



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103447170 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201310377073. 8

代理人 蒋世迅

(22) 申请日 2004. 07. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

B04B 13/00 (2006. 01)

60/485, 015 2003. 07. 02 US

G01N 15/05 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200480017321. 7 2004. 07. 01

(71) 申请人 泰尔茂比司特公司

地址 美国科罗拉多

(72) 发明人 李·F·卡特尔

杰里米·P··柯兰布兰德尔

詹姆斯·R··兰德特考

卓塞弗·A··希伯纳

杰弗瑞·A··斯特瓦尔德

克里斯托弗尔·弗莱彻

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

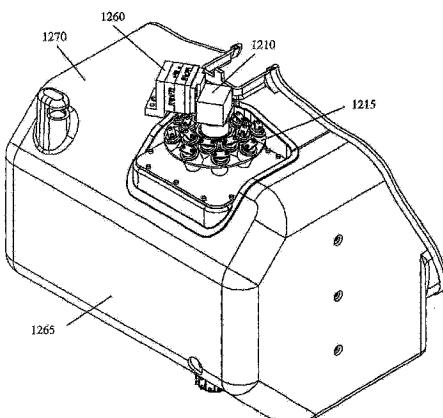
权利要求书1页 说明书49页 附图29页

(54) 发明名称

一种用于二级处理的方法

(57) 摘要

一种用于二级处理的方法。本发明涉及用于监测和控制血液和血液样本处理的方法，具体涉及把血液分离成它的成分。一方面，本发明涉及用于测量从离心机分离室中透射，散射或透射和散射光的二维光强分布的光学方法和装置。在一个实施例中，本发明方法测量的光强包括：分离室或其元件的图像，例如，分离室的光学单元。另一方面，本发明涉及用于血液处理的多功能监测和控制系统。提供反馈控制系统，其中二维光强分布被测量，实时处理并作为控制血液处理输出信号的基础。提供用于监测和控制血液处理的光学单元。



1. 一种处理血液的方法,包括以下的步骤:

提供包括密度离心机血液处理系统和淘析血液处理系统的两级血液处理系统;

流动血液进入所述两级血液处理系统,其中血液在密度离心机血液处理系统中被分离成包含至少一个想要成分和含血浆成分的多种成分;

利用所述想要成分填充淘析血液处理系统,直至淘析血液处理系统是在充满的工作状态;

用二维光学控制系统测量进入淘析血液处理系统的细胞的细胞通量;和

当在充满的工作状态时,通过流入含血浆成分到淘析血液处理系统,冲洗淘析血液处理系统,从而处理所述血液。

2. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:光学测量传输通过密度离心机血液处理系统的提取端口进入到淘析血液处理系统的血液成分的组成。

3. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:光学测量密度离心机血液处理系统的分离室和密度离心机血液处理系统的提取端口中想要成分的位置。

4. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:光学测量淘析血液处理系统中液体成分的组成。

5. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:光学测量淘析血液处理系统中液体成分的位置。

6. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:利用光学测量淘析血液处理系统中液体成分的组成,确定淘析血液处理系统何时在充满的工作状态。

7. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:利用光学测量淘析血液处理系统中液体成分的位置,确定淘析血液处理系统何时在充满的工作状态。

8. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:利用光学测量传输通过密度离心机血液处理系统的提取端口进入到淘析血液处理系统的血液成分的组成、通量或组成与通量两者,确定淘析血液处理系统何时在充满的工作状态。

9. 按照权利要求1的方法,其中所述想要成分是含白血细胞的成分。

10. 按照权利要求1的方法,其中所述想要成分是含血小板的成分。

11. 按照权利要求1的方法,还包括步骤:至少收集容器中部分的所述想要成分。

12. 按照权利要求1的方法,还包括同时测量进入到淘析血液处理系统的细胞通量,血沉棕黄色层与含血浆层之间相界的位置,血沉棕黄色层与含红血细胞层之间相界的位置,和血沉棕黄色层相对于提取端口的位置。

13. 按照权利要求12的方法,其中该同时测量是通过单独光学监测和控制系统执行的。

14. 按照权利要求13的方法,其中所述单独光学监测器和控制信号通过同时调整血沉棕黄色层与含血浆层之间相界的位置,使血液处理系统冲洗淘析血液处理系统。

15. 按照权利要求1的方法,其中血液处理系统至少部分地基于细胞通量测量结果,交替地重复积累和冲洗阶段。

一种用于二级处理的方法

[0001] 本申请是申请日为 2004 年 7 月 1 日、申请号为 200480017321.7、发明名称为“用于血液处理的监测和控制系统”一案分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及血液处理的监测和控制系统。

背景技术

[0003] 大规模血液采集和处理在全球健康护理系统中发挥重要的作用。在普通的大规模血液采集中,从供血者或病人中取出血液,借助于离心,过滤和 / 或淘析技术,把血液分离成它的各种血液成分,并贮存在消毒的容器中,用于未来注入到病人体内作为治疗用途。分离的血液成分通常包含对应于红血细胞,白血细胞,血小板和血浆的各种成分。在采集期间可以连续地完成血液分离成它的各种成分,或可以在大批量采集之后进行分离,特别是涉及整个血液样本的处理。在高度消毒的条件下,血液分离成它的各种成分在大部分的治疗应用中是极其重要的。

[0004] 最近以来,在许多大规模血液采集中心已使用单采(apheresis)血液采集技术,其中收集被选取的血液成分,而血液的其余成分在采集期间返回给供血者。在单采技术中,从供血者取出血液并利用联机血液处理方法立刻把它分离成它的各种成分。通常,联机血液处理是借助于密度离心,过滤和 / 或扩散基分离技术。一种或多种分离的血液成分被收集,并贮存在消毒的容器中,而其余的血液成分被直接地重新循环到供血者。这种方法的优点是,它允许供血者个体更频繁地献血,因为仅仅收集和净化被选取的血液成分。例如,对于接受血小板单采的供血者,其中血小板被收集,而非血小板血液成分返回给供血者,这种供血者可以更频繁地献血,例如,每 14 天献血一次。

[0005] 单采(apheresis)血液处理技术在大量治疗过程中也发挥重要的作用。在这些方法中,从接受治疗的病人体内取出血液,被分离,并收集选取的部分,而其余的部分返回给病人。例如,病人在接受辐射治疗之前可以经受白细胞单采,因此,其血液的白血细胞成分被分离,收集和贮存以避免在辐射下曝光,或者,单采技术可以对有血液障碍的病人完成红血细胞交换,例如,镰状细胞贫血和地中海贫血,因此,可以去除病人的红血细胞成分,而提供的压缩红血细胞以及他的其余血液成分返回给病人。此外,单采技术可用于完成治疗有血小板增多病人的血小板排出和治疗有自身免疫疾病的血浆交换。

[0006] 普通的血液采集和单采系统通常采用把血液分离成各种血液成分的差分离心方法。在差分离心方法中,血液循环通过围绕中心旋转轴高速转动的消毒分离室。分离室的转动产生沿垂直于离心机中心旋转轴的分离转动轴取向的离心力。转动之后产生的离心力把血液样本中悬浮的颗粒分离成有不同密度的离散部分。具体地说,血液样本分离成几个离散相,它们是对应于含红血细胞的较高密度部分和含血浆的较低密度部分。此外,含血小板和白血细胞的中间密度部分形成红血细胞与血浆之间的界面层。在 US Patent No. 5,653,887 和 US Patent Application No. 10/413,890 中描述血液离心装置。

[0007] 为了实现连续的高产出血液分离，在大多数分离室中配置提取端口或收集端口。提取端口能够以可调整速率从分离室中排出物质，它通常设置在沿对应于离散血液成分的分离轴上的选取位置。然而，为了确保从选取的提取端口中流出的液体基本上限制于单相，分离血液成分之间的相界必须是在沿分离轴上的位置，因此，使提取端口接触单相。例如，若含白血细胞的部分太接近对应于富含血小板血浆的提取端口，则白血细胞可以进入从分离室中流出富含血小板的血浆流，从而使血液处理期间获取的分离成分退化。虽然借助于密度离心技术的普通血液处理方法能够有效地分离各种血液成分，但是，利用这种方法得到各种成分的纯度在许多治疗应用中往往不是最佳的。例如，血液样本的离心分离不能一致地(99%的时间)产生分离的血小板成分，在采集的每 3×10^{11} 个血小板中有小于 1×10^6 个白血细胞。血小板产物中存在白血细胞可以增大病毒暴露的风险并在注入到病人体内之后产生免疫并发症。

[0008] 由于单使用离心分离方法不能实现最佳的纯度，人们开发了基于过滤，淘析和亲和力基方法的若干个补充分离技术，用于实现使用血液成分作为治疗剂所需的最佳纯度。然而，这些技术往往降低可以实现的总产量，并可以降低被采集血液成分的治疗功效。在US Patent Serial No. 6,334,842 和 International Patent Application Serial No. PCT/US03/117764 中描述借助于过滤，淘析和亲和力基方法的典型血液处理方法和装置。

[0009] 利用密度离心法提取的血液成分纯度在当前是受普通离心装置和方法实现分离成分之间相界层位置的限制。沿分离轴的相界位置取决于若干个因素。第一，相界的位置取决于从分离室中流出各个血液成分的相对流速。第二，相界的位置取决于分离室围绕中心旋转轴的转速和经受分离的血液温度。第三，相界的位置随经受处理的血液组成而变化。血液样本的组成可以随不同的供血者和 / 或病人有很大的变化。此外，血液的组成随给定供血者或病人的时间有很大的变化，特别是当血液多次重复循环通过分离室之后。给定相界的位置对许多因素的灵敏度，它随不同的个人并在处理期间发生变化，重要的是监测血液处理期间的相界位置，可以确保最佳的分离条件并实现选取血液成分的理想纯度。此外，对于血液成分在处理期间发生的变化，精确描述相界的位置可用于调整并优化分离条件。

[0010] 虽然我们能够测量一个或多个相界(phase boundary)的位置，但是用于血液处理的普通光学监测和控制方法有重大的局限性。第一，普通的光学监测系统和方法，例如在US Patent No. 5,316,667 和 5,260,598 中所公开的方法，利用一维光学检测或一维光学扫描。因此，这些方法不能描述从血液处理装置的二维或三维区域中透射和 / 或散射光的强度。此外，这些方法不能测量从分离室中通过选取提取端口流出细胞物质的通量或纯度。第二，普通的光学监测方法缺少许多血液处理应用中所需的信噪比，因为光强的特征局限于单个光轴。例如，普通的光学监测方法缺少精确分辨白血细胞与其他血液成分之间相界位置所需的灵敏度，因为白血细胞包含的体积小于总血液体积的1%。所以，这些方法不能提供各种血液成分，例如，血小板和红血细胞，其中白血细胞水平减小到防止免疫并发症和病毒传播所需的程度。第三，普通的光学监测方法局限于固定的光学几何结构，且不能够监测位于多个不同光轴上密度离心机装置的区域。因此，借助于密度离心法监测和控制分离的普通光学方法功能基本上局限于监测分离室中相界的位置。

[0011] 根据以上的描述可以理解，我们需要用于监测和控制处理整个血液样本和血液成

分样本的方法和装置。具体地说，我们需要这样的光学监测方法和装置，它能够精确地描述利用密度离心法处理血液成分的分离，提取和收集。此外，我们需要用于血液处理的多功能光学监测和控制系统，它能够同时监测对应于分离区，样本标识区和血液成分提取区的多个区域。所以，本发明的目的是提供用于血液处理的这种方法，装置和装置元件，它能够高效率分离，描述和收集各个血液成分，具体地说，红血细胞，白血细胞，富含血小板的血浆和血浆。

发明内容

[0012] 本发明提供用于改进包括液体成分在内液体处理的方法，装置和装置元件，例如，血液，血液成分和从血液衍生的液体。本发明的方法，装置和装置元件能够监测和控制血液分离成各种离散成分并随后收集选取的成分。本发明包括借助于各种分离技术技术用于光学监测血液处理的方法，装置和装置元件，其中包括：密度离心，离心淘析，尺寸和形状过滤，亲和力色谱或这些技术的任意组合。本发明的方法，装置和装置元件能够描述被收集血液成分的组成和纯度，并能够测量被提取和收集血液成分的速率。此外，通过优化分离和提取条件，本发明的方法，装置和装置元件能够控制血液处理，可重复地获取血液成分的理想选取纯度和 / 或血液成分的组成。本发明可以改进静态血液样本或流动血液样本的处理。

[0013] 一方面，本发明借助于密度离心技术提供用于改进整个血液分离并随后收集选取分离血液成分的方法，装置和装置元件。具体地说，本发明涉及用于测量二维光强分布的光学方法，装置和装置元件，光强分布对应于被旋转分离室中分离血液成分透射和 / 或散射的光，具体地说，有一个或多个提取端口的光学单元的分离室。在一个实施例中，本发明测量的二维光强分布包括：密度离心机系统中装置元件的二维或三维图像，例如，分离室，光学单元和 / 或一个或多个提取端口，和其中放置的物质。测量的二维光强分布，包括密度离心机中装置元件的图像，可以提供与离心装置重要优化工作条件有关的定量信息。第一，本发明测量的二维光强分布提供经受分离的光学可鉴别血液成分之间一个或多个相界位置的现场和实时测量结果。第二，测量的透射和 / 或散射光的二维光强分布提供一个或多个分离血液成分组成的现场和实时测量结果，例如，从光学单元提取端口流出的分离血液成分。第三，测量的透射和 / 或散射光的二维光强分布提供通过光学单元中一个或多个提取端口从分离室流出细胞血液成分通量的现场和实时测量结果。第四，测量的透射和 / 或散射光的二维光强分布提供一种检测标识信息的装置，例如，标识号或洗液标识号，它对应于经受处理的血液样本和保持血液样本的药盒或容器。自动的样本和洗液标识是有利的，因为这个信息可用于确认对给定的样本选取并实施合适的血液处理过程。最后，测量的透射和 / 或散射光的二维光强分布提供这样一种装置，用于监测血液处理装置中分离室的对准并识别从分离室流出的液体泄漏。

[0014] 一方面，本发明涉及用于血液处理装置的多功能光学监测系统，具体地说，密度离心机。我们提供这样一种光学监测系统，它能够测量对应于从密度离心机上观察区中透射和 / 或散射光图形的二维透射和 / 或散射光强分布，例如，对应于分离室光学单元的观察区。在一个实施例中，本发明的动态光学监测系统能够测量包括观察区图像的二维透射和 / 或散射光强分布，在处理之前，处理时和 / 或处理之后可以有选择地调整观察区的位置。或者，本发明的光学监测系统能够测量对应于有可选择尺寸观察区的二维透射和 / 或散射光

强分布。或者，本发明包括有选取的固定位置观察区的光学监测系统。使用固定位置观察区可以提供能够产生高重复性图像的高度稳定监测系统。本发明的监测系统能够监测光学可鉴别成分之间相界层的位置，识别和跟踪经受处理的血液样本，检测分离室的泄漏和失调，监测被提取血液成分的组成，监测处理之前的血液样本组成，调整添加到血液样本中的抗凝结剂或其他血液处理剂的投药，以及描述从离心机中提取细胞血液成分的通量。

[0015] 另一方面，本发明涉及用于血液处理装置的多功能控制系统，具体地说，密度离心机。我们提供反馈控制系统，其中实时产生和处理二维透射和 / 或散射光强分布，光强分布对应于源自分离室上观察区中的光图形。获取的二维透射和 / 或散射光强分布可以作为传输到密度离心机中各个元件的控制信号基础。这些控制信号可用于有选择地调整经受处理血液样本的分离条件，例如，光学可鉴别成分之间相界的位置，和从密度离心机中流出分离成分的组成，纯度和流速。在一个优选实施例中，识别分离血液成分之间相界位置的分离室图像可用于选取从分离室中流出这些成分的流速。在这个实施例中，选取的流速可以在处理和提取期间提供和保持所需的分离程度。在另一个实施例中，实时获取和处理包括一个或多个提取端口图像的二维透射和 / 或散射光强分布，用于确定从分离室中经过提取端口流出细胞物质的组成和 / 或通量。在这个实施例中，被分离成分的通量可用于选取处理时间和收集特定血液成分选取量所需要的流速，或被分离成分的通量可用于确定被选取血液成分回到单采血液处理中供血者或病人的返回速率。在另一个实施例中，有选择地调整血液成分流速，用于选取被提取血液成分的组成和 / 或纯度。

[0016] 一种用于密度离心机的典型光学监测系统，它有围绕中心旋转轴转动的分离室，包括：至少一个光源，光收集单元和二维检测器。分离室围绕中心旋转轴的转动导致分离室中的血液成分按照沿垂直于离心机中心旋转轴取向的旋转分离轴上血液成分密度进行分离。光收集单元和二维检测器是这样安排的，它们周期性地与密度离心机上的观察区进行光通信。在一个实施例中，光源和二维检测器是这样安排的，分离室的光学单元周期性地转入和转出观察区。光源能够提供用于照明至少部分密度离心机的入射光束，最好是照明旋转分离室的光学单元，从而产生由经受分离血液成分透射、散射或透射与散射的光束。优选的光源能够产生这样的入射光束，其选取的波长范围包括，但不限于，可见光，红外光和 / 或紫外光。在一个实施例中，我们提供能够照明分离室光学单元中多个侧面的多个光源。

[0017] 光收集单元能够从观察区中收集光束。在一个实施例中，从观察区中收集的光束对应于由经受分离的血液成分透射和 / 或散射的光束，由诸如分离室的离心装置元件透射和 / 或散射的光束，或以上的两种光束。光收集单元引导被收集的光到二维检测器上。二维检测器检测从光收集单元中接收的光，并测量透射和 / 或散射光的二维光强分布，光强分布对应于透射和 / 或散射光的图形。在一个实施例中，光收集单元和二维检测器是这样安排的，在收集和检测期间，保持从观察区中散射和 / 或透射光的相对空间分布。在一个优选实施例中，二维检测器还能够产生一个或多个输出信号，输出信号对应于从观察区中透射和 / 或散射光的二维光强分布。在一个实施例中，输出信号发射到诸如计算机的装置，能够显示二维光强分布，存储二维光强分布和 / 或处理二维光强分布。或者，输出信号发射到诸如计算机的装置，能够控制密度离心机的运行设置。在一个优选实施例中，输出信号发送到装置控制器，它从获取的二维光强分布中确定若干个重要的工作参数。本发明的装置控制器能够确定光学可鉴别血液成分之间相界的位置，从分离室中流出细胞物质和非细胞物

质的通量,被提取血液成分的组成,血细胞比容,和血液样本中的溶血含量。在一个实施例中,装置控制器还能够实时量化从二维散射和 / 或透射光强分布中确定工作参数的不精确性。

[0018] 在有动态观察区的实施例中,可以有选择地调整血液处理装置上观察区的位置。在一个典型实施例中,通过改变光收集单元的位置和 / 或视场,可以调整观察区的位置。例如,在一个实施例中,光收集单元和二维检测器是这样安排的,它们是在沿垂直于中心旋转轴的检测轴上可选择位置。在这个实施例中,光收集单元和二维检测器沿检测轴的平移可以有选择地调整沿离心装置分离轴的观察区位置。在另一个实施例中,可以有选择地调整观察区的尺寸,例如,通过调整观察区的长度,宽度,或半径,或这些参数的任意组合。例如,通过改变一个或多个透镜或包含光收集单元的透镜系统的视场,可以调整观察区的尺寸。在一个实施例中,在处理之前,处理时和处理之后能够有选择地调整观察区的位置,尺寸或位置和尺寸,就可以提供能够观察和控制多个重要装置工作条件的多功能光学监测系统。

[0019] 另一方面,本发明包括:能够测量光学可鉴别血液成分之间相界位置的光学监测和控制系统。在这个实施例中,观察区是在这样的位置,可以观察光学可鉴别血液成分之间的相界,例如,在每次离心机转动时观察一次。例如,在一个实施例中,在分离室旋转之后,界面区就周期性地转入观察区。参照本发明中的界面区涉及分离室的面积,其中可以观察两个或多个分离相。典型的界面区涉及有一个或多个窗口的分离室区域,这些窗口透射通过分离血液成分的光束,例如,光学单元。例如,在一个优选实施例中,界面区是由光学单元确定,其中可以观察光学可鉴别血液成分之间的相界,例如,红血细胞与血沉棕黄色层之间的相界,和血沉棕黄色层与血浆之间的相界。在一个典型实施例中,可以观察混合相层内的相界,例如,血沉棕黄色层。例如,本发明提供这样一种装置,用于监测含白血细胞层与富含血小板的血浆层之间相界。

[0020] 在一个优选实施例中,照明分离室产生从界面区饿分离血液成分中透射和 / 或散射的光图形。光学可鉴别血液成分产生不同强度的透射光和 / 或散射光。所以,检测对应于观察区的透射,散射或透射和散射的光可以直接测量沿密度离心机分离轴的相界位置。在一个优选实施例中,光学可鉴别血液成分有透射和 / 或散射的光强,它们的光强差约为 30 个相对强度单位,其中相对强度单位的范围是 0-255 个强度单位,数值 0 相当于没有检测的光,而数值 255 相当于使检测器饱和的强度。在一个典型实施例中,观察区中至少有一个校准标记。本发明的校准标记具有熟知的光学性质,例如,吸收系数,散射截面,长度和宽度,并提供空间参照点,用于分辨沿分离轴的光学可鉴别血液成分位置。校准标记还提供用于优化光收集单元聚焦的参照并提供用于校准被测光强的亮度和 / 或彩色指数。

[0021] 在本发明中测量散射和 / 或透射光的二维光强分布是有利的,因为它可以灵敏地测量沿分离轴的一个或多个相界位置。例如,从 0.2-0.4 平方英寸观察区中采集散射和 / 或透射光的二维光强分布就可以测量相界的位置,其精确度是在约 0.0005 ± 0.0002 平方英寸之内。

[0022] 在另一个优选实施例中,本发明包括:能够现场测量密度离心机中经受处理的一个或多个血液成分组成的光学监测系统,例如,被提取的血液成分。参照这个语境下的组成涉及诸如被提取成分的给定血液成分中细胞物质和非细胞物质的数量,标识和纯度,例如,红细胞,白细胞和血小板的细胞物质,和血浆蛋白的非细胞物质。测量被选取的血液成分组

成包括,但不限于,测量细胞类型和浓度,和给定分离成分或混合成分的纯度。组成测量结果可用于预测产量和质量。典型的组成测量结果还可用作优化分离和提取条件的控制信号基础,从而实现一个或多个被提取成分的理想组成。在本发明的一个实施例中,观察区是在这样的位置,可以至少观察一个被分离的血液成分。例如,在一个实施例中,当分离室围绕中心旋转轴转动时,组成监测区周期性地转入观察区。参照本发明的组成监测区涉及至少一个被分离成分占用的部分分离室,例如,分离室光学单元的提取端口。在一个实施例中,分离室是这样安排的,在照明分离室之后,光透射通过至少一个被分离成分以提供组成的测量结果。透射光是由光收集单元收集并由二维检测器检测。在一个实施例中,观察区的位置可用于提供沿分离轴的连续测量结果。或者,光收集单元和检测器是在这样的位置,当离心机旋转时,一个或多个提取端口周期性地转入观察区。利用二维光学成像可以精确地描述沿多个分离轴的样本组成,从而得到提高灵敏度的理想信噪比平均值。

[0023] 血液或血液成分透射的光强取决于细胞和非细胞成分的浓度和光学性质以及光通过分离室的光程长。所以,测量透射通过分离室的光强图形可以提供被选取血液成分组成的多个测量结果。本发明中测量散射和 / 或透射光的二维光强分布是有利的,因为它可以提供一种用于测量被提取分离成分的纯度和 / 或通量的方法,该方法不同于普通一维光学检测或扫描方法。

[0024] 另一方面,本发明包括:能够测量从分离室提取端口中流出一个或多个细胞血液成分通量和 / 或组成的光学监测系统,例如,光学单元的提取端口。在这个实施例中,观察区是在密度离心机上,因此,可以观察分离室中至少一个提取端口。在一个实施例中,例如,当分离室围绕中心旋转轴转动时,至少一个提取端口周期性地转入观察区。在一个优选实施例中,分离室是这样地被照明,可以使光透射通过至少一个提取端口。当细胞成分传输通过提取端口时,光被给定的成分吸收和 / 或散射。通过监测透射和 / 或散射光的二维光强分布和瞬时图形,从分离室中流出的细胞物质能够被量化并具有作为时间函数的特征。在一个实施例中,本发明的观察区是在这样的位置,可以得到透射和 / 或散射光的二维光强分布,它表示从分离室中流出细胞和非细胞物质,最好是,在一些应用中,它表示从分离室光学单元中流出细胞和非细胞物质。因为细胞物质吸收和 / 或散射入射光束,通过测量透射光区强度作为时间的函数,可以确定传输通过被选取提取端口的细胞物质通量。在一些情况下,例如,较大的透射和 / 或散射光强比较小的透射和 / 或散射光强有较大的细胞物质浓度。本发明包括这样一些实施例,其中至少部分的观察区是在这样的位置,在提取端口周期性地转入观察区时,它接触对应于红血细胞,白血细胞,富含血小板的血浆和 / 或血浆的被分离成分。

[0025] 另一方面,本发明包括:能够监测血液处理之前血液样本组成的光学监测系统。例如,本发明的光学监测系统从血液处理装置的一个或多个入口中产生散射和 / 或透射光的二维光强分布,例如,密度离心机的入口。被流动通过入口的血液样本透射和 / 或散射的光强可以实时测量输入血液样本的重要质量,例如,血液样本中的溶血量,血细胞比容,血液样本中的血脂丰度和血液样本组成的其他测量结果。本发明这个特征的优点是,在处理之前血液样本组成的测量结果与血液处理期间和血液处理之后血液样本和血液成分组成的测量结果相关,从而可以更好地理解被选取的血液处理过程或治疗。

[0026] 本发明包括这样一些实施例,其中在获取每个散射和 / 或透射光的二维光强分布

之后,可以测量和分析多个离心机工作参数。在一个实施例中,例如,本发明包括:这样一种光学监测系统,它能够同时确定至少两个光学可鉴别血液成分之间至少一个相界的位置,至少一个被分离血液成分的组成,和从分离室提取端口中流出一个或多个细胞血液成分的通量和/或组成。在这个实施例中,观察区是在密度离心机上,因此,在分离室围绕中心旋转轴转动时,可以分别观察光学可鉴别血液成分之间的相界,一个或多个被分离的成分,一个或多个入口,和至少一个提取端口。例如,典型的分离室设计成这样,在从分离室中散射和/或透射光的单个二维光强分布形成的图像中,可以容易地观察相界,提取端口,入口,和被分离的成分。本发明的这种功能特征可以同时监测血液系统的多个工作条件,从而可以分析两个或多个工作参数之间的相关,并用于精确的装置控制。此外,本发明的方法包括装置控制方法,其中利用对应于密度离心机多个工作条件的实时测量结果的输出信号,可以控制血液处理系统。相对于普通一维扫描或成像技术提供的控制,这种功能特征能够改进装置的控制。

[0027] 本发明的观察区还包括不同于分离室中观察被分离血液成分所选区域的区域。在一个实施例中,观察区包含血液样本的识别区,例如,条形码或其他的样本标记。这个实施例可以有效识别和跟踪被处理血液产品。或者,观察区包含用于检测密度离心机中血液泄漏的区域,或在血液处理之前,期间或之后用于检测分离室的不正确或正确对准的对准区。此外,本发明可以检测一种血液成分溢出到另一种血液成分的收集端口。在这个语境下,溢出是指这样的过程,分离室中分离层的位置发生变化,因此,分离层接触对应于不同分离成分的提取端口的小孔。

[0028] 另一方面,本发明包括:用于密度离心机装置的控制系统。在这个实施例中,本发明的光学监测系统耦合到一个或多个离心机装置控制器。在一个实施例中,本发明的离心机装置控制器从二维检测器中接收输出信号,实时传输该输出信号,并调整所述离心装置的工作条件以实现理想的分离程度和理想的被提取血液成分组成。在包括反馈装置控制器的另一个实施例中,该装置控制器和光学监测系统进行这样的耦合,其中输出信号发送到能够调整从分离室中流出一个或多个分离血液成分流速的控制器,输出信号对应于从包含一个或多个相界和/或一个或多个提取端口的界面区中散射和/或透射光的二维光强分布。在这个实施例中,控制器调整各种血液成分的流速,从而可以有选择地调整一个或多个相界沿分离轴的位置,因此,选取的提取端口与单种血液成分之间有液体流动。类似地,本发明包括反馈装置控制器,其中输出信号发送到能够调整从分离室中流出一个或多个分离血液成分流速的控制器,输出信号对应于从一个或多个提取端口中散射和/或透射光的二维光强分布。在这个实施例中,控制器调整各种血液成分的流速以实现理想的被提取血液成分组成。

[0029] 另一方面,本发明能够测量包括一个或多个血液成分占用分离室区域三维图像的二维散射和/或透射光强分布,例如,提取端口的区域。在这个实施例中,收集并检测照明观察区产生的光束。在一个实施例中,对于被监测分离室区域中不同层细胞成分的光散射制作模型,按照统计方式产生三维图像。产生三维图像是有利的,因为它可以测量沿对应于分离室中深度的第三个轴的分离血液成分组成。这种测量可用于描述不同的血液成分流入到分离室和/或通过不同分离室深度设置的输出端口。在另一个实施例中,本发明能够测量从分离室中荧光物质的二维光强分布。本发明的这个特征能够根据获取的二维荧光光

强分布产生二维或三维图像。在这个实施例中,荧光的激励是借助于激励光束的照射。然后,按照这的方式收集并检测产生的荧光,可以产生二维或三维图像。这个实施例对于监测和控制荧光标记物质的分离是特别有用的,例如,荧光标记的细胞或血蛋白。

[0030] 在另一个实施例中,本发明提供用于离心血液处理分批血液样本的控制系统,最好是,整个血液样本或血液样本,它包括容器或药袋中所含一个或多个血液成分。在 US Application Serial No. 10/413890 中描述用于处理分批样本的典型方法和装置。在一个实施例中,初始液体密封容器中包含的一个或多个血液样本连接到密度离心机的转子,可以使血液样本围绕中心旋转轴转动。离心机的转动产生分离样本成分的离心力,它是按照沿垂直于中心旋转轴取向的旋转分离轴的密度进行分离。一旦血液样本经受分离,从初始液体密封容器中指令提取离散的血液成分,其中通过连接到多个物理分离液体接收容器的一个或多个输出端口。离散的血液成分是借助于泵浦提取或通过引入惰性液体,它能够迫使分离的样本从液体密封容器中流出。在一个优选实施例中,本发明提供用于监测和控制血液成分流速和流动路径的装置,其中血液成分流入到对应于被提取成分的选取液体接收容器中。

[0031] 在一个实施例中,本发明的光学监测和控制系统按照这样的方式耦合到分批样本离心机,在处理期间可以实时监测光学可鉴别物质之间的相界,被提取成分的纯度和组成,和被提取成分的通量。此外,本发明提供用于控制分离血液成分取出的装置,因此,离散的成分可以被分别地收集在分开的液体接收容器中。例如,包括旋转初始液体密封容器图像的二维散射和 / 或透射光强分布用于选取从初始液体密封容器中的泵出速率或流入到初始液体密封容器中的惰性液体流速,确保仅仅被选取的成分引导到选取的液体接受容器中。在一个优选实施例中,本发明的监测系统能够监测在提取时给定成分容器中的变化,这是通过测量从分离室中散射和 / 或透射光的二维光强分布,它对应于光学可鉴别成分之间的相界或对应于一个或多个提取端口。在基本上完成选取成分的提取之后,本发明的光学监测和控制系统还能够交换液体接收容器与初始液体密封容器的液体流动。或者,本发明的光学监测和控制系统能够调整被提取成分的泵浦速率,用于确保相邻的成分没有被收集在相同的液体接收容器中。在一个优选实施例中,本发明的光学监测和控制系统能够产生触发多通道阀门或夹具的输出信号,可以转向对应于相邻成分的样本流入到分开的液体接收容器中。

[0032] 与用于血液样本离心的普通一维光学监测或扫描方法比较,收集和处理对应于观察室图像的二维散射和 / 或透射光强分布有多个优点。第一,包括观察区图像的二维散射和 / 或透射光强分布提供一种重大改进的装置,与一维测量比较,用于光学可鉴别血液成分之间的鉴别并测量这些成分相界的位置。一维光学扫描或监测提供对应于单个光轴的单个光强图形。与此对比,本发明提供的二维散射和 / 或透射光强分布包括对应于多个光轴的光强图形。所以,每个二维散射和 / 或透射光强分布提供沿分离轴的相界位置的多个测量结果。对每个被监测光轴的光强取平均可以提高信噪比的测量结果,它比一维测量结果高出约 10 倍。本发明中观察到的信噪比提高可以提供更可重复的相对相界位置测量结果并提供更精确校准的绝对相界位置。此外,与普通的一维扫描和成像方法比较,提高的信噪比可以使本发明能够直接测量任何部分血液样本的组成和纯度,具体地说,给定分离血液样本的组成和纯度。

[0033] 第二,测量二维区域上的光强可以减少分离血液成分中异质引起的问题。各种细胞血液成分展示细胞类型,大小,形状和光学性质的分布,例如,吸收常数和散射系数。因此,沿分离轴上不同点的散射和 / 或透射光强图形展示分离室的不同区域上可变化程度。收集与多个光轴相关的光束可以按照统计方法处理各种细胞成分中的异质效应。在本发明的一个方面,按照统计方法分析每个散射和 / 或透射光的二维光强分布,可以测量给定血液成分的平均光学性质。此外,本发明的装置和方法可以定量地测量与沿分离室设置的血液成分组成相关的不精确性,从而可以精确地描述所获得提取成分的纯度可重复性。能够描述所获得纯度的不精确性可以定量地评价用于建立条令性核准的质量保证。

[0034] 第三,收集和检测对应于二维区域的散射光可以直接测量从分离室提取端口流出的细胞物质组成和通量。从分离室中经提取端口提取经受分离的血液细胞成分,提取端口包括沿分离轴延伸选取距离的管道。通过提取端口的血液成分通量不是空间均匀分布的。相反,细胞成分的流动通常展示很大的空间非均匀性。所以,为了精确地测量在给定时间从分离室流出的细胞物质通量,需要知道在垂直于射出细胞成分流的区域上透射光强分布。二维散射和 / 或透射光强分布可以提供对应于与分离室中物质流垂直的多个轴上的测量结果。这就提供一种用于测量从分离室中流出细胞物质通量和组成的灵敏装置。二维检测对于描述从分离室中流出细胞物质的通量和组成是重要的,因为这种物质通常是非均匀地分散在提取端口。

[0035] 第四,检测对应于二维区域的光束还提供能够同时监测对于控血液处理极为重要的多个工作条件。与普通的光学监测技术比较,本发明的方法和装置能够是多功能运行,因为测量的二维散射和 / 或透射光强分布对应于多个不同的光轴。在本发明中,参照多功能运行涉及光学监测系统能够监测和 / 或控制多个对于密度离心机最佳运行极为重要的工作或实验条件。根据单个二维散射和 / 或透射光强分布,能够同时产生和分析多个测量结果在本发明中是有利的,因为它可以使各种测量结果进行相关和分析,用于更好地明白离心机在血液处理期间的工作条件。例如,本发明的光学方法能够同时监测相界位置,提取成分的组成,从提取端口流处的成份通量,血液样本的标识,血液样本从分离室中泄漏的存在,或以上这些的任意组合。此外,能够有选择地调整观察区的位置和尺寸可以扩展本发明光学监测系统的功能。具有多功能运行的光学监测和控制系统是有利的,因为它可以大大减小与个人监督血液处理装置相关的时间,精力和花费。此外,本发明的装置和方法提供高度可重复的分离条件,它能够产生有良好特性和高度可重复组成的分离血液成分,即,它有很高的纯度。此外,多功能监测和控制系统能够处理血液分离条件的快速变化,并设计成可以监督有典型组成的血液样本处理,例如,在治疗过程中遇到的血液样本。

