



(10) 授权公告号 CN 109564209 B

(45) 授权公告日 2022. 05. 31

(21) 申请号 201780027908.3

(22) 申请日 2017.05.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109564209 A

(43) 申请公布日 2019.04.02

(30) 优先权数据
62/334,517 2016.05.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2017/050526 2017.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/195208 EN 2017.11.16

(73) 专利权人 思迪赛特诊断有限公司
地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 A·扎伊特 A·霍里·雅菲
D·格卢克 S·佩克
Y·S·埃谢尔
S·丽菲·施赖埃尔
J·J·波拉克

(74) 专利代理机构 余姚德盛专利代理事务所
(普通合伙) 33239
专利代理师 郑洪成

(51) Int.Cl.
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 21/49 (2006.01)

审查员 周洋

权利要求书3页 说明书25页 附图5页

(54) 发明名称
对样品实施的光学测量

(57) 摘要
本发明描述了用于血液样品 (48, 50) 的设备和
方法,其包括通过对所述的血液样品实施第一
测量,测量所述的血液样品的至少一部分 (48) 的
血红蛋白浓度。通过对所述的血液样品 (48, 50)
实施第二测量,测量血液样品 (48, 50) 的平均红
细胞血红蛋白。基于血红蛋白浓度和平均红细胞
血红蛋白之间的关系,测定血液样品的参数。本
发明还描述了其他应用。

1. 一种用于血液样品的方法,该方法包括:

通过对所述的血液样品的第一部分实施第一测量,测量所述的血液样品的一部分的血红蛋白浓度;

通过对所述的血液样品的第二部分实施第二测量,测量所述的血液样品的平均红细胞血红蛋白,所述的第二部分相对于所述的第一部分稀释;以及

基于在所述的第一部分内测量的血红蛋白浓度和在所述的第二部分内测量的平均红细胞血红蛋白之间的关系,通过确定限定所述的样品的第一部分的性质的归一化因数用于用作能够相关的样品内的其他测量的参考,测定所述的血液样品的参数;

其中测定所述的归一化因数包括通过将所述的血红蛋白浓度除以所述的平均红细胞血红蛋白,测定所述的样品的红细胞计数;

确定血液样品的参数包括通过下述步骤基于样品中的红细胞计数确定样品中一种或多种成分的计数:

通过分析所述的样品的部分的显微图像,测定所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例;以及

基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例,测定所述的一种或多种成分的计数。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中对所述的血液样品实施所述的第一测量包括对所述的血液样品实施光学密度测量。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例,测定所述的一种或多种成分的计数包括测定选自以下的血液成分的计数:白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、病原体、网状细胞、和Howell-Jolly小体。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例,测定所述的一种或多种成分的计数包括测定选自以下的血液成分的计数:给定类型的红细胞、给定类型的白细胞、给定类型的血小板和给定类型的病原体。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中测定所述的样品的参数还包括测定选自以下的血液成分的浓度:血红蛋白,红细胞、白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、病原体、网状细胞、和Howell-Jolly小体。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中测定所述的样品的参数还包括测定选自以下的血液成分的浓度:给定类型的红细胞、给定类型的白细胞、给定类型的血小板、和给定类型的病原体。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中测定所述的样品的参数还包括测定所述的样品的红细胞比容。

8. 一种用于血液样品的设备,该设备包含:

-至少一个计算机处理器,其被构造用于:

通过对所述的血液样品的第一部分实施第一测量,测量所述的血液样品的第一部分的血红蛋白浓度;

通过对所述的血液样品的第二部分实施第二测量,测量所述的血液样品的平均红细胞

血红蛋白, 所述的第二部分相对于所述的第一部分稀释; 以及

基于在所述的第一部分内测量的血红蛋白浓度和在所述的第二部分内测量的平均红细胞血红蛋白之间的关系, 通过确定限定所述的样品的第一部分的性质的归一化因数用于用作能够相关的样品内的其他测量的参考, 测定所述的血液样品的参数;

其中测定所述的归一化因数包括通过将所述的血红蛋白浓度除以所述的平均红细胞血红蛋白, 测定所述的样品的红细胞计数;

确定血液样品的参数包括通过下述步骤基于样品中的红细胞计数确定样品中一种或多种成分的计数:

通过分析所述的样品的部分的显微图像, 测定所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例; 以及

基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例, 测定所述的一种或多种成分的计数。

9. 根据权利要求8所述的设备, 其中, 所述计算机处理器被配置为通过对血液样本执行光密度测量来对血液样本执行第一测量。

10. 根据权利要求8所述的设备, 其中所述计算机处理器被配置为, 通过测定选自以下的血液成分的计数, 基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例, 测定所述的一种或多种成分的计数: 白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、病原体、网状细胞、和Howell-Jolly小体。

11. 根据权利要求8所述的设备, 其中所述计算机处理器被配置为, 通过测定选自以下的血液成分的计数, 基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例, 测定所述的一种或多种成分的计数: 给定类型的红细胞、给定类型的白细胞、给定类型的血小板和给定类型的病原体。

12. 一种用于血液样品的计算机软件产品, 该计算机软件产品包含储存程序指令的非临时性的计算机可读介质, 当所述的程序指令被计算机读取时, 其使得所述的计算机实施以下步骤:

通过对所述的血液样品的第一部分实施第一测量, 测量所述的血液样品的第一部分的血红蛋白浓度;

通过对所述的血液样品的第二部分实施第二测量, 测量所述的血液样品的平均红细胞血红蛋白, 所述的第二部分相对于所述的第一部分稀释; 以及

基于在所述的第一部分内测量的血红蛋白浓度和在所述的第二部分内测量的平均红细胞血红蛋白之间的关系, 通过确定限定所述的样品的第一部分的性质的归一化因数用于用作能够相关的样品内的其他测量的参考, 测定所述的血液样品的参数;

其中测定所述的归一化因数包括通过将所述的血红蛋白浓度除以所述的平均红细胞血红蛋白, 测定所述的样品的红细胞计数;

确定血液样品的参数包括通过下述步骤基于样品中的红细胞计数确定样品中一种或多种成分的计数:

通过分析所述的样品的部分的显微图像, 测定所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或多种成分的计数之间的比例; 以及

基于所述的样品的红细胞计数、以及所述的红细胞计数与所述的样品的部分中一种或

多种成分的计数之间的比例,测定所述的一种或多种成分的计数。

对样品实施的光学测量

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求Zait在2016年5月11日提交的标题为“Method and设备for Estimating Dilution and Concentration”的美国临时专利申请No. 62/334,517的优先权。

[0003] 本申请涉及与本发明同日提交的标题为“Sample carrier for optical measurements”的国际申请,其要求Pollak在2016年5月11日提交的标题为“Sample carrier for optical measurements”的美国临时专利申请的优先权。

[0004] 上述参考申请以引用方式并入本文。

技术领域

[0005] 本发明公开的主题的一些申请总体上涉及分析生物学样品,特别是通过实施光学测量,分析血液样品。

背景技术

[0006] 存在多种用于定量样品(例如血液样品)中参数的方法。在一些此类方法中,样品被稀释,然后分析。例如血液样品可以被稀释,以便增加样品成分在样品的显微图像中的能见度,和/或可以将染色物质加入至血液样品中,从而将样品中给定的成分染色。

[0007] 在一些情况下,使用超过一种类型的测量装置,分析样品。例如有时使用显微镜,以便分析样品中的单个细胞,而诸如光谱照相机之类的成像装置用于在批量水平上分析样品(例如通过实施光学吸收、透射、荧光和/或发光测量)。

[0008] 发明概述

[0009] 根据本发明的一些应用,使用稀释技术,稀释一部分血液样品,例如 Pollak在US 2015/0316477中所述的技术,该申请以引用方式并入本文。通常,使用显微镜系统(其可以是人工或自动化的)将血液样品部分成像。对于一些应用而言,分析显微图像(例如人工或者使用运行合适的计算机软件的计算机处理器),从而鉴定不同的血细胞。

[0010] 对于本发明的一些应用而言,在稀释过程中发生的变化和/或误差已经说明。通常,稀释倍数发生10%的误差,可以直接相当于例如血液的红细胞/单位体积(例如每微升)的计数发生10%的误差。这种稀释误差可以起源于多种来源。这种误差来源的示意性实例(其无意于限定本发明的范围)包括移液管的不准确或误差、校正的不准确或误差、混合的不准确或误差等。因此,根据本发明的一些应用,在来源样品部分(例如未稀释的血液样品部分)上进行测量,其中稀释的样品部分是由来源样品部分提取的。这种测量通常相当于在稀释的样品部分上测量的至少一个测量。例如在来源样品部分上实施测量可以包括以下测量:血红蛋白含量、白细胞含量、红细胞含量、红细胞比容、特异性白细胞类型的含量、血小板含量、和/或测量的或可以用于稀释的样品部分推断的任何测量。对于一些应用而言,测定归一化因数,测定归一化因数,归一化因素为与其他测量有关的来源样品部分的性质(例如来源样品部分中红细胞数量/单位面积或者红细胞数量/单位体积)。通常,基于归一化因

数,测量样品(例如来源样品部分)中的被测变量,如下文中更详细描述的那样。

[0011] 对于一些应用而言,通过对血液样品进行第一测量来测量红细胞比容,并且通过对血液样品进行第二测量来测量血液样品中的平均红细胞体积。例如可以使用微红细胞比容方法(其中将血液离心),和/或通过对血液样品的第一部分进行超声波和/或阻抗测量,来测量红细胞比容,并且可以分析由血液样品的第二部分获得的显微图像,来测量平均红细胞体积。通常,为了例如改善单个细胞的能见度,染色样品的第二部分和/或不同的原因,样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。对于一些应用而言,基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定样品的第一部分和样品的第二部分之间的关系。对于一些应用而言,基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定来源样品部分的参数。通常,通过红细胞比容除以平均红细胞体积,测定样品中的红细胞计数(例如计数/单位体积)。对于一些应用而言,基于样品中红细胞计数,测定样品中一种或多种其他成分(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和/或Howell-Jolly小体)的计数。例如通过分析样品部分的显微图像,测定红细胞计数与样品部分中一种或多种其他成分的计数的比例。然后,可以基于样品中的红细胞计数、以及红细胞计数与样品部分中一种或多种其他成分的计数的比例,测定一种或多种其他成分的计数。

[0012] 对于一些应用而言,通过对血液样品进行第一测量来测量血红蛋白浓度,并且通过对血液样品进行第二测量来测量血液样品中的平均红细胞血红蛋白。例如可以通过对血液样品的第一部分进行光学密度测量,来测量血红蛋白浓度,并且通过分析由血液样品的第二部分获得的纤维图像,来测量平均红细胞血红蛋白。通常,例如为了改善单个细胞的能见度,和/或染色样品的第二部分和/或不同的原因,样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。对于一些应用而言,基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定样品的第一部分和样品的第二部分之间的关系。对于一些应用而言,基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定来源样品部分的参数。通常,通过血红蛋白浓度除以平均红细胞血红蛋白,测定样品中的红细胞计数(例如计数/单位体积)。对于一些应用而言,基于样品中红细胞计数,测定样品中一种或多种其他成分(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和/或Howell-Jolly小体)的计数。例如通过分析样品部分的显微图像,测定红细胞计数与样品部分中一种或多种其他成分的计数的比例。然后,可以基于样品中的红细胞计数、以及红细胞计数与样品部分中一种或多种其他成分的计数的比例,测定一种或多种其他成分的计数。

