



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109557300 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201910043563.1

(22)申请日 2019.01.17

(71)申请人 湖北中医药高等专科学校

地址 434020 湖北省荆州市荆州区学苑路  
87号

(72)发明人 魏琼 彭晨月

(74)专利代理机构 重庆市信立达专利代理事务  
所(普通合伙) 50230

代理人 包晓静

(51)Int.Cl.

G01N 33/533(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

G06K 9/62(2006.01)

G06N 3/12(2006.01)

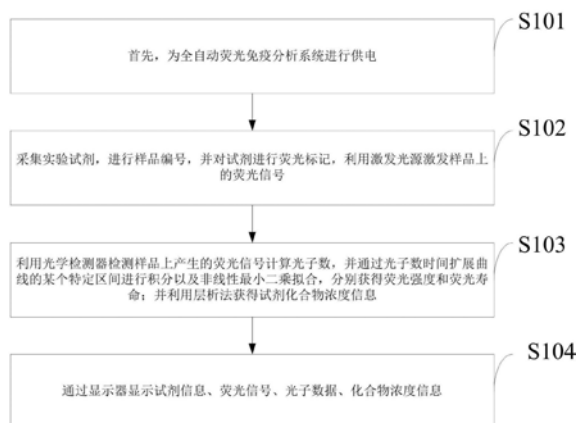
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

## (54)发明名称

一种全自动荧光免疫分析系统与方法

## (57)摘要

本发明属于荧光免疫分析技术领域,公开了一种全自动荧光免疫分析系统与方法,包括:供电模块、试剂信息采集模块、光源模块、中央控制模块、荧光检测模块、光子计数模块、层析模块、显示模块。本发明能有效避免普通计数模式中由于同步时钟信号的限制而导致的光子的遗漏现象,计数准确;同时,通过层析模块本可以获得更加准确的目标化合物浓度信息。本发明通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,其中为了非线性最小二乘在拟合的过程中,避免受到初始值的影响,提高全局搜索能力,得到较好的效果,采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法。



1. 一种全自动荧光免疫分析方法,其特征在于,所述全自动荧光免疫分析方法包括:

第一步,为全自动荧光免疫分析系统进行供电;

第二步,采集实验试剂,进行样品编号,并对试剂进行荧光标记,利用激发光源激发样品上的荧光信号;

第三步,利用光学检测器检测样品上产生的荧光信号计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;并利用层析法获得试剂化合物浓度信息;

第四步,通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

2. 如权利要求1所述的全自动荧光免疫分析方法,其特征在于,通过读码器读取试剂类型、样品编号信息之后,对各类试剂数据进行分类,采用改进的不平衡数据分类算法,具体包括以下步骤:

步骤一,初始簇K值的确定;利用K-means算法聚类并计算簇心,选择稀有数据类样本,利用K-means算法进行聚类操作并记录簇心;稀有数据类共分为K个聚类,每一个聚类的簇心为 $\{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ ;

步骤二,进行样本插值,利用簇心而非稀有数据集内的原始样本点进行插值,即提出的KM-SMOTE新插值公式设定如下:

$$X_{\text{new}} = c_i + \text{rand}(0, 1) * (X - c_i), i = 1, 2, \dots, k, ;$$

$$X \in c_i;$$

其中 $X_{\text{new}}$ 为新插值的样本; $c_i$ 为簇心; $X$ 是以 $c_i$ 为簇心聚类中的原始样本数据; $\text{rand}(0, 1)$ 表示0与1之间的某一随机数;

步骤三,处理插值后的数据集,对每一个簇心等概率的样本插值后,稀有类数据集集中的样本可能比非稀有类数据集集中的样本要多,此时要进行样本删除操作;数据删除的方法是删除每一个簇中可能产生过拟合的数据,直到达到数据集平衡;

步骤四,使用随机森林进行分类;处理过平衡后的数据集之后,利用该平衡数据集进行训练和分类;进行分类结果的记录和分析。

3. 如权利要求1所述的全自动荧光免疫分析方法,其特征在于,通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号的过程中,采用荧光小波熵阈值去噪算法,具体过程如下:

设获取的荧光信号为 $f(t)$ ,信号 $f(t)$ 或第j层的近似系数 $c_j$ 在低通滤波器 $h_j$ 和高通滤波器 $g_j$ 的作用下,分解得到第j+1层的近似系数 $c_{j+1}$ 和细节系数 $d_{j+1}$ ;第j+1步的滤波器是第j步滤波器的上采样;

