



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101639451 B

(45) 授权公告日 2016.01.20

(21) 申请号 200910126684.9

(56) 对比文件

(22) 申请日 2004.06.04

US 5679584 A, 1997.10.21, 全文.

(30) 优先权数据

CN 1174996 A, 1998.03.04, 全文.

0312815.4 2003.06.04 GB

US 5786220 A, 1998.07.28, 全文.

10/741416 2003.12.19 US

US 6194222 B1, 2001.02.27, 全文.

(62) 分案原申请数据

US 5885839 A, 1999.03.23, 全文.

200410045273.4 2004.06.04

US 5889585 A, 1999.03.30, 全文.

审查员 汤晨光

(73) 专利权人 美艾利尔瑞士公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 S·P·沙罗克 A·P·菲兰

(74) 专利代理机构 杭州金道专利代理有限公司

33246

代理人 黎双华

(51) Int. Cl.

G01N 21/86(2006.01)

G01N 33/543(2006.01)

G01N 21/17(2006.01)

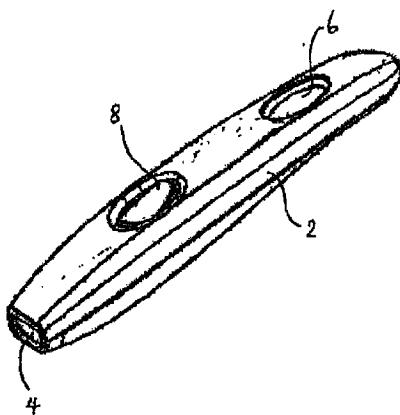
权利要求书3页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

化验结果的早期判断

(57) 摘要

本发明提供一种化验结果的早期判断以及一种用于判断化验结果的设备,该设备包括:计算电路,响应表示一种化验物的量或化验物的累积速度的信号,来:比较该信号与第一阈值;比较该信号和第二阈值,该第二阈值小于第一阈值;如果所述信号超过所述第一阈值或低于所述第二阈值,则产生一个输出信号,如果所述信号超过所述第一阈值,则该输出信号指示第一结果,或如果所述信号低于所述第二阈值,则该输出信号指示第二结果;和如果所述信号超过所述第一阈值或低于所述第二阈值,则停止化验。



1. 一种用于判断化验结果的设备,包括:

计算电路,响应表示一种化验物的量或化验物的累积速度的信号,

如果所述信号在反应未完成前超过预设的第一阈值或低于预设的第二阈值,则所述的设备表示化验结果,其中,所述的第二阈值小于第一阈值;

如果所述信号在反应未完成前在第一阈值以下和在第二阈值以上,则所述的设备继续进行化验并不表示化验结果;其中,所述的化验为横流型化验,该横流型化验包括液体传输装置,该液体传输装置包括多孔渗水载体。

2. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述的计算电路还能够比较所述信号与第一阈值和第二阈值,如果所述信号超过预设的第一阈值,则所述的电路产生一个表示第一结果的输出信号,并停止所述化验;或,如果所述信号低于预设的第二阈值,则所述的电路产生一个表示第二结果的输出信号,并停止所述化验。

3. 如权利要求 2 所述的设备,其中所述第一结果是肯定结果,且所述第二结果是否定结果。

4. 如权利要求 2 所述的设备,其中所述计算电路进一步响应所述信号,以便如果所述信号在所述第一阈值和第二阈值之间则重复所述的比较。

5. 如权利要求 1 所述的设备,进一步包括一个光学检测系统,用于测量所述信号。

6. 如权利要求 5 所述的设备,其中所述光学检测系统包括至少一个光源和至少一个光电探测器。

7. 如权利要求 2 所述的设备,进一步包括一个定时器,耦合到所述计算电路。

8. 如权利要求 7 所述的设备,其中所述比较各自在约 1 秒内执行。

9. 如权利要求 7 所述的设备,其中所述比较各自在约 60 秒内执行。

10. 如权利要求 7 所述的设备,其中所述比较相互之间间隔至少 30 秒。

11. 如权利要求 1 所述的设备,进一步包括封装所述计算电路的外壳。

12. 如权利要求 11 所述的设备,其中所述外壳不大于 12 厘米长、2.5 厘米宽、和 2.2 厘米高。

13. 如权利要求 11 所述的设备,进一步包括至少一个光源和至少一个光电探测器,且其中:

所述外壳限定一个小孔用于在所述设备内部接受一个试片的至少一部分,所述试片具有至少一个区;且

设置所述小孔、光源、和光电探测器的位置、大小和形状,使得当插入所述试片时,从所述光源发出的光入射到所述区上,且从所述区散发出来的光入射到所述光电探测器上,且其中所述光电探测器产生一个信号,表示所述区中化验物的量。

14. 如权利要求 6 所述的设备,其中所述至少一个光源包括三个光源,且所述至少一个光电探测器包括两个光电探测器。

15. 如权利要求 14 所述的设备,其中所述至少三个光源包括三个发光二极管,且所述至少两个光电探测器包括两个光电二极管。

16. 如权利要求 1 所述的设备,进一步包括至少一个光源、至少一个光电探测器、和一个试片,该试片具有至少一个区,其中,设置所述光源、光电探测器、和试片的位置、大小和形状,使得从所述光源发出的光入射到所述区上,且从所述区散发出来的光入射到所述光

