



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101236161 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200810004754.9

G01N 21/17(2006.01)

(22) 申请日 2008.01.28

审查员 姚正阳

(30) 优先权数据

2007-020942 2007.01.31 JP

(73) 专利权人 希森美康株式会社

地址 日本兵库县神戸市中央区脇浜海岸通
1丁目5番1号

(72) 发明人 松尾直彦 藤野裕之 伊藤满代
星子进

(74) 专利代理机构 北京市安伦律师事务所
11339

代理人 刘良勇

(51) Int. Cl.

G01N 33/86(2006.01)

G01N 21/75(2006.01)

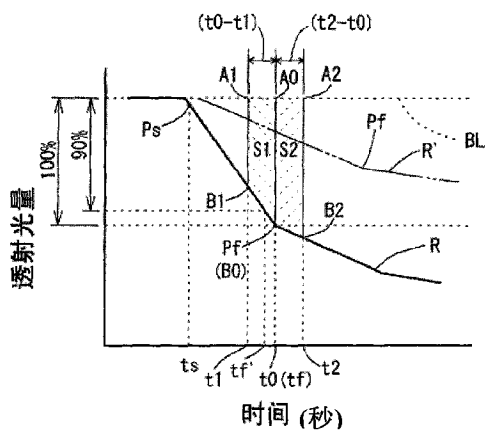
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 10 页

(54) 发明名称

试样测定装置及试样测定方法

(57) 摘要

本发明提供一种试样测定装置,包括:检测单元,对试样加入试剂后的反应进行光学检测以获取光学信息;曲线绘制单元,绘制出能够反映光学信息随时间变化而变化的反应曲线;判断单元,分别求出与时间轴相平行的基线和从先于上述反应曲线中任意一个被评价时间(t_0)的第1时间(t_1)到被评价时间(t_0)之后的第2时间(t_2)的上述反应曲线之间所形成的第1面积和第2面积,其中被评价时间(t_0)之前的为第1面积,被评价时间(t_0)之后的为第2面积,并根据第1面积和第2面积判断反应终点;特性获取单元,根据判断出的上述反应终点,来获取试样的特性。本发明还提供一种试样检测方法。



1. 一种试样测定装置,包括:

检测单元,用于对试样加入试剂后的反应进行光学检测以获取光学信息;

曲线绘制单元,用于绘制出能够反映光学信息随时间变化的反应曲线;

判断单元,用于分别求出与时间轴平行的基线和从先于所述反应曲线中任意一个被评价时间(t_0)的第1时间(t_1)到被评价时间(t_0)之后的第2时间(t_2)的所述反应曲线之间所形成的第1面积和第2面积,其中被评价时间(t_0)之前的为第1面积,被评价时间(t_0)之后的为第2面积,并根据第1面积和第2面积判断反应终点;

获取单元,根据判断出的所述反应终点,来获取试样的特性;

其中,所述判断单元边依次变化所述被评价时间(t_0),边求出第1、第2面积,将所述第1、第2面积符合一定条件时的所述被评价时间(t_0)的所述反应曲线上的相应点判断为反应终点。

2. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

将第1、第2面积的面积比与所定临界值之间的关系定为所述一定条件。

3. 根据权利要求1~2中任意一项所述的试样测定装置,其特征在于:

当将所述被评价时间(t_0)中所述基线上的点设为A0,所述反应曲线上的点设为B0,所述第1时间(t_1)中所述基线上的点设为A1,所述反应曲线上的点设为B1,所述第2时间(t_2)中所述基线上的点设为A2,所述反应曲线上的点设为B2时,以点A0-B0-B1-A1划定的面积作为所述第1面积,以点A0-B0-B2-A2划定的面积作为所述第2面积。

4. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述第1时间(t_1)至所述被评价时间(t_0)的时间段(t_0-t_1)以及所述被评价时间(t_0)至所述第2时间(t_2)的时间段(t_2-t_0)是可变的,其中也包括设置这些时间段(t_0-t_1)、(t_2-t_0)的设置单元。

5. 根据权利要求4所述的试样测定装置,其特征在于:

所述设置单元根据试样的测定项目设置所述时间段(t_0-t_1)、(t_2-t_0)。

6. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述第1时间(t_1)至所述被评价时间(t_0)的时间段(t_0-t_1)以及所述被评价时间(t_0)至所述第2时间(t_2)的时间段(t_2-t_0)是相同的。

7. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述试样为血样。

8. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述光学信息是对试样的透射光量。

9. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述反应曲线为凝固反应曲线。

10. 根据权利要求1所述的试样测定装置,其特征在于:

所述试样的特性为凝固时间。

11. 一种试样检测方法、包括:

检测步骤,对试样混入试剂后所产生的反应进行光学检测以获取光学信息;

曲线绘制步骤,绘制出能够反映出光学信息随时间变化的反应曲线;

判断步骤,分别求出与时间轴相平行的基线和从所述反应曲线中任意一个被评价时间

(t0) 之前的第 1 时间 (t1) 到被评价时间 (t0) 之后的第 2 时间 (t2) 的所述反应曲线之间所形成的第 1 面积和第 2 面积, 其中被评价时间 (t0) 之前的为第 1 面积, 被评价时间 (t0) 之后的为第 2 面积, 并根据第 1 面积和第 2 面积判断反应终点; 及

获取步骤, 根据所述判断的反应终点, 来获取试样的特性;

其中, 所述判断步骤包括在使所述被评价时间 (t0) 依次变化并求出第 1、第 2 面积的同时, 将当所述第 1、第 2 面积符合一定条件时, 所述被评价时间 (t0) 内的所述反应曲线上的点作为反应终点进行判断的步骤。

12. 根据权利要求 11 所述的试样检测方法, 其特征在于:

将第 1、第 2 面积的面积比与所定临界值之间的关系定为所述一定条件。

13. 根据权利要求 11 ~ 12 中任意一项所述的试样检测方法, 其特征在于:

当将所述被评价时间 (t0) 中所述基线上的点设为 A0, 所述反应曲线上的点设为 B0, 所述第 1 时间 (t1) 中所述基线上的点设为 A1, 所述反应曲线上的点设为 B1, 所述第 2 时间 (t2) 中所述基线上的点设为 A2, 所述反应曲线上的点设为 B2 时, 以点 A0-B0-B1-A1 划定的面积作为所述第 1 面积, 以点 A0-B0-B2-A2 划定的面积作为所述第 2 面积。

14. 一种试样测定装置, 包括:

检测单元, 对试样加入试剂后的反应进行光学检测以获取光学信息;

曲线绘制单元, 绘制出能够反映光学信息随时间变化的反应曲线;

判断单元, 根据第 1 数值和第 2 数值来判断反应终点, 其中第 1 数值表示的是, 以所述反应曲线中任意被评价时间 (t0) 为基准, 在被评价时间 (t0) 之前的一定时段内随所述试样的反应而生成的某种成分的量, 第 2 数值表示的是在被评价时间 (t0) 之后的一定时段内随所述试样的反应而生成的某种成分的量; 及

获取单元, 依据所述判断的反应终点, 来获取试样的特性;

其中, 所述判断单元在边依次变化所述被评价时间 (t0) 边求出第 1、第 2 数值的同时, 将当所述第 1、第 2 数值符合一定条件时所述被评价时间 (t0) 内的所述反应曲线上的点判定为反应终点。

15. 根据权利要求 14 所述试样测定装置, 其特征在于:

将第 1、第 2 数值的比与所定临界值之间的关系定为所述一定条件。

16. 根据权利要求 14 所述的试样测定装置, 其特征在于:

所述某种成分是凝血酶。

试样测定装置及试样测定方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种对试样加入试剂后的反应进行光学测定,并获取试样特性的试样测定装置。

背景技术

[0002] 对试样进行光学测定,并通过测定结果获取试样特性的方法有很多种。其中之一就是对血液进行光学测定,并根据测定结果获取凝固时间的方法。这种方法比如说,以血浆为试样(被检样本),添加指定的试剂,将随血浆凝固产生的混浊度的变化作为透射光量或散射光量的变化来进行测定,获取血液凝固的相关信息。

[0003] 专利公开平成 10-123140 号公报中记载了这种运用光学手法的凝血分析装置。这种凝血分析装置,通过光照装在透光性容器中、添加了试剂的血样,从散射光量在各时间段的变化中,根据凝固的饱和值(凝固反应终点)来计算出凝固时间。

[0004] 具体来说,将测得的散射光量每隔一定时间输入到计测器中,并对凝固反应开始后的最新输入值与指定时间前的输入值进行比较,当两者的差(即每个指定时间(单位时间)的输入值的变化量)小于指定值(阈值)的时候,则将最新的输入值作为暂定饱和值。然后,如果暂定饱和值没有变化,则将其视为真正的饱和值,如果以从凝固反应开始时的散射光量到成为真正饱和值为止的散射光量的变化为 100%,则该变化达到 50%的时间可视为凝固时间。

[0005] 此外,在专利公开平成 6-249855 号公报中记载了利用上述光学手法进行检测的凝血分析装置。这种凝血分析装置,光照装在透光性容器中、添加了试剂的血样,根据散射光量的 A/D 转换数据的各短时间段的累计值之比来计算凝固时间。

[0006] 具体来说,就是将测定散射光量获得的 A/D 转换数据作为经平滑化和原点调整的基准 A/D 转换数据,并进一步将它积分计算出基准积分数据,并在基准 A/D 转换数据的各相邻短时间内进行累计值比的计算,算出基准比数据,从基准比数据达到预设的一定基准比数据时刻,选出用于算出凝固时间的基准 A/D 转换数据值,将截止基准 A/D 转换数据值的 $1/N$ (N 为 1 以上的一定整数)值相对应的时间点的混合时间,视为凝固时间。

