

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013 年 5 月 10 日 (10.05.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/064033 A1

- (51) 国际专利分类号:
G01N 15/12 (2006.01) *G01N 15/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/083512
- (22) 国际申请日: 2012 年 10 月 25 日 (25.10.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110338176.4 2011 年 10 月 31 日 (31.10.2011) CN
- (71) 申请人: 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 (SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦, Guangdong 518057 (CN)。
- (72) 发明人: 申涛 (SHEN, Tao); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦, Guangdong 518057 (CN)。 石汇林 (SHI, Huilin); 中

国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦, Guangdong 518057 (CN)。 滕锦 (TENG, Jin); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦, Guangdong 518057 (CN)。 郭文恒 (GUO, Wenheng); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA I.P. LAW OFFICE); 中国广东省广州市先烈中路 69 号东山广场 918-920 室, Guangdong 510095 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

[见续页]

(54) Title: PARTICLE ANALYZER AND PARTICLE TEST CONTROL METHOD AND DEVICE THEREOF

(54) 发明名称: 粒子分析仪及其粒子测试控制方法、装置

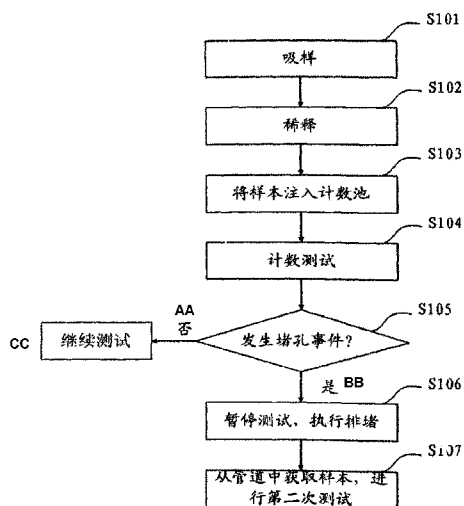


图 10 / Fig. 10

S101 EXTRACT A SAMPLE
S102 DILUTE
S103 INJECT THE SAMPLE INTO A COUNTING CELL
S104 PERFORM A COUNTING TEST
S105 DOES A PORE BLOCKING EVENT OCCUR?
S106 SUSPEND THE TEST AND PERFORM UNBLOCKING
S107 OBTAIN THE SAMPLE FROM A PASSAGE FOR A SECOND TEST
AA NO
BB YES
CC CONTINUE THE TEST

(57) Abstract: An ion analyzer and a test control method and device thereof. The method comprises: extracting a diluted sample, preserving a part of the sample, and detecting whether a pore blocking event occurs during a technical test process; when the pore blocking event occurs, controlling to suspend the test of the sample, and performing an unblocking operation; and after the unblocking operation is completed, controlling a liquid adding system to again extract the preserved part of the sample from a reaction cell or a passage of the liquid adding system and inject the extracted sample into a counting cell, and then starting to perform a counting test through an impedance method again on the sample in the counting cell. The method makes full use of the remaining diluted sample for a second test to eliminate the impact of pore blocking that occurs in the first measurement of the sample on the test result, and the sample does not need to be again placed at a position under test for sample re-extraction and re-dilution, thereby reducing the probability of pore blocking. Also disclosed is a device using the method.

(57) 摘要:

[见续页]



WO 2013/064033 A1



QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种离子分析仪及其测试控制方法、装置。该方法包括: 在抽取稀释后的样本后保留部分样本, 在技术测试过程中监测是否发生堵孔事件; 当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试, 并执行排堵操作; 在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池或加液系统的管道中吸取保留的部分样本并注入计数池, 然后重新开始对计数池中的样本再次进行阻抗法计数测试。该方法充分利用样本稀释后剩余的稀释样本进行第二次测试, 消除该样本第一次测量时发生的堵孔对测试结果的影响, 并且不需要将该样本重新放置到待测试位进行重吸样和重稀释, 从而降低了堵孔概率。以及使用该方法的装置。

说明书

发明名称: 粒子分析仪及其粒子测试控制方法、装置

[1] 【技术领域】

[2] 本发明涉及生化分析领域，尤其涉及一种粒子分析仪及其测试控制方法。

[3] 【背景技术】

[4] 粒子分析仪应用于医疗或生化研究中所涉及的生化分析领域，其用于对混合液中的各组成微小粒子进行分类统计，比较常见的粒子分析仪如血液细胞分析仪。血液细胞分析仪是一种对人体血液细胞进行计数和分类的仪器，其测量方法为：将定量的血液样本加入一定量的具保持细胞形态作用和导电特性的稀释液中，然后此混合液体在动力驱动源的作用下通过微孔，因细胞具有较弱的导电特性，故其通过微孔时微孔内的等效阻抗将变大，在恒流源的作用下，电压的变化与阻抗的变化成正比例，即电压的波形反映了粒子通过微孔过程中的阻抗变化过程，粒子通过微孔时会产生一个电压脉冲，此电压脉冲的高度即反映了粒子的体积大小，因此根据电压脉冲的幅度可对粒子进行分类。此测量方法简称阻抗法。

[5] 在检测过程中用到的微孔元件是一种孔径在50—120um之间的贵重元件，由于其孔径很小，在检测过程中，微孔容易被血液中的各类蛋白、细胞碎片、血凝块、油性脂类以及试管帽穿刺过程中形成的碎屑等堵塞，这种情况称为堵孔，堵孔会影响仪器的检测功能的可靠性。目前血液细胞分析仪的测试流程和时序如图1所示，首先将第一个样本和规定的稀释液加入到反应池中进行稀释和孵育，然后从反应池中抽取稀释后的定量的样本注入计数池，一边对抽取的样本进行阻抗法测试，另一边同时控制排空反应池，等待第二个样本的加入，在第二个样本吸样后，将第二个样本和规定的稀释液加入到反应池中，开始第二个样本的稀释和孵育。而当第一个样本在进行阻抗法测试过程中发生堵孔时，目前的处理方式：将发生堵孔的第一个样本通过人工或样本架回退机制重新放置到待测试位重新进行吸样操作，并将吸取的第一个样本和规定的稀释液加入到反应池中进行稀释和孵育，然后再从反应池中抽取稀释后的定量的样本，对抽

取的样本注入计数池，重新进行阻抗法计数。样本因发生堵孔而导致无法输出测试结果的概率称为堵孔概率。目前对堵孔后的处理方式不但操作复杂，而且对样本的采集量要求也高，对于连续进样的系统，也提高了其控制的复杂程度。因此如何降低堵孔概率，是血液细胞分析仪设计时需要考虑的一个问题。

[6] **【发明内容】**

[7] 本发明提供一种粒子分析仪及其测试控制方法、装置，用于降低堵孔概率。

[8] 根据本发明的一方面，提供一种粒子分析仪测试控制方法，包括：

[9] 控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作；

[10] 将吸取的样本注入反应池进行稀释；

[11] 控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池，同时控制反应池的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中；

[12] 对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件；

[13] 当发生堵孔事件时则控制暂停下一样本的测试，并执行排堵操作；

[14] 在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。

[15] 根据本发明的另一方面，还提供一种用于粒子分析仪的粒子测试控制装置,包括：

[16] 第一控制单元，用于控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池；

[17] 第二控制单元，耦合到第一控制单元，用于在第一控制单元控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本后控制反应池的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中；

[18] 第三控制单元，耦合到第一控制单元，用于在样本注入计数池后控制计数池中的样本开始阻抗法计数测试；

[19] 堵孔监测单元，用于接收样本进行阻抗法计数测试过程中输出的微孔电压，判断是否发生堵孔，当发生堵孔时则输出堵孔事件；

[20] 第四控制单元，耦合到堵孔监测单元，用于根据堵孔事件控制暂停测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后输出控制信号至第一控制单元，使第一控制单

元控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池。

[21] 还提供一种粒子分析仪，包括：

[22] 反应池，用于对注入其中的样本进行稀释，所述反应池包括吸液管、出液管和排液管，所述排液管上设置有可根据控制信号在关闭状态和打开状态之间切换的排液控制阀；

[23] 阻抗法计数测试系统，其包括计数池，所述阻抗法计数测试系统对注入计数池的样本进行阻抗法计数测试，输出微孔电压；

[24] 加液系统，其用于从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池；

[25] 信号处理及控制装置，其用于接收微孔电压并进行整形处理和信号识别，所述信号处理及控制装置被配置为在加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池后仍控制反应池的排液控制阀维持在关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中，并在计数测试过程中根据微孔电压监测是否发生堵孔，当发生堵孔时则控制暂停下一样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取该样本并注入计数池，然后重新开始对计数池中的该样本进行阻抗法计数测试。

[26] 在另一种实施例中，还提供一种用于粒子分析仪的粒子测试控制方法，包括：

[27] 控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作；

[28] 将吸取的样本通过注入多个反应池进行多级稀释，直到在最末级反应池中形成符合稀释比的稀释样本；

[29] 控制加液系统从最末级反应池吸取稀释后的样本并注入计数池，控制多个反应池中的至少一个的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在该反应池中；

