



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108698043 A

(43)申请公布日 2018. 10. 23

(21)申请号 201680057400.3

卡·曼·李

(22)申请日 2016.08.29

埃里克·R·佩尔托拉

(30)优先权数据

14/837,524 2015.08.27 US

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.02

代理人 梁晓广 车文

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/049324 2016.08.29

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

B01D 17/02(2006.01)

A61M 1/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/035539 EN 2017.03.02

(71)申请人 阿提维医疗公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 菲利普·亨宁 伊丽莎白·帕莱玛

帕米拉·翁

丹尼尔·R·麦克皮克

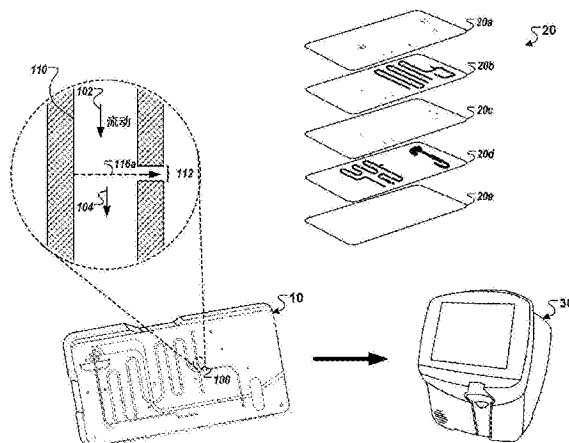
权利要求书8页 说明书20页 附图13页

(54)发明名称

流体保持和分配微特征

(57)摘要

用于从流体保持和分配微特征和/或多个溶胞通道结构分配含颗粒的流体的设备、系统和方法。在一些实施例中,所述设备包括:腔室,其具有一个或多个表面,所述一个或多个表面限定接收包含颗粒物质的流体的体积;在腔室的一个或多个表面的一部分上的可溶性表面覆层;以及出口端口,所述出口端口用于从腔室分配流体的至少一部分。在一些实施例中,含颗粒的流体可以是全血,并且可溶性表面覆层可以包括试剂和/或染料,所述试剂和/或染料扩散到被接收在腔室内的全血中以生成信号,使得各种细胞成分可视化。在一些实施例中,所述设备还可以包括在多个溶胞通道结构的表面的部分上的第二可溶性表面覆层。



1. 一种用于分配流体的设备,所述设备包括:

腔室,所述腔室具有一个或多个表面,所述一个或多个表面限定接收包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,使得从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中(i)所述顶区包含的浓度小于或等于颗粒物质的第一阈值浓度,(ii)所述中区包含的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且(iii)所述底区包含的浓度大于或等于颗粒物质的所述第二阈值浓度,其中,所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度;以及

出口端口,所述出口端口用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,在所述设备被设置成分配流体时,所述法向向量基本上垂直于重力。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中,包含颗粒物质的流体包括全血,并且所述颗粒物质包括血细胞。

3. 根据权利要求2所述的设备,其中,从全血被接收在所述腔室中起经过至少所述阈值时间段之后:

所述顶区包含全血的血浆上清液;

所述中区包含原始血液,所述原始血液的血细胞浓度在全血起初被接收到所述腔室中的、所述全血的血细胞浓度的阈值范围内;并且

所述下层包含因阈值时间段上的沉降产生的浓集细胞层。

4. 根据权利要求1所述的设备,进一步包括:

用于所述腔室的一个或多个入口端口,所述一个或多个入口端口被构造成接收另一种流体,所述另一种流体在被接收在所述腔室中时,将迫使所述腔室的所述中区中的流体通过所述出口端口在基本上垂直于重力的方向上被分配。

5. 根据权利要求4所述的设备,其中:

所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口被连接到所述腔室的所述顶区,并且通过所述一个或多个入口端口中的所述至少一个入口端口接收的其它流体与所述包含颗粒物质的流体相比密度小。

6. 根据权利要求4所述的设备,其中:

所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口被连接到所述腔室的所述底区,并且通过所述一个或多个入口端口中的所述至少一个入口端口接收的其它流体与所述包含颗粒物质的流体相比密度大。

7. 根据权利要求4所述的设备,其中:

所述一个或多个入口端口至少包括(i)第一入口端口,所述第一入口端口被连接到所述腔室的所述顶区,以及(ii)第二入口端口,所述第二入口端口被连接到所述腔室的所述底区,

其它流体包括通过所述第一入口端口接收的第一流体,所述第一流体与包含颗粒物质的流体相比密度小,

所述其它流体还包括通过所述第二入口端口接收的第二流体,所述第二流体与所述包

含颗粒物质的流体相比密度大。

8. 根据权利要求1所述的设备,其中:

由于流体中的颗粒物质的沉降,所述中区的大小随时间减小,并且所述顶区和所述底区的大小随时间增大。

9. 根据权利要求8所述的设备,其中,所述出口端口沿所述腔室的至少一个竖直侧壁设置在平面上,所述平面对应于在包含颗粒物质的流体样品的一定范围上在所述顶区与所述底区之间的平均会聚点。

10. 根据权利要求1所述的设备,其中:

所述设备包括微流体盒,所述微流体盒包括一个或多个微流体回路,通过所述微流体回路分析从所述腔室经由所述出口端口分配的流体,并且

所述微流体盒构造成被插入到分析仪装置中,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

11. 根据权利要求10所述的设备,其中,所述微流体盒为一次性的。

12. 根据权利要求1所述的设备,其中:

所述设备包括分析仪装置,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

13. 根据权利要求1所述的设备,进一步包括:

第二出口端口,所述第二出口端口用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度和所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述第二出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的第二位置处,并且(ii)具有法向向量,在所述设备被设置成分配流体时,所述法向向量基本上垂直于重力。

14. 一种方法,包括:

将包含颗粒物质的流体注射到流体回路中,所述流体回路至少包括:(i)具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定用于接收所述包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,使得从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度;以及(ii)出口端口,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处;

从所述腔室的所述中区经由所述出口端口分配所述包含颗粒物质的流体的一部分,使得所述包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述出口端口中;并且

当所述腔室的所述顶区和所述底区仍包括所述包含颗粒物质的流体的另一部分时,基于满足的一个或多个准则,停止分配所述包含颗粒物质的流体。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中:

所述满足的一个或多个准则包括:从所述包含颗粒物质的流体被注射到所述流体回路起,已经经过了特定时间段,并且

所述特定时间段对应于所述流体回路。

16. 根据权利要求14所述的方法,进一步包括:

通过分析仪装置测量在一个时间段上流经所述出口端口的流体中的各个颗粒的数目;

通过所述分析仪装置测量在所述一个时间段上经过所述出口端口分配的流体的总体

积;

通过所述分析仪装置至少基于(i)测量的流经所述出口端口的各个颗粒的数目和(ii)测量的在所述一个时间段上分配的流体的总体积,计算所述腔室内的颗粒物质的剩余浓度;并且

通过所述分析仪装置确定流体中的颗粒物质的剩余浓度是否大于用于经过所述出口端口分配的阈值浓度,

其中,所述满足的一个或多个准则包括:所述颗粒物质的剩余浓度大于所述阈值浓度。

17.根据权利要求16的方法,其中:

所述包含颗粒物质的流体包括全血,并且

确定所述腔室内的颗粒物质的剩余浓度包括:确定所述腔室中的全血内的红细胞浓度。

18.根据权利要求16所述的方法,其中,对于包含在所述腔室的流体的所述中区中的、颗粒物质的阈值浓度(i)大于所述腔室的所述顶区内的颗粒物质的第一阈值浓度和(ii)小于所述底区内的颗粒物质的第二阈值浓度的流体,测量各个颗粒的数目。

19.根据权利要求16所述的方法,其中,使用作为所述分析仪装置的一部分或与所述分析仪装置通信的一个或多个光学检测器来测量各个颗粒的数目。

20.根据权利要求14所述的方法,其中,所述分配包括:

在将所述包含颗粒物质的流体注射到所述流体回路中之后,将另一种流体注射到所述腔室中,其中,其它流体迫使所述流体的颗粒物质中的各个颗粒经过所述出口端口来分配。

21.根据权利要求20所述的方法,其中,将另一种流体注射到所述腔室中包括:将所述其它流体注射到一个或多个入口端口中的、与所述腔室的所述顶区连接的至少一个入口端口中,其中,所述其它流体与所述包含颗粒物质的流体相比密度小。

22.根据权利要求20所述的方法,其中,将试剂流体注射到所述腔室中包括:将其它流体注射到一个或多个入口端口中的、与所述腔室的所述底区连接的至少一个入口端口中,其中,所述其它流体与所述包含颗粒物质的流体相比密度大。

23.根据权利要求14所述的方法,其中:

所述包含颗粒物质的流体包括全血,并且

从全血被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后:

所述顶区包含全血的血浆上清液,

所述中区包含原始血液,所述原始血液的血细胞浓度在全血起初被接收到所述腔室中时的、所述全血的血细胞浓度的阈值范围内,并且

所述下层包含因阈值时间段上的沉降产生的浓集细胞层。

24.根据权利要求14所述的方法,进一步包括:

从所述腔室的所述中区经由第二出口端口分配所述包含颗粒物质的流体的一部分,使得所述包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述第二出口端口中。

25.一种用于分配流体的系统,所述系统包括:

流体回路,所述流体回路被构造成接收包含颗粒物质的流体;

腔室,所述腔室具有一个或多个表面,所述一个或多个表面限定用以接收来自所述流

体回路的所述包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,使得从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中(i)所述顶区包含的浓度小于或等于颗粒物质的第一阈值浓度,(ii)所述中区包含的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且(iii)所述底区包含的浓度大于或等于颗粒物质的所述第二阈值浓度,其中,所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度;以及

出口端口,所述出口端口沿所述腔室的至少一个竖直壁设置,所述出口端口被构造成从所述腔室接收浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的一部分,所述出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,在所述设备被设置成分配流体时,所述法向向量基本上垂直于重力。

26. 根据权利要求25所述的系统,进一步包括:

分析仪装置,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

27. 根据权利要求26所述的系统,其中,所述分析仪装置包括所述流体回路、所述腔室和所述出口端口。

28. 根据权利要求26所述的系统,进一步包括:

构造成插入到所述分析仪装置中的盒,其中,所述盒包括所述流体回路、所述腔室和所述出口端口。

29. 根据权利要求25所述的系统,进一步包括:

第二出口端口,所述第二出口端口沿所述腔室的至少一个竖直壁设置,所述第二出口端口被构造成从所述腔室接收浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的一部分,所述第二出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,在所述设备被设置成分配流体时,所述法向向量基本上垂直于重力。

30. 一种设备,包括:

腔室,所述腔室具有一个或多个表面,所述一个或多个表面限定用于接收包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室至少包括顶区、中区和底区,使得从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中

(i) 所述顶区包含的浓度小于或等于颗粒物质的第一阈值浓度,

(ii) 所述中区包含的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且

(iii) 所述底区包含的浓度大于或等于颗粒物质的所述第二阈值浓度,其中,所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度;

第一可溶性物质覆层,所述第一可溶性物质覆层在所述腔室的所述一个或多个表面的至少一部分上,使得在流体被接收在所述腔室中之后,所述第一可溶性物质覆层扩散到被接收在所述腔室中的流体的至少一部分中,其中,所述第一可溶性物质覆层包括随所述颗粒物质扩散的特定浓度的化合物;以及

出口端口,所述出口端口用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处。

31. 根据权利要求30所述的设备,其中:  
所述第一可溶性物质覆层包括荧光染料,并且  
从所述出口端口分配的特定物质的至少一部分被用所述荧光染料标记。
32. 根据权利要求31所述的设备,其中:  
所述包含颗粒物质的流体是全血,  
所述荧光染料包括中性红染料,并且  
所述第一可溶性物质覆层内的中性红染料的所述特定浓度足以对从所述出口端口分配的全血的部分内的嗜酸性粒细胞进行荧光标记。
33. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层包括疏水覆层。
34. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层包括与颗粒物质反应的样品改性剂。
35. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述样品改性剂包括抗体。
36. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层包括干的试剂和载流流体,其中,在流体被接收在所述腔室中之前,所述载流流体从所述腔室的所述一个或多个表面的至少一部分蒸发。
37. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层在用所述第一可溶性物质涂覆的所述一个或多个表面中的每一个的整个表面上。
38. 根据权利要求30所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层在不包括所述出口端口的所述一个或多个表面中的三个表面的部分上。
39. 根据权利要求38所述的设备,其中,所述一个或多个表面中的所述三个表面的部分与包含的颗粒物质的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的所述第二阈值浓度之间的所述中区重合。
40. 根据权利要求30所述的设备,进一步包括:  
多个溶胞通道结构,所述多个溶胞通道结构彼此联接,以使所述包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;  
第二可溶性物质覆层,所述第二可溶性物质覆层在所述多个溶胞通道结构的表面的至少一部分上,使得在流体被接收在所述多个溶胞通道结构中之后,所述第二可溶性物质覆层扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体的一部分中;和  
测试室,所述测试室用以接收来自所述多个溶胞通道结构的所述包含颗粒物质的流体。
41. 根据权利要求40所述的设备,其中,所述第一可溶性物质覆层和所述第二可溶性物质覆层各自包括不同的可溶性物质。
42. 根据权利要求40所述的设备,其中,被接收在所述腔室中的流体和被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体是相同的流体样品的不同部分。
43. 根据权利要求40所述的设备,其中:  
包含颗粒物质的液体是全血,并且  
所述第二可溶性物质覆层包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,在所述第二可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分中之后,所述至少一种添加剂防止被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分的粘度增加。

44. 根据权利要求40所述的设备,其中,所述多个溶胞通道结构中的每一个包括:基本上直的主干通道,所述主干通道具有底部;以及顶部,所述顶部具有两个相等段,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。

45. 根据权利要求44所述的设备,其中,所述多个溶胞通道结构被布置成使得:第一溶胞通道结构接收在所述底部处的所述包含颗粒物质的流体,并且第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接,以接收来自具有两个相等段的顶部的所述包含颗粒物质的流体。

46. 一种方法,包括:  
将具有第一可溶性物质的第一液体沉积到流体回路的腔室的一个或多个表面的一部分上,所述流体回路包括:

(i) 腔室,所述腔室具有一个或多个表面,所述一个或多个表面限定用于接收包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,以及

(ii) 出口端口,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处;

将包含颗粒物质的流体注射到所述流体回路中;

将沉积到所述腔室的所述一个或多个表面的一部分上的所述第一可溶性物质的一部分扩散到注射的所述包含颗粒物质的流体的至少一部分中;

从所述腔室的所述中区经由所述出口端口分配所述包含颗粒物质的流体的一部分,使得(i)所述包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述出口端口中,并且(ii)经由所述出口端口分配的流体的部分已经扩散到所述第一可溶性物质的至少一部分中。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中:

所述第一可溶性物质覆层包括荧光染料,并且

从所述腔室分配的流体的部分被用所述荧光染料标记。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中:

所述包含颗粒物质的流体包括全血,

所述荧光染料包括中性红染料,并且

所述第一可溶性物质覆层内的中性红染料的浓度足以对从所述出口端口分配的全血的部分内的嗜酸性粒细胞进行荧光标记。

49. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述第一可溶性物质覆层包括疏水覆层。

50. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述第一可溶性物质覆层包括干的试剂和载流流体,其中,在流体被接收在所述腔室中之前,所述载流流体从所述腔室的所述一个或多个表面的至少一部分蒸发。

51. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述第一可溶性物质覆层在用所述第一可溶性物质涂覆的所述一个或多个表面中的每一个的整个表面上。

52. 根据权利要求46所述的方法,其中,所述第一可溶性物质覆层在不包括所述出口端口的、所述一个或多个表面中的三个表面的一部分上。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中,所述一个或多个表面中的三个表面的所述一部分与包含的颗粒物质的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的所述第二阈值浓度之间的所述中区重合。

54. 根据权利要求46所述的方法,进一步包括:

将具有第二可溶性物质的第二液体沉积到所述流体回路的多个溶胞通道结构的一个或多个表面的一部分上,其中,所述多个溶胞通道结构彼此联接,以使所述包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;

将沉积到所述多个溶胞通道结构的一个或多个表面的所述一部分上的所述第二可溶性物质的一部分扩散到注射的所述包含颗粒物质的流体的至少一部分中;并且

从所述多个溶胞通道结构分配包含特定物质的流体的一部分,使得经由所述多个溶胞通道结构分配的流体的一部分已扩散到所述第二可溶性物质的至少一部分中。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中,所述第一可溶性物质和所述第二可溶性物质各自包括不同的可溶性物质。