[0007] 专利公开 10-123140 号公报记载的技术中,由于饱和值是基于两个输入值的差来进行判断的,所以如果各输入值有一些干扰,那么两个输入值的差就会变大,也就无法获得正确的饱和值。并且,对于有一些实际上在凝固反应完成以后散射光量仍然会继续变化的血样(如高浓度纤维蛋白标本或肝磷脂酯标本)或一些比较特殊的检测项目,有时难以确定两个输入值的差小于临界值的点,因此,捕捉饱和值本身就变得比较困难。

[0008] 另外,在专利公开 6-249855 号公报记载的技术中,由于是依据基准积分数据和基准 A/D 转换数据的各相邻短时间内累计值的比求出的基准比数据来计算凝固时间的,因此容易受到短时间内散射光量变化的影响。

发明内容:

[0009] 本发明的范围只由后附权利要求书所规定,在任何程度上都不受这一节发明内容的陈述所限。

[0010] 从第 1 侧面来说,本发明一实施方式的试样检测装置具备检测单元、曲线绘制单元、判断单元以及特性获取单元。检测单元是指对试样加入试剂后的反应进行光学检测以获取光学信息;曲线绘制单元是指绘制出能够反映光学信息随时间变化而变化的反应曲线;判断单元是指分别求出与时间轴相平行的基线和从先于上述反应曲线中任意一个被评价时间(t_0)的第 1 时间(t_1)到被评价时间(t_0)之后的第 2 时间(t_2)的上述反应曲线之间所形成的第 1 面积和第 2 面积,其中被评价时间(t_0)之前的为第 1 面积,被评价时间(t_0)之后的为第 2 面积,并根据第 1 面积和第 2 面积判断反应终点;特性获取单元则是指根据判断出的上述反应终点,来获取试样的特性。

[0011] 从第 2 侧面来说,本发明一实施方式的试样检测方法具备检测步骤、曲线绘制步骤、判断步骤以及特性获取步骤。检测步骤是对试样混入试剂后所产生的反应进行光学检测以获取光学信息;曲线绘制步骤是绘制出能够反映出光学信息随时间变化的反应曲线;判断步骤是分别求出与时间轴相平行的基线和从上述反应曲线中任意一个被评价时间(t_0)之前的第 1 时间(t_1)到被评价时间(t_0)之后的第 2 时间(t_2)的上述反应曲线之间所形成的第 1 面积和第 2 面积,其中被评价时间(t_0)之前的为第 1 面积,被评价时间(t_0)之后的为第 2 面积,并根据第 1 面积和第 2 面积判断反应终点;而特性获取步骤则是指根据上述判断的反应终点,来获取试样的特性。

[0012] 从第 3 侧面说,本发明一实施方式的试样检测装置具备检测单元、曲线绘制单元、判断单元以及特性获取单元。检测单元是对试样加入试剂后的反应进行光学检测以获取光学信息;曲线绘制单元是绘制出能够反映光学信息随时间变化的反应曲线;判断单元是根据第 1 数值和第 2 数值来判断反应终点,其中第 1 数值表示的是,以上述反应曲线中任意被评价时间(t_0)作为基准,在被评价时间(t_0)之前的一定时段内随上述试样的反应而生成的某种成分的量,第 2 数值表示的是在被评价时间(t_0)之后的一定时段内随上述试样的反应而生成的某种成分的量;特性获取单元则是依据上述判断的反应终点,来获取试样的特性。

附图说明

[0013] 图 1 为与本发明的实施方式相关的试样测定装置的整体结构斜视图。

[0014] 图 2 为该试样测定装置中测定装置及运送装置的平面图。

[0015] 图 3 为该试样测定装置中测定装置结构的框图。

[0016] 图 4 为该试样测定装置中控制装置的框图。

[0017] 图 5 为该试样测定装置中检测器的断面图。

[0018] 图 6 为该试样测定装置中试样测定步骤的流程图。

[0019] 图 7 为该试样测定装置的试样检测中分析步骤的流程图。

[0020] 图 8(a) 为凝固反应曲线的显示图,图 8(b) 为表示与用其它测定装置测得的凝固时间之间关系的附图。

[0021] 图 9(a) 为比较例(过去的技术)中凝固反应曲线的显示图,图 9(b) 为表示与用其它测定装置测得的凝固时间之间关系的附图。

[0022] 图 10 为设定时间段 (t_0-t_1)、(t_2-t_0) 的表格。

具体实施方式：

[0023] 下面将参照附图说明本发明的优选实施方案。

[0024] [试样测定装置 1 的整体结构]

[0025] 本实施方式的试样测定装置 1, 是对与血液的凝固、线溶功能相关的特定的物质的量或活性程度进行光学测定并加以分析的血液分析装置, 并将血浆作为试样 (标本) 来使用。在分析装置 1 中, 运用凝固时间法、合成基质法以及免疫比浊法对试样进行光学检测 (正式检测)。在本实施方式中运用的凝固时间法, 是将血浆的凝固过程作为透射光的变化来进行检测的方法。测定项目主要有 TT (凝血酶时间)、PT (凝血酶原时间)、APTT (活化部分凝血活酶时间)、Fbg (纤维蛋白原数量)、LA (狼疮抗凝物) 等。此外, 合成基质法的检测项目中有 ATIII 等, 免疫比浊法的检测项目中则有 D 二聚体和 FDP 等。

[0026] 上述分析装置 1, 如图 1 所示, 主要是由检测单元和电路连接测定装置 2、作为数据处理单元的控制装置 4 构成的。其中检测单元包括测定装置 2、配置在测定装置 2 前面的运送装置 3 以及控制上述测定装置 2 和运送装置 3 中各部分运行的控制器 120 (参照图 3)。在本实施方式中, 虽然上述运送装置 3 与测定装置 2 连为一体, 共同构成分析装置 1 的一部分, 但该运送装置 3 也可以与分析装置 1 分开。比如, 在含有数个分析装置的大规模的系统中, 并不在各个分析装置中单独设置运送装置, 而可以采用将数个分析装置与大型传送线相连接的形态。

[0027] [控制装置 4 的结构]

[0028] 如图 1 所示, 控制装置 4 由个人电脑 401 (PC) 等组成, 包含控制器 4a, 显示器 4b 和键盘 4c 等。控制器 4a 在控制测定装置 2 以及运送装置 3 的运行的同时, 还具有对通过测定装置 2 获取的光学信息进行分析的功能。控制器 4a 由 CPU、ROM、RAM 等构成。显示器 4b 是为显示由控制器 4a 获取的分析结果以及分析装置 1 的维护履历等而设置的。

[0029] 图 4 是分析装置 1 中控制装置 4 的框图。控制器 4a 主要由 CPU401a、ROM401b、RAM401c、硬盘 401d、读取装置 401e、输入输出接口 401f、通信接口 401g、图像输入输出接口 401h 等构成。CPU401a、ROM401b、RAM401c、硬盘 401d、读取装置 401e、输入输出接口 401f、通信接口 401g、图像输入输出接口 401h 通过总线 401i 连接在一起。

[0030] CPU401a 能够执行存储在 ROM401b 中的电脑程序以及 RAM401c 中的电脑程序。

[0031] ROM401b 由 ROM、PROM、EPROM、EEPROM 等构成, 其中记录有由 CPU401a 执行的电脑程序以及程序中使用的相关数据。

[0032] RAM401c 由 SRAM 或 DRAM 等构成。RAM401c 主要用于读取 ROM401b 及硬盘 401d 中记忆的电脑程序。并且, 在执行这些电脑程序时, 可以作为 CPU401a 的工作区域使用。

[0033] 硬盘 401d 中安装有操作系统以及应用程序 404a 等由 CPU401a 执行的各种电脑程序和执行程序所用到的数据。

[0034] 读取装置 401e 由软盘驱动、CD-ROM 驱动、或者 DVD-ROM 驱动等构成, 它可以读取便携型记录媒体 404 中记载的电脑程序或相关数据。

[0035] 输入输出接口 401f, 由如 USB、IEEE1394、RS-232C 等串行接口、SCSI、IDE、IEEE1284 等并行接口以及由 D/A 转换器、A/D 转换器等构成的模拟接口等组成。输入输出

接口 401f 与键盘 4c 相接续,用户通过键盘 4c 可以向电脑 401 中输入数据。

[0036] 通信接口 401g,如 Ethernet(登录商标) 接口。电脑 401 根据通信接口 401g,使用指定的通信协议,可以与测定装置 2 之间实现数据的发送接收。

[0037] 图像输出接口 401h 与由 LCD 或 CRT 等构成的显示器 4b 相接续,将与 CPU401a 中传出的图像数据相对应的图像信号输出到显示器 4b 中,显示器 4b 根据输入的图像信号显示图像(画面)。

[0038] [运送装置 3 的结构]

[0039] 如图 1 所示,运送装置 3 的作用是可以将承载着内装有试样的数个(本实施方式中为 10 支)试管 150 的试管架 151 运送到测定装置 2 的吸移位置 2a,以便为测定装置 2 供应试样。运送装置 3 包括试管架放置区 3a 和试管架收存区 3b。其中,试管架放置区 3a 用于放置承载着装有未处理试样的试管 150 的试管架 151,试管架收存区 3b 用于收存承载着装有已处理试样的试管 150 的试管架 151。

[0040] [测定装置 2 的结构]

[0041] 测定装置 2 可以通过对由运送装置 3 供应的试样进行光学检测,获取关于该试样的光学上的信息(光学信息)。在本实施方式中,进行光学检测的对象是,由运送装置 3 试管架 151 上的试管 150 中分注到测定装置 2 反应杯 152(参照图 2) 中的试样。且如图 1 和图 2 所示,测定装置 2 包括反应杯供应装置 10、运送转盘 20、试样分装臂 30、HIL 检测器 40、照明单元 50、二个试剂分装臂 60、反应杯传送器 70、检测器 80、紧急进样器 90、反应杯废弃装置 100、流体部 110、控制器 120(如图 3) 等部分。

