



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112639437 A

(43) 申请公布日 2021. 04. 09

(21) 申请号 201980053268.2

(22) 申请日 2019.08.10

(30) 优先权数据

16/101,385 2018.08.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.02.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/046071 2019.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/033934 EN 2020.02.13

(71) 申请人 厦泰生物科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·蒋 D·弗拉内

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 王小东 黄纶伟

(51) Int.Cl.

G01N 15/02 (2006.01)

G01N 15/06 (2006.01)

G01N 15/10 (2006.01)

G01N 15/14 (2006.01)

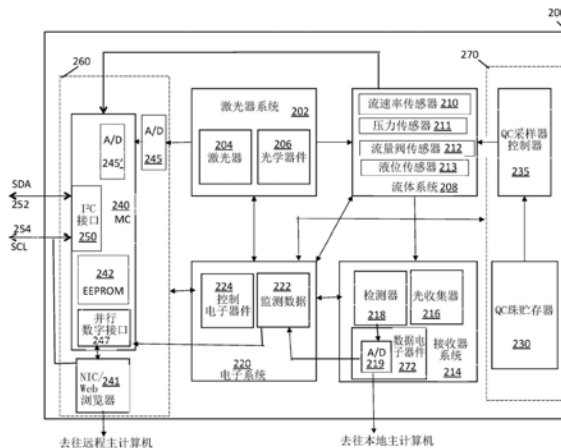
权利要求书4页 说明书18页 附图8页

(54) 发明名称

具有自我监测和自我验证的智能流式细胞仪

(57) 摘要

在一些实施方式中,智能流式细胞仪包括监测系统,该监测系统对智能流式细胞仪的不同工作参数进行监测,以预先检测组件故障和维护需求。在其它实施方式中,智能流式细胞仪包括质量控制系统,该质量控制系统包括质量控制珠的贮存器,该质量控制系统定期利用质量控制珠运行验证测试,以便确定流式细胞仪生成从多个光检测器输出的质量数据的能力。在一些实施方式中,多个智能流式细胞仪被联接成与计算机通信网络进行通信;中央维修服务器系统被联接成与计算机通信网络以及多个智能流式细胞仪进行通信;其中,多个智能流式细胞仪中的各个智能流式细胞仪包括监测系统,该监测系统被联接成针对可能故障对智能流式细胞仪的不同工作参数进行监测。



1. 一种智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪包括:

流体系统,所述流体系统包括具有样本区的流管;

激光器系统,所述激光器系统包括一个或更多个激光器,所述一个或更多个激光器生成一个或更多个激光束,所述一个或更多个激光束激发所述流体系统的所述样本区中的标记细胞,其中,所激发的标记细胞生成一个或更多个不同波长的荧光,其中,所述一个或更多个激光束中的部分激光束作为散射光散射离开所述标记细胞;

接收器系统,所述接收器系统包括用于接收并检测所述荧光的一个或更多个阵列形式的多个检测器,以及用于接收所述散射光并生成与所述标记细胞相关的数据的一个或更多个检测器;以及

监测系统,所述监测系统与所述流体系统、所述激光器系统以及所述接收器系统通信地联接,所述监测系统对所述智能流式细胞仪的不同工作参数进行监测,以预先检测组件故障和维护需求。

2. 根据权利要求1所述的智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪还包括:

质量控制系统,所述质量控制系统与所述流体系统通信地联接,所述质量控制系统包括质量控制珠的珠贮存器,所述质量控制系统定期利用所述质量控制珠运行验证测试,以确定所述流式细胞仪生成从所述多个检测器输出的质量数据的能力。

3. 根据权利要求2所述的智能流式细胞仪,其中,

所述质量控制系统还包括样本控制器,所述样本控制器联接至所述珠贮存器,所述质量控制系统制备具有多个质量控制珠的测试管,以形成珠样本测试管并将所述珠样本测试管移入样本入口下方的所述流体系统中,以使质量控制珠样本穿过所述流管和所述样本区,以由所述激光器系统激发并且由所述接收器系统检测。

4. 根据权利要求1所述的智能流式细胞仪,其中,

所述监测系统包括微控制器,所述微控制器与所述激光器系统、所述流体系统以及所述接收器系统通信地联接,以接收所述智能流式细胞仪的被监测的所述不同工作参数的值,所述监测系统还包括非易失性存储装置,所述不同工作参数的所述值能够定期存储到所述非易失性存储装置中,以维护所述智能流式细胞仪的所述不同工作参数的状态,进而诊断故障。

5. 根据权利要求4所述的智能流式细胞仪,其中,

所述微控制器包括如下逻辑单元,该逻辑单元对所述不同工作参数的所述值与多个不同预警限值进行比较,以确定是否超过了任何预警限值,以便预先检测所述智能流式细胞仪中的系统或组件的可能故障。

6. 根据权利要求5所述的智能流式细胞仪,其中,

所述微控制器包括如下逻辑单元,该逻辑单元对所述不同工作参数的所述值与多个不同警报限值进行比较,以确定是否超过了任何警报限值,以便检测所述智能流式细胞仪中的系统或组件的故障。

7. 根据权利要求5所述的智能流式细胞仪,其中,

所述微控制器还包括与各个工作参数相关联的多个预警标志位,并且

所述微控制器能够将所述多个预警标志位中的一个预警标志位设定成指示具有超过所述预警限值的值的工作参数的类型。

8. 根据权利要求7所述的智能流式细胞仪,其中,
所述微控制器还包括与各个工作参数相关联的多个警报标志位,并且
所述微控制器能够将所述多个警报标志位中的一个警报标志位设定成指示具有超过所述警报限值的值的工作参数的类型。

9. 根据权利要求8所述的智能流式细胞仪,其中,
所述监测系统还包括网络接口控制器,所述网络接口控制器与所述微控制器通信地联接,所述网络接口控制器促进发送消息和远程登录所述智能流式细胞仪;并且

所述微控制器能够通过与所述网络接口控制器通信地联接的通信网络向所述流式细胞仪的用户、服务提供方和/或制造方发送消息,所述消息指示已设定了预警标志位或警报标志位、所述智能流式细胞仪的标识信息、所述智能流式细胞仪的位置以及远程登录所述流式细胞仪以诊断针对所述智能流式细胞仪设定的所述预警标志或警报标志的网络地址。

10. 根据权利要求1所述的智能流式细胞仪,其中,
所述流体系统包括流速率传感器,所述流速率传感器被监测以在一个或多个流管变得堵塞之前预先确定所述一个或多个流管中的可能堵塞。

11. 根据权利要求1所述的智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪还包括:
一个或多个模数转换器,所述一个或多个模数转换器与所述激光器系统中的一个或多个激光器通信地联接,所述一个或多个模数转换器针对激光器输出功率、激光器输入电流、激光器偏置电压以及激光器温度中的一者或更多者,捕获并数字化用于所述一个或多个激光器中的各个激光器的一个或多个模拟信号,以在激光器出现故障之前预先确定可能的激光器故障。

12. 根据权利要求1所述的智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪还包括:
一个或多个模数转换器,所述一个或多个模数转换器与所述接收器系统的所述一个或多个检测器通信地联接,所述一个或多个模数转换器针对接收器暗电流和接收器偏置电压中的一者或更多者,捕获并数字化用于所述一个或多个检测器中的各个检测器的一个或多个模拟信号,以在检测器出现故障之前预先确定可能的检测器故障。

13. 根据权利要求2所述的智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪还包括:
一个或多个模数转换器,所述一个或多个模数转换器与所述接收器系统的所述一个或多个检测器通信地联接,所述一个或多个模数转换器基于从一个或多个质量控制珠接收到的荧光,捕获并数字化用于所述一个或多个检测器中的各个检测器的一个或多个模拟输出信号,以生成原始荧光输出数据。

14. 根据权利要求13所述的智能流式细胞仪,所述智能流式细胞仪还包括:
存储装置,所述存储装置与所述一个或多个模数转换器通信地联接,所述存储装置接收并存储所述原始荧光输出数据,以用于质量控制参数的后续分析,所述后续分析包括以下项中的一项或更多项:确定所述一个或多个激光器、所述一个或多个检测器、所述激光器系统的一个或多个光学部件或者所述接收器系统的一个或多个光学部件的可能的光学未对准;以及验证所述智能流式细胞仪的运行功能。

15. 一种用于流式细胞仪的方法,所述方法包括:
针对流式细胞仪的多个工作参数,设定多个预定警报限值和预定预警限值;
监测所述流式细胞仪的所述多个工作参数;

对所述多个工作参数的值与所述预定预警限值进行比较；

确定在第一时段是否已超过所述多个预定预警限值中的一个预定预警限值，以预先检测是否很可能发生故障；以及

重复所述监测、所述比较以及所述确定，以确定在第二时段是否已超过所述多个预定预警限值中的一个预定预警限值，以预先检测是否很可能发生故障。

16. 根据权利要求15所述的用于流式细胞仪的方法，其中，确定在所述第一时段或者在所述第二时段已超过了所述多个预定预警限值中的一个预定预警限值，并且所述方法还包括：

设定与已超过的所述一个预定预警限值相关联的预警标志；以及

从所述流式细胞仪向服务器、用户、制造方和/或维修技术人员发出预警消息，所述预警消息通知受到预警的所述流式细胞仪需要进一步诊断所述流式细胞仪的工作状况。

17. 根据权利要求16所述的用于流式细胞仪的方法，其中，

所述预警消息包括所述流式细胞仪的型号、实验室名称、位置以及互联网协议 (IP) 地址，以及生成所述预警的参数的类型。

18. 根据权利要求16所述的用于流式细胞仪的方法，所述方法还包括：

设定全局预警标志，所述全局预警标志使得从所述流式细胞仪发出所述预警消息。

19. 根据权利要求15所述的用于流式细胞仪的方法，所述方法还包括：

对所述多个工作参数的值与所述预定警报限值进行比较；

确定在所述第一时段是否已超过所述多个预定警报限值中的一个预定警报限值，以检测所述智能流式细胞仪中的系统或组件的迫近故障；以及

重复所述监测、所述比较以及所述确定，以确定在所述第二时段是否已超过所述多个预定警报限值中的一个预定警报限值，以检测所述智能流式细胞仪中的系统或组件的迫近故障。

20. 根据权利要求19所述的用于流式细胞仪的方法，其中，确定在所述第一时段或者在所述第二时段已超过了所述多个预定警报限值中的一个预定警报限值，并且所述方法还包括：

设定与已超过的所述一个预定警报限值相关联的警报标志；以及

从所述流式细胞仪向服务器、用户、制造方和/或维修技术人员发出警报消息，所述警报消息通知受到警报的所述流式细胞仪需要进一步诊断所述流式细胞仪的工作状况。

21. 根据权利要求20所述的用于流式细胞仪的方法，其中，

所述警报消息包括所述流式细胞仪的型号、实验室名称、位置以及网络地址，以及生成所述警报的参数的类型。

22. 根据权利要求21所述的用于流式细胞仪的方法，所述方法还包括：

设定全局预警标志，所述全局预警标志使得从所述流式细胞仪发出所述警报消息。

23. 一种流式细胞仪通信系统，所述流式细胞仪通信系统包括：

计算机通信网络；

多个智能流式细胞仪，所述多个智能流式细胞仪处于一个或更多个生物实验室中，以分析生物流体，所述多个智能流式细胞仪被联接成与所述计算机通信网络进行通信；

第一中央维修服务器系统，所述第一中央维修服务器系统被联接成与所述计算机通信

网络以及所述多个智能流式细胞仪进行通信；

其中，所述多个智能流式细胞仪中的各个智能流式细胞仪包括监测系统，所述监测系统被联接成对所述智能流式细胞仪的不同工作参数进行监测，基于被监测的所述工作参数来预先检测组件故障，并且基于被监测的所述工作参数来预先检测维修和维护需求。

24. 根据权利要求23所述的流式细胞仪通信系统，

其中，在发生故障的智能流式细胞仪中预先检测到组件故障，发生故障的智能流式细胞仪向所述第一中央维修服务器系统发出消息，

其中，所述第一中央维修服务器系统下载与发生故障的组件相关联的参数历史，并且利用对所述智能流式细胞仪的系统和组件进行诊断的多个诊断例程中的至少一个诊断例程来诊断所述故障；并且

其中，所述第一中央维修服务器系统提醒用户、制造方和/或维修技术人员提供与发生故障的智能流式细胞仪有关的信息以及发生故障的组件的初始诊断，并且针对发生故障的智能流式细胞仪安排维修服务。

25. 根据权利要求23所述的流式细胞仪通信系统，所述流式细胞仪通信系统还包括：

服务提供方处的远程主计算机，所述远程主计算机被联接成与所述计算机通信网络以及所述多个智能流式细胞仪中的至少一个智能流式细胞仪进行通信；

其中，所述第一中央维修服务器系统从所述至少一个智能流式细胞仪接收预警消息，将所述预警消息传送至所述服务提供方的所述远程主计算机，并且提醒所述服务提供方的维修技术人员进一步诊断所述至少一个智能流式细胞仪并且在所述至少一个智能流式细胞仪出现故障之前针对所述至少一个智能流式细胞仪安排维修服务。