56. 根据权利要求54所述的方法,其中,扩散到被沉积在所述腔室的一个或多个表面的一部分上的所述可溶性物质的一部分中的、注射的所述包含颗粒物质的流体的一部分和扩散到被沉积在所述多个溶胞通道结构的一个或多个表面的一部分上的所述第二可溶性物质的一部分中的、注射的所述包含颗粒物质的流体的一部分是相同的注射流体的不同部分。

57. 根据权利要求54所述的设备,其中:

包含颗粒物质的流体包括全血,并且

所述第二可溶性物质覆层包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,在所述可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分中之后,所述至少一种添加剂防止被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分的粘度增加。

58. 根据权利要求54所述的方法,其中,所述多个溶胞通道结构中的每一个包括:

基本上直的主干通道,所述主干通道具有底部;以及

顶部,所述顶部具有两个相等段,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中,所述多个溶胞通道结构被布置成使得:

第一溶胞通道结构接收在所述底部处的所述包含颗粒物质的流体,并且

第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接,以接收来自具有两个相等段的所述顶部的所述包含颗粒物质的流体。

60. 一种设备,包括:

多个溶胞通道结构,所述多个溶胞通道结构彼此联接,以使包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;

可溶性物质覆层,可溶性物质覆层在所述多个溶胞通道结构的表面的至少一部分上,使得在流体被接收在所述多个溶胞通道结构中之后,所述可溶性物质覆层扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体的一部分中;和

测试室,所述测试室用于接收来自所述多个溶胞通道结构的所述包含颗粒物质的流体。

61. 根据权利要求60所述的设备,其中,被接收在所述腔室中的流体和被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体是相同的流体样品的不同部分。

62. 根据权利要求61所述的设备,其中:

包含颗粒物质的流体是全血,并且

所述可溶性物质覆层包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,在所述可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分中之后,所述至少一种添加剂防止被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血的部分的粘度增加。

63. 根据权利要求61所述的设备,其中,所述多个溶胞通道结构中的每一个包括:

基本上直的主干通道,所述主干通道具有底部;以及

顶部,所述顶部具有两个相等段,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。

64. 根据权利要求63所述的设备,其中,所述多个溶胞通道结构被布置成使得:

第一溶胞通道结构接收在所述底部处的所述包含颗粒物质的流体,并且

第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接,用接收来自具有两个相等段的顶部的所述包含颗粒物质的流体。

## 流体保持和分配微特征

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是根据35U.S.C.§120于2015年8月27日提交、标题为“FLUID HOLDING AND DISPENSING MICRO-FEATURE”的同时待审美国专利申请号14/837,524的部分继续申请并要求其优先权,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本说明书涉及与诸如执行细胞计数技术的微流体装置的流体装置配用的流体分配特征。

### 背景技术

[0004] 当分配包含颗粒物质的流体时,诸如含血细胞(例如颗粒物质)的全血,随着颗粒物质沉淀,可能随时间发生沉降。这样的沉降会导致流体区域因颗粒物质的浓度不同而变得不均匀。已使用搅拌带颗粒物质的流体的技术来避免沉降的影响并且确保在颗粒物质的浓度相同或相似的情况下分配流体。已使用各种搅拌技术,诸如摇动保持带颗粒物质的流体的容器并且在容器内混合/搅动这样的流体。

[0005] 流体分配技术已被使用于各种应用中,诸如细胞计数技术,其允许定量液体介质内的颗粒物质,诸如血液、血浆或淋巴液。在临床实践中,细胞计数已被使用于提供与生理状况有关的信息,这些信息表明存在传染病或者起因于存在传染病。例如,全血细胞计数(CBC)能够被使用于各种疾病的医学诊疗。

### 发明内容

[0006] 本文件总体上描述流体保持和分配微特征,这些微特征能够被使用于随时间分配包含颗粒物质的流体,其颗粒物质的浓度近似均匀,而不使用搅动流体的技术并且避免沉降的影响。这样的流体保持和分配微特征能够允许通过微特征基于流体的体积排量来测量带颗粒流体内的颗粒浓度。

[0007] 例如,这样的微特征能够包括腔室,其垂直于出口端口定向,使得从腔室流出的颗粒输送率与来自腔室的带颗粒流体的体积流量成比例,并且比例常数表示流体内的颗粒浓度。出口端口能够被设置在腔室的竖直侧壁上,使得流出腔室的流体还遵循与流体内的颗粒物质浓度一致的恒定颗粒流量。因此,基于测量通过出口端口分配的流体的总体积流量,微特征能够被使用于推断腔室内的流体的颗粒浓度。

[0008] 在另一个示例中,微特征还能够包括多个溶胞通道结构,所述多个溶胞通道结构彼此联接以使流体样品在溶胞通道结构之间依次通过并且再传递到测试室。多个溶胞通道结构能够被制成“F”形状并且置于多层盒的相间层上。多个溶胞通道结构的布置能够被联接以形成混沌对流微混合器从而帮助胞溶作用。在流出最后一个溶胞通道结构后,流体样品被充分溶解并且提供给诸如比色皿的测量室以供分析。

[0009] 微特征的表面可以沉积有含可溶性物质的流体。在一些情况下,沉积的流体可以

被蒸发到表面上,以在微特征的表面产生干的可溶性物质覆层。就此而言,微特征可以被使用于混合样品流体的由微特征和可溶性物质接收的部分,以使得能够使用微特征作为一次性盒内的室温测定。测定可以包括使用在室温下稳定的化合物,或者使用需要冷藏(例如抗体)而冻干到微特征表面上以便能够在室温下使用的化合物。在一些情况下,单个盒可以包括具有不同可溶性物质覆层的多个微特征,以使用一种样品流体便能在盒上进行多重测定。

[0010] 实施方式可以包括以下特征中的一个或多个。例如,一种用于分配流体的设备,所述设备包括:具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定接收包含颗粒物质的流体的体积,其中所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中(i)所述顶区包含的浓度小于或等于颗粒物质的第一阈值浓度,(ii)所述中区包含的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且(iii)所述底区包含的浓度大于或等于所述第二阈值浓度,其中所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度;以及出口端口,所述出口端口用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,所述法向向量在所述设备被设置成分配流体时基本上垂直于重力。

[0011] 所述设备的一个或多个实施方式可以包括以下可选特征。例如,在一些实施方式中,所述包含颗粒物质的流体包括全血(或全血成分),并且所述颗粒物质包括血细胞。

[0012] 在一些实施方式中,从全血被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后:所述顶区包含全血的血浆上清液;所述中区包含原始血液,原始血液的血细胞浓度在全血起初被接收在所述腔室中时的、全血的血细胞浓度的阈值范围内,并且所述下层包含因阈值时间段上的沉降产生的浓集细胞层。

[0013] 在一些实施方式中,所述设备进一步包括所述腔室的一个或多个入口端口,所述入口端口被构造成接收另一种流体,所述另一种流体在被接收在所述腔室中时,将会迫使所述腔室的所述中区中的流体通过所述出口端口在基本上垂直于重力的方向上被分配。

[0014] 在一些实施方式中,所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口被连接到所述腔室的所述顶区,并且通过所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口接收的其它流体与包含颗粒物质的流体相比密度小。

[0015] 在一些实施方式中,所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口被连接到所述腔室的所述底区,并且通过所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口接收的其它流体与包含颗粒物质的流体相比密度大。

[0016] 在一些实施方式中,所述一个或多个入口端口至少包括(i)第一入口端口,所述第一入口端口被连接到所述腔室的所述顶区,以及(ii)第二入口端口,所述第二入口端口被连接到所述腔室的所述底区,所述其它流体包括通过所述第一入口端口接收的第一流体,其与包含颗粒物质的流体相比密度小,所述其它流体还包括通过所述第二入口端口接收的第二流体,其与包含颗粒物质的流体相比密度大。

[0017] 在一些实施方式中,由于流体中的颗粒物质的沉降,所述中区的大小随时间减小并且所述顶区和所述底区的大小随时间增大。

[0018] 在一些实施方式中,所述出口端口沿所述腔室的至少一个竖直侧壁设置在平面上,该平面对应于在包含颗粒物质的流体样品的一定范围上在所述顶区与所述底区之间的平均会聚点。

[0019] 在一些实施方式中,所述设备进一步包括微流体盒,所述微流体盒包括一个或多个微流体回路,通过所述微流体回路分析从所述腔室经由所述出口端口分配的流体,并且所述微流体盒被构造成插入到分析仪装置中,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

[0020] 在一些实施方式中,所述微流体盒为一次性的。

[0021] 在一些实施方式中,所述设备进一步包括分析仪装置,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

[0022] 在一些实施方式中,所述设备进一步包括第二出口端口,所述第二出口端口用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述第二出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,所述法向向量在所述设备被设置成分配流体时基本上垂直于重力。

[0023] 在一些实施方式中,一种方法可以包括:将包含颗粒物质的流体注射到流体回路中,所述流体回路至少包括(i)具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定用于接收包含颗粒物质的流体的体积,其中所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,以及(ii)出口端口,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处;从所述腔室的所述中区经由所述出口端口分配包含颗粒物质的流体的一部分,使得包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述出口端口中;并且当所述腔室的所述顶区和所述底区仍包括包含颗粒物质的流体的另一部分时,基于满足的一个或多个准则,停止分配包含颗粒物质的流体。

[0024] 所述方法的一个或多个实施方式可以包括以下可选特征。例如,在一些实施方式中,所述满足的一个或多个准则包括:从所述包含颗粒物质的流体被注射到所述流体回路起,已经经过了特定时间段,以及所述特定时间段对应于所述流体回路。

[0025] 在一些实施方式中,所述的方法进一步包括:通过分析仪装置测量在一个时间段上流经所述出口端口的流体中的各个颗粒的数目;通过所述分析仪装置测量在所述一个时间段上经过所述出口端口分配的流体的总体积;通过所述分析仪装置至少基于(i)测量的流经所述出口端口的各个颗粒的数目和(ii)测量的在所述一个时间段上分配的流体的总体积计算所述腔室内的颗粒物质的剩余浓度;以及通过所述分析仪装置确定流体中的颗粒物质的剩余浓度是否大于用于经过所述出口端口分配的阈值浓度,其中所述满足的一个或多个准则包括所述颗粒物质的剩余浓度大于所述阈值浓度。

[0026] 在一些实施方式中,所述包含颗粒物质的流体包括全血,并且确定所述腔室内的颗粒物质的剩余浓度包括确定所述腔室中的全血内的红细胞浓度。

[0027] 在一些实施方式中,对于包含在所述腔室的流体的中区中的、颗粒物质的阈值浓度(i)大于所述腔室的所述顶区内的颗粒物质的第一阈值浓度和(ii)小于所述底区内的颗粒物质的第二阈值浓度的流体,测量各个颗粒的数目。

[0028] 在一些实施方式中,使用作为所述分析仪装置的一部分或与该分析仪装置通信的

一个或多个光学检测器来测量单个颗粒的数目。

[0029] 在一些实施方式中,所述分配包括在将包含颗粒物质的流体注射到所述流体回路中之后,将另一种流体注射到所述腔室中,其中其它流体迫使所述流体的颗粒物质中的各个颗粒经过所述出口端口来分配。

[0030] 在一些实施方式中,将另一种流体注射到所述腔室中包括将其它流体注射到连接到所述腔室的所述顶区的所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口中,其中所述其它流体与包含颗粒物质的流体相比密度小。

[0031] 在一些实施方式中,将试剂流体注射到所述腔室中包括将其它流体注射到连接到所述腔室的所述底区的所述一个或多个入口端口中的至少一个入口端口中,其中所述其它流体与包含颗粒物质的流体相比密度大。

[0032] 在一些实施方式中,所述包含颗粒物质的流体包括全血,并且从全血被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后:所述顶区包含全血的血浆上清液,所述中区包含原始血液,其血细胞浓度在全血起初被接收在所述腔室中时的、全血的血细胞浓度的阈值范围内,并且所述下层包含因阈值时间段上的沉降产生的浓集细胞层。

[0033] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括从所述腔室的所述中区经由第二出口端口分配包含颗粒物质的流体的一部分,使得包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述出口端口中。

[0034] 在一些实施方式中,一种用于分配流体的系统包括:流体回路,所述流体回路被构造接收包含颗粒物质的流体;具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定从所述流体回路接收包含颗粒物质的流体的体积,其中所述腔室内的流体至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中(i)所述顶区包含的浓度小于或等于颗粒物质的第一阈值浓度,(ii)所述中区包含的浓度在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且(iii)所述底区包含的浓度大于或等于颗粒物质的所述第二阈值浓度,其中所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度;以及沿所述腔室的至少一个竖直壁设置的出口端口,所述出口端口被构造接收从所述腔室接收浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的一部分,所述出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,所述法向向量在所述设备被设置成分配流体时基本上垂直于重力。

[0035] 在一些实施方式中,所述系统进一步包括分析仪装置,所述分析仪装置被构造和编程为(i)控制从所述腔室分配流体,以及(ii)分析从所述腔室分配的流体。

[0036] 在一些实施方式中,所述分析仪装置包括所述流体回路、所述腔室以及所述出口端口。

[0037] 在一些实施方式中,所述系统进一步包括被构造插入到所述分析仪装置中的盒,其中所述盒包括所述流体回路、所述腔室以及所述出口端口。

[0038] 在一些实施方式中,所述系统进一步包括沿所述腔室的至少一个竖直壁设置的第二出口端口,其被构造接收从所述腔室接收浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的一部分,所述第二出口端口(i)位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处,并且(ii)具有法向向量,所述法向向量在所述设备被设置成分配流体时基本上垂直于重力。

[0039] 在另一种实施方式中,一种设备包括:具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定接收包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,其中(i)所述顶区包含的浓度小于或等于第一阈值浓度,(ii)所述中区包含在颗粒物质的所述第一阈值浓度与颗粒物质的第二阈值浓度之间,并且(iii)所述底区包含的浓度大于或等于颗粒物质的所述第二阈值浓度,其中,所述第一阈值浓度小于所述第二阈值浓度。所述腔室的一个或多个表面的至少一部分上能够包括第一可溶性物质覆层,在流体被接收在所述腔室中之后,所述第一可溶性物质覆层扩散到被接收在所述腔室中的流体的至少一部分中,其中,所述第一可溶性物质覆层包括随颗粒物质扩散的特定浓度的化合物。出口端口也能够被包括用于从所述腔室分配浓度在所述第一阈值浓度与所述第二浓度之间的流体的至少一部分,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处。

[0040] 某些实施方式能够可选地包括以下特征中的一个或多个。所述第一可溶性物质覆层能够包括荧光染料,并且从所述出口端口分配的特定物质的至少一部分被用所述荧光染料标记。所述包含颗粒物质的流体能够是全血。所述荧光染料能够是中性红染料。所述第一可溶性物质覆层内的中性红染料的特定浓度能够足以对从所述出口端口分配的全血的部分内的嗜酸性粒细胞进行荧光标记。所述第一可溶性物质覆层能够是疏水覆层。所述第一可溶性物质覆层能够是与颗粒物质反应的样品改性剂。所述样品改性剂能够是抗体。所述第一可溶性物质覆层能够是干的试剂和载流流体,其中,在流体被接收在所述腔室中之前,所述载流流体从所述腔室的一个或多个表面的至少一部分蒸发。所述第一可溶性物质覆层能够在用所述第一可溶性物质涂覆的所述一个或多个表面中的每一个的整个表面上。所述第一可溶性物质覆层能够在所述一个或多个表面中的不包括所述出口端口的三个表面的一部分上。所述一个或多个表面中的三个表面的一部分能够与包含在所述第一阈值浓度的颗粒物质与所述第二阈值浓度的颗粒物质之间的所述中区重合。所述设备能够进一步包括:多个溶胞通道结构,所述多个溶胞通道结构彼此联接以使包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;第二可溶性物质覆层,其在所述多个溶胞通道结构的表面的至少一部分上,使得在流体被接收在所述多个溶胞通道结构中之后,第二可溶性物质覆层扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体的一部分中;以及测试室,所述测试室用以接收来自所述多个溶胞通道结构的所述包含颗粒物质的流体。所述第一可溶性物质覆层和所述第二可溶性物质覆层能够各自包括不同的可溶性物质。接收在所述腔室中的流体以及接收在所述多个溶胞通道结构中的流体能够是相同的流体样品的不同部分。所述包含颗粒物质的流体能够是全血。所述第二可溶性物质覆层能够包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,所述至少一种添加剂在所述第二可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分中之后防止接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分的粘度增加。所述多个溶胞通道结构中的每一个能够包括:具有底部的基本上直的主干通道;以及具有两个相等段的顶部,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。所述多个溶胞通道结构能够被布置成使得:第一溶胞通道结构在所述底部处接收包含颗粒物质的流体,光并且第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接成从具有两个相等段的顶部接收包含颗粒物质的流体。

