



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101978373 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 06

(21) 申请号 200880128146. 7  
 (22) 申请日 2008. 02. 19  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2010. 09. 17  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2008/002174 2008. 02. 19  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02009/105062 EN 2009. 08. 27  
 (73) 专利权人 贝克顿·迪金森公司  
 地址 美国加利福尼亚  
 (72) 发明人 P·S·贝蒂  
 (74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
 利商标事务所 11038  
 代理人 张阳  
 (51) Int. Cl.  
 G06F 19/00(2011. 01)

(56) 对比文件  
 WO 2006/023470 A1, 2006. 03. 02, 说明书第  
 1 页第 1-28 行, 第 5 页第 1-6 行, 权利要求 80-82.  
 US 2003/0009399 A1, 2003. 01. 09, 说明书第  
 12-150 段.  
 US 5770394 A, 1998. 06. 23, 全文.  
 US 2005/0037512 A1, 2005. 02. 17, 全文.  
 审查员 李琰

权利要求书6页 说明书14页 附图9页

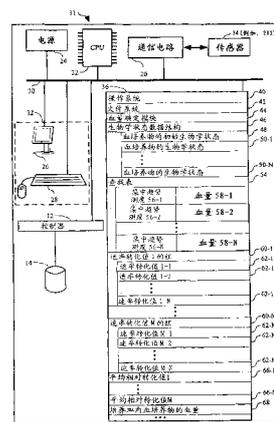
(54) 发明名称

用于确定血培养物内的血量的系统和方法

(57) 摘要

提供了用于确定血培养物内的血量的系统、方法和装置, 其中获取培养物的初始生物学状态以及随后培养物生物学状态的周期性测量值。对于每个测量值, 算出各测量值与初始测量值之间的规格化相对值, 由此得到多个规格化相对值。对于由规格化相对值代表的各时间点的每个间隔, 算出规格化相对值在该间隔内的一阶导数, 由此得到多个速率转化值。对于多个速率转化值中的每组速率变换值, 计算平均相对转化值, 由此得到多个平均相对转化值。使用将平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配的查找表来确定培养物内的血量。

CN 101978373 B



1. 一种确定培养皿内血培养物中的血量的方法,所述方法包括:

(A) 为所述培养皿内血培养物的生物学状态的多个测量值中的每个相应测量值,计算(i) 该相应测量值与(ii) 在初始时间点测得的血培养物的初始生物学状态之间规格化相对值,由此形成多个规格化相对值,其中所述多个测量值中的每个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得;

(B) 为第一时间点和第二时间点之间各时间点的每一个相应预定的固定间隔,确定针对在各时间点的该相应预定的固定间隔内生物学状态各测量值的规格化相对值的一阶导数,由此形成多个速率转化值,其中多个速率转化值包括多组速率转化值,其中多组速率转化值中的每个相应组速率转化值针对第一时间点和第二时间点之间的连续时间点的不同组;

(C) 为多组速率转化值中的每个相应组速率转化值,计算平均相对转化值作为该相应组速率转化值中每个速率转化值的集中趋势测度,由此计算多个平均相对转化值;以及

(D) 基于多个平均相对转化值的集中趋势测度,确定所述培养皿内血培养物中的血量。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中确定步骤 (D) 包括将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与查找表相比较,其中所述查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配,由此确定所述培养皿内血培养物中的血量。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括:

(E) 将所述培养皿内血培养物中的血量输出至用户接口装置、监视器、或者包括计算机可读存储介质或计算机可读存储器的本地或远程计算机系统;或者显示所述培养皿内血培养物中的血量。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中第一时间点位于所述初始时间点之后的一个或多个小时,以及第二时间点位于所述初始时间点之后的四个或更多个小时。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中第一时间点位于初始时间点之后的 1.5 小时到 3 小时之间,以及第二时间点位于初始时间点之后的 4.5 小时到 5.5 小时之间。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中在所述多组速率转化值的第一组速率转化值中的速率转化值的所述集中趋势测度包括:

在所述第一组速率转化值中的每一个速率转化值的几何均值,

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的算数均值,

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的中位数,或者

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的众数。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述多个平均相对转化值的集中趋势测度包括:

所述多个平均相对转化值的几何均值,

所述多个平均相对转化值的算数均值,

所述多个平均相对转化值的中位数,或者

所述多个平均相对转化值的众数。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述血培养物生物学状态的多个测量值中的测量值分别在第一时间点和第二时间点之间的周期性时间间隔处由所述血培养物测得。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述周期性时间间隔是在 1 分钟到 20 分钟之间的时间量。

10. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述周期性时间间隔是在 5 分钟到 15 分钟之间的时间量。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于:

在计算多个平均相对转化值的集中趋势测度之前从所述多个平均相对转化值移除所述多个平均相对转化值中低于第一阈值或高于第二阈值的每个平均相对转化值,以及

从所述多个平均相对转化值中移除的每个平均相对转化值不影响在比较步骤 (D) 中使用所述多个平均相对转化值的集中趋势测度。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述血培养物的初始生物学状态通过与所述血培养物接触的传感器的荧光输出来确定。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述传感器的荧光输出的量受  $\text{CO}_2$  浓度、 $\text{O}_2$  浓度、或 pH 的影响。

14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 10 到 50,000 个测量值。

15. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 100 到 10,000 个测量值。

16. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 150 到 5,000 个测量值。

17. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间的时间窗内的各时间点的每个速率转化值组成,并且其中所述时间窗是在 20 分钟到 10 小时之间的时间段。

18. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间且在其间测量所述培养皿内血培养物的生物学状态的时间窗内的所有时间点的速率转化值组成,并且其中所述时间窗的持续时间是 20 分钟到 2 小时之间的时间段。

19. 如权利要求 1 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间且在其间测量所述培养皿内血培养物的生物学状态的时间窗内的所有时间点的速率转化值组成,并且其中所述时间窗的持续时间是 30 分钟到 90 分钟之间的时间段。

20. 如权利要求 1 所述的方法,其中多个速率转化值中的每组速率转化值由 4 到 20 个的连续的速率转化值组成。

21. 如权利要求 1 所述的方法,其中多个速率转化值中的每组速率转化值由 5 到 15 个的连续的速率转化值组成。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中在多个平均相对转化值中存在 5 到 500 个平均相对转化值。

23. 如权利要求 1 所述的方法,其中在多个平均相对转化值中存在 20 到 100 个平均相对转化值。

24. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述血培养物中的血量在 1ml 到 40ml 之间。

25. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述血培养物中的血量在 2ml 到 10ml 之间。

26. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述培养皿包括与所述血培养物流体连通的传感

器成分,其中所述传感器成分包括发光化合物,所述发光化合物一旦暴露于氧中,当由含有使得所述发光化合物发光的波长的光照射时呈现出发光性质的改变,其中所述传感器成分的存在对血培养物没有破坏性并且所述血培养物的初始生物学状态由包括如下步骤的方法测得:

由含有使得所述发光化合物发光的波长的光照射所述传感器成分;以及在用所述光照射所述传感器成分的同时观察来自所述发光化合物的发光强度。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述发光化合物被包含在相对不透水和非气溶性但对氧有高渗透性的基质中。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中所述基质包括橡胶或塑料。

29. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述血培养物的初始生物学状态由比色计装置、荧光剂装置、浊度计装置或红外装置测得。

30. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述生物学状态的多个测量值中的每一个生物学状态由比色计装置、荧光剂装置、浊度计装置或红外装置测得。

31. 一种用于确定培养皿中血培养物内的血量的设备,包括:

(i) 用于为所述培养皿内血培养物的生物学状态的多个测量值中的每个相应测量值,计算 (i) 该相应测量值与 (ii) 血培养物的初始生物学状态之间规格化相对值,由此形成多个规格化相对值的装置,其中所述多个测量值中的每个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得;

(ii) 用于为第一时间点和第二时间点之间各时间点的每一个相应预定的固定间隔,确定针对在各时间点的该相应预定的固定间隔内生物学状态各测量值的规格化相对值的一阶导数,由此形成多个速率转化值的装置,其中多个速率转化值包括多组速率转化值,其中多组速率转化值中的每个相应组速率转化值针对第一时间点和第二时间点之间的连续时间点的不同组;

(iii) 用于为多组速率转化值中的每个相应组速率转化值,计算平均相对转化值作为该相应组速率转化值中每个速率转化值的集中趋势测度,由此计算多个平均相对转化值的装置;以及

(iv) 用于基于多个平均相对转化值的集中趋势测度,确定所述培养皿内血培养物中的血量的装置。

32. 如权利要求 31 所述的设备,其中用于确定血量的装置包括:

查找表,包括在 (i) 针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的第一组值和 (ii) 一组血量之间的匹配,其中对于所述第一组值内针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的每个值,在所述血量组中存在相应的血量;以及

用于将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与查找表相比较的装置,其中所述查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配。

33. 一种确定培养皿内血培养物中的血量的方法,所述方法包括:

(A) 获取所述培养皿内血培养物的多个测量值,所述多个测量值中的每一个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得;

(B) 为第一时间点和第二时间点之间各时间点的每一个相应预定的固定间隔,确定针对在各时间点的该相应预定的固定间隔内生物学状态各测量值的一阶导数,由此形成多个

速率转化值,其中多个速率转化值包括多组速率转化值,其中多组速率转化值中的每个相应组速率转化值针对第一时间点和第二时间点之间的连续时间点的不同组;

(C) 为多组速率转化值中的每个相应组速率转化值,计算平均相对转化值作为该相应组速率转化值中每个速率转化值的集中趋势测度,由此计算多个平均相对转化值;以及

(D) 基于多个平均相对转化值的集中趋势测度,确定所述培养皿内血培养物中的血量。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中确定步骤 (D) 包括将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与查找表相比较,其中所述查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配,由此确定所述培养皿内血培养物中的血量。

35. 如权利要求 33 所述的方法,所述方法还包括:

(E) 将所述培养皿内血培养物中的血量输出至用户接口装置、监视器、或者包括计算机可读存储介质或计算机可读存储器的本地或远程计算机系统;或者显示所述培养皿内血培养物中的血量。

36. 如权利要求 33 所述的方法,其中第一时间点位于初始时间点之后的一个或多个小时,以及第二时间点位于所述初始时间点之后的四个或更多个小时。

37. 如权利要求 33 所述的方法,其中第一时间点位于初始时间点之后的 1.5 小时到 3 小时之间,以及第二时间点位于初始时间点之后的 4.5 小时到 5.5 小时之间。

38. 如权利要求 33 所述的方法,其中在所述多组速率转化值的第一组速率转化值中的速率转化值的所述集中趋势测度包括:

在所述第一组速率转化值中的每一个速率转化值的几何均值,

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的算数均值,

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的中位数,或者

在所述第一组速率转化值中的速率转化值的众数。

39. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述多个平均相对转化值的集中趋势测度包括:

所述多个平均相对转化值的几何均值,

所述多个平均相对转化值的算数均值,

所述多个平均相对转化值的中位数,或者

所述多个平均相对转化值的众数。

40. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述血培养物生物学状态的多个测量值中的测量值分别在第一时间点和第二时间点之间的周期性时间间隔处由所述血培养物测得。

41. 如权利要求 40 所述的方法,其中所述周期性时间间隔是在 1 分钟到 20 分钟之间的时间量。

42. 如权利要求 40 所述的方法,其中所述周期性时间间隔是在 5 分钟到 15 分钟之间的时间量。

43. 如权利要求 33 所述的方法,其中:

在计算多个平均相对转化值的集中趋势测度之前从所述多个平均相对转化值移除所述多个平均相对转化值中低于第一阈值或高于第二阈值的每个平均相对转化值,以及

从所述多个平均相对转化值中移除的每个平均相对转化值不影响在比较步骤 (D) 中使用所述多个平均相对转化值的集中趋势测度。

44. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述血培养物的初始生物学状态通过与所述血培

养物接触的传感器的荧光输出来确定。

45. 如权利要求 44 所述的方法,其中所述传感器的荧光输出的量受  $\text{CO}_2$  浓度、 $\text{O}_2$  浓度、或 pH 的影响。

46. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 10 到 50,000 个测量值。

47. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 100 到 10,000 个测量值。

48. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述培养皿内的血培养物生物学状态的多个测量值包括血培养物生物学状态的 150 到 5,000 个测量值。

49. 如权利要求 33 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间的时间窗内的各时间点的每个速率转化值组成,并且其中所述时间窗是在 20 分钟到 10 小时之间的时间段。

50. 如权利要求 33 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间且在其间测量所述培养皿内血培养物的生物学状态的时间窗内的所有时间点的速率转化值组成,并且其中所述时间窗的持续时间是 20 分钟到 2 小时之间的时间段。

51. 如权利要求 33 所述的方法,其中步骤 (B) 中各时间点的每个相应预定的固定间隔由针对第一时间点和第二时间点之间且在其间测量所述培养皿内血培养物的生物学状态的时间窗内的所有时间点的速率转化值组成,并且其中所述时间窗的持续时间是 30 分钟到 90 分钟之间的时间段。

52. 如权利要求 33 所述的方法,其中多个速率转化值中的每组速率转化值由 4 到 20 个的连续的速率转化值组成。

53. 如权利要求 33 所述的方法,其中多个速率转化值中的每组速率转化值由 5 到 15 个的连续的速率转化值组成。

54. 如权利要求 33 所述的方法,其中在多个平均相对转化值中存在 5 到 500 个平均相对转化值。

55. 如权利要求 33 所述的方法,其中在多个平均相对转化值中存在 20 到 100 个平均相对转化值。

56. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述血培养物中的血量在 1ml 到 40ml 之间。

57. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述血培养物中的血量在 2ml 到 10ml 之间。

58. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述培养皿包括与所述血培养物流体连通的传感器成分,其中所述传感器成分包括发光化合物,所述发光化合物一旦暴露于氧中,当由含有使得所述发光化合物发光的波长的光照射时呈现出发光性质的改变,其中所述传感器成分的存在对血培养物没有破坏性并且所述血培养物的初始生物学状态由包括如下步骤的方法测得:

由含有使得所述发光化合物发光的波长的光照射所述传感器成分;以及

在用所述光照射所述传感器成分的同时观察来自所述发光化合物的发光强度。

59. 如权利要求 58 所述的方法,其中所述发光化合物被包含在相对不透水和非气溶性但对氧有高渗透性的基质中。

60. 如权利要求 59 所述的方法,其中所述基质包括橡胶或塑料。

61. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述血培养物的初始生物学状态由比色计装置、荧光剂装置、浊度计装置或红外装置测得。

62. 如权利要求 33 所述的方法,其中所述生物学状态的多个测量值中的每一个生物学状态由比色计装置、荧光剂装置、浊度计装置或红外装置测得。

## 用于确定血培养物内的血量的系统和方法

### 技术领域

[0001] 公开了用于确定培养皿内血培养物中的血量 (amount of blood) 的系统和方法。

### 背景技术

[0002] 对血液中微生物的快速可靠检测是临床微生物实验室最重要的功能之一。存在适用于各实验室的各种不同的血培养物系统和装置。例如,经常用于这一任务的 **BACTEC®** 辐射测量和非辐射测量系统 (Becton Dickenson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Maryland)。例如, **BACTEC®** 9240 仪器可容纳多达 240 个血培养皿并且用作培育箱、搅拌器和检测系统。每个培养皿都包含荧光 CO<sub>2</sub> 传感器,并且各传感器被连续监测 (例如,每 10 分钟)。通过基于增加的变化率以及 CO<sub>2</sub> 产物持续增加的生长检测计算机算法,而不是通过使用生长指标阈值或增量值,将培养物识别为阳性。一旦已装载培养皿, **BACTEC®** 9240 就完全自动工作。

[0003] 诸如 **BACTEC®** 9240 的血培养物系统的最优性能依赖于每样本的正确血量。最优水平以下的样本培养物会因为从有限血体积中获取活有机体的降低可能性而影响到机体恢复。因为无法适当稀释或移除样本中的抑制剂,或者因为创建血液与用做养分的标本 (诸如氧或糖) 中存在的任何微生物相竞争的不利的竞争性局面并由此超出培养基的设计熟悉,最优水平以上的样本培养物会降低活有机体的恢复。血液会通过其在生长存在时掩蔽生长的存在而影响系统的性能。例如,当培养的血液过多或过少时,由于检测微生物存在的加速信号有可能均化至血液背景信号中。

[0004] 在给定上述背景的情况下,本领域内需要用于确定培养物内的血量的方法。实践中,确定培养物内的血量的能力例如可以实现针对血培养物质量的反馈系统 (包括放血术反馈)、识别规程 (protocol) 期间远高于或低于充满的培养皿 (以警告工作人员培养物的质量受损) 并基于存在的不同血液水平调节内部生长检测算法的能力。

### 发明内容

[0005] 为了满足本领域的上述需要,提供了用于确定血培养皿内血量 (例如,血体积) 的系统、方法和设备。已经设计出例如用于提供代谢速率评估的数据转化方法,代谢速率随时间的变化允许对血培养皿内代谢活动的初始速率进行评估并可被标准化为存在的血量,由此允许对血培养物中血量的评估。在向小瓶内添加过度血液的情况下,就可立即把这一血体积确定反馈给用户。从而能够促使用户将该标本分开以得到更精确的结果。由此,本发明的系统和方法就能够提供微生物及相关领域内有用的多种应用,并且在细胞培养物无菌测试法中找到具体应用。

[0006] 在一个方面,本发明提供一种用于确定培养皿内血培养物中血量的方法。在该方法中,在初始时间点测量所述培养皿内血培养物的初始生物学状态。随后,获取所述培养皿内血培养物的生物学状态的多个测量值,所述多个测量值中的每一个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得。对于多个测量值中的每一个测量值,计算各测量值

和血培养物初始生物学状态之间的规格化相对值,由此形成多个规格化相对值。所述多个规格化相对值能够基于时间被拆分成第一时间点和第二时间点之间各时间点的预定的固定时间间隔。例如,第一预定的固定间隔可以包括前 10 个规格化相对值,第二预定的固定间隔可以包括下 10 个规格化相对值,等等,直到达到第二时间点。针对第一时间点和第二时间点之间各时间点的预定的固定间隔中的每一个预定的固定间隔,确定在该预定的固定间隔内各规格化相对值的一阶导数,由此形成多个速率转化值。

[0007] 在这一实施例中,存在针对各时间点的每个预定的固定间隔的速率转化值。所述多个速率转化值可被认为是包括多组速率转化值。速率转化值的每一组分别针对第一时间点和第二时间点之间连续时间点的不同组。例如,第一组速率转化值可以是多个速率转化值中前 7 个速率转化值,第二组速率转化值可以是多个速率转化值中下 7 个速率转化值,等等。针对所述多组速率转化值中的每一组速率转化值,计算平均相对转化值作为该组速率转化值中每一个速率转化值的集中趋势测度。由此方式,计算多个平均相对转化值。在某些实施例中,将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与可选查找表相比较,其中所述可选查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与一血量相匹配,由此确定所述培养皿内血培养物中的血量。

[0008] 在某些实施例中,将所述培养皿内血培养物中的血量输出至用户接口装置、监视器、计算机可读存储介质、计算机可读存储器、或者本地或远程计算机系统。在某些实施例中,则显示所述培养皿内血培养物中的血量。在某些实施例中,第一时间点位于所述初始时间点的一个或多个小时之后,并且第二时间点位于所述初始时间点的四个或更多个小时之后。在某些实施例中,第一时间点位于初始时间点的 1.5 小时到 3 小时之后,第二时间点位于初始时间点的 4.5 小时到 5.5 小时之后。

[0009] 在某些实施例中,在所述多组速率转化值的第一组速率转化值中的速率转化值的所述集中趋势测度包括在所述第一组速率转化值中的每一个速率转化值的几何均值、算数均值、中位数或众数。在某些实施例中,所述多个平均相对转化值的集中趋势测度包括所述多个平均相对转化值的几何均值、算数均值、中位数或众数。

[0010] 在某些实施例中,其中所述血培养物生物学状态的多个测量值中的测量值分别在第一时间点和第二时间点之间的周期性时间间隔处从所述血培养物测得。例如,在某些实施例中,所述周期性时间间隔是 1 分钟到 20 分钟之间、5 分钟到 15 分钟之间、30 秒到 10 分钟之间、每十分钟、8 分钟到 12 分钟之间等。

[0011] 在某些实施例中,在计算多个平均相对转化值的集中趋势测度之前从所述多个平均相对转化值移除所述多个平均相对转化值中低于第一阈值或高于第二阈值的每个平均相对转化值。在某些实施例中,从所述多个平均相对转化值中移除的每个平均相对转化值不影响用于与可选查找表相比较的所述多个平均相对转化值的集中趋势测度。

[0012] 在某些实施例中,由与血液样本接触的传感器的荧光输出确定该血培养物的初始生物学状态。例如,在某些实施例中,传感器的荧光输出的量受  $\text{CO}_2$  浓度、 $\text{O}_2$  浓度、或 pH 的影响。

[0013] 在某些实施例中,对所述培养皿内血培养物的生物学状态进行 10 到 50,000 次、100 到 10,000 次、150 到 5,000 次、10 到 1000 次、50 到 500 次、10 次以上、或者小于 100 次的测量(例如,在第一时间点和第二时间点之间)。在某些实施例中,各时间点的每个预定

的固定间隔包括针对第一时间点和第二时间点之间的时间窗内的各时间点的每个速率转化值,或由这些转化值组成。在某些实施例中,所述时间窗是 20 分钟到 5 小时的时间段、20 分钟到 2 小时的时间段、30 分钟到 90 分钟的时间段、20 分钟到 1 小时的时间段、或者大于 30 分钟的时间段。

[0014] 在某些实施例中,多个速率转化值中的每组速率转化值包括 4 到 20 个的连续的速率转化值、5 到 15 个的连续的速率转化值、2 到 1000 个的连续的速率转化值、或大于 5 个速率转化值,或者由这些转化值组成。在某些实施例中,所述多个平均相对转化值中有 5 到 500、20 到 100、或者 10 到 10,000 个平均相对转化值。在某些实施例中,所述血培养物中的血量在 1ml 到 150ml 之间、2ml 到 100ml 之间、0.5ml 到 80ml 之间、0.5ml 到 10,000ml 之间、或者 0.25ml 到 100,000ml 之间。在某些实施例中,血培养物占据 1%到 99%之间的培养物体积、5%到 80%之间的培养物体积、10%到 75%之间的培养物体积、少于 80%的培养物体积、或者对于 10%的培养物体积。在某些实施例中,血培养物占 1%到 99%之间的培养物总重量、5%到 80%之间的培养物总重量、10%到 75%之间的培养物总重量、少于 80%的培养物总重量、或者大于 10%的培养物总重量。

[0015] 在某些实施例中,培养皿包括与所述血培养物流体连通的传感器成分,其中所述传感器成分包括发光化合物,所述发光化合物一旦暴露于氧中,当由含有使得所述发光化合物发光的波长的光照射时呈现出发光性质的改变。另外,传感器组分的存在对血培养物没有破坏性。在这类实施例中,对初始生物学状态的测量包括用包含使发光化合物发光的波长的光来照射传感器组分并且在用光照射该传感器组分的同时观察来自所述发光化合物的发光强度。在某些实施例中,发光化合物被包含在相对不透水和非气溶性但对氧有高渗透性的基质中。在某些实施例中,基质包含橡胶或塑料。

[0016] 在另一方面,本发明提供了用于确定培养皿中血培养物内的血量并且包括处理器以及耦合至处理器的存储器的血量确定设备。所述存储器可以包括查找表,该查找表包括在 (i) 针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的第一组值和 (ii) 一组血量之间的匹配,其中对于所述第一组值内针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的每个值,在所述血量组中存在相应的血量。在某些实施例中,所述存储器可以包括血量确定模块,所述血量确定模块则包括使得处理器(例如,微处理器)直接在初始时间点自动测量所述培养皿内血培养物的生物学状态的电子编码指令,以及使得处理器直接获取所述培养皿内血培养物的生物学状态的多个测量值的电子编码指令。所述多个测量值中的每个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得。所述血量确定模块还包括对于多个测量值中的每一个测量值,计算各测量值和血培养物初始生物学状态之间的规格化相对值,由此形成多个规格化相对值的指令。

