

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 1/38

//A61B10/00 C12M1/26

C12Q1/24 C12M3/08

G01N33/48 G01N33/54



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99810391.8

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1136446C

[22] 申请日 1999.7.7 [21] 申请号 99810391.8

[30] 优先权

[32] 1998. 7. 7 [33] US [31] 60/092,029

[86] 国际申请 PCT/US99/15281 1999.7.7

[87] 国际公布 WO00/02031 英 2000.1.13

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.28

[71] 专利权人 拉敏纳公司

地址 美国弗吉尼亚州

[72] 发明人 M·埃尔-阿敏 R·A·圭尔圭斯

N·萨马安

审查员 田金涛

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

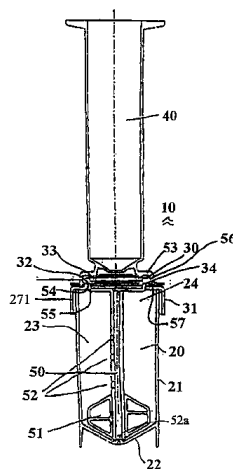
代理人 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图 5 页

[54] 发明名称 用于混合和加工标本样品的改进方法

[57] 摘要

本发明涉及用于从流体中分离出微粒物质的设备和方法,其中所述设备包括收集器、多孔装置(所述多孔装置位于箱体中并且该装置的收集部位适合收集在液体中的微粒物质)、泵以及具有适合与样品容器连接的旋转贮器的混合器。该设备包括一个盖,所述盖具有在第一位置固定而在第二位置可自由旋转的部分。



1. 混合和处理样品容器中的样品的方法，所述样品容器具有一个盖和一个在样品容器中的分散元件，所述样品包括在流体中的微粒物质，其特征在于所述分散元件相对于所述盖固定，以及所述盖相对于所述样品容器可旋转，所述方法包括：

将所述样品容器放在混合装置上的贮器中；

啮合所述盖，使该盖相对于所述样品容器作相对旋转；

- 启动所述混合器装置以使所述样品容器相对于所述盖旋转，由此通过相对旋转所述分散元件使所述微粒物质完全分散在所述样品中；
停止所述混合器；

带动含有经过分散的微粒物质的样品通过位于所述盖的顶部的箱体中的过滤器配件，由此在收集表面上以基本均匀层的形式捕获到所述微粒物质；

- 15 打开所述箱体以暴露出在所述收集表面上的微粒物质层；和
放置所述微粒物质的暴露层使其与显微镜载片接触，由此将所捕获的微粒物质由所述收集部位转移至所述显微镜载片上。

2. 根据权利要求1的方法，其中所述盖包括可相对于所述样品容器旋转的第一部分和相对于所述样品容器固定的第二部分，和在所述第一部分和所述第二部分之间的薄弱的密封，所述方法进一步包括将所述样品容器放置在所述贮器中之前拆开所述密封以便所述第一和第二部分相对于彼此可旋转。

3. 根据权利要求1或2的方法，其中所述盖包括与所述样品容器中的样品流体连通的泵，和带动含有经过分散的微粒物质的样品通过过滤器配件的步骤包括启动所述泵以在所述样品容器中产生吸力。

4. 根据权利要求3的方法，其中所述泵包括注射器，以及抽动所述样品的步骤包括拉动所述注射器的活塞。

5. 根据权利要求1或2的方法，所述方法进一步包括：

停止所述混合器后从混合器移走所述样品容器和所述盖。

6. 根据权利要求1的方法，所述方法进一步包括：

采用第二过滤器配件代替所述过滤器配件；

带动含有经过分散的微粒物质的样品通过所述第二过滤器配

5 件，由此在第二收集表面捕获所述微粒物质；和

放置所述第二收集部位使其与第二显微镜载片接触，由此将所捕获的微粒物质由所述第二收集部位转移至所述第二显微镜载片上。

7. 根据权利要求1、2或6中任何一项的方法，所述方法进一步包括：

10 将所捕获的微粒物质固定在所述显微镜载片上。

用于混合和加工标本样品的改进方法

5

本发明的背景

1. 本发明的领域

本发明涉及用于从体液中收集适合在改进的细胞学流程中使用的均匀细胞层的设备和方法。

2. 相关技术的描述

10

在各种技术中，从流体中分离出物质(特别是微粒物质)的能力和/或设备是测试在该流体中存在的物质的能力的关键因素。制备样品过程中受到的干扰经常遮蔽靶细胞使得处理不太可靠，或是太昂贵。通常降低干扰是一种充分分离和分散粘液团块和细胞聚积的功能。

15

相同的情况应用于许多其它的领域，包括检测和/或诊断，如环境测试、辐射研究、癌症筛查、细胞学检验、微生物检查以及危险废物污染等。

20

样品的细胞学检验要求细胞样品取材于病人，这一般可通过刮下或拭抹一个部位(如宫颈标本)，或通过收集体液(如取材于胸腔、膀胱或椎管的那些体液)，或通过细针抽吸得到的标本。在常规的人工细胞学检验中，随后将体液中的细胞转移到载玻片上进行观察。在常规的自动细胞学检验中，将一过滤装置放在悬浮液体中，所述过滤装置分散细胞又可将细胞捕获到滤网上，将该滤网移开并放置使其与显微镜载片接触。

25

在所有的这些努力中，样品分离流程中的一个限制因素是充分地将固体物质从其流体载体(如各种流体，像生理的、生物的和环境的流体)中分离出来，并容易有效地收集和浓缩所述固体物质形成易于显微镜检验的形式。对于一些生物类液体，特别是痰，设计了各种处理步骤以打碎粘液团块和打碎细胞聚集，以使细胞均匀分布在

液体中以便提供给显微镜检验的流体部分是在所述流体中的微粒物质的全部细胞的代表性样品。

5 先有技术中包括各种用于在流体中分散细胞的方法、设备和装置。例如美国专利 5,143,627 中公开的样品容器中在悬浮液体中插入分散元件并旋转所述分散元件几分钟。在先有技术的另一个实例中，使用 Saccomanno 方法处理痰，这是一种费时的方法并包括大量的处理步骤。在美国专利 5,471,994 中使用注射器抽动流体从样品容器通过在箱体中的连接在所述样品容器的盖上的过滤器配件。在该专利中没有提及将所述流体混合以分散在那里的微粒物质。

10 传统上推荐迅速处理尿液以得到新鲜细胞以保证定量培养结果、尿分析和显微镜分析准确性。与来自保存的尿液比较新鲜的细胞更易于粘附到载玻片上，使得可以将细胞平滑地置于玻璃体上。延迟处理、对住院病人或门诊病人的尿液样品的疏忽处理安放和缺乏冷冻会导致不理想的载片分离。对于延迟问题的一个已知的解决方法是在尿液中使用化学防腐剂。然而在尿液样品中存在液体防腐剂将提高所述样品的比重至无法测量的水平并且将限制用于各类常规定量分析(如载片显微镜方法)的尿液的可能性。

15 已经研制了许多的尿液或其它生物流体样品容器以在不移开尿液或生物流体容器的盖子下进行所述液体生物样品的测试。先有技术中没有解决将均匀层的细胞转置于载片上进行检验而同时保护取出所述细胞后的流体的问题。

20 最近使用特殊的容器收集体液样品用于细胞学检验。通常这些容器含有防腐剂溶液以在从所述收集地方运输至细胞学实验室的过程中保护所述细胞样品。另外，通过拭抹、涂片、冲洗、刷片从体腔中收集细胞学样品在转移细胞至载片或薄膜以进行染色或检验前也保存在含有固定液(如乙醇或丙酮固定液)的特殊容器中。

25 微生物和/或细胞学的诊断(特别在临床病理学领域)以细胞的显微镜下观察和其它显微镜方法分析为基础。诊断的准确性和最佳可

解释样品的制备一般依靠充分的样品分离。新的方法学如免疫细胞化学和图象分析要求可再现、快速、无生物危害和便宜的制备。本发明的不同的细胞制备技术解决不均匀的细胞密度、不均匀的细胞分布和空气干燥的人造制品的问题。这些制备得到了具有优异的形态学细胞的均匀分布，改进了光学显微镜下观察效果并使得可以使用图象细胞计数器设备。

本发明的固体物质制备技术解决不均匀的物质密度，不均匀的物质分布和由于在样品制备中所包括的多步骤中造成样品丢失等问题。本发明的制备得到具有优异的形态学固体的均匀分布、改进了观察效果和容易定位并适合于光吸收分析而无需进一步操作和制备所述样品。