[0042] 反应杯供应装置 10 可以将操作者随意放入的数个反应杯 152 依次提供给运送转盘 20。如图 2 所示,反应杯供应装置 10 包括以下几个部分:通过支架 11(参照图 1) 安装在装置主体的进料仓 12、进料仓 12 下方的两个导向板 13、放置在两个导向板 13 下方的定位台 14、与定位台 14 隔一定距离设置的供应用抓取手 15。两个导向板 13 以小于反应杯 152 边缘部分的直径,大于反应杯 152 杯身部分直径的距离相互间隔开来,平行放置。放入到进料仓 12 中的反应杯 152,其边缘部分与两个导向板 13 的上面相接触,然后边向下滑落边向定位台 14 的方向移动。定位台 14 可以将由导向板 13 上滑落下来的反应杯 152 运送到供应用抓取手 15 可以触及到的位置上。然后供应用抓取手 15 再把定位台 14 运送来的反应杯 152 提供给运送转盘 20。

[0043] 运送转盘 20 目的是旋转运送由反应杯供应装置 10 提供的反应杯 152 和装用于添加到反应杯 152 试样中的试剂的试剂容器(无图示)。如图 2 所示,运送转盘 20 由圆形试剂台 21、圆形试剂台外侧的环形环试剂台 22、环形试剂台 22 外侧的环形二次分注台 23、环形二次分注台 23 外侧的环形一次分注台 24 几部分组成。上述一次分注台 24、二次分注台 23、圆形试剂台 21 和环形试剂台 22 均可向顺时针和逆时针两个方向旋转,各台之间也可以相互独立地单独旋转。

[0044] 如图 2 所示,圆形试剂台 21 和环形试剂台 22 分别包括数个孔 21a 和 22a,这些孔 21a 和 22a 相隔一定距离按圆周方向排列。圆形试剂台 21、环形试剂台 22 和孔 21a、22a 的作用是安放装有各种试剂的数个试剂容器(无图示),这些试剂用于在调制检测试样时添加。一次分注台 24 和二次分注台 23 包括数个圆筒形杯架 24a 和 23a,这些杯架 24a 和 23a 相隔一定距离按圆周方向排列。杯架 24a 和 23a 作用是固定由反应杯供应装置 10 提供的

反应杯 152。在进行一次分注处理时,收纳在运送装置 3 试管 150 中的试样被分注到一次分注台 24 杯架 24a 上固定着的反应杯 152 中。在进行二次分注处理的时候,一次分注台 24 上固定着的反应杯 152 中的试样被分注到二次分注台 23 杯架 23a 上固定着的反应杯 152 中。且杯架 24a 的侧面相互对应地设有一对小孔。通过这一对小孔,后面将要提到的照明单元 50 分光光纤 58 中射出的光可以照射进来。

[0045] 试样分装臂 30 的作用是,从通过运送装置 3 运送到吸移位置 2a 的试管 150 中吸取其中的试样,再将吸取来的试样分注到已经运送到运送转盘 20 上的反应杯 152 中。

[0046] HIL 检测器 40 作用是从试样中获取光学信息,以便检测出试剂添加前的试样中是否含有干扰物质(乳糜、血红蛋白、胆红素)及其浓度。具体来说,是运用从照明单元 50 中射出的五种光(340nm、405nm、575nm、660nm、800nm)中的四种(405nm、575nm、660nm、800nm)来检测干扰物质的有无及其浓度。波长 405nm 的光可以被乳糜、血红蛋白和胆红素的任意一种吸收。也就是说,通过波长 405nm 光检测出的光学信息中,含有受乳糜、血红蛋白和胆红素影响的痕迹。波长 575nm 的光实际上不能被胆红素所吸收,却可以被乳糜和血红蛋白吸收。也就是说通过波长 575nm 光检测出来的光学信息中,会有受乳糜和血红蛋白影响的痕迹。而波长 660nm 和 800nm 的光不会被胆红素和血红蛋白所吸收,却可以被乳糜吸收。因此通过波长 660nm 和 800nm 这两种光检测出来的光学信息中,含有受乳糜影响的痕迹。乳糜可以吸收从低波长区域 405nm 到高波长区域 800nm 范围内的光,而且与波长 800nm 的光相比,乳糜可以吸收更多的波长 660nm 的光。因此,通过波长 800nm 光检测出的光学信息比通过波长 660nm 检测出来的光学信息,其中含有的乳糜的影响要小。

[0047] 通过上述 HIL 检测器 40 获取试样的光学信息这一步骤,要在检测器 80 对试样进行光学检测(正式检测)之前进行。如图 2 所示,HIL 检测器 40 要从固定在一次分注台 24 杯架 24a 上的反应杯 152 内的试样中获取光学信息。

[0048] 在本实施方式中,如图 2 所示,照明单元 50 可以向 HIL 检测器 40 和检测器 80 所进行的光学检测提供光源。也就是说,HIL 检测器 40 和检测器 80 共用 1 个照明单元 50。

[0049] 如图 1 和 2 所示,试剂分装臂 60 通过将安放于运送转盘 20 的试剂容器(无图示)中的试剂分注到固定在运送转盘 20 上的反应杯 152 中,向反应杯 152 中的试样中添加试剂。如此,向经过 HIL 检测器 40 光学检测的试样中添加试剂,从而调制出检测用试样。反应杯传送器 70 可以使反应杯 152 在运送转盘 20 和检测器 80 之间移动。上述试剂分装臂 60 的前端,安装有可对试剂进行加热的加热装置一加热移液管。

[0050] 检测器 80 可在对通过向试样中添加试剂调制而成的检测用试样进行加温的同时,从检测用试样中获取光学信息。如图 2 所示,检测器 80 包括反应杯承载处 81、反应杯承载处 81 下方的检测器件 82 两部分。

[0051] 图 5 是检测器 80 的截面图。反应杯承载处 81 上有数个插孔 81a,可供插入反应杯 152。检测器件 82 包括光源 82a 和光电转换元件 82b。光从光源 82a 中发射出来,穿透反应杯 152 后照射到光电转换元件 82b 上。将发光二极管(LED)作为光源 82a,光电二极管作为光电转换元件 82b 来使用。另外在反应杯承载处 81 上设置具有加热功能的插孔(图略)。

[0052] 如图 1 和图 2 所示,设置紧急进样器 90 的作用是可以对需要紧急处理的试样进行试样分析操作。紧急进样器 90 可以在对运送装置 3 提供的试样进行试样分析处理时临时插入急需处理的试样。反应杯废弃装置 100 的目的是废弃运送转盘 20 上的反应杯 152。如

图 2 所示,反应杯废弃装置 100 由废弃用抓取手 101、与废弃用抓取手 101 相隔一定距离设置的废弃孔 102(参照图 1)、废弃孔 102 下方的废弃箱 103 三部分构成。废弃用抓取手 101 可以将运送转盘 20 上的反应杯 152 通过废弃孔 102(参照图 1)扔到废弃箱 103 中。流体部 110 的作用是,当关闭试样分析装置 1 时,向各个分装臂上设置的喷嘴中注入洗涤剂等液体。

[0053] 图 3 是表示测定装置 2 结构的框图。反应杯供应装置 10、运送转盘 20、试样分装臂 30、HIL 检测器 40、照明单元 50、两个试剂分装臂 60、反应杯传送器 70、检测器 80、紧急进样器 90、反应杯废弃装置 100 和流体部 110 都可以通过电子信号与控制器 120 相连接。控制器 120 由 CPU、ROM、RAM 等部分组成。通过 CPU 执行预先储存在 ROM 中的程序来控制上述各个部分的运行,由此测定装置 2 便可以运行后面将要提到的试样分析(检测)操作和维护操作(为了进行维修护理而进行的操作)。

[0054] [试样分析操作的步骤]

[0055] 下面,对运用上述分析装置 1 进行试样分析的操作过程进行说明。检测项目定为血浆的凝血酶时间(TT)测定。在这个项目中,向血浆中加入凝血酶试剂,观察纤维蛋白原转换成纤维蛋白的过程,测定到凝固为止所需要的时间。

[0056] 图 6 是表示分析装置 1 的分析操作步骤的流程图。首先,在步骤 S1 中进行检测用试样的调制。如图 2 所示,这时试样分装臂 30 吸取通过运送装置 3 运送到测定装置 2 的吸移位置 2a 的试管 150 内的试样,并向运送转盘 20 上的反应杯 152 中分注一定量。运送转盘 20 再将装有由试样分装臂 30 注入了一定量试样的上述反应杯 152 运送到所定位置。通过运送转盘 20 运送到所定位置的反应杯 152,由反应杯传送器 70 运送到检测器 80 后,插入具有加热功能的插孔中,加热一定时间。之后,反应杯传送器 70 将反应杯 152 从插孔中取出,由试剂分装臂 60 向反应杯 152 内的试样中添加试剂,调制检测用试样。

[0057] 图 6 的步骤 S2,是对反应杯 152 内的检测用试样进行光学检测的操作。装有检测用试样的反应杯 152,由反应杯传送器 70 再次运送到检测器 80,插到图 5 所示插孔 81a 中。用从光源 82a 中射出的光,照射插在插孔 81a 中的反应杯 152,穿透反应杯 152 中检测用试样的光被光电转换元件 82b 接受,转换成相应的电子信号。电子信号再由 A/D 转换器(图省略)转换成数字信号。这样通过对检测用试样进行光学检测,将每隔固定时间的透射光量和测定各个透射光量所用的时间相互对应起来所得的数据就是检测结果。

[0058] 在图 6 的步骤 S3 中,测定装置 2 的控制器 120(图 3)将步骤 S2 中得到的检测结果通过通信接口传送到控制装置 4 的控制器 4a(图 4)中。

