(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116940989 A
(43)申请公布日 2023.10.24

(21)申请号 202280018089.7
(22)申请日 2022.01.10
(30)优先权数据
63/135,999 2021.01.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/011832 2022.01.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/150711 EN 2022.07.14
(71)申请人 中尺度技术有限责任公司
地址 美国马里兰州
(72)发明人 J·乔尔恩 G·西格尔
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 秦晨
(51)Int.Cl.
G16C 20/70(2006.01)

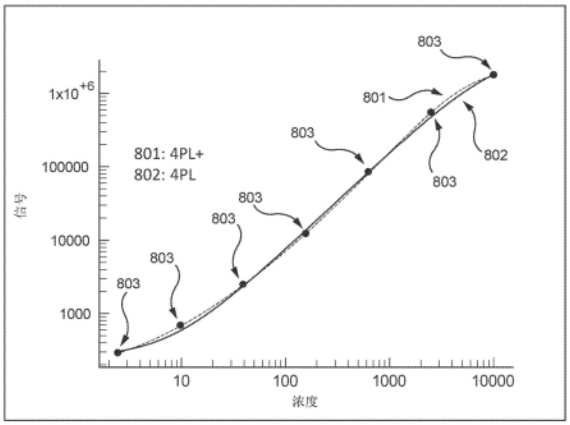
权利要求书8页 说明书29页 附图20页

(54)发明名称

测定系统校准系统和方法

(57)摘要

提供了用于校准用于分析物的样品测定的系统和方法。所述系统和方法是基于校准曲线拟合,所述校准曲线拟合使用具有经修改的希尔斜率的经修改的四参数逻辑回归拟合方程(经修改的4PL),所述经修改的希尔斜率取决于分析物的数量的倒数的函数或取决于所述分析物的数量的倒数的自然对数的函数。



CN 116940989 A

1.一种测定系统校准方法,其包括:

在测定系统上对多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值,所述多个校准样品具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品;

由至少一个处理单元生成校准数据集,所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值;

由所述至少一个处理单元选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,所述经修改的四参数逻辑回归拟合方程具有取决于数量值的函数的经修改的希尔斜率;

由所述至少一个处理单元鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值;

由所述至少一个处理单元生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型;

在所述测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值;

由所述至少一个处理单元生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集;以及

由所述至少一个处理单元获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,在所述校准模型方程中,所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$或数学等价物,

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,且A、B、C、D和E是拟合参数。

4.根据权利要求1所述的方法,其中,在所述校准模型方程中,所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E\ln C/x}}$$

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,且A、B、C、D和E是拟合参数。

6.根据权利要求5所述的方法,其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的:

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}。$$

7.根据权利要求1所述的测定系统,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,C表示选定常数,且A、B、D和E是拟合参数。

8.根据权利要求1所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

9.根据权利要求1所述的方法，其中鉴别所述拟合参数的相应值包括：确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测的均方误差的所述相应值。

10.根据权利要求9所述的方法，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

11.一种测定系统，其包括：

至少一个存储器单元；

至少一个处理单元，其根据所述至少一个存储器单元上的指令而编程；以及

至少一个测定系统组件，其被配置成由所述至少一个处理单元控制，其中所述至少一个处理单元被配置成：

控制所述至少一个测定系统组件以对多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值，所述多个校准样品具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品；

生成校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值；

选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；

鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；

生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；

控制所述至少一个测定系统组件以对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值；

生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集；以及

获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

12.根据权利要求11所述的测定系统，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

13.根据权利要求12所述的测定系统，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

14.根据权利要求11所述的测定系统，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

15.根据权利要求14所述的测定系统，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

16.根据权利要求15所述的测定系统，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是

使用以下方程来执行的：

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$$。

17.根据权利要求11所述的测定系统，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\,ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

18.根据权利要求11所述的测定系统，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

19.根据权利要求11所述的测定系统，其中所述至少一个处理单元进一步被配置成通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

20.根据权利要求19所述的测定系统，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

21.一种或多种非暂时性计算机可读介质，其上存储有指令，所述指令在由至少一个处理单元执行时致使所述至少一个处理单元：

经由测定系统的控制而对多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值，所述多个校准样品具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品；

生成校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值；

选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；

鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；

生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；

经由所述测定系统的控制而对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值；

生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集；以及

获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

22.根据权利要求21所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

23.根据权利要求22所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

24.根据权利要求21所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

25.根据权利要求24所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\ln {}^{C}/_{x}}}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

26.根据权利要求25所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$$。

27.根据权利要求21所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\ln(\frac{x}{C})}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

28.根据权利要求21所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

29.根据权利要求21所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述至少一个处理单元被致使通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

30.根据权利要求29所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

31.一种测定系统校准方法，其包括：

在测定系统上对多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值，所述多个校准样品具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品；

由至少一个处理单元生成校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值；

由所述至少一个处理单元选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中

经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；

由所述至少一个处理单元鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；

由所述至少一个处理单元生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的校准模型；以及

由所述至少一个处理单元存储所述校准模型。

32.根据权利要求31所述的方法，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

33.根据权利要求32所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中,x表示数量值,y表示测定信号值,且A、B、C、D和E是拟合参数。

34.根据权利要求31所述的方法,其中,在所述校准模型方程中,所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

35.根据权利要求34所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$$

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,且A、B、C、D和E是拟合参数。

36.根据权利要求35所述的方法,其中根据所述校准模型获得样品数量值是使用以下方程来执行的:

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$$。

37.根据权利要求31所述的测定系统,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,C表示选定常数,且A、B、D和E是拟合参数。

38.根据权利要求31所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中,x表示所述数量值,y表示测定信号值,C表示选定常数,且A、B、D和E是拟合参数。

39.根据权利要求31所述的方法,其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包括:确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

40.根据权利要求39所述的方法,其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

41.一种测定系统校准方法,其包括:

由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的相应值的校准模型,其中

所述校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数,并且

所述拟合参数的所述相应值将所述校准模型方程拟合到校准数据集,所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的所述多个校准测定信号值;

在测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值;

由所述至少一个处理单元生成包含所述样品测定信号值的样品测定数据集;以及

由所述至少一个处理单元确定根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

42.根据权利要求41所述的方法,其中,在所述校准模型方程中,所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述校准模型方程被定义为:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

44.根据权利要求41所述的方法，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

45.根据权利要求44所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\ln{}^{C}/_{x}}}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

46.根据权利要求45所述的方法，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}。$$

47.根据权利要求41所述的测定系统，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\,ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

48.根据权利要求41所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

49.根据权利要求41所述的方法，其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包括：确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

50.根据权利要求49所述的方法，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

51.一种或多种非暂时性计算机可读介质，其上存储有指令，所述指令在由至少一个处理单元执行时致使所述处理单元：

获得校准数据集，所述校准数据集包含对多个校准样品的测定测量的结果，所述多个校准样品具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品，所述校准数据集包含根据限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的多个校准测定信号值；

选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；

鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；

生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；

获得包含对至少一个测试样品的测定测量的结果的样品测定数据集、包含对应于所述至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值的测试数据集；以及

根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定样品数量值。

52.根据权利要求51所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

53.根据权利要求52所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

54.根据权利要求51所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

55.根据权利要求54所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\ln{}^{C}/_{x}}}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

56.根据权利要求55所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$$。

57.根据权利要求51所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

58.根据权利要求51所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

59.根据权利要求51所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述至少一个处理单元被致使通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

60.根据权利要求59所述的一种或多种非暂时性计算机可读介质，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

61.一种要由系统进行的计算机实施方法，所述系统包括至少一个存储器单元和根据所述至少一个存储器单元上的指令而编程的至少一个处理单元，所述方法包括：

由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的相应值的校准模型，其中

所述校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数，并且

所述拟合参数的所述相应值将所述校准模型方程拟合到校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的所述多个校准测定信号值；

由所述至少一个处理单元获得包含对至少一个测试样品的样品测定测量的结果的样品测定数据集，所述样品测定数据集包含对应于所述至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值；以及

由所述至少一个处理单元根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定样品数量值。

62.根据权利要求61所述的方法，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

63.根据权利要求62所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$$

其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

64.根据权利要求61所述的方法，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

65.根据权利要求64所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left({}^{C}/_{x}\right)^{D+E\ln{}^{C}/_{x}}}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

66.根据权利要求65所述的方法，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

$$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}。$$

67.根据权利要求61所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

68.根据权利要求61所述的方法，其中所述校准模型方程被定义为：

$$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$$

其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

69.根据权利要求61所述的方法，其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包括：确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

70.根据权利要求69所述的方法，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

测定系统校准系统和方法

技术领域

[0001] 本公开涉及校准和采用测定系统和装置的方法。尤其是,本发明涉及采用改进的校准模型的方法和系统。

背景技术

[0002] 各种各样的测定装置和格式可用于进行测定和测定测量。基于测定信号生成定量样品测定结果可通过使用适当校准标准来校准测定而获得。本文中所描述的实施例提供改进的校准模型和技术以生成具有改进的准确性的样品测定结果。

发明内容

[0003] 在实施例中,提供一种测定校准方法。所述方法包括:在测定系统上对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值;由至少一个处理单元生成包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值的校准数据集;由至少一个处理单元选择使限定数量与多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率(Hill's slope)取决于数量值的函数;由至少一个处理单元鉴别将校准模型方程拟合到校准数据集的拟合参数;由至少一个处理单元生成包含校准模型方程和拟合参数的校准模型;在测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值;由至少一个处理单元生成包含至少一个样品测定信号值的样品测定数据集;以及由至少一个处理单元获得根据校准模型和样品测定信号值确定的样品数量值。

[0004] 在另外的实施例中,提供一种测定系统。所述测定系统包括:至少一个存储器单元;至少一个处理单元,其根据至少一个存储器单元上的指令而编程;以及至少一个测定系统组件,其被配置成由至少一个处理单元控制。至少一个处理单元被配置成:控制至少一个测定系统组件以对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值;生成包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值的校准数据集;选择使限定数量与多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数;鉴别将校准模型方程拟合到校准数据集的拟合参数;生成包含校准模型方程和拟合参数的校准模型;控制至少一个测定系统组件以对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值;生成包含至少一个样品测定信号值的样品测定数据集;以及获得根据校准模型和样品测定信号值确定的样品数量值。

[0005] 在再另外的实施例中,提供一种或多种非暂时性计算机可读介质。所述一种或多种非暂时性计算机可读介质具有存储于其上的指令,指令在由至少一个处理单元执行时致使至少一个处理单元:经由测定系统的控制而对具有限定数量的分析物且包含具有不同数

量的分析物的校准样品的多个校准样品执行校准测定以获得多个校准测定信号值;生成包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值的校准数据集;选择使限定数量与多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数;鉴别将校准模型方程拟合到校准数据集的拟合参数;生成包含校准模型方程和拟合参数的校准模型;经由控制测定系统而对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值;生成包含至少一个样品测定信号值的样品测定数据集;以及获得根据校准模型和样品测定信号值确定的样品数量值。

[0006] 在又另外的实施例中,提供一种测定校准方法。所述测定校准方法包括:在测定系统上对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值;由至少一个处理单元生成包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值的校准数据集;由至少一个处理单元选择使限定数量与多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数;由至少一个处理单元鉴别将校准模型方程拟合到校准数据集的拟合参数;由至少一个处理单元生成包含校准模型方程和拟合参数的校准模型;以及由至少一个处理单元存储校准模型。

[0007] 在再另外的实施例中,提供一种测定校准方法。所述测定校准方法包括:由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的校准模型,其中校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数,且拟合参数将校准模型方程拟合到校准数据集,校准数据集包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值;在测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值;由至少一个处理单元生成包含至少一个样品测定信号值的样品测定数据集;以及由至少一个处理单元确定根据校准模型和样品测定信号值确定的样品数量值。

[0008] 在又另外的实施例中,提供一种或多种非暂时性计算机可读介质。所述一种或多种非暂时性计算机可读介质具有存储于其上的指令,指令在由至少一个处理单元执行时致使至少一个处理单元:获得校准数据集,校准数据集包含对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的分析物的校准样品的多个校准样品的测定测量的结果,校准数据集包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值;选择使限定数量与多个校准测定信号值相关的校准模型方程,其中校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数;鉴别将校准模型方程拟合到校准数据集的拟合参数;生成包含校准模型方程和拟合参数的校准模型;获得包含对至少一个测试样品的测定测量的结果的样品测定数据集、包含对应于至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值的测试数据集;以及根据校准模型和样品测定信号值确定样品数量值。

[0009] 在再另外的实施例中,提供一种要由系统进行的计算机实施方法,系统包括至少一个存储器单元和根据至少一个存储器单元上的指令而编程的至少一个处理单元。所述方法包括:由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的校准模型,其中校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程,其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数,且拟合参数将校准模型方程拟合到校准数据

集,校准数据集包含根据限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的多个校准测定信号值;由至少一个处理单元获得包含对至少一个测试样品的样品测定测量的结果的样品测定数据集,样品测定数据集包含对应于至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值;以及由至少一个处理单元根据校准模型和至少一个样品测定信号值确定样品数量值。

附图说明

[0010] 图1示出与本发明的实施例一致的测定系统环境。

[0011] 图2A至图2D示出与本发明的实施例一致的测定装置。

[0012] 图3A至图3C示出与本发明的实施例一致的测定装置。

[0013] 图4示出与本发明的实施例一致的测定装置。

[0014] 图5示出与本发明的实施例一致的测定装置的特征。

[0015] 图6示出与本发明的实施例一致的计算系统。

[0016] 图7示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线。

[0017] 图8示出与本发明的实施例一致的经修改的四参数逻辑回归拟合校准曲线。

[0018] 图9示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线的方面。

[0019] 图10示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线的方面。

[0020] 图11示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线的方面。

[0021] 图12示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线的方面。

[0022] 图13示出与本发明的实施例一致的四参数逻辑回归拟合校准曲线的方面。

[0023] 图14示出根据本发明的实施例的应用于代表性测定的不同校准拟合方程的回收率百分比。

[0024] 图15展示根据本发明的实施例的不同校准模型方程的若干校准曲线点相对于信号背景比的回收率百分比。

[0025] 图16示出根据本发明的实施例的校准测定系统并应用校准值的过程。

具体实施方式

[0026] 本公开提供了校准测定系统和测定培养基并将校准模型应用于样品测定数据的系统和计算机实施方法。如本文中所论述,校准方法和技术使用经修改的四参数逻辑拟合回归方程提供用于测定系统和测定培养基的校准的准确校准模型。如本文中所论述的校准方法和技术可通过使用全面测定系统环境而应用于各种测定系统、装置和介质。

[0027] 以下公开内容包含对所获得数据的论述,包含多个数据点。在实施例中,可根据类似参数、过程、方法等获得多个数据点,且可视情况将这些多个数据点聚合在一起(例如作为平均值、加权平均值、几何平均值、中值等)。在实施例中,多个数据点的聚合可包含过滤外围数据点,例如最高、最低和/或极端值。尽管本公开的各种部分可指聚合多个数据点的单一方法(例如平均),但所属领域的一般技术人员应理解,可类似地应用本文中所论述的额外或不同聚合技术。

[0028] 图1示出与本发明的实施例一致的测定系统环境100。测定系统环境100包含一个或多个测定装置101、一个或多个本地测定计算系统102、一个或多个数据存储装置106和一个或多个网络化计算系统104。此外,系统的各种装置可由闭合网络103和/或开放网络105

连接。如本文中所论述，测定系统环境100的各种组件可通过有线和/或无线通信链路而连接。然而，测定系统环境的组件不需要通过连续通信链路而连接。测定系统环境100可包含仅间歇地连接的计算系统102和104以及测定装置101(也被称为测定系统)。测定系统环境100可进一步包含不与测定系统环境100中的其它组件进行有线或无线连接的计算系统102和104以及测定装置101。在此类情况下，可例如经由存储介质的物理传送来实现数据传送。

[0029] 与本公开一致的测定装置101包含多种测定装置和/或格式。测定装置可包含各种组件(测定系统组件)，例如测定模块，诸如测定板、滤筒、多孔测定板、反应容器、试管、比色皿、流动池、测定芯片、侧流装置等，它们使测定试剂(其可包含靶向剂或其它结合试剂)随着测定进程而添加或预装载于测定模块的孔、腔室或测定区中。这些装置可采用多种测定方法来测量靶标分析物的存在、量或活性。这些包含但不限于测量靶标与特异性结合配偶体的结合的结合测定、测量靶标的酶活性或靶标由酶进行的化学转化的酶测定、测量靶标的化学反应的化学测定，以及测量靶标的物理性质(诸如光吸收)的测定。在这些组中的每一者内，多种测定格式是已知的且可由装置采用。对于结合测定，可采用的格式包含但不限于直接结合测定、夹心结合测定和竞争性结合测定。结合测定可采用多种不同类别的结合试剂，包含但不限于抗体(即，免疫测定)、核酸(即，杂交测定)、生物受体/配体对、半抗原，以及特征在于具有结合或选择性地结合靶标分析物的能力的其它试剂。说明性测定装置和格式描述于下文中。

[0030] 各种各样的固相适用于本发明实施例的结合测定方法，包含来自结合测定领域的常规固相。固相可由多种不同材料制成，包含聚合物(例如聚苯乙烯和聚丙烯)、陶瓷、玻璃、复合材料(例如碳-聚合物复合物，诸如碳基油墨)。合适的固相包含宏观物体的表面，诸如测定容器(例如试管、比色皿、流动池、滤筒、多孔板中的孔等)的内表面、载玻片、测定芯片(诸如用于基因或蛋白质芯片测量的那些)、针或探针、珠粒、过滤介质、侧流介质(例如侧流测试条中使用的过滤膜)等。

[0031] 合适的固相还包含：通常用于其它类型的粒子类测定中的粒子(包含但不限于胶体或珠粒)，例如磁性、聚丙烯和乳胶粒子；通常用于固相合成中的材料，例如聚苯乙烯和聚丙烯酰胺粒子；以及通常用于色谱应用中的材料，例如二氧化硅、氧化铝、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯。材料还可为纤维，诸如碳原纤维。微粒子可为无生命的，或替代地可包含有生命的生物实体，诸如细胞、病毒、细菌和其类似者。

[0032] 本发明方法中所使用的粒子可包括适用于连接到一个或多个结合配偶体和/或标记的任何材料，且其可经由例如离心、重力、过滤或磁性收集来收集。可连接到结合试剂的各种各样的不同类型的粒子是市售的以用于结合测定。这些包含非磁性粒子以及包括可磁化材料的粒子，可磁化材料允许用磁场收集粒子。在一个实施例中，粒子包括导电和/或半导电材料，例如胶体金粒子。

[0033] 微粒子可具有各种各样的大小和形状。作为示例而非限制，微粒子可在5纳米与100微米之间。优选地，微粒子的大小在20nm与10微米之间。粒子可为球形、长椭圆形、棒状等，或其可为不规则形状。

[0034] 本发明方法中所使用的粒子可经编码以允许鉴别特定粒子或粒子混合物中的粒子亚群。此类编码粒子的使用已用于使得能够对采用粒子作为用于结合测定的固相支持物的测定进行多重化。在一种方法中，制造粒子以包含一种或多种荧光染料，且基于荧光发射

在一个或多个波长下的强度和/或相对强度来鉴别特定粒子群。此方法已用于Luminex xMAP系统(参见例如第6,939,720号美国专利)和Becton Dickinson Cytometric Bead Array系统中。替代地,粒子可通过诸如大小、形状、嵌入式光学图案和其类似者的其它物理性质中的差异来编码。

[0035] 实施例的方法可与用于测量分析物的量且尤其是测量与固相结合的分析物的量的多种方法一起使用。可使用的技术包含但不限于所属领域中已知的技术,诸如基于细胞培养的测定、结合测定(包含凝集测试、免疫测定、核酸杂交测定等)、酶测定、比色测定等。其它合适的技术对于所属领域的一般技术人员来说将是容易显而易见的。一些测量技术允许通过目视检查进行测量,其它技术可需要或受益于使用仪器来进行测量。

