(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105264374 A
(43)申请公布日 2016.01.20

(21)申请号 201480030776.6
(22)申请日 2014.03.27
(30)优先权数据
61/805,900 2013.03.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/032071 2014.03.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/160891 EN 2014.10.02
(71)申请人 赛拉诺斯股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 D·杨 E·A·霍姆斯
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 杨昀 陶家蓉
(51)Int.Cl.
G01N 33/48(2006.01)
C12M 3/00(2006.01)
G06M 11/02(2006.01)

权利要求书3页 说明书29页 附图4页

(54)发明名称

用于样品分析的方法、装置和系统

(57)摘要

本发明提供了用于分析生物样品的方法、装置和系统。通过初始测定可以分析生物样品中分析物的存在，而后续测定的进行或进行的方法可以视所述初始测定的结果而定。例如，以下各项可以视先前测定的结果而定：是否进行后续测定；进行哪个后续测定；进行后续测定的方法；进行一系列后续测定的顺序；在后续测定中进行的步骤或步骤的顺序；进行后续测定的时机；在后续测定中使用的试剂的选择；在后续测定中使用的检测方法；以及测定的其他可以视先前测定的结果而定的详情。

CN 105264374 A

1. 一种在装置中测试生物样品的方法，包括：

在所述装置中进行针对所述生物样品中的分析物的初始测定，由此获得初始结果，其中所述初始测定可以提供指示出在所述生物样品中未检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于正常水平的阴性结果，或者可以提供指示出在所述生物样品中检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于异常水平的阳性结果；以及

视所述初始结果而确定所述生物样品的进一步测试，其中如果所述初始结果是阴性的，则不对所述生物样品进行进一步测定；而其中如果初始结果是阳性的，则在所述装置中对所述生物样品进行进一步测定。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述进一步测定包括选自由基于抗体的测定、核酸测定、普通化学测定和细胞计数测定组成的测定类型组的类型的测定。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的方法，其中所述进一步测定包括与所述初始测定不同类型的测定。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法，其中要通过所述进一步测定检测的分析物包括与通过所述初始测定检测的所述分析物不同的分析物。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法，其中所述初始测定包括对分析物的测量，而所述进一步测定包括细胞计数测定。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述细胞计数测定包括对细胞的形态特性的测量。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述对细胞的形态特性的测量包括对血液样品中血细胞的形态特性的测量。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法，其中所述初始测定包括使用检测器来获得所述初始结果，其中所述检测器选自光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、温度传感器、离子敏感电极、辐射检测器和其他检测器。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法，其中所述进一步测定包括使用检测器来获得进一步结果，其中所述检测器选自光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、温度传感器、离子敏感电极、辐射检测器和其他检测器。

10. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的方法，其中所述进一步测定包括对于所述分析物的检测比所述初始测定更灵敏的测定。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的方法，其中所述生物样品包括选自以下各项的样品：血液、血清、血浆、咽喉拭子、鼻拭子、鼻咽冲洗液、唾液、尿液、胃液、脑脊髓液、泪液、粪便、粘液、汗液、耳垢、油、腺体分泌物、精液、阴道分泌物、来源于肿瘤组织的组织液、眼液、呼吸物、毛发、指甲、皮肤、活检组织、胎盘液、羊水、脐带血、淋巴液、腔液、痰、脓、微生物群、胎粪、乳汁以及其他分泌物或排泄物。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法，其中对单一生物样品的不同部分进行所述初始测定和所述进一步测定。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述单一生物样品的所述不同部分中的至少一个部分包括稀释的生物样品。

14. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法，其中对不同生物样品进行所述初始测定和所述进一步测定。

15. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述不同生物样品各自是相同类型的生物样品。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述不同生物样品中的每一个是血液样品。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述不同生物样品中的每一个是不同的血液部分。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中所述血液部分选自全血、血清和血浆。

19. 根据权利要求 15 所述的方法，其中所述不同生物样品各自是不同类型的生物样品。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述不同类型的生物样品选自由以下各项组成的生物样品类型组：血液、血清、血浆、咽喉拭子、鼻拭子、鼻咽冲洗液、唾液、尿液、胃液、脑脊髓液、泪液、粪便、粘液、汗液、耳垢、油、腺体分泌物、精液、阴道分泌物、来源于肿瘤组织的组织液、眼液、呼吸物、毛发、指甲、皮肤、活检组织、胎盘液、羊水、脐带血、淋巴液、腔液、痰、脓、微生物群、胎粪、乳汁以及其他分泌物或排泄物。

21. 根据权利要求 1 所述的方法，其中从在所述装置内接受由所述进一步测定测试的所述生物样品时起的短时间内进行所述进一步测定。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其中分别对相同生物样品的至少一部分进行所述初始测定和所述进一步测定。

23. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的方法，其中在获得所述初始测定的结果之后获得进行所述进一步测定所针对的所述生物样品。

24. 根据权利要求 23 所述的方法，其中如果在装置中进行的所述初始测定的结果是阳性的，则从在所述装置内接受样品时起的短时间内在所述装置中对所述生物样品进行进一步测定，其中所述短时间是在进行所述进一步测定之前的时间。

25. 根据权利要求 21 至 24 中任一项所述的方法，其中所述短时间选自由以下各项组成的短时间的组：约 3 小时或更少；约 2 小时或更少；约 1 小时或更少；约 50 分钟或更少；约 45 分钟或更少；约 40 分钟或更少；约 35 分钟或更少；约 30 分钟或更少；约 25 分钟或更少；约 20 分钟或更少；约 15 分钟或更少；约 10 分钟或更少；约 5 分钟或更少；约 4 分钟或更少；约 3 分钟或更少；约 2 分钟或更少；以及约 1 分钟或更少。

26. 一种用于测试生物样品的装置，其中所述装置被配置用于根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的方法来进行初始测定和进一步测定。

27. 根据权利要求 26 所述的用于测试生物样品的装置，其中所述进一步测定包括细胞计数测量。

28. 根据权利要求 27 所述的用于测试生物样品的装置，其中所述细胞计数测定包括对细胞的形态特性的测量。

29. 根据权利要求 26、27 或 28 所述的用于测试生物样品的装置，其中所述生物样品包括血液样品。

30. 一种用于测试生物样品的系统，其包括根据权利要求 26 至 29 中任一项所述的装置。

31. 根据权利要求 27 所述的用于测试生物样品的系统，其中所述生物样品包括血液样品。

32. 一种在装置中测试生物样品的方法，包括：

在所述装置中进行针对所述生物样品中的分析物的初始测定，由此获得初始结果，其中所述初始测定可以提供指示出在所述生物样品中未检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于正常水平的阴性结果，或者可以提供指示出在所述生物样品中检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于异常水平的阳性结果；

进行所述生物样品的进一步测试，其中无论所述初始测定的结果如何，都在所述装置中对所述生物样品进行进一步测定；以及

视所述初始测定的结果而报告所述生物样品的所述进一步测定的结果。

33. 根据权利要求 32 所述的方法，还包括报告所述初始测定的结果。

34. 根据权利要求 32 或 33 所述的方法，其中如果所述初始测定提供了阴性结果则不报告所述进一步测定的结果，并且其中如果所述初始测定提供了阳性结果则报告所述进一步测定的结果。

35. 根据权利要求 32 或 33 所述的方法，其中如果所述初始测定提供了阳性结果则不报告所述进一步测定的结果，并且其中如果所述初始测定提供了阴性结果则报告所述进一步测定的结果。

36. 根据权利要求 35 所述的方法，其中所述进一步测定是针对与所述初始测定相同的分析物的测定，并且其中所述进一步测定是比所述初始测定更灵敏的测定。

37. 根据权利要求 32 至 36 中任一项所述的方法，其中在获得所述初始测定的结果之前获得进行所述进一步测定所针对的所述生物样品。

38. 根据权利要求 32 至 36 中任一项所述的方法，其中对相同生物样品的部分进行所述初始测定和所述进一步测定。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，其中所述生物样品的所述部分中的至少一个部分是所述生物样品的稀释的部分。

40. 根据权利要求 32 至 39 中任一项所述的方法，其中所述进一步测定包括选自由基于抗体的测定、核酸测定、普通化学测定和细胞计数测定组成的测定类型组的类型的测定。

41. 根据权利要求 32 至 39 中任一项所述的方法，其中所述进一步测定包括与所述初始测定不同类型的测定。

42. 根据权利要求 32 至 39 中任一项所述的方法，其中要通过所述进一步测定检测的分析物包括与通过所述初始测定检测的所述分析物不同的分析物。

43. 根据权利要求 32 至 39 中任一项所述的方法，其中所述初始测定包括对分析物的测量，而所述进一步测定包括细胞计数测定。

用于样品分析的方法、装置和系统

背景技术

[0001] 迅速而准确地检测和鉴别生物样品中的分析物和病原体有助于诊断受试者的疾病和病症。然而，这样的分析可能是多步过程，并且按顺序进行不同的测定可能是有利的或者可能是需要的。测定装置和系统可被配置用于完全分析所需要的测定中的一个而非全部测定。

[0002] 因此，需要用于分析生物样品的改进的方法、装置和系统。

援引并入

[0003] 本发明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而并入于此，程度犹如具体地和个别地指出要通过引用而并入每一个别出版物、专利或专利申请。

发明内容

[0004] 本发明提供了用于生物样品的分析的方法、装置和系统，其可被配置用于对一个样品或多个样品进行多个测定，包括一个初始测定或多个初始测定，并且还包括一个后续测定或多个后续测定，这样的一个或多个后续测定的进行和/或进行顺序视这样的一个或多个初始测定的结果而定。因此，可以按视情况而定的方式进行一个后续测定或这样的多个后续测定，其中后续测定的进行取决于一个或多个先前测定的结果。在实施方式中，究竟是否进行后续测定可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，后续测定的进行顺序或在后续测定中的步骤的进行顺序可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，从多个可能的后续测定中选择后续测定可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，进行后续测定的方法可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，进行后续测定的时机可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，在后续测定中使用的试剂的选择可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，在后续测定中使用的检测方法的选择可以视先前测定的结果而定。在实施方式中，是否在后续测定中使用第二生物样品的选择可以视测定第一生物样品的先前测定的结果而定。在实施方式中，是否获得第二生物样品的选择可以视对第一生物样品的先前测定的结果而定。在实施方式中，是否获得第二生物样品以供后续测定使用的选择可以视对第一生物样品的先前测定的结果而定。

[0005] 在实施方式中，对生物样品的分析可以包括测定样品或样品的一部分中分析物的存在。分析物是分析的主体。分析物可以是生物样品的自然成分或者可以是正常情况下在可以是分析的主体的生物样品中无法发现的元素、化合物、物质或细胞。分析物可以包括存在于样品中的化合物，例如，小分子、蛋白质、核酸或其他化合物。分析物可以包括样品或样品的一部分的物理特性或化学特性。分析物可以包括样品或样品的一部分中的细胞或病毒的标记或者物理特性或化学特性。分析物可以包括样品或样品的一部分中的细胞或病毒或其部分。

[0006] 因此，本文公开了方法、装置和系统。在实施方式中，一种测试生物样品的方法包括：

进行针对所述生物样品中是否存在分析物的初始测定，由此获得初始结果，其中所述

初始测定可以提供指示出在所述生物样品中未检测到所述分析物的存在的阴性结果，或者可以提供指示出在所述生物样品中检测到所述分析物的存在的阳性结果；并且

视所述初始结果而确定对所述生物样品的进一步测试，其中如果所述初始结果是阴性的，则不对所述生物样品进行进一步测定；而其中如果所述初始结果是阳性的，则对所述生物样品进行进一步测定。

[0007] 在实施方式中，一种测试生物样品的方法包括：

在装置中进行针对所述生物样品中的分析物的初始测定，由此获得初始结果，其中所述初始测定可以提供指示出在所述生物样品中未检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于正常水平的阴性结果，或者可以提供指示出在所述生物样品中检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于异常水平的阳性结果；并且

视所述初始结果而确定所述生物样品的进一步测试，其中如果所述初始结果是阴性的，则不对所述生物样品进行进一步测定；而其中如果所述初始结果是阳性的，则在所述装置中对所述生物样品进行进一步测定。

[0008] 在实施方式中，这样的进一步测定可以是选自由基于抗体的测定、核酸测定、普通化学测定和细胞计数测定组成的组的测定类型。在实施方式中，进一步测定可以包括与初始测定类型不同类型的测定。在实施方式中，这样的进一步测定可以包括对于所述分析物的检测比所述初始测定更灵敏的测定。在实施方式中，要通过这样的进一步测定检测的所述分析物可以包括与要通过所述初始测定检测的所述分析物不同的分析物。

[0009] 在实施方式中，这样的初始测定可以包括使用检测器来获得所述初始结果，其中所述检测器选自光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、温度传感器、离子敏感电极、辐射检测器和其他检测器。在实施方式中，这样的进一步测定可以包括使用检测器来获得进一步结果，其中所述检测器选自光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、温度传感器、离子敏感电极、辐射检测器和其他检测器。

[0010] 本文公开的方法包括关于进行一系列测定的方案。在实施方式中，方案可以包括视情况而定的测定，所述测定的进行取决于先前测定的结果，其中如果第一测定的结果满足标准，则其触发、改变或防止后续测定的进行。在实施方式中，在缺乏满足标准的先前结果时可以不进行这样的后续测定。在实施方式中，后续测定的进行可以视两个或三个或更多个标准而定。方案包括视情况而定的系列测定，其中后续测定的进行由在进行该后续测定之前进行的测定的结果所确定。在实施方式中，在安排 (order) 测定时可以请求包括一个或多个视情况而定的系列测定的方案。在实施方式中，在安排测定时可以确定包括一个或多个视情况而定的系列测定的方案。在实施方式中，在安排测定时可以请求包括一个或多个视情况而定的系列测定的方案，并且可以在安排测定之后的某一时间确定该系列的详情和视情况而定的步骤的详情。

[0011] 在实施方式中，包括一个或多个测定的方案可以包括关于获取生物样品的指令或方案，所述测定的进行或进行顺序是视初始测定的结果而定的。在实施方式中，这样的方案可以引导或要求获取充足体积或充足量的生物样品以便提供充足的生物样品用于进行视情况而定的测定（如果需要该视情况而定的测定）。在实施方式中，这样的方案可以引导或要求将生物样品分成整分部分用于进行视情况而定的测定（如果需要该视情况而定的测定）。在实施方式中，这样的方案可以引导或要求稀释生物样品以便提供充足的生物样品用

于进行视情况而定的测定（如果需要该视情况而定的测定）。在实施方式中，这样的方案可以引导或要求保持生物样品或者其部分或稀释品用于进行视情况而定的测定（如果需要该视情况而定的测定）。

[0012] 可选地，应当理解，本文的实施方式不排除这样的方案：其中如果在测试安排或其他指令中指示出视情况而定的测定，则不管来自任何初始测定的结果如何，所述视情况而定的测定都自动运行。可以在来自任何一个或多个初始测定的结果可以获得的同时或甚至之前运行这样的一个或多个视情况而定的测定。尽管这样的替代方案可能导致一种或多种试剂、一种或多种稀释剂和／或其他物质的额外使用，但是并行、同时或连续处理的工作流程在一些情况下可能是有益的，诸如但不限于在处理初始测定或等待初始测定完成时过剩的系统可用性。

[0013] 在实施方式中，初始测定可以包括较不灵敏的测定，而后续测定可以包括较灵敏的测定；在实施方式中，后续测定的进行可以视初始测定的结果而定。例如，初始测定可以包括在第一条件下进行的核酸测定，而后续测定可以包括在第二条件下进行的核酸测定，其中所述第二条件包括比所述第一条件更严格的核酸测定条件（例如，所述第二条件包括比所述第一条件更高的温度，或者所述第二条件包括比所述第一条件更低的离子强度，或者所述第二条件包括所述第一条件中不存在或以较低浓度存在的变性剂（诸如甲酰胺））。在实施方式中，包括核酸测定的初始测定可以在中度严格的条件下进行，而后续测定可以包括在高严格的条件下进行的核酸测定。