[0036] 另一方面,本发明提供用于血液处理的光学监测和控制系统,它利用不同于纯密度离心的分离方法,例如,基于形状,大小,沉淀速度,扩散速率,表面化学特性或这些技术任意组合的分离。例如,本发明能够借助于多级处理的监测和控制血液处理。在多级处理的一个优选实施例中,首先,借助于密度离心法,使血液样本被分离成离散的血液成分。其次,从密度离心例中提取一个或多个选取的血液成分,然后利用形状和大小的过滤方法作进一步的分离,离心淘析,亲和力色谱法,或这些方法的任意组合。在这个实施例中,本发明的光学监测和控制系统可以控制这两级中所获取的分离程度。

[0037] 在一个优选实施例中,利用密度离心法与离心淘析法的组合实现二级血液处理。

在 US Patent No. 6, 334, 842 中描述利用离心淘析的典型血液处理方法和装置。在一个优选实施例中, 借助于第一级的密度离心法, 血液样本被分离成血液成分, 并提取选取的血液成分或多个血液成分, 再借助于离心淘析接受进一步的处理。在一个优选实施例中, 选取的血液成分被引入到液体淘析缓冲液流中, 并传输到位于自旋离心机中的管道状分离室。当液体缓冲液流动通过分离室时, 该液体清除较小尺寸, 较慢沉淀的细胞走向分离室内的淘析边界。然而, 较快沉淀的细胞迁移到有最大离心力的分离室区域。通过选取流过管道状分离室的合适液体流速, 较快沉淀的细胞和较慢沉淀的细胞从分离室中被分开地提取和随后的收集。所以, 密度离心法与离心淘析法的组合提供一种基于密度和沉淀速度的分离血液成分的方法。

[0038] 本发明的方法, 装置和装置元件能够监测和控制多级血液处理。具体地说, 本发明的监测和控制系统能够产生包括第一级和第二级血液处理中血液分离图像的二维散射和 / 或透射光强分布。第一, 本发明的监测系统能够测量从密度离心机的分离室中散射和 / 或透射光的二维光强分布, 它描述血液成分的组成, 纯度和提取速率, 选取的血液成分通过离心淘析法作进一步的处理。此外, 在本发明的一个方面, 二维散射和 / 或透射光的光强分布用于优化第一级中的分离和提取条件, 然后在第二级中通过附加处理实现理想的组成。例如, 一个实施例中, 这样选取和保持第一级中的相界位置, 使得含血小板的血液成分中存在最小数量的红血细胞和 / 白血细胞, 并在第二级中对选取的血液成分作进一步处理。第二, 当淘析室围绕寄信机的中心轴旋转时, 本发明的光学监测和控制系统能够测量包括淘析室图像的二维散射和 / 或透射光强分布。从淘析室中散射和 / 或透射光的二维光强分布可以直接测量经受附加处理的血液成分组成, 它可以与第一级中通过监测分离获得的测量结果进行比较, 用于评价提取期间获得的分离程度。例如, 从淘析室中散射和 / 或透射光的二维光强亮度或彩色可以测量选取血液成分的组成以作进一步处理, 例如, 淘析室中红血细胞的丰度。

[0039] 此外, 本发明产生的二维散射和 / 或透射光强分布提供直接测量第二级中分离子成分的组成, 和通量。描述选取子成分的组成是有利的, 因为它可以确保收集的子成分适用于输血或输注治疗。例如, 本发明的方法可用于白细胞减少方法, 其中通过描述含血小板子成分以确保白血细胞是足够低特性, 可以避免在输注时与多余免疫反应和病毒传播有关的并发症。或者, 本发明的方法可用于描述含提取白血细胞子成分的免疫治疗, 并优化第二级中的分离条件, 从而使纯化子成分中的红血细胞和血小板水平减至最小, 或收集特定的白血细胞类型。

[0040] 本发明的方法, 装置和装置元件可用于监测和控制不同于血液分离成各种成分的血液处理。本发明能够监测和控制操作的典型处理应用包括, 但不限于, 血液成分清洗, 病原体减少和病原体去除, 红血细胞去除甘油, 和添加血液成分和 / 或血液处理剂到血液样本中。

[0041] 另一方面, 本发明提供一种用于检测血液处理期间红血细胞中发生的溶血和溶血程度, 特别是在离心操作时。溶血可以发生在血液处理期间, 当血液样本的运动导致红血细胞的退化, 从而形成血红蛋白的释放。在它释放之后, 血红蛋白迁移到密度较小的血液成分, 例如, 含血浆的成分。本发明能够光学监测自由血红蛋白的释放和迁移到较低密度的血液成分, 因为血红蛋白能够很强地吸收可见光谱中的光, 特别是在约 500nm 至 600nm 的波长

范围内,因此,减小检测的光强。所以,测量的二维散射和 / 或透射光强分布可用于确定这个波长范围内的光吸收,从而描述血液处理期间的溶血程度。在这些测量中,在 500nm 至 600nm 的波长范围内较大的吸收对应于导致很大溶血的分离条件。此外,在一个实施例中,这种测量结果可用作控制信号的基础,用于优化血液处理装置中的流动条件以减少溶血的发生。在一个实施例中,利用绿光和红光照明较低密度的血液成分,并收集和检测对应于每种照明颜色的透射光,散射光,或透射光和散射光。比较每种照明颜色的散射和 / 或透射光强度,可以精确地测量样本中的溶血程度。

[0042] 另一方面,本发明提供提供用于监测和控制密度离心机的方法,它能够至少分离两个光学可鉴别的液体成分,并有围绕中心旋转轴转动的分离室,其中离心机分离室中的所述成分沿围绕中心旋转轴转动的分离轴分离,包括以下步骤:(1)利用光源提供的入射光束照明密度离心机;(2)收集从密度离心机上观察区中的光束,并引导所述光束到二维检测器上;(3)至少部分的观察区是在这样的位置,可以观察到相界;(4)利用所述二维检测器检测所述光束,该检测器产生从所述观察区中散射和 / 或透射光的二维光强分布;和(5)测量沿所述分离轴的所述血液成分之间至少一个相界。任选地,本发明的方法还包括步骤:测量从分离室中经提取端口流出的血液成分组成。任选地,本发明的方法还可以包括步骤:调整所述离心装置的工作条件以实现所述光学可鉴别成分的基本分离。

[0043] 通过以下的描述,例子,附图和权利要求书对本发明作进一步的说明。

附图说明

[0044] 图 1 是本发明光学监测和控制系统的示意图。

[0045] 图 2 是用于本发明中光收集单元和二维检测器的侧视图。

[0046] 图 3 是用于本发明中光收集单元和二维检测器的前剖视图。

[0047] 图 4 是安装配置的顶部平面图,可以有选择地调整光收集单元和二维检测器的位置。

[0048] 图 5 是本发明监测系统观察区的示意图。

[0049] 图 6 是图 6A 和 6B 所示扩展区的分离室光学单元顶视平面图。图 6A 和 6B 表示图 6 中所示扩展区的本发明方法产生的图像示意图,其中的人体血液样本被分离成血液成分。图 6A 和 6B 中的图像说明本发明的方法和装置能够监测和控制分离血液成分之间相界的位置。在图 6A 和 6B 中,三角形代表白血细胞和血小板,圆形代表红血细胞,而直线区域代表血浆。

[0050] 图 7 表示本发明方法产生的密度离心机旋转分离室图像。图 7 中的图像包括相界监测区和白血细胞提取端口监测区。分析图 7 中的图像可以测量从分离室中流出细胞物质的组成和通量。图 7 中的三角形代表白血细胞和血小板,圆形代表红血细胞,而直线区域代表血浆。

[0051] 图 8 表示在白血细胞收集期间测量的相界位置(底部的两条曲线)和通过提取端口监测区的透射光强度(顶部的两条曲线)与时间的关系。图 8A 表示对应的 50 点移动平均。实心菱形(标志为 RBC 像素)对应于含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界的位置,空心正方形(标志为血小板像素)对应于含血小板成分与血沉棕黄色层之间相界的位置,实心三角形(标志为提取端口工具 #1)对应于通过第一通量监测区的中值透射光强度,而 X 标

记(标志为提取端口工具 #2)对应于通过第二通量监测区的中值透射光强度。

[0052] 图 9 表示观察的白血细胞浓度作为通过第二通量监测区(X 标记,+ 标记和 - 标记)的中值透射光强度函数的一系列曲线,它对应于插图中指出的转速(RPM)。图 9 还表示被提取物质的血细胞比容作为通过第二通量监测区(菱形标记,正方形标记和三角形标记)的中值透射光强度函数的曲线,它对应于插图中指出的转速(RPM)。

[0053] 图 10 表示被提取物质中白血细胞的浓度作为含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界位置(表示为被收集图像的像素高度)的函数,它对应于插图中指出的转速(RPM)。

[0054] 图 11 表示能够控制血液处理的本发明典型主 - 智能从属控制系统示意图。

[0055] 图 12 表示密度离心机血液处理装置的自动计算机可控过程控制系统的示意流程图。

[0056] 图 13 表示本发明方法中所用典型控制驱动器与 APC 子系统结构关系的示意图。

[0057] 图 14 表示本发明方法中所用典型过程控制与 APC 子系统结构关系的示意图。

[0058] 图 15 表示本发明方法中所用 APC 执行程序与 APC 驱动器,图像数据表容器和控制子系统内 APC 元件之间的典型结构关系。

[0059] 图 16 表示用于图像数据分析器任务的状态图表示意图。

[0060] 图 17 表示本发明的 APC 驱动器元件的典型结构。

[0061] 图 18 表示本发明方法中所用 APC 驱动器任务的典型高级状态图。

[0062] 图 19 表示本发明的 APC 图像处理机元件的典型结构。

[0063] 图 20 表示本发明方法中所用图像分析器任务的典型状态图。

[0064] 图 21A 表示借助于密度离心用于监测血液处理的本发明光学单元的旋转侧视图。图 21B 表示本发明典型提取端口设计的剖面图。图 21C 表示本发明另一种提取端口设计的剖面图,其中第一提取端口和第二提取端口各自有矩形横截面形状的轴向孔。

[0065] 图 22 表示本发明光学监测和控制系统的顶视图,它适合借助于密度离心的血液处理。

[0066] 图 23 表示对应于图 22 中所示解剖轴 1200 的剖面图。

[0067] 图 24 表示图 22 和 23 中所示光学监测和控制系统的侧视图。

[0068] 图 25 表示本发明方法和装置中所用底部脉冲式 LED 光源的分解侧视图。

[0069] 图 26 表示利用顶部和底部脉冲式 LED 光源触发器和触发器延迟设置产生的同步光脉冲方法的功能流程图。

[0070] 图 27 表示传输通过提取端口的分离血液成分的白血细胞浓度(正方形标记)和血细胞比容(菱形标记)的测量结果作为透射通过提取端口的测量平均光强函数的曲线图。

具体实施方式

[0071] 参照附图,类似的数字表示类似的元件,而出现在多个附图中的相同编号是相同的元件。此外,还有以下的定义:

[0072] 术语“光”和“电磁辐射”具有相同的意义,并表示电场和磁场的波,且它们还具有粒子的性能。用于本发明方法的光包括: γ 射线,X 射线,紫外光,可见光,红外光,微波,无线电波或其任意组合。

[0073] “景深”是指图片和 / 或图像中可接受清晰度的区域,它们延伸在对象平面之前和

之后。景深可以定量地描述为图片和 / 或图像中可再现的距离范围，在此距离范围，图像的清晰度小于该图像的最清晰部分。术语“景深”的意义可以解释成与专业人员所理解这个术语的意义一致。光收集单元可以用它的景深描述。

[0074] “光学可鉴别”是指两个或多个被照明物质的光学特性差别。光学可鉴别物质可以有不同的吸收系数，消光系数，散射截面，荧光激励波长，磷光激励波长，发射波长，或这些特性的任意组合。因为大部分物质的光学特性与波长有关，在选取波长范围的光照明这种物质时，就可以光学鉴别它们。本发明中所用的典型光学可鉴别物质包括，但不限于，红细胞，嗜曙红细胞，嗜碱细胞，单核细胞，淋巴细胞，粒细胞，血小板，血浆蛋白，和血浆。典型光学可鉴别物质还包括这样的物质，它包含血液处理装置或血液样本容器，例如，诸如塑料的聚合物，金属，和玻璃。

[0075] “从分离室流出细胞物质的通量”是指细胞的数量，例如，红细胞，白细胞，血小板，或其任意的组合，它们在每单位时间通过规定的面积，例如，血液处理装置提取端口的横截面，这种血液处理装置包括：密度离心机，淘析分离室或过滤分离装置。细胞物质通量的单位可以表示成：(细胞数目) $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 。

[0076] “光通信”是指两个或多个单元的定向，例如，光能够从一个单元传播到另一个单元。光通信中的单元可以借助于一个或多个附加的单元，例如，反射器，透镜，光纤耦合器，波导或其任意的组合。在本发明的一个实施例中，一个或多个光源和光收集单元可以放置成与血液处理装置上的观察区进行光通信，诸如密度离心机的血液处理装置。在这个实施例中，来自一个或多个光源的至少部分光被引导到观察区，而光收集单元是在这样的位置，它能够收集从观察区中透射，散射或透射与散射的至少部分光。

[0077] “光收集单元”是指收集光并按照指定方式分配收集光的某种装置或装置元件。本发明所用的光收集单元能够收集照明到血液处理装置上观察区产生的至少部分透射光，散射光或透射光和散射光。本发明的典型光收集单元能够收集这样的光，它在二维检测器上产生观察区的图像。本发明的光收集单元包括，但不限于，固定焦点透镜，球面透镜，柱面透镜，非球面透镜，广角透镜，变焦透镜，凹透镜，凸透镜，双凹透镜，双凸透镜，包含多个透镜的透镜系统，波导，光纤耦合器，反射器，球面反射镜，非球面反射镜，棱镜，光阑，透镜，或这些元件的任意组合。本发明的光收集单元能够引导收集的光到另一个光学装置或装置元件上，例如，二维检测器。光收集单元至少包含一个有选择调整视场和 / 或焦距的透镜系统。光收集单元可以沿垂直于中心旋转轴的检测轴平移。

[0078] “视场”是指光检测系统收集和检测的光线角分布，例如，与二维检测器进行光通信的光收集单元。本发明的二维成像系统视场是部分被照明的物体或多个物体，它表示成二维图像。本发明的光检测系统可以有固定的视场或可选择调整的视场。

[0079] “血液处理”是指操作血液样本或其成分以实现其组成的变化。血液处理包括这样一些方法，把血液或其成分分离成它的成分或子成分，白细胞减少，病原体灭活，血液过滤，氧化血液和血液成分，透析，血液纯化或清洁，病原体去除，血液和血液成分加温，血液成分清洗，和红血细胞除去甘油。本发明提供改进的血液处理方法，其中基于密度，大小，扩散速率，沉淀速度，表面化学性质，或这些特许的组合，把血液或其成分分离成它的成分或子成分。

[0080] “观察区”是指物体或多个物体的被照明部分，它产生透射光，散射光，或透射光

和散射光,其中至少部分的光是由光收集单元收集并由二维检测器检测。在本发明的一个优选实施例中,观察区放置在血液处理装置,血液处理装置的元件,例如,光学单元,或血液样本容器。观察区的大小和位置是由光收集单元的视场,光收集单元与血液处理装置的位置,二维检测器的面积和二维检测器相对于光收集单元的位置确定。在一个实施例中,通过控制光收集单元相对于血液处理装置的位置和光收集单元的视场,可选择调整观察区的大小,形状和位置。在本发明一个实施例中,在观察区中可以观察到光学可鉴别成份之间一个或多个相界。在另一个优选实施例中,在观察区中可以至少观察一个分离的成分。在另一个优选实施例中,在观察区中可以至少观察一个提取端口。

[0081] “界面区”是指血液分离装置的区域,其中可以观察到两个或多个光学可鉴别相。例如,在一个实施例中,界面区是由分离室的区域确定,其中可以观察到含红血细胞成分与含血浆成分之间的相界。在另一个实施例中,界面区是由分离室的区域确定,其中可以观察到含红血细胞成分与含混合相白血细胞和血小板成分之间相界和含混合相白血细胞和血小板成分与含血浆成分之间的相界。在另一个实施例中,可以观察到含白血细胞成分与含血小板成分之间的相界。在本发明中,从界面区中散射和 / 或透射的二维光强分布可以提供沿多个分离轴的一个或多个相界层的位置测量结果。在一个典型实施例中,界面区是分离室的光学单元。

[0082] “组成监测区”是指由至少一个分离相占用的部分血液处理装置。例如,成分监测区可以由密度离心机中分离室的区域确定,其中光透射通过入射光束照明分离室中的一个或多个离散相。因为光通过分离复合物的透射取决于细胞和非细胞物质的特性和浓度,监测来自组成监测区的散射光,透射光或散射光和透射光可以提供至少一个成分或其任意组合的特性,浓度,细胞类型,和纯度。在一个典型实施例中,成分监测区是分离室的光学单元中提取端口。

[0083] “血液样本”和“血液”具有相同的意义,它是指整个血液,一个或多个血液成分,一个或多个血液产品,或其任意的组合。此处使用的“血液成分”和“血液产品”包括:细胞血液成分,非细胞血液成分,细胞血液成分和非细胞血液成分的组合。典型的细胞成分包括,但不限于,红血细胞,白血细胞,和血小板,以及这些物质的组合。白血细胞包括:单核细胞,粒细胞,无粒细胞,淋巴细胞。典型的非细胞成分包括,但不限于,血浆,溶解盐,和矿物质和血浆蛋白。血液成分还可以分解成血液子成分。

[0084] “二维检测器”是指能够测量散射和 / 或透射的二维光强分布的任何检测器,例如,对应于部分血液处理系统或元件图像的散射和 / 或透射的二维光强分布。典型的二维检测器测量这种散射和 / 或透射的二维光强分布,它包括血液处理系统中分离室上观察区的图像。任选地,二维检测器产生一个或多个输出信号,它被另一个装置元件接收作为输入信号。本发明的优选二维检测器包括,但不限于,电荷耦合器件(CCD),二维光电二极管阵列,二维光电导阵列,二维热电阵列,数字摄像机,互补型金属氧化物半导体(CMOS)检测器,多个光电二极管和多个光电倍增管。二维检测器可以测量对应于单色图像或彩色图像的散射和 / 或透射的二维光强分布。在一个实施例中,本发明的二维检测器能够可选择检测对应于选取波长范围的光。在一个实施例中,本发明的二维检测器可以测量散射和 / 或透射的多个二维光强分布,它对应于多个选取的波长范围,例如,对应于红光,绿光和蓝光的波长范围。

[0085] “分离轴”是指这样的轴，在密度离心机中沿该轴可以分离有不同密度的血液成分。因为分离室是围绕密度离心机的中心旋转轴转动，产生的离心力是沿分离轴的方向。因此，多个轴围绕密度离心机的中心旋转轴转动。在一个优选实施例中，本发明的光学监测方法能够沿分离轴测量光学可鉴别成分之间一个或多个相界的位置。

[0086] “通量”是指细胞物质，非细胞物质或细胞物质和非细胞物质穿过确定平面的速率。通量可以表示成以下的单位： $(X \text{ 数目}) \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ，其中 X 是细胞血液成分和非细胞血液成分。在一个优选实施例中，本发明的光学监测方法能够测量细胞成分的通量，细胞成分包括，但不限于，红血细胞，嗜中性白细胞，嗜曙红细胞，嗜碱细胞，单细胞，淋巴细胞，血小板，或这些细胞的任意组合，它们通过分离室的提取端口。

[0087] “图像”是指源自观察区的一个或多个光图形的视觉表示。本发明的图像可以是二维图像或三维图像。本发明提供各种方法和装置，因此，测量的散射和 / 或透射的二维光强分布可以提供对应于观察区的图像，例如，放置在密度离心机中分离室和 / 或光学单元上的观察区。在一个实施例中，本发明方法和装置产生的图像对应于在密度离心下从一个或多个血液成分中散射，透射或散射和透射的光，例如，血液样本的成分。或者，本发明方法和装置产生的图像对应于从密度离心机的区域中散射，透射或散射和透射的光，例如，分离室的光学单元。本发明方法和装置测量的散射和 / 或透射的二维光强分布可用于确定沿分离轴的光学可鉴别成分之间相界的位置，从分离室流出细胞或非细胞物质的通量和组成，血液样本的特性，和含血液样本的药盒或容器的特性。

[0088] “分辨率”是指光学测量的能力，它描述包含源自观察区光图形的图像。分辨率越大，则图像越清晰。二维光学测量的分辨率通常表示成以下公式所示水平和垂直轴上的像素数目：

[0089]

$$\text{水平分辨率} = \frac{(P_h)}{L_h} \quad (\text{I})$$

[0090]

$$\text{垂直分辨率} = \frac{(P_v)}{L_v} \quad (\text{II})$$

[0091] 其中 P_h 和 P_v 分别是沿水平轴和垂直轴延伸的像素数目，而 L_h 和 L_v 分别是沿水平轴和垂直轴的图像长度。本发明的光学监测系统能够产生观察区的高分辨率图像。

[0092] “外部照明”是指物体的照明并产生散射光。在外部照明中，光被引导到沿照明轴的物体上，照明轴不同于收集和检测散射光的光轴。

[0093] “平行”是指这样的几何结构，其中两个表面的各点之间有相同的距离并有相同的方向或曲率。基本平行是指这样的几何结构，其中与绝对平行度的角偏差小于 10 度，在某些应用中最好小于 0.5 度。本发明包括用于血液处理的光学单元，其中光学单元含多个放置成基本平行的多个光学表面。

[0094] 在以下的描述中，我们详细说明本发明装置，装置元件和方法的多个具体细节，为的是充分地解释本发明的精确性质。然而，专业人员应当明白，可以在没有这些具体细节的条件下实践本发明。在说明书中参照“优选实施例”，“更优选实施例”或“典型实施例”意味着，结合该实施例描述的具体特征，结构或特性包含在本发明的至少一个实施例中。参照说

明书不同部分的“优选实施例”，“更优选实施例”或“典型实施例”不必是指相同的实施例。

[0095] 本发明提供用于监测和控制血液处理的方法，装置和装置元件，最好是，利用密度离心，离心淘析和 / 或过滤方法。具体地说，本发明提供能够测量散射和 / 或透射的二维光强分布的多功能光学监测系统，包括对应于观察区的图像，它特别适用于有效地分离血液成各种成分并随后收集这些分离的成分。

[0096] 图 1 表示本发明光学监测系统的典型实施例，它能够测量对应于分离室上观察区中光图形的散射和 / 或透射的二维光强分布。所示的监测系统 100 包括：光源 110，光收集单元 120，和二维光检测器 130。光源 110 与包含分离室 150 的密度离心机 140 进行光通信，分离室 150 可以围绕中心旋转轴 160 转动。围绕中心旋转轴 160 的转动导致分离室中的血液样本分离成离散的血液成分，它们是沿垂直于中心旋转轴 160 的多个旋转分离轴。在一个优选实施例中，分离室 150 保持在圆形注入器中(图 1 中未画出)，注入器还能围绕中心旋转轴 160 转动。在本发明的一个实施例中，注入器包含有内部圆形槽的圆盘，其中放置并固定分离室。在密度离心机的工作期间，注入器连接到旋转装置，从而使注入器和分离室都围绕中心旋转轴 160 转动。在图 1 的示意图中，血液样本被分离成对应于红血细胞成分 170 的外层高密度相，对应于白血细胞和含血小板成分(例如，血沉棕黄色层) 180 的中间密度相，和对应于富含血小板血浆成分 190 的内层低密度相。

[0097] 光源 110 提供用于照明分离室 150 上观察区 220 的入射光束 220，最好是，它产生从经受离心的血液样本中散射和 / 或透射的光。在一个实施例中，光源 110 能够产生入射光束，部分的入射光束透射通过分离室 150 中经受离心的至少一种血液成分。从观察区 220 中散射和 / 或透射的至少部分光 210 被光收集单元 120 收集。光收集单元 120 能够至少引导部分的收集光 210 到二维检测器 130。二维检测器 130 检测从观察区中散射和 / 或透射光 210 的图形，从而测量散射和 / 或透射光的二维光强分布。在一个典型实施例中，散射和 / 或透射光的二维光强分布包括：对应于源自观察区 220 光图形的图像。在一个实施例中，本发明的图像是单色图像，它提供沿分离轴的分离血液成分的亮度测量结果。或者，本发明的图像是彩色图像，它提供沿分离轴的分离血液成分的彩色测量结果。

[0098] 观察区 220 是在部分的密度离心机 140 上，最好是在观察区 220 上。在图 1 所示的典型实施例中，在观察区 220 可以观察到分离的血液成分和光学可鉴别血液成分之间的相界。在一个实施例中，观察区是在有窗口的分离室中光学单元上，用于透射入射光束通过经受处理的血液样本。在另一个优选实施例中，在观察区 220 可以观察到一个或多个提取端口(图 1 中未画出)。在另一个实施例中，观察区 220 是在分离室 150 的顶部，因此，可以观察到血液样本的泄漏和 / 或不正确对准的分离室或注入器。在另一个实施例中，观察区 220 是在部分的分离室上，因此，可以直接地监测分离血液成分的组成。例如，本发明的监测系统提供这样一种方法，它可以描述被收集细胞成分的类型和从分离室中提取的细胞数量作为时间的函数。或者，该监测系统是这样安排的，可以直接测量非细胞血液成分的浓度，例如，血浆蛋白。在一个实施例中，观察区 220 是这样安排的，根据每次测量的散射和 / 或透射光的二维光强分布，可以得到多个测量结果。

[0099] 任选地，也可以利用外部照明光源 230 照明观察区 220，光源 230 是在分离室的相同侧，如同光收集单元和二维检测器。外部照明光源 230 是在这样的位置，它产生被血液样本和 / 或离心机散射的入射光束。来自外部照明光源 230 的部分光被分离室散射并由光收

集单元 120 收集和二维检测器 130 检测,从而测量散射和 / 或透射光的二维光强分布。

[0100] 在一个实施例中,二维检测器 130 还能够产生输出信号,该信号对应于测量散射和 / 或透射光的二维光强分布和 / 或图像。在图 1 所示的典型实施例中,二维检测器 130 连接到能够接收输出信号的离心装置控制器 225。在一个实施例中,离心装置控制器 225 显示测量的强度分布,存储测量的强度分布,实时处理测量的强度分布,发射控制信号到监测系统和离心机或二者任意组合的各种光学和机械元件。在一个优选实施例中,离心装置控制器 225 连接到离心机 140 并能够调整密度离心机的选取工作条件,例如,从分离室流出细胞和非细胞成分的流速,沿分离轴的一个或多个相界的位置,分离室围绕中心旋转轴 160 的转速,抗凝剂或其他血液处理剂的注入,或它们的组合。

[0101] 如图 1 所示,离心装置控制器 225 也可以连接到光源 110 和 / 或外部照明光源 230。在这个实施例中,离心装置控制器 225 和 / 或二维检测器 130 能够产生用于控制照明条件的输出信号。例如,来自二维检测器的输出信号可用于控制照明脉冲的定时,照明强度,照明波长的分布和 / 或光源 110 和 / 或外部照明光源 230 的位置。在图 1 所示的实施例中,离心装置控制器和二维检测器可以双向通信。在这个实施例中,离心装置控制器发送控制信号到二维检测器 130,用于可选择调整检测器曝光时间,检测增益和在单色成像与彩色成像之间进行交换。

[0102] 图 2 表示本发明中光收集单元 120 和二维检测器 130 的侧视图。二维检测器包括:数字摄像机 300,光阑 310 和封闭聚焦透镜系统 312,它们是沿光轴 313 设置的。源自观察区的光,例如,基本平行于光成像轴 313 传播的光,被封闭聚焦透镜系统 312 收集并被引导到数字摄像机 300。在图 2 所示的典型实施例中,封闭聚焦透镜系统 312 包括:变焦透镜元件 315,封闭聚焦透镜元件 320,和聚焦透镜元件 325。使用封闭聚焦透镜系统 312 是有利的,因为它可以提供很大范围的视场,任选地,光收集单元 120 和二维检测器 130 还包括:一个或多个隔板 330。

[0103] 在这个实施例中,使用光阑 310 是有利的,因为当分离室转动时,可选择开启和闭合摄像机对透射或散射光的曝光。此外,使用光阑 310 有利于控制检测器的曝光时间。在本发明中光阑的大小是可变化的。因为分离室以已知的转速旋转,正确选取光阑的定时可选择地高精度调整分离室上观察区的位置,最好是在 0.1mm 之内或更小。使用光阑还有利于精确控制检测器的曝光时间,这是测量包括观察区高质量图像的透射和 / 或散射光的二维光强分布所必需的。

[0104] 再参照图 1 所示的实施例,光收集单元 120,二维检测器 130 或二者可以安排成可移动的,例如,它们沿垂直于离心机中心旋转轴取向的第一检测轴 250 移动。光收集单元 120 沿检测轴 250 方向的运动可以调整密度离心机上观察区 220 的位置。在另一个实施例中,光收集单元 120 还能够沿垂直于第一检测轴 250 的第二检测轴(未画出)方向移动。本发明还包含这样的实施例,其中光源 110,外部照明光源 230,或二者还能够这样移动,用于优化照明并检测从可选择调整观察区中透射和 / 或散射的光。

[0105] 图 3 表示(未按比例)有光收集单元 120 和二维检测器 130 的典型实施例剖视图,它们能够沿检测轴 250 平移。在图 3 所示的实施例中,二维检测器 130 和光收集单元 120 是由电动升降架装置 400 支承。监测系统 395 有安装到密度离心机的导轨 405,并配备透明玻璃底板 407,用于分隔监测系统的元件与密度离心机。光学玻璃底板 407 对于来自观察区

的光是基本透明的，并保护光收集单元 120 和二维检测器 130 以遮挡灰尘，碎片和泄漏的血液成分。任选地，可以配备安装环 397 以缓冲由于离心机转动引起的振动，该振动可以导致二维检测器 130 和光收集单元 120 的失调。

[0106] 安装电动升降架装置 400 可以使二维检测器 130 和光收集单元 120 沿检测轴 250 平移。如图 3 所示，升降架装置 400 支撑在导轮支承轨道 410 上，而支承轨道 410 安装到分隔墙 420 的顶部。分隔墙 420 给升降架装置 400 提供支承并可以减小背景光的有害检测。升降架装置 400 是由可选择调整的步进电机 430 和数字式转动编码器 435 驱动，它们能够提供高分辨率的位置增量，例如，该位置增量约为 10 微米或更小。

[0107] 监测系统还可以配备用于照明密度离心机的照明光源 110。在图 3 所示的实施例中，光源 110 是由升降架装置 400 支撑。入射光束是由光源 110 产生并被引导通过玻璃底板 407 射向密度离心机。或者，光源 110 还包含一个或多个反射器（未画出），用于提供从密度离心机以下的照明。入射光束是被密度离心机透射和 / 或散射，而基本平行于光学成像轴 313 的部分光束是由光收集单元 120 和检测。在一个优选实施例中，光源 110 包括：多个发光二极管光源。

[0108] 图 4 表示可以使光收集单元 120 和二维检测器 130 运动的另一种安装配置。如图 4 所示，光收集单元 120 和二维检测器 130 安装到与传动装置 610 连接的转臂 600 上。转臂 600 在传动装置 610 的作用下能够沿弧形路径 620 转动。如图 4 所示，沿弧形路径 620 的运动使光收集单元 120 和二维检测器 130 平移通过分离室 150 区域的范围。任选地，光收集单元 120 和二维检测器 130 可以由与注入器（未画出）连接的低摩擦支承表面支撑，它使分离室在合适的位置。安装到注入器或料罐或容器对于成批处理或分散到袋或其他容器中是特别有利的。光收集单元 120 和二维检测器 130 也可以安装到离心机盖上。图 4 所示安装配置的优点是，与可以使光收集单元和检测器平移的其他监测系统比较，它对于平移引起的振动和空间畸变不太灵敏。

[0109] 图 5 表示本发明监测系统配置的多个观察区，它有能够沿检测轴 313 平移的光收集单元和二维检测器，检测轴 313 的取向垂直于密度离心机 700 的中心旋转轴。图 5 所示的正方形代表本发明提供的各个视场，它们对应于沿检测轴 313 放置的各种光收集单元和二维检测器。有相同面积但有不同中心点的正方形对应于沿检测轴的光收集单元和检测器的不同位置。有不同面积但有相同中心点的正方形相当于沿检测轴放置的选取光收集单元和检测器的不同视场。在某些应用中，较小的视场是优选的，因为它可以提供观察区的高分辨率图像。或者，在某些应用中，较小的视场是优选的，因为它可以提供较宽广的观察区。阴影区 704 代表密度离心机 700 的附加区域，它的光学特征是，在分离室围绕中心旋转轴转动时，可选择调整照明定时和检测器曝光时间。

[0110] 正方形 705, 706 和 707 代表第一检测配置可实现的不同视场，其中光收集单元和二维检测器是在远离密度离心机 700 中心 710 的位置。虽然视场 705 提供捕获小面积密度离心机 700 的图像，但视场 705 提供的图像分辨率高于较宽视场 706 和 707 提供的图像分辨率。正方形 710, 711 和 712 是对应于第二检测配置的视场，其中光收集单元和二维检测器是在接近密度离心机 700 中心 710 的位置。715, 716 和 717 是对应于第三检测配置的视场，其中光收集单元和二维检测器是在沿检测轴 313 的位置，和在与离心机 700 中心 710 的中间距离。

[0111] 选取合适的检测器曝光定时,视场位置和视场面积可选择地控制血液处理装置上观察区的位置。参照检测器曝光定时是指检测器曝光在透射和 / 或散射光下的时间。检测器曝光定时可以确定旋转分离室在测量透射和 / 或散射的二维光强分布时的角度取向。在一个实施例中,通过触发光阑的开启和闭合,用于触发脉冲式照明和 / 或数字摄像机本身的选通设置,可以控制检测器的曝光定时。如图 5 所示,使用二维检测器提供能够监测密度离心机上很大区域的监测系统。

[0112] 本发明的光源包括:能够产生一个或多个入射光束的任何装置,用于照明密度离心机的观察区。本发明的典型光源包括:单个灯或多个灯,放置成照明密度离心机的单个侧面或多个侧面。本发明中可用的光源包括,但不限于,发光二极管和发光二极管光源阵列,氙闪光灯,白炽灯,脉冲式激光器,连续波激光器和荧光灯。在某些应用中,使用发光二极管光源是优选的,因为它们能够产生精确定时的照明脉冲。在某些应用中,使用氙闪光灯是优选的,因为它提供非常高的光强。优选的光源产生有基本均匀强度的入射光束。在一个实施例中,本发明的光源产生有选取波长范围和选取强度的入射光束。在一个实施例中,本发明的光源还包括:能够控制血液处理装置上照明面积的光纤光导管或波导。

[0113] 在一个优选实施例中,本发明的光学监测系统包括:多个光源,每个光源能够产生有不同波长范围的入射光束。在一个实施例中,例如,本发明的光学监测系统包括任何以下光源的组合:白光源,红光源,绿光源和蓝光源。使用有不同波长范围的光源组合对于鉴别和描述分离的血液成分是有利的,因为细胞和非细胞血液成分的吸收常数和散射系数是随波长变化的。例如,利用选取的波长范围为约 500nm 至 600nm 的光照明,可以容易地区分含红血细胞成分与富含血小板的血浆成分,因为红血细胞成分吸收这个波长范围的光远远强于富含血小板的血浆成分。此外,使用多个彩色光源进行照明提供这样一种装置,用于描述被提取血液成分中的白血细胞类型。因为不同的白血细胞类型在不同波长下有不同的吸收和散射截面,监测从含白血细胞成分中透射和 / 或散射的光提供这样一种装置,用于区分血液成分中的各种白血细胞类型并量化每种细胞类型的丰度。