[0036] 用于测量分析物的量的方法包含无标记技术,其包含但不限于i)测量在将分析物结合到表面之后的表面处的质量或折射率变化的技术(例如表面声波技术、表面等离子体激元共振传感器、椭偏测量技术等),ii)质谱技术(包含比如MALDI、SELDI等的技术,其可测量表面上的分析物),iii)色谱或电泳技术,以及iv)荧光技术(其可基于分析物的固有荧光)等。

[0037] 用于测量分析物的量的方法还包含通过检测可直接或间接(例如通过使用分析物的经标记结合配偶体)连接到分析物的标记来测量分析物的技术。合适的标记包含可直接可视化的标记(例如可在视觉上看到的粒子,以及生成诸如光散射、吸光度、荧光、化学发光、电化学发光、放射性、磁场等的可测量信号的标记)。可使用的标记还包含酶或其它化学反应性物种,其具有产生诸如光散射、吸光度、荧光等的可测量信号的化学活性。使用酶作为标记在酶联免疫吸附测定(也被称为ELISA、酶免疫测定或EIA)中沿用已久。在ELISA格式中,将未知量的抗原附连到表面,且接着在表面上洗涤特异性抗体,使得其可结合到抗原。此抗体连接到酶,且在最终步骤中添加由酶转化为提供可检测信号的变化的产物的物质。产物的形成可为可检测的,例如由诸如吸光度、荧光、化学发光、光散射等的可测量性质相对于底物的差异所致。可与根据实施例的固相结合方法一起使用的某些(但并非所有)测量方法可受益于或需要洗涤步骤以从固相移除未结合组分(例如标记)。因此,实施例的方法可包括此类洗涤步骤。

[0038] 可手动地、使用自动化技术或这两者执行本文中所公开的测定方法。自动化技术可为部分自动化的,例如一个或多个模块化仪器,或为完全集成的自动化仪器。示例自动化系统论述和描述于第WO 2018/017156号和第WO 2017/015636号共有国际专利申请公告、第WO 2016/164477号国际专利申请公告以及第WO 2021/231935号国际专利申请公告中,其各自以全文引用的方式并入本文中。

[0039] 测定装置101可包含自动化系统(模块和完全集成的),本文中的方法可在其上进行且可包括以下自动化子系统:计算机子系统,其可包括硬件(例如个人计算机、膝上型计算机、硬件处理器、磁盘、键盘、显示器、打印机)、软件(例如过程,诸如驱动器、驱动器控制器和数据分析器)和数据库;液体处理子系统,例如样品处理和试剂处理,例如机器人移液头、注射器、搅拌设备、超声波混合设备、磁性混合设备;样品、试剂和消耗品存储和处理子系统,例如机器人操纵器、管或盖或箔穿孔设备、盖移除设备、诸如线性和圆形输送机的输送设备以及机器人操纵器、管架、板载体、槽载体、移液管尖端载体、板震荡器;离心机、测定反应子系统,例如流体类和消耗品类(诸如管和多孔板);容器和消耗品洗涤子系统,例如板

洗涤设备;磁分离器或磁粒子浓缩器子系统,例如流动池、管和板类型;细胞和粒子检测、分类和分离子系统,例如流式细胞仪和库尔特计数器;检测子系统,诸如比色、比浊、荧光和ECL检测器;温度控制子系统,例如空气调节、空气冷却、空气加温、风扇、鼓风机、水浴;废弃物子系统,例如液体和固体废弃物容器;全局唯一标识符(GUI)检测子系统,例如1D和2D条形码扫描仪,诸如平床和条码阅读机类型;样品标识符检测子系统,例如1D和2D条形码扫描仪,诸如平床和条码阅读机类型。分析子系统,例如色谱系统,诸如高效液相色谱(HPLC)、快速蛋白质液相色谱(FPLC)和质谱仪,也可为模块或完全集成的。与本发明的实施例一致的自动化系统可由如下文所论述的用户界面管理器622控制和/或管理。

[0040] 执行样品鉴别和制备的系统或模块可与执行测定并执行检测或执行这两者的系统或模块组合(或与其邻接或相邻或以机器人方式链接或联接)。相同种类的多个模块化系统可经组合以提高吞吐量。模块化系统可与进行诸如化学、生物化学和核酸分析的其它类型的分析的模块组合。

[0041] 自动化系统可允许分批、连续、随机存取和即时工作流程以及单一、中等和高样品吞吐量。

[0042] 与本发明的实施例一致的自动化系统可包含例如以下装置中的一者或多者:板封口机(例如Zymark)、板洗涤机(例如BioTek、TECAN)、试剂分配器和/或自动化移液站和/或液体处理站(例如TECAN、Zymark、Labsystems、Beckman、Hamilton)、培育箱(例如Zymark)、板震荡器(例如Q.Instruments、Inheco、Thermo Fisher Scientific)、化合物库或样品存储和/或化合物和/或样品检索模块。这些装置中的一者或多者经由机器人组合件联接到设备,使得可自动地执行整个测定过程。根据替代实施例,在设备与各种装置(例如板堆叠)之间手动地移动容器(例如板)。

[0043] 自动化系统可被配置成执行以下功能中的一者或多者:(a)将诸如板的消耗品移到检测子系统中、在检测子系统内移动和移出检测子系统,(b)在其它子系统之间移动消耗品,(c)存储消耗品,(d)样品和试剂处理(例如适于混合试剂和/或将试剂引入到消耗品中),(e)消耗品震荡(例如用于混合试剂和/或提高反应速率),(f)消耗品洗涤(例如洗涤板和/或执行测定洗涤步骤(例如孔抽吸)),以及(g)测量流动池或消耗品(诸如管或板)中的测定信号(例如ECL信号)。自动化系统可被配置成处理放置于架子、多孔板(诸如96或384孔板)中的个别管。

[0044] 在实施例中,自动化系统是完全自动化的、是模块化的、是计算机化的、对大范围的分析物执行活体外定量和定性测试,且执行光度测定、离子选择性电极测量和/或电化学发光(ECL)测定。在实施例中,自动化系统包含以下硬件单元:控制单元、核心单元和至少一个分析模块。

[0045] 在实施例中,可为本地测定计算系统102和/或网络化计算系统104的控制单元使用图形用户界面以控制所有仪器功能,且包括诸如监视器的读出装置、诸如键盘和鼠标的输入装置,以及使用例如Windows操作系统的个人计算机。在实施例中,核心单元包括管理样品向每个所分配分析模块的输送的若干组件。核心单元的实际组成物取决于分析模块的配置,分析模块可由所属领域的技术人员使用所属领域中已知的方法来配置。在实施例中,核心单元至少包含取样单元和一个齿条转子作为主要组件。输送线和第二齿条转子是可能的扩展。若干其它核心单元组件可包含样品架装载器/卸载器、端口、条形码读取器(用于架

子和样品)、水供应器和系统接口端口。在实施例中,分析模块进行ECL测定且包含试剂区域、测量区域、消耗品区域和预清洁区域。

[0046] 本发明的方法可应用于单重或多重格式,在多重格式中,对单一样品执行多次测定测量。可与本发明一起使用的多重测量包含但不限于如下的多重测量:i)涉及使用多个传感器;ii)使用表面(例如阵列)上的可基于表面上的位置区分的离散测定域;iii)涉及使用可基于诸如大小、形状、颜色等的粒子性质区分的粒子上涂覆的试剂;iv)产生可基于光学性质(例如吸光度或发射光谱)区分的测定信号,光学性质是基于测定信号的时间性质(例如信号的时间、频率或相位)。

[0047] 本文中所公开的实施例包含用于检测和计数个别检测复合物的方法。在实施例中,表面包括多个结合域,且每种分析物在多个结合域中的不同结合域中形成复合物。在实施例中,表面是粒子。在实施例中,表面是珠粒。在实施例中,表面是板。在实施例中,表面是多孔阵列中的孔。在实施例中,表面包括电极。在实施例中,电极是碳墨电极。在实施例中,用于一种或多种额外分析物中的每种分析物的每个结合域在单独的表面上,且表面是珠粒阵列中的珠粒。在实施例中,用于一种或多种额外分析物中的每种分析物的每个结合域在单一表面上,且结合域在表面上形成捕获试剂阵列的元件。在实施例中,表面包括电极,且方法的检测步骤包括向电极施加电位以及测量电化学发光。在实施例中,向电极施加电位会生成电化学发光信号。

[0048] 在实施例中,表面包括用于存在于样品中的一种或多种分析物的多种捕获试剂,且多种捕获试剂跨定位在表面上的多个可分辨结合区而分布。在用于进行和分析测量的条件下,“可分辨结合区”是与个别结合事件相关联的最小表面区域,所述表面区域可被分辨并与发生额外个别结合事件的另一区域区分。因此,方法由以下各者组成:使一种或多种分析物与表面上的一种或多种捕获试剂结合,确定表面上的多个可分辨结合区中存在或不存在分析物,以及鉴别含有感兴趣的分析物的可分辨结合区的数目和/或不含有分析物的域的数目。

[0049] 可分辨结合区可整体地或部分地被光学询问,即,每个个别可分辨结合区可被个别地光学询问,和/或包括多个可分辨结合区的整个表面可被成像且那个图像内的一个或多个像素或像素分组可映射到个别可分辨结合区。可分辨结合区还可为多个微粒子内的微粒子。展现光学特征径迹变化的可分辨结合区可由常规光学检测系统鉴别。取决于检测到的物种(例如荧光实体的类型等)和工作波长,被设计用于特定波长的滤光器可用于可分辨结合区的光学询问。在使用光学询问的实施例中,系统可包括超过一个光源和/或多个滤光器以调整光源的波长和/或强度。在一些实施例中,使用CCD相机捕获来自多个可分辨结合区的光学信号。可用于捕获图像的相机成像系统的其它非限制性示例包含电荷注入装置(CID)、互补金属氧化物半导体(CMOS)装置、科学CMOS(sCMOS)装置和时间延迟积分(TDI)装置,如将为所属领域的一般技术人员所知。在一些实施例中,与光电二极管或光电倍增管(PMT)联接的扫描镜系统可用于成像。

[0050] 在实施例中,通过使一个或多个表面与包括多种分析物的单一液体容积接触来并行地执行每种分析物与其对应捕获试剂的结合。在实施例中,多种分析物包含分析物和一种或多种额外分析物。在实施例中,对于每种分析物并行地进行方法的每个步骤。在实施例中,方法是同时多重化测定。本文中描述了表面上的分析物的多重化测量;也参见例如第

10,201,812号、第7,842,246号和第6,977,722号美国专利,其以全文引用的方式并入本文中。

[0051] 在特定实施例中,本发明的方法可通过使多种不同分析物与用于那些分析物的多种捕获试剂结合而以多重化格式使用,捕获分析物固定于编码珠粒上,使得编码鉴别用于特定珠粒的捕获试剂(和分析物靶标)。方法可进一步包括计数具有结合分析物的珠粒的数目(使用本文中所描述的检测方法)。

[0052] 替代地或另外,捕获试剂可直接或间接结合到一个或多个固相上的不同离散结合域,例如如在结合阵列中,其中结合域是个别阵列元件,或在珠粒集合中,其中结合域是个别珠粒,使得在每个结合域上生成离散测定信号且从每个结合域测量离散测定信号。如果用于不同分析物的捕获试剂固定于不同结合域中,则可独立地测量与那些域结合的不同分析物。在此类实施例的一个示例中,通过在一个或多个表面上固定结合感兴趣的分析物的捕获试剂的离散域来制备结合域。可选地,表面可部分地限定保持样品或使样品穿过的容器(例如流动池、孔、比色皿等)的一个或多个边界。在优选实施例中,在电极上形成个别结合域以用于电化学或电化学发光测定。使用电化学发光对包括多个结合域的表面上的分析物进行多重化测量已用于Meso Scale Diagnostics,LLC的MULTI-ARRAY®和SECTOR® Imager产品线中(参见例如第10,201,812号、第7,842,246号和第6,977,722号美国专利,其以全文引用的方式并入本文中)。

[0053] 再另外,捕获试剂可直接或间接结合到电极表面,其可选地包含不同离散结合域,如上文所描述。电极表面可为多孔板和/或流动池的组件。电极可包括导电材料,例如金属,诸如金、银、铂、镍、钢、铱、铜、铝、导电允许材料或其类似者。其还可包含氧化物涂覆金属,例如氧化铝涂覆铝。电极可包含工作电极和反电极,其可由相同或不同材料制成,例如金属反电极和碳工作电极。在一个特定实施例中,电极包括碳基材料,诸如碳、碳黑、石墨碳、碳纳米管、碳原纤维、石墨、石墨烯、碳纤维和其混合物。在一个实施例中,电极包括元素碳,例如石墨、碳黑、碳纳米管等。有利地,其可包含导电碳-聚合物复合物、分散于基质(例如碳墨、碳糊、金属油墨、石墨烯油墨)中的导电粒子和/或导电聚合物。本发明的一个特定实施例是测定模块,优选地为多孔板,其具有电极(例如工作电极和/或反电极),电极包括碳,例如碳层和/或碳墨的丝网印刷层。

[0054] 在实施例中,每个结合域包括能够结合到靶向试剂补体的靶向试剂补体,且每个锚定试剂和捕获试剂包括能够结合到连接试剂的补充连接试剂,且方法进一步包括通过以下方式将捕获试剂和锚定试剂固定于每个结合域中:(1)通过补充连接试剂将捕获和锚定试剂结合到与连接试剂连接的靶向试剂补体;以及(2)将步骤(1)的产物结合到包括靶向试剂补体的结合域,其中(i)每个结合域包括不同靶向试剂补体,且(ii)每个靶向试剂补体选择性地结合到靶向试剂中的一者。

[0055] 因此,在实施例中,表面包括靶向试剂补体;靶向试剂连接到连接试剂;且捕获试剂和锚定试剂中的每一者包括补充连接试剂。因此,在实施例中,表面上的靶向试剂补体结合到靶向试剂,靶向试剂连接到连接试剂,连接试剂结合到捕获试剂和锚定试剂上的补充连接试剂。

[0056] 在实施例中,连接试剂具有用于补充连接试剂的超过一个结合位点,且捕获试剂和锚定试剂的固定进一步包括:通过补充连接试剂将捕获和锚定试剂结合到与连接试剂连

接的靶向试剂;以及将其产物结合到包括靶向试剂补体的结合域,其中,(i)每个结合域包括不同靶向试剂补体,且(ii)每个靶向试剂补体选择性地结合到靶向试剂中的一者。举例来说,在靶向剂是寡核苷酸、连接试剂是链霉亲和素且补充连接剂是生物素的情况下,生物素标记的寡核苷酸可结合到链霉亲和素的四个生物素结合位点中的第一者以形成与连接试剂连接的靶向试剂。生物素标记的捕获试剂(即,与补充连接剂连接的捕获试剂)接着可结合到链霉亲和素上的其余生物素结合位点以将靶向剂连接到捕获试剂。

[0057] 本文中描述了示例性靶向试剂和靶向试剂补体。在实施例中,靶向试剂和靶向试剂补体是选自以下各者的结合配偶体对的两个成员:亲和素-生物素、链霉亲和素-生物素、抗体-半抗原、抗体-抗原、抗体-抗原决定基标签、核酸-互补核酸、适体-适体靶标和受体-配体。在实施例中,靶向试剂是生物素且靶向试剂补体是链霉亲和素。在实施例中,连接试剂和补充连接试剂对是与靶向试剂和靶向试剂补体对不同的结合配偶体对。在实施例中,连接试剂是亲和素或链霉亲和素,且补充连接试剂是生物素。在实施例中,靶向试剂和靶向试剂补体是互补寡核苷酸。

[0058] 在实施例中,本发明的方法应用于单重或多重格式,在多重格式中,对单一样品执行多次测定测量。可与本发明一起使用的多重测量包含但不限于如下的多重测量:i)涉及使用多个传感器;ii)使用表面(例如阵列)上的可基于表面上的位置区分的离散测定域;iii)涉及使用可基于诸如大小、形状、颜色等的粒子性质区分的粒子上涂覆的试剂;iv)产生可基于光学性质(例如吸光度或发射光谱)区分的测定信号;或v)基于测定信号的时间性质(例如信号的时间、频率或相位)。示例性测定格式包含V-PLEX(www.mesoscale.com/en/products_and_services/assay_kits/v-plex)和U-PLEX(www.mesoscale.com/en/products_and_services/assay_kits/u-plex_gateway,以及第10,201,812号和第10,189,023号美国专利,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中)。额外超灵敏测定格式包含以下各者中所公开的格式:2019年3月1日提交的第62/812,928号美国临时申请、2019年6月25日提交的第62/866,512号美国临时申请、第WO 2020/0180645号国际专利公告和第WO 2020/227016号国际专利公告,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0059] 示例性板读取器包含:MESO SECTOR S 600和MESO QUICKPLEX SQ 120,两者购自Meso Scale Diagnostics,LLC.;以及以下各者中所描述的板读取器:第6,977,722号美国专利,以及Krivoy等人在2019年7月16日提交的名为“测定设备、方法和试剂(Assay Apparatuses,Methods and Reagents)”的第62/874,828号美国临时专利申请和第WO 2021/011630号国际专利公告,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0060] 现在返回到图1,在实施例中,本地测定计算系统102包含与测定装置101并置且被配置成操作测定装置101的计算系统。本地测定计算系统102可为与测定装置101一体地或分离地提供的专用计算系统,和/或可为与测定装置101一体地或分离地提供的通用计算系统。本地测定计算系统102可被配置有用于操作测定装置101并用于执行由测定装置101捕获的数据的分析的软件。本地测定计算系统102可被配置为服务器(例如具有一个或多个服务器刀片、处理器等)、个人计算机(例如台式计算机、膝上型计算机等)、智能手机、平板计算装置,和/或可被编程以与测定装置101介接的其它装置。在实施例中,本地测定计算系统102的任何或所有功能可作为云计算平台的一部分而执行。

[0061] 在实施例中,网络化计算系统104包含位于测定装置101远处的计算系统。网络化

计算系统104可经由闭合网络103和/或开放网络105连接到一个或多个测定装置101、一个或多个本地测定计算系统102和/或一个或多个数据存储装置106。在实施例中，网络化计算系统104可与任何网络断开连接。网络化计算系统104可包含用于操作测定装置101和/或用于接收和分析由测定装置101捕获的数据的软件。网络化计算系统104可被配置为服务器(例如具有一个或多个服务器刀片、处理器等)、个人计算机(例如台式计算机、膝上型计算机等)、智能手机、平板计算装置，和/或可被编程以与测定装置101介接和/或接收和操纵由测定装置101生成的数据的其它装置。在实施例中，本地测定计算系统102的任何或所有功能可作为云计算平台的一部分而执行。

[0062] 在实施例中，一个或多个数据存储装置106包含被配置成用于数据存储的装置和系统，诸如服务器、硬盘驱动器等。一个或多个数据存储装置106可由本地测定计算系统102和网络化计算系统104存取。数据存储装置106可包含任何类型的一种(或多种)计算机可读存储介质和/或计算机可读存储装置。此类计算机可读存储介质或装置可被配置成存储数据并提供对数据的存取。计算机可读存储介质或装置的示例可包含但不限于电子存储装置、磁性存储装置、光学存储装置、电磁存储装置、半导体存储装置或其任何合适的组合，例如诸如计算机软磁盘、硬盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦除可编程只读存储器(EPROM或快闪存储器)、静态随机存取存储器(SRAM)、便携式光盘只读存储器(CD-ROM)、数字多功能光盘(DVD)、固态硬盘(SSD)或记忆棒。

[0063] 测定系统环境100内的所有装置可在网络中经由有线或无线链路连接。在实施例中，一个或多个装置可通过一个或多个闭合网络103和/或开放网络105彼此连接。闭合网络103包含任何类型的非公用网络，而无论是随意的还是稳定的。与本发明的实施例一致的开放网络105包含所有类型的公用网络，诸如互联网。测定系统环境100的装置可通过多个网络的任何组合而连接。在实施例中，测定系统环境100的一些装置可不连接到系统的其它装置，且可仅通过存储介质的物理移动而交换数据。