[0017] 所述血量确定模块可以还包括使得处理器为第一时间点和第二时间点之间各时间点的每一个预定的固定间隔,确定针对在各时间点的该预定的固定间隔内的规格化相对值的一阶导数,由此形成多个速率转化值的电子编码指令。多个速率转化值包括多组速率转化值,其中多组速率转化值中的每组速率转化值针对第一时间点和第二时间点之间的连续时间点的不同组。所述血量确定模块可以还包括使得处理器为多组速率转化值中的每组速率转化值,计算平均相对转化值作为该组速率转化值中每个速率转化值的集中趋势的测度,由此计算多个平均相对转化值的电子编码指令。所述血量确定模块可以还包括使得处

理器将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与可选查找表相比较,其中所述可选查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配,由此确定所述培养皿内血培养物中的血量的电子编码指令。

[0018] 在另一方面,本发明提供一种存储计算机程序产品的计算机可读介质,所述计算机程序产品可由计算机执行用以确定培养皿内血培养物中的血量。所述计算机程序产品可以包括查找表,该查找表包括在 (i) 针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的第一组值和 (ii) 一组血量之间匹配,其中对于所述第一组值内针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的每个值,在所述血量组中存在相应的血量。所述计算机程序产品还可以包括上文结合血量确定设备描述的血量确定模块。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种用于执行本文公开的任何方法并且包括处理器以及耦合至处理器的存储器的血量确定设备。在再一方面,本发明提供一种存储计算机程序产品的计算机可读介质,所述计算机程序产品可由计算机执行用以确定培养皿内血培养物中的血量。所述计算机程序产品包括用于执行本文公开的任何方法的指令。

[0020] 在另一方面,本发明提供一种用于确定培养皿内血培养物中血量的方法。在所述方法中,获取多个测量值。所述多个测量值中的每个测量值在第一时间点和第二时间点之间的不同时间点测得。随后针对第一时间点和第二时间点之间各时间点的每一个预定的固定间隔,确定在各时间点的该预定的固定间隔内生物学状态的各测量值的一阶导数,由此形成多个速率转化值。多个速率转化值包括多组速率转化值,其中多组速率转化值中的每组速率转化值针对第一时间点和第二时间点之间的连续时间点的不同组。为多组速率转化值中的每组速率转化值,计算平均相对转化值作为该组速率转化值中每个速率转化值的集中趋势测度,由此计算多个平均相对转化值。随后基于多个平均相对转化值的集中趋势测度,确定所述培养皿内血培养物中的血量。在某些实施例中,所述确定步骤包括将所述多个平均相对转化值的集中趋势的测度与查找表相比较,其中所述查找表将所述多个平均相对转化值的集中趋势的测度与一血量相匹配,由此确定所述培养皿内血培养物中的血量。在其他实施例中,该确定包括可由提供血量作为多个平均相对转化值的集中趋势测度的函数的等效物来完成。

## 附图说明

[0021] 图 1 例示了根据本发明一个实施例的用于确定培养皿中血培养物内的血量并且包括处理器、耦合至处理器的存储器的血量确定设备。

[0022] 图 2 例示了根据本发明一个实施例的血培养皿和 CO<sub>2</sub>检测器系统的示意图。

[0023] 图 3A 和 3B 例示了根据本发明一个实施例的用于确定培养皿内血培养物中的血量的方法。

[0024] 图 4 示出了根据本发明一个实施例的从培养皿内的血培养物中测得的规格化相对值的坐标图。

[0025] 图 5 是根据本发明一个实施例的基于图 4 速率转化值随时间的平均变化率,平均相对转化值随时间的坐标图。

[0026] 图 6 是根据本发明一个实施例的图 4 规格化相对值的二阶导数坐标图,并且示出了代谢速率随时间的变化。

[0027] 图 7 例示了根据本发明一个实施例的均值 ARTblood 值（本文中定义为选定平均相对转化值的集中趋势测度）相对于相应血体积值的坐标图，图中的回归线证实了均值 ARTblood 值和血体积之间 98.1% 的相关。

[0028] 图 8 例示了根据本发明一个实施例的中位数 ARTblood 值相对于相应的血体积值的坐标图，图中的回归线证实了中位数 ARTblood 值和血体积之间 98.1% 的相关。

[0029] 类似的参考数字在各附图中指代相应的部分。

## 具体实施方式

[0030] 提供了用于确定血培养物内的血量的系统、方法和装置，其中获取培养物的初始生物学状态以及随后培养物生物学状态的周期性测量值。对于每个测量值，算出各测量值与初始测量值之间的规格化相对值，由此得到多个规格化相对值。对于由规格化相对值代表的各时间点的每个间隔，算出规格化相对值在该间隔内的一阶导数，由此得到多个速率转化值。对于多个速率转化值中的每组速率变换值，计算平均相对转化值，由此得到多个平均相对转化值。使用将平均相对转化值的集中趋势测度与血量相匹配的查找表来确定血培养物内的血量。

[0031] 5.1 定义

[0032] 本文使用的术语“生物学状态”指代通过例如 CO<sub>2</sub>浓度、O<sub>2</sub>浓度、pH、CO<sub>2</sub>浓度变化率、O<sub>2</sub>浓度变化率或者血培养物中 pH 变化率确定的培养物代谢活动的测度。

[0033] 本文使用的术语“血液”意味着全血或者从由红细胞、血小板、中性白细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核系统组成的细胞类型组中的任意一种、两种、三种、四种、五种、六种或七种细胞类型。血液可以来自任何物种，包括但不限于人类、任何实验动物（例如，大鼠、小鼠、狗、黑猩猩）或者任何哺乳动物。

[0034] 本文使用的术语“血培养物”指代已与血培养基混合的任意总量的血液。培养基的示例包括但不限于添加了大豆酪蛋白的培养液、大豆酪蛋白提炼物、氯化血红素、甲萘醌、碳酸氢钠、聚茴香脑磺酸酯钠 (sodium polyaneltholesulfonate)、蔗糖、吡哆醛 HCKI、酵母提取液和 L-半胱氨酸。可用作血培养基的一种或多种试剂例如可以在 Stanier 等人, 1986, *The Microbial World*, 5<sup>th</sup> edition, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, pages 10-20, 33-37, and 190-195 找到, 该文为此目的通过引用全文结合在此。在某些实例中, 在受验者有菌血症症状时获取血培养物。血液从受验者抽取并直接注入包含营养培养液的培养皿中。在某些实例中, 每个培养皿需要 10 毫升血液。

[0035] 本文使用的术语“实例”指代在在算法中一个步骤的执行。在算法内的某些步骤可以运行若干次, 其中该步骤的每次重复被称为该步骤的一个实例。

[0036] 本文使用的术语“微生物”指代直径为 1mm 或以下的病毒以外的有机体。

[0037] 本文使用的术语“部分”指代一个集合中的至少 1%、至少 2%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 50%、至少 75%、至少 90%、或者至少 99%。于是, 在一个非限制性的例子中, 多个对象的至少一部分意味着多个对象的至少 1%、至少 2%、至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 50%、至少 75%、至少 90%、或者至少 99%。

[0038] 本文使用中使用的“受验者”是动物, 优选地是哺乳动物, 更优选地是非人类灵长目动物, 最优选地是人类。术语“受验者”、“个体”和“患者”可以在本文中互换使用。

[0039] 本文使用的术语“培养皿”指代能够保存培养物（诸如，血培养物）的任何容器。例如，在一个实施例中，培养皿是具有侧壁、底盘和开口以用于容纳带装入的培养物的容器，其中该容器由诸如玻璃、透明塑料（例如，环烯共聚物）的具有足够透明度用以视觉观察样本浊度的材料制成，并且优选在至少 250℃ 下耐热的材料。在某些实施例中，该容器具有足以承受至少 25psi 内部压力的壁厚，以及耦合至容器开口端的闭合盖，其中培养物在环境条件下在培养皿内存储达延长时段仍可基本免于污染。示例性的容器在美国专利 No. 6, 432, 697 中有所描述，该专利通过引用结合在此。在某些实施例中，环境条件下的延长时段是在约 40℃ 下至少一年。在某些实施例中，培养皿还包括固定到容器内表面的荧光传感器化合物，当该化合物暴露于氧时，一旦暴露于荧光下就呈现荧光强度的降低。在某些实施例中，容器对所述荧光基本透明。在某些实施例中，荧光传感器化合物公开从由三（4,7- 苯基 -1,10- 邻二氮杂菲）钌 (II) 盐 (tris-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline ruthenium(II) salts)、三联吡啶钌盐 (tris-2,2'-bipyridyl ruthenium(II) salts)、9,10 二联苯蒽 (9,10-diphenyl anthracene) 及其混合物组成的组中选出。在某些实施例中，培养皿是 Blood Culture **BACTEC**® LYTIC/10Anaerobic/F 培养物小瓶、**BBL**® SEPTI-**CHEK**® 小瓶、**BBL**® SEPTI-**CHEK**® 血培养物瓶、Becton Dickinson **BACTEC**® 小瓶、Plus Aerobic/F\* 以及 Plus Anaerobic/F\* 培养物小瓶、Becton Dickinson **BACTEC**® Standard/10Aerobic/F 培养物小瓶、Becton Dickinson **BACTEC**® Myco/F Lytic 培养物小瓶、Becton Dickinson **BACTEC**® PEDS **PLUS**® /F 培养物小瓶、或者 Becton Dickinson **BACTEC**® Standard Anaerobic/F 培养物小瓶 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey)。

[0040] 5.2 示例性设备

[0041] 图 1 详细示出了用于确定培养皿中血培养物内的血量并且包括处理器以及耦合至处理器的存储器的血量确定设备 11。图 1 中例示的处理器和存储器可以是例如自动化或半自动化辐射测量或非辐射测量血培养物系统中的一部分。设备 11 可以包括：

[0042] • 中央处理单元 22；

[0043] • 可选地，用于存储软件和数据的非易失性主存储单元 14，例如硬盘驱动器，所述存储单元 14 由存储控制器 12 控制；

[0044] • 系统存储器 36，例如高速随机存取存储器 (RAM)，用于存储系统控制程序、数据、和应用程序，包括（可选地从非易失性存储单元 14 装载的）程序和数据；系统存储器 36 还可以包括只读存储器 (ROM)；

[0045] • 用户接口 32，包括一个或多个输入设备（例如，键盘 28、鼠标）以及显示器 26 或其他输出设备；

[0046] • 传感器 34，用于测量培养皿内培养物的生物学状态；

[0047] • 网络接口卡 20（通信电路），用于连接至传感器 34；

[0048] • 内部总线 30，用于互联系统的前述元件；以及

[0049] • 电源 24，用于给前述元件供电。

[0050] 中央处理单元 22 的存在主要由操作系统 40 控制。操作系统 40 可以存储在系统存储器 36 内。在典型实现中，系统存储器 36 还包括：

[0051] • 文件系统 42，用于控制对由本发明使用的各类文件和数据结构的访问；

[0052] • 用于确定血培养物中血量（例如，体积）的血量确定模块 44；

[0053] • 生物学状态数据结构 46, 用于存储血培养物的初始生物学状态 48 以及血培养物生物学状态的多次测量, 其中多次测量中的每次测量 50 在第一（初始）时间点和第二（最终）时间点之间的不同时间点进行；

[0054] • 可选查找表 54, 包括在 (i) 针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的第一组值和 (ii) 一组血量之间的匹配, 其中对于所述第一组值内针对多个平均相对转化值的集中趋势测度的每个值, 在所述血量组中存在相应的血量；

[0055] • 多组速率转化值 60, 其中每组速率转化值包括多个速率转化值 62, 其中每组速率转化值 62 是与各时间点的预定的固定间隔相关联的规格化相对值的一阶导数；

