

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 33/53

G01N 33/543 G01N 33/68

G01N 33/66 G01N 33/72

G01N 21/25 G01N 21/47

G01N 21/64



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03127288.6

[43] 公开日 2004 年 5 月 19 日

[11] 公开号 CN 1497255A

[22] 申请日 2003.9.30 [21] 申请号 03127288.6

[30] 优先权

[32] 2002.10.2 [33] JP [31] 289871/2002

[71] 申请人 松下电器产业株式会社

地址 日本大阪府门真市

[72] 发明人 北胁文久 河村达朗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

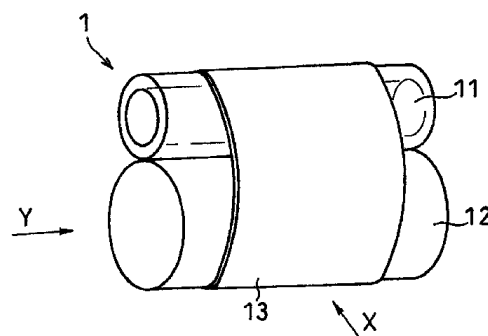
代理人 钟守期 孟凡宏

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 11 页

[54] 发明名称 被检测体用取样元件、被检测体处理装置及其处理方法

[57] 摘要

本发明提供在实施被检测体的检查过程中，简化特别多采用手工作业进行的，被检测体的获取、被检测体的处理、向测定(反应)系统实施被检测体的导入和被检测体的稀释等的所有预处理工序，从而提高使用大型自动化装置和床边检测(POCT)适用装置的检查可操作性的技术。本发明的取样元件的特征在于具有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域。



ISSN 1008-4274

1. 被检测体用取样元件, 其特征在于具有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域, 以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域。

2. 如权利要求 1 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述第一区域通过毛细管现象对所述被检测体实施保持。

3. 如权利要求 1 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述的力学作用是通过磁场变化实现的。

4. 如权利要求 1 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于通过所述第二区域的运动, 使所述第一区域放出所述被检测体。

5. 如权利要求 1 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于其保持有与包含在所述被检测体中的物质反应的试剂 a_1 和/或破坏包含在所述被检测体中的细胞用的试剂 b_1 。

6. 如权利要求 5 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述试剂 a_1 为酶、抗原、抗体、受体或核酸。

7. 如权利要求 5 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述物质为蛋白质、激素、抗体、酶、抗原或核酸。

8. 如权利要求 5 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述试剂 b_1 为无机盐或表面活性剂。

9. 如权利要求 5 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于所述细胞为红细胞、白血球或血小板。

10. 如权利要求 5 所述的被检测体用取样元件, 其特征在于由被所述试剂 b_1 破坏的所述细胞中放出的成分为蛋白质、糖化蛋白质、磷酸化蛋白质、激素、类脂物、抗体、酶、抗原、受体、抑制剂、DNA 或 RNA。

11. 被检测体处理装置, 其特征在于具有:

包括有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域, 以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件;

导入所述取样元件用的反应单元;

向位于所述反应单元内的所述取样元件施加力学作用的机构；
以及对位于所述反应单元内的反应实施测定用的光学测定系统。

12. 如权利要求 11 所述的被检测体处理装置，其特征在于所述施加力学作用的机构为通过磁力向所述取样元件施加力学作用的磁场变化装置。

5 13. 如权利要求 11 所述的被检测体处理装置，其特征在于所述光学测定系统为光散射分光光度计、荧光分光光度计、光吸收分光光度计或发射分光光度计。

14. 被检测体处理方法，其特征在于包括：

 (a) 使用包括有对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，
10 以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件，对液体实施定量获取和保持用的工序；

 (b) 将保持有所述被检测体的所述取样元件导入至反应系统用的工序；

 (c) 通过由所述反应系统之外施加的力学作用，使所述取样元件运动，
由所述取样元件放出所述被检测体，并边搅拌边使所述被检测体和所述反应系
15 统混合的工序。

15. 如权利要求 14 所述的被检测体处理方法，其特征在于在所述工序 (a) 之前，使所述取样元件载持有与包含在所述被检测体处的物质反应的试剂 a_1 和/或对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_1 。

16. 如权利要求 15 所述的被检测体处理方法，其特征在于所述试剂 a_1 为
20 酶、抗原、抗体、受体或核酸。

17. 如权利要求 15 所述的被检测体处理方法，其特征在于所述物质为蛋白质、激素、抗体、酶、抗原或核酸。

18. 如权利要求 15 所述的被检测体处理方法，其特征在于所述试剂 b_1 为无机盐或表面活性剂。

25 19. 如权利要求 15 所述的被检测体处理方法，其特征在于所述细胞为红细胞、白血球或血小板。

20. 如权利要求 15 所述的被检测体处理方法，其特征在于由被所述试剂 b_1 破坏的所述细胞中放出的成分为蛋白质、糖化蛋白质、磷酸化蛋白质、激素、类脂物、抗体、酶、抗原、受体、抑制剂、DNA 或 RNA。

30 21. 如权利要求 14 所述的被检测体处理方法，其特征在于所述反应系统

为缓冲液体、含有与包含在所述被检测体处的物质反应的试剂 a_2 的溶液，或含有对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_2 的溶液。

22. 如权利要求 14 所述的被检测体处理方法，其特征在于在所述工序 (c) 中，在边搅拌边使所述被检测体和所述反应系统混合的同时，使所述试剂 a_2 与
5 包含在所述被检测体处的物质实施反应，和/或所述试剂 b_2 对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏。

被检测体用取样元件、被检测体处理装置及其处理方法

5

技术领域

本发明涉及为对包含在被检测体中的物质进行分析而对所述被检测体实施简易处理用的元件，以及使用所述元件的被检测体处理方法。因此，本发明主要属于临床医学检查技术领域。

10 背景技术

近年来，随着分析技术、解析技术和检查技术的进步，已经可以对各种各样的物质进行测定。特别是在临床医学检查技术领域，可以利用依据诸如生物化学反应、酶反应或免疫反应等的特异反应开发出的测定原理，对位于反映病态的体液中的物质实施测定。伴随该情况，为了能够实现对更多的被检测体实施更多项目的测定（多被检测体多项目测定）的目的，还开发出了各种各样的大型自动化装置。如果采用这种自动化装置，不仅可以提高构成装置用的部件的性能，而且还可以通过提高这种装置所采用的反应试剂的性能，实现高灵敏度、高精度的测定。

目前在诸如综合医院等的大型医院的中央临床医学检查中心设置有这类大型自动化装置，而且在这些中心处每天会对送来的各种各样的被检测体实施检查。一般来说，使用自动化装置实施测定的被检测体需要进行预处理，进而根据需要进行诸如稀释等的操作，随后才能开始实施测定。如果举例来说，对于实施血液检查的场合，就需要进行血球和血浆分离用的预处理。因此，工作在中央临床医学检查中心的检查装置使用者需要具有最低限度的专门技术。

25 在近期，被称为床边检测（POCT）的技术正在临床医学检查技术领域引起越来越多的重视。床边检测技术（POCT）基于与在上述中央临床医学检查中心处所进行的检查相反的思路，以缩短由被检测体的获取至得到检查结果的时间，通过简易方式实施迅速测定为第一目的。因此，床边检测技术（POCT）需要的是简易的测定原理，以及小型且具有良好可载持性和操作性的测定装置。随着近年来技术研究的进展，已经开发出以诸如血糖检测器等为代表的、

可实施简单测定的小型测定设备。

这种床边检测技术(POCT)的效果在于除了可以迅速获得测定结果进而可以迅速实施正确诊断之外,还包括可以降低检查所需要的费用,减少诸如血液等被检测体的数量进而减轻被检测者的负担,以及减少感染性废弃物的数量等。目前,临床医学检查技术正在迅速向床边检测技术(POCT)转移,并且已经开发出具有所需要形式的、与床边检测技术(POCT)相对应的测定设备。

与床边检测技术(POCT)相对应的测定设备,除了如上所述的、以血糖检测器为代表的、利用酶电极反应的酶检测器之外,还包括以妊娠诊断试剂药剂为代表的、利用免疫抗原抗体反应的定性免疫检测器等。在最近,定量免疫检测器也已经开发出来,并且已经商品化。上述任何的仪器均依靠简易测定原理的建立,伴随它的活体成分的固相化技术、检测器设备化技术和检测器系统化技术的进步。而且,针对如上所述的中央临床医学检查中心所具有的大型自动化装置进行的小型化技术,也正在不断开发之中。

对被检测体实施的检查操作,通常由(1)被检测体的获取,(2)被检测体的处理,(3)朝向测定(反应)系统的被检测体导入,(4)被检测体的稀释,(5)试剂的导入,(6)反应,(7)未反应物的去除,(8)检测,以及(9)对被检测体中的物质实施的测定这九个工序构成。在大型自动化装置中,对其主要的工序(3)~(9)实现了自动化,并且可以实施多被检测体多项目的测定工作。

然而对于工序(1)和工序(2),比如由血液中分离出血球的操作,去除杂质物质等的工序,无法实现自动化。因此,这些工序占用了大部分检查时间,构成迅速获得检测结果的障碍。对被检测体的处理需要专门的技术,并不是任何人都可以完成的操作。而且,对于包含有高浓度蛋白质的被检测体还需要实施稀释操作,虽然具有可以使其一部分实现自动化的装置,然而装置的组成复杂,作为床边检测技术(POCT)使用时成本比较高。因此,即使已经意识到今后床边检测技术(POCT)在临床医学检查中占据着重要位置,并且可以通过诸如微全分析技术(μ -TAS)等技术使大型自动化装置小型化,仍将存在有如何实施被检测体预处理工序的问题。

如果举例来说,对于诸如血糖检测器等床边检测(POCT)适用装置,可以不要求工序(2),并且可以在工序(1)之后,被检测体流经检测器系

统的过程中，在短时间里完成工序（3）～（8）。对于为妊娠诊断药剂的场合，也可以按类似方式实施。然而，所有床边检测（POCT）适用装置并不限于获取检测器系统，对于工序（1）和（2），在某些时候还包括工序（3）和（4），仍存在有需要实施手工操作等诸多问题。换句话说就是，目前大部分的床边检测（POCT）适用装置，只不过仅仅对于工序（4）～（9）能按简易的方式实施（参见专利文献1）。

