



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108885166 B

(45) 授权公告日 2022.03.08

(21) 申请号 201680084438.X

(22) 申请日 2016.02.04

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108885166 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/016560 2016.02.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/135952 EN 2017.08.10

(73) 专利权人 诺尔生物医药有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 M·卡弗迪 S·P·齐内克

(74) 专利代理机构 北京金阙华进专利事务所

(普通合伙) 11224

代理人 陈建春

(51) Int.CI.

G01N 21/01 (2006.01)

G01N 21/17 (2006.01)

G01N 15/05 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104870977 A, 2015.08.26

US 6650412 B1, 2003.11.18

JP 2009053029 A, 2009.03.12

CN 101232843 A, 2008.07.30

CN 107003296 A, 2017.08.01

CN 101057130 A, 2007.10.17

CN 103364348 A, 2013.10.23

CN 103884696 A, 2014.06.25

CN 104049293 A, 2014.09.17

CN 101772703 A, 2010.07.07

审查员 吴文惠

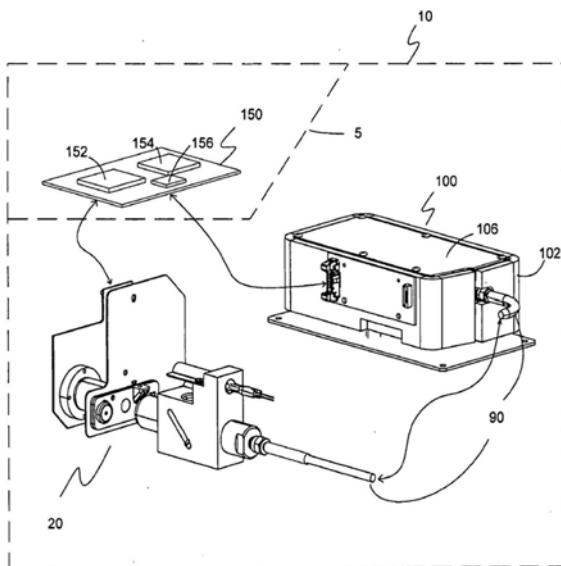
权利要求书4页 说明书16页 附图14页

(54) 发明名称

用于确定全血血红蛋白参数的分析物系统及方法

(57) 摘要

本申请公开了使用光学吸光度测量全血样本中的血红蛋白及胆红素参数的系统(10)和方法。所述系统(10)包括光学样本模块(20)、分光计模块(100)、光学上将光学样本模块(20)连接到分光计模块(100)的光纤组件(90)、及处理器模块(150)。光学样本模块(20)具有带有LED光源(28)的发光模块(22)、比色皿组件(40)和校准光模块(60)。处理器模块(150)接收并处理来自分光计模块(100)的电信号及将电信号变换为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。



1. 一种用于测量全血血红蛋白参数和/或全胆红素参数的系统,所述系统包括:
光学样本模块(20),包括

具有能够发出光的LED光源(28)的发光模块(22),其中所述光被引导从而形成光学通路(21),所述发光模块(22)还具有位于光学通路中的多个光学部件,其中所述多个光学部件包括圆形偏光器(34);

与发光模块(22)相邻的可更换的比色皿组件(40),其中比色皿组件(40)适于接收全血样本并具有样本接收室(54),所述样本接收室具有第一比色皿窗口(49)和与第一比色皿窗口(49)对准的第二比色皿窗口(52),所述样本接收室(54)位于光学通路(21)中以接收来自LED光源(28)的光,所述样本接收室(54)具有第一比色皿窗口(49)与第二比色皿窗口(52)之间确定的光路距离,及能够存储样本接收室(54)的光路长度值的电子芯片(48c);及

在可更换的比色皿组件(40)后面的校准光模块(60),其具有分束器(69)及带有一个或多个已知波长的光的校准光源(72),其中校准光源(72)能够发射校准光(72a);

具有光接收端(92a)和光发射端(92b)的光纤(92),光接收端(92a)光学上连接到分束器(69)下游,其中所述校准光(72a)传到分束器(69)并被导向光接收端(92a),其中光接收端(92a)接收沿光学通路(21)发射的光并将该光传导到光发射端(92b);

分光计模块(100),其能够从光纤(92)的光发射端(92b)接收光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及将多个光束转换为电信号;及

处理器模块(150),其能够从电子芯片(48c)获得样本接收室(54)的光路距离值及接收并处理来自分光计模块(100)的针对全血样本产生的电信号,使用样本接收室(54)的光路距离值,将电信号变换为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述多个光学部件至少包括圆形偏光器(34)上游的第一光扩散器(32)及下述之一或多个:第一光扩散器(32)上游的准直透镜(30)和圆形偏光器(34)下游的聚焦透镜(36)。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中校准光模块(60)包括位于光学通路(21)中比色皿组件(40)下游但在分束器(69)上游的第二光扩散器(68)。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述分光计模块(100)包括:

具有基片(104a)及光纤壳体端(108)的分光计壳体(102);

与分光计壳体(102)的光纤壳体端(108)相邻定位的光接收输入狭缝(114);

与分光计壳体(102)的光纤壳体端(108)间隔开安装到基片(104a)并位于光学通路(21)内的光色散元件(130),光沿所述光学通路从光接收输入狭缝(114)传播,光色散元件(130)能够接收传输通过输入狭缝(114)的光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及重新引导多个光束;

光阵列检测器(116),其能够接收多个光束并将多个光束转换为电信号;

包括消色差透镜组件(121)和光色散元件(130)的光学部件组(120),其中消色差透镜组件(121)具有透镜支架(122)和安装在透镜支架(122)中的消色差透镜(124),其中消色差透镜(124)位于光学通路(21)中以将光从输入狭缝(114)导向光色散元件(130)并接收从光色散元件(130)反射的多个光束及将多个光束引导到光阵列检测器(116)上;及

用于保持多个光束在光阵列检测器(116)上的位置的热补偿装置,所述热补偿装置包

括下述之一或多个：位于分光计壳体(102)周围的隔离材料、温度控制器组件、及热补偿透镜支架(122)。

5. 根据权利要求4所述的系统，其中热补偿透镜支架(122)具有固定安装端(122a)和允许热补偿透镜支架(122)的热膨胀和收缩的非固定安装端(122b)，所述固定安装端(122a)固定地连接到所述基片(104a)，其中所述透镜支架(122)的膨胀系数大于所述基片(104a)的膨胀系数。

6. 根据权利要求4所述的系统，其中热补偿透镜支架(122)基于其膨胀系数相对于来自光输入狭缝(114)的光的光学通路(21)直线及横向移动以保持来自光色散元件(130)的色散光在光阵列检测器(116)上的位置。

7. 用于测量全血血红蛋白参数和/或全胆红素参数的光学吸光度测量系统，所述系统包括：

光学样本模块(20)，包括

具有能够发出光的LED光源(28)的发光模块(22)，其中所述光被引导从而形成光学通路(21)，所述发光模块(22)还具有位于光学通路中的多个光学部件，其中所述多个光学部件包括圆形偏光器(34)；

与发光模块(22)相邻的可更换的比色皿模块(43)，其中所述可更换的比色皿模块(43)适于接收全血样本并具有样本接收室(54)，所述样本接收室具有第一比色皿窗口(49)和与第一比色皿窗口(49)对准的第二比色皿窗口(52)，其中所述样本接收室(54)位于光学通路(21)中以接收来自LED光源(28)的光；

位于光学通路(21)内并位于LED光源(28)与可更换的比色皿模块(43)之间的第一光扩散器(32)；

位于光学通路(21)内并位于可更换的比色皿模块(43)后面的第二光扩散器(68)；及能够发射校准光束(72a)的校准光源(72)；

具有光接收端(92a)和光发射端(92b)的光纤(92)，光接收端(92a)光学上连接到第二光扩散器(68)下游，其中所述校准光束(72a)传到分束器(69)并被导向光接收端(92a)，其中光接收端(92a)接收沿光学通路发射的光并将该光传导到光发射端(92b)；

分光计模块(100)，其能够接收来自光纤(92)的光发射端(92b)的光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及将多个光束转换为电信号；

处理器模块(150)，其能够接收并处理来自分光计模块(100)的针对全血样本产生的电信号并将电信号变换为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

8. 根据权利要求7所述的光学吸光度测量系统，其中所述多个光学部件至少还包括第一光扩散器(32)及下述之一或多个：准直透镜(30)和聚焦透镜(36)。

9. 根据权利要求7所述的光学吸光度测量系统，其中分光计模块(100)包括：

位于光学通路(21)中的输入狭缝(114)以接收从光纤(92)的光发射端(92b)发出的光并将该光传输通过输入狭缝；

具有消色差透镜(124)和光色散元件(130)的光学部件组(120)，其中光色散元件(130)位于光学通路(21)中，其中光色散元件(130)能够接收传输通过输入狭缝(114)和消色差透镜(124)的光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及重新引导多个光束

向后朝向但偏离输入狭缝(114)通过消色差透镜(124)；及

光阵列检测器(116)，其能够接收多个光束并将多个光束转换为电信号。

10. 根据权利要求7所述的系统，其中所述分光计模块(100)包括：

具有基片(104a)及光纤壳体端(108)的分光计壳体(102)；

与分光计壳体(102)的光纤壳体端(108)相邻定位的光接收输入狭缝(114)；

与分光计壳体(102)的光纤壳体端(108)间隔开安装到基片(104a)并位于光学通路(21)内的光色散元件(130)，光沿所述光学通路从光接收输入狭缝(114)传播，光色散元件(130)能够接收传输通过输入狭缝(114)的光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及重新引导多个光束；

光阵列检测器(116)，其能够接收多个光束并将多个光束转换为电信号；

包括消色差透镜组件(121)和光色散元件(130)的光学部件组(120)，其中消色差透镜组件(121)具有透镜支架(122)和安装在透镜支架(122)中的消色差透镜(124)，其中消色差透镜(124)位于光学通路(21)中以将光从输入狭缝(114)导向光色散元件(130)并接收从光色散元件(130)反射的多个光束及将多个光束引导到光阵列检测器(116)上；及

用于保持多个光束在光阵列检测器(116)上的位置的热补偿装置，所述热补偿装置包括下述之一或多个：位于分光计壳体(102)周围的隔离材料、温度控制器组件、及热补偿透镜支架(122)。

11. 根据权利要求10所述的系统，其中热补偿透镜支架(122)具有固定安装端(122a)和允许热补偿透镜支架(122)的热膨胀和收缩的非固定安装端(122b)，所述固定安装端(122a)固定地连接到所述基片(104a)，其中所述透镜支架(122)的膨胀系数大于所述基片(104a)的膨胀系数。

12. 根据权利要求10所述的系统，其中热补偿透镜支架(122)基于其膨胀系数相对于来自光输入狭缝(114)的光的光学通路(21)直线及横向移动以保持来自光色散元件(130)的色散光在光阵列检测器(116)上的位置。

13. 一种光学吸光度测量系统的形成方法，所述光学吸光度测量系统为权利要求7的光学吸光度测量系统，所述方法包括：

提供具有422nm到695nm的光谱范围的LED光源(28)；

将来自LED光源(28)的具有所述光谱范围的光沿光学通路(21)引导，光学通路(21)中设置有多个光学部件，其中所述多个光学部件包括圆形偏光器(34)；

提供具有样本接收室(54)的比色皿模块(43)，其中样本接收室具有位于光学通路(21)中的第一比色皿窗口(49)和第二比色皿窗口(52)，其中比色皿模块(43)的第二比色皿窗口(52)将光传输通过样本接收室(54)并通过第一比色皿窗口(49)，其中样本接收室(54)包含全血样本；

提供位于光学通路(21)中的一对第一和第二光扩散器(32, 68)，其中比色皿模块(43)的样本接收室(54)的第一比色皿窗口(49)和第二比色皿窗口(52)位于该对第一和第二光扩散器(32, 68)之间；

提供校准光源(72)，其能够发射校准光束(72a)，所述校准光束(72a)传到分束器(69)并被导入光学通路(21)内；

将来自第二光扩散器(68)后面的光学通路(21)的光导入具有光色散元件(130)的分光

计模块(100),光色散元件将光分离为多个光束,其中每一光束具有不同波长,并将多个光束转换为电信号;及

将电信号处理为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

14.根据权利要求13所述的方法,其中处理步骤还包括:将电信号处理为光谱吸光度,然后使用计算映射函数将光谱吸光度映射到血红蛋白参数值和/或胆红素参数值;及将基于核隐变量正交投影映射函数用作计算映射函数。

15.一种测量系统的使用方法,所述测量系统为权利要求1或7的系统,所述方法包括:

通过将光传输通过具有带有已知光路距离的光学通路(21)的比色皿模块(43)而测量并记录跨测量范围中的多个波长的透射光强度扫描,其中比色皿模块(43)被填充透明液体;

通过将光第二次传输通过具有带有已知光路距离的光学通路(21)的比色皿模块(43)而测量并记录跨测量范围的多个波长的透射光强度扫描,其中比色皿模块(43)被填充全血样本;其中透明液体和全血样本的每一测量和记录步骤包括在将透射光传输通过比色皿模块(43)之前使透射光漫射并圆偏振透射光,然后在确定光谱吸光度之前使从比色皿模块(43)发出的透射光漫射;

基于全血样本的透射光强度扫描与透明液体的透射光强度扫描的比使用分光计模块(100)确定测量范围的多个波长中的每一波长的光谱吸光度;及

使用计算映射函数使测量范围的多个波长中的每一波长的吸光度与血液样本的血红蛋白参数值和/或胆红素参数值相关。

16.根据权利要求15所述的方法,还包括通过下述之一或多个控制分光计模块(100)内温度引起的透射光漂移:使分光计模块(100)绝热、分光计模块(100)的受控加热、或者在分光计模块(100)内包括温度补偿透镜支架(122)。

17.根据权利要求16所述的方法,其中包括温度补偿透镜支架(122)包括基于所述透镜支架(122)的膨胀系数相对于来自光输入狭缝(114)的光的光学通路(21)直线及横向移动热补偿透镜支架(122)以保持来自光色散元件(130)的透射光在光阵列检测器(116)上的位置。

用于确定全血血红蛋白参数的分析物系统及方法

[0001] 发明背景

1. 发明领域

[0002] 本发明总体上涉及用于血液的血红蛋白参数的确定和表征的光谱系统及方法。

[0003] 2. 现有技术描述

[0004] 紫外-可见光光谱系统涉及吸收光谱法或者反射光谱法。如名称所暗示的，这样的系统使用可见及近紫外范围的光分析样本。波长范围通常从约400nm到约700nm。可见光的吸收或反射直接影响感知的、所涉及化学制品的颜色。UV/Vis光谱学在分析化学中常规用于不同分析物的定量测定，例如过渡金属离子、高度共轭有机化合物及生物高分子。光谱分析通常在溶液中进行，但固体和气体也可被研究。

[0005] 近红外光谱系统也涉及吸收光谱法或反射光谱法。这样的系统使用近红外范围的光分析样本。波长范围通常从约700nm到小于2500nm。典型应用包括制药、医学诊断（包括血糖和脉搏血氧定量法）、食品和农用化学品质量控制及燃烧研究，以及在功能性神经影像的研究、运动医学&科学、精英运动训练、工效学、康复、新生儿研究、脑机接口、泌尿学（膀胱收缩）、及神经病学（神经血管耦合）。