[0056] • 针对每组 60 速率转化值 60 的平均相对转化值 66；以及

[0057] • 用于存储指示培养皿内培养物内的血量 68 的数据结构。

[0058] 如图 1 所示, 设备 11 可以包括诸如生物学状态数据结构 46、可选查找表 54、速率转化值组 60、平均相对转化值 66、以及培养皿中血培养物内的血量 68 之类的的数据。在某些实施例中, 存储器 36 或者数据存储 14 还存储平均相对转化值 66 的集中趋势测度。以上描述的数据可以是任何形式的数据存储, 包括但不限于, 平面文件、相关数据库 (SQL)、或者在线分析处理 (OLAP) 数据库 (MDX 和 / 或其变种)。在某些实施例中, 这些数据结构存储在包括星形模型的数据库中, 星形模型不被存储为立方 (cube) 而是具有定义层级的维度表。此外, 在某些实施例中, 这些数据结构被存储在具有层级的数据库中, 所述层级在下层数据库或数据库模型 (例如, 非层级安排的维度表) 中不被明显打破 (break out)。在某些实施例中, 这些数据结构被存储在设备 11 中。在其他实施例中, 这些数据结构的全部或部分被主存 (存储) 在由设备 11 通过图 1 未示出的因特网 / 网络可寻址的一个或多个计算机上。在其他实施例中, 在图 1 的设备 11 中描绘的一个或多个程序模块 (诸如, 血量确定模块 44) 的全部或部分实际上常驻在由设备 11 通过 (图 1 未示出的) 因特网 / 网络可寻址的装置 (例如, 计算机) 上, 而非是设备 11 上。

[0059] 设备 11 通过例如  $\text{CO}_2$  浓度、 $\text{O}_2$  浓度、pH、 $\text{CO}_2$  浓度变化率、 $\text{O}_2$  浓度变化率或者血培养物中 pH 变化率来确定血培养物的代谢活动。通过对上述代谢活动的确定, 设备 11 就能够确定血培养物中的血量。在某些实施例中, 设备 11 容纳多个血培养皿并且用作培育箱、搅拌器和检测系统。未在图 1 中描绘设备 11 的这些组件, 因为这些组件的特性会取决于设备 11 的确切配置而大幅变化。例如, 设备容纳的培养皿数量可以在 1 个培养皿到 1000 个培养皿的范围内变化。可以存在与每个培养皿相关联的传感器, 用以测量该培养皿内包含的血培养物的生物学状态。传感器可以位于培养皿的任何位置并且存在有多种类型的传感器可供使用。

[0060] 图 2 例示了能够测量血培养物生物学状态的一个示例性传感器。在图 2 中,  $\text{CO}_2$  传感器 204 粘合至血培养皿 202 的底部并且其上覆盖有一定量的血培养物, 该培养物包括血和培养基的混合。 $\text{CO}_2$  传感器 204 不透离子、培养基成分、血液, 但是允许  $\text{CO}_2$  自由透过。由血液内细胞产生的二氧化碳扩散至传感器 204 并且溶解在传感器基质内存有的水中, 生成氢离子。氢离子浓度的增加 (pH 的下降) 增加了传感器 204 的荧光输出, 由此改变从激发滤波器 206 传输到发射滤波器 208 的信号。设备 11 重复测量随时间穿过发射滤波器 208 的信号, 并且使用这一数据用本文公开的算法确定血培养物内的血量。

[0061] 在某些实施例中,设备 11 是将会保有从 1 到 1000 个之间培养皿(例如,96、240、或者 384 个培养皿)的培育箱、摇动器和荧光检测器。在某些实施例中,在机架(例如,圆形或线性机架)上排列培养皿,每个机架可以具有多个培养皿站。例如,在一个特定实施例中,设备 11 将会保有排列在六个机架上的 240 个培养皿,其中每个机架具有 40 个培养皿站。在某些实施例中,设备 11 中的每个培养皿站包括带有合适激发和发射滤波器(例如,如图 2 中所示)的发光二极管和光电二极管检测器。在某些实施例中,培养皿被轻轻摇动并加热到  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

### [0062] 5.3 示例性方法

[0063] 现在已经描述了根据本发明的示例性设备,如下将详述根据本发明的示例性方法。在某些实施例中,这些方法可以由图 1 的血量确定模块 44 实现。不希望被任何具体方法或理论限定,血量确定的原则基于对进入系统后样本内血液的初始相对代谢速率的测量。血液是活真核细胞的悬浮液,并且在被放置到培养基中时,它们继续代谢可直至进入系统后的 48 小时。初始代谢速率以及在某些示例性中初始代谢的下降率可以提供有关血培养物内存在的血细胞的量(因此,血量)的信息。参见图 3 的步骤 302,获取血培养物的初始生物学状态。例如,参见图 2,在某些实施例中,初始读取检测器 204 以确定传感器中的  $\text{CO}_2$  浓度。在替换实施例中,可以在步骤 302 中读取(测量)初始  $\text{O}_2$  浓度、pH、或者培养物生物学状态的其他指示。在某些实施例中,从与血培养物接触的传感器(例如,传感器 204)的荧光输出确定该血培养物的初始生物学状态。在某些实施例中,传感器的荧光输出量以上文结合图 2 所述的方式受到  $\text{CO}_2$  浓度的影响。在某些实施例中,传感器的荧光输出量受到  $\text{O}_2$  浓度、pH、或者本领域已知的代谢状态的其他指示的影响。总之,代表培养物代谢速率的任何可观察培养物参数(例如, $\text{O}_2$  浓度、 $\text{CO}_2$  浓度等)可被测量并存储为初始状态。在某些实施例中,该物理可观察量是分子产物的累积(一个例子是革兰氏阴性细菌的脂多糖)、生长相关环境的非分子物理/化学变化(压力变化)、和/或累积的二氧化碳或其他代谢物的生成或者基质(例如氧)的消耗、或者细胞物质的累积。

[0064] 在某些实施例中,使用比色计装置、荧光计装置、浊度计装置或红外装置在步骤 302 获取血培养物的初始生物学状态。比色计装置的示例包括但不限于使用比色计氧化还原指示剂,诸如刃天青/亚甲蓝或氯化四唑(tetrazolium chloride)或者在美国专利 No. 6,617,127 中公开的对碘硝基四唑紫罗兰(p-iodonitrotetrazolium violet)化合物,其中上述专利通过引用全文结合在此。比色计装置的另一个示例包括 Oberoi 等人 2004, "Comparison of rapid colorimetric method with conventional method in the isolation of mycobacterium tuberculosis," Indian J Med Microbiol 22:44-46 中使用的比色计测定,其中该文通过引用全文结合在此。在 Oberoi 等人的论述中,MB/Bact240 系统(Organon Teknika)装载有培养皿。该系统的工作原理基于比色计传感器的分枝杆菌生长检测。如果存在所述生物,则会随着该生物代谢基质甘油产生  $\text{CO}_2$ 。每个培养皿底部的透气传感器的颜色会导致单元内反射率增大,系统可使用红外射线来监测所述增大。比色计装置的示例还包括由培养皿内的微生物代谢导致的气体成分(诸如, $\text{CO}_2$  浓度)变化所引起传感器组分颜色改变的任何监测。

[0065] 荧光计和比色计装置的示例在美国专利 No. 6,096,272 中公开,该专利通过引用全文结合在此并且公开了一种仪器系统,在该系统中为培育和指标化提供了旋转传送带并

且存在有各自发射不同波长的光用于比色计和荧光计检测的多个光源。本文使用的浊度计装置指代使用浊度计对培养物浊度进行测量。浊度计是用于测量液胶体或气胶体中的悬浮颗粒的仪器。浊度计通过利用光束（源束）以及设置在源束那一侧（通常为  $90^\circ$ ）的光检测器来进行上述测量。于是，粒子密度是从粒子反射到检测器内的光的函数。在一定程度上，给定粒子密度反射多少光取决于粒子的性质，诸如粒子的形状、颜色和反射率。因此，必须为每一情形单独建立浊度和悬浮固体（更有用但通常更困难的粒子量化）之间的工作相关。

[0066] 本文使用的用于测量血培养物生物学状态的红外装置是本领域已知的任何红外线微生物检测系统或方法，包括但不限于在美国专利 No. 4, 889, 992 以及 PCT 公开 WO/2006071800 中公开的那些，上述专利文献通过引用各自全文结合在此

[0067] 在某些实施例中，保有血培养物的培养皿 202 包括与血培养物流体连通的传感器成分 204。传感器组分 204 包括发光化合物，该发光化合物在暴露于氧中并由包含使其发光的波长的光照射时呈现出发光性质的变化。传感器组分 204 的存在对血培养物没有破坏性。在这类实施例中，测量步骤 302（和测量步骤 308 的每个实例）包括用包含使发光化合物发光的波长的光来照射传感器组分 204 并且在用光照射该传感器组分的同时观察来自所述发光化合物的发光强度。在某些实施例中，发光化合物被包含在相对不透水和非气溶性但对氧有高渗透性的基质中。在某些实施例中，基质包含橡胶或塑料。根据本发明该实施例的传感器的更多细节在美国专利 No. 6, 900, 030 中公开，上述专利通过引用全文结合在此

[0068] 在步骤 304，来自步骤 302 在初始化测得的血培养物初始生物学状态被标准化并被存储为血培养物的初始生物学状态 48（例如，为 100% 或者其他预定的值）。存储为图 1 中的数据元素 48 的该初始生物学状态用作相对于血培养物生物学状态的后续测量值的基准值。在某些实施例中，不执行步骤 304，而是使用步骤 302 的绝对测量值用于本文公开的算法。

[0069] 设备 11 在获取初始生物学测量值之后培育血培养物达一预定时间段。于是，在经过该预定时间段之后，设备 11 获取该血培养物生物学状态的另一测量值。这一过程在图 3 中由步骤 306 和 308 例示。在图 3A，该过程在步骤 306 示出为前进时间步长  $t$ 。在步骤 306 中设备等待时间前进时间步长  $t$  的时间段期间的生物学状态不用于确定血培养物中血量的后续处理步骤。在步骤 308，一旦时间已前进了时间步长  $t$ ，就以与获取生物学状态的初始测量值相同的方式再次获取培养皿内血培养物生物学状态的测量值（例如，使用图 2 中的装置）。在某些实施例中，预定时间段（时间步长  $t$  的持续时间）是十分钟。在某些实施例中，预定时间段（时间步长  $t$  的持续时间）是小于 5 分钟的时间段、小于 10 分钟的时间段、小于 15 分钟的时间段、小于 20 分钟的时间段、在 1 分钟到 30 分钟范围内的时间段、或者大于 5 分钟的时间段。在某些实施例中，使用比色计装置、荧光计装置、浊度计装置或红外装置在步骤 308 获取血培养物的初始生物学状态的测量值。在步骤 308 获得的培养皿内血培养物生物学状态的测量值在其中步骤 302 的初始测量值被用于规格化的实施例中被转换成规格化相对值，其中所述转换是通过相对于步骤 302 的初始测量值标准化步骤 308 的测量值实现的。在一个实施例中，在步骤 308 获得的培养皿内培养物生物学状态的测量值被转换成规格化相对值，其中所述转换是通过计算步骤 308 的测量值相对于步骤 302 的

初始测量值之比来实现的。在某些实施例中,这一算出的规格化相对值被存储为图 1 中的数据元素 50。在某些实施例中,在步骤 308 中测得的生物学状态的测量值被存储为图 1 中的数据元素 50 并且与在步骤 308 中测得的生物学状态的测量值相对应的规格化相对值则按需在后续处理步骤中被计算。

[0070] 在步骤 310,确定是否已经过第一预定的固定时间间隔。例如,在某些实施例中,预定的固定时间间隔是 70 分钟。在此例中,如果步骤 306 的时间步长  $t$  是 10 分钟,那么在条件 310- 是实现之前需要时间步长  $t$  前进七次。在某些实施例中,预定的固定时间间隔是在 5 分钟到 5 小时之间的持续时间、在 30 分钟到 10 小时之间的持续时间、小于 24 小时的持续时间、或者大于 24 小时的持续时间。当已经过第一预定的固定时间间隔时 (310- 是),过程控制就行进到其中执行算法附加步骤的步骤 312。当未经过第一预定的固定时间间隔时 (310- 否),过程控制就返回步骤 306,其中算法等待时间前进时间量  $t$ ,之后则再次获取步骤 308 新实例中的血培养物生物学状态的测量值。