电探测器上,且其中所述光电探测器产生一个信号,表示所述区中化验物的量。

17. 如权利要求 16 所述的设备,其中所述至少一个光源包括至少一个发光二极管,且所述至少一个光电探测器包括至少一个光电二极管。

18. 如权利要求 1 所述的设备,进一步包括一个存储系统,用于存储化验结果。

19. 如权利要求 1 所述的设备,其中所述计算电路进一步响应所述信号来调节一个或两个阈值。

20. 一种化验结果读出设备,用于读出化验结果以检测感兴趣的化验物的存在和 / 或含量,其中所述感兴趣的化验物的存在与不存在引起一种反应,导致一个信号以随时间而变化的方式累积,该设备包括:

用于确定信号累积速度或累积量的装置;

用于比较所确定的信号累积速度或累积量与一个上限阈值的装置;

用于比较所确定的信号累积速度或累积量与一个下限阈值的装置;

一种装置,当判断所述的信号累积速度或累积量在反应完成前将要超过或可能超过预设的上限阈值时;或,当判断所述信号累积速度或累积量在反应完成之前将不会超过或不可能超过所述下限阈值时,所述的装置表示化验结果;其中,所述的化验为横流型化验,该横流型化验包括液体传输装置,该液体传输装置包括多孔渗水载体。

21. 用于判断化验结果的设备,包括:

计算电路,响应表示化验物的含量或化验物的累积速度的信号;

比较该信号与上限阈值和下限阈值;

如果所确定的信号累积速度或累积量在反应未完成前超过所述上限阈值或低于所述下限阈值,则所述的设备表示化验结果;

如果所述信号在预设的时间前在上限阈值以下和在下限阈值以上,则所述的设备继续进行化验并不表示化验结果;其中,所述的化验为横流型化验,该横流型化验包括液体传输装置,该液体传输装置包括多孔渗水载体。

22. 如权利要求 21 所述的设备,其中所述比较在所述化验达到平衡之前进行。

23. 一种用于判断化验结果的方法,包括:

执行所述化验以引起一种反应,该反应导致一个信号以随时间而变化的方式累积;

在所述反应达到平衡之前,确定信号累积速度或累积量;

比较所确定的累积速度或累积量与上限阈值和下限阈值;

当所确定的信号累积速度或累积量超过所述上限阈值或低于所述下限阈值时,或,当判断所述信号累积速度或累积量在反应完成之前将不会超过或不可能超过所述下限阈值时,表示化验结果;其中,所述的化验为横流型化验,该横流型化验包括液体传输装置,该液体传输装置包括多孔渗水载体。

24. 如权利要求 23 所述的方法,进一步包括定义至少上限阈值或下限阈值。

25. 如权利要求 13 所述的设备,其中所述的试片包括横流化验试片。

26. 如权利要求 25 所述的设备,其中所述的横流化验试片包括多孔渗水载体,该载体包括一个带标签的特定结合试剂和一个不带标签的特定结合试剂。

27. 如权利要求 13 所述的设备,其中,所述的设备包括封装所述至少一个光源和至少一个光电探测器的塑料外壳。

28. 如权利要求 26 所述的设备, 其中, 所述的标签选自酶、荧光物、有色粒子中的一种或几种。

29. 一种用于判断化验结果的设备, 包括 :

计算电路, 响应表示一种化验物的量或化验物的累积速度的信号,

如果所述信号在预定的时间间隔后超过上限阈值, 则所述的设备表示第一化验结果; 或, 如果所述信号在预定的时间间隔后低于下限阈值, 则所述的设备表示第二化验结果;

如果所述信号在预定的时间间隔后在上限阈值以下和在下限阈值以上, 则所述的设备继续进行化验; 直到信号在终点前超过上限阈值, 所述的设备再显示第一化验的结果; 或者, 直到信号在终点前不超过上限阈值, 所述的设备再显示第二化验结果; 其中, 所述的化验为横流型化验, 该横流型化验包括液体传输装置, 该液体传输装置包括多孔渗水载体。

30. 如权利要求 29 所述的设备, 其中第一结果为肯定结果, 第二结果为否定结果。

31. 如权利要求 1-22 之一, 或 25-30 之一所述的设备, 其中所述的设备还包括可视显示器来显示化验结果。

32. 如权利要求 1-22 之一, 或 25-30 之一所述的设备, 其中, 所述的化验物选自荷尔蒙人体绒膜激素 (HCG) 或促黄体生成激素 (LH) 中的一种。

33. 根据权利要求 1、20 或 29 之一所述的设备, 所述的反应包括导致信号的累积。

34. 根据权利要求 1、20 或 29 之一所述的设备, 所述的反应包括标签化验物 / 试剂复合物体与固定在横流化验棒检测区中的特定结合试剂的结合; 所述的信号是该结合区中的标签的累积。

35. 根据权利要求 1、20 或 29 之一所述的设备, 所述的设备包括光学检测系统, 该系统包括至少一个光源和至少一个光电检测器, 该光电检测器测量反射的光和 / 或透射的光。

## 化验结果的早期判断

[0001] 本申请是中国发明专利申请 200410045273.4(申请日:2004 年 6 月 4 日) 的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及读取被化验对象测量值的设备。特别地,其涉及电子读数器,与使用光学测量方法的化验试片一起使用。

### 背景技术

[0003] 目前市场上可以买到多种适于家庭使用对化验物进行测试的分析设备。Unipath 就在 CLEARBLUE® 商标名下出售一种适合测量怀孕荷尔蒙人体绒膜 (hCG) 的横流免疫测定设备,该设备在 EP291194 中公开。