[0014] 在实施方式中，初始测定可以包括第一类型的测定，而视所述初始测定的结果而定的后续测定可以包括第二类型的测定；例如，初始测定可以包括基于抗体的测定，而后续测定可以包括核酸测定。

[0015] 因此，申请人还公开了在装置中测试生物样品的方法，该方法包括：在所述装置中进行对所述生物样品中的分析物的初始测定，由此获得初始结果，其中所述初始测定可以提供指示出在所述生物样品中未检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于正常水平的阴性结果，或者可以提供指示出在所述生物样品中检测到所述分析物的存在或检测到所述分析物的存在处于异常水平的阳性结果；进行所述生物样品的进一步测试，其中不管所述初始测定的结果如何，都在所述装置中对所述生物样品进行进一步测定；以及视所述初始测定的结果而报告所述生物样品的所述进一步测定的结果。

[0016] 在实施方式中，所述方法还包括报告所述初始测定的结果。在实施方式中，如果所述初始测定提供了阴性结果则不报告所述进一步测定的结果，而其中如果所述初始测定提供了阳性结果则报告所述进一步测定的结果。在实施方式中，如果所述初始测定提供了阳性结果则不报告所述进一步测定的结果，而其中如果所述初始测定提供了阴性结果则报告所述进一步测定的结果。

[0017] 在实施方式中，所述进一步测定是针对与所述初始测定相同的分析物的测定，并且所述进一步测定是比所述初始测定更灵敏的测定。

[0018] 在实施方式中，在获得所述初始测定的结果之前获得进行所述进一步测定所针对的生物样品。在实施方式中，对相同生物样品的部分进行所述初始测定和所述进一步测定。在实施方式中，所述生物样品的所述部分的至少一个是所述生物样品的稀释的部分。在实施方式中，所述进一步测定包括选自由基于抗体的测定、核酸测定、普通化学测定和细胞计

数测定组成的测定类型组的类型的测定。在实施方式中，所述进一步测定包括与所述初始测定不同类型的测定。在实施方式中，要通过所述进一步测定检测的分析物包括与通过所述初始测定检测的分析物不同的分析物。在实施方式中，所述初始测定包括分析物的测量，而所述进一步测定包括细胞计数测定。

[0019] 所述方法、组合物、装置和系统提供快速测试，该快速测试仅需要少量生物样品，并因此提供了相比于其他方法、组合物、测定、装置和系统的优势。本文公开的装置和系统被配置用于进行这样的快速测定：其仅需要少量样品，诸如仅少量样品、尿液、痰、泪液，从鼻拭子、咽喉拭子、脸颊拭子获得的物质或其他生物样品。因此，所述方法、装置和系统提供了快速测试，该快速测试仅需要少量生物样品，并因此提供了相比于其他方法、组合物、测定、装置和系统的优势。

[0020] 在实施方式中，生物样品可以包括选自以下各项的样品：血液、血清、血浆、咽喉拭子、鼻拭子、鼻咽冲洗液、唾液、尿液、胃液、脑脊髓液、泪液、粪便、粘液、汗液、耳垢、油、腺体分泌物、精液、阴道分泌物、来源于肿瘤组织的组织液、眼液、呼吸物、毛发、指甲、皮肤、活检组织、胎盘液、羊水、脐带血、淋巴液、腔液、痰、脓、微生物群、胎粪、乳汁以及其他分泌物或排泄物。

[0021] 在实施方式中，可以对不同的生物样品进行这样的初始测定和这样的进一步测定。在实施方式中，可以在获得所述初始测定的结果之前获得进行所述进一步测定所针对的生物样品。在实施方式中，可以在获得所述初始测定的结果之后获得进行所述进一步测定所针对的生物样品。

[0022] 因此，申请人在此公开了方法，其中从在所述装置内接受由进一步测定测试的生物样品时起的短时间内进行所述进一步测定。在实施方式中，分别对相同生物样品的至少一部分进行所述初始测定和所述进一步测定；在这样的实施方式中，从在所述装置内接受初始生物样品时起的短时间内进行所述进一步测定。

[0023] 在实施方式中，如果进行了初始测定，则进行进一步测定。在本文公开的方法的实施方式中，如果在装置中进行的所述初始测定的结果是阳性的，则从在所述装置内接受样品时起的短时间内在相同装置中对生物样品进行进一步测定，其中所述短时间是在进行所述进一步测定之前的时间。在实施方式中，使用相同样品用于所述初始测定和所述进一步测定的进行，或者使用相同样品的部分用于所述初始测定和所述进一步测定的进行。这样的短时间可以是例如包含以下时间的短时间：约 3 小时或更少；约 2 小时或更少；约 1 小时或更少；约 50 分钟或更少；约 45 分钟或更少；约 40 分钟或更少；约 35 分钟或更少；约 30 分钟或更少；约 25 分钟或更少；约 20 分钟或更少；约 15 分钟或更少；约 10 分钟或更少；约 5 分钟或更少；约 4 分钟或更少；约 3 分钟或更少；约 2 分钟或更少；以及约 1 分钟或更少。

[0024] 在实施方式中，在获得所述初始测定的结果之后获得进行所述进一步测定所针对的生物样品；在这样的实施方式中，从在所述装置内接受进一步生物样品时起的短时间内进行所述进一步测定。可以在获得初始生物样品的时间之后获得这样的进一步生物样品。在实施方式中，在获得生物样品的单一时段期间从受试者获得进一步生物样品。在实施方式中，在获得初始生物样品的所述时段之后的第二或后续时段期间从受试者获得进一步生物样品。在实施方式中，第二或后续时段可以在获得所述初始生物样品的时段之后的以下时间段内：约 10 分钟或更少；或约 20 分钟或更少；或约 30 分钟或更少；或约 40 分钟或更

少；或约 50 分钟或更少；或约 1 小时或更少；或约 2 小时或更少；或约 3 小时或更少；或其他时间段。

[0025] 可以在装置或系统上进行本文公开的测定和方法用于处理样品。本文公开的测定和方法可以容易地并入到以及用于自动化测定装置中和自动化测定系统中。在实施方式中，如本文所公开的装置可以适合于检测、鉴别或测量生物样品中的分析物。

[0026] 在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可以包括：流体操作系统，其用于运送生物样品的至少一部分；和检测器，其有效地检测或测量分析物。在实施方式中，检测器可以包括以下各项中的一项或多项：光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、辐射检测器、温度传感器和其他传感器。光学检测器可以包括以下各项中的一项或多项：相机、光电倍增管、光电二极管、分光光度计和其他光学元件。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可以包括用于运送样品的至少一部分的系统。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可以包括用于运送试剂的系统。在实施方式中，用于运送样品的至少一部分或用于运送试剂的系统可以包括流体操作系统。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置的流体操作系统可被配置用于运送生物样品的至少一部分并且还可被配置用于运送试剂。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可被配置用于使用试剂稀释样品的至少一部分。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可被配置用于使试剂与样品的至少一部分相混合。

[0027] 在实施方式中，包括用于运送生物样品的至少一部分的流体操作系统的装置可以包括用于接触生物样品的装置；或可以包括用于接受生物样品的装置；或可以包括用于储存生物样品的装置。在实施方式中，生物样品可以由筒匣提供。在实施方式中，筒匣可以保持包含生物样品于其中的容器。被配置用于容纳生物样品的容器可被配置用于储存生物样品，并且可被配置用于允许由流体操作系统访问所述生物样品。由流体操作系统对生物样品的访问可以有效地允许运送所述生物样品的至少一部分；允许混合所述生物样品；允许向所述生物样品的至少一部分添加试剂；或者允许将所述生物样品分成两个或更多个部分。

[0028] 在实施方式中，提供了系统，其包括被配置用于检测生物样品中是否存在分析物的装置。在实施方式中，装置或系统还可以包括通信组装件，该通信组装件可以包括有效地报告所述检测和 / 或测量的结果的显示元件和 / 或通信元件。在实施方式中，通信组装件，诸如显示元件和 / 或通信元件，可以适合于双向通信。在实施方式中，通信组装件可被配置用于传送从测定样品获得的数据。在实施方式中，用于对样品测定样品中分析物的存在的装置可以包括其他元件和组装件，所述其他元件和组装件包括但不限于，加热组装件、冷却组装件、超声仪以及其他元件和组装件。

[0029] 例如，如本文所公开的系统可以包括通信组装件，用于传输或接收基于要检测的分析物或基于要由所述装置或系统检测的其他分析物的方案。在实施方式中，测定方案可以基于先前从来自受试者的样品获得的结果或者基于先前从来自所述受试者的不同样品获得的结果而改变。在实施方式中，通信组装件可以包括用于将信息从所述装置通信至计算机的信道，其中所述信道选自计算机网络、电话网络、金属通信链路、光学通信链路和无线通信链路。在实施方式中，如本文所公开的系统可以向中央位置或最终用户传输信号，并

且可以包括用于传输这样的信号的通信组装件。如本文所公开的系统可被配置用于根据需要或定期地更新方案。

[0030] 因此，申请人公开了被配置用于根据本文公开的方法测量生物样品中的分析物的装置。被配置用于根据本文公开的方法测量生物样品中的分析物的装置可被配置用于测量来自包括以下体积的生物样品的分析物：不超过约 1000 μL 的样品，或不超过约 500 μL 的样品，或不超过约 250 μL 的样品，或不超过约 150 μL 的样品，或不超过约 100 μL 的样品，或不超过约 50 μL 的样品，或者在实施方式中，其中所述生物样品包括不超过约 25 μL 的样品，或其中所述生物样品包括不超过约 10 μL 的样品，或其中所述生物样品包括少于约 10 μL 的样品。这样的装置可被配置用于在以下时间内测量生物样品中的分析物：少于约 1 小时内，或者在实施方式中，少于约 40 分钟内，或少于约 30 分钟内。

[0031] 本文公开的装置可被配置用于在所述生物样品中进行用于测量第一分析物的测定，以及还进行用于测量第二分析物的测定。在实施方式中，在所述生物样品中进行用于测量第二分析物的测定可以视在生物样品中用于测量第一分析物的测定的结果而定。例如，本文公开的装置可被配置用于进行用于测量分析物的测定，以及还进行包括测量血液样品中血细胞的形态特性的测定。本文公开的装置可被配置用于进行用于测量第一分析物的测定，以及还进行包括测量另一血液分析物的测定，所述另一血液分析物例如为维生素、激素、药物或药物的代谢物以及其他分析物。这样的装置可被配置成其中由所述装置进行的测定或测定的进行顺序可以通过与另一装置的通信而更改。

[0032] 申请人还公开了包括如本文所公开的装置的系统。在实施方式中，所述系统包括被配置用于在血液样品中进行用于测量第一分析物的测定以及还进行用于测量第二分析物的测定的装置。在实施方式中，所述系统包括被配置用于在血液样品中进行用于测量分析物的测定以及还进行用于测量血细胞的形态特性的测定的装置。在这样的系统的实施方式中，由所述装置进行的测定或测定的进行顺序可以通过与另一装置的通信而更改。

[0033] 提供本发明内容来以简化形式介绍挑选出的概念，所述概念在以下具体实施方式中进一步描述。本发明内容并不旨在确定请求保护的主题的关键特征或主要特征，也不旨在用于限制请求保护的主题的范围。

附图说明

[0034] 图 1 示出了来自全血样品的血细胞的代表性图像，图示了可使用不同成像技术和染料获得的各种类型的图像。

[0035] 图 2 示出了全血中的若干细胞类型的代表性合成图像，包括单核细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞的图像。

[0036] 图 3 示出了通过在该实施例中所描述的细胞计数测定而鉴别和量化的各种细胞类型的标绘图，包括单核细胞（图 3A）、嗜碱性粒细胞（图 3B）、淋巴细胞（图 3C）以及嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞（图 3D）。

[0037] 图 4 示出了标绘图，其展示如本文所公开的细胞计数方法鉴别不同的细胞类型，与通过其他方法进行的此类鉴别一致。图 4A 示出了白细胞（“WBC”）数目的标绘图；图 4B 示出了红细胞（“RBC”）数目的标绘图；图 4C 示出了血小板数目的标绘图；图 4D 示出了嗜中性粒细胞数目的标绘图；图 4E 示出了单核细胞数目的标绘图；而图 4F 示出了淋巴细胞

数目的标绘图。

具体实施方式

[0038] 可以使用本文公开的方法、装置和系统或与之一起使用的试剂、测定、方法、套件、装置和系统的示例的描述和公开内容可参见以下文献：例如，美国专利 8,088,593；美国专利 8,380,541；提交于 2013 年 2 月 18 日的美国专利申请序列号 13/769,798；提交于 2013 年 2 月 18 日的美国专利申请序列号 13/769,779；提交于 2013 年 2 月 18 日的美国专利申请序列号 13/769,817；提交于 2013 年 2 月 18 日的美国专利申请序列号 13/769,818；提交于 2013 年 2 月 18 日的美国专利申请序列号 13/769,820；提交于 2011 年 9 月 26 日的美国专利申请序列号 13/244,947；提交于 2012 年 9 月 25 日的 PCT/US2012/57155；提交于 2011 年 9 月 26 日的美国申请序列号 13/244,946；提交于 2011 年 9 月 26 日的美国专利申请 13/244,949；提交于 2013 年 3 月 27 日的美国专利申请 61/805,900；以及提交于 2011 年 9 月 26 日的美国申请序列号 61/673,245，上述专利和专利申请的公开内容特此通过引用而全文并入于此。

定义

[0039] 在公开和描述本方法、装置和系统之前，应当理解，本文使用的术语只以描述特定的实施方式为目的，并非意在限制。还应当理解，本公开内容提供解释性的和示例性的描述和示例，因此，除非另有说明，本文公开的装置、系统和方法并不限于本文描述的特定实施方式。

[0040] 必须指出，如说明书和随附权利要求书中所使用，除非上下文另有明确规定，否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指称。因此，例如，提及“一种盐”是指单种盐或不同盐的混合物等。

[0041] 在本说明书和随附的权利要求书中，将会提到许多术语，这些术语应定义为具有以下含义：

[0042] 诸如“rpm”（每分钟转数）、“min”（分钟）、“sec”（秒）等首字母缩略词和缩写词具有其惯常含义。

[0043] 如本文所使用的，术语“测定”及语法等同词是指测试、测量、观察和其他实验程序，其可适用于样品以进行对样品中分析物的检测、样品中分析物的鉴别和样品中分析物的量的测量。测定可以是检测、鉴别或测量样品的物理性质的物理测定；测定可以是检测、鉴别或测量样品的化学性质，或者在样品中或与样品进行化学反应的化学测定；并且包括使用光学的、电气或电子的、化学的或其他的检测和测量手段的测定。

[0044] 如本文所使用的，“分析物”是测定或分析的主体，要通过进行测定来确定其存在或量。分析物可以是生物样品的天然成分；分析物可以在流体样品或溶液中是游离的，或者可以结合至另一化合物（例如，结合至载体蛋白），可以存在于细胞上，或者可以存在于细胞中；分析物可以是在正常情况下不存在于生物样品中的化合物，诸如药物、药物或其他化合物的代谢物、感染原（例如，病毒、细菌或其他外来生物体或物质）、毒素或者其他可作为分析的主体的化合物、元素、细胞或细胞标志物。分析物可以包括细胞，或病毒，或者其部分；并且可以包括细胞、病毒、组织或其部分的物理特性或化学特性。

[0045] 对分析物的测定是针对以下各项的测试或程序：在样品中检测该分析物的存在，

或者确定该分析物的量，或者鉴别该分析物，或者表征该分析物，或者以其他方式获得关于该分析物的信息。

[0046] 如本文所使用的，术语“阴性结果”及其语法等同词是指在生物样品中未检测到目标分析物的存在或检测到目标分析物的存在处于正常水平的测定结果。

[0047] 如本文所使用的，术语“阳性结果”及其语法等同词是指在生物样品中检测到目标分析物的存在或检测到目标分析物的存在处于异常水平的测定结果。

[0048] 如本文所使用的，术语“反射测试”和“反射测定”是指视先前测试（可以称为“初始测试”或“初始测定”）的结果而进行的测定（等同地，测试）。是否进行反射测试，或者进行反射测试的时机或顺序，是由初始测试的结果所确定的。