[30] 对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件；

[31] 当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作；

[32] 基于留有剩余的稀释后的样本的反应池中得到符合稀释比的稀释样本；

[33] 将符合稀释比的稀释样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。

- [34] 在又一种实施例中，还提供一种用于粒子分析仪的粒子测试控制方法,包括：
- [35] 控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作；
- [36] 将吸取的样本注入反应池进行稀释；
- [37] 控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本，然后将稀释后的样本的一部分注入计数池，并使加液系统保留剩余的稀释后的样本；
- [38] 对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件；
- [39] 当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作；
- [40] 在排堵操作完成后控制加液系统将其中保留的稀释后样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。

[41] **【附图说明】**

- [42] 图1为一种实施例中血液细胞分析仪的测试时序图；
- [43] 图2为本发明一种实施例中血液细胞分析仪的结构示意图；
- [44] 图3为粒子识别和统计结果示意图；
- [45] 图4a为恒流源形成的稳定电场示意图；
- [46] 图4b为血细胞通过微孔时形成的脉冲信号示意图；
- [47] 图4c为堵孔时微孔电压升高示意图；
- [48] 图4d为堵孔时微孔电压异常波动示意图；
- [49] 图5a为本发明一种实施例中粒子测试控制装置的结构示意图；
- [50] 图5b为本发明另一种实施例中粒子测试控制装置的结构示意图；
- [51] 图6为本发明一种实施例中粒子测试流程图；
- [52] 图7为本发明一种实施例中监测堵孔的流程图；
- [53] 图8为本发明一种实施例中血液细胞分析仪的测试时序图；
- [54] 图9为本发明另一种实施例中粒子测试流程图；
- [55] 图10为本发明又一种实施例中粒子测试流程图。

[56] **【具体实施方式】**

- [57] 下面通过具体实施方式结合附图对本发明作进一步详细说明。
- [58] 在本发明实施例中，在对粒子计数过程中对相关测试信息实时监控，在发现堵

孔后暂停样本的测试，立刻进行排堵处理，之后充分利用该样本稀释后剩余的稀释样本进行第二次测试，避免该样本因第一次测量时发生的堵孔而无法输出测试结果，并且不需要将该样本重新放置到待测试位进行重吸样和重稀释，从而降低了堵孔概率。

[59] 对该样本稀释后剩余的稀释样本进行充分利用的方法可以是在从反应池中抽取样本后并不立即将反应池中剩余的样本排放掉，而是等待可得出该样本测试结果后再排放掉，在测试期间如果发生堵孔，则在排堵后从反应池中抽取剩余的稀释样本进行第二次测试。对该样本稀释后剩余的稀释样本进行充分利用的方法还可以是利用存放在从反应池到计数池之间的加液系统管道中的剩余的稀释样本。

[60] 下面以粒子分析仪为血液细胞分析仪为例进行详细说明。

[61] 请参考图2，血液细胞分析仪包括反应池2、加液系统3、阻抗法计数测试系统4和信号处理及控制装置5。加样系统1对放置在待测试位置上的样本进行吸样操作，吸取定量的样本，并将吸取的样本注入到反应池2中，反应池2对注入其中的样本和稀释液进行稀释，可进行多级稀释，直到达到要求的稀释比。阻抗法计数测试系统4包括计数池41，反应池2通过加液系统3将稀释样本加入到计数池41中，阻抗法计数测试系统4对注入计数池41中的样本进行阻抗法计数测试，输出微孔电压。

[62] 在本实施例中，反应池2包括进液管21、出液管22和排液管23，进液管21和耦合到加样系统1，出液管22耦合到加液系统3，排液管23上设置有可根据控制信号在关闭状态和打开状态之间切换的排液控制阀231。

[63] 阻抗法计数测试系统4包括计数池41、电源驱动42和阳极电极43、阴极电极44，计数池41包括前池411、后池412和位于前池411、后池412之间的微孔元件413。在工作，计数池前池411和计数池后池412中容纳有电解溶液45，阳极电极43的一端位于粒子计数前池411中，阴极电极44的一端位于粒子计数后池412中，阳极电极43的另一端和阴极电极44的另一端连接到电源驱动42的输出端，电源驱动42通常为恒流源。计数池后池412上还设有连通负压室的出液口414。

[64] 信号处理及控制装置5接收微孔电压并进行整形处理和信号识别等处理，最后

形成识别和统计结果，例如图3所示，该结果可直接打印输出或输出到显示器，以便操作者查看。还可将识别和统计结果进行存储，以便后续查看。

[65] 其工作过程是：

[66] 仪器从采血管中摄入定量的血样，与定量的稀释液在反应池内混匀，形成固定稀释比的稀释血样；之后从反应池内抽取一定量的稀释血样注入计数池进行阻抗计数，进而得到计数结果。样本注入前池411中时再混合一定量的试剂形成二次稀释样本，然后在负压的作用下，由前池411经微孔元件413中的微孔流到后池412中。计数过程中，稀释后的血样样本从前池411流入到后池412中，形成稳定的流场。由于在阳极电极43和阴极电极44之间加上恒流源，故形成稳定的电场，如图4 a所示。当血细胞通过微孔时会形成脉冲信号，如图4 b所示。当有异物挡在微孔元件前方时微孔电压会升高或异常波动，如图4c和4d所示。

[67] 因此本实施例中，所述信号处理及控制装置5还被配置为在加液系统3从反应池2吸取稀释后的样本并注入计数池41后仍控制反应池2的排液控制阀231维持在关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池2中，并在计数测试过程中根据微孔电压监测是否发生堵孔，当发生堵孔时则控制暂停下一样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后控制加液系统3再次从反应池2中吸取该样本并注入计数池41，然后重新开始对计数池41中的该样本进行阻抗法计数测试。

[68] 在一种实施例中，信号处理及控制装置包括粒子测试控制装置50，如图5a所示，粒子测试控制装置50包括第一控制单元51、第二控制单元52、第三控制单元53、堵孔监测单元54和第四控制单元55。第一控制单元51用于控制加液系统3从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池；第二控制单元52耦合到第一控制单元51，用于在第一控制单元51控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本后控制反应池的排液控制阀231继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中；第三控制单元53耦合到第一控制单元51，用于在样本注入计数池后控制阻抗法计数测试系统4对计数池中的样本开始阻抗法计数测试，也可称为是数据采集控制单元；堵孔监测单元54用于接收样本进行阻抗法计数测试过程中输出的微孔电压，判断是否发生堵孔，当发生堵孔时则输出堵孔事件；第四控制

单元55耦合到堵孔监测单元54，用于根据堵孔事件控制暂停样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后输出控制信号至第一控制单元51，使第一控制单元51控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池。第一控制单元51控制加液系统再次从反应池中吸取样本后控制第二控制单元52输出排空控制信号，控制反应池的排液控制阀切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[69] 在一种具体实施例中，如图5b所示，第一控制单元51可以是电机控制单元，其控制加液系统3的电机工作从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池，作为电机控制单元，其也可以根据控制命令控制其它部分的电机，例如阻抗法计数测试系统中的电机。第二控制单元52可以是阀控制单元，其用于控制反应池的排液控制阀231的关闭与打开，同样，阀控制单元也可以根据控制命令控制其它部分的控制阀，例如控制阻抗法计数测试系统中的阀或加液系统3中的阀。

[70] 在一种具体实例中，粒子测试控制装置还包括定时器56，所述定时器56分别耦合到第三控制单元53和第四控制单元55，所述第三控制单元53在对计数池中的样本采用阻抗法开始测试后即控制定时器56开始计时，所述定时器56在计时到达设定时间后输出定时信号至第四控制单元55，所述第四控制单元55在设定时间内接收到堵孔事件时，则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后输出控制信号至第一控制单元51，使第一控制单元51控制加液系统3再次从反应池中吸取样本并注入计数池。如果第四控制单元55在设定时间内没有接收到堵孔事件时则控制第二控制单元52输出排空控制信号，控制反应池的排液控制阀231切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[71] 上述定时器可以集成在信号处理及控制装置中，可以集成在粒子测试控制装置内，也可以不集成在粒子测试控制装置内，还可以作为分立的元件存在于信号处理及控制装置之外。