[0059] 在图 6 所示的步骤 S4 中,CPU401a 要确认,步骤 S3 传送过来的检测结果是否由控制装置 4 控制器 4a 的通信接口 401g(图 4)接收,并储存在了 RAM401c 等存储器中。当确认检测结果已接收后,就进入步骤 S5。

[0060] 步骤 S5 要对步骤 S2 中得到的检测结果进行分析。关于该分析过程的具体情况将在后面详细说明。步骤 S6 将输出在步骤 S5 的分析中得到的信息。步骤 S5 和 S6 的操作都是由控制装置 4 进行的。

[0061] [分析过程的详细步骤]

[0062] 图 7 是将图 6 所示步骤 S5 中的分析过程更加详细地表示出来的流程图。

[0063] 步骤 S501,根据步骤 S2 所得的检测结果,绘制出能够表示透射光量随时间变化的

凝固反应曲线,然后将其存储在控制器 4a 的 RAM401c(图 4) 等存储器中。图 8(a) 例示了在横轴表示时间、纵轴表示透射光量的平面坐标图上绘制的凝固反应曲线 R。

[0064] 根据这个凝固反应曲线 R,添加试剂后的短时间内,透射光量很大,基本上没有什么变化。一会儿,随着反应继续进行,纤维蛋白固体块开始形成,与此同时可以看到检测用试样出现白浊现象,透射光量迅速减少。当凝固反应基本结束时,透射光强度的变化幅度转小,最终在一定的强度上基本安定下来。

[0065] 凝固反应曲线 R 在点 Ps 到点 Pf 的范围内剧烈变化,点 Pf 之后的范围内,变化有些许缓和。也就是说,点 Pf 是凝固反应曲线 R 的变曲点。

[0066] 已知,血浆的凝固反应,如果使用其他的凝固测定法(比如黏度测定法)进行检测,反应在变曲点 Pf 处就基本结束了。也就是说在变曲点 Pf 之前,由于进行着实质性的凝固反应而产生大量的纤维蛋白固体块,从而导致透射光量的急剧减少。而在变曲点 Pf 之后,是由残存的纤维蛋白原反应产生微量的纤维蛋白固体块,这一过程表现为透射光量的缓慢减少。但是,无论微量的纤维蛋白固体块如何增加,对凝固反应的作用都是很小的。

[0067] 因此,在本实施方式中,直接确定变曲点 Pf(实质性的凝固反应终点)的时间 t_f ,用这个时间 t_f 来求得正确的凝固时间。具体步骤如下:

[0068] 首先在步骤 S502 中,设定凝固反应结束的推定时间 t_0 的初始值 (t_s)。

[0069] 然后,在图 7 所示的步骤 S503 中,求出在凝固反应结束推定时间 t_0 的初始值 (t_s) 处由 S1 在图 8(a) 所表示的面积(第 1 面积),并在步骤 S504 中,求出 S2 所表示的面积(第 2 面积)。

[0070] 具体来说,首先要在检测开始之后,求出透射光量每隔一定时间的测定值的差,这个差值如果比设定值大说明测定值发生了变化,也就是可以判断凝固反应已经开始,将这个时间设定为凝固开始时间 t_s 。并且在测定开始后的数秒内,将透射光量最大的测定值作为基准值,将在该基准值处沿横轴方向伸展的平稳的线作为基线 BL。

[0071] 接下来,将凝固时间 t_s 之后的任一时间作为用来评价是否为凝固反应终止时间的凝固反应终止推定时间(被评价时间) t_0 。求出面积 S1(步骤 S503),即在从凝固反应终止推定时间 t_0 开始到此前的时间(第一时间 t_1) 这一范围内,由凝固反应曲线 R 和基线 BL 围出的面积。再求出面积 S2(步骤 S504),即在从凝固反应推定时间 t_0 到此后的时间(第二时间 t_2) 这一范围内,由凝固反应曲线 R 和基线 BL 围出的面积。

[0072] 也就是说,面积 S1 指的是凝固反应终止推定时间 t_0 处基线上的点 A0 和凝固反应曲线 R 上的点 B0、第 1 时间 t_1 处基线 BL 上的点 A1 以及凝固反应曲线 R 上的点 B1 四点所划出的面积。在此,点 B0 到点 B1 之间的直线是将凝固反应曲线 R 从点 B0 到点 B1 之间近似于直线的线段。

[0073] 同样,面积 S2 指的是由上述点 A0、点 B0、第 2 时间 t_2 处基线 BL 上的点 A2 以及凝固反应曲线 R 上的点 B2 这四点划出的面积。在此,点 B0 到点 B2 之间的直线是将凝固反应曲线 R 从点 B0 到点 B2 之间近似于直线的线段。

[0074] 凝固反应曲线 R 在极短时间内,透射光量会上下波动,并不是一条平滑的曲线。因此,在极短时间里,如果将凝固反应曲线 R 近似于直线来求出面积 S1 和 S2 的话,会出现后述面积比 (S_2/S_1) 受透射光量的波动影响而不稳定的情况。因此,在设定时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0) 时,就必须保证有足够的时间来消化凝固反应曲线 R 在极短时间内的透

射光量变化。

[0075] 以上述基线 BL 为基准的面积 S1 和 S2 表示的就是在时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0) 内凝血酶的生成量。

[0076] 图 7 所示的步骤 S505 中,要判断这些面积比 (S_2/S_1) 是否小于所设定的临界值。当面积比 (S_2/S_1) 小于所设临界值时,进入步骤 S506 的操作,将凝固反应终止推定时间 t_0 定为凝固反应终止时间 t_f 。

[0077] 决定了凝固反应终止时间 t_f 后,在步骤 S507 中,根据凝固开始时间 t_s 和凝固反应终止时间 t_f 求出凝固时间 $t_{f'}$ 。

[0078] 具体来说,如果将凝固反应曲线 R 上的最大透射光量(基线位置)和凝固反应终止时间 t_f 处的透射光量两者之间的变化量设为 100%,那么当变化量达到 90% 时的时间 $t_{f'}$ 就是凝固时间。

[0079] 凝固反应终止推定时间 t_0 是以凝固开始时间 t_s 为起始点,以一定时间间隔依次设定的,直至按上述步骤确定了凝固反应终止时间 t_f 为止。也就是说,在图 7 的步骤 505 中,当面积比 (S_2/S_1) 大于所设临界值时,可以判断这个凝固反应终止推定时间 t_0 不是凝固反应终止时间 t_f ,并于步骤 S508,将凝固反应终止推定时间 t_0 向前推进一定的时间,设定新的凝固反应终止推定时间 t_0 。然后按照这个新的凝固反应终止推定时间 t_0 ,重复步骤 S503 ~ S505 的操作。

[0080] 总结上述过程,在本实施方式中,在控制装置 4 中分别进行了以下几个操作:绘图过程,绘制能够反映透射光量随时间变化的凝固反应曲线;判断过程,以凝固反应终止推定时间 t_0 (被评价时间)为基准,就截止此前的时间 t_1 的时间区域和截止此后的时间 t_2 的时间区域,分别求出基线 BL 与凝固反应曲线 R 之间形成的第 1、第 2 面积 S1 和 S2,然后再根据第 1 面积 S1 和第 2 面积 S2 判断凝固反应终止时间;获取过程,根据判断出的凝固反应终止时间 t_f ,获取表示试样特性的凝固时间 $t_{f'}$ 。即可以说,控制装置 4 具备分别进行上述三种操作的绘图功能、判断功能和获取功能。

[0081] [临界值]

[0082] 在图 8(a) 中,如果于点 P_s 到点 P_f 的范围内设定凝固反应终止推定时间 t_0 ,求出面积 S1 和 S2 的话,那么由于该范围内凝固反应曲线 R 的倾斜度很大,求得的面积 S1 和 S2 的比值也会变大。另一方面,如果以变曲点 P_f 处的时间作为凝固反应终止推定时间 t_0 ,面积 S1 和 S2 的比值要比在变曲点 P_f 之前的范围内求得的面积比小很多。因此,变曲点 P_f 之前范围内的面积比 (S_2/S_1) 与变曲点 P_f 处的面积比 (S_2/S_1) 可以明确区分开来。临界值可适当地设定成能够捕捉上述变化的数值。

[0083] 具体而言,临界值应该在考虑到上述要素的基础上,根据各个项目中对试样或者质控品进行数次检测的结果(试验值)而设定。例如将临界值设定为 1.2 ~ 1.8 范围内的数值。并且临界值还应因检测项目以及试剂种类等的不同而变化。

[0084] [时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0)]

[0085] 为了求出面积 S1、S2 而设定的时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0) 是可变的,并且能够根据检测项目而改变。

[0086] 图 10 为设定时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0) 的表格。该表格事先存储在控制装置 4 的存储器中,当分析装置 1 开始检测时,由控制装置 4 的键盘 4c(图 1) 输入检测项

目,控制装置 4 根据上述表格,选择与输入的检测项目相对应的试剂的同时,设定时间段 (t_0-t_1) 和时间段 (t_2-t_0)。图 10 所示的例子中,如果选择项目 A,则设定试剂 d 和时间段 x 、 y ,如果选择项目 B,则设定试剂 β 和时间段 x' 、 y' 。并且临界值也是根据检测项目而设定的。

[0087] [本实施方式的效果]

[0088] 如以上说明的那样,在本实施方式中,并不是依据各指定时间透射光量的变化(即凝固反应曲线 R 的倾斜度)来辨别凝固反应曲线 R 的变化(变曲点 Pf),而是根据以某一时间 t_0 为基准的前后面积 S1、S2 的变化来测定凝固反应曲线 R 的变化,所以即使透射光量的测定值受干扰因素的影响而变动,该干扰因素对上述面积 S1、S2 的影响也会减弱,因此能够更准确地求得变曲点 Pf。

