变体 3 的校准表面的表示的轮廓图。

[0045] 图 8b 是图 8a 的校准表面的参数表示。

[0046] 图 8c 是对应于图 8a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

[0047] 图 9a 是给出将校准表面方法应用于由 HPLC 获得的响应量的变体 4 的校准表面的表示的轮廓图。

[0048] 图 9b 是图 9a 的校准表面的参数表示。

[0049] 图 9c 是对应于图 9a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

[0050] 图 10a 是给出将校准表面方法应用于由多分析物免疫测定法获得的响应量的变体 5 的校准表面的表示的轮廓图。

[0051] 图 10b 是图 10a 的校准表面的参数表示。

[0052] 图 10c 是对应于图 10a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

[0053] 图 11a 是给出将校准表面方法应用于由多分析物免疫测定法获得的响应量的变体 6 的校准表面的表示的轮廓图。

[0054] 图 11b 是图 11a 的校准表面的参数表示。

[0055] 图 11c 是对应于图 11a 的差值曲线图,其中确定的 % A_{1c} 值和已知值之间的差异对比已知值作出曲线。

具体实施方式

[0056] 根据各种实施例在本文中公开的是用于计算分析物之比的改进方法,其可按针对广泛分析物定制的各种实施例来实现。具体而言,用于不同实施例的潜在分析物可包括蛋白质、缩氨酸、碳水化合物、小分子、核酸、或者可被测量然后表示为比的其它材料。

[0057] 所提议方法的一般描述

[0058] 图 2 示出根据一实施例在计算两个分析物之浓度比中所包含的一般步骤。根据该描述将显而易见,所提议方法的其它实施例可容易改变成通过在过程中创建及使用不同转换方法来产生其它类型的分析物比。

[0059] 步骤 201-204 实质上与图 1 中显示的步骤 101-104 相同。在步骤 201,获得患者试样。在步骤 202,该患者试样转换为经预处理的样本或化验样本。步骤 203 和 204 一起构成测量过程。在步骤 203 处理该样本以用于读取,并在步骤 204 读取以产生针对样本中的每个分析物的响应量。如相对于已知方法而讨论,以上步骤的一些取决于试样特性和用于测量分析物响应量的测量技术而可以是可选的。

[0060] 在图 2 的步骤 203 和 204,所选测量技术用于测量样本中的分析物响应量。该步骤中的用于选择测量技术的考虑类似于在步骤 103 和 104 中的考虑。可通过各种技术实现在步骤 204 中的分析物响应量的读取,诸如通过量化来自与样本中的接合或者未接合抗体相关联的荧光标签的荧光。根据所选测量技术的所得响应量在图 2 中列为分析物响应量 1 和分析物响应量 2。

[0061] 在步骤 205,用于计算分析物之比的已知方法和所提议方法之间的差值变得清晰。图 2 所示的实施例中,该步骤使用转换方法以将测量的分析物响应量直接转换为期望的分

析物比。在图 2 中概述的过程开始之前创建该转换方法。转换方法可由一系列步骤组成，如以下进一步描述。可对于测量的分析物响应量使用多个转换方法以获得多个分析物比。使用转换将分析物响应量转换为期望的分析物比之后，该过程完成。

[0062] 图 2 实施例中的转换方法可以是将分析物响应量转换为分析物比的任何数学关系。在所提议方法的一个实施例中，转换方法包括两个步骤。第一步骤组合或变换分析物响应量以获得两个或以上回归变量。第二步骤则在回归模型中使用回归变量以获得期望的分析物比。回归模型可以是多个线性回归模型。回归模型还可使用更复杂的回归模型。

[0063] 第一步骤函数性地组合读取的分析物响应量以获得两个或以上回归变量。举例而言，在一个实施例中，第一回归变量可设置为两个分析物响应量之比，且第二回归变量可设为独立的分析物响应量之一。许多其它可能变换是可行的，且在本公开的下文中更具体地给出其它变换的示例。

[0064] 转换方法的该实施例的第二步骤使用回归模型以寻找作为两个回归变量的函数的期望的比。回归模型中的相关变量是期望的分析物比。该分析物比可以是浓度比或者数学上与浓度比相关的比，但不需要如此。在用于确定未知样本中的分析物比之前，需要创建变换及回归模型并确定它们的系数值。

[0065] 该变换与回归模型一起使用以确定期望的分析物比。其可包含图 1 的步骤 108，且因此不需要如图 1 所示地计算浓度比。该变换的一个目的在于减少充分拟合数据所需的回归项数量。在一些实施例中，将只需要常数项、线性项以及可能的线性项乘积。在一个实施例中，组合的变换及回归系数被分组成多个级，由分开系数值的确定的时间间隔来定义。举例而言，三级分组可包括以下三个级：1) 由用户校准计划表确定间隔，2) 由试剂制造商发布新试剂批来定义间隔，3) 通过方法或模型改变来确定间隔。

[0066] 以下概述用于共同创建 HbA1c 实施例的变换及回归模型的方法的一实施例的概述。

[0067] 1. 生成适合于本方法的覆盖 HbA1c 值的临床范围和总 Hb 浓度范围的样本组。样本组是覆盖范围的等间隔值的栅格。可通过以低值和高值开始并执行一组稀释来获得这种栅格。如果变换及回归模型不复杂，5x 5 栅格将适合，而如果复杂，则 9x 9 栅格将适合。如果另外可获得覆盖期望浓度范围的样本，可能不必如该步骤所概述地使用一系列稀释。

[0068] 2. 一式三份地运行样本。所有响应量在本文中称作自动校准的过程中将用作校准值和未知数两者。

[0069] 3. 以可预期满足缺乏匹配接受标准的包含最小项数的变换及回归模型开始，优化变换系数并确定回归模型系数值。

[0070] 4. 系统地将项添加到变换或回归模型直到满足缺乏匹配接受标准。

[0071] 关于该 HbA1c 实施例的更多细节包含在以下的公开说明中。

[0072] 图 3 是可用于执行本发明一实施例的计算机系统 300 的框图。计算机系统 300 具有多个输入模块。分析物测量模块 301 用于测量化验样本中的分析物响应量。该模块在本发明不同实施例之间有变化，这取决于所选用于测量分析物响应量的测量方法。还示出标准键盘 302 和鼠标 303。计算机系统 300 还包含计算机内部的各种各样的典型计算机组件。这些组件包括系统总线 304、一个或多个盘驱动器 305、RAM 306、以及处理器 307。还可存在其它组件，这取决于实施例的实际特性。图 3 还示出允许将信息显示给系统用户的监视器

308。

[0073] 在本发明一实施例中,在步骤 202 中创建的经预处理的样本位于分析物测量模块 301,在该分析物测量模块 301 中进一步处理样本并测量样本中的分析物响应量。然后该信息沿着系统总线 304 传递至计算机系统,且使用处理器 307 将适当的转换方法应用于分析物响应量数据。处理器 307 执行的以实现转换方法的指令被存储在诸如 RAM 306 或盘驱动器 305 的计算机可读介质上。转换方法还可存储在该同一介质上。所得的比然后可显示在监视器 308 上。本发明替代实施例可使用其它通信装置输出分析物比。举例而言,计算机系统可使用打印机打印测量的比或者经由网络将测量的比发送到另一计算机。

[0074] 血红蛋白实施例

[0075] 所提议方法的一实施例聚焦于 HbA1c 的测量。HbA1c 是在糖尿病中最常测量的糖基化血红蛋白的一个特定类型。人类红血细胞允许葡萄糖自由地穿过,且糖基化血红蛋白 HbA1c 是指通过葡萄糖附连到血红蛋白分子贝它(β)链 N-端缬氨酸而形成的血红蛋白组分。在非糖尿病患者中,总血红蛋白的 90%以上为非糖基化血红蛋白。HbA1c 本身将典型地构成总血红蛋白的约 4-7%。糖尿病患者中,在患者体中 HbA1c 百分比浓度可超过总血红蛋白的 20%,其不良地控制患者血液葡萄糖水平。

[0076] 糖基化血红蛋白以与血液中的环境葡萄糖浓度直接成比例的速率形成。葡萄糖和血红蛋白之间的反应是基本不可逆的且速度慢。其结果为在人类红血细胞 120 天的平均生命期期间只有总血红蛋白的一小部分被糖基化。其结果为,血液中的糖基化血红蛋白浓度提供可用于监控长期血糖水平的血糖水平加权移动平均值。覆盖 2-3 个月的时间周期的该移动平均值允许评价糖尿病患者体中的血糖控制。HbA1c 对总血红蛋白的浓度比已成为用于测量糖尿病患者的健康状况的常规方法。

[0077] 可按许多方式表示 HbA1c 水平,用于表示的一种被接受的方式为以国家糖基化血红蛋白标准方案(NGSP)单位表示 HbA1c 作为总血红蛋白百分比(% HbA1c)。另一被接受方式为以毫摩尔(mmol)HbA1c/摩尔总 Hb 的临床药剂师国际联盟(IFCC)单位表示 HbA1c。除了单位有 10 倍的不同之外,还存在不同点,因为在两个标准中使用不同基准方法。诸如 HbS、HbC、HbE、HbA2 和 HbF 的其它血红蛋白变异蛋白质也可按照总血红蛋白的百分比来表示。

[0078] 用于测量 HbA1c 的 HPLC 方法

[0079] 所提议方法的一实施例使用 HPLC 技术来测量 HbA1c。

[0080] 图 4 示出根据一实施例根据测量 HbA1c 的 HPLC 方法计算 HbA1c 对总血红蛋白之比中所包含的步骤。

[0081] 步骤 401-404 实质上与图 1 中显示的步骤 101-104 和图 2 中的步骤 201-204 相同。在步骤 401,获得患者试样。在步骤 402,该患者试样转换为经预处理的样本,且在步骤 403, HPLC 用于将该经预处理的样本分离为其组成部分,它们以峰值时间序列洗脱自层析柱。在步骤 404,组分有序地穿过吸收检测器的流动单元,其将洗脱液浓度转换为在层析图中可视的吸收值。层析图中的峰值对应于经预处理的样本中的不同组分。然后确定峰值面积。血红蛋白的糖基化组分的响应量(HbGr)以单个峰值面积确定,而总组分的响应量(HbTr)是所选峰值面积的总和。

[0082] 表 1 是来自所制备 5x 5x 3 样本组的响应量数据的表格。前两列包含 mAU 秒表示

的 HbGr 和 HbTr 响应量,且第三列使用三个数字的组合以根据其在 5x 5x 3 样本栅格中的位置来识别样本。ID 的第一数字对应于 % A1c 水平, ID 的第二数字对应于 HbTc (总血红蛋白浓度) 水平,且 ID 的第三数字对应于副本号。水平 11 对应于 % A1c = 5.365% 且 HbTc = 0.42gm/L。水平 55 对应于 % A1c = 17.420% 且 HbTc = 2.1gm/L。剩余水平在水平 11 和 55 之间的值中等间隔安排。对于该样本组而言,在预处理期间而非在处理步骤中进行稀释。

[0083]

HbGr	HbTr	ID
mAU- 秒	mAU- 秒	
27.874	825.532	11.1
28.142	835.368	11.2
27.789	828.799	11.3
57.043	1641.812	12.1
56.932	1643.280	12.2
55.839	1638.694	12.3
86.996	2467.903	13.1
87.044	2459.777	13.2
86.062	2445.601	13.3
117.456	3256.589	14.1
119.026	3261.055	14.2
118.241	3258.822	14.3

[0084]

153.309	4102.811	15.1
156.254	4108.235	15.2
153.971	4087.014	15.3
46.377	831.970	21.1
46.392	833.943	21.2
46.363	829.997	21.3

96.064	1647.040	22.1
95.818	1644.891	22.2
95.366	1635.990	22.3
150.889	2500.300	23.1
150.066	2471.254	23.2
151.467	2469.004	23.3
208.266	3248.588	24.1
210.694	3245.441	24.2
210.551	3245.939	24.3
275.539	4055.995	25.1
280.168	4056.226	25.2
280.449	4063.696	25.3
65.376	835.830	31.1
64.936	835.760	31.2
65.002	832.391	31.3
136.513	1652.592	32.1
137.408	1660.416	32.2
137.788	1654.845	32.3
216.058	2487.202	33.1
218.470	2491.033	33.2
217.267	2484.372	33.3
303.501	3297.756	34.1
307.621	3297.322	34.2
309.769	3299.064	34.3

406.586	4149.740	35.1
403.200	4117.404	35.2
405.964	4084.984	35.3

[0085]

82.488	830.766	41.1
82.900	829.330	41.2
83.236	827.317	41.3
175.422	1636.971	42.1
175.380	1632.871	42.2
176.416	1632.987	42.3
285.797	2496.466	43.1
285.513	2491.663	43.2
287.114	2490.088	43.3
396.906	3294.759	44.1
399.981	3304.702	44.2
399.531	3299.483	44.3
519.127	4145.395	45.1
521.490	4140.787	45.2
524.599	4149.083	45.3
103.458	841.094	51.1
103.671	841.246	51.2
103.402	836.941	51.3
198.905	1518.826	52.1
199.666	1513.088	52.2

201.716	1519.143	52.3
323.081	2311.261	53.1
324.312	2307.017	53.2
326.948	2310.868	53.3
475.945	3247.011	54.1
477.792	3243.755	54.2
479.228	3245.260	54.3
636.777	4201.339	55.1
640.934	4190.424	55.2
638.855	4195.881	55.3

[0086] 表 1

[0087] 图 5 是示出该分离的层析图。其对应于在表 1 的第三列中以 ID = 24.3 标记的样本。列 1 的 HbGr 值对应于以 504 标记的峰值面积,以单位 mAU-秒 (mAU-sec) 来表示。该峰值是第二峰值并且是由单峰识别的两个交叠峰值中的较大峰值。该对中的较小峰值太小不能识别。列 2 中的 HbTr 值对应于标记为 501、502、504 和 505 的峰值面积总和,也以单位 mAU-秒来表示。这些都是血红蛋白的 A(成人)组分。峰值 503 识别为 F(胎儿)组分,且因此不包括在总和中。

[0088] 以下描述表示四个不同实施例的四个变体。各变体由模型及变化来定义。在其模型及变换中使用表一的 HPLC 建立各变体。模型方程具有以下形式:

$$[0089] \quad y = \beta_{00} + \beta_{10}x_1 + \beta_{01}x_2 + \beta_{11}x_1x_2 + \dots + \beta_{mn}x_1^m x_2^n$$

[0090] 其中 x_1 和 x_2 是根据分析物响应量定义的经变换的变量。该方程表示多项式回归,其中变量是分析物响应量自乘到整数幂的乘积。

[0091] 使用以下变换来对 HbGr(由 z_1 表示)和 HbTr(由 z_2 表示)进行变换:

$$[0092] \quad x_1 = [(z_1 - a_{12})^{a_{11}} - a_{13}] \div [(z_2 - a_{22})^{a_{21}} - a_{23}]$$

$$[0093] \quad x_2 = [(z_2 - b_{12})^{b_{11}} - b_{13}] \div [(z_1 - b_{22})^{b_{21}} - b_{23}]$$

