



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103930774 B

(45)授权公告日 2017. 12. 05

(21)申请号 201280042261.9

(22)申请日 2012.06.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103930774 A

(43)申请公布日 2014.07.16

(30)优先权数据

61/502965 2011.06.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.02.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/044392 2012.06.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/003454 EN 2013.01.03

(73)专利权人 力保科学公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 D.R.摩根 E.J.杰亚拉加

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 徐晶 李炳爱

(51)Int.Cl.

G01N 24/08(2006.01)

审查员 王飞

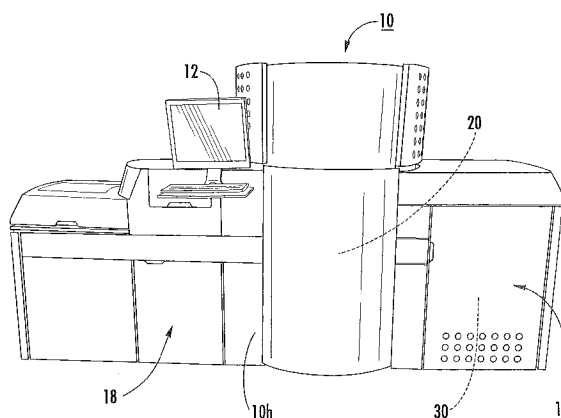
权利要求书3页 说明书27页 附图27页

(54)发明名称

具有适应大环境的操作温度范围的自动NMR
温度灵敏度补偿的定量NMR临床用分析仪

(57)摘要

NMR分析仪和相关方法、电路和计算机程序产品,其允许在相对大的操作温度范围,一般地在约60-85°F之间),以周围温度环境波动至少 $\pm 5^\circ\text{F}$ 的方式进行NMR操作,基于温度灵敏度的先验模型和逼近于NMR信号采集(例如扫描)时检测的温度,使用电子施加的温度灵敏度调整,具有仍然产生准确的定量测量的能力。临床NMR分析仪可远程访问以评价线性和温度补偿调整。



1. 一种操作NMR分析仪的方法,所述方法包括:
把样品置于NMR光谱仪的孔中;
自保持在NMR光谱仪的孔中的NMR探头电子地获得与样品有关的NMR信号;
在以下的位置电子检测至少一个温度:(i) 在机载的NMR分析仪上和/或(ii) 在时间临近于获得步骤时于保持NMR分析仪的室内;然后
使用温度灵敏度校正因子电子校正所得到的信号,所述校正因子基于所检测的温度和NMR信号温度灵敏度的模型进行选择,其中所述模型使用基于多个不同NMR操纵台或其部分的测量的温度灵敏度模型产生,这种温度灵敏度模型通过在限定的温度范围内测量温度对比标准信号积分的峰值的关系而获得;和
使用校正得到的信号产生样品的定量测量。
2. 权利要求1的方法,其中所述模型为在限定的温度范围内的浓度标准的线性或非线性模型,其提供NMR信号强度调整,这种调整随着周围温度变化而变化,从而允许周围温度在限定的周围温度范围内波动至少5°华氏度。
3. 权利要求1的方法,其中所述电子检测步骤使用存在于NMR分析仪的NMR操纵台之中的温度传感器实施,并且其中在获得步骤期间实施所述电子检测步骤以检测多个温度。
4. 权利要求1的方法,其中所述温度灵敏度校正因子包括非温度敏感仪器标准化校正因子,从而将在多个不同的NMR分析仪上获取的测量标准化。
5. 权利要求1的方法,其中所述电子检测步骤使用至少一个温度传感器实施,这种温度传感器机载于邻近混合箱的NMR分析仪上。
6. 权利要求1的方法,其中在将NMR分析仪保持在温度控制的环境下并暴露于限定的温度范围内的温度时实施所述温度灵敏度测量。
7. 权利要求1的方法,其中用于所述模型的数据在各NMR分析仪的使用场所产生,以确定仪器的特定斜率,所述斜率是分析物峰对比相应的NMR分析仪温度的斜率。
8. 权利要求1的方法,其中所述模型至少部分地在使用场所,使用限定的可接受的周围温度操作范围的子范围的温度范围验证和/或产生。
9. 权利要求1的方法,其中当NMR分析仪在具有63华氏度-75°华氏度之间的周围温度范围的室内时进行所述获得步骤,温度在所述温度范围内波动至少 $\pm 5^{\circ}$ 华氏度,并且其中所述产生步骤产生具有 $\pm 2\%$ 精确度的定量测量,其是用三甲基乙酸(TMA)对照品测量。
10. 权利要求1的方法,其中所述样品为人血清或血浆生物样品,其中当NMR分析仪在具有60-85华氏度之间的周围温度范围的室内时进行所述获得步骤,温度在所述温度范围内波动至少 $\pm 5^{\circ}$ 华氏度,并且其中所述产生步骤在生物样品中产生具有 $\pm 10\%$ 脂蛋白精确度的定量测量。
11. 权利要求1的方法,其中所述模型为线性模型并具有负斜率,并且其中使用斜率进行所述校正步骤,以计算调整因子,并且其中所检测的温度包括NMR分析仪上机载的混合器区域的温度,该温度与低于机载所检测的混合器温度10-15度之间的周围温度相关。
12. 权利要求1的方法,其中当NMR分析仪在具有60°华氏度-至少80°华氏度之间的周围温度范围的室内时进行所述获得步骤,温度波动至少 $\pm 10^{\circ}$ 华氏度。
13. 权利要求1的方法,其中所述样品为生物样品,并且其中在60-85°华氏度的温度范围内,所述产生步骤对生物样品中的至少一个目标分析物产生具有 $\pm 10\%$ 精确度的定量测

量。

14. 权利要求1的方法,其中所述样品为人血清或血浆生物样品,并且其中对于生物样品中的至少一个目标分析物,在60-85°华氏度之间的温度范围内所述产生步骤产生临床上可接受的定量测量。

15. 权利要求1的方法,其中所述样品为人尿生物样品,并且其中对于生物样品中的至少一个目标分析物,在60-85°华氏度之间的温度范围内所述产生步骤产生临床上可接受的定量测量。

16. 一种NMR分析仪,所述NMR分析仪包含:

NMR操纵台;

机载或邻近NMR操纵台的至少一个温度传感器;和

与NMR操纵台联通的至少一个处理器,其被配置以对与机载分析仪联通的信号数据施加信号采集后的温度灵敏度校正;所述至少一个处理器被配置以基于以下两个方面,使用随着周围温度的升高或降低而变化的校正因子,调整与经受分析的样品有关的NMR信号强度:(i) 来自至少一个温度传感器的温度数据和(ii) 在至少63°华氏度 -至少75°华氏度之间的限定的周围温度范围内NMR信号强度的温度灵敏度模型,

其中至少一个处理器被配置以使用温度数据和模型产生定量测量,允许邻近NMR分析仪的周围环境温度在限定的周围温度范围内波动至少5°华氏度。

17. 权利要求16的分析仪,其中所述至少一个处理器被配置以在限定的温度范围内产生精确到 $\pm 2\%$ 范围内的定量测量,其是用三甲基乙酸(TMA)对照样品测量。

18. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述至少一个温度传感器包括邻近NMR操纵台中的混合箱存在的传感器。

19. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述信号采集后的灵敏度校正被配置以允许周围温度在限定的周围温度范围内波动至少12°华氏度。

20. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述NMR分析仪被配置以分析生物样品,和其中所述至少一个处理器产生精确到 $\pm 10\%$ 范围内的相应生物样品中的至少一个目标分析物的定量测量。

21. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述模型为分析仪特异性的模型。

22. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述模型为线性的或者用于多个不同NMR分析仪的多项式标准化模型。

23. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述模型基于来自在安装在现场使用场所,于限定的周围温度范围内的子集获取的原位温度对比于信号测量关系的数据。

24. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述NMR分析仪被配置以评价至少一个类型的生物样品中的至少一个目标分析物,其中所述NMR操纵台在具有60-85°华氏度之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度,并且其中所述至少一个处理器被配置以应用于信号后校正,以便使用在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号产生临床定量测量。

25. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述NMR分析仪被配置以评价人血浆或血清生物样品中的多个分析物,其中所述NMR操纵台在具有60-85°华氏度之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度,并且其中所述至少一个处理器被配置以应用于信号后校正,以对在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号产生临床定量测量。

26. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述至少一个处理器使用来自NMR分析仪的NMR信号产生具有 $\pm 10\%$ 精确度的相应生物样品中的多个目标分析物的测量,所述分析仪在60–85°华氏度温度范围内操作。

27. 权利要求16的NMR分析仪,其中所述NMR分析仪被配置以评价尿生物样品中的多个分析物,其中所述NMR操纵台在具有60–85°华氏度之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度,和其中所述至少一个处理器被配置以应用于信号后校正,以对在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号产生定量测量。

28. 包含至少一个处理器的电路,所述处理器被配置以补偿至少一个NMR分析仪的温度灵敏度,其中所述电路被配置以基于以下两个方面调整与经受分析的生物样品有关的相应NMR分析仪的NMR信号强度:(i) 在时间临近于分析时检测的机载NMR操纵台的温度和(ii) 在至少63°华氏度–至少75°华氏度之间的限定的周围温度范围内NMR信号强度的至少一个温度灵敏度模型,其中所述电路被配置以使用所检测的温度和至少一个温度灵敏度模型产生定量测量,允许NMR分析仪周围环境中的周围温度在整个限定的周围温度范围内波动。

29. 权利要求28的电路,其中所述至少一个处理器与至少一个NMR检测器联通,和其中所述至少一个处理器使用至少一个模型,在限定的周围温度范围内产生精确到 $\pm 10\%$ 范围内的定量测量,其中所述至少一个处理器选择线性或者非线性的预定模型,以应用温度灵敏度校正因子调整NMR信号强度。

30. 权利要求28的电路,其中所述至少一个处理器与至少一个NMR检测器联通,和其中所述至少一个处理器在限定的周围温度范围内产生精确到 $\pm 2\%$ 范围内的相应生物样品中的至少一个目标分析物的定量测量,其是使用三甲基乙酸(TMA)对照品评价。

31. 一种处理器,所述处理器被配置以使用来自至少一个NMR分析仪的至少一个限定的温度灵敏度模型的数据调整所得到的NMR信号,所述至少一个模型代表在至少63°华氏度和至少75°华氏度之间的限定的温度范围内信号强度对比标准的温度的关系,其中NMR信号强度调整随着周围温度变化而变化,从而允许周围温度在限定的周围温度范围内波动至少5°华氏度。

32. 权利要求31的处理器,其中所述处理器被配置以基于临近信号采集时检测的温度,对在60–85°华氏度之间的温度范围内采集的NMR信号数据应用所选择的收集后温度灵敏度校正,并且其中所述模型为所限定的线性和/或非线性模型。

具有适应大环境的操作温度范围的自动NMR温度灵敏度补偿 的定量NMR临床用分析仪

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2011年6月30日递交的美国临时专利申请系列号61/502965的益处和优先权,其内容通过引用好像本文全文列举的那样结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明通常涉及NMR系统,并可特别适合于能够定量分析生物样品的NMR体外系统。

[0004] 发明背景

[0005] NMR临床用分析仪已由位于Raleigh, N.C.的LipoScience, Inc.用于产生生物样品的定量测量,其使用NMR衍生的脂蛋白测量(定量分析)评价患者的冠状动脉疾病(“CAD”)和/或糖尿病的风险。美国专利申请公布号US2005/0222504描述了示例性的NMR临床用分析仪。美国专利第6518069号描述了II型糖尿病风险评价和NMR测量葡萄糖的实例。美国专利申请公布号US2010/0100334描述了也可用于评价发生糖尿病的风险的脂蛋白胰岛素抵抗指数。以上参考的专利和专利申请出版物的内容通过引用好像本文全文列举的那样结合到本文中。

[0006] 众所周知NMR分析仪为温度敏感性的。周围温度波动可能导致定量测量不可靠。在过去,NMR分析仪,特别是用于定量测量的那些分析仪,需要保持在具有控制温度的室内,一般地控制在约 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 内,以解决这个问题。的确,两个最大的NMR光谱仪制造商(Agilent Technologies, Inc.和Bruker BioSpin Corp.)在其现场操作手册中指出,尽管仪器可在 $17\text{--}24^{\circ}\text{C}$ 下操作,但是为了获得最佳性能必须调节室温,例如室温应保持在 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 内。这种严格的温度控制通常保持在专用的NMR实验室中,但是其在临床实验室比如医院中的那些实验室或商业实验室环境中是不常见的,因为许多商业或临床实验室环境在不同区域和/或随着时间的推移温度可能会波动。温度的变化影响NMR仪的灵敏度和阶段性能(phase performance),并可因此负面影响定量测量的精确度。

[0007] 因此,存在对这样的NMR临床用分析仪的需要,即其可在周围温度可能会随着时间的推移(例如每小时、每天、每周、每月等)而波动和/或在广泛的温度范围内变化的环境下操作并仍然产生准确的定量测定。

[0008] 本发明实施方案的概述

[0009] 本发明的实施方案涉及用于NMR分析仪的自动化温度灵敏度调整。调整基于温度而变化。所述调整经电子施加于所得到的NMR信号,以解决在信号采集时周围温度的温度变化的影响。

[0010] NMR分析仪可在至少约 $63\text{--}75^{\circ}\text{F}$ ($17\text{--}24^{\circ}\text{C}$)之间,并且一般地在约 $60\text{--}85^{\circ}\text{F}$ 之间的限定温度范围内的温度下操作,允许在限定的温度范围内和/或范围的从头到尾之间波动,并且仍然提供准确的NMR光谱仪测量,从而允许在宽范围的周围温度环境下操作。

[0011] 在一些实施方案中,NMR分析仪可在约 $60\text{--}85^{\circ}\text{F}$ (约 $16\text{--}29^{\circ}\text{C}$)的大范围内的环境室

温下操作,同时产生准确的NMR测量(一般地为 $\pm 2\%$ 或更好)。

[0012] 在一些实施方案中,NMR分析仪可对于基于信号强度对比温度的关系的预定线性或非线性模型所得到的NMR信号经电子施加温度校正调整,这种调整随着基于所监测的机载温度的周围温度而变化(因此对于每一个NMR信号采集不需要使用内部校准标准或人工信号)。

[0013] 一些实施方案涉及操作NMR分析仪的方法。所述方法包括:(a) 把样品置于NMR光谱仪的孔中;(b) 从保持在NMR光谱仪的孔中的NMR探头电子地获得与样品有关的NMR信号;(c) 在以下的位置电子检测至少一个温度:(i) 机载的NMR分析仪和/或(ii) 在时间临近于获得步骤时于保持NMR分析仪的室内;然后(d) 使用温度灵敏度校正因子经电子校正所得到的信号,所述校正因子基于所检测的温度和NMR信号温度灵敏度的模型进行选择;和(e) 使用校正得到的信号产生样品的定量测量。

[0014] 电子检测可使用存在于NMR分析仪的NMR操纵台中的温度传感器实施,并且其中在获得步骤期间实施电子检测步骤以检测多个温度。

[0015] 在限定的温度范围内模型可为浓度标准的线性或非线性模型,当周围温度变化时其提供变化的NMR信号强度调整,从而允许周围温度在限定的周围温度范围内波动至少 5°F (3°C)。

[0016] 温度灵敏度校正因子可包括非温度敏感仪器标准化校正因子,从而将在多个不同的NMR分析仪上获取的测量标准化。

[0017] 电子检测可使用至少一个温度传感器实施,这种温度传感器机载于邻近混合箱的NMR分析仪上。

[0018] 模型可使用基于多个不同NMR操纵台或其部分的测量的温度灵敏度标准模型产生,这种模型通过在限定的温度范围内测量温度对比标准信号积分的峰值的关系得到,对在所述温度范围内的限定温度下的信号值求平均值,产生具有一定斜率的标准模型。

[0019] 可在将NMR分析仪保持在温度控制的环境下并暴露于限定的温度范围内的温度时实施温度灵敏度测量。

[0020] 可在各NMR分析仪的使用场所产生模型数据,以确定仪器的特定斜率。

[0021] 可在使用场所,使用小的周围温度范围至少部分地验证和/或产生模型,这种小的周围温度范围为所限定的较大可接受的周围温度操作范围的子范围。

[0022] 当NMR分析仪在具有约63华氏度(“F”) (约 17°C)–约 75°F (约 24°C)之间的周围温度范围的室内时可进行获取,温度可在所述温度范围内波动至少约 $\pm 5^{\circ}\text{F}$ (3°C),并且其中所述产生步骤产生具有 $\pm 2\%$ 精确度的定量测量,如用三甲基乙酸(TMA)对照品测量的那样。

[0023] 样品可为人血清或血浆生物样品,并且当NMR分析仪在具有约60–85华氏度(“F”)之间(约 16°C –约 29°C 之间)的周围温度范围的室内时可进行获取,温度可在所述温度范围内波动至少约 $\pm 5^{\circ}\text{F}$ (3°C)。所述产生步骤可对生物样品产生具有 $\pm 10\%$ 脂蛋白精确度的定量测量。

[0024] 模型可为线性模型并可具有负斜率。可使用斜率进行校正,以计算调整因子。所检测的温度可包括NMR分析仪上机载的混合器区域的温度,该温度与低于机载所检测的混合器温度约 $10\text{--}15^{\circ}\text{C}$ 之间的周围温度相关。

[0025] 当NMR分析仪在具有约60°F (17°C)–至少约80°F (27°C)之间的周围温度范围的室内时可进行获取,温度可波动至少约 $\pm 10^\circ\text{F}$ (8°C)。

[0026] 样品可为生物样品,并且在60–85°F的温度范围内,所述产生可产生对于生物样品中的至少一个目标分析物的约 $\pm 10\%$ 精确度的定量测量。

[0027] 样品可为人血清或血浆生物样品,并且对于生物样品中的至少一个目标分析物,在约60–85°F之间的温度范围内,所述产生可产生临床上可接受的定量测量。

[0028] 样品可为人尿生物样品,并且对于生物样品中的至少一个目标分析物,在约60–85°F之间的温度范围内,所述产生可产生临床上可接受的定量测量。

[0029] 其它实施方案涉及NMR分析仪。分析仪包含:(a) NMR操纵台;(b) 机载或邻近NMR操纵台的至少一个温度传感器;和(c) 与NMR操纵台联通的至少一个处理器,其被配置以对与机载分析仪联通的信号数据施加信号收集后的温度灵敏度校正。至少一个处理器被配置以基于以下两个方面,使用随着周围温度的升高或降低而变化的校正因子,调整与经受分析的样品有关的NMR信号强度:(i) 来自至少一个温度传感器的温度数据和(ii) 在至少约63°F (17°C)–至少约75°F (约24°C)之间的限定的周围温度范围内NMR信号强度的温度灵敏度模型。至少一个处理器被配置以使用温度数据和模型产生定量测量,允许邻近NMR分析仪的外部环境温度在限定的周围温度范围内波动至少约5°F (约3°C)。

[0030] 可配置至少一个处理器,以在限定的温度范围内产生精确到约 $\pm 2\%$ 范围内的定量测量,如用三甲基乙酸(TMA)对照样品测量的那样。

[0031] 至少一个温度传感器可包括邻近NMR操纵台中的混合箱存在的传感器。

[0032] 信号采集后的灵敏度校正可允许周围温度在限定的周围温度范围内波动至少12°F (7°C)。

[0033] 可配置NMR分析仪以分析生物样品,和至少一个处理器可对相应生物样品中的至少一个目标分析物,产生精确到约 $\pm 10\%$ 范围内的定量测量。

[0034] 模型可为分析仪特异性模型。

[0035] 模型可为线性的或者用于多个不同NMR分析仪的多项式标准化模型。

[0036] 模型可基于来自在安装的现场使用场所,于限定的周围温度范围内的子集获取的原地温度对比信号测量的关系的数据。

[0037] 可配置NMR分析仪,以评价至少一个类型的生物样品中的至少一个目标分析物,其中NMR操纵台可在具有约60–85°F之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度。可配置至少一个处理器,以施加信号采集后校正,以便使用在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号产生临床定量测量。

[0038] 可配置NMR分析仪,以评价人血浆或血清生物样品中的多个分析物,其中NMR操纵台可在具有约60–85°F之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度。可配置至少一个处理器,以对在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号施加信号采集后的校正,以产生临床定量测量。

[0039] 至少一个处理器可使用来自NMR分析仪的NMR信号,对相应生物样品中的多个目标分析物产生具有 $\pm 10\%$ 精确度的测量,所述分析仪在60–85°F温度范围内操作。

[0040] 可配置NMR分析仪,以评价尿生物样品中的多个分析物。NMR操纵台可在具有约60–85°F之间的温度范围的环境下操作,同时允许温度波动至少10度。配置至少一个处理器,以

对在所述温度范围内的温度下得到的NMR信号施加信号采集后的校正,产生定量测量。

[0041] 还有的其它实施方案涉及包含至少一个处理器的电路,所述处理器被配置以补偿至少一个NMR分析仪的温度灵敏度。配置这种电路以基于以下两个方面调整与经受分析的生物样品有关的相应NMR分析仪的NMR信号强度:(i) 在时间临近于分析时检测的机载NMR操纵台的温度和(ii) 在至少约63°F (至少约17°C)-至少约75°F (约24°C)之间的限定的周围温度范围内NMR信号强度的至少一个温度灵敏度模型。配置这种电路以使用所检测的温度和至少一个温度灵敏度模型产生定量测量,允许NMR分析仪周围环境中的周围温度在整个限定的周围温度范围内波动。

[0042] 至少一个处理器可与至少一个NMR检测器联通,并且至少一个处理器可使用至少一个模型,在限定的周围温度范围内产生精确到约 $\pm 10\%$ 范围内的定量测量。至少一个处理器可选择或者线性或者非线性的预定模型,以应用温度灵敏度校正因子来调整NMR信号强度。

[0043] 至少一个处理器可与至少一个NMR检测器联通,并且至少一个处理器可在限定的周围温度范围内,对相应生物样品中的至少一个目标分析物产生精确到约 $\pm 2\%$ 范围内的定量测量,如使用三甲基乙酸(TMA)对照品评价的那样。

[0044] 仍有的其它实施方案涉及处理器,其被配置以使用来自至少一个NMR分析仪的至少一个限定的温度灵敏度模型的数据,调整所得到的NMR信号。至少一个模型代表在至少约63°F (17°C)-至少约75°F (24°C)之间的限定的温度范围内信号强度对比标准温度的关系,其中NMR信号强度调整随着周围温度变化而变化,从而允许周围温度在限定的周围温度范围内在至少5°F (3°C)范围内波动。

[0045] 可配置处理器,以基于临近信号采集时检测的温度,对在约60-85°F之间的温度范围内收集的NMR信号数据应用所选择的收集后温度灵敏度校正,并且模型可为所限定的线性和/或非线性模型。