[0071] 步骤 306 到 310 的最终结果是获取培养皿中血培养物生物学状态的多个测量值并且所述多个测量值中的每个测量值都在第一(初始)时间点和终止(最终)时间点之间的不同时间点获得的。此外,在其中时间步长  $t$  在步骤 306 的每个实例中都具有相同量的典型实施例中,多个测量值中的各测量值分别以周期性间隔从血培养物中获取。在某些实施例中,该周期性间隔是从 1 分钟到 20 分钟的时间量、从 5 分钟到 15 分钟的时间量、从 30 秒到 5 小时的时间量、或者大于 1 分钟的时间量。

[0072] 当已经过预先确定的固定间隔时 (310- 是),就在步骤 312 中计算每一个预定的固定间隔内各规格化相对值的一阶导数(或者是在不执行规格化的实施例中每一个预定的固定间隔内来自步骤 302 的绝对值),由此形成速率转化值 62。换句话说,在步骤 312 中确定在预定的固定间隔期间所述规格化相对值的变化。注意,在测量值数据被规格化的实施例中速率转化值是规格化相对值的一阶导数,而在测量值数据未被规格化的实施例中速率转化值是绝对测量值的一阶导数。在某些实施例中,用来计算一阶导数的所述预定的固定时间间隔包括在时长为 20 分钟到 2 小时之间的前一时间段内的所有测量值。例如,在某些实施例中,步骤 310 的预定的固定时间间隔是 70 分钟,并且在步骤 312 中横跨该 70 分钟时间间隔内测量值的全部规格化相对值的变化率是在步骤 312 确定的,并被存储为速率转化值 62。在一些实施例中,用来计算一阶导数的所述预定的固定时间间隔(时间窗)包括在时长为 5 分钟到 20 小时之间、在 30 分钟到 10 小时之间、在 20 分钟到 2 小时之间、在 20 分钟到 10 小时之间、或在 30 分钟到 90 分钟之间的前一时间段内的所有测量值。

[0073] 在步骤 314,确定自从上次达到条件 314- 是起是否已测量了预定数量的速率转化值。如果是 (314- 是),过程控制行进到步骤 316。如果否 (314- 否),过程控制就返回到步骤 306,其中过程控制等待直到已经经过时间步长  $t$ ,随后继续至步骤 308,其中再次计算血培养物的规格化相对值。每个条件 (314- 是) 标记速率转化值 62 的一个组 60 的完成。例如,在某些实施例中,在已经测得 7 个新速率转化值 62 时实现条件 314- 是。在该示例中,速率转化值的一个组 60 包括 7 个速率转化值或由这 7 个速率转化值组成。在某些实施例中,速率转化值 62 的一个组 60 包括 4 个到 20 个连续的速率转化值 62 或由这些速率转化值组成。连续的速率转化值 62 是在同一组 60 内的速率转化值。这些速率转化值 62 例如在步骤 312 的相续实例中计算并存储。在某些实施例中,多个速率转化值中的速率转化值

62 的每个组 60 包括 5 个到 15 个连续的速率转化值 62、1 个到 100 个连续的速率转化值 62、五个以上速率转化值 62、或小于 10 个速率转化值 62、或者由这些速率转化值组成。

[0074] 当条件 314- 是完成时,运行步骤 316。在步骤 316,从新形成的速率转化值 62 的组 60 计算平均相对转化(平均变化率)值 66。于是,对于速率转化值 62 的每个组 60,存在一个平均相对转化值 66。在某些实施例中,通过测量新形成的速率转化值 62 的组 60 中速率转化值 62 的集中趋势测度,从所述新形成的速率转化值 62 的组 60 中计算平均相对转化(平均变化率)值 66。在某些实施例中,集中趋势的这一测度是新形成的速率转化值 62 的组 60 中全部或部分速率转化值 62 的几何均值、算数均值、中位数、或众数。

[0075] 在步骤 318,确定是否已经达到规程中的预定点。该预定点是最终时间点,也被称为终点或第二时间点。在某些实施例中,第二时间点在进行步骤 302 的初始测量之后的一个或多个小时、两个或多个小时、三小时到一百小时之间、或者小于 20 个小时到达(318- 是)。在某些实施例中,第二时间点在步骤 308 实例已经对培养皿内血培养物的生物学状态进行了 10 到 50,000 次、10 到 10,000、150 到 5,000 次、大于 10 次、大于 50 次,或者大于 100 次的测量之后到达(318- 是)。如果尚未到达规程中的预定点(318- 否),过程控制于是就返回步骤 306,其中过程控制等待时间步长  $t$  前进,随后启动步骤 308 的其他实例,其中血培养物的生物学状态被再次测量并用于计算规格化相对值。如果已经达到规程中的预定点(318- 是),过程控制行进至步骤 320。

[0076] 在步骤 320,识别第一预定时间点和第二预定时间点之间的全部平均相对转化(平均变化率)值 66。在某些实施例中,在步骤 316 的相续实例中计算的全部平均相对转化值 66 被认为是位于第一预定时间点和第二预定时间点之间。在这类实施例中,不要求步骤 320。在某些实施例中,第一时间点位于进行初始生物学状态测量的步骤 302 中的初始时间点的一个或多个小时之后,第二时间点位于初始时间点的四个或更多个小时之后。在某些实施例中,第一时间点位于初始时间点的 1.5 小时到 3 小时之后,第二时间点位于初始时间点的 4.5 小时到 5.5 小时之后。在某些实施例中,第一时间点位于初始时间点的 0.5 小时到 10 小时之后,第二时间点位于初始时间点的 5 小时到 30 小时之后。

[0077] 在可选步骤 322 中,移除第一阈值以下或第二阈值以上的平均相对转化值 66。在某些实施例中,第一阈值是 0.01 到 5 之间的值(例如,0.5)。在某些实施例中,第二阈值是 50 到 500 之间的值(例如,100)。在步骤 322 中从多个平均相对转化值中移除的每个平均相对转化值不影响在步骤 324 中对多个平均相对转化值 66 的集中趋势测度的计算。

[0078] 在步骤 324,计算全部平均相对转化值 66(不包括在可选步骤 322 中移除的那些)的集中趋势测度。在某些实施例中,集中趋势测度是多个平均相对转化值 66 的几何均值、算数均值、中位数、或众数。在某些实施例中,所述多个平均相对转化值 66 中有 5 到 500、20 到 100、100 以上、或者 10,000 以下的平均相对转化值 66。

[0079] 在步骤 326 的某些实施例中,在步骤 324 中计算的多个平均相对转化值 66 的集中趋势测量值被用于寻找可选查找表 54 中的匹配。如图 1 所例示,查找表 54 包括多个集中趋势测度 56 以及多个血量 58。对于多个集中趋势测度 56 中的每个集中趋势测度而言,在多个血量中都存在一个相对应的血量 58。在步骤 326,确定与步骤 324 中计算的集中趋势测度最为匹配的集中趋势测度 56。于是,与这一被识别的集中趋势测度 56 相对应的血量 58 就被认为是培养皿内血培养物中的血量 68。查找表 54 在步骤 326 之前使用血培养物中

的经校准血量来构造。在某些实施例中,血培养物中的血量 68 以体积单位表示。例如,在某些实施例中,血培养物中的血量 68 在约 1ml 到 40ml 之间、2ml 到 10ml 之间,或者 1ml 到 1000 之间。在某些实施例中,血培养物中的血量 68 以重量、质量、浓度或某些其他度量来表示。在某些实施例中,并非使用可选查找表,而是使用一个或多个经训练的分类器或其他形式的等效物来确定血体积。

[0080] 在某些实施例中,本方法还包括将培养皿内血培养物中的血量 68 输出至用户接口装置(例如,32)、监视器(例如,26)、计算机可读存储介质(例如,14 或 36)、计算机可读存储器(例如,14 或 36)或者本地或远程计算机系统。在某些实施例中,培养皿内血培养物中的血量被显示。本文使用的术语“本地计算机系统”意味着直接连接到设备 11 的计算机系统。本文使用的术语“远程计算机系统”意味着经由诸如因特网的网络连接到设备 11 的计算机系统。

#### [0081] 5.4 示例性计算机程序产品和计算机

[0082] 本发明可被实现为包括嵌入在计算机可读存储介质中的计算机程序机制的计算机程序产品。此外,本发明的任何方法都能被实现为一个或多个计算机。另外,本发明的任何方法都能被实现为一个或多个计算机程序产品。本发明的某些实施例提供了编码本文公开的任何或全部方法的计算机程序产品。这些方法可以存储在 CD-ROM、DVD、磁盘存储产品、或者任何其他计算机可读数据或程序存储产品上。这些方法还能嵌入永久性存储装置,诸如 ROM、一个或多个可编程芯片、或者一个或多个专用集成电路(ASIC)。这些永久性存储装置能够在服务器、802.11 接入点、802.11 无线桥/站、中继器、路由器、移动电话、或其他电子装置。在计算机程序产品中编码的这些方法可以经由因特网或其他方式通过计算机数据信号的传输而被电子分布。

[0083] 本发明的某些实施例提供了包含图 1 所示任何或全部程序模块和数据结构的计算机程序产品。这些程序模块可以存储在 CD-ROM、DVD、磁盘存储产品、或者任何其他计算机可读数据或程序存储产品上。这些程序产品还能嵌入永久性存储装置,诸如 ROM、一个或多个可编程芯片、或者一个或多个专用集成电路(ASIC)。这些永久性存储装置能够在服务器、802.11 接入点、802.11 无线桥/站、中继器、路由器、移动电话、或其他电子装置。在计算机程序产品中的软件模块可以经由因特网或其他方式通过计算机数据信号的传输而被电子分布。

#### [0084] 5.5 套件

[0085] 本发明的某些实施例还可以包括用于执行本文公开的任何方法的套件。在一个非限制性的示例中,针对血液和附近试剂的培养皿以及用于执行本文公开方法的任意组合的软件可以构成套件。该套件于是将包括合适容器装置内的这些反应物的一种或多种。

[0086] 除了软件、培养皿以及辐射测量或非辐射测量系统之外,套件的各组件可以被包装为水介质或是冻干形式。套件的合适容器制造一般将包括其内可放置成分的并且优选地适于被分量的小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器或其他容器装置。当套件内存在一个以上成分时,套件一般还将包括可以分开放置其他成分的第二、第三、或者其他额外的容器。然而,各种成分组合也可以被包括在一个小瓶内。本发明的套件通常还将包括密封装载反应物容器以供商业销售的装置。这类容器可以包括其内保有期望小瓶的注模或吹模塑料容器。

#### [0087] 6 示例

[0088] 研发了一种用于确定培养皿内生物样本容量的方法。本文阐述的这一方法例证了在**BACTEC®**血培养物系统 (Becton Dickenson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Maryland) 中使用本方法来确定血培养物中的血体积。**BACTEC®**血培养物系统使用荧光传感器通过以每十分钟的间隔从位于培养物反应物内部的传感器收集的补偿荧光信号数据流来监测反应物内代谢活动的改变。本例中使用的数据使用内部接种的培养物研究或在系统的临床评估期间收集而由所述**BACTEC®**仪器收集。数据被分类并收集到数据库中,并且包括培养皿的标识(通过序列号和新添编号)、接种日期记录、以及样本中的血量。随后应用本发明的数据转化以供分析。

[0089] 数据转化由培养皿信号的初始规格化(一进入系统就测得的初始状态)到特定输出开始(所述初始状态被称为血培养物的初始生物学状态),并且全部后续数据(各后续时间间隔的生物学状态)都被表示为初始信号(在这些分析中被标准化为100%)的百分比。随着系统内数据的收集,各数据点被累积作为该初始信号的百分比。被表示为初始信号的百分比的这些数据点中的每一个都是一个规格化相对值(NR)值。

[0090] 计算的下一个值是NR值随时间变化的NR值的一阶导数。该值是速率转化(RT)值62。在这些分析中使用的基本RT值使用70分钟的周期限制。任何给定的RT值62都表示在计算前的70分钟之内荧光信号的百分比变化率。