26. 根据权利要求23所述的流式细胞仪通信系统，所述流式细胞仪通信系统还包括：

服务提供方处的远程主计算机，所述远程主计算机被联接成与所述计算机通信网络以及所述多个智能流式细胞仪中的至少一个智能流式细胞仪进行通信；

其中，所述第一中央维修服务器系统从所述至少一个智能流式细胞仪接收警报消息，将所述警报消息传送至所述服务提供方的所述远程主计算机，并且提醒所述服务提供方的维修技术人员进一步诊断所述至少一个智能流式细胞仪，并且因所述至少一个智能流式细胞仪已经出现故障而立即向所述至少一个智能流式细胞仪提供维修服务。

具有自我监测和自我验证的智能流式细胞仪

技术领域

[0001] 本发明的实施方式总体上涉及流式细胞仪 (flow cytometer)。

背景技术

[0002] 流式细胞仪是一种被用于在样本流体流穿过由流式细胞仪的激光器生成的激光时,分析该样本流体流中的微粒的物理和化学特性的机器。样本流体中的细胞成分可以被荧光标记,然后被激光器激发,使得该细胞成分发射改变波长的光。

[0003] 可以对荧光进行测量,以确定单个微粒的各种属性,所述单个微粒通常是生物细胞(例如,血细胞)。随着每秒钟高达数千个微粒以液体流通过激光器,可以对这些微粒进行分析。所测量的属性的示例包括微粒的相对粒度、大小和荧光强度,以及微粒的内部复杂度。使用流式细胞仪的光电耦合系统来记录微粒发射荧光并散射来自激光器的入射光束的方式。

[0004] 流式细胞仪的光学系统包括激光器,该激光器照射样本流体流中存在的微粒。随着微粒穿过来自激光器的入射激光,激光发生散射。此外,当被激光激发时,处于微粒上的任何荧光分子发射荧光,该荧光可以由精心定位的透镜和检测器检测。流式细胞仪收集与各个微粒或事件有关的数据。这些事件或微粒的特性是基于它们的荧光和光散射属性确定的。

[0005] 使用流式细胞仪的电子系统来利用一个或多个检测器接收反射的和/或散射的光信号,并将该光信号转换成表示计算机可以处理的随时间推移的数据的电子脉冲。然后,可以利用计算机分析数据,以在短时段内确定与大量生物细胞有关的信息。

[0006] 流式细胞仪是具有复杂系统的复杂实验室设备,其需要所有系统和部件正常起作用以便准确地分析细胞样本。如果流式细胞仪中的光学部件(例如,透镜)变得未对准,那么所收集的数据可能诸如由于差的信噪比而变得不准确。如果激光器装置出现故障或者检测器装置出现故障,那么可能收集到有限量的数据,或者没有收集到任何数据。对于用户,可能不存在针对流式细胞仪的此类故障的预警,使得流式细胞仪在经历维修以及更换一个或多个零件之前无法正常起作用。

[0007] 用户可以具有流式细胞仪的基本维护知识,诸如填充流体箱和排空废料箱。然而,维修流式细胞仪(例如,更换激光器或检测器)通常不是普通用户可以执行的事项。维修通常由制造方的员工或者服务提供方的训练有素的技术人员来执行,而不是由用户执行。通常是联系制造方以安排维修并订购备件(若有的话)。根据需要,备件的获取可能花费一些时间。流式细胞仪可能会停机几天,然后才能恢复到完全工作状态。可以执行定期维护以避免某些故障,但是不能保证在安排的维护时段之间不会发生故障。希望改进流式细胞仪以促进更好的维修和维护服务并避免停机时间。

发明内容

[0008] 本发明的实施方式通过所附权利要求来概括。

附图说明

[0009] 图1A是流式细胞术系统的背景技术图。

[0010] 图1B是流式细胞仪的背景技术功能框图。

[0011] 图2是智能或智慧型流式细胞仪的功能框图。

[0012] 图3是微控制器的框图,该框图例示了智能流式细胞仪的将被监测并存储在存储器中的示例性参数。

[0013] 图4是具有将指针存储到存储器中的存储器映射的存储器的框图,在该存储器中存储了限值(limit)、标志以及标记有日期-时间的参数数据。

[0014] 图5A是智能流式细胞仪的定期运行(日期-时间)的示例性参数(激光器功率)的参数历史。

[0015] 图5B是针对智能流式细胞仪的运行标绘图5A的参数历史的示例性参数(激光器功率)与定期运行(日期-时间)的关系以及基于最大组件参数的示例性警报限值和预警(warning)限值的图表。

[0016] 图5C是针对智能流式细胞仪的运行标绘图5A的参数历史的示例性参数(激光器功率)与定期运行(日期-时间)的关系以及基于目标工作参数状况的示例性高/低警报限值和/或高/低预警限值的图表。

[0017] 图6是包括与多个智能流式细胞仪通信的流式细胞仪维修服务器的流式细胞仪通信网络的框图。

具体实施方式

[0018] 在本发明的实施方式的下列详细描述中,阐述了许多具体细节,以便提供对本发明的详尽理解。然而,将对本领域技术人员显而易见的是,本发明的实施方式可以在不需要这些具体细节的情况下来实践。在其它情况下,公知方法、过程、组件以及电路未被详细描述,以免不必要地模糊本发明的实施方式的各个方面。

[0019] 本文所公开的实施方式包括智能或智慧型流式细胞仪的方法、设备以及系统。

[0020] 介绍

[0021] 可以使用流式细胞仪来执行活生物细胞分析。图1A是具有一个或多个激光束112A和112B的示例性流式细胞术系统100的一部分的示意图。流式细胞术系统100是微粒分析仪,该微粒分析仪包括中空圆柱形流管101、激光器装置106、光学部件107以及一个或多个检测器装置108以及其它装置。激光器装置106是被联接至光学部件107的光源。利用来自激光器装置106的单个激光束,光学部件107可以形成指向流管101的一个或多个激光束112A和112B。另选地,可以使用多个激光器装置106来形成多个激光束112A至112B。所述多个激光器装置可以在不同频率下工作,以激发荧光染料的不同波长。一个或多个检测器装置108包括检测各种角度的反射的或散射的光113的光学器件和传感器。

[0022] 处于流管101中心的样本流体流102被背景流体流(鞘管流体)103包围。样本流体流102和背景流体流103沿流动方向110一起流过流管101。样本流体102例如可以包括处于水溶液(例如,血浆)中的希望被分析的微粒104(例如,血细胞、血细胞碎片等)。围绕样本流体流102的背景流体流103可以是水和/或一些其它惰性流体。有时候,可能在背景流体流103中发现不需要的污染物微粒105。

[0023] 在样本流体流102中的微粒104在流管101中流过时,一个或多个激光束112A和112B对这些微粒进行聚焦照射。一个或多个激光束112A和112B照射包括探询点(interrogation spot)116的样本区(例如,激光束点)114中的样本流体102。在设计(desip)上,被照射的样本区114从探询点116朝向一个或多个检测器装置108发射反射的和/或散射的光113。使用反射的和/或散射的光113,随着具有微粒104的样本流体102穿过样本区114,检测器装置108生成可以被分析以确定所述微粒的物理和/或化学特性的信号。由于检测到样本流体102中的除微粒104之外的任何事物,所以当检测器生成信号时会生成噪声。例如,如果在背景流体流103中发现的不需要的污染物微粒105被照射并被检测到,则检测器会生成信号中的噪声。

[0024] 因此,希望照射样本区114中的样本流体流102而不照射背景流体流103中的其它区域。此外,希望沿垂直于样本流动方向110的方向均匀地照射样本区114,以最小化因穿过照射区的轨迹略有不同而造成的微粒间信号变化。因此,双激光束112A和112B与流动方向110彼此大致垂直(例如,九十(90)度加或减五(5)度)。可以大致垂直(九十(90)度加或减(+/-)五(5)度)于双激光束112A反射或散射所述光中的可以作为反射光和/或散射光的一些光。例如,假设系统100位于三维(xyz)笛卡尔坐标系中。一个或多个激光束112A和112B可以沿着x轴指向;反射的或散射的光113可以沿着y轴指向;并且流动方向110可以沿着z轴。所述光可以以其它角度反射或散射,并且被沿着反射或散射光角度的光学轴线定位的一个或多个检测器检测到。

[0025] 现在,参照图1B,示出了流式细胞仪150的功能框图。在以下专利申请中描述了流式细胞仪或其部分的另外的细节:David Vrane等人于2017年4月26日提交的题为COMPACT MULTI-COLOR FLOW CYTOMETER的美国(US)专利申请no.15/498,397;David Vrane等人于2017年11月19日提交的题为FLOW CYTOMETRY SYSTEM WITH FLUIDICS CONTROL SYSTEM的美国(US)专利申请no.15/817,237;Ming Yan等人于2017年7月25日提交的题为COMPACT DETECTION MODULE FOR FLOW CYTOMETERS的美国(US)专利申请no.15/659,610;Zhenyu Zhang于2018年5月21日提交的题为FAST RECOMPENSATION OF FLOW CYTOMETRY DATA FOR SPILLOVER READJUSTMENTS的美国(US)专利申请no.62/674,273;所有这些专利申请出于全部的意图和目的通过引用而并入本文。

[0026] 流式细胞仪150包括:激发激光器系统152、流体系统158、接收器系统164以及电子系统170。激光器系统152可以包括具有不同波长(诸如355纳米(nm)、375nm、405nm、488nm、638nm或者任何其它波长)的一个或多个激光器154,可以使用一个或多个激光器来激发被用于标记生物细胞的染料以生成荧光。标记不同生物细胞的染料可以以不同波长激发,并以不同波长发出荧光。可以捕获不同波长的荧光以标识生物样本中的不同生物细胞。可以类似地利用具有不同波长的不同染料来标记具有不同类型微粒的其它类型的样本,以分析它们的不同微粒组成,例如,如化学物质。

[0027] 使用光学器件156来整形和准直激光器154,以聚焦到流体系统108上,其中,经染料标记的生物细胞线性列队并逐个穿过激光束,以使附着的染料吸收激发激光器功率并发射荧光。接收器系统164的光收集器166收集荧光,并将所收集的荧光引导至检测器168。光收集器166可以是透镜、光纤或者透镜和光纤的组合。检测器168可以是多个光电倍增管(PMT)或PMT阵列,或者多个雪崩光电二极管(APD)或APD阵列。

[0028] 当经染料标记的生物细胞穿过由光学器件156聚焦的入射激光束154时,如果以合适的波长激发,则生物细胞会发出荧光,但也会将入射激光束向前散射为前向散射光、向侧面散射为侧向散射光、或者向后散射为后向散射光。可以将光电二极管或检测器168以及多个光电二极管或检测器168中的一个或更多个阵列放置在不同位置,以收集前向散射光、侧向散射光和/或后向散射光,以研究生物细胞大小和细胞物理结构细节。希望有多个光电二极管或检测器168的阵列来捕获由于标记细胞和微粒的各种染料的激活而产生的期望的各种不同波长的荧光。

[0029] 流式细胞仪150中的电子系统170包括控制电子器件174,该控制电子器件操作流体系统158、激光器154、检测器168以及数据电子器件172。在电子系统170的控制下,数据电子器件放大由检测器168接收到的发光数据以及由散射光检测器168接收到的散射光数据。接收的模拟发光和光数据由模数转换器(ADC)(例如,参见图2的ADC 219)数字化成数字形式。数据电子器件172根据浮点门阵列(FPGA)中的算法对数字数据进行处理,以去除噪声并输出到主计算机系统中。最后,外部主计算机系统获取经处理的数据,以进一步进行获取后分析。应注意,典型的流式细胞仪150不存储与流式细胞仪的运行相关联的数据结果。数据结果是由联接至流式细胞仪的主计算机外部存储的。

[0030] 在细胞测试的正常操作之前,用户将开启流式细胞仪150并等待其系统预热,这需要大约20分钟到60分钟。在任何实际的生物细胞样本穿过流式细胞仪150之前,用户可以使用鉴定/验证珠(bead)手动地进行流式细胞仪150的鉴定/校准测试。在开始使用流式细胞仪及其系统进行常规测试之前,鉴定/校准测试确定总体系统状态。虽然鉴定测试将提供流式细胞仪系统的工作状况的指示,但是当系统或该系统的组件的故障可能发生在流式细胞仪150中时,鉴定/校准测试不会提供任何信息。

[0031] 当生物细胞的寿命有限时,流式细胞仪的故障可能会成问题。例如,假设重要的血液样本测试正开始穿过流式细胞仪150,并且系统在运行到中间时开始运转不正常。血液样本的寿命有限。此外,可能只有病人的一份细胞样本,并且非常需要在几小时之内获得诊断。可能花费超过24小时才能邀请到服务工程师提供维修服务、揭示、诊断以及维修发生故障的流式细胞仪。如果需要更换零件,那么订购适当的零件并进行安装可能花费额外的时间。

[0032] 因此,即使没有运行样本,如果可以在现场连续监测流式细胞仪是否出现故障,那么这也将会很有用。此外,提供远程监测和诊断将是有益的。在用户经历故障之前,服务技术人员可以远程登录流式细胞仪并远程诊断运行问题。可以自动地向服务技术人员通知维修服务(相比于定期的安排维护)并将服务技术人员派遣到现场维修流式细胞仪,从而减少仪器的停机时间。在故障之前提早执行维修服务,降低了因可能的仪器故障而造成血液样本毁坏的可能性。在一些情况下,如果不立即诊断,血液样本的毁坏则可能危及患者的生命。

