



(10) 授权公告号 CN 108463732 B

(45) 授权公告日 2022.07.01

(21) 申请号 201680077953.5

(22) 申请日 2016.11.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108463732 A

(43) 申请公布日 2018.08.28

(30) 优先权数据
62/250,573 2015.11.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.06.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/SG2016/050547 2016.11.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/078630 EN 2017.05.11

(73) 专利权人 日东电工株式会社
地址 日本大阪府茨木市

(72) 发明人 李星平 王映松 吴清文 曾运祥
沙尔姆·迎·林恩
罗兰·加朗·普利多 刘峰

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332
专利代理师 王瑞朋 陈琦

(51) Int.Cl.
G01N 35/10 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 0096360 A1, 1983.12.21
CN 104412075 A, 2015.03.11
WO 2015088942 A1, 2015.06.18
CN 103756867 A, 2014.04.30

审查员 刘梅

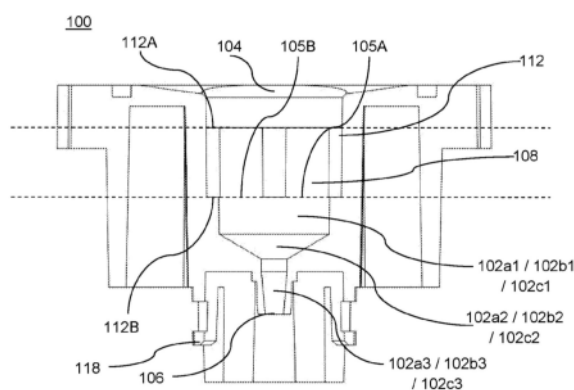
权利要求书2页 说明书20页 附图24页

(54) 发明名称

用于生物流体试样分配和/或化验的设备和系统

(57) 摘要

本公开涉及用于分配或化验生物流体试样的设备以及用于分配和化验生物流体的系统。生物流体试样分配设备的一个实施例包括一组储存器和腔体,每个储存器包括:入口,用于接收生物流体;出口,与入口流体连通;外围屏障,环绕出口,用于容纳处于所述储存器内的腔体内的生物流体试样;阀,设置在出口处,用于可释放地密封生物流体试样;以及溢流出口,用以限制生物流体试样的预定体积。用于化验生物流体的设备包括用于容纳试管的接收器、用于接收器与生物流体试样分配设备之间的密封接合以密封试管的接收器密封元件和连接到接收器用于执行化验程序的自动系统。



1. 一种用于容纳和分配生物流体试样的设备,所述设备包括:
筒座,其包括一组储存器和一组腔体,每个腔体处于一储存器内,并且构造为容纳和分配预定试样体积的生物流体,每个储存器包括:
入口,其用于接收所述生物流体;
出口,其与所述入口流体连通;
外围屏障,其环绕所述出口,用于将所述生物流体试样容纳在处于所述储存器内的腔体内,并且防止与另一腔体流体连通,并允许与用于预定试样体积以上的体积的生物流体试样的另一腔体流体连通;
阀,其设置在所述出口处,用于将所述生物流体试样可释放地密封在所述腔体内;以及
溢流出口,其构造为限制可容纳在所述腔体内并且通过所述阀从所述腔体可分配的生物流体试样的预定试样体积。
2. 根据权利要求1所述的设备,其中,每个储存器的溢流出口形成在其外围屏障上,用于释放所述预定试样体积以上的体积的生物流体试样。
3. 根据权利要求1所述的设备,还包括:一组试管,其中每个试管可联接至所述腔体中的至少一个,并且构造为接收从所述腔体可分配的生物流体试样。
4. 根据权利要求3所述的设备,其中,每个试管都容纳试剂。
5. 根据权利要求4所述的设备,其中,每个试管都容纳磁性物体,用于促进所述生物流体试样和试剂的物理混合。
6. 根据权利要求3所述的设备,其中,每个试管都包括被疏水膜密封的孔口。
7. 根据权利要求1所述的设备,还包括:覆盖件,其可联接至所述筒座,用于覆盖所述储存器的入口。
8. 根据权利要求7所述的设备,还包括:覆盖件密封元件,用于在所述筒座与所述覆盖件之间提供密封接合。
9. 根据权利要求7所述的设备,其中,所述覆盖件包括用于接收生物流体的总试样的装载端口。
10. 根据权利要求9所述的设备,其中,所述筒座还包括用于将所述生物流体的总试样导引至所述储存器的装载通道。
11. 根据权利要求9所述的设备,其中,所述覆盖件包括用于封闭所述装载端口的盖。
12. 根据权利要求7所述的设备,其中,所述覆盖件包括至少一个通气孔。
13. 根据权利要求12所述的设备,其中,所述至少一个通气孔被疏水膜密封。
14. 根据权利要求7所述的设备,其中,所述覆盖件包括用于接收致动器的通道。
15. 根据权利要求1所述的设备,还包括:用于从所述腔体分配所述生物流体试样的活塞组件。
16. 根据权利要求15所述的设备,其中,所述活塞组件包括一组活塞,每个活塞在储存器内在其入口与出口之间可移动,以分配所述生物流体试样。
17. 根据权利要求16所述的设备,其中,每个活塞包括活塞端部,用于在所述活塞的移动期间在所述活塞与所述储存器的外围屏障之间提供密封接合。
18. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述储存器的出口彼此水平地平齐。
19. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述腔体围绕所述筒座的中心竖直轴线沿周向

布置。

用于生物流体试样分配和/或化验的设备和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本公开要求于2015年11月4日提交的美国临时专利申请No.62/250,573的权益,该专利申请以其整体通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开主要涉及用于收集、计量、分配和/或化验至少一种生物学流体(生物流体)的一种或多种设备以及一种或多种系统。更具体地,本公开描述了用于收集、计量和分配至少一种生物流体(例如,由生物体产生的生物有机流体)的试样并例如用试剂化验生物流体试样的设备和系统的多个不同实施例。

背景技术

[0004] 广义地说,化验是在医学和/或生物学背景中的一种调查或分析程序,用于定性评估或定量测量生物流体试样中的分析物的存在或量或机能活动。根据试样中的生物流体的类型,化验可以用于检测受试者中的疾病的存在或程度。生物流体可以从生物体(例如活人)排泄或分泌出,并且可以包括但不限于血清、血浆、尿液、血液、唾液、细胞间液和胞液。

[0005] 例如,尿液分析是对来自活人的生物流体试样执行的化验的类型,其提供关于人的肾脏和尿道的解剖结构和功能的信息源。它提供对比如慢性肾脏疾病和/或糖尿病等全身性疾病的状态的深入认识。用于尿液分析的测试条或浸渍棒被广泛用于健康筛查目的,因为它们提供简单的协议并且是成本有效的。尽管浸渍棒尿液分析是便利的,但是当由人眼(例如由护士)执行时,可能由于颜色变化辨别力而产生假阳性和假阴性结果。众所周知的是,对于浸渍棒尿液分析随着时间的推移会发生颜色的退化,因此得到的结果可能会不同于实际结果。目前,市场上可获得的用于尿液分析的大多数点护理装置仅是半定量的,并且使用测试条和条阅读器。

[0006] 可使用医院或临床实验室处的自动尿液分析仪来获得全定量的尿液分析结果。然而,尿液分析仪通常是大型桌面式机器或更大件器材的一部分,比如全自动血液血清/尿液分析仪,其中精确的吸管系统是用于分配精确试样体积的主系统内的子系统。这些自动分析仪是昂贵的,并且需要大量的空间和经过培训的人员。如果存在低体积,它们可能不适合,并且也不适合于点护理测试。因此,这些分析仪位于中心位置,并且居住在乡村地区的人获得恰当诊断测试的途径有限。

[0007] 在尿液分析化验程序的一个示例中,多种物质的同时分析可能有利于更准确的诊断。如PCT公开W0 2015/130225中所描述的,慢性肾脏疾病(CKD)可在其初期阶段通过测量尿液中的微量白蛋白得到诊断。W0 2015/130225还描述了用于诊断CKD的测试,比如通过确定尿液微量白蛋白和肌酐浓度以及相应的白蛋白对肌酐比例(ACR)。虽然测试可以用于分析尿液试样,但是测试也适用于分析其它生物流体试样(例如唾液、血液等)。如此,术语“尿液微量白蛋白”或“微量白蛋白”可以被更广义地称为“白蛋白”。

[0008] 微量白蛋白/白蛋白和肌酐浓度是从尿液分别地测量的,然后尿液的ACR被计算

出。为了计算ACR,分别使用两种白蛋白和一种肌酐试剂来进行它们的测量。试剂可以是湿的,例如呈液体或含水形式,或是干的,例如呈粉末形式。第一种试剂(溴甲酚绿(BCG))用于白蛋白检测,并且第二种试剂(3,5-二硝基苯甲酸(DNBA)或替代地苦味酸)用于肌酐检测。ACR是用于诊断CKD或更一般地说作为用于肾衰竭风险的预后因素的有用参数。

[0009] 白蛋白和肌酐浓度可在不同的时间或不同的步骤中被测量,然而这需要更长的时间并需要更多的手动操作步骤,因此同时分析是期望的以减少测量时间。然而,手动操作步骤易于发生人为错误,其造成不一致、不太可靠的结果。白蛋白和肌酐的测量可能需要尿液与试剂的化学反应,并且适当的反应时间是所需的以获得准确且一致的结果。手动操作步骤可能导致测量白蛋白和肌酐过早或过晚,即反应时间是不一致的或不正确的。

[0010] 可能需要受过训练的人员和配套实验室器材来改善尿液分析化验程序。例如,为了提高用于测量和分配生物流体试样的可重复性、精确度和准确性,使用了精确吸管和复杂的分配系统(如注射器泵)。然而,这些器材可能由于其空间占用度和成本而不适于集成到用于家庭或临床用途的点护理装置中。

[0011] 因此,为了解决或缓解前述问题和/或缺点中的至少一个,有必要提供一种用于分配和/或化验至少一种生物流体的设备和系统,其中存在超过前述现有技术的至少一种改进和/或优点。

发明内容

[0012] 根据本公开的第一方面,存在一种用于分配生物流体试样的设备(即生物流体试样分配设备)。该设备包括筒座,该筒座包括一组储存器和一组腔体,每个腔体处于储存器内,并且构造为分配预定试样体积的生物流体。每个储存器包括:入口,其用于接收生物流体;出口,其与入口流体连通;外围屏障,其环绕出口,用于将生物流体试样容纳在处于所述储存器内的腔体内,并且防止与另一腔体流体连通;阀,其设置在出口处,用于将生物流体试样可释放地密封在腔体内;以及溢流出口,其构造为限制可容纳在腔体内并且可从腔体分配通过所述阀的生物流体试样的预定体积。

[0013] 根据本公开的第二方面,存在一种用于化验生物流体的设备(即生物流体化验设备)。该设备包括:接收器,其用于容纳生物流体试样分配设备的一组试管,每个试管构造为容纳包含试剂和生物流体的试样的化验试样;接收器密封元件,其用于在接收器与生物流体试样分配设备之间提供密封接合,以将试管密封在接收器内;以及自动系统,其连接至接收器,用于在将试管保持在接收器内的同时,对试管中的化验试样执行化验程序。

[0014] 根据本公开的第三方面,存在一种用于分配和化验生物流体的系统。该系统包括生物流体试样分配设备和生物流体化验设备。该生物流体试样分配设备包括:一组储存器;一组腔体,每个腔体处于储存器内,并且构造为分配预定试样体积的生物流体;一组阀,其用于将生物流体试样可释放地密封在腔体中,每个阀联接到腔体;以及一组试管,其用于接收通过阀的生物流体试样,每个试管可联接至至少一个腔体并且容纳试剂。该生物流体化验设备包括:接收器,其用于容纳试管;接收器密封元件,其用于在接收器与生物流体试样分配设备之间提供密封接合,以将试管密封在接收器内;以及自动系统,其连接至接收器,用于对每个试管中的化验试样执行化验程序。

[0015] 根据本公开的第四方面,存在一种用于分配生物流体试样的设备(即生物流体试

样分配设备)。该设备包括筒座,该筒座包括多个储存器和多个腔体,每个腔体处于一储存器内,该筒座构造为将生物流体的总试样自分配为可容纳在腔体内的生物流体的多个试样。每个储存器包括:入口,其用于接收生物流体;出口,其与入口流体连通;外围屏障,其环绕出口,用于将预定体积的生物流体试样容纳在处于所述储存器内的腔体内,并且防止与用于预定体积以上的体积的另一腔体流体连通;以及阀,其设置在出口处,用于将生物流体试样可释放地密封在腔体内。

[0016] 本公开的上述方面中的一个或更多个的优点在于所述设备和/或系统能提供用于计量、分配和化验生物流体试样与试剂的更具成本效益的解决方案。所述设备和/或系统还是更紧凑的,具有更小的空间占用度。如此,它们是更便携的,并且将适合作为体外诊断(IVD)装置以及作为用于家庭或临床用途的定量点护理装置。便携性因素实现分散式或床边定量测量,从而允许使用者在家里进行自我诊断,而无需去诊所或医院。

[0017] 另一优点是,数种常见的和手动的程序比如生物流体试样的计量和分配,以及一个或更多个化验程序的执行作为设备设计的结果而是更自动的和/或自然地发生。非技术人员(例如,家庭使用者)将能够以更高的可靠性和可重复性执行化验程序,并且获得的化验结果将是更加一致的并且不易发生人为错误。

[0018] 再另一优点是,能在相同时间获得多个生物流体试样,从而为家庭使用者提供更多的便利,以将生物流体的总试样装载到筒座中仅一次,并获得用于执行化验程序的多个生物流体试样。另外,生物流体试样可以在相同时间被分配到试管中,使得生物流体试样能在相同时间与试管中的试剂反应。化验程序因此也能大致同时地在化验试样上得以执行。这提高了化验程序的效率,因为能大致在相同时间获得多个化验测量值和结果。

[0019] 根据本公开的用于分配和/或化验至少一种生物流体的设备和系统因此在本文中被公开。从以下仅通过非限制性示例连同附图对本公开的实施例的详细描述,本公开的各个特征、方面和优点将变得更加清楚了。

附图说明

[0020] 图1示出了根据本公开的一实施例的用于分配生物流体试样的设备的分解视图。

[0021] 图2A示出了根据本公开的一实施例的用于分配生物流体试样的设备的筒座的透视图。

[0022] 图2B示出了根据本公开的一实施例的图2A的筒座的剖切透视图。

[0023] 图2C示出了根据本公开的一实施例的图2A的筒座的俯视图。

[0024] 图2D示出了根据本公开的一实施例的图2A的筒座的剖视图。

[0025] 图3A示出了根据本公开的一实施例的用于分配生物流体试样的设备的透视图。

[0026] 图3B示出了根据本公开的一实施例的图3A的设备的剖切透视图。

[0027] 图4A示出了根据本公开的一实施例的用于分配生物流体试样的设备尤其是关于装载有DNBA的试管的剖视图。

[0028] 图4B示出了根据本公开的一实施例的图4A的设备尤其是关于装载有BCG的试管的另一剖视图。

[0029] 图5A示出了根据本公开的一实施例的用于分配生物流体试样的设备尤其是关于处于未移动状态的活塞的剖切透视图。

[0030] 图5B示出了根据本公开的一实施例的图5A的设备尤其是关于处于部分移动状态的活塞的另一剖切透视图。

[0031] 图5C示出了根据本公开的一实施例的图5A的设备尤其是关于处于完全移动状态的活塞的另一剖切透视图。

[0032] 图5D至图5G示出了根据本公开的一实施例的具有不同长度的交错活塞的一替代活塞组件的剖视图。

[0033] 图6A示出了根据本公开的一实施例的用于化验生物流体的设备的外部视图。

[0034] 图6B示出了根据本公开的一实施例的图6A的设备的内部视图。

[0035] 图6C示出了根据本公开的一实施例的组装有用于分配生物流体试样的设备的图6A的设备的内部视图。

[0036] 图7A示出了根据本公开的一实施例的用于化验生物流体的设备的接收器的透视图。

[0037] 图7B示出了根据本公开的一实施例的图7A的接收器的另一透视图。

[0038] 图7C示出了根据本公开的一实施例的图7A和图7B的接收器的俯视图。

[0039] 图8A示出了根据本公开的一实施例的用于化验生物流体的设备的电磁控制系统尤其是关于装载有DNBA的试管的剖视图。

[0040] 图8B示出了根据本公开的一实施例的图8A的电磁控制系统尤其是关于装载有BCG的试管的另一剖视图。

[0041] 图8C示出了根据本公开的一实施例的图8A和图8B的电磁控制系统的携带电磁元件的电磁单元的透视图。

[0042] 图8D示出了根据本公开的一实施例的通过图8C的电磁单元实现的磁性物体的运动路径。

[0043] 图8E示出了根据本公开的一实施例的图8D的磁性物体的一替代运动路径。

[0044] 图8F示出了根据本公开的一实施例的具有用于保持电磁元件的不同长度的图8C的电磁单元。

[0045] 图9A示出了根据本公开的一实施例的用于化验生物流体的设备的光学系统尤其是关于装载有DNBA的试管的剖视图。

[0046] 图9B示出了根据本公开的一实施例的图9A的光学系统尤其是关于装载有BCG的试管的另一剖视图。

[0047] 图10示出了根据本公开的一实施例的用于化验生物流体的设备的温度控制系统。

[0048] 图11A示出了根据本公开的一实施例的用于分配和化验生物流体的系统的外部视图。

[0049] 图11B示出了根据本公开的一实施例的图11A的系统的内部视图。

[0050] 图12A示出了根据本公开的一实施例的用于分配和化验生物流体的系统以及处于未致动状态的分配设备的透视图。

[0051] 图12B示出了根据本公开的一实施例的图12A的系统的另一透视图,其中分配设备处于被致动状态。

具体实施方式

[0052] 在本公开中,在特定图中对给定元件的描述或者对特定元件编号的考虑或使用或者在相应描述性材料中对其进行的引用均可以包含在另一图或与之相关联的描述性材料中标识的相同、等同或类似元件或元件编号。在附图或相关文本中使用“/”应理解为是指“和/或”,除非另有说明。如本文所使用的,术语“组”根据已知的数学定义对应于或被定义为元素的非空有限集合,其在数学上表现为至少一个的基数(例如,如本文中所定义的组可以对应于单元、单态、或者单元组或多元素组)。本文中特定数值或值域的记载应理解为包括近似数值或值域或者是近似数值或值域的记载。