[0091] 计算的下一个值是平均速率转化(ART)值62。ART值66被计算为已被计算的前7个RT值50的平均,并且作为RT值50的平滑函数。

[0092] 计算用于确定血体积的参数示例在图4、5和6中示出。使用这些定量度量(规格化相对值50、速率转化值62以及平均相对转化值66)来分析大肠杆菌培养物。培养物包含来自受验者的三毫升人类血液,接种大肠杆菌悬浮液(55CFU)并被放入**BACTEC®**9000仪器。序列4942是图4、5和6中报告的培养物的唯一标识符,其用于将关于该培养物的数据链接到研发**BACTEC®**数据库。图4示出了规格化相对值随时间的坐标图。培养皿被放入仪器并且在约第一小时内观察培养皿平衡相关的温度影响。观察到在第一小时内信号稳定以及背景从初始信号的94%增加到95%(这一速率归因于血液活动)。在规格化相对坐标图(图4)中,生长在开始8小时内可见,并且行进直到15小时,并且最终值NR值接近126。图5提供了基于图4速率转化值62的平均变化速率的平均相对转化值66随时间的坐标图。每个平均相对转化(ART)值66是平均变化速率的测度,并且该培养物的最大ART 1158在进入培养物的12.8小时实现。这表示一小时时间段内该培养物的传感器改变平均最大实现速率。图6是规格化相对值50的二阶导数,并且示出了速率随时间变化。这是示出了如下临界点的图释:初始加速度点602(从零运动)、其中加速度到达其最大值(过零点)的最大加速度点604(极大)、最大减速点(极小)606、以及生长曲线608的末端608(其中速率变化返回到零)。

[0093] 血培养物系统11内上述转化的应用允许提早察看在培养皿被放入系统11之后的最初两到五个小时内培养皿内的代谢情况。有利地,如图7和图8所例示,平均相对转化值的集中趋势测度能够与测试样本中的血体积相关。呈现的数据从一大规模数据组生成,该数据组则从改良的需氧介质的外部评估导出。用于生成图7和图8的计算包括仅考虑规程中大于或等于2.5小时且规程中小于或等于5小时的时间段的平均相对转化值66。在此时间帧内小于0.5以及大于100的平均相对转化值66被丢弃。ARTblood值(本文中未定

义为选择平均相对转化值的集中趋势测度)用来作为剩余的平均相对转化值 66 的集中趋势测度。数据在对应于各测得血体积的各组内平均(区间(bin)用于把各个组分隔成 2ml 血体积范围,并且在某些情况下这些区间被拆开以供分析)。均值(图 7)和中位数(图 8) ARTblood 值随后相对于对应的血体积值被标绘,并且带有回归线用以证实 ARTblood 值(均值和中位数)与血体积之间 98.1%的相关。有利地,这一血体积测量技术能够被应用于临床实验室,用来为实验室工作人员提供必要的反馈以帮助他们执行质量控制并优化血培养物系统 11 的使用。

[0094] 7 引用参考

[0095] 本文引用的全部参考文献通过引用全文合并在此,并且出于各种目的,每个独立的出版物、或专利、或专利公开被具体且单独地指定为通过引用全文合并在此。

[0096] 8 修改

[0097] 本领域技术人员显而易见的是可以对本发明作出许多修改和变化而不背离本发明的精神和范围。本文描述的具体实施例仅出于示例的目的提供,并且本发明仅由所附权利要求以及这些权利要求的等效物的完整范围所限定。