[0006] 用于近IR (NIR) 光谱学的仪器与用于UV-可见和中IR范围的仪器类似。分光光度计的基本部件为光源、样本支架、单色器或棱镜中的衍射光栅以分离光的不同波长、及检测器。辐射源通常为钨灯丝（300-2500nm）、氘弧光灯（其跨紫外区连续（190-400nm））、氘弧光灯（其从160-2000nm连续）、或者近来的可见波长的发光二极管（LED）。检测器通常为光电倍增管、光电二极管、光电二极管阵列或者电荷耦合装置（CCD）。单光电二极管检测器和光电倍增管与扫描单色器一起使用，其过滤光使得一次仅单一波长的光到达检测器。扫描单色器移动衍射光栅以“步进式遍及”每一波长，使得其强度可被测量为波长的函数。固定的单色器与CCD和光电二极管阵列一起使用。由于这两个装置均由分组为一维或二维阵列的许多检测器组成，它们能够同时在不同像素或者不同的像素组收集不同波长的光。常见的白炽或石英卤素灯泡最常用作分析应用的近红外辐射宽带源。发光二极管（LED）也被使用。使用的检测器的类型主要取决于将要测量的波长范围。

[0007] NIR光谱学主要应用于人体使用的是人体组织中的NIR光的传输和吸收包含关于血红蛋白浓度变化的信息的事实。通过采用几个波长和时间分辨（频域或时域）和/或空间分辨法，血流、体积和绝对组织饱和度（ S_tO_2 或组织饱和指数（TSI））可被量化。通过NIRS方法应用血氧定量法包括神经系统科学、工效学、康复学、脑机接口、泌尿学、影响血液循环的疾病（如周围性血管疾病）的检测、胸部肿瘤的检测和评估、及运动医学中的训练优化。

[0008] 关于吸收光谱法，Beer-Lambert定律表明，溶液的吸光度直接与溶液中的吸收物种的浓度及路径长度成正比。因而，对于固定的路径长度，UV/Vis和NIR光谱学可用于确定溶液中吸收体的浓度。该方法在使用Beer-Lambert定律以量化方式确定溶液中的吸收物种的浓度时最常使用： $A = \log_{10}(I_0/I) = \epsilon cL$

[0009] 其中A为测得的吸光度，按吸光度单位（AU）计

[0010] I_0 为给定波长的入射光的强度

[0011] I 为穿透强度

[0012] L为通过样本的路径长度,及

[0013] c为吸收物种的浓度。

[0014] 对于每一物种和波长,为常数, ϵ 已知为摩尔吸收率或消光系数。该常数为给定溶剂在特定温度和压力下的基本分子性质,并具有 $1/M*cm$ 或通常 $AU/M*cm$ 的单位。吸光度和消光 ϵ 有时依照自然对数而不是以10为底的对数进行定义。

[0015] Beer-Lambert定律对表征许多化合物有用,但对于所有物质的浓度和吸收并不成立为一般关系。

[0016] 本领域技术人员已认识到,多个不同的因素影响这些光谱系统。这些因素包括光谱带宽、波长误差、杂散光、偏离Beer-Lambert定律、及测量不确定的源。

[0017] 杂散光是影响光谱系统的重要因素。杂散光导致仪器报告与事实不符的低吸光度。

[0018] 偏离Beer-Lambert定律基于浓度出现。在足够高的浓度下,吸收带将饱和并展现吸收平坦化(flattening)。由于接近100%的光已经被吸收,吸收波峰显得平坦。出现这种情况的浓度取决于所测量的具体化合物。

[0019] 测量不确定性在量化化学分析中出现,其中结果除测量的化合物和/或溶液的性质之外还另外受不确定的源的影响。这些包括因吸收带重叠引起的光谱干涉、吸收物种的颜色渐变(因分解或反应引起)、及样本与校准溶液之间的可能的成分失配。

发明内容

[0020] 已知人血红蛋白(HGB)为红细胞中运输氧的蛋白质。全血中其浓度的确定是临床生物化学中有用且重要的诊断工具。COOx分析仪用于使用光学吸光度测量而测量血液的血红蛋白参数,如总血红蛋白(tHb)、碳氧血红蛋白(COHb)、去氧血红蛋白(HHb)、氧合血红蛋白(O2Hb)、高铁血红蛋白(MetHb)、胎儿血红蛋白(FHb)以及总胆红素(tBil)。在实践中,由于全血的光谱测定分析遇到的问题,典型的COOx分析仪使用溶血而不是全血。由于细胞溶解过程使红血细胞溶解并将血液变为几乎无漫射的介质,溶血的测量相当直接。吸光度用通过比色皿的简单准直射束进行测量,由于散射具有很少光损失。由于散射引起的低光损失,直接的线性分析可用于得到血红蛋白和总胆红素参数。

[0021] 由于全血的强光散射,使用全血样本测量血红蛋白和总胆红素参数非常富有挑战性。这些问题主要与相较于溶血处理全血增加的光散射水平有关。这将光损失和非线性吸光度引入到测量内。

[0022] 基于棱镜的分光计中的部件自然地具有低杂散光。杂散光性能的主要贡献因素与怎样使用这些部件有关。

[0023] 尽管问题主要与处理全血的增加的光散射水平有关,但其并非能够解决这些困难问题的单一因素。本申请的发明人已确定为测量全血中的血红蛋白参数需要解决的几个因素。因为全血是非常弥散的介质,必须收集尽可能多的光以减少对上吸光度测量范围的需要。由于小比例的检测器线性校正,还必须扩展测得的吸光度的上限。血液沉降效果是导致全血扫描的吸光度与溶血扫描的吸光度之间的相关差的另一问题。基本上,血细胞形成簇

或叠连。LED白光源亮度也必须增加。最后,需要不同于基于线性的算法的新算法以克服全血的光散射效应。

[0024] 使用全血的系统的典型收集光学设计成按约+/-0.7度宽的锥形从比色皿收集光并具有1.5A.U. (吸光度单位) 的测量吸光度上限。本申请的发明人已发现,对于全血,系统需要按约+/-12度的锥形从比色皿收集光,及吸光度上限必须增加到约3.5A.U..至于血液沉降效果,测量吸光度光谱花费的典型时间(约1分钟),比色皿中的全血沉降,血细胞形成簇或叠连。因而,散射效应和吸光度随时间变化。本申请的发明人发现,改变分光计控制以频繁地收集多个扫描而不是跨较长时间段求平均的少数几个扫描避免了合成吸光度扫描中的阶梯函数,其由几个积分时间的扫描缝在一起。遗憾的是,增加更多扫描以扩展吸光度上限增加了数据收集时间。为解决该两难窘境,积分时间从5毫秒降低到1.2毫秒以减少数据收集时间。然而,已发现这仅在光水平被增加对应的因子时起作用。因而,LED白光亮度必须增加。

[0025] 弥散样本如全血的光学吸光度测量存在独特的问题。全血样本的漫透射比扰乱测量系统的由光源的典型不均匀性引起的初始空间光分布。因而,“空白”扫描的空间光分布非常不同于全血样本扫描。由于光学检测器具有空间上变化的响应,该响应可因入射光的空间分布变化而变化,即使总强度不变。基于全血样本扫描与空白扫描的比的吸光度扫描由于光源的该不均匀性将具有明显的吸光度分量,除了由样本独自引起的吸光度之外。这导致明显的全血样本吸光度测量误差,其对于CO₂血氧定量法不能容忍。

[0026] 已发现,通过将样本比色皿放在扩散器之间,空间光分布对于空白扫描和样本扫描表现得一样,因而消除了该误差影响。扩散器进行特别选择使得它们将入射光射线分散到光学系统的全接受光锥内,但不能更多,使得可保留尽可能多的光吞吐量,同时干扰完全跨越现场的射线。

[0027] 此外,胎儿血红蛋白参数的测量存在另外的问题。这些包括光谱采集时间,其必须更快。代替典型的12秒,其必须为5秒或更少。光谱采集时间包括积分时间乘以协添加的光谱数量及产生满足所有下述要求的一个光谱(全光、黑或样本)的处理时间。绝对波长准确度必须更小,相较于+0.1/-0.0nm,小于+0.03/-0.03nm。波长校准漂移(相较于0.04nm/°C,小于0.024nm/°C)、暗电流水平(与最大动态范围下的0.1%/°C相比,对于最大动态范围,小于0.06%/°C)、响应非线性(相较于校正之后的0.1%、最低2.0%及最高10%的动力范围,校正之后小于0.06%及小于最低1.2%和最高10%的动力范围)、散射光水平(与完全照亮的检测器阵列的0.1%最大动态范围相比,对于完全照亮的检测器阵列,小于0.02%的最大动态范围)、响应的热漂移(相较于跨光谱范围的最大强度变化为10%及最大倾斜为10%,跨光谱范围的最大强度变化为6%及最大倾斜为6%)、及测量期间允许的温度剧增(相较于2°C,小于0.5°C)均必须更小。本发明包括这些在测量胎儿血红蛋白参数时使用的特征。

[0028] 在本发明的另一方面,可通过商业途径获得的紧凑且低成本的分光计通常使用衍射光栅(反射或透射)来分散光输入。衍射光栅在小体积中给出高分散度,并产生相当恒定的、典型用户首选的带宽(或分辨率)-波长关系。然而,由于多个衍射级,光栅遭受高杂散光,且还遭受为产生光栅表面蚀刻的行中固有的缺陷。因而,在要求低杂散光的应用中通常采用大量生产但成本高的主全息光栅,而不是更常得到的复制光栅。

[0029] CO₂x分析仪要求低杂散光将适当的光栅制造商群体限制为全球生产主全息光栅

或者个别地精密光刻光栅的几个制造商。这使得很难大量获得低成本高性能光栅。

[0030] 棱镜也用于制造分光计。棱镜没有多个衍射级的问题及它们的表面具有比光栅表面量级小的缺陷。基于棱镜的分光计中的部件自然地具有低杂散光。因而，棱镜分光计中的杂散光相较于类似设计的光栅分光计可潜在地低一数量级或低更多。杂散光性能的主要贡献因素源自怎样使用这些部件。有三个主要的杂散光来源。这些包括(1)分光计数值孔的过度填充；(2)来自光阵列检测器的回射；及(3)焦面图像。超过完全照亮分光计的数值孔所需要的光可在分光计中来回反射并落在检测器上。在本发明中，光纤的数值孔为0.22，及棱镜分光计的数值孔为0.1。放在光纤输入上面的止挡限制来自光纤的光输入锥以防止过多光输入。光阵列检测器不吸收入射在其上的所有光，而是背反射一部分。该回射必须进行控制以落入吸收表面或者束阱内从而防止其散射在检测器上。赋予光阵列检测器的稍微倾斜迫使回射向无害方向。检测器焦面上的狭缝的图像必须尽可能轮廓清晰。检测器由于散焦引起的任何过度填充均可以是杂散光的潜在来源。如果该光计中检测器结构如接合线、金属化垫等，其可弹回到检测器的敏感表面上。

[0031] 另外，棱镜分光计相较衍射光栅分光计使光谱的蓝端分为更多像素，因而，光谱的蓝端给出更低的每像素信号。为补偿该较低的每像素信号，使用具有更高蓝光功率的LED或者冷白光LED。蓝色信号可通过在LED之后添加便宜的纤维玻璃而进一步增强，其稍微衰减红端。约3mm厚的Kopp纤维玻璃型号4309用于该目的。棱镜的主要缺点在于它们相较于光栅具有较低的色散能力，及其分辨率随波长变化。在本发明中，当使用棱镜时，在前的缺点通过使用足够小的光阵列检测器减轻；后者由于全血的分析跨感兴趣的波段不需要均匀小的分辨率而减轻。

[0032] 目前可得到的分光计通常对于455-660nm的血压测量光谱区列出均匀1nm分辨率。在本发明中，该光谱区被扩展并覆盖422-695nm的光谱区。此外，分辨率在不需要低分辨率的区域(如600-695nm区域和422-455nm区域)被选择性地向上变化。在本发明中，这些区域具有大于1nm的分辨率。通常，该分辨率在约3.0到约3.5nm。这些范围用于捕获另外的波长校准峰值用于波长校准及液体检测。本发明的更大的光谱区需要考虑来自棱镜的分散光谱。分散光谱必须被分散到光阵列检测器上并覆盖足够的像素从而以足够精细的分辨率采样光谱，但不延伸到检测器阵列外面。由于更宽的光谱范围，本发明包括具有1024像素的光阵列检测器，其具有约8.0nm的有效区域长度。

[0033] 光学分散分光计的最少零件参考设计仅需要两个光学部件：光分散元件(即棱镜或光栅)和双重(消色差)透镜。棱镜/光栅在基底上具有反射涂层。可接受的棱镜的一个例子为Littrow棱镜。Littrow棱镜具有使得其能够用于本发明的紧凑且低成本的分光计的结构。棱镜材料(分散特性)和透镜焦距被进一步考虑。尽管可使用其它棱镜和消色差透镜，本发明的一个实施例包括Schott F5玻璃棱镜及80nm焦距透镜。该特定组合提供约6.48nm的光谱色散长度。该色散长度在光阵列检测器的任一端上留下约0.75nm，可用于公差变化和黑色校正像素。

[0034] 光谱响应的热漂移必须被考虑。分光计的光谱响应停留在满光与全血扫描之间的某一范围内至关重要。分光计响应的任何变化将导致吸光度误差。针对该变化的主要预防措施是狭缝的图像过充满这些像素使得由于温度引起的图像漂移不会导致检测器像素上的光减少。系统的1:1成像与200μm直径的光纤组合过充满125μm高的像素。只要图像漂移在

测量间隔被约束在沿检测器的任一方向移动小于约 $30\mu\text{m}$,热漂移不是问题。本发明还预见到多种不同的机制使热漂移对光谱响应的影响最小化。这些机制包括使分光计壳体绝热以使分光计壳体外部的温度变化最小化、使用温控热源保持分光计壳体内的温度、和/或包括用于消色差透镜的温度补偿透镜支架。

[0035] 现在将讨论本发明的对来自分光计的电信号进行变换的过程。首先,测量吸光度,其是在血液样本处于比色皿中时接收的电信号与清澈液体处于比色皿中时接收的电信号的比的负以10为底的对数。其次,每一波长时的吸光度值被代入将吸光度值映射到全血样本中的分析物水平(COOx参数和胆红素)的映射函数。映射函数及其系数通过使用用已知分析物值针对全血样本测得的吸光度值并在这些吸光度值与已知分析物值之间建立关系而建立。

[0036] 本发明通过提供紧凑、低成本的COOx分析仪系统实现这些及其它目标。

[0037] 在本发明的一实施例中,有测量全血血红蛋白参数的系统,包括:(a)光学样本模块,具有发光模块、可更换的比色皿组件及校准光模块;(b)光纤;(c)分光计模块;及(d)处理器模块。发光模块具有能够发出光的LED光源,其中所述光朝向光学通路。比色皿组件与发光模块相邻,其中比色皿组件适于接收全血样本并具有带有彼此对准的第一比色皿窗口和第二比色皿窗口的样本接收室。样本接收室连同能够存储样本接收室的光路距离值的电子芯片一起位于光学通路中以接收来自LED光源的光并具有第一比色皿窗口与第二比色皿窗口之间的、定义的光路距离(光程)。校准光模块具有带有一个或多个已知波长的光的校准光源,其中校准光模块能够将校准光发射到光学通路内。光纤具有光接收端和光发射端。光接收端光学上连接到光学样本模块,其中光接收端接收来自光学通路的光并将该光传导到光发射端。分光计模块从光纤的光发射端接收光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光束、及将多个光束转换为电信号。处理器模块(1)从电子芯片获得可更换的比色皿的样本接收室的光路距离值及(2)接收并处理来自分光计模块的针对全血样本产生的电信号。样本接收室的光路距离值用于将电信号变换为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

