



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109682968 A

(43)申请公布日 2019. 04. 26

(21)申请号 201811327480.7

(22)申请日 2018.11.08

(71)申请人 上海艾瑞德生物科技有限公司

地址 201114 上海市闵行区新骏环路188号
5号楼301室

(72)发明人 郭根 王陈成 罗贞

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266

代理人 胡丹 徐迅

(51) Int. Cl.

G01N 33/558(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

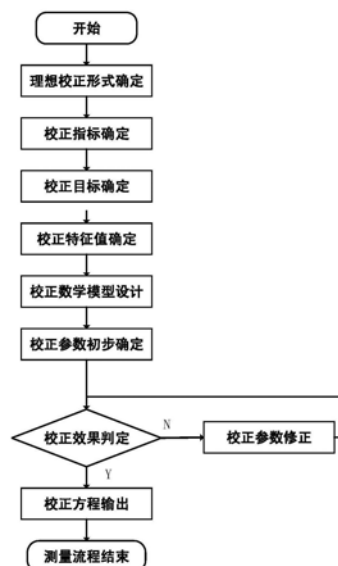
权利要求书2页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度
矫正方法

(57)摘要

本发明公布一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法,该方法属于生物学,医学工程,计算机信号处理技术领域。本发明在荧光免疫试条定量检测测量技术的基础上,获取检测线和质控线的光学信号,由于温度,湿度,PH值等环境因素对测量结果有影响,其中温度的影响尤为强。为提高检测的稳定性和精度,通过对温度的检测和分析,基于抗原抗体免疫反应和荧光反应的原理,提出了基于温度的补偿与矫正单元,消除温度带来的干扰。



1. 一种荧光定量检测测试信号温度校正方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:

(1) 提供数据:

提供一荧光定量检测数值数据以及温度数据;

(2) 温度校正:

对(1)中的定量检测数据进行温度校正;包括下列子步骤:

(a) 确定理想校正模型,

(b) 确定校正指标;

(c) 确定校正目标;

(d) 确定校正特征值;

(e) 设计校正数学模型;

(f) 初步确定校正参数,得到初步校正参数;

(3) 校正效果判定;

利用(f)得到的初步校正参数代入到(e)所设计的校正数学模型,得到一个初步的校正方程1,根据(b)确定的校正指标对初步校正结果进行校正效果判定,根据判断结果进行流程控制;

当校正效果判定不达标时,进行(4)校正参数修正步骤,所述校正参数修正步骤中,利用(c)对得到的校正方程1进行参数修正,将修正结果即校正特征值(d)通过下式中校正数学模型(e)添加到校正方程1中完成参数修正:

$$y = g(T)x + h(T) + t(T) \quad (A)$$

式中 $g(T)$ 为系数函数, $h(T)$ 为截距函数, $t(T)$ 为修正函数,通过不断的缩小校正的范围一定程度上自适应的得到准确的校正方程2;

当校正效果判定达标时,则不进行(4)校正参数修正步骤;

(5) 输出校正方程2;

将校正方程2输出给测量系统,使得系统能够根据测量的温度信息完成对测量值的校正。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,确定的理想校正形式为:

$$y = g(T) \times f(x) + h(T) \quad (B)$$

式中 x 表示原测量值, y 表示校正后的测量值,为校正函数的输出结果,其中 g 为系数函数, h 为截距函数, f 为测量值转换函数。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述校正指标为能够描述测量值的离散程度的物理量。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述校正指标为优选为极差。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,利用假想的温度或标准温度 T_0 下建立的模型,以各个不同温度点下单一待分析物水平测量值的均值作为假想温度 T_0 下的校正目标,建立该校正目标与实际各温度水平测量结果的校正函数。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述校正特征值为统合了测量线面积 Ta 和质控线面积 Ca 的物理量。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,根据(a)所述的理想校正形式确定对(d)所述的校正特征值的校正数学模型,确定温度校正的数学模型为:

$$y = (a_n T^n + \dots + a_1 T + a_0) \times x + (b_n T^n + \dots + b_1 T + b_0) \quad (C)$$

式中, x 为原测量值, y 为矫正测量值, T 为温度, a_i, b_i ($i=0 \dots n$) 为多项式拟合参数。

8. 如权利要求1所述的方法, 其特征在于, 在奥卡姆剃刀定律的要求下上进行参数拟合, 最终得到完整的矫正函数参数。

9. 一种荧光定量检测测试信号温度矫正装置, 其特征在于, 包括:

存储器, 用于存储计算机可执行指令; 以及,

处理器, 用于在执行所述计算机可执行指令时实现如权利要求1至8中任一项所述的方法的步骤。

10. 一种计算机可读存储介质, 其特征在于, 包括:

所述计算机可读存储介质中存储有计算机可执行指令, 所述计算机可执行指令被处理器执行时实现如权利要求1至8中任一项所述的方法的步骤。

一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法,特别是一种利用已知的不同温度下的不同浓度的测量信号进行荧光免疫试条定量检测测试结果温度矫正的方法,该方法属于生物学,医学工程,计算机信号处理技术领域。