[72] 基于上述细胞分析仪，在一种实施例中，对粒子进行测试的方法如图6所示，包括以下步骤：

[73] 步骤S61，控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作。

[74] 步骤S62，将吸取的样本注入反应池进行稀释。

- [75] 步骤S63, 控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池, 同时控制反应池的排液控制阀继续处于关闭状态, 以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中。
- [76] 步骤S64, 对计数池中的样本进行阻抗法计数测试, 并在计数测试过程中执行步骤S65。
- [77] 步骤S65, 判断是否发生堵孔事件, 如果发生堵孔事件, 则执行步骤S66, 否则执行步骤S68。在一种具体实例中, 在对计数池中的样本采用阻抗法开始测试后设定时间内监测到堵孔时, 则输出堵孔事件。设定时间可以是抽取的稀释样本全部通过微孔的时间 T , 也可以是小于抽取的稀释样本全部通过微孔的时间 T 的一个时间。设定时间可根据仪器的性能和后续采用的信号提取和识别的算法确定, 只要根据这段设定时间内收集的信号足以形成准确可靠的粒子计数和分类即可, 例如抽取的稀释样本全部通过微孔的时间是 T , 根据仪器的性能和后续采用的信号提取和识别的算法, 设定时间可以是 $T/2$ 。
- [78] 在一种具体实例中, 在设定时间内监测堵孔的流程如图7所示, 包括以下步骤:
- [79] 步骤S71, 在采用阻抗法开始测试后即开始计时;
- [80] 步骤S72, 判断设定时间是否到, 若设定时间到, 则执行步骤S74, 输出排空控制信号, 否则执行步骤S73, 对实时检测到的微孔电压进行判断。
- [81] 步骤S73, 在计数测试过程中对实时检测到的微孔电压进行判断, 当判断微孔电压异常时则执行步骤S75, 输出堵孔事件。否则转向执行步骤S72。
- [82] 步骤S66, 当发生堵孔事件时则控制暂停样本测试, 包括正在进行的样本测试和下一个样本的测试, 并执行排堵操作。
- [83] 步骤S67, 在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池, 然后重新开始对计数池中的样本再次进行阻抗法计数测试。再次从反应池中吸取样本后也可以输出排空控制信号, 执行步骤S68。或者继续在对计数池中的样本再次进行阻抗法计数测试的过程中监测是否发生堵孔事件, 直到样本测试成功后再执行步骤S68。
- [84] 步骤S68, 控制反应池的排液控制阀切换到打开状态, 以排空反应池中剩余的

稀释后的样本。

- [85] 根据实时检测到的微孔电压判断是否发生堵孔有多种方案，例如可以根据实时检测到的微孔电压的幅度、基线电压和脉冲形态中的任一种或多种的组合判断微孔电压是否异常，当电压异常时判断为发生堵孔。例如：
- [86] 根据实时检测到的微孔电压的幅度来判断是否发生堵孔，包括以下步骤：将微孔电压幅度与第一阈值进行比较；当微孔电压幅度超过第一阈值时，记录微孔电压幅度超过第一阈值的持续时间；将所述持续时间与第二阈值进行比较；当所述持续时间超过第二阈值时认为发生堵孔事件。
- [87] 对实时检测到的微孔电压的基线电压进行判断的步骤包括：计算微孔电压的基线电压；将所述基线电压与第三阈值进行比较；当所述基线电压超过第三阈值时认为发生堵孔事件。
- [88] 样本的测试时序可以如图8所示，首先对第一个样本进行测试，将定量试剂和定量的第一个样本的血样分别注入反应池中进行混匀和孵育，得到符合规定稀释比的稀释样本。从反应池中抽取定量的稀释样本注入计数池，进行计数测试。在从反应池中抽取定量的稀释样本后并不对反应池立即排空，而是控制反应池的排液控制阀继续维持于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中以备发生堵孔后第二次测试用。在测试的过程中监测是否在设定时间内发生堵孔，如果发生，则排堵后从反应池中第二次抽取定量的稀释样本注入计数池，进行计数测试。如果在设定时间内没有发生堵孔，或从反应池中第二次抽取定量的稀释样本后才控制反应池的排液控制阀切换到打开状态，对反应池进行排空。对排空后的反应池进行清洗，然后对第二个样本进行测试，将定量试剂和定量的第二个样本的血样分别注入反应池中进行混匀和孵育。
- [89] 根据以上分析可知，当样本测试过程中发生堵孔时，可抽取保留的样本第一次稀释时剩余的稀释样本进行第二次测试，所以不需要再将发生堵孔的样本查找出来并再次放置到待测试位进行重吸样和重稀释，从而降低了堵孔概率。并由于不存在第二次抽取血样，所以样本需求量减少，减少了对被测试者最小抽血量的要求。
- [90] 基于上述细胞分析仪，在另一种实施例，细胞分析仪具有多级稀释的多个反

应池，对粒子进行测试的方法如图9所示，包括以下步骤：

- [91] 步骤S91，控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作。
- [92] 步骤S92，将吸取的样本通过注入多个反应池进行多级稀释，直到在最末级反应池中形成符合稀释比的稀释样本。本实施例中样本的稀释不是在一个反应池内完成的，需要通过多个反应池进行多级稀释，即先将定量的样本和定量的试剂分别注入第一个反应池内进行第一级的混匀和孵育，然后从第一个反应池内抽取定量的一级稀释样本再配以定量的试剂分别注入第二个反应池内进行第二级的混匀和孵育，如此直到形成符合稀释比的稀释样本，最末级反应池中的稀释样本即为符合稀释比的稀释样本。
- [93] 步骤S93，控制加液系统从最末级反应池吸取稀释后的样本并注入计数池，控制多个反应池中的至少一个的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在该反应池中。这种情况下可使最末级反应池的排液控制阀继续处于关闭状态，在最末级反应池保留剩余的稀释样本，也可使其它级的反应池的排液控制阀继续处于关闭状态，在该反应池内保留剩余的中间级别的稀释样本。
- [94] 步骤S94，对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。
- [95] 步骤S95，在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件。判断是否发生堵孔事件的方案可与上述实施例相同。
- [96] 步骤S96，当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作。
- [97] 步骤S97，基于留有剩余的稀释后的样本的反应池中得到符合稀释比的稀释样本。如果在步骤中S93中，在最末级反应池保留剩余的稀释样本，则从最末级反应池中抽取稀释样本，该稀释样本原本就是符合稀释比的稀释样本，所以不需要在进行稀释。如果在步骤中S93中，在其它级的反应池内保留剩余的中间级别的稀释样本，则从该反应池内抽取稀释样本，但由于抽取的该稀释样本还不是符合稀释比的稀释样本，所以还需要进行稀释直到形成符合稀释比的稀释样本。将符合稀释比的稀释样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本再次进行阻抗法计数测试。
- [98] 步骤S98，排空所有反应池。

- [99] 本领域技术人员能够理解，前述实施例中的优选的装置或步骤，也适用于本实施例。例如，步骤S67、步骤S72、判断是否发生堵孔的方案等。
- [100] 基于上述细胞分析仪，在又一种实施例中，细胞分析仪具有较长管道的加液系统，对粒子进行测试的方法如图10所示，包括以下步骤：
- [101] 步骤S101，控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作。
- [102] 步骤S102，将吸取的样本注入反应池进行稀释。
- [103] 步骤S103，控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池，同时使加液系统保留部分稀释后的样本。例如加液系统的管道足够长时，可在管道中保留足够测试用的稀释样本。例如可在加液系统的管道设置控制阀，当第一次将稀释样本加入计数池后，可使设置在管道两端的控制阀关闭，使剩余在管道中的稀释样本被封闭在管道中，当需要第二次将稀释样本加入计数池时，控制管道两端的控制阀打开，剩余在管道中的稀释样本被注入到计数池中。也可以只在加液系统靠近计数池的一端设置控制阀，在第一次将稀释样本加入计数池后，关闭该阀，使剩余在管道中的稀释样本被封闭在管道中，当需要第二次将稀释样本加入计数池时，控制该阀打开打开，剩余在管道中的稀释样本被注入到计数池中。或者，也可以用注射器或气压装置连接加液系统，通过控制注射器或气压装置的运动来控制稀释样本的排放到计数池或保留在加液系统的管道中。
- [104] 步骤S104，对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件。判断是否发生堵孔事件的方案可与上述实施例相同。
- [105] 步骤S105，当发生堵孔事件时则控制暂停测试，并执行排堵操作。
- [106] 步骤S106，在排堵操作完成后控制加液系统将其中保留的稀释后的样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本再次进行阻抗法计数测试。
- [107] 本实施例中，不需要考虑反应池何时排空，反应池可以在第一次从其中抽取样本后就排空，或者稍微滞后一些时间再排空。
- [108] 本领域技术人员能够理解，前述实施例中的优选的装置或步骤，也适用于本实施例。例如，步骤S67、步骤S72、判断是否发生堵孔的方案等。
- [109] 上述实施例中，在对微孔进行排堵时，可以采用以下方法中的一种或多种的组

合：

- [110] 1. 反冲。即设法使后池中的液体以较高速度回流到前池中，从而冲开微孔元件前方的异物；
- [111] 2. 灼烧。即在在阳极和阴极之间加入强电流。如图2中所示，当需要排堵时，粒子测试控制装置50控制切换开关45从电源驱动42切换到灼烧电路46上，从而在微孔元件的微孔处形成局部高温，甚至使液体沸腾，从而破坏掉微孔附近的异物结构。
- [112] 上述实施例是在计数过程中实时监控测量过程中的微孔元件两侧的电压；当微孔元件两侧的电压出现异常升高或者异常波动时，即认为此时微孔处发生了堵孔；一旦发现有堵孔发生，暂缓样本测试（连续进样模式时），待必要的动作完成后，立刻进行排堵处理，然后重新抽取保留的样本第一次稀释剩余的稀释样本，并重新测试。对于连续进样的系统，仪器会自动恢复下一个样本的测试。
- [113] 除了以上举例的血液细胞分析仪外，粒子分析仪还可以是分析站、尿液分析仪等其他体液分析仪。
- [114] 以上内容是结合具体的实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权利要求书

