(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113167716 B
(45)授权公告日 2024.11.26

(21)申请号 202080006715.1
(22)申请日 2020.01.14
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113167716 A
(43)申请公布日 2021.07.23
(30)优先权数据
16/253,060 2019.01.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/013549 2020.01.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/154135 EN 2020.07.30

(73)专利权人 赛多利斯生物分析仪器股份有限公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 T.盖茨 J.斯蒂芬斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 胡琪

(51)Int.Cl.
G01N 15/1429(2024.01)
G01N 15/01(2024.01)
(56)对比文件
CN 101454653 A,2009.06.10
CN 106459874 A,2017.02.22
审查员 左小刘

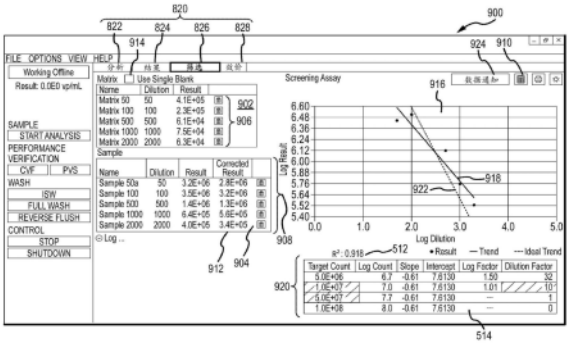
权利要求书6页 说明书36页 附图21页

(54)发明名称

具有用于流式细胞术研究的流体样本的优化稀释的数据分析的流式细胞术

(57)摘要

流式细胞术研究和流式细胞术结果分析,以使用流式细胞计确定目标样本流体库存的流式细胞术研究的优化稀释因数范围。可以使用流式细胞术系统的筛选化验模块确定优化稀释因数范围,以分析确定的流式细胞术结果落入流式细胞计的动态范围内,从而确定给定流式细胞计的优化稀释因数范围,以研究给定目标样本流体库存。进而,可以执行效价化验模块以基于在优化稀释因数范围内提供的优化的目标流体样本准备颗粒效价结果。筛选化验模块和/或效价化验模块可以提供具有数据通知和确认的自动化数据处理,以提供鲁棒的数据分析。



CN 113167716 B

1.一种流式细胞术方法,用于使用流式细胞计进行目标样本流体库存中具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化,所述流式细胞计可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含每个所述流体样本中的目标颗粒的量化指示,所述方法包括:

使筛选目标流体样本的筛选目标组经受第一流式细胞术评估,所述筛选目标流体样本包括以多个稀释因数稀释的筛选样本流体库存的稀释系列,其中所述经受第一流式细胞术评估包括:

使每个所述筛选目标流体样本流动通过所述流式细胞计的研究区,并且在所述研究区中使每个所述筛选目标流体样本经受所述研究激发辐照,

检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述筛选目标流体样本生成流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述筛选目标流体样本的目标颗粒的所述量化指示,以及

将所述筛选目标组的流式细胞术结果储存在计算机存储器中,所述存储器已在其中储存筛选化验模块和效价化验模块,所述筛选化验模块由处理器可访问和可执行,所述效价化验模块由所述处理器可访问和可执行;

由所述处理器执行所述筛选化验模块,其中所述执行所述筛选化验模块包括:

对所述筛选目标流体样本的至少多个部分中的每一个计算校正的量化指示,包括将来自所述存储器的所述筛选目标组的第一所选流式细胞术结果与选自所述存储器的筛选控制组的对应的第二所选流式细胞术结果进行比较,所述筛选控制组包含对应于所述筛选目标组的至少一个筛选空白控制流体样本,并且至少部分地基于所述比较将所述第一所选流式细胞术结果的量化指示调整到所述校正的量化指示,以及

基于所述校正的量化指示的分析,确定所述筛选样本流体库存的优化样本稀释因数范围,并且将所述优化样本稀释因数范围保存在所述存储器中;

使优化目标流体样本的优化目标组经受第二流式细胞术评估,所述优化目标流体样本各自包括稀释到所述优化样本稀释因数范围内的优化样本稀释因数的所述目标样本流体库存,其中所述经受第二流式细胞术评估包括:

使每个所述优化目标流体样本流动通过所述流式细胞计的研究区,并且在所述研究区中使每个所述优化目标流体样本经受所述研究激发辐照,

检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述优化目标流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述优化目标流体样本的目标颗粒的所述量化指示,以及

将所述优化目标组的流式细胞术结果储存在所述存储器中;

用所述处理器执行所述效价化验模块,其中所述执行所述效价化验模块包括:

访问所述存储器中的所述优化目标组的流式细胞术结果,以及

使用所述优化目标组的流式细胞术结果,计算所述目标样本流体库存的颗粒效价结果;以及

将所述目标样本流体库存的颗粒效价结果储存在所述存储器中。

2.根据权利要求1所述的方法,还包括:

在图形用户界面的显示器上显示对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,所述图形用户界面具有用户输入装置;以及

由所述图形用户界面的用户输入装置从所述用户接收第一效价选择,所述第一效价选择包括由所述用户从所述结果列表选择的所述优化目标流体样本的流式细胞术结果。

3.根据权利要求1所述的方法,还包括:

使所述筛选控制组经受第三流式细胞术评估,所述筛选控制组包括所述至少一个筛选空白控制流体样本,所述经受第三流式细胞术评估包括:

使每个所述筛选空白控制流体样本流动通过所述流式细胞计研究区,并且在所述研究区中使每个所述筛选空白控制流体样本经受所述研究激发辐照,

检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述筛选空白控制流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述筛选空白控制流体样本的目标颗粒的所述量化指示;

由图形用户界面的用户输入装置从用户接收第二筛选选择,所述第二筛选选择包括来自显示在所述图形用户界面上的结果列表的所述至少一个筛选空白控制流体样本的流式细胞术结果;以及

基于由所述用户从所述结果列表选择的所述第二筛选选择,访问所述存储器以取回所述至少一个筛选空白控制流体样本的第二所选流式细胞术结果。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

使用所述优化目标组和优化控制组的流式细胞术结果来计算所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,所述优化控制组包括对应于所述优化目标组的至少一个优化空白控制流体样本。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

基于所述优化控制组的流式细胞术结果,确定所述优化目标组的流式细胞术结果的样本资格限制SQL;以及

如果所述优化目标组中的任一个的流式细胞术结果不超过所述SQL,则在图形用户界面上提供SQL通知的指示。

6.根据权利要求4所述的方法,还包括:

使所述优化控制组经受第四流式细胞术评估,所述优化控制组包括所述至少一个优化空白控制流体样本,所述经受第四流式细胞术评估包括:

使每个所述优化空白控制流体样本流动通过所述研究区,并且在所述研究区中使每个所述优化空白控制流体样本经受所述研究激发辐照,以及

检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述优化空白控制流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述优化空白控制流体样本的目标颗粒的所述量化指示。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

第一确定是否存在第一条件,在所述第一条件中存在所述筛选空白控制流体样本的所述流式细胞术结果,所述筛选空白控制流体样本对应于所述筛选目标流体样本的多个部分的每个所述筛选目标流体样本;以及

当在所述第一确定期间确定不存在这样的第一条件时,提供对应通知。

8.根据权利要求1所述的方法,其中在所述执行所述筛选化验模块中确定优化样本稀释因数还包括:

相对于所述稀释系列的多个所述稀释因数计算所述校正的量化指示的拟合,其中所述第一所选流式细胞术结果的筛选目标流体样本的多个部分表示所述多个所述稀释因数。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

相对于一个或多个稀释质量参数比较所述拟合,其中在所述拟合符合可接受稀释质量参数之后确定所述优化样本稀释因数范围;以及

如果所述筛选目标流体样本的所述多个部分的拟合不符合所述可接受稀释质量参数,则提供拟合通知的指示。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述计算所述拟合包括相对于所述校正的量化指示和所述多个稀释因数的对数变换来确定线性回归拟合;并且

所述一个或多个稀释质量参数包括所述线性回归拟合的定量表征。

11.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中所述计算所述拟合还包括:

从所述拟合的确定移除在所述多个稀释因数的最大所述稀释因数或最小所述稀释因数的至少一个所述筛选目标流体样本,其中排除每个所移除的筛选目标流体样本的任何所述校正的量化指示而确定所述拟合。

12.根据权利要求8-10中任一项所述的方法,其中

在上优化稀释因数界限与下优化稀释因数界限之间定义所述优化样本稀释因数范围,其中所述上优化稀释因数界限对应于所述拟合上的对应于下优化性能浓度界限的稀释值,并且所述下优化稀释因数界限对应于所述拟合上的对应于上优化性能浓度界限的稀释值。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述下优化性能浓度界限为至少每毫升$10^{6.5}$颗粒;

所述上优化性能浓度界限不大于每毫升10^{8}颗粒;

所述下优化性能浓度界限和所述上优化性能浓度界限在颗粒浓度确定的所述流式细胞计的动态范围内定义优化性能子范围;并且

所述上优化性能浓度界限不大于所述下优化性能浓度界限的10倍。

14.根据权利要求12所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

向用户提供所述优化样本稀释因数范围的指示。

15.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中:

所述颗粒效价结果包括所述目标样本流体库存中的所述目标颗粒的计算浓度;

所述执行所述效价化验模块还包括计算关于所述颗粒效价结果的一个或多个效价参数;

所述一个或多个效价参数包括对应于多个所述优化目标流体样本的多个所述浓度的标准偏差;

所述一个或多个效价参数包括对应于多个所述优化目标流体样本的多个所述浓度的变化的系数;并且

如果确定所述效价参数在对应的可接受效价参数值范围之外,则所述执行所述效价化验模块还包括在图形用户界面上提供效价通知的指示。

16.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述筛选控制组包括多个所述筛选

空白控制流体样本,其中至少一个所述筛选空白控制流体样本对应于所述筛选目标流体样本的多个稀释因数的每个所述稀释因数。

17.一种流式细胞术系统,用于目标样本流体库存中的颗粒的量化,所述流式细胞术系统包括:

流式细胞计,可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含每个所述流体样本中的具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化指示;

存储器,接收并储存所述流式细胞术结果,并且包含多个筛选目标流体样本的筛选目标组中的每一个的所述流式细胞术结果,每个所述筛选目标流体样本包括所述目标颗粒的流式细胞术评估的筛选样本流体库存,并且所述多个筛选目标流体样本包括以多个稀释因数稀释的所述筛选样本流体库存的稀释系列;

图形用户界面,包括显示器和用户输入装置,所述显示器用于向用户呈现对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,所述用户输入装置用于从用户接收来自所述结果列表的所述流式细胞术结果的选择;

筛选化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

基于由所述用户从所述结果列表选择的第一筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选目标组的流式细胞术结果,

对表示所述稀释系列的多个所述稀释因数的所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的至少多个部分计算所述目标颗粒的校正的量化指示,

计算所述校正的量化指示相对于所述多个所述稀释因数的拟合,

基于所述校正的量化指示的拟合的分析,使用所述流式细胞计确定所述筛选样本流体库存的流式细胞术研究的优化样本稀释因数范围,以及

在所述图形用户界面的显示器上呈现所述优化样本稀释因数范围的指示;

其中所述存储器还可操作为接收并储存多个优化目标流体样本的优化目标组中的每一个的所述流式细胞术结果,所述优化目标流体样本各自包括具有所述特定颗粒属性的所述目标颗粒的流式细胞术评估的目标样本流体库存,其中所述优化目标组的多个优化目标流体样本包括稀释到在所述优化样本稀释因数范围内的所述目标样本流体库存的稀释因数;以及

效价化验模块,由所述处理器可执行以将所述处理器配置为:

基于由所述用户从所述结果列表选择的第一效价选择,访问所述存储器以取回所述优化目标组的流式细胞术结果,并且

基于所述第一效价选择的优化目标组的流式细胞术结果,

确定所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,并且将所述颗粒效价结果呈现在所述图形用户界面的显示器上。

18.一种流式细胞术系统,用于量化目标样本流体库存中的颗粒,所述流式细胞术系统包括:

流式细胞计,可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含每个所述流体样本中的具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化指示;

存储器,接收并储存所述流式细胞术结果,并且包含多个筛选目标流体样本的筛选目标组中的每一个的所述流式细胞术结果和对应于所述筛选目标组的具有至少一个筛选空白控制流体样本的筛选控制组中的每一个的所述流式细胞术结果,每个所述筛选目标流体样本包括所述目标颗粒的流式细胞术评估的筛选样本流体库存,并且所述多个筛选目标流体样本包括以多个稀释因数稀释的所述筛选样本流体库存的稀释系列;

图形用户界面,包括显示器和用户输入装置,所述显示器用于向用户呈现对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,所述用户输入装置用于从用户接收来自所述结果列表的所述流式细胞术结果的选择;

筛选化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

基于由所述用户从所述结果列表选择的第一筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选目标组的流式细胞术结果,并且基于由所述用户从所述结果列表选择的第二筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选控制组的所述流式细胞术结果,

确认所述第二筛选选择包括对应于所述第一筛选选择的多个筛选目标流体样本中的每一个的所述筛选空白控制流体样本的所述流式细胞术结果,以及所述第一筛选选择的每个所述筛选目标流体样本的目标颗粒的量化指示是否大于所述第二筛选选择的筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示,

对表示多个稀释因数的所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的至少多个部分计算所述目标颗粒的校正的量化指示,所述多个稀释因数被确认为具有大于所述第二筛选选择的筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示的所述目标颗粒的所述量化指示,

计算所述校正的量化指示相对于所述多个稀释因数的拟合,相对于一个或多个可接受稀释质量参数比较所述拟合,

基于所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的识别的所述多个部分具有所述一个或多个可接受稀释质量参数,使用所述流式细胞计确定所述筛选样本流体库存的流式细胞术研究的优化样本稀释因数范围,并且

在所述图形用户界面的显示器上呈现所述优化样本稀释因数范围的指示;

其中所述存储器还可操作为接收并储存多个优化目标流体样本的优化目标组中的每一个的所述流式细胞术结果以及对应于所述优化目标组具有至少一个优化空白控制流体样本的优化控制组的所述流式细胞术结果,优化目标流体样本各自包括具有所述特定颗粒属性的所述目标颗粒的流式细胞术评估的目标样本流体库存,其中所述优化目标组的多个优化目标流体样本包括稀释到在所述优化样本稀释因数范围内的目标样本流体库存的稀释因数;以及

效价化验模块,由所述处理器可执行以将所述处理器配置为:

访问所述存储器,以基于由所述用户从所述结果列表选择的第一效价选择取回所述优化目标组的流式细胞术结果,并且基于由所述用户从所述结果列表选择的第二效价选择取回所述优化控制组的流式细胞术结果,并且

基于所述第一效价选择的所述优化目标组和所述第二效价选择的优化控制组的流式细胞术结果,确定所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,并且将所述颗粒效价结果呈现在所述图形用户界面的显示器上。

19.根据权利要求18所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

计算关于所述颗粒效价结果的一个或多个效价参数，

在所述图形用户界面的显示器上呈现所述一个或多个效价参数;以及

如果所述一个或多个效价参数在对应的可接受效价参数之外,则提供效价通知的指示。

20.根据权利要求18所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

基于所述第二效价选择的优化控制组的流式细胞术结果,确定所述第一效价选择的优化目标组的流式细胞术结果的样本资格限制SQL;以及

如果所述优化目标组中的任一个的流式细胞术结果不超过所述SQL,则提供SQL通知的指示。

21.根据权利要求18-20中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

如果所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的所述多个部分的拟合不提供具有符合所述一个或多个可接受稀释质量参数的稀释质量参数的所述拟合,则提供拟合通知的指示。

22.根据权利要求21所述的流式细胞术系统,其中;

所述拟合包括相对于所述校正的量化指示的组和所述多个稀释因数的对数变换计算的线性回归拟合;

所述一个或多个稀释质量参数包括所述线性回归拟合的定量表征;

所述线性回归拟合被表示为相对于所述校正的量化指示和所述多个稀释因数的对数变换的趋势线,并且其中所述稀释质量参数包括所述趋势线的斜率和确定系数;并且

在上优化稀释因数界限与下优化稀释因数界限之间定义所述优化样本稀释因数范围,其中所述上优化稀释因数界限对应于与下性能浓度界限对应的所述趋势线的稀释值,并且所述下优化稀释因数界限对应于与上性能浓度界限对应的所述趋势线的稀释值。

23.根据权利要求18-20中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

确认所述第一效价选择的优化目标流体样本的流式细胞术结果包括所述优化样本稀释因数范围内的可接受稀释因数;并且

当所述第一效价选择的优化目标流体样本的流式细胞术结果中的任一个不包括所述可接受稀释因数时,在所述图形用户界面的显示器上提供效价稀释通知的指示。

具有用于流式细胞术研究的流体样本的优化稀释的数据分析的流式细胞术

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2019年1月21日的题为“FLOW CYTOMETRY WITH DATAANALYSIS FOR OPTIMIZED DILUTION OF FLUID SAMPLES FOR FLOW CYTOMETRY INVESTIGATION”的美国专利申请号16/253,060的优先权,其整体内容出于全部目的通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及流式细胞术,包含用于流式细胞术结果的数据分析的系统和方法。

背景技术

[0004] 流式细胞术是一种分析技术,其用于若干应用中以随着生物或非生物颗粒流到样本流体中通过研究池(通常称为流动池)中的研究区测量它们的物理和/或化学性质。通过流动池的流可以被在研究区中通过多种技术研究,包含使流经受激发辐照,包含例如电、声和/或光学信号,并且测量并分析响应以检测并评估样本流体中的颗粒。虽然可以通过使样本流体经受多种刺激来研究样本流体,但样本暴露于光是一种常见刺激技术。可以检测并分析离开流动池的散射光或荧光发射以提供关于样本流体中存在的颗粒的特性的信息。光刺激和光检测技术可以被定制为识别指示特定类型的颗粒的存在的特定特性。例如,一种技术是用与关注的特定生物组分相关联的一个或多个着色(也称为染料)着色样本流体。着色可以具有荧光活性,其提供关于特定波长的荧光发射,对其检测提供该生物组分存在的指示。

[0005] 用于进行流式细胞术的装置通常称为流式细胞计。流式细胞计通常设计为优化特定类型的颗粒(例如,特定细胞、细菌、病毒,或病毒样颗粒)的检测。流式细胞计长时间的鲁棒性和耐久性的复杂问题是,流式细胞计倾向于是很敏感的仪器,其要求对影响仪器性能的若干因素的很精确的控制。误差可能被从仪器相关误差(诸如用于最佳性能的光学元件的对准)、化学相关误差(例如,染料的混合、染料与样本的结合效率等)以及操作者相关误差引入流式细胞术结果的分析。进而,这三种一般误差源中的任一种可能引入噪声或其他误差,这可能劣化给定流式细胞术研究的流式细胞术结果的准确度和/或精确度。

[0006] 关于仪器相关误差,流式细胞计可能经历关于检测含有很低颗粒浓度和很高颗粒浓度的样本流体中的颗粒的性能上的劣化。例如,在具有很低颗粒浓度的样本流体中,单独颗粒信号难以与背景信号区分。在很高颗粒浓度下,颗粒具有增大的聚集倾向,并且作为聚集体通过研究区而非每次一个。因此,流式细胞计可能具有相对于样本流体中的颗粒浓度的动态范围,其中流式细胞计提供可接受颗粒识别和计数准确度。然而,这样的动态范围可能对给定仪器和/或识别特定类型且具有特定颗粒属性的颗粒的特定样本流体库存的研究是特定的。就此而言,即使在已知仪器性能特性的流式细胞计中,特定流体介质中的特定颗粒类型的给定研究的动态范围可能在发起研究之前不是准确地已知的。这些问题对针对很小颗粒(诸如,单独病毒颗粒(病毒粒)的尺寸范围的颗粒)的量化的流式细胞术研究变得甚

至更加显著,所述很小颗粒可能在尺寸上小至几十纳米。相对于背景信号区分来自颗粒的荧光信号对更小的颗粒变得更加困难,并且出于颗粒识别和选通(gating)目的的光散射检测的适应性变得较不可行。设计用于通过使用荧光着色而检测和计数病毒尺寸颗粒的流式细胞计的示例是Virus Counter®3100流式细胞计(Sartorius Stedim Biotech),其以通过流动池研究区很低的流体样本流率操作,并且包含通过使用用于非特异性结合到蛋白或核酸成分的非特异性荧光着色或用于结合到特异性结合位点(表位)的荧光抗体着色。

[0007] 之前提出的解决由于样本在仪器的动态范围之外而潜在的准确度劣化和解决上述各种误差源的方案已经包含进行以要研究的样本流体库存的宽的稀释范围上的多个不同的稀释中的每一个的多个样本副本的流式细胞术研究。该技术已经特别地适用于流式细胞术评估中,以量化病毒颗粒的尺寸范围中的颗粒。进行在每个稀释下的多个样本副本是重要的,以评估在每个稀释水平的样本内一致性。在多个不同的稀释下采样是重要的,以将颗粒浓度范围扩展为很可能在流式细胞术仪器的动态范围内以进行研究。进而,来自给定样本库存的宽的稀释因数范围的多个样本副本的流式细胞术结果导致必须进行很大量的流式细胞术研究。此外,在该方案中对应地产生大组数据。统计学方案可以被应用于该数据以提供与样本流体库存相关的结果,诸如确定样本流体库存中的颗粒浓度。用于大数据组的这样的统计学方案可能需要增多的处理能力和/或时间。例如,可以准备相对于被研究的样本流体库存10、100、1000和10,000的稀释因数的三个流体样本副本,导致准备和流式细胞术12个流体样本,并且后续数据分析和计算机储存全部流体样本的流式细胞术结果,以确保对单个样本流体库存的合理评估。如可以理解的,这样的处理需要大量的时间和成本。此外,这样的过程通常需要存在相对大量的样本流体库存可用于允许准备宽的稀释因数范围上的多个样本副本。另外,该方案还引入误差增大的机会,因为条件可能在许多需要的流式细胞术研究上可变。进而,结果的精确度和/或准确度可能受到负面影响。另外,这样的数据分析主要在与流式细胞术仪器分开的处理环境中进行,使得没有数据处理技术的标准化或一致的应用被应用于这样的结果。相反,流式细胞计的单独操作者可能各自独特地处理数据,从而存在在处理中引入操作者相关误差的其他机会。

发明内容

[0008] 鉴于前述,本公开总体上涉及流式细胞术方法和流式细胞术系统,其提供流式细胞术结果的数据分析,以提供由流式细胞计进行的目标样本流体库存的研究的改善的精确度和/或准确度。具体地,本公开总体上涉及流式细胞术方法和流式细胞术系统,其能够高效地确定目标样本流体库存的流式细胞术研究的优化稀释因数范围。进而,可以通过研究优化稀释因数范围中的优化目标流体样本而进行目标样本流体库存的效价。本文中所描述的方案可以促进在流式细胞术研究中关于仪器相关误差、化学相关误差和操作者相关误差的误差降低。相应地,可以促进更准确和精确的流式细胞术研究,从而改善采用本文中所描述的数据分析方案的流式细胞术系统的功能性。

[0009] 总体上,本公开包含流式细胞术系统,其包含筛选化验模块和效价化验模块。筛选化验模块可操作以基于来自多个筛选目标流体样本的流式细胞术结果的分析而确定优化稀释因数范围,在优化稀释因数范围中流式细胞术系统的流式细胞计是最准确的。筛选化验模块可以提供关于数据处理的辅助(例如,自动化辅助)以确定优化稀释因数范围,诸如

通过提供关于处理流式细胞术结果的操作者指导和/或数据确认能力以确定优化稀释因数范围。如本文中所使用的,优化稀释因数范围是稀释因数上限和下限内的一个或多个样本稀释因数。优化稀释因数范围包含上限和下限,并且包含上限和下限相同的情况,即当优化样本稀释因数范围被识别为单个稀释因数值时。

[0010] 进而,效价化验模块可以基于来自被稀释到在优化稀释因数范围内的多个优化目标流体样本的流式细胞术结果,确定颗粒效价结果(例如,被研究的样本流体库存中的颗粒浓度)。效价化验模块还可以提供关于处理优化稀释因数范围中的优化目标流体样本的辅助(例如,自动化辅助),以确定目标样本库存的颗粒效价结果。再次地,由效价化验模块提供的辅助可以包含操作者指导和/或数据确认能力。

[0011] 如本文中所使用的,与筛选化验模块和/或效价化验模块的操作相关的某些过程提供确认参数为属于给定参数的可接受值。此外,在未发现给定参数为可接受值的实例中,可以向用户呈现数据通知。如以下讨论中可以理解的,这样的通知可以对用户提供警告,以允许用户基于提供通知的源的给定参数确认计算或确定。在某些实施例中,这样的通知可以排除模块的进一步操作,直到且除非生成通知的参数或条件被解决。就此而言,这样的数据通知可以提供关于与筛选化验模块和/或效价化验模块的操作相关的参数或条件的某些确认或检查。本文中所描述的对数据的任何这样的确认或检查意图与筛选化验模块和/或效价化验模块的特定操作相关,而不反映对在筛选化验模块和/或效价化验模块的处理中使用的底层流式细胞术结果的准确度的确认或检查。即,通过提供参数或条件的可接受性的仪器确认,即使与由用户选择以在确定优化稀释因数范围中使用的流式细胞术结果相关,本文中提出的实施例也不意图提供结合筛选化验模块和/或效价化验模块使用的流式细胞术结果的绝对准确度的任何定性评估。

[0012] 使用被稀释到在优化稀释因数范围内的多个优化目标流体样本的流式细胞术研究确定优化稀释因数范围的前述方案可以提供关于流式细胞术系统的操作的若干特定技术优点。值得注意地,如上述的优化稀释因数范围的确定以若干方式促进更高效的系统和结果处理。初始地,可以提供筛选化验模块,其可以访问流式细胞术结果以访问多个筛选目标流体样本。筛选目标流体样本可以包含被以多个稀释因数稀释的筛选样本库存的稀释系列。在本公开的至少一个实施例中,有限数目的筛选目标流体样本(例如,每个稀释因数下单个样本)可以被提供用于由筛选化验模块分析。进而,可以需要更少的筛选目标流体样本(例如,相对于之前提出的方案,其使用多个稀释因数中的每一个下的多个样本副本)经受流式细胞术研究以便确定优化稀释因数范围,以在给定流式细胞术仪器的动态范围内和对要由流式细胞计分析的给定目标样本库存进行操作。在识别的优化稀释范围内准备的一组多个流体样本副本然后可以经受流式细胞术,并且结果被分析来提供具有合理置信度的目标样本库存的颗粒效价结果,如特定仪器的动态范围和样本情况的高性能部分中已经进行的一样。

[0013] 这可以提供相对于之前的流式细胞术仪器和方法的若干优点。初始地,由于在每个稀释因数下可以要求较少的样本副本,确定优化稀释因数范围所需的筛选样本流体库存的总量可以减少。这在有限供给的筛选样本流体库存的背景下可能具有特定优点,否则可能排除进行每个稀释因数下的大量副本的分析。此外,操作者相关误差的机会可以降低,因为在准备和进行筛选目标流体样本中的总体操作者参与可以减少。

[0014] 另外,对减少的数目的筛选目标流体样本进行流式细胞术研究所需的时间可以对应地减少。这样不仅提供关于进行分析所需时间的效率,还允许更紧凑的分析,其降低在进行流体样本中的每一个的流式细胞术研究的过程中引入误差的可能性。可以理解,流式细胞术过程可能经受时间相关变量,其对流式细胞术研究引入误差,使得过程中的误差量或可变性随时间增大。因此,提供更即时的紧凑分析可以降低这样的时间相关误差或可变性。

[0015] 另外,确定优化稀释因数范围所需的减少的数目的筛选目标流体样本还可以减少提供流式细胞术结果所需的计算资源。如可以理解的,对大量的流式细胞术研究进行数据分析可能要求进行分析的计算环境的大量处理资源和/或存储器资源。通过限制使用的筛选目标流体样本的数目,可以实现计算资源上的对应的减少。另外,由于本文中所描述的模块可以直接访问储存在存储器中的流式细胞术结果,处理更有限结果的效率可以进一步提高,从而提供操作流式细胞计的总体上更高效的计算处理环境。