本发明的概述

本发明涉及使用设备收集物质以进行检测、分析、定量和/或观察，该设备特别适合于从生物、生理和环境流体中分离出物质并以改进的方式放置所述微粒物质以进行细胞学测试。本发明特别适合于处理痰或其它高粘液含量的流体。

本发明涉及设备的用途，所述设备具有用于啮合收集器的盖部位的结构、一种或多种旋转所述收集器的结构的设备。可将所述设备配置成处理单一样品的容器或配置成处理多于一种样品的容器，并可进行手工、半自动或自动操作。

在本发明的一些实施方案中，所述盖可包括一个外部固定的盖和内部可旋转的盖。在本发明的一个优选实施方案中，所述内部和外部盖相对于各自的第一位置不可旋转，相对于各自的第二位置可自由旋转。

用在本发明的一个设备包括一个用于旋转样品容器的结构或元件和用于啮合所述样品容器的一部分(如盖部分)并固定该部分的另一个结构或元件。

本发明涉及使用设备以从在细胞学收集设备或分析组件中的尿

液或其它生物流体样品中收集均匀细胞层，所述细胞层可从收集器中分离施加于载片上。处理收集样品的病人或就诊人员应将所述分离容器密封。在所述细胞学收集设备中收集的细胞可以得到均匀细胞载片而不受防腐剂、操作者或外部物质的污染。从收集器转移至细胞学收集设备可在没有倾出或移出所收集的样品下进行。优选一旦收集了所述样品不需要打开设备而将所述微粒物质从所述流体中分离。即是设备为一密闭系统，以及微粒物质可使用密闭系统收集。

本发明涉及使用细胞的收集和分布设备，优选在收集到样品至微粒物质在收集部位被捕获的时间段中所述设备是密闭的。一旦处理了样品(即是收集到样品)将在流体中的微粒物质分散，并且通过将所述流体中的微粒物质收集在收集部位而将其从所述流体中分离出来，优选所述设备可被拆分以便面对面地将细胞从所述设备转移至载片上进行显微镜检验。本发明提供了用于收集可被转移至显微镜载片的单层细胞的改进的方法。

包括在本发明的设备免除了技术人员严格制备样品底物的需要。因此也免去或减少了在样品制备流程中作为关键因素的时间、花费和操作。

本发明还在样品制备中显示优势，因为其适合使用新鲜未处理的细胞、未修饰细胞，以及特别对其进行设计以提供薄的均匀的固体物质层(至多大约 40 微米或更厚)。本发明在妇科处理中特别有用，如用于收集细胞制作帕氏涂片和用于处理在其中含有粘液团块的流体(如痰)。

本发明的方法还包括使用细胞学收集和测试成套工具，包括上述细胞学收集设备。所述细胞学收集成套工具还可包括替换过滤器、替换一次性物品和/或其它一般在细胞学检验过程中使用的元件或溶液。

本发明在常规的微生物学和血液学应用中具有许多优势。所收集的细胞在预定领域和在本发明的一些实施方案中易于接近辐射光

源和波长吸收计。因为细胞浓缩为单层，它们几乎总是位于一个焦平面上，由此免除了或减少了其它颗粒的干扰并实质上免去了技术人员的时间和为获得适当的读数而付出的工作。最大程度地减少物质的重叠确保所有物质可被容易地检测，使受检固体物质不会因重叠固体成块或碎片而被遮蔽。所包括的设备甚至可使用自动设备检测和分析任何给定数目的固体物质。还可以详细分析所述物质的化学组成。

另外，提供了具有可旋转部分的容器盖使得可以进行微粒物质的搅拌或分散而不必在样品中插入机械搅拌装置，因此消除了污染源，所述盖为目前商业可得的金属板设备。

所示的附图说明了本发明的实施方案，其种种目标、独创的特征和优点将变得显而易见。

附图的概述

图 1 为本发明的一个实施方案的截面图。

图 2 为本发明的一个实施方案的容器盖截面图。

图 3 为根据本发明的一个混合器的截面图。

图 4 为根据本发明的样品容器和作为选择的盖的截面图。

图 5 为可拆分基底、中空管和容器的截面图。

图 6 为过滤器组件箱体底座的俯视图，和在一些实施方案中所述内部盖的俯视图。

图 7 为根据本发明的作为选择的多孔装置的俯视图和截面图。

优选实施方案的详细描述

本发明的设备包括支持固定和旋转至少一个样品容器的容器、用于啮合和固定所述容器与分散元件连接的部分的套层或夹子。在本发明的一个优选实施方案中，所述套层啮合有一个内部盖。

本发明的一个实施方案包括一个具有盖的样品容器；所述盖具有与分散元件连接的第一部分，所述第一部分与盖的第二部分搭配连接，所述第二部分与所述样品容器连接并且相对于所述第一部分

可旋转；支持啮合和旋转所述样品容器的容器；和用于啮合和固定的盖的第二部分的套层。

5 提供使搅拌器相对于所述容器和/或在所述容器中的样品旋转的装置和方法是很重要的。如在以下更详细描述，根据本发明的一种示例性的设备可包括在一个盖中的盖，其中所述搅拌器固定在固定的内部盖中并且所述容器和外部盖可自由旋转。这种相对的运动相对于样品移动了搅拌器，并且分散了在所述流体中的微粒物质。

10 优选根据本发明的一种设备对于每一份独立的细胞样品应用了一个新鲜的样品管瓶，一件未经使用的过滤器配件和一片未经使用的显微镜载片。此外，相对简单操作以及所述设备完成的多种功能最大程度地减少了操作者所需的看管和时间，以及最大程度地减少保养和操作。在本发明的一个优选的实施方案中，在整个处理过程中所述样品容器直至在样品中的微粒物质已收集在收集部位中都是密闭的。

15 本发明还包括用于收集流体(如生物、生理或环境流体)，不进行离心而从所述流体中移出所需的物质、诊断和测试所述物质的设备和方法。在本发明的一个优选的实施方案中，在收集部位中收集所述微粒物质。在本发明的最优选的实施方案中，所述微粒物质以单层和以预定的空间排列收集。

20 本发明还包括用于处理含有微粒物质的流体的改进的设备和方法，所述设备和方法包括在所述样品中分散微粒物质，优选通过围绕固定的搅拌器等旋转所述样品容器。所述设备包括一种或多种用于啮合和旋转所述样品容器的结构及一种或多种与搅拌器或分散元件连接或包括所述搅拌器或分散元件的用于啮合和固定所述样品容器的盖部分的结构。

25 本发明还是一种用于收集处理流体(一般为一种生物流体)的改进的设备，所述设备包括微粒物质分离室，其具有以下一种或多种元件：收集部位；从液体中分离出微粒物质的薄膜；多孔载体；具有

至少一种透空的孔的多孔载体, 优选该孔位于接近所述多孔载体的圆周上, 所述孔提供了附加的表面张力以便当打开所述箱体暴露所述薄膜以进一步处理时所述过滤膜保留在所述多孔载体上; 建立至少两条通过所述分离室的流体流动通道的多孔装置; 排列收集的微粒样品成预定图案的多孔装置底座; 具有同心凹缝的收集室; 具有一种或多种弹性垫片的凹缝通道; 具有一种或多种弹性垫片的室底座; 具有支柱的室底座或基底; 具有一种或多种预定表面改性的室底座; 具有一种或多种在所述收集部位中促进颗粒的预定空间排列的元件的底座; 和增强所述流体流过所述室的结构。

10 根据本发明的设备还包括配置用于和/或适合于混合在所述收集室中收集的样品的设备。示例性的设备包括(但不限于此)具有可旋转盖或部分可旋转盖的收集室; 相对于所述收集器可移动的盖或部分盖; 和一根伸进所述收集器中的管等类似物, 所述管包括一个或多个混合所述样品的元件。所述盖还包括固定啮合部分的盖在液体密封圈的部分。所述盖还包括固定啮合所述部分的盖在液体密封圈但非流体密封圈的部分。

15 根据本发明的设备还包括泵或注射器部分, 任选该部分包括一种或多种配置用于规定预定量的流体进入所述泵或注射器的元件。根据本发明的设备还包括用于连接真空泵等用于驱动流体通过所述过滤器配件的结构。

