

(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



(10) 国际公布号

WO 2020/248138 A1

(43) 国际公布日

2020 年 12 月 17 日 (17.12.2020)

(51) 国际专利分类号:

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 21/49 (2006.01)

G01N 15/14 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2019/090770

(22) 国际申请日:

2019 年 6 月 11 日 (11.06.2019)

(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, Guangdong 518057 (CN)。

(72) 发明人: 代勇 (DAI, Yong); 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, Guangdong 518057 (CN)。 易秋实 (YI, Qiushi); 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, Guangdong 518057 (CN)。 刘忠刚 (LIU, Zhonggang); 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, Guangdong 518057 (CN)。

(74) 代理人: 北京市磐华律师事务所 (P. C. & ASSOCIATES); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特大厦 9 层, Beijing 100022 (CN)。

(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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

(54) Title: SAMPLE MEASUREMENT METHOD AND SAMPLE ANALYZER

(54) 发明名称: 样本检测方法及样本分析仪

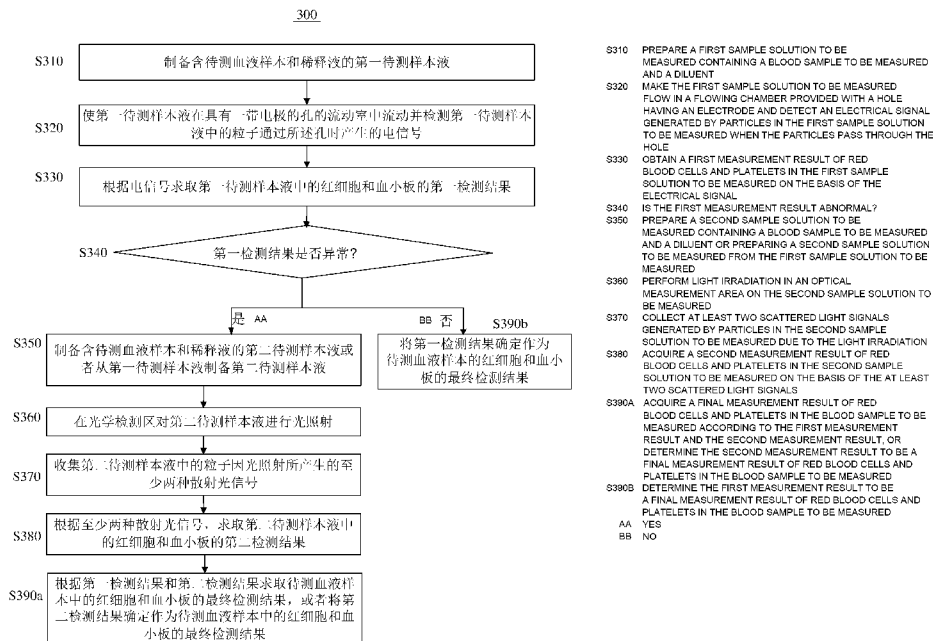


图 11

(57) Abstract: Disclosed are a sample measurement method for measuring red blood cells and platelets in blood samples and a sample analyzer. The sample measurement method comprises: preparing a first sample solution to be measured containing a blood sample to be measured and a diluent; using an impedance method to acquire a first measurement result of red blood cells and platelets in the first sample solution to be measured; when the first measurement result indicates that the blood sample is abnormal, preparing a second sample solution to be measured containing a blood sample to be measured and a diluent or preparing a second sample solution to be

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,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, 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))。

measured from the first sample solution to be measured; performing light irradiation in an optical measurement area on the second sample solution to be measured; collecting at least two scattered light signals generated by particles in the second sample solution to be measured due to the light irradiation; and acquiring a second measurement result of red blood cells and platelets in the second sample solution to be measured on the basis of the at least two scattered light signals. According to the present application, RBC and PLT can be accurately classified, in particular, RBC and PLT of an abnormal sample can be accurately classified in an ordinary diluent environment.

(57) 摘要: 一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法及其样本分析仪。该样本检测方法包括: 制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本液; 利用阻抗法求取第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果; 当第一检测结果表明血液样本异常时, 制备含待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从第一待测样本液制备第二待测样本液; 在光学检测区对第二待测样本液进行光照; 收集第二待测样本液中的粒子因光照射所产生的至少两种散射光信号; 根据至少两种散射光信号, 求取第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。根据本申请能够实现RBC和PLT的准确分类, 尤其是能够实现在普通稀释液环境下对异常样本的RBC和PLT进行准确的分类。

样本检测方法及样本分析仪

技术领域

本申请涉及血液细胞分析领域，具体涉及一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法及一种相应的样本分析仪。

背景技术

血细胞分析是医院临床检验应用非常广泛的分析检测之一，其测量获得的参数可分为三大系列：白细胞系、红细胞系（红细胞（RBC）和血红蛋白）和血小板（PLT）。目前，在血细胞分析中进行 RBC 和 PLT 的测量时，一般采用阻抗法或光学法。

但是上述两种方法均存在一些弊端，例如在阻抗法中对于某些异常样本、如低值 PLT 样本，其 PLT 直方图与 RBC 直方图交界处往往没有明显界限，导致算法无法准确切割 PLT 与 RBC 直方图，进而不能获取准确的 PLT 测量结果。而低值 PLT 的准确性又是临床重点关注的血常规指标，这成为阻抗法测量的主要缺点。另外，在荧光法中，需要荧光染料对细胞染色，而且还需要使用特殊的稀释液对细胞进行球形化处理，所以使用成本较高，不利于光学法在临床的推广。

因此，目前 RBC 和 PLT 的检测方法存在上述问题，需要对所述方法进一步改进。

发明内容

本申请第一方面提供了一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法，所述方法包括：

制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本液；

使所述第一待测样本液在具有一带电极的孔的流动室中流动并检测所述第一待测样本液中的粒子通过所述孔时产生的电信号；

根据所述电信号求取所述第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果；

根据所述第一检测结果判断所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板是否异常；

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，

制备含所述待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从所述第一待测样本液制备第二待测样本液；

在光学检测区对所述第二待测样本液进行光照射；

收集所述第二待测样本液中的粒子因光照射所产生的至少两种散射光信号；

根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

示例性地，所述第一检测结果和/或所述所述第二检测结果可以包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的结果或其组合计算得到的参数的结果。

示例性地，所述异常可以为所述第一待测样本液中的血小板的数量小于预定阈值。

示例性地，所述稀释液能保持所述待测血液样本中的红细胞和血小板的原始形态。

示例性地，所述至少两种散射光信号可以包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两种。

示例性地，所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的散射角度分别为 $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ 、 $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ 、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 、 $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ 、 $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ 以及 $110^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 。

示例性地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号、中角散射信

号、高角散射信号中的至少一种、尤其是至少两种。优选地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号和中角散射信号或者包括前向散射信号和高角散射信号。

示例性地，所述光照射可以为偏振光照射，所述至少两种散射光信号包括所述样本液中的粒子因偏振光照射所产生的轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号以及后向散射光信号的特定偏振态信号中的至少两种。示例性地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的至少一种、尤其是至少两种。

示例性地，所述根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果可以包括：

根据所述至少两种散射光信号生成所述第二待测样本液中的粒子的二维或三维散点图；

基于所述二维或三维散点图，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

示例性地，所述方法可以包括：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，根据所述第一检测结果和所述第二检测结果求取所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果，即红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的最终检测结果或其组合计算得到的参数的最终检测结果，或者将所述所述第二检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

示例性地，所述方法还可以包括：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板正常时，将所述第一检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

示例性地，所述方法还可以包括：输出所述待测血液样本的红细胞和血小板的最终检测结果。

本申请第二方面提供了一种样本分析仪，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血液样本；

样本制备装置，具有反应池和供液部，其中，所述反应池用于接收采样装置所吸取的血液样本，所述供液部将稀释液提供给反应池，从而由所述采样装置所吸取的血液样本与由所述供液部提供的稀释液在所述反应池中混合，以制备成待测样本液；

阻抗检测装置，包括具有一带电极的孔的第一流动室，所述阻抗检测装置检测所述待测样本液中的粒子通过所述孔时产生的直流阻抗，并输出反映粒子通过孔时的信息的电信号；

光学检测装置，具有光源、第二流动室以及集光器，其中，经稀释液处理后的待测样本液中的粒子可在所述流动室内流动，所述光源所发出的光照射所述第二流动室中的粒子以产生至少两种散射光信号，所述集光器用于收集所述至少两种散射光信号；

输送装置，用于将所述反应池中经稀释液处理后的待测样本液输送到所述阻抗检测装置和所述光学检测装置中；

处理器，与所述采样装置、所述样本制备装置、所述阻抗检测装置、所述光学检测装置以及所述输送装置通信连接并且用于：

指示所述样本制备装置制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本液；

指示所述输送装置将制备的第一待测样本液输送至所述第一流动室；

从所述阻抗检测装置获取所述第一待测样本液通过所述阻抗检测装置的第一流动室所产生的电信号；

根据所述电信号求取所述第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果；

根据所述第一检测结果判断所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板是否异常；

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，

指示所述样本制备装置制备含所述待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从所述第一待测样本液制备第二待测样本液；