[0016] 此外,即使当考虑优化目标流体样本时,可以对具有减少的总数的目标流体样本的目标样本库存进行具有可接受准确度的置信度完整的流式细胞术评估。这可以包含消耗的数据分析处理和计算机储存的减少,这还可以提供对应的仪器操作和数据分析的电力消耗的减少。例如,在以上背景技术中提到的之前的技术示例中,其使用在10、100、1000和10,000的每个稀释因数下准备的三个目标流体样本副本,为完整评估目标样本流体库存准备并处理总共12个目标流体样本。然而,在本公开的技术的实现方式的情况下,就目标样本库存的结果的准确度而言,可以以显著更少的目标流体样本的处理获得可比较的置信度的评估。例如,可以通过用筛选化验模块的操作准备并处理每个提到的稀释因数下的一个筛选目标流体样本以获得优化稀释因数范围而实现效率。进而,总共四个筛选目标流体样本可以被准备并经受研究,然后准备并处理在优化稀释因数范围内的单个稀释因数下的三个优化目标流体样本,以用效价化验模块的操作获得颗粒效价结果。因此,在本公开的该示例中以准备并处理仅七个目标流体样本(四个筛选目标流体样本加上三个优化目标流体样本)而非对应的之前的技术示例的12个目标流体样本来进行目标样本库存的可比较的评估。并且因此,消耗较少的目标样本库存,准备目标流体样本和使这些目标流体样本经受流式细胞术消耗较少时间,消耗较少流式细胞计吞吐容量,将较少计算机处理能力用于数据分析,将较少计算机储存用于储存较少数目的流式细胞术结果,并且消耗较少电力以操作流式细胞计和数据处理。另外,对于可以由流式细胞术仪器评估的目标样本库存的数目,流式细胞术仪器吞吐容量增大,并且每个这样的目标样本库存的评估消耗较少仪器磨损。

[0017] 本公开的流式细胞术方法和流式细胞术系统可以有利地用于由流式细胞术评估进行的任何特定类型的目标颗粒的量化。这样的目标颗粒可以是细胞,其可以例如具有几到几十微米的尺寸,或其他相似尺寸的生物材料的颗粒。然而,在一些优选的实现方式中,方法和系统对很小的目标颗粒(并且尤其是具有病毒尺寸的目标颗粒)的量化尤其有利。这样的具有病毒尺寸的目标颗粒可以在一些实现方式中具有为或小于2微米、1微米、600纳米、300纳米或甚至更小的最大颗粒尺寸的颗粒尺寸。这样的病毒尺寸的目标颗粒可以在一些实现方式中具有至少10纳米、20纳米、30纳米或甚至更大的最小颗粒尺寸的颗粒尺寸。以上识别的颗粒尺寸是指颗粒的最大截面维度。这样的病毒尺寸的目标颗粒可以例如为病毒粒(不是更大的单位(诸如感染的细胞)的一部分的自由病毒颗粒)、病毒样颗粒、胞外体或微泡。病毒粒或病毒样颗粒可以具有有包膜或无包膜类型。这样的病毒粒或病毒样颗粒可

以是任意病毒科的病毒或具有任意病毒科的病毒的属性。一些示例性病毒是流感病毒、杆状病毒、腺病毒、腺相关病毒、肠病毒、慢病毒、鼠微小病毒、轮状病毒、细小病毒和猫白血病病毒。

[0018] 本文中对颗粒的指代总体上涉及处于非关联状态的这样的颗粒,其不是实质上更大的颗粒单位的一部分。通过颗粒为病毒尺寸且为非关联,这意味着该颗粒不是大于病毒尺寸的较大颗粒结构的一部分,例如非关联颗粒不在宿主细胞内或黏附到大于病毒尺寸的免疫化验珠或微球或团块的一部分。应理解,为通过荧光发射响应而流式细胞术检测被荧光着色标记的目标颗粒可以稍微大于未标记的目标颗粒,因为荧光标记的添加质量。然而,本文中对颗粒尺寸的指代,并且特别是对病毒尺寸的颗粒的指代,可以指代着色之前的非关联目标颗粒的尺寸和/或指代包含贴附于目标颗粒的荧光着色的添加的质量的着色的目标颗粒。当荧光着色由贴附到病毒尺寸的颗粒(例如,病毒粒,胞外体,病毒样颗粒或微泡)的荧光染料分子提供时,来自贴附的染料分子的添加的尺寸总体上不会可察觉地增大所得非关联着色颗粒的尺寸大小,使得非关联的着色颗粒也具有病毒尺寸,即使稍大于未着色的颗粒。对荧光抗体着色类似,着色的颗粒将大于未着色颗粒,但仍具有病毒尺寸。一些典型示例性荧光抗体着色可以尺寸上在约7纳米的量级,并且可以因此在荧光抗体着色直接结合到目标颗粒时相对于未着色的颗粒在约14纳米的量级增加尺寸。随着着色的颗粒尺寸增大对于荧光抗体着色的间接结合可能稍微更大,其中第一抗体结合到目标颗粒,并且具有荧光团的第二抗体结合到第一抗体以在颗粒上提供荧光标记。

[0019] 以下描述中,包含权利要求并且在附图中,提出了本公开的方法和系统的各方面和示例性实现方式实施例。

附图说明

[0020] 图1A-1B是流式细胞计仪器的一个实施例的立体图和侧视图。

[0021] 图2A-2D是可以包含在图1A-1B的流式细胞计仪器内的流式细胞计内部组件的一个实施例的立体图、俯视图和端视图。

[0022] 图3是包含筛选化验模块和效价化验模块的流式细胞术系统的实施例的示意图。

[0023] 图4-8是绘示流式细胞术结果的曲线,其被呈现以分析从而确定处理目标样本流体库存的仪器的动态范围并确定其优化稀释因数范围。

[0024] 图9是提供对应于流式细胞术结果的结果列表的图形用户界面的屏幕的实施例。

[0025] 图10是在数据处理的流式细胞术结果的选择中使用的图形用户界面的屏幕的实施例。

[0026] 图11是确定优化稀释因数范围的筛选化验模块的控制和交互的图形用户界面的屏幕的实施例。

[0027] 图12是图11的屏幕的实施例,其中优化稀释因数范围的确定已经被确定并被显示给用户。

[0028] 图13是图11的屏幕的实施例,其中优化稀释因数范围的确定已经被确定并被显示给用户,并且其中呈现数据通知指示。

[0029] 图14是示出关于图13中呈现的数据通知指示的数据通知详细列表的屏幕的实施例。

[0030] 图15是确定优化稀释因数范围中的优化目标流体样本的颗粒效价结果的效价化验模块的控制和交互的图形用户界面的屏幕的实施例。

[0031] 图16是图15的屏幕的实施例,其中颗粒效价结果已经被确定,并且呈现数据通知指示。

[0032] 图17是相对于流式细胞术结果绘示样本资格限制关系的曲线。

具体实施方式

[0033] 尽管本发明易于进行各种修改和替代形式,但是在附图中通过示例的方式示出了本发明的特定实施例,并且在本文中对其进行了详细描述。然而,应当理解,其并非旨在将本发明限制为所公开的特定形式,相反地,本发明将覆盖落入由权利要求书限定的本发明范围内的所有修改、等同形式和替代形式。

[0034] 如本文中所使用的,样本库存或样本流体库存是指具有流体介质的一批材料,并且其是由流式细胞术研究对具有特定颗粒属性或性质的颗粒的存在进行研究的对象,并且作为研究的对象的这样的颗粒在本文中称为目标颗粒。这样的样本库存可以例如是从生物处理收集的样本批次或来自这样的收集的样本批次的进一步处理的结果,例如提纯处理。使用这样的样本库存的部分准备流式细胞术处理的多个流体样本,例如以不同的稀释准备流体样本或以相同的稀释水平准备多个流体样本副本。目标样本库存是指这样的样本库存,其是目标颗粒的量化的最终对象,并且被用于准备具有多个优化目标流体样本的优化目标组,多个优化目标流体样本各自被稀释到在优化样本稀释因数范围内。筛选样本库存是指样本库存,其被用于准备具有用于通过执行筛选化验模块而确定优化稀释因数范围的多个筛选目标流体样本的筛选目标组。在优选的实现方式中,目标样本库存和筛选目标样本库存是相同的样本库存,其都被用于准备筛选目标流体样本,用于处理以通过执行筛选化验模块确定优化稀释因数范围,并且准备优化目标流体样本,用于处理以通过执行效价化验模块确定颗粒效价结果。然而,在一些替代实现方式中,筛选样本库存可以是与目标样本库存不同的样本库存,虽然在这样的实现方式中,筛选样本库存和目标样本库存应优选地在筛选样本库存和目标样本库存期望具有总体上等效的组分特性(包含关于目标颗粒成分)的条件下获得,使得使用筛选样本库存的优化稀释因数范围的确定将对使用目标样本库存准备的优化流体样本的流式细胞术评估合理地转化。例如,目标样本库存可以是从来自一天的生物制造处理收集的材料的收集的样本批次或从之准备,并且筛选样本库存可以是从来自在相似条件下在不同的时间(诸如在同一天不同的时间或在不同天在等效操作状态下)的相同生物制造处理收集的材料的等效地收集的样本批次或从之准备。然而如所提到的,在优选的实现方式中,目标样本库存和筛选目标样本库存是相同的样本库存(例如,单个收集的样本批次)。

[0035] 目标颗粒的特定颗粒属性可以包含任意目标颗粒的一个或多于一个性质,例如涉及尺寸、组分、形貌或构象(conformation)性质。在一些优选的实现方式中,目标颗粒的特定属性可以包含一个或多个关注的特定生物特征,其易于通过使用一个或多个荧光着色识别。这样的生物特征可以包含蛋白成分和/或核酸成分(例如,存在基因组材料的存在),其总体上易于由非特异性荧光着色非特异性着色。这样的生物特征可以包含特定表位的存在,其可以通过特异性抗体结合活性来识别,诸如抗体着色特异性结合到关注的颗粒特征,

以通过使用荧光抗体着色来识别。实现方式可以使用识别单个颗粒特征的存在或缺失的单个荧光着色或可以使用识别多个颗粒特征的多个荧光着色。使用多个荧光着色可以包含流式细胞术评估,以通过识别来自两个或多于两个这样的荧光着色的一致荧光响应来识别具有多个颗粒属性的目标颗粒,或通过识别与第二荧光着色的荧光响应不一致的一个荧光着色的荧光响应来识别一个因数的存在和另一个因数的缺失。这样的应用的一个示例包含将非特异性荧光着色用于识别蛋白成分的总体上存在,以及将另一非特异性荧光着色用于识别核酸成分的总体上存在。在流式细胞术期间两个非特异性着色的荧光响应的一致发生的识别可以指示包含蛋白成分和核酸成分两者的目标颗粒的存在,诸如可以是例如完好无缺的病毒粒的情况,其包含包膜或衣壳蛋白和基因组材料。这样的应用的另一示例包含将表位特异性荧光抗体着色和非特异性荧光着色用于核酸成分。荧光抗体着色可以与病毒包膜、病毒衣壳、胞外体或微泡上的表位特异性结合,并且在流式细胞术期间的这样的荧光抗体着色和非特异性核酸着色的荧光响应的一致发生的识别可以指示目标颗粒的存在,其包含表位和基因组材料,诸如在由这样的表位表示的病毒类型的完好无缺病毒粒(例如,特定病毒)存在的情况下,而一个荧光着色的一个荧光响应与另一荧光着色的另一荧光响应不一致的识别可以明确地指示具有一个颗粒特征而不具有对应于不同的荧光着色的另一颗粒特征的颗粒的存在(例如,具有病毒表位而没有基因组的病毒样颗粒)。关于使用可以与本公开一起使用的流式细胞术的荧光着色和着色检测的附加信息在美国专利号US 10,161,850 B2、US 10,031,061 B2、US 9,546,936 B2、US 9,903,803 B2并在美国临时专利申请号62/713,377中公开,其中每一篇的整体内容出于全部目的通过引用并入本文。相较于作为目标颗粒的研究的对象的目标流体样本(例如,筛选目标流体样本和优化目标流体样本),空白控制流体样本(例如,筛选空白控制流体样本和优化空白控制流体样本)是有意地准备为不含目标颗粒的流体样本。可以为流式细胞术评估提供空白控制流体样本,以生成具有背景颗粒计数的空白控制流式细胞术结果,其可以被用于校正来自正被对于目标颗粒的存在而研究的目标流体样本(例如,筛选目标流体样本或优化目标流体样本)的流式细胞术评估的流式细胞术结果。通过不含目标颗粒,这意味着流体样本出于关于流式细胞术量化的全部实践目的实质上不含目标颗粒,而不是这样的空白目标样本可以包含甚至单个这样的目标颗粒,虽然这将是总体上优选的。优选地,空白控制流体样本在组分上紧密对应于对应的目标流体样本,除不包含任何或任何显著量的目标颗粒。在一些更优选的实现方式中,使用对应的样本库存的空白样本流体基质准备空白控制流体样本,对于对应的样本库存的空白样本流体基质,空白控制流体样本将用于校正目的。流体基质意味着样本库存的流体介质的基础组分与添加的试剂液体一起形成由样本库存准备的目标流体样本的液体介质。这样的添加的试剂液体可以包含例如用于准备相对于样本库存稀释的流体样本的样本稀释缓冲剂,以及可以结合目标流体样本的荧光着色添加的液体。每个这样的空白控制流体样本应优选地使用与在对应的目标流体样本中使用的相同的一种或多种荧光着色并以相同浓度制备。优选地,为筛选目标组的每个筛选目标流体样本准备使用对应的流体基质制备的至少一个(并且更优选地仅一个)这样的空白控制筛选流体样本。优选地,为优化目标组的每个优化目标流体样本准备使用对应的流体基质制备的至少一个(并且更优选地仅一个)优化空白控制流体样本。

[0036] 当样本库存的流体基质不可用于准备对应的空白控制流体样本时,则近似液体配

方可以用于准备对应的空白控制流体样本。例如,空白控制流体样本可以使用用于准备目标流体样本的试剂液体中的一种或多种(例如,用于样本库存的稀释的缓冲剂溶液与结合样本着色添加的液体的混合物)制备。在这种情况下,使用这样的试剂液体配方制备的并且含有与筛选目标流体样本相同浓度的一种或多种荧光着色的单个空白控制流体样本组分,可以被用作筛选控制组或优化控制组的对应的筛选空白控制流体样本或对应的优化空白控制流体样本,视情况而定。

[0037] 流式细胞计可以用于进行流体样本的流式细胞术研究。流体样本可以包含具有特定颗粒属性的目标颗粒。流体样本的流式细胞术研究可以提供流体样本的流式细胞术结果。流式细胞术结果可以包含流体样本的颗粒的量化指示。在一个示例中,量化指示可以表达为颗粒浓度,或每单位体积的颗粒,(例如,颗粒/mL)。在另一示例中,量化指示可以表达为标准体积的流体样本中的颗粒计数(颗粒的数目),从之可确定颗粒浓度。流体样本可以暴露于着色或染料,当暴露于研究激发辐照时提供响应辐照,其可以被流式细胞计的辐照检测系统测量。如上所述,并且尤其在要测量的颗粒具有病毒尺寸的应用中,流式细胞计仪器很敏感,并且流式细胞计结果的准确确定且具有合理精确度可能是困难的。具体地,流式细胞术结果可以经受对于若干如上所述的源的误差。

[0038] 相应地,当设计流式细胞术研究以实现适当地且可论证地准确结果时,传统实践是处理流体样本的许多副本以计算所得流式细胞术结果的准确度和/或精确度的测量。这可能是需要的,以论证流式细胞术结果对于要进行的给定分析充分准确和/或精确,并且结果在统计上鲁棒。例如,目标样本流体的至少三个副本可以各自经受流式细胞术,以获得三个副本中的每一个的结果。进而,副本的流式细胞术结果可以使用数据分析技术处理以提供结果的准确度和/或精确度的测量。

[0039] 此外,在许多研究设计中,控制也可以经受流式细胞术研究以提供研究的增强的准确度。可以提供空白控制流体样本,其在合理程度上复制或模拟其中提供目标流体样本的目标颗粒的流体介质的组分。出于简洁,空白控制流体样本还可以在本文中简称为控制流体样本或空白流体样本。由于流体样本的流式细胞术研究可能易受误检测事件影响,进行对应的控制流体样本的流式细胞术研究可以允许误检测事件在目标流体样本的所得的流式细胞术结果中被考虑到并被校正。具体地,控制流体样本的流式细胞术结果可以被从目标流体样本的流式细胞术结果减去。

[0040] 在研究设计的一个实施例中,可以使用对应的样本库存的流体基质准备空白控制流体样本,但不含目标流体样本的目标颗粒。就此而言,空白控制流体样本可以是与目标流体样本基质加上添加的试剂(诸如稀释缓冲剂溶液和着色液体,以及目标流体样本中使用的染料或着色)相同的组分。在替代方案中,包含这样的试剂液体的混合物的样本缓冲剂溶液可以被使用,其还可以被提供有目标流体样本的染料或着色,也不含目标颗粒。在任何方面,在空白控制流体样本中检测到的任何颗粒被假定为表示与误检测相关联的误差,使得对于控制流体样本减去流式细胞术结果提供目标流体样本中的颗粒的实际量化的校正的测量。然而,对于目标流体样本的情况,控制流体样本的多个副本优选地经受流式细胞术研究以提供控制流体样本的精确结果。

[0041] 相应地,可以理解,使许多目标流体样本和控制流体样本中的每一个经受流式细胞术研究可能提供若干挑战。初始地,为了提供目标流体样本和控制流体样本两者的期望

的数目的副本,需要样本库存和具有对应的流体基质的控制库存的充足供给。在存在有限库存供给或当样本库存的空白流体基质不可用的某些背景下,流式细胞术研究的所得设计可能鉴于有限的库存流体供给而受限。此外,处理目标和控制样本流体中的每一个所需的时间和开支可能过高。另外,由于流式细胞术仪器可能对若干变量敏感,其中一些可能是操作相关或时间相关的,更长时间段上的更大量的研究引入对关于每个流体样本的研究的增大的误差的敏感性。即,在许多流体样本研究的背景下,与第一流体样本研究相关联的条件可能不同于上次流体样本的条件,使得条件上的改变表现要整体上处理的结果中的增大的误差。因此,研究的效率不仅提供减少的时间和开支的简单的益处,并且也通过降低引入到确定给定邀请设计的流式细胞术结果的过程中的误差的可能性而实现固有更准确的结果。

[0042] 图1A-1B示出了流式细胞计100的实施例,其包含被含有在保护性壳体102内的流式细胞术部件,其可以被用于对流体样本进行流式细胞术研究,以生成流式细胞术结果。流体样本可以通过样本入口104被引入到流式细胞计100中,以进行流式细胞术研究。流式细胞计100包含支承垫106,壳体102和壳体102内的部件的重量支承在支承垫106上。有利地,支承垫106可以是对壳体102并对壳体102内的部件提供与周围环境振动的显著振动隔离的材料,周围环境振动可以通过在使用期间放置流式细胞计100的架子、桌或其他表面传递。支承垫106可以因此提供振动隔离结构,其为壳体102和壳体102内的部件提供振动传播屏障。例如,支承垫106可以是聚合物成分,其提供振动分解效应。示例性聚合物成分包含热塑性和热固性聚合物成分。

[0043] 图2A-2B示出了示例性流式细胞计内部组件180,其可以设置在流式细胞计100的壳体102内。内部组件180包含流动光学系统组件,包含支承平台200和由支承平台200支承的若干流式细胞术光学组件,光学组件具有配置为进行样本流体的流式细胞术研究的固定相对定位。流式细胞术光学系统组件由支承结构支承,支承结构包含三个坚固支承构件202和由支承构件202支承的振动隔离安装件(在图2A-2B中未示出),并且在流式细胞术研究操作期间,支承平台200和由支承平台200支承的组件的整个重量被其支承。

[0044] 由支承平台200支承的流式细胞术光学组件包含激光单元206形式的光源、流动池单元208和光检测系统,光检测系统包含二向色性反射镜单元210和两个光检测器单元212,例如其可以包含光电倍增管。在流动通过流动池单元208的流动池的研究流动路径的样本流体的流式细胞术研究的操作期间,来自激光单元206的光沿着第一光学路径250行进到流动池。第一光学路径250包含反射镜单元214,其包含可取向反射镜,其反射来自激光单元206的光以将光导向通过聚焦透镜216,从而将光聚焦在流动池单元208的流动池内的研究流动路径附近。反射镜单元214的反射镜的取向可以通过操作耦接到反射镜的一对电机270、272中的一者或两者控制。来自流动池的研究流动路径的光被沿着第二光学路径260从流动池导向到二向色性反射镜单元210以由光检测器212检测。第二光学路径260包含在流动池单元208与二向色性反射镜单元210之间的聚焦透镜单元218和空间透镜单元220。二向色性反射镜单元210内的二向色性反射镜将光分为通过二向色性反射镜并被朝向光检测器212a导向的光,和被二向色性反射镜反射并被朝向光检测器212b导向的光。带通滤波器222可以被设置在去往光检测器212的光学路径中,以通过包含目标为由相应的光检测器212a、212b检测的波长或波长的带的狭窄光。

[0045] 在流式细胞计100的操作以进行流体样本的流式细胞术研究期间,要研究的流体

样本可以通过样本入口104被引入到流式细胞计中。样本流体被导到去往流动池单元208的入口(在图2A-2B中未示出)。样本流体流动通过研究流体路径,研究流体路径在本文中也称为流动池单元208中的流式细胞计研究区,并且通过样本出口226离开流动池单元208。通过样本流体入口104引入到流动池单元208中的样本流体流动通过流动池单元208的透明区段,其在透明区段处经受入射研究辐照(例如,来自激光单元206的光)并且通过样本出口226离开。研究流动路径通过透明区段。透明区段可以例如由石英晶体材料制成。在流式细胞计100的样本入口104与去往流动池单元208的入口之间,流体样本通过流体路径(未示出),流体路径包含流量计232,出于作为反馈控制机制的一部分的数据收集目的,流体样本的流率可以在流量计232处被测量,以控制去往流动池单元208的流体样本流率。在流动池单元208中,在流体样本流动通过透明区段以进行研究之前,鞘流体被引入流体样本流周围。鞘流体通过鞘流体入口(图2A-2B中未示出)被引入到流动池单元208中。在将鞘流体引入到流动池单元208之前,鞘流体通过流体路径(图2A-2B中未示出),该流体路径包含流传感器234以监测去往流动池单元208的鞘流体流率并且用于反馈控制,从而控制去往流动池单元208的鞘流体的流率。流传感器232和234方便地支承在支承平台200上。

[0046] 附加参考图3,绘示了流式细胞术系统300的实施例的示意性表示。流式细胞术系统300可以包含流式细胞计100,诸如上述的流式细胞计。流式细胞计100可以可操作以生成经受使用流式细胞计100的流式细胞术研究的流体样本的流式细胞术结果。由流式细胞计100生成的流式细胞术结果可以包含给定流体样本的颗粒的量化指示(例如,颗粒计数或颗粒浓度)。流式细胞术结果还可以包含关于流式细胞术研究的其他信息,包含但不限于出于识别目的的样本名称、样本的稀释因数、对应于流式细胞术研究的日期/时间的日期/时间标签、多通道研究的相应的研究通道的单独结果(例如,包含采用不同的目标颗粒属性以在相应的通道上研究的组合染料),以及辐照检测数据,诸如检测器基线、峰值和宽度。

[0047] 流式细胞计100可以与流式细胞术结果数据库310可操作通信。流式细胞计100可以将经受由流式细胞计100进行的流式细胞术研究的每个流体样本的流式细胞术结果提供到流式细胞术结果数据库310,流式细胞计结果可以在流式细胞术结果数据库310被储存在计算机存储器中。流式细胞术结果数据库310可以包含任意适当数据库结构,以储存对应于经受流式细胞术研究的不同相应流体样本的流式细胞计结果的数据库条目。一个具体示例性实现方式可以为SQL数据库,以储存流式细胞术结果。流式细胞术结果数据库310可以在流式细胞术系统300本地(例如,在与流式细胞术系统300的一个或多个其他元件共同的装置上)或可以被远程提供。在远程提供流式细胞术结果数据库310的情况下,对流式细胞计结果数据库310的访问可以通过网络通信提供,诸如局域网络或广域网络,诸如互联网。

[0048] 流式细胞术系统300还包含计算机存储器320。计算机存储器320可以在其中储存有筛选化验模块360和效价化验模块370。筛选化验模块360和效价化验模块370可以包括储存在计算机存储器320中的机器可读指令。就此而言,筛选化验模块360和效价化验模块370可以由与计算机存储器320可操作通信的一个或多个处理器330访问。处理器330可以访问并执行筛选化验模块360和效价化验模块370以提供模块的功能性,如以下更详细描述的。在其他实施例中,筛选化验模块360和/或效价化验模块370可以包括任意适当硬件、软件、固件,或其组合,以提供与以下描述的筛选化验模块360和/或效价化验模块370相关联的功能性。此外,可以提供多个处理器330,其可以单独地或集体地访问并执行筛选化验模块360

和效价化验模块370,以提供以下更完全地描述的流式细胞术系统300的功能性。在其他实施例中,筛选化验模块360和/或效价化验模块370可以包括任意适当处理器和/或存储器组合、应用专用集成电路、现场可编程门阵列,或可以被执行以实现以下更详细描述的功能性的其他计算机硬件或软件。

[0049] 流式细胞术系统300还可以包含输入装置340和显示器350,它们各自与处理器330可操作通信。就此而言,处理器330可以从输入装置340接收用户输入以用于与流式细胞术系统300交互或控制流式细胞术系统300。另外,处理器330可以配置显示器350来以用户可感知方式向用户呈现关于流式细胞术系统300的操作的信息。显示器350和输入装置340可以集体地提供图形用户界面380,通过图形用户界面380可以促进用户与流式细胞术系统300之间的交互。例如,图形用户界面380可以促进对流式细胞计100、筛选化验模块360、效价化验模块370和/或流式细胞术结果数据库310中的一个或多个的操作的控制。以下讨论了若干图形用户界面屏幕,其可以对应于筛选化验模块360和/或效价化验模块370的执行,其可以被提供以通过显示器350上的屏幕的表示和从用户输入装置340接收关于屏幕的对应输入而用于与使用图形用户界面380的用户的交互性。

[0050] 总体上,可以执行流式细胞术系统300,使得筛选化验模块360可操作以访问流式细胞计结果数据库310中的流式细胞术结果,以用于确定优化稀释因数范围。与之结合,筛选样本流体库存390可以被用于准备多个筛选目标流体样本392,多个筛选目标流体样本392可以各自经受由流式细胞计100进行的流式细胞术研究。筛选目标流体样本392中的每一个的流式细胞术结果可以储存在流式细胞术结果数据库310中。此外,一个或多个筛选空白控制流体样本398可以被准备并经受由流式细胞计100进行的流式细胞术研究,使得一个或多个筛选空白控制流体样本398的流式细胞术结果可以储存在流式细胞术结果数据库100中。相应地,筛选化验模块360可以访问流式细胞术结果数据库310,以取回筛选目标流体样本392和/或筛选空白控制流体样本398的流式细胞术结果,从而用于确定优化稀释因数范围,如以下将更详细讨论的。

[0051] 进而,可以从目标样本流体库存394准备多个优化目标流体样本396。多个优化目标流体样本396可以各自在优化稀释因数范围(例如,如筛选化验模块360所确定)内,并且可以可选地全部为优化稀释因数范围内的相同稀释因数。在实施例中,筛选样本流体库存390和目标样本流体库存394可以是相同的流体库存。在替代实施例中,筛选样本流体库存390可以是如上所述的目标样本流体库存394的等效近似。例如,筛选样本流体库存390和目标样本流体库存394可以具有相同的目标颗粒并且可以具有充分相似的性质(例如,包含流体介质组分和目标颗粒浓度),使得筛选目标流体样本392的流式细胞术结果相对于优化目标流体样本396准确地建模流式细胞计100的性能。一个设想的示例可以是关于可预测处理环境,其中要分析目标样本流体库存394。在这样的可预测处理环境中,目标样本流体库存394可以具有相对地一致的性质,使得通过分析筛选目标流体样本392的流式细胞术结果而确定的优化稀释因数范围可以适用于若干目标样本流体库存394。例如,多个目标样本流体库存394的给定实例可以用作筛选样本流体库存390,使得对确定优化稀释因数范围的分析可以以用于其余多个目标样本流体库存394。因此,使用来自给定筛选样本流体库存390的结果获得的结果可以用于在可预测处理环境中对于给定时间或数目的流体库存实例准备的其他目标样本流体库存394。