20 本发明的设备或方法可设置成手工操作的手工系统或结构、部分自动的系统或结构或全自动系统或结构。

25 本发明的设备和方法是用于从流体(如生物流体)中移出微粒物质(如细胞)的第一个全封闭系统。根据本发明, 一旦将样品收集在样品容器中, 将盖移动至第一部分(在以下进行更详细的讨论), 直至将所述微粒物质收集在收集部位并准备转移至显微镜载片上均不需要打开所述容器或系统。

本发明还包括通过使用根据本发明的设备处理流体, 并收集微

颗粒物在所述设备的收集部位中制备用于显微镜检验的流体。

本发明还包括分析物质的方法，包括在收集器中收集样品，在收集元件中收集物质并转移所述收集元件中收集的物质至显微镜载片等上。优选在同一个箱体中进行上述两步收集步骤。

- 5 根据本发明的设备还包括一种或多种可分离的元件。在本发明的优选的实施方案中，所述设备包括一个可分离的多孔装置箱体。在本发明的一个最优选的实施方案中，所述设备包括具有顶层部分的多孔装置的箱体，配置所述箱体的顶层部分以遮挡至少部分的多孔装置。

- 10 本发明还包括具有分析组件的成套工具，其包括根据本发明的物质收集元件、流体样品容器和用于引导流体流过所述分析组件的泵。

- 在本发明的优选的实施方案中，样品容器包括用于收集液体样品的室和在流体与所述室的连接中，用于在所述流体中分离微粒物质和在收集区中收集所述分离微粒物质的微粒物质分离室或组件。在本发明的最优选实施方案中，所述分离的微粒物质在所述收集区中以单层收集。本发明的一个优选的实施方案还包括用于使流体和微粒物质分离室连接的中空管。更优选所述中空管包括用于混合所述样品和/或在所述样品中分散所述微粒物质的装置。示例性的装置包括(但不限于此)搅拌器、叶片、刷、拭子、帚、刮勺等。
- 15

- 在本发明的另一个实施方案中，所述设备包括上述的样品容器和微粒物质分离室，以及泵或注射器等。在本发明的这个实施方案中，各种结构提供了从所述样品容器，通过所述微粒物质分离室并进入所述注射器的流体流动通道。
- 20

- 如在这里所用的“样品”是指任何混合有固体物质(如微粒物质)的流体，其中需要从所述样品中收集所述微粒组分以对其进行鉴别或确定其在所述样品中的存在量。一般所述样品的流体组分为液体。然而，所述流体也可为空气或气体。例如，需要测定在生物流体(如尿液)中的癌细胞或某些蛋白质的含量。另外的例子如，需要评价在电子工业中使用的超纯水的污染物(如分子污染物)的性质。列出少数
- 25

其它示例性的流体包括(但不限于此)体液,如血液、脊髓液或羊水;支气管灌洗液;痰;细针吸出物;地下水、工业处理流体;和电子或医药分离流体等。应注意本发明不应受所列出的流体的类型所限定。

- 5 如在这里使用的“微粒物质”是指能够进行收集和评价(优选通过细胞学检验)的在流体中的任何物质。示例性的微粒物质包括(但不限于此)细胞或细胞碎片、蛋白质、分子、聚合物、橡胶、稳定剂、抗氧化剂、加速剂、硅氧烷、醇酸树脂、聚硫橡胶、石蜡、热塑性树脂、细菌、杀虫剂和除草剂。具体的示例性的聚合物物质例子包括(但
- 10 不限于此)聚乙烯、聚丙烯、聚异丁烯、聚丙烯腈、聚乙二醇、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚硫化物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、双酚 A(常见的环境污染物),乙基纤维素、硝基纤维素、聚氨酯和尼龙。具体的示例性的生物物质包括癌细胞,包括对转移癌细胞和普通癌细胞的区别;蛋白质、核酸、抗体等。但应注意本发
- 15 明不应受所列出的物质类型的限定。

- 虽然根据本发明的细胞学收集设备可用于任何生物流体,但对于制备来自尿液或来自痰及它们相关的细胞的用于帕氏涂片的测试样品特别有用。在细胞学中用途最广的用于观察细胞改变的染料为巴帕尼科拉乌染色剂。这种用于妇科学和非妇科学的染色剂基本上
- 20 包括蓝核和橙、红和绿色细胞质复染剂。所述细胞核染色剂说明了正常和不正常细胞的可染色部分,而所述细胞质染色剂有助于鉴别细胞来源。这种方法的成功归因于对一系列因素的观察能力,包括鉴别核型和细胞分化程度。这种染色方法还产生了一种非常有益于眼睛,尽可能减少眼睛疲劳的多色制备。

- 25 应注意本发明不受所列出的物质类型的限定。在本发明的最优选的实施方案中,所述流体为尿液和所述微粒物质为细胞。

 本发明的微粒物质处理设备还可从生物流体中分离和收集新鲜细胞和/或微生物,一旦将所述细胞溶解在适当的缓冲液中进行 DNA

探测和染色体分析。

如在这里所用的“用于连接”，“连接”或相似的术语是指使流体流过所述系统的为本领域的技术人员所熟知的设备、结构或方法。实例性的结构在图中显示。例如导管应具有一个接头，其可用于接受或连接至另一个导管的配对的接头。如在这里所用，接头是指任何用于形成连接或将其本身连接于另一接头上的结构。这些接头或连接建立了流体通过所述设备、配件或系统的各种元件的流动通道。一般的连接包括(但不限于此)配对的连接，如路厄氏型、摩口型或粘合在一起的接头。

如在这里使用的“用于啮合”、“啮合”、“啮合的”或相似的术语是指可排列、啮合、搭配或接近、依靠或互相包含的互补结构。示例性的结构包括上述描述的接头。

在本发明的最优选的实施方案中，所述标本或样品收集在具有以下描述的设计和功能的样品容器中。所述样品容器一般是加盖的，并具有适合于啮合过滤器配件的部分。在本发明的优选实施方案中，所述容器或盖包括一个用于接受所述过滤器配件的中央凹进部分。在本发明的一些实施方案中，所述中央凹进部分还连接或啮合了一伸入所述样品容器的中空管。任选所述管的一部分可包括搅拌分散元件或搅拌器。

图 1 中所示的本发明的一个示例性的实施方案中包括微粒物质分离设备 10，其包括样品收集容器 20(定义了收集室 23)，微粒物质分离箱体 30(定义用于多孔装置 33 的箱体)和以注射器形式的泵 40。图 1 还显示了本发明实施方案的中空管 50，包括由多个叶片构成的搅拌器 51。图 3 显示了完整的混合配件，包括具有平台 41 形式的可旋转容器支持器(用于接受容器 20 的底部)的混合器 80。容器 20 包括盖，优选其具有可与容器 20 一起旋转的第一部分 71 和固定的第二部分 72。所述盖的第二部分 72 包括或啮合或连接伸入容器 20 的中空管 50，并包括所述多孔装置箱体的底层部分 72。正如所描述的，第二部分 72 与泵 40 的

底部不可分离或与其啮合。根据本发明的设备还包括用于密封所示注射器-容器配件的套层 64 等, 优选保持所述容器和所述注射器的排列在所述容器支持器上。优选套层 64 包括用于接合和固定泵 40 在所述套层内的垫片 61 等。任选套层 64 包括盖 62。在一个优选的实施方案中, 在所述套层内的垫片主要啮合了所述盖的一部分。

根据本发明的一个作为选择的实施方案中, 可将样品收集和处理配件与多个容器、多个容器支持器和多个套层或具有多层垫片的单层套层一起使用。

在本发明的优选的实施方案中, 样品杯包括用于收集液体样品的室和建立流体在所述室和用于从所述流体中分离出微粒物质并在收集部位收集微粒样品的过滤器配件之间的连接的外壳。在本发明的最优选的实施方案中, 所述分离的微粒物质以单层形式收集到本发明的薄膜上。本发明的优选的实施方案还包括具有建立流体在所述样品容器和所述过滤器配件之间流动的中空管的外壳。更优选所述中空管包括混合所述样品和/或在所述样品中分散所述微粒物质的设备。

以下将对每一种这些元件进行更详细的描述。

根据本发明的容器支持器可围绕轴旋转。可提供支座以便于所述支持器的移动, 并可通过皮带传动、齿轮等传动旋转; 和使用分档器等进行垂直移动。

优选平台 41 具有一个和任选多个用于接受样品容器 20 的底部的底座 42。样品容器 20 可紧贴固定在底座 42 中, 或底座 42 可包括任何一种固定并保持所述样品容器的弹性垫片。示例性的弹性垫片包括 O-型圈或橡胶垫片。

