



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102177427 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 18

(21) 申请号 200980140598. 1

(22) 申请日 2009. 10. 02

(30) 优先权数据

12/249, 473 2008. 10. 10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 04. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/059363 2009. 10. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/042401 EN 2010. 04. 15

(73) 专利权人 贝克曼考尔特公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 特德·W·布里顿 陆久留

杰弗里·L·罗斯

(74) 专利代理机构 上海市华诚律师事务所

31210

代理人 谈晨雯

(51) Int. Cl.

G01N 21/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4981580 , 1991. 01. 01, 全文 .

US 5996212 A, 1999. 12. 07, 全文 .

US 2006/0203226 A1, 2006. 09. 14, 全文 .

US 2008/0248966 A1, 2008. 10. 09, 全文 .

US 2008/0221812 A1, 2008. 09. 11, 全文 .

US 2003/0235919 A1, 2003. 12. 25, 全文 .

US 2007/0047674 A1, 2007. 03. 01, 全文 .

US 2008/0015291 A1, 2008. 01. 17, 全文 .

US 2008/0158561 A1, 2008. 07. 03, 全文 .

US 2008/0215297 A1, 2008. 09. 04, 全文 .

审查员 佟晓惠

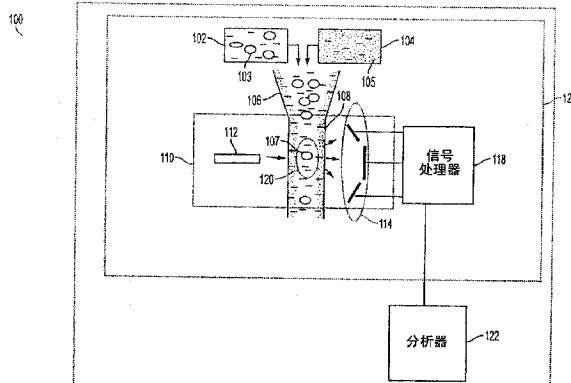
权利要求书2页 说明书12页 附图15页

(54) 发明名称

颗粒分析中的检测和处理同步

(57) 摘要

方法以及系统基本上从颗粒分析器数据中除去代表同步事件的数据。制备用于分析的包含颗粒的流体样本。使用电子的或者光学的测量装置，感测信号。每个信号对应于流过颗粒分析器中的测量区域的流体样本的子样本中检测到的事件。基于测量每个信号的峰值以及第一和第二点，确定事件中存在同步。第一和第二点具有与峰值的预定部分相对应的信号值。基于同步事件以及非同步事件生成结果数据。然后分析该结果数据。在各种实例中，该方法适用于各种颗粒类型，并且可以在包括血液分析器以及流式细胞器的不同类型的颗粒分析器上被实施。



1. 一种在颗粒分析器中分析颗粒的方法,其特征在于,包括:

在所述颗粒分析器中制备用于分析的包含颗粒的流体样本;

使用电子的或者光学的测量装置来感测信号,每个所述信号对应于在流过所述颗粒分析器中的测量区域的所述流体样本的子样本中检测到的一个或多个事件;

使用来自至少一个所述测量装置的至少一个测量参数的测量,对来自至少一个所述测量装置的每个所述信号识别峰值;

使用所述至少一个测量参数的所述测量,对每个所述信号识别第一和第二点,所述第一和第二点具有与对所述信号识别的峰值的预定部分相对应的信号值;

基于对每个所述信号识别的峰值以及识别的第一和第二点,确定在所述一个或多个事件中存在同步事件;

其中,所述确定包括至少一个:

a) 测量所述第一和第二点之间的时间间隔;将所述时间间隔与预定阈值进行比较;以及,如果所述时间间隔超过所述阈值,则确定存在所述同步事件;或者

b) 测量所述第一和第二点之间的所述信号的中心点;将所述中心点和所述峰值的比与阈值比进行比较;以及,如果所述比小于所述阈值比,则确定存在所述同步事件;或者

c) 测量所述第一和第二点之间的所述信号的中心点;将所述中心点和所述峰值的比与阈值比进行比较;以及,如果所述比小于所述阈值比,则确定存在所述同步事件,并且其中,所述确定进一步包括确定所述同步事件是否包含分叉的同步事件或者非分叉的同步事件;或者

d) 测量所述第一和第二点之间的所述信号的中心点;将所述中心点和所述信号的面积的比与阈值比进行比较,其中,所述信号的所述面积对应于所述颗粒在所述测量区域中的整个期间;以及,如果所述比小于所述阈值比,则确定存在所述同步事件;以及

基于所述一个或多个事件的所述同步事件和非同步事件,生成结果数据。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述结果数据不包含所述同步事件。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,进一步包括:

显示所述结果数据的图,所述图基本上不含同步事件噪音。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述感测包含DC测量参数,射频测量参数,光散射测量参数或轴光损失测量参数。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述颗粒包含生物细胞。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述颗粒分析器是血液分析器或者流式细胞仪。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述结果数据包含所述一个或多个事件的修改的计数,并且其中,所述修改的计数是基于所述同步事件以及所述非同步事件。

8. 一种颗粒分析器,其特征在于,包括:

颗粒检测器,配置为使用电子的或者光学的测量装置来感测信号,每个所述信号对应于在流过所述颗粒检测器中的测量区域的流体样本的子样本中检测到的一个或多个事件;和

分析器,配置为:

使用来自至少一个所述测量装置的至少一个测量参数的测量,对来自至少一个所述测

量装置的每个所述信号识别峰值；

使用所述至少一个测量参数的所述测量，对每个所述信号识别第一和第二点，所述第一和第二点具有与对所述信号识别的峰值的预定部分相对应的信号值；

基于对每个所述信号识别的峰值以及识别的第一和第二点，确定在所述一个或多个事件中存在同步事件；

所述分析器被进一步配置为，基于所述信号的第一和第二点之间的时间间隔与预定阈值的比较，确定存在所述同步事件，和 / 或被进一步配置为基于所述信号的第一和第二点之间的中心点和所述信号的峰值的比与预定阈值比的比较，确定存在所述同步事件，和 / 或进一步被配置为基于所述信号的第一和第二点之间的中心点和所述信号的面积的比与预定阈值比的比较，确定存在所述同步事件，其中，所述信号的所述面积对应于所述颗粒在所述测量区域中的整个期间；以及

基于所述一个或多个事件的所述同步事件和非同步事件，生成结果数据。

9. 如权利要求 8 所述的颗粒分析器，其特征在于，所述感测是 DC、光散射、轴光损失或者射频中的一个。

10. 如权利要求 8 所述的颗粒分析器，其特征在于，进一步包含配置为显示所述结果数据的显示器。

颗粒分析中的检测和处理同步

技术领域

[0001] 本发明总的来说涉及使用颗粒分析器的颗粒的分析,尤其涉及当基本上同时,例如同步测量重叠颗粒时在由颗粒分析器产生的数据中的检测和处理。

背景技术

[0002] 颗粒分析器被用于分析生物的和工业的样本,以便确定包含在样本中的一种或多种类型的颗粒的计数和/或分布。在医学工业中,为了分析或者研究体液,可以使用包含血液分析器和流式细胞仪的颗粒分析器。举例来说,血液分析器和流式细胞仪通过捕获和分析信号来用于测量和区分不同类型的血细胞。在血细胞通过小的孔或者测量区域时,通过使用与样本相互作用的探针产生信号。一般而言,血液的样本在被引导而流过包含测量区域的流动细胞计数池(flow cell)之前在液体中被稀释。布置一个或多个传感器或者检测器,以便在血细胞与探针相互作用时,检测经过测量区域的血细胞的各种特性。

[0003] 在该测量期间,被稀释的血液样本以基本上恒定的速度被注入到流动细胞计数池内。当没有血细胞在流动细胞计数池的测量区域中时,获得参考读数。当血细胞存在时,测量区域的物理性能被改变。因此,当细胞在测量区域中时,该信号不同于各个参考信号。传感器读数的偏差随着血细胞朝测量区域的正中央流动而逐渐地增加,然后随着血细胞远离该正中央流动而逐渐地减少。

[0004] 一般惯例,收集和分析由血细胞的相互作用引起的最大信号(即,峰值)以及一个或多个测量参数,例如,遵守考尔特原理(Coulter Principe)的直流电(DC)、射频(RF)、光散射(LS)、轴光损失(ALL)、超声波等等。通常,该信号的峰值是血细胞类型和测量参数,即,刺激源类型和传感器,之间的相互作用的定义明确的函数。例如,通过DC测量产生的信号的峰值表示细胞的体积,并且该细胞可以基于该体积被分类。细胞被计数并且基于一个或多个测量参数识别细胞类型。

[0005] 基于以上关系的应用依赖于每次一个经过测量区域的血细胞。如果多个血细胞同时(即,同步)经过测量区域,则被捕获的信号和参考信号之间的最大偏差不再是血细胞类型和测量参数之间的相互作用的定义明确的函数。此外,在严格同步的情况下,从被接收的信号中积聚的直方图可能失真并且可能危及分析结果。

[0006] 解决同步的常规方法包括对于颗粒数据计数和直方图的统计方法的应用,以便补偿预期的同步误差。另一个检测同步的方法是基于当颗粒经过测量区域时产生的信号的面积和峰值。然而,由于固有的估算误差,统计方法可能不会得到精确的同步消除。同样,依赖于由颗粒产生的信号的面积对峰值的比的方法,对于不同大小和形状的颗粒可能不会十分地准确。当颗粒在各个方位经过测量区域时,基于面积比峰值的测量还可能得到不一致的结果。

[0007] 因此,需要的是改进的方法和系统,以便识别和补偿在颗粒分析器数据中代表同步的数据。

发明内容

[0008] 提出了基本上从颗粒分析器数据中除去代表同步事件的数据。在一个实施例中，提供有在颗粒分析器中分析颗粒的方法，该方法至少包括以下步骤。制备用于分析的包含颗粒的流体样本。使用电子的或者光学的测量装置来感测信号，每个信号对应于流过颗粒分析器中的测量区域的流体样本的子样本中检测到的一个或多个事件。基于测量每个信号的峰值以及第一和第二点，确定存在同步事件，其中，第一和第二点具有与峰值的预定部分相对应的信号值。基于识别的同步事件以及非同步事件生成结果数据。然后分析该结果数据。

[0009] 在各种实例中，该方法可应用到各式各样的颗粒的分析中。同样，在各种实例中，可以在包括血液分析器和流式细胞仪的颗粒分析器中实施该方法。

[0010] 另一个实施例是至少具有颗粒检测器和分析器的系统。颗粒检测器被配置为使用电子的或者光学的装置来感测信号，每个信号对应于流过颗粒检测器中的测量区域的流体样本的子样本中检测到的事件。该分析器被配置为基于测量每个信号的峰值和第一和第二点，确定存在同步事件，其中第一和第二点具有与峰值的预定部分相对应的信号值，从而基于同步事件和非同步事件生成结果数据。

[0011] 以下参考附图详细描述本发明的更多的特征和优势，以及各个实施例的构成与操作。注意，本发明不局限于在此描述的具体实施例。在此呈现的这种实施例只是用于说明的目的。基于在此涵盖的教导，其他的实施例对于相关领域的技术人员来说是显而易见的。

附图说明

[0012] 以下参考附图详细描述本发明的更多的特征和优势，以及各个实施例的构成与操作。注意，本发明不局限于在此描述的具体实施例。在此呈现的这种实施例只是用于说明的目的。基于在此涵盖的教导，其他的实施例对于相关领域的技术人员来说是显而易见的。

