



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117538550 A

(43) 申请公布日 2024.02.09

(21) 申请号 202311099312.8

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(22) 申请日 2020.03.12

专利代理人 贺紫秋

(30) 优先权数据

62/817,433 2019.03.12 US

(51) Int.CI.

G01N 35/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

B08B 3/10 (2006.01)

202080033848.8 2020.03.12

B08B 9/032 (2006.01)

(71) 申请人 诺维卢克斯有限责任公司

B01F 29/60 (2022.01)

地址 美国华盛顿州

G01N 33/543 (2006.01)

(72) 发明人 W·E·奥尔廷 B·W·诺兰  
 J·J·毕肖普 R·利文斯顿  
 R·奥诺拉托 D·王 E·凯格  
 J·D·乔利 L·H·蒙萨尔夫  
 M·吉尔伯特

G01N 33/533 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

B01F 101/23 (2022.01)

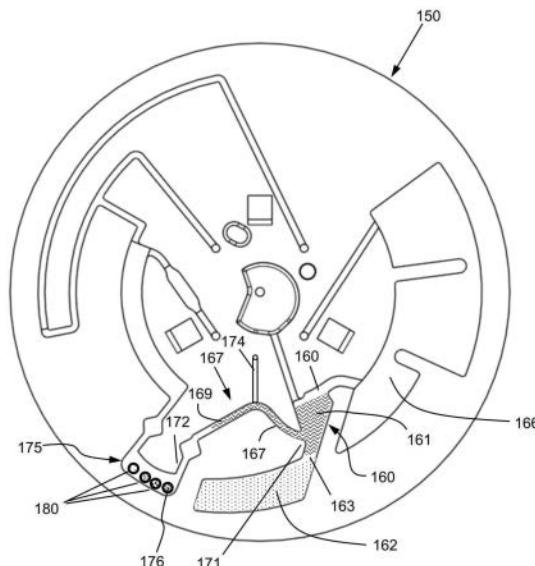
权利要求书5页 说明书33页 附图21页

## (54) 发明名称

即时浓度分析仪

## (57) 摘要

一种分析仪系统包括配置为接收样本的筒。该筒具有多个室，用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记。该系统包括分析仪，该分析仪具有第一电磁辐射源、第一检测器和控制器。第一电磁辐射源配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间。第一检测器配置为如果第一标记存在于询问空间中，则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射。控制器配置成基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。



1. 一种检测样本中目标分析物存在的方法,该方法包括:

将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

第一室,

第二室,以及

从第一室延伸到第二室的通道;

将目标分析物结合到由顺磁珠构成的底物上;

将第一磁体定位在筒的第一表面附近并邻近第一室;

促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠从悬浮液中拉出并成团,通过移动第一磁体穿过第一表面或旋转筒中的至少一个来促进所述相对移动;

引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射以在筒内形成询问空间;

如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

2. 根据权利要求1所述的方法,还包括促进所述第一磁体和筒的相对移动,以便将所述顺磁珠和目标分析物从所述第一室转移到第二室。

3. 根据权利要求2所述的方法,还包括在所述第二室中执行清洗操作,以便将目标分析物与样本的其他成分分离。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述清洗操作包括:

将所述第一磁体从所述筒的第一表面移开,使得所述顺磁珠分散在所述第二室中;

朝向筒的第二表面移动第二磁体,使得顺磁珠聚集在第二磁体附近;

将第二磁体从筒的第二表面移开,使得顺磁珠分散在第二室中;以及

朝向筒的第一表面移动第一磁体,使得顺磁珠聚集在第一磁体附近。

5. 一种检测样本中目标分析物存在的方法,该方法包括:

将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

入口室,

连接到入口室的分离区域,该分离区域包括内分离室和外分离室,以及

位于分离区域下游的检测室;

将样本从入口室转移到分离区域;

使用离心机来旋转筒,以便将样本中的密度较大的成分移向外分离室,并将密度较小的成分移向内分离室;

将样本的密度较小的成分从内分离室转移到混合室;

从样本的密度较小的成分中分离目标分析物;

将目标分析物转移到检测室;

引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射,以在筒的检测室内形成询问空间;如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

6. 根据权利要求5所述的方法,还包括使用所述控制器分析样本的图像,以确定在使用所述离心机旋转所述筒之后所述内分离室中的样本的透明度,其中响应于样本的透明度高于预定值,执行将样本的该部分从所述分离区域转移到所述混合室。

7. 根据权利要求5所述的方法,进一步包括捕获所述混合室中样本的图像;并且使用所述控制器分析混合室中样本的图像,以计算混合室中样本的体积。

8. 一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:  
马达;

均站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

筒,其保持在均站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

入口室,

混合室,其位于入口室的下游,并且配置为混合至少一部分样本,以便将目标分析物与第一标记结合,以及

清洗室,其位于混合室的下游并通过通道连接到混合室,所述通道从混合室径向向内延伸,从而在混合室中进行的混合过程中阻止样本流入清洗室;

第一电磁辐射源,其配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间;

第一检测器,其配置为如果第一标记存在于询问空间中,则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

控制器,其配置为基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

9. 根据权利要求8所述的分析仪系统,其中,所述检测室用作洗提室。

10. 根据权利要求8所述的分析仪系统,还包括歧管,其配置为接合所述筒并将清洗缓冲液和洗提缓冲液引入所述筒。

11. 根据权利要求8所述的分析仪系统,其中,从所述混合室延伸到所述清洗室的通道包括毛细裂缝,该毛细裂缝在远离混合室的方向上具有扩展的横截面积。

12. 根据权利要求8所述的分析仪系统,其中,所述筒的流体系统还包括设置在所述入口室和混合室之间的分离区域,该分离区域包括由收缩颈部连接的径向内分离室和径向外分离室。

13. 根据权利要求12所述的分析仪系统,其中,虹吸管从所述径向内分离室延伸到所述混合室。

14. 一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

在分析仪系统中接收筒,使得该筒联接到分析仪系统的马达;

使用马达旋转筒,以便将至少一部分样本移动到筒中的混合室;

通过进一步旋转筒来在混合室中混合该部分样本,以便将目标分析物和荧光标记结合到顺磁捕获珠;

移动邻近筒的磁体,以便保持顺磁捕获珠以及结合的目标分析物和荧光标记;

将清洗缓冲液引入筒中,以便将未结合的荧光标记从顺磁捕获珠上洗掉;

使用磁体将顺磁捕获珠移出混合室;

将洗提缓冲液引入到筒中,以便从顺磁捕获珠洗提荧光标记;

引导来自电磁辐射源的电磁辐射,以在筒内形成询问空间;

如果荧光标记存在于询问空间中,则在检测器中接收由荧光标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

使用控制器基于由检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中,所述筒包括第一和第二通道,所述第一和第二通道从所述混合室径向向内延伸,以便在筒旋转时将流体保留在混合室中。

16. 根据权利要求14所述的方法,还包括在所述混合室中混合所述部分样本之后,将所述筒联接到歧管。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述清洗缓冲液和所述洗提缓冲液通过所述歧管被引入到所述筒。

18. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述歧管联接到定位马达,所述定位马达使所述筒相对于所述磁体枢转,以移动顺磁珠。

19. 一种用于检测样本中目标分析物的存在的分析仪系统,该分析仪系统包括:

马达;

坞站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

筒,其保持在坞站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

入口室,以及

混合室,其位于入口室的下游,并且配置为混合至少一部分样本,以便将目标分析物与第一标记结合;

清洗缓冲液管线,其配置为从清洗储存器接收清洗缓冲液以引入到筒中;洗提管线,其配置为从洗提储存器接收洗提缓冲液以引入到筒中;

歧管,其配置为接合筒并将清洗缓冲液和洗提缓冲液引入到筒中;

磁体,其固定在相对于筒可移动的平台上,并配置为在筒内移动顺磁珠;第一电磁辐射源,其配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间;

第一检测器,其配置为如果标记存在于询问空间中,则检测由标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

控制器,其配置为基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

20. 根据权利要求19所述的分析仪系统,其中,所述筒包括从所述混合室径向向内延伸的第一和第二通道,以便在筒旋转时将流体保留在混合室中。

21. 根据权利要求19所述的分析仪系统,还包括泵,其配置为经由所述歧管将所述清洗缓冲液引入到所述筒中。

22. 根据权利要求21所述的分析仪系统,还包括另一泵,其配置为经由所述歧管将所述洗提缓冲液引入到所述筒中。

23. 根据权利要求19所述的分析仪系统,还包括定位马达,其联接到所述歧管,并且配置为相对于所述磁体枢转所述筒,以在筒内移动所述顺磁珠。

24. 根据权利要求19所述的分析仪系统,还包括设置在所述混合室中的混合球。

25. 一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

将样本引入到筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统;

将目标分析物结合到由顺磁珠构成的底物上;

将第一磁体定位在筒的第一表面附近并邻近第一室;

促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠从悬浮液中拉出并成团,通过移动第一磁体穿过第一表面或旋转筒中的至少一个来促进所述相对移动;

使用相机捕获筒中的顺磁珠团的图像;

使用控制器分析团的图像,以确定顺磁珠已被从悬浮液中拉出;

引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射,以在筒内形成询问空间;

如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

26. 根据权利要求25所述的方法,还包括促进所述第一磁体和筒的相对移动,以便将所述顺磁珠和目标分析物从所述第一室转移到第二室。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中,所述相机配置为仅输出在可见波长光谱中检测到的光的表示。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中,所述相机仅检测所述可见波长光谱中的光。

29. 一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

入口室,

连接到入口室的分离区域,该分离区域包括内分离室和外分离室,以及

位于分离区域下游的检测室;

将血液样本从入口室转移到分离区域;

使用离心机来旋转筒,以便将血液样本的红细胞移向外分离室,并将血浆移向内分离室;

使用相机捕获分离区域中血液样本的图像;

使用控制器分析分离区域中血液样本的图像,以确定分离区域内红细胞的位置;

将血浆从内分离室转移到混合室;

从血浆中分离目标分析物;

将目标分析物转移到检测室;

引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射,以在筒的检测室内形成询问空间;如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

30. 根据权利要求29所述的方法,还包括,响应于确定的红细胞的位置,使用所述离心机进一步旋转所述筒,以便进一步将红细胞移向所述外分离室。

31. 根据权利要求29所述的方法,还包括使用所述控制器分析血液样本的图像,以确定在使用所述离心机旋转所述筒之后所述内分离室中的血浆的透明度,其中响应于血浆的透明度高于预定值,执行将样本的该部分从所述分离区域转移到所述混合室。

32. 根据权利要求29所述的方法,进一步包括捕获所述混合室中血浆的图像;并且使用所述控制器分析混合室中血浆的图像,以计算混合室中血浆的体积。

## 即时浓度分析仪

[0001] 本申请是一项分案申请,相应母案的申请日为2020年03月12日,申请号为202080033848.8,发明名称为即时浓度分析仪,申请人为诺维卢克斯有限责任公司。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年3月12日提交的美国临时专利申请号62/817433的权益,其全部内容通过引用结合于此。

### 技术领域

[0004] 本发明总体涉及样本的自动化样本处理、测量和分析,以便分离、标记、检测和确定可能以非常低的浓度存在的特定目标分析物的量。

### 背景技术

[0005] 对潜在原因和疾病进展的理解方面的大量研究和进展表明,在早期阶段检测到感染因子或检测到损伤,加上适当的治疗,可以显著改善临床结果。许多情况曾经需要使用昂贵的症状测量,如解剖成像,这需要训练有素的专科医生来给药和解释,现在可以通过特定生物标志物的存在和/或浓度在细胞和分子水平诊断。这些生物标志物包括上调或下调的蛋白质、核酸或对疾病或感染高度特异的其他分子。

[0006] 通常希望在即时诊断某些疾病,因为正确治疗的时机和给药对患者结果至关重要。在创伤中心的急性护理环境中尤其如此,患者可能经历过急性心肌梗死(AMI)、急性失代偿性心力衰竭、肺栓塞、败血症或其他需要及时应对的情况。在非急性情况下,快速周转时间也是可取的,特别是在高传染性疾病(如艰难梭菌感染)的情况下,可能需要隔离。然而,即使在医生办公室或个体诊所,在施用抗生素之前确定疾病是病毒性还是细菌性也是非常有益的。

[0007] 在一些疾病情况下,感兴趣的生物标志物或分析物的浓度相对较高,并且简单的低成本横向流动设备可以用于样本处理和读出。这些设备和与样本相互作用的消耗品成本非常低,可以即时只需相对较少的培训或无需培训而快速使用。然而,即使使用客观的读数系统来测量条带,横向流动型测试也容易受到边缘质量定量测量精度差的影响。此外,根据疾病或感染的阶段,目标分析物的浓度通常太低,无法通过血液、尿液、唾液或其他样本类型的横向流动进行检测。

[0008] 在这些情况下,样本处理和读出更加复杂。通常需要精确计量以评估浓度,高效地避免目标分析物的损失,离心分离是纯化过程的主要步骤。除了离心,附加纯化步骤通常包括与含有结合配偶体或具有互补序列或结构的分子的试剂培养,以结合目标分析物生物标志物。这些结合配偶体可以是底物,例如表面上具有互补分子的微米或纳米粒,或者与转导标记缀合的分子,或者两者都有。一旦发生结合,则必须采取附加处理步骤来清洗和进一步分离目标分析物,以将其悬浮在原始缓冲溶液中,或者在测量前将其放置在清洁表面上。为了执行这些处理步骤,使用了多种设备,包括离心机、混合器、恒温箱、精密移液器和热循环仪,其中样本通常在处理步骤之间用多个一次性吸头、试管、板和其他样本容器等进行转移。

和计量。一旦处理完成,使用高灵敏度和高精度的仪器来测量处理过的样本,以确定目标分析物的存在和/或丰度。

[0009] 虽然低浓度生物标志物的分析可以采取多种形式,但通常样本的处理和测量具有以下主要特征:

[0010] 1. 分离步骤,用于执行目标分析物与其他样本成分的第一分离

[0011] 2. 引入结合配偶体和试剂

[0012] 3. 混合和培养以将目标分析物标记和结合到底物上

[0013] 4. 引入缓冲液和清洗未结合标记和其他污染物的步骤

[0014] 5. 处理过程中用于精确计量和样本容纳的无菌容器

[0015] 6. 高效精确的样本转移方法

[0016] 7. 提供高灵敏度和高精度来确定目标分析物的存在和丰度的测量方法。

[0017] 目前,低浓度生物标志物的处理和测量必须由训练有素的工作人员完成,或者在集中地点使用高度专业化的设备。因此,从样本采集到结果的周转时间很长,仪器成本很高,并且无法在护理点进行测量。

[0018] 因此,本发明人已经认识到需要改进的技术,其可解决上面列出的用于低浓度生物标志物处理和测量的主要特征。该技术应适用于具有最少耗材、精确计量、快速周转时间以及克服现有技术局限性的灵敏度的即时环境。

[0019] 美国专利号8264684和美国专利申请公开号2016/0178520描述了先前实现了极其灵敏的检测的系统,其中的每个都通过引用结合于此。本公开提供了该领域的进一步发展。

## 发明内容

[0020] 本文公开了用于检测样本的目标分析物的分析仪系统、筒和方法。有利地,分析仪系统的实施例使用紧凑的筒来处理和分析样本,这允许分析仪具有减小的尺寸,从而其可以设置在关注点处。

[0021] 因此,在第一方面,本公开提供了一种分析仪系统,包括:

[0022] 配置为接收样本的筒,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的多个室;

[0023] 第一电磁辐射源,其配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间;

[0024] 第一检测器,其配置为如果第一标记存在于询问空间中,则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0025] 控制器,其配置为基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0026] 通过阅读以下详细描述,该方面以及其他方面、优点和替代方案对于本领域普通技术人员来说将变得显而易见。

## 附图说明

[0027] 附图被包括进来以提供对本公开的方法和设备的进一步理解,并且并入本说明书并构成其一部分。附图不一定按比例绘制,且为了清楚起见,各种元件的尺寸可能会变形。附图示出了本公开的一个或多个实施例,并且与描述一起用于解释本公开的原理和操作。

- [0028] 图1是根据本公开实施例的高灵敏度分析仪的示意性透视正视图；
- [0029] 图2是图1分析仪的示意性透视后视图；
- [0030] 图3是在图1的分析仪中使用的光学系统的示意性透视图；
- [0031] 图4是包括离心机的图1分析仪的一部分的示意性透视图；
- [0032] 图5是包括歧管的图1分析仪的一部分的示意性透视俯视图；
- [0033] 图6是图5的歧管的示意性透视仰视图；
- [0034] 图7是包括物镜的图1分析仪的一部分的示意性侧视图；
- [0035] 图8是图1分析仪的流体系统的示意图；
- [0036] 图9是根据本公开实施例的筒的示意性俯视图；
- [0037] 图10是根据本公开实施例的方法的第一实例的根据本公开实施例的另一筒的示意性俯视图；
- [0038] 图11是根据本公开实施例的方法的第二实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0039] 图12是根据本公开实施例的方法的第三实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0040] 图13是根据本公开实施例的方法的第四实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0041] 图14是根据本公开实施例的方法的第五实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0042] 图15是根据本公开实施例的方法的第六实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0043] 图16是根据本公开实施例的方法的第七实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0044] 图17是根据本公开实施例的方法的第八实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0045] 图18是根据本公开实施例的方法的第九实例的图10筒的示意性俯视图；
- [0046] 图19是根据本公开另一实施例的筒的示意性俯视图；
- [0047] 图20是包括磁性平台的图1分析仪的一部分的示意性侧视图；
- [0048] 图21是根据本公开实施例的利用磁体的清洗操作中的各个步骤的示意性侧视图；以及
- [0049] 图22是根据本公开实施例的利用磁体的另一清洗操作中的各个步骤的示意性侧视图。

## 具体实施方式

[0050] 以下详细描述给出了根据本发明的方法和系统的示例实施例的概述。该概述之后是结合本发明的方法、系统和装置的各种示例实施例的进一步描述。

[0051] 示例实施例概述

[0052] 分离和计量

[0053] 本发明涉及一种用于分离目标分析物并确定其浓度的样本处理和分析系统。如图9-19所示，单个可消耗盘150形式的筒可用于所有样本处理、计量和测量期间所得处理样本的容纳。处理涉及盘的高速旋转，以使原始样本中包含的致密元素旋转减慢。在如图11所示的初始离心步骤期间，样本152从样本室158转移到图12所示的分离室161、162。然后筒150以更高的速度旋转，例如7000rpm，以将致密元素分离到分离区域162中。分离区161中得到的上清液然后被转移到包含由结合配偶体构成的试剂的混合室175。分离室161和混合室175的体积以及转移上清液的方法用于计量处理中使用的样本量，以保持精度。旋转减慢过程和转移可由处理质量控制相机成像，并在处理过程中进行分析，以确保正确的分离和计

量。

[0054] 试剂和结合配偶体

[0055] 结合配偶体包括多种物质,它们可以是图13所示的干燥试剂或冻干颗粒180的形式,并且可以储存在混合室中。第一物质是顺磁珠底物,其被具有对目标分析物特异的结合位点的分子功能化。第二物质结合配偶体包括与分子缀合的荧光标记,该分子具有对目标分析物的单独不同部分特异的结合位点。试剂中的另一成分可以包括对照分析物,其由工程蛋白或在含有目标分析物的患者样本中找不到的其他分子构成。与对照分析物相关的是另一组顺磁捕获珠和标记,其以与第一组顺磁捕获珠和标记对目标分析物特异相同的方式对对照分析物上的结合位点特异。对照物将经历与目标分析物相同的过程和测量。然而,与目标分析物不同,对照物的量在该过程之前是精确已知的。因此,当测量对照物时,由于浓度是先验已知的,因此它可以用作样本处理效率的监测器和该过程中不精确性的标准化手段。

[0056] 混合和培养

[0057] 一旦上清液和试剂在混合室中,将发生混合过程,其中筒150将缓慢旋转,但以可变的rpm旋转。具体地,盘将以受控速率旋转加速和减速,以在旋转期间执行优选的运动曲线。如图13所示,密度高于样本的混合球176比如黄铜或玻璃也可以结合在混合室中。有利地,筒的加速和减速将促使球移动通过上清液,以促进干燥试剂的溶解和分配,并确保所有试剂和目标分析物的均匀混合物。混合室几何形状可以从旋转中心沿着基本恒定的半径配置。此外,该室可以包含各种特征,以进一步促进混合和培养,并确保混合物在混合过程中保持在混合室中。混合过程的结果将促进均匀的悬浮液,以促进目标分析物与顺磁捕获珠和标记分子的结合。为了确保精度,混合过程可以在受控的时间内进行。

[0058] 筒150还包括清洗室181,其通过通道173联接到混合室。虽然上清液可以通过通道173自由流入清洗室,但清洗室可以有利地位于距旋转中心较小半径处,使得离心力将上清液和试剂保持在混合室中。可以存在如图14所示的扩口通道宽度178、179形式的毛细裂缝,以进一步防止毛细作用将上清液和混合悬浮液从混合室拉入清洗室。毛细裂缝178、179还可用于储存上清液,其将在颗粒制造过程中置换冻干颗粒中捕获的空气。

[0059] 一旦混合和培养过程完成,筒150可以旋转成与歧管108(图5)对准,歧管108具有四个端口111、112、113、114及相关密封件,密封件将移动成与筒交接。歧管可以联接到马达110用于精确旋转移动,并且歧管也可以保持在悬挂系统上,以确保筒上的端口111、112、113、114的接触和密封。歧管也可以在可移动臂109上,如图1所示,以将歧管降低到筒上和将其从筒升高。歧管还可以包含相对于筒将其精确配准的特征,以确保各种端口以足够的位置精度排列。一旦将歧管配准并与筒接触,歧管马达就能够使筒150围绕离心马达的轴线进行精确旋转移动。此时,离心机马达可能断电,并且其轴承和轴可用作筒的精确旋转平台。歧管与一系列泵和阀相连,以便能够通过精确注射泵将缓冲液从外部储存器引入筒。缓冲液优选包括清洗缓冲液、洗提缓冲液和用于清洗和储存的DI水。同样,该筒上的端口可以包括清洗缓冲液进入端口154、清洗缓冲液抽取端口156、洗提缓冲液进入端口155和洗提缓冲液抽取端口157,如图9所示。

[0060] 在歧管108配准在筒150上之后,一个或多个磁体被移动到混合室上方的位置。如图20所示,磁体位于Z平台上的筒的上方和下方,其中移动轴线垂直于筒的平坦表面。这使

得磁体130能够更靠近筒150移动,增加其对顺磁捕获珠的有效拉力,同时另一磁体131从筒150移开,减少其影响。磁体Z平台132也联接到径向平台133。径向平台允许磁体更靠近或远离筒的旋转轴线移动。如后所述,筒上的各种通道和室径向或周向布置。与歧管马达相结合的各种Z和径向平台使得磁体能够相对于包含在筒150内的室和通道放置在任何期望的位置。

[0061] 如图15所示,在引入磁体后,控制磁体Z和径向平台以及部分筒旋转,以执行预定的移动序列,从而将现在结合目标分析物的所有顺磁捕获珠和对照分析物从悬浮液中拉出。筒底侧上的磁体130在优选位置靠近筒表面,以将珠拉成紧密团。珠团可由处理质量控制相机成像并分析,以确保珠已从悬浮液中正确拉出。