[0046] 另外的实施方案涉及用于调整NMR信号强度以补偿NMR分析仪的温度灵敏度的计算机程序产品。计算机程序产品包括具有包含在介质中的计算机可读程序代码的非暂时性计算机可读存储介质。计算机可读程序代码包括:(a) 计算机可读程序代码,其被配置以基于以下两个方面调整与经受温度灵敏度分析的生物样品有关的NMR信号强度:(i) 在时间临近于相应的生物样品的信号采集时,与NMR分析仪中的至少一个内部位置有关或与NMR分析仪有关的至少一个外部周围位置有关的温度和(ii) 在至少约63°F (17°C)-至少约75°F (24°C)之间的限定的周围温度范围内NMR信号强度的温度灵敏度模型。NMR信号强度调整随着周围温度变化而变化,从而允许周围温度在限定的周围温度范围内在至少5°F (3°C)范围内波动。计算机程序产品还包括(c) 计算机可读程序代码,其被配置以使用所调整的NMR信号强度产生定量测量。

[0047] 可配置产生测量的计算机可读代码,以产生相应生物样品中的至少一个目标分析物的临床测量。

[0048] 测量可精确到 $\pm 10\%$ 的范围内,并且其中目标分析物包括脂蛋白。

[0049] 限定的温度范围可在约60-85°F之间,并且测量可具有人血浆或血清生物样品中的脂蛋白。

[0050] 调整NMR信号强度的计算机程序代码可产生精确到约 $\pm 2\%$ 范围内的测量,如使用

三甲基乙酸(TMA)对照品在60-85度温度范围内评价的那样。

[0051] 可配置调整NMR信号强度的计算机程序代码,以在限定的周围温度范围内在至少约12°F (约7°C) 范围内,使用不同的校正因子调整NMR信号。

[0052] 被配置以调整NMR信号强度的计算机可读程序代码可包含限定与模型有关的温度灵敏度的斜率的计算机可读程序代码。

[0053] 计算机程序产品可包含计算机可读程序代码,其被配置以与同NMR分析仪处于异地的远程控制系统联通,使得远程控制系统能够监测和/或评价NMR分析仪的温度灵敏度。

[0054] 模型可基本上为线性模型。

[0055] 模型可为非线性模型。

[0056] 限定的温度范围可在约60-85°F之间,并且测量具有尿生物样品中的至少一个代谢物。

[0057] 如同本领域的技术人员鉴于本公开将意识到的那样,本发明的实施方案可包括方法、系统、装置、电路、处理器和/或计算机程序产品或其组合。

[0058] 本发明的其它特征、优势和细节将由本领域的普通技术人员自阅读随后的优选实施方案的图表和详述后意识到,这种描述仅为本发明的举例说明。对一个实施方案描述的特征可与其它实施方案结合,尽管对此没有具体讨论。就是说,值得注意的是,关于一个实施方案描述的本发明的方面可并入不同的实施方案中,尽管相比于那里没有具体描述。就是说,所有的实施方案和/或任何实施方案的特征可以任何方式和/或组合进行组合。申请人保留改变任何原始递交的权利要求或者相应地递交任何新的权利要求的权利,包括可从属于和/或合并任何其它权利要求的任何特征来修改任何原始递交的权利要求的权利,尽管最初没有以那种方式提出权利要求。本发明的上述和其它方面在以下阐述的说明书中详细解释。

[0059] 附图简述

[0060] 图1为依据本发明实施方案的具有NMR操纵台和温度灵敏度校正电路和/或模块的示例性NMR分析仪的前视图。

[0061] 图2为依据本发明实施方案的温度灵敏度校正电路的组件/输入的框图。

[0062] 图3A为在图1中显示的NMR操纵台的前视图。

[0063] 图3B为在图1和3A中显示的NMR操纵台的后视图。

[0064] 图4A为在图3A和3B中显示的抽屉一部分的后顶部透视图。

[0065] 图4B为在图4A中显示的抽屉部分的后视图,示例说明依据本发明的一些任选实施方案的邻近混合箱的机载温度传感器。

[0066] 图5为依据本发明的实施方案的NMR分析仪的示意图。

[0067] 图6为依据本发明实施方案的与自动化远程服务/支持系统联通的多个本地临床NMR分析仪的网络化系统的示意图。

[0068] 图7为具有和没有依据本发明实施方案的温度灵敏度校正的标准化积分对比实验室温度的关系的图表。

[0069] 图8为可用于实施本发明实施方案的示例性操作的流程图。

[0070] 图9为依据本发明实施方案的数据处理系统的示意图。

[0071] 图10为来自TMA试验的TMA积分(标准化并拟合为二阶多项式)对比来自依据本发

明实施方案的4个NMR操纵台的安装温度的混合气温差的关系的图表。

[0072] 图11A为依据本发明实施方案的混合器区域温度对比室温在低湿度下的关系的散点图。

[0073] 图11B为依据本发明实施方案的混合器区域温度(°C)对比室温(°F)在高湿度下的关系的散点图。

[0074] 图12A为依据本发明实施方案的LDL-P (nmol/L) 对比在低湿度下温度的关系的表格。

[0075] 图12B为依据本发明实施方案的LDL-P (nmol/L) 对比温度在高湿度下的关系的表格。

[0076] 图13A为依据本发明实施方案的HDL-P (μmol/L) 对比在低湿度下温度的关系的表格。

[0077] 图13B为依据本发明实施方案的HDL-P (μmol/L) 对比温度在高湿度下的关系的表格。

[0078] 图14A为依据本发明实施方案的LDL-P浓度(nmol/L) 水平1对比在高湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0079] 图14B为依据本发明实施方案的LDL-P浓度(nmol/L) 水平2对比在高湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0080] 图15A为依据本发明实施方案的LDL-P浓度(nmol/L) 水平1对比在低湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0081] 图15B为依据本发明实施方案的LDL-P浓度(nmol/L) 水平2对比在低湿度下混合器区域温度(°C)的关系的散点图。

[0082] 图16A为依据本发明实施方案的HDL-P浓度(μmol/L) 水平1对比在高湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0083] 图16B为依据本发明实施方案的HDL-P浓度(μmol/L) 水平2对比在高湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0084] 图17A为依据本发明实施方案的HDL-P浓度(μmol/L) 水平1对比在低湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0085] 图17B为依据本发明实施方案的HDL-P浓度水平2对比在低湿度下混合器区域温度(°C)的关系拟合的散点图。

[0086] 图18A为依据本发明实施方案的LDL-P (nmol/L) %偏倚对比在低湿度下温度的关系的表格。

[0087] 图18B为依据本发明实施方案的LDL-P (nmol/L) %偏倚对比在高湿度下温度的关系的表格。

[0088] 图19A为依据本发明实施方案的HDL-P (μmol/L) %偏倚对比在低湿度下温度的关系的表格。

[0089] 图19B为依据本发明实施方案的HDL-P (μmol/L) %偏倚对比在高湿度下温度的关系的表格。

[0090] 本发明实施方案的详述

[0091] 本发明现在将在其中显示本发明实施方案的下文中更充分地进行描述。然而,本发

明可以不同形式体现,并且不应视为对本文阐述的实施方案的限制。当然,提供这些实施方案使得本公开将是充分和完整的,并将把本发明的范围充分传达给本领域的技术人员。在绘图中,同样的数字自始至终指代同样的元件,并且为了清晰起见可夸大一些组件、线或特征的厚度、大小和尺寸。在图表中图解说明的或在权利要求书中列举的操作和/或步骤的顺序不打算限于所呈现的顺序,除非另外指明。图表中的虚线(使用时)表明如此表示的特征、操作或步骤为任选的,除非另外具体指明。

[0092] 应该理解,当特征比如层、区域或基底被称为在另一个特征或元件“上”时,其可直接在另一个特征或元件上,或者也可存在介于中间的特征和/或元件。与此相反,当元件被称为“直接在”另一个特征或元件上时,不存在介于中间的元件。也应该理解,当特征或元件被称为“连接”、“附着”或“结合”于另一个特征或元件时,其可直接连接、附着或结合于另一个元件,或者可存在介于中间的元件。与此相反,当特征或元件被称为“直接连接”、“直接附着”或“直接结合”于另一个元件时,不存在介于中间的元件。尽管关于一个实施方案进行描述或显示,如此描述或显示的特征可适用于其它实施方案。

[0093] 除非另外定义,本文使用的所有术语(包括技术和科学术语)具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。应该进一步理解,术语比如在常用字典中定义的那些术语,应解释为具有与其在相关领域和本申请的情况下的含义一致的含义,并且不应以理想化或过于正式的感觉来解释,除非本文明确地如此定义。本文使用的术语“和/或”包括一个或多个相关列举条目的任何和所有组合。

[0094] 本文使用的单数形式“一”、“一个”和“该”打算也包括复数形式,除非上下文另外清楚地指明。应该进一步理解,当用于本说明书时,术语“包含”和/或“包括”指定存在所指出的特征、整数、步骤、操作、元件和/或组件,但是不排除存在或增加一个或多个其它的特征、整数、步骤、操作、元件、组件和/或其组合。

[0095] 术语“约”意指所指定的参数不需所述量精确,并可略微变化一般地达 $\pm 10\%$ 。例如,“约2%”意指所述数目一端可在2.2%以内和另一端可在1.8%以内。

[0096] 本发明的实施方案可用于分析任何体外生物样品。生物样品可以液体、固体和/或半固体形式存在。生物样品可包括组织、血液、生物流体、生物固体等及其组合。因此,术语“生物样品”包括,通过举例的方式但并不限于以原始形式和/或以制剂存在的全血、血浆或血清、尿、脑脊液(CSF)、淋巴样品、唾液、痰、粪便样品、灌洗液、精液、组织和/或体液及其化学组分。自动化的临床NMR分析仪可特别适合于分析体外血清和/或血浆样品或尿样品中的代谢物和/或脂蛋白数据。术语“电路”指整个软件实施方案或者结合软件与硬件方面、组件或特征的实施方案。

[0097] 生物样品可来自任何目标受试者。依据本发明的受试者可为任何动物受试者,并且一般地为哺乳动物受试者(例如人、犬科动物、猫科动物、牛科动物、山羊、绵羊、马、啮齿动物(小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠等)、猪、灵长类动物、猴子和/或兔形目动物)。动物可为实验动物或非实验动物,无论是天然存在的、基因工程的还是改良的,和/或无论是实验室改变的、生活方式和/或饮食改变的还是药物处理过的动物变体(variations)。

[0098] 术语“实验室环境”指不需要或不能可靠地保持严格控制的周围温度范围的实验室环境,一般地为商业或临床(例如医院)环境。实验室环境可为相对大的空间,其附有几种类型用于商业和/或研究目的的测试系统并且一般地不专门仅仅储放一个或多个NMR分析

仪。

[0099] 术语“安装”指在现场(实验室)使用场所装配。装配可初始和在其它期望的时间间隔进行。因此,使用短语“安装时”不限于在现场放置时首次装配。

[0100] 术语“自动的”意指如此描述的基本上所有或全部的操作可在不需要人操作者主动手动输入下进行,并且一般地意指操作可以编程方式(programmatically)指导和/或进行。术语“电子的”意指系统、操作或装置可使用任何合适的电子媒介联通,并且一般地在可能为远程的控制系统与一个或多个当地NMR分析仪之间使用计算机网络,采用以编程方式的控制联通。

[0101] 术语“规约(protocol)”指具有数学计算、用于数据查询和分析的定义规则的自动化电子算法(一般地为计算机程序),其处理NMR数据以补偿温度灵敏度。

[0102] 术语“电路”指整个软件实施方案或者结合软件与硬件方面、特征和/或组件(包括例如处理器和与此有关嵌入其中和/或通过以编程方式指导和/或实施某些描述的行为或方法步骤的可执行的软件)的实施方案。

[0103] 术语“以编程方式”意指操作或步骤可通过数字信号处理器和/或计算机程序代码指导和/或进行。类似地,术语“电子地”意指步骤或操作可使用电子元件以自动化的方式而不是手动或使用心智步骤(mental steps)进行。

[0104] NMR分析仪可与当地但是远程的计算机(计算机与光谱仪在不同的房间)或远程位置的远程计算机联通,使得远程计算机能够得到NMR光谱并分析NMR光谱,产生具有量化数值的患者诊断报告。

[0105] 术语“计算机网络”包括一个或多个局域网(LAN)、广域网(WAN),并且在某些实施方案中可包括私人内部网和/或公共互联网(也称为万维网(World Wide Web)或“the web”)。术语“网络化(networked)”系统意指一个或多个当地分析仪可与至少一个远程(当地和/或异地)控制系统联通。远程控制系统可保持在与NMR临床分析仪分开,并且不受到与NMR临床分析仪相同的生物危害控制要求/关注的当地“洁净”房间内。

[0106] 如本领域技术人员熟知的那样,单词“积分”涉及NMR光谱仪时指所得到的样品的NMR信号(光谱)。积分可指NMR光谱中特定峰的面积。峰的面积与特定物质种类的浓度成正比。因此,如果测量(恒定的)浓度标准,如果正确地实施NMR光谱仪/仪器,例如数值在目标范围内,比如 $\pm 10\%$,并且在一些实施方案中为 $\pm$ 约2%,积分值将为常数。或者,积分可基于NMR光谱的多于一个峰或者甚至所有的峰,但是更常见的是测量一个确定峰的面积。

[0107] 当测量已知的浓度标准作为独立的“校准”样品时,积分对于(日常)性能提供良好的测试,其使得能够定量NMR而不需向相应的生物样品加入内标物。术语“浓度标准”指用于评价NMR光谱的一个或多个峰的液体。浓度标准的实例包括用于有机系统的乙苯溶液(非极性)和用于水性体系的乙酸钠溶液。在具体的实施方案中,TMA(三甲基乙酸)溶液可用作浓度标准。TMA溶液可具有特定的离子强度,使得其表现如同血浆/血清或其它感兴趣的样品的NMR行为。

[0108] 为了评价具有温度补偿规约的NMR分析仪或相关电路或处理器是否可在大的温度范围内达到 $\pm 2\%$ 精确度,可使用限定温度下的TMA试验溶液(一般地“新鲜的”并以约30 ml的体积存在)。一般地,产生试验样品的10-20份NMR测试复制品,并可使用定量测量的平均值。TMA测量可用含有15 mM TMA的标准品进行。15 mM溶液或其它合适的浓度提供足够的量

化信噪比。TMA在NMR信号采集期间的温度可为47℃,但是应同样适用于更广泛的范围象15-60℃,NMR探头温度调节至目标温度的0.5度(或更好)范围内。

[0109] 对于实际样品的临床测量,本发明的实施方案可在大的温度范围内产生在 $\pm 10\%$ 范围内的定量测量。与在约77°F (25℃)的标准周围温度下于相同的NMR分析仪上测量相应的对照分析物(例如对照样品,比如具有相同的缓冲剂和其它条件,来自Soloman Park Research Laboratories, Kirkland, Washington等,具有已知脂质值的新鲜或冷冻的人血清或血浆样品)时得到的测量相比较,在所述温度范围内的操作温度下可测量 $\pm 10\%$ 变化。此外,可在相应的温度下进行大量试验(例如一般地在10-20之间),并且平均值可用于比较。因此, $\pm 10\%$ 变化包括分析变化、NMR变化和温度补偿规约,并可基于标准温度下与对照组测量的%偏差(其可称为%偏倚)进行评价。测量可用于脂蛋白分析物比如HDL-P、LDL-P和甘油三酯。用于测定HDL-P、LDL-P和甘油三酯的脂蛋白子类的NMR测量如例如在美国专利申请号US2005/0222504、美国专利第6518069号和US2010/0100334中描述的那样为已知的,其在上文通过引用结合到本文中。对于其它NMR可量化的分析物包括TMAO可预期类似的结果($\pm 10\%$ 或更好)。

[0110] 术语“模型”指在周围温度范围内限定或准确估计NMR分析仪的温度灵敏度的数学表达式。模型可基于限定的温度范围内的线性和/或非线性信号强度数据。对于相应的NMR分析仪,可使用多于一种模型,并且合适的模型之一可基于与测试样品有关的当时操作温度(例如外部或内部两者中的任何一个或两者或“机载”温度)自动(以编程方式)进行选择。

[0111] 可以预见,临床NMR分析仪特别适合于得到生物样品的数据测量,包括可依正实施的管辖权和/或测试而用于治疗或诊断目的,并且一般地用于诊断目的(其满足精确度的适当调整准则)的定性和/或定量测量。也可预见,自动温度补偿规约将有益于人生物流体类型血清/血浆、尿、CSF、精液、痰、灌洗液等中的NMR可量化代谢物的测量。

[0112] 在一些实施方案中,可配置自动化的NMR分析仪,以满足政府的医疗监管要求,比如在可适用的联邦法规中描述的那些要求,包括在用于医疗设备的21 CFR (比如21 CFR 820和21 CFR 11)中的那些要求。可以能够得到美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Agency) (“USFDA”)和/或实施诊断测试的相应外国机构的PMA(上市前批准)和/或510(k)批准的这样一种方式,构造和/或配置NMR临床分析仪。NMR光谱仪可来自Agilent Technologies(其收购了Varian, Inc.),后者在Santa Clara, CA和位于Billerica, MA的Bruker BioSpin, Corp.具有主营业所。具有NMR光谱仪(得自Agilent)和集成的生物样品处理器的Vantera® NMR临床分析仪可来自位于Raleigh, N.C的LipoScience, Inc.。术语“NMR分析仪”指包括NMR光谱仪并且也称为NMR检测器的仪器。NMR分析仪可具有集成或离散的协同操作的自动化样品处理器,以使样品分析自动化并增加物料通过量。

[0113] 可实施本发明的实施方案以补偿(环境)室温变化而不需使用内标物,例如经受测试的相应生物样品中的标准物。尽管使用内标法具有有利条件,即使光谱仪的性能变化,但是相对于内标物的变化将是恒定的,使用内标物一般地需要准确加入到要测试的样品中的已知纯度和浓度的标准品。另一个问题可能是标准品的保质期和/或其是否对样品具有任何化学或光谱干扰。

[0114] 图1说明具有包括NMR操纵台16和集成样品处理器18的外壳10h的NMR分析仪10,

NMR磁体20在普通外壳10h的里面。然而,可将NMR分析仪10配置为在不同外壳中的单独的组件。NMR分析仪10包括UI (用户界面)。如所示的,UI包括触摸屏用户输入12 (例如HMI或人机界面),使得操作者能够与仪器沟通。术语“NMR操纵台”(也称为RF操纵台)指封闭硬件组件的外壳或其部分,所述硬件组件支持NMR光谱仪,包括电路系统、接线、RF放大器,一个或多个梯度放大器和相关的电子产品,用于向NMR探头32中的RF线圈(图5)传输激励RF脉冲(脉冲序列)并如本领域的技术人员熟知的那样得到样品的NMR信号。

[0115] NMR分析仪10包括至少一个温度传感器30,并且还包括温度监测电路130和NMR信号温度灵敏度调整电路140或与它们联通(图2)。电路140可包括至少一个(数字)信号处理器,后者包括实施温度灵敏度调整的计算机程序代码。处理器可机载到分析仪上或为远程的,或者一个或多个当地和远程的处理器可联通以实施调整。至少一个温度传感器30可为机载的或在保持在NMR分析仪10的室内,如果是后者,温度传感器30优选地邻近于NMR分析仪10。至少一个温度传感器30应被定位,以反映实验室环境(间接或直接)和/或NMR操纵台16的内室的温度。在一些实施方案中,NMR分析仪10可包括外部温度传感器和内部温度传感器两者,并且温度可储存于数据库中,与时间和日期和/或患者样品测量关联起来。

[0116] 在一些实施方案中,至少一个温度传感器30可包括在至少一个机载于NMR分析仪10上,一般地在NMR操纵台16里面的温度传感器30,如以下将要进一步讨论的那样。参照图2,在一些实施方案中,温度监测电路130和NMR信号温度灵敏度调整电路140被机载到NMR信号分析仪10上。在其它的实施方案中,电路130、140中的一个或两者可远离分析仪本身或者部分地包括在分析仪10中和部分地包括在远程计算机中。另外,电路130、140可被配置为单个电路或者分成多于两个电路。

[0117] 也如在图2中显示的那样,可配置NMR分析仪10,以产生电子温度历史数据库145,其与或可与所测试的不同生物样品相关。这种相关性可在NMR信号采集时或稍后。相关性可经患者标识符数据、生物样品标识符数据、测试类型和/或测试时间、日期等自动地和/或以编程方式进行。配置NMR分析仪10,以得到经受测试的生物样品的NMR信号。然后,相应生物样品的这种积分信号可基于在时间临近于相应生物样品的NMR信号采集时(一般地在期间)检测的至少一个温度进行调整。在一些实施方案中,在样品的MNR信号采集期间,可自至少一个传感器30得到几个温度。电路130可基本上连续地或以所选择的时间间隔例如每分钟、每秒、每5-20秒,比如约每10秒等任选地检测温度。如果外部环境的温度变化和/或机载分析仪变化高于一定量则检测间隔可能会自动增加,或者如果温度基本上恒定则检测间隔可能会自动减小。

[0118] 可配置NMR分析仪10,以使用一个或多个所检测的温度以电子选择和/或计算相应的校正因子(其随着温度变化而变化),后者用于对NMR分析仪的温度灵敏度调整生物样品的相应NMR信号。在合适的时间间隔的温度求平均值,或者中值温度,用于选择和/或计算合适的温度灵敏度校正因子。在其它的实施方案中,在时间临近于信号采集时(例如在期间)检测的高温或低温可用于选择和/或计算校正因子。因此,可配置自动化的温度补偿NMR临床用分析仪10(图1),以通过使用在一定温度范围内以已知或可预测的方式变化的温度灵敏度调整来调整生物样品的NMR信号,在不需要严格的温度控制的实验室环境得到准确量化的测量。在一些实施方案中,使用确定的预先得到的信号(对照组标准的积分)的斜率进行调整,所述斜率基于在至少约10度的温度范围内的温度基本上层线性地和可预测地变

化。

[0119] 在一些实施方案中,可配置温度补偿规约,以覆盖至少约12°F (至少约7°C)的温度范围。该范围可在至少约63-75°F之间,一般地在约60或61°F-约85°F之间,仅使用在信号采集后应用的数据校正规约(例如计算因子)和/或程序/软件而不需要任何NMR硬件变化或主动冷却。在一些实施方案中,NMR分析仪甚至可仅使用信号采集后的数据校正规约或因子在大的环境(和机载混合器)温度范围内操作。例如,NMR分析仪可在低端约60°F、61°F或63°F一直到高端约82°F、83°F、84°F或85°F的环境室温下操作,同时提供准确的定量测试结果。在一些实施方案中,温度补偿可允许约24或25°F周围温度操作范围(约14°C),60-85°F的温度范围,该范围可补偿灵敏度损失或增加,以产生生物样品中的分析物比如脂蛋白的定量NMR数据。