[0013] 图 1A 是根据本发明的实施例的系统。

[0014] 图 1B 图解根据本发明的实施例，在颗粒穿过测量区域期间被捕获的信号图示。

[0015] 图 1C 图解根据本发明的实施例，在一个以上的颗粒基本上同时穿过测量区域期间被捕获的信号图示。

[0016] 图 2A 和 2B 分别显示根据本发明的实施例，没有和具有同步识别以及处理时的散射图案。

[0017] 图 3 图解显示通过本发明的实施例获得的结果的比較的柱状图。

[0018] 图 4A 和 4B 分别图解根据本发明的实施例，没有应用和应用同步识别以及处理时的散射图。

[0019] 图 5 是根据本发明的实施例，图解在分析颗粒的样本中的步骤的流程图。

[0020] 图 6 是在本发明的实施例中，详述图 5 的确定信号参数中所涉及的处理的流程图。

[0021] 图 7 图解根据本发明的实施例，随着颗粒的大小增加，在非同步信号中的一个测量 (T50) 的基本上恒定的特性。

[0022] 图 8 是说明根据本发明的实施例，显示确定同步的特征测量中的步骤的流程图。

[0023] 图 9, 10, 11 和 12 是说明根据本发明的实施例的颗粒参数的图表。

[0024] 图 13, 14, 15, 16 和 17 是说明根据本发明的实施例的同步识别的各种效果的散射

图。

[0025] 图 18 显示根据本发明的一个实施例的分析器模块和系统的详细图。

[0026] 当连同附图时从以下阐明的详细说明,本发明的特征和优势将变得更明显。在附图中,类似的参考数字通常表示相同的、功能类似的和 / 或结构类似的元件。通常,其中元件首次出现的附图由相应的参考数字中的最左边的数字表示。

具体实施方式

[0027] 本发明旨在同步事件的检测和处理。该说明书公开了包括本发明的特征的一个或多个实施例。公开的实施例仅仅举例说明本发明。本发明的范围不局限于公开的实施例。本发明由附加的权利要求所限定。

[0028] 描述的实施例以及说明书中对于“一个实施例”、“实施例”、“实例实施例”等等的引用表示描述的实施例可以包括特定的特征、结构或者特性,但是每个实施例可以不一定包括特定的特征、结构或者特性。此外,这种措词不一定涉及相同的实施例。进一步,当连同实施例描述特定的特征、结构或者特性时,可以理解,将这种特征、结构或者特性连同其他无论是否明确描述的实施例一起实施属于本领域的技术人员的学习范围。

[0029] 本发明的实施例可以在硬件、固件、软件或者任一组合中实现。本发明的实施例还可以被实现作为存储在机器可读介质上可以被一个或多个处理器读取并且执行的指令。机器可读介质可以包括任何通过机器(例如计算装置)以可读形式存储或者发送信息的机构。例如,机器可读介质可以包括只读存储器(ROM);随机存取存储器(RAM);磁盘存储媒体;光存储媒体闪速存储器装置;电学的、光学的、声学的或者其他形式的传播信号(例如载波,红外信号,数字信号等等)等等。此外,固件、软件、程序、指令可以在此被描述为施行某些动作。然而,应当领会,这种描述仅仅是为了方便起见,而且这种动作实际上由计算机、处理器、控制器或者其他执行固件、软件、程序、指令等等的装置产生。

[0030] 综述

[0031] 如上论述的,当在颗粒分析期间发生同步时,例如,当多个颗粒同时在测量区域中时,代表颗粒计数和颗粒分布的数据可能失真。以下公开的根据实施例的方法和系统通过排除同步事件或者相反解决同步事件而得到更准确的颗粒分析器数据。

[0032] 其中本发明的实施例可以实际应用的示范性的环境包括流式细胞仪和血液分析器,例如分别是贝克曼考尔特的 FC500™ 和 Gen • S™ 系统。Gen • S™ 系统例如使用考尔特所有的体积、电导和激光散射法(VCS)以及轴光损失(ALL)专利技术,以便探测在流动细胞计数池以内流体动力地聚焦的细胞。VCS 使用彼此合作工作的多个单独的能源来探测细胞:测量体积的低频直流电源,测量电导性的高频电源,以及测量散射和轴光损失的激光源。

[0033] 使用电阻抗的考尔特原理施行体积测量,以便物理测量在等渗稀释中的整个细胞移位的体积。该方法准确地量出所有类型细胞的大小而不管它们在光程中的方位。射频(RF)面积中的交流电被用于收集关于细胞大小和内部结构的信息,包括化学成分和细胞核体积。

[0034] 激光和多角度光散射传感器或者检测器提供关于细胞的内部结构、粒度和表面形态的信息。此外,VCS 仪器使用高准确的体积的 DC 测量,以便从电导性和散射获得为了细胞大小而调节的其它测量。例如,美国专利第 5,616,501 号(罗德里格斯等)包含了颗粒

分析器和 VCS 技术的使用的示范性的详细说明。然而,应该注意,在此论述的教导不会局限于使用 VCS 技术的装置。例如,本发明的实施例还适用于 Multisizer™3 考尔特计数仪®,除生物样品分析之外还具有众多应用的颗粒分析器。

[0035] 图 1A 图解根据本发明的一个实施例的颗粒分析器 100 的部件。图 1A 只是为了说明的目的,并且应当理解,颗粒分析器与图 1A 中所示的相比可以包括或多或少的模块、不同的模块、以及不同的设计。颗粒分析器 100 包括分析器 122 和颗粒检测器 124。颗粒检测器 124 包括样本分配器 102、鞘液分配器 104、容器 106、流动细胞计数池 108、测量装置 110、探针发生器 112、传感器 114、信号处理器 118 和测量区域 120。

[0036] 在所示的实例中,样本分配器 102 包括根据期望的分析或者试验的需求所制备的颗粒样本 103。例如,血液的样本可以利用稀释剂被稀释到细胞浓度的预定程度。稀释剂的类型和稀释度根据进行的试验而不同,例如,因为样本中白细胞的数目与红细胞相比较少,所以白细胞 (WBC) 分析需要比红细胞 (RBC) 少的稀释剂。鞘液分配器 104 保存诸如,例如盐水的鞘液 105。鞘液 105 使得被稀释的颗粒样本 103 在流动细胞计数池 108 中的鞘液之内被限制在流动轴线附近。来自颗粒样本分配器 102 的被稀释的颗粒样本 103 和来自鞘液分配器 104 的鞘液 105 在容器 106 中结合以形成用于分析的聚焦的流体样本流。样本和鞘液的组合流速产生进入流动细胞计数池 108 的预定的恒定流速。例如,流动细胞计数池 108 可以是为了使受鞘液 105 限制的颗粒 107 通过而设计的小直径的管。在测量区域 120 中单个颗粒 107 的到达时间受到包括样本粒径、样本流速、样本和鞘液的组合流速以及样本中的颗粒的浓度的许多因素的影响。

[0037] 在本实例中,测量装置 110 被安置在颗粒分析器 100 之内,因此可以采用一个或多个传感器来感测流过流动细胞计数池 108 的颗粒 107。例如,探针 112 以及一个或多个传感器 114 可以基本上相对于流动细胞计数池 108 横向地被安置在测量装置 110 之内。在各个实例中,探针 112 以及传感器 114 采用一个或多个电学的或者光学的测量装置,以便检测流动细胞计数池 108 中的颗粒 107,特别是检测流过测量区域 120 的颗粒。例如,一组成对的探针 112 和传感器 114 可以采用 DC 测量参数来测量经过测量区域 120 的颗粒 107 的体积。另一组成对的探针 112 和传感器 114 可以采用 RF 测量参数来测量经过测量区域 120 的颗粒 107 的电导特性。又一组探针 112 和传感器 114 可以采用光学测量参数来测量经过测量区域 120 的颗粒 107 的光散射和光损失特性。另外,或者可选择地,在本发明的其他实施例中,探针 112 和传感器 114 可以包括声学的测量装置,例如,超声波测量参数被用于检测颗粒 107 在经过测量区域 120 时的各种特性。

[0038] 此外,在所示的实例中,传感器 114 被连接到例如信号处理器的处理装置 118。传感器 114 将被检测的电学或者光学的测量转换为可以在信号处理器 118 中被处理的相应的电信号脉冲。例如,对于每个经过测量区域 120 的颗粒 107,例如在信号处理器 118 中收集对应于测量顺序的电信号脉冲。根据这些电信号脉冲,产生完整的信号,即,在颗粒流过测量区域的同时,图解说明为一个测量参数捕获的测量(参见,例如,图 1B 和 1C)。信号的持续时间是基于当颗粒进入测量区域时到当颗粒从测量区域离开时。在本发明的实施例中,信号处理器 118 可以施行每个信号的其他的处理以便得出一个或多个描述被检测的颗粒的参数。

[0039] 在本实例中,在测量区域 120 之内对颗粒 107 的检测被称为事件。同样,当一个以

上的颗粒 107 基本上同时在测量区域 120 中时,即当出现同步时,产生事件,特别是同步事件。因此,信号处理器 118 分析对应于每个检测事件的取得的信号。然后用于被检测事件的被分析的信号被传送到分析器 122。在一个实例中,分析器 122 可以位于与颗粒检测器 124 连接的计算机中,例如图 18 所示的仪器。应该注意,分析器 122 可以是包含颗粒检测器 124 的颗粒分析器 100 的一部分,或者被远离颗粒分析器 100 安置并且通过电线或者无线通信介质被连接,无线通信介质例如而不局限于以太网或者 WIFI。

[0040] 在一个实例中,为了每个有效的电学的或者光学的测量参数,单独地施行信号产生和事件检测。例如,分析器 122 可以接收对应于每个有效的测量参数的事件数据。然后,分析器 122 可以分析接收的事件数据以便确定计数、颗粒亚群或者其他对应于颗粒的特性。在本发明的一个实施例中,分析器 122 可以引起或者控制接收的事件的散射图的显示。

[0041] 图 1B 图解根据本发明的一个实施例,在颗粒从测量区域的入口行进到出口的时间段期间产生的与捕获的信号测量相对应的信号 150 的图示。在颗粒进入测量区域时,颗粒仅仅极小的与测量装置互相作用,产生低强度信号。当颗粒经过测量区域的正中央时,信号的值逐渐增加,达到峰值 152。在经过正中央之后,随着颗粒离开测量区域,信号的值逐渐减少。信号 150 的各个部分可用于确定颗粒的特性,例如,第一和第二半峰值点 154 和 156,半峰值线 H50 的中点及其他点。在半峰值点 154 和 156 之间的时间间隔 T50 也是颗粒的特性的决定因数。

[0042] 同步颗粒,即,当一个以上的颗粒同时存在于测量区域 120 之内时,通常在相应信号中引起失真。有时,信号的失真可能导致关于颗粒特性的错误的测定。同步的频率通常随着分析样本中的颗粒的浓度而增加。

[0043] 理想的,每个单个颗粒 107 将以恒速经过物理的测量区域 120 的正中央,因此产生均匀的单峰的信号。在这种情况下,信号的峰值测量代表颗粒与相应的测量参数的相互作用的最大值,并且在数学上与一些相应的颗粒特性相关。具体的情况是,根据考尔特原理,DC 峰值测量正比于颗粒体积。然而,当一个以上的颗粒 107 基本上同时存在于测量区域 120 之内时,即,有同步时,信号峰值测量与颗粒特性的预期的关系被混淆。原因是,看到的同步颗粒的信号通常是与单个颗粒相对应的信号的重迭。

[0044] 在一个实例中,如果同步颗粒基本上同时穿过测量区域,则单个信号可能重叠,因此结果产生的信号可能是均匀的单峰的信号,其峰值等于单个峰值的总和。

[0045] 在另一个实例中,如果两个同步颗粒分开经过测量区域,一个在另一个之前经过,但是两者都同时在测量区域之内,则产生的信号可能从单峰(分叉前同步)到双峰(分叉后同步),这就产生具有 M 形的信号。

[0046] 图 1C 图解根据本发明的实施例,在一个以上的颗粒基本上同时穿过测量区域期间捕获到的信号 160 的图示。在同步颗粒中的第一个进入测量区域 120 时的时间 168 开始,信号 160 的值随着同步颗粒接近测量区域 120 的正中央而逐渐增加,并且当颗粒已经经过正中央时逐渐减少,直至它们离开测量区域 120 的时间 169 为止。随着每个同步颗粒接近测量区域 120 的正中央,可以观察到各个峰值(例如,162A 和 162B),得到 M 形状的信号 160。如果颗粒完全的同步(即,彼此完全地重叠),那么结果产生的信号将只有一个峰值,该峰值具有比与单个颗粒相关的峰值高的值。

