



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104854459 B

(45)授权公告日 2017.08.11

(21)申请号 201380065291.6

(22)申请日 2013.12.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104854459 A

(43)申请公布日 2015.08.19

(30)优先权数据
2012-276355 2012.12.19 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2013/083406 2013.12.13

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/097973 JA 2014.06.26

(73)专利权人 株式会社日立高新技术
地址 日本东京都

(72)发明人 吉川惠子 牧野彰久

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
代理人 钟晶 李家浩

(51)Int.Cl.
G01N 35/10(2006.01)
G01N 35/02(2006.01)

(56)对比文件
EP 1890158 A1,2008.02.20,
EP 1890158 A1,2008.02.20,
JP 昭56-164957 A,1981.12.18,

审查员 夏丽

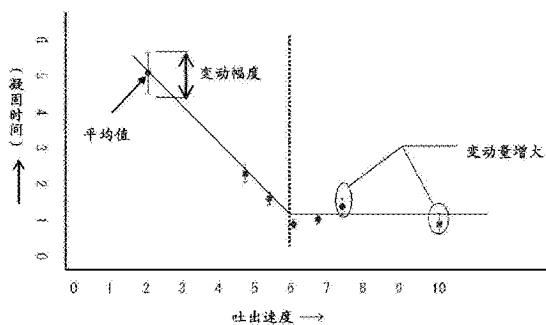
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54)发明名称

自动分析装置

(57)摘要

利用试剂或试样的吐出压来搅拌时,试样与试剂的混合比例多种多样,令人担忧通过固定的吐出速度无法充分地搅拌从而使得反应不均匀。另一方面,如果过度提高吐出速度,则会成为起泡的原因,干扰光量变化测定。控制部以下述方式进行吐出:利用试剂分注机构和试样分注机构中的任一分注机构,先将规定液量吐出至所述反应容器,在相对于所述反应容器内的液量,由另一分注机构吐出的液量多的情况下和少的情况下,使吐出液量多的情况的吐出速度与少的情况的吐出速度相比相对地降低。



1. 一种自动分析装置,其特征在于,
具备:
使试样和试剂反应的反应容器、
检测对所述反应容器内的反应溶液照射的光的检测部、
将试剂分注至所述反应容器的试剂分注机构、
将试样分注至所述反应容器的试样分注机构、以及
控制所述试剂分注机构和所述试样分注机构的控制部,
所述控制部以下述方式进行吐出:利用所述试剂分注机构和所述试样分注机构中的任一分注机构,先将规定液量吐出至所述反应容器,在相对于所述反应容器内的液量,由另一分注机构吐出的液量多的情况下和少的情况下,使吐出液量多的情况的吐出速度与少的情况的吐出速度相比相对地降低。
2. 如权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,所述控制部根据试样与试剂的混合比例,以三种以上的吐出速度进行控制。
3. 如权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,在操作屏幕上显示试样与试剂的分注比例。
4. 如权利要求3所述的自动分析装置,其特征在于,进一步在所述操作屏幕上显示吐出速度或吐出速度的程度。
5. 如权利要求4所述的自动分析装置,其特征在于,能够在所述操作屏幕上更改吐出速度。
6. 如权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,不使用其他搅拌方法而利用所述另一分注机构的吐出压来搅拌试样和试剂。
7. 如权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,进一步,所述试样分注机构中具备观察吸取试样时的压力变动的压力传感器,
根据由所述压力传感器的所述压力变动而得到的粘度的高度来使吐出速度变化。
8. 如权利要求7所述的自动分析装置,其特征在于,将试样与试剂的混合比例和试样粘度作为参数,使吐出速度变化。
9. 如权利要求7所述的自动分析装置,其特征在于,在操作屏幕上显示试样与试剂的分注比例以及试样粘度。

自动分析装置

技术领域

[0001] 本发明涉及自动地对血液等生物样品成分进行分析的自动分析装置,特别是涉及在血液凝集反应等血液凝固测定等中使用的试样和试剂的搅拌方法。

背景技术

[0002] 作为分析样品所含有的成分量的分析装置,已知下述自动分析装置:以来自光源的光对混合有样品和试剂的反应液进行照射,测定所得的单一或多种波长的透射光量或散射光量变化,从光量与浓度的关系算出成分量。

