

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 3 月 31 日 (31.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/061674 A1

(51) 国际专利分类号:
G01N 15/14 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)
G01N 15/12 (2006.01) *G01N 21/51* (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/117542

(22) 国际申请日: 2020 年 9 月 24 日 (24.09.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 (SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层, Guangdong 518057 (CN)。

(72) 发明人: 李进 (LI, Jin); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层, Guangdong 518057 (CN)。 苟理尧 (GOU, Liyao); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层, Guangdong 518057 (CN)。 祁欢 (QI, Huan); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层, Guangdong 518057 (CN)。 黄炳御 (HUANG, Bingyu); 中国广东省深圳市南山区高新技术产业园区科技南十二路迈瑞大厦1-4层, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限有限公司 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (CN)。

(54) Title: SAMPLE ANALYZER, SAMPLE ANALYSIS METHOD, AND COMPUTER-READABLE STORAGE MEDIUM

(54) 发明名称: 样本分析仪、样本分析方法以及计算机可读存储介质

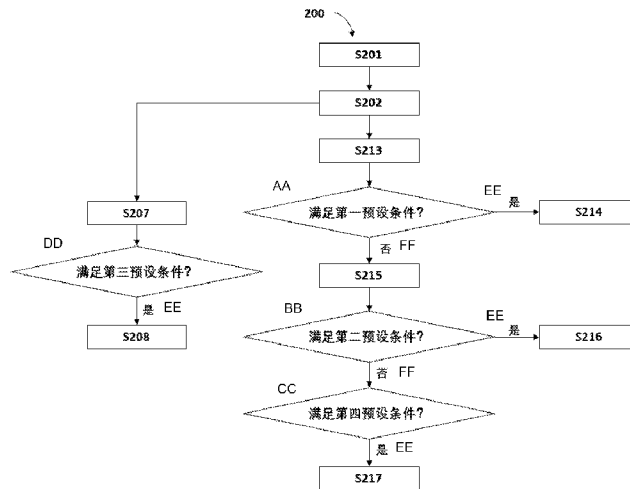


图 6

AA Is a first preset condition met?
BB Is a second preset condition met?
CC Is a fourth preset condition met?
DD Is a third preset condition met?
EE Yes
FF No

(57) Abstract: A sample analyzer, a sample analysis method, and a computer-readable storage medium. The sample analysis method comprises: first acquiring a scattered light signal and a fluorescence signal, which are generated by means of particles in a bodily fluid sample to be tested that has been subjected to hemolysis and fluorescence staining passing through an optical detection apparatus; then, according to the scattered light signal and the fluorescence signal, generating a scatter diagram of said bodily fluid sample; next, according to the scattered light signal and the fluorescence signal, identifying a first non-leukocyte region and a second non-leukocyte

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

region in the scatter diagram; and finally, determining whether tumor cells and/or mesothelial cells are present in said bodily fluid sample by means of scatter features of the two non-leukocyte regions, so as to obtain tumor cell information and/or mesothelial cell information of a bodily fluid to be tested. By means of the sample analysis method, tumor cells and/or mesothelial cells in a bodily fluid to be tested can be identified more accurately.

(57) 摘要: 一种样本分析仪、样本分析方法以及计算机可读存储介质。样本分析方法包括: 首先获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号; 然后根据散射光信号和荧光信号生成待测体液样本的散点图; 接着, 根据散射光信号和荧光信号在散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域; 最后, 通过这两个非白细胞区域的散点特征判断待测体液样本中是否存在肿瘤细胞和/或间皮细胞, 以获得待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。通过该样本分析方法能够较准确地识别出待测体液中的肿瘤细胞和/或间皮细胞。

样本分析仪、样本分析方法以及计算机可读存储介质

技术领域

5 本发明涉及体液检测领域，尤其是涉及样本分析仪、样本分析方法以及计算机可读存储介质。

背景技术

10 体液检测在肿瘤患者的筛查、诊断、治疗、复发监控中有重要的意义。目前，临床使用的体液检测方法主要包括体液常规检测、体液生化检测、体液肿瘤标志物检测和体液脱落细胞学检测。

体液常规检测通常包括对体液样本的理学检查、化学检查和显微镜检查。虽然体液常规检测是体液的强制性检测项目，但该方法利用的是肿瘤所导致的机体的间接变化，因此利用这种方法检测肿瘤的灵敏度和特异度都很低。

15 体液生化检测是指对体液样本中的蛋白质、葡萄糖、脂类、酶类等进行检测。例如，蛋白质总量小于 25g/L 表明受检测体液多为良性体液，而蛋白质总量大于 25g/L 则表明受检测体液多为恶性体液或感染性体液。与体液常规检测类似，该体液生化检测的灵敏度和特异度都较低。

20 体液肿瘤标志物检测是指利用免疫学的方法对体液中有肿瘤诊断特异性的蛋白质进行检测。以 CEA 为例，正常范围为 0~5μg/L，当 CEA>20μg/L 时，受检测体液可能为恶性积液。该方法的灵敏度很高，当机体有恶性肿瘤发生，即使体液中沒有肿瘤细胞的脱落，肿瘤标志物检测也有较好的敏感性。然而，该方法必须在临床医生的医嘱下才可进行，非常依赖临床医生的经验，而且该检测项目成本昂贵，不利于肿瘤的筛查。

25 体液脱落细胞学检测是指通过组织化学或免疫组织化学手段对体液样本中的细胞进行染色，并在镜下使用形态学的方法对细胞进行检测。脱落细胞学检测可以识别体液样本中的白细胞、间皮细胞、肿瘤细胞和其他异常细胞，还可以判断肿瘤细胞的类型，如腺癌、鳞癌或白血病细胞等。作为体液肿瘤细胞检测的金标准，体液脱落细胞学检测具有接近 100%的特异度。但该方法的灵敏度较低，有文献报道，体液脱落细胞学检测肿瘤细胞的灵敏度仅 30%。另外，作为一种人工镜检的方法，该方法非常
30 依赖检测人员的经验，对操作人员的专业能力要求较高，体液脱落细胞学检测难以满

足各级医疗机构对肿瘤筛查的需求。

血液细胞分析仪常用于体液常规检测，血液细胞分析仪可利用肿瘤细胞核酸物质含量高于正常细胞这一特点，对体液中的肿瘤细胞进行检测。在血液细胞分析仪中，肿瘤细胞的荧光信号高于正常细胞的荧光信号。由于方便、快捷、低成本的特点，血液细胞分析仪非常适用于肿瘤细胞的筛查。然而，体液中的肿瘤细胞容易受到其他细胞成分的干扰，即，具有高荧光信号的细胞不仅包括肿瘤细胞，还包括间皮细胞和巨噬细胞等正常细胞，特别是间皮细胞对肿瘤细胞的检测影响最大。间皮细胞是构成人体体腔浆膜的细胞，正常人浆膜腔中存在少量间皮细胞，在受炎症或肿瘤环境等的刺激后会大量脱落到浆膜腔中。间皮细胞体积较白细胞大，直径约 15-30 μm ，呈圆形、椭圆形或不规则形，核在细胞中心或偏位，多为 1 个核，也可见 2 个或多个核，核酸物质的含量也较多，因此在血液细胞分析仪的散点图上，间皮细胞也被划分成高荧光细胞。间皮细胞的干扰使得血液细胞分析仪检测体液肿瘤细胞的特异性较低。

发明内容

因此，本发明的任务在于提供一种能够高特异性地检测体液中的肿瘤细胞和/或间皮细胞检测方案，在该检测方案中，利用血液分析仪能够实现准确地将体液中的肿瘤细胞从高荧光细胞中区分出来，特别是能够准确地区分高荧光细胞中的肿瘤细胞和间皮细胞，降低间皮细胞对肿瘤细胞检测的影响。

为了实现本发明的任务，本发明第一方面提供一种样本分析仪，该样本分析仪包括：

采样装置，具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取体液样本；

样本制备装置，具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置所吸取的体液样本，所述试剂供应部将溶血试剂和荧光试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的体液样本与由所述试剂供应部提供的溶血试剂和荧光试剂在所述反应池中混合，以制备成待测体液样本；

光学检测装置，包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被

光照射后产生的荧光信号；以及

处理器，配置用于执行下列步骤：从所述光学检测装置获取所述待测体液样本的散射光信号和荧光信号，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域，根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

本发明第二方面提供另一种样本分析仪，该样本分析仪包括：

采样装置，具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取体液样本；

样本制备装置，具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置所吸取的体液样本，所述试剂供应部将溶血试剂和荧光试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的体液样本与由所述试剂供应部提供的溶血试剂和荧光试剂在所述反应池中混合，以制备成待测体液样本；

光学检测装置，包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的荧光信号；以及

处理器，配置用于执行下列步骤：从所述光学检测装置获取所述待测体液样本的散射光信号和荧光信号，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别一预设非白细胞区域，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

本发明第三方面提供一种样本分析方法，用于获取待测体液样本的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息，该样本分析方法包括：

获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域；

根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

本发明第四方面提供另一种样本分析方法，用于获取待测体液样本中的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息，该样本分析方法包括：

