



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107391909 A

(43)申请公布日 2017. 11. 24

(21)申请号 201710507251.2

(22)申请日 2017.06.28

(71)申请人 苏州卫宁精密仪器设备有限公司

地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区
金鸡湖大道99号苏州纳米城中北区23
号212室

(72)发明人 刘海涌 姚玉峰 黄博

(74)专利代理机构 威海科星专利事务所 37202
代理人 于涛

(51)Int.Cl.

G06F 19/00(2011.01)

G01N 33/53(2006.01)

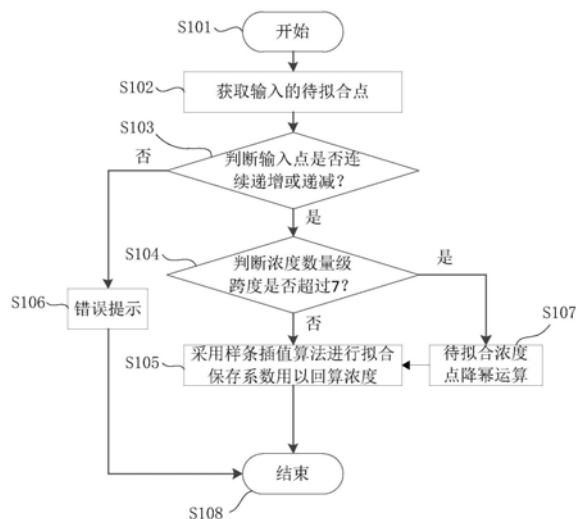
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法,其解决了化学发光免疫检测领域现有的四参数拟合算法参数调教困难、回算精度低,对于不同浓度数量级跨度的主曲线通用性差的技术问题,其首先获取输入的待拟合点,然后采用样条插值算法进行拟合,保存系数用以回算浓度。本发明广泛用于化学发光免疫检测技术领域。



1. 一种用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

步骤1, 获取m组标定数据 (x_i, y_i) , $i=1, 2, 3 \cdots m$, x_i 表示标准样本的浓度值, y_i 表示光信号值;

步骤2, 建立数学模型表达式如下:

$$u(x) = \sum_{j=0}^n a_j x^j \quad (1)$$

令上述公式 (1) 中的 a_j 组成向量A,

$$A = [a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]^T$$

则A可由下式计算得到:

$$A = S^{-1}B \quad (2)$$

公式 (2) 中,

$$S = \begin{bmatrix} s_1 & s_2 & \dots & s_n \\ s_2 & s_3 & \dots & s_{n+1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ s_n & s_{n+1} & \dots & s_{2n-1} \end{bmatrix} \quad (3)$$

$$B = [b_1 \ b_2 \ \dots \ b_n]^T \quad (4)$$

上述公式 (3) 中, $s_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} \quad k=1, 2, \dots, 2n-1$

上述公式 (4) 中, $b_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} y_i \quad k=1, 2, \dots, n$ 。

2. 根据权利要求1所述的用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法, 其特征在于, 当所述步骤1中标准样本浓度数量级跨度 ≥ 8 时, 先对浓度数据进行降幂运算, 降低其数量级跨度, 然后再进行所述步骤2。

3. 根据权利要求2所述的用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法, 其特征在于, 所述降幂运算采用取对数的方式进行。

4. 根据权利要求1、2或3所述的用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法, 其特征在于, 所述数学模型中, 多项式次数n取值为3、4或5, 所述步骤1中m取值大于n。

5. 根据权利要求4所述的用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法, 其特征在于, 所述步骤1中m取值为10。

用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学发光免疫检测技术领域,具体而言,涉及一种用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法。

背景技术

[0002] 化学发光免疫分析仪具有准确度高、灵敏度高、检测时间短、检测范围宽、无污染等优点,在医院临床诊断等领域得到广泛应用。

[0003] 化学发光免疫分析是将具有高灵敏度的化学发光测定方法与高特异性的免疫反应方法相结合,借以定量检测各种抗原、半抗原、抗体、激素、酶、脂肪酸、维生素和药物等的分析技术。

[0004] 现有的全自动化学发光免疫分析仪通常包括以下功能模块:样本仓储模块、试剂仓储模块、样本分配模块、试剂分配模块、反应杯仓储模块、孵育模块、洗涤模块、测量模块。检测过程大致包括:首先将样本和试剂分别放入样本仓储模块和试剂仓储模块,接着将样本和试剂加入到反应杯中,然后使反应杯分别经过孵育、洗涤模块处理,最后使反应杯进入测量模块进行结果测量。