[0052] 在任何方面,在优化稀释因数范围内的优化目标流体样本396的优化目标组可以经受由流式细胞计100进行的流式细胞术研究,并且优化目标流体样本396的对应的流式细胞术结果可以由效价化验模块370分析以提供目标样本库存394的颗粒效价结果。另外,优化空白控制流体样本399还可以被准备并经受由流式细胞计100进行的流式细胞术研究。进而,优化空白控制流体样本399的流式细胞术结果可以由流式细胞术结果数据库310储存,并且可以被效价化验模块370在确定颗粒效价结果时用作分析的控制。

[0053] 确定优化稀释因数范围和在优化稀释因数范围内的优化目标流体样本396的后续流式细胞术研究可以提供由效价化验模块370产生的颗粒效价结果的提高的准确度和精确度。例如,对于流式细胞术系统300的操作可以需要减少数目的筛选目标流体样本和/或筛选控制流体样本。进而,可以实现通过减少所需研究的数目而带来的误差上的降低。另外,通过确定优化稀释因数范围,可以实现所得优化目标流体样本396的研究的准确度,因为优化稀释因数范围可以特定于研究目标样本流体库存394的特定目标颗粒的给定流式细胞计100。

[0054] 关于优化的目标稀释因数范围,可以通过进行在稀释范围内的优化目标流体样本396的流式细胞术研究实现该范围内的改善的准确度,流式细胞计100在该稀释范围内展现提高的准确度。流式细胞计可以展现相对于流体样本中的颗粒浓度的操作范围。即,流式细胞计可能无法对具有极高浓度颗粒和极低浓度颗粒的流体样本产生充分准确的结果,如上所述。就此而言,流式细胞计可以产生充分准确的结果的流体样本中的颗粒浓度的范围可能受限。仪器的范围可以具有流式细胞计100在其上可操作的绝对范围,以及取决于仪器和正在研究的特定流体样本的动态范围。仪器的动态范围可以指在各种稀释因数下的流体样本展现线性流式细胞术结果(以如下讨论的对数分析制)的颗粒浓度的范围。相对于确定流式细胞计的动态范围的分析关于图4-8进行说明。该分析可以称为筛选分析,并且这样的分析可以由筛选化验模块360进行,如以下更详细描述的。

[0055] 图4包含筛选目标流体样本406a、406b、406c和406d的筛选目标组406的流式细胞术结果的对数-对数曲线400。曲线400还包含筛选空白控制流体样本408a、408b、408c和408d的筛选控制组408的流式细胞术结果。曲线400的竖轴表示颗粒浓度值402的对数标尺,并且横轴表示样本稀释因数值404的对数标尺。进而,目标筛选组406和筛选控制组408被相对于颗粒浓度402和稀释因数404作图。

[0056] 曲线400中还示出的是仪器合格限(IQL)410。IQL 410表示流式细胞计100提供充分准确的结果的流体样本的最小的颗粒浓度,并且可以关于流式细胞术仪器的绝对范围定义颗粒浓度上的下界限。相应地,筛选目标流体样本406在IQL 410以下的任何流式细胞术结果可以被从任何分析丢弃,因为筛选目标流体样本406为给定仪器的IQL 410以下的浓度。例如,在图4中,筛选目标流体样本406d的流式细胞术结果在IQL 410以下,并且因此可以被从流式细胞术数据的任何分析丢弃。

[0057] 如从曲线400可以理解的,曲线400中绘示的每个相应的流体样本的颗粒浓度402随着增大的稀释因数404而降低,如理论上所期待。即,理论上,颗粒浓度402与稀释因数404之间的关系在对数-对数曲线上应为线性的,反映随着样本被逐渐稀释,流体样本中的颗粒浓度上的相称的降低。然而,由于仪器限制和误差,实际流式细胞术结果可能不遵守理想化理论情形的线性关系。具体地,高颗粒浓度下的流体样本可以具有少报(underreported)的

颗粒计数,并且低颗粒浓度下的流体样本可以具有高报(overreported)的颗粒计数,从而导致高和低颗粒浓度下的数据的“扁平化(flattening)”。进而,在多个稀释因数上获得的流式细胞术结果的线性度的质量可以被评估,如以下将更详细描述。应理解,图4的对数-对数关系可以等效地作图为颗粒浓度的对数值与稀释因数的对数值的变换线性曲线形式。

[0058] 进一步参考图5,提供了这样的线性变换形式的曲线500,其竖轴表示颗粒浓度502的对数值的线性标尺,并且横轴表示稀释因数504的对数值的线性标尺。曲线500示出了多个筛选目标流体样本的多个校正的量化指示506。如上所述,校正的量化指示506可以对应于如由对应的筛选空白控制流体样本的流式细胞术结果所校正的筛选目标流体样本的流式细胞术结果。在校正的量化指示506已经被作图之后,可以计算校正的量化指示506的拟合。拟合可以提供校正的量化指示506的定量测量或表征。例如,拟合可以提供稀释质量参数,其可以被分析以确定校正的量化指示506是否表示充分线性的结果,从而指示筛选目标流体样本的流式细胞术结果具有落入准确度提高的流式细胞计100的动态范围内的浓度。

[0059] 进一步参考图6,可以对校正的量化指示506计算拟合。例如,可以基于校正的量化指示506计算线性回归,使得可以生成所得趋势线508。所得趋势线508可以提供一个或多个稀释质量参数的定量表征,以用于评估对其计算拟合的校正的量化指示506是否在流式细胞计100的动态范围内。即,趋势线508可以提供一种评估校正的量化指示506a、506b和506c的机制,以确定曲线500上的校正的量化指示506是否展示与流式细胞计100的对应于流式细胞计100的提高准确度的动态范围内的结果的特性相对应的一定水平的预期行为。提供稀释质量参数的拟合的一种定量表征可以是关于这样的线性变换曲线的趋势线508的斜率,如对曲线500示出。在此情形下,理想化性能(即,全部校正的量化指示506落入流式细胞计100的线性动态范围内)可以表示为-1的斜率值。这样的线性等式可以为$y=mx+b$的形式,其中m为斜率且b为稀释因数的零的对数值处的竖轴截距。就此而言,表征趋势线508的线性等式510可以提供在曲线500上,如图6中所示。线性等式510提供斜率值514,可以评估斜率值514以确定校正的量化指示506是否落入流式细胞计100的充分线性动态范围(即,就图5的对数值曲线500而言的线性)。即,可以至少部分地通过相对于理想化斜率值-1比较趋势线508的计算的斜率值514,将校正的量化指示506的拟合与可接受稀释质量参数比较。具体地,可接受斜率值的范围可以被用户定义或可以是由用户可定义的。相应地,落入可接受斜率值的范围内的斜率值514可以指示校正的量化指示506的可接受稀释质量参数,其指示用于生成拟合的校正的量化指示落入仪器的动态范围。然而,落在可接受斜率值的范围之外的计算的斜率值514可以导致稀释拟合通知,如以下更详细描述的。

[0060] 此外,还可以提供相对于校正的量化指示的作图的点的趋势线508的确定系数(或R^2值)512。R^2值512还可以包括稀释质量参数,其可以被用于分析趋势线508。R^2值512可以提供相对于趋势线508的校正的定量指示506的变化量的定量表征。换而言之,R^2值512可以提供拟合多么良好地描述校正的定量指示506。R^2越接近1,趋势线508的拟合对作图的校正的稀释因数506越好。就此而言,R^2值512还可以提供稀释质量参数,其可以被用于评估拟合的可接受度。即,可以提供可接受R^2值的范围。进而,落入可接受R^2值的范围内的计算的R^2值512可以指示校正的量化指示506的可接受稀释质量参数,其指示用于生成拟合的校正的量化指示落入仪器的动态范围内。然而,落在可接受R^2值的范围之外的计算的R^2值514可以导致拟合通知,如以下更详细描述的。

[0061] 进一步关于评估对校正的量化指示506计算的拟合的可接受度,图7图示了另一示例组校正的量化指示606a、606b、606c和606d的曲线600。再次地,已经计算趋势线508,对应于校正的量化指示606的拟合。如可以理解的,趋势线508的计算的斜率值514近似为-0.7,指示从理想化值-1偏离。在图7中呈现的示例性情形中,该斜率值514被视为落在可接受斜率值的范围之外,从而导致拟合通知,因为斜率的稀释质量参数不是出于该示例的目的的可接受稀释质量参数。此外,R^2值512从其中R^2值接近理想化值1的理想化曲线500降低。相应地,该情形中的R^2值512也落在可接受R^2值的范围之外,使得R^2值512也导致拟合通知。

[0062] 进而,不具有可接受稀释质量参数的校正的量化指示606a、606b、606c和606d的拟合的稀释质量参数可以指示对应于校正的量化指示600的流式细胞术结果中的至少一个落在流式细胞计100的动态范围之外,使得结果不展现充分线性度。具体地,校正的量化指示606的拟合可以指示,由于由流体样本之一在所研究的流体样本特性的流式细胞计100的动态范围之外的浓度下造成的结果中的仪器误差,至少一个对应的流式细胞计结果的准确度受损。如可以理解的,这样的误差对于对应于提供的数据组中的最大稀释或最小稀释的流式细胞术结果(并且进而,对应的校正的量化指示606)很可能发生,因为这些值最可能在仪器的动态范围的边界或之外。在曲线600中,这对应于表示数据组的最小稀释的校正的量化指示606a或表示数据组的最大稀释的校正的量化指示606d。相应地,对应于最大稀释的校正的量化指示606a和/或对应于数据组的最小稀释的校正的量化指示606d中的一者或两者可以被从计算趋势线508移除,以确定其余校正的量化指示606的所得稀释质量参数是否对应于可接受稀释质量参数。

[0063] 进一步参考图8,呈现了曲线700,其中校正的量化指示606a已经被从计算拟合移除(例如,作为异常值(outlier)),使得提供趋势线508的更新的计算。如可以理解的,在移除校正的量化指示606a之后,趋势线508的斜率值514返回到接近理想,并且R^2值512也增大到接近理想。在此情形下,斜率值514和R^2值512两者可以对应于可接受稀释质量参数,使得其余校正的量化指示606b、606c和606d的拟合可以确认(或出于数据分析目的而验证)为表示充分线性结果,其指示校正的量化指示可接受地在流式细胞术仪器的动态范围内。

[0064] 虽然以上设想校正的量化指示606的评估以确定校正的量化指示606是否在仪器的动态范围内,但确定给定筛选样本库存的优化稀释范围可以涉及流式细胞计100展现进一步准确度的浓度的范围的进一步隔离。即,流式细胞计可以展现其上可以生成结果的绝对范围,这可能不导致流式细胞术结果在整个绝对范围上的线性关系(即,对于在绝对范围中在高和/或低稀释下的样本可能存在误差)。流式细胞计还可以具有给定样本组的动态范围,其中结果(或校正的结果)展现充分线性度,从而落入如以上所确定的仪器的动态范围。另外,流式细胞计可以总体上提供在相对于正在研究的流体样本中的颗粒浓度定义的最佳性能带内的更准确的结果。这样的最佳性能带可以表示动态范围内的较高性能子范围。鉴于流式细胞计的极度敏感性,进行流式细胞术研究具有最佳性能带内的浓度的流体样本可以为研究给定目标样本库存的给定流式细胞计提供进一步增强的准确和精确的结果。

[0065] 因此,返回参考图8,校正的量化指示606的趋势线508可以进一步被用于确定优化筛选样本库存的稀释因数范围,其中趋势线508反映数据上的充分线性度,使得校正的量化指示606在仪器的动态范围内。具体地,可以对流式细胞计100定义下性能浓度界限702和上性能浓度界限704,如曲线700中所反映。下性能浓度界限702和上性能浓度界限704可以对

于给定流式细胞计100经验性地确定或可以是由用户可定义的。在任何方面,下性能浓度界限702和上性能浓度界限704可以定义动态范围内的浓度子范围,流式细胞计100的性能在该浓度子范围上展现提高的准确度。进而,下性能浓度界限702可以被用于确定点,仪器的动态范围中的数据的趋势线508在该点处对应于下性能浓度界限702。对于仪器的动态范围中的数据,下性能浓度界限702与趋势线508交叉处的稀释因数可以定义优化稀释因数范围的上优化稀释因数界限706。同样,上性能浓度界限704与趋势线508交叉处的稀释因数可以定义优化稀释因数范围的下优化稀释因数界限708。因此,优化稀释因数范围可以对应于下优化稀释因数界限708与上优化稀释因数界限706之间的范围,如通过对于确定为在仪器的动态范围内的数据关于趋势线508分析上性能浓度界限704和下性能浓度界限702所确定。

[0066] 进而,并且还参考图3,前述分析可以被用于确定给定筛选样本流体库存390的优化稀释因数范围。这样的分析可以由流式细胞术系统300的筛选化验模块360结合图9-16中绘示的图形用户界面屏幕进行。图形用户界面380可以包含若干屏幕,其可以呈现给用户,总体上关于:流式细胞术结果的选择,或由筛选化验模块360用于筛选分析或由效价化验模块370用于图9-10中所示的结果列表屏幕800中的效价分析;关于图11-14中所示的筛选化验屏幕900中的筛选分析的与筛选化验模块360的控制和交互;以及关于图15-16中所示的效价化验屏幕1000中的效价分析的与效价化验模块370控制和交互。此外,图形用户界面380的每个屏幕可以显示屏幕选择部分820。屏幕选择部分820可以提供标签,标签对应于可以被用于选择图形用户界面380的给定屏幕的不同的相应屏幕。就此而言,屏幕选择条820可以包含分析标签822、结果标签824、筛选标签826,以及效价标签828。分析标签822可以由用户结合流式细胞术研究期间流式细胞计的操作而操纵,以监测流式细胞计100的操作,并且将不在本文中详细讨论。图形用户界面380还可以包含仪器控制面板810,其可以包含各种界面,以用于控制流式细胞计100的操作。

[0067] 图9绘示了图形用户界面380的结果列表屏幕800。结果列表屏幕800可以包含结果列表850,其包含来自流式细胞术结果数据库310的流式细胞术结果的列表。如上所述,可以以筛选样本流体库存390的多个稀释中的每一个准备筛选目标流体样本392。另外,染料或着色可以被添加到在具有特定颗粒属性的目标颗粒的检测中可以使用的每个筛选目标流体样本392。在实施例中,多个筛选目标流体样本392可以包括筛选样本流体库存390的稀释系列,其被稀释到多个稀释因数(例如,多个不同的稀释因数)。在实施例中,稀释系列可以包含筛选样本流体库存390的十倍稀释系列,使得通过以十为因数增加的稀释(例如,10:1、100:1、1,000:1等)提供筛选目标流体样本392。在至少一个实施例中,可以对多个稀释因数中的每一个准备单个筛选目标流体样本392。即,在至少一个实施例中,给定稀释下的筛选目标流体样本392的多个副本可能不需要经受流式细胞术研究,从而减少需要研究的流体样本的数目,并且提供以上讨论所提到的益处。多个筛选目标流体样本392的流式细胞术结果可以被提供给流式细胞计结果数据库310并被保存在其中,使得它们反映在结果列表850中。如在图9中可以理解的,来自结果列表850的给定结果的选择可以扩展给定结果,以为给定结果提供附加信息和/或选项。例如,可以提供选项以允许用户评论结果或提供电子签名。

[0068] 另外,一个或多个筛选空白控制流体样本398可以被准备并经受使用流式细胞计100的流式细胞术研究。一个或多个筛选空白控制流体样本398可以包含一个或多个流体样

本,其对应于多个筛选目标流体样本392。因此,一个或多个筛选空白控制流体样本398可以具有相似于多个筛选目标流体样本的性质,但可以实质上或完全不含要研究的关注目标颗粒。对筛选空白控制流体样本398生成的流式细胞术结果可以反映由流式细胞计100检测的背景噪声而非实际颗粒计数,使得筛选空白控制流体样本398可以被用于准备校正的量化指示,如上所述。在实施例中,一个或多个筛选空白控制流体样本398可以是相同类型的多个筛选目标流体样本392的空白样本基质,不含流式细胞术研究正在研究的关注目标颗粒,但在其他方面具有相似性质和准备,诸如包含用于流式细胞术研究中的染料或着色。可以以对多个筛选目标流体样本392中提供的多个稀释中的每一个对应的稀释提供多个筛选空白控制流体样本398。就此而言,多个筛选目标流体样本392与筛选空白控制流体样本398之间的对应性可以涉及每个样本的共同稀释。在另一实施例中,一个或多个筛选空白控制流体样本398可以包含溶液缓冲剂和/或其他试剂流体,取代空白样本库存基质流体(例如,在空白库存样本基质流体不可用的情况下)。就此而言,可以不提供对应的稀释,并且单个筛选空白控制流体样本398可以经受流式细胞术研究以确定与测试中使用的溶液缓冲剂和/或任意染料或着色相关联的背景噪声。一经进行一个或多个筛选空白控制流体样本398的流式细胞术研究,筛选空白控制流体样本398的流式细胞计结果可以被提供到流式细胞计结果数据库310,并且可以被反映在结果列表850中。

[0069] 结果列表850可以包含与流式细胞术结果的数据参数相关的若干数据列,数据参数提供为结果列表850中的行条目。例如,列可以反映包含在如上所述的流式细胞术结果数据库中的流式细胞术结果的任意信息,包含但不限于样本名称列852、稀释因数列854、颗粒计数结果列856、效价结果列858(示出颗粒浓度)、采集日期/时间列860、仪器标识符列(未示出)、操作者列(未示出),以及可以涉及流式细胞术研究的其他数据列,诸如单独检测通道计数和辐照检测数据,诸如检测器基线、峰值和宽度。结果列表850可以是根据结果列表850中呈现的任一列可排序的。此外,可以通过用户排序选项872、仪器排序选项874或日期排序选项876提供附加排序功能性。另外,可以提供隐藏某些类型的流式细胞术结果的选项。

[0070] 进一步参考图10,用户可以从结果列表850选择流式细胞术结果,以指定用于由筛选化验模块360进行的筛选分析或由效价化验模块370进行的效价分析中的特定流式细胞术结果。关于由筛选化验模块360使用的流式细胞术结果的选择,用户可以通过导航到结果指定菜单878从结果列表850选择一个或多个流式细胞术结果条目,结果指定菜单878包含筛选选择子菜单880,其允许筛选控制组选择882或筛选目标组选择884的选择。即,可以通过选择流式细胞术结果和选择筛选控制组选择882由用户将选自结果列表850的结果选择为属于筛选控制组。相似地,可以通过选择流式细胞术结果和选择筛选目标组选择884由用户选将自结果列表850的结果选择为属于筛选目标组。

[0071] 进一步参考图11,绘示了筛选化验屏幕900,其可以在从屏幕选择条820选择筛选标签826时被呈现给用户。筛选化验屏幕900可以包含筛选控制组列表902,其填充有由用户使用筛选控制组选择884选择的筛选控制组906。筛选化验屏幕900可以还包含筛选目标组列表904,其填充有包括使用目标筛选组选择884从结果屏幕800中的结果列表850选择的筛选目标组908的流式细胞术结果。

[0072] 一经选择筛选控制组906和筛选目标组908,可以使用筛选控制组906和筛选目标

组908进行以上关于相对于选择的筛选目标组908确定仪器的动态范围所描述的一个或多个确定或计算。这样的计算可以在填充筛选目标组904和筛选控制组906时自动地进行或可以要求用户通过选择计算按键910发起计算。就此而言,图11绘示了筛选化验屏幕900的示例,其中已经选择了筛选控制组906和筛选目标组908,但尚未计算优化稀释因数范围的计算。进一步参考图12,其中绘示了尚未进行优化稀释因数范围计算的筛选化验屏幕900(例如,自动地或通过选择计算按键910)。选择自动计算或用户发起的计算可以在图形用户界面380的设定菜单中配置。

[0073] 继续参考图12,结合上述计算和分析以确定最优稀释因数范围,筛选化验屏幕900还可以包含曲线区域916,其中向用户显示基于筛选目标组908和筛选控制组906的校正的量化指示。即,筛选化验模块360可以可操作以基于筛选控制组906中对应的一个来计算筛选目标组908的筛选目标流体样本中的每一个的颗粒的校正的量化指示。还可以在筛选目标组列表904中的颗粒的校正的量化列912中显示筛选目标组908中的每一个。

[0074] 另外,筛选化验模块360可以确定所选择的筛选控制组906是否包含对筛选目标组908的对应的结果。即,筛选化验模块360可以检查以对应于筛选目标组908的目标流体样本的每个稀释的稀释而提供的控制样本。如果不存在对应(例如,选择筛选控制流体样本,对其不存在对应的筛选目标流体样本,或者选择筛选目标流体样本,对其不存在筛选控制流体样本),则筛选化验模块360可以生成对应通知,其可以触发要显示的数据通知指示符924,如图13中所示。即,可以在正在呈现的关于筛选化验模块360的操作的任意数据通知的情况下提供数据通知指示符924。进而,选择数据通知指示符924可以导致显示数据通知详细列表926,如图14所示。数据通知详细列表926可以包含呈现的全部数据通知的详细列表,诸如以上讨论的对应通知或以下描述中描述的任意进一步数据通知。可以提供对应通知作为提供给用户的警示性通知或警告,指示缺少对应。这可以允许用户通过审阅和/或修订所选择的筛选控制组906和/或筛选目标组908而解决缺少对应。例如,筛选控制组906中的筛选控制流体样本或筛选目标组908中的筛选目标流体样本中的任一者可以在筛选控制组列表902或目标组列表904中被高亮(例如,通过偏移背景色或改变字体颜色、尺寸,或其他格式),指示没有提供对应的结果。数据通知可以是信息性的或可以要求用户方面的动作在确定最优稀释因数范围之前解决导致通知的问题。例如,可以要求用户返回到结果列表850并选择缺失的适当的对应值。在对应通知可以为警示性的情况下,用户还可以选择继续而不解决导致通知的问题。替代地,对应通知可以导致筛选化验模块360中的故障,其排除进一步计算优化稀释因数范围,直到且除非产生对应通知的条件被用户解决。

[0075] 在如上所述的某些实施例中,一个或多个筛选空白控制流体样本可以使用样本稀释缓冲剂和/或其他试剂液体且不使用样本库存基质制备。在此情况下,可能不需要筛选控制组906和筛选目标组908之间的直接对应,因为筛选空白控制流体样本可能不具有对多个筛选目标流体样本的对应稀释。就此而言,可以由用户选择控制对应覆写选择914,其将覆写任何对应通知,并使筛选化验模块360将来自筛选控制组908的给定控制样本结果用于校正筛选目标组908的多个筛选目标流体样本中的每一个。

[0076] 筛选化验模块360还可以为筛选目标组908中的每一个计算校正的量化指示912。这可以包含从筛选目标组908中的对应的一个减去筛选控制组906的流式细胞术结果。进而,筛选化验模块360可以确定任何所得校正的量化指示912是否为负,并且可以在计算任

何负校正的量化指示912的情况下提供校正的量化指示通知。例如,校正的量化指示通知可以导致数据通知指示924。校正的量化指示通知的细节还可以被提供在数据通知详细列表926中(如果存在)。校正的量化指示通知可以是警示性通知,其中通知的指示出于信息性目的被呈现给用户,或可以导致故障,其排除由筛选化验模块360进行的进一步处理。另外,负校正的量化指示912可以在目标组列表904中被通过高亮值和/或以特定文本色彩、尺寸、格式等提供的值高亮。

[0077] 一旦已经对筛选目标组908中的每一个计算了校正的量化指示912,校正的量化指示912可以被在曲线区域916中作图。此外,可以显示对应于校正的量化指示912的线性回归拟合的趋势线918。可以提供优化稀释因数范围显示920,其反映趋势线918的斜率514,如以上关于对确定优化稀释因数范围的分析所描述。此外,还可以在优化稀释因数范围显示920中提供R^2值512。用户可以被提示审阅曲线区域916和/或优化稀释因数范围显示920,以验证稀释质量参数或其中显示的其他值。这可以包含用户被提示检查斜率值514或R^2值512,以确定校正的量化指示的所得拟合是否在可接受范围内。可接受范围可以被显示在优化稀释因数范围显示920中,或优化稀释因数范围的值自身可以被高亮或以其他方式指示为对于为拟合的稀释质量参数定义的给定可接受范围可接受或不可接受。例如,显示在优化稀释因数范围显示920中的优化稀释因数范围的值可以被以特定颜色高亮,以指定值可接受还是不可接受。例如,值可以对于可接受值被高亮为绿色,或可以对不可接受值被高亮为红色。附加地或替代地,文本色彩可以被用作本文中所描述的屏幕中的任一者中的可接受或不可接受值的指示。筛选化验模块360可以定义或允许用户定义(例如,经由图形用户界面380的输入)稀释质量参数的可接受范围的定义(例如,斜率的可接受范围和/或R^2值的可接受范围)。替代地或此外,如果校正的量化指示912的稀释质量参数不在对应的可接受范围内,则可以不在曲线区域916内生成趋势线918。另外,如果稀释质量参数不在可接受范围内,拟合通知可以被呈现给用户。拟合通知可以包含向用户显示诸如高亮或其他指示,指示稀释质量参数在可接受范围之外。拟合通知还可以导致数据通知指示符924和数据通知详细列表926中的拟合通知的列表。就此而言,拟合通知可以是警示性通知,其允许用户覆写通知并继续计算优化稀释范围。替代地,可以不显示可选的稀释范围,直到且除非确定稀释质量参数在可接受范围内(例如,通过从在计算趋势线918的使用中删去校正的量化指示912中的一个或多个)。此外,可以在曲线区域916中提供理想化趋势线922以辅助用户审阅趋势线918。

[0078] 一旦已经确认趋势线918反映仪器的动态范围,可以在优化稀释因数范围显示920中向用户呈现优化稀释因数范围。如上所述,优化稀释因数范围可以在对应于上性能浓度界限的下稀释因数界限和对应于下性能浓度界限的上稀释因数界限之间延伸。上性能浓度界限和下性能浓度界限可以在优化稀释因数范围显示920中被连同与之相关的列举的对应稀释因数一起提供。替代地,包括用户的方便稀释的取整稀释因数可以呈现在优化稀释因数范围显示920中。即,优化稀释因数范围的下稀释因数界限和上稀释因数界限可以对应于相对地便于准备的稀释因数。因此,筛选化验模块360可以选择稀释因数范围内的一个或多个方便稀释因数,以呈现给用户用作优化稀释因数。这可以包含优化稀释因数范围内的取整稀释因数。作为示例,如果优化稀释因数范围在88与242之间,则可以向用户建议100或200的取整稀释因数作为方便稀释因数,其允许更容易的优化目标流体样本准备。就此而

言,优化稀释因数范围不需要在上界限和下界限之间跨越,而是可以被提供为如上所述的单个稀释因数值。

[0079] 一旦已经向用户呈现优化稀释因数范围,可以使用效价化验模块370进行效价分析。这可以包含准备具有由筛选化验模块360所确定的目标稀释范围内的稀释的优化目标流体样本396。就此而言,优化目标流体样本396可以具有落入优化稀释因数范围内的稀释因数。在实施例中,筛选化验模块360可以向用户呈现关于准备优化目标流体样本396的指令,使得优化目标流体样本396落入优化稀释因数范围内。在任何方面,优化目标流体样本396可以经受由流式细胞术100进行的流式细胞术研究,并且优化目标流体样本396的流式细胞术结果可以被提供到流式细胞术结果数据库310。另外,一个或多个优化空白控制流体样本399还可以被准备并经受流式细胞术研究。优化空白控制流体样本399可以相似于筛选空白控制流体样本,其可以以用于优化目标流体样本的对应稀释因数(例如,以优化目标稀释范围内的稀释)使用对应的样本库存的空白流体基质制备且不含目标颗粒。优化空白控制流体样本399可以不使用对应的样本库存流体基质制备,并且可以替代地包含样本稀释缓冲剂和/或其他试剂液体且代替地具有随之提供的对应的染料或着色,以提供关于优化目标流体样本396的空白控制流体样本。

[0080] 进而,用户可以通过选择结果标签824以从结果列表850选择优化目标组和优化控制组来使用如图10中所示的结果屏幕800。结果指定菜单878的效价选择子菜单886可以用于指定来自结果列表850的流式细胞术结果作为优化目标流体样本的优化目标组的项目或优化控制组的项目,优化控制组包括与以上关于为筛选化验模块360操作选择筛选目标组和筛选控制组所讨论的相似的一个或多个优化空白控制流体样本。即,效价选择子菜单886还可以具有效价选择子菜单886中的优化控制组选择和优化目标组选择,其可以被用于从结果列表850分别指定优化控制组和优化目标组。