[0013] 对于本发明的一些应用而言,对生物学样品进行两种或多种测量(其通常为光学测量)。通常,生物学样品为血液样品。对于一些应用而言,通过对样品进行第一测量来测量样品的批量水平的被测变量,并且通过对样品进行第二测量来测量样品的细胞水平的被测变量。对于本申请的目的而言,术语“细胞水平的被测变量”应该理解为与样品中的单个细胞或其他未溶解成分的一个或多个参数有关的被测变量,例如平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白、平均血小板体积和/或等。细胞水平的被测变量的测量通常涉及鉴定样品中单个细胞或其他未溶解成分的第一步(例如鉴定纤维图像中的此类成分),以及鉴定此类单独鉴定的成分的参数的第二步。通常,通过分析样品的一个或多个显微图像来测量细胞

水平的被测变量。对于本申请的目的而言,术语“批量水平的被测变量”应该理解为与作为整体的样品的参数有关的被测变量,并且其无需鉴定样品中单个细胞或其他未溶解的成分和鉴定此类单独鉴定的成分的参数的两个步骤。例如此类被测变量可以包括给定成分的光学密度(其是通过对批量体积的样品进行测量来测量的,例如甚至在对批量体积中的单个成分进行溶解之后),计数/单位体积的给定成分(其通常是通过鉴定此类成分来测量的,但是无需鉴定单个所鉴定的成分的参数),和/或给定成分的浓度(例如红细胞浓度、血红蛋白浓度、白细胞浓度、血小板浓度和/或红细胞比容)。通常,通过对批量体积的样品进行测量来测量批量水平的被测变量。例如此类测量可以包括对批量体积的样品进行的超声波、阻抗、光学吸收、透射、荧光、显微和/或发光测量。通常,基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量之间的关系,测定样品的参数。

[0014] 对于一些应用而言,在彼此不同的各组测量条件下,使用一种或多种光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量。基于第一光学测量来测量样品的被测变量,并且基于第二光学测量来测量样品的被测变量。根据各个应用,基于第二光学测量而测量的被测变量与基于第一光学测量而测量的被测变量相同,或者与基于第一光学测量而测量的被测变量不同。根据各个应用,对样品的相同部分或者对样品的不同部分进行第一和第二光学测量。对于一些应用而言,对样品部分进行一种光学测量,其中所述的样品部分相对于对其进行其他光学测量的样品部分进行稀释。

[0015] 通常,基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。例如可以对样品的各个部分进行第一和第二光学测量,其中所述的样品的各个部分被设置在具有各个维度(例如各个高度)的一个或多个样品室的各个部分中。对于一些此类的应用而言,基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个样品室的各个部分的维度之间的关系。备选地或此外,基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定视野范围,其中由所述的视野范围测量第一和第二光学测量(例如显微图像)的一种,和/或测定放大的水平,其中在所述的放大水平下测量第一和第二光学测量(例如显微图像)的一种。对于一些应用而言,第一和第二测量相对于彼此归一化。随后,基于第一和第二测量相对于彼此的归一化,测定样品的参数。

[0016] 因此,根据本发明的一些应用,提供了用于血液样品的方法,该方法包括:

[0017] -通过对血液样品进行第一测量,测量血液样品的至少一部分的血红蛋白浓度;

[0018] -通过对血液样品进行第二测量,测量血液样品的平均红细胞血红蛋白;以及

[0019] -基于血红蛋白的浓度与平均红细胞血红蛋白的关系,测定血液样品的参数。

[0020] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括基于血红蛋白浓度与平均红细胞血红蛋白的关系,将第一和第二测量相对于彼此归一化。

[0021] 在一些应用中,对血液样品进行第一测量包括对血液样品进行光学密度测量。

[0022] 在一些应用中,测量血液样品的至少一部分中的血红蛋白的浓度包括测量血液样品的第一部分中的血红蛋白的浓度,测量血液样品中平均红细胞血红蛋白包括测量血液样品的第二部分中的平均红细胞血红蛋白,以及测定样品的参数包括基于血红蛋白的浓度和

平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定样品的第一部分和样品的第二部分的关系。

[0023] 在一些应用中,测定样品的参数包括测定血液的成分的计数,其中所述的成分选自:红细胞、给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和Howell-Jolly小体。

[0024] 在一些应用中,测定样品的参数包括测定血液的浓度的浓度,其中所述的成分选自:红细胞、给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和Howell-Jolly小体。

[0025] 在一些应用中,测定样品的参数包括测定样品的红细胞比容。

[0026] 在一些应用中,测量血红蛋白浓度包括测量血液样品的第一部分中的血红蛋白浓度,并且测量血液样品中的平均红细胞血红蛋白包括测量血液样品的第二部分中的平均红细胞血红蛋白,其中所述的血液样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。

[0027] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括通过测定样品部分的第一部分的性质而测定归一化因数,作为可以校正第二部分中测量的参照。

[0028] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括通过使血红蛋白的浓度除以平均红细胞血红蛋白,来测定样品中红细胞计数。

[0029] 在一些应用中,测定血液样品的参数进一步包括基于样品中红细胞计数,来测定样品中一种或多种成分的计数。

[0030] 在一些应用中,测定样品中一种或多种成分的计数包括:

[0031] -通过分析样品部分的显微图像,测定红细胞计数与样品部分中一种或多种成分的计数的比例;以及

[0032] -基于样品中红细胞计数、以及红细胞计数与样品部分中一种或多种成分的计数的比例来测定一种或多种成分的计数。

[0033] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的设备,该设备包含:

[0034] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0035] • 通过实施血液样品的第一测量,测量血液样品的至少一部分中的血红蛋白浓度;

[0036] • 通过实施血液样品的第二测量,测量血液样品中的平均红细胞血红蛋白;以及

[0037] • 基于血红蛋白的浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定血液样品的参数。

[0038] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:

[0039] -通过对血液样品实施第一测量,测量血液样品的至少一部分的血红蛋白浓度;

[0040] -通过对血液样品实施第二测量,测量血液样品的平均红细胞血红蛋白;以及

[0041] -基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定血液样品的参数。

[0042] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的方法,该方法包括:

[0043] -通过对血液样品实施第一测量,测量血液样品的红细胞比容;

[0044] -通过对血液样品实施第二测量,测量血液样品的平均红细胞体积;以及

[0045] -基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定血液样品的参数。

[0046] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,将第一和第二测量相对于彼此归一化。

[0047] 在一些应用中,对血液样品进行第一测量包括对血液样品进行选自以下的测量:超声波测量和阻抗测量。

[0048] 在一些应用中,对血液样品进行第一测量包括将血液样品离心。

[0049] 在一些应用中,进行第二测量包括通过分析血液样品部分的显微图像,进行第二测量。

[0050] 在一些应用中,测量红细胞比容包括对血液样品的第一部分测量红细胞比容,测量血液样品的平均红细胞体积包括对血液样品的第二部分测量平均红细胞体积,并且测定样品的参数包括基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定样品的第一部分和样品的第二部分之间的关系。

[0051] 在一些应用中,测定样品的参数包括测定选自以下的血液成分的计数:红细胞、给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞、和Howell-Jolly小体。

[0052] 在一些应用中,测定样品的参数包括测定选自以下的血液成分的浓度:红细胞、给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞、和Howell-Jolly小体。

[0053] 在一些应用中,测量红细胞比容包括对血液样品的第一部分测量红细胞比容,并且测量血液样品的平均红细胞体积包括对血液样品的第二部分测量平均红细胞体积,其中所述的血液样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。

[0054] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括通过测定相同部分的第一部分的性质,测定归一化因数,其用作可以校正第二部分的测量的参照。

[0055] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括通过将红细胞比容除以平均红细胞体积,测定样品中的红细胞计数。

[0056] 在一些应用中,测定血液样品的参数进一步包括基于样品中红细胞计数,测定样品中一种或多种成分的计数。

[0057] 在一些应用中,测定样品中一种或多种成分的计数包括:

[0058] -通过分析样品部分的显微图像,测定红细胞计数与样品部分中一种或多种成分的计数的比例;以及

[0059] -基于样品中红细胞计数以及红细胞计数与样品部分中一种或多种成分的计数的比例,测定一种或多种成分的计数。

[0060] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的设备,该设备包括:

[0061] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0062] • 通过实施血液样品的第一测量,测量血液样品的红细胞比容;

[0063] • 通过实施血液样品的第二测量,测量血液样品中的平均红细胞体积;以及

[0064] • 基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定血液样品的参数。

[0065] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:

- [0066] -通过对血液样品实施第一测量,测量血液样品的红细胞比容;
- [0067] -通过对血液样品实施第二测量,测量血液样品的平均红细胞体积;以及
- [0068] -基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定血液样品的参数。
- [0069] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的第一部分和血液样品的第二部分的方法,其中所述的血液样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释,所述的方法包括:
- [0070] -测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量;
- [0071] -测量血液样品的第二部分的被测变量;以及
- [0072] -基于血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量和血液样品的第二部分的被测变量之间的关系,测定血液样品的参数。
- [0073] 在一些应用中,测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量包括分析血液样品的第一部分的显微图像。
- [0074] 在一些应用中,测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量包括测量血液样品的第一部分中的至少两种成分的相对量,所述的两种成分选自:所有的白细胞类型、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和白细胞前体。
- [0075] 在一些应用中,测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量包括测量血液样品的第一部分中的至少两种成分的相对量,所述的两种成分选自红细胞、网状细胞、胞内体、具有给定形态学的红细胞和 Howell-Jolly小体。
- [0076] 在一些应用中,测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量包括测量血液样品的第一部分中的给定类型血小板的相对量。
- [0077] 在一些应用中,测量样品的第二部分中的被测变量包括测量血液样品的第二部分中的给定类型细胞的绝对量。
- [0078] 在一些应用中,测量样品的第二部分中的被测变量包括测量血液样品的第二部分中的给定成分的浓度。
- [0079] 在一些应用中,测量样品的第二部分中的被测变量包括对血液样品的第二部分进行批量水平的测量。
- [0080] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的设备,该设备包括:
- [0081] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:
- [0082] • 测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量;
- [0083] • 测量血液样品的第二部分的被测变量;以及
- [0084] • 基于血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量、和血液样品的第二部分的被测变量之间的关系,测定血液样品的参数。
- [0085] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于血液样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:
- [0086] -测量血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量;
- [0087] -测量血液样品的第二部分中的被测变量;以及
- [0088] -基于血液样品的第一部分中的第一和第二成分的相对量与血液样品的第二部分中的被测变量之间的关系,测定血液样品的参数。

[0089] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的方法,该方法包括:

[0090] -通过对样品进行第一测量,测量样品的批量水平的被测变量;

[0091] -通过对样品进行第二测量,测量样品的细胞水平的被测变量;以及

[0092] -基于批量水平的被测变量与细胞水平的被测变量之间的关系,测定样品的参数。

[0093] 在一些应用中,测定血液样品的参数包括基于批量水平的被测变量与细胞水平的被测变量之间的关系,将第一和第二测量相对于批次归一化。

[0094] 在一些应用中,测量批量水平的被测变量包括测定样品中给定成分的光学密度。

[0095] 在一些应用中,测量细胞水平的被测变量包括分析样品的显微图像。

[0096] 在一些应用中,对样品进行第一测量包括使用第一组测量条件对样品进行第一测量,对样品进行第二测量包括使用第二组测量条件对样品进行第二测量,以及测定样品的参数包括基于批量水平的被测变量与细胞水平的被测变量之间的关系,测定用于实施第一和第二测量的测量条件之间的关系。