[0005] 在测量模块的测量过程中,确保血液待检成分浓度的精准检测至关重要,高精度的检测结果能够使得临床诊断和用药更加准确和有效。现有检测方法是根据化学发光标记物与发光强度的关系,利用标准曲线计算出被测物的含量。建立标准曲线过程中,浓度曲线的拟合和回算尤为重要,现有的浓度曲线拟合方法一般采用的是四参数法,四参数法的数学模型如下:

$$[0006] \quad y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

[0007] 然而,四参数法在发光学中进行浓度拟合主要存在以下技术缺陷:

[0008] (1) 数学模型简单,参数较少,无法通过较少的样本点准确拟合曲线,回算精度低;

[0009] (2) 在浓度数量级跨度较大的情况下,低浓度数据拟合会受高浓度数据影响,拟合不准确;

[0010] (3) 数据拟合受参数初值取值的影响,参数调校不方便。

[0011] 上述技术缺陷会导致最终测量结果准确度低、精度低。

发明内容

[0012] 本发明就是为了解决化学发光免疫检测领域现有的四参数拟合算法参数调教困难、回算精度低,对于不同浓度数量级跨度的主曲线通用性差的技术问题,提供了一种参数调教容易、回算精度高,对于不同浓度数量级跨度的主曲线通用性强的用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法。

[0013] 本发明提供的曲线拟合方法包括以下步骤:

[0014] 步骤1,获取m组标定数据 (x_i, y_i) , $i = 1, 2, 3 \cdots m$, x_i 表示标准样本的浓度值, y_i 表示

光信号值；

[0015] 步骤2,建立数学模型表达式如下：

$$[0016] \quad u(x) = \sum_{j=0}^n a_j x^j \quad (1)$$

[0017] 令上述公式(1)中的 a_j 组成向量A,

$$[0018] \quad A = [a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]^T$$

[0019] 则A可由下式计算得到：

$$[0020] \quad A = S^{-1}B \quad (2)$$

[0021] 公式(2)中,

$$[0022] \quad S = \begin{bmatrix} s_1 & s_2 & \dots & s_n \\ s_2 & s_3 & \dots & s_{n+1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ s_n & s_{n+1} & \dots & s_{2n-1} \end{bmatrix} \quad (3)$$

$$[0023] \quad B = [b_1 \ b_2 \ \dots \ b_n]^T \quad (4)$$

$$[0024] \quad \text{上述公式(3)中, } s_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} \quad k=1,2,\dots,2n-1$$

$$[0025] \quad \text{上述公式(4)中, } b_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} y_i \quad k=1,2,\dots,n。$$

[0026] 优选地,当步骤1中标准样本浓度数量级跨度 ≥ 8 时,先对浓度数据进行降幂运算,降低其数量级跨度,然后再进行所述步骤2。

[0027] 优选地,降幂运算采用取对数的方式进行。

[0028] 优选地,数学模型中,多项式次数n取值为3、4或5,步骤1中m取值大于n。

[0029] 优选地,步骤1中m取值为10。

[0030] 本发明的有益效果是:能够兼容不同浓度跨度曲线的拟合,减少了试剂调配人员调校主曲线的工作量,提高了曲线拟合和回算精度,提高了最终测量结果的准确度和精度,使整个测量过程稳定、可靠地进行。

[0031] 本发明进一步的特征和方面,将在以下参考附图的具体实施方式的描述中,得以清楚地记载。

附图说明

[0032] 图1是基于样条插值算法的曲线拟合方法的流程图。

具体实施方式

[0033] 以下参照附图,以具体实施例对本发明作进一步详细说明。

[0034] 如图1所示,用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法如下:

[0035] 步骤S101,开始。

[0036] 步骤S102,准备若干个标准样本,通过全自动化学发光免疫分析仪将标准样本和试剂加入到反应杯中,使反应杯分别经过孵育、洗涤处理,然后全自动化学发光免疫分析仪

中检测模块上的光子计数器对反应杯中样本标准品和试剂的混合物进行测量得出光信号值。每个标准样本的浓度值是已知的,经过检测模块处理产生相应的光信号值,形成一组标定数据,即一个待拟合点。定义m组标定数据 (x_i, y_i) , $i=1, 2, 3 \cdots m$, x_i 表示标准样本的浓度值, y_i 表示光信号值。因此,将 (x_i, y_i) 作为待拟合点输入计算机。通常可以选择10个标准样本,即 $m=10$,就有10组标定数据。

