



(10) 授权公告号 CN 101236195 B

(21) 申请号 200810005239.2

(56) 对比文件

(22) 申请日 2008.01.31

Johannes J. M. L. Hoffmann, Willy C. M. Janssen. Automated Counting of Cells in Cerebrospinal Fluid Using the CellDyn-4000 Haematology Analyser. 《Clinical Chemistry and Laboratory Medicine》. 2002, 第 40 卷 (第 11 期), 1168 - 1173.

(30) 优先权数据

2007-022524 2007.02.01 JP

2007-119012 2007.04.27 JP

(73) 专利权人 希森美康株式会社

地址 日本兵库县神戸市中央区脇浜海岸通
1丁目5番1号

审查员 樊颖

(72) 发明人 长井孝明 成定宪志

汉斯·卡尔克曼

(74) 专利代理机构 北京市安伦律师事务所

11339

代理人 刘良勇

(51) Int. Cl.

G01N 33/48(2006.01)

GOIN 21/00(2006.01)

GOIN 15/10(2006.01)

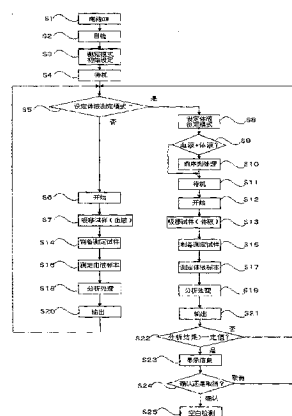
权利要求书2页 说明书11页 附图16页

(54) 发明名称

血细胞分析仪、体液分析方法及其控制系统

(57) 摘要

本发明提供一种血细胞分析仪,包括:测定模式设定单元,用于设定体液测定模式;测定开始指示单元,用于接受开始测定的指示;光学信息获取单元,光照测定试样,从该测定试样所含细胞中获取光学信息;分析单元,上述体液测定模式设定后,当上述测定开始指示单元接到开始测定的指示时,根据由体液标本和白细胞测定用试剂制备的上述测定试样中获取的上述光学信息,将该测定试样所含细胞至少分类为白细胞和白细胞以外的有核细胞,对白细胞和白细胞以外的有核细胞计数。本发明还提供一种体液分析方法和一种控制系统。



1. 一种具有体液测定模式和血液测定模式测定血液的血细胞分析仪,包括:
测定模式设定单元,用于设定所述体液测定模式或所述血液测定模式;
测定开始指示单元,用于接受开始测定的指示;

光学信息获取单元,所述光学信息获取单元具有为了运用流式细胞术获取测定试样中所含细胞的光学信息而用光照测定试样的光源、从该测定试样所含细胞中获取其前向散射光信息的前向散射光集光器、从该测定试样所含细胞中获取其侧向散射光信息的侧向散射光集光器、以及从该测定试样所含细胞中获取其侧向荧光信息的侧向荧光集光器;

分析单元,所述测定模式设定单元设定所述体液测定模式后,当所述测定开始指示单元接到开始测定的指示时,根据由体液和白细胞测定用试剂制备的所述测定试样中由所述光学信息获取单元获取的所述侧向散射光信息和所述侧向荧光信息获得包括荧光强度弱的第一区域、荧光强度强的第二区域和荧光强度位于所述第一区域和所述第二区域之间的第三区域的散点图,并对分布于所述第三区域的单核白细胞和多核白细胞以及分布于所述第二区域的除白细胞以外的有核细胞进行计数;

其中,所述体液是指血液以外的体液。

2. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:所述分析单元计算出多核白细胞在白细胞中所占比率或单核白细胞在白细胞中所占比率。

3. 根据权利要求1或2所述的血细胞分析仪,其特征在于:所述分析单元从白细胞数和白细胞以外的有核细胞数中求出全有核细胞数,再求出白细胞以外的有核细胞与全有核细胞之比。

4. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:所述分析单元将所述测定试样所含细胞进一步分出红细胞血影。

5. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:当未设定所述体液测定模式时,测定开始指示单元接受开始测定的指示后,分析单元根据从血液和白细胞测定用试剂制备的测定试样中获取的侧向散射光信息和侧向荧光信息将所述测定试样所含白细胞分类为数个亚类,并计数。

6. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:还具备输出单元,用于输出显示所述分析单元的分析结果的显示画面。

7. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:所述体液选自包括脑脊液、胸水、腹水、心囊液、关节液、腹膜透析的透析液和腹腔内清洗液在内的液体。

8. 根据权利要求1所述的血细胞分析仪,其特征在于:所述有核细胞选自由巨噬细胞、中皮细胞、肿瘤细胞、红细胞血影及其组合构成的群体。

9. 一种血细胞分析仪,包括:

测定模式设定单元,用于设定体液测定模式;

测定开始指示单元,用于接受开始测定的指示;

标本吸移单元,当所述测定开始指示单元收到所述开始测定的指示后,用于吸移标本;

测定试样制备单元,用所述标本吸移单元吸移的标本和白细胞测定用试剂制备测定试样;

光学信息获取单元,所述光学信息获取单元具有为了运用流式细胞术获取测定试样中

所含细胞的光学信息而用光照由所述测定试样制备单元制备的测定试样的光源、从该测定试样所含细胞中获取其前向散射光信息的前向散射光集光器、从该测定试样所含细胞中获取其侧向散射光信息的侧向散射光集光器、以及从该测定试样所含细胞中获取其侧向荧光信息的侧向荧光集光器；

分析单元,根据所述光学信息获取单元获取的所述侧向散射光信息和所述侧向荧光信息,对所述测定试样所含细胞进行分类,并对分类的所述细胞计数；

所述体液测定模式由所述测定模式设定单元设定后,在所述测定开始指示单元接到开始测定的指示时,所述测定试样制备单元用所述标本吸移单元吸移的体液和所述白细胞测定用试剂制备所述测定试样,所述分析单元根据从所述测定试样获取的所述侧向散射光信息和所述侧向荧光信息获得包括荧光强度弱的第一区域、荧光强度强的第二区域和荧光强度位于所述第一区域和所述第二区域之间的第三区域的散点图,并对分布于所述第三区域的单核白细胞和多核白细胞以及分布于所述第二区域的除白细胞以外的有核细胞进行计数；

其中,所述体液是指血液以外的体液。

10. 根据权利要求 9 所述的血细胞分析仪,其特征在于:当未设定所述体液测定模式时,测定开始指示单元接受开始测定的指示后,所述测定试样制备单元用所述标本吸移单元吸移的血液和所述白细胞测定用试剂制备测定试样,所述分析单元根据从所述测定试样中获取的所述侧向散射光信息和所述侧向荧光信息将所述测定试样所含白细胞分类为数个亚类,并计数。

血细胞分析仪、体液分析方法及其控制系统

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种作为试样不仅能测定血液、也能测定脑脊液（髓液）、胸水（胸膜液）和腹水等血液以外其他体液的血液分析仪、体液分析方法及其控制系统。

背景技术：

[0002] 在临床检查领域，常用血细胞分析仪以采自身体的血液为被检试样进行分析，并将该分析结果作为诊治监视的参考之一。

[0003] 同时，临床检查领域渴望能简便易行地测定脑脊液等血液以外的体液。通常体液中几乎不含细胞，但当患病或有关器官有肿瘤和损伤时，就会发现出血（血细胞）和异常细胞、细菌等细胞。

[0004] 美国专利申请公开第 2003/0215890 号公报上记述了关于用血细胞分析仪测定体液中的细胞的技术。据此美国专利申请公开第 2003/0215890 号公报上记述，将含有醛、表面活性剂和环糊精的试剂成分与脑脊液（CSF）混合，制备测定试样，用 ADVIA120 细胞分析仪分析所制测定试样，根据此公报的图 11A～图 11G 所示细胞图分类并计数脑脊液中的细胞。

[0005] 然而，根据美国专利申请公开第 2003/0215890 号公报上公开的技术，实际上作为体液仅分析脑脊液（CSF），关于如腹水和胸水等体液没有进行分析。通常脑脊液中大多不含血细胞以外的粒子成分，而腹水和胸水等脑脊液以外的体液中，因患者疾病有时会含有中皮细胞、巨噬细胞和肿瘤细胞等。这样，当运用美国专利申请公开第 2003/0215890 号公报上公开的技术分析含有血细胞以外的粒子成分的体液时，就有可能造成比如在细胞图的某细胞区域出现血细胞以外的粒子成分，无法得出正确分析结果的问题。

发明内容：

[0006] 本发明的范围只由后附权利要求书所规定，在任何程度上都不受这一节发明内容的陈述所限。

[0007] 本发明第一侧面提供的测定血细胞的血液分析仪包括：测定模式设定单元，用于设定体液测定模式；测定开始指示单元，用于接受开始测定的指示；光学信息获取单元，光照测定试样，从该测定试样所含细胞中获取光学信息；分析单元，在上述体液测定模式设定后，当上述测定开始指示单元接到开始测定的指示时，根据由体液标本和白细胞测定用试剂制备的上述测定试样中获取的上述光学信息，将该测定试样所含细胞至少分类为白细胞和白细胞以外的有核细胞，对白细胞和白细胞以外的有核细胞计数。

[0008] 本发明第二侧面提供的血细胞分析仪包括：测定模式设定单元，用于设定体液测定模式；测定开始指示单元，用于接受开始测定的指示；标本吸移单元，用于吸移标本；测定试样制备单元，用标本吸移单元吸移的标本和白细胞测定用试剂制备测定试样；光学信息获取单元，光照测定试样，从该测定试样所含细胞中获取光学信息；分析单元，根据获取的上述光学信息，对上述测定试样所含细胞进行分类，并对分类的上述细胞计数。上述体液

测定模式由上述测定模式设定单元设定后,当上述测定开始指示单元接到开始测定的指示时,上述测定试样制备单元便由上述标本吸移单元吸移的体液标本和上述白细胞测定用试剂制备上述测定试样,上述分析单元根据从上述测定试样获取的上述光学信息,将测定试样中所含的细胞分类为白细胞和白细胞以外的细胞,并对白细胞和白细胞以外的有核细胞计数。