[0047] 从图 1C 看出,信号形状的失真可以根据同步颗粒之间的时间间隔而变化,这可以

阻碍单个信号特性的准确测量。通常,当出现同步时,仪器记录较小的颗粒数,并且更重要的,峰值测量可能不再准确。因此,同步颗粒作为噪音出现在散射图和直方图中,例如,出现在五分类的散射图中。因此,如果当颗粒浓度很高并且同步很普遍时,基于检测的、处理的以及分析的数据的散射图和直方图实质上可能失真。该失真可能引起错误的选通(gating)、准确度和标记结果。

[0048] 图 2A 和 2B 图解在使用本发明的实施例的同步检测 and 处理的散射图中,可能出现在数据的显示中的改进。图 2A 是没有同步识别和处理的散射图案。图 2B 是具有同步识别和处理的散射图案。在本实例中,散射图对应于具有 99% 淋巴细胞的高浓度 WBC 标本的 DC 对 LS 测量。

[0049] 如上讨论的,血液分析器应用例如基于 DC、RF、LS 和 ALL 测量参数的位置信息来区分血细胞(例如,颗粒)的类型。对应于每个细胞的信号的峰值测量可用于找回位置信息。然而,同步使峰值测量失真,这可能使得细胞的表示在对应的散射图和直方图上处于不正确的部位。数据图案的劣化随着样本浓度增加而变得更普遍。例如,与具有较低颗粒浓度的被稀释的颗粒样本 103 相比,具有较高颗粒浓度的被稀释的颗粒样本 103 通常将引起较高的同步比率,并且因此导致更加失真的数据。

[0050] 在图 2A 和 2B 中,被标记的限定矩形,矩形 202 和 204 分别是淋巴细胞预期存在的部位。图 2A 显示不准确的位于矩形 202 外的淋巴细胞的实际数量,这可能容易被错误的分类为其他类型的 WBC。相反,在图 2B 中,根据本发明的实施例,因为那些错放的淋巴细胞实际上是通过同步识别和处理被排除的同步颗粒,所以错放的淋巴细胞被明显地减少。

[0051] 图 3 图解显示通过本发明的实施例得到的临床准确度中的示范性的改进的图表。例如,根据本发明的实施例,显示五分类试验的结果与人工分类结果关于有和没有同步识别和处理而设定的参考数据的比较。该比较是基于嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和嗜曙红细胞的百分比,并且利用与人工分类的相关性而被量化。在本实例中可以看出,同步识别和处理改进了所有的五个白血液子亚群的准确度。除准确度改进之外,同步识别和处理还改进了被标记为不确定的需要再运行的样本的数量。例如,在相同的数据集中,由于采用根据本发明的实施例的同步识别和处理,所以标记的样本的数量从 351 被减少 24.5% 到 265。

[0052] 图 4A 和 4B 图解说明当本发明的实施例被用于减少由未溶解颗粒引起的同步冲突时的结果。一些血液学试验需要溶解颗粒样本以在分析之前从样本中去除不必要的颗粒。例如,为了精确地计数和区分白细胞的亚型,五分类试验需要去除主要的红细胞。然而,一些异常的样本抵抗溶解,并且在五分类散射图中导致过多未溶解的碎屑。由于在这些样本中的红细胞和白细胞之间相对大的浓度差,未溶解的碎屑常常同步经过测量区域。因此,使用本发明的实施例,实质上排除同步颗粒可以减少由未溶解的碎屑引起的不准确性。例如,通过将根据本发明的实施例的同步识别和处理应用到参考数据组,相对于白细胞的未溶解的碎屑的百分比的平均值从 95% 被减少到 64%。

[0053] 在图 4A 和 4B 中,显示用于具有未溶解的碎屑的样本的 DC 比 LS 散射图。当没有采用同步识别和处理时,未溶解的碎屑干扰了淋巴细胞并且导致将 48% 的细胞错误地分类为淋巴细胞。例如,在图 4A 中,红细胞和淋巴细胞群体在区域 401 中出现而没有明显的分开。另一方面,图 4B 图解显示当使用同步识别和处理时的结果,同步识别和处理去除大量

未溶解的碎屑,以便实质上改进淋巴细胞和碎屑之间的选通,例如,红细胞 402 和淋巴细胞 403 被明显的分开。在本实例中,同步识别和处理得到 7.2% 的淋巴细胞,这非常接近 9% 的基准。

[0054] 用于确定同步颗粒的方法

[0055] 图 5 是根据本发明的实施例,检测和处理同步颗粒的方法 500 的流程图。例如,可以使用图 1A 的装置施行方法 500,以下对方法 500 的描述中参考图 1A。

[0056] 在步骤 502 中,在颗粒分析器中为了分析而制备样本。例如,如上讨论的,在血液学分析中,在用于白细胞的五分类试验之前,血液样本可以被溶解以便去除红细胞。该制备步骤还可以包括将稀释剂添加到样本以及供应鞘液以促进样本流过流动细胞计数池,例如,流动细胞计数池 108。

[0057] 在步骤 503 中,制备的颗粒样本以恒速被注入流动细胞计数池。例如,这可以使用例如流体动力地聚焦的过程来完成,以便确保基本上恒定的流速并且限制鞘液内的颗粒通过流动细胞计数池。

[0058] 在步骤 504 中,检测到测量区域中颗粒。例如,当在步骤 502 中制备的颗粒样本的子样本流过流动细胞计数池的测量区域时,基于感测在测量区域,例如,流动细胞计数池 108 的测量区域之内的一个或多个颗粒而产生信号脉冲序列。在一个实例中,颗粒的感测是基于一个或多个电学或光学测量装置,电学或光学测量装置包括相应的探针和传感器,例如,探针 112 和传感器 114。例如,考虑电学测量装置,DC 测量参数或者电阻测量参数可以被用于检测颗粒的体积,和 / 或 RF 测量参数可以对应于颗粒的许多特性。如关于图 1A 论述的,激光源和相应的检测器可以包含光学测量装置并且可以被用于基于包括 LS 和 ALL 的测量参数确定颗粒特性。在另一个实施例中,可以使用声学测量装置。例如,超声波源和相应的传感器可以包含声学测量装置。以下,描述主要集中在在使用 DC 测量参数的检测上,但是其它测量方案预期在本发明的实施例的范围以内。在步骤 506 中,产生对应于在测量区域中颗粒存在的信号。例如,在颗粒经过测量区域时,使用通过感测颗粒而产生的信号脉冲测量的序列。在图 1B 或者 1C 中所示的信号可以代表该步骤中产生的信号。

[0059] 在步骤 508 中,基于产生的信号确定各个参数。例如,如图 1B 所示,确定信号的峰值 152。在本发明的一个实施例中,确定信号 150 上具有与峰值的预定部分的值相对应的的第一和第二点,第一点在信号 150 上升的部分上并且第二点在信号 150 下降的部分上。更确切地说,第一点位于与峰值的预定部分相对应的信号 150 的在时间上首次发生上升的部分上,并且第二点位于与峰值的预定部分相对应的信号 150 的在时间上最后发生下降的部分上。例如,第一和第二点可以是信号 150 的半峰值点 154 和 156,或者信号 160 的半峰值点 164 和 166。基于第一和第二点,确定与在第一和第二点之间的时间间隔 (T50) 正中央 (H50) 处的信号值相对应的中心点。在另一个实施例中,确定信号的面积。具体地,确定由表示测量区域中的颗粒的整个持续时间的信号表示的面积。例如,如图 6 所示,以下详细论述,为了确定提及的参数,讨论示范性的步骤。在图 1B 和 1C 中提供表示颗粒在流动细胞计数池中存在期间的一个或多个颗粒的实例信号。参考图 1B、1C 和 7 详细描述使用该信号确定的参数。

[0060] 在步骤 510 中,确定子样本的同步特性。例如,在分析器 122 从信号处理器 118 接收事件数据,即,对应于检测颗粒和在步骤 508 中基于信号确定的其他参数的数据。然后分

析器 122 可以基于接收到的数据确定子样本的同步特性。然而,应当理解的,信号参数的确定和同步的确定可以在信号处理器 118 和分析器 122 之间被不同地分配。

[0061] 例如,基于从信号确定的参数、信号的峰值和信号的中心点以及第一和第二点中的一个或者两者,确定子样本是否包括同步颗粒。在图 8 中给出说明步骤 510 中包含的详细过程的流程图。参考图 8 详细描述子样本是否包括同步事件的确定。

[0062] 在步骤 512 中,基于同步事件和非同步事件(即,除了同步事件以外的事件)产生结果数据。在一个实施例中,排除同步事件的数据特性。因此,结果数据将不会包括任何检测作为同步的事件。在另一个实施例中,对于每个检测的同步事件,调节颗粒计数以便解决同步。例如,每个被检测为具有同步的子样本可以被认为具有两个颗粒同步,并且事件计数或者颗粒计数可以被相应地增加。当与排除同步样本相比时,如此调节颗粒计数可以减少计数中误差。

[0063] 在步骤 514 中,确定整个样本是否已经被测量。如果没有,则方法 500 返回步骤 503。否则,在步骤 514 中分析收集的结果数据。

[0064] 在一个实施例中,结果数据可以用来生成显示,例如,对应于该结果数据的散射图。因为同步事件实质上被减少,所以该散射图将具有提高的准确度和较少的噪音。在图 2B 中显示同步事件被去除的实例散射图,可以与图 2A 中所示的当同步事件没有被去除时的相比较。

[0065] 在另一个实施例中,该结果可以被汇报作为根据使用方法 500 确定的同步事件的数目而调节的事件或者颗粒计数。

[0066] 在其他实施例中,该结果数据可以被传输到包括但不限于存储器装置的另一个装置,用于存储和/或随后的分析。

[0067] 图 6 图解根据本发明的实施例的处理 600,例如包含在步骤 508 的处理中的子步骤。在步骤 602 中,检测信号的峰值,例如信号 150 的峰值 152。如上讨论的,峰值测量可以被认为表示颗粒特性。例如,如果单个颗粒经过 DC 测量区域,则根据考尔特原理,记录的峰值与颗粒的物理体积成正比。传统地,因为峰值本身足以描述颗粒的某些特性,所以在一些血液分析器中仅仅捕获峰值测量。当没有同步颗粒存在时,信号通常包括单个峰值。然而,如上参考图 1C 论述的,当在子样本中检测到同步颗粒时,信号可能具有一个以上的峰值。信号 160 具有两个峰值 162A 和 162B,表示可能有同步颗粒。峰值 162A,更具体地说,信号 160 的最大峰值,可以通过保持信号的最高值的轨迹而被确定。

[0068] 在步骤 604 中,确定具有与峰值的预定部分相对应的信号值的两个点,第一和第二点。例如,峰值的预定部分可以是 50%,并且可以找到两个半峰值点,因此如上所述参考图 1C,第一半峰值点 164 在峰值 162A 之前并且第二半峰值点 166 在峰值 162A 之后。第一和第二半峰值点之间的时间间隔被称为 T50。

[0069] 在步骤 606 中,确定第一和第二点之间的中心点 167。在第一和第二半峰值点的中心点 167 处的信号值被称为 H50。注意,当没有同步时,如图 1B 所示,半峰值点 154 和 156 的中心点可以与峰值 152 重叠。

[0070] 图 7 图解根据本发明的实施例,随着颗粒的尺寸增加,在非同步信号中的一个测量(T50)的基本上恒定的特性。如先前注意的,T50 是在信号上的两个半峰值点之间的时间间隔。信号上的每个点表示在测量区域中相应部位的测量参数(例如,DC)和颗粒的相