[0004] 具体地,EP291194 公开了一种免疫测定设备,包括:一个多孔渗水的载体,该载体包含用于一种化验物的微粒标签的特定结合试剂,在潮湿状态下,该试剂可以自由移动;和一种用于同一化验物的不带标签的特定结合试剂,该试剂固定在所述不带标签的特定粘合试剂下游的检测区或测试区中。怀疑含有所述化验物的液态样本施加到所述多孔渗水的载体,在其上该化验物与所述微粒标签的特定结合试剂作用,形成一种化验物 - 结合的复合体。所述微粒标签是有色的,通常是金色或染色聚合体,例如,乳胶或聚亚安脂。所述复合体随后移入检测区,在检测区与所述固定的不带标签的特定结合试剂构成另一中复合体,使得所述化验物的存在范围被检测或观察到。由于发生结合反应的自然属性,在测试开始后必须等待特定时间才能读出结果。这对于视觉半定量类测试来说特别重要,从而当通常过量的液体样本连续流过所述检测区时,导致所获取的化验物复合体积累,产生所述结果。

[0005] 这样的设备使用简单,且结果可以在视觉上判断,不需要电子读数器。它们也是半定量的,从而会导致肯定或否定的结果。由于测试的自然属性,必须等待一定时间,使得足够量的带标签的化验物复合体在检测区积累。如果过早读取结果,则可能得出否定的解释,尽管化验物实际上是存在的。见于此,在测试时,常常要求用户在施加样本后等待预定的时间再观察结果。其它方法包括在经过一段时间后,产生一个信号,指示用户已经过了足够的时间,可以读取测试结果,这在我们的未决申请 PCT/EP03/00274 中被公开。

[0006] EP653625 公开了一种横流化验试片,用于与化验读数器一起使用,以便直观地(即,通过化验读数器)判断微粒标签的结合范围。所述读数器进一步包含一个定时机构,使得结果在预定时间段后被显示,从而不需要用户控制测试时间。

[0007] US5837546 公开了一种集成读数器和试片,其中所述试片具有附加的电极,用于检测试片上是否存在流体,并产生一个信号来接通所述检测电子装置。

[0008] 但是,上述测试都要求经过预定的时间才能读取或显示结果。这经常是不方便的,例如在急诊室处理过程中使用所述测试的情况下,产生结果的时间非常关键。例如,一些用于检查心脏损伤的基于化验的商业横流测试工具要求长达 15 分钟才能完成所述化验。在其它情况下,如怀孕测试,用户自然期望尽快知道结果。

## 发明内容

[0009] 本发明提供了一种化验设备，包括一个读数器，用于与化验试片一起使用或与化验试片集成为一个整体。所述读数器在某些情况下能够在化验完成之前就确定肯定或否定结果（即，测试样本中化验物的存在与否和 / 或含量）。

[0010] 在有些实施例中，化验结果读数设备可以包括一个计算电路，响应表示化验物含量或化验物累积速度的信号。该电路比较所述信号与第一阈值，并比较所述信号与第二阈值，该第二阈值小于第一阈值。如果所述信号超过所述第一阈值，则所述电路产生一个表示第一结果的输出信号，并停止所述化验。如果所述信号低于所述第二阈值，则所述电路产生一个表示第二结果的输出信号，并停止所述化验。

[0011] 在有些实施例中，确定化验结果的一种方法包括执行所述化验，以产生表示化验物含量或化验物累积速度的信号；比较该信号与第一和第二阈值；如果判断的信号累积速度或含量超过上限阈值或低于下限阈值，则表示化验结果。

## 附图说明

[0012] 图 1 为根据本发明的化验结果读数设备的一个实施例的透视图；

[0013] 图 2 是图 1 所示实施例的部分组件的简化表示；

[0014] 图 3 是读数（即，信号）的典型结果与时间的关系曲线。

## 具体实施方式

[0015] 优选地，但不是关键地，所述化验是横流型化验，其中可能包含感兴趣地化验物地液体样本施加到一个液体传输装置（通常包含多孔渗水载体，如硝化纤维），并沿该装置移动。这种化验对本领域地技术人员来说是公知的，并在例如 EP0291194 中公开。

[0016] 在化验过程中累积的信号可以是适合上述目的的任何信号。为方便起见，所述信号累积包括容易检测的物质的形成或累积（如，颜色反应结果）。更具体地，所述化验最好包括标签试剂的累积，通常是标签试剂在一个横流化验棒的检测区或测试区中的沉积或累积。所述标签可以是例如酶、放射性同位素示踪、荧色物、有色粒子等。特别地，所述化验方便地包含特定结合试剂在横流化验棒检测区中的累积，所述特定结合试剂用金色或有色聚合体例如乳胶的例子标记。

[0017] 通常，在样本中存在感兴趣的化验物往往会引起所述信号的累积。但是，在其它格式中（特别是例如竞争或置换格式），所述感兴趣的化验物不存在会引起有关信号的累积。

[0018] 通常，在感兴趣的化验物存在导致信号累积的本发明的设备和方法的实施例中，上限阈值设置为使得信号幅度低于该值被认为是否定（即，化验物不存在），而高于该值被认为肯定。