[0089] 如果是纤维蛋白原量的数值较低的异常试样,则如图 8(a) 所示,会生成在凝固反应曲线 R 的上侧以更加平缓的坡度延伸的凝固反应曲线 R' ,即便用这种凝固反应曲线 R' ,也能够判断实际的凝固反应终止时间(变曲点 Pf),并获取凝固时间。

[0090] 此外,尽管实际的凝固反应已经终止,但光学变化继续进行的试样(如高浓度纤维蛋白原样品、肝磷脂样品),也能够准确判断光学变化中途阶段的变曲点 Pf。

[0091] 在图 8(a) 中,凝固时间并不是变曲点 Pf 的时间 t_f ,而是在它之前的时间 t_f' (透射光量达到 90% 时)。这是因为将能够获取比凝固反应曲线 R 变动较大的变曲点 Pf 更加稳定的测定值的时间作为基准。并且,之所以采用变曲点 Pf 之前的时间 t_f' ,而不是变曲点 Pf 之后的时间,是因为变曲点 Pf 之前的时间对于透射光量变化的时间变化较小,能够缩小与真正凝固时间 t_f 之间的误差。

[0092] 并且,在本发明中,从凝固开始时间 t_s 到变曲点 Pf 的时间 t_f 之间的任意一个时间,都可以作为凝固时间 t_f' 。

[0093] [本实施方式的效果验证]

[0094] 图 8(b) 是对同一种试样,用本实施方式的分析装置 1 和其它的分析装置(如粘度检测装置)获取凝固时间 t_f' 、Z,将它们组合在一张图表中。将使用其它分析装置获得的凝固时间 Z 作为参照,如果使用本实施方式获得的凝固时间 t_f' 与凝固时间 Z 相一致,则可以认为该凝固时间 t_f' 是正确的。

[0095] 另一方面,图 9(b) 是作为比较的例子,将使用传统方法测得的凝固时间 t_f' 与作为参考的凝固时间 Z 组合在一张图表中。传统方法如图 9(a) 所示,求出各指定时间 Δt 的透射光量的变化量 ΔE ,将该变化量 ($\Delta E/\Delta t$) 在所定临界值以下的时间视为凝固反应终止时间 t_f ,当以凝固开始时间到凝固反应终止时间 t_f 的透射光量的变化为 100% 时,则将该变化 X% (如 $X=50$) 的时间作为凝固时间 t_f' 。

[0096] 图 8(b) 和图 9(b) 中所示的直线 T 是与凝固时间 Z 与凝固时间 t_f' 几乎一致的线条。

[0097] 图 9(b) 与图 8(b) 相比较,特别是在区域 A 附近,凝固时间 Z、 t_f' 从直线 T 起上下扩散地散乱分布。因此,如果比如以 20 秒的线作为临界值,在此之下判断为正常试样,之上则判断为异常试样,则以凝固时间 Z 作为基准判定为正常而以凝固时间 t_f' 作为基准判定为异常的试样,或相反的试样就会增多。能够将正常试样判定为正常试样的指数被称为特异度,图 9(b) 中所示的比较例的特异度为 76%。

[0098] 与此相反,本实施方式如图 8(b) 所示,相对于直线 T 的凝固时间 Z、 tf' 的散乱分布逐渐减小,能够求得更加准确的凝固时间 tf' 。并且,在本实施方式中,特异度约为 93%,与比较例相比显示出较高值。

[0099] 本发明并不局限于上述实施方式,而能够适当地进行设计变更。如,本发明不仅仅局限于血浆凝血酶时间的测定,同样也可以用于其它项目 (PT、PATT、LA、Fbg 等) 的测定。并且,本发明还可以用于凝血反应以外的检测,如血小板凝集反应检测。

[0100] 基线 BL 可以任意设定为与时间轴平行的一定的直线。但是,在进行凝血酶时间测定的时候,最好设定为与凝固反应曲线 R 之间形成的面积可以表示凝血酶生成量的基线 (在上述实施方式中说明的基线 BL)。

[0101] 时间段 (t_0-t_1) 与时间段 (t_2-t_0) 既可以是同一值,也可以是不同值。

[0102] 上述实施方式是将第 1、第 2 面积 S1、S2 的面积比与所定临界值进行比较,也可以通过第 1、第 2 面积 S1、S2 的面积差与所定临界值相比较,来判断凝固反应终止时间。

[0103] 此外,本发明除了血样,还可以作为其它试样的检测装置来使用。

[0104] 在上述实施方式中,面积 S1 是由点 A0、点 B0、点 A1 及点 B1 这四点构成的,使用了从点 B0 到点 B1 之间近似于直线的凝固反应曲线 R,也可以使用从点 B0 到点 B1 之间近似 (如近似曲线) 的凝固反应曲线 R。

[0105] 同样,面积 S2 是由点 A0、点 B0、点 A2 及点 B2 这四点构成的,使用了从点 B0 到点 B2 之间近似于直线的凝固反应曲线 R,也可以使用从点 B0 到点 B2 之间近似 (如近似曲线) 的凝固反应曲线 R。

[0106] 并且,在上述实施方式中,是将凝固反应曲线 R 和基线 BL 之间构成的面积设为 S1、S2,也可以将基线 BL 设为时间轴,将凝固反应曲线 R 与时间轴之间的面积设为 S1、S2。

[0107] 此外,在上述实施方式中,把凝固反应曲线 R 作近似处理,而如果将到时间段 (t_0-t_1) 为止及时间段 (t_2-t_0) 设为一定值以上,那么就没有必要作近似处理了。