相互作用的强度。当颗粒体积与 DC 测量区域体积相比较小时,该强度大致与颗粒体积成正比。当大量的颗粒经过测量区域时,在与较小颗粒相比振幅被增大的同时,信号上的每个点成比例的增加并且半峰值点保持在相同的时间点。换句话说,只要颗粒独立的经过测量区域而没有同步, T50 基本上保持而不管颗粒的大小。图 700 显示了对于没有同步的各种大小的颗粒, T50 基本上在时间上保持恒定。对于不同大小的单个非同步颗粒, T50 基本上恒定的特性使得能够确定阈值 T50 的值,以便识别同步颗粒。

[0071] H50 测量很大程度上依赖于信号形状的对称。如果信号对称并且单峰,则 H50 等于它的峰值。如果信号是单峰但是不对称,则它的 H50 小于它的峰值。如果信号是双峰的,则它的 H50 通常位于该双峰信号中的中间波谷区域,并且它的 H50 显著地小于峰值。如果信号是多峰,这可能发生在两个以上的颗粒同时流过测量区域时,则情况更加复杂和不可预知。然而,在这种情况下, H50 小于峰值有很高的概率。还有,两个以上颗粒的同步在使用流体动力地聚焦以将颗粒样本注入流动细胞计数池的血液分析器和流式细胞仪中相对罕见,并且通常可以被忽略。

[0072] 注意,为便于参考,当第一和第二点被选择具有与峰值的部分相对应的任何预定值时,术语 T50 用于指第一和第二点之间的时间距离。同样地,术语 H50 用于指在 T50 区域的中心点处的信号值。

[0073] 在步骤 608 中,确定信号的面积。例如,信号 160 的面积对应于颗粒在测量区域中的整个期间,具体地是,在颗粒进入测量区域时 168 到它离开时 169 之间的时间间隔。在一个实例中,该面积可以被确定为信号 160 的积分。如果较大的颗粒经过该测量区域,则信号上的每个点成比例的增加。如果一个以上的颗粒经过孔,则叠加的信号的面积等于所有单个信号的面积的总和。然而,该信号面积在颗粒经过测量区域时可能对颗粒的形状以及颗粒的方向敏感。与信号的面积相比,该信号的 T50 提供被分析的颗粒的更坚固的表示。还应当注意,除了完全的同步颗粒,峰值不具有附加属性。图 8 是显示根据本发明的实施例的例如确定步骤 510 中的同步特性的处理 800 的流程图。在步骤 802 中, T50 参数与预定的 T50 阈值相比。如果 T50 值大于该预定的 T50 阈值,然后认为该信号包含同步。可以基于参考颗粒样本的分析,为每个颗粒分析器以及相关的试验条件预定该 T50 阈值。

[0074] 图 9, 10, 11 和 12 是说明根据本发明的实施例的颗粒参数的特性的图表。例如,在标准化的标准中,直线代表 0.2 到 0.8 的尺寸范围的非同步颗粒的信号测量。圆圈和虚线代表两个 0.4 大小的同步颗粒的信号测量,这两个 0.4 大小的同步颗粒的分离通过时间的少量增加来调节。因为这两个颗粒彼此紧靠着地经过测量区域,所以由于波形重迭,观察到的峰值不一定是 0.4。圆圈代表两个相同大小的分叉之前的颗粒。虚线表示分叉之后的信号测量。

[0075] 图 9 显示根据本发明的实施例的 T50 对峰值的图 900。单个颗粒信号具有恒定的 T50 而不管大小差异,由表示单个颗粒的水平线所示。利用圆圈显示的分叉之前的同步脉冲显示出上升的 T50,即使它们仍然是单峰。这是因为该信号是由于两个单个信号的重迭而失真。一旦同步变成分叉之后, T50 显著地增加,如虚线所示。上述观察表明 T50 能够将分叉之前和分叉之后的同步事件两者与非同步事件区分。基于被分析颗粒的大小,可以将 T50 阈值确定为单个颗粒的值以上(标图 900 中的直线)以及与同步颗粒值对应的值以下(标图 900 中的虚线或者圆圈的下部)。

[0076] 在步骤 804 中,确定或者计算峰值点的第一和第二部分的中心点与峰值的比(即,H50 与峰值的比)。然后将 H50 与峰值的比与预定阈值的 H50 与峰值的比相比。如果 H50 与峰值的比小于该阈值,然后该信号被确定为表示分叉之后同步。可以基于参考颗粒样本的分析,为每个颗粒分析器以及相关的试验条件预定阈值 H50 与峰值的比。

[0077] 在图 10 的 H50 对峰值的标图 1000 中,因为对于单个颗粒,H50 和峰值信号保持相等,所以有对角线。只要两个大小相等的分叉之前的同步颗粒形成对称的、单峰信号并且具有相同的 H50 和峰值,圆圈与直线重叠。这意味着 H50 没有能力区分分叉之前的同步信号和非同步信号。然而,虚线明显的与直线分开,暗示 H50 可用于区别分叉之后的同步信号与非同步信号。在两个不同大小的分叉之前的同步颗粒的情况下,两个颗粒的重迭产生不对称的水平,由此使 H50 测量不同于峰值测量。然而,这个差异通常是不显著的。

[0078] 在步骤 806 中,确定或者计算峰值点的第一和第二部分的中心点与面积的比(即,H50 与面积的比)。然后将 H50 与面积的比与预定阈值的 H50 与面积的比相比。如果 H50 与面积的比小于该阈值,然后该信号被确定为表示分叉之后同步。可以基于参考颗粒样本的分析,为每个颗粒分析器以及相关的试验条件预定阈值的 H50 与面积的比。

[0079] 在图 11 的 H50 对面积的图 1100 中,因为对于单个颗粒信号,H50 与面积的比保持恒定,所以有直的对角线。圆圈和虚线显示两个颗粒同步信号的面积保持恒定。这可以由这样的事实解释,即,只要这两个颗粒同步地经过测量区域,两个颗粒的面积就等于每个颗粒的面积的和。因此,所有单个颗粒在面积对面积的散射图上形成通过起点的对角线,并且具有恒定的 H50 与面积的比,同时在散射图上,同步颗粒处于单个颗粒直线的右面和下面,并且它们的 H50 与面积的比较低。这可以暗示 H50 与面积的比可用于区别同步脉冲(包括分叉之前类型和分叉之后类型两者)和非同步脉冲。在步骤 808 中,确定面积与峰值的比。基于面积与峰值的比是否大于预先定义的阈值,该信号是分叉之前或者分叉之后的同步信号。可以基于参考颗粒样本的分析,为每个颗粒分析器以及相关的试验条件预定阈值的 H50 与面积的比。

[0080] 在图 12 中显示的面积对峰值的图 1200 中,单个颗粒信号的面积(直线所示)相对于峰值成比例的增加。另一方面,不管分叉之前(圆圈所示)或者分叉之后(虚线所示),两个颗粒的同步信号的面积都保持恒定,是 0.4 峰值信号面积的两倍。这可以由这样的事实解释,即,只要这两个颗粒同步地经过测量区域,两个颗粒的面积就等于每个颗粒的面积的和。因此,所有单个颗粒在面积对峰值的散射图上形成通过起点的对角线,并且具有恒定的面积与峰值的比,同时在散射图上,同步颗粒处于单个颗粒直线的左面和上面,并且它们的面积与峰值的比升高。这可以暗示面积与峰值的比可用于区别同步脉冲(包括分叉之前类型和分叉之后类型两者)和非同步脉冲。

[0081] 应当注意,本发明的其他实施例可以使用一个或多个如上所述的确定同步事件的方法。通常 T50 与预定阈值的比较提供最坚固的结果。然而,一些实施例还可以包含通过 H50 比峰值和 / 或面积比峰值的同步确定,从而增加确定的可靠性。

[0082] 对于五分类试验的实例应用

[0083] 图 13、14、15、16 和 17 图解根据本发明的一个或多个实施例,在包含各种大小的血细胞的血液标本上的同步识别。该标本具有标准的白细胞浓度,这暗指相对低水平的同步。在图 13 中,显示了具有与 DC 峰值和 LS 峰值相对应的轴的五分类散射图 1300。在实际标

本上的大多数 T50 值是恒定的,形成图 14 中的直的水平线。其余的(处于矩形 1402 以内的)具有大量的和无规律的 T50 值,对应于被识别为分叉之前或者分叉之后同步信号的信号。图 14 对应于 T50 对峰值(图 9)的仿真结果。

[0084] 图 15 显示当利用 T50 识别的同步信号被投射到 DC H50 对峰值的空间中时产生的散射图 1500。利用 T50 识别的大部分同步脉冲显示出与相应的峰值相比较小的 H50,表示那些是分叉之后的同步脉冲。一些利用 T50 识别的同步脉冲具有相等的 H50 和峰值。那些是分叉之前的同步脉冲,可以利用 T50 或者面积与峰值的比而不是利用 H50 来区分它们。

[0085] 图 16 中所示的 DC H50 对 DC 面积的散射图案 1600 是由形成通过起点的对角线及该对角线下面的其他散射点的事件组成。前者表示非同步白细胞。后者形成具有较低的 H50 与面积的比的“黑斑”并且可以代表同步颗粒(1602)。

[0086] 还可以在图 17 中看出,DC 面积对峰值的散射图案 1700 是由通过起点的对角线及对角线以上的其他散射点组成。前者表示非同步白细胞。后者形成具有较高的面积与峰值的比的“黑斑”并且可以代表同步颗粒。如果将图 14 中的同步点(1402)与图 17 中的同步点(1702)相比,我们可以知道,来自 T50 阈值的结果和面积与峰值的比的阈值的结果彼此一致。

[0087] 其他实例实施例

[0088] 在本发明的另一个实施例中,多个测量参数可以各自被独立地用于确定同步事件。使用多个测量参数已经独立确定的同步,该结果可能被关联以达到最终确定。这种方法可以提供更坚固的同步事件的确定,其中,在各种情况下的检测同步事件中,各个测量参数的灵敏度的影响被减少。例如,可以为事件进行同步的最终确定,通过至少一个测量参数,该事件被标记为同步。

[0089] 图 18 显示本发明的另一个实施例。根据本发明的实施例的系统 1800 包括连接到分析器 122 的颗粒检测器 124。分析器 122 还可以被连接到显示器 1820 和存储器 1821。颗粒检测器 124 使用一个或多个测量参数检测颗粒事件,并且包括信号处理器 118,该信号处理器 118 处理检测到的测量参数,从而为每个颗粒事件构造表示颗粒在测量区域中的期间的信号。如上所述,信号处理器 118 为每个信号确定峰值和一个或多个信号面积或者 T50 和 H50 参数。用于集合对应于颗粒在测量区域中的期间的信号以及确定对应于信号的参数的指令可以在任何适当的程序语言中被实现,任何适当的程序语言包括硬件描述语言(HDL)、汇编、和 C++,并且可以包含一个或多个硬件、固件或者软件构件。在一个实施例中,信号的集合以及例如峰值、H50、T50 和面积的信号参数的确定可以在现场可编程门阵列(FPGA)中被执行,并且可以在软件中执行用于同步的阈值比较。

[0090] 如以上参考图 1 描述的,分析器 122 可以位于颗粒分析器 100 以内或者位于分开的位置并通过通信介质 1840 连接到颗粒检测器 124。分析器 122 接收与颗粒检测器 124 检测的每个颗粒产生的信号相对应的事件数据。该事件数据可以包含位置数据以及包括相应信号的峰值、信号面积、T50 以及 H50 测量的计算参数。

[0091] 分析器 122 包括包含处理器 1802、内存装置 1803、存储器装置 1804、输入装置 1805、输出装置 1806、同步模块 1807 以及通信装置 1808 的部件。处理器 1802 可以是任何微处理器或者其他能够执行处理指令的处理器。内存装置 1803 可以包含随机存取存储器。存储器装置 1804 包括例如闪速存储器或者硬盘的持久的存储介质。处理器 1802 执行用于