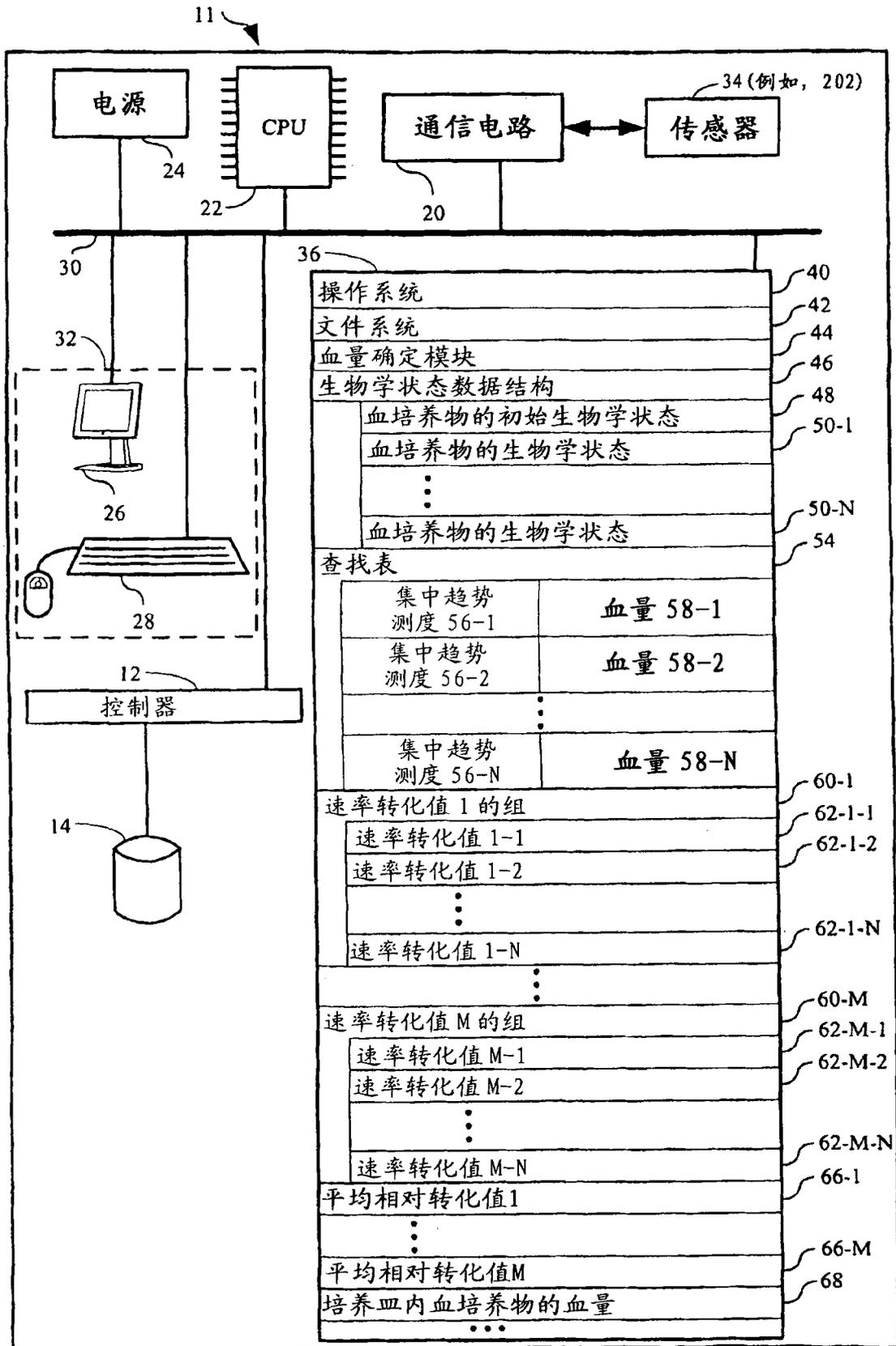


图 1

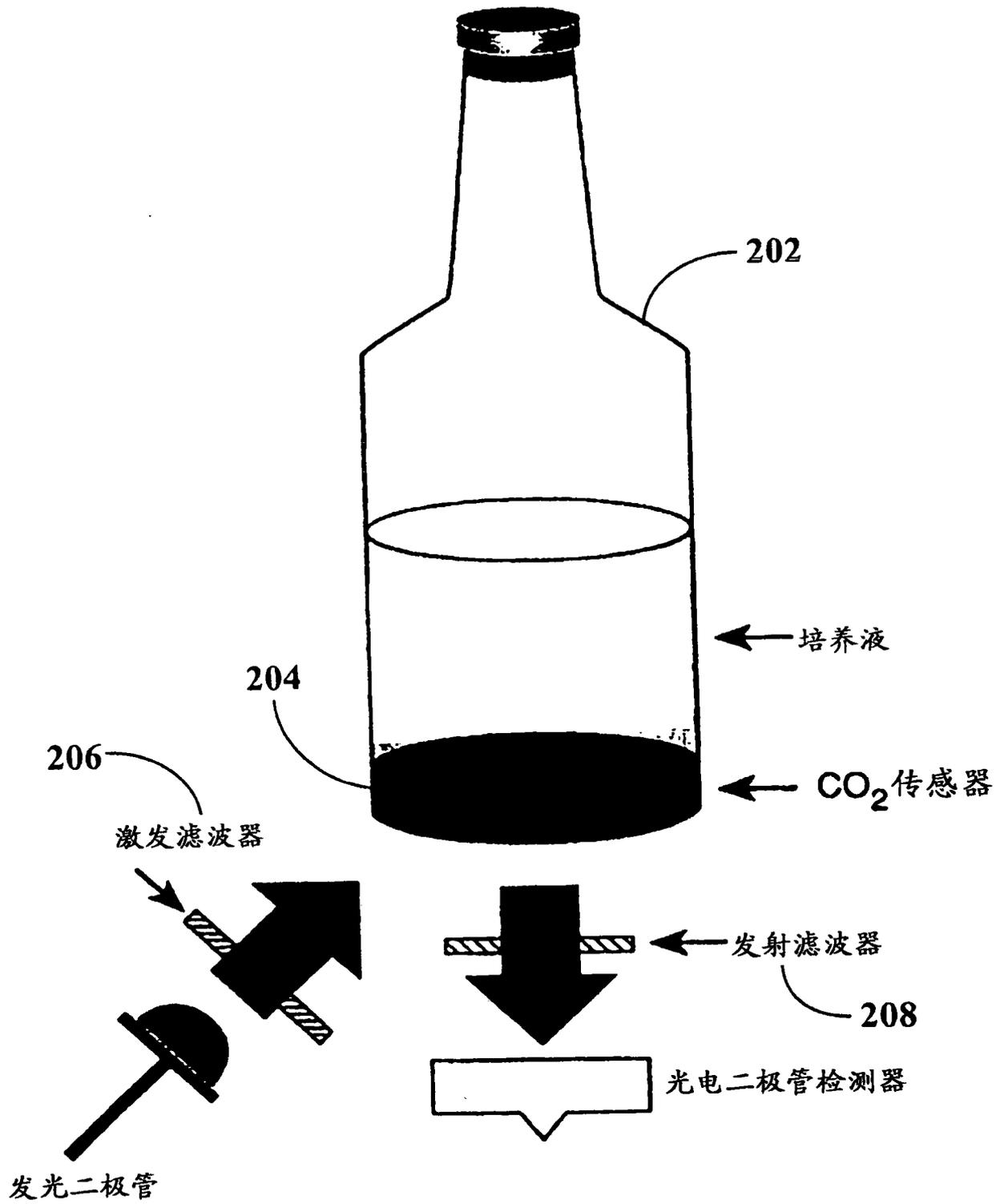


图 2

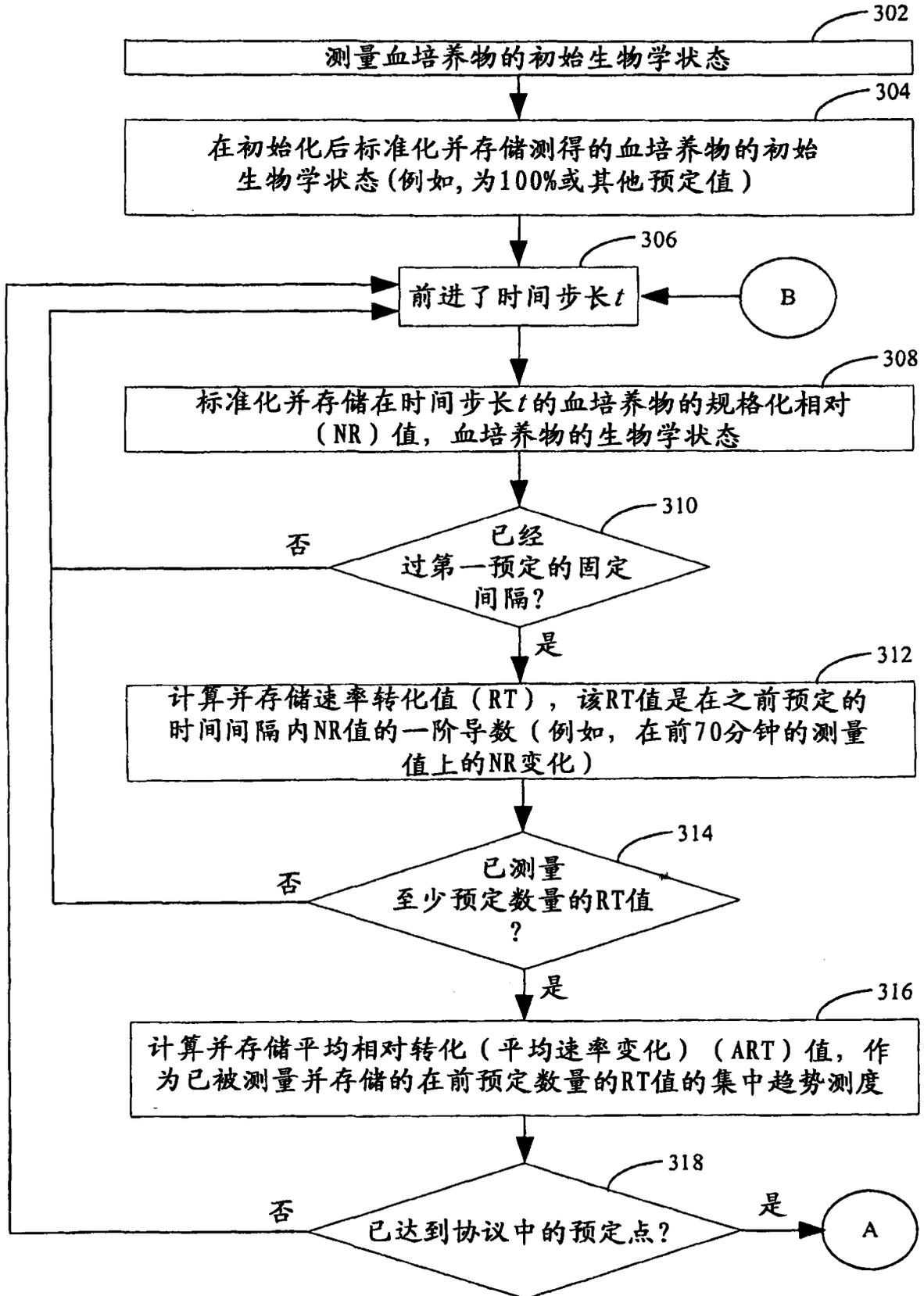


图 3A

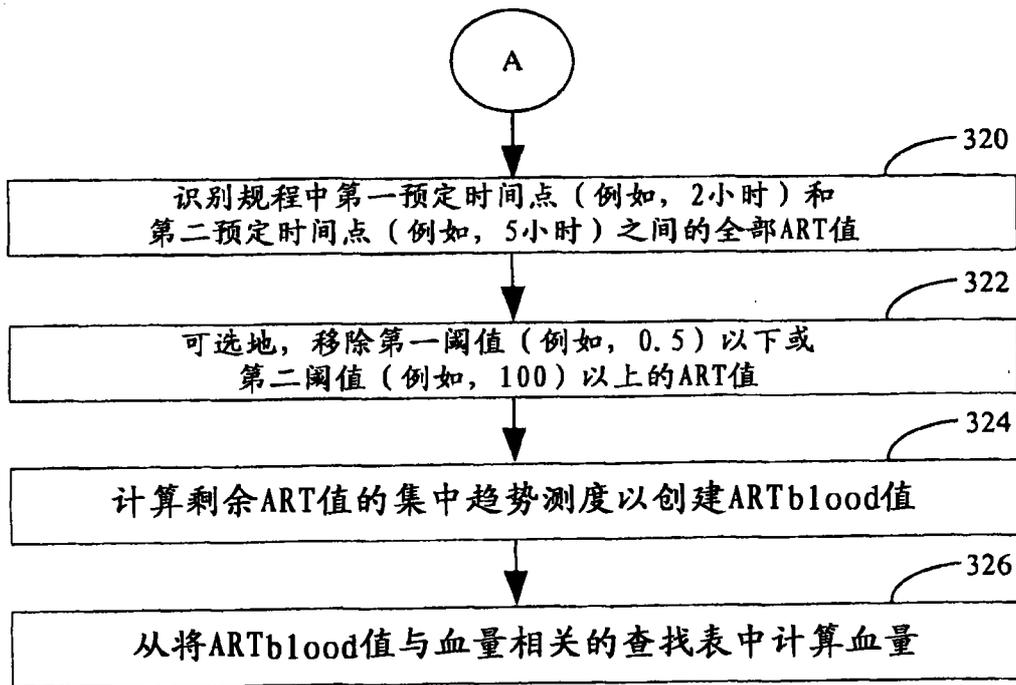


图 3B

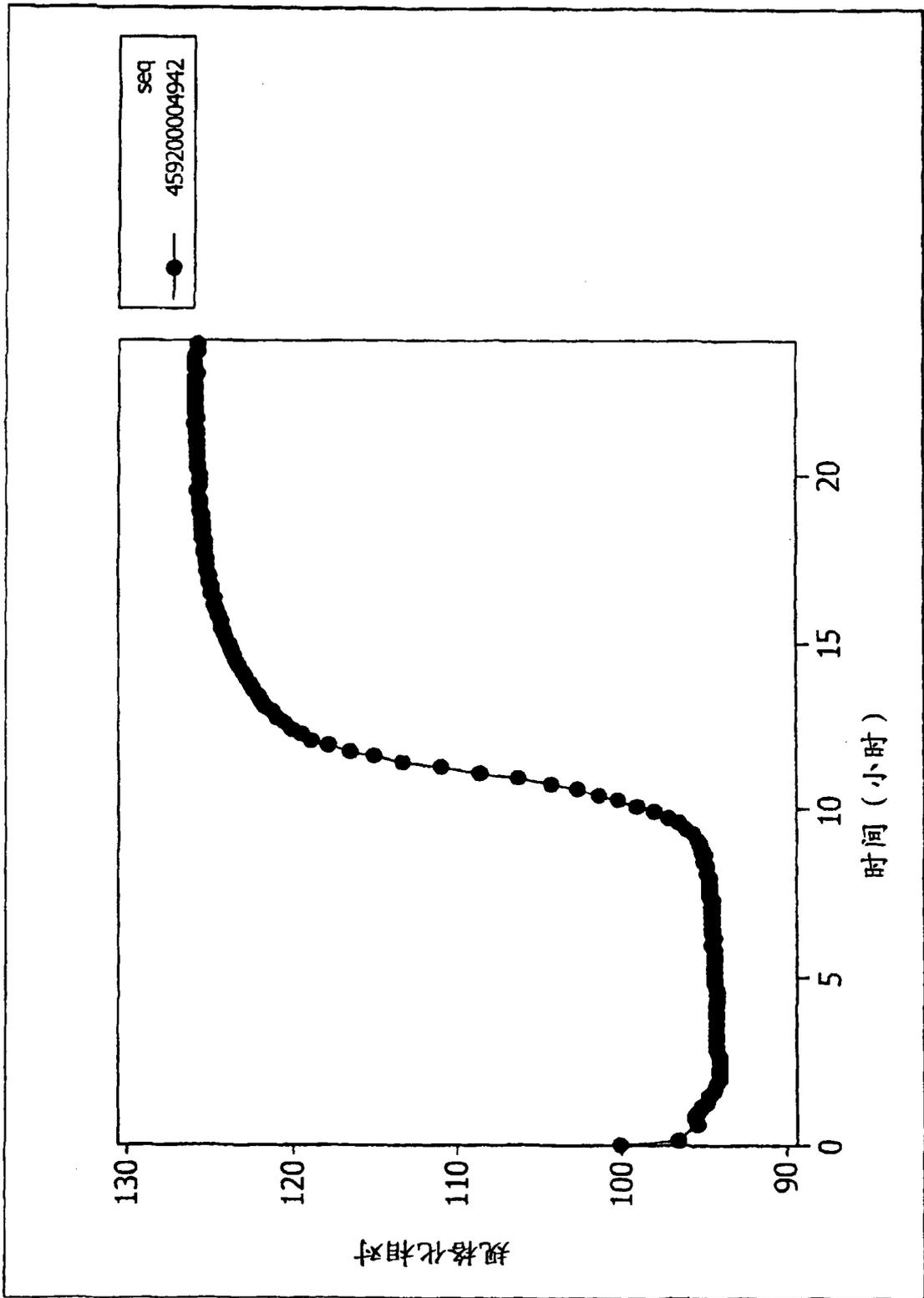


