



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1844922 B

(45) 授权公告日 2013.05.15

(21) 申请号 200610073296.5

(22) 申请日 2006.04.07

(30) 优先权数据

2005-111411 2005.04.07 JP

(73) 专利权人 希森美康株式会社

地址 日本兵库县

(72) 发明人 滨田雄一 植野邦男

(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 曲瑞

(51) Int. Cl.

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 15/00 (2006.01)

G01N 21/53 (2006.01)

G01N 21/64 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/017499 A2, 2005.02.24, 实施例.

WO 2004/001408 A1, 2003.12.31, 实施例.

US 5805281 A, 1998.09.08, 实施例.

US 2002/0080341 A1, 2002.06.27, 实施例.

CN 1122682 A, 1996.05.22, 实施例.

审查员 殷晶

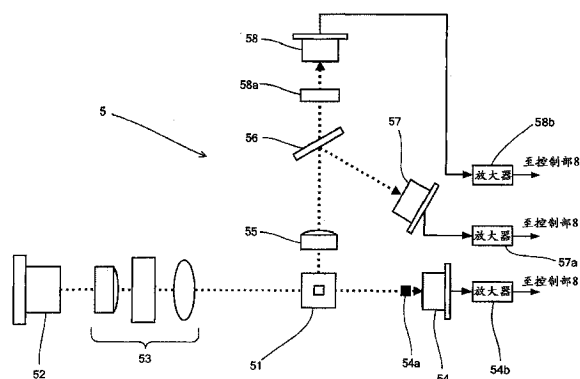
权利要求书2页 说明书9页 附图10页

(54) 发明名称

血液分析装置、试样分析装置以及流体观测仪表

(57) 摘要

本发明提供一种可以充分发挥雪崩光电二极管的性能,高精度地进行试样分析的试样分析装置。涉及本发明的试样分析装置具有作为感光元件使用了雪崩光电二极管的WBC检测部。在该WBC检测部中,设置有流通池、半导体激光光源、侧方会聚透镜、二向色镜和雪崩光电二极管。侧方会聚透镜是数值孔径(NA)高的透镜或者像差小的非球面透镜。试样分析装置使用侧方荧光信号和侧方散射光信号创建散点图,并将白血球分成5类。



1. 一种分析血液的血液分析装置,其特征在于包括:

吸量管,与注射泵连接,通过上述注射泵的动作对血液试样进行规定量吸引吐出,形成在上下方向延伸的管状,其前端尖锐地突出;

调制部,具有:红血球测定用腔室,被供给从所述吸量管吐出的血液试样,在所述血液试样中混合稀释液以调制红血球测定试样;白血球测定用腔室,被供给从所述吸量管吐出的血液试样,在所述血液试样中至少混合染色白血球的染色试剂以调制白血球测定试样;

电阻式检测部,从调制出的所述红血球测定试样检测所述红血球测定试样的电阻;

光学式检测部,从调制出的上述白血球测定试样中至少检测出表征上述白血球测定试样的特征的第1特征信息及第2特征信息;以及

分析部,基于检测出的上述电阻,计数上述红血球测定试样中包含的红血球,基于检测出的上述第1特征信息及上述第2特征信息,将包含于上述白血球测定试样中的白血球分成嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞以及嗜碱性粒细胞这5类,

其中,上述光学式检测部具有:

光源,对上述测定试样照射光;

雪崩光电二极管,接受通过从该光源对上述白血球测定试样照射光所产生的荧光,并输出对应于感光强度的荧光信号;和

光电二极管,接受通过从上述光源对上述白血球测定试样照射光所产生的散射光,并输出对应于感光强度的散射光信号,上述第1特征信息是从上述雪崩光电二极管输出的荧光信号,上述第2特征信息是从上述光电二极管输出的散射光信号。

2. 根据权利要求1所记述的血液分析装置,其特征在于:上述分析部构成为根据上述第1特征信息和上述第2特征信息创建散点图,并根据所创建的散点图来分类白血球。

3. 根据权利要求1或者2所记述的血液分析装置,其特征在于:

上述检测部还具有:

流通池,形成上述测定试样的液流;和

非球面透镜,设置在连接上述流通池和上述雪崩光电二极管的光路的途中。

4. 一种试样分析装置,其特征在于包括:

吸量管,与注射泵连接,通过上述注射泵的动作对血液试样进行规定量吸引吐出,形成在上下方向延伸的管状,其前端尖锐地突出;

调制部,具有:红血球测定用腔室,被供给从所述吸量管吐出的血液试样,在所述血液试样中混合稀释液以调制红血球测定试样;白血球测定用腔室,被供给从所述吸量管吐出的血液试样,在所述血液试样中至少混合染色白血球的染色试剂以调制白血球测定试样;

电阻式检测器,从所述红血球测定试样检测所述红血球测定试样的电阻;

流通池,形成所述白血球测定试样的液流;

试样供给部,从上述红血球测定用腔室向上述电阻式检测器供给上述红血球测定试样,从上述调制部的白血球测定用腔室向上述流通池供给上述白血球测定试样;

光源,对上述流通池照射光;

雪崩光电二极管,接受通过从该光源对上述流通池中的液流照射光所产生的荧光;

光电二极管,接受通过从上述光源对上述流通池中的液流照射光所产生的散射光;

非球面透镜,设置在连接上述流通池和上述雪崩光电二极管的光路的途中;以及

分析部,基于来自上述电阻式检测器的输出信号,计数上述红血球测定试样中的红血球,至少基于来自上述雪崩光电二极管的输出信号以及来自上述光电二极管的输出信号,将上述试样中的白血球分类成嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞以及嗜碱性粒细胞。

5. 根据权利要求4所记述的试样分析装置,其特征在于:上述分析部构成为检测上述试样中的网状红血球和/或有核红血球。

6. 根据权利要求4或者5所记述的试样分析装置,其特征在于:上述雪崩光电二极管其感光面大于通过上述非球面透镜被成像在上述感光面上的分析对象的粒子的像。

7. 根据权利要求6所记述的试样分析装置,其特征在于:上述雪崩光电二极管的感光面为直径大于等于上述分析对象的粒子的像的三倍直径的圆形。

8. 根据权利要求6所记述的试样分析装置,其特征在于:上述雪崩光电二极管的感光面为直径大于等于0.1mm小于等于2mm的圆形。

9. 根据权利要求4所记述的试样分析装置,其特征在于还具有:放大器,放大上述雪崩光电二极管的输出信号。

10. 根据权利要求4所记述的试样分析装置,其特征在于:上述非球面透镜的数值孔径即NA大于等于0.60。

11. 根据权利要求4所记述的试样分析装置,其特征在于:在连接上述流通池和上述雪崩光电二极管的光路的途中配置有一片非球面透镜。

血液分析装置、试样分析装置以及流体观测仪表

技术领域

[0001] 本发明涉及分析血液的血液分析装置、分析包含粒子的试样的试样分析装置以及使用于该试样分析装置的流体观测仪表。

背景技术

[0002] 进行红血球、白血球以及血小板的计数等的血液分析装置已众所周知。这样的血液分析装置通过稀释了血液的血液试样来测量红血球和血小板,通过使之进行了溶血的溶血试样来测量白血球。在这些测量中,常使用检测试样的电阻的电阻方式,或者对试样照射光线检测散射光等的流体检测方式。用于在电阻方式的测量的电阻信号以及流体检测方式的测量的散射光信号均反映了血球的大小,使用这些信号可以进行红血球、白血球以及血小板的计数。

[0003] 另外,在这样的血液分析装置中,大多具有白血球分类的功能。该所谓的白血球分类,是指将白血球分类为淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。由于这些种类的白血球大小近似,故不能只对血球的大小进行分类。因此,需要将血液分配成多个等分试样(aliquot),对各自的等分试样混合不同种类的试剂,调制出多种的测定试样,通过利用各种方法测量这多种测定试样来进行白血球的分类。

[0004] 例如,在SYSMEX公司制造所SF-3000中,其构成可以对第1血液(等分试样)混合4分类白血球用试剂调制第1测定试样,用光照射该第1测定试样并测量低角度散射光和高角度散射光,通过该低角度散射光信号和高角度散射光信号将白血球4分类为淋巴细胞、单核细胞、由嗜中性粒细胞和嗜碱性粒细胞构成的群组以及嗜酸性粒细胞,同时,对第2血液(等分试样)混合嗜碱性粒细胞分类用试剂调制第2测定试样,用光照射该第2测定试样并测量低角度散射光和高角度散射光,通过该低角度散射光信号和高角度散射光信号将白血球分类为嗜碱性粒细胞和其他细胞(淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞以及嗜酸性粒细胞),根据二者的分类结果对白血球进行5分类(日本专利公开特开平8-43381)。