【专利文献1】日本特开平6-160388号公报

发明概述

鉴于以上的以往技术，本发明的目的在于提供可以适用于自动化小型装置或者床边检测（POCT）适用装置的，使工序（1）～（3）、工序（4）或（5）可以按简易方式实施良好操作的被检测体用取样元件，以及使用这种元件的被检测体处理装置和被检测体处理方法。

为了能够实现上述目的，本发明提供被检测体用取样元件，其特征在于具有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域。

优选，所述第一区域通过毛细管现象对所述被检测体实施保持。

还优选，所述的力学作用是通过磁场变化实现的。

还优选，通过所述第二区域的运动，使所述第一区域放出所述被检测体。

优选，由所述被检测体用取样元件保持与包含在所述被检测体中的物质反应的试剂 a_1 和/或破坏包含在所述被检测体中的细胞用的试剂 b_1 。

优选，所述试剂 a_1 为酶、抗原、抗体、受体或核酸。

还优选，所述物质为蛋白质、激素、抗体、酶、抗原或核酸。

优选，所述试剂 b_1 为无机盐或表面活性剂。

还优选，所述细胞为红血球、白血球或血小板。

优选，由被所述试剂 b_1 破坏的所述细胞中放出的成分为蛋白质、糖化蛋白质、磷酸化蛋白质、激素、类脂物、抗体、酶、抗原、受体、抑制剂、DNA或RNA。

本发明还提供被检测体处理装置，其特征在于具有包括有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件；导入所述取样元件用

的反应单元（セル）；向位于所述反应单元内的所述取样元件施加力学作用的机构；以及对位于所述反应单元内的反应实施测定用的光学测定系统。

优选，在这种被检测体处理装置中，所述施加力学作用的机构为通过磁力向所述取样元件施加力学作用的磁场变化装置。

- 5 还优选，所述光学测定系统为光散射分光光度计、荧光分光光度计、光吸收光度计或发射分光光度计。

本发明还提供被检测体处理方法，其特征在于包括（a）使用包括有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件，对被检测体
10 实施定量获取和保持用的工序；（b）将保持有所述被检测体的所述取样元件导入至反应系统用的工序；（c）通过由所述反应系统之外施加的力学作用，使所述取样元件运动，由所述取样元件放出所述被检测体，并且边搅拌边使所述被检测体和所述反应系统均匀混合用的工序。

优选，在所述工序（a）之前，所述取样元件载持有与包含在所述被检测体处的物质反应的试剂 a_1 和/或对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_1 。
15

还优选，作为这种被检测体处理方法中使用的所述试剂 a_1 ，为酶、抗原、抗体、受体或核酸。

还优选，所述物质为蛋白质、激素、抗体、酶、抗原或核酸。

20 优选，所述试剂 b_1 为无机盐或表面活性剂。

优选，所述细胞为红血球、白血球或血小板。

优选，由被所述试剂 b_1 破坏的所述细胞中放出的成分为蛋白质、糖化蛋白质、磷酸化蛋白质、激素、类脂物、抗体、酶、抗原、受体、抑制剂、DNA 或 RNA。

25 还优选，所述反应系统包括缓冲液体，含有与包含在所述被检测体处的物质反应的试剂 a_2 的液体，或含有对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_2 的液体。

优选，在所述工序（c）中，在对所述被检测体和所述反应系统边搅拌边进行均匀混合的同时，所述试剂 a_2 与包含在所述被检测体中的物质反应，和/或所述试剂 b_2 对包含在所述被检测体中的细胞实施破坏。
30

如果采用本发明的被检测体用取样元件，或是采用使用这种元件的被检测体处理装置和被检测体处理方法，则可以在分析、解析和检查过程中，通过简易方式对被检测体实施取样和预处理，从而可以有助于简单而迅速地实施测定的床边检测（POCT）适用装置的开发。

5 附图的简要说明

图1为本发明的取样元件的外形斜视图；

图2为表示沿图1中箭头X所示方向观看到的取样元件的图；

图3为表示沿图1中箭头Y所示方向观看到的取样元件的图；

图4为本发明的另一种取样元件的外形斜视图；

10 图5为表示沿图4中箭头X所示方向观看到的取样元件的图；

图6为表示沿图4中箭头Y所示方向观看到的取样元件的图；

图7为表示使用本发明的取样元件的被检测体处理方法的工序的图；

图8为表示使用本发明的被检测体处理装置的被检测体处理方法的工序的图；

15 图9为表示由图8所示的处理装置40的前端部分处，对取样元件50实施离合时的图；

图10为表示使用本发明的另一种被检测体处理装置的被检测体处理方法的工序的图；

图11为表示本发明的被检测体处理装置的组成的外形侧面图；

20 图12为图11所示的被检测体处理装置的外形顶视图；

图13为表示对本发明实施例的吸收光谱和比较实例的吸收光谱进行对比的曲线图；

图14为作为本发明实施例表示的稀释系列的曲线图；

图15为作为本发明实施例的溶血反应测定结果的曲线图；

25 图16为作为本发明的实施例的人类血清白蛋白质测定结果的曲线图。

标号的说明：

1 取样元件

11、21 毛细管

12、22 第一磁性体

30 13、24 粘接带

	23	玻璃纤维滤纸
	30	被检测体
	31、63a	反应单元
	32	第二磁性体
5	33、63b	液体
	34	混合液体
	40、60	处理装置
	43	注射器
	43a	活塞
10	43b	液体
	44	铝制密封部件
	46	反应单元
	50	取样元件
	51	第一磁性体
15	52	毛细管
	53	部件
	62	盖
	70	反应单元
	71	施加力学作用的机构
20	72	光源
	73	光度计
	74	大体平行光束
	75	控制装置

实施发明的最佳实施方式

25 本发明的被检测体用取样元件的特征在于具有对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域。而且优选，所述第一区域还可以通过毛细管现象对所述被检测体实施保持；所述的力学作用是通过磁场变化实现的。

因此，作为本发明的被检测体用取样元件的具体构成形式，比如，具有
30 可对被检测体实施定量获取和保持用的毛细管，以及与该毛细管相接设置的第

一磁性体。换句话说就是，对于这种场合，所述第一区域与毛细管相对应，所述第二区域与第一磁性体相对应，本发明的被检测体用取样元件的特征在于其由毛细管和磁性体（材料）构成。

如果采用这种被检测体用取样元件，可以如后所述，通过诸如由外部利用磁场产生的力学作用而使第二磁性体运动的方式，使所述第一磁性体与所述毛细管同时运动，进而在离心力等的作用下，使所述被检测体从所述毛细管中放出，并且一边实施搅拌一边对所述被检测体和位于所述毛细管的外部的液态系统实施混合。

在这里，所使用的毛细管可以为所谓的小毛细管（毛管）或大毛细管（キャピラリー），即可以产生毛细管现象程度大小的细管，以及由两个以上的平板等按照具有可以产生毛细管现象程度的间隙的方式叠层构成的复合体等。如果举例来说，还可以采用由细纤维捻合而成的丝线作为纵丝和横丝，进而对其实施编织而形成的布等，通过使纤维自身或纤维之间的间隙呈可以出现毛细管现象程度的方式，而用作为毛细管。换句话说就是，凡是能够产生毛细管现象的均是本发明所称的毛细管。

毛细管现象是一种在固体与液体的界面间达到平衡状态之后，使它们具有一定形状和面积的现象，它与液体的表面张力、固体相对于液体的湿润性，以及毛细管的直径这三个主要因素相关。下面以水在玻璃管内的上升现象为例，对这三个主要因素与毛细管现象间的关系进行简单说明。在水分子之间会受到分子间力（凝聚力）的作用，而位于水面处的水分子与空气相接触，所以仅受到朝向水中方向的张拉力。作用于水面分子的这种力被称为表面张力，所以水的表面通常会倾向形成为球形。

当将诸如细玻璃管等的毛细管垂直设置在处于这种状态的水中时，作用于水分子的分子间力（凝聚力），小于作用于玻璃管与水分子之间的力（附着力和湿润力），所以水将靠近玻璃管壁而上升，并且将一直上升移动至所述附着力和上升的水重量达到平衡的位置处。另外，由于玻璃管越细，上升至一定位置处的水的重量就越轻，故为了达到与附着力平衡则水将移动至更高的位置处。因此，构成毛细管的材料以具有亲水性为好。

可以通过对诸如水垂直进入至由与构成毛细管的材料相同的材料构成的平板等处时，所扩散的程度实施测定的方式，容易地获知湿润的尺度。换句话

说就是，所扩散达到的范围越大，材料的湿润性就越好。如果具体的讲就是，可以采用诸如玻璃、石英或铁等材料构成毛细管。在本发明中，毛细管所要求的功能为可以将被检测体定量取样导入并保持在毛细管内。换句话说就是，可以在实施被检测体的各种各样分析的系列操作过程中，实施取样操作。

- 5 磁性体为具有在磁场中被磁化的性质（磁性）的物质，即可以为与物质自身与所具有的磁场产生相互作用的物质。各种物质相对于磁场将表现出某些的反应，因此可以被区分为沿磁场方向具有比较强吸引力的强磁性体，具有比较弱吸引力的常磁性体，表现为弱排斥性的反磁性体等。本发明所使用的磁性体，特别指的是强磁性体或常磁性体，如果举例来说，可以为能够被磁铁等吸引的铁等的金属材料。本发明中的第一磁性体和第二磁性体具有相互吸引的性质。

- 特别需要指出的是，第一磁性体所必需的功能，除了可以被诸如磁铁等的第二磁性体吸引之外，还可以相应于第二磁性体的运动而产生某些运动。如果举例来说，两者之间的关系必须是这样的，当第二磁性体产生旋转运动时，
15 第一磁性体也产生旋转运动，当第二磁性体产生振幅振动运动时，第一磁性体也产生振幅振动运动，以及当第二磁性体产生旋转运动时，第一磁性体产生简谐运动等。因此，第一磁性体的重量和尺寸等，必须使其能够在第二磁性体的作用下产生相应运动。

- 本发明的取样元件是由毛细管和第一磁性体整体形成的。因此，随着第一磁性体的运动，毛细管自身也将产生运动。如果举例来说，使两者成为一个整体的方法，例如可以为通过诸如粘接带等的粘性材料，将毛细管和第一磁性体卷绕在一起的方法，通过诸如特氟隆等氟类树脂制作的薄膜等材料，将毛细管和第一磁性体包绕在一起的方法，以及采用具有磁性的材料形成毛细管本身的方法等。不论采用哪种方法，重要的是要使其按照在第一磁性体的运动作用下，
25 由第一磁性体至毛细管可以产生不脱离的随动运动的方式构成为整体，而构成为整体的具体形式并不仅限于上述形式。