[0094] 这些方程定义校准表面。使用其中 y 值已知的样本确定这些方程的系数。响应量 z_1 和 z_2 通过测量确定。一旦确定系数,则测量的响应量可用于确定未知样本中的 y 值。对于测量血红蛋白中的 HbA1c 的方法而言, y 对应于 % HbA1c,通常称为 % A1c。

[0095] 使用在 MATLAB(©数学工程公司)中开发的脚本进行用于说明这些变体的计算。其它应用也可用于该建模。在这些变体中使用的特定模型及变换将因此以基于用于表现矩阵的 MATLAB 格式的符号来表示。对于模型而言,所包括的项由对应于模型方程下标的一对整数指定。一对的诸成员由逗号来分开。不同对用分号来分开。方括号用于识别多个对的

集合。对于变换而言,标准 MATLAB 矩阵符号与由矩阵 A 指定的第一变换和矩阵 B 指定的第二变换一起使用。

[0096] 举例而言, $A = [5, 5, 1; 1, -5, 3]$ 将对应于 $a_{11} = 5, a_{12} = 5, a_{13} = 1, a_{21} = 1, a_{22} = -5$, 以及 $a_{23} = 3$ 。模型项对应于模型中的给定项的 x_1 或 x_2 的幂。举例而言, 模型 = $[0, 0; 1, 0; 0, 1; 1, 1; 1, 2; 1, 3]$ 对应于该模型: $y = \beta_{00} + \beta_{10}x_1 + \beta_{01}x_2 + \beta_{11}x_1x_2 + \beta_{12}x_1x_2^2 + \beta_{13}x_1x_3^2$ 。B 项以类似方式工作。

[0097] 在确定模型系数值时,经变换的数据按比例缩放以避免化整误差。经比例缩放的系数值以与其在模型中出现的相同顺序呈现。通过 HbGr 数据除以比例 A 且 HbTr 数据除以比例 B 来进行比例缩放。该比例值与系数值一起呈现。

[0098] 在所有变体中使用称作自动校准的过程。数据矩阵中的所有 75 个样本用作校准值并然后用作未知数。由此所确定的误差是内部运行误差。使用称作“偏差组分的分析 (Analysis of the Components of Variance)”的标准技术,将这些内部运行误差表示为偏差并分成组分。感兴趣的两个组分是副本误差(还称作纯误差)和缺乏匹配 (LOF) 误差。副本误差是数据质量指示符,且缺乏匹配误差是用于变换数据并对经变换数据的进行建模的变换及模型质量的指示符。缺乏匹配错误具有两个组分。高阶组分与模型有多良好地适应 % A1c 不同值相关联,且低阶组分与其针对 % A1c 的不同值有多良好地适应总血红蛋白浓度 (HbTc) 的不同值相关联。

[0099] 变体 1:没有变量变换的情况下与 x_1 呈线性

[0100] $A = [1, 0, 0; 0, 0, 0]$ $B = [1, 0, 0; 0, 0, 0]$

[0101] 模型 = $[0, 0; 1, 0; 0, 1; 1, 1; 1, 2; 1, 3]$

[0102] 系数 = $[1.6899; 84.6864; -0.4049; -154.6571; 110.0661; -27.0000]$

[0103] 对于比例 $A = 300$ 以及比例 $B = 2500$ 而言。

[0104] 图 6a 是所得校准表面的轮廓图。轮廓图上的轮廓呈现以轮廓标记示出 % A1c 的常数值。“+”符号是 x_1 和 x_2 的数据值。

[0105] 图 6b 是所得校准表面的参数图。参数图中的不同线对应于 x_2 的常数值, x_2 的常数值对应于轮廓图中的等间隔的水平线。曲线图的图例示出这些 x_2 值。自上而下,图例值与线的顺序相同。

[0106] 图 6c 是其中确定值和已知值之间的差值相对已知值作图的差值曲线图。根据用于制备数据集合的稀释序列来确定已知值。虽然绝对值可能不正确,但相对值中的误差仅由稀释中的误差来确定。两个虚水平线距离平均值有 1.96 标准方差。表 2 的称作偏移的该平均值可忽略地不同于 0。

[0107] 变体 2:有变量变换的情况下与 x_1 呈线性,与 x_2 无关

[0108] $A = [1, 0, 5; 1.2, -42, 0]$ $B = [1.2, -42, 0; 0, 0, 0]$

[0109] 模型 = $[0, 0; 1, 0]$

[0110] 系数 = $[1.574; 553.816]$

[0111] 对于比例 $A = 1$ 以及比例 $B = 1$ 而言。

[0112] 图 7a 是轮廓图,且图 7b 是所得校准表面的参数图。因为该响应量在 x_1 中呈线性,而与 x_2 无关,该参数图简化为单直线。图 7c 是如图 6c 所描述的差值曲线图。

[0113] 变体 3:有变量变换的情况下与 x_1 呈线性,与 x_2 呈线性

[0114] $A = [1, 0, 0 ; 1, 0, 0]$ $B = [1, 0, 2500 ; 0, 0, 0]$

[0115] 模型 = $[0, 0 ; 1, 0 ; 0, 1 ; 1, 1]$

[0116] 系数 = $[1. 2382 ; 116. 3012 ; 0. 1061 ; -19. 7321]$

[0117] 对于比例 $A = 1$ 以及比例 $B = 2500$ 而言。

[0118] 图 8a 是轮廓图,且图 8b 是所得校准表面的参数图。因为模型与 x_1 呈线性,所以图 8b 中对应于 x_2 不同值的线是直线。自上而下,图 8b 中的图例值与线的顺序相同。 x_2 的线性导致同一值 x_1 线之间等间隔。随着 x_1 变小,截项 x_1x_2 允许线收敛。图 8c 是如图 6c 所描述的差值曲线图。

[0119] 在变体 3 中,A 和 B 值导致 $x_1 = \text{HbGr}/\text{HbTr}$ 且 $x_2 = \text{HbTr}-2500$ 。第一变换将 x_1 定义为响应量比,且第二变换将 $x_2 = 0$ 设在 HbTr 值的预期范围中心处。该后一变换仅出于方便目的。

[0120] 变体 3 示出模型系数如何可分为基于不同时间间隔确定的系数。可在方法开发期间设置矩阵 A 和 B 中呈现的变换系数,并不必在之后进行改变。四个模型参数可由试剂制造商针对试剂的不同批来校准。前两个系数则可由实验室仅使用两个校准器以更短间隔来校准。校准器将优选具有在中间范围值 2500 附近的 HbTr 响应量。但是与该值的任何差值可通过使用当前系数值来调节,以将校准器标记值调节至对应于 HbTr = 2500 的值,其对应于 $x_2 = 0$ 。

[0121] 以下方程说明该技术。

[0122] 模型的第一方程可重写为

[0123] $K = K_0 + \beta_{01}x_2 + \beta_{11}x_1x_2 \dots \dots \dots (1)$

[0124] 其中 K 是用于校准(系数的确定)的 % A_{1c} 已知值,以及当 (1) 应用已知系数时的 % A_{1c} 确定值。

[0125] 以及

[0126] $K_0 = \beta_{00} + \beta_{10}x_1 \dots \dots \dots (2)$

[0127] 校准期间,通过从 (1) 导出的以下方程将该已知值调节成使 $x_2 = 0$ 的值

[0128] $K_0 = K - \beta_{01}x_2' + \beta_{11}x_1' x_2' \dots \dots \dots (3)$

[0129] 其中 x_1' 和 x_2' 是新变换的响应量,其不同于 x_1 和 x_2 ,因为系统自从确定无撇值的时间而改变。

[0130] 利用两个(或以上)已知值 K,解 (3) 得 K_0 。将这些 K_0 值代入 (2) 以创建联立方程,从该方程确定新的 β_{00} 和 β_{10} 值。使用撇来区分这些新值,(2) 可写成

[0131] $K_0 = \beta'_{00} + \beta'_{10}x_1' \dots \dots \dots (4)$

[0132] 等化 (2) 和 (4) 的右侧给出 x_1 和 x_1' 之间的线性关系。

[0133] $x_1 = \frac{\beta'_{00} - \beta_{00}}{\beta_{10}} + \frac{\beta'_{10}}{\beta_{10}} x_1' \dots \dots \dots (5)$

[0134] 如果同一样本在确定有撇参数的当前条件下测量并在确定无撇参数的原条件下测量,方程 (5) 是对 x_1 和 x_1' 之间的实际关系的线性估计。

[0135] 确定 % A_{1c} 的经更新的方程为

[0136] $\% A_{1c} = \beta'_{00} + \beta'_{10}x_1' + \beta_{10}x_2 + \beta_{11}x_1x_2 \dots \dots \dots (6)$

[0137] 其中 x_1 通过 (5) 根据 x_1' 来确定。

[0138] 如果 x_2 和 x'_2 之间没有已知的更佳关系则该两个值等化以用于 (6)。

[0139] $x_2 = x'_2$ (7)

[0140] 对于在 x_1 的原始值和当前值之间有线性关系的改变,且在 x_2 的原始值和当前值之间没有改变的情形而言,(5)、(6) 和 (7) 正确反应该改变。实际上,线性关系保持且 (6) 中包含 x_2 的项表示小纠错因子。因此 % A_{1c} 中的改变对于 x_2 的小量改变不敏感,尤其当 x_2 的量级小时。

[0141] 对于本领域普通技术人员而言,可对于该说明作出各种改进。举例而言,可使用迭代。一旦确定新的有撇系数,它们可被代入 (3) 用于无撇系数,且可重复其余步骤以精炼结果。

[0142] 变体 4 :有变量变换的情况下与 x_1 呈线性,与二阶 x_2 相关

[0143] $A = [1,0,0 ;1,0,0]$ $B = [1,0,2500 ;0,0,0]$

[0144] 模型 = $[0,0 ;1,0 ;0,1 ;1,1 ;1,2]$

[0145] 系数 = $[1.2400 ;114.6677 ;0.2489 ;-21.4608 ;7.6198]$

[0146] 对于比例 $A = 1$ 以及比例 $B = 2500$ 而言。

[0147] 图 9a 是轮廓图,且图 9b 是所得校准表面的参数图。 $x_1x_2^2$ 项的添加允许图 9b 中的直线的间隔对于 x_2 值的不同对有不同。自上而下,图 9b 中的图例值与线的顺序相同。图 9c 是如图 6c 所描述差值曲线图。模型中的附加项以向模型引入额外复杂度的代价来减小缺乏匹配 (LOF) 误差,如可通过比较图 8c 和图 9c 看出。因为仍然仅有两项不包含 x_2 ,短项校准仅需两个校准器。然而,模型长项稳定性可与附加复杂度妥协。

[0148] 还可将满足给予变体 3 的形式的示意性实例给予该变体。

[0149] 偏差组分分析

[0150] 表 2 是在之前段落中表示的四个变体的偏差组分汇编。在该表中,LOF 是缺乏匹配的缩写,副本是根据副本响应量中的差值确定的偏差组分。其还称作纯误差。

[0151]

组分	变体 1	变体 2	变体 3	变体 4
% A_{1c} 的 LOF	可忽略	可忽略	可忽略	可忽略
HbTc 的 LOF	0.205139	0.011589	0.034847	0.0141014
副本	0.005328	0.003738	0.003835	0.003736
总纠错	0.173475	0.012869	0.032115	0.015009
偏移	可忽略	可忽略	可忽略	可忽略
总未纠错	0.171162	0.012869	0.031687	0.014809

[0152] 表 2

[0153] 变体 1 具有比其它三个变体更高的副本误差。变体 3 和 4 对变量 1 使用响应量比,其取消两个响应量的多数公共误差。该公共误差可来源于用于副本的不同样本大小。对于 % A_{1c} 不同值的缺乏匹配偏差是否定性的,且因此记录为可忽略。对于总血红蛋白浓度

(HbTc) 不同值的缺乏匹配误差是最重大的因子。变体 1 不仅复杂,且对于该误差具有最大值。变体 3 具有显著小的误差且因为其简单性,其比更复杂的变体 4 和 2 受欢迎。

[0154] 所有变体的偏移小于 10^{-12} ,且因此记录为无关紧要。该低值是自动校准所固有的,在该自动校准中同一样本用作校准器以及患者样本。因为该低值,总未纠错偏差对总纠错偏差之比与其相关联自由度之比完全相反,74/75,因为总共有 75 个样本。

[0155] 这四个变体出于说明目的而呈现。其它变体可能更适合于该 HPLC 数据集合和/或不同 HPLC 数据集合。

[0156] 用于测量 HbA1c 的多分析物免疫测定方法

[0157] 所提议方法的另一实施例使用多分析物免疫测定方法以用于测量 HbA1c。

[0158] 图 4a 表示根据测量 HbA1c 的多分析物免疫测定方法计算 HbA1c 对总血红蛋白的比中所包含的诸步骤。

[0159] 步骤 406-409 实质上与图 1 中显示的步骤 101-104 和图 2 中的步骤 201-204 相同。在步骤 406,获得患者试样。在步骤 407,该患者试样转换为经预处理或者化验的样本,且在步骤 408,多分析物免疫测定用于产生大量的标记珠,其中作为糖基化血红蛋白 (HbG) 珠标记的珠对那些作为总血红蛋白 (HbT) 珠标记的珠之比与糖基化血红蛋白浓度 (HbGc) 和总血红蛋白浓度 (HbTc) 相关。

[0160] 这些珠具有对于 HbG 和 HbT 的抗体,和允许它们被识别为 HbG 或者 HbT 珠的对应荧光标签。它们还可包含另一不同荧光标签,其允许它们被量化。步骤 409 为了识别及量化读取这些珠。通过使这些珠流过两个激光器来实现该读取,该两个激光器激活这些珠以不同色彩发出荧光以便于识别和量化。量化来自识别为 HbG 珠和 HbT 珠的珠的荧光的量表示为“HbGr = 来自具有 HbG 抗体的珠的荧光”和“HbTr = 来自具有 HbT 抗体的珠的荧光”。

[0161] $9 \times 9 \times 3$ 样本组用于生成数据集合。因为 % A1c 的最高水平示出巨量的饱和,所以它未被使用。该样本组因此减少为 $8 \times 9 \times 3$ 样本组。除了在最高余下 % A1c 水平处的一些余下饱和以外,该样本组与 HPLC 数据集合相比具有两倍以上副本误差。除了免疫测定中的固有非线性之外,数据展现一对中一成员的抗体和另一成员的浓度之间的交叉反应。将呈现对该数据集合应用校准表面方法的两个变体。该变体将称作变体 5 和变体 6。将使用与用于呈现 HPLC 数据同样的定义和形式。因为原始数据的量大,未作为表格呈现。但是,呈现偏差组分分析表。