[0005] 同样地,将血液分成两个等分试样,分别混合试剂调制出2种类的测定试样,通过测量这些试样来5分类白血球的工作已经广泛进行。例如,SYSMEX公司制造的XE-2100i、XE-2000i构成为:对第1血液混合4分类白血球用试剂调制出第1测定试样,对该第1测定试样照射光线并检测其侧方散射光和荧光,用该侧方散射光信号及荧光信号将白血球4分类为淋巴细胞、单核细胞、由嗜中性粒细胞和嗜碱性粒细胞构成的群组以及嗜酸性粒细胞,同时,对第2血液混合嗜碱性粒细胞分类用试剂调制出第2测定试样,对该第2测定试样照射光并检测前方散射光和侧方散射光,用这些前方散射光信号和侧方散射光信号将白血球分类为嗜碱性粒细胞和其他细胞。

[0006] 另外,Bayer公司制造的ADVIA对第1血液混合白血球4分类用试剂调制出第1测定试样,对该第1测定试样照射光线并检测散射光和吸收光,用这些散射光信号和吸收光信号将白血球4分类为淋巴细胞、单核细胞、由嗜中性粒细胞和嗜碱性粒细胞构成的群组以及嗜酸性粒细胞,同时,对第2血液混合嗜碱性粒细胞分类用试剂调制出第2测定试样,

对该第 2 测定试样照射光线并检测低角度散射光和高角度散射光,用这些低角度散射光信号和高角度散射光信号将白血球分类为嗜碱性粒细胞和其他细胞。

[0007] 另外,ABX 公司的 Pentra 对第 1 血液混合 4 分类白血球用试剂调制出第 1 测定试样,在对该第 1 测定试样照射光线检测其吸收光的同时,检测第 1 测定试样中的电阻,通过该电阻信号和吸收光信号将白血球 4 分类为淋巴细胞、单核细胞、由嗜中性粒细胞和嗜碱性粒细胞构成的群组以及嗜酸性粒细胞,同时,对第 2 血液混合嗜碱性粒细胞分类用试剂调制出第 2 测定试样,检测该第 2 测定试样的电阻,通过电阻信号分类嗜碱性粒细胞。

[0008] 除了这些装置之外,也有人提供由 1 个血液试样(等分试样)分类白血球的装置。但是,在这些装置中,需要采用使用 3 个以上的检测信号 5 分类白血球的构成(例如,日本专利公开特开平 3-170843)。例如,BeckmanCoulter 公司制造的 LH 系列采用的构成就是:对血液试样混合分类白血球用试剂调制一种测定试样,在用光照射测定试样检测其前方散射光的同时,检测测定试样中的直流电阻以及高频电阻,通过直流电阻信号、高频电阻信号以及前方散射光信号 3 个检测信号来 5 分类白血球(特表平 1-502931)。另外,Abbott 公司的 Celldyn 系列采用的则是对血液试样混合分类白血球用试剂调制一种测定试样,在用光照射测定试样检测其 0 度散射光、10 度散射光、偏振侧方散射光以及复偏振侧方散射光,根据该 0 度散射光信号、10 度散射光信号、偏振侧方散射光信号以及复偏振侧方散射光信号 4 个检测信号来 5 分类白血球(特表平 7-503792)。

[0009] 如上述这样,在以往的血液分析装置中,为了将白血球分成 5 类,需要多个等分试样,或者即便是一个等分试样也需要 3 个以上的信号。在需要多个等分试样时,将需要较多的血液,此外,为了由各自的等分试样调制测定试样,还需要多个混合容器。另一方面,在需要 3 个以上的信号时,为了检测出各种信号,需要多个感光元件或电阻检测元件等,装置构成变得复杂。

[0010] 再者,在搭在于如上述那样的血液分析装置的流体观测仪表中,设置有助于使试样的液流进行流通的流通池(flow cell)、对该流通池照射光线的光源和感光元件,光源照射的光被流通池中的粒子散射,或者由经过荧光色素染色的粒子接受上述光线发出荧光,此时的散射光或者荧光被感光元件接收,通过分析该感光信号,可以进行试样的分析。在所使用感光元件中,通常使用光电二极管、光电倍增管等,但由于荧光相对于散射光特别微弱,故在荧光用的感光元件中一般使用灵敏度高的光电倍增管。此外,也有文献披露了代替光电倍增管而使用雪崩光电二极管(APD)作为荧光感光用的感光元件的流体观测仪表(特表平 9-502794 号公报)。

[0011] 由于这种雪崩光电二极管其灵敏度特性与一般的光电二极管、光电倍增管等其他的感光元件不同,故仅仅将其他的感光元件直接替换成雪崩光电二极管还不能充分地发挥其性能。

[0012] 本发明就是鉴于这种情形而完成的,其目的是提供一种无需很多血液、而且装置构成亦不复杂的血液分析装置。另外,本发明的其他目的还在于提供可以充分发挥雪崩光电二极管的性能,高精度地进行试样的分析的试样分析装置以及流体观测仪表。

发明内容

[0013] 本发明第 1 技术方案提供一种分析血液的血液分析装置,包括:在血液试样中至

少混合染色白血球的染色试剂以调制测定试样的调制部；从经过调制的上述测定试样中至少检测出表征上述测定试样的特征的第 1 特征信息及第 2 特征信息的检测部；以及基于检测出来的上述第 1 特征信息及上述第 2 特征信息将包含于上述测定试样中的白血球分成 5 类的分析部，其中，上述检测部具有，对上述测定试样照射光的光源；和接受通过从该光源对上述测定试样照射光所产生的荧光，并输出对应于感光强度的荧光信号的雪崩光电二极管，上述第 1 特征信息是从上述雪崩光电二极管输出的荧光信号。

[0014] 本发明第 2 技术方案提供一种试样分析装置，包括：形成包含粒子的试样液流的流通池；对该流通池照射光的光源；接受通过从该光源对上述流通池中的液流照射光所产生的光线的雪崩光电二极管；以及设置在连结上述流通池和上述雪崩光电二极管的光路的途中的非球面透镜。

[0015] 本发明第 3 技术方案提供一种流体观测仪表，包括：形成包含粒子的试样液流的流通池；对该流通池照射光的光源；接受通过从该光源对上述流通池中的液流照射光所产生的光线的雪崩光电二极管；以及设置在连结上述流通池和上述雪崩光电二极管的光路的途中的非球面透镜。

附图说明

[0016] 图 1 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置概略构成的正面图；

[0017] 图 2 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置具备的测定单元的外观的斜视图；

[0018] 图 3 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置具备的测定单元的内部构造的斜视图；

[0019] 图 4 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置具备的测定单元的内部构造的侧面图；

[0020] 图 5 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置具备的测定单元的构成的方框图；

[0021] 图 6 所示是设置在测定单元中的试样供给部构成的流体回路图；

[0022] 图 7 所示是示意性地给出测定单元所具有的流通池的斜视图；

[0023] 图 8 所示是示意性地给出测定单元所具有的流体观测仪表的构成的概略平面图；

[0024] 图 9 所示是设置在流体观测仪表中的侧聚光透镜的形状的侧面截面图；

[0025] 图 10 所示是使用以往的试样分析装置进行了实验的结果的散点图；

[0026] 图 11 所示是使用涉及本实施形态的试样分析装置进行了实验的结果的散点图。

具体实施方式

[0027] 下面一边参照附图一边就涉及本发明实施形态的试样分析装置及其流体观测仪表具体地进行说明。

[0028] 图 1 所示是涉及本发明实施形态的试样分析装置的概略构成的正面图。如图 1 所示的那样，涉及本实施形态的试样分析装置 1 是用于血液检查的装置，以测定单元 2 和数据处理单元 3 为主而构成，通过测定单元 2 对包含于血液检测体的成分进行规定的测量，由数据处理单元 3 接收该测量数据并进行分析处理。这种试样分析装置 1 设置在诸如医院或者

病理检查设施等医疗机构的设施内。测定单元 2 和数据处理单元 3 可以相互进行数据通信,通过数据传送电缆 3a 连接。这里,并非仅限于采用数据传送电缆 3a 直接连接测定单元 2 和数据处理单元 3,例如,也可以经由使用了电话线路的专用线路、LAN 或者互联网等通信网络连接测定单元 2 和数据处理单元 3。