[0062] 引入清洗缓冲液和清洗

[0063] 此时,清洗阀将清洗泵连接到筒上的清洗进入端口154,抽取泵连接到清洗抽取端口156。其他端口保持关闭。清洗泵和抽取泵被控制成分别以定义的体积流量排空和抽取。这使得清洗缓冲液填充清洗室和通向混合室的通道,如图16所示。该序列一直持续到上清液被推出混合室并返回分离室。这用于将大部分未结合的标记和污染物从由磁体保持在适当位置的珠团上洗掉。一旦清洗缓冲液填充序列完成,可以从处理质量控制相机收集清洗室的图像并进行处理,以确保清洗室、通道和混合室完全正确地填充清洗缓冲液。

[0064] 用于清洗的磁性转移

[0065] 此时,磁体平台和歧管马达执行一系列移动,将顺磁珠团拖出混合培养室,并沿清洗室和混合室之间的通道径向进入清洗室。在该过程的各个点,可以捕获和处理图像,以确保珠团具有适当的尺寸,并且该过程已经以确保所有珠团已被拉入清洗室的方式执行。

[0066] 清洗序列

[0067] 当珠团已经转移到清洗室时,歧管马达、磁体Z平台和径向平台被控制以执行一系列运动,从而使用磁体沿着清洗室的长度交替地在清洗室的不同侧分散珠并再致密珠团。进行该过程是为了去除任何残留的未结合标记或可能被捕捉在珠团中的其它污染物。当清洗序列完成时,顺磁捕获珠再次被拉成紧密团。然后将清洁的清洗缓冲液泵入清洗室,同时将被污染的缓冲液通过混合室推出,并进入位于该筒上的清洗废物室166。清洗废物室166的尺寸使得被污染的清洗物、原始样本和上清液永远不会完全填充清洗废物室,并通过位于清洗废物室远端的清洗抽取端口排出。这确保歧管不会接触任何样本或可能与样本混合的任何缓冲液。

[0068] 气坝移除和洗提缓冲液填充

[0069] 清洗室181通过连接通道187在与混合室相对的一端连接到洗提室184。洗提室184也连接到洗提端口155和洗提抽取端口157。如前所述,当清洗室被填充时,以阻止清洗缓冲液进入通道和洗提室184的方式执行该序列。这一点很重要,因为被污染的清洗缓冲液含有未结合标记和可能在后续测量中成为噪声源的其他元素。清洗室181和洗提室184之间的足够空气间隙可以通过由分析处理质量控制相机在每个清洗填充序列期间拍摄的图像来确认。在最后磁性清洗序列之后,并且在清洗室再次填充有清洁的清洗缓冲液之后,进行序列以用清洗缓冲液填充清洗室和洗提室184之间的连接通道187中的空气间隙(如果需要)。清洗抽取端口阀关闭,洗提抽取端口打开,并且抽取泵连接到洗提抽取端口114。用清洗和抽取泵以预定的体积流量执行泵序列,以填充清洗室和洗提室之间的通道。该过程可以通过

图像收集和分析来确认。

[0070] 完成后,执行另一序列,其中洗提泵用洗提缓冲液填充洗提室。可以执行图像处理以确保通道和洗提室正确填充。此时,在将样本引入洗提室之前,纯洗提缓冲液的预读取可以与将读取处理的样本来用作测定的阴性对照相同的方式进行。如下所述,洗提缓冲液设计用于切割目标分析物与其相关标记之间的键。重要的是,当样本珠团在洗提室外部时,应避免该过程。

[0071] 磁性转移到检测室

[0072] 一旦洗提室填充有洗提缓冲液,磁体平台和歧管马达以预定序列被控制,以将珠团从清洗室181通过连接通道187拉入洗提室184。

[0073] 测量准备

[0074] 一旦珠团在洗提室中,类似于清洗过程的过程在洗提室中进行。虽然清洗步骤使污染物悬浮并被洗掉,但洗提过程设计成使曾经结合到目标分析物(和对照分析物)上的标记解离并悬浮。上下磁体的组合移动与筒的精确旋转移动相结合,使得珠团在通道的长度上重复分散和再致密。洗提缓冲液切割目标分析物和顺磁捕获珠之间的非共价键以及目标分析物和其标记之间的键,这导致洗提室中洗提标记的均匀溶液。对照分析物也发生同样的切割。本文简要描述的整个纯化过程设计成产生仅含有分离的目标分析物和曾经以一对关系结合到该目标分析物上的标记的悬浮液。用于捕获目标分析物的顺磁捕获珠是读取过程的噪声源。在目标分析物键被切割的洗提序列之后,解离的顺磁捕获珠可以通过磁体被拉到洗提室中的优选位置,并远离将读取处理的样本的位置。

[0075] 测量

[0076] 在测量步骤中,基于共焦激光的光学系统聚焦在洗提室内,例如在洗提室内远离室壁、上表面和下表面的点处。分析物的测量和检测发生在洗提室184中,因此室184既用作洗提室又用作检测室,并且这两个术语在整个公开中用于指代室184。筒本身可以由超低自发光材料制成,洗提缓冲液、泵材料、阀、流体管线等可被选择成使得它们不会脱落或滤出如果被带入洗提室可能会自发光的材料。通过经由歧管马达以预定rpm来回旋转筒,通过洗提室中的液体扫描小的询问空间。询问空间由激光点的横向范围和形成激光点的光的锥角的横向范围限定。通过与光学系统中的场共轭定位的共焦光阑的尺寸,沿着光轴进一步限定询问空间。如本领域技术人员将理解,共焦架构用于从远离焦平面的位置移除光。离焦平面越远,共焦光阑越小,来自远处的光衰减越多。在成像应用中,离焦光的该减少降低了噪声,并提供清晰的图像切片。来自远离焦平面(或图像切片)的位置的光不代表图像切片中的结构,因此是噪声。在本发明中可以采用相同的降噪过程;然而,在这种情况下,共焦系统不用于成像。当激光点扫描通过流体时,它可能会遇到来自目标分析物的荧光标记。当它发生时,激光从标记激发荧光,单个光子从标记发射,并由光学系统引导到检测器,其中它们被计数。在到达焦平面的过程中,且超过焦平面,激光可能会遇到自发光的元素,包括构成光学系统的玻璃和结合材料、筒上的窗口、洗提室的背面、洗提缓冲液和可能使其进入洗提室的任何其他材料。来自这些成分的任何荧光都是噪声,因为它不是来自目标分析物标记。共焦架构通过优先允许来自焦平面内或附近的目标分析物标记的信号来衰减这些信号。因此,当激光通过目标标记时,检测器接收和计数的光子流在背景光子水平上增加。处理算法检测光子计数升高并将其归类为感兴趣的分子。以这种方式,可以对来自目标分

析物的单个分子进行计数,以确定原始样本中目标分析物的浓度。

[0077] 本文所述的本发明与现有技术相比,在精确检测和定量样本中目标分析物的数量方面具有显著优势,其中样本中目标分析物的浓度较低。此外,本发明的方法和装置具有适合在即时环境中部署的特征。本文公开的本发明的其他方面涉及样本处理和分析方法,以分离目标分析物并确定其浓度。这些方法实施的步骤通常与上述样本处理和测量一致。

[0078] 示例实施例

[0079] 本文描述了示例和系统。应当理解,词语“示例”和“示例性”在此用来表示“用作示例、实例或说明”。在此描述为“示例”或“示例性”的任何实施例或特征不一定被解释为比其他实施例或特征优选或有利。在下面的详细描述中,参考附图,附图构成详细描述的一部分。在附图中,相似的符号通常标识相似的部件,除非上下文另有规定。在不脱离本文呈现的主题的范围的情况下,可以利用其他实施例,并且可以进行其他改变。

[0080] 本文描述的示例实施例并不意味着是限制性的。将容易理解的是,如本文一般描述的和附图中示出的,本公开的各方面可以各种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计,所有这些都在此明确地考虑。

[0081] 除非另有说明,术语“第一”、“第二”等在此仅用作标签,并不旨在对这些术语所指的项目强加顺序、位置或等级要求。此外,提及例如“第二”项目不要求或排除存在例如“第一”或较低编号项目和/或例如“第三”或较高编号项目。

[0082] 本文提到的“一个实施例”、“一实施例”、“一个示例”或“一示例”意味着结合该示例描述的一个或多个特征、结构或特性包括在至少一个实施方式中。说明书中不同地方的短语“一个实施例”或“一个示例”可以指或可以不指同一示例。

[0083] 如本文所用,“配置成”执行特定功能的系统、装置、设备、结构、物品、元件、部件或硬件确实能够在没有任何改变的情况下执行特定功能,而不仅仅是在进一步修改后具有执行特定功能的潜力。换句话说,“配置成”执行特定功能的系统、装置、结构、物品、元件、部件或硬件是为了执行特定功能而专门选择、创建、实现、利用、编程和/或设计的。如本文所用,“配置成”表示系统、装置、结构、物品、元件、部件或硬件的现有特征,其使得系统、装置、结构、物品、元件、部件或硬件能够执行指定的功能而无需进一步修改。出于本公开的目的,“配置成”执行特定功能的系统、装置、结构、物品、元件、部件或硬件可以另外或可替代地被描述为“适于”和/或“可操作成”执行该功能。

[0084] 在以下描述中,阐述了许多具体细节以提供对所公开概念的透彻理解,这些概念可以在没有这些特别中的一些或全部的情况下实施。在其他情况下,已经省略了已知设备和/或过程的细节,以避免不必要的模糊本公开。虽然将结合特定示例来描述一些概念,但应当理解,这些示例不是限制性的。

[0085] 示例分析仪系统

[0086] 在一方面,本公开提供了图1所示的分析仪系统,其包括分析仪100和筒150。筒150配置为接收样本,并且包括多个室,用于分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记。分析仪100包括光学系统120,其在图2中的分析仪100的后视图中可以更清楚地看到。此外,为了清楚起见,在图3中,光学系统120的部件与分析仪的其他部分分开示出。如图所示,光学系统120包括电磁辐射源121,其配置为提供电磁辐射以在筒150的检测室内形成询问空间。光学系统120还包括检测器122,其配置为如果第

一标记存在于询问空间中，则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射。光学系统120的其他部件将在下面更详细地描述。

[0087] 分析仪100还包括控制器140，其示意性地表示在图1中。控制器140包括其上存储有程序指令的非暂时性计算机可读介质，用于执行分析仪100进行的步骤，并基于检测器122检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。控制器140包括处理器141、存储器142和网络接口143。

[0088] 控制器140的处理器141包括计算机处理元件，例如中央处理器(CPU)、执行处理器操作的集成电路、数字信号处理器(DSP)或网络处理器。在一些实施例中，处理器包括临时存储正在执行的指令和相应数据的寄存器存储器以及临时存储执行的指令的高速缓冲存储器。存储器142是计算机可用的存储器，例如随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)或非易失性存储器，例如闪存、固态驱动器或硬盘驱动器。在一些实施例中，存储器142存储可由控制器140执行以执行本公开的方法和操作的程序指令。网络接口143提供控制器140和其他计算系统或设备之间的数字通信。在一些实施例中，网络接口经由诸如以太网连接的物理有线连接来操作。在其他实施例中，网络接口通过无线连接进行通信，例如IEEE 802.11(Wifi)或蓝牙。其他通信约定也是可能的。

[0089] 在一些实施例中，分析仪100包括至少一个马达，其配置为旋转筒，以便操纵放置在筒中的任何样本并将筒与分析仪的部件对准。在一些实施例中，马达是离心机驱动马达，而在其他实施例中，马达是定位马达。此外，在一些实施例中，分析仪包括离心机和定位马达。例如，图1所示的分析仪100包括离心机101和定位马达110。

[0090] 在分析仪100中，离心机101连接到筒150，以便以至少100rpm的速度旋转筒。离心机101的细节在图4中更清楚地示出。如图所示，离心机驱动马达103配置成使用坞站(dock)102联接到筒。坞站102可以包括保持机构，例如多个配准销105和悬臂夹104，它们与筒150的安装孔153配合(如图9所示)。在一些实施例中，悬臂夹104位于板簧的端部，当筒150容纳在坞站102中时，板簧夹紧在筒上。悬臂夹104可以配置成在向外的方向上接合筒150。随着离心机101旋转，悬臂夹104被离心力向外推动，增加了筒150上的保持力。因此，当插入分析仪100时，筒150可以牢固地保持在坞站102中。

[0091] 坞站102连接到离心机驱动马达103，以便旋转坞站102和附接至其的筒150。此外，离心机驱动马达103可以包括电子驱动相位传感器106和标记轮107，用于在操作期间高速精确控制离心机101。在一些实施例中，坞站102由离心机驱动马达103直接驱动，而在其他实施例中，诸如齿轮箱或皮带传动的动力传递系统可用于将坞站102联接到离心机驱动马达103。如下所述，坞站102也可以由歧管108驱动(见图1)。离心机101的操作的具体实施例将在下面更详细地描述。

[0092] 在一些实施例中，分析仪包括歧管108，歧管108具有多个端口，每个端口配置为联接到筒的相应端口。图5中示出了联接到筒150的歧管108的描绘。此外，歧管108的仰视图在图6中示出，以示出端口111至114。在一些实施例中，歧管包括用于向筒150供应流体的供应端口111、112和用于从筒150抽取流体的抽取端口113、114。在一些实施例中，供应端口111、112用于向筒150提供一种或多种液体，而抽取端口113、114通过从筒150中提取气体将液体抽吸到筒150中。在其他实施例中，抽取端口从筒150提取液体或液体和气体。为了将流体传送到筒和从筒传送流体，歧管108包括连接到端口111至114的流体管线115。

[0093] 歧管108的每个端口可以包括覆盖筒150的各个相应端口的密封件,以便隔离歧管108和筒150之间的流体传送。例如,端口111至114中的每个可以包括O形环或其他特征,以在歧管和围绕筒150的相应端口的筒端口之间形成密封。在一些实施例中,当筒150放置在分析仪中时,筒150的端口已经打开。在其他实施例中,歧管配置成刺穿筒150,从而打开筒150的每个端口。

[0094] 在一些实施例中,歧管108设置在可动臂109上(如图1所示),当筒150被离心机101高速旋转时,这允许歧管108与筒150分离。歧管108与筒150的联接可以通过对准结构来实现。例如,歧管108可以包括容纳在筒的安装孔153中的销(见图9)。在其他实施例中,坞站102的销104可以穿过筒150的安装孔153进入歧管108中的接收孔。这种结构在歧管108、筒150和坞站102之间提供了牢固的连接。本领域普通技术人员将会理解,其它安装结构也是可能的。

[0095] 在一些实施例中,分析仪100包括联接到筒150的定位马达110。在一些实施例中,定位马达110可以联接到歧管108,歧管108联接到筒150。定位马达110可以配置成枢转筒150,以便将筒150的检测室184(见图9)与来自第一电磁辐射源121的电磁辐射对准。此外,定位马达110与一个或多个磁体一起或通过样本的流体动力学可进一步用于使目标分析物流通过筒150的室,如下文更详细描述。定位马达110可以是步进马达或具有特定定位控制的另一致动器。例如,在一些实施例中,定位马达110的位置可被指定为在旋转2°以内,或者在旋转1°以内,或者小于1°增量。下面更详细地描述使用定位马达110的实施例的具体示例。

[0096] 在一些实施例中,定位马达110直接联接到歧管108,而在其他实施例中,动力传递系统比如变速箱或皮带传动可以设置在定位马达110和歧管108之间。在图1所示的分析仪100中,定位马达110通过歧管108联接到筒150。特别地,歧管108设置在定位马达110的轴上。因此,歧管108和筒150可以同步移动,同时保持它们之间的闭合流体连接。

[0097] 在一些实施例中,分析仪100包括光学系统120(图2-3),其将来自第一电磁辐射源121的电磁辐射导向筒150的检测室184,并将由标记发射的电磁辐射导向第一检测器122。光学系统120可以包括一个或多个镜子和透镜,以操纵和引导电磁辐射进出询问空间。此外,光学系统可以包括物镜123,如图7所示,用于将来自第一电磁辐射源的电磁辐射聚焦到筒150中的询问空间。在一些实施例中,物镜123联接到可移动平台124,其允许物镜相对于筒150移动。

[0098] 在一些实施例中,光学系统120是共焦系统。例如,电磁辐射源121被成像为检测室184内的物镜123的焦平面中的点。由电磁辐射源121激发的从检测室184中的标记发射的光被物镜123收集,并由光学系统120引导到光学系统120中的共焦光阑125上,如图3所示。共焦光阑125然后被成像到检测器122上。共焦布置优先使来自标记的光在物镜123的焦平面中通过,同时排除来自焦平面以外的光。以这种方式,该布置通过传递来自标记的信号来增加信噪比,同时排除来自液体悬浮液、筒和光学系统中的不是源自标记的元件的光。如本领域技术人员所知,这种布置还可以使用二向色滤光器126来反射激光并使标记发射的光通过,以仅允许来自标记的光到达检测器,同时禁止激光到达检测器。此外,如果一个以上辐射源用于检测附加标记,则一个或多个附加二向色滤光器126可用于反射来自第一电磁辐射源和标记的激光和标记电磁辐射,同时使来自第二电磁辐射源和第二标记的电磁辐射通

过,如图2和图3所示。

[0099] 在一些实施例中,分析仪100的所有部件都设置在公共外壳中。公共外壳的尺寸可以很小,以便安装在工作台面上。例如,在一些实施例中,公共外壳的尺寸在任何方向上都不大于1米。此外,在一些实施例中,公共外壳装配在30英寸×30英寸×30英寸的立方体内。

[0100] 在一些实施例中,控制器140包括网络接口143,用于从用户接收控制信息并向用户输出分析数据。例如,在一些实施例中,分析仪通过外部设备上的软件与用户通信,比如是智能手机、平板、笔记本电脑或台式电脑。分析仪通过经由网络接口与外部设备通信,从外部设备的用户接收信息并向外部设备的用户输出信息。这种通信可以通过无线或有线连接,例如USB或其他总线。在一些实施例中,分析仪100可以包括用于直接与用户通信的输入和/或输出设备,例如用于接收输入的键盘和用于输出信息的显示器。此外,在一些实施例中,显示器可以包括触摸屏,用于输出信息和从用户接收信息。在一些实施例中,分析仪包括网络接口、输入和显示器。

[0101] 在一些实施例中,本公开的方法包括引导部分样本通过筒150的室,而筒150不包括任何阀。此外,在一些实施例中,筒150没有任何阀。

[0102] 在一些实施例中,筒150内的液体至少部分地使用泵116-118和联接到筒的供给和抽取端口的阀移动通过筒,如下面更详细描述。图8示出了分析仪100的流体传输部件的示意图。还可以通过使用外部动力比如磁体或者通过筒150的移动以及利用惯性和流体动力学来围绕筒移动部分样本从而促进筒150内的部分样本的操作。

[0103] 如图8所示,在一些实施例中,筒150包括多个端口154至157,用于从筒150引入和提取流体。例如,在一些实施例中,筒150包括入口端口154、155和出口端口156、157。入口端口154、155可配置成与歧管108的供应端口111、112对准。同样,筒150的出口端口156、157可配置成与歧管108的抽取端口113、114对准。筒150的入口和出口端口的使用将在下面更详细地描述。

[0104] 在另一方面,本公开提供了多个室,用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记。

[0105] 在一些实施例中,筒150是平面的,并且筒的室位于单个平面中。例如,在一些实施例中,筒150是平坦筒,并且筒的室围绕筒周向定位。如本文所用,术语周向指的是角度或圆周方向,而不是径向或轴向方向。除非另有说明,术语周向不是指围绕筒的整个圆周延伸,而是指旋转平面中的圆周方向。在一些实施例中,至少一组室可以围绕筒的一部分周向顺序连接。

[0106] 在一些实施例中,筒可以包括基部、设置在基部上的主体和设置在主体上的盖,其中主体包括延伸穿过其中的开放路径,其限定筒150的多个室。在一些实施例中,主体可以是单个整体件。因此,例如,在一些实施例中,筒的所有室和互连通道的侧壁可以由形成主体的单个整体件形成。此外,在一些实施例中,主体和基部一起形成单个整体件且盖附接至其。同样,在其他实施例中,主体和盖形成单个整体件且基部附接至其。例如,在该实施例中,主体和基部可以是5mm厚的环状烯烃聚合物的单个模制件,并且盖可以是188微米厚的环状烯烃聚合物的层压件。层压件可以使用激光焊接或超声波焊接结合到主体上,以提供与结合在一起的材料一样强的结合。在一些实施例中,基部、主体和盖可以是层压结构的层。例如,在一些实施例中,基部和盖都层压在主体的相对侧上。在一些实施例中,筒150的

盖和基部延伸越过并封闭筒的室和微流体通道,尽管如上所述,它们可以包括端口,以从筒供应或提取流体。

[0107] 在一些实施例中,筒配置成接收50微升至1毫升范围内的样本。例如,在一些实施例中,筒配置成接收100至300微升范围内的样本。特别地,筒可以包括用于接收样本的计量室。

[0108] 在一些实施例中,筒包括储存在多个室中的至少一个内的试剂。例如,在一些实施例中,筒包括在筒插入分析仪之前稳定并干燥的试剂。例如,可以将试剂冻干或干燥到筒的一个或多个室的表面上。或者它们可以是置于一个或多个室或筒中的冻干颗粒的形式。

[0109] 虽然这里以在分析仪内旋转的盘的形式示出和描述了筒,但在其他实施例中,筒不是盘。此外,本公开的一些方面是在根本不使用筒的情况下实现的。例如,在一些实施例中,本公开的各方面在形成不同室的分立的独立元件中实施。

[0110] 处理质量控制相机

[0111] 在一些实施例中,分析仪100包括处理质量控制相机,用于监控物质通过筒150的移动。例如,处理质量控制相机可以安装在筒150上,以便观察筒150内的物质。在一些实施例中,处理质量控制相机配置为仅输出在可见波长光谱中检测到的光的表示,即相机不能检测红外光或紫外光。在一些实施例中,控制器140配置为分析来自处理质量控制相机的图像,以便确认样本处理如预期发生或检测任何意外情况。例如,控制器140可以配置成检测筒中不希望的气泡的存在。下面描述使用处理质量控制相机的其他示例实施例。

[0112] 在一些实施例中,分析仪包括闪光灯,其定位成照亮处理质量控制相机的视场。例如,闪光灯可以配置为以对应于筒150的旋转速度的频率激活,以便在筒150旋转时监控筒150的特定区域。特别地,在一些实施例中,当离心机101旋转筒150时,可以使用闪光灯。

[0113] 光学质量控制相机

[0114] 在一些实施例中,分析仪100包括用于监控光学系统120的性能的光学质量控制相机。例如,光学质量控制相机可以使用载玻片上的镜子来截取共焦光阑之前和之后的光路,以在共焦光阑处对激光成像,从而可视化电磁辐射具有适当的强度、聚焦在正确的位置和/或具有正确的强度分布。为了在共焦光阑处对激光成像,可以定位物镜,使得电磁辐射源成像到筒150上的窗口表面上。当这样做时,由于窗口和窗口另一侧介质的折射率不同,一部分辐射将从窗口反射回物镜。该辐射将由光学系统成像到共焦光阑上。筒上的窗口可以具有正确的厚度,以模拟检测室窗口的厚度以及窗口和电磁辐射聚焦点之间的流体层的高度。控制器140可以分析共焦步骤的电磁辐射图像。控制器140可用于分析来自光学质量控制相机的图像,以验证电磁斑点相对于共焦光阑具有正确的尺寸、形状、强度和位置,从而确保光学系统中没有异常。测量的尺寸、形状、强度和位置可以与这些参数的已知和可接受的值进行比较。如果测量值在接受值之外或接近接受值的极限,控制器可以通知分析仪的用户或阻止分析仪的使用。