[0038] 在本发明的另一实施例中,发光模块包括位于光学通路中LED光源与比色皿组件之间的多个光学部件,其中多个光学部件至少包括光扩散器及下述之一或多个:准直透镜、圆形偏光器和聚焦透镜。

[0039] 在本发明的又一实施例中,校准光模块包括位于光学通路中比色皿组件下游但在光束拆分器上游的扩散器。

[0040] 在本发明的再一实施例中,公开了全血的光学吸光度测量系统。该系统包括光学样本模块、光纤、分光计模块和处理器模块。光学样本模块包括发光模块、比色皿模块、第一光扩散器和第二光扩散器。比色皿模块位于第一光扩散器与第二光扩散器之间。分光计模块接收来自光纤的光发射端的光、将该光分离为多个光束、及将多个光束转换为电信号。处理器模块接收并处理来自分光计模块的针对全血样本产生的电信号并将电信号变换为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

[0041] 在又一实施例中,分光计模块包括:位于光学通路中的输入狭缝以接收从光纤的光发射端发出的光并将该光传输通过输入狭缝;位于光学通路中的光色散元件,其中光色散元件接收传输通过输入狭缝的光、将该光分离为其中每一光束具有不同波长的多个光

束、及使多个光束再次向后朝向但偏离输入狭缝；及光阵列检测器，其能够接收多个光束并将多个光束转换为电信号进行进一步处理。

[0042] 在另一实施例中，分光计模块具有用于保持多个光束在光阵列检测器上的位置的热补偿装置。热补偿装置包括下述之一或多个：位于分光计壳体周围的隔离材料、位于分光计壳体上的温度控制器组件（温度控制器组件例如为具有热敏电阻或其它温度测量元件的加热带及基于分光计壳体内的温度控制加热带的加热的程序）、及热补偿透镜支架。

[0043] 在又一实施例中，热补偿透镜支架具有固定安装端和允许热补偿透镜支架的热膨胀和收缩的非固定安装端。固定安装端固定地连接到分光计壳体的基板或底部。该透镜支架的膨胀系数大于其所连接的基板或分光计壳体的膨胀系数。热补偿透镜支架基于其膨胀系数相对于来自光输入狭缝的光的光学通路直线及横向移动。透镜支架的这种基于温度的移动保持来自光色散元件的色散光在光阵列检测器上的位置。换言之，消色差透镜借助于热补偿透镜支架实现热重新定位导致来自光色散元件的色散光入射到光阵列检测器上，而不影响光阵列检测器从入射光产生的电信号。光束的位移由光色散元件对温度变化作出的反应引起。

[0044] 在另一实施例中，公开了紧凑的、用于测量全血中的血红蛋白参数的分光计。该分光计包括具有带有光入口的光输入端/光纤壳体端的封闭壳体、位于电子电路衬底上的光输入狭缝、位于封闭壳体中的电子电路衬底（其中光输入狭缝与光入口对准并与其相邻）、位于电路板衬底上与光输入狭缝相邻的光阵列检测器、由位于光输入狭缝下游的光色散元件和位于光输入狭缝与光色散元件之间的球形消色差透镜组成的光学部件组，其中光色散元件在背面具有反射表面以将色散光向后朝向消色差透镜反射。消色差透镜将来自光输入狭缝的光传输到光色散元件并将从光色散元件反射的色散光传输到光阵列检测器。为实现此目的，消色差透镜相对于来自光输入狭缝的光稍微偏轴，使得来自光色散元件的色散光不被引导回到光输入狭缝，而是朝向光阵列检测器。

[0045] 在又一实施例中，公开了尽管全血引起的强光散射仍能测量全血血红蛋白参数的方法。该方法包括：提供具有约422nm到约695nm的光谱范围的光源如LED光源；将来自光源的具有所述光谱范围的光沿光学通路引导；提供具有样本接收室的比色皿模块，其中样本接收室具有位于光学通路中的第一比色皿窗口，其中第一比色皿窗口将光传输通过样本接收室并通过与第一比色皿窗口对准的第二比色皿窗口，其中样本接收室包含全血样本；提供位于光学通路中的一对扩散器（即第一扩散器和第二扩散器），其中比色皿的样本接收室的第一比色皿窗口和第二比色皿窗口位于该对扩散器之间；将来自比色皿模块的光导入具有光色散元件的分光计，光色散元件将光分离为多个光束，其中每一光束具有不同波长，并将多个光束转换为电信号；及将电信号处理为可用于显示和报告全血样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值的输出信号。

[0046] 在上面方法的另一实施例中，处理步骤包括将电信号处理为光谱吸光度，然后使用计算映射函数将光谱吸光度映射到血红蛋白参数值和/或胆红素参数值。

[0047] 在上面方法的又一实施例中，处理步骤包括将基于核隐变量正交投影（kernel-based orthogonal projection to latent structures）映射函数用作计算映射函数。

[0048] 在本发明方法的另一实施例中，公开了测量全血样本中的血红蛋白参数的方法。该方法包括：(1)通过将光传输通过具有已知光路距离的光学通路的比色皿模块而测

量并记录跨测量范围中的多个波长的透射光强度扫描,其中比色皿模块被填充透明液体;(2)通过将光第二次传输通过具有带有已知光路距离的光学通路的比色皿模块而测量并记录跨测量范围的多个波长的透射光强度扫描,其中比色皿模块被填充全血样本;其中透明液体和全血样本的每一测量和记录步骤包括在将透射光传输通过比色皿模块之前使透射光漫射并圆偏振透射光,然后在确定光谱吸光度之前使从比色皿模块发出的透射光漫射;(3)基于全血样本的透射光强度扫描与透明液体的透射光强度扫描的比使用基于棱镜的分光计确定测量范围的多个波长中的每一波长的光谱吸光度;及(4)使用计算映射函数使测量范围的多个波长中的每一波长的吸光度与血液样本的血红蛋白参数值和/或胆红素参数值相关。

- [0049] 附图简要说明
- [0050] 图1为本发明的一实施例的简化透视图,示出了紧凑的COOx子系统。
- [0051] 图2为图1中所示的光学样本模块的一实施例的侧视图。
- [0052] 图3为图2中所示光学样本模块的发光模块的一实施例的正向透视图。
- [0053] 图3A为图3中所示发光模块的正向透视图,示出了多个光学部件。
- [0054] 图3B为图3A中所示光学部件的放大侧视图。
- [0055] 图4为图1中所示光学样本模块的比色皿组件的一实施例的正向透视图。
- [0056] 图5为图4中所示比色皿组件的后向透视图。
- [0057] 图6为比色皿组件的比色皿模块的正视图,示出了液体输入和输出端口、样本接收室、样本窗口和电子芯片组件。
- [0058] 图7为图6的样本接收室的后向透视图,示出了比色皿第一和第二窗口。
- [0059] 图8为样本接收室的后向平面图,示出了与样本接收室相邻设置的电子芯片组件。
- [0060] 图9为图1的光学样本模块的校准光模块的一实施例的透视图。
- [0061] 图10为图9的校准光模块的侧向截面图,示出了校准光源。
- [0062] 图11为图9的校准光模块的校准光源的简化侧向平面图,示出了多个光学部件。
- [0063] 图12为图1的分光计模块的一实施例的正向透视图,盖被去除从而示出了内部部件。
- [0064] 图13为图12的分光计模块的后向透视图,示出了输入光狭缝和相邻的光阵列检测器。
- [0065] 图14为图12的分光计模块的后向截面图,示出了单一电路板及输入光狭缝和光阵列检测器的定位。
- [0066] 图15为图12的分光计模块的俯视图,示出了具有叠加的光线迹线的光学部件。
- [0067] 图16为示出来自输入光狭缝的输入光和被折射到光阵列检测器上的多个光束的光线迹线。
- [0068] 图17A为用于分光计模块的热补偿装置的一实施例的透视图,示出了缠绕在分光计模块周围的隔离材料。
- [0069] 图17B为用于分光计模块的热补偿装置的另一实施例的透视图,示出了温度控制组件。
- [0070] 图17C为图12的分光计模块的透镜支架的一实施例的截面图,示出了温度补偿透镜支架。

[0071] 图18为图12的分光计模块的透镜支架的一实施例的截面图,示出了固定的透镜支架。

[0072] 图19为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对总血红蛋白的相关结果的图形图示。

[0073] 图20为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对氧合血红蛋白的相关结果的图形图示。

[0074] 图21为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对碳氧血红蛋白的相关结果的图形图示。

[0075] 图22为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对去氧血红蛋白的相关结果的图形图示。

[0076] 图23为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对高铁血红蛋白的相关结果的图形图示。

[0077] 图24为本发明的COOx分析仪子系统使用K-OPLS映射函数和方法针对总胆红素的相关结果的图形图示。

具体实施方式

[0078] 本发明的实施例在图1-24中图示。图1示出了COOx分析仪子系统10的一实施例。COOx分析仪子系统10至少包括光学样本模块20、光纤90和分光计模块100。非必须地,COOx分析仪子系统10可包括处理器模块150,或者处理器模块150可被包括在COOx分析仪子系统10为其一部分的诊断系统的电子电路中。线5被包括以表明处理器模块150可以是也可以不是COOx子系统10的一部分。处理器模块150包括但不限于微处理器模块152和存储器模块154。非必须地,处理器模块150还可包括转换器模块156,或者转换器模块156可以在COOx分析仪子系统10的外部。COOx分析仪子系统10用于使用光学吸光度测量血液的血红蛋白参数,如总血红蛋白(tHb)、碳氧血红蛋白(COHb)、去氧血红蛋白(HHb)、氧合血红蛋白(O2Hb)、高铁血红蛋白(MetHb)、胎儿血红蛋白(FHb)以及总胆红素(tBil)。

[0079] 图2示出了光学样本模块20。光学样本模块20包括发光模块22、比色皿组件40和校准光模块60。发光模块22作为术语暗含朝向比色皿组件40发射可见光束,其之后被校准光模块60接收,然后被传给分光计模块100。光束12形成光学通路21。

[0080] 图3-3A示出了图2的发光模块22的实施例的透视图。发光模块22包括发光模块衬底24,其包含电路(未示出)和发光光学组件25。发光光学组件25具有光学组件壳体26,其具有光学组件端26a。在发光模块22通过从处理器模块150接收的信号通电时,一束可见光28a从发光光学组件25的光学组件端26a发出。图3A示出了发光光学组件25,其中光学组件壳体26被去除,从而暴露包含在发光组件25内的多个光学部件B。

[0081] 现在参考图3B,示出了图3A的多个光学部件B的放大侧视图。在该实施例中,光学部件B包括发光二极管(LED)光源28、准直透镜30、第一扩散器32、圆偏光器34、聚焦透镜36和非必需的保护窗口38。圆偏光器34提供明显的优点。该优点提高系统的灵敏度和准确度。血红蛋白具有光学旋转特性,这意味着,如果使用非圆形偏振光来测量血红蛋白吸光度,分光计的偏振灵敏度将导致吸光度误差。与光的其它偏振态不同,圆形偏振光的偏振态在通过血红蛋白时不变。因而,分光计的偏振响应对于通过血红蛋白的圆形偏振光与对于用填

充透明液体的比色皿进行的参考扫描一样。

[0082] 图4和5示出了比色皿组件40的一实施例的正向和后向透视图。比色皿组件40包括比色皿基片41和比色皿模块43。比色皿基片41为将比色皿组件40固定在分析物子系统10内提供支撑并包括比色皿光路开口42，其位于光学通路21内并与从发光模块22发出的光束对准。比色皿模块43包括比色皿第一部分44和比色皿第二部分50，比色皿第一部分44具有样本接收凹槽45、样本入口46、样本出口47、电子芯片组件48和第一比色皿窗口49，比色皿第二部分50具有与第一比色皿窗口49反向并对准的第二比色皿窗口52(如图6中所示并勾画为轮廓53)，其中第一和第二比色皿窗口49、52对准并散布在光学通路21内。比色皿第一部分44和比色皿第二部分50彼此接合，在比色皿第一和第二部分44、50之间设置有或没有垫圈。接合可使用黏合剂、超声技术、基于溶剂的技术等实现。当组装好后及如图6中所示，比色皿第一部分44的样本接收凹槽45形成具有比色皿第二部分50的样本接收室54，比色皿第二部分50与样本入口和样本出口46、47液体连通。样本接收室54的第一和第二比色皿窗口49、52之间的距离确定比色皿光路长度，其被准确测量并存储在电子芯片48内以备处理器模块150随后取用。本发明的该实施例中使用的典型光路长度为0.0035英寸(0.090mm)。

[0083] 现在参考图7，示出了比色皿第一和第二部分44、50的放大后向透视图。如图所示，比色皿第一部分44具有样本接收凹槽45，其具有第一比色皿窗口49和用于接收电子芯片组件48的电子芯片凹槽48a。比色皿第二部分50具有第二比色皿窗口52，其在与比色皿第一部分44组装在一起时形成样本接收室54。在比色皿第二部分50上由轮廓53勾画的第二比色皿窗口52为凸起的表面，其在样本接收凹槽45和样本接收室54周围形成水密封。非必须地，薄垫圈可位于比色皿第一和第二部分44、50之间以更容易确保水密封。图8示出了比色皿第一部分44的后视图，电子芯片组件48位于电子芯片凹槽48a内。电子芯片组件48包括芯片电路板48b和存储特定比色皿模块43的比色皿光路长度值的电子芯片48c。第一比色皿窗口49位于光学通路21内并传输光束通过样本而传到校准光模块60，其接着将光束传到分光计模块100。

[0084] 现在参考图9，示出了校准光模块60的一实施例。校准光模块60包括校准模块壳体62、光束接收部分64、校准光部分70和光纤部分80，其中校准模块壳体62、光束接收部分64和光纤部分80与光学通路21对准。校准光部分70与光学通路21间隔开并在光学通路21的横向。

[0085] 图10为校准光模块60的截面正视图。校准模块壳体62包括光束输入开口62b与光束离开开口62c之间的第一管形管道62a及包括第二管形管道62d，第二管形管道62d在第一管形管道62a的横向并在一端与第一管形管道62a交叉及在另一端具有校准光束开口62e。

[0086] 光束接收部分64容纳准直透镜66，其使从比色皿模块43沿光学通路21接收的光束28a准直并将光束28a导入第一管形管道62a。分束器支架组件67设置在校准模块壳体62内并跨第一管形管道62a横向设置。分束器支架组件67具有朝向光学通路21内的校准光束开口62e和光束离开开口62c的向上倾斜表面67a。分束器支架组件67支撑第二扩散器68及沿光学通路21设置在第二扩散器68下游的分束器(光束拆分器)69(如图11中所示)，使得其定位成接收校准光束72a并将其沿光学通路21和第一管形管道62a导向光束离开开口62c。

[0087] 校准光部分70包括与光学通路21相邻设置但与其间隔开的校准光源72，其能够通过光学通路21横向的、朝向分束器支架组件67的校准光开口62e将校准光束72a导入校准模