- 图 1 为本发明的取样元件用的外形斜视图。如图 1 所示，本发明的取样元件 1 具有毛细管 11 和第一磁性体 12，并且通过诸如粘接带 13 构成为一个整体。作为参考，还在图 2 中示出了沿图 1 中箭头 X 所示方向观看到的取样元件，
30 在图 3 中示出了沿图 1 中箭头 Y 所示方向观看到的取样元件。

在这样构成的本发明的取样元件 1 中, 还可以载持第一试剂。如果举例来说, 载持的具体形式可以为使第一磁性体进一步与第二毛细管形成为一体, 并且在该第二毛细管中载持处于溶液状态或干燥状态的第一试剂的方法, 在取样元件处形成皿形部分, 并且在该部分处载持处于干燥状态的第一试剂的方法, 以及渗透·载持第一试剂的玻璃纤维滤纸或纤维素滤纸等的载体, 与取样元件形成为一体的方法等。不论采用哪种形式, 均需要按照第一试剂不会洒落的形式实施载持, 而且载持第一试剂的区域不处于密封状态, 而是曝露在外部。

图 4 为本发明的另一种取样元件用的外形斜视图。如图 4 所示, 本发明的取样元件 2 具有毛细管 21 和第一磁性体 22, 并且通过诸如粘接带 24 构成为一个整体。而且, 在毛细管 21 与第一磁性体 22 之间, 还以形成为一个整体的形式保持渗透·载持有第一试剂的玻璃纤维滤纸 23。作为参考, 还在图 5 中示出了沿图 4 中箭头 X 所示方向观看到的取样元件, 在图 6 中示出了沿图 4 中箭头 Y 所示方向观看到的取样元件。

对于所载持的第一试剂, 例举有能够与包含在被检测体中的物质产生反应的试剂 a_1 , 比如, 试剂 a_1 为酶、抗原、抗体、受体或核酸等。

如果举例来说, 酶为诸如葡萄糖氧化酶等, 它们与被检测体中的葡萄糖产生特异反应。

如果举例来说, 抗原可以为能够与主要存在于被检测体中的抗体产生特异反应的蛋白质等。而且, 存在于被检测体中的抗体可以为诸如 HCV 抗体、HIV 抗体等。

如果举例来说, 抗体为多克隆抗体, 单克隆抗体, 嵌合 (キメラ) 抗体, 抗原结合片段 (Fab) 抗体, F(ab)2 抗体, 或是 Fv 抗体等, 可以由存在于所述被检测体中的抗原制得。存在于被检测体中的抗原为蛋白质、糖化蛋白质、磷酸化蛋白质或辅抗原等。

如果举例来说, 受体可为与包含在被检测体中的类固醇, 甲状腺激素, 维生素, 肽激素, 增殖因子, 细胞因子或儿茶酚胺等的具有生理活性的物质产生特异反应的物质。

如果举例来说, 核酸为 DNA 或 RNA 等的可构成遗传因子的物质。

因此, 包含在所述被检测体中的物质为蛋白质、激素、抗体、酶、抗原或核酸等。

如果举例来说，蛋白质为由诸如白蛋白、球蛋白、肌红蛋白、醇溶蛋白、谷蛋白、组蛋白和鱼精蛋白等 20 种的氨基酸中的至少一种构成的蛋白质，作为感染症指标的 C 反应性蛋白质 (CPR)，血清淀粉样蛋白 (SAA)，作为肿瘤指标的癌胚抗原 (CEA)， α -胎蛋白 (AFP)，糖链抗原 19-9 (CA19-9)，糖化血红蛋白 (HbA1c)，作为诸如糖白蛋白等的糖与蛋白质的复合体的各种糖化蛋白质，在蛋白质的丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸残基的羟基处与磷酸进行酯结合而获得的各种磷酸化蛋白质，以及作为诸如高密度脂蛋白 (HDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 等的类脂物与蛋白质的复合体的各种脂蛋白质等。

如果举例来说，激素为诸如人类绒毛膜促性腺激素 (hCG)，黄体生成激素 (LH)，三碘甲状腺激素 (T3)，甲状腺素 (T4)，促甲状腺激素 (TSH)，以及胰岛素等。

如果举例来说，酶为诸如谷草转氨酶 (GOT)，碱性磷酸酶 (ALP)，谷丙转氨酶 (GPT)，乳酸脱氢酶 (LDH)，亮氨酸氨基转肽酶 (LAP)， γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GTP)，胆碱酯酶 (ChE)，酸性磷酸酶 (ACP)，以及前列腺酸性磷酸酯酶 (PAP) 等。

如果举例来说，抗体为诸如 HCV 抗体、HIV 抗体和免疫球蛋白 (IgE) 等，抗原可以为诸如病毒和细菌等。

如果举例来说，核酸为诸如 SNPS，DNA 和 RNA 等。

而且，所载持的第一试剂，还可以为破坏包含在所述被检测体中的细胞用的试剂 b_1 。如果举例来说，这种试剂 b_1 为无机盐或表面活性剂等。无机盐改变细胞内外的浸透压力，使细胞收缩或膨胀而促进细胞的破坏。表面活性剂通过破坏作为细胞成分的蛋白质的亲水性和疏水性间的平衡的方式，促进细胞的破坏。

如果举例来说，无机盐为诸如氯化钠，氯化钾，氟化钠，硫氰化钠，以及硫氰化钾等，表面活性剂为蔗糖月桂酸脂，油酸钠，以及十二烷基硫酸钠 (SDS) 等。

如果举例来说，被试剂 b_1 实施破坏的细胞为血液中的红血球、白血球和血小板等。对于这种场合，其目的是为了位于红血球、白血球或血小板内部的物质与位于细胞外部的液态系统实施混合或溶解。

如果举例来说，由破坏后的细胞放出的成分为蛋白质、糖化蛋白质、磷

酸化蛋白质、激素、类脂物、抗体、酶、抗原、受体、抑制剂、DNA 和 RNA 等。

而且，还可以在本发明的取样元件中，同时载持有与包含在被检测体中的物质实施反应的试剂 a_1 和破坏包含在被检测体中的细胞用的试剂 b_1 。在这
5 时，与包含在所述被检测体中的物质实施反应的试剂 a_1 和破坏包含在所述被检测体中的细胞用的试剂 b_1 之间不应该出现相互影响，而且这种组合可以由使用者在不损害本发明技术效果的范围内适当的选择。

在这里，本发明的取样元件的使用目的在于简单且迅速地对被检测体实施取样，并且简单且迅速地将被检测体放出至反应系统（液态系统）中。因此，
10 本发明还涉及到使用这种取样元件的被检测体处理装置，以及被检测体处理方法。在这里所称的被检测体处理方法，包括使被检测体在预定液态系统中的混合、溶解、稀释操作等工序。

本发明的被检测体处理装置的特征在于具有所述的被检测体用取样元件；导入所述取样元件用的反应单元；向位于所述反应单元内的所述取样元件
15 施加力学作用的机构；以及对位于所述反应单元内的反应实施测定用的光学测定系统。

而且，所述施加力学作用的机构可以为通过磁力向所述取样元件施加力学作用的磁场变化装置，如果举例来说，可以采用如后所述的磁性搅拌器。

而且，所述光学测定系统可以采用光散射分光光度计、荧光分光光度计、
20 光吸收分光光度计或发射分光光度计等。

本发明的使用这种被检测体用取样元件的被检测体处理方法可以通过如上所述的被检测体处理装置实施，如果具体的讲就是，该方法包括（a）使用包括有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域，以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件，
25 对液体实施定量获取和保持用的工序；（b）将保持有所述被检测体的所述取样元件导入至反应系统用的工序；（c）通过由所述反应系统之外施加的力学作用，使所述取样元件运动，由所述取样元件放出所述被检测体，同时边实施搅拌边对所述被检测体和所述反应系统进行均匀混合用的工序。

优选，在所述工序（a）之前，所述取样元件载持有与包含在所述被检测
30 体处的物质反应的试剂 a_1 和/或对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏的试

剂 b_1 。

此外，在所述工序(c)中，可以在对所述被检测体和所述反应系统边实施搅拌边进行均匀混合的同时，使所述试剂 a_1 与包含在所述被检测体处的物质反应，和/或用所述试剂 b_1 对包含在所述被检测体处的细胞实施破坏。

- 5 下面以在实施有机合成反应和固体溶解时使用的搅拌棒，与玻璃制毛细管（玻璃管）形成为一体的取样元件的场合为例，对本发明的被检测体处理方法进行说明。

首先，使被检测体定量上升并保持（取样）在玻璃管内，使取样元件与作为对象的液态系统（反应系统）相互接触（优选是实施浸泡）。

- 10 接着，使用诸如磁性搅拌器等装置，由液态系统之外对位于液态系统之内的搅拌棒（第一磁性体）实施旋转运动。通过这种旋转运动，使保持在玻璃管之内的被检测体放出至液态系统内，进而使所述被检测体与液体实施均匀的混合或者溶解。而且，第二磁性体设置在搅拌器中。

- 15 由于玻璃管与搅拌棒形成为一体，所以在搅拌棒的旋转运动作用下，玻璃管也将成为整体地旋转运动。因此，保持在玻璃管之内的被检测体将在离心力的作用下，放出至液体中，进而通过搅拌被均匀混合。

- 20 取样元件的形状并不仅限于棒形，只要具有能够在液体内随着位于液体之外的第二磁性体（比如说磁铁）的运动而运动，进而可以放出被检测体并使其与整个液态系统均匀混合、搅拌的重量和尺寸即可。而且，位于液态系统之外的第二磁性体的运动，并不仅限于如上所述的搅拌器的旋转运动，如果举例来说，还可以为振幅运动或简谐运动。重要的是应该能够实现可以高效率地将保持在取样元件处的被检测体放出至液体中，进而与液体实施均匀混合的运动。

- 25 因此，本发明的取样元件具有“对被检测体实施取样的功能”、“将被检测体放出至液体中的功能”和“对被检测体和液体实施均匀混合以实现均匀化的功能”这三项重要功能。“取样”指利用毛细管现象，将被检测体定量采取、保持在毛细管之内，“放出”指将保持在毛细管之内的被检测体放出至液体之中。另外，“均匀化”指对被检测体和液体实施均匀混合，以便使包含在被检测体中的物质按一定浓度存在于所获得的混合物的各个部分中。