[0033] 智能流式细胞仪

[0034] 现在,参照图2,示出了智能或智慧型流式细胞仪200的功能框图。智能流式细胞仪200包括激光器系统202、流体系统208、接收器系统214以及电子系统220。电子系统220与这些系统中的各个系统通信地联接,以控制这些系统的运行。这些系统中的各个系统类似于参照图1B中所示的流式细胞仪150描述的系统起作用。因此,关于流式细胞仪150中的激光

器系统152、流体系统158、接收器系统164以及电子系统170的类似系统的要点通过引用并入于此,并且分别适用于智能流式细胞仪200的激光器系统202、流体系统208、接收器系统214以及电子系统220。

[0035] 然而,智能流式细胞仪200除了在流式细胞仪(诸如流式细胞仪150)中发现的典型系统外还包括监测系统260和质量控制系统270。将电子系统220联接至监测系统260和质量控制系统270两者,以控制监测系统260和质量控制系统270的运行。监测系统260与智能流式细胞仪的所有系统通信地联接,以监测所述所有系统的运行并且在需要时远程控制所述所有系统以执行远程诊断。智能流式细胞仪中的系统的组件支持监测系统。例如,激光器系统202中的一个或多个激光器204例如可以是COHERENT OBIS 405LX、488LX、640LX或者其它等效激光器模块。

[0036] 智能流式细胞仪200的质量控制系统270促进在使细胞样本穿过智能流式细胞仪之前利用质量控制珠进行启动验证。由质量控制系统270促进的数据输出的验证可以由监测系统260监测,从而也提供性能监测的量度。

[0037] 通常,监测系统260包括具有内部存储器、外部存储器或其它存储装置的微控制器240,以提供定期的恒定监测过程,从而预先确定何时需要对发生故障的组件(诸如,发生故障的激光器和/或发生故障的检测器)进行维修服务。微控制器240与一个或多个激光器204、一个或多个光检测器216以及流体系统208中的一个或多个传感器210至213(例如,流速率传感器210)中的每一者通信地联接,以确定智能流式细胞仪中的发生故障的组件。可以使用其它传感器来根据监测过程预先确定维护问题,使得可以执行维护并使智能流式细胞仪恢复到工作状态。

[0038] 智能流式细胞仪200的质量控制(QC)系统270包括质量控制珠贮存器230以及质量控制采样器控制器235。质量控制珠贮存器230包括多个校准或质量控制珠。使用这些校准或质量控制珠来校准来自智能流式细胞仪200的输出数据的质量。Zhenyu Zhang于2018年5月21日提交的题为FAST RECOMPENSATION OF FLOW CYTOMETRY DATA FOR SPILLOVER READJUSTMENTS的U.S.专利No. 62/674,273总体上描述了流式细胞仪的校准过程并且通过引用并入。质量控制采样器控制器235联接至珠贮存器230,以接收多个珠并自动形成用于对智能流式细胞仪200的工作状况进行测试的样本。样本测试管中的样本从珠贮存器230上(over)移动至联接至流体系统208的流动池(flow cell)的流管的样本入口。按这种方式,来自珠贮存器230的QC珠可以像正常细胞样本一样穿过流式细胞仪。从珠贮存器230到流体系统中的流动池的移动可以由机械臂(未示出)执行。监测系统260可以远程控制QC系统270,以在预警或警报状况下诊断智能流式细胞仪200。

[0039] 智能流式细胞仪200的监测系统260包括微控制器(MC)240,并且可选地包括网络接口/web浏览器241,该网络接口/web浏览器经由并行数字接口247或I2C串行接口250与微控制器240通信地联接。网络接口/web浏览器241可以具有防火墙和具有登录ID和密码的加密网页,以向服务提供方授予访问权限。线缆连接器(例如,RJ45以太网连接器)可以与网络接口/web浏览器241通信地联接,以接收有线线缆从而连接至局域网或广域网。另选地,NIC可以包括无线电收发器,以无线地连接至网络。

[0040] 微控制器240例如可以是SILICON LABS C8051F311微控制器或ATMEL MEGA8L微控制器。微控制器240可以包括内部EEPROM 240(或另选地,外部非易失性存储器或存储装置,

诸如存储器222),以存储监测数据,该微控制器240从一个或多个传感器或者一个或多个组件(诸如激光器或检测器)定期捕获智能流式细胞仪200的工作状况。

[0041] 在利用QC珠进行启动验证或鉴定过程期间,来自一个或多个检测器218的信号被一个或多个A/D转换器219转换成数字数据,大致所有数据作为监测数据存储到存储存储器或存储装置222中。在流式细胞仪使样本细胞穿过的工作期间,来自接收器系统中的一个或多个A/D转换器219的数字数据被定期采样并作为监测数据存储到存储存储器或存储装置222中。按这种方式,可以以定期方式对检测器进行持续监测,而不必存储大量数据。在流式细胞仪使样本细胞穿过的工作期间,由接收器系统中的一个或多个A/D转换器219输出的所有数字数据结果联接到本地主计算机中,以按正常方式分析。可以通过数字接口247以及微控制器240与存储装置之间的地址、数据和控制信号线将存储在存储装置222中的监测数据读到微控制器240中。表示智能流式细胞仪的各种工作参数的参数历史的监测数据可以以非易失性方式存储在内部存储器242中,并且随后上传到中央维修服务器的数据库中,如本文所说明的。

[0042] 除处理器和存储器以外,微控制器240还包括多个接口。微控制器240可以包括数字信号接口(诸如i-平方-C(I²C)串行数字信号接口250和/或并行数字信号接口247)以联接至流式细胞仪的部件,诸如电子系统220中的数据存储器222,诸如与激光器204和/或检测器218和/或传感器(例如,流速率传感器210或压力传感器211)通信的外部模数转换器245和/或浏览器241。微控制器240可以可选地包括具有模拟输入信号接口的一个或多个内部模数转换器245',以将输入模拟信号转换为内部数字信号。在这种情况下,来自激光器204、检测器218或传感器的模拟信号线可以直接联接到微控制器240中。

[0043] 网络接口控制器/web浏览器241允许对智能流式细胞仪200的基于远程互联网或云的访问,以进行远程操作、诊断以及维护。以太网线缆可以联接至网络接口控制器/web浏览器241的有线连接器,以将智能流式细胞仪连接至互联网。在另一情况下,网络接口控制器/web浏览器241可以包括无线电发送器-接收器(收发器),以将智能流式细胞仪200无线地连接至互联网。

[0044] 作为监测系统260的一部分,即使流式细胞仪未被用于分析细胞样本,微控制器(MC)240也不断地定期监测智能流式细胞仪200的运行中的各种参数。考虑了激光器故障是流式细胞仪中最常见的故障之一。通常,激光器不会突然出现故障,而是在几天时间段内缓慢地出现故障。微控制器(MC)240不断地定期监测一个或多个激光器204的各种参数(诸如激光器功率、激光器驱动器电流以及激光器偏置电压)。激光器故障的维修/更换可能会花费相当一段时间且成本很高,并且可能是昂贵的零件。

[0045] 流式细胞仪可以使用多个检测器来捕获各种波长的光。检测器的量可以增大流式细胞仪出现故障的概率。系统通常需要拆卸才能接近流式细胞仪中发生故障的组件。当一个检测器出现故障时,希望知道是否应当更换全部所述多个检测器。因此,微控制器240不断地定期监测一个或多个检测器218的各种参数(诸如泄漏电流),并将该参数与预定限值进行比较,以确定一个或多个检测器218中的所有检测器的状况。

[0046] 流式细胞仪具有多个光学组件,所述多个光学组件是激光器系统和接收器系统的一部分。由于流式细胞仪的振动或物理震颤,所以这些组件可能经历未对准。在该情况下,由激光器系统和/或接收器系统捕获的数据的有效性和质量可能会降低。经常地,可以在定

期维护的基础上校正部件的对准。然而,确定部件是否严重偏离对准以致于所捕获的数据无用可能会很有帮助。因此,定期地,微控制器240可以定期使流式细胞仪进行验证/校准,并且针对劣化不断地监测一个或更多个检测器218的捕获的数据,并将该数据与预定限值进行比较以确定激光器系统和接收器系统中的激光器、光学部件以及检测器的状况。

[0047] 智能流式细胞仪200的流体系统208通常经历由用户针对一些部件执行的一些基本日常维护。智能流式细胞仪可以提醒用户需要进行日常维护或更早的维护需求,例如,如流体的液位。定期地,微控制器240可以利用液位传感器不断地监测流体系统的箱中的流体的液位,以在箱完全排空之前检测何时重新填充流体,或者在箱完全充满废流体之前检测何时排空该箱。而且,流体系统中的一些组件(诸如阀)可能开始出现故障,并且对于用户而言是未知的。在其它情况下,可能会逐渐发生堵塞,这是用户所不知道的。管可能会逐渐堵塞,从而在完全阻塞之前,减慢流体的流速率,可能会增加堵塞点后面的压力,以及在堵塞之后可能会降低压力。定期地,微控制器240不断地监测流体系统的各种参数(诸如由一个或更多个流速率传感器测量的流速率),以提早检测到可能的阀故障,或者检测在完全阻塞发生之前开始的堵塞。

[0048] 来自激光器、检测器或其它传感器的许多值可能是不利于数据存储的模拟值。例如,激光器功率、激光器驱动器电流、激光器偏置电压以及泄漏电流通常是来自一个或更多个激光器的模拟值。为了在流式细胞仪的运行期间定期存储这些参数的值,通过模数转换器(ADC)(诸如外部模数转换器245、219或内部模数转换器245')对流式细胞仪的工作参数的模拟值进行数字化。对一个或更多个激光器的参数的值进行数字化之后,微控制器(MC)240可以将该数字值以非易失性方式存储在该微控制器的内部存储器242和/或电子系统220的外部存储器222或其它存储装置中。微控制器(MC)240还可以使用该微控制器的内部存储器242和/或电子系统220的外部存储器222来存储表示可以被设定/清除的标志位的数据或者表示可以存储参数的值的限值的数据。可以使用存储在内部存储器242中的已知位置中的存储器映射来逻辑地映射存储该数据、位标志以及限值的位置。另选地,微控制器(MC)240还可以包括可以存储表示被设定和清除的标志的位的触发器(flip flop)存储位置的寄存器。另选地,微控制器(MC)240还可以包括可以用于存储表示限制值的数据的多个存储位置的寄存器。

[0049] 微控制器240包括可以执行各种数学函数(包括比较两个数字以决定哪个数字更大)的逻辑单元(例如,算术逻辑单元)。因此,微控制器240的逻辑单元可以将流式细胞仪的工作参数的经数字化的值与该值的预定限值进行比较。预定限值可以以非易失性方式存储在微控制器的内部存储器242和/或电子系统220的存储器222中。预定限值可以是警报限值,该警报限值生成指示因超过了运行最大值或最小值而已经发生故障或迫近发生故障的警报标志。预定限值可以是在达到运行最大值或最小值之前设定的预警限值,并且可以在生成警报标志之前生成预警标志。监测系统可以使用预警标志来在故障之前安排维护。监测系统可以使用指示实际故障或迫近故障的警报标志来要求立即维修智能流式细胞仪200。例如,激光器204的预警标志可以安排在不久的将来进行维护,以在该激光器出现故障之前更换该激光器。激光器204的警报标志可以指示故障,使得必须立即更换激光器204,以使智能流式细胞仪再次起作用。

[0050] 为了促进监测检测器218和激光器204,智能流式细胞仪200具有两种工作模式:正

常工作模式和断电模式。在断电模式下,激光器和光电二极管将以固定的时间表定期通电,以检查流式细胞仪的状况。在正常工作下,当激光器和检测器通电以使细胞样本或QC珠样本穿过流体系统时,激光器和光电二极管的工作状况是连续提供的,并且可以作为参数被定期采样。在激光器204的情况下,所采样的参数可以被直接记录到微控制器240的EEPROM存储器242中,或者在检测器和其它传感器的情况下被最初存储在存储装置222中,随后被读到EEPROM存储器242中。参数数据在被捕获时带有时间和日期戳,以提供智能流式细胞仪的各种工作参数的历史。

[0051] 为了促进流式细胞仪的运行的质量保证,智能流式细胞仪还具有校准/鉴定/验证模式。为了在用户的安排运行时间之前预热和预设智能流式细胞仪200的运行,智能流式细胞仪200利用质量控制系统270。获知了用户的安排运行时间,微控制器240可以在用户的安排时间之前自动启动校准/鉴定操作。

[0052] 智能流式细胞仪200的质量控制系统270具有QC珠贮存器230,该QC珠贮存器存储可以被放入多个测试管中以形成样本测试管的鉴定、验证或校准珠(QC珠)。校准珠可以是与CYTEK的QBSURE质量控制软件很好地工作的CYTEK QBSURE珠。QC采样器235包括机械臂,该机械臂可以将具有QC珠的样本测试管(QC测试样本)从贮存器230运输至流体系统208的希望位置,以运行鉴定/校准/验证/质量控制测试。在运行QC样本时由检测器捕获的鉴定数据以非易失性方式存储在微控制器240的内部存储器242和/或电子系统220的存储器222中。可以使用鉴定数据来诊断流式细胞仪的运行和准确度,并且对所得数据进行调整以获得更准确的结果。可以设定鉴定数据的预定限值并将所述预定限值存储到微控制器240的内部存储器242和/或电子系统220的存储器222中。可以通过微控制器将所存储的测量的鉴定数据与预定警报QC限值和预定预警QC限值进行比较,如果所测量的QC数据高于最大限值或低于最小限值,则分别生成QC警报标志和QC预警标志。