[0029] 图 2 所示是测定单元 2 的外观的斜视图。如图 2 所示的那样,在测定单元 2 的正面的右下部分设置了可设置收容了血液试样的采血管 20 的采血管设置部 2a。该采血管设置部 2a 可以通过用户按压设置在其附近的按钮开关 2b 向前方打开并挤压出来,用户可以在该状态下设置采血管 20。在设置了采血管 20 后,通过用户再次按压上述按钮开关 2b,采血管设置部 2a 向后方移动并关闭。

[0030] 图 3 是表示测定单元 2 的内部构造的斜视图,图 4 是其侧面图。设置有采血管 20 的采血管设置部 2a 如前所述的那样收容在测定单元 2 的内部,采血管 20 被确定位置于规定的吸引位置。在测定单元 2 的内部,设置有具有吸引试样的吸量管 (pipette: 吸移管) 21、用于混合调整血液和试样的容器 (chamber: 腔室) 22、23 等的试样供给部 4。吸量管 21 形成在上下方向延伸的管状,其前端尖锐地突出出来。此外,吸量管 21 连接在没有图示的注射泵上,通过该注射泵 (syringepump) 的动作可以吸引或者吐出 (喷出) 规定量的液体,同时其连接于移动机构,可分别在上下方向以及前后方向移动。采血管 20 利用橡胶制的盖罩 (cap) 20a 封闭,可以借助于吸量管 21 的尖锐的前端刺穿设置在上述吸引位置的采血管 20 的盖罩 20a,利用吸量管 21 吸引规定量的收容在该采血管 20 的血液试样。另外,如图 4 所示的那样,在采血管设置部 2a 的后方设置有容器 22、23,通过这样借助于上述移动机构使吸引了血液试样的状态的吸量管 21 进行移动,就可以使血液试样吐出到容器 22、23 中,向容器 22、23 供给血液试样。

[0031] 图 5 所示是测定单元 2 的构成方框图,图 6 是表示试样供给部 4 的构成的流体回路图。如图 4 所示的那样,测定单元 2 具有试样供给部 4、WBC 检测部 5、RBC 检测部 6、HGB 检测部 7、控制部 8 和通信部 9。控制部 8 由 CPU、ROM、RAM 等构成,可以进行测定单元 2 的各种构成要素的动作控制。通信部 9 是诸如 RS-232 接口、USB 接口、以太网 (注册商标) 接口,可以在与数据处理单元 3 之间进行数据的发送接收。

[0032] 如图 6 所示的那样,试样供给部 4 是配备了容器、多个电磁阀、隔膜泵 (diaphragm pump: 膜片泵) 等的流体单元。容器 22 被用于调整为红血球、血小板的测定以及血红蛋白的测定所提供的试样。容器 23 则用于调整为白血球的测量提供的试样。这里,在图 6 中,为了简化说明,只给出了容器 23 周边的流体回路的构成。容器 23 经由胶管等流体通道 P1、P2 连接于收容溶血剂的试样容器 FFD 和收容染色液的试样容器 FFS。在连接容器 23 和试样容器 FFD 的流体通道 P1 的途中设置有电磁阀 SV19、SV20,而在电磁阀 SV19、SV20 之间设置有隔膜泵 DP4。隔膜泵 DP4 连接于正 (阳) 压源以及负 (阴) 压源,可以正压驱动以及负压驱动隔膜泵 DP4。另外,在连接容器 23 和试样容器 FFS 的流体通道 P2 的中间设置有电磁阀 SV40、SV41,在电磁阀 SV40、SV41 之间设置有隔膜泵 DP5。

[0033] 控制部 8 如下面那样对这样的电磁阀 SV19、SV20、SV40、SV41 以及隔膜泵 DP4、DP5 进行动作控制,可以向容器 23 供给溶血剂以及染色液。首先,在开放较隔膜泵 DP4 配置在试样容器 FFD 侧的电磁阀 SV19、闭锁较隔膜泵 DP4 配置在容器 23 侧的电磁阀 SV20 的状态下,通过负压驱动隔膜泵 DP4,从试样容器 FFD 定量分取溶血剂。而后,闭锁电磁阀 SV19,开

放电磁阀 SV20,通过正压驱动隔膜泵 DP4 向容器 23 供给定量了的溶血剂。同样地,在开放较隔膜泵 DP5 配置在试样容器 FFS 侧的电磁阀 SV40、闭锁较隔膜泵 DP5 配置在容器 23 侧的电磁阀 SV41 的状态下,通过负压驱动隔膜泵 DP5,从试样容器 FFS 定量分取染色液。而后,闭锁电磁阀 SV40,开放电磁阀 SV41,通过正压驱动隔膜泵 DP5 向容器 23 供给定量了的染色液。这样,可以混合血液试样和试验药品(溶血剂、染色液),调制测量白血球用的试样。

[0034] 另外,容器 23 经由包含胶管以及电磁阀 SV4 的流体通道 P3 连接于作为流体观测仪表的 WBC 检测部 5。该流体通道 P3 在中途分开,在其分开处前端串联地连接着电磁阀 SV1、SV3。另外,在电磁阀 SV1、SV3 之间设置有注射泵 SP2。在注射泵 SP2 上连接着步进电机 M2,通过该步进电机 M2 的动作,可以驱动注射泵 SP2。进而,连结容器 23 和 WBC 检测部 5 的流体通道 P3 进一步分开,在该分开处前端连接着电磁阀 SV29 以及隔膜泵 DP6。在利用 WBC 检测部 5 测量白血球时,以开放电磁阀 SV4、SV29 的状态负压驱动隔膜泵 DP6,通过从容器 23 吸引试样,向流体通道 P3 装填该试样。如果完成了试样的装填,则关闭电磁阀 SV4、SV29。此后,开放电磁阀 SV3,通过驱动注射泵 SP2,向 WBC 检测部 5 供给进行了装填(charging)的试样。

[0035] 如图 6 所示的那样,在试样供给部 4 上设置有包层液容器 24,该包层液容器 24 经由流体通道 P4 连接于 WBC 检测部 5。在该流体通道 P4 上设置有电磁阀 SV31。这种包层液容器 24 是用于储存供给到 WBC 检测部 5 的包层液(sheath-liquid)的容器,其经由包含胶管、电磁阀 SV33 的流体通道 P5 连接于收容了包层液的包层液容器 EPK。在开始白血球的测量前,开放电磁阀 SV33 并向包层液容器 24 供给包层液,预先在包层液容器 24 中储存包层液。进而,在开始测量白血球时,同步于向前述的 WBC 检测部 5 的样本的供给开放电磁阀 SV31,向 WBC 检测部 5 供给储存在包层液容器 24 中的包层液。

[0036] WBC 检测部 5 是光学式的流体观测仪表,可以通过利用半导体激光器的流体检测法来测量白血球。所涉及的 WBC 检测部 5 具有形成试样液流的流通池 51。图 7 是原理性地给出的流通池 51 的构成的斜视图。流通池 51 管状地由具有透光性的石英、玻璃、合成树脂等材料构成,为其内部流动试样及包层液的流路。在这种流通池 51 中,设置有内部空间较其他部分更细地缩进的节流孔(orifice)51a。流通池 51 的该节流孔 51a 入口附近为双重管构造,其内侧管部分为试样喷嘴 51b。该试样喷嘴 51b 连接于试样供给部 4 的流体通道 P3,从该试样喷嘴 51b 喷出试样。此外,试样喷嘴 51b 的外侧空间是流通包层液的流路 51c,该流路 51c 连接于前述的流体通道 P4。由包层液容器 24 供给的包层液经由流体通道 P4 流入流路 51c,被导入节流孔 51a。这样,进行流动以使供给到流通池 51 的包层液包围从试样喷嘴 51b 喷出的试样。然后,通过节流孔 51a 使试样的流动细细地缩窄,使包含于试样中的白血球、红血球等粒子在包层液的包围下一个一个地通过节流孔 51a。

