



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109328302 A

(43)申请公布日 2019.02.12

(21)申请号 201780038797.6

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2017.06.19

代理人 李光颖 王英

(30)优先权数据

16175453.6 2016.06.21 EP

(51)Int.Cl.

G01N 33/52(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

G01N 33/53(2006.01)

2018.12.21

G01N 33/543(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/064913 2017.06.19

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/220483 EN 2017.12.28

(71)申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 J·H·尼乌文赫伊斯

M·H·范罗斯马伦 P·文吉

权利要求书2页 说明书7页 附图4页

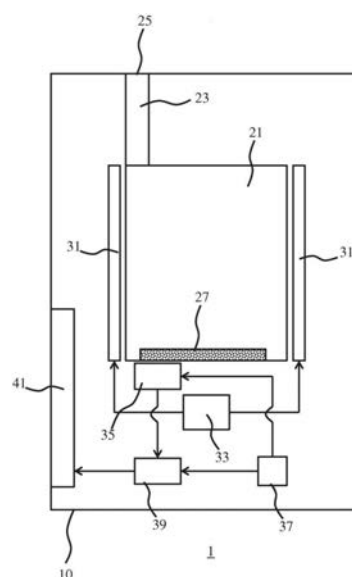
(54)发明名称

分析物检测系统和方法

(57)摘要

公开了一种用于检测样本中的感兴趣分析物的系统(1),其包括:测量腔室(21),其用于对所述样本进行计量并包括限定浓度的活化剂(27),所述活化剂当与所述感兴趣分析物相互作用时使得生成产物;加热元件(31),其被热耦合到所述测量腔室;控制器(33),其适于控制所述加热元件,使得所述测量腔室被维持在限定温度(T_d)处;传感器(35),其适于检测所述产物;计时器(37),其适于对所述样本与所述活化剂之间的相互作用时间进行定时;以及处理器(39),其对所述传感器和所述计时器做出响应。所述处理器适于在将所述样本添加到所述测量腔室的情况下根据以下项来确定所述样本中的所述感兴趣分析物的量:在所述相互作用的终止之前由所述传感器提供的传感器信号,所述传感器信号指示所述测量腔室中的所述产物的量;所述限定温度和所述限定浓度处的所述感兴趣分析物与所述活化剂之间的已知相互作用动力学;以及所述传

感器信号的生成的时间处的所述相互作用时间。还公开了使用这样的系统检测样本中的感兴趣分析物的方法。



1. 一种用于检测样本中的感兴趣分析物的系统(1),包括:
 - 测量腔室(21),其用于对所述样本进行计量并包括限定浓度的活化剂(27),所述活化剂当与所述感兴趣分析物相互作用时使得生成产物;
 - 加热元件(31),其被热耦合到所述测量腔室;
 - 控制器(33),其适于控制所述加热元件,使得所述测量腔室被维持在限定温度(T_d)处;
 - 传感器(35),其适于检测所述产物;
 - 计时器(37),其适于对所述样本与所述活化剂之间的相互作用时间进行定时;以及
 - 处理器(39),其对所述传感器和所述计时器做出响应,并且适于在将所述样本添加到所述测量腔室的情况下根据以下项来确定所述样本中的所述感兴趣分析物的量:
 - 在所述相互作用的终止之前由所述传感器提供的传感器信号,所述传感器信号指示所述测量腔室中的所述产物的量;
 - 所述限定温度和所述限定浓度处的所述感兴趣分析物与所述活化剂之间的已知相互作用动力学;以及
 - 所述传感器信号的生成的时间处的所述相互作用时间。
2. 如权利要求1所述的系统(1),其中,一次性盒(20)包括所述测量腔室(21),所述系统还包括分析单元(10),所述分析单元(10)包括所述加热元件(31)、所述控制器(33)、所述传感器(35)、所述计时器(37)、所述处理器(39)和适于接收所述一次性盒的腔(11)。
3. 如权利要求1或2所述的系统(1),其中,所述处理器(39)包含以下中的至少一项:所述控制器(33)和所述计时器(35)。
4. 如权利要求1-3中的任一项所述的系统(1),还包括用于检测将所述样本添加到所述测量腔室(21)的检测器,所述计时器(37)对所述检测器做出响应。
5. 如权利要求1-4中的任一项所述的系统(1),其中,所述传感器(35)适于响应于来自所述计时器(37)的控制信号而生成所述传感器信号。
6. 如权利要求1-5中的任一项所述的系统(1),其中:
 - 所述感兴趣分析物是小分子、电解质、血气、蛋白质或核酸;和/或
 - 所述活化剂(27)是以下中的至少一项:fMLP(甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸)、CRP(cAMP受体蛋白)、抗原、内源性或外源性危险相关联分子模式和微生物病原相关联分子模式。
7. 如权利要求6所述的系统(1),其中,所述产物是人中性粒细胞载脂蛋白,并且所述活化剂(27)是fMLP。
8. 一种利用如权利要求1-7中的任一项所述的系统(1)来检测样本中的感兴趣分析物的方法(100),所述方法包括:
 - 提供(103)包含限定浓度的活化剂(27)的测量腔室(21),所述活化剂(27)当与所述感兴趣分析物相互作用时使得生成产物;
 - 通过利用所述样本填充所述测量腔室来对所述样本进行计量(105);
 - 在所述感兴趣分析物与所述活化剂之间的相互作用期间利用加热元件(31)将所述测量腔室维持(107)在限定温度处,并且利用所述计时器(37)对所述样本与所述活化剂之间的相互作用时间(t_m)进行定时;
 - 在限定相互作用时间(t_m)之后利用所述传感器(35)来感测(111)所述产物的量;并且