[0003] 反应液的反应中,存在大致两类分析领域,即利用底物与酶的显色反应的比色分析、以及利用抗原和抗体的结合所引起的凝集反应的均相免疫分析,在后者即均相免疫分析中,已知免疫比浊法、乳胶凝集法等测定方法。进而,也已知通过利用化学发光、电化学发光的检测技术和B/F分离技术进行灵敏度更高的免疫分析的异相免疫分析装置。

[0004] 此外,还存在测定血液的凝固能力的自动分析装置。血液在血管内部保持流动性而流动,但一旦出血,存在于血浆、血小板中的凝血因子将被连锁性地活化,血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白并析出,从而实现止血。

[0005] 这样,血液凝固能力中,存在漏出血管外的血液凝固的外源性凝固能力、和血液在血管内凝固的内源性凝固能力。作为关于血液凝固能力(血液凝固时间)的测定项目,存在外源系血液凝固反应检查即凝血酶原时间(PT)、内源系血液凝固反应检查即活化部分凝血激酶时间(APTT)、以及纤维蛋白原(Fbg)量等。

[0006] 这些项目均基于利用光学、物理、电气方法来检测因添加使凝固开始的试剂而析出的纤维蛋白。作为使用光学方法的方法,已知下述方法:对反应液照射光,对于在反应液中析出的纤维蛋白,通过掌握散射光、透射光的经时性强度变化,来算出纤维蛋白开始析出的时间。由于血液凝固反应(尤其是Fbg项目)的凝固时间短至数秒,因此需要以0.1秒间隔左右的短间隔进行测光,并且由于一旦反应液凝固则无法通过洗涤来进行反应容器的再利用,因此在独立的测光端口进行反应,并且反应容器是一次性的。此外,由于开始反应的时间短,因此诸多装置不进行在前述的比色分析、均相免疫分析等中进行的使用搅拌子的搅拌,而是利用试样或试剂的吐出时的压力来搅拌并进行反应,测定光量变化。此外,在自动分析装置中,再现性高、可靠性高的测定是必须的。因此,即使在利用吐出压进行反应液搅拌的情况下,也需要使整个反应液均匀地且再现性良好地混合来进行反应。

[0007] 根据专利文献1,反应容器设置于圆锥旋转运动的保持具,在检测到试剂的分注之后,立即使保持具连同反应容器旋转,对试样与试剂进行搅拌。该方法需要使反应容器旋转的机构,可预想部件数增加、结构复杂化、成为高价的装置。

[0008] 专利文献2中也同样地使反应容器摇动来搅拌试样与试剂。这种情况下,进行钟摆运动、往复运动、偏心旋转运动或将它们组合两个以上的复合运动。这种情况下,可认为能够利用与(专利文献1)相比更复杂的动作,进行更均匀且再现性更高的搅拌,但不可否认,结构会因此而复杂化。

[0009] 在专利文献3中,将试剂分注至样本容器内的试样中时,使用液面检测,当试剂分注探头到达试样液面时,利用试剂分注探头多次反复地进行试样的吸取和吐出,对试样进行搅拌。这种情况下,可认为或许能够有效地搅拌,但试剂探头被试样污染的可能性高。此外,在为样本容器或反应容器被保持于旋转盘的装置的情况下,必须使盘的旋转停止一定时间来进行吸取和吐出动作,有可能导致处理能力的下降。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:日本特开平10-73540号公报

[0013] 专利文献2:日本特开平10-73532号公报

[0014] 专利文献3:日本特开2011-128075号公报

发明内容

[0015] 发明所要解决的课题

[0016] 在为对血液凝固等将试样与试剂混合、光学检测凝固反应、对时间进行测定的那样的装置的情况下,一般而言,至光学变化开始的时间短而没有使用搅拌子进行搅拌的时间,或者在反应液中插入搅拌子有可能妨碍反应,因此采用非接触搅拌的方法的情况多。非接触搅拌有摇动反应容器、利用超声波等进行搅拌等多种方法,作为廉价且结构比较简单的方法,一般为利用液体的吐出压进行搅拌的方法,诸多装置采用该方法。

[0017] 在利用吐出压进行搅拌的情况下,可认为单纯地保持高吐出压则能够充分地搅拌,但测定光量变化时,如果反应液内起泡,则成为测定的阻碍,因此绝对要避免。然而,如果避免起泡而过度地降低压力,则吐出压不足而搅拌变得不均匀,难以测定正确的反应。