[0049] 如本文所使用的，术语“视情况而定的”是指对先前事件、结果、情况或状态的依赖性。因此，在行动是视标准（例如，行动的发生；测试的结果；状态或情况的存在；或者对任何种类的标准的满足）而定的情况下，该行动的进行是以所述标准为条件的，并且所述行动将会根据该标准而发生或进行，或者将不会发生或进行，或者将会以特定的方式发生或进行。例如，反射测试的一种形式是其中来自一般测试的阳性结果触发更具体性质的自动测试的测试；例如，针对流感病毒的存在呈阳性的流感反射测试可以自动地触发更具体的测试，该测试将会鉴别在来自受试者的样品中存在的流感的特定毒株，或者将会确定在来自受试者的样品中是否存在流感的特定毒株。

[0050] 如本文所使用的，术语“视情况而定的测定”是指其进行（或无法进行）取决于先前事件或情况的测定。例如，视情况而定的测定可以是仅在先前测定的结果满足一个或多个标准的情况下才进行的测定；视情况而定的测定可以是在先前测定的结果满足一个或多个标准的情况下不进行的测定；视情况而定的测定可以是在先前测定的结果满足一个或多个标准的情况下以一种方式进行而在不满足所述一个或多个标准的情况下以不同的方式进行的测定。因此，单一的视情况而定的测定可以取决于单一标准；或者，单一的视情况而定的测定可以取决于多个标准。多个视情况而定的测定可以取决于单一标准；或者，多个视情况而定的测定可以取决于多个标准。

[0051] 类似地，测定中的步骤可以是“视情况而定的步骤”，即，视先前测定的发生或结果或者测定（包括在其中进行视情况而定的步骤的测定）的先前步骤而定的步骤。

[0052] 如本文所使用的，术语“基于抗体的测定”是指针对可以在生物样品中发现的分析物的测定，其中使用抗体、抗体片段或抗体模拟物（例如，免疫粘附素、适体或其他与目标特异性结合而与其他化合物没有或几乎没有交叉反应性的构建体）与分析物的特异性结合来检测样品中分析物的存在，并且如果需要的话，量化样品中分析物的量。因此，如本文所使用的，术语“基于抗体的测定”包括免疫测定（包括 ELISA）、基于受体的测定和其他利用受体与配体之间的特异性结合来检测、鉴别或量化分析物的测定。Western 印迹法可以称为基于抗体的测定。

[0053] 适体是能够与靶分子结合的核酸分子。该核酸可以是脱氧核糖核酸、核糖核酸、连接的肽核酸或其他核酸、其类似物或衍生物。适体的生成和使用在本领域内是已知的；例如，参见美国专利号 5,475,096。

[0054] 术语“免疫粘附素”指的是组合了异源蛋白质（“粘附素”）的结合特异性与免疫球蛋白恒定区的效应物功能的抗体样分子。在结构上，免疫粘附素包括具有期望的结

合特异性、不同于抗体的抗原识别和结合位点的氨基酸序列（即，为“异源的”）和免疫球蛋白恒定域序列的融合。免疫粘附素分子的粘附素部分通常是至少包含受体或配体的结合位点的连续氨基酸序列。可以从任何免疫球蛋白（诸如，IgG-1、IgG-2、IgG-3 或 IgG4 亚型、IgA（包括 IgA-1 和 IgA-2）、IgE、IgD 或 IgM）获得免疫粘附素中的免疫球蛋白恒定域序列。文献中报告的免疫粘附素包括 T 细胞受体 (Gascoigne 等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:2936-2940[1987])、CD4(Capon 等 人，Nature 337:525-531[1989])、CD44(Aruffo 等人，Cell 61:1303-1313[1990]) 和 IgE 受体 α (Ridgway 等人，J.Cell.Biol.115:abstr.1448[1991]) 的融合。对于免疫球蛋白融合物的产生，还参见 1995 年 6 月 27 日授予的美国专利号 5,428,130。

[0055] 如本文所使用的，术语“细胞计数测定”是指通常通过光学手段（例如，通过显微术）检测或鉴别或量化样品中的细胞或颗粒的测定。例如，可以在样品或样品内的视野中对细胞或颗粒进行计数，以提供关于样品中的细胞或颗粒的数目或密度或其他数值。可以测量或表征样品中细胞或颗粒的大小或光强度或其他特性。可以标记或以其他方式处理在细胞计数测定中测定的样品中的细胞，以提高它们的鉴别性或易于在细胞之间和细胞类型之间进行区分。因此，例如，可以通过将细胞暴露于针对特定细胞表面抗原的抗体或抗体片段来标记和光学鉴别细胞表面标志物，其中用荧光染料或其他可鉴别的标记物来标记抗体或抗体片段。除了抗体和抗体片段（以及它们的类似物）之外，还可以使用适体、免疫粘附素、核酸分子、核酸模拟物、染料以及其他对于细胞特征、细胞器、分子或特性具有特异性的探针或标记在细胞计数测定中鉴别和表征细胞。

[0056] 如本文所使用的，对细胞或颗粒的“形态特性的测量”及其语法变化形式是指针对鉴别、量化或表征样品中的细胞、颗粒或者细胞群或颗粒群的大小、形状或其他物理特性的细胞计数测定。对细胞或颗粒的外观的观察、测量或表征是对形态特性的一种类型的测量。对细胞或颗粒的大小的测量或表征可以指对细胞或颗粒的直径、横截面积、体积或其他特性的测量或表征。对细胞或颗粒的形状的测量或表征可以指对细胞或颗粒的对称性（或不对称性），或者突出物的存在或数目，或者细胞表面的光滑度（或粗糙度）或者其他特性的测量或表征。对跨细胞或颗粒的维度的亮度或其他光学性质的测量或表征包括对细胞或颗粒的形态特性的测量。还可以观察、测量和表征其他形态特性。

[0057] 词语“标记物”或“标志物”或词组“可检测的标记物”和“标志物部分”在本文使用时是指这样的可检测的化合物或组合物，其直接地或间接地与抗体偶联以便生成“标记的”抗体。标记物可以是可靠自身检测到的（例如，放射性同位素标记物或荧光标记物），或者在酶标记物的情况下，可以催化可检测到的底物化合物或组合物的化学改变（标记物可以例如是，染料、荧光部分、发光部分、化学发光部分、酶标记物、磁标记物、顺磁标记物、对比剂、纳米颗粒、放射性同位素、表位标签、生物素、链霉亲和素或猝灭剂）。染料包括，例如，嵌入双链 DNA 的荧光染料包括，例如，SYBR Gold™、SYBR Green I™、SYBR Green II™、溴化乙锭、BlueView™、亚甲蓝、DAPI 和吖啶橙。进一步的荧光染料包括，例如，CAL Fluor Gold、CAL Fluor Orange、Quasar 570、CAL Fluor Red 590、CAL Fluor Red 610、CAL Fluor Red 610、CAL Fluor Red 635、Quasar 670(Biosearch Technologies)、VIC、NED(Life Technologies)、Cy3、Cy5、Cy5.5(GE Healthcare Life Sciences)、Oyster 556、Oyster 645(Integrated DNA Technologies)、LC 红 610、LC 红 610、LC 红 640、LC 红

670、LC 红 705(Roche Applies Science)、德克萨斯红 (Texas red)、FAM、TET、HEX、JOE、TMR 和 ROX。可以使用的猝灭剂包括,例如,DDQ-I、DDQ-II(Eurogentec)、Eclipse(Epoch Biosciences)、Iowa Black FQ、Iowa Black RQ(Integrated DNA Technologies)、BHQ-1、BHQ-2、BHQ-3(Biosearch Technologies)、QSY-7、QSY-21(Molecular Probes) 和 Dabcyl。

[0058] 如本文所使用的,术语“小分子”是指小于典型蛋白质的化合物,通常为非聚合型有机化合物。小分子的示例包括乙酰水杨酸(阿司匹林)、咖啡因、胆固醇、维生素 D 和其他分子。小分子通常具有约 500 道尔顿以下的分子量。如本文所使用的,小分子可以是有机小分子,并且可以是无机小分子。

[0059] 如本文所使用的,术语“普通化学测定”是指针对可以在生物样品中发现的元素或化合物的测定,其中使用化学反应或物理反应来检测样品中分析物的存在,并且如果需要的话,量化样品中分析物的量。如本文所使用的,“普通化学测定”可以针对检测小分子分析物(包括离子和元素,诸如钠或钾)或针对样品的化学特性(例如,pH、O_2饱和度或其他通过化学手段确定的样品特性)。

[0060] 如本文所使用的,术语“核酸测定”是指针对可以在生物样品中发现的核酸(不管是脱氧核糖核酸 (DNA) 还是核糖核酸 (RNA)) 的测定;这样的测定通常使用探针与靶核酸之间的杂交来检测样品中分析物的存在,并且如果需要的话,量化样品中分析物的量。核酸测定包括,例如,全部类型的聚合酶链反应 (PCR) 测定、Northern 印迹法、Southern 印迹法以及其他测定。

[0061] 杂交反应的“严格性”可由本领域普通技术人员容易地确定,并且通常是取决于探针、长度、洗涤温度和盐浓度的经验计算。通常,较长的探针需要较高的温度以供适当退火,而较短的探针需要较低的温度。杂交通常取决于当互补链存在于低于其解链温度的环境中时变性的 DNA 再退火的能力。探针与可杂交序列之间的期望同源性程度越高,可以使用的相对温度越高。因此得出以下结论:较高的相对温度将会倾向于使反应条件更严格,而较低的温度则不那么严格。对于杂交反应的严格性的附加细节或解释,见 Ausubel 等 人 ,Current Protocols in Molecular Biology,Wiley Interscience Publishers,(1995)。

[0062] 如本文所定义的“严格的条件”或“高严格性条件”可以通过以下各项来确定:(1) 采用低离子强度和高洗涤温度,例如,在 50℃下使用 0.015M 氯化钠 /0.0015M 柠檬酸钠 /0.1%十二烷基硫酸钠;(2) 在杂交期间采用变性剂,诸如甲酰胺,例如,在 42℃下使用 50% (v/v) 甲酰胺与 0.1%牛血清白蛋白 /0.1% Ficoll/0.1%聚乙烯吡咯烷酮 /pH6.5 的 50mM 磷酸钠缓冲液,含 750mM 氯化钠、75mM 柠檬酸钠;或者 (3) 在 42℃下采用 50%甲酰胺、5x SSC(0.75M 氯化钠、0.075M 柠檬酸钠)、50mM 磷酸钠 (pH 6.8)、0.1%焦磷酸钠、5x Denhardt 溶液、超声处理的鲑精 DNA(50 μg/ml)、0.1% SDS 和 10%葡聚糖硫酸酯,在 42℃下的洗液,55℃下在 0.2x SSC(氯化钠 / 柠檬酸钠) 和 50%甲酰胺中,随后是 55℃下由含有 EDTA 的 0.1x SSC 组成的高严格性洗液。

[0063] “中度严格的条件”可以如 Sambrook 等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,New York:Cold Spring Harbor Press,1989 所述来确定,并且包括严格性低于上文所描述的条件的洗涤溶液和杂交条件(例如,温度、离子强度和% SDS) 的使用。中度严格的条件的示例是在 37℃下在溶液中温育过夜,该溶液包含:20%甲酰胺、5x SSC(150mM NaCl、

15mM 柠檬酸三钠）、50mM 磷酸钠 (pH 7.6)、5x Denhardt 溶液、10％葡聚糖硫酸酯和 20mg/ml 变性的剪切鲑精 DNA，随后是在约 37-50℃下在 1x SSC 中洗涤过滤器。熟练的技术人员将会明白如何根据需要调节温度、离子强度等以适应诸如探针长度等因素。

[0064] 术语“血液”和“全血”是指血液样品中如动物体内所存在的和如从受试者直接获得的血液。血液包含红细胞、白细胞、蛋白质（诸如白蛋白、球蛋白和凝血因子）、盐、水和其他成分。

[0065] 术语“血浆”和“血液血浆”是指在移除血细胞之后剩余的血液（例如，血液样品）的液体部分。可以通过血液样品的离心分离来移除红细胞和白细胞，在离心管的底部在沉淀的细胞上方留下血浆。血浆保留了血液凝血因子，并且从抗凝的血液样品获得。

[0066] 术语“血清”和“血液血清”是指在让血液凝结并且移除凝块之后剩余的血液的液体部分。血清不同于血浆之处在于血清缺乏凝血因子：由于凝结需要血纤蛋白、凝血酶和其他形成并保留了部分血液凝块的蛋白质，血清缺乏这些蛋白质而血浆包含它们。

[0067] 如本文所使用的，“手指针刺”是指：i）在受试者的皮肤上进行小穿刺的行为，从而允许少量（例如，小滴或者一滴、两滴或若干滴）血液流动并变得可供收集；ii）穿刺本身；以及 iii）由此收集的血液。例如，通过使用刺血针或其他可有效刺穿受试者的皮肤的锋利器具，可以在手指针刺中释放血液。通常，以这种方式仅收集少量血液（例如，血液量可以是约 250 μL 或更少，或者约 200 μL 或更少，或者约 150 μL 或更少，或者约 100 μL 或更少，或者约 50 μL 或更少，或者约 25 μL 或更少，或者约 15 μL 或更少，或者约 10 μL 或更少，或者约 5 μL 或更少，或者约 3 μL 或更少，或者约 1 μL 或更少）。可以通过例如针、注射器、毛细管或其他方法收集来自手指针刺的血液。可以收集来自手指针刺的血液用于运送至另一位置；用于在使用或分析之前储存；用于立即使用；或者用于以上这些的组合。

[0068] 如本文所使用的，术语“生物样品”是指从受试者收集的流体、组织或其他物质。生物样品的示例可以包括但不限于血液、血清、血浆、咽喉拭子、鼻拭子、鼻咽冲洗液、唾液、尿液、胃液、脑脊髓液、泪液、粪便、粘液、汗液、耳垢、油、腺体分泌物、精液、阴道分泌物、来源于肿瘤组织的组织液、眼液、呼吸物、毛发、指甲、皮肤、活检组织、胎盘液、羊水、脐带血、淋巴液、腔液、痰、脓、微生物群、胎粪、乳汁以及其他分泌物或排泄物。生物样品可以包括鼻咽冲洗液或其他通过冲洗受试者的体腔或表面或者通过在将拭子施加于受试者的体腔或表面之后冲洗拭子而获得的其他流体。可以在提取缓冲液中处理鼻拭子、咽喉拭子、粪便样品、毛发、指甲、耳垢、呼吸物以及其他固体、半固体或气体样品，例如在它们的分析之前保持固定或可变的时间量。继而如果需要，则可以与其他流体样品类似地处理所述提取缓冲液或其整分试样。受试者的组织样品的示例可以包括但不限于，结缔组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织、软骨、癌样品或骨。可以从人或动物获得样品。可以从哺乳动物、脊椎动物（诸如鼠类、类人猿、人类、家畜、竞技动物或宠物）获得样品。可以从活的或死的受试者获得样品。样品可以是刚刚从受试者获得的或可以经受了某种形式的预处理、储存或运送。

[0069] 如本文所使用的，“一部分”和“部分”（例如，生物样品的一部分或部分）包括但不限于，整分试样（其可以具有相等体积或可以具有不等体积）；稀释液（其中样品或其部分与稀释剂混合以形成样品的稀释液）；小部分（例如，全血的小部分，诸如通过离心分离形成的血清或血浆或沉淀物）；以及它们的组合。