[0114] 本发明的光源提供连续的入射光束或脉冲式入射光束。利用传感器,开关或其他类型已知操作,脉冲式光源能够按照与分离室旋转的同步方式接通和关断,从而提供透射和 / 或散射光的二维光强分布,它对应于有基本固定位置的观察区。或者,可以这样配置本发明的脉冲式光源,它们按照与分离室旋转的同步方式接通和关断,从而提供透射和 / 或散射光的二维光强分布,它对应于每次完全转动的不同观察区。这个实施例提供一种可选择调整观察区位置的方法,从而探测分离室的不同区域。在一个实施例中,照明脉冲的触发是基于离心机的转速或可以基于分离室的角位置,这是利用本领域熟知的光学或机械方法检测。在一个优选实施例中,利用离心机装置控制器和 / 或二维检测器产生的触发脉冲进行触发。

[0115] 本发明的照明系统还可以包括:一个或多个光阑板,它能够在血液处理装置或其元件上提供选取的照明区域。在一个实施例中,光阑板放置在光源与经受离心的血液样本之间。在这个实施例中,光阑板掩蔽分离室中的某个区域,该区域的曝光可以造成有害的散射光。在一些情况下,减少二维检测器所检测的有害散射光可以减小噪声,从而改进信噪比和图像质量。光阑板通常集成在注入器中,在转动时,注入器保持分离室在合适的位置。在这个实施例中,光阑板与分离室一起旋转。光学滤波器和偏振器可以包含在本发明的照明

系统中,从而提供有选取光学性质的照明光束,例如,强度,功率,波长范围和偏振状态。漫射器可以包含在本发明的照明系统中,从而提供本领域中熟知的空间均匀照明光束。

[0116] 本发明的光收集单元包括:能够收集和发射光的任何装置,用于产生从观察区中透射和/或散射光的二维光强分布。收集和发射光的优选光收集单元产生透射和/或散射光的二维光强分布包括:观察区的图像。在一个实施例中,光收集单元至少包含一个固定焦距的透镜系统。或者,光收集单元至少包含一个可变焦距的透镜系统,提供可选择调整的焦距,从而提供选择调整的视场。利用可选择调整焦距的透镜系统,光收集单元提供这样的监测系统,其中可选择调整观察区的大小和形状。在一个典型实施例中,本发明的光收集单元能够在约 1cm^2 至约 10cm^2 范围内提供可选择的视场。能够调整视场可以提供这样的光学监测系统,在给定的应用或测量中,可以改变和优化产生图像的分辨率。

[0117] 本发明的二维检测器包括:能够检测源自二维面积或三维区域中一个或多个光图形的任何装置或装置元件。从最基本的观点考虑,本发明的二维检测器包括:分布在二维面积上的多个离散光检测器,在一个优选实施例中,本发明的二维检测器能够测量包括高质量图像的透射和/或散射光的二维分布。参照本发明的高质量图像涉及产生良好的可重复性,高分辨率能力,在一些应用中最好大于20像素/ mm ,在另一些应用中最好大于50像素/ mm ,观察区的图像,它具有高的信噪比,在一些应用中最好大于10或更大,在另一些应用中最好大于100。在一个实施例中,通过有选择调整照明强度,检测器曝光时间,检测器增益,以及光源,光收集单元和检测器的位置,可以优化本发明中的图像质量。

[0118] 在一个实施例中,本发明的二维检测器能够产生单色图像,它对应于密度离心机,或其他血液处理装置或装置元件上观察区的亮度。在一个典型实施例中,本发明的二维检测器能够检测用于照明的整个波长范围的光。或者,本发明的检测器还包括:能够传输选取波长分布光的一个或多个光学滤波器并能够传输其他波长的光。使用光学滤波对于减小有害背景散射光和区分和/或描述分离血液成分的效应是有利的。本发明还包括利用光敏薄膜成像的方法。

[0119] 在一个实施例中,本发明的二维检测器能够产生彩色图像,它对应于密度离心机或其他血液处理装置上的观察区。例如,彩色成像可用于描述血液处理期间的溶血范围,因为血红蛋白在500nm-600nm波长范围内有强的特征吸收。此外,彩色成像可用于确定分离和/或提取血液成分中红血细胞或白血细胞的浓度。在一个实施例中,本发明的二维检测器能够在彩色成像与单色成像之间进行交换,在一些应用中最好是在逐帧的基础上。

[0120] 本发明的典型离心机分离室是连续的无逆流分离室或具有恒定体积的静态可置换分离室。典型的无逆流分离室有光学单元,它有用于透射光的一个或多个光学表面,并有用于提取选取血液成分的一个或多个提取端口。最佳的是,本发明的提取端口接近于光收集单元的焦平面或在焦平面上。提取端口定位在焦平面上是有利的,因为它可以改进从分离室流出细胞和非细胞物质通量的测量结果。本发明的分离室可以包含放置在分离室邻近的一个或多个隔墙,便于可选择提取分离的血液成分,该血液成分有较少来自相邻成分的杂质。在借助于密度离心机的血液处理中使用隔墙是本领域中众所周知的,并在USPatent6,053,856;6,334,842;和6,514,189中给予描述。

[0121] 本发明的分离室还可以包含一个或多个校准标记,用于量化沿分离轴的相界绝对位置。最好是,校准标记是在光收集单元的焦平面上,并能够在成像到二维检测器上时被容

易识别和具有特征化的任何物体或表面。使用校准标记可以改正旋转诱发的振动和仪器抖动造成的光学对准变化。本发明的校准标记便于图像处理,可以利用计算机算法以确定观察区的精确位置和实际尺寸,它对应于产生的观察区图像或单元。例如,校准标记指出观察区中分离血液成分之间相界的绝对位置。校准标记还提供这样一种装置,可以建立和保持光收集单元的正确聚焦以确保得到高质量图像。此外,校准标记还提供这样一种装置,可以校准二维图像中像素的绝对亮度或彩色。在一个典型实施例中,校准标记是分离室的边缘或注入器装置元件的边缘,它可以确保分离室是在合适的位置。或者,校准标记是一系列有已知厚度,亮度和 / 或彩色的条。

[0122] 本发明中使用的分离室可以由足够透明的任何物质制成,它可以有效照明经受离心的样本。一些应用中所使用的分离室包括:光学单元,它有一个或多个可以透射光的光学表面。在一个优选实施例中,分离室是由诸如聚氯乙烯的聚合物制成。优选的分离室有高度抛光的光学表面,例如,能够以很高的空间均匀性透射照明光束的窗口。分离室还可以是柔软的容器或环形可置换的分离器皿。

[0123] 在本发明的另一个实施例中,光学监测系统包括:多个光收集单元和二维检测器。例如,在一个典型实施例中,多对光收集单元和二维检测器用于监测不同的观察区。或者,多对光收集单元和二维检测器可以配置成检测有不同波长范围的光,这些光来源于相同的观察区。

[0124] 在一个实施例中,本发明的离心装置控制器包括:诸如计算机或处理器的装置或装置元件,它能够接收从二维检测器的输出信号并影响密度离心机的分离条件。在一个优选实施例中,离心装置控制器能够有选择调整沿分离轴的一个或多个相界位置。例如,在一个选实施例中,通过改变从分离室流出一个或多个选取血液成分的流速,本发明的离心装置控制器可以调整相界的位置。这可以通过使用泵以实现通过管道的运动,例如,蠕动泵。可以利用吸入泵能使物质流出分离室。在另一个实施例中,在接收到包含图像的二维光强分布之后,该图像指出血液成分流出分离室的泄漏,分离室的失调,提取端口的凝块或类似条件,离心装置控制器能够关闭离心机。在另一个实施例中,离心装置控制器能够调节诸如抗凝固剂的血液剂注入到经受处理的血液样本。或者,离心装置控制器包括这样一种装置,用于控制从分离室流出物质的泵浦速率,从而能够排除提取端口中的凝块。例如,在接受到对应于二维光强分布的输出信号之后,该输出信号包括指出血浆提取端口中有血小板凝块的图像,本发明的离心装置控制器能够自动地清洗凝块,它通过降低红血细胞水平,减小血浆泵的泵浦速率,以及随后很快地加速血浆泵的泵浦速率以迫使凝块从提取端口流出。或者,离心装置控制器能够有选择地调整离心机的转速。

[0125] 本发明的光学监测系统可以集成到血液处理系统,例如,在 USPatent Serial No. 5,653,887 中描述的系统。在一个实施例中,监测系统的作用是提供系统控制器,其信息与血液处理或实时治疗过程有关。本发明的监测系统能够调整实现二维光强分布所必需的照明和检测条件,该光强分布对应于最高光学质量图像。在一个实施例中,监测系统是与装置控制器进行双向通信,并能接收确定选取血液处理过程或接受治疗病人的输入数据。这种数据可以包括被分离或提取的血液成分纯度,被收集的血液成分标识,返回给病人的血液成分标识,被收集的特定血液成分数量,或它们的任意组合。输入液体成分数据还可用于计算其他所需的信息,例如,所需收集或过程的预计回收率或预期时间。

[0126] 本发明提供用于血液处理装置的光学检测和控制系统,特别是借助于密度离心机的血液处理。专业人员可以理解,所有装置,装置元件和等效装置都是在本发明的范围内。本发明提供用于监测和控制旋转分离室中相界位置的方法,装置和装置元件,它的灵敏度优于常规的一维光学监测方法。此外,本发明提供能够监测和控制密度离心机各种工作条件的多功能光学监测和控制系统。本发明的光学监测和控制系统及其变化都是在申请的本发明精神和范围内。因此,必须明白,此处提出的详细描述,实施例,附图和例子仅仅是说明性的,而不是对本发明范围的任何限制。

[0127] 这个申请中所引用的所有参考资料全文合并在此,它们与这个申请中公开的内容相一致。专业人员显然明白,与此处具体描述不同的方法,装置,装置元件,物质,过程和技术可以应用于本发明的实践,无须求助于不适当的实验方法。本发明应当包括此处具体描述的所有功能相当的方法,装置,装置元件,物质,过程和技术。

[0128] 例 1 :监测借助于密度离心法的光学可鉴别血液成分之间的相界的位置

[0129] 实验的研究证明本发明的方法和装置能够监测光学可鉴别血液成分之间的相界的位置。具体地说,本发明的目的是提供这这样的光学监测和控制系统,它能够精确测量沿密度离心机血液处理设备分离轴的一个或多个相界的位置。此外,本发明的目的是提供这这样的光学监测和控制系统,它能够有选择地调整沿分离室分离轴的一个或多个相界的位置,用于实现最佳分离和提取血液成分。

[0130] 为了实现以上的目的,在各种提取流动的条件下,我们测量透射和 / 或散射光的二维光强分布,该光强分布包括含经受密度离心人体血液的光学单元的图像。被评估的光学监测和控制系统包括:光源,封闭的聚焦透镜系统,和数字摄像机,它们按照图1和图2所示的安排。光源是氙灯和发光二极管的组合,它提供包括白光的入射光束,入射光束被引导通过分离室中带窗口的光学单元。这种配置可以照明带窗口光学单元的顶部和底部。数字摄像机是 DVT 制造的工业标准 1/3 英寸 DVT 摄像机。数字摄像机和透镜组放置在分离室之上,当光学单元转入观察区时,可以观察光学可鉴别血液成分之间的相界。在每隔一次的分离室转动下,获取包括二维彩色图像的透射和散射光的二维光强分布。采用的照明和检测器配置可以提供约 32mm 的水平视场,约 24mm 的垂直视场,约 19.4 像素 /mm 的水平分辨率,和约 19.4 像素 /mm 的垂直分辨率。专业人员显然明白,上述的典型光学元件和配置仅仅是一种用于产生,收集和检测对应于观察区的光图形装置,其功能相当的透镜和检测器配置也是在本发明的范围内。

[0131] 离心机配备有光学单元的单级分离室,它有多个传输的提取端口。应当明白,分离室也可以是双级分离室,其提取端口是在分离室上的不同位置。此外,分离室可以是由管道连接的多个分离室构成。专业人员显然明白,也可以使用其他已知的离心机设备。分离室还可以配备校准标记,用于量化沿分离轴的绝对相界位置和量化对应于分离血液成分的透射光强度。分离室是由围绕密度离心机中心轴转动的圆形注入器保持在适当位置。注入器也可以配置校准标记。光学单元配备三个提取端口,这些提取端口终止在沿分离轴有选取距离的分离室。三个提取端口对应于血浆成分,血沉棕黄色层,和红血细胞成分。分别对应于血浆成分和血沉棕黄色层的第一和第二提取端口连接到蠕动泵,它能够建立从分离室流出的提取流速约为 $0.1\text{cm}^3/\text{m}$ 至 $250\text{cm}^3/\text{m}$ 的范围。与密度离心机连接的蠕动泵是受计算机的控制,计算机与数字摄像机之间进行双向通信。红血细胞借助于离心力和吸入泵产生的

流动可以从提取端口中流出。

[0132] 图6是分离室中光学单元1100的顶视图,它画出图6A和6B中所示的扩展区1101。图6A表示本发明方法产生的图像示意图,其中扩展区1101有分离成血液成分的人体血液样本。血液样本进入到分离室的流速是75ml/min,红血细胞和血浆成分从分离室中流出的流速分别是53cm³/min和20cm³/min。图6A中的图像包括:相界监测区725,校准区726,和有小孔727的提取端口865。在相界监测区725中可以观察到含红血细胞成分730,血浆成分732,和有白血细胞和血小板的混合相血沉棕黄色层734。在相界监测区725中可以观察到含红血细胞成分730与血沉棕黄色层734之间的第一稳定相界736和与血沉棕黄色层734与低密度血浆成分732之间的第二稳定相界738。在校准区726中可以观察到包含光学单元边缘740的第一校准标记和包含一系列条的第二校准标记742,条的厚度为1mm并有已知的吸收和散射特性。第一和第二校准标记提供用于优化光收集单元聚焦的参照物,它指出部分相界监测区725的位置和实际尺寸并测量含红血细胞成分,血沉棕黄色层和血浆成分之间的相界位置。

[0133] 实时完成图6A中的图像分析并测量第一和第二相界层的位置。对于透射的红光,绿光和蓝光,还测量和分析对应于每种血液成分的平均透射光强度。确定含红血细胞成分730与中间血沉棕黄色层734之间第一稳定相界736相对于第一校准标记740的位置为9.8±0.1mm。确定血沉棕黄色层734与低密度血浆成分732之间第二稳定相界738相对于第一校准标记740的位置为7.7±0.1mm。利用透射光中红光,绿光和蓝光成分的0-100相对强度比例,确定对应于每种血液成分的平均透射光强度,其中数值0表示没有检测的光,而数值100对应于使检测器饱和的透射光强度。确定含红血细胞成分730中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为9,7和8。确定血沉棕黄色层734中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为26,23和19。确定血浆成分732中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为63,48和27。

[0134] 图6B表示在从分离室中流出血浆成分的流速增大到22ml/min和从分离室中流出含红血细胞成分的流速减小到51ml/min时分离室图像的示意图。血液样本输入到分离室中的输入流速保持恒定值75ml/min。实时完成图6B中的图像分析并测量在改变流速条件下的第一和第二相界层的位置以及透射红光,绿光和蓝光的平均透射光强度。确定中间血沉棕黄色层734与低密度之间第一稳定相界736相对于第一校准标记740的位置为9.2±0.1mm。确定中间血沉棕黄色层734与低密度血浆成分732之间第二稳定相界738相对于第一校准标记740的位置为7.4±0.1mm。确定含红血细胞成分730中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为11,8和6。确定血沉棕黄色层734中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为24,20和17。确定血浆成分732中红光,绿光和蓝光成分的平均透射光强度分别为63,46和27。

[0135] 图6A和6B说明本发明能够实时监测分离血液成分之间相界的位置。此外,图6A与6B的比较表明,调整从分离室中流出的一个或多个选取血液成分的流速可以导致沿分离轴的分离血液成分之间相界位置的变化。具体地说,增大从分离室中流出血液成分的流速和减小从分离室中流出含红血细胞成分的流速可以导致含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间第一相界的位置朝向第一校准标记的移动。

[0136] 图6A和6B中所示的图像说明该光学监测和控制系统能够分辨分离血液成分之间

多个相界的位置。此外,图 6A 和 6B 中所示的图像还说明该光学监测和控制系统可以这样调整被提取血液成分的流速,它能够控制分离血液成分之间相界的位置。本发明光学监测和控制系统能够有选择地调整分离血液成分之间相界的位置,从而可以优化相界位置以提供有所需组成和纯度的提取成分。具体地说,本发明提供一种用于控制光学可鉴别成分之间相界位置的装置,仅使单个血液样本接近于选取提取端口的终端。

[0137] 例 2 :测量从密度离心机中流出细胞物质的组成和通量

[0138] 本发明的目的是提供一种多功能光学监测系统,它能够监测血液处理装置的多个工作条件。具体地说,本发明的目的是提供这样一种监测和控制系统,它可以同时测量细胞物质的相界位置和通量,例如,从密度离心机的分离室中流出的白血细胞,血小板和红血细胞。此外,本发明的目的是提供这样一种光学监测系统,它能够描述被分离,提取和收集物质的细胞类型。实验的研究证明本发明的光学监测系统能够同时监测分离室中相界的位置和细胞血液成分通过提取端口的组成和通量。

[0139] 为了实现以上的目的,实时测量和分析透射和散射光的二维光强分布,它包括密度离心机中旋转分离室光学单元的分离和提取区的二维图像,从而可以同时测量光学可鉴别血液成分之间相界层的位置和从分离室中流出细胞物质的组成和通量。被评估的光学监测和控制系统包括:光源,封闭的聚焦透镜系统,和数字摄像机,它们按照图 1 和图 2 所示和例 1 中描述的安排。用于照明的光源放置在分离室的下面,它能够引导光通过光学单元的白血细胞提取端口。在光学单元的顶部也有照明。透射通过并被光学单元散射的光是由封闭的聚焦透镜系统收集并由数字摄像机检测。在转速为 1490 转 /min 下每隔一次的分离室转动,获取透射和散射光的二维光强分布。

[0140] 图 7 表示本发明方法产生的图像,它对应于人体血液样本的分离和分离的含白细胞血液成分的提取。图 7 中的图像包含光学单元的相界监测区 800 和白血细胞提取端口监测区 805。在相界监测区 800 中可以观察到含红血细胞成分 810,血浆成分 820,和有白血细胞和血小板的混合相血沉棕黄色层 830。在图 7 中还可以看到几个校准标记。光学单元 840 的边缘包含用于确定光学可鉴别血液成分之间相界绝对位置的第一校准标记。一系列厚度为 1mm 并有已知散射和吸收特性的条 850 包含第二校准标记,它用于优化光收集单元的聚焦并指出相界监测区 800 和白血细胞提取端口监测区 805 的位置和实际尺寸。获取透射通过相界监测区 800 的光强作为时间的函数并对它进行实时分析,用于测量红血细胞成分 810 与血沉棕黄色层 830 之间相界 855 和血沉棕黄色层 830 与血浆成分 820 之间相界 857 的位置。测量所有相界层相对于光学单元 840 边缘的位置。

[0141] 白血细胞提取端口监测区 805 包括:位于光学单元中白血细胞提取端口 865 上的第一监测区 860 和第二通量监测区 863。在这个例子中,有小孔 727 的提取端口 865 配置成收集人体血液成分中的白血细胞并沿分离轴延伸一段距离,使它终止在接近于旋转分离室中的血沉棕黄色层。透射通过第一通量监测区 860 和第二通量监测区 863 的二维透射光强分布取决于从分离室流出细胞物质的浓度,空间分布和细胞类型。获取透射通过第一通量监测区 860 和第二通量监测区 863 的光强作为时间的函数并对它进行分析,用于描述从分离室流出细胞物质的组成和通量。因为诸如白血细胞和红血细胞的细胞物质吸收和散射来自光源的光,可以观察到细胞物质通过提取端口之后减小的透射光强。

[0142] 图 8 表示白血细胞期间光学单元中相界层位置和通过提取端口监测区的透射光

强的时间性能。分离含红血细胞成分 810 与血沉棕黄色层 830 的相界位置作为时间的函数是用实心菱形标记表示(和在图 8 中标记为 RBC 像素)和分离血沉棕黄色层与血浆层的相界位置作为时间的函数是用空心正方形标记表示(和在图 8 中标记为血小板像素)。图 8A 表示对应于分离含红血细胞成分与血沉棕黄色层的相界位置(在图 8A 中标记为 RBC 像素)和分离血沉棕黄色层与血浆层的相界位置(在图 8A 中标记为血小板像素)的 50 点移动平均, 可以更好地说明这些参数的时间性能。如图 8 和 8A 所示, 对应于不同相界的曲线并不相交。这个观察结果说明, 在整个提取和收集过程中可以保持血液样本的分离。如图 8 和 8A 所示, 对应于不同相界层的曲线展示类似的周期性, 其中最大值发生在大致相同的时间。图 8 和 8A 中所示曲线的周期性是由于蠕动泵的泵浦特性和从分离室流出细胞物质的表面张力。

[0143] 通过第一通量监测区的中值透射光强度作为时间函数的曲线在图 8 中是实心三角形标记(和在图 8 和 8A 中标记为提取端口工具 #1)和通过第二通量监测区的中值透射光强度作为时间函数的曲线在图 8 中是 X 标记(和在图 8 和 8A 中标记为提取端口工具 #2)。图 8A 表示第一和第二通量监测区的对应 50 点移动平均。这两个中值透射光强度具有类似于相界测量结果中所示的周期性性能。图 8 和 8A 中每条曲线的最大值与最小值之间的相关说明, 分离是有效的, 并可以保持在整个提取和收集期间。

[0144] 图 8 中通过第一和第二通量监测区的中值透射光强度作为时间函数的曲线集合可以测量提取时期收集的净细胞物质数量。为了验证本发明的这个特征, 我们分析传输通过白血细胞提取端口的血液成分等分试样, 用于提供被提取物质成分的补充测量结果。在 3 分钟抽样间隔内收集被提取物质的等分试样, 并随后利用本领域中熟知的流动血细胞计数方法进行分析。图 9 表示被观察白血细胞浓度作为透射通过第二通量监测区中值光强度函数的一系列曲线(X 标记, + 标记和 - 标记)。如图 9 所示, 收集给定等分试样的白血细胞浓度与被观察的中值透射光强度是负相关。图 9 中的负相关提供实验证明, 本发明的方法提供实时测量从分离室中提取的细胞物质成分。图 9 还表示被提取物质的血细胞比容作为透射通过第二通量监测区中值光强度函数的曲线(菱形标记, 正方形标记, 和三角形标记)。

[0145] 图 10 表示被提取物质中白血细胞浓度在插图中所示转速(RPM)下作为含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界位置函数的曲线。图 10 中所示的线性关系提供有用的指数, 允许监测和控制系统的操作员设置含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界的位置, 用于提供被提取白血细胞的所需浓度。

[0146] 例 3 : 实时图像处理和装置控制的方法

[0147] 本发明还包括用于处理来自光学监测系统数据的各种方法, 该数据对应于透射和 / 或散射光的二维光强分布, 可以提供实时测量重要的工作参数。组织, 处理和分析光学数据的方法在本发明中用于产生监测和控制血液处理的输入信号。本发明包括几种计算方法, 用于管理和同步数据采集, 数据分析和装置控制过程。

[0148] A. 用于控制血液处理的主 - 智能从属过程控制系统

[0149] 利用信息传递的计算机科学术语, 本发明的过程控制系统可以概念化为数据“客户”, 因为它从光学机器人 / 智能传感器请求特定的信息。类似地, 光学机器人 / 智能传感器可以概念化为数据“服务器”, 因为它提供用于过程控制系统的特定信息。所以, 本发明包含“客户 / 服务器”设计的某些特征。利用命令和控制的工程术语, 过程控制系统可以概念化为“主”成分, 因为它命令光学机器人 / 智能传感器, 而光学机器人 / 智能传感器可以概

念化为“从属”成分,因为它响应于过程控制系统的命令。

[0150] 一方面,本发明提供一种有主 - 智能从属过程控制系统的血液处理控制器,它特别适用于提供血液处理装置或血液处理过程的自动控制。在本发明中使用术语“主 - 智能从属控制系统”是指硬件和软件结构,其中主过程控制系统产生控制信号,它从智能从属数据采集和分析系统中请求特定信息。本发明的智能从属数据采集和分析系统能够测量从主过程控制系统请求的确定信息。此外,本发明的智能从属数据采集和分析系统还能够优化测量条件以获取返回到主过程控制系统的最佳信息。然而,在过程的任何时间,主过程控制系统可以交换模式并命令智能从属数据采集和分析系统检验不同的参数组。利用不同的参考点和传递不同的检验组,能够动态改变被监测的区域或参数是有利的,因为它提供更好的误差检测和装置管理。

[0151] 本发明的主 - 智能从属过程控制系统的主要优点是,它在非常短的时间范围内能够提供用于提取和分析血液处理装置重要工作参数的光学测量结果,最好是,其时间范围小于 50 毫秒。本发明的典型数据分析方法提供这样的控制系统,它能够实时相关多个测量结果,用于提供经受处理血液样本组成的最佳测量结果和 / 或优化选取的血液处理过程。此外,本发明的数据分析方法还包括预测数据分析算法,它能够实时监测重要测量结果的趋势,可以使过程控制系统快速响应血液处理条件或样本组成的变化。此外,本发明的数据分析方法能够实时评估光学测量中的不精确性,它提供用于产品验证和质量控制评价的重要指数。

[0152] 图 11 表示能够控制血液处理的本发明典型主 - 智能从属过程控制系统的示意图。图 11 中所示的典型控制系统 900 包括 : 主过程控制系统 905, 它可以与智能从属数据采集和分析系统 910 进行双向通信。主过程控制系统 905 能够接收对应于选取血液处理过程, 经受处理样本和 / 或接受治疗病人的输入信号。基于这些输入信号, 主过程控制系统 905 产生并发射过程请求和过程命令 915 到智能从属数据采集和分析系统 910。在一个优选实施例中, 主过程控制系统 905 还产生并发射一系列测试命令 920 到智能从属数据采集和分析系统 910。智能从属数据采集和分析系统 910 能够接收测试命令 920 并产生测试响应信号 922, 它验证控制系统 900 有完善的功能和智能从属数据采集和分析系统 910 识别的病人或血液样本与选取的血液处理过程或治疗正确地相关。

[0153] 智能从属数据采集和分析系统 910 有分布式处理结构并包含与第二计算机处理器 926 进行双向通信的第一计算机处理器 924。第一计算机处理器 924 配置成从主过程控制系统 905 中接收过程请求和过程命令 915, 并发射处理命令 932 到第二计算机处理器 926。第二计算机处理器 926 分析处理命令 932, 并发射摄像机设置命令 934 到 CCD 摄像机和光收集单元 928, 它提供与建立合适曝光时间, 摄像机和光收集单元位置, 视场, 彩色或单色成像和其他参数有关的信息, 该参数是获取血液处理装置高质量图像所必须的。第一计算机处理器 924 还配置成发射照明控制和触发命令 936 到光源和摄像机触发硬件 937。利用离心机位置编码器数据, 触发硬件 937 发射电子触发信号到光源驱动器电路 936 和摄像机触发器 940。摄像机和光收集单元 928 测量透射和 / 或散射光的二维光强分布, 它包括血液处理装置上观察区或经受处理血液样本的图像。发射原始图像数据到用于图像形成和实时图像处理的第二计算机处理器 926。在过程控制系统连接到密度离心机的一个典型实施例中, 在分离室每隔一次的转动时获取图像。在转速为每分钟 3000 转的情况下, 这相当于每

40 毫秒采集一个图像。

[0154] 利用一个或多个图像处理算法,每个处理算法对应于不同的所需测量或多个测量,在第二计算机处理器 926 上运行格式化图像数据。图像处理算法从图像数据中提取测量结果,并确定有关经受处理血液成分的物理和化学特性和血液处理装置本身的重要和显著信息。图像处理算法在空域和频域中检验和量化图像数据。图像处理方法包括以下的工业标准技术:2D 卷积,2D 变换,直方图,取阈值,边缘/直线检测,分段,测量,词法筛选器,空间滤波器,频域滤波器,非线性滤波器,自适应滤波器,贝斯滤波器,图形和彩色图像处理算法。图像处理算法对格式化图像数据的运算产生数字测量数据 943,该数据用于增大导出图像对象的数据字段。所以,每次由图像数据采集算法接收到新的图像数据时,至少建立一个图像数据对象。此外,对应的时间戳在它的例示之后被馈送到图像数据对象。时间戳信息用于跟踪离心机的转速并产生抽样速率信息,该信息用于计算相关参数的速度和加速度数值。其他的时间戳可以分配到图像数据对象,它对应于数据采集,分析和处理过程中的不同状态。然而,重要的是注意到图像数据对象不包含实际的图形图像数据。相反,图像数据对象包含运行图像处理算法提取的一个或多个测量结果。

[0155] 在建立新的图像数据对象之后,立刻将它放置在图像数据对象的链表中,给它命名为图像数据表 944。这个数据表存储并按照时间反向排队图像数据信息。对于每秒 25 帧的采集速率,以每秒 25 个图像数据对象插入到图像数据表中。保持限制于有限图像数据对象组的图像数据表是有利的,因为它可以避免过分消耗系统存储器并避免由于过分消耗计算资源造成的系统故障。所以,图像数据表的作用是管理循环缓冲器,从数据表的尾端删除最旧的图像数据,而在数据表的前端插入新获取的图像数据。在一个典型实施例中,协作表管理员算法管理图像数据表中图像数据对象的存储和去除。重要的是,利用本发明的双处理器设计,可以避免输入-输出瓶颈问题,因为图像数据对象存储在存储器中,并借助于第一计算机处理器 924 进行周期性检验。过程控制系统的这个特征允许在非常短的时间范围内进行数据处理,分析和评估,在某些应用中最好小于 50 毫秒。

[0156] 图像数据表中的图像数据对象是由第一计算机处理器 924 进行周期性检验,并提供用于监测和控制血液处理的关键数据组。利用多图像数据对象分析和评估算法,第一计算机处理器 924 操作图像数据表中的图像数据对象。例如,应用的图像数据分析算法可以评估单个图像数据对象或短系列的图像数据对象,用于确定获取图像的分辨率,获取图像的亮度,观察区的视场,或检测和控制系统的其他特征。从运行图像数据分析算法中产生的测量结果可以建立发送到主过程控制系统 905 的图像信息输出信号 948 的基础。图像信息输出信号提供主过程控制系统 905 请求的信息。例如,图像信息输出信号 948 可以与被提取血液成分纯度或被收集物质数量有关。图像信息输出信号还可以提供报警信号,它指出血液处理系统或图像处理系统不是预期地在工作或指出经受处理的血液样本组成的快速变化。

[0157] 从运行图像数据分析算法和过程控制算法中产生的测量结果也可作为输出信号的基础,该信号发送到摄像机和光收集单元 928,光源和摄像机触发硬件 937 以优化被获取和分析图像的质量。例如,输出信号可以调整照明光束的强度,改变照明光束的颜色,或调整摄像机的增益或曝光时间。按照这种方式,智能从属数据采集和分析系统 910 的作用是智能传感器,它能够动态优化主过程控制系统 905 请求的测量结果质量。

[0158] 在一个实施例中，协作表管理员算法与过程控制和图像数据分析算法进行通信以确定链表应当多长。利用人工干预，信号量或临界段，协作表管理员算法还可以管理同时访问链表。这是一个重要的特征，因为插入图像数据对象到链表的算法和读出一系列图像数据对象帧的算法通常是异步多线程。

[0159] 在一个典型实施例中，利用预测图像数据分析算法，第一计算机处理器 924 作用到图像数据表上以检验图像数据参数中的一个或多个趋势。特定的预测算法周期性地读出对象数据表，检验在给定时间间隔获取的一系列图像数据对象，并分析多个选取参数变化的系列。例如，特定的预测控制算法可以检验沿分离轴的相界位置变化和 / 或流出分离室的血液成分组成变化。在一个典型实施例中，在每次获取新的图像时，预测图像数据分析算法分析对象数据表，并随后分析对象数据表作为按照时间顺序的帧对，用于比较分析的目的。这些帧标记为当前帧和以前帧。当前帧包含最近获取的图像数据对象，和按照时间顺序数据对象的特定号码，该号码放置在最近获取的数据对象之前。以前帧包含按照时间顺序图像数据对象的匹配号码，它是从当前帧中最旧图像数据对象之前排序的图像数据对象开始。预测图像数据分析算法比较并相关这两帧中的多个参数以导出位置，方向，特性，和与所需提取图像数据信息有关的变化信息相关速率。多个参数中的离散变化幅度作为对应离散时间间隔的函数，用于导出特定参数的速度和加速度信息。这个速率信息以及特定相关的位置或定量特性数据用于产生图像信息数据包 948，把它发送到主过程控制系统 905。在一个典型实施例中，主过程控制系统 905 利用第一计算机处理器 924 在周期性基础上发送的图像信息数据以及离散提取泵浦流数据作为到离散数据闭环转移功能的输入。相反，离散数据转移功能的输出数值用于自动操作离心机的工作条件，例如，从分离室流出的血浆流速，转速，收集流速。

[0160] 本发明图像处理和控制系统的主要目的是提供用于特定血液处理应用或治疗的自动跟踪和维护最佳分离条件。例如，典型的数据处理系统设计成使白血细胞收集的效率最大化，其中允许该系统提出特定的所需类型细胞，而通过收集多余的细胞类型使污染最小化。本发明自动数据处理方法的主要优点是，可以省去护士或医生操作血液处理设备的时间而集中于病人的治疗。此外，本发明的自动数据处理方法可以提高被收集血液成分的一致性和质量。

[0161] 在一个实施例中，本发明的数据处理方法能够监测和跟踪红血细胞与较稀血液成分之间沿分离轴的相界位置。在一个典型实施例中，可以建立预定的控制值，其中在测量的相界位置超过预定的控制值时，产生一个用于快速减小血浆流速的信号，它能够恢复红血细胞水平到控制值以下。

[0162] 在另一个优选实施例中，本发明的数据处理方法描述和跟踪细胞流入和流出给定的提取端口。在这个方法中，获取和处理对应于一个或多个提取端口的图像，可以实时测量从分离室中流出的细胞物质数目和细胞类型。

[0163] 本发明的光学监测系统和数据处理方法的重大优点是，基于这些实时测量结果的组合，可以同时监测和动态调整多个重要的工作参数。人工智能算法可以取出产生的数据，并在动态多变量决策矩阵中使用它。重要的是，该系统在不同的数据组上完成不同的相关，用于优化和管理血液成分收集过程和所收集血液成分的质量。例如，在一个典型实施例中，利用本发明的方法，同时检验红血细胞水平和收集的血液成分浓度。这两种测量方法组合

所描述的血液处理过程比控制血液处理的常规系统完全得多。例如，检测分离室中可接受的红血细胞水平和收集非常低浓度的红血细胞可以指出，在红血细胞提取端口中存在血块。所以，在观察到这种测量组合之后，可以产生输出信息，它降低血浆泵速度并加速的血浆和收集泵，从而可以从提取端口中吹出血块。

[0164] 在另一个实施例中，监测包括白血细胞的血沉棕黄色层厚度。在从血液样本中去除白血细胞之后，血沉棕黄色层变得越来越薄，从而改变相对于提取端口入口的相界位置。本发明能够实时跟踪这些变化，从而可以更好地收集和获得被去除白血细胞成分的较高纯度。例如，利用统计模型，可以调整与红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界位置相关的控制值，用于优化白血细胞的收集并同时减小多余的红血细胞的收集。