可通过手或机械将样品容器固定在容器支持器上以进一步在本发明的设备中处理。优选所述容器支持器是基本平坦的平台、碟、片、架、盘等。在本发明的优选的实施方案中, 样品容器包括适合于固定和/或保持一种或多种样品容器的导轨。在本发明的优选的实

5 施方案中，所述容器支持器包括一种或多种用于容纳至少一种尺寸的样品容器的凹进或空穴。在本发明的最优选的实施方案中，所述容器支持器包括至少两个用于容纳至少两种不同尺寸的样品容器的凹进。优选所述容器支持器可移动，即可围绕轴转动，由此转动了所述样品容器。

10 如在图3中所示，平台41位于或形成箱体44的一部分。箱体44包括中央定位驱动装置、中心齿轮、发动机43等。发动机43可啮合多个与底座42或容器20连接或相应于底座42或容器20的行星齿轮。所述底座的一部分可包括用于啮合皮带等以便平台41可旋转的齿轮或啮齿。如上所述皮带传动旋转运动将带动所述样品容器以使伸入所述容器的搅拌器51搅拌所述样品。

在本发明的优选的实施方案中，连杆45的旋转运动带动底座42的转动，从而带动容器20相对于搅拌器51转动。可供选择地，连杆45可包括啮合和旋转搅拌器51的元件。

15 根据本发明，样品容器20包括任何适合于容纳流体(优选生物流体)的容器。一般的容器包括侧壁21和底层壁22，它们结合提供了具有用于收集、容纳或贮存流体的开放端24的室23。一般的流体包括(但不限于此)生物流体(如体液)、废水流等。一般的体液包括尿液或其它生物流体，如血液、脑脊液(CSF)、支气管灌洗液、痰或细
20 针吸出物。

用于制备所述容器的构造和材料(和任何包括根据本发明的设备的元件)可为各种材料、形状和尺寸的任何一种。例如所述容器可由任何与被处理流体配伍的材料制备。应该明白所述容器和所述侧壁至底层壁的配件可为任何常规的配件。如图1所示，在本发明的优选的实施方案中底层壁22为一锥形的元件。任选底层壁22或侧壁21
25 可包括一个或多个伸入所述室的叶片等(没有描绘出来)。这种叶片是本发明的一个实施方案所需的(以下进行详细描述)，其中所述容器中的样品通过旋转所述容器进行混合。

如在图 1-3 所示, 根据本发明的装置还包括盖 31。在本发明的一个优选的实施方案中, 配置使用所述盖或使其适合于接受多孔装置箱体的底层部分 32。盖 31 可包括向下延伸元件 271(配置以与容器 20 的侧壁 21 啮合)。应注意盖 31 可为密闭或密封容器 20 的开放端 24 的任何构型或外形。

所述盖还包括具有开孔的上层部分 53, 其用于接受所述多孔装置箱体的底层部分 32。虽然在上层部分 53 和底层部分 32 之间的啮合可为各种构型, 优选底层部分 32 包括用于接受在上层部分 53 的凸起 54 的凹槽 55。在本发明的最优选的实施方案中所述啮合为搭扣配合, 在多孔装置箱体部分 32 和凸起 54 之间的接合使得箱体部分 32 可以旋转。优选这种配置为液体垫圈, 在本发明的最优选的实施方案中所述密封圈为液体垫圈但不是流体(如空气)垫圈。

在图 2 中显示了一种用于盖 31 的作为选择的构型。可改变所述盖的构型以实现所需的功能。在本发明的这个实施方案中, 盖 31 包括用于使所述盖的外部相对于内部移动的结构和装置。如所说明的, 盖 31 包括外部盖 171 和内部盖 172。优选将内部盖 172 固定至管 50 或与管 50 流体连通。在本发明的优选的实施方案中, 当盖 171 密封在容器 23 上时将沿着内部盖 172 和管 50 旋转。这种在外部盖 171 和内部盖 172 之间的相对运动使容器 23 中的样品相对于搅拌器 51 移动。

本发明最优选的实施方案包括具有内层部分或盖和外层部分或盖, 其中关闭所述盖和打开其中一个盖或一部分以便其可在多步处理中自由旋转。当使用所述内部和外部盖密封所述容器时, 优选所述内部和外部盖彼此之间不能自由旋转。两个盖密封所述容器至第一部位。在第二部位中, 搭扣或密封等被中断, 如被所述外部盖的弯曲中断, 由此所述外部盖可从其与所述内部盖结合的地方自由转动。在第二部位中所述外部盖相对所述内部盖可自由转动。

图 5 还说明了本发明的另一个关于带有孔的盖的实施方案, 通

过所述孔可将所述搅拌器或刷固定在所述容器里面。在本发明的优选的实施方案中，在所述盖的孔或开口可被一可移走或可被穿透盖密封直至准备使用所述容器以保护所容器的内部不受污染。例如可使用刷等收集宫颈标本(样品)，将遮盖物从盖上移开并将所述刷放在
5 所述容器里。

根据本发明的包括微粒物质分离箱体的设备可具有各种构型。可使用任何箱体 30 用于接受多孔装置 33。

如图 1 所示，优选所述微粒物质分离箱体 30 分为由上层部分 53 和下层部分 32 组成的两部分箱体。在本发明的优选的实施方案中，
10 上层部分 53 可脱离下层部分 32；任何提供连接于多孔装置 33 的箱体构型或配件是适合的。可通过任何搭配的连接或设备将上层部分 53 和下层部分 32 可彼此连接或固定提供液体或流体密封配合，如路厄氏型(螺纹或非螺纹)、螺旋型、摩口型、楔形配合连接或搭扣配合(如所说明)。

15 下层部分 32 包括适合于密封多孔装置 33 的侧壁和底层壁。下层部分 32 还可包括与中空管 50 连接的中央孔或开口 34。在本发明的优选的实施方案中，中空管 50 伸入样品容器 20 中。在本发明的优选的实施方案中，下层部分 32 可为能够在基底 31a 中旋转的分离结构。为了得到容易离心旋转而保持液体密封装配，下层部分 32 可
20 主要通过舌簧或凹槽设备(参见图 1 和 3)与基底 31a 啮合。或者，所述盖可包括内部盖和外部盖(图 2 和 4)，或彼此相对可移动的部分。

根据本发明的一个实施方案，所述多孔装置箱体的下层部分 32 包括底层壁或底座 39。如在图 6 中所示，底座 39 可包括一个或多个间隔分开的凸缘或凸起 60。优选凸起 60 的构型、尺寸和外形适合于
25 阻止多孔装置 33 直接接触底座 39。在图 6 的实施方案中，凸起 60 为同心环。

以下对作为选择的构型进行详细的描述。在本发明的优选的实施方案中，凸起 60 具有以下一种或多种功能：在使用中当将多孔装

置从底座 39 上推起时, 第一多孔介质 36 不再保持与底座 39 接触, 因此凸起 60 可中断多孔装置 33 和底座 39 之间的表面张力; 凸起 60 可均匀分布所述多孔装置在所述箱体中的压力; 凸起 60 可阻止或抑制所述多孔装置的压缩; 和可将凸起 60 构造成一定形状以将任何收集的微粒物质分布成预定的构型和空间分布。

根据本发明, 所述底座 39 的表面可包括一种或多种促进所述多孔装置从所述底座中释放的能力、促进微粒物质在所述收集部位的预定空间分布, 和/或阻止或抑制所示多孔装置的压缩的结构、构型或表面特征。本发明的一个实施方案包括同心圆凸起, 如上述的凸起 60。在本发明的最优的实施方案中, 构造所述底座的表面成日晷或钟表表面结构。这两种实施方案, 还有其它在这里公开的表面构型促进了微粒物质在收集部位以预定的空间排列收集。其它构型包括(但不限于此)格子、交叉阴划线等, 同心正方形或矩形, 或一系列连续或分离的结构、块、隆起或粒状物等。应注意任何给所述底座的表面提供特征的元件、设备或化学品是适合在本发明中使用的。

根据本发明的另一个实施方案, 任选底座 39 和/或底层部分 32 包括凹槽等。在本发明的优选的实施方案中, 底座 39 稍微向外倾斜朝向所述凹槽。所述底座和凹槽的轻微的坡度促进增强流体流动通过所述箱体并减少所述底座的表面张力, 两者均促进所述多孔装置从其底层部分 32 脱离。本发明的这一方面是另一个促进所述多孔装置释放的设备。