指示所述输送装置将制备的第二待测样本液输送至所述第二流动室；

从所述光学检测装置获取所述第二待测样本液中的粒子在所述光学检测装置的第二流动室中因光照射所产生的至少两种散射光信号，并且

根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

示例性地，所述第一检测结果和/或所述第二检测结果可以包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的最终检测结果或其组合计算得到的参数的最终检测结果。

示例性地，所述异常可以为所述第一待测样本液中的血小板的数量小于预定阈值。

示例性地，所述第一流动室和所述第二流动室可以构成为一个具有一带电极的孔的流动室。

示例性地，所述稀释液能保持所述血液样本中所述红细胞和所述血小板的原始形态。

示例性地，所述至少两种散射光信号可以包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两种。

示例性地，所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的散射角度分别为 $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ 、 $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ 、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 、 $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ 、 $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ 以及 $110^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 。

示例性地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的至少一种、尤其是至少两种。优选地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号和中角散射信号或者包括前向散射信号和高角散射信号。

示例性地，所述光源可以构成发出偏振光的光源，所述至少两种散射光信号包括所述样本液中的粒子因偏振光照射所产生的轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号以及后向散射光信号的特定偏振态信号中的至少两种。

示例性地，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的至少一种、尤其是至少两种。

示例性地，所述处理器可以用于：

根据所述至少两种散射光信号生成所述第二待测样本液中的粒子的二维或三维散点图；

基于所述二维或三维散点图，求取所述第二待测血液样本中的红细胞和血小板的第二检测结果。

示例性地，所述处理器可以用于：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，根据所述第一检测结果和所述第二检测结果求取所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果，即红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的最终检测结果或其组合计算得到的参数的最终检测结果，或者将所述第二检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

示例性地，所述处理器可以用于：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板正常时，将所述第一检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

示例性地，所述样本分析仪还可以包括与所述处理器通信连接的输出装置，用于输出所述待测血液样本的红细胞和血小板的最终检测结果。

根据本申请实施例的检测血液样本中的红细胞和血小板的方法及样本分析仪能够实现 RBC 和 PLT 的准确分类和/或计数，尤其是在普通稀释液环境下实现 RBC 和 PLT 的准确分类和/或计数。尤其是，本申请能够提升阻抗法测量的准确性，实现在普通稀释液环境下对异常样本的 RBC 和 PLT 进行准确的分类和/或计数。

附图说明

为了更清楚地说明本申请实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本申请的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

图 1 为采用阻抗法检测 RBC 和 PLT 得到的直方图;

图 2A 为采用阻抗法检测正常样本的 RBC 和 PLT 得到的 RBC 直方图;

图 2B 为采用阻抗法检测正常样本的 RBC 和 PLT 得到的 PLT 直方图;

图 3 为采用阻抗法检测异常样本的 RBC 和 PLT 得到的 PLT 直方图;

图 4 为采用荧光法检测血液样本的 RBC 和 PLT 得到的前向散射光信号(FSC)与荧光信号(FL)的散点图;

图 5 为本申请一实施例提供的具有光学检测装置的样本分析仪的结构示意图;

图 6 为本申请另一实施例提供的具有阻抗检测装置的样本分析仪的结构示意图;

图 7 为本申请第一实施方式提供的检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法的示意性流程图;

图 8 为本申请一实施例中各种散射光信号的散射角的示意图;

图 9 为根据本申请第一实施方式提供的样本检测方法得到的前向散射光信号(FSC)与中角散射光信号(MAS)散点图;

图 10 为根据本申请第一实施方式提供的样本检测方法得到的前向散射光信号(FSC)与高角散射光信号(WAS)散点图;

图 11 为本申请第二实施方式提供的检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法的示意性流程图。

具体实施方式

为了使得本申请的目的、技术方案和优点更为明显,下面将参照附图详细

描述根据本申请的示例实施例。显然，所描述的实施例仅仅是本申请的一部分实施例，而不是本申请的全部实施例，应理解，本申请不受这里描述的示例实施例的限制。基于本申请中描述的本申请实施例，本领域技术人员在没有付出创造性劳动的情况下所得到的所有其它实施例都应落入本申请的保护范围之内。

在下文的描述中，给出了大量具体的细节以便提供对本申请更为彻底的理解。然而，对于本领域技术人员而言显而易见的是，本申请可以无需一个或多个这些细节而得以实施。在其他的例子中，为了避免与本申请发生混淆，对于本领域公知的一些技术特征未进行描述。

应当理解的是，本申请能够以不同形式实施，而不应当解释为局限于这里提出的实施例。相反地，提供这些实施例将使公开彻底和完全，并且将本申请的范围完全地传递给本领域技术人员。

在此使用的术语的目的仅在于描述具体实施例并且不作为本申请的限制。在此使用时，单数形式的“一”、“一个”和“所述/该”也意图包括复数形式，除非上下文清楚指出另外的方式。还应明白术语“组成”和/或“包括”，当在该说明书中使用时，确定所述特征、整数、步骤、操作、元件和/或部件的存在，但不排除一个或更多其它的特征、整数、步骤、操作、元件、部件和/或组的存在或添加。在此使用时，术语“和/或”包括相关所列项目的任何及所有组合。

为了彻底理解本申请，将在下列的描述中提出详细的步骤以及详细的结构，以便阐释本申请提出的技术方案。本申请的较佳实施例详细描述如下，然而除了这些详细描述外，本申请还可以具有其他实施方式。

目前在血液分析仪中一般采用阻抗法或荧光光学法对血液样本中的 RBC 和 PLT 进行测量。

其中，阻抗法基于库尔特原理，使经过稀释的血样通过小孔，在小孔的两侧施加恒流源，每一个通过小孔的细胞都引起小孔内液体电阻抗的变化，从而生成电脉冲。获取对应的电脉冲，其幅度代表细胞的体积，从而生成 RBC 与 PLT 直方图，该直方图是一维信息，即只有细胞的体积信息，如图 1 所示。

在图 1 中,虚线左边为 PLT 直方图,虚线右边为 RBC 直方图。由于 RBC 粒子直径约为 PLT 的 3 倍,RBC 粒子数量约为 PLT 的 30 倍,因此 PLT 直方图在 RBC 直方图的左边,且与横轴所围成的面积比 RBC 小得多。也就是说,图 1 中虚线为 RBC、PLT 直方图的分界线。将 RBC 和 PLT 直方图分别做归一化处理,并单独画出来,就形成血细胞分析仪上常见的 RBC 直方图与 PLT 直方图,如图 2A 和 2B 所示,其中,图 2A 为采用阻抗法检测正常样本的 RBC 和 PLT 得到的 RBC 直方图;图 2B 为采用阻抗法检测正常样本的 RBC 和 PLT 得到的 PLT 直方图。

在正常样本的 RBC 和 PLT 直方图中,RBC 峰与 PLT 峰之间存在明显的界限,通常将 PLT 直方图中 PLT 粒子主峰右侧的凹谷作为 PLT 与 RBC 的分界线,再分别对这两个直方图进行分析,得到 PLT 与 RBC 相关测量参数。但是对于某些异常样本,如低值 PLT 样本,其 PLT 直方图与 RBC 直方图交界处往往没有明显界限,如图 3 所示,低值 PLT 直方图呈现锯齿状,导致算法无法准确切割 PLT 与 RBC 直方图,进而不能获取准确的 PLT 测量结果。低值 PLT 的准确性是临床重点关注的血常规指标,这是阻抗法测量的主要缺点。

而荧光光学法可以克服此缺陷。荧光法基于流式细胞术。经过稀释和染色的样本在鞘流的挤压下,依次通过光学检测区。每个细胞经过激发光源的照射,在光学系统中获得前向散射信号(代表细胞体积)与荧光信号(代表细胞内核酸含量),以此生成二维散点图,从而对 RBC 和 PLT 进行划分与计算。相对于阻抗法获得的一维直方图,光学法的二维散点图多了一个维度的信息,从而可以准确在二维散点图上对 PLT 和 RBC 进行划分,如图 4 所示。因为在荧光法中,需要荧光染料对细胞染色,而且还需要使用特殊的稀释液对细胞进行球形化处理,所以使用成本较高,不利于光学法在临床的推广。

为了解决该问题,本申请提出一种仅利用散射光信息来检测血液血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法和样本分析仪,该样本检测方法和样本分析仪能够在普通稀释液环境下实现 RBC 和 PLT 的准确分类和计数,尤其是能够实现在普通稀释液环境下对异常样本的 RBC 和 PLT 进行准确的分类和计数。此外,在没有多种稀释液(尤其球形化稀释液)的应用场景,对于异常样本,

通过本申请提出的方法和样本分析仪还能够提升阻抗法测量的准确性。

下面结合附图对本申请提供的检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法和样本分析仪进行详细的说明。