[0041] 在另一种实施方式中,一种方法包括:将具有第一可溶性物质的第一液体沉积到流体回路的腔室的一个或多个表面的一部分上,所述流体回路包括:(i)具有一个或多个表面的腔室,所述一个或多个表面限定用于接收包含颗粒物质的流体的体积,其中,所述腔室至少包括顶区、中区和底区,从流体被接收在所述腔室中起经过至少阈值时间段之后,所述顶区、所述中区和所述底区包含颗粒物质的不同浓度,以及(ii)出口端口,所述出口端口位于所述腔室中的对应于所述中区的位置处;将包含颗粒物质的流体注射到所述流体回路中;将沉积到所述腔室的所述一个或多个表面的一部分上的所述第一可溶性物质的一部分扩散到所注射的包含颗粒物质的流体的至少一部分中;从所述腔室的所述中区经由所述出口端口分配包含颗粒物质的流体的一部分,使得(i)包含颗粒物质的流体从所述腔室在基本上垂直于重力的方向上流入到所述出口端口中,并且(ii)流体的经由所述出口端口分配的部分已扩散到所述第一可溶性物质的至少一部分中。

[0042] 某些实施方式能够可选地包括以下特征中的一个或多个。所述第一可溶性物质覆层能够包括荧光染料,并且流体的从所述腔室分配的部分能够用所述荧光染料来标记。所述包含颗粒物质的流体能够是全血,所述荧光染料能够是中性红染料,并且所述第一可溶性物质覆层内的中性红染料的浓度能够足以对从所述出口端口分配的全血的部分内的嗜酸性粒细胞进行荧光标记。所述第一可溶性物质覆层能够是疏水覆层。所述第一可溶性物质覆层能够是干的试剂和载流流体,其中,在流体被接收在所述腔室之前,所述载流流体从所述腔室的一个或多个表面的至少一部分蒸发。所述第一可溶性物质覆层能够在用所述第一可溶性物质涂覆的所述一个或多个表面中的每一个的整个表面上。所述第一可溶性物质覆层能够在所述一个或多个表面中的不包括所述出口端口的三个表面的一部分上。所述一个或多个表面中的三个表面的一部分能够与包含在所述第一阈值浓度的颗粒物质与所述第二阈值浓度的颗粒物质之间的所述中区重合。所述的方法能够进一步包括:将具有第二可溶性物质的第二液体沉积到所述流体回路的多个溶胞通道结构的一个或多个表面的一部分上,其中,所述多个溶胞通道结构彼此联接成使包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;将沉积到所述多个溶胞通道结构的一个或多个表面的一部分上的所述第二可溶性物质的一部分扩散到所注射的包含颗粒物质的流体的至少一部分中;以及从所述多个溶胞通道结构分配包含特定物质的流体的一部分,使得流体的经由所述多个溶胞通道结构分配的部分已扩散到所述第二可溶性物质的至少一部分中。所述第一可溶性物质和所述第二可溶性物质能够各自包括不同的可溶性物质。扩散到能够沉积在所述腔室的一个或多个表面的一部分上的可溶性物质的部分中的所注射的包含颗粒物质的流体的部分以及扩散到沉积在所述多个溶胞通道结构的一个或多个表面的一部分上的第二可溶性物质的部分中的所注射的包含颗粒物质的流体的部分是相同注射流体的不同部分。包含颗粒物质的流体能够包括全血,并且所述第二可溶性物质覆层能够包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,所述至少一种添加剂在所述可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分中之后防止接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分的粘度增加。所述多个溶胞通道结构中的每一个能够包括:具有底部的基本上直的主干通道;以及具有两个相等段的顶部,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。所述多个溶胞通道结构能够被布置成使得:第一溶胞通道结构在所述底部处接收包含颗粒物质的流体,以及第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接成从具有两个相等段的顶

部接收包含颗粒物质的流体。

[0043] 在另一种实施方式中,一种设备包括:多个溶胞通道结构,所述多个溶胞通道结构彼此联接以使包含颗粒物质的流体在所述溶胞通道结构之间依次通过;可溶性物质覆层,所述多个溶胞通道结构的表面的至少一部分上的所述可溶性物质覆层在流体被接收在所述多个溶胞通道结构中之后扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的流体的一部分中;以及测试室,所述测试室用以接收来自所述多个溶胞通道结构的所述包含颗粒物质的流体。

[0044] 某些实施方式能够可选地包括以下特征中的一个或多个。接收在所述腔室中的流体以及接收在所述多个溶胞通道结构中的流体能够是相同的流体样品的不同部分。包含颗粒物质的流体能够包括全血,并且所述可溶性物质覆层能够包括脱氧胆酸钠和至少一种添加剂,所述至少一种添加剂在所述可溶性物质扩散到被接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分中之后防止接收在所述多个溶胞通道结构中的全血部分的粘度增加。所述多个溶胞通道结构中的每一个能够包括:具有底部的基本上直的主干通道;以及具有两个相等段的顶部,所述两个相等段是基本上正交于所述主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道。所述多个溶胞通道结构能够被布置成使得:第一溶胞通道结构在所述底部处接收包含颗粒物质的流体,并且第二溶胞通道结构使所述底部的一端联接成从具有两个相等段的顶部接收包含颗粒物质的流体。

[0045] 在附图和以下描述中阐明一个或多个实施方式的细节。某些实施方式能够提供各种优点中的任一优点。例如,不依靠技术来搅动包含颗粒物质的流体便能消除沉降的影响,这在某些环境下可能无法实现。譬如,可能不易搅动微流体回路,其包括保持和分配流体(例如全血)到回路中的腔室或微流体通道,诸如通过摇动回路或者混合/搅拌流体。尽管存在不断的沉降,但本文件中所述的微特征能够被使用于允许以接近恒定的颗粒流量来分配这样的流体。

[0046] 参阅说明书、附图和权利要求,其它潜在特征和优点将显而易见。

[0047] 这些方面的其它实施方式包括构造成执行在计算机存储装置上编码的方法动作的对应的系统、设备和计算机程序。

## 附图说明

[0048] 图1图示出示例性系统的组件。

[0049] 图2图示出示例性流体保持和分配微特征的设计原理。

[0050] 图3图示出示例性流体保持和分配微特征内的流体位移的剖视图。

[0051] 图4图示出示例性流体保持和分配微特征的透视图。

[0052] 图5是表示全血的沉降体的空间含量的相图。

[0053] 图6图示出用于保持和分配流体的示例性过程。

[0054] 图7A至图7C图示出示例性流体保持和分配微特征的透视图,其中可溶性物质覆层沉积在各个位置中。

[0055] 图8A图示出示例性微芯片层的透视图并且其包括帮助溶解红细胞的流体结构部分。

[0056] 图8B至图8C图示出具有帮助溶解红细胞的、可溶性物质覆层的流体结构的俯视图。

- [0057] 图9图示出具有多个组件并且用于对单流体样品执行不同测定的盒的俯视图。
- [0058] 图10图示出样品加载端口的概念图,其中多个引入通道具有替选的抗凝血剂。
- [0059] 在附图中,相同的附图标记始终表示对应的部分。

### 具体实施方式

[0060] 基于例如包含颗粒物质的流体的特性和/或定量颗粒物质的复杂性,分配包含颗粒的流体并且使用分配的流体来执行操作,诸如细胞计数,特别是在微环境内,会带来各种挑战。例如,全血(例如,包含颗粒物质的流体)的凝固特性或者全血的成分可能导致其在流过微流体通路时变得不均匀。在另一个示例中,保持全血的腔室或通道内的沉降可能随着时间推移而使血细胞的浓度分层。这些示例性因素可能导致对流体执行的分析操作中出现错误,诸如细胞计数技术中的错误,这是由于细胞在可能进行测量的微流体腔室中分布不均匀。

[0061] 本文件描述用于保持和分配微特征的设备、系统和技术,用于减少例如全血(或全血成分)的包含颗粒的流体在低剪切流动状况下变得不均匀的趋势。这样的设备、系统和技术能够在各种环境中的任一环境下实现,诸如能够供分析仪装置用来分析注射到一次性盒中的流体的一次性盒、能够供分析仪装置用来分析注射到可重复使用盒中的流体的可重复使用盒、能够包括这类微特征的分析仪装置和/或其它适当的装置/设备/系统。

[0062] 图1图示出使用示例性微特征来分配包含颗粒物质的流体的示例性系统的组件。所描绘的示例性系统包括能够接收诸如全血(或全血成分)的流体并且能够插入到分析仪装置30中以供分析的盒10。分析仪装置30能够对盒10中包含的流体执行各种测试,这是通过使用盒10内包含的流体回路和分配的微特征100而以特定方式在盒10内循环流体。示例性微特征100能够包括腔室110和出口端口112,它们允许将近似均匀的包含特定物质的流体分配到流体回路中并且供分析仪装置30分析。能够是一次性(例如,旨在单次使用)和/或可重复使用(例如,能够多次使用而不会性能退化)的盒10例如能够通过附接包含流体回路通道的一个或多个层压片20来制作。

[0063] 如下详述,示例性流体保持和分配微特征能够包括腔室110和出口端口112,所述出口端口被垂直地布置在出口平面116a上,使得当流体插入到腔室110中时,流体的一部分在腔室110中能够放置出口端口的特定区域内保持均匀的细胞分布。然后,腔室110内的流体的一部分可以用可控的方式通过出口端口112来分配,从而产生近似恒定的颗粒物质通过出口端口112的总体积流量。出口端口112能够在腔室110的侧壁中限定开口,腔室中的流体通过所述开口从腔室110分配到例如一个或多个流体回路中。能够测量通过出口端口112的颗粒分配速率来计算穿过腔室110的流体内的颗粒物质浓度。在一些实施例中,插入到腔室110中并从其中分配的流体能够是全血或全血成分。其它带颗粒流体也可以与示例性微特征100配用。

[0064] 盒10能够是低成本设备,其能够包括诸如通过多个片20在盒10内形成的不同类型的流体回路,用于在测试过程期间分析流体样品。盒10能够使用各种适当制造技术中的任一种来制作,诸如注射成型、压纹、激光烧蚀、机械加工、蚀刻、层压和/或这类技术的各种组合。盒10还能够使用各种材料来制造,例如金属、金属合金、硅、塑料、聚合物和/或这类材料的各种组合。

[0065] 盒10内的流体回路能够包括各种区域,用于在测试过程期间接收、处理和输出流体样品。譬如,流体回路能够包括用于插入待分析的流体样品的样品入口、测试过程中涉及的多个试剂入口、执行特定反应来产生测试过程结果的反应维持通道以及从盒10分配流体样品和/或其它废品的回路出口。其它流体回路和/或特征也有可能。

[0066] 可以通过任何适用技术来收集流体并将其引入盒10和/或微特征100中。例如,可以直接在盒10上通过刺指从患者收集血液样品,使得血液样品被收集并被直接引入到盒10和/或微特征100中。在其它示例性实施例中,血液可以通过刺指来收集并随后被引入到盒10和/或微特征100中。

[0067] 在一些实施方式中,盒10能够使用单个层压片来制作。在其它实施方式中,盒10能够使用能够单独制造和/或由不同材料组成的多个层压片20的组合来制作。例如,多个层压片20能够具有不同的结构特性,诸如不同的刚度、弹性和/或硬度水平,以提高盒10的整体强度和耐用度。在另一个示例中,多个层压片20能够包括具有不同柔性的各个片,使得能够使用柔性层在盒10内形成阀结构。在其它示例中,覆层材料能够被使用于层压片中包括流体回路的某些层,所述流体回路被使用于与试剂和/或流体样品进行反应。

[0068] 如图1所示,在一个示例性实施方式中,多个层压片20包括层20a至20e,用以形成单个盒10。在这一实施方式中,顶层20a和底层20e能够分别由丙烯酸制成,以增加盒10的整体耐用度。中间层20b至20d能够由聚酯薄膜制成并且能够包括用于粘合多个层压片20的粘合剂粘结。层20b和20d能够包括能够交替和/或组合用来执行样品分析的流体回路。例如,层20b能够被使用于运行流体样品,并且层20d能够被使用于运行试剂流体。在另一个示例中,层20a能够被使用于运行样品,并且层20b能够被使用于收集流体回路内发生的反应中产生的废品。层20a至20e的其它用途、构造、组成、特性和/或布置也有可能。

[0069] 分析仪装置30能够是能够使用注射到盒10中的小流体样品体积来执行多个临床诊断测试的多平台即时检验装置。分析仪装置30能够被构造成使用不同类型的一次性盒10来操作,这些一次性盒适于实现各种不同的检测技术,诸如流式细胞术、电化学、比色分析和/或全血或全血成分成像。例如,在一些情况下,分析仪装置30能够被使用于对供基础代谢检验(BMP)的全血样品内的被分析物执行电化学分析。在其它情况下,分析仪装置30能够被使用于执行流式细胞术测定,用于检测诸如CD3、CD4、CD8和C-反应蛋白(CRP)等特定类型的白细胞、珠基测定法、供全套代谢功能检验(CMP)的反射光谱法和/或用于确定红细胞沉降率(ESR)的成像。

[0070] 分析仪装置30还能够包括各种子系统,所述子系统允许分析仪装置30用作用于执行常规血液测试的单一格式测试设备。例如,分析仪装置30可以包括用于执行光学/荧光流式细胞术和成像的细胞和/或蛋白质分析子系统、电化学子系统和/或用于执行反射/吸收量热法和化学发光的光化学子系统。在这些示例中,子系统能够在物理上和/或在逻辑上共同容纳在单个设备内,使得分析仪装置30能够与针对各种测试程序具体设计的不同类型的盒10配用。示例性微特征100能够被结合到各种不同类型的盒设计中并且能够被使用于分配流体以供分析仪装置30执行各种测试。

[0071] 分析仪装置30还能够包括用户界面,包括显示和输入特征(例如,触摸屏、小键盘、按钮),所述用户界面允许医疗保健专业人员或其它用户选择供分析仪装置30执行的实验测试,以调整测试参数、插入流体样品信息、查看先前或当前测试结果和/或通过网络发送

测试结果。例如,分析仪装置30能够被使用于在低资源环境中执行诊断测试,以向现场医疗专业人员提供结果,并且将所生成的结果发送到集中式医疗保健基础设施,诸如医院和/或电子医疗记录系统。

[0072] 例如,图1中所描绘的系统能够被使用于对全血或全血成分样品内诸如红细胞、白细胞和/或血红蛋白血小板的特定被分析物执行细胞计数。譬如,全血样品能够被注射到盒10中并且作为流体保持和分配微特征100的一部分接收在腔室110中。当通过出口端口112从腔室110分配全血样品时,分析仪装置30能够被使用于检测通过出口端口112分配的细胞并且对所分配的细胞执行各种测试。分析仪装置30对微特征100和盒10的其它使用也有可能。

[0073] 盒10、分析仪装置30和/或微特征100因此提供在即时检验位置可以轻松实现的紧凑、高效且易于使用的系统。这样的系统在一些实施例中可以允许血液样品被收集、引入到微特征100中并被分析,能够同时并高效地获得结果。因此,示例性系统使得当必须根据常规分析技术将样品发送到专用处理实验室或设施时可能导致的附加处理步骤和相关成本降至最低程度。另外,示例性系统可以提供即时结果,从而增加医生诊断和治疗患者的信息的可用性,因此改善整体的护理质量。

[0074] 图2描绘出示例性流体保持和分配微特征100的透视图。如图所绘,示例性流体保持和分配微特征100包括用于接收和保持流体样品的腔室110以及用于以流量控制方式从腔室110分配流体样品的出口端口112。腔室110能够充当沉降柱,使得在腔室110接收流体样品之后,由于重力104引起的颗粒沉降而形成区域114、116和118,呈现腔室110内具有不同颗粒浓度的流体样品的片段部分。具体地,流体样品内的颗粒在流体被腔室110接收后随着时间推移而向下游朝向区域118移位。