[0009] 本发明第三侧面提供的体液分析方法包括:(a)步骤:设定测定模式,以便设定体液测定模式;(b)步骤:体液测定模式设定后,接受开始测定的指示;(c)步骤:接受上述开始测定的指示后,用光照射由体液标本和白细胞测定用试剂制备的测定试样,从该测定试样所含细胞中获取光学信息;(d)步骤:根据获取的上述光学信息,将上述测定试样所含细胞至少分类为白细胞和白细胞以外有核细胞,并对白细胞和白细胞以外有核细胞计数。

[0010] 本发明第四侧面提供一种体液分析仪的控制系统,包括:一种测定模式设定控制系统,设定测定模式,以便设定体液测定模式;一种测定指示接受控制系统,体液测定模式设定后,接受开始测定的指示;一种光学信息获取控制系统,接受上述开始测定的指示后,用光照射由体液标本和白细胞测定用试剂制备的测定试样,从该测定试样所含细胞中获取光学信息;及一种细胞分类和计数控制系统,根据获取的上述光学信息,将上述测定试样所含细胞至少分类为白细胞和白细胞以外的有核细胞,并对白细胞和白细胞以外的有核细胞计数。

附图说明:

- [0011] 图1为本发明一实施方式的血细胞分析仪的外观图。
- [0012] 图2为分析仪测定装置的框图。
- [0013] 图3为流体设备的框图。
- [0014] 图4为白细胞检测器的光学系统显示图。
- [0015] 图5为RBC/PLT检测器的显示图。
- [0016] 图6为HGB检测器的显示图。
- [0017] 图7为标本测定处理的流程图。
- [0018] 图8为用于设定测定模式的显示画面的附图。
- [0019] 图9为前序列处理的流程图。
- [0020] 图10为测定由体液制备的DIFF用测定试样的散点图的模式图。
- [0021] 图11为实施方式的血细胞分析仪测定结果与对照法的测定结果的对比图。
- [0022] 图12为测定由血液制备的DIFF用测定试样的散点图的模式图。
- [0023] 图13为血液测定模式的测定结果的显示画面。
- [0024] 图14为体液测定模式的测定结果的显示画面。
- [0025] 图15为体液测定模式的测定结果的显示画面。
- [0026] 图16为体液测定模式的测定结果的显示画面。
- [0027] 图17为在体液测定模式下所显示的开始空白检测的确认画面。

具体实施方式:

- [0028] 以下根据附图说明本发明的具体实施方式。

[0029] 图 1 所示为血细胞分析仪 1。此血细胞分析仪 1 作为用于血液检查的多项全自动血细胞分析仪,可以对标本容器(采血管)里的血液标本进行测定,获取表示标本中所含血细胞特征的特征信息,并对该特征信息进行分析处理。此血细胞分析仪 1 还可以分析体液。在本实施方式的血细胞分析仪,分析对象体液指血液以外的存在于体腔内的体腔液。具体地说指脑脊液(髓液、CSF:脑室和蛛网膜下隙的积液)、胸水(胸膜液、PE:胸腔积液)、腹水(腹腔积液)、心囊液(心腔积液)、关节液(滑液:关节、滑液囊和腱鞘内的液体)等。腹膜透析(CAPD)的透析液和腹腔内清洗液等也可作为体液的一种进行分析。通常这些液体中几乎没有细胞,但当患病或相关器官有肿瘤和受损伤时,就可能含有血细胞、异常细胞和细菌等细胞。比如脑脊液,从分析结果上可作出如下临床推断。比如,如果红细胞增加,则可能是蛛网膜下出血,若中性细胞增加,则可疑为髓膜炎,如果嗜酸性细胞增加,则可怀疑患感染性疾病(寄生虫和真菌),如果单核细胞增加,则可怀疑为结核性髓膜炎和病毒性髓膜炎,若其他细胞增加,则可怀疑为肿瘤向髓膜转移。至于腹水和胸水等,若除血细胞外还含有中皮细胞、巨噬细胞和肿瘤细胞等有核细胞,就可以作为怀疑癌等疾病的指标,通过分析这种血细胞以外的有核细胞,可获得这些指标。

[0030] 血细胞分析仪 1 由可测定作为试样的血液和体液的测定装置 2 和对测定装置 2 输出的测定结果进行处理、取得分析结果的数据处理装置 3 构成。数据处理装置 3 包括控制器 301、显示器 302 和输入设备 303。在图 1 中,测定装置 2 与数据处理装置 3 各作为一个装置而存在,也可合二为一作为一个装置。

[0031] 图 2 为血细胞分析仪 1 的测定装置 2 的框图。如图 2 所示,测定装置 2 包括血细胞检测部分 4、对检测部分 4 的输出信号(模拟信号)进行处理的模拟信号处理器 5、微机 6、显示·操作部分 7 和测定血液和体液的装置机械部分 8。装置机械部分 8 包含如下流体设备 81。

[0032] 图 3 为流体设备 81 的结构框图。如图 3 所示,流体设备 81 包含标本吸移嘴 18、数个试剂容器 11、采样阀 12 和反应仓 13~17。标本吸移嘴 18 从标本容器吸移标本,将该标本送往采样阀 12。采样阀 12 将导入的标本分成一定量的若干等分。此分割数因测定模式(各个测定模式)而有所不同,测定红细胞数、白细胞数、血小板数和血红蛋白浓度的 CBC 模式标本分为三等分。在上述 CBC 测定模式之上再加白细胞五分类的 CBC+DIFF 模式,则标本分为四等分。在 CBC+DIFF 测定项目上再加测定网织红细胞的 CBC+DIFF+RET 模式,分为五等分。同样, CBC+DIFF 模式的测定项目上再加有核红细胞测定项目的 CBC+DIFF+NRBC 模式也是标本分为五等分。在 CBC+DIFF 模式+RET 测定项目上再加测定有核红细胞的 CBC+DIFF+RET+NRBC 模式,则分为六等分。以上测定模式全是测定血液的血液测定模式。最后,在测定体液的体液测定模式中,标本分为二等分。

[0033] 试剂(稀释液)从试剂容器 11 导入此采样阀 12,所分割的标本等分与试剂一起输送到反应仓 13~17 和后述 HGB 检测器 43。反应仓 13 由无图示的定量泵提供采样阀 12 抽取的一定量的标本(等分)、一定量稀释液和一定量的染色液,这些标本和试剂经混合,制备出白细胞四分类(DIFF)用的测定试样。

[0034] 作为稀释液,可适当使用希森美康株式会社提供的试剂“白细胞溶血素 STROMATOLYSER-4DL”。此试剂含有表面活性剂,可以溶解红细胞。染色液同样可适当使用希森美康株式会社提供的试剂“白细胞四分类液 STROMATOLYSER-4DS”。此染色液含有乙二

醇、低醇、聚甲炔,在上述稀释液溶血后,血细胞成分被染色,最终制作出 50 倍稀释试样。

[0035] 如果选择体液测定模式的话,则以与此白细胞四分类用测定试样同一标本量、同样试剂和同一试剂量的条件制备白细胞分类用测定试样。但是,如后所述,体液测定模式的白细胞分类白细胞不是四类,而是二类。

[0036] 反应仓 14 由无图示的定量泵提供采样阀 12 采集的一定量标本、一定量稀释溶血剂和一定量染色液,将这些标本和试剂混合,制作有核红细胞 (NRBC) 测定用测定试样。

[0037] 反应仓 15 由无图示的定量泵提供采样阀 12 采集的一定量标本、一定量稀释溶血剂和一定量染色液,将这些标本和试剂混合,制作网织红细胞 (RET) 测定用测定试样。

[0038] 反应仓 16 由无图示的定量泵提供采样阀 12 采集的一定量标本和一定量稀释溶血剂,将这些标本和试剂混合,制作白细胞和嗜碱性细胞 (WBC/BASO) 测定用测定试样。

[0039] 反应仓 17 由无图示的定量泵提供采样阀 12 采集的一定量标本、一定量稀释液,将这些标本和试剂混合,制作红细胞 / 血小板 (RET/PLT) 测定用测定试样。

[0040] 另外,采样阀 12 采集的一定量标本、一定量稀释溶血剂还供应后述 HGB 检测器 43。

[0041] 检测部分 4 有检测白细胞的白细胞检测器 41。此白细胞检测器 41 也用于有核红细胞和网织红细胞的检测。检测部分 4 除白细胞检测器 41 外,还有测定红细胞数和血小板数的 RBC/PLT 检测器 42 和测定血液中色素量的 HGB 检测器 43。

[0042] 上述白细胞检测器 41 主要由光学检测器构成,具体而言,由运用流式细胞术的检测器构成。在此,所谓细胞术即测定细胞和其他生物学粒子的物理性质和化学性质,所谓流式细胞术指:让这些粒子从细流中通过、进行测定的方法。图 4 所示为白细胞检测器 41 的光学系统。在该图中,从激光发光二极管 401 射出的光束通过准直镜 402 照射到流经鞘流池 403 内的血细胞。此白细胞检测器 41 检测鞘流池 403 内的血细胞在激光照射下所发出的前向散射光强度、侧向散射光强度和侧向荧光强度,以此作为血细胞特征参数。

[0043] 在此,光的散射是由于血细胞这种粒子在光线的行进方向上成为障碍物,光因此改变其行进方向所产生的现象。检测这种散射光可以获得有关粒子大小和成分的粒子特征信息。前向散射光是指粒子发出的与所照射光线的行进方向基本相同的散射光。从前向散射光可以获得有关粒子(血细胞)大小的特征信息。侧向散射光是粒子发出的与所照射光线略呈垂直方向的散射光。从侧向散射光可以获得有关粒子内部的特征信息。当激光照射到血细胞粒子上时,侧向散射光强度取决于细胞内部的复杂性(核的形状、大小、密度和颗粒的数量)。因此,利用侧向散射光强度的这一特性可以分类(鉴别)血细胞,并测定血细胞数量。另外,已述本实施方式采取了使用前向散射光和侧向散射光作为散射光的结构,但不限于此,只要是能够获得分析所需要的反映粒子特征的散射光信号,散射光对于光源透过鞘流池照射的光的光轴的角度不限。

[0044] 光照诸如经染色的血细胞那种荧光物质,则发出比所照光波长更长的光。荧光强度是染色越好越强,测定此荧光强度就可获得有关血细胞染色程度的特征信息。因此,根据(侧向)荧光强度的差,可以对白细胞进行分类等测定。