5 获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别一预设非白细胞区域；

10 根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。。

本发明第五方面提供一种计算机可读存储介质，其上存储有可执行指令，所述可执行指令在被计算机执行时引起所述计算机实现根据本发明第三方面或第四方面的样本分析方法。

15 在本发明各方面提供的技术方案中，使用血液细胞分析仪对待测体液进行溶血和染色处理，然后检测散射光信号和荧光信号，在由散射光信号和荧光信号组成的散点图上对肿瘤细胞和间皮细胞进行准确的区分，同时还能够进行白细胞的分类和计数，从而能够实现快速且低成本的肿瘤筛查。

附图说明

20 图 1 为按照本发明的样本分析仪的一种实施例的示意图；

图 2 为按照本发明的样本分析仪的光学检测装置的一种实施例的示意图；

图 3A 为按照本发明的用于区分肿瘤细胞和间皮细胞的前向散射光-荧光散点图；

图 3B 为按照本发明的用于区分肿瘤细胞和间皮细胞的侧向散射光-荧光散点图；

图 4A 为按照本发明的具有间皮细胞的待测体液样本的侧向散射光-荧光散点图；

25 图 4B 为按照本发明的具有肿瘤细胞的待测体液样本的侧向散射光-荧光散点图；

图 5 为按照本发明第一实施方式的样本分析方法的示意图；

图 6 为按照本发明第一实施方式的样本分析方法的另一示意图；

图 7 为按照本发明第二实施方式的样本分析方法的示意图；

图 8 为按照本发明第三实施方式的样本分析方法的示意图；

30 图 9 为按照本发明第三实施方式的样本分析方法的另一示意图。

具体实施方式

下面将结合本发明实施例中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例，而不是全部的实施
5 例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

本文中为部件所编序号本身，例如“第一”、“第二”等，仅用于区分所描述的对象，不具有任何顺序或技术含义。而本申请所说“连接”、“联接”，如无特别说明，均包括直接和间接连接（联接）。

10 本领域技术人员可以理解的，本文所说的高荧光细胞是指具有比白细胞更强的荧光的细胞。高荧光区域是指散点图中的如下区域，在该区域中的散点群的荧光重心（荧光信号强度平均值）高于白细胞区域中的散点群的荧光重心。高荧光区域可以由本领域技术人员通过经验或实验得出。

体液（body fluid）根据部位的不同可分为脑脊液（cerebrospinal fluid）、浆膜腔
15 液（serous cavity fluid）、关节滑膜液（synovial fluid）等。正常人体上述体液均有少量存在。浆膜腔中积液包括胸腔积液（pleural effusion）、腹腔积液（ascites）和心包积液（pericardial effusion），关节腔中的积液为滑膜液（joint effusion）。

恶性肿瘤分化不成熟，生长迅速，浸润并破坏器官的结构和功能，并出现远处转移，主要通过浸润和转移导致的炎症反应、免疫激活和器官生理结构破坏导致体液增
20 多，恶性肿瘤患者增多的体液中常出现与原发肿瘤同源的肿瘤细胞。因恶性肿瘤导致的增多的体液被称为恶性体液，恶性体液中不一定有肿瘤细胞，但有肿瘤细胞的体液一定是恶性体液。因此，利用血液细胞分析仪进行体液检测对于肿瘤患者的筛查具有重要的意义。

本发明所使用的血液细胞分析仪通过结合激光散射法和荧光染色的流式细胞技
25 术对样本中的粒子进行分类和计数。血液细胞分析仪的检测原理为：首先吸取体液样本或血液样本，用溶血剂和荧光染料处理样本，其中，红细胞被溶血剂破坏溶解，白细胞不会被溶解，但荧光染料可在溶血剂的帮助下进入白细胞的细胞核并与细胞核中的核酸物质结合；接着样本中的粒子逐个通过被激光束照射的检测孔，当激光束照射粒子时，粒子本身的特性（如体积、染色程度、细胞内容物大小及含量、细胞核密度
30 等）可阻挡或改变激光束的方向，从而产生与其特征相应的各种角度的散射光，这些

散射光经信号检测器接收后可以获得粒子结构和组成的相关信息。其中，前向散射光（Forward scatter, FS）反应粒子的数量和体积，侧向散射光（Side scatter, SS）反应细胞内部结构（如细胞内颗粒或细胞核）的复杂程度，荧光（Fluorescence, FL）反应细胞中核酸物质的含量。利用这些光信息可以对样本中的粒子进行分类和计数。

5 图 1 为本发明所使用的血液细胞分析仪的一种实施例的示意图。该血液细胞分析仪 100 包括采样装置 110、样本制备装置 120、光学检测装置 130 和处理器 140。血液细胞分析仪 100 具有液路系统（未示出），用于连通采样装置 110、样本制备装置 120 及光学检测装置 130，以便在这些装置之间进行液体传输。

10 采样装置 110 具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取待测样本、例如体液样本或血液样本。采样装置可将采集的样本输送至样本制备装置 120。

样本制备装置 120 具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置 110 所吸取的待测样本，所述试剂供应部将溶解试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的待测样本与由所述试剂供应部提供的溶解试剂在所述反应池中混合，以制备成待测试样、例如待测体液样本。所述溶解试剂包括溶血试剂和荧光试剂。所述溶血剂可以是任意一种现有的用于自动化血液分析仪白细胞分类的溶血试剂，其可以是阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、两亲性表面活性剂中的任意一种或几种的组合。所述荧光染料用于对细胞进行染色。所述溶解试剂可以采用美国专利 U.S. 8,367,358 所公开的溶解试剂配方，
15 其全部公开内容通过引证结合于此。美国专利 U.S. 8,367,358 所披露的溶解试剂包括一种阳离子花菁化合物（一种荧光染料）、一种阳离子表面活性剂、一种非离子表面活性剂和一种阴离子化合物。此外也可以使用美国专利 U.S. 8,273,329 中所描述的荧光染料，其全部公开内容通过引证结合于此。

25 光学检测装置 130 包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的荧光信号。

30 在一些实施例中，所述散射光检测器为用于检测前向散射光的前向散射光检测器或者用于检测侧向散射光的侧向散射光检测器。光学检测装置 130 优选包括前向散射

光检测器和侧向散射光检测器。

在本文中，流动室指适于检测光散射信号和荧光信号的聚焦液流的腔室。当一粒子、如一血细胞通过流动室的检测孔时，该粒子将来自光源的被导向该检测孔的入射光束向各方向散射。在相对于该入射光束的一个或多个不同角度设置光检测器可以检测被该粒子散射的光得到光散射信号。由于不同的粒子具有不同的光散射特性，因此光散射信号可以用于区分不同的粒子群体。具体地，在入射光束附近所检测的光散射信号通常被称为前向光散射信号或小角度光散射信号。在一些实施例中，该前向光散射信号可以从与入射光束约 1° 至约 10° 的角度上进行检测。在其他一些实施例中，该前向光散射信号可以从与入射光束约 2° 至约 6° 的角度上进行检测。在与入射光束呈约 90° 的方向所检测的光散射信号通常被称为侧向光散射信号。在一些实施例中，该侧向光散射信号可以是与入射光束呈约 65° 至约 115° 的角度上进行检测。通常地，来自被荧光染料染色的血细胞所发出的荧光信号一般也在与入射光束呈约 90° 的方向上进行检测。

图 2 示出光学检测装置 130 的一个具体示例。该光学检测装置 130 具有依次布置在一条直线上的光源 101、光束整形组件 102、流动室 103 和前向散射光检测器 104。在流动室 103 的一侧，与所述直线成 45° 角布置有二向色镜 106。通过流动室 103 中的粒子发出的侧向光，一部分透过二向色镜 106，被与二向色镜 106 成 45° 角布置在二向色镜 106 后面的荧光检测器 105 捕获；另一部分侧向光被二向色镜 106 反射，被与二向色镜 106 成 45° 角布置在二向色镜 106 前面的侧向散射光检测器 107 捕获。

处理器 140 用于对数据进行运算，得到所要求的结果，例如可以根据收集的各种光信号生成二维散点图或三维散点图，并在散点图上根据设门的方法进行粒子分析。处理器 140 还可以对中间运算结果或最终运算结果进行可视化处理，然后通过显示装置 150 显示出来。在本发明实施例中，处理器 140 配置用于实施以下还要详细描述的方法。该处理器 140 包括但不限于中央处理器（Central Processing Unit, CPU）、微控制单元（Micro Controller Unit, MCU）、现场可编程门阵列（Field-Programmable Gate Array, FPGA）、数字信号处理器（DSP）等用于解释计算机指令以及处理计算机软件中的数据的数据的装置。例如，处理器 140 用于执行计算机可读存储介质中的各计算机应用程序，从而使血液细胞分析仪 100 执行相应的检测流程并实时地分析处理光学检测装置 130 所检测的光学信号。

此外，血液细胞分析仪 100 还包括第一机壳 160 和第二机壳 170。显示装置 150

例如可以为用户界面。光学检测装置 130 及处理器 140 设置在第二机壳 170 的内部。样本制备装置 120 例如设置在第一机壳 160 的内部，显示装置 150 例如设置在第一机壳 160 的外表面并且用于显示血液细胞分析仪的检测结果。