[0037] 步骤S103,计算机判断输入的待拟合点数据是否连续递增或递减,如果是,则进入步骤S104,否则进入步骤S106。

[0038] 步骤S104,应用公知计算方法判断浓度数量级跨度是否超过7,如果是则进入步骤S107,否则进入步骤S105。

[0039] 步骤S105,建立数学模型表达式如下:

$$[0040] \quad u(x) = \sum_{j=0}^n a_j x^j \quad (1)$$

[0041] 令上述公式(1)中的 a_j 组成向量A,

$$[0042] \quad A = [a_0 \ a_1 \ \dots \ a_n]^T$$

[0043] 则A可由下式计算得到:

$$[0044] \quad A = S^{-1}B \quad (2)$$

[0045] 公式(2)中,

$$[0046] \quad S = \begin{bmatrix} s_1 & s_2 & \dots & s_n \\ s_2 & s_3 & \dots & s_{n+1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ s_n & s_{n+1} & \dots & s_{2n-1} \end{bmatrix} \quad (3)$$

$$[0047] \quad B = [b_1 \ b_2 \ \dots \ b_n]^T \quad (4)$$

$$[0048] \quad \text{上述公式(3)中, } s_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} \quad k=1, 2, \dots, 2n-1$$

$$[0049] \quad \text{上述公式(4)中, } b_k = \sum_{i=1}^m x_i^{k-1} y_i \quad k=1, 2, \dots, n$$

[0050] 上述公式(3)和(4)中, x_i 表示步骤S102产生的标准样本的浓度值, y_i 表示相应的光信号值。其中m为标定数据的组数,在化学发光免疫检测领域一般采用10点描述主曲线的做法,所以m一般取值为10。要求m取值大于n。

[0051] 样条插值算法中,多项式次数n的选取也起到至关重要的作用,次数n值越大,拟合精度越高,但是矩阵S越容易接近奇异;n值越小,拟合精度越低,因此应综合考虑拟合精度和解的稳定性来确定n值。通过推算,当 $n=8$ 时,如果采用double类型数据而不人为提高数据精度,矩阵S已经很容易接近奇异,这一现象将影响计算结果的稳定性。MATLAB仿真结果表明,在一些情况下,采用默认的双精度类型数据来计算向量A,解已经出现明显误差;当然,如果可以人为设置更高的数据精度或通过相关的矩阵处理,取 $n=8$ 时可以获得更高的拟合精度,但是对于化学发光领域内无需使用如此高的拟合精度。所以推算n的最佳取值为7。但是综合考虑计算机的运算量和数据存储量等因素,平衡运行效率和回算精度,通过实验得,最佳的多项式次数n进一步优选的最佳取值为3、4或5。

[0052] 进入步骤S108。

[0053] 步骤S106,错误提示,进入步骤S108。

[0054] 步骤S107,对待拟合浓度点进行降幂运算,具体过程是:将浓度数据进行降低数量级跨度的运算,可以采用取对数的方式,公式如下:

[0055] $X = \ln(\text{CON})$

[0056] 其中,CON为步骤S102中描述的原始标准样本的浓度值,X为处理后的标准样品浓度值。

[0057] 对于标准样本浓度数量级跨度 ≥ 8 的点进行拟合时,直接采用样条插值方法进行拟合,回算浓度依然存在一定的误差,为了改善这种情况,需要先将浓度数据进行降幂运算,降低其数量级跨度,然后再基于样条插值进行曲线拟合,以达到最佳的回算精度。因此,待拟合浓度点降幂运算结束后再返回到步骤S105进行基于样条插值进行曲线拟合。

[0058] 步骤S108,结束。

[0059] 下面举例将基于样条插值算法的曲线拟合和四参数法曲线拟合的效果进行对比。

[0060] 取10个标准样本(浓度值分别为0.001、62.5、125、250、500、1000、2000、8000、24000、48000pmol/L)和北京新艾进生物科技有限公司anti-PD-L1测试试剂在全自动化学发光免疫分析仪反应杯中进行反应,检测模块上的光子计数器对反应杯中洗涤完成的标准样本和试剂混合物测量得出光信号值RLU。如表一所示。

[0061] 表一:

[0062]

CON	0.001	62.5	125.0	250.0	500.0	1000.0	2000.0	8000.0	24000.0	48000.0
RLU	2438	7394	12657	21130	39558	85000	166699	634227	1545540	1982811

[0063] 表一中的浓度跨度从0.001~48000,达8个数量级。

[0064] 根据表一中的数据,在多项式次数n取3的情况下,针对anti-PD-L1进行测试,进行前述的基于样条插值算法的曲线拟合,得出表二的测定结果数据,从表二中的数据可以看出,基于样条插值的曲线拟合方法进行浓度回算时比四参数法具有更好的回算精度。表中准确度一栏的数值越接近100%精度越高。

[0065] 表二:

[0066]

原始 RLU	7394	17915	133711	650568	1339659	1982811
理论 CON	62.5	200	1600	8000	20000	48000
四参数法	0	348.623	2417.764	8990.953	19582.227	37764.634
样条插值	62.5	212.715	1592.214	8215.306	19862.069	48000
四参数法 准确度	0%	174.3%	151.1%	112.4%	98%	78.7%
样条插值 准确度	100%	100.9%	99.5%	102.7%	99.3%	100%