[0045] 如图 4 所示,流经鞘流池 403 的血细胞(白细胞和有核红细胞)发出的前向散射光通过聚光镜 404 和针孔 405 被发光二极管(前向散射光集光器)406 接受。侧向散射光通过聚光镜 407、分色镜 408、光学膜 409 和针孔 410 被光电倍增管(侧向散射光集光器)411 接受。侧向荧光通过聚光镜 407 和分色镜 408 被光电倍增管(侧向荧光集光器)412 接受。

从各集光器 406、411 和 412 输出的所受光信号分别通过由放大器 51、52、53 等构成的模拟信号处理器 5 进行放大和波形处理等模拟信号处理后,输送到微机 6。

[0046] 下面,就 RBC/PLT 检测器 42 的结构进行说明。图 5 为 RBC/PLT 检测器 42 的简要结构模式图。RBC/PLT 检测器 42 可运用鞘流 DC 检测法测定红细胞数和血小板数。RBC/PLT 检测器 42 有如图 5 所示鞘流池 42a。此鞘流池 42a 设有向上开口的加样口 42b,试样可以从反应仓 17 加入此加样口 42b。鞘流池 42a 还有向上逐渐变细的锥状样仓 42c,上述加样口 42b 就配置在此样仓 42c 的内部中央。样仓 42c 上端设有孔 42d,此孔 42d 正好与加样口 42b 中心相对。供样器提供的测定试样从加样口 42b 的前端向上运送,与此同时,前鞘液供应到样仓 42c,前鞘液向上流动流向孔 42d。在此,测定试样在前鞘液的包围下流动,锥状样仓 42c 使测定试样流变细,测定试样中的血细胞逐个通过孔 42d。孔 42d 设电极,此电极间供有直流电流。检测当测定试样流过孔 42d 时孔 42d 的直流电阻的变化,将此电信号输出到控制器 25。上述直流电阻在血细胞通过孔 42d 时会增大,因此,这一电信号反映血细胞通过孔 42d 的信息,通过对这一电信号进行信号处理,对红细胞和血小板计数。

[0047] 孔 42d 的上方设有向上下延伸的回收管 42e。此回收管 42e 配置于通过孔 42d 与样仓 42c 相连的样仓 42f 内。回收管 42e 下端与样仓 42f 内壁分离。样仓 42f 有后鞘液提供,此后鞘液沿样仓 42f 的回收管 42e 的外侧区域向下流动。从回收管 42e 外侧流过的后鞘液到达样仓 42f 下端后,通过回收管 42e 下端和样仓 42f 的内壁之间,流向回收管 42e 内部。因此可以防止通过孔 42d 的血细胞回流,从而防止血细胞的误检。

[0048] 下面就 HGB 检测器 43 的结构进行说明。HGB 检测器 43 可通过 SLS 血红蛋白法测定血色素量 (HGB)。图 6 为 HGB 检测器 43 结构的斜视图。HGB 检测器 43 有装稀释试样的样池 43a、向样池 43a 发光的发光二极管 43b 和接收透过样池 43a 的透射光的集光元件 43c。采样阀 12 定量的血液按一定稀释率被稀释液和一定溶血剂稀释,制备稀释试样。此溶血剂具有将血液中的血红蛋白转换为 SLS 一血红蛋白的性质。这种稀释试样供向样池 43a,存放于样池 43a。在此状态下,使发光二极管 43b 发光,透射光由隔样池 43a 与发光二极管 43b 相对配置的集光元件 43c 接收。发光二极管 43b 所发波长光易于被 SLS 一血红蛋白吸收,且样池 43a 由透光性高的塑料材料制成,因此,集光元件 43c 接收的是发光二极管 43b 发射光仅被稀释试样吸收后的透射光。集光元件 43c 将与集光量 (吸光度) 相应的电信号输往微机 6,微机 6 将此吸光度与预先测定的仅稀释液的吸光度比较,算出血红蛋白值。

[0049] 微机 6 具有将模拟信号处理器 5 提供的模拟信号转换为数字信号的 A/D 转换器 61。A/D 转换器 61 的输出值输送到微机 6 的演算器 62,在演算器 62 进行演算,对集光信号进行一定的处理。演算器 62 根据检测部分 4 的输出值制作分布数据 (二维散点图 (未分类) 和一维直方图)。

[0050] 微机 6 包括由控制用处理器和控制用处理器运行用存储器构成的控制器 63 和由分析用处理器和分析用处理器运行用的存储器构成的数据分析单元 64。控制器 63 用于控制由自动供应采血管的供样器 (图示省略)、制样和测定用的流体系统等组成的仪器机械部分 8 和其他部分。数据分析单元 64 用于对各分布数据进行筛查等分析处理。分析结果通过接口 65 输送到外部的数据处理装置 3,进行显示数据画面和存储数据等处理。

[0051] 微机 6 有与显示·操作部分 7 连接的接口 66 和与装置机械部分 8 连接的接口 67。演算器 62、控制器 63 和接口 66、67 通过总线 68 连接,控制器 63 和数据分析单元 64 通过总

线 69 连接。显示 • 操作部分 7 上包括操作人员下达开始测定指示的开始开关和显示仪器状态、各种设定值以及分析结果、接受操作人员输入的触摸屏式液晶显示器。

[0052] 下面就本实施方式的血细胞分析仪 1 的运行进行说明。图 7 为本实施方式的标本分析仪运行的流程图。用户（操作人员）接通血细胞分析仪 1 的电源（步骤 S1），启动血细胞分析仪 1。此血细胞分析仪 1 启动时先进行自检（步骤 S2）。在自检中，不仅测试微机 6、检查血细胞分析仪 1 的各运行机械部分的运行情况，还进行测定不含标本的空白试样的空白检测。然后，微机 6 对测定模式进行初始设定（步骤 S3）。此初始设定值为 CBC+DIFF 模式。具体而言，在步骤 S3 的处理中，设定测定血液的参数（运行条件）、如所用反应仓和测定时间设定等。如此，本实施方式的标本分析仪以血液测定模式为初始运行模式。据此，血细胞分析仪 1 处于可接受开始测定的待机状态。微机 6 在液晶显示器上显示通知待机状态的画面（步骤 S4）。

[0053] 在此待机状态下，操作人员可通过操作显示 • 操作部分 7 切换测定模式。图 8 为设定测定模式的输入画面模式图。此画面中有标本号 120、标本放入模式种类 121、分项检测（测定模式）种类 122 和标本种类 123 各个显示画面。标本放入模式设有三种模式：操作人员手动将标本容器插入标本吸移嘴 18 进行标本吸移的手动模式；操作人员事先将标本与试剂混合制备测定试样、用标本吸移嘴 18 吸移该测定试样的微量血预稀释模式；由自动运送标本容器的运送装置提供标本的封闭模式。作为标本种类，设有普通血液标本常规（Normal）、HPC（造血祖细胞）标本（HPC）和体液（Body Fluid）。操作人员可分别指定标本放入模式、测定模式和标本种类。操作人员如果指定血液测定模式，则将标本种类指定为常规（Normal），再指定任意标本放入模式和测定模式。如果指定体液测定模式，则操作人员分别在放入模式中指定“手动模式”，在分项检测中指定“CBC+DIFF”、“CBC+DIFF+RET”、“CBC+DIFF+NRBC”和“CBC+DIFF+NRBC+RET”中之一，在标本种类中指定体液（Body Fluid）。在步骤 S4 中，操作人员如此指定所希望的测定模式。操作人员如果不改变初始设定的测定模式而进行血液测定的话（在步骤 S5 选择 N），则按开始开关下达开始测定指示。微机 6 接收开始测定指示（步骤 S6），从标本吸移嘴吸移血液标本（步骤 S7）。

[0054] 血液标本吸移后，如上所述标本被导入采样阀 12，根据测定模式的分项检测种类调制测定所需要的试样（步骤 S14）。然后实施测定试样的测定运行（步骤 S16）。比如，分项检测种类设定为“7”时，制备 HGB、WBC/BASO、DIFF、RET、NRBC、RBC/PLT 用的各种测定试样。然后由白细胞检测器 41 对 WBC/BASO、DIFF、RET、NRBC 用测定试样进行测定，由 RBC/PLT 检测器 42 对 RBC/PLT 用测定试样进行测定，由 HGB 检测器 43 对 HGB 用测定试样进行测定。此时，白细胞检测器 41 仅设置有一个，因此，NRBC、WBC/BASO、DIFF、RET 各测定试样按 NRBC、WBC/BASO、DIFF、RET 的顺序依次导入白细胞检测器 41，逐项测定。在这一测定运行中，演算器 62 绘制粒子分布图（散点图、直方图）。在此，就根据 DIFF 测定所得光学信息绘制散点图的过程进行说明。演算器 62 以在 DIFF 测定中由白细胞检测器 41 输出的集光信号中的侧向散射光和侧向荧光信号为特征参数，绘制二维散点图（粒子分布图）。此散点图（以下称 DIFF 散点图）是以侧向散射光强度为 X 轴、以侧向荧光强度为 Y 轴绘制的，一般出现“红细胞血影粒子群”、“淋巴粒子群”、“单核粒子群”、“嗜中性 + 嗜碱性粒子群”和“嗜酸性粒子群”。这些粒子群由数据分析单元 64 通过处理 DIFF 散点图来识别。

[0055] 然后，根据测定所得粒子分布图进行分析处理（步骤 S18）。在此分析处理中，微

机 6 的数据分析单元 64 对白细胞检测器 41 测定 DIFF 测定试样时演算器 62 绘制的 DIFF 散点图分类为：图 12 所示四个白细胞群（淋巴细胞群、单核细胞群、嗜中性 + 嗜碱性细胞群和嗜酸性细胞群）和红细胞血影群。在本实施方式的分析处理中，从散点图上划分的各粒子与各群的重心位置之间的距离可以得到各粒子对各群的归属度。根据这些归属度各粒子被分为各群。这种粒子分类方法在专利公开平成 5-149863 号公报上有详细记载。在 WBC/BASO 测定所得散点图上，分类为嗜碱性细胞群、嗜碱性细胞以外白细胞群和红细胞血影群。再根据 DIFF 散点图分析处理对白细胞四分类和计数的结果（参照图 12）和 WBC/BASO 散点图分析处理对白细胞二分类和计数的结果，对血液标本所含白细胞进行五分类。具体而言，数据分析单元 64 从 DIFF 散点图分析处理所得“嗜中性细胞 + 嗜碱性细胞的血细胞数”减去 WBC/BASO 散点图分析处理所得“嗜碱性细胞的血细胞数”，即可分别得出嗜中性细胞的血细胞数和嗜碱性细胞的血细胞数。据此，白细胞被五分类（淋巴细胞、单核细胞、嗜中性细胞、嗜碱性细胞和嗜酸性细胞），获得各项的血细胞数。此外，在 RBC/PLT 测定中，检测根据检测器 42 测得的特征信息绘制的一维直方图的曲线谷值，对红细胞和血小板分类。如此取得的分析结果输出到数据处理装置 3 的显示器 302 上（步骤 S20）。