[0081] 进一步参考图15-16,绘示了效价化验屏幕1000。可以通过在屏幕选择条820中选择效价标签828访问效价化验屏幕1000。效价化验屏幕1000可以包含优化控制组列表1002和优化目标组列表1004,优化控制组列表1002反映由用户从结果列表850选择的优化控制组1008,优化目标组列表1004反映由用户从结果列表850选择的优化目标组。效价化验模块370可以可操作以基于由用户所选择的优化目标组1006和优化控制组1008计算目标样本库存的颗粒效价结果。颗粒效价结果可以显示在效价化验屏幕1000的效价结果部分1010中。颗粒效价结果可以包含目标样本库存394的平均效价1012、优化目标组1006的流式细胞术结果的标准偏差1014,以及颗粒效价结果的变化系数1016。平均效价1012可以是从优化目标组1006所确定的目标样本库存中的目标颗粒的平均浓度。

[0082] 结合颗粒效价结果1010的确定,效价化验模块370可以基于优化控制组1002计算优化目标组1006的校正的量化指示1026。这可以包含从优化目标组1004的流式细胞术结果减去优化控制组1002的平均结果。如在筛选化验模块360操作的情况下,如果效价化验模块370确定优化目标组1006的任何校正的量化指示1026为负,则可以呈现校正的量化指示通知,其可以通知用户产生通知的情况和/或排除颗粒效价结果1010的确定。例如,如图16中所示,在关于效价化验模块370的操作正在呈现的数据通知的情况下,还可以在效价化验屏幕1000中提供数据通知指示符928。虽然未示出,但还可以在选择效价化验屏幕1000的数据通知指示符926时提供与关于图14一样的数据通知详细列表。效价化验屏幕1000中的数据

通知详细列表可以提供用于效价化验模块270的操作的数据通知细节。

[0083] 另外,效价化验模块370可以验证所有优化控制组1008和优化目标组1006的稀释因数都在由筛选化验模块360建立的最优稀释范围内。在结果在优化稀释因数范围之外的情况下,可以关于在优化稀释因数范围之外的优化控制组1008或优化目标组1006项目呈现稀释因数通知,并且可以显示数据通知指示符926。此外,在可接受范围之外的值可以被高亮,或字体颜色、尺寸或格式可以被改变,以指示如上所述的数据通知。此外,可以建立稀释上的绝对限制,其可以是比优化目标范围更宽的范围。如果任意优化控制组1008或优化目标组1006在绝对稀释因数范围之外,则还可以呈现稀释因数通知。

[0084] 此外,可以理解,平均效价结果1012可以是基于优化目标组1006的稀释因数(例如,关于从稀释样本到未稀释的目标样本流体库存394中的颗粒结果的颗粒量化指示的外推)。就此而言,效价化验模块370可以确定或计算有效稀释因数1028以确定平均效价1012。有效稀释因数可以基于优化控制组1006的稀释因数自动地填充。

[0085] 效价结果部分1010还可以包含计算的样本资格限制(SQL)1018。可以基于优化目标组1006和优化控制组1008的流式细胞术结果确定SQL 1018。SQL 1018可以对应于限制,在该限制处可以在样本结果的给定基质中以适当精确度和准确度确定样本结果。可以基于优化控制组1008的平均结果、优化目标组1006的观察的可变性(例如,如在优化控制组的标准偏差中反映)和期望置信度1020确定SQL 1018。期望置信度1012可以是由用户在效价结果部分1010中可选择的。就此而言,SQL 1018可以被用于确定样本结果是否统计上显著地大于来自样本基质的背景信号。可以基于优化控制组结果1008的平均计算SQL 1018。具体地,可以计算优化控制组1008的标准偏差。还可以基于优化控制组1008的标准偏差计算置信区间。置信区间可以是优化控制组1008的标准偏差乘以适当置信度值,如从t-分布表所确定。可以基于数据的自由度(例如,比优化控制组1008的副本的数目少一的值)并基于所选择的置信度1020确定置信度值。所得置信度值可以被添加到优化控制组的测量的均值以定义SQL 1018。

[0086] 如图17中所绘示,SQL 1018在曲线中被绘示为关于优化空白控制流体样本结果1022的误差条。如可以理解的,对应于图12中所绘示的优化空白控制流体样本结果1022的优化目标流体样本结果1024被提供在SQL 1018之外,如关于优化空白控制流体样本结果1022所示。然而,如果优化目标流体样本结果1024不在相对于对应的优化空白控制流体样本结果1022定义的SQL 1018之外,则可以在图形用户界面380上提供SQL通知。另外,SQL通知可以排除颗粒效价结果部分中的平均颗粒效价的计算。

[0087] 效价化验模块370可以进行用于计算颗粒效价结果和/或颗粒效价结果自身的数据的其他确认。就后者而言,如果任何颗粒效价结果1010在定义的可接受限制之外,则可以提供效价通知,定义的可接受限制可以对于以下任一项由用户提供或是由用户可定义:目标样本库存394的平均效价1012、优化目标组1006的流式细胞术结果的标准偏差1014,以及颗粒效价结果的变化系数1016。

[0088] 尽管已经在附图和前面的描述中详细图示和描述了本发明,但是这种图示和描述应被认为是示例性的,而不是限制性的。例如,上文描述的某些实施例可以与其他描述的实施例组合和/或以其他方式布置(例如,处理元件可以以其他顺序执行)。因此,应当理解,仅示出和描述了优选实施例及其变型,并且期望保护落入本发明的精神内的所有改变和修

改。

[0089] 示例性实现方式组合

[0090] 本公开的各方面的一些其他设想到的实现方式组合的实施例,有或没有以上或本文中他处公开的附加特征,被概括为以下呈现的示例性编号的组合:

[0091] 1.一种流式细胞术方法,用于使用流式细胞计进行目标样本流体库存中的具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化,所述流式细胞计可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含每个所述流体样本中的目标颗粒的量化指示,所述方法包括:

[0092] 使筛选目标流体样本的筛选目标组经受第一流式细胞术评估,所述筛选目标流体样本包括以多个稀释因数稀释的筛选样本流体库存的稀释系列,并且可选地在每个所述稀释因数具有仅一个所述筛选目标流体样本,其中所述经受第一流式细胞术评估包括:

[0093] 使每个所述筛选目标流体样本流动通过所述流式细胞计的研究区,并且在所述研究区中使每个所述筛选目标流体样本经受所述研究激发辐照,

[0094] 检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述筛选目标流体样本生成流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述筛选目标流体样本的目标颗粒的量化指示,以及

[0095] 将所述筛选目标组的流式细胞术结果储存在计算机存储器中,所述存储器已在其中储存筛选化验模块和效价化验模块,所述筛选化验模块由处理器可访问和可执行,所述效价化验模块由所述处理器可访问和可执行;

[0096] 由所述处理器执行所述筛选化验模块,其中所述执行所述筛选化验模块包括:

[0097] 对所述筛选目标流体样本的至少多个部分中的每一个计算校正的量化指示,包括将来自所述存储器的所述筛选目标组的第一所选流式细胞术结果与选自所述存储器的筛选控制组的对应的第二所选流式细胞术结果进行比较,所述筛选控制组包含对应于所述筛选目标组的至少一个筛选空白控制流体样本,并且至少部分地基于所述比较将所述第一所选流式细胞术结果的量化指示调整到所述校正的量化指示,以及

[0098] 基于所述校正的量化指示的分析,确定所述筛选库存流体样本的优化样本稀释因数范围,并且将所述优化样本稀释因数范围保存在所述存储器中;

[0099] 使优化目标流体样本的优化目标组经受第二流式细胞术评估,所述优化目标流体样本各自包括稀释到所述优化样本稀释因数范围内的优化样本稀释因数的所述目标样本流体库存,其中所述经受第二流式细胞术评估包括:

[0100] 使每个所述优化目标流体样本流动通过所述流式细胞计的研究区,并且在所述研究区中使每个所述优化目标流体样本经受所述研究激发辐照,

[0101] 检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述优化目标流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述优化目标流体样本的目标颗粒的量化指示,以及

[0102] 将所述优化目标组的流式细胞术结果储存在所述存储器中;

[0103] 用所述处理器执行所述效价化验模块,其中所述执行所述效价化验模块包括:

[0104] 访问所述存储器中的所述优化目标组的流式细胞术结果,以及

[0105] 使用所述优化目标组的流式细胞术结果,计算所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,可选地包含所述目标样本流体库存中的所述目标颗粒的计算浓度;以及

[0106] 将所述目标样本流体库存的颗粒效价结果储存在所述存储器中。

[0107] 2.根据示例性组合1所述的方法,还包括:

[0108] 在图形用户界面的显示器上显示对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,可选地所述图形用户界面具有用户输入装置。

[0109] 3.根据示例性组合2所述的方法,还包括:

[0110] 由所述图形用户界面的用户输入装置从用户接收第一筛选选择,所述第一筛选选择包括来自所述结果列表的所述筛选目标流体样本的多个部分的所述第一所选流式细胞术结果。

[0111] 4.根据示例性组合3所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0112] 基于由所述用户从所述结果列表选择的所述第一筛选段,访问所述存储器,以取回所述筛选目标流体样本的多个部分的所述第一所选流式细胞术结果。

[0113] 5.根据示例性组合2-4中任一项所述的方法,还包括:

[0114] 由所述图形用户界面的用户输入装置从所述用户接收第一效价选择,所述第一效价选择包括由所述用户从所述结果列表选择的所述优化目标流体样本的流式细胞术结果。

[0115] 6.根据示例性组合5所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0116] 基于由所述用户从所述结果列表选择的所述第一效价选择,访问所述存储器,以取回所述优化目标流体样本的流式细胞术结果。

[0117] 7.根据示例性组合5或示例性组合6所述的方法,还包括:

[0118] 将所述筛选控制组的至少一个筛选空白控制流体样本的流式细胞术结果储存在所述存储器中。

[0119] 8.根据示例性组合1-7中任一项所述的方法,还包括:

[0120] 使所述筛选控制组经受第三流式细胞术评估,所述筛选控制组包括所述至少一个筛选空白控制流体样本,所述经受第三流式细胞术评估包括:

[0121] 使每个所述筛选空白控制流体样本流动通过所述流式细胞计研究区,并且在所述研究区中使每个所述筛选空白控制流体样本经受所述研究激发辐照,以及

[0122] 检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述筛选空白控制流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述筛选空白控制流体样本的目标颗粒的量化指示。

[0123] 9.根据示例性组合8所述的方法,还包括:

[0124] 由图形用户界面的用户输入装置从用户接收第二筛选选择,所述第二筛选选择包括来自显示在所述图形用户界面上的结果列表的所述至少一个筛选空白控制流体样本的流式细胞术结果。

[0125] 10.根据示例性组合9所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0126] 基于由所述用户从所述结果列表选择的所述第二筛选段,访问所述存储器,以取回所述至少一个筛选空白控制流体样本的第二所选流式细胞术结果。

[0127] 11.根据示例性组合1-10中任一项所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0128] 使用所述优化目标组和优化控制组的流式细胞术结果来计算所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,所述优化控制组包括对应于所述优化目标组的至少一个优化空白控制流体样本。

[0129] 12.根据示例性组合11所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0130] 基于所述优化控制组的流式细胞术结果,确定所述优化目标组的流式细胞术结果的样本资格限制(SQL);以及

[0131] 如果所述优化目标组中的任一个的所述流式细胞术结果不超过所述SQL,可选地在图形用户界面上提供SQL通知的指示。

[0132] 13.根据示例性组合11或示例性组合12所述的方法,还包括:

[0133] 将所述优化控制组的至少一个优化空白控制流体样本的流式细胞术结果储存在所述存储器中。

[0134] 14.根据示例性组合11-13中任一项所述的方法,还包括:

[0135] 使所述优化控制组经受第四流式细胞术评估,所述优化控制组包括所述至少一个优化空白控制流体样本,所述经受第四流式细胞术评估包括:

[0136] 使每个所述优化空白控制流体样本流动通过所述研究区,并且在所述研究区中使每个所述优化空白控制流体样本经受所述研究激发辐照,以及

[0137] 检测来自所述研究区的所述响应辐照,并且对每个所述优化空白控制流体样本生成所述流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述优化空白控制流体样本的目标颗粒的量化指示。

[0138] 15.根据示例性组合11-14中任一项所述的方法,还包括:

[0139] 由图形用户界面的用户输入装置从用户接收第二效价选择,所述第二效价选择包括来自显示在所述图形用户界面上的结果列表的所述至少一个优化空白控制流体样本的所述流式细胞术结果。

[0140] 16.根据示例性组合15所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0141] 基于由所述用户从所述结果列表选择的所述第二效价段,访问所述存储器,以取回所述至少一个优化空白控制流体样本的所述流式细胞术结果。

[0142] 17.根据示例性组合1-16中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0143] 第一确定是否存在第一条件,在第一条件中存在对应于所述筛选目标流体样本的多个部分的每个所述筛选目标流体样本的所述筛选空白控制流体样本的流式细胞术结果;以及

[0144] 当在所述第一确定期间确定不存在这样的第一条件时,可选地在图形用户界面上提供对应通知。

[0145] 18.根据示例性组合1-17中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0146] 第二确定是否存在所述筛选控制组的第二所选流式细胞术结果的每个所述量化指示大于所述筛选控制组的第一所选流式细胞术结果的对应的所述量化指示的第二条件;以及

[0147] 当在所述第二确认期间确定不存在这样的第二条件时,可选地在图形用户界面上

提供量化校正通知的指示。

[0148] 19.根据示例性组合1-18中任一项所述的方法,其中在所述执行所述筛选化验模块中所述确定优化样本稀释因数还包括:

[0149] 相对于多个稀释因数计算所述校正的量化指示的拟合,其中所述第一所选流式细胞术结果的筛选目标流体样本的多个部分表示所述多个稀释因数。

[0150] 20.根据示例性组合19所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0151] 在图形用户界面上显示相对于所述对应的多个稀释因数的所述校正的量化指示的拟合的曲线,可选地具有显示在所述曲线中的相对于所述校正的量化指示的作图的点的所述作图的拟合,并且可选地所述拟合被作图为线性趋势线。

[0152] 21.根据示例性组合20所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0153] 在所述图形用户界面上显示所述曲线上的理想化趋势线。

[0154] 22.根据示例性组合20或示例性组合21所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0155] 如果所述筛选目标流体样本的多个部分不生成可作图结果,则提供图形通知的指示。

[0156] 23.根据示例性组合19-22中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0157] 相对于一个或多个稀释质量参数比较所述拟合,其中在所述拟合符合可接受稀释质量参数之后确定所述优化样本稀释因数范围。

[0158] 24.根据示例性组合23所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0159] 如果所述筛选目标流体样本的多个部分的拟合不符合可接受稀释质量参数,则提供拟合通知的指示。

[0160] 25.根据示例性组合22或示例性组合23所述的方法,其中所述计算所述拟合包括相对于所述校正的量化指示和所述多个稀释因数的对数变换来确定线性回归拟合。

[0161] 26.根据示例性组合25所述的方法,其中所述一个或多个稀释质量参数包括所述线性回归拟合的定量表征。

[0162] 27.根据示例性组合25或示例性组合26所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0163] 相对于所述校正的量化指示和所述多个稀释因数的所述对数变换将所述线性回归拟合表示为趋势线,并且其中所述稀释质量参数包括所述趋势线的斜率和确定系数。

[0164] 28.根据示例性组合23-27中任一项所述的方法,其中所述可接受稀释质量参数包括线性趋势线的可接受斜率值和所述线性趋势线的可接受确定系数。

[0165] 29.根据示例性组合28所述的方法,其中所述可接受斜率值在可接受斜率值的预定范围内,并且所述可接受确定系数值在可接受确定系数的预定范围内。

[0166] 30.根据示例性组合28或示例性组合29所述的方法,其中所述优化样本稀释因数范围在所述筛选目标流体样本的多个部分的多个稀释因数的范围内的子范围内,其中所述斜率值在可接受斜率值的预定范围内,并且所述确定系数在可接受拟合确定系数值的预定范围内。

[0167] 31.根据示例性组合28-30中任一项所述的方法,其中在上优化稀释因数界限与下

优化稀释因数界限之间定义所述优化样本稀释因数范围,其中所述上优化稀释因数界限对应于与下优化性能浓度界限对应的所述线性趋势线上的稀释值,并且所述下优化稀释因数界限对应于与上优化性能浓度界限对应的所述线性趋势线上的稀释值;并且

[0168] 可选地所述下优化性能浓度界限为每毫升至少$10^{6.5}$颗粒,优选地每毫升至少$10^{6.7}$颗粒,更优选地每毫升至少$10^{6.9}$颗粒,并且甚至更加优选地每毫升至少约$10^{7.0}$颗粒,并且所述上优化浓度界限不大于每毫升10^{8}颗粒,优选地不大于每毫升$10^{7.9}$颗粒,更优选地不大于每毫升$10^{7.8}$颗粒,并且甚至更加优选地不大于每毫升约$10^{7.7}$颗粒。

[0169] 32.根据示例性组合31所述的方法,其中所述下优化性能浓度界限和所述上优化性能浓度界限定义颗粒浓度确定的所述流式细胞计的动态范围内的优化性能子范围;并且

[0170] 可选地,所述上优化浓度界限不大于10倍所述下优化浓度界限,优选地不大于$10^{0.8}$倍所述下优化浓度界限,并且更优选地不大于$10^{0.5}$倍所述下优化浓度界限。

[0171] 33.根据示例性组合23-31中任一项所述的方法,其中所述比较所述拟合还包括向用户呈现审阅提示,以提示所述用户确认所述拟合的稀释质量参数,并且可选地所述呈现包括呈现在图形用户界面上的视觉指示。

[0172] 34.根据示例性组合23-33中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0173] 从用户并且可选地通过图形用户界面的用户输入装置接收定义所述可接受稀释质量参数的可接受稀释质量参数输入。

[0174] 35.根据示例性组合23-34中任一项所述的方法,其中所述计算所述拟合还包括:

[0175] 从所述拟合的确定移除在所述多个稀释因数的最大所述稀释因数或最小所述稀释因数的至少一个所述筛选目标流体样本,其中排除每个所移除的筛选目标流体样本的任何所述校正的量化指示而确定所述拟合,并且可选地所述移除是之前提出的拟合不符合一个或多个可接受稀释质量参数的结果。

[0176] 36.根据示例性组合35的所述的方法,其中所述移除是响应于用户输入。

[0177] 37.根据示例性组合19-24中任一项所述的方法,其中所述计算所述拟合还包括:

[0178] 从所述拟合的确定移除在所述多个稀释因数的最大所述稀释因数或最小所述稀释因数处的至少一个所述筛选目标流体样本,其中排除每个所移除的筛选目标流体样本的任何所述校正的量化指示而确定所述拟合,并且可选地所述移除是响应于用户输入。

[0179] 38.根据示例性组合19-24和37中任一项所述的方法,其中在上优化稀释因数界限与所述下优化稀释因数界限之间定义所述优化样本稀释因数范围,其中所述上优化稀释因数界限对应于所述拟合上的对应于下优化性能浓度界限的稀释值,并且所述下优化稀释因数界限对应于所述拟合上的对应于上优化性能浓度界限的稀释值。

[0180] 39.根据示例性组合38所述的方法,其中所述下优化性能浓度界限为每毫升至少$10^{6.5}$颗粒,优选地每毫升至少$10^{6.7}$颗粒,更优选地每毫升至少$10^{6.9}$颗粒,并且甚至更加优选地每毫升至少约$10^{7.0}$颗粒。

[0181] 40.根据示例性组合38或示例性组合39所述的方法,其中所述上优化浓度界限不大于每毫升10^{8}颗粒,优选地不大于每毫升$10^{7.9}$颗粒,更优选地不大于每毫升$10^{7.8}$颗粒,并且甚至更加优选地不大于每毫升约$10^{7.7}$颗粒。

[0182] 41.根据示例性组合38-40中任一项所述的方法,其中:

[0183] 定义优化性能子范围的所述下优化性能浓度界限和所述上优化性能浓度界限在颗粒浓度确定的所述流式细胞计的动态范围内;并且

[0184] 所述上优化浓度界限不大于10倍所述下优化浓度界限,优选地不大于$10^{0.8}$倍所述下优化浓度界限,并且更优选地不大于$10^{0.5}$倍所述下优化浓度界限。

[0185] 42.根据示例性组合1-41中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0186] 如果所述优化样本稀释因数范围在所述流式细胞计的绝对稀释因数范围之外,则提供稀释因数通知的指示,并且可选地稀释因数误差的指示包括图形用户界面上的视觉指示。

[0187] 43.根据示例性组合1-42中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0188] 向用户提供所述优化样本稀释因数范围的指示,并且可选地作为图形用户界面上的视觉指示。

[0189] 44.根据示例性组合43所述的方法,其中所述提供所述优化样本稀释因数范围的指示包括在图形用户界面的显示器上高亮所述优化样本稀释因数范围的上界限和下界限。

[0190] 45.根据示例性组合43或示例性组合44所述的方法,其中所述提供所述优化样本稀释因数范围的指示包含可选地在图形用户界面上提供至少一个优化稀释因数值,包括所述优化样本稀释因数范围内的取整稀释值。

[0191] 46.根据示例性组合1-45中任一项所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0192] 生成稀释指令以准备所述优化样本稀释因数范围内的所述多个优化目标流体样本的所述优化目标组。

[0193] 47.根据示例性组合46所述的方法,其中所述执行所述筛选化验模块还包括:

[0194] 可选地在图形用户界面上向用户呈现所述稀释指令以用于所述优化目标组的准备。

[0195] 48.根据示例性组合1-47中任一项所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0196] 计算关于所述颗粒效价结果的一个或多个效价参数。

[0197] 49.根据示例性组合48所述的方法,其中所述一个或多个效价参数包括所述颗粒效价结果的标准偏差,并且可选地对应于多个所述优化目标流体样本的多个所述浓度的标准偏差。

[0198] 50.根据示例性组合48或示例性组合49所述的方法,其中所述一个或多个效价参数包括所述颗粒效价结果的变化的系数,并且可选地对应于多个所述优化目标流体样本的多个所述浓度的变化的系数。

[0199] 51.根据示例性组合48-50中任一项所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块还包括:

[0200] 如果确定所述效价参数在对应的可接受效价参数值范围之外,则可选地在图形用户界面上提供效价通知的指示。

[0201] 51A.根据示例性组合1-50中任一项所述的方法,其中所述执行所述效价化验模块

还包括：

[0202] 确认所述优化目标组的每个所述优化目标流体样本包括可接受稀释因数。

[0203] 52.根据示例性组合51A所述的方法，其中所述可接受稀释因数在所述优化稀释因数范围内。

[0204] 53.根据示例性组合51A或示例性组合52所述的方法，其中所述执行所述效价化验模块还包括：

[0205] 当所述优化目标组的所述优化目标流体样本的流式细胞术结果中的任意一个或多个不包括所述可接受稀释因数时，提供效价稀释通知的指示。

[0206] 54.根据示例性组合1-53中任一项所述的方法，其中所述筛选控制组包括多个所述筛选空白控制流体样本，其中至少一个所述筛选空白控制流体样本对应于所述筛选目标流体样本的多个稀释因数的每个所述稀释因数，并且可选地其中仅一个所述筛选空白控制流体样本对应于所述多个稀释因数样本的每个所述稀释因数，所述多个稀释因数样本的每个所述稀释因数对应于所述筛选目标流体样本的多个稀释因数的每个所述稀释因数。

[0207] 55.根据示例性组合54所述的方法，其中所述多个筛选空白控制流体样本包括筛选样本流体库存的空白流体基质，不含所述目标颗粒。

[0208] 56.根据示例性组合1-53中任一项所述的方法，其中所述至少一个筛选空白控制流体样本包括筛选缓冲剂溶液，不含所述目标颗粒，并且可选地所述筛选控制组包含仅单个所述筛选空白控制流体样本。

[0209] 57.根据示例性组合1-56中任一项所述的方法，其中所述目标样本流体库存包括所述筛选样本流体库存的所述流体基质。

[0210] 58.根据示例性组合1-57中任一项所述的方法，其中所述筛选样本流体库存与所述目标样本流体库存相同。

[0211] 59.根据示例性组合1-58中任一项所述的方法，其中所述筛选目标组包括所述筛选样本流体库存的系列十倍稀释系列。

[0212] 60.根据示例性组合1-59中任一项所述的方法，其中所述目标样本流体库存中的所述目标颗粒的计算浓度至少部分地基于所述优化目标组的所述稀释因数的调整。

[0213] 61.根据示例性组合60所述的方法，其中所述执行所述效价化验模块包括：

[0214] 自动地取回所述优化目标组的所述稀释因数以确定所述颗粒效价结果。

[0215] 62.根据示例性组合1-61中任一项所述的方法，其中所述筛选控制组包含在所述多个稀释因数的每个所述稀释因数的仅单个所述筛选空白控制流体样本。

[0216] 63.根据示例性组合1-62中任一项所述的方法，其中所述优化目标组包含在所述优化样本稀释因数范围内的单个所述优化稀释因数的多个所述优化目标流体样本，可选地所述多个优化的流体样本包含至少3个所述优化目标流体样本，优选地不多于10个所述优化目标流体样本，并且更优选地3个所述优化目标流体样本。

[0217] 64.根据示例性组合1-63中任一项所述的方法，其中所述优化样本稀释因数范围由上优化稀释因数界限和下优化稀释因数界限界定，其中任一者不在所述筛选目标组的多个稀释因数的稀释因数。

[0218] 65.根据示例性组合1-64中任一项所述的方法，其中所述目标颗粒是生物材料的颗粒。

[0219] 66.根据示例性组合1-65中任一项所述的方法,其中所述目标颗粒的颗粒尺寸小于2微米,优选地小于1微米,更优选地小于600纳米,并且甚至更加优选地小于300纳米。

[0220] 67.根据示例性组合66所述的方法,其中所述颗粒尺寸为至少10纳米,优选地至少20纳米,并且甚至更加优选地至少30纳米。

[0221] 68.根据示例性组合1-67中任一项所述的方法,其中:

[0222] 每个所述筛选目标流体样本、筛选空白控制流体样本、优化目标流体样本和优化空白控制流体样本被荧光着色以在所述目标颗粒上提供至少一个荧光标记;并且

[0223] 每个所述流式细胞术评估包括检测来自所述研究区的所述响应辐照,以检测来自所述目标颗粒上的所述荧光标记的荧光发射响应。

[0224] 69.根据示例性组合68所述的方法,其中每个所述流式细胞术评估包括仅检测来自所述研究区的荧光发射响应而不检测光散射。

[0225] 70.根据示例性组合68或示例性组合69所述的方法,其中所述至少一个荧光标记包括由荧光染料提供的非特异性核酸标记。

[0226] 71.根据示例性组合68-70中任一项所述的方法,其中所述至少一个荧光标记包括由第二荧光染料提供的非特异性蛋白标记。

[0227] 72.根据示例性组合68-71中任一项所述的方法,其中所述至少一个荧光标记包括特异地结合到所述目标颗粒的表位的抗体着色。

[0228] 73.根据示例性组合68-71中任一项所述的方法,其中所述目标颗粒包括荧光标记的病毒粒。

[0229] 74.根据示例性组合68-71中任一项所述的方法,其中所述目标颗粒包括荧光标记的病毒样颗粒。

[0230] 75.根据示例性组合68-71中任一项所述的方法,其中所述目标颗粒包括荧光标记的胞外体。

[0231] 76.根据示例性组合68-71中任一项所述的方法,其中所述目标颗粒包括微泡。

[0232] 77.根据示例性组合68-76中任一项所述的方法,其中所述至少一个荧光标记包含多个荧光标记,并且每个所述流式细胞术评估包括检测来自所述多个荧光标记中的每一个的单独的荧光发射响应。

[0233] 78.根据示例性组合77所述的方法,其中每个所述生成所述流式细胞术结果包括,识别来自至少两个所述荧光标记的一致荧光发射响应,指示通过所述目标颗粒的研究区的通路包含所述至少两个所述荧光标记。