目前，在利用流式血液细胞分析仪检测体液时，如果检测到了高荧光细胞，血液细胞分析仪可能输出高荧光细胞的参数，例如高荧光细胞计数或高荧光细胞比例。但是，目前的血液细胞分析仪无法从检测到的高荧光细胞中准确地将肿瘤细胞或间皮细胞区分出来。从高荧光细胞中准确地识别出肿瘤细胞，对肿瘤的快速、低成本的筛查而言具有重大的意义。

间皮细胞的胞体呈圆形或卵圆形，胞浆丰富，胞核规则居中，染色质细腻均匀。而肿瘤细胞体积较大，胞体不规则，胞浆丰富，核型不规则，染色质粗糙，根据肿瘤细胞类型的不同可形成不同的特异性结构，如腺腔样结构、癌巢结构等。发明人意外注意到，肿瘤细胞和间皮细胞的体积比正常白细胞的体积大，虽然肿瘤细胞具有异形性，其细胞和胞核的形态大小均可有不同的变化，但与间皮细胞相比，肿瘤细胞的核浆比几乎都是增大的，核内核酸物质都会增加，核染色质更粗糙，这些特点在血液细胞分析仪上表现为更强的荧光信号或荧光强度和侧向散射光信号或强度。根据以上表现，可以在血液细胞分析仪的散点图上，依据散点位置对肿瘤细胞和间皮细胞进行区分。

基于上述认识，如图 3 所示，发明人通过大量的研究和实验得出，在由体液的荧光信号和散射光信号组成的散点图中，通过设门方法在高荧光区域设定一合适的非白细胞区域 T 或者说肿瘤细胞区域 T，使得该非白细胞区域 T 中的散点表示肿瘤细胞，该非白细胞区域 T 中的粒子的荧光信号/荧光强度大于或基本上大于高荧光区域中的其他粒子的荧光信号/荧光强度。同样地，通过设门方法在高荧光区域设定另一合适的非白细胞区域 M 或者说间皮细胞区域 M，使得该非白细胞区域 M 中的散点表示间皮细胞，该非白细胞区域 M 中的粒子的荧光信号/荧光强度小于或基本上小于非白细胞区域 T 的荧光信号/荧光强度，即非白细胞区域 M 中的散点所表示的粒子群的荧光重心小于非白细胞区域 T 中的散点所表示的粒子群的荧光重心。由此能够较为准确地识别出肿瘤细胞和间皮细胞。

此外，当人体浆膜腔长期处于刺激因子如炎症或腹膜透析等的刺激下时，间皮细胞可以发生上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transformation, EMT)，细胞由上皮样形态转化为成纤维细胞样细胞，表现为细胞假足突增加，胞核增大，侵袭性增

加等。这种转化后的细胞也被成为核异质细胞、不典型细胞、间变细胞、异型细胞等。这样的间皮细胞在散点图上表现为荧光信号和侧向散射光的增大，难以与肿瘤细胞区分。发明人意识到，由于上皮间质转化是一个连续的过程，浆膜腔中新脱落的间皮细胞和处于转化过程的间皮细胞同时存在，因此表征这类间皮细胞的散点以从间皮细胞区域 **M** 到肿瘤细胞区域 **T** 的连续形式存在，表现出一种连续的延伸趋势，这种延伸趋势是间皮细胞的特异表现形式，如图 **4A** 所示。而肿瘤细胞是单克隆来源的，新生成的肿瘤细胞不会经过连续的变化过程，因此如果存在肿瘤细胞则表现为在肿瘤细胞区域 **T** 中单独存在散点团、如图 **3** 所示，或高荧光区域 **H** 呈现为散在区域、如图 **4B** 所示。基于该认识，也可以通过高荧光区域 **H** 中的散点分布形态对肿瘤细胞进行报警和对间皮细胞进行识别。在此，高荧光区域 **H** 包括肿瘤细胞区域 **T** 和间皮细胞区域 **M**。

接着对本发明提出的肿瘤细胞和/或间皮细胞检测方法进行详细描述。本发明实施例提出的各个方法尤其是应用于上述血液细胞分析仪 **100**，特别是由上述血液细胞分析仪 **100** 的处理器 **140** 来实施。

如图 **5** 所示，本发明的第一实施方式提供一种用于获取待测体液样本的肿瘤细胞信息的样本分析方法 **200**。该样本分析方法包括下列步骤。

步骤 **S201**，获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号。

具体地，首先提供待测体液样本，由采样装置 **110** 通过吸移管吸取待测体液样本并将其输送至样本制备装置 **120**。待测体液样本与溶血剂和荧光试剂在样本制备装置 **120** 的反应池中混合并孵育一段时间，从而形成待测样本液。通过液路系统将待测样本液输送至光学检测装置 **130** 的流动室，并使得待测样本液中的各个粒子逐一通过流动室的检测孔，散射光检测器和荧光检测器分别检测通过流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号和荧光信号。

步骤 **S202**，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图。

该散点图可以是以前向散射光信号为横坐标并且以荧光信号为纵坐标的二维散点图（如图 **3A** 所示），也可以是以侧向散射光信号为横坐标并且以荧光信号为纵坐标的二维散点图（如图 **3B** 所示），或者可以是由前向散射光信号、侧向散射光信号和荧光信号组成的三维散点图。特别优选的是，所述散点图至少包括侧向散射光信号。应说明的是，本文中的散点图不受图形形式的限制，也可以是数据形式，比如与散点图具有等同或相近分辨率的表格或列表的数字形式呈现，或者采用任何本领域已知的其

他适合的方式呈现。

步骤 S203, 根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域。

第一非白细胞区域可以为肿瘤细胞区域 T, 第二非白细胞区域可以为高荧光区域 H; 或者反过来, 第一非白细胞区域可以为高荧光区域 H, 第二非白细胞区域可以为肿瘤细胞区域 T。肿瘤细胞区域 T 为高荧光区域 H 的一部分。例如, 当第一非白细胞区域为肿瘤细胞区域 T 且第二非白细胞区域为高荧光区域 H 时, 第二非白细胞区域 H 包括第一非白细胞区域 T。

步骤 S204, 根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息。

在步骤 S204 中, 可以根据所述第一非白细胞区域的散点特征判断所述待测体液样本中是否存在肿瘤细胞, 以获得第一判断结果; 根据所述第二非白细胞区域的散点特征判断所述待测体液样本中是否存在肿瘤细胞, 以获得第二判断结果; 然后根据所述第一判断结果和所述第二判断结果获得所述待测体液的肿瘤细胞信息。当然, 也可以根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征综合判断所述待测体液样本中是否存在肿瘤细胞, 获得肿瘤细胞信息。

通过组合结合图 3 和图 4 所描述的两种肿瘤细胞识别方法, 能够极大改善利用血液细胞分析仪识别体液肿瘤细胞的特异性和灵敏度, 从而能够利用血液细胞分析仪低成本地实现可靠的肿瘤筛查。

例如, 使用 Mindray BC-6800Plus 全自动血液分析仪的体液模式, 利用本发明实施例提供的方法对 220 例胸、腹腔积液进行检测, 并对所有体液样本进行制片染色后的细胞形态学检测, 比较传统高荧光细胞参数和改进算法后体液肿瘤细胞参数的检验效能, 检测结果如表 1。其中, 在 220 例体液样本中, 经病理确认为肿瘤细胞阳性的样本 61 例, 肿瘤细胞阴性样本 159 例。

表 1 传统高荧光细胞参数检测结果和本发明的肿瘤细胞参数检测结果

参数	结果	肿瘤细胞组 (n=61)	非肿瘤细胞组 (n=159)
高荧光细胞	阳性	51	74
	阴性	10	85
肿瘤细胞	阳性	53	33
	阴性	8	126

使用改进算法后得到的新的肿瘤细胞参数，排除了间皮细胞和单核/巨噬细胞的干扰。通过对上述结果进行分析可知，传统的高荧光细胞参数检测的灵敏度和特异度分别为 0.836 和 0.535，而使用本发明的方法检测肿瘤细胞的灵敏度和特异度分别为 0.869 和 0.792，这表明改进算法后的新肿瘤细胞参数检测比传统的高荧光细胞参数检测具有高得多的特异度。也就是说，该新肿瘤细胞参数具有更好的诊断效能，这使得血液细胞分析仪能够更好地用于临床实验室对体液肿瘤细胞的筛查和报警。

在此，肿瘤细胞信息可以包括肿瘤细胞计数。例如，在根据第一判断结果或第二判断结果判断所述待测体液中存在肿瘤细胞时，对第一非白细胞区域或第二非白细胞区域中的散点进行计数，以获得肿瘤细胞计数。

进一步地，肿瘤细胞信息还可以包括肿瘤细胞比例，该肿瘤细胞比例为肿瘤细胞计数与有核细胞计数或高荧光细胞的比值。在此，样本分析方法 200 还包括根据所述散射光信号和所述荧光信号得到所述待测体液样本的有核细胞计数或高荧光细胞计数，进而根据肿瘤细胞计数和有核细胞计数或高荧光细胞计数得到肿瘤细胞比例。