[0056] 另一方面，微机 6 如果在步骤 S5 如上所述接收到指定测定模式为体液测定模式的输入时，设定进行体液测定的参数（运行条件）如所用反应仓、测定时间设定等（步骤 S8）。在本实施方式中，测定时间如后所述为血液测定时的三倍。

[0057] 测定模式由其他测定模式（在此为血液测定模式）切换为体液测定模式时（步骤 S9），测定装置 2 开始前序列处理（步骤 S10）。此前序列处理是为体液测定做准备。体液测定模式下测定的是血细胞成分浓度低的标本，因此，从血液测定模式（在图 8 中显示为“1：常规”）切换设定为体液测定模式时要进行前序列处理，以确保本底不会影响到体液测定结果。

[0058] 前序列处理包括空白检测。在此前序列处理中的空白检测判断标准比血细胞测定模式中所进行的空白检测（比如开电源后和自动清洗后进行的）的判断标准更严格，设定的值为数分之一以下。此外，设定由体液测定模式切换为血液测定模式时，因为本底影响（残留物的影响）一般不波及血液测定结果，故此项前序列处理不进行。在体液测定模式中反复测定体液标本时，因为通常不会受到本底的影响，所以也不进行前序列处理。但是，体液标本也有的含有大量粒子，因此，当体液标本分析结果超出一定值时，界面上会出现“测定结果太高，有可能影响下次标本测定，将进行空白检测。请按“确认”。”等信息，通知操作人员有可能影响下面的标本分析结果。操作人员按“确认”按钮，即可进行空白检测。此时，界面上设有“中止”按钮，操作人员只要按“中止”按钮，也可以不进行空白检测，移至待机界面。如果未进行空白检测，则最好对测定结果标注可信度低的符号。这样做可以仅限于必要的时候追加空白检测，以防止时间和试剂类的浪费。

[0059] 图 9 为测定模式从血液测定模式切换为体液测定模式时实施的前序列处理步骤的流程图。血细胞分析仪 1 通过在测定装置 2 测定空白试样来实施空白检测（步骤 S31），微机 6 将测定结果与一定容许值比较，判断测定结果是否低于容许值（步骤 S32）。当测定结果低于容许值时，微机 6 结束前序列运行，恢复处理。当测定值大于容许值时，微机 6 判断是否进行了规定次数（比如三次）空白检测（步骤 S33），如果空白检测次数未达到规定次数，则返回步骤 S31，在上述规定次数内再次实施空白检测。如果在规定次数内空白检测

测定结果仍未低于容许值,则在显示·操作部分 7 上显示空白测定结果和包括“确认”按钮、“空白检测”按钮、“自动清洗”按钮在内的画面(步骤 S34)。如果操作人员按“确认”按钮(步骤 S35),则微机 6 结束前序列运行,恢复处理。如果按“空白检测”按钮(步骤 S36),则微机 6 将处理返回到步骤 S31 再次进行空白检测。如果按“自动清洗”按钮(步骤 S37),则微机 6 实施用专用清洗液自动清洗后(步骤 S38),将处理返回到步骤 S31,再次进行空白检测。

[0060] 上述前序列处理结束后,血细胞分析仪 1 返回待机状态(步骤 S11)。操作人员开始体液测定时,与血液标本的手动测定时一样,将测定装置 2 的标本吸移嘴 18 插入标本容器中的体液标本,按开始开关。微机 6 接到开始测定指示后(步骤 S12)开始吸移体液标本(步骤 S13)。

[0061] 体液标本吸移后,与血液标本一样体液标本被导入采样阀 91。由反应仓 13 制备 RBC/PLT 测定试样(步骤 S15)。然后,由白细胞检测器 41 测定 DIFF 测定试样,由 RBC/PLT 检测器 42 测定 RBC/PLT 测定试样(步骤 S17)。在体液测定模式的状态下,在白细胞检测器 41 测定的仅为 DIFF 测定试样,因此,即使测定时间比血液测定模式的测定时间更长,也可能比血液测定时更短时间内完成测定。如此,通过将体液测定的测定时间延长得比血液测定的测定时间长,可以提高粒子浓度低的体液标本的分析精度。测定时间越长,计数的粒子数就会越多,测定精度就会提高。但是,测定时间过长,标本处理能力会下降,同时将测定试样输送到白细胞检测器 41 的注射泵的能力有限,因此以 2~6 倍为妥。在本实施方式中,将体液测定模式时的测定时间设定为血液测定模式时的 3 倍。

[0062] 另一方面,RBC/PLT 测定试样在任何测定模式下都是导入电阻式检测器 41,在一定流束条件下进行测定。然后根据测定所得特征信息进行分析处理(步骤 S19),分析结果输出到数据处理装置 3 的显示器 302(步骤 S21)。在血液测定模式下的分析处理中,分析 DIFF 散点图等,算出五种白细胞亚类(中性细胞:NEUT、淋巴细胞:LYMPH、单核细胞:MONO、嗜酸细胞:EO、嗜碱细胞:BASO)的信息(数量和比率),但在体液测定模式下的分析处理中,因为有时血细胞数很少或受到破损,因此,以部分统合的形式分类为二种亚类(单核细胞:MN、多核细胞:PMN)。淋巴细胞和单核细胞属于单核细胞,嗜中性细胞、嗜酸性细胞和嗜碱性细胞属于多核细胞。这种分类算法与在血液测定模式下的分析处理中所说明的算法相同,故省略说明。

[0063] 接着,对在步骤 S19 取得的分析结果和容许值(所定阈值)进行比较(步骤 S22)。此容许值与步骤 S10 的前序列处理中的空白检测中使用的容许值为同一值。当分析结果大于容许值时(步骤 S22 中选“Y”),则在步骤 S23 中显示图 17 所示开始空白检测的确认界面 151。此确认界面 151 上显示有:显示“测定结果太高,有可能影响下面的标本测定。将进行空白检测。请按“确认。””信息的信息显示处 152、确认按钮 153 和取消按钮 154。接下来,判断用户输入的是确认按钮 153 还是取消按钮 154(步骤 S24),如果输入的是确认按钮(在步骤 S24 中选“确认”),则实施空白检测(步骤 S25)。当在步骤 S19 取得的分析结果小于容许值时(在步骤 S22 选“N”)或输入的是取消按钮时(在步骤 S24 中选“取消”),则不进行空白检测,返回步骤 S5 的处理。

[0064] 在体液试样中有时会存在血细胞以外的异常粒子(巨噬细胞和中皮细胞、肿瘤细胞等)。脑脊液中存在这些异常粒子的情况很少见,但其他体液胸水和腹水中比较常见。因

此,不管体液种类如何,要精确地对体液中的血细胞进行分类和计数,就要排除这些异常粒子的影响。因此,本发明基于异常粒子出现在本血细胞分析仪的 DIFF 散点图上侧这一新认识,使仪器能够更精确地测定作为目标的体液试样中的白细胞。这一点在前述的传统技术中是没有考虑的。

[0065] 图 10 为本实施方式血细胞分析仪 1 在体液测定模式下测定、分析由体液和白细胞测定用试剂制备的 DIFF 测定试样所获得的散点图的模式图。散点图的纵轴表示侧向荧光强度(越靠上,荧光强度越强),横轴表示侧向散射光强度(越靠右,散射光强度越强)。散点图的荧光强度弱的区域 LF 分布有溶血产生的红细胞血影 Gc,荧光强度强的区域 HF 分布有中皮细胞等异常粒子,中间区域 MF 分布有单核白细胞 Mc、多核白细胞 Pc。因此,在散点图的分析中,以分布于除区域 LF 和 HF 以外的区域 MF 的粒子成分为白细胞进行分析,分类为上述二类,并计数。另外,单核白细胞 Mc 中包含淋巴细胞和单核细胞,多核白细胞 Pc 中包含中性细胞、嗜酸性细胞和嗜碱性细胞。

[0066] 如此分析体液中的白细胞时,也有时体液中所含血细胞数很少或受损,因此作为临床上有意义的信息,将白细胞分类为单核白细胞和多核白细胞进行计数。

[0067] 另外,体液中有时存在血细胞以外的异常粒子(巨噬细胞和中皮细胞、肿瘤细胞等)。脑脊液中存在这些异常粒子的情况很少见,但其他体液胸水和腹水中比较常见。在图 10 的散点图中,这种白细胞以外的有核细胞分布于区域 HF。在本实施方式中,可以将白细胞以外的有核细胞与白细胞区分,因此,即使体液中含有这种白细胞以外的有核细胞也能够求出正确的白细胞数。通过对出现在区域 HF 的细胞进行计数,可以提供异常细胞出现的程度。在本实施方式中,根据区分各区域的阈值将各细胞划分为区域 LF、MF 和 HF,也可以人工改变这一阈值。

[0068] 图 11 是为显示上述散点图分析法的适当性,而比较采用本实施方式的血细胞分析仪 1 所得分析结果与采用对照法所得计数结果的附图。被检试样为胸水,图中的“本法”表示本实施方式的血细胞分析仪 1 计算出的白细胞数(WBC)和其他异常粒子数(Others),“Ref”表示对照法(细胞计数池直接计数法(Fuchs-Rosenthal 板)和 site spin 法)计算出的结果。例 1、2、3 都为分析有异常粒子大量出现的胸水的结果,可以看出,本实施方式的血细胞分析仪 1 所得分析结果与对照法之间具有相关关系。