将 $d_j$ 分解成n个不同的子区间,并计算每个子区间的小波熵,熵值最大的子区间的中值即为第j层噪声的标准差 $\sigma_j$ ;第j层高频系数的阈值为:

$$\text{thr}(j) = \sigma_j \sqrt{2 \log[\text{length}(d_{j,k})]} ;$$

第j层高频系数阈值量化公式为:

$$\hat{d}_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| < \text{thr}(j) \\ d_{j,k} - \text{thr}(j) \cdot \text{sgn}(d_{j,k}) & \text{else} \end{cases} .$$

4. 如权利要求1所述的全自动荧光免疫分析方法,其特征在于,通过光子数时间扩展曲

线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法,包括以下步骤:

步骤一,进化代数计数器初始化,使用均匀概率随机产生初始群体,评价群体 $P(t)$ 的适应度;以概率 $P_r$ 随机地选择适应度较高的个体复制到交配池中;以概率 $P_c$ 进行个体交叉操作 $P'(t) = \text{Crossover}[p(t)]$ ;以概率 $P_m$ 进行个体变异操作 $P'(t) \leftarrow \text{Mutation}[p'(t)]$ ;

步骤二,对群体进行模拟退火算法,设置初始温度 $\theta \leftarrow T_0$ ;设置循环初值 $T \leftarrow 1$ ;对当前最优点作一个随机变动(如用交换操作),产生一个新的最优点,计算新的目标函数值的增量 $\Delta$ ;

步骤三,应用Meteopalis规则确定是否接受新产生的最优点;如果 $\Delta < 0$ 则接受该新产生的最优点为当前的最优点;如果 $\Delta > 0$ 则以概率 $P = \exp(-\Delta/\theta)$ 接受该新产生的最优点为当前最优点;

步骤四,如果 $t$ 小于终止步数,则转至确定是否接受新产生的最优点,否则进行降温,则 $\theta \leftarrow T(t)$ ,  $T(t) = kT(t-1)$ ,  $0 < k < 1$ ;若连续若干次降温后最优点没有改进或降温到给定的阈值,则输出当前最优点,计算结束,否则转至步骤二;

步骤五,评价经上述操作产生的新群体 $P^m(t)$ 的适应度;个体选择、复制操作 $P(t+1) \leftarrow \text{Reproduction}[P(t)YP^m(t)]$ ;

步骤六,终止条件判断;若连续几代个体平均适应度的差异小于某一级小的阈值或经过指定的进化代数之后,就停止运算,并将当前群体中适应度最高的个体作为所求问题的最优解输出;若不满足终止条件,则 $t \leftarrow t+1$ 转动进行个体交叉操作继续进行进化。

5. 一种执行权利要求1所述全自动荧光免疫分析方法的全自动荧光免疫分析系统,其特征在于,所述全自动荧光免疫分析系统包括:

供电模块,与中央控制模块连接,用于为全自动荧光免疫分析系统供电操作;

试剂信息采集模块,与中央控制模块连接,用于通过读码器读取试剂类型、样品编号信息;

光源模块,与中央控制模块连接,用于通过激发光源激发样品上的荧光信号;

中央控制模块,与供电模块、试剂信息采集模块、光源模块、荧光检测模块、光子计数模块、层析模块、显示模块连接,用于通过单片机控制各个模块正常工作;

荧光检测模块,与中央控制模块连接,用于通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号;

光子计数模块,与中央控制模块连接,用于计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;

层析模块,与中央控制模块连接,用于通过层析法获得试剂化合物浓度信息;

显示模块,与中央控制模块连接,用于通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

6. 一种应用权利要求1~4任意一项所述全自动荧光免疫分析方法的全自动荧光免疫分析平台。

## 一种全自动荧光免疫分析系统及方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于荧光免疫分析技术领域,尤其涉及一种全自动荧光免疫分析系统及方法。

### 背景技术

[0002] 荧光免疫检测技术具有专一性强、灵敏度高、实用性好等优点,因此它被用于测量含量很低的生物活性化合物,例如蛋白质(酶、接受体、抗体)、激素(甾族化合物、甲状腺激素、肽激素)、药物及微生物等。免疫分析法是利用毒物与标记毒物竞争性结合抗体检测毒物的方法。可用于某些毒药物的筛选试验。利用免疫分析法进行检测,当没有加入非标记毒药物时,抗体完全与标记毒药物结合生成标记毒药物-抗体复合物。加入非标记毒药物后,非标记毒药物也将与抗体结合,生成非标记毒药物抗体复合物,从而抑制标记毒药物与抗体的结合反应,使生成产物中标记毒药物的含量降低。若抗体和标记毒药物的量固定,则加入的非标记毒药物的量与复合物中标记毒药物的含量之间存在一定的函数关系。选择合适的方法检测复合物中的标记毒药物,则可根据此计算出检材中毒药物的量。然而,现有全自动荧光免疫分析系统光子计数不准确,导致不能获取准确的荧光强度和寿命;同时,不能获取准确的试剂化合物的浓度。