反射测试

[0070] 本文公开的方法、装置和系统可以用于提供和进行“反射测试”，其中第二测定或后续测定视一个或多个初始测试的结果而进行。

[0071] 在实施方式中，可以在获得来自初始测试的阴性结果时进行反射测试。例如，阴性结果可以指示出受试者未患有由特定症状提示的疑似疾病或状况，并且指示出应当进行针对不同疑似疾病或状况的不同测定。在这样的实施方式中，由于获得来自初始测试的阴性结果，所以可以进行针对所述不同疑似疾病或状况的反射测试。

[0072] 在实施方式中，可以在获得来自初始测试的阳性结果时进行反射测试。例如，初始测试可以例如是 HIV 测试。在这样的示例中，对来自受试者的样品进行的针对 HIV 的、基于抗体的测定（例如，HIV-1 测试或 HIV-2 测试）的阳性结果可以触发使用针对 HIV 的核酸测定（例如，针对 HIV-1 测试的核酸测定或针对 HIV-2 测试的核酸测定）来测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，针对 HIV 的、基于抗体的 HIV 测定中的阳性结果可以触发在核酸测定中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，针对 HIV 的初始核酸测定中的阳性结果可以触发通过后续的、严格性更高的针对 HIV 的核酸测定来测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，基于抗体的 HIV 测定（例如，ELISA 或其他测定）中的阳性结果可以触发通过针对 HIV 的 Western 印迹法（也是基于抗体的测定）来测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，基于抗体的 HIV 测定中的阳性结果可以触发在细胞计数测定中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，针对 HIV 的核酸测定中的阳性结果可以触发在细胞计数测定中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，针对 HIV 的、基于抗体的 HIV 测定中的阳性结果可以触发在普通化学测定中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，针对 HIV 的、基于核酸测定的 HIV 测定中的阳性结果可以触发在普通化学测定中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，细胞计数测定中指示出 HIV 的症状的阳性结果可以触发在基于抗体的测定，或核酸测定，或普通化学测定或者一个或多个这些测定的组合中测试来自相同受试者的样品。在实施方式中，任何测定中指示出 HIV 的症状的阳性结果可以触发在细胞计数测定、基于抗体的测定或核酸测定，或在普通化学测定或者一个或多个这些测定的组合中测试来自相同受试者的样品。

[0073] 应当理解，上文所讨论的实施方式是示例性的，使用 HIV 作为示例，而还可以通过本文公开的方法、装置和系统针对任何疾病或状况类似地测定和分析生物样品。

[0074] 还例如，初始测定可以包括完整的血细胞计数测试，包括测试血液样品的白细胞，其中白细胞计数在正常范围之外（例如，对于 12 岁以上的男性，在每微升（μL）约 2000 个细胞以下是在正常范围之外）可以触发包括对受试者的进一步血液测试的反射测试。在实施方式中，这样的进一步的血液测试可以是通过细胞计数器在如本文所公开的装置上进行的自动测试。例如，这样的反射细胞计数测试可以包括使用细胞计数器按细胞类型鉴别和/或量化样品中的白细胞。这样的细胞计数器测试可以是自动细胞计数器测试，并且可以不需要任何人的干预来进行细胞计数测定。在实施方式中，这样的进一步血液测试可以是由受过培训的人进行的“人工”测试。在实施方式中，这样的包括进一步血液测试的反射测试可以既包括通过细胞计数器在装置上进行的自动测试又包括由受过培训的人进行的“人工”测试。

[0075] 还例如，针对肝炎的阳性测试可以触发对来自相同受试者的样品的进一步测试。在实施方式中，针对肝炎的初始测试可以包括针对指示出肝功能受损的分析物的测试，例

如，升高的血清转氨酶水平，或升高的碱性磷酸酶水平，或升高的 γ－谷氨酰转肽酶水平，或增加的胆红素，或其他可以被肝炎改变的血液标志物。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以包括基于抗体的测定。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以包括核酸测定。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以包括通过细胞计数器在如本文所公开的装置上进行的自动测试。

[0076] 还例如，针对丙型肝炎的阳性测试可以触发对来自相同受试者的样品的进一步测试。在实施方式中，针对丙型肝炎的初始测试可以包括测试丙型肝炎病毒抗体的存在。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以是针对指示出丙型肝炎病毒的核酸的存在的核酸测定。在实施方式中，针对丙型肝炎的初始测试可以包括针对指示出样品中存在丙型肝炎病毒的表位（抗体靶标）的存在的基于抗体的测定。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以是针对指示出丙型肝炎病毒的核酸的存在的核酸测定。在实施方式中，针对丙型肝炎的初始测试可以包括针对指示出丙型肝炎病毒的核酸的存在的测试。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以是针对丙型肝炎病毒抗体的存在的核酸测定。

[0077] 还例如，针对梅毒的存在的阳性测试可以触发对来自相同受试者的样品的进一步测试。在实施方式中，对梅毒的存在的初始测试可以包括指示出梅毒细菌的核酸的存在的核酸测试。在实施方式中，针对梅毒的存在的后续测试可以包括针对梅毒细菌的存在的严格性更高的核酸测试（与针对梅毒的初始核酸测试的严格性相比）。在实施方式中，针对梅毒的存在的后续测试可以包括针对梅毒细菌的存在的 Western 印迹法测试。

[0078] 在实施方式中，针对梅毒的存在的初始测试可以包括针对梅毒细菌抗体的存在的测试。在实施方式中，这样对来自受试者的样品的进一步测试可以是通过细胞计数器在如本文所公开的装置上进行的自动测试。在实施方式中，通过细胞计数器在如本文所公开的装置上进行的自动测试可以是使用对来自患者的血液样品的暗视野照明以便确定和 / 或量化梅毒细菌的存在的细胞计数测试。在实施方式中，这样的进一步测试可以是由受过培训的人进行的“人工”测试。

[0079] 初始测定可以包括针对乙型肝炎的存在的测定。例如，可以测试从妊娠女性获得的样品的乙型肝炎表面抗原（基于抗体的测定）。如果发现该初始测定针对乙型肝炎表面抗原的存在是阳性的，则可以进行核酸反射测试以用于针对乙型肝炎病毒的更灵敏的和更具特异性的测试；该反射测试还可以提供对样品中的病毒载量的量化。可以对与基于抗体的乙型肝炎表面抗原测定不同的样品进行核酸反射测试；该不同的样品可以是原始样品的一部分，通过将原始样品分成部分而获得，并且保留以供以后在需要时使用；该不同的样品可以是单独的样品，与原始样品同时或几乎同时地获得，并且保留以供以后在需要时使用；或者该不同的样品可以是在获得原始样品之后（例如，在确定初始测试的结果之后）所获得的样品。

[0080] 还例如，可以针对乙型肝炎表面抗原而测试从妊娠女性获得的样品（基于抗体的测定）。如果发现该初始测试针对乙型肝炎表面抗原的存在是阳性的，则可以进行针对梅毒的存在的反射测定。这样的反射梅毒测定可以例如是针对核酸的存在的核酸反射测试，该核酸的存在指示出样品中梅毒细菌的存在。在实施方式中，这样的反射梅毒测定可以是针对蛋白质的存在的基于抗体的反射测试，该蛋白质的存在指示出样品中梅毒细菌的存在。

在实施方式中，这样的反射梅毒测定可以例如是针对样品中梅毒细菌的存在的细胞计数测定。可以对不同于基于抗体的乙型肝炎表面抗原测定的样品进行反射测试；该不同的样品可以是原始样品的一部分，通过将原始样品分成部分而获得，并且保留以供以后在需要时使用；该不同的样品可以是单独的样品，与原始样品同时或几乎同时获得并且保留以供以后在需要时使用；或者该不同的样品可以是在获得原始样品之后（例如，在确定初始测试的结果之后）所获得的样品。

[0081] 还例如，可以针对尿液中血液的存在、针对亚硝酸盐的存在、针对超过痕量的蛋白质的存在或针对白细胞（例如，白血球）的存在而测定尿液样品。在实施方式中，对尿液样品进行的初始测定可以是基于抗体的测定。如果发现这样的基于抗体的测定的结果是阳性的，则可以进行反射测试，其中尿液样品经历细胞计数测试。这样的细胞计数测试可以是自动化的，或者可以是手动的（即，涉及由技术人员使用显微镜或相机或者全部二者对样品的观察）或这些的组合。可以对不同于基于抗体的初始测定的样品进行细胞计数反射测试；该不同的样品可以是原始样品的一部分，通过将原始样品分成部分而获得，并且保留以供以后在需要时使用；该不同的样品可以是单独的样品，与原始样品同时或几乎同时地获得，并且保留以供以后在需要时使用；或者该不同的样品可以是在获得原始样品之后（例如，在确定初始测试的结果之后）所获得的样品。

[0082] 还例如，如上文所讨论的，可以针对尿液中血液的存在、针对亚硝酸盐的存在、针对超过痕量的蛋白质的存在或针对白细胞（例如，白血球）的存在而测定尿液样品。在实施方式中，对尿液样品进行的初始测定可以是基于抗体的测定。如果发现这样的基于抗体的测定的结果是阳性，则可以进行反射测试，其中使用尿液样品进行针对细菌的存在的测定。在实施方式中，这样的针对尿液中细菌的存在的测定包括细菌培养，其中将尿液施加至适合于细菌培养的底物并且将该底物在有益于细菌生长的条件下温育。可以对不同于基于抗体的初始测定的样品进行这样的细菌培养反射测试；该不同的样品可以是原始样品的一部分，通过将原始样品分成部分而获得，并且保留以供以后在需要时使用；该不同的样品可以是单独的样品，与原始样品同时或几乎同时地获得，并且保留以供以后在需要时使用；或者该不同的样品可以是在获得原始样品之后（例如，在确定初始测试的结果之后）所获得的样品。

[0083] 在实施方式中，在向装置提供生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行全部测定。在实施方式中，在向装置提供单一生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行全部测定。在实施方式中，在向装置提供多个生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行全部测定。在实施方式中，在向装置提供生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行初始测定，并且请求进一步样品；在将这样的进一步样品装载至装置中后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，对该后续样品自动进行至少一个后续测定。在实施方式中，在向装置提供生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行初始测定，并且请求进一步样品；在将这样的进一步样品装载至装置中后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行全部后续测定。

[0084] 在实施方式中，在向装置提供生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所

公开的装置或系统，自动进行初始测定，并且自动获得进一步样品；通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，对这样的后续样品自动进行至少一个后续测定。在实施方式中，在向装置提供生物样品之后，通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，自动进行初始测定，并且自动获得进一步样品；通过装置或系统，例如通过如本文所公开的装置或系统，对这样的后续样品自动进行全部后续测定。

[0085] 因此，在实施方式中，可以响应于测定结果进行反射测试。例如，第一测定 A 的结果对于是否应当运行第二测定可能是决定性的；在本示例中，测定 A 是初始测定，而测定 B 视测定 A 的结果而定，是反射测定。因此，例如，当安排测定 A 时，筒匣可以预装载有测定 A 所需要的试剂，并且还预装载有测定 B 所必需的试剂。如果测定 A 的结果满足了预先限定的、启动反射测定的标准，则在装置中用相同的样品运行测定 B。装置方案被计划以考虑运行反射测试的可能性（即，将必要的试剂装载到筒匣中，获得充足的样品以既进行测定 A 又进行测定 B，以及保留充足的样品以备在需要时运行测定 B）。

[0086] 在实施方式中，可以在测定 A 的结果完成之前进行测定 B 的一些方案步骤。例如，可以提前在装置上完成样品制备。

[0087] 在实施方式中，可以从受试者获得足以进行测定 A 和进行测定 B 的充足大小的样品。在实施方式中，样品可以从受试者获得，并且可以用试剂（例如，稀释剂，诸如水、盐水、缓冲溶液或其他稀释剂）稀释以便提供充足体积的稀释的样品以进行测定 A 和进行测定 B。在实施方式中，可以从受试者获得用于进行测定 A 的样品，并且储存以便可用于测定 B 的进行（如果指示出）。在实施方式中，样品可以从受试者获得并且分成两个部分，其中之一可以用于进行测定 A，而其中另一部分可以储存以便可用于测定 B 的进行（如果指示出）。在实施方式中，被分为两个部分的样品的这两个部分（其中之一可以用于进行测定 A，而其中另一部分可以用于进行测定 B）可以相同地处理。在实施方式中，被分为两个部分的样品的部分（其中之一可以用于进行测定 A，而其中另一部分可以用于进行测定 B）可以彼此不同地处理。

[0088] 在实施方式中，可以用来自患者的第二样品进行反射测定。在这样的实施方式中，可以在测定 A 的结果满足一个或多个标准之后从受试者获得第二样品。在实施方式中，测定 A 的结果可以触发对第二或后续样品的请求。在实施方式中，对第二或后续样品的请求可以包括消息，例如，显示在装置上的消息、显示在界面上的消息、发送至电子地址（例如，电子邮件，或因特网告示，或推特，或电子消息系统的其他地址）的消息、给受试者或给装置的操作者或给医疗保健提供者或给支付方（例如，保险公司）的消息，或者不止这些信息中之一，或者给不止这些个体或实体中之一的消息。

[0089] 第二或后续样品可以包括与初始样品相同类型的样品。第二或后续样品可以包括与初始样品不同类型的样品。

[0090] 或者，在这样的实施方式中，可以在测定 A 的结果满足一个或多个标准之前从受试者获得第二样品；例如，可以同时从受试者获得两个样品，或可以在获得来自初始测定 A 的结果之前在不同时间获得两个样品。在实施方式中，可以相同地处理这两个样品。在实施方式中，可以彼此不同地处理这两个样品。

[0091] 可以在装置或系统上进行本文公开的测定和方法用于处理样品。本文公开的测定和方法可以容易地并入装置中并在其中用于处理样品，或并入系统中并在其中用于处理样

品，所述装置或系统可以是自动化测定装置或者可以是自动化测定系统。这样的装置和这样的系统可用于实施本文中公开的方法。例如，装置可用于接收样品。装置可用于制备或处理样品。装置可用于对样品进行测定。装置可用于从样品获得数据。装置可用于传输从样品获得的数据。装置可用于在样品的处理或测定后处置样品。

[0092] 装置可以是系统的一部分，该系统的组件可以是样品处理装置。装置可以是样品处理装置。样品处理装置可配置用于促进样品的收集、制备样品以供临床检测，或实现与一种或多种试剂的化学反应或者其他化学或物理处理，如本文所公开。样品处理装置可配置用于从样品获得数据。样品处理装置可配置用于传输从样品获得的数据。样品处理装置可配置用于分析来自样品的数据。样品处理装置可配置用于与另一装置、实验室或隶属于实验室的个人进行通信，以分析从样品获得的数据。

[0093] 样品处理装置可被配置用于直接地或间接地从受试者接受样品。样品可以例如是血液样品（例如，从手指针刺或从静脉穿刺获得的样品，或者动脉血液样品）、尿液样品、活检样品、组织切片、粪便样品或其他生物样品；水样品、土壤样品、食物样品、空气样品；或其他样品。血液样品可以例如包括全血、血浆或血清。样品处理装置可通过该装置的外壳接收来自受试者的样品。样品收集可发生在样品收集场所或其他地方。样品可在样品收集场所处提供至该装置。

[0094] 样品的示例可以包括各种流体样品或固体样品。在一些情况下，样品可以是来自受试者的体液样品。样品可以是含水样品或气体样品。在一些情况下，可以提供固体样品或半固体样品。样品可以包括从受试者收集的组织和/或细胞。样品可以是生物样品。

[0095] 可以从受试者获得任何体积的样品。体积的示例可以包括但不限于，约10mL或更少、5mL或更少、3mL或更少、1微升（μL，本文亦为“uL”）或更少、500μL或更少、300μL或更少、250μL或更少、200μL或更少、170μL或更少、150μL或更少、125μL或更少、100μL或更少、75μL或更少、50μL或更少、25μL或更少、20μL或更少、15μL或更少、10μL或更少、5μL或更少、3μL或更少、1μL或更少、500nL或更少、250nL或更少、100nL或更少、50nL或更少、20nL或更少、10nL或更少、5nL或更少、1nL或更少、500pL或更少、100pL或更少、50pL或更少或者1pL或更少。在实施方式中，生物样品可以具有250μL或更少的体积。在实施方式中，生物样品可以具有100μL或更少的体积。在实施方式中，生物样品可以具有50μL或更少的体积。样品的量可以是约一滴样品。样品的量可以是从刺破的手指或手指针刺收集的量。样品的量可以是从微针或静脉抽取收集的量。可以向装置提供任何体积，包括本文所描述的体积。