[0162] 变体 5:模型包含 6 项且 $x_1 = \text{HbGr}/\text{HbTr}$

[0163] $A = [1, 0, 0; 1, 0, 0]$ $B = [1, 0, 0; 0, 0, 0]$

[0164] 模型 = $[0, 0; 1, 0; 2, 0; 0, 2; 2, 1; 1, 2]$

[0165] 系数 = $[4.1202; 9.5793; -1.8632; -0.5667; 1.1353; -0.6738]$

[0166] 对于比例 $A = 1$ 以及比例 $B = 10000$ 而言。

[0167] 图 10a 是轮廓图,且图 10b 是所得校准表面的参数图。自上而下,图 10b 中的图例值与小于 0.5 的 x_1 值曲线的顺序相同。图 10c 是其中通过稀释确定的确定值和已知值之间的差值针对已知值作图的差值曲线图。两个虚水平线距离平均值有 1.96 标准方差。

[0168] 变体 6:变换使模型与 x_1 和 x_2 呈线性

[0169] $A = [0.75, 0, 36; 1.5, 0, -500]$ $B = [0.93, 0, 0; 0, 0, 0]$

[0170] 模型 = $[0, 0; 1, 0; 0, 1; 1, 1]$

[0171] 系数 = [5.4077 ; 0.8364 ; -5.4188 ; 52.9571]

[0172] 对于比例 A = 0.003 以及比例 B = 10000 而言。

[0173] 图 11a 是轮廓图,且图 11b 是所得校准表面的参数图。自上而下,图 11b 中的图例值与小于 0.0003 的 x_1 值的线顺序相同,且与大于 0.003 的 x_1 顺序相反。图 11b 中所有线交叉处的 x_1 值对应于图 11a 的垂直轮廓。图 11c 是其中确定值和已知值之间的差值针对已知值作图的差值曲线图。

[0174] 偏差组分分析

[0175] 表 3 是在之前段落中呈现的二个变体的偏差组分的汇编。术语与表 2 中的相同。

[0176]

组分	变体 5	变体 6
% A1c 的 LOF	0.022141	0.002226
HbTc 的 LOF	0.014924	0.042328
副本	0.078614	0.080017
总纠错	0.112862	0.123908
偏移	可忽略	可忽略
总未纠错	0.112339	0.123335

[0177] 表 3

[0178] 因为该偏移可忽略,总未纠错偏差对总纠错偏差之比与其相关联自由度之比完全相反,215/216,因为总共有具有 3 个副本的 72 个样本。

[0179] 这两个变体给出偏差的可比组分。它们表示可在模型复杂性和变换负载性之间作出的许多权衡中的两个。变体 6 以四个模型系数之外的 5 个变换系数为代价在两个变量中实现线性。

[0180] 模型系数和变换系数之间的最优平衡取决于使用校准表面的特定应用。一般变换模型的其它形式用于证明这些变体可以带来好处。以比这些变体更复杂的组合来使用这些变量的模型还可以有优势,且可减小或消除任何附加变换的需求。

[0181] 对“一”、“一个”或“该”的引用旨在表示“一个或多个”,除非有具体地相反指示。

[0182] 虽然以这些示例性实施例来描述了当前的教导,本领域普通技术人员将理解无需过度实验的情况下这些实例性实施例的诸多变体和修改是可行的。所有这种变体和修改落入当前教导的范围。提供以上示例以更好地说明公开的教导,且并不旨在将本教导范围限制在本文所表示的范围。

[0183] 本文所引用的所有文献的全部内容通过引用结合于此,引用包括专利、专利申请、论文、课本等以及它们所引用的文献(达到非现有的程度)。一个或多个所包含的文献和类似材料(包括但不限于定义的术语、术语使用、描述的技术等)不同于本申请或与本申请冲突时,由本申请支配。