备选地或附加地，肿瘤细胞信息可以包括肿瘤报警信息，以提示用户待测体液样本可能为肿瘤样本。例如根据第一非白细胞区域或第二非白细胞区域中散点的数量、位置和聚集程度等特征，输出肿瘤细胞存在可能性的值，该值越高表示肿瘤细胞存在的可能性越大。

在一个具体的实施例中，如图 6 所示，样本分析方法 200 包括：

步骤 S201，获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

步骤 S202，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

步骤 S213，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域；

步骤 S214，当所述第一非白细胞区域中的散点特征满足第一预设条件时，根据所述散点图获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息；

步骤 S215，当所述第一非白细胞区域中的散点特征不满足所述第一预设条件时，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别所述第二非白细胞区域；

步骤 S216，当所述第二非白细胞区域的散点特征满足第二预设条件时，根据所述

第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

在该实施例中，优选先实施结合图 3 所描述的方法（第一非白细胞区域为肿瘤细胞区域 T）、例如先判断肿瘤细胞区域 T 中是否存在散点团，再实施结合图 4 所描述的方法（第二非白细胞区域为高荧光区域 H）、例如判断高荧光区域 H 中是否存在散点团以及分析散点的分布形态。当然，在其他实施例中，也可以先实施结合图 4 所描述的方法（第一非白细胞区域为高荧光区域 H），再实施结合图 3 所描述的方法（第二非白细胞区域为肿瘤细胞区域 T）。

在一些实施例中，当第一非白细胞区域为肿瘤细胞区域 T，第二非白细胞区域为高荧光区域 H 时，所述第一预设条件为所述第一非白细胞区域中的散点聚集成团，即所述第一预设条件为所述第一非白细胞区域中存在散点团（粒子团）。本领域技术人员可以理解，本文所说的“聚集成团”是指某一区域中的散点的数量大于预设数量并且散点的聚集程度大于预设程度。也就是说，当肿瘤细胞区域 T 中的散点的数量到达预定数量且聚集程度达到预设程度，散点聚集成团时，表明待测体液样本中存在肿瘤细胞。所述第二预设条件为所述第二非白细胞区域中的散点的分布形态满足预设分布形态，也就是说，当在肿瘤细胞区域 T 中的散点未聚集成团，但是高荧光区域 H 中的散点分布形态满足肿瘤细胞的分布、即高荧光区域 H 中的散点呈散在状态而非延伸状态时，表明待测体液样本中存在肿瘤细胞。

进一步地，如图 6 所示，样本分析方法 200 还包括下列步骤：

步骤 S207，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第三非白细胞区域、即间皮细胞区域 M；

步骤 S208，当所述第三非白细胞区域的散点特征满足第三预设条件时，根据所述第三非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。其中，第三预设条件例如为所述第三非白细胞区域中的散点聚集成团，即，当间皮细胞区域 M 中的散点的数量到达预定数量且聚集程度达到预设程度，散点聚集成团时，表明待测体液样本中存在间皮细胞。

进一步地，如图 6 所示，样本分析方法 200 还包括步骤 S217：当所述第二非白细胞区域的散点特征不满足第二预设条件且满足第四预设条件时，例如第二非白细胞区域的散点聚集成团且呈现连续延伸的形态时，根据所述第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

由此能够进一步识别出待测体液样本中的间皮细胞。

在此，间皮细胞信息可以包括间皮细胞计数和/或间皮细胞比例。当所述第三非白细胞区域的散点特征满足第三预设条件时，对所述第三非白细胞区域中的散点进行计数，从而获得间皮细胞计数。与肿瘤细胞比例类似，该间皮细胞比例为间皮细胞计数与有核细胞计数或高荧光细胞的比值。

进一步地，在样本分析方法 200 中还可以同时识别其他粒子、例如白细胞。样本分析方法 200 可以在血液分析仪的白细胞检测通道中实施。例如，样本分析方法 200 包括下列步骤：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

在一些具体的实施例中，如图 3 和 4 所示，根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息的步骤包括：

根据所述白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号将所述待测体液样本中的白细胞分类为淋巴细胞群、中性粒细胞群、单核/巨噬细胞群；或者

根据所述白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号将所述待测体液样本中的白细胞分类为淋巴细胞群、中性粒细胞群、单核/巨噬细胞群和嗜酸性细胞群。

由此能够在现有的白细胞检测通道（白细胞分类通道或白细胞计数通道）、例如迈瑞公司的血液分析仪的 DIFF 通道中实现本发明实施例所提供的样本分析方法，无需另外设置单独的通道，在一次检测中即可获得白细胞信息、肿瘤细胞信息和间皮细胞信息。

进一步地，还可以根据所述散射光信号和所述荧光信号区分出单个核细胞粒子群和/或多个核细胞粒子群。更进一步地，还可对单个核细胞粒子群和/或多个核细胞粒子群进行计数，以获得单个核细胞数计数和单个核细胞比例或多个核细胞计数和多个核细胞比例。

特别优选的是，本发明实施例所使用的荧光染料为不对称花菁素类染料。不对称花菁素类染料具有细胞膜通透性好、核酸结合特异性强的特点，因此能够在荧光信号的维度上更好地区分白细胞、间皮细胞和肿瘤细胞。

此外，本发明实施例特别适合用于检测脑脊液、胸腔积液、腹腔积液中的肿瘤细胞和/或间皮细胞。

另外，如图 7 所示，本发明的第二实施方式提供一种用于获取待测体液样本的间皮细胞信息的样本分析方法 300，该样本分析方法 300 包括：

S301，获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号。优选地，所述散射光信号包括侧向散射光信号。

5 S302，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图。

步骤 S301 和步骤 S302 可参考上述步骤 S201 和步骤 S202。

S303，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域 M 和第二非白细胞区域 H。

10 第一非白细胞区域可以为间皮细胞区域 M，第二非白细胞区域可以为高荧光区域 H；或者反过来，第一非白细胞区域可以为高荧光区域 H，第二非白细胞区域可以为间皮细胞区域 M。间皮细胞区域 M 为高荧光区域 H 的一部分。

S304，根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的间皮细胞信息。

15 在步骤 S304 中，可以根据所述第一非白细胞区域的散点特征判断所述待测体液样本中是否存在间皮细胞，以获得第一判断结果；根据所述第二非白细胞区域的散点特征判断所述待测体液样本中是否存在间皮细胞，以获得第二判断结果；然后根据所述第一判断结果和所述第二判断结果获得所述待测体液的间皮细胞信息。当然，也可以根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征综合判断所述待测体液样本中是否存在间皮细胞，获得间皮细胞信息。

20 本发明的第二实施方式所提供的样本分析方法 300 的其他实施例、特征和优点可参考对本发明的第一实施方式的样本分析方法 200 的描述，在此不再赘述。

如图 8 所示，本发明的第三实施方式还提供一种用于获取待测体液样本的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息的样本分析方法 400，该样本分析方法 400 包括：

25 S401，获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

S402，根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

S403，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别一预设非白细胞区域；

30 S404，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

在此同样地，步骤 S401 和步骤 S402 可参考上述步骤 S201 和步骤 S202。优选所述散射光信号包括侧向散射光信号。

优选地，所述预设非白细胞区域为高荧光区域 H。通过分析高荧光区域 H 中出现的散点群的位置和分布形态能够较为准确地识别出肿瘤细胞和/或间皮细胞。

5 进一步地，如图 9 所示，步骤 S404 包括：

S404a，当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第一预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

10 第一预设重心范围根据肿瘤细胞区域 T 来设定。例如，当所述预设非白细胞区域、例如高荧光区域 H 中存在聚集成团的散点群时，如果该散点群的荧光重心较高，表明该散点群出现在高荧光区域 H 的肿瘤细胞区域 T 时，该散点群即为肿瘤细胞群。

进一步地，步骤 S404 还包括：

15 S404b，当所述预设非白细胞区域中的散点群未聚集成团且该散点群的分布形态符合第一预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。此时，该肿瘤细胞信息尤其是为肿瘤报警信息，即提示所述待测体液样本中存在肿瘤细胞的信息。

例如，当所述预设非白细胞区域中的散点群未聚集成团，但是该散点群呈现散在状态或该预设非白细胞区域呈现为散在区域，则该散点群包含肿瘤细胞。

进一步地，步骤 S404 还包括：

20 当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第二预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

25 第二预设重心范围根据间皮细胞区域 M 来设定。例如，当所述预设非白细胞区域、例如高荧光区域 H 中存在聚集成团的散点群时，如果该散点群的荧光重心较低，表明该散点群出现在高荧光区域 H 的间皮细胞区域 M 时，该散点群即为间皮细胞群。

进一步地，步骤 S404 还包括：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的分布形态符合第二预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