[0003] 综上所述,现有技术存在的问题是:

[0004] (1) 现有全自动荧光免疫分析系统光子计数不准确,导致不能获取准确的荧光强度和寿命;同时,不能获取准确的试剂化合物的浓度。

[0005] (2) 现有技术中通过读码器读取试剂类型、样品编号信息之后,采用传统的算法对各类试剂数据进行分类,导致不平衡数据集分布的整体变化以及模糊正负类边界,降低分类的效果。

[0006] (3) 现有技术中荧光检测模块通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号的过程中,光电探测器产生的噪声影响荧光检测系统的灵敏度,降低信息完整性和时移不变性。

[0007] (4) 通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,其中非线性最小二乘在拟合的过程中,容易受到初始值的影响,降低全局搜索能力,得不到较好的效果。

### 发明内容

[0008] 针对现有技术存在的问题,本发明提供了一种全自动荧光免疫分析系统及方法。

[0009] 本发明是这样实现的,一种全自动荧光免疫分析方法,所述全自动荧光免疫分析方法包括:

[0010] 第一步,为全自动荧光免疫分析系统进行供电;

[0011] 第二步,采集实验试剂,进行样品编号,并对试剂进行荧光标记,利用激发光源激发样品上的荧光信号;

[0012] 第三步,利用光学检测器检测样品上产生的荧光信号计算光子数,并通过光子数

时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;并利用层析法获得试剂化合物浓度信息;

[0013] 第四步,通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

[0014] 进一步,通过读码器读取试剂类型、样品编号信息之后,对各类试剂数据进行分类,采用改进的不平衡数据分类算法,具体包括以下步骤:

[0015] 步骤一,初始簇K值的确定;利用K-means算法聚类并计算簇心,选择稀有数据类样本,利用K-means算法进行聚类操作并记录簇心;稀有数据类共分为K个聚类,每一个聚类的簇心为 $\{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ ;

[0016] 步骤二,进行样本插值,利用簇心而非稀有数据集内的原始样本点进行插值,即提出的KM-SMOTE新插值公式设定如下:

[0017]  $X_{\text{new}} = c_i + \text{rand}(0, 1) * (X - c_i), i = 1, 2, \dots, k,$ ;

[0018]  $X \in c_i$ ;

[0019] 其中 $X_{\text{new}}$ 为新插值的样本; $c_i$ 为簇心; $X$ 是以 $c_i$ 为簇心聚类中的原始样本数据; $\text{rand}(0, 1)$ 表示0与1之间的某一随机数;

[0020] 步骤三,处理插值后的数据集,对每一个簇心等概率的样本插值后,稀有类数据集中的样本可能比非稀有类数据集中的样本要多,此时要进行样本删除操作;数据删除的方法是删除每一个簇中可能产生过拟合的数据,直到达到数据集平衡;

[0021] 步骤四,使用随机森林进行分类;处理过平衡后的数据集之后,利用该平衡数据集进行训练和分类;进行分类结果的记录和分析。

[0022] 进一步,通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号的过程中,采用荧光小波熵阈值去噪算法,具体过程如下:

[0023] 设获取的荧光信号为 $f(t)$ ,信号 $f(t)$ 或第j层的近似系数 $C_j$ 在低通滤波器 $h_j$ 和高通滤波器 $g_j$ 的作用下,分解得到第j+1层的近似系数 $c_{j+1}$ 和细节系数 $d_{j+1}$ ;第j+1步的滤波器是第j步滤波器的上采样;

[0024] 将 $d_j$ 分解成n个不同的子区间,并计算每个子区间的小波熵,熵值最大的子区间的中值即为第j层噪声的标准差 $\sigma_j$ ;第j层高频系数的阈值为:

[0025]  $\text{thr}(j) = \sigma_j \sqrt{2 \log[\text{length}(d_{j,k})]}$ ;

[0026] 第j层高频系数阈值量化公式为:

[0027] 
$$\hat{d}_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| < \text{thr}(j) \\ d_{j,k} - \text{thr}(j) \cdot \text{sgn}(d_{j,k}) & \text{else} \end{cases}。$$

[0028] 进一步,通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法,包括以下步骤:

[0029] 步骤一,进化代数计数器初始化,使用均匀概率随机产生初始群体,评价群体 $P(t)$ 的适应度;以概率 $P_r$ 随机地选择适应度较高的个体复制到交配池中;以概率 $P_c$ 进行个体交叉操作 $P'(t) = \text{Crossover}[p(t)]$ ;以概率 $P_m$ 进行个体变异操作 $P'(t) \leftarrow \text{Mutation}[p'(t)]$ ;

[0030] 步骤二,对群体进行模拟退火算法,设置初始温度 $\theta \leftarrow T_0$ ;设置循环初值 $T \leftarrow 1$ ;对当

前最优点作一个随机变动(如用交换操作),产生一个新的最优点,计算新的目标函数值的增量 $\Delta$ ;

[0031] 步骤三,应用Mdeopalis规则确定是否接受新产生的最优点;如果 $\Delta < 0$ 则接受该新产生的最优点为当前的最优点;如果 $\Delta > 0$ 则以概率 $P = \exp(-\Delta/\theta)$ 接受该新产生的最优点为当前最优点;

[0032] 步骤四,如果 $t$ 小于终止步数,则转至确定是否接受新产生的最优点,否则进行降温,则 $\theta \leftarrow T(t)$ ,  $T(t) = kT(t-1)$ ,  $0 < k < 1$ ;若连续若干次降温后最优点没有改进或降温到给定的阈值,则输出当前最优点,计算结束,否则转至步骤二;

[0033] 步骤五,评价经上述操作产生的新群体 $P^m(t)$ 的适应度;个体选择、复制操作 $P(t+1) \leftarrow \text{Reproduction}[P(t)Y P^m(t)]$ ;

[0034] 步骤六,终止条件判断;若连续几代个体平均适应度的差异小于某一级小的阈值或经过指定的进化代数之后,就停止运算,并将当前群体中适应度最高的个体作为所求问题的最优解输出;若不满足终止条件,则 $t \leftarrow t+1$ 转动进行个体交叉操作继续进行进化。

[0035] 本发明的另一目的在于提供一种执行所述全自动荧光免疫分析方法的全自动荧光免疫分析系统,所述全自动荧光免疫分析系统包括:

[0036] 供电模块,与中央控制模块连接,用于为全自动荧光免疫分析系统供电操作;

[0037] 试剂信息采集模块,与中央控制模块连接,用于通过读码器读取试剂类型、样品编号信息;

[0038] 光源模块,与中央控制模块连接,用于通过激发光源激发样品上的荧光信号;

[0039] 中央控制模块,与供电模块、试剂信息采集模块、光源模块、荧光检测模块、光子计数模块、层析模块、显示模块连接,用于通过单片机控制各个模块正常工作;

[0040] 荧光检测模块,与中央控制模块连接,用于通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号;

[0041] 光子计数模块,与中央控制模块连接,用于计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;

[0042] 层析模块,与中央控制模块连接,用于通过层析法获得试剂化合物浓度信息;

[0043] 显示模块,与中央控制模块连接,用于通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

[0044] 本发明的另一目的在于提供一种应用所述全自动荧光免疫分析方法的全自动荧光免疫分析平台。

[0045] 本发明的优点及积极效果为:本发明通过光子计数模块采用异步预累加计数、同步累加存储的方式实现单光子计数;能有效避免普通计数模式中由于同步时钟信号的限制而导致的光子的遗漏现象,计数准确;同时,通过层析模块本可以获得更加准确的目标化合物浓度信息。

[0046] 本发明中试剂信息采集模块通过读码器读取试剂类型、样品编号信息之后,需要对各类试剂数据进行分类,为了避免导致不平衡数据集分布的整体变化以及模糊正负类边界,提高分类的效果,采用一种改进的不平衡数据分类算法。

[0047] 本发明中荧光检测模块通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号的过程中,为了有效地避免光电探测器产生的噪声影响荧光检测系统的灵敏度,提高信息完整性和时移

不变性,采用荧光小波熵阈值去噪算法。

[0048] 本发明中光子计数模块通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,其中为了非线性最小二乘在拟合的过程中,避免受到初始值的影响,提高全局搜索能力,得到较好的效果,采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法。