块壳体62。在校准光部分70内,有准直透镜74,其在校准光束72a被分束器组件67朝向光束离开出口62c反射之前使校准光束72a准直。

[0088] 光纤部分80位于光学通路21内光束离开开口62c处或附近。光纤部分80包括聚焦透镜82和光纤连接器组件84,光纤连接器组件84包括适于接收光纤组件90的连接器壳体86。光纤部分80适于确保光束28a由聚焦透镜82适当地聚焦在光纤组件90内。

[0089] 图11为图10的简化图示,示出了光学部件66、68、69、74、82和光束28a、72a及光纤组件90的位置关系。如图11中所示,光束28a由准直透镜66接收,通过第二扩散器68和分束器69传到聚焦透镜82及传入光纤组件90。如先前所述,使用一对扩散器(第一扩散器32和第二扩散器68)及比色皿模块43在该对扩散器32、68之间的重要性在于,对于空白扫描和全血样本扫描,空间光分布将显得一样。使用该设置的扩散器32、68消除了因光源的非均匀性和/或入射光的空间分布变化引起的误差影响,如果总强度不变的话。扩散器32、68被选择成使得它们将一束入射光分散到分光计模块100的光学部件组120的全接受光锥内。这有效地扰乱完全跨过光学测量场的射线。

[0090] 校准光束72a在启动时由准直透镜74接收、传到分束器69并被导向聚焦透镜82,在聚焦透镜82中其被聚焦到光纤组件90内。校准光束72a具有用于校准分光计模块100的波长标度的特定光波长。可接受的校准光源72的一个例子为氪(Kr)气体放电灯,其按覆盖422-695nm的范围提供七种Kr线波长(纳米)。光色散元件130的棱镜131具有非线性的色散-波长关系,其要求多项式或其它更高阶的函数。本发明将5阶多项式用于Kr线波峰的像素位置以提供大大低于+/-0.03nm的绝对波长准确度要求的残余误差。

[0091] 光纤组件90包括光纤92、第一光纤连接器94和第二光纤连接器96(如图12中所示)。第一光纤连接器94固定到光纤92的光接收端92a并直接且可拆卸地连接到光纤连接器组件84的连接器壳体86。光纤92的一个实施例包括具有0.22的数值孔(NA)的200μm硅石芯纤维。

[0092] 现在参考图12和13,示出了分光计模块100的一实施例。分光计模块100包括分光计壳体102、分光计基座104、分光计盖106(图1中示出)、光纤壳体端108、及电信号输出耦合器103。分光计模块100具有11cm x 8cm x 2cm的外包围尺寸,及非必须地包括随后讨论的热补偿结构。在分光计壳体102内包含分光计模块100的必不可少的部件。这些部件包括光接收和转换组件110及光学部件组120。光学部件组120包括消色差透镜组件121和光色散元件130。光色散元件130可以是棱镜131或光栅136。光纤组件90可拆卸地固定到光纤壳体端108的光入口109处,光纤组件90将光束28a、72a传到分光计模块100。如先前提及的,光束28a表示从发光模块22传输通过比色皿模块43的光,而光束72a为从校准光模块60传输的、用于校准分光计模块100的校准光。

[0093] 消色差透镜组件121包括透镜支架122和球形消色差透镜124。消色差透镜124接收光束28a、72a,并看情况将光束导向光色散元件130,其在该实施例中为棱镜131。棱镜131在外表面上具有反射涂层132。棱镜131折射光束28a并通过消色差透镜124将该光反射回去。

[0094] 光接收和转换组件110与光纤壳体端108的内表面108a相邻地固定安装。光接收和转换组件110包括电路板衬底112,其上安装与光纤92的发光端92b(未示出)对准的光输入狭缝114。与输入狭缝114相邻的是接收来自棱镜131的折射光的光阵列检测器116。光阵列

检测器116将折射光转换为电信号,其通过输出连接器118输出到处理器模块150。使得光输入狭缝114和光阵列检测器116在电路板112上彼此相邻具有几个优点。该特征大大简化了构造并提高了分光计模块100的精度。其它分光计将这些构件放在分开的位面上,其中它们具有单独的安装结构且必须独立地进行调节。该在电路板112上彼此相邻地安装输入狭缝和光阵列检测器的特征消除了单独安装和定位每一结构(即狭缝和检测器)的需要。

[0095] 图14为光接收和转换组件110的放大图。光输入狭缝114为 $15\mu\text{m}$ 宽 $\times 1000\mu\text{m}$ 长,其将约 $15\mu\text{m}$ 宽 $\times 200\mu\text{m}$ 高的矩形光纤-狭缝图像投射到光阵列检测器116(Hamamatsu S10226-10为可用的光阵列检测器的一个例子)上。输入狭缝114被直接施加到与光阵列检测器116同样的电路板衬底112上并接近光阵列检测器116。光阵列检测器116具有约100到约 $150\mu\text{m}$ 之间的像素高度,这允许 $200\mu\text{m}$ 直径光纤一对一成像在检测器上。在该实施例中,输入狭缝114相对于光阵列检测器116激光蚀刻在精确位置,使得对准仅需要较少劳动强度。由于输入狭缝114和光阵列检测器116相对于消色差透镜124的中心轴仅稍微偏轴,有最小偏差且一对一成像在光阵列检测器116上是可能的,使得不需要圆柱形聚焦透镜来收缩光纤图像($200\mu\text{m}$ 直径光纤)以匹配光阵列检测器116的像素高度。

[0096] 现在参考图15,示出了图13的分光计模块100的俯视图。通过光纤92传到分光计模块100的光束的光线追迹图140叠加在图15上。如图所示,光束28a通过输入狭缝114进入分光计模块100并朝向消色差透镜124。消色差透镜124被偏轴使用,即,消色差透镜相对于光束28a稍微偏轴。光束28a由消色差透镜124传到棱镜131,在棱镜中光束28a被折射为不同波长的多个光束138a、138b、138c,如同棱镜应当做到的那样。多个光束138a、138b、138c由棱镜131反射回去并通过消色差透镜124。消色差透镜124被偏轴地使用以将从棱镜131折射和反射的多个光束138a、138b、138c引导到光阵列检测器116上。

[0097] 图16为光线追迹图140的放大图。消色差透镜124相对于进入光束28a偏轴地使用。通过连同在棱镜131底上具有反射涂层132的棱镜131一起偏轴地使用消色差透镜124,实现了紧凑、简化、最少部件的分光计模块100,其能够用于测量全血中的血红蛋白参数和/或总胆红素参数。

[0098] 当使用棱镜代替衍射光栅时,温度变化对光束折射角具有更大影响。在本发明中,提供热补偿装置160以补偿光色散元件130引起的传入光束的热漂移。分光计模块100内的温度变化导致来自输入狭缝114的狭缝图像在光阵列检测器116上的热感应移动,其进而由色散棱镜131的折射率的热感应变化引起。图16用箭头400示出了图像因棱镜131中的热折射率变化在光阵列检测器116上的移动方向。如果透镜124被按箭头402所示跨同一温度区间按相反方向移动,狭缝图像将被移回到其应该在光阵列检测器116上的地方。为防止该漂移,热补偿装置160可简单地为用隔离材料缠绕分光计模块100以使分光计模块100内因分光计模块100外面出现的温度变化引起的温度变化最小化或者将分光计模块100放在温度受控的空间内。另一装置包括温度控制器组件170,其至少包括附着到分光计壳体102的内表面或外表面的电热带172及测量分光计壳体的温度的温度传感器174如热电偶或热敏电阻以及保持预定恒定温度的加热器电路。图17A和17B示出了这些可能性。

[0099] 在图17C中所示的实施例中,消色差透镜支架122为热补偿透镜支架。热补偿透镜支架122具有固定安装端122a和非固定安装端122b。固定安装端122a固定不动地固定到分光计基座104或者固定连接到分光计基座104的基片104a。非固定安装端122b典型地具有紧

固器126,其延伸穿过透镜支架122的透镜支架槽沟122c并进入分光计基座104或基片104a。紧固器126的头部126a与透镜支架122之间为压紧弹簧128。在透镜支架槽沟122c与紧固器126之间具有足够的间隔以允许透镜支架122的因温度变化引起的膨胀/收缩。透镜支架122的膨胀系数大于分光计基座104和/或基片104a的膨胀系数,使得非固定安装端122b允许热补偿透镜支架122在箭头500所示方向的热膨胀和收缩,其为线性并在来自输入狭缝114的光束的横向。该结构使消色差透镜124能相对于安装在基片104a和/或分光计基座104上的其它部件滑动。热补偿的透镜支架122确保多个光束138a、138b、138c将总是以足够的强度入射在光阵列检测器116上,尽管分光计壳体102内的温度变化,但不影响光阵列检测器116产生的电信号。一种满足透镜支架具有比分光计基座104和/或基片104a大的膨胀系数的要求的材料为塑料,其为由聚亚苯基氧化物(PPO)聚苯醚(PPE)树脂和聚苯乙烯的非结晶混合物组成的改性聚苯醚(PPE),在商标NORYL®下销售。

[0100] 图18示出了透镜支架122的备选实施例。在该实施例中,透镜支架122具有两个固定安装端122a,其中每一端122a通过紧固器126固定到基片104a和/或分光计基座104。由于透镜支架122的两端122a均固定,分光计模块100内的任何温度变化将影响多个光束138a、138b、138c入射在光阵列检测器116上的角度。如先前关于狭缝图像和光阵列检测器116的长度公开的,大于0.5°C的温度变化将导致光束之一的强度不完全入射在光阵列检测器上,从而导致不准确的读数。为使该潜在的影响无效,分光计模块100被配备温度控制器组件(未示出),使得棱镜131和消色差透镜组件121保持在恒定温度。尽管有几种方法可用于将分光计模块100的内部保持在恒定温度,实现该目的的温度控制器组件的一个例子为具有热敏电阻(未示出)的电热带,其粘附到分光计模块100的内侧或外面,该电热带通过电子调节电路(未示出)控制。非必须地,分光计模块100也可在内侧或外侧或二者绝热以更容易保持给定温度并保护分光计模块100免遭周围温度变化的影响。其它机制包括将分光计模块100放在温度受控的环境内。

[0101] 学习数据

[0102] 关于来自约15个不同个体的约180个血液样本的数据集被产生。血液样本被使用亚硝酸钠处理以提升MetHb值,及使用CO气体以提升COHb值。血浆被从样本去除或者添加到样本以改变tHb水平。添加胆红素标准添加液以改变tBil水平。气压计用于操控氧气水平。血液样本被处理以覆盖大范围的分析物值。血液样本然后在配备有COox分析仪和分析软件的参考细胞溶解pHOx Ultra分析仪上进行测量。全血光谱在配备有高角收集光学器件及本发明的其它改进的pHOx Ultra分析仪上采集,细胞溶解供应线完全断开连接,全血样本直接进入比色皿组件40,不进行细胞溶解或任何其它稀释。两种分析仪在相应比色皿中均配备有Zeonex窗口。该数据集已被变成Matlab元胞数组文件以与Matlab脚本一起使用。

[0103] 预测模型

[0104] 计算的下一步是创建预测模型。三个模型被开发用于分析:一个针对COox参数tHb和COHb,第二个针对HHb和MetHb,及第三个针对tBil。O2Hb的量通过从100%减去COHb、HHb和MetHb进行确定。X数据数组从在462-650nm之间的波长以1nm为间隔测得的吸光度产生的项进行构建。tBil模型使用与COox模型同样的数据集进行开发,除了具有大于或等于20%的MetHb值的样本被该模型忽略之外。对于每一模型,五个Y预测值被分配(O2Hb、HHb、COHb、MetHb、tBil)通过加上O2Hb、HHb、COHb和MetHb的结果确定的tHb。所需Y正交值的数量通过

血液预测与参考分析物值的映射函数的相关残余的人工优化确定。

[0105] 使用初始校准数据集,机器学习算法的校准序列建立已知样本特性的矩阵(Y矩阵)与在几个波长测得的吸光度值及可能基于吸光度-波长关系测得的其它值的矩阵(X矩阵)之间的关系。一旦该关系建立,其被分析仪用于从全血样本的新X测量结果预测未知的Y值。

[0106] 表1总结了用于优化的模型的设置和输入。X数据由吸光度和基于吸光度-波长关系的其它项组成。在优化模型的过程中,添加吸光度导数-波长关系。用于对非线性散射效应更敏感的分析物的模型用吸光度及其导数的平方根项建立。用于更受散射影响的分析物的模型具有与波长的四次方成正比的修正项。X向量行对每一模型的、表中所示的三个基于吸光度的项f、g和h中的每一项、及对每一波长具有一个值。

[0107] 表1:用于构建算法模型(KOPLS法)的参数

模型	Y- 预 测 分量	Y-正交分量	X 数据结构 (来自吸光度-波长关系)	核多项式分量
tHb 、 COH b	5	4	$f(\lambda) = \sqrt{\frac{dA(\lambda)}{d\lambda}}, g(\lambda) = \frac{dA(\lambda)}{d\lambda}, h(\lambda) = \sqrt{A(\lambda)}$	0.5
HHb 、 Met Hb	5	4	$f(\lambda) = \frac{dA(\lambda)}{d\lambda}, g(\lambda) = A(\lambda) \cdot \left(\frac{\lambda}{650nm}\right)^4, h(\lambda) = A(\lambda)$	1.0
tBil	5	16	$f(\lambda) = \sqrt{\frac{dA(\lambda)}{d\lambda}}, g(\lambda) = \sqrt{A(\lambda)}, h(\lambda) = A(\lambda)$	1.0

[0108] [0109] 校准集Y矩阵从n个溶血样本的校准样本集的已知值建立如下:

$$[0110] Y = \begin{bmatrix} tHb_1 & COHb_1 & HHb_1 & MetHb_1 & tBil_1 \\ tHb_2 & COHb_2 & HHb_2 & MetHb_2 & tBil_2 \\ & & & & \\ tHb_n & COHb_n & HHb_n & MetHb_n & tBil_n \end{bmatrix}$$

[0111] 其中tHb为溶血样本的总血红蛋白值;

[0112] COHb为溶血样本的碳氧血红蛋白值;

[0113] HHb为溶血样本的去氧血红蛋白值;

[0114] MetHb为溶血样本的高铁血红蛋白值;及

[0115] tBil为溶血样本的总胆红素值。

[0116] X矩阵结构如下:

$$[0117] \quad X = \begin{bmatrix} f_1(\lambda_1), \dots, f_1(\lambda_n), & g_1(\lambda_1), \dots, g_1(\lambda_n), & h_1(\lambda_1), \dots, h_1(\lambda_n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ f_n(\lambda_1), \dots, f_n(\lambda_n), & g_n(\lambda_1), \dots, g_n(\lambda_n), & h_n(\lambda_1), \dots, h_n(\lambda_n) \end{bmatrix}$$

[0118] 其中, f、g、h 分别为表1中列出的基于吸光度-波长关系的函数。

[0119] 矩阵X包括来自多个不同波长下的吸光度的作用。本发明的范围包括非必须地将其它测量结果添加到计算中以减少干扰因素的影响。

[0120] 一旦这些矩阵形成,它们用作校准集,及根据所选机器学习算法特定的程序计算映射函数。

[0121] 如先前所述,传统的偏最小二乘、线性回归、线性代数、神经网络、多元自适应回归样条、潜结构投影、核隐变量正交投影或其它机器学习数学与从校准数据集获得的结果一起用于确定吸光度值与血红蛋白参数之间的以实验为依据的关系(或映射函数)。通常,数学包用于产生这些结果,其中所述数学包通常具有选择本领域技术人员已知的机器学习数学之一的选项。多个不同的数学包存在并包括但不限于:马萨诸塞州Natick的MatWorks的Matlab、可在因特网www.r-project.org上获得的统计计算R项目的“R”、来自Python Software Foundation并可在因特网www.python.org上获得的Python(结合可在因特网orange.biolab.si上获得的来自Orange Bioinformatics的Orange数据挖掘软件)。