首先结合图 5 和图 6 详细说明本申请提供的样本分析仪。

如图 5 所示，该样本分析仪 100 至少包括采样装置（未示出）、样本制备装置 110、光学检测装置 120、输送装置 130 和处理器 140。

所述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血液样本。进一步地，采样装置在吸取血液样本之后由其驱动装置驱动并移动至样本制备装置 110 的反应池 111，将所吸取的血液样本注入到该反应池 111 中。

所述样本制备装置 110 具有至少一个反应池 111 并且具有供液部（未示出），其中，所述反应池 111 用于接收采样装置所吸取的血液样本，所述供液部将稀释液提供给反应池 111，从而由所述采样装置所吸取的血液样本与由所述供液部提供的稀释液在所述反应池中反应，以制备成待检测血液样本。例如，供液部可以用于将适当的稀释液注入到反应池中，以对血液样本中的粒子进行处理，从而制备成待检测血液样本，用于后续检测。其中，所述稀释液选用血细胞分析仪必备的普通稀释液，以保持所述血液样本中所述红细胞和所述血小板的原始形态，无需使用使 RBC、PLT 球形化的特殊稀释液。例如，所述稀释液可以包括氯化钠，磷酸盐缓冲液以及防腐剂等成分，稀释液并不局限于某一种，可以根据需要进行选择，在此不再赘述。

所述光学检测装置 120 具有光源 121、流动室 122 以及集光器 123、124。光源 121 可以发射自然光或特定波段的光，并不局限于某一种。或者所述光源 121 还可以选用偏振光源，以发射特定偏振状态的偏振光。流动室 122 具有孔口 1221，在样本制备装置 110 中经稀释液处理后的待测样本液的粒子可在所述流动室 122 内流动，并逐个经过孔口 1221。光源 121 所发出的光照射所述流动室 122 中的粒子以产生光学信号信息。集光器 123、124 用于收集所述光学信号信息。所述光学信号信息可以包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两

种,当选用偏振光进行照射时,所述光学信号信息包括所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的特定偏振态信号中的至少两种。即,光学检测装置 120 至少包括轴向光损失集光器、前向散射光信号集光器、中角散射光信号集光器、高角散射光信号集光器、侧向散射光信号集光器以及后向散射光信号集光器中的至少两种集光器。

在一种实施例中,所述集光器构成为光电探测器,如光电二极管或光电倍增管等。具体地,如图 5 所示,在流动室 122 中流动的血细胞发出的前向散射光通过聚光镜 126 和针孔 127 被光电二极管(前向散射光集光器)123 接受,而侧向散射光通过聚光镜 126、分色镜 128、光学膜 129 和针孔 127 被光电倍增管(侧向散射光集光器)124 接受。从各集光器 123、124 输出的光信号分别通过由放大器 141 进行放大和波形处理等模拟信号处理后被输送到处理器 140 中。

在本申请中,所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的散射角度分别为 $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ 、 $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ 、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 、 $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ 、 $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ 以及 $110^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 。其中,轴向光损失集光器、前向散射光信号集光器、中角散射光信号集光器、高角散射光信号集光器、侧向散射光信号集光器分别配置为接收上述散射角度的散射光信号。

优选地,所述光学检测装置 120 至少包括前向散射光信号集光器、中角散射光信号集光器和高角散射光信号集光器中的至少两个,以接收前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的至少两种或前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的至少两种散射光信号,以提高所述红细胞和血小板的检测结果的准确性。

所述输送装置 130 用于将在反应池 111 中经稀释液处理后的待测血液样本输送到光学检测装置 120 中。

所述处理器 140 与采样装置、样本制备装置 110、光学检测装置 120 以及输送装置 130 通信连接并且设置用于从所述光学检测装置 120 获取所述光学信

号信息并且对所述光学信号信息进行处理,以求取待测血液样本中的粒子的检测结果。处理器 140 可以具有未示出的 A/D 转换器,用于将由光学检测装置 120 提供的模拟信号转换为数字信号。具体地,处理器 140 用于实施以下还要详细说明的按照本申请的样本检测方法。

在本申请实施例中,上述处理器 140 可以为特定用途集成电路(Application Specific Integrated Circuit, ASIC)、数字信号处理器(Digital Signal Processor, DSP)、数字信号处理装置(Digital Signal Processing Device, DSPD)、可编程逻辑装置(ProgRAMmable Logic Device, PLD)、现场可编程门阵列(Field ProgRAMmable Gate Array, FPGA)、中央处理器(Central Processing Unit, CPU)、控制器、微控制器、微处理器中的至少一种。可以理解地,对于不同的设备,用于实现上述处理器功能的电子器件还可以为其它,本申请实施例不作具体限定。

此外,如图 6 所示,所述样本分析仪 100 还可以包括阻抗检测装置 150,其包括具有一带电极 153 的孔 152 的流动室 151,所述阻抗检测装置 150 检测所述待测样本液中的粒子通过所述孔 152 时产生的直流阻抗,并输出反映粒子通过孔时的信息的电信号。

具体地,采样装置在吸取血液样本之后由其驱动装置驱动并移动至样本制备装置 110 的反应池 111,将所吸取的血液样本注入到该反应池 111 中。输送装置 130 还可以将在反应池 111 中经稀释液处理后的待测血液样本输送到阻抗检测装置 150 中,即输送到流动室 151 中。阻抗检测装置 150 还可以设有未图示的鞘液舱,用于给流动室 151 提供鞘液。在流动室 152 中,待测样本液在鞘液的包裹下流过,小孔 152 使待测样本液流变为细流,使待测样本液中所含粒子(有形成份)逐一通过小孔 152。电极 153 与直流电源 154 电连接,直流电源 154 向一对电极 153 之间提供直流电。在直流电源 154 提供直流电期间,可以检出一对电极 153 间的阻抗。表示阻抗变化的电阻信号被放大器 155 放大后输送到处理器 140。电阻信号的大小与粒子的体积(大小)相对应,因此通过处理器 140 对电阻信号进行信号处理可以获得待测血液样本中的粒子分类计数结果,尤其是红细胞和血小板的分类计数结果。

在有利的实施例中，光学检测装置 120 的流动室 122 与阻抗检测装置 150 的流动室 152 可以为同一个流动室，以节省空间。也就是说，阻抗检测装置 150 的流动室 152 可以同时用作光学检测装置 120 的流动室 122。当然，光学检测装置 120 的流动室 122 与阻抗检测装置 150 的流动室 152 也可以为独立分开的两个流动室。

此外，所述血液样本分析仪 100 可以进一步包括与所述处理器 140 通信连接的输出装置（未示出），设置用于从所述处理器 140 接收并显示血液样本分析结果和/或所述光信号信息中的至少两种所组成的散点图。

接着参考图 7 至 11 对上述血液样本分析仪 100 检测血液样本中的红细胞和血小板的具体方法和原理进行详细的说明。

图 7 为本申请第一实施方式提供的检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法。如图 7 所示，一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法 200 包括以下步骤：

步骤 S210，制备含待测血液样本和稀释液的待测样本液。

例如，在该步骤中，例如在样本分析仪 100 的样本制备装置 110 中制备待测样本液，所述样本制备装置 110 具有至少一个反应池 111 并且具有供液部（未示出），在处理器 140 的控制下，采样装置在吸取血液样本之后由其驱动装置驱动并移动至样本制备装置 110 的反应池 111，然后供液部将稀释液提供给反应池 111，从而由所述采样装置所吸取的血液样本与由所述供液部提供的稀释液在所述反应池中反应，以制备成待检测血液样本。一方面，稀释液为待测血液样本提供了适宜的 pH、电导率和渗透压，保证细胞的形态完整，不发生溶血作用；此外，稀释液还用于对上次检测样本残留的物质进行清洗，保证样本分析仪的采样针、管路和流动室的清洁，防止交叉污染；再一方面，样本分析仪暂时停止运行期间稀释剂要充盈在管路中间，防止外界灰尘等异物进入仪器，造成故障。其中，所述稀释液选用血细胞分析仪必备的普通稀释液，以保持所述血液样本中所述红细胞和所述血小板的原始形态，而不是使 RBC、PLT 球形化的特殊稀释液。

其中，在本申请的一实施例中，所述稀释液可以包括氯化钠，磷酸盐缓冲

液以及防腐剂等成分，稀释液并不局限于某一种，可以根据需要进行选择，在此不再赘述。

步骤 S220，在光学检测区对所述待测样本液进行光照射。

例如在该步骤中，在处理器 140 的控制下，样本分析仪 100 的输送装置 130 将在反应池 111 中经稀释液处理后的待测血液样本输送到光学检测装置 120 的流动室 122 中，经稀释液处理后的待测样本液的粒子可在所述流动室 122 内流动，并逐个经过孔口 1221，光源 121 所发出的光照射所述流动室 122 中的粒子以产生光学信号信息。