[0075] 示例性流体保持和分配微特征100的实施方式可以包括用于将样品流体接收在腔室中的不同入口端口。如图所绘,在一些实施方式中,腔室110能够被附接到将样品流体输送到顶区114中的入口端口122。在其它实施方式中,腔室110能够被替代地附接到将样品流体输送到底区124中的入口端口124。在其它实施方式中,腔室110也可以被附接到入口端口122和124。

[0076] 示例性流体保持和分配微特征100被设计成遵守保持流体物理特性的控制体积原理。例如,微特征100能够被设计成在流体样品移动通过腔室110时保持所接收的流体样品的能量和质量。在稳态下,输送到腔室110中的流体样品的总体积流量等于通过出口端口112分配的流体样品的一部分的总体积流量,如等式1所示:

$$[0077] \quad \dot{V}_c = \dot{V}_t + \dot{V}_b \quad (1)$$

[0078] 其中, $\dot{V}_t$ 表示来自顶区114的流体样品的总体积流量, $\dot{V}_b$ 表示来自底区118的流体样品的总体积流量,并且 $\dot{V}_c$ 表示所得的通过出口端口112分配的流体的总体积流量。

[0079] 随着流体样品在腔室110内(由于沉降)分段成顶区114、中区116和底区118内的流体样品体积,颗粒物质的沉降导致颗粒在顶区114、中区116和底区118内的分布变化。譬如,中区116包含由于沉降,使颗粒物质的均匀分布向下游移位的流体样品体积。在稳态下,流过腔室110的流体样品的颗粒物质中的各个颗粒的数目根据由等式2表示的表达式:

$$[0080] \quad n_c = n_t + n_b \quad (2)$$

[0081] 其中,  $\dot{V}_{114}$  表示从顶区114输送到腔室110中的流体样品的颗粒输送率,  $\dot{V}_{118}$  表示从底区118输送到腔室110中的流体样品的颗粒输送率, 并且  $\dot{V}_{112}$  表示通过出口端口112分配的流体的颗粒输送率。因此, 在稳态条件下, 控制通过出口端口112分配的流体的颗粒输送率, 从而基于中区116内的流体样品体积内的颗粒物质的均匀分布产生来自腔室110的恒定细胞分配率, 其保持恒定以平衡腔室110的上部和下部中的沉降。

[0082] 图3描绘出示例性流体保持和分配微特征100内的流体位移的剖视图。如图所示, 腔室110可以接收包括各个颗粒120a的流体样品以及包括通过出口端口112分配的颗粒120b的流体样品部分。

[0083] 流体样品能够因将另一种流体(例如试剂流体、惰性流体)注射到腔室110中来移动通过腔室110, 所述另一种流体对流体样品施加压迫力, 所述压迫力推动流体样品体积通过腔室110的各区。在一些情况下, 能够通过于腔室110中的对应于顶区114的部分连接的入口端口122注射这样的另一种流体, 然后腔室110内的流体样品体积从顶区114朝向底区118转移。在这种情况下, 其它流体相对于流体样品能够具有较低密度的颗粒物质。

[0084] 附加地和/或替选地, 能够通过于腔室110中的对应于底区118的一部分连接的不同入口端口124注射这样的另一种流体, 然后腔室110内的流体样品体积从底区118朝向顶区118转移。在这种情况下, 试剂流体相对于流体样品具有较大密度的颗粒物质。

[0085] 能够使用流体致动装置将这样的另一种流体注射到腔室110中, 以对腔室110内的流体样品提供恒定的压迫力。譬如, 致动装置能够被构造成以特定压迫力注射其它流体(例如试剂流体), 所述特定压迫力确保流入腔室110的流体样品的总体积流量等于通过顶区114与中区116之间界面114a的总体积流量, 以建立如图2所述的稳态条件。在一些实施方式中, 这样的流体致动装置能够位于分析仪装置30内。

[0086] 在一些实施方式中, 流体保持和分配微特征100能够包括连接到腔室110的多个入口端口122、124和/或其它入口端口(未示出), 以支持用于注射流体样品和其它流体(例如试剂流体)的各种替选构造。例如, 流体样品和试剂流体能够通过于腔室110中的对应于顶区114的部分连接的单独入口端口122和另一个入口端口(未示出)注射到腔室110中。在另一个示例中, 流体样品和试剂流体能够通过于腔室110中的对应于底区118的部分连接的单独入口端口124和另一个入口端口(未示出)注射到腔室110中。在其它示例中, 流体样品能够通过于腔室110中的对应于顶区114的部分连接的第一入口端口122注入, 而试剂流体能够通过于腔室110中的对应于底区118的部分连接的第二入口端口124注入, 反之亦然。

[0087] 在一些实施方式中, 流体保持和分配微特征100能够包括连接到腔室110的其它出口端口(未绘出), 以支持用于分配流体样品和其它流体(例如试剂流体)的各种替选构造。例如, 能够通过沿平面116a置于腔室110的不同竖直侧壁上的单独出口端口从腔室110分配流体样品和试剂流体, 使得流过多个出口端口112的所分配的样品流体具有基本上垂直于重力的法向向量。在其它示例中, 多个出口端口112能够置于腔室110的不同平面上, 使得能够在不同的时间段上从腔室110的不同区域分配样品流体和试剂流体。

[0088] 如图2中所讨论, 随着流体样品移动通过腔室110, 由于重力104使流体样品内的颗粒物质沉降, 形成流体样品的级分。这导致流体样品分段成顶区114、中区116和底区118。如图所示, 区114至118由界面114a和118a分段。顶区114内的流体样品体积包括低浓度的颗粒120a, 由于重力104使得颗粒120a向下游朝向底区118沉降。中区116包括具有均匀浓度的颗

粒120a的流体样品体积。例如,中区116内的流体样品体积可以具有均匀的细胞分布,诸如颗粒120a。底区118包括在腔室110内具有最大浓度的颗粒物质的填充层。譬如,在流体样品是全血或全血成分的示例中,沉降可能导致顶区114包含全血的血浆上清液,中区116包含血细胞浓度与全血起初接收在腔室110中时的浓度相同或相似的原始血液,并且底区118能够包含具有最大细胞浓度的浓集细胞层。

[0089] 出口端口112沿腔室110中的对应于中区116的部分设置,以确保从腔室110分配的流体具有恒定状态,这会允许使用所分配的流体执行的测试与从顶区114或底区118分配流体的情况相比更加准确和一致。腔室110和出口端口112的这种布置允许在控制下通过出口端口112分配细胞,然后能够后续用于基于图2中所述的设计原理来计算腔室110内的流体样品的颗粒浓度。譬如,由于出口端口112基本上垂直于重力104,腔室110内由重力引起的沉降不会影响所分配的流体样品和单个颗粒120b通过出口端口112的输送。

[0090] 如图3所示,当流体样品随着平行于重力的整体流102移动通过腔室110时,流体内的颗粒120a能够遵循整体流102从顶区114向下游装置至底区118。随着时间推移,由于颗粒沉降,在腔室110内产生由区114至118表示的流体样品的三个阶段。

[0091] 在稳态条件下,如图2所述,通过出口端口112分配的腔室110内的流体样品部分的总体积流量和颗粒输送率被使用于确定腔室110内的流体样品的颗粒浓度。如图1所述,能够使用分析仪装置30来分析通过出口端口112分配的流体样品部分。例如,在一些情况下,分析仪装置30能够被使用于测量特定时间段上通过出口端口112分配的总体积流量和颗粒输送率(或细胞分配率),它们分别由流体样品体积和颗粒数目来表示。分析仪装置30可以使用各种检测技术来确定出口端口112内存在单个颗粒120b。例如,在一些实施方式中,如图3中的示例所示,分析仪装置30可以使用光学技术来检测指示出口端口112内存在颗粒120b的光散射事件。在这类实施方式中,分析仪装置30可以包括光发射器130,所述光发射器130照射连接到出口端口112的通道,使得当颗粒120b穿过通道时,光检测器140基于特定时间段上散射事件的数目来收集检测信号。在其它实施方式中,能够使用替选的检测技术来检测存在通过出口端口112的颗粒120b。

[0092] 分析仪装置30能够被使用于计算通过出口端口112分配的流体样品的颗粒浓度,例如,基于等式3中所示的表达式:

$$[0093] \quad \dot{n}_{outlet} = C_{cell} \times \dot{V}_{outlet} \quad (3)$$

[0094] 其中, $\dot{n}_{outlet}$ 表示通过出口端口112分配的流体样品部分的颗粒输送率(或细胞分配率), $C_{cell}$ 表示通过出口端口112分配的流体样品部分的颗粒浓度,并且 $\dot{V}_{outlet}$ 表示通过腔室110分配的流体样品部分的体积流量。如等式3所示,通过出口端口112的细胞分配率等于通过出口端口112分配的流体样品的颗粒浓度与流体106的总体积流量之积。使用所述表达式,由特定时间段上通过出口端口112分配的单个细胞的数目所确定的测量细胞分配率以及由特定时间段上通过出口端口112分配的流体样品体积所确定的测量体积流量能够被使用于计算所分配的流体样品部分的细胞浓度。

[0095] 在一些实施方式中,由腔室110接收的流体样品能够是全血或全血成分。在这样的实施方式中,流体保持和分配微特征100能够被使用于例如计算全血内被分析物的细胞浓度,例如红细胞、白细胞和血小板细胞,无需大量处理步骤就能使全血均质化。例如,能够将

全血注射到盒10的流体回路中,其包括流体保持和分配微特征100。在图5至图7中讨论到关于在流体保持和分配微特征100内使用全血的具体细节。

[0096] 关于图2至图3描述和其中描绘的微特征100能够在由诸如分析仪装置30的另一个设备使用和控制的盒中实现,诸如示例性盒10(例如一次性盒、可重复使用盒),以对由微特征100保持和分配的流体执行各种测试。在其它实施方式中,微特征100能够被结合入到执行分析技术的一个或多个部分的装置中。例如,微特征100能够被结合到分析仪装置30中。微特征100的其它实施方式也有可能。

[0097] 图4图示出示例性流体保持和分配微特征100的透视图。如图所示,腔室110能够用四个竖直侧壁围起,这四个竖直侧壁沿盒10的纵轴线形成矩形腔室110。在其它实施方式中,能够使用具有基本上恒定横截面的其它三维形状,诸如三棱柱和/或圆柱形状,只要当微特征100被设置成从腔室110内分配流体时(例如,当盒10被插入分析仪装置30中时),出口端口112与腔室110相接的开口具有基本上垂直于重力的法向量。

[0098] 图5是表示注射到腔室110中之后的各个时间点时全血的示例性沉降的空间容量图。譬如,图500表示在全血已被插入到腔室110中之后腔室110内的全血级分的竖直位置作为时间的函数。如图所示,在时间点510“ $T=0$ ”,腔室110仅包含原始血液,其表示颗粒物质沉降之前全血的初始均质状态。随着时间推移,例如,在时间点520“ $T=T_1$ ”,全血的颗粒物质开始沉降,在微流体通道内产生三个阶段-最终占据顶区114的细胞耗尽的血浆上清液层、最终占据底区118的浓集细胞层以及中区114内分离血浆上清液与浓集细胞层的持续原始血液区。腔室110内的原始血液层的竖直高度随着全血内的颗粒物质沉降而降低,直到上清液层与压紧细胞层相撞时的时间点530“ $T=T_2$ ”。

[0099] 时间点510与530之间的时间段,如时间段540所示,表示插入全血之后原始血液层占据腔室110的中区116的总时段。时间段540的持续时间可能受红细胞沉降率(ESR)影响,其反映一小时内全血的沉降率。在一些示例性实施方式中,根据腔室110的长度,时间段540能够在五分钟至三小时之间。

[0100] 为了确保流过出口端口的颗粒的总流量精确地表示全血内的颗粒物质浓度,能够将流体限制成例如由微特征100在时间段540内分配,使得仅分析来自原始血液层的颗粒。这就确保通过出口端口112的流体源自于来自腔室110的中区116的具有均匀颗粒浓度的均质化流体。如前所述,流体保持和分配微特征100提供一种通过推断计算颗粒浓度而无需对全血进行大量预处理的技术,例如离心、稀释或细胞计数中常用的其它技术。

[0101] 微特征100能够被构造成使得出口端口112沿腔室110的侧壁纵向设置以对应于平面116a,所述平面116a对应于顶区114将在时间点530(当“ $T=T_2$ ”时)与底区118相接的位置。例如,出口端口112能够在对应于顶区114与底区118在时间点530相接的平面116a的竖直位置处从腔室110的一个或多个侧壁延伸出来。通过将出口端口112设置在这个位置(对应于平面116a)处,微特征110能够在沉降将流体相应减少到仅顶区114和底区118之前使能够由所述微特征分配的均质流体体积最大化。针对不同类型的流体和/或不同类型的颗粒物质,平面116a和出口端口112的对应位置可能不同。针对不同类型的流体和/或颗粒物质,平面116a和出口端口112的对应位置能够使用各种适当技术中的任一种来确定,诸如通过不同类型流体的已知分割率(例如,全血的红细胞沉降率)、在使用条件下进行测试的经验证据(例如处于微特征100内时的沉降率)和/或其它适当技术。在使用经验证据的情况下,

能够对经验证据执行各种不同统计操作中的任一种来确定平面116a和出口端口112的对应位置,诸如平均值、中值和/或其它适当值。

[0102] 分析仪装置30可以被构造成确定应停止从腔室110并通过出口端口112分配流体的时间点530。分析仪装置30能够基于各种适当技术中的任一种来做出这样的确定。例如,分析仪装置30能够基于所计算的通过出口端口112分配的全血的颗粒浓度来确定设置于盒10中的特定流体样品何时已到达时间点530。譬如,由于细胞分配率取决于颗粒浓度,如等式3所示,能够将所测量的颗粒浓度与全血的浓集细胞层相关联的阈值颗粒浓度进行比较。在这类情况下,响应于计算通过出口端口112分配的全血的颗粒浓度高于阈值颗粒浓度,分析仪装置30可以停止从腔室110分配全血。

[0103] 在另一个示例中,分析仪装置30能够基于自流体被注射到腔室110中起经过的时间量以及针对特定流体和特定微特征100的对应于时间段530的阈值时间量,确定何时已到达时间点530并且应停止从盒10分配流体样品。例如,分析仪装置30可以具有针对各种流体、颗粒物质和/或微特征100构造的时间段530的预定值。分析仪装置30能够基于自流体被注射到盒10的腔室110中起经过的时间量来识别何时已达对应的时间段530。已经过的时间量能够包括自盒10被插入(或以其它方式接入)分析仪装置30起的时间量以及流体被注射到盒10中时与盒10被插入到分析仪装置10中时之间的时间量。后一时间段(注射流体与插入分析仪装置30之间的时间)能够由分析仪装置30来定时(例如,医疗专业人员能够提供指示何时发生注射的输入(例如按下按钮、语音输入)和/或由分析仪装置30来估计(例如医疗专业人员执行注射和插入步骤的平均时间))。

[0104] 图6是用于保持和分配流体的示例性技术600的流程图。简而言之,示例性技术600包括:将包含颗粒物质的流体注射到流体回路中(610),分配包含颗粒物质的流体的一部分(620),以及停止分配包含颗粒物质的流体(660)。在一些实施方式中,技术600可以可选地包括:测量(i)体积流量,以及(ii)细胞分配率(630),计算腔室中的颗粒物质的剩余浓度(640),以及确定剩余浓度是否大于阈值浓度(650)。

[0105] 更详细地,技术600包括将包含颗粒物质的流体注射到流体回路中(610)。例如,能够将全血(或全血成分)注射到药盒10的流体回路中,其包括腔室110,所述腔室具有有限保持全血的体积的一个或多个表面。如前在图3和图5中所述,在全血进入腔室110起的一定时间段之后,腔室110可以包括包含血浆上清液的顶区114、包含原始血液的中区116以及由于沉降而包含浓集细胞的底区118。

[0106] 技术600还包括分配包含颗粒物质的流体的一部分(620)。例如,包含原始血液的全血的一部分能够从中区116分配到出口端口中,使得所分配的全血的流体基本上垂直于重力。如图3所述,从中区116分配的原始血液包含均匀浓度的红细胞,这就产生通过出口端口112分配的细胞的恒定颗粒输送率。