[0069] 图 13 为作为由血液制备的上述 DIFF 用测定试样的分析结果显示在数据处理装置 3 显示器 302 上的画面 100。画面 100 的上部有显示标本号 101 的标本号显示区,其旁边设有显示患者属性的属性显示区。属性显示区具体地说显示标本号、患者 ID、患者姓名、出生年月日、性别、病房、主治医生、测定年月日、测定时间及备注等。属性显示区下部设有显示测定结果的测定结果显示区。测定结果显示区由数页构成,这些页可以通过选择数个标签 102 来显示画面。标签针对主页面、图表画面和其他项目备有数个。图 12 为图表标签选择时的显示画面。测定结果显示区的左半部分设有显示测定结果的测定值的测定值显示区 103 和显示图表的图表显示区 104,右半部分设有显示测定结果的分布图的分布图显示区 105。测定值显示区显示 WBC、RBC、NEUT#、BASO#、NEUT%、BASO%等项目、数据和单位,图表显示区 104 显示关于 WBC、PLT、RBC 或 RET 的可作为临床检查上有用信息的标本异常和疾病怀疑的标记结果。

[0070] 分布图显示区 105 显示六个分布图。左上部的散点图为 DIFF 用散点图。右上部

为 WBC/BASO 用、左中部为幼稚细胞 (IMI) 用, 右中部为 RET 用的各散点图。左下部为 RBC 用直方图, 右下部为 PLT 用直方图。

[0071] 图 14 为作为由体液制备的上述 DIFF 用测定试样的测定结果显示在数据处理装置 3 显示器 302 上的画面 110。画面 110 的上部有显示标本号的标本号显示区 111, 其旁边设有患者属性显示区。标本号显示区 111 的左边显示有表示以体液测定模式进行测定的“F”。据此可以明确了解到, 此分析结果是体液测定结果。测定结果显示区由可用标签 112 选择的数页构成。在本例中, 选择了“体液测定 (体液)”的标签。

[0072] 在测定值显示区 113 上, 与血液测定模式的测定结果不同的体液用测定项目名 WBC-BF (WBC 数)、RBC-BF (RBC 数)、MN# (单核细胞数 (淋巴细胞 + 单细胞))、PMN# (多核细胞数 (中性细胞 + 嗜碱性细胞 + 嗜酸细胞))、MN% (白细胞中的单核细胞比率)、PMN% (白细胞中的多核细胞比率) 和测定值、单位分别对应显示。在体液测定也与血液测定同样设有图表显示区 114。分布图显示区显示有二个分布图 115, 上部分散点图为 DIFF 用散点图。下部分为 RBC 用直方图。

[0073] 图 15 为在图 14 画面 110 中在标签 112 中选择了“检索 BF (Research (BF)) 标签的例示。此画面除显示检索参数显示区 116 外, 还显示与画面 110 同样的项目。检索参数显示区 116 中显示如图 10 所示存在于区域 HF 的粒子数“HF-BF#”、区域 HF 内的粒子数与存在于包括区域 HF 和区域 MF 在内的区域的粒子数之比“HF-BF%”、存在于包括区域 HF 和区域 MF 在内的区域的粒子数“TC-BF#”。另, “HF-BF%”是 HF-BF 与 TC-BF 之比。

[0074] 图 16 为显示在数据处理装置 3 显示器 302 上的存储标本一览显示画面 140。130 是患者属性显示区。其上方设有通过标签选择显示测定结果的测定结果显示区。测定结果显示区最左侧列 131 用于显示测定结果的验证工作未做或已做。V 表示已验证。其右列 132 用于显示测定模式。“F”表示体液测定模式的测定结果。如果虽然是在体液测定模式下需要空白检测的高值标本, 但未进行空白检测的话, 为了将其表示出来, 可以将 F 反转标记。

[0075] 以上就本发明的血细胞分析仪的结构和功能, 以预先装入血细胞分析仪为例进行了说明, 但也可以通过控制系统来实现该功能, 将该控制系统装入传统的血细胞分析仪, 让传统的血细胞分析仪发挥本发明的功能。

[0076] 在本实施方式所述结构中, 血液测定模式下对白细胞分类与体液测定模式下对白细胞分类各自制备测定试样时的标本量、试剂种类和试剂量都一样。可不限于此, 也可以让制备体液测定模式下分类白细胞用测定试样的标本量和试剂量分别多于制备血液测定模式下分类白细胞用测定试样的标本量和试剂量。由于体液测定模式下对白细胞分类测定时间比血液测定模式长, 测定所需的测定试样量也多, 因此, 这样做可以分别在血液测定模式下的白细胞分类和体液测定模式下的白细胞分类制备适量的测定试样。

[0077] 在本实施方式中, 就用散射光和荧光在体液测定模式下对白细胞分类的结构进行了阐述, 但不限于此, 也可以用比如散射光和吸收光在体液测定模式下对白细胞分类。吸收光的测定可以将染色白细胞的染色剂与其他试剂一起混入标本, 制备测定试样, 将该测定试样提供给流动池, 使之在流动池内形成试样流, 光照该试样流, 通过光电二极管等集光元件接收试样流发出的光。白细胞通过流动池中时, 光被白细胞吸收, 其吸收程度可以作为集光元件的集光量加以捕捉。关于这种吸收光的测定, 美国专利第 5122453 号及美国专利第 5138181 号公报上有发表。也可测定电阻取代散射光, 通过电阻值和吸收光来对白细胞进行