[0115] 示例方法

[0116] 图10至18示出了利用本公开的各种实施例的示例性筒和方法,其中样本是血液。在其他实施例中,筒的室和使用的方法可以适用于其他样本类型。例如,本公开的分析仪、方法和筒可以适用于其他生物流体,例如尿液、稀释粪便或口腔流体。其他类型的样本也是可能的。此外,样本可以是纯的或稀释的。

[0117] 装载和样本分离

[0118] 如图10所示,筒150最初在入口室158中装载有样本152。入口室158包括在分析之前接收样本152的输入端口151。在一些实施例中,样本152在插入分析仪100之前容纳在筒150中,例如由使用注射器的医疗专业人员或机器人。在其他实施例中,在筒150容纳在分析仪100中之后,入口室158装载有样本152。如上所述,在一些实施例中,输入端口151可以在插入样本152之前被密封,并且该密封可被刺穿或移除以允许样本152的插入。在其他实施例中,输入端口151可以是简单的开口,其可用于接收样本152而不“被打开”。在一些实施例中,输入端口151可以在样本已经输入之后被密封。在其他实施例中,歧管108包含密封件,以在歧管与筒接触时覆盖端口。在一些实施例中,入口室158是配置为接收特定量样本的计量室,而在其他实施例中,入口室158尺寸过大,并且可以容纳比分析中使用的更多样本。图9至18所示示例中的入口室158配置成接收约200 $\mu$ l液体。

[0119] 一旦样本152装载到入口室158中,如图10所示,并且筒150插入到分析仪100中,筒150就联接到离心机101,使得离心机101可以旋转筒150。如下文更详细解释,筒150内的室和通道的几何形状设计成影响流体通过筒150的传输。为了便于理解这些几何形状,以下描述参考了圆柱/极坐标方向。特别地,术语“内”、“向内”、“外”、“向外”和类似描述符的使用指的是相对于筒的旋转中心的径向内和径向外方向,旋转中心通常位于筒的几何中心附近。描述还涉及第一圆周方向和第二圆周方向,它们与筒配置成由离心机旋转的方向相关,其中筒配置成在第一圆周方向上旋转。例如,室的第一周向端的区域将在同一室的第二周向端的区域之前经过固定的参考位置。在图9至18所示的实施例中,第一圆周方向是顺时针方向,然而,筒的其他实施例可以配置为沿相反方向旋转,使得在这些实施例中,第一圆周方向是逆时针方向。

[0120] 随着筒150装载在分析仪100中,离心机101被启动以旋转筒150,以便将样本152从入口室158通过入口通道159移动到分离区域160中,如图11所示。由于“离心力”,即当旋转时导致物体向外移动的惯性现象,筒150的旋转导致样本152径向向外移动。如果样本体积大于分析所需的量,任何过量都可以通过溢流通道165流出分离区域160。在一些实施例中,入口室158可以偏离筒150的中心,以便于样本转移到分离区域160。在其他实施例中,入口室158位于筒150的中心,使得一旦装载有样本,盘形筒150的旋转将保持容纳在筒150中的样本和任何其他液体远离输入端口151。此外,在一些实施例中,输入端口151可以位于筒150的中心。在一些实施例中,为了将样本从入口室158移动到分离区域160,筒可以例如以2000rpm/s的速率从0rpm旋转到1000rpm,并以该速度保持几秒钟,例如2-10秒。因此,样本转移可能发生得非常快。提供的旋转速率和加速度是示例性的,选择的实际速率将取决于被处理的样本,并且可以在100至10000rpm之间旋转变化,加速度在100rpm/s至8000rpm/s之间变化。

[0121] 在一些实施例中,分离区域可以包括内分离室161和外分离室162,其配置为在样本被分离后保存样本的不同成分。在一些实施例中,内分离室的中心可以位于距旋转中心19mm处,外分离室的中心可以位于距旋转中心28mm处。当离心机旋转筒150时,密度较大的样本成分被径向向外推入外分离室162,而密度较小的成分径向向内移动进入内分离室161。在一些实施例中,分离区域160的内外分离室161、162由收缩颈部163分开,收缩颈部163位于例如距旋转中心22mm处。收缩颈部163具有比两个室都小的横截面积。例如,在一些

实施例中,收缩颈部163可以具有 $3\text{mm}^2$ 的横截面积,而内分离区域162具有 $12\text{mm}^2$ 的平均横截面积,外分离区域162具有 $30\text{mm}^2$ 的平均横截面积。在该示例实施例中,颈部163的尺寸设置成容易允许更致密的成分向下移动,而不太致密的成分快速向上移动通过颈部163。然而,如下所述,当筒快速地减速时,收缩颈部163限制了更致密成分进入内分离区域161的移动。

[0122] 为了产生用于进一步处理的样本的精确浓度值,应该知道样本的精确体积。如果样本不能填充分离区域160并且被无意地浪费,或者如果分离区域的尺寸被确定为接受多于样本体积,精确浓度值可能难以获得。因此,在一些实施例中,筒150可以包括用于计量进入分离区域160的精确量流体的各种特征。

[0123] 例如,筒150的一些实施例可以包括一个或多个特征,以避免空气被截留在筒中,特别是在样本从入口室158转移到后续室的过程中。如果当样本装载到分离区域160中时,空气被截留在分离区域160中,一些样本可能过早地流过溢流通道165,并且样本进入分离区域160的精确计量可能不成功。因此,避免在装载过程中在筒中形成滞留空气是有益的。

[0124] 在一些实施例中,入口通道159联接到内分离室161的第一周向端。当样本从入口室158向外移动通过入口通道159并进入分离区域160时,离心机101在第一圆周方向上对筒150的旋转和/或加速会导致样本在第二圆周方向上流动。因此,如果入口通道159联接到内分离室161的中部,则可能需要额外预防措施来避免在朝向内分离室161的内侧的第一周向端的拐角处形成截留空气。然而,如果入口通道159联接到内分离室161的第一周向端,如图9至18的筒150所示,则避免了包括在第一圆周方向上比入口通道159开口更远的内拐角。同样,也避免了空气可能被截留在这样的拐角。

[0125] 此外,在一些实施例中,与分离区域160相比,入口通道159可以在尺寸和深度上收缩。这种收缩可以减慢样本流入分离区域160,允许在填充分离区域160时从其中排出空气。此外,收缩的尺寸和深度还可以有助于避免在分离区域160的横截面上形成液体片,这也可能形成截留空气。例如,在一实施例中,入口通道159的深度可以是 $0.5\text{mm}$ ,而内分离室161的深度是 $2\text{mm}$ 。因此,从入口通道159流入内分离室161的样本流不会跨越内分离室161的整个深度,从而允许空气围绕该流流动并流出分离区域160。

[0126] 此外,在一些实施例中,入口通道159的横截面积可以比内分离室161和外分离室162之间的收缩颈部163的横截面积窄。例如,入口通道159可以具有 $0.5\text{mm}^2$ 的横截面积,而收缩颈部163具有 $3\text{mm}^2$ 的横截面积。因此,进入分离区域160的样本的体积流速不可能超过收缩颈部163并将空气截留在外分离室中。

[0127] 为了防止空气截留在外分离室162中,在一些实施例中,当内边缘164接近将内分离室161与外分离室162分开的收缩颈部163时,外分离室162的内边缘164以向内突出的角度延伸。因此,当外分离室162由于筒的旋转而填充有样本时,外分离室162中的空气将向内“漂浮”到内边缘164,然后跟随内边缘164到达收缩颈部163。空气然后将穿过收缩颈部163,穿过内分离室161,并离开分离区域160。

[0128] 在一些实施例中,控制器140配置成在分离区域160被填充之后使用处理质量控制相机来捕捉分离区域160或其一部分的图像。控制器还可以配置为分析图像以确认分离区域160内的任何气泡的体积没有任何气泡,或者分离区域内的空气体积低于预定阈值。例如,控制器可以配置成计算分离区域160内任何气泡的形状,并计算分离区域160内空气的总体积。如果计算的空气量高于预定阈值,则控制器可以配置为停止分析。同样,控制器可

以配置为如果计算的空气体积低于预定阈值或为零，则继续分析。

[0129] 在一些实施例中，分离区域160和周围通道可以包括用于精确计量样本和控制样本组分分离的一个或多个特征。例如，在一些实施例中，溢流通道165可以定位成能够精确计量进入分离区域160的样本152量。如果在筒150中接收的样本152量大于分析所需的量，多余量将通过溢流通道165排出。在一些实施例中，溢流通道165通向废物室166，多余液体可以储存在废物室166中。

[0130] 由于筒150的旋转和样本上的离心力，分离区域160从外端向内端填充。因此，将溢流通道165的开口定位在内分离室161中的特定径向位置决定了能够装载到分离区域160中的样本量。例如，当离心机101旋转筒150时，样本将向外分离室162的外端移动，并产生随着分离区域160填充而向内移动的填充线。一旦填充线到达溢流通道165的径向位置，例如在17mm的径向距离处，进入分离区域160的任何附加体积样本将通过溢流通道165离开分离区域160。因此，将被分析的样本量可以基于溢流通道165的径向位置精确计量。

[0131] 样本成分的分离

[0132] 如图12所示，在样本已经装载到分离区域160中之后，离心机101可以继续旋转筒150，以便将样本152分离成不同成分。例如，离心机101可以旋转筒150，以便向外发送样本中密度较大的成分，而径向向内留下密度较小的成分。在一些实施例中，离心机101的速度可以增加以分离样本152的成分。例如，在一实施例中，在装载样本之后，离心机101可以2000rpm/s的加速度将筒150加速到1000rpm的速度。在达到1000rpm时，离心机101可以5000rpm/s进一步将筒150加速到7000rpm的速率，并以该速率保持90秒以分离成分。在另一实施例中，离心机101可以跳过初始转移旋转速度，并以2000rpm/s的加速度直接从0rpm前进到10000rpm的分离速度。分离步骤可以1000rpm到20000rpm的旋转速度进行，这取决于被分析的样本、分离室距旋转中心的半径以及筒150抵抗断裂的强度。分离的持续时间可以在10秒至5分钟的范围内进行。

[0133] 在一些实施例中，样本152可以是全血，并且筒150的持续旋转可以从血浆中分离红细胞，如图12所示。例如，在所示实施例的分离区域160中，内分离室161可以用作血浆室，外分离室162可以用作红细胞收集器。响应于筒150的高速旋转，密度较高的红细胞被径向向外推动，而密度较低的血浆径向向内移动进入血浆室161。

[0134] 如上所述，外分离室162的倾斜内边缘164可以有助于以促进空气从外分离室162移除的类似方式分离样本的成分。随着离心机101旋转筒150，密度较大的成分将向外移动，而密度较小的成分将向内移动。因此，类似于填充过程中外分离室162中的空气流动路径，样本的轻成分将向内移动，然后沿着外分离室162的倾斜内边缘164，直到它们到达收缩颈部163并穿过内分离室161。

[0135] 在一些实施例中，控制器140可以配置为在分离过程之后使用处理质量控制相机来捕获分离区域或其一部分的图像。控制器140还可以配置为分析图像，以确定分离区域160中样本的更致密成分的填充水平。在一些实施例中，控制器140配置成确认样本的某些更致密成分已经从预定填充水平向外移动。控制器同样可以配置为响应于这样的确认继续分析。

[0136] 例如，在样本是全血的情况下，控制器140可以配置为分析图像以确定分离区域中红细胞的填充水平。如果红细胞的填充水平在预定半径之外，控制器140可以配置为继续分

析。另一方面,如果红细胞的填充水平在预定半径内,控制器140可以配置为向离心机101发送控制信号,以继续旋转筒,从而进一步分离血液样本的成分。例如,可以在90秒的分离时间捕获和分析图像。如果红细胞水平在阈值距离内,例如距旋转中心22mm,则控制器140可以配置为发送控制信号,以在捕获附加图像并重新评估红细胞水平之前再旋转30秒。在一些实施例中,该附加控制信号的持续时间或速度可以基于识别的红细胞填充水平。可替代地,控制器140可以配置成中断分析。在一些实施例中,该方法配置为转移样本中不包括红细胞的部分。红细胞的加入会增加血浆中的血红蛋白,这会影响分析。因此,识别红细胞的填充水平允许确定被转移用于进一步分析的血浆的质量。

[0137] 同样,在一些实施例中,分离过程之后的分离区域160的图像可以由控制器分析,以确定内分离室中血浆的透明度。此外,控制器140可以配置为响应于确认血浆满足阈值透明度来继续分析。

[0138] 此外,在一些实施例中,控制器140可以配置为分析分离的血液样本的图像,以基于红细胞线的径向距离和旋转时间来确定血液的血细胞比容水平。本领域技术人员将容易理解,对于给定的室几何形状、旋转速率和旋转时间,血细胞比容水平较低的血液将在比血细胞比容水平较高的血液更大的半径处呈现分离线。对于给定的筒几何形状和旋转参数,可以运行和评估不同的血细胞比容水平,以确定存储在控制器140中的校准表。当未知血细胞比容的样本运行时,在预定旋转时间之后,可以将分离线与存储在控制器中的值进行比较,以确定正在运行的样本的血细胞比容水平。此外,控制器140可以配置为响应于确认血细胞比容水平低于预定阈值而继续进行分析。

[0139] 上清液的转移

[0140] 如图13所示,样本152的一部分可以通过从分离区域160延伸的虹吸管167从分离区域160移除。虹吸管167可以是横截面积为 $1\text{mm}^2$ 的微流体通道的形式,其通向第二室,例如混合室175。虹吸管167可以包括从分离区域160延伸的第一部分168、峰169和从峰169延伸到混合室175的第二部分170。虹吸管167的第一部分168从远离内分离室161的虹吸管入口171沿具有径向向内分量的方向朝向峰169延伸。此外,第二部分170从峰169延伸到比虹吸管的虹吸管入口171更径向向外的虹吸管出口172点。例如,虹吸管入口171可位于距旋转中心21mm的径向位置,而虹吸管峰可位于距旋转中心16mm处,虹吸管出口172可位于距旋转中心30mm的径向距离处。只要虹吸管出口172处于大于虹吸管入口171的径向距离,并且峰169处于小于虹吸管入口171和虹吸管出口171的径向距离,就可以选择其它径向距离来适应应用的需要。因此,峰169是虹吸管167的径向最内侧点,并且与虹吸管入口171相比,虹吸管出口172径向向外。因此,因为离心机的旋转通常径向向外驱动样本,一旦样本的一部分越过峰169,虹吸管167将驱动样本的一部分从内分离室161到混合室175。

[0141] 在一些实施例中,虹吸管可被灌注,即样本的一部分可以通过毛细作用被迫使通过峰以开始虹吸作用。换句话说,毛细力可以将样本抽吸到虹吸管167的第一部分168中,并越过峰169,直到虹吸作用从内分离室161抽取更多的流体。虹吸管167的横截面积可以更小,例如约 $0.1\text{mm}^2$ 到约 $0.3\text{mm}^2$ ,或者约 $0.2\text{mm}^2$ ,以便于毛细作用。在其他实施例中,虹吸管167可以通过使用泵来灌注,该泵将样本吸入虹吸管167中,直到样本通过峰。

[0142] 此外,在一些实施例中,虹吸管可以通过加速而被灌注。例如,在一实施例中,在筒150以7000rpm的速度完成分离步骤后,通过离心机101以2000rpm/s的速度将其减速至

3000rpm/s,以准备虹吸步骤。当筒150在第一圆周方向上旋转时,惯性将促使样本继续在该方向上移动。因此,如果筒150从3000rpm快速减速到0rpm,例如以8000rpm/s,惯性将导致样本152继续在第一圆周方向上移动,并且样本将由于其沿第一圆周方向的延伸而流过虹吸管167的第一部分168,并且流过位于分离区域160的填充水平径向外侧的峰169。此时,离心机101可以2000rpm/s的加速度将旋转方向反转到-1000rpm/s并保持该速度。离心力将导致通道170中的流体朝向虹吸出口172径向向外移动,虹吸出口172在虹吸入口171的径向外侧。分离区域160将继续排放,直到填充水平在虹吸管167的第一部分168通向内部分离室161的连接处径向向外(或“下降到其以下”)。这种灌注和虹吸方法明显快于毛细作用和/或基于泵的灌注和虹吸,因为整个过程可能在几秒钟内发生。在一些实施例中,峰169在溢流通道165的径向内侧,这防止样本在分离区域160被填充时流过虹吸管167。可以使用其他转速和加速度,只要加速度足以迫使流体越过虹吸峰168,并且筒150继续旋转将流体拉出分离区域160。

[0143] 如上所述,虹吸管167的第一部分168在第一圆周方向上径向向内延伸。此外,在一些实施例中,虹吸管167的第一部分168的形状特别成形为促进虹吸管167的灌注。例如,在一些实施例中,第一部分168在连接到内分离室161的端部的一部分基本平行于第一圆周方向,例如在10度平行内。当第一部分168向峰169延伸时,它逐渐向内弯曲。如上所述,当筒150减速时,样本在第一圆周方向上被推动。因此,随着第一部分168的第一部基本与第一圆周方向对准,样本以大动量流入虹吸管167。作为该动量的结果,样本能够到达并流过峰169,从而灌注虹吸管167。

[0144] 在一些实施例中,选择虹吸管167的第一部分168和内分离室161之间的连接位置,以通过虹吸管167传输计量的样本量。例如,在图13所示的实施例中,基于在径向方向上溢流通道165的开口和虹吸管167的第一部分168的开口之间的径向距离,虹吸管167将转移精确量的样本,例如50微升。当样本通过虹吸管167转移时,内分离室161中的填充水平将下降(即径向向外移动)并被来自入口通道159或溢流通道165的空气所替代。一旦样本和空气之间的界面到达虹吸管167的第一部分168,就不会从内分离室161中拉出额外量的样本。因此,第一部分168通向内分离室161的位置可用于限定转移到下游室的计量的样本量。

[0145] 虹吸管167的第一部分168进入内分离室161的开口位置也可以选择成限制样本的某些成分通过虹吸管167的转移。例如,在样本是全血并且分离室162、161用于从血浆中分离红细胞的实施例中,第一部分168的开口可以位于分离的红细胞的径向内侧。转移到混合室的样本中无意包含的红细胞会导致混合过程中血红蛋白污染。因此,有利的是放置第一部分168的开口,以避免通过虹吸管167转移的样本中包含红细胞。因此,在外分离室162是配置为在分离过程之后接收红细胞的红细胞收集器的情况下,第一部分168的开口可以位于红细胞收集器径向内侧并位于血浆容器内。同样,外分离室162的体积可以基于典型的红细胞体积来选择,例如52%的血细胞比容水平,以确保红细胞收集器的体积可以容纳大多数全血液样本中存在的红细胞体积。

[0146] 在一些实施例中,外分离室162在第一圆周方向上远离收缩颈部163延伸。因此,随着筒150减速,样本中密度较小的成分被推动通过虹吸管167,密度较大的成分同样被推向外分离室162的封闭端并远离收缩颈部163和虹吸管入口171。例如,在使用全血的实施例中,当收缩颈部163上方的血浆通过虹吸管167转移时,红细胞被推向由外分离室162形成的

红细胞收集器的封闭端。

[0147] 如上所述,大减速速度可用于灌注虹吸管。当筒减速时,外分离室中的致密组分向封闭端移动并远离收缩颈部163。然而,在外分离室中可能存在密度梯度,其中流体密度朝向外分离室162的更径向向外的部分更高。在这种情况下,在外分离室的顶部会有一些回流,其中分离室顶部的分离成分向收缩颈部163移动。如果这些组分朝着颈部163移动足够远,它们可被向上带入上分离室161,并从上分离室162虹吸出来进入混合室176。虽然这可以通过旋转更长时间以进一步填充致密组分或通过以更低速率减速来控制,但如图14所示,在下分离室中增加挡板191可能是有利的。挡板191可以基本延伸穿过外分离室162的深度,并且定位成阻止外分离室中的致密成分的运动。为了便于在下分离室的初始填充过程中去除空气,并便于下分离室中的分离,挡板191可以与外分离室162的外壁间隔开。挡板可以是圆形、椭圆形、方形或矩形。此外,在不同的径向距离处可以有多排挡板以形成网格。此外,这些排可以在圆周方向上偏移。

[0148] 图19示出了虹吸管167的替代实施例,包括在弯曲部169的峰处的通风通道174。通风通道174从弯曲部169的峰向内朝向筒的中心延伸,并用于促进样本从分离区域160到混合室175的基于泵的转移。当歧管108未接合时,通风通道174通向空气。当歧管108在筒150上配准时,通风通道可以被密封件覆盖并关闭。在操作包括通风通道174的虹吸管167的示例方法中,在分离血浆之后,歧管108与筒150配准并接触。抽取泵118通过出口端口156从筒150抽吸气体,通过虹吸管线167从分离区域160抽吸样本并进入混合室175。在精确预定的抽吸体积之后,歧管108被升高并从筒150断开,并且通风通道174通向空气。离心机101然后旋转筒150,使得残留在虹吸管线167中的样本由于离心力而向下移动到虹吸管线的两侧并远离通风通道174。当样本远离旋转中心朝向混合室175和分离区域160移动时,通风通道174通过允许通过通风通道吸入的空气位移虹吸管线167中的样本来实现样本的移动。在筒旋转时,在没有通风通道174的情况下,虹吸作用会将分离区域160排放到空气到达虹吸管线入口的点,如前所述。在虹吸管线167的通风实施例中,转移到混合室的样本量可以由泵抽吸体积而不是分离区域和虹吸管线的几何形状决定。因此,转移的样本量是可选择的,而不是固定的。

#### [0149] 样本混合

[0150] 血浆从分离区域160移动到混合室175,混合室175中可能有试剂。例如,混合室175可以包括冻干的顺磁捕获珠177、检测标记、对照分析物和对照标记。一旦进入混合室175,血浆通过筒150的快速加速和减速与试剂混合,同时继续沿第一圆周方向旋转,如图14所示。

[0151] 在一些实施例中,通过设置在混合室175中的混合球176来促进血浆与试剂的混合。当筒150沿第一圆周方向旋转时,筒150的加速和减速导致混合球176来回移动通过混合室175,从混合室175的壁反弹。例如,在一实施例中,离心机101可以1500rpm/s加速和减速的200rpm至500rpm之间的转速移动筒150。这对应于5Hz的混合频率。混合球176的湍流移动最初将顺磁捕获珠、检测标记、对照分析物和对照标记再水合并释放到血浆中。混合球176还有助于促进目标分析物与顺磁捕获珠177和检测标记的结合动力学。在混合步骤之后,目标分析物和检测标记可以附着在一起,并附着在分散在整个血浆中的顺磁捕获珠上。在一些实施例中,试剂的再水合和目标分析物的培养在少于20分钟内发生,例如少于10分钟或

少于5分钟。

[0152] 在一些实施例中,混合室175具有通过改变混合球176的方向来增强混合球176的混合能力的几何特征。例如,在一些实施例中,混合室175的外表面包括粗糙或有纹理的表面,以促进混合球来回滚动时的弹跳。同样,在一些实施例中,混合室175的外表面可以包括径向向内的突起,以便当混合球经过突起时使其“跳跃”。此外,在一些其他实施例中,混合室175的端部在径向向内的方向上倾斜,以在混合室的端部向内推动混合球,并使混合球反向,并在混合室的径向内侧附近返回通过混合室。例如,当筒前后旋转移动时,两个端部都可以具有这样的斜度,以实现混合球的8字形图案。