[0019] 如果一段特定时间后，信号累积的速度或累积量没有达到下限阈值，则认为即使让反应完成，该信号也永远不会达到上限阈值，于是显示早期否定结果。这将表示流体样本含有很低的化验物浓度。

[0020] 相反，如果信号累积的速度或累积量超过上限阈值，则迅速显示结果。在高化验物浓度的情况下，读数将在更早的时间超过所述上限阈值，因此，结果可以比通常的情况更早

显示。

[0021] 在中间情况下,信号累积的速度和累积量在特定时间前超过下限阈值,但不超过上限阈值,则读数器将等待,直到读数超过上限阈值再显示肯定结果。如果所述读数在进一步的第二时间段之前不超过上限阈值,则显示否定结果。

[0022] 这样,该设备能够尽快显示结果,而不是必须等待经过预定的时间。因此,根据本发明的设备能够更快指示化验结果,特别是在化验物浓度很高或很低的情况下。

[0023] 导致信号累积的反应可以是任何合适的反应,例如,两种化学实体间的常规化学反应,或酶催化的反应,或要求其它催化剂的反应,或也可以是结合反应。优选的结合反应将包含至少一个生物分子的结合。更具体而言,上述反应将优选包含特定结合对(“sbp”)的成份的结合。Sbp 对本领域的技术人员是公知的,除其它的之外,还包括:酶 / 酶作用物、抗体 / 抗原、和配合基 / 接收体对。

[0024] 优选的反应包含标签化验物 / 试剂复合体与固定在横流化验棒检测区中的特定结合试剂的结合,信号是该结合区中的标签的累积。

[0025] 化验结果读数器典型地包括一个光学检测系统,检测所述标签的累积。为方便起见,所述读数器将包括产生一个信号(通常是数字信号)的装置,该信号与累积的标签量成正比。理想地,该光学检测系统可以测量一个光学属性,如从标签累积的检测区反射和 / 或透射的光的量。合适的光学系统对本领域的技术人员是公知的,并且公开在例如EP0653625中。

[0026] 优选的光学系统将包括至少一个光源和至少一个光电探测器(如光电二极管)。优选的光源是发光二极管(LED)。反射的光和 / 或透射的光可以由光电探测器测量。在本说明书中,反射光表示来自光源的光从所述多孔渗水载体或其它液体传输装置反射到所述光电探测器。在该情况下,检测器典型地与光源位于载体的同一侧。透射的光表示穿过所述载体的光,典型地所述检测器与光源位于载体相对的两侧。为了测量反射,所述载体可以包含衬背,如白色反射MYLAR<sup>®</sup>塑料层。从而,来自光源的光将照在载体上,一部分将从其表面反射,一部分将透入载体,在任何深度被反射,该深度最多是所述反射层所在的深度。这样,反射型测量实际上将涉及光通过所述多孔渗水载体的至少一部分厚度的透射。

[0027] 在一个优选实施例中,化验结果读取设备包括一个由不透光材料构成的外壳,通常是合成塑料材料,如聚碳酸脂、ABS、聚苯乙烯、高密度聚乙烯、或聚丙烯或含有合适的光阻色素的聚苯乙烯。

[0028] 该化验结果读数器的外壳典型地包括一个小孔,使得一个试片能够以可释放的方式插入并(最好)与所述外壳啮合。该外壳这样设计,使得进入读数器的环境光的绝对量很小。最好在所述外壳内提供合适的对准和固定装置,使得试片插入时保持在固定位置。光源安排在所述外壳中,使得当正确插入试片时,它们与要测量的相应的区对准。

[0029] 化验试片可以是任何常规的横流化验试片,如EP291194或US6352862中公开的试片。试片优选地包括多孔渗水载体,该载体包含一个标签特定结合试剂和一个不带标签的特定结合试剂。光源和对应的光电探测器最好这样排列,使得在使用过程中,来自光源的光照在多孔渗水载体上相应的区中,并被反射或透射到相应的光电探测器。该光电探测器产生一个与照在其上的光的量成正比的电流,该电流然后通过一个电阻产生一个电压。到达光电探测器的光的量取决于存在的有色粒子标签的量,因此,也取决于化验物的量。这样,

样本中存在的化验物的量即可确定。该光学判定化验物浓度的方法在 EP653625 中更详细描述。

[0030] 在一个典型实施例中,化验结果读取设备将包括以下一个或多个:中央处理单元(CPU)或微控制器;一个或多个LED;一个或多个光电探测器;电源;以及相关的电路。电源可以是电池或任何其它合适的电源(如光电池)。方便地,CPU或微控制器被编程来从光电探测器的输出确定信号累积的速度和累积量,并将其与下限阈值和上限阈值比较。

[0031] 为了显示化验结果,读数器通常将使用一些方法指示或将化验结果传递给用户,其形式可以是例如可听或可视信号。最好所述设备包括可视显示器来显示化验结果,其形式可以是简单的一个或多个LED或其它光源,使得特定光源或光源组合的照明传达必要的信息给用户。可选地,设备可以具有包括文字和数字的或其它的显示器,如LCD。此外,或可选地,为了显示化验结果,设备还可以以其它方式向用户显示或指示特定化验的结果是否应当被放弃,例如由于控制结果失败。如果读数设备判断特定化验结果应当被放弃,其可以提示用户重新化验。适于显示该种信息的显示器对本领域的技术人员来说是公知的,并在W09951989中公开。