利用所述处理器(39)根据以下项来确定(113)所述样本中的所述感兴趣分析物的量:

-所感测的所述产物的量;

-所述限定温度和所述限定浓度处的所述感兴趣分析物与所述活化剂之间的已知相互作用动力学;以及

-所述限定相互作用时间。

9.如权利要求8所述的方法(100),其中,所述限定温度在25°C-40°C的范围内,优选地,其中,所述限定温度在30°C-39°C的范围内,更优选地,其中,所述限定温度在36°C-38°C的范围内。

10.如权利要求8或9所述的方法(100),其中,所述限定浓度在0.003 μ M-0.3 μ M的范围内,优选地,其中,所述限定浓度在0.01 μ M-0.1 μ M的范围内,更优选地,其中,所述限定浓度在0.025 μ M-0.05 μ M的范围内。

11.如权利要求8-10中的任一项所述的方法(100),其中,所述限定相互作用时间为小于15分钟,优选地,其中,所述限定相互作用时间为小于10分钟,更优选地,其中,所述限定相互作用时间为小于5分钟。

12.如权利要求8-11中的任一项所述的方法(100),其中,所述样本是体液,诸如全血,包含中性粒细胞的衍生血液样本、血浆、血清、脓液、尿液或汗液。

13.如权利要求8-12中的任一项所述的方法(100),其中:

所述感兴趣分析物是小分子、电解质、血气、蛋白质或核酸;和/或

所述活化剂(27)是以下中的至少一项:fMLP(甲酰基-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸)、CRP(cAMP受体蛋白)、抗原、内源性或外源性危险相关分子模式和微生物病原相关分子模式。

14.如权利要求8-13中的任一项所述的方法(100),其中,所述产物是人中性粒细胞载脂蛋白,并且所述活化剂是fMLP。

15.如权利要求8-14中的任一项所述的方法(100),其中,提供包含当与所述感兴趣分析物相互作用时使得生成产物的限定浓度的活化剂的测量腔室(21)包括:

提供包括所述测量腔室的一次性盒(20);并且

将所述一次性盒插入到分析单元(10)中。

分析物检测系统和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于检测样本中的感兴趣分析物的系统。

[0002] 本发明还涉及利用这样的系统检测样本中的感兴趣分析物的方法。

背景技术

[0003] 护理点诊断是一个迅速增长的医学领域。护理点处的诊断工具的提供允许在许多情况下迅速确定能够用于诊断目的的数据,例如,中间诊断相关性的数据,而不需要医学专业人员的存在。例如,这样的诊断工具可以以(一次性)试验的形式被提供,其中,用户可以将样本插入到测量腔室中,以使用一些结合剂或试剂检测样本中的感兴趣分析物(的浓度)。这样的诊断工具的范例是酶联免疫吸附试验,其可以被用于检测利用试验测试的样本中的感兴趣抗原的存在。在这样的试验中,感兴趣分析物在其与活化剂(例如酶)相互作用从而使得生成能够被检测到的产物后被检测。备选地,可以直接检测一些感兴趣分析物,例如,葡萄糖。这样的检测可以以任何合适的方式实现,通常使用某种传感器,例如,用于确定样本的光学特性的光学传感器,所述光学特性是该样本中存在的感兴趣分析物的量的函数;生物传感器,所述生物传感器具有感兴趣分析物可以结合的功能化表面,从而引起传感器的可测量参数(诸如其阻抗或电容)的变化,等等。