[0153] 术语“混合球”在这里是指该特征的移动,而不是关于任何特定形状。因此,在一些实施例中,混合球176可以是球形的,但在其他实施例中具有其他形状。作为示例,混合球176可以是椭圆形、立方形或星形。在一些实施例中,混合球是非磁性的。这里使用的术语“非磁性”包括那些既不磁性也不顺磁的材料。此外,在一些实施例中,混合球的表面包括具有低反应性的物质。例如,在一些实施例中,混合球176可以包括黄铜、玻璃或特氟隆。密度高于样本的塑料、陶瓷或其他硬质材料也可用于混合球。在其他实施例中,特别是那些不使用顺磁捕获珠的实施例中,混合球176可以包括铁磁材料,例如钢。同样,在一些实施例中,混合球涂覆有具有低反应性的物质。

[0154] 在一些实施例中,混合室和周围通道包括一个或多个特征,以在混合过程中将样本保持在混合室中。例如,在图9至19所示的筒150中,由虹吸管167形成的前混合室通道和后混合室通道173都从混合室175径向向内延伸。因此,当筒150被离心机101旋转时,离心力促使样本向外并进入混合室175。

[0155] 同样,为了防止样本通过毛细作用移出混合室,直接连接到混合室175的通道167、173中的至少一个可以包括毛细裂缝178、179。例如,在如图14所示的筒150中,前混合室通道167和后混合室通道173都包括各自的毛细裂缝178、179。每个毛细裂缝178、179由相应通道167、173的一部分形成,该部分在远离混合室175的方向上扩展。当样本从混合室175移开时,毛细裂缝178、179的扩展的横截面积导致毛细力减小。毛细裂缝178、179的使用降低了毛细作用的效果,并且在顺磁捕获珠、检测标记、对照分析物和对照标记的混合和培养之后,将培养的流体保持在室内。这使得磁体130有时间将顺磁珠从悬浮液中拉出,而培养的流体不会离开室175,这将在下面更详细地讨论。在图9-19所示的实施例中,毛细裂缝是菱形的。在其他实施例中,当它们远离混合室175突出时扩展的其他形状也是可能的。

[0156] 此外,使用两个毛细裂缝可以帮助平衡样本上的力,以将样本保持在混合室175中。例如,混合室175可被填充到这样的程度,使得填充线位于毛细裂缝178、179内的混合室175的两侧。因此,如果样本移向混合室的一侧,使得一个通道中的填充线径向向内移向相应毛细裂缝(例如178)的加宽部分,则该通道内的毛细力将减小。同时,混合室175的相对侧上的通道中的填充线应径向向外移动并进入相对毛细裂缝(例如179)的较小横截面区域,其中毛细力将更强。因此,两个毛细裂缝作用在样本上的毛细力将促使样本留在混合室中。为了有助于这种平衡效果,在一些实施例中,两个毛细裂缝178、179处于相同的径向位置。

[0157] 毛细裂缝178、179也可以用作在混合过程的早期阶段保持一部分样本的储存器。在一些实施例中,试剂可以稳定和干燥的形式储存在筒150内。例如,试剂可以在本公开的分析方法之前冻干。在这种情况下,在混合室175内发生的血浆和冻干试剂的混合可能导致

在冻干过程中捕获的空气的释放。同样,由于筒旋转产生的离心力,随着混合过程的进行,该空气将径向向内移动并离开样本。因此,当样本第一次到达混合室时,它所占据的总体积大于混合过程后期空气被释放时的体积。毛细裂缝178、179可以用作储存器来保存一部分样本,直到空气被释放并允许从样本中逸出。

[0158] 在一些实施例中,控制器140可以配置为在从分离区域160转移之后,使用处理质量控制相机来捕获混合室175或其一部分的图像。控制器140还可以配置成分析图像以确定混合室175的填充水平。了解被分析样本的精确体积有助于确定目标分析物的准确浓度。因此,控制器140可以配置为响应于确定混合室175中的体积超过阈值而进行分析。此外,控制器140可以配置成使用被分析样本的体积来标准化由分析产生的数据。

[0159] 在一些实施例中,转移到混合室175的样本部分的体积大于混合室的体积,使得样本的一部分保留在前混合室通道167和后混合室通道173中。因此,控制器140可以配置成从由处理质量控制相机捕获的图像中识别两个通道中的样本的弯月线,并基于这些弯月线的位置计算体积。

[0160] 样本的磁性移动

[0161] 在一些实施例中,分析仪100可以包括一个或多个磁体130(106),其配置为移动顺磁捕获珠,如下面更详细描述。如图20所示的分析仪100的横截面部分所示,每个可以联接到可移动平台132、133。磁体130、131可以位于筒的上方或下方,以便能够从筒150的外部移动顺磁捕获珠177。磁体130在径向方向和轴向方向上的线性移动,结合歧管的定位马达110对筒150的旋转,允许磁体130定位在筒150的任何部分上,而不需要在圆周方向上移动磁体130。因此,在一些实施例中,平台133能够使用径向磁体平台133沿着筒150的径向方向向前和向后以及沿轴向方向朝向和远离筒150移动磁体130、131,以使用轴向磁体平台132引入或移除顺磁捕获珠177的磁吸引。在其他实施例中,可移动平台可操作成在三维空间移动,以便在筒150的任何部分上移动,而不需要筒150旋转。在一些实施例中,磁体可以是电磁体,而在其他实施例中,磁体可以是永磁体。此外,在一些实施例中,可以使用AC或126电流来激活电磁体,以进一步促进顺磁珠的操纵。

[0162] 一旦混合室175的内容物被彻底混合并且目标分析物附着到分散的顺磁捕获珠177(如图14所示),磁体130、131可被引入以移动顺磁捕获珠177通过筒150。随着磁体130邻近混合室175放置,筒150可以在磁体130上来回旋转,以便将顺磁捕获珠177聚集成团,如图16所示。在一些实施例中,控制器140配置成在使用磁体130收集顺磁捕获珠之后捕获珠团的图像。此外,在一些实施例中,控制器140配置成测量顺磁珠团的尺寸,并且如果珠团的尺寸在预定范围内,则继续分析。否则,控制器140可以识别错误并停止分析。

[0163] 在一些实施例中,在顺磁捕获珠177被磁体130固定之后,清洗缓冲液182可被泵送通过混合室175,以便从中去除血浆,如图16所示。在一些实施例中,在从混合室175中清除血浆的过程中,顺磁捕获珠177团可以保持在混合室175的特定位置,以避免团的分散。例如,在清除血浆的过程中,团可以位于混合室175的拐角。

[0164] 在一些实施例中,清洗缓冲液182通过清洗室181被输送到混合室175。混合室175和清洗室181可以彼此径向偏移。此外,在一些实施例中,混合室175和清洗室181之间的微流体通道可以沿着径向线延伸,并且具有 $1\text{mm}^2$ 的横截面积。换句话说,混合室175和清洗室181之间的微流体通道不沿圆周方向延伸。因此,在混合步骤期间,在筒150的加速或减速过

程中,混合室中的流体不会被迫流过从混合室175到清洗室181的通道。此外,如上所述,后混合室通道171506可包括毛细裂缝178,其有助于将样本保持在混合室175中。

[0165] 在一些实施例中,使用清洗泵116经由歧管108将清洗缓冲液182引入筒150中,并且可以使用洗提泵117经由歧管108将洗提缓冲液185泵入筒150中,如图8所示。在一实施例中,150微升清洗缓冲液182可由清洗泵116泵送通过歧管108的清洗供应端口111,并通过清洗入口端口154进入筒150,以填充清洗室。同样,在另一实施例中,例如25微升洗提缓冲液185可以由洗提泵117通过歧管108的洗提供应端口112通过洗提入口端口155泵入筒150,以填充洗提室。如上所述,供应端口111、112中的每个可以被小心地定位成与相应的入口端口154、155接合,从而形成密封连接。

[0166] 在一些实施例中,控制器140可以配置成在清洗室181填充有清洗缓冲液182之后捕获清洗室181的至少一部分的图像。此外,控制器140可以配置为分析清洗室181的图像,以确认清洗室181内没有空气,或者确认清洗室181内任何气泡的体积低于预定阈值。例如,控制器140可以配置成计算清洗室181内任何气泡的形状,并计算清洗室181内空气的总体积。如果计算的空气体积高于预定阈值,则控制器可配置成泵入更多流体或停止分析。同样,控制器可以配置为如果计算的空气体积低于预定阈值或为零,则继续分析。对于洗提室184中的空气,可以使用类似的过程。具体地,控制器140可以配置为分析洗提室184的图像,以确认洗提室184中没有空气,或者确认洗提室184中任何气泡的体积低于预定阈值。例如,控制器140可以配置成计算洗提室184内任何气泡的形状,并计算洗提室184内空气的总体积。如果计算的空气体积高于预定阈值,则控制器可以配置为停止分析。同样,控制器可以配置为如果洗提室184中计算的空气体积低于预定阈值或为零,则继续分析。

[0167] 分析仪100还可以包括抽取泵118,其通过歧管108联接到筒150。特别地,筒150可以包括清洗出口端口156和洗提出口端口157,它们通过歧管108连接到抽取泵118。特别地,清洗出口端口156可以联接到歧管108的清洗抽取端口113,洗提出口端口157可以联接到歧管108的洗提抽取端口114。入口和出口端口可以形成穿过筒150的两条相应的流体管线。特别地,清洗入口端口154和清洗出口端口156可以形成清洗管线183。同样,洗提入口端口155和洗提出口端口157可以形成穿过筒150的洗提管线186。清洗泵116和抽取泵118的操作可以控制清洗缓冲液182通过清洗管线183的流动,而洗提泵117和抽取泵118的操作可以控制洗提缓冲液185通过洗提管线186的流动。特别是,在一些实施例中,实际上没有清洗缓冲液182或洗提缓冲液185通过各自的清洗出口端口156和洗提出口端口157被抽取,而是只有气体通过这些出口端口被移除,作为控制各自的流体通过清洗管线183和洗提管线186的移动的方式。例如,筒中的废物室可能足够大,以至于没有必要从筒中移除流体。此外,在一些实施例中,清洗管线183和洗提管线186中的每个都可以联接到各自的抽取泵,而不是都联接到单个抽取泵。此外,单个抽取泵可以在一个时间点连接到清洗管线183,并且可替代地在不同的时间点仅连接到洗提管线186。

[0168] 在一些实施例中,清洗泵116和抽取泵118被小心控制,以避免清洗缓冲液182进入检测室184。此外,在一些实施例中,当清洗流体被吸入清洗室时,分析仪操作清洗泵116和抽取泵118以保持连接通道187中的空气体,如图16所示。例如,在一些实施例中,控制器以相似的流速操作清洗泵116和抽取泵118,以沿着清洗管线转移清洗缓冲液,从而避免清洗流体偏离清洗管线。类似地,在一些实施例中,洗提泵117和抽取泵118被控制以避免洗提缓

冲液185进入清洗室181。

[0169] 此外,在一些实施例中,洗提缓冲液和清洗缓冲液被同时引入筒和控制,以避免交叉污染。例如,在一些实施例中,当清洗缓冲液182和洗提缓冲液185被引入各自的清洗管线183和洗提管线186中时,清洗泵116、洗提泵117和抽取泵118被控制以在连接清洗管线183和洗提管线186的连接通道187中形成气泡。特别地,在一些实施例中,该连接通道187在清洗室181和检测室184之间延伸。气泡形成了防止清洗缓冲液182和洗提缓冲液185混合的屏障,用作“空气弹簧”。此外,可以可视地监控气泡,以验证流体没有混合,如下面更详细解释。在一些实施例中,保持该气泡,直到目标分析物移动到检测室184中。

[0170] 在连接通道中使用空气体或气泡避免了对控制清洗室和洗提室之间流动的阀的需要。在一些实施例中,控制器140可以配置成捕获清洗室181和洗提室184之间的连接通道187的图像,以便确认其中存在大量空气体。如果在分析连接通道187的图像之后,控制器识别出连接通道187中存在空气体,则控制器140可以配置为继续分析。另一方面,如果控制器140没有识别出连接通道187中的空气体,则控制器可以配置为停止本公开的分析。

[0171] 在一些实施例中,清洗管线或洗提管线中的至少一个包括空气阱。例如,在一些实施例中,清洗管线183的深度在清洗入口端口154和清洗室之间的区域增加。清洗管线183深度的增加为泵入清洗管线的任何空气提供了被捕获的空间。例如,在一些实施例中,分析仪水平地保持筒,使得深度方向平行于重力。因此,清洗管线183中的任何空气将向上漂浮并进入由清洗管线的该部分的深度增加引起的空气阱中。洗提管线186可以在洗提入口端口155附近具有类似的空气阱。

[0172] 随着顺磁捕获珠177在混合室175中被收集成团,如图15所示,磁体130可以由可移动平台133连同筒150的旋转一起移动,以将顺磁捕获珠177的团携带到清洗室181中。在一些实施例中,控制器140可以配置成在顺磁捕获珠171的珠团已被转移到清洗室181之后捕获清洗室181的至少一部分的图像。此外,在一些实施例中,控制器140配置成测量清洗室181中顺磁珠团的尺寸,并且如果清洗室181中珠团的尺寸在预定范围内,则进行分析。否则,控制器140可以识别错误并停止分析。

[0173] 一旦顺磁捕获珠177设置在清洗室181中,筒150可以前后旋转,以有效地清洗顺磁捕获珠177,从样本中除去除目标分析物、检测标记和系统中使用的任何对照物之外的所有污染物,如图17示意性所示。在一些实施例中,在重复清洗步骤之前,用过的清洗缓冲液可被扫出清洗室181,并且新体积的清洗缓冲液182被添加到清洗室181。清洗步骤可以进行多次,例如三次或更多次。

[0174] 在一些实施例中,可以在清洗步骤期间引入第二磁体131,以在清洗操作的一系列步骤期间分散和再致密顺磁捕获珠177。特别地,磁体130和第二磁体131可以设置在清洗室181的相对侧,以便当顺磁捕获珠177移动穿过清洗室181时将其分散和再致密。展开顺磁捕获珠177允许它们被清洗缓冲液更有效地清洗,而不是将珠团保持在一起。因此,与常规的清洗方法相比,清洗步骤所需的时间和循环次数可以减少。

[0175] 图21和22示出了根据本发明的清洗操作的两个示例实施例。图21示出了清洗操作,其中两个磁体130、131相对于清洗室181以锯齿模式移动。特别地,图21示出了第一磁体130和第二磁体131在锯齿清洗操作期间占据的五个离散位置P1-P5。在位置P1,第二磁体131远离清洗室181,而第一磁体130邻近清洗室181,这使得顺磁捕获珠在第一磁体130附近

形成团。磁体130、131然后在轴向方向上移动,使得第二磁体131靠近清洗室181,而第一磁体130远离清洗室181。与该移动一致,筒150也可以旋转,使得磁体130、131也相对于清洗室181横向重新定位。随着第一磁体130远离顺磁捕获珠177,团被分散到清洗溶液中,使得血浆中不需要的成分可以从顺磁捕获珠177中分离和清洗。顺磁捕获珠177的分散示于图21中位置P1和P2之间。当第二磁体131接近清洗室181时,顺磁捕获珠177被从悬浮液中抽取并再次称为紧密团。当磁体130、131从位置P2移动到位置P3时,分散和再致密步骤可以在相反的方向上重复。同样,该过程可以在多个附加步骤中以锯齿模式继续。

[0176] 图22示出了清洗操作的另一实施例,其中两个磁体130、131相对于清洗室181以方波模式移动。特别地,图22示出了第一磁体130和第二磁体131在锯齿清洗操作期间占据的九个离散位置P1-P9。同样,在位置P1,第二磁体131远离清洗室181,而第一磁体130邻近清洗室181,这导致顺磁捕获珠形成邻近第二磁体131的团。然后旋转筒150,使得磁体130、131相对于清洗室181移动。有利地,筒150可以足够的速度旋转,以沿着清洗室181的表面散布顺磁捕获珠177,从而在清洗溶液中沿着室181的表面散布顺磁捕获珠。磁体130、131然后移动到P3位置,使得第二磁体131靠近清洗室181,而第一磁体130远离清洗室181。再次,当第一磁体130远离顺磁捕获珠177时,团被分散到清洗溶液中,使得血浆中的不需要成分可以从顺磁捕获珠177中分离和清洗。同样,当第二磁体131接近清洗室181时,如位置P3所示,顺磁捕获珠177被从悬浮液中吸出并靠在清洗室壁上。

[0177] 虽然图21和22所示的清洗操作的实施例包括将顺磁捕获珠再致密成紧密团,但在其他实施例中,顺磁捕获珠可被引导通过清洗室,而在操作过程中没有严格地凝聚成团。例如,在操作步骤期间,珠可以保持相对分散在清洗流体中,但通过磁体沿着清洗室的长度来回移动。

[0178] 如上所述,在一些实施例中,磁体130和第二磁体131位于筒150的相对侧,例如在筒150的上方和下方。在其他实施例中,磁体130、131设置在筒150的同一侧,但相对于径向方向位于清洗室181的相对侧。此外,在一些实施例中,磁体130、131沿着清洗室181的长度散布顺磁捕获珠177。此外,在一些实施例中,第一磁体130和第二磁体131之间的距离在清洗步骤期间使用可移动台132来改变。磁体130、131的这种相对移动可以促进顺磁捕获珠177团的破裂,增强清洗操作。

[0179] 在清洗操作之后,顺磁捕获珠177可以用第一磁体130再次收集,并通过连接通道187移动到检测室184中,检测室184填充有洗提缓冲液185,如图19所示。当使用一个或多个磁体130、131保持顺磁捕获珠177时,筒150可前后旋转以使顺磁捕获珠177通过检测室184和洗提缓冲液185,这去除顺磁捕获珠177和目标分析物之间以及标记和目标分析物之间的键。这在检测室184内的洗提缓冲液185中留下了纯荧光染料缀合物悬浮液。

[0180] 为了增强目标分析物和标记的洗提,可以使用类似于上述清洗操作的磁性洗提操作。例如,磁体130、131可以特定模式相对于检测室184移动,例如图21和22所示的模式。以类似于清洗操作的受控方式控制顺磁珠增强磁性洗提操作。

[0181] 在已经执行洗提过程之后,顺磁捕获珠177可以移动到检测室184的外部,或者移动到检测室184的一端,以避免干扰光学系统120。分析仪100的光学系统120然后可被激活以分析检测室184中的溶液,从而确定检测室184中的流体体积中目标分析物的存在或浓度,如上所述。

[0182] 在本公开的另一方面,分析仪100的光学系统120包括用于复用操作的第二电磁辐射源128和第二检测器129。在一些实施例中,分析仪第二电磁辐射源128和第二检测器129可用于确定样本中第二目标分析物的存在。在其他实施例中,第二电磁辐射源128和第二检测器129可用于测量筒150中对照分析物的浓度。例如,筒150可以包括精确和已知量的对照分析物。因此,对照分析物的测量浓度可以用作目标分析物的比较器。然后,该测量的浓度可用于调整目标分析物的检测浓度。

[0183] 例如,如果对照分析物的测量浓度仅为对照分析物的实际已知浓度的95%,则控制器140可以使用该百分比差来调整目标分析物的检测浓度。例如,控制器140可以确定分析仪100也仅检测样本中95%的目标分析物,并相应地调节计算的浓度。

[0184] 在一些实施例中,使用相同的物镜将来自第一电磁辐射源121和第二电磁辐射源128的电磁辐射导向筒。实际上,在一些实施例中,来自两个源的电磁辐射被导向相同的询问空间。在一些实施例中,第一电磁辐射源121和第二电磁辐射源128发射不同波长例如不同颜色的电磁辐射。

[0185] 本公开提供了用于一种或多种目标分析物的高灵敏度检测和定量的系统和方法,比如用于生物状态的标志物。

[0186] 单一和多重测定

[0187] 在一方面,本公开提供了系统和方法,其可以对样本进行“单一”测定,以检测和分析样本中单一类型的目标分析物。在其他方面,本公开提供了能够对样本进行“多重”测定以检测和分析样本中多种(例如两种、三种或更多种)不同类型的目标分析物的系统和方法。使用本文所述的多重系统和方法可以提供对多种目标分析物的更快速的检测和分析,与通过单一测定对那些目标分析物进行类似分析相比,使用减少的样本体积和减少的试剂体积。此外,本文描述的多重系统和方法可以允许将包括目标分析物的样本的分析与已知浓度的对照测定进行比较。

[0188] 为了检测和分析样本中多种不同类型的目标分析物,多重分析仪系统可以将各类型目标分析物区分开。这可以部分地通过用不同的标志物标记不同的目标分析物来实现,这些标志物具有彼此不同的激发波长带和/或发射波长带。在一些实施方式中,不同的标记具有相对较少重叠或没有重叠的激发波长带和/或发射波长带。在其他实施方式中,标记的激发波长带和/或发射波长带之间可能有一些重叠。多重也可以通过在同一筒上实施多个流体回路来实现,每个流体回路在空间上是不同的,并且携带用于不同目标分析物的试剂。对于不同的流体回路,不同的目标标记没有必要具有不同的激发和发射波长。附加回路可以从相同的样本室或不同的样本室收集样本。

[0189] 电磁辐射功率和区间(bin)尺寸

[0190] 在光学系统中,可以设置电磁辐射源121,使得电磁辐射的波长足以激发附着到目标分析物的荧光标记。在一些实施例中,电磁辐射源121是发射可见光谱中的光的激光器。在一些实施例中,激光器是波长为639nm、532nm、488nm、422nm或405nm的连续波激光器。在不脱离本公开范围的情况下,可以使用波长适于激发本公开的方法和组合物中使用的荧光部分的任何连续波激光器。激光器的功率设置通常在1mW到100mW之间。然而,本领域技术人员将理解,激光功率可以是实现测量的最佳信噪比的任何设置。为此,激光功率应设置为在标记在询问空间中的停留时间内实现尽可能多的激发发射周期。检测器区间时间也应相应

设置。长于对标记进行光漂白所花费的时间和/或长于标记在询问空间中的停留时间的区间时间将仅仅能够收集多余的噪声。太低或太高的激光功率设置或太长的区间时间设置不会产生最高可能的信噪比。

[0191] 当分析仪100中的询问空间经过标记的目标分析物时,荧光粒子发射的光子被检测器122记录,时间延迟表示询问空间经过标记粒子的时间。光子强度由检测器122记录,并且采样时间被划分为区间,其中区间是具有自由选择的时间通道宽度的均匀任意时间段。评估每个区间中包含的信号数量。多种统计分析方法中的一种或多种用于确定标记或粒子何时出现,或者一部分区间何时包含伪像。包含伪像的区间部分被丢弃,而包含标记的单个区间或区间部分被计数。计数的标记数量表示样本中存在的目标分析物的数量。

[0192] 询问体积

[0193] 询问体积可被认为是样本的有效体积,当存在感兴趣的目标分析物时,可以在其中进行检测。虽然有各种方法来计算样本的询问体积,但确定询问体积的有效体积( $V$ )的最简单方法是计算检测体积的有效横截面。因为检测体积通常是通过平移检测体积穿过固定样本而扫过样本的,所以该体积通常是在测量时间期间检测体积的横截面积扫过一定距离的结果。如前所述,询问体积的横截面积的横向范围(垂直于激光相对于样本的运动方向并垂直于激光的传播方向)受到激光源在样本空间中成像的数值孔径限制。询问体积的纵向尺寸(沿激光传播方向)由所选共焦光阑的尺寸确定。如果样本浓度( $C$ )已知,并且一段时间内检测到的分子数( $N$ )已知,则样本体积由检测到的分子数除以样本浓度构成,或 $V=N/C$ (其中样本浓度以每单位体积分子为单位)。