## 附图说明

[0049] 图1是本发明实施例提供的全自动荧光免疫分析方法流程图。

[0050] 图2是本发明实施例提供的全自动荧光免疫分析系统结构示意图;

[0051] 图中:1、供电模块;2、试剂信息采集模块;3、光源模块;4、中央控制模块;5、荧光检测模块;6、光子计数模块;7、层析模块;8、显示模块。

## 具体实施方式

[0052] 为能进一步了解本发明的发明内容、特点及功效,兹例举以下实施例,并配合附图详细说明如下。

[0053] 下面结合附图对本发明的结构作详细的描述。

[0054] 如图1所示,本发明提供的全自动荧光免疫分析系统检测方法,包括以下步骤:

[0055] S101:首先,为全自动荧光免疫分析系统进行供电;

[0056] S102:采集实验试剂,进行样品编号,并对试剂进行荧光标记,利用激发光源激发样品上的荧光信号;

[0057] S103:利用光学检测器检测样品上产生的荧光信号计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;并利用层析法获得试剂化合物浓度信息;

[0058] S104:通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

[0059] 如图2所示,本发明提供的全自动荧光免疫分析系统包括:供电模块1、试剂信息采集模块2、光源模块3、中央控制模块4、荧光检测模块5、光子计数模块6、层析模块7、显示模块8。

[0060] 供电模块1,与中央控制模块4连接,用于为全自动荧光免疫分析系统供电操作;

[0061] 试剂信息采集模块2,与中央控制模块4连接,用于通过读码器读取试剂类型、样品编号信息;

[0062] 光源模块3,与中央控制模块4连接,用于通过激发光源激发样品上的荧光信号;

[0063] 中央控制模块4,与供电模块1、试剂信息采集模块2、光源模块3、荧光检测模块5、光子计数模块6、层析模块7、显示模块8连接,用于通过单片机控制各个模块正常工作;

[0064] 荧光检测模块5,与中央控制模块4连接,用于通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号;

[0065] 光子计数模块6,与中央控制模块4连接,用于计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;

[0066] 层析模块7,与中央控制模块4连接,用于通过层析法获得试剂化合物浓度信息;

[0067] 显示模块8,与中央控制模块4连接,用于通过显示器显示试剂信息、荧光信号、光

子数据、化合物浓度信息。

[0068] 所述试剂信息采集模块2通过读码器读取试剂类型、样品编号信息之后,需要对各类试剂数据进行分类,为了避免导致不平衡数据集分布的整体变化以及模糊正负类边界,提高分类的效果,采用一种改进的不平衡数据分类算法,具体包括以下步骤:

[0069] 步骤一,初始簇K值的确定;利用K-means算法聚类并计算簇心,选择稀有数据类样本,利用K-means算法进行聚类操作并记录簇心。稀有数据类共分为K个聚类,每一个聚类的簇心为 $\{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ ;

[0070] 步骤二,进行样本插值。为了有效降低数据的偏向性以及改变数据的平衡性,利用簇心而非稀有数据集内的原始样本点进行插值,即提出的KM-SMOTE新插值公式设定如下:

[0071]  $X_{\text{new}} = c_i + \text{rand}(0, 1) * (X - c_i), i = 1, 2, \dots, k,$

[0072]  $X \in c_i;$

[0073] 其中 $X_{\text{new}}$ 为新插值的样本; $c_i$ 为簇心; $X$ 是以 $c_i$ 为簇心聚类中的原始样本数据; $\text{rand}(0, 1)$ 表示0与1之间的某一随机数;

[0074] 步骤三,处理插值后的数据集,对每一个簇心等概率的样本插值后,稀有类数据集中的样本可能比非稀有类数据集中的样本要多,此时要进行样本删除操作。数据删除的方法是删除每一个簇中可能产生过拟合的数据,直到达到数据集平衡;

[0075] 步骤四,使用随机森林进行分类;处理过平衡后的数据集之后,利用该平衡数据集进行训练和分类;进行分类结果的记录和分析。

[0076] 所述荧光检测模块5通过光学检测器检测样品上产生的荧光信号的过程中,为了有效地避免光电探测器产生的噪声影响荧光检测系统的灵敏度,提高信息完整性和时移不变性,采用荧光小波熵阈值去噪算法,具体过程如下:

[0077] 设获取的荧光信号为 $f(t)$ ,信号 $f(t)$ 或第j层的近似系数 $c_j$ 在低通滤波器 $h_j$ 和高通滤波器 $g_j$ 的作用下,分解得到第j+1层的近似系数 $C_{j+1}$ 和细节系数 $d_{j+1}$ ;第j+1步的滤波器是第j步滤波器的上采样;