30 例如，当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团，且该散点群呈现连续的延

伸趋势，则该散点群为间皮细胞群。

在一个具体的实例中，首先判断在所述预设非白细胞区域中是否存在聚集成团的散点群；如果存在，则判断该聚集成团的散点群在所述预设非白细胞区域中所处的位置，即判断该散点群是否存在于肿瘤细胞区域 **T** 还是间皮细胞区域 **M** 中；如果该散点群存在于肿瘤细胞区域 **T**，则该散点群为肿瘤细胞群，如果该散点群存在于间皮细胞区域 **M**，则该散点群为间皮细胞群；如果在所述预设非白细胞区域中不存在聚集成团的散点群，但是该散点群呈现散在状态，则提示存在肿瘤细胞。另外，如果在所述预设非白细胞区域中存在聚集成团的散点群，且该散点群横跨肿瘤细胞区域 **T** 和间皮细胞区域 **M**，且该散点群呈现连续的延伸趋势，则该散点群为间皮细胞群。

进一步地，所述样本分析方法 **400** 还包括：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

本发明的第三实施方式所提供的样本分析方法 **400** 的其他实施例、特征和优点可参考对本发明的第一实施方式的样本分析方法 **200** 的描述，在此不再赘述。

本发明另一方面还提供一种计算机可读存储介质，其上存储有可执行指令，所述可执行指令在被计算机执行时引起所述计算机实现上述样本分析方法之一。

上述计算机可读存储介质可以是易失性存储器或非易失性存储器，也可包括易失性和非易失性存储器两者。其中，非易失性存储器可以是只读存储器、可编程只读存储器、可擦除可编程只读存储器、电可擦除可编程只读存储器、磁性随机存取存储器、快闪存储器、磁表面存储器、光盘、或只读光盘；磁表面存储器可以是磁盘存储器或磁带存储器。易失性存储器可以是随机存取存储器，其用作外部高速缓存。通过示例性但不是限制性说明，许多形式的 **RAM** 可用，例如静态随机存取存储器、同步静态随机存取存储器、动态随机存取存储器、同步动态随机存取存储器、双倍数据速率同步动态随机存取存储器、增强型同步动态随机存取存储器、同步连接动态随机存取存储器、直接内存总线随机存取存储器。本发明实施方式描述的存储器旨在包括这些和任意其它适合类型的存储器。

以上在说明书、附图以及权利要求书中提及的特征或者特征组合，只要在本发明的范围内是有意义的并且不会相互矛盾，均可以任意相互组合使用或者单独使用。参考本发明各个实施例提供的样本分析方法所说明的优点和特征以相应的方式适用于

本发明各个实施例提供样本分析仪的和计算机可读存储介质，反之亦然。

以上所述仅为本发明的优选实施例，并非因此限制本发明的专利范围，凡是在本发明的发明构思下，利用本发明说明书及附图内容所作的等效结构变换，或直接/间接运用在其他相关的技术领域均包括在本发明的专利保护范围内。

权 利 要 求

1. 一种样本分析仪，其特征在于，所述样本分析仪包括：

采样装置，具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取体液样本；

样本制备装置，具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置所吸取的体液样本，所述试剂供应部将溶血试剂和荧光试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的体液样本与由所述试剂供应部提供的溶血试剂和荧光试剂在所述反应池中混合，以制备成待测体液样本；

光学检测装置，包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的荧光信号；以及

处理器，配置用于执行下列步骤：

从所述光学检测装置获取所述待测体液样本的散射光信号和荧光信号，

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图，

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域，

根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息。

2. 根据权利要求 1 所述的样本分析仪，其特征在于，所述散射光检测器包括侧向散射光检测器。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器配置用于在根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息时执行下列步骤：

当所述第一非白细胞区域中的散点特征满足第一预设条件时，根据所述第一非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息；

当所述第一非白细胞区域中的散点特征不满足所述第一预设条件时，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别所述第二非白细胞区域；

当所述第二非白细胞区域的散点特征满足第二预设条件时，根据所述第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

4. 根据权利要求3所述的样本分析仪，其特征在于，所述第一预设条件为所述第一非白细胞区域中的散点聚集成团；

所述第二预设条件为所述第二非白细胞区域中的散点的分布形态满足预设分布形态。

5. 根据权利要求4所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第三非白细胞区域；

当所述第三非白细胞区域的散点特征满足第三预设条件时，根据所述第三非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

6. 根据权利要求4或5所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于：

当所述第二非白细胞区域的散点特征不满足第二预设条件且满足第四预设条件时，根据所述第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述第二非白细胞区域包括或基本上包括所述第一非白细胞区域。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

9. 根据权利要求8所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器配置用于在根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息时：

根据所述白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号将所述待测体液样本中的白细胞分类为淋巴细胞群、中性粒细胞群、单核/巨噬细胞群；或者

根据所述白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号将所述待测体液样本中的白细胞分类为淋巴细胞群、中性粒细胞群、单核/巨噬细胞群和嗜酸性细胞群。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述肿瘤细胞信息包括肿瘤细胞计数、肿瘤细胞比例、肿瘤细胞报警信息中的至少一种。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述体液样本为脑脊液或胸腔积液或腹腔积液。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述荧光试剂为不对称花菁素类染料。

13. 一种样本分析仪，其特征在于，所述样本分析仪包括：

采样装置，具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取体液样本；

样本制备装置，具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置所吸取的体液样本，所述试剂供应部将溶血试剂和荧光试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的体液样本与由所述试剂供应部提供的溶血试剂和荧光试剂在所述反应池中混合，以制备成待测体液样本；

光学检测装置，包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的荧光信号；以及

处理器，配置用于执行下列步骤：

从所述光学检测装置获取所述待测体液样本的散射光信号和荧光信号，

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图，

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域，

根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的间皮细胞信息。

14. 根据权利要求 13 所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的样本分析仪，其特征在于，所述间皮细胞信息

包括间皮细胞计数和间皮细胞比例中的至少一种。

16. 一种样本分析仪，其特征在于，所述样本分析仪包括：

采样装置，具有带吸移管嘴的吸移管并且具有驱动装置，该驱动装置用于驱动所述吸移管通过所述吸移管嘴定量吸取体液样本；

样本制备装置，具有至少一个反应池和试剂供应部，其中，所述至少一个反应池用于接收采样装置所吸取的体液样本，所述试剂供应部将溶血试剂和荧光试剂提供给所述至少一个反应池，从而由所述采样装置所吸取的体液样本与由所述试剂供应部提供的溶血试剂和荧光试剂在所述反应池中混合，以制备成待测体液样本；

光学检测装置，包括光源、流动室、散射光检测器和荧光检测器，所述光源用于发射光束以照射所述流动室，所述流动室与所述反应池连通并且所述待测体液样本中的粒子可逐个通过所述流动室，所述散射光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的散射光信号，所述荧光检测器用于检测通过所述流动室的粒子在被光照射后产生的荧光信号；以及

处理器，配置用于执行下列步骤：

从所述光学检测装置获取所述待测体液样本的散射光信号和荧光信号，

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图，

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别一预设非白细胞区域，

根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

17. 根据权利要求 16 所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于在根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息时执行下列步骤：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第一预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

18. 根据权利要求 17 所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

当所述预设非白细胞区域中的散点群未聚集成团且该散点群的分布形态符合第一预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第二预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

20. 根据权利要求 17 至 19 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的分布形态符合第二预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

21. 根据权利要求 16 至 20 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器还配置用于执行下列步骤：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

22. 一种样本分析方法，用于获取待测体液样本的肿瘤细胞信息，其特征在于，所述样本分析方法包括：

获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域；

根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息。

23. 根据权利要求 22 所述的样本分析方法，其特征在于，所述散射光信号包括侧向散射光信号。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的样本分析方法，其特征在于，根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息包括：

当所述第一非白细胞区域中的散点特征满足第一预设条件时，根据所述第一非白

细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息；

当所述第一非白细胞区域中的散点特征不满足所述第一预设条件时，根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别所述第二非白细胞区域；

当所述第二非白细胞区域的散点特征满足第二预设条件时，根据所述第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

25. 根据权利要求 24 所述的样本分析方法，其特征在于，所述第一预设条件为所述第一非白细胞区域中的散点聚集成团；

所述第二预设条件为所述第二非白细胞区域中的散点的分布形态满足预设分布形态。

26. 根据权利要求 25 所述的样本分析方法，其特征在于，所述样本分析方法还包括：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第三非白细胞区域；

当所述第三非白细胞区域的散点特征满足第三预设条件时，根据所述第三非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

27. 根据权利要求 25 或 26 所述的样本分析方法，特征在于，所述样本分析方法还包括：

当所述第二非白细胞区域的散点特征不满足第二预设条件且满足第四预设条件时，根据所述第二非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

28. 根据权利要求 25 至 27 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述第二非白细胞区域包括或基本上包括所述第一非白细胞区域。

29. 根据权利要求 22 至 28 中任一项所述的样本分析方法，其特征在于，所述样本分析方法还包括：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

30. 根据权利要求 22 至 29 中任一项所述的样本分析方法，其特征在于，所述肿瘤细胞信息包括肿瘤细胞计数、肿瘤细胞比例、肿瘤细胞报警信息中的至少一种。

31. 根据权利要求 22 至 30 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述荧光染色利用不对称花菁素类染料实现。