根据本发明构造微粒物质分离箱体 30 以接受具有用于当含微粒物质的流体通过箱体 30 时收集所述微粒物质的第一多孔介质 36 的多孔装置 33。

如图 7 所示, 为了确保第一多孔介质 36(如滤膜)保留在第二多孔介质 37 上, 可在第二多孔介质 37 中设置一种或多种全透孔 73。

可将用于收集物质的具有在第一多孔介质 36 上的收集部位的多孔装置 33 放在横截流体流动通道的位置, 所述收集部位与中空管 50

连接。优选使用在所述物质分离室中的多孔装置 33 定义至少一种具有第一和第二分支的流体流动通道，所述第一分支延伸通过收集部位和所述第二分支走旁路通过收集部位。

5 用于制备所述多孔媒介材料的性质、选择作为所述多孔介质的材料彼此之间以及与处理的流体之间的配伍性均为选择用于所给应用的多孔设备的微粒物质的考虑因素。

在一个优选的实施方案中，本发明包括具有第一多孔介质 36(适合于阻止物质的通过)和第二多孔介质 37(适合于使流体通过)的多孔装置 33。所述第二多孔设备能够或不能够从所述流体中移出微粒物质，根据具体的设备的需要选择一种设计。在优选的实施方案中，
10 第一多孔介质适合于捕获或收集微粒物质，甚至更优选以均匀或单分子层捕获或收集固体物质。一个优选的实施方案还包括适合作为所述第一多孔介质的支持器的第二多孔介质。

在优选的实施方案中，所述多孔装置包括具有多孔聚碳酸酯膜的第一多孔介质，适合用于阻止细胞的通过。所述多孔装置可进一步包括含有深度过滤器(depth filter)的第二多孔介质。所述深度过滤器可由聚丙烯或高密度聚乙烯 POREX®多孔塑料制成。应注意部分
15 是减少或改善当固定所述多孔装置位于所述多孔装置箱体中时其所产生的压缩。

20 应注意可使用各种类型的多孔装置替换本发明的实施方案的装置。虽然聚碳酸酯膜特别适合于在本发明的细胞学收集设备中使用，但其它多孔薄膜也是适合的。在美国专利 5,471,994 和 5,301,685 中描述的示例性的多孔膜是本领域中众所周知的。

25 优选所述多孔薄膜具有大约 0.22 微米至大约 8 微米、更优选大约 1 微粒至大约 6 微米、最优选大约 2 微米的孔径，这样可以捕获直径大于 3 微米的细胞。所述膜适合于使流体流过而同时阻止微粒物质的通过。所述第二多孔介质适合于流体完全通过并还能够将微粒物质从所述流体中移出。所述第二多孔介质的孔径为大约 5 微米

至大约 60 微米，优选大约 15 微米至大约 45 微米，最优选大约 35 微米。

5 本领域的技术人员会认识到根据被收集的物质的类型和/或大小调整所述多孔膜和所述多孔深度过滤器可将所述物质在收集部位中收集。在本发明优选的实施方案中，选择孔径以便在所述收集部位形成物质的均匀层、优选物质的单层。例如，大约 3 μ m 至大约 40 μ m 或更大显示出是有效的，但应注意本发明并不受某个范围的孔径的限定。

10 在本发明的另一个实施方案中，下层部分 32、管 50 和搅拌器 51 形成一整体单元，并可被从基底 31a 中分离以便从容器 20 中移去所述整体设备。在图 5 中显示了本发明的实施方案的一种示例性的结构。

15 根据本发明，样品容器 10 包括泵 40。在本发明的一个优选的实施方案中泵 40 为注射器等以改变设备里面的不同压力以便流体可通过所述样品容器。

20 根据本发明，所述泵可具有各种构型。在本发明的一个优选的实施方案中，泵 40 包括一形成所述多孔装置箱体的顶层部分 53 的底部。顶层部分 53 包括底座等配置用于啮合多孔装置 33 的下游部分。在本发明的一个优选的实施方案中，所述底座将多孔装置 33 固定在所述箱体中以便在使用过程中多孔装置 33 不发生移动。在本发明的最优选的实施方案中，所述底座包括多个尺寸、外形和数量的凸起或柱以将所述多孔设备固定在微粒物质收集室 30 中以促进对多孔装置施加基本均匀分布的压力，并减少或阻止所述多孔装置受流过的流体的干扰产生的压缩。

25 在本发明的一个优选的实施方案中，上层部分 53 与下层部分 32 可拆分地啮合形成多孔装置箱体。上层部分 53 可以任何方式与下层部分 32 啮合并可具有任何可使上层部分 53 脱离下层部分 32 的结构。在图 1 中说明本发明的一个优选的实施方案，上层部分 53 包括具有

凸缘 57 等向下延伸侧壁 56 用于可释放和/或弹性啮合在下层部分 32 的肩部等上。

可使用任何适合的泵类型设备，如由 Genex Corporation 生产的 autovial 玻璃纤维过滤器。在本发明的范围内还包括使用可收缩可折叠容器(如样品容器)，该容器可挤压促使流体通过所述细胞学收集设备进入所述注射器中。

通过保持流体源头和流体目的地的压力差使流体移动通过所述系统。建立这种压力差的示例性的方法为施加压力至所述箱体入口端(如收集杯)的体系的任何一部分；在所述箱体出口端系统(如注射器)的任何一部分抽取真空；或任何形式的泵，如 autovial 玻璃纤维过滤器(由 Genex Corporation 生产)；重力压头；或可收缩可折叠容器(如样品容器)，如可挤压以迫使流体通过所述物质收集设备进入所述注射器的样品容器中。在本发明的一个优选的实施方案中，注射器驱动流体从收集容器通过所述箱体。

根据本发明的一个优选的实施方案，样品容器 10 包括用于驱动流体从所述收集室 23 进入微粒物质分离箱体 30 的管 50。一般管 50 可为中空和开放或两端可开放的。管 50 包括接近收集室 23 底部的开放端 52a，并可包括一种或多种进入管 50 的孔 52。开放端 52a 和/或孔 52 使得当将所述流体从所述收集室移出时，不同流体层以及沉积物可被同时测试。在本发明的一个优选的实施方案中，可采用垫圈或垫片等密封所述管与内部盖之间的接头。或者所述密封可包括沿着所述接头密封的管密封隔膜。

如图 1 所示，根据本发明的另一个优选的实施方案，中空管 50 包括至少一个在搅拌器 51 上的叶片等。在本发明的一个优选的实施方案中，中空管 50 是可旋转的和搅拌器 51 搅拌所述液体，和在本发明的最优选的实施方案中分散细胞和/或微粒物质和/或碎裂任何大微粒物质(如粘液体)。所述搅拌器 51 还可包括独立于管 50 的部分，该部分由磁场或电场引导搅拌所述样品。

在本发明的一个作为选择的实施方案中，所述搅拌器包括纤维、刷、拭子或帚等。当所述样品相对于所述搅拌器、刷或帚产生涡旋时，优选所述纤维或刷适合于在所述容器中分散微粒物质。在本发明的最优选的实施方案中，所述刷或帚还适合于从病人上收集微粒物质，如一种子宫刷或帚等。应注意可将所述刷固定在所述盖的一部分上，或所述盖可包括开口等搭配啮合所述刷的另一端的手柄的一部分上。

在本发明的最优选的实施方案中，中空管 50 和下层部分 32 具有单一的结构，下层部分 32、管 50 和搅拌器 51 相对于可旋转的样品容器 20 是固定的。例如，如果旋转所述容器，任选在所述容器的侧壁和/或底层壁的散热片可产生在所述容器中的样品的同心圆移动，该转动可由于搅拌器 51 的存在而受干扰。此外，或者下层部分 32、管 50 和搅拌器 51 可在固定的容器中旋转。

根据本发明的优选的实施方案的混合器可包括用于在各种样品的样品容器中搅拌样品的搅拌器。如上所述，各个压头可包括啮合延伸进入所述样品中的搅拌元件的部分。各个压头的这个部分适合与运动传动装置(如转动各个压头的这个部分的发动机转动皮带)连接。所述运动传动装置可接合单一的压头，或优选接合所有的接头。或者所述移动传动装置的皮带可通过所述样品容器支持器围绕轴旋转而活动。