[0122] 核隐变量正交投影(KOPLS)方法可用作产生映射函数的机器学习算法的一种类型。KOPLS的阐释和描述由下述参考文献最佳地例示:Johan Trygg和Svante Wold所写的“Orthogonal projections to latent structures (O-PLS)”,J.Chemometrics 2002;16:119-128;Mattias Rantalainen等所写的“Kernel-based orthogonal projections to latent structures (K-OPLS)”,J.Chemometrics 2007;21:376-385;及Max Bylesjö等所写的“K-OPLS package:Kernel-based orthogonal projections to latent structures for prediction and interpretation in feature space”,BMC Bioinformatics 2008,9:106;这些文献通过引用组合于此。基于核的数学在系统中处理非线性性态是有用的,其使用核函数将原始数据映射到更高阶的空间。尽管任何先前描述的机器学习数学均可用于使本领域技术人员能实施本发明,KOPLS相较其它计算如传统的偏最小二乘具有另外的优点,因为其不仅能在量化的变化和分析物值之间建立关系,而且能去除原始数据中未用数量表示但一直存在的变化。这些未用数量表示的变化可能因分析器和/或血液影响如分散损失及其它未被明确测量的干扰现象引起。通过从数据提取这些未用数量表示的变化,该方法在数据中留下用于预测测得值的信息。

[0123] 使用初始训练数据集,KOPLS模型在已知样本特性的矩阵(H矩阵)和在几个波长下测得的吸光度值及可能其它基于吸光度-波长之间的关系测得的值的矩阵(X矩阵)之间建立关系(映射函数),如通过KOPLS方法规定的核函数处理的。一旦该关系的KOPLS系数建立,它们由分析器与核函数一起用于从样本的吸光度的新测量预测未知的血红蛋白参数值。

[0124] 该例子中使用的核函数为上面列出的Mattias Rantalainen等文献中描述并由下面的等式表示的简单线性核函数:

$$[0125] \quad \kappa(X, X) = \langle X, X \rangle$$

[0126] 其中,测得的值的矩阵X被代入核函数并经历上面引用的KOPLS文献(通过引用组合于此)中指定的进一步的处理以产生KOPLS训练系数。

[0127] 一旦训练系数集或映射函数建立,其用于从将来的测量结果预测血液样本的血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值。从新的测量结果产生单行X矩阵,则来自该单行X矩阵的值被代入核及映射函数以根据先前公开的KOPLS文献中详细描述的KOPLS程序及所使用映射函数必要的程序产生血红蛋白参数值和/或总胆红素参数值。

[0128] 从上面描述的血液样本收集的数据在交叉核实过程中代入KOPLS方法。交叉核实是使用数据集测试方法的过程。留出几个数据行,其余数据行用于产生映射函数。留出的值之后用作“新的”测量值及计算它们的Y矩阵值。该过程通过留出其它测得的值并计算另一映射函数而重复。通过对血液数据的已知值和计算值进行绘图,本发明方法的有效性可通过观察绘图得以确认。

[0129] 现在参考图18-23,示出了相关结果的图形曲线,其使用KOPLS方法比较溶血与全血的多个不同血红蛋白参数。血液样本被处理以覆盖大范围的分析物值。使用60倍的n倍交叉核实技术用于测试该数据。在该技术中,数据集被分为n=60个单独的集,及所述模型从所述集中的n-1个形成,其余的集使用该模型预测。该过程对每一组重复60次。每一数据点因而使用从大多数其它数据点获得的模型预测,不被包括在该模型中。

[0130] 图19示出了使用K-OPLS方法的tHb相关结果。水平轴具有按克每分升溶血表示总血红蛋白的单位。纵轴具有按克每分升全血表示总血红蛋白的单位。如图中所示,确定全血样本的tHb的方法具有大于99%的相关。

[0131] 图20示出了使用K-OPLS方法的O2Hb相关结果。水平轴具有表示溶血的氧合血红蛋白百分比的单位。纵轴具有表示全血的氧合血红蛋白百分比的单位。如图中所示,确定全血样本的O2Hb的方法具有大于99%的相关。

[0132] 图21示出了使用K-OPLS方法的碳氧血红蛋白相关结果。水平轴具有表示溶血的碳氧血红蛋白百分比的单位。纵轴具有表示全血的碳氧血红蛋白百分比的单位。如图中所示,确定全血样本的COHb的方法具有大于99%的相关。

[0133] 图22示出了使用K-OPLS方法的去氧血红蛋白相关结果。水平轴具有表示溶血的去氧血红蛋白百分比的单位。纵轴具有表示全血的去氧血红蛋白百分比的单位。如图中所示,确定全血样本的HHb的方法具有大于99%的相关。

[0134] 图23示出了使用K-OPLS方法的高铁血红蛋白相关结果。水平轴具有表示溶血的高铁血红蛋白百分比的单位。纵轴具有表示全血的高铁血红蛋白百分比的单位。如图中所示,确定全血样本的MetHb的方法具有大于99%的相关。

[0135] 图24示出了使用K-OPLS方法的tBi1相关结果。水平轴具有按毫克每分升溶血表示总胆红素的单位。纵轴具有按毫克每分升全血表示总胆红素的单位。如图中所示,确定全血样本的tBi1的方法具有大于99%的相关。

[0136] 现在将描述使用本发明的COOx分析仪子系统10进行全血测量的方法。吸光度扫描通过首先用填充透明液体如水或者已知为“空白”扫描的分析仪冲洗溶液的比色皿模块43记录透射光强度扫描进行测量。之后,记录填充全血样本的比色皿模块43情形的透射光强度扫描。在修正分光计暗响应和检测器线性之后,光谱吸光度为在测量范围的每一波长计算的、全血扫描与透明液体扫描的比的以10为底对数的负数。

[0137] 更具体地,COOx分析仪子系统的部件在图1-18中示出。该子系统实施例测量引入比色皿模块43的液体的光学吸光度。用于进行吸光度测量的光源自LED光源28,由准直透镜

30收集和传输,在到达比色皿模块43之前通过第一扩散器32、圆形偏光器34、聚焦透镜36和非必需的保护窗口38。对绝对吸光度测量至关重要的是知道比色皿光路长度。比色皿光路长度针对每一个别比色皿模块43预先测量并编程到比色皿模块43上的电子芯片48c内。光路长度信息在需要时由分析仪的数据处理器模块130读取/取用。

[0138] 在通过比色皿模块43之后,光被透镜66收集、准直并发送通过第二扩散器68和分束器69。分束器69的目的在于使来自校准光源72(例如氪气体放电灯)的被透镜74准直的光能进入光学通路21。校准光源72提供几个已知波长的光,其被用于定期重新校准分光计模块100的波长标度。在通过分束器69之后,光由透镜82聚焦到光纤92上。光纤92将光引导到分光计模块100的输入狭缝114。光通过消色差透镜124、经过具有反射性背面132的光色散元件130。光因通过光色散元件130如棱镜而被波长色散,然后返回通过透镜124,这使得光再次聚焦在光阵列检测器116的像素上。光阵列检测器116将光能转换为电信号,其表示光的光谱强度。电信号被发送给数据处理器模块150用于进一步处理及向用户显示最终结果。光接收和转换组件110为将输入狭缝114和光阵列检测器116接近地保持为集成单元的单一板。

[0139] 输入狭缝114被直接施加到与光阵列检测器116同样的电路板衬底112上并接近光阵列检测器116。其它现有技术分光计将这些部件放在分开的位面上,从而它们具有单独的、需要独立调节和对准的安装结构。本发明的安装方案具有降低分光计模块100的成本和大小的几个优点:1)避免了分开的安装结构的成本;2)输入狭缝114可相对于光阵列检测器116激光蚀刻在精确的位置,使得对准需要较少劳动强度;3)便宜的球表面光学器件可用在该光学系统中,因为狭缝在检测器上的图像与光学系统的中心轴仅稍微偏轴,使得偏差最小化;及4)统一的狭缝和检测器组件的单一对准程序替代两个分开的组件的多对准程序。

[0140] 应注意到,第一扩散器32和第二扩散器68分别位于比色皿模块43之前和之后。漫射样本的光学吸光度测量存在独特的问题。样本的漫透射比扰乱测量系统的由光源的典型不均匀性引起的初始空间光分布。因而,“空白”扫描的空间光分布非常不同于全血样本扫描。由于光学检测器具有空间上变化的响应,该响应可因入射光的空间分布变化而变化,即使总强度不变。基于样本扫描与空白扫描的比的吸光度扫描由于该影响将具有明显的吸光度分量,除了由样本独自引起的吸光度之外。这导致明显的样本吸光度测量误差,其对于CO₂血氧定量法不能容忍。

[0141] 将比色皿模块43放在第一和第二扩散器32、68之间的优点在于,空间光分布对于空白扫描和样本扫描表现得一样,因而消除了该误差影响。扩散器32、68进行特别选择使得它们将一束入射光扩散到光学系统的全接受光锥内,但不能更多,使得可保留尽可能多的光吞吐量,同时干扰完全跨越测量场的射线。

[0142] 尽管本发明的优选实施方式已在此进行描述,但上面的描述仅是说明性的。相应技术领域的技术人员可对在此公开的发明进行进一步修改,所有这些修改均视为在所附权利要求限定的发明范围内。