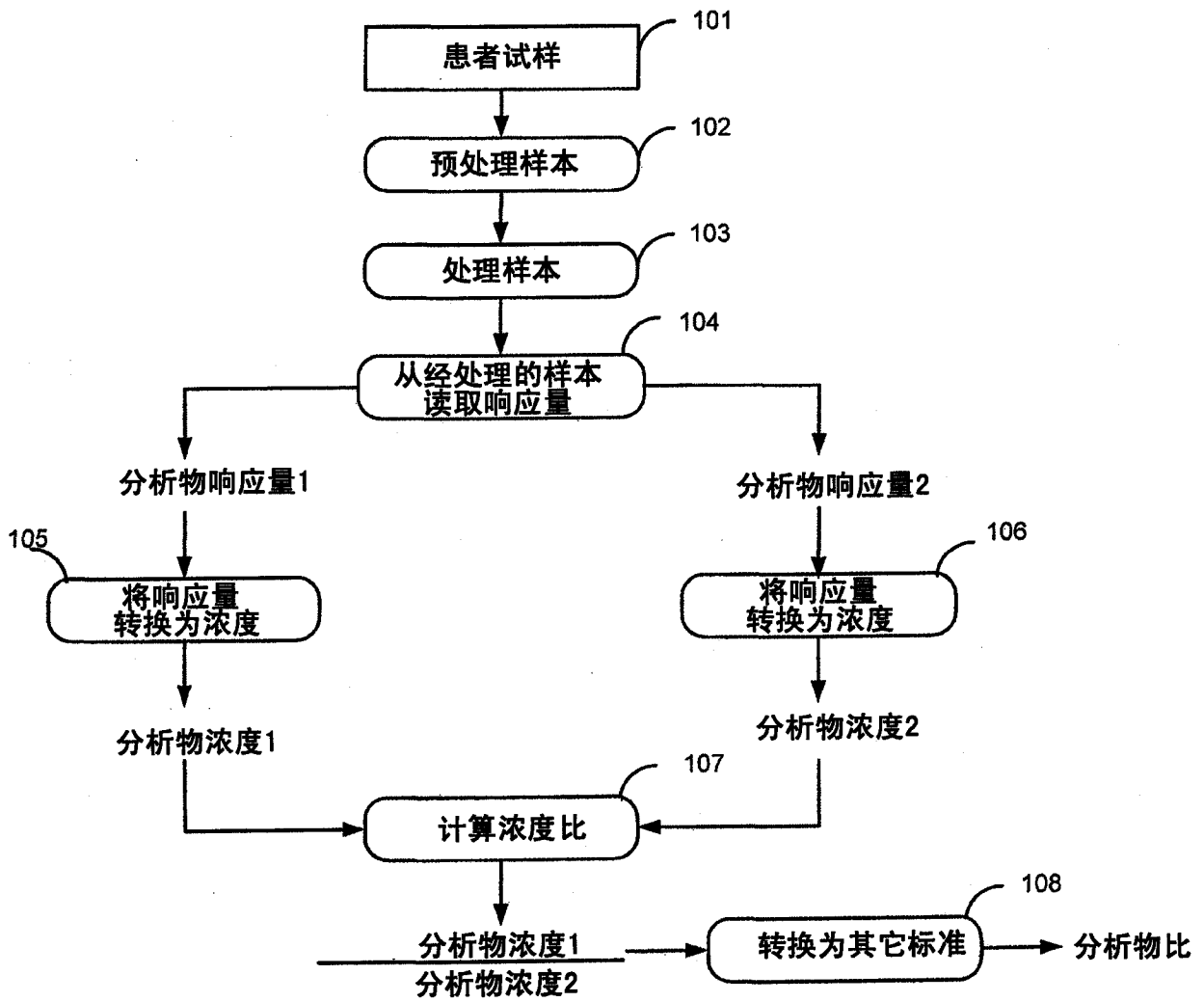


图 1 现有技术

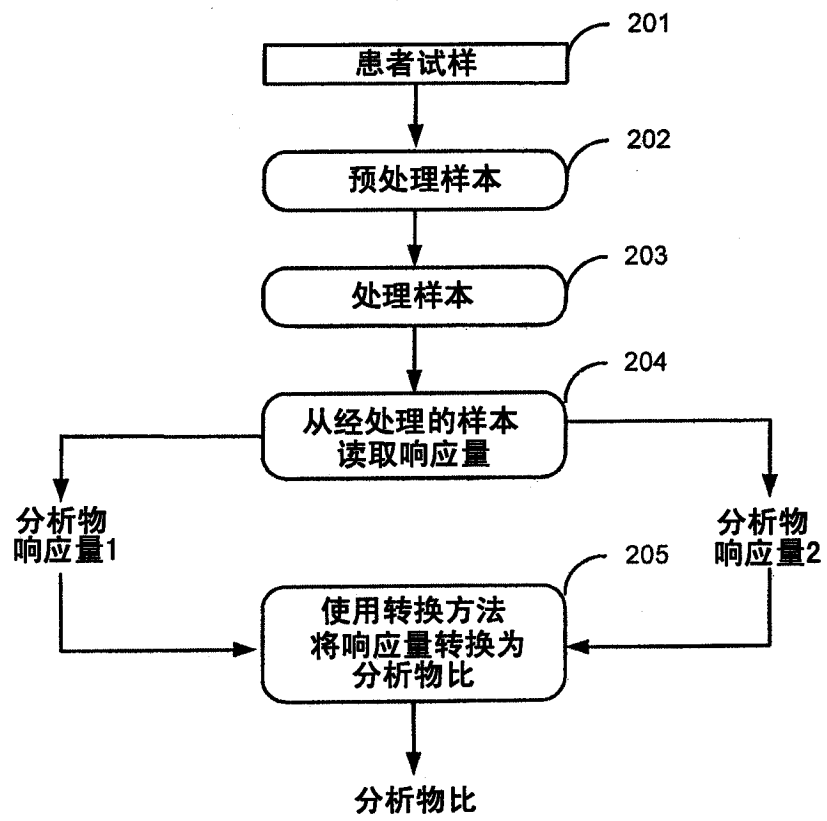


图 2

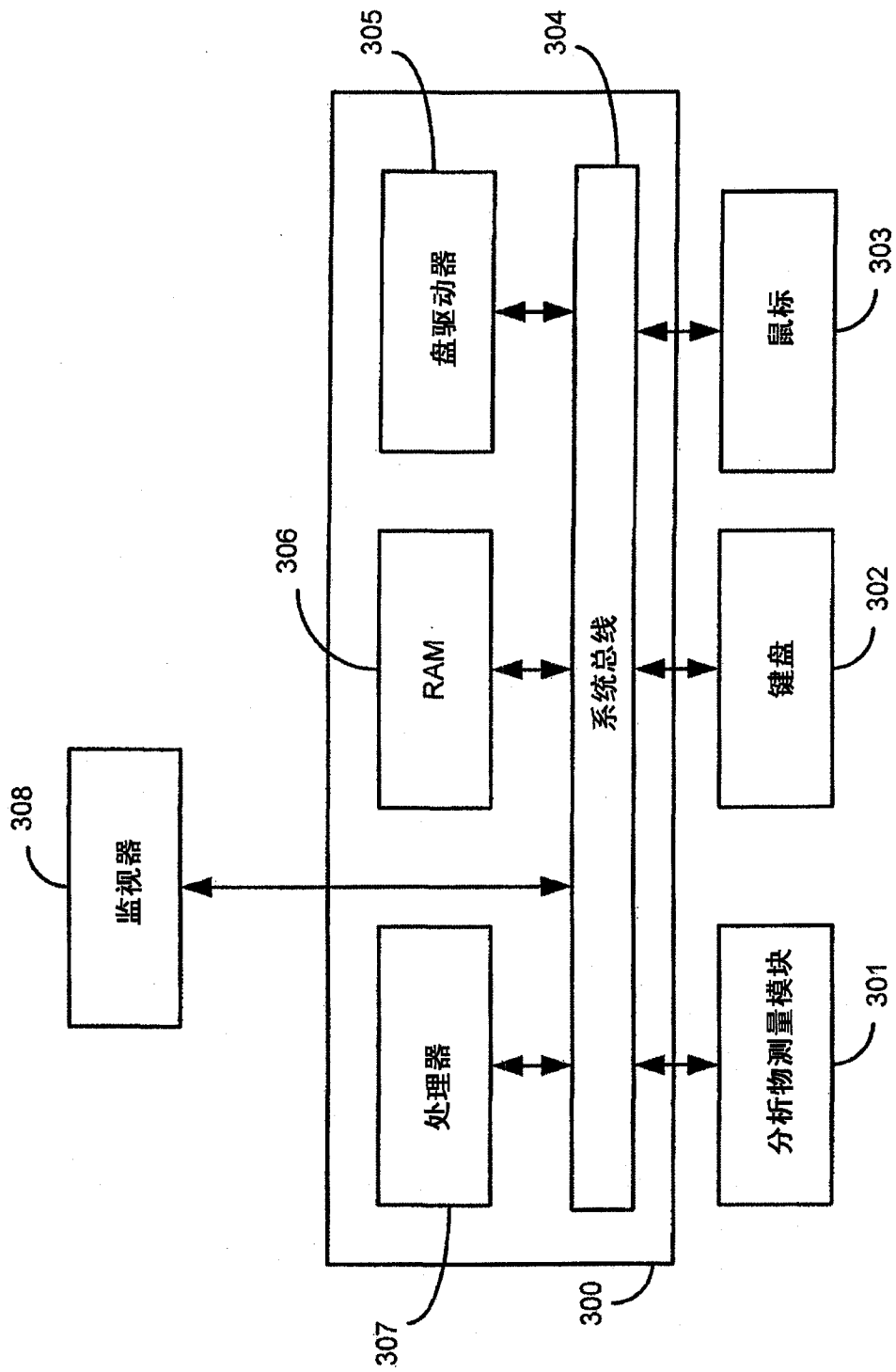


图 3

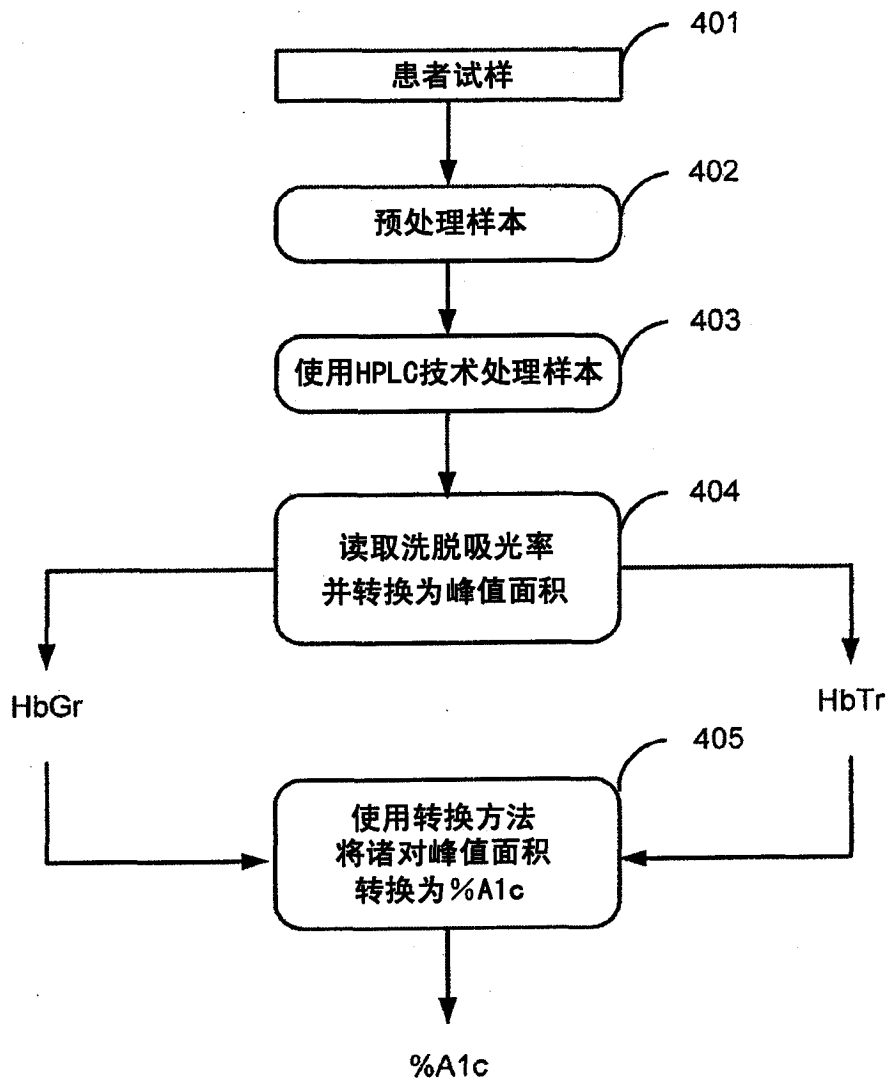


图 4

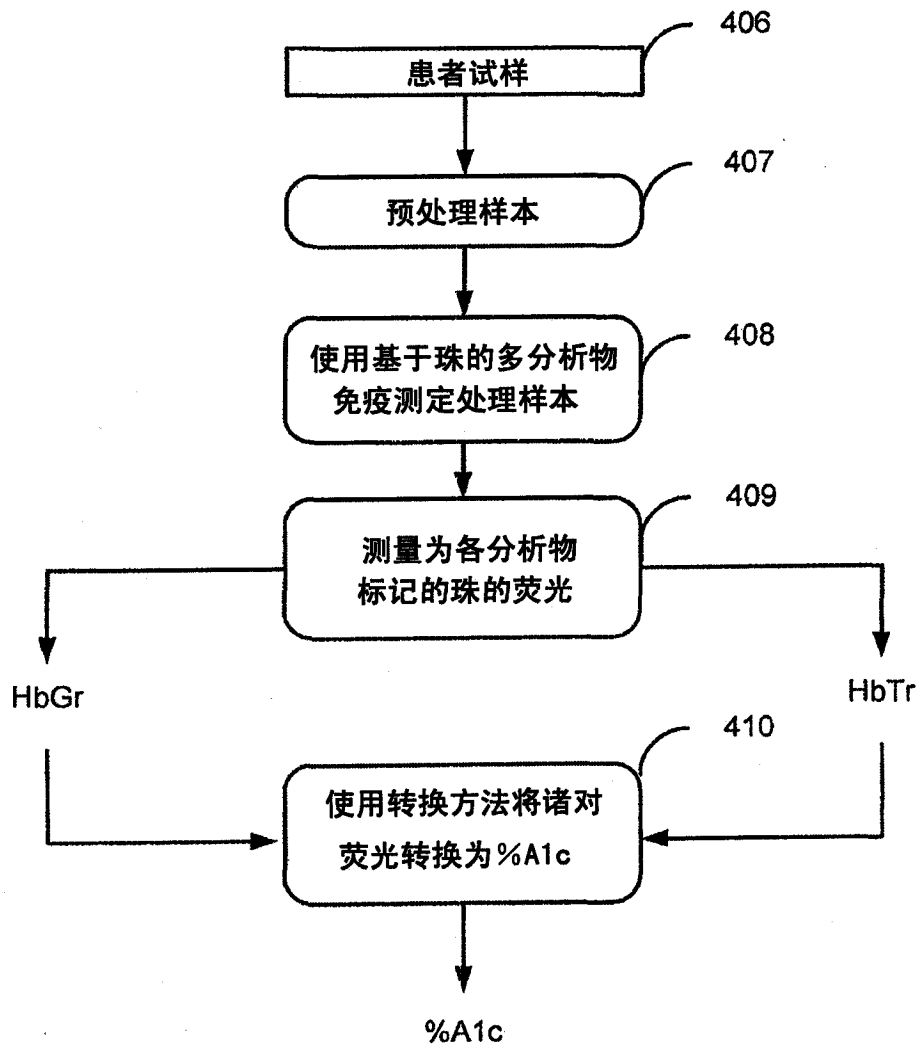


图 4a

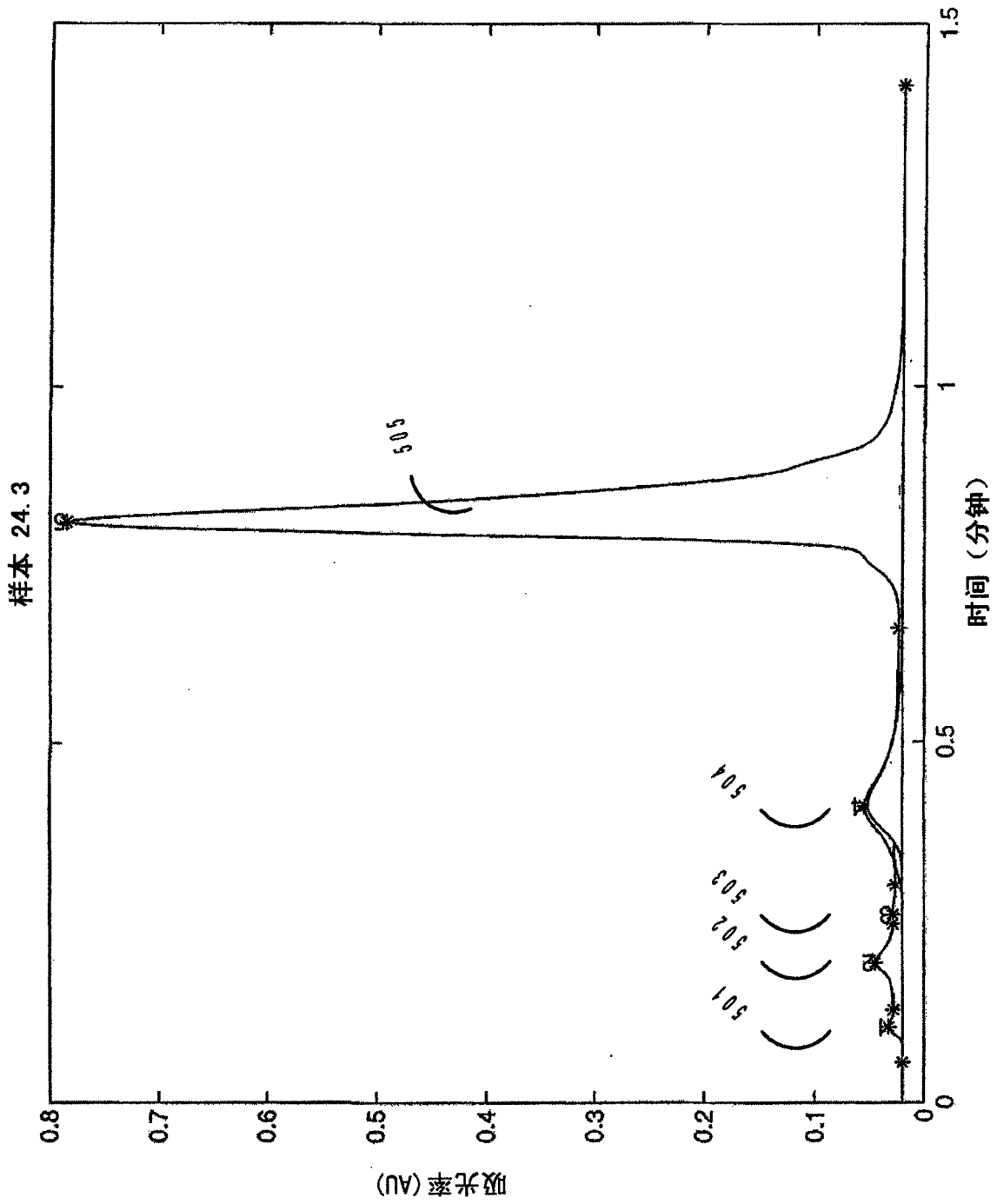


图 5

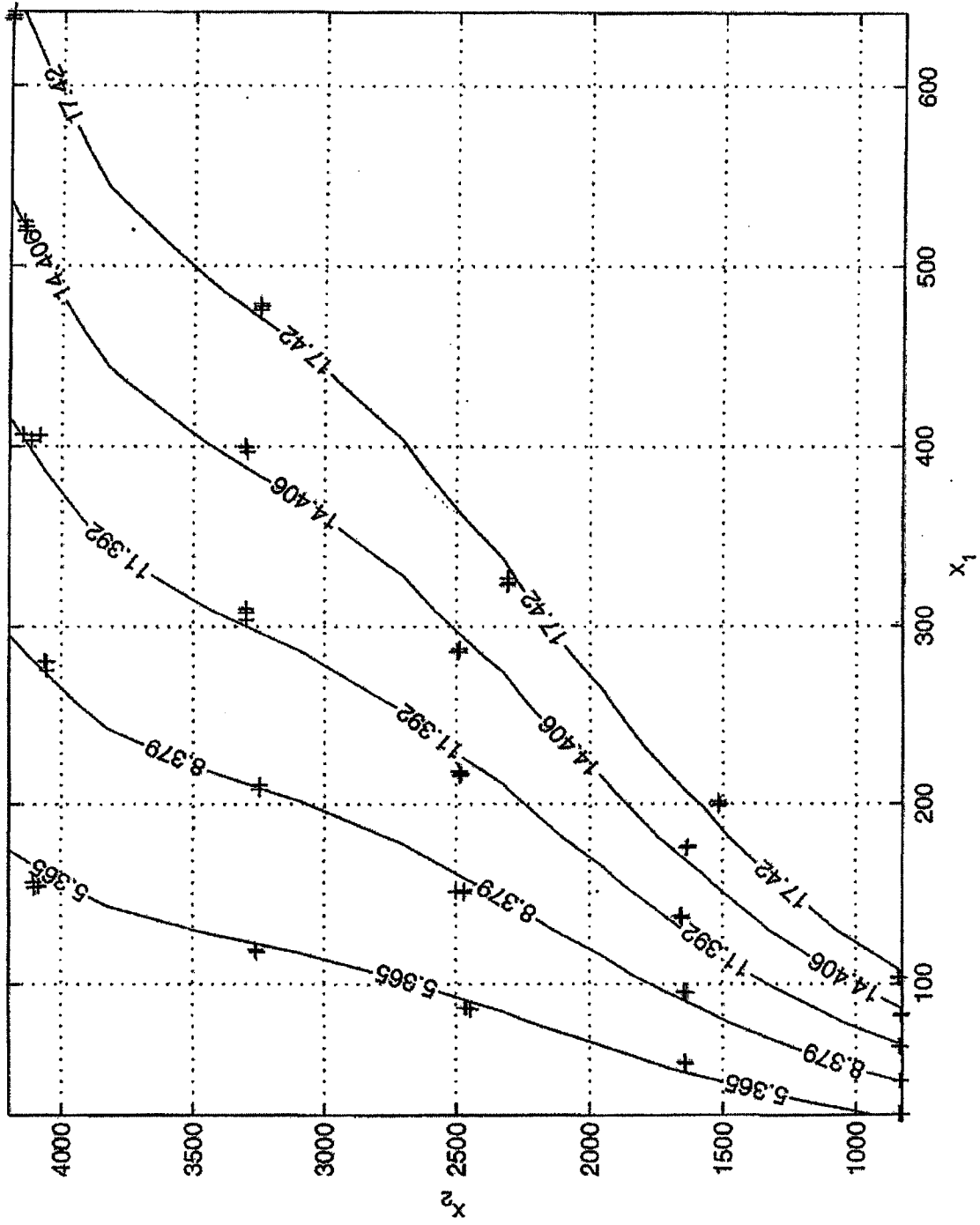


图 6a