背景技术

[0002] 荧光免疫分析技术 (Fluorescence Immunoassay, FIA) 是最早建立的一种免疫标记技术,由Coons等创于20世纪40年代初期间。其基本原理是将荧光的敏感可测性与抗原抗体高度的特异性反应相结合,以荧光物质作为标记物。荧光物质在特定波长的激发光作用下,能够吸收光能进入激发态,以电磁辐射形式释放之前吸收的光能,产生荧光。特异性荧光可以直接用荧光显微镜观察,也可以用光电探测器接收转化为电信号后再进一步处理,可准确、灵敏、快速地定位检测出某些微量或超微量物质,广泛应用于医学、生物学、环境保护等多个领域。

[0003] 免疫层析检测技术是一种结合了层析技术与抗原抗体特异性反应的免疫检测技术。荧光免疫层析定量检测技术是在免疫层析的基础上,利用荧光标记物在紫外光照射下产生荧光,根据定量算法来测得待测物浓度。荧光免疫层析技术跟胶体金免疫层析技术都具有稳定性高,特异性强,能够定量反应待测物浓度等特点,而且前者比后者拥有更高的灵敏度、更大动态检测范围。

[0004] 层析分析在测定保留值的过程中,容易受温度、流速、固定相的性质、样液杂质等多种因素影响,层析速度越快,抗体俘获的抗原越少,显色就越浅,试剂的灵敏度就降低,即层析速度与灵敏度负相关。目前的荧光免疫试条定量检测技术中受温度的影响也很大,主要影响到抗原抗体的结合反应。在较高温度中,由于抗原抗体复合物碰撞机会增多,复合物体积继续增大的机会也多,故反应现象加速出现。若环境温度太高,会使结合的抗原抗体解离、变性;温度太低,反应速度变慢。此外,随着溶液的温度上升,介质的黏度变小,从而增大了荧光分子与溶剂分子碰撞猝灭的机会。

[0005] 探测器在完成光电转换过程中不仅给出表征被测对象的电压、电流信号,同时伴随有起伏噪声电压、电流信号,这种起伏的噪声大小决定了探测器的能力。凡有功率电阻的元件都有热噪声,温度影响探测器的噪声,进而影响测量结果。

[0006] 综上所述温度对荧光免疫试条定量检测影响很大,而且影响因素很复杂,很难用一个统一的数学模型表示,当前在荧光免疫试条定量检测过程中,往往是通过增加温度控制器来控制温度稳定,进而减小温度对荧光免疫试条定量检测的影响。

发明内容

[0007] 为克服现有技术的不足,本发明提供一种基于已知不同温度不同浓度的测量数据的荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法。

[0008] 根据荧光免疫试条定量检测对温度矫正的需求,通过对最终的测量值和待测物理

量的分析,利用现有的不同温度下不同浓度的测量数据,进行对测量值的温度校正。整个校正函数的确定经过了理想校正形式确定,校正指标确定,校正目标确定,校正特征值确定,校正数学模型设计,校正参数确定和校正参数修正等过程,最终得到校正函数,并且利用上述方法获得的校正函数进行测量数据校正的方法,削弱了温度对测量结果的干扰,和测量结果对硬件的依赖性。

[0009] 本发明的第一方面,提供了一种荧光定量检测测试信号温度校正方法,所述方法包括如下步骤:

[0010] (1) 提供数据:

[0011] 提供一荧光定量检测数值数据以及温度数据;

[0012] (2) 温度校正:

[0013] 对(1)中的定量检测数据进行温度校正;包括下列子步骤:

[0014] (a) 确定理想校正模型,

[0015] (b) 确定校正指标;

[0016] (c) 确定校正目标;

[0017] (d) 确定校正特征值;

[0018] (e) 设计校正数学模型;

[0019] (f) 初步确定校正参数,得到初步校正参数;

[0020] (3) 校正效果判定;

[0021] 利用(f)得到的初步校正参数代入到(e)所设计的校正数学模型,得到一个初步的校正方程1,根据(b)确定的校正指标对初步校正结果进行校正效果判定,根据判断结果进行流程控制;

[0022] 当校正效果判定不达标时,进行(4)校正参数修正步骤,所述校正参数修正步骤中,利用(c)对得到的校正方程1进行参数修正,将修正结果即校正特征值(d)通过下式中校正数学模型(e)添加到校正方程1中完成参数修正:

[0023] $y = g(T)x + h(T) + t(T)$ (A)

[0024] 式中 $g(T)$ 为系数函数, $h(T)$ 为截距函数, $t(T)$ 为修正函数,通过不断的缩小校正的范围一定程度上自适应的得到准确的校正方程2;

[0025] 当校正效果判定达标时,则不进行(4)校正参数修正步骤;

[0026] (5) 输出校正方程2;

[0027] 将校正方程2输出给测量系统,使得系统能够根据测量的温度信息完成对测量值的校正。

[0028] 在另一优选例中,所述校正方程2为经过一次或多次(3)校正效果判定和/或一次或多次(4)校正参数修正得到最终的参数校正方程2。

[0029] 在另一优选例中,所述荧光定量检测为荧光免疫试条定量检测。

[0030] 在另一优选例中,确定的理想校正形式为:

[0031] $y = g(T) \times f(x) + h(T)$ (B)

[0032] 式中 x 表示原测量值, y 表示校正后的测量值,为校正函数的输出结果,其中 g 为系数函数, h 为截距函数, f 为测量值转换函数。

[0033] 在另一优选例中,最终确定,以实际测量的原信号值 $x = 400$ 时为函数分界点,其中

$g(T)+h(T)$ 为二次函数, $f(x)$ 为一次函数。

[0034] 在另一优选例中, 在 $x \leq 400$ 与 $x > 400$ 时分别使用不同的参数进行校正。

[0035] 在另一优选例中, 在 $x \leq 400$ 时, 使用低值校正函数 $y_1 = g(T) \times f(x) + h(T)$ 进行校正; 在 $x > 400$ 时, 使用高值校正函数 $y_2 = g(T) \times f(x) + h(T)$ 进行校正。

[0036] 在另一优选例中, 所述校正指标为能够描述测量值的离散程度的物理量。

[0037] 在另一优选例中, 所述校正指标为测量值的标准差、方差、平均差和/或极差 ($\Delta \max - \min$)。

[0038] 在另一优选例中, 所述校正指标为优选为极差。

[0039] 在另一优选例中, 利用假想的温度或标准温度 T_0 下建立的模型, 以各个不同温度点下单一待分析物水平测量值的均值作为假想温度 T_0 下的校正目标, 建立该校正目标与实际各温度水平测量结果的校正函数。

[0040] 在另一优选例中, 所述校正特征值确定为根据测量的特征值, 分析温度对特征值的复杂度影响, 根据数学模型建立的可行性确定。

[0041] 在另一优选例中, 所述校正特征值为统合了测量线面积 T_a 和质控线面积 C_a 的物理量。

[0042] 在另一优选例中, 根据 (a) 所述的理想校正形式确定对 (d) 所述的校正特征值的校正数学模型, 确定温度校正的数学模型为:

$$[0043] \quad y = (a_n T^n + \dots + a_1 T + a_0) \times x + (b_n T^n + \dots + b_1 T + b_0) \quad (C)$$

[0044] 式中, x 为原测量值, y 为校正测量值, T 为温度, $a_i, b_i (i = 0 \dots n)$ 为多项式拟合参数。

[0045] 在另一优选例中, 根据 (e) 所述校正 (函数) 数学模型, 以在不同温度下不同浓度的测量值为基础, 进行校正参数的初步确定。

[0046] 在另一优选例中, 在奥卡姆剃刀定律的要求下上进行参数拟合, 最终得到完整的校正函数参数。

[0047] 本发明的第二方面, 提供了一种荧光定量检测测试信号温度校正装置, 包括:

[0048] 存储器, 用于存储计算机可执行指令; 以及,

[0049] 处理器, 用于在执行所述计算机可执行指令时实现如本发明的第一方面中任一项所述的方法的步骤。

[0050] 本发明的第三方面, 提供了一种计算机可读存储介质, 包括:

[0051] 所述计算机可读存储介质中存储有计算机可执行指令, 所述计算机可执行指令被处理器执行时实现如本发明的第一方面中任一项所述的方法的步骤。

[0052] 应理解, 在本发明范围内中, 本发明的上述各技术特征和在下文 (如实施例) 中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合, 从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅, 在此不再一一累述。

[0053] 通过阅读参照以下附图对非限制性实施例所作的详细描述, 本发明的其它特征、目的和优点将会变得更加明显。

附图说明

[0054] 图1为本发明一优选实施例的校正方法的流程框图。

[0055] 图2为本发明一优选实施例的测量方法的改进示意图。

具体实施方式

[0056] 本发明人经过细致深入的研究,首次开发了一种通过获取温度数据进而完成对测量数据的修正的方法。所述方法包括下列步骤:(1)提供数据;(2)温度校正;(3)校正效果判定;任选地(4)校正参数修正;和(5)输出校正方程。本发明方法使得在温度控制系统的基础上,在通过温度校正方法使得温度对测量结果的影响进一步减小。更优异的是,当前有些测量系统并没有设置温度控制系统,此时本发明温度校正方法能够大大提高测量系统的稳定性和测量结果的准确性。在此基础上,完成了本发明。

[0057] 本发明是通过下述技术方案实现的:

[0058] 本发明方法包括以下步骤:

[0059] 1)理想校正形式确定

[0060] 基于荧光免疫试条定量检测测试信号温度校正需求,和输入输出形式确定理想期望的校正形式,进而为后续的校正方程确定流程提供基础依据。经过对数据耦合性,参数确定难易程度和可实施性等综合考量,最终确定的理想的校正形式为:

[0061] $y = g(T) \times f(x) + h(T)$

[0062] 式中 x 表示原测量值, y 表示校正后的测量值,为校正函数的输出结果,其中 g 为系数函数, h 为截距函数, f 为测量值转换函数, T 为温度实际测量值。上述系数函数,截距函数,测量值转换函数为 n 次多项式函数,其具体形式由后续步骤确定。

[0063] 2)校正指标确定

[0064] 基于当前实际测量的测量结果中存在的问题,确定校正指标,进而保证能够通过校正指标明显的、量化的表现出校正效果。最终根据对实际测量结果影响效果选择极差($\Delta_{\max-\min}$)为校正指标。

[0065] 3)校正目标确定

[0066] 利用当前的测量值通过某种函数计算出校正目标,在此处本发明取代了选择某种特定的温度下的测量值为校正目标,利用假想的温度 T_0 下,以不同温度下的测量值的均值为假想温度下的测量值为校正目标,通过校正函数最终将一定范围内任意已知温度下的测量值均校正到假想温度 T_0 下的准确测量值。

[0067] 4)校正特征值确定

[0068] 根据测量的特征值,分析温度对特征值的复杂度影响,进而根据数学模型建立的可行性最终确定基于测量线面积 T_a 和质控线面积 C_a 的比值基础上改进的特征提取函数 T_{ap} 所对应的物理量为校正特征值。

[0069] 5)校正数学模型设计

[0070] 根据1)所述的理想校正形式确定对4)所述的校正特征值的校正数学模型,根据数学模型中的参量的纲量关系等信息,最终确定温度校正的数学模型为:

[0071] $y = (a_n T^n + \dots + a_1 T + a_0) \times x + (b_n T^n + \dots + b_1 T + b_0)$

[0072] 式中, x 为原测量值, y 为校正测量值, T 为温度, $a_i, b_i (i = 0 \dots n)$ 为多项式拟合参数。

[0073] 6)校正参数初步确定

[0074] 根据5)所述修正函数数学模型,以在不同温度下不同浓度的测量值为基础,进行修正参数的初步确定。首先利用同一温度下不同浓度的测量值获取不同温度下的斜率和截距值,之后在奥卡姆剃刀定律的基础上进行斜率与截距对温度的拟合,最终得到5)中 a_i, b_i ($i=0 \dots n$)的函数形式及参数。

[0075] 7)修正效果判定

[0076] 利用6)得到的初步修正参数带入到5)所设计的修正数学模型最终得到一个初步的修正方程,根据2)确定的修正指标对初步校正结果进行修正效果判定,当判定结果满足一定标准时则转到9)修正方程输出,当判定结果不满足则转到8)校正参数修正。

[0077] 8)校正参数修正

[0078] 当7)所述的修正效果判定不达标时,利用当前的修正方程,3)所述的修正目标值和已知的不同温度下不同浓度的原始测量值对得到的修正方程进行参数修正。通过限定修正范围来获取修正函数进而通过下式添加到修正方程中完成参数修正:

[0079] $y = g(T)x + h(T) + t(T)$

[0080] 式中 $g(T)$ 为系数函数, $h(T)$ 为截距函数, $t(T)$ 为修正函数。通过不断的缩小修正的范围来使得最终的修正参数更加准确,最终得到准确的修正方程。

[0081] 9)修正方程输出

[0082] 最终经过7)的多次修正效果判断和8)的多次修正参数修正最终得到最终的参数修正方程,而后将修正方程输出给测量系统,使得系统能够根据测量的温度信息完成对测量值的修正。

[0083] 本发明的主要优点在于:

[0084] 与现有技术相比,本发明具有如下的有益效果:

[0085] 1)本发明在现有单纯的提取测量量进而求取待测物理量的基础上引入算法的温度修正,在一定程度上降低了待测信号的离散程度,提高了对待测物理量的测量的准确性;

[0086] 2)利用温度修正的方式可以削弱测量精度对测量设备的硬件要求和过分依赖,减小测量设备对温度控制的控制要求;

[0087] 3)在已经存在温度控制的测量设备的基础上,可以进一步提高测量设备的测量精度和测量的准确性;

[0088] 4)本发明特殊地提出了通过算法和参数修正的方法对测量数据进行修正,为其他的环境参数影响提供了先导依据和思路,使得荧光免疫试条定量检测测试信号的多环境参数的修正成为可能;

[0089] 5)通过“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”的提出,可以在研究的过程中获得校正函数,在随后的试剂定标过程中,即将定标曲线校正为“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线,从而在实际测量时某一温度下的测量值经同一函数校正后带入该“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线获得更加准确的报告值,从而规避每一批次试剂均在每一温度下定标的繁杂工作。

[0090] 下面结合具体实施例对本发明进行详细说明。以下实施例将有助于本领域的技术人员进一步理解本发明,但不以任何形式限制本发明。应当指出的是,对本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进。这些都属于本发明的保护范围。

[0091] 如图2所示,一种测量方法的改进示意图,该测量方法通过之前数据处理算法的滤波,特征提取等数据处理方法得到测量值的基础上,通过温度传感器获取的当前测量过程的温度测量值,利用基于不同温度不同浓度的测量结果值的温度校正方法获取的校正方程为修正函数综合测量值和温度值,进一步得到修正测量值,利用测量值与物理量的对应函数得到最终的待测物理量。