从颗粒分析器接收事件数据、处理被接收的数据以及输出处理的结果数据的指令。内存装置 1803 以及存储器装置 1804 提供处理器 1802 的任何临时的或者永久的内存和存储器需求。通信装置 1808 使得分析器 122 的部件彼此互连,而且可以包含通信介质,该通信介质包括但不限于外围元件互连 (PCI) 总线或者扩展工业标准结构 (EISA) 总线。输入装置 1805 可以包含经由连接装置 1840 到颗粒分析器 100 的连接性以及从颗粒分析器 100 接收包括事件数据的数据的能力。连接器 1840 可以是例如以太网的网络连接装置或者例如 PCI 或者 EISA 总线的装置内部连接装置。

[0092] 同步模块 1807 包括处理包含从颗粒检测器 124 接收到的位置数据以及对应的信号参数的事件数据以确定每个事件中的同步的功能。例如,如上所述,一个或多个峰值、信号面积、T50 以及 H50 参数能被同步模块 1807 使用以便确定在颗粒样本的相应的子样本中的同步事件的存在。在一些实施例中,同步模块 1807 可以接收使用多个测量参数单独确定的信号参数,并且使不同的测量相关联,以便在相应的事件中达到关于同步的最终确定。

[0093] 输出模块 1806 包含以适合于本申请的方法来处理同步事件的功能。在一个实施例中,输出模块可以通过解决同步事件来调节一个或多个颗粒计数。例如,每个同步事件可以使得相应的颗粒计数被增加 2 而不是 1。在另一个实施例中,输出模块 1806 可以去除被确定为同步的事件。例如,可以排除任何被检测为同步的事件而产生结果数据。可以使用硬件、固件、软件或者它们的组合来实施用于实现输入模块 1805、同步模块 1807 与输出模块 1806 的功能的指令。

[0094] 使用通信装置 1850 将输出模块 1806 连接到显示器 1820 和 / 或存储器装置 1821。通信介质 1850 可以包含例如以太网的网络连接或者例如 PCI 或 EISA 总线的装置内部连接方法。来自输出模块 1806 的结果数据被传送到显示器 1820,从而被显示以及被操作者分析。例如,显示器 1820 可以图解散射图 (图 2B 中显示的实例) 形式的结果数据。在另一个实施例中,结果数据可以仅仅被存储在外部存储器装置 1821 中用于随后的处理以及分析。

[0095] 在该公开中,公开方法和系统可以通过在事件检测中出现的同步事件的识别以及处理,改进准确度颗粒分析,包括血液样本分析。该公开的方法以及系统通过当前的方法以及系统得到了实质上的改进,并且可以导致颗粒分析器数据的分析中的显著的改善。本领域的技术人员将理解,在此公开的技术可以适用许多生物的或者工业的颗粒,并且还适用于许多使用电学的、光学的或者声学的测量装置的检测方法。为了例证说明和描述已经给出本发明的上述描述。不是意指穷举或限制本发明为公开的精确形式,并且根据以上教导可以有其它修改和变化。为了最佳说明本发明的原理和它的实际应用,选择和描述本实施例,从而使其它本领域的技术人员能够为了适于特殊的使用打算,在各种实施例和各种修改中最佳运用本发明。附加的权利要求意图解释包括本发明的其它可选择的实施例,除了现有技术限制的范围。