32. 一种样本分析方法，用于获取待测体液样本的间皮细胞信息，其特征在于，所述样本分析方法包括：

获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别第一非白细胞区域和第二非白细胞区域；

根据所述第一非白细胞区域的散点特征和所述第二非白细胞区域的散点特征获得所述待测体液的间皮细胞信息。

33. 根据权利要求 32 所述的样本分析方法，其特征在于，所述样本分析方法还包括：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

34. 根据权利要求 32 或 33 所述的样本分析方法，其特征在于，所述间皮细胞信息包括间皮细胞计数和间皮细胞比例中的至少一种。

35. 一种样本分析方法，用于获取待测体液样本的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息，其特征在于，所述样本分析方法包括：

获取经溶血和荧光染色的待测体液样本中的粒子经过光学检测装置所产生的散射光信号和荧光信号；

根据所述散射光信号和所述荧光信号生成所述待测体液样本的散点图；

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别一预设非白细胞区域；

根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息。

36. 根据权利要求 35 所述的样本分析方法，其特征在于，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息包括：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第一预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

37. 根据权利要求 36 所述的样本分析方法，其特征在于，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息还包括：

当所述预设非白细胞区域中的散点群未聚集成团且该散点群的分布形态符合第一预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的肿瘤细胞信息。

38. 根据权利要求 36 或 37 所述的样本分析方法，其特征在于，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息还包括：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的荧光重心处于第二预设重心范围内时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

39. 根据权利要求 36 至 38 中任一项所述的样本分析方法，其特征在于，根据所述预设非白细胞区域中的散点群的位置特征和分布形态特征获得所述待测体液的肿瘤细胞信息和/或间皮细胞信息还包括：

当所述预设非白细胞区域中的散点群聚集成团且该散点群的分布形态符合第二预定分布形态时，根据所述预设非白细胞区域中的散点的散射光信号和荧光信号获得所述待测体液样本的间皮细胞信息。