- [权利要求 1] 用于粒子分析仪的粒子测试控制方法,其特征在于包括:
控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作;
将吸取的样本注入反应池进行稀释;
控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池,同时控制反应池的排液控制阀继续处于关闭状态,以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中;
对计数池中的样本进行阻抗法计数测试,并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件;
当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试,并执行排堵操作;
在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池,然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。
- [权利要求 2] 如权利要求1所述的方法,其特征在于,控制加液系统再次从反应池中吸取样本后输出排空控制信号,控制反应池的排液控制阀切换到打开状态,以排空反应池中剩余的稀释后的样本。
- [权利要求 3] 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,在对计数池中的样本采用阻抗法开始测试后设定时间内监测到堵孔时,则输出堵孔事件。
- [权利要求 4] 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其特征在于,如果在设定时间内没有接收到堵孔事件,则输出排空控制信号,控制反应池的排液控制阀切换到打开状态,以排空反应池中剩余的稀释后的样本。
- [权利要求 5] 如权利要求4所述的方法,其特征在于,所述在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件包括:
在采用阻抗法开始测试后即开始计时;
在计时过程中对实时检测到的微孔电压进行判断,当判断微孔电压异常时输出堵孔事件;
判断设定时间是否到,若是则输出排空控制信号,否则继续对实

时检测到的微孔电压进行判断。

[权利要求 6] 如权利要求5所述的方法，其特征在于，对实时检测到的微孔电压进行判断包括：根据实时检测到的微孔电压的幅度、基线电压和脉冲形态中的任一种或多种的组合判断微孔电压是否异常。

[权利要求 7] 用于粒子分析仪的粒子测试控制装置,其特征在于包括：
第一控制单元，用于控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池；
第二控制单元，用于在第一控制单元控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本后控制反应池的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中；
第三控制单元，用于在样本注入计数池后控制计数池中的样本开始阻抗法计数测试；
堵孔监测单元，用于接收样本进行阻抗法计数测试过程中输出的微孔电压，判断是否发生堵孔，当发生堵孔时则输出堵孔事件；
第四控制单元，耦合到堵孔监测单元，用于根据堵孔事件控制暂停测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后输出控制信号至第一控制单元，使第一控制单元控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池。

[权利要求 8] 如权利要求7所述的装置，其特征在于，所述第一控制单元控制加液系统再次从反应池中吸取样本后控制第二控制单元输出排空控制信号，控制反应池的排液控制阀切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[权利要求 9] 如权利要求7或8所述的装置，其特征在于，所述粒子测试控制装置还包括定时器，所述定时器分别耦合到第三控制单元和第四控制单元，所述第三控制单元在对计数池中的样本采用阻抗法开始测试后即控制定时器开始计时，所述定时器在计时到达设定时间后输出定时信号至第四控制单元，所述第四控制单元在设定时间内接收到堵孔事件时，则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作

，在排堵操作完成后输出控制信号至第一控制单元，使第一控制单元控制加液系统再次从反应池中吸取样本并注入计数池。

[权利要求 10]

如权利要求9所述的装置，其特征在于，所述第四控制单元在设定时间内没有接收到堵孔事件时则控制第二控制单元输出排空控制信号，控制反应池的排液控制阀切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[权利要求 11]

如权利要求10所述的装置，其特征在于，所述在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件包括：

在采用阻抗法开始测试后即开始计时；

在计时过程中对实时检测到的微孔电压进行判断，当判断微孔电压异常时输出堵孔事件；

判断设定时间是否到，若是则输出排空控制信号，否则继续对实时检测到的微孔电压进行判断。

[权利要求 12]

如权利要求11所述的装置，其特征在于，对实时检测到的微孔电压进行判断包括：根据实时检测到的微孔电压的幅度、基线电压和脉冲形态中的任一种或多种的组合判断微孔电压是否异常。

[权利要求 13]

一种粒子分析仪，其特征在于包括：

反应池，用于对注入其中的样本进行稀释，所述反应池包括吸液管、出液管和排液管，所述排液管上设置有可根据控制信号在关闭状态和打开状态之间切换的排液控制阀；

阻抗法计数测试系统，其包括计数池，所述阻抗法计数测试系统对注入计数池的样本进行阻抗法计数测试，输出微孔电压；

加液系统，其用于从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池；

信号处理及控制装置，其用于接收微孔电压并进行整形处理和信号识别，所述信号处理及控制装置被配置为在加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池后仍控制反应池的排液控制阀维持在关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在反应池中，并在计数测试过程中根据微孔电压监测是否发生堵孔，当发生堵

孔时则控制暂停下一样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取该样本并注入计数池，然后重新开始对计数池中的该样本进行阻抗法计数测试。

[权利要求 14] 如权利要求13所述的粒子分析仪，其特征在于，所述信号处理及控制装置被配置为控制加液系统再次从反应池中吸取样本后输出排空控制信号至排液控制阀，控制排液控制阀切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[权利要求 15] 如权利要求13或14所述的粒子分析仪，其特征在于，所述粒子分析仪还包括定时器，所述定时器耦合到所述信号处理及控制装置，所述信号处理及控制装置在对计数池中的样本采用阻抗法开始测试后即控制定时器开始计时，所述定时器在计时到达设定时间后输出定时信号至信号处理及控制装置，所述信号处理及控制装置被配置为在设定时间内监测到堵孔时，则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作，在排堵操作完成后控制加液系统再次从反应池中吸取该样本并注入计数池，然后重新开始对计数池中的该样本进行阻抗法计数测试。

[权利要求 16] 如权利要求15所述的粒子分析仪，其特征在于，所述信号处理及控制装置被配置为如果在设定时间内没有监测到堵孔，则输出排空控制信号，控制反应池的排液控制阀切换到打开状态，以排空反应池中剩余的稀释后的样本。

[权利要求 17] 如权利要求13所述的粒子分析仪，其特征在于，所述信号处理及控制装置被配置为根据实时检测到的微孔电压的幅度、基线电压和脉冲形态中的任一种或多种的组合判断是否发生堵孔。

[权利要求 18] 用于粒子分析仪的粒子测试控制方法,其特征在于包括:
控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作;
将吸取的样本通过注入多个反应池进行多级稀释,直到在最末级反应池中形成符合稀释比的稀释样本;
控制加液系统从最末级反应池吸取稀释后的样本并注入计数池,

控制多个反应池中的至少一个的排液控制阀继续处于关闭状态，以使剩余的稀释后的样本继续保留在该反应池中；

对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件；

当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作；

基于留有剩余的稀释后的样本的反应池中得到符合稀释比的稀释样本；

将符合稀释比的稀释样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。

[权利要求 19]

用于粒子分析仪的粒子测试控制方法,其特征在于包括:

控制吸样系统对放置在待测试位的样本进行吸样操作;

将吸取的样本注入反应池进行稀释;

控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本，然后将稀释后的样本的一部分注入计数池，并使加液系统保留剩余的稀释后的样本；

对计数池中的样本进行阻抗法计数测试，并在计数测试过程中监测是否发生堵孔事件；

当发生堵孔事件时则控制暂停样本的测试，并执行排堵操作；

在排堵操作完成后控制加液系统将其中保留的稀释后的样本注入计数池，然后重新开始对计数池中的样本进行阻抗法计数测试。

[权利要求 20]

如权利要求19所述的方法,其特征在于: 所述加液系统的管道两端设置控制阀，当控制加液系统从反应池吸取稀释后的样本并注入计数池后，控制管道两端的控制阀关闭，当排堵操作完成后，控制管道两端的控制阀打开，使剩余在管道中的稀释样本被注入到计数池中。