[0078] 将 $d_j$ 分解成n个不同的子区间,并计算每个子区间的小波熵,熵值最大的子区间的中值即为第j层噪声的标准差 $\sigma_j$ ;第j层高频系数的阈值为:

[0079]  $\text{thr}(j) = \sigma_j \sqrt{2 \log[\text{length}(d_{j,k})]};$

[0080] 第j层高频系数阈值量化公式为:

[0081] 
$$\hat{d}_{j,k} = \begin{cases} 0 & |d_{j,k}| < \text{thr}(j) \\ d_{j,k} - \text{thr}(j) \cdot \text{sgn}(d_{j,k}) & \text{else} \end{cases}.$$

[0082] 所述光子计数模块6通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命,其中为了非线性最小二乘在拟合的过程中,避免受到初始值的影响,提高全局搜索能力,得到较好的效果,采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法,包括以下步骤:

[0083] 步骤一,进化代数计数器初始化,使用均匀概率随机产生初始群体,评价群体 $P(t)$ 的适应度;以概率 $P_r$ 随机地选择适应度较高的个体复制到交配池中;以概率 $P_c$ 进行个体交叉操作 $P'(t) \leftarrow \text{Crossover}[p(t)]$ ;以概率 $P_m$ 进行个体变异操作 $P'(t) \leftarrow \text{Mutation}[p'(t)]$ ;



[0084] 步骤二,对群体进行模拟退火算法,设置初始温度 $\theta \leftarrow T_0$ ;设置循环初值 $T \leftarrow 1$ ;对当前最优点作一个随机变动(如用交换操作),产生一个新的最优点,计算新的目标函数值的增量 $\Delta$ ;

[0085] 步骤三,应用Meteopalis规则确定是否接受新产生的最优点;如果 $\Delta < 0$ 则接受该新产生的最优点为当前的最优点;如果 $\Delta > 0$ 则以概率 $P = \exp(-\Delta/\theta)$ 接受该新产生的最优点为当前最优点;

[0086] 步骤四,如果 $t$ 小于终止步数,则转至确定是否接受新产生的最优点,否则进行降温,则 $\theta \leftarrow T(t)$ ,  $T(t) = kT(t-1)$ ,  $0 < k < 1$ ;若连续若干次降温后最优点没有改进或降温到给定的阈值,则输出当前最优点,计算结束,否则转至步骤二;

[0087] 步骤五,评价经上述操作产生的新群体 $P^m(t)$ 的适应度;个体选择、复制操作 $P(t+1) \leftarrow \text{Reproduction}[P(t)YP^m(t)]$ ;

[0088] 步骤六,终止条件判断;若连续几代个体平均适应度的差异小于某一级小的阈值或经过指定的进化代数之后,就停止运算,并将当前群体中适应度最高的个体作为所求问题的最优解输出;若不满足终止条件,则 $t \leftarrow t+1$ 转动进行个体交叉操作继续进行进化。

[0089] 本发明提供的光子计数模块6计数方法如下:

[0090] 1) 通过上位计算机将测量参数发送至控制器中;测量参数包括时窗个数,时钟计数器的计数阈值和激发光脉冲数,控制器根据所设定测量参数,分配与时窗个数相同的存储器;

[0091] 2) 当控制器产生触发脉冲的电信号时,将该脉冲信号的下降沿作为新计数周期的计数同步信号,此时将时钟计数器与预累加器清零,并将存储地址复位到首个时窗对应的存储器位置;

[0092] 3) 时钟计数器开始计数,并启动预累加器,对PMT探测到的荧光信号进行光子脉冲触发的异步预累加,在预累加器的计数过程中,同步读取当前存储地址下存储器数据;

[0093] 4) 当时钟计数器到达所设定的计数阈值时,认为到达所需的时窗宽度,此时将从存储器中读取的数据与预累加器中的计数结果相加,将相加得到的结果写入当前存储地址以更新该当前存储地址的光子计数值;存储地址加1,切换到下一时窗存储位置,产生时窗切换信号,并将预累加器及时钟计数器清零;

[0094] 5) 重复步骤3) 4) 直到该激发光脉冲的单计数周期中所设定数目的时窗均计数完毕;此时单周期测量结束;

[0095] 6) 重复步骤2) 3) 4) 5),进行多周期重复测量,直至完成所设定激发脉冲数的周期的测量;