本领域的技术人员可容易认识到旋转速度和持续时间影响分散体的量以及碎裂所述样品中的凝块或粘液体适宜度。众所周知旋转速度越高则持续时间越短。使用这里描述的设备 and 固定剂溶液，本发明人发现使用高速旋转提供了细胞在样品中的较佳的分布。根据本发明的一个优选的实施方案，旋转速度应在 2,000rpm 至 10,000rpm 之间和持续时间应至少为 1 分钟。在最优选的实施方案中，对于具有高粘性的样品(如痰)，所述旋转速度为大约 3,000rpm 和持续时间

为大约 5 分钟。当然, 具有更容易分散粘液体的样品在给定的旋转速度内需要更少的持续时间。

5 本发明还涉及微粒物质收集和测试的包括收集设备 10 作为整体单元的成套工具。如以下更详细的描述, 成套工具包括至少一个样品容器、至少一个微粒物质分离配件、至少一个泵和至少一个多孔装置。根据本发明的成套工具还包括可作替换的过滤器、作为替换的一次性用品和/或其它在一般的测试和检验(如细胞学检验)过程中使用的元件或溶液。例如, 成套工具还可包括洗涤器、固定液和/或缓冲液。子宫用工具可包括刷或帚, 以及适合用于贮存所用的刷直至
10 在所述刷上的微粒物质可通过过滤器配件处理的流体。

根据本发明的一个优选的实施方案, 所述设备可包括一种或多种用于选择性移动和固定所述自动配合设备的元件的控制器, 用于引发或中断设备的操作, 或用于监视设备操作的过程, 优选的控制器
15 的例子为计算机和计算机程序。控制器的其它用途对于本领域的技术人员是显而易见的, 并可包括在本发明中。

根据本发明的设备还可包括各种运动传动装置, 包括具有皮带、发动机、滑轮、抗摩擦元件、升降器、传动机和支持器以及导管或洗涤或清洗压头和洗涤或清洗溶液的来源或供给(如容器), 固定液涂布器及其溶液的来源或供给(如容器)和影响所述设备的元件的操作的
20 物品。其它另外或可代替的设备对于本领域的技术人员是显而易见的, 并可包括在本发明中。

通过对所述设备的各种元件的描述可明白可使用各种操作方法。以下描述一种示例性操作方式, 应注意其性质、顺序和步骤的数目是示例性的。

25 通过手工或加载器将一组含有各种样品的样品容器排列在容器支持器上。在本发明的一些实施方案中, 技术人员对每个样品容器的控制器输入以下一个或多个参数: 样品类型(如痰、血液、尿液或脑脊液等)、混合速度、混合时间、抽吸水平、抽吸时间、固定液(如

有或无)和干燥时间。在向所述设备输入适当的参数后,设备开始进行样品处理。在本发明的一个优选的实施方案中,条形码阅读器检测在每个容器上的条形码,所述控制器根据在每个控制器上的条形码选择适当的参数。

- 5 在操作中,技术人员在容器 20 中放置或收集液体样品并采用盖 31/泵 40 配件密封所述容器。随后将容器 20 的底层部分固定在底座 42 上。随后技术人员可启动发动机等旋转中心齿轮,其将带动容器 20 围绕轴旋转。当混合完全时,将插棒从泵体上抽出。所述插棒的移动将容器 20 中的样品从微粒物质分离箱体上带走,通过多孔装置并进入泵 40 的室中。根据需要多次重复这些步骤的每一步。

本发明还包括从流体中取出微粒物质并传送所述微粒物质(如细胞)至显微镜载片的方法。与现在可用的方法不同,使用膜过滤提供了使细胞均匀、尽可能少重叠的沉积在显微镜载片上的方法。这利于更加清晰地观察和获得最佳诊断精度。

- 15 一种方法包括在收集容器 20 中收集含微粒物质的流体样品。随后容器 20 盖上一包括以下一种或多种物品的配件:基底 31a、微粒物质分离箱体 30 和泵 40。随后启动泵 40 以将流体从容器 20 引导(如通过抽动注射器中的活塞)通过微粒物质分离室 30 进入泵 40 中。

- 20 在本发明的实施方案中包括一内部和外部盖,优选所述内部和外部盖彼此接合在一起以便各个盖不发生旋转直至所述容器的盖最终密封。应注意至少在初始时各个盖是作为单一的盖使用。然而当将所述盖密封至预定的位置时,应注意保持内部盖相对于外部盖固定的任何装置被打开或释放以便内部和外部盖彼此之间自由旋转。这种构型是本领域所熟知的,如将盖打开至第一部分开放位随后在
- 25 外部压力下所述盖可移至第二或完全自由位。

当将所述流体从收集容器 20 引导至所述泵中时,流体将流过多孔装置 33,因此在第一多孔介质 36 上形成了单层的微粒物质。一旦形成单层细胞,在多孔装置 33 的中心流动的流体将减少而流向所述多孔装

置的边缘的流体将增加。这是由于流体流动受到收集到的细胞(它们
在多孔装置的表面形成单层)的阻隔引起。当所述单层基本覆盖了所
述多孔装置的表面时, 流体旁向流过所述第一多孔介质并通过所述
第二多孔介质的延伸侧面。由此, 所述第二多孔介质区域延伸超过
5 了上层部分的环绕的末端壁作为排气口(对流动具有低的阻力)阻止细
胞堆积或以多于单层聚集。可按需要多次重复将流体反复地通过所
述多孔装置。

随后可将泵 40 从基底 31a 中脱离, 由此暴露出多孔装置 33。一
旦将多孔装置 33 从下层部分 32 中移出, 容易接近第一多孔介质 36。
10 可供选择地, 来自泵 40 的上层部分 53 可包括从下层部分 32 移去多
孔装置 33。

随后将所述第一多孔介质压在显微镜载片上使得在所述收集部
位收集的微粒物质转移就如它们收集在所述载片上。这样可以使得
专业人员对细胞的细胞学检验不受在所述膜上的孔的影响或由于处
15 理过程的要求而导致的推延。

由于细胞的结构依赖于固定剂, 优选在细胞沉积在所述载片上
后立即将其固定。在制备和固定之间耽误太长的时间会使细胞干燥,
这将破坏细胞结构。此外, 空气干燥制品将对后续的染色产生不利
影响。当采用 Wright-Giemsa 方法染色细胞则是一个例外, 因其用空
20 气干燥是作为固定步骤。

在本发明的另一个实施方案中, 所述单层细胞可直接固定在所
述收集部位上。这可通过首先将单层细胞沉积在上述细胞学收集装
置的收集部位上并接着通过将含有固定液的溶液(如乙醇或丙酮)通过
所述细胞学收集设备。

25 根据本发明的方法可包括一步或多步以下步骤:

1. 提供给病人一个样品容器和一个盖。所述盖可为活动盖
(shipping cover)、密封所述容器但不包括任何可旋转部分的盖或如上

所述具有第一可旋转部分和第二部分的盖；

2. 病人将样品放在所述样品容器中，如果提供的是活动盖，则关闭所述盖，如果提供的是这里描述的两部分的盖，将所述盖关闭至第一位置；

5 3. 将密封的样品容器送至实验室；

4. 如果所述样品容器包括活动盖，技术人员将所述盖移去并换上具有可旋转部分和固定部分的盖。如果所述样品容器包括两部分盖，所述技术人员将外部盖移至第二位置，由此打开在所述可旋转的盖和固定盖之间密封；

10 5. 随后将加盖的样品容器放在其贮器(位于混合器设备上)中，将套层放在注射器上以固定住所述注射器、内部盖和分散元件；

6. 开动或启动所述混合设备以致所述样品容器相对于分散元件转动。这种转动在技术人员选择足于分散在所述样品中的团块和粘液以及使细胞在所述样品中完全分散的速度和时间下进行；

15 7. 在预定的时间下，关闭或停止所述混合器，并可将所述微粒物质分离配件从所述混合器中移走；

8. 随后取下在所述注射器中的插棒，通过所述过滤器配件抽出含微粒物质的流体。可按需要重复该步骤；

20 9. 一旦在所述收集表面捕获了微粒物质，将所述泵配件脱离，暴露出所述收集部位；

10. 随后可将所述收集部位放置与显微镜载片接触。在所述收集部位上的任何物质随后转移至所述显微镜载片上，在这里可使用常规的细胞学或组织学的技术将它们固定；

25 11. 如果需要可使用同一样品，使用新的过滤器配件制备另一个显微镜载片。

本发明人在大约 2 分钟内完成步骤 5 至 11，作为对比的 Saccomanno 方法花费 15 分钟制备样品而没有从所述流体中过滤出微粒物质。

根据本发明的另一方面，所述物质收集设备还可包括另外的可移动或不可分割的组件以处理所述流体。例如，可采用物质收集组件结合碎屑移去组件、色谱组件和分析组件或结合这些和其它设备处理所述流体。需要将这5 些和其它组件或处理流程提供的特征结合到根据本发明的样品制备设备中。