[0053] 将微控制器240设定在从属模式,以通过串行双线接口(诸如通过串行数据/地址线SDA 252和串行控制线SCL 254的IEEE I2C接口250)与外部主机进行通信。这允许流式细胞仪制造方通过互联网提供集中式监测服务,并且提供实时和抢先的维护服务程序,以帮助减少仪器停机时间、充分实现流式细胞仪的价值。

[0054] 现在,参照图2和图3,微控制器240结合电子系统220监测流式细胞仪中的来自该流式细胞仪的各种系统的各种参数。对于激光器系统202,监测激光器相关参数301。对于接收器系统214,监测检测器相关参数302。对于流体系统208,监测流体相关参数303。对于质量控制/鉴定系统270,监测质量控制相关参数304。这些监测参数带有日期和时间戳。然后通过微控制器240将带有戳的监测参数存储在内部存储装置242和/或外部存储装置222(诸如可写非易失性存储器)中。可以对参数数据进行压缩(例如,无损)以节省内部存储装置242和/或外部存储装置222中的存储空间。此外,日期和时间的窗口可以根据存储空间来保留(例如,使用3个月、使用1年),以查看参数的历史趋势。可以存储每天、每周、每月和/或每年的表示值,同时丢弃重复值(例如,有损压缩),以保存空间、保留运行历史和查看趋势线。

[0055] 对于流式细胞仪200的激光器系统202中的一个或多个激光器204,微控制器240监测各个激光器的随日期和时间(日期-时间)推移的输入激光器电流、输出激光器功率、输入激光器偏置电压以及激光器温度。激光器204的这些工作状况中的一个或多个工作状

况是模拟参数,所述模拟参数需要由ADC 245、245' 转换成数字参数,以由微控制器240的存储器242存储。可以使用随日期-时间推移的存储的参数历史来预测激光器204的故障、设定预警/警报标志以及发出预警/警报消息。

[0056] 如果进入激光器的输入激光器电流随日期-时间推移不断增大,那么这可以提供可能发生故障的指示。如果进入激光器的输入激光器电流为零,那么这可以提供开路 and 激光器已发生故障的指示。如果激光器的输出激光器功率随日期-时间推移增大,那么这可以在某种程度上提供可能发生故障的指示,类似于增大的激光器输入电流。如果从激光器输出的激光器功率为零,那么这可以提供开路 and 激光器已发生故障的指示。如果激光器端子两端的激光器偏置电压降低至接近零,那么这可以提供激光器正发生短路并且在完全短路时发生故障的指示。另选地,这可以是向激光器提供偏置电压的电源正发生故障的指示。希望激光器的激光器温度保持在工作范围内。如果激光器温度随日期-时间推移不断升高,那么这可以提供可能发生故障的指示,类似于增大的激光器输入电流。如果激光器温度低于下限,那么这可以指示偏置到工作状况的激光器发生故障或者保持激光器偏置的系统发生故障。

[0057] 对于接收器系统214中的一个或多个检测器218(例如,光电二极管或光电倍增管),微控制器240随日期-时间推移监测接收器暗电流(未接收到光时的噪声输出电流)以及光电二极管端子两端的接收器偏置电压。就像从光电检测器218输出的数据一样,被监测的该参数信息可以由ADC 219之一定期采样并由外部存储装置222存储,或者直接存储到微控制器240的存储器242中。可以使用随日期-时间推移的存储的参数历史来预测检测器218的故障、设定预警/警报标志以及发出预警/警报消息。

[0058] 当光电二极管的暗电流随日期-时间推移增大时,这可以提供检测器可能发生故障的指示。如果光电二极管端子两端的接收器偏置电压降低至接近零,那么这可以提供光电二极管被短路并且已发生故障的指示。另选地,这可以是向光电二极管提供偏置电压的电源正发生故障的指示。

[0059] 流式细胞仪200的流体系统208可以包括一个或多个流速率传感器210、具有阀位置传感器212的一个或多个流量阀(flow valve)、一个或多个液位传感器213以及一个或多个压力/真空传感器211。对于一个或多个流速率传感器210,微控制器240监测流速率数据以捕获随日期-时间推移的流速率数据。对于一个或多个流压力/真空传感器211,微控制器240随日期-时间推移监测压力数据。对于一个或多个流量阀212,微控制器240随日期-时间推移监测阀位置数据。对于一个或多个液位传感器213,微控制器240随日期-时间推移监测液位数据。对于流式细胞仪200的质量控制系统,微控制器240随日期-时间推移监测来自质量控制样本235的各个鉴定测试的质量控制/鉴定/校准数据/信息(包括变异系数(CV)数据)。希望被监测的所有这些值可以作为监测数据最初由电子系统220中的存储器222捕获,或者直接由微控制器240中的存储器242捕获。存储在存储器222中的监测数据中的一些或全部监测数据可以被定期传递到微控制器240的存储器242中的存储器位置中。

[0060] 当由一个或多个流速率传感器测量的流速率降低时,这可以指示发生堵塞的系统、打开了发生故障的阀来保持流体流动,或发生故障的泵保持流体压力以使流体可以流动。由压力传感器测量的、随日期-时间推移测量的下降的正压力可以指示打开了发生故障

的阀来保持流体流动,或发生故障的泵保持流体压力以使流体可以流动。由测量真空的压力传感器随日期-时间推移测量的增加的压力(真空)可以指示打开了发生故障的阀并保持真空,或者发生故障的真空泵保持接近零的压力。

[0061] 为了验证或鉴定流式细胞仪,使QC样本中的QC珠穿过流式细胞仪,并且通过流式细胞仪监测数据结果以进行质量控制。在验证或鉴定运行期间由检测器检测到的所有数据基本上都存储在流式细胞仪的存储器或者微控制器的存储器中,因此可以对所述所有数据进行分析。在完成样本运行之后,通常针对强度(分布均值中心、峰值通道的中间)以及点分布的扩展(通道的标准偏差或变异系数),在统计上分析来自检测器的数据输出结果。CYTEK BIOSCIENCE的称为QBSURE珠的QC珠具有其自己的程序来生成检测器的值或光收集效率 Q 、光学或背景噪声 b 、以及分辨率限值 R ,其针对给定流式细胞仪配置(例如,#检测器、#激光器及其波长)检测QC样本中的QC珠上所标记的各个染料参数的暗淡种群(dim population)。

[0062] 可以通过对检测器捕获的光电子的数量除以QC样本中荧光分子(珠)的数量进行计数来测量光收集效率 Q 。光收集效率 Q 具有光电子/荧光分子(MEFL)的单位。如果测量到变异系数(CV),则光收集效率 Q 可以通过下式来计算:

$$[0063] \quad Q = 1 / \text{MEFL} \times \text{CV}^2.$$

[0064] 在没有激光的情况下运行QC珠时,可以通过对荧光分子(MEFL)的数量进行计数来测量背景噪声 b 参数。在具有激光的情况下运行QC珠时,可以通过下式,即,通过无激光情况下的标准偏差(SD_{blank})与有经调制的激光情况下的标准偏差($\text{SD}_{\text{iviodbright}}$)之比的平方乘以荧光分子(MEFL)的公式来计算该背景噪声 b 参数:

$$[0065] \quad b = (\text{SD}_{\text{blank}} / \text{SD}_{\text{Mod bright}})^2 \times \text{MEFL}$$

[0066] 分辨率限值 R 是细胞仪可以从背景噪声 b 分辨出关注微粒的最低值。分辨率限值 R 具有荧光分子(MEFL)的单位。当 Q 和 b 均已知时,可以通过求解变量 f 的等式方程来计算分辨率限值 R 。等式方程为:

$$[0067] \quad 2 \times \text{VQb} = \text{Qf} - 2\text{V}(\text{Q} \times \text{f}) + \text{b}$$

[0068] 针对各个检测通道的变异系数(CV)或者分布扩展,还分析了QC样本的来自检测器的数据输出结果。变异系数(CV)提供了激光器对准的量度。利用QC样本中的已知的QC珠,可以针对预警限值和警报限值设定以目标工作状况为中心的 Q 、 b 、 R 以及CV的值的期望范围。给定染料/检测器的 Q 、 b 、 R 和/或CV值中的任何值超出希望范围的结果可以指示发生故障的激光器、发生故障的检测器、或者智能流式细胞仪的一个或更多个光学部件、激光器或检测器的光学未对准。激光器可以与流管的样本区未对准。检测器可以与光学部件(例如,透镜、滤光器或反射镜)未对准。激光器、检测器或光学部件的未对准会使光捕获的质量以及 Q 、 b 、 R 以及CV值的生成下降得如此多以致超过了以目标值为中心的限值范围。当值超出所设定的高/低预警限值和/或高/低警报限值时,可以设定标志、可以发送消息以及可以针对发生故障的流式细胞仪安排执行重新对准的维护或维修。

[0069] 分辨率限值 R 参数量化了从背景噪声 b 分辨出暗淡种群所需的染料分子的数量。较低的 R 值指示智能流式细胞仪具有更好的性能。因此,如果检测通道中的检测器的所存储的QC历史中的 R 值的趋势正在增加,那么这可以提供流式细胞仪需要维修或维护的指示。较低的光学背景噪声 b 通常更好。如果检测通道中的检测器的所存储的QC历史中的光学背景噪声 b 参数的趋势正在增加,那么这可以提供流式细胞仪需要维修或维护的指示。通常,越高

的检测器值或给定检测器的光收集效率Q参数指示越好的智能流式细胞仪性能。如果检测通道中的检测器的所存储的QC历史中的光收集效率Q参数的趋势正在增加,那么这可以提供流式细胞仪需要维修或维护的指示。通常,越低的变异系数(CV)值指示越好的激光器对准。如果检测通道中的检测器的所存储的QC历史中的变异系数(CV)参数的趋势正在增加(指示未对准状况),那么这可以提供流式细胞仪需要维修或维护的指示。光收集效率Q、背景噪声b、分辨率限值R以及变异系数CV均由监测系统监测,并且可以带有日期-时间戳,使得可以保留这些质量控制QC参数的历史。

[0070] 否则,在没有历史的情况下,验证过程可以由微控制器使用来自QC贮存器的珠在安排时间每天自动运行一次或两次(例如,每天早上6点,在用户到达实验室之前)。可以将质量控制QC参数(光收集效率Q、背景噪声b、分辨率限值R以及变异系数CV)的各个早晨的值与相应高/低预警限值建立范围和相应高/低警报限值建立范围进行比较,以在所述值处于预警范围和/或警报范围之外时设立给定智能流式细胞仪的维护或维修。可以设定标志位,并且向服务器发送消息,该消息请求维护/维修发生故障的智能流式细胞仪。验证过程也可以在样本细胞的每次穿过之前运行。

[0071] 一个或更多个激光器204可以提供模拟形式的监测参数的值以进行数字化,然后存储到存储器或其它存储装置中,使得微控制器240可以将所述参数与预定限值进行比较。类似地,一个或更多个检测器以及一个或更多个传感器可以提供模拟形式的监测参数的值以进行数字化,然后存储到存储器或其它存储装置中,使得微控制器240可以将所述参数与预定限值进行比较。在一些情况下,激光器、检测器或其它传感器可以具有提供直接是数字形式的一个或更多个参数的能力,使得不需要通过模数转换器进行数字化。

[0072] 现在,参照图4,示出了微控制器电可擦可编程只读存储器(EEPROM) 242的框图。EEPROM 242存储有一个或更多个表460L、460D、460QC、460F(统称为表460),所述一个或更多个表是针对非易失性存储器(例如,内部寄存器、内部存储器(例如,EEPROM 242)、外部存储器或其它存储装置)中的以下存储器位置的预定义的存储器映射:所述存储器位置关于流式细胞仪的运行的运行限值和实时测量值。由针对存储器/存储位置的存储器映射指出的存储数据使得能够对流式细胞仪进行远程实时诊断。存储数据可以允许智能流式细胞仪的服务提供方与用户之间的有效交互。可以由本地主计算机在本地或者由远程客户端计算机经由web界面远程地访问表460,以读取存储器映射所指向的值,以便监测智能流式细胞仪的工作状况并且基于所述工作状况来提供维护服务。

[0073] 对于流式细胞仪200中的一个或更多个激光器204,激光器表460L存储针对预警限值462L的指针(例如,寻址到存储器中)、针对警报限值464L的指针、针对实时监测值466L的指针、针对预警标志468L的指针以及针对警报标志470L的指针,其存储在一个或更多个存储器或其它存储装置中。实时监测值466L是与流式细胞仪的运行相关联的带有日期和时间戳的工作参数的恒定定期样本。实时监测值466L形成了智能流式细胞仪的参数历史,可以对其进行分析以在与可以由制造方或用户设定的相应预定预警限值和预定警报限值进行比较时,了解故障模式的趋势并生成预警和/或警报。监测和警报/预警限值的目标是在安排下一用户使用智能流式细胞仪的日期和时间之前,维修智能流式细胞仪中的发生故障的组件或变差的组件。预警限值的目标是在可能的组件故障之前预先提供几天时间(提前几天进行预警),同时仍允许运行/使用智能流式细胞仪。警报限值的目标(通常是超出或超过