步骤 S230，收集所述待测样本液中的粒子因光照射所产生的至少两种散射光信号，即特定散射角度的散射光信号。

例如，在该步骤中，在处理器 140 的控制下，光学检测装置 120 将其输出的散射光信号输送到处理器 140 中，以便处理器 140 对所述散射光信号进行处理。在本申请的实施例中，所述散射光信号可以包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两种。优选地，所述散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的至少一种、尤其是至少两种。更优选地，所述至少两种散射光信号可以包括前向散射信号和中角散射信号或者包括前向散射信号和高角散射信号。

其中，在本申请的实施例中所述散射角度指的是，以流动室中样本流与激发光束重合区域的中心为角度的顶点，以激发光束的传播方向为角度的第一条边，以在上述顶点的粒子发出的散射光的传播方向为角度的第二条边，由上述顶点和两条边所形成的角度。在没有相反说明的情况下，散射角度均参照该解释。

在此，本申请对所述散射光信号的散射角度进行如下定义，如图 8 所示，其中：所述轴向光损失的散射角度为： $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ ；所述前向散射光信号的散射角度为： $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ ；所述中角散射光信号的散射角度为： $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ ；所述高角散射光信号的散射角度为： $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ ；所述侧向散射光信号的散射角度为： $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ ；并且所述后向散射光信号的散射角度为： 110°

~160°。

在本申请的一实施例中，收集前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的任意两种或全部用于后续对所述血液样本中的红细胞和血小板进行分类，选用上述三种散射光信号中的至少两种可以更有效和更加准确的对红细胞和血小板进行分类。具体地，例如，选用前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中至少两种获得到的红细胞和血小板的散点图中有更加清晰的红细胞和血小板分界线，由此进行分类的结果更加精准。

当然，需要说明的是，散射光信号的选择并不局限于上述示例，可以根据实际需要进行选择。

其中，所述光照射为可以为自然光或特定波段的光，还可以选用特定偏振状态的偏振光照射。当选用偏振光对所述待测样本液进行照射时，所述散射光信号为所述样本液中的粒子因偏振光照射而产生轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号以及后向散射光信号的特定偏振态信号。

类似地，在本申请的一实施例中，收集前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的任意两种或全部用于后续对所述血液样本中的红细胞和血小板进行分类，以获得更有效和更加准确的对红细胞和血小板进行分类。

步骤 S240，根据所述至少两种散射光信号，对所述待测血液样本中的红细胞和血小板进行分类。

例如，处理器 140 从光学检测装置 120 接收所述散射光信号并进行处理，以获得所述待测血液样本中的红细胞和血小板的分类结果。

优选地，在该步骤 S240 中，对所述红细胞和所述血小板进行分类的步骤可以包括：根据所述至少两种散射光信号生成所述血液样本中的粒子的二维或三维散点图；基于所述二维或三维散点图，对所述血液样本中的红细胞和血小板进行分类。

在本申请的一实施例中，例如当待测样本液的 PLT 值 < 30 时，PLT 直方图在右边界区呈现出锯齿状，如图 3 所示，难以划出与 RBC 区域相分离的分

界线。但是采用本申请所述检测方法,可以生成如图 9 和图 10 所示的散点图。其中,图 9 为前向散射(FSC)光信号与中角散射(MAS) 光信号的散点图。图 10 为前向散射(FSC) 光信号与高角散射(WAS) 光信号的散点图。从图 9 和图 10 中可以看出 PLT 粒子团与 RBC 粒子团之间均存在明显界限,如图中虚线所示方向。因此,在阻抗法中无法区分的 PLT 与 RBC 粒子团能够在光散射散点图中得以区分,从而得到准确的 RBC 和 PLT 测量结果。

除了可以对红细胞和所述血小板进行分类以外,还可以根据所述至少两种散射光信号,求取所述红细胞和所述血小板的预定参数的检测结果。其中,所述预定参数可以包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积 MCV、血小板平均体积 MPV 和红细胞体积分布宽度 RDW 中的至少一个参数以及由上述参数经过组合计算后得到的其他参数。

进一步地,所述方法 200 还可以包括输出所述待测血液样本的红细胞和血小板的分类结果和/或所述预定参数。

根据本申请第一实施方式的检测血液样本中的红细胞和血小板的方法 200 及相应的样本分析仪能够实现 RBC 和 PLT 的准确分类和计数,尤其是在普通稀释液环境下实现 RBC 和 PLT 的准确分类和计数。

接着结合图 11 对本申请第二实施方式提供的检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法进行详细的说明。如图 11 所示,所述方法 300 包括:

步骤 S310,制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本液。

该步骤 S310 可以参照本申请第一实施方式提供的方法 200 中的步骤 S210,当然可以根据阻抗法的待测样本液的制备方法做进一步的改进和调整,在此不再赘述。

步骤 S320,使所述第一待测样本液在具有一带电极的孔的流动室中流动并检测所述第一待测样本液中的粒子通过所述孔时产生的电信号。

例如,在该步骤中,在处理器 140 的控制下,将第一待测样本液经输送装置 130 送往阻抗检测装置 150 的流动室 151。阻抗检测装置 150 的鞘液舱给流动室 151 提供鞘液,待测样本液在鞘液的包裹下流过,小孔 152 使第一待测样本液流变为细流,使第一待测样本液中所含粒子(有形成份)逐一通过小孔 152,

进而通过小孔 152 上的电极 153 产生阻抗变化、即电信号。表示阻抗变化的电阻信号被放大器放大后输送到处理器 140。

步骤 S330，根据所述电信号求取所述第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果。

例如在该步骤中，处理器 140 从阻抗检测装置 150 获取电信号，电信号的大小与粒子的体积(大小)相对应，通过处理器 140 对电信号进行信号处理可以获得待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果。即，所述第一检测结果是指通过阻抗法获得到的红细胞和血小板的检测结果。示例性地，所述第一检测结果可以包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的结果或其组合计算得到的参数的结果。

步骤 S340，根据所述第一检测结果判断所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板是否异常。在获得第一检测结果之后，执行步骤 S340。优选地，所述异常可以指所述待测血液样本中的血小板的数量小于预定阈值，当待测血液样本中的血小板的数量小于预定阈值时，第一检测结果则会出现如图 3 所示的情况，其 PLT 直方图与 RBC 直方图交界处往往没有明显界限，低值 PLT 直方图呈现锯齿状，导致算法无法准确切割 PLT 与 RBC 直方图，进而不能获取准确的 PLT 测量结果。

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，执行如下步骤：步骤 S350，制备含所述待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从所述第一待测样本液制备第二待测样本液，即所述第二待测样本液可以在所述样本制备装置 110 的反应池 111 中重新制备或者直接将所述第一待测样本液的剩余部分作为所述第二待测样本液；步骤 S360，在光学检测区对所述第二待测样本液进行光照射；步骤 S370，收集所述第二待测样本液中的粒子因光照射所产生的至少两种散射光信号；步骤 S380，根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。示例性地，所述第二检测结果也可以包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的结

果或其组合计算得到的参数的结果。其中，步骤 S360 至步骤 S380 的具体实现方式可以参照本申请第一实施方式提供的方法 200 中的步骤 S220-步骤 S240，在此不再赘述。

此外，当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，执行步骤 S390a，根据所述第一检测结果和所述第二检测结果求取所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果，也就是说可以利用光散射法获得的第二检测结果对由阻抗法获得的第一检测结果进行修正。通过将阻抗法与光散射法结合能够更加准确的获得 RBC、PLT 的分类结果。例如通过光散射法获得 RBC、PLT 散点图，经过 RBC、PLT 聚团的分析，在 RBC、PLT 阻抗法直方图上准确的划分 RBC 与 PLT 群，从而辅助 RBC、PLT 阻抗通道获得更准确的测量结果。当然，在步骤 S390a 中，也可以将所述第二检测结果直接确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板正常时，执行步骤 S390b，将所述第一检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

此外，在步骤 S390 之后还可以实施如下步骤：输出所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

应说明的是，按照本申请第二实施方式的方法 300 中的各个步骤可以参照上述按照本申请第一实施方式的方法 200 中相应的解释和说明，在此不再赘述。

根据本申请第二实施方式的检测血液样本中的红细胞和血小板的方法及相应的样本分析仪能够实现在普通稀释液环境下对异常样本的 RBC 和 PLT 进行准确的分类和计数。在没有多种稀释液（尤其球形化稀释液）的应用场景，对于异常样本，通过本申请第二实施方式提供的方法和样本分析仪能够提升阻抗法测量的准确性。

此外，本申请还提出一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法，所述方法与本申请第二实施方式提供的样本检测方法的不同之处在于，无论待测血液样本是否异常，同时采用阻抗法和本申请提出的光散射法对待测血液样本进行检测，得出阻抗法的第一检测结果和光散射法的第二检测结果，

然后根据实际情况,利用第一检测结果和第二检测结果得出待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

应理解,在说明书、权利要求书和附图中提及的特征、结构和优点,只要在本申请的范围内是有意义的,均可以任意相互组合。针对本申请的方法所说明的特征、结构和优点以相应的方式适用于本申请的样本分析仪,反之亦然。