[0064] 与本文中所描述的实施例一致的网络可经由有线或无线链路连接。有线链路可包含数字用户线(DSL)、同轴电缆线或光纤线。无线链路可包含Bluetooth®、低功耗蓝牙(BLE)、ANT/ANT+、ZigBee、Z-Wave、Thread、Wi-Fi®、全球微波接入互操作性(WiMAX®)、移动WiMAX®、WiMAX®-Advanced、NFC、SigFox、LoRa、随机相位多址接入(RPMA)、Weightless-N/P/W、红外信道或卫星波段。无线链路还可包含用于在移动装置之间通信的任何蜂窝网络标准，包含符合2G、3G、4G或5G的标准。无线标准可使用各种信道接入方法，例如FDMA、TDMA、CDMA或SDMA。在一些实施例中，可经由不同链路和标准传输不同类型的数据。在其它实施例中，可经由不同链路和标准传输相同类型的数据。网络通信可经由任何合适的协议进行，包含例如http、tcp/ip、udp、以太网、ATM等。

[0065] 网络可为任何类型和/或形式的网络。网络的地理范围可广泛地变化，且网络可为体域网(BAN)、个域网(PAN)、局域网(LAN)(例如内联网)、城域网(MAN)、广域网(WAN)或互联网。网络的拓扑可具有任何形式且可包含例如以下各者中的任一者：点对点、总线、星形、环形、网状或树状。网络可具有所属领域的一般技术人员已知的能够支持本文中所描述的操作的任何此类网络拓扑。网络可利用不同的协议技术和层或栈，包含例如以太网协议、互联网协议套件(TCP/IP)、异步传送模式(ATM)技术、同步光学联网(SONET)协议或同步数字体系(SDH)协议。TCP/IP互联网协议套件可包含应用层、运输层、互联网层(包含例如IPv4和

IPv4)或链路层。网络可为广播网络、电信网络、数据通信网络或计算机网络的类型。

[0066] 图1中描绘的网络环境表示被配置成将多个测定装置联网和连接的测定系统环境100的示例实施例。尽管被描绘为经由网络103和105连接,但可采用任何合适系列的个别网络连接以准许与测定系统环境100相关联的各种装置和系统适当地通信。

[0067] 在实施例中,提供数据存储和/或计算能力的测定系统环境100的任何方面可由云计算解决方案提供。

[0068] 图2至图5示出与本文中的实施例一致的测定装置101的特定实施例。本实施例的方法可与如上文所论述的多种测定装置101和/或格式结合使用。尽管用图片显示和描述了特定测定装置,但本文中所描述的方法和系统可与任何合适的测定装置、系统或方法一起使用。

[0069] 与本文中的实施例一致的测定装置可用于例如进行和读取呈多孔板格式的测定,所述测定具有以下合意属性中的一者或多者:(i)高灵敏度;(ii)大的动态范围;(iii)小的大小和重量;(iv)基于阵列的多路复用能力;(v)自动化操作;以及(vi)处理多个板的能力。设备和方法可与多种测定检测技术一起使用,所述测定检测技术包含但不限于测量一个或多个可检测信号的技术。一些方面适合于电化学发光测量,且尤其是适合于与具有集成电极的多孔板(和使用这些板的测定方法)一起使用的实施例,诸如以下各者中所描述的那些:Wohlstadter等人的第7,842,246号美国专利和Glezer等人的第7,807,448号美国专利,以及Chamberlin等人的第10,281,678号美国专利,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0070] 在实施例中,提供测定装置101以用于在多孔板中进行发光测定。举例来说,测定装置101的实施例包含光检测子系统和板处理子系统,其中板处理子系统包含提供其中可进行发光测量的无光环境的不透光壳体。不透光壳体包含外壳和放置于外壳内的可移除抽屉。外壳还包含具有一个或多个板引入孔隙的外壳顶部,板可通过板引入孔隙在抽屉内降低到板平移台上或从板平移台移除(手动地或机械地)。外壳中的滑动不透光门用于在进行发光测量之前将板引入孔隙密封以免受环境光影响。外壳进一步包含联接到安装于外壳顶部上的光检测器的检测孔隙和在板引入孔隙上方安装于外壳顶部上的一个或多个板堆叠器,其中板堆叠器被配置成接收板或将板递送到可移除抽屉内的板升降机。可移除抽屉包含板平移台,所述板平移台用于在抽屉中将板水平地平移到设备内的进行特定测定处理和/或检测步骤的区域。可移除抽屉还包含具有可在抽屉内升高和降低的板升降平台的一个或多个板升降机,其中板升降机定位于一个或多个板引入孔隙下方。板平移台被配置成将板定位在检测孔隙下方并在板升降平台上将板定位在板升降机上方。

[0071] 测定装置101还可包含光检测器,所述光检测器安装到外壳顶部上的检测孔隙(例如经由不透光连接器或挡板)。在某些实施例中,光检测器是诸如CCD相机的成像光检测器,且还可包含透镜。光检测器可为常规光检测器,诸如光电二极管、雪崩光电二极管、光电倍增管或其类似者。合适的光检测器还包含此类光检测器的阵列。可使用的光检测器还包含成像系统,诸如CCD和CMOS相机。光检测器还可包含用于在检测器上对光进行引导、聚焦和/或成像的透镜、光导等。在某些特定实施例中,成像系统用于对来自测定板的一个或多个孔中的结合域阵列的发光进行成像,且测定设备报告从阵列的个别元件发射的发光的发光值。光检测器用不透光密封件安装于外壳顶部上。设备的额外组件包含板接触件,其用于与

板进行电接触且向定位于光检测器下面的孔中的电极提供电能(例如用于诱发ECL)。

[0072] 测定装置101的另外的元件示出于以下各图中:图2A和图2B,其分别展示具有美观罩盖的测定装置101的正视图和后视图;以及图2C和图2D,其分别展示没有罩盖的测定装置的对应正视图和后视图。如所展示,例如在图2D中,设备包含光检测子系统210和板处理子系统220。图3A至图3B中提供更详细的视图。板处理子系统220包含不透光壳体230,所述不透光壳体包括具有外壳顶部332、底部333、前部334和后部335的外壳331。外壳还包含多个对准特征,且外壳适于接收包含可移除抽屉前部且由整体铸造元件组成的可移除抽屉340(在图4中用图片显示)。

[0073] 参考图3A,外壳顶部332还包含一个或多个板引入(和喷出)孔隙336和337,板分别通过所述孔隙降低到板平移台上或从板平移台移除(手动地或机械地)。滑动不透光门(在图3C中展示为339)用于在进行发光测量之前密封板引入孔隙336、337以免受环境光影响。另外,外壳顶部还包含标识符控制器以读取和处理存储到板上的标识符的数据。

[0074] 在实施例中,测定装置101包含用于样品板的自动化鉴别的特征,诸如标识符控制器。在实施例中,标识符控制器是经由不透光密封件安装在外壳顶部中的孔隙上方的条形码读取器(338),其中条形码读取器被配置成读取放置于外壳内的板平移台上的板上的条形码。在优选实施例中,板上的条形码在板已降低到抽屉中时被读取。在替代或额外实施例中,板包括诸如EEPROM或RFID的标识符,且外壳顶部和/或抽屉包含适合于与这些标识符中的每一者通信的标识符控制器。在另外的实施例中,标识符控制器可与设备分离地提供。在此实施例中,存储到与板附接或与板或板集合相关联的标识符的信息经由计算机和/或与其附接的网络传送到设备和/或经由计算机和/或网络的用户界面手动地输入。就此来说,参考第2011/0022331号美国专利公告和第8,770,471号美国专利,其公开内容以引用的方式并入本文中。

[0075] 在一些情况下,板处理子系统220进一步包含在板引入孔隙336、337上方安装于外壳顶部332上的一个或多个板堆叠器,其中板堆叠器被配置成接收板或将板递送到板升降机。板处理子系统可选地包含加热和/或冷却机构(例如电阻加热器、风扇、散热片或热电加热器/冷却器)以维持子系统在期望条件下的温度。其还可包含湿度控制机构(例如加湿器和/或除湿器),或用于维持子系统在期望条件下的湿度的干燥腔室。

[0076] 图5示出具有多孔板520的板托架522。板托架522支撑多孔板520(或被配置成用于测定装置101中的其它消耗品)。板托架522被配置成在测定装置101内支撑多孔板520。与本文中的实施例一致的多孔板520(也被称为微量滴定板或微量板)可呈多种形式、大小和形状。为方便起见,针对用于处理样品以用于高吞吐量测定的仪器已经出现一些标准。多孔测定板通常以标准大小和形状制成,且具有标准孔布置。孔布置包含在96孔板(12×8孔阵列)、384孔板(24×16孔阵列)和1536孔板(48×32孔阵列)中发现的那些。然而,本文中所论述的方法和系统不限于特定板或测定格式。

[0077] 如本文中所描述,测定装置101被配置成执行校准测定和样品测定两者。如本文中所描述,校准测定包含对具有限定数量的分析物的校准样品执行的测定。校准样品可包含具有不同相应数量的分析物的校准样品。由测定装置101在校准测定期间响应于分析物的不同已知数量或浓度而获得多个校准测定信号值。在执行校准测定之后,测定装置101和/或与测定装置101相关联的本地测定计算系统102可将校准数据(即,表示已知分析物数量

和对应校准测定信号值的信息)存储在与测定系统环境100相关联的任何合适的存储装置中。在实施例中,可获得多个校准测定信号值以对应于单一已知分析物数量。即,可多次测量校准样品。

[0078] 如本文中所使用,数量可指例如以诸如重量或体积、摩尔或分子数目的量为单位表达的样品中的分析物的总量。数量还可指分析物的浓度。数量还可指与分析物相关联的化学、生物或催化活性的量。数量可以绝对术语提供,或其可以相对单位提供,相对于参考样品或材料。

[0079] 如本文中所描述的测定装置101进一步被配置成对各自具有未知数量的分析物的一个或多个测试样品执行样品测定。对测试样品执行样品测定会生成样品测定信号值。样品测定信号值指示与其相关联的分析物的未知数量。在实施例中,可获得多个样品测定信号值以对应于单一测试样品未知分析物数量。即,可多次测量测试样品。

[0080] 图6示出与本发明的实施例一致的计算机系统的实施例。计算系统602是本地测定计算系统102和网络化计算系统104的示例。举例来说,计算系统602可包含服务器、个人计算机、智能手机和/或平板计算装置。另外,计算系统602的功能可经由云计算平台进行。

[0081] 计算系统602可包含一个或多个处理器610(为方便起见,在本文中也被可互换地称为处理单元610、多个处理器610、(多个)处理器610或处理器610)、一个或多个存储装置630和/或其它组件。在其它实施例中,处理器的功能可由硬件执行(例如通过使用专用集成电路(“ASIC”)、可编程门阵列(“PGA”)、现场可编程门阵列(“FPGA”)等),或由硬件和软件的任何组合执行。存储装置630包含任何类型的一种(或多种)非暂时性计算机可读存储介质和/或非暂时性计算机可读存储装置。此类计算机可读存储介质或装置可存储用于致使处理器进行本文中所描述的一种或多种方法的计算机可读程序指令。计算机可读存储介质或装置的示例可包含但不限于电子存储装置、磁性存储装置、光学存储装置、电磁存储装置、半导体存储装置或其任何合适的组合,例如诸如计算机软磁盘、硬盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦除可编程只读存储器(EPROM或快闪存储器)、静态随机存取存储器(SRAM)、便携式光盘只读存储器(CD-ROM)、数字多功能光盘(DVD)、记忆棒,但不限于仅那些示例。

[0082] 处理器610由存储于存储装置630上且可由处理器610执行的一个或多个计算机程序指令编程。举例来说,处理器610由协议管理器612、网络管理器614、数据管理器616、校准拟合管理器618、分析管理器620和用户界面管理器622编程。应理解,如本文中所论述的各种管理器的功能是代表性而非限制性的。另外,存储装置630可充当数据存储装置106以为测定系统环境100提供数据存储。如本文中所使用,为方便起见,当实际上管理器对处理器610(且因此对计算系统602)进行编程以执行操作时,各种“管理器”被描述为执行操作。

[0083] 协议管理器612是可在计算系统602上操作的软件协议(例如软件模块或库)。协议管理器612被配置成将一个或多个控制信号提供到一个或多个测定装置101。由协议管理器612提供的控制信号被配置成提供操作一个或多个测定装置101所必要的指令。控制信号可指定将由一个或多个测定装置进行的一个或多个测定协议。由协议管理器612提供的控制信号可用于起始和/或控制本文中所描述的测定装置101能够进行的任何过程。

[0084] 在实施例中,协议管理器612可进一步操作以接收在一个或多个测定装置101的操作期间收集的数据。此类数据可包含例如校准测定数据和样品测定数据。接着可经由数据

管理器616处理或存储接收到的数据。

[0085] 协议管理器612被配置成操作以控制一个或多个测定装置101来执行校准测定。测定装置101可由协议管理器612控制以获得对具有限定数量的分析物的多个校准样品(例如在多孔板中存储为校准物的校准样品)的校准测定测量。多个校准样品可包含不同数量的分析物。协议管理器612操作以确定对应于多个校准样品的校准测定信号值。协议管理器612被配置成执行校准测定以确定一个或多个校准数据集。校准数据集包含使多个数量值与对应多个校准测定信号值相关的信息。

[0086] 协议管理器612进一步被配置成操作以控制一个或多个测定装置101来执行样品测定。测定装置101可由协议管理器612控制以获得对具有未知的数量的分析物的多个测试样品(例如安置于多孔板中的测试样品)的样品测定测量。协议管理器612操作以确定对应于多个测试样品的样品测定信号值。协议管理器612被配置成执行样品测定以确定一个或多个样品测定数据集。样品测定数据集可包含使样品测定信号值与样品鉴别数据相关的信息。样品鉴别数据可包含用于鉴别测试样品的任何合适的数据,诸如板位置。

[0087] 网络管理器614是可在计算系统602上操作的软件协议(例如软件模块或库)。网络管理器614被配置成在图1的网络103、网络105、测定装置101、数据存储装置106和/或测定系统环境100中的任何其它装置之间建立网络通信。所建立的通信路径可利用任何适当网络传送协议且提供单向或双向数据传送。网络管理器614可建立与测定系统环境100的各种元件通信所需的一样多的网络通信。

[0088] 网络管理器614促进发送和接收样品测定数据、校准测定数据(也被称为校准测定信息)、样品测定和校准测定协议、校准模型和任何其它信息和/或与测定系统环境100的操作一致的信息。

[0089] 数据管理器616是可在计算系统602上操作的软件协议或软件模块。数据管理器616被配置成存取测定数据,诸如测定系统环境100的一个或多个测定装置101的样品测定数据和校准测定数据。测定数据可包含例如样品测定数据集和校准数据集,其可被近实时地获得,可为存档数据,和/或可为数据提取物,以及过程信息和过程参数信息和由测定装置101生成或存储于测定装置101上的任何其它信息或数据。数据管理器616进一步被配置成存取一个或多个数据存储装置106、本地测定计算机系统102和/或网络化计算机系统104,并存储和/或接收存储于这些的任一者或全部中的测定数据。在另外的实施例中,数据管理器616被配置成存取可存储测定数据的各种可移除物理存储介质。

[0090] 数据管理器616可经由用户界面管理器622向用户提供数据。在实施例中,数据管理器616进一步被配置成向用户提供存取工具以管理和操纵测定数据(也被称为测定系统数据)。举例来说,数据管理器616可被配置成生成报告、核对测定系统数据、交叉参考测定系统数据、用测定系统数据填充数据库等。在实施例中,数据管理器616可提供数据保持能力。数据管理器616进一步被配置成接收和存储在测定系统环境100内收集和/或使用的任何和所有数据。

[0091] 校准拟合管理器618是在计算系统602上操作的软件协议(例如软件模块或库)。校准拟合管理器618被配置成存取本文中所描述的测定系统环境100的任何或所有数据存储系统以获得执行校准拟合操作所必要的数据集。尤其是,校准拟合管理器618被配置成获得校准数据集并生成校准模型。校准模型至少包含校准模型方程和相关联拟合参数。

[0092] 如上文所论述,校准数据集包含对含有已知数量的分析物的多个校准样品进行的校准测定测量的结果。校准样品具有限定数量的分析物且可包含具有不同数量的分析物的校准样品。如本文中所论述,限定数量可被绝对地限定或相对于参考标准或样品而限定。校准数据集包含多个数量值和对应于多个数量值的多个测定信号值。在获得多个校准测定信号值以对应于单一已知数量值的情况下,这些校准测定信号值可被视为个别数据点或聚合在一起(例如作为平均值、加权平均值、几何平均值、中值等)以被视为单一数据点。校准测定信号值可为例如由测定装置101测量的数量的值。

[0093] 校准拟合管理器618被配置成拟合测定信号值对校准模型方程的多个数量值的相依性。校准模型方程用以对分析物检测响应进行建模。根据各种特性而针对特定用途选择校准模型方程。举例来说,为了易用性、总体准确性或拟合优度、特定区内的准确性或拟合优度以及其它特性,可选择特定校准模型方程。校准模型方程用于生成结果估计且并不表示自然法则或自然现象。

[0094] 在实施例中,用于生成校准拟合的校准模型方程包含经修改的四参数逻辑回归拟合方程。通用四参数逻辑拟合(4PL)方程可被表示如下:$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^D}$。在4PL方程中,x表示测定数量值,y表示测定信号值,且A、B、C和D表示拟合参数。

[0095] 4PL方程生成S形或S型曲线700,如图7中所展示。拟合参数限定曲线的特征。参数A表示曲线的渐近线。B表示曲线的另一渐近线。C表示在A与B之间的中间位置产生信号且表示S形曲线的拐点的数量(例如分析物数量)。最后,D表示曲线的希尔斜率,且与描绘曲线的函数在数量C处的阶数或在如图7中所展示的双对数曲线图中为曲线在数量C处的陡度相关。在由图7表示的示例中,A=100,B=1,000,000,C=100,000,且D=1。

[0096] 在诸如图7中所呈现的示例中,其中D>0,A表示y在x的低值处的渐近线值,即,测定信号值y随着测定数量值x减小到值<<C而接近的值;且B表示y在x的高值处的渐近线值,即,测定信号值y随着测定数量值x转而增大到值>>C而接近的值。替代地,当D<0时,A表示y在x的高值处的渐近线值,且B表示y在x的低值处的渐近线值。

[0097] 在实施例中,用作校准模型方程的第一方程是经修改的四参数逻辑回归拟合(在本文中被称为"4PL+")方程,其中4PL拟合的恒定值希尔斜率是通过使其可根据分析物的数量的函数变化而被修改。在第一4PL+方程Eq.1A中,数量的函数是数量的对数函数。第一4PL+方程Eq.1A是$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E\ln C/x}}$,其中,x表示数量值,y表示测定信号值,且A、B、C、D和E是拟合参数。如下文更详细地所论述,Eq.1A不产生真S型曲线,但具有局部最大或最小y值。然而,在校准拟合期间,如下文所论述,Eq.1A的参数值可被选择成使得函数在用于校准数量的数量x范围内是S型或大致S型的。在此范围内,参数A表示曲线的界限或极限,且参数B表示曲线的另一界限或极限,即,随着x接近范围(4PL+方程单调地变化的范围)的较低或较高端而接近的y值。C表示在A与B之间的中间位置产生信号y的数量x。最后,表达式D+E lnC/x,即数量的对数函数,表示曲线的经修改的希尔斜率。在x=C处,经修改的希尔斜率简单地是D。因此,D是中点数量C处的有效希尔斜率。E表示根据数量变化的对数提供到经修改的希尔斜率的增量。随着测定数量值偏离C,经修改的希尔斜率发生变化。经修改的希尔斜率随着x变化而单调地变化。

[0098] 4PL+方程(Eq.1A)可经反转以生成方程Eq.1B,其被表达为y的函数:

$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。将4PL+方程表达为y的函数会促进将校准结果从测定信号值y反向拟合到测定数量值x以确定校准拟合的准确性，以及从测定信号值y确定未知测定数量值x。反转方程Eq.1B是Eq.1A的两个根中的一者。在实施例中，第二根，即方程Eq.1C(下文展示)，可被选择成用于从测定信号值确定未知测定数量值。在实施例中，可使用Eq.1B和Eq.1C两者，且可选择最佳结果。在实施例中，确定使用Eq.1B或Eq.1C可由校准拟合管理器618进行。在实施例中，此确定是通过使用Eq.1B和Eq.1C而对来自校准样品或具有已知数量的其它样品的信号进行反向拟合且选择生成最接近此已知值的计算数量的方程来实现。选定方程是接着应用于包含未知数量的样品的其它样品的方程。Eq.1C可被表达为y的函数：$x = C * e^{\left[\frac{D+\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。

[0099] 对于D和E的非零值，Eq.1A通常并非在x的所有可能正值内是S型的，且存在生成y的最大值或最小值的x值。对于E的正值，且在x的极小和极大正值处，方程渐近于B，但在y接近A时具有最大值或最小值；对于E的负值，且在x的极小和极大正值处，方程渐近于A，但在y接近B时具有最大值或最小值。在这些两种情况下，存在x值的范围，所述范围产生为S型或大致S型的y曲线图，其中曲线图的端处的y值接近A和B。因此，当确定用于校准拟合的参数A、B、C、D和E时，参数可被选择成使得Eq.1A的测定信号y为大致S型的且在感兴趣的数量范围x内单调地变化，例如预期结果的数量范围x。在实施例中，Eq.1A的参数可被选择成使得测定信号y为大致S型的且在x的指定测定动态范围内单调地变化，例如至少在定量下限与定量上限之间的范围内。在实施例中，参数被设置成使得在x的指定动态范围内，E*ln(C/x)的绝对值与D的绝对值的比小于1、小于0.5或小于0.2。在实施例中，参数被设置成使得在x的指定动态范围内，-E*ln(C/x)与D的比小于1、小于0.5或小于0.2。

[0100] 在实施例中，用作校准模型方程的第二方程是经修改的四参数逻辑回归拟合(在本文中被称为“4PL+”)方程，其中4-PL拟合的恒定值希尔斜率是通过使其可根据数量x的函数变化而被修改。在第二4PL+方程中，函数数量与数量x的倒数成比例。第二4PL+方程，即Eq.2A，是$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中x表示分析物的数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。取决于D和E的选定值，函数可提供S型曲线或可提供其中Y具有局部最大值或最小值的曲线。在校准拟合期间，Eq.2A的参数值可被选择成使得函数在x的正值的全范围内是S型的，或(如针对Eq.1A所描述)在用于校准的数量x的范围内是S型或大致S型的。在此范围内，参数A表示曲线的界限或极限，且参数B表示曲线的另一界限或极限，即，随着x接近范围的较低或较高端而接近的y值。C表示信号在A与B之间的中间位置的数量。最后，表达式$D + E\left(\frac{C}{x}\right)$，即数量的函数，表示曲线的经修改的希尔斜率。在x＝C处，经修改的希尔斜率简单地是D+E。因此，D+E是中点数量C处的有效希尔斜率。E表示根据数量变化而提供到经修改的希尔斜率的增量。随着测定数量值偏离数量拐点，经修改的希尔斜率根据数量的倒数变化。经修改的希尔斜率随着x变化而单调地变化。

[0101] 应理解，本文中所论述的所有方程可以无限数目个替代的但在数学上等效的形式表示，而不改变方程的基本性质。限定用于一个形式的拟合参数将固有地限定其它形式的

拟合参数，例如通过与两个参数集合相关的数学表达式。例如，通用4PL方程$y = A + \frac{B-A}{1+(c/x)^D}$也通常被写为：$y = C + \frac{D-C}{1+(x/c)^D}$，其中C＝B且D＝A。在另一示例中，Eq.1A可被写为$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{F-E\ln x}}$，其中F＝(D+E*ln(C))。存在更多的示例。尽管本文中所提供的Eq.1A、Eq.2A等的表示数目有限，但应理解，本文中所公开的方法和技术可与所描述方程的任何等效者一起使用。

[0102] 图8至图14示出随着不同拟合参数变化，Eq.1A在数量范围内的特征。

[0103] 图8示出在校准ECL成像仪器上运行的人类MDC测定时，通用4PL方程和4PL+方程Eq.1A的比较。曲线图中所展示的ECL信号值在5个板上平均，其中每板在不同孔中重复运行4次。如图8中所展示，相较于4PL拟合线802，4PL+拟合线801展现与测定信号值803的较佳拟合。尤其是，4PL拟合线802在低数量和高数量值处展示较大的不准确性。下表1展示用以产生拟合线801和拟合线802的4PL+和4PL方程的参数的示例值。

[0104] 表1

[0105]

参数		4PL值	4PL+值
A	下渐近线	253	16
B	上渐近线	3,735,665	2,246,768
C	数量/浓度中点	10,546	4,885
D	希尔斜率	1.34	1.73
E	希尔斜率增量	n/a	-0.06

[0106] 图9示出E的值的改变对4PL+方程Eq.1A的影响。图9示出E的正值、负值和零值的数量范围内的4PL+方程。在E是零(拟合线901)时，如上文所论述，4PL+方程还原到通用4PL方程。E的正值(例如拟合线903)导致4PL+方程在较低数量处的信号值较低。E的负值(例如拟合线902)导致4PL+方程在较低数量处的信号值较高。下表2展示用以产生拟合线901、902、903的4PL+方程的参数的示例值。

[0107] 表2

[0108]

参数		E＝0/901	E＝-0.015/902	E＝0.025/903
A	下渐近线	100	100	100
B	上渐近线	1,000,000	1,000,000	1,000,000
C	数量/浓度中点	100,000	100,000	100,000
D	希尔斜率	1.00	1.00	1.00
E	希尔斜率增量	0	-0.015	0.025

[0109] 图10示出A的值的改变对4PL+方程Eq.1A的影响。在4PL+方程中对A的调整会改变下限的值，如在4PL方程中一样。拟合线1001示出具有值A＝100的4PL+方程，拟合线1002产生有值A＝500，且拟合线1003产生有值A＝20。下表3展示用以产生拟合线1001、1002、1003的4PL+方程的参数的示例值。

[0110] 表3

[0111]

参数		拟合线1001	拟合线1002	拟合线1003
A	下渐近线	100	500	20

B	上渐近线	1,000,000	1,000,000	1,000,000
C	数量/浓度中点	100,000	100,000	100,000
D	希尔斜率	1.00	1.00	1.00
E	希尔斜率增量	0.02	0.02	0.02

[0112] 图11示出B的值的改变对4PL+方程Eq.1A的影响。在4PL+方程中对B的调整会改变上限的值，如在4PL方程中一样。拟合线1101示出具有值B＝1,000,000的4PL+方程，拟合线1102产生有值B＝5,000,000，且拟合线1103产生有值B＝200,00。下表4展示用以产生拟合线1101、1102、1103的4PL+方程的参数的示例值。

[0113] 表4

[0114]

参数		拟合线1101	拟合线1102	拟合线1103
A	下渐近线	100	100	100
B	上渐近线	1,000,000	5,000,000	200,000
C	数量/浓度中点	100,000	100,000	100,000
D	希尔斜率	1.00	1.00	1.00
E	希尔斜率增量	0.02	0.02	0.02

[0115] 图12示出C的值的改变对4PL+方程Eq.1A的影响。在4PL+方程中对C的调整会改变数量中点的值，如在4PL方程中一样。拟合线1201示出具有值C＝100,000的4PL+方程，拟合线1202产生有值C＝500,000，且拟合线1203产生有值C＝20,000。下表5展示用以产生拟合线1201、1202、1203的4PL+方程的参数的示例值。

[0116] 表5

[0117]

参数		拟合线1201	拟合线1202	拟合线1203
A	下渐近线	100	100	100
B	上渐近线	1,000,000	1,000,000	1,000,000
C	数量/浓度中点	100,000	500,000	20,000
D	希尔斜率	1.00	1.00	1.00
E	希尔斜率增量	0.02	0.02	0.02

[0118] 图13示出D的值的改变对4PL+方程Eq.1A的影响。在4PL+方程中对D的调整会改变方程斜率的值，如在4PL方程中一样。拟合线1301示出具有值D＝1的4PL+方程，拟合线1302产生有值D＝1.2，且拟合线1303产生有值D＝0.8。下表6展示用以产生拟合线1301、1302、1303的4PL+方程的参数的示例值。

[0119] 表6

[0120]

参数		拟合线1301	拟合线1302	拟合线1303
A	下渐近线	100	100	100
B	上渐近线	1,000,000	1,000,000	1,000,000
C	数量/浓度中点	100,000	100,000	100,000
D	希尔斜率	1.00	1.20	0.8
E	希尔斜率增量	0.02	0.02	0.02

[0121] 在另外的实施例中，可选择无界的或无顶的(topless)经修改的4PL方程作为校准

模型方程。这些无界的或无顶的经修改的4PL方程不具有上渐近线，且可被选择成用于与在高分析物数量值处不具有信号值平台的测定一起使用。与本发明的实施例一致的无顶的经修改的4PL方程包含Eq.3A，其是无顶的经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率可根据数量的对数函数变化。Eq.3A可被表示为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln(\frac{x}{C})}$。与本发明的实施例一致的额外无顶的经修改的4PL方程包含Eq.4A，其是无顶的经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率可根据数量的反函数变化。Eq.4A可被表示为$y = A + B(x/C)^{D+E(\frac{x}{C})}$。在方程Eq.3A和Eq.4A中，y、x、A、B、D和E表示如上文关于方程Eq.1A和Eq.2A所论述的相同值。C是选定常数，其表示中点数量，或S形曲线的拐点处的数量。在实施例中，C被设置为等于测试中所使用的最高分析物数量和最低非零分析物数量的几何中点。C还可被设置为1。在一些实施例中，C还可为拟合参数。

[0122] 图8至图13展现本公开的4PL+方程Eq.1A与通用4PL方程不同的方式以及参数修改改变校准曲线的方式。这些差异可提供校准准确性的优势。在实施例中，归因于随着数量而改变经修改的希尔斜率的值的能力，4PL+方程为某些测定提供较接近的校准拟合。

[0123] 图14展示在类似于本文中所描述的那些的ECL成像仪器上运行的用于测定人类MDC的不同校准模型方程的若干校准曲线点相对于信号背景比的回收率百分比。对于每个校准曲线点，跨5个板上的结果对ECL信号值取平均值，其中每板在不同孔中重复4次。图14中所表示的校准模型方程是4PL+方程Eq.1A、通用4PL方程和通用5PL方程$y = A + \frac{B-A}{\left(1+(C/x)^{D}\right)^{E}}$。如图14中所展示，4PL+方程Eq.1A跨信号值的范围提供较佳拟合，较接近100％回收率。

[0124] 图15展示在Magpix®仪器(路明克斯公司(Luminex Corporation))上运行的三个测定的不同校准模型方程的若干校准曲线点相对于信号背景比的回收率百分比。对于每个校准曲线点，跨两次重复对中值荧光强度(MFI)信号值取平均值。图15中所表示的校准模型方程是4PL+方程Eq.1A、通用4PL方程和通用5PL方程$y = A + \frac{B-A}{\left(1+(C/x)^{D}\right)^{E}}$。如图15中所展示，4PL+方程Eq.1A跨信号值的范围提供较佳拟合，较接近100％回收率。

[0125] 现在返回到图6，校准拟合管理器618操作以基于校准数据集来确定4PL+方程Eq.1A、Eq.2A、Eq.3A和/或Eq.4A的拟合参数的值。校准数据集包含对应于已知测定数量值的校准测定信号值。可采用任何合适的曲线拟合法以确定选定模型方程的拟合参数，所述曲线拟合法包含例如雷文柏格-马括特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)、高斯-牛顿算法(Gauss-Newton algorithm)和梯度下降算法(Gradient descent algorithm)。

[0126] 在实施例中，鉴别拟合参数的值包含确定拟合参数的最小化校准数据集与如从校准模型获得的拟合参数的值之间的均方误差或平方和误差的相应值。在实施例中，在对x或y值进行加权之后采用曲线拟合法。在实施例中，可采用在应用$1/y^2$加权(也被称为相对加权)之后最小化均方误差或平方和误差的曲线拟合法。由$1/y^2$进行加权会调整曲线拟合以考量较大信号值和较高数量处的相应较大方差值。

[0127] 拟合参数是根据经由图1的一个或多个测定装置101执行的一个或多个校准测定而获得的校准测定数据来确定的。在操作中，图6的校准拟合管理器618可随着校准测定数据由一个或多个测定装置101生成而获得校准测定数据(例如直接从一个或多个测定装置

101获得校准测定数据)。在另外的实施例中,校准拟合管理器618可存取将被执行校准拟合操作的所存储的校准数据(例如数据存储装置106上所存储的校准数据)。

[0128] 模型方程和拟合参数在本文中被统称为校准模型。这些可作为校准信息存储在测定系统环境100内的任何合适的数据存储位置处。校准信息可包含一个或多个校准模型(选定模型方程和与选定模型方程中的每一者相关联的一个或多个拟合参数或拟合参数值集合)和/或校准测定数据。校准信息可以诸如与校准信息所涉及的测定培养基(例如多孔板)相关联的方式存储。校准信息可进一步与用于执行产生校准信息的校准测定的测定装置101相关联。因此,测定系统环境100内的存取经校准测定培养基的任何系统或装置可获得或检索所存储的校准信息。

[0129] 分析管理器620是在计算系统602上操作的软件协议(例如软件模块或库),且被配置成存取本文中所描述的测定系统环境100的任何或所有数据存储系统以获得执行测定分析操作所必要的样品测定数据集。尤其是,分析管理器620被配置成获得样品测定数据集并确定样品数量值。

[0130] 分析管理器620被配置成获得一个或多个样品测定数据集。样品测定数据集可从测定系统环境100内的任何存储位置(例如数据存储装置106)获得,和/或可随着其被获得而直接从测定装置101获得。样品测定数据集包含对至少一个测试样品的测定测量的结果。测定测量包含对应于至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值。在实施例中,样品测定数据集可包含对任何数目个测试样品的任何数目个测定测量,包含每测试样品的多个样品测定信号值。

[0131] 分析管理器620进一步被配置成确定(例如选择)与样品测定数据集相关联的校准信息。与样品测定数据集相关联的校准信息(例如与从中获得样品测定数据集的多孔板相关联的校准信息)可从测定系统环境100的任何合适的存储位置检索到。

[0132] 基于所获得的样品测定测试数据(例如一个或多个测定信号值)和校准模型(其可包含选定模型方程和相关联拟合参数的相应值),分析管理器被配置成确定一个或多个样品数量或数量值。将拟合参数和测定信号值的适当值输入到选定模型方程中,接着可对其进行求解以得到样品数量值。在实施例中,在数值上求解方程以确定样品数量值,例如通过采用所属领域中已知用于求解方程的许多算法中的一者。可使用的许多算法中的一些的短的非限制性的列表包含二分法、正割法、牛顿法(Newton's method)、斯蒂芬森法(Steffensen's method)和布伦特法(Brent's method))。在实施例中,选定模型方程经反转以促进样品数量值。分析管理器620被配置成针对存储于样品测定数据集中的任何和所有样品测定信号值执行样品数量值计算。

[0133] 用户界面管理器622是在计算系统602上操作的软件协议(例如软件模块或库)。用户界面管理器622被配置成提供用户界面以允许用户与计算系统602交互。用户界面管理器622被配置成从任何用户输入源接收输入,所述用户输入源包含但不限于触摸屏、键盘、鼠标、控制器、操纵杆、语音控制。用户界面管理器622被配置成提供用户界面,诸如基于文本的用户界面、图形用户界面或任何其它合适的用户界面。在实施例中,用户界面管理器622可被配置成提供"方法用户界面"(MUI),如2021年3月2日发布为第10,936,163号美国专利的第16/513,526号美国专利申请中所描述,所述美国专利申请以全文引用的方式并入本文中。用户界面管理器622被配置成使用网络管理器614以通过一个或多个客户端或计算系统

602提供此类用户界面服务。用户界面管理器622可被配置成取决于客户端装置的类型而提供不同用户界面服务。举例来说，膝上型计算机或台式计算机可具备包含全套界面选项的用户界面，而智能手机或平板计算机可具备受限于状态更新的用户界面。

[0134] 用户界面管理器622被配置成提供用户认证服务。可经由例如密码、生物识别扫描(视网膜扫描、指纹、声纹、面部识别等)、密钥卡、令牌存取和任何其它合适的用户认证方式来认证用户。可提供用户认证服务以控制对一个或多个测定装置101的存取。

[0135] 在实施例中，一个或多个用户可被提供对测定系统环境100的所有功能、过程信息和/或生产信息的完全存取。一个或多个用户可被提供对测定系统环境100的功能、过程信息和/或生产信息的有限存取。一个或多个用户可被提供对测定系统环境100的有限部分的完全存取。在一些实施例中，一个或多个用户可被提供准许查看过程信息、生产信息等但不准许对过程参数进行任何调整的“只读”存取。此外，一个或多个用户可被提供对存档数据的完全或有限存取。可根据用户身份、用户功能、用户工作身份和任何其它合适的准则来确定存取控制。

[0136] 在实施例中，用户界面管理器622可向一个或多个用户提供对关于测定系统环境100的一个或多个元件的任何或所有过程和/或生产信息的存取。用户界面管理器622可准许用户在测定系统环境的一个或多个装置上执行各种任务。举例来说，用户界面管理器622可准许用户直接调整或控制一个或多个协议参数。

[0137] 如本文中所论述，各种管理器可由测定系统环境100的计算装置的任何组合实施。在实施例中，此分布式性质准许协议管理器612、校准拟合管理器618和分析管理器620在单独位置中操作。因此，经由本地测定计算系统102操作测定装置101的技术员可将所收集的校准测定数据和样品测定数据存储在与测定系统环境100相关联的任何存储装置中。校准拟合管理器618接着可对校准数据操作，且分析管理器620接着可对来自测定系统环境100内的任何其它计算机系统的样品测定数据操作。

[0138] 因此，各种工作流程情境可由如本文中所描述的系统完成。举例来说，客户实体可从分销商接收多孔样品板且执行所有所需校准、测定和分析步骤。在另一示例中，客户实体可接收已经完成校准步骤的多孔样品板。因此，除接收样品板以外，客户实体还可接收相关联校准信息。在另一示例中，校准测定和样品测定步骤可由第一方形成，而第二方执行校准拟合和样品数量值确定步骤。在又一示例中，客户实体可执行校准测定和样品测定步骤，且可基于校准测定数据集从第二方接收校准信息。前述内容仅是示例且并不限制本公开的范围。测定系统环境100的使用准许在任何合适的位置处操作本文中所描述的任何步骤。

[0139] 图16是展示校准测定并将校准应用于样品测定数据的过程1600的流程图。过程1600在具有用计算机程序指令编程的一个或多个物理处理器的一个或多个计算机系统上执行，计算机程序指令在由一个或多个物理处理器执行时致使计算机系统执行方法。在实施例中，过程1600经由与测定系统环境100相关联的一个或多个计算系统602进行。计算系统602表示被配置成进行过程1600的硬件和软件组合的示例，但过程1600的实施方案不限于计算系统602的硬件和软件组合。如上文所描述，可根据计算系统602的描述理解关于方法的操作中的每一者的额外细节。

[0140] 在过程1600的操作1602中，计算系统(例如602)获得校准数据集。获得校准数据集可由例如与测定系统环境100相关联的校准拟合管理器618和/或由校准拟合管理器618结

合与测定系统环境100相关联的协议管理器612执行。获得校准数据集可包含使用与测定系统环境100相关联的一个或多个测定装置101执行校准测定以生成校准数据集。获得校准数据集可替代地或另外包含从与测定系统环境100相关联的任何存储位置(例如数据存储装置106)检索校准数据集。校准数据集包含基于多个校准样品的限定数量值的多个数量值，且包含对应于多个校准样品的多个测定信号值。