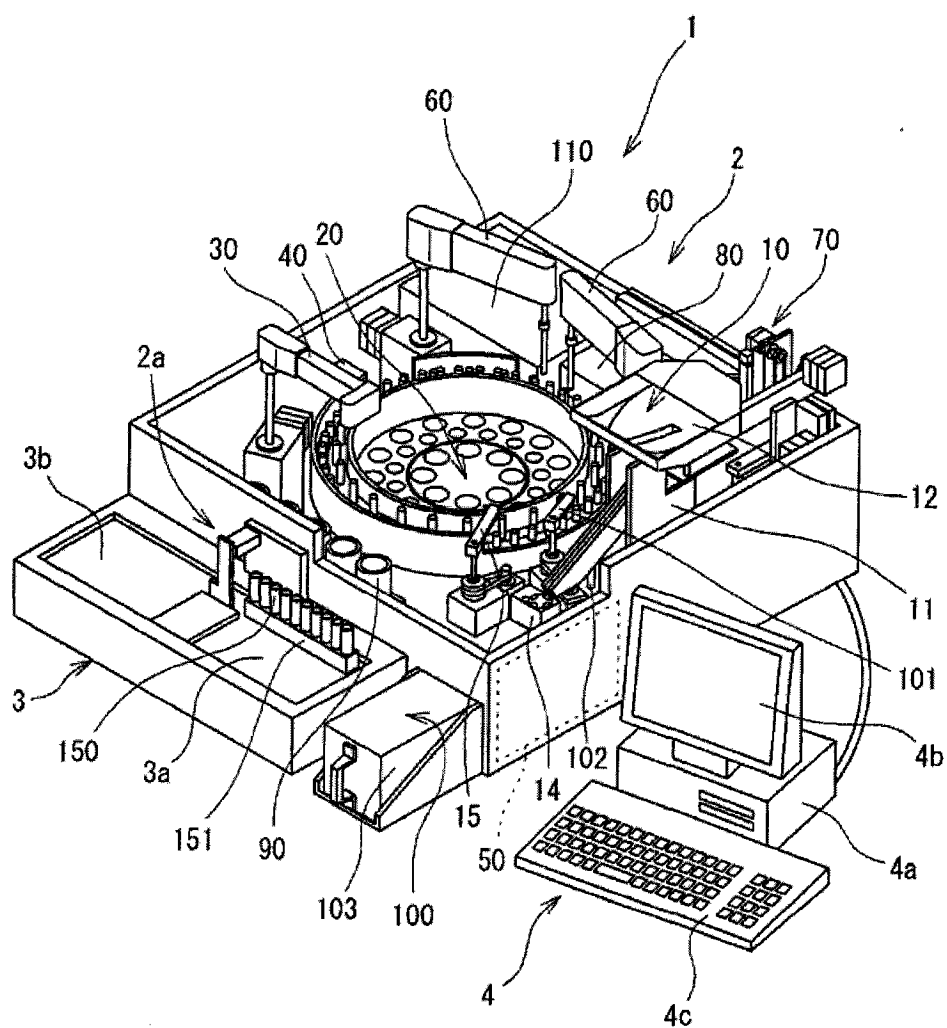


图 1

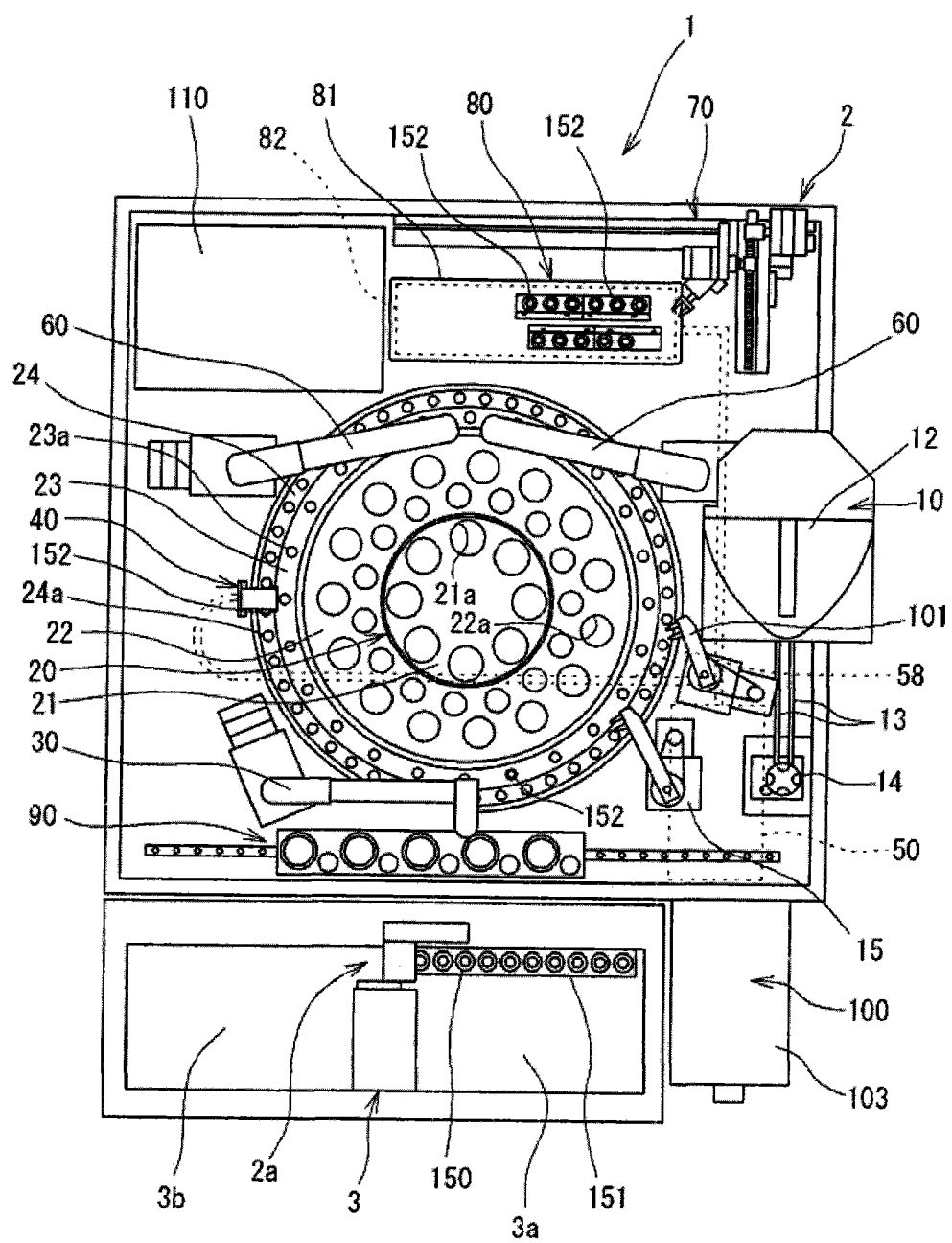


图 2

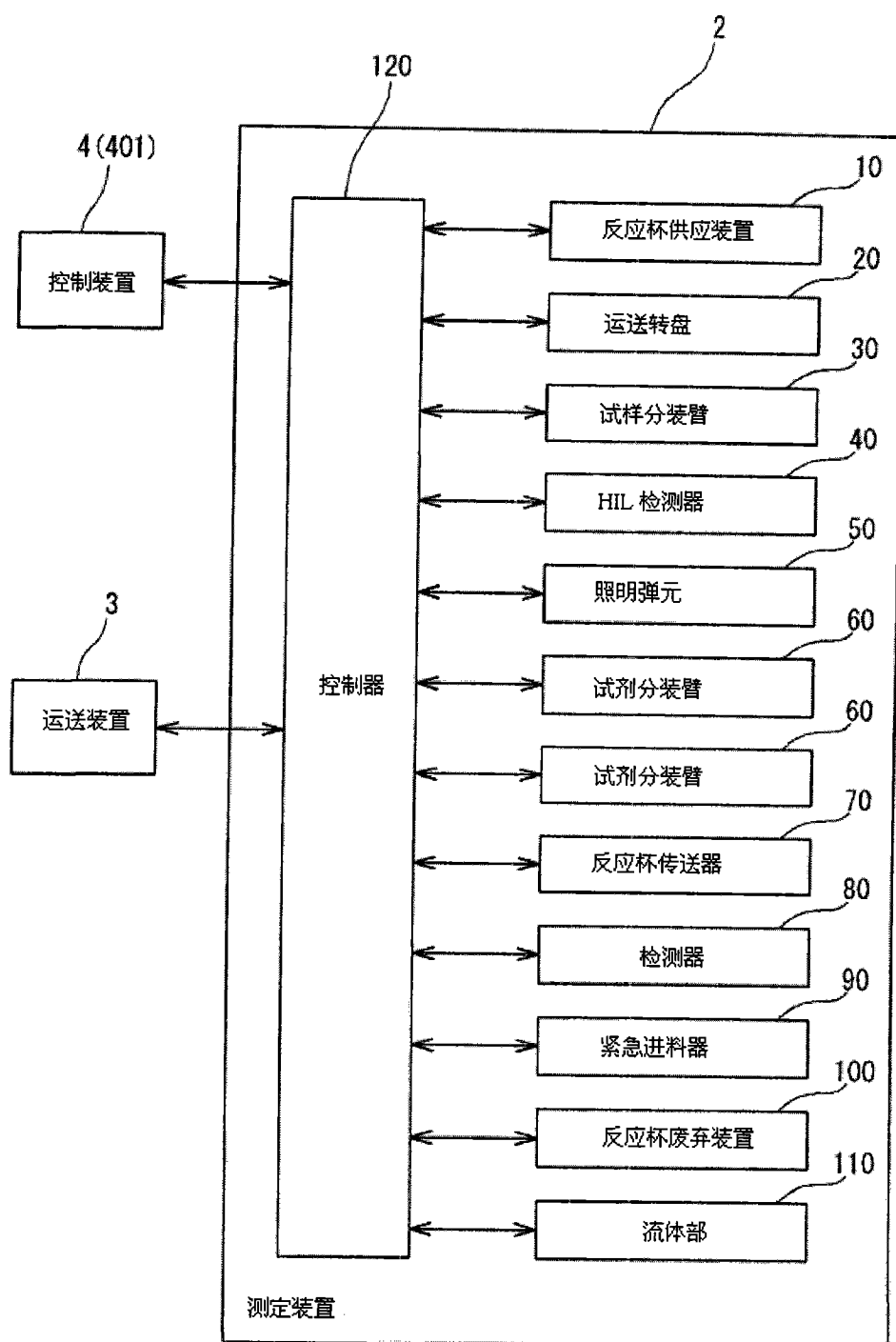


图 3

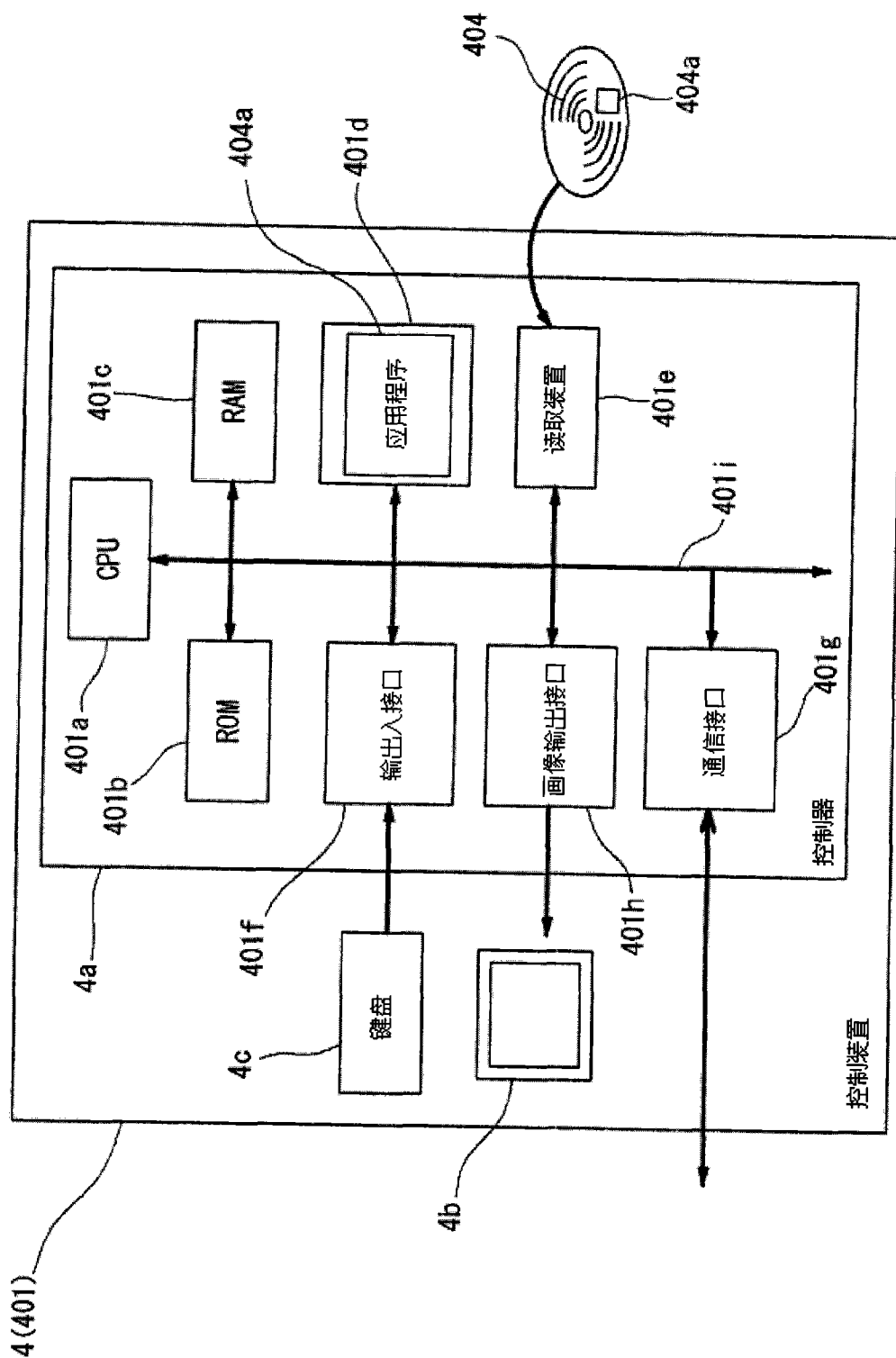


图 4