[0018] 另一方面,根据项目的不同,试样量和试剂量多种多样,有时根据组合的不同而难以混合。例如,预先分注至反应容器内的试样比后续分注的试剂多的情况下,可预想无法利用试剂的吐出压充分地搅拌,反之,则担心会起泡。因此,需要通过使整个反应液的反应均匀且绝对避免起泡的压力、吐出方法来进行搅拌。

[0019] 进而,试样粘度根据个体差异而存在差别,因此可预想即使在上述的条件下,在与高粘度的试样搅拌时,如果使用相同速度,则搅拌仍然不充分,反应会不均匀。因此,为了提高可靠性高的测定数据,需要在与试样和试剂量的比例、以及试样粘度的关系中分别组合的条件下能够得到再现性高的数据的压力、吐出方法来进行搅拌。

[0020] 用于解决课题的方法

[0021] 如下举出本发明的代表性的构成。

[0022] 一种自动分析装置,其具备:使试样和试剂反应的反应容器、检测对所述反应容器内的反应溶液照射的光的检测部、将试剂分注至所述反应容器的试剂分注机构、将试样分注至所述反应容器的试样分注机构、以及控制所述试剂分注机构和所述试样分注机构的控制部,所述控制部以下述方式进行吐出:利用所述试剂分注机构和所述试样分注机构中的任一分注机构,先将规定液量吐出至所述反应容器,在相对于所述反应容器内的液量,由另一分注机构吐出的液量多的情况下和少的情况下,使吐出液量多的情况的吐出速度与少的情况的吐出速度相比相对地降低。

[0023] 进而,是下述自动分析装置:在试样的分注机构设有能够观察流路内的压力变动

的压力传感器,基于粘度,根据吸取试样时的压力变动来改变试样或试剂的吐出速度而吐出。

[0024] 虽然不限于以下的示例,但作为自动分析装置的一个示例,自动分析装置具有多个检测部,所述检测部具备载置使试样和试剂反应的反应容器的反应容器设置部,具备设置于反应容器设置部的底部或侧方的、照射光的光源、以及设置于反应容器设置部的、对由光源照射的光经所述反应容器散射的光进行检测的检测器。光源在底面的情况下,检测器配置于反应容器的侧方,接受来自底面的散射光;光源在反应容器的侧方的情况下,检测器配置于与光源光正交地接受光的位置。

[0025] 进而,具有保持试样的容器及机构,同样地,具有保持试剂的容器及机构,由能够通过可上下及旋转方向、或水平方向移动的分注机构来进行精密分注的试剂和试样探头以及注射泵的分注机构将试样、试剂分别分注至反应容器。先将试样或试剂的一方分注至反应容器,随后将另一方分注,从而对反应液进行搅拌。通过该反应液的光量变化来计量血液凝固反应时间。此外,具有与装置连接的操作部,在操作屏幕上显示分注量、分注速度、分注比例等,分注速度也可以在操作屏幕上进行更改。

[0026] 进而,基于试样吸取时的压力变动,试样粘度的水平等显示在屏幕上,显示根据粘度预先设定的分注速度。如果有某种必要的情况下,分注速度也能够操作屏幕上进行更改。

[0027] 予以说明的是,通过不使用其他搅拌方法而利用分注机构的吐出压来搅拌试样与试剂,结构比较简单,且能够得到精度高的测定结果。

[0028] 发明的效果

[0029] 根据本发明,能够减少反应液的起泡且对整个反应液均匀地进行搅拌。由此,能够抑制血液凝集反应测定的不均匀性,得到精度高的测定结果。

附图说明

[0030] 图1是一般的血液凝固自动分析装置的概略图。

[0031] 图2是一般的血液凝固项目的分注及搅拌方法。

[0032] 图3是本发明的吐出速度控制例。

[0033] 图4是本发明的吐出速度控制例。

[0034] 图5是吸取试剂时的压力变动的一个示例。

[0035] 图6是本发明的吐出速度控制例。

[0036] 图7是本发明的屏幕显示例。

具体实施方式

[0037] 图1是一般的血液凝固分析装置构成例之一。由于各部的功能已公知,省略对详细内容的记载。如下构成:取样机构101的取样臂102上下移动并旋转,使用安装于取样臂102的样品分注探头103,吸取配置于左右旋转的样品盘104的样品容器105内的试样,吐出至反应容器106。样品分注探头103伴随样品用注射泵107的动作,进行样品的吸取动作及吐出动作。予以说明的是,在流路内具备有压力传感器130,主要监视吸取时的压力变动。试剂分注机构108同样地如下构成:试剂分注臂109上下移动并旋转,试剂分注探头110吸取配置于试