[0097] 在一些应用中,实施第一测量包括对样品的第一部分进行第一测量,并且实施第二测量包括对样品的第一部分实施第二测量。

[0098] 在一些应用中,实施第一测量包括对样品的第一部分进行第一测量,并且实施第二测量包括对不同于样品的第一部分的样品的第二部分进行第二测量。在一些应用中,测定样品的参数包括基于批量水平的被测变量与细胞水平的被测变量之间的关系,测定样品的第一部分和样品的第二部分之间的关系。在一些应用中,对样品的第二部分实施第二测量包括对样品的第二部分进行第二测量,其中所述的样品的第二部分相对于样品的第一部分稀释。在一些应用中,测定样品的参数包括测定样品部分的第一部分的性质,测定归一化因数,其作为可以校正第二部分中的测量的参照。在一些应用中,测定样品的参数包括测定稀释比例,样品的第二部分通过该比例相对于样品的第一部分稀释。

[0099] 在一些应用中,生物样品包括血液样品,并且测定样品的参数包括测定血液样品的参数。

[0100] 在一些应用中:

[0101] -测量样品的批量水平的被测变量包括测量血液样品的红细胞比容;

[0102] -测量样品的细胞水平的被测变量包括测量血液样品的平均红细胞体积;以及

[0103] -测定样品的参数包括基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定样品的参数。

[0104] 在一些应用中:

[0105] -测量样品的批量水平的被测变量包括测量血液样品的至少一部分中的血红蛋白浓度;

[0106] -测量样品的细胞水平的被测变量包括测量血液样品的平均红细胞血红蛋白;以及

[0107] -测定样品的参数包括基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定样品的参数。

[0108] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的设备,该设备包括:

[0109] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0110] • 通过对样品进行第一测量,测量样品的批量水平的被测变量;

- [0111] • 通过对样品进行第二测量,测量样品的细胞水平的被测变量;以及
- [0112] • 基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量的关系,测定样品的参数。
- [0113] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品计算机产品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:
- [0114] -通过对样品进行第一测量,测量样品的批量水平的被测变量;
- [0115] -通过对样品进行第二测量,测量样品的细胞水平的被测变量;以及
- [0116] -基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量的关系,测定样品的参数。
- [0117] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的方法,该方法包括:
- [0118] -在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;
- [0119] -基于第一光学测量,测量样品的被测变量;
- [0120] -基于第二光学测量,测量样品的被测变量;以及
- [0121] -基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。
- [0122] 在一些应用中,生物样品包括血液样品,并且对样品进行第一和第二光学测量包括对血液样品进行第一和第二光学测量。
- [0123] 在一些应用中:
- [0124] -对样品进行第一和第二光学测量包括对样品的多个部分进行第一和第二光学测量,其中所述的样品的多个部分被设置在具有多个维度的一个或多个样品室的多个部分中;以及
- [0125] -测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定一个或多个样品室的多个部分的维度之间的关系,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。
- [0126] 在一些应用中,对样品进行第一和第二光学测量包括通过获取样品的至少一部分的图像,进行第一和第二光学测量的至少一者,并且测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定图像的视野范围,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。
- [0127] 在一些应用中,对样品进行第一和第二光学测量包括通过获取样品的至少一部分的图像,进行第一和第二光学测量的至少一者,并且测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定图像的放大水平,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。
- [0128] 在一些应用中:
- [0129] -基于第一光学测量来测量样品的被测变量,包括基于第一光学测量来测量样品的给定被测变量;
- [0130] -基于第二光学测量来测量样品的被测变量,包括基于第二光学测量来测量样品的相同的给定被测变量;以及
- [0131] -测定一个或多个光学测量装置(用于实施第一和第二光学测量)的测量条件之间

的关系包括基于以第一光学测量为基础而测量的给定被测变量与以第二光学测量为基础而测量的给定被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置(用于实施第一和第二光学测量)的测量条件之间的关系。

[0132] 在一些应用中,进行第一光学测量包括使用给定的光学测量进行第一光学测量,并且进行第二光学测量包括使用相同的给定的光学测量装置进行第二光学测量。

[0133] 在一些应用中,实施第一光学测量包括使用第一光学测量装置进行第一光学测量,并且实施第二光学测量包括使用不同于第一光学测量装置的第二光学测量装置,进行第二光学测量。

[0134] 在一些应用中:

[0135] -实施第一光学测量包括使用第一光学测量装置进行第一光学测量,其中所述的装置被构造用于测量样品中一种或多种成分的参数,该参数选自:光学吸收、透射、荧光和发光;以及

[0136] -实施第二光学测量包括使用被构造用于获取样品的显微图像的显微镜,进行第二光学测量。

[0137] 在一些应用中:

[0138] -基于第一光学测量来测量样品的被测变量包括基于第一光学测量来测量样品的第一被测变量;以及

[0139] -基于第二光学测量来测量样品的被测变量包括基于第二光学测量来测量样品的不同于第一被测变量的第二被测变量;以及

[0140] -测定一个或多个光学测量装置(用于实施第一和第二光学测量)的测量条件之间的关系包括基于第一和第二被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置(用于实施第一和第二光学测量)的测量条件之间的关系。

[0141] 在一些应用中,测量第一被测变量包括测量样品的批量水平的被测变量,并且测量第二被测变量包括测量样品的细胞水平的被测变量。

[0142] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品和设备,该设备包含:

[0143] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0144] • 在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;

[0145] • 基于第一光学测量,测量样品的被测变量;

[0146] • 基于第二光学测量,测量样品的被测变量;以及

[0147] • 基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。

[0148] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:

[0149] -在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;

[0150] -基于第一光学测量,测量样品的被测变量;

- [0151] -基于第二光学测量,测量样品的被测变量;以及
- [0152] -基于在第一光学测量基础上测量的被测变量与在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系,其中所述的光学测量装置用于进行第一和第二光学测量。
- [0153] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的方法,该方法包括:
- [0154] -在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;
- [0155] -基于第一光学测量,测量样品的被测变量;
- [0156] -基于第二光学测量,测量样品的被测变量;
- [0157] -将在第一光学测量基础上测量的被测变量和在第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化;以及
- [0158] -基于在第一光学测量基础上测量的归一化的被测变量和在第二光学测量基础上测量的归一化的被测变量的至少一者,测定样品的参数。
- [0159] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的设备,该设备包含:
- [0160] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:
- [0161] • 在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;
- [0162] • 基于第一光学测量,测量样品的被测变量;
- [0163] • 基于第二光学测量,测量样品的被测变量;
- [0164] • 将在第一光学测量基础上测量的被测变量和在第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化;以及
- [0165] • 基于在第一光学测量基础上测量的归一化的被测变量与在第二光学测量基础上测量的归一化的被测变量的至少一者,测定样品的参数。
- [0166] 根据本发明的一些应用,进一步提供用于生物样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含非临时性的计算机可读介质,其中储存有程序指令,当计算机读取这些指令时,其使计算机执行以下步骤:
- [0167] -在彼此不同的多组测量条件下,使用一个或多个光学测量装置,对样品进行第一和第二光学测量;
- [0168] -基于第一光学测量,测量样品的被测变量;
- [0169] -基于第二光学测量,测量样品的被测变量;
- [0170] -将在第一光学测量基础上测量的被测变量和在第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化;以及
- [0171] -基于在第一光学测量基础上测量的归一化的被测变量与在第二光学测量基础上测量的归一化的被测变量的至少一者,测定样品的参数。
- [0172] 通过下文中本发明的实施方案的详细描述、以及附图,将更充分地理解本发明,其中:
- [0173] 附图简述
- [0174] 图1为示出根据本发明的一些应用,生物样品分析系统的部件的框图;
- [0175] 图2为根据本发明的一些应用,样品载体的是示意图;

[0176] 图3为示出根据本发明的一些应用,进行运算的步骤的流程图;

[0177] 图4为示出根据本发明的一些应用,进行运算的步骤的流程图;

[0178] 图5为示出根据本发明的一些应用,进行运算的步骤的流程图;

[0179] 图6为示出根据本发明的一些应用,进行运算的步骤的流程图;

[0180] 图7为示出根据本发明的一些应用,进行运算的步骤的流程图;以及

[0181] 图8为根据本发明的一些应用,定义阶梯式高度变化的样品载体的示意性剖视图。

[0182] 发明详述

[0183] 现在参照图1,其为示出根据本发明的一些应用,生物学样品分析系统20的部件的框图。通常,生物学样品(例如血液样品)被放置在样品载体22上。当样品被设置在样品载体上,使用一个或多个光学测量装置 24,对样品进行光学测量。例如光学测量装置可以包含显微镜(例如数字显微镜),光谱仪,光度计,分光仪,照相机,光谱照相机,超光谱照相机,荧光计,分光荧光计和/或光电探测器(例如光敏二极管,光敏电阻器和/或光电晶体管)。对于一些应用而言,光学测量装置包含专用光源(例如发光二极管、白炽光源等)和/或用于操纵光收集和/或光发射的光学元件(例如透镜、扩散器、滤光片等)。对于一些应用而言,使用通常类似于Greenfield 在US 2014/0347459中所述的显微镜系统的显微镜系统,所述的申请以引用方式并入本文。

[0184] 计算机处理器28通常接收并处理由光学测量装置实施的光学测量。更通常地,计算机处理器控制由一个或多个光学测量装置实施的光学测量的获取。计算机处理器与存储器30通信。用户(例如试验室技术人员) 通过用户界面32将指令发送至计算机处理器。对于一些应用而言,用户界面包含键盘、鼠标、操纵杆、触摸屏装置(例如智能电话或台式机)、触摸板、跟踪球、语音命令界面和/或本领域已知的其他类型的用户界面。通常,计算机处理器通过输出装置34生成输出。更通常地,输出装置包含显示器,例如检测仪,并且输出包括在显示器上显示的输出。对于一些应用而言,处理器在不同类型的可视、文本、图形、触觉、音频和/或视频输出装置(例如扬声器、耳机、智能电话或台式机)上生成输出。对于一些应用而言,用户界面32作为输入界面和输出界面,例如其作为输入/输出界面。对于一些应用而言,处理器在计算机可读介质(例如非临时性的计算机可读介质)上生成输出(例如磁盘或便携式USB驱动器),或者在打印机上生成输出。

[0185] 现在参照图2,其为根据本发明的一些应用,样品载体22的示意图。对于一些应用而言,样品载体包含来源样品部分室40、以及稀释样品部分室42。通常,室40和42通过各个进入孔44和46填充。

[0186] 对于一些应用而言,稀释样品部分室42充满生物学样品的第二部分 50(例如血液样品的部分),其相对于被放置在来源样品部分室40中的样品的第一部分48稀释。例如可以稀释样品的一部分,以便鉴定和/或计数样品的成分,其在样品的未稀释部分中可以是容易鉴定的和/或计数的。对于一些应用而言,稀释部分包含染色物质。例如稀释部分可以使用Pollak 在US 2015/0316477中所述的技术制备,所述的申请以引用方式并入本文,并且该申请描述了用于分析的血液样品的制备方法,其涉及稀释步骤,稀释步骤促进样品的显微图像中成分的鉴定和/或计数。通常,在此类应用中,尽管稀释的程度通常作为方案的一部分进行设定,但是小的稀释变化在样品中的不同成分和/或分析物的决定定量中可以导致相应的误差。根据本发明的一些应用,分别对被放置在室40中的样品的第一部分48(即,