- 30 而且，本发明的被检测体处理方法，也可以被称为被检测体均匀混合方

法，其特征在于包括利用毛细管现象，使被检测体定量注入至取样元件的毛细管中的工序；在位于液态系统之外的磁力作用下，使注入有被检测体的所述取样元件在液体中运动的工序；以及在所述运动过程中，使所述毛细管内的被检测体均匀混合在液体中的工序。

5 如果采用本发明提供的被检测体处理方法，可以简单地对包含的被检测体中的物质实施稀释操作。如果举例来说，通过所述方法，可以对以高浓度形式存在于血液中的红血球内部的血红蛋白实施简单的稀释操作。而且，如果在液体中包含有与被检测体中的物质实施反应用的试剂，则可以在对被检测体实施均匀溶解之后，立刻开始对被检测体中的物质实施分析用的反应操作。

10 在这里，使用在本发明的被检测体处理方法中的液体，可以包含有缓冲液体，包含与包含在被检测体中的物质实施反应用的试剂 a_2 的溶液，或包含对包含在被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_2 的溶液。

如果举例来说，缓冲液体可以为诸如磷酸缓冲液体，tris 缓冲液体，或是碳酸缓冲液体等。

15 而且，与包含在被检测体中的物质实施反应用的试剂 a_2 ，可以采用如上所述的、作为与包含在被检测体中的物质实施反应用的试剂 a_1 所举例的各种试剂，对包含在被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_2 ，可以采用如上所述的、作为对包含在被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_1 所举例的各种试剂。

20 对于在本发明的取样元件中还载持第一试剂的场合，还可以在取样元件的运动过程中，向液体中放出第一试剂。这时，所放出的第一试剂，为与包含在所述被检测体处的物质实施反应用的试剂 a_1 ，有时在所述被检测体中的物质与所述试剂 a_1 实施均匀混合的过程中，可以同时实施反应。

适用于本发明的被检测体均匀混合方法的被检测体，例如为各种体液，如果更具体的讲就是，例如为血液、尿液、唾液、泪液和汗液等。

25 在本发明的被检测体均匀混合过程中实施的反应，为诸如酶反应、免疫反应、杂交反应、溶血反应或溶菌反应等。

下面参考附图，对本发明的被检测体用取样元件和使用搅拌器实施的均匀混合方法进行说明。

30 图 7 为表示使用本发明的取样元件的被检测体处理方法的工序的图。在这里是对使用图 1 所示的取样元件 1 的场合进行的说明，并且省略了粘接带 13。

首先可以如图 7 (a) 所示, 使取样元件 1 与被检测体 30 相接触, 利用毛细管现象, 将被检测体 30 导入至毛细管 11 处。采用这种方式, 可以如图 7 (b) 所示, 将被检测体 30 保持在取样元件 1 的毛细管 11 中。

随后, 可以将这种取样元件 1 导入至包含有液体系统 33 的反应单元 31 (反应系统) 之内, 而且在反应单元 31 的底面外侧处, 还设置有由诸如构成搅拌器的、作为第二磁性体的磁铁 32。通过使第二磁性体 32 转动的方式, 使取样元件 1 在液体中进行旋转运动, 以通过离心力的作用, 使保持在毛细管 11 中的被检测体放出至液体 33 之中 (参见图 7 (c))。而且, 可以在取样元件 1 的旋转运动过程中实施搅拌, 使两者均匀混合。包含在取样元件 1 的毛细管 11 中的被检测体 30, 将与液体 33 相互混合, 在这时, 在反应单元 31 中将存在有混合液体 (或者溶解液体) 34 (参见图 7 (d))。

为了能够实施使用所述取样元件的被检测体处理方法, 本发明还提供所述被检测体用取样元件用的处理装置。这种处理装置的特征在于具有以可离合形式安装着的、包括有可对被检测体定量取样获得并实施暂时保持用的第一区域, 以及为使第一区域运动而承受由外部施加的力学作用的第二区域的被检测体用取样元件; 并且可以将保持有所述被检测体的所述取样元件导入至反应系统中。

而且优选, 所述处理装置具有可保持构成所述反应系统的液态系统的、将所述液态系统与所述取样元件一并导入至所述反应系统用的机构。

所述液态系统可以为缓冲液体, 包含与包含在被检测体中的物质反应的试剂 a_2 的溶液, 或包含对包含在被检测体处的细胞实施破坏的试剂 b_2 的溶液。

图 8 表示使用本发明的取样元件和处理装置的被检测体处理方法的工序。如图 8 (a) 所示, 本发明的处理装置 40, 可以包含有具有活塞 43a 并保持着液体 43b 的注射器 43, 以及将液体 43b 保持在注射器 43 内部处用的、设置在注射器 43 的底部处的铝制密封部件 44。而且, 在注射器 43 的前端部部分处, 还安装本发明的取样元件 1。

对于使用这种处理装置 40 的场合, 可以如图 8 (a) 所示, 预先将被检测体 30 保持在取样元件 1 的毛细管 11 中, 随后如图 8 (b) 所示, 按压注射器 43 中的活塞 43a, 将取样元件 1 与液体 43b 一并导入至反应单元 46 之内。随后如图 8 (c) 所示, 将保持着被检测体 30 的取样元件 1 和包含有液体 43b 的反应

单元 46，设置在诸如搅拌器之上，使取样元件 1 转动，使被检测体 30 放出，一边实施搅拌，一边使其与液体 43b 实施均匀混合。

在这里，当图 8 所示的处理装置 40 的特征在于满足以下几点，具有类似于注射器的形状；对与被检测体相混合的液体 43b 实施封装；将以可离合方式
5 安装的取样元件 1 设置在前端部处；按压活塞 43a 时，排出取样元件 1，并使铝制密封部件 44 破坏，进而使液体 43b 流出。呈注射器形状的部分由诸如塑料等制作，优选一次性使用的材料。

而且，铝制密封部件 44 的功能为以不使液体 43b 泄露的方式保持着液体 43b，并且可以在外力作用下对其实施简单破坏。因此，也可以不使用铝制密
10 封部件 44，而是采用具有上述功能的、容易实施破坏的其他材料。

图 9 表示由图 8 所示的处理装置 40 的前端部分处，对取样元件 50 实施离合状态。图 9 为处理装置 40 的前端部分处的放大图。

如图 9 所示，部件 53 可以由芯型部件 53b，以及包绕着芯型部件 53b 且可以上下移动的筒型部件 53a 构成。此场合的取样元件 50 处的第一磁性体 51
15 呈筒型，并且呈插入形式由芯型部件 53b 保持。当筒型部件 53a 向下移动时，所保持的取样元件 50 受到筒型部件 53a 的按压，使其与芯型部件 53b 脱离。

下面根据图 8 和图 9，对处理装置 40 的功能进行集中描述，使用这种附装有取样元件 1 的处理装置 40，首先如图 8 所示，将被检测体 30 导入至取样元件 1 的毛细管 11 处。随后，通过将注射器 43 上的活塞 43a 按压至反应单元
20 46 之内的方式，通过如图 9 所示的离合功能，将取样元件 1 导入至反应单元 46 处，同时利用活塞 43a 的前端部破坏铝制密封部件 44，将液体 43b 一并导入至反应单元 46 之内。然后，再实施如图 7 (c) 和图 7 (d) 所示的操作。

下面对使用本发明的另一种处理装置的被检测体处理方法进行说明。如图 10 (a) 所示，在这种处理装置 60 中，保持液体 63b 用的反应单元 63a，是
25 通过取样元件 1 实施密封的。被检测体保持在取样元件 1 的毛细管 11 中（图中未示出）。

处理装置 60 如图 10 (b) 所示，还具有盖 62，而且该盖 62 具有可以使取样元件 1 沿箭头 Z 所示的方向落入反应单元 63a 之内的机构。通过沿垂直方向向下按压盖 62 的方式，将取样元件 1 导入至反应单元 63a 之内。因此，对
30 于如图 8 至图 10 所示的任何一种场合，均可以简单地实施取样、液体导入和

均匀混合的操作。

下面参考图 11 和图 12，对使用上述的被检测体用取样元件的、本发明的被检测体处理装置的一个实施形式进行说明。图 11 为表示本发明的被检测体处理装置的部分剖开的图。这种被检测体处理装置具有导入所述取样元件的
5 反应单元 70，位于反应单元 70 之中的、向所述取样元件施加力学作用的机构（比如说磁性搅拌器）71，以及对反应单元 70 之内的反应实施测定用的光学测定系统。而且，这种光学测定系统具有光源 72 和光度计（检测器）73，在反应单元 70 之内导入有图中未示出的、本发明的取样元件。

反应单元 70 由诸如透明石英等构成，由光源 72 出射的大体平行光束（比
10 如，激光）74，照射至反应单元 70 之内的液态系统处。比如，首先将预定的试剂（液态系统）导入至反应单元 70 之内，随后再将具有毛细管（第一区域）和磁性体（第二区域）的、在毛细管中保持有被检测体的取样元件，导入至反应单元 70 之内。再后，在施加力学作用的机构 71 的力学作用下使取样元件旋转，使被检测体从毛细管（第一区域）中放出至反应单元 70 内。

15 比如，如果被检测体与试剂间的反应可以使反应单元 70 之内的液态系统白浊化，则通过光度计 73 对该液态系统反应前后的散射光束 76 的强度等实施的测定，可以对被检测体与试剂间的反应是否结束，或是对被检测体实施定性或定量分析，以对被检测体实施适当处理。而且，这种被检测体处理装置可以通过控制装置 75 实施适当控制。

20 下面参考实施例，对使用本发明的取样元件的被检测体处理方法进行详细说明，然而本发明并不仅限于此。

实施例

《实施例 1》

在本实施例中，首先制作图 1 所示的、本发明的取样元件。采用玻璃管
25 （アズワン株式会社制造的 EM マイスターミニキャップス）作为毛细管 11，使用搅拌器（アズワン株式会社制造的ラボラン转动元件）作为第一磁性体 12。通过利用粘接带 13 将玻璃管和搅拌器卷绕形成为一体的方式，制作出具有图 1 所示的结构的、本发明的取样元件。而且，玻璃管的容量为 5ul，搅拌器的尺寸为 25mm×φ8mm。