[0053] 为了简洁和清楚起见,本公开的实施例的描述涉及根据附图的用于分配和/或化验至少一种生物流体的设备和系统。虽然将结合本文中提供的实施例描述本公开的一些方面,但应该明白的是它们并非旨在将本公开限制于这些实施例。相反,本公开旨在覆盖在本文中描述的实施例的替代、变型和等同方案,其被包括在如由所附权利要求书限定的本公开的范围内。此外,在以下详细描述中,阐述了具体细节以便提供对本公开的透彻理解。然而,本领域中的普通技术人员(即本领域的技术人员)将认识到的是,本公开可以在没有具体细节的情况下实施,和/或在具有由特定实施例的方面的组合所产生的多个细节的情况下实施。在许多情况下,没有详细描述公知的系统、方法、程序和组件,以免不必要地模糊本公开的实施例的方面。

[0054] 生物流体试样分配设备20

[0055] 在本公开的代表性或示例性实施例中,存在用于分配至少一种生物流体的试样的设备20,即如图1所示的生物流体试样分配设备20。至少一种生物流体可以包括总试样的生物流体,比如活人排出的用于诊断肾相关疾病或CKD的尿液。生物流体试样分配设备20包括用于保持和/或计量生物流体的总试样的较小测试试样的筒座100、用于接收来自筒座100的生物流体试样的一组试管200、用于覆盖筒座100的覆盖件300、以及用于将来自筒座100的生物流体试样释放或分配到试管200中的活塞组件400。

[0056] 设备20的各个部件可以通过模制或其它已知的制造方法制成。这些部件可以由以下材料中的任一种但不限于以下材料制成:聚丙烯(polypropylene)/聚丙烯(polypropene)(PP)、高密度聚乙烯(HDPE)、硅树脂、丁基橡胶、硝酸盐橡胶和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)或者材料的组合--苯乙烯丙烯腈树脂(SAN)。材料PMMA可以替代地被称为丙烯酸或丙烯酸玻璃,以及通过商标名Plexiglas[®]、Acrylite[®]、Lucite[®]和Perspex[®]。在适当的情况下,设备20的各个部件与密封元件组装在一起,以防止或至少缓解生物流体的泄漏。这种密封元件可以包括但不限于由弹性材料制成的O形环或垫圈、橡胶/硅密封配合连接、紫外线粘合、超声波粘合、胶粘剂胶合、闩锁、悬臂等。

[0057] 筒座100

[0058] 参照图2A至图2D,筒座100包括一组腔体102和一组储存器103。更具体地,筒座100包括多个腔体102,其构造为将生物流体的总试样自分配为生物流体的多个试样。每个腔体102处于筒座100的相应储存器103内,并构造为容纳生物流体的试样,即用于后续化验的生物流体的总试样的一部分或份额。每个腔体102进一步构造为分配预定试样体积的生物流体,用于后续化验。生物流体的总试样被分配至腔体102,使得每个腔体102通过经过位于储存器103之间的连接空间105的流体转移而接收一些生物流体。

[0059] 每个储存器103包括入口104和出口106,其是流体连通的。在多个不同实施例中,入口104位于出口106上方,用于接收生物流体,并且使得生物流体能够通过重力从入口104连通或流动到出口106。每个储存器103还包括环绕出口106的外围屏障108,并且提供壁或堰,在此处储存器103连接。显著地,空间105形成在外围屏障108上。外围屏障108可以是渐缩的或具有梯度,以辅助流体从入口104流动到出口106。外围屏障108特别是其空间105可以允许每个储存器103与一个或更多个其它储存器103/腔体102流体连通,以用于在预定体积以上的生物流体试样的体积,即用于超过腔体102中的预定体积的生物流体试样的多余量。相应地,储存器103可以是通过空间105彼此流体地可连通的。

[0060] 每个腔体102与相应储存器103共享出口106,使得腔体102能够通过出口106分配生物流体试样。每个腔体102包括设置在出口106处特别是在出口106下方的阀110,用于将生物流体试样可释放地密封在腔体102内。阀110可以与出口106成一体,或附接/插入至出口106。阀110通过打开、闭合或部分地阻塞阀110中的通道来调节、引导或控制流体的流动。特别地,阀110构造为根据流动穿过阀110的流体或流体流量而在闭合状态(默认状态)与打开状态之间切换或移动。例如,当腔体102在没有任何外力、压力或重量作用于生物流体试样上的情况下保持生物流体试样时,阀110保持在默认闭合状态中。腔体102与处于闭合状态的阀110一起密封/保持/容纳生物流体试样。在施加外力时,比如通过活塞组件400将生物流体试样从腔体102中分配出来时,生物流体试样变为受压,并且迫使阀110从闭合状态变为打开状态。在打开状态下的阀110允许生物流体试样从腔体102的出口106得到释放或分配。在打开状态下的阀110可以允许在出口106的一侧通过出口106的流体连通。阀110可以呈鸭嘴阀的形式或构造,所述鸭嘴阀通常用于医疗应用中,以防止由于回流造成的污染。执行相同或类似功能的阀110或阀类型的其它形式或构造对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。

[0061] 每个储存器103还包括溢流出口112,其构造为限制可容纳在腔体102内的生物流体试样的预定体积。相应地,每个溢流出口112构造为计量生物流体试样在相应腔体102中的精确体积。容纳在每个腔体102内的生物流体试样的特定量是用于通过阀110的后续分配的计量体积。优选地,容纳在每个腔体102内的生物流体试样可大致同时通过阀110分配。

[0062] 在一些实施例中,溢流出口112可以是形成在外围屏障108上的切口部分或通道。溢流出口112可以包括上部或第一溢流出口平面112A和下部或第二溢流出口平面112B。此外,溢流出口112可以构造为与空间105共面,所述空间105也具有上部或第一空间平面105A和下部或第二空间平面105B。更特别地,第一溢流出口平面112A可以与第一空间平面105A共面,并且第二溢流出口平面112B可以与第二空间平面105B共面。替代地,平面112A与112B之间以及平面105A与105B之间的间距可以是不同的或变化的,以应对生物流体试样的不同体积。

[0063] 溢流出口112引导流体离开储存器103。具体地,当容纳在腔体102内的生物流体试样超过预定体积或升到溢流出口112特别是第二溢流出口平面112B的水平上方时,生物流体试样的多余量被引导离开腔体102。溢流出口112位于出口106上方的高度处,并且限制或计量待容纳在腔体102中的生物流体试样的量。处于预定体积以上即处于由溢流出口112的下部平面112B所指示的水平以上的生物流体试样的量或体积,从溢流出口112得到释放。在一些其它实施例中,溢流出口112可以是或指腔体102的顶缘区域。具体地,当生物流体试样

从入口104被引入腔体102中时,腔体102将被充注。被引入腔体102中的任何多余体积将在外围屏障108上从溢流出口112溢出。

[0064] 溢流出口112可以相应地与外围屏障108协同地定尺寸或定形状,所述外围屏障108构造为在相应腔体102中保持或维持生物流体试样的精确预定体积。更特别地,溢流出口112可以半圆形细长地形成凹部或突部。替代地,每个相应的腔体102可以定尺寸为不同的体积,其构造为分配用于后续化验的生物流体试样的可变精确预定体积。再替代地,溢流出口112可以是具有入口孔的通道,所述入口孔相对于外围屏障108定位在预定高度处,用于接收并转移多余的生物流体试样离开相应的存储器103。

[0065] 筒座100包括若干个腔体102,即一个或更多个,比如如在图中所示的三个腔体102。筒座100因此可以是单腔体筒座100或多腔体筒座100,并且相同的工作原理类似地适用。腔体102的数量等于将在容纳于腔体102内的生物流体试样上执行的化验的数量。腔体102以及相应地存储器103可以围绕筒座100的中心竖直轴线沿周向布置。更特别地,腔体102和存储器103可以相对于中心竖直轴线等角度地间隔开。在一些其它实施例中,腔体102和存储器103的布置可以是不同的,比如在它们之间具有不同的角度。替代地,腔体102和存储器103可以布置成阵列或网格状形式。

[0066] 筒座100包括装载通道114,用于导引或引导生物流体的总试样的流进入存储器103中并趋向腔体102。替代地,筒座100包括彼此间隔开的一组装载通道114,用于导引或引导生物流体的总试样的流进入每个存储器103中并且趋向每个腔体102。装载通道114中的每个都可以以预定的梯度或角度倾斜,以进一步增强对于生物流体的总试样的流的重力效应。每个腔体102因此接收由使用者装载的生物流体的总试样的较小或测试试样。用于每个存储器103的溢流出口112通过允许在预定体积以上的多余体积得到释放来限制生物流体试样在腔体102中的预定体积。溢流出口112可以彼此水平地平齐,和/或出口106可以彼此水平地平齐,使得每个腔体102能容纳相同体积的生物流体试样。替代地,一个或更多个溢流出口112和/或一个或更多个出口106可以处于不同的水平高度,以改变一个或更多个腔体102中的预定体积。

[0067] 在一些实施例中,如图2A至图2D所示,筒座包括处于三个存储器103内的三个腔体102--第一腔体102a处于第一存储器103a内,第二腔体102b处于第二存储器103b内,并且第三腔体102c处于第三存储器103c内。生物流体的总试样经过存储器103a-103c的转移是通过生物流体在形成于相应外围屏障108上的相应空间105特别是第一空间105a、第二空间105b和第三空间105c之间流动来实现的。筒座100还包括中心突部115,其被构造用以或与连接空间105a-105c协同操作,以便生物流体的总试样从装载通道114转移至存储器103a-103c并且随后至腔体102a-102c。

[0068] 第一空间105a直接连接至用于接收生物流体的装载通道114,并且相对于第二空间105b和第三空间105c可以更大,以应对来自装载通道114的生物流体的较大初始流。应该理解的是,可以实施其它调节来应对生物流体的突发流。本领域技术人员将明白的是,流体将沿着阻力最小的通路流动。因此可以理解的是,基于图2C所示的布置,生物流体将在向第一存储器103a溢流并且因此充注第一腔体103a之前,首先基本上同时流入第二存储器103b和第三存储器103c中,充满第二腔体102b和第三腔体102c。还可以理解的是,筒座100的其它变型可以允许生物流体的总试样同时流动到存储器103a-103c和腔体102a-102c。参照图

2D,每个腔体102a/102b/102c被构造为分别在圆柱形空间102a1/102b1/102c1、圆锥形空间102a2/102b2/102c2和出口空间102a3/102b3/102c3内维持生物流体的预定试样体积。应该理解的是,空间102(a-c)(1-3)的其它形状和轮廓也是可能的。

[0069] 容纳在腔体102中的生物流体试样随后可从筒座100通过设置在腔体102的出口106处的阀110得到分配。特别地,生物流体试样可从腔体102分配到试管200中。

[0070] 试管200

[0071] 试管200被构造为接收可从筒座100的腔体102分配的生物流体试样。具体地,筒座100可以构造为接收生物流体试样,并且从腔体102分配到每个试管200中。每个试管200可以与其它试管200大致同时地被分配生物流体试样,或者替代地,每个试管200可以与其它试管200以错开的时间或间隔被分配生物流体试样。

[0072] 参照图3A至图4B,每个试管200是透明的容器或管或容器的组合,其具有至少一个光学透明窗口,且一端被密封或具有配合密封件以保持生物流体试样,比如用于执行化验或光谱实验。通常地,试管200可以由直边或均匀表面组成,以便化验结果的更准确测量,因为存在较小的光学畸变。然而,试管200的轮廓可以有所不同,比如为圆边或具有各种截面形状。试管200可以由塑料、玻璃、熔融石英材料或前述材料中的任一种的组合制成。

[0073] 每个试管可以在至少一个腔体102的出口106处与至少一个腔体102成一体,或被联接/可联接到至少一个腔体102。例如,试管200可以被联接/可联接到一个或更多个腔体102,使得一个或更多个腔体102中的生物流体试样可分配(优选同时)到试管200中。在多个不同实施例中,试管200被联接/可联接到腔体102,使得每个腔体102与试管200相关联或配对。试管200可以永久地附接到筒座100,比如通过紫外线粘合/超声波粘合/胶粘剂胶合。具有筒座100和永久附接的试管200的生物流体试样分配设备20可以仅使用一次然后扔掉,即设备20是一次性的且不可重复使用。

[0074] 替代地,试管200可以经由围绕出口106设置的一组闩锁机构118可联接(即可移除地或永久地联接)到筒座100。如图3A和图3B所示,试管200可以包括闩锁206,用于闩锁或附接到腔体102的一组闩锁机构118。替代地,试管200可以包括相应地与筒座100的内/外螺纹接合的外/内螺纹。相同的筒座100可以与一组一次性的试管200一起重复使用,比如与容纳不同或其它试剂的不同试管200。相反地,筒座100可以是一次性的,并且同一组试管200可以与不同的筒座100一起使用。

[0075] 在使用中,每个试管200容纳试剂,其可以是湿的(例如液体或含水)、干的(例如固体或粉末)或其组合。例如,试管200中的试剂可以包括BCG和DNBA,分别用于检测白蛋白和肌酐,并用以计算用于诊断CKD的ACR。本领域的技术人员应明白的是,其它试剂可以构造为也与BCG和DNBA结合诊断CKD。在本公开的多个不同实例中,容纳作为试剂的DNBA的试管200被标记为试管200a,并且容纳作为试剂的BCG的试管被标记为试管200b。

[0076] 试管200可以被预先沉积或预装载试剂,使得生物流体试样可以在其从腔体102分配时与试剂发生化学反应--形成化验试样。当生物流体试样被一起分配到试管200中时,反应可以大致同时开始,并且化验程序也可以大致同时在化验试样上进行。这提高了化验程序的效率,因为能大致在相同时间获得多个化验测量值和结果。

[0077] 在一些实施例中,如图中所示,存在与腔体102的数量相对应的三个试管200。为了计算ACR以诊断CKD,两个试管200b被预装载BCG--一个用于化验,而另一个用作对比控制或

参考,并且第三试管200a被预装载DNBA。

[0078] 每个试管200还包括一个或多个磁性物体202,例如钕或铁氧体球形物体或球,用于促进生物流体试样和试剂在试管200中的物理混合或搅动。特别地,磁性物体202被构造为在试管200内移动,比如由于磁场的施加,从而物理地搅拌和混合在试管200内的化验试样(包括生物流体试样和试剂)。每个试管200构造为容纳至少一个磁性物体202与预定体积的试剂。

[0079] 每个试管200包括被疏水膜密封的孔口204。孔口204可以设置在试管200的侧表面中的一个上,并且在高于试管200中的化验试样的高度处,例如靠近试管200的上部区域,使得化验试样不太可能在化验试样的混合或搅动期间与孔口204或密封它的疏水膜发生接触。疏水膜通常是薄的,为大约 $0.6\mu\text{m}$ 。疏水膜允许气态物质(例如空气)穿过孔口204,但是防止液体通过孔口204的连通。因此,比如通过使用单独的真空泵,可以经由孔口和疏水膜204从试管200吸出气态物质。这减少了气泡在化验试样中的形成,从而提供了对化验结果的更精确测量。

[0080] 覆盖件300

[0081] 覆盖件300构造为覆盖筒座100,特别是在生物流体试样向试管200中分配期间。参照图2C,筒座100包括紧固件116,其围绕筒座100布置,用于联接、连结或连接至覆盖件300。紧固件116可以包括至少一个突部,其沿周向定位用于覆盖件300和筒座100的对齐。紧固件116可以包括如本领域的技术人员容易理解的螺栓或螺钉孔或闩锁机构。替代地,可以将公闩锁和母闩锁定位在筒座100和覆盖件300上,用于配合接合。参照图3A和图3B,覆盖件300包括与筒座100的紧固件116对应的类似或匹配的紧固件302,用于将覆盖件300联接至筒座100。参照图4A和图4B,为了在筒座100与覆盖件300之间提供密封接合,设备20还包括设置在筒座100或覆盖件300上的覆盖件密封元件304,比如由硅或橡胶材料制成的O形环或垫圈。当生物流体从入口104溢出到被限制在筒座100内的空间中时,覆盖件密封元件304寻求防止生物流体从筒座100(被覆盖件300覆盖)内泄漏。

[0082] 覆盖件300包括用于接收生物流体的总试样的装载端口306。具体地,当筒座100被覆盖件300覆盖时,使用者可以经由覆盖件300的装载端口306将生物流体的总试样装载到筒座100的腔体102中。装载端口306与筒座100的装载通道114对齐,使得生物流体的总试样在经由装载端口306进入时被分配到腔体102中。装载端口306构造为漏斗或圆锥形,以进一步增强重力效应,从而进一步将生物流体的总试样导引至腔体102。装载通道114将生物流体的总试样导引至腔体102。覆盖件300还包括用于封闭或密封装载端口306的盖308,从而防止流体进入筒座100中或流体泄漏出筒座100。

[0083] 覆盖件300还包括一个或多个通气孔310,并且每个通气孔310被疏水膜密封,疏水膜的厚度例如为大约 0.5 至 $1\mu\text{m}$ 或者更具体地为 $0.6\mu\text{m}$ 。疏水膜允许气态物质穿过通气孔310,但是阻止液体通过通气孔310的连通。通气孔310和疏水膜允许筒座100内的空气在使用者经由装载端口306以生物流体的总试样装载筒座100时得到排出。通过排出空气,通气孔310防止压力在筒座100内积累。

[0084] 覆盖件300还包括在其中心部分处通道312,用于接收致动器,比如单独的分配系统的致动器。通道312与筒座100的中心竖直轴线同轴。通道312可以为管状轮廓或其它截面形状。致动器构造为致动活塞组件400,以将生物流体试样从腔体102分配到试管200中。