[0120] 在一些实施方案中,来自传感器30的温度平均比环境室温高约12-15度之间。因此,例如,如果混合室42中的传感器30读取温度为75°F,则相应的实验室环境温度一般地为约63°F,如果周围温度为75°F,则机载温度为87°F。然而,所检测的机载温度尽管相对于环境室温增加,但是可具有高于或低于约12度的不同温度相关性。参见例如图11A和11B,其说明在60-85°F范围内的混合器区域温度-环境(周围)温度的数据。(低湿度)图显示85°F下约13.6度的变化和60°F下约15度的变化。

[0121] 图3A说明NMR操纵台16 (在外壳里面)的前视图和图3B说明具有气动前端(Pneumatic Front End) (PFE)隔室40的NMR操纵台16的后视图。该隔室40一般地为可滑进滑出用于接近内部电子产品的抽屉。该隔室一般地还含有一些用于空气处理的阀门和RF电子产品。在一些实施方案中,至少一个温度传感器30被置于该隔室40中。图4A和4B说明混合箱42,并且前置放大器44容纳在该隔室40中。图4B还说明用于本发明的实施方案考虑的温度传感器30的合适位置30x (图4C)。温度传感器30可为安装于混合箱42并支撑在用于温度绝缘的热绝缘体或热障基底31上(以防止与金属混合箱42热接触)的热电偶30t。在广泛评价之后,已经发现该位置为用于温度灵敏度调整(至少对于Agilent 400MR NMR操纵台)的NMR仪器温度灵敏度的特别代表(例如良好的预测值)。温度传感器30(比如热电偶)可位于所述抽屉40中,使得其可通过机载或远程软件进行监测。在一些实施方案中,这种监测的内部温度可呈现于GUI 12 (图1)。然而,预计其它的位置也可为合适的。另外,来自其它制造商的NMR光谱仪或具有不同硬件组件的其它配置可具有其它合适的温度监测位置。进一步地,可在不同位置监测多于一个温度,并且在那些温度中的高、低、平均或中值或其它相应的温度测量值可用于温度灵敏度补偿。

[0122] 可使用其它温度传感器和/或位置。例如,温度传感器30可结合到印刷电路板中,置于混合箱42的里面,置于隔室40里面的其它或另外的位置或者在NMR分析仪10上或其内的其它位置,一般地在NMR操纵台16上或其内。

[0123] 图5为NMR分析仪10的示意图。如本领域的技术人员熟知的那样,NMR分析仪(也称为NMR检测器或NMR光谱仪)包括RF放大器、包括RF激励线圈(比如鞍状或亥姆霍兹(Helmholtz)线圈)的NMR探头32及低温冷却的高场超导磁体20。分析仪10也可包括指导样品连续流向流动池60的封闭流动路径180。NMR探头32可为自磁体孔的顶部向磁体孔中的预定分析位置插入的顶部加载探头。高场磁体20保持在磁性和/或RF屏蔽的外壳中,这种外壳可把所产生的磁场水平减少至相对小量的范围内。流动池60为被动装置。探头32播放投入

其中的RF并返回小的NMR信号以供处理。术语“高场”磁体指大于1特斯拉，一般地大于5特斯拉，并且更一般地为约9特斯拉或者更大的磁体。NMR（流量）探头32与RF放大器/脉冲发生器联通，并且包括在操作期间保持在孔中的RF激发/接收电路。

[0124] 仍然参照图5，可任选地配置NMR分析仪10，以经计算机网络（硬布线的或无线的），一般地经互联网与远程位点15R联通。远程位点可为实验室设施或建筑物的控制室现场，和/或在不同的设施监测多个不同NMR分析仪的远离实验室建筑本身的远程位点。可配置控制位点15R，以使用相应的NMR分析仪10的浓度标准积分和所检测的温度监测不同分析仪的温度灵敏度。可配置NMR分析仪10，以自远程控制位点15R接受更新后的温度灵敏度控制算法，或者服务人员可按照来自远程位点15R的每条指令更新温度调节电路（一般地基于由远程位点15R收集或分析的仪器具体操作信息，比如来自校准试验的数据，比如随着时间推移的不同温度下的浓度标准积分）。

[0125] 可配置NMR分析仪10，以使用如所指出的流动池60使生物样品连续流动。然而，可使用其它样品处理器和生物样品引入装置。例如，生物样品可如其在相应的管或其它样品容器中保留的那样进行处理（未显示）。

[0126] 尽管作为单独的电路130、140和单独的数据记录数据库145所显示的，这些电路和数据库或其部分可组合或另外提供。这些电路和数据库130、140、145可集成到NMR分析仪10中的一个或多个处理器中，或者以一个或多个远程处理器提供。可配置温度监测电路130，以当温度低于或高于所限定的阈值时进行识别，并发送错误消息和/或警告操作员。警报或信息可提供于显示器12和/或无线电设备，例如便携式通信设备和远程监测位点15R上。

[0127] 电路130、140和数据库145被集成机载到NMR分析仪10上或者至少部分地（如果不是全部）远离相应的NMR分析仪10。如果是后者，模块或电路130、140或数据库145中的一个或多个可完全或部分地存在于（远程）服务器上。服务器可使用云计算（cloud computing）提供，后者包括在要求时经计算机网络提供计算资源。所述资源可体现为各种基础设施服务（例如计算机、存储等）以及应用、数据库、文件服务、电子邮件等。在传统的计算模型中，数据和软件两者一般完全包含在用户电脑上，在云计算中，用户电脑可含有很少的软件或数据（也许是操作系统和/或环球网（Web）浏览器），并可仅仅用作外部计算机网络上发生的过程的显示终端。云计算服务（或多个云资源的聚集）通常可称为“云”。云存储可包括网络计算机数据存储模型，其中数据存储于多个虚拟服务器，而不是托管于一个或多个专用服务器上。数据传输可被加密并可使用任何合适的防火墙经互联网进行，以符合行业或监管标准比如HIPAA，至少当患者样品正进行分析时。术语“HIPAA”指由健康保险携带和责任法案所定义的美国法律。患者数据可包括入藏登记号或标示符、性别、年龄和测试数据。

[0128] 可配置调整电路140以选择性地调整信号，使得其仅当一般地在安装时取得的所检测的温度偏离NMR分析仪的预设（限定或基线）温度超过约1℃时才进行调整。在其它的实施方案中，对所有样品数据进行调整，即使温度为基本恒定的。然而，如果不进行温度灵敏度调整，NMR分析仪仍然可应用非温度敏感的仪器标准化因子，从而使在多个不同NMR分析仪上取得的测量标准化。

[0129] 图6说明在与至少一个远程位点15R，15'联通的不同位点具有温度灵敏度校正模块或电路140的分析仪10的网络，这种远程位点允许自每一个分析仪10下载数据和/或去除监测。在一些实施方案中，远程位点15R（图5）可定期包括例如动态地下载数据（当获得

时)。可将粗品TMA (或其它标准) 积分相对于操纵台混合器温度的关系绘图。电子监测该数据可改善用于定量测量和/或监测输出变化的信号校正的所定义的斜率。

[0130] NMR分析仪10可在周围温度约 ± 5 度(或者甚至更多),一般地在至少约63华氏度(F) (约17摄氏度($^{\circ}\text{C}$))–约73 $^{\circ}\text{F}$ (约23 $^{\circ}\text{C}$) 之间波动的环境下操作,允许在实验室或NMR操纵台房间内温度波动至少 ± 5 度,并且更典型地允许周围温度在至少10 $^{\circ}\text{F}$ (6 $^{\circ}\text{C}$) 的以上提到的整个范围内,同时仍然产生具有在约 $\pm 2\%$ 之间的精确度的定量测量。在该范围内的不同温度下的测量精确度可用具有自动化温度灵敏度补偿规约的NMR分析仪,使用浓度标准试验积分进行评价。NMR分析仪应通过自动校准规约和/或提供浓度标准积分的精确值,一般地在约 $\pm 2\%$ 或者更好,以在大的操作目标范围内例如60–85、61–85或63–75 $^{\circ}\text{F}$ (例如在约17–24 $^{\circ}\text{C}$ 之间或在约15.6–29.4 $^{\circ}\text{C}$ 之间) 操作(无论何处)。

[0131] 在一些实施方案中,NMR分析仪10可配置有具有得到信号的温度灵敏度调整规约,以允许甚至更大的周围温度操作范围,例如,典型地在约61 $^{\circ}\text{F}$ (约17 $^{\circ}\text{C}$) –至少约80 $^{\circ}\text{F}$ (27 $^{\circ}\text{C}$) 之间,伴有温度可在离限定的标称范围(例如70 $^{\circ}\text{F}$) 波动至少约 $\pm 10^{\circ}\text{F}$ (8 $^{\circ}\text{C}$),以致NMR分析仪仍然可产生具有足够精确度例如 $\pm 10\%$,一般地具有 $\pm 2\%$ 精确度的定量测量。在一些实施方案中,操作范围可在约60 $^{\circ}\text{F}$ –约85 $^{\circ}\text{F}$ 之间。在一些实施方案中,可允许的操作温度范围为至少63 $^{\circ}\text{F}$ –至少82 $^{\circ}\text{F}$,比如83 $^{\circ}\text{F}$ 、84 $^{\circ}\text{F}$ 、85 $^{\circ}\text{F}$,同时仍然提供所期望的精确度。对于临床样品精确度可为至少 $\pm 10\%$,和对于TMA对照样品一般地为约 $\pm 2\%$ 精确度。

[0132] 由传感器30感知的温度可能高于周围温度。在一些具体的实施方案中,对于安装到混合箱42的温度传感器30,在分析仪上监测到的温度可为例如高于环境室温约10–16度,一般地如以上描述的那样高约12–15度。但是可存在更大或更小的温度差异。

[0133] 用于开发供调整的线性或非线性模型的温度可基于实验室中一定温度范围内的机载(例如混合器)温度。系统性能可基于环境室温(例如实验室温度)确定。

[0134] 如上所述,已经出乎意料地确定,当使用温度传感器30 (例如在NMR分析仪上机载安装,比如在抽屉40中的温度传感器) 监测温度时,当数据经统计学拟合为所定义的数学函数时,NMR灵敏度和相变大致为温度的线性函数。在其它的实施方案中,数据可能有些非线性,但是首先使用最小二乘最佳拟合或多(例如二或更高)阶的多项式方程进行评价。考虑其它的统计方程/函数也可用于产生所述关系。尽管某些实施方案描述了斜率进行温度的自动化信号调整的用途,也可使用查表法或就地确定的计算。或者,校正类型或模型可使用为了计算调整所定义的函数和输入参数就地进行计算。

[0135] 所监测的温度与周围温度相关,其中所监测的温度基于周围温度的变化而变化并可直接或间接与周围温度相关联。进一步地,尽管描述为使用信号对比温度的线性关系,也考虑可使用非线性关系。图7显示其中使用线性模型校正以得到灵敏度保真度的情况。图10显示使用具有类似于 $y=ax^2+bx+c$ 的方程的二阶多项式非线性拟合温度/信号数据的实例。在许多实施方案中,当在约2%精确度以内为足够时,考虑线性模型为合适的。在其它的实施方案中,比如对于可能需要或期望更高精确度的应用,非线性模型可提供更好的规约。当NMR分析仪可在环境操作温度范围的低和/或高端操作时,非线性规约也可能是更合适的。

[0136] 在特定的实施方案中,NMR分析仪10可被配置成包括温度灵敏度的线性和非线性模型两者。NMR分析仪10可基于所检测的操作范围和/或特定实验室的特定样品或样品组的分析选择使用哪一个模型。也考虑NMR分析仪10可使用两种类型的模型作为验证评估,以比

较所得到信号的计算调整。可定期或对每个样品进行这种“双重检查”。

[0137] 在一些实施方案中,可对于所述特定分析仪(或NMR操纵台16)确定NMR灵敏度对比相应NMR分析仪的温度性能的关系,并可通过把所得到的信号乘以作为系统温度的函数变化的标准化因子来调整分析仪10的输出。

[0138] 在特定的实施方案中,每一个NMR操纵台16和探头32的组合将对在标准条件下运行的浓度标准溶液的积分产生独特的(仪器特定的)值。为了把不同的分析仪10标准化,可确定称为仪器标准化因子(“INF”)的因子,并乘以浓度标准的积分,得到与其它同类NMR分析仪(比如已经在生产实验室中运行的那些分析仪)基本相同的积分值。在过去,Vantera® NMR分析仪使用在安装时测量的仪器灵敏度因子,然后将仪器特定的INF保存在系统软件中,并且将样品的信号幅度乘以该值。标准化因子可用于把不同NMR分析仪的测量标准化。

[0139] 不同的NMR探头将基于探头的“Q”因子具有不同的(一般地仪器特定的)灵敏度。Q被定义为谐振电路的频率除以半功率带宽。标准样品象例如三甲基乙酸(TMA)可在每一个NMR操纵台并且(和用不同的RF探头)运行,并可测量CH₃质子的积分以将其标准化为固定值。预定的(固定)值与当时条件(then-current conditions)下的积分之间的比率被称为“标准化因子”,并且这可用于通过把任何原始的NMR强度乘以标准化因子而把不同的NMR分析仪标准化。因此,NMR标准化因子可对每一个NMR分析仪和相应的RF探头就地进行计算,并且在一些实施方案中,以需要的时间间隔(比如在一定数量的样品之后、在启动时,在检测所选择的当地操作条件变化时)对每一个NMR分析仪进行调整。

[0140] 为了允许在实验室环境的周围温度波动下操作,作为改进,INF值可与作为所述仪器的温度灵敏度的基线测定的温度一起储存于NMR系统10(例如电路和/或软件)中。

[0141] 另外,所定义的灵敏度对比温度斜率的数学关系作为温度灵敏度的模型,可用于改变所得到的NMR信号值,以校正样品运行时的温度与测定仪器的“基线灵敏度”时的温度之间的灵敏度差异。

[0142] 在其它的实施方案中,不是在安装时测定温度/灵敏度基线,这种温度灵敏度数据也可在OEM位点或预装位点,或者可能只使用模拟系统的NMR分析仪的一部分进行测定。在任何情况下,如果合适的话,对于每一个样品可电子(一般地自动)实行温度灵敏度调整,并且操作员不必基于室温校正结果。包括温度灵敏度校正的INF的实例在下文描述(在以下方程式中,确认为AUTO(或自动)INF),也在下文进行讨论。温度灵敏度校正电路140(图2,5)可例如使用显示器的HMI或UI,或者经当地指令或来自控制位点的远程指令,选择性地开启或关闭。

[0143] 本发明的实施方案可基于已知模型或温度灵敏度关系自动地电子(以编程方式)调整所收集的NMR信号数据,因此在信号采集后应用校正调整因子(乘数)而不需要NMR硬件的任何另外的改变。

[0144] 在特定的实施方案中,已知的模型或关系可基本上为线性模型或关系。使用当一个或多个NMR光谱仪保持在热控制室里面时得到的数据可产生基本上线性的模型(然而,如以下将要讨论的那样考虑获得该数据的其它方式)。一旦线性关系被确定或已知,可以编程方式配置相应的NMR光谱仪,以确定分析物的浓度,该浓度基于已知的温度灵敏度模型,使用直接或间接与测量时的周围温度相关联的内部或外部温度对温度进行校正。

[0145] 可基本上为线性关系/模型的温度灵敏度模型,可作为与具有一定斜率的线相关

的数据提供,该斜率定义不同温度的校正因子。

[0146] 可在OEM位点或组装位点或在使用场所对每个NMR光谱仪确定数据,以产生用于相应的NMR分析仪或其变体的合适的温度灵敏度模型。或者,不是自定义或每单位定义的温度灵敏度模型/关系,可评价NMR光谱仪的样品并可基于温度灵敏度的平均、中值或其它参数对类似的NMR光谱仪建立“标准”模型/关系。NMR光谱仪的温度灵敏度数据(新的或在现场的)可作为新模型更新或重新计算,实施或使用机载装置或组件的新变体或替换组件。

[0147] 温度灵敏度数据也可使用部件装配(sub-assembly)确定,这种部件装配被置于专门的“测试”NMR光谱仪操纵台或“虚位”或“模拟”NMR操纵台中,因为例如混合器抽屉部件装配的组件和相关的空间体积可以足够代表允许在完整装配之前限定的温度灵敏度用于相应的NMR操纵台和/或分析仪的条件。

[0148] 可用于计算温度灵敏度调整因子(autoINF)的数学方程式的实例显示在以下方程式1中,其中斜率为浓度标准信号(“对照或校准”材料的)对比一定温度范围内的温度的关系的斜率和“操纵台温度”指在NMR操纵台16上机载位置的当前或暂时相关温度。在一些实施方案中,自动校正可使用可具有两个或多个部分的“autoINF”计算进行。一部分为仪器标准化因子(INF)和另一部分可为温度依赖性部分(其可基于温度敏感性斜率)。

[0149]
$$\text{autoINF} = B1 + \text{斜率} * (\text{当前的操纵台温度} (^{\circ}\text{C}) - \text{安装时的操纵台温度} (^{\circ}\text{C}))$$
 方程式1

[0150] 其中B1=仪器特定的标准化因子,一般地在安装时测量,使用浓度标准获取。在特定的实施方案中,B1可作为 $B1 = (\text{平均浓度标准积分(例如TMA积分)} / \text{浓度标准(例如TMA)参考瓶积分})$ 进行计算。

[0151] 把分析物峰对比温度的关系的积分图拟合成直线,可使用平均斜率。在方程式1中,“斜率”可指分析物峰对比相应的NMR分析仪温度的关系的斜率,或者自分析物峰对比不同NMR分析仪温度的关系的斜率取得的平均或中值斜率。如上所述,仪器“安装时的标准化因子”为使用浓度标准(例如TMA)的积分值得到的数值,以产生所定义或已知温度下的积分值,“安装时的操纵台温度”允许仪器产生与其它以上定义的同类NMR分析仪基本上相同的标准化输出,和“目前的操纵台温度”为使用至少一个温度传感器30,在临近NMR信号采集时或期间得到的反映温度的数值。

[0152] 每一个NMR操纵台16可具有不同的灵敏度对比温度斜率或基本上相似的斜率的关系。对于线性模型温度灵敏度调整,可配置每一个NMR分析仪10以在现场安装或在OEM或装配场所建立仪器特定的响应曲线或斜率(使用规定的评价方案和控制的温度暴露)。该响应曲线或斜率可使用仪器与仪器之间的NMR积分(信号)对比温度的关系的相同数学(已知)关系,但是曲线/响应的斜率或数值可能在仪器与仪器之间变化(信号对比温度的关系)。

[0153] 在一些实施方案中,温度斜率可使用来自较小温度范围的温度数据,在安装现场进行测定,所述较小温度范围被估计或预测超出此范围至限定的总的操作温度范围。这种现场数据可用如下讨论的“标准”响应斜率进行积分,以建立调整斜率或者用于建立仪器特定的斜率而不需使用来自其它仪器的斜率数据。

[0154] 在一些实施方案中,可使用混合模型,使得NMR分析仪10采用第一模型用于对应于NMR操纵台温度的温度范围(在基于安装温度的第一温度范围 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ (5°F) 范围内)和超出该第一温度范围的第二“标准”模型。第一个模型可在现场安装时测定,而第二个标准模型可基于得自其它分析仪/操纵台的数据来提供。

[0155] 在一些实施方案中,可在不同的NMR分析仪10上使用“标准”斜率用于温度校正。该数据可作为可编程到各NMR分析仪10的以编程方式进行计算的auto-INF提供。这对于不期望使用整个温度范围(例如60-85°F或63-75°F)的实验室可能是特别合适的。在安装期间,NMR分析仪10可包括斜率评价模式,以测量作为混合器温度的函数的TMA积分,并查看现场数据是否与标准斜率相关的数据基本上一致。在一些实施方案中,对于每一个NMR操纵台16模型,“标准”响应曲线或斜率可使用来自“主”NMR操纵台或其部分或者来自多个代表性NMR操纵台例如至少2个,一般地至少3-10个的数据建立。不同的NMR探头32(及其变体)、操纵台配置或其供应商、至少一个温度传感器30的放置等可能会导致不同的响应曲线。因此,用于温度灵敏度调整的任何“标准”响应可基于此类模型。例如,中值或平均斜率(使用时)或来自响应曲线的其它数据(信号对比温度的关系)可用于产生用于产生NMR分析仪10的“标准”响应曲线。用第一响应曲线或斜率现场操作任何NMR分析仪10可使用在随后生产的分析仪获取的数据随着时间推移进行更新。

[0156] 表1包括来自置于封闭的温度控制室的测试(“试用”)NMR分析仪10的数据。测量NMR灵敏度对比温度的关系,然后将该数据用于测试auto-INF算法的性能。在75°F、69°F和63°F下运行多个TMA样品,并对其积分求平均值。血浆样品也在所述3个温度下运行(数据未显示),以确认NMR LipoProfile®分析在宽的温度范围内运转。以下表1显示,对于用具有校正斜率的auto-INF操作试验仪器,系统产生良好的结果。如果不使用温度补偿,在所述温度范围内,结果将变化约5.7%,但是使用auto-INF,则TMA积分的结果变化约0.5%。用于开发用于调整的线性或非线性模型的在表中讨论的数据中的温度为基于实验室内温度范围内的机载(例如混合器)温度。如本文描述的那样,系统性能可基于环境室温(例如实验室温度)确定。

[0157] 表1:作为试验单位的温度的函数的Auto-INF性能的概述

	室温度			范围
	75	69	63	
AutoINF TMA 积分	4551	4573	4558	22
原始 TMA 积分	4818	4963	5079	261

[0159] 该数据可标准化,使得在75°F下的积分为100,如在表2和图7中所示。可选择其它温度用于标准化调整。

[0160] 表2:作为温度的函数的Auto-INF积分性能的标准化概述

	室温度°F			%范围
	75	69	63	
AutoINF 积分	100	100.5	100.2	0.5
原始积分	105.9	109.1	111.6	5.7

[0162] 在使用中,可监测温度传感器30,使得约每2-30秒,一般地约每10秒得到读数。当生物样品在测试位置时获取的多个读数的高、低、中值或平均读数可存储于历史记录,例如

数据库中。在特定的实施方案中,最后3-10个(例如约7个)读数,包括在相应生物样品的光谱信号采集之前、信号采集期间,和/或刚刚完成信号采集之后的获得的读数的运行平均值,可保存在数据库中(与日期/时间和/或患者样品相关)。当获得光谱时,操纵台16的(运行)平均温度可与光谱数据保存于内存中,并且该温度可用于灵敏度校正。