[0141] 在操作1604或过程1600中，计算系统确定模型校准方程的拟合参数。确定模型校准方程的拟合参数可由例如与测定系统环境相关联的任何校准拟合管理器618执行。确定拟合参数可包含选择校准模型方程以及将参数拟合到校准模型方程。将参数拟合到校准模型方程包含将来自校准数据集的多个测定信号值对校准数据集的多个数量值的相依性拟合到校准模型方程。选定校准模型方程和相关联拟合参数构成校准模型。举例来说，校准拟合管理器618可确定上文所论述的拟合参数(例如A、B、C、D)的相应值，所述相应值最小化由校准模型预测或估计的分析物数量值与校准样品的已知分析物数量值之间的误差量。

[0142] 在过程1600的操作1606中，计算系统可获得样品测定数据集。获得样品测定数据集可包含由例如与测定系统环境100相关联的协议管理器612在与测定系统环境100相关联的测定装置101处执行样品测定以生成样品测定数据集。获得样品测定数据集可另外或替代地包含由分析管理器620从与测定系统环境100相关联的任何存储位置检索样品测定数据集。

[0143] 在过程1600的操作1608中，计算系统可确定样品测定数量值。样品测定数量值是由例如分析管理器620根据样品测定数据集和校准模型—即，选定模型校准方程和来自操作1604的拟合参数值—确定的。在实施例中，采用选定模型校准方程的反向形式来促进样品测定数量值的确定。在实施例中，分析管理器采用和方程求解算法来确定样品测定数量值。

[0144] 过程1600的操作可由与测定系统环境100的(本地和网络化)计算系统相关联的各种管理器执行。过程1600的各种操作可在与测定系统环境100相关联的计算系统中的任何一者或多者处执行，且不存在在同一计算系统处执行操作中的任一者的要求。

[0145] 额外实施例包含以下内容。

[0146] 实施例1是一种测定系统校准方法，其包括：在测定系统上对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值；由至少一个处理单元生成包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值的校准数据集；由所述至少一个处理单元选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，所述经修改的四参数逻辑回归拟合方程具有取决于数量值的函数的经修改的希尔斜率；由所述至少一个处理单元鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；由所述至少一个处理单元生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；在所述测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值；由所述至少一个处理单元生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集；以及由所述至少一个处理单元获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

[0147] 实施例2包含实施例1，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决

于所述数量值的倒数的函数。

[0148] 实施例3包含实施例2，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E(\frac{C}{x})}}$或数学等价物，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0149] 实施例4包含实施例1至3，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0150] 实施例5包含实施例1至4，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0151] 实施例6包含实施例1至5，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用方程$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$来执行的。

[0152] 实施例7包含实施例1至6，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0153] 实施例8包含实施例1至7，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0154] 实施例9包含实施例1至8，其中鉴别所述拟合参数的相应值包含确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测的均方误差的所述相应值。

[0155] 实施例10包含实施例1至10，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0156] 实施例11是一种测定系统，其包含：至少一个存储器单元；至少一个处理单元，其根据所述至少一个存储器单元上的指令而编程；以及至少一个测定系统组件，其被配置成由所述至少一个处理单元控制，其中所述至少一个处理单元被配置成：控制所述至少一个测定系统组件以对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值；生成包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值的校准数据集；选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；控制所述至少一个测定系统组件以对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值；生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集；以及获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

[0157] 实施例12包含实施例11，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0158] 实施例13包含实施例11至12，其中所述校准模型方程被定义为：

$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E(\frac{C}{x})}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0159] 实施例14包含实施例11至13，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0160] 实施例15包含实施例11至14，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+(C/x)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0161] 实施例16包含实施例11至15，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用方程 $x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln(\frac{B-A}{y-A}-1)}}{2E}\right]}$ 来执行的。

[0162] 实施例17包含实施例11至16，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0163] 实施例18包含实施例11至17，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0164] 实施例19包含实施例11至18，其中所述至少一个处理单元进一步被配置成通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

[0165] 实施例20包含实施例11至19，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0166] 实施例20包含一种或多种非暂时性计算机可读介质，其上存储有指令，所述指令在由至少一个处理单元执行时致使所述至少一个处理单元：经由测定系统的控制而对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值；生成包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值的校准数据集；选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；经由控制所述测定系统而对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得至少一个样品测定信号值；生成包含所述至少一个样品测定信号值的样品测定数据集；以及获得根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

[0167] 实施例22包含实施例21，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0168] 实施例23包含实施例21至22，其中所述校准模型方程被定义为：

$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0169] 实施例24包含实施例21至23，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0170] 实施例25包含实施例21至24，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0171] 实施例26包含实施例21至25，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

[0172] $x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。

[0173] 实施例27包含实施例21至26，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0174] 实施例28包含实施例21至27，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0175] 实施例29包含实施例21至28，其中所述至少一个处理单元被致使通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

[0176] 实施例30包含21至29，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0177] 实施例31包含一种测定系统校准方法，其包括：在测定系统上对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品的多个校准样品执行多个校准测定以获得多个校准测定信号值；由至少一个处理单元生成包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的所述多个校准测定信号值的校准数据集；由所述至少一个处理单元选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；由所述至少一个处理单元鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；由所述至少一个处理单元生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的校准模型；以及由所述至少一个处理单元存储所述校准模型。

[0178] 实施例32包含实施例31，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0179] 实施例33包含实施例31至32，其中所述校准模型方程被定义为：

[0180] $y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0181] 实施例34包含实施例31至34，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0182] 实施例35包含实施例31至34，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0183] 实施例36包含实施例31至35，其中根据所述校准模型获得样品数量值是使用以下方程来执行的：

[0184] $x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。

[0185] 实施例37包含实施例31至36，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0186] 实施例38包含实施例31至37，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0187] 实施例39包含实施例31至38，其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包含确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

[0188] 实施例40包含实施例31至39，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0189] 实施例41包含一种测定系统校准方法，其包括：由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的相应值的校准模型，其中所述校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数，且所述拟合参数的所述相应值将所述校准模型方程拟合到校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的所述多个校准测定信号值；在测定系统上对至少一个测试样品执行至少一个样品测定以获得样品测定信号值；由所述至少一个处理单元生成包含所述样品测定信号值的样品测定数据集；以及由所述至少一个处理单元确定根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定的样品数量值。

[0190] 实施例42包含实施例41，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0191] 实施例43包含实施例41至42，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B - A}{1 + (C/x)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0192] 实施例44包含实施例41至43，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0193] 实施例45包含实施例41至44，其中所述校准模型方程被定义为：

$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0194] 实施例46包含实施例41至45，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

[0195] $x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。

[0196] 实施例47包含实施例41至46，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0197] 实施例48包含实施例41至47，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0198] 实施例49包含实施例41至48，其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包含确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

[0199] 实施例50包含实施例41至49，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0200] 实施例51包含一种或多种非暂时性计算机可读介质，其上存储有指令，所述指令在由至少一个处理单元执行时致使所述处理单元：获得校准数据集，所述校准数据集包含对具有限定数量的分析物且包含具有不同数量的所述分析物的校准样品的多个校准样品的测定测量的结果，所述校准数据集包含根据限定数量的多个数量值和对应于所述多个校准样品的多个校准测定信号值；选择使所述限定数量与所述多个校准测定信号值相关的校准模型方程，其中所述校准模型方程是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数；鉴别将所述校准模型方程拟合到所述校准数据集的拟合参数的相应值；生成包含所述校准模型方程和所述拟合参数的所述相应值的校准模型；获得包含对至少一个测试样品的测定测量的结果的样品测定数据集、包含对应于所述至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值的测试数据集；以及根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定样品数量值。

[0201] 实施例52包含实施例51，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0202] 实施例53包含实施例51至52，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0203] 实施例54包含实施例51至53，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0204] 实施例55包含实施例51至54，其中所述校准模型方程被定义为：

$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0205] 实施例56包含实施例51至55，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

[0206] $x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$。

[0207] 实施例57包含实施例51至56，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0208] 实施例58包含实施例51至57，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\left(\frac{x}{C}\right)}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0209] 实施例59包含实施例51至58，其中所述至少一个处理单元被致使通过确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值来鉴别所述拟合参数的所述相应值。

[0210] 实施例60包含实施例51至59，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0211] 实施例61包含一种要由系统进行的计算机实施方法，所述系统包含至少一个存储器单元和根据所述至少一个存储器单元上的指令而编程的至少一个处理单元，所述方法包括：由至少一个处理单元获得包含校准模型方程和拟合参数的相应值的校准模型，其中所述校准模型方程使限定数量与多个校准测定信号值相关且是经修改的四参数逻辑回归拟合方程，其中经修改的希尔斜率取决于数量值的函数，且所述拟合参数的所述相应值将所述校准模型方程拟合到校准数据集，所述校准数据集包含根据所述限定数量的多个数量值和对应于多个校准样品的所述多个校准测定信号值；由所述至少一个处理单元获得包含对至少一个测试样品的样品测定测量的结果的样品测定数据集，所述样品测定数据集包含对应于所述至少一个测试样品的至少一个样品测定信号值；以及由所述至少一个处理单元根据所述校准模型和所述至少一个样品测定信号值确定样品数量值。

[0212] 实施例62包含实施例61，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的函数。

[0213] 实施例63包含实施例61至62，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\left(\frac{C}{x}\right)}}$，其中，x表示数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参数。

[0214] 实施例64包含实施例61至63，其中，在所述校准模型方程中，所述经修改的希尔斜率取决于所述数量值的倒数的自然对数的函数。

[0215] 实施例65包含实施例61至64，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + \frac{B-A}{1+\left(C/x\right)^{D+E\ln C/x}}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，且A、B、C、D和E是拟合参

数。

[0216] 实施例66包含实施例61至65，其中根据所述校准模型获得所述样品数量值是使用以下方程来执行的：

[0217] $$x = C * e^{\left[\frac{D-\sqrt{D^2+4E\ln\left(\frac{B-A}{y-A}-1\right)}}{2E}\right]}$$。

[0218] 实施例67包含实施例61至66，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E\ln(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0219] 实施例68包含实施例61至67，其中所述校准模型方程被定义为：$y = A + B(x/C)^{D+E(\frac{x}{C})}$，其中，x表示所述数量值，y表示测定信号值，C表示选定常数，且A、B、D和E是拟合参数。

[0220] 实施例69包含实施例61至68，其中鉴别所述拟合参数的所述相应值包含确定所述拟合参数的最小化所述校准数据集与从所述校准模型获得的一个或多个估计或预测之间的均方误差的所述相应值。

[0221] 实施例70包含实施例61至69，其中所述均方误差是使用$1/y^2$模型来计算的。

[0222] 对于所属领域的一般技术人员来说将容易显而易见的是，可在不脱离实施例中的任一者的范围的情况下对本文中所描述的方法和应用进行其它合适的修改和调适。

[0223] 应理解，虽然本文中已示出和描述了某些实施例，但权利要求书不受限于所描述和展示的部分的特定形式或布置。在本说明书中，已公开了说明性实施例，且尽管采用特定术语，但其仅用于一般和描述性意义中而不出于限制的目的。根据以上教示内容，实施例的修改和变化是可能的。因此，应理解，实施例可以与特定地描述的方式不同的方式来实践。

[0224] 本说明书中所提及的所有公告、专利和专利申请均以引用的方式并入本文中，其引用的程度就如每个个别公告、专利或专利申请被特定地和个别地指示而以引用的方式并入一般。