预警限值的超过或超出提醒)是提供如果继续使用智能流式细胞仪那么组件很可能随时出现故障的通知,以及需要立即更换组件或者需要立即维护系统才能正常起作用的通知。

[0074] 流式细胞仪工作参数可以具有低警报/预警限值和低警报/预警限值,从而设立了以目标工作状况为中心的工作范围。因此,可以存在落在目标工作状况之外的高/低预警限值和低警报限值。例如,如果目标工作状况为X,则可以将预警限值设定在目标工作状况X之外的 $\pm 5\%$,并且可以将警报限值设定在目标工作状况X之外的 $\pm 10\%$ 。将警报限值设定得超出预警限值,因此参数进一步远离目标工作状况X。例如,考虑了具有工厂设定的激光器功率的激光器的目标状况是在100毫瓦(mW)、运行电流为300毫安(mA)、30摄氏度($^{\circ}\text{C}$)的条件下工作。可以将运行功率高/低预警功率设定成105mW/95mW。可以将高/低警报功率设定成110mW/90mW,这进一步超出了105mW/95mW的范围。可以将高/低预警电流设定成315mA/285mA。可以将高/低警报电流设定成330mA/270mA,这进一步超出了315mA/285mA的范围。可以将高/低预警温度设定成31.5 $^{\circ}\text{C}$ /28.5 $^{\circ}\text{C}$ 。可以将高/低警报温度设定成33 $^{\circ}\text{C}$ /27 $^{\circ}\text{C}$,这进一步超出了31.5 $^{\circ}\text{C}$ /28.5 $^{\circ}\text{C}$ 的范围。

[0075] 图5C例示了用户界面510C,该用户界面510C显示了在针对125mw左右的激光器功率的目标工作状况520下,激光器功率的示例标绘曲线500C。高预警限值522H和低预警限值522L对以目标工作状况520为中心的范围进行了划界。高警报限值521H和低警报限值521L对以目标工作状况520为中心的较大范围进行了划界,该较大范围处于由预警限值设定的范围之外。当参数值刚超过由预警限值设定的范围但仍在由警报限值设定的警报范围内时,设定预警标志,并从流式细胞仪发出预警消息,以提醒制造方、服务提供方以及用户超过预警限值。曲线500C的点501A至501B例示了参数值的以下状况:对于超过低预警限值522L但未超过低警报限值521L,可以发送预警。曲线500C的点501E例示了参数值的以下状况:对于超过高预警限值522H但未超过高警报限值521H,可以发送预警消息。当参数值超过由预警限值设定的范围以及由警报限值设定的范围两者时,设定警报标志,并且可以从流式细胞仪发出警报消息,以提醒制造方、服务提供方以及用户超出警报限值。曲线500C上的点501F例示了参数值的以下状况:对于超过高警报限值521H,可以发送警报消息。

[0076] 可以根据流式细胞仪、系统和/或组件运行要求来针对预警/警报标志设定其它限值。例如,可以使用组件的指定的最大限值来设定高预警限值和低警报限值。可以将高预警限值设定在最大限值的X%(诸如10%)内。可以将低警报限值设定在最大限值的Y%(Y%小于X%)内,诸如最大限值的5%内。类似地,可以使用组件的指定的最小限值来设定低预警限值和低警报限值(若有的话)。可以将低预警限值设定在最小限值的X%(诸如10%)内。可以将低警报限值设定在最小限值的Y%(Y%小于X%)内,诸如最小限值的5%内。图5A至图5B及其描述提供了基于组件的最大限值来设定低警报限值和低预警限值的示例。

[0077] 一个或更多个激光器的激光器功率、激光器电流以及激光器温度的实时监测值表示流式细胞仪的工作状况中的一些工作状况。将实时监测值与预定激光器预警限值462L和预定激光器警报限值464L进行比较。如果发生预警限值的任何违反,则在存储器映射中设定激光器预警标志468L。如果发生警报限值的任何违反,则在存储器映射中设定激光器警报标志470L。

[0078] 对于系统中的检测器218,可以类似地监测类似的一组限值和标志。一个或更多个检测器的暗电流以及接收器偏置电压的实时监测值表示流式细胞仪的附加工作状况。对于

流式细胞仪200中的一个或多个检测器218,检测器表460D存储针对预警限值462D的指针(例如,寻址到存储器中)、针对警报限值464D的指针、针对实时监测值466D的指针、针对预警标志468D的指针以及针对警报标志470D的指针。可以将预警限值设定在检测器的目标工作状况的 $\pm 5\%$,并且可以将警报限值设定在检测器的目标工作状况的 $\pm 10\%$ 。另选地,可以使用检测器的最大值来设定限值。例如,将雪崩光电二极管视为检测器,其暗电流的工作范围为0.5纳安培至5纳安培。可以将高预警限值设定在4纳安培。可以将高警报限值设定在该范围的最大值(5纳安培)。

[0079] 将实时监测值与预定检测器预警限值462D和预定检测器警报限值464D进行比较。如果发生预警限值的任何违反,则在存储器映射中设定检测器预警标志468D。如果发生警报限值的任何违反,则在存储器映射中设定检测器警报标志470D。可以根据仪器运行要求针对标志和警报设定其它限值。

[0080] 在工作时,智能流式细胞仪200可以基于由检测器捕获的光(例如,荧光和/或散射光)来生成与样本中的珠、微粒或细胞相关的原始输出数据。由于通常捕获荧光并将其用于分析珠、微粒或细胞,因此,该原始输出数据也可以称为原始荧光输出数据。

[0081] 在利用校准或质量控制珠(例如,如QBSURE质量控制珠)的流式细胞仪的校准/鉴定操作期间,可以针对质量控制(QC)行为类似地监测类似的一组限值和标志。对于来自流式细胞仪200的由接收器系统生成的原始输出数据的总体质量控制,在流体系统、激光器系统以及电子控制系统的帮助下,质量控制(QC)表460QC存储针对预警限值462QC的指针(例如,寻址到存储器中)、针对警报限值464QC的指针、针对实时监测值466QC的指针、针对预警标志468QC的指针以及针对警报标志470QC的指针。以下是不同QC珠上的几种染料的质量控制参数的目标值(目标工作质量控制状况)的示例表:

参数	Q	b	相应限值
[0082] FITC	0.035	394	680
PE	0.219	455	252
PE-Cy5	0.031	18	287
[0083] PE-Cy7	0.005	54	1258
APC	0.040	15	227
APC-Cy7	0.009	330	1391

[0084] 可以将QC参数的预警限值设定在流式细胞仪的这些目标工作质量控制状况的 $\pm 5\%$,并且可以将警报限值设定在流式细胞仪的目标工作质量控制状况的 $\pm 10\%$ 。将实时监测质量控制值466QC与预定质量控制预警限值462QC和预定质量控制警报限值464QC进行比较。如果发生预警限值的任何违反,则在存储器映射中设定质量控制预警标志468QC。如果发生警报限值的任何违反,则在存储器映射中设定质量控制警报标志470QC。

[0085] EEPROM是灵活的,使得可以根据智能流式细胞仪的仪器运行要求针对标志和警报预定和设定其它限值(例如,流速率传感器)。在流式细胞仪的工作期间,可以针对流体系统的流速率行为类似地监测类似的一组限值和标志。对于智能流式细胞仪200的流体系统中

的一个或多个流速率传感器210、一个或多个压力传感器211和/或一个或多个流量阀212,流体传感器表460F存储针对预警限值462F的指针(例如,寻址到存储器中)、针对警报限值464F的指针、针对实时监测值466F的指针、针对预警标志468F的指针以及针对警报标志470F的指针。

[0086] 可以例如通过将一个或多个流速率传感器210的流速率与存储在EEPROM242中的预定预警限值462F和预定警报限值464F进行比较来存储并监测所述流速率。如果超过了流速率的预定预警限值或预定警报限值,则可以设定预警标志468F或警报标志470F。可以基于流速率的目标值或值范围来设定高/低预定预警限值以及高/低预定警报限值。例如,包括细胞/珠的样本流体的流速率的典型目标范围是每分钟10微升(μl)至每分钟66 μl 。预警和警报的高限值可以基于该范围的上限值。预警和警报的低限值可以基于该范围的下限值。考虑另一示例,其中围绕样本流体的鞘管流体的流速率的目标值为每分钟11毫升(ml)。在这种情况下,可以基于所述目标值来设定高/低预定预警限值以及高/低预定警报限值。

[0087] 可以存储并监测流体系统中的一个或多个压力传感器211处的压力/真空,以确定在其某些点处的压力或真空。如果所测量的压力数据在不希望的变化方向上超过了压力的预定预警限值462F或预定警报限值464F(例如,低于最小限值或高于最大限值),则可以设定预警标志468F或警报标志470F。

[0088] 流体系统中的一个或多个流量阀的阀位置可以被编码并由一个或多个流量阀传感器212捕获,以获得流量阀的打开位置或关闭位置的量度。可以监测并存储智能流式细胞仪的流体系统中的一个或多个流量阀传感器212随日期和时间推移(日期-时间)的经编码的阀位置。可以设定由流量阀的流量阀传感器确定的经编码的阀位置的预定打开限值或预定关闭限值,以生成预警,然后生成警报。微控制器可以定期将实际阀位置与预定限值进行比较,以确定是否超过了预定限值。如果超过了阀位置的预定预警限值462F或预定警报限值464F,则可以设定预警标志468F或警报标志470F。

[0089] 液位传感器213可以随日期和时间推移(日期-时间)感测、监测并存储流体系统中的一个或多个箱的流体液位。可以设定由液位传感器确定的液位位置的预定上限和预定下限,以生成预警,然后生成警报。例如,废料箱可以具有预警液位上限和警报液位上限,可以对这两个上限进行感测,以预警该废料箱需要排空,然后在该废料箱无法接收任何更多流体时发出警报。作为另一示例,鞘管流体的鞘管箱可以具有预警液位限值和警报液位限值,将这两个限值与感测到的液位进行比较,以在鞘管箱需要附加的鞘管流体时发出预警,不然的话,就在鞘管流体液位太低而无法使用智能流式细胞仪200时发出警报。微控制器可以定期将由液位传感器测量的实际液位与预定限值进行比较,以确定是否超过了预定限值。如果超过了流体液位的预定预警限值462F或预定警报限值464F(例如,低于预定最小限值或高于预定最大限值),则可以设定预警标志468F或警报标志470F。

[0090] 可以根据仪器运行要求针对标志和警报设定其它限值。微控制器可以定期将来自流式细胞仪的实际值与预定限值进行比较,以确定是否超过了预定限值。如果智能流式细胞仪中的任何参数超过了任何预定限值,则微控制器可以设定预警/警报标志,并使向用户、制造方和/或维护人员发出消息,诸如预警消息或警报消息(例如,SMS文本、即时消息、电子邮件、电话呼叫)。

[0091] 如果设定了任何警报462、464或预警标志468、470,则可以触发全局预警标志461

或全局警报标志471。全局预警标志461和全局警报标志471提醒远程主机执行诊断。可以将消息发送给已经设定了警报和/或预警标志的制造方、维护人员和/或用户。在该消息中可以包括流式细胞仪标识(例如,型号、序列号、固件版本、硬件/软件版本以及互联网协议地址)、位置以及警报/预警的类型。本地和/或远程主计算机可以与具有预警/警报的流式细胞仪通信地连接(诸如通过远程登录或物理连接)。主机可以启动诊断例程以检查流式细胞仪系统的工作状况、验证可能的或实际的迫近故障,以及预先或者在发生故障时自动联系制造方以进行维修/维护。除使用警报和预警标志之外,还可以使用随日期-时间推移的参数的存储的历史数据来确定智能流式细胞仪的工作状况。

[0092] 代替存储器242,可以将各个参数的预警标志和警报标志与触发器存储装置或多个触发器存储装置的寄存器相关联。当设定了全局预警标志461和全局警报标志471并发送了消息时,远程主机可以轮询微控制器,以确定设定了哪个预警标志和/或警报标志的细节,从而开始远程诊断。在没有任何警报或预警的情况下,参数的实时值466可以随时间推移更新或刷新。当值的预警或警报超过预警限值或警报限值时,可以在流式细胞仪中固定/保存随多个日期-时间推移的参数值,从而提供发生故障的系统以及故障的已保存状态,使得可以在诊断期间读出所述已保存状态并对其进行分析。一旦值被轮询并被保存在远程主计算机或服务器处,就可以在诊断期间刷新参数的实时值。可以将微控制器和流式细胞仪的存储器限值成随限值的日期-时间推移记录参数的实时值窗口。可以将给定智能流式细胞仪的参数历史(诸如更早的历史)推送给服务器以存储更大量的参数历史。