[0234] 79.根据示例性组合78所述的方法,其中每个所述生成所述流式细胞术结果包括将每个所述识别的一致荧光发射响应计数作为目标颗粒。

[0235] 80.根据示例性组合68-79中任一项所述的方法,其中从单个激发辐照源提供所述激发辐照。

[0236] 81.根据示例性组合68-80中任一项所述的方法,其中从多个不同激发辐照源提供所述激发辐照,所述多个不同激发辐照源以不同辐照波长范围提供辐照到所述研究区。

[0237] 82.根据示例性组合80或示例性组合81所述的方法,其中每个所述激发辐照源是光源,并且可选地包括激光器或发光二极管(LED)。

[0238] 83.根据示例性组合1-82中任一项所述的方法,其中每个所述流式细胞术评估包

括,使相应的流体样本以在从600纳升每分钟至3000纳升每分钟的范围内的流率流动通过所述研究区,并且优选地从600纳升每分钟至2000纳升每分钟,同时使所述相应的流体样本经受所述研究激发辐照。

[0239] 84.一种流式细胞术系统,用于目标样本流体库存中的颗粒的量化,所述流式细胞术系统包括:

[0240] 流式细胞计,可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含每个所述流体样本中的具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化指示;

[0241] 存储器,接收并储存所述流式细胞术结果,并且包含多个筛选目标流体样本的筛选目标组中的每一个的所述流式细胞术结果,每个所述筛选目标流体样本包括所述目标颗粒的流式细胞术评估的筛选样本流体库存,并且所述多个筛选目标流体样本包括以多个稀释因数稀释的所述筛选样本流体库存的稀释系列;

[0242] 图形用户界面,包括显示器和用户输入装置,显示器用于向用户呈现对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,用户输入装置用于从用户接收来自所述结果列表的所述流式细胞术结果的选择;

[0243] 筛选化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

[0244] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第一筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选目标组的流式细胞术结果,

[0245] 对表示多个稀释因数的所述第一筛选选择的所述筛选目标流体样本的至少多个部分计算所述目标颗粒的校正的量化指示,

[0246] 计算所述校正的量化指示相对于所述多个稀释因数的拟合,

[0247] 基于所述校正的量化指示的拟合的分析,使用所述流式细胞计仪器确定所述筛选样本流体库存的流式细胞术研究的优化样本稀释因数范围,并且

[0248] 在所述图形用户界面的显示器上呈现所述优化样本稀释因数范围的指示;

[0249] 其中所述存储器还可操作为接收并储存多个优化目标流体样本的优化目标组中的每一个的所述流式细胞术结果,所述优化目标流体样本各自包括具有所述特定颗粒属性的所述目标颗粒的流式细胞术评估的目标样本流体库存,其中所述优化目标组的多个优化目标流体样本包括稀释到在所述优化样本稀释因数范围内的所述目标样本流体库存的稀释因数;以及

[0250] 效价化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

[0251] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第一效价选择,访问所述存储器以取回所述优化目标组的流式细胞术结果,并且

[0252] 基于所述第一效价选择的优化目标组的流式细胞术结果,确定所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,并且将所述颗粒效价结果呈现在所述图形用户界面的显示器上。

[0253] 85.根据示例性组合84所述的流式细胞术系统,其中所述存储器接收并储存具有对应于所述筛选目标组的至少一个筛选空白控制流体样本的筛选控制组的所述流式细胞术结果。

[0254] 86.根据示例性组合85所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0255] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第二筛选选择,取回所述筛选控制组的所述流式细胞术结果。

[0256] 87.根据示例性组合86所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0257] 确认所述第二筛选选择包括对应于所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的多个部分中的每一个的所述筛选空白控制流体样本的所述流式细胞术结果。

[0258] 88.根据示例性组合86或示例性组合87所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0259] 确认所述第一筛选选择的每个所述筛选目标流体样本的目标颗粒的量化指示是否大于所述第二筛选选择的筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示。

[0260] 89.根据示例性组合88所述的流式细胞术系统,其中所述筛选目标流体样本的多个部分被确认为具有大于所述第二筛选选择的筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示的所述目标颗粒的所述量化指示。

[0261] 90.根据示例性组合84-89中任一项所述流式细胞术系统,其中所述存储器接收并储存对应于所述优化目标组具有至少一个优化空白控制流体样本的优化控制组的所述流式细胞术结果。

[0262] 91.根据示例性组合90所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

[0263] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第二效价选择,取回所述优化控制组的所述流式细胞术结果。

[0264] 92.根据示例性组合91所述的流式细胞术系统,其中所述目标样本流体库存的颗粒效价结果是基于所述第一效价选择的优化目标组和所述第二效价选择的优化控制组的所述流式细胞术结果。

[0265] 93.根据示例性组合84-92中任一项所述流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0266] 将所述拟合的一个或多个稀释质量参数与一个或多个可接受稀释质量参数进行比较。

[0267] 94.根据示例性组合93所述的流式细胞术系统,其中所述优化样本稀释因数范围是基于具有可接受稀释质量参数的所述第一筛选选择的识别的所述筛选目标流体样本的多个部分。

[0268] 95.一种流式细胞术系统,用于目标样本流体库存中的颗粒的量化,所述流式细胞术系统包括:

[0269] 流式细胞计,可操作为使流体样本流动通过经受研究激发辐照的流式细胞术研究区,并且检测并测量来自所述研究区的响应辐照,并且确定并输出流式细胞术结果,所述流式细胞术结果包含所述流体样本中的具有特定颗粒属性的目标颗粒的量化指示;

[0270] 存储器,接收并储存所述流式细胞术结果,并且包含多个筛选目标流体样本的筛选目标组中的每一个的所述流式细胞术结果和对应于所述筛选目标组的具有至少一个筛选空白控制流体样本的筛选控制组中的每一个的所述流式细胞术结果,每个所述筛选目标流体样本包括所述目标颗粒的流式细胞术评估的筛选样本流体库存,并且所述多个筛选目

标流体样本包括以多个稀释因数稀释的所述筛选样本流体库存的稀释系列;

[0271] 图形用户界面包括显示器和用户输入装置,显示器用于向用户呈现对应于储存在所述存储器中的所述流式细胞术结果的结果列表,用户输入装置用于从用户接收来自所述结果列表的所述流式细胞术结果的选择;

[0272] 筛选化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

[0273] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第一筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选目标组的流式细胞术结果,并且基于由所述用户从所述结果列表选择的第二筛选选择,访问所述存储器以取回所述筛选控制组的所述流式细胞术结果,

[0274] 确认所述第二筛选选择包括对应于所述第一筛选选择的多个筛选目标流体样本中的每一个的所述筛选空白控制流体样本的所述流式细胞术结果,以及所述第一筛选选择的每个所述筛选目标流体样本的目标颗粒的量化指示是否大于所述第二筛选选择的所述筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示,

[0275] 对表示多个稀释因数的所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的至少多个部分计算所述目标颗粒的校正的量化指示,其被确认为具有所述目标颗粒的所述量化指示大于所述第二筛选选择的筛选控制组的目标颗粒的对应的所述量化指示,

[0276] 计算所述校正的量化指示相对于所述多个稀释因数的拟合,

[0277] 相对于一个或多个可接受稀释质量参数比较所述拟合,

[0278] 基于具有可接受稀释质量参数的所述第一筛选选择的所识别的所述筛选目标流体样本的多个部分,使用所述流式细胞计仪器确定所述筛选样本流体库存的流式细胞术研究的优化样本稀释因数范围,并且

[0279] 在所述图形用户界面的显示器上呈现所述优化样本稀释因数范围的指示;

[0280] 其中所述存储器还可操作为接收并储存多个优化目标流体样本的优化目标组中的每一个的所述流式细胞术结果以及对应于所述优化目标组具有至少一个优化空白控制流体样本的优化控制组的所述流式细胞术结果,所述优化目标流体样本各自包括具有所述特定颗粒属性的所述目标颗粒的流式细胞术评估的目标样本流体库存,其中所述优化目标组的多个优化目标流体样本包括稀释到在所述优化样本稀释因数范围内的所述效价样本流体库存的稀释因数;以及

[0281] 效价化验模块,由处理器可执行以将所述处理器配置为:

[0282] 基于由所述用户从所述结果列表选择的第一效价选择,访问所述存储器以取回所述优化目标组的流式细胞术结果,并且基于由所述用户从所述结果列表选择的第二效价选择,取回所述优化控制组的所述流式细胞术结果,并且

[0283] 基于所述第一效价选择的所述优化目标组和所述第二效价选择的所述优化控制组的流式细胞术结果,确定所述目标样本流体库存的颗粒效价结果,并且将所述颗粒效价结果呈现在所述图形用户界面的显示器上。

[0284] 96.根据示例性组合84-95中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

[0285] 计算关于所述颗粒效价结果的一个或多个效价参数,并且

[0286] 在所述图形用户界面的显示器上呈现所述一个或多个效价参数。

[0287] 97.根据示例性组合96所述的流式细胞术系统,其中所述一个或多个效价参数包

括所述颗粒效价结果的标准偏差。

[0288] 98.根据示例性组合96或示例性组合97所述的流式细胞术系统,其中所述一个或多个效价参数包括所述颗粒效价结果的变化的系数。

[0289] 99.根据示例性组合96-98中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

[0290] 如果所述一个或多个效价参数在对应的可接受效价参数之外,则提供效价通知的指示。

[0291] 100.根据示例性组合86和95-99中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为:

[0292] 基于所述第二效价选择的所述优化控制组的所述流式细胞术结果,确定所述第一效价选择的优化目标组的流式细胞术结果的样本资格限制(SQL);并且

[0293] 如果所述优化目标组中的任一个的所述流式细胞术结果不超过所述SQL,则提供SQL通知的指示。

[0294] 101.根据示例性组合94-100中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0295] 如果所述第一筛选选择的所述筛选目标流体样本的多个部分的所述拟合不提供具有符合所述可接受稀释质量参数的稀释质量参数的所述拟合,则提供拟合通知的指示。

[0296] 102.根据示例性组合101所述的流式细胞术系统,其中所述拟合包括相对于所述组校正的量化指示和所述多个稀释因数的对数变换计算的线性回归拟合。

[0297] 103.根据示例性组合102所述的流式细胞术系统,其中所述一个或多个稀释质量参数包括所述线性回归拟合的定量表征。

[0298] 104.根据示例性组合102或示例性组合103所述的流式细胞术系统,其中所述线性回归拟合被表示为相对于所述校正的量化指示和所述多个稀释因数的所述对数变换的趋势线,并且其中所述稀释质量参数包括所述趋势线的斜率和确定系数。

[0299] 105.根据示例性组合104所述的流式细胞术系统,其中所述组校正的量化指示的所述对数变换被在所述图形用户界面的显示器上相对于所述对应的多个稀释因数显示在曲线中,并且其中所述趋势线被相对于所述校正的量化指示而显示在所述曲线中。

[0300] 106.根据示例性组合105所述的流式细胞术系统,其中理想化趋势线被显示在所述曲线中。

[0301] 107.根据示例性组合105或示例性组合106所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0302] 如果所述筛选目标流体样本的多个部分不生成可作图结果,则提供图形通知的指示。

[0303] 108.根据示例性组合104-107中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述可接受质量参数包括所述趋势线的可接受斜率值和所述趋势线的可接受确定系数。

[0304] 109.根据示例性组合108所述的流式细胞术系统,其中所述可接受斜率值包括可接受斜率值的范围,并且所述可接受确定系数包括可接受拟合确定系数的范围。

[0305] 110.根据示例性组合109所述的流式细胞术系统,其中所述优化样本稀释因数范围在所述第一筛选选择的所述筛选目标流体样本的所述多个部分的所述多个稀释因数内,

其中所述斜率值在所述可接受斜率值内,并且所述确定系数在可接受拟合确定系数的范围内。

[0306] 111.根据示例性组合104-110中任一项所述的流式细胞术系统,其中在上优化稀释因数界限与下优化稀释因数界限之间定义所述优化样本稀释因数范围,其中所述上优化稀释因数界限对应于与下性能浓度界限对应的所述趋势线的稀释值,并且所述下优化稀释因数界限对应于与上性能浓度界限对应的所述趋势线的稀释值。

[0307] 112.根据示例性组合94-111中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为在所述图形用户界面的显示器上呈现验证提示,其向所述用户提示确认所述拟合的所述稀释质量参数。

[0308] 113.根据示例性组合94-112中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述确定所述优化样本稀释因数范围包括从所述第一筛选选择的筛选目标流体样本的第一多个部分移除不提供所述第一多个部分的对应的所述拟合的所述可接受质量稀释参数的对应于最大稀释因数或最小稀释因数中的任一者或两者的所述流式细胞术结果。

[0309] 114.根据示例性组合113所述的流式细胞术系统,其中所述图形用户界面包括移除对应于所述最大稀释因数或所述最小稀释因数的所述流式细胞术结果的输入。

[0310] 115.根据示例性组合89和示例性组合95-114中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0311] 如果所述第一筛选选择的所述目标流体样本的颗粒的量化不大于所述第二筛选选择的所述筛选控制组的颗粒的所述对应的量化,则提供校正的量化指示通知的指示。

[0312] 116.根据示例性组合84-115中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为:

[0313] 如果所述优化样本稀释因数范围在所述流式细胞计的绝对可接受稀释因数之外,则提供稀释因数通知的指示。

[0314] 117.根据示例性组合84-116中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述优化样本稀释因数范围的所述指示包括在所述图形用户界面的显示器上高亮所述优化样本稀释因数范围的上界限和下界限。

[0315] 118.根据示例性组合84-117中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述优化样本稀释因数范围的所述指示包括至少一个优化稀释值,所述至少一个优化稀释值包括在所述优化样本稀释因数范围内的取整稀释值。

[0316] 119.根据示例性组合84-118中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述筛选化验模块还可操作为生成稀释指令,以在所述优化样本稀释因数范围内准备所述多个优化目标流体样本的所述优化目标组,并且在所述图形用户界面的显示器上向所述用户呈现所述稀释指令。

[0317] 120.根据示例性组合84-119中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验模块还可操作为确认所述第一效价选择的所述多个样本的所述流式细胞术结果包括可接受稀释因数。

[0318] 121.根据示例性组合120所述的流式细胞术系统,其中所述可接受稀释因数在所述优化样本稀释因数范围内。

[0319] 122.根据示例性组合84-121中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述效价化验

模块还可操作为：

[0320] 当所述第一效价选择的所述多个样本的所述流式细胞术结果中的任一个不包括所述可接受稀释因数时，在所述图形用户界面的显示器上提供效价稀释通知的指示。

[0321] 123.根据示例性组合94-122中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述可接受质量参数由所述用户可定义。

[0322] 124.根据示例性组合123所述的流式细胞术系统，其中所述图形用户界面包含可接受质量参数输入，以在由所述用户定义所述可接受质量参数中使用。

[0323] 125.根据示例性组合84和95-124中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述筛选控制组包括多个筛选空白控制流体样本，所述多个筛选空白控制流体样本对应于所述筛选目标流体样本的所述多个稀释因数。

[0324] 126.根据示例性组合125所述的流式细胞术系统，其中所述多个筛选空白控制流体样本包括空白基质，所述空白基质不含所述筛选样本流体库存的所述具有特定颗粒属性的目标颗粒。

[0325] 127.根据示例性组合84和95-124中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述多个筛选目标流体样本的所述稀释系列被用筛选缓冲剂溶液稀释，并且其中所述至少一个筛选空白控制流体样本包括所述筛选缓冲剂溶液，所述筛选缓冲剂溶液不含所述筛选样本流体库存的所述具有特定颗粒属性的目标颗粒。

[0326] 128.根据示例性组合84-127中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述目标样本流体库存包括所述筛选样本流体库存。

[0327] 129.根据示例性组合84-127中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述筛选样本流体库存是所述目标样本流体库存的等效近似。

[0328] 130.根据示例性组合84-127中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述目标样本筛选组包括所述筛选样本流体库存的系列十倍稀释系列。

[0329] 131.根据示例性组合84-130中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述颗粒效价结果至少部分地基于所述优化目标组的所述稀释因数。

[0330] 132.根据示例性组合84-131中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述效价化验模块可操作为自动地取回所述优化目标组的所述稀释因数，以确定颗粒效价结果。

[0331] 133.根据示例性组合84-132中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述颗粒效价结果包含所述目标样本流体库存中的所述目标颗粒的计算浓度。

[0332] 134.根据示例性组合84-133中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述目标颗粒是生物材料的颗粒。

[0333] 135.根据示例性组合1-134中任一项所述的流式细胞术系统，其中所述目标颗粒的颗粒尺寸小于2微米，优选地小于1微米，更优选地小于600纳米，并且甚至更加优选地小于300纳米。

[0334] 136.根据示例性组合135所述的流式细胞术系统，其中所述颗粒尺寸至少10纳米，优选地至少20纳米，并且甚至更加优选地至少30纳米。

[0335] 137.根据示例性组合84-136中任一项所述的流式细胞术系统，其中：

[0336] 每个所述筛选目标流体样本、筛选空白控制流体样本、优化目标流体样本和优化空白控制流体样本被荧光着色以提供所述目标颗粒上的至少一个荧光标记；并且

[0337] 所述流式细胞计可操作以检测来自所述研究区的所述响应辐照,以检测来自所述目标颗粒上的所述荧光标记的荧光发射响应。

[0338] 138.根据示例性组合137所述的流式细胞术系统,其中所述流式细胞计可操作以仅检测来自所述研究区的荧光发射响应,而不检测光散射。

[0339] 139.根据示例性组合137或138所述的流式细胞术系统,其中所述至少一个荧光标记包括由荧光染料提供的非特异性核酸标记。

[0340] 140.根据示例性组合137-139中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述至少一个荧光标记包括由第二荧光染料提供的非特异性蛋白标记。

[0341] 141.根据示例性组合137-140中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述至少一个荧光标记包括特异性地结合到所述目标颗粒的表位的抗体着色。

[0342] 142.根据示例性组合137-140中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述目标颗粒包括荧光标记的病毒粒。

[0343] 143.根据示例性组合137-141中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述目标颗粒包括荧光标记的病毒样颗粒。

[0344] 144.根据示例性组合137-141中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述目标颗粒包括荧光标记的胞外体。

[0345] 145.根据示例性组合137-141中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述目标颗粒包括微泡。

[0346] 146.根据示例性组合137-145中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述至少一个荧光标记包含多个荧光标记,并且所述流式细胞计可操作以检测来自所述多个荧光标记中的每一个的单独的荧光发射响应。

[0347] 147.根据示例性组合146所述的流式细胞术系统,其中所述流式细胞计可操作以识别来自至少两个所述荧光标记的一致荧光发射响应,指示通过所述目标颗粒的所述研究区的通路包含所述至少两个所述荧光标记,并且至少部分地基于所识别的所述一致荧光发射响应确定颗粒效价结果。

[0348] 148.根据示例性组合147所述的流式细胞术系统,其中所述流式细胞计可操作以将所识别的所述一致荧光发射响应的发生计数作为目标颗粒。

[0349] 149.根据示例性组合137-148中任一项所述的流式细胞术系统,其中从所述流式细胞计的单个激发辐照源提供所述激发辐照。

[0350] 150.根据示例性组合137-148中任一项所述的流式细胞术系统,其中从所述流式细胞计的多个不同的激发辐照源提供所述激发辐照,所述多个不同的激发辐照源各自以不同的辐照波长范围向所述研究区提供辐照。

[0351] 151.根据示例性组合149或150所述的流式细胞术系统,其中每个所述激发辐照源是光源,并且可选地包括激光器或发光二极管(LED)。

[0352] 152.根据示例性组合84-151中任一项所述的流式细胞术系统,其中所述流式细胞计可操作以使所述相应的流体样本以受控流率流通通过所述研究区,所述受控流率范围为从600纳升每分钟至3000纳升每分钟,并且优选地从600纳升每分钟至2000纳升每分钟,同时使所述相应的流体样本经受所述研究激发辐照。

[0353] 153.根据示例性组合84-151中任一项所述的流式细胞术系统,配置为进行示例性

组合1-83中任一项的方法或方法的任意特征。

[0354] 154.根据示例性组合84-151中任一项所述的流式细胞术系统进行根据示例性组合1-83中任一项所述的方法的用途。

[0355] 155.根据示例性组合84-151中任一项所述的流式细胞术系统确定目标样本流体库存中的目标颗粒的效价结果的用途,可选地包含目标样本流体库存中的所述目标的计算浓度。

[0356] 在特定组合中的一个或多个特征的描述不排除在特定组合的变体中包括一个或多个附加特征。处理步骤和顺序仅用于说明,并且这种说明并不排除其他步骤或其他步骤顺序,在一定程度上不一定不兼容。附加步骤可以被包括在任何所示的处理步骤之间或在任何所示的处理步骤之前或之后,在一定程度上不一定不兼容。

[0357] 术语“包括”、“含有”、“包含”和“具有”以及这些术语的语法变体旨在是包括性的,并且是非限制性的,因为使用此类术语表示存在所陈述的条件或特征,但是不排除任何其他条件或特征的存在。术语“包括”、“含有”、“包含”和“具有”的使用以及这些术语在语法上的变化(指一种或多种部件、子部件或材料的存在)也包括并旨在公开更具体的实施方式,其中术语“包括”、“含有”、“包含”或“具有”(或这样的术语的变体)视情况而定可以由较窄的术语“基本上由……组成”或“由……组成”或“仅由……组成”(或此类狭义术语的任何适当的语法变体)替换。例如,某事物“包括”一个或多个所述元件的陈述还旨在包括并公开事物“基本上由”所述一个或多个元素“构成”和事物“由”所述一个或多个元素“构成”的更具体的较窄的实施例。为了说明的目的已经提供了各种特征的示例,并且术语“示例”,“例如”等表示说明性示例,这些示例性示例不是限制性的,并且不应被解释或解释为将一个或多个特征限制为任何特定示例的特征。术语“至少”后跟数字(例如“至少一个”)表示该数字或大于该数字。如本文所用,特征范围是指该特征在上限和下限(包括上限和下限)内的一个或多个值,并且包括上限和下限相同的情况,也就是说,范围包含由相等的上限和下限表示的单个值时。