来源样品部分)和被放置在室42中的样品的第二部分50进行两次不同的测量,其中所述的第二部分相对于第一部分稀释(即,稀释样品部分)。对于一些应用而言,基于所述的测量,测定稀释倍数(即,稀释比例,和/或第二部分相对于第一部分的稀释程度)。通常,测定归一化因数,归一化因素为与其他测量有关的来源样品部分的性质(例如来源样品部分中红细胞数量/单位面积或者红细胞数量/单位体积)。更通常地,基于归一化因数,测量样品(例如来源样品部分中)中的被测变量,如下文中进一步详细描述的那样。

[0187] 对于一些应用而言,本发明所述的方法是针对来源样品部分和稀释样品部分实施的,其中所述的来源样品部分和稀释样品部分不具有被放置于单一样品载体的各个室中的部分,如图2所示。对于一些应用而言,本发明所述的方法是对样品的第一和第二部分实施的,这些部分未相对于彼此稀释(根据实际情况修改)。对于一些此类应用而言,使用本发明所述的技术,对第一和第二部分实施的各个测量(例如各个光学测量)相对于另一者归一化。

[0188] 对于一些应用而言,被放置于来源样品部分室中的来源样品部分48 为天然的未稀释的生物学流体(例如血液样品或尿样),或者为发生一些改变的样品,例如包括稀释(例如以受控的方式稀释)、加入成分或试剂、或者分级中的一种或多种。被放置于稀释样品部分室中的稀释样品部分50 通常相对于被放置于来源样品部分室中的样品部分稀释。例如稀释剂可以包括pH缓冲剂、染色剂、荧光染色剂、抗体、球化剂、裂解剂等。

[0189] 通常,对提供大量测量的稀释样品部分50进行测试,假设这些测量彼此具有良好的相对的一致性。更通常地,对来源样品部分48进行测试,其中所述的来源样品部分产生相当于在稀释样品部分上实施的至少一个测量的测量。对于一些应用而言,通过使用由部分48和50测量的和/或衍生得到的测量进行归一化,将对稀释样品部分50上进行的至少一个测量归一化。

[0190] 例如可以使用Pollak在US 2015/0316477中所述的稀释技术,稀释血液样品,所述的申请以引用方式并入本文,并且涂片可以适当地染色并使用显微镜系统(其可以是人工的或自动化的)成像。对于一些应用而言,显微镜系统为光学测量装置24的一种,如上文参照图1所述。

[0191] 对于一些应用而言,分析显微图像(例如人工地或者使用适当地运行计算机软件的计算机处理器),从而鉴定不同的血细胞。然而,10%的稀释倍数的误差可以直接相当于例如血液的红细胞/单位体积(例如每微升)的计数的10%误差。稀释的这种误差可以来源于多种来源。这种误差的来源的示意性实例(其无意于限定本发明的范围)包括移液管的不准确或误差、校正的不准确或误差、混合的不准确或误差等。

[0192] 对于一些应用而言,本发明所述的方法通过对来源样品部分(例如未稀释的血液样品部分)进行测量,用于说明稀释的至少一些变化,其中由来源样品部分提取稀释样品部分。这种测量通常相当于对稀释样品部分测量的至少一种测量。例如对来源样品部分进行的测量可以包括以下测量:血红蛋白含量、白细胞含量、红细胞含量、红细胞比容、特异性白细胞类型的含量、血小板含量和/或对稀释样品部分测量的或可以推断的任何被测变量。对于一些应用而言,测定归一化因数,归一化因数是与其他测量有关的来源样品部分的性质(例如在来源样品部分中红细胞数量/单位面积或红细胞数量/单位体积)。通常,基于归一化因数,测量样品(例如来源样品部分)中的被测变量,如下文中更详细描述的那样。对于

一些应用而言,对来源样品部分48进行多种测量(例如上文所述的测量的两种或多种),并且基于多种测量,测定归一化因数(例如稀释倍数)。通常,在这种情况下,使用统计学方法(例如取平均值、回归、曲线拟合或本领域已知的其他技术),基于数据的不同部分,测定归一化因数。对于一些应用而言,按照上文所述的方法,通过使用大量的分析测量,相对于仅使用单一的测量,增加归一化的准确性。

[0193] 通常,如上文所述,对不同稀释水平的样品的两个或多个部分实施上文所述的方法(即,来源样品部分和稀释样品部分),由此基于两个样品部分之间的稀释倍数,测定在一个样品部分中不同成分的量或浓度。例如所述的方法可以用于测定在稀释的血液样品部分上实施的全血计数测试中,不同血液成分的量或浓度。

[0194] 对于一些应用而言,测定稀释倍数(即,稀释比例(例如1:100)和/或第二部分相对于第一部分的稀释程度)。对于一些应用而言,在稀释的和来源样品部分中,测量相同的被测变量。例如可以测量成分的计数/单位体积,成分的浓度和/或成分的光学密度。稀释样品部分相对于来源样品部分的稀释倍数衍生自在两种样品部分中测量的被测变量的比例(例如在两种样品部分中测量的成分的计数/单位体积的比例,成分的浓度和/或成分的光学密度)。稀释倍数通常用于测定与一种或多种其他成分有关的参数(例如计数/单位体积,浓度和/或光学密度)。

[0195] 如上文所述,通常,测定归一化因素,其为与其他测量有关的来源样品部分的性质(例如来源样品部分中红细胞数量/单位面积或者红细胞数量 /单位体积)。对于一些应用而言,在稀释的样品部分中测量一种被测变量,并且在稀释的样品部分中测量不同的被测变量。例如可以在来源血液样品部分中测量血红蛋白浓度(Hb),并且可以在稀释的血液样品部分中测量平均红细胞血红蛋白(MCH)。或者,可以在来源血液样品部分中测量红细胞比容,并且可以在稀释的血液样品部分中测量平均红细胞体积(MCV)。通常,测定两个测量之间的关系,并基于所述的关系,推断来源样品部分中参照成分的浓度、或者计数/单位体积。此后,与其他成分与参照成分的比例相关联,测定与一种或多种其他成分有关的参数(例如计数/单位体积、浓度和/或光学密度)。通过以下实例,更容易地理解上文所述的技术。

[0196] 对于一些应用(例如就全血计数而言)而言,例如使用对未稀释的血液实施的光学密度测量,对未稀释的样品实施测量,从而测定总血红蛋白浓度("Hb")。通常,使用光谱仪,分光仪,照相机,光谱照相机,超光谱照相机作为光学测量装置24进行所述的测量(图1)。使用稀释的血液样品部分测定平均红细胞血红蛋白(MCH)。例如可以在细胞水平上进行光学密度测量(即,相对于个体细胞)。例如显微镜可以用作光学测量装置24(图1),并且可以使用亮视野成像在紫光或绿光波长下将细胞成像。对于一些应用而言,通过将血红蛋白浓度除以平均红细胞血红蛋白(因为 $RBC = Hb/MCH$),推断来源样品部分中红细胞计数/单位体积("RBC")。对于一些应用而言,基于来源样品部分中红细胞计数/单位体积,测定来源样品部分中其他成分的计数。例如使用稀释的样品部分的显微图像,可以测定其他血液成分(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和Howell-Jolly小体)的计数与红细胞计数的比例。备选地或此外,可以使用未稀释的样品部分测定其他血液成分的计数与红细胞计数的比例,其中所述的显微图像形成了用于鉴定单层内单一成分的、足够低的细胞密度的单层(例如通过将所述的部分放置在高度相对低的样品室中)。通过将该比例乘以红细胞计

数,测定来源样品部分中其他成分的绝对计数。例如一旦根据 $(WBC/RBC)_{\text{稀释}}$ 测定稀释样品部分中白细胞与红细胞的比值,则根据 $WBC_{\text{计数}} = (WBC/RBC)_{\text{稀释}} \times RBC = (WBC/RBC)_{\text{稀释}} \times Hb/MCH$, 计算来源样品部分中白细胞计数/单位体积 (" $WBC_{\text{计数}}$ "). 对于一些应用而言,基于测定的红细胞计数,测定样品中的红细胞比容。对于一些应用而言,可以相对于稀释的样品部分,测量平均红细胞体积,并且可以通过将平均红细胞体积乘以红细胞计数,测定红细胞比容。

[0197] 对于一些应用(例如就全血计数而言)而言,例如微红细胞比容方法(其中将一定量的血液离心)或者使用超声波和/或阻抗测量,对未稀释的样品实施测量,从而测定红细胞比容 (" HCT "). 使用稀释的血液样品部分,测定平均红细胞体积 (" MCV "). 例如可以使用显微镜作为光学测量装置 24 将红细胞成像(图1),并且可以由该图像,衍生平均红细胞体积。对于一些应用而言,通过将红细胞比容除以平均红细胞体积(因为 $RBC = HCT/MCV$),推断来源样品部分中红细胞计数/单位体积 (" RBC "). 对于一些应用而言,基于来源样品部分中红细胞计数/单位体积,测定来源样品部分中其他成分的计数。例如使用稀释的样品部分的显微图像,可以测定其他血液成分(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和 Howell-Jolly 小体)的计数与红细胞计数的比例。备选地或此外,可以使用未稀释的样品部分测定其他血液成分的计数与红细胞计数的比例,其中所述的显微图像形成了用于鉴定单层内单一成分的、足够低的细胞密度的单层(例如通过将所述的部分放置在高度相对低的样品室中)。通过将该比例乘以红细胞计数,测定来源样品部分中其他成分的绝对计数。例如一旦根据 $(WBC/RBC)_{\text{稀释}}$ 测定稀释的样品中白细胞与红细胞的比值,则根据 $WBC_{\text{计数}} = (WBC/RBC)_{\text{稀释}} \times RBC = (WBC/RBC)_{\text{稀释}} \times HCT/MCV$, 计算来源样品部分中白细胞计数/单位体积 (" $WBC_{\text{计数}}$ "). 对于一些应用而言,基于测定的红细胞计数,测定样品中的血红蛋白的浓度。例如,可以相对于稀释的样品部分,测量平均红细胞血红蛋白,并且可以通过将平均红细胞血红蛋白乘以红细胞计数,测定血红蛋白的浓度。

[0198] 对于一些应用(例如就全血计数而言)而言,测定来源样品部分中总的白细胞计数/单位体积。例如可以通过以下过程,测定总的白细胞计数/单位体积:(a) 裂解样品中的红细胞(使得红细胞不能使光发散);(b) 使用DNA特异性染色剂(例如亚甲蓝)将样品成像,所述的染色剂具有较高的吸收波长,其中得自红细胞的血红蛋白的吸光率较低;以及(c) 测量在这些波长下的吸光率。对于一些应用而言,基于来源样品部分中白细胞计数/单位体积,测定来源样品部分中其他成分的计数。例如使用稀释的样品部分的显微图像,可以测定其他血液成分(例如红细胞、给定类型的红细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和 Howell-Jolly 小体)的计数与包细胞计数的比例。通过将该比例乘以白细胞计数,测定来源样品部分中其他成分的绝对计数。