[0107] 在一些实施方式中,技术600还能够包括测量(i)体积流量,以及(ii)细胞分配率(630)。例如,分析仪装置30能够被使用于确定体积流量,其对应于全血被腔室110接收之后一定时间段上通过出口端口112分配的全血体积。

[0108] 分析仪装置30还可以被使用于确定细胞分配率,所述细胞分配率对应于通过出口端口112分配的单个红细胞的数目。譬如,如图3所述,在一些实施方式中,分析仪装置30可以包括照亮连接穿过出口端口112的通路的光发射器130以及检测全血被腔室110接收之后

特定时间段上的数个散射事件的光检测器140。在这类情况下,由光发射器130发射的光能够被单个红细胞散射,并且光检测器可以基于散射事件的数目来确定通过出口端口分配的红细胞的数目。

[0109] 在一些实施方式中,技术600还能够包括计算颗粒物质的剩余浓度(640)。例如,分析仪装置30能够基于所测量的通过出口端口112的体积流量和细胞分配率来计算腔室110内的红细胞的剩余浓度。如图3中所讨论,在稳态条件下,使用等式3,能够使通过出口端口112的细胞分配率与从腔室110排出的红细胞浓度和全血体积相关。

[0110] 在一些实施方式中,技术600还能够包括确定剩余浓度是否大于阈值浓度(650)。例如,分析仪装置30能够被使用于确定通过出口端口112分配的全血的红细胞的剩余浓度是否大于阈值浓度。譬如,阈值浓度能够是腔室110的底区118中所含的全血的浓集细胞层中的红细胞的浓度。

[0111] 在一些实施方式中,在确定通过出口端口112分配的全血的红细胞浓度超过阈值浓度之后,分析仪30能够基于确定不再通过出口端口112分配原始血液而停止分配。如图5中所讨论,与全血的红细胞浓度超过阈值浓度相关联的时间点对应于时间点530。

[0112] 过程600能够包括停止分配包含颗粒物质的流体(660)。例如,在腔室110仅包含血浆上清液或浓集细胞时的特定时间段之后,能够停止通过出口端口112分配全血。如前在图5中所述,在时间段540之后,腔室110内的全血仅包含血浆上清液和浓集细胞层。在所述时间段之后,因为腔室110内的全血可能不具有均匀分布的红细胞,这可能导致由等式3所述的浓度计算中出现误差,能够停止分配。

[0113] 在一些实施方式中,响应于确定不再通过出口端口112分配原始血液,能够停止分配。譬如,分析仪装置30可以首先计算通过出口端口112分配的全血的红细胞浓度,然后将所计算的红细胞浓度与全血的浓集细胞层的红细胞浓度相关联的阈值浓度进行比较。如果所计算的红细胞浓度超过阈值浓度,则分析仪装置30可以确定只有包括浓集细胞层的全血正通过出口端口112来分配。

[0114] 图7A至图7C图示出示例性流体保持和分配微特征的透视图,其中可溶性物质覆层沉积在各个位置中。图7A图示出微特征100的示例性实施方式,其中示例性可溶性物质被沉积在图4中所示的腔室110的多个表面的整个表面上。图7B图示出微特征100的示例性实施方式,其中示例性可溶性物质被沉积在腔室110上的多个表面的一部分上。图7C图示出微特征100的示例性实施方式,其中示例性可溶性物质被沉积在出口端口112自其延伸出来的表面上。

[0115] 一般而言,一种或多种可溶性物质能够被沉积在微特征100和/或腔室110的一个或多个表面上,诸如通过溶解于施加到一个或多个表面的载流流体中,诸如甲醇,其中载流流体随后蒸发而遗留干的试剂。在一些情况下,这样的试剂可以在室温下稳定。在一些情况下,试剂可能对温度变化敏感。在这类情况下,可以执行诸如冻干的其它技术来改善干燥试剂的室温保质期。

[0116] 在操作中,溶有可溶性物质的载流流体可以被分配到腔室110的一个或多个表面上。流体物质可以蒸发,以在分配载流流体的一个或多个表面上产生干的物质覆层。在样品流体被引入到腔室110中时,样品流体的与沉积载流流体的表面的一部分相接触的部分之间的相互作用导致可溶性物质渗透和/或扩散到流体样品中。因此,可以选择沉积载流流体

和一种或多种可溶性物质的位置,以使一种或多种可溶性物质与样品流体的相互作用最大化,从而譬如实现如下所述的最佳荧光标记。

[0117] 沉积到腔室110的表面上的一种或多种可溶性物质的浓度和/或总量可以基于各种因素来调整,诸如如图7A至图7C的说明示例中所示的载流流体体积。在一些情况下,可以将试剂分配到腔室110的多个表面以增加沉积的可溶性物质的浓度(例如,如图7A至图7B所示)。在其它情况下,可以仅将试剂分配到腔室110的单个表面(例如,如图7C所示)。沉积到腔室110的表面上的一种或多种可溶性物质的各种构造和浓度皆有可能,诸如关于图7A至图7C描绘和描述的示例性构造以及图中未明确描绘或描述的其它构造。此外,能够将各种可溶性物质沉积到腔室110的表面上,诸如将单种可溶性物质沉积到腔室110的一些或全部表面上、将多种可溶性物质沉积到腔室110的一些或全部表面上、将第一种可溶性物质沉积到腔室110的一些表面上并且将第二种可溶性物质沉积到腔室110的其它表面上和/或其它构造。能够在将腔室110作为盒10的一部分组装之前、期间和/或之后沉积可溶性物质。例如,腔室110可以由多层材料形成。在组装层以形成腔室110之前、期间和/或之后,可以将一种或多种可溶性物质沉积在这些层的各个部分和/或表面上。

[0118] 还可以改变沉积在每个表面上的试剂的体积,以调整沉积的一种或多种可溶性物质的浓度和/或总量。譬如,在图7A所示的示例性实施方式中,试剂被分配到腔室110的三个表面的全部表面上以产生可溶性物质覆层132a至132c。在所述示例中,通过使腔室的三个表面上的表面积最大化,增加扩散到引入腔室110中的样品流体中的可溶性物质的浓度和/或总量。替选地,在图7B所示的示例性实施方式中,试剂仅被分配到对应于中区116的表面的一部分上以产生可溶性物质覆层134a至134c。相反,在图7C所示的示例性实施方式中,试剂仅被分配到单个表面的一部分上。图7A至图7C中所描绘的示例性表面覆层能够被组合以形成附加和/或替选的实施方式,并且其它实施方式也有可能。例如,腔室110的全部四个垂直表面能够涂覆有可溶性物质(例如图7A,其中额外涂覆具有出口端口112的垂直表面)。

[0119] 试剂分配位置能够被使用于使可溶性表面覆层与引入样品腔室110中的样品流体之间的相互作用最大化。例如,在图7B中,基于区116,可溶性物质覆层134a至134c被置于与所述区重合的腔室表面的一部分中,所述区包括样品流体均匀分布的部分,然后从腔室110经由出口端口112分配所述样品流体的所述部分。在所述示例中,覆层134a至134c的位置被选择成仅使样品流体的待分析的部分的相互作用最大化,而不使区域114和118中包括溶解流体和/或颗粒物质的沉降物的其它部分的相互作用最大化。在一些实施方式中,试剂分配位置可以被选择成使流式细胞术方案期间所使用可溶性物质覆层与溶解液或球化液之间的相互作用最小化,因为这样的相互作用会导致可溶性物质被冲走,而非穿透和/或扩散到样品流体中。

[0120] 所分配的试剂的体积能够被使用于通过减少必需的试剂的体积而使制造微芯片10相关的成本最小化。例如,在图7C中,覆层136仅被置于出口端口自其伸出并且包围出口端口112周围区域的表面上。在所述示例中,覆层136的布置被选择成改善样品流体的通过出口端口112分配的部分中所包括的颗粒物质的概率标记,同时还使如此所需的试剂总体积最小化(例如,与图7A至图7B中所描绘的示例相比,通过将分配限制到单个表面)。

[0121] 上文关于图7A至图7C所述的技术能够被使用于例如使用流式细胞术来改善全血或全血成分样品中嗜酸性粒细胞与其它白血细胞群的区分。例如,试剂能够是干的试剂,其

包括用于用荧光信号选择性标记嗜酸性粒细胞的一定浓度的中性红染料。如上所述,中性红染料可以被使用于使用各种流式细胞术来测量由标记的嗜酸性粒细胞产生的荧光信号以区别于其它白细胞。中性红染料能够优先转移到嗜酸性粒细胞的酸性区室中并且当用譬如488nm或450nm激光来激发时产生微分荧光信号。在一种特定实施方式中,所分配的试剂覆盖层内的中性红浓度被设定为约225 $\mu$ L/mL,以便使嗜酸性粒细胞的荧光信号最大化,同时使非特异性荧光发射的潜在噪声最小化(例如,嗜酸性粒细胞以外的荧光标记的白细胞)。在这种浓度或类似浓度下,荧光信号的信噪比也高达足以区分全血(或全血成分)中的嗜酸性粒细胞与其它白细胞群体。

[0122] 在一些实施方式中,具有不同可溶性物质的各种试剂可以被沉积到腔室110的表面上以便能够检测多种细胞类型。例如,沉积到腔室110的表面上可溶性物质能够包括以下中的一种或多种:金胺O或噻唑橙(其能够被使用于检测网织红细胞)、碘化丙锭(其能够被使用于检测有核红细胞)和/或不同的抗体(其能够被使用于检测细胞标记物(例如CD3、CD4、CD8、CD45、CD123、CD193))。附加地和/或替代地,可溶性物质能够是合成产生的室温下稳定的适体,其能够键合到特定蛋白质序列或细胞靶标。

[0123] 在一些实施方式中,具有不同可溶性物质的试剂可以被沉积到腔室110的不同位置上,以实现对于单流体样品的多个细胞靶标执行综合测定。例如,可以将中性红试剂分配到腔室110的一个表面上以便检测嗜酸性粒细胞,而可以将碘化丙锭试剂分配到相同腔室110的另一个表面上以便检测有核红细胞。在所述示例中,可以使用流式细胞术在腔室110内同时针对嗜酸性粒细胞和有核红细胞分析单全血样品。可溶性物质的其它组合也有可能。

[0124] 图8A图示出示例性微流体盒的层12和13的透视图,这些层分别包括帮助溶解红细胞的流体结构142至142d和144a至144b的部分。层12和层13可以彼此联接以形成包括图8A至图8C中所示的溶胞通道结构142至142d和144a至144b的流体回路。由层12和13形成的流体回路可以被使用于测量全血(或全血成分)样品中的血红蛋白,这是通过利用试剂来帮助溶解红细胞以使血红蛋白从血液样品释放到溶液中。溶胞通道结构142至142d和144a至144b可以被使用于通过分配到溶胞通道结构的一个或多个表面上的试剂来扩散全血样品中的红细胞,如下详述。如图8A所示,多个溶胞通道结构142至142d和144a至144b在多个层12和13中的相间层上具有“F”形状,这些层在彼此联接时能够使样品流体穿过包括溶胞通道结构142至142d和144a至144b的流体回路。

[0125] 在一些实施方式中,由层12和13形成的流体回路可以被使用于测量全血(或全血成分)样品中的血小板计数。在这类实施方式中,如上所述,溶胞通道结构142a至142d可以被使用于溶解全血中的红细胞,以便提高执行血小板计数的准确度。例如,可以使用红细胞溶解技术来降低将流体样品中的红细胞错误计数为血小板的可能性。

[0126] 这些示例性溶胞通道结构142至142d和144a至144b可以例如使用二氧化碳激光器从聚合物材料层中切割而成。这些结构被形成在至少两个不同的层中,这些层被层压在一起而形成测试盒。溶解试剂可以在干燥时装入结构142至142d和144a至144b中。流体样品能够被装入盒中并且以已知的速率拉入已知测量的区域中。在一种特定实施方式中,再以约506nm和880nm的波长进行光密度测量。测量的波长和测量的类型在其它实施方式中可能有所不同。

[0127] 在图8A中(局部)描绘出的示例性盒可以包括输入开口,其中样品进入盒并且保持

在样品槽中。样本移动到可选的通道中,这些通道可以用来确保在样品进入流体回路时从样品中去除气泡。通道可以呈蛇形来提供设计长度并且联接到图8A中所示的分层上的溶胞结构142至142d和144a至144b。每个层的这些示例性溶胞结构可流通地联接到可选的通道并且联接到图中所示的不同溶胞通道结构142至142d和144a至144b。

[0128] 这些示例性溶胞通道结构142至142d和144a至144b能够包括具有底部的基本上直的主干通道以及具有两个基本上相等段的顶部,所述两段是基本上正交于主干通道的顶部延伸的基本上平行的侧通道(参见下文关于图8B至图8C的描述)。如图8A所示联接到一起的各个溶胞通道结构142至142d和144a至144b可以布置有侧通道,它们与主干反向延伸并且联接到首先接收样品的溶胞通道结构的主干的下部。通道结构142至142d和144a至144b能够被布置成使得通道结构在其主干远侧的两个侧通道的端部接收样品。还以类似方式偶接附加的流体结构以在相间层上形成多个溶胞通道结构,以使样品在溶胞通道结构之间依次通过。

[0129] 虽然图8A图示出四个溶胞结构142至142d和144a至144b,但在其它实施方式中,也可以使用少至两个、三个以及四个以上溶胞通道结构。例如,可以使用更多数目的溶胞通道结构来提供样品与试剂的混沌扩散,如下所述,所述试剂可以是干燥试剂。

[0130] 图8B至图8C图示出具有可溶性物质覆层158和160的示例性溶胞通道结构的俯视图,所述可溶性物质覆层例如被施加于示例性结构部分以帮助溶解红细胞。图8B中所描绘的示例性溶胞通道结构包括基本上直的主干部分150a,其具有从主干部分延伸出来的侧通道150b和150c,形成称为“F”形结构的示例性结构。溶胞通道结构能够包含由斜侧壁150d在侧通道150c的下壁与最接近底部150e的主干150a的侧壁之间限定的三角区域。局部由斜侧壁150d限定的三角区域适于在样品流体移动通过通道结构时减少气泡的形成。在一些实施方式中,斜侧壁150d(和/或F通道的其它壁部或部分)可以呈弯曲状,和/或由斜侧壁150d限定的三角区域能够具有其它形状(包括不规则形状)。在一些实施方式中,侧通道150b还可以包括这样的三角区域,其局部由与斜侧壁150d相似的斜侧壁来限定。在一些实施方式中,可选并且可以不包括斜侧壁150d及其限定的三角区域。

[0131] 在操作中,流体样品能够通过入口端口156进入溶胞通道结构并且能够在侧通道150c与150d之间分裂。侧通道150b内的样品部分通过出口端口152流出溶胞通道结构,并且侧通道150c内的样品部分通过出口端口154流出溶胞通道结构。然后,流体的通过出口端口152和154中的每一个流出的部分能够在相继的溶胞通道结构或者构造成匹配当前溶胞通道结构的另一种流体通道中的单个通道中重组。针对每个相继的溶胞结构而言,流体样品能够重复分裂和重组。例如,上游溶胞通道结构的主干能够被联接到一个或多个后续溶胞通道结构的远端。例如,能够使用横跨不同层的溶胞通道结构以助于混沌扩散到流体样品中。

[0132] 图8A至图8C中所描绘的溶胞通道结构的“F”形状能够允许样品流体在诸如可溶性物质覆层158和160的溶胞试剂上反复分离和重组,以使每个细胞暴露于试剂,并且流体样品例如在测量点完全扩散。例如,可以联接通道以形成混沌对流微混合器来帮助溶胞。细胞可以是红细胞或者在其它实施方式中是其它细胞,并且也可以对细菌发挥作用。

[0133] 在一些实施方式中,图8A至图8C中所描绘的通道结构可以在宽度上呈约1mm宽的数量级,这样约为5至8 $\mu$ l的总样品量就能充分溶解样品并且在分析前填充测试室。在其它