40. 根据权利要求 35 至 39 中任一项所述的样本分析方法，其特征在于，所述样本分析方法还包括：

根据所述散射光信号和所述荧光信号在所述散点图中识别白细胞区域；

根据所述白细胞区域获得所述待测体液样本的白细胞信息，所述白细胞信息包括白细胞分类信息和/或白细胞计数信息。

41. 一种计算机可读存储介质，其上存储有可执行指令，所述可执行指令在被计算机执行时引起所述计算机实现根据权利要求 22 至 40 中任一项所述的样本分析方法。

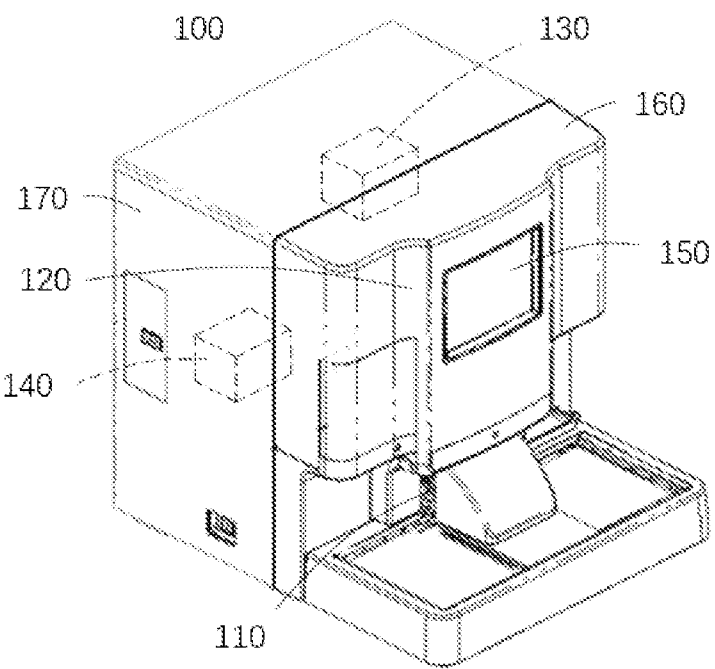


图 1

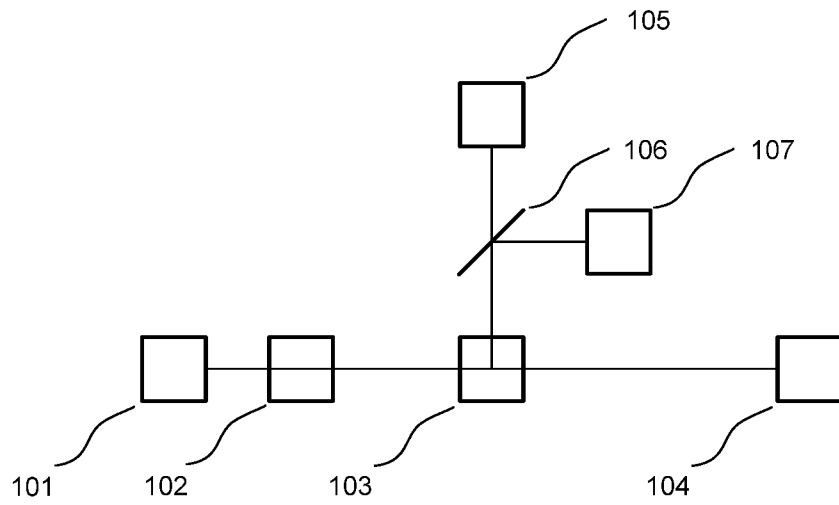


图 2

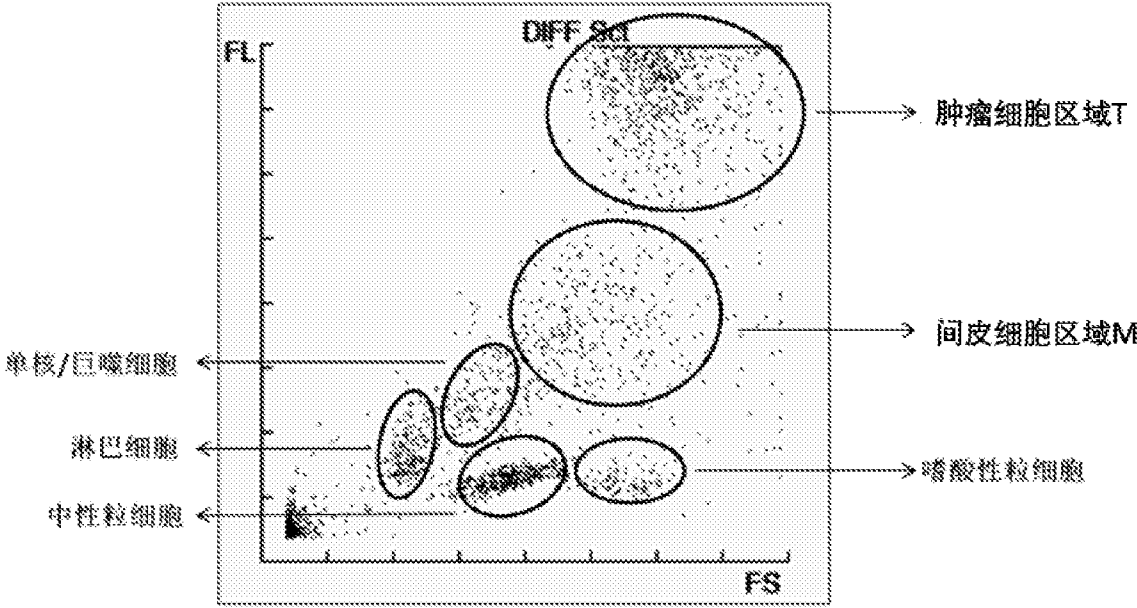


图 3A

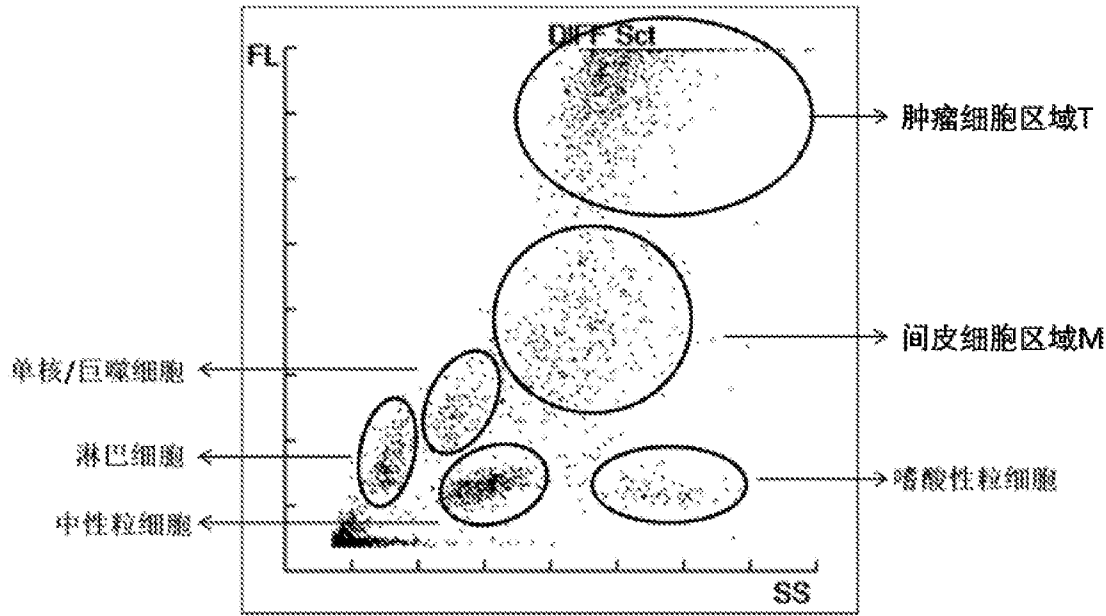


图 3B

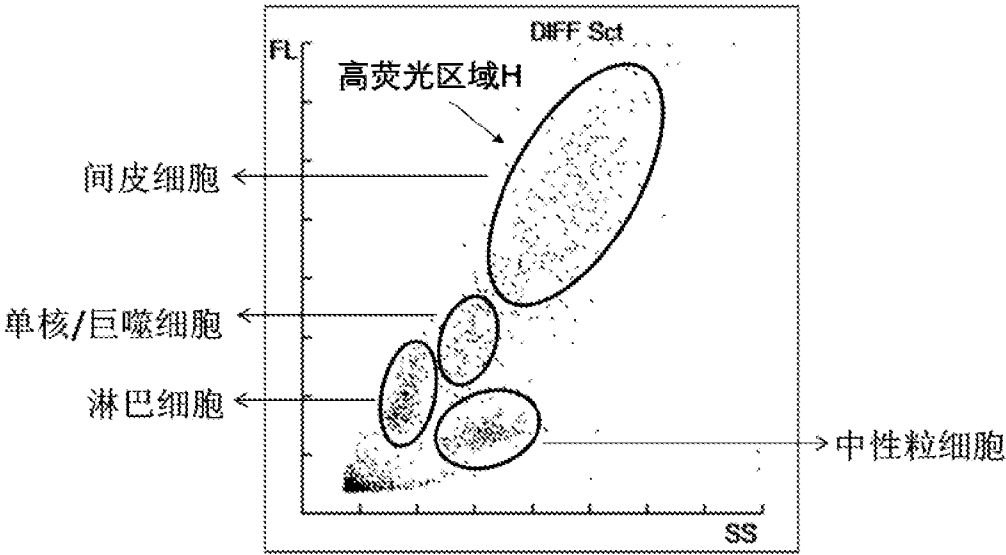


图 4A

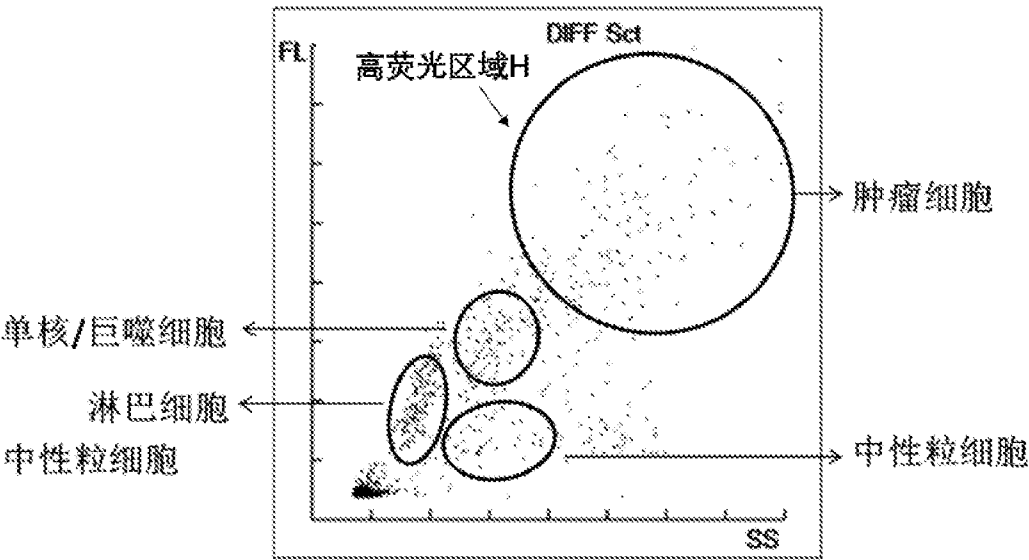


图 4B

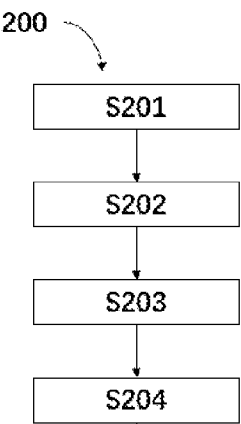


图 5

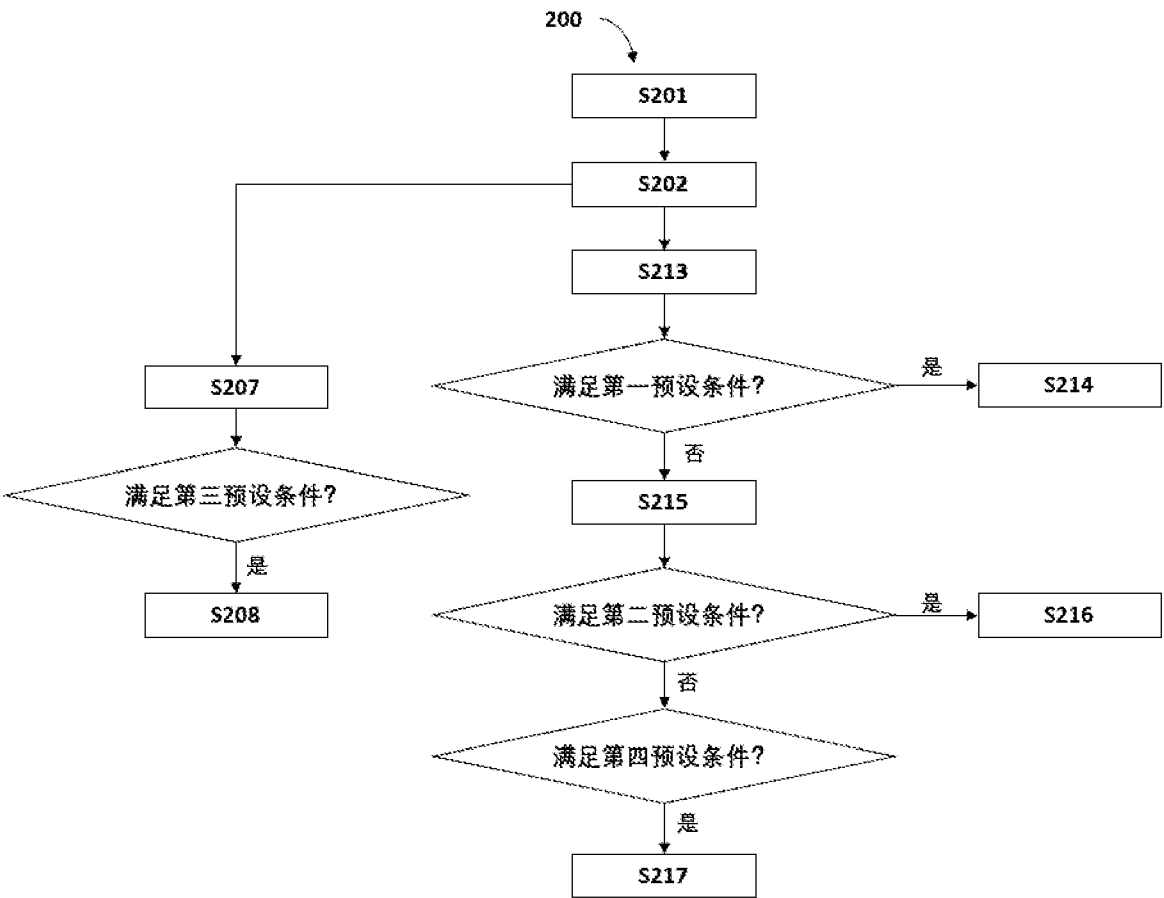


图 6

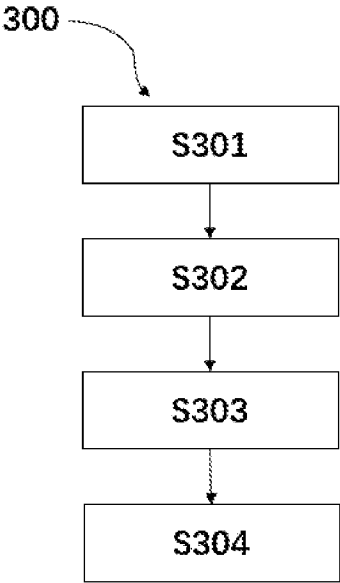


图 7

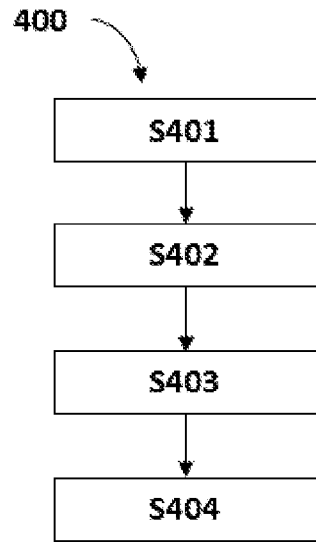


图 8

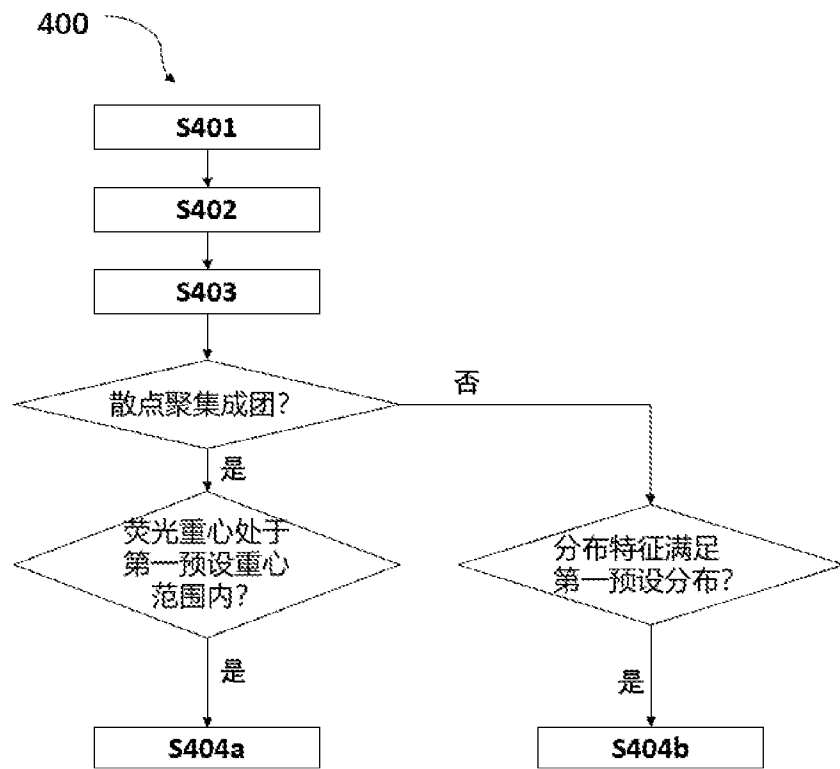


图 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/117542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 15/14(2006.01)i; G01N 15/12(2006.01)i; G01N 33/48(2006.01)i; G01N 21/64(2006.01)i; G01N 21/51(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; USTXT; VEN; SIPOABS; CNABS; CNTXT: 血, 细胞, 流动, 散射, 荧光, 散点图, 肿瘤, 间皮, blood, cell, flow, scatter, fluorescent, scattergram, tumor, mesothelial

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106525697 A (SYSMEX CORPORATION) 22 March 2017 (2017-03-22) description, paragraphs [0026]-[0122], and figures 1-12	1-41
X	CN 101236195 A (SYSMEX CORPORATION) 06 August 2008 (2008-08-06) description, pages 6-20, and figures 1-10	1-41
A	CN 109963936 A (ABBOTT LABORATORIES) 02 July 2019 (2019-07-02) entire document	1-41
A	CN 103837502 A (SYSMEX CORPORATION) 04 June 2014 (2014-06-04) entire document	1-41
A	WO 2004001408 A1 (SYSMEX CORPORATION et al.) 31 December 2003 (2003-12-31) entire document	1-41



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2021

Date of mailing of the international search report

29 June 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088**
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/117542

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106525697	A	22 March 2017	US	2017074777	A1	16 March 2017
				EP	3141884	A1	15 March 2017
				JP	6680492	B2	15 April 2020
				JP	2017053799	A	16 March 2017
				US	10161849	B2	25 December 2018
CN	101236195	A	06 August 2008	CN	105807038	A	27 July 2016
				CN	105807038	B	18 June 2019
				CN	101236195	B	04 May 2016
				JP	4926812	B2	09 May 2012
				CN	105807037	A	27 July 2016
				CN	105807037	B	28 May 2019
				CN	105891090	A	24 August 2016
				CN	105891090	B	17 January 2020
				CN	105866012	A	17 August 2016
				JP	2008209386	A	11 September 2008
CN	109963936	A	02 July 2019	WO	2018049064	A1	15 March 2018
				EP	3510137	A4	27 May 2020
				JP	2019536001	A	12 December 2019
				EP	3510137	A1	17 July 2019
				US	2019204301	A1	04 July 2019
CN	103837502	A	04 June 2014	CN	103837502	B	11 September 2018
				EP	2735859	B1	12 February 2020
				JP	2014106059	A	09 June 2014
				US	9329172	B2	03 May 2016
				JP	6001425	B2	05 October 2016
				EP	2735859	A3	03 January 2018