分类。

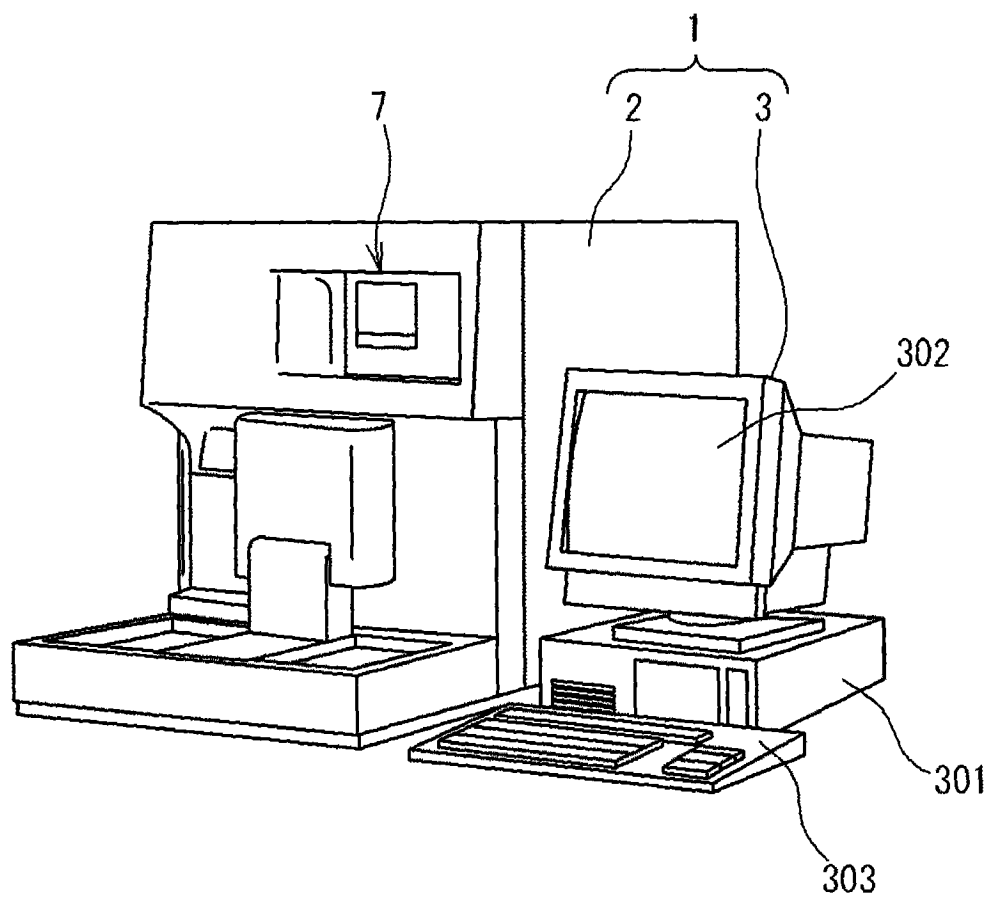


图 1

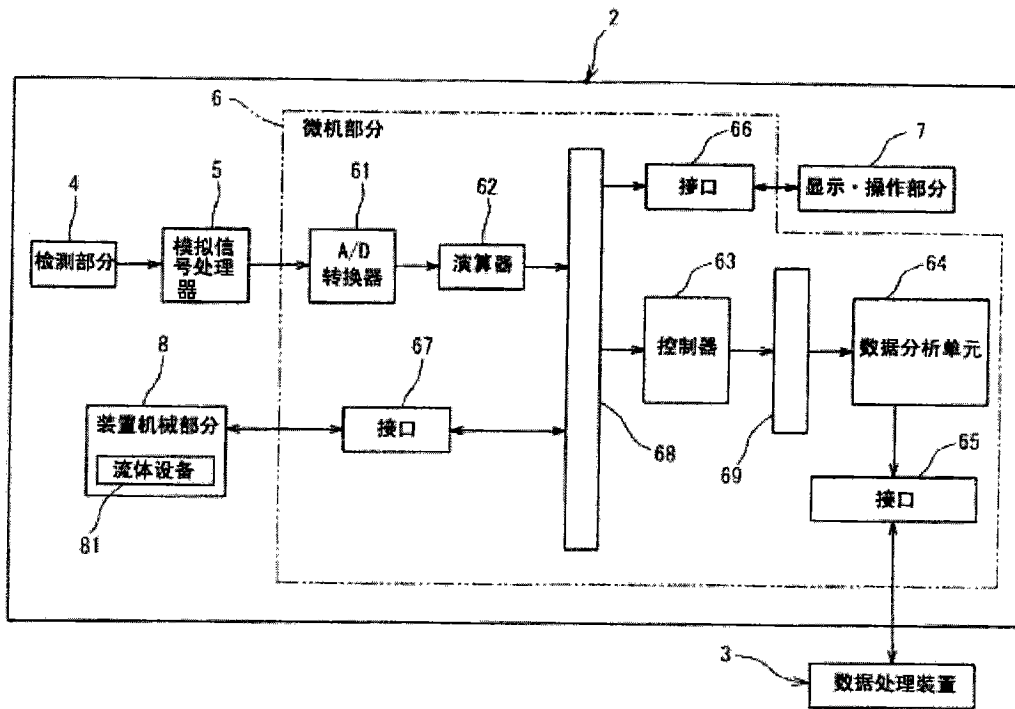


图2

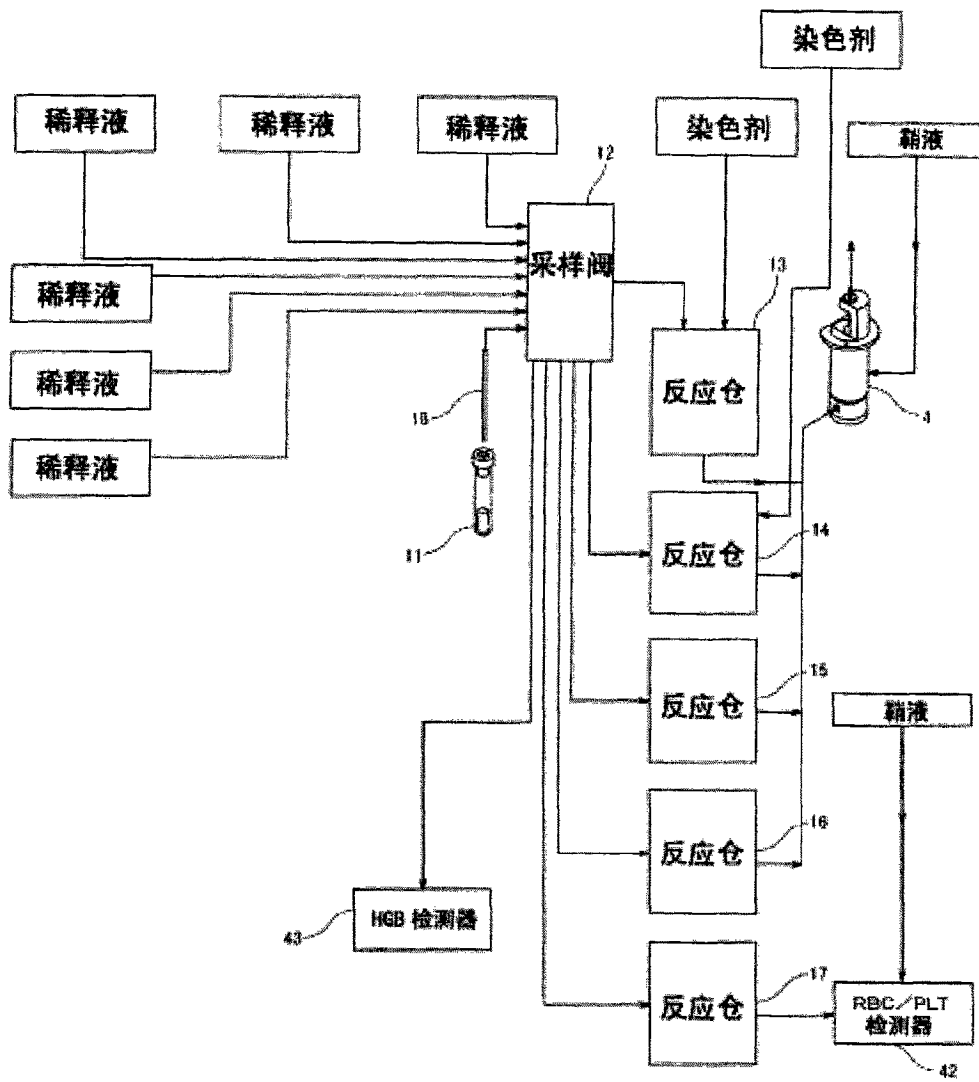


图 3

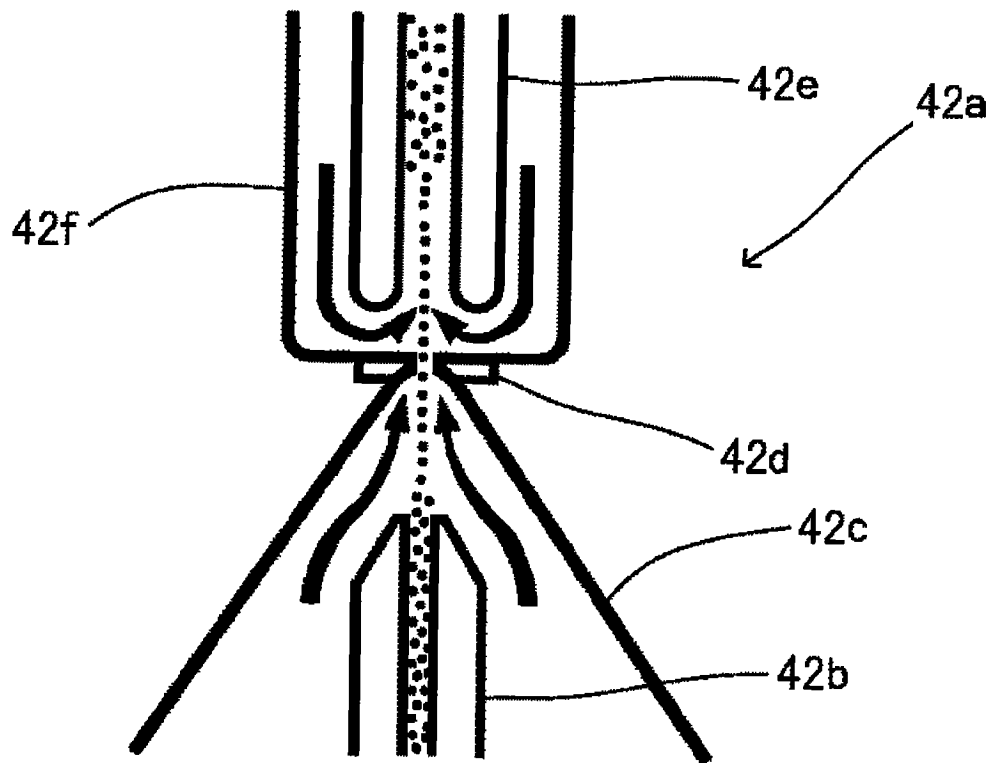


图 5

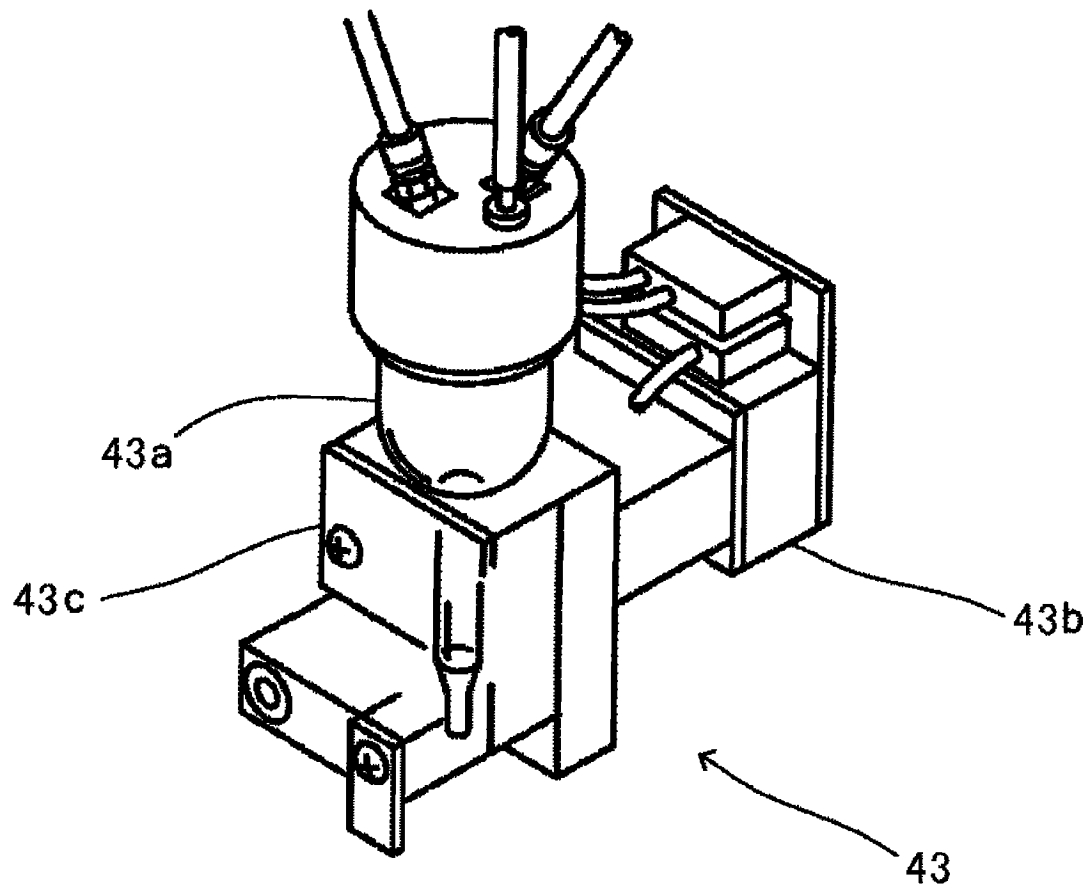


图 6

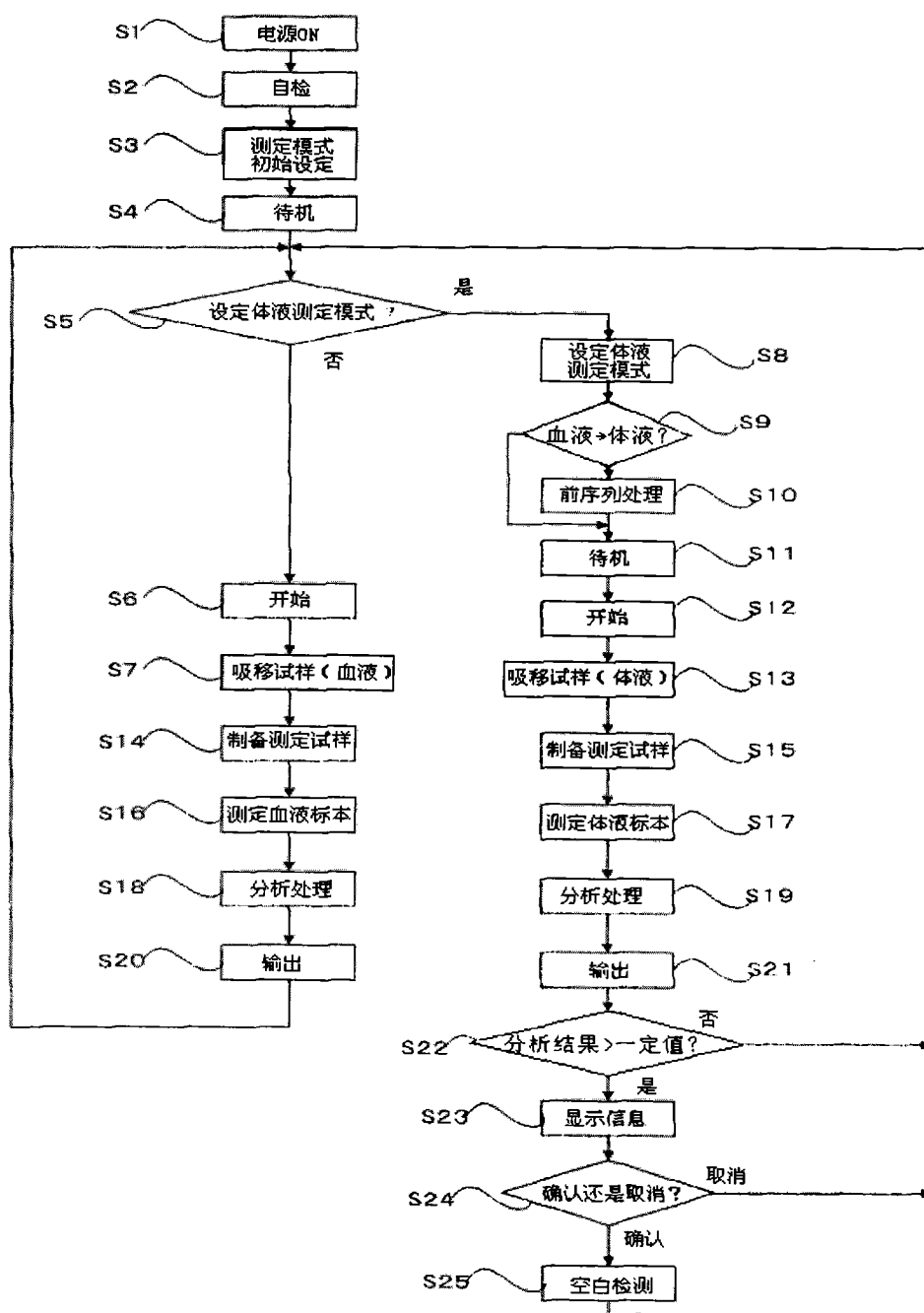


图7

1	手动	Next No.		1Num				
2	C D N R	DP No.		DP				
3	不能测定			Xm				
4	<	手动标本号等输入		>				
5	标本号	[REDACTED]		1				
6	模式	1	2	3				
7		手动	微量血	全封闭				
8	分项							