[0092] 如图1所示,一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度校正方法,所述方法包括下述步骤:

[0093] 1) 理想校正形式确定

[0094] 基于荧光免疫试条定量检测测试信号温度校正需求,和输入输出形式确定理想期望的校正形式,进而为后续的校正方程确定流程提供基础依据。

[0095] 最初始的温度和测量值校正函数形式为:

$$[0096] \quad y=f(x, T)$$

[0097] 式中 x 表示原测量值, y 表示校正后的测量值,为校正函数的输出结果。由于这样的校正函数形式存在测量值和温度不确定的耦合项,进而这样的校正函数失去意义。

[0098] 提高理想校正函数的复杂度,降低理想校正函数的自由度,改进后的校正函数形式为:

$$[0099] \quad y=g(T) \times f(x)+h(T)$$

[0100] 式中 x 表示原测量值, y 表示校正后的测量值,为校正函数的输出结果,其中 g 为系数函数, h 为截距函数, f 为测量值转换函数。

[0101] 2) 校正指标确定

[0102] 基于当前实际测量的测量结果中存在的问题,确定校正指标,进而保证能够通过校正指标能够明显的、量化的表现出校正效果。

[0103] 目前实际测量中对测量结果有影响主要表现在当前测量值与物理量的线性度,当前测量值的离散程度,当前测量值与目标值的误差等。目前实际测量过程中主要是测量值随温度变化的离散程度过大造成实际的物理量偏差过大测量不准确,因而本发明取测量值的离散程度为校正指标。

[0104] 能够描述测量值的离散程度的物理量有测量值的标准差、方差、平均差和极差($\Delta_{\max}-\min$)。对于测量的准确性来说,极差最能表现出最大差异,因而选择极差也就是测量值的最大观测值(Δ_{\max})与最小观测值(Δ_{\min})之间的区间跨度为校正指标。

[0105] 3) 校正目标确定

[0106] 利用当前的测量值通过某种函数计算出校正目标,在此处本发明取代了选择某种特定的温度下的测量值为校正目标,利用假想的温度,以函数计算后得到的函数值为校正目标,这个校正目标被设定在这个假定温度 T_0 下。目标函数可以选择均值,温度加权均值和中值。最终由于中值的非线性太强,不利于统一,而温度加权均值又使得温度校正目标中又与温度存在耦合,最终选择均值为目标函数。

[0107] 4) 校正特征值确定

[0108] 初始的荧光曲线获取后经过特征提取可以得到四类基本的参数:测量线面积 T_a ,测量线幅值 T_y ,质控线面积 C_a ,质控线幅值 C_y 。由于这四个基本参数受到温度的影响很复杂,单个参数温度校正很难用数学模型表示,因此需要用整合的特征提取值为校正特征值,

这个特征提取值为基础参数中测量线面积 Ta 和质控线面积 Ca 的比值基础上改进的特征提取函数 Tap ,基于此函数能够在一定的程度上消除温度对特征的影响,降低了特征值与温度关系的复杂度,便于数学模型的设计。

[0109] 5) 矫正数学模型设计

[0110] 根据1)所述的理想矫正形式确定对4)所述的矫正特征值的矫正数学模型,常用的数学模型包括多项式模型,指数模型,对数模型等。由于输入输出均为测量值,区别只在于一个是实际温度下的测量值,一个是在假想温度下的测量值,所以这二者之间存在的应该更偏向于多项式模型,多项式模型中的模型参数应该仅仅与温度相关的函数,数学模型如下:

$$[0111] \quad y = g_n(T) x^n + \dots + g_i(T) x^i + \dots + g_1(T) x^1 + g_0(T), i = 1, 2, 3 \dots n$$

[0112] 特别的此处由于测量值 x 与矫正输出值 y 之间的物理量纲相同,因此多项式中的高次项可以忽略,因而上式可以化简为:

$$[0113] \quad y = g(T) x + h(T)$$

[0114] 同理,此处的系数函数 $g(T)$ 和截距函数 $h(T)$ 也设定为多项式函数关系,所以最终的整体数学模型为:

$$[0115] \quad y = (a_n T^n + \dots + a_1 T + a_0) \times x + (b_n T^n + \dots + b_1 T + b_0)$$

[0116] 6) 校正参数初步确定

[0117] 根据5)所述矫正函数数学模型,以在不同温度下不同浓度的测量值为基础,进行矫正参数的初步确定。首先选择同一温度下的不同浓度的测量值为自变量,以3)所述的矫正目标为因变量,根据5)所述的矫正数学模型为基础,进行直线拟合,得到不同温度下的测量值与矫正目标的拟合直线的斜率 k ,与截距 b 。然后取温度为自变量,拟合直线的斜率 k 与截距 b 分别为因变量,进行多项式拟合,为了保证矫正函数的鲁棒性,需要要求矫正函数的多项式次数小于等于三,而且根据奥卡姆剃刀定律当拟合的判定系数足够大的时候应使用尽可能小的多项式次数。最终得到初步矫正校正参数。