本申请实施例中所使用的技术术语仅用于说明特定实施例而并不旨在限定本申请。在本文中,单数形式“一”、“该”及“所述”用于同时包括复数形式,除非上下文中明确另行说明。进一步地,在说明书中所使用的用于“包括”和/或“包含”是指存在所述特征、整体、步骤、操作、元件和/或构件,但是并不排除存在或增加一个或多个其它特征、整体、步骤、操作、元件和/或构件。

在所附权利要求中对应结构、材料、动作以及所有装置或者步骤以及功能元件的等同形式(如果存在的话)旨在包括结合其他明确要求的元件用于执行该功能的任何结构、材料或动作。本申请的描述出于实施例和描述的目的被给出,但并不旨在是穷举的或者将被本申请限制在所公开的形式。在不偏离本申请的范围和精神的情况下,多种修改和变形对于本领域的一般技术人员而言是显而易见的。本申请中所描述的实施例能够更好地揭示本申请的原理与实际应用,并使本领域的一般技术人员可了解本申请。

本申请中所描述的流程图仅仅为一个实施例,在不偏离本申请的精神的情况下对此图示或者本申请中的步骤可以有多种修改变化。比如,可以不同次序的执行这些步骤,或者可以增加、删除或者修改某些步骤。本领域的一般技术人员可以理解实现上述实施例的全部或部分流程,并依本申请权利要求所作的等同变化,仍属于本申请所涵盖的范围。

权利要求

1、一种检测血液样本中的红细胞和血小板的样本检测方法,其特征在于,所述方法包括:

制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本液;

使所述第一待测样本液在具有一带电极的孔的流动室中流动并检测所述第一待测样本液中的粒子通过所述孔时产生的电信号;

根据所述电信号求取所述第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果;

根据所述第一检测结果判断所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板是否异常;

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时,

制备含所述待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从所述第一待测样本液制备第二待测样本液;

在光学检测区对所述第二待测样本液进行光照射;

收集所述第二待测样本液中的粒子因光照射所产生的至少两种散射光信号;

根据所述至少两种散射光信号,求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

2、根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述第一检测结果和/或所述所述第二检测结果包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的结果或其组合计算得到的参数的结果。

3、根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述异常为所述第一待测样本液中的血小板的数量小于预定阈值。

4、根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其特征在于,所述稀释液能保持所述待测血液样本中的红细胞和血小板的原始形态。

5、根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两种。

6、根据权利要求5所述的方法，其特征在于，所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的散射角度分别为 $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ 、 $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ 、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 、 $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ 、 $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ 以及 $110^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 。

7、根据权利要求1至6中任一项所述的方法，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的至少一种、尤其是至少两种。

8、根据权利要求7所述的方法，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号和中角散射信号或者包括前向散射信号和高角散射信号。

9、根据权利要求1至4中任一项所述的方法，其特征在于，所述光照射为偏振光照射，所述至少两种散射光信号包括所述样本液中的粒子因偏振光照射所产生的轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号以及后向散射光信号的特定偏振态信号中的至少两种。

10、根据权利要求9所述的方法，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的至少一种、尤其是至少两种。

11、根据权利要求1至10中任一项所述的方法，其特征在于，所述根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果的步骤包括：

根据所述至少两种散射光信号生成所述待测血液样本中的粒子的二维或三维散点图；

基于所述二维或三维散点图，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

12、根据权利要求1至11中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异

常时,根据所述第一检测结果和所述第二检测结果求取所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果,或者将所述第二检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

13、根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的方法,其特征在于,所述方法包括:当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板正常时,将所述第一检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

14、根据权利要求 12 或 13 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括:输出所述待测血液样本的红细胞和血小板的最终检测结果。

15、一种样本分析仪,其特征在于,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血液样本;

样本制备装置,具有反应池和供液部,其中,所述反应池用于接收采样装置所吸取的血液样本,所述供液部将稀释液提供给反应池,从而由所述采样装置所吸取的血液样本与由所述供液部提供的稀释液在所述反应池中混合,以制备成待测样本液;

阻抗检测装置,包括具有一带电极的孔的第一流动室,所述阻抗检测装置检测所述待测样本液中的粒子通过所述孔时产生的直流阻抗,并输出反映粒子通过孔时的信息的电信号;

光学检测装置,具有光源、第二流动室以及集光器,其中,经稀释液处理后的待测样本液中的粒子可在所述流动室内流动,所述光源所发出的光照射所述第二流动室中的粒子以产生至少两种散射光信号,所述集光器用于收集所述至少两种散射光信号;

输送装置,用于将所述反应池中经稀释液处理后的待测样本液输送到所述阻抗检测装置和所述光学检测装置中;

处理器,与所述采样装置、所述样本制备装置、所述阻抗检测装置、所述光学检测装置以及所述输送装置通信连接并且用于:

指示所述样本制备装置制备含待测血液样本和稀释液的第一待测样本

液；

指示所述输送装置将制备的第一待测样本液输送至所述第一流动室；

从所述阻抗检测装置获取所述第一待测样本液通过所述阻抗检测装置的第一流动室所产生的电信号；

根据所述电信号求取所述第一待测样本液中的红细胞和血小板的第一检测结果；

根据所述第一检测结果判断所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板是否异常；

当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，

指示所述样本制备装置制备含所述待测血液样本和稀释液的第二待测样本液或者从所述第一待测样本液制备第二待测样本液；

指示所述输送装置将制备的第二待测样本液输送至所述第二流动室；

从所述光学检测装置获取所述第二待测样本液中的粒子在所述光学检测装置的第二流动室中因光照射所产生的至少两种散射光信号，并且

根据所述至少两种散射光信号，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

16、根据权利要求 15 所述的样本分析仪，其特征在于，所述第一检测结果和/或所述第二检测结果包括红细胞计数、血小板计数、红细胞平均体积、血小板平均体积和红细胞体积分布宽度中的至少一个参数的结果或其组合计算得到的参数的结果。

17、根据权利要求 15 或 16 所述的样本分析仪，其特征在于，所述异常为所述第一待测样本液中的血小板的数量小于预定阈值。

18、根据权利要求 15 至 17 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述第一流动室和所述第二流动室构成为同一个具有一带电极的孔的流动室。

19、根据权利要求 15 至 18 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述稀释液能保持所述待测血液样本中的红细胞和血小板的原始形态。

20、根据权利要求 15 至 19 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所

述至少两种散射光信号包括轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号及后向散射光信号中的至少两种。

21、根据权利要求 20 所述的样本分析仪，其特征在于，所述轴向光损失、所述前向散射光信号、所述中角散射光信号、所述高角散射光信号、所述侧向散射光信号以及所述后向散射光信号的散射角度分别为 $0^{\circ} \sim 1^{\circ}$ 、 $1^{\circ} \sim 10^{\circ}$ 、 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 、 $20^{\circ} \sim 70^{\circ}$ 、 $70^{\circ} \sim 110^{\circ}$ 以及 $110^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 。

22、根据权利要求 15 至 21 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号中的至少一种、尤其是至少两种。

23、根据权利要求 15 至 19 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述光源构成为发出偏振光的光源，所述至少两种散射光信号包括所述样本液中的粒子因偏振光照射所产生的轴向光损失、前向散射光信号、中角散射光信号、高角散射光信号、侧向散射光信号以及后向散射光信号的特定偏振态信号中的至少两种。

24、根据权利要求 23 所述的样本分析仪，其特征在于，所述至少两种散射光信号包括前向散射信号、中角散射信号、高角散射信号的特定偏振态信号中的至少一种、尤其是至少两种。

25、根据权利要求 15 至 24 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器用于：

根据所述至少两种散射光信号生成所述待测血液样本中的粒子的二维或三维散点图；

基于所述二维或三维散点图，求取所述第二待测样本液中的红细胞和血小板的第二检测结果。

26、根据权利要求 15 至 24 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器用于：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板异常时，根据所述第一检测结果和所述第二检测结果求取所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果，或者将所述第二检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

27、根据权利要求 15 至 26 中任一项所述的样本分析仪，其特征在于，所述处理器用于：当所述第一检测结果表明所述待测血液样本中的红细胞和/或血小板正常时，将所述第一检测结果确定作为所述待测血液样本中的红细胞和血小板的最终检测结果。

28、根据权利要求 26 或 27 所述的样本分析仪，其特征在于，所述样本分析仪还包括与所述处理器通信连接的输出装置，用于输出所述待测血液样本的红细胞和血小板的最终检测结果。