剂盘111的试剂容器112内的试剂,吐出至反应容器106,并在内部内置有试剂升温机构113。吐出至反应容器106的试样和试剂发生反应。试剂分注探头110伴随试剂用注射泵114的动作进行试剂的吸取动作及吐出动作。反应容器106用从反应容器收放部115旋转的反应容器运送机构117的反应容器保持部118保持,旋转移动,设置至检测部119的反应容器设置部120。反应容器设置部120以能够载置反应容器106的方式设有凹坑,可以将反应容器106插入该凹坑。此外,虽然在图中省略,但有多个该反应容器设置部120,本装置包含多个检测部119。反应容器输送机构117是多个检测部共用的机构,其把持反应容器106并进行反应容器106的输送及设置。

[0038] 接着说明测定的流程。首先,对于各样品应当进行分析的分析项目,由如键盘121或CRT122的屏幕那样的输入装置来输入。单元的动作由计算机(控制部)123控制。通过样品分注机构101,吸取配置于样品盘104的样品容器105内的试样,分注至载置于检测部119内的反应容器设置部120的反应容器106。其次,试剂也同样地,通过试剂分注机构108,从配置于试剂盘111的试剂容器112中吸取,利用试剂升温机构113升温至适当温度,分注至反应容器106。利用该试剂吐出压,即时开始血液凝固反应。对反应容器106照射来自光源124的光,利用光电二极管等检测部125检测经反应容器内的反应溶液散射的散射光,测光信号经由A/D转换器126通过界面127进入计算机(控制部)123,计算凝固反应时间。结果通过界面127由打印机128打印输出,或屏幕输出至CRT122并存储至作为存储器的硬盘129。利用反应容器输送机构117保持结束测光的反应容器106,到达反应容器废弃部116后废弃。

[0039] 图2是血液凝固反应测定中的分注方法的一个示例。如图2所示,仅利用液体的吐出压来搅拌血液凝固等的反应液而进行反应的装置使用分注探头201预先将试样202或试剂203的任一方分注至反应容器200,然后分注剩下的一方。此时,利用第二次分注的液体的吐出压分别在反应容器内混合、搅拌,进行反应。但也有试剂不仅是一种而是分注多种的情况。此外,试样与试剂的混合比例有等量程度、试样更多的情况、试剂更多的情况等多样情况。

[0040] 接着对试样与试剂的搅拌方法进行阐述。根据项目的不同,所需要的试样为5~50 μ l左右、试剂为20~250 μ l左右,根据项目等的不同有多种组合。在试样和试剂为等量程度的情况下,可认为均匀地混合是比较容易的,但先分注的液量比后吐出的液量多的情况下,与等量程度时相比难以混合。而先分注的液量比后吐出的液量少,容易由于液性和吐出速度而产生泡沫。因此,通过使吐出速度可根据试样和试剂的液量的不同而变化,促进均匀且没有泡沫等干扰的反应,结果能够进行可靠性更高的测定。

[0041] 图3是表示吐出速度控制的一个示例。纵轴表示凝固时间,横轴表示吐出速度。另外,吐出量是固定的。采用n次测定数据的平均点,以误差线(error bar)表示最大、最小值。曲线图左侧的吐出速度慢的区域(吐出速度小于6),凝固时间与吐出速度成反比,数据不稳定,由此可知没有进行充分的搅拌。在曲线图中间值(吐出速度为6~7),凝固时间稳定,数据偏差也小,因此可认为充分地进行了搅拌,得到了稳定的数据。然而,吐出速度进一步上升时(吐出速度为7.5以上),虽然凝固时间与上述是同等的,但数据的变动幅度变大。可认为这是由于吐出压而混入了泡沫,影响了光学变化,偏差变大。因此,当根据试样与试剂的混合比例相对地使吐出速度变化时,需要选择对应各自的吐出条件的、数据再现性最好的吐出速度,相对地进行控制。