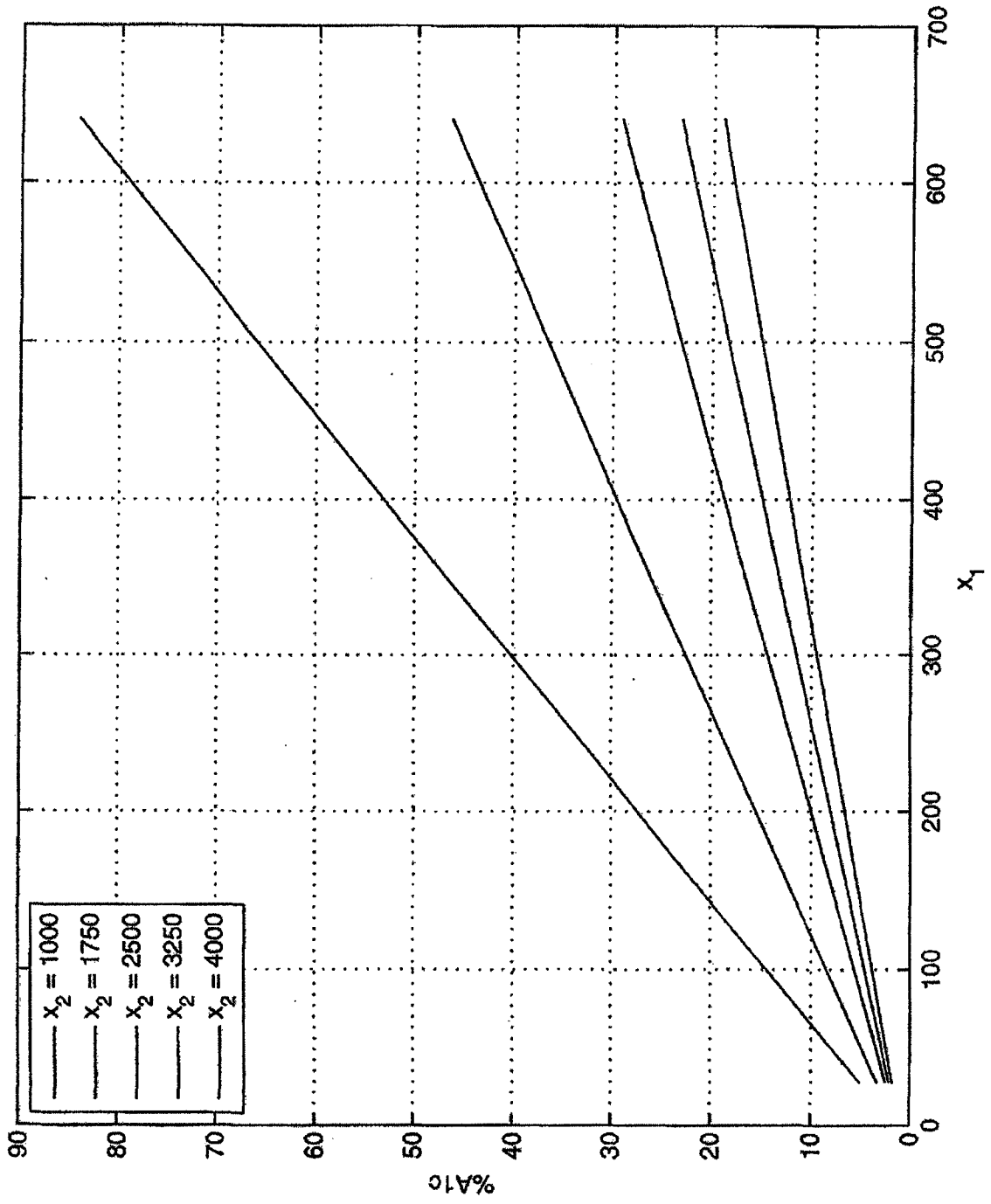


图 6b

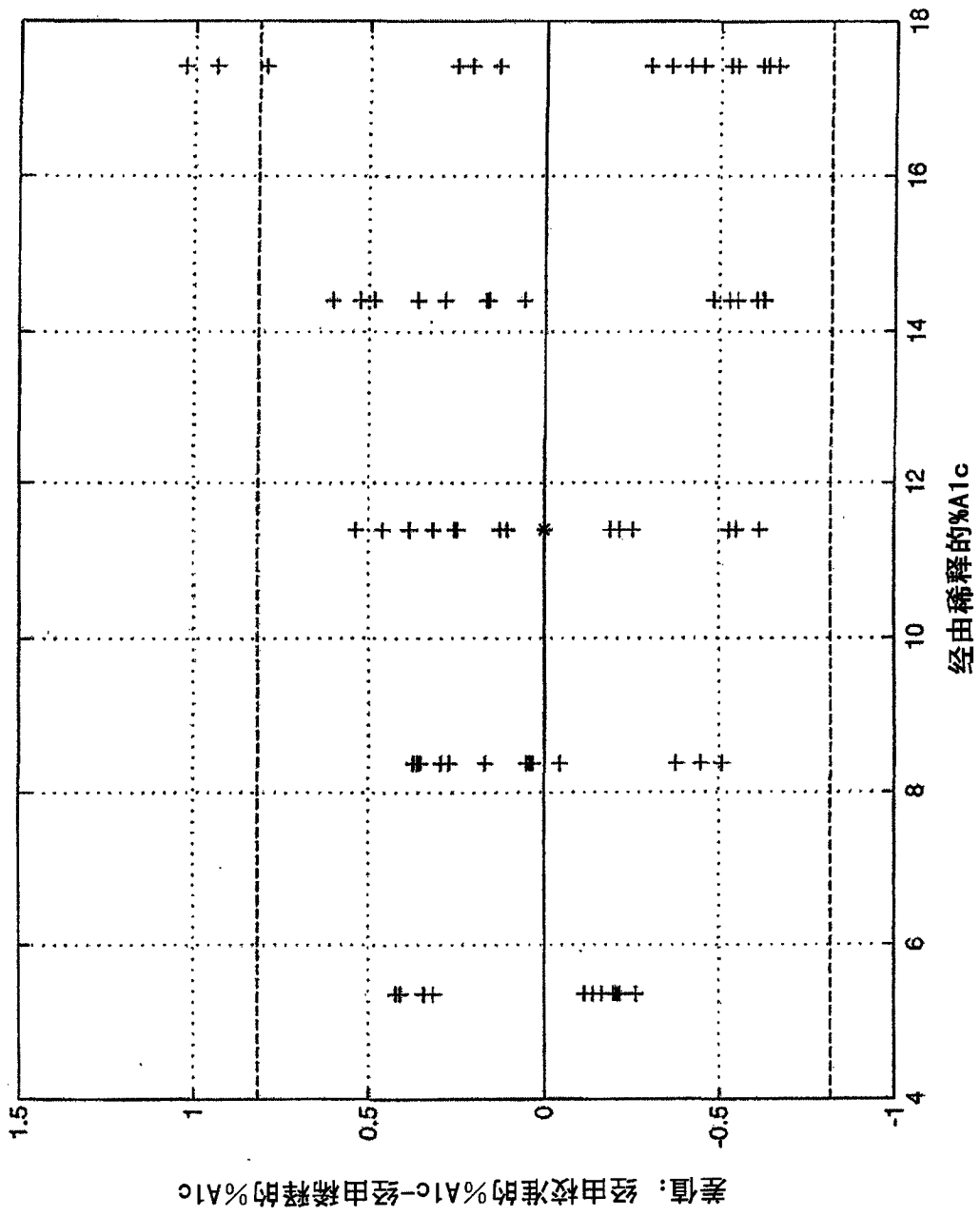


图 6c

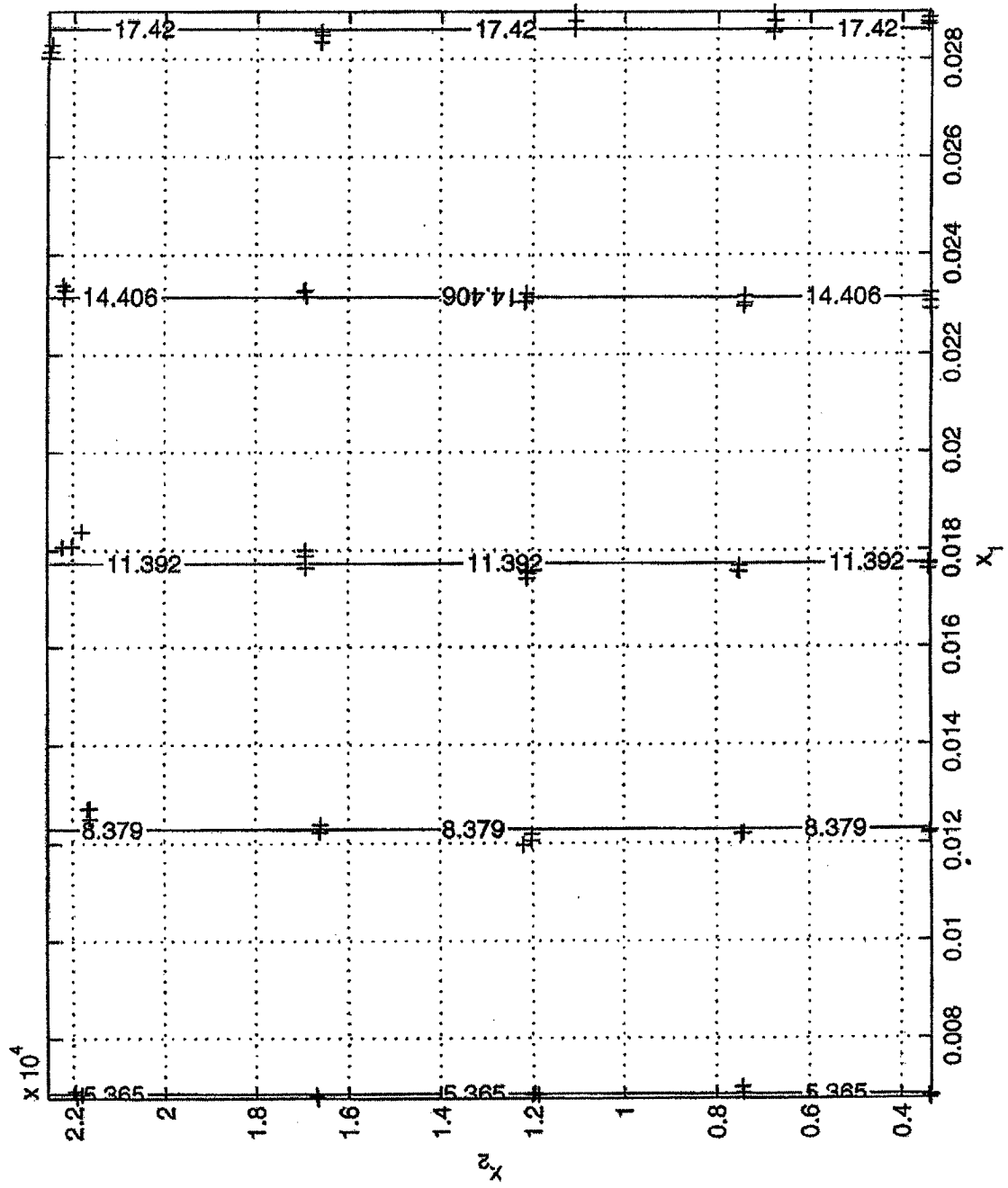


图 7a

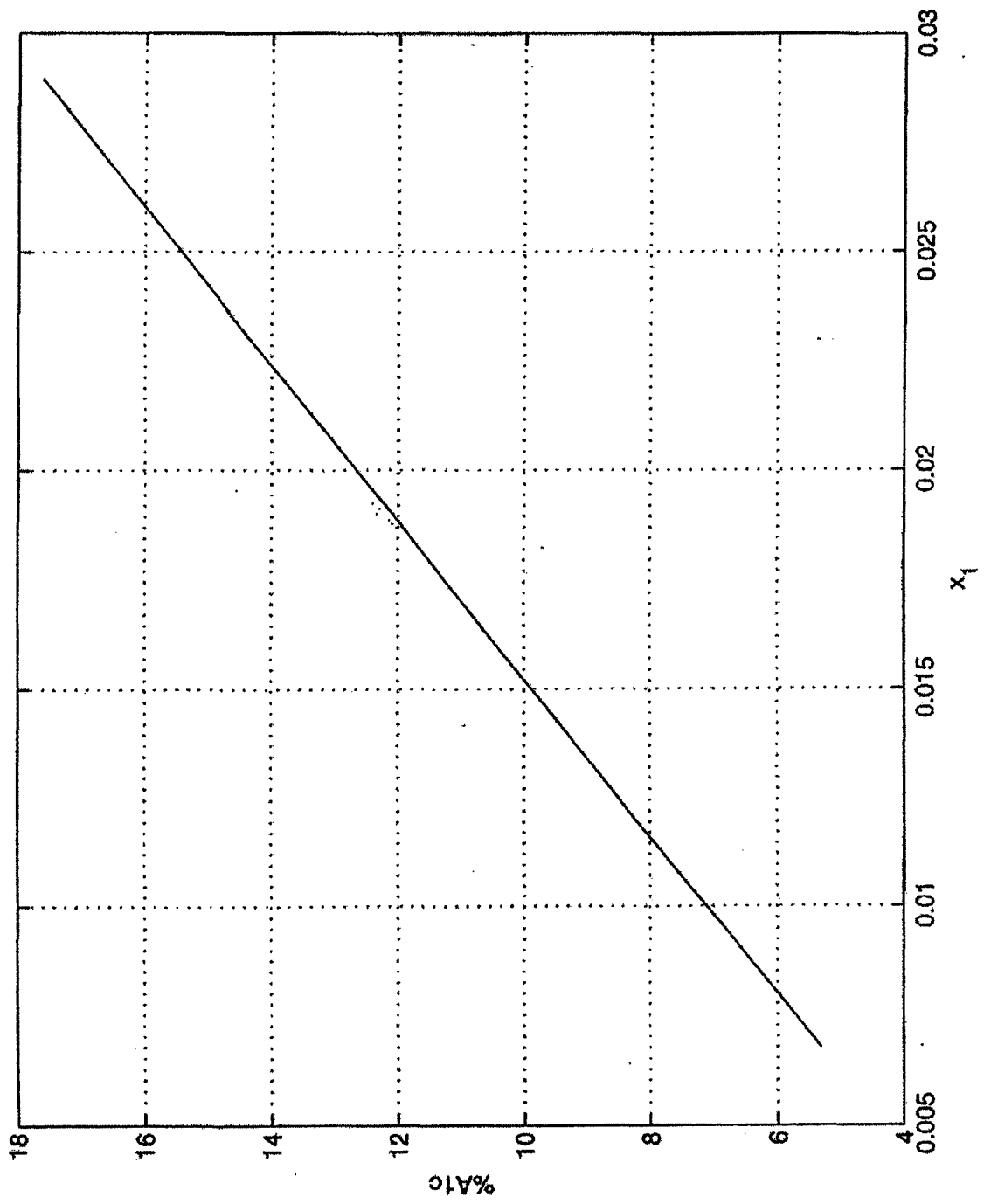


图 7b

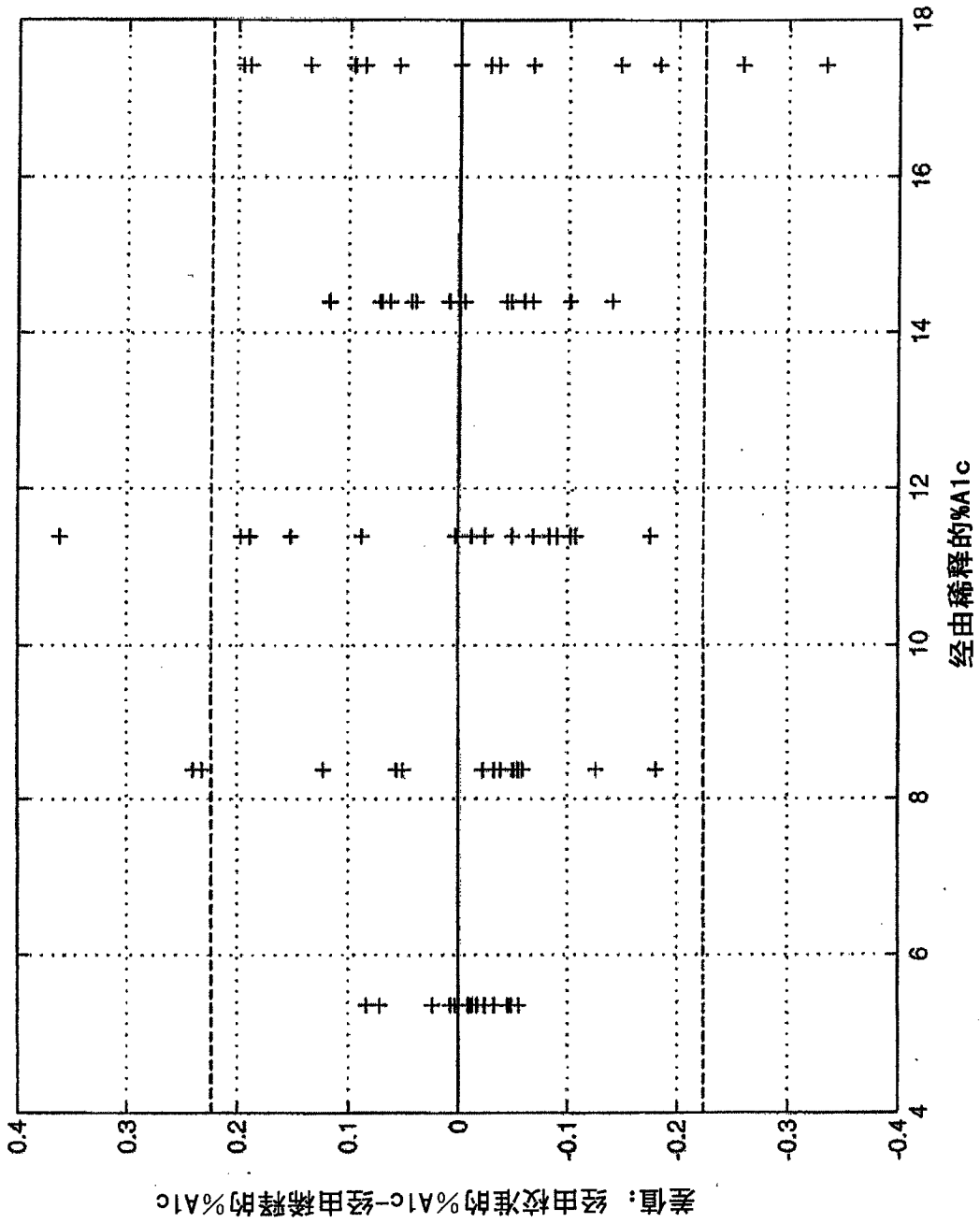


图 7c

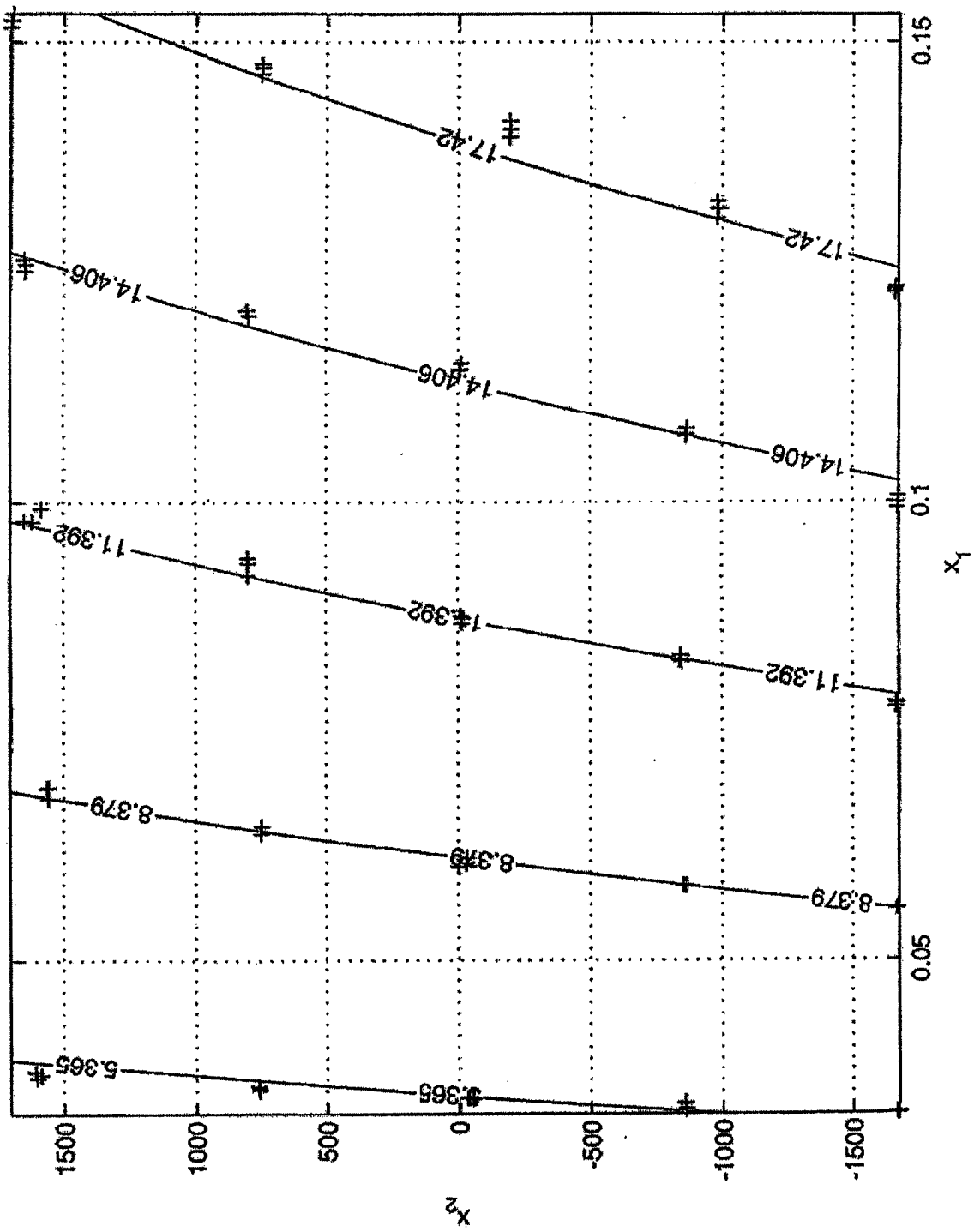


图 8a

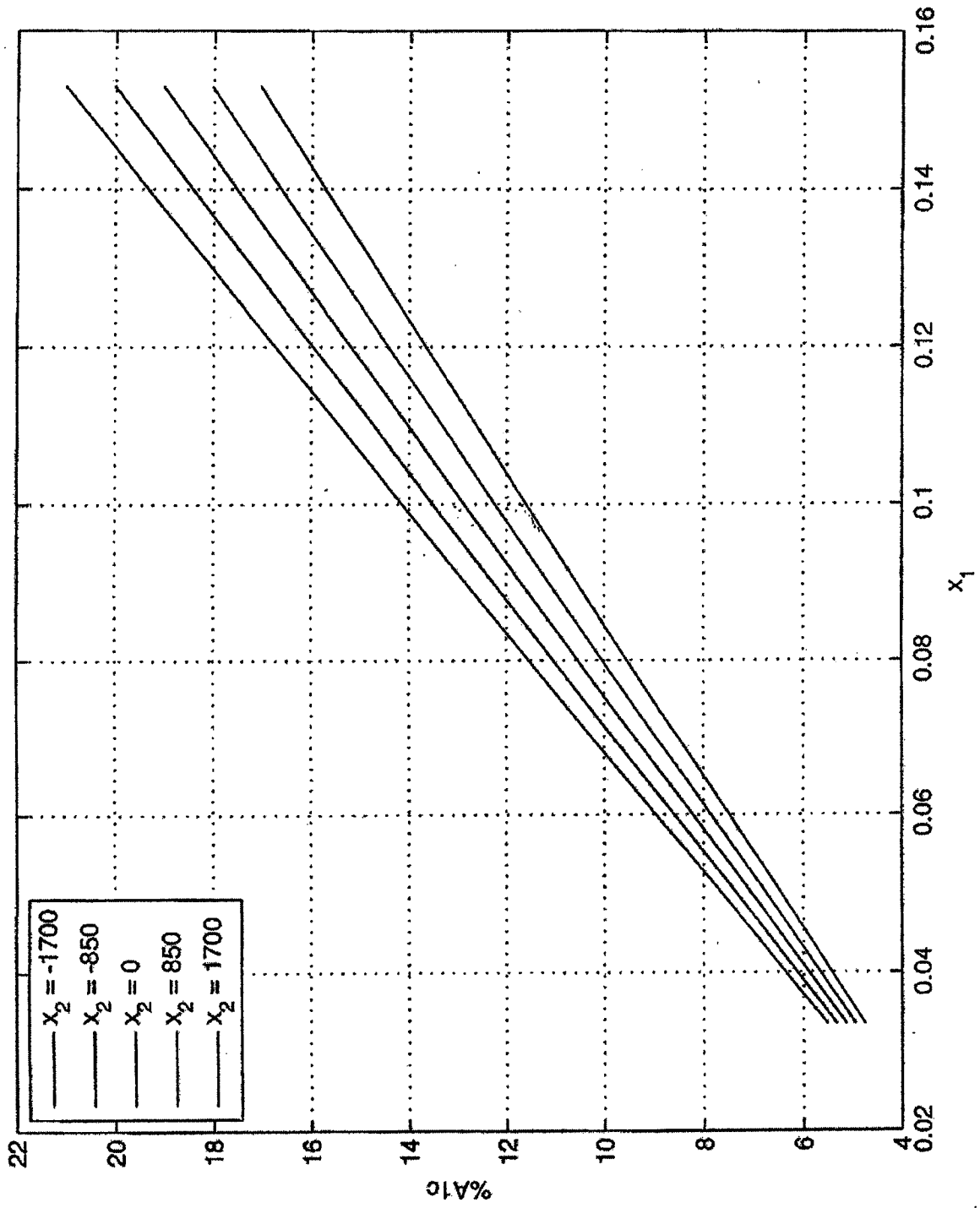


图 8b

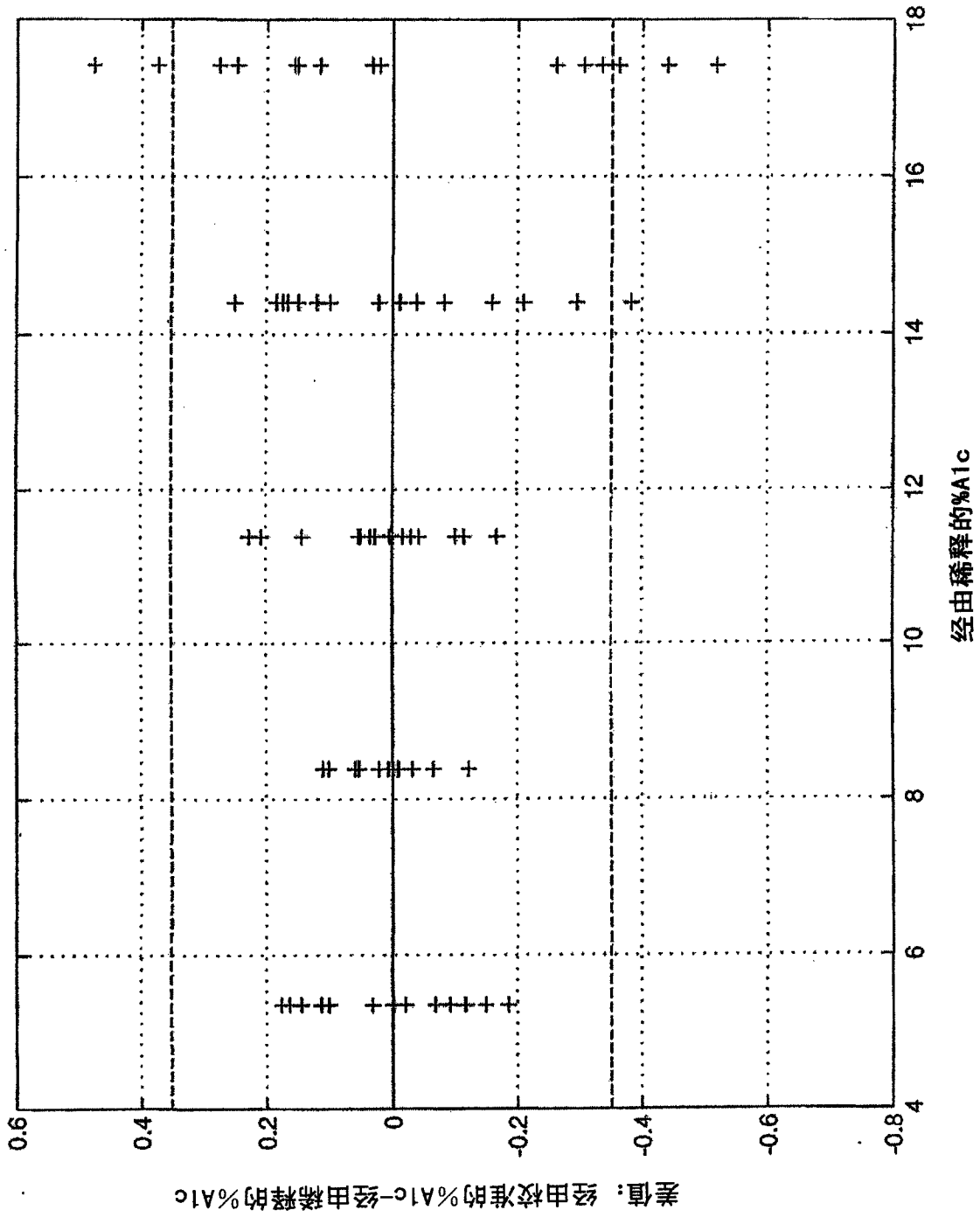