[0037] 图 8 所示是原理性地给出 WBC 检测部 5 的构成的概略平面图。在 WBC 检测部 5 中,朝向流通池 51 的节流孔 51a 照射激光光束地配置了半导体激光光源 52。在半导体激光光源 52 和流通池 51 之间,配置了由多个透镜构成的照射透镜系统 53。通过该照射透镜系统 53,可以使从半导体激光光源出射的平行光束会聚成束点。此外,在自半导体激光光源 52 直线地延伸的光轴上,以夹着流通池 51 并相对照射透镜系统 53 的方式设置有光束限制器(beam stopper)54a,来自半导体激光光源 52 的直接光通过光束限制器 54a 进行遮光。另外,在光束限制器 54a 的进一步光轴下游侧配置有光电二极管 54。

[0038] 若试样流经流通池 51, 则通过激光光将产生散射光以及荧光的光信号。其中前方的信号光朝向上述光电二极管 54 照射。来自半导体激光光源 52 的沿直线延伸的光轴行进的光中, 半导体激光光源 52 的直接光被光束限制器 54 遮断, 在光电二极管 54 中只入射近乎沿上述光轴方向行进的散射光 (以下称之为前方散射光)。由流通池 51 发出的前方散射光被光电二极管 54 做光电变换, 由之产生的电信号 (以下称之为前方散射光信号) 经放大器 54 放大输出到控制部 8。所涉及的前方散射光信号反映了血球的大小, 通过控制部 8 对该前方散射光信号进行信号处理, 可以得到血球的大小等信息。

[0039] 另外, 作为流通池 51 的侧方, 在相对于自半导体激光光源 52 至光电二极管 54 直线地延伸的光轴正交的方向上, 配置有侧方会聚透镜 55, 通过流通池 51 内的白血球照射了半导体激光器时产生的侧方光 (出射到相对于上述光轴交叉的方向的光) 可以为该侧方会聚透镜 55 所会聚。在侧方会聚透镜 55 的下游侧设置有二向色镜 56, 从侧方会聚透镜 55 送来的信号光被二向色镜 56 分成散射光成分和荧光成分。在二向色镜 56 的侧方 (与连接侧方会聚透镜 55 和二向色镜 56 的光轴方向交叉的方向) 设置有感受侧方散射光用的光电二极管 57, 在二向色镜 56 的上述光轴下游侧设置了光学滤光片 58a 以及雪崩光电二极管 58。进而, 被二向色镜分开的侧方散射光成分由光电二极管 57 进行光电变换, 由之产生的电信号 (以下称之为侧方散射光信号) 经放大器 57a 放大输出到控制部 8。该侧方散射光信号反映了血球的内部信息 (核的大小等), 通过控制部 8 对该侧方散射光信号进行信号处理, 可以得到血球的核的大小等信息。此外, 从二向色镜 56 发出的侧方荧光成分经光学滤光片 58a 进行了波长选择后, 由雪崩光电二极管 58 进行光电变换, 由之产生的电信号 (以下称之为侧方荧光信号) 经放大器 58b 放大输出到控制部 8。该侧方荧光信号反映了有关血球染色情况的信息, 通过对该侧方荧光信号进行信号处理, 可以得到血球的染色性等信息。

[0040] 雪崩光电二极管具有其感光面越大输出信号的 S/N 比越低之类的特性。此外, 虽然通过提高半导体激光光源 52 发出的光的强度可以改善 S/N 比, 但与减小了雪崩光电二极管 58 的感光面的情况相比其效果较低, 而且提高输出光的水平将增大能量消费, 从消耗电力的观点考虑并不理想。为此, 尽可能地缩小雪崩光电二极管 58 的感光面就显得十分重要。其一, 如果雪崩光电二极管 58 的感光面过于地缩小, 则存在相比于由侧方会聚透镜 55 投影到雪崩光电二极管 58 的感光面的粒子的像该感光面变小的情况, 因而将不能得到正确地反映了有关粒子的信息的侧方荧光信号。虽然也可以考虑减小侧方会聚透镜 55 的倍率使粒子的像小于感光面, 但如果感光面过小, 则其与光轴的位置调整将变得困难, 需要有高的装配精度, 这将招致制造成本的增大。

[0041] 另外, 虽然如上述这样, 小的雪崩光电二极管 58 感光面比较理想, 但如果减小感光面, 则因成像在感光面上的粒子像体现的侧方会聚透镜 55 的像差程度, 有时也会出现粒子像之一部偏离出感光面的情况。因而, 越是缩小雪崩光电二极管 58 的感光面, 则越要求减小侧方会聚透镜 55 的像差。再有, 由于大多情况通过雪崩光电二极管 58 测量的荧光都是微弱的光, 故要求侧方会聚透镜 55 要有高的 NA。所以, 侧方会聚透镜 55 采用了非球面透镜。图 9 所示是侧方会聚透镜 55 的形状的侧面截面图。侧方会聚透镜 55 采用双凸透镜, 采用各自透镜面的曲率半径自中央部分向边缘部分逐渐变小这样的形状。虽然图 9 中平凸透镜地给出了侧方会聚透镜 55, 但在平面方看到的透镜面实际上也是稍微弯曲的。具体言之, 侧方会聚透镜 55 的透镜面形状可以按照下式来赋予。

$$[0042] \quad X = \frac{Co \cdot Y^2}{1 + \sqrt{1 - (K + 1) \cdot Co^2 \cdot Y^2}} + \sum_{i=1}^n C_i \cdot Y^i$$

[0043] 其中

[0044] X : 光轴方向的位置

[0045] Y : 离朝向光轴正交方向的透镜中心的距离

[0046] K : 形状系数

[0047] Co : 表示基准面 (作为非球面的基准的球面) 的曲率的系数

[0048] Ci : 非球面系数

[0049] i : 1 ~ n 的整数

[0050] 侧方会聚透镜 55 的透镜面形状为在使由上式表达的曲线以光轴为中心旋转时得到的曲面。这里, Co、K、Ci 各系数可以配合透镜的倍率、焦距等设定为不产生像差的值。由此, 可以抑制易于在透镜的边缘部周围产生的像差。另外, 侧方会聚透镜 55 的 NA 为 0.60。这样, 通过使侧方会聚透镜 55 采用抑制产生像差的形状的非球面透镜, 可以较高地设定 NA, 同时, 还可以去除透镜像差的影响。为此, 可以通过侧方会聚透镜 55 切实地将粒子的像的整体成像在雪崩光电二极管 58 的感光面上, 同时, 加大到达雪崩光电二极管 58 的感光面光通量, 作为结果, 可以利用雪崩光电二极管 58 检测出微弱的荧光。

[0051] 还有, 设置在流通池 51 侧方的透镜只采用作为 1 片非球面透镜的侧方会聚透镜 55。虽然也可以组合多个球面透镜来抑制像差, 但这样将增大成本, 且由于光通过多个透镜会招致光通量的损失, 也大型化了流体观测仪表。因而, 通过采用由作为 1 片非球面透镜的侧方会聚透镜 55 会聚侧方荧光以及侧方散射光的构成, 可以削减成本, 抑制光通量的损失, 且还可以实现流体观测仪表的小型化。

[0052] 这样, 通过采用非球面透镜作为侧方会聚透镜 55, 可以抑制像差, 缩小雪崩光电二极管 58 的感光面。可以兼顾作为测量对象的粒子的大小、侧方会聚透镜 55 的性能 (NA、像差情况)、半导体激光光源 52 的输出水平以及雪崩光电二极管的输出信号的 S/N 比来设定该感光面的大小。在本实施形态中, 作为测量对象的白血球是存在于末梢血液中的物质, 通常为 7 ~ 20 μm 左右, 由于采用了像差较小的非球面透镜, 故可以使用具有直径 1 ~ 2mm 的圆形感光面的雪崩光电二极管 58。

[0053] RBC 检测部 6 可以通过鞘流 (sheath flow) DC 检测法测量红血球数及血小板。该 RBC 检测部 6 具有流通池, 可以向该流通池供给来自上述的容器 22 的试样。在进行红血球及血小板的测量时, 在容器 22 中, 调制在血液中混合了稀释液的试样。这种试样与包层液一起从试样供给部 4 供给到流通池, 在流通池中, 形成由包层液包围试样的液流。此外, 在流通池中的流路中途设置有带有电极的孔隙 (aperture), 可以检测在试样中的血球一个一个地通过该孔隙时的孔隙的直流电阻并将该电信号输出给控制部 8。由于在血球通过孔隙时上述直流电阻增大, 故该电信号反映了孔隙的血球通过信息, 通过处理该电信号可以对红血球及血小板进行计数。