[0042] 图4表示利用试样与试剂的混合比例来控制吐出速度的一个示例,显示以上述结果为参考并进行了简化的控制。图中,在将1对1的混合比例的吐出速度设为中的情况下,吐出速度从上方开始依次为极小、弱小、小、中、大、强大、极大。如图3的说明中所述,各速度在对应各条件的数据再现性最好的速度范围内决定。

[0043] 在图4中,显示了七个档次的吐出速度,但不限于该七个档次,以如下所述的两档的吐出速度变化也能够得到发明的效果:控制部利用试剂分注机构和试样分注机构中的任意一分注机构,预先将规定的液量(第一分注液量)吐出至反应容器,在相对于反应容器内的液量,由另一分注机构吐出的液量(第二分注液量)多的情况和少的情况下,使吐出液量多的情况的吐出速度相对地降低而吐出。进而,优选三档吐出速度变化。即,优选控制部对应试样与试剂的混合比例,以三种以上的吐出速度进行控制。

[0044] 图5是试样吸取机构所具备的压力传感器130在试样吸取时的变动波形的一个示例。(a)是吸取正常或一般的样本时的波形的一个示例。在开始吸取试样的同时压力减小,在试样吸取区间缓慢地变化。然后,吸取结束时,处于负压侧的压力回到大气压。(b)是吸取高粘度的试样时的波形的一个示例。与(a)相比,在吸取区间大幅地向负压侧变化,并且,即使吸取区间结束,恢复到大气压所需的时间也长。

[0045] 此时的压力变化受试样的粘度、密度等试样的性质、吸取速度的影响。因此,如果吸取速度是固定的,则试样的粘度、密度的程度将体现在波形中,压力变动作为表示粘度的程度的要素是有效的。

[0046] 图6是相对于图4将第一分注设为试样的情况下的、加入了试样粘度参数的分注速度控制方法的一个示例。试样根据个体差异而粘度有偏差,粘度高的试样与标准的试样相比难以混合,会搅拌不充分的可能性高。因此,不仅需要对应试样与试剂量的比例的吐出速度控制,还需要考虑了试样粘度的吐出速度控制。

[0047] 虽然在未考虑粘度的图4中将吐出速度设为弱小,但如果根据试样的吸取压力变动结果得知粘度高时,则在如图6所示假设将第一分注设为试样且分注量为1、第二分注量(试剂分注)为5的情况下,将吐出速度设为小。

[0048] 同样地,在第一分注(试样)量为5、第二分注(试剂)量为1的情况下,虽然在图4中将吐出速度设为强大,但在粘度高时设为极大。由此能够进行抑制了搅拌不足的、最适的搅拌。

[0049] 关于液量比例,在第二分注量较大的情况下,即使是相同的液量比例,如果第一分注的粘度相对高,则将吐出速度从极小变为弱小、从弱小变为小,或从小变为中。也就是说,控制部使吐出速度相对快地吐出试剂。另一方面,关于液量比例,在第二分注量较小的情况下,即使是相同的液量比例,如果第一分注的粘度相对高,则将吐出速度从大变为强大、或从强大变为极大。也就是说,控制部使吐出速度相对快地吐出试剂。

[0050] 这样,不仅根据试样和试剂的分注比例、也根据试样的粘度改变吐出速度,进一步提高搅拌性能。

[0051] 也就是说,通过将试样与试剂的混合比例和试样粘度作为参数使吐出速度变化,能够进一步提高搅拌性能。

[0052] 图7是吐出速度、分注比例等的屏幕显示例。在此,表示预先将试样吐出至反应容器,接着分注试剂的情况的显示例。例如,在输入分析请求时或输入后,在如图所示的屏幕

上显示项目名和样品、试剂的分注量。然后自动计算并显示分注比例。进而从该分注比例、试剂液性等的关系,基于预先确定的设定,自动选择吐出速度或吐出速度的程度,显示于屏幕。在图7中,以强、中、弱三个档次显示吐出速度的程度,但也可以用数值显示吐出速度。