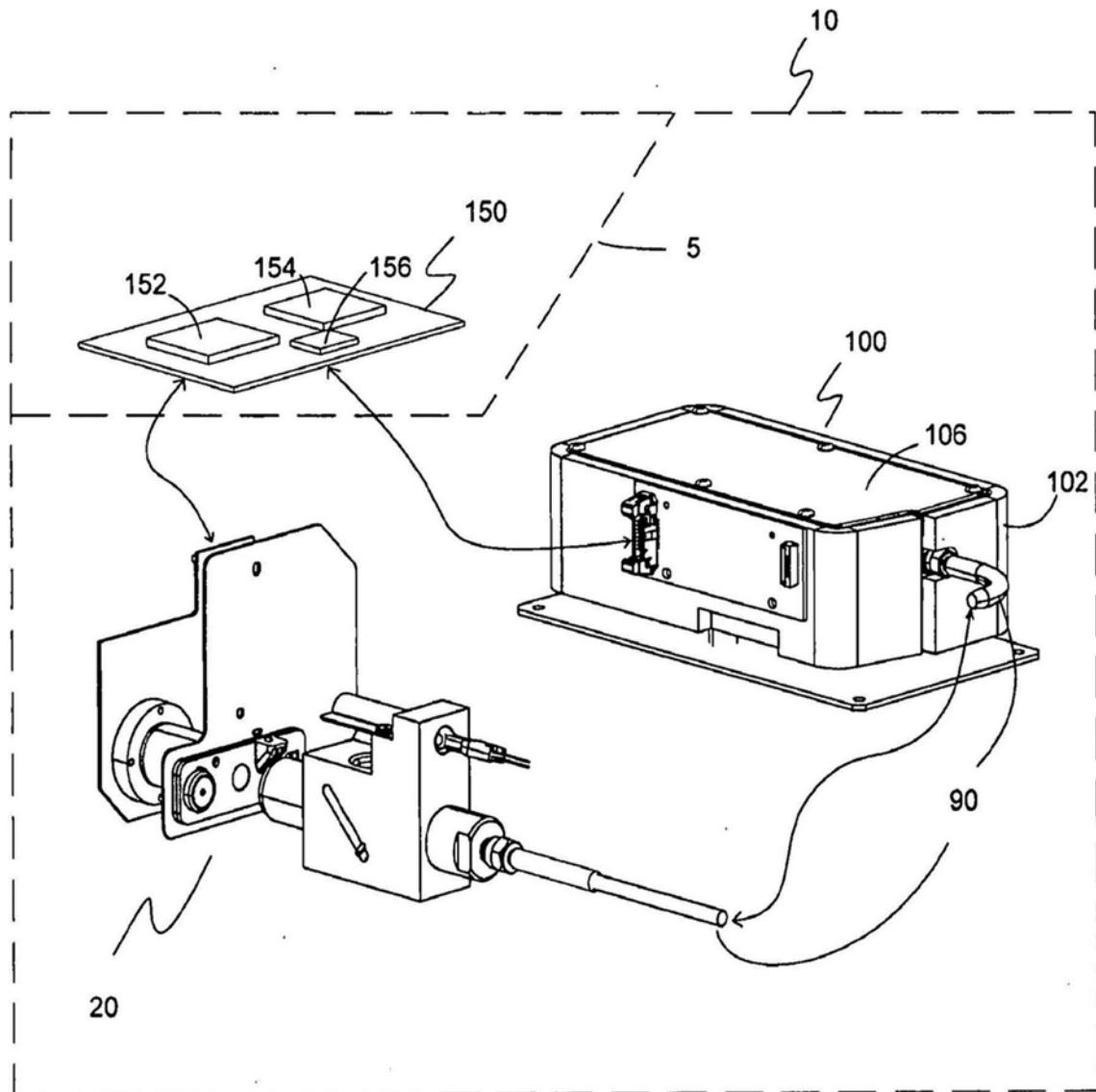


图1

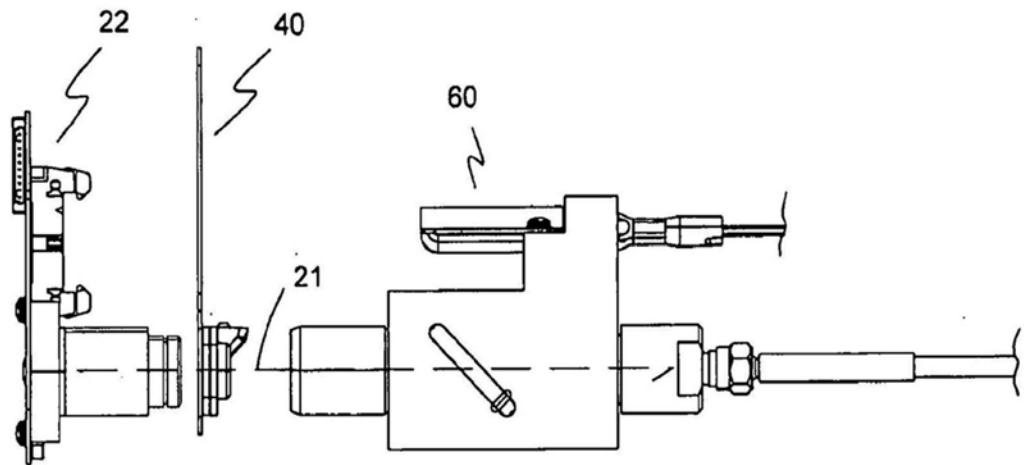


图2

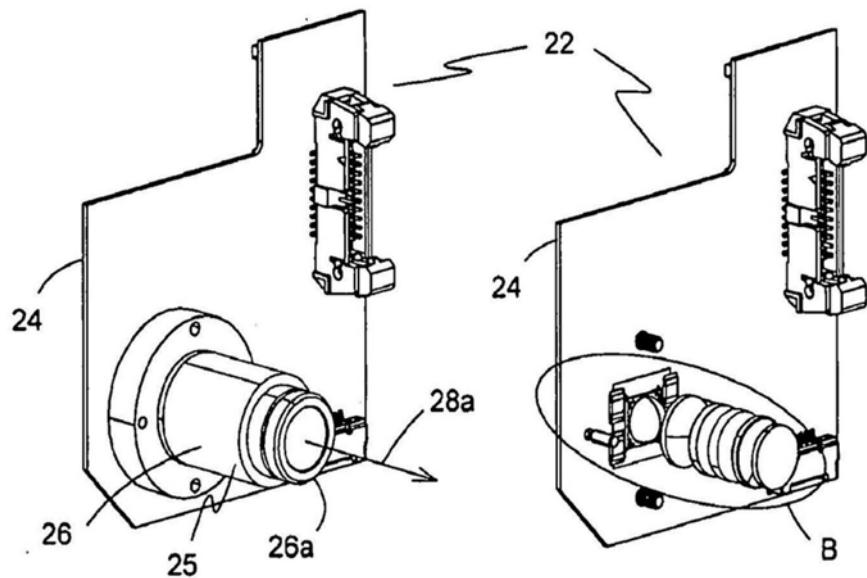


图3A

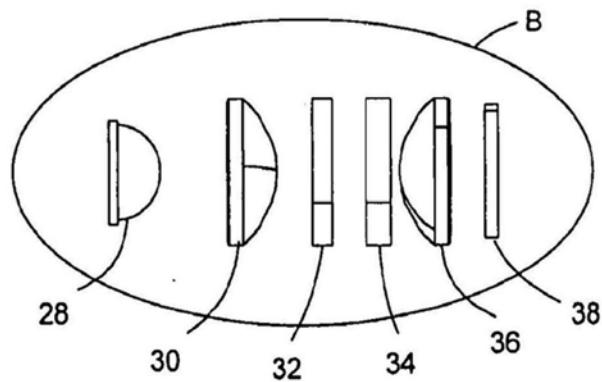


图3B

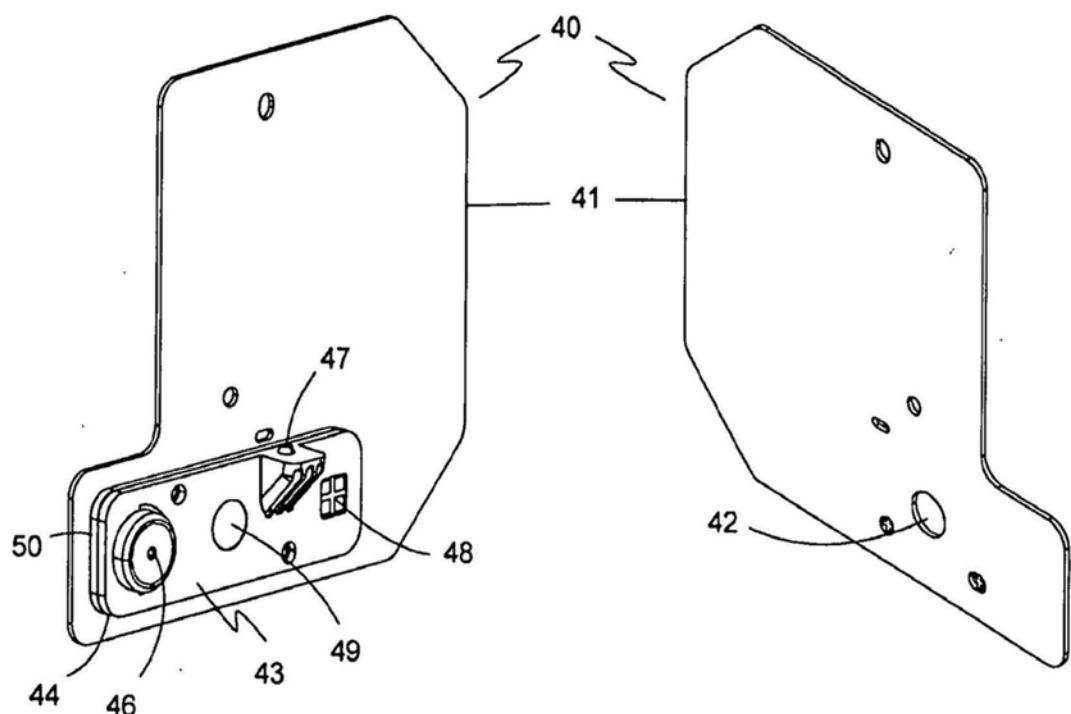


图 4

图 5

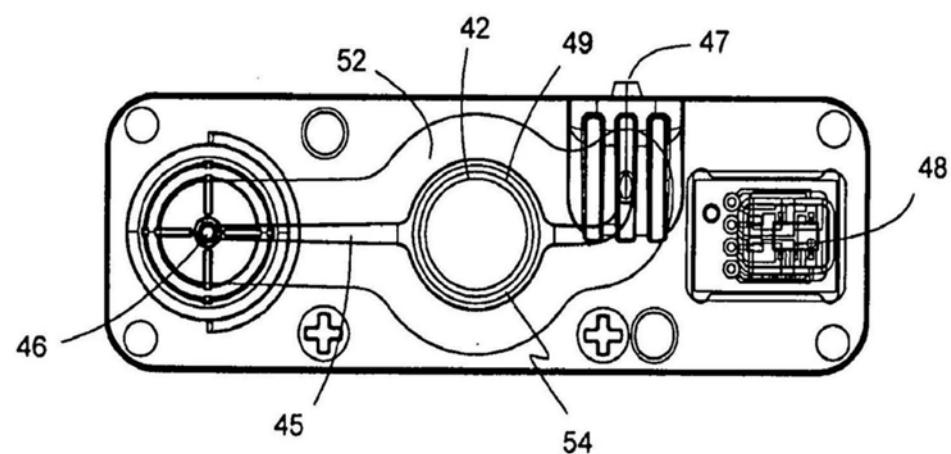


图6

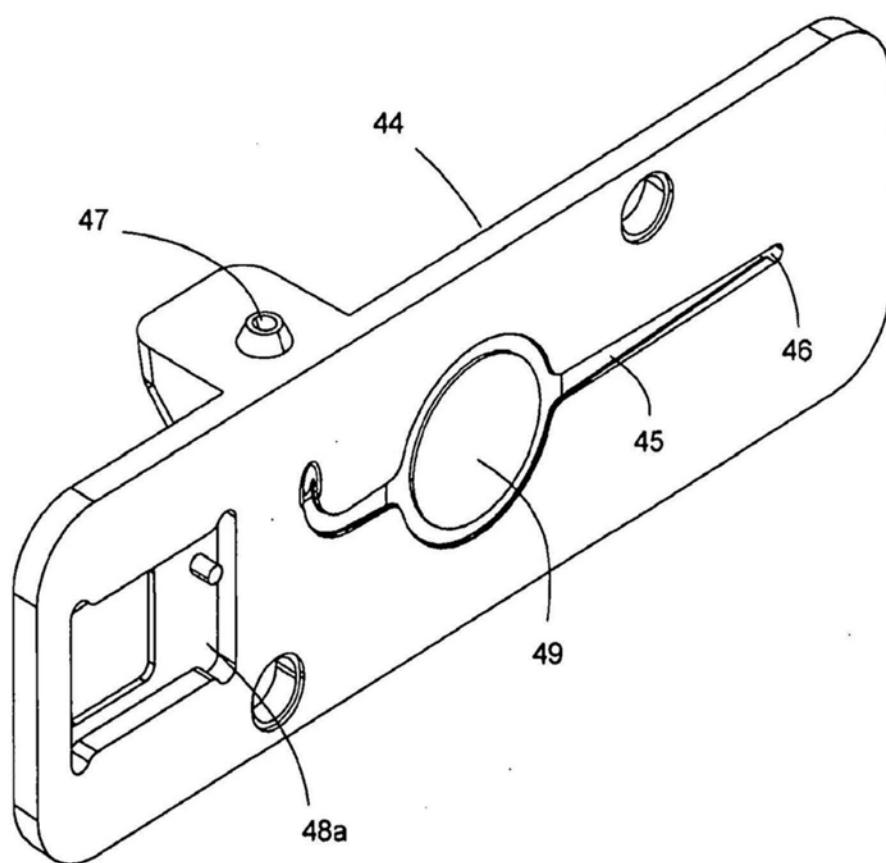


图7

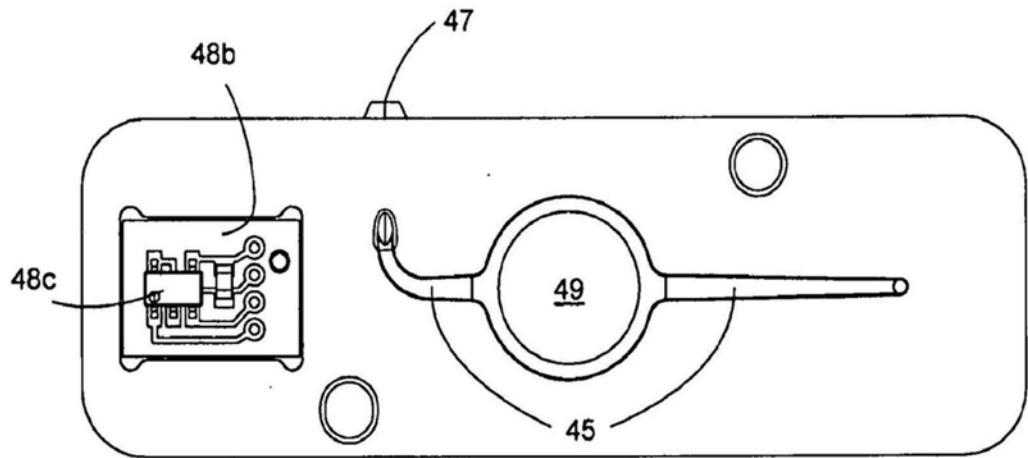


图8

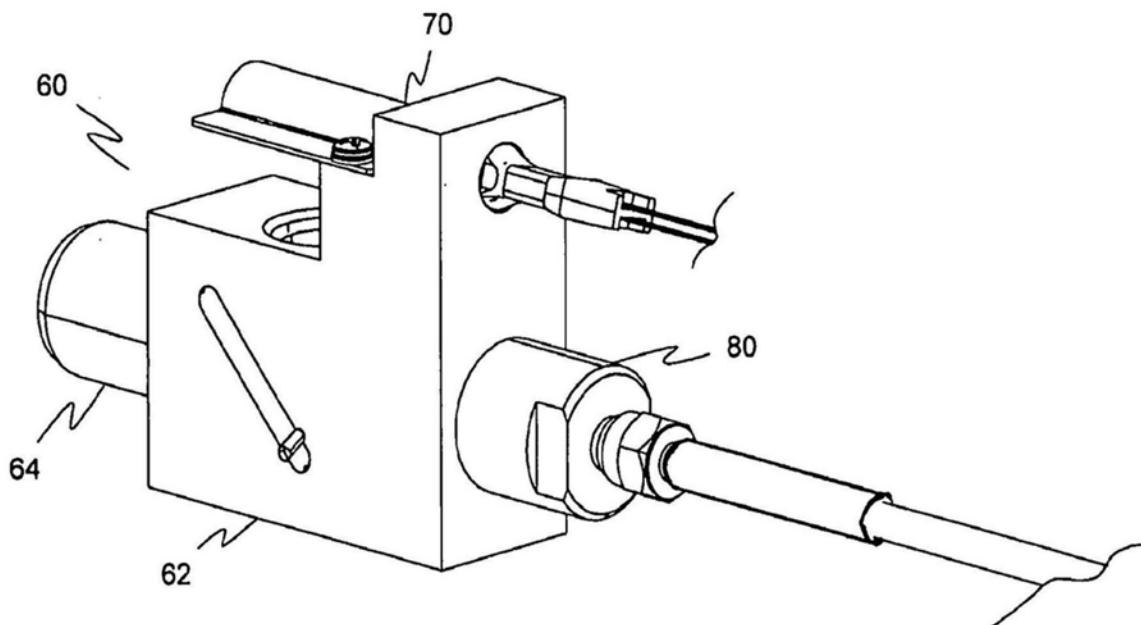