30 《实施例 2～6 与比较实例 1》

在这些实施例中，使用按照实施例 1 制作出的取样元件，按照图 7 所示的顺序实施本发明的被检测体处理方法，并且对被检测体的稀释效果进行分析。

首先，按照与实施例 1 相同的方式制作本发明的取样元件。为了能够利用吸收光谱，对被检测体在液体中的混合、溶解状态进行观察，还在 1ml 的蒸馏水中溶解有色素（和光纯药（株）制造的 BRILLIANT GREEN）20mg，制备出浓度为 20mg/ml 的被检测体（BG 溶液）。

当被检测体注入至取样元件中的 5ul 玻璃管内之后，将该取样元件 1 放入至包含有 5ml 蒸馏水的烧杯之中，并立刻通过搅拌器（KOIKE PRECISION INSTRUMENT 社制造的 MIGHTY MAGNETIC STIRRER MODEL—16）实施搅拌。在进行一分钟的搅拌之后，由烧杯内的液体中取出 1ml，实施吸收光谱的测定。其结果如图 13 中的曲线 a 所示（实施例 2）。

另一方面，象在先技术实例那样，利用吸移管机构（ギルソン社制造）获取与实施例 2 相同的被检测体 5ul，放入至位于烧杯中利用搅拌器实施搅拌的 5ml 水溶液中，进行一分钟的搅拌。随后，由烧杯内的液体中取出 1ml，实施吸收光谱的测定。其结果如图 13 中的曲线 b 所示（比较实例 1）。

如图 13 所示，采用使用本发明的取样元件的被检测体处理方法，也可以象在先技术那样对被检测体实施均匀的混合，因此本发明提供了一种简易的被检测体处理方法。

下面，按照与实施例 1 相同的方式制作取样元件，并且对被检测体的稀释效果进行分析。使用容量为 1 μ l、3 μ l、5 μ l 或 10ul 的玻璃管（アズワン株式会社制造的 EM マイスターミニキャップス），以及搅拌棒（25mm $\times$ ϕ 8mm），制作出容量为 1 μ l、3 μ l、5 μ l 或 10ul 的四种取样元件。将与实施例 2 相同的被检测体，注入至这四种取样元件中，分别导入至接纳于烧杯中的 5ml 水溶液中，利用搅拌器实施搅拌和稀释。随后，由烧杯内的液体中取出 1ml，实施吸收光谱的测定。其结果如图 14 所示（实施例 3~6）。正如图 14 所示，采用使用本发明的取样元件的被检测体处理方法，可以制作成系列的被检测体稀释溶液。

《实施例 7~11》

在这些实施例中，制作出具有图 4 所示的结构、载持有氯化钾的取样元件，进行血液的溶血分析。

制备出浸入在 0.1%、0.5%、1%、5%或 10%的氯化钾溶液中并实施过冻结干燥处理的玻璃纤维滤纸 23（ワットマン社制造的 F075—14，10mm×30mm），配置在作为毛细管 21 的、容量为 3ul 的玻璃管与作为第一磁性体 22 的搅拌棒之间，利用粘接带 24 实施卷绕，制作出载持有氯化钾的五种取样元件。

向其中注入 1ml 的全血，在进行三分钟的搅拌之后，通过离心分离方式实施血球分离。使用 SLS—Hb 测定设备（和光纯药（株）制造），对所获得的血浆中的球蛋白浓度实施测定。其结果如图 15 所示。由图 15 中可知，采用载持有氯化钾的取样元件，将可以对血液的溶血现象实施控制。

10 《实施例 12》

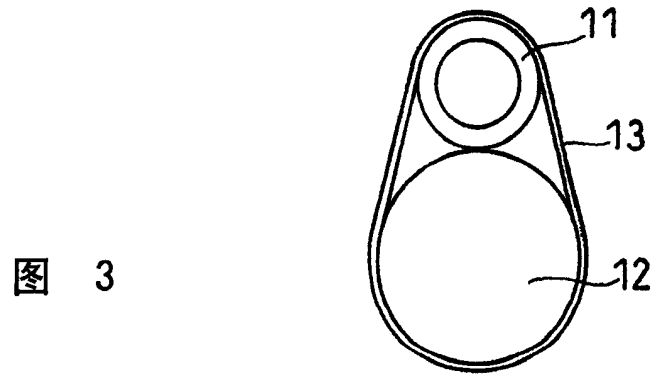
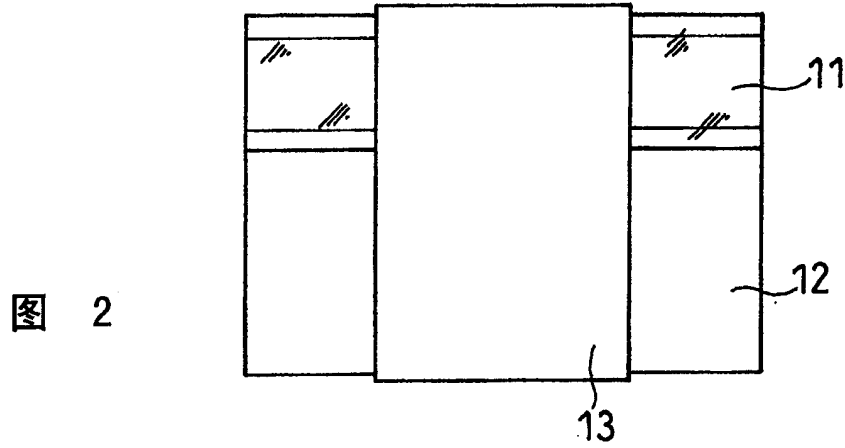
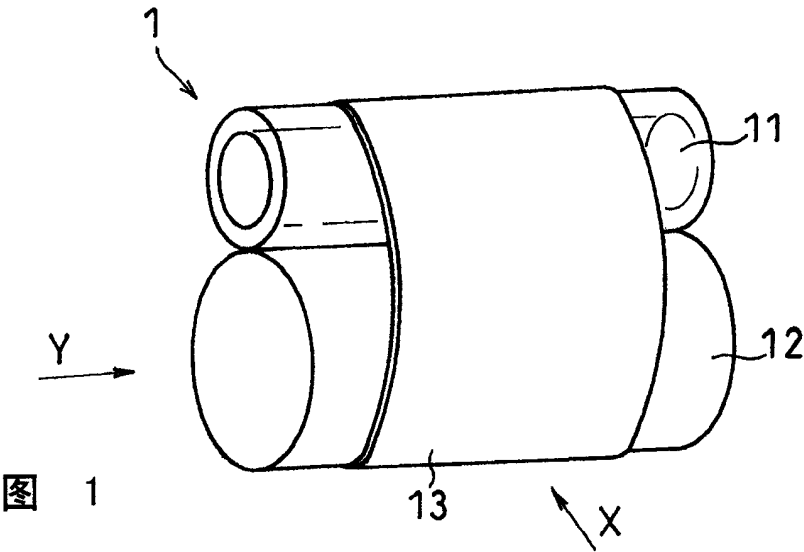
在本实施例中，使用具有图 1 所示的结构、本发明的取样元件，进行人类血清白蛋白的测定。

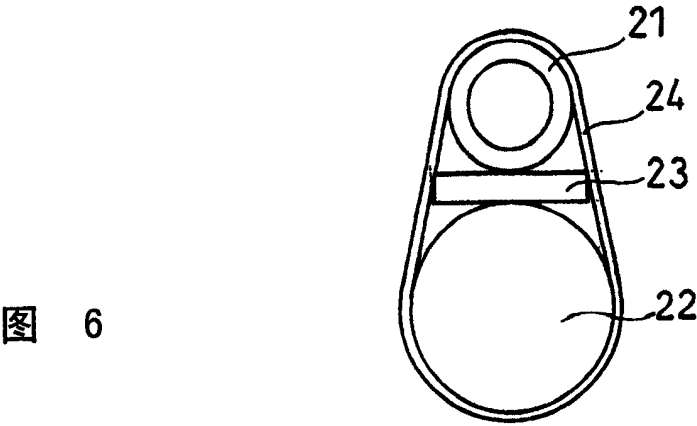
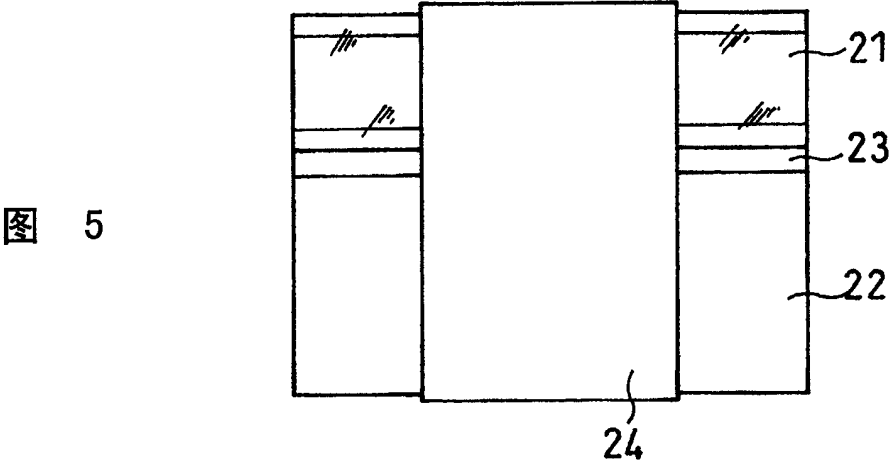
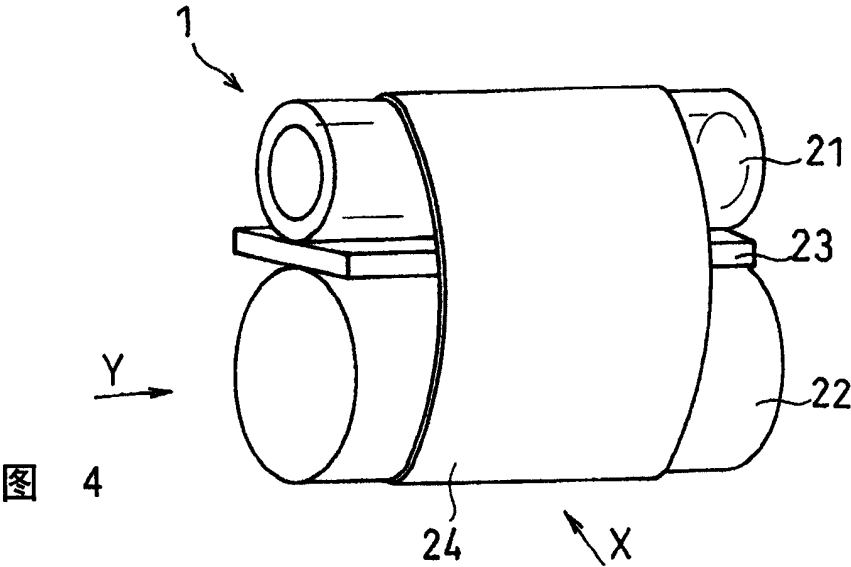
按照与实施例 1 相同的方式，制作包含有作为毛细管的、容量为 3ul 的玻璃管的取样元件。采用浓度为 0g/l、0.005g/l、0.015g/l、0.046g/l、0.23g/l、0.46g/l、1.5g/l 或 4.6g/l 的人类血清白蛋白作为被检测体。