[0163] 方程式2反映调整计算的另一个实施方案,其使用4个(Agilent 400MR) NMR操纵台16的平均斜率。

[0164] $\text{AutoINF} = \{1 / (1 + B1 + B2 * (\text{测定斜率时的当前操纵台温度} - \text{平均操纵台温度}))\}$ 方程式2

[0165] 其中 $B1 = \text{灵敏度常量} = (\text{平均TMA积分} / \text{TMA瓶积分}) - 1$

[0166] 其中 $B1$ 为仪器特定的和 $B2 = (\text{平均})$ 灵敏度斜率。 $B2$ 的值为特定类型的不同NMR操纵台的斜率平均值(例如4个Agilent 400MR操纵台),和“操纵台温度”为NMR操纵台的当前温度(运行平均值)。

[0167] 在一些实施方案中,可配置NMR分析仪10以要求(经HMI或显示器12)把标准TMA溶液输入到仪器中。NMR分析仪10可运行可能在允许生物样品进行评价或运行之前实行的“自动校准”程序。根据是否超出所规定的操作限制来检测某些参数,所有或部分自动校准程序可每个轮班、每天或以其它时间间隔(包括更加频繁)或频率较低地运行。对于自动校准程序的进一步讨论,参见美国专利申请系列号11/093596 (US 2005/0222504),其内容通过引用好像全文列举的那样结合到本文中。每天(或以其它时间间隔)校准可确认NMR仪通过规定的操作规范。这包括获取浓度标准溶液的积分。这种积分测量可以采用autoINF测量。

[0168] 温度对校准结果的影响也可作为测试的部分。受温度影响最大的3个校准值为:浓度标准积分、光谱相位和90度脉冲宽度(PW90)的长度。浓度标准积分可通过使用auto-INF调整,和相位具有相当宽的公差,其可通过再次运行校准来更新。PW90限制一般地在安装时确定。然而,室内太多的周围温度变化可能使自动校准程序/评估失效,但是对于大多数情况,设定PW限制以允许典型的实验室环境波动。

[0169] 如同本领域的技术人员将要意识到的那样,本发明可体现为装置、方法、数据或信号处理系统和/或计算机程序产品。因此,如上所述,本发明可采取整个软件实施方案或者结合软件与硬件方面的实施方案的形式(本文使用的“软件”或“软件和硬件”两者可描述为如以上提到的“电路”)。此外,本发明的某些实施方案可采取基于计算机可用存储介质的计算机程序产品的形式,所述存储介质具有包含在介质中的计算机可用程序代码装置。可采用任何合适的计算机可读介质,包括硬盘、CD-ROMs、光学存储设备或磁存储设备。

[0170] 计算机可用或计算机可读介质可包括但不限于电子、磁性、光学、超导磁、红外或半导体系统、设备、装置或传播媒介。计算机可读介质的更具体实例(非详尽列表)应包括以下:具有一个或多个电线的电连接、便携式计算机软盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦可编程只读存储器(EPROM或闪速存储器)、光导纤维和便携式光盘只读存储器(CD-ROM)。请注意,计算机可用或计算机可读介质甚至可为在其上面打印程序的纸或另一种合适的介质,因为程序可经例如纸或其它介质的光学扫描而被电子捕获,然后编译、解释或以合适的方式进行其它处理(如果必要),并然后储存于计算机存储器中。

[0171] 用于实施本发明操作的计算机程序代码可以面向对象的编程语言比如Java7、Smalltalk、Python、Labview、C++或VisualBasic书写。然而,用于实施本发明操作的计算机程序代码也可以传统的程序设计语言比如“C”程序设计语言或者甚至汇编语言书写。

[0172] 程序代码可完全在用户的电脑上、部分地在用户的电脑上,作为独立的软件包,部分地在用户的电脑上和部分地在远程计算机上或完全在远程计算机上执行。在后一种情况下,远程计算机可通过局域网(LAN)或广域网(WAN)连接到用户的计算机,或者可连接到外部计算机(例如通过互联网使用互联网服务提供商(Internet Service Provider))。

[0173] 本文的某些图表的流程图和方框图说明依据本发明的分析模型和评价系统和/或程序的有可能实现的结构、功能和操作。在这方面,流程图或方框图中的每一个方块代表代码的模块、分段、操作或部分,其包含用于实现指定的逻辑功能的一个或多个可执行指令。还应注意到,在一些备选的执行中,方框中指出的功能可次序颠倒和/或脱离图表中指出的方块发生。例如,接连显示的两个方块事实上可基本上同时执行,或者方框有时可依所涉及的功能而定,以颠倒的顺序执行。

[0174] 图8说明可用于实施依据本发明实施方案的某些操作的示例性方法步骤。检测NMR分析仪上机载和/或室内的温度(方框200)。以NMR分析仪的流量探头得到体外生物样品的NMR信号(方框205)。基于获得信号期间或临近于获得信号的时间获取的至少一个检测的温度,将温度灵敏度调整因子经电子施加于所得到的NMR信号(方框210)。使用调整的NMR信号产生至少一个定量测量(方框220)。

[0175] 在一些实施方案中,于活性的患者样品测试之前,比如在安装时,在已知的NMR操纵台温度下测定NMR分析仪特定的INF(方框207)。NMR分析仪的温度灵敏度的斜率可在至少10°F温度范围内(方框208),一般地在约12°F(7°C)范围内,使用关于灵敏度对比温度的关系的先验数据测定。

[0176] 斜率可为校准标准(例如TMA)积分对比温度的关系的仪器特定的斜率(方框209)。斜率可为校准标准(例如TMA)积分对比温度的关系的标准斜率(方框210)。斜率可基于操作温度范围的子集(例如3-6°F对比10-12°F),以在整个操作温度范围产生预期的斜率,使用现场获得的温度斜率来确定(方框211)。

[0177] 图9为可与系统10一起使用或形成系统10的部分的电路或数据处理系统405的示意图。电路和/或数据处理系统405数据处理系统可在任何合适的一个或多个装置中并入数字信号处理器。如在图9中显示的那样,处理器410与NMR分析仪10(并可为机载处理器或远程处理器)和与存储器414经地址/数据总线448联通。处理器410可为任何市售可得到的或定制的微处理器。存储器414为含有用于实现数据处理系统的功能的软件 and 数据的存储装置的总体层次结构的代表。存储器414可包括但不限于以下类型的装置:高速缓冲存储器、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、闪速存储器、SRAM和DRAM。

[0178] 如在图9中显示的那样,图9说明存储器414可包括用于数据处理系统的几类软件和数据:操作系统452、应用程序454、输入/输出(I/O)设备驱动程序458和数据456。数据456可包括温度数据。图9也说明应用程序454包括具有任选的远程通信的自动化温度灵敏度调整模块440(其可为图2,5的电路140的全部或部分)。

[0179] 如同本领域的技术人员将要意识到的那样,操作系统452可为适合用于快速数据处理的任何操作系统,包括但不限于来自以下的那些系统:Microsoft, Inc. (Windows), Apple Computer, Inc. (MacOS)、Wind River (VxWorks), RedHat (Linux)、LabView或专有的操作系统。例如,VxWorks可在扫描仪的序列发生器上运行,用于精确控制脉冲序列的波形计时。I/O设备驱动程序458一般地包括经应用程序454,通过操作系统452访问,以与装

置比如I/O数据端口、数据存储456和某些存储器414组件联通的软件程序。应用程序454为实现数据处理系统的各种特征,并可包括至少一个应用的程序说明,其支持依据本发明实施方案的操作。最后,数据456代表由应用程序454、操作系统452、I/O设备驱动程序458及可存在于存储器414中的其它软件程序使用的静态和动态数据。

[0180] 尽管本发明例如参照为图9中的应用程序的模块440进行了图解说明,如同本领域的技术人员将要意识到的那样,也可使用其它配置,同时仍然受益于本发明的讲授。例如,模块440和/或也可并入操作系统452、I/O设备驱动程序458或数据处理系统的其它这种逻辑划分。因此,本发明不应构成为对图9配置的限制,其打算包括能够实施本文描述的操作的任何配置。进一步地,模块440可与其它组件,例如NMR分析仪10和/或远程计算机15R或服务器(或云)完全或部分地联通或者并入。

[0181] I/O数据端口可用于在数据处理系统、分析仪和另一个计算机系统或网络(例如互联网)之间传递信息或用于由处理器控制的其它装置。这些组件可为常规组件,比如用于许多常规数据处理系统的那些组件,其可依照本发明进行配置,以如本文描述的那样操作。

[0182] 在某些实施方案中,自动化模块440可包括用于与远程控制系统(当地或异地)联通的计算机程序代码。自动化模块440也可包括程序代码或与程序代码联通,所述程序代码提供:自动化的多参数过程监控、监测环境条件的至少一个机载传感器(和任选地为内部和外部的温度传感器(分析仪的外壳的外部)的温度、可能与患者样品相关的操作条件的记录(包括时间/日期数据)、可选择的测试格式和可选择的测试分析、数据变化和/或服务历史的记录、所处理的患者样品的数量记录(其可在所需的时间间隔解析)、以及用于远程询问、诊断的存档过程参数信息、以及如上所示的其它数据。

[0183] 在特定的实施方案中,每一个NMR操纵台16和探头32的组合将对在标准条件下运行的TMA溶液的积分产生唯一的值。INF当乘以浓度标准的积分时,将产生与在现场和/或设备服务中心操作的其它同类NMR分析仪相同的积分值。当在安装时测量这种仪器灵敏度时,INF被保存于系统软件中,并且所有随后的样品将乘以该值。现在认识到,NMR灵敏度可能取决于NMR操纵台温度(其取决于周围温度),INF值可与其测定时的温度一起存储于软件中。对于NMR系统/NMR操纵台,可使用灵敏度对比温度斜率的关系,并且合适的校正值用于电子改变系统10的输出,校正样品运行时的温度与安装仪器时的温度(或另一个合适的基线温度)之间的灵敏度差异。

[0184] 本发明的实施方案现将关于以下非限制性的实施例进行讨论。

实施例

[0185] 测试作为温度的函数的Agilent 400MR操纵台性能

[0186] 已经在供应者/供应商通过初始预组装过程的3个相同操纵台和1个直接来自Agilent Technologies Inc.的新NMR操纵台中分析温度灵敏度。在温度室中,于63-80°F的控制温度范围内测量(连续地)所有4个操纵台的性能。所述室为构建的模块化8' x 8' x 16'聚苯乙烯泡沫塑料衬里的房间,其可置于仪器周围并根据需要加热或冷却。温度记录仪置于温度室墙壁的周围,并且几个在NMR控制室里面。运行校准和TMA测定。来自Agilent Technologies, Inc.的最新操纵台不同于先前的3个,因为其在插件框架有两个风扇,以改善空气流动并可望提高插件框架上一些板材的寿命。

[0187] 所有这些测试用相同的Vantera® NMR分析仪操作系统(样品处理器、测试软件、外壳)进行。在测试之间切换的唯一组件为NMR操纵台。实施通用的测试程序,以在80°F下开始,并使所述室缓慢冷却下来,同时运行两个背靠背(back to back)的自动校准测试,随后进行3次TMA分析测试。在试验开始时,经手动注射器用TMA溶液填充流动池,并在实验期间根据需要再次填充。2次校准和3次TMA分析的周期花费约20分钟,并且不断重复这种循环,直到达到最终温度为约63°F。如果实验无法在1天内完成,第二天开始实验,并确保前一天的最终温度与起始温度之间存在重叠。数据的汇总在以下表3中。在表3中列出的斜率具有与数据的最小二乘直线拟合。为了得到斜率的百分比变化,把斜率除以当操纵台温度为31°C时产生的积分值。

[0188] 表3:作为周围温度的函数的Agilent 400MR操纵台性能的概述

	操纵台 A (Gen 3)	操纵台 B (Gen 3)	操纵台 C (Gen 3)	操纵台 D* (Gen 4) 插件框架风扇 在上面
实验室 温度范围	80-63 = 17 °F 26.7-17.2 = 9.5°C	80-63 = 17 °F 26.7-17.2 = 9.5°C	80-63 = 17 °F 26.7-17.2 = 9.5°C	76-63 = 13 °F 24.4-17.2 = 7.2°C
混合器 温度范围	35.3-25.4 = 9.9°C 95.5-77.7 = 17.8°F	34.3-24.6 = 9.7 °C 93.7-76.3 = 17.4°F	34.4-25.4 = 9.0 °C 93.9-77.7 = 16.2°F	33.15-26.46 = 6.7°C 91.8-79.7 = 12.1 °F
每°C TMA 试验的斜率	-70.3/6701 = -1.05%	-81.1/5272 = -1.54%	-77.2/6256 = -1.23%	-58.74/6173 = -0.95%
每°C 校准 的斜率	-68.5/6722 = -1.02%	-80.8/5293 = -1.53%	-72.9/6272 = -1.16%	-57.9/6179 = -0.94%
频率调谐 范围	399.9367- 399.8977 = .039 MHz	399.9367- 399.8977 = .039 MHz	399.9367 No Change	399.9367- 399.8977 = .039 MHz
匹配范围	3.94-.33 = 3.6 (only 2 points were about .33)	2.39-1.79 = .60	1.4-.66 = .74	2.05-1.25 = .80
PW 范围 (微秒)	4.3-3.85 = .45	4.45-3.95 = .50	3.7-3.35 = .35	4.15-3.9 = .25
相变/°C	20.8/9.9 = 2.1	20.8/9.7 = 2.14	16.3/9.0 = 1.81	10.7/6.7 = 1.6

*在试验完成之前仪器上的放大器坏了,所以温度 80-76 没有完成。

[0190] 当TMA积分数据作为混合器温度的函数绘图时,如在图10中的图表所见的那样存在曲线弯曲。x-轴显示混合器温度与安装时的混合器温度存在差异。尽管数据与二阶多项式拟合最好,其只是略优于对数据的线性方程拟合。因为所有的操纵台具有不同斜率,把数据标准化并合并,以对二阶多项式拟合(表4)和对线性方程拟合(表5)两者产生总斜率(aggregate slope)。把对于总体模型计算的TMA积分与每一个单独的模型进行比较,并在测量温度不同于安装时的混合器温度(约31°C)时计算百分比差异。在接近安装温度的温度下的一致性(agreement)良好。当温度远离安装温度时,斜率差异造成%差异的增加。如果实验室保持仪器混合器温度在+/-3°C,其为周围温度的约+/-5.4°F,这种复合模型应该工作良好。这种复合模型可能并不合适于其中在温度范围的或者高端或者低端进行仪器安装和

初始校正的情况。

[0191] 表4:TMA数据拟合二阶多项式。

混合器 温度	标准化为 4510				与一个总体模型的%差异				
	操纵台 A	操纵台 B	操纵台 C	操纵台 D	总体 模型	操纵台 A	操纵台 B	操纵台 C	操纵台 D
-7	110.3	111.6	108.5	108.4	110.7	0.4	-0.8	2.1	2.1
-6	109.2	110.1	107.6	107.3	109.3	0.1	-0.8	1.6	1.8
-5	107.9	108.6	106.6	106.2	107.9	0.0	-0.7	1.2	1.5
-4	106.6	107.0	105.5	105.1	106.4	-0.2	-0.6	0.9	1.2
-3	105.1	105.4	104.2	103.9	104.8	-0.3	-0.5	0.6	0.9
-2	103.5	103.6	102.9	102.6	103.2	-0.3	-0.4	0.3	0.6
-1	101.9	101.8	101.5	101.3	101.6	-0.3	-0.2	0.1	0.3
0	100.1	99.9	99.9	100.0	99.9	-0.2	0.0	0.0	-0.1
1	98.2	98.0	98.3	98.6	98.1	0.0	0.2	-0.1	-0.5
2	96.2	96.0	96.5	97.1	96.3	0.2	0.4	-0.2	-0.8
3	94.0	93.9	94.6	95.7	94.5	0.5	0.6	-0.2	-1.2
4	91.8	91.7	92.6	94.1	92.5	0.8	0.9	-0.1	-1.7*
5	89.4	89.5	90.9	92.5	90.6	1.3	1.2	0.1	-2.1*
6	87.0	87.2	88.3	90.9	88.5	1.8	1.6	0.3	-2.6*
7	84.4	84.8	86.0	89.2	86.5	2.4	1.9	0.5	-3.0*

[0193] 表5:TMA数据拟合线性方程式。

混合器 温度	标准化为 4510				与一个总体模型的%差异				
	操纵台 A	操纵台 B	操纵台 C	操纵台 D	总体 模型	操纵台 A	操纵台 B	操纵台 C	操纵台 D
-7	111.7	112.3	110.3	109.1	111.4	-0.3	-0.8	1.0	2.1
-6	110.0	110.5	108.6	107.8	109.7	-0.3	-0.7	0.9	1.8
-5	108.3	108.7	107.2	106.5	108.1	-0.2	-0.6	0.8	1.5
-4	106.6	106.9	105.7	105.2	106.4	-0.2	-0.5	0.7	1.2
-3	104.9	105.1	104.1	103.9	104.7	-0.1	-0.4	0.6	0.8
-2	103.2	103.3	102.6	102.6	103.1	-0.1	-0.3	0.5	0.5
-1	101.4	101.6	101.0	101.2	101.4	0.0	-0.2	0.4	0.2
0	99.7	99.8	99.5	99.9	99.7	0.0	0.0	0.2	-0.2
1	98.0	98.0	97.9	98.6	98.1	0.1	0.1	0.1	-0.6
2	96.3	96.2	96.4	97.3	96.4	0.1	0.2	0.0	-0.9
3	94.6	94.4	94.8	96.0	94.7	0.2	0.3	-0.1	-1.3
4	92.8	92.6	93.3	94.7	93.0	0.2	0.5	-0.3	-1.7
5	91.1	90.8	91.7	93.3	91.4	0.3	0.6	-0.4	-2.1*
6	89.4	89.0	90.2	92.0	89.7	0.3	0.8	-0.5	-2.5*
7	87.7	87.2	88.6	90.7	88.0	0.4	0.9	-0.7	-2.9*

[0195] 几个数据表明其中 TMA 积分超出 $\pm 2\%$ 的精确度目标。

*操纵台 D 在 76-80°F 之间没有测试, 所以把高温数据外推并具有很高不确定性。

[0196] auto-INF斜率可在安装现场进行测量

[0197] 现场测量INF斜率可以节省时间,并且可能提供更好的性能保证。对于假设服务工程师或技术员将有可能无法在正常的实验室温度环境下使分析仪暴露于完整的操作温度范围,设想可以使用较小的温度范围。把来自较大温度运行的数据分解成较小的温度范围,以查看它们是否能正确地预测整体斜率。数据在表6-9中。

[0198] 表6:对于操纵台A比较与总温度范围的斜率相比较的小温度范围的斜率

操纵台 A 混合器 温度	34.4- 32.5	32.0- 29.8	29.6- 27.1	完全线性	完全 2 阶	与线性模型的%差异		
	34.4- 32.5	32.0- 29.8	29.6- 27.1			34.4- 32.5	32.0- 29.8	29.6- 27.1
35	5914	5999	5954	5948	5900	0.6	-0.9	-0.1
34	6001	6065	6033	6025	6001	0.4	-0.7	-0.1
33	6088	6132	6112	6103	6097	0.2	-0.5	-0.2
32	6175	6198	6191	6180	6188	0.1	-0.3	-0.2
31	6262	6265	6269	6258	6273	-0.1	-0.1	-0.2
30	6349	6332	6348	6335	6354	-0.2	0.1	-0.2
29	6436	6398	6427	6413	6430	-0.4	0.2	-0.2
28	6523	6465	6506	6490	6501	-0.5	0.4	-0.2
27	6610	6531	6584	6567	6567	-0.6	0.6	-0.3
26	6697	6598	6663	6645	6627	-0.8	0.7	-0.3
25	6784	6664	6742	6722	6683	-0.9	0.9	-0.3

[0200] 表7:对于操纵台C比较与总温度范围的斜率相比较的小温度范围的斜率

操纵台 C 混合器 温度	35.3- 33.1	32.7- 30.4	30.1- 27.5	完全线性	完全 2 阶	与线性模型的%差异		
	35.3- 33.1	32.7- 30.4	30.1- 27.5			35.3- 33.1	32.7- 30.4	30.1- 27.5
35	6395	6411	6482	6419	6389	0.4	0.1	-1.0
34	6473	6489	6544	6489	6479	0.3	0.0	-0.8
33	6550	6567	6605	6559	6564	0.1	-0.1	-0.7
32	6628	6645	6667	6629	6644	0.0	-0.2	-0.6
31	6706	6723	6728	6698	6718	-0.1	-0.4	-0.4
30	6784	6801	6790	6768	6788	-0.2	-0.5	-0.3
29	6861	6879	6851	6838	6853	-0.3	-0.6	-0.2
28	6939	6957	6913	6908	6913	-0.5	-0.7	-0.1
27	7017	7035	6975	6977	6968	-0.6	-0.8	0.0
26	7095	7112	7036	7047	7018	-0.7	-0.9	0.2
25	7172	7190	7098	7117	7064	-0.8	-1.0	0.3

[0203] 表8:对于操纵台B比较与总温度范围的斜率相比较的小温度范围的斜率

操纵台 B 混合器 温度	34.0- 31.8	31.4- 29.2	28.8- 26.3	完全线性	完全 2 阶	与线性模型的%差异		
	34.0- 31.8	31.4- 29.2	28.8- 26.3			34.0- 31.8	31.4- 29.2	28.8- 26.3
35	4892	4981	4899	4949	4908	1.1	-0.7	1.0
34	4995	5058	4986	5029	5006	0.7	-0.6	0.9
33	5099	5135	5074	5110	5100	0.2	-0.5	0.7
32	5202	5212	5161	5191	5191	-0.2	-0.4	0.6
31	5305	5288	5249	5271	5279	-0.6	-0.3	0.4
30	5408	5365	5336	5352	5364	-1.0	-0.2	0.3
29	5512	5442	5424	5433	5445	-1.4	-0.2	0.2
28	5615	5519	5512	5514	5523	-1.8	-0.1	0.0
27	5718	5595	5599	5594	5599	-2.2	0.0	-0.1
26	5821	5672	5687	5675	5671	-2.6	0.1	-0.2
25	5925	5749	5774	5756	5739	-2.9	0.1	-0.3

[0205] 表9:对于操纵台D比较与总温度范围的斜率相比较的小温度范围的斜率

操纵台 D	混合器 温度				与线性模型的%差异	
		33.2- 30.8	30.5- 27.5	完全线性	完全 1 阶	33.2-30.8 30.5-27.5
[0206]	35	5914	5952	5936	5911	0.4 -0.3
	34	5961	6009	5985	5981	0.2 -0.2
	33	6047	6066	6055	6048	0.1 -0.2
	32	6113	6122	6114	6114	0.0 -0.1
	31	6179	6179	6174	6177	-0.1 -0.1
	30	6246	6236	6233	6237	-0.2 -0.1
	29	6312	6293	6292	6296	-0.3 0.0
	28	6378	6350	6352	6352	-0.4 0.0
	27	6444	6407	6411	6407	-0.5 0.1
	26	6511	6464	6470	6458	-0.6 0.1
	25	6577	6521	6530	6508	-0.7 0.1