[0118] 7) 矫正效果判定

[0119] 利用6)得到的初步矫正参数带入到5)所设计的矫正数学模型最终得到一个初步的矫正方程,根据2)确定的矫正指标对初步校正结果进行矫正效果判定。并且根据判定结果进行流程控制,如果矫正效果达到标准则进入到9)所示的矫正方程最终确定输出的过程,如果矫正效果不达标,则需要进行8)所述的矫正参数的修正过程。矫正效果是否达标则是利用原来同一浓度下不同温度的测量值的极差与校正后得到的同一浓度下不同温度的矫正测量值结果的极差值的差占原极差的百分比为评价值,当评价值大于一定值时则表示符合标准。

[0120] 8) 矫正参数修正

[0121] 当7)所述的矫正效果判定不达标时,利用当前的矫正方程,3)所述的矫正目标值和已知的不同温度下不同浓度的原始测量值对得到的矫正方程进行参数修正。

[0122] 首先确定修正范围,由于需要修正的范围往往不是整个温度段或者整个浓度段内的矫正目标函数,相对与提高多项式的次数,对函数进行分段更能够保证系统的鲁棒性,和参数确定和验证的难易程度,因而首先进行修正函数范围的确定。

[0123] 然后,求取偏差值,确定了函数修正范围之后,将这个范围内的测量值代入到当前

的矫正方程中,得到初始的校正结果,利用3)所述的矫正目标值减去当前校正结果则得到函数的偏差值。

[0124] 修正拟合函数的自变量与因变量获取,由于需要修正的主要是关于温度的函数,所以修正函数的自变量为温度,而因变量则为偏差值,但是由于此时一个温度对应于多个浓度下的偏差值,需要对因变量进行数据统合,即求取该温度下的偏差值均值为因变量,进行多项式拟合后得到修正函数 $t(T)$ 。

[0125] 最终经过修正之后的多项式函数为:

$$[0126] \quad y = g(T)x + h(T) + t(T)$$

[0127] 式中 $g(T)$ 为系数函数, $h(T)$ 为截距函数, $t(T)$ 为修正函数。

[0128] 经过修正之后矫正函数经过再次矫正效果判定,通过逐渐缩小修正范围来最终使得整个矫正函数达标的目的。

[0129] 9) 矫正方程输出

[0130] 最终经过7)的多次矫正效果判断和8)的多次矫正参数修正最终得到最终的参数矫正方程,而后将矫正方程输出给测量系统,使得系统能够根据测量的温度信息完成对测量值的矫正。

[0131] 10) 矫正效果

[0132] 利用本发明的方法,建立了BNP(B型脑钠肽)免疫荧光测定试剂盒的温度校正函数,在25℃下获取 $T=25℃$ 时的定标曲线(T 可以是绘制定标曲线时的任一温度),通过本发明方法建立矫正函数:

[0133] 当测量值小于400时:

$$[0134] \quad y = (-0.00635T + 1.2097)x + 0.05644T^2 - 2.03226T + 4.32053$$

[0135] 当测量值大于400时:

$$[0136] \quad y = (-0.00635T + 1.2097)x + 0.39697T^2 - 26.43979T + 433.3316$$

[0137] 将 $T=25℃$ 下的定标曲线矫正为“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线。如表1所示。

[0138] 表1本发明一优选实施例的改进极差对比表

浓度 (pg/ml)	矫正前测量值 TAP ($T=25℃$)	矫正后测量值 TAP ($T=T_0$)
0	37.95	28.67486
25	72.11	64.57525
50	119.62	114.5008
100	204.54	203.7455
200	393.10	401.9226
400	773.36	833.2104
800	1395.95	1487.513
1600	2114.60	2242.781
3200	2776.82	2938.743

[0139] 分别拟合定标曲线得到:矫正前的标准曲线函数为:

$$[0141] \quad y = (A-D) [1 + (xC)^B] + D, \text{ (其中 } A=3619.12724, B=-1.21371, C=1216.73864,$$

$$[0142] \quad D=10.10068; R^2=0.99996);$$

[0143] 经过矫正后“假想温度 T_0 ”下的定标曲线函数为:

[0144] $y = (A-D) / [1 + (x/C)^B] + D$, (其中 $A=3799.01736, B=-1.21508, C=1181.22648,$

[0145] $D=28.13712; R^2=0.99991$)

[0146] 在实际测量过程中,发明人测试了100pg/ml和1600pg/ml时的BNP标准品溶液,记录其测量值、原标准曲线下的报告值、实际测试温度T和经过本方法提出的函数的矫正测量值,并计算出了矫正后的测量值代入到“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线后的矫正报告值,如表2及表3所示。

[0147] 表2测定BNP校准品(100pg/ml)时的准确度

[0148]