[0165] 在一个优选实施例中，智能从属数据采集和分析系统的作用是主过程控制系统的从属机器人。主过程控制系统选取操作员请求的特定治疗过程。其次，主过程控制系统装入该过程的对应软件模块并启动该过程。此时，特定过程建立与智能从属数据采集和分析系统的通信。然后，该过程在主过程控制系统内查询智能从属数据采集和分析系统并确定它是否有成像过程算法，该过程算法正确匹配主过程控制系统装入的治疗过程。若找到正确的匹配，则主过程控制系统命令智能从属数据采集和分析系统装入合适的软件模块并开始运行该软件模块。一旦主过程控制系统中的治疗过程与智能从属数据采集和分析系统中的成像过程链接，则它命令成像过程进入与特定过程相关的特定监测和数据分析子程序。主过程控制系统还命令智能从属数据采集和分析系统以预先配置的周期性速率汇报图像信息和数据包。图像信息和数据包包含与特定过程控制参数相关的重要信息。只要某些测量需要，主过程控制系统就可以利用图像数据信息。

[0166] B. 用于控制血液处理的部分分布式软件执行方法

[0167] 本发明提供用于监测和控制借助于密度离心血液处理的软件执行方法。本发明的方法包括有部分分布式软件系统的全自动控制系统，它是在单个处理器或多处理器计算系统上运行。本发明的典型方法优化从包括血液处理装置或装置元件图像的一个或多个二维透射和/或散射光强分布中提取的信息量。此外，基于多个预测系统控制算法，这些方法提供实时数据分析，误差检测和装置控制。本发明的方法能够有效地实时分析大量光学数据和有选择地调整工作条件，它对于处理具有高度变化组成的血液样本是特别有利的，例如，在接受治疗的病人中通常所遇到的血液样本，以及处理期间通常发生病人血液组成重大变化的治疗应用。

[0168] 3B (i) 控制系统综述

[0169] 图 12 表示密度离心机血液处理装置的自动计算机可控过程控制系统的示意流程图。所示过程控制系统是数字成像基智能传感器，用于监测密度离心机分离室内的血液成分处理。图 12 中的综述指出过程控制系统的主要软件和重要数据路径，用于实时提供装置监测和控制。

[0170] 所示过程控制系统包括：控制子系统和自动过程控制(APC)子系统。因为过程控制系统采用有控制子系统上执行一些元件的软件结构，它可以概念化为部分分布式软件模型。在本发明的某些应用中使用部分分布式软件模型是优选的，因为它提供一种获取，处理，分析和使用大量图像数据的有效方法。

[0171] 图 12 中的虚线指出 APC 子系统与控制子系统之间的物理边界。图 12 中还指出附

加的装置元件,例如,数字摄像机和同步定时控制器(STC),它说明过程控制系统中的元件如何与本发明方法和装置中所用附加的装置元件连接。这些附加的装置元件可以看成是与过程控制系统通信的独立元件或 APC 子系统的集成部分。例如,数字摄像机和 STC 可以包括嵌入型(固件基)微控制器,它是通过 APC 子系统中 APC 驱动器软件受到控制和监测。

[0172] 再参照图 12,在过程控制系统软件结构内有两个主要的数据回路。第一,图像分析回路是完全地包含在 APC 子系统内。这个数据回路负责采集,处理和分析 CCD 摄像机提供的图像数据,CCD 摄像机与密度离心机血液分离装置进行光通信。第二,控制回路分布在 APC 子系统与控制子系统之间。这个数据回路负责利用分析的图像数据,用于控制和优化血液处理系统上的过程运行。

[0173] 在图像分析回路中,APC 执行程序确定需要完成的图像分析类型,并发送 APC 处理指令到 APC 驱动器。这些处理指令包含选取的信息,它包括但不限于,摄像机曝光设置,STC 触发设置,和选取分析所需一个或多个图像序列的图像处理指令。在一个实施例中,一旦发送一组指令到 APC 驱动器,在接收到另一组指令之前,它通常是连续地执行该指令。APC 驱动器提供有初始化和命令信息的关键硬件部件,它正确地准备用于所需图像或多个图像采集的硬件。然后,APC 驱动器接收形成的图像数据,并传送这个数据以及 STC 和摄像机设置的拷贝,和图像处理指令到图像处理机。利用互补命令和装置设置数据注释图像数据的组装允许 APC 驱动器处理所有时间严格的操作,用于同步图像数据与设置以产生图像和处理该图像所需的指令。此外,按照这种方式的组装就不要求其他 APC 软件与硬件部件之间紧密的时间耦合。图像处理机完成每个图像所请求的操作,并插入每个图像帧的分析数据到图像数据表容器中。图像处理机提供的处理操作可以有效地减少图像本身中包含的大量数据到很小的测量参数组。APC 执行程序从图像数据表容器中得到分析的数据,并根据需要复制这个数据到本地缓冲器,从而允许它完成要求多个数据帧的分析操作。本发明的这个特征允许提取几个数据帧并用作重要预测装置控制算法的输入。

[0174] 关于图像分析回路,重要的是注意到,在这个指令中列出的操作并不意味着完成单个图像帧的处理,而仅仅是下一个帧的开始。相反,同时运行每个步骤,可以得到较高的图像产出率。本发明控制系统的这种功能可以概念化为计算流水线的操作,它能够完成大量独立计算不同的数据组。例如,在图像处理机忙于分析一个图像时,APC 驱动器可以从摄像机中读出下一个图像的数据,并给图像处理机准备下一个数据包。

[0175] 在控制回路中,APC 执行程序发送分析的图像数据和状态到控制驱动器。控制驱动器利用该图像数据以确定密度离心机的正确操作设置,它包括但不限于,入口和提取泵浦流速,阀门位置,和密度离心机的转速。控制驱动器还使这个状态通过机器状态数据提供给过程控制。过程控制利用当前过程上的信息以及 APC 状态信息和数据以确定一个或多个 APC 指令,并调整控制驱动器使用的参数。APC 执行程序从过程控制中接收指令和过程状态,并利用这个信息确定用于选取血液处理过程或装置配置的正确 APC 处理指令。

[0176] 为了进一步说明本发明控制系统的能力,而不是暗示其设计和使用的限制,以下给出的例子进一步说明本发明过程控制系统的运行。在这个例子中,APC 子系统是在用于单核细胞(MNC)收集的稳态测量模式。在第一次进入这个模式之后,APC 执行程序写入所需的帧序列指令,而在有其他的指令之前,APC 驱动器重复这个序列。假设 APC 执行程序预定一系列 11 个图像帧,它对应于被收集的二维透射或散射光强分布。前 10 个图像帧规定测

量对应于收集端口中红细胞界面位置和液体的光密度。最后的图像帧规定更长的图像分析,试图监测与被收集图像质量有关的图像数据,因此,它与其他图像帧中收集的测量结果可靠性有关。

[0177] 在这个例子中,APC 驱动器收集序列中的每个图像帧,并传送图像数据和图像处理指令到图像处理机。图像处理机分析每个图像帧,并把每个图像帧的分析数据放置在图像数据表容器中。APC 执行程序接收分析的数据,并把它分成两个数据流:用于测量帧的第一数据流和用于图像质量评价帧的第二数据流。

[0178] APC 执行程序利用来自图像质量评价帧的信息以确定测量结果的可靠性。可靠性信息与测量数据一起发送到控制子系统。APC 执行程序也可以利用图像质量评价帧,用于微调装置参数以提高图像质量。然而,仅允许 APC 执行程序自动调整不会潜在地引入测量偏差的参数。例如,增大图像所用的光量可以使红血细胞界面更清晰,但也可以使界面位置发生明显的偏移。在一个实施例中,用于提高图像质量的重大调整(例如,重新校准照明和曝光以便再优化图像质量)必须接受过程控制的指令。

[0179] 然后,处理光密度测量结果以确定当前的收集效率。把测量结果发送到控制驱动器,然后再发送到机器状态数据。过程控制利用这些测量结果,用于调整控制驱动器使用的命令界面位置以优化收集。在一个实施例中,当前的界面位置测量结果是由 APC 执行程序过滤,且 APC 执行程序向控制驱动器报告过滤的数值和趋势信息。控制驱动器内部使用这个数据以调整工作参数,例如,蠕动泵流速和离心机的转速,这是保持命令界面位置所需要的。

[0180] 利用多处理器计算系统,可以执行图 12 中所示的典型控制系统。本发明控制系统中选取的元件可以在分开的处理器上按照分布方式运行。在一个实施例中,过程控制和控制驱动器是在第一处理器上运行,图像处理机是在第二处理器上运行,而 APC 执行程序是第三处理器上运行。在本发明中利用多种处理计算方法可以从大量原始图像数据中提取测量结果,并使该测量结果用于提供灵活动态装置控制非常短的时间范围,例如,小于 50 毫秒的时间范围。

[0181] 借助于本领域中已知的任何装置,例如,以太网连接,APC 子系统和控制子系统可以按照双向通信的方式进行配置。借助于共享存储器的使用,APC 子系统或控制子系统的元件可以按照双向或单向通信的方式进行配置。然而,在一个典型实施例中,APC 子系统和控制子系统并不使用共享存储器进行通信。

[0182] 本发明的过程控制系统还可以配置成给原始图像数据,处理的图像数据和装置设置提供有效的数据存档。本发明的这种功能可以允许用户在选取的过程之后检查血液处理数据以提取附加的信息,例如,与被收集血液成分组成或给定治疗有效性的有关信息。在本发明中,数据存档可以由 APC 子系统,控制子系统或二者获取。从获得的二维透射光强分布中提取的至少部分数据,例如,测量的工作参数,可以任选地显示给操作员或服务技术人员。

[0183] 3B (ii) 控制驱动器与 APC 子系统的关系

[0184] 图 13 表示本发明方法中所用典型控制驱动器与 APC 子系统结构关系的示意图。为了简单明了,图 13 中仅包含 APC 相关的消息路经和对象。

[0185] 在图 13 所示的实施例中,控制驱动器内的 APC 代理任务包含动态确定重要离心机

装置设置的闭环转移功能,它包括但不限于泵浦流速,阀门位置,和离心机转速,用于实现过程控制规定的过程控制目标。转移功能完成硬件调整以减小误差信号与理想参照参数之差。过程控制利用 APC 状态信息以验证 APC 的运行,并利用 APC 数据以得到总体处理,预测或趋势信息。过程控制周期性地分析特定图形的趋势数据,并利用分析结果作为自适应过程控制判定的基础。

[0186] 3B (iii) 过程控制与 APC 子系统的关系

[0187] 图 14 表示本发明方法中所用典型过程控制与 APC 子系统结构关系的示意图。为了简单明了,图 14 中仅包含 APC 相关的消息路经和对象。

[0188] 过程控制利用 APC 子系统作为智能实时信息服务器,并有对 APC 子系统的监督控制。图 14 所示的实施例中,过程控制选取 APC 子系统的运行模式。按照该运行模式,APC 发射周期性传感器数据和分析数据包回到控制驱动器和过程控制。结合命令 APC 子系统进入特定的分析模式,过程控制命令控制驱动器进入特定类型的闭环转移功能模式。控制驱动器配置成接收时间严格的 APC 传感器数据作为输入到闭环反馈转移功能的误差信号。通过分析较长时间周期上的趋势或统计行为数据,并调整控制驱动器的转移功能设置点以实现理想的过程性能,过程控制完成自适应过程控制。

[0189] 3B (iv) APC 执行程序

[0190] 在提供实时过程控制信息到控制子系统的同时,APC 执行程序配置成管理 APC 子系统。图 15 表示本发明方法中所用 APC 执行程序与 APC 驱动器,图像数据表容器和控制子系统内 APC 元件之间的典型结构关系。

[0191] 按照选取的过程控制指令,APC 执行程序负责控制 APC 子系统的图像采集,图像分析,和流式数据。执行任务评价 APC 指令并确定动作的正确过程。若过程控制请求 APC 子系统改变它的血液成分处理监测或分析模式,则执行任务可以完成以下的操作:(1)发送 APC 处理(图像采集 / 处理)指令经处理命令对象到 APC 驱动器元件,(2)发送图像分析和数据馈送指令到图像数据分析器,(3)监测图像数据分析器状态和数据馈送输出,并随后发送 APC (变更模式)状态回到过程控制。在建立理想的运行模式之后,APC 执行程序可以自动地监测和控制 APC 子系统,用于保持被请求的信息流回到控制子系统。发送到图像数据分析器的指令规定抽点分析器应当完成多变量实时分析的类型,和图像数据分析器应当返回到控制驱动器的数据包类型。这些指令还可以规定图像数据分析器应当完成的误差管理和数据过滤类型和水平。当图像处理机插入新的数据到数据表中时,图像数据容器就通知图像数据分析器。然后,图像数据分析器抽点分析新的图像数据对象以及若干个预测对象。图 16 表示用于图像数据分析器任务的状态图表示意图。

[0192] APC 执行程序还负责 APC 子系统内的校准和误差处理。在一个实施例中,APC 执行程序自主地管理它的校准和误差处理,直至预定的非恢复限制。或者,APC 执行程序配置成总是响应来自过程控制的误差恢复和校准指令。在受控或自主的误差恢复 / 校准情况下,控制子系统配置成接收正确的状态信息。一旦它识别到误差条件,过程控制从 APC 执行程序中接收误差状态消息,而控制驱动器同时接收有数据和误差的趋势数据包或退化的性能信息。利用 APC 执行程序发送到图像数据分析器的指令中预定确认参数,APC 子系统可以管理校准和误差处理。在本发明的一个实施例中,过程控制是最终的判优器,用于确定 APC 子系统是否正在正确地运行并发送请求的控制回路和自适应过程控制信息到控制驱动器。

[0193] 3B (v) APC 驱动器

[0194] 图 17 表示本发明 APC 驱动器元件的典型结构。如图 17 所示, APC 驱动器包含两个主动任务。APC 驱动器任务负责与 APC 执行程序的接口和配置成从 APC 执行程序中读出处理命令, 并正确地设置用于执行这些命令的摄像机和 STC。它还配置成写给 APC 执行程序使用的与 APC 驱动器运行有关的状态。

[0195] 图像转换任务负责从摄像机中接收原始图像数据, 并产生信息包到图像处理机, 图像处理机包含这个图像数据, STC 和摄像机设置, 和与具体图像相关的处理指令。在有可用的新图像时, 发送信号到图像处理机, 通知它有新的图像数据。图像转换任务还负责管理用于从摄像机中接收原始图像数据的缓冲器, 和管理用于发送数据到图像处理机的缓冲器。当它不再需要特定的对象时, 图像处理机负责发信号。

[0196] 图 18 表示本发明方法中所用 APC 驱动器任务的典型高级状态图。表 1 描述图 18 中提供的每种状态。

[0197] 表 1-APC 驱动器任务状态描述

[0198]

状态	描述
空闲	等待唤醒事件。唤醒事件可以从 APC 执行程序发送的新指令中产生，或根据前一个扫描通过 APC 驱动器任务状态机预定的唤醒时间。
更新离心机状态	APC 驱动器任务监测离心位置和通过 STC 的速度。这个数据用于计算预期触发时间的定时并确定在未决触发事件之前可以安全地写入新的硬件设置。
检查新的处理命令	这个状态检查来自 APC 执行程序的新处理命令。若有新的命令，则 APC 驱动器任务产生用于图像采集的一组新内部指令。
检查下一个图像所需新指令	APC 执行程序可以命令一系列中一个或多个待处理的图像。例如，它可以命令用于跟踪血液界面位置的 10 个图像，在此之后的图像用于周期性地评价图像质量。在这个状态期间，驱动器确定获取的下一个图像是否要求当前的 STC 和摄像机设置有任何变化。
处理新的指令	若下一个图像要求新的硬件设置，则驱动器必须确定在下一个触发事件之前写入这些设置是否有足够的时间。这个确定利用当前离心机的位置和速度，下一个触发事件的位置，和必须改变的具体硬件设置（例如，仅仅改变 STC 上的选通时间可以快于改变摄像机的曝光设置）。
写入新设置到硬件中	可以写入新设置到硬件上，并更新 CurrentImageSettings 对象，因此，当图像被图像转换任务接收到时，可以有对应于该图像的正确设置。
检查预期的触发事件	为了确保图像设置与图像数据之间正确的同步，APC 驱动器任务必须检查图像数据是否在规定的时间被图像转换任务接收到。伪摄像机触发（不在预期时发送的图像数据）或丢失的摄像机触发（在应当获取新图像时没有发送的图像数据）可以造成 CurrentImageSettings 数据与从摄像机中接收的图像数据之间失去同步。
误差处理	若检测到同步误差，则可以重设硬件到已知状态，使驱动器任务与输入的图像数据重新同步。
预定下一次唤醒	在下一个预期触发事件的时间（基于当前的离心机位置和速度），APC 驱动器任务预定下一个唤醒事件。然而，若这个时间超过 10 msec，则预定下一个唤醒的 10 msec，可以确保合适地跟踪离心机速度的变化。

[0199] 3B (vi) 图像处理机

[0200] 图 19 表示本发明 APC 图像处理机元件的典型结构。为了简单明了，在这个图中没有包含所有的数据和消息路径，仅仅包含与以下有关的那些数据和消息路径。

[0201] 在一个实施例中,图像分析器任务负责连续流式静止型图像(帧)的实时分析。对于新的图像帧,图像分析器任务应用一组传感器算法(图像分析器工具),用于从图像中提取特定的血液成分处理测量结果。在分析了每个帧之后,提取的传感器测量结果,图像曝光参数(摄像机, STC 设置),和时间 / 顺序戳用于构造新的图像数据对象。然后,图像分析器插入新的数据对象到图像数据表容器(按年月日时间顺序的循环缓冲器)。分析器任务配置成从 APC 驱动器元件中接收每个新图像帧。对应每个新的帧循环, APC 驱动器装入可分析的图像结构到指定的存储缓冲器,更新分析器命令对象,并随后通知图像分析器任务,新的图像准备用图像缓冲就绪信号进行处理。图像分析器的结构部分地去耦异步实时图像曝光与执行任务中离心机 rpm 确定的处理间隔。APC 执行程序通过 APC 驱动器和图像数据表容器间接地控制和监测图像分析器。当 APC 执行程序任务发送处理指令到 APC 驱动器时,APC 驱动器重新引导 APC 执行程序处理指令内包含的图像处理指令到分析器命令对象。图像处理指令用于确定分析器的运行模式,和它完成的分析类型。通过评价它到图像数据表容器的输出,APC 执行程序配置成监测分析器的图像处理状态。图 20 表示本发明方法中所用图像分析器任务的典型状态图。

[0202] 在一个实施例中,分析器任务从每个帧的分析器命令对象读出缓冲器中接收它的处理指令。当分析器任务是由 APC 驱动器发出准备处理新图像的信号时,它从分析器命令读出缓冲器中得到图像缓冲器位置,图像处理指令,和图像曝光设置。然后,它选取分析器命令对象规定的图像分析工具并分析该图像。在分析之后,分析器任务利用提取的测量数据图像时间戳,图像顺序计数,和 STC/ 摄像机曝光事件设置,用于建立新的图像数据对象。在建立新的图像数据对象之后,分析器任务把它插入到图像数据表容器。若分析器命令对象指令启动图像数据登录,则它复制图像结构到图像登录缓冲器并发送有新登录数据的信号到登录代理。

[0203] 3B (vii) 图像数据表容器

[0204] 图像数据表容器配置成提供被管访问提取图像传感器数据的按年月日时间顺序的序列(循环缓冲器)。在每次处理新的图像帧时,图像处理机插入图像数据对象到图像数据表容器。APC 执行程序配置成从图像数据表容器中接收新数据插入到图像数据表容器的通知。

[0205] C. 图像处理算法

[0206] 一方面,本发明提供图像处理算法,用于从二维透射和 / 或散射光强分布中提取测量结果,包括血液处理系统元件和 / 或经受处理血液样本的图像。用于本发明方法的图像处理算法可以分成几个基本的测量类别,包括:(1)直接测量,(2)统计测量,和(3)频率基测量。

[0207] 直接测量是指血液处理系统中已知装置元件的距离评价并完成最佳拟合算法以确定重要的特征,例如,光学可鉴别分离血液成分之间相界的位置。本发明方法中所用典型的直接测量和对应的图像处理算法包括,但不限于,(1)沿相对于分离血液成分之间相界的检测边缘区的测量矢量;(2)自适应阈值化边缘检测和 / 或梯度基边缘检测技术,用于自动确定分离血液成分之间相界位置的精确测量;(3)模式匹配算法,用于确定已知装置元件或已知装置元件组分的位置,取向和实际尺寸;(4)已知装置元件或已知装置元件组分的距离测量,例如,从光学单元上肋顶部到 RBC- 血沉棕黄色层相界,血沉棕黄色层 - 血浆相

界,或血小板 - 血浆相界的距离 ;(5)从已知装置元件或已知装置元件组分到评价区的距离测量。

[0208] 统计测量是指探测评价区上强度值的测量并利用统计工具确定从对应于重要装置元件的观察区中透射和 / 或散射光强的平均光强度和 / 或空间分布,例如,从一个或多个提取端口或入口中透射和 / 或散射的光。按照这种方式,实时确定诸如提取端口的评价区中分离血液成分的通量和组成。本发明中所用典型的统计测量和对应的图像处理算法包括,但不限于,(1)测量从评价区(例如,提取端口)中透射和 / 或散射光的平均强度 ;(2)测量从评价区(例如,提取端口)中透射和 / 或散射光的中值强度 ;(3)测量从评价区(例如,提取端口)中透射和 / 或散射光的最小和 / 或最大强度 ;(4)测量评价区(例如,提取端口)图像的百分比对比度 ;(5)测量从评价区(例如,提取端口)中透射和 / 或散射光强观察的方差和标准偏差 ;(6)从评价区(例如,提取端口)中透射和 / 或散射光强测量的熵分布。

[0209] 频率测量是频率转换二维光强分布的测量光强,用于识别高频分量与低频分量之差。例如,在一个实施例中,快速傅里叶变换(FFT)或功率谱系列(FFT)用于评价通过提取端口的细胞物质通量的均匀或非均匀性,用于评价提取的分离血液成分的组成。本发明方法中所用典型的频率测量和对应的图像处理算法包括,但不限于:(1)根据以下的公式确定最小频率分辨率 :

[0210]

$$\text{最小频率分辨率} = \frac{1}{\text{评价区的长度}} \quad (\text{III})$$

[0211] (2) 根据以下的公式确定频率分辨率

[0212]

$$\text{频率分辨率} = \frac{\text{频率样本的数目}}{\text{评价区的长度}} \quad (\text{IV})$$

[0213] (3) 在选取的范围内确定最大频率与最小频率之比率 ;(4) 确定功率谱的分布或其他特征作为功率谱半径的函数。

[0214] 图像处理算法运行对应于装置元件和 / 或血液样本图像的单个二维透射和 / 或散射光强分布,从而确定用于控制血液处理装置的工作条件。从单个图像数据帧中可以提取的测量结果包括,但不限于,光学可鉴别分离血液成分之间相界的位置,传输通过提取端口的提取分离血液成分的组成和通量,和传输通过分离室上入口的血液组成。利用本发明的图像处理算法分析单个图像数据帧,也可以实时确定这些测量结果中的不精确性。评价本发明方法中测量参数的不精确性是重要的,因为它提供与趋势方法中应当使用的数据有关的重要数据。

[0215] 或者,图像处理算法可以运行对应于装置元件和 / 或血液样本多个图像的多个二维透射和 / 或散射光强分布。作用到多个图像数据帧的图像处理算法可用于分析和预测重要工作条件的时间行为,例如,光学可鉴别分离血液成分之间相界的位置,和传输通过提取端口的提取分离血液成分的组成和通量。作用到多个图像数据帧的典型图像处理算法包括:预测数据分析算法,它能够实时监测重要测量中的趋势。这种预测数据分析算法可以提供能够非常快速调整一个或多个装置设置的过程控制系统以响应血液处理条件或样本组成的变化,用于优化给定的过程或治疗。

[0216] 通过相关测量的参数与观察的提取分离血液成分组成,可以用经验方法确定本发明的图像处理算法,例如,透射和 / 或散射光的平均光强或透射和 / 或散射光的二维光强分布。在一个实施例中,确定这种相关是通过拟合算法作用到单个图像数据组或多个图像数据组。用于本发明图像处理算法的正确相关取决于经受处理的血液或供血者或接受治疗病人的其他特征。或者,在另一个实施例中,利用本领域熟知的神经网络和机器学习算法确定相关。例如,通过对存档图像数据的操作,这种机器学习算法可用于连续地改进图像处理算法。

[0217] 一种用于控制血液处理装置的典型方法包括以下的步骤:(1)完成对应于第一次的所述血液处理装置工作条件的第一次测量;(2)完成对应于第二次的所述血液处理装置所述工作条件的第二次测量;(3)利用预测数据分析算法,分析所述工作条件的第一次测量和第二次测量,其中运行所述预测数据分析算法产生在未来时间的所述血液处理装置的预测工作条件;和(4)基于所述血液处理装置在所述未来时间的预测工作条件,至少调整所述血液处理装置的一个设置,从而控制所述血液处理装置。

[0218] 例 4 :用于监测和控制血液处理的光学单元

[0219] 本发明包括用于监测和控制血液处理的光学单元,其中利用各种血液处理技术。本发明的光学单元至少能够发射部分的入射光束和 / 或光学单元中一个或多个液体成分散射的光束。任选地,本发明的光学单元可以包括:有选择吸收,反射,散射,准直和 / 或聚焦区,它能够有选择地操作入射光束和 / 或光学单元中一个或多个液体成分散射的光束。此外,本发明的光学单元可以使血液分离系统的区域最大化,这是利用配备固定焦点透镜系统的固定位置 CCD 或 CMOS 摄像机观察和光学方法描述的。本发明光学单元的这个特征可以提供多功能血液处理系统,它能够同时监测和控制多个血液处理工作条件,包括:分离血液成分的组成,提取的分离血液成分的通量,和光学可鉴别分离成分之间相界的位置。

[0220] 图 21A 表示本发明光学单元的旋转侧视图,它是通过密度离心用于监测血液处理。所示的光学单元 1100 包括:血液成分提取室 1105,第一提取端口 1110,第二提取端口 1115,和第三提取端口 1117。提取室 1105 包括:用于限定血液分离区 1126 的第一侧壁 1120 和第二侧壁 1125,其中基于密度离心机中离心场形成的密度,血液成分是沿分离轴 1127 被分离的。在图 21A 所示的实施例中,提取室 1105,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 各自能够传输至少部分的入射光束,例如,沿基本平行于入射光束轴 1140 的光学传播的光束,和血液分离区 1126,第一提取端口 1110 和 / 或第二提取端口 1115 中血液或血液成分散射的光束。任选地,光学单元 1100 还可以包括:肋 1141,用于增强结构完整性并提供良好的机械坚固性。

[0221] 如图 21A 所示,第一提取端口 1110,第二提取端口 1115,和第三提取端口 1117 是管状单元,它们可以与血液分离区 1126 之间形成液体流通。在本发明一个实施例中,第一提取端口 1110 终止在第一侧壁 1120 与第二侧壁 1125 之间大约中间位置的小孔,第二提取端口 1115 终止在与第一侧壁 1120 相邻的小孔,而第三提取端口 1117 终止在与第二侧壁 1125 相邻的小孔。这种安排可以使提取的不同密度血液成分通过不同的提取端口,因为第一提取端口 1110,第二提取端口 1115 和第三提取端口 1117 在血液处理期间是与血液分离区 1126 的不同区域形成液体流通。在本发明的一个实施例中,光学单元 1100 是这样配置的,通过第一提取端口 1110 可以提取白血细胞,通过第二提取端口 1115 可以提取血浆和 /

或血小板,而通过第三提取端口 1117 可以提取红血细胞。

[0222] 光学单元 1100 是这样配置的,它可以耦合到血液分离室(图 21A 中未画出),因此,经受处理的血液流动通过光学单元 1100,而对应于选取血液成分的离散部分通过第一提取端口 1110,第二提取端口 1115 和第三提取端口 1117 被提取。在一个实施例中,光学单元 1100 是血液处理室的集成单元。在另一个实施例中,光学单元 1100 是血液处理系统中的分离元件,它与分离室之间可以有液体流动。在一个实施例中,光学单元 1100 是这样配置的,当密度离心机的分离室旋转时,光学单元 1100 周期性地转入和转出本发明光学监测和控制系统的观察区。按照这种方式,对于每次旋转或选取的旋转,可以测量包括光学单元 1100 图像的透射光,散射光或透射光和散射光的二维光强分布。光学单元 1100 可以包含血液处理系统中可随意处理的元件或可以是重复使用的元件。

[0223] 提取室 1105,第一提取端口 1110,第二提取端口 1115 和第三提取端口 1117 还可以包括:能够透射光的一个或多个光学表面,例如,入射光束或从血液或血液成分散射的光束。提取室 1105,第一提取端口 1110,第二提取端口 1115 和第三提取端口 1117 的光学表面可以是外光学表面,它不与经受处理的血液接触,并暴露在周围环境中。或者,提取室 1105,第一提取端口 1110,第二提取端口 1115 和第三提取端口 1117 的光学表面可以是内光学表面,它可以与经受处理的血液接触,但不暴露在周围环境中。在一个典型实施例中,提取室 1105 的光学表面是在这样的位置,在利用被引导到光学单元 1100 顶部 1113 的第一准直光束和被引导到光学单元 1100 底部 1114 的第二准直光束照明之后,可以产生至少部分光学单元 1100 的高质量光学图像。这种配置允许实时测量和分析包括光学单元 1100 图像的二维光强分布。

[0224] 本发明中使用的术语“光学表面”是指能够有效透射入射光束的表面,例如,有选取波长分布的准直入射光束,如波长在电磁光谱中可见光和 / 或红外光区域,和 / 或从经受处理的血液或血液成分中散射的光束。在本发明的某些应用中,本发明的优选光学表面不会严重改变入射光束的强度,波长分布和空间特性,例如,传播方向和准直程度。本发明的光学表面可以是基本平坦的光学表面,例如,利用金刚石抛光的平坦度,它与绝对平坦度的偏差约小于 0.001 英寸。在本发明光学单元中使用光学平坦的光学表面是有利的,因为它能够有效地透射准直光束,而基本不畸变光束的空间特性,例如,透射的光束没有严重的会聚和没有严重增大光束的发散度。本发明的光学表面还可以是光学光滑的表面,例如,利用金刚石抛光的光滑度,它与绝对光滑表面的偏差约小于 3 微英寸。在本发明光学单元中使用光学光滑的表面是有利的,因为它能够提供高透射率的表面,可以使从光学表面中散射的入射光减至最小。本发明还包含这样的实施例,其中光学单元 1100 包括:放置在基本平行平面上的多个光学表面。使用平行光学表面有利于光束以高的透射率通过光学单元 1100。

[0225] 在图 21A 所示的实施例中,提取室 1105 有第一外光学表面 1130 和第二外光学表面 1135,它们能够有效地透射沿基本平行于入射光束轴 1140 的光轴传播的一个或多个准直光束和 / 或从血液分离区的血液或血液成分中散射的光。任选地,提取室 1105 还可以包括:第一内光学表面,第二内光学表面,或第一内光学表面和第二内光学表面(图 21A 中未画出),它们放置在分别与第一光学表面 1130 和第二光学表面 1135 的相对面,并与血液分离区 1126 接触。在本发明某些应用中优选的是,提取室 1105 的外和 / 或内光学表面是平

坦并沿基本平行平面的方向,可以增大入射光束的透射率。提取室 1105 的外和 / 或内光学表面最好是高度透射,光学平坦和光学光滑的表面,因此,它们能够给与提取室进行光通信的 CCD 或 CMOS 摄像机提供至少部分光学单元 1100 顶部 1113 的平坦和无畸变图像。

[0226] 如图 21A 所示,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 分别有外光学表面 1146 和外光学表面 1147,它们能够有效地透射沿基本平行于入射光束轴 1140 的光轴传播的一个或多个准直光束和 / 或从提取端口的血液或血液成分中散射的光。图 21B 表示本发明典型提取端口设计的剖面图。如图 21B 所示,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 各自有正方形横截面形状的轴向孔 1150。在这个实施例中,第一提取端口 1110 和第一提取端口 1115 有内光学表面 1155,它们能够有效地透射沿基本平行于入射光束轴 1140 的光轴传播的一个或多个准直光束。任选地,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 可以有与光学表面 1155 相对的附加内光学表面 1160,可以进一步增大透射率并减小多余的光学畸变影响,例如,会聚和增大光束发散度。此外,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 可以有附加的外光学表面 1161,可以增强光透射通过第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115。第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 的内和 / 或光学表面最好是高度透射,光学平坦和光学光滑的表面,因此,它们能够给与提取室进行光通信的 CCD 或 CMOS 摄像机提供至少部分提取端口的平坦和无畸变图像。在从血液分离区 1126 中提取血液成分的同时,监测光透射通过第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 提供一种用于测量被提取血液成分组成的装置。

[0227] 本发明还包含有提取端口的光学单元结构,其轴向孔的横截面形状不是正方形,例如,矩形,梯形和弯曲形状。图 21C 表示本发明的另一种提取端口设计的剖面图,其中第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 各自有矩形横截面形状的轴向孔 1150。在本发明某些应用中优选的是,使用有矩形横截面形状的提取端口,其中内光学表面 1155 的长度 1157 大于侧壁 1165 的宽度 1158,因为它可以更好地测量提取端口中细胞和 / 或非细胞物质的组成和 / 或通量。例如,使用有非常细轴向孔 1150 的矩形横截面形状(即,长度 1157 远远大于宽度 1158)是有利的,因为它在有较大横截面的层中分布诸如细胞血液成分的吸收物质,其中该横截面垂直于入射光束的传播轴,就可以更精确地描述这种吸收物质的空间分布。此外,使用细的轴向孔 1150 是有利的,因为它可以减小光束通过被提取成分的光程长,这对于基本上避免完全吸收被引导到提取端口的入射光束是有用的。在一个实施例中,提取端口 1110 和 1115 有这样的矩形横截面形状,其纵横比(纵横比 = (宽度) / (长度))选取为约 0.1 至约 0.4。例如,本发明提取端口的长度约等于 0.080 英寸和宽度约等于 0.030 英寸。本发明提取端口的轴向孔 1150 横截面形状和物理尺寸是基于通过提取端口的流速,光透射率和光成像特性。

[0228] 再参照图 21A,在本发明的一个实施例中,提取室 1105 的第二外光学表面 1135 以及第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 的外光学表面是在这样的位置,它们是在光学收集单元和二维检测器(图 21A 中未画出)的景深内。典型的提取室 1105 的第二外光学表面 1135 以及第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 的外光学表面占用基本相同的平面 1170。在这个语境下,词语“基本相同的平面”包括与绝对共面取向的偏差等于或小于 0.1 英寸。在某些应用中最好是,提取室 1105 的第二外光学表面 1135 以及第一提取端口 1110 的外光学表面 1146 和第二提取端口 1115 的外光学表面 1147 可以放置在对应于固定位置

CCD 或 CMOS 摄像机焦平面的共同平面内,该摄像机配备与光学单元 1100 进行光通信的固定焦点透镜系统。这种光学配置可以同时成像和灵敏光学测量血液分离区 1126,第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115。这种光学配置的优点是,它可以同时测量血液分离区 1126 中的相界位置以及通过第一提取端口 1110 和第二提取端口 1115 提取的血液成分组成。

[0229] 光学单元 1100 还可以包括用于多个光学测量的附加元件。第一,光学单元 1100 可以配置各种校准标记。校准标记和光学表面 1135,1146 和 1147 可以在共同的平面 1170 内,例如,该平面对应于固定位置 CCD 或 CMOS 摄像机的焦平面,该摄像机配备与光学单元 1100 进行光通信的固定焦点透镜系统。校准标记可以是在光学单元 1100 上,例如,与平面 1170 最接近的肋 1140,或密度离心机中用于夹持光学单元 1100 的装置或装置元件,例如,注入器装置元件。在一个实施例中,校准标记包括:用于校准被收集图像强度的标记,例如,有选取吸收,散射和反射特性的一个或多个二维形状。在一个实施例中,校准标记包括:用于校准被收集图像彩色的标记,例如,诸如色轮的一个或多个彩色形状。