[0194] 例如,在这里描述的系统的一些实施例中,检测到的所有光子都被计数并在100微秒段(光子计数区间)中相加。如果感兴趣的分子存在于100微秒段中,检测到的光子数通常显著高于背景。因此,检测体积相对于样本移动的距离是用于计算在单个段中采样的体积即询问体积的适当距离。在该示例中,如果样本被分析60秒,则有效地扫描600000个段。如果有效体积除以段数,得到的体积实质上是单个段的体积,即询问体积。从数学上讲,单个段的体积即询问体积( $V_s$ )等于检测到的分子数( $N$ )除以样本的浓度乘以段区间数( $C \cdot n$ —其中n代表在计数N个分子的时间期间的段区间数)。仅出于示例性目的,考虑已知的毫摩尔浓度的标准通过600000个段运行,并且检测到标准的20个分子。因此,询问体积 $V_s$ 等于 $N/(C \cdot n)$ 或 $20/(602.214 \cdot 6E5)$ ,或者是 $55.351\mu\text{m}^3$ 。因此,在该示例中,询问空间体积是 $55.351\mu\text{m}^3$ ,其是对应于一个光子计数区间的一个样本的有效体积。

[0195] 检测器

[0196] 在一些实施例中,检测暴露于电磁辐射后由荧光标记发射的光。发射的光可以是例如紫外光、可见光或红外光。例如,第一检测器122可以捕获来自荧光部分的光子脉冲的振幅和持续时间,并将光子脉冲的振幅和持续时间转换成电信号。诸如CCD相机、视频输入模块相机和条纹相机等检测设备可用于产生具有连续信号的图像。其他实施例使用诸如测辐射热计、光电二极管、光电二极管阵列、雪崩光电二极管和产生序列信号的光电信增器的设备。可以使用前述检测器的任何组合。

[0197] 用于浓度分析的分子

[0198] 本公开的仪器、套件和方法可用于灵敏检测和确定多种不同类型目标分析物的浓度,例如生物状态的标志物。

[0199] 可以使用本公开的分析仪和相关方法检测的分子或“分析物”的示例包括：生物聚合物，例如蛋白质、核酸、碳水化合物以及有机和无机小分子。特别地，本文所述的仪器、套件和方法可用于检测生物样本中蛋白质和小分子的目标分析物，以及确定样本中此类分子的浓度。

[0200] 由本系统和方法检测的分子可以是游离的或者可以是复合物的一部分，例如抗体-抗原复合物，或者更一般地是蛋白质-蛋白质复合物，例如肌钙蛋白复合物或者前列腺特异性抗原复合物 (PSA)。

[0201] 在一些实施例中，本公开提供了用于生物标志物的灵敏检测的组合物和方法，以及这种标志物在诊断、预后和/或确定治疗方法中的用途。

[0202] 标志物可以是例如任何组合物和/或分子或组合物和/或分子的复合物，其与生物体的生物状态（例如，诸如疾病或非疾病状态的状况）相关。标志物可以是例如小分子、多肽、核酸（比如DNA和RNA）、脂质（比如磷脂或胶束）、细胞成分（比如线粒体或叶绿体）等。本公开预期的标志物可以是先前已知的或未知的。例如，在一些实施例中，本文的方法可以识别可用作感兴趣的生物状态或感兴趣的状况的标志物的新多肽，而在其他实施例中，已知多肽被识别为感兴趣的生物状态或状况的标志物。使用本公开的系统，可以观察到那些标志物，例如在确定生物体的生物状态中具有高潜在用途的多肽，但它们仅以低浓度存在，比如那些从患病组织“泄漏”的标志物。其他高潜在有用的标志物或多肽可以是与疾病相关的那些，例如在肿瘤宿主环境中产生的那些。提供关于生物状态的信息的任何合适的标志物都可以用于本公开的方法和组合物中。如本文所用，术语“标志物”包括可在来自生物体的样本中检测到的任何分子，其检测或定量提供了关于生物体的生物状态的信息。

[0203] 生物状态包括但不限于表型状态；影响生物体的条件；发展状况；年龄；健康；病理学；疾病检测、过程或阶段；感染；毒性；或对化学、环境或药物因素的反应（比如药物反应表型、药物毒性表型或药物有效性表型）。

[0204] 如本文所用，术语“生物体”是指由至少一个细胞构成的任何生物。生物体可以像单细胞生物一样简单，也可以像哺乳动物一样复杂。本公开的生物体优选是哺乳动物。这种哺乳动物可以是例如人或动物，例如灵长类动物（例如猴子、黑猩猩等）、家养动物（如狗、猫、马等）、家畜（如山羊、绵羊、猪、牛等）或实验动物（如小鼠、大鼠等）。优选地，生物体是人类。

#### [0205] 标记

[0206] 在一些实施例中，本公开提供了包括用于分子（例如标志物）的高灵敏度检测和定量的标记的方法和组合物。

[0207] 许多策略可用于标记目标分析物，以便能够在粒子混合物中检测或区分它们。标记可以通过任何已知的方式附着，包括利用标记和目标分析物的非特异性或特异性相互作用的方法。标记可以提供可检测的信号或影响粒子在电场中的迁移率。标记可以直接完成，也可以通过结合配偶体完成。

[0208] 在一些实施例中，标记包含感兴趣分子的结合配偶体，其中结合配偶体附着到荧光部分。本公开的组合物和方法可以使用高荧光部分。适用于本公开的组合物和方法的部分将在下面更详细描述。荧光分子可以通过任何已知的方式附着到结合配偶体，例如直接结合或间接（例如生物素/链霉亲和素）。

[0209] 荧光部分可以是荧光染料分子。荧光分子的示例包括但不限于ALEXA FLUOR® 488, ALEXA FLUOR® 532, ALEXA FLUOR® 647, ALEXA FLUOR® 680或ALEXA FLUOR® 700Brilliant Violet™分子(BD Biosciences)比如Brilliant Violet 421™, Brilliant Violet 510™, Brilliant Violet 570™, |Brilliant Violet 605和ATTO™染料(ATTO TECH GmbH)比如ATTO™532。在一些实施例中,染料分子是ALEXAFLUOR® 647染料分子。

[0210] 结合配偶体

[0211] 在一些实施例中,结合配偶体包含抗体。在一些实施例中,抗体是单克隆抗体。在其他实施例中,抗体是多克隆抗体。

[0212] 抗体可以对任何合适的标志物具有特异性。在一些实施例中,抗体对选自细胞因子、生长因子、肿瘤标志物、炎症标志物、内分泌标志物、自身免疫标志物、甲状腺标志物、心血管标志物、糖尿病标志物、传染病标志物、神经标志物、呼吸标志物、胃肠标志物、肌肉骨骼标志物、皮肤病和代谢标志物的标志物具有特异性。

[0213] 可以使用对待检测的分子例如标志物形式具有必要特异性的任何合适的结合配偶体。如果分子例如标志物具有多种不同的形式,结合配偶体的各种特异性是可能的。合适的结合配偶体是本领域已知的,包括抗体、适体、凝集素和受体。有用且通用的结合配偶体是抗体。

[0214] 捕获结合配偶体和检测结合配偶体对例如捕获和检测抗体对可用于本公开的实施例中。因此,在一些实施例中,使用了异质测定方案,其中通常使用两种结合配偶体,例如两种抗体。一种结合配偶体是捕获配偶体,通常固定在固体支持物上,另一种结合配偶体是检测结合配偶体,通常附着有可检测标记。抗体对可以通过本领域公知的方法设计和制备。本公开的组合物包括抗体对,其中抗体对的一个成员是本文所述的标记,另一个成员是捕获抗体。

[0215] 在一些实施例中,使用与多种物质交叉反应的抗体是有用的,作为捕获抗体、检测抗体或两者。这些实施例包括通过确定例如心肌肌钙蛋白释放到血液中作为心脏损伤的标志物来测量药物毒性。交叉反应抗体允许在一个物质(例如非人类物质)中进行毒性研究,并且使用测定试剂中的相同抗体或抗体对将结果直接转移到另一物质(例如人类)的研究或临床观察,从而降低测定之间的可变性。因此,在一些实施例中,用作感兴趣分子标志物(例如心肌肌钙蛋白,比如心肌肌钙蛋白I)的结合配偶体的一种或多种抗体可以是交叉反应抗体。在一些实施例中,抗体与选自人、猴、狗和小鼠的至少两种物质的标志物例如心肌肌钙蛋白交叉反应。在一些实施例中,抗体与来自包括人、猴、狗和小鼠的整个组的标志物例如心肌肌钙蛋白交叉反应。

[0216] 以上详细描述参照附图描述了所公开的系统、设备和方法的各种特征和功能。在附图中,相似的符号通常标识相似的部件,除非上下文另有规定。详细描述、附图和权利要求中描述的说明性实施例不意味着限制。在不脱离这里呈现的主题的范围的情况下,可以利用其他实施例,并且可以进行其他改变。将容易理解的是,如这里总体描述和附图中示出,本公开的各方面可以各种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计,所有这些都在这里被明确地考虑。

[0217] 虽然这里已经公开了各种方面和实施例,但其他方面和实施例对于本领域技术人员

员来说是显而易见的。这里公开的各种方面和实施例是为了说明的目的,而不是为了限制,真正的范围由所附权利要求来指示。

[0218] 实施例

[0219] 实施例1.一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:

[0220] 马达;

[0221] 坎站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

[0222] 筒,其保持在坎站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

[0223] 入口室,

[0224] 混合室,其位于入口室的下游,并且配置为混合至少一部分样本,以便将目标分析物与第一标记结合,以及

[0225] 清洗室,其位于混合室的下游并通过通道连接到混合室,其中清洗室与混合室径向偏离,从而在混合室中进行的混合过程中阻止样本流入清洗室;

[0226] 第一电磁辐射源,其配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间;

[0227] 第一检测器,其配置为如果第一标记存在于询问空间中,则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0228] 控制器,其配置为基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0229] 实施例2.根据实施例1的分析仪系统,其中从混合室延伸到清洗室的通道包括毛细裂缝,该毛细裂缝在远离混合室的方向上具有扩展的横截面积。

[0230] 实施例3.根据实施例1的分析仪系统,其中筒的流体系统还包括设置在入口室和混合室之间的分离区域,该分离区域包括由收缩颈部连接的径向内分离室和径向外分离室。

[0231] 实施例4.根据实施例3的分析仪系统,其中虹吸管从径向内分离室延伸到混合室。

[0232] 实施例5.根据实施例4的分析仪系统,其中虹吸管通风口在虹吸管的峰附近从虹吸管延伸。

[0233] 实施例6.一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:

[0234] 马达;

[0235] 坎站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

[0236] 筒,其保持在坎站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

[0237] 入口室,以及

[0238] 混合室,其位于入口室的下游,并且配置为混合至少一部分样本,以便将目标分析物与第一标记结合,

[0239] 混合球,其设置在混合室中;以及

[0240] 控制器,其包括处理器和其上存储有程序指令的非暂时性计算机可读介质,程序指令在由处理器执行时导致一组操作的执行,操作包括:

[0241] 旋转马达以旋转筒,以及

[0242] 间歇地加速和减速离心机的旋转,以便来回递归地移动混合室中的混合球通过混合室。

[0243] 实施例7.根据实施例6的分析仪,还包括设置在混合室中的冻干试剂。

[0244] 实施例8.根据实施例6的分析仪,其中混合球是非磁性的。

[0245] 实施例9.一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:

[0246] 马达;

[0247] 坩站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

[0248] 筒,其保持在坩站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

[0249] 流体管线,其包括配置成接收流体的流体入口端口、第一室和流体出口端口,

[0250] 检测室,以及

[0251] 在清洗第一室和检测室之间的连接通道;以及

[0252] 控制器,其包括处理器和其上存储有程序指令的非暂时性计算机可读介质,程序指令在由处理器执行时导致一组操作的执行,操作包括:

[0253] 沿着清洗流体管线泵送流体并进入第一室,同时保持连接通道中的空气体。

[0254] 实施例10.根据实施例9的分析仪系统,其中流体管线是清洗管线。

[0255] 实施例11.根据实施例9的分析仪系统,其中连接通道直接从第一室延伸。

[0256] 实施例12.根据实施例9的分析仪系统,其中连接通道直接延伸到检测室。

[0257] 实施例13.一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:

[0258] 马达;

[0259] 坩站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

[0260] 筒,其保持在坩站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记,该流体系统包括:

[0261] 流体管线,其包括配置成接收流体的流体入口端口、第一室和流体出口端口,

[0262] 检测室,以及

[0263] 在清洗第一室和检测室之间的连接通道;以及

[0264] 多个顺磁珠,其配置为利用第一室为目标分析物提供底物;

[0265] 设置在可移动平台上的第一磁体;以及

[0266] 控制器,其包括处理器和其上存储有程序指令的非暂时性计算机可读介质,程序指令在由处理器执行时导致一组操作的执行,操作包括:

[0267] 促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠从悬浮液中拉出并成团,通过移动第一磁体穿过第一表面或旋转筒中的至少一个来促进相对移动。

[0268] 实施例14.根据实施例13的分析仪系统,其中控制器还配置为促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠和目标分析物从第一室转移到第二室。

[0269] 实施例15.根据实施例14的分析仪系统,还包括第二磁体。

[0270] 实施例16.根据实施例15的分析系统,其中控制器还配置为进行清洗操作,清洗操作包括:

[0271] 将第一磁体从筒的第一表面移开,使得顺磁珠分散在第二室中;

[0272] 朝向筒的第二表面移动第二磁体,使得顺磁珠聚集在第二磁体附近;

[0273] 将第二磁体从筒的第二表面移开,使得顺磁珠分散在第二室中;以及

[0274] 朝向筒的第一表面移动第一磁体,使得顺磁珠聚集在第一磁体附近。

[0275] 实施例17.一种用于测量样本中目标分析物浓度的分析仪系统,该分析仪系统包括:

[0276] 马达;

[0277] 坞站,其联接到马达,以便通过马达的致动而旋转;

[0278] 筒,其保持在坞站中并且包括流体系统,该流体系统配置成接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记;

[0279] 质量控制相机,其配置为在分析操作期间捕获筒的图像;

[0280] 第一电磁辐射源,其配置为提供电磁辐射以在筒的检测室内形成询问空间;

[0281] 第一检测器,其配置为如果第一标记存在于询问空间中,则检测由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0282] 控制器,其配置为:

[0283] 分析由质量控制相机捕获的图像,并响应于图像的分析继续分析操作,以及

[0284] 基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0285] 实施例18.根据实施例17的分析仪系统,其中控制器配置成响应于图像的分析进一步旋转筒。

[0286] 实施例19.根据实施例1至18中任一个的分析仪系统,其中马达包括离心机,其联接到筒并且配置为以至少100rpm的速度旋转筒,以便分离样本的成分。

[0287] 实施例20.根据实施例1至19中任一个的分析仪系统,还包括歧管,其包括多个端口,并且配置为将多个端口中的每个联接到筒的各个相应端口。

[0288] 实施例21.根据实施例1至18中任一个的分析仪系统,其中马达包括定位马达,其联接到筒并配置为枢转筒,以便将筒的检测区域与来自第一电磁辐射源的电磁辐射对准。

[0289] 实施例22.根据实施例1至21中任一个的分析仪系统,还包括光学系统,其配置为将来自第一电磁辐射源的电磁辐射引导至筒的检测室,并将由标记发射的电磁辐射引导至检测器。

[0290] 实施例23.根据实施例22的分析仪系统,其中光学系统是共焦系统。

[0291] 实施例24.根据实施例1至23中任一个的分析仪系统,其中分析仪系统的所有部件设置在公共外壳中,并且其中公共外壳的尺寸在任何方向上都不大于1米。

[0292] 实施例25.根据实施例1至24中任一个的分析仪系统,其中控制器包括网络接口,用于从用户接收控制信息并向用户输出分析数据。

[0293] 实施例26.根据实施例1至25中任一个的分析仪系统,其中筒是平面的,并且筒中

的室位于单个平面中。

[0294] 实施例27. 根据实施例1至26中任一个的分析仪系统, 其中筒是盘, 并且筒的室围绕盘周向定位。

[0295] 实施例28. 根据实施例1至27中任一个的分析仪系统, 其中筒没有阀。

[0296] 实施例29. 根据实施例1至28中任一个的分析仪系统, 其中筒配置为接收50微升至1毫升范围内的样本。

[0297] 实施例30. 根据实施例1至29中任一个的分析仪系统, 其中筒包括存储在其中的试剂。

[0298] 实施例31. 一种用于制备和容纳用于测量目标分析物浓度的样本的筒, 该筒包括:

[0299] 流体系统, 其配置为接收样本、分离样本的目标分析物并且收集与样本中的目标分析物的量成比例的一定量的第一标记, 该流体系统包括:

[0300] 混合室,

[0301] 与混合室连通的第一通道, 以及

[0302] 与混合室连通的第二通道; 以及

[0303] 设置在混合室内的混合球, 其中混合球大于第一通道和第二通道。

[0304] 实施例30. 根据实施例25的筒, 其中该筒包括:

[0305] 基部,

[0306] 设置在基部上的主体, 以及

[0307] 设置在主体上的盖,

[0308] 其中主体包括延伸穿过其中的开放路径, 该开放路径限定筒的多个室。

[0309] 实施例31. 根据实施例30的筒, 其中筒是平面的, 并且筒中的室位于单个平面内。

[0310] 实施例32. 根据实施例30或31中任一个的分析仪系统, 其中筒是盘, 并且筒的室围绕盘周向定位。

[0311] 实施例33. 根据实施例30至32中任一个的分析仪系统, 其中筒没有阀。

[0312] 实施例34. 根据实施例30至33中任一个的分析仪系统, 其中筒配置为接收50微升至1毫升范围内的样本。

[0313] 实施例35. 根据实施例30至34中任一个的分析仪系统, 其中筒包括储存在其中的试剂。

[0314] 实施例36. 一种检测样本中目标分析物的存在的方法, 该方法包括:

[0315] 将样本引入筒中, 该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统, 该流体系统包括:

[0316] 第一室,

[0317] 第二室, 以及

[0318] 从第一室延伸到第二室的通道;

[0319] 将目标分析物结合到由顺磁珠构成的底物上;

[0320] 将第一磁体定位在筒的第一表面附近并邻近第一室;

[0321] 促进第一磁体和筒的相对移动, 以便将顺磁珠从悬浮液中拉出并成团, 通过移动第一磁体穿过第一表面或旋转筒中的至少一个来促进相对移动;

[0322] 引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射以在筒内形成询问空间;

[0323] 如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0324] 使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0325] 实施例37.一种在平坦盘形式的筒中混合液体的方法,该方法包括:

[0326] 通过从筒的混合室径向向内延伸的通道将液体引入混合室,混合室包括在其中的混合球;

[0327] 沿第一圆周方向旋转筒,以便径向向外推动液体并将液体保持在混合室中;

[0328] 间歇地加速和减速筒的旋转,以便来回递归地移动混合球通过混合室。

[0329] 实施例38.根据实施例37的方法,其中在引入液体之前,混合室设置有冻干试剂,并且

[0330] 其中由混合球移动通过混合室导致的混合将气体从冻干试剂释放到液体中。

[0331] 实施例39.根据实施例38的方法,其中释放的气体径向向内移动并离开混合室。

[0332] 实施例40.根据实施例37至39中任一个的方法,其中混合球是非磁性的。

[0333] 实施例41.一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

[0334] 将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

[0335] 流体管线,其包括配置成接收流体的流体入口端口、第一室和流体出口端口,

[0336] 检测室,以及

[0337] 在第一室和检测室之间的连接通道;

[0338] 将目标分析物转移到第一室;

[0339] 沿着流体管线泵送流体并进入第一室,同时保持连接通道中的空气体;

[0340] 将目标分析物转移到检测室;

[0341] 引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射,以在筒的检测室内形成询问空间;

[0342] 如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0343] 使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0344] 实施例42.根据实施例41的方法,其中连接通道直接从第一室延伸。

[0345] 实施例43.根据实施例41或42的方法,其中连接通道直接延伸到检测室。

[0346] 实施例44.根据实施例41至43中任一个的方法,还包括将目标分析物转移到检测室,其中目标分析物由使用磁体运输的顺磁珠携带到检测室中。

[0347] 实施例45.根据实施例44的方法,其中检测室设置在包括洗提入口端口和洗提出口端口的洗提管线中,并且

[0348] 其中该方法还包括将洗提流体泵入洗提管线,以便从顺磁珠中分离目标分析物。

[0349] 实施例46.根据实施例41至45中任一个的方法,其中通过在流体入口端口处将流体供给到流体管线中并且在流体出口端口处从流体管线中抽取流体来沿着流体管线泵送流体。

[0350] 实施例47.一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

[0351] 将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

[0352] 第一室,

[0353] 第二室,以及

[0354] 从第一室延伸到第二室的通道;

[0355] 将目标分析物结合到由顺磁珠构成的底物上;

[0356] 将第一磁体定位在筒的第一表面附近并邻近第一室;

[0357] 促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠从悬浮液中拉出并成团,通过移动第一磁体穿过第一表面或旋转筒中的至少一个来促进相对移动;

[0358] 引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射以在筒内形成询问空间;

[0359] 如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间中发射的电磁辐射;以及

[0360] 使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0361] 实施例48.根据实施例47的方法,还包括促进第一磁体和筒的相对移动,以便将顺磁珠和目标分析物从第一室转移到第二室。

[0362] 实施例49.根据实施例47或48的方法,还包括在第二室中进行清洗操作,以便将目标分析物与样本的其他成分分离。

[0363] 实施例50.根据实施例49的方法,其中清洗操作包括:

[0364] 将第一磁体从筒的第一表面移开,使得顺磁珠分散在第二室中;

[0365] 朝向筒的第二表面移动第二磁体,使得顺磁珠聚集在第二磁体附近;

[0366] 将第二磁体从筒的第二表面移开,使得顺磁珠分散在第二室中;以及

[0367] 朝向筒的第一表面移动第一磁体,使得顺磁珠聚集在第一磁体附近。

[0368] 实施例51.一种检测样本中目标分析物的存在的方法,该方法包括:

[0369] 将样本引入筒中,该筒包括用于分离样本的目标分析物并收集与样本中目标分析物的量成比例的一定量的第一标记的流体系统,该流体系统包括:

[0370] 入口室,

[0371] 连接到入口室的分离区域,该分离区域包括内分离室和外分离室,以及

[0372] 位于分离区域下游的检测室;

[0373] 将血液样本从入口室转移到分离区域;

[0374] 使用离心机来旋转所述筒,以便将血液样本的红细胞移向外分离室,并将血浆移向内分离室;

[0375] 使用相机捕获分离区域中血液样本的图像;

[0376] 使用控制器分析分离区域中血液样本的图像,以确定分离区域内红细胞的位置;

[0377] 将血浆从内分离室转移到混合室;

[0378] 从血浆中分离目标分析物;

[0379] 将目标分析物转移到检测室;

[0380] 引导来自第一电磁辐射源的电磁辐射,以在筒的检测室内形成询问空间;

[0381] 如果第一标记存在于询问空间中,则在第一检测器中接收由第一标记在询问空间

中发射的电磁辐射；以及

[0382] 使用控制器基于由第一检测器检测到的电磁辐射来识别样本中目标分析物的存在。

[0383] 实施例52.根据实施例51的方法,还包括,响应于确定的红细胞的位置,使用离心机进一步旋转筒,以便进一步将红细胞移向外分离室。

[0384] 实施例53.根据实施例51或52的方法,还包括使用控制器分析血液样本的图像,以确定在使用离心机旋转筒之后内分离室中的血浆的透明度,其中响应于血浆的透明度高于预定值,执行将样本的该部分从分离区域转移到混合室。