[0085] 活塞组件400

[0086] 参照图4A和图4B,活塞组件400包括连接至中心活塞404的一组活塞/轴/柱塞402。中心活塞404处于覆盖件300的通道312内,并且与筒座100的中心竖直轴线同轴。操作期间,致动器与中心活塞404接触并使中心活塞404移动,因此将活塞402移动到储存器103和腔体102中,用于从腔体102分配生物流体试样。此外,在操作期间,当活塞402正被移动时,通气孔310允许覆盖件300外的空气通过疏水膜向内移动。通过向内移动空气,通气孔310允许筒座100内的正压移动,从而允许活塞402的推入或向前移动效果。

[0087] 在一替代实施例中,中心活塞404可以构造为包括一组等分切割部段,其在组合在一起时代表中心活塞404。等分切割部段中的每个都可以具有不同的台阶或深度或高度,其构造为提供用于分配生物流体试样的用于时间分开关联的逐步式推入效应,即腔体102中的生物流体试样在彼此不同的时间但是通过来自中心活塞404的相同致动效应得到移动。再替代地,活塞402的尺寸可以有所不同,以实现类似的效应。

[0088] 类似于试管200,每个活塞402与腔体102相关联或配对。在一些实施例中,如图中所示,存在与腔体102的数量相对应的三个活塞402。每个活塞402可在相应的储存器103和腔体102内,特别是在其入口104与出口106之间移动,用于对容纳在腔体102中的生物流体试样施加压力,并通过阀110分配生物流体试样。活塞402在腔体102中的移动类似于柱塞在注射器中的移动。

[0089] 每个阀110可以直接位于相应腔体102的中心处。替代地,每个阀110可以定位偏离相应腔体102的中心,例如更靠近筒座100的中心竖直轴线。这可以允许试管200更紧密地定位在一起,从而减小设备20的整体空间占用度。此外,阀110还定位为更靠近中心活塞404,其可以改善在中心活塞404的力的作用下分配生物流体试样的有效性。

[0090] 活塞组件400还包括活塞密封元件406,其围绕中心活塞404设置,以在中心活塞404与通道312的界面处提供密封接合。活塞密封元件406可以是或包括以硅或橡胶材料制成的O形环或垫圈。活塞密封元件406寻求在中心活塞404被移动以移动用于分配生物流体试样的活塞402时防止生物流体从筒座100内的泄漏。

[0091] 每个活塞402包括在活塞402的底部处的活塞端部408或以所述活塞端部408封盖。活塞端部408可以是或包括由软弹性材料(例如橡胶或硅)制成的O形环或垫圈。当活塞402移动到腔体102的下部即出口106时,活塞端部408用作止动件。本领域的技术人员将理解的是,活塞端部408操作类似于注射器中的柱塞。具体地,在活塞402在储存器103内移动期间,活塞端部408在活塞402与储存器103或者更具体地与外围屏障108的界面处提供密封接合。当活塞402在生物流体试样上施加压力时,活塞端部408寻求防止生物流体试样从腔体102和储存器103内的泄漏,从而确保生物流体试样仅通过阀110从腔体102释放。此外,活塞端部408可以软化由活塞402在腔体102的出口106上造成的冲击,从而显著地防止或至少缓解对活塞402和腔体102造成损坏的风险。

[0092] 生物流体试样分配设备20的使用

[0093] 在多个不同实施例中,生物流体试样分配设备20用于分配待化验的生物流体试样。为了生物流体试样分配设备20的筒座100被装载或接收生物流体的总试样,使用者可以首先在任何类型的杯子或容器中收集生物流体,例如尿液。例如,可以将至少10ml的生物流体收集在杯子中。然后可以使用商用处理注射器或吸管从杯子装载生物流体。例如,注射器

或吸管可以保持至少5ml的生物流体。然后使用相同的注射器或吸管将生物流体的总试样分配到覆盖件300处的装载端口306中。

[0094] 设备20可以包括机器可读代码,比如常规条形码、矩阵条形码或射频识别(RFID)标签,用于提供关于生物流体的信息。该信息可以包括但不限于试剂的信息、内容和/或成分。该信息可以附加地包括关于设备20的详情,比如设备20的各种部件的说明书和操作指令。

[0095] 在装载之后,生物流体的总试样经由装载端口306被连通至装载通道114,并且被分配至储存器103和腔体102。储存器103连结在一起,并且在它们的外围屏障108以上(例如在它们的入口104处)彼此流体地可连通。因此,装载到筒座100中的生物流体的总试样的量必须充分地覆盖外围屏障108,以便生物流体围绕腔体102流动并充满腔体102。例如,如果存在如图中所示的三个腔体102a-102c,并且每个腔体102a/102b/102c构造为保持/容纳预定或计量体积的1ml的生物流体试样,则从注射器/吸管分配5ml生物流体作为生物流体的总试样将充分地覆盖相应储存器103的外围屏障108,并且确保每个腔体102将完全充满生物流体试样。

[0096] 当生物流体正充注储存器103和腔体102时,每个储存器103的溢流出口112允许气态物质或空气从储存器103移出。这最小化或至少减少被捕获在储存器103/腔体102内的空气,其可能导致腔体102容纳不精确量或体积的生物流体试样。随着每个腔体102被充注生物流体,溢流出口112还预先确定/限制/计量待容纳在腔体102中的生物流体试样的精确体积或量。在活塞402的推入效应期间,溢流出口112允许生物流体的多余体积(在预定/计量体积以上,例如1ml)被引导离开储存器103。

[0097] 在一些情形中,比如由于生物流体的高粘度,生物流体的多余体积可能不容易从溢流出口112得到释放。在活塞组件400的操作期间,活塞402可以对储存器103中的生物流体施加压力,并迫使多余体积(例如超过1ml)从溢流出口112得到释放。当活塞402到达溢流出口112时,特别是当活塞端部408到达溢流出口112的下部平面112B时,多余体积的释放将停止。在该下部平面112B处,容纳在活塞端部408与阀110之间的腔体102内的生物流体试样的量是预定体积,例如1毫升。

[0098] 应该理解的是,腔体102可以容纳不同量的生物流体试样,比如但不限于0.4-2ml。腔体102也可以不容纳与一个或更多个其它腔体102相同量的生物流体试样。可装载到筒座100中的生物流体的总体积也可以有所不同,比如根据腔体102的数量和/或布置、每个腔体102中所需的生物流体试样的预定体积、每个储存器103和空间105的体积、和/或覆盖件300与筒座100之间的空间的体积。

[0099] 参照图5A,腔体102充注有由使用者装载的生物流体,并且活塞402处于未移动或未致动状态(402A)。生物流体由黑色阴影示出。腔体102中的生物流体试样多于预定体积。在致动期间,可以允许生物流体的多余体积自然地溢流出口112释放。替代地参照图5B,活塞组件400可以被来自单独的分配器设备的致动器操作。中心活塞404和活塞402将向下移动,即移动到部分移动/致动状态(402B),并且多余体积将被迫使从溢流出口112排出。如图5B所示,当活塞端部408到达溢流出口112的下部平面112B时,每个腔体102中的生物流体的剩余体积是用于后续分配的生物流体试样的预定/计量体积。

[0100] 参照图5C,随着活塞402通过致动器进一步向下移动,即移动到完全移动/致动状

态(402C),以从腔体102分配生物流体试样,生物流体试样通过来自活塞402的正压而变得被加压。正压被传输到阀110,并且如果正压在阀110的阈值压力以上,则阀110将从默认闭合状态改变到打开状态。在打开状态下,阀110允许生物流体试样从腔体102被分配到试管200。随着活塞402继续向下移动以推出生物流体试样,空气将经由通气孔310从筒座100中移出,从而防止筒座100中的压力积累。这也将最小化或缓解生物流体试样在分配期间溢出或逸出筒座100的风险。如图5C所示,试管200容纳从腔体102分配的生物流体试样(由黑色阴影示出)。

[0101] 应该理解的是,致动器可以对活塞402施加更高的正压,并且增加生物流体试样通过阀110的流量。替代地,阀110可以做得更具弹性,比如使用更强的材料或偏压机构以更好地将阀110保持在闭合状态,并且降低生物流体试样通过阀110的流量。相应地,致动器和/或阀110是可单独地配置的或可一起协同操作的,以控制生物流体试样的分配的时间或持续时间。例如,在一些情形中,比如根据试管200中的试剂,生物流体试样可以缓慢地且连续地被分配到试管200中,例如用以增加与试剂的化学反应时间。在其它情形中,生物流体试样可以被快速地且完全地分配到试管200中。

[0102] 活塞402也可以具有与其它不同的长度(例如,较长),使得与该活塞402相关联的腔体102中的生物流体试样能首先在其它生物流体试样之前得到分配,假定的是所有活塞402在大致相同的时间被移动。图5D至图5G示出了具有不同长度的活塞402a-402c的活塞组件400的致动顺序。活塞402a-402c同时向腔体102中被致动。由于不同的长度,一些腔体102将使它们的生物流体试样首先得到分配。生物流体试样从腔体102的分配可以以这种方式错开或以间隔得到分配。生物流体试样因此通过相应的活塞402a-402c以逐步的方式从腔体102a-102c得到分配。生物流体试样从腔体102a-102c的分配顺序可以是可配置的,以通过相应地修改活塞402a-402c来实现不同的“逐步”顺序。因此,对于生物流体试样与试剂相互作用的精确时间或持续时间控制可以由致动器和/或活塞组件400实现。

[0103] 因此,生物流体试样分配设备20具有多活塞组件400和多腔体筒座100,从而在将生物流体试样释放或分配到具有不同预先沉积的试剂(例如BCG和DNBA)的试管200中之前,实现在腔体102中划分和分配不同体积的生物流体试样。每个腔体102处于具有溢流出口112的储存器103内,以限制/控制/计量将通过阀110得到分配的生物流体试样的预定体积。具有多个活塞402的活塞组件400,与具有衔接至输出部分106的单个阀110的多腔体筒座100的组合,用于控制分配的时间/持续时间。生物流体试样分配设备20的设计寻求提供可与预装载有试剂的试管200集成的用于计量和分配生物流体试样的低成本、简单且紧凑的解决方案。另外,生物流体试样分配设备20可以包括一次性消耗品,比如筒座100和试管200。这可以潜在地降低制造工艺的成本并且改进制造工艺。

[0104] 由生物流体试样分配设备20分配的生物流体试样可以随后被生物流体化验设备30化验。生物流体化验设备30可以包括用于对包含生物流体试样和试剂的化验试样执行化验程序的自动系统,从而最小化或至少减少使用者手动干预。自动化环境可以有利地提高在化验试样上进行的化验程序的效率。

[0105] 生物流体化验设备30

[0106] 在本公开的代表性或示例性实施例中,存在如图6A至图6C所示的用于化验生物流体的设备30或生物流体化验设备30。生物流体化验设备30包括用于容纳生物流体试样分配

设备20的一组试管200的接收器500,每个试管200构造为容纳包含试剂和生物流体试样的化验试样。具体地,试管200可以容纳在接收器500中或接收器500内的腔室/空间中。生物流体化验设备30还包括连接至接收器500的自动系统,用于在将试管200保持在接收器500内的同时,对试管200中的化验试样执行化验程序。生物流体化验设备30还包括接收器密封元件502,用于在接收器500与生物流体试样分配设备20之间提供密封接合,以将试管200密封在接收器500内。接收器密封元件502可以围绕接收器500设置,并且可以是或包括用硅或橡胶材料制成的O形环或垫圈。接收器密封元件502寻求从接收器500内提供真空密封。在适当的情况下,设备30的各个部件与密封元件组装在一起,以提供真空密封或至少缓解生物流体的泄漏。这种密封元件可以包括但不限于由弹性材料制成的O形环或垫圈、橡胶/硅密封配合连接、紫外线粘合/超声波粘合/胶粘剂胶合、闩锁、悬臂等。

[0107] 接收器500还包括用于与试管200配合接合的一组接收器插孔504。类似于腔体102和活塞402,每个试管200可以与接收器插孔504相关联或配对。在一些实施例中,存在用于接收试管200的三个接收器插孔504,如图中所示。此外,对于每对插座504和试管200,它们的轮廓或形状可以彼此大致一致,使得试管200仅在一个取向上可插入接收器插孔504中/被接收器插孔504可接收。更广义地,接收器插孔504可以布置为使得生物流体试样分配设备20仅在一个取向上可插入接收器500中/被接收器500可接收。特别地,生物流体试样分配设备20可仅在一个取向和方向上被插入到生物流体化验设备30的接收器500中/被该接收器500接收。沿任何其它取向或方向的插入将不允许试管200的完全插入,并且生物流体试样分配设备20将不会被稳定地支撑在接收器500中。

[0108] 除了或替代围绕接收器500的接收器密封元件502,每个接收器插孔504可以包括用于从接收器500内提供真空密封的类似接收器插孔密封元件。每个接收器插孔密封元件在试管200与接收器插孔504的界面处提供密封接合。

[0109] 此外,接收器插孔504可以布置为使得化验程序可大致同时地在试管200中的化验试样上进行。具体地,当试管200被密封在接收器500内时,化验程序可以大致同时在试管200中的所有化验试样上进行,从而提高化验程序的性能效率。

[0110] 化验程序通过包括电磁控制系统650、光学系统700和温度控制系统750中至少一个的自动系统得到执行/可执行。自动系统的各个部件可以容纳在生物流体化验设备30内,该生物流体化验设备30可以进一步包括由片状金属制成的本体壳体506。本体壳体506为生物流体化验设备30提供结构支撑,并且还保护自动系统的部件。应该理解的是,本体壳体506可以由具有与片状金属类似的结构完整性的其它材料制成。

[0111] 参照图7A至图7C,接收器500可以构造为在化验程序中或作为化验程序的一部分进行抽空程序。接收器500的抽空为试管200建立密封环境,并且因此从试管200内抽空气态物质。接收器密封元件502提供了生物流体试样分配设备20与接收器500之间的改善的密封接合,以提高抽空程序的效率。相应地,当生物流体试样分配设备20被插入生物流体化验设备30中时,即当试管与接收器插孔504配合地接合时,试管200将被容纳在大致密封的接收器500中,以防止或缓解流体(包括空气)的泄漏。

[0112] 在一些实施例中,每个接收器插孔504用作真空室,并且为相应的试管200提供大致密封的环境。接收器500包括用于抽空的真空端口508,从而为相应的试管200建立真空环境。

[0113] 设备30可以进一步包括用于大致抽空接收器插孔504的单独的真空泵或真空源。更特别地,真空泵是可操作的,以经由真空端口508大致抽空处于接收器插孔504中的试管200。每个真空端口508通过用于抽空程序的导管(例如管路或软管)连接至真空泵。

[0114] 在一些替代实施例中,接收器插孔504可以构造成使得它们被集成为单个真空室,同时仍然允许试管200仅在一个取向上被插入。接收器插孔504因此可以共享可连接至用于抽空程序的真空泵的共用导管。真空泵可以为无刷膜片类型,最大程度额定值为大约25至28Hg。

[0115] 在抽空程序中,真空泵相对于接收器插孔504建立负真空压力,并且气态物质特别是空气和水蒸气从接收器插孔504被吸出。此外,导管中的水蒸气的任何存在也将通过负真空压力被去除,从而避免化验试样被水蒸气水蒸气。

[0116] 由于试管200处于接收器插孔504中,所以试管200中容纳的任何气态物质都将被吸出。特别地,气态物质通过试管200的孔口204被吸出,所述孔口中的每个都被疏水膜密封,所述疏水膜的厚度例如约为0.5至1 μm 或更具体地0.6 μm 。疏水膜允许负真空压力穿透到试管200中,并且因此允许从试管200吸出气态物质。仅气态物质经由疏水膜从试管200被抽出防止了液体化验试样从试管200的泄漏出。这减少了气泡在化验试样中的形成。具体地,在化验试样的物理混合期间最低限度地存在到不存在气泡形成。

[0117] 应该理解的是,抽空程序可以受控于设备30的中央或主印刷电路板(PCB)或主板。主PCB可以进一步包括或附接至用于散热的导热硅树脂层。

[0118] 电磁控制系统650

[0119] 在将生物流体试样分配到预装载有试剂的试管200中之后,可能需要将包含生物流体试样和试剂的化验试样充分混合在一起以均质化化验试样。

[0120] 参照图8A至图8C,电磁控制系统650构造为在化验程序中或作为化验程序的一部分执行混合程序。电磁控制系统650包括一组电磁单元652,用于在接收器500内或者更具体地在容纳在接收器500中的试管200内生成磁场。磁场通过引起每个试管200中的磁性物体202的移动而促进化验试样在试管200中的物理混合。磁性物体202在试管200中的移动物理地搅拌和混合化验试样。

[0121] 磁性物体202可以由钕或铁氧体材料制成,使得它可以通过磁场的影响而得到移动。更特别地,磁性物体202的芯体由钕/铁氧体材料制成,并且磁性物体202在外部涂覆有惰性材料。该惰性材料与化验试样不发生反应,并且寻求防止化验试样的污染,其可能影响化验结果。磁性物体202应该是小的,以装配到试管200内,具有足够的空间来回移动,以搅拌和混合化验试样。

[0122] 每个电磁单元652包括电磁元件654的阵列,并且每个试管200与电磁元件654的一个或更多个阵列相关联。电磁元件654可以是或包括用于生成磁场的磁性杆。图8C示出了电磁单元652的一个示例,其包括两个电磁元件654a、654b的第一阵列656和四个电磁元件654c、654d、654e、654f的第二阵列658。电磁单元652还包括用于控制由电磁元件654a-654f生成的磁场的PCB 660。PCB660可以进一步包括或附接到用于散热的导热硅树脂层。

[0123] 在一些实施例中,例如为了计算ACR以诊断CKD,存在容纳化验试样与磁性物体202的三个试管200。第一试管200b和第二试管200b预装载有BCG,并且第三试管200a预装载有DNBA。电磁控制系统650包括设置在生物流体化验设备30的相对侧的两个电磁单元652。两

个电磁单元652彼此相对,并且三个试管200处于它们之间。两个电磁单元652中的每个都包括电磁元件654a、654b的第一阵列656和电磁元件654c-654f的第二阵列658。试管200与电磁单元652的布置可以为使得试管200定位为接近或邻近一个或更多个电磁单元652,并且电磁元件654的一个或更多个阵列瞄向试管200。瞄向试管200的电磁元件654和电磁单元652的数量可以取决于处于生物流体化验设备30中的试管200的数量、试管200的形状和/或用于电磁单元652的空间的可用性。