[0230] 本发明的光学单元还可以包括:一个或多个有选择地吸收,反射,散射,聚焦和/或准直区。在一个实施例中,本发明的光学单元有一个或多个掩模区,通过吸收,散射和/或反射入射光束,它能够基本防止光的透射。在一个实施例中,本发明的光学单元有一个或多个弯曲表面,用于有选择地调整入射光束的空间特性,例如,通过会聚或准直入射光束。

[0231] 本发明的光学单元可以利用各种至少部分透明的材料制成,它包括但不限于,聚合物,塑料,热固和热塑材料。在某些实施例中最好使用包含一种或多种无定形聚合物的光学单元,因为它与晶体材料比较有较好的入射光束透射率。用于制作本发明光学单元的典型材料包括,但不限于,无定形聚氯乙烯,聚碳酸酯,和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETG)和聚对苯二甲酸乙二酯(PET 热塑材料)。

[0232] 例 5 :借助于密度离心法用于监测和控制血液处理的系统

[0233] 本发明包括借助于密度离心法用于监测和控制血液处理的系统,它能够同时实时测量光学可鉴别血液成分之间相界相对于校准标记的位置以及被分离和提取血液成分的组成和/或通量。本发明的系统具有很高的灵敏度,机械坚固性和可靠性,包括:配备固定焦点透镜的固定位置 CCD 摄像机,顶部脉冲式 LED(发光二极管)光源,和底部脉冲式 LED 光源。使用配备固定焦点透镜系统的固定位置 CCD 摄像机在保持光学对准的条件下具有高度机械稳定性,从而避免定期调整光程长照明和检测光束。此外,使用顶部和底部脉冲式 LED 光源在以下方面有相当大的灵活性:被引导到血液处理系统以及随后检测的照明光束的波长分布和强度。此外,使用顶部和底部脉冲式 LED 光源还可以提供照明脉冲的精确和可重复时间特性,可用于产生分离室中旋转光学单元的很高光学质量图像。

[0234] 图 22 是本发明光学监测和控制系统的顶视图,它非常适用于借助于密度离心的血液处理。图 23 是图 22 中所示对应于解剖轴 1200 的剖面图。图 24 是图 22 和 23 中所示光学监测和控制系统的侧视图。所示的光学监测和控制系统 1205 包括:配备固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机,光学单元 1220,顶部脉冲式 LED 光源 1215,和底部脉冲式 LED 光源 1225。如图 23 所示,有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机与光学单元 1220 进行光通信并放置成与光轴 1230 相交。顶部脉冲式 LED 光源 1215 与光学单元 1220 进行光通信,并放置在这样的位置,它能够引导沿传播轴传播的多个准直顶部照明光束 1235 到光学单元 1220 的顶部 1239,其中传播轴与光轴 1230 相交。底部脉冲式 LED 光源 1225 也能与光学单

元 1220 进行光通信，并放置在这样的位置，它能够引导沿传播轴传播的多个准直底部照明光束 1240 到光学单元 1220 的顶部 1250，其中传播轴与光轴 1230 平行。任选地，顶部脉冲式 LED 光源，底部脉冲式 LED 光源或二者可以用一个或多个脉冲式氙灯代替，用于产生顶部照明光束 1235，底部照明光束 1240 或二者。使用脉冲式氙灯对于要求非常强的顶部和底部照明光束的应用是很理想的。

[0235] 光学单元 1220 是密度离心机中分离室的集成单元，并由注入器 1255 保持在与密度离心机的中心旋转轴之间选取距离的位置。注入器 1255 和光学单元 1220 是按照这样方式配置的，它们都能够围绕密度离心机的中心旋转轴自由转动。在图 22,23,24 所示的实施例中，注入器 1255 有选取尺寸的孔径 1256，用于至少传输部分的底部照明光束 1240。或者，孔径 1256 可以包含沿底部脉冲式 LED 光源 1225 与光学单元 1220 之间光轴 1230 放置的独立光学元件或可以是光学单元 1220 本身的集成部分。孔径 1256 可以有任意的形状，它包括但不限于，圆形，正方形，矩形，多边形，菱形，椭圆形或这些形状的任意组合。在本发明中使用孔径 1256 可用于防止入射到 CCD 摄像机检测面上过量的光造成检测器的饱和，并可用于增强相对于评价区的对比度。任选地，注入器 1255 也可以配备其他的光学元件(未画出)，用于调整底部照明光束 1240 的空间特性或波长分布，例如，光学滤波器，带通滤波器，截止滤波器和 / 或漫射器。

[0236] 在一个典型实施例中，顶部脉冲式 LED 光源 1215 放置在与光学单元 1220 顶部 1239 之间约 4.26 英寸的距离，而底部脉冲式 LED 光源 1225 放置在与光学单元 1220 顶部 1239 之间约 7.47 英寸的距离。在图 23 所示的典型实施例中，有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机是在这样的位置，固定焦点透镜系统的焦平面基本上是与光学单元 1220 的选取光学表面共面，例如，对应于界面监测区，校准标记，一个或多个提取端口和一个或多个入口的光学表面。在这个实施例中，CCD 摄像机与固定焦点透镜系统中心之间沿光轴 1230 也分开一段距离，因此，对应于光学单元 1220 选取光学表面的图像是在 CCD 摄像机的检测面上。这种光学配置的优点是，它允许实时测量和分析包括旋转光学单元 1100 顶部 1239 图像的二维光强分布。

[0237] 借助于安装组件 1260，有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机保持在沿光轴 1230 离光学单元 1220 顶部 1239 有选取距离的固定位置。图 22-24 所示的安装组件 1260 包括：底座，它能够使有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机保持固定的位置和取向。安装组件 1260 还可以包括：2 轴锁定平移台，任选地，2 轴倾斜机构，它能够有选择地调整摄像机和固定焦点透镜系统相对于光学单元 1220 的相对取向和位置。

[0238] 如图 22-24 所示，光学监测和控制系统 1205 直接集成到密度离心机血液处理装置 1265 中。为了使光学监测和控制系统 1205 有良好的机械稳定性，安装组件 1260 直接固定到支承血液处理装置 1265 外壳 1270 的框架构件(图 22-24 中未画出)。在一个实施例中，借助于附加的安装组件 1261，底部脉冲式 LED 光源 1225 也固定到支承血液处理装置 1265 外壳 1270 的框架构件(图 22-24 中未画出)。顶部脉冲式 LED 光源 1215 固定到有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机上，如图 22-24 所示。或者，借助于附加的安装组件，顶部脉冲式 LED 光源 1215 可以直接固定到支承血液处理装置 1265 外壳 1270 的框架构件(图 22-24 中未画出)。本发明中所用的安装组件包括：本领域中熟知的任何固定装置，例如，夹子，支架，连接器，匹配器，附加的外壳元件以及所有已知的装置，其中借助于本领域熟知的任何

装置,包括使用螺栓,紧固件,夹子,螺丝,铆钉,焊接,接头,匹配器或本领域熟知的任何装置。

[0239] 参照图 23 所示的剖面图,在有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机与光学单元 1220 之间配置第一透明板 1275,而在底部脉冲式 LED 光源 1225 与光学单元 1220 之间配置第二透明板 1280。第一透明板 1275 和第二透明板 1280 使得有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机,顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 与光学单元 1220 之间实际隔离,因此,在样本从分离室中泄漏的情况下,这些元件不会接触经受处理的样本。此外,第一透明板 1275 和第二透明板 1280 可以使有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机,顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 的退化减至最小,因为它可以减小由于分离室和注入器旋转时有害灰尘和其他污染物造成的退化。此外,第一透明板 1275 和第二透明板 1280 还可以使用户优化有固定焦点透镜系统的摄像机,顶部脉冲式 LED 光源和底部脉冲式 LED 光源的对准,而没有使分离室中的血液样本曝光。第一透明板 1275 和第二透明板 1280 可以包括至少能够透射部分顶部照明光束 1235 和底部照明光束 1240 的任何材料。第一透明板 1275 和第二透明板 1280 的典型材料可以包括,但不限于,诸如抗划痕的光学质量玻璃,透明聚合物材料,例如,透明塑料,石英和无机盐。

[0240] 图 22-24 中所示光学监测和控制系统中的顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 各自包含多个 LED,例如,LED 阵列光源。顶部脉冲式 LED 光源 1215 包含 12 个 LED,每个 LED 配备抛物型反射器以提供光束准直。底部脉冲式 LED 光源 1225 也包含 12 个 LED 和准直光学元件,例如,一个或多个透镜,抛物型反射器,或这些元件的组合。图 25 表示本发明方法和装置中所用底部脉冲式 LED 光源 1225 的分解侧视图。所示脉冲式 LED 光源包括:与 LED 阵列元件 1314 进行光通信的准直光学元件 1310。如图 25 所示,准直光学元件 1310 是包含多个轮廓反射面 1312 的多面抛物型反射和准直元件,每个元件放置成与 LED 光学元件进行光通信。在本发明的一个实施例中,轮廓反射面 1312 有变形的抛物面轮廓形状,用于监测和控制血液处理。与选取的轮廓反射面 1312 轮廓形状有关,准直光学元件 1310 可以配置成提供沿大致平行传播轴传播的多个入射光束,或沿不平行传播轴传播的多个入射光束。图 25 中所示的实施例可用于产生多个入射光束,它们可以被引导到光学单元 1220 的底部侧面 1250。

[0241] 用于顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 的 LED 是红光 LED,绿光 LED,白光 LED 或这些 LED 的任意组合。在一个典型实施例中,顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 各自包含 4 个红光 LED,4 个绿光 LED 和 4 个白光 LED。本发明中所用的 LED 可以提供足够大光强的准直光束,它允许测量包括光学单元 1220 图像的二维光强分布。在本发明的一个实施例中,LED 驱动电路任选地放置在紧邻顶部和 / 或底部 LED 光源以优化装置的性能。

[0242] 顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 能够提供有精确选取时间特性的同步光脉冲。本发明中所用光脉冲的脉冲宽度取决于密度离心机的转速。通常,光脉冲的脉冲宽度越小,则对应于获取的二维光强分布的光学图像模糊就越小。然而,较大的脉冲宽度允许更多的光子被摄像机检测,因此,它可以提高信噪比。对于转速等于约 3000RPM 的转速,约小于 8 微秒的脉冲宽度可用于减小产生的光学单元图像模糊。本发明某些应用中使用的典型光脉冲宽度是在约 1 微秒至约 50 微秒的选取范围内。

[0243] 在一个实施例中,有固定焦点透镜系统 1210 的 CCD 摄像机包括 :单色或彩色摄像机,它放置在与固定焦点透镜系统有选取的固定距离。CCD 摄像机和固定焦点透镜系统可以包含在外壳 1285 内,该外壳能够保持这些元件之间选取的分开距离,并且还能够减小有害散射光的检测。外壳 1285 可以配备一个或多个固定隔板或可选择调整的隔板,用于建立和保持 CCD 摄像机与固定焦点透镜系统之间选取的距离。典型的固定焦点透镜系统包含多个球面透镜,柱面透镜,隔板或这些元件的任意组合。典型的 CCD 摄像机是 Point Grey Research, Inc. 制造的“Flea”,它的像素面积约等于 1024 像素 × 768 像素。典型的透镜包括 Schneider Optics, Inc. 制造的 F2.8 固定焦点透镜系统,其焦距为 28 毫米。这种典型光学元件组合形成的视场等于约 3/8 英寸 × 1/2 英寸,而选取的景深是在约 1/16 英寸至约 1/2 英寸的范围内。这种视场和景深可以测量包括光学单元 1220 图像的二维光强分布,用于监测和控制界面区中相界的位置和从一个或多个提取端口中流出细胞物质的组成。使用配备固定焦点透镜系统的 CCD 摄像机可以增强该系统的机械稳定性,并用于保持 CCD 摄像机,固定焦点透镜系统和光学单元选取的相对取向和位置。本发明的这个特征给系统提供这样的能力,可以使光学可鉴别分离血液成分之间相界层的位置,界面区中分离的血液成分和通过一个或多个提取端口从光学单元中流出分离血液成分的组成具有高度可重复的测量结果。

[0244] 图 23 还表示本发明几何结构给出的光程长。顶部脉冲式 LED 光源 1215 产生多个脉冲式准直的顶部照明光束 1235,它是沿与光轴 1230 相交的传播轴传播。至少部分顶部照明光束 1235 传输通过透明板 1275,并被引导到光学单元 1220 的顶部侧面 1239。部分顶部照明光束 1235 是被光学单元 1220,其中一个或多个分离的血液成分和 / 或注入器 1255 散射。底部脉冲式 LED 光源 1225 产生准直的底部照明光束 1240,它是沿基本平行于光轴 1230 的传播轴传播。至少部分底部照明光束 1240 传输通过透明板 1280,并被引导到光学单元 1220 的底部侧面 1250。部分底部照明光束 1240 透射通过光学单元 1220 和其中一个或多个分离的血液成分。透射通过光学单元 1220 的光可以对应于界面监测区,一个或多个入口,一个或多个提取端口,一个或多个校准标记或以上这些的任意组合。

[0245] 被光学单元 1220 透射和 / 或散射的光 1290 是由固定焦点透镜系统收集,并成像到 CCD 摄像机的检测面。按照这种方式,CCD 摄像机测量的二维光强分布对应于至少部分光学单元 1220 的图像,例如,光学单元 1220 的顶部 1239。监测对应于顶部照明光束 1235 的散射光主要用于系统校准,近邻识别和平移传感器跟踪。监测对应于底部照明光束 1240 的透射光主要用于测量光学单元 1220 中光学可鉴别分离血液成分之间一个或多个相界层的位置,和用于测量从光学单元 1220 的一个或多个提取端口流出分离血液成分的组成和通量。检测来自顶部照明和底部照明的透射光和散射光可以使信息量最大化,该信息量可以从获取的二维光强分布中提取,并增强本发明光学监测和控制系统的多功能能力。

[0246] 任选地,光学监测和控制系统 1205 还可以包括 :一个或多个附加的光检测器,用于优化顶部脉冲式 LED 光源 1215 和底部脉冲式 LED 光源 1225 的光强,提供包括光电二极管的附加光检测器能够测量来自底部脉冲式 LED 光源 1225 的散射光。使用能够测量来自底部脉冲式 LED 光源 1225 的散射光可用于故障判断和误差处理本发明的各个特征。

[0247] CCD 摄像机能够产生对应于测量二维光强分布的一个或多个输出信号。发送输出信号到一个或多个离心机装置控制器(图 22-24 中未画出),例如,计算机或处理器,它能够

分析获取的二维透射和 / 或散射光的光强分布，并调整可以影响被提取血液成分分离条件和组成的重要工作条件。有选择地调整工作条件包括，但不限于，离心机的转速，一个或多个吸入泵的流速，和一个或多个提取泵的流速，或以上这些参数的任意组合。

[0248] 图 22-24 所示的光学监测和控制系统 1205 是脉冲式光学系统，当它围绕中心旋转轴转动时，可以获得对应于光学单元 1220 的二维光强分布。对于光学单元 1220 的每个完全转动，可以获得二维光强分布，或可以获得光学单元 1220 的选取转动，例如，每隔一次的完全转动。在每隔一次光学单元 1220 转动时，获得二维光强分布在某些应用中是有利的，因为它可以避免需要能够每秒收集大于 30 帧的昂贵 CCD 摄像机，并且还可以使与空间标志，校准以及与分离室旋转时观察到可重复仪器抖动相关的光学成像问题减至最小。

[0249] 为了产生对应于光学单元 1220 良好图像的二维光强分布，必须精确地同步顶部和底部照明脉冲，摄像机快门和选通设置，以及密度离心机分离室中光学单元 1220 的旋转。在每次完全转动或选取转动时，精确地同步这些元件可以测量包括光学单元高光学质量图像的透射和 / 或散射光的二维光强图像。在本发明中，利用本领域中熟知的编码电机系统，可以精确地测量密度离心机和 / 或监测和控制系统中元件的转动位置，例如，光学单元或分离室。在一个典型实施例中，密度离心机 1265 中配置能够读出密度离心机旋转单元上多个标记的光传感器。这种配置允许实时测量光学单元的转动位置，最好是测量精确度约为 0.09 度的转动位置。这种配置还可以实时测量旋转速度变化时的光学单元转动位置，例如，在密度离心机的转速增大或减小时。

[0250] 编码电机系统还能够实时产生对应于密度离心机和 / 或监测和控制系统中元件转动位置的输出信号，例如，光学单元或分离室。在一个典型实施例中，这些输出信号作为同步和定时控制器的输入信号，该控制器能够发送一个或多个触发信号到顶部脉冲式 LED 光源 1215，底部脉冲式 LED 光源 1225 和 CCD 摄像机。同步和定时控制器发送给这些装置元件的触发信号包括：触发位置（即，用于启动光脉冲的时间和转动位置），触发频率（即，产生光脉冲应当有的转动频率），脉冲宽度设置（光脉冲的持续时间）和延迟设置（即，接收到触发信号的时间与启动光脉冲的时间之差）。利用同步和定时控制器产生触发信号，可以在对应于密度离心机理想转动位置的时间精确地触发顶部和底部脉冲式 LED 光源以及摄像机快门和选通设置中的 LED 元件。选取对应于触发信号的转动位置允许在本发明中有选择地调整观察区。按照这种方式，可以利用光学方法探测光学单元中的多个选取区，密度离心机中的分离室和其他元件。

[0251] 在一个典型实施例中，CCD 摄像机的曝光时间是由顶部和底部脉冲式 LED 光源产生的光脉冲宽度确定，而不是由 CCD 摄像机的选通设置或快门确定。在一个实施例中，CCD 摄像机快门开放时间仅仅比光脉冲时间长很少数量级，因此，它不会受到背景噪声的严重影响。在可以非常精确地控制 LED 光源产生的光脉冲宽度情况下，本发明的这个特征就不需要提供对应于短曝光时间的非常精确选通的昂贵 CCD 摄像机。

[0252] 图 26 表示用于同步顶部和底部脉冲式 LED 光源产生的光脉冲与摄像机快门和选通设置的方法功能流程图。如图 26 所示，编码电机系统 1350 产生对应于光学单元转动位置的一个或多个输出信号 1355。接收的输出信号 1355 作为同步和定时控制器 1360 的输入信号。同步和定时控制器 1360 还配置成从装置控制器中接收控制信号 1365。控制信号 1365 和输出信号 1355 是由同步和定时控制器 1360 处理，并作为发送到顶部脉冲式 LED 光

源,底部脉冲式 LED 光源和 CCD 摄像机的多个触发信号 1370 的基础。任选地,一个或多个触发信号还可用于调整密度离心机分离室的照明,从而允许用户视觉访问密度离心机在处理期间的状态。本发明这个特征的优点是,利用同步和定时控制器 1360 可以处理光脉冲和摄像机设置的定时和同步,无须耗费其他的系统资源,例如,装置控制器的处理时间。

[0253] 在本发明中使用 LED 光源是有利的,因为与许多普通的非 LED 光源比较,这些光源是小型,轻质并有相对低的功率消耗。LED 光源还具有长的工作受命和均匀的辐射输出。此外,LED 光源能够按照脉冲式运行以产生离散的脉冲,它有精确可选取的时间特性,例如,脉冲宽度和启动时间。脉冲式 LED 光源还能够产生有基本均匀强度和波长分布的脉冲。在本发明某些应用中使用 LED 是优选的,因为它可以很好地控制顶部和 / 或底部照明光束的波长分布。本发明包含这样一些实施例,其中通过混合有不同彩色 LED 的输出,例如,红光,绿光和白光 LED,可以有选择地调整顶部和底部照明光束的波长分布。在这些实施例中,在每次拍摄中独立地选取顶部和 / 或底部照明光束以优化所需的光学测量,例如,测量光学可鉴别血液成分之间相界的位置和 / 或传输通过提取端口中被提取血液成分的组成。

[0254] 有固定位置摄像机和固定焦点透镜系统的本发明光学监测和控制系统能够非常灵敏地测量光学可鉴别血液成分之间相界的位置。例如,有固定位置摄像机和固定焦点透镜系统的本发明系统能够测量含红血液细胞成分与血沉棕黄色层之间相界的位置和含血浆成分与血沉棕黄色层之间相界的位置精确度在 0.0005 ± 0.0002 英寸内。

[0255] 有固定位置摄像机和固定焦点透镜系统的本发明光学监测和控制系统能够非常灵敏地测量通过提取端口的分离血液成分组成和通量。有固定位置摄像机和固定焦点透镜系统的本发明系统能够测量提取血液成分的血细胞比容,例如,传输通过提取端口的含白血细胞成分精确度约在 1% 内。此外,透射通过光学单元的二维光强分布还可以精确测量被提取血液成分的细胞组成。图 27 表示传输通过提取端口的分离血液成分中白血细胞浓度(正方形标记)和血细胞比容(星形标记)作为透射通过位于提取端口上观察区中测量的平均光强函数的曲线图。如该曲线图所示,平均透射光强度与白血细胞浓度和血细胞比容之间有很强的负相关。统计分析图 27 中的曲线得到以下的算法,平均透射光强度与白血细胞浓度和血细胞比容之间的关系:

$$[0256] Hct (\%) = 297.8 \times (I)^{-1.0666} \quad (V)$$

$$[0257] Conc. WBC = 8796 \times (I)^{-1.3988} \quad (VI)$$

[0258] 其中 Hct (%) 是血细胞比容,Conc. WBC 是白血细胞浓度乘以因子 1000,其单位是每微升中的数目,而 I 是透射通过提取端口的平均光强。

[0259] 例 6 :用于处理血液的密度离心法

[0260] 本发明提供用于处理血液和血液成分的方法。本发明的方法可用于处理有各种组成的血液和血液成分,该方法特别适用于病人郁血的治疗过程,它通常展示很大范围的血液组成。此外,本发明的方法特别适用于血液处理应用,其中病人的提取血液组成在选取过程中经受很大的变化。

[0261] 1. 基于提取的血液成分的组成的光学特性的血液处理

[0262] 在一个实施例中,本发明提供一种处理血液的方法,它能够提供有选取组成的提取血液成分。在这个描述的语境下,术语“组成”涉及提取血液成分中细胞和 / 或非细胞血液成分的纯度,细胞类型,浓度和 / 或物种形成。本发明这个特征的优点是,它能够优化特

定的血液处理治疗,例如,血液成分减小治疗(例如,白细胞单采治疗或治疗血小板缺失),或能够提供有优化特定治疗应用组成的血液成分,例如,注入治疗。

[0263] 在一个实施例中,用户选取被分离和提取的所需血液成分,并选取提取血液成分组成的最佳组成或范围,用于预定的治疗应用。然后,选取类型的血液成分和组成作为输入提供给本发明的装置控制器。该装置控制器配置和适应血液处理装置以实现产生有理想组成血液成分所需的分离和提取条件。例如,在借助于密度离心法的血液处理语境下,光学监测和控制系统实时测量提取血液成分的浓度和类型,并迭代地调整工作条件,例如,吸入泵的流速,提取泵的流速,和离心机的转速,用于实现和保持提取血液成分的理想组成。然而,本发明这个特征的方法不限于借助密度离心法的血液处理,并且还可以应用于借助各种过滤和扩散基分离技术的血液处理。

[0264] 本发明的这个特征特别适用于利用密度离心法分离和提取血液中的白血细胞成分。利用该方法,实时获取和分析对应于分离白血细胞成分的提取端口图像,可以测量被提取成分的纯度。然后,把测量的组成与用户选取的组成进行比较,例如,白血细胞的选取浓度或纯度。若测量的组成是在选取组成的理想范围内,则保持密度离心机的工作条件,只要提取部分的组成没有变化到理想范围之外。若测量的组成不是在选取组成的理想范围内,则按照这样的方式迭代地调整工作条件,使得被观察的组成接近于选取的组成。在一个实施例中,实时测量提取白血细胞成分中的红血细胞浓度,并与对应于选取白血细胞浓度的计算红血细胞浓度进行比较。这种典型的方法利用密度离心法产生含白血细胞成分中红血细胞的丰度与被观察白血细胞浓度之间的熟知关系。在另一个方法中,利用本发明光学监测方法直接测量白血细胞的浓度并用于控制血液处理。为了便于直接监测和描述没有红血细胞的白血细胞特性,可以改变离心机的工作条件,用于提供沿分离轴延伸较大厚度的血沉棕黄色层,例如,添加中间密度液体或选取合适的转速。

[0265] 2. 借助于密度离心法的粗略和精细控制血液处理

[0266] 在本发明的另一个特征中,同时测量(1)两个或多个光学可鉴别血液成分之间相界位置和(2)提取血液成分的组成,用于建立,优化和保持密度离心机血液处理系统中的血液处理条件。在一个典型方法中,利用本发明的方法直接测量两个或多个光学可鉴别血液成分之间相界的位置,并用于有选择地调整和建立密度离心机的一组初始工作条件,该工作条件对应于注入泵的流速,一个或多个提取泵的流速,离心机的转速,或这些参数的任意组合。这些初始工作条件给出第一选取组成范围内的提取成分组成,它对应于粗略的优化组成。

[0267] 在实现第一选取组成范围内的组成之后,可以直接测量流动通过提取端口的提取成分的组成,并用于有选择地调整密度离心机的工作条件。具体地说,迭代地调整系统的工作条件,用于提供第二选取组成范围内的提取成分组成,它对应于精细的优化组成。在本发明的这个实施例中,第二范围比第一范围窄。在实现第二选取组成范围内的组成之后,可以连续地直接测量流动通过提取端口的提取成分组成,并与选取的组成进行比较。如果需要,可以重新调整工作条件,使提取成分的组成保持在第一范围内。由于某种原因,若提取成分的组成超出第一范围和第二范围,则重复粗略的优化过程和随后精细的优化过程。

[0268] 3. 用于收集白血细胞的偏向性收集方法

[0269] 本发明的光学监测和控制方法能够非常精确地测量界面区中相界的位置和光学

方法描述从分离室经一个或多个提取端口流出的分离血液成分特性。因为大多数细胞血液成分的类别，例如，白血细胞，红血细胞和血小板，可以基于密度分成子类，本发明的方法还能够偏向性收集血液成分，其中提取和收集富含选取成分子类的血液成分。在一个实施例中，基于它们在分离室中给定分离层内的空间分布，可以鉴别给定分离血液成分的子类。或者，对特定子类的细胞物质作有选择的光致发光标记，从而允许进行光学鉴别，例如，利用荧光或磷光标记。

[0270] 例如，白血细胞包括多个光学可鉴别的子类，例如，红细胞，嗜曙红细胞，嗜碱细胞，单核细胞，淋巴细胞和粒细胞。基于旋转密度离心机中分离血沉棕黄色层中这些细胞类型的分布，可以鉴别这些子类。本发明监测方法中提供测量相界位置的高信噪比和高灵敏度允许非常精确地定位相对于提取端口的给定分离层选取区域，例如，对于较高密度子成分的顶部区域或对于较低密度子成分的底部区域。利用本发明的方法，这种功能能够提供这样的提取成分，它对应于被提取和收集白血细胞类型的选取子类中富含的液体成分。例如，提取端口放置在缓冲层顶部邻近可以导致淋巴细胞中富含白血细胞的成分，而提取端口放置在缓冲层底部邻近可以导致粒细胞中富含白血细胞的成分。

[0271] 例如，利用本发明的方法，可以直接测量和控制光学可鉴别白血细胞子类之间相界的位置精确度在 0.0005 英寸的范围内。因此，可以有选择地调整相界层的位置以实现相对于提取端口邻近的位置，用于提取理想白血细胞子类中富含的成分。此外，在一些实施例中，相对于各种子类的总体，直接监测和光学分类提取白血细胞成分的组成。在描述传输通过提取端口物质光学特性的基础上，迭代地调整离心机的工作条件，也可以提取和收集具有丰富选取白血细胞子成分的白血细胞子成分。

[0272] 本发明的这个特征还可应用于含红血细胞成分和含血小板成分。例如，有典型形状和尺寸的分离血液成分中的红血细胞和血小板可以导致这些物质有不同的密度。因此，有选择地定位提取端口在含分离红血细胞层或含血小板层，在有典型形状和尺寸的分离血液成分中可以提取和收集富含红血细胞或血小板中的液体成分。此外，这个概念也可用于收集血浆蛋白中富含的血浆成分，它们有选取的密度和 / 或分子量。

4. 在血液处理期间监测溶血程度的方法

[0274] 溶血发生在红血细胞损坏且至少释放其部分血红蛋白的时候。溶血发生在血液成分经受离心血液处理诱发应力的时候，例如，泵浦血液成分，流动血液成分进入，通过和流出分离室，和 / 或施加离心场诱发的应力。当溶血发生在离心法血液处理期间，至少部分自由的血红蛋白迁移到分离的较低密度血浆血液成分中。

[0275] 本发明提供一种用于直接检测和控制溶血程度的装置，溶血发生在利用密度离心技术的血液处理期间。在这个方法中，监测由分离血浆成分透射的光强作为时间的函数。若发生明显的溶血，则迁移到分离血浆成分中的自由血红蛋白就吸收电磁谱中 500nm 至 600nm 区域的光。测量透射光强的减小，特别是在 500nm 至 600nm 的波长范围内，可用于量化血液处理期间发生的溶血程度。在一些实施例中，利用在 500nm 与 600nm 之间有峰值波长分布的入射光束，例如，一个或多个绿光 LED 产生的光，或利用选择性透射光学滤波器，可以提高这些测量结果的灵敏度。本发明还包括在血液处理期间用于控制溶血程度的方法，其中在观察到明显的溶血程度时降低注入流速和提取流速。

5. 增强的分离协议

[0277] 本发明的光学监测和控制方法和装置特别适用于血液处理方法，其中有选择地调整密度离心机的转速作为时间的函数。增强的分离协议包括要求控制强度的协议，这是利用算法基系统是不可能实现的，因为它要求精确工作条件和触发点的复杂步骤。一个典型实施例包含多个协议阶段，每个阶段要求不同的图像分析数据和不同的评价区。例如，本发明的装置可以同时测量光学可鉴别血液成分之间相界位置的变化和 / 或受验者输入血液的变化，其中相界位置的变化是由于离心机转速的变化。

[0278] 在本发明的一个实施例中，增强的分离协议包含三个主要阶段。在第一阶段，血液处理系统用液体灌注光学单元及其相关的次级分离室。

[0279] 在协议的第二阶段，积累阶段，监测和控制系统测量含红血细胞成分与血沉棕黄色层之间相界的位置和血沉棕黄色层与含血浆成分之间相界的位置。此外，监测和控制系统建立与光学单元提取端口小孔邻近的血沉棕黄色层位置。在监测和控制系统建立与提取端口小孔邻近的血沉棕黄色层位置之后，提取血沉棕黄色层中包含的血小板，白血细胞和少量红血细胞，并把它们传输到次级分离室，例如，淘析室，可以进一步分离提取的血液成分并提高选取成分的纯度。未被选取的成分返回给病人，而在次级分离室中收集诸如白血细胞的选取成分。在第二阶段，监测和控制系统同时测量进入次级分离室的细胞通量，血沉棕黄色层与含血浆层之间相界的位置，血沉棕黄色层与含红血细胞层之间相界的位置，和血沉棕黄色层相对于提取端口的位置，为的是保持最佳的性能和分离条件。由于监测和控制系统能够观察和光学方法描述多个评价区的特性，该系统可以收集从次级分离室中散射或透射光的二维图像，它有助于确定分离室是否充满并准备进入该系统的第三阶段。

[0280] 在协议的第三阶段，监测和控制系统评价次级分离室的状态。若次级分离室充满选取的物质，则监测和控制系统触发次级分离室的冲洗。为了冲洗次级分离室，例如，监测和控制系统可以同时调整血沉棕黄色层与含血浆层之间相界的位置到这样的位置，其中提取端口独占地与血浆层接触。这个过程确保通过提取端口的细胞物质通量减至最小。监测和控制系统还降低离心机的转速并改变阀门位置，用于从次级分离室中冲洗选取的细胞进入收集容器。本发明方法提供的同步和定时控制可以使该系统保持实现协议中冲洗步骤所要求的精确界面位置。通过监测从次级处理室中透射和 / 或散射光强，监测和控制系统对于确定分离室是否已被足够地冲洗而可以回到另一个积累阶段是重要的。

[0281] 在一个实施例中，血液处理系统重复交替的积累和冲洗阶段以达到理想的终点，至少是部分基于细胞通量的测量结果。

[0282] 本发明增强的血液分离协议可用于分离并收集各种细胞和非细胞成分，它包括但不限于，白血细胞，血小板，和血浆蛋白。在一个实施例中，本发明提供一个用于处理血液的方法，包括以下的步骤：(1) 提供包括密度离心机血液处理系统和淘析血液处理系统的二级血液处理系统；(2) 流动血液进入二级血液处理系统，其中血液在密度离心机血液处理系统中被分离成多种成分，至少包含一个指定成分和含血浆成分；(3) 利用指定成分填充淘析血液处理系统，直至淘析血液处理系统是在充满的工作状态；和(4) 在充满的工作状态下，通过流动含血浆成分进入淘析血液处理系统，冲洗淘析血液处理系统，从而实现血液的处理。本发明这个特征的方法还可以包括步骤：在容器中至少收集部分的指定成分。

[0283] 本发明这个特征的方法还可以包括附加的步骤，其中利用本发明方法和装置可以实时描述装置元件和 / 或经受处理液体成分的光学特性。任选地，本发明的方法还包括步

骤 : 利用光学方法测量传输通过密度离心机血液处理系统进入淘析血液处理系统的血液成分组成。任选地, 本发明的方法还包括步骤 : 利用光学方法测量密度离心机血液处理系统分离室和密度离心机血液处理系统提取端口中指定成分的位置。任选地, 本发明的方法还包括步骤 : 利用光学方法测量淘析血液处理系统中液体成分的组成和 / 或位置。

[0284] 本发明这个特征的方法还包括附加的步骤, 其中借助于光学测量结果, 直接评价淘析血液处理系统的工作状态。任选地, 本发明的方法还包括步骤 : 利用光学方法测量淘析血液处理系统中液体成分的组成和 / 或位置, 可以确定淘析血液处理系统是否处在充满的工作状态。任选地, 本发明的方法还包括步骤 : 利用光学方法测量传输通过密度离心机血液处理系统进入淘析血液处理系统的血液成分组成, 通量或组成和通量, 可以确定淘析血液处理系统是否处在充满的工作状态。