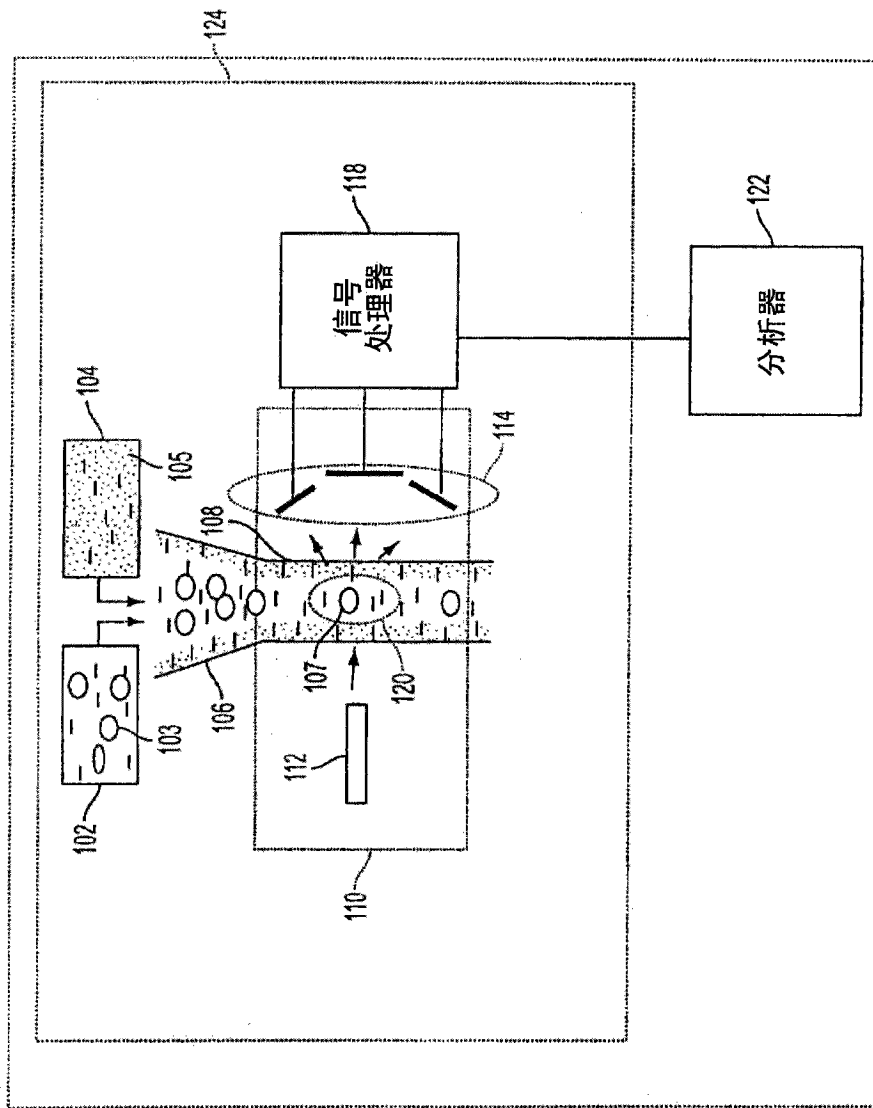


图 1A

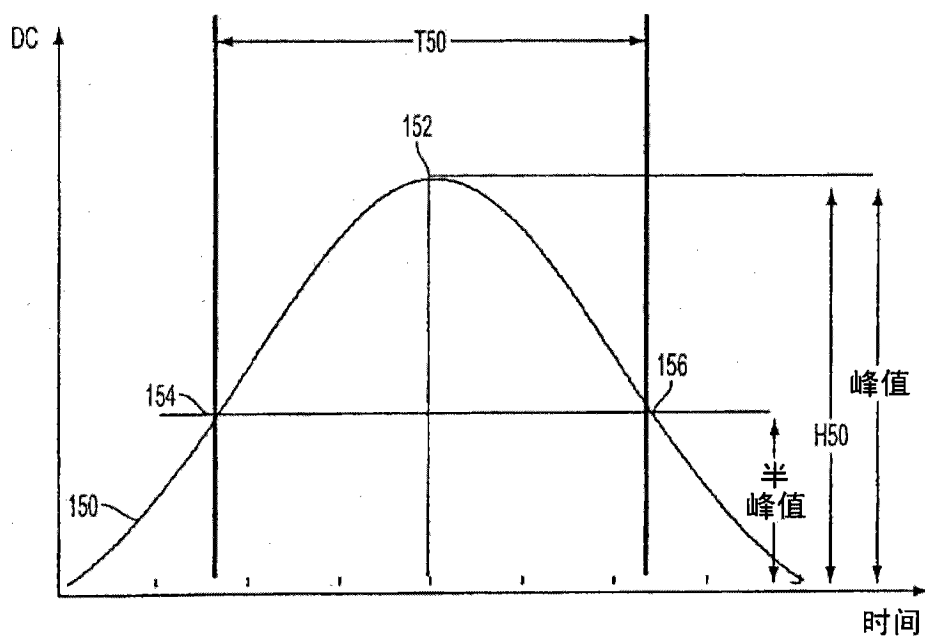


图 1B

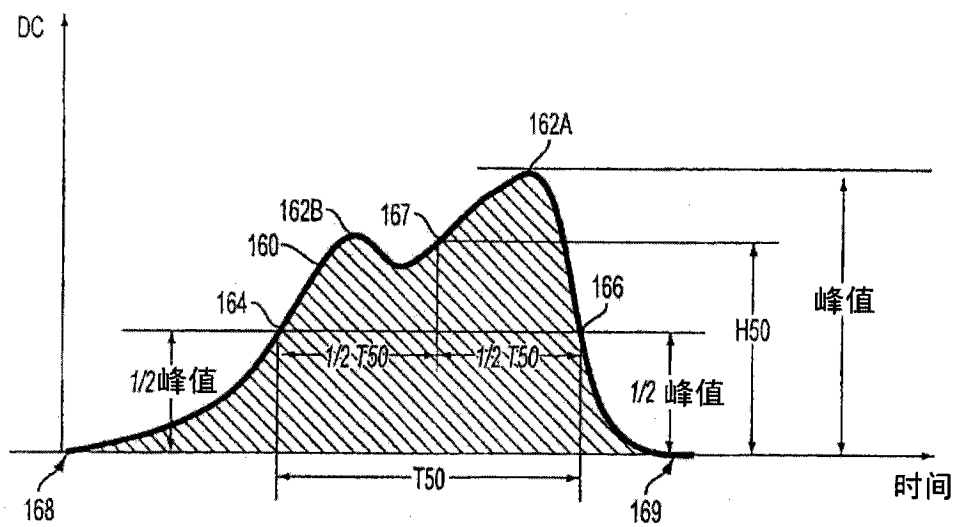


图 1C

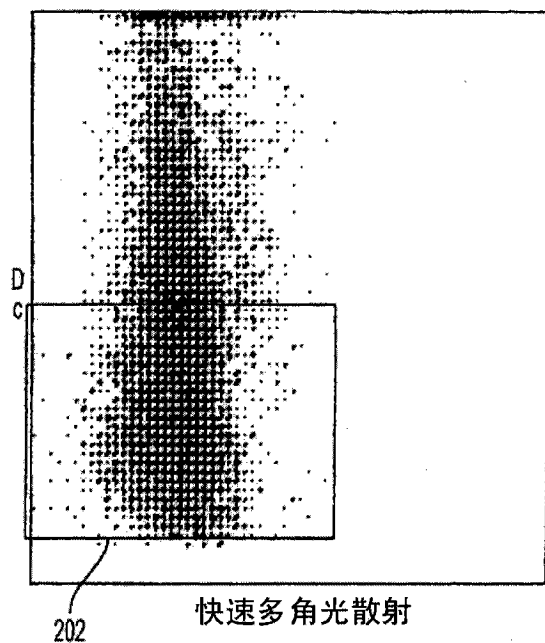


图 2A

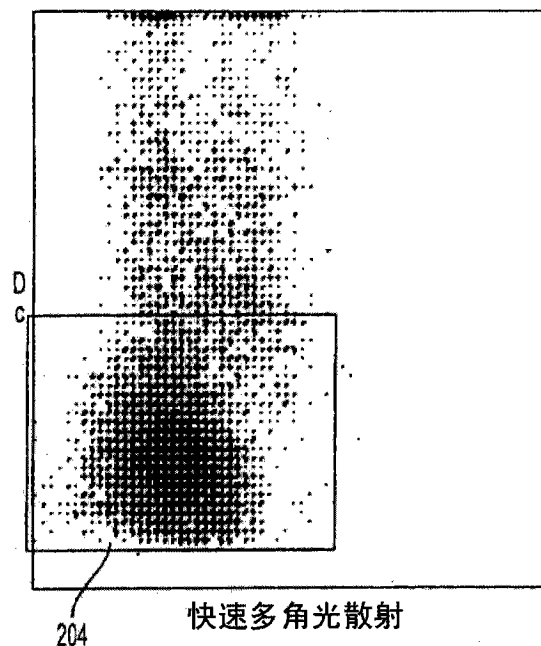


图 2B

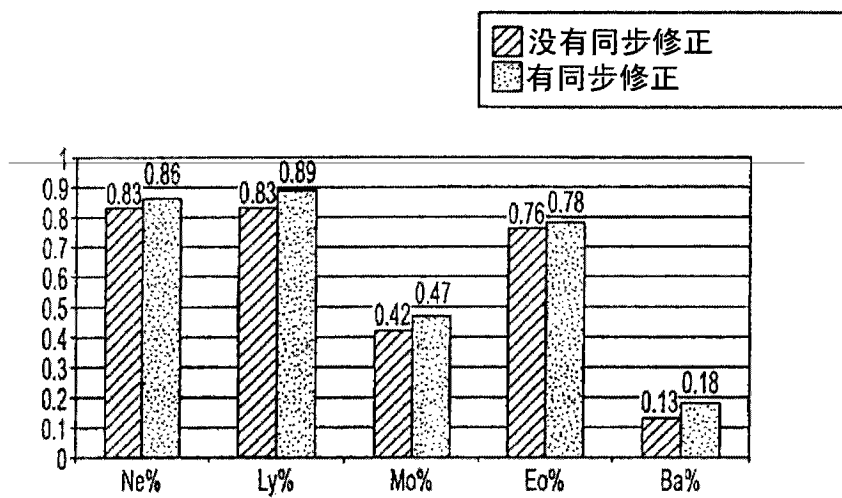


图 3

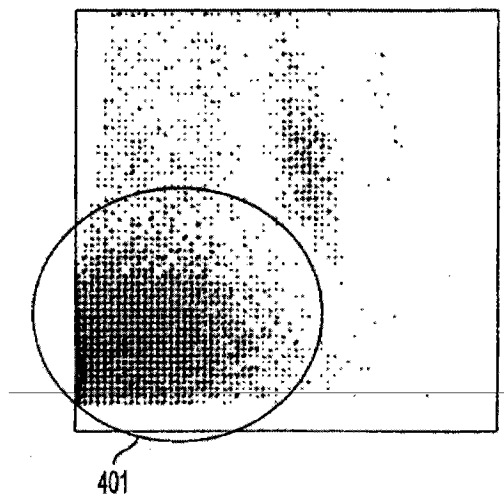


图 4A