图 8c

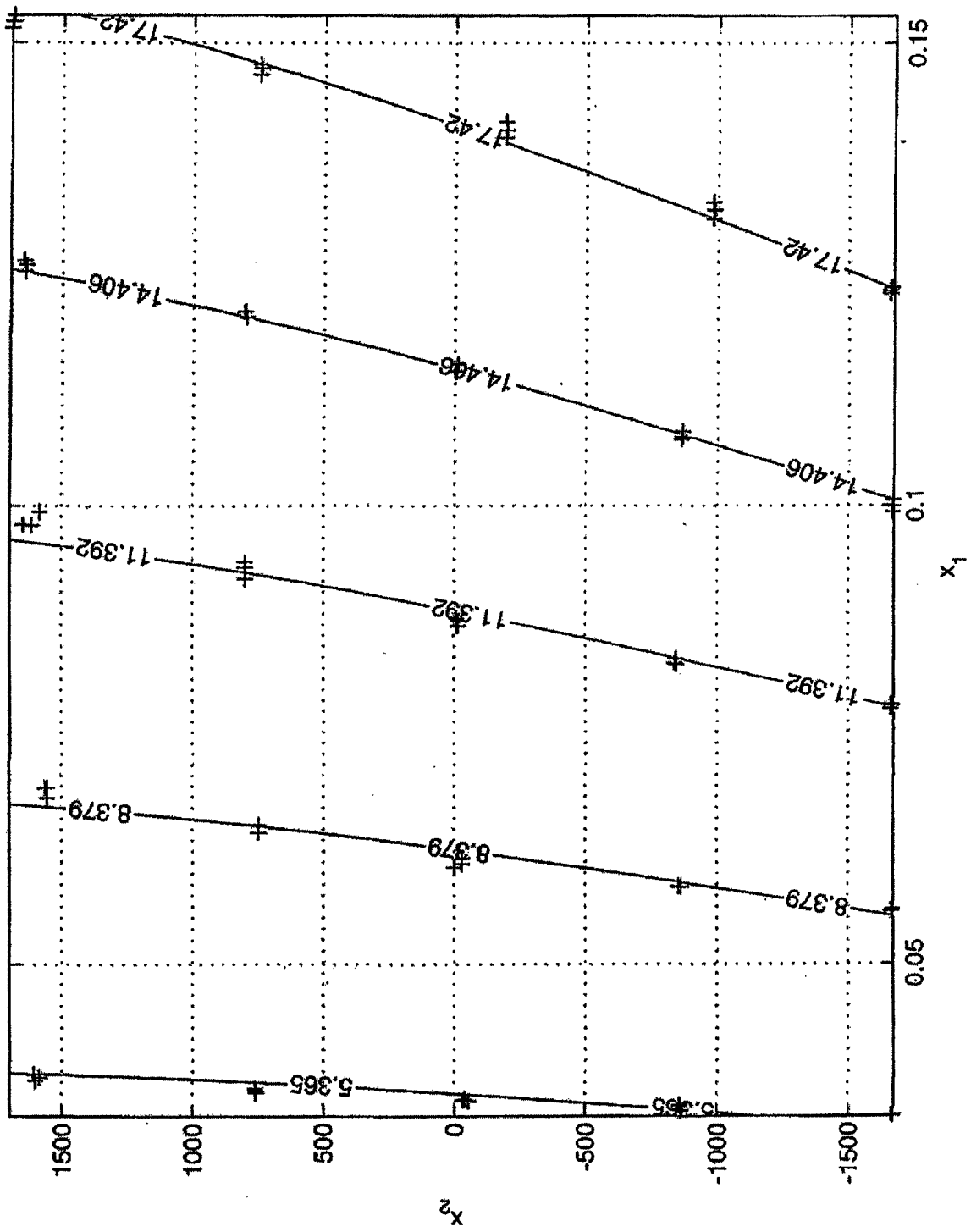


图 9a

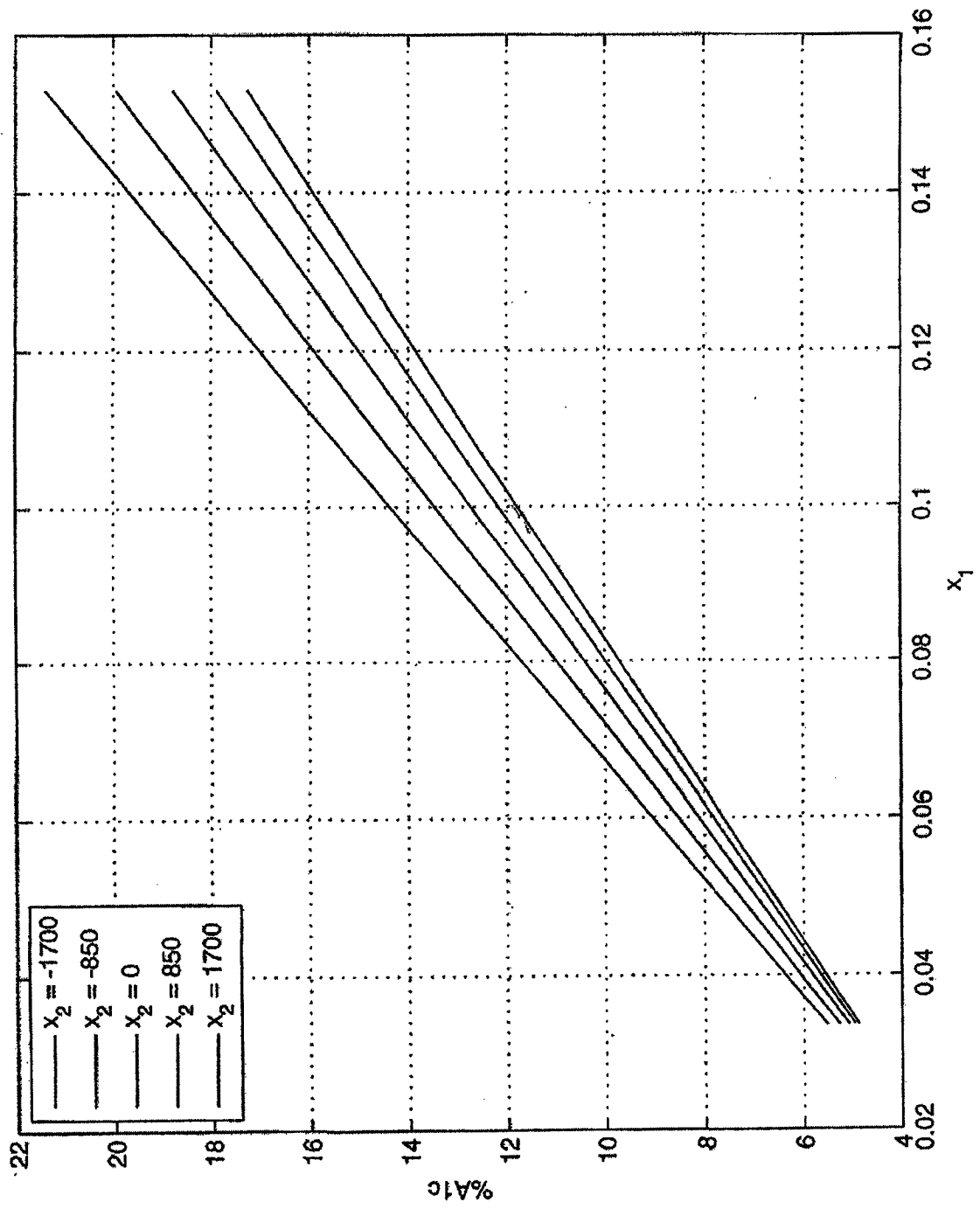


图 9b

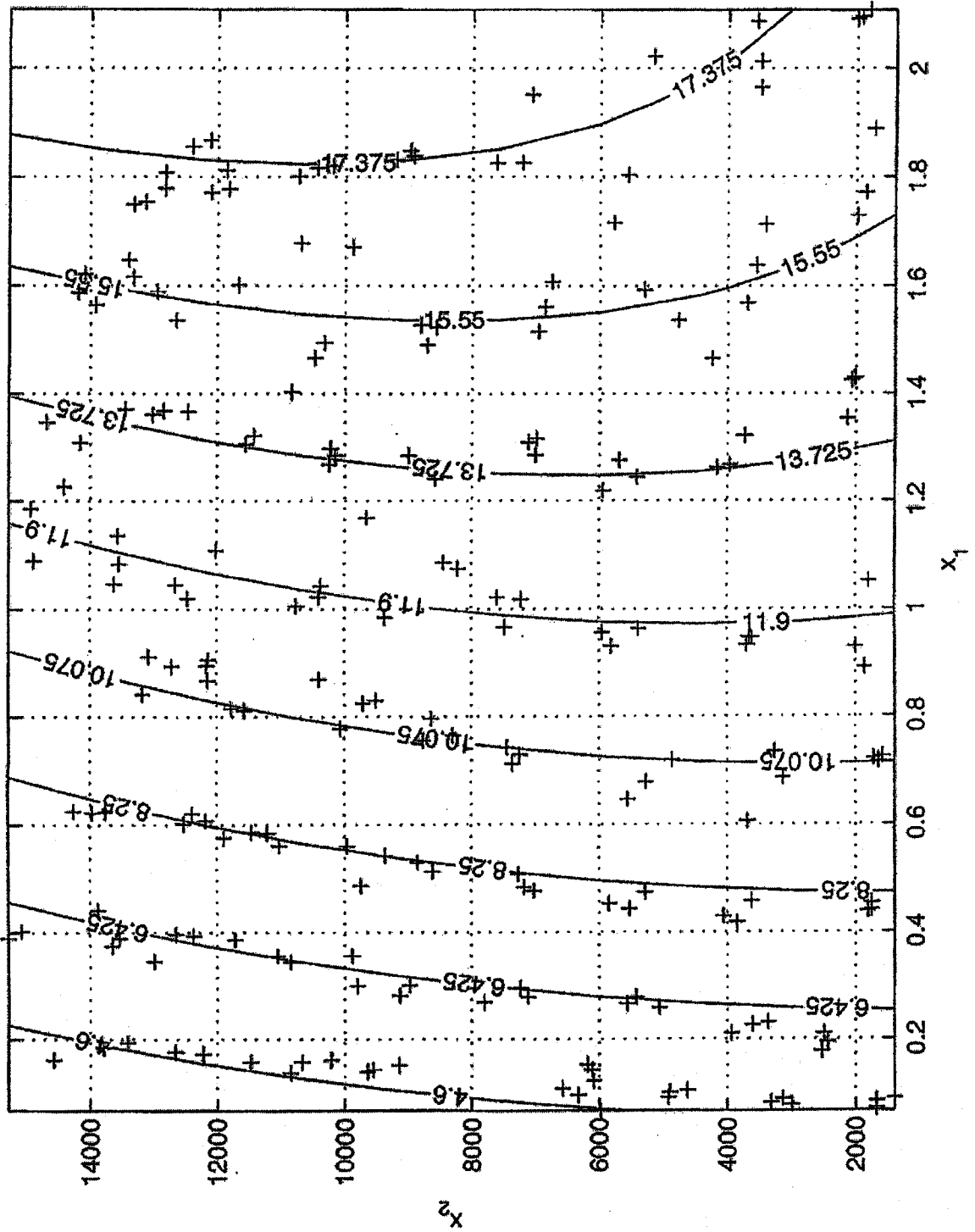


图 10a

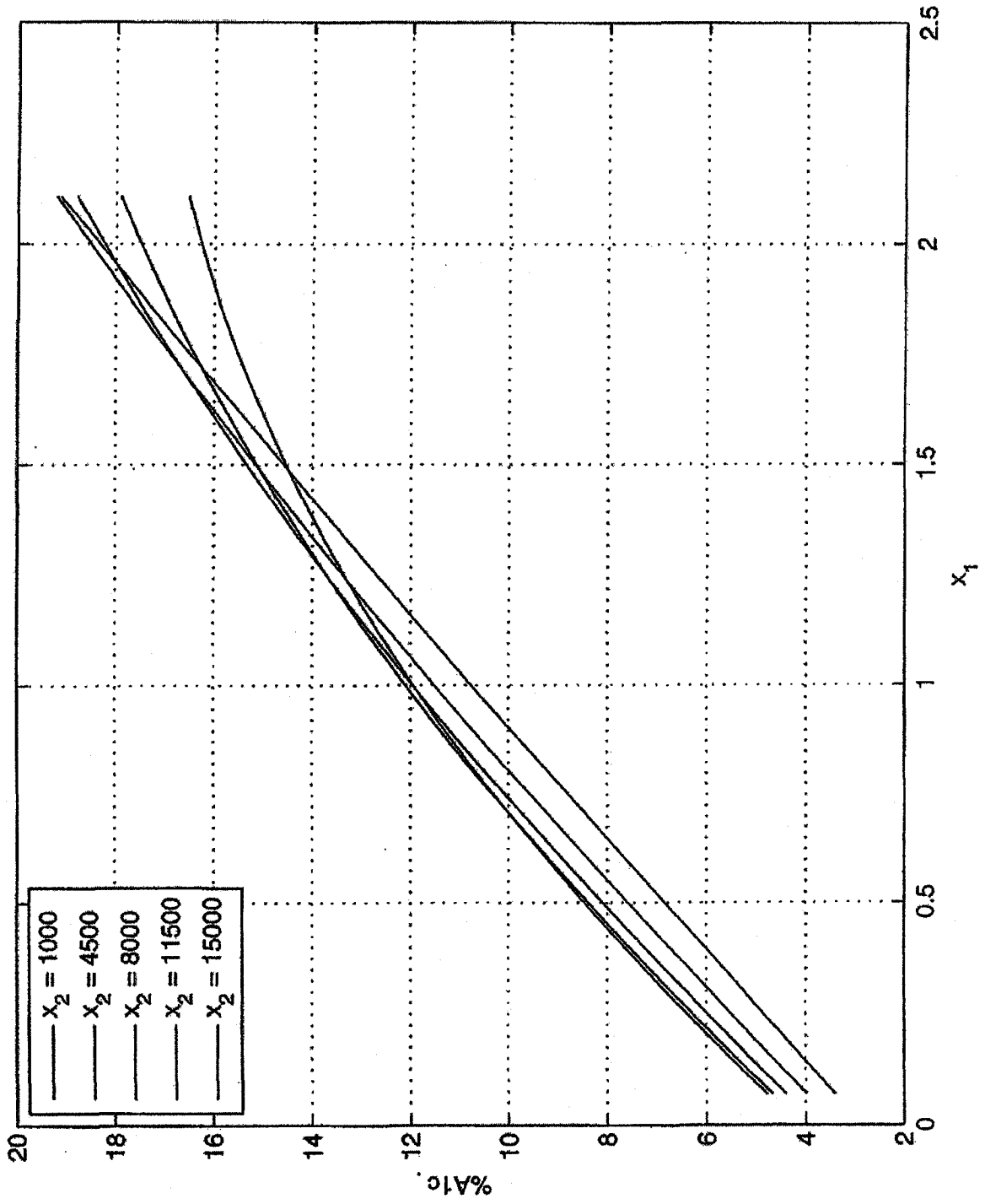


图 10b

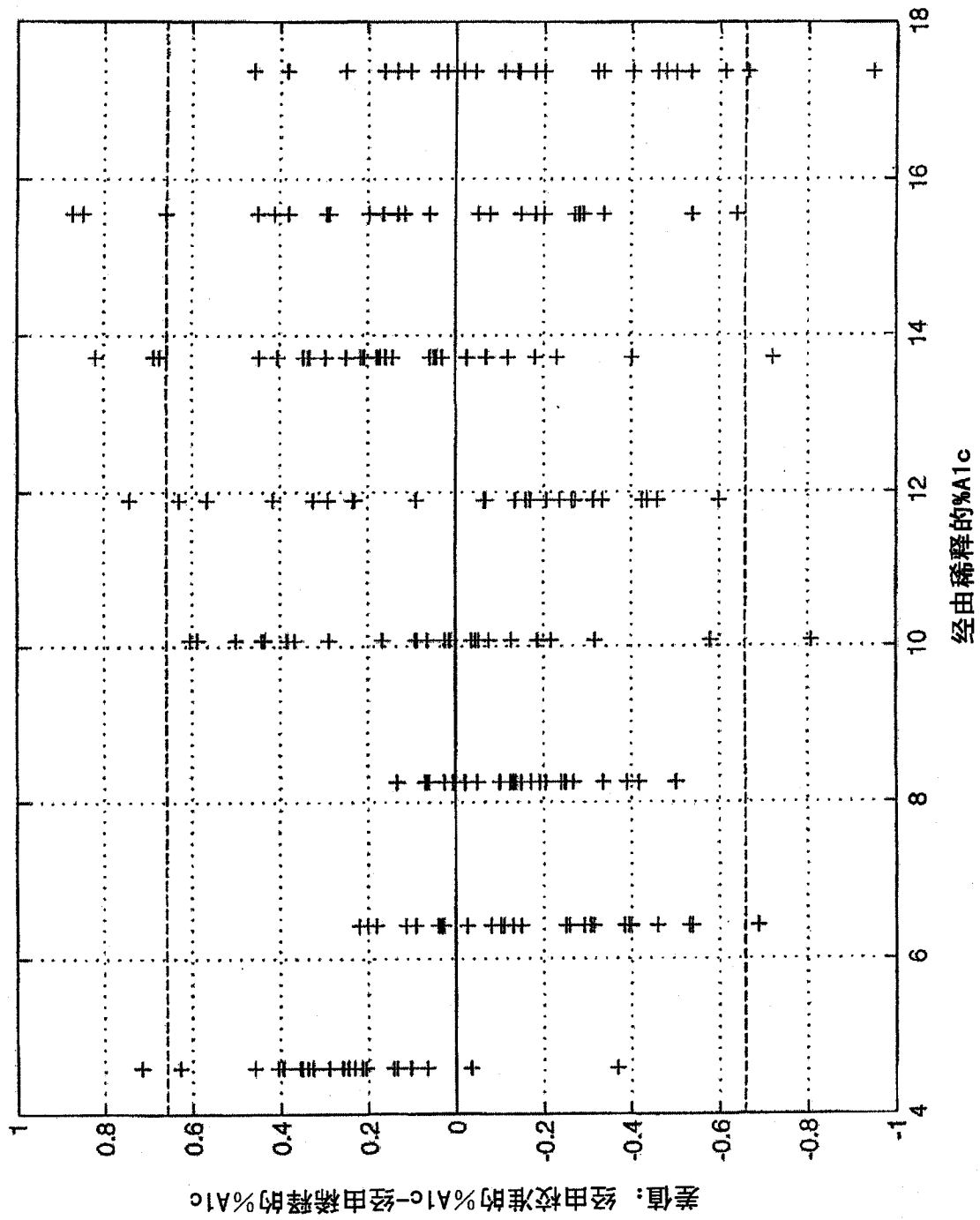


图 10c

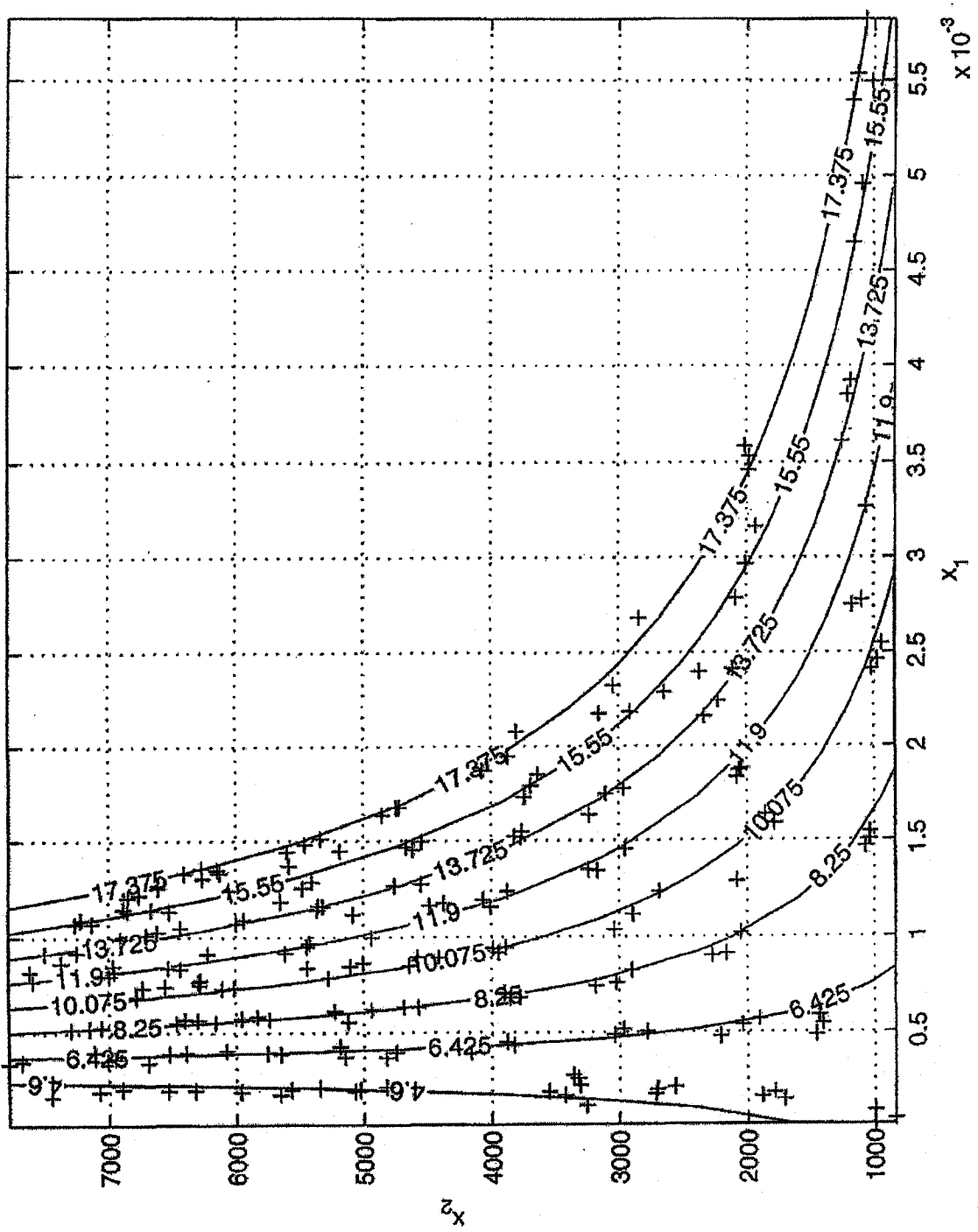


图 11a

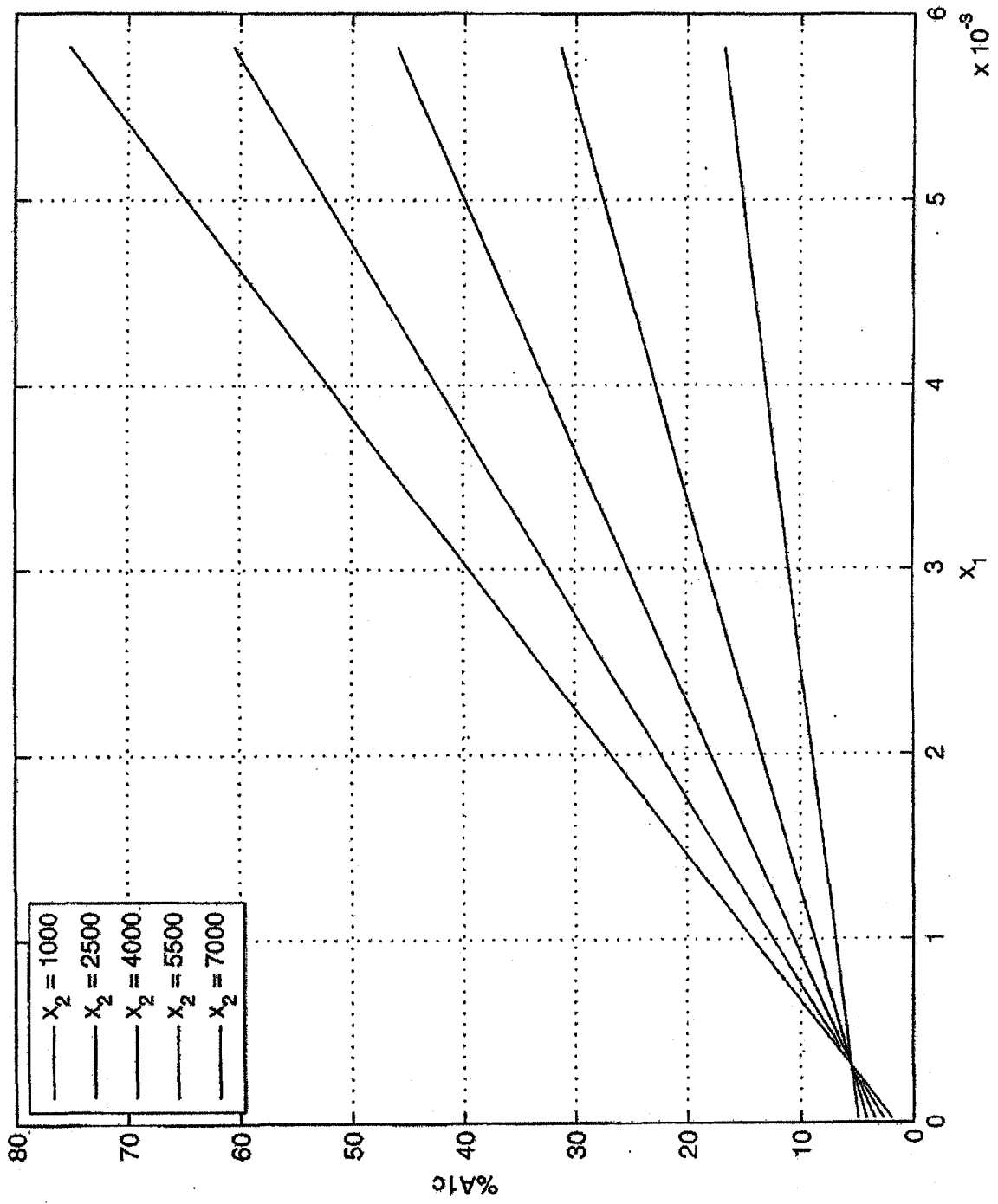


图 11b