上述物质收集设备或组件可与其它适合的过滤或处理设备结合使用。示例性的设备包括其它可连接至设备 10 的碎屑和/或分析设备或组件。一般这些添加组件可包括具有入口和出口的箱体并可包括横截在所述箱体里的流体流动通道中的过滤、分析或检测元件。例如，所述设备可包括具有入口和出口的箱体，所述入口和出口之间具有流动通道。横截在所述流动通道的过滤器；可自由移动的色谱/分析元件，如位于所述过滤器的出口侧的 substrate bead。所述色谱/分析元件可自由地与所述流体中的物质相混合、捕获所述物质并可随后分析所述物质的含量。适合的设备包括那些在美国专利 10 4,953,561、5,224,489、5,016,644、5,139,031、5,301,685、5,042,502 和 15 5,137,031 中描述的设备。

包括在本发明的范围内的是从一个病人样品中制备 1 个载片、从一个病人样品中制备多个载片或从多个病人样品中制备多个载片。应注意可以单步、分批或连续的方式处理病人样品。可容易地 20 制备另外的载片用于其它染色应用。例如通过更新的方法(如免疫细胞化学法或原位杂化方法)可在另外的载片上进行人类乳头状瘤病菌的检验。随着如致癌基因产品或其它免疫细胞化学测试的开展，需要更多的载片。由于这些制备不要求以单一种方法固定所述载片，这些测试需要的不同的固定法可容易地结合到所述方法中。

实质上可将相同的制备方法运用于细胞学所有方面。另外，使用 25 完全为一次性元件将造成生物危害。最后，增强的细胞显示得到改善的细胞学解释，通过提供更多一致和可靠的病人诊断可扩大细胞学的作用。

在细胞学中用于观察细胞改变最广应用的染色方法为巴帕尼科拉乌染色方法。这种用于妇科学和非妇科学的染剂基本上包括蓝核和橙、红和绿色细胞浆复染剂。所述细胞核染剂说明了正常和不正常细胞的染色质的类型，而所述细胞浆染剂有助于确定细胞来源。

5 这种方法的成功有助于提高观察一系列的因素的能力，包括确定核型和细胞分化程度。这种染色方法还导致有美感的，可能减少眼睛疲劳的多色制备。

捕获的微生物可在培养介质中培养。在所述细胞学收集设备中收集单层细胞后，可使用流体反冲洗所述收集部位，由此从所述收集部位上转移任何收集的微生物。

10

在细菌检验中，可使用第一多孔介质与 Qualture 设备(没有描绘)进行培养以测定特殊的细菌菌落的存在。Qualture 设备为含有一过滤膜和四个用于脱水、选择介质的 nutrient pads 的塑料胶囊。

所述 Qualture 技术比琼脂平板培养法更灵敏和在确定检定的诊断中更快速。该装置一步进行甄别、分离、推测性诊断细菌分离最多需 4-6 小时。测试表明回收 50ml 的流体是优异和灵敏的。

15

实质上可使用相同的载片制备方法于细胞学的所有方面。另外，使用完全为一次性元件将造成生物危害。最后，增强的细胞显示得到改善的细胞学解释，通过提供更多一致和可靠的病人诊断可扩大细胞学的作用。

20

根据本发明，可使用本发明的设备和方法处理痰，具体地讲，使用本发明的设备和方法代替复杂耗时的处理痰的 Saccomanno 方法。因此本发明的设备和方法适合用于筛选肺癌标本和妇科标本。

在本发明的一些实施方案中，需要在处理所述样品中使用固定溶液。可在本发明的设备和方法中使用任何商业可得的固定溶液。优选根据本发明的固定液组合物包括一种或多种溶剂，优选大约 35% 至大约 45%(体积)的链烷醇；大约 2%至大约 3%(体积)的酮；大约 1% 至大约 3%(体积)的稀释剂，优选二醇或三醇；大约 0.2%至大约 4%(体

25

积)的交联剂(优选为醛): 大约 0.5%至大约 2%(体积)的甘油; 大约 0.01%至大约 0.05%(体积)的一种或多种洗涤剂 and/或分散剂, 优选为非离子型; 和大约 45 至大约 65%(体积)的缓冲液。在本发明的优选的实施方案中, 所述组合物的 pH 为大约 4 至大约 7。

5 表 1 总结了根据本发明的固定溶液的组分的浓度范围和优选的浓度。

表 1

组分	范围%(体积)	优选%(体积)	实例
溶剂	35-45	37-42	乙醇
酮	2.0-3.0	2.1-2.4	丙酮
细胞涂层	1.0-3.0	1.6-1.9	PEG
多元醇	0.5-2.0	0.8-2.1	甘油
交联剂	0.2-4.0	0.6-0.8	甲醛 戊二醛
洗涤剂	0.01-0.05	0.02	Nonidet P40
缓冲液	45-65	50-55	Tris
粘多糖试剂	0.1-1.0(g %)	0.2-0.5(g %)	二硫苏糖醇 乙酰半胱氨酸

10 在本发明中有用的一种示例性的固定液制剂组合物的配方包括大约 40%(体积)的醇(如异丙醇和甲醇)、大约 2 至 3%的丙酮、大约 1.0 至 3.0%的聚乙二醇、大约 2%(体积)的甲醛(如商业可得的福尔马林, 3 至 37%(体积)水溶液, 有时含有甲醇); 和大约 58%(体积)的缓冲液(如 Tris)。该制剂的优选的 pH 值为大约 5.0 ± 0.5 。

15 另一个有用的配方为 40%的乙醇(甲醇和异丙醇); 2.2%的丙酮; 1.8%的聚乙二醇(PEG); 0.7%的甲醛; 1%的甘油; 0.02%的 Nonidet P40; 和 54%的 Tris 缓冲液(pH7.4-7.8)。所有量均为近似的体积百分数。