[0054] HGB 检测部 7 可以通过 SLS 血红蛋白法测量血红蛋白量。HGB 检测部 7 设置有收容稀释试样的小试管, 可以从容器 22 向该小试管供给试样。在进行血红蛋白测量时, 在容器 22 中, 调制在血液中混合了稀释液和溶血剂的试样。该溶血剂具有将血液中的血红蛋白

转化成 SLS 血红蛋白的性质。另外,其间夹着小试管地相对配置发光二极管和光电二极管,来自发光二极管的光被光电二极管接受。发光二极管可以发出 SLS 血红蛋白吸收率高的波长的光,而小试管则由高透光性的塑料材料构成。由此,在光电二极管中将接受发光二极管发出的光中只大致通过稀释试样经过吸光后的透过光。光电二极管将对应了感光量(吸光度)的电信号输出给控制部 8,在控制部 8 中,通过比较该吸光度和预先经过测定的仅稀释液自身的吸光度,计算出血红蛋白值。

[0055] 控制部 8 如上述那样,从 WBC 检测部 5、RBC 检测部 6、HGB 检测部 7 接收电信号,从控制部 8 将表示血球的大小、血球核的大小、血球的染色性、红血球数、血小板数、血红蛋白值等的测量数据发送给数据处理单元 3。数据处理单元 3 由具有 CPU、ROM、RAM、硬盘、通信接口、键盘和鼠标等输入部以及显示器的计算机构成。通信接口可以是诸如 RS-232C 接口、USB 接口、以太网(注册商标)接口,可以在与测定单元 2 之间进行数据的发送接收。另外,在数据处理单元 3 的硬盘上,安装有操作系统和用于分析处理从测定单元 2 接收来的测量数据的应用程序。通过由 CPU 运行该应用程序,可以在数据处理单元 3 上分析处理测量数据,计算出白血球数(WBC)、红细胞数(RBC)、血红蛋白量(HGB)、红细胞压积值(HCT)、平均红血球容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板数(PLT),进而使用前方散射光信号、侧方散射光信号、侧方荧光信号创建散点图(scattergram:散布图或散形图),将白血球分类成嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。

[0056] 本发明小组使用本实施形态所涉及的试样分析装置进行了实验。在此对该实验结果进行说明。在本实验中,使用带有用光电倍增管感光荧光的流体观测仪表的以往的试样分析装置(SYSMEX 股份有限公司生产的 XE-2100)和本实施形态所涉及的试样分析装置两种仪器测量了血液试样中的白血球,并分别创建了其散点图。

[0057] 图 10 是使用以往的试样分析装置所创建的散点图,图 11 是使用涉及本实施形态的试样分析装置创建的散点图。在图 10 以及图 11 中,纵轴表示侧方荧光的强度(感光水平),横轴表示侧方散射光的强度(感光水平)。这里,在本实验中使用了同样的正常的血液试样进行了测量。如图 10 所示的那样,可知在利用以往的试样分析装置进行的测量结果中,分明地形成了嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞各自的簇群(cluster)。这里,在以往的试样分析装置中,不分类嗜碱性粒细胞地将白血球分成为嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞四种。这是因为由于作为实验仪器使用的 XE-2100 采用的是在分类白血球的测量通道上进行上述 4 种分类,在其他的测量通道上只检测嗜碱性粒细胞的构成,故在散点图上不能分划嗜碱性粒细胞的存在区域。另一方面,由于涉及本实施形态的试样分析装置 1 是如上述这样一度将白血球分类为嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞 5 类的构成,故在散点图中也能够分划嗜碱性粒细胞。如图 11 所示的那样,可知在涉及本实施形态的试样分析装置的测量结果中,分明地形成了嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞各自的簇群,高精度地分类了白血球。这样,利用本实施形态所涉及的试样分析装置,高精度地完成了血液试样中的白血球的分析。此外,虽然这里省略了说明,但可以确认,也同样地进行的将红血球分类为成熟红血球和网状红血球的实验的结果,在以往的试样分析装置和涉及本实施形态的试样分析装置两方都获得了良好的结果。

[0058] 此外,在本实施形态中,雪崩光电二极管 58 的感光面的形状采用了直径 1 ~ 2mm 的圆形,但本发明并非仅限于此,例如,既可以采用 0.1 ~ 1mm 的圆形,也可以采用单边边长为 0.1 ~ 2mm 的正方形,还可以采用具有相同程度的面积的长方形及其他形状。

[0059] 另外,在本实施形态中,侧方会聚透镜 55 采用了双凸非球面透镜,但本发明并非仅限于此,只要是抑制产生像差的形状,侧方会聚透镜 55 也可以是平凸非球面透镜。

[0060] 另外,在本实施形态中,对有关以末梢血液中的白血球作为测量对象的 WBC 检测部 5 的构成进行了叙述,但本发明并非仅限于此,测量对象也可以包含巨核细胞、网状红血球、有核红血球等白血球之外的血球、或即便是白血球但在末梢血液中几乎不存在的巨噬细胞 (macrophage)。在该情况下,只要设定雪崩光电二极管 58 的感光面大小使之能够切实地检测出巨核细胞、或巨噬细胞等大细胞的像即可。

[0061] 进而,在该情况下,也可以不添加溶血剂地混合稀释液、染色液和血液试样调制测量用的试样,通过荧光信号和散射光信号 (例如前方散射光信号) 创建散点图,将网状红血球或有核红血球分类成成熟红血球或白血球等其他的血球。

[0062] 另外,在本实施形态中,对使用侧方荧光信号和侧方散射光信号创建用于将白血球分成 5 类的散点图的构成进行了叙述,但本发明并非仅限于此,也可以采用在流通池的前方配置雪崩光电二极管检测前方荧光,利用前方荧光和侧方散射光将白血球分成 5 类的做法。此外,也可以使用雪崩光电二极管 58 检测出来的荧光信号和其他信号来创建散点图,由此将白血球分成 5 类。例如,可以代替侧方散射光信号使用前方散射光信号。另外,还可以通过改变感光元件的位置检测低角度散射光或高角度散射光,使用荧光信号和低角度散射光信号或者高角度散射光信号将白血球分成 5 类。进而,还可以配置一对电极以夹着流通池 51 的节流孔 51a,检测电极间的直流电阻值或者高频电阻值,在白血球的分类上使用荧光信号和直流电阻信号 (与前方散射光信号特征类似) 或者高频电阻信号 (与侧方散射光特征类似)。

[0063] 另外,在本实施形态中,对有关进行血球计数的试样分析装置 1 的构成进行了叙述,但本发明并非仅限于此,例如,既可以通过作为感光元件具有雪崩光电二极管的流体观测仪表形成测量尿中的粒子 (尿中的有形成分) 的构成的试样分析装置,也可以通过作为感光元件具有雪崩光电二极管的流体观测仪表形成测量培养细胞的构成的试样分析装置。

[0064] 另外,在本实施形态中,对分别设置测定单元 2 和数据处理单元 3 并由此构成试样分析装置 1 的情况进行了叙述,但本发明并非仅限于此,也可以形成具有测定单元 2 的功能和数据处理单元 3 的功能两者的一体型的试样分析装置。