[0096] 7) 将上述存储器中的数据传入上位计算机中,对所测得的光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,以分别获得荧光强度和荧光寿命。

[0097] 本发明提供的层析模块7层析方法如下:

[0098] (1)、将待测液体滴入双线荧光免疫分析试剂条,等待免疫层析反应完成;

[0099] (2)、沿层析反方向,获取位移量与荧光强度数据,建立荧光强度-位移量函数;

[0100] (3)、对步骤(2)获得的荧光强度-位移量函数进行空白带荧光特性的修正,获得修正的双线强度;

[0101] (4)、依据待测液体标样的荧光强度-浓度关系函数,由步骤(3)的双线强度获得该

滴入的待测液体浓度与滴入液滴的第一体积估值,并依据空白带荧光特性得出滴入液滴第二体积估值;

[0102] (5)、步骤(4)中两液滴体积估值差异判断,若体积差异在达标范围内,输出浓度测量结果;否则,输出参考结果并警告;

[0103] 所述双线强度为测试线强度与控制线强度。

[0104] 本发明工作时,首先,通过供电模块1为全自动荧光免疫分析系统供电操作;通过试剂信息采集模块2利用读码器读取试剂类型、样品编号信息;通过光源模块3利用激发光源激发样品上的荧光信号;其次,中央控制模块4通过荧光检测模块5利用光学检测器检测样品上产生的荧光信号;通过光子计数模块6计算光子数,并通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合,分别获得荧光强度和荧光寿命;然后,通过层析模块7利用层析法获得试剂化合物浓度信息;最后,通过显示模块8利用显示器显示试剂信息、荧光信号、光子数据、化合物浓度信息。

[0105] 以上所述仅是对本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,凡是依据本发明的技术实质对以上实施例所做的任何简单修改,等同变化与修饰,均属于本发明技术方案的范围内。