9		1	2	3	4	5	6	7
10		CBC	CBC	CBC	CBC	CBC	CBC	CBC
11				DIFF	DIFF		DIFF	DIFF
12			NRBC				NRBC	NRBC
13				RET	RET			RET
14	标本	1:常规	2:HPC	3:体液				

图8

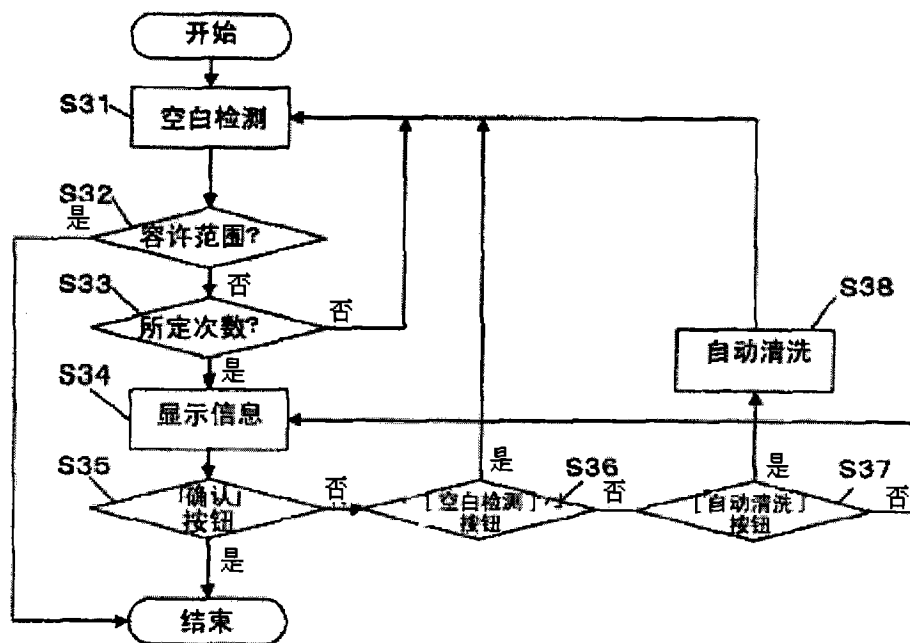


图9

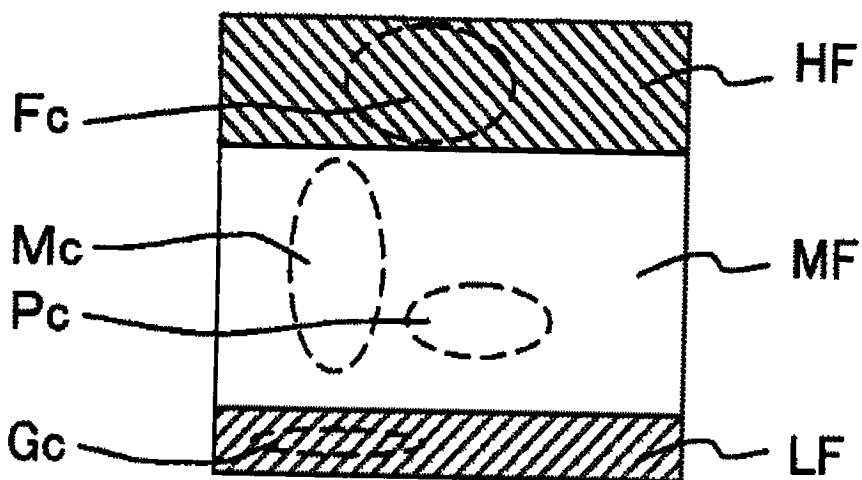


图 10

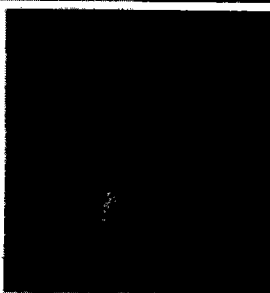
例1 (标本号:21282906)			例2 (标本号:212A1918)			例3 (标本号:21282515)		
								
	Ref	本法		Ref	本法		Ref	本法
WBC	4580	4364	WBC	1370	1160	WBC	1360	1391
其他	1420	1387	其他	670	535	其他	70	74