[0032] 为了避免疑问,特别强调,此处描述为“优选”、“最好”、“方便地”、“理想地”等的特征可以在一个实施例中与其它特征结合采用,也可单独采用,除非有特别说明。

[0033] 为方便起见,读数器将具有一些判断所经过时间的装置,如整体的时钟设备。

[0034] 最好,读数设备在化验设备被插入读数设备时被激活。这可以由用户按一个开关或按钮完成,但最好制动完成,使得化验设备的插入方向正确且插入读数器中正确的位置时激活设备。为此,最好读数器和化验设备的形状和尺寸能够提供精确的三维适配。这一概念在EP0833145中公开。特别地,读数器的激活和/或化验设备的插入读数器可以激活读数器开始计时。

[0035] 最好读数器被编程,在预定时间间隔后(例如激活后10秒)第一次判断信号累积的速度或累积量。如果信号累积的速度或累积量超过上限阈值或低于下限阈值,且控制值(如果有的话)在可接受的限度内,则化验可以安全停止,结果(肯定、否定、或半定量结果)指示给用户。但是,如果判断的信号累积的速度或累积量在下限阈值以上上限阈值以下,则化验必须继续。该情况下的信号可以叫做中间信号。

[0036] 典型地,有一个终点 $t_e$ ,在该终点读数器设备认为化验完成。如果信号在 $t_e$ 仍然低于上限阈值,则化验结果为否定(其格式为感兴趣的化验物的存在导致信号的形成)。化验的终点不必是反应完成的点。事实上,通常在反应完成前就认为到达终点 $t_e$ 。

[0037] 终点 $t_e$ 方便地可以由读数器参考特定时间点判断(即, $t_e$ 可以认为在化验开始后特定时间到达,如读数器激活和/或化验棒插入读数器和/或将样本施加到测试棒后特定的间隔)。为了便于说明, $t_e$ 通常是化验开始后1-10分钟到达,优选地1-5分钟。

[0038] 最好化验结果读数器被编程,使得在获得中间信号的情况下重复进行测量。在简单实施例中,测量在 $t_e$ 重复。但是最好在终点之前重复一次或多次。最优先地,读数器设备被编程按规则间隔重复测量(如1秒或5秒间隔)直到信号超过上限阈值或直到 $t_e$ ,取二者中先到者。

[0039] 化验结果读数器中最好包含一个时钟或其它定时设备,使得读数器能够自动在预定时间点测量,而不需要其它用户输入。

[0040] 这样,例如,读数器可以被编程为在初始时间点  $t_0$  测量,如果有必要,其后以任何期望的间隔重复测量,直到信号超过上限阈值或  $t_e$  到达,如上所述。

[0041] 此外,时钟或其它定时设备便于读数设备判断信号累积速度。如果在两个或多个时间点测量信号的量(以已知的时间间隔),则容易计算信号累积的速度。

[0042] 应当注意,信号累积的速度或累积量可以按绝对值测量,或按相对值测量(如,与控制或其它比较值比较,可选地从基本同时发生的反应)。

[0043] 举例

[0044] 例 1

[0045] 化验结果读出设备的一个实施例示于图 1。

[0046] 该读出设备大约 12cm 长,2cm 宽,且基本上为手指或雪茄形。在优选实施例中,外壳不长于大约 1cm,大约 2.5cm 宽,2.2cm 高。但是,也可采用任何方便的形式,如信用卡形式的读数器。该设备包括外壳 2,由不透光的合成塑料材料制成(如聚碳酸脂、ABS、聚苯乙烯、高密度聚乙烯、或聚丙烯或含有合适的光阻色素的聚苯乙烯)。在读数设备的一端有一个窄槽或孔 4,通过该槽或孔可以将试片(未示出)插入读数器。

[0047] 在其上表面,读数器包括两个椭圆形小孔。一个小孔中安装液晶显示器 6 的屏幕,以定性或定量方式向用户显示例如化验结果。另一个小孔安装退出装置 8,当该装置动作时,将插入的化验设备强行从化验结果读取设备中退出。

[0048] 与读数设备一起使用的化验设备是传统的横流测试棒,如 US6,156,271,US5,504,013,EP728309 或 EP782707 中公开的形式。化验设备和其插入的读数器的槽的表面形状和大小使得(1)化验设备只能在方向正确时才能插入读数器;(2)读数器与插入的化验设备间有精确的三维对准,从而保证化验结果被正确读出。

[0049] 在 EP833145 中公开了展现该精确三维对准的合适化验设备/读数器设备组合。

[0050] 当化验设备正确插入读数器时,一个开关闭合,将读数器从“休眠”模式激活,读数器通常采用休眠模式以降低能耗。

[0051] 在读数器外壳内封装的(因而在图 1 中看不到)是多个组件,在图 2 中简化示出。

[0052] 参考图 2,读数器包括三个 LED:10a、10b 和 10c。当试片插入读数器时,每个 LED 与测试棒的相应区对准,LED10a 与测试区对准,LED10b 与参考区对准,LED10c 与控制区对准。相应的光电探测器 12 检测从各个区反射的光,并产生一个电流,电流大小与入射到光电探测器 12 上的光量成正比。电流转换为电压,在缓冲器 14 中缓冲,并送到模数转换器(ADC)16。结果数字信号被微控制器 18 读取。