[0093] 现在,参照图6,示出了流式细胞仪通信网络600。流式细胞仪通信网络600包括通过诸如互联网的广域网(WAN) 606通信地联接在一起的中央维修维护服务器612以及在多个实验室LAB1 604A至LABN 604N处的多个智能流式细胞仪FC1 614A至FCN 614N。在图2中通过智能流式细胞仪200的一个实例示出了所述多个智能流式细胞仪FC1 614A至FCN 614N的功能框图。可以通过智能流式细胞仪的制造方602定位和维护中央维修维护服务器612。另选地,可以将中央维修维护服务器612定位在世界上一个或更多个数据中心中。另选地,中央维修维护服务器612可以由拥有者定位在该拥有者的大量智能流式细胞仪的站点处并进行维护。

[0094] 智能流式细胞仪614A至614N的制造方602可以利用他们自己的员工来维护和维修流式细胞仪。在其它情况下,智能流式细胞仪614A至614N的制造方602可以选择将维修和维护服务外包给一个或更多个服务提供方603处的一个或更多个维修技术人员。在其它情况下,这些实验室可以共同拥有智能流式细胞仪614A至614N、可以托管中央服务器以及雇用他们自己的维修技术人员作为服务提供方603。

[0095] 可以将一个或更多个服务提供方603的主计算机623选择性地放置成与例如智能流式细胞仪FC1 614、FC2 614B中的一个或更多个智能流式细胞仪以及中央维修维护服务器612进行通信。服务技术人员的远程主计算机623可以远程登录服务器以查看有关发生故障的流式细胞仪的历史参数数据。服务提供方的服务技术人员的远程主计算机623也可以远程登录发生故障的流式细胞仪,以诊断维修/维护问题。服务技术人员可以远程地控制发生故障的智能流式细胞仪,以执行诊断并且可能提供软件的远程修复,如果可能的话,在设立流式细胞仪的维修/维护时改善维修/维护问题。

[0096] 中央维修维护服务器612可以物理上中心地位于远离实验室604A至604N的制造方

站点602处。另选地,中央维修维护服务器602可以分布位于物理上位于世界各地的不同数据中心中的不同服务器612A'至612B'处,以用于冗余和负载共享。通常,可以选择物理上最接近实验室604A至604N定位的服务器612A'至612B'进行初始通信连接。如果服务器612A'出现故障,那么可以选择另一服务器612B'与实验室处的流式细胞仪进行通信连接。

[0097] 各个流式细胞仪的微控制器可以与中央维修维护服务器612、612A'至612B(统称为服务器612)进行通信,以将该流式细胞仪的参数历史上传到数据库中,并且在设定了标志时因超过了一个或更多个预警或警报限值而发送预警消息和警报消息。中央维修维护服务器612可以通过分析多个实验室LAB1 604A至LABN 604N处的多个流式细胞仪FC1 614A至FCN 614N中的各个流式细胞仪的参数历史来对该流式细胞仪进行监测,以预先预测何时可能发生故障并安排事先进行维修和/或维护。可以通过流式细胞仪将参数历史推送至中央服务器612。另选地,中央服务器612可以针对参数历史以及参数的任何更新轮询多个流式细胞仪FC1 614A至FCN 614N中的各个流式细胞仪。

[0098] 当中央维修维护服务器612从发生故障的流式细胞仪接收到警报消息时,中央维修维护服务器612轮询发生故障的服务器以确定设定了什么警报/预警标志。基于所设定的特定警报/预警标志,服务器可以自动运行发生故障的流式细胞仪上的多个诊断例程中的一个或更多个诊断例程,以更好地确定将要出现故障的组件或已经出现故障的组件。由服务器确定的诊断是自动安排并通知维修服务/技术人员进行零件订购和/或维护服务的基础。有时,可能只给出预警,以使在设定警报标志之前提供时间采取措施。技术人员能够登录并临时通过调整软件/固件来远程地缓解预警状况。否则,可能会将维修技术人员派遣至实验室以进行维修和维护。

[0099] 智能流式细胞仪200是紧凑的、模块化的并且易于移动。因此,如果智能流式细胞仪在实验室是至关重要的,那么维修技术人员可以将出借的智能流式细胞仪带至具有即将发生故障或已发生故障的智能流式细胞仪的实验室以进行临时交换,从而更进一步减少维修该实验室的流式细胞仪时的停机时间。因此,具有中央维修维护服务器612的流式细胞仪通信网络600允许与该流式细胞仪通信网络进行通信的智能流式细胞仪享有大量的正常运行时间,并且避免了需要的维修和维护期间的大量停机时间,从而保持这些智能流式细胞仪的运行。

[0100] 在采取了维修或维护之后,可能希望开始一个或更多个参数的新历史。因此,若如此希望的话,则可以在维修或维护之后重置一个或更多个参数的参数历史。

[0101] 现在,参照图5A,示出了智能流式细胞仪的定期运行(日期-时间)的示例性参数(激光器功率)的参数历史。例如,图5A中示出了一个月的激光器功率历史,诸如2018年1月1日为50毫瓦(mw);2018年1月5日为55mw;2018年1月10日为60mw;2018年1月20日为100mw;2018年1月22日为200mw;以及2018年1月28日为330mw。

[0102] 虽然图5A示出了激光器功率历史,但是可以将本文讨论的其它参数的历史从智能流式细胞仪下载至本地或远程主计算机,以诊断该流式细胞仪的运行。

[0103] 现在,参照图5B,图表标绘了Y轴上的示例性参数(激光器功率)的值是随X轴上的定期运行(日期-时间)变化的,以示出智能流式细胞仪200的运行中的参数历史。可以通过与智能流式细胞仪200进行通信的主计算机/客户端在显示监视装置上的用户界面窗口510中显示该图表。例如,在0.52微米(um)至0.55um的波长范围内工作的532纳米(nm)级激光器

的激光器功率可以具有350毫瓦 (mw) 的最大激光器功率。因此,可以将激光器功率的警报限值506设定为比最大值低5%的332.5mw,并且可以将激光器功率的预警限值508设定为比最大值低10%的315mw或更低的水平。在一些参数情况下,可以将警报限值直接设定为最大值。

[0104] 假设智能流式细胞仪中的激光器运行具有图5A所示的针对2018年1月的参数历史,所述参数历史在流式细胞仪诊断用户界面窗口510中被标绘为沿着曲线500的点501A至点501F。沿着曲线500,激光器呈现为在点501A至501D之间以正常方式工作。然而,在点501D至点501F之间,激光器呈现为需要越来越多的功率才能工作。在曲线500上的点501F处需要的功率太大,以致越过了预警限值508,并且使得流式细胞仪中的微控制器设定预警标志,并向用户、制造方、维护人员发出预警消息。预警标志/消息可以提醒维护人员、用户以及制造方该激光器正在极不寻常地运行,以致在由于超过最大限值而发生故障之前需要更换该激光器。用户界面窗口510中示出的该曲线500以及其它参数的其它曲线可以帮助技术人员或维护人员诊断智能流式细胞仪的问题。

[0105] 虽然图5B至图5C在流式细胞仪诊断用户界面窗口510B至510C中标绘了激光器功率,但是可以在用户界面窗口510B至510C中标绘智能流式细胞仪的本文讨论的其它参数的历史的标绘图,并且该标绘图可以显示在与本地或远程主计算机联接的本地或远程显示装置上,以诊断流式细胞仪的运行。

[0106] 结论

[0107] 至此,描述了本发明的实施方式。虽然已经具体描述了本发明的实施方式,但是不应该被解释为局限于这些实施方式,而是根据所附权利要求来解释。虽然已经对特定示例性实施方式进行了描述并且在附图中示出了所述特定示例性实施方式,但是要明白的是,因为本领域普通技术人员可以想到各种其它修改例,所以这些实施方式仅仅是例示性的,而非针对宽泛发明的限制,并且本发明的实施方式不限于所示和描述的具体构造和排布结构。

[0108] 当按软件实现时,本发明的实施方式的要素基本上是执行必需任务的代码段。可以将程序或代码段存储在处理器可读存储装置中,或者从一个存储装置下载到处理器可读存储装置中。处理器可读存储装置的示例包括:电子电路、半导体存储器装置、只读存储器 (ROM)、闪速存储器、可擦可编程只读存储器 (EPROM)、软盘、CD-ROM、光盘、硬盘、光纤介质、射频 (RF) 链路等。代码段可以经由诸如互联网、内联网等的计算机网络下载。例如,可以将能够诊断智能流式细胞仪的预警和警报的智能流式细胞仪诊断软件下载到智能流式细胞仪中的存储器或另一存储装置中,以供微控制器执行,从而预先确定组件或系统的故障或者组件或系统的可能故障。可以将智能流式细胞仪运行软件下载到智能流式细胞仪中的存储器或另一存储装置中,以供微控制器执行,从而控制验证过程的运行。

[0109] 虽然本说明书包括许多具体细节,但是这些具体细节不应被解释为对本公开的范围或可以要求保护的范围的限制,而相反应被解释为对本公开的特定实现方式所特有的特征的描述。在本说明书中在分离的实现方式的上下文中描述的某些特征还可以在单个实现方式中组合地实现。相反地,在单个实现方式的上下文中描述的各种特征还可以分离地或者以子组合在多个实现方式中实现。此外,尽管上面将特征描述为以某些组合起作用,甚至一开始就要求按此加以保护,但是来自要求保护的组合的一个或更多个特征在某些情况下

可以从该组合除去,并且该要求保护的组合可以针对子组合或子组合的变型例。因此,要求保护的本发明仅通过所附专利化权利要求来限制。

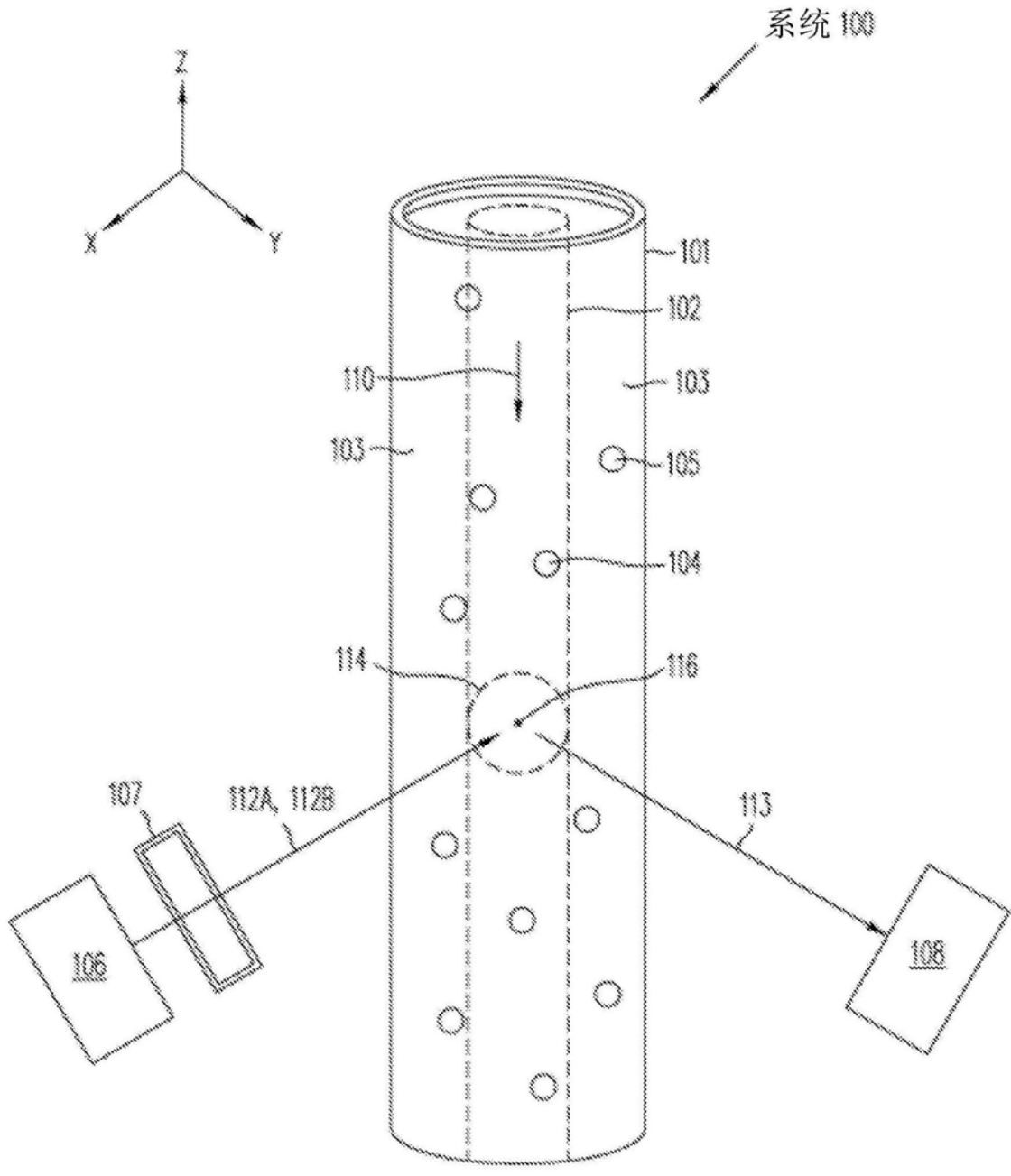


图1A(背景技术)