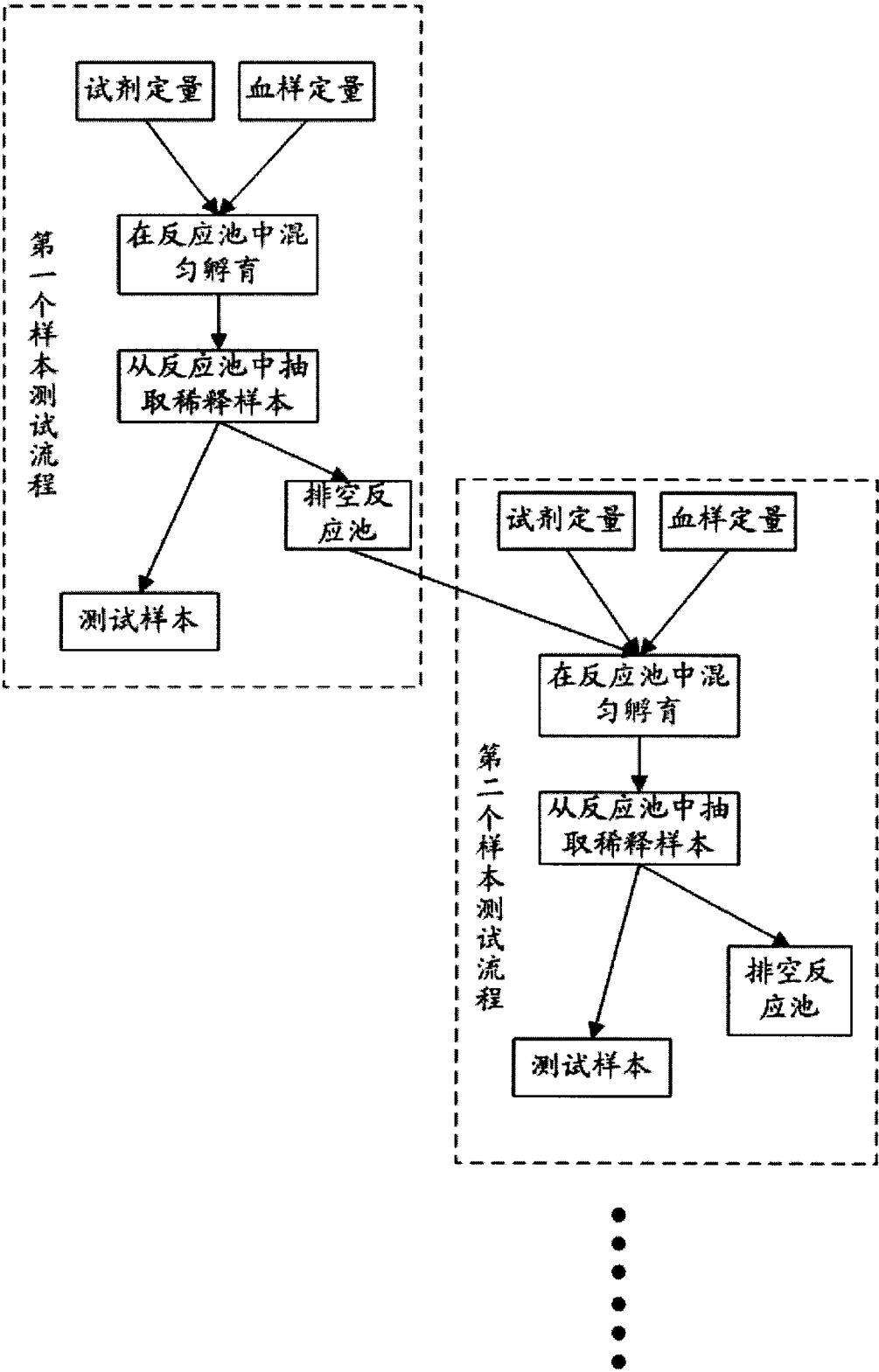


图 1

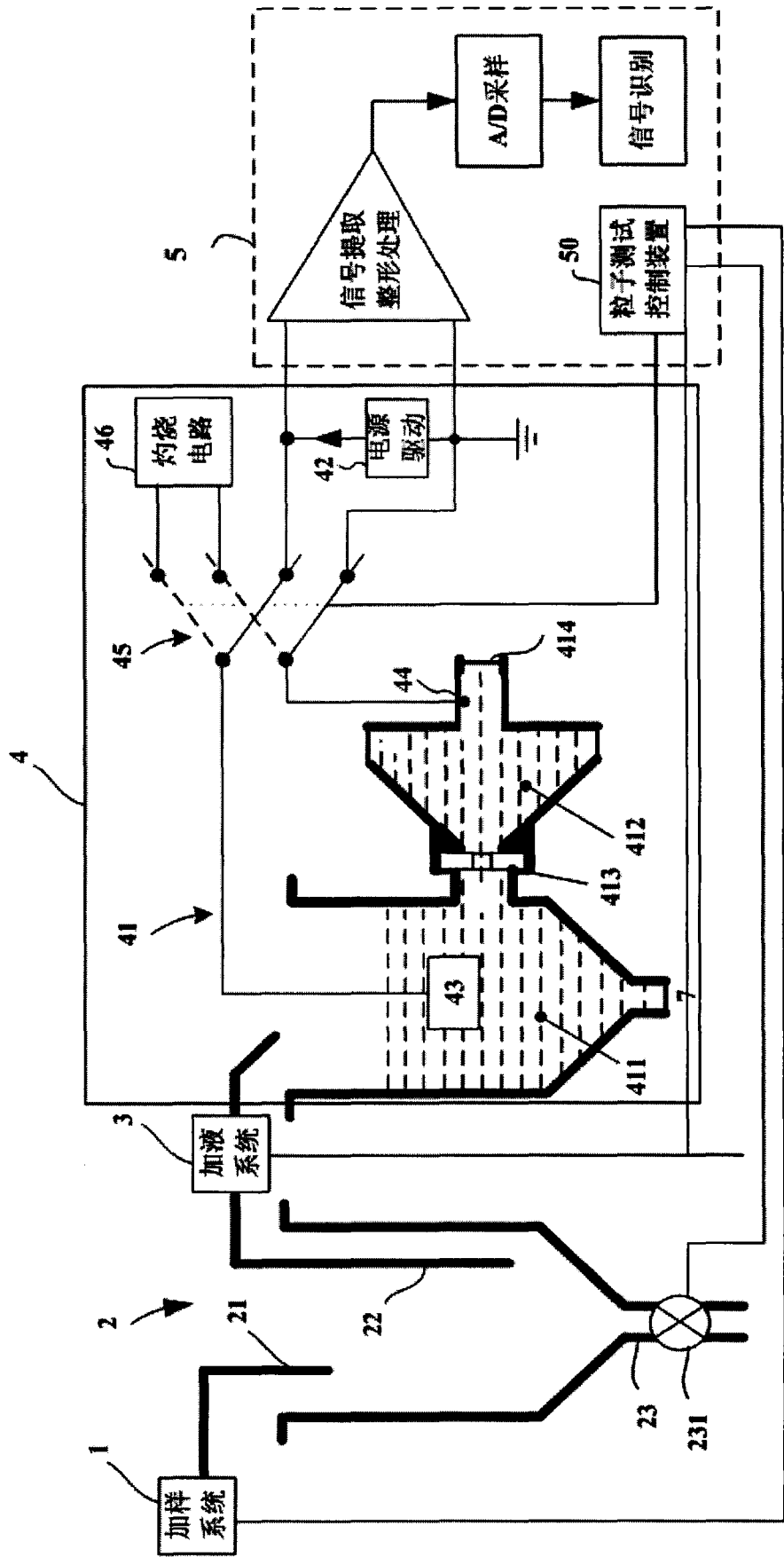


图 2

替换页(细则第26条)