[0385] 实施例54.根据实施例53的方法,还包括捕获混合室中血浆的图像;并且

[0386] 使用控制器分析混合室中血浆的图像,以计算混合室中血浆的体积。

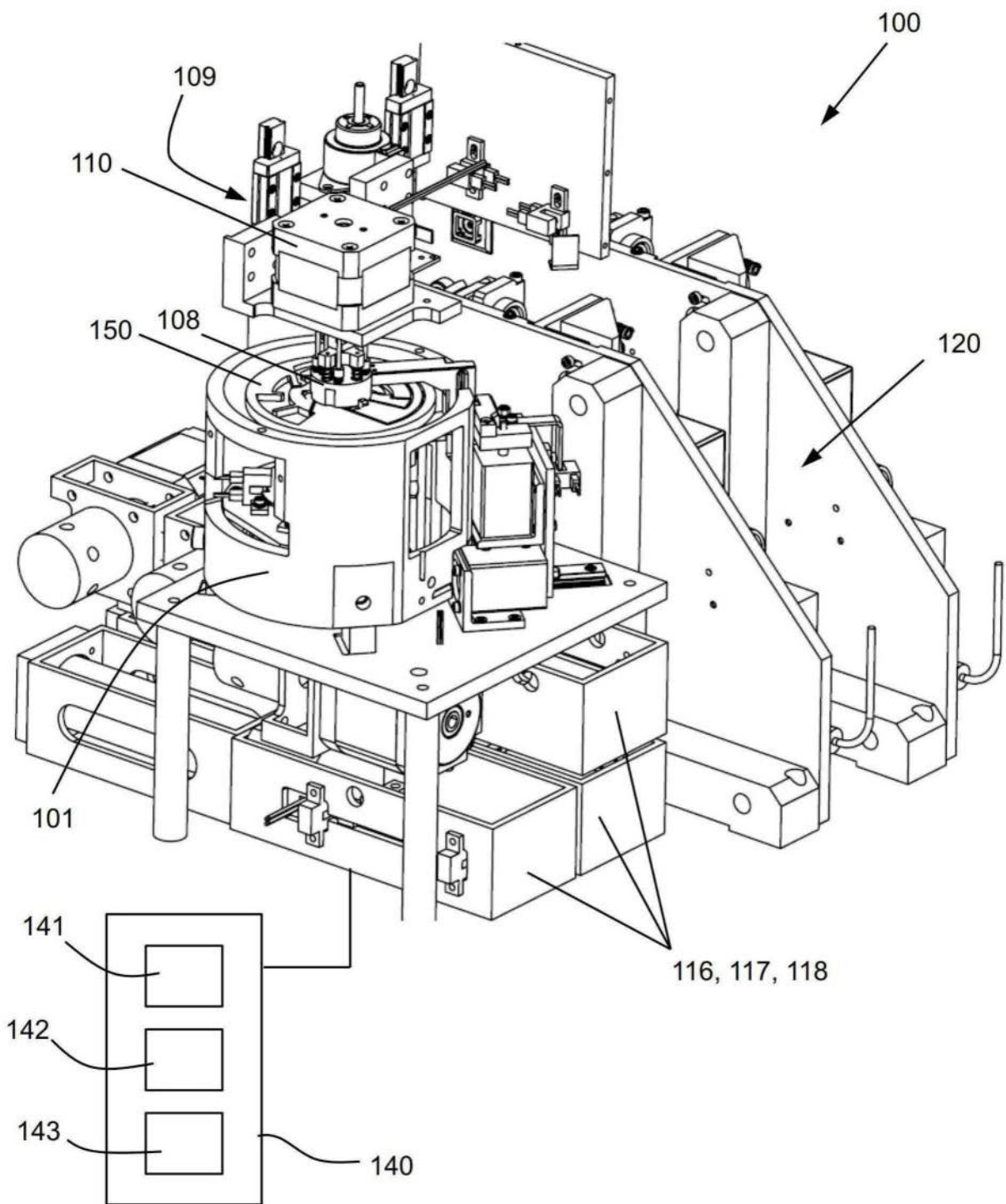


图1

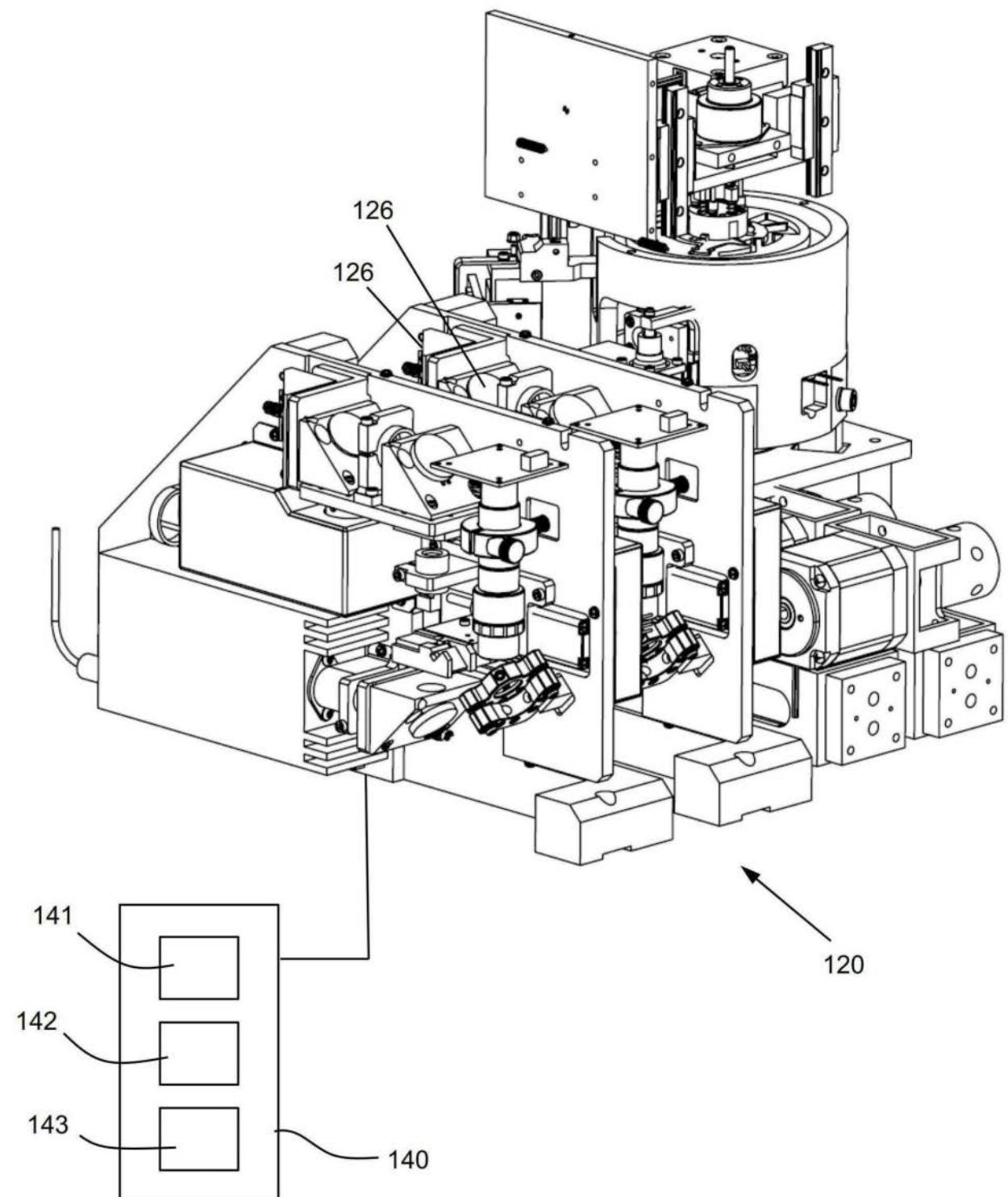


图2

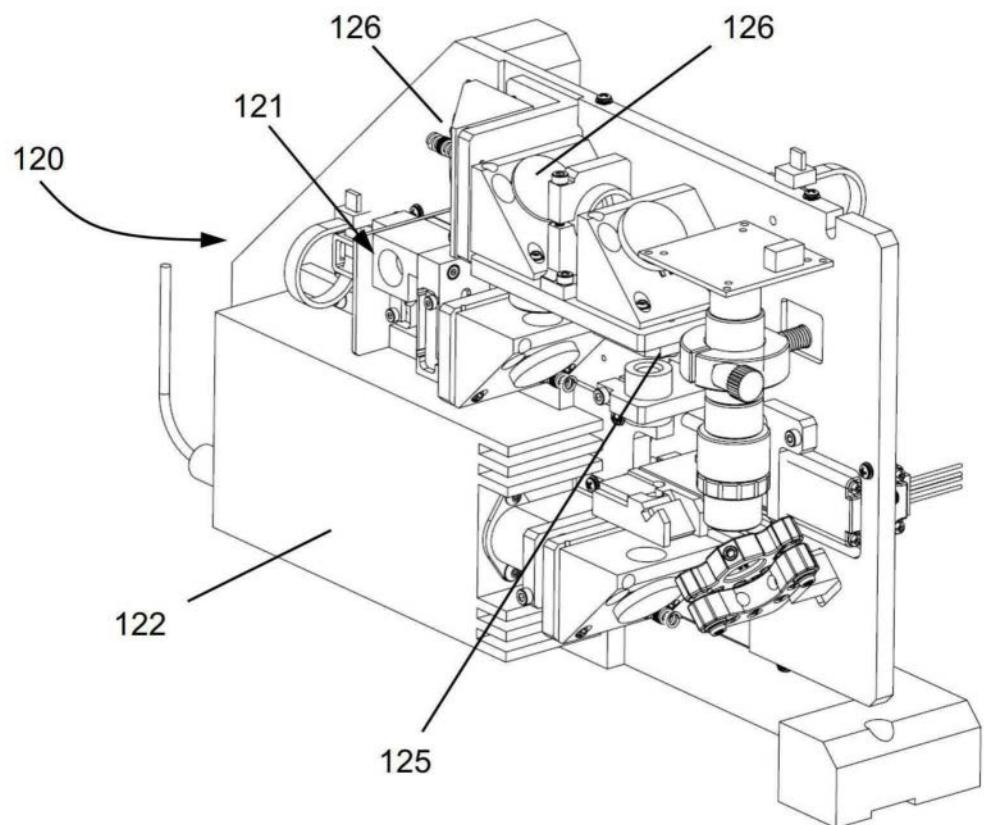


图3

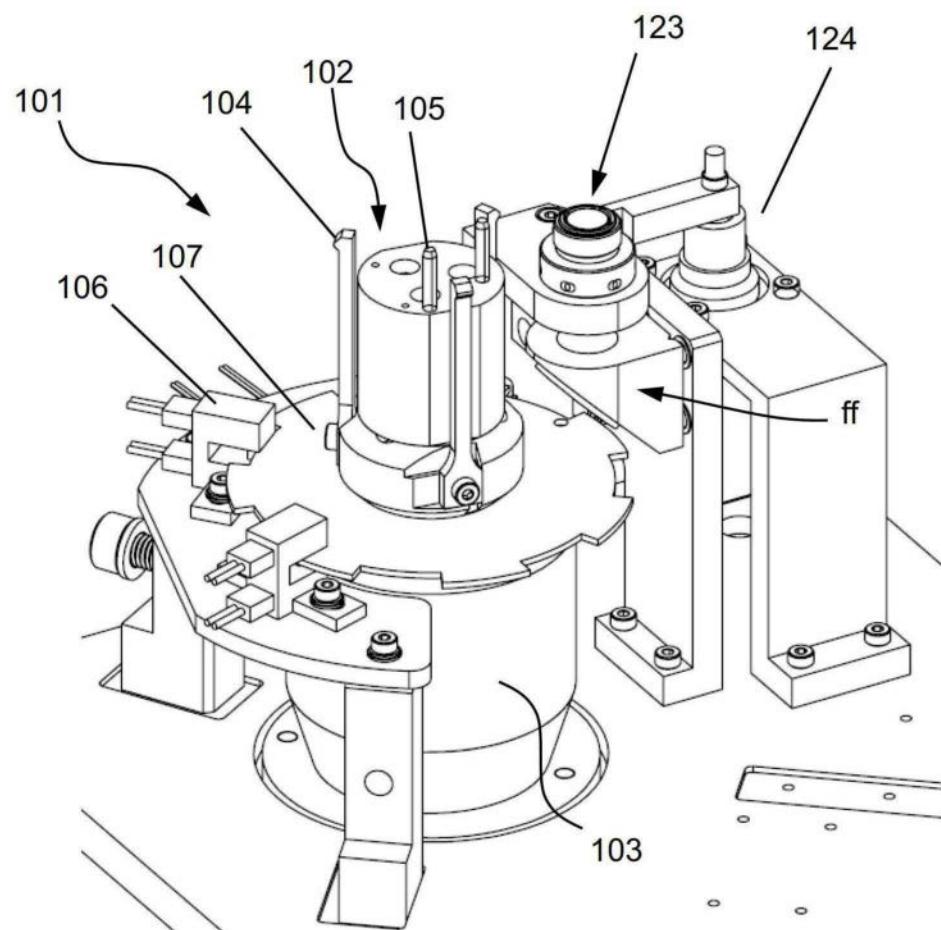


图4

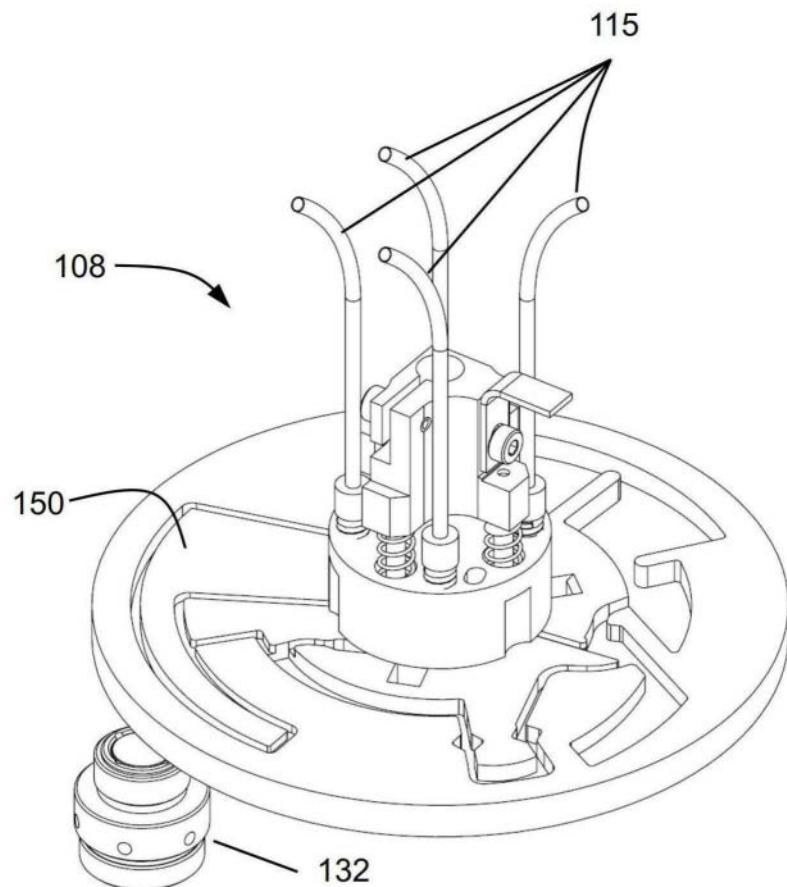


图5

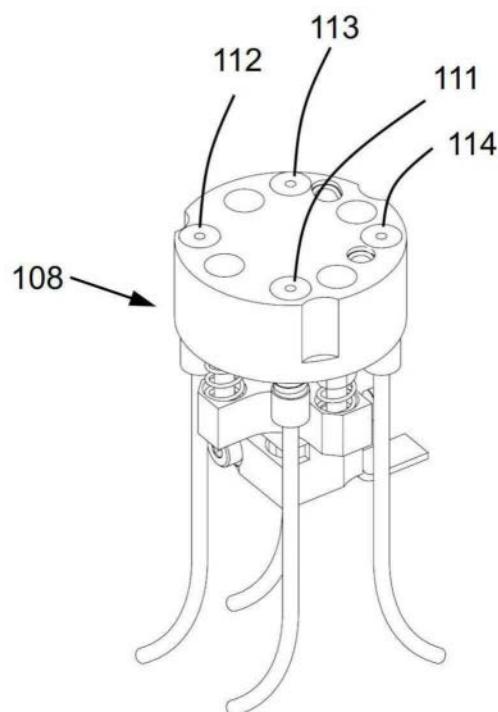


图6