100pg/ml							
	原测量值 T_{ap}	校正前的报告值 (pg/ml)	校正前准确度 RD	测量时的温度T ($^{\circ}C$)	校正后的测量值 $TAP'(T_0)$	校正后的报告值 (pg/ml)	矫正后准确度 RD'
	229.22	112.84	12.84%	36	229.19	110.70	10.70%
	237.41	117.08	17.08%	37	237.81	114.82	14.82%
	234.51	115.58	15.58%	36	234.38	113.18	13.18%
	236.32	116.52	16.52%	36	236.15	114.03	14.03%
	237.76	117.26	17.26%	35	237.11	114.48	14.48%
CV	1.49%	1.56%	/	/	1.47%	1.46%	/
平均准确度RD	/	15.86%	/	/	/	13.44%	/

[0149] 表3测定BNP校准品(1600pg/ml)时的准确度

[0150]

1600pg/ml							
	原测量值 T_{ap}	校正前的报告值 (pg/ml)	校正前准确度 RD	测量时的温度T ($^{\circ}C$)	校正后的测量值 $TAP'(T_0)$	校正后的报告值 (pg/ml)	矫正后准确度 RD'
	2235.46	1779.80	11.24%	35	2201.63	1521.97	-4.88%
	2237.09	1782.62	11.41%	37	2179.11	1491.70	-6.77%
	2193.52	1709.17	6.82%	35	2160.22	1466.84	-8.32%
	2250.29	1805.66	12.85%	36	2203.74	1524.84	-4.70%
	2209.06	1734.92	8.43%	36	2163.28	1470.84	-8.07%
CV	1.04%	2.23%	/	/	0.94%	1.83%	/
平均准确度RD	/	2.66%	/	/	/	-6.55%	/

[0151] 从表2及表3可以发现,在经过矫正到假想温度 T_0 后,报告值的准确度得到了极大的改善,矫正前,100pg/ml的校准品报告值偏差有多次超过15%,当偏差大于20%被认为是临床不可用的,而经过修正后,100pg/ml的报告值的偏差均维持在了15%以下。对于1600pg/ml的校准品样品的实际测量,经过矫正后的报告值相对偏差均保持在10%以下。而相对偏差的改善,对于分析测试特别是临床使用的分析测试来说,是非常有意义的。

[0152] 因此,本发明测量通过分析测量值的特点和需求进行数学模型的设计,保证了温度矫正的理论依据,通过自适应参数修正的方法,在提高矫正精度的同时,创造性的提出

“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”的概念,通过本发明所述的方法,无需在每一个温度点,对每一批次试剂甚至是每一个独立的分析测试系统单独进行不同温度条件下的定标曲线绘制。在得到某一温度下的某一定标曲线后,即使用本发明提出的方法将定标曲线矫正为“假想温度 T_0 ”下的定标曲线,在实际测量时再次将测试值矫正到“假想温度 T_0 ”的测试值。显著的改善了实际测试中由温度为主导的诱因所带来的报告值的相对偏差。

[0153] 本发明方法的实施,使得在不需要温度控制模块硬件要求下也可通过该方法实现对荧光免疫试条定量检测的测试信号的温度矫正,不仅减小了对系统的硬件需求,同时提高了系统的简洁属性。

[0154] 以上对本发明的具体实施例进行了描述。需要理解的是,本发明并不局限于上述特定实施方式,本领域技术人员可以在权利要求的范围内做出各种变形或修改,这并不影响本发明的实质内容。

[0155] 讨论

[0156] 进一步的,由于上述所提及的复杂因数,不同批次的试剂,甚至不同台设备之间,在进行实际测量时,受温度的影响程度及所表现出的距离测量真值的差距不一,通常需要在不同温度下,分别绘制免疫反应的不同定标曲线,随后,根据实际测试时所收集的环境温度或试剂反应温度来选择不同的定标曲线,根据测量值回算浓度值。但这一做法耗时费力,在实际工作中不具有可操作性。

[0157] 在本发明的工作中,同一类型的试剂在配套的测量系统下,进行测量值与温度的校正过程中,本发明人创造性的提出了“虚拟温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”的设计。也就是,发明人通过在不同温度和不同批次的试剂测试研究中,建立了温度校正函数,这一函数建立的方法和结果,使得最终实际测量时,只需要得到某批次试剂在某一确定温度下的一条定标曲线,随后通过本发明所提出的方法建立的校正函数,将该温度下的这条定标曲线校正成为“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线。在实际分析测试过程中,通过测量实时温度,再通过本发明方法确定的函数进行校正,得到“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的校正测量值后代入到上述“假想温度 T_0 ”或“标准温度 T_0 ”下的定标曲线中,得到相对准确的回算浓度值。实现了免疫层析分析过程中对温度带来的偏差的削弱,使得该免疫分析测量值具有更高的准确度。