实施方式中,通道的大小可以有所变化,以针对通常可用的样品量来优化性能。

[0134] 图8A至图8C中所描绘的溶胞通道结构的表面可以沉积有包括可溶性物质的试剂来建立表面覆层(例如表面覆层158和160),这些表面覆层例如能够改善红细胞的溶解以便将血红蛋白释放到样品中。沉积到表面上的试剂和可溶性物质能够与上文关于图7A至图7C所述的那些相同、相似或不同。例如,在一些实施方式中,施加到图8A至图8C中所描绘的溶胞通道的一个或多个表面的试剂能够包括载流流体内的脱氧胆酸钠和CHAPS,所述载流流体是水和甲醇的混合物。例如,基于样品扩散到溶解试剂中的速率,为了溶解红细胞,能够优化沉积到溶胞通道的表面上的一种或多种可溶性物质的浓度和/或总量。在一种特定实施方式中,试剂能够包括水和甲醇的混合物中2%w/v的脱氧胆酸钠以及1%w/v的CHAPS。载流流体中的水能够用来防止溶解试剂在分配容器中沉淀。其它混合物和比例也有可能。

[0135] 如上文关于图7A至图7C所述,分配到图8A至图8C中所描绘的溶胞通道结构的表面上的试剂可以蒸发,以在示例性溶胞通道结构的一个或多个表面上留下可溶性表面覆层(例如覆层158和160)。例如,基于用来测试施加的不同分配技术,能够改变施加可溶性表面覆层的面积和位置。譬如,图8B描绘出将可溶性表面覆层158施加到局部由斜侧壁150d限定的三角区域的面(内表面)的实施方式。替选地,图8C描绘出将可溶性表面覆层160施加到溶胞通道结构的基本整个面(内表面)的另一种实施方式。在一些实施方式中,可以基于图8A至图8C中所描绘的溶胞通道结构内的待分析流体样品体积来选择可溶性表面覆层的面积。虽然图8B至图8C描绘出示例性溶胞通道结构的俯视图,但溶胞通道结构是三维结构,其限定样品流体能够与表面覆层发生溶解和相互作用的体积。图8B至图8C中所描绘的溶胞通道结构能够包括所绘的面(表面)、从所绘的面沿所述面的周边向外延伸的侧壁以及与所绘的面具有相同整体形状的另一面。另一面可以包括或不包括端口152至156。表面覆层158和/或160可以被附加地或替选地施加到溶胞通道结构的另一面。表面覆层可以被附加地和/或替选地施加到溶胞通道结构的侧壁的一个或多个部分。

[0136] 在通过图8A至图8C所描绘的溶胞通道结构序列之后,流出的样品能够包括有益的溶解细胞。然后,可以使用各种成像技术来分析具有溶解细胞的样品。在一些实施方案中,流体样品能够是全血(或全血成分),并且在结构序列内溶解的细胞是红细胞,它们再将血红蛋白释放到样品中。然后,可以收集溶解的样品以取506nm和880nm处或附近的比色读数来确定血红蛋白的浓度。

[0137] 上文关于图8A至图8C所述的技术能够用来提供多种优点中的任一种,诸如与不包括溶胞通道结构的直或弯曲通道相比更加快速地溶解红细胞。譬如,可溶性表面覆层(例如覆层158和/或160)能够被使用于扩散到全血或全血成分中来提高溶解速度。此外,在一些情况下,可溶性物质覆层(例如覆层158和/或160)也可以包括呈现和/或减缓溶解对分析无益的白细胞的添加剂。这种技术能够用来防止释放可能潜在阻塞图8A至图8C中所描绘的溶胞通道结构的出口端口的其它细胞成分。

[0138] 在一些实施方式中,盒可以包括多个流体回路,所述多个流体回路各自包括用于溶解特定细胞类型的溶胞通道结构序列(如图8A至图8C所示)。例如,每个溶胞通道结构序列的表面可以沉积有不同的溶解试剂,以便用单样品体积执行各种比色测定。在一种特定实施方式中,盒可以包括流体组件,其能够在不使用离心机的情况下从全血样品中提取血浆。然后,可以将提取的血浆体积插入到不同的溶胞通道结构中,以使用比色技术来分析血

浆内的各种细胞成分。

[0139] 图9图示出具有多个组件172和174并且用于对单流体样品执行不同测定的盒的俯视图。组件172和174可以表示盒10内包括的流体回路的分开的通道。譬如,组件172包括图7A至图7C中所示的结构,并且组件174包括图8A至图8C中所示的结构。如上所述,在使用盒来分析全血的实施方式中,组件172能够被使用于分配均质的全血样品和/或确定全血体积中的嗜酸性粒细胞数目,并且组件174能够被使用于确定全血体积中的血红蛋白浓度。就此而言,能够使用单个盒而使用一份全血样品来执行多个测定。组件172和组件174能够通过一个或多个其它回路而串接或者连接到公共流体源。例如,组件172能够接收和分配均质的血液样品(扩散有沉积到组件172的表面上的一种或多种可溶性物质)。从组件172分配的血液样品能够流过一个或多个其它回路并且流入组件174中,此时流体样品能够散布组件174的一种或多种物质覆层表面。如上文关于图8A至图8C所述,组件174包括两组串接的溶胞通道结构176a至176b,并且组176a至176b内的这些溶胞通道结构中的每一个能够具有相同或不同的表面覆层(例如表面覆层158和/或160)。

[0140] 例如,能够使用组件172和174在盒上的布置来防止用于每个测定的试剂相互干扰。譬如,盒可以包括样品引入腔室,其将注入的样品流体体积转向两个不同的流体通道中,使得每个相应腔室中的可溶性物质覆层不干扰每个通道中可溶性物质与流体样品之间的反应。

[0141] 图10图示出包括分离全血样品162的体积的两个分叉通道的样品引入到腔室中的示例。腔室可以包括位于两个分流通道上游的可溶性物质覆层162a以及沉积在每个通道中的不同可溶性物质覆层164a和164b。在一些实施方式中,可溶性物质覆层162a可以在使样品162的不同部分分入样品腔室166a和166b中之前扩散到全血样品162的整个体积中。例如,可溶性物质覆层162a可以是用来防止引入到腔室中的刺指血液样品凝固的抗凝剂。这种具有物质覆层162a的构造的有利之处可能在于,它能够允许将诸如通过刺指来直接取自患者体内的血液用作样品,而不必先用单独容器中的抗凝剂来进行扩散,诸如包含抗凝剂物质的真空封瓶。

[0142] 能够沉积可溶性物质覆层164a和164b,使得样品162的移动到样品腔室166a和166b的部分包括样品162与对应可溶性物质的不同混合物。在一种特定实施方式中,可溶性表面覆层164a可以是中性红染料的干燥试剂,而可溶性表面覆层164b可以是包括脱氧胆酸钠与CHAPS的混合物的干燥试剂。在所述实施方式中,如前关于图7A至图7C所讨论的,流体部分168a可以被使用于执行嗜酸性粒细胞计数,并且如前关于图8A至图8C所讨论,流体部分168b可以被使用于执行血红蛋白计数。本文已对数个实施例予以描述。然而,应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,能够作出各种修改。此外,在附图中所描绘的逻辑流程并不要求所示的特定次序或者顺序来获得期望的结果。此外,能够提供其它步骤,或者能够从所述的流程中省略多个步骤,并且能够向所述系统添加其它组件或者从所述系统移除其它组件。因此,其它实施例在所附权利要求的范围内。