图 11

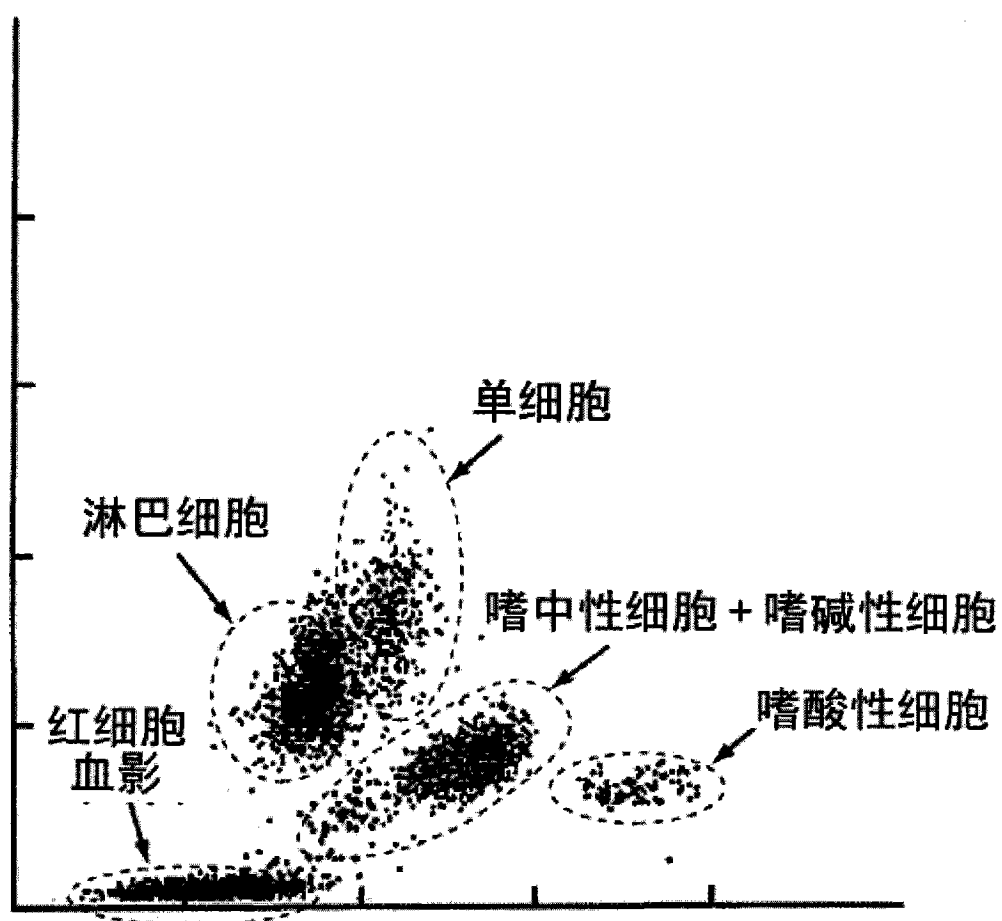


图 12

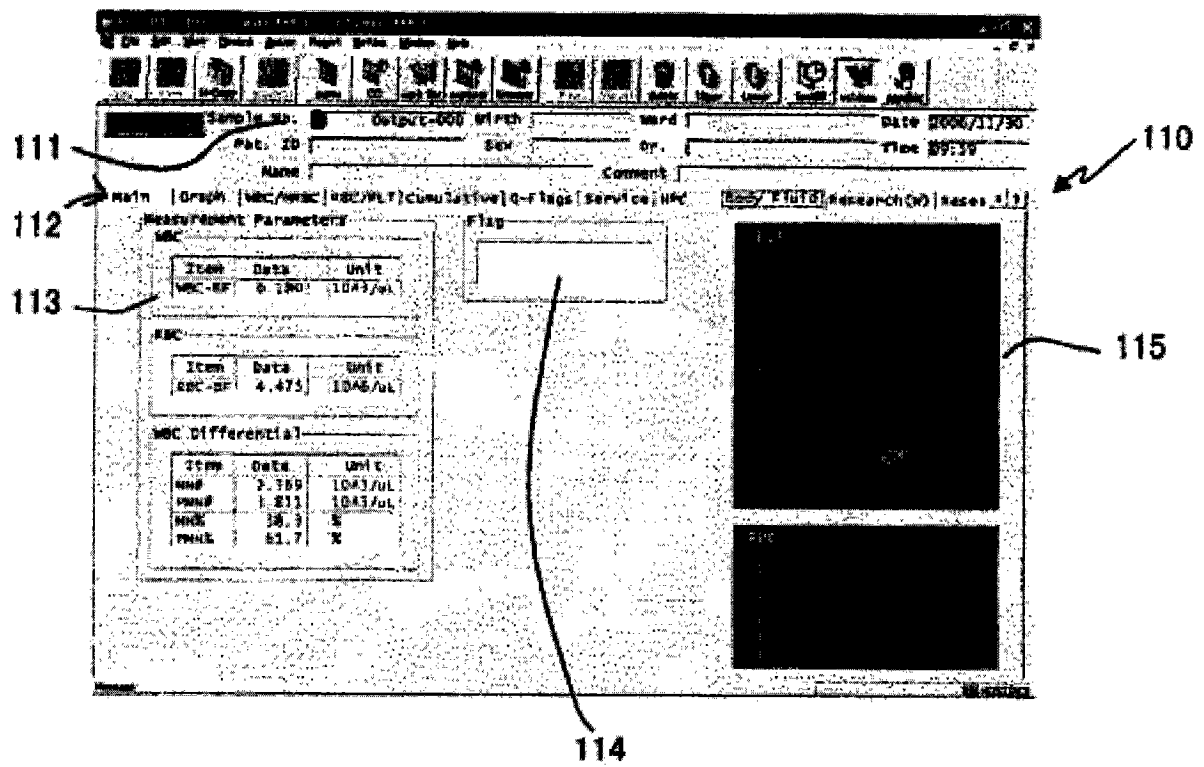


图 14

Sample No. Birth Ward Date
 Pat. ID Sex Dr. Time
 Name Comment

Cumulative|Q-Flags|Service|HPC | Body Fluid|Research(WO)|Research(*)|Research(*)|Research(BF)|s/p

Measurement Parameters

WBC

Item	Data	Unit
WBC-BF		10 ⁹ /ul

RBC

Item	Data	Unit
RBC-BF		10 ¹² /ul

WBC Differential

Item	Data	Unit
WBC		10 ⁹ /ul
WBC		10 ⁹ /ul
WBC		%
WBC		%

Research Parameters

Item	Data	Unit
Research		10 ⁹ /ul
Research		10 ⁹ /ul

112 points to the 'Cumulative|Q-Flags|Service|HPC' menu bar.
 113 points to the 'Measurement Parameters' section.
 114 points to the 'WBC Differential' table.
 115 points to the 'Research Parameters' table.
 116 points to the 'WBC' table.

图 15

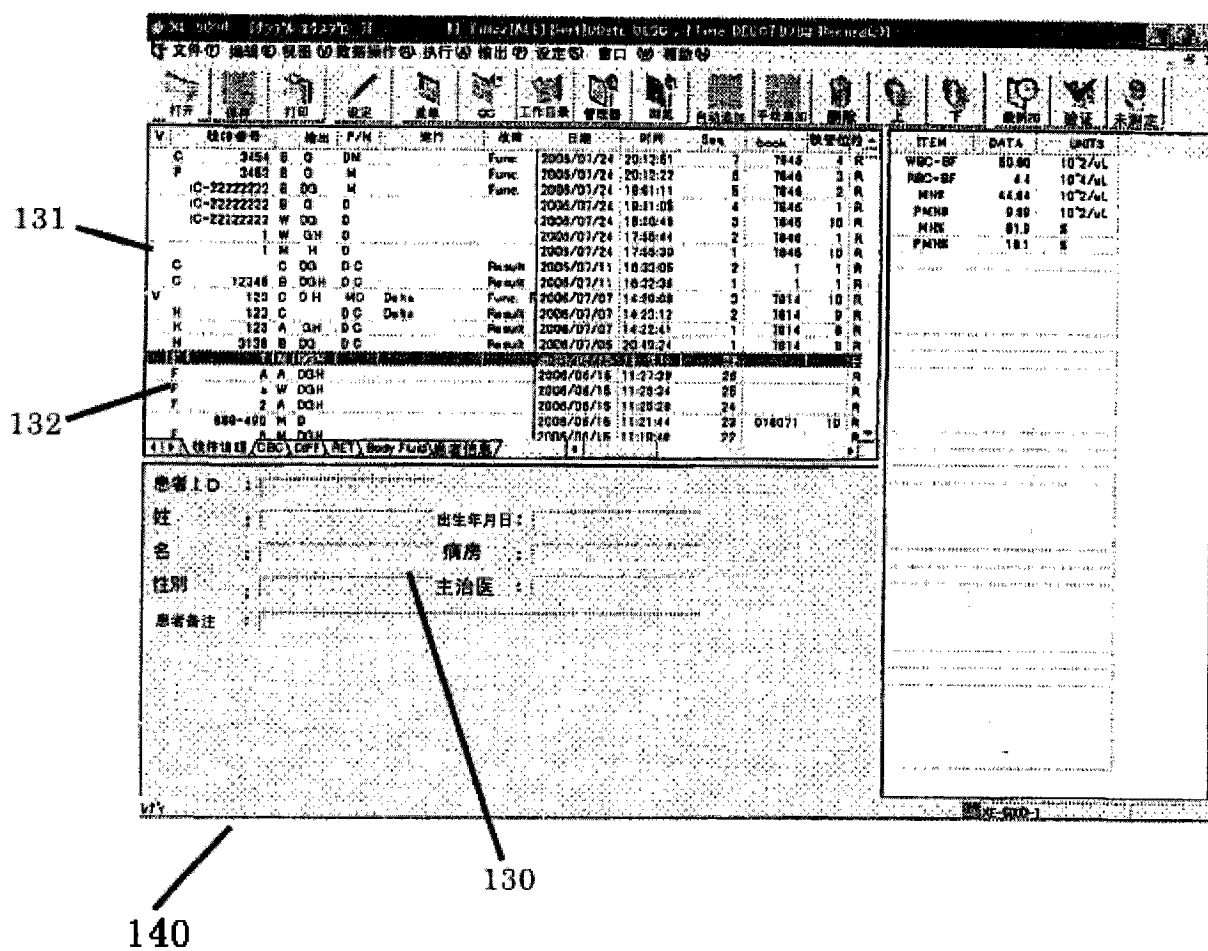


图 16

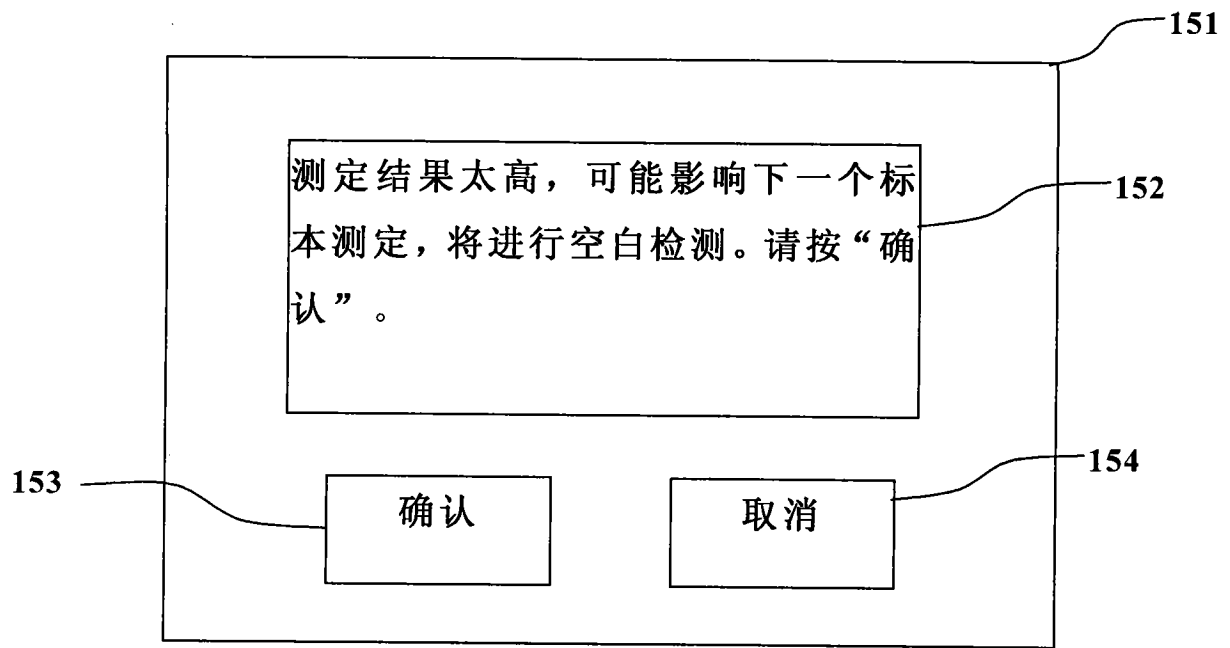


图 17