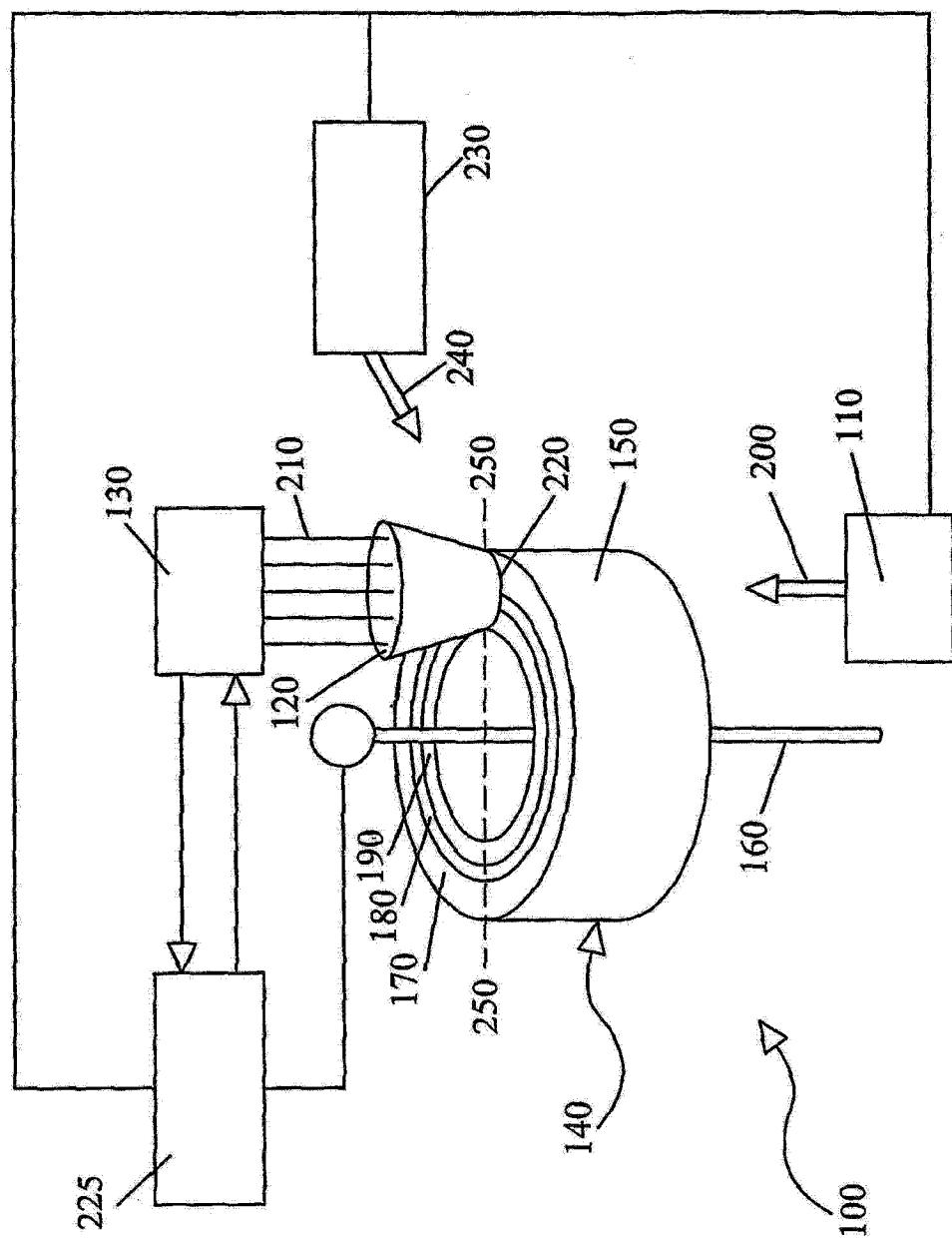


图 1

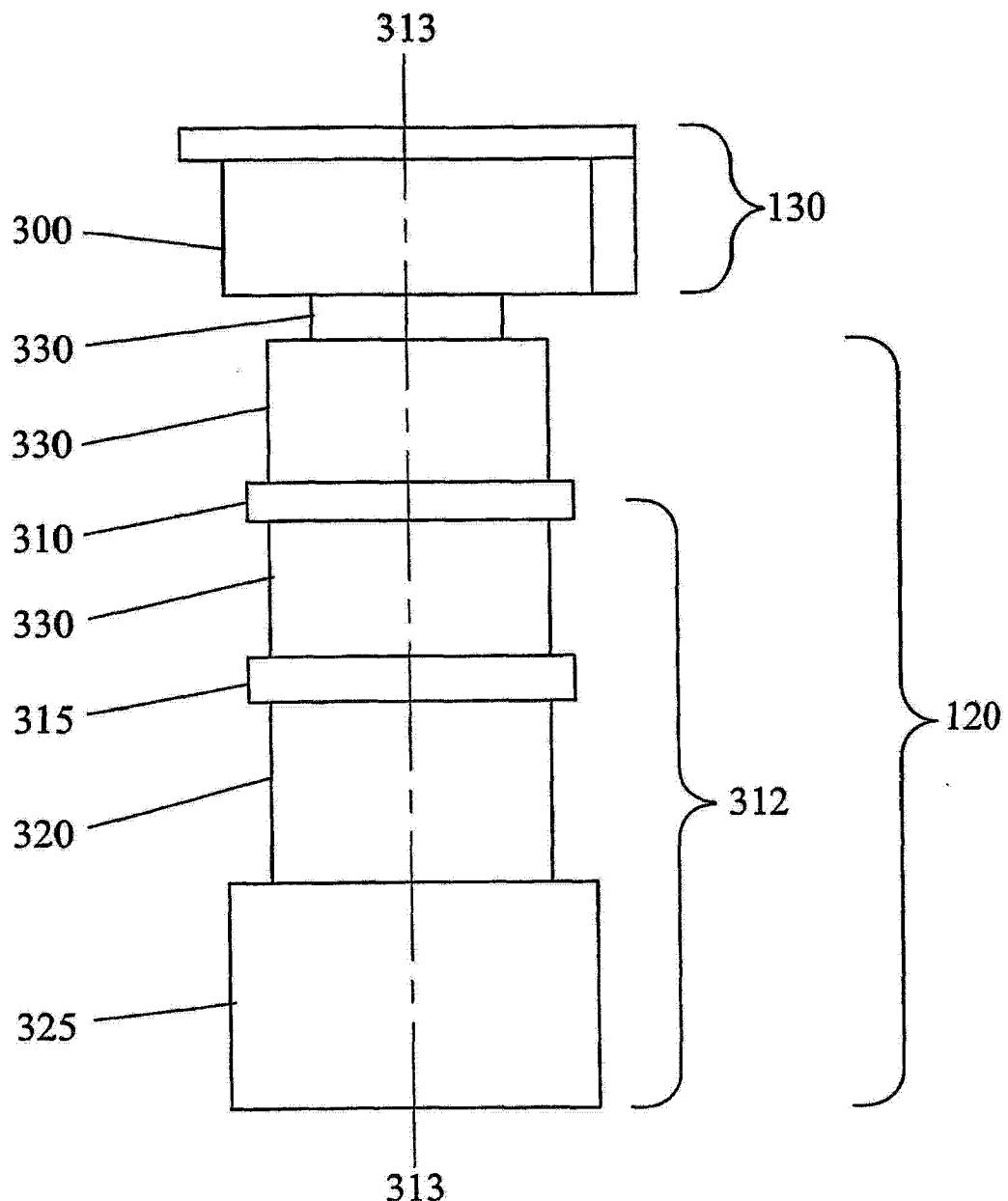


图 2

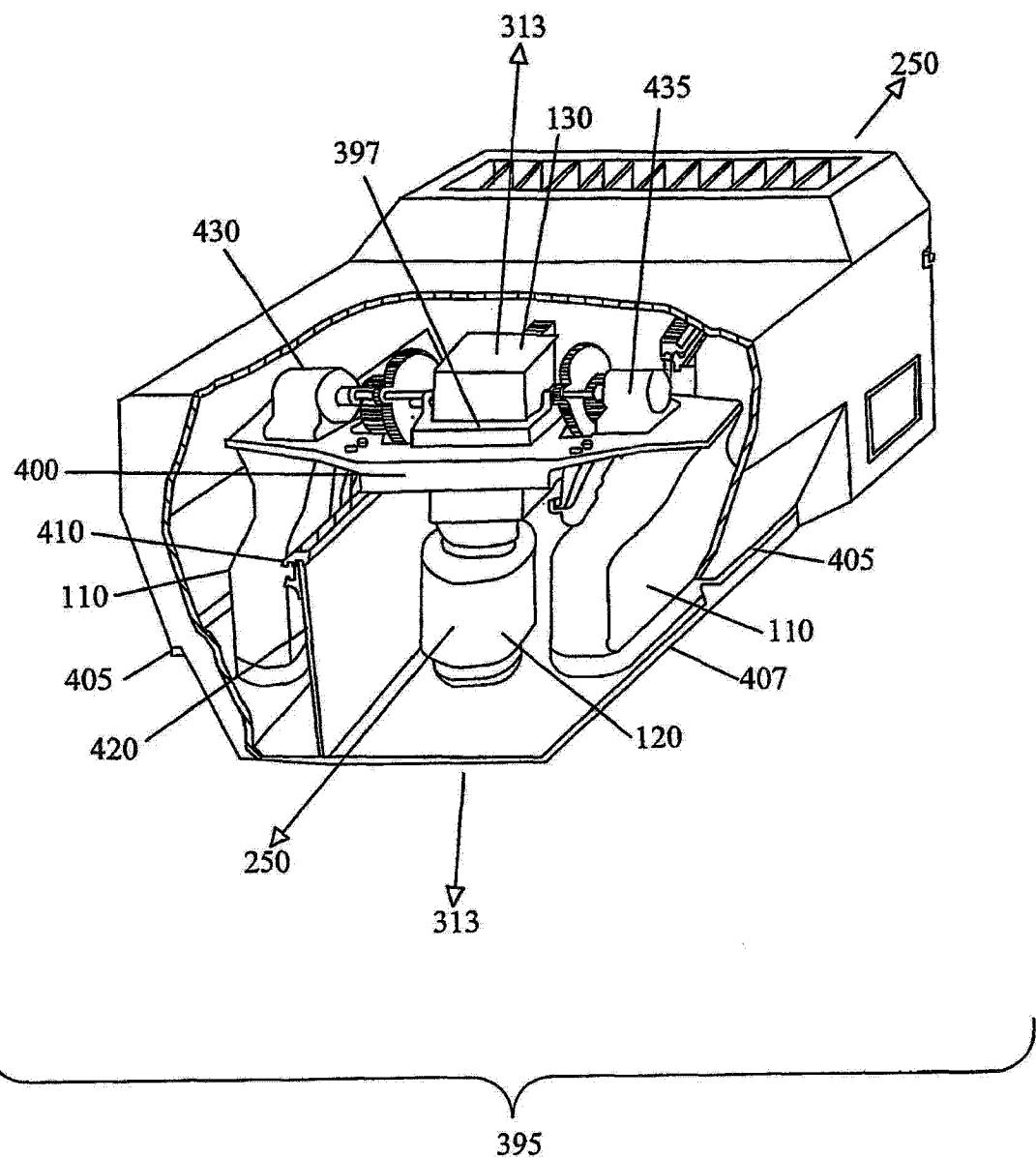


图 3

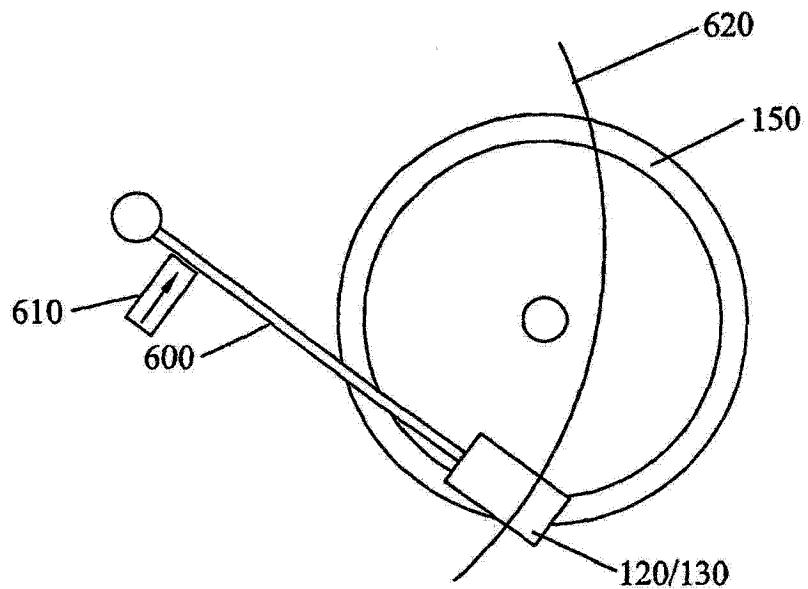


图 4

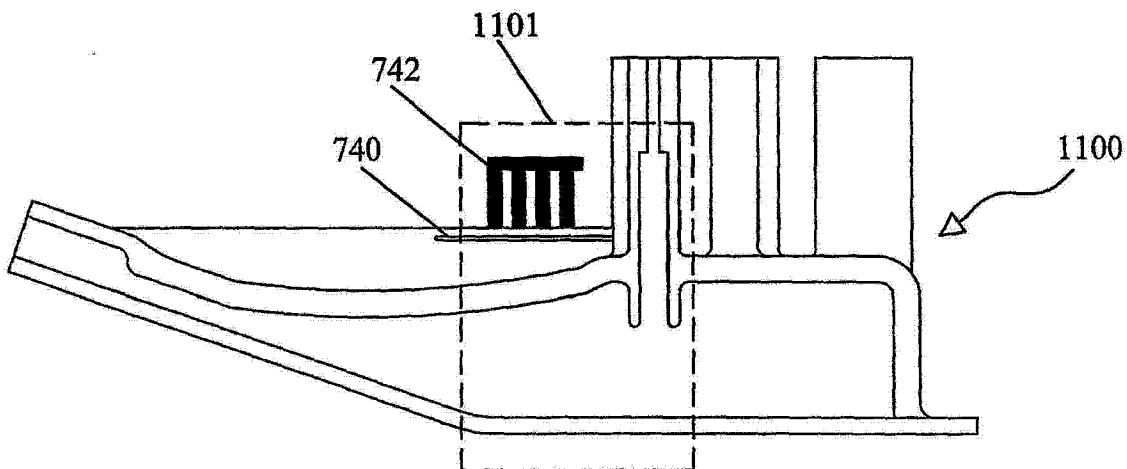


图 6

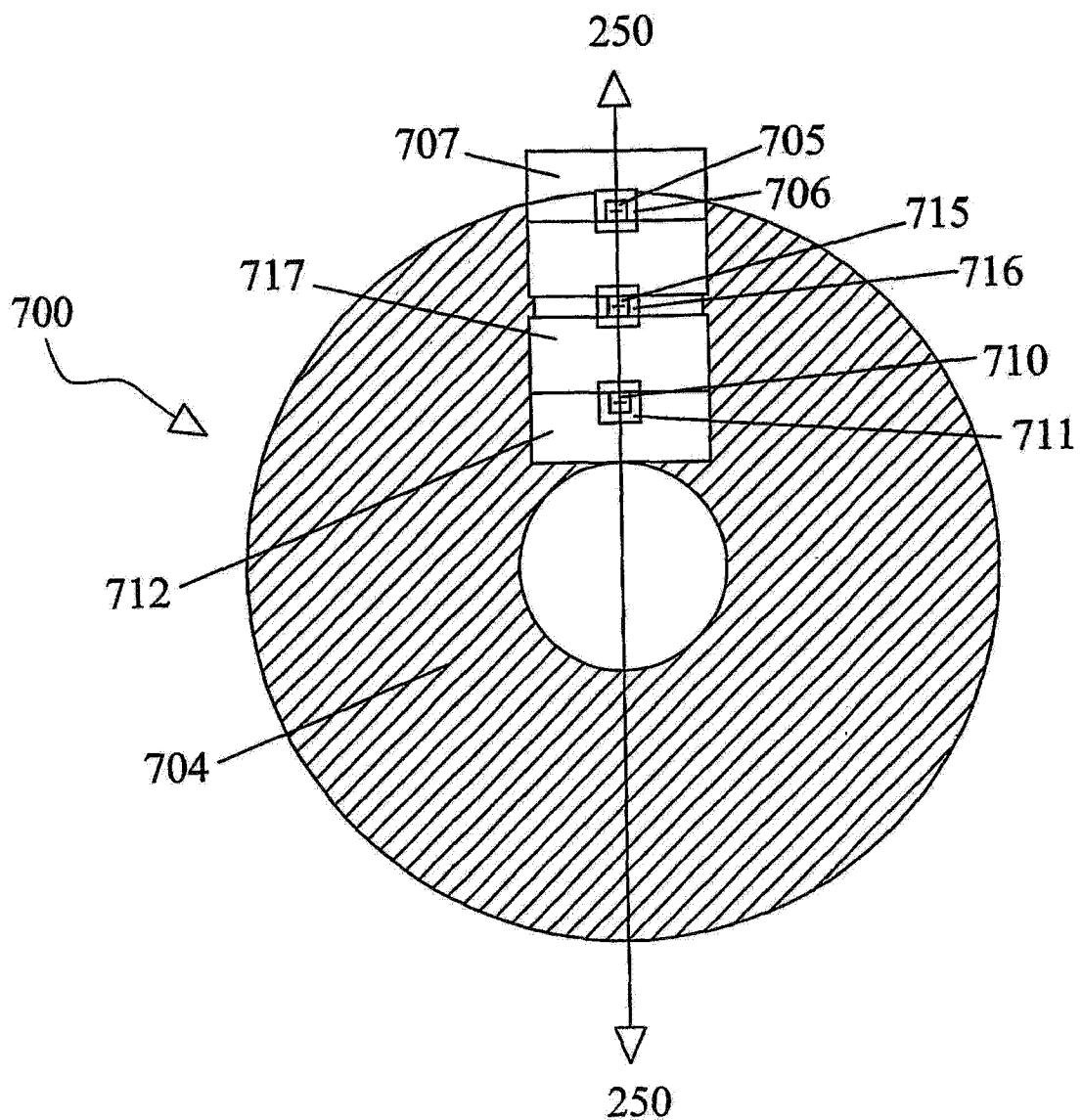


图 5

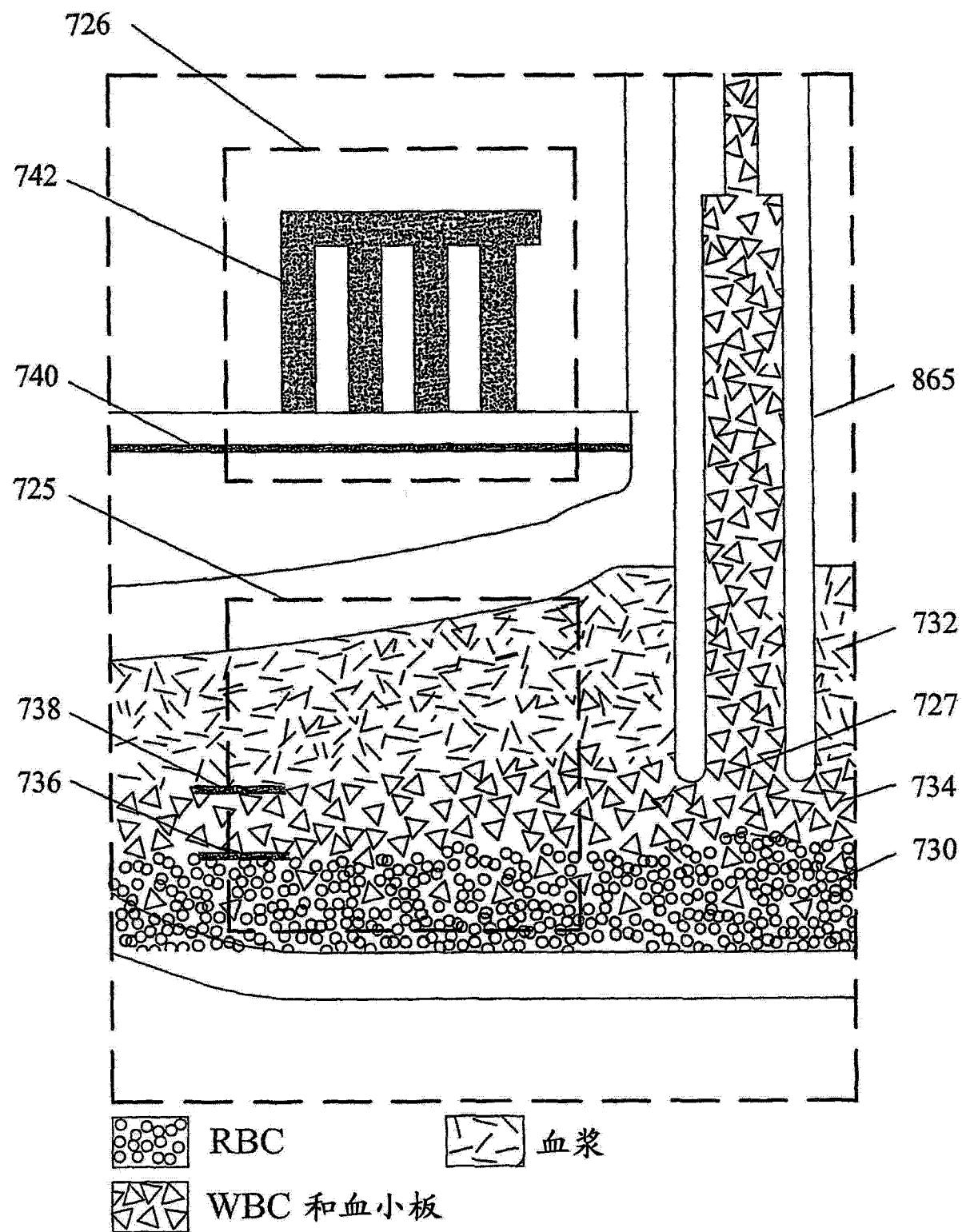


图 6A

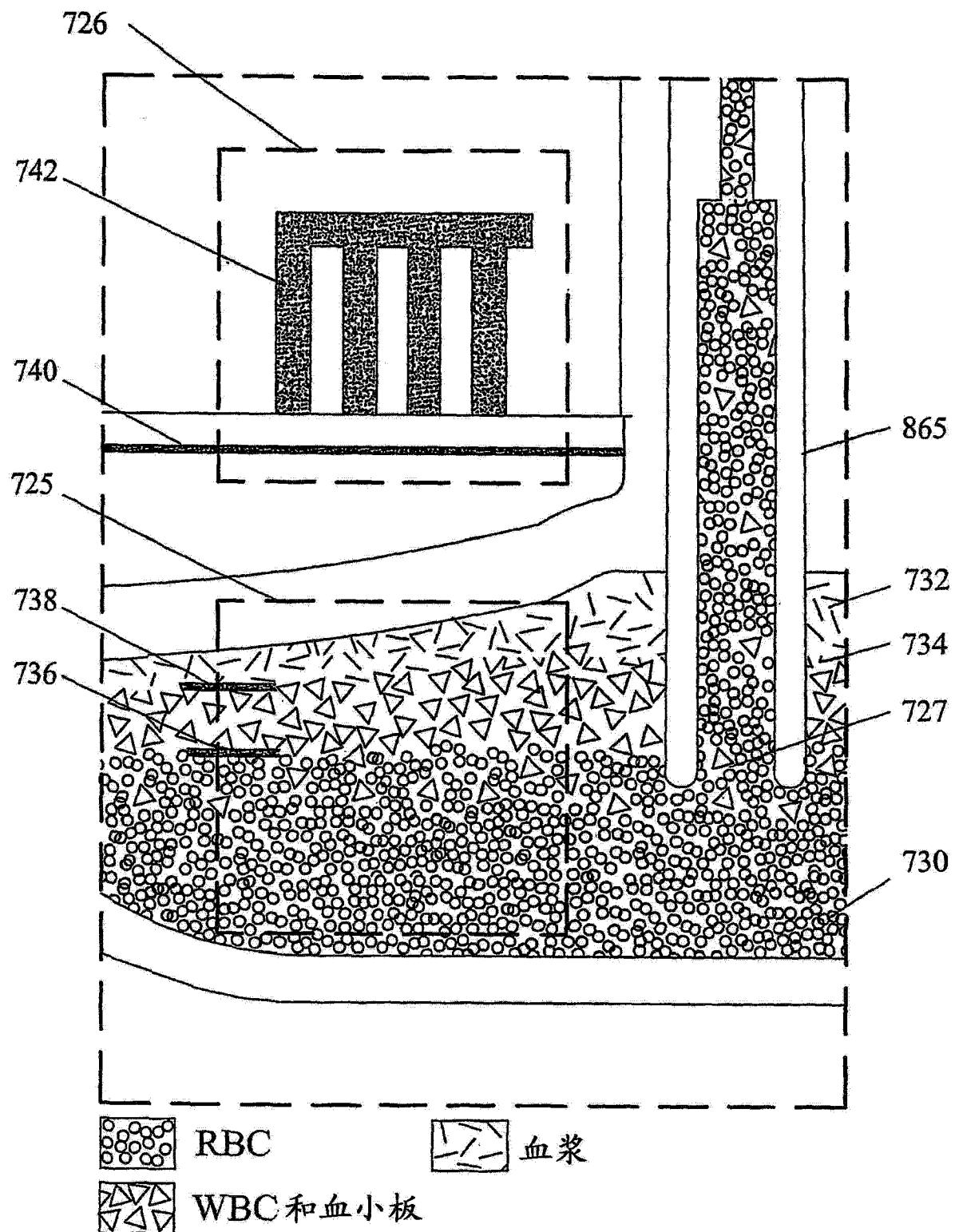


图 6B

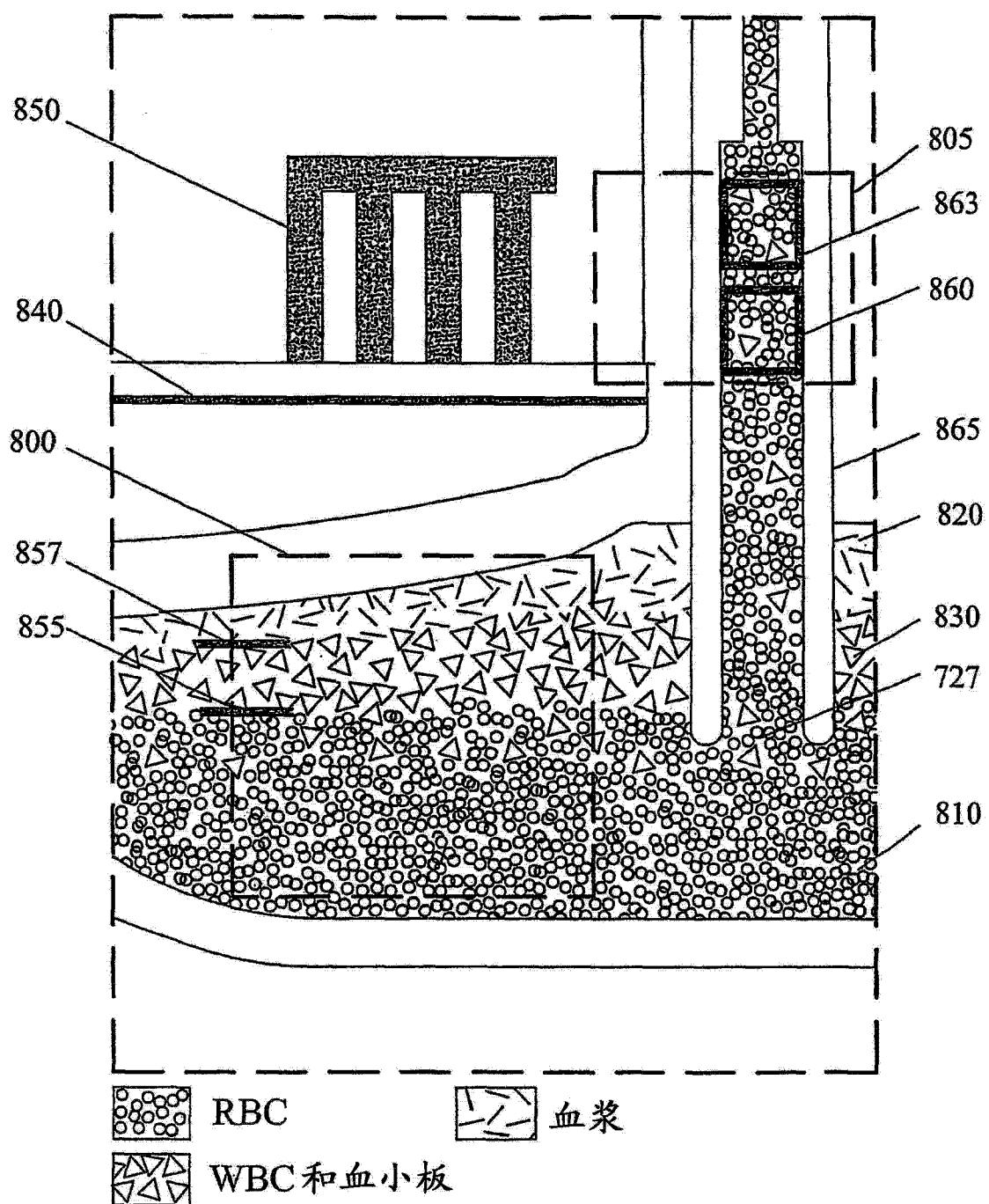


图 7

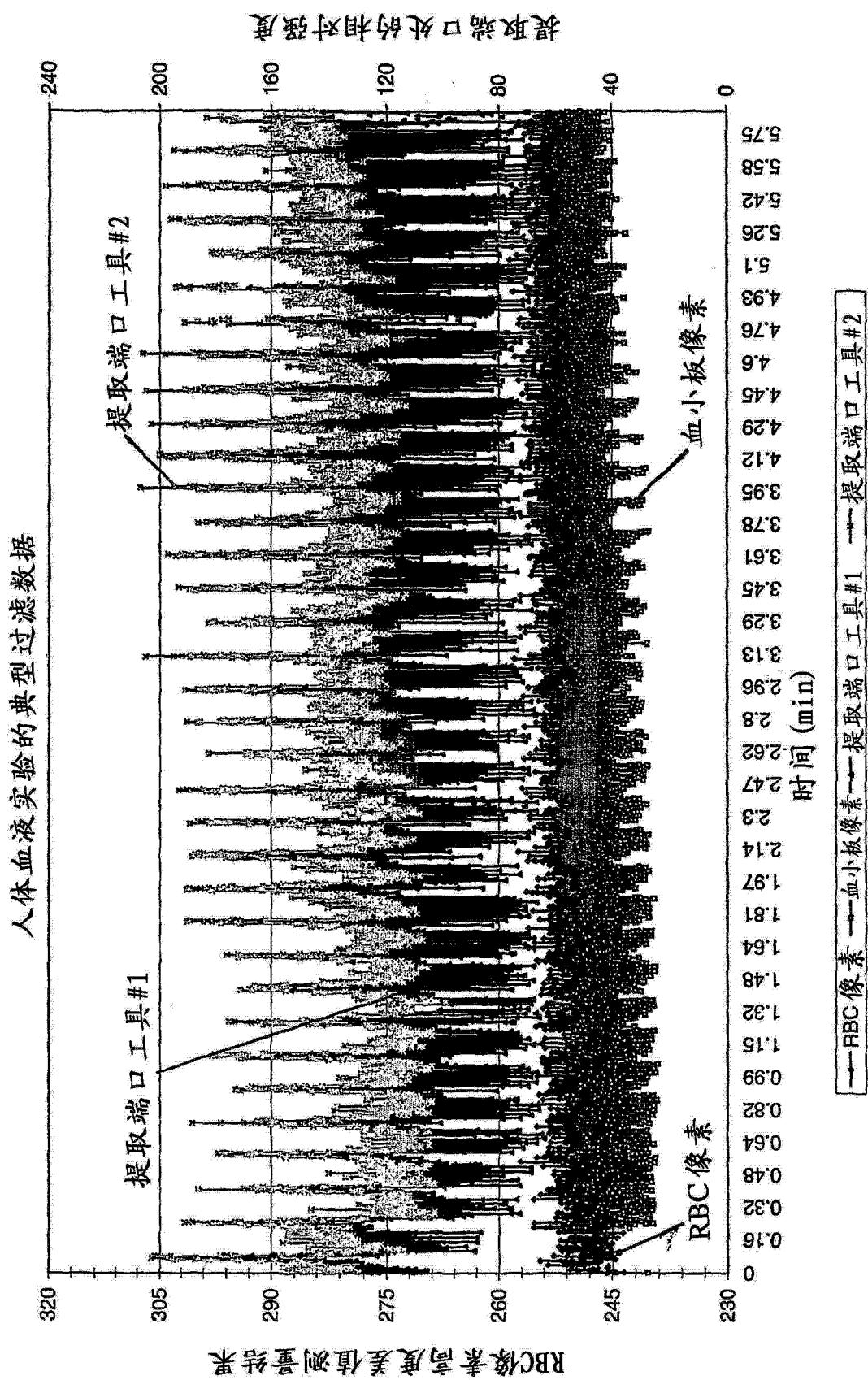


图 8

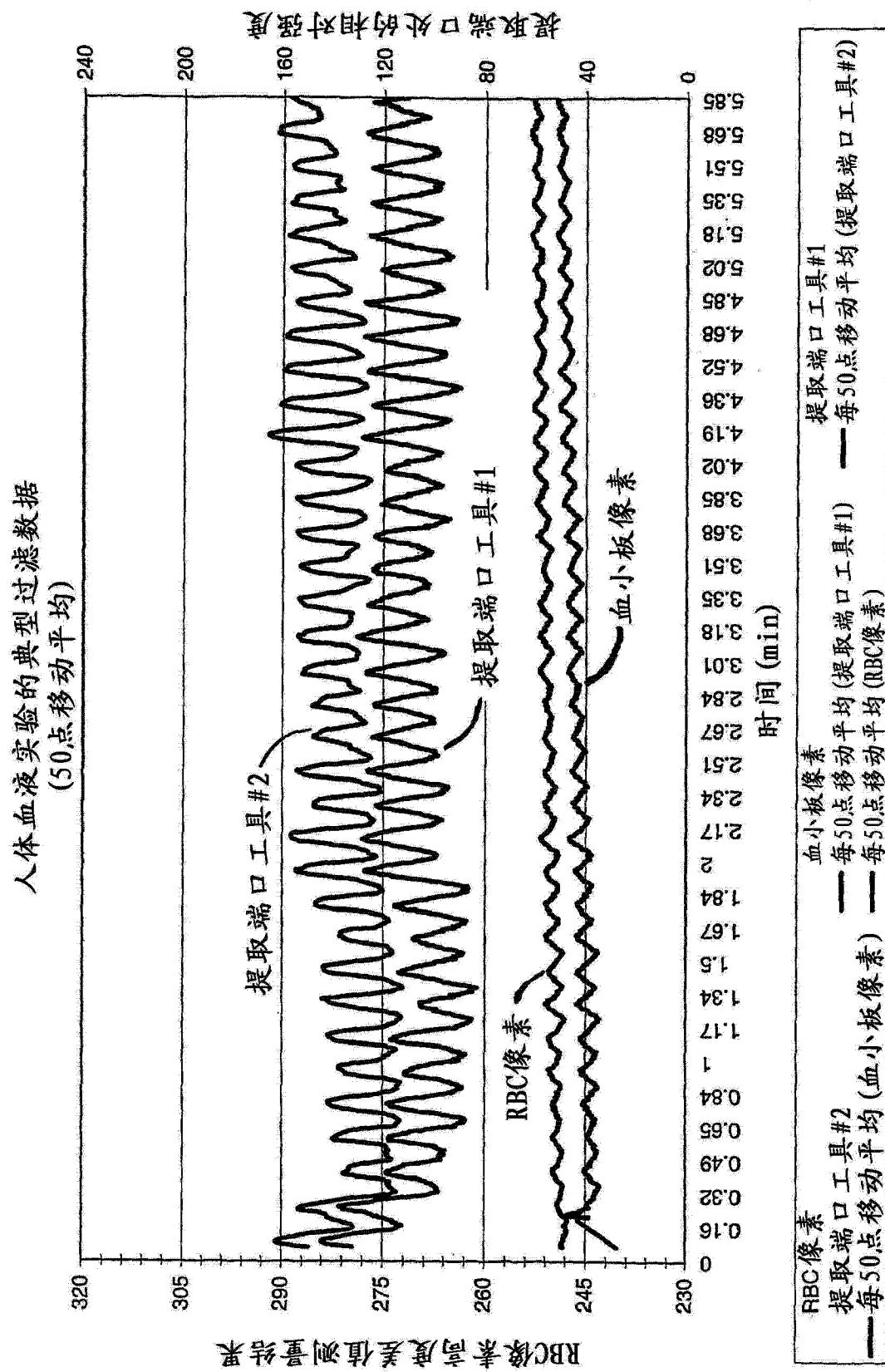


图 8A