[0199] 对于一些应用而言,例如偶数来源样品部分 48 并非天然生物学样品,但是其本身被稀释。对于一些此类应用而言,衍生出天然样品中成分的计数和/或浓度,其中由所述的天然样品,产生来源样品部分。例如可以将天然血液以受控的精确的方式稀释,从而产生来源样品部分,并且该稀释步骤的稀释倍数是确切已知的。然后,如上文所述,使用来源样品部分产生稀释的样品部分 50,并且如上文所述,衍生出来源样品部分中一些血液成分的计数/单位体积和/或浓度。基于来源样品部分中血液成分的计数/单位体积和/或浓度,衍生

出天然样品中这些成分的计数/单位体积和/或浓度。

[0200] 对于一些应用而言,将天然样品稀释,从而产生来源样品部分48,该部分进一步稀释,从而产生稀释的样品部分50。基于针对来源样品部分和稀释的样品部分的每一种而测定的参数,推算天然样品的参数,而无需直接估计稀释倍数。例如如上文所述,可以使用稀释的样品部分的显微图像,测定白细胞与红细胞的比例,同时可以测定来源样品部分的嗜碱性粒细胞与白细胞的比例。此外,可以测定天然样品的红细胞计数/单位体积。由此,可以使用天然样品的红细胞计数/单位体积,并结合所述的比例,测定天然样品的嗜碱性粒细胞计数/单位体积。

[0201] 再次参照图2,对于一些应用而言,使用载体22实施本发明所述的技术,所述的载体具有用于每位患者(或者来源)的至少两个室,如上文所述。通常,来源样品部分室40被构造用于测试小体积,例如1微升至30 微升的血液,从而不必例如抽取更多的血液。更通常地,来源样品部分室和稀释的样品部分室彼此极其接近,例如如图2所示,通过设置在单一样品载体上。对于一些应用而言,来源和稀释的样品室彼此接近有利于降低来源样品和稀释样品错配的危险。

[0202] 如上文所述,对于一些应用而言,针对来源样品部分和稀释的样品部分,实施本发明所述的方法,而无需将所述的部分放置到单一样品载体的各个室中,如图2所示。对于一些应用而言,对于样品的第一和第二部分,实施本发明所述的方法,其并未相对于彼此稀释(根据实际情况修改)。对于此类应用而言,使用本发明所述的技术,将对第一和第二部分实施的各个测量(例如各个光学测量)相对于彼此归一化。

[0203] 尽管上述一些实例是参照针对血液样品的来源和稀释的样品部分实施的某些测量而描述的,但是本发明的范围通常包括对样品(和/或其部分) 实施测量(例如光学测量)的组合,由此衍生出样品的参数,如参照图3-7 所示的流程图表所述。

[0204] 现在参照图3,其为示出根据本发明的一些应用,实施运算的步骤的流程图。根据本发明的一些应用,对生物学样品进行两种或多种测量(其通常为光学测量)。通常,生物学样品为血液样品。对于一些应用而言,在第一步骤60中,通过对样品实施第一测量,测量样品的批量水平的被测变量。更通常地,在第二步骤62中,通过对样品实施第二测量,测量样品的细胞水平的被测变量。对于本发明的目的而言,术语“细胞水平的被测变量”应该理解为是指与样品中单个细胞或其他未溶解成分的一个或多个参数有关的被测变量,例如平均红细胞体积,平均红细胞血红蛋白, 平均血小板容积和/或平均血小板红细胞分布宽度等。测量细胞水平的被测变量通常涉及鉴定样品中单个细胞或其他未溶解成分的第一步骤(例如鉴定显微图像中所述的成分),以及鉴定此类单个所鉴定成分的参数的第二步骤。对于一些应用而言,通过分析样品的一个或多个显微图像,测量细胞水平的被测变量。对于本申请的目的而言,术语“批量水平的被测变量”应该理解为是指与样品(作为整体)的参数有关的被测变量,并且其无需鉴定样品中单个细胞或其他未溶解成分以及鉴定此类单个识别成分的参数的两个步骤。例如此类被测变量可以包括给定成分的光学密度(其是通过对批量体积的样品进行测量而测量的,例如甚至在对批量体积中的单个成分进行裂解之后)、给定成分的计数/单位体积(其通常是通过鉴定此类成分而测量的,但是无需鉴定单个鉴定成分的参数)、和/或给定成分的浓度(例如红细胞浓度、血红蛋白浓度、白细胞浓度、血小板浓度和/或红细胞比容,即,红细胞浓度)。通常,通过对批量体积的样品进行测量,来测量批量水平

的被测变量。例如此类测量可以包括超声波、阻抗、光学吸收、透射、荧光、显微和/或对批量体积的样品实施的发光测量。根据各个应用,对于样品的相同部分,或者对样品的各个不同的部分,实施第一和第二测量。

[0205] 通常,在第三步骤64中,基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量之间的关系,测定样品的参数。对于一些应用而言,在步骤64的子步骤66中,将第一测量相对于第二测量归一化。通常,测定两个测量之间的关系(例如两个测量可以相互相除),并且基于所述的关系,推断参照成分的浓度或计数/单位体积,如上文所述。对于一些应用而言,对样品的第二部分实施第二测量,其中所述的样品的第二部分相对于实施第一测量的样品的第一部分稀释,并且在子步骤66中,测定样品的第二部分相对于样品的第一部分稀释的稀释比例。对于一些应用而言,在步骤64的另一个子步骤68中,基于归一化,和对样品实施的其他测量,测定样品的参数,如本文中进一步详细描述的那样。

[0206] 对于一些应用而言,使用第一组测量条件,实施第一测量,并且使用第二组测量条件,实施第二测量。对于一些此类应用而言,在步骤64的子步骤70中,测定各组测量条件之间的关系。通常,在另一个子步骤72中,基于各组测量条件之间的关系,测定样品的参数。例如可以对样品的各个部分实施第一和第二光学测量,其中所述的样品被设置在具有各个维度(例如各个高度)的一个或多个样品室的各个部分中。对于一些此类应用而言,基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量之间的关系,测定一个或多个样品室的各个部分的维度之间的关系。备选地或此外,测定观察视野,由该观察视野,测量第一和第二光学测量的一者(例如获取显微图像),和/或测定放大的水平,在该放大水平下,测量第一和第二光学测量的一者(例如获取显微图像)。对于一些应用而言,将批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量相对于彼此归一化。随后,基于批量水平的被测变量和细胞水平的被测变量相对于彼此的归一化,测定样品的参数。

[0207] 现在参照图4,其为示出根据本发明的一些应用,实施运算的步骤的流程图。对于一些应用而言,在第一步骤80中,通过对血液样品进行第一测量,测量红细胞比容,并且在第二步骤82中,通过对血液样品进行第二测量,测量血液样品中的平均红细胞体积。例如使用微红细胞比容方法,或者使用超声波和/或阻抗测量,来测量红细胞比容,并且可以分析由血液样品的第二部分获得的显微图像,来测量平均红细胞体积。通常,样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。

[0208] 通常,在第三步骤84中,基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,测定样品的参数。对于一些应用而言,在步骤84的子步骤86中,基于红细胞比容和平均红细胞体积之间的关系,将样品的第一部分和样品的第二部分相对于彼此归一化。通常,通过红细胞比容除以平均红细胞体积,测定样品的红细胞计数(例如计数/单位体积),使得红细胞计数由此可以作为其他参数可以相对于其归一化的参照参数。对于一些应用而言,基于样品中的红细胞计数,测定样品中一种或多种其他成分的计数(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和/或 Howell-Jolly 小体)。例如在步骤84的子步骤88中,可以通过分析样品的稀释部分的显微图像,测定红细胞计数和样品部分中一种或多种其他成分的计数之间的比例。随后,在步骤84的子步骤89中,基于来源样品部分中红细胞计数、以及红细胞计数与样品的稀释部分中一种或多种其他成分的计数之间的关系,测定一种或多种其他成分的计

数。

[0209] 现在参照图5,其示出根据本发明的一些应用,实施运算的步骤的流程图。对于一些应用而言,在第一步骤90中,通过对血液样品进行第一测量,测量血红蛋白浓度,并且在第二步骤92中,通过对血液样品进行第二测量,测量血液样品中的平均红细胞血红蛋白。例如可以通过对血液样品的第一部分进行光学密度测量,测量血红蛋白浓度,并且可以通过对样品的第二部分在细胞水平上(即,相对于单个细胞)进行光学密度测量,测量平均红细胞血红蛋白。通常,样品的第二部分相对于血液样品的第一部分稀释。

[0210] 通常,在第三步骤94中,基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,测定样品的参数。对于一些应用而言,在步骤94的子步骤 96中,基于血红蛋白浓度和平均红细胞血红蛋白之间的关系,将样品的第一部分和样品的第二部分相对于彼此归一化。通过血红蛋白浓度除以平均红细胞血红蛋白,测定样品中的红细胞计数(例如计数/单位体积),使得红细胞计数由此可以作为其他参数相对于其归一化的参照参数。对于一些应用而言,基于样品中的红细胞计数,测定样品中一种或多种其他成分的计数(例如给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、循环肿瘤细胞、血小板、给定类型的血小板、细菌、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和/或Howell-Jolly小体)。例如在步骤94的子步骤98中,可以通过分析样品的稀释部分的显微图像,测定红细胞计数和样品的稀释部分中一种或多种其他成分的计数之间的比例。随后,在步骤94的子步骤99中,基于来源样品部分中的红细胞计数,以及红细胞计数和样品的稀释部分中一种或多种其他成分的计数之间的比例,测定一种或多种其他成分的计数。

[0211] 现在参照图6,其为示出根据本发明的一些应用,实施运算的步骤的流程图。对于一些应用而言,在第一步骤100中,测量血液样品的第一部分中第一和第二成分的相对量。在第二步骤102中,测量血液样品的第二部分中的被测变量。在第三步骤104中,基于血液样品第一部分中第一和第二成分的相对量、与血液样品的第二部分中的被测变量之间的关系,测定血液样品的参数。对于一些应用而言,结合其他任意一个流程表中所述的步骤,实施图6所示的流程表中所述的步骤。

[0212] 通常,通过分析血液样品第一部分的显微图像,实施步骤100。对于一些应用而言,第一部分相对于第二部分稀释,例如上文所述。(应该注意的是,样品的稀释和来源部分可以与样品的第一和第二部分交换描述。)

[0213] 对于一些应用而言,在步骤100中,例如通过分析血液样品第一部分的显微图像,测量所有白细胞类型、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和/或白细胞前体的相对量。在步骤102中,测定所有类型白细胞的绝对量。对于一些应用而言,通过实施批量水平的测量,实施步骤102,例如通过对来源样品部分实施光学密度测量。在步骤104中,基于步骤100和102,测定各种类型白细胞的绝对量(或者给定类型的白细胞)。

[0214] 对于一些应用而言,在步骤100中,例如通过分析血液样品第一部分的显微图像,测量红细胞、网状细胞、胞内体、具有给定形态学的红细胞和/或Howell-Jolly小体的相对量。在步骤102中,例如通过对来源样品部分实施光学密度测量,测定所有类型的上述成分的绝对量。在步骤104中,基于步骤100和102,测定各种类型的上述成分的绝对量(或者上述成分的给定类型)。

[0215] 对于一些应用而言,在步骤100中,例如通过分析血液样品第一部分的显微图像,测量网状血小板、巨大血小板和/或规则血小板的相对量。在步骤102中,例如通过对来源样品部分实施光学密度测量,测定所有血小板类型的绝对量。在步骤104中,基于步骤100和102,测定各种类型血小板的绝对量(或给定类型的小血小板)。