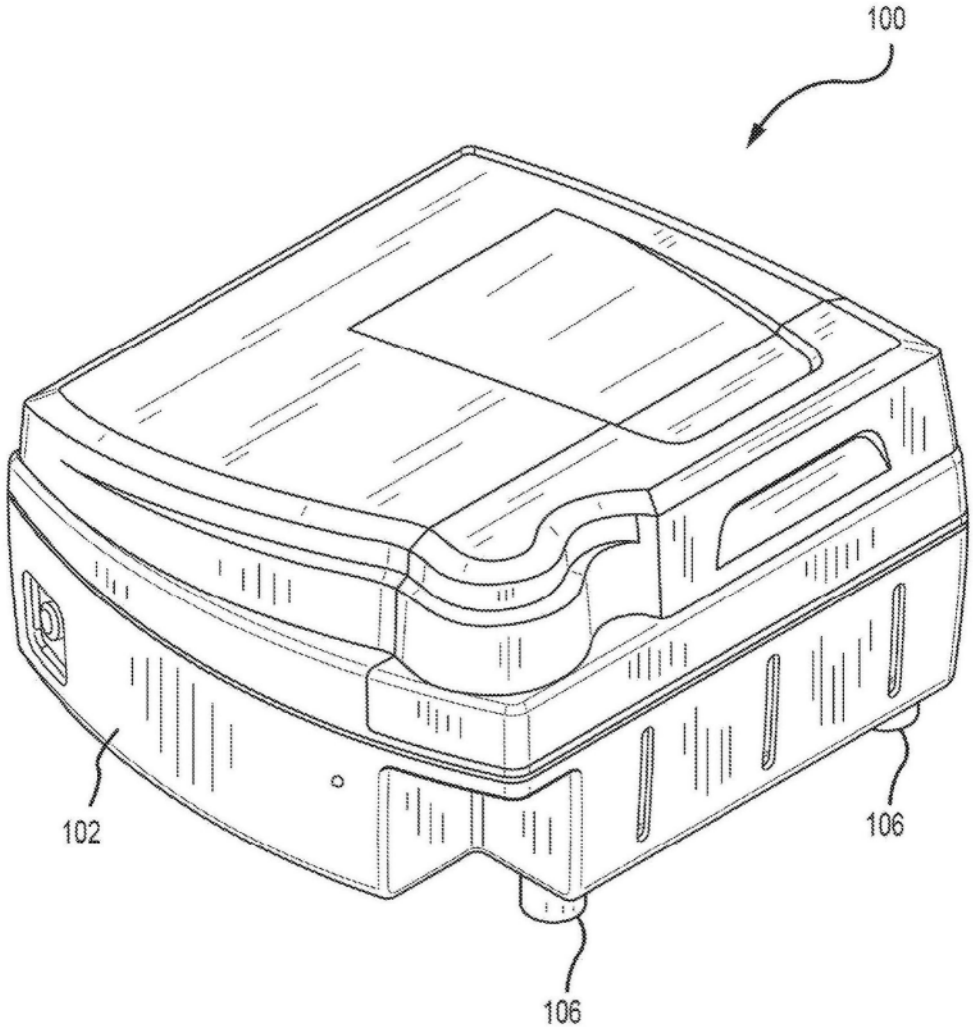


图1A

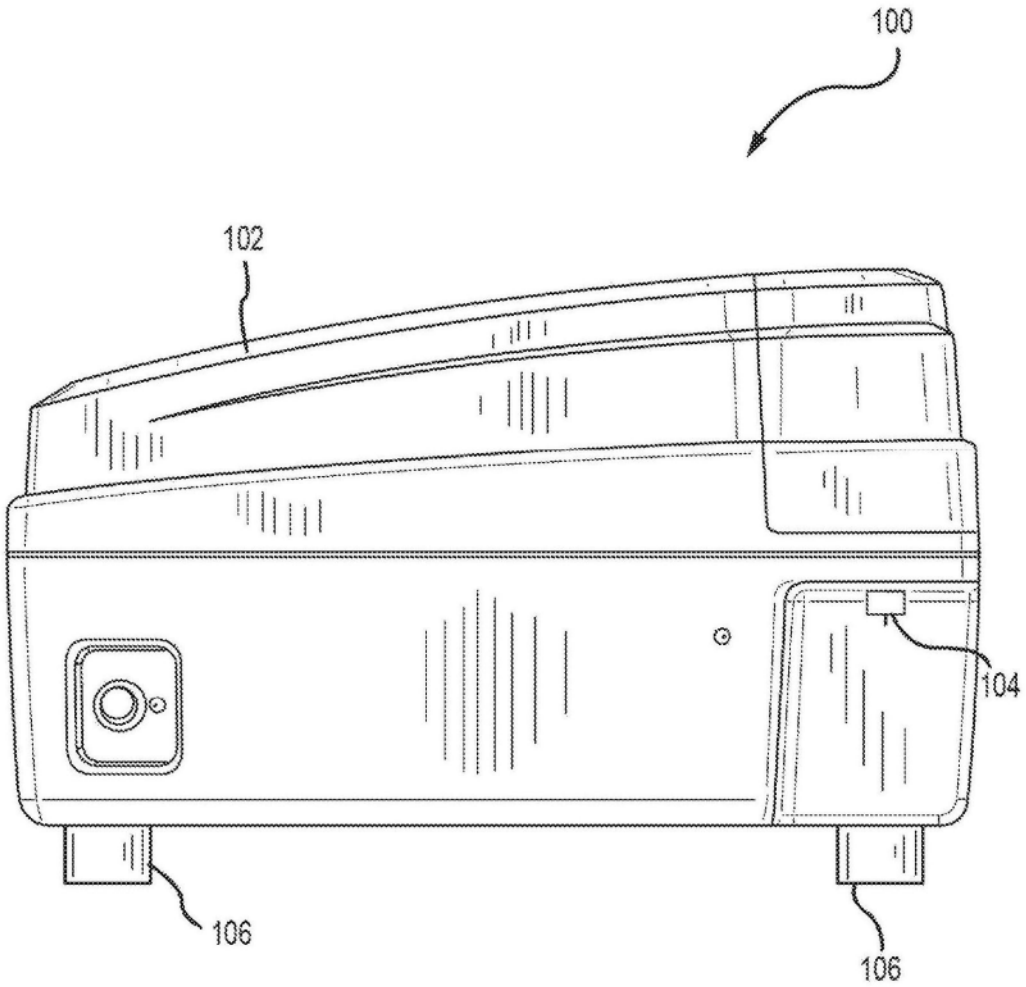


图1B

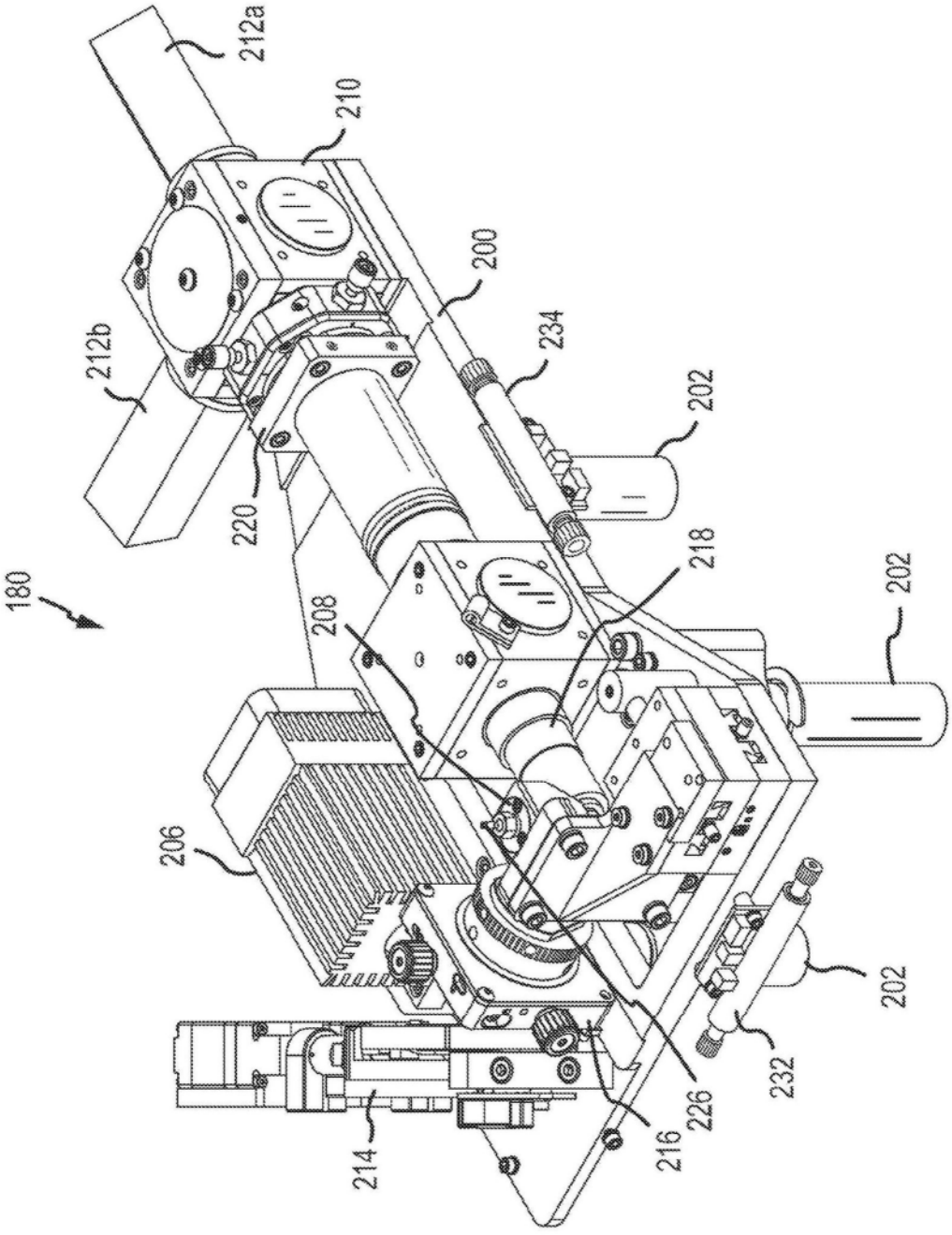

212a
210
200
234
202
212b
220
218
180
208
202
206
202
232
226
216
214

图2A

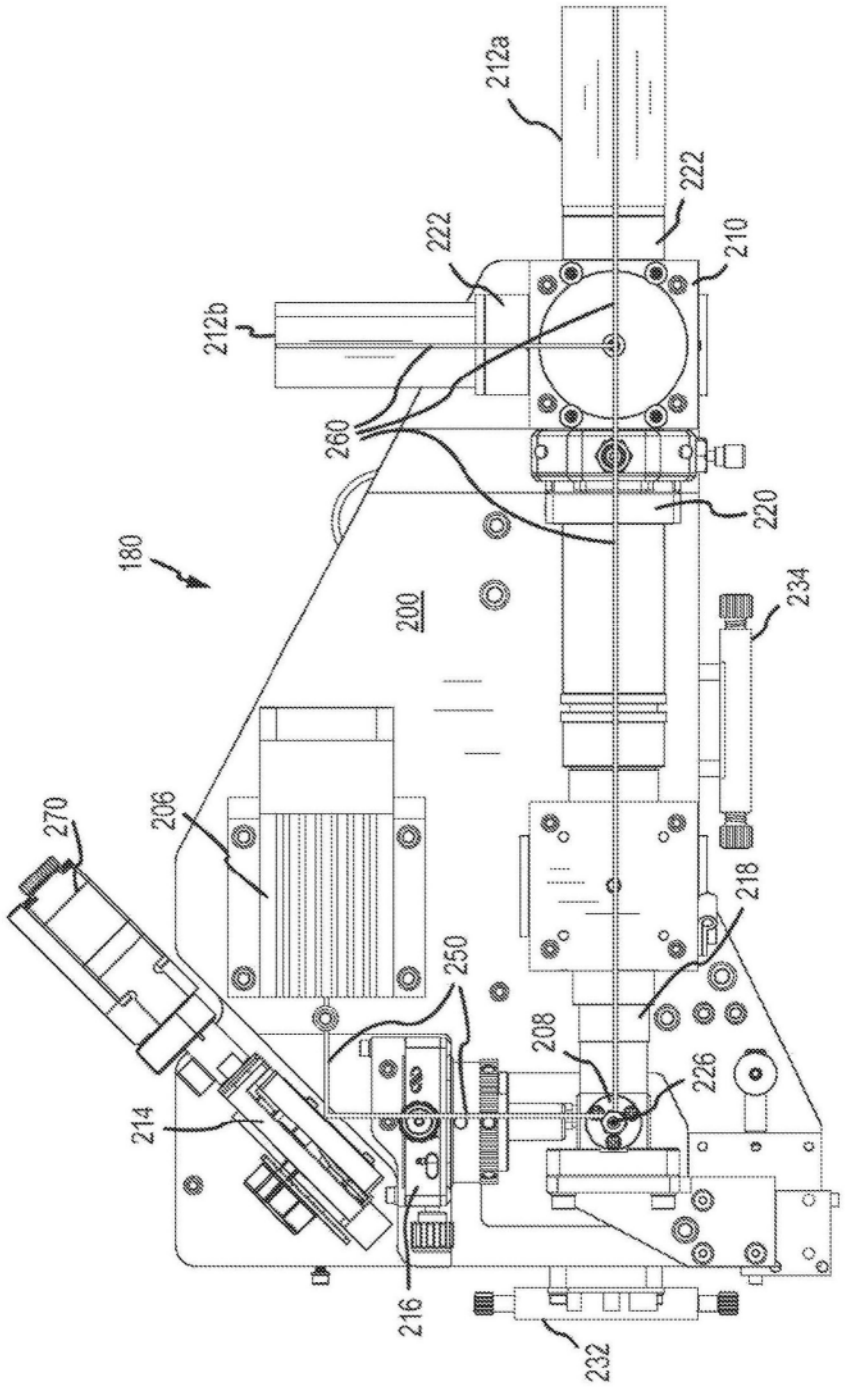

212a
222
222
210
212b
260
220
180
200
234
270
206
218
250
208
226
214
216
232

图2B

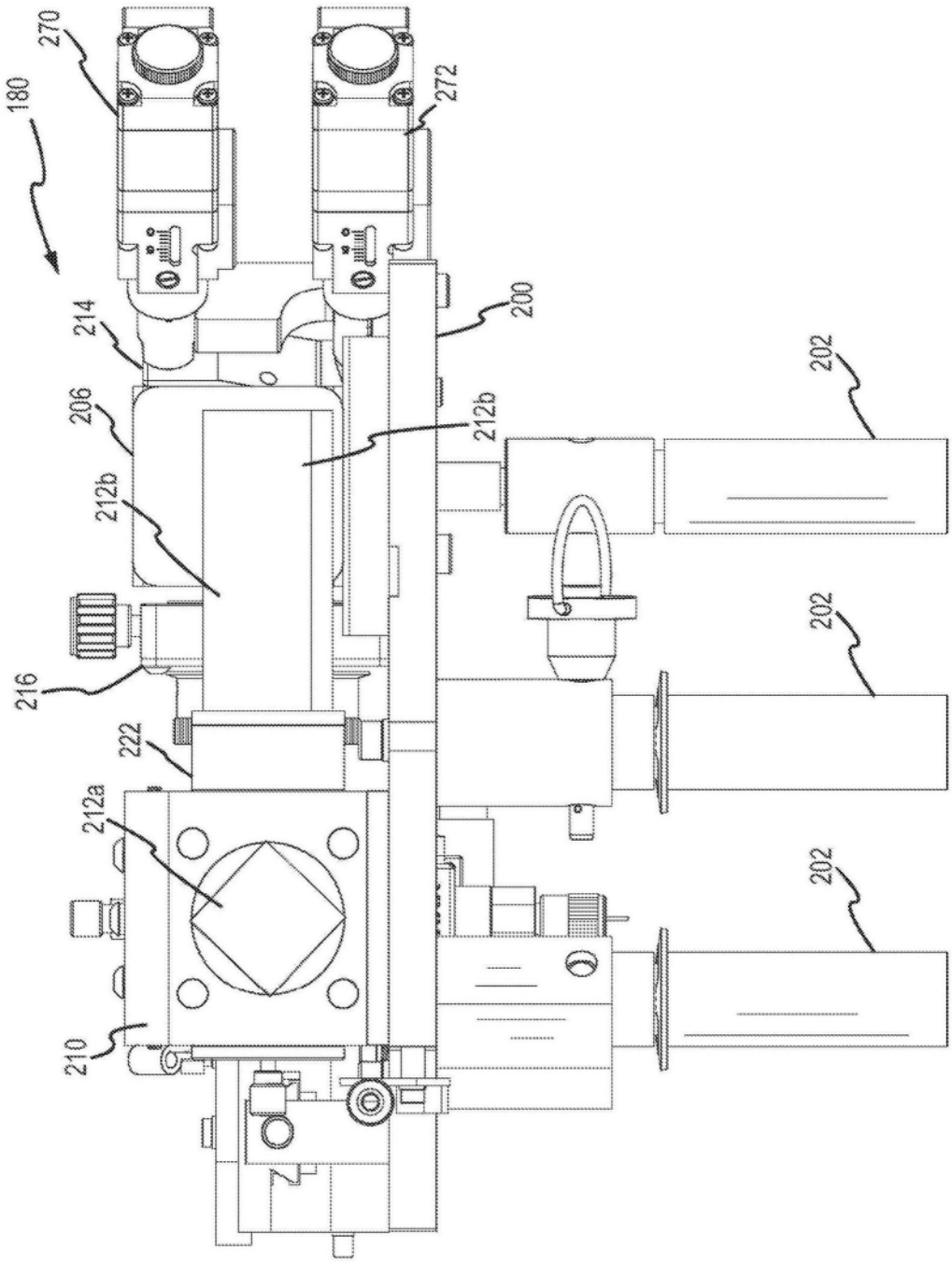


图2C

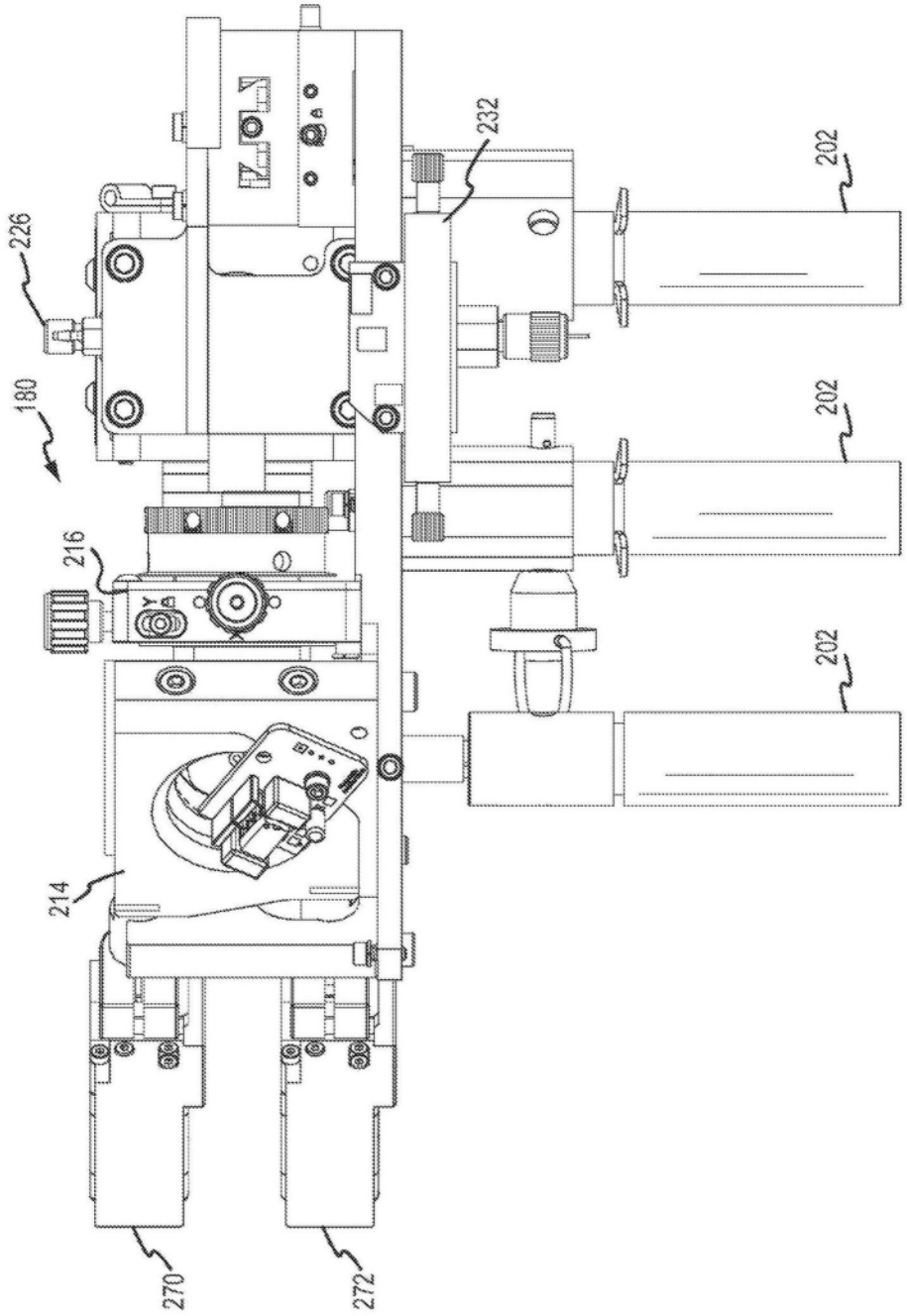


图2D

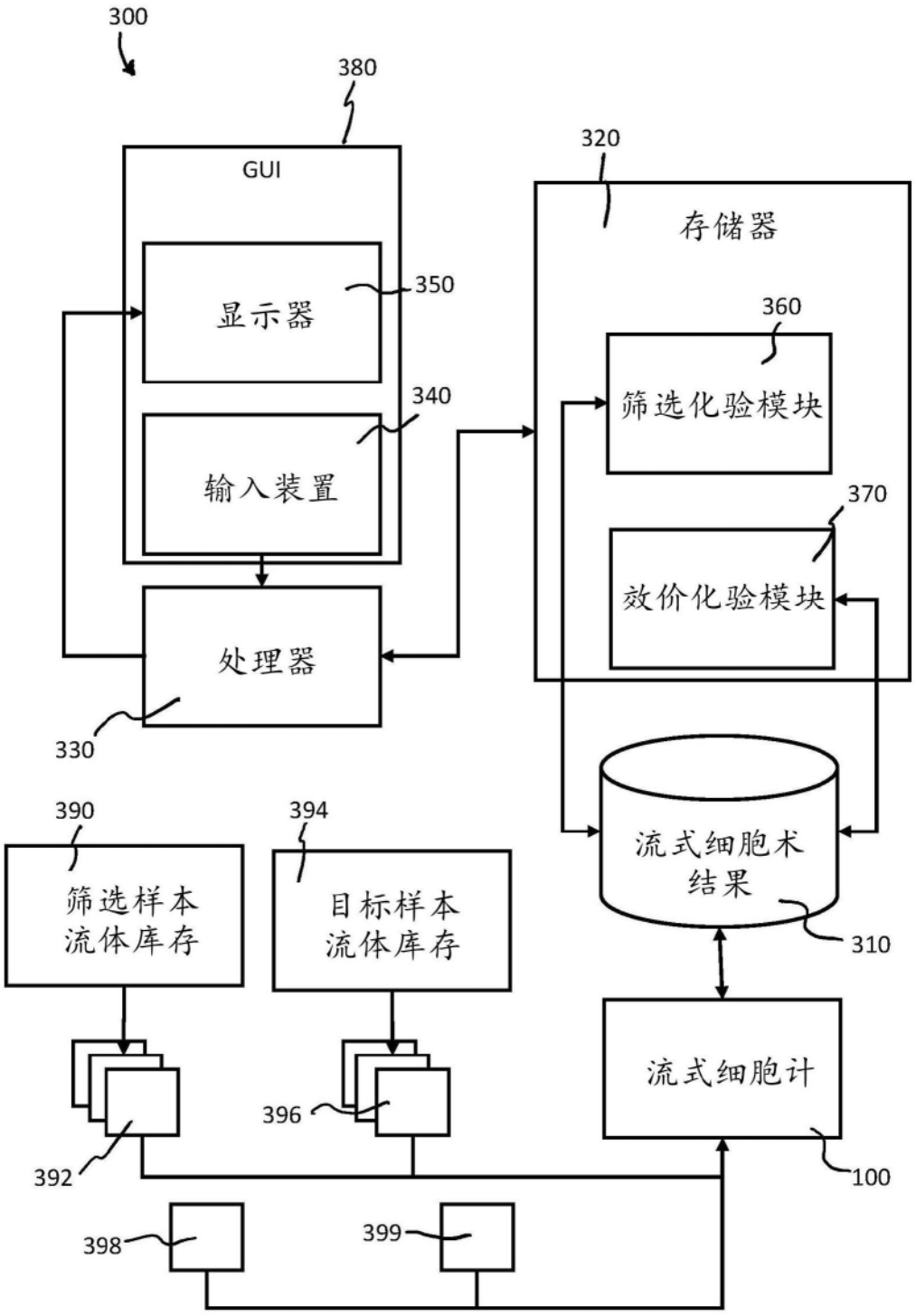

300
380
GUI
显示器
350
340
输入装置
处理器
330
320
存储器
360
筛选化验模块
370
效价化验模块
流式细胞术结果
310
390
筛选样本流体库存
394
目标样本流体库存
396
392
流式细胞计
100
398
399

图3

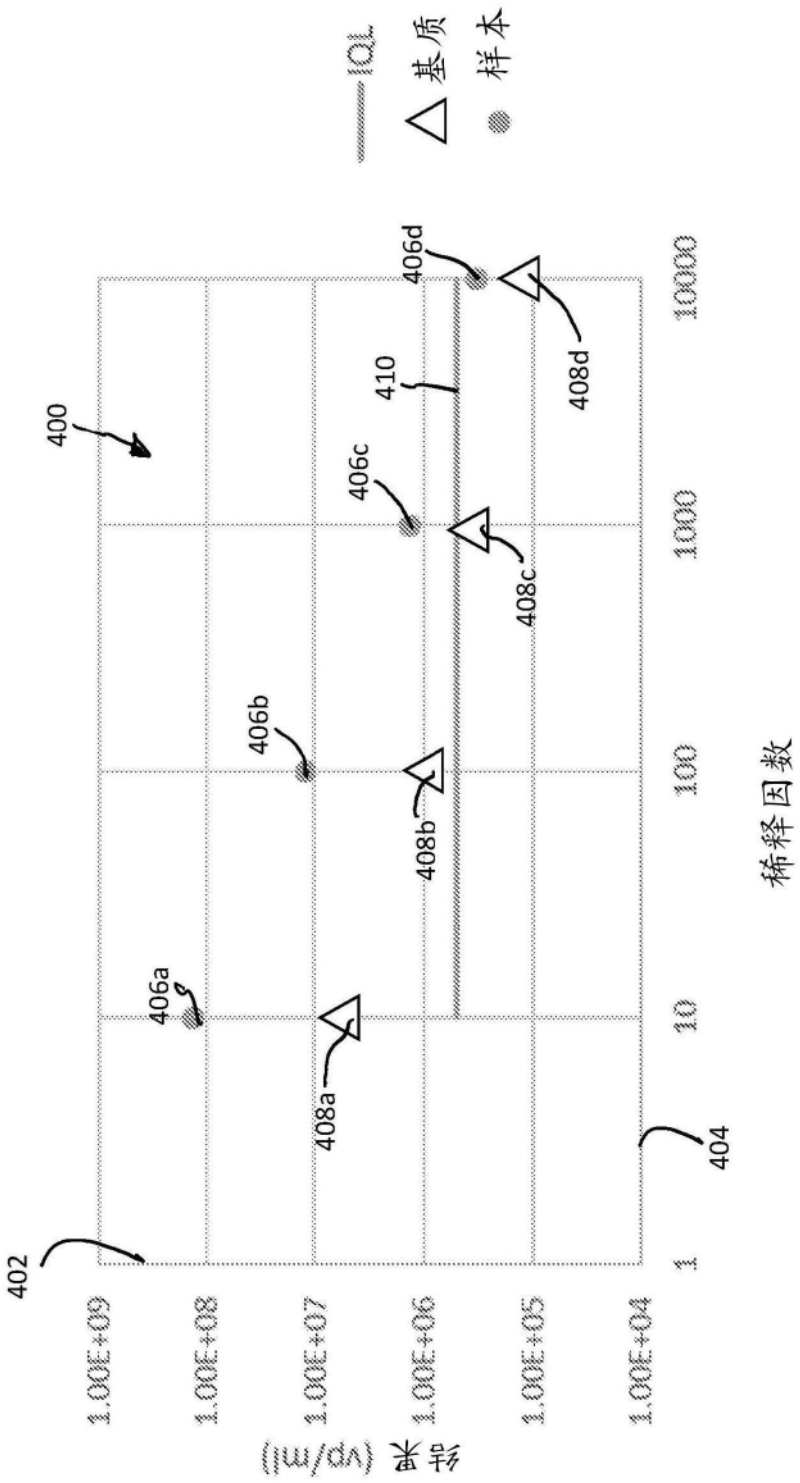

IQL
基质
样本
400
402
404
406a
406b
406c
406d
408a
408b
408c
408d
410
1.00E+09
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
结果 (vp/ml)
1
10
100
1000
10000
稀释因数

图4

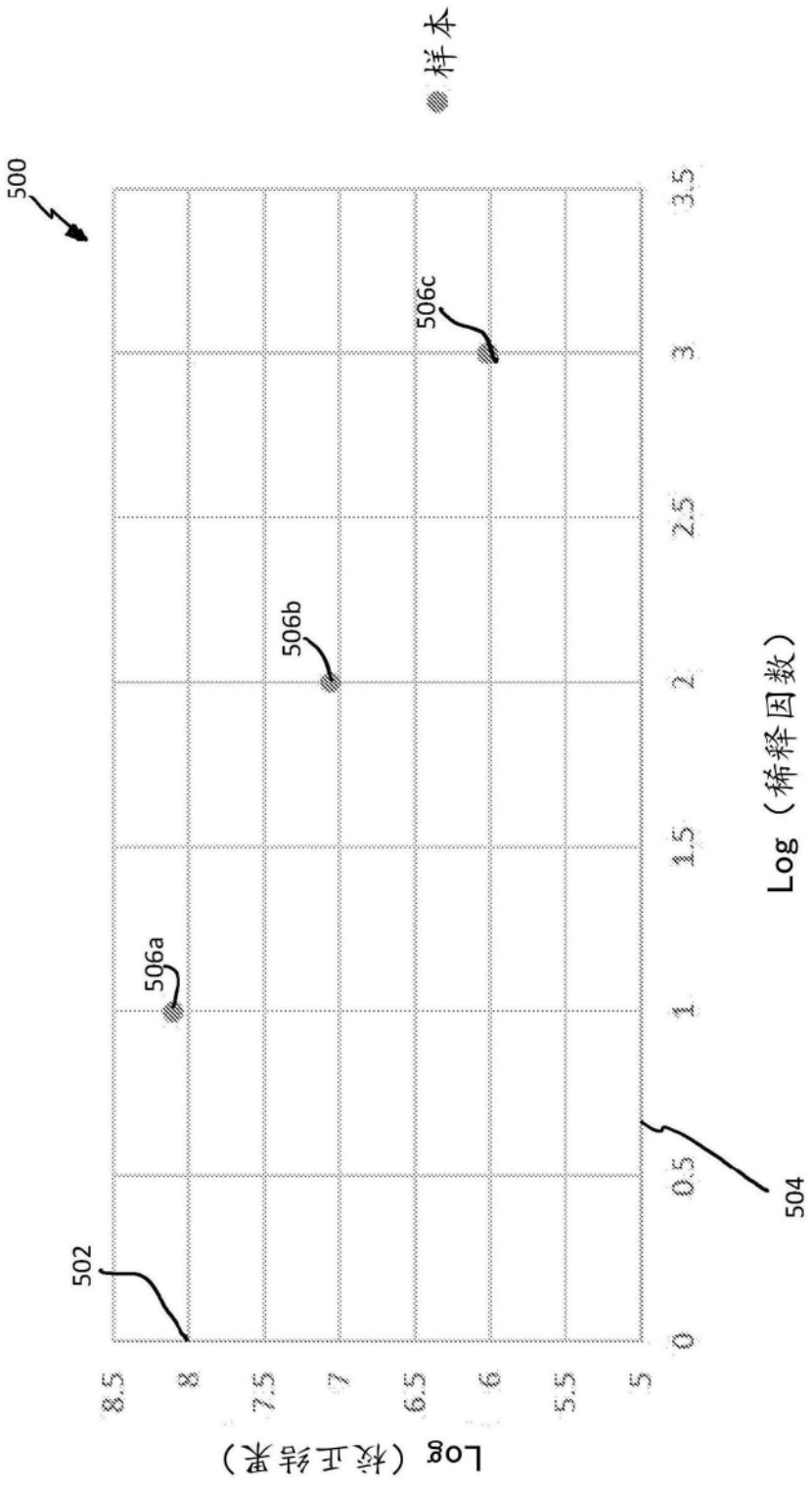

样本
500
506c
506b
506a
502
504
Log（稀释因数）
Log（核正结果）
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
8.5