[0124] 例如并参照图8A,装载有DNBA的试管200a可以位于两个电磁单元652之间,特别是位于各自的两个电磁元件654a、654b的第一阵列656之间。现在参照图8B,装载有BCG的试管200b中的一个可以定位为邻近一个电磁单元652,特别是邻近四个电磁元件654c-654f的第二阵列658。类似地,另一装载有BCG的试管200b可以定位成邻近另一电磁单元652的四个电磁元件654c-654f的第二阵列658。由于每个试管200都定位成接近至少一个电磁单元652,因此所有三个试管200中的化验试样都能通过以PCB 660控制磁场来在大致相同时间得到混合。

[0125] PCB 660可以被编程有或者存储可执行以磁化电磁元件654的机器可读指令,例如通过向电磁单元652施加电流,从而朝向电磁元件654吸引磁性物体202。相应地,磁性物体202在试管200中的运动路径可得到控制。更特别地,每个电磁元件654是单独地可操作的,以沿着试管200内的预定路径移动磁性物体202。替代地,PCB 660可以通信地链接至设备30的中央或主PCB,使得电磁单元652和电磁元件654被中央或主PCB控制。

[0126] 在与装载有DNBA的试管200a相关的一个示例中,存在用于控制磁性物体202的运动的四个电磁元件654a、654b(来自第一阵列656的两者)。通过控制每个电磁元件654a、654b的磁化的顺序、时机、持续时间、循环/周期的数量,磁性物体202可被控制为沿大致四边形/圆形运动路径移动。特别地,运动路径处于垂直于第一阵列656中的两者的平面上。在与装载有BCG的试管200b之一相关的另一示例中,仅在试管200的一侧存在来自第二阵列658之一的四个电磁元件654c-654f。磁性物体202可类似地被控制为在处于与第二阵列658平行的平面上的大致四边形/圆形运动路径中移动。四边形运动路径的一个示例在图8D中示出。磁性物体202的替代运动路径的另一示例在图8E中示出。

[0127] 应该理解的是,根据面向试管200的电磁单元652的取向和/或瞄向试管200的电磁元件654的数量,试管200中的磁性物体202可被控制为在不同的运动路径中移动。通过用PCB控制磁场,磁性物体202能以期望的时机、速度和方向移动,以在化验试样中将生物流体试样和试剂物理地混合在一起。另外,电磁单元652可以构造为具有变化的用于保持电磁元件654的长度或尺寸,如图8F中所示。这允许一些电磁元件654比其它电磁元件654更靠近试管200,从而在沿着运动路径的不同位置处控制磁场的强度上提供更多的变化。

[0128] 还应该理解的是,根据面向试管200的电磁单元652的磁性强度和/或电磁元件654中的每个定位更靠近或更远离的距离,试管200中的磁性物体202可被控制为在不同的运动路径中移动。通过用PCB 660控制磁场,磁性物体202能以进出的方式以交替方式移动,从而在化验试样中将生物流体试样和试剂物理地混合在一起。

[0129] 因此,通过操作电磁控制系统650以生成并施加磁场到接收器500,化验试样能被磁性物体202物理地混合而不与外部部件(例如玻璃搅拌器)发生任何接触或通过连续倒置方法。在不需要插入玻璃搅拌器以混合化验试样的情况下,生物流体化验设备30能用于安

全地化验生物危害试样。此外,混合时最低限度地存在到不存在气泡形成。电磁控制系统650因此提供用于物理地混合试管200中的化验试样的自动方法。另外,如果存在用于混合化验试样的有限时间周期,则PCB 660可被编程为确保化验试样在该时间周期内被均匀地混合。显著地,化验试样的均匀混合或搅动意味着化验试样中不存在剩余的或未混合的生物流体试样或试剂。

[0130] 电磁控制系统650可以在抽空程序之前、之中或之后被操作。例如,在通过电磁控制系统650的操作来混合化验试样之后,根据试剂的类型和/或混合速度,化验试样中可能存在空气气泡。空气气泡可能影响或损害化验结果的测量值,例如通过与光学系统700的光吸收。在电磁控制系统650的操作之后执行抽空程序将使化验试样基本上消泡,即从化验试样中基本上消除空气气泡。替代地,抽空程序可以与电磁控制系统650的操作同时发生,使得在混合程序期间在化验试样中存在形成空气气泡的较低倾向。实验数据表明,在-55至-100kPa、更优选在-70至-90kPa的范围内的负真空压力足以在试管200中保持可接受的真空水平。最大程度额定值为25至28Hg的真空泵将能够实现该真空水平。试管200中的该真空水平可以在混合程序的持续时间内保持不变,例如0.5至3分钟或大体上少于3分钟。再替代地,可以在电磁控制系统650的操作之前执行抽空程序。这将在试管200中建立大致真空环境,其也降低了在混合程序期间在化验试样中形成空气气泡的倾向。

[0131] 光学系统700

[0132] 参照图9A和图9B,光学系统700构造为在化验程序中或作为化验程序的一部分执行光谱检查程序。在化验试样已经被混合之后,光谱检查程序分析或研究化验试样与电磁辐射(例如光)的相互作用。例如,光谱检查程序用于确定白蛋白在包含试剂BCG和生物流体试样尿液的化验试样中的存在,以及肌酐在包含试剂DNBA和生物流体试样尿液的化验试样中的存在。

[0133] 光学系统700包括一组光学单元702,每个光学单元702用于在容纳相应的化验试样的试管200上执行光谱检查程序。在一些实施例中,例如为了计算ACR以诊断CKD,存在容纳化验试样的三个试管200。每个试管200与光学单元702相关联或配对,使得每个光学单元702被特别地构造为仅在一个试管200上执行光谱检查程序。所有三个试管200中的化验试样因此能在大致相同的时间得到检查。

[0134] 每个光学单元702包括照明装置704,例如发光二极管(LED),用于将光发射到试管200中。由于从照明装置704发射的光可能是发散的,因此每个光学单元702都包括布置为用于光的准直/重定向的一个或多个光学元件706,例如会聚透镜、会聚透镜和发散透镜的组合或者透镜的阵列,以将发射光准直到试管200中的化验试样中。替代地,光学元件706可以发散然后会聚来自照明装置704的光。光学元件706因此朝向试管200中的化验试样会聚来自照明装置704的光。来自照明装置704的光的发射也可以释放热量。为了缓解可能影响性能或者损坏光学系统700的过热问题,每个光学单元702包括用于吸收/消散来自照明装置704的热量的散热器708。散热器708还用于消散热量,以防止对一起在化验试样中的生物流体试样和试剂的任何不精确结果或影响。

[0135] 每个光学单元702还包括光谱仪器710,例如光电二极管或光电探测器,用于对相应试管200中的被照射化验试样执行光谱测量。特别地,光谱仪器710用于测量化验试样的光吸收的变化。光谱仪器710可以是硅基光电二极管,用于检测和测量电磁辐射,例如400至

900纳米波长范围内的光。在每个光学单元702中,照明装置704和光谱仪器710位于化验试样的相对侧,使得来自照明装置704的发射光能在被光谱仪器710检测和测量到之前穿过化验试样。此外,光学单元702被布置为使得每对照明装置704与光谱仪器710之间的光路不与彼此交叉或干涉,从而允许化验试样大致同时地得到检查。

[0136] 在每个化验试样中,生物流体试样(例如尿液)在引起吸收变化的比色化学反应中与试剂(例如DNBA或BCG)反应。预先配置不同颜色的光或不同波长的光,以匹配已反应化验试样的吸收波长。相应地,照明装置704可以迎合化验试样所需的特定波长。替代地,照明装置704可以是可配置的,以发射各种波长或一定范围的波长的光。对于每个化验试样测量吸收度值对时间的关系图。然后通过利用白蛋白和肌酐浓度的预定校准曲线来获得化验试样中的白蛋白或肌酐浓度。在获得尿液中的肌酐和白蛋白的浓度之后,可以计算对于诊断CKD有用的参数ACR。

[0137] 在用于检测肌酐在尿液中的存在和浓度的一个示例中,在试管200中存在包含DNBA和尿液的化验试样,如图9A所示。与装载有DNBA的试管200a相关联的照明装置704被构造为将495至570nm波长范围内的绿光发射到化验试样中。优选地,绿光具有约530nm的波长。如果存在肌酐在尿液中的存在,肌酐将与DNBA反应,以形成紫红色络合物。络合物的形成速率直接地正比于尿液中的肌酐的浓度。可通过测量络合物在一段时间内在绿光的作用下的吸收度光谱的变化,计算络合物在这段时间内吸收度变化的速率,并比较计算出的速率与肌酐浓度的预定校正曲线,来确定肌酐的浓度。

[0138] 在用于检测尿液中的白蛋白的存在和浓度的另一示例中,在两个试管200中存在第一化验试样和第二化验试样,每个化验试样都包含BCG和尿液,如图9B中所示。第二化验试样被添加另一试剂以使尿液变性,并且该化验试样被用作供第一化验试样进行对比的控制或参考。与装载有BCG的试管200b相关联的照明装置704被构造为将620至750nm波长范围内的红光发射到相应化验试样中。优选地,红光具有约630nm的波长。如果存在白蛋白在尿液中的存在,则白蛋白将与BCG反应,以形成有色的络合物。对于具有用于使尿液变性的附加试剂的第二化验试样,络合物的形成被阻断。相应地,第一化验试样导致络合物的形成,而第二化验试样不形成络合物。络合物的颜色强度直接地正比于尿液中的白蛋白的浓度。可通过测量第一和第二化验试样在红光的作用下的吸收度光谱,计算第一和第二化验试样的吸收度光谱之间的差异,并且比较计算出的差异光谱与白蛋白浓度的预定校准曲线,来确定白蛋白的浓度。

[0139] 虽然光谱检查程序中的光谱测量是相对于吸收光谱学来描述的,其中化验试样吸收预定波长的电磁辐射(例如光),但是也可以在化验试样上执行其它形式的光谱测量。例如,其它形式的光谱测量可以涉及透射光谱学、反射光谱学和散射光谱学。简要地,在透射光谱学中,光透射通过化验试样,并且透射光与没有穿过化验试样的光进行比较。在反射光谱学中,将光发射到化验试样,并且分析光从化验试样的反射。散射光谱学类似于反射光谱学,在于分析是在光从化验试样的散射或散光上进行的。为了执行其它形式的光谱测量,光学系统700可以包括附加或替代的部件。这些可以包括但不限于用于发射各种波长的光的光源、光电探测器、透镜、反射镜以及其它公知的光学/光学部件。不同形式的光谱测量可能需要不同的或特定的光学/光学部件,并且它们在光学系统700中的布置和构造可以有所不同,正如本领域的技术人员将容易理解的。

[0140] 此外,生物流体试样分配设备20与生物流体化验设备30的接收器500之间的密封接合防止错位、移动和/或振动,使得由光学系统700执行的光谱测量是精确的,以最小化受任何进一步移动影响的噪音。

[0141] 为了协助光谱测量的自动化,每个光学单元702还包括PCB 712,其被编程或存储有机读指令,其可执行用于控制光学单元702的各个组件。替代地,PCB 712可以通信地链接至设备30的中央或主PCB,使得光学单元702受控于中央或主PCB。PCB 712可以进一步包括或附接到用于散热的导热硅树脂层。

[0142] 在每个光学单元702中,光谱仪器可以构造为在光从照明装置704发射到试管702中后经过了预定的持续时间之后对试管200中的被照射化验试样执行光谱测量。此外,可以响应于由电磁控制系统650执行的混合程序的完成,或者在经过了预定持续时间例如0.5至3分钟或大体小于3分钟以完成混合程序之后,进行光的发射。相应地,混合程序和光谱检查程序可一起协同操作,具有减少的或最小的使用者手动干预。更广泛地,在化验试样上执行的化验程序可以在很大程度上是自动的。

[0143] 温度控制系统750

[0144] 参照图10,温度控制系统750构造为在化验程序中或作为化验程序的一部分执行温度控制程序。化验试样中的化学反应通常受外界或环境温度的影响。具体地,较高的环境温度可以加快反应速度,并且有时这可能是不希望的。控制用于化学反应的温度可以增加化验结果的可靠性,例如用于计算ACR以诊断CKD。温度控制程序可以在将生物流体试样分配到试管200中以与试剂反应之前执行。这将在每个试管200中提供稳定的环境,并且确保每个反应在大约相同的温度开始。

[0145] 温度控制系统750包括一组加热和/或冷却元件,用于将接收器500或接收器500内的腔室/空间保持在预定温度。特别地,该组加热/冷却元件构造为将容纳在接收器500(或接收器500中的腔室/空间)中的试管200保持在预定温度。用于尿液与DNBA或BCG反应的预定温度可以在35至40℃的范围内。

[0146] 如果环境温度高于预定温度,则加热和/或冷却元件(例如如图10中所示的冷却风扇)可以被启动,用于改善空气循环来消散来自生物流体化验设备30的热量,从而向预定温度调节试管200的温度。如果环境温度低于预定温度,则加热和/或冷却元件(例如如图9A中所示的加热器754)可以被启动,用于在试管200中生成热量,从而向预定温度调节试管200的温度。加热器754可以设置在接收器插孔504内,用于将热量发射到接收器插孔504中并且因此加热试管200。替代地,加热器可以围绕接收器插孔504的内部设置,使得加热器754与试管200接触以直接对其加热。再替代地,加热器754可以被包括作为电磁单元652的部件。

[0147] 优选地,加热和/或冷却元件752可以被编程或构造为响应于与预定温度的偏差而被自动地操作。此外,生物流体化验设备30的壳体506可以由导热材料制成,例如片状金属,其可以有助于均匀化生物流体化验设备30中的温度。作为温度控制程序的结果,生物流体化验设备30因此能快速地达到并维持在预定温度。温度控制系统750可以包括恒温器,其可构造为提供设备30内的温度数据用于收集温度反馈,以便采用用于温度控制的适当方法。应该理解的是,温度反馈和控制可以受控于温度控制系统750的PCB,和/或受控于设备30的中央或主PCB。

[0148] 虽然生物流体试样分配设备20和生物流体化验设备30已经在上面被描述为可联

接在一起的单独的设备,但是应该理解的是,设备20和30可以被组合或组装在一起作为用于分配和化验生物流体的集成系统40。

[0149] 系统40

[0150] 在本公开的代表性或示例性实施例中,存在如图11A和图11B中所示的用于分配和化验生物流体的系统40。系统40包括如上所述的生物流体试样分配设备20和生物流体化验设备30。生物流体试样分配设备20包括一组腔体102,每个腔体102构造为用于分配预定试样体积的生物流体。生物流体试样分配设备20还包括一组阀110,用于将生物流体试样可释放地密封在腔体102中,每个阀110联接至腔体102。生物流体试样分配设备20还包括一组试管200,用于接收通过阀110的生物流体试样,每个试管200被联接/可联接至至少一个腔体102并且容纳试剂。生物流体化验设备30包括用于容纳试管200的接收器500、用于在接收器500与生物流体试样分配设备20之间提供密封接合以将试管200密封在接收器500内的接收器密封元件502、以及连接至接收器500用于对每个试管200中的化验试样执行化验程序的自动系统。生物流体试样可从腔体102分配到试管200中,以与其中的试剂结合,从而生成用于化验程序的化验试样。

[0151] 系统40能提供计量、分配和化验生物流体试样与试剂的低成本、简单且紧凑的解决方案。通过使用系统40,能至少部分地自动化数种常见和手动的程序,比如生物流体试样的计量和分配、抽空程序和混合程序。用于执行化验程序的自动系统允许非技术人员(例如家庭使用者)能够以更高的可靠性和可重复性执行化验程序。获得的化验结果将更加稳定,并且不易发生人为错误,其可能发生在通过人眼测量颜色变化的情况下。

[0152] 系统40还包括用于促进化验程序的性能的计算设备800。计算设备800可以包括监视器和一组输入装置,供使用者(例如临床医生)执行和分析化验程序。例如,使用者可以操作作为用户界面的计算设备800,以键入使用者定义的参数来控制用于调节所需温度的温度控制程序,对磁性物体202的运动路径进行编程,以确保化验试样的均匀化混合/搅动,和/或分析来自光谱检查程序的化验测量值和结果。替代地,在所有条件被提供的情况下,使用者可以相应地调节边界条件以最佳化和收集结果。

[0153] 系统40包括用于容纳生物流体试样分配设备20和生物流体化验设备30的本体802。本体802保护设备20和30免受损坏。本体802包括供使用者通向并操作设备20和30的通路门804。例如,使用者可以将包括具有装载好的生物流体试样的筒座100的设备20通过通路门804插入设备30中。然后可以在开始分配和执行化验程序之前关闭通路门804。

[0154] 参照图12A和图12B,为了自动化生物流体试样的分配,系统40包括分配器设备850,用于实现生物流体试样从腔体102通过阀110到试管200中的分配。分配器设备850包括致动器852(例如导螺杆),用于移动生物流体试样分配设备20的一组活塞402。活塞402的移动在生物流体试样上施加正压,从而打开阀110并分配生物流体试样从其中穿过。图12A示出了具有处于默认或未致动状态的致动器852的分配器设备850,并且图12B示出了处于已移动或致动状态的致动器852。

[0155] 分配器设备850还包括致动机构,其可以受控于电动机(例如步进电动机)或被手动地操作。步进电动机可以与齿轮一起操作以导引致动器852的移动,并且与限位开关一起操作以使致动器852停止在预期位置处。分配器设备850还可以与计时器或定时装置集成,使得能实现致动机构的精确时间控制以分配生物流体试样。分配器设备850也可以受控于

计算设备800,并且可配置为用于调节致动器852的速度,从而控制生物流体试样的分配速率。生物流体试样与试剂之间的化学反应的开始因此能得到控制,使得每个试管200中的化学反应可以开始于大致相同的时间。反应时间或持续时间是重要的,以便获得可靠、准确和一致的化验结果。如果人工地测量反应时间,则更有可能发生人为错误,比如由于人类反应延迟。