<试样分析装置>

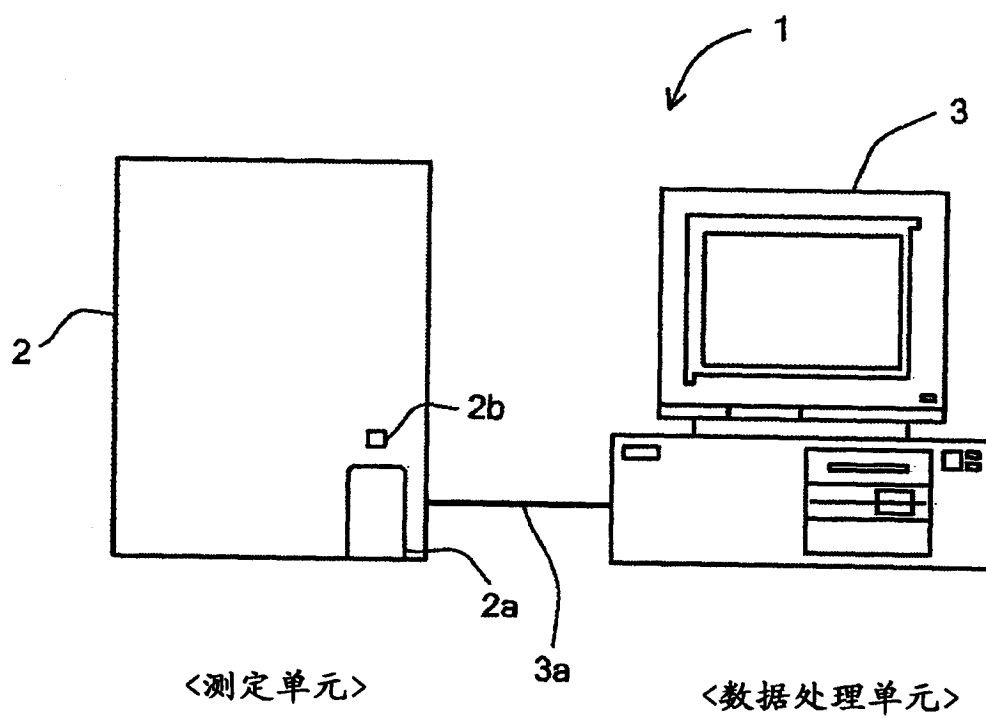


图 1

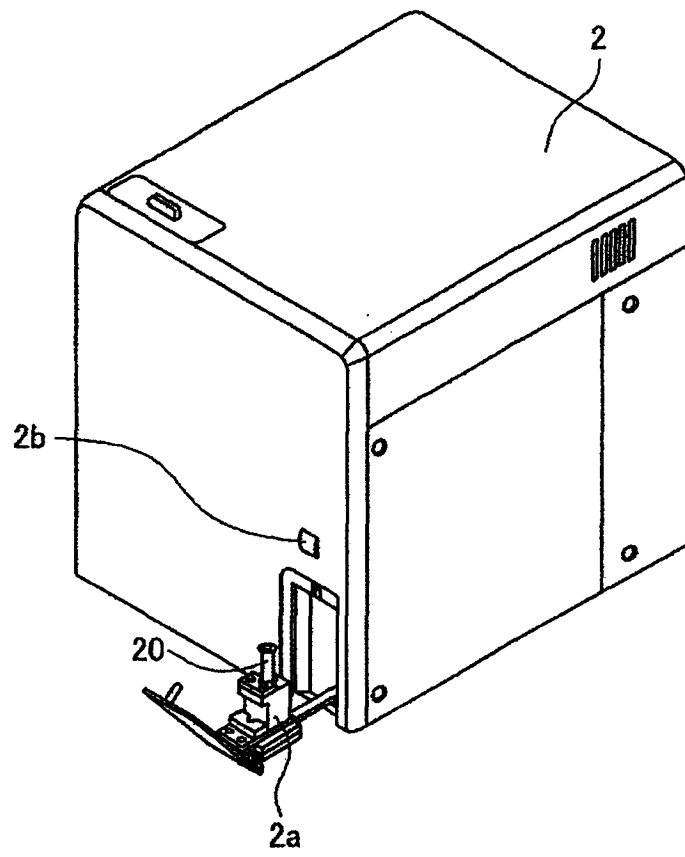


图 2

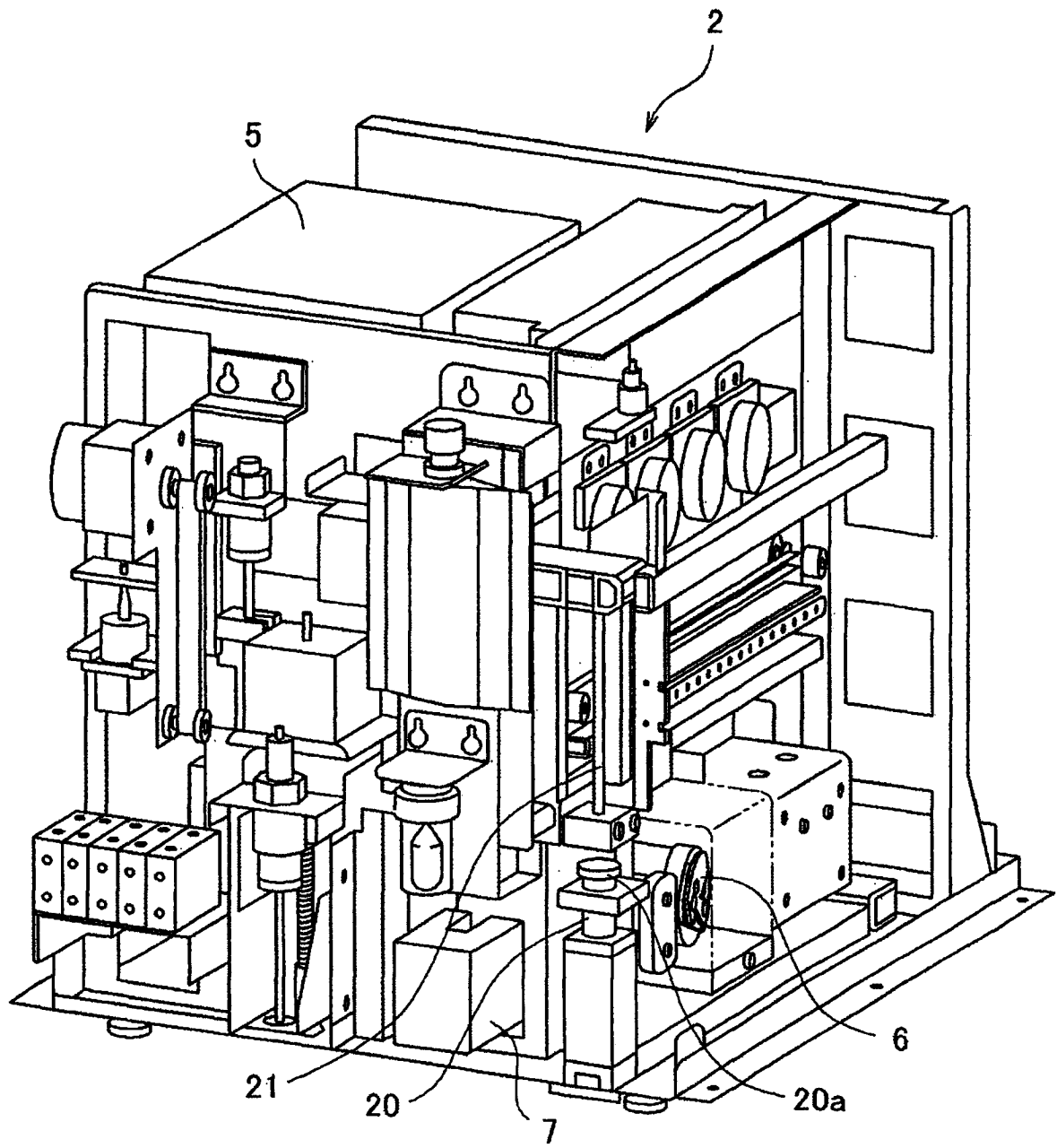


图 3

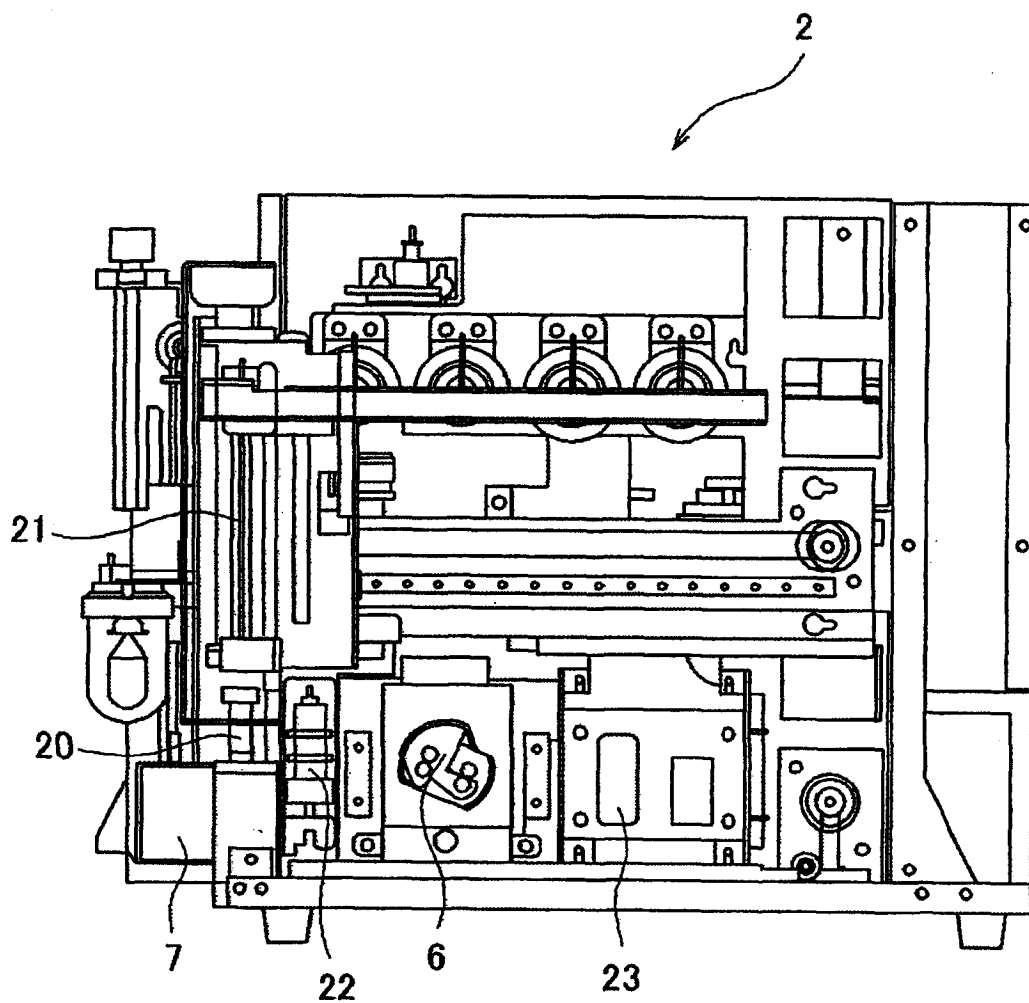