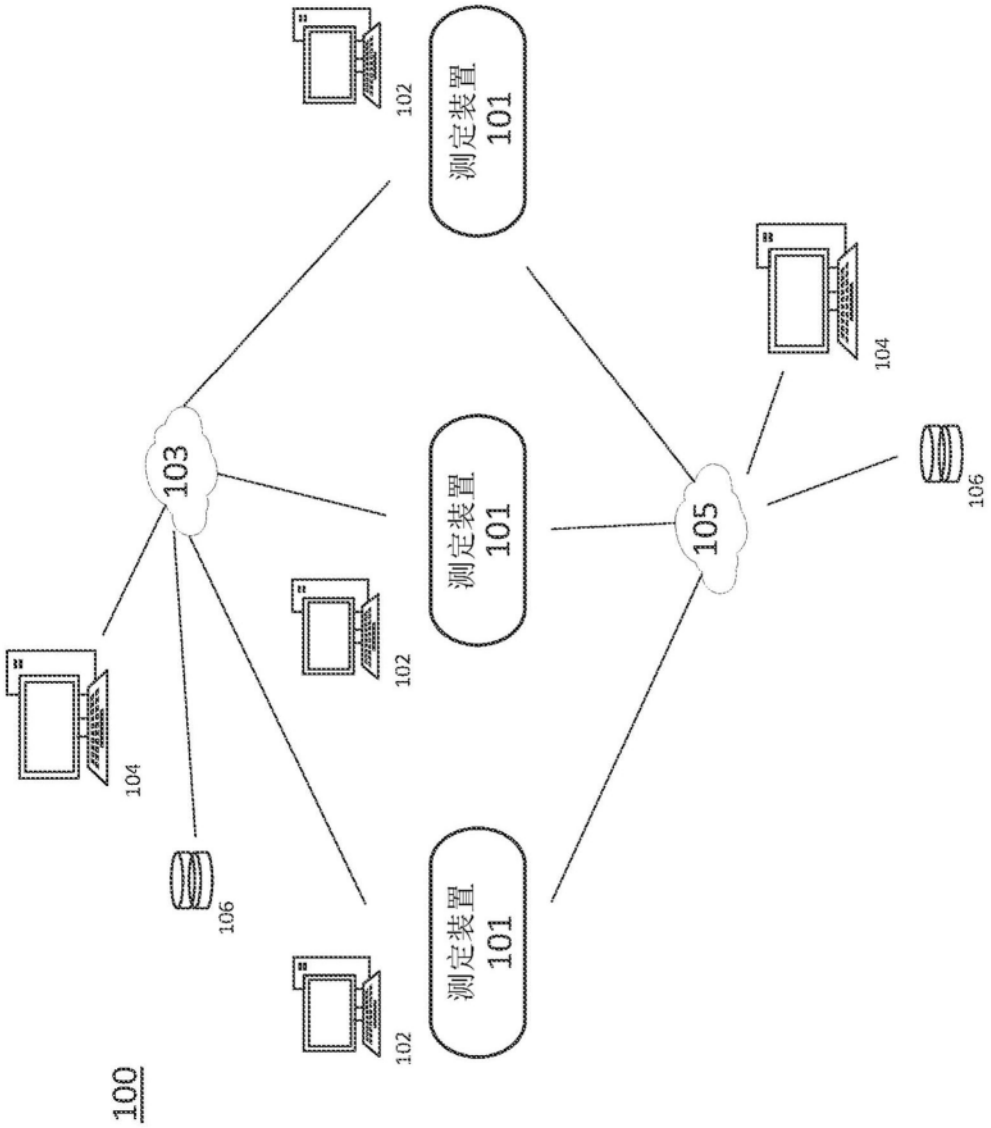

测定装置
101
测定装置
101
测定装置
101
102
102
102
103
104
104
105
106
106
100

图1

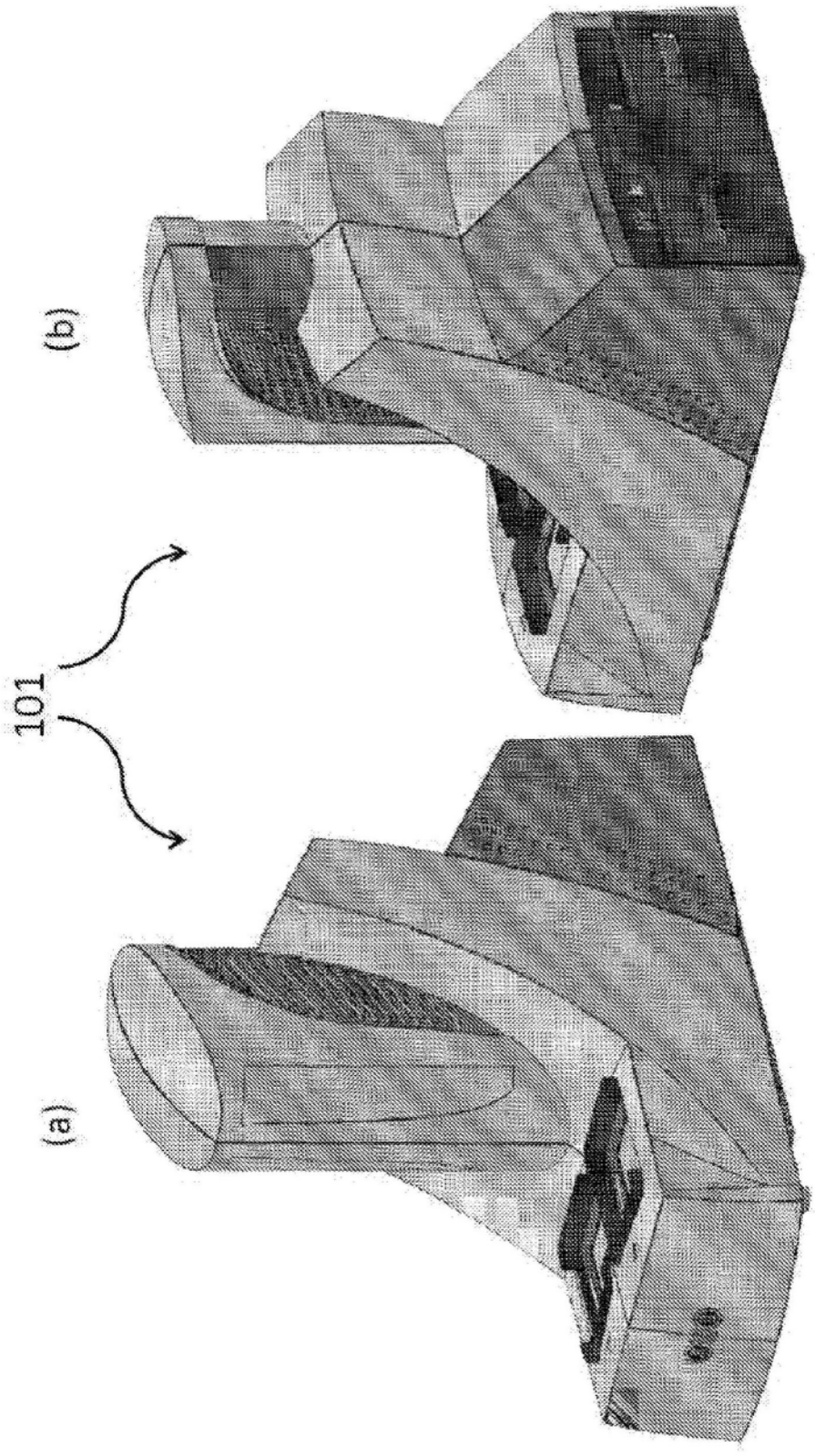


图2B

图2A

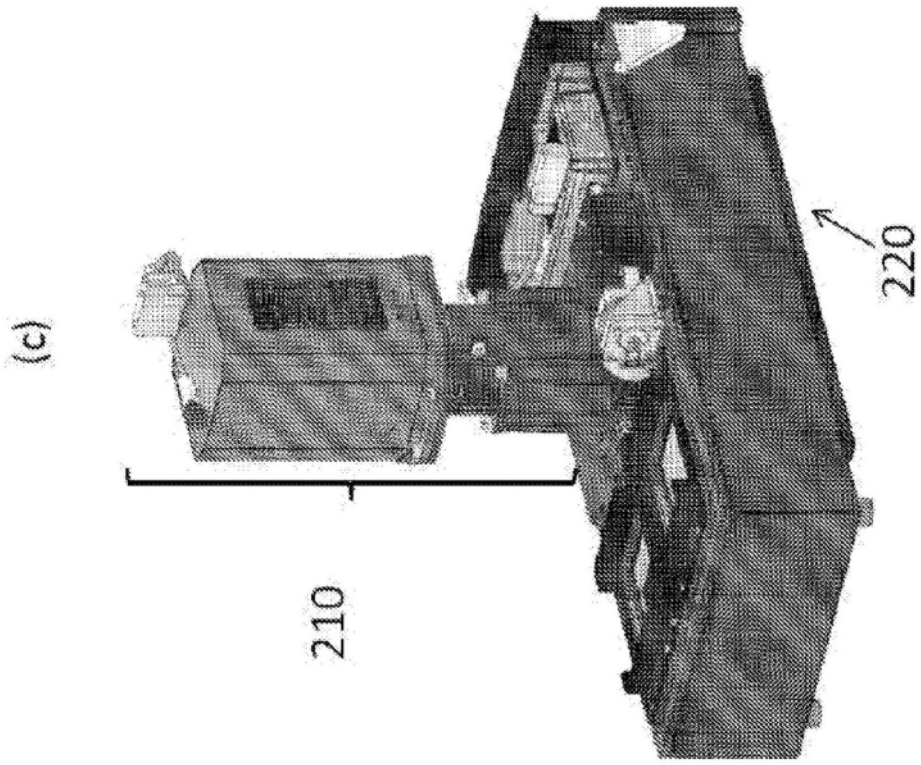


图2C

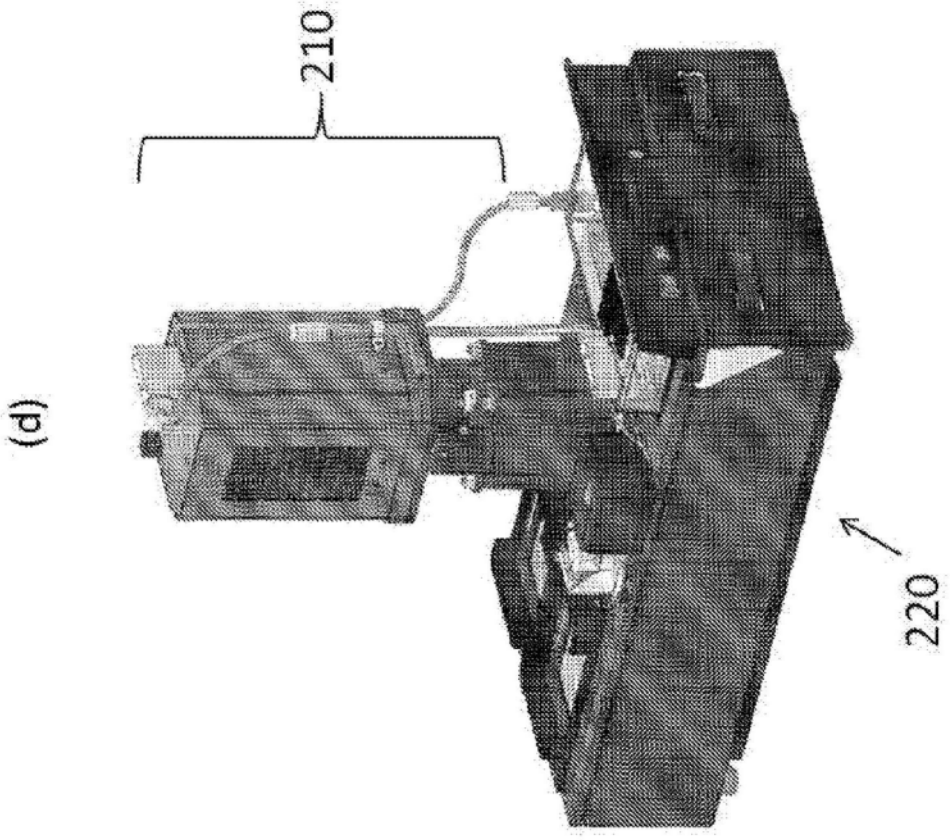


图2D

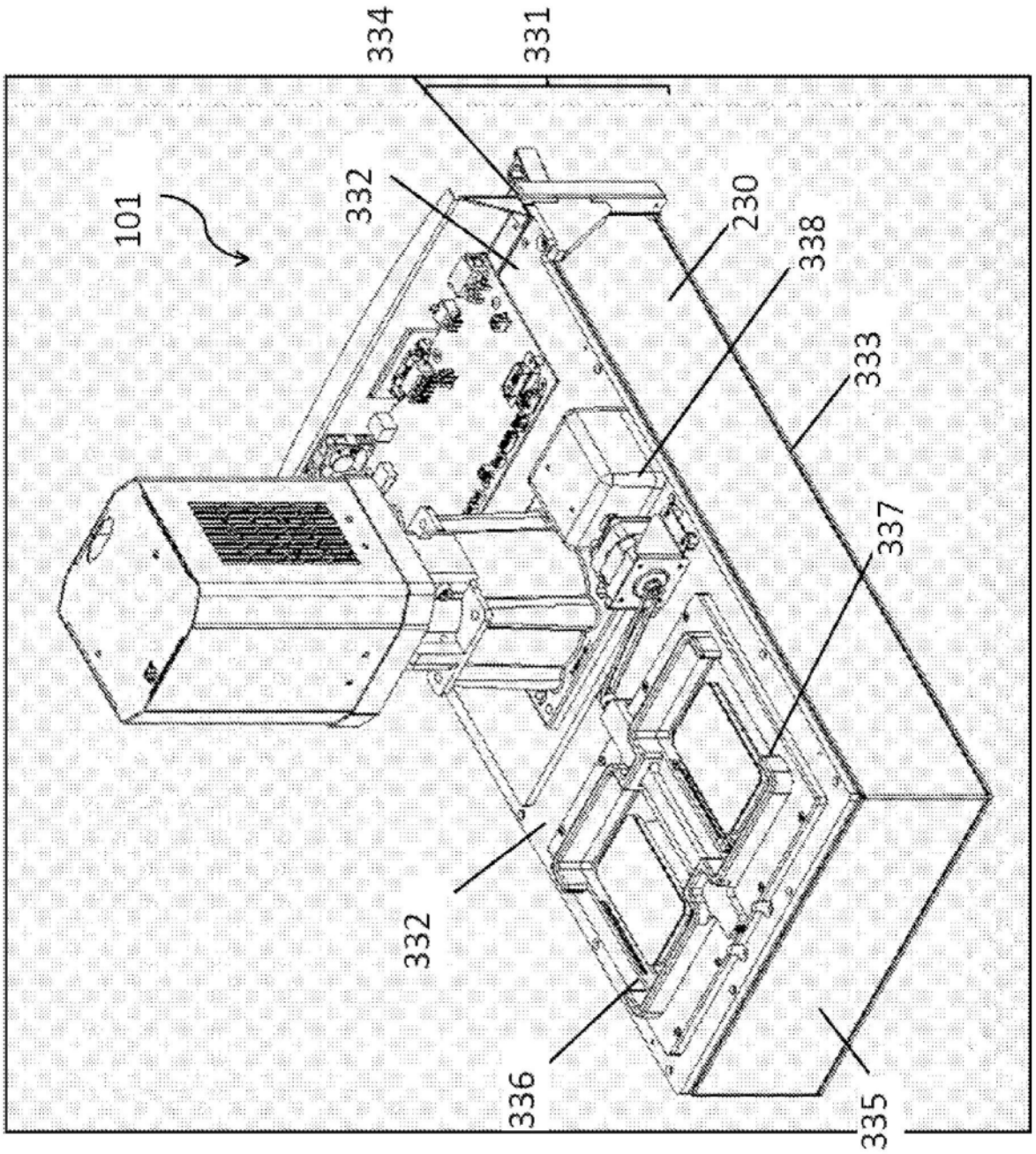


图3A

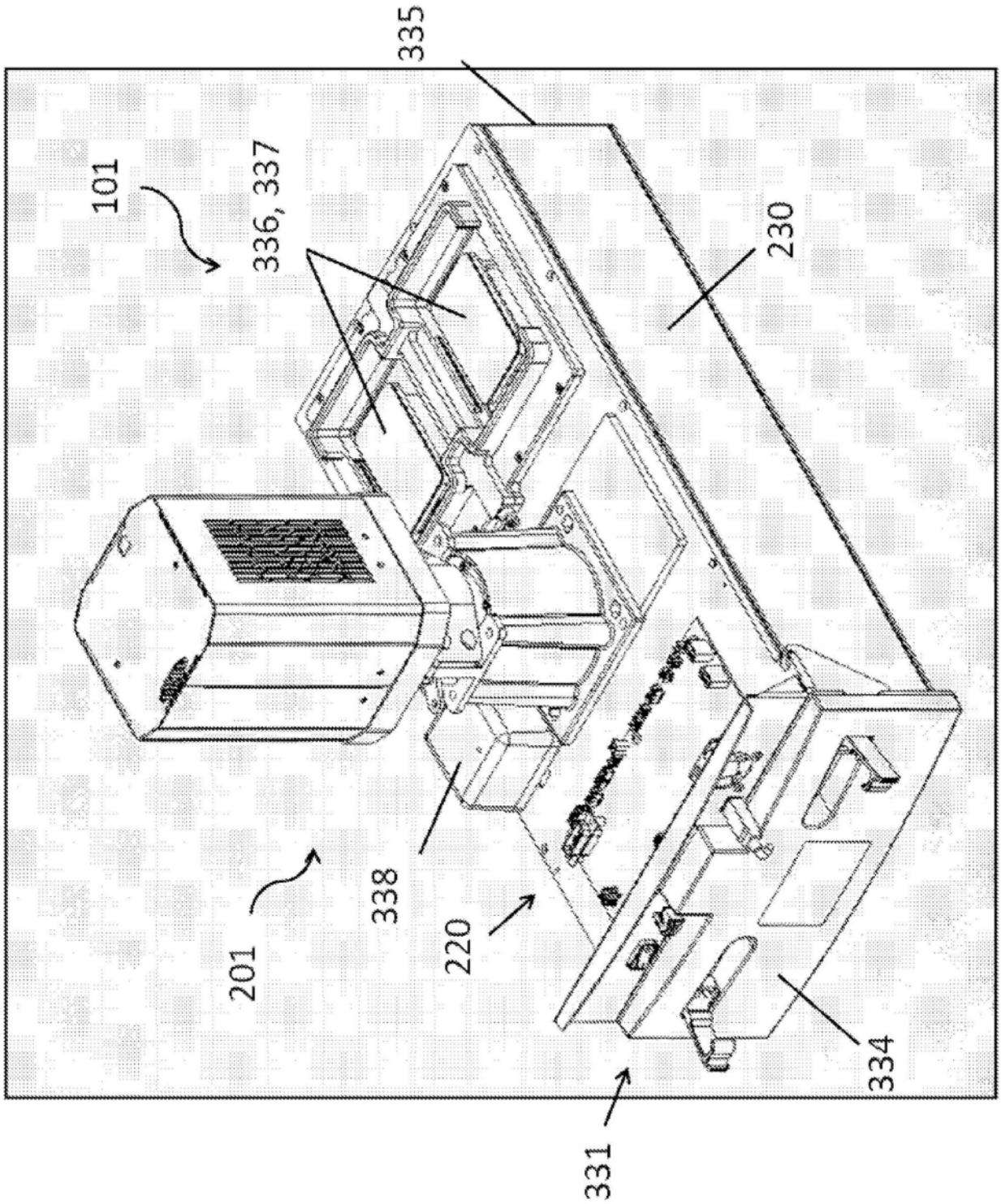


图3B

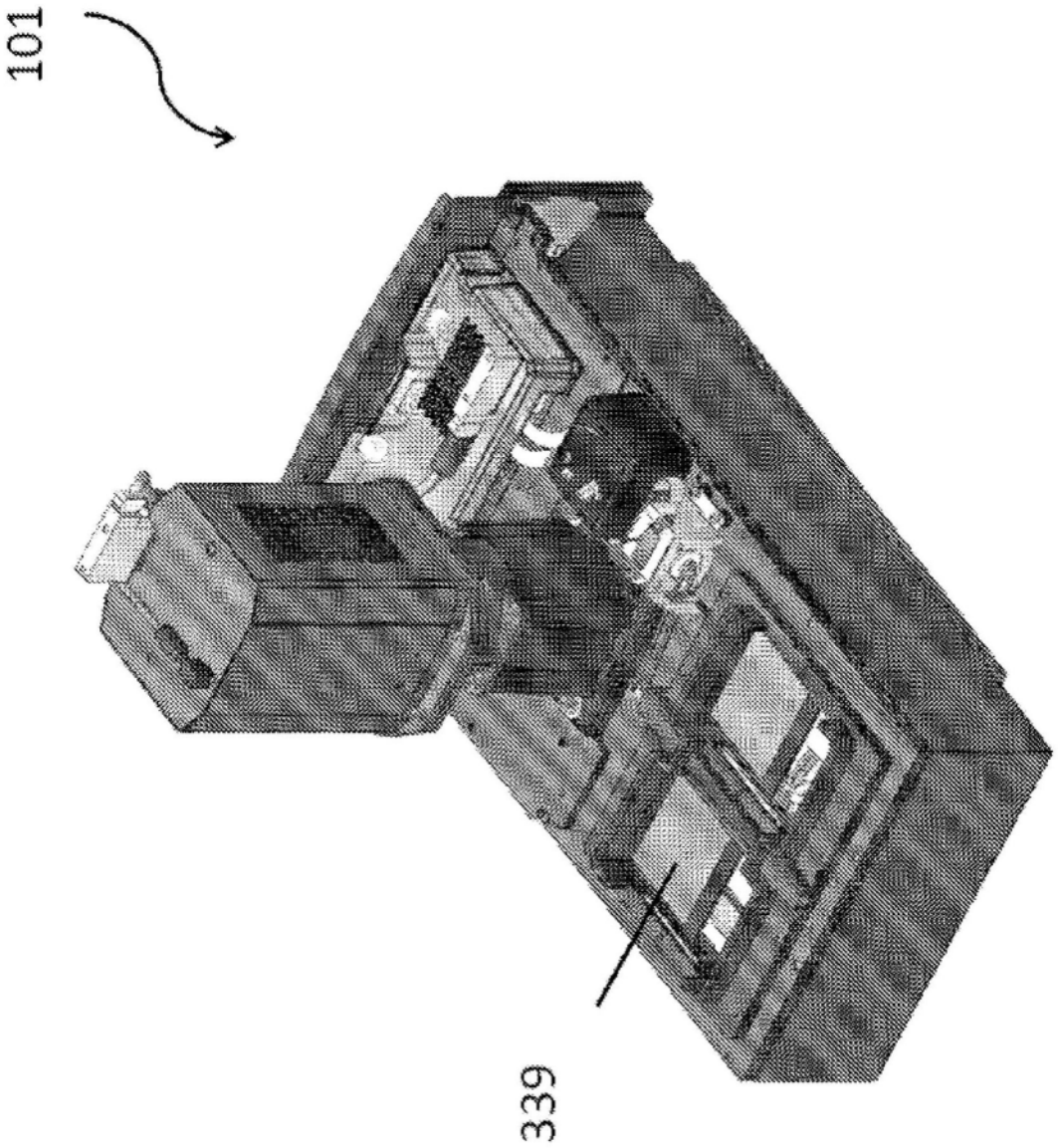


图3C

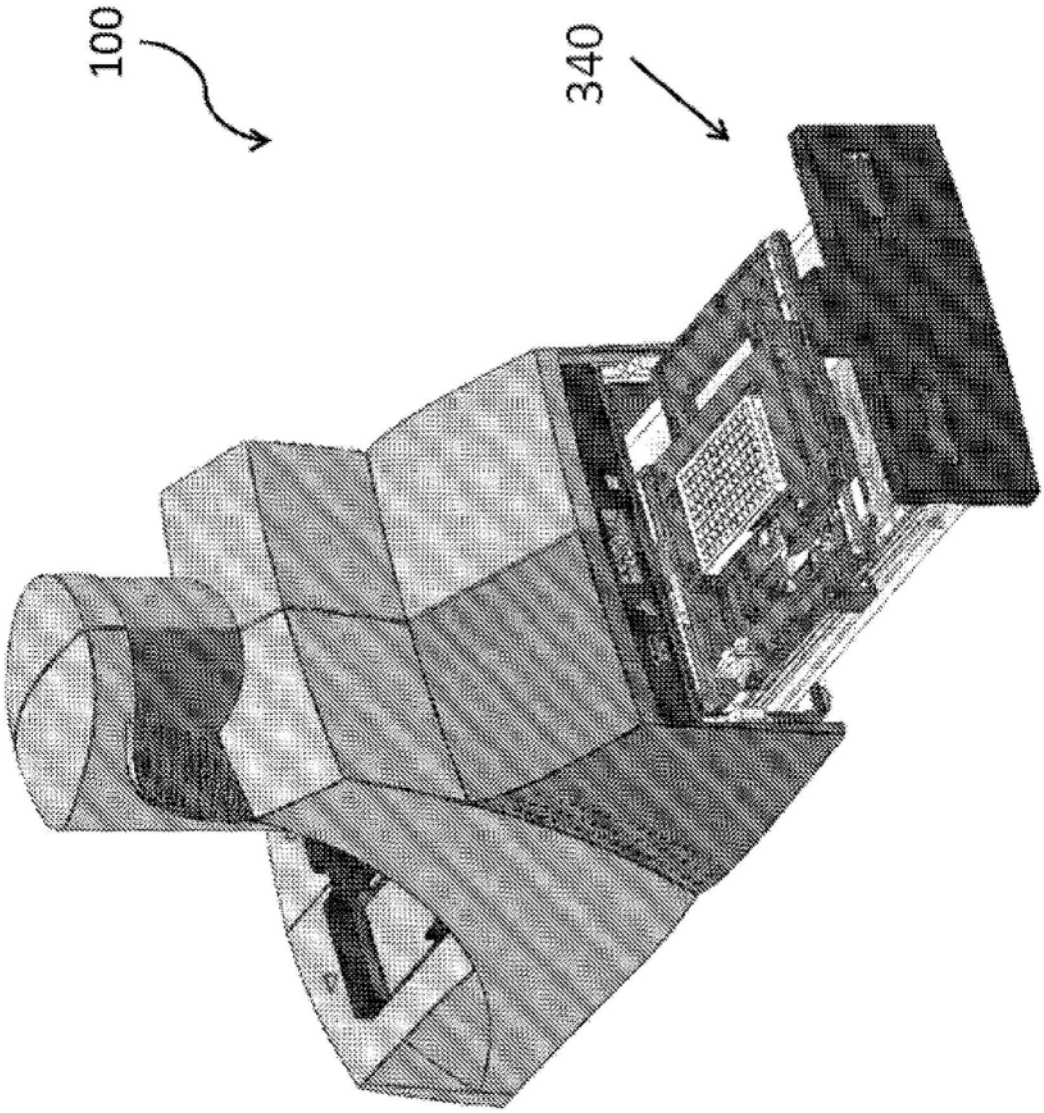


图4

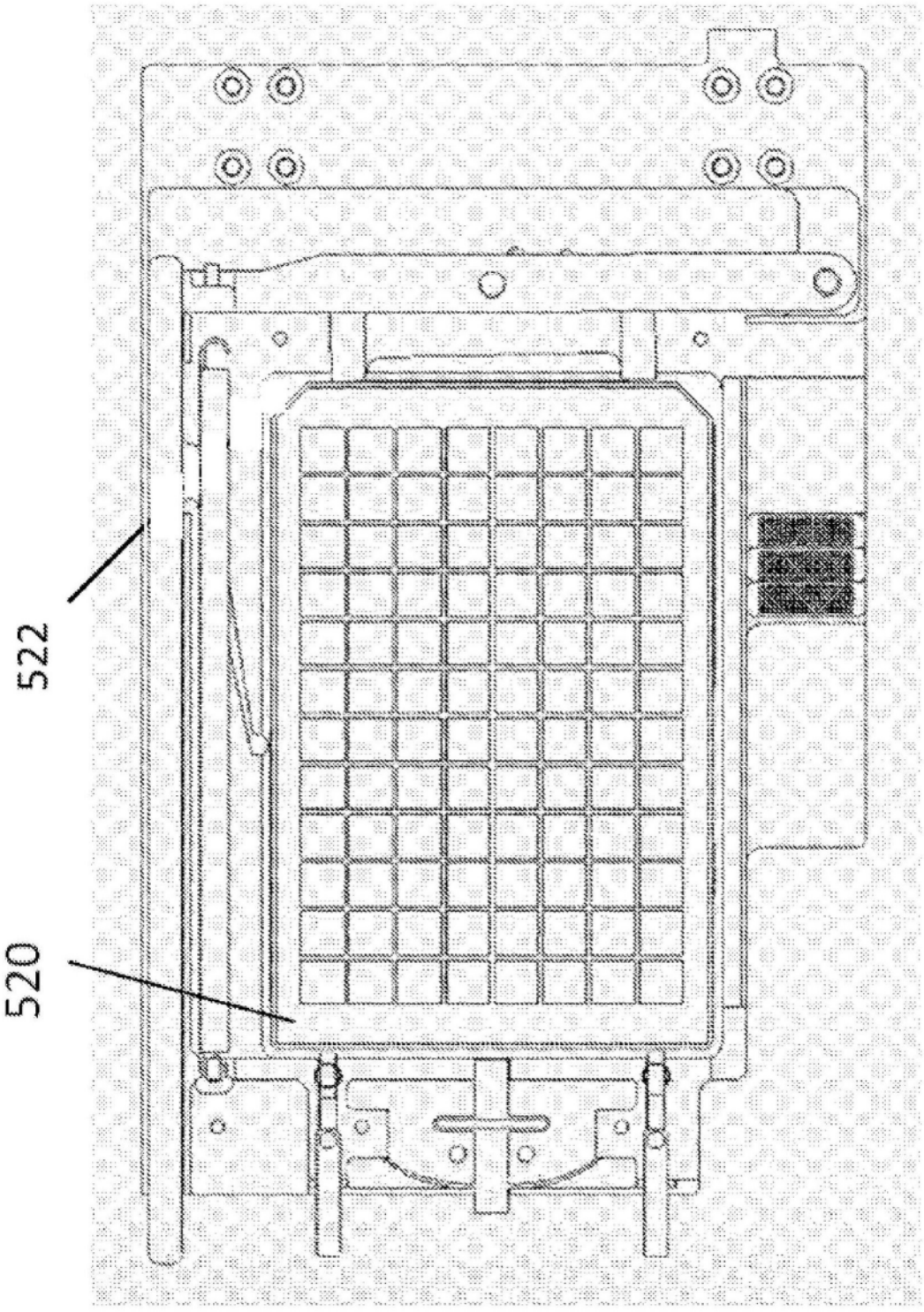


图5

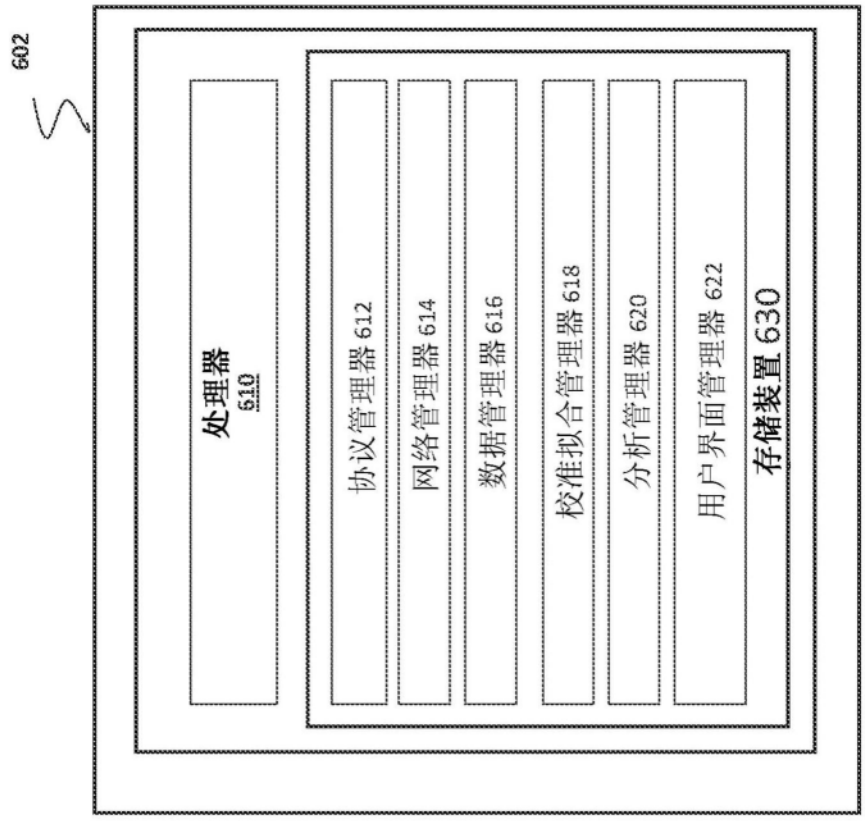

602
处理器
610
协议管理器 612
网络管理器 614
数据管理器 616
校准拟合管理器 618
分析管理器 620