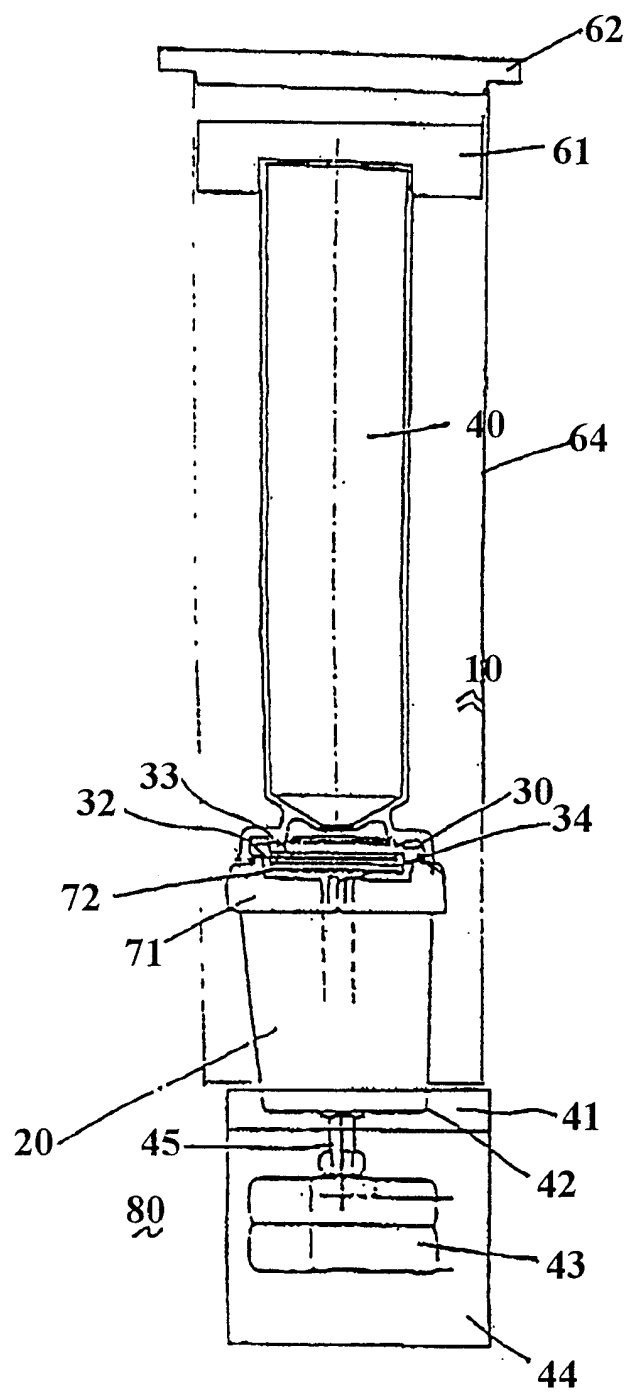


图 3

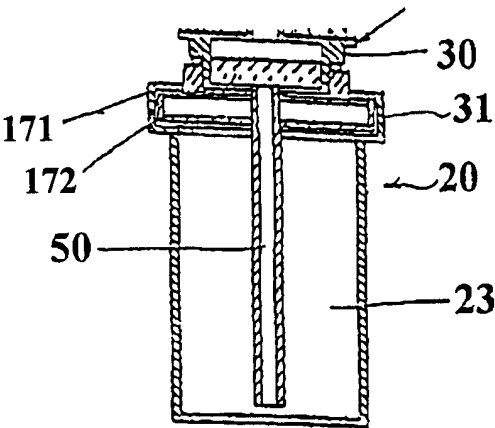


图 2

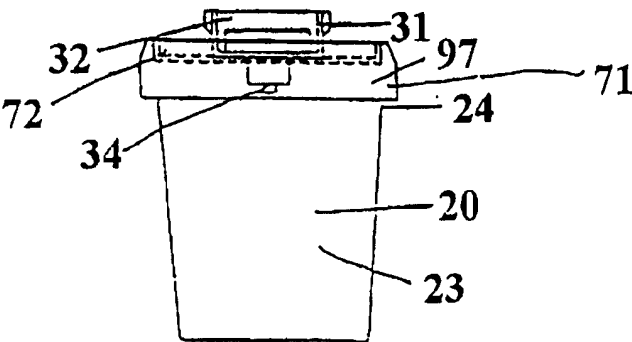


图 4

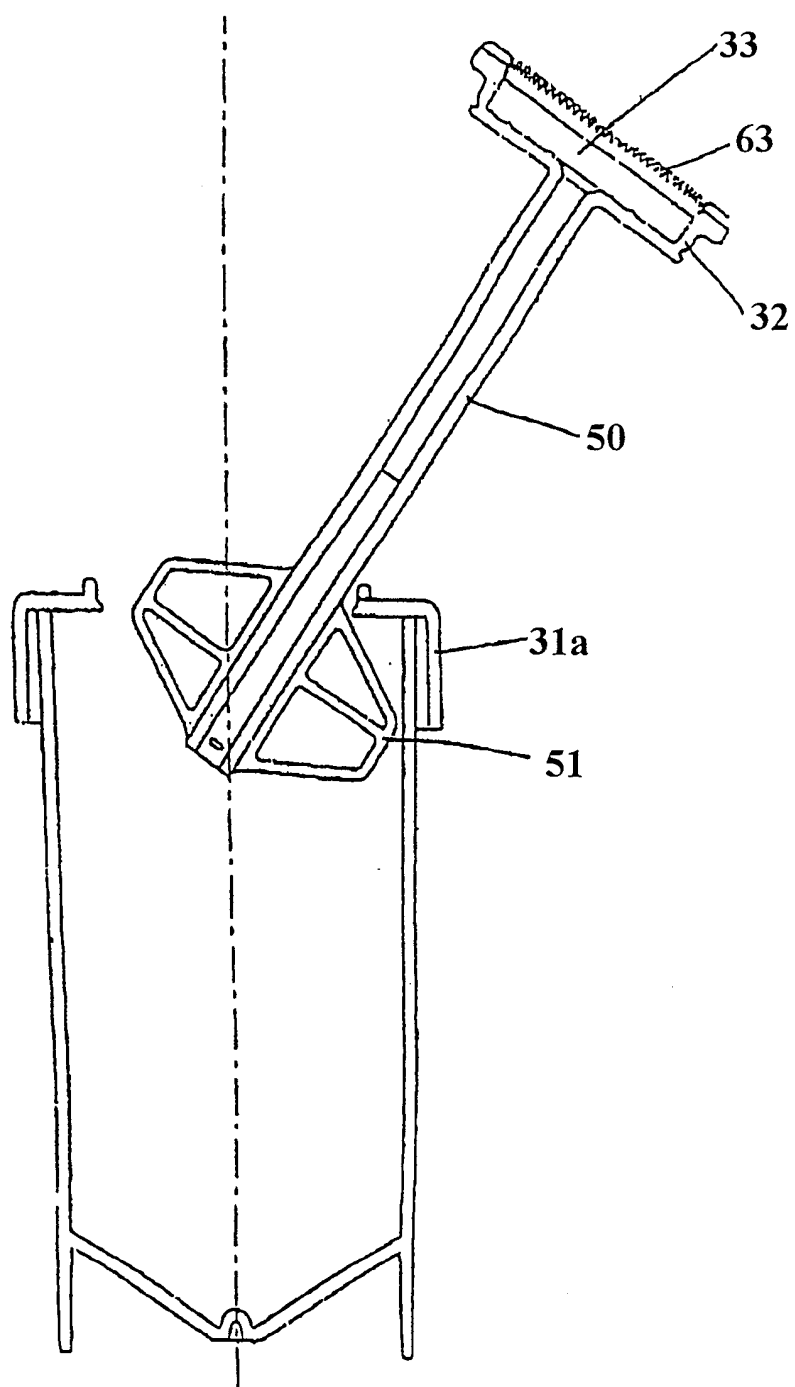


图 5

图 6

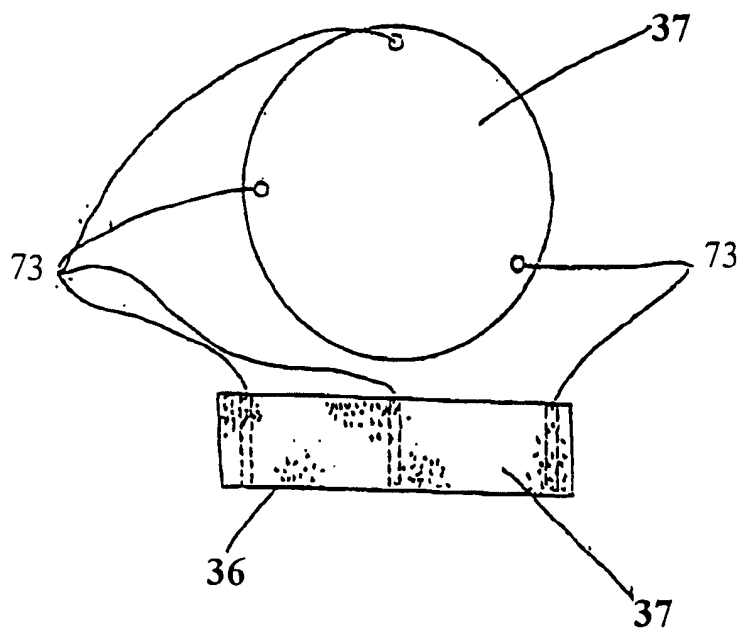
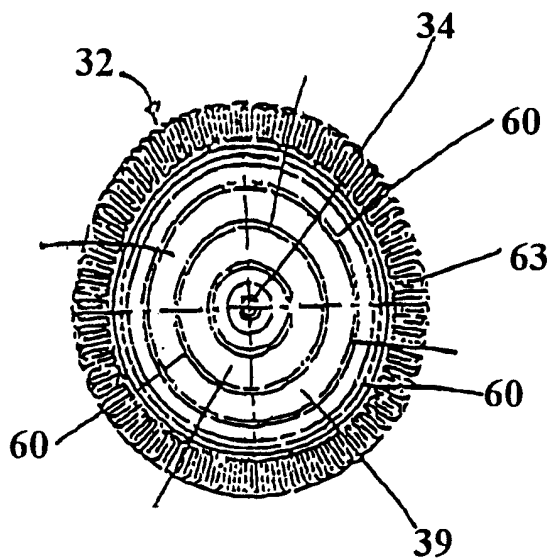


图 7