[0156] 在分配期间,致动器852可以以0.4至0.8mm/s范围的低速得到移动。每个活塞402将因此以相同的速度移动,以将生物流体试样分配到试管200中。以该低速,被分配到试管200中的生物流体试样的量之间的变异系数可以被控制在2%或更小值内。这将导致后续化验结果中的可靠性和一致性的提高,因为所有试管200中的生物流体试样的量大致相同。

[0157] 在前述详细描述中,参照所提供的附图描述了本公开的与用于分配和/或化验至少一种生物流体的设备和系统相关的实施例。本文中各个实施例的描述并非旨在叫出或仅限于本公开的特定或具体表现,而仅仅是为了示出本公开的非限制性示例。例如,尽管本公开的实施例是相对于尿液分析描述的,但是对于本领域的技术人员而言将显而易见的是,本文中描述的设备和系统可以替代地用于其它应用和/或其它疾病的诊断。

[0158] 本公开用于解决与现有技术相关的上述问题和难点中的至少一个。尽管本文中仅公开了本公开的一些实施例,但本领域的普通技术人员鉴于本公开应该理解的是,可以对所公开的实施例进行各种改变和/或变型而不背离本公开的范围。因此,本公开的范围以及后附权利要求书的范围并不局限于本文中描述的实施例。