图5

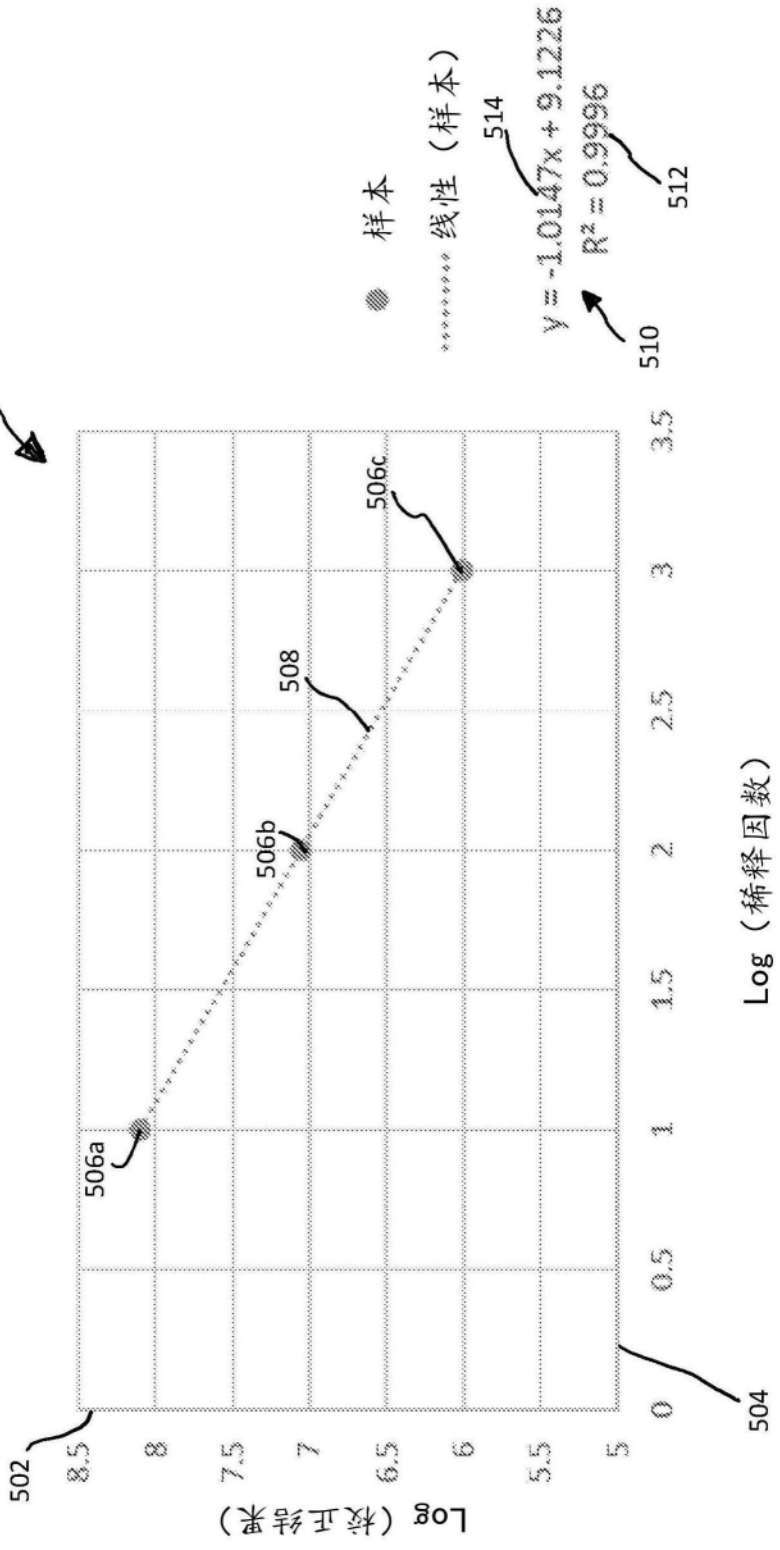

500
样本
线性（样本）
y = -1.0147x + 9.1226
R² = 0.9996
510
512
514
506a
506b
506c
508
502
504
Log（松压结果）
Log（稀释因数）
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5

图6

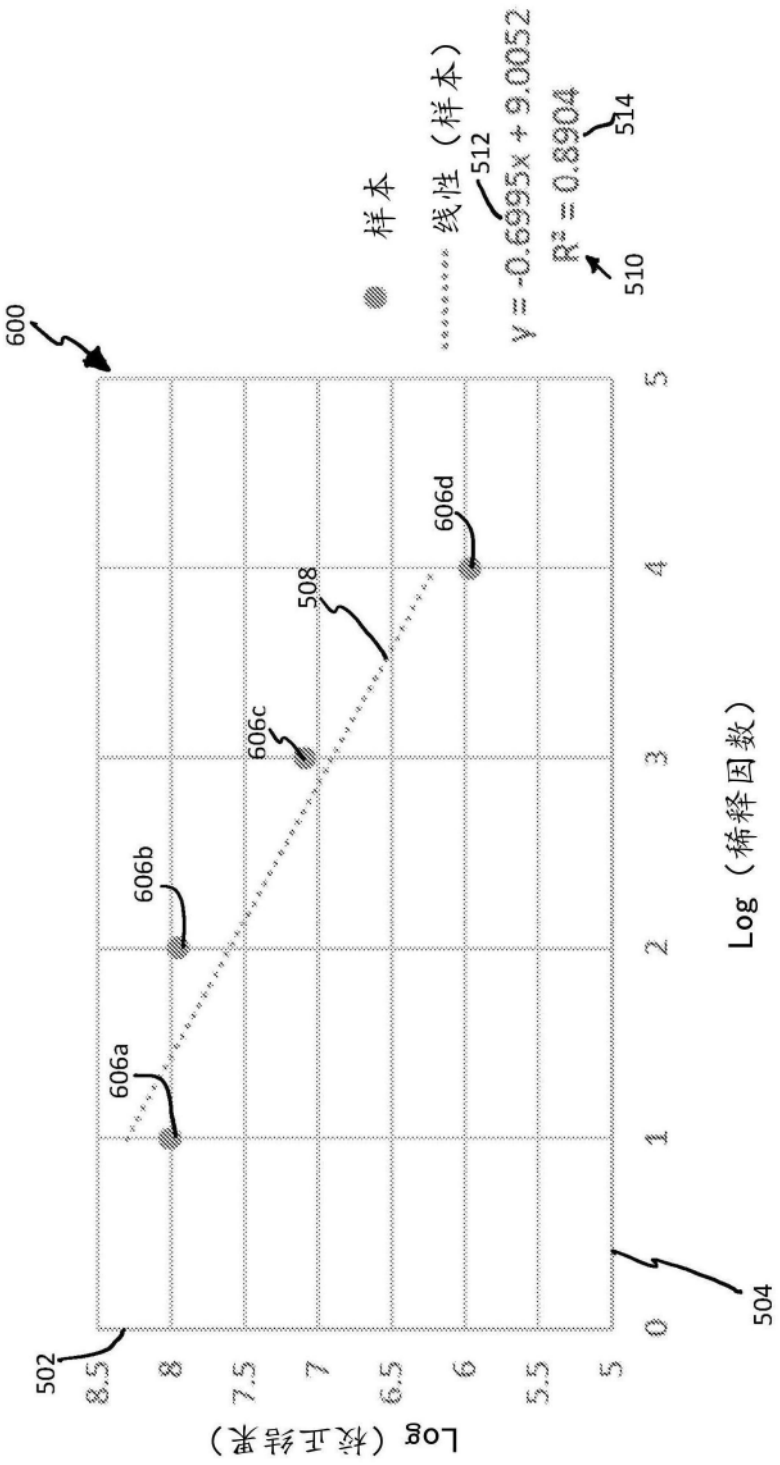

600
样本
线性（样本）
512
y = -0.6995x + 9.0052
R² = 0.8904
514
510
606d
508
606c
606b
606a
502
504
Log（稀释因数）
Log（校正结果）
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
0
1
2
3
4
5

图7

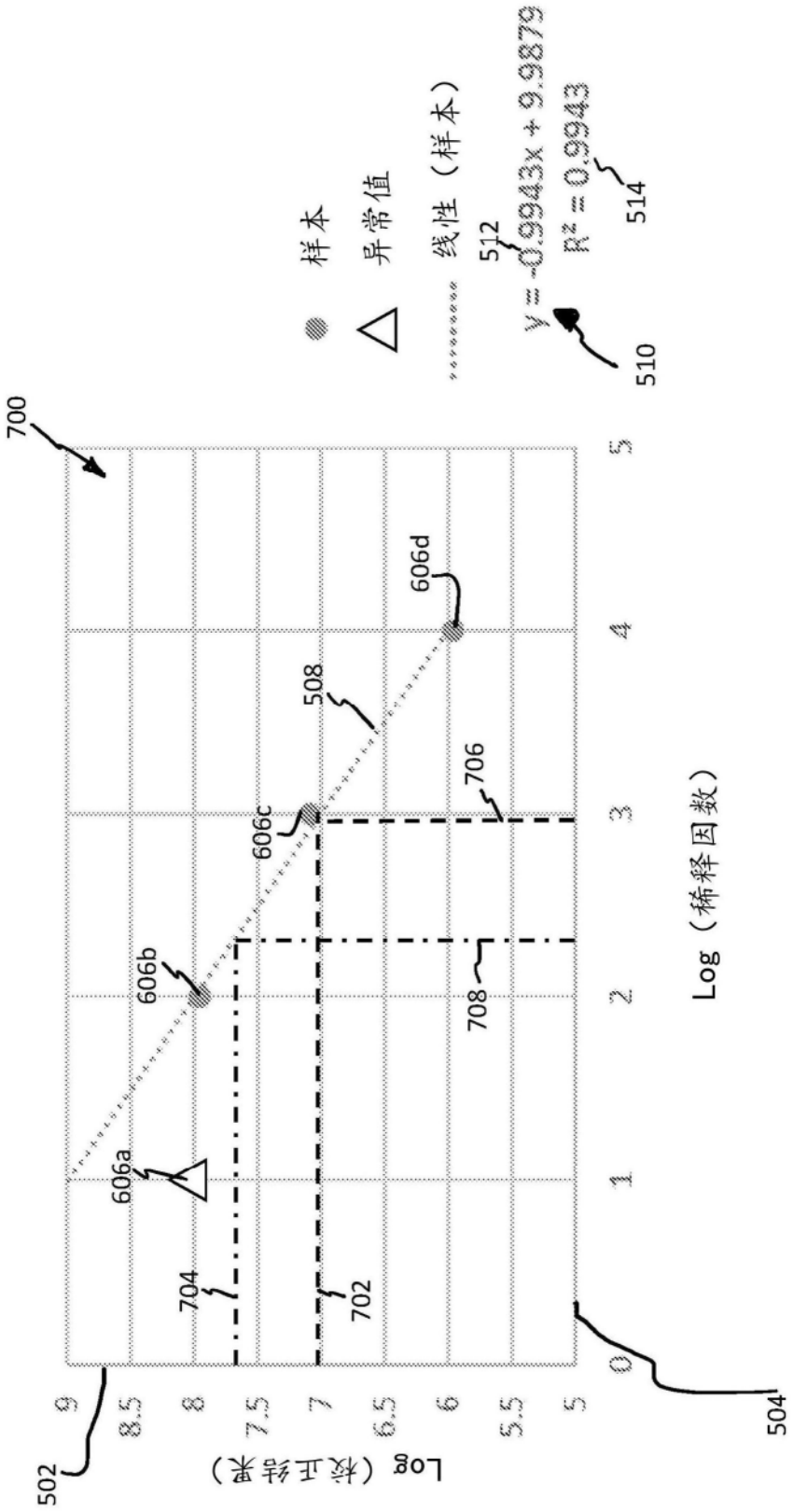

700
样本
异常值
线性（样本）
512
y = -0.9943x + 9.9879
R² = 0.9943
514
510
606d
508
706
606c
606b
708
606a
704
702
502
504
Log（校正结果）
Log（稀释因数）
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
0
1
2
3
4
5

图8

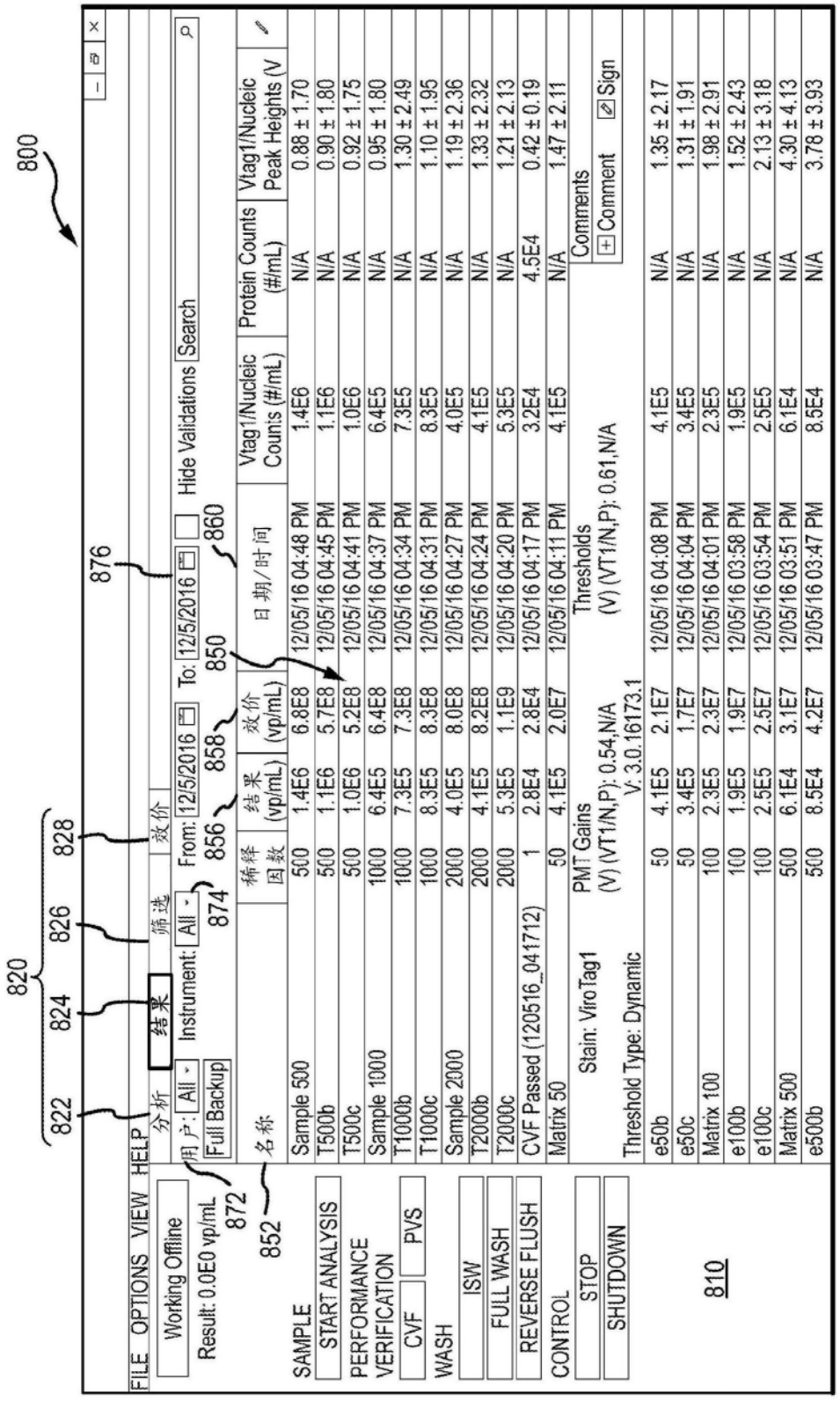

800
820
822
824
826
828
876
FILE OPTIONS VIEW HELP
分析
结果
筛选
效价
Working Offline
用户: All
Instrument: All
From: 12/5/2016
To: 12/5/2016
Hide Validations
Search
Result: 0.0E0 vp/mL
Full Backup
872
874
856
858
860
850
852
名称
稀释因数
结果 (vp/mL)
效价 (vp/mL)
日期/时间
Vtag1/Nucleic Counts (#/mL)
Protein Counts (#/mL)
Vtag1/Nucleic Peak Heights (V
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF
PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
810
Sample 500 500 1.4E6 6.8E8 12/05/16 04:48 PM 1.4E6 N/A 0.88 ± 1.70
T500b 500 1.1E6 5.7E8 12/05/16 04:45 PM 1.1E6 N/A 0.90 ± 1.80
T500c 500 1.0E6 5.2E8 12/05/16 04:41 PM 1.0E6 N/A 0.92 ± 1.75
Sample 1000 1000 6.4E5 6.4E8 12/05/16 04:37 PM 6.4E5 N/A 0.95 ± 1.80
T1000b 1000 7.3E5 7.3E8 12/05/16 04:34 PM 7.3E5 N/A 1.30 ± 2.49
T1000c 1000 8.3E5 8.3E8 12/05/16 04:31 PM 8.3E5 N/A 1.10 ± 1.95
Sample 2000 2000 4.0E5 8.0E8 12/05/16 04:27 PM 4.0E5 N/A 1.19 ± 2.36
T2000b 2000 4.1E5 8.2E8 12/05/16 04:24 PM 4.1E5 N/A 1.33 ± 2.32
T2000c 2000 5.3E5 1.1E9 12/05/16 04:20 PM 5.3E5 N/A 1.21 ± 2.13
CVF Passed (120516_041712) 1 2.8E4 2.8E4 12/05/16 04:17 PM 3.2E4 4.5E4 0.42 ± 0.19
Matrix 50 50 4.1E5 2.0E7 12/05/16 04:11 PM 4.1E5 N/A 1.47 ± 2.11
Stain: ViroTag1
Threshold Type: Dynamic
PMT Gains
(V) (VT1/N,P): 0.54,N/A
V: 3.0.16173.1
Thresholds
(V) (VT1/N,P): 0.61,N/A
Comments
Comment
Sign
e50b 50 4.1E5 2.1E7 12/05/16 04:08 PM 4.1E5 N/A 1.35 ± 2.17
e50c 50 3.4E5 1.7E7 12/05/16 04:04 PM 3.4E5 N/A 1.31 ± 1.91
Matrix 100 100 2.3E5 2.3E7 12/05/16 04:01 PM 2.3E5 N/A 1.98 ± 2.91
e100b 100 1.9E5 1.9E7 12/05/16 03:58 PM 1.9E5 N/A 1.52 ± 2.43
e100c 100 2.5E5 2.5E7 12/05/16 03:54 PM 2.5E5 N/A 2.13 ± 3.18
Matrix 500 500 6.1E4 3.1E7 12/05/16 03:51 PM 6.1E4 N/A 4.30 ± 4.13
e500b 500 8.5E4 4.2E7 12/05/16 03:47 PM 8.5E4 N/A 3.78 ± 3.93

图9

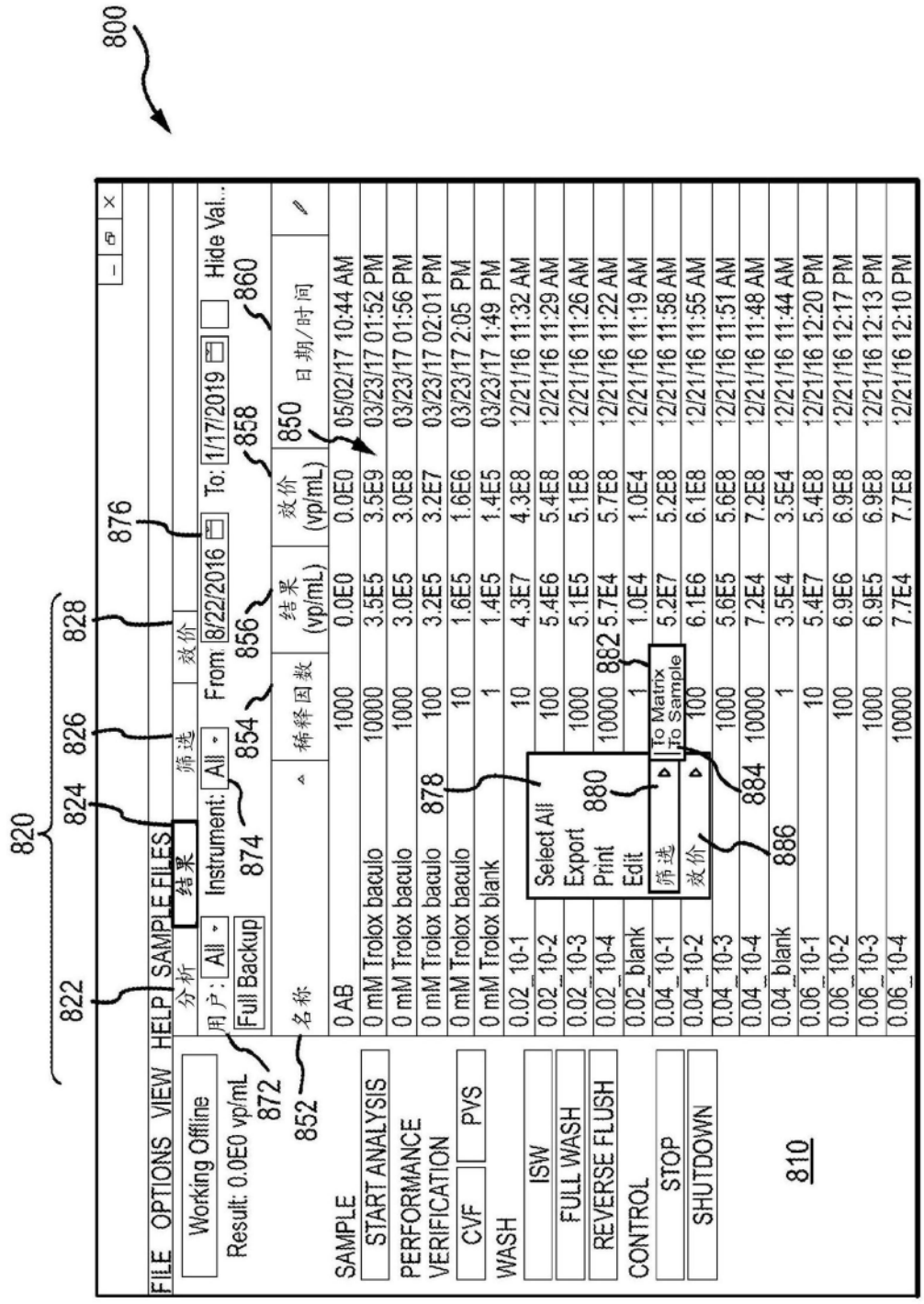

800
820
822
824
826
828
876
FILE OPTIONS VIEW HELP
SAMPLE FILES
分析
结果
筛选
效价
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
872
用户: All
Instrument: All
From: 8/22/2016
To: 1/17/2019
Hide Val...
Full Backup
874
854
856
858
860
852
名称
稀释因数
结果 (vp/mL)
效价 (vp/mL)
850
日期/时间
SAMPLE
0 AB 1000 0.0E0 0.0E0 05/02/17 10:44 AM
START ANALYSIS
0 mM Trolox baculo 10000 3.5E5 3.5E9 03/23/17 01:52 PM
PERFORMANCE VERIFICATION
0 mM Trolox baculo 1000 3.0E5 3.0E8 03/23/17 01:56 PM
878
0 mM Trolox baculo 100 3.2E5 3.2E7 03/23/17 02:01 PM
CVF
PVS
0 mM Trolox baculo 10 1.6E5 1.6E6 03/23/17 2:05 PM
WASH
0 mM Trolox blank 1 1.4E5 1.4E5 03/23/17 1:49 PM
0.02_10-1 10 4.3E7 4.3E8 12/21/16 11:32 AM
ISW
0.02_10-2 100 5.4E6 5.4E8 12/21/16 11:29 AM
Select All
Export
Print
Edit
880
882
FULL WASH
0.02_10-3 1000 5.1E5 5.1E8 12/21/16 11:26 AM
REVERSE FLUSH
0.02_10-4 10000 5.7E4 5.7E8 12/21/16 11:22 AM
CONTROL
0.02_blank 1 1.0E4 1.0E4 12/21/16 11:19 AM
To Matrix
To Sample
STOP
0.04_10-1 5.2E7 5.2E8 12/21/16 11:58 AM
筛选
效价
SHUTDOWN
0.04_10-2 100 6.1E6 6.1E8 12/21/16 11:55 AM
0.04_10-3 1000 5.6E5 5.6E8 12/21/16 11:51 AM
884
0.04_10-4 10000 7.2E4 7.2E8 12/21/16 11:48 AM
0.04_blank 1 3.5E4 3.5E4 12/21/16 11:44 AM
886
0.06_10-1 10 5.4E7 5.4E8 12/21/16 12:20 PM
0.06_10-2 100 6.9E6 6.9E8 12/21/16 12:17 PM
0.06_10-3 1000 6.9E5 6.9E8 12/21/16 12:13 PM
0.06_10-4 10000 7.7E4 7.7E8 12/21/16 12:10 PM
810

图10

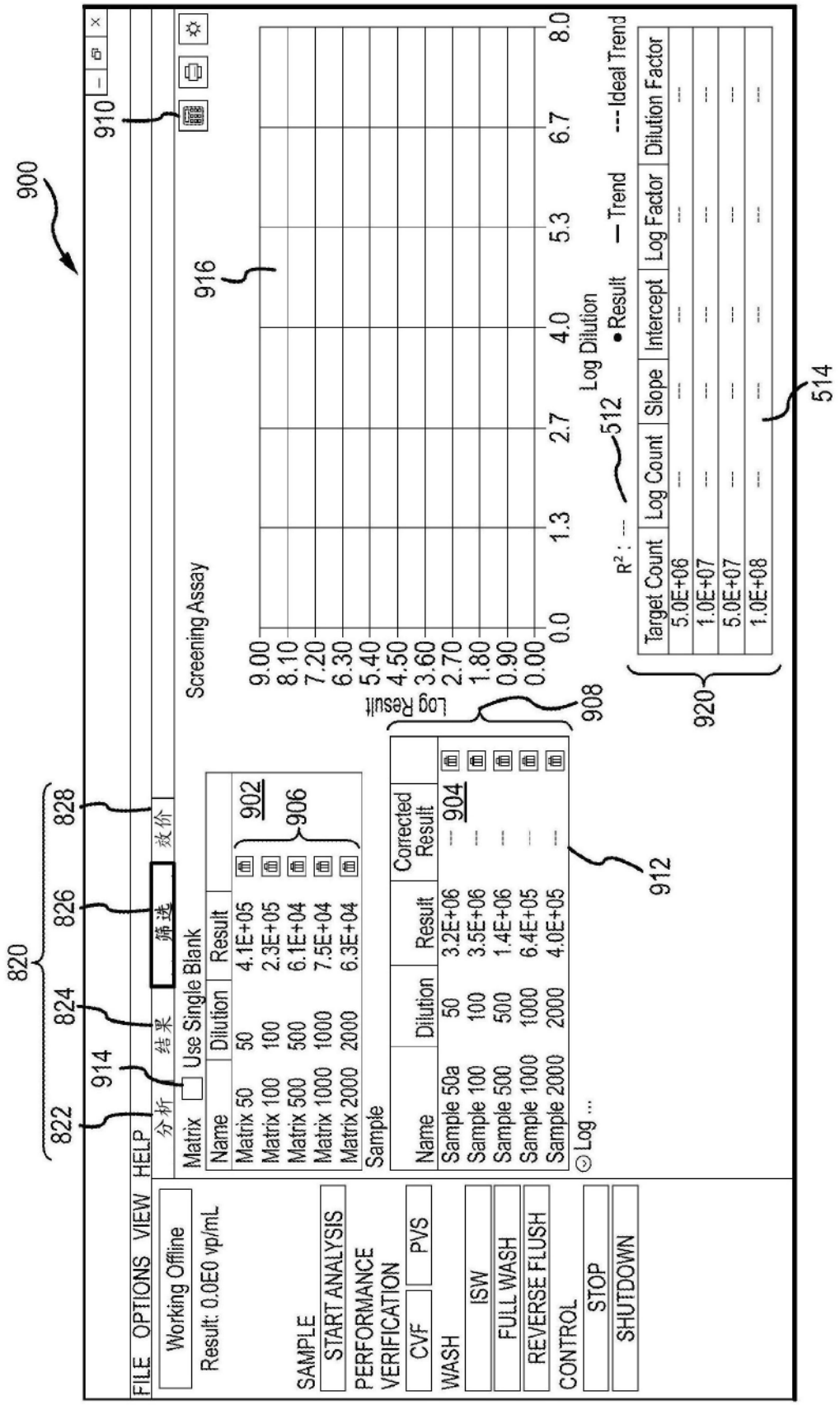

900
910
820
822
824
826
828
914
916
912
908
902
904
906
920
512
514
FILE OPTIONS VIEW HELP
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
分析 结果 筛选 效价
Matrix Use Single Blank
Name Dilution Result
Matrix 50 50 4.1E+05
Matrix 100 100 2.3E+05
Matrix 500 500 6.1E+04
Matrix 1000 1000 7.5E+04
Matrix 2000 2000 6.3E+04
Sample
Name Dilution Result Corrected Result
Sample 50a 50 3.2E+06 ---
Sample 100 100 3.5E+06 ---
Sample 500 500 1.4E+06 ---
Sample 1000 1000 6.4E+05 ---
Sample 2000 2000 4.0E+05 ---
Log ...
Screening Assay
Log Result
9.00 8.10 7.20 6.30 5.40 4.50 3.60 2.70 1.80 0.90 0.00
0.0 1.3 2.7 4.0 5.3 6.7 8.0
Log Dilution
R2: ---
Result Trend Ideal Trend
Target Count Log Count Slope Intercept Log Factor Dilution Factor
5.0E+06 --- --- --- ---
1.0E+07 --- --- --- ---
5.0E+07 --- --- --- ---
1.0E+08 --- --- --- ---