[0207] 该操纵台不经历76-80°F的测试。

[0208] 对于具有较小温度范围的模型通常当温差在安装温度(31°C)的几度以内时做得很好,但是在温度范围边缘的误差通常接近指标的1%。该数据在理想条件下收集,此时可得到在期望的温度范围内均匀分布的许多良好样品。表10显示与整个数据集相比较的单个分段的混合器温度对比TMA积分的关系的斜率。在所有情况下,斜率的不确定性对于较短的温度范围要高得多。对于大多数较短的范围,斜率不确定性在+/-10%的范围内。

[0209] 表10:对于短的温度范围和整个数据集比较混合器温度与TMA积分斜率的关系

仪器	温度范围	斜率	不确定性±%
操纵台 A	34.4-32.5	-87.0	8.9
	32.0-29.8	-66.5	6.6
	29.6-27.1	-78.7	6.6
	所有数据	-77.4	1.8
操纵台 C	35.3-33.1	-77.7	9.5
	32.7-30.4	-78.0	8.5
	30.1-27.5	-61.6	13.5
	所有数据	-69.8	2.1
操纵台 B	34.0-31.8	-103.3	6.1
	31.4-29.2	-76.7	5.7
	28.8-26.3	-87.5	8.9
	所有数据	-80.7	1.4
操纵台 D	33.2-30.8	-66.3	6.7
	30.5-27.5	-56.9	4.9
	所有数据	-59.4	1.8

[0211] 已知NMR信号的幅度依环境(室内周围)的温度而变化。图11A和11B显示所记录的环境温度与实施例混合器区域温度之间线性回归的实例。如同在这些图表中所见的那样,混合器区域温度对于每一个测试点相对稳定,而环境温度当其对于测试点在运行样品的过程中受到控制时发生变化。考虑到混合器区域温度的相对稳定及其与NMR信号幅度的更加明确的关系,混合器区域温度而不是所记录的环境温度用于实施如以下进一步描述的与温度相比较的分析物回归分析。

[0212] 图12A和12B为分别在低和高湿度下,于60-85°F温度范围内,对于两种不同浓度的

对照品相对于温度的关系的LDL-P测量 (nmol/L) 表。低湿度为约15%而高湿度为约80%。图13A和13B为在相同的温度范围内和低与高湿度条件下的HDL-P测量 (nmol/L) 表。

[0213] 为了产生图12A、12B、13A和13B的数据,构建了定制的恒温恒湿试验箱。围墙包含典型的2in x 4in双壁绝缘的建筑。围墙的长度x宽度x高度为16 ft x 8 ft x 8 ft。绝缘体由R-Max Inc建造,型号R-Matte Plus 3。绝缘体为硬质泡沫塑料隔热板。使用两个24,000 BTU空调用于冷却和湿度调节。装置由Denso Corporation制造,型号Classic Plus 26。装置具有数字温度控制,功率230V, 60Hz, 13.8A。对于温度和湿度监控,Extech型号42280使用两个数据记录器。对于湿度调节,制造商Hydrosorbent Products, Inc.的硅胶用于降低湿度。使用总计30盒,每盒含有900克的硅胶干燥剂。为了将所述试验箱内加湿的目的,使用两个Honeywell QUIETCARE增湿器和两个Vicks汽化器。为了在试验箱内分布气流,使用两个小的TORNADO风扇。

[0214] 为了简便起见,LDL-P和HDL-P与对照组材料的平均标准偏差和CV%显示在指定的表中。然而,也在每一个温度和湿度测试点计算TG、HDL-C。图表中的温度在约 ± 2 度的范围内和确信湿度在约 $\pm 5\%$ RH (无冷凝)的范围内。在每一个测试点对于每一种分析物满足精度目标,但有一个例外:在80°F和低湿度下对于水平1材料的CV%为6.2%,略高于<6%的CV%正常目标。然而,6.2%很好地在对于具有低LDL-P浓度的样品的批内 (within-run) 精密度观察到的95%置信区间范围内。

[0215] 计算每一个对照组水平的每一种分析物值与混合器区域温度之间的二阶多项式回归。在其中二阶回归术语为显著 ($p < 0.05$) 的情况下,接受多项式回归作为分析物和温度之间的关系,否则计算并接受线性回归。参见例如图14A、14B、15A、15B、15C、15D、16A和16B,其显示对于每一种分析物和对照组水平对比温度关系的可接受的回归。分析物值与环境温度之间的关系对于低湿度测试被确定为多项式和对于高湿度测试被确定为线性的。

[0216] 也基于每个测试点的平均分析物值和独立地基于对于每一对照水平和分析物所接受的回归方程,评价%偏倚相对于温度的关系。研究方案指出,%偏倚的参照标准为具有最低平均分析物值的测试点(在整个温度范围内)。然而,最低平均分析物值可能为存在不可接受的偏倚(>10%)的温度。反而,相对于标准周围温度或77°F (25°C) 评价每个测试点的%偏倚。对于75°F测试点,计算基于给定测试点的平均分析物值的%偏倚,因为这是与标准周围温度最接近的测试点。对于恰好77°F,计算基于回归方程的%偏倚,因为分析物值与混合器区域温度之间和混合器区域温度与环境温度之间关系的回归方程允许连续解。用于计算环境与混合器区域温度之间关系的回归方程使用图11A中的方程式。对于LDL-P和HDL-P基于每一种方法的%偏倚概述于图18A、18B、19A和19B中。对于TG和HDL-C进行类似的测量。

[0217] 对于每个测试点用两种方法估算的%偏倚类似。对于LDL-P的一种温度和湿度测试点显示>10%的不可接受的偏倚:60°F和低湿度下。对于该测试点使用LDL-P对比混合器区域温度的关系的回归方程和如以下显示的混合器区域温度与环境温度关系,在少于60.8°F的环境温度下发生相对于标准周围温度的10%的LDL-P偏倚:

$$32.6^{\circ}\text{C} = (77^{\circ}\text{F} * 0.5218) - 7.56$$

$$\text{LDL-P}_{32.6} = -895.3 + (119.2 * 32.6) - (1.896 * 32.6^2) = 975.5\text{nmol/L}$$

[0218] $\text{LDL-P}_{10\%} = 0.9 * 975.5\text{nmol/L} = 878\text{nmol/L}$

$$\text{LDL-P}_{24.2} = -895.3 + (119.2 * 24.2) - (1.896 * 24.2^2) = 879.0\text{nmol/L}$$

$$60.8^{\circ}\text{F} = (24.2^{\circ}\text{C} + 7.56) / 0.5218$$

[0219] 这表明61°F的环境温度产生少于10%的LDL-P偏倚。其它分析物可在60°F下进行评价并且在%偏倚目标的范围内。

[0220] 也检测了分析物值与湿度之间的关系。在相对低(目标15%)和高(目标80%)湿度下评价每一个温度测试点。湿度数据通过监测仪器环境进行记录,并且观察到对于低湿度(平均值=22.7%)在17.5-34.2%范围内和对于高湿度(平均值=77.2%)在63.2-89.7%范围内。计算并汇总在每个温度下,于低和高湿度测试之间的%偏倚。表11和12显示对于LDL-P和HDL-P的结果。

[0221] 表11:LDL-P (nmol/L) %偏倚与湿度的关系

[0222]

对照水平	温度(°F)	均值 $\bar{x}$ 低湿度	均值 $\bar{x}$ 高湿度	%Bias
I673L1	60	878.8	862.4	-1.9%
	65	911.3	900.4	-1.2%
	70	980.3	917.5	-6.4%
	75	979.5	921.8	-5.9%
	80	951.4	926.1	-2.7%
	85	922.8	966.0	4.7%
	总的	937.4	915.7	-2.3%
I673L2	60	1966.1	1922.6	-2.2%
	65	2004.7	1989.4	-0.8%
	70	2078.7	1995.3	-4.0%
	75	2165.4	2030.6	-6.2%
	80	2099.6	2012.4	-4.2%
	85	2131.8	2138.2	0.3%
	总的	2074.4	2014.8	-2.9%

[0223] 表12:HDL-P (μmol/L) %偏倚对比湿度的关系

[0224]

对照水平	温度(°F)	均值 μ 低湿度	均值 μ 高湿度	%Bias
I673L1	60	26.72	26.47	-0.9%
	65	27.34	26.98	-1.3%
	70	28.49	27.75	-2.6%
	75	29.05	28.20	-2.9%

[0225]

I673L2	80	28.88	28.57	-1.1%
	85	28.18	29.22	3.7%
	总的	28.11	27.87	-0.9%
	60	36.12	35.70	-1.2%
	65	36.60	36.32	-0.8%
	70	37.96	37.17	-2.1%
	75	39.21	37.49	-4.4%
	80	38.92	37.92	-2.6%
	85	38.50	40.08	4.1%
	总的	37.89	37.45	-1.2%

[0226] 在每一个温度测试点下,对于每一种分析物与湿度有关的%偏倚少于10%。两种湿度测试点之间的总的%偏倚对于LDL-P为少于3%,对于HDL-P为约1%,和对于TG 与HDL-C几乎可以忽略不计(<1%)。

[0227] 对于低湿度和高湿度测试实施另外的分析,以研究分析物值与环境温度之间的不同关系(分别为多项式和线性关系)。线性和多项式关系之间的差别在85°F下最显著,导致在该测试点对于每一种分析物与湿度相比较的%偏倚最高,尽管通常发现湿度不是偏倚的显著贡献者。

[0228] 在低和高湿度两者下,在60–85°F的范围内,于Vantera上实施环境温度和湿度测试。测试结果显示,除了在60°F和低湿度下的LDL-P以外,在每一个测试点对于LDL-P、TG、HDL-C和HDL-P具有少于10%的可接受的%偏倚。通常,对所有分析物观察到的最大%偏倚为在两个湿度水平下的60°F测试点。

[0229] 基于回归分析,相对于在77°F (25°C)的标准周围温度下产生的那些结果,在61–85°F范围内的环境温度产生在可接受的10%偏倚范围内的LDL-P、TG、HDL-C和HDL-P结果。不像与分析物值具有明确关系的环境温度,未发现湿度为偏倚的显著贡献者。

[0230] 上述为本发明的示例说明,并且不视为对其的限制。尽管已经描述了本发明的几个示例性实施方案,本领域的技术人员将易于意识到,在示例性的实施方案中许多修饰是可能的,而不显著背离本发明的新的讲授和优点。因此,所有这样的修饰均打算包括在如在权利要求书中限定的本发明范围内。在权利要求书中,当使用时,方法加上功能条款打算覆盖在实施所列举的功能时本文描述的结构,并且不仅包括结构等价物,而且包括等效结构。

因此,应该理解上述为本发明的示例说明,并且不应视为限于所公开的具体实施方案,并且对所公开的实施方案及其它实施方案的修饰打算包括在所附权利要求书的范围内。本发明通过以下权利要求定义,权利要求书的等价物包括在其中。