在向所述取样元件中注入有 3ul 的人类血清白蛋白之后，将取样元件放入在 1ml 的、包含有兔抗人类白蛋白抗体和鼠抗人类白蛋白抗体的缓冲液体（50mMMOPS，4%PEG，pH7.4）中，在进行三分钟的搅拌之后，对散射强度（测定波长为 670nm）实施测定。其结果如图 16 所示。如图 16 所示，使用本发明的取样元件，可以对人类血清白蛋白实施测定。而且，本发明还适用于人类血清白蛋白之外的测定项目。

工业上的可应用性

本发明的被检测体用取样元件、被检测体处理装置和被检测体处理方法，可以良好地适用于诸如尿液检查、妊娠检查、血液检查、免疫血清检查、内分泌功能检查、病毒检查、细菌检查等的各种项目检查。





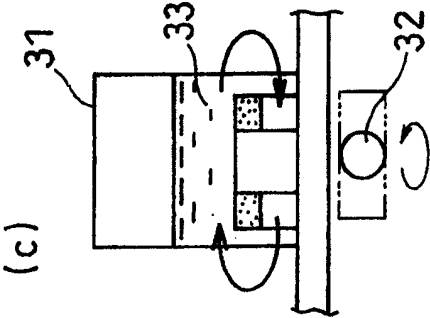
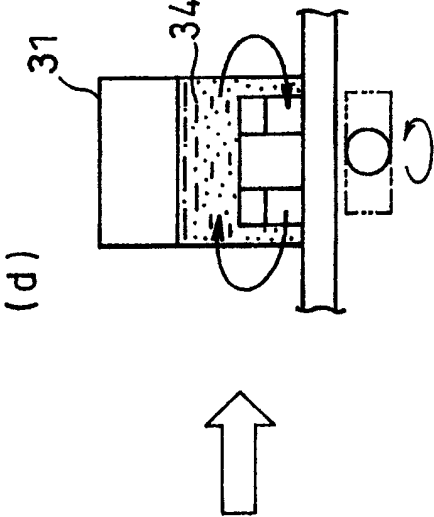
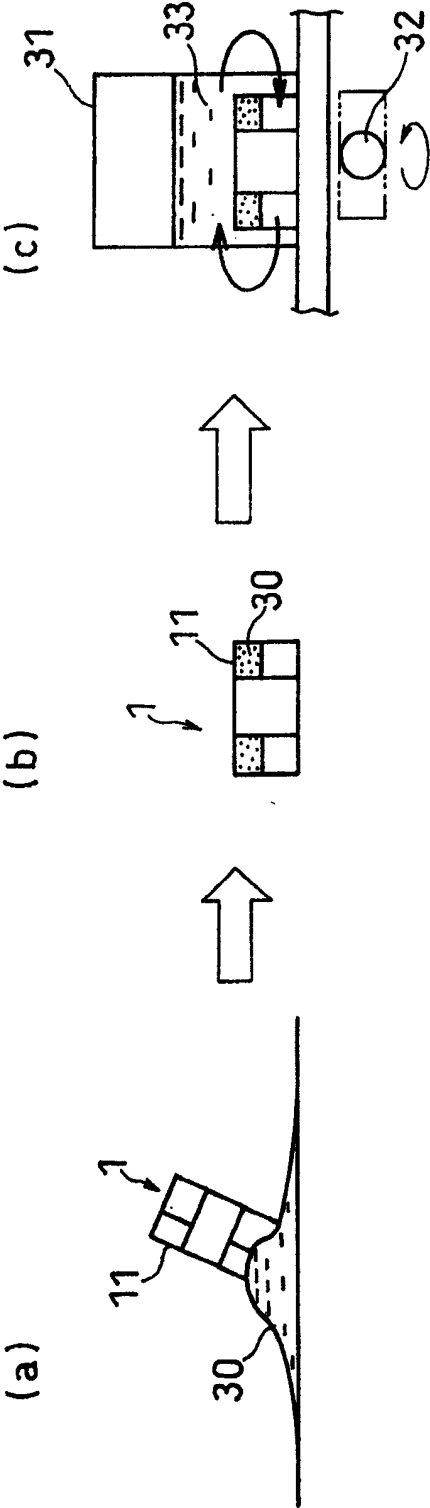