图11

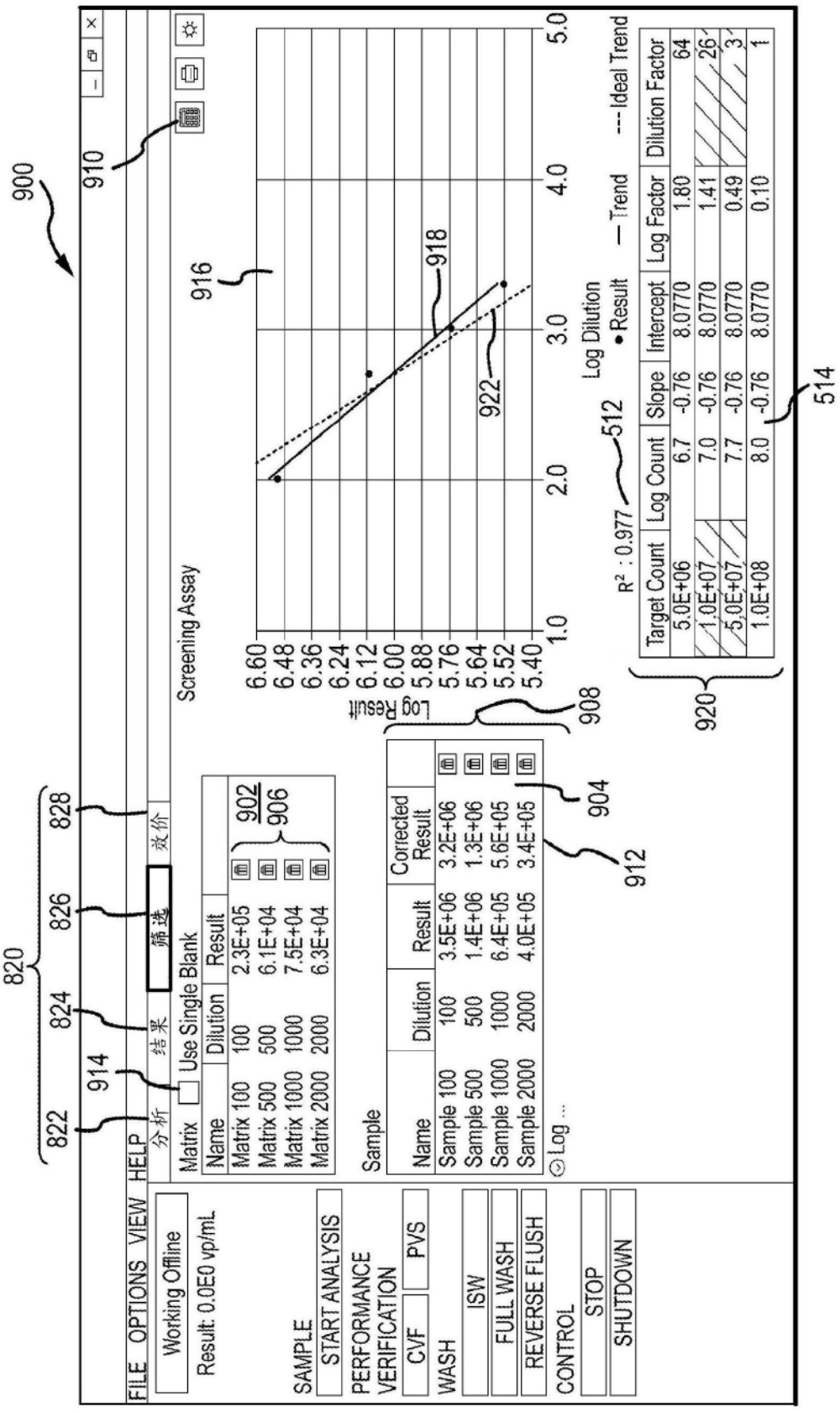

900
910
820
822
914
824
826
828
916
902
906
904
912
908
918
922
920
512
514
FILE OPTIONS VIEW HELP
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
分析 结果 筛选 效价
Use Single Blank
Matrix
Name Dilution Result
Matrix 100 100 2.3E+05
Matrix 500 500 6.1E+04
Matrix 1000 1000 7.5E+04
Matrix 2000 2000 6.3E+04
Sample
Name Dilution Result Corrected Result
Sample 100 100 3.5E+06 3.2E+06
Sample 500 500 1.4E+06 1.3E+06
Sample 1000 1000 6.4E+05 5.6E+05
Sample 2000 2000 4.0E+05 3.4E+05
Log ...
Screening Assay
Log Result
6.60 6.48 6.36 6.24 6.12 6.00 5.88 5.76 5.64 5.52 5.40
1.0 2.0 3.0 4.0 5.0
Log Dilution
R² : 0.977
● Result — Trend --- Ideal Trend
Target Count Log Count Slope Intercept Log Factor Dilution Factor
5.0E+06 6.7 -0.76 8.0770 1.80 64
1.0E+07 7.0 -0.76 8.0770 1.41 26
5.0E+07 7.7 -0.76 8.0770 0.49 3
1.0E+08 8.0 -0.76 8.0770 0.10 1

图12

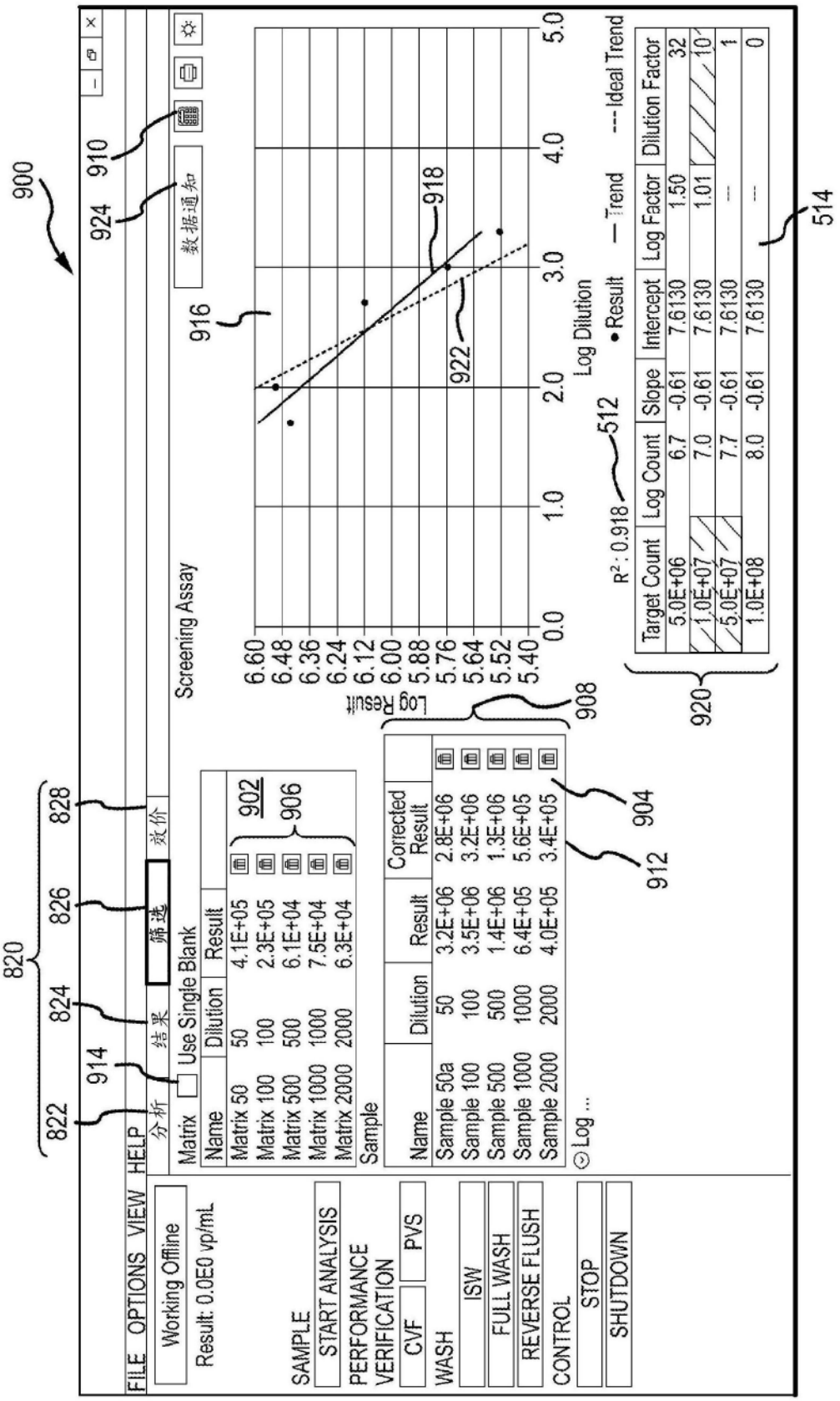

900
910
924
820
822
824
826
828
914
916
902
906
904
912
908
918
922
920
512
514
FILE OPTIONS VIEW HELP
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
分析
结果
筛选
效价
数据通知
Screening Assay
Matrix
Use Single Blank
Name Dilution Result
Matrix 50 50 4.1E+05
Matrix 100 100 2.3E+05
Matrix 500 500 6.1E+04
Matrix 1000 1000 7.5E+04
Matrix 2000 2000 6.3E+04
Sample
Name Dilution Result Corrected Result
Sample 50a 50 3.2E+06 2.8E+06
Sample 100 100 3.5E+06 3.2E+06
Sample 500 500 1.4E+06 1.3E+06
Sample 1000 1000 6.4E+05 5.6E+05
Sample 2000 2000 4.0E+05 3.4E+05
Log ...
Log Result
6.60
6.48
6.36
6.24
6.12
6.00
5.88
5.76
5.64
5.52
5.40
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
Log Dilution
R2: 0.918
Result
Trend
Ideal Trend
Target Count Log Count Slope Intercept Log Factor Dilution Factor
5.0E+06 6.7 -0.61 7.6130 1.50 32
1.0E+07 7.0 -0.61 7.6130 1.01 10
5.0E+07 7.7 -0.61 7.6130 --- 1
1.0E+08 8.0 -0.61 7.6130 --- 0
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF
PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN

图13

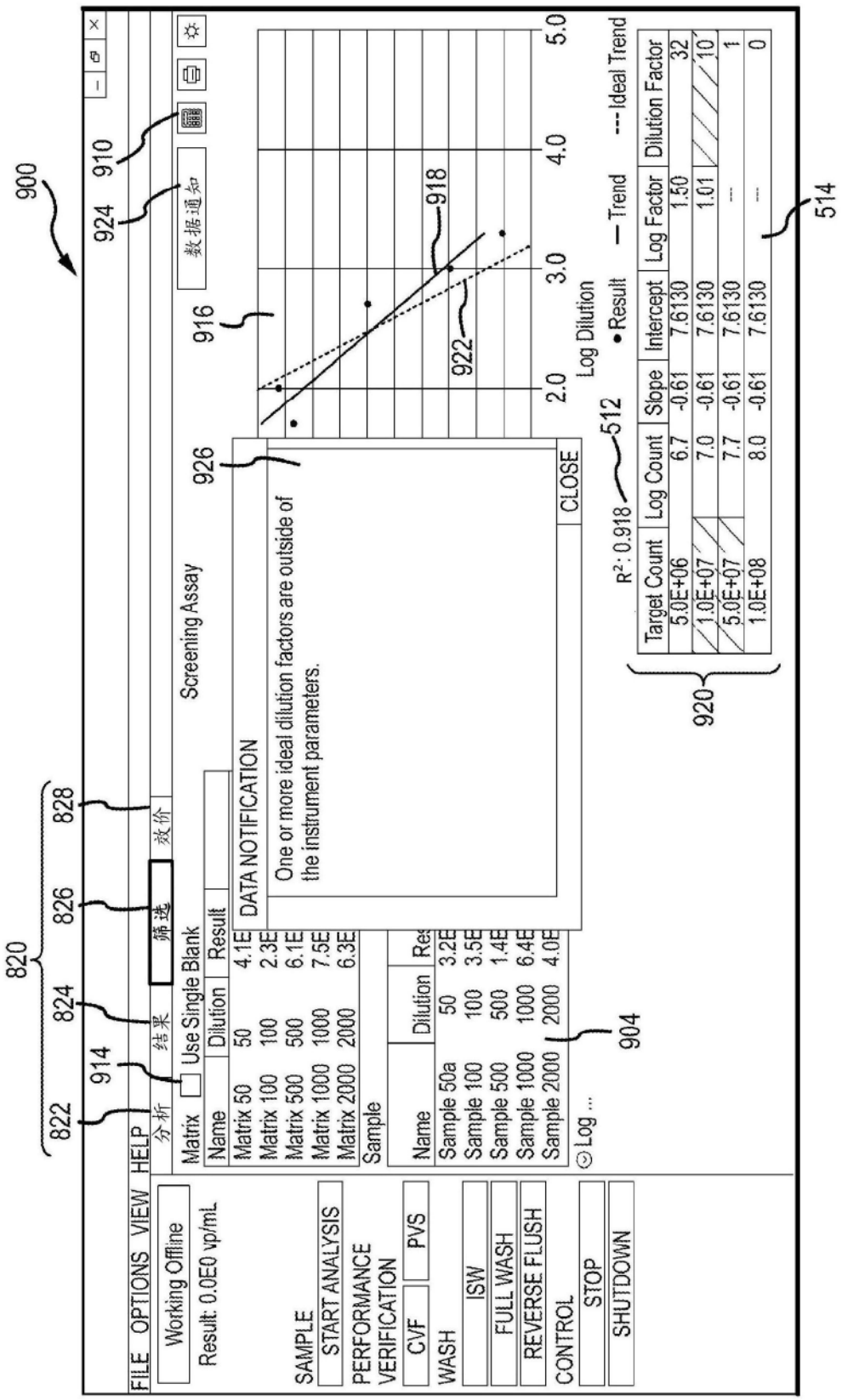

900
910
924
914
824
826
828
820
822
916
918
922
926
904
512
514
920
FILE OPTIONS VIEW HELP
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
分析
结果
筛选
效价
数据通知
Matrix
Use Single Blank
Name Dilution Result
Matrix 50 50 4.1E
Matrix 100 100 2.3E
Matrix 500 500 6.1E
Matrix 1000 1000 7.5E
Matrix 2000 2000 6.3E
Sample
Name Dilution Re
Sample 50a 50 3.2E
Sample 100 100 3.5E
Sample 500 500 1.4E
Sample 1000 1000 6.4E
Sample 2000 2000 4.0E
Log ...
Screening Assay
DATA NOTIFICATION
One or more ideal dilution factors are outside of the instrument parameters.
CLOSE
2.0 3.0 4.0 5.0
Log Dilution
R2: 0.918
Result Trend Ideal Trend
Target Count Log Count Slope Intercept Log Factor Dilution Factor
5.0E+06 6.7 -0.61 7.6130 1.50 32
1.0E+07 7.0 -0.61 7.6130 1.01 10
5.0E+07 7.7 -0.61 7.6130 --- 1
1.0E+08 8.0 -0.61 7.6130 --- 0

图14

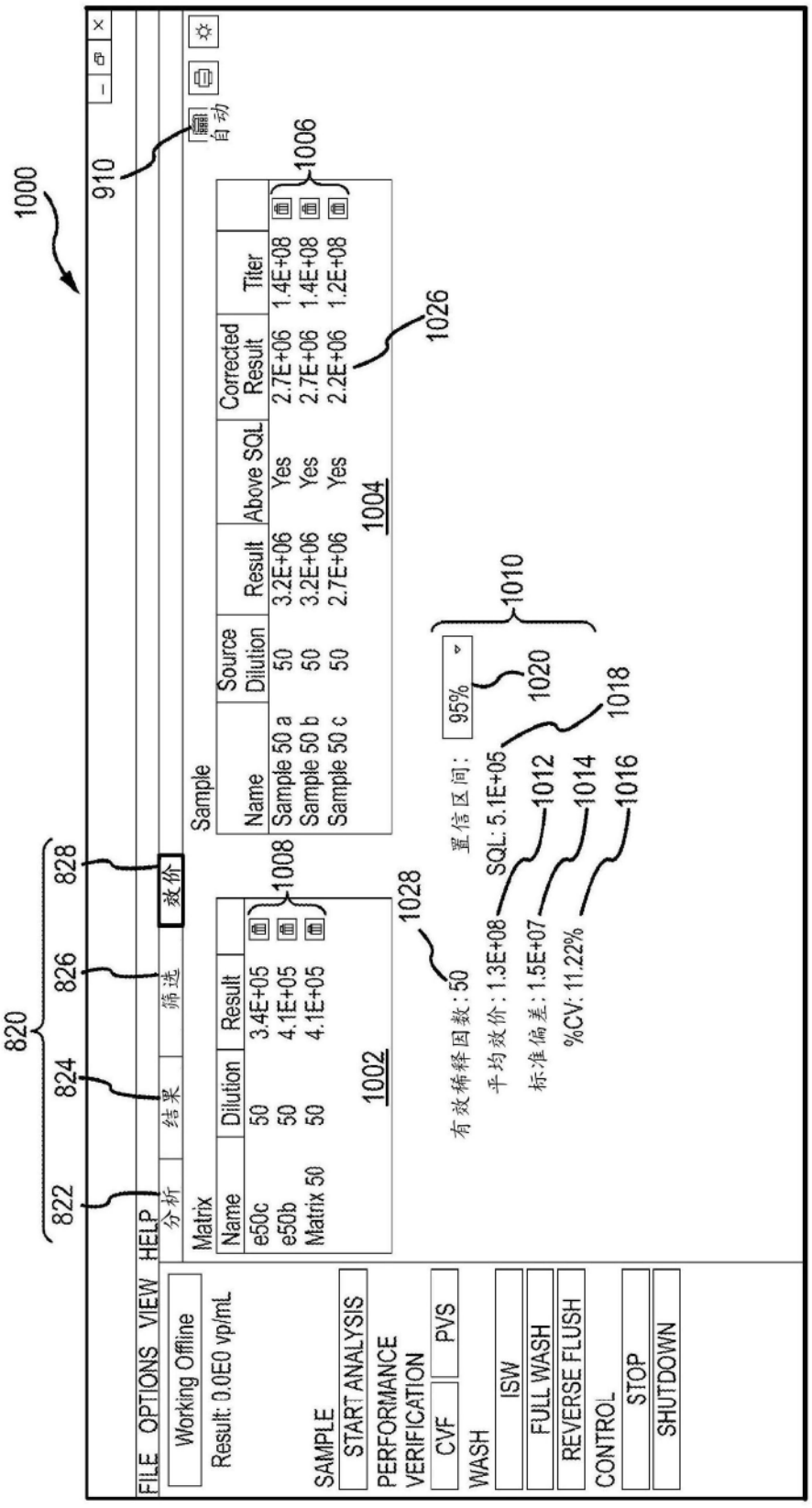

1000
910
820
822
824
826
828
FILE OPTIONS VIEW HELP
分析
结果
筛选
效价
自动
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF
PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
Matrix
Name Dilution Result
e50c 50 3.4E+05
e50b 50 4.1E+05
Matrix 50 50 4.1E+05
1002
1008
Sample
Name Source Dilution Result Above SQL Corrected Result Titer
Sample 50 a 50 3.2E+06 Yes 2.7E+06 1.4E+08
Sample 50 b 50 3.2E+06 Yes 2.7E+06 1.4E+08
Sample 50 c 50 2.7E+06 Yes 2.2E+06 1.2E+08
1004
1006
1026
1028
有效稀释因数: 50
平均效价: 1.3E+08
标准偏差: 1.5E+07
%CV: 11.22%
置信区间:
95%
SQL: 5.1E+05
1010
1012
1014
1016
1018
1020

图15

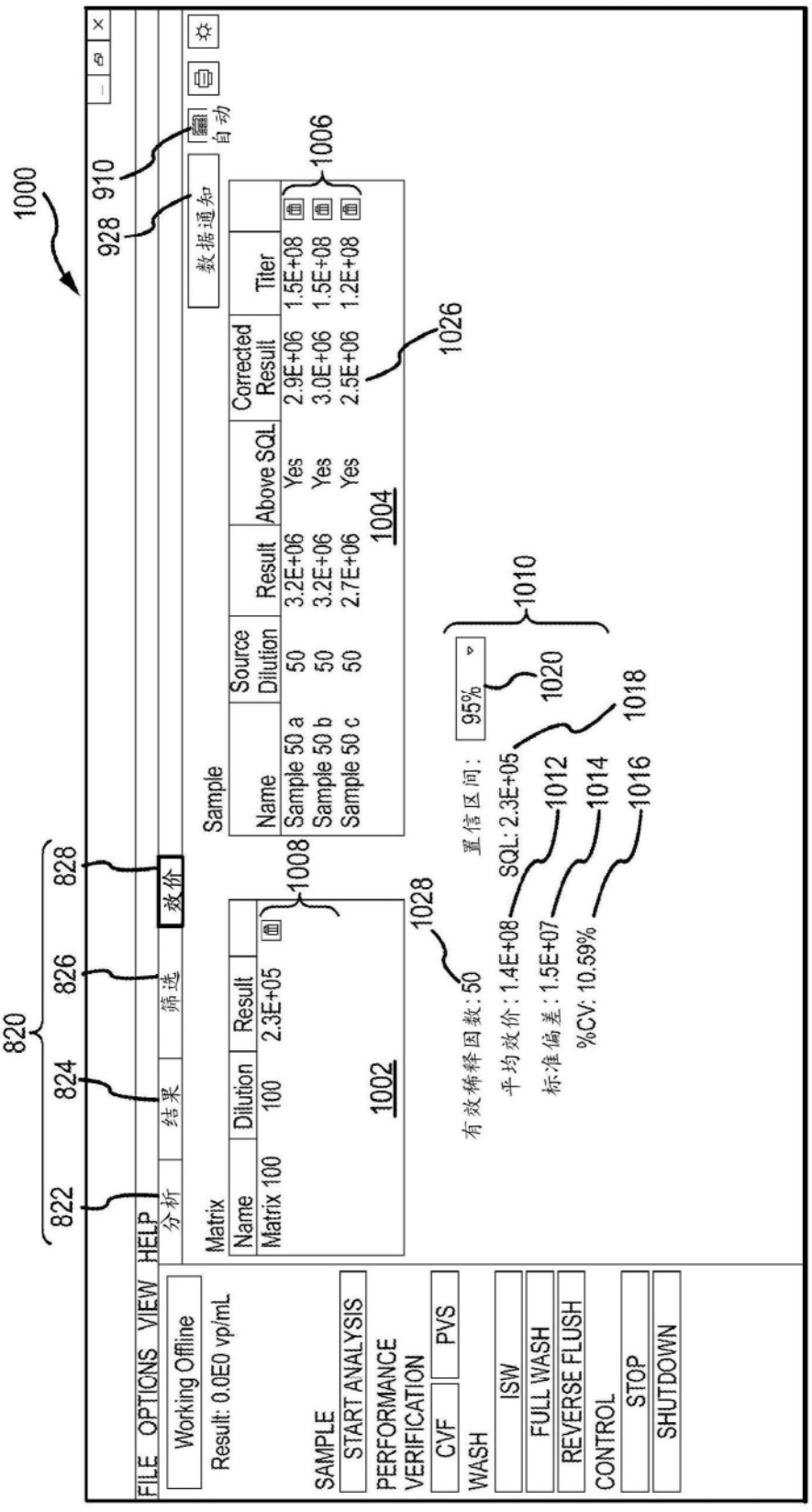

1000
820
822
824
826
828
910
928
FILE OPTIONS VIEW HELP
分析
结果
筛选
效价
数据通知
自动
Working Offline
Result: 0.0E0 vp/mL
SAMPLE
START ANALYSIS
PERFORMANCE VERIFICATION
CVF
PVS
WASH
ISW
FULL WASH
REVERSE FLUSH
CONTROL
STOP
SHUTDOWN
Matrix
Name
Dilution
Result
Matrix 100
100
2.3E+05
1002
1008
Sample
Name
Source Dilution
Result
Above SQL
Corrected Result
Titer
Sample 50 a
50
3.2E+06
Yes
2.9E+06
1.5E+08
Sample 50 b
50
3.2E+06
Yes
3.0E+06
1.5E+08
Sample 50 c
50
2.7E+06
Yes
2.5E+06
1.2E+08
1004
1006
1026
1028
有效稀释因数: 50
置信区间:
95%
1010
1020
平均效价: 1.4E+08
SQL: 2.3E+05
1012
标准偏差: 1.5E+07
1014
%CV: 10.59%
1016
1018

图16

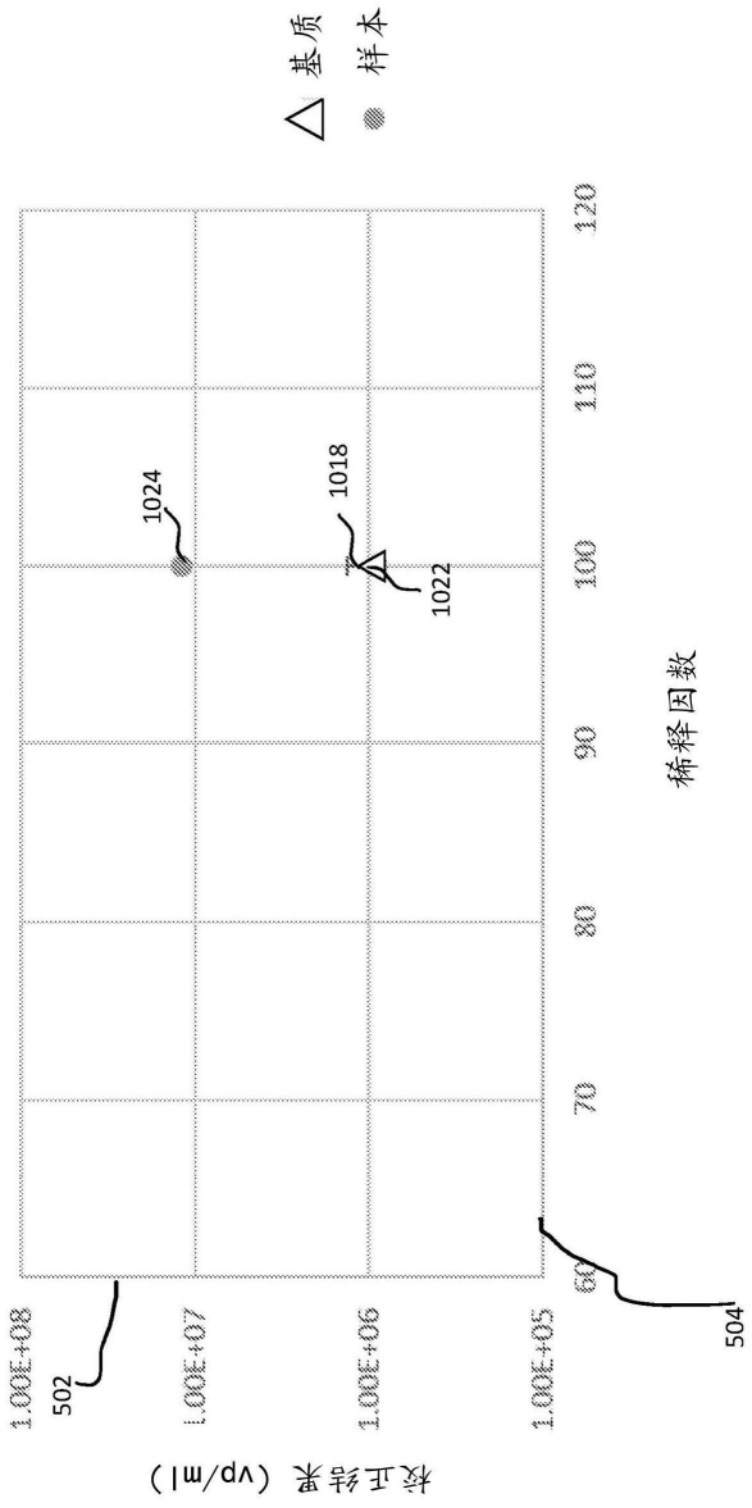

基质
样本
1024
1018
1022
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
502
504
60
70
80
90
100
110
120
稀释因数
校正结果 (vp/ml)

图17