图 4

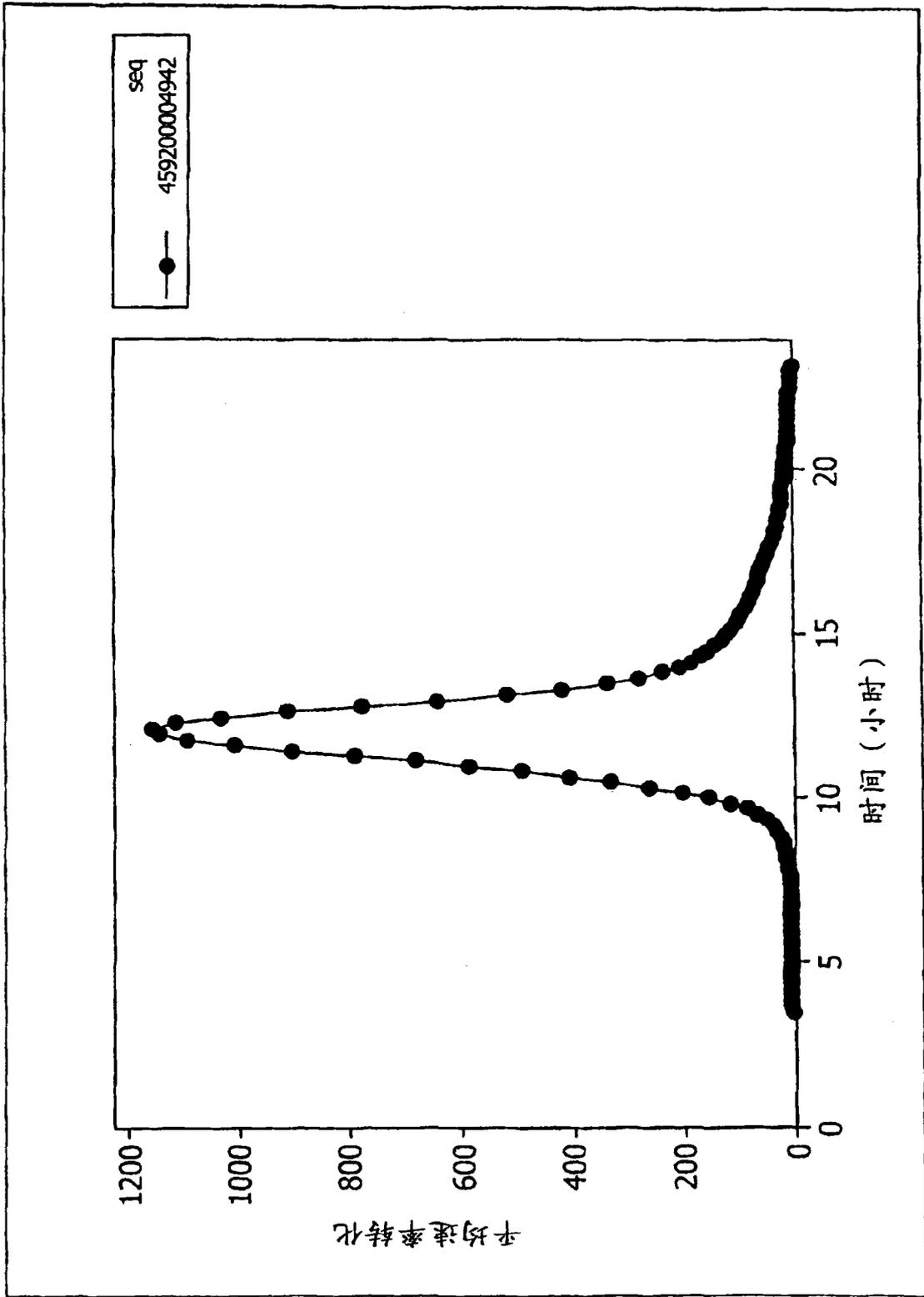


图 5

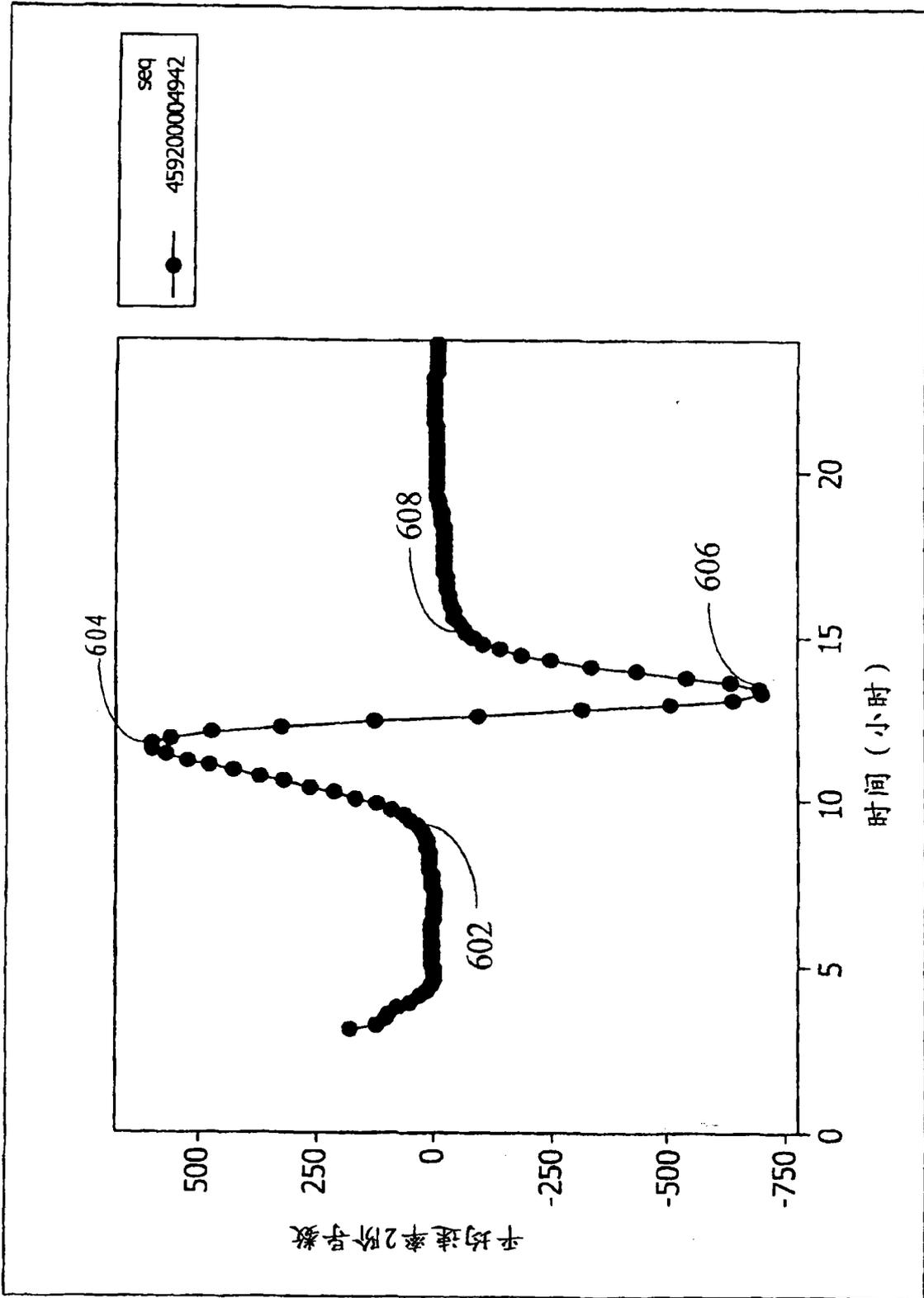


图 6

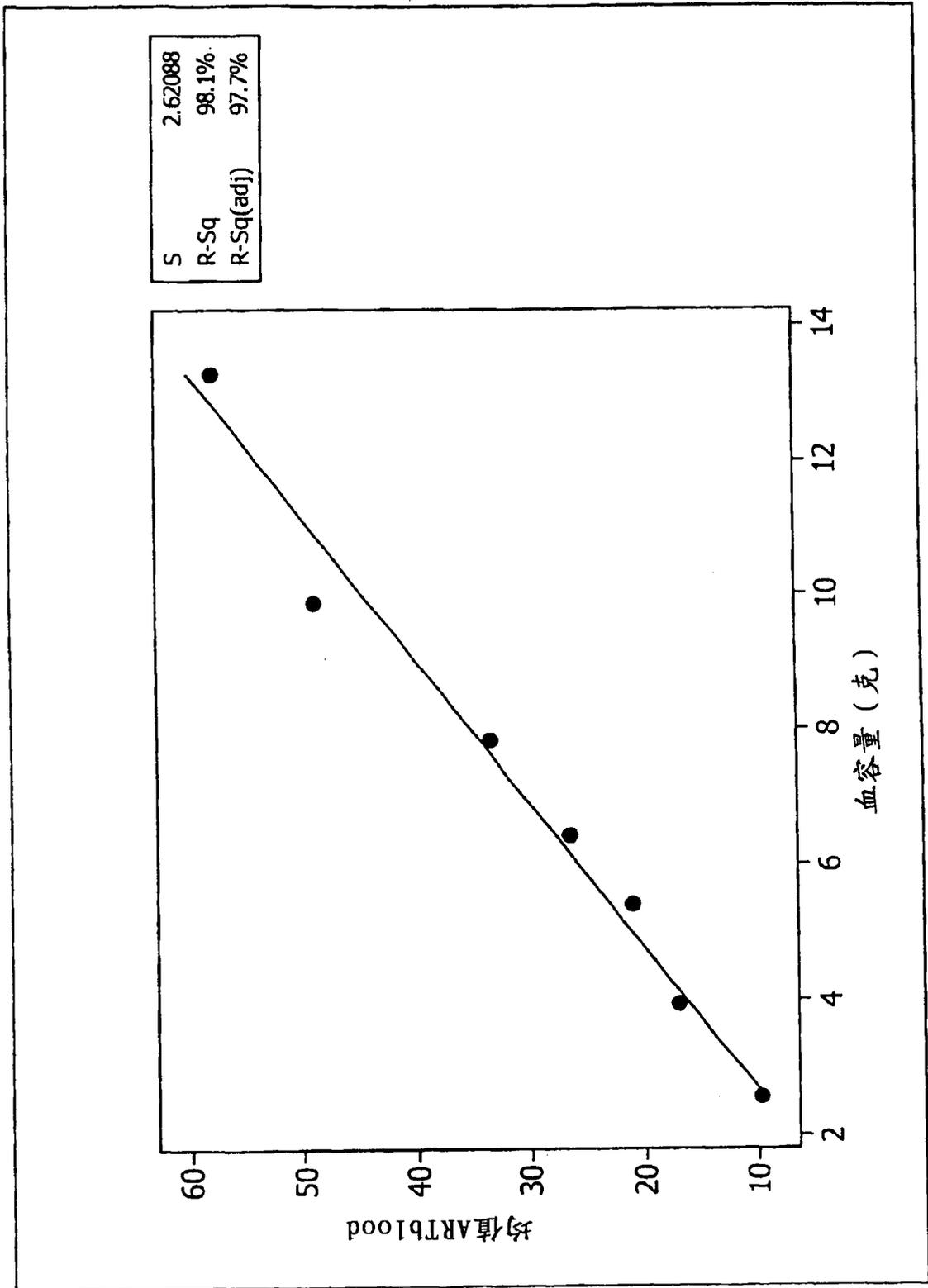


图 7

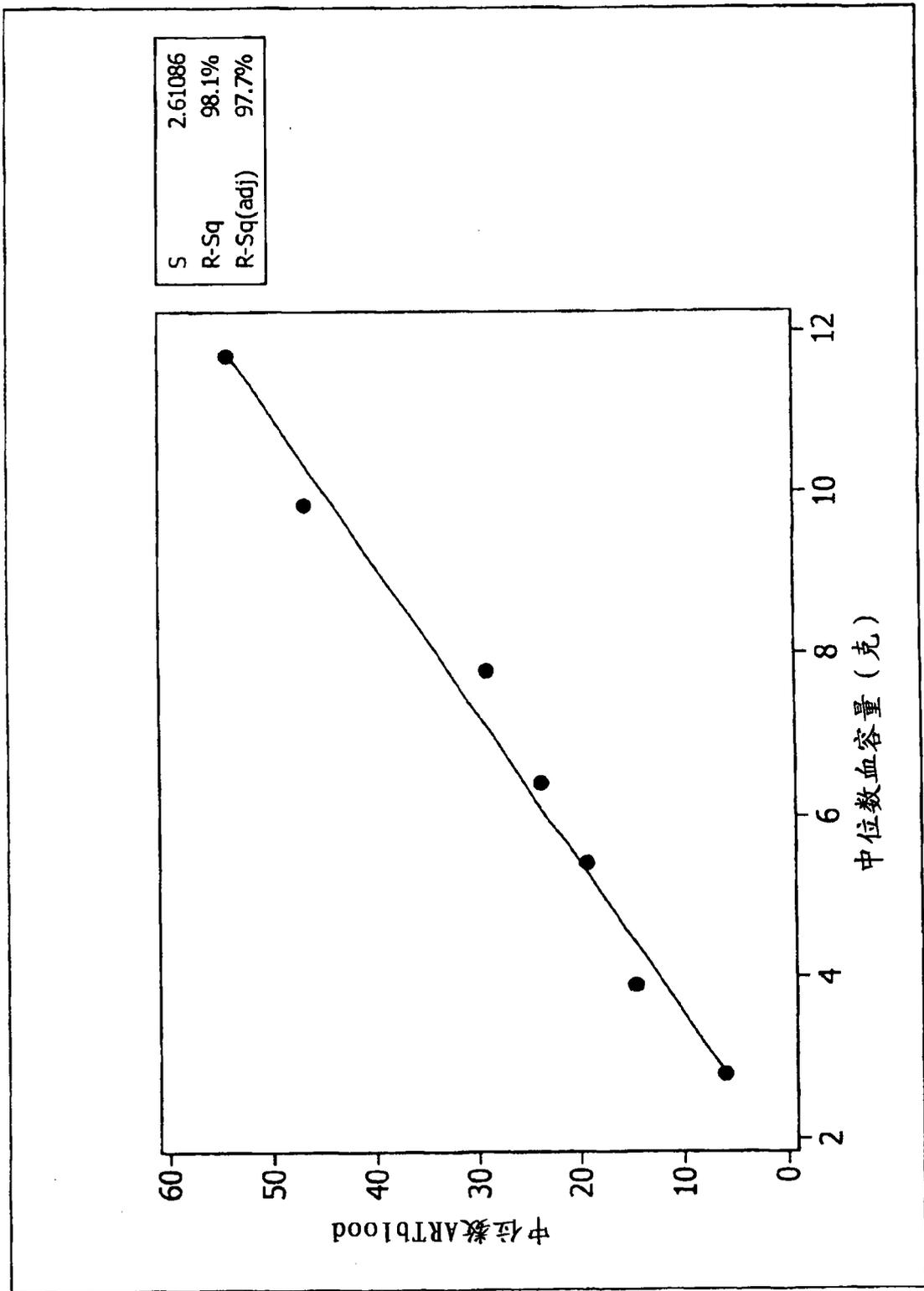


图 8