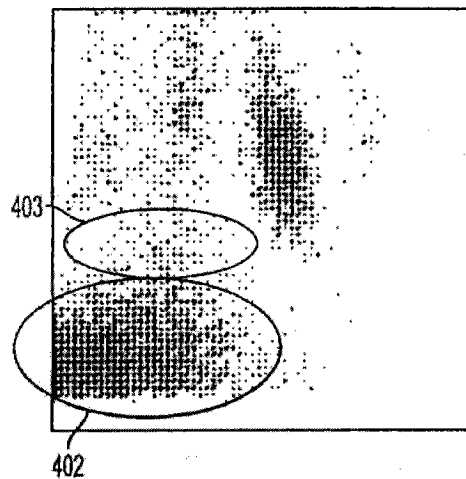


图 4B

500

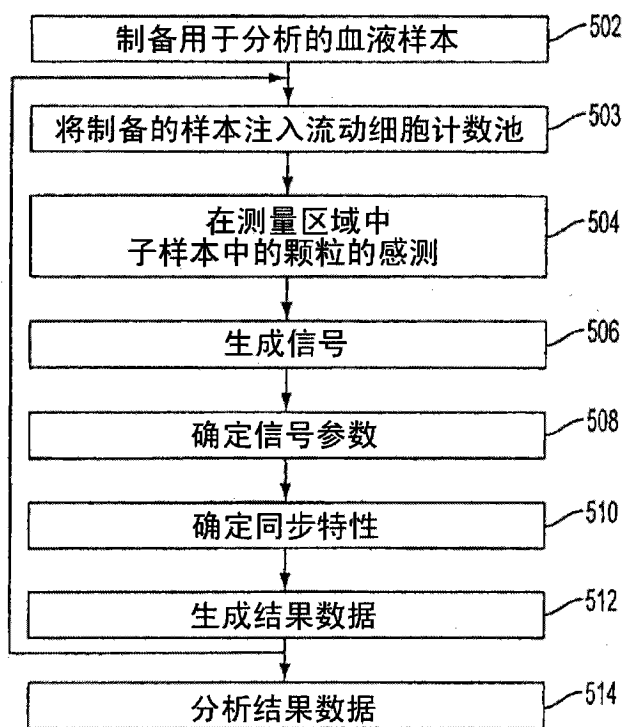


图 5

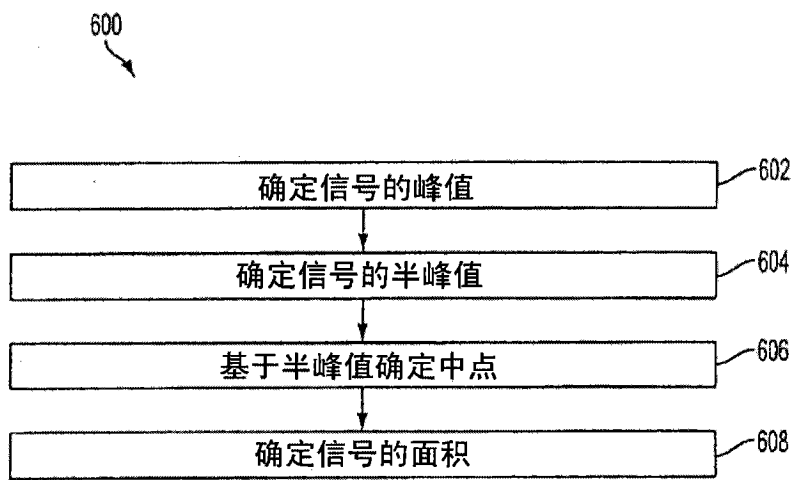


图 6

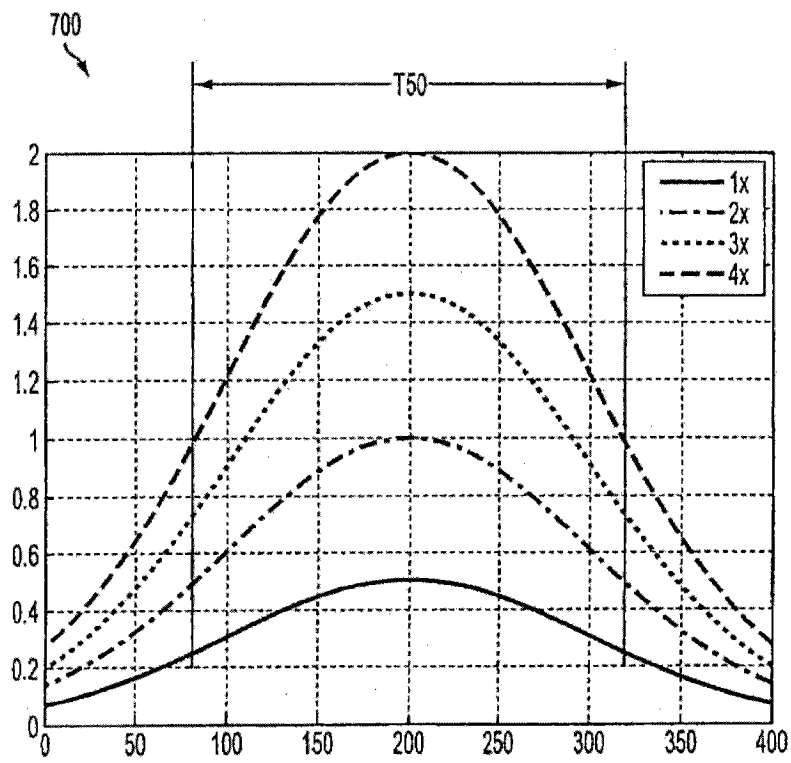


图 7

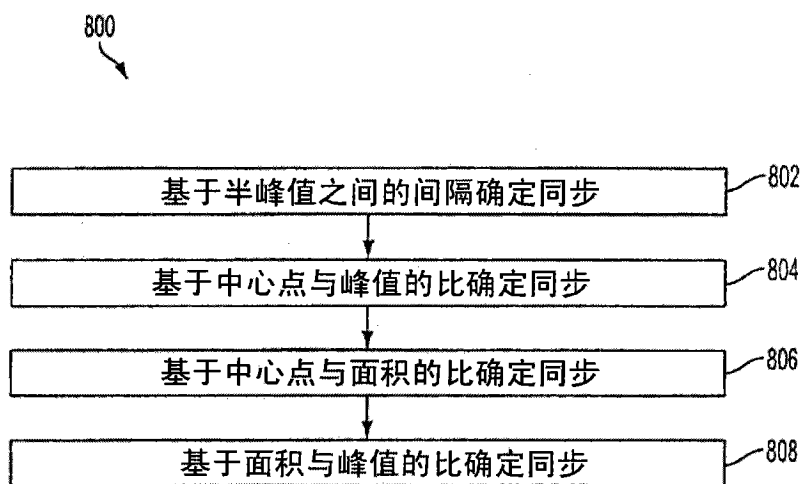


图 8

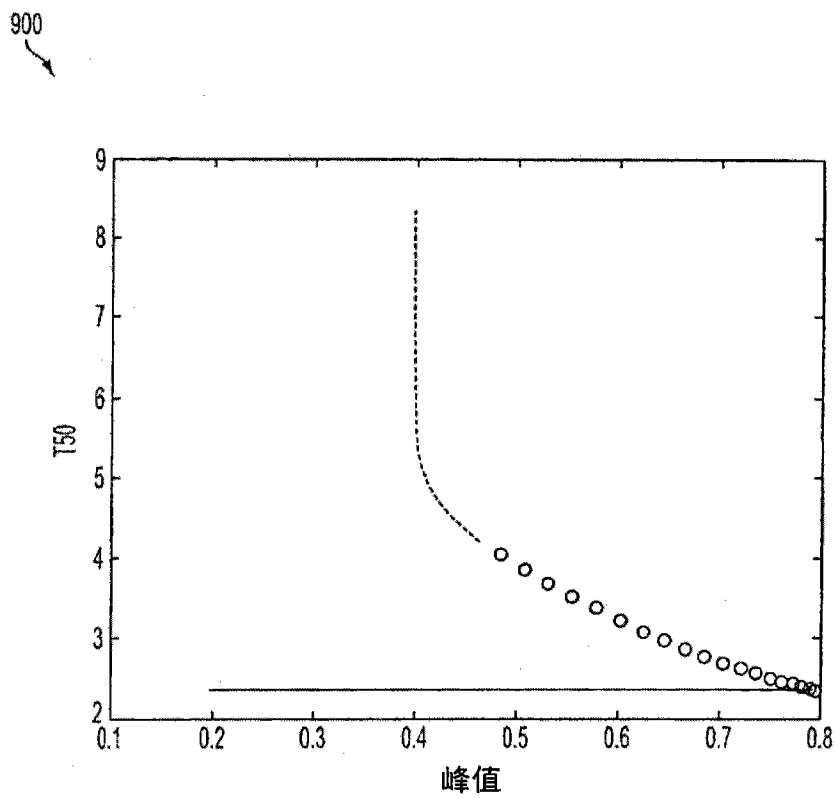


图 9

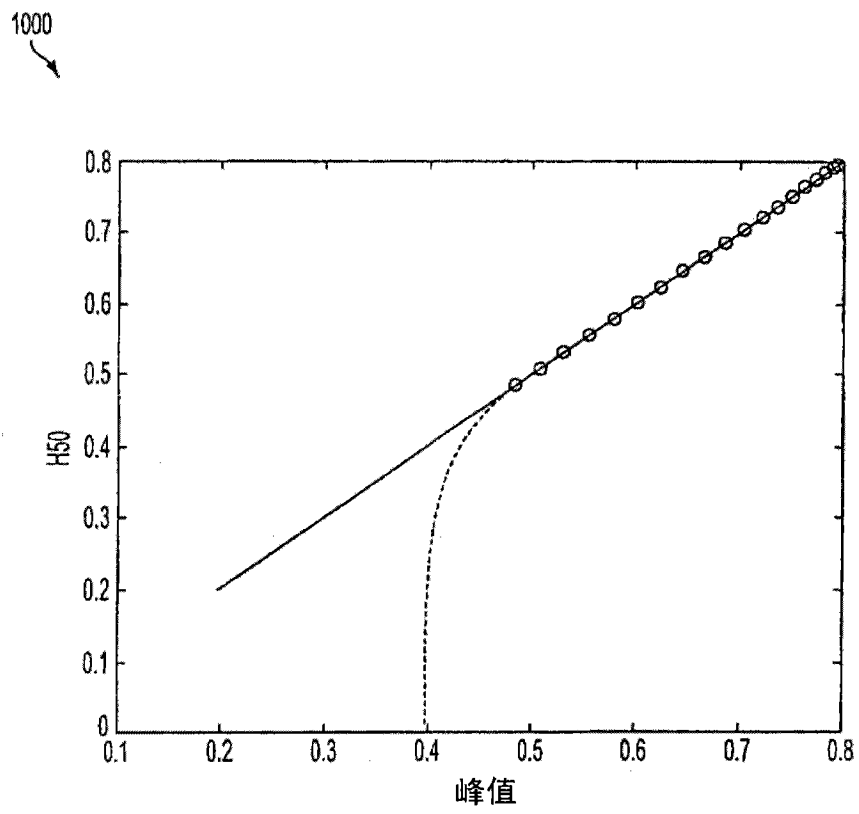


图 10

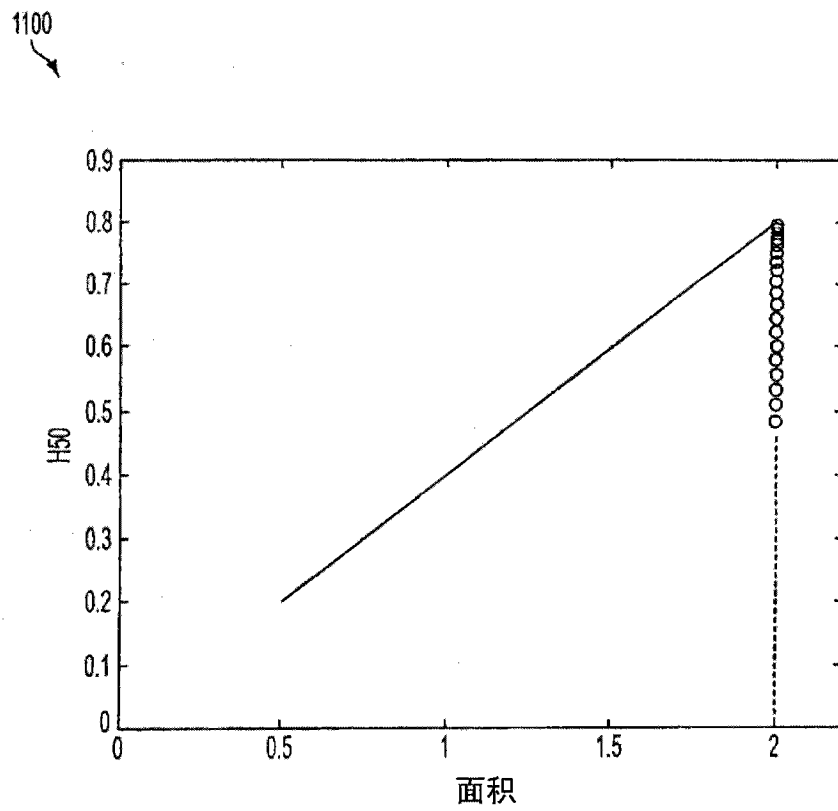