第二强度工具与各种血液测量结果之间关系

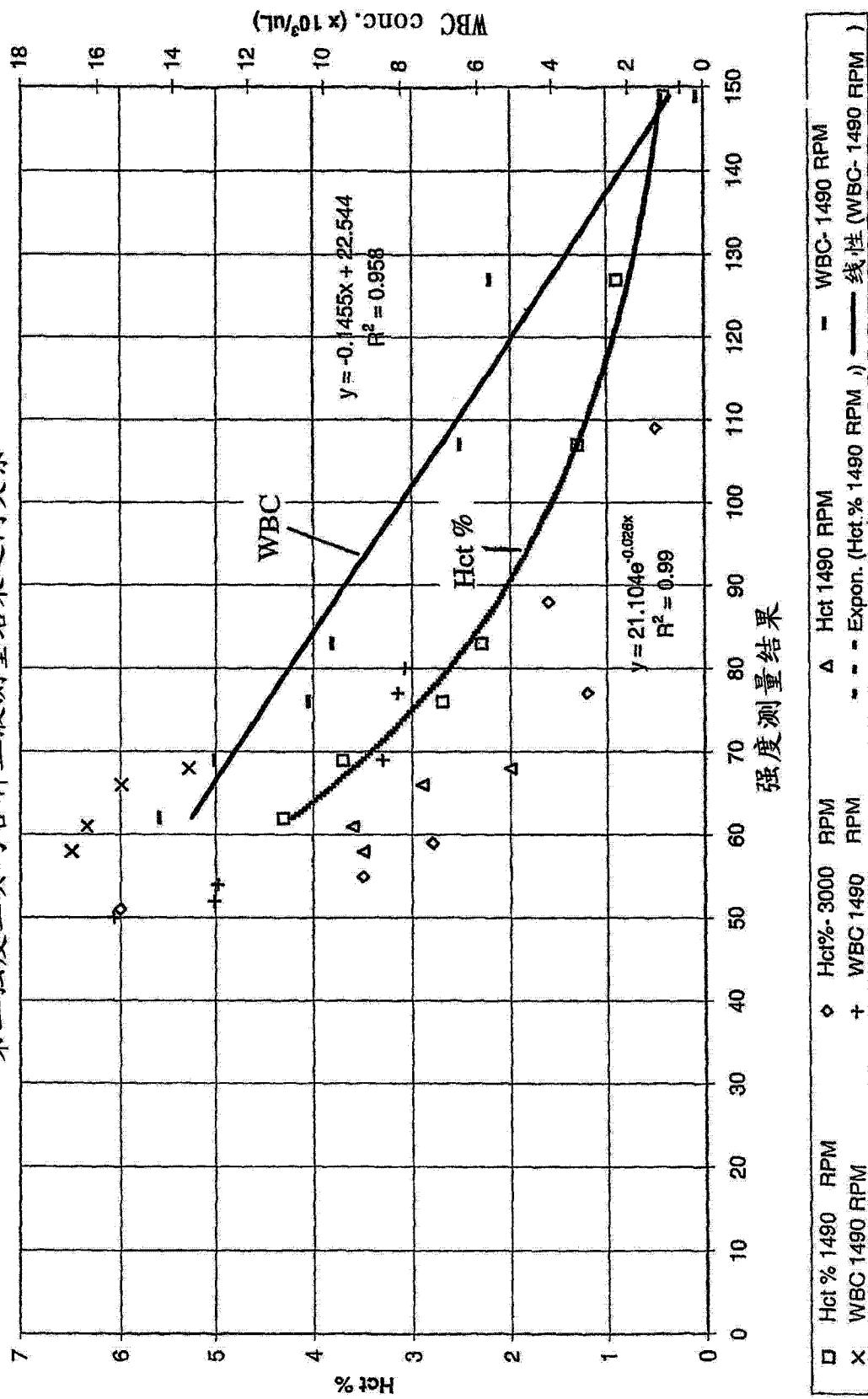


图 9

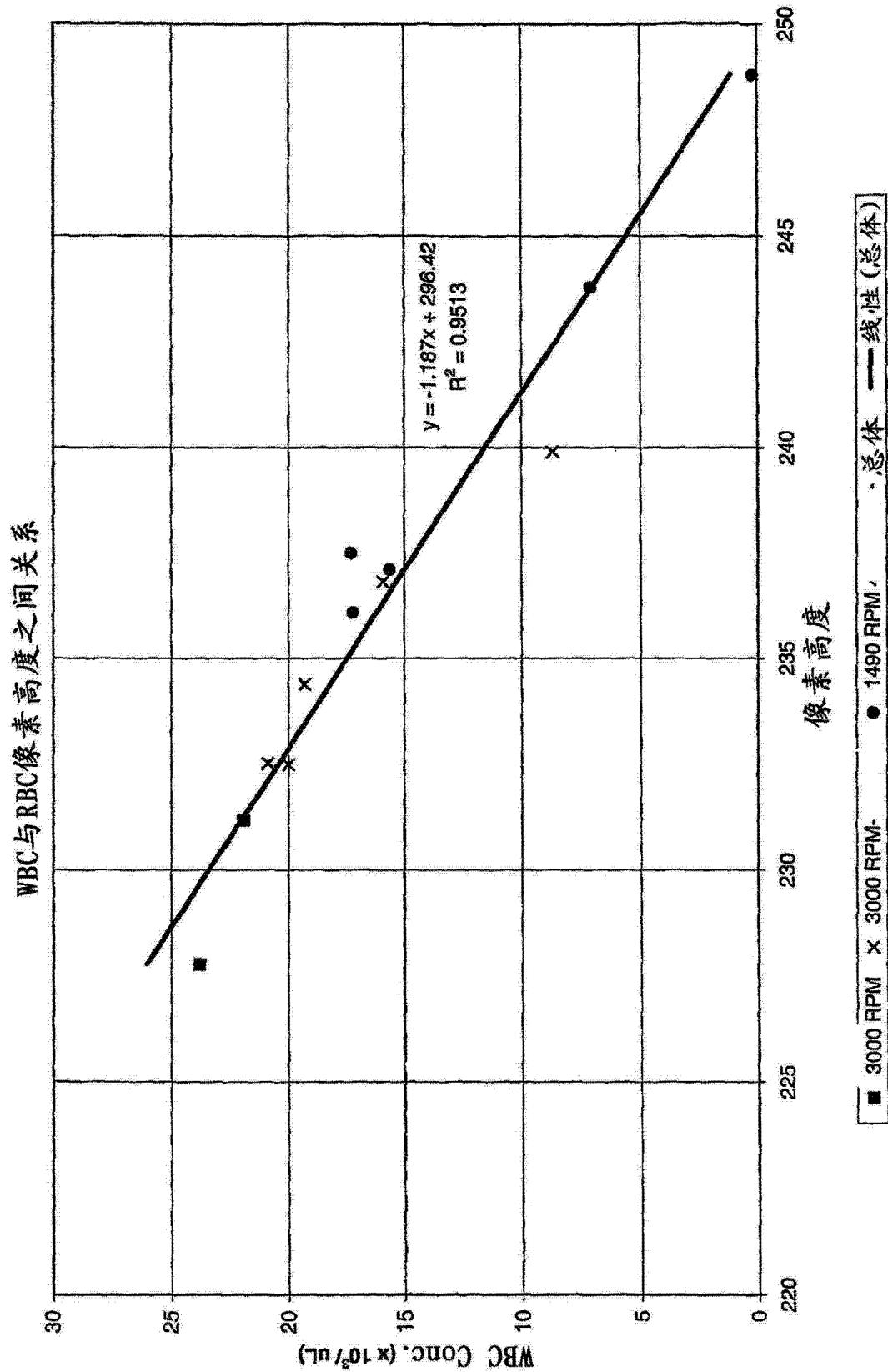


图 10

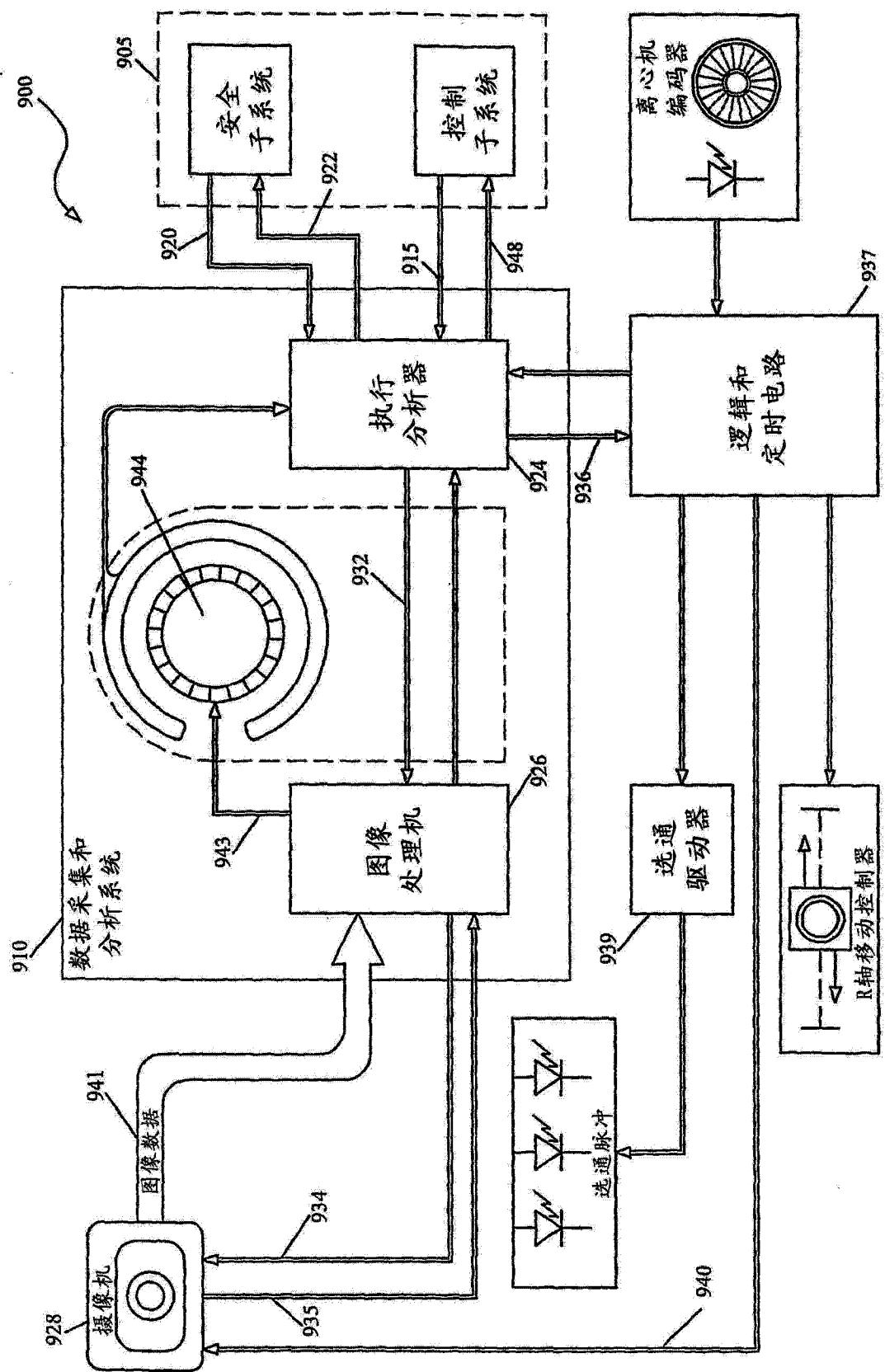


图 11

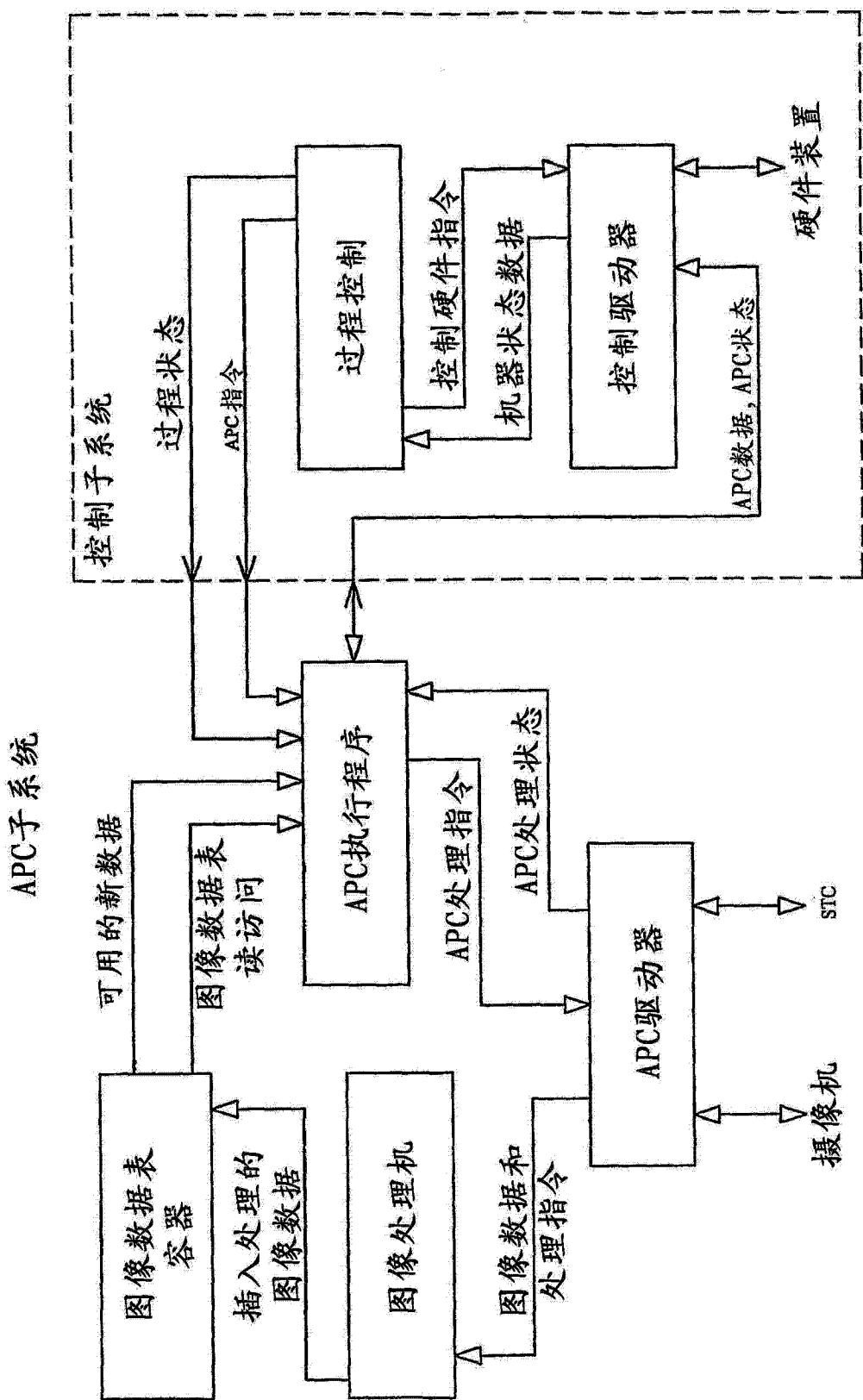


图 12

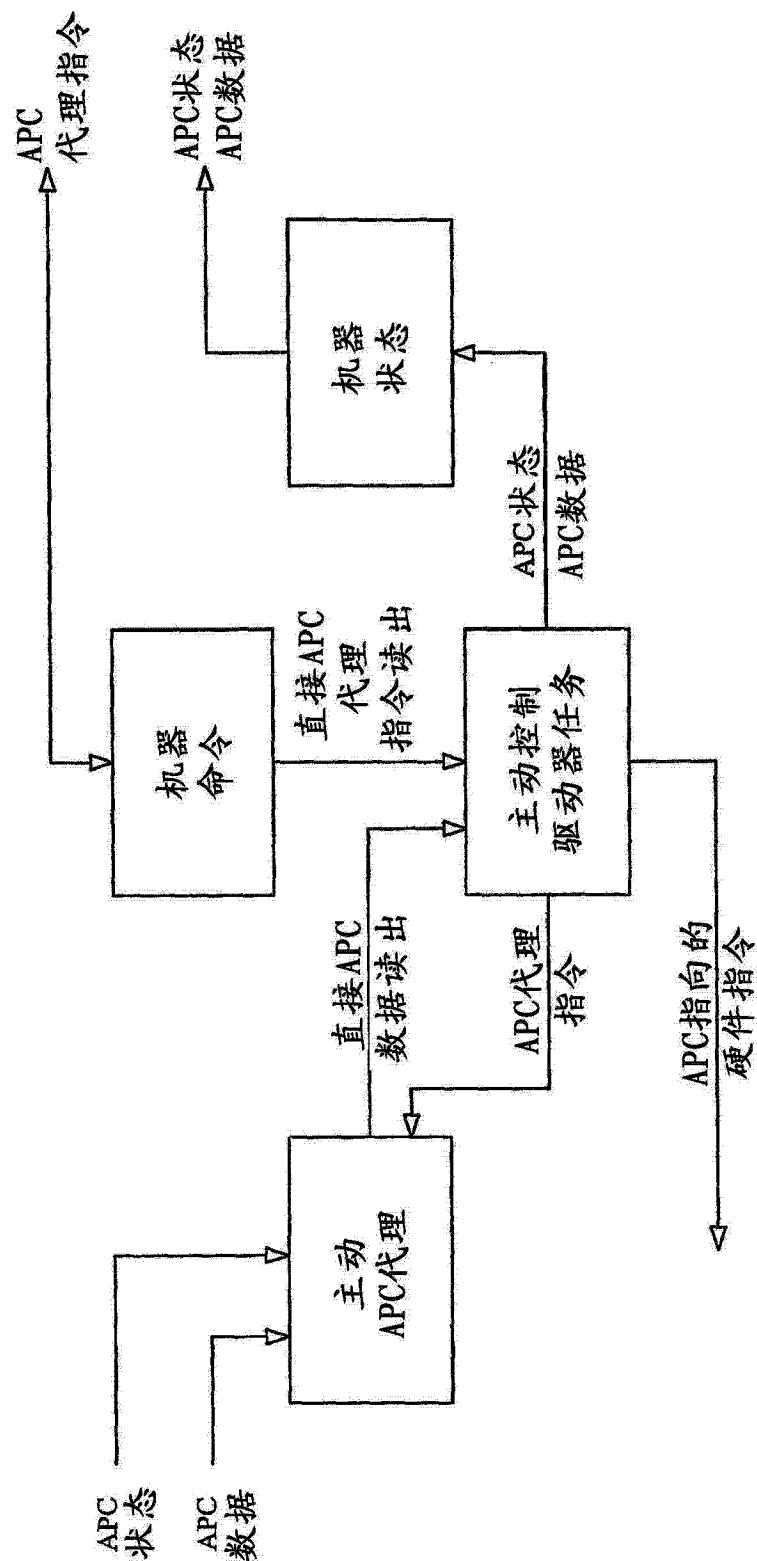


图 13

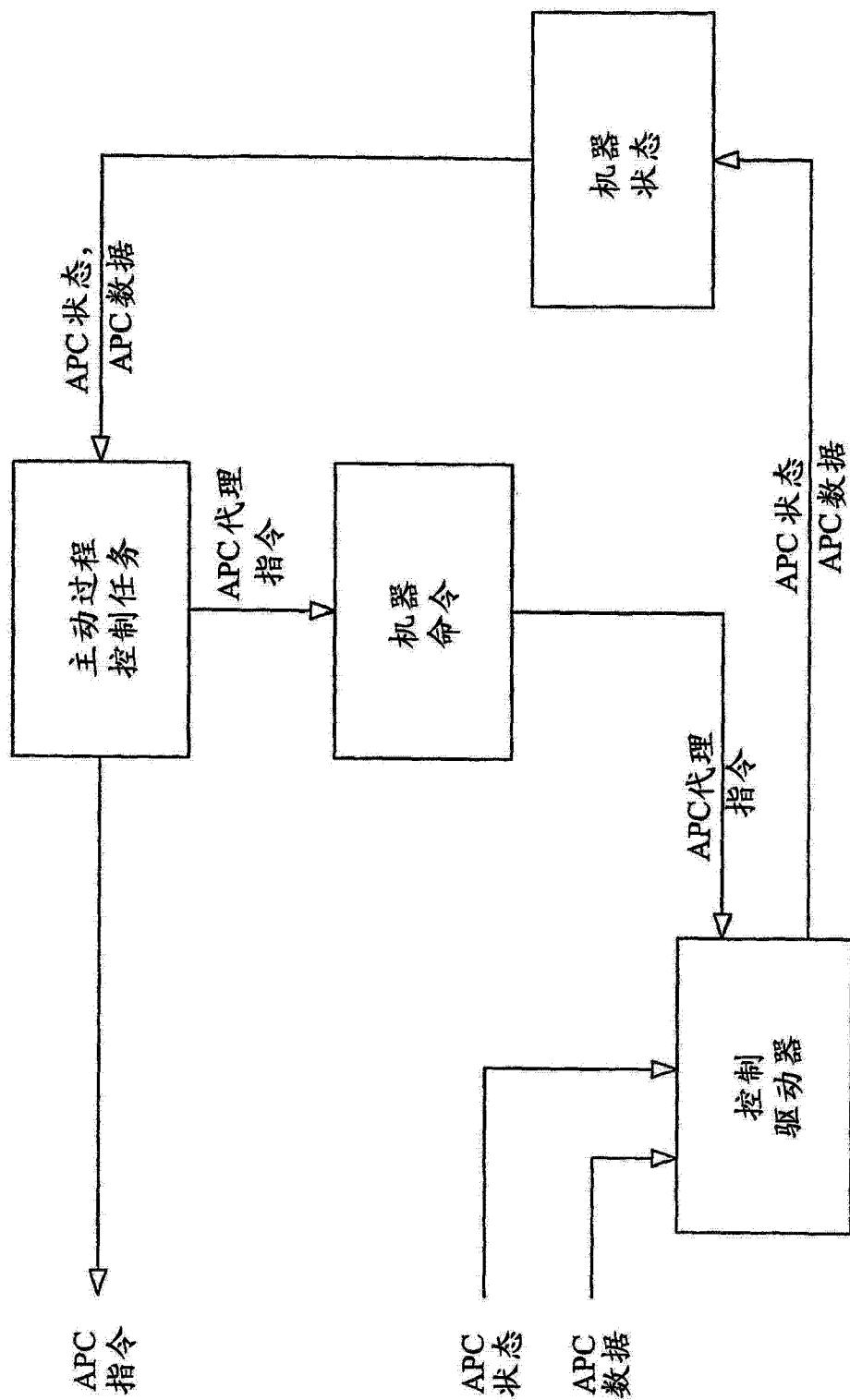


图 14

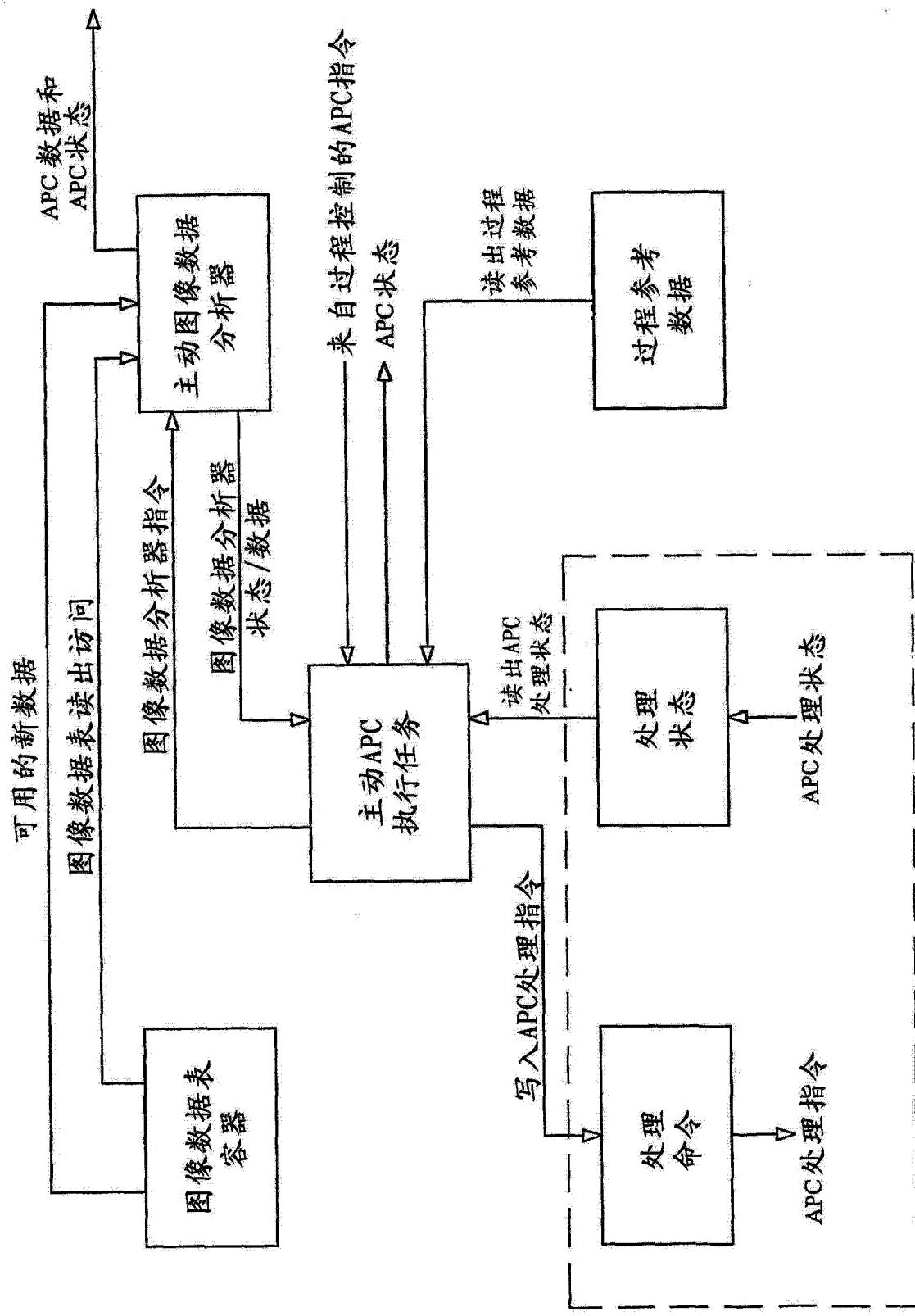


图 15

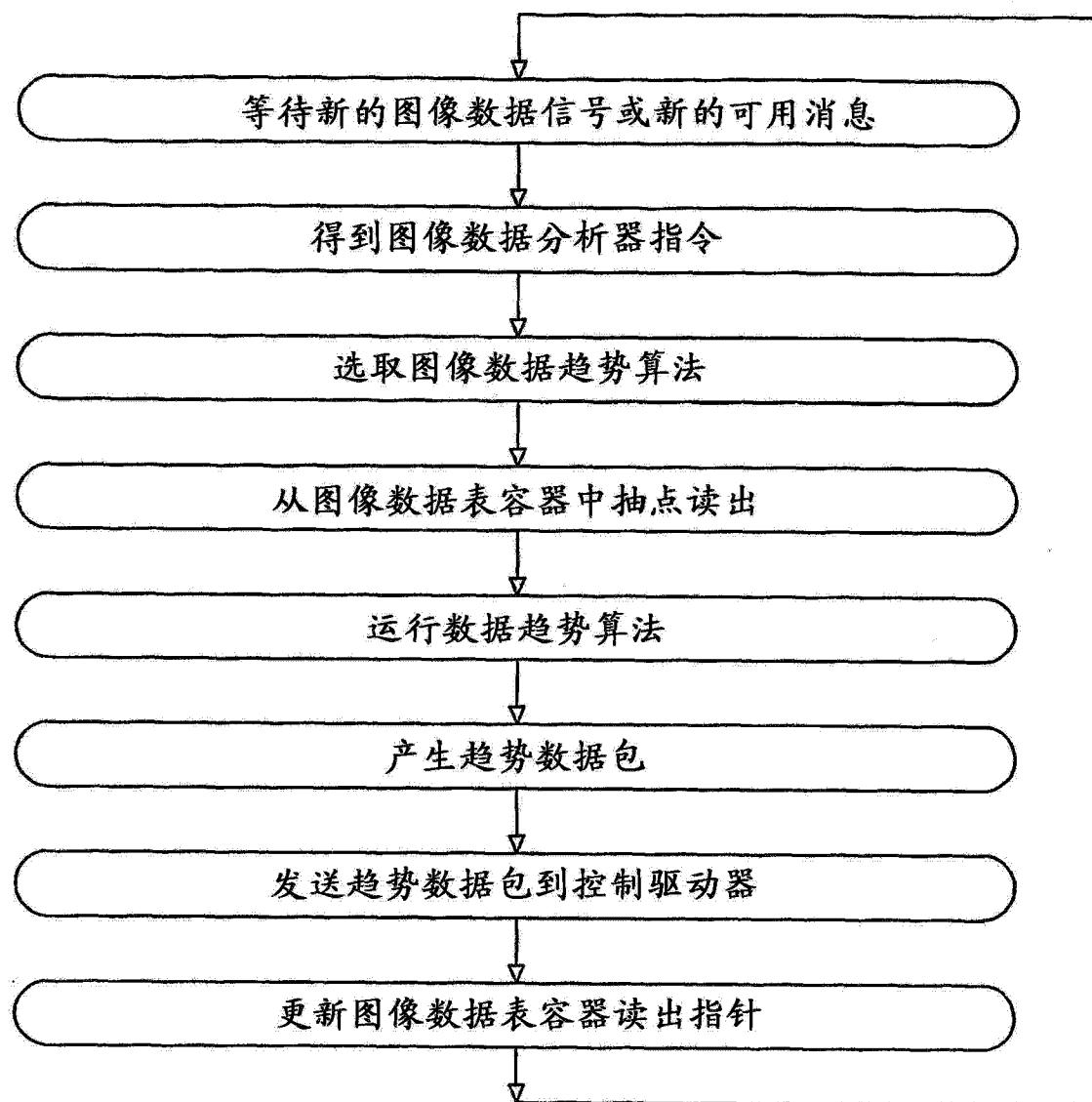


图 16

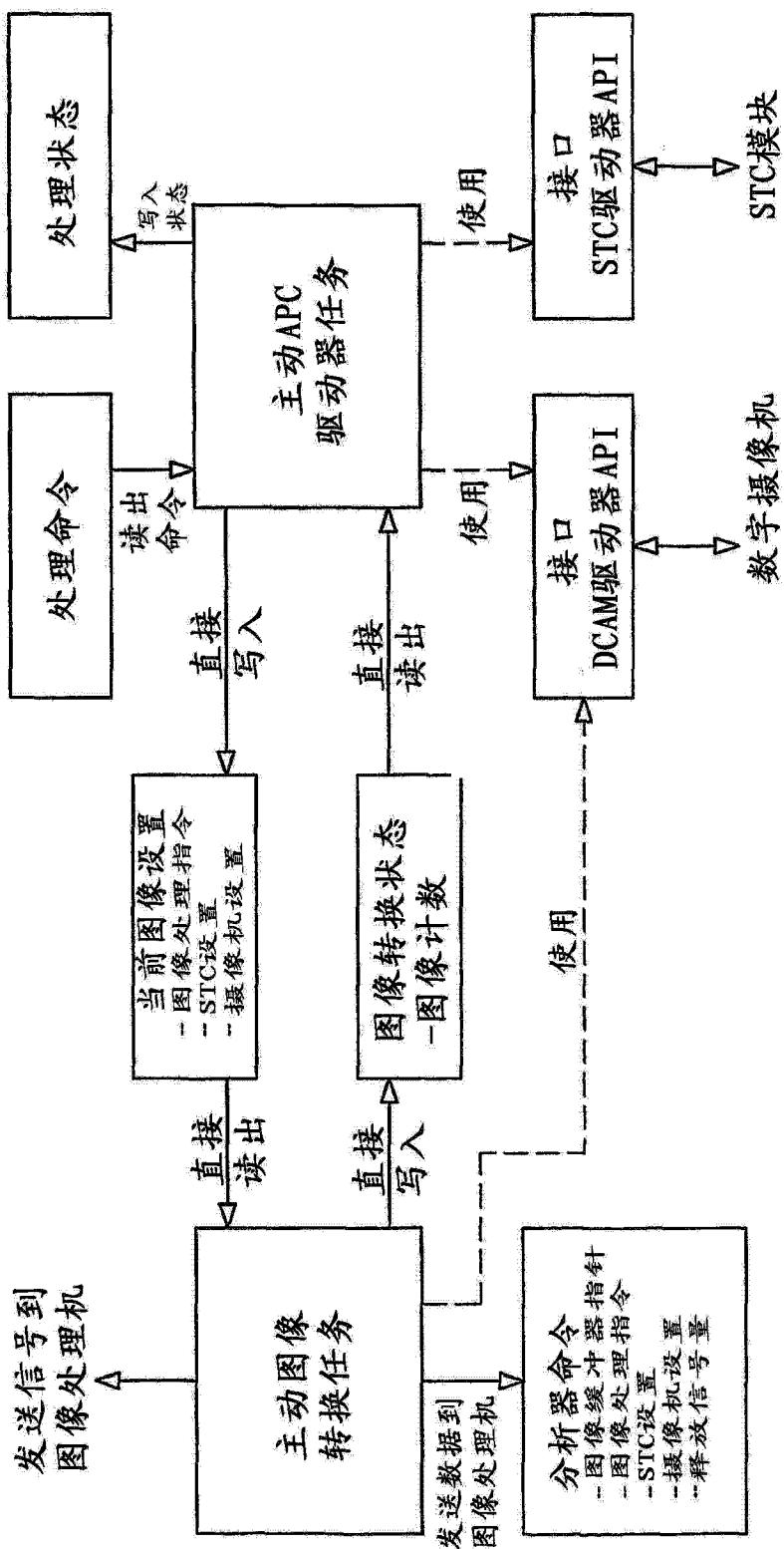


图 17

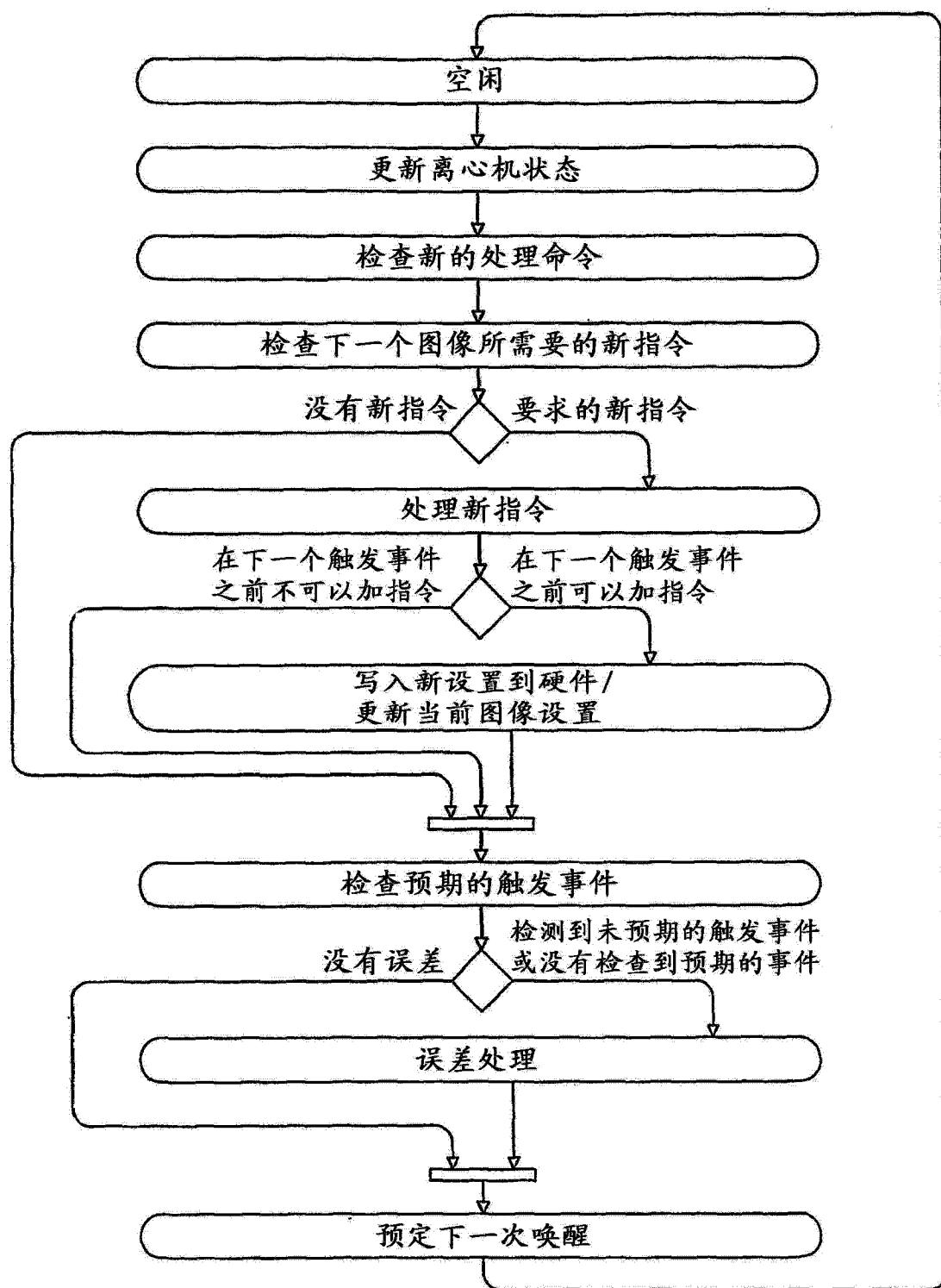


图 18

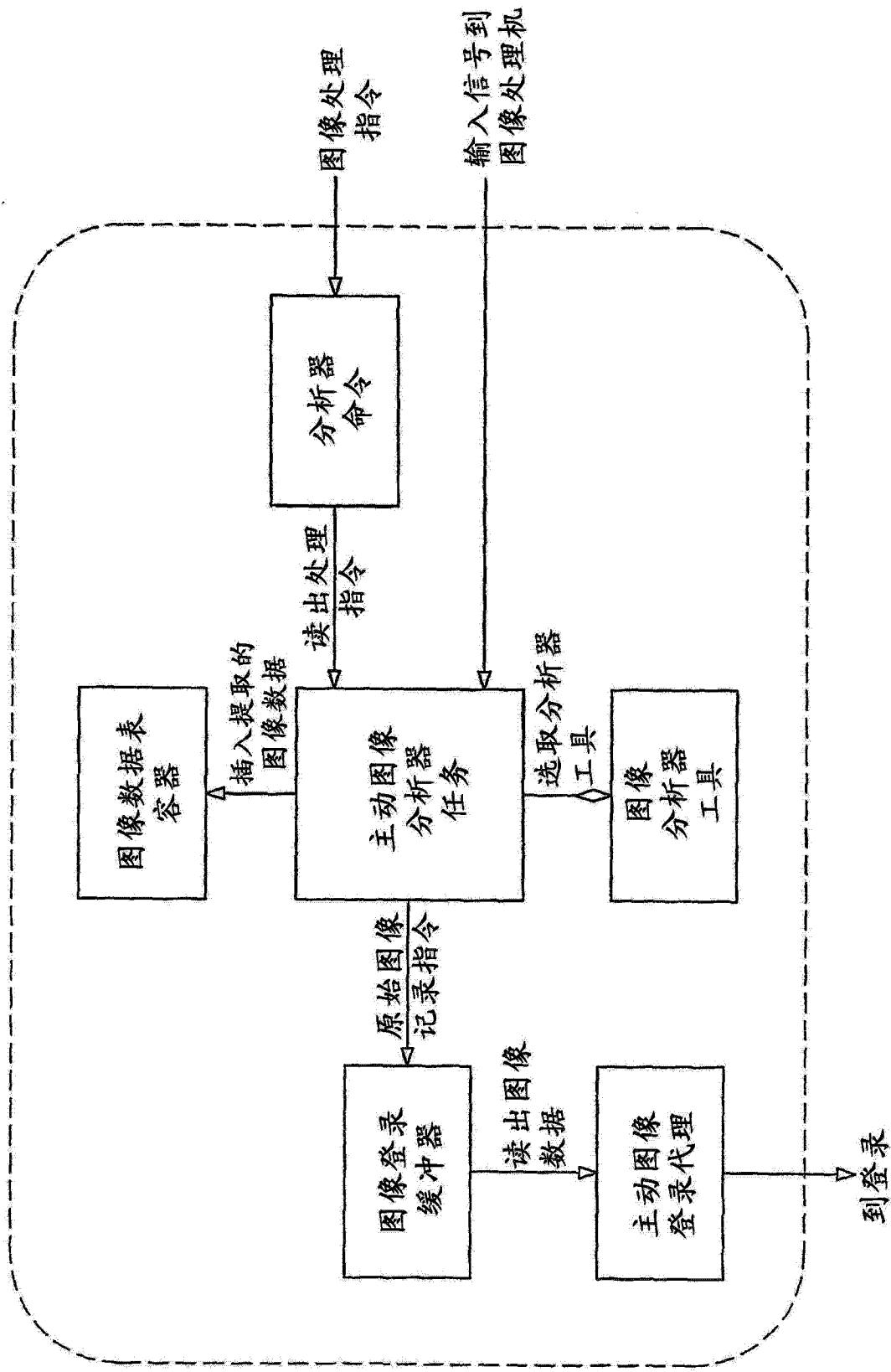