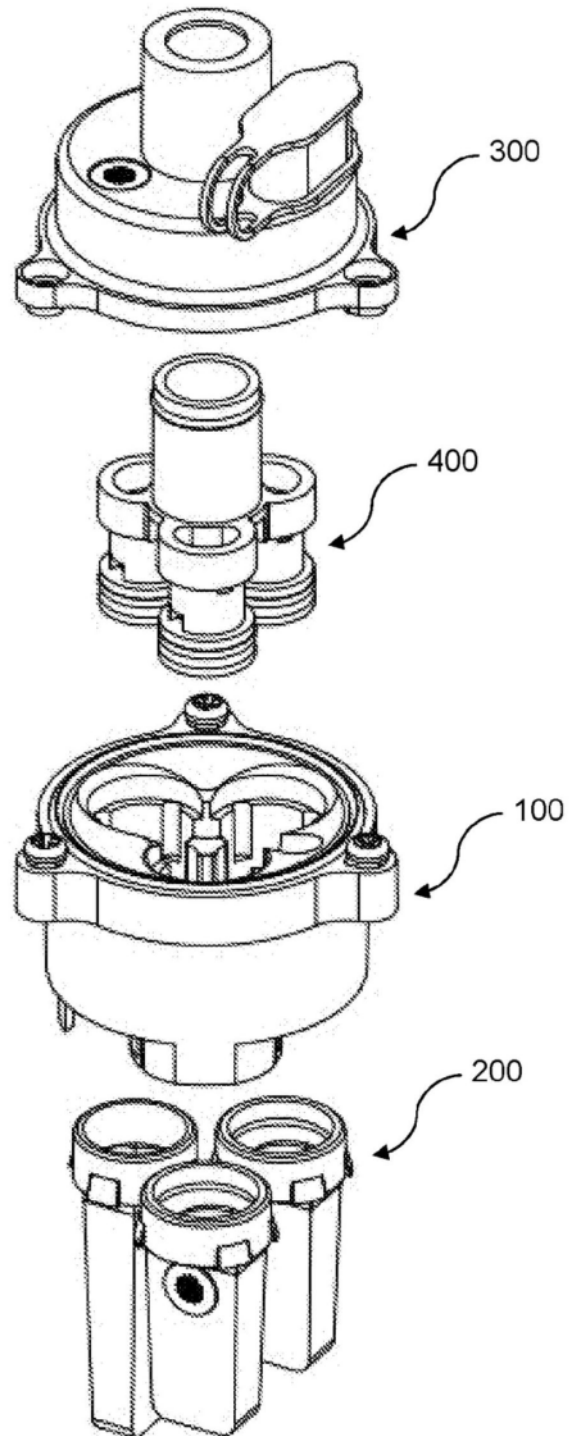
20

图1

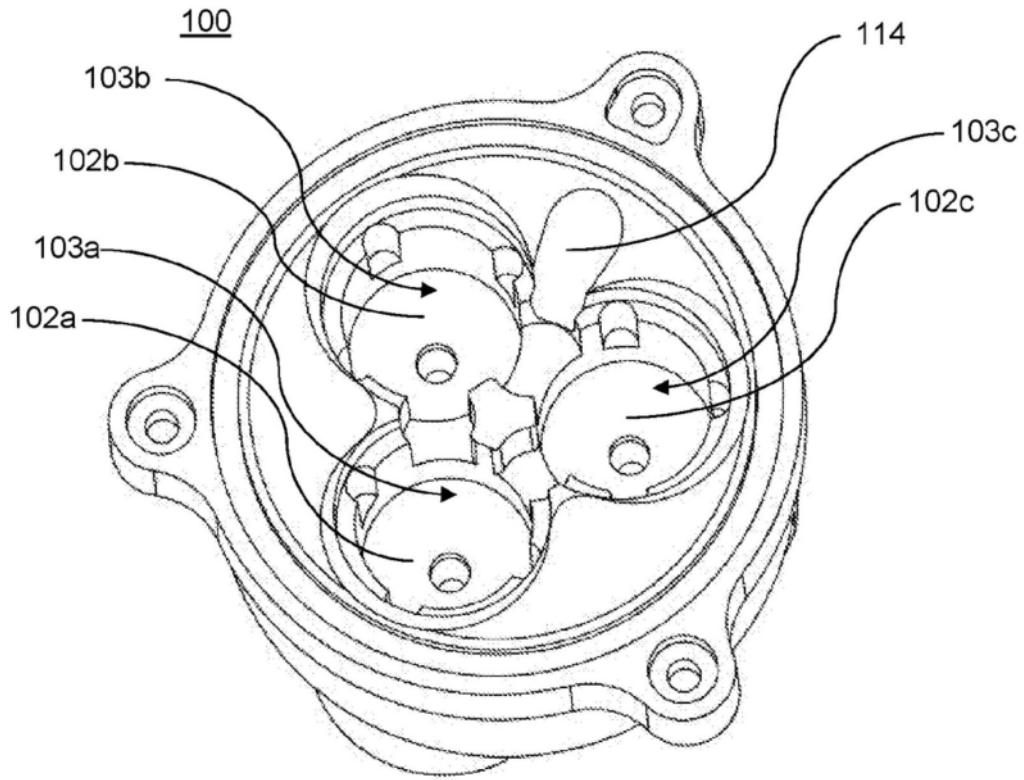


图2A

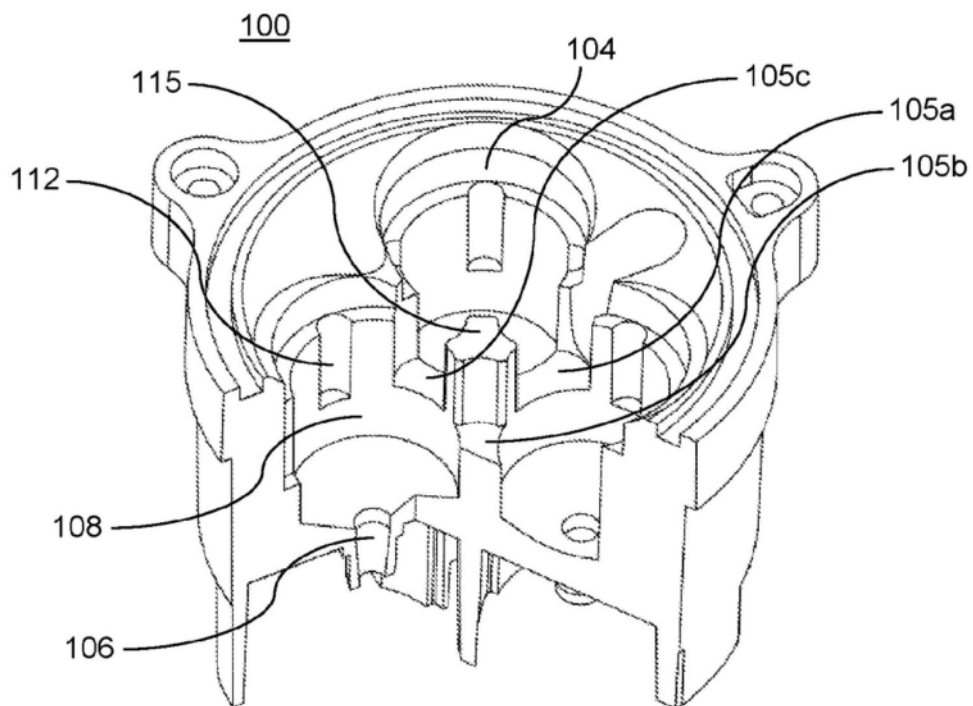


图2B

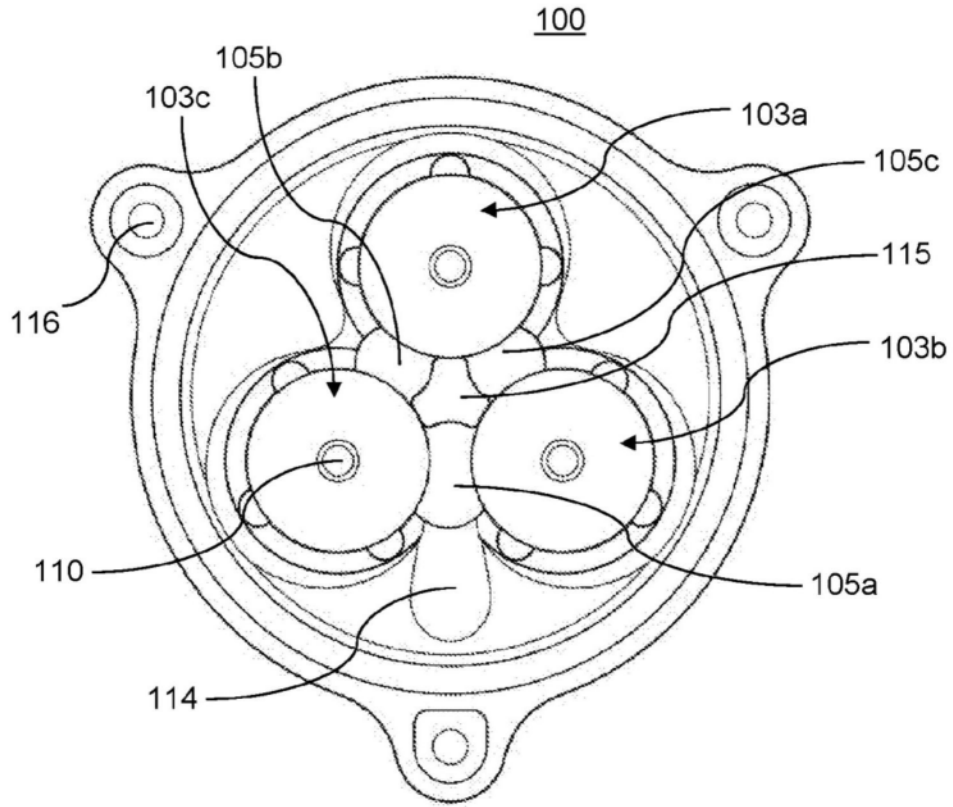


图2C

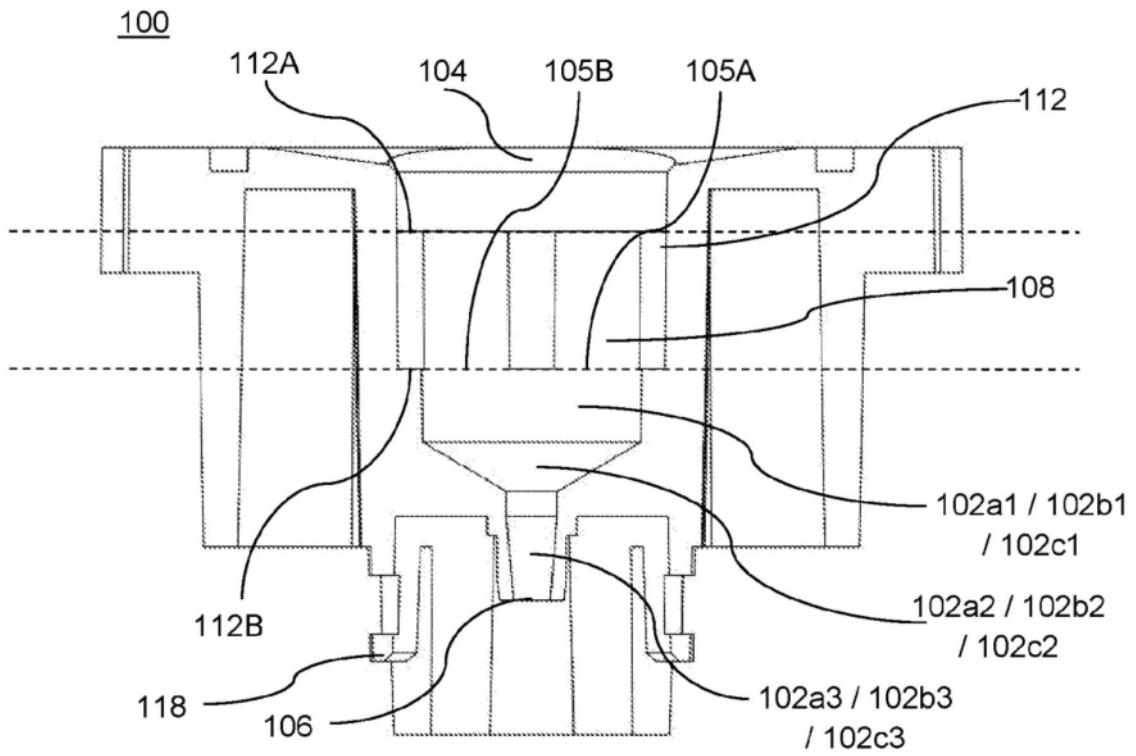


图2D

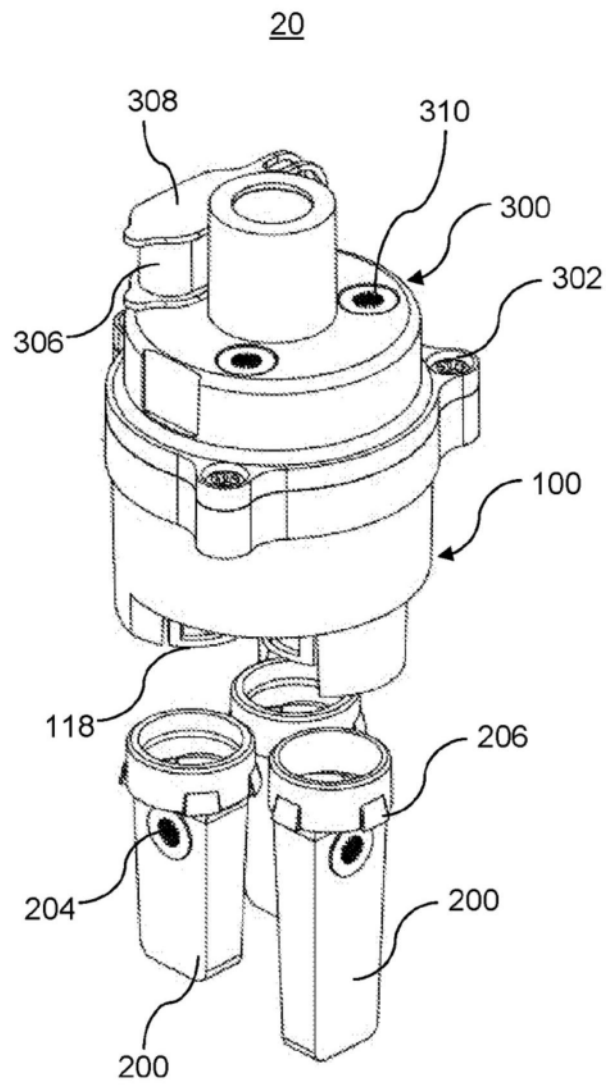


图3A

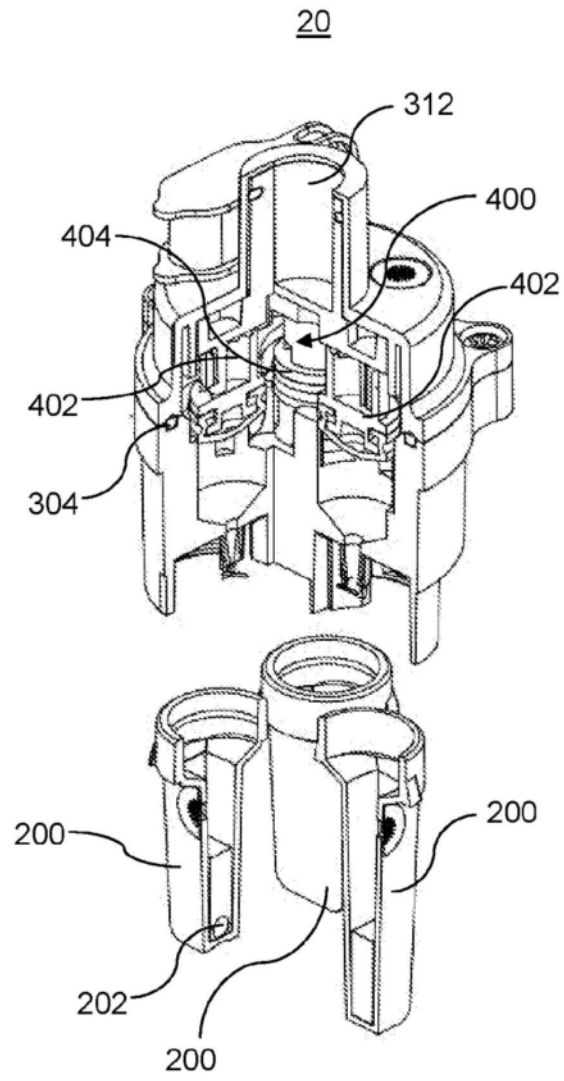


图3B

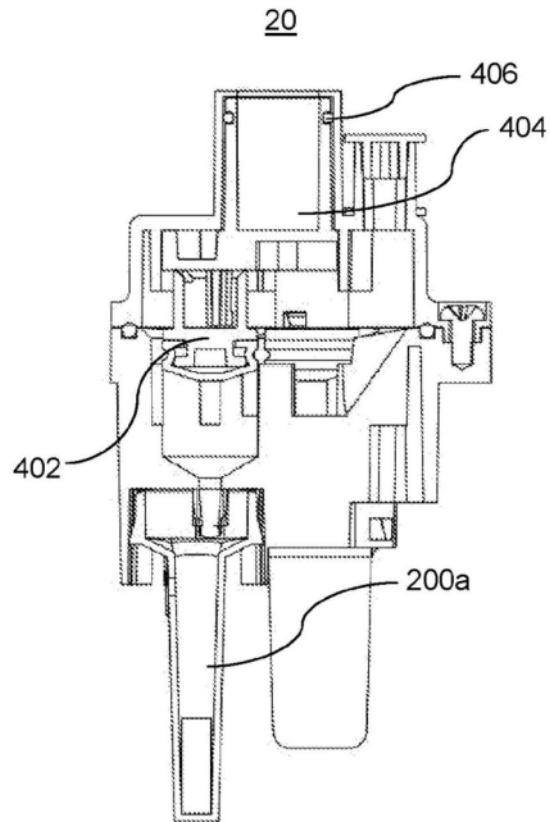


图4A

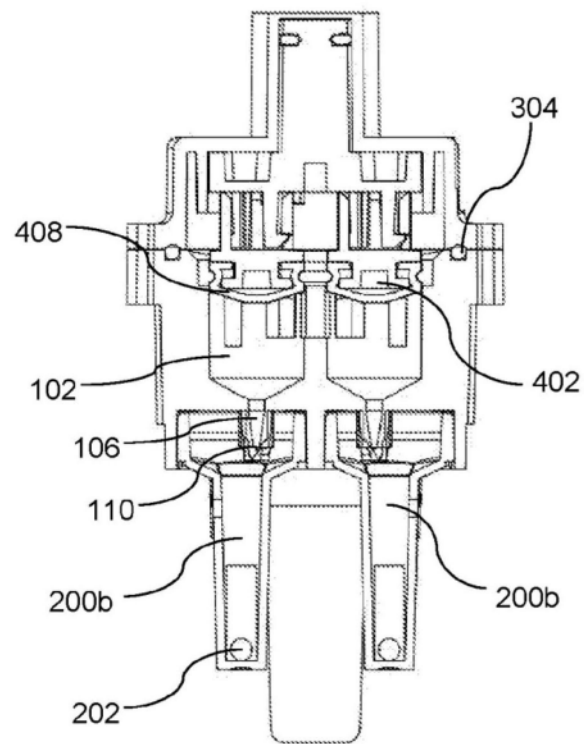
20

图4B

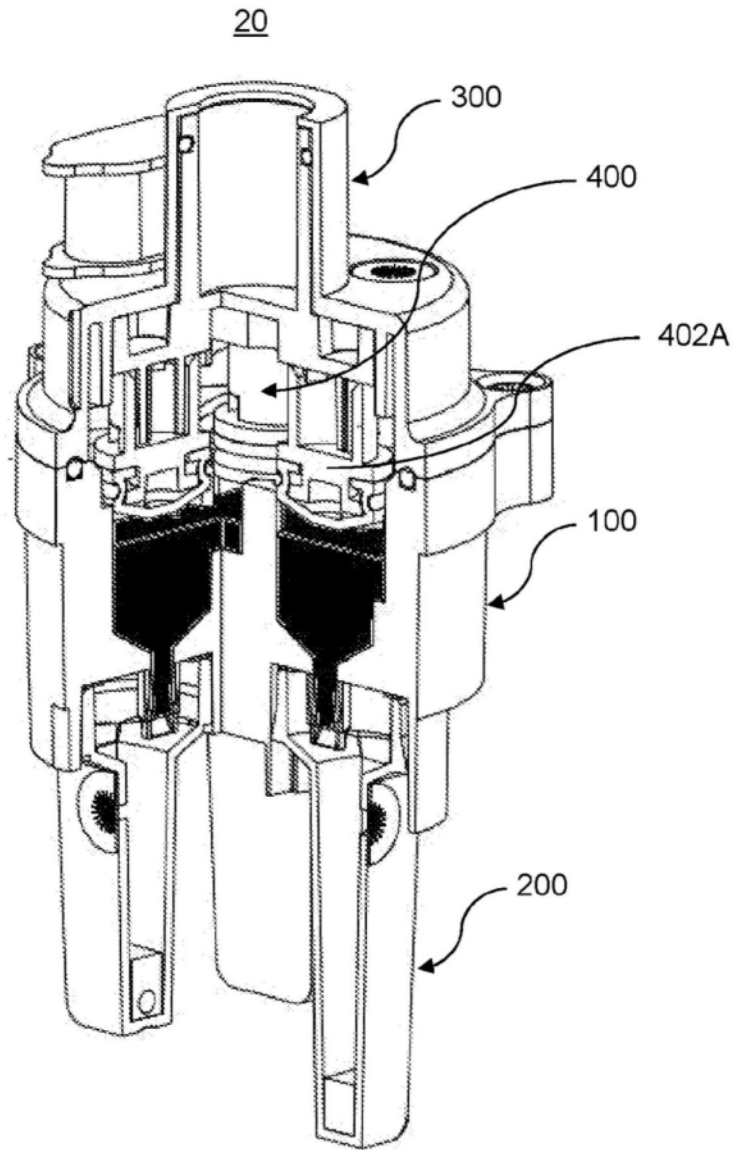


图5A

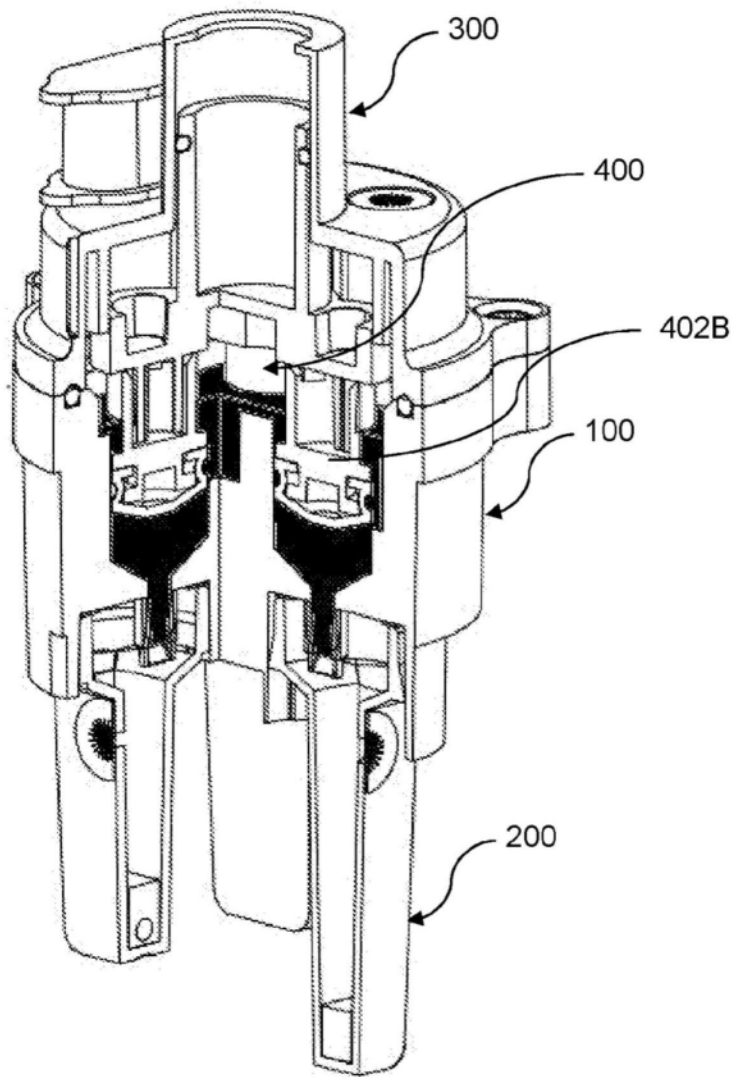
20

图5B

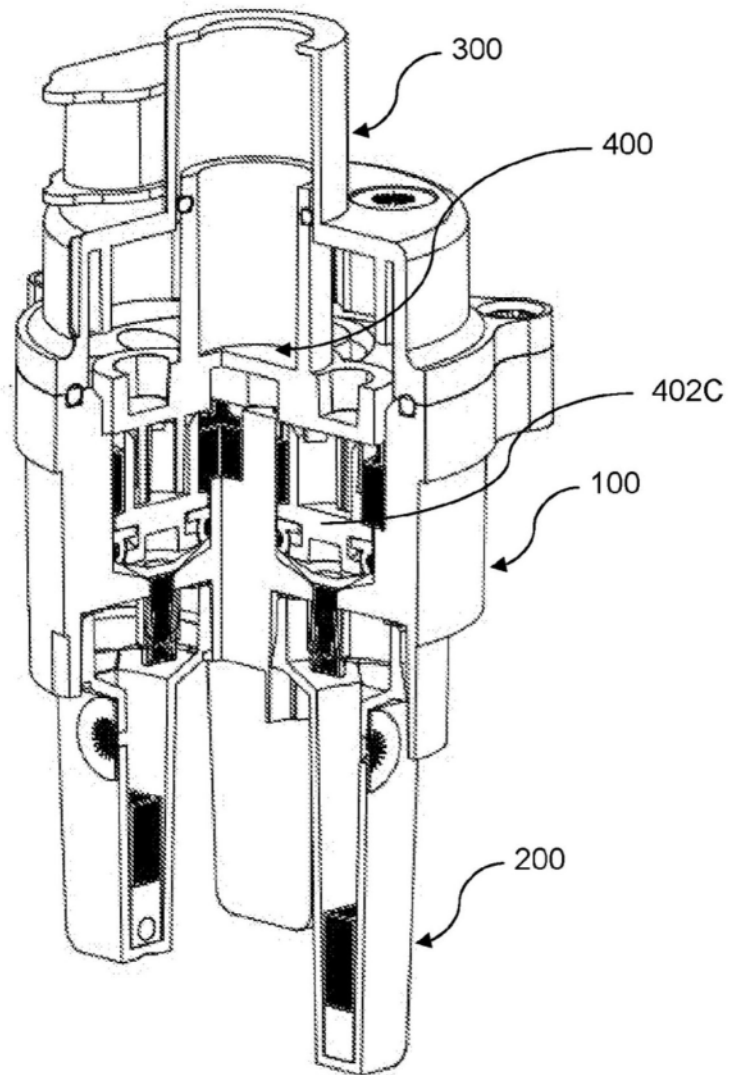