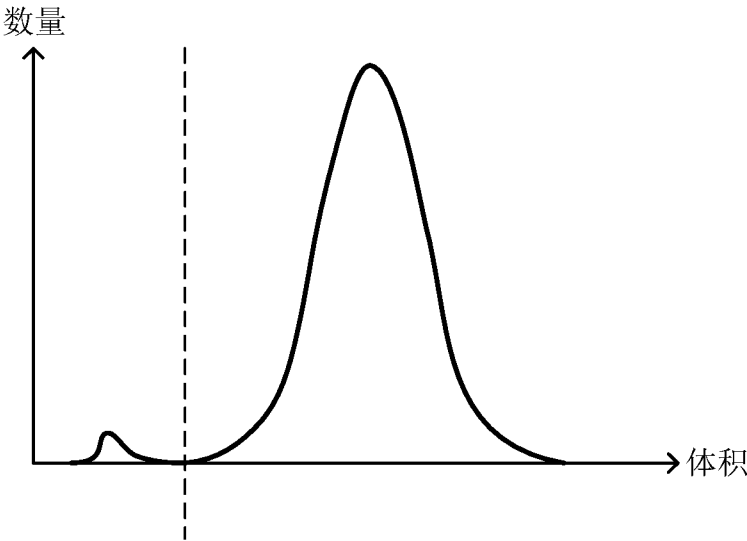


图 1

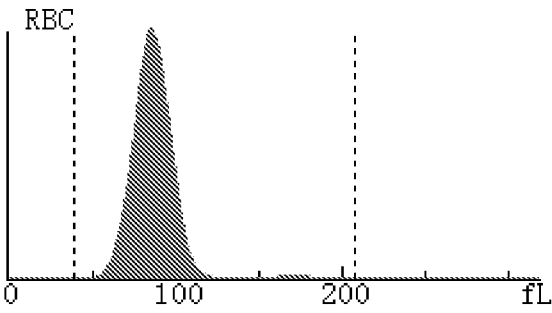


图 2A



图 2B

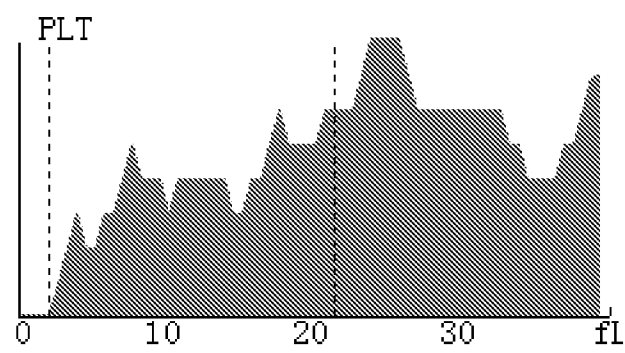


图 3

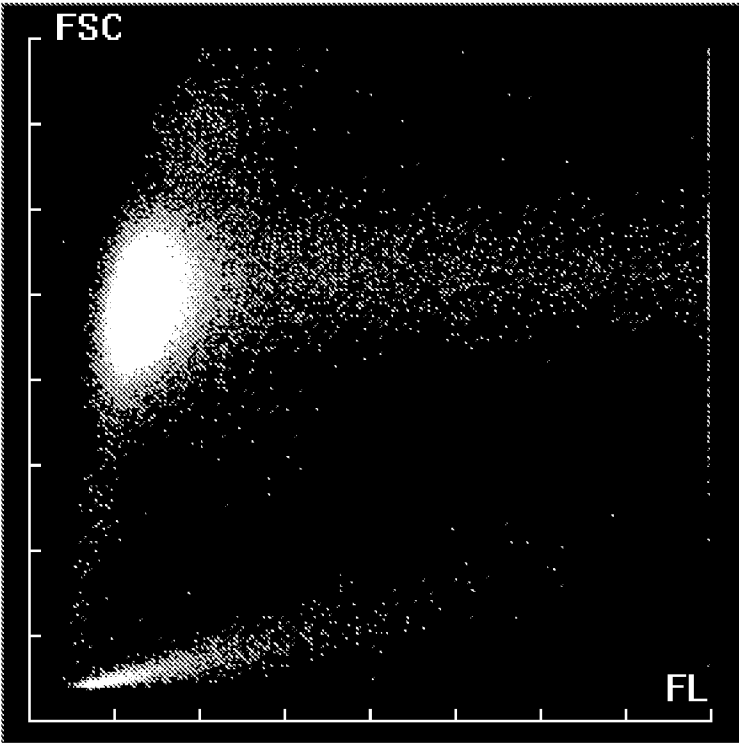


图 4

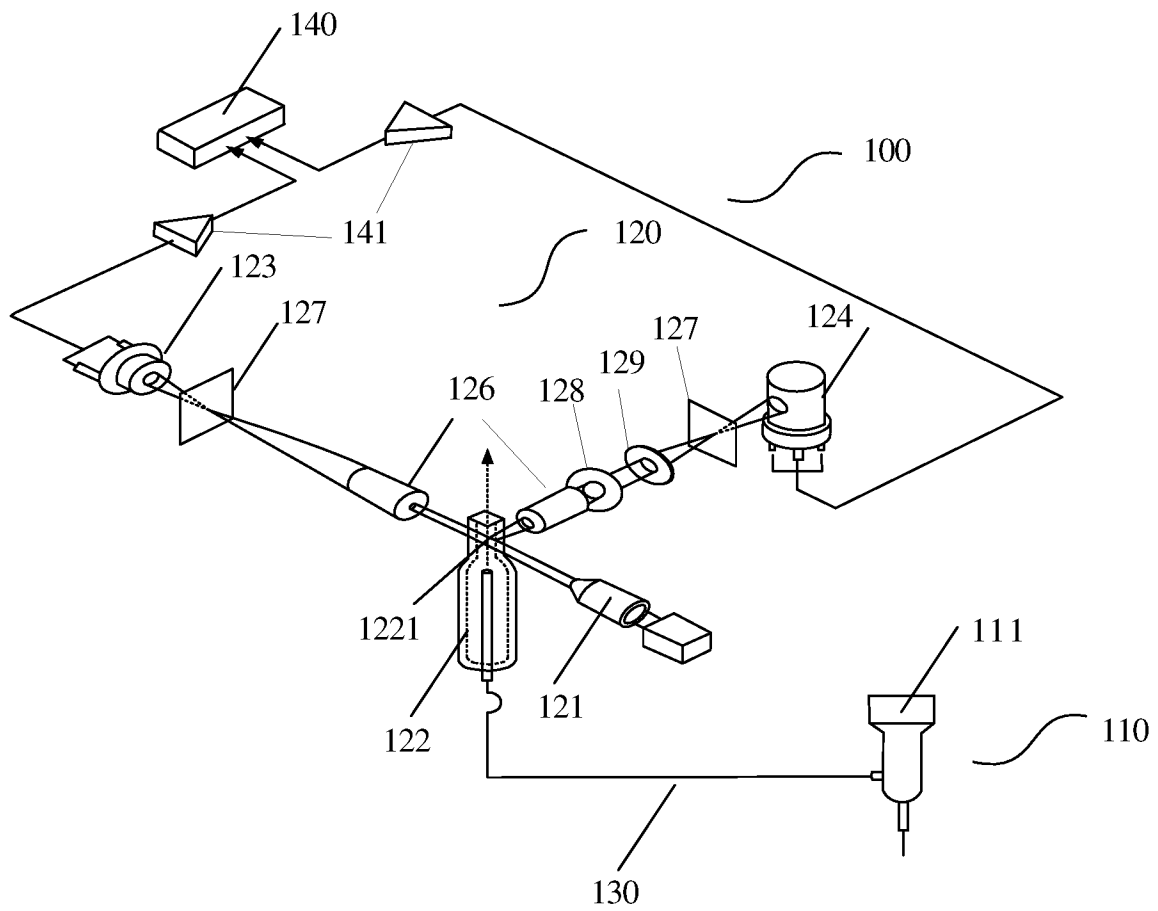


图 5

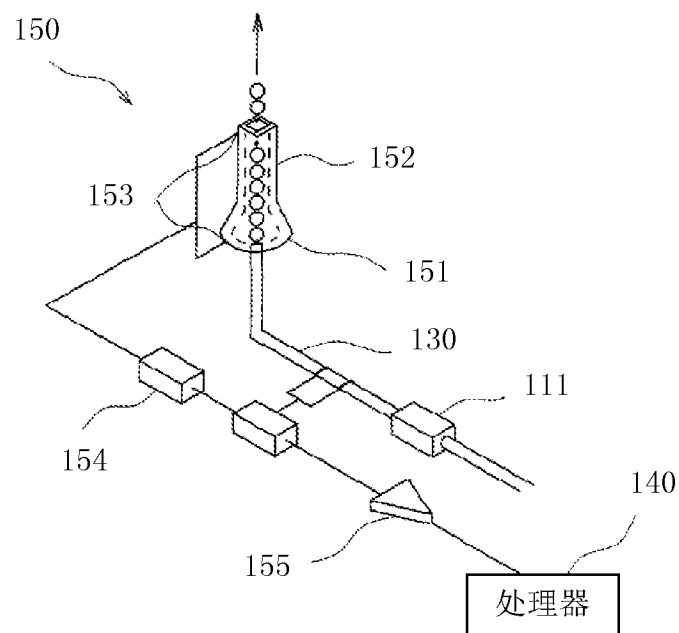


图 6

200

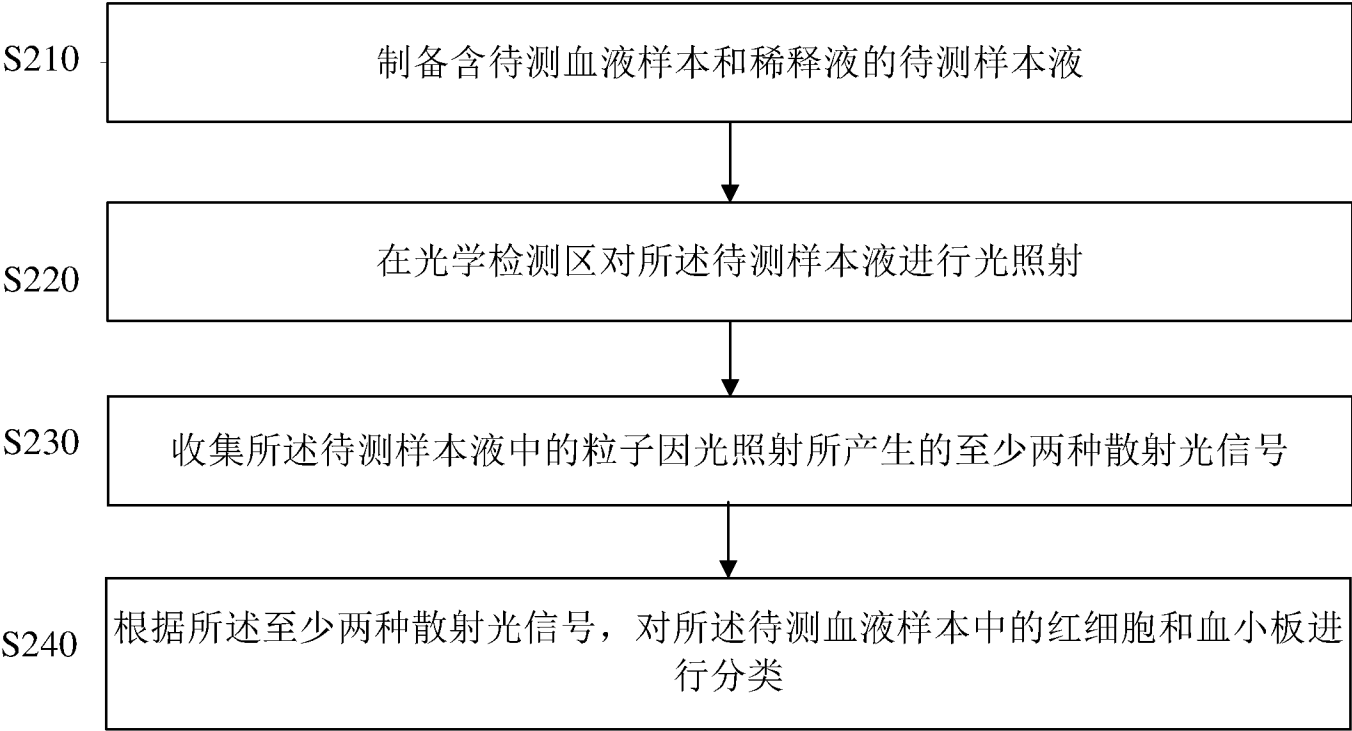


图 7

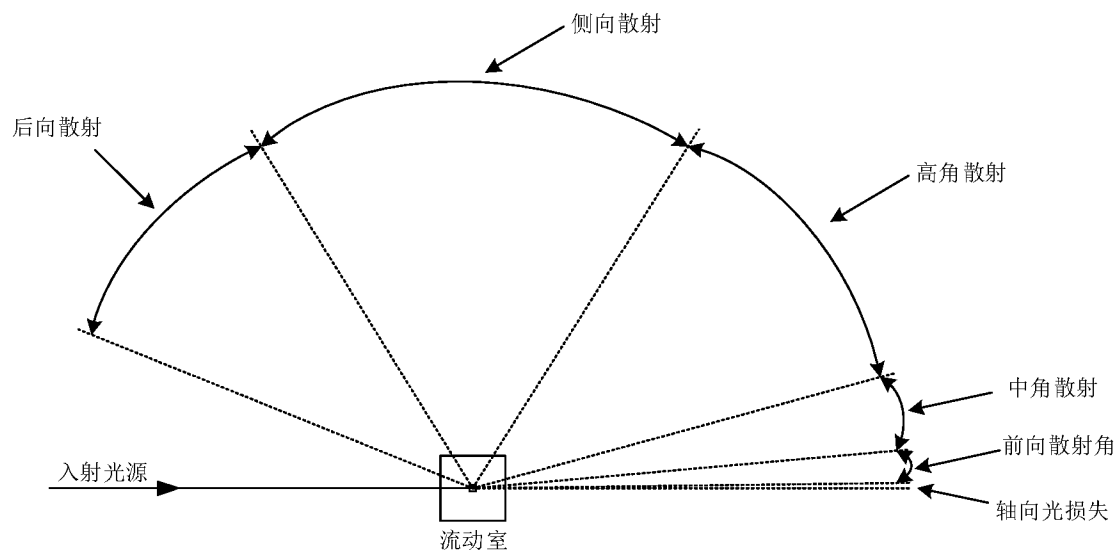


图 8

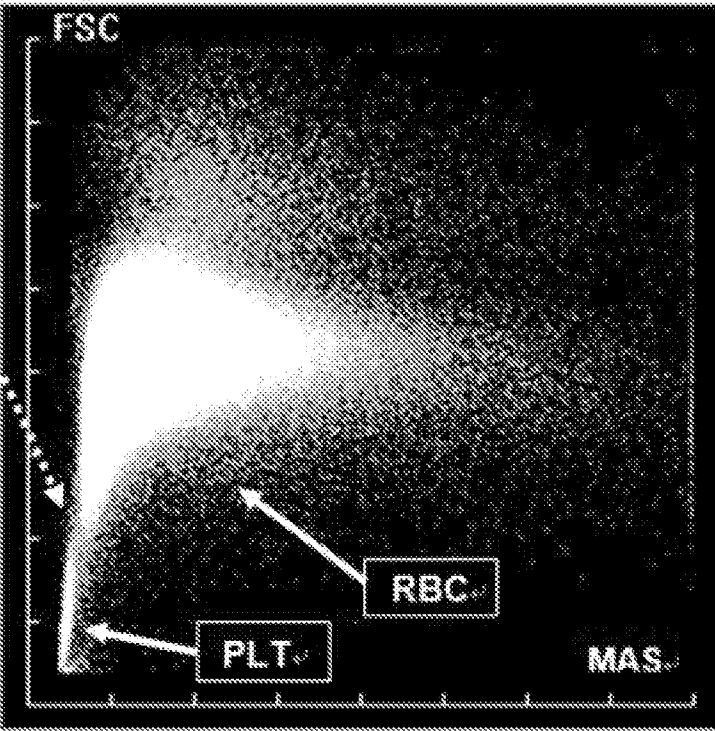


图 9

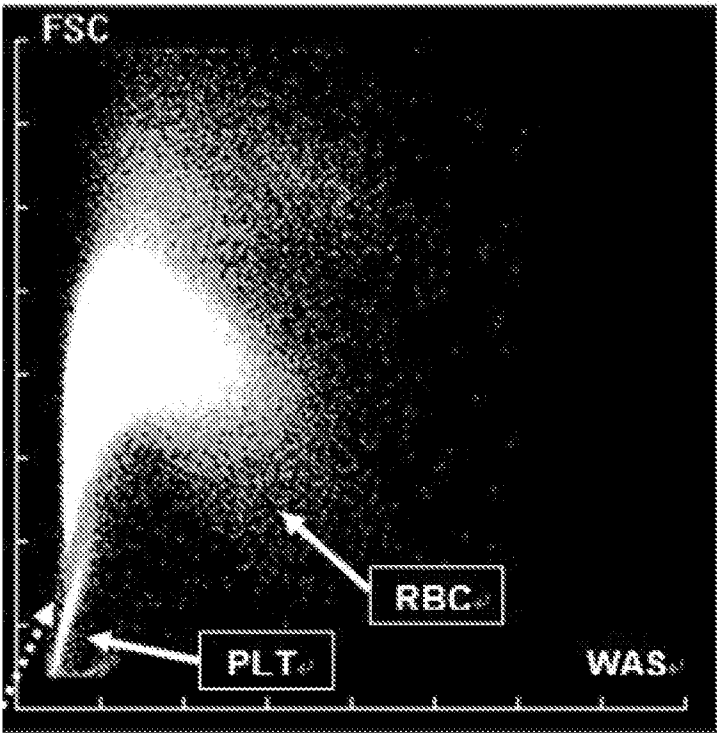


图 10

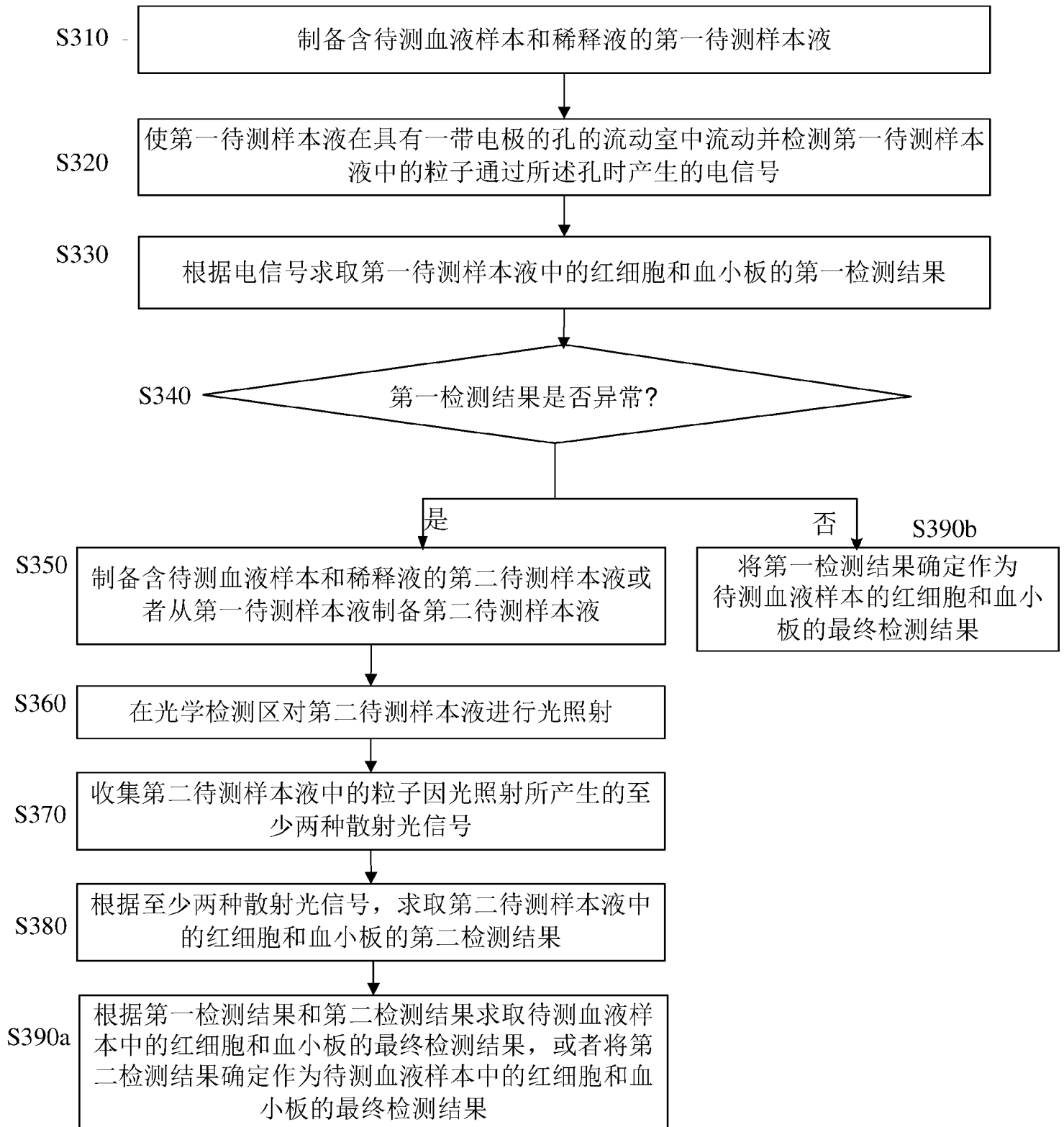
300

图 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/48(2006.01)i; G01N 15/14(2006.01)i; G01N 21/49(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; VEN; SIPOABS; CNABS: 血细胞, 计数, 血小板, 阻抗, 散射, blood, cell, particle, platelet, DC impedance, scatter

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104755905 A (BECKMAN COULTER, INC.) 01 July 2015 (2015-07-01) description, paragraphs [0079]-[0107], claims 1-28, and figures 2-6	1-28
A	CN 102933964 A (ABBOTT LABORATORIES) 13 February 2013 (2013-02-13) entire document	1-28
A	WO 2018232589 A1 (SHENZHEN MINDRAY BIOMEDICAL ELECTRONICS CO LTD) 27 December 2018 (2018-12-27) entire document	1-28
A	CN 109580550 A (DIRUI INDUSTRIAL CO., LTD.) 05 April 2019 (2019-04-05) entire document	1-28
A	US 2005002826 A1 (SYSMEX CORP) 06 January 2005 (2005-01-06) entire document	1-28
A	US 6410330 B1 (COULTER INT CORP) 25 June 2002 (2002-06-25) entire document	1-28

☐ 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

11 March 2020

Date of mailing of the international search report

17 March 2020