[0096] 在实施方式中，生物样品可以包括细胞。

[0097] 在一些实施方式中，样品处理装置可配置用于接纳或容纳筒匣。在一些实施方式中，样品处理装置可以包括筒匣。筒匣可以是可从样品处理装置移除的。在一些实施方式中，可将样品提供给样品处理装置的筒匣。或者，可将样品提供给样品处理装置的另一部分。筒匣和/或装置可包含样品收集单元，该样品收集单元可被配置用于接纳样品。

[0098] 筒匣可包含样品，并且可包含用于处理或检测样品的试剂，用于处理或检测样品的一次性用品，或其他物质。在将筒匣置于样品处理装置上或将筒匣插入样品处理装置中之后，筒匣的一个或多个组件可与样品处理装置的其他组件流体连通。例如，如果在筒匣处收集样品，则可将样品转移到样品处理装置的其他部分。类似地，如果在筒匣上提供一种或

多种试剂，则可将该试剂转移到样品处理装置的其他部分，或者样品处理装置的其他组件可被带到试剂处。在一些实施方式中，筒匣的试剂或组分可留在筒匣上。在一些实施方式中，不包含需要管路或需要维护（例如，手动或自动化维护）的流体部件（fluidics）。

[0099] 在实施方式中，筒匣可以包括一个生物样品，或者可以包括两个或更多个生物样品。在实施方式中，生物样品来自受试者，并且多个生物样品可以来自单一受试者。在备选实施方式中，多个生物样品可以来自多个受试者。具有一个或多个标识物的筒匣是可被装置读取的。装置可以包括自动化切割筒匣。筒匣可以是一次性的。可以使用一个或多个一次性组件来收集来自受试者的样品。该一次性组件可以向非一次性装置提供样品。或者，该一次性组件可以是样品处理装置。

[0100] 在实施方式中，筒匣可以包括一种试剂或多种试剂，并且可被配置用于允许向所述装置递送所述试剂。筒匣可被配置用于向装置递送一个生物样品和一种试剂。筒匣可被配置用于向装置递送多个生物样品和一种试剂。筒匣可被配置用于向装置递送一个生物样品和多种试剂。筒匣可被配置用于向装置递送多个生物样品和多种试剂。鉴别信息可以包括受试者鉴别信息、基于关于样品而生成的信号的信息、基于关于用样品进行的反应而生成的信号的信息、基于关于样品而检测到的信号的信息、基于关于用样品进行的反应而检测到的信号的信息、装置鉴别信息、筒匣鉴别信息、组件鉴别信息和从装置传输的其他信息。

[0101] 由筒匣携带的样品或试剂可转移到装置，诸如样品处理装置。样品或试剂可在装置内转移。可以在不提供从筒匣到装置的连续流体路径的情况下实现这样的样品或试剂的转移。可以在不提供装置内的连续流体路径的情况下实现这样的样品或试剂的转移。在实施方式中，这样的样品或试剂的转移可通过流体操作系统（例如，移液管）来完成；例如，可以将样品、试剂或其整分试样吸取到端头开放的转移组件如移液管端头中，该组件可以可操作地连接到流体操作系统，该系统将端头连同该端头内所含的样品、试剂或其整分试样转移到样品处理装置之上或之内的位置。样品、试剂或其整分试样可以存放在样品处理装置之上或之内的位置。样品和试剂，或多种试剂，可使用流体操作系统以类似的方式混合。筒匣的一种或多种组分能够以自动化的方式转移到样品处理装置的其他部分，并且反之亦然。

[0102] 在本文公开的装置、系统和方法的实施方式中，可以使用流体操作系统来向器皿运送和递送样品溶液，以及用样品溶液填充器皿（部分地或完全地填充）。在实施方式中，流体操作系统包括移液管。移液管可被配置用于接受移液管端头，例如，安装和运送附接至该移液管的移液管端头。在实施方式中，移液管包括被配置用于接受移液管端头的管嘴。移液管可被配置用于将诸如样品溶液等流体吸取到附接至该移液管的移液管端头（例如，附接至移液管的管嘴的移液管端头）中。在实施方式中，移液管可被配置用于从附接至该移液管（例如，附接至该移液管的管嘴）的移液管端头分配流体，诸如样品溶液。移液管可被配置用于向装置的表面或组件传递力。在实施方式中，移液管管嘴可以接触装置的表面或组件，以有效地向该表面或组件传递力。在实施方式中，移液管管嘴可以接触器皿的配合凹部，并且在实施方式中，可以接合器皿的配合凹部。在实施方式中，两个或更多个移液管管嘴可以接触器皿的配合凹部，并且在实施方式中，可以接合器皿的配合凹部。在实施方式中，流体操作系统的移液管可以是可移动的，并且优选地可在至少两个维度上且更优选地

在三个维度上移动（例如，可在水平、横向和垂直维度中的一个、两个或全部三个上移动）。

[0103] 装置，如样品处理装置，可具有流体操作系统。流体操作系统可以进行或者可以帮助进行流体（诸如样品）的运送、稀释、提取、整分、混合和其他动作。在一些实施方式中，流体操作系统装可包含在装置外壳内。流体操作系统可允许收集、递送、处理和/或运送流体，溶解干试剂，将液体和/或干试剂与液体混合，以及收集、递送、处理和/或运送非流体组分、样品或物质。该流体可以是样品、试剂、稀释剂、洗涤剂、染料或其他任何可由所述装置使用的流体，并且可以包括但不限于均质流体、不同液体、乳液、悬浮液和其他流体。流体操作系统，包括但不限于移液管，也可用于在所述装置周围运送器皿（内含或不含流体）。所述流体操作系统可分发或吸取流体。样品可包含漂浮在流体内的一种或多种微粒或固体物质。

[0104] 在实施方式中，流体操作系统可包含移液管、移液管端头、注射器、毛细管或其他组件。该流体操作系统可具有拥有内表面和外表面的部分和开口端。该流体操作系统可包含移液管，该移液管可以包括移液管主体和移液管嘴，并且可包含移液管端头。移液管端头可以是或者可以不是可从移液管嘴移除的。在实施方式中，流体操作系统可使用与移液管端头配合的移液管；移液管端头可以是一次性的。端头在与移液管配合时可形成流体密封。移液管端头可被使用一次、两次或更多次。在实施方式中，流体操作系统可使用具有或没有移液管端头的移液管或类似装置来吸取、分发、混合、运送或以其他方式操作流体。需要时，流体可从流体操作系统分发出去。流体在从例如移液管端头中的孔口分发之前可容纳在移液管端头内。在实施方式或使用期间的实例中，可以分发所有流体；在其他实施方式或使用期间的实例中，可以分发端头内的流体的一部分。移液管可以选择性地吸取流体。移液管可以吸取选定量的流体。移液管可以能够致动搅拌机构来混合端头内或器皿内的流体。移液管可结合端头或器皿，从而创造出连续的流动环路以供混合，包括混合非液体形式的材料或试剂。移液管端头也可通过同时或顺序地按计量递送多种液体来促进混合，如由两部分组成的底物反应。

[0105] 流体操作系统可以包括一个或多个流体隔离或液压独立的单元。例如，该流体操作系统可以包括一个、两个或更多个移液管端头。该移液管端头可被配置用于接纳和约束流体。该端头可彼此为流体隔离或液压独立的。容纳在每个端头内的流体可与其他端头内的流体和该装置内的其他流体为流体隔离或液压独立的。该流体隔离或液压独立的单元相对于该装置的其他部分和/或相对于彼此可以是可移动的。该流体隔离或液压独立的单元可以是可单独移动的。流体操作系统可包含一个或多个底座或支撑物。底座或支撑物可支撑一个或多个移液管或移液管单元。底座或支撑物可将流体操作系统的一个或多个移液管彼此相连。

[0106] 样品处理装置可被配置用于对从受试者获得的样品进行处理步骤或动作。样品处理可以包括样品制备，包括例如样品稀释、样品整分、提取、与试剂接触、过滤、分离、离心或其他预备或处理的动作或步骤。样品处理装置可被配置用于对样品进行一个或多个样品制备动作或步骤。可选地，可以为化学反应和/或物理处理步骤准备样品。样品制备动作或步骤可以包括以下一个或多个：离心、分离、过滤、稀释、富集、纯化、沉淀、温育、移液、运送、色谱分析、细胞裂解、细胞计数、粉碎、研磨、活化、超声处理、微柱处理、磁珠处理、纳米颗粒处理或其他样品制备动作或步骤。例如，样品制备可以包括一个或多个步骤来将血液分离

成血清和/或微粒部分，或将任何其他样品分离成各种组分。样品制备可以包括一个或多个步骤来稀释和/或浓缩样品，诸如血液样品或其他生物样品。样品制备可以包括向样品添加抗凝剂或其他成分。样品制备还可以包括样品的纯化。在实施方式中，所有样品处理、制备或测定动作或步骤均由单一装置进行。在实施方式中，所有样品处理、制备或测定动作或步骤均在单一装置的外壳内进行。在实施方式中，大部分样品处理、制备或测定动作或步骤由单一装置进行，并且可在单一装置的外壳内进行。在实施方式中，许多样品处理、制备或测定动作或步骤由单一装置进行，并且可在单一装置的外壳内进行。在实施方式中，样品处理、制备或测定动作或步骤可以由不止一个装置来进行。

[0107] 样品处理装置可被配置用于对样品运行一个或多个测定，并且从样品获得数据。测定可以包括一个或多个物理或化学处理，并且可以包括运行一个或多个化学或物理反应。样品处理装置可被配置用于对小的体液样品进行一个、两个或更多个测定。一个或多个化学反应可在具有如本文其他地方描述的体积的样品上发生。例如，一个或多个化学反应可在体积小于飞升的丸粒中发生。在一个实例中，样品收集单元被配置用于接收体积相当于一滴或更少的样品或组织液的体液样品。在实施方式中，样品的体积可以是小体积，其中小体积可以是小于约 1000 μL、或小于约 500 μL、或小于约 250 μL、或小于约 150 μL、或小于约 100 μL、或小于约 75 μL、或小于约 50 μL、或小于约 40 μL、或小于约 20 μL、或小于约 10 μL 的体积或其他小体积。在实施方式中，所有样品测定动作或步骤均在单一样品上进行。在实施方式中，样品处理、制备或测定动作或步骤可以由不止一个装置来进行。

[0108] 样品处理装置可被配置用于在样品上进行多个测定。在实施方式中，样品处理装置可被配置用于在单个样品上进行多个测定。多个测定可同时运行；可顺序运行；或者一些测定可同时运行而其他测定顺序运行。一个或多个对照测定和/或校准物（例如，包括具有用于该测定/试验的校准物对照的配置）也可并入该装置内；对照测定和对校准物的测定可与对样品进行的测定同时进行，或者可在对样品进行的测定之前或之后进行，或其任意组合。在实施方式中，多个测定的许多样品测定动作或步骤由单一装置进行，并且可在单一装置的外壳内进行。在实施方式中，样品处理、制备或测定动作或步骤可以由不止一个装置进行。

[0109] 在实施方式中，装置以及包括或使用这样的装置的系统和方法可以包括被配置用于检测样品中的分析物的检测器。检测器可以例如是光学检测器，诸如分光光度计、光电倍增管、电荷耦合器件、相机或者其他被配置用于检测指示分析物的存在的、基于光的信号的装置或系统。在实施方式中，检测器可被配置用于或可以有效地检测包括以下各项的信号：化学发光、发光、荧光、吸光度、透光度、浊度、颜色变化或不管是发射、透射还是吸收的光中的其他变化，以有效地用信号表示样品中分析物的存在。在实施方式中，检测器可以包括电化学检测器，或温度传感器，或 pH 传感器，或辐射传感器，或离子敏感电极，或其他能够检测样品中分析物的存在的传感器。

[0110] 用于检测分析物的方法包括用于检测核酸（例如，DNA 或 RNA）的测定、用于检测肽和蛋白质（包括糖蛋白）的测定、用于检测其他病原体相关分子的测定、补体结合测定、血凝测定（例如，针对流感）和其他测定。用于检测核酸的方法可以称为“核酸测定”，并且包括聚合酶链反应 (PCR) 方法（包括定量 PCR(qPCR)、逆转录酶 PCR(RT-PCR)、“实时”PCR、一步法 PCR、两步法 PCR 和其他本领域已知的方法。用于检测肽和蛋白质的方法包括“基于

抗体的测定”，诸如例如，酶免疫测定，诸如酶联免疫吸附测定 (ELISA) 和其他利用抗体或抗体片段、基于补体的反应以及测量对紫外线或其他频率的光的吸光度的测定，利用特异性的受体 - 配体相互作用的测定以及其他本领域已知的测定。用于检测其他病原体相关分子的测定包括针对细菌的糖类和脂质 (例如，细菌的脂多糖 (LPS)) 的测定以及其他本领域已知的测定。与这样的测定一起使用的检测器可以是光学检测器、pH 检测器、电化学检测器、温度传感器、离子敏感电极、辐射检测器或其他检测器。

[0111] 样品处理装置可被配置用于检测一个或多个与样品相关的信号。样品处理装置可被配置用于鉴别样品的一种或多种性质。例如，样品处理装置可被配置用于检测样品中 (例如在体液、分泌物、组织或其他样品中或在其整体中) 一种分析物或多种分析物的存在或浓度或疾病状况。或者，样品处理装置可被配置用于检测一个或多个信号，可以分析该信号以检测样品中一种或多种分析物 (其可指示疾病状况) 的存在或浓度或疾病状况。该信号可在该装置上或在另一位置处分析。运行临床检测可以包括或者可不包括对所收集的数据的任何分析或比较。

[0112] 化学反应或其他处理步骤可在使用或不使用样品的情况下进行。可由所述装置准备或运行的步骤、检测或测定的示例可以包括但不限于免疫测定、核酸测定、基于受体的测定、细胞计数测定、比色测定、酶测定、电泳分析、电化学测定、光谱分析、色谱分析、微观测定、地形测定 (topographic assay)、量热测定、浊度测定 (turbidmetric assay)、凝集测定、放射性同位素测定、粘度测定、凝结测定、凝固时间测定、蛋白质合成测定、组织学测定、培养测定、摩尔渗透压浓度测定和 / 或其他类型的测定，离心、分离、过滤、稀释、富集、纯化、沉淀、粉碎、温育、移液、运送、细胞裂解或其他样品制备动作或步骤，或其组合。可由所述装置准备或运行的步骤、检测或测定可以包括成像，包括显微术、细胞计数和其他准备或使用图像的技术。可由所述装置准备或运行的步骤、检测或测定还可以包括对样品的组织学、形态学、运动学、动力学和 / 或状态的评估，其可以包括对细胞的这类评估。

[0113] 装置可以能够在短时间内在进行反射测试之前进行所有在装置上的步骤 (例如，由单一装置进行的步骤或动作)。装置可以能够在短时间内在进行反射测试之前对单一样品进行所有在装置上的步骤。例如，在进行反射测试之前从由受试者收集样品到传输数据和 / 或到分析可用时约 3 小时或更少、约 2 小时或更少、约 1 小时或更少、约 50 分钟或更少、约 45 分钟或更少、约 40 分钟或更少、约 30 分钟或更少、约 20 分钟或更少、约 15 分钟或更少、约 10 分钟或更少、约 5 分钟或更少、约 4 分钟或更少、约 3 分钟或更少、约 2 分钟或更少或者约 1 分钟或更少。从在装置内接纳样品到传输数据和 / 或到从该装置关于该样品进行分析的时间量可取决于在对样品进行的步骤、检测或测定的类型或数目。在进行反射测试之前从在装置内接纳样品到传输数据和 / 或到从该装置关于该样品进行分析的时间量可用时约 3 小时或更少、约 2 小时或更少、约 1 小时或更少、约 50 分钟或更少、约 45 分钟或更少、约 40 分钟或更少、约 30 分钟或更少、约 20 分钟或更少、约 15 分钟或更少、约 10 分钟或更少、约 5 分钟或更少、约 4 分钟或更少、约 3 分钟或更少、约 2 分钟或更少或者约 1 分钟或更少。