[0158] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

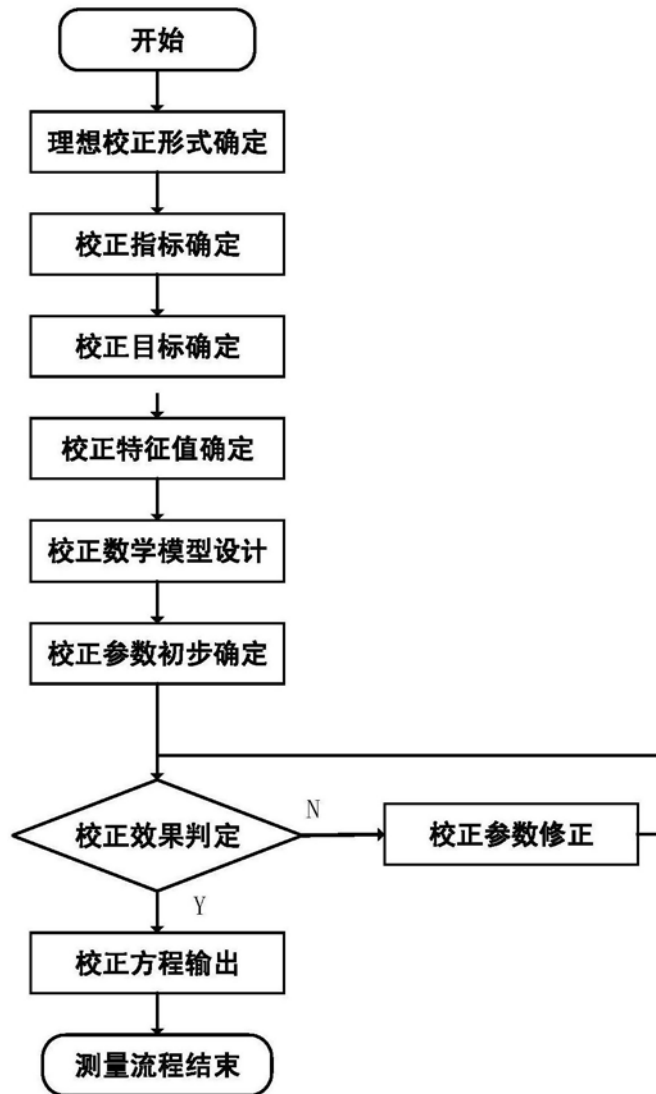


图1

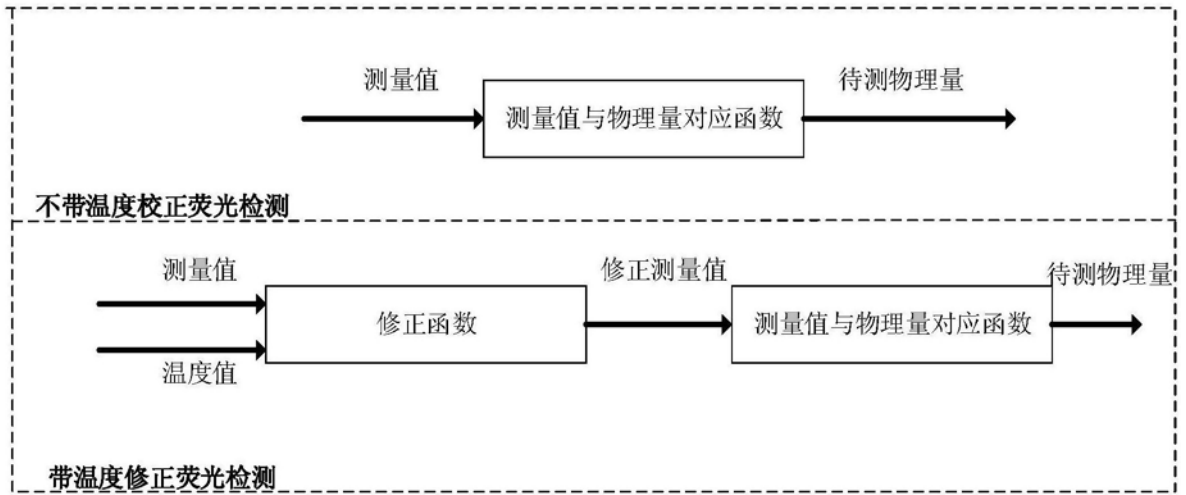


图2

专利名称(译)	一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法		
公开(公告)号	CN109682968A	公开(公告)日	2019-04-26
申请号	CN201811327480.7	申请日	2018-11-08
[标]申请(专利权)人(译)	上海艾瑞德生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	上海艾瑞德生物科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	上海艾瑞德生物科技有限公司		
[标]发明人	郭根 王陈成 罗贞		
发明人	郭根 王陈成 罗贞		
IPC分类号	G01N33/558 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/558 G01N33/5306		
代理人(译)	胡丹 徐迅		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公布一种荧光免疫试条定量检测测试信号温度矫正方法，该方法属于生物学，医学工程，计算机信号处理技术领域。本发明在荧光免疫试条定量检测测量技术的基础上，获取检测线和质控线的光学信号，由于温度，湿度，PH值等环境因素对测量结果有影响，其中温度的影响尤为强。为提高检测的稳定性和精度，通过对温度的检测和分析，基于抗原抗体免疫反应和荧光反应的原理，提出了基于温度的补偿与矫正单元，消除温度带来的干扰。