[0053] 在一种简单装置中,提供一个分立的光电探测器从每个区检测(即,光电探测器的数目等于测量反射光的区的数目)。图 2 所示装置较成熟,且是优选的。提供两个光电探测器 12。一个光电探测器检测从测试区反射的光,和部分从参考区反射的光。另一个光电探测器 12 检测从参考区反射的部分光和从控制区反射的光。微控制器 18 一次接通一个 LED10,使得任何给定时刻三个区中只有一个被照亮,这样,由各个区反射的光产生的信号可以在时间上相区别。

[0054] 图 2 进一步简单示出开关 20,其在化验设备插入读数器时闭合,激活微控制器 18。尽管图 2 中未示出,但该设备还包括电源(通常为一个或两个纽扣电池)和 LCD 设备,响应微控制器 18 的输出。

[0055] 在使用中,干测试棒(即接触样本前)插入读数器,从而闭合开关20,激活读数器设备,读数器然后执行初始校准。从不同LED发出的光强度很少相同,同样,各个光电探测器一般不会具有相同的灵敏性。由于这样的变化会影响化验读数,所以要执行初始校准,其中微控制器调节每个LED被照射的时间长度,使得从每个区(测试、参考、控制)测量的信号基本相等,且在系统响应曲线的线性区中的合适的工作位置(使得从各个区中反射的光的强度的变化在信号中产生成正比的变化)。

[0056] 在执行初始校准后,设备执行进一步精确校准。这包括在测试棒干燥的时候对每个区取反射光的强度测量值(“校准值”),随后的测量值(“测试值”)参考各个区的校准值进行归一化(即,归一化值=测试值/校准值)。

[0057] 要进行一次化验,测试棒的一个样本接受部分与液体样本接触。在尿样的情况下,样本接受部分可以伸入尿流中,或将尿样收集在容器中,将样本接受部分简单地浸入样本中(大约5-10秒)。可以在测试棒插入读数器时进行采样,或可选地,测试棒可以从读数器中取出进行采样,再重新插入读数器。

[0058] 然后开始测量从一个或多个(最好是全部三个)区反射的光的强度,通常是在测试棒插入读数器后特定时间间隔后。最好按规则间隔(如1-10秒间隔,最好1-5秒间隔)提取测量值。该测量值做成在短的(10毫秒或更短)时间段上的多个读数的序列,从而使可能进入读数器内部的环境光强度的变化产生的影响最小化。

[0059] 例 2

[0060] 图3按照信号量(任意单位的“读数”)与时间(秒)之间的关系,示出三个不同样本的典型结果。

[0061] 信号量是吸收的光或从横流测试棒的测试区反射的光的减少量的量度,可以使用在前例中描述的化验结果读数器确定。在存在感兴趣的化验物的情况下,有色微粒标签结合试剂在测试区积累。该有色微粒标签吸收入射到测试区的部分光,从而减少从中反射的光的量,这可以由适当位置的光电探测器检测到。化验物浓度越高,标签在测试区中累积的速度越快,“信号”就越强。

[0062] 曲线1示出可以从含有高浓度化验物的液体样本获得的典型曲线。曲线3示出可以从含有很低浓度化验物的液体样本获得的典型曲线。曲线2示出可以从含有中等浓度化验物的液体样本获得的典型曲线。

[0063] 曲线上还示出两条水平线,分别指示上限阈值(U)和下限阈值(L)。

[0064] 参考曲线1,读数器被编程在化验开始后某一预定时间段之后的t(1)进行初始读数。该读数低于U的值,从而不能在t(1)作出早期肯定结果判断。

[0065] 同样,读数高于L,因而也不能在t(1)作出早期否定结果判断。在该情况下,读数器被编程在另一预定时间段之后的t(2)重复测量。在t(2),曲线1的读数超过U,因而读数器可以通过LCD迅速指示结果是肯定的。

[0066] 参考曲线3,在t(1),初始读数低于L,因此,读数器可以迅速得出否定结论,因为可以预测该值在化验结束的预定时间点t<sub>e</sub>前将永远不会超过上限阈值。

[0067] 参考曲线2,与曲线1类似,初始读数在时间t(1)低于U但高于L,所以不能得出早期肯定或否定结论。在t(2)情况也一样。如果需要,读数器可以被编程在t(3)、t(4)等进行任何次数的测量,直到在t<sub>e</sub>得到最终值。对于曲线2,t<sub>e</sub>的最终读数仍然低于U,因此

化验结果将是否定的。

[0068] 下面的内容普遍适用,而不仅是上述例子。应当注意,可以不测量绝对值,而测量读数相对于时间的变化速度,或  $d(\text{读数})/d(\text{时间})$ 。可选地,斜率或随时间变化的速度也可测量,  $d^2(\text{读数})/d^2(\text{时间})$ ,或相对于两个或多个时间值的积分  $\int d(\text{读数})$ ,即曲线限定的面积。这样做的好处是读数按时间平均,从而消除任何异常。可选地,斜率相对于时间变化的速度可以被测量  $d^2(\text{读数})/d^2(\text{时间})$ 。另外可选地,上述全部或部分测量可以相结合来得出结果。因而不仅根据读数值超过上限阈值或下限阈值来提供早期结果,读数器还可以根据一阶或二阶微分、积分、或其一种或多种组合进行该评价。此外,在读数超过下限阈值但读数其判断其在读数到达稳态之前不会超过上限阈值时,可以迅速得出早期结果。