[0004] 这样的诊断工具的范例在US 9133504 B2中公开,其公开了用于实时测量溶液中的分析物与被结合到表面的探针的结合的方法和系统。方法包括使具有多种不同分析物的流体体积与具有多种不同探针的固体基质接触。探针能够特异性结合到分析物。方法还涉及在流体体积与基质接触的同时在多个时间点处测量信号。在多个时间点处测量的信号可以与分析物和探针的结合的量相关联。以这种方式,可以在运行中确定相关性。然而,这需要实质性处理能力,从成本的角度来看这能够是不期望的。此外,在具体分析物的结合的量能够被确定之前执行多次测量的需要意味着测量结果不会快速可用,这也是不利的。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种用于检测样本中的感兴趣分析物的系统,所述系统不需要校准并且可以快速产生测量结果。

[0006] 本发明提供了一种用于检测样本中的感兴趣分析物的方法,所述方法不需要校准并且可以快速产生测量结果。

[0007] 根据一个方面,提供了一种用于检测样本中的感兴趣分析物的系统,包括:测量腔室,其用于对样本进行计量并且包括限定浓度的活化剂,所述活化剂当与感兴趣分析物相互作用时使得生成产物;加热元件,其热耦合到测量腔室;控制器,其适于控制加热元件,使得测量腔室被维持在限定温度处;传感器,其适于检测所述产物;计时器,其适于对样本和活化剂之间的相互作用时间进行计时;以及处理器,其响应于传感器和计时器并且适于在将样本添加到所述测量腔室的情况下根据以下项来确定样本中的感兴趣分析物的量:在所述相互作用终止之前由传感器提供的传感器信号,所述传感器信号指示测量腔室中的所述

产物的量；在限定温度和限定浓度处感兴趣分析物与活化剂之间的已知相互作用动力学；以及所述传感器信号的生成的时间处的相互作用时间。本发明基于以下认识：通过准确控制活化剂的量和感兴趣分析物与活化剂之间的相互作用发生的温度，可以过早地，即在所有感兴趣分析物已经与活化剂相互作用（例如与活化剂反应，结合到活化剂，等等）之前检测样本中的感兴趣分析物的浓度，这是由于以下事实：对于特定感兴趣分析物，相互作用动力学（例如，与活化剂的反应速率或结合速率）通常在给定温度处是公知的。因此，通过准确地控制样本、活化剂的量以及样本与活化剂相互作用的温度，可以通过对感兴趣分析物与活化剂之间的相互作用的持续时间进行计时根据相互作用动力学，并且根据利用传感器提供的传感器信号来准确地确定感兴趣分析物的量。这对于相对低浓度的样本中通常丰足的感兴趣分析物尤其有益，因为对于这样的分析物，能够需要相对长的相互作用时间来完成所有分析物与活化剂之间的相互作用，使得在这样的情形下可以实现利用系统获得诊断相关数据所需的时间的显著缩短。

[0008] 在实施例中，测量腔室由一次性盒包括，所述系统还包括分析单元，所述分析单元包括加热元件、控制器、传感器、计时器、处理器和适于接收一次性盒的腔。这具有以下优点：可以利用系统容易地测量大量样本，例如，通过使用其中可以提供计量样本的一次性盒，而不需要间歇清洁。

[0009] 处理器可以包含控制器和计时器中的至少一个。这减少了系统内分立部件的数量，从而降低了其成本。

[0010] 该系统还可以包括用于检测将样本添加到测量腔室的检测器，所述计时器响应于检测器。这确保了准确地确定感兴趣分析物与活化剂之间的相互作用的持续时间。

[0011] 传感器可以适于响应于来自计时器的控制信号而生成传感器信号，使得传感器在期望的时间点处获得传感器信号。

[0012] 感兴趣分析物可以是小分子、电解质、血气、蛋白质或核酸。

[0013] 如本领域公知的，活化剂可以被定义为增加生物过程的活动的分子，这继而增加细胞过程的活动。具体地，活化剂可以结合（一个或多个）特定的细胞受体，从而将生物过程设置在运动中（激活细胞过程）。活化剂可以根据本发明并且以范例的方式是以下中的至少一项：fMLP（甲酰基-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸）、CRP（cAMP受体蛋白）、抗原、内源性或外源性危险相关联分子模式和微生物病原相关联分子模式。