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/CN2019/090770

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	104755905	A	01 July 2015	EP	2939001	B1	04 December 2019
				US	2014185031	A1	03 July 2014
				EP	2939001	A1	04 November 2015
				US	9176112	B2	03 November 2015
				IN	2927DEN2015	A	18 September 2015
				JP	2016508224	A	17 March 2016
				CN	104755905	B	03 July 2018
				WO	2014106270	A1	03 July 2014
				JP	6427108	B2	21 November 2018
				KR	20150100634	A	02 September 2015
				BR	112015010498	A2	11 July 2017
				KR	101991989	B1	21 June 2019
				JP	2018077247	A	17 May 2018
				CN	102933964	A	13 February 2013
US	2016258853	A1	08 September 2016				
US	2011178716	A1	21 July 2011				
US	8906308	B2	09 December 2014				
EP	2524222	A1	21 November 2012				
US	2015160243	A1	11 June 2015				
CN	102933964	B	07 October 2015				
US	9933349	B2	03 April 2018				
US	9261515	B2	16 February 2016				
EP	2524222	B1	24 July 2019				
WO	2011088314	A1	21 July 2011				
WO	2018232589	A1	27 December 2018				
CN	109580550	A	05 April 2019	None			
US	2005002826	A1	06 January 2005	US	7892850	B2	22 February 2011
				JP	2005024472	A	27 January 2005
US	6410330	B1	25 June 2002	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/090770

A. 主题的分类

G01N 33/48(2006.01)i; G01N 15/14(2006.01)i; G01N 21/49(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;VEN;SIPOABS;CNABS:血细胞, 计数, 血小板, 阻抗, 散射, blood, cell, particle, platelet, DC impedance, scatter

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
A	CN 104755905 A (贝克曼考尔特公司) 2015年 7月 1日 (2015 - 07 - 01) 说明书[0079]-[0107]段, 权利要求1-28, 图2-6	1-28