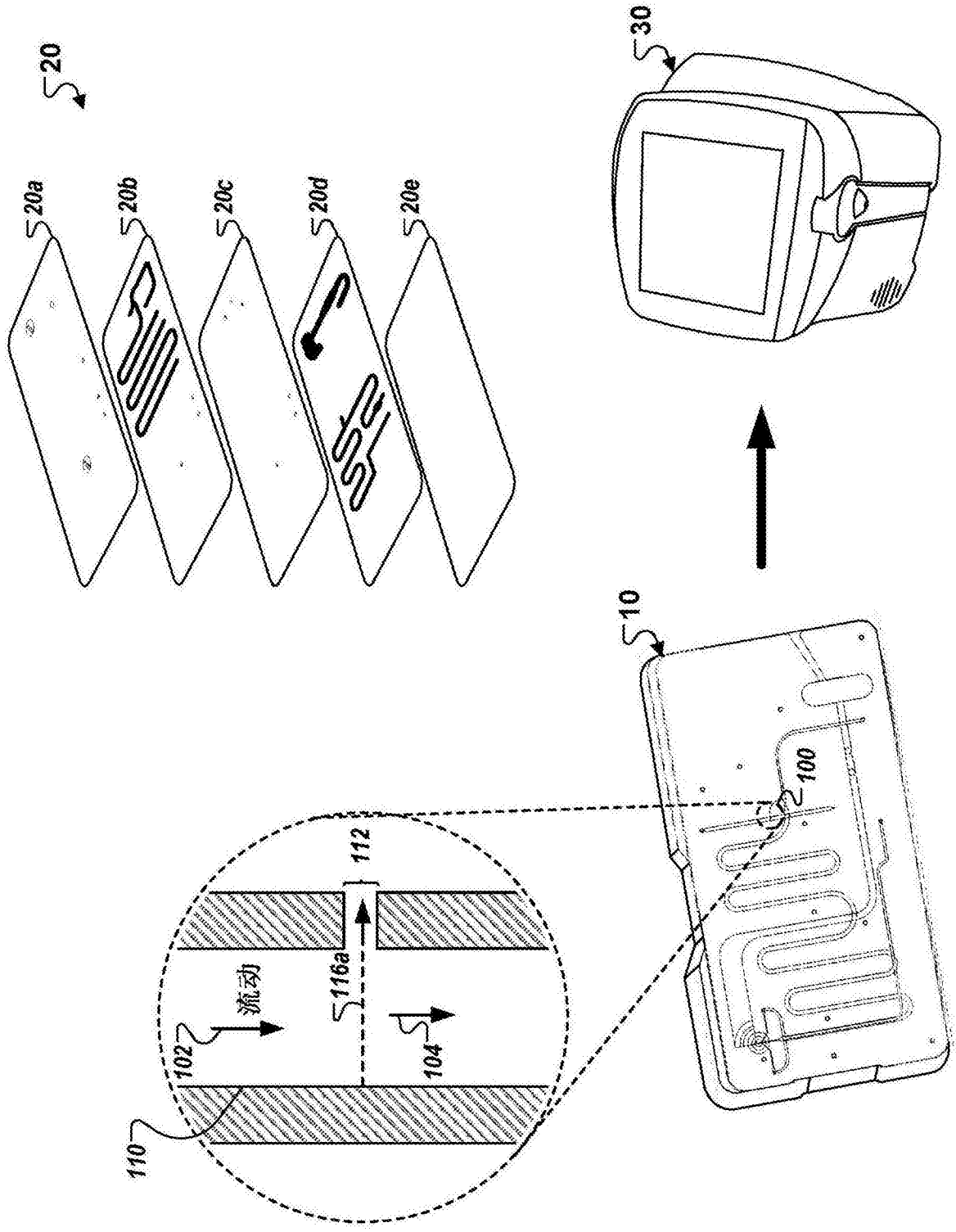


图1

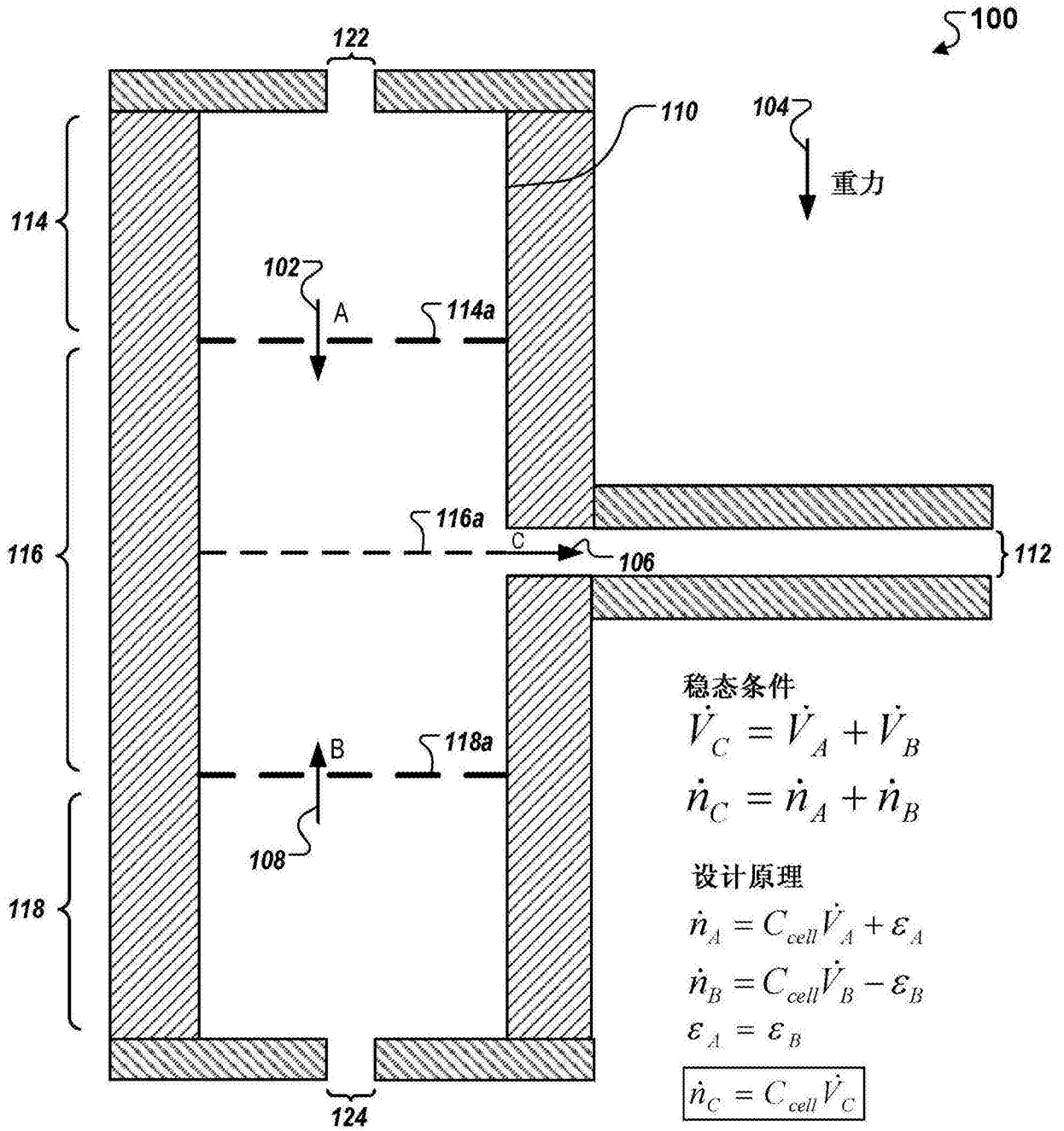


图2

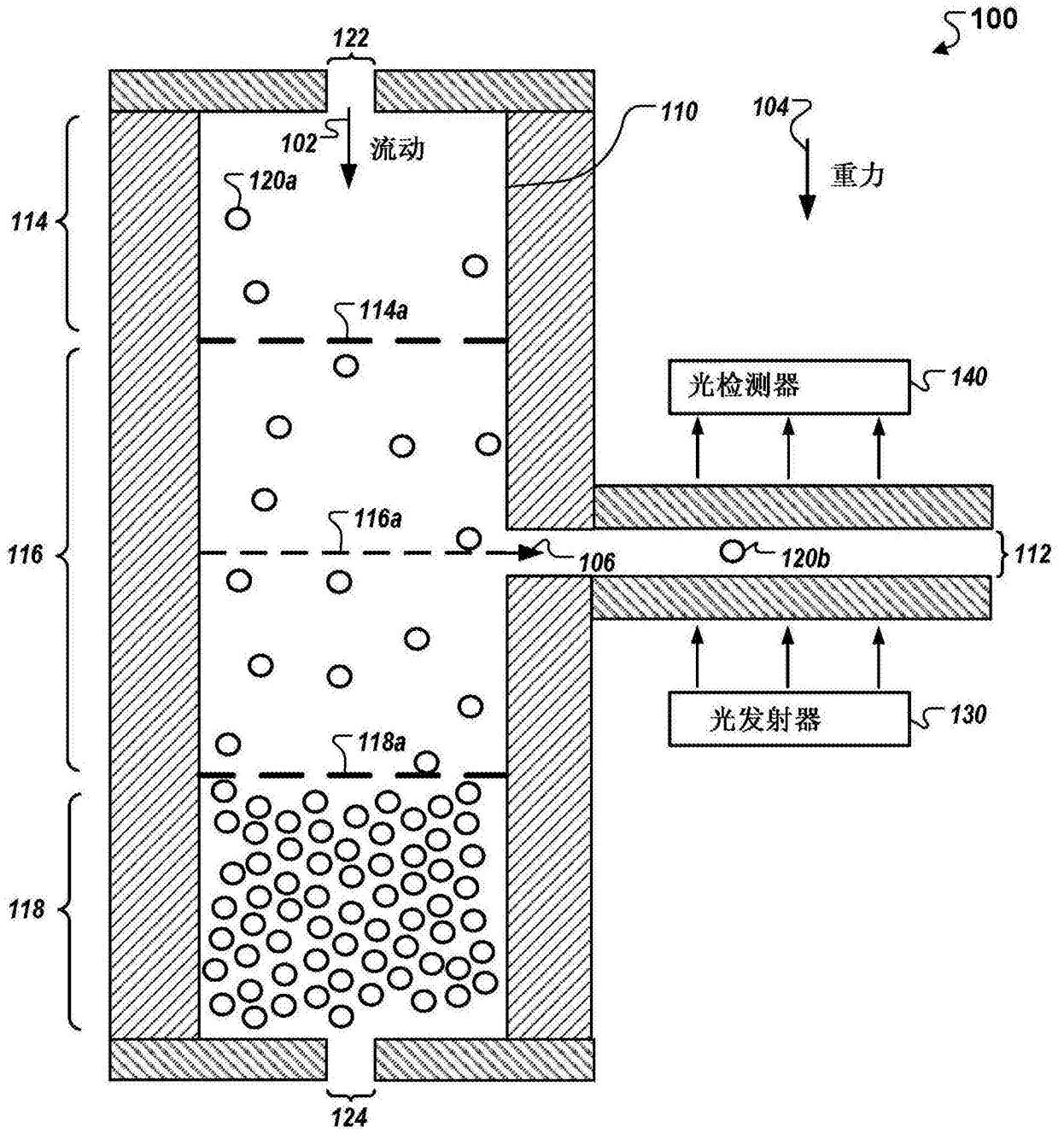


图3

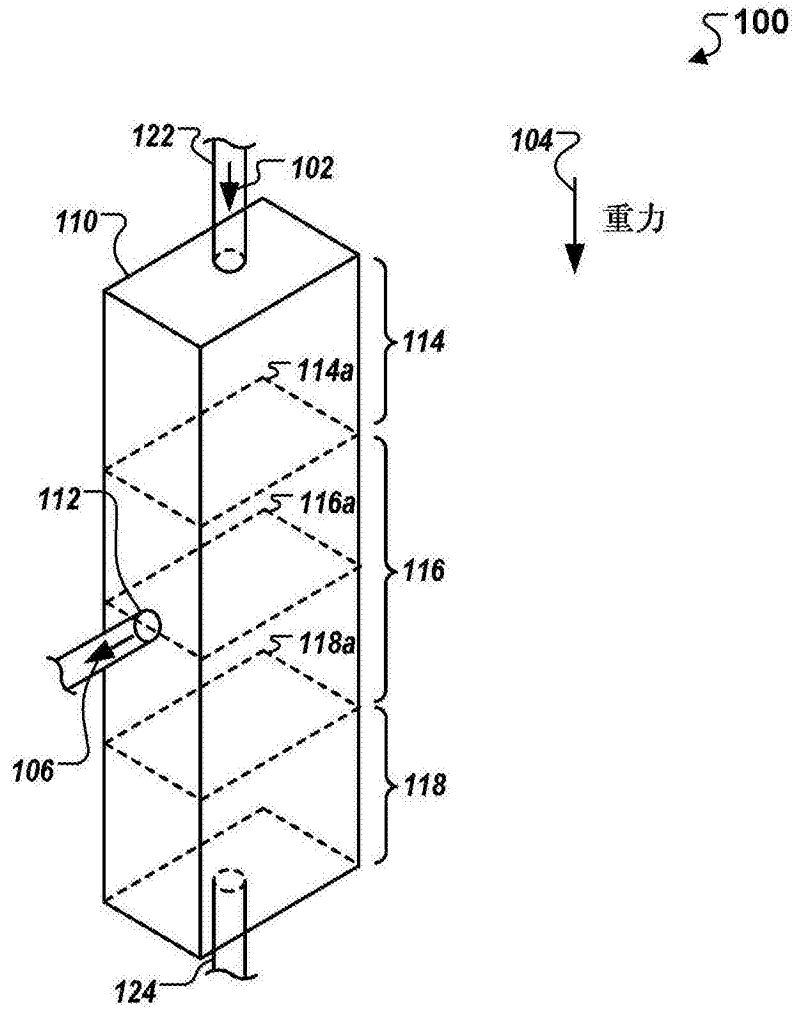


图4

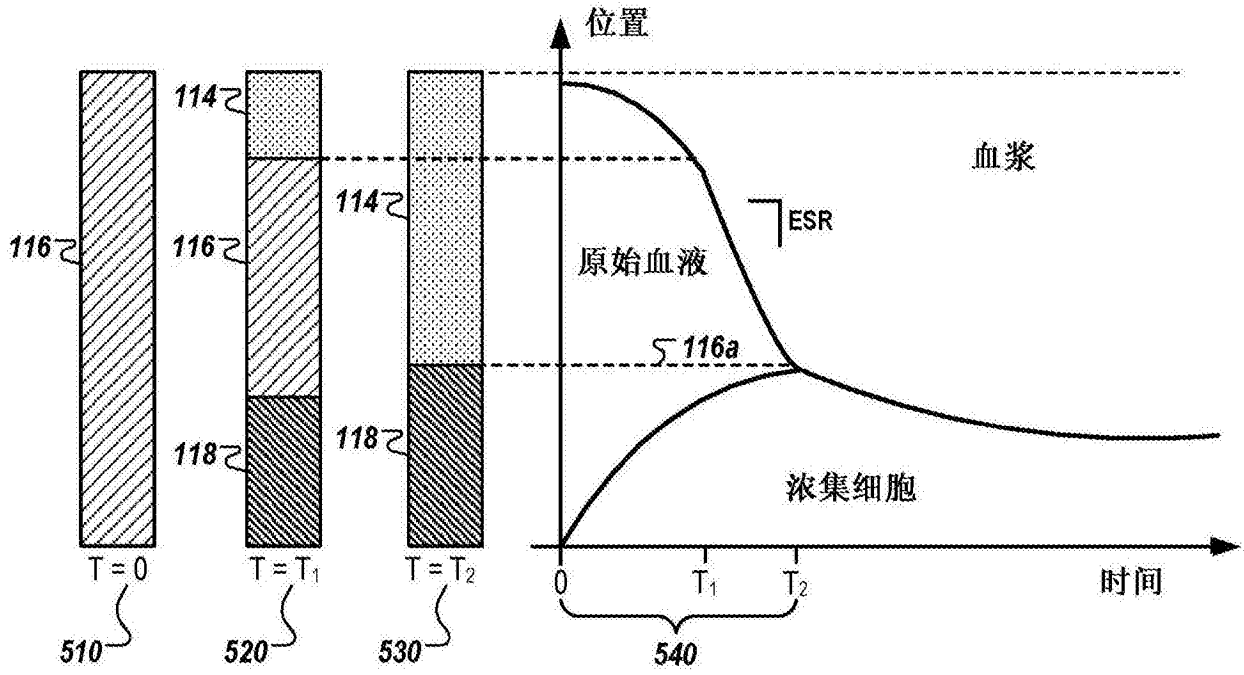


图5

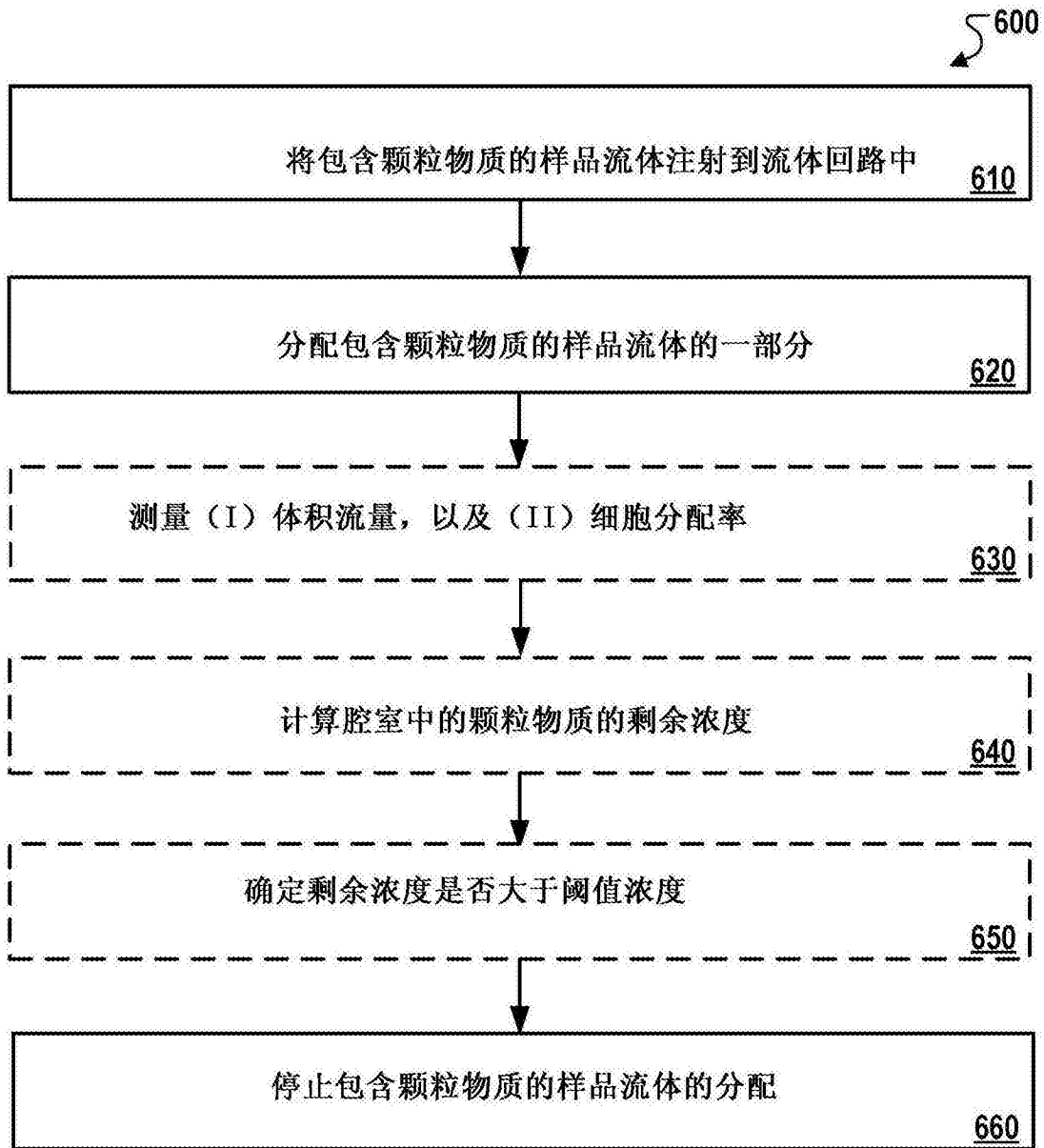


图6

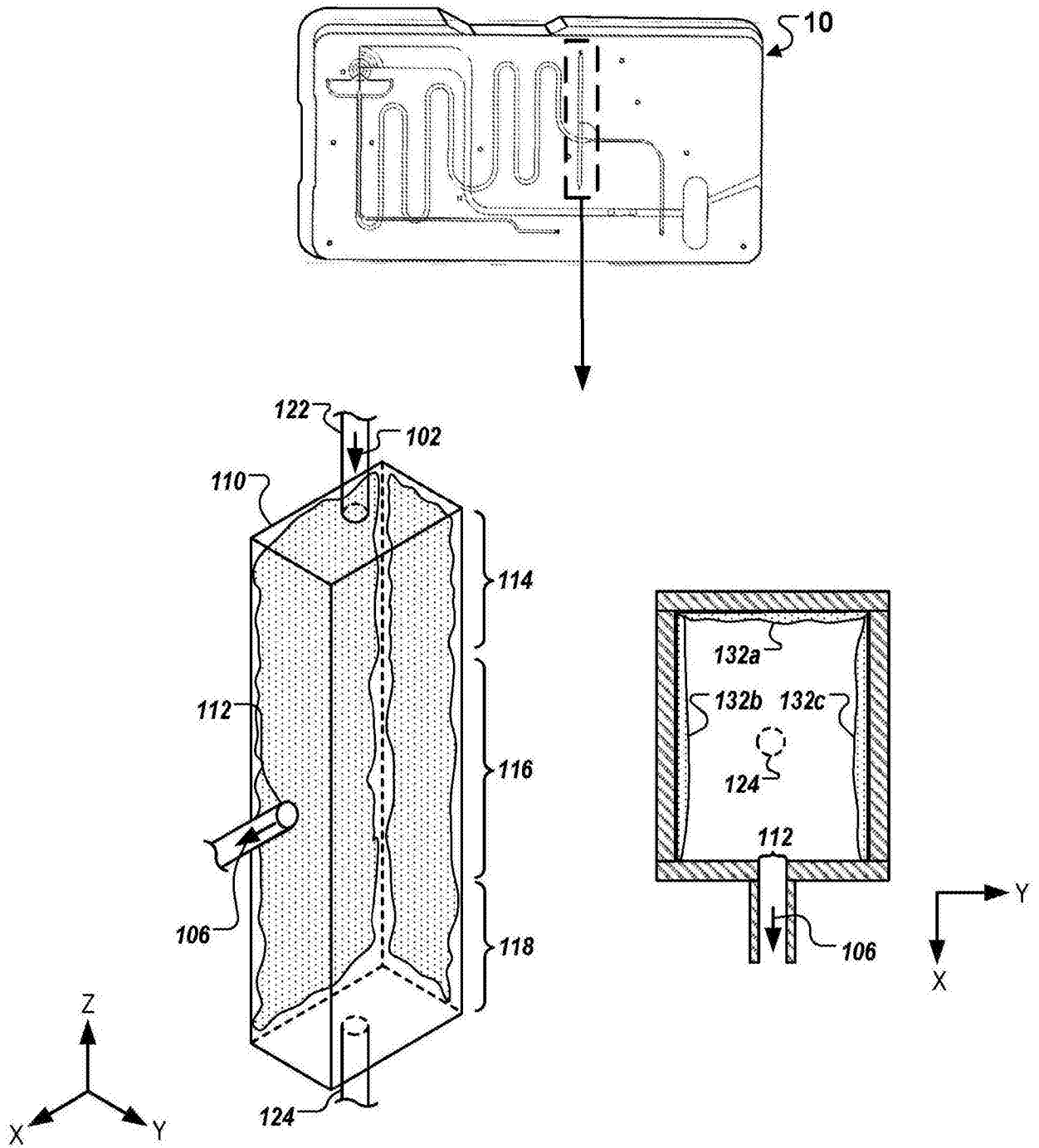


图7A