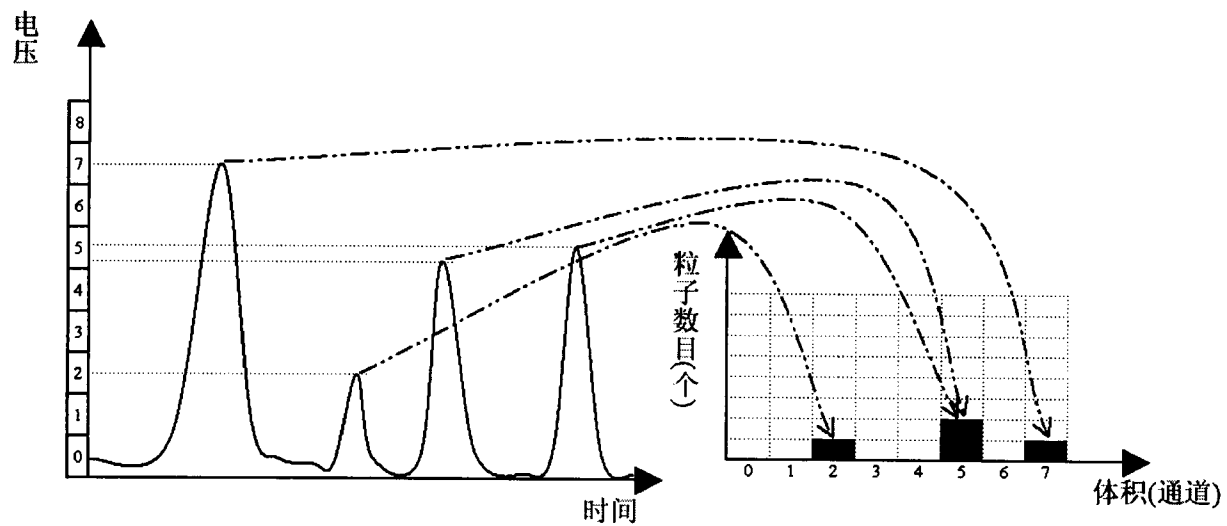


图 3

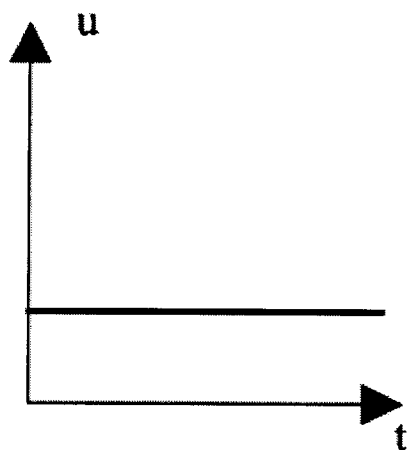


图4a

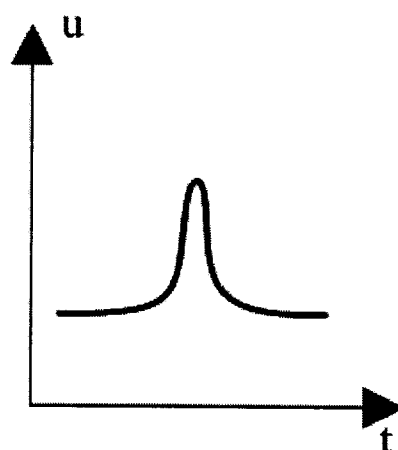


图4b

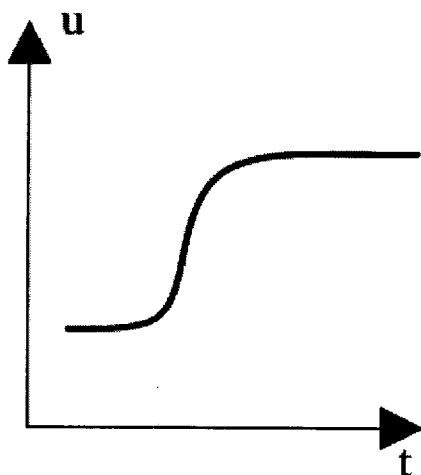


图4c

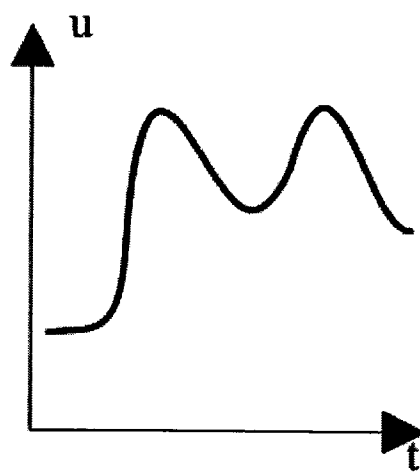


图4d