A	CN 102933964 A (雅培制药有限公司) 2013年 2月 13日 (2013 - 02 - 13) 全文	1-28
A	WO 2018232589 A1 (SHENZHEN MINDRAY BIOMEDICAL ELECTRONICS CO LTD) 2018年 12月 27日 (2018 - 12 - 27) 全文	1-28
A	CN 109580550 A (迪瑞医疗科技股份有限公司) 2019年 4月 5日 (2019 - 04 - 05) 全文	1-28
A	US 2005002826 A1 (SYSMEX CORP) 2005年 1月 6日 (2005 - 01 - 06) 全文	1-28
A	US 6410330 B1 (COULTER INT CORP) 2002年 6月 25日 (2002 - 06 - 25) 全文	1-28

☐ 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

2020年 3月 11日

国际检索报告邮寄日期

2020年 3月 17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/CN2019/090770

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	104755905	A	2015年 7月 1日	EP	2939001	B1	2019年 12月 4日
				US	2014185031	A1	2014年 7月 3日
				EP	2939001	A1	2015年 11月 4日
				US	9176112	B2	2015年 11月 3日
				IN	2927DEN2015	A	2015年 9月 18日
				JP	2016508224	A	2016年 3月 17日
				CN	104755905	B	2018年 7月 3日
				WO	2014106270	A1	2014年 7月 3日
				JP	6427108	B2	2018年 11月 21日
				KR	20150100634	A	2015年 9月 2日
				BR	112015010498	A2	2017年 7月 11日
				KR	101991989	B1	2019年 6月 21日
				JP	2018077247	A	2018年 5月 17日
CN	102933964	A	2013年 2月 13日	US	2018292303	A1	2018年 10月 11日
				US	2016258853	A1	2016年 9月 8日
				US	2011178716	A1	2011年 7月 21日
				US	8906308	B2	2014年 12月 9日
				EP	2524222	A1	2012年 11月 21日
				US	2015160243	A1	2015年 6月 11日
				CN	102933964	B	2015年 10月 7日
				US	9933349	B2	2018年 4月 3日
				US	9261515	B2	2016年 2月 16日
				EP	2524222	B1	2019年 7月 24日
				WO	2011088314	A1	2011年 7月 21日
WO	2018232589	A1	2018年 12月 27日	CN	110383037	A	2019年 10月 25日
CN	109580550	A	2019年 4月 5日	无			
US	2005002826	A1	2005年 1月 6日	US	7892850	B2	2011年 2月 22日
				JP	2005024472	A	2005年 1月 27日
US	6410330	B1	2002年 6月 25日	无			