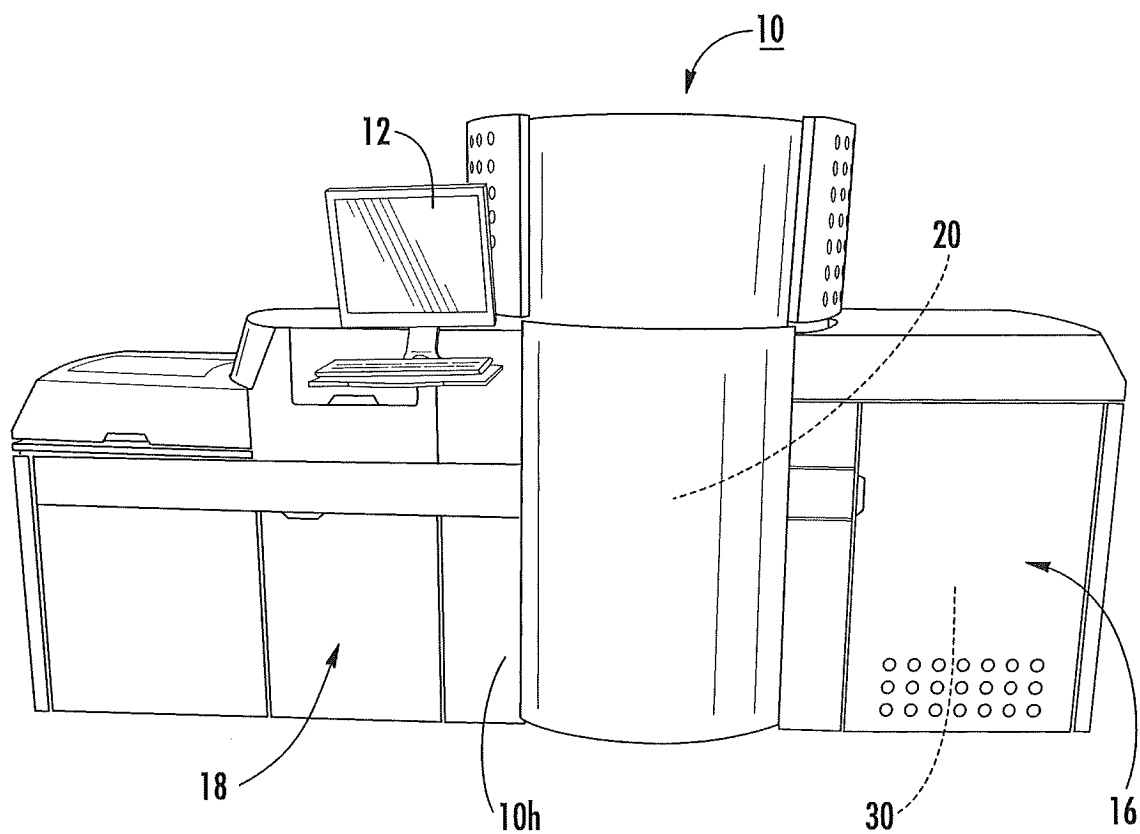


图 1

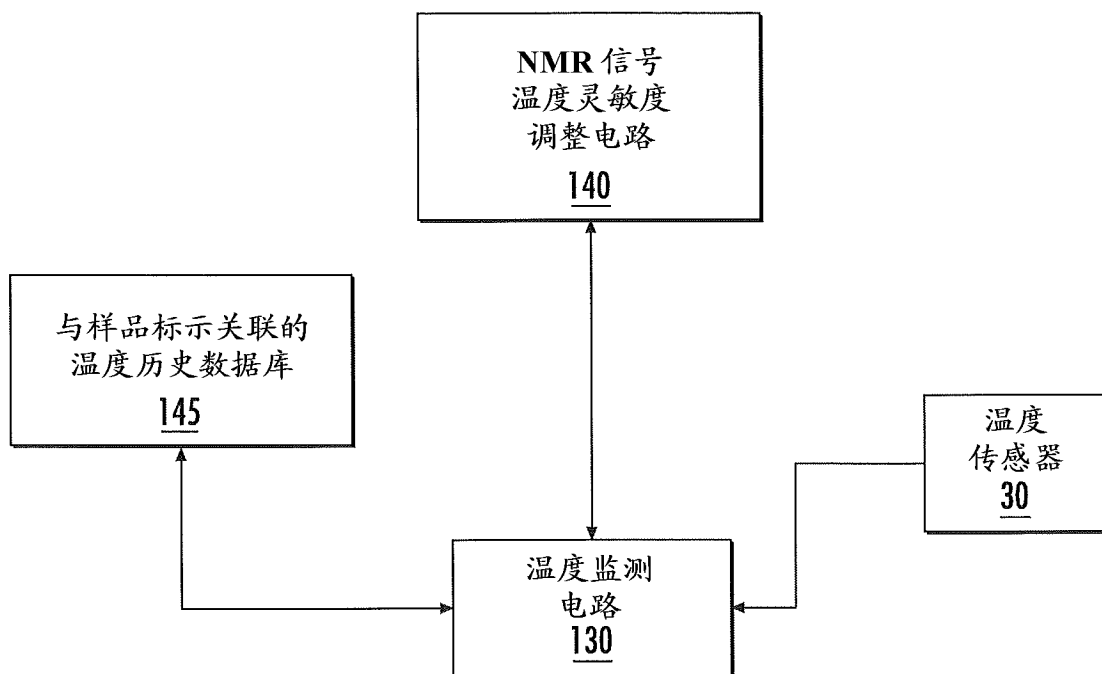


图 2

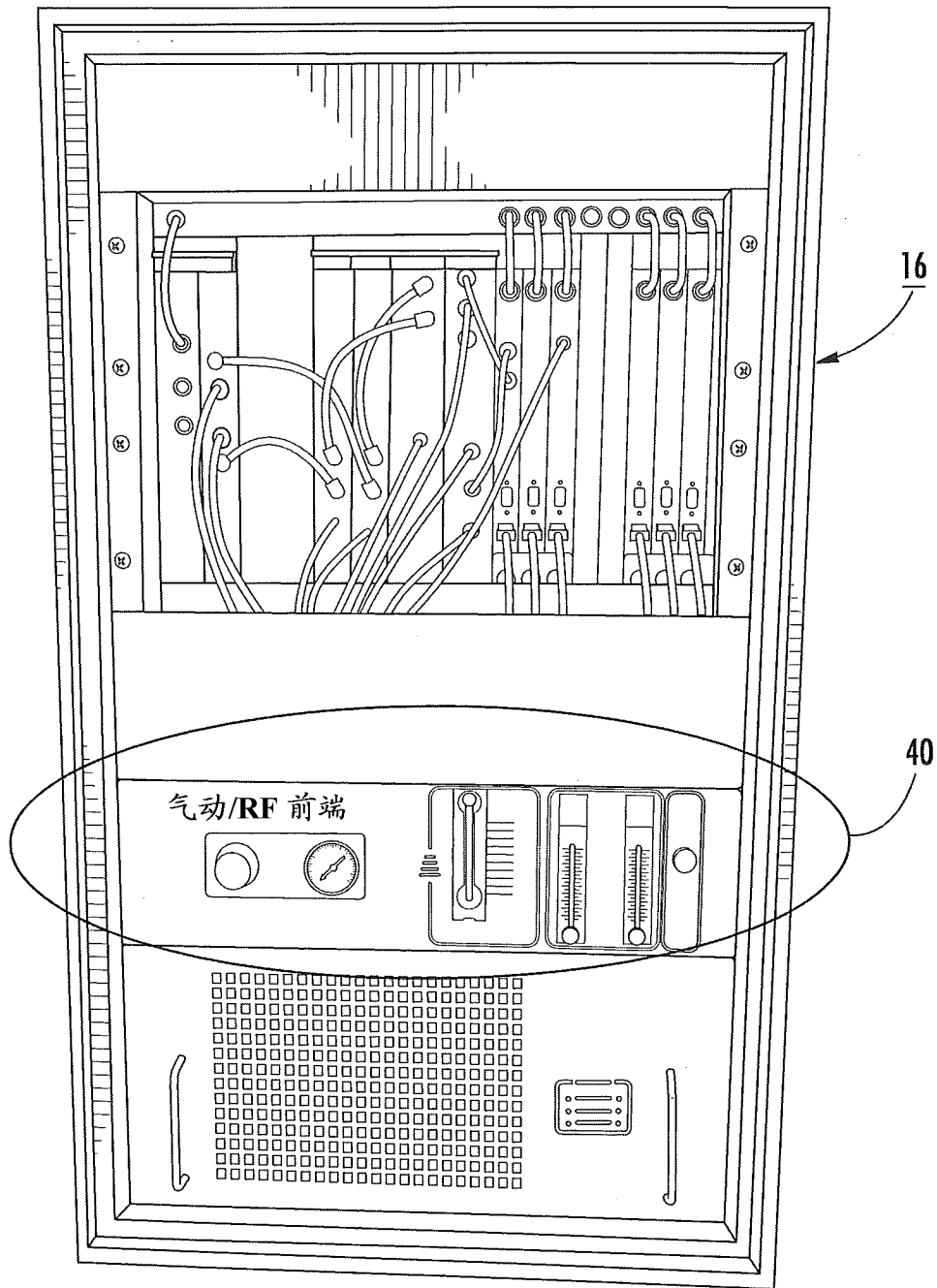


图 3A

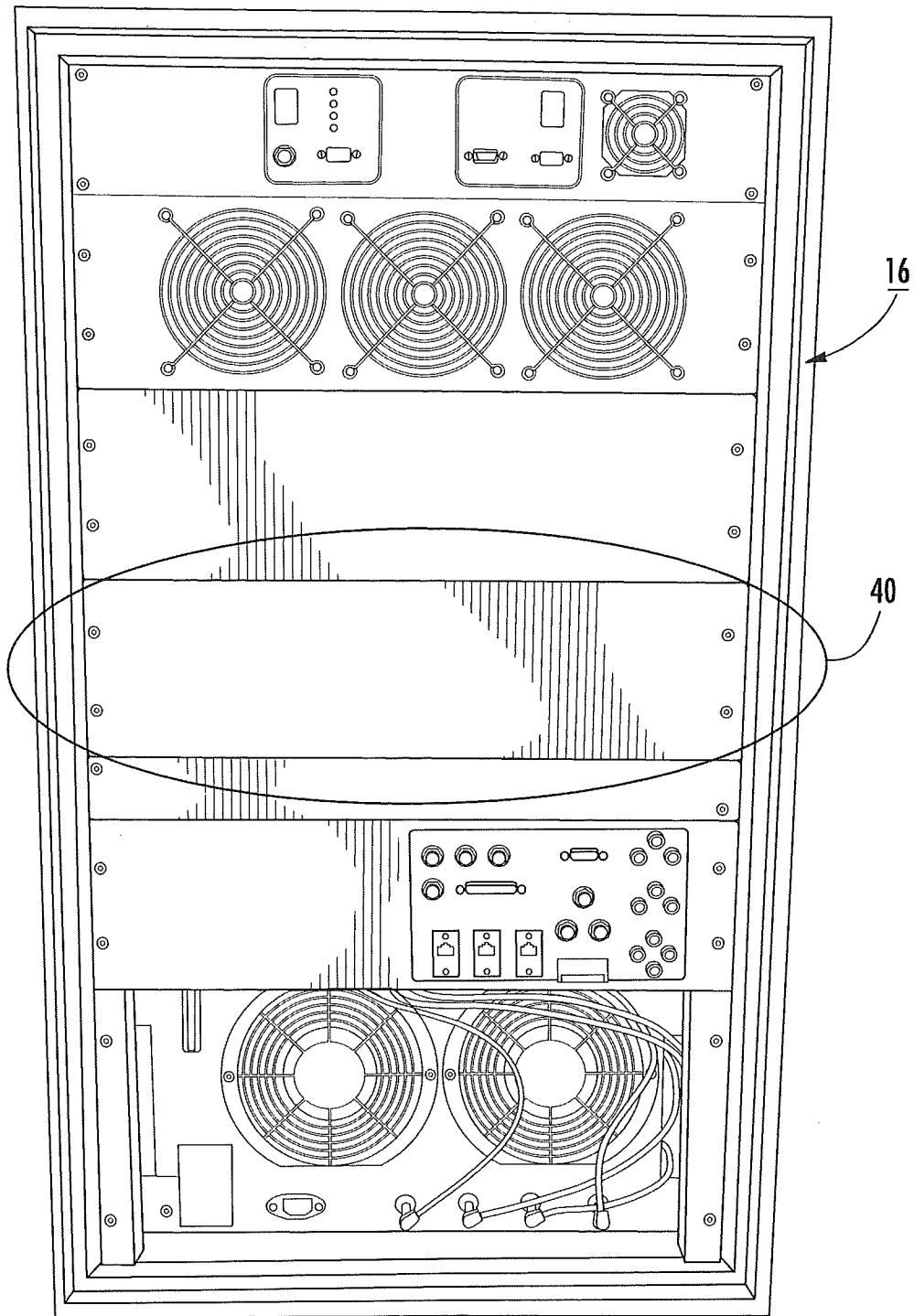


图 3B

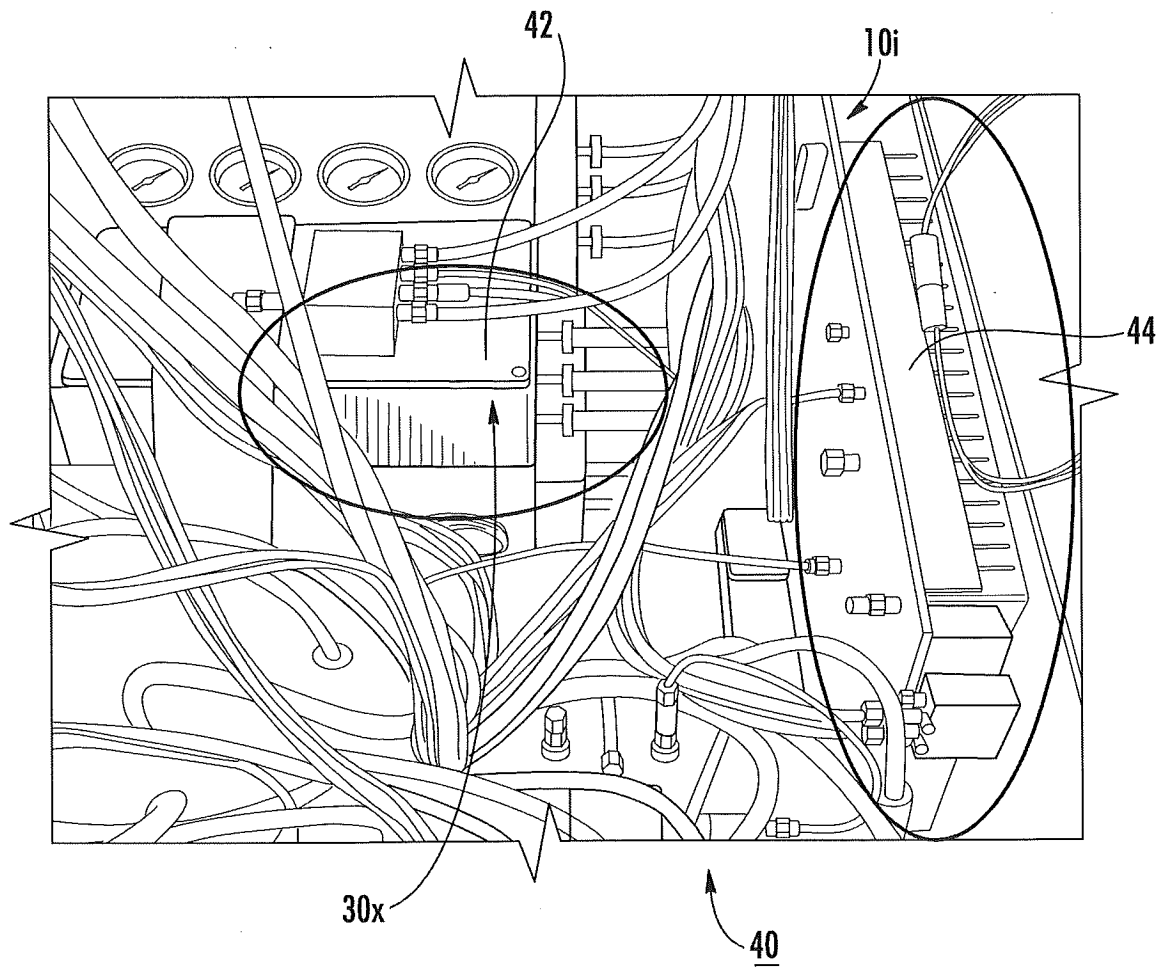


图 4A

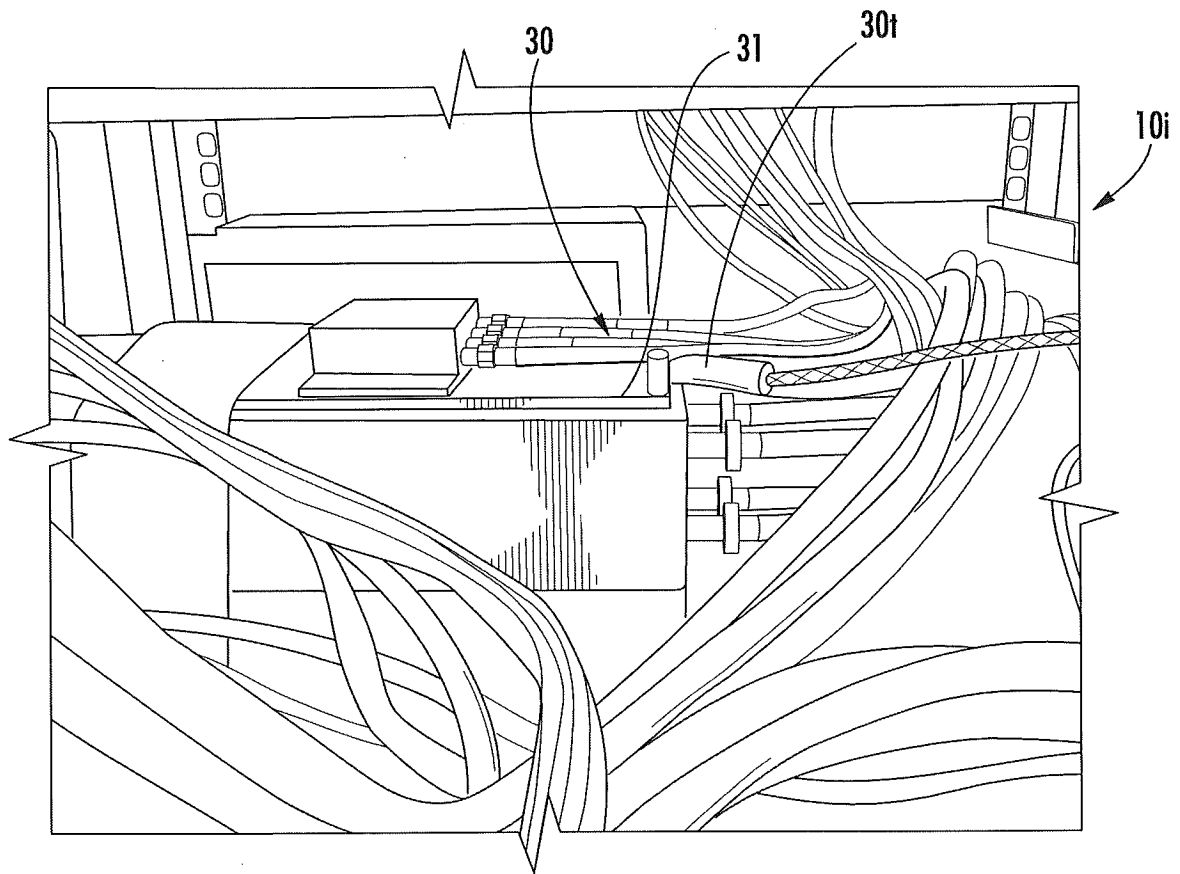


图 4B

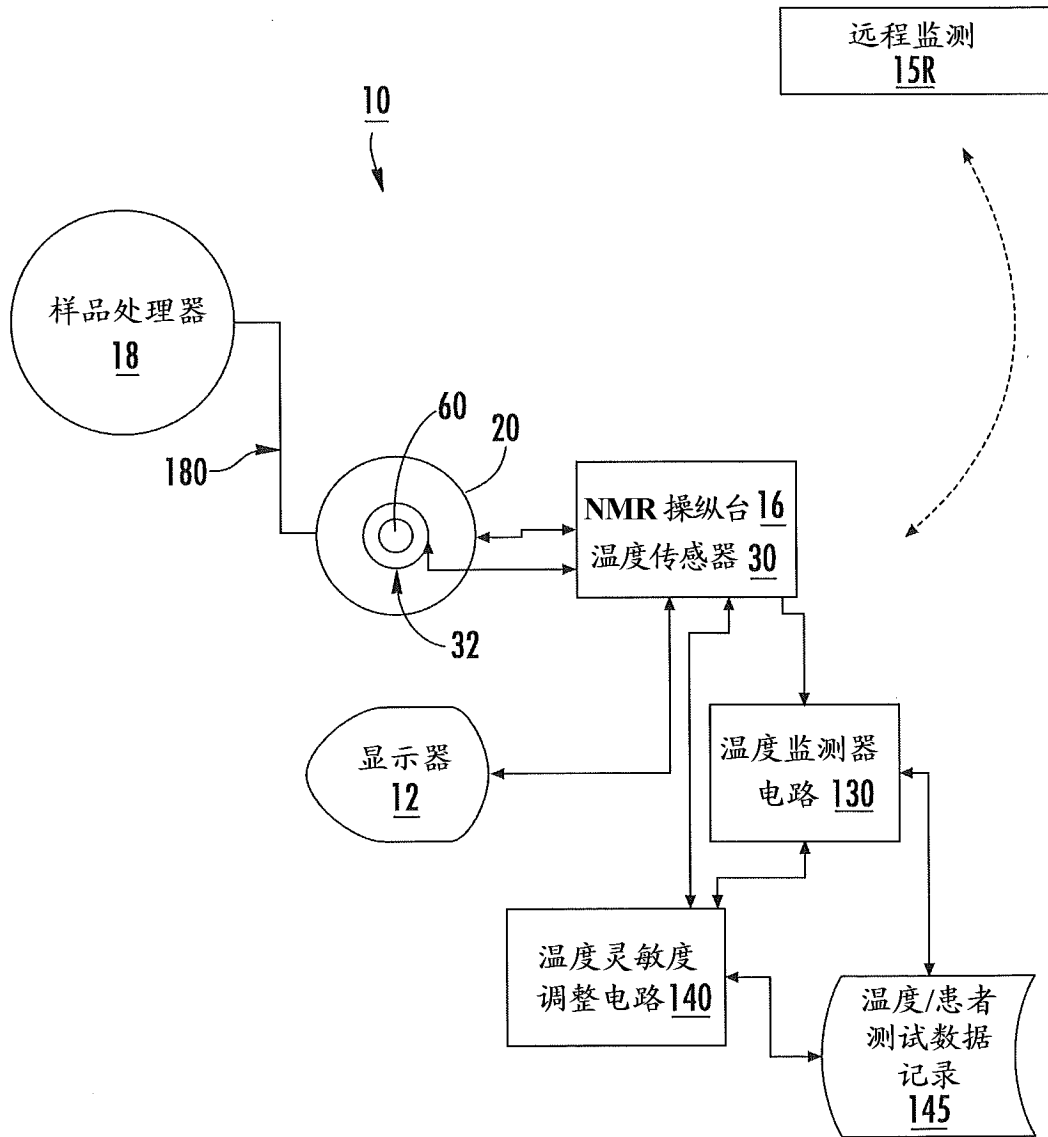


图 5

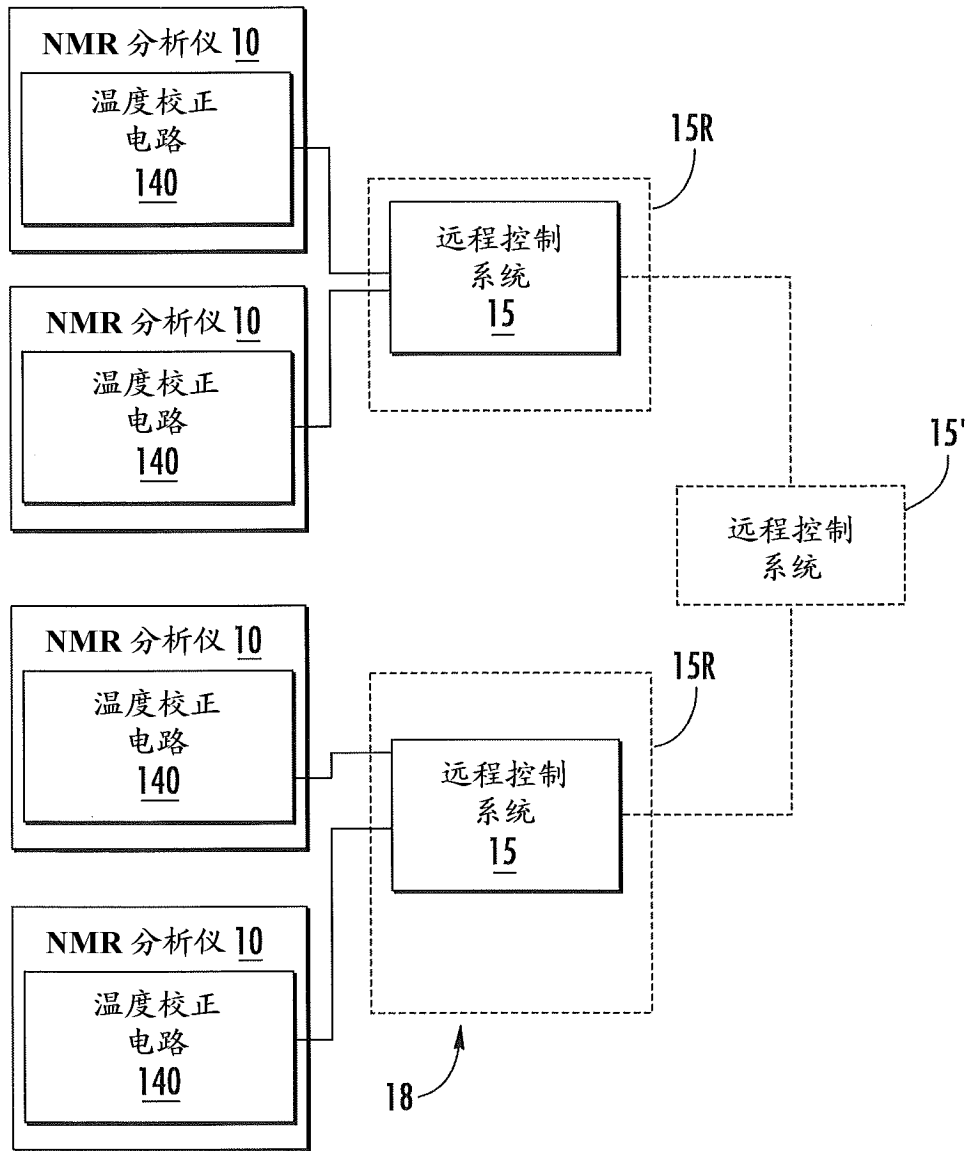


图 6

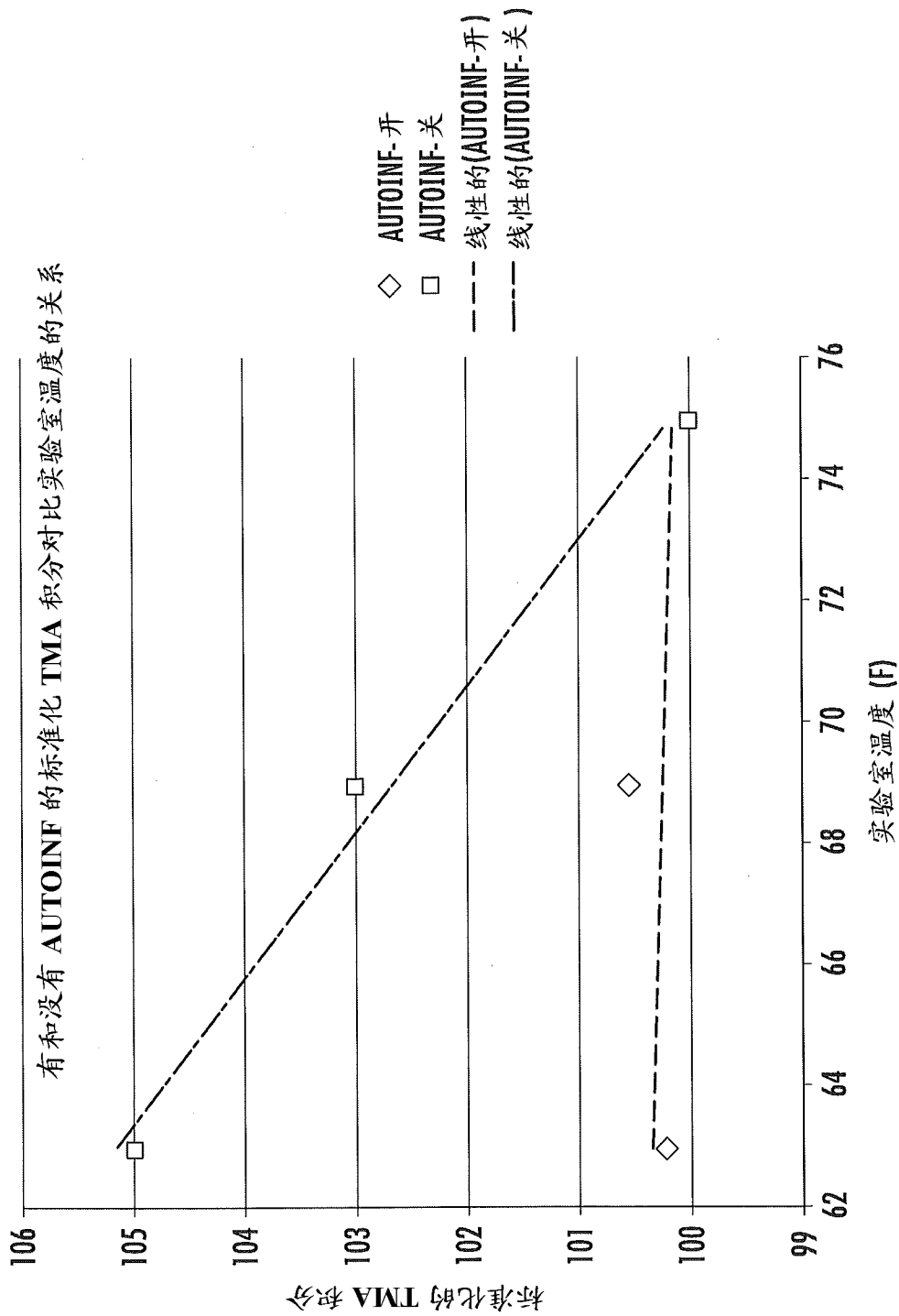


图 7

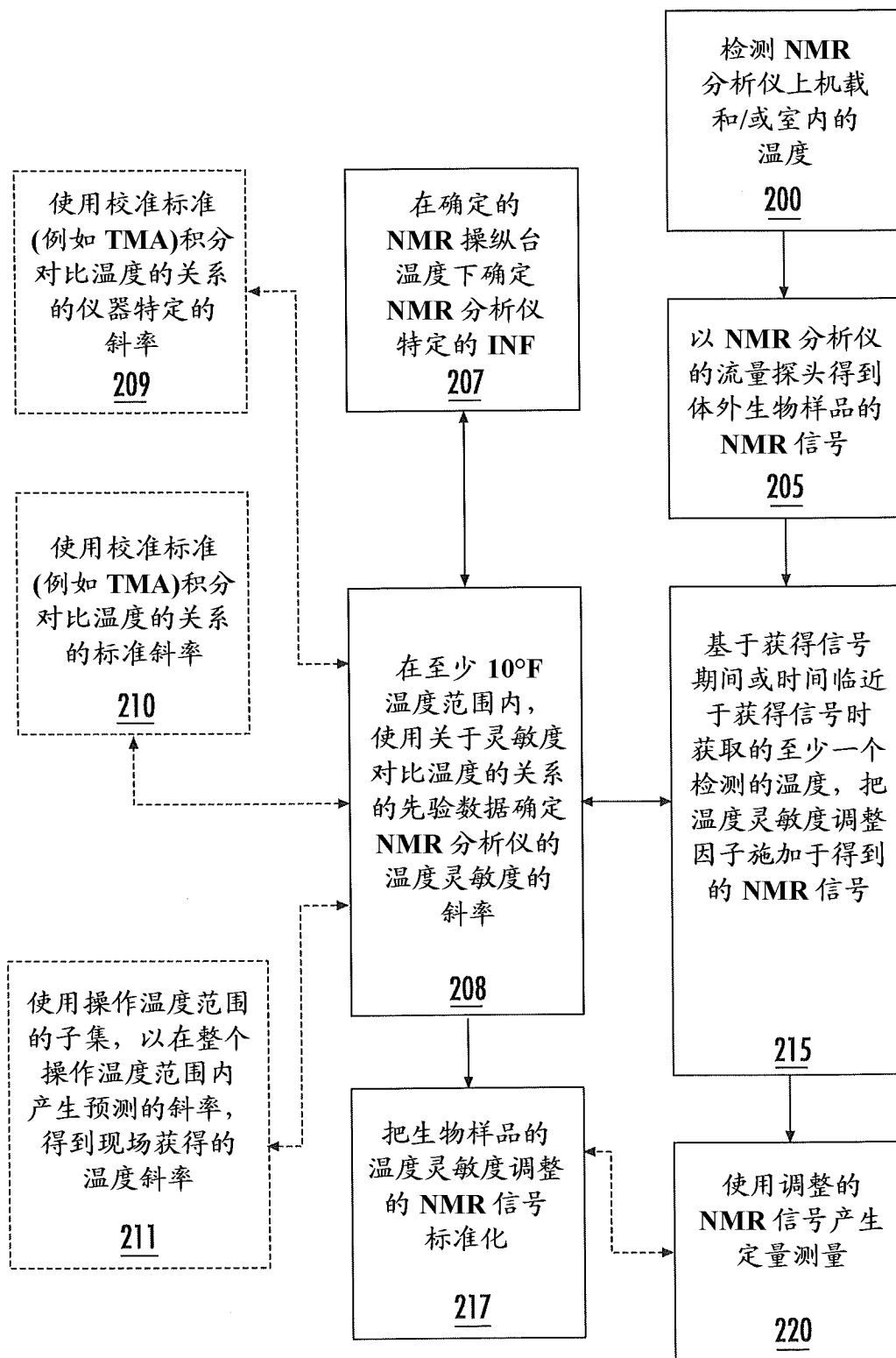


图 8

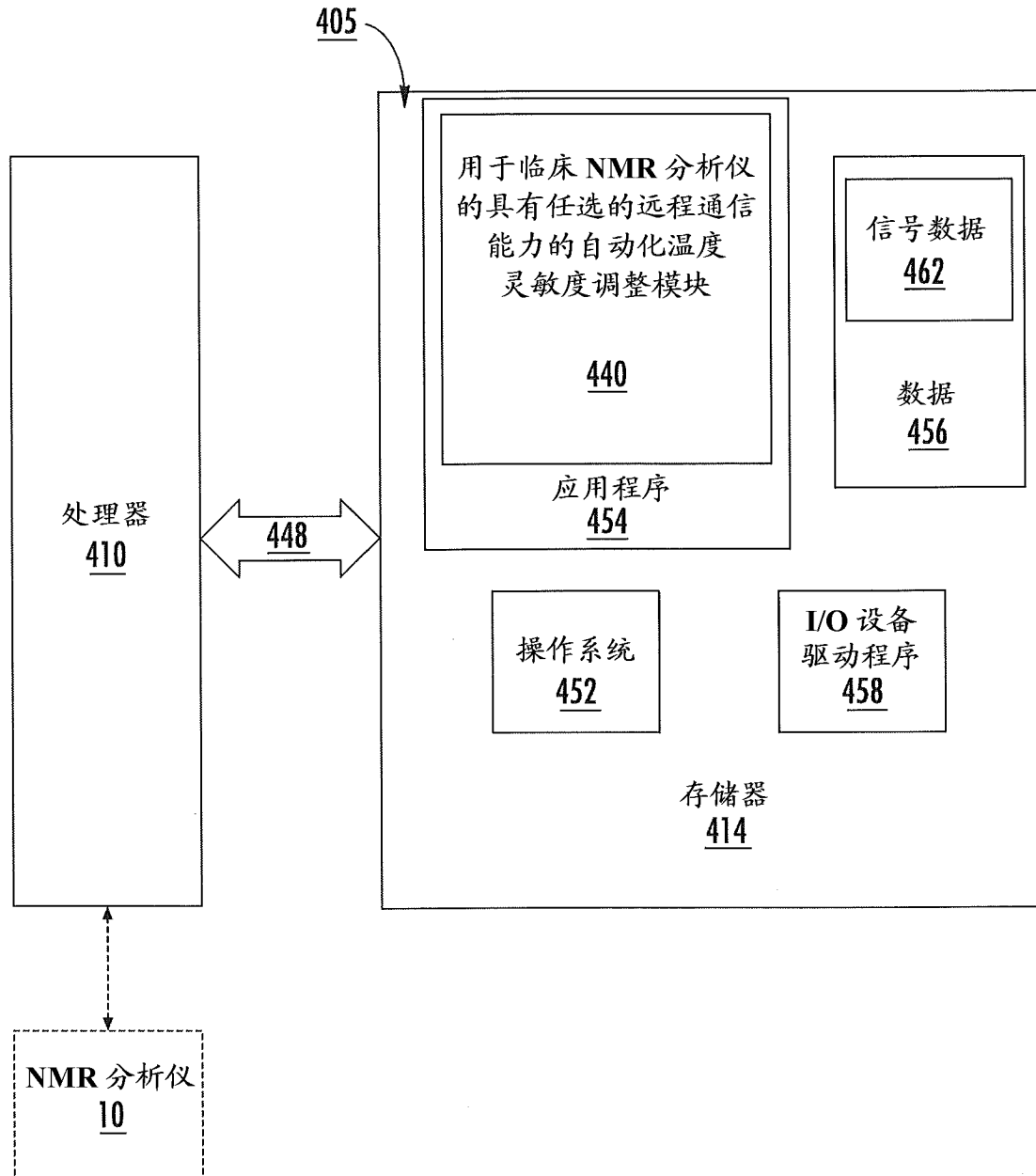


图 9

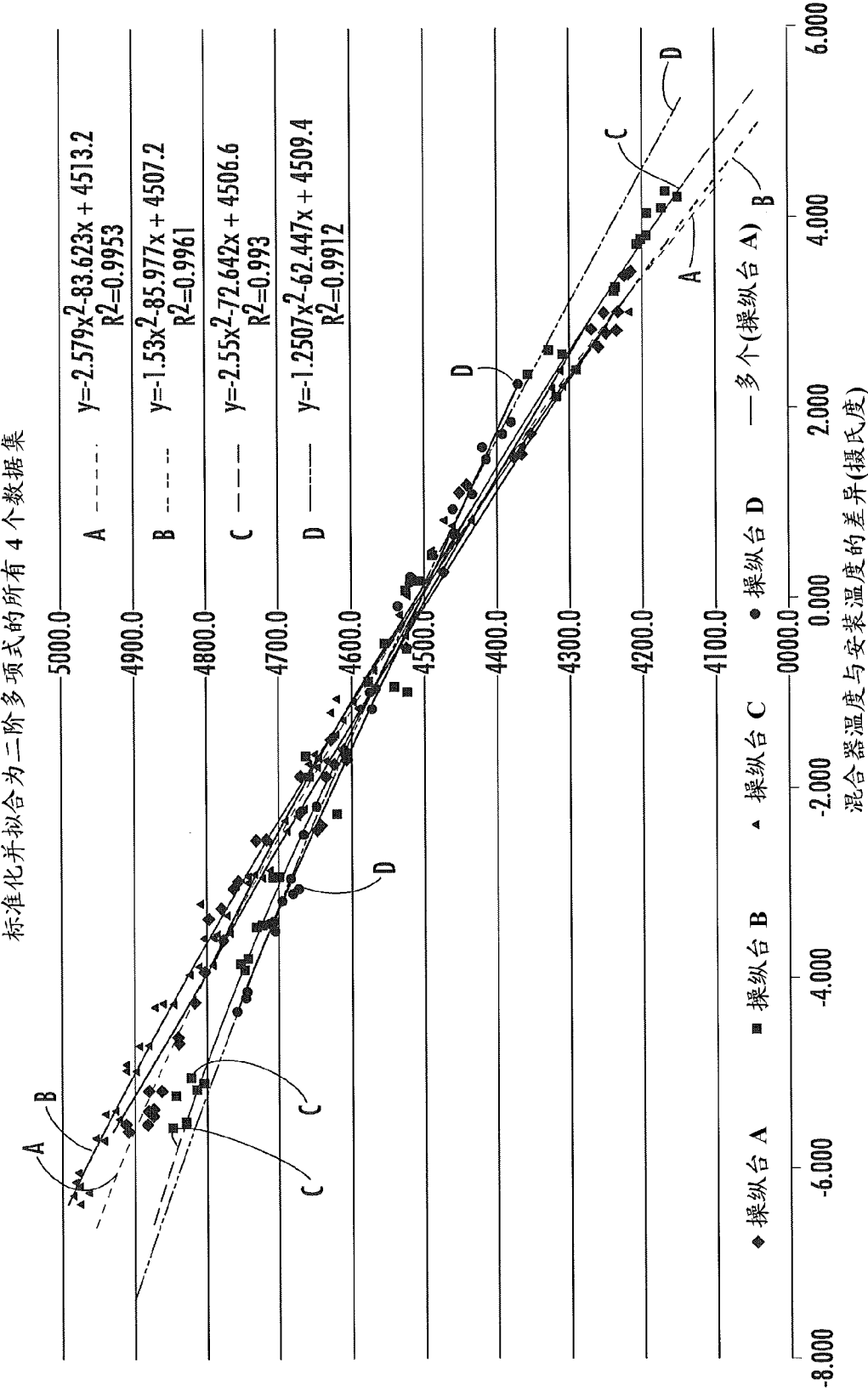


图 10

混合器区域温度对比室温的关系(低湿度)

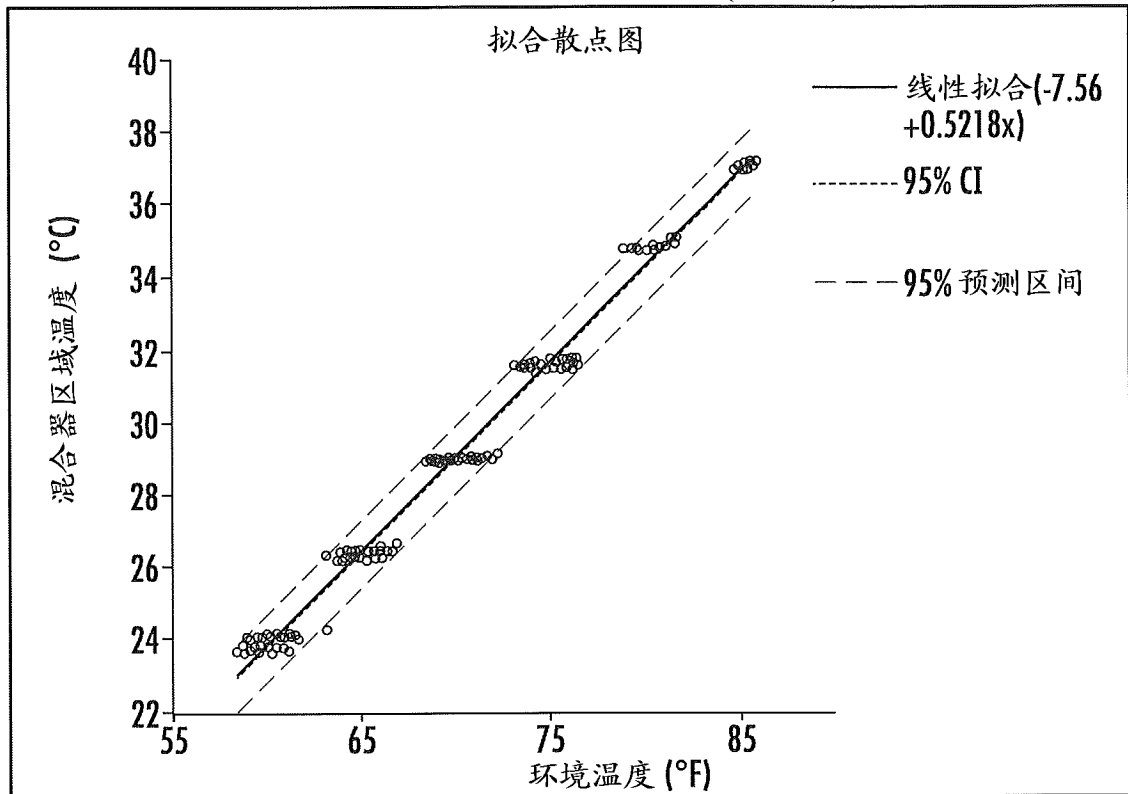


图 11A

混合器区域温度对比室温的关系(高湿度)

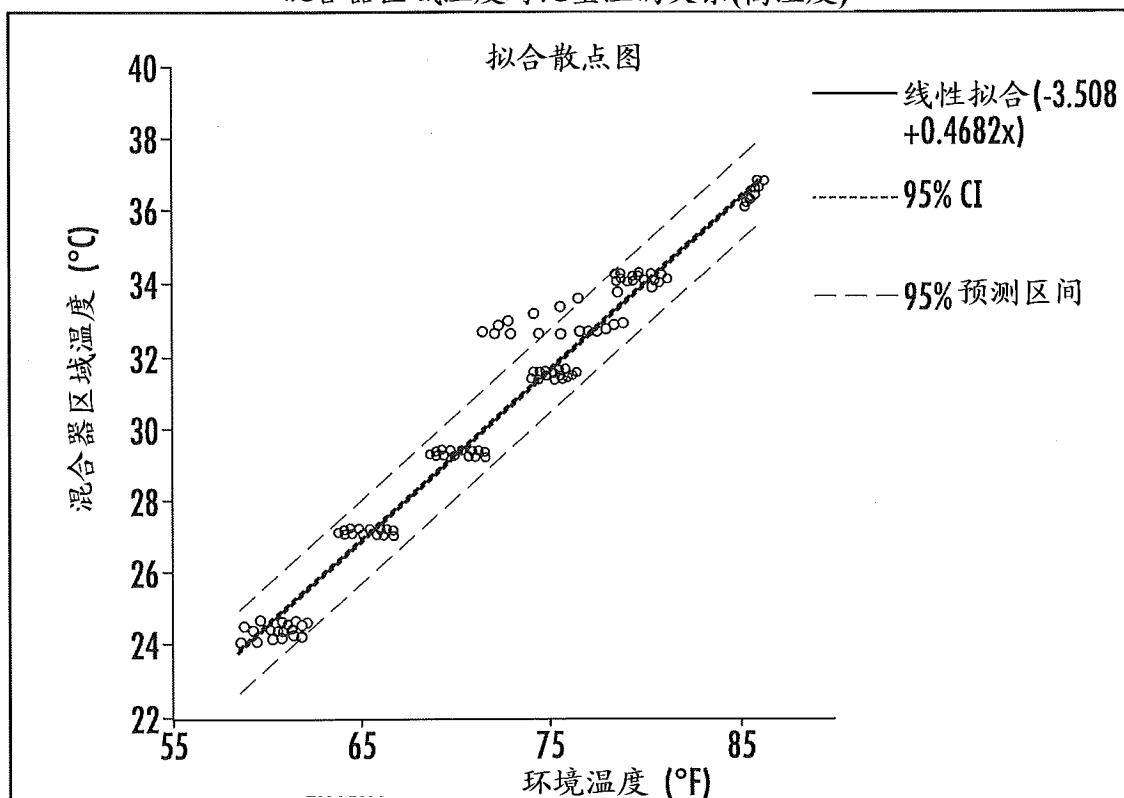


图 11B

LDL-P (nmol/L)对比低湿度下温度的关系

湿度 15%	目标温度	60 °F	65 °F	70 °F	75 °F	80 °F	85 °F
I673L1 (目标 CV < 6%)	N	20	20	20	20	20	20
	均值	878.8	911.3	980.3	979.5	951.4	922.8
	SD	33.83	43.73	45.82	40.64	59.15	48.09
	95% CI	25.73-49.41	33.25-63.87	34.85-66.92	30.90-59.35	44.98-86.39	36.57-70.23
	%CV	3.9	4.8	4.7	4.1	6.2	5.2
I673L2 (目标 CV < 5%)	N	20	20	20	20	20	20
	均值	1966.1	2004.7	2078.7	2165.4	2099.6	2131.8
	SD	67.89	96.94	72.30	50.05	90.63	68.16
	95% CI	51.63-99.16	73.72-141.59	54.99-105.61	38.06-73.10	68.93-132.38	51.83-99.55
	%CV	3.5	4.8	3.5	2.3	4.3	3.2

图 12A

LDL-P (nmol/L)对比高湿度下温度的关系

湿度 80%	目标温度	60 °F	65 °F	70 °F	75 °F	80 °F	85 °F
I673L1 (目标 CV < 6%)	N	20	20	20	20	20	20
	均值	862.4	900.4	917.5	921.8	926.1	966.0