用户界面管理器 622
存储装置 630

图6

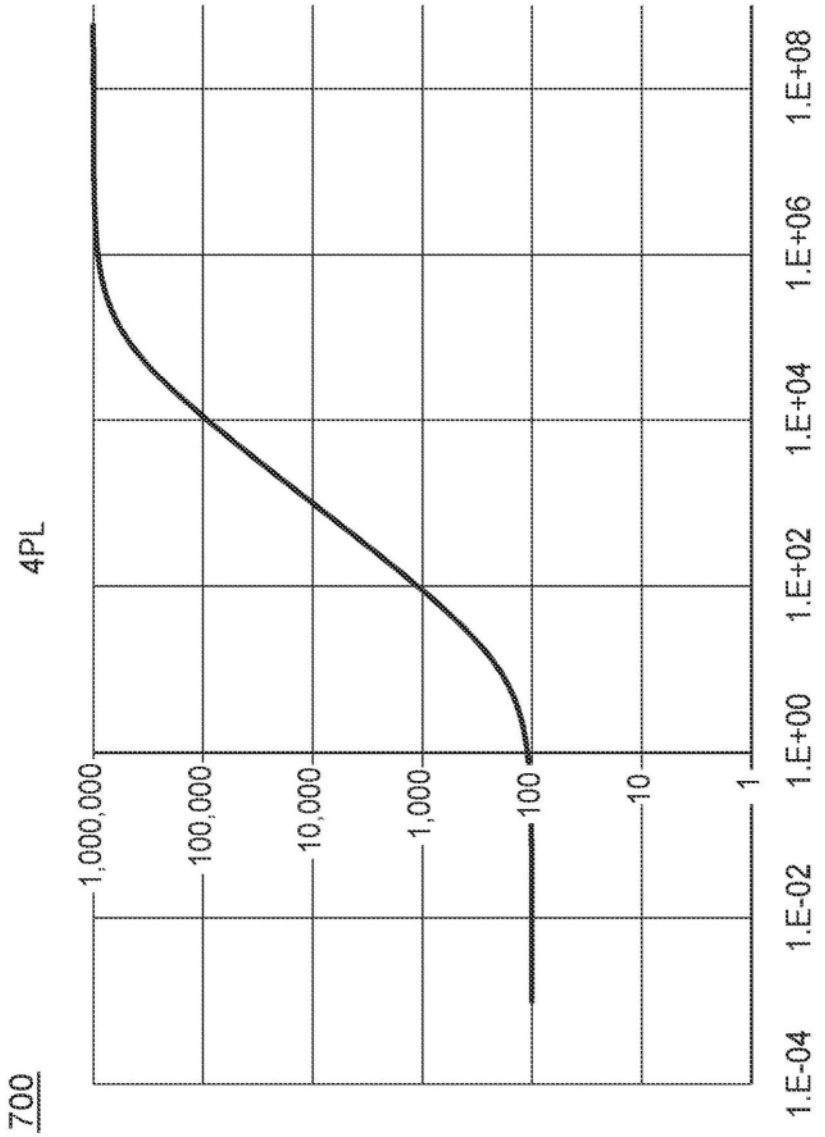

700
4PL
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
1.E-04
1.E-02
1.E+00
1.E+02
1.E+04
1.E+06
1.E+08

图7

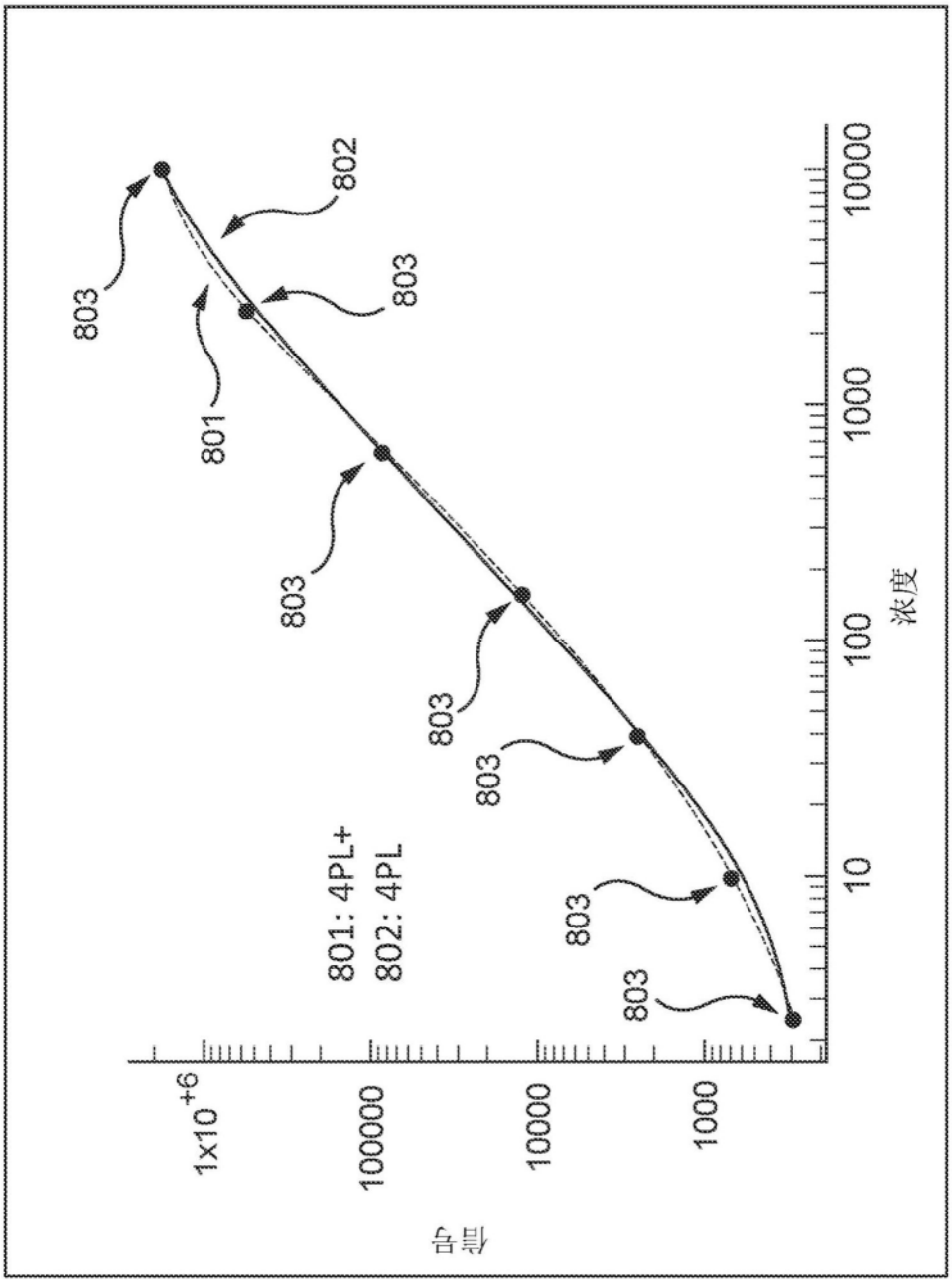

信号
1x10+6
100000
10000
1000
浓度
10
100
1000
10000
801: 4PL+
802: 4PL
801
802
803

图8

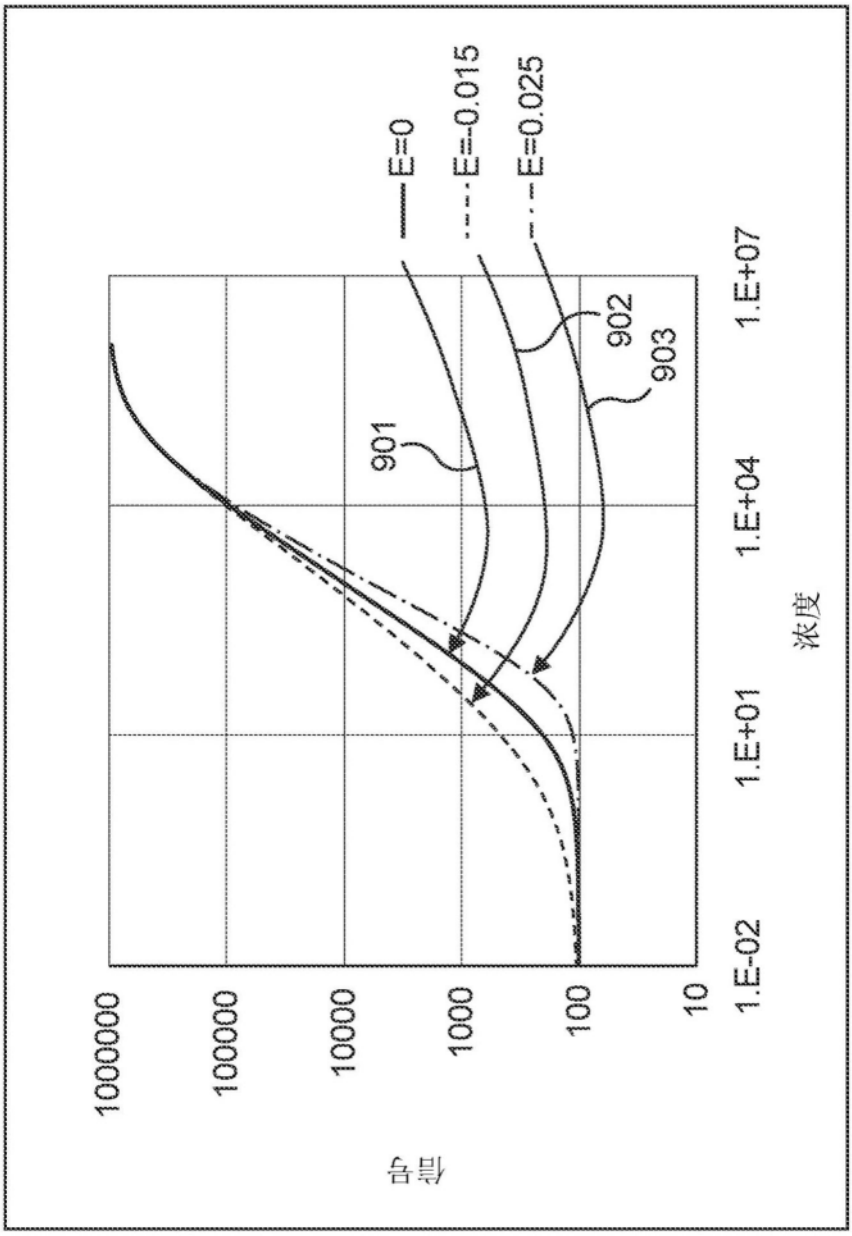

E=0
E=-0.015
E=0.025
901
902
903
1000000
100000
10000
1000
100
10
1.E-02
1.E+01
1.E+04
1.E+07
浓度
信号

图9

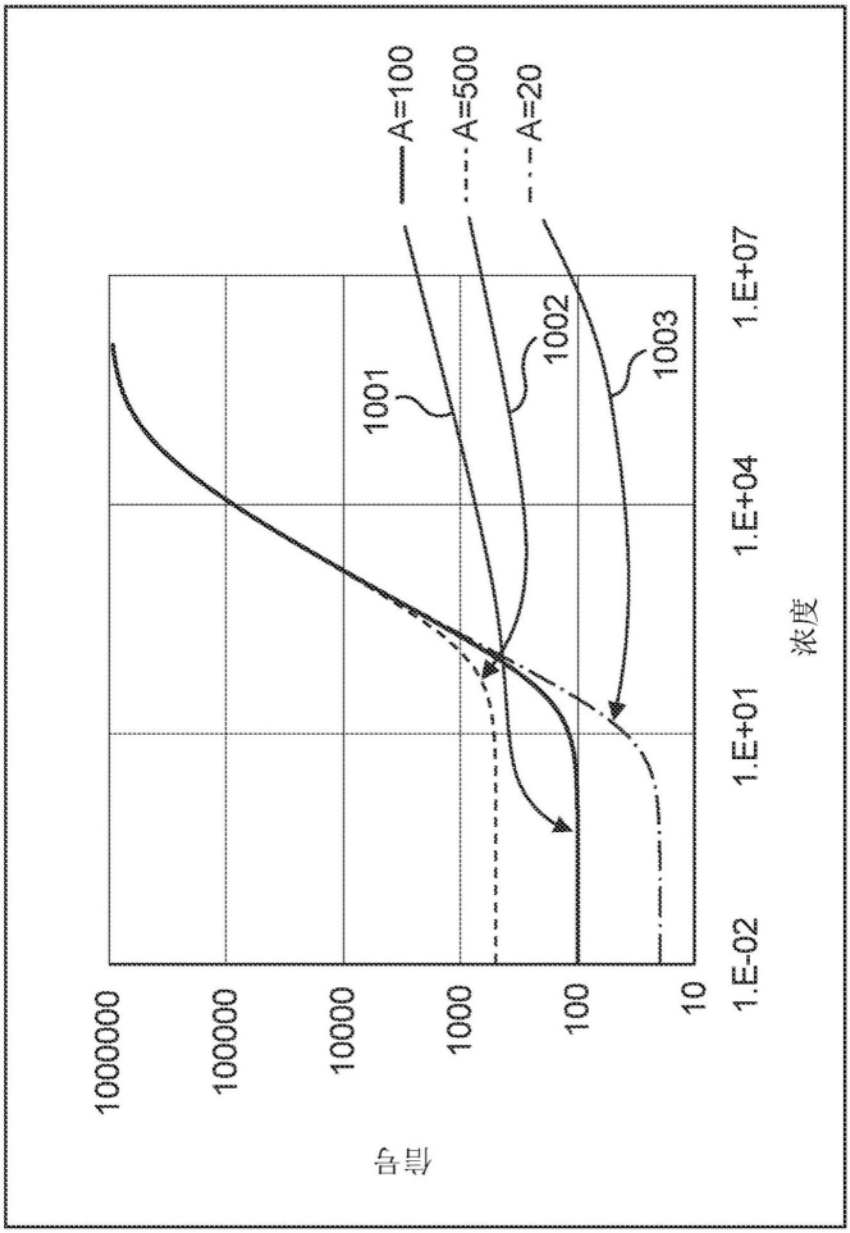

A=100
A=500
A=20
1001
1002
1003
1000000
100000
10000
1000
100
10
1.E-02
1.E+01
1.E+04
1.E+07
浓度
信号