[0114] 装置可被配置用于在样品处理或测定之后准备样品以供处置，或处置样品，如生物样品。

[0115] 在实施方式中，样品处理装置可被配置用于传输从样品获得的数据。在实施方式

中，样品处理装置可被配置用于通过网络进行通信。样品处理装置可以包括可与网络相接的通信模块。样品处理装置可经由有线连接或无线地连接至网络。所述网络可以是局域网(LAN)或广域网(WAN)，诸如因特网。在一些实施方式中，所述网络可以是个人局域网。所述网络可以包括云。样品处理装置可无需中间装置而连接至网络，或者可能需要中间装置将样品处理装置连接至网络。样品处理装置可通过网络而与另一设备通信，该设备可以是任意类型的网络设备，包括但不限于个人计算机、服务器计算机或膝上型计算机；个人数字助理(PDA)，诸如Windows CE设备；电话如蜂窝电话、智能手机(例如，iPhone、Android、Blackberry等)或位置感知便携式电话(如GPS)；漫游设备，诸如联网的漫游设备；无线设备如无线电子邮件设备或其他能够与计算机网络进行无线通信的设备；或者任何其他类型的可以有可能通过网络而通信和处理电子事务的网络设备。这样的通信可以包括将数据提供至云计算基础架构或任何其他类型的可由其他设备访问的数据存储基础架构。

[0116] 样品处理装置可将关于样品的数据例如提供给医疗保健专业人员、医疗保健专业场所，如实验室，或其附属机构。实验室、医疗保健专业人员或受试者中的一个或多个可具有能够接收或访问由样品处理装置提供的数据的网络设备。样品处理装置可被配置用于将关于样品的数据提供至数据库。样品处理装置可被配置用于将关于样品的数据提供至电子病历系统、提供至实验室信息系统、提供至实验室自动化系统或者其他系统或软件。样品处理装置可以按报告的形式提供数据。

[0117] 在实施方式中，装置以及包括或使用这样的装置的系统和方法可以包括控制器。在实施方式中，控制器可以包含处理器。在实施方式中，控制器可以连接至装置的组件并且可以控制该装置的组件的操作；这样的组件通常安置在装置的外壳内。在实施方式中，控制器可以控制流体操作系统的操作。在实施方式中，控制器可以控制检测器的操作。在实施方式中，控制器可以控制装置的任何组件或单元的操作。其他组件例如可以包括相机、化学测定单元、核酸测定单元、加热单元、通信单元、蛋白质化学单元或者其他组件或单元。在实施方式中，控制器可以根据方案来控制装置的一个或多个组件的操作。在实施方式中，控制器控制装置的任何一个或多个组件或单元的操作时所使用的方案可以是预编程的，例如，可以驻留在该装置上。在实施方式中，控制器控制装置的任何一个或多个组件或单元的操作时所使用的方案可以从另一设备，或从用户，或从实验室，或从网络，或从云获得。在实施方式中，控制器控制装置的任何一个或多个组件或单元的操作时所使用的方案可以根据来自另一设备，或来自用户，或来自实验室、或来自网络、或来自云的信息或指令而更新，或者可以是可根据所述信息或指令来更新的。在实施方式中，装置可以经由用户界面来接收信息，或指令，或更新，或方案。在实施方式中，装置可以经由通信组装件来接收信息，或指令，或更新，或方案。

[0118] 在实施方式中，装置以及包括或使用这样的装置的系统和方法可以包括显示器，该显示器有效地为用户提供关于装置操作的信息、关于由装置进行的测定进展的信息或者关于由装置进行的测定结果的信息。在实施方式中，显示器可以包括视觉显示，或者可以包括打印显示，或者可以包括音频信号(可以包括如由用户说出的语音一样可理解的音频信号)或者可以包括这样的显示的任何组合或所有这样的显示。在实施方式中，显示器可以包含用户界面。在显示器包含用户界面的实施方式中，装置可以例如接收信息、命令、方案或其他输入。例如，用户界面可以通信关于第二或后续生物样品的请求。例如，用户界面可

以通信关于获得第二或后续生物样品的指令。

[0119] 在实施方式中，装置以及包括或使用这样的装置的系统和方法可以包括通信组装件，该通信组装件有效地与用户、另一装置、实验室、网络、云或其他通信目标中的一个或多个进行通信。在实施方式中，通信组装件可以向通信目标提供关于装置操作的信息、关于由装置进行的测定进展的信息或者关于由装置进行的测定结果的信息。在实施方式中，通信组装件可被配置用于允许装置例如接收来自外界来源（举例而言，诸如用户、另一装置、实验室、网络、云或其他通信源）的信息、命令、方案或其他输入。

[0120] 在实施方式中，方案可以包括关于以下各项中的一项或多项的指令：一个样品的制备；多个样品的制备；进行一个化学反应；进行多个化学反应；进行多个化学反应的顺序；进行一个临床测试；进行多个临床测试；进行多个临床测试的顺序；检测一种分析物的存在；检测多种分析物的存在；检测多种分析物的存在的顺序；检测一种分析物的浓度；检测多种分析物的浓度；检测多种分析物的浓度的顺序；预处理数据；以及处理数据中步骤的顺序。在实施方式中，方案信息可以根据所传输的数据而改变，该数据根据所述方案从所述装置的所述外壳内的所述生物样品获得。

[0121] 在以下实施例中进一步描述了本文公开的方法和测定的实施方式。

实施例 1-HIV 测定

[0122] 用于在生物样品中检测人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的测定通常报告阴性结果，即，在样品中未检测到 HIV。然而，由于在生物样品中检测该病毒是如此重要，并且对于从中获得样品的受试者可能有如此可怕的后果，所以申请人公开了用于在初始测定为阳性结果的基础上进行确认性跟进测试的方法。在实施方式中，可以在向医疗保健提供者或向受试者报告阳性测定结果之前进行这样的确认性跟进测试。在实施方式中，可以在向医疗保健提供者或向受试者报告阳性测定结果的同时或之后进行这样的确认性跟进测试。

[0123] 在实施方式中，可以对从受试者获得的生物样品进行抗 HIV 抗体筛选测试；例如，可以对从受试者获得的血液样品进行抗 HIV 抗体筛选测试。在实施方式中，可以对从受试者获得的、除了血液样品之外的体液样品进行抗 HIV 抗体筛选测试；这样的样品可以例如是尿液、痰、精液、泪液、组织液的样品，从鼻拭子获得的样品，从咽喉拭子获得的样品，从阴道拭子获得的样品或者其他样品。在实施方式中，获得足量的生物样品以便在无需获得进一步样品以便进行进一步测定的情况下允许对样品或样品的一部分的自动反射测试。在实施方式中，仅获得一个或多个初始测定所需要的生物样品量；在这样的实施方式中，如果需要，必须在稍后获得进一步生物样品，以便进行视初始测定的结果而定的进一步测定。

[0124] 例如，基于抗体的测定可以包括使样品与底物接触，靶抗原特异性抗体结合至该底物。在这样的基于抗体的测定的实施方式中，可以用包含已知量的标记的偶联物的试剂混合或稀释样品，其中标记的偶联物与所结合的抗体结合。例如，标记的偶联物可以是包含与可检测标记物共价连接的目标分析物的偶联物。继而可以将样品和试剂的混合物添加至包含抗体所结合的底物的腔室，并为目标分析物和分析物－偶联物与底物的结合留有充足的时间来温育。在温育期之后，可以用洗涤溶液来洗涤该腔室以便洗出任何剩余的未结合的分析物和未结合的分析物－偶联物。洗涤之后，可以确定结合至底物的、标记的偶联物的量，并确定样品中目标分析物的量。例如，在缺乏任何目标时通过与所结合的、标记的偶联物的量比较，以及可选地在存在一个或多个已知量的目标时通过与所结合的、标记的偶联

物的量比较，或者以其他方式通过与对照值如对照曲线比较，可以进行这样的确定。例如，洗涤之后，可以将允许检测标记物的试剂添加至腔室（例如，在标记物是在底物存在时发光的化学发光标记物时，允许检测该标记物的试剂可以包括所需要的底物）。

[0125] 在实施方式中，抗 HIV 抗体筛选测试可以包括抗 HIV-1 抗体筛选测试。在实施方式中，抗 HIV 抗体筛选测试可以包括抗 HIV-2 抗体筛选测试。在实施方式中，抗 HIV 抗体筛选测试可以包括抗 HIV-1 和抗 HIV-2 抗体筛选测试。在实施方式中，这样的测定的可能结果可以包括报告样品针对 HIV-1 的存在是阴性的结果，以及可以包括报告样品针对 HIV-1 的存在是阳性的结果；在这样的实施方式中，正常结果包括报告样品针对 HIV-1 的存在是阴性的结果。在实施方式中，这样的测定的可能结果可以包括报告样品针对 HIV-2 的存在是阴性的结果，以及可以包括报告样品针对 HIV-2 的存在是阳性的结果；在这样的实施方式中，正常结果包括报告样品针对 HIV-2 的存在是阴性的结果。

[0126] 如本文所公开的，在这样的测试的结果包括样品针对 HIV-1 的存在是阴性或针对 HIV-2 的存在是阴性的结果的情况下，不自动进行进一步 HIV 测试。如本文所公开的，在 HIV 测试包括针对 HIV-1 和 HIV-2 的存在的测试并且这样的测试的结果包括样品针对 HIV-1 的存在是阴性且针对 HIV-2 的存在是阴性的结果的情况下，不自动进行进一步 HIV 测试。

[0127] 如本文所公开的，在这样的测试的结果包括样品针对 HIV-1 的存在是阳性或者针对 HIV-2 的存在是阳性或者针对 HIV-1 和 HIV-2 的存在都是阳性的结果的情况下，自动进行进一步 HIV 测试。可以对相同样品或对附加样品进行这样的进一步 HIV 测试。在对附加样品进行进一步 HIV 测试的实施方式中，该附加样品可以是或可以获自最初从受试者获得的样品；或者，在实施方式中，进一步样品可以从受试者获得并且用于进一步 HIV 测试。

[0128] 在从初始 HIV 测试获得阳性结果之后自动进行进一步 HIV 测试的实施方式中，该进一步 HIV 测试可以包括核酸测定。例如，在从初始 HIV 测试获得阳性结果之后自动进行进一步 HIV 测试的实施方式中，该进一步 HIV 测试可以包括 Western 印迹法 HIV 测试。

[0129] 在实施方式中，这样的进一步 HIV 测试的可能结果可以包括报告样品针对 HIV-1 的存在是阴性或者针对 HIV-2 的存在是阴性或者针对 HIV-1 和 HIV-2 的存在都是阴性的结果。在这样的实施方式中，正常结果包括报告样品针对 HIV 的存在是阴性的结果。如本文所公开的，在进一步 HIV 测试的结果包括样品针对 HIV-1 的存在是阴性或者针对 HIV-2 的存在是阴性的结果的情况下，不自动进行进一步 HIV 测试。如果适当，可以向医疗保健提供者或向受试者报告这样的结果，其指示出从受试者获得的生物样品无 HIV。

[0130] 然而，在实施方式中，这样的进一步 HIV 测试的结果可以包括报告样品针对 HIV-1 的存在是阳性或者针对 HIV-2 的存在是阳性或者针对 HIV-1 和 HIV-2 的存在都是阳性的结果。

[0131] 然而，在进一步 HIV 测试的结果包括样品针对 HIV-1 的存在是阳性或者针对 HIV-2 的存在是阳性的结果的情况下，这样的结果指示出 HIV 存在于从受试者获得的生物样品中。因此，这样的结果指示出受试者可能患有 HIV。如果适当，可以向医疗保健提供者或向受试者报告这样的结果，其指示出从受试者获得的生物样品包含 HIV。

[0132] 在针对 HIV-1 或 HIV-2 为阳性结果的情况下可以指示附加测试。例如，由于 HIV 是免疫系统的病症，所以可以视阳性 HIV 结果而进行针对血液尤其是白细胞的细胞计数测试，其中从患者获得血液样品中的血细胞。本文在后续实施例中提供了细胞计数测试的实

施例。

实施例 2- 白细胞计数测定

[0133] 在实施方式中，初始测定可以是确定从受试者获得的血液样品的白细胞计数的测定。例如，可以获得白细胞计数作为全血细胞计数的部分。白细胞计数测定可以确定从受试者获得的血液的白细胞计数落在正常范围之外，例如，可以低于每微升（μL）约 2000 个细胞。在初始白细胞计数测定结果确定了血液样品的白细胞计数在正常范围之外的情况下，可能需要反射血液测试。因此，申请人公开了用于在白细胞计数结果落在预定范围之外的基础上进行确认性跟进测试的方法。在实施方式中，可以在向医疗保健提供者或受试者报告初始白细胞计数结果之前进行这样的确认性跟进测试。

[0134] 例如，针对成年男性受试者（例如，12 岁以上的男性受试者）的正常范围可以是 3200 个白细胞 / μL 与 10600 个白细胞 / μL 之间。如果初始测试的结果是血液样品具有少于 2000 个白细胞 / μL 的白细胞计数（例如，1800 个细胞 / 微升的白细胞计数），则可以进行反射血液测试。这样的反射血液测试可以包括对受试者的血液的细胞计数检查，诸如对来自受试者的血液样品中的白细胞的细胞计数检查。在实施方式中，反射测定中检查的血液样品可以是初始测试中检查的血液样品的一部分，例如，其中保留了样品的一部分以供进一步测试。在实施方式中，反射测定中检查的血液样品可以是与初始测试中检查的血液样品同时获得的血液样品，例如，其中获得了第二血液样品并将其保留以供进一步测试。在实施方式中，可以在获得初始血液样品的时间之后从受试者获得后续的血液样品以供反射测试。在实施方式中，可以在确定初始测定的结果之后获得后续的血液样品。

[0135] 如以下实施例中更详细地讨论的，自动细胞计数测定可以用于鉴别、量化和分类样品中的白细胞。可以预处理血液样品以便避免被红细胞和血小板干扰，例如，通过导致红细胞和血小板的膨胀和裂解，从而允许白细胞沉淀并附接至底物，或者通过其他方式。白细胞可以与一种或多种细胞标志物特异性的标记物相接触，因此有助于鉴别和分类白细胞。这样的标记物可以包括诸如荧光标记物等标记物，以便于检测标记物和由其标记的细胞。

实施例 3- 细胞计数法

[0136] 可以是视初始测试的结果而定的测定和测试可以包括观察和描述生物样品中的细胞的测定和测试，包括鉴别细胞、确定一个或多个细胞群的细胞数目或者确定是否存在异常细胞或者是否存在一种或多种细胞类型的异常数目的测定和测试。这样的测试和测定可以利用细胞计数法。

[0137] 细胞计数法可以包括制备和分析生物样品中细胞的二维图像，其中细胞受到标记（例如，用荧光标记物、化学发光标记物、酶标记物或其他标记物来标记）并板涂（例如，使其沉淀于底物上）并且由相机成像。该相机可以包括镜头，并且可以附接至显微镜或与显微镜结合使用。细胞可以通过其所附接的标记物（例如，从由标记物发射的光）在二维图像中得以鉴别。

[0138] 将通过手指针刺获得的 80 微升全血加载至预装载有 2mg/mlEDTA 的带盖器皿内。该带盖器皿以 1200x g 离心 5 分钟，以使血细胞与血浆分离。带盖器皿的离心导致该带盖器皿中的血液样品分离成两个主要的组分（从带盖器皿的上部到底部）：1）血浆，和 2）压积的血细胞。该过程确保了没有血液小滴保持分离，而是与液体的主体合并在一起。另外，该过程将细胞与血浆的元素分离开来，从而减少代谢并允许样品的更长时间储存。