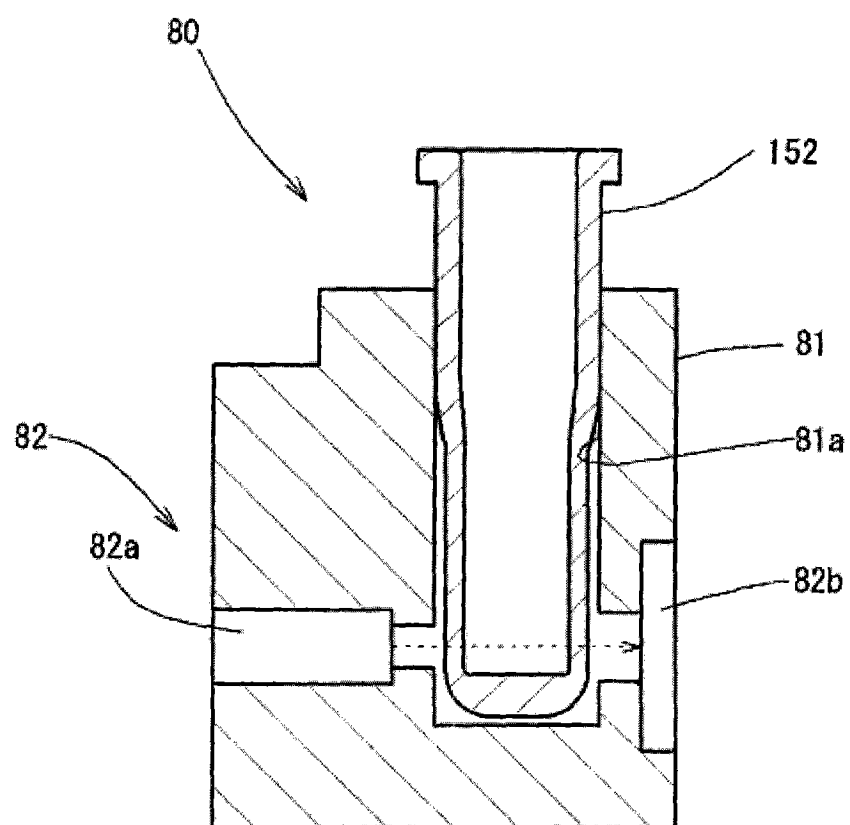


图 5

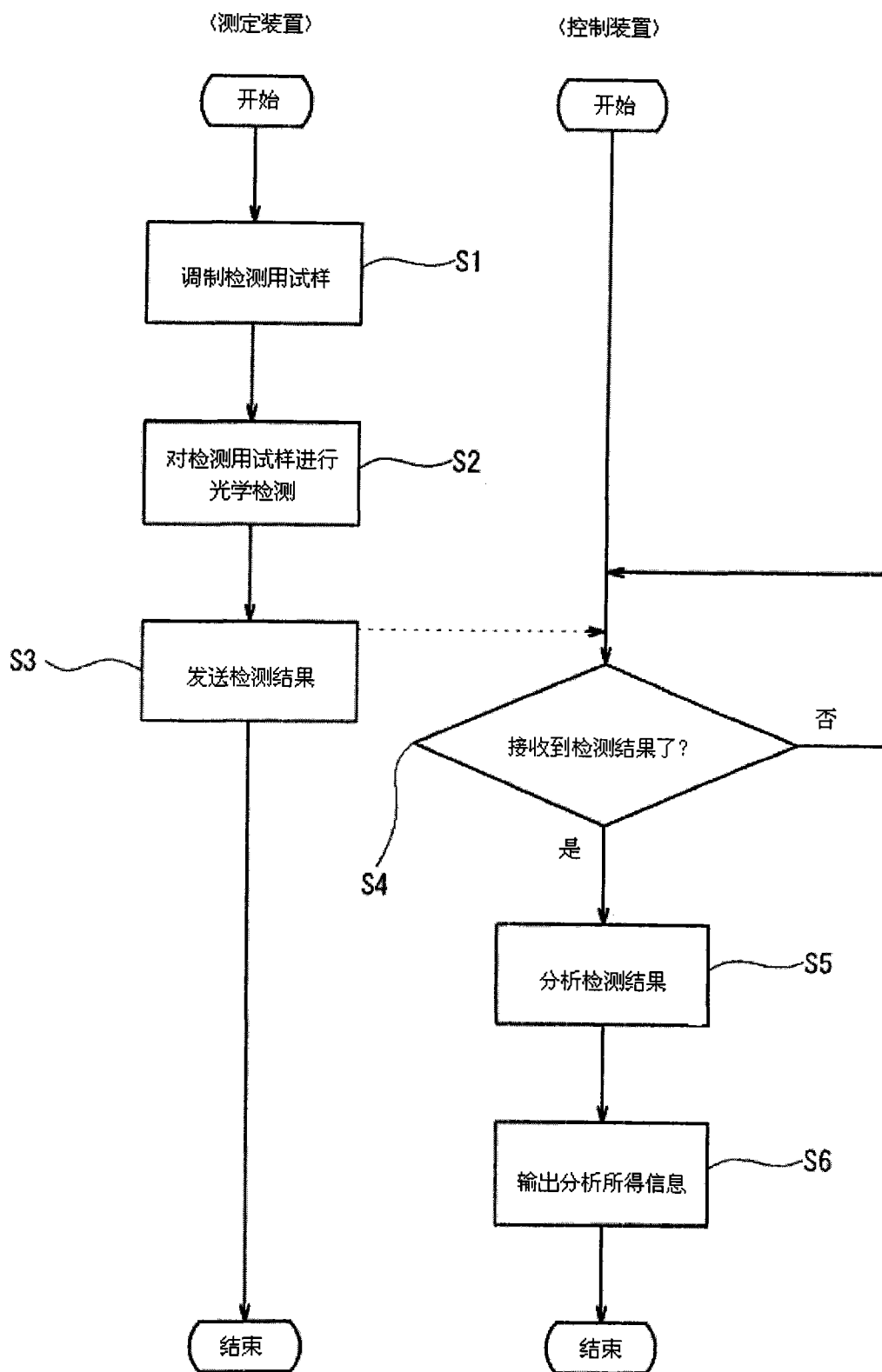


图 6

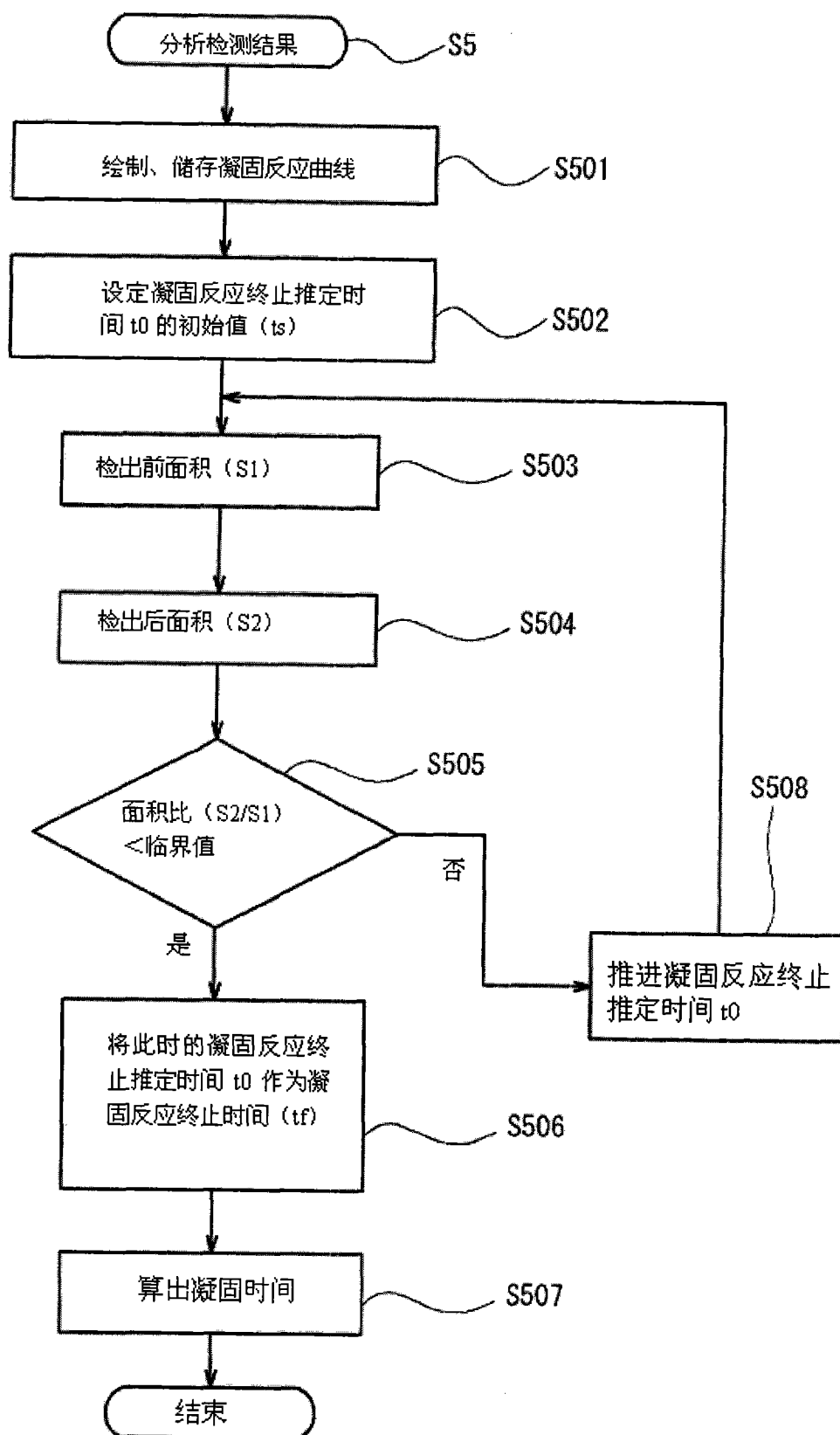


图 7

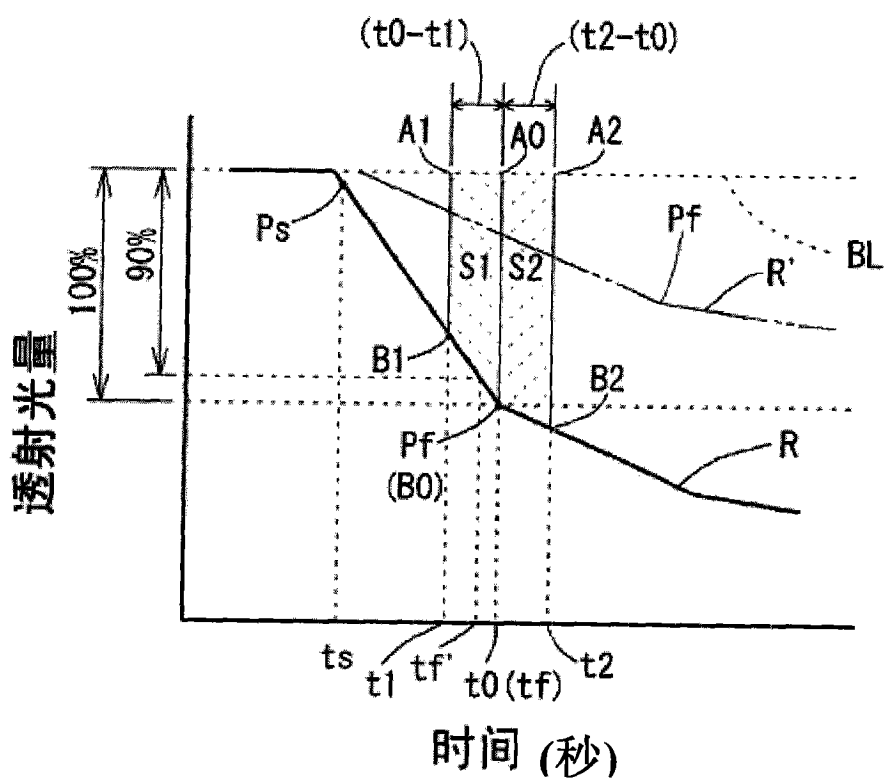


图 8a

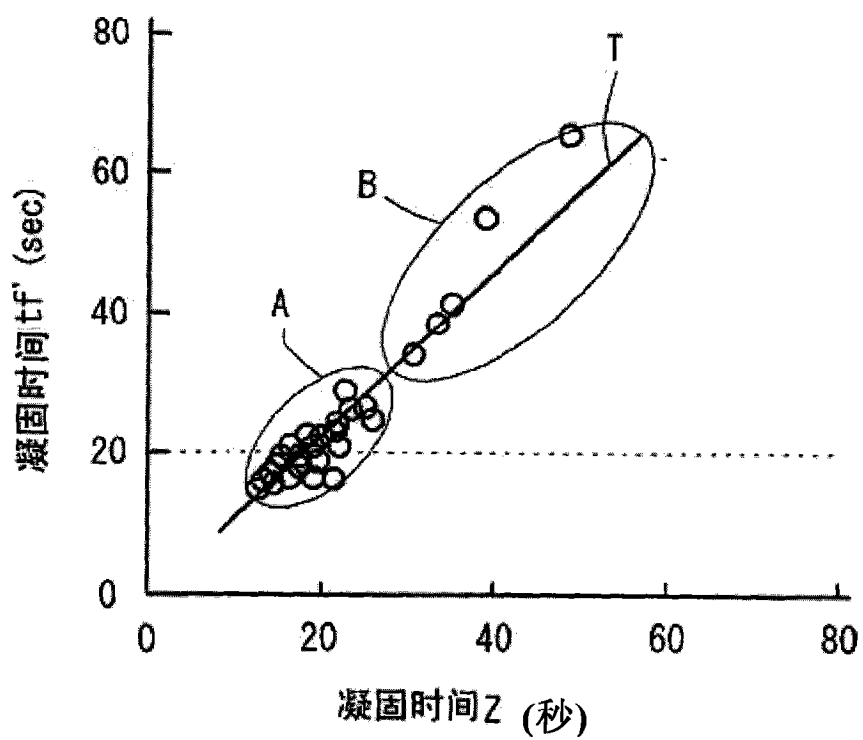