图10

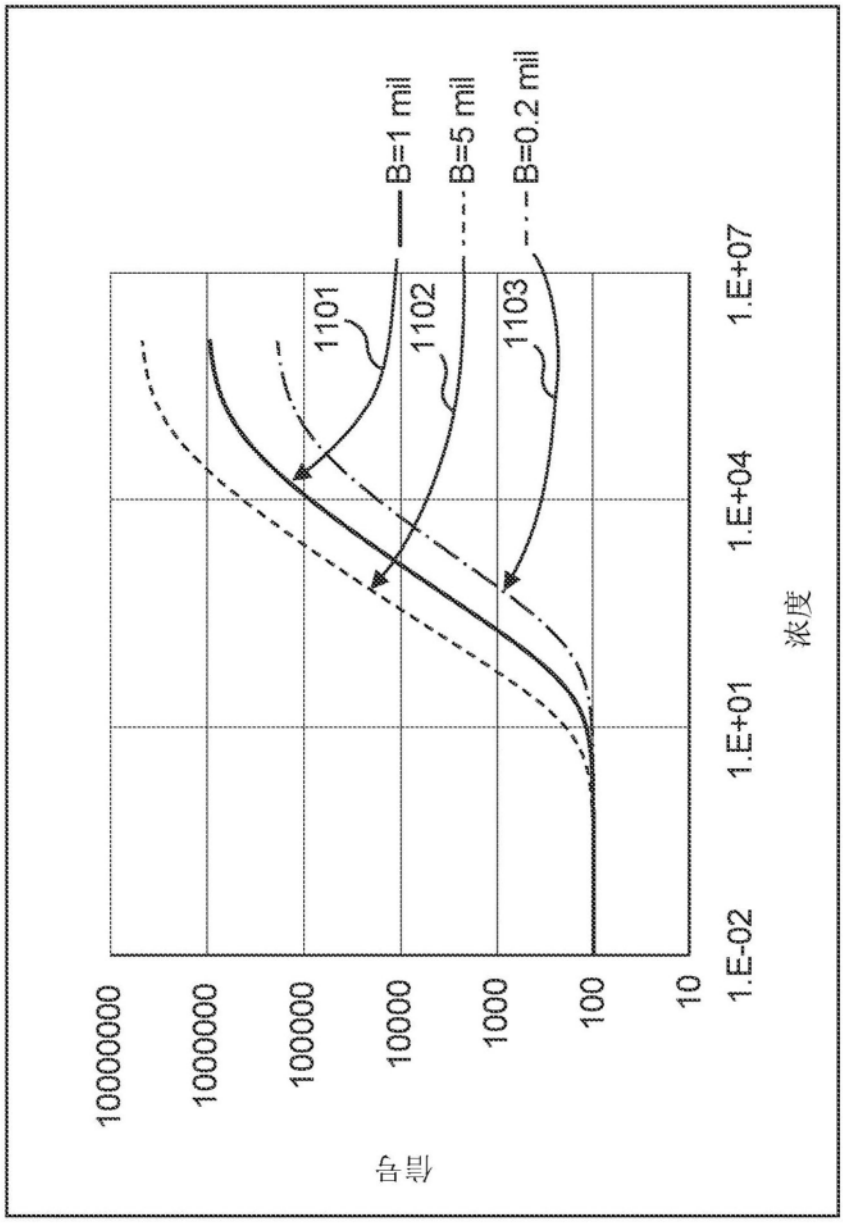

B=1 mil
B=5 mil
B=0.2 mil
1101
1102
1103
1.E+07
1.E+04
1.E+01
1.E-02
浓度
10000000
1000000
100000
10000
1000
100
10
信号

图11

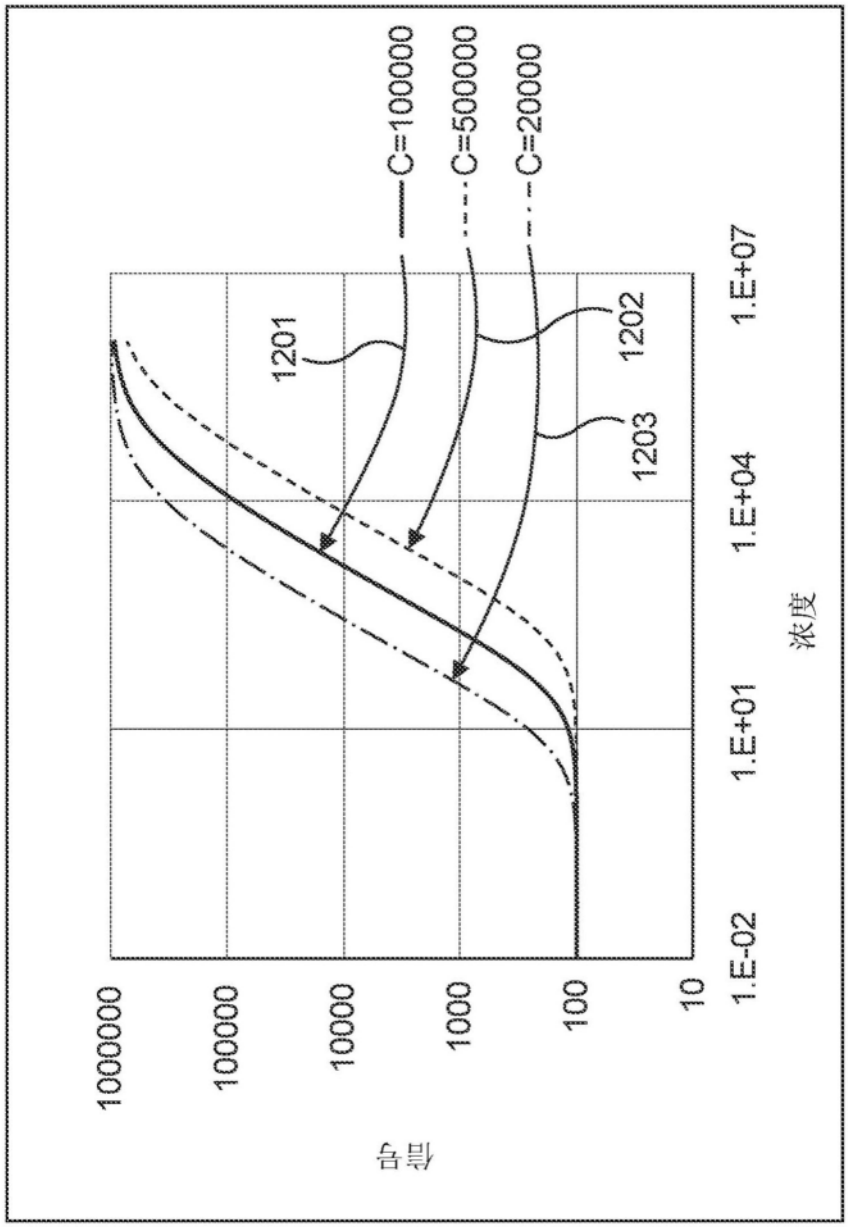

C=100000
C=500000
C=20000
1201
1202
1203
1000000
100000
10000
1000
100
10
1.E-02
1.E+01
1.E+04
1.E+07
浓度
信号

图12

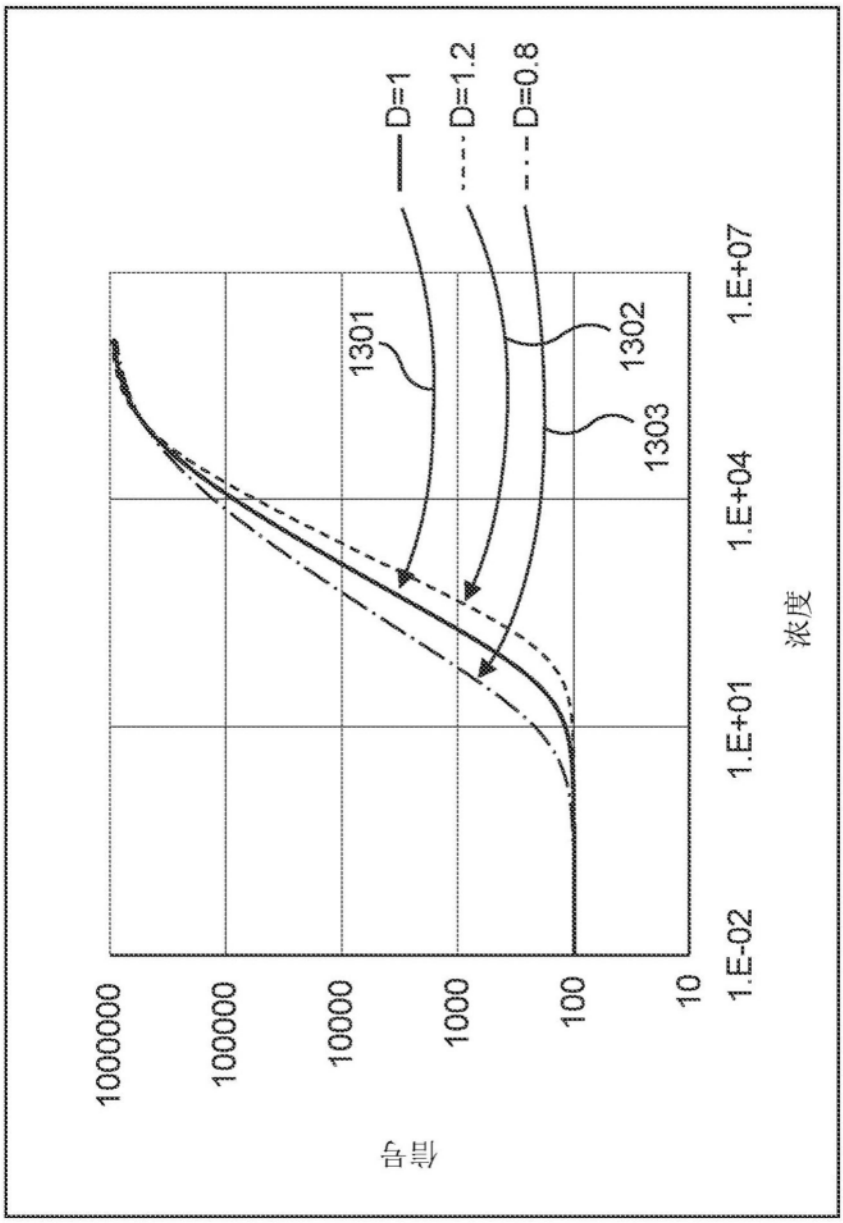

D=1
D=1.2
D=0.8
1301
1302
1303
1000000
100000
10000
1000
100
10
1.E-02
1.E+01
1.E+04
1.E+07
浓度
信号

图13

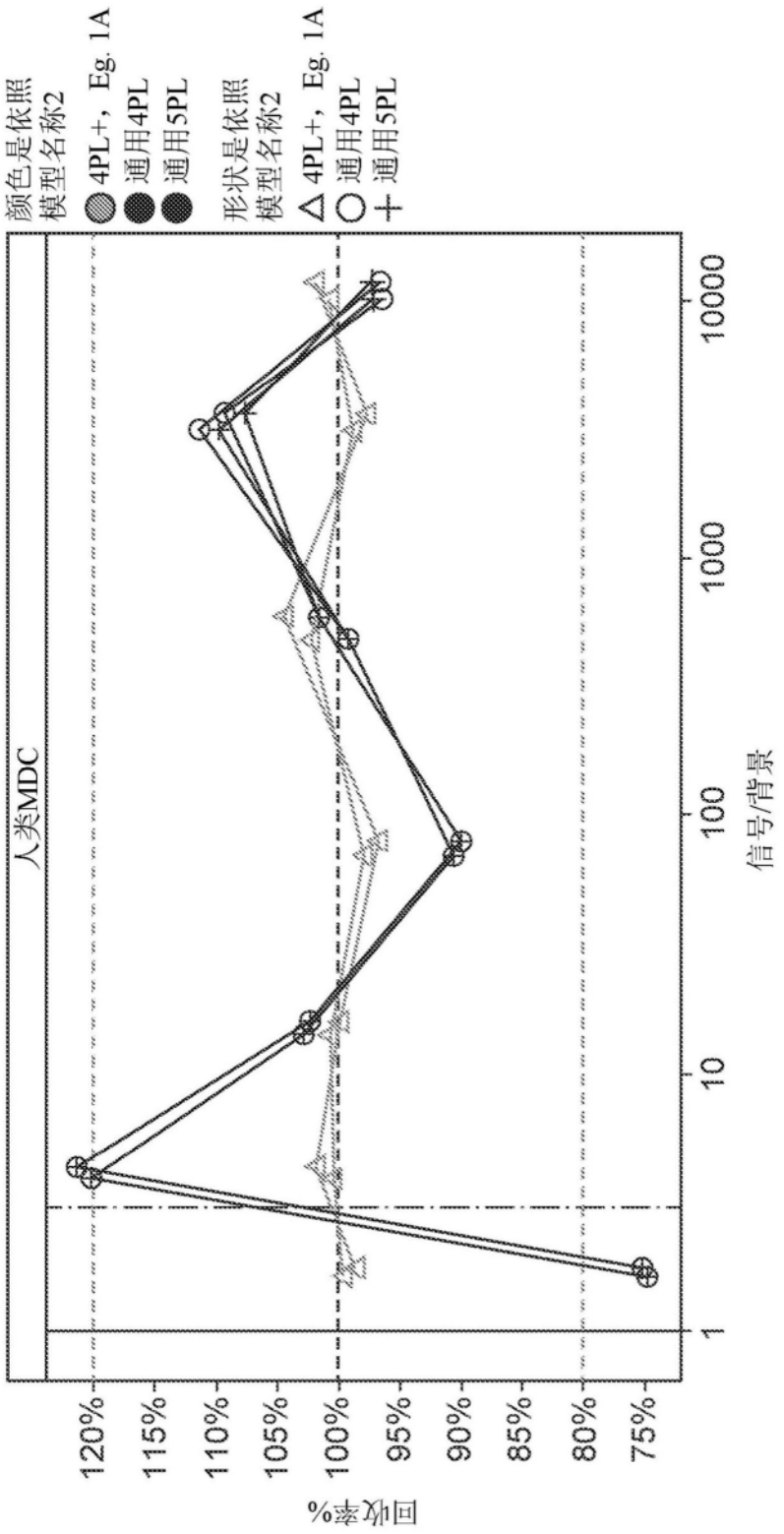

颜色是依照
模型名称2
4PL+，Eg. 1A
通用4PL
通用5PL
形状是依照
模型名称2
4PL+，Eg. 1A
通用4PL
通用5PL
人类MDC
回收率%
120%
115%
110%
105%
100%
95%
90%
85%
80%
75%
1
10
100
1000
10000
信号/背景

图14

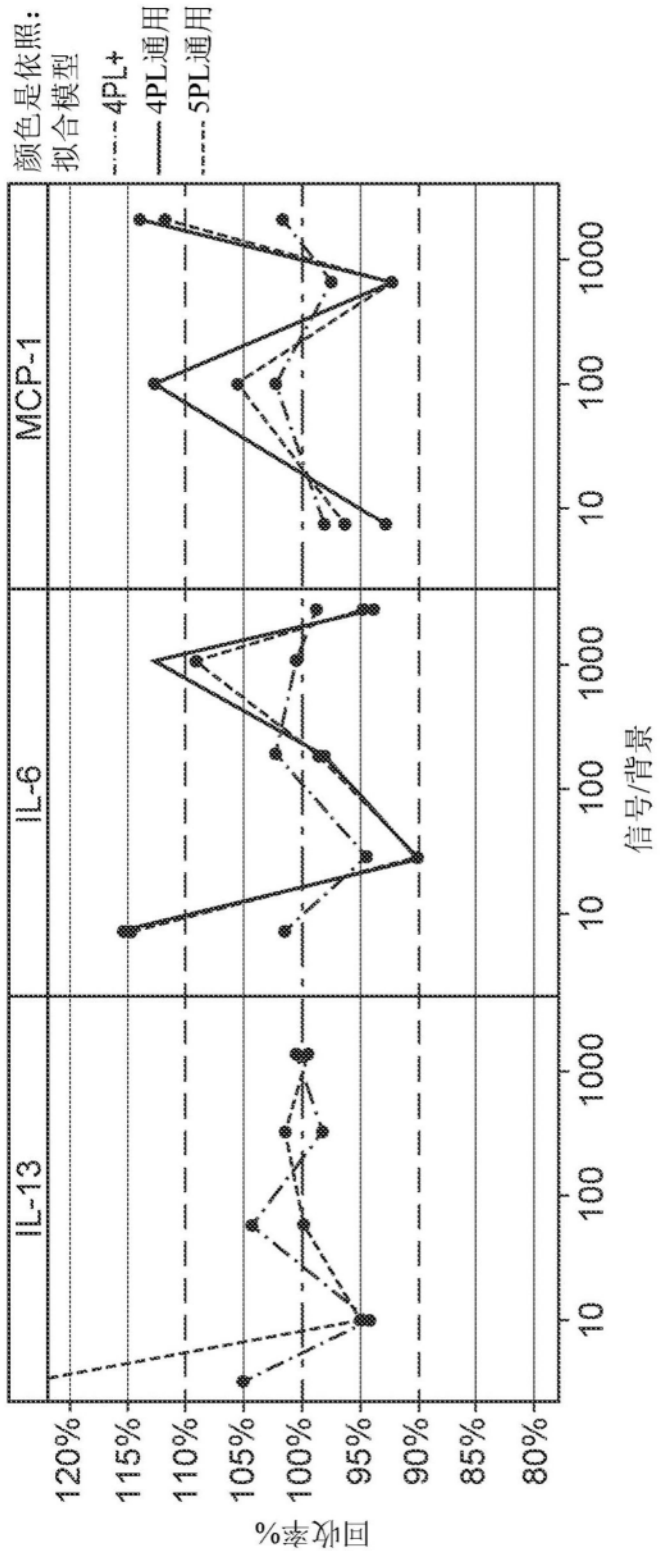

颜色是依照：
拟合模型
4PL+
4PL通用
5PL通用
IL-13
IL-6
MCP-1
回收率%
120%
115%
110%
105%
100%
95%
90%
85%
80%
10
100
1000
信号/背景

图15

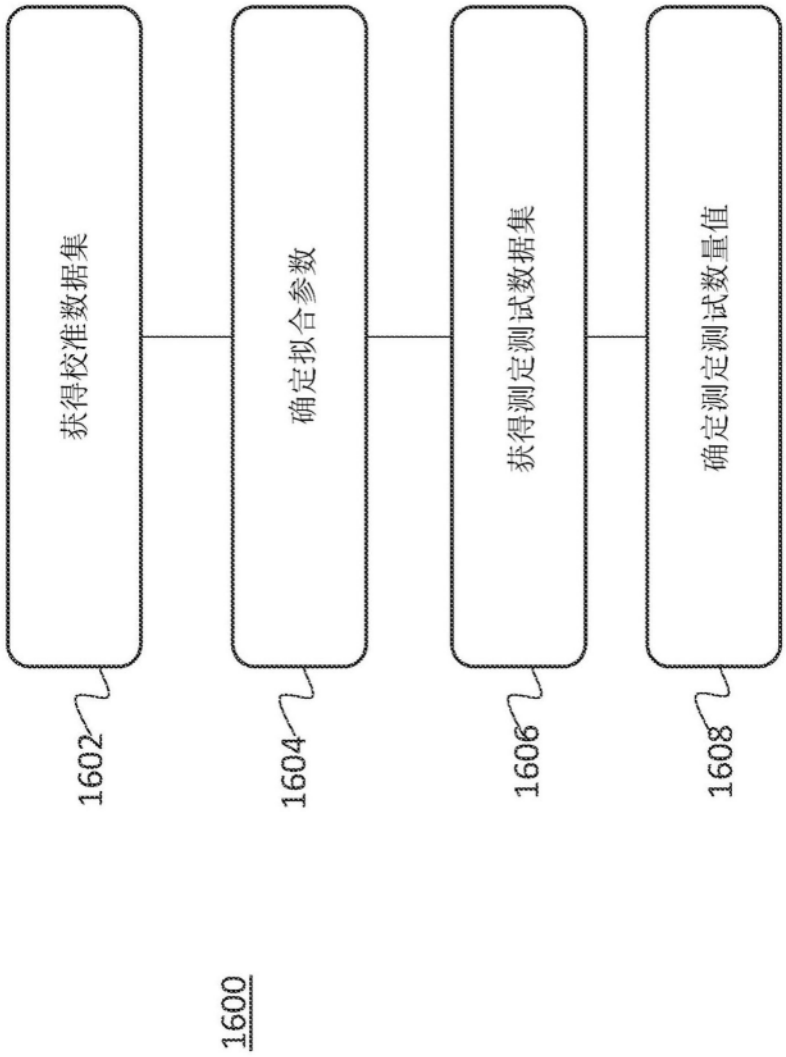

获得校准数据集
确定拟合参数
获得测定测试数据集
确定测定测试数量值
1602
1604
1606
1608
1600

图16