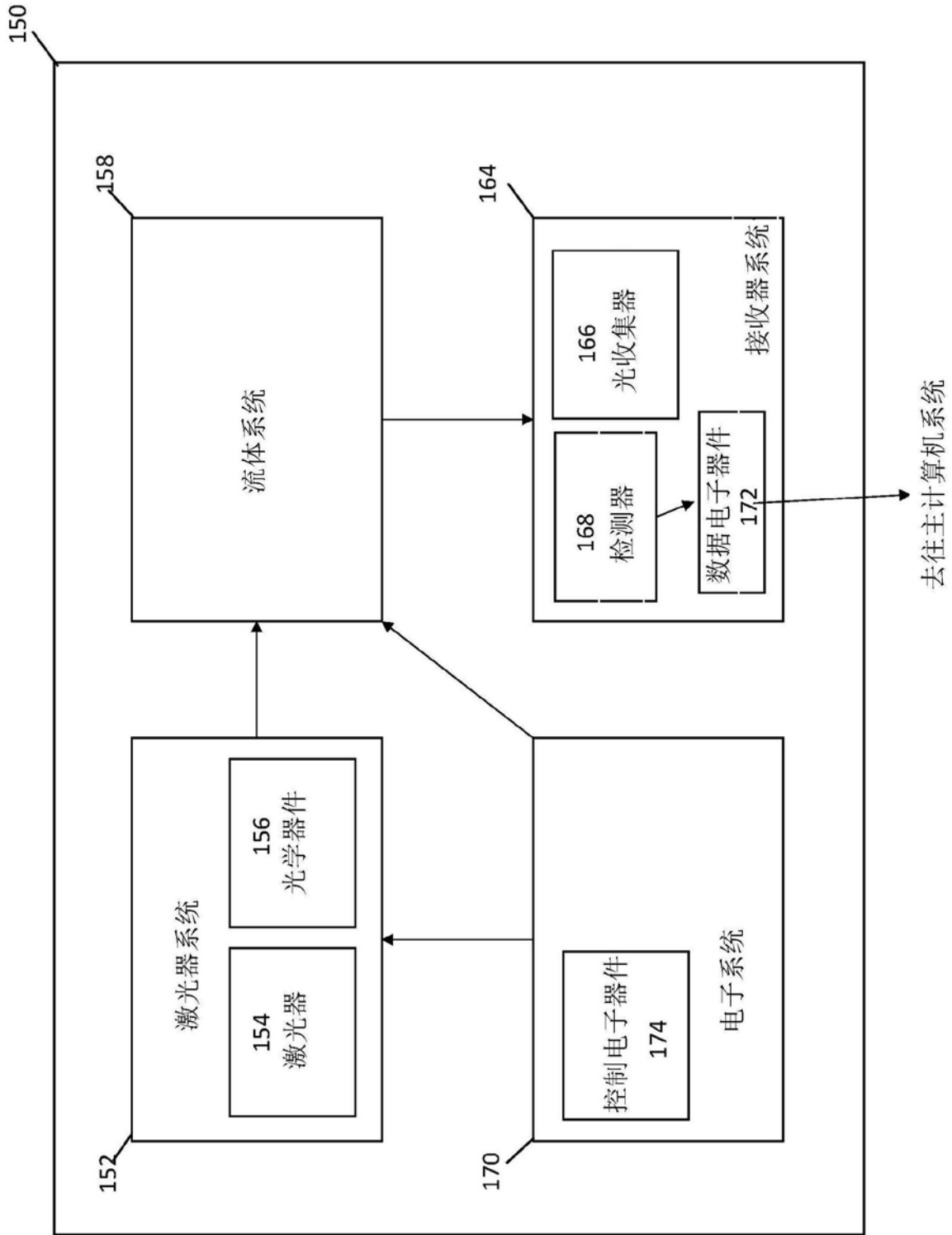


图1B(背景技术)

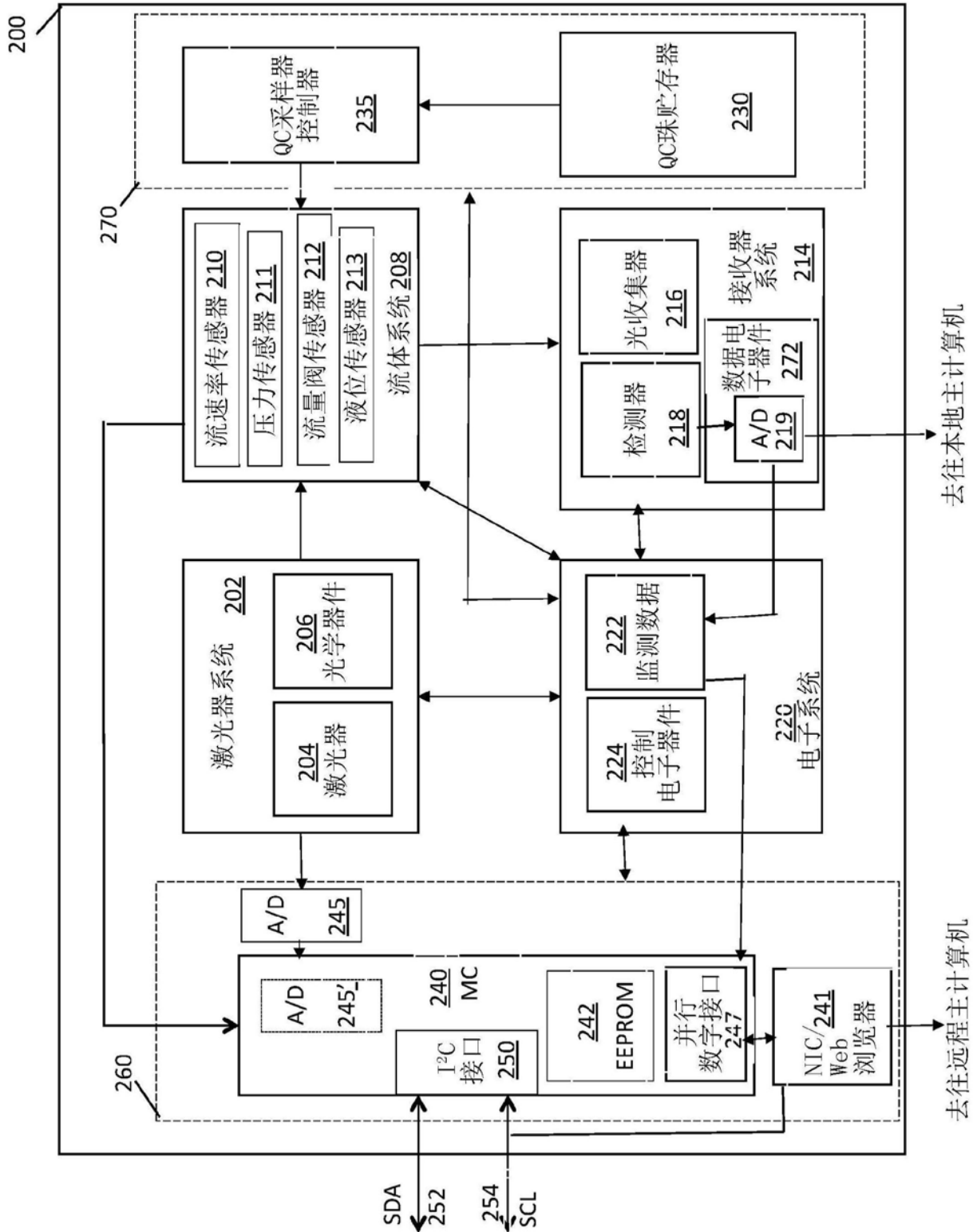


图2

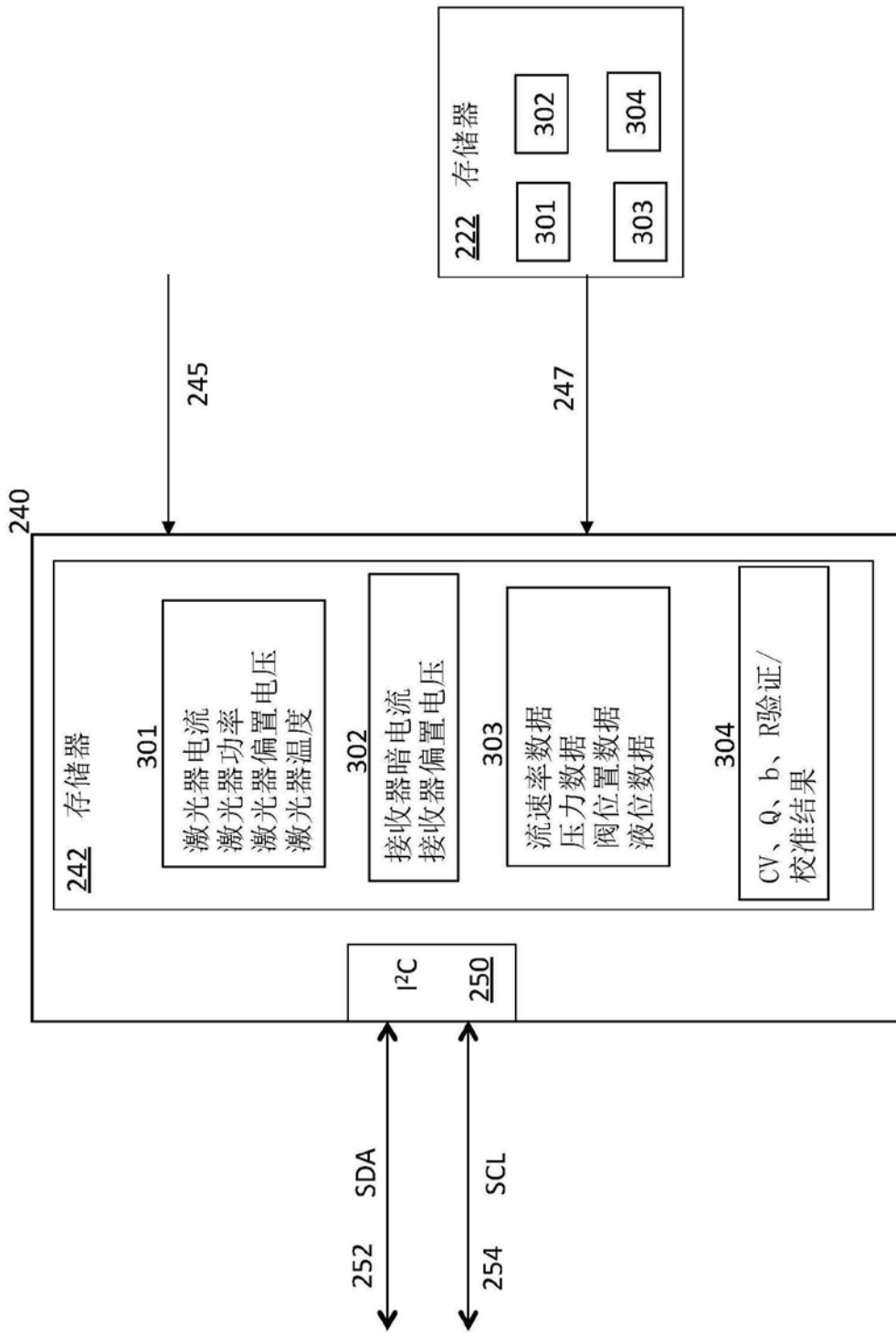


图3

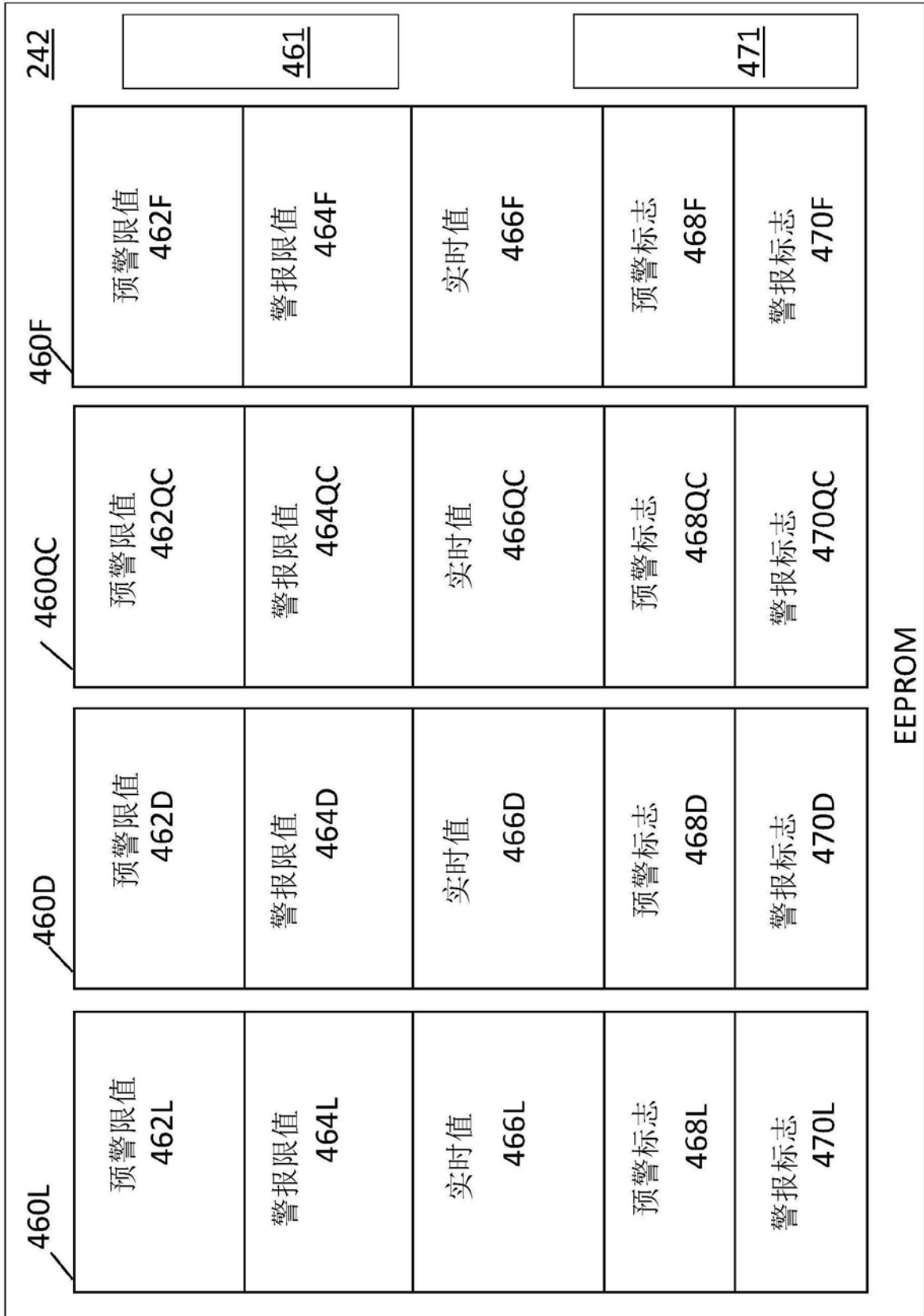


图4

参数历史	
日期/时间	激光器功率 (mW)
1/1/2018	50 mW
1/5/2018	55 mW
1/10/2018	60 mW
1/20/2018	100 mW
1/22/2018	200 mW
1/28/2018	330 mW