图 8b

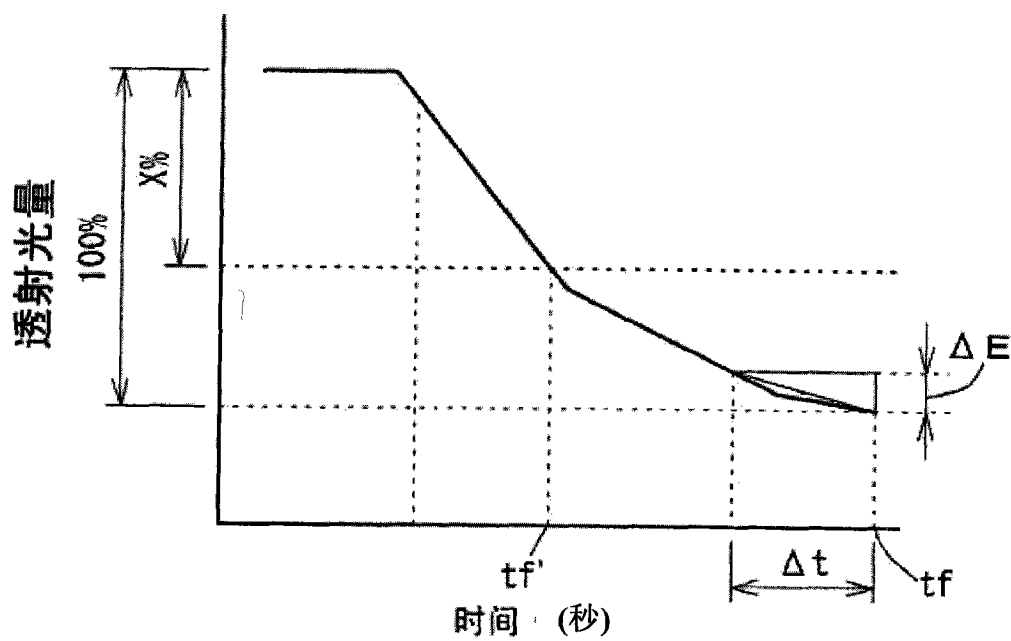


图 9a

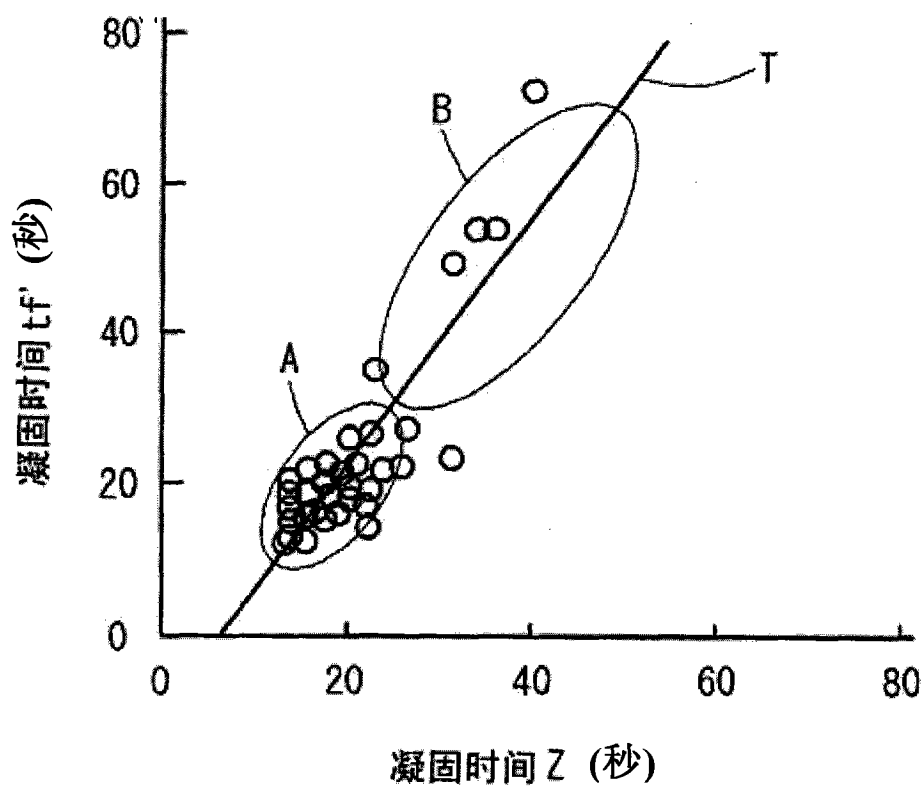


图 9b

项目	试剂	时间段	
		t0-t1	t2-t0
A	α	x	y
B	β	x'	y'
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•

图 10