	SD	42.78	34.88	46.18	45.29	51.30	43.55
	95%CI	32.53-62.48	26.53-50.95	35.12-67.45	34.44-66.15	39.01-74.92	33.12-63.60
	%CV	5.0	3.9	5.0	4.9	5.5	4.5
I673L2 (目标 CV < 5%)	N	20	20	20	20	20	20
	均值	1922.6	1989.4	1995.3	2030.6	2012.4	2138.2
	SD	70.33	48.34	58.40	58.35	60.85	66.00
	95%CI	53.48-102.72	36.76-70.61	44.42-85.30	44.38-85.23	46.27-88.87	50.19-96.40
	%CV	3.7	2.4	2.9	2.9	3.0	3.1

图 12B

HDL-P (μmol/L)对比低湿度下温度的关系

湿度 15%	目标温度	60 °F	65 °F	70 °F	75 °F	80 °F	85 °F
I673L1 (目标 CV < 4%)	N	20	20	20	20	20	20
	平均值	26.72	27.34	28.49	29.05	28.88	28.18
	SD	0.689	0.571	0.488	0.712	0.535	0.423
	95% CI	0.524-1.007	0.434-0.833	0.371-0.712	0.541-1.040	0.407-0.781	0.322-0.618
	%CV	2.6	2.1	1.7	2.5	1.9	1.5
I673L2 (目标 CV < 4%)	N	20	20	20	20	20	20
	平均值	36.12	36.60	37.96	39.21	38.92	38.50
	SD	0.723	1.063	0.948	0.656	0.677	0.850
	95% CI	0.550-1.056	0.809-1.553	0.721-1.384	0.499-0.958	0.515-0.989	0.646-1.242
	%CV	2.0	2.9	2.5	1.7	1.7	2.2

图 13A

HDL-P (μmol/L)对比高湿度下温度的关系

湿度	目标温度	60 °F	65 °F	70 °F	75 °F	80 °F	85 °F
80%	N	20	20	20	20	20	20
	平均值	26.47	26.98	27.75	28.20	28.57	29.22
	SD	0.281	0.361	0.459	0.342	0.360	0.406
	95% CI	0.214-0.411	0.275-0.527	0.349-0.671	0.260-0.499	0.274-0.526	0.309-0.593
	%CV	1.1	1.3	1.7	1.2	1.3	1.4
I673L2 (目标 CV < 4%)	N	20	20	20	20	20	20
	平均值	35.70	36.32	37.17	37.49	37.92	40.08
	SD	0.395	0.467	0.678	0.626	0.770	0.589
	95% CI	0.301-0.577	0.355-0.682	0.515-0.990	0.476-0.914	0.585-1.124	0.448-0.860
	%CV	1.1	1.3	1.8	1.7	2.0	1.5