图 7

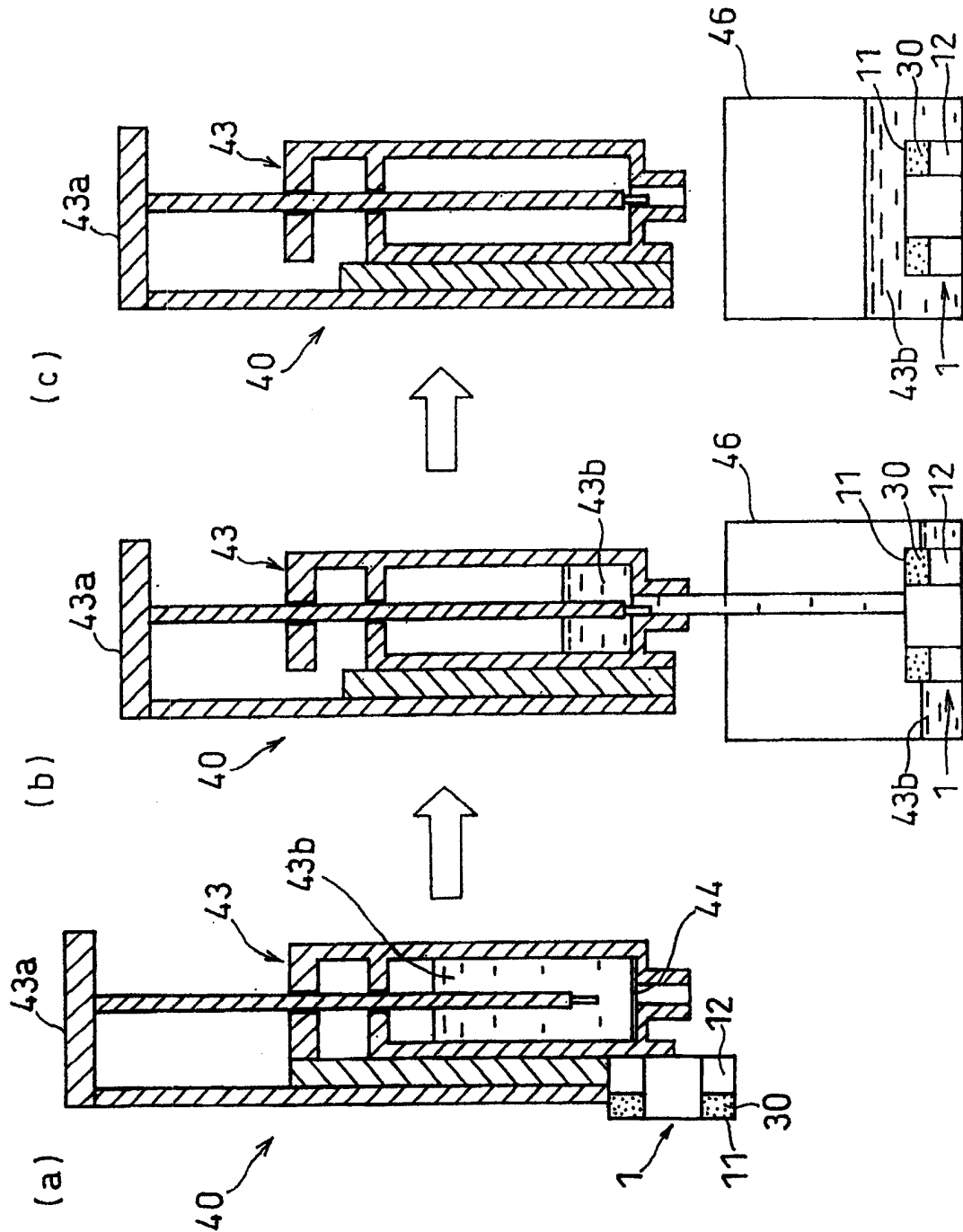


图 8

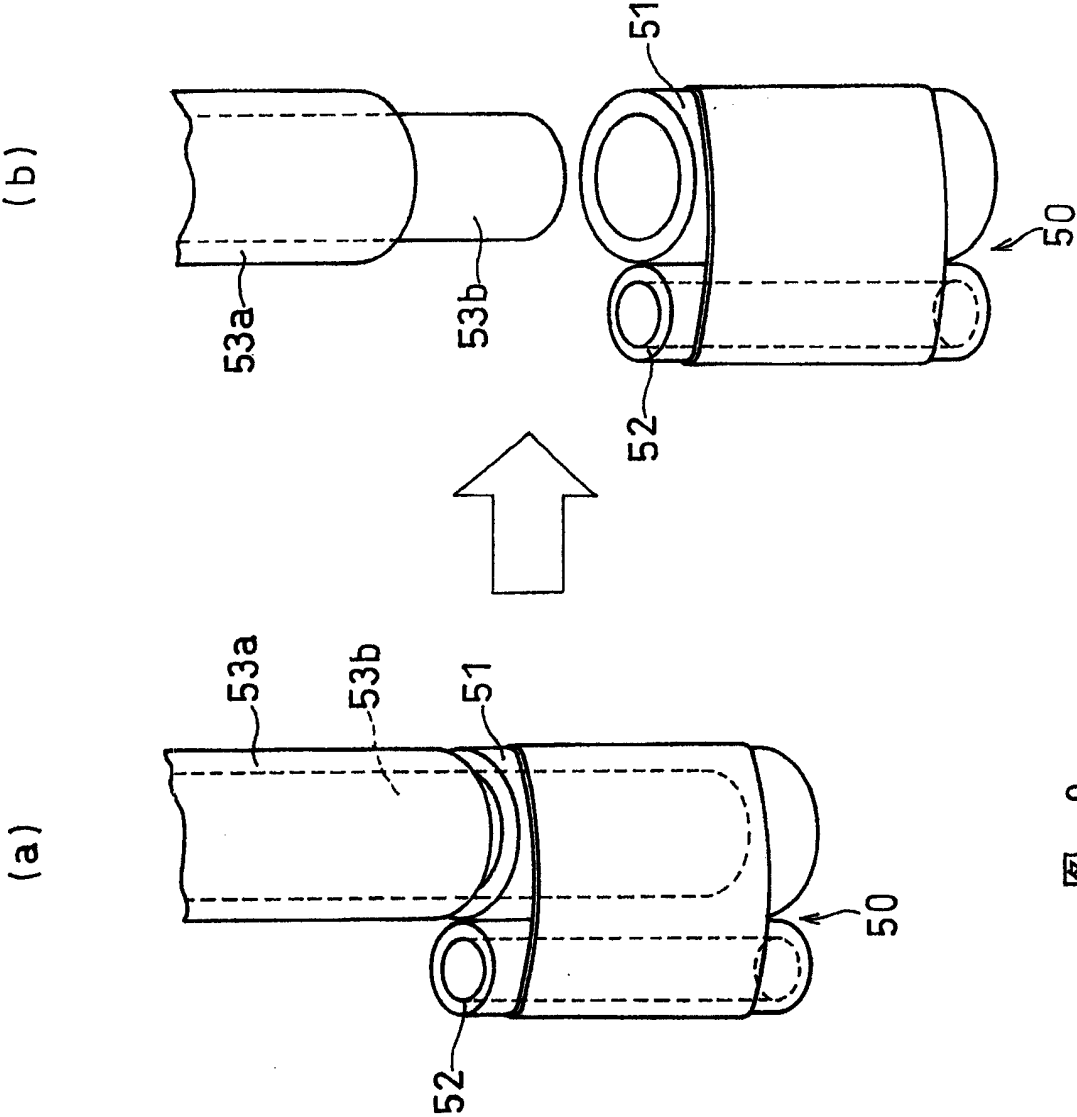


图 9

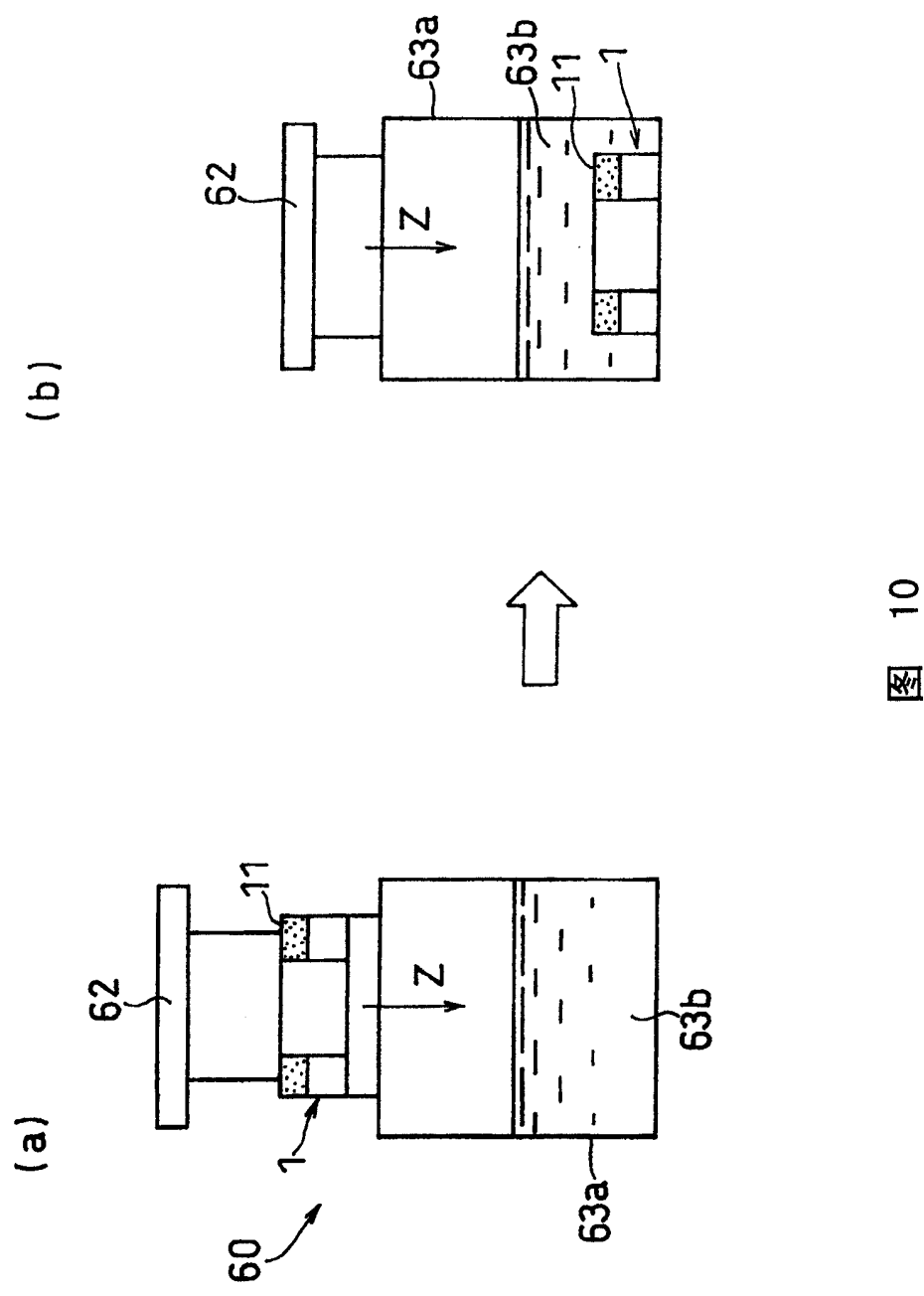


图 10

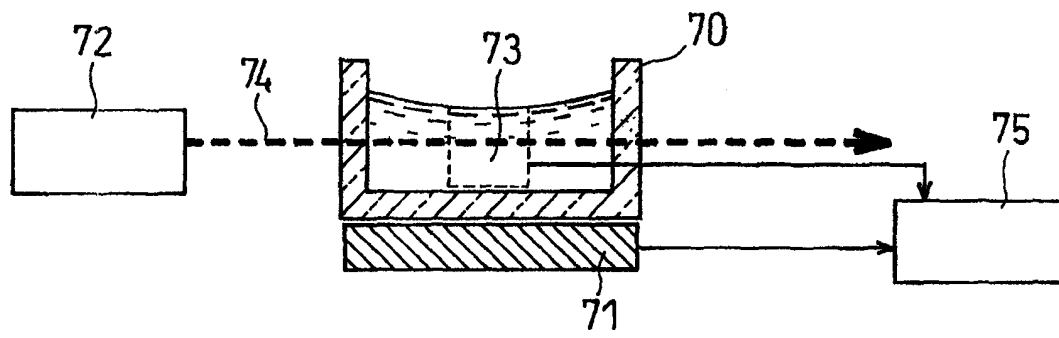


图 11

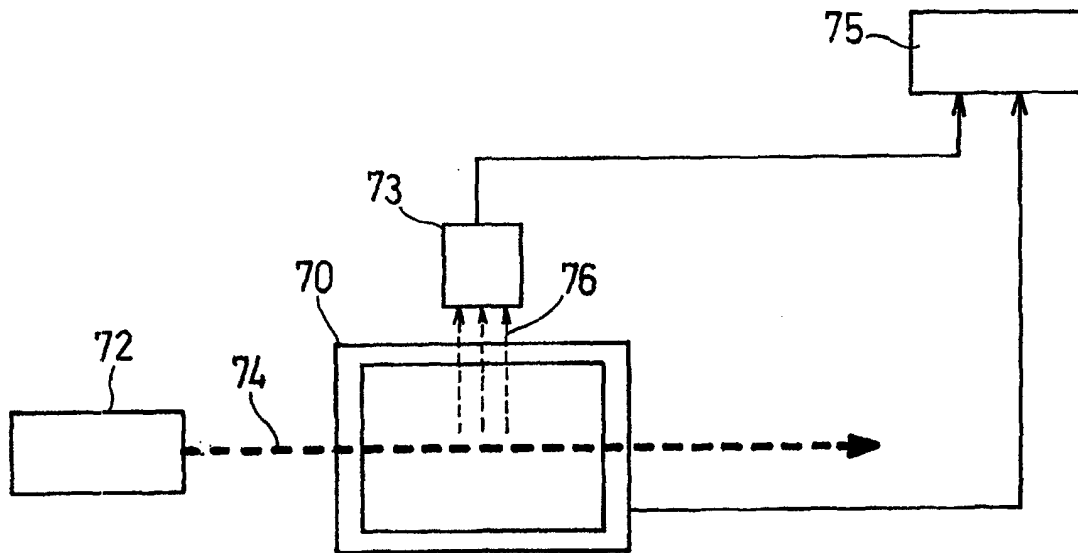