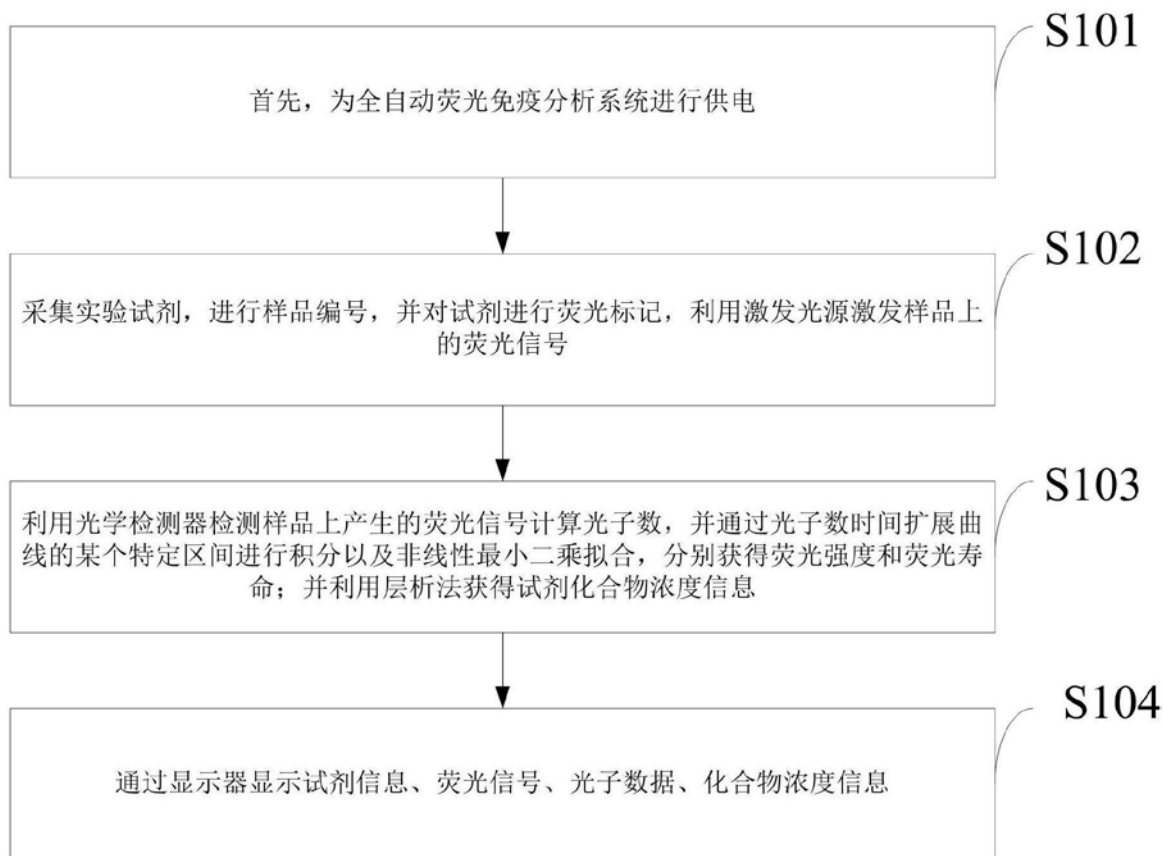


图1

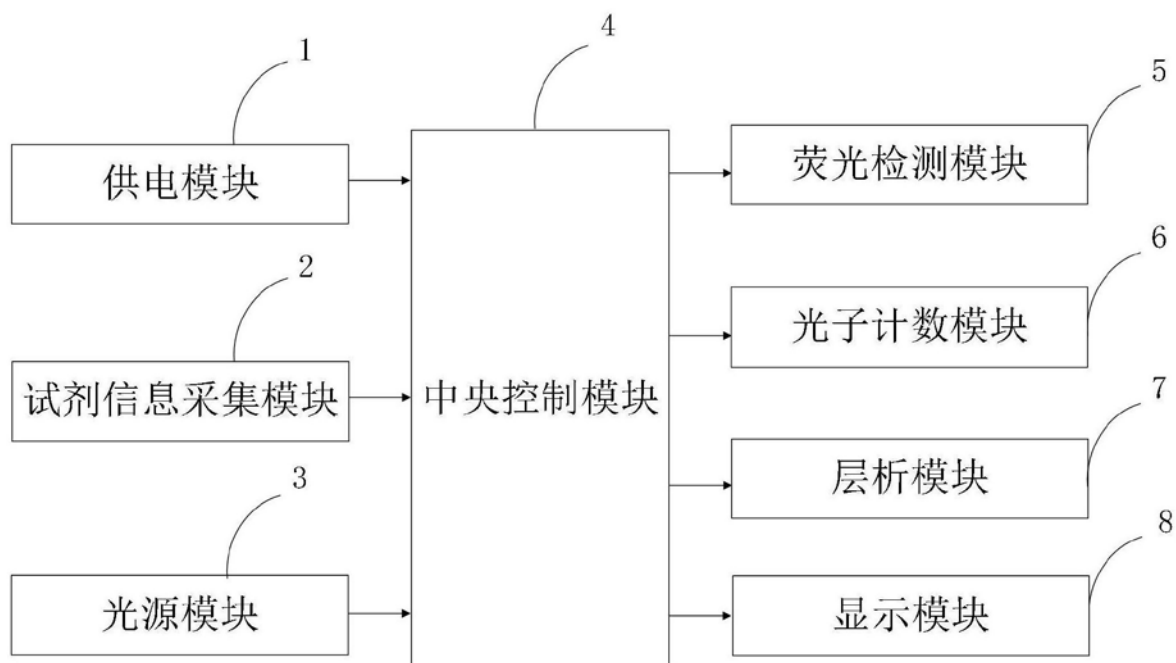


图2

专利名称(译)	一种全自动荧光免疫分析系统及方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN109557300A</a>	公开(公告)日	2019-04-02
申请号	CN201910043563.1	申请日	2019-01-17
[标]发明人	魏琼 彭晨月		
发明人	魏琼 彭晨月		
IPC分类号	G01N33/533 G01N21/64 G06K9/62 G06N3/12		
CPC分类号	G01N33/533 G01N21/6428 G01N2021/6439 G06K9/6223 G06K9/6282 G06N3/126		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

### 摘要(译)

本发明属于荧光免疫分析技术领域，公开了一种全自动荧光免疫分析系统及方法，包括：供电模块、试剂信息采集模块、光源模块、中央控制模块、荧光检测模块、光子计数模块、层析模块、显示模块。本发明能有效避免普通计数模式中由于同步时钟信号的限制而导致的光子的遗漏现象，计数准确；同时，通过层析模块本可以获得更加准确的目标化合物浓度信息。本发明通过光子数时间扩展曲线的某个特定区间进行积分以及非线性最小二乘拟合，分别获得荧光强度和荧光寿命，其中为了非线性最小二乘在拟合的过程中，避免受到初始值的影响，提高全局搜索能力，得到较好的效果，采用基于遗传模拟退火算法的最小二乘算法。