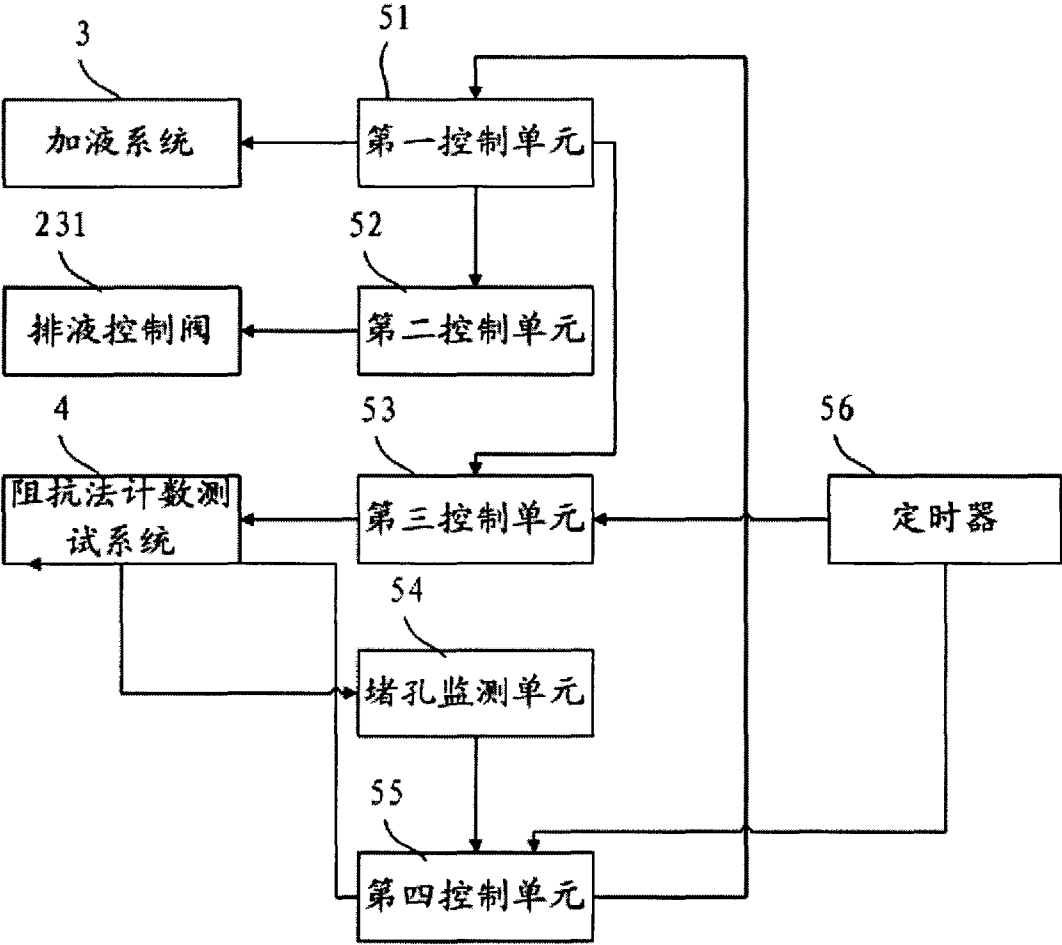


图 5a

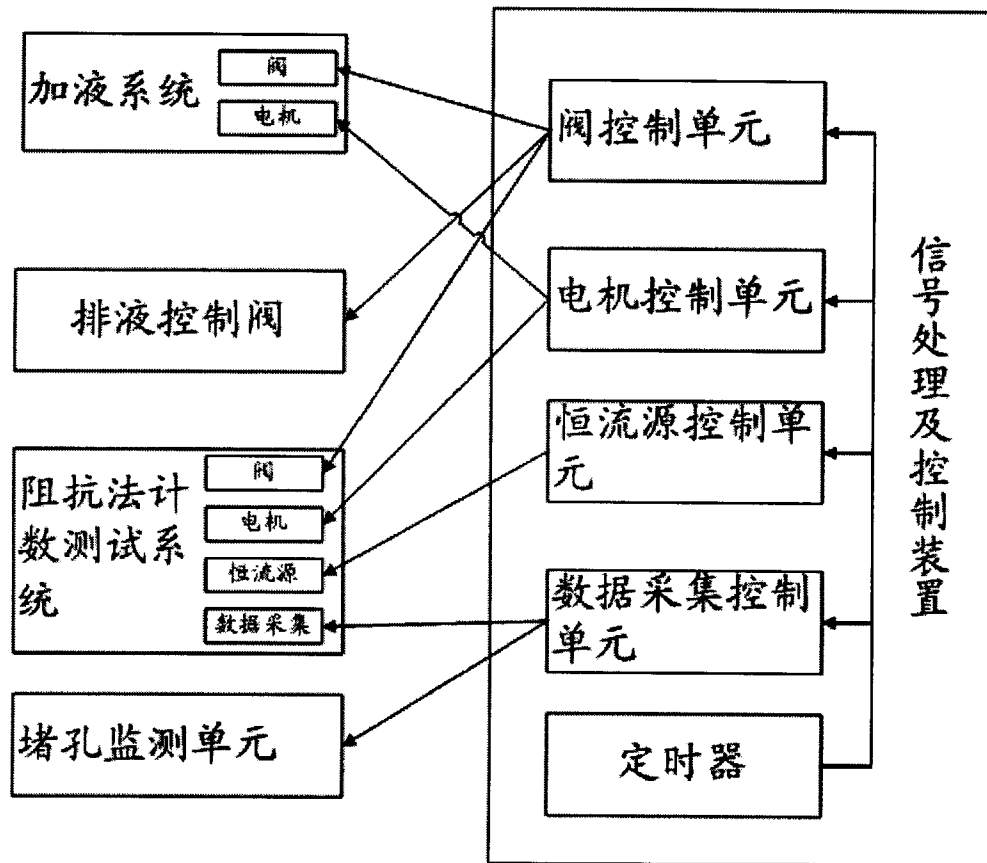


图 5b

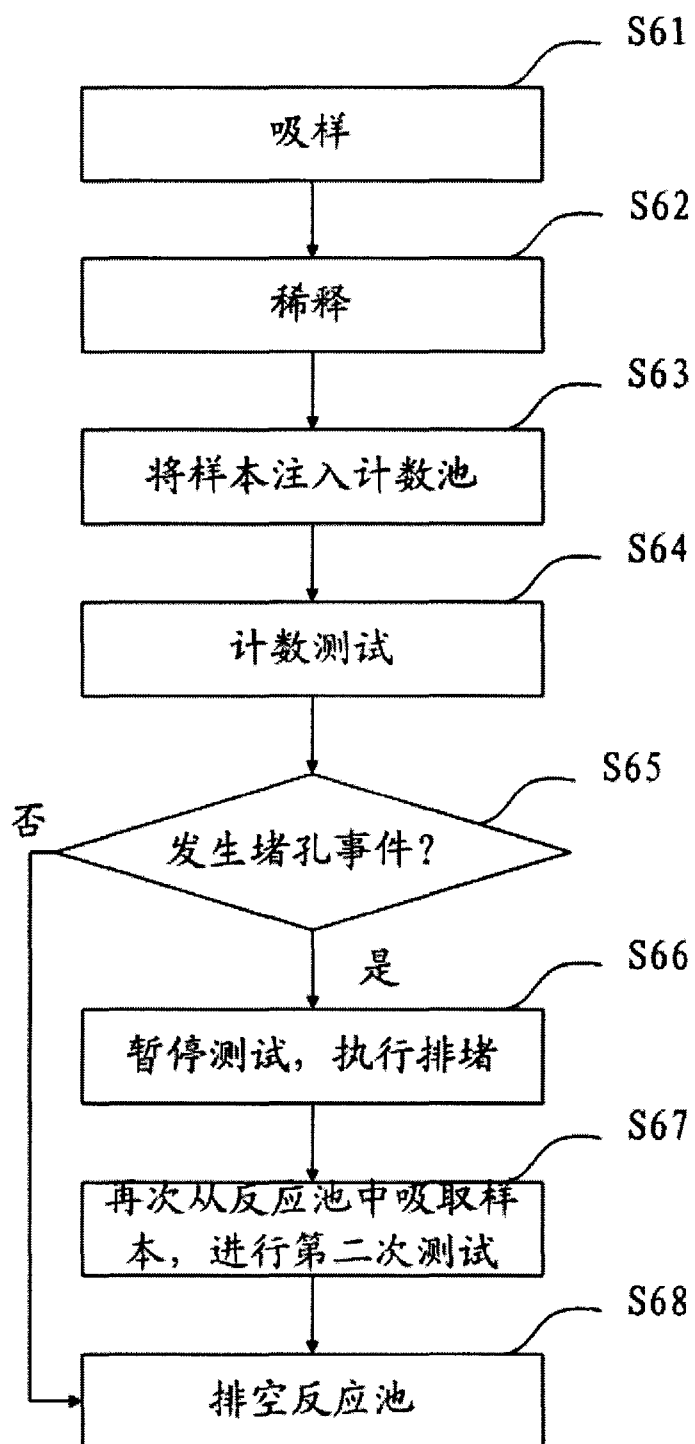


图 6

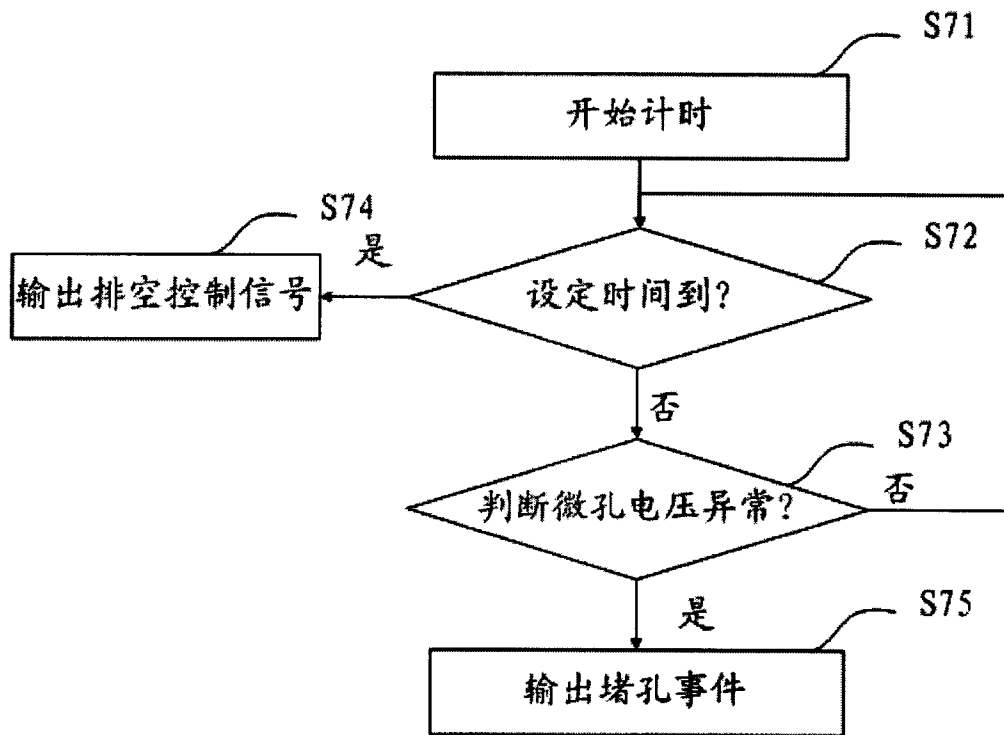


图 7

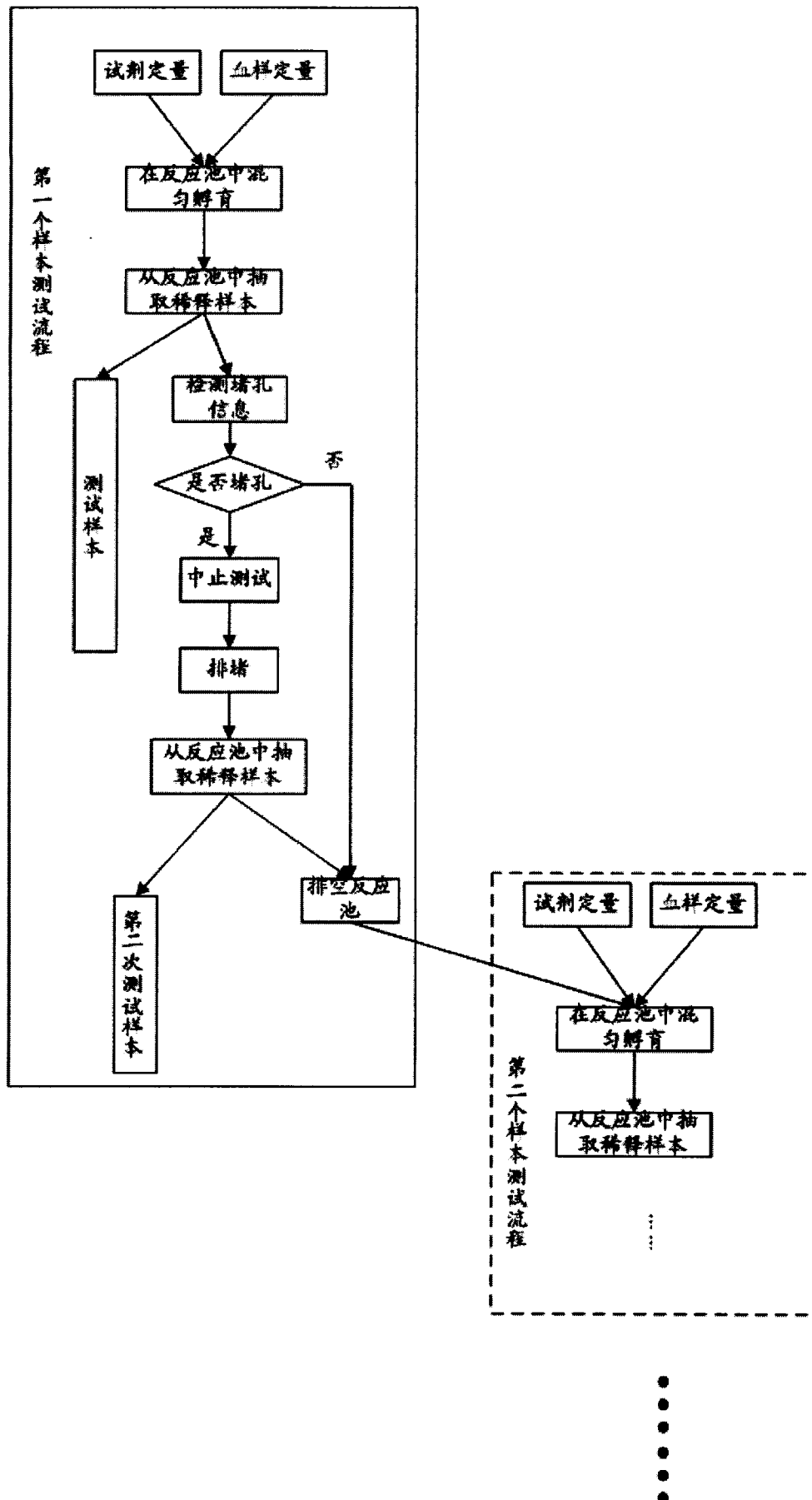


图 8

替换页(细则第26条)