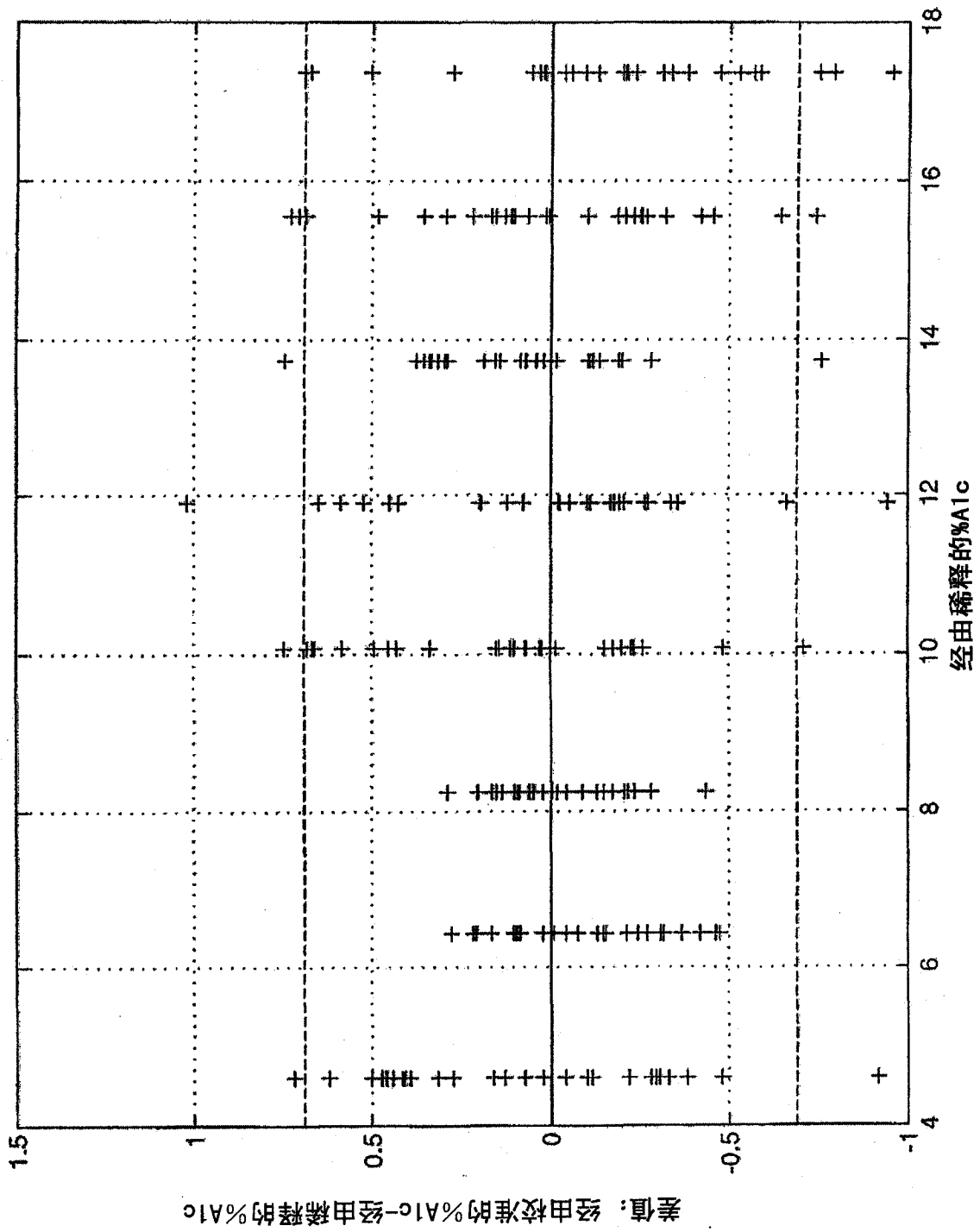


图 11c

专利名称(译)	用于确定分析物比的校准表面方法		
公开(公告)号	CN102159947B	公开(公告)日	2014-11-19
申请号	CN200980138015.1	申请日	2009-08-13
[标]申请(专利权)人(译)	比奥-雷德实验室股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	生物辐射实验室股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	生物辐射实验室股份有限公司		
[标]发明人	R利库斯基 R沃克 吕亚兵		
发明人	R·利库斯基 R·沃克 吕亚兵		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/533		
CPC分类号	G01N33/723 G01N33/721		
代理人(译)	李玲		
优先权	12/196132 2008-08-21 US		
其他公开文献	CN102159947A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

分析物之比使用转换方法直接根据分析物响应量来确定。通过使用所选测量技术获得分别的分析物响应量，且在转换方法中将这些分别的响应量用作独立变量。转换方法的相关变量是期望的分析物比。所得转换方法则用于直接计算作为所测量响应量的函数的期望的分析物之比。不需要诸如使用校准曲线以将分别的测量分析物响应量转换为浓度值的中间转换以获得所期望的比。