图 11

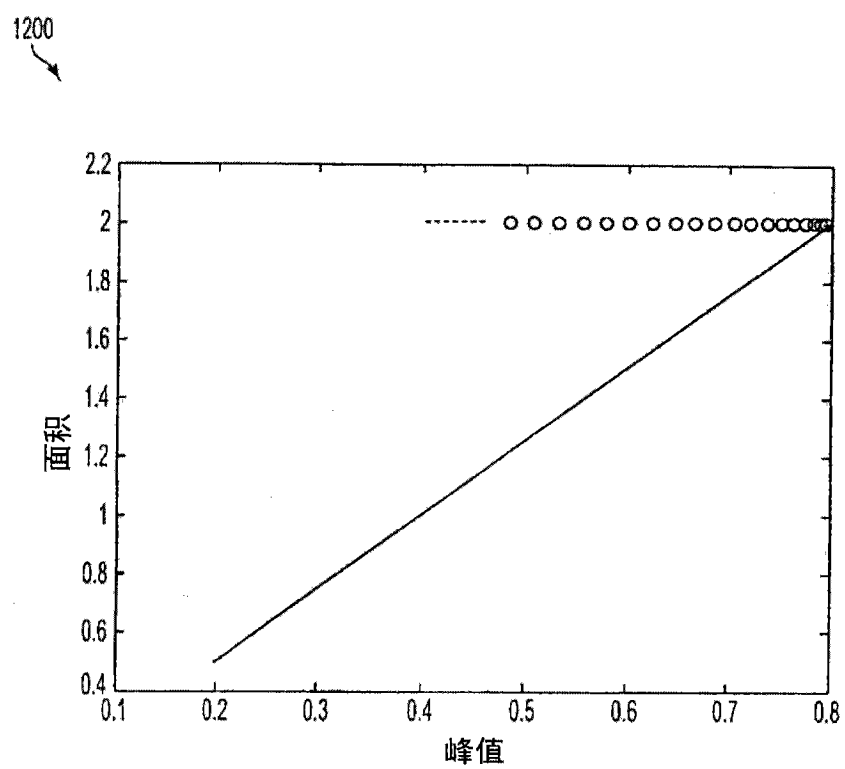


图 12

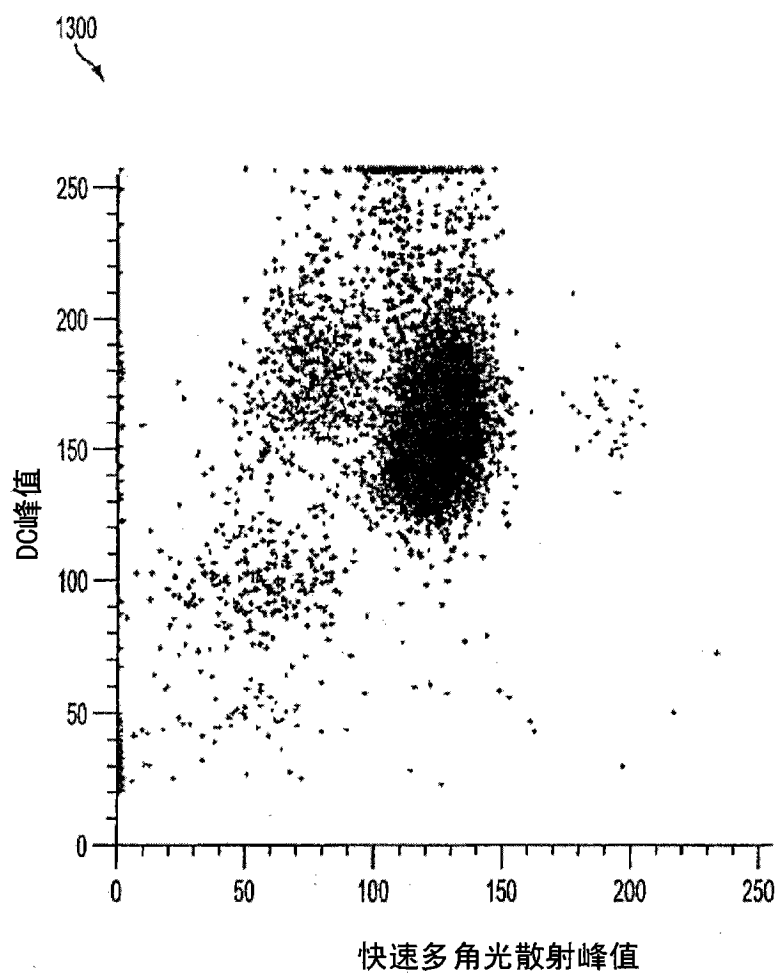


图 13

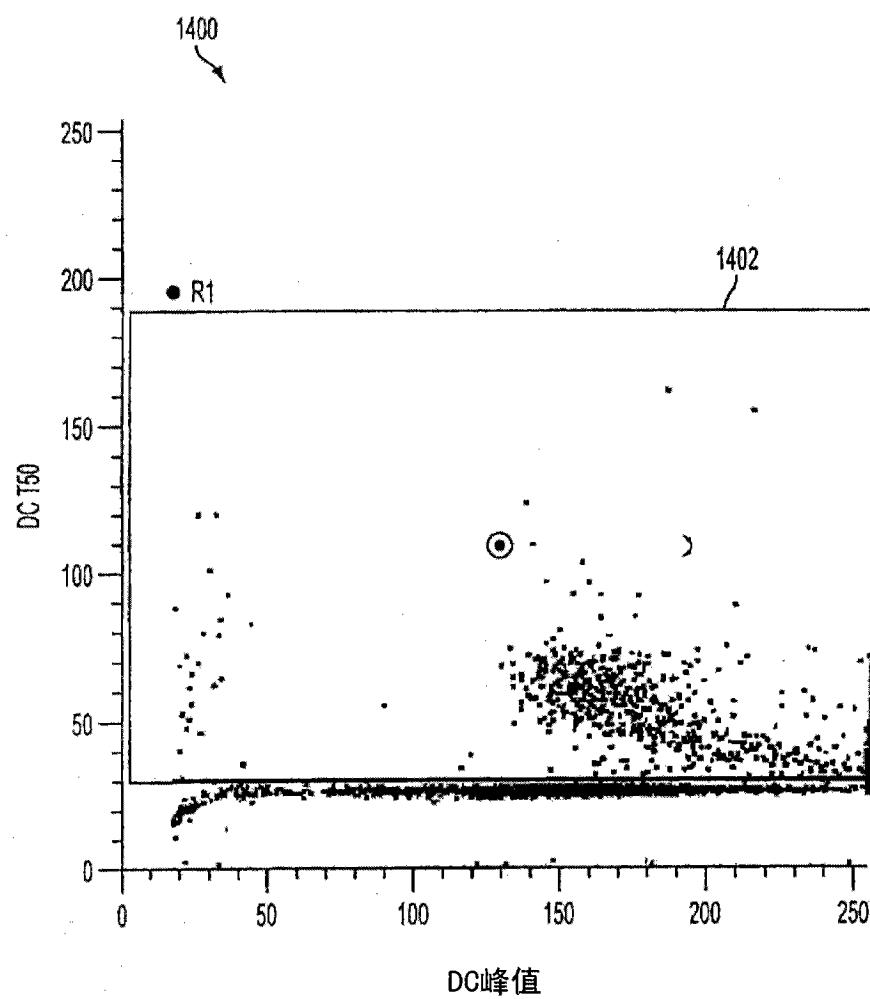


图 14

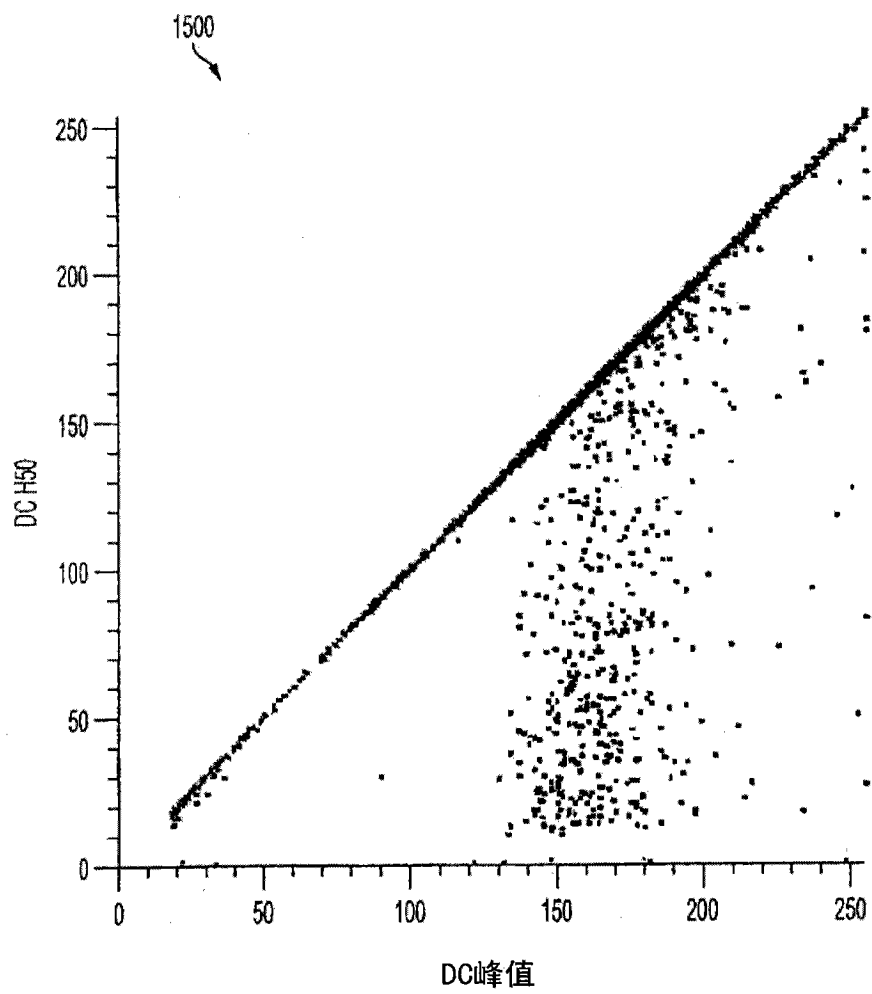


图 15

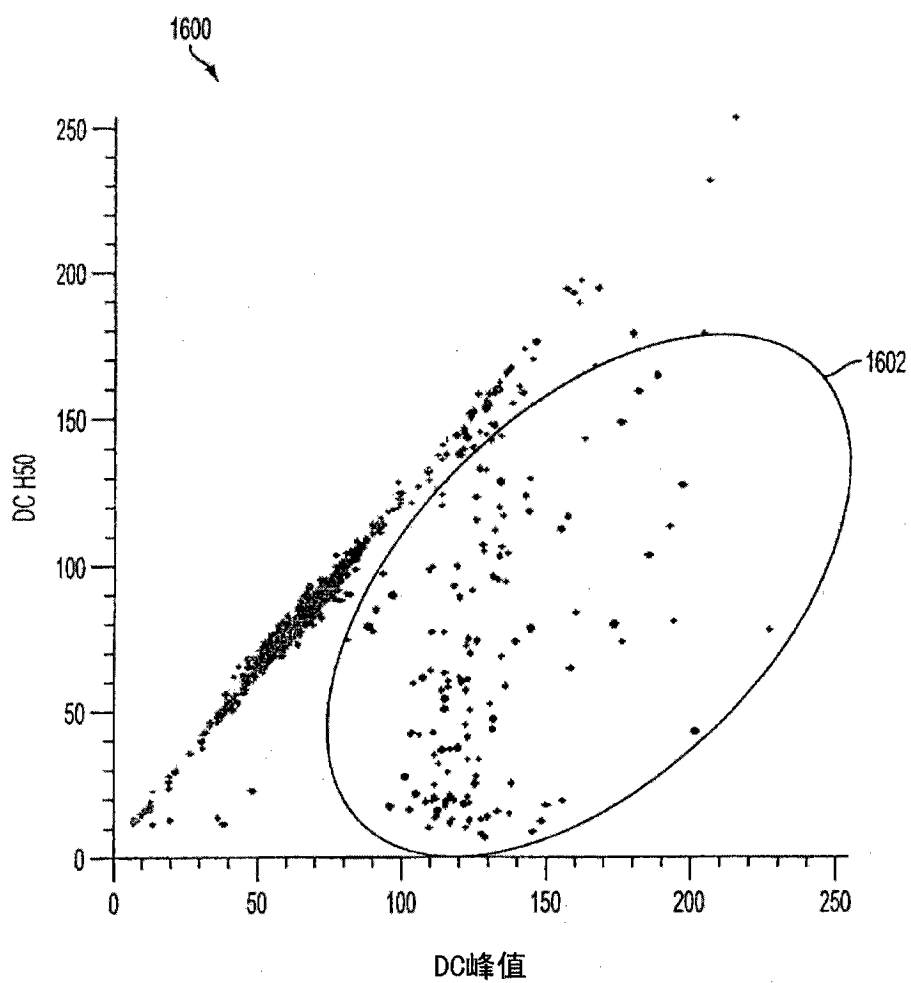


图 16

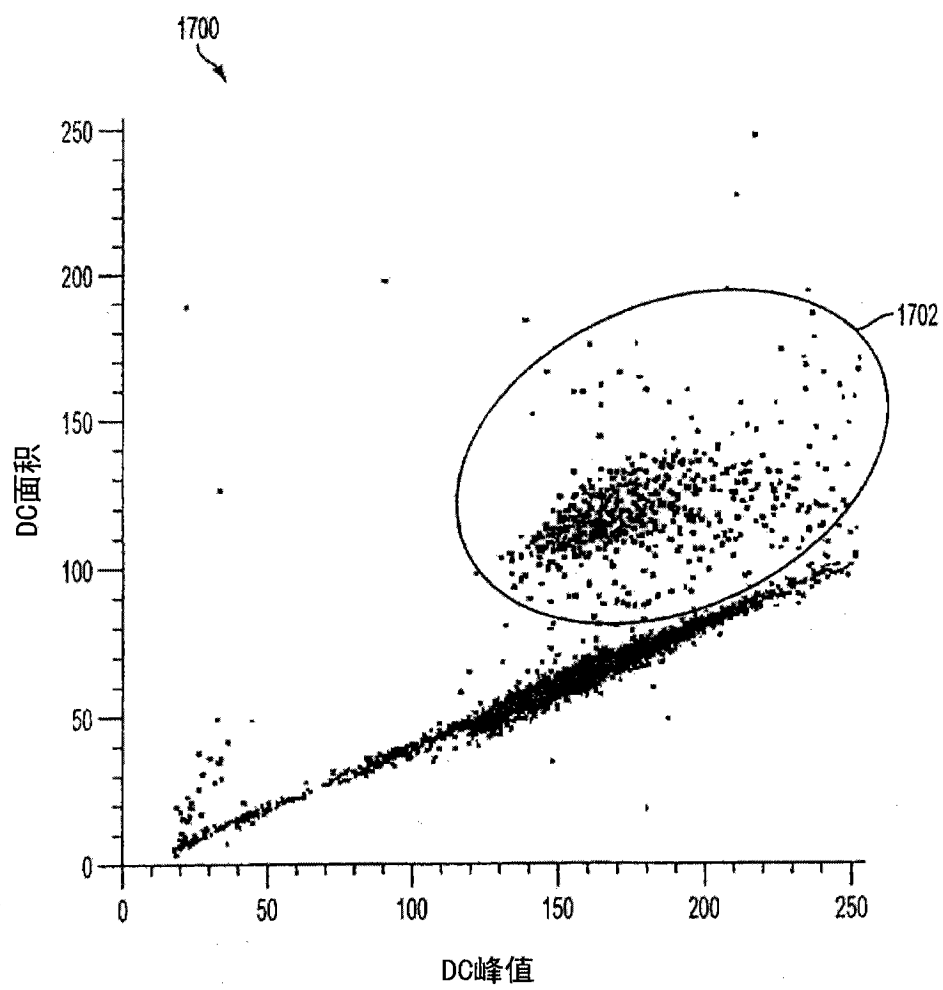


图 17

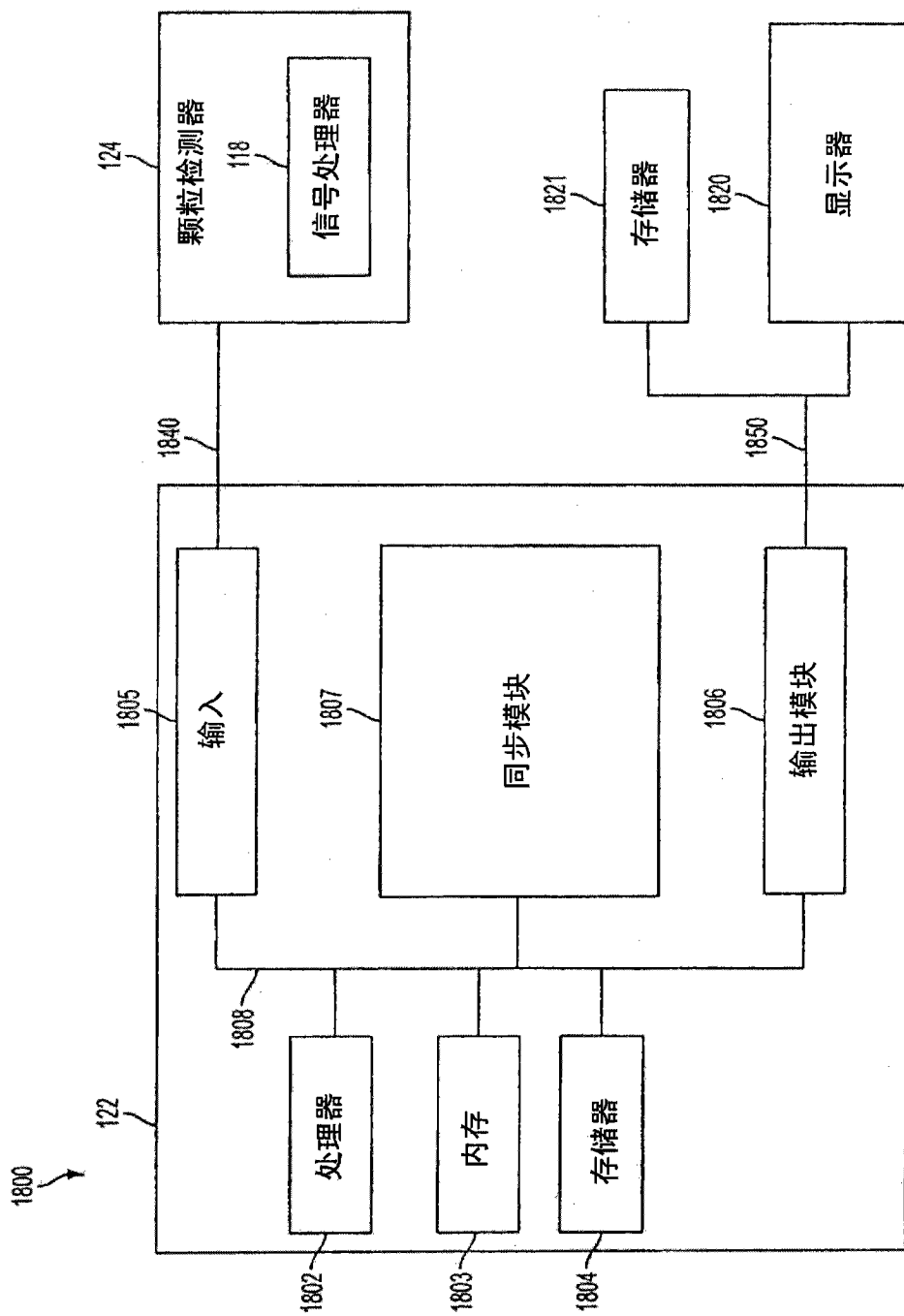


图 18