20

图5C

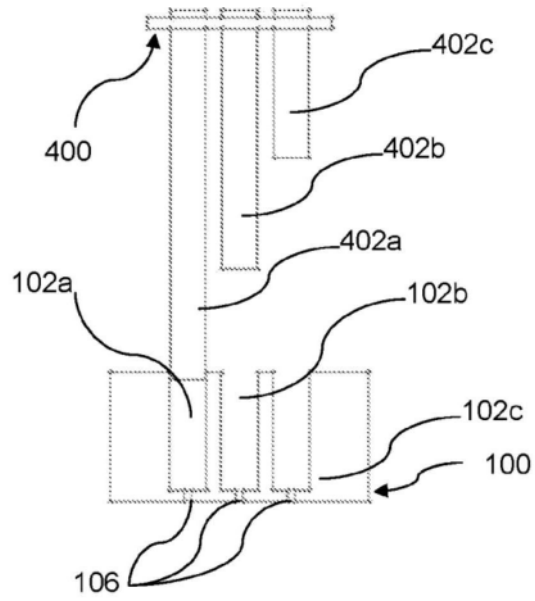


图5D

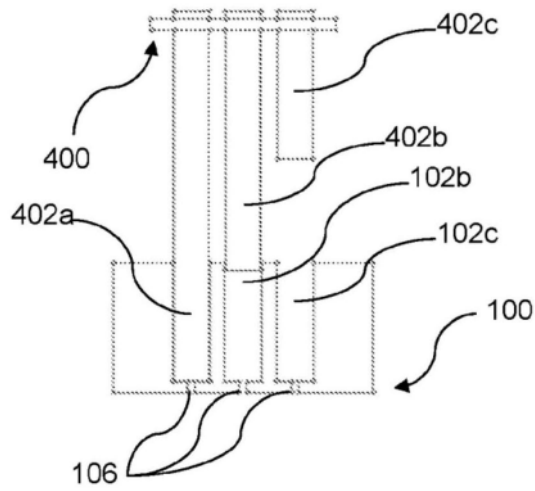


图5E

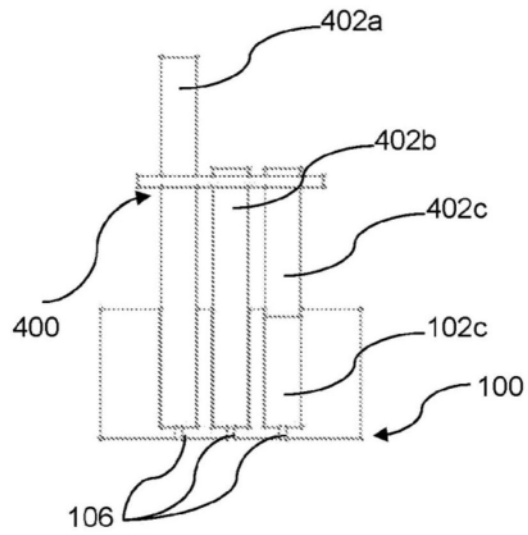


图5F

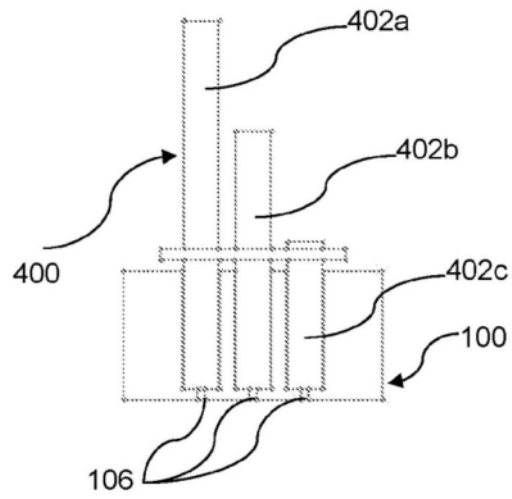


图5G

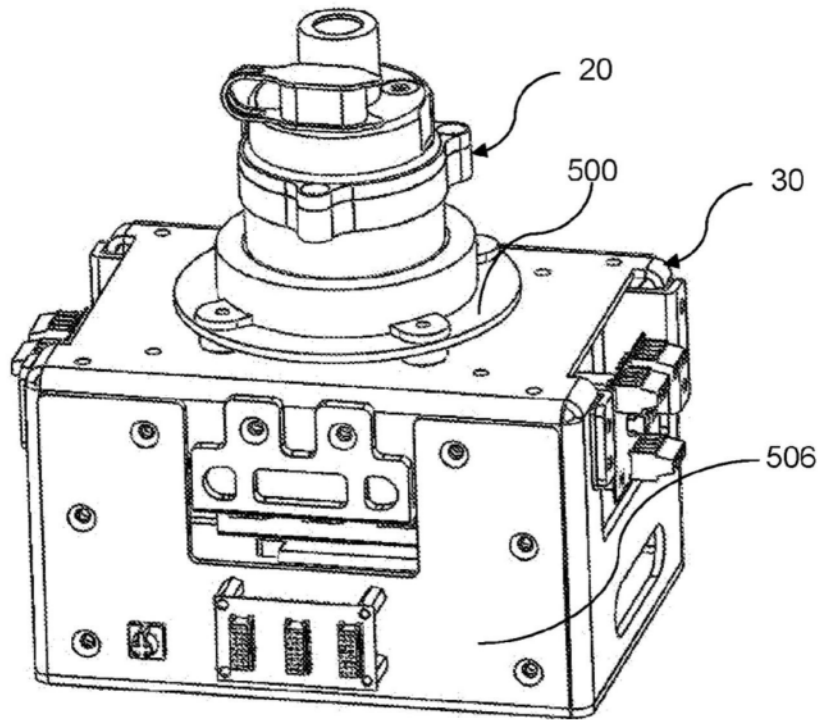


图6A

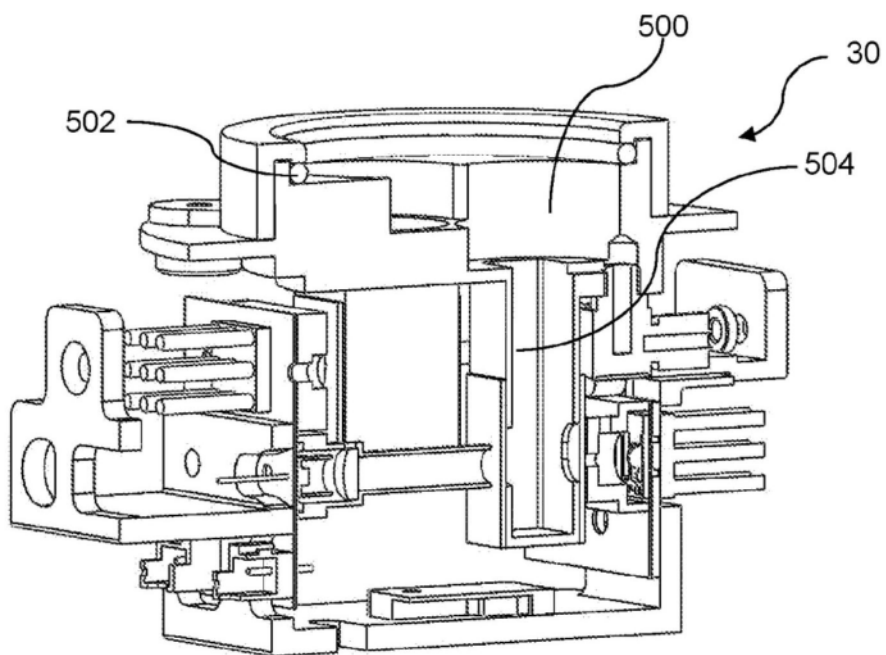


图6B

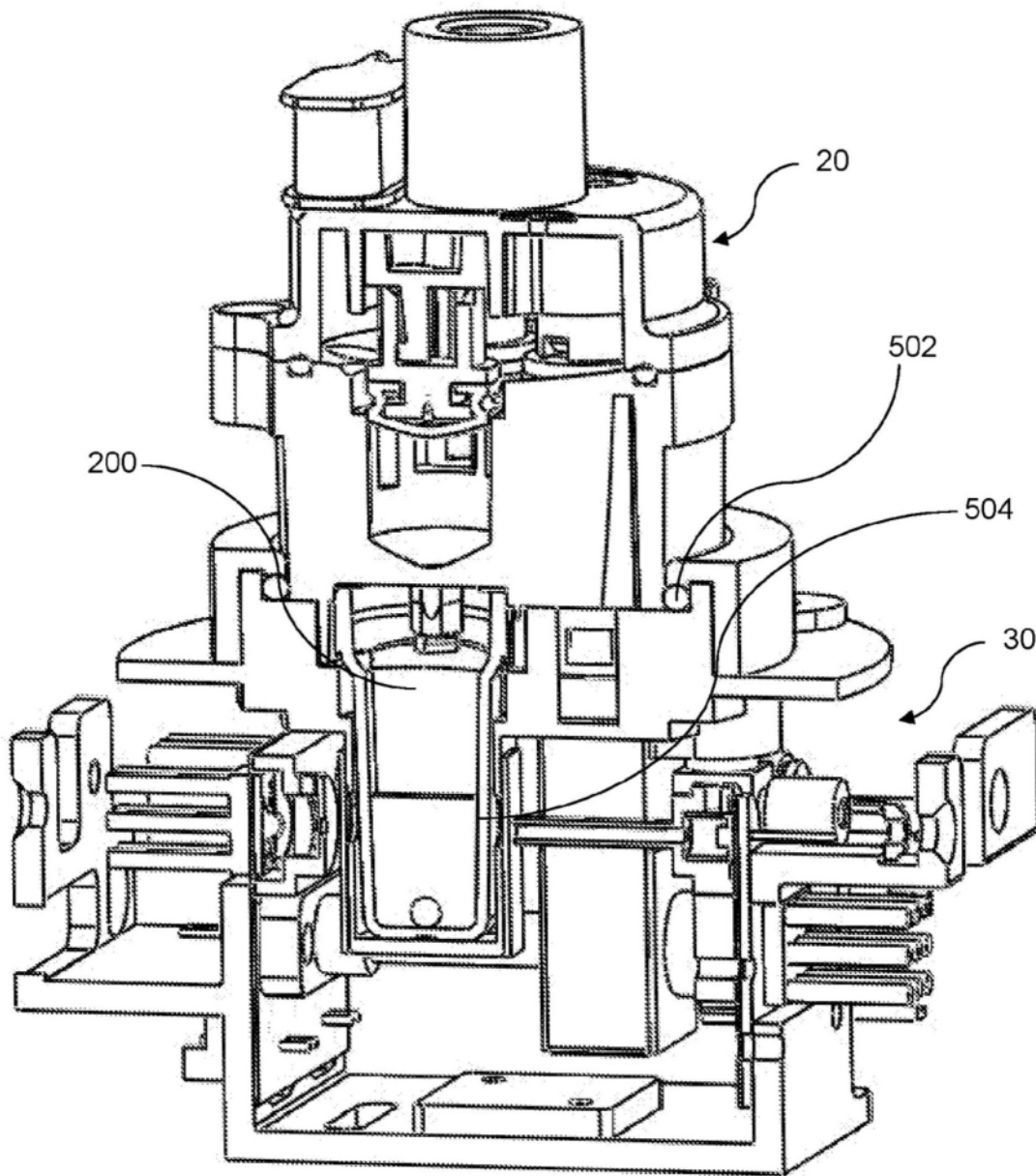


图6C

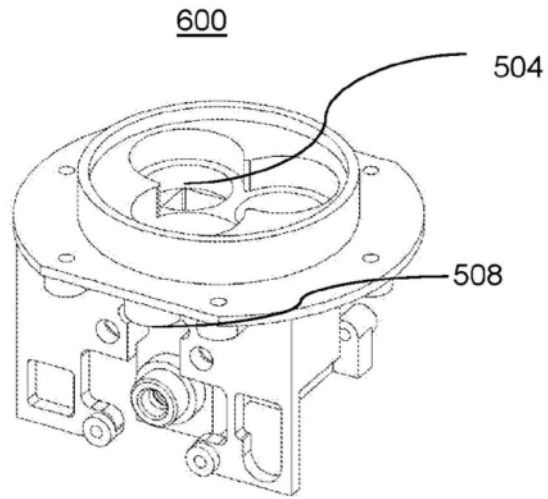


图7A

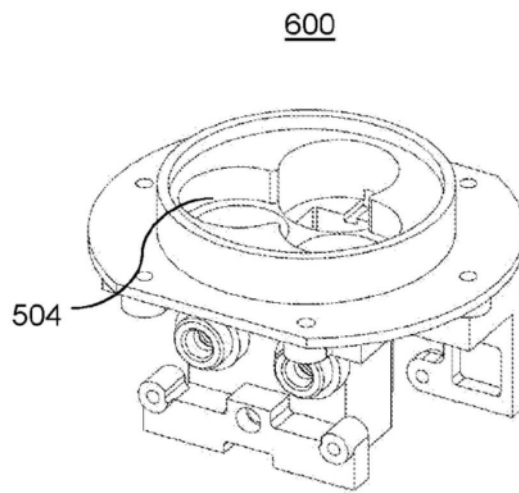


图7B

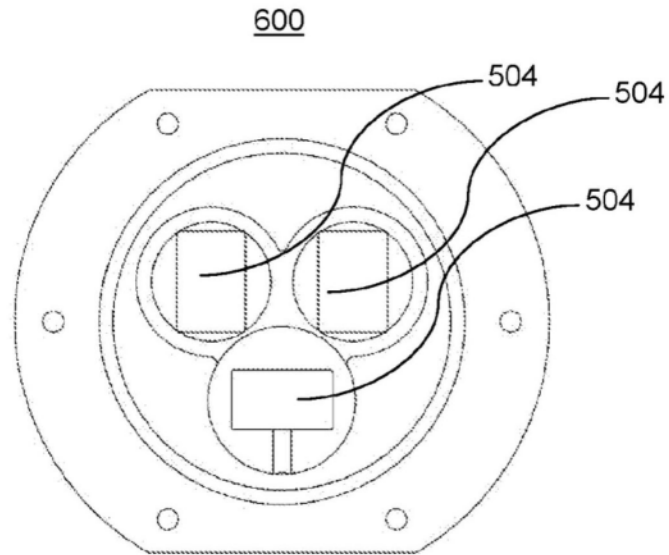


图7C

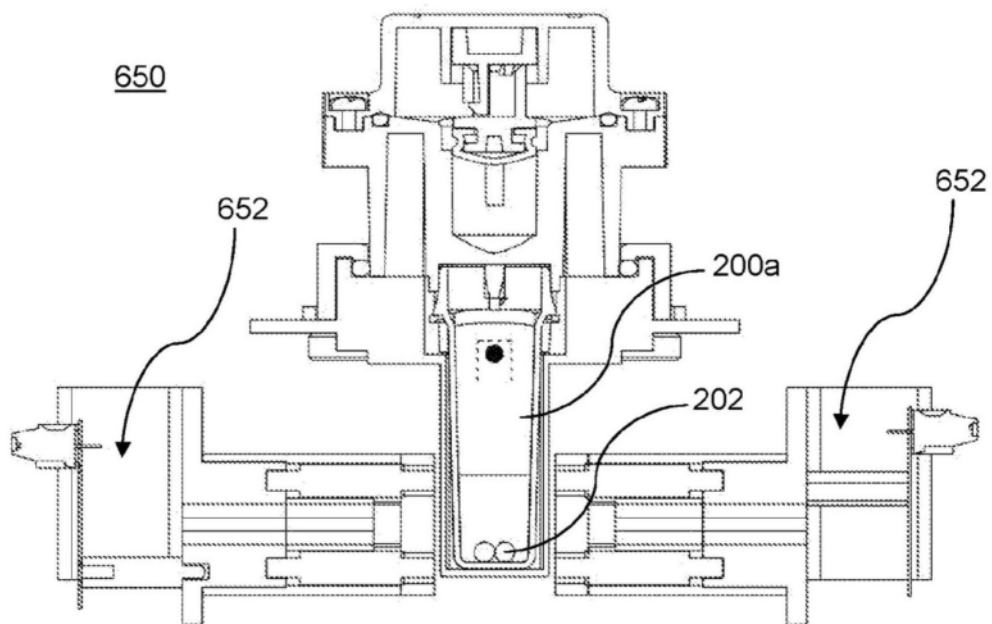


图8A