[0139] 将离心后的带盖器皿加载至包含多种流体隔离的试剂、端头和细胞计数容槽的筒匣内。该筒匣包含测定所需的所有试剂。将筒匣加载到至少配备有离心机、移液管和用来加载容槽的平台的设备内。该设备内的移液管具有多个管嘴，一些管嘴与其他一些管嘴具有不同的尺寸。

[0140] 在该设备内，移液管上的管嘴降至容槽承载工具上，使之接合该承载工具上的对应孔。随后将该工具移动至筒匣并降至细胞计数器容槽上。继而该工具上的针脚能够接合容槽上的对应孔并将其提起。将容槽转移至该设备中其他位置的加载站。

[0141] 接下来，在设备内部，使移液管的较大管嘴降至筒匣内，以与储存在该筒匣中的移液管端头相接合。然后该移液管和端头一起使用，以通过将移液管端头定位于带盖器皿中的样品内并反复将物质吸入端头及从端头排出该物质，从而混合带盖器皿内的细胞和血浆。一旦细胞在血浆中重悬浮，使得全血样品充分混合，就吸取 5 微升混合的全血以提供整分试样用于测量该血液样品的性质。这 5 微升整分试样用于针对样品中的红细胞和血小板的测量。如下所述，除去这 5 微升整分试样后剩余的样品部分被用于针对样品中的白细胞的测量。

[0142] 将 5 微升全血分配到包含磷酸盐缓冲盐水和按重量计占 2％的牛血清白蛋白的混合物的器皿内，以将全血稀释 20 倍（产生 100 微升的稀释样品）。剧烈混合后，将 5 微升该样品转移至另一器皿内，该器皿包含以下标记抗体试剂的混合物：与 alexa fluor 647(AF647) 偶联的抗 -CD235a、与藻红蛋白 (PE) 偶联的抗 -CD41 和抗 -CD61。将该混合物温育 5 分钟。随后，将 10 微升该混合物与 90 微升包含 <0.1 重量％的两性离子表面活性剂的缓冲液相混合。该表面活性剂分子改变红细胞膜的弯曲性质，使得所有细胞都呈现稳定的球形形状。这种变化是等体积的，因为所用的缓冲液与细胞质等渗；跨细胞膜不能发生流体交换。再次温育 2 分钟后，将 30 微升该溶液与包含戊二醛、固定剂和 10um 直径的非荧光微珠的溶液相混合。该混合物具有 0.1％戊二醛和每微升 1000 个微珠的最终浓度。戊二醛快速固定细胞，从而防止细胞裂解和其他活性生物过程。

[0143] 移液管随后与筒匣内的端头相接合，吸取 7 微升上述混合物，并将 7 微升混合物加载至容槽中的通道内，该容槽与承载工具一起放置在平台上。将混合物加载至容槽中后，移液管从筒匣中的器皿内吸取 10 微升矿物油，并将一滴矿物油滴在加载的容槽通道的两个开口端。将矿物油添加至开放通道的末端，以防止液体从加载的容槽通道挥发。接下来，设备水平的样品处理装置与容槽承载体 / 容槽组合相接合，并将该容槽承载体 / 容槽组合从包含筒匣的模块传送至该设备的细胞计数模块。在该细胞计数模块处，设备水平的样品处理装置将容槽承载体 / 容槽组合放置在细胞计数模块的显微镜载物台上。这些操作所需的时间，加上 2 分钟的等待时间，使膨胀细胞在成像前沉降在容槽的底部。

[0144] 将容槽承载体 / 容槽组合放置在显微镜载物台上之后，该载物台移动到预先确定的位置，以使细胞计数器的光学系统能够观察包含样品的通道的一端。在该位置处，该光学系统中继通过来自环形灯的暗视野照射而获得的样品图像。这些图像与该光学系统在垂直于容槽平面的轴线上的致动相耦合，用来找到最佳焦平面。一旦对焦成功，该光学系统即用来在不同波长下获取样品的荧光图像，该波长与所用的荧光团相称。例如，为了使得已用偶联至 alexa fluor 647 的抗 -CD235 标记的红细胞可视化，使用红光 (630nm 波长）光源来激发样品，并使用 650nm 与 700nm 之间的波长来对样品进行成像。多色镜与带通发射滤光

器的组合用来从光信号中滤掉不需要的波长。由于细胞已经沉降在容槽的底部，因此在单一焦平面上的图像足以使该区域内的所有细胞可视化。

[0145] 来自图像的数据由与样品处理设备相关联的控制器处理。此处使用的图像处理算法采用细胞的荧光图像，利用适应性取阈和边缘检测的组合对其进行检测。基于局部强度和强度梯度，在每个细胞周围创建感兴趣区域 (RoI)。使用暗视野图像，还鉴别样品中的微珠，并在微珠周围创建 RoI。对每个视野中的所有 RoI 进行计数，并计算其在该视野的每幅图像中的强度。由该图像处理算法输出的信息由每个 RoI 的形状或形态学测量值以及荧光和暗视野强度组成。该信息使用统计方法分析以将每个物体分类为红细胞 (CD235a 阳性，但 CD41/CD61 阴性）、血小板 (CD41/CD61 阳性且 CD235a 阴性）或微珠。使用诸如周长、直径和圆度的形状描述指标来计算每个红细胞和血小板的体积。由于微珠是以已知浓度添加的，所以使用整个通道上微珠与细胞的平均比例来计算细胞浓度，其单位为个细胞 / 微升。基于为处理样品而进行的步骤，该浓度针对稀释度进行校正，以获得原始全血样品中的细胞的浓度。由样品计算以下量 :1) 容槽中红细胞的数目 ;2) 容槽中红细胞的平均体积 ;3) 容槽中红细胞的红细胞分布宽度 (RDW) ;4) 容槽中血小板的数目 ;以及 5) 该容槽中血小板的平均体积。基于这些计算，对原始血液样品计算出以下结果 :

测量的值	结果	示例性范围
红细胞的浓度（百万个细胞 / 微升）	4.8	4-6
红细胞的平均体积，飞升	88	80-100
红细胞分布宽度 (RDW)，(%)	12	11-14.6
血小板的浓度（千个细胞 / 微升）	254	150-400
血小板胞的平均体积，飞升	10.4	7.5-11.5

[0146] 在移取 5 微升整分试样用于 RBC 和血小板信息的分析后，使用剩余的 75 微升样品分析全血样品的白细胞群体。剩余的 75 微升全血也通过使用移液管在同一器皿内反复吸取和排出样品来进行混合。将剩余的 75 微升混合后的全血中的约 40 微升吸至移液管端头内，并用移液管转移至筒匣中的离心管内。包含血液样品的离心管被移液管接合，并且转移至并放置在该模块中的离心机内的摇摆式吊桶内。该离心机以 1200x g 旋转 3 分钟，从而将血液分离为作为上清液的含有 EDTA 的血浆和作为沉淀物的压积的细胞。

[0147] 离心后，将离心管从离心机中取出并返回至筒匣。血浆上清液用移液管移出，并转移至筒匣中的单独的反应器皿内。利用移液管从筒匣中的反应器皿中吸取 16 微升重悬浮缓冲液，并将其添加至离心管中的细胞沉淀物中。然后通过用移液管在离心管中反复吸取和排出混合物，将细胞沉淀物重悬浮在重悬浮缓冲液中。接下来，移液管吸取 21 微升重悬浮后的全血，并将其添加至含有 2 微升抗 CD14-Pacific Blue 和DRAQ5®的另一器皿中，混合，并温育 2 分钟。然后将 20 微升该混合物添加至 80 微升裂解缓冲液中。该裂解缓冲液是与诸如低聚甲醛等固定剂结合在一起的温和的表面活性剂，诸如皂苷。去污剂导致在细胞膜上形成大量的孔洞。红细胞由于其独特的膜性质而对这种孔洞形成特别敏感，并

完全裂解，其内容物漏出到周围的液体中。固定剂的存在防止了白细胞的非故意裂解。血小板也保持未裂解状态。这个步骤的目的是从混合物中去除红细胞，因为它们以约 1000:1 的比例远远超过白细胞的数目。血小板不干扰成像，因此与该过程无关。裂解缓冲液还含有已知浓度的 10 μM 非荧光微珠。

[0148] 温育 5 分钟后，该器皿再次以 1200x g 离心 3 分钟。通过移液管端头吸取上清液，去除红细胞伪影和其他细胞残渣，并将其放置在筒匣中的废物区域内。在细胞沉淀物中存在约 15 微升具有压积的白细胞的液体。

[0149] 为了确定细胞沉淀物中存在的白细胞数目的粗略近似值，移液管首先使白细胞在器皿内进行重悬浮，继而吸取液体，将其转移至设备中的分光光度计。用波长为 632nm 的光照射白细胞悬浮液，该波长是 alexa fluor 647 染料和DRAQ5®的激发波长。该细胞悬浮液发射的光通过 650nm 长通滤光器滤过，并在分光光度计内进行测量。将该测量值与以前生成的校准曲线相关联，以估计出该细胞悬浮液中白细胞的粗略浓度。通常，细胞浓度在约 1000 个细胞 / 微升到 100,000 个细胞 / 微升的范围内。使用该估计值计算适当的稀释因数以确保容槽中的细胞浓度被限制在预先限定的目标浓度上下两倍的范围内。这个步骤的目的是确保细胞在容槽上不会以过高或过低的密度存在。如果细胞密度过高，图像处理算法的准确性会受到损害，而如果细胞密度过低，则会采集到数目不足的细胞。

[0150] 基于在上述步骤中计算出的稀释因数，将包含标记的抗 CD45（泛白细胞标记物）、CD16（嗜中性粒细胞标记物）和 CD123（碱性粒细胞标记物）的抗体的稀释剂添加至细胞悬浮液中并进行混合。

[0151] 一旦与容槽承载体复合的容槽被置于容槽承载体区块上，就将 10 微升重悬浮于细胞计数缓冲液中的白细胞混合物加载至该容槽的两个通道中的每一个内。将该混合物加载至容槽通道内后，移液管从筒匣中的器皿内吸取 10 μl 矿物油，并将一滴矿物油滴在容槽中加载有白细胞的两个通道的两个开放末端上。

[0152] 接下来，设备水平的样品处理装置与容槽承载体 / 容槽组合相接合，并将该容槽承载体 / 容槽组合从包含筒匣的模块传送至该设备的细胞计数模块。在该细胞计数模块处，设备水平的样品处理装置将容槽承载体 / 容槽组合放置在细胞计数模块的显微镜载物台上。将容槽承载体 / 容槽放置在显微镜载物台上之后，如以上对于 RBC/ 血小板混合物所述，对包含白细胞的容槽的两个通道进行成像。

[0153] 白细胞的暗视野图像用于对视野内的细胞数进行计数（如图 1A 所示）。细胞表面标记物用来确定图像中单个白细胞的细胞类型；例如，CD14 标记单核细胞；CD123 标记嗜碱性粒细胞；CD16 标记嗜中性粒细胞；CD45-AF647 用来标记所有的白细胞（图 1B- 图 1E）。细胞核染色剂DRAQ5®用来标记细胞核，因此将有核细胞（如白细胞）与没有细胞核的成熟红细胞区分开来。

[0154] 此处使用的图像处理算法采用细胞的荧光图像，利用适应性取阈和边缘检测的组合对其进行检测。基于局部强度和强度梯度，在每个细胞周围创建感兴趣区域 (RoI)。使用暗视野图像，还鉴别样品中的微珠，并在微珠周围创建 RoI 边界。对每个视野中的所有 RoI 进行计数，并计算其在该视野的每幅图像中的强度。由该图像处理算法输出的信息由每个 RoI 的形状或形态学测量值以及荧光和暗视野强度组成。该信息使用统计方法分析以将每

个物体分类为淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞或微珠。基于不同类型的细胞的计数、对应的微珠计数和在样品处理过程中使用的稀释比例，计算出每微升原始全血中细胞的绝对浓度。这对所有白细胞和每个亚型进行计算，并报告为绝对浓度（每微升的细胞数）和比例（%）。

[0155] 这类测量结果的图像和图形的示例呈现在图 1、图 2 和图 3 中。

[0156] 图 1 显示来自全血样品的血细胞的代表性图像；这些图像是使用不同的成像技术和染色拍摄的。图 1A 所示的图像是使用暗视野照射拍摄的全血中的细胞的图像。图 1B 所示的图像拍摄自来自全血的细胞，示出了来自用 PACBlue 染料标记的抗 -CD14 抗体的荧光；发荧光的细胞为单核细胞。图 1C 所示的图像拍摄自来自全血的细胞，示出了用 PECy5 染料标记的抗 -CD123 抗体的荧光；发荧光的细胞为嗜碱性粒细胞。图 1D 所示的图像拍摄自来自全血的细胞，示出了用 PE 染料标记的抗 -CD16 抗体的荧光；发荧光的细胞为嗜中性粒细胞。图 1E 所示的图像拍摄自来自全血的细胞，示出了用 AF647 染料标记的抗 -CD45 抗体的荧光；所有白细胞均在这些条件下发荧光。图 1F 所示的图像拍摄自来自全血的、用 DRAQ5® 对细胞核进行染色的细胞。因此，白细胞和血小板在这些条件下被染色并且发荧光，但红细胞（缺乏细胞核）没有被染色并且不发荧光。

[0157] 图 2 示出了全血细胞中的细胞类型的代表性合成图像，它来自由根据本文公开的方法获得的图像。图中示出了单核细胞（在图的左上象限内标记并可见，具有被蓝紫色环围绕的微红色中心）、淋巴细胞（在图的中央标记并可见，具有被暗红色环围绕的亮红色中心）、嗜酸性粒细胞（在图的左下象限内标记并可见，具有被红色边界围绕的绿色中心）和嗜中性粒细胞（在图的右下象限内标记并可见，具有被黄绿色边界围绕的绿色中心）的图像。

[0158] 对这类血液样品中发现的各种细胞类型进行鉴别和量化是有意义的。可能有多种方法来进行这样的分类过程，在一些实施方式中，该分类过程可以被认为是多维分类的一个统计学问题。应当理解，在本领域中有众多的方法可用于解决这些类型的分类问题。以下提供了这类分析的一个特定实施方式。

[0159] 图 3 示出了通过该实施例中描述的细胞计数测定来鉴别并量化的各种细胞类型的标绘图。图 3A 示出了按照标志物 FL-17 的强度相比于标志物 FL-9 的强度的斑点（细胞）标绘图，用以鉴别单核细胞。图 3B 示出了按照标志物 FL-19 的强度相比于标志物 FL-15 的强度的斑点（细胞）标绘图，用以鉴别嗜碱性粒细胞。图 3C 示出了按照标志物 FL-15 的强度相比于标志物 FL-11 的强度的斑点（细胞）标绘图，用以鉴别淋巴细胞。图 3D 示出了按照标志物 FL-15 的强度相比于标志物 FL-9 的强度的点型（细胞）标绘图，用以鉴别嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。

[0160] 对单核细胞的初始鉴别 (9.6%，如图 3A 所示）用来指导后续对嗜碱性粒细胞的鉴别 (0.68%，如图 3B 所示）。如图 3A 和 3B 所示对单核细胞和嗜碱性粒细胞的鉴别用来指导后续对嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的鉴别 (WBC 中 68%为嗜中性粒细胞，3.2%为嗜酸性粒细胞，如图 3D 所示）。最后，如图 3C 所示鉴别淋巴细胞（图 3D 中绘出 93%的 WBC，对应于原始样品中 18%的细胞）。