图 4

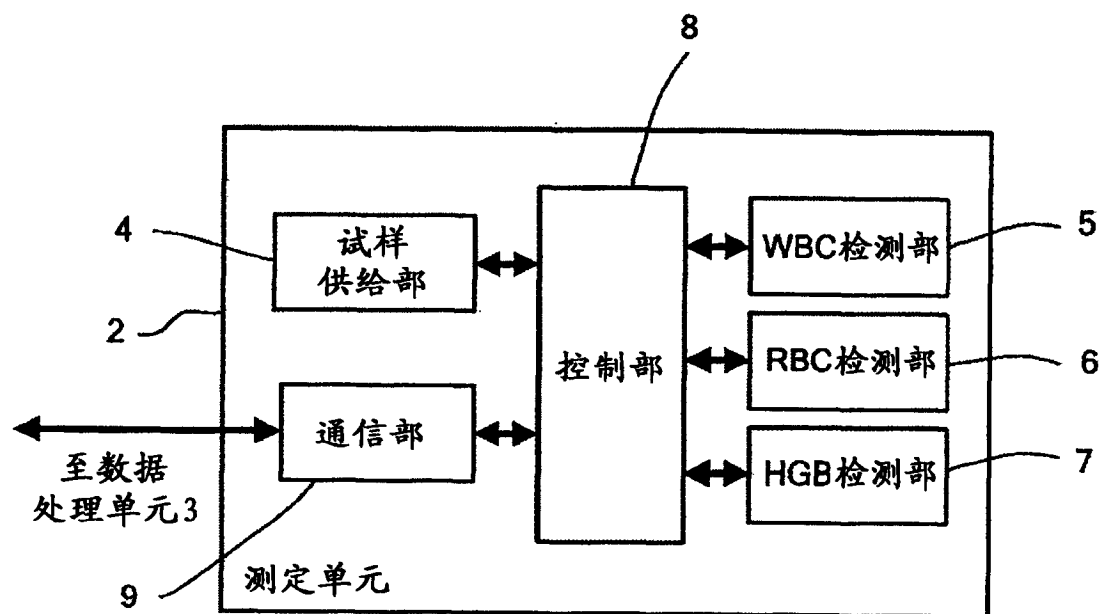


图 5

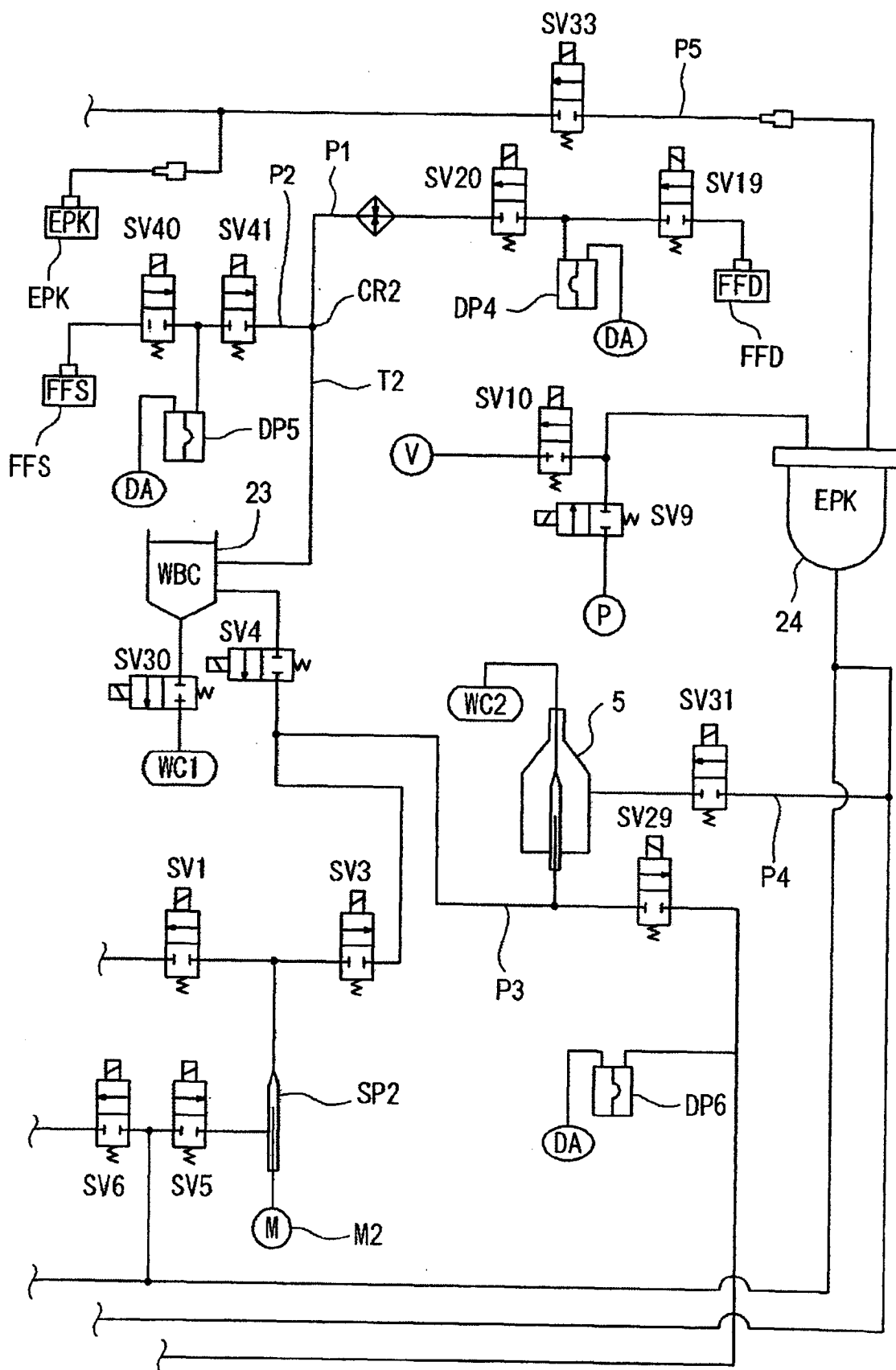


图 6

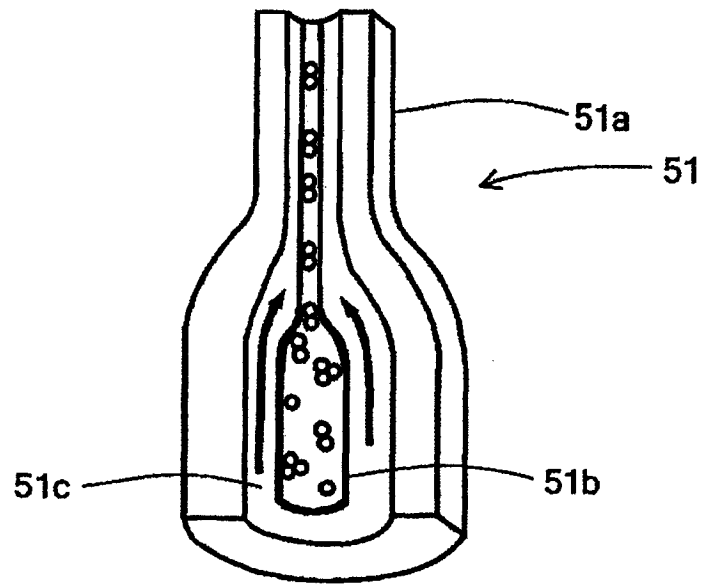