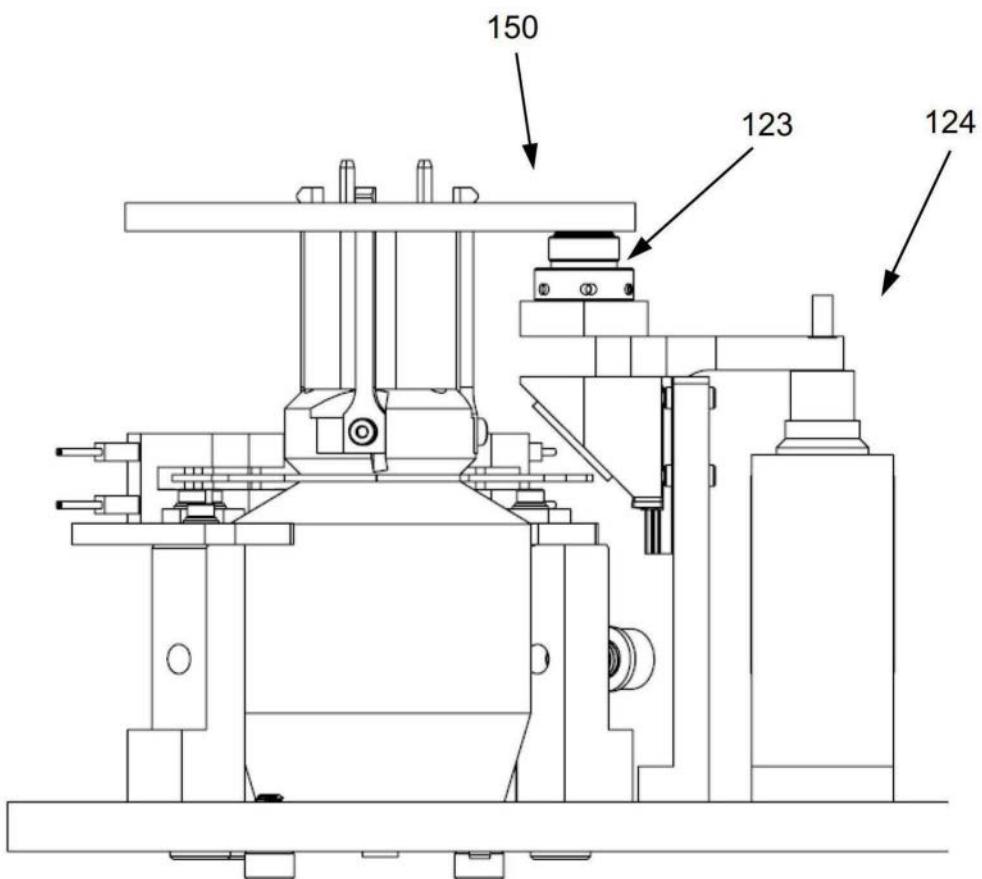


图7

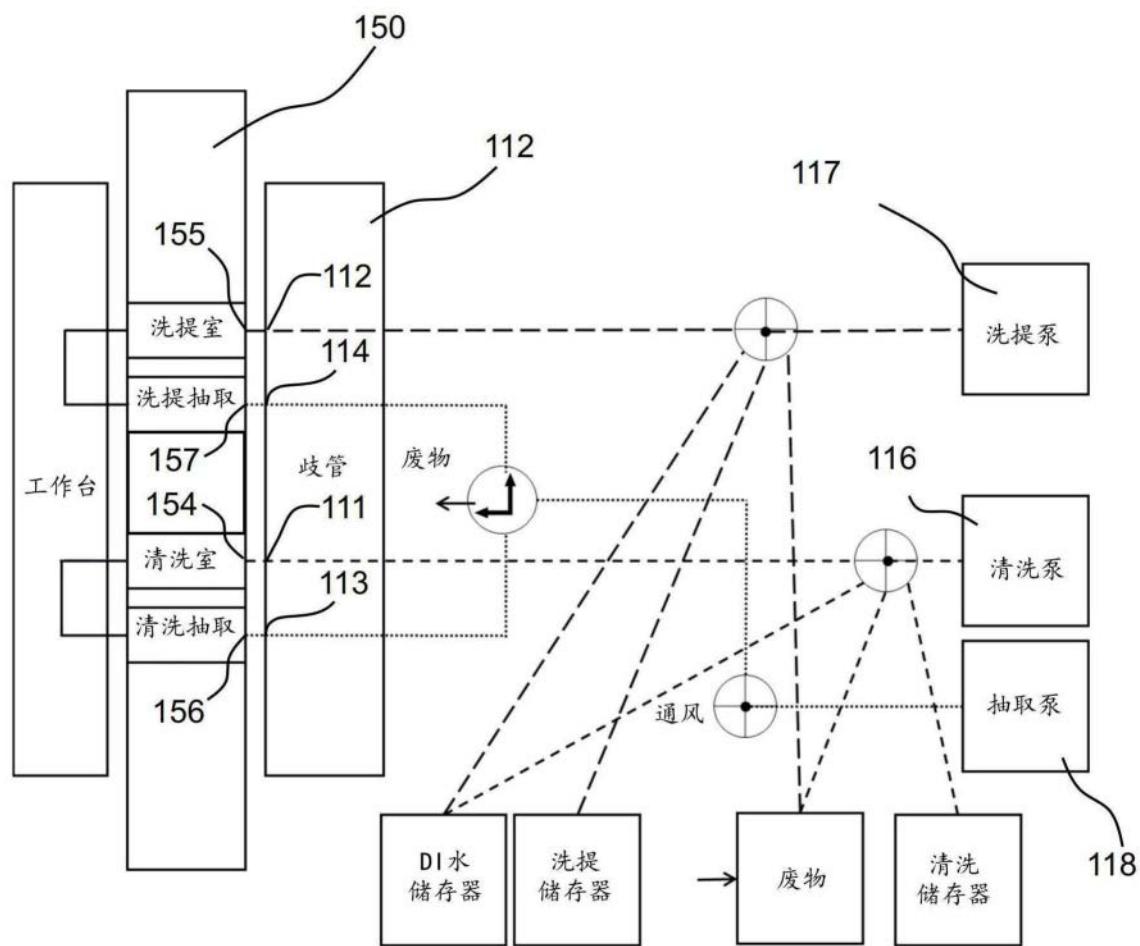


图8

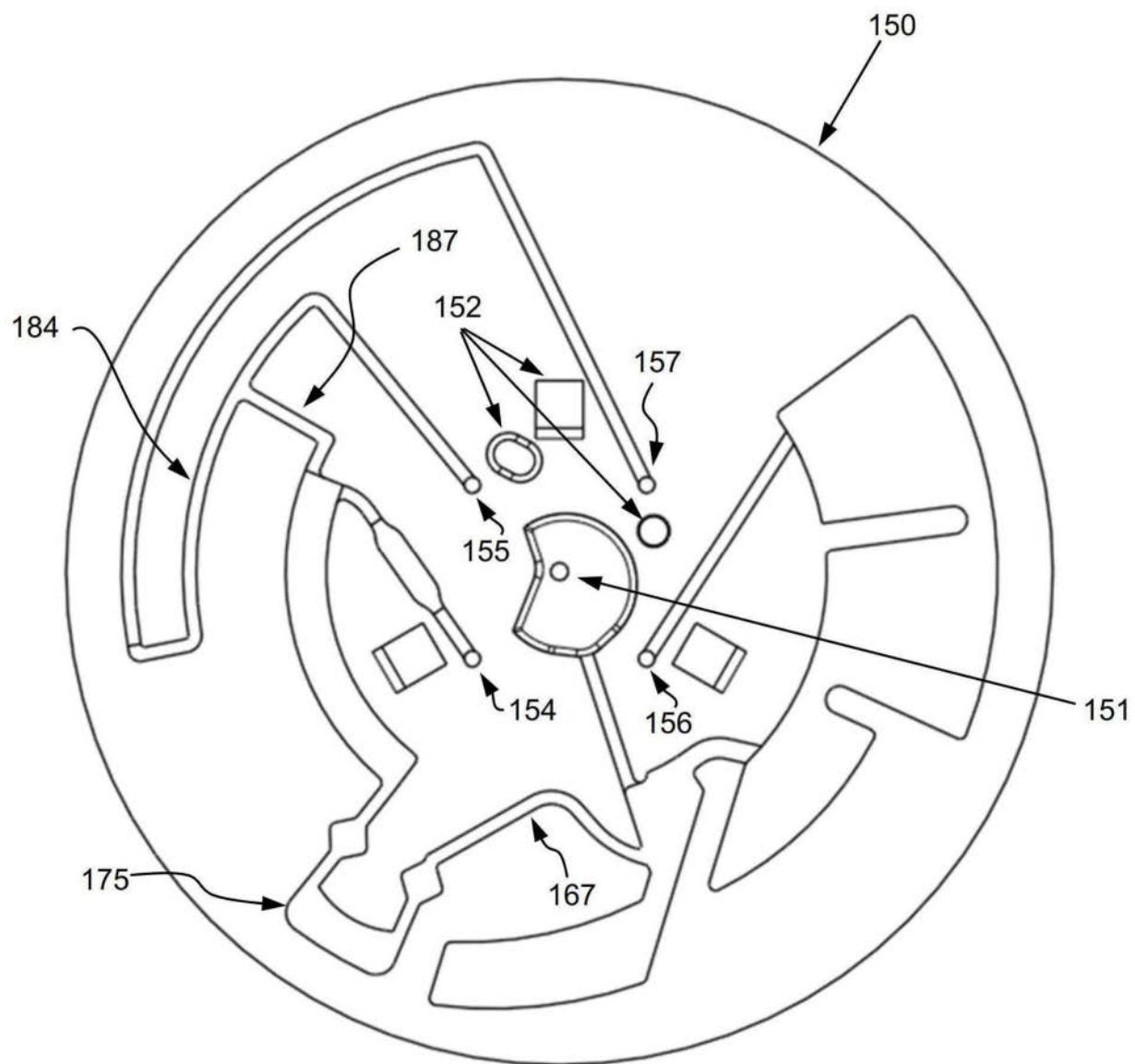


图9

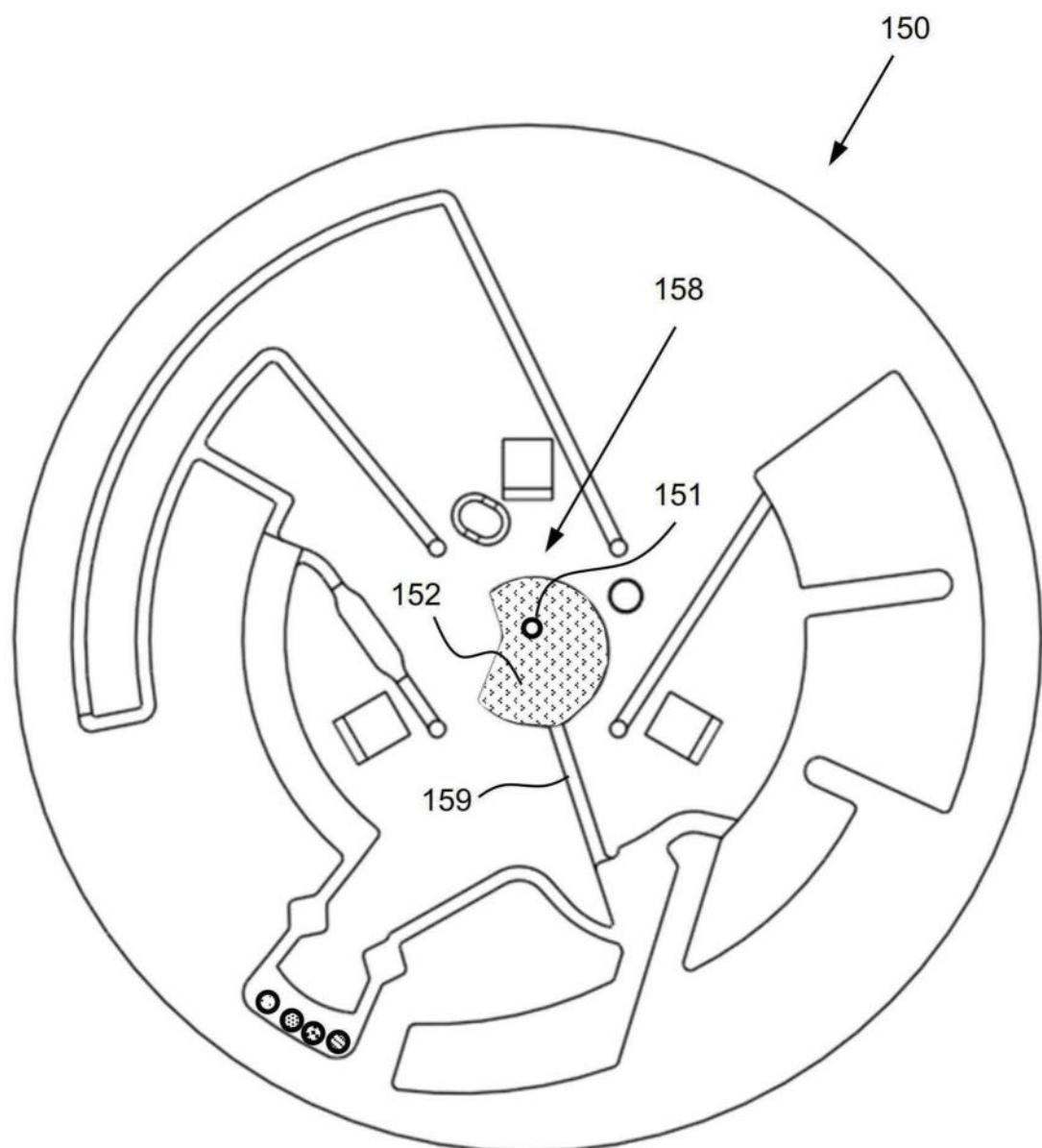


图10

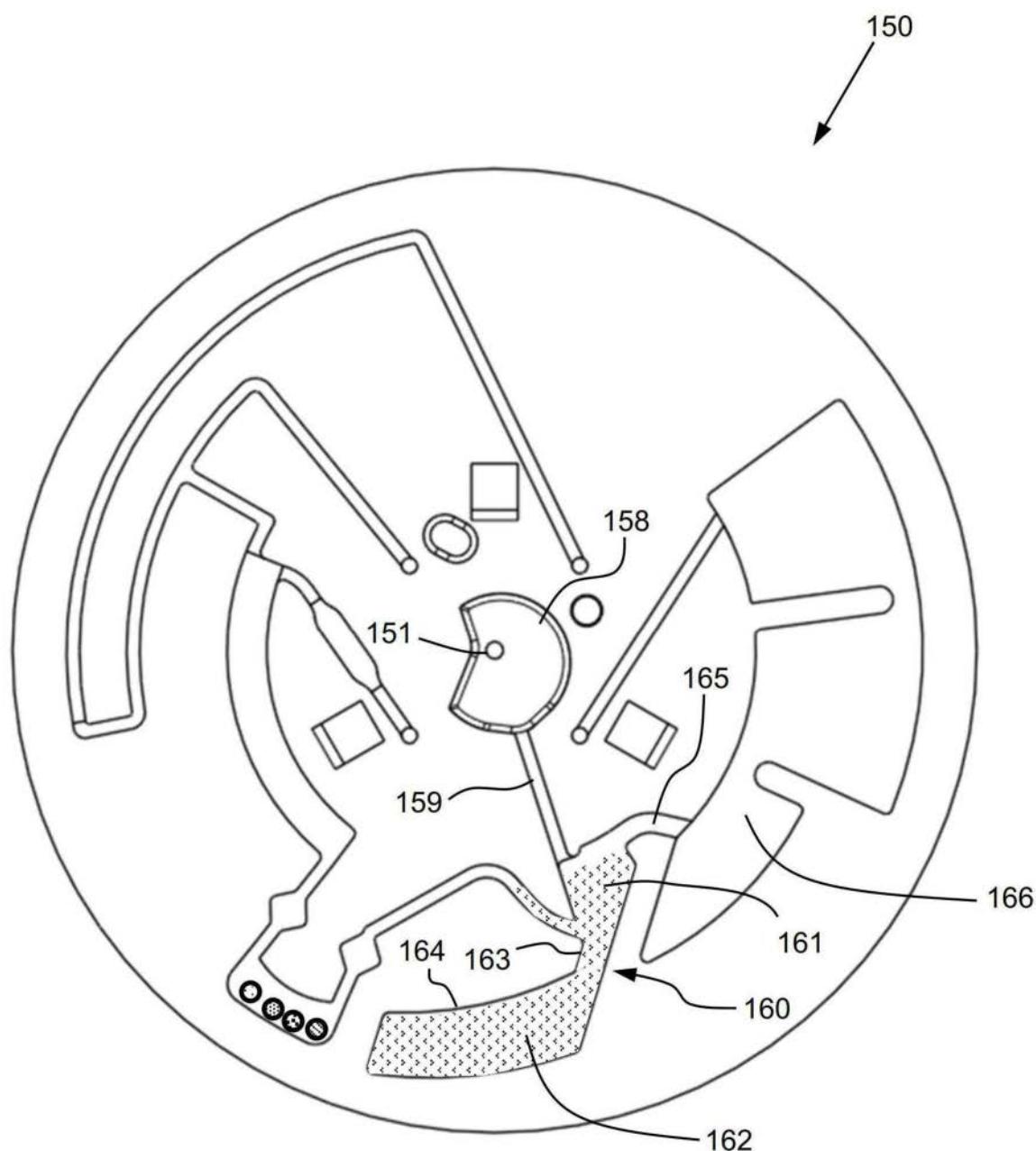


图11

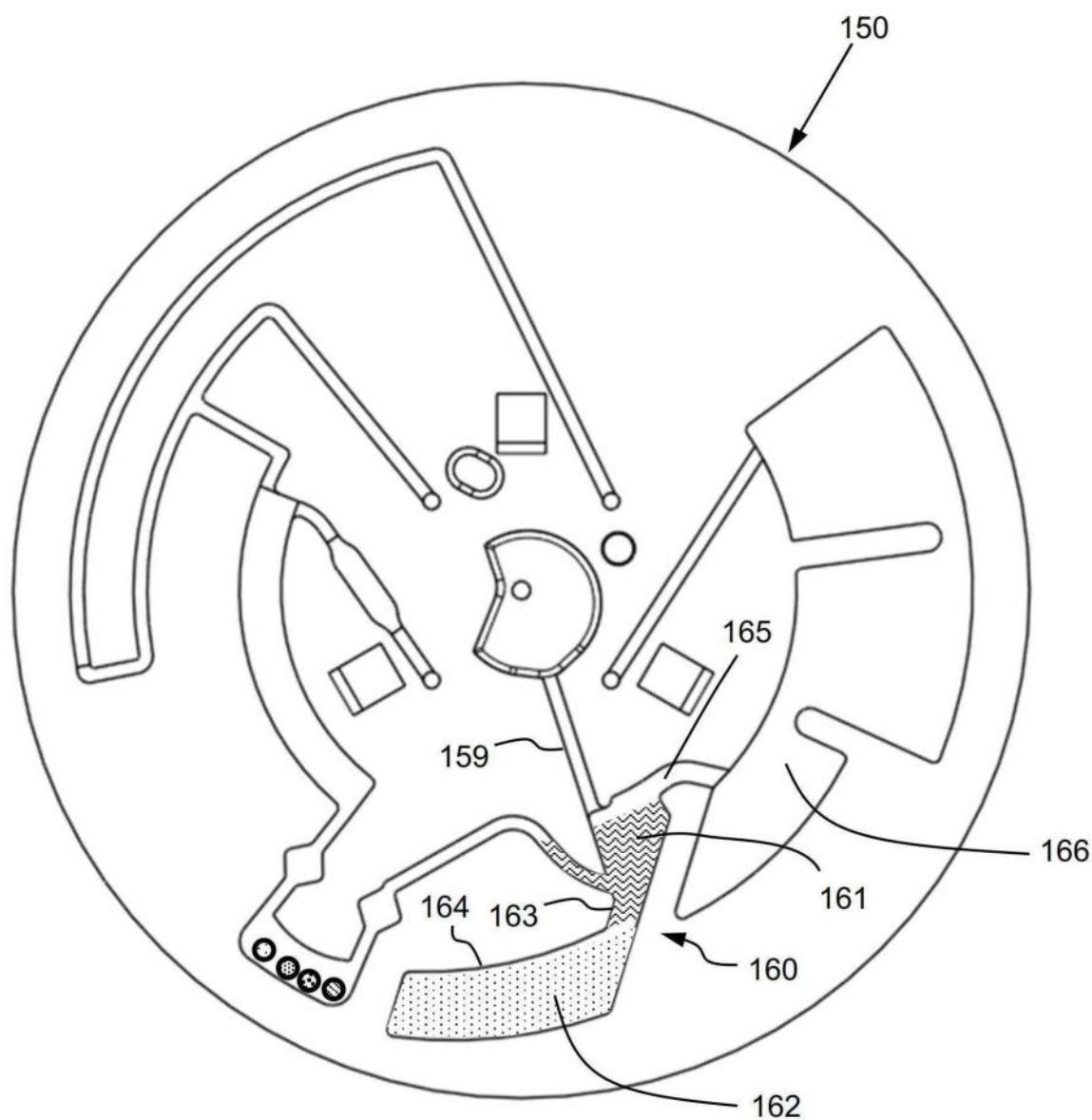


图12

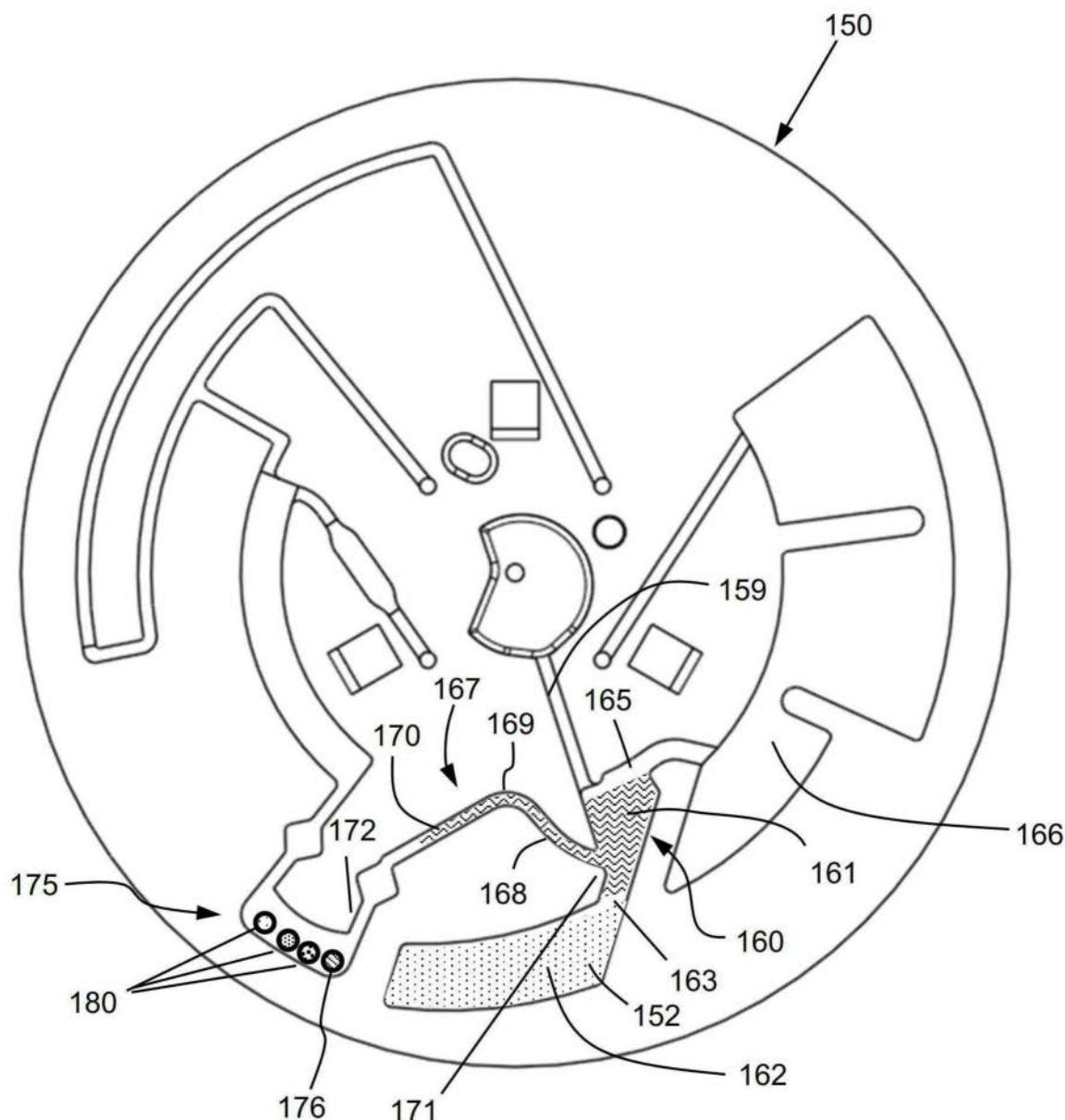


图13

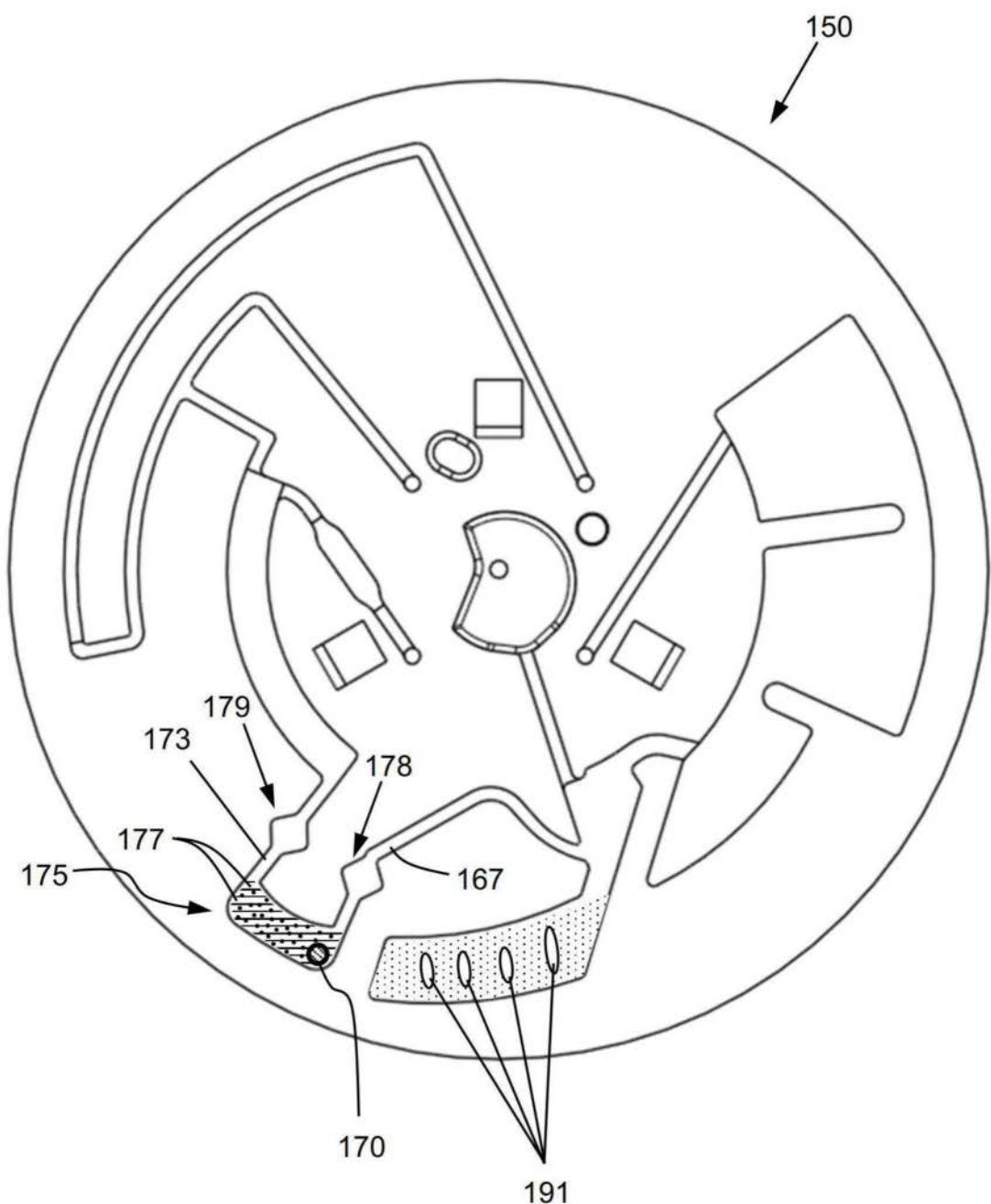


图14