图5A

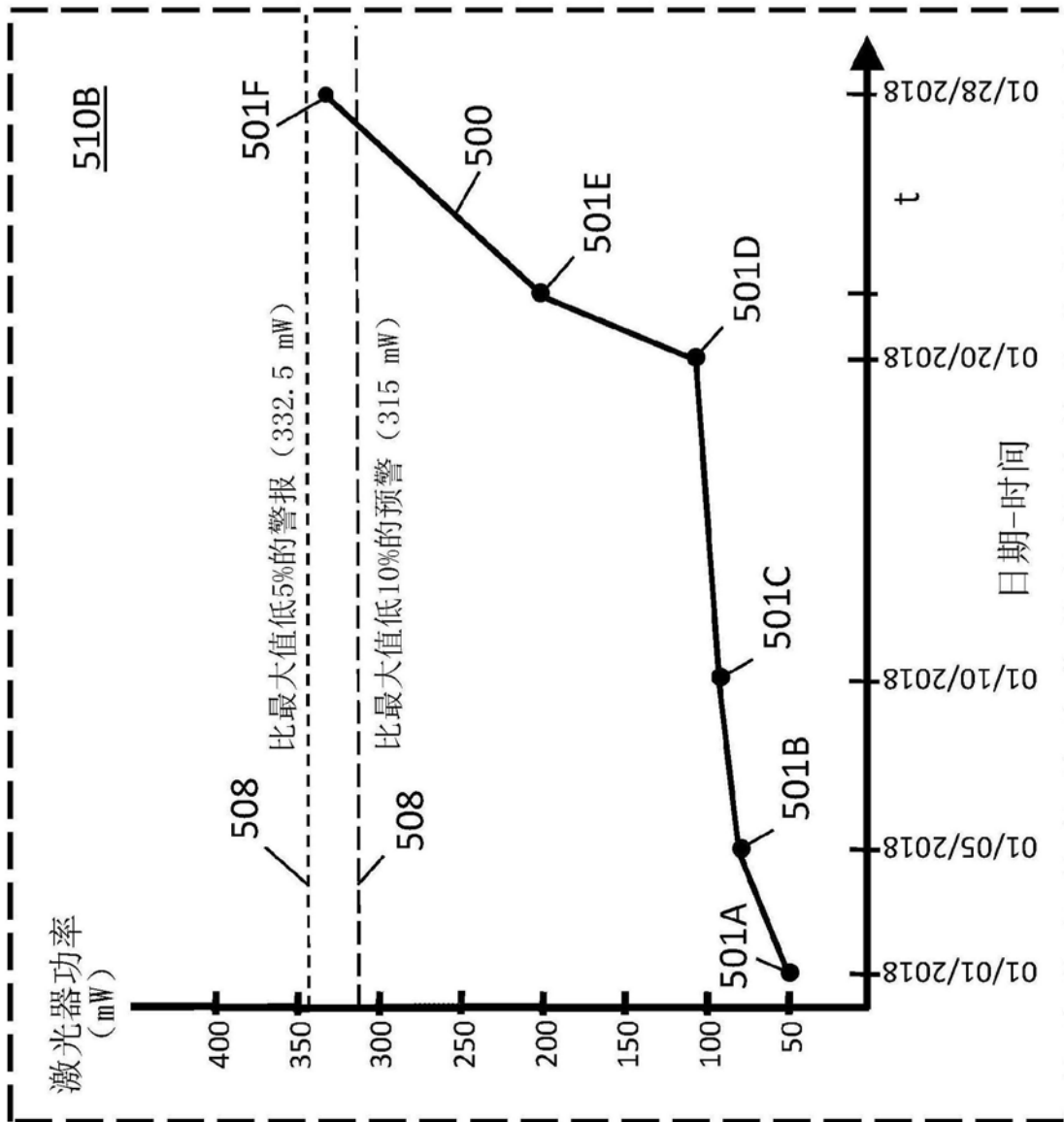


图5B

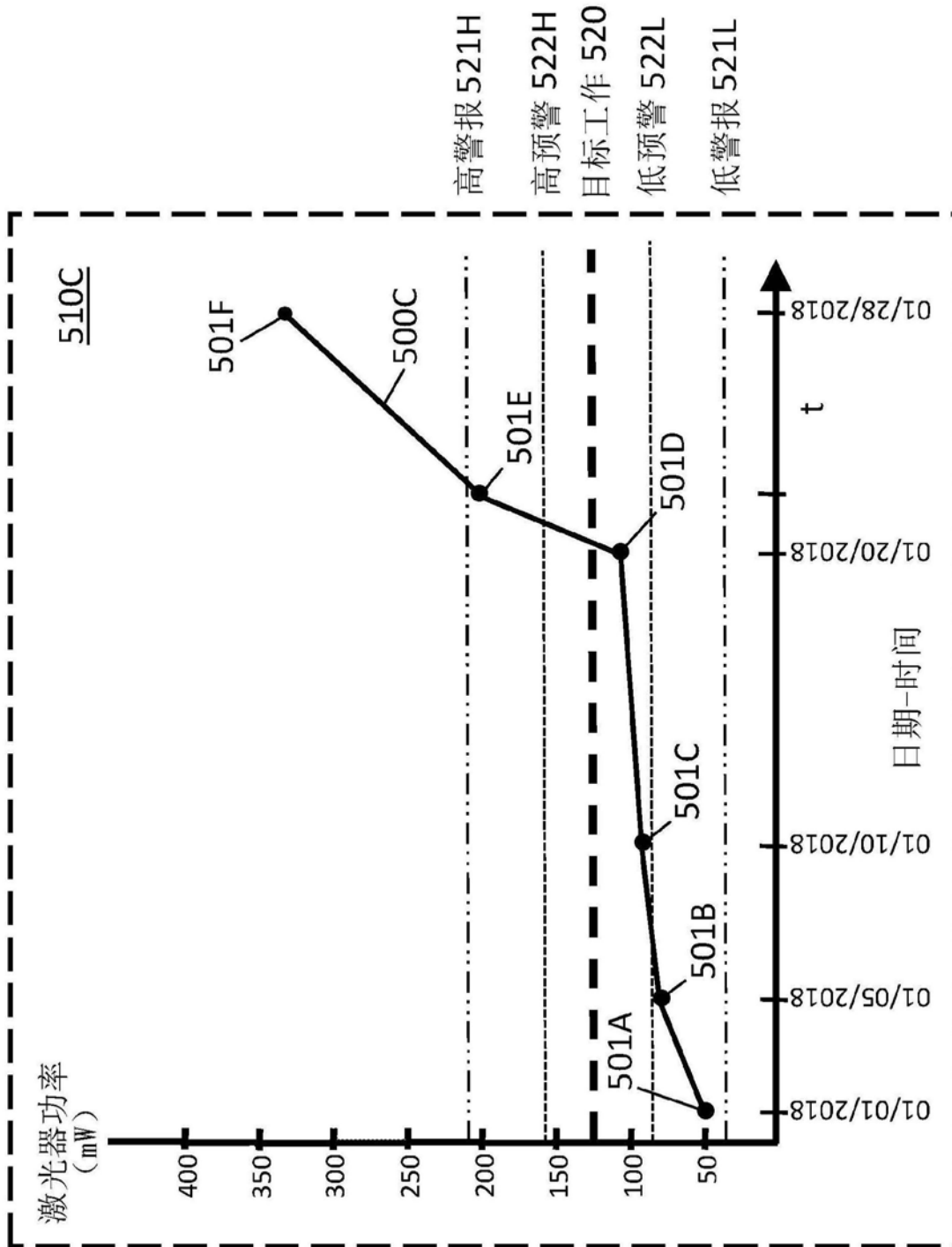


图5C

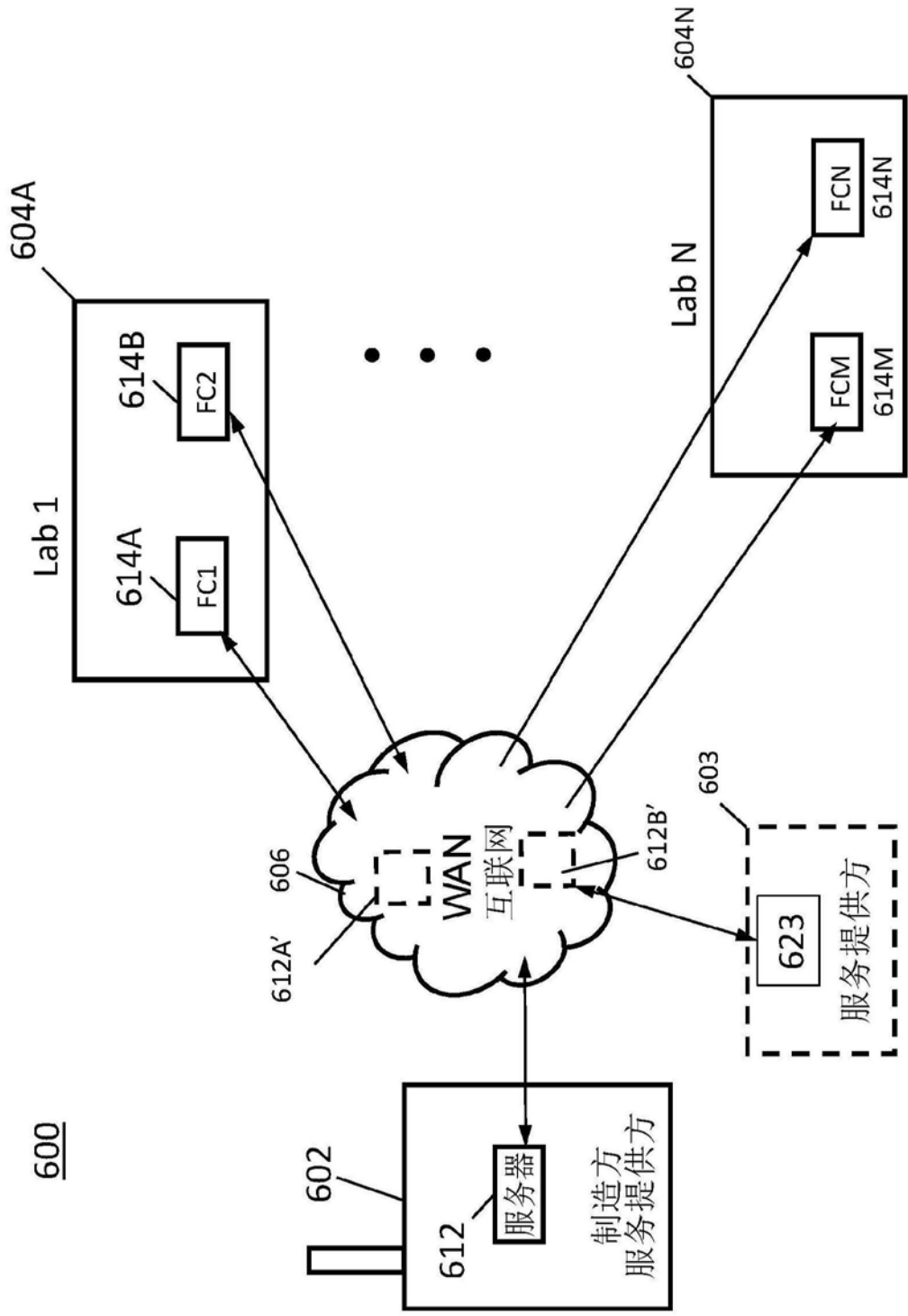


图6