[0053] 此外,例如出于研究目的等某种理由,有必要以自动设定的吐出速度以外的速度进行吐出的情况下,可以设为能够通过屏幕上的选择键来选择吐出速度并进行更改。另外,关于速度,可以是选择键输入,也可以是屏幕上的数值输入。然而,在不需要或严禁这样的吐出速度更改的情况下,也可以是仅有显示而不能进行速度更改的机制。

[0054] 此外,从吸取样品时的压力变动算出的样品粘度显示在屏幕上,基于预先确定的设定,自动选择吐出速度或吐出速度的程度,显示于屏幕。这种情况下也同样地,可以是高、中等水平显示,也可以显示计算出来的粘性值。

[0055] 符号说明

[0056] 101…取样机构、102…取样臂、103…样品分注探头、104…样品盘、105…样品容器、106…反应容器、107…样品用注射泵、108…试剂分注机构、109…试剂分注臂、110…试剂分注探头、111…试剂盘、112…试剂容器、113…试剂升温机构、114…试剂用注射泵、115…反应容器供给部、116…反应容器废弃部、117…反应容器输送机构、118…反应容器保持部、119…检测部、120…反应容器设置位置、121…键盘、122…CRT、123…计算机、124…光源、125…检测器、126…A/D转换器、127…界面、128…打印机、129…存储器、130…压力传感器、200…反应容器、201…分注探头、202…试样、203…试剂。