图9

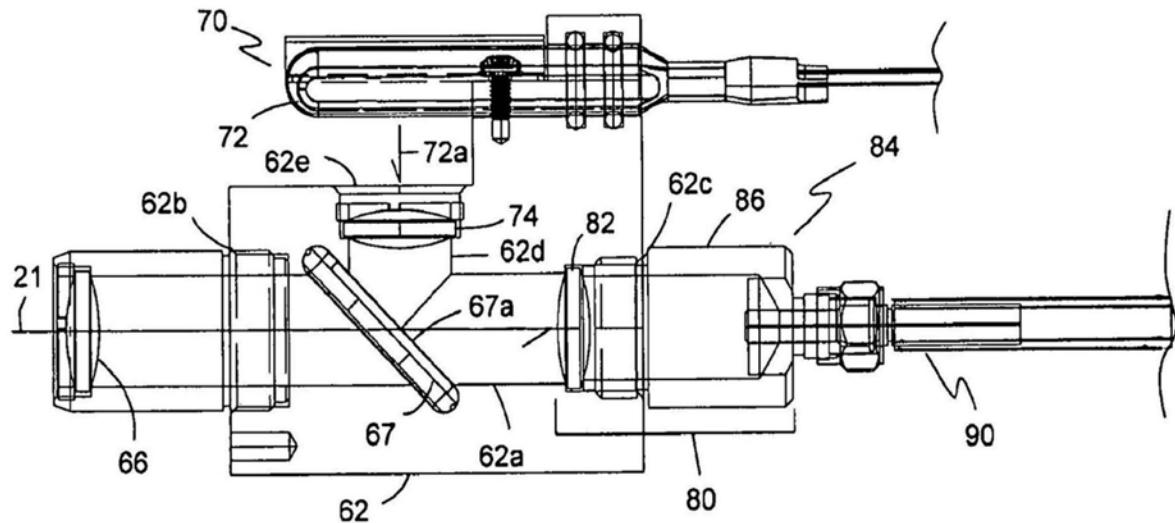


图10

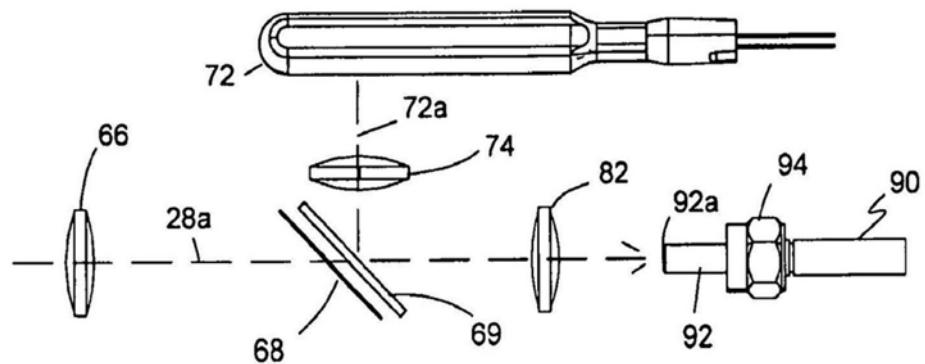


图11

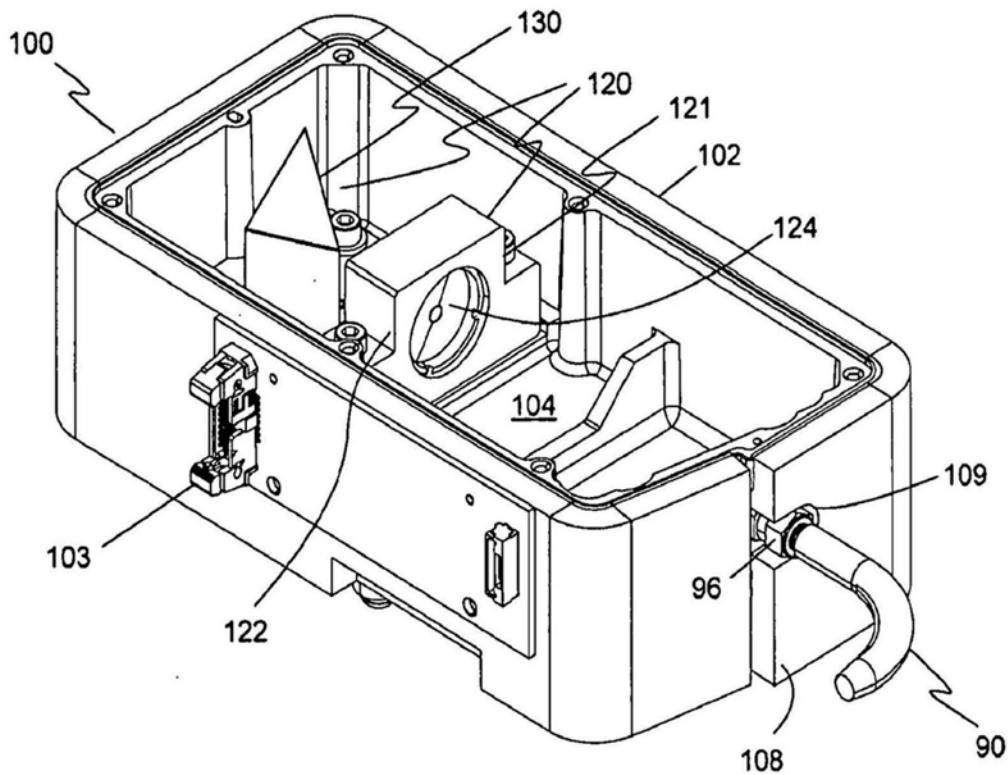


图12

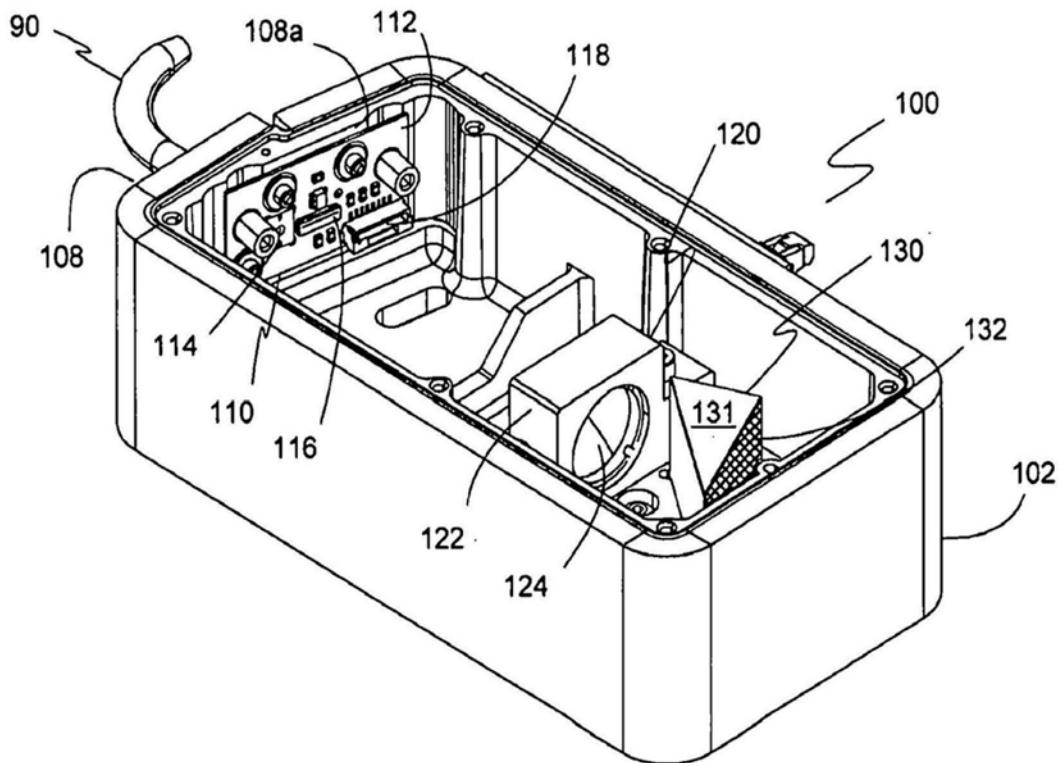


图13

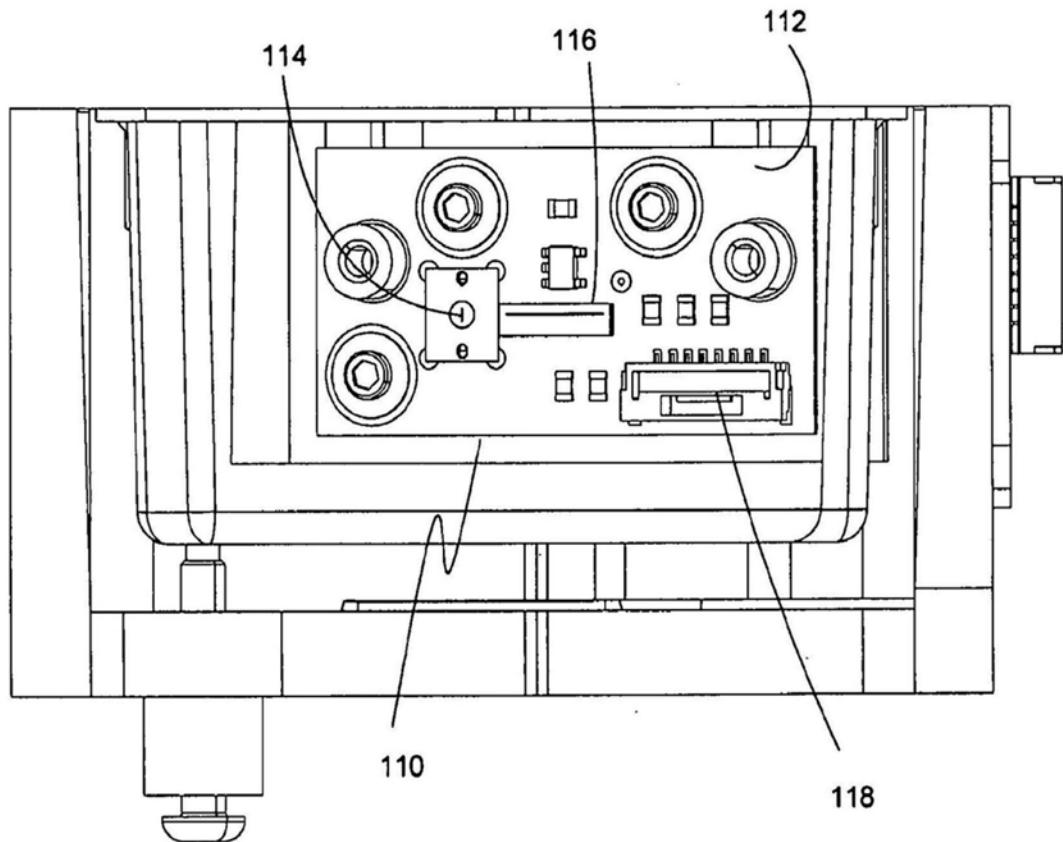


图14

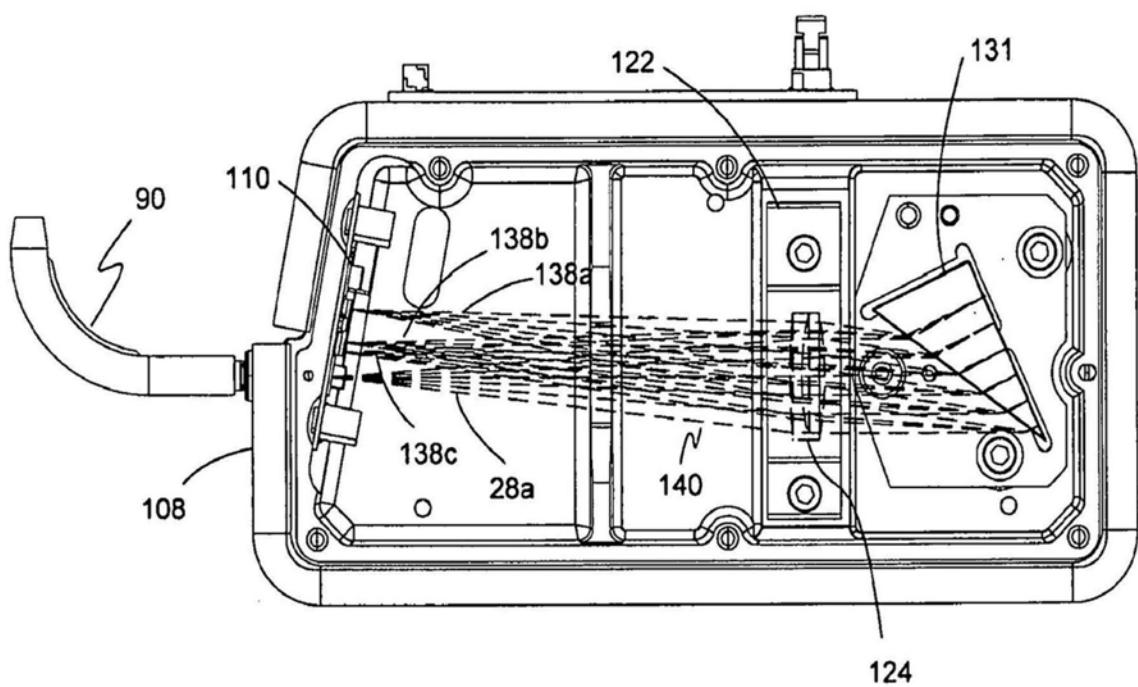


图15

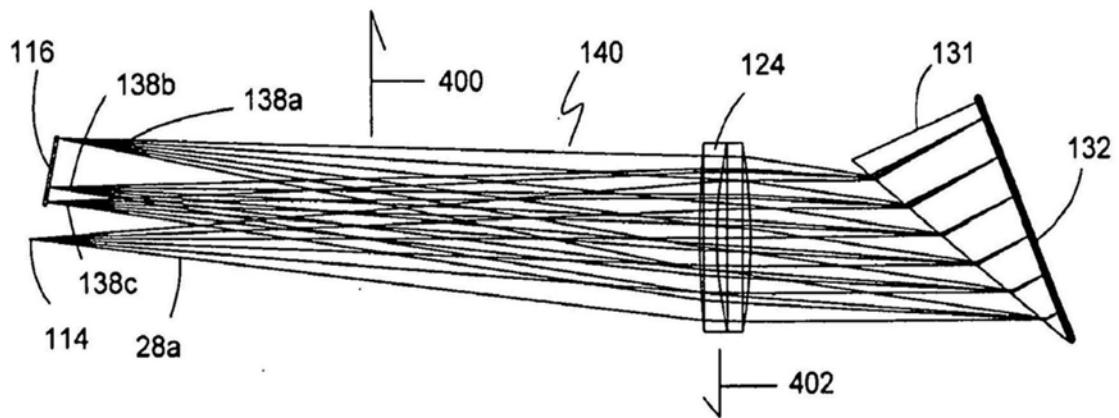


图16

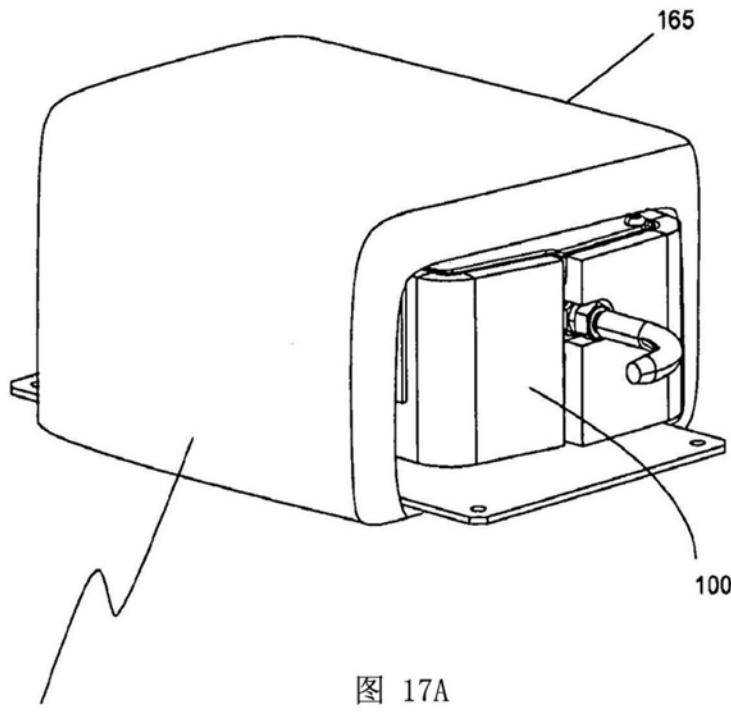


图 17A