图 19

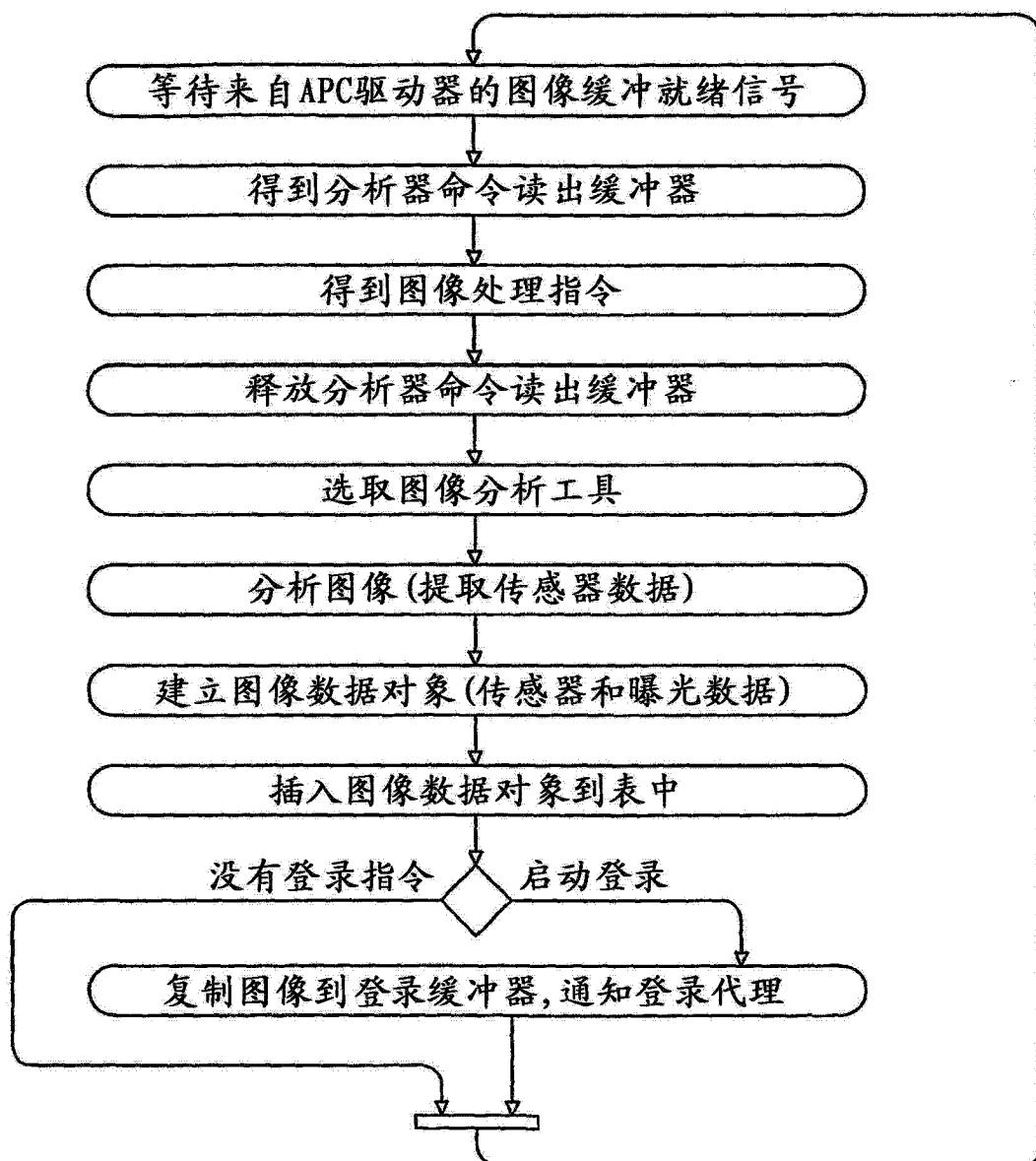


图 20

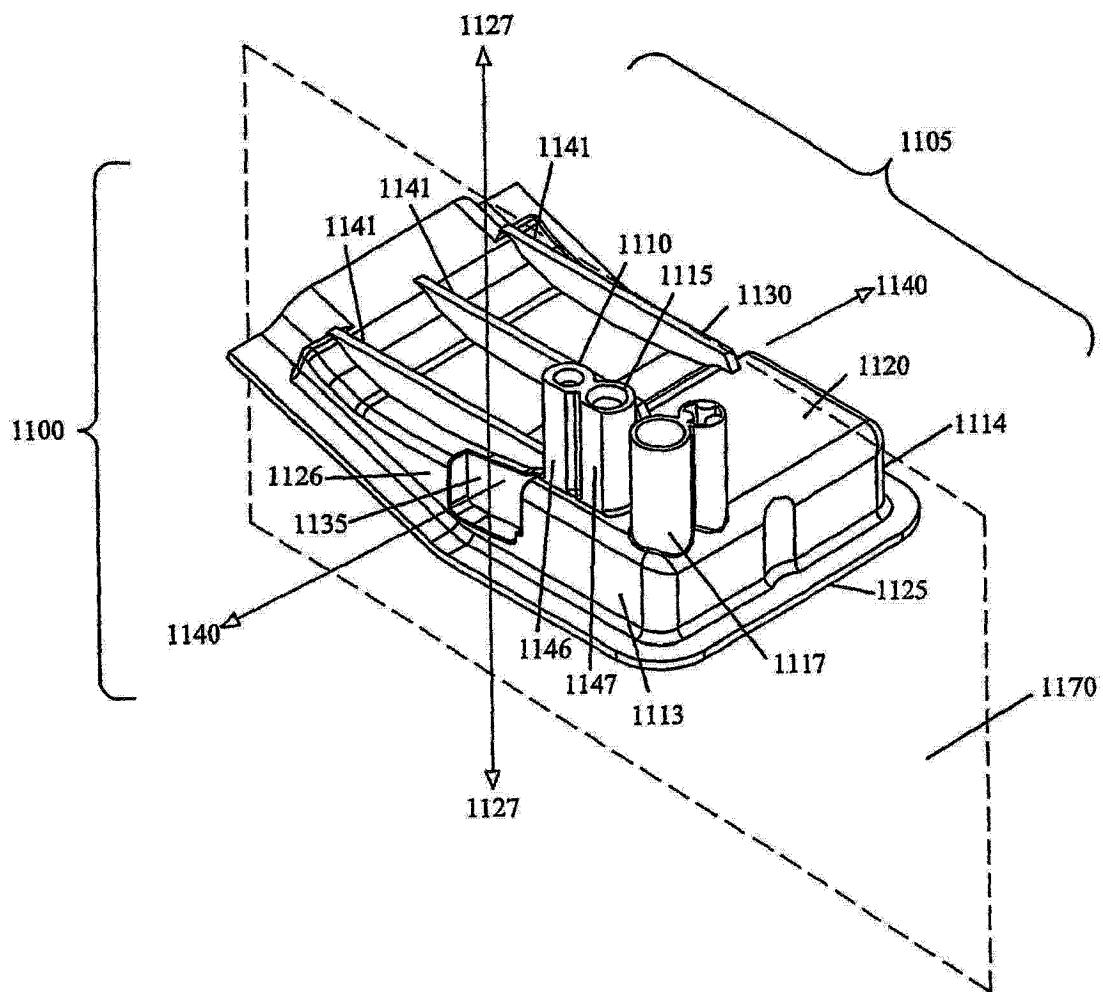


图 21A

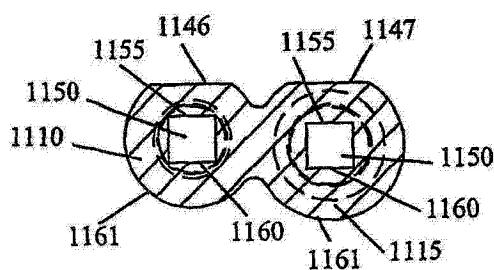


图 21B

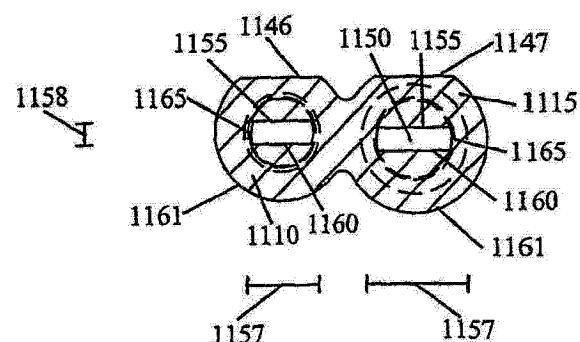


图 21C

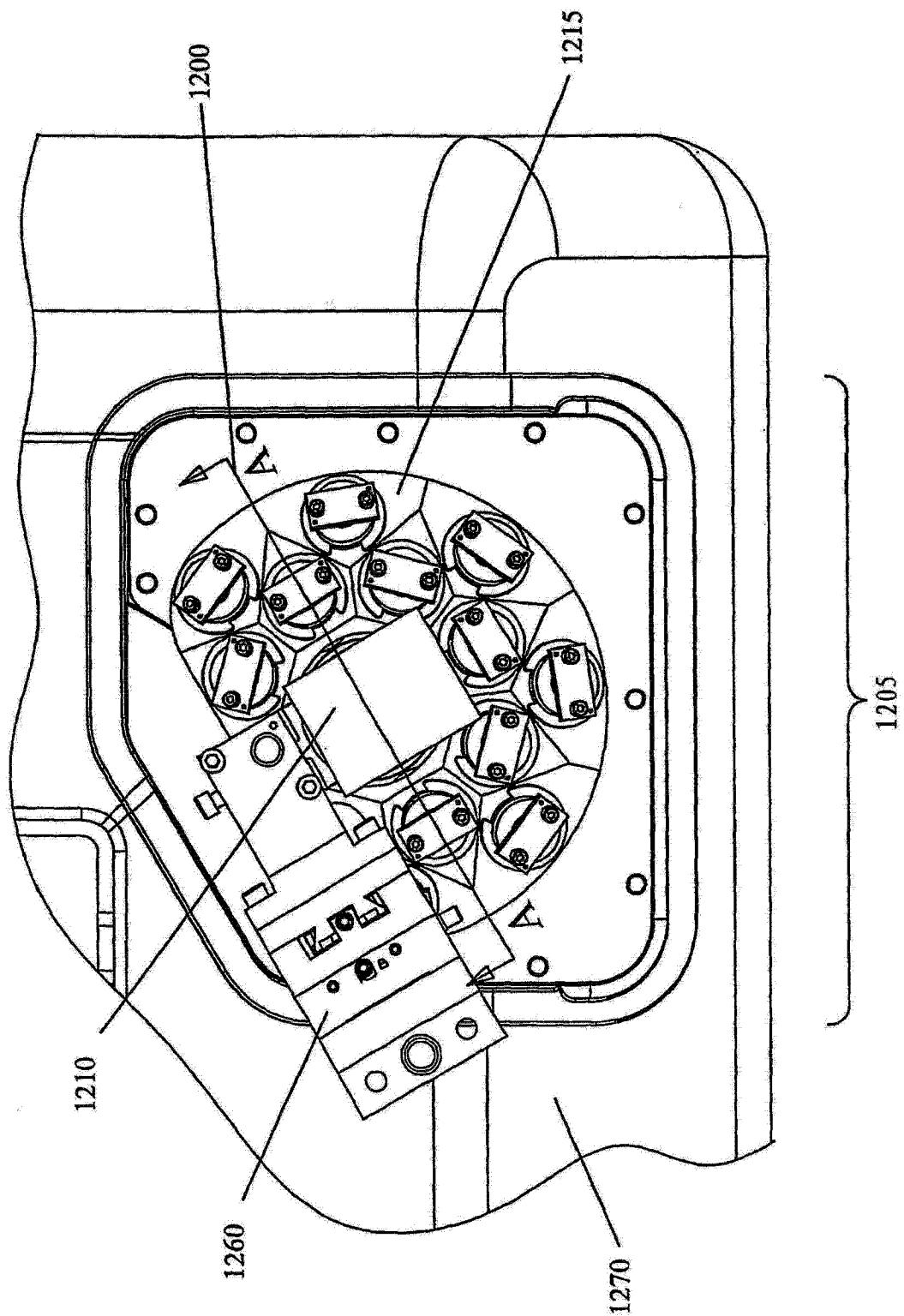


图 22

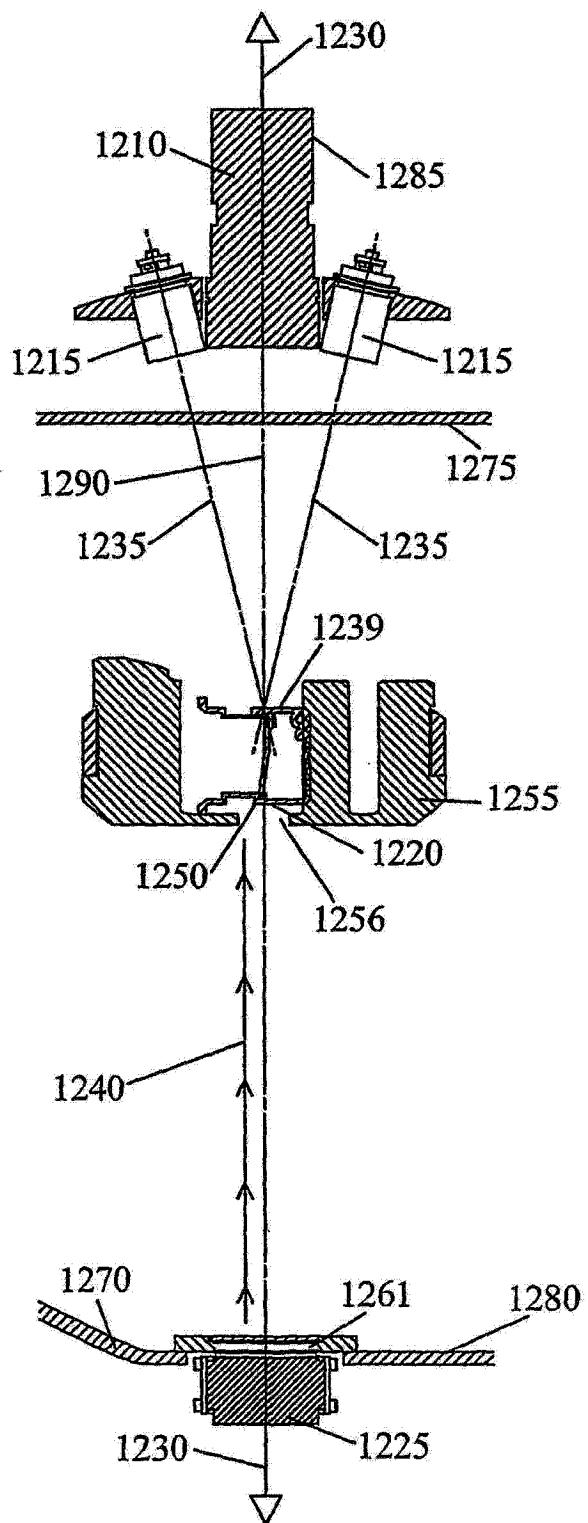


图 23

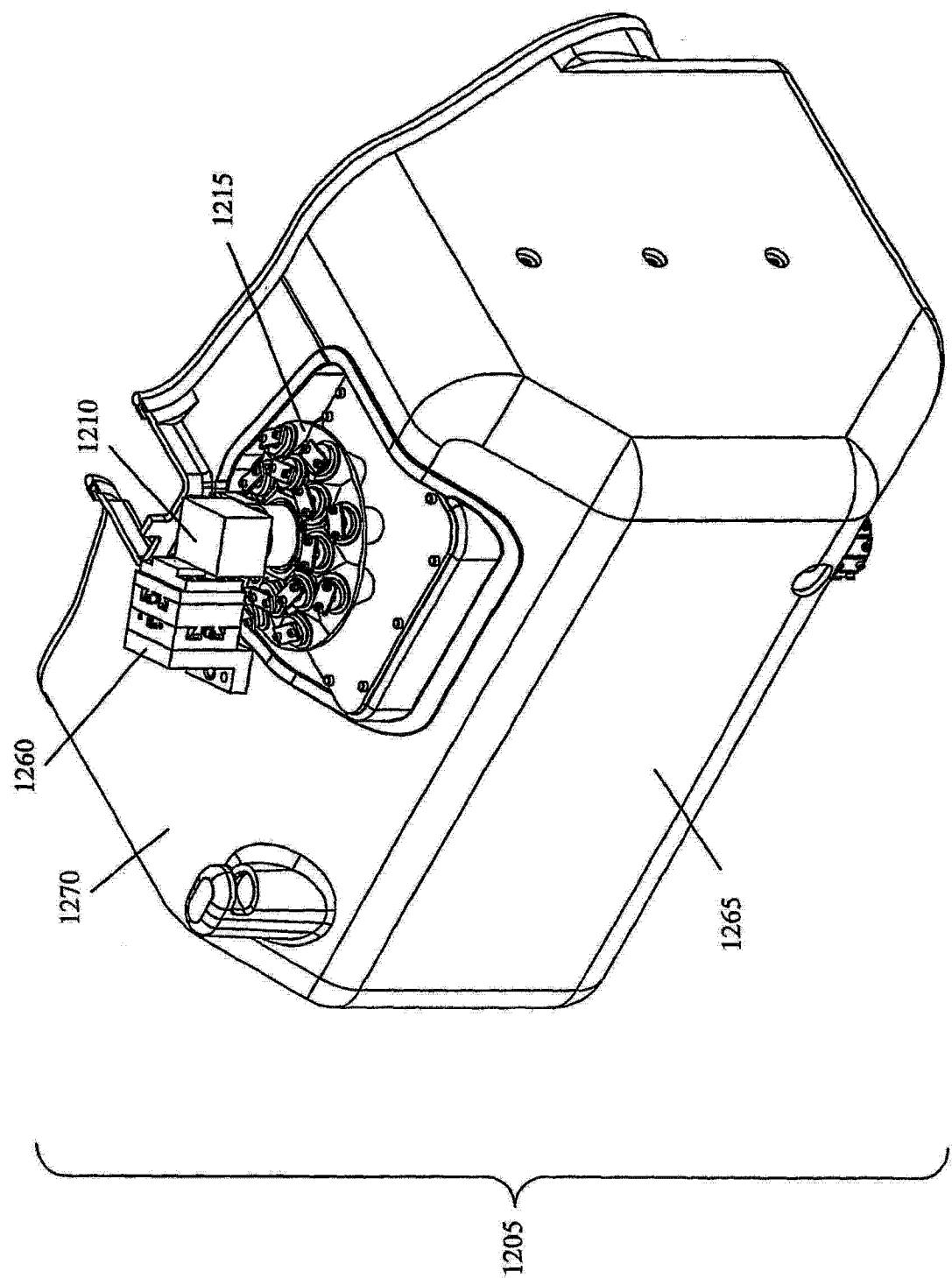


图 24

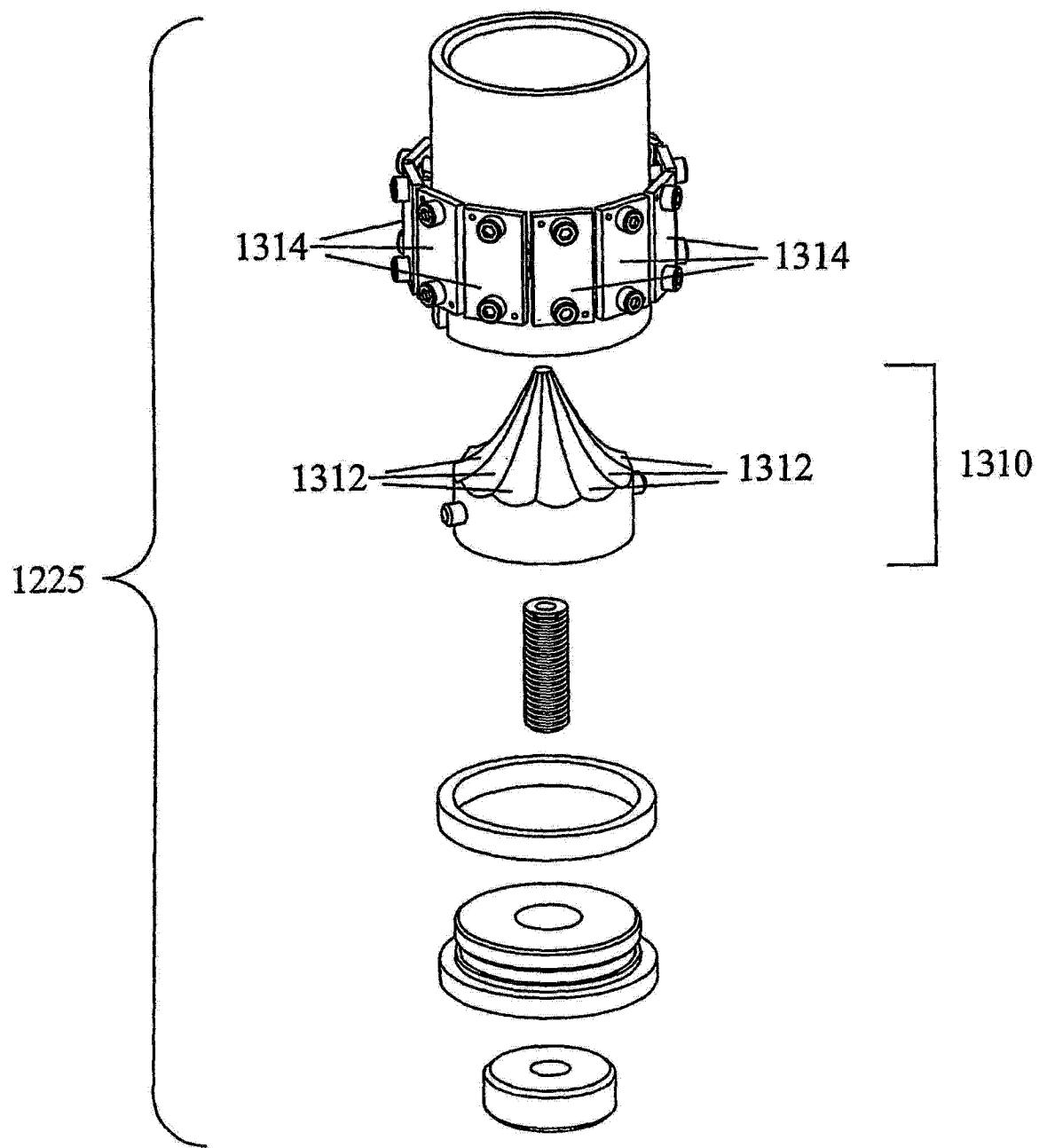


图 25

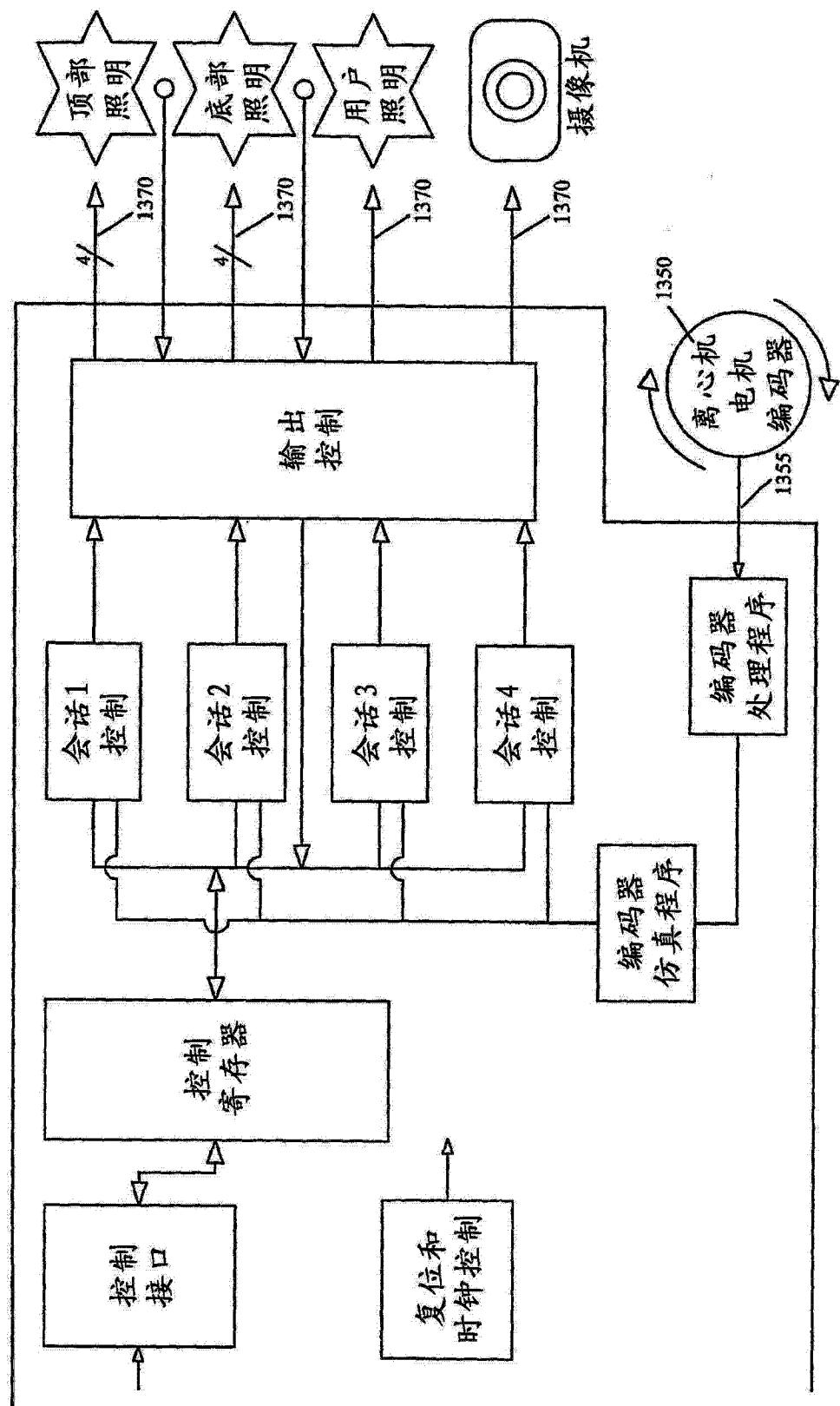


图 26

第二强度工具与各种血液测量结果之间关系

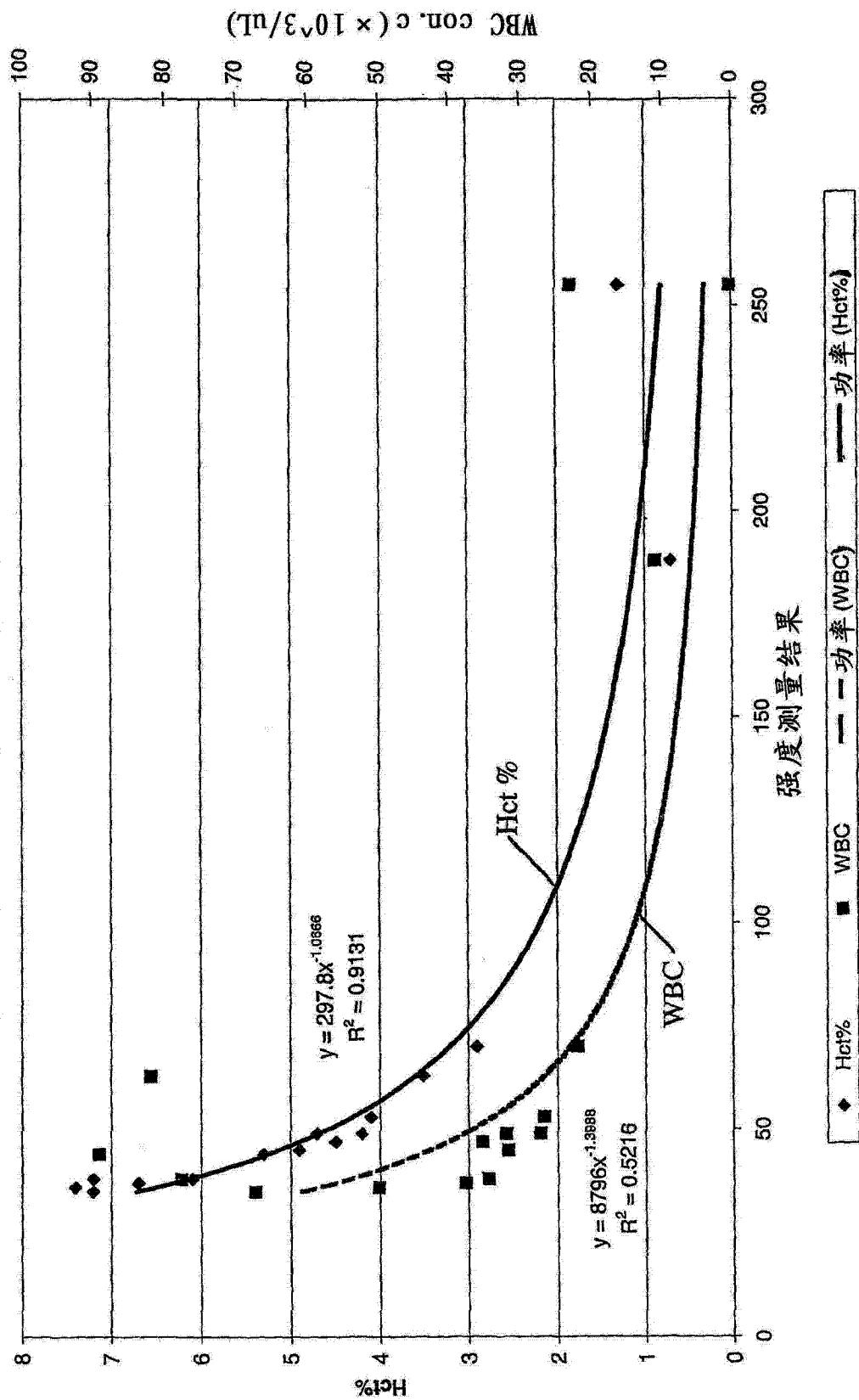


图 27