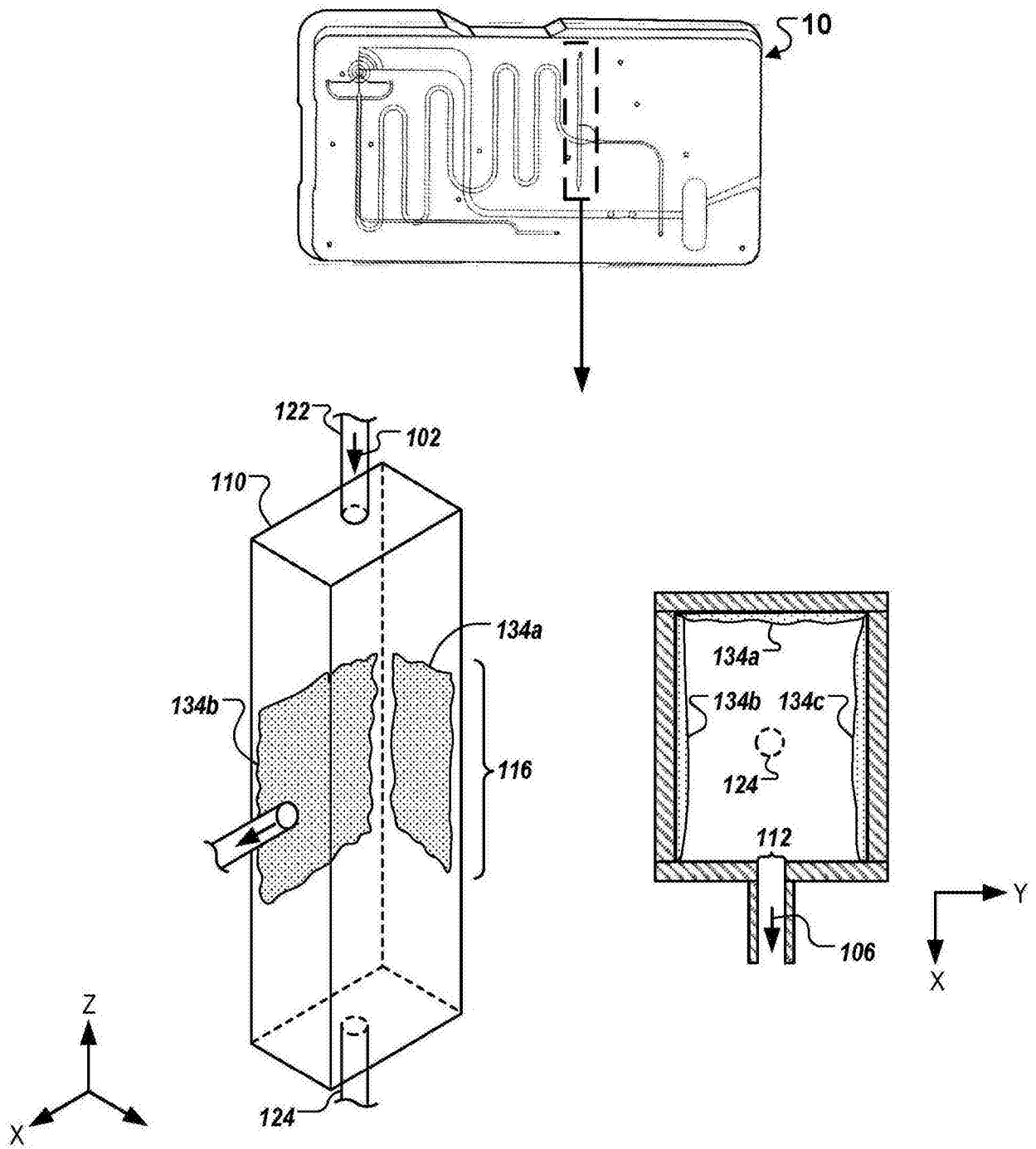


图7B

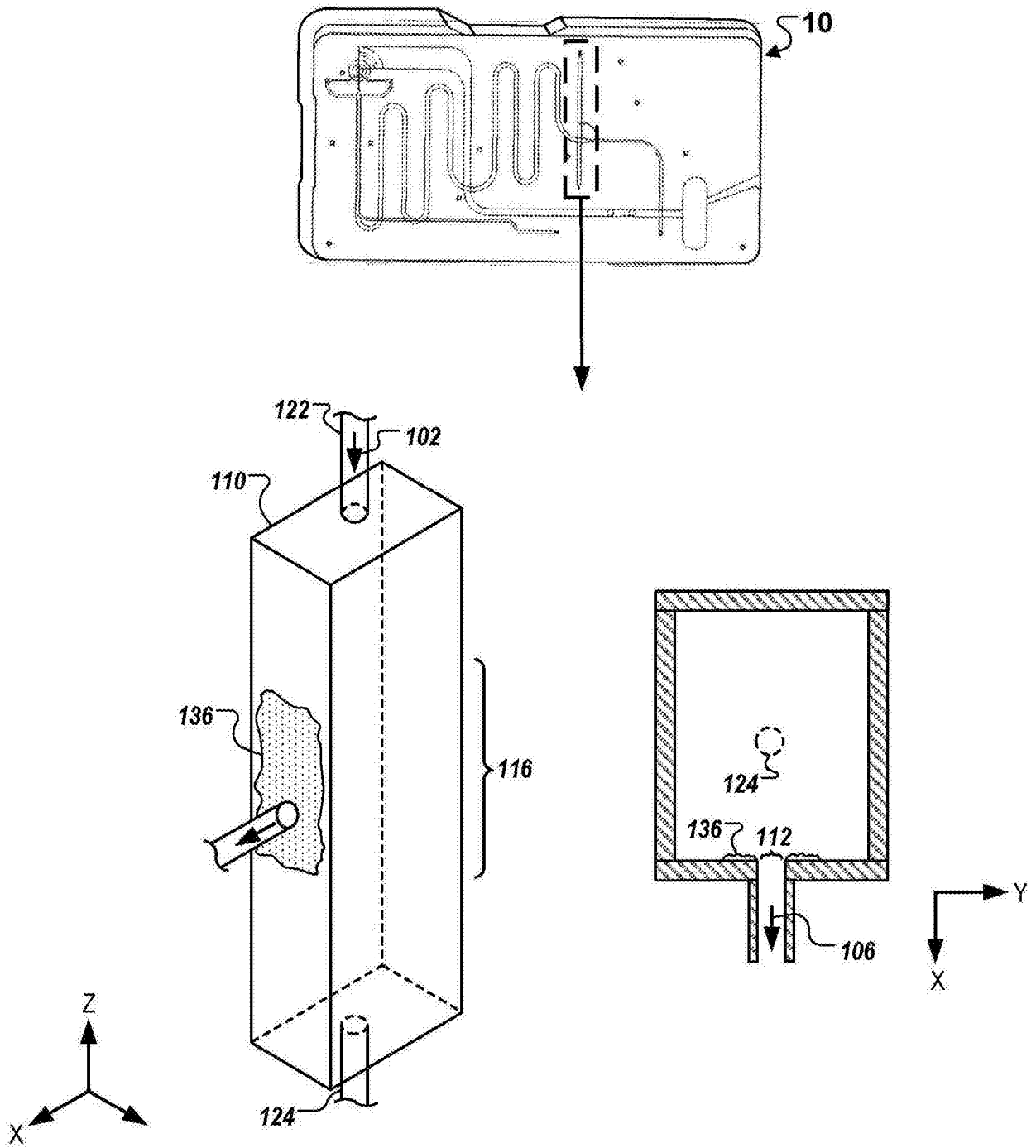


图7C

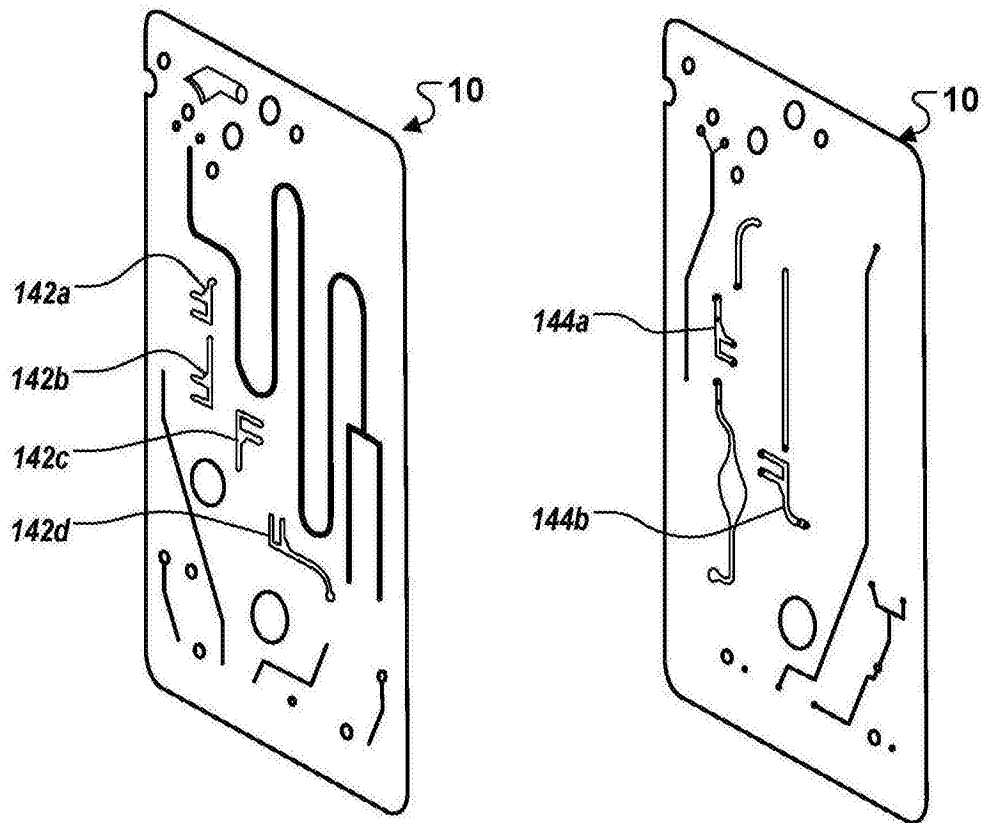


图8A

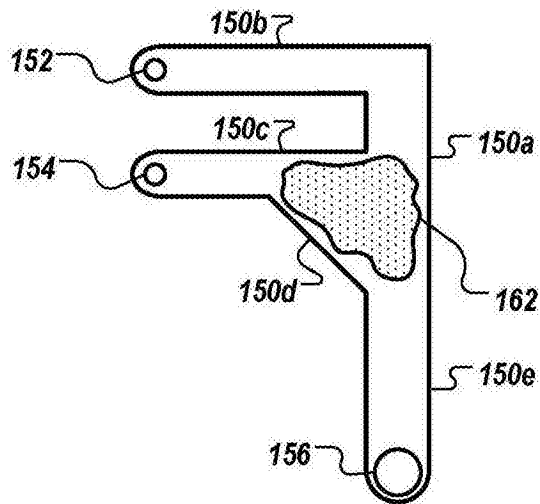


图8B

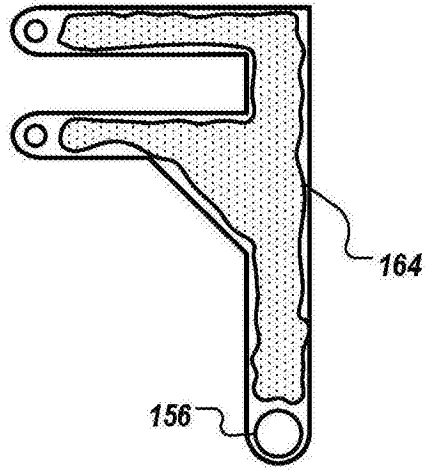


图8C

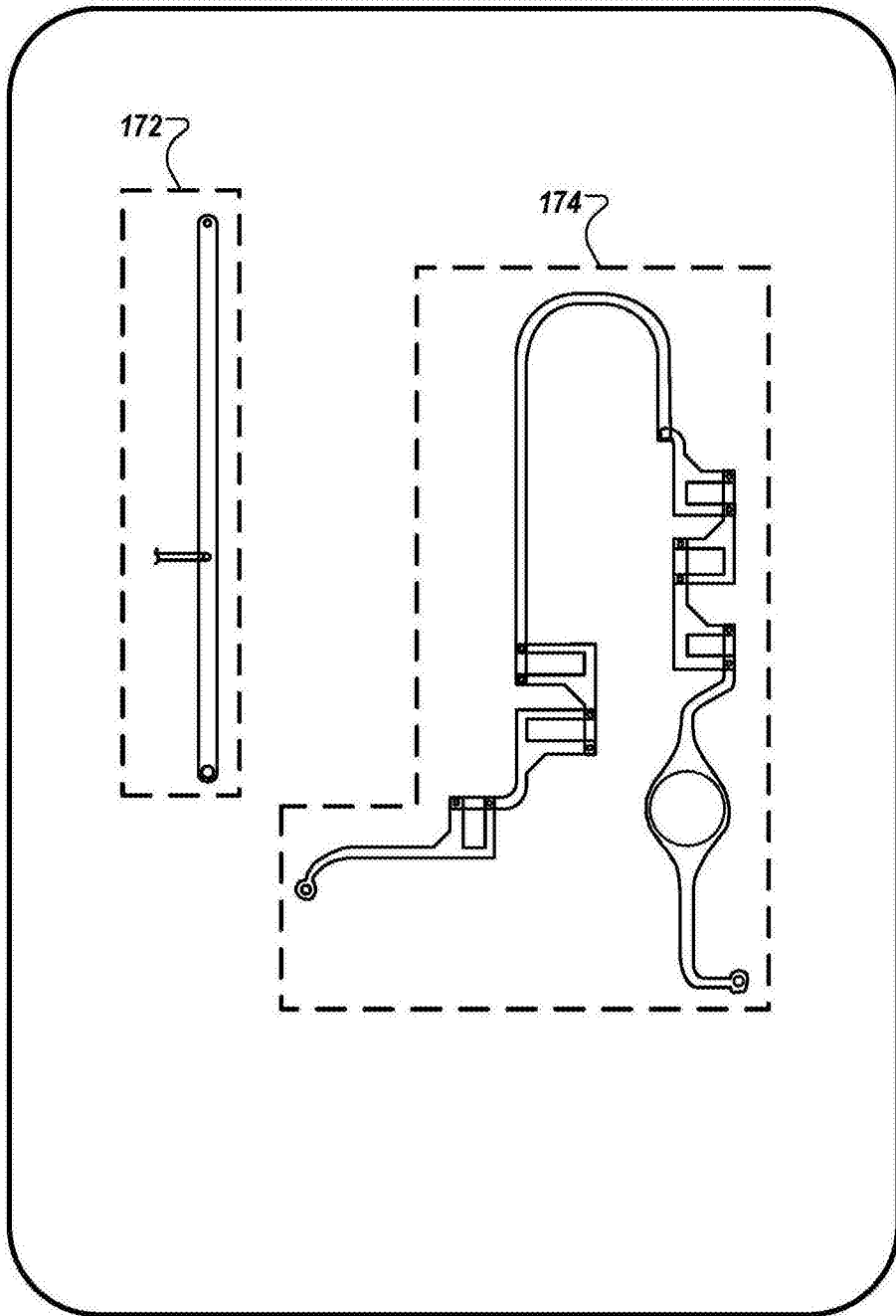


图9

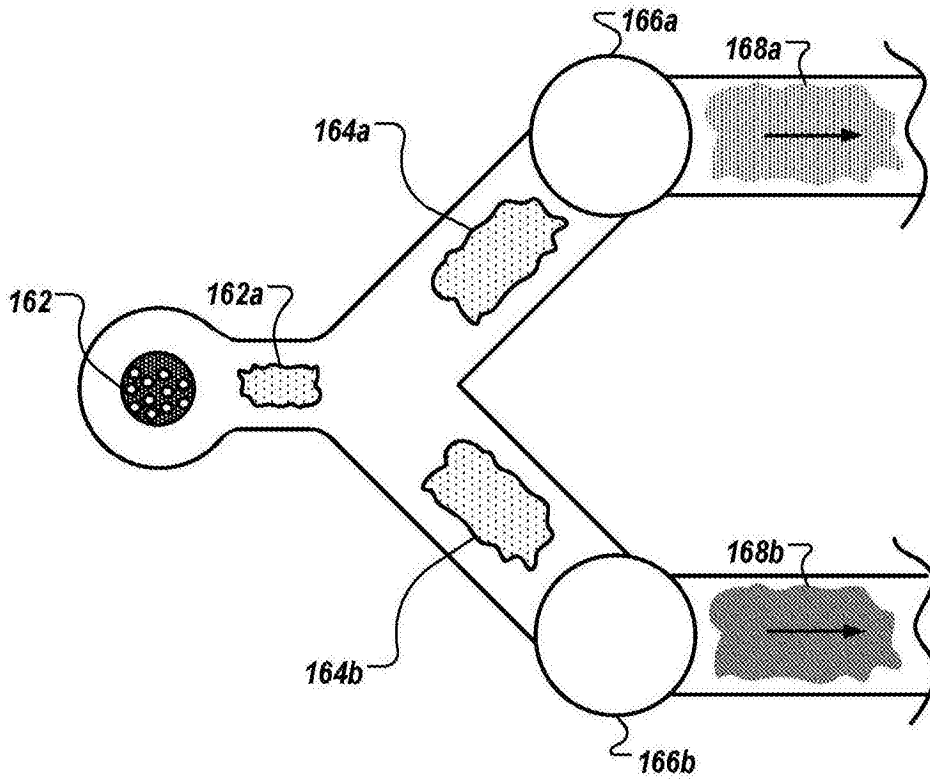


图10