[0216] 对于一些应用而言,使用参照图6所述的技术,分析不同细胞类型的组合。例如在第一部分中,可以测量红细胞、给定类型的红细胞、白细胞、给定类型的白细胞、血小板、给定类型的小血小板、胞内体、前体细胞、循环肿瘤细胞、病原体、给定类型的病原体、网状细胞和/或Howell-Jolly小体等的任意组合的比例,并且在第二部分中,可以测量上述成分的任意一种的绝对计数,从而推导另一种成分的绝对计数(根据实际情况修改)。

[0217] 现在参照图7,其为示出根据本发明的一些应用,实施运算的步骤的流程图。对于一些应用而言,在第一步骤110中,使用一种或多种光学测量装置,在各组不同于彼此的测量条件下,对样品进行第一和第二光学测量。通常,在第二步骤112中,基于第一光学测量,测量样品的被测变量,并且在第三步骤114中,基于第二光学测量,测量样品的被测变量。根据各个应用,以第二光学测量为基础而测量的被测变量与以第一光学测量为基础而测量的被测变量相同,或者不同于以第一光学测量为基础而测量的被测变量。根据各个应用,对样品的相同部分或者对样品的不同部分进行第一和第二光学测量。对于一些应用而言,对样品的一部分进行一种光学测量,其中所述的样品的一部分相对于实施其他光学测量的样品的一部分稀释。

[0218] 通常,在第四步骤116中,基于以第一光学测量为基础而测量的被测变量和以第二光学测量为基础而测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个光学测量装置的测量条件之间的关系,其中所述的测量装置用于实施第一和第二光学测量。例如测定观察视野,由该观察视野,测量第一和第二光学测量的一者(例如获取显微图像),和/或测定放大的水平,在该放大水平下,测量第一和第二光学测量的一者(例如获取显微图像)。对于一些应用而言,第一和第二光学测量相对于彼此归一化,并且基于归一化的测量,例如使用本发明所述的技术,测定样品的参数。

[0219] 对于一些应用而言,使用第一类型的光学测量装置(例如被构造用于实施细胞水平的测量的装置,例如显微镜)实施第一测量,并且使用第二类型的光学测量装置(例如被构造用于实施批量水平的测量的装置,例如光谱仪,光度计,分光仪,照相机,光谱照相机,超光谱照相机,荧光计,分光荧光计和/或光电探测器)实施第二测量。使用各种类型的装置的测量相对于彼此归一化,以免造成一种或两种装置的误差和/或不准确。例如归一化可以造成显微镜放大水平、和/或装置(例如光谱仪,光度计,分光仪,照相机,光谱照相机,超光谱照相机,荧光计,分光荧光计和/或光电探测器)的增益的误差,其中所述的装置被构造用于实施批量水平的测量。

[0220] 现在参照图8,其为根据本发明的一些应用,样品载体22的示意性剖视图。对于一些应用而言,样品载体定义一个或多个样品室120,样品被放置于该样品室中,并且一个或多个样品室定义至少第一区域122(其较浅)和第二区域124(其较深),一个或多个样品室的高度在第一区域和第二区域之间改变。(例如如所示,第一区域的高度为 h ,而第二区域的高度为 $(h + \Delta h)$)。对于一些应用而言,对样品的第一部分实施第一光学测量,其中所述的样品的第一部分被设置在第一区域,并且对样品的第二部分实施第二光学测量,其中所述的样

品的第二部分被设置在第二区域。例如可以根据与本发明同日提交的标题为“Sample carrier for optical measurements”的国际申请中描述的技术,实施此类测量,其中所述的申请以引用方式并入本文。对于一些此类应用而言,实施参照图7所述的技术,其中在步骤 116中,基于在第一光学测量基础上测量的被测变量和在第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定一个或多个样品室的各个部分的高度之间的关系。

[0221] 参照图3-7中所示的流程表应该注意的是,流程图的步骤不必以它们在流程图中显示的顺序实施。对于一些应用而言,图3-7中所示的流程图侧步骤彼此结合实施。进一步应该注意的是,通常,对使用本发明所述的技术测定的样品参数的响应,产生输出,例如通过用户界面32和/或输出装置34,它们都示于图1中。

[0222] 对于一些应用而言,本发明所述的样品为包含血液或其成分的样品(例如稀释的或未稀释的全血样品,包含主要为红细胞的样品,或者稀释的包含主要为红细胞的样品),并且测定与血液中的成分有关的参数,例如血小板、白细胞、异常白细胞、循环肿瘤细胞、红细胞、网状细胞、Howell-Jolly小体等。

[0223] 尽管已经参照实施全血计数和/或参照通常的血液分析描述本发明的一些应用,但是本发明的范围包括使用本发明所述的技术实施其他类型的分析(根据实际情况修改)。例如本发明所述的技术可以用于与定量血细胞和/或血液中的其他分析物有关的方法,用于分析尿(例如针对细胞团),脑髓液(CSF),妇科样品,粪便样品,滑液样品,唾液,精液,汗,痰,阴道分泌物,乳汁,支气管肺泡灌洗液,洗胃液,泪,鼻涕,来源于人类或其他物种的生物学排泄物或其他生物学样品的方法。所述的技术不限于细胞的计数,并且可以用于其他分析物的定量,例如蛋白质、肽、小分子、感染试剂等。所述的生物学样品可以得自任何活的生物,并且通常得自恒温动物。对于一些应用而言,所述的生物学样品为得自哺乳动物的样品,例如得自人类肌体。对于一些应用而言,所述的样品取自任何家畜、动物园动物和农场动物,包括但不限于狗、猫、马、牛和羊。备选地或此外,所述的生物学样品取自作为疾病载体的动物,包括鹿或大鼠。

[0224] 对于一些应用而言,与本发明所述的那些相似的技术用于非肌体样品。对于一些应用而言,样品为环境样品,例如水(例如地下水)样品、表面拭子、土壤样品、空气样品或它们的任意的组合。在一些实施方案中,样品为食物样品,例如肉样品、乳品样品、水样品、洗涤液样品、饮料样品和它们的任意的组合。对于一些应用而言,本发明所述的技术适用于非生物学物质的分析,例如工业背景下分析物的分析。

[0225] 本发明所述的应用可以取自计算机程序产品的形式,所述的计算机程序产品可来自计算机可用的或计算机可读的介质(例如非临时性的计算机可读介质),它们提供计算机或任何指令执行系统(例如计算机处理器28)使用的或连接的程序编码。就这种描述的目的而言,计算机可用的或计算机可读的介质可以为任何设备,其可以包含、储存、通信、传播或输送指令执行系统、设备或装置使用的或连接的任何设备。所述的介质可以为电子、磁、光学、电磁、红外的或半导体系统(或者设备或装置)或者传播介质。通常,计算机可用的或计算机可读的介质为非临时性计算机可用的或计算机可读的介质。

[0226] 计算机可读介质的实例包括半导体或固态存储器、磁带、可移动计算机软盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、刚性磁盘和光盘。光盘的当前实例包括压缩式只读存储器(CD-ROM)、压缩式读/写光盘(CD-R/W)和DVD。

[0227] 适用于储存和/或执行程序代码的数据处理系统包括至少一个处理器（例如计算机处理器28），其通过系统总线与存储元件（例如存储器30）直接或间接偶联。存储元件可以包括在程序代码、大存储设备和高速缓存实际执行过程中使用的局部存储器，其提供至少一些程序代码的临时储存，从而减少在执行过程中必须由大存储设备取回代码的次数。所述的系统可以读取在程序存储装置上的本发明的指令，并且根据这些指令执行本发明的实施方案的方法。

[0228] 网络适配器可以与处理器偶联，从而能够使所述的处理器通过干预私人或公共网络与其他处理器或者远程打印机或存储装置偶联。调制解调器、线缆调制解调器和以太网卡正是目前一些可利用类型的网络适配器。

[0229] 用于实施本发明的操作的计算机程序代码可以以一种或多种编程语言的任意组合写出，包括面向对象的编程语言，例如Java, Smalltalk, C++ 等；以及传统的过程化编程语言，例如C编程语言或者类似的编程语言。

[0230] 应该理解的是，图3, 4, 5, 6和7中所示的流程图的各框以及流程图中多个框的组合可以通过计算机程序指令实施。这些计算机程序指令可以提供给一般目的的计算机、特殊目的的计算机或者其他可编程数据处理设备的处理器，从而生产机器，使得通过计算机处理器（例如计算机处理器28）或其他可编程数据处理设备执行的指令，创造用于实施流程表中详细描述的功能/作用和/或本发明所述的算法的手段。这些计算机程序指令还可以储存在计算机可读介质（例如非临时性的计算机可读介质）中，其可以指导计算机或其他可编程数据处理设备以特定的方式发挥功能，使得储存在计算机可读介质中的指令生产制造品，包括实施在流程框图和算法中详细描述的功能/作用的指令手段。计算机程序指令还可以加载至计算机或其他可编程数据处理设备中，从而产生在计算机或其他可编程设备上执行的一系列操作步骤，由此生成计算机实施的过程，使得在计算机或其他可编程设备上执行的指令提供用于在本申请中所述的流程图和/或算法中详细描述的功能/作用的过程。

[0231] 计算机处理器28通常为使用计算机程序指令编程的硬件装置，从而生成特定目的的计算机。例如当计算机处理器28被编程实施参照图3, 4, 5, 6和7所述的算法时，其通常作为特殊目的样品分析的计算机处理器。通常，本发明所述的通过计算机处理器28执行的操作根据所用的存储器的技术，将存储器30（其为真是的物理制品）的物理状态转换成具有不同的磁极、电荷等。

[0232] 本发明所述的设备和方法可以与以下专利申请的任意一项中所述的设备和方法协同使用，所有这些申请文献均以引用方式并入本文：

[0233] Bachelet的US 2012/0169863；

[0234] Greenfield的US 2014/0347459；

[0235] Pollak的US 2015/0037806；

[0236] Pollak的US 20150316477；

[0237] Pollak的US 20160208306；

[0238] Yorav Raphael的US 20160246046；

[0239] Bachelet的US 20160279633；

[0240] Yorav Raphael的WO 16/030897；

[0241] Eshel的WO 17/046799；以及

[0242] Eshel的国际申请PCT/IL2017/050363。

[0243] 根据本发明的一些应用,提供以下本发明的概念:

[0244] 1.一种用于生物学样品的方法,该方法包括:

[0245] -通过对所述的样品实施第一测量,测量所述的样品的批量水平的被测变量;

[0246] -通过对所述的样品实施第二测量,测量所述的样品的细胞水平的被测变量;以及

[0247] -基于所述的批量水平的被测变量和所述的细胞水平的被测变量之间的关系,测定所述的样品的参数。

[0248] 2.根据本发明的概念1所述的方法,其中测量所述的血液样品的参数包括基于所述的批量水平的被测变量与所述的细胞水平的被测变量之间的关系,将所述的第一和第二测量相对于彼此归一化。