[0069] 此外,应当注意,在化验读数过程中,至少上限阈值和下限阈值可以调整。这可以根据化验过程中之前获得的读数进行。但是最好这些值在一次化验过程中保持不变。

[0070] 作为迅速判断结果的替换,读数器可以等待某一限定时间再表示结果。这提供了额外的控制特征,使得例如在对试片、读数器或二者中的各种控制检查都完成后再表示结果。这样的情况在具有特别高或低的化验物浓度的样本中发生。

[0071] 例 3

[0072] 化验结果读出设备用于根据尿中的 hCG 浓度进行怀孕判断。试片包含抗 hCG 抗体,连接到一种载体上。

[0073] 上限阈值设置为 10% 衰减增益 (AG) (信号 / 参考),下限阈值设置为 6% (控制 / 参考)。10% AG 对应于新试片的大约 15mIU hCG 和老试片的 25mIU(老化会导致抗体衰减,使信号明显增加);6% AG 对应于大约 5mIU。在其它实施例中,上限阈值可以设置为大约 10–90% AG,下限阈值可以设置为大约 1–9% AG,但理论上也可选择其它值。

[0074] 初始时间参考 ( $t = 0$ ) 设置为控制 / 参考信号过零时。这意味着样本液体到达控制线。然后启动定时器。化验物信号按上述方法与阈值比较。肯定结果 (怀孕) 的最早时间点设置在 20 秒,否定结果的最早时间点设置在 60 秒。当然,在其它实施例中,可以设定其它时间段。

[0075] 当然,上述设备和方法可以适用于多种化验物。特别地,应当注意,其可以在只有当不存在化验物时才期望否定结果的情况下,也可用于即使存在一定量化验物时也可以作出否定判断的情况。第一种情况的例子是对病菌的测试,如 HIV 或链球菌 A。但是,即使不存在化验物,也设置下限阈值,并运用阈值测试,因为如果不这样做的话,非特定结合会导致伪肯定背景读数。

[0076] 第二种情况的例子是测量促黄体生成激素 (LH) 的化验结果读数器,因为 LH 通常含量很低,在排卵前夕显著增加,在增加期间期望得出肯定结果,而在很少时期望否定结果。

[0077] 例 4

[0078] 上述例子参考化验结果读出设备,作为一次测试工作,即,化验一个试片得出一个测试结果。阈值通常对不同的测试保持固定,以获得稳定性和可再现性。

[0079] 但是,一些实施例可以采用一系列试片,以跟踪化验物的含量随时间的变化,并对不同试片调节阈值,以提供精确结果。

[0080] 这样的系统的一个例子是在若干天内测量促黄体生成激素 (LH),以根据检测排卵

前夕 LH 激增来预测排卵的化验结果读数器。如果高于某一上限阈值（如，大于 16% AG），则返回肯定结果，指示“LH 激增”。如果测量值低于该阈值，则根据测量的大小调整下次测试的上限阈值。例如，如果信号低于 7% AG，则上限降到 13%。如果第一试片的测量值小于 5% 或 3%，则分别选择 12% 和 11% 的值。

[0081] 这样，算法根据前些天的测量值选择阈值，但也可以是前些天的测量值的平均值。因此，通常阈值不必是固定的。

[0082] 例 5

[0083] 在一些实施例中，化验结果读出设备包括存储系统，存储在一段时间积累的先前的测试结果。例如，设备可以配置为测量滥用药物的情况及其代谢物，存储系统可以存储定期测试结果。设备还包括一个系统，用于查看和恢复测试结果，如通过显示器、电子连接等。

[0084] 例 6 在有些实施例中，化验结果读出设备包括一个存储系统，其存储各种化验物的测试简档。简档可以包括例如上限和下限。简档还可以包括执行阈值比较的时间段。这样，单个化验结果读数可以用于执行各种化验物化验。

[0085] 上述设备还可以包括一个选择系统，选择期望化验物的合适简档。在有的实施例中，该选择系统可以是用户为期望的测试设置的开关。在其它实施例中，选择系统检测化验试片上的一个特征，指示待测量的化验物。例如，试片可能具有一个条形码或其它光学图案。可选地，试片可以配置为传送特定频率或某一频率范围内的光，其表示特定化验物的特征。存储系统具有查找表，选择系统可以访问该表，以便根据传送的光的频率识别化验物。