图 13B

水平 1 LDL-P (nmol/L)对比混合器区域温度(高湿度)的关系

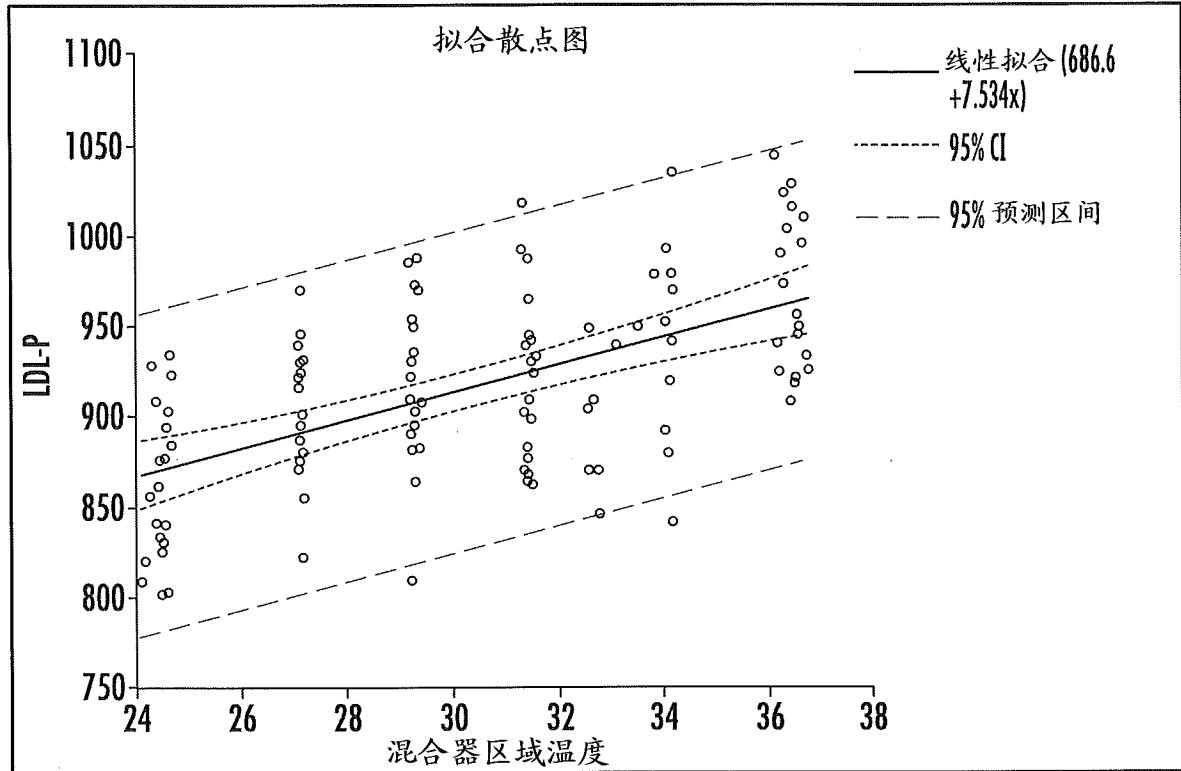


图 14A

水平 2 LDL-P (nmol/L)对比混合器区域温度(高湿度)的关系

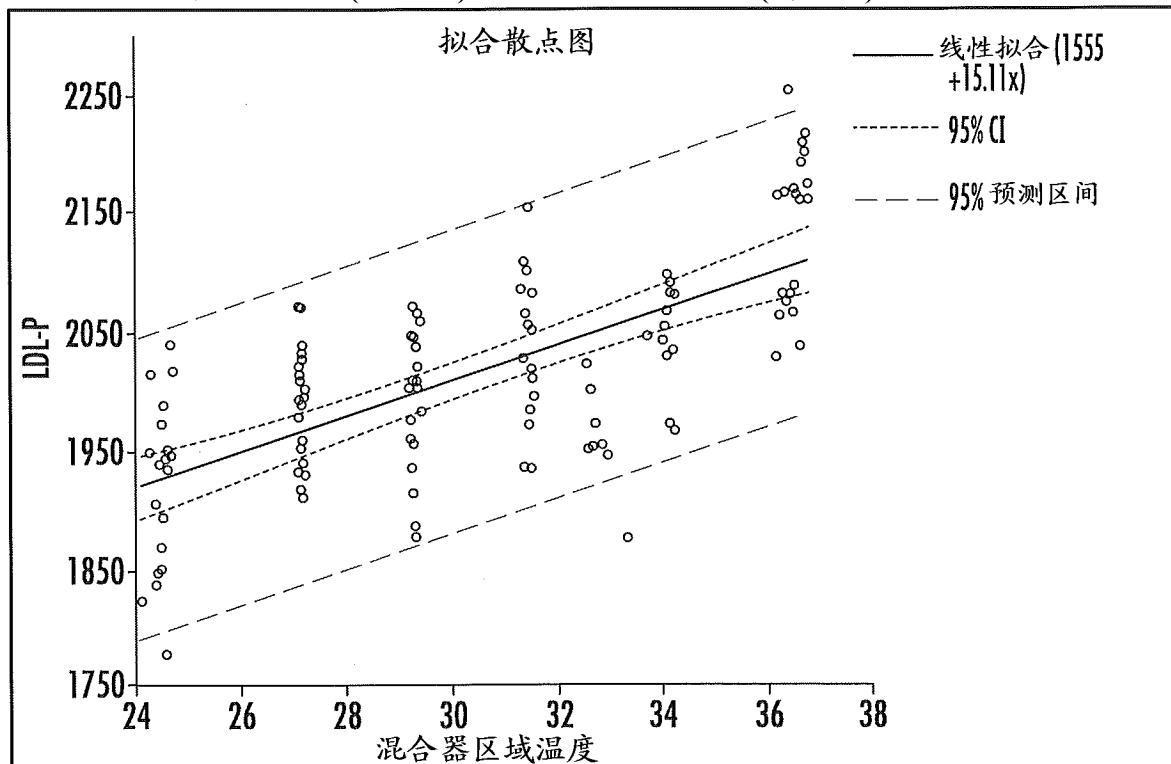


图 14B

水平 1 LDL-P (nmol/L)对比混合器区域温度(低湿度)的关系

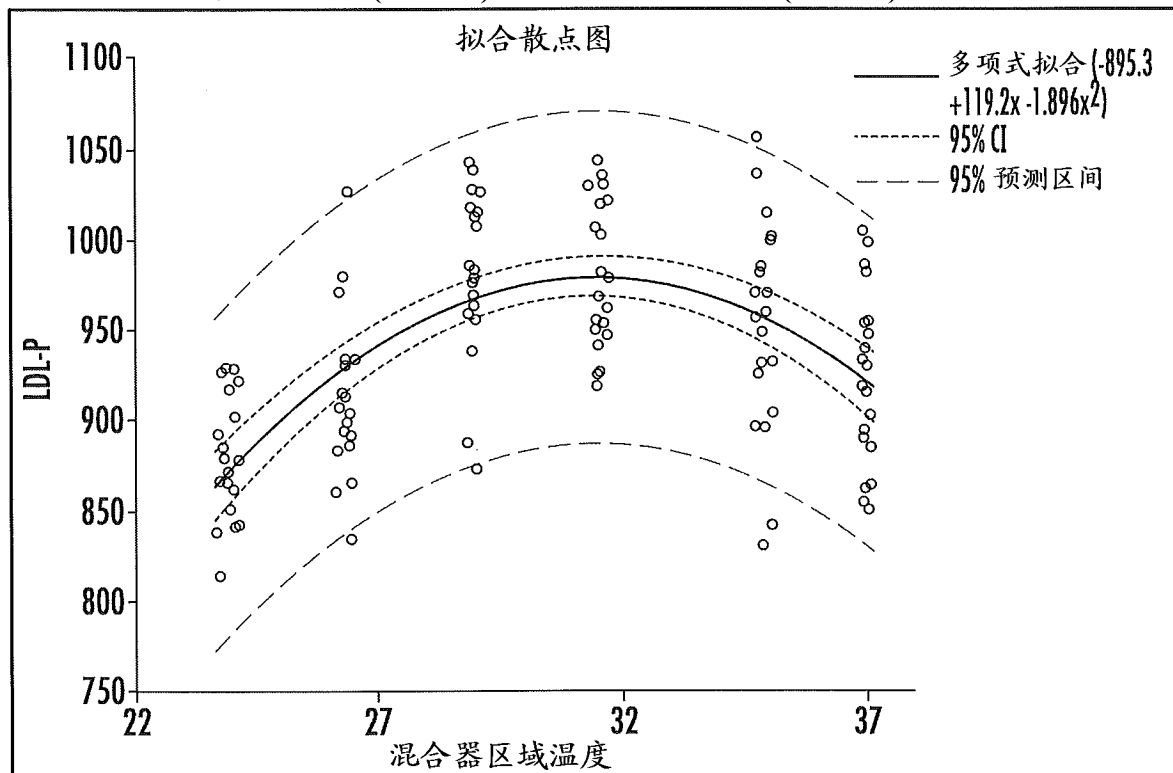


图 15A

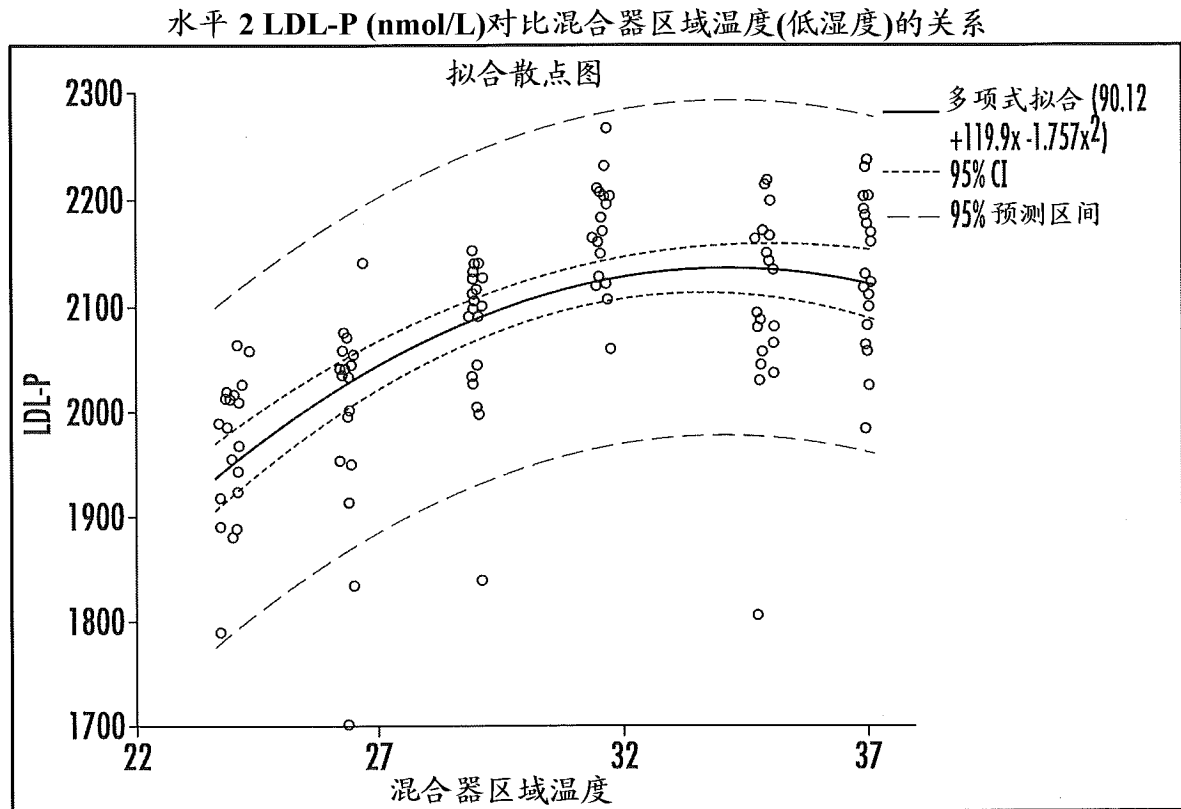


图 15B

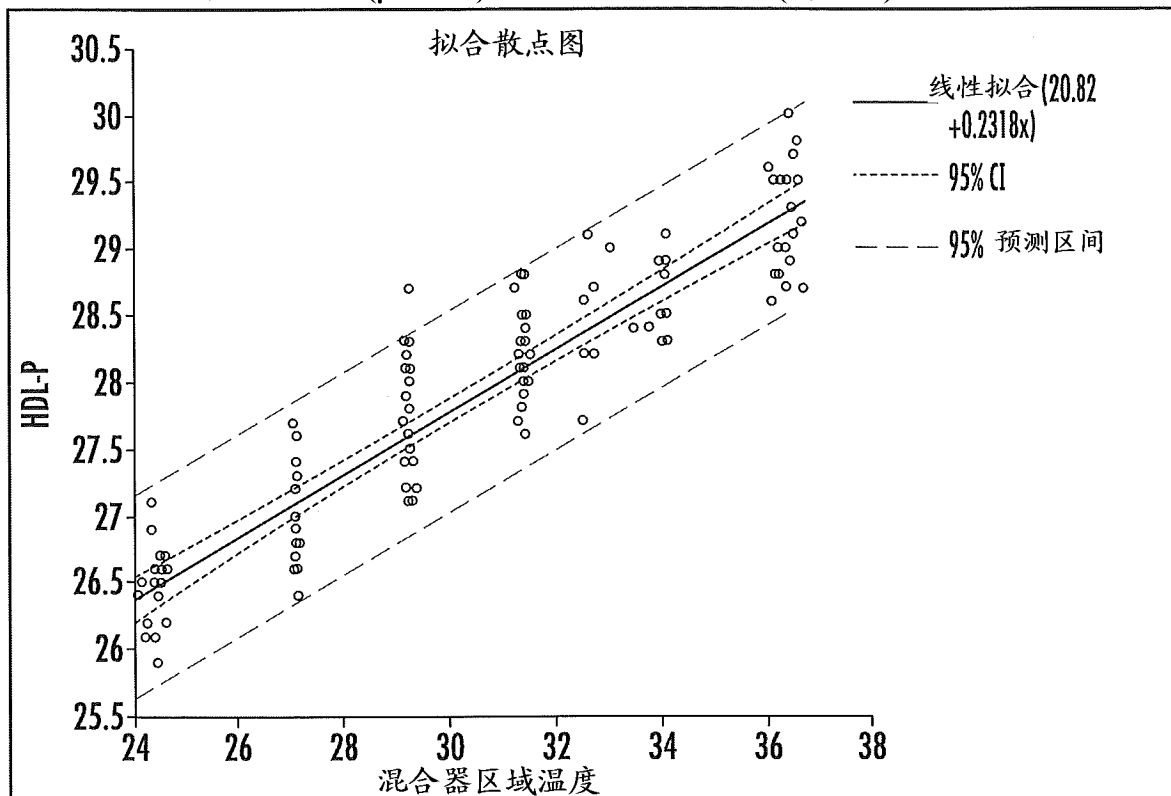
水平 1 HDL-P ($\mu\text{mol/L}$)对比混合器区域温度(高湿度)的关系

图 16A

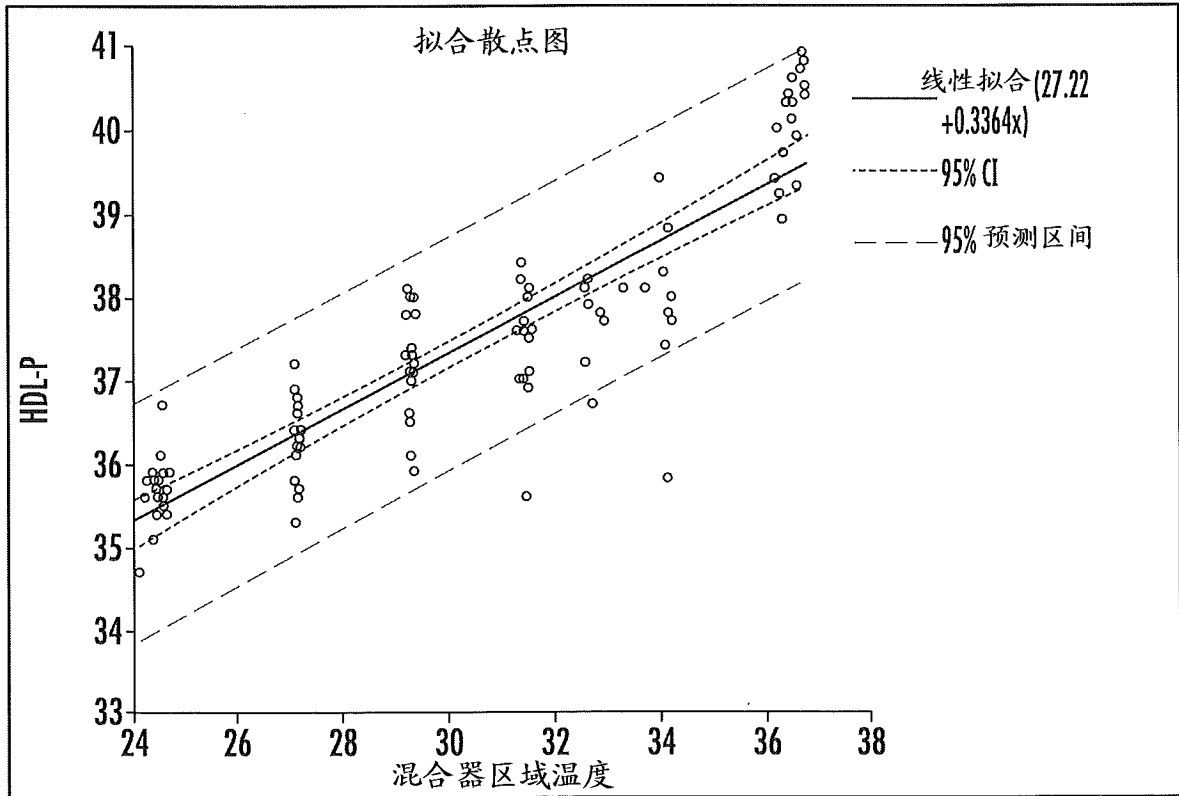
水平 2 HDL-P ($\mu\text{mol/L}$)对比混合器区域温度(高湿度)的关系

图 16B

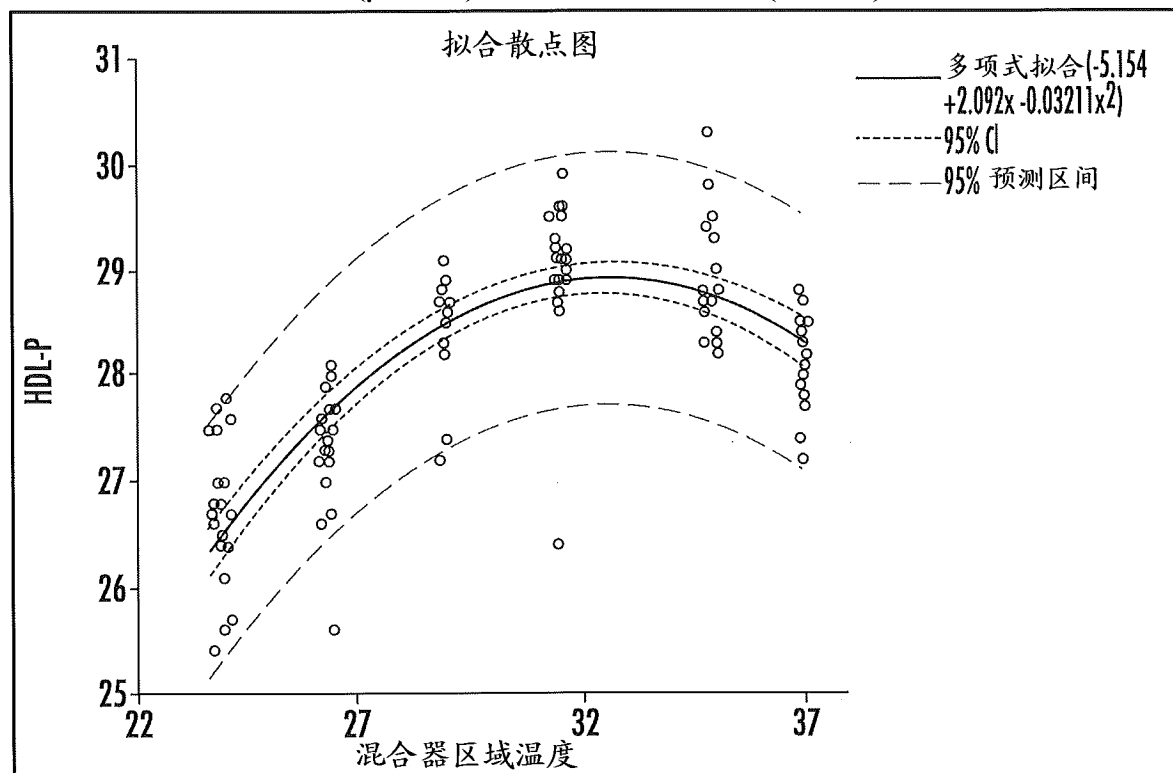
水平 1 HDL-P ($\mu\text{mol/L}$)对比混合器区域温度(低湿度)的关系

图 17A

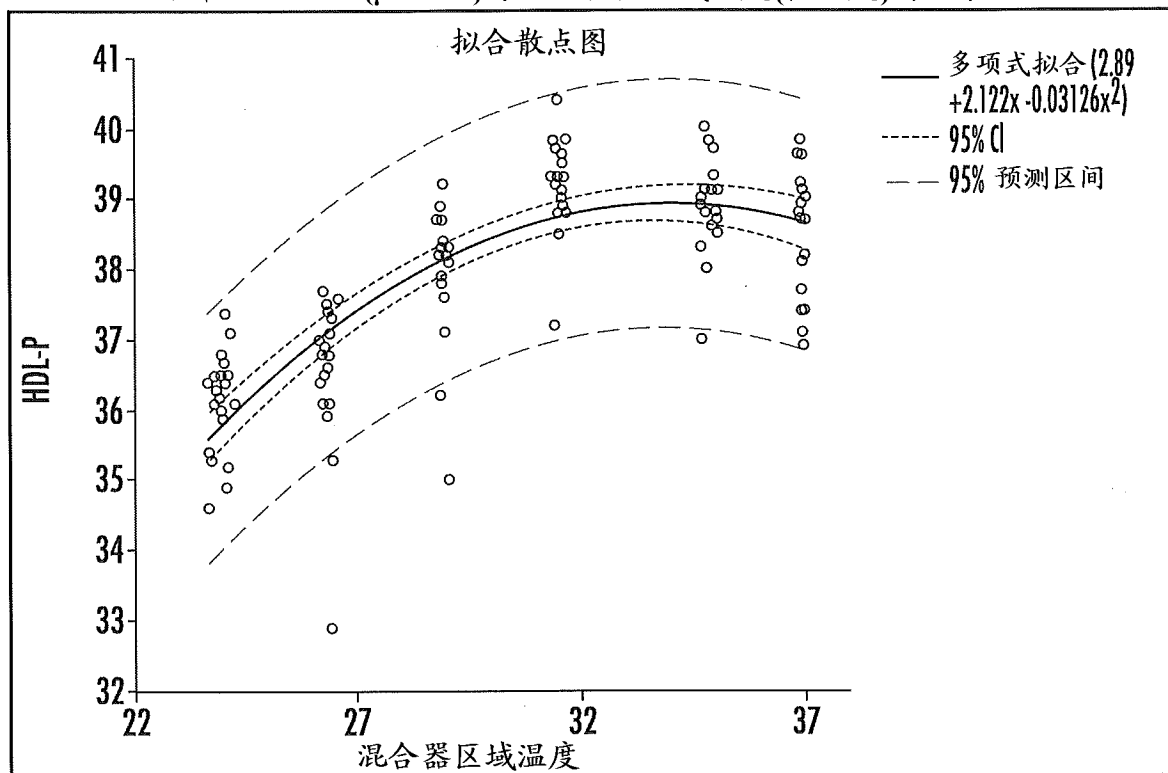
水平 2 HDL-P ($\mu\text{mol/L}$)对比混合器区域温度(低湿度)的关系

图 17B

LDL-P (nmol/L) %偏倚对比温度(低湿度)的关系

对照组水平	温度 ($^{\circ}\text{F}$)	均值	均值与 75°F 相比较的 %偏倚	与 77°F 相比较的回归 %偏倚
I673L1	60	878.8	-10.3%	-11.2%
	65	911.3	-7.0%	-4.7%
	70	980.3	0.1%	-0.9%
	75	979.5	N/A	0.3%
	80	951.4	-2.9%	-1.2%
	85	922.8	-5.8%	-5.3%
I673L2	60	1966.1	-9.2%	-8.7%
	65	2004.7	-7.4%	-4.8%
	70	2078.7	-4.0%	-2.0%
	75	2165.4	N/A	-0.3%
	80	2099.6	-3.0%	0.2%
	85	2131.8	-1.6%	-0.4%

图 18A

LDL-P (nmol/L) %偏倚对比温度(高湿度)的关系

对照组水平	温度 (°F)	均值	均值与 75°F 相比较 的%偏倚	与 77°F 相比较的 回归%偏倚
I673L1	60	862.4	-6.4%	-6.4%
	65	900.4	-2.3%	-4.5%
	70	917.5	-0.5%	-2.6%
	75	921.8	N/A	-0.8%
	80	926.1	0.5%	1.1%
	85	966.0	4.8%	3.0%
I673L2	60	1922.6	-5.3%	-5.9%
	65	1989.4	-2.0%	-4.1%
	70	1995.3	-1.7%	-2.4%
	75	2030.6	N/A	-0.7%
	80	2012.4	-0.9%	1.0%
	85	2138.2	5.3%	2.8%

图 18B

HDL-P (μmol/L) %偏倚对比温度(低湿度)的关系

对照组水平	温度 (°F)	均值	均值与 75°F 相比较 的%偏倚	与 77°F 相比较的 回归%偏倚
I673L1	60	26.72	-8.0%	-8.7%
	65	27.34	-5.9%	-4.3%
	70	28.49	-1.9%	-1.4%
	75	29.05	N/A	-0.1%
	80	28.88	-0.6%	-0.3%
	85	28.18	-3.0%	-2.0%
I673L2	60	36.12	-7.9%	-8.2%
	65	36.60	-6.7%	-4.5%
	70	37.96	-3.2%	-1.9%
	75	39.21	N/A	-0.3%
	80	38.92	-0.7%	0.1%
	85	38.50	-1.8%	-0.5%

图 19A

HDL-P ($\mu\text{mol/L}$) %偏倚对比温度(高湿度)的关系

对照组水平	温度 (°F)	均值	均值与 75°F 相比较 的%偏倚	与 77°F 相比较的 回归%偏倚
I673L1	60	26.47	-6.1%	-6.5%
	65	26.98	-4.3%	-4.6%
	70	27.75	-1.6%	-2.7%
	75	28.20	N/A	-0.8%
	80	28.57	1.3%	1.1%
	85	29.22	3.6%	3.1%
I673L2	60	35.70	-4.8%	-7.0%
	65	36.32	-3.1%	-5.0%
	70	37.17	-0.9%	-2.9%
	75	37.49	N/A	-0.8%
	80	37.92	1.1%	1.2%
	85	40.08	6.9%	3.3%

图 19B