[0249] 3.根据本发明的概念1所述的方法,其中测量所述的批量水平的被测变量包括测定所述的样品中给定成分的光学密度。

[0250] 4.根据本发明的概念1所述的方法,其中测量所述的细胞水平的被测变量包括分析所述的样品的显微图像。

[0251] 5.根据本发明的概念1所述的方法,其中对所述的样品实施所述的第一测量包括使用第一组测量条件,对所述的样品实施所述的第一测量,其中对所述的样品实施所述的第二测量包括使用第二组测量条件,对所述的样品实施所述的第二测量,并且其中测定所述的样品的参数包括基于所述的批量水平的被测变量与所述的细胞水平的被测变量之间的关系,测定用于实施所述的第一和第二测量的所述的测量条件之间的关系。

[0252] 6.根据本发明的概念1所述的方法,其中实施所述的第一测量包括对所述的样品的第一部分实施所述的第一测量,并且其中实施所述的第二测量包括对所述的样品的第一部分实施所述的第二测量。

[0253] 7.根据本发明的概念1-5的任意一项所述的方法,其中实施所述的第一测量包括对所述的样品的第一部分实施所述的第一测量,并且其中实施所述的第二测量包括对所述的样品的第二部分实施所述的第二测量,其中所述的样品的第二部分不同于所述的样品的第一部分。

[0254] 8.根据本发明的概念7所述的方法,其中测定所述的样品的参数包括基于所述的批量水平的被测变量与所述的细胞水平的被测变量之间的关系,测定所述的样品的第一部分与所述的样品的第二部分之间的关系。

[0255] 9.根据本发明的概念7所述的方法,其中测定所述的样品的第二部分实施所述的第二测量包括对所述的样品的第二部分实施所述的第二测量,其中所述的样品的第二部分相对于所述的样品的第一部分稀释。

[0256] 10.根据本发明的概念9所述的方法,其中测定所述的样品的参数包括通过测定所述的样品的第一部分的性质,测定归一化因数,作为可以校正所述的第二部分的测量的参数。

[0257] 11.根据本发明的概念9所述的方法,其中测定所述的样品的参数包括测定稀释比例,通过该比例,所述的样品的第二部分相对于所述的样品的第一部分稀释。

[0258] 12.根据本发明的概念1-6的任意一项所述的方法,其中所述的生物学样品包括血液样品,并且其中测定所述的样品的参数包括测定所述的血液样品的参数。

[0259] 13. 根据本发明的概念12所述的方法, 其中:

[0260] - 测量所述的样品的批量水平的被测变量包括测量所述的血液样品的红细胞比容;

[0261] - 测量所述的样品的细胞水平的被测变量包括测量所述的血液样品的平均红细胞体积; 以及

[0262] - 测定所述的样品的参数包括基于所述的红细胞比容和所述的平均红细胞体积之间的关系, 测定所述的样品的参数。

[0263] 14. 根据本发明的概念12所述的方法, 其中:

[0264] - 测量所述的样品的批量水平的被测变量包括测量所述的血液样品的至少一部分中的血红蛋白浓度;

[0265] - 测量所述的样品的细胞水平的被测变量包括测量所述的血液样品的平均红细胞体积; 以及

[0266] - 测定所述的样品的参数包括基于所述的血红蛋白浓度和所述的平均红细胞血红蛋白之间的关系, 测定所述的样品的参数。

[0267] 15. 一种用于生物样品设备, 该设备包含:

[0268] - 至少一个计算机处理器, 其被构造用于:

[0269] • 通过对所述的样品实施第一测量, 测量所述的样品的批量水平的被测变量;

[0270] • 通过实施血液样品的第二测量, 测量所述的样品的细胞水平的被测变量; 以及

[0271] • 基于所述的批量水平的被测变量和所述的细胞水平的被测变量之间的关系, 测定所述的样品的参数。

[0272] 16. 一种用于生物样品的计算机软件产品, 该计算机软件产品包含储存程序指令的非临时性的计算机可读介质, 当所述的程序指令被计算机读取时, 其使得所述的计算机实施以下步骤:

[0273] - 通过对所述的样品实施第一测量, 测量所述的样品的批量水平的被测变量;

[0274] - 通过对所述的样品实施第一测量, 测量所述的样品的细胞水平的被测变量; 以及

[0275] - 基于所述的批量水平的被测变量和所述的细胞水平的被测变量之间的关系, 测定所述的样品的参数。

[0276] 17. 一种用于生物样品的方法, 该方法包括:

[0277] - 在各组彼此不同的测量条件下, 使用一种或多种光学测量装置, 对所述的样品实施第一和第二光学测量;

[0278] - 基于所述的第一光学测量, 测量所述的样品的被测变量;

[0279] - 基于所述的第二光学测量, 测量所述的样品的被测变量; 以及

[0280] - 基于批量水平的被测变量与细胞水平的被测变量之间的关系, 测定样品的参数。

[0281] - 基于在所述的第一光学测量基础上测量的所述的被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的所述的被测变量之间的关系, 测定一种或多种光学测量的测量条件之间的关系, 其中所述的测量装置用于所述的所述的第一和第二光学测量。

[0282] 18. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中所述的生物样品包括血液样品, 并且其中对所述的样品实施第一和第二光学测量包括对所述的血液样品实施第一和第二光学测量。

[0283] 19. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中:

[0284] - 对样品实施第一和第二光学测量包括对所述的样品的各个部分实施第一和第二光学测量, 其中所述的样品被设置在具有各种维度的一个或多个样品室的各个部分中; 以及

[0285] - 测定所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定所述的一个或多个样品室的各个部分的维度之间的关系, 其中所述的光学测量装置用于实施所述的第一和第二光学测量。

[0286] 20. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中对所述的样品实施所述的第一和第二光学测量包括通过获取所述的样品的至少一部分的图像, 实施所述的第一和第二光学测量的至少一种, 并且其中测定所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定所述的图像的视野范围, 其中所述的测量装置用于实施所述的第一和第二光学测量。

[0287] 21. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中对所述的样品实施所述的第一和第二光学测量包括通过获取所述的样品的至少一部分的图像, 实施所述的第一和第二光学测量的至少一种, 并且其中测定所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系包括测定所述的图像的放大水平, 其中所述的测量装置用于实施所述的第一和第二光学测量。

[0288] 22. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中:

[0289] - 基于所述的第一光学测量, 测量所述的样品的被测变量包括基于所述的第一光学测量, 测量所述的样品的给定的被测变量;

[0290] - 基于所述的第二光学测量, 测量所述的样品的被测变量包括基于所述的第二光学测量, 测量所述的样品的相同的给定的被测变量; 以及

[0291] - 测定用于实施所述的第一和第二光学测量的所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系包括基于在所述的第一光学测量基础上测量的给定被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的给定被测变量之间的关系, 测定用于实施所述的第一和第二光学测量的所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系。

[0292] 23. 根据本发明的概念17所述的方法, 其中实施所述的第一光学测量包括使用给定的光学测量装置实施所述的第一光学测量, 并且实施所述的第二光学测量包括使用所述的相同的给定光学测量装置实施所述的第二光学测量。

[0293] 24. 根据本发明的概念17-22的任意一项所述的方法, 其中实施所述的第一光学测量包括使用第一光学测量装置实施所述的第一光学测量, 并且实施所述的第二光学测量包括使用不同于所述的第一关系测量装置的第二光学测量装置, 实施所述的第二光学测量。

[0294] 25. 根据本发明的概念24所述的方法, 其中:

[0295] - 实施所述的第一光学测量包括使用第一光学测量装置实施所述的第一光学测量, 其中所述的测量装置被构造用于测量所述的样品中的一种或多种成分的参数, 该参数选自: 光学吸收、透射、荧光和发光; 以及

[0296] - 实施所述的第二光学测量包括使用被构造用于获取所述的样品的显微图像的显微镜, 实施所述的第二光学测量。

[0297] 26. 根据本发明的概念17-21或23的任意一项所述的方法, 其中:

[0298] - 基于所述的第一光学测量而测量所述的样品的被测变量包括基于所述的第一光学测量, 测量所述的样品的第一被测变量; 以及

[0299] -基于所述的第二光学测量而测量所述的样品的被测变量包括基于所述的第二光学测量,测量不同于所述的第一被测变量的所述的样品的第二被测变量;以及

[0300] -测定用于实施所述的第一和第二光学测量的所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系,包括基于所述的第一和第二被测变量之间的关系,测定用于实施所述的第一和第二光学测量的所述的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系。

[0301] 27.根据本发明的概念26所述的方法,其中测量所述的第一被测变量包括测量所述的样品的批量水平的被测变量,并且测量所述的第二被测变量包括测量所述的样品的细胞水平的被测变量

[0302] 28.一种用于生物样品设备,该设备包含:

[0303] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0304] • 在各组彼此不同的测量条件下,使用一种或多种光学测量装置,对所述的样品实施第一和第二光学测量;

[0305] • 基于所述的第一光学测量,测量所述的样品的被测变量;

[0306] • 基于所述的第二光学测量,测量所述的样品的被测变量;以及

[0307] • 基于在所述的第一光学测量基础上测量的被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定用于实施所述的第一和第二光学测量的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系。

[0308] 29.一种用于生物样品的计算机软件产品,该计算机软件产品包含储存程序指令的非临时性的计算机可读介质,当所述的指令被计算机读取时,其使得所述的计算机实施以下步骤:

[0309] -在各组彼此不同的测量条件下,使用一种或多种光学测量装置,对所述的样品实施第一和第二光学测量;

[0310] -基于所述的第一光学测量,测量所述的样品的被测变量;

[0311] -基于所述的第二光学测量,测量所述的样品的被测变量;以及

[0312] -基于在所述的第一光学测量基础上测量的被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的被测变量之间的关系,测定用于实施所述的第一和第二光学测量的一种或多种光学测量装置的测量条件之间的关系。

[0313] 30.一种用于生物样品的方法,该方法包括:

[0314] -在各组彼此不同的测量条件下,使用一种或多种光学测量装置,对所述的样品实施第一和第二光学测量;

[0315] -基于所述的第一光学测量,测量所述的样品的被测变量;

[0316] -基于所述的第二光学测量,测量所述的样品的被测变量;

[0317] -将在所述的第一光学测量基础上测量的被测变量和在所述的第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化;以及

[0318] -基于在所述的第一光学测量基础上测量的归一化被测变量和在所述的第二光学测量基础上测量的归一化被测变量的至少一者,测定所述的样品的参数。

[0319] 31.一种用于生物样品的设备,该设备包含:

[0320] -至少一个计算机处理器,其被构造用于:

[0321] • 在各组彼此不同的测量条件下,使用一种或多种光学测量装置,对所述的样品

实施第一和第二光学测量；

[0322] • 基于所述的第一光学测量，测量所述的样品的被测变量；

[0323] • 基于所述的第二光学测量，测量所述的样品的被测变量；

[0324] • 将在所述的第一光学测量基础上测量的被测变量和在所述的第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化；以及

[0325] • 基于在所述的第一光学测量基础上测量的归一化被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的归一化被测变量的至少一种，测定所述的样品的参数。

[0326] 32. 一种用于生物样品计算机软件的计算机产品，该计算机产品包含储存程序指令的非临时性的计算机可读介质，当所述的指令被计算机读取时，其使得所述的计算机实施以下步骤：