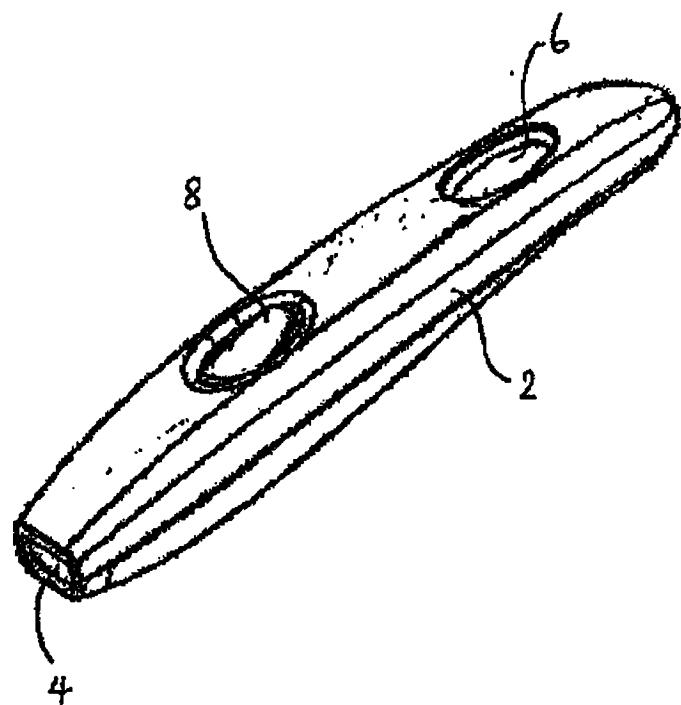


图 1

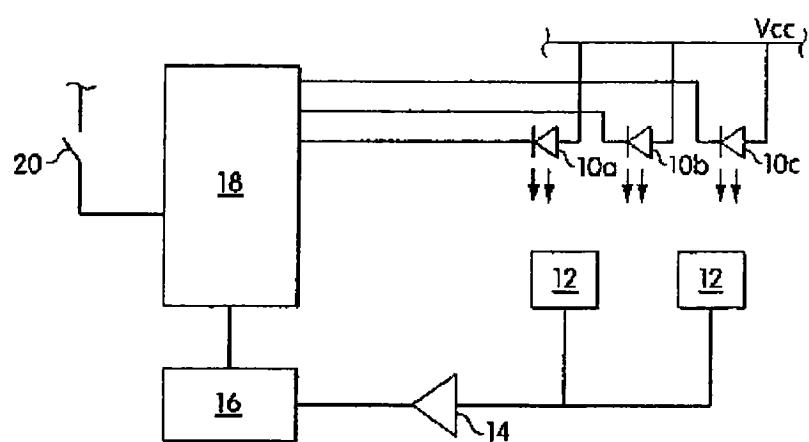


图 2

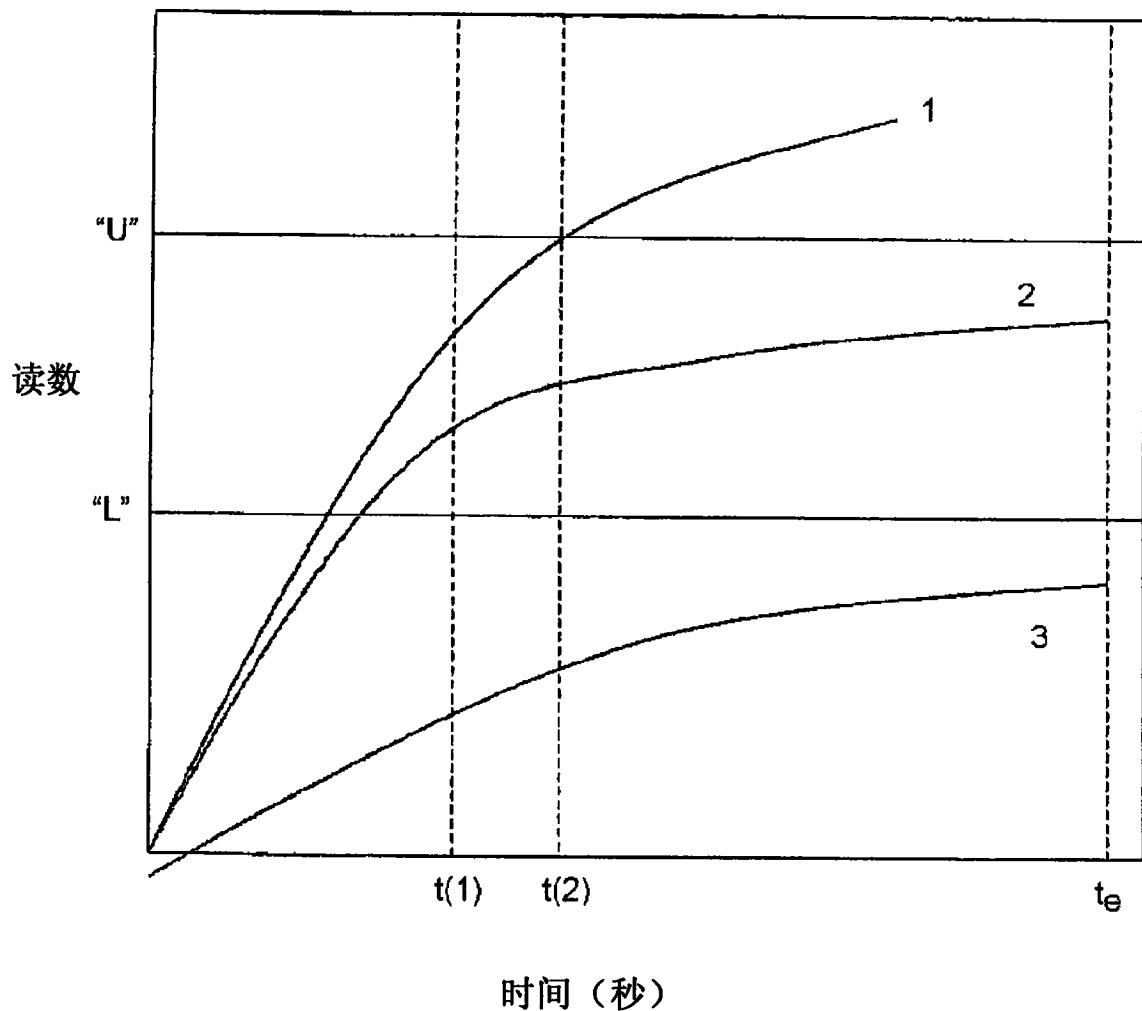


图 3