[0067] 以上所述仅对本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。

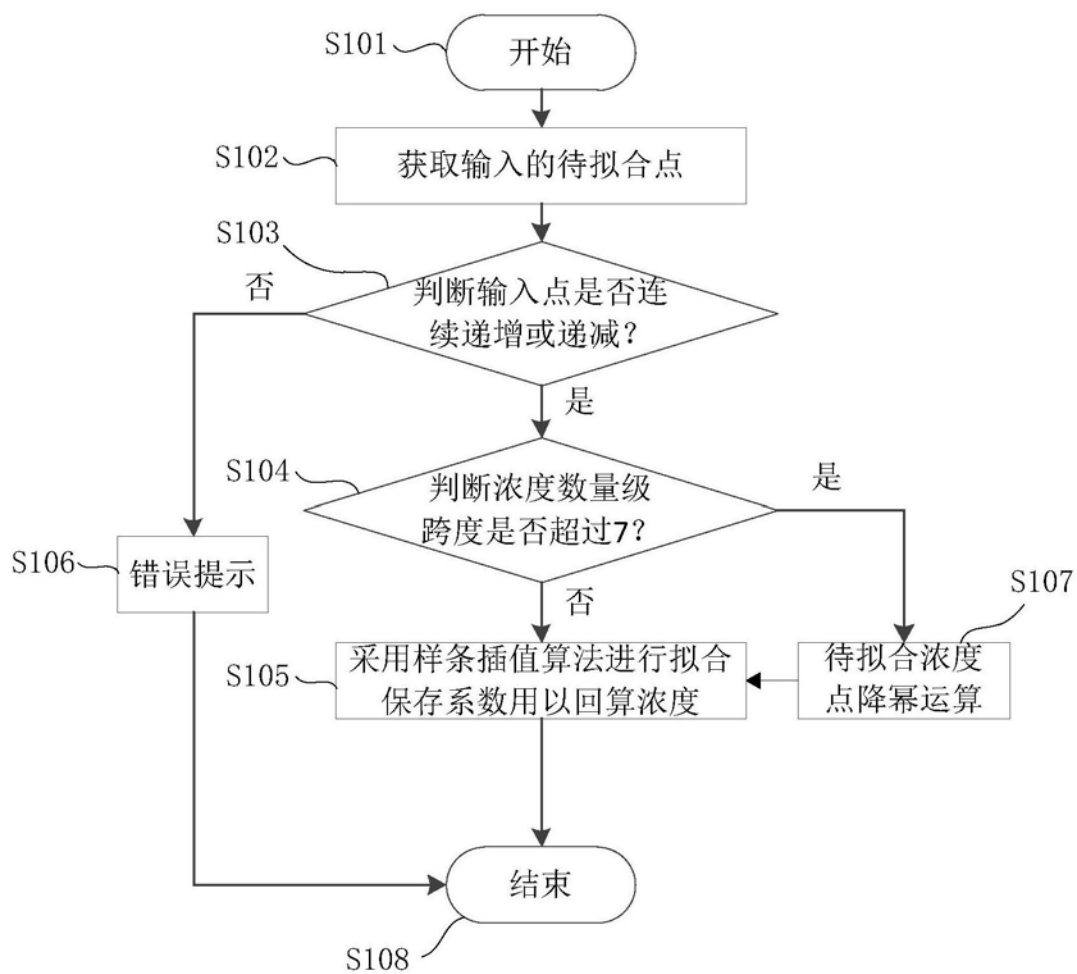


图1

专利名称(译)	用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法		
公开(公告)号	CN107391909A	公开(公告)日	2017-11-24
申请号	CN2017110507251.2	申请日	2017-06-28
[标]申请(专利权)人(译)	苏州卫宁精密仪器设备有限公司		
申请(专利权)人(译)	苏州卫宁精密仪器设备有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	苏州卫宁精密仪器设备有限公司		
[标]发明人	刘海涌 姚玉峰 黄博		
发明人	刘海涌 姚玉峰 黄博		
IPC分类号	G06F19/00 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/53 G16C20/10		
代理人(译)	于涛		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于化学发光免疫检测的基于样条插值算法的曲线拟合方法，其解决了化学发光免疫检测领域现有的四参数拟合算法参数调教困难、回算精度低，对于不同浓度数量级跨度的主曲线通用性差的技术问题，其首先获取输入的待拟合点，然后采用样条插值算法进行拟合，保存系数用以回算浓度。本发明广泛用于化学发光免疫检测技术领域。