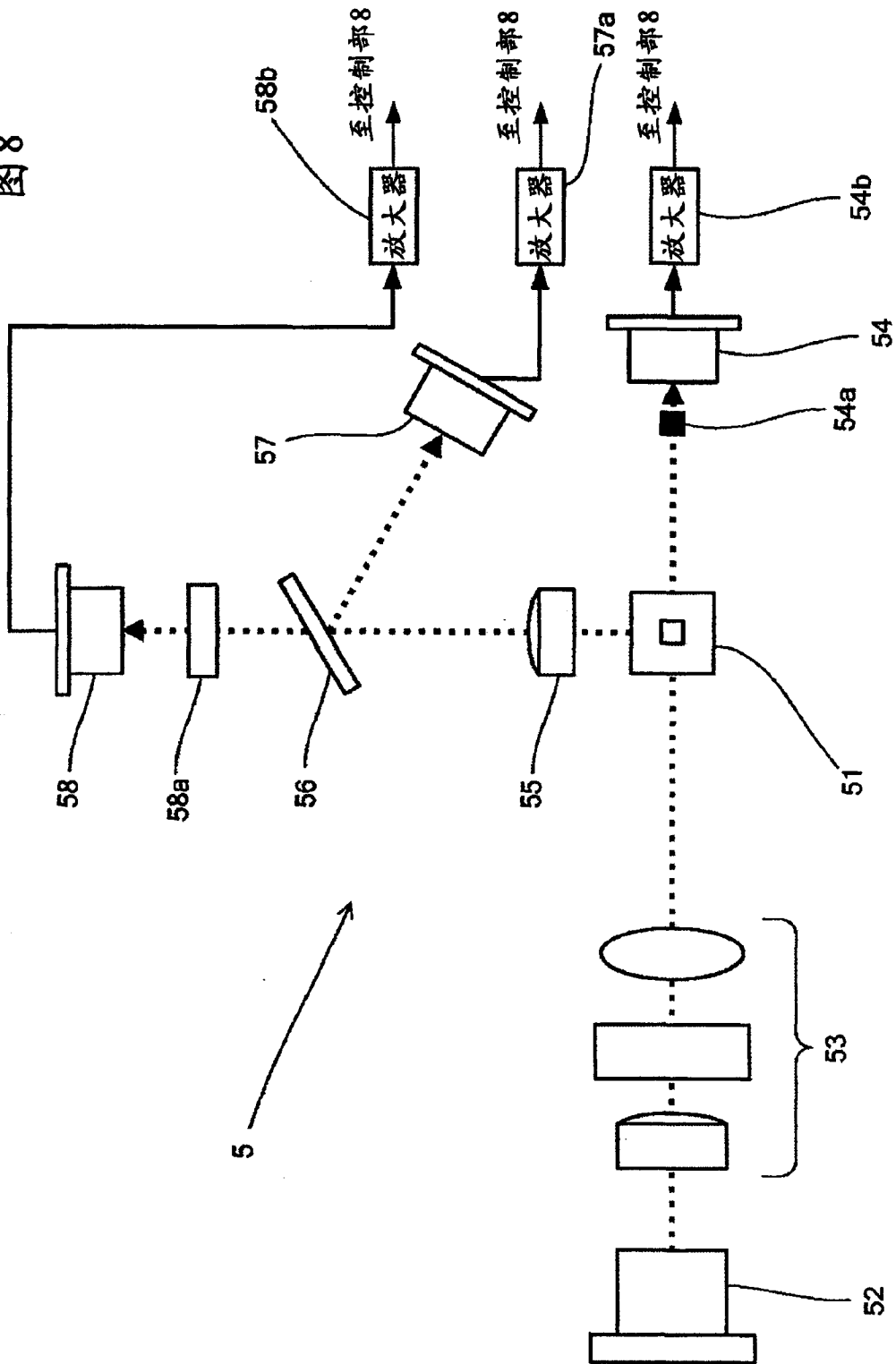


图 7

图 8



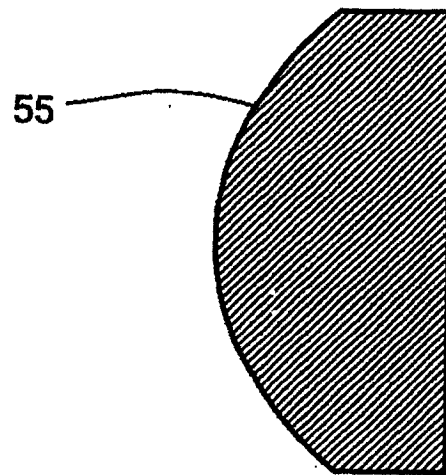


图 9

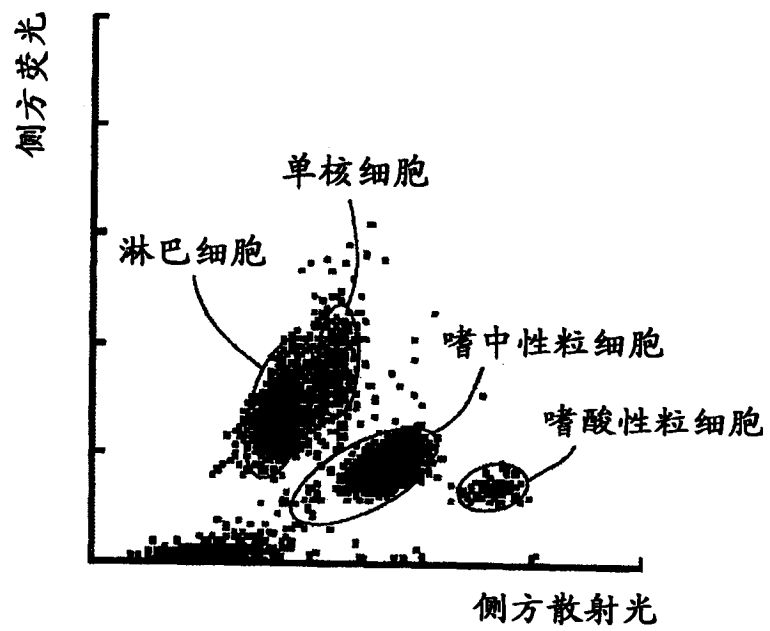


图 10

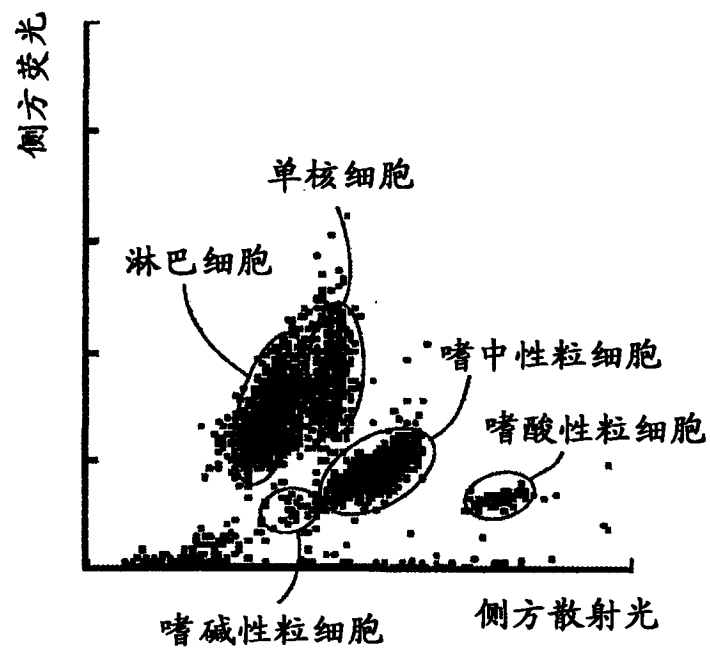


图 11