				US	2014147837	A1	29 May 2014
				EP	2735859	A2	28 May 2014
WO	2004001408	A1	31 December 2003	AT	425456	T	15 March 2009
				AU	2003243945	A1	06 January 2004
				EP	1542008	A1	15 June 2005
				JP	WO2004001408	A1	20 October 2005
				EP	1542008	A4	12 July 2006
				US	2005202400	A1	15 September 2005
				US	7625730	B2	01 December 2009
				US	7923229	B2	12 April 2011
				JP	4324552	B2	02 September 2009
				US	2008176274	A1	24 July 2008
				DE	60326603	D1	23 April 2009
				EP	1542008	B1	11 March 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/117542

A. 主题的分类

G01N 15/14(2006.01)i; G01N 15/12(2006.01)i; G01N 33/48(2006.01)i; G01N 21/64(2006.01)i; G01N 21/51(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

G01N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI;USTXT;VEN;SIPOABS;CNABS;CNTXT:血, 细胞, 流动, 散射, 荧光, 散点图, 肿瘤, 间皮, blood, cell, flow, scatter, fluorescent, scattergram, tumor, mesothelial

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106525697 A (希森美康株式会社) 2017年 3月 22日 (2017 - 03 - 22) 说明书[0026]-[0122]段, 图1-12	1-41
X	CN 101236195 A (希森美康株式会社) 2008年 8月 6日 (2008 - 08 - 06) 说明书第6-20页, 图1-10	1-41
A	CN 109963936 A (雅培实验室) 2019年 7月 2日 (2019 - 07 - 02) 全文	1-41
A	CN 103837502 A (希森美康株式会社) 2014年 6月 4日 (2014 - 06 - 04) 全文	1-41
A	WO 2004001408 A1 (SYSMEX CORP等) 2003年 12月 31日 (2003 - 12 - 31) 全文	1-41

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 6月 23日

国际检索报告邮寄日期

2021年 6月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘梅

电话号码 (86-10)62084122

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/117542

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106525697	A	2017年 3月 22日	US	2017074777	A1	2017年 3月 16日
				EP	3141884	A1	2017年 3月 15日
				JP	6680492	B2	2020年 4月 15日
				JP	2017053799	A	2017年 3月 16日
				US	10161849	B2	2018年 12月 25日
CN	101236195	A	2008年 8月 6日	CN	105807038	A	2016年 7月 27日
				CN	105807038	B	2019年 6月 18日
				CN	101236195	B	2016年 5月 4日
				JP	4926812	B2	2012年 5月 9日
				CN	105807037	A	2016年 7月 27日
				CN	105807037	B	2019年 5月 28日
				CN	105891090	A	2016年 8月 24日
				CN	105891090	B	2020年 1月 17日
				CN	105866012	A	2016年 8月 17日
				JP	2008209386	A	2008年 9月 11日
CN	109963936	A	2019年 7月 2日	WO	2018049064	A1	2018年 3月 15日
				EP	3510137	A4	2020年 5月 27日
				JP	2019536001	A	2019年 12月 12日
				EP	3510137	A1	2019年 7月 17日
				US	2019204301	A1	2019年 7月 4日
CN	103837502	A	2014年 6月 4日	CN	103837502	B	2018年 9月 11日
				EP	2735859	B1	2020年 2月 12日
				JP	2014106059	A	2014年 6月 9日
				US	9329172	B2	2016年 5月 3日
				JP	6001425	B2	2016年 10月 5日
				EP	2735859	A3	2018年 1月 3日
				US	2014147837	A1	2014年 5月 29日
				EP	2735859	A2	2014年 5月 28日
WO	2004001408	A1	2003年 12月 31日	AT	425456	T	2009年 3月 15日
				AU	2003243945	A1	2004年 1月 6日
				EP	1542008	A1	2005年 6月 15日
				JP	WO2004001408	A1	2005年 10月 20日
				EP	1542008	A4	2006年 7月 12日
				US	2005202400	A1	2005年 9月 15日
				US	7625730	B2	2009年 12月 1日
				US	7923229	B2	2011年 4月 12日
				JP	4324552	B2	2009年 9月 2日
				US	2008176274	A1	2008年 7月 24日
				DE	60326603	D1	2009年 4月 23日
				EP	1542008	B1	2009年 3月 11日