[0327] - 在各组彼此不同的测量条件下，使用一种或多种光学测量装置，对所述的样品实施第一和第二光学测量；

[0328] - 基于所述的第一光学测量，测量所述的样品的被测变量；

[0329] - 基于所述的第二光学测量，测量所述的样品的被测变量

[0330] - 将在所述的第一光学测量基础上测量的被测变量和在所述的第二光学测量基础上测量的被测变量相对于彼此归一化；以及

[0331] - 基于在所述的第一光学测量基础上测量的归一化被测变量与在所述的第二光学测量基础上测量的归一化被测变量的至少一种，测定所述的样品的参数。

[0332] 本领域的技术人员应该理解的是，本发明不限于上文中具体示出和描述的那些。而且，本发明的范围包括上文所述的多种特征的组合和亚组合，以及它们的变体和修改，这些变体和修改并非现有技术，本领域的技术人员通过读取上文的描述可以实现。

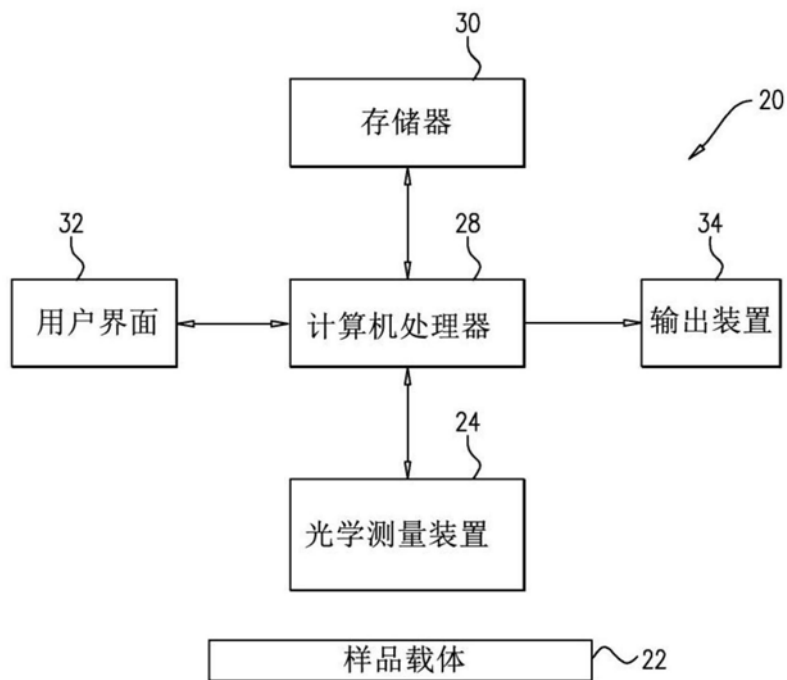


图1

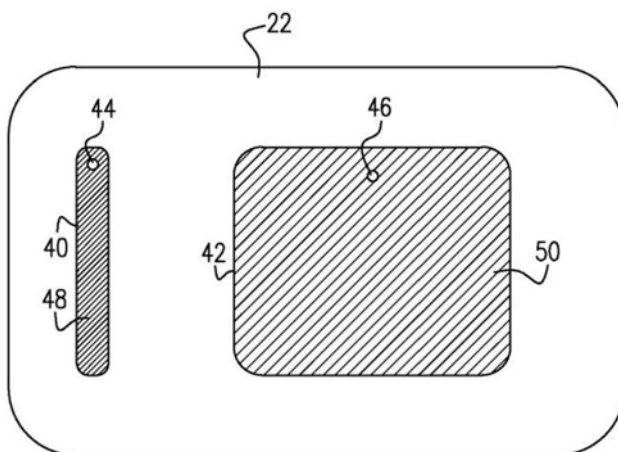


图2

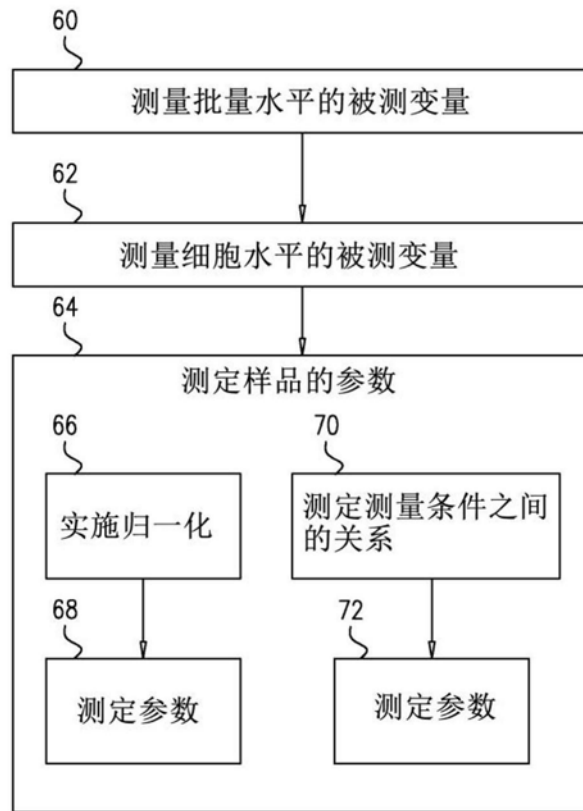


图3

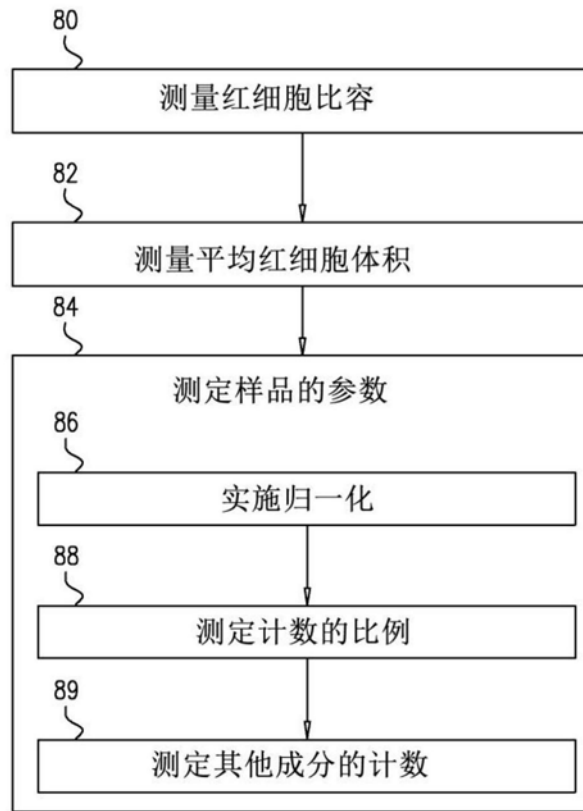


图4

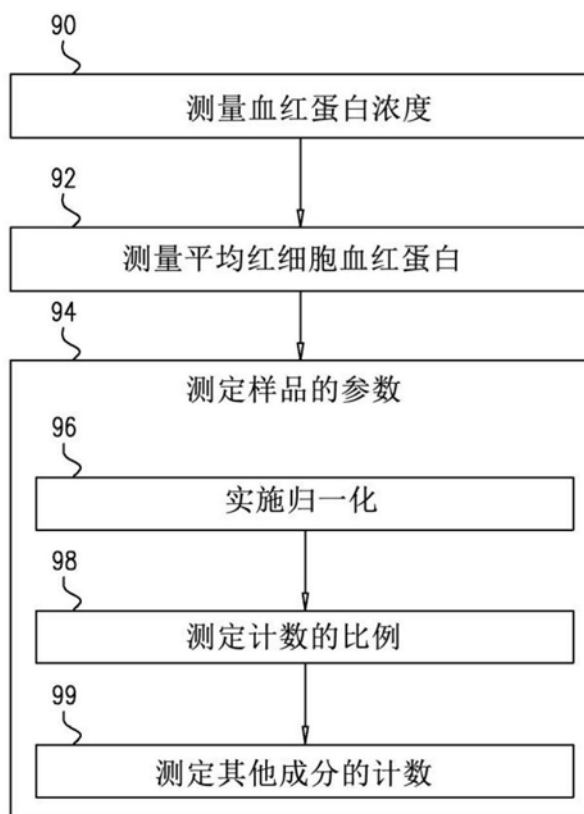


图5

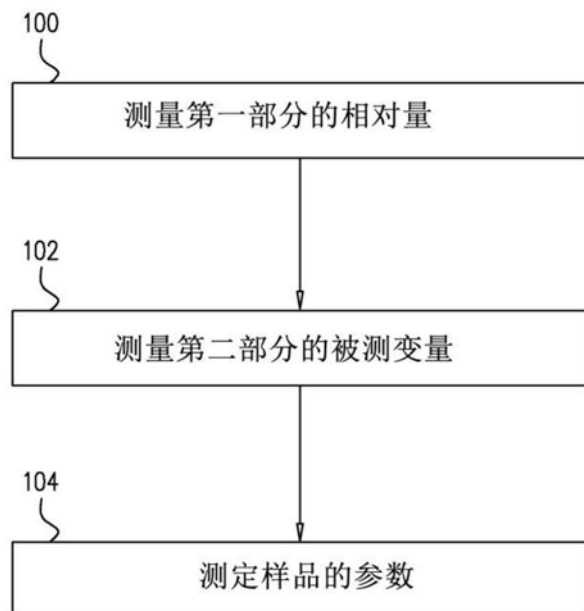


图6

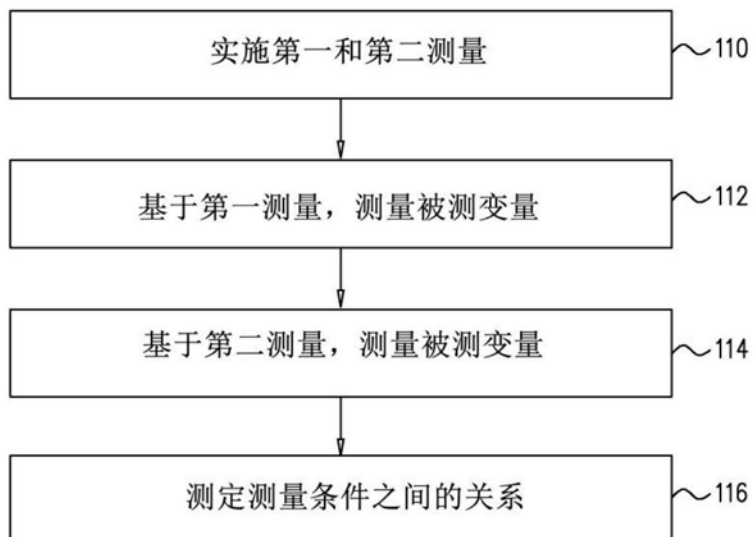


图7

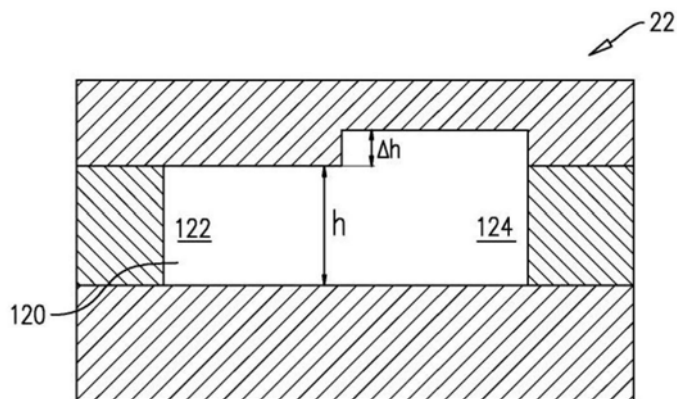


图8