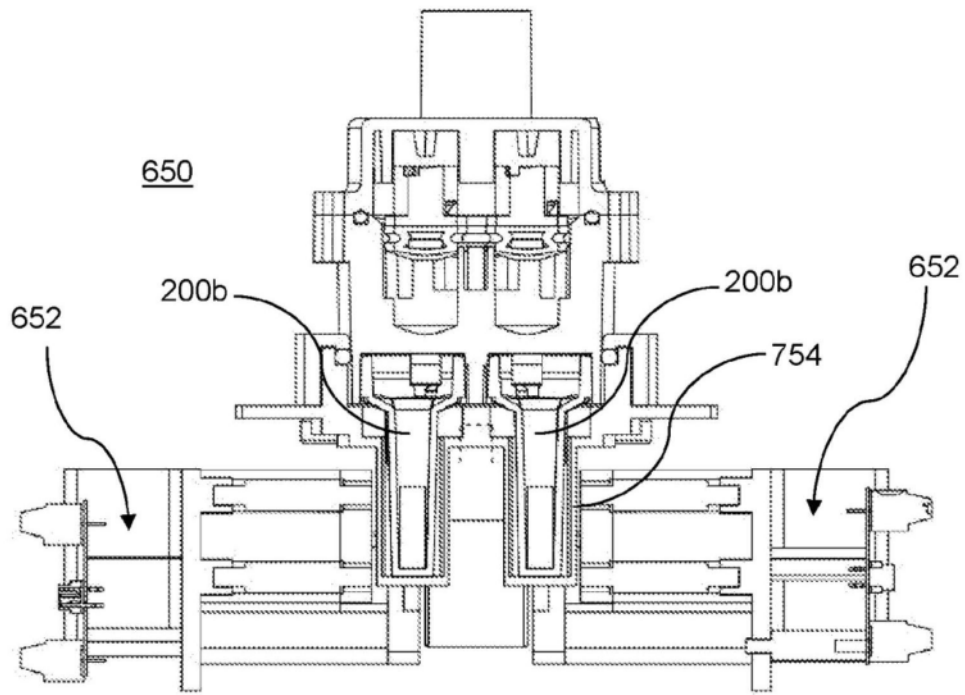


图8B

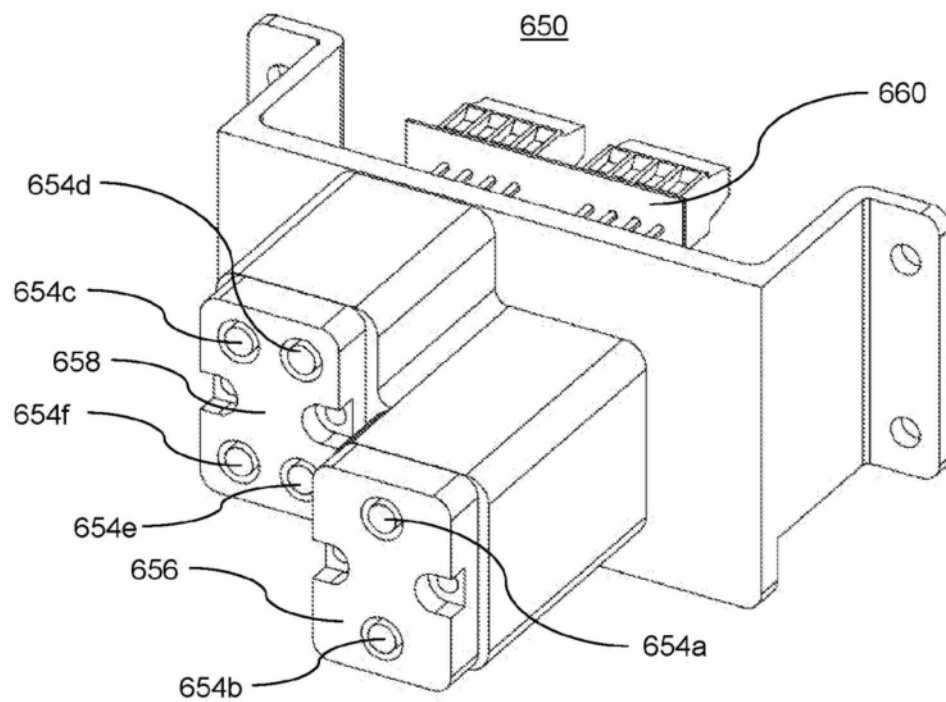


图8C

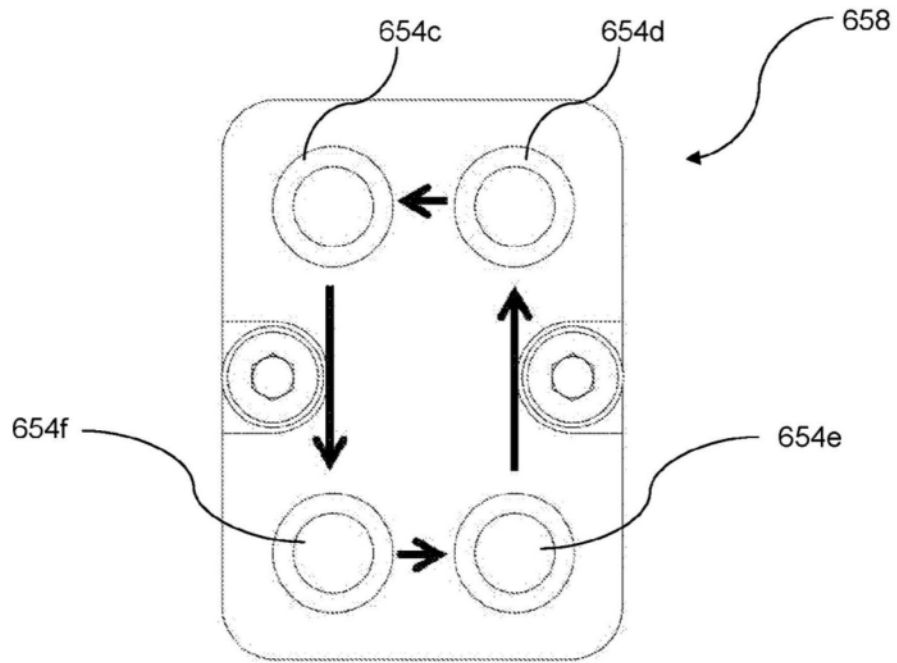


图8D

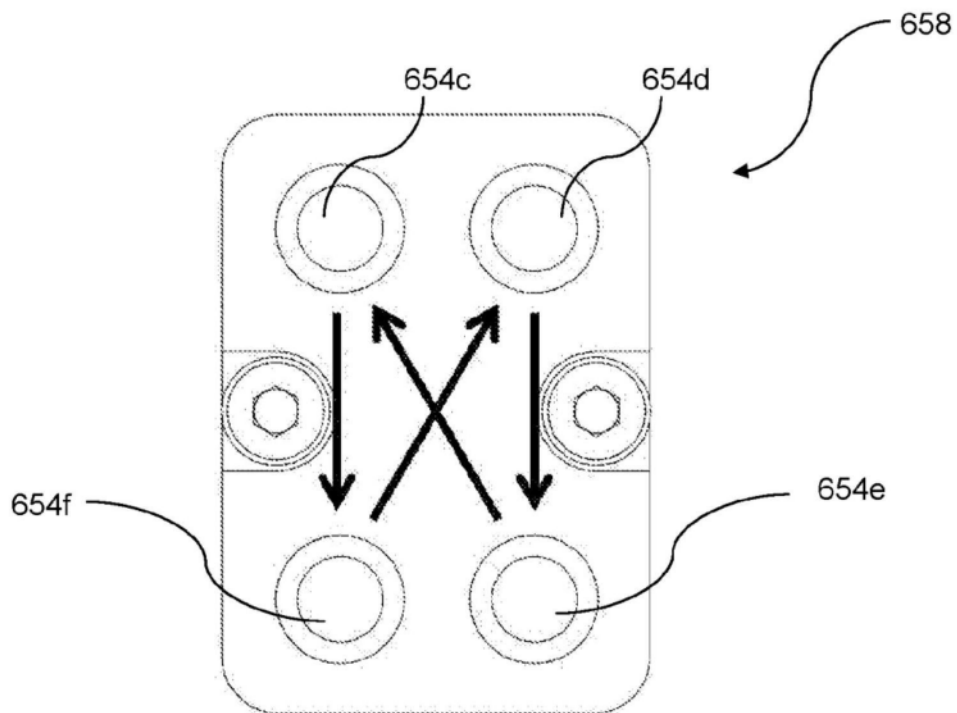


图8E

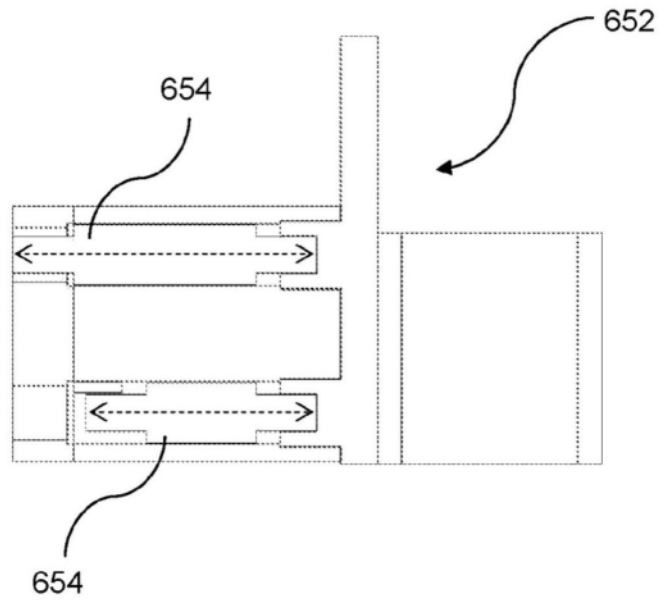


图8F

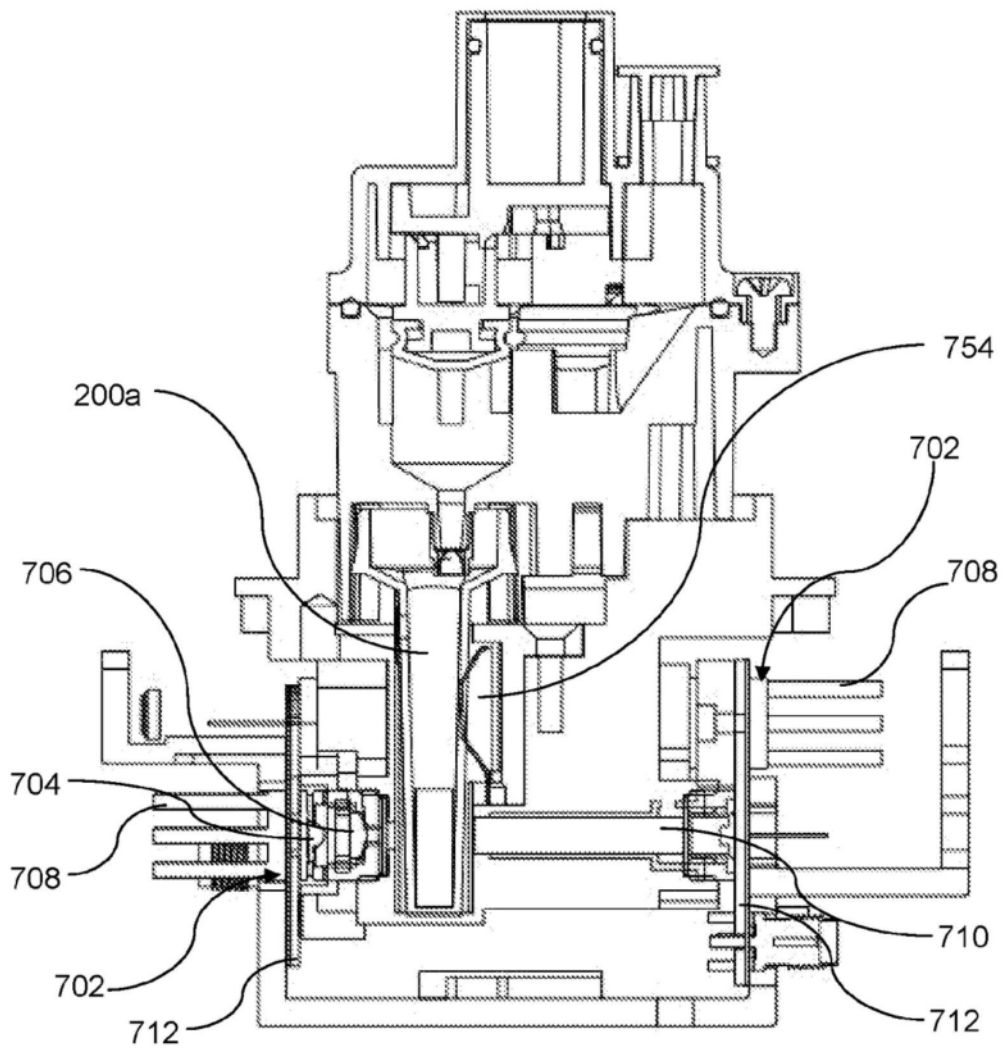
700

图9A

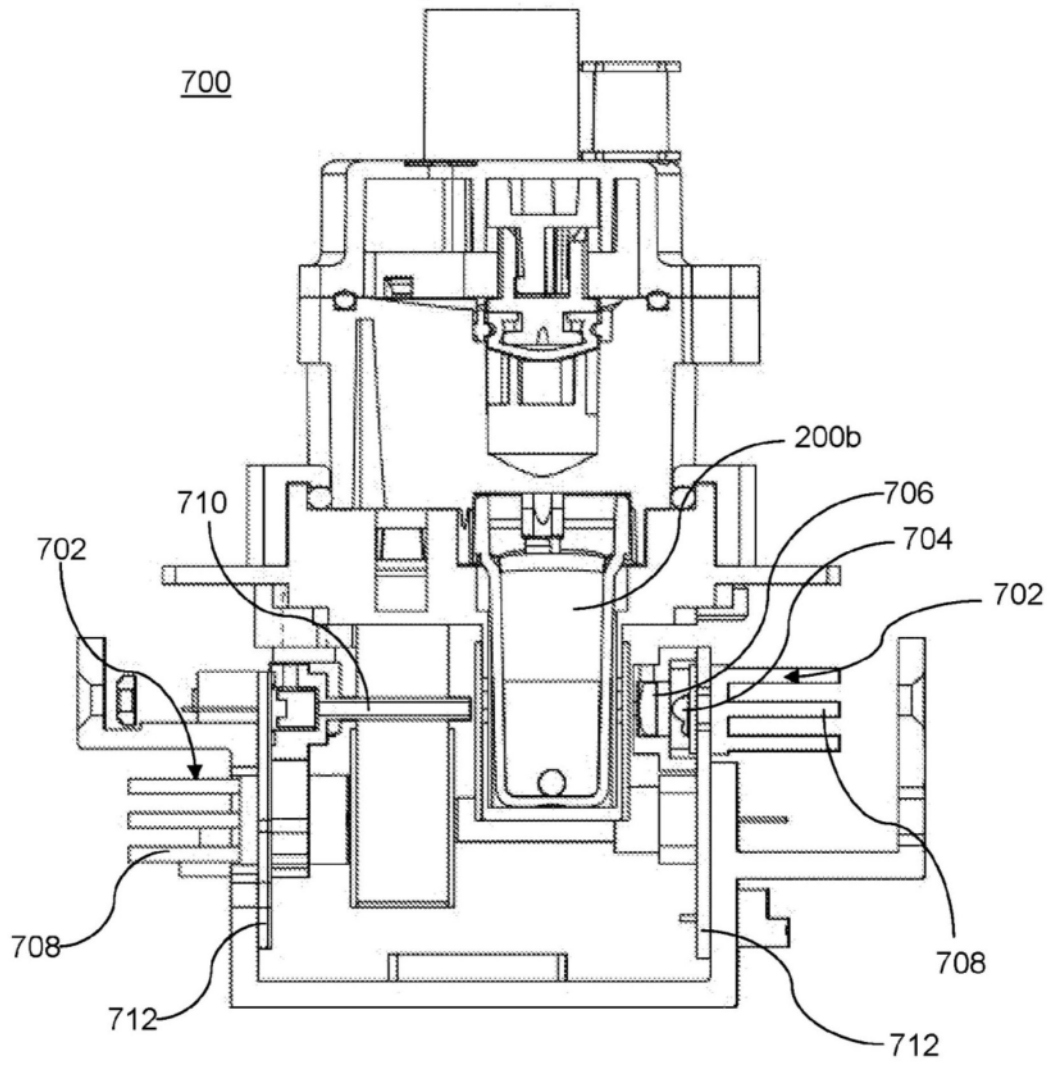


图9B

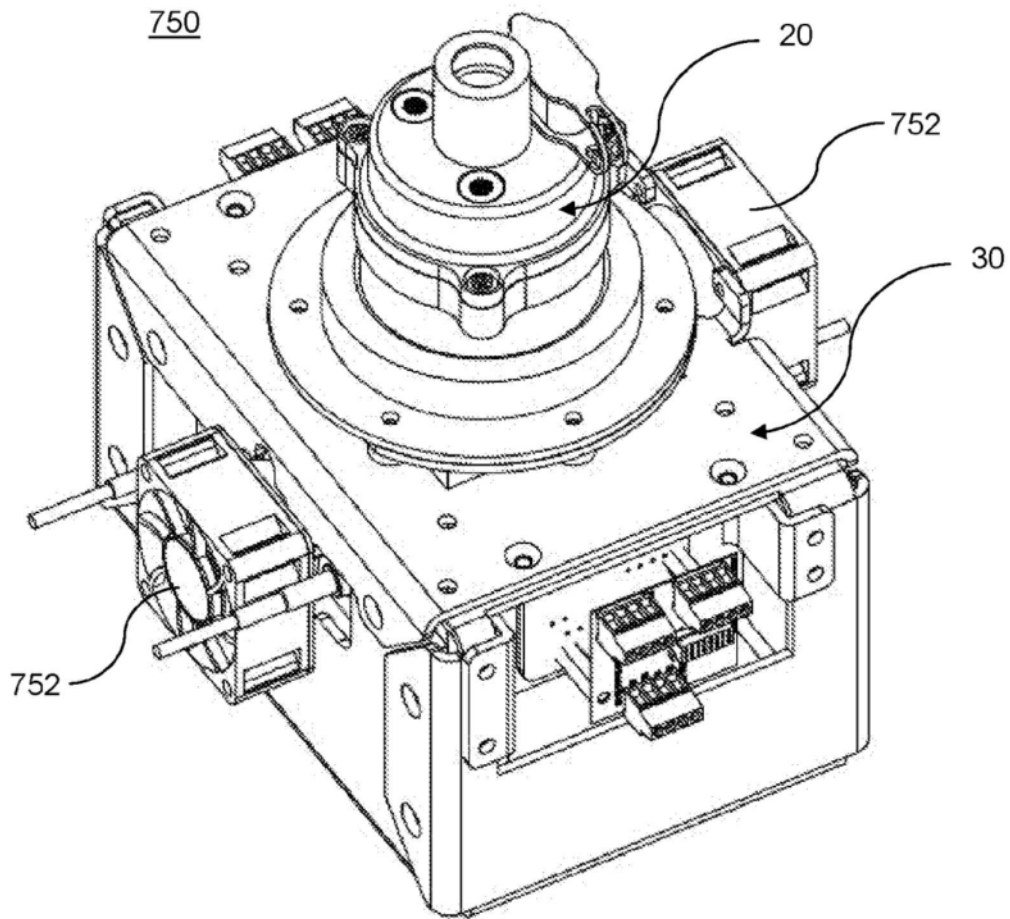


图10

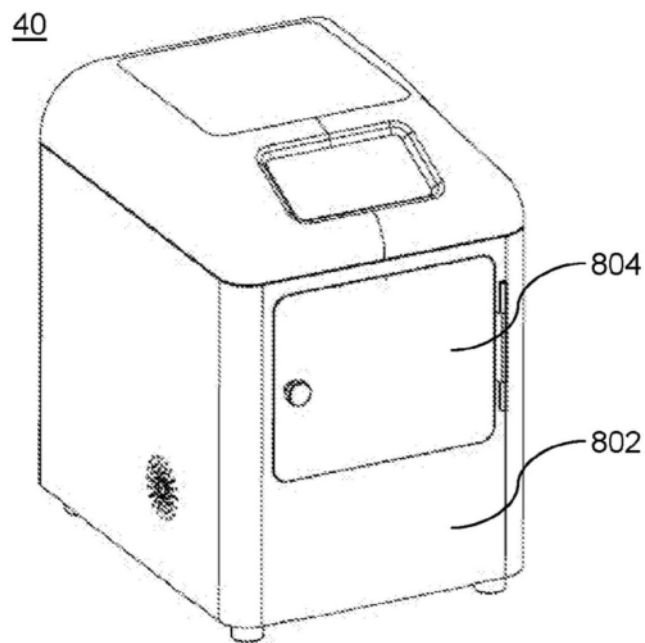


图11A

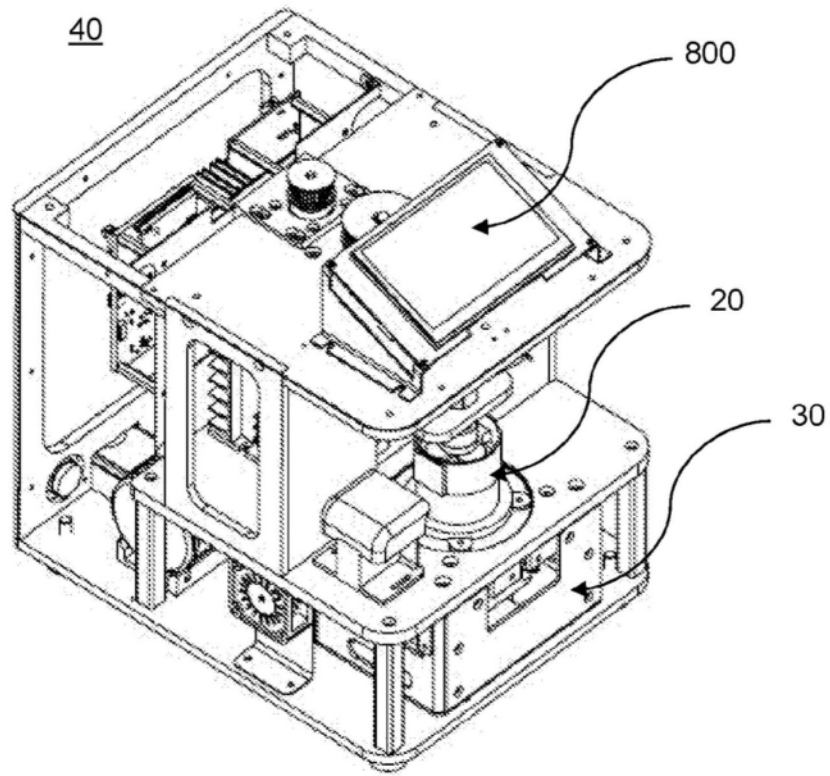


图11B

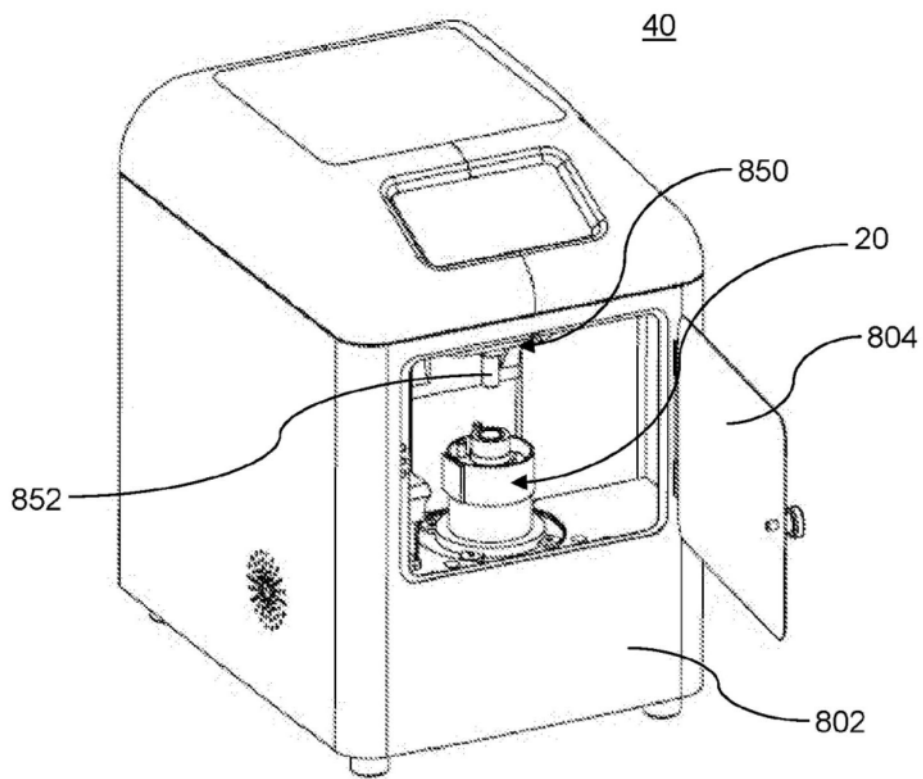


图12A

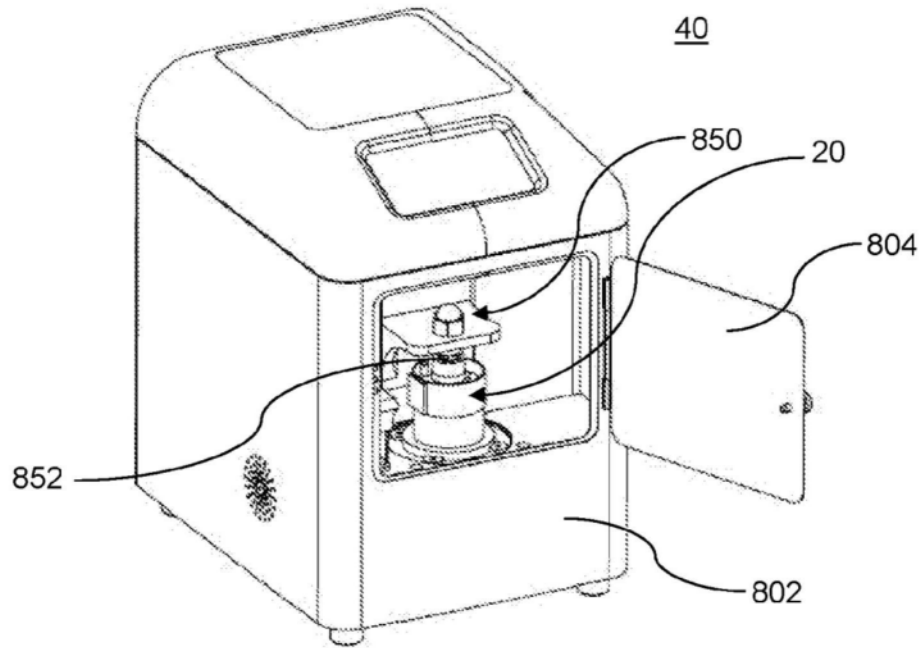


图12B