图 12

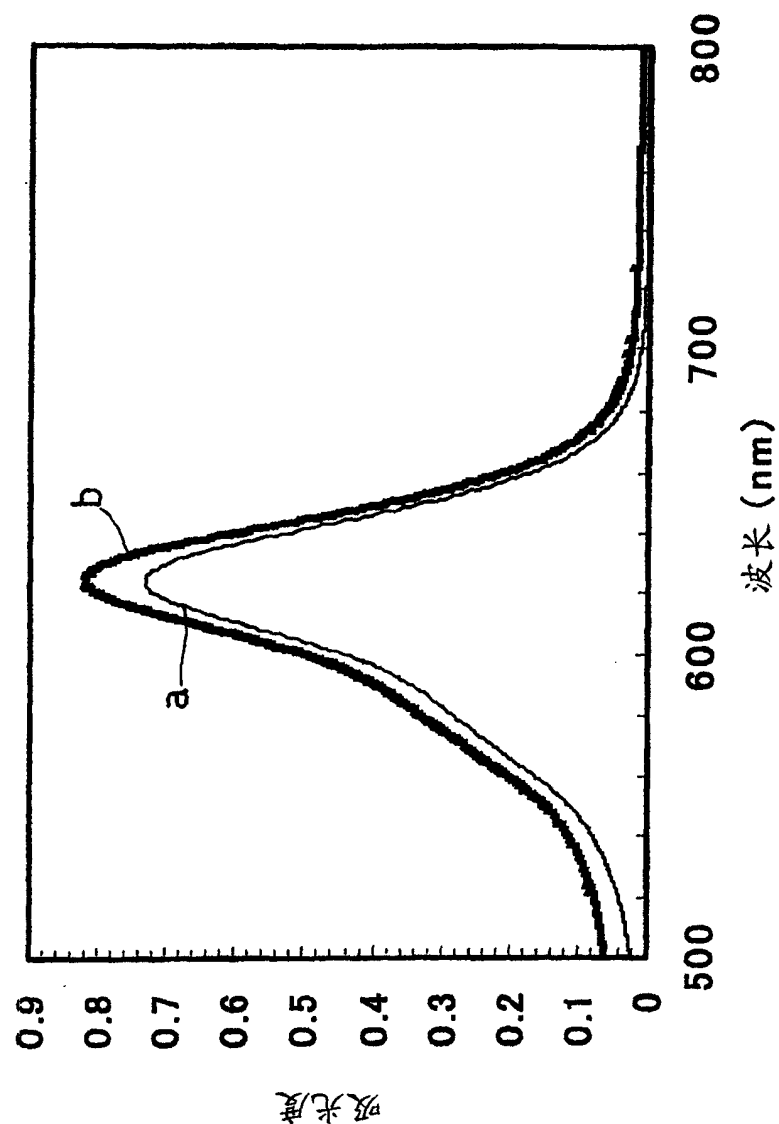


图 13

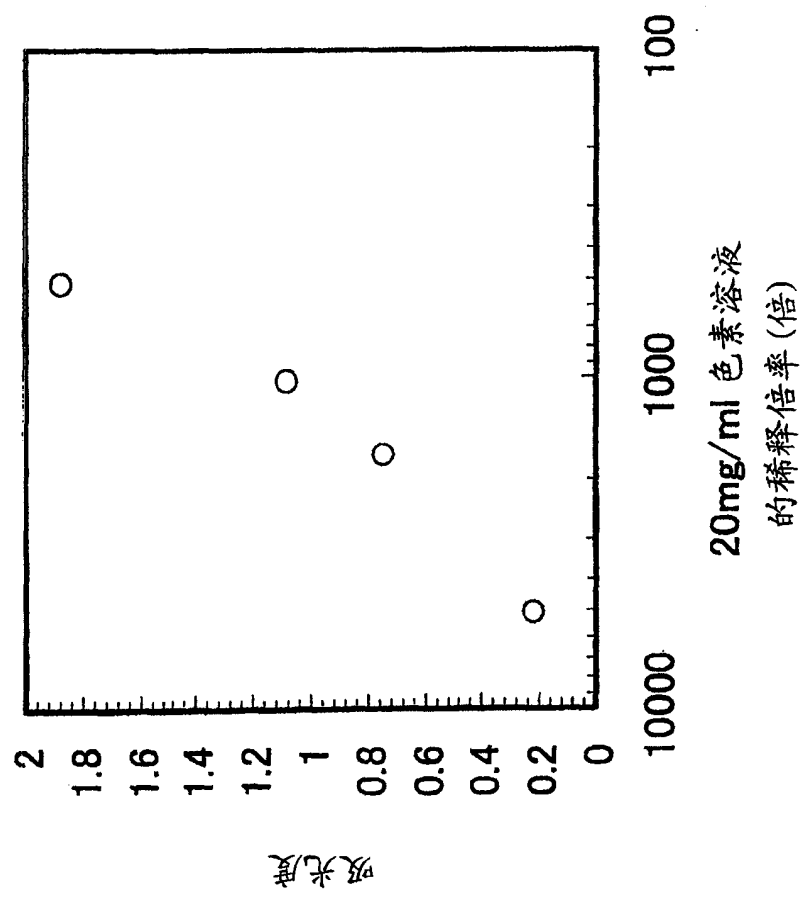


图 14

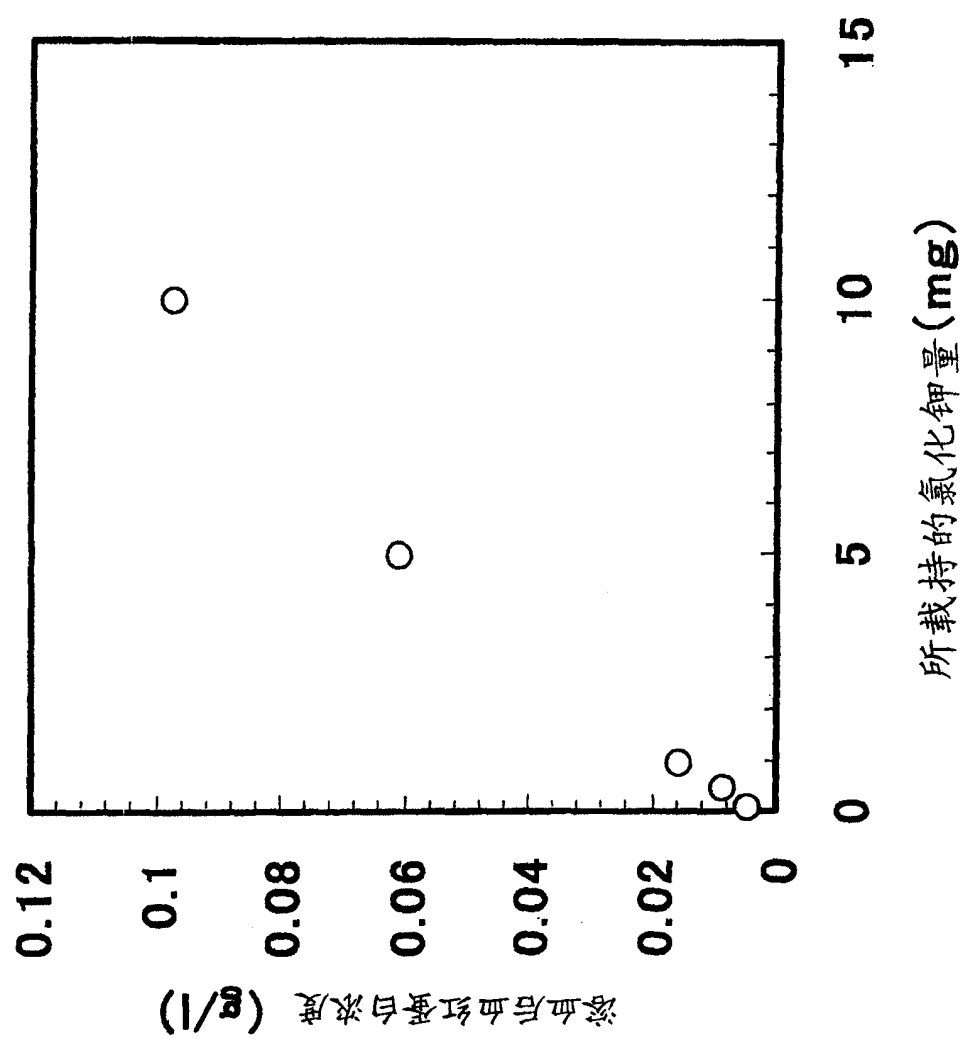


图 15

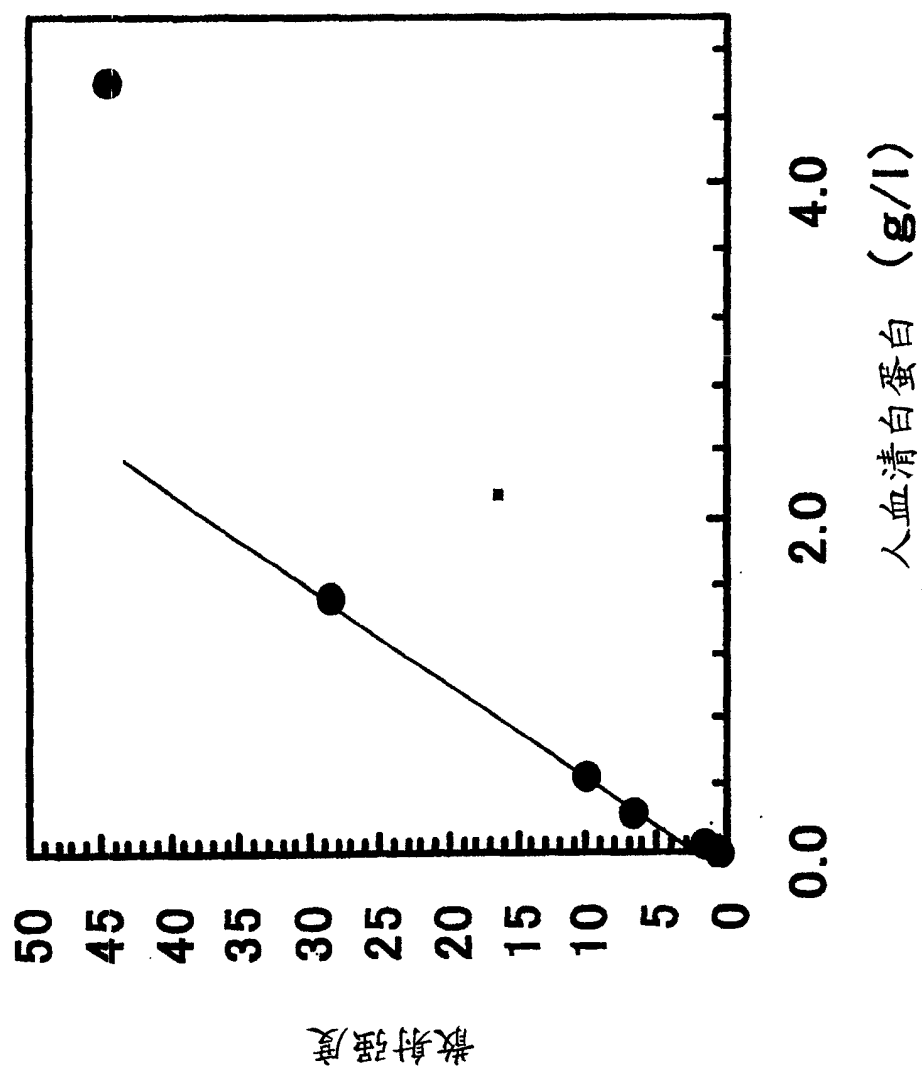


图 16