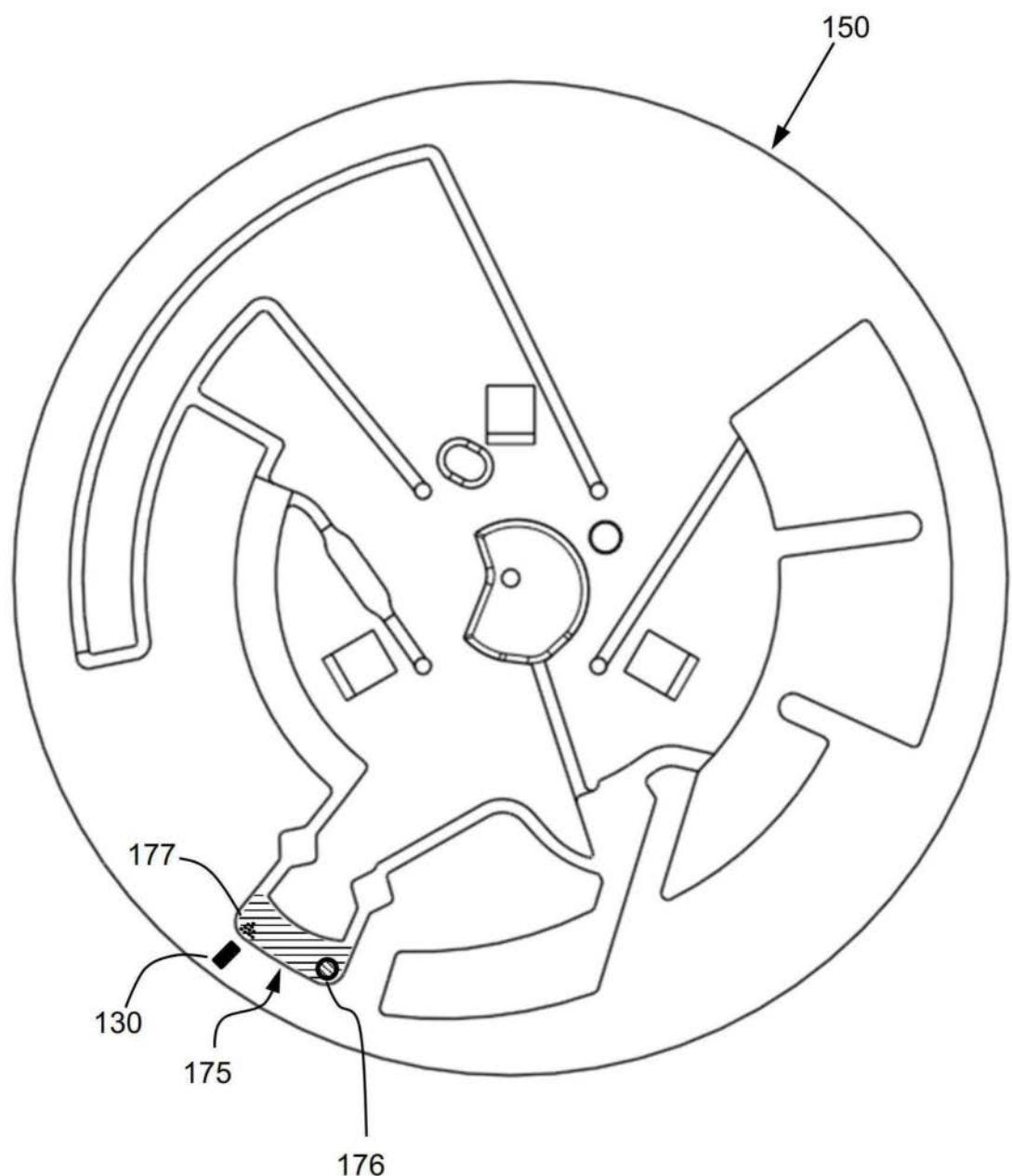


图15

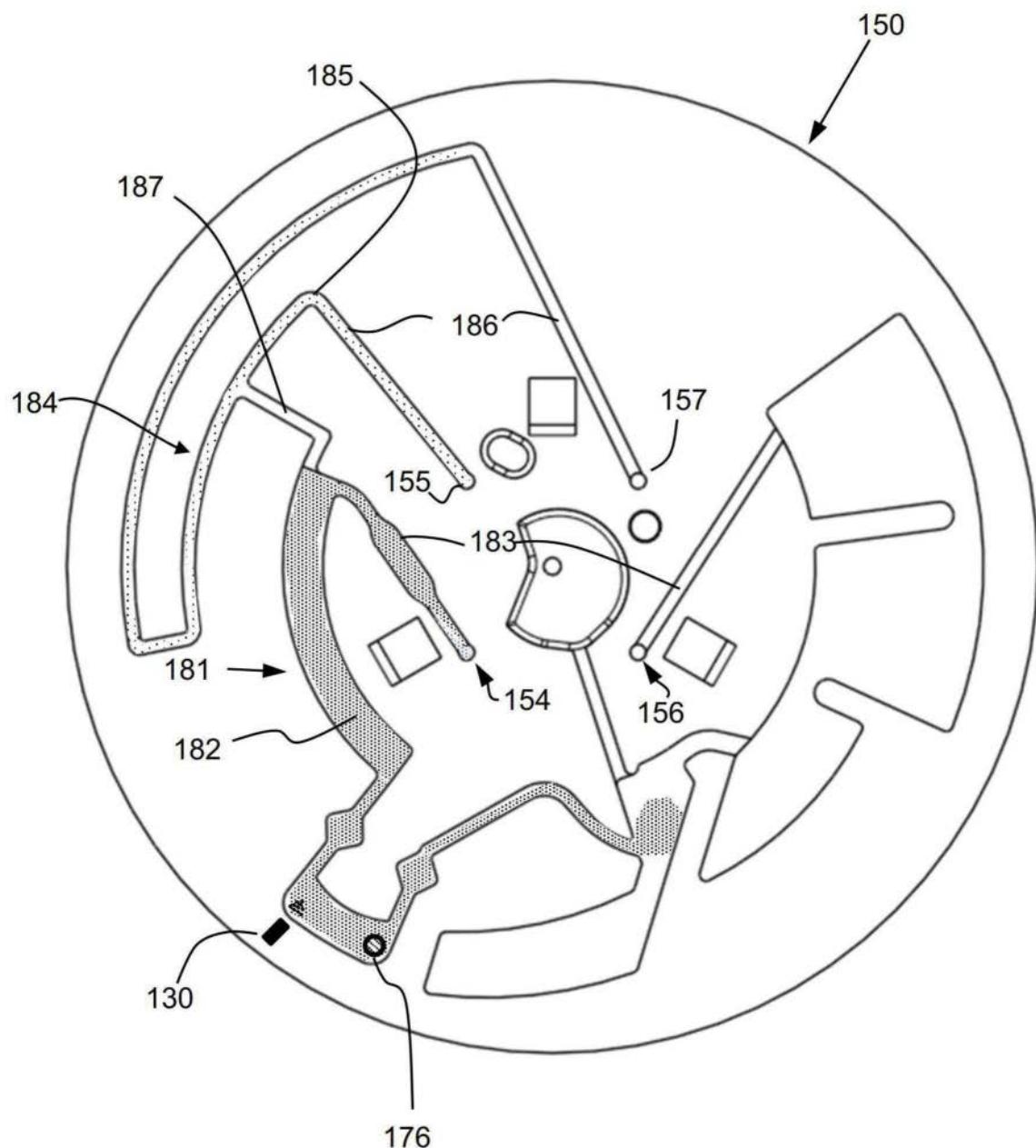


图16

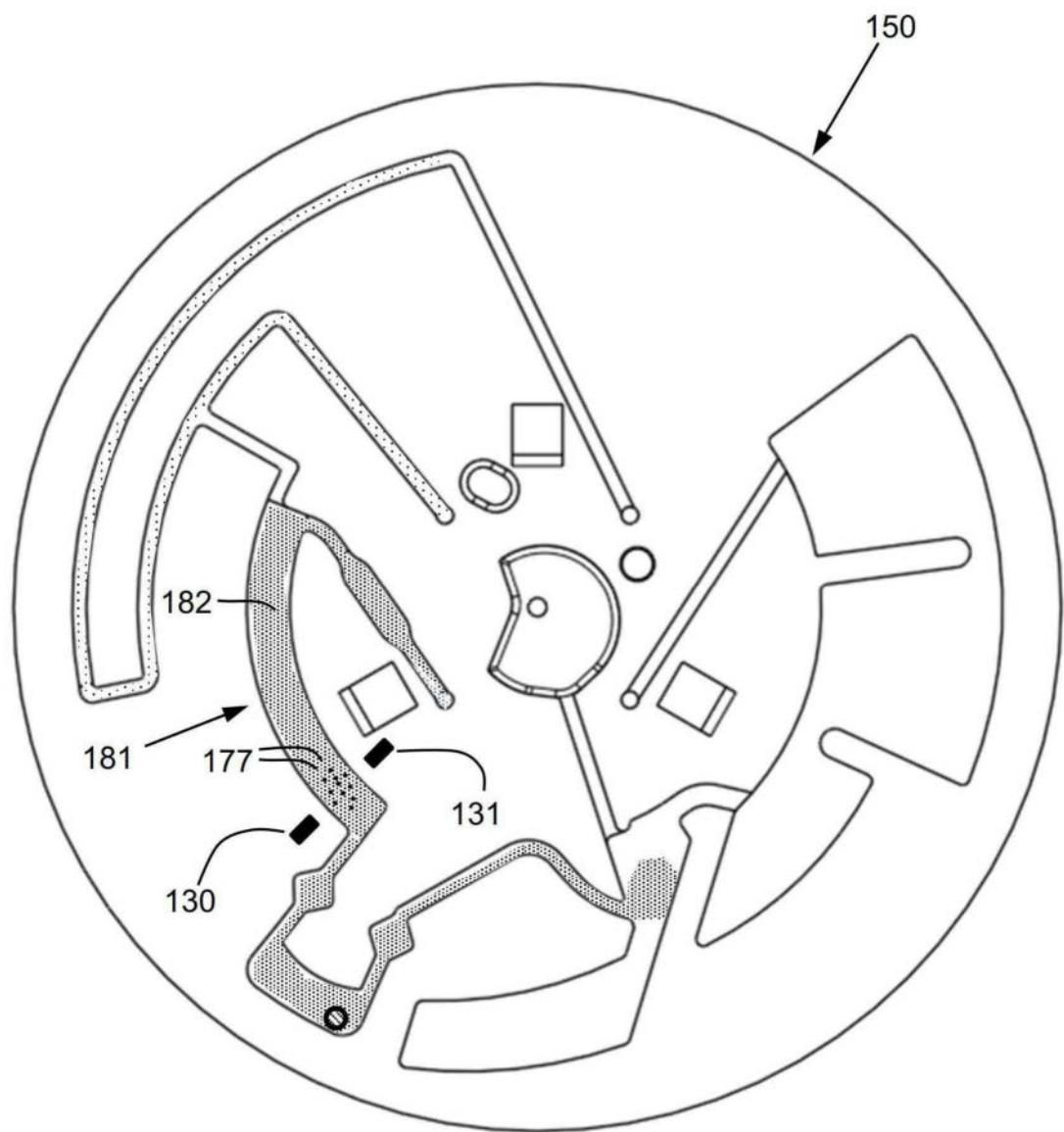


图17

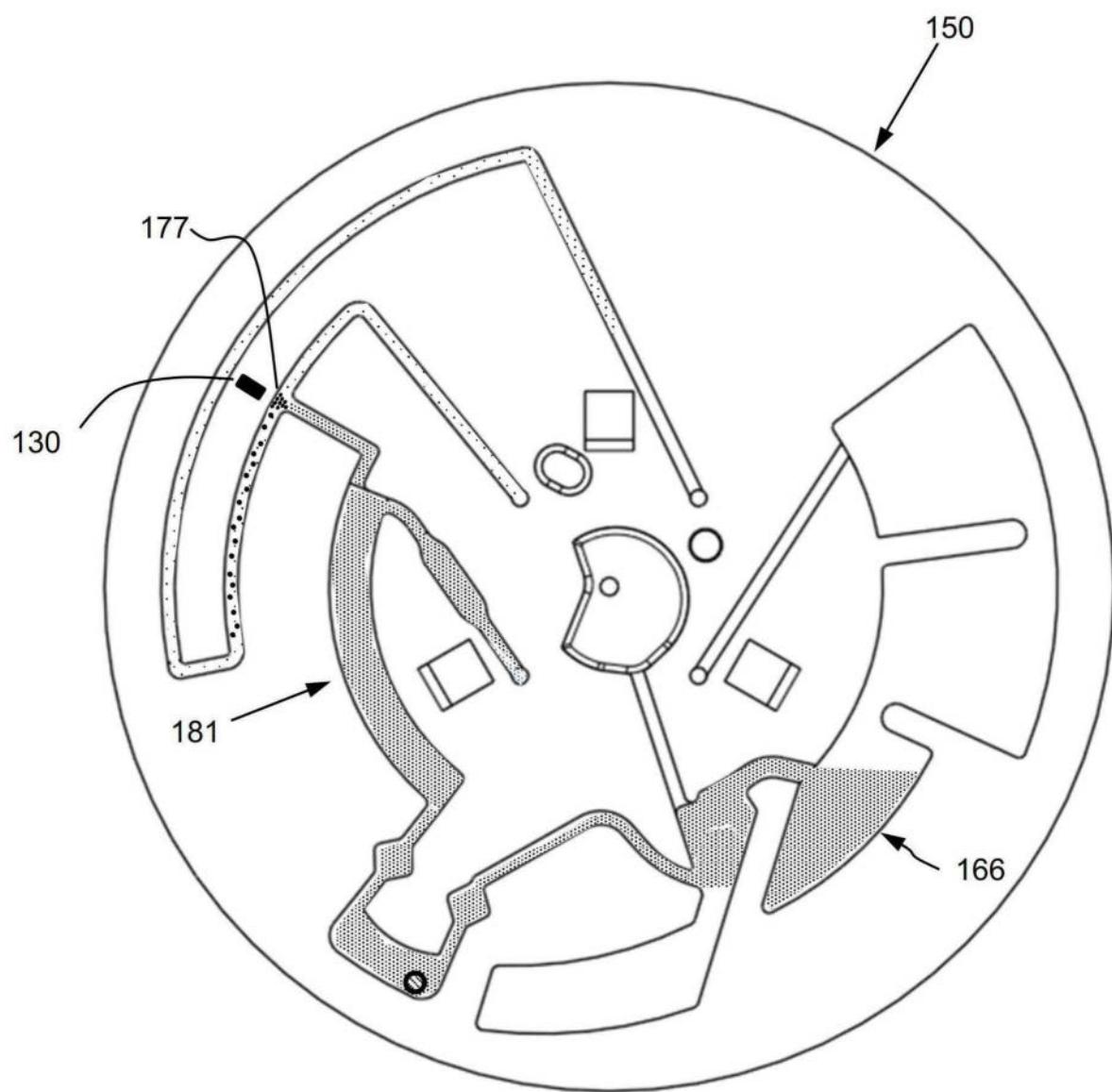


图18

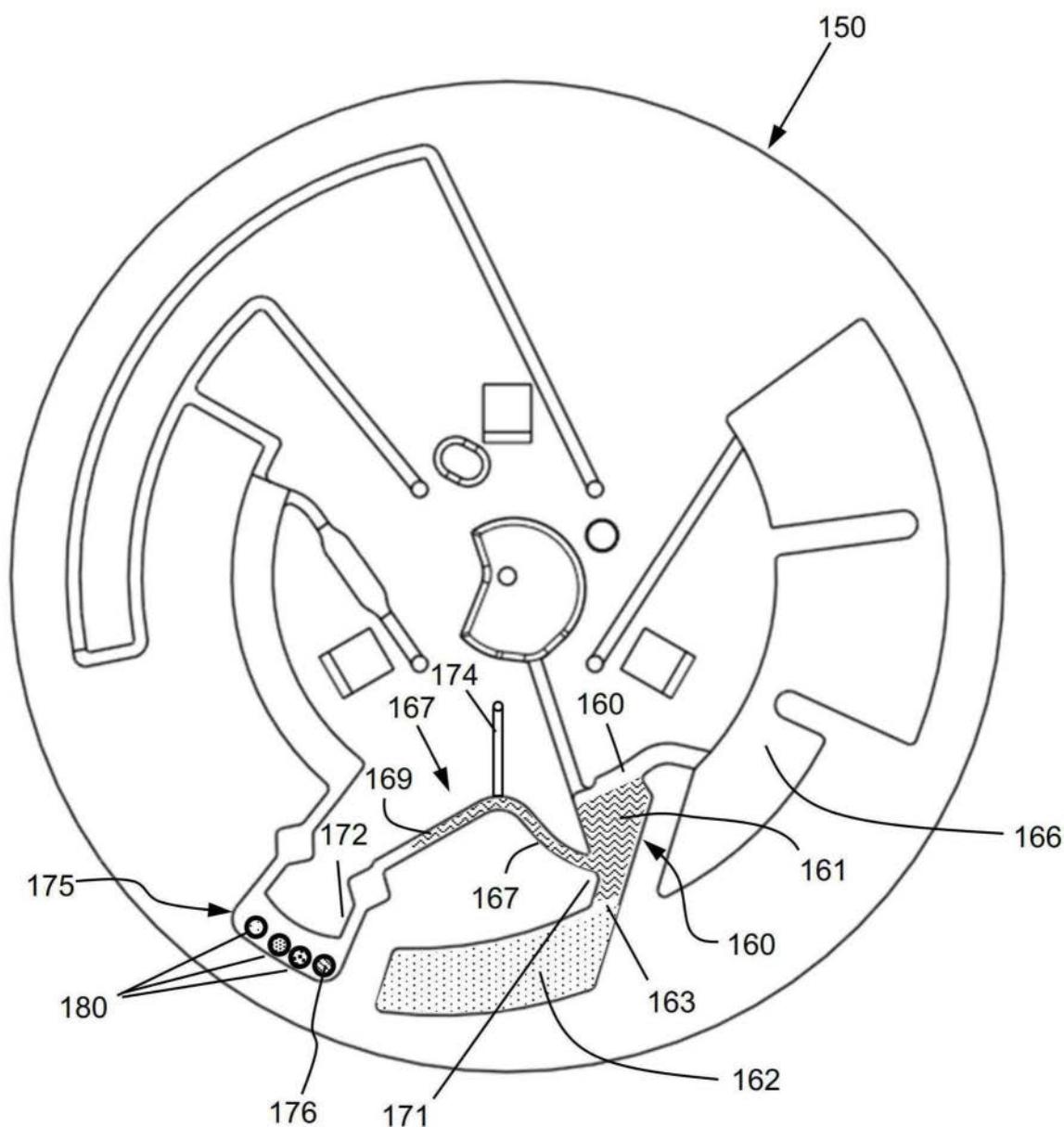


图19

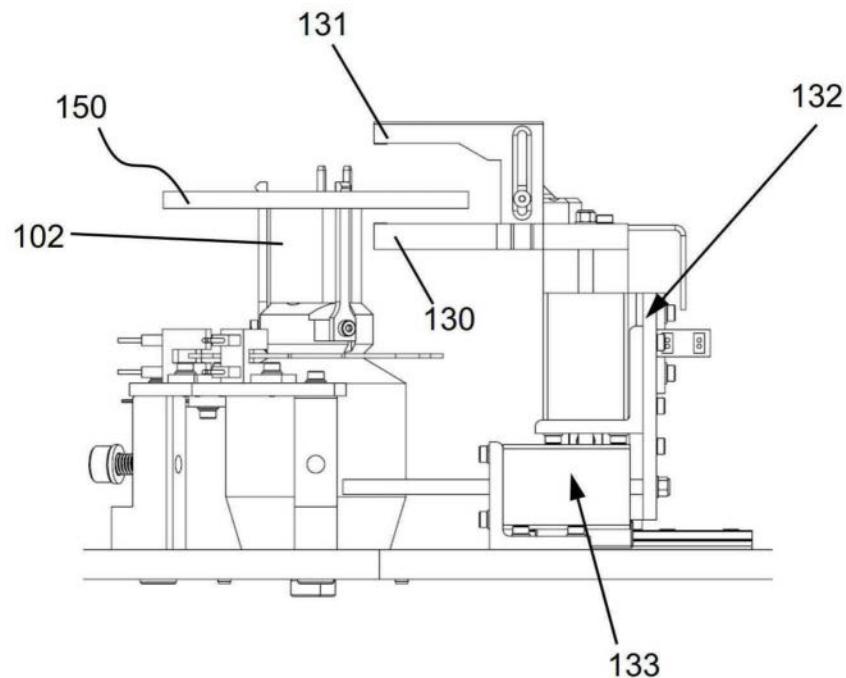


图20

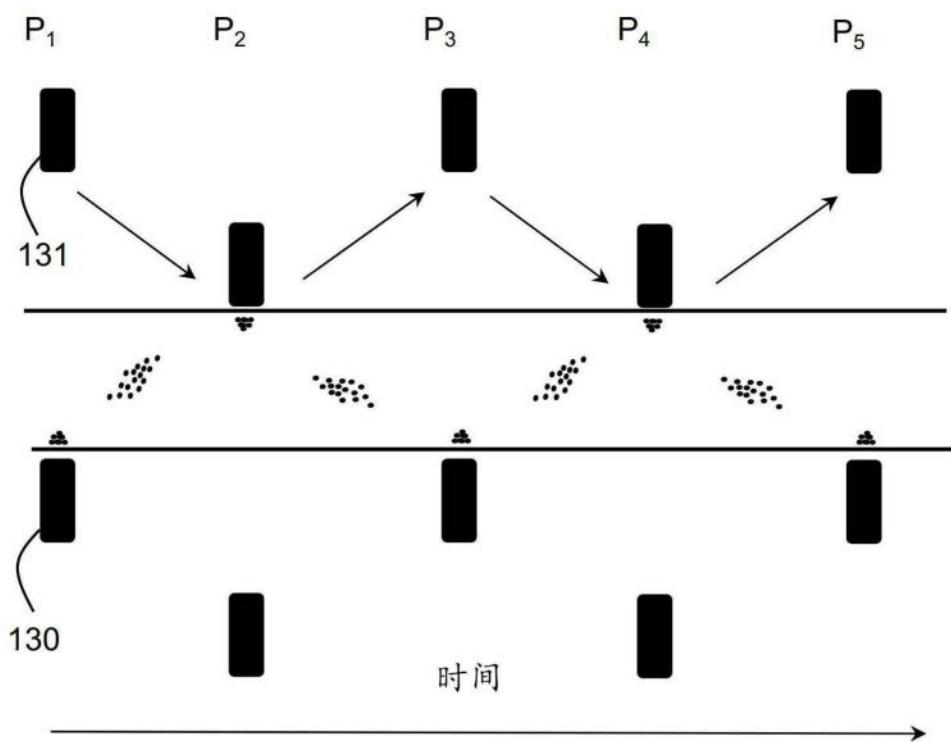


图21

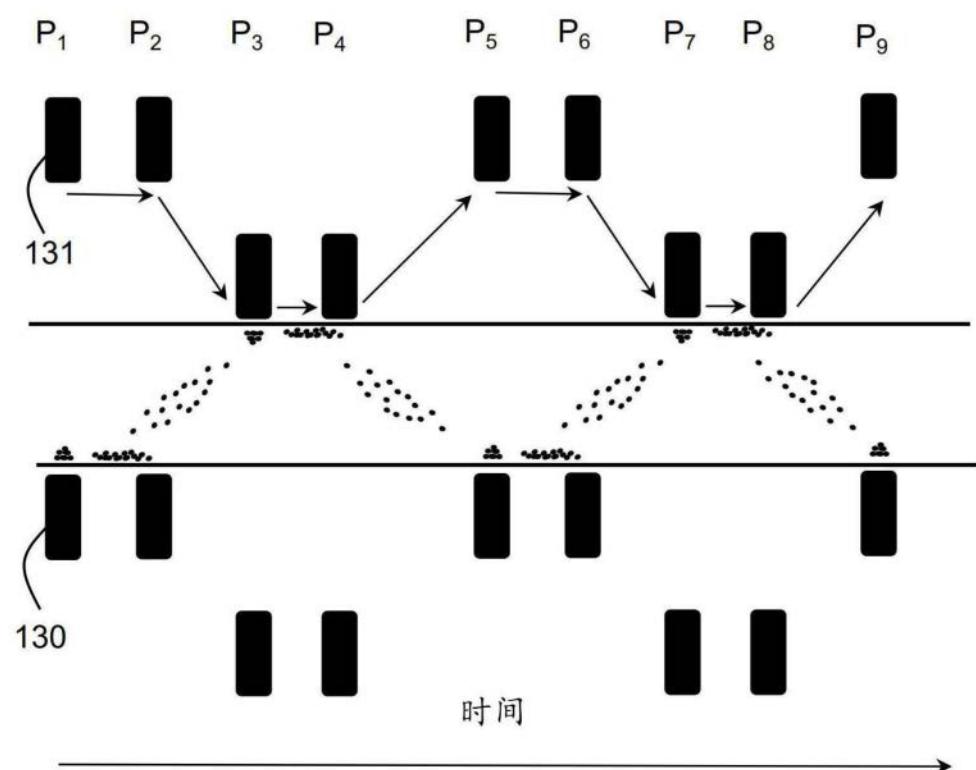


图22