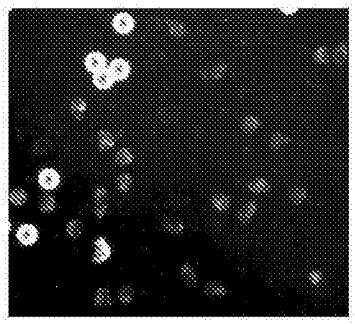
[0161] 本发明的方法与其他方法有良好的相关性。使用 EDTA 抗凝的全血获得白细胞、红细胞和血小板的计数。进一步对白细胞进行计数，以确定样品中嗜中性粒细胞、单核细

胞和淋巴细胞的数目。在图 9 中所示的测量中，EDTA 抗凝的全血样品被分成 2 份，一份样品使用本文公开的方法在本文公开的系统上运行。另一份样品在 Abbott CELL-DYN Ruby System(Abbott Diagnostics,Lake Forest,IL,USA) 上运行，这是一种商品化的多参数自动血液分析仪。用两种方法获得的结果的比较显示于图 4 中。

[0162] 如图 4A-4C 所示，通过本发明方法所测得的白细胞（“WBC”，图 4A)、红细胞（“RBC”，图 4B) 和血小板（图 4C) 数目与通过其他方法对本发明方法所分析的相同样品的相应整分试样所测得的 WBC、RBC 和血小板数目有良好的相关性。如图 4D-4F 所示，通过任一方法所测得的嗜中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞数目非常近似，并且彼此之间有良好的相关性。

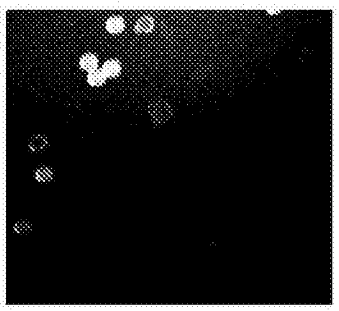
[0163] 尽管上文是对本文所描述的优选实施方式的完整描述，但有可能使用各种替代、修改和等同物。因此，不应当只参考以上描述而确定本发明的范围，而是应当参考所附权利要求书，连同其等同物的全部范围一起来确定本发明的范围。无论优选与否的任何特征均可与无论优选与否的任何其他特征相组合。所附权利要求书不应被解释为包括装置加功能的限定，除非这样的限定在给定的权利要求中使用短语“用于…的装置”而被明确阐述。应当理解，如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用，“一个”、“一种”和“该”等的含义包括复数指代对象，除非上下文另有明确规定。另外，如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用，“之中”的含义包括“之中”和“之上”，除非上下文另有明确规定。最后，如本文的描述和随后的权利要求书全文中所使用，“和”和“或”的含义同时包括结合的和分离的，并且可以互换地使用，除非上下文另有明确规定。因此，在使用术语“和”和“或”的上下文中，这样的连接词的使用不排除“和 / 或”的含义，除非上下文另有明确规定。

[0164] 本文档包含受到版权保护的材料。版权所有者（本文的申请者）不反对对专利文件和公开内容的摹本复制，因为它们出现于美国专利商标局专利文件或记录中，但除此之外保留任何所有的版权。以下声明应当适用 :Copyright 2013-2014 Theranos,Inc.。



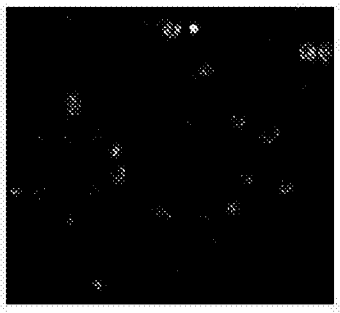
散射

1A



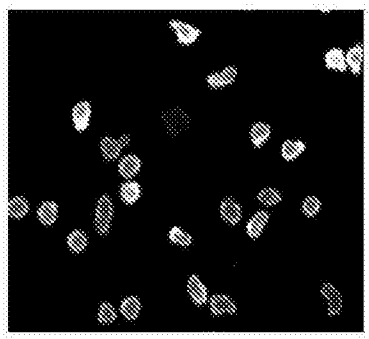
针对单核细胞的
CD14- Pac Blue

1B



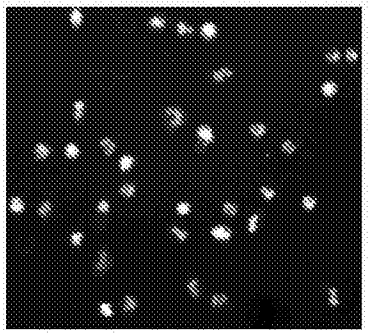
针对嗜碱性粒细胞的
CD123-PECy5

1C



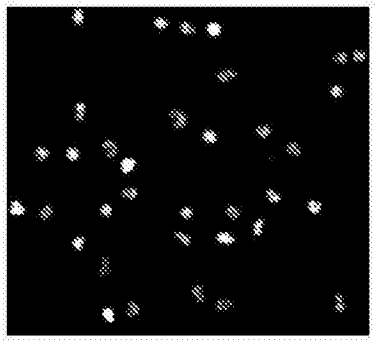
针对嗜中性粒细胞的 CD16-PE

1D



针对所有白细胞的 CD45-AF647

1E



作为细胞核染色剂的 DRAQ5®

1F

图 1

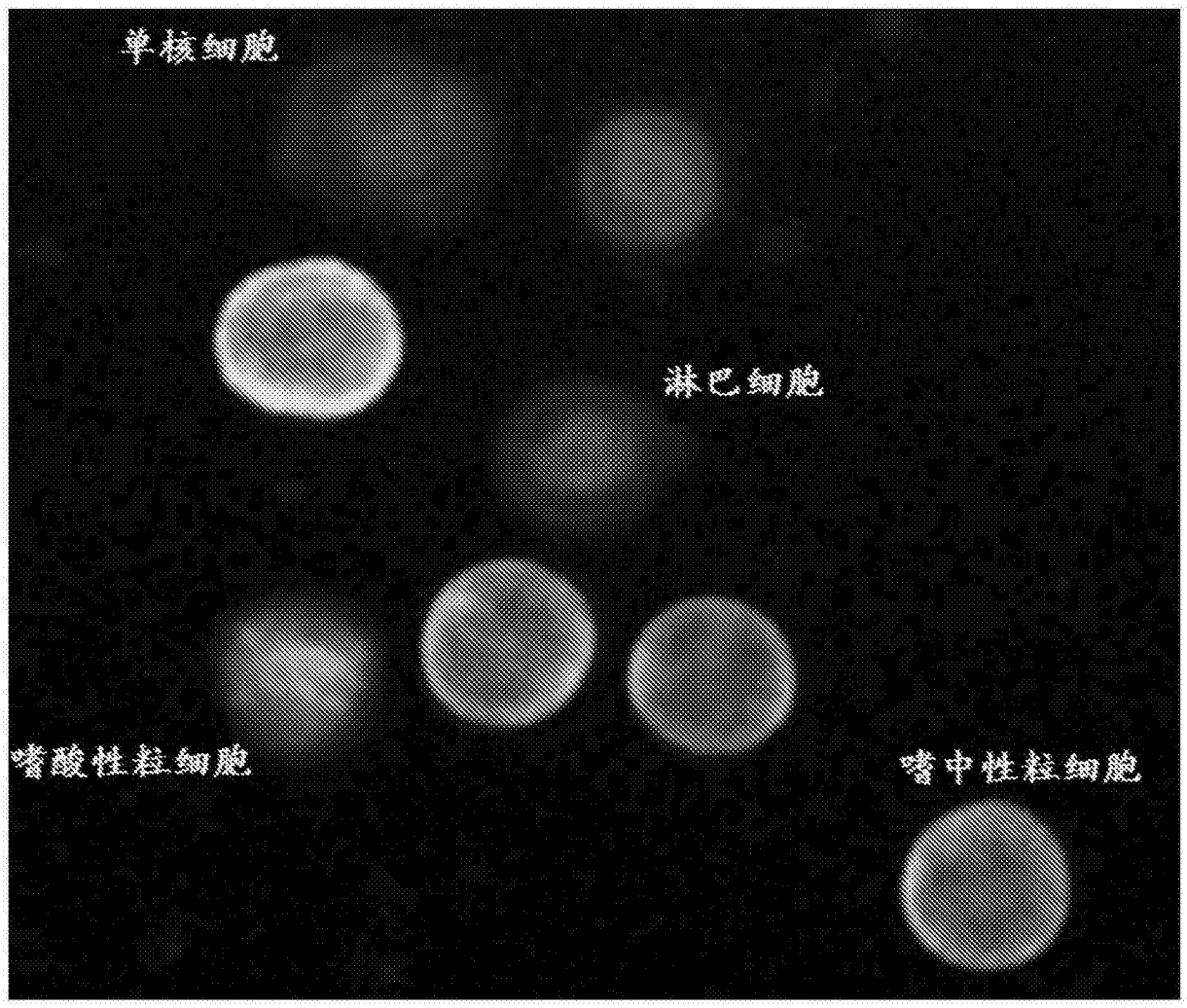
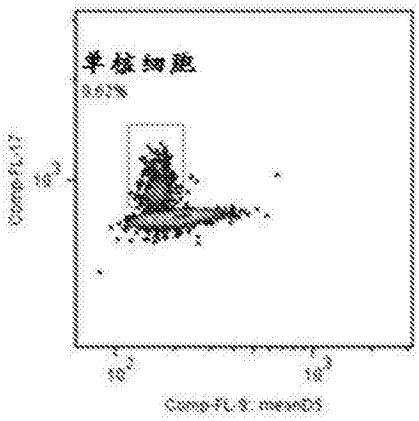
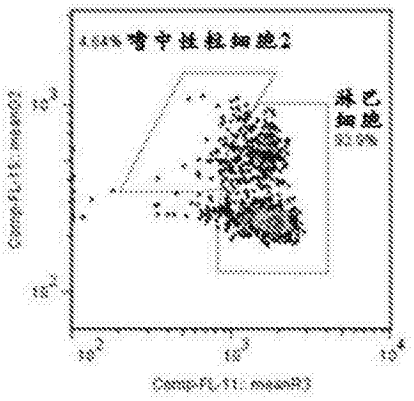


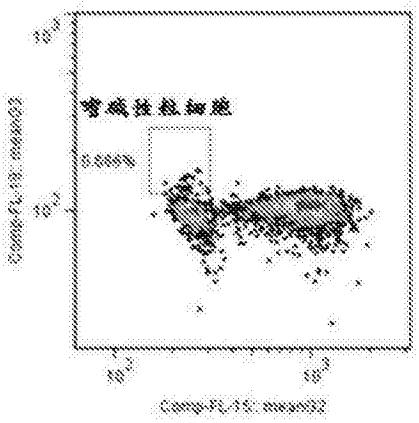
图 2



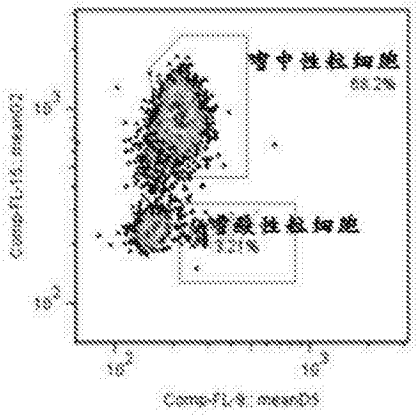
3A



3C

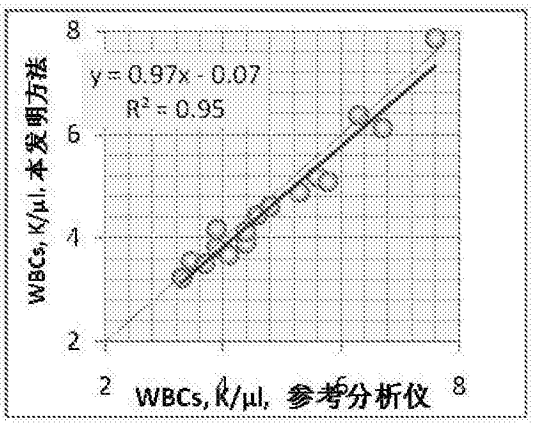


3B

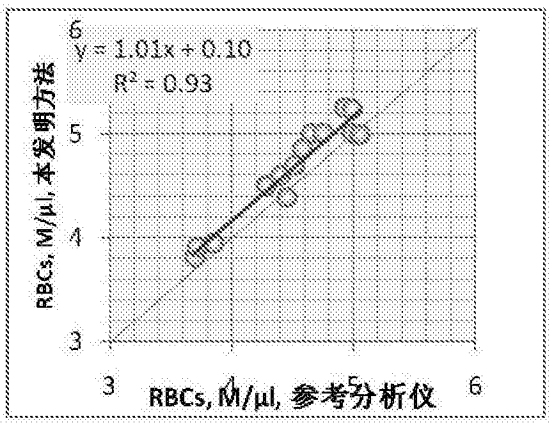


3D

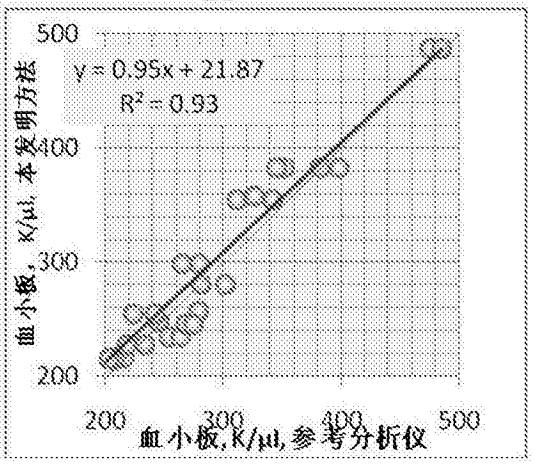
图 3



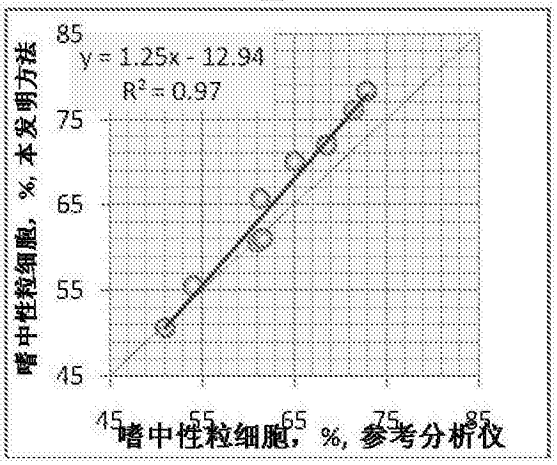
4A



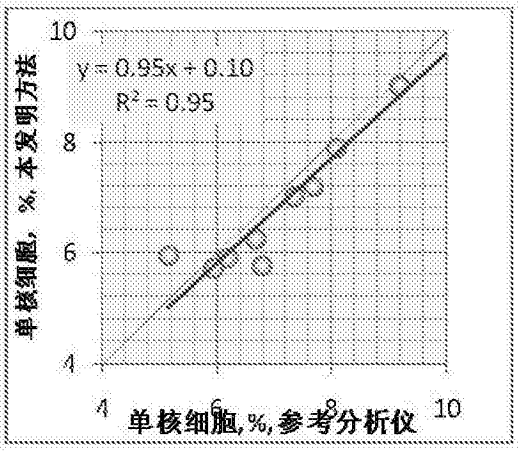
4B



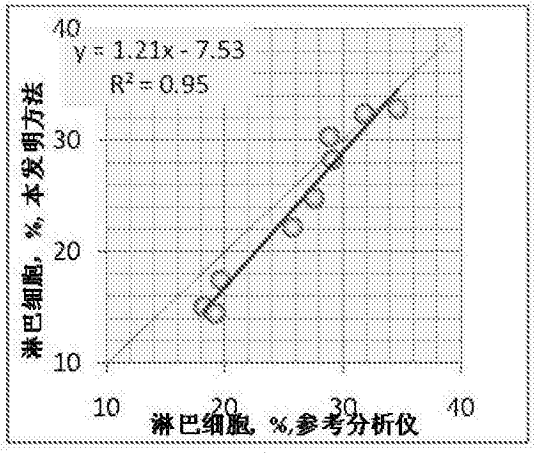
4C



4D



4E



4F

图 4