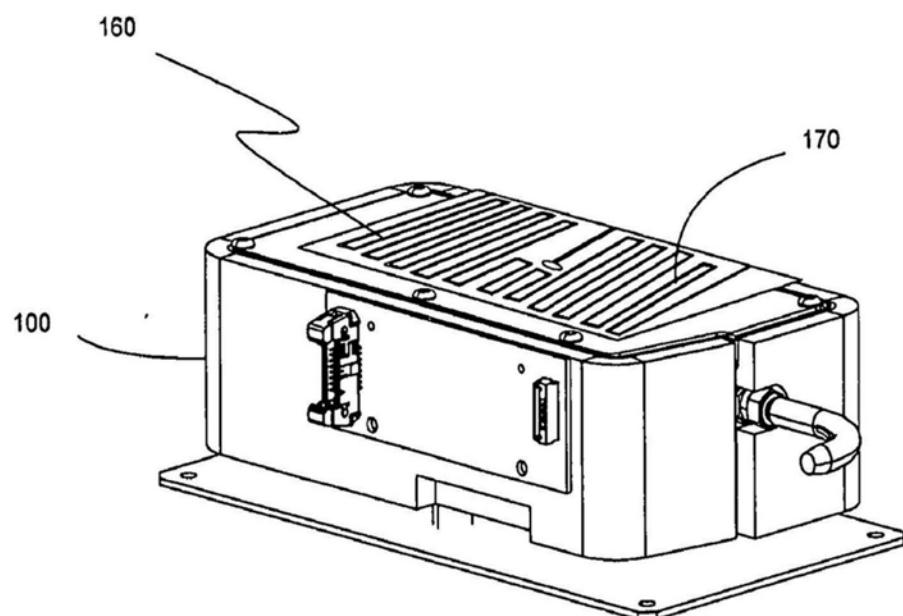


图 17B

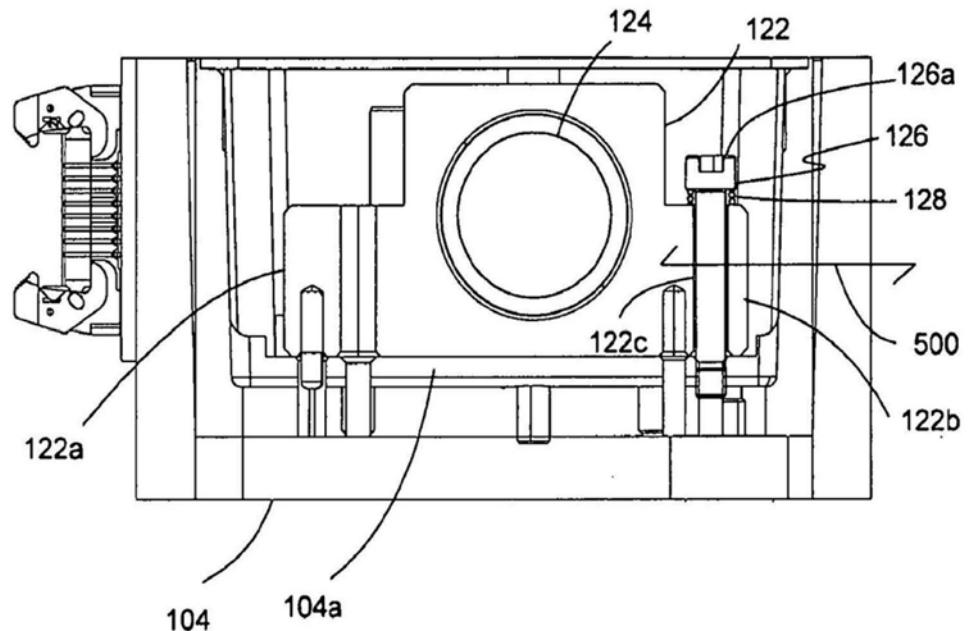


图17C

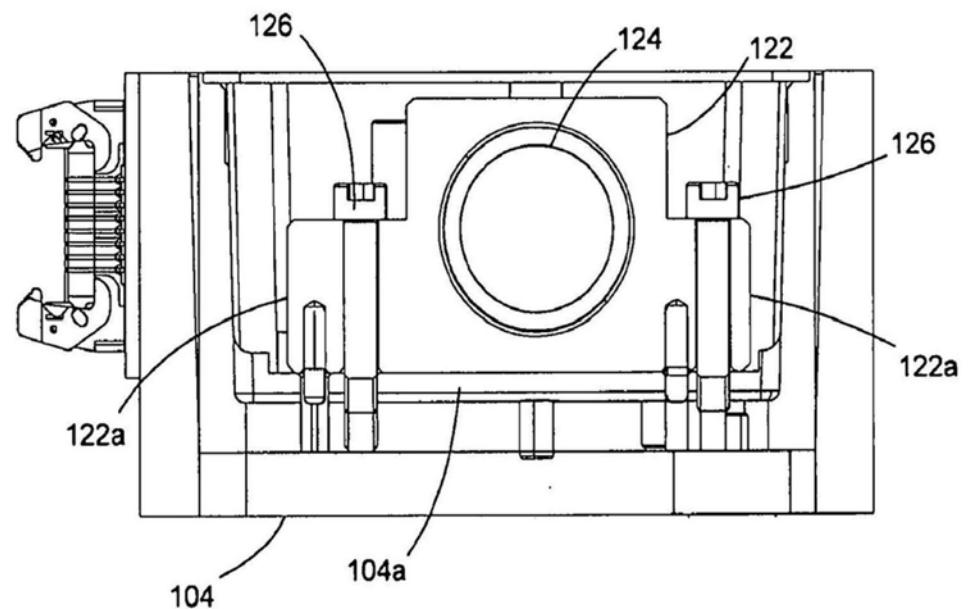


图18

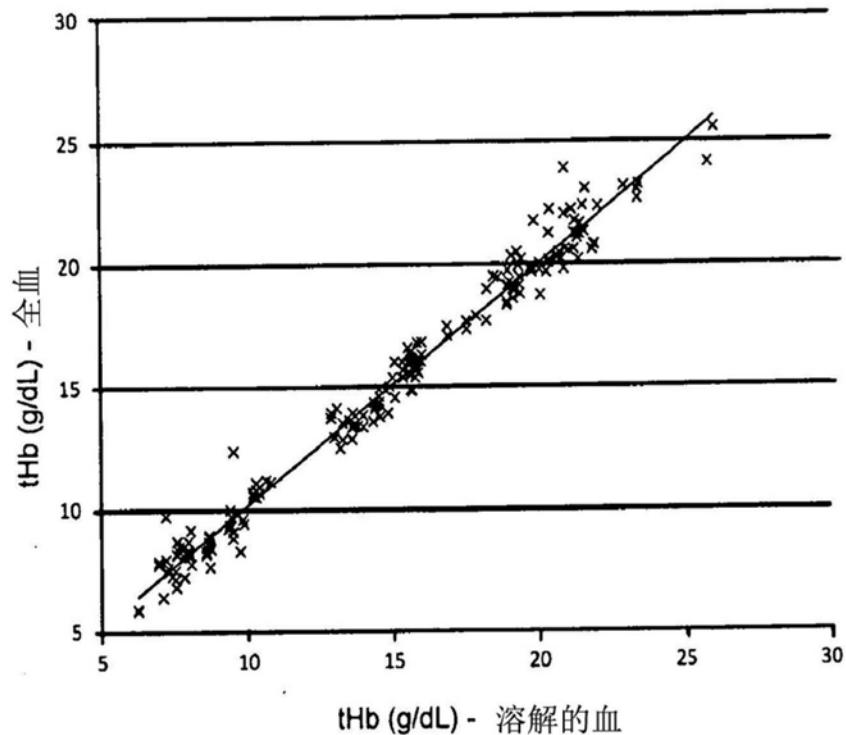


图19

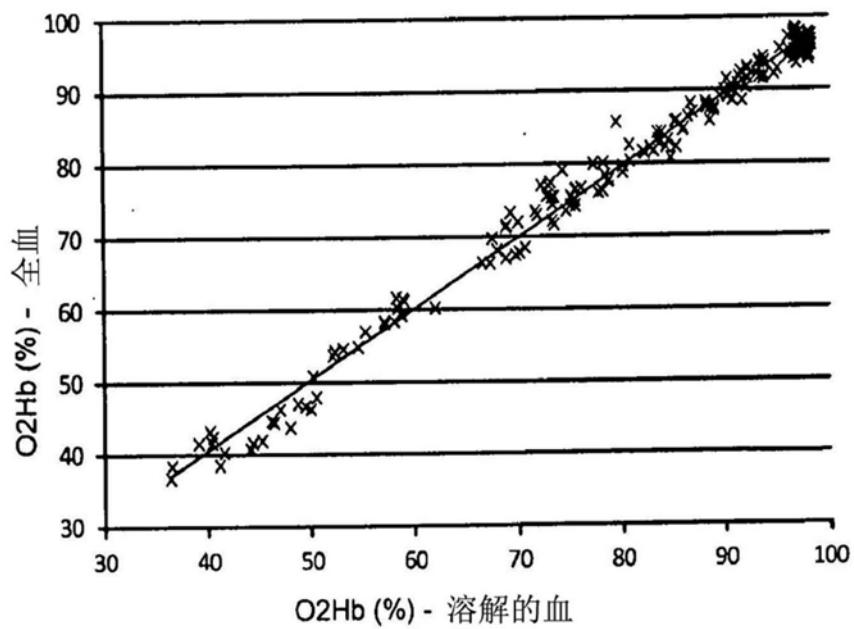


图20

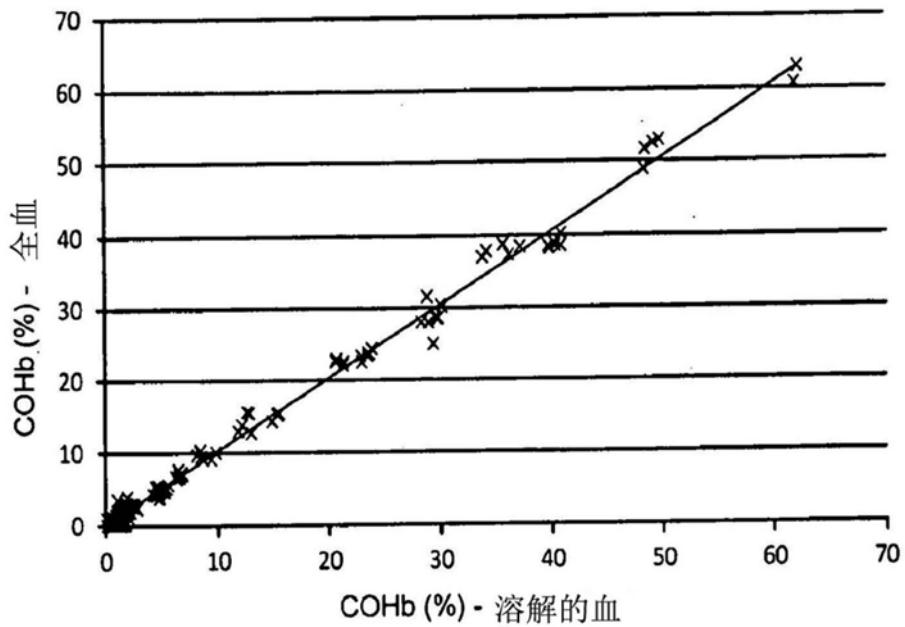


图21

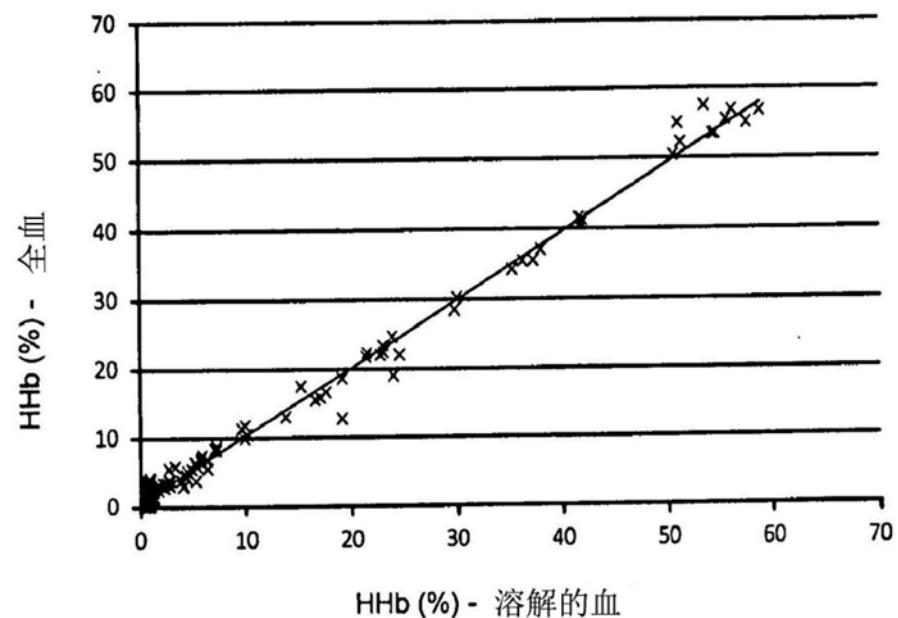


图22

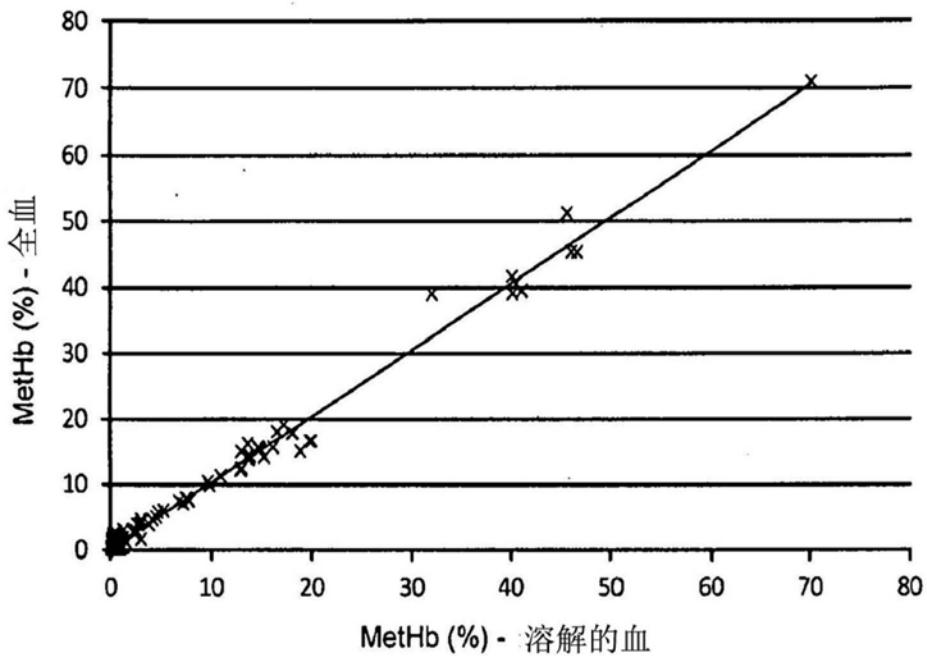


图23

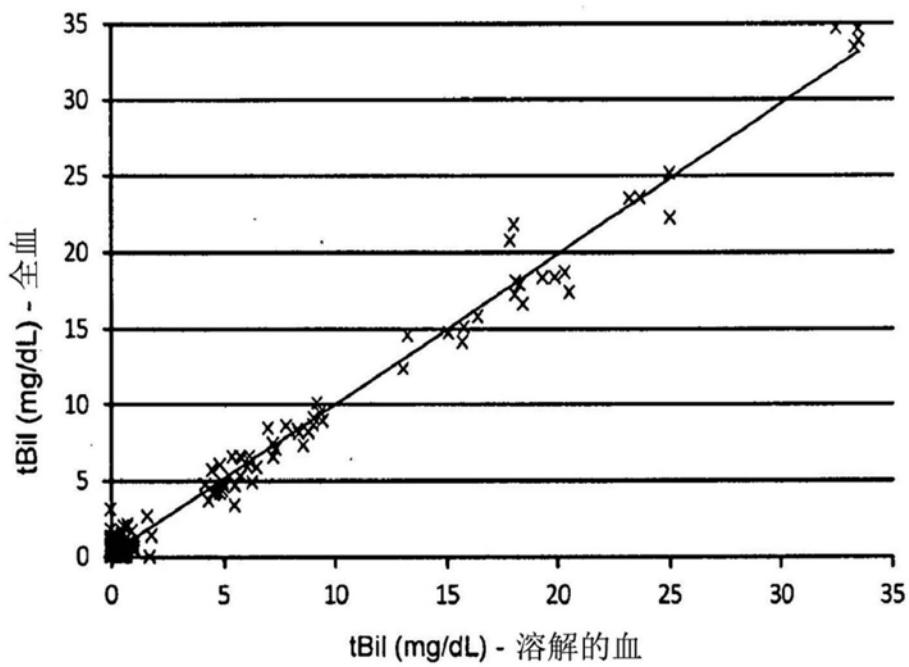


图24