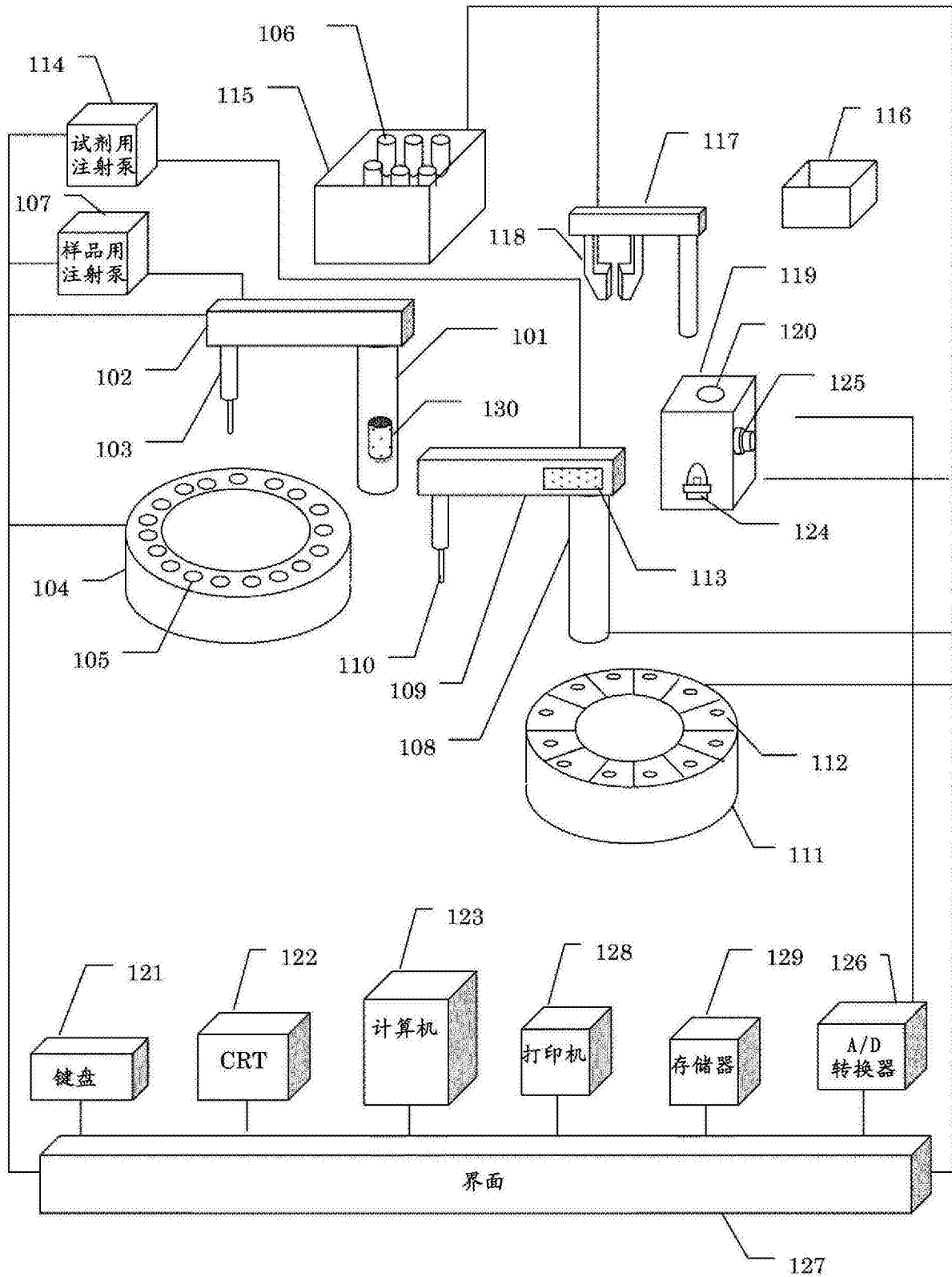


图1

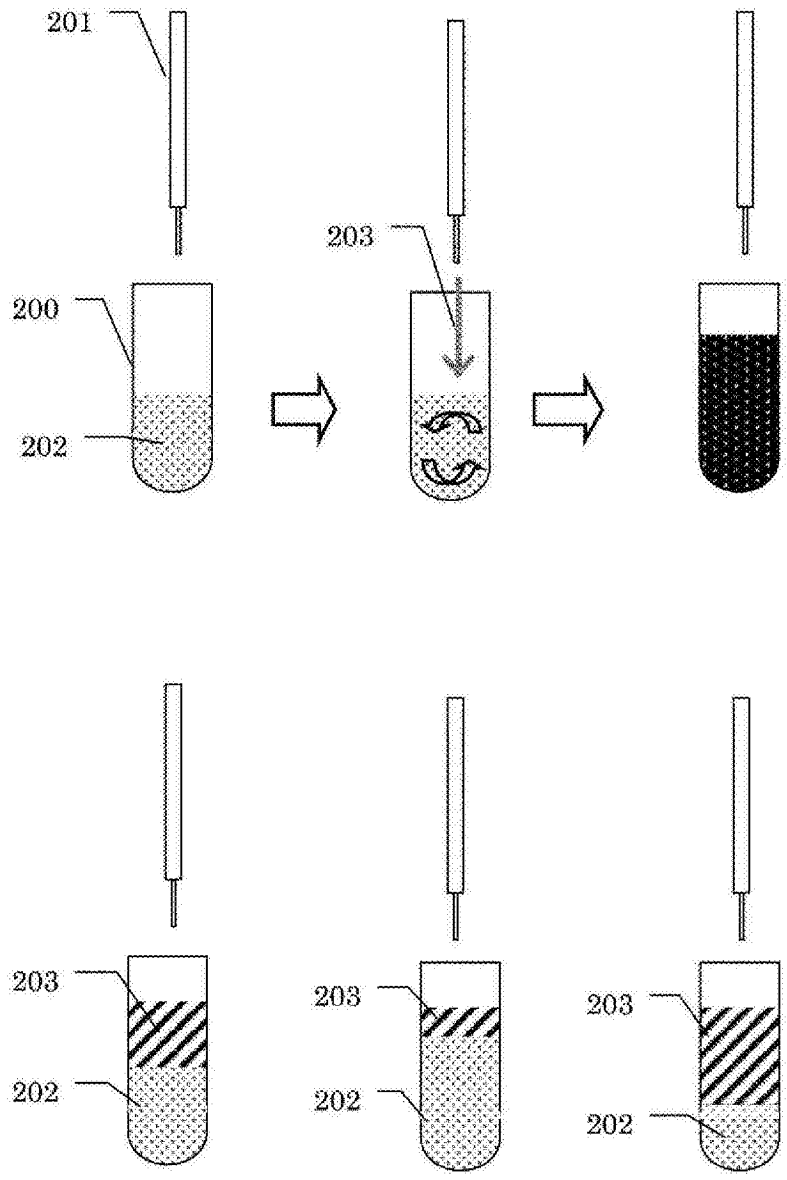


图2

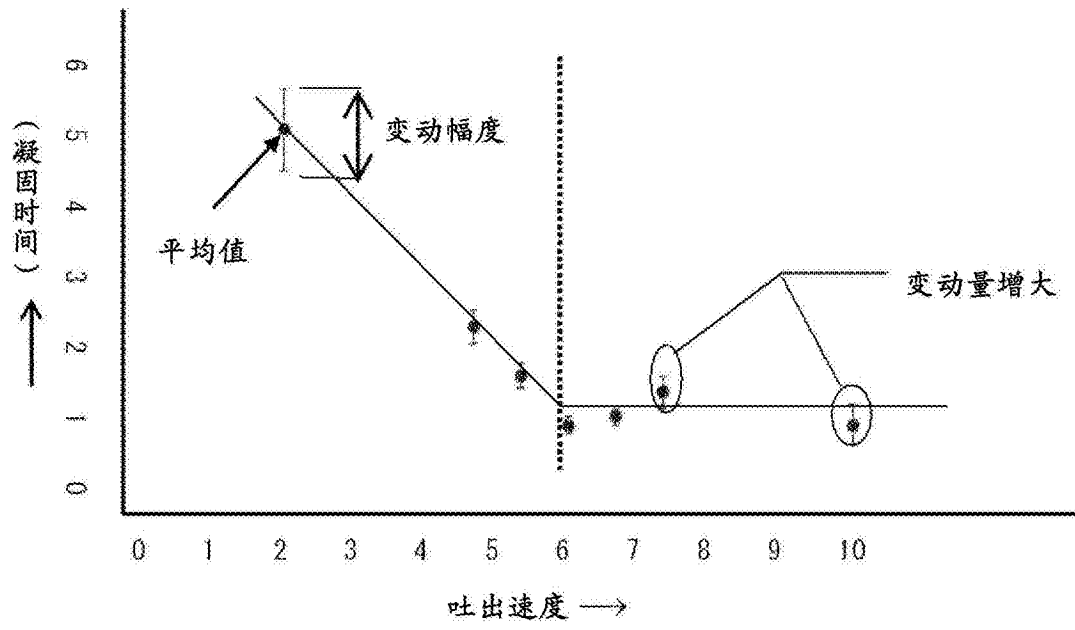


图3

第一分注液量	第二分注液量	吐出速度
1	10	极小
1	5	弱小
1	2	小
1	1	中
2	1	大
5	1	强大
10	1	极大

图4

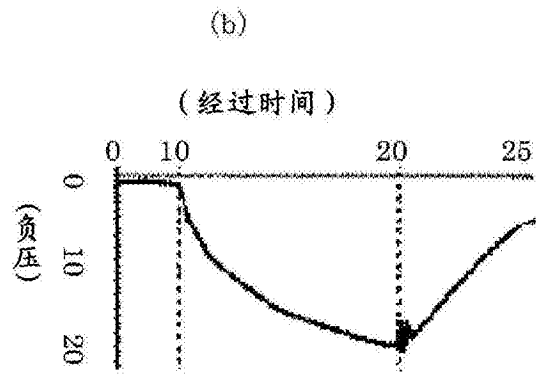