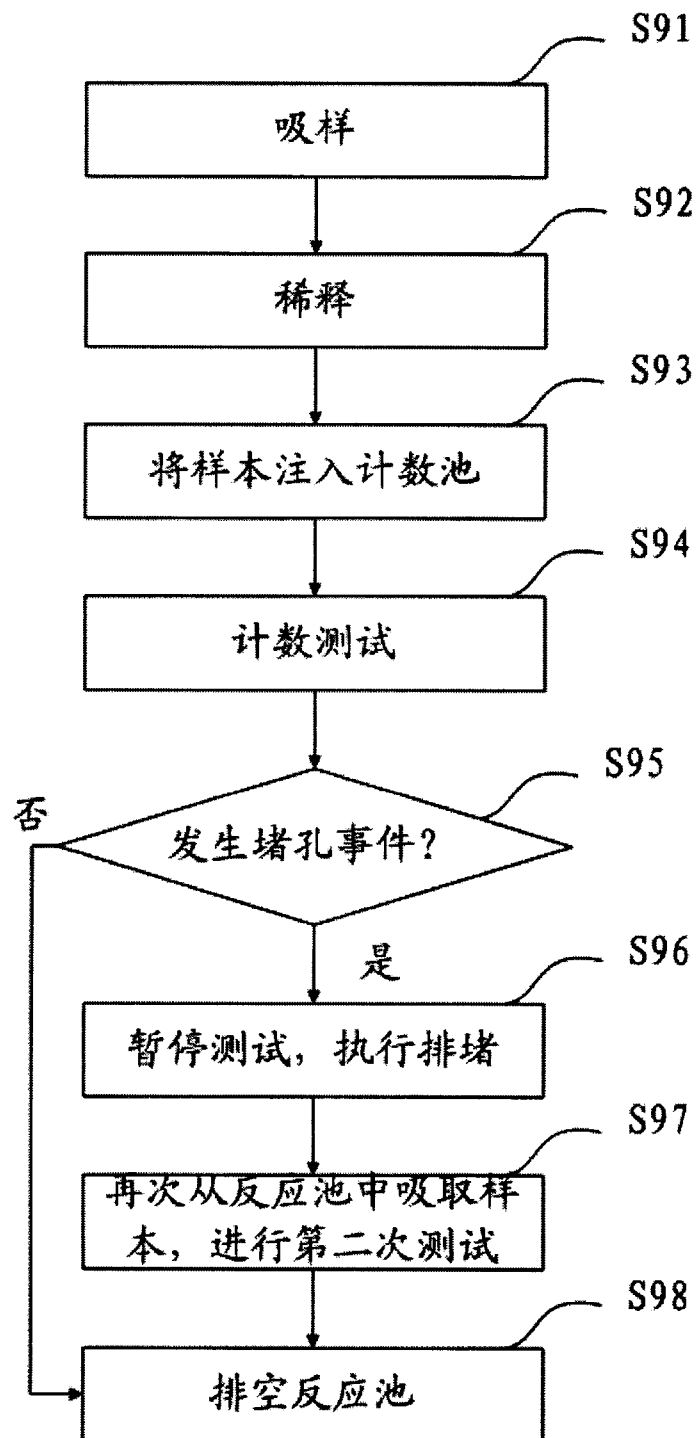


图 9

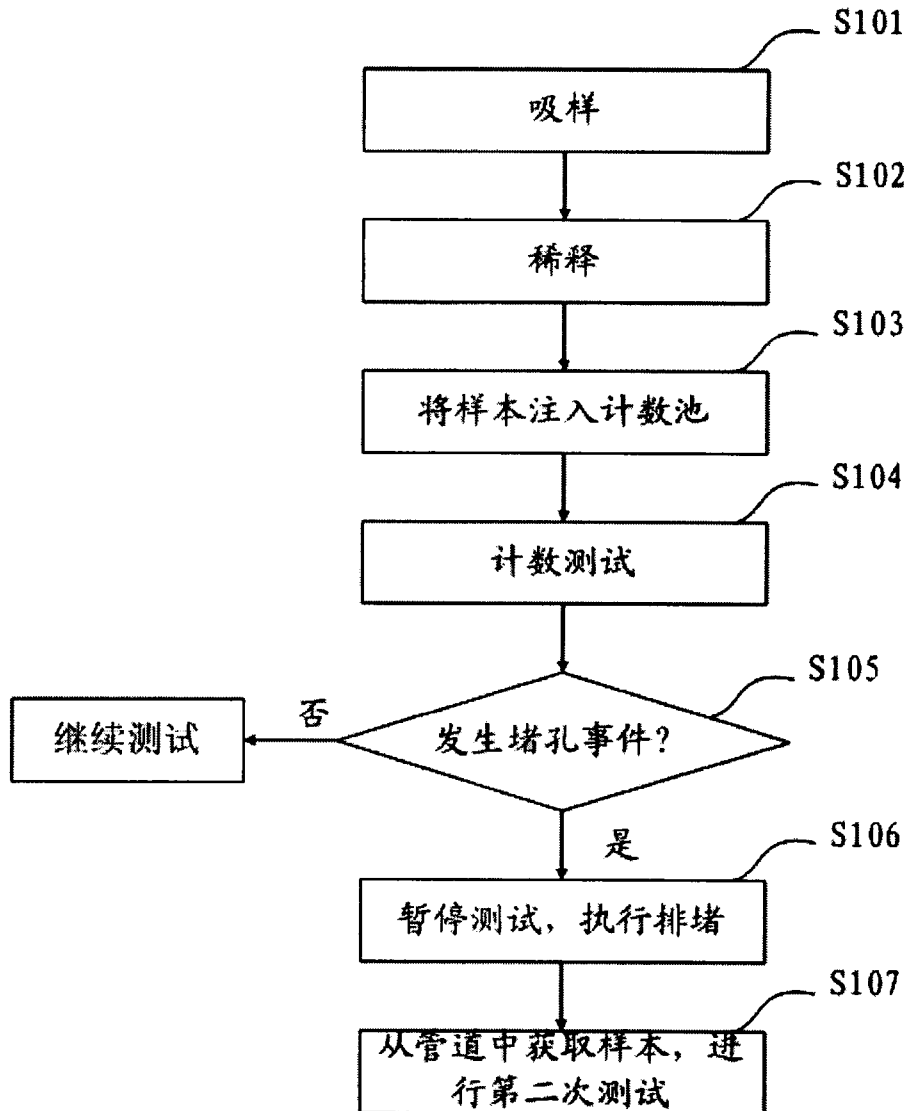


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/083512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: G01N 15, G01N 33, G01N 27

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT, particles, analyzer, counting cells, impedimetry

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101173887 A (SHENZHEN MINDRAY BIO MEDICAL ELECTRONICS) 07.May 2008 (07.05.2008) see the whole document	1-20
A	CN 101750477 A(SHENZHEN MINDRAY BIO MEDICAL ELECTRONICS) 23.Jun.2010 (23.06.2010) see the whole document	1-20
A	US 6909269 B2 (SYSMEX CORP ET AL) 21.Jun.2005(21.06.2005) see the whole document	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11. Jan. 2013 (11.01.2013)	Date of mailing of the international search report 24. Jan. 2013 (24.01.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer BIN, Xin Telephone No. (86-10) 62085677

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/083512

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101173887 A	07.05.2008	US 2008122423 A1	29.05.2008
		US 656146 B2	02.02.2010
		CN 101173887 B	06.04.2011
CN 101750477 A	23.06.2010	NONE	
US 6909269 B2	21.06.2005	EP 1316792 A2	04.06.2003
		JP 2003166931 A	13.06.2003
		JP 3722743 B2	30.11.2005
		US 2003102220 A1	05.06.2003
		DE 60233708 E	29.10.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/083512

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

G01N 15/12 (2006.01) i

G01N 15/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/083512

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:G01N15,G01N33,G01N27

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI&EPODOC&PAJ&CNKI&CNPAT

粒子, 分析仪, 阻抗, 计数池, particles, analyzer, counting cells, impedimetry

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN101173887A (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 07.05 月 2008 (07.05.2008) 全文	1—20
A	CN101750477A (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 23.06 月 2010 (23.06.2010) 全文	1—20
A	US6909269B2 (SYSMEX CORP ET AL) 21.06 月 2005 (21.06.2005)	1—20

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
11.01 月 2013 (11.01.2013)

国际检索报告邮寄日期
24.1 月 2013 (24.01.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

边昕
电话号码: (86-10) 62085677

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/083512

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101173887A	07.05.2008	US2008122423 A1	29.05.2008
		US7656146 B2	02.02.2010
		CN101173887B	06.04.2011
CN101750477A	23.06.2010	无	
US6909269B2	21.06.2005	EP1316792 A2	04.06.2003
		JP2003166931A	13.06.2003
		JP3722743B2	30.11.2005
		US2003102220 A1	05.06.2003
		DE60233708E	29.10.2009

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

G01N15/12 (2006.01) i

G01N15/00 (2006.01) i