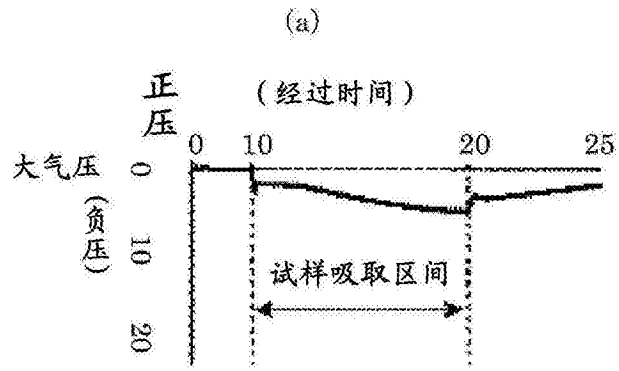


图5

第一分注		第二分注液量	吐出速度
分注量	粘度		
1	高	10	弱小
	低~中		极小
1	高	5	小
	低~中		弱小
1	高	2	中
	低~中		小
1	低~中	1	中
2	高	1	强大
	低~中		大
5	高	1	极大
	低~中		强大
10	高	1	极大
	低~中		极大

图6

项目名: ×××

分注量

样品量: μ l

试剂量: μ l

分注比例

样品/试剂:

样品粘度: 高

吐出速度

强

中

弱

图7