[0014] 如本文所用“危险”是指，如本领域公知的，针对人体的异质，例如，fMLP是从细菌导出的，并且可以称为危险分子，因为由其存在对人体发警报。

[0015] 如本文所用的“模式”，如本领域公知的，可以与氨基酸或DNA中的特定部分相关，如N-甲酰基-met (fM) 或甲基化DNA模式。

[0016] 在实施例中，产物是人中性粒细胞载脂蛋白，活化剂是fMLP。

[0017] 根据另一方面，提供了一种利用根据本发明的任一实施例的系统检测样本中的感兴趣分析物的方法，所述方法包括：提供包含限定浓度的活化剂的测量腔室，所述活化剂当与感兴趣分析物相互作用时使得生成产物；通过利用样本填充所述测量腔室来对所述样本进行计量；在感兴趣分析物和活化剂之间的相互作用期间利用加热元件将测量腔室维持在限定温度处，并且利用计时器对所述样本与所述活化剂之间的相互作用时间进行计时；在限定相互作用时间之后利用所述传感器感测产物的量；并且利用处理器根据以下项来确定

样本中的感兴趣分析物的量；所感测的产物的量；在限定温度和限定浓度处感兴趣分析物与活化剂之间的已知相互作用动力学；以及限定相互作用时间。

[0018] 这样的方法有利于快速确定样本中的感兴趣分析物的量，这是因为以下事实：所有感兴趣分析物与活化剂相互作用是不必要的，如前所述。

[0019] 限定温度可以在25-40°C的范围内，优选地，其中，限定温度在30-39°C的范围内，更优选地，其中，限定温度在36-38°C的范围内。

[0020] 限定浓度可以在0.003-0.3 μ M的范围内，优选地，其中，限定浓度在0.01-0.1 μ M的范围内，更优选地，其中，限定浓度在0.025-0.05 μ M的范围内。

[0021] 限定相互作用时间可以为小于15分钟，优选地，其中，限定相互作用时间为小于10分钟，更优选地，其中，限定相互作用时间为小于5分钟。

[0022] 样本可以是体液，例如全血、包含中性粒细胞的衍生血液样本、血浆、血清、脓液、尿液或汗液。

[0023] 感兴趣分析物可以是小分子、电解质、血气、蛋白质或核酸。

[0024] 活化剂可以是以下中的至少一项：fMLP(甲酰基-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸)、CRP(cAMP受体蛋白)、抗原、内源或外源危险相关联分子模式和微生物病原相关联分子模式。

[0025] 在实施例中，产物是人中性粒细胞载脂蛋白，并且活化剂是fMLP。

[0026] 提供包含限定浓度的活化剂的测量腔室可以包括：提供包括测量腔室的一次性盒；并且将一次性盒子插入到分析单元中，其中，所述活化剂当与感兴趣分析物相互作用时使得生成产物。这例如具有以下优点：测量腔室不需要在样本之间进行清洁。

附图说明

[0027] 参考附图通过非限制性范例更详细地描述本发明的实施例，其中：

[0028] 图1示意性地描绘了根据实施例的用于检测样本中的感兴趣分析物的系统；

[0029] 图2示意性地描绘了根据另一个实施例的用于检测样本中的感兴趣分析物的系统的方面；

[0030] 图3示意性地描绘了根据另一个实施例的用于检测样本中的感兴趣分析物的系统的另一个方面；并且

[0031] 图4是根据一个实施例的利用这样的系统检测样本中的感兴趣分析物的方法的流程图。

具体实施方式

[0032] 应该理解，附图仅是示意性的，而未按比例绘制。还应该理解，贯穿所有附图使用相同的附图标记来指示相同或相似的部分。

[0033] 图1示意性地描绘了根据一个实施例的用于检测样本中的感兴趣分析物的系统1。系统1包括分析单元10和测量腔室21，测量腔室21可以是分析单元10的集成部分，或者可以作为单独的实体被提供以插入到分析单元10中，如下面将更详细说明的。测量腔室21通常具有明确限定的体积，使得在利用潜在地包括感兴趣分析物的样本填充测量腔室21的情况下，测量腔室21包括样本的计量体积，即对应于测量腔室21的体积的体积。样本可以通过开

口25插入到测量腔室21中,开口25通过流体导管23与测量腔室21流体连通。例如,开口25的可以被定尺寸成接收注射器的喷嘴等,使得样本可以以直接的方式插入到测量腔室21中。可以将任何合适的样本插入到测量腔室21中。在一些实施例中,该样本可以是体液样本,例如血液、血浆、血清、脓液、尿液或汗液样本。

[0034] 测量腔室21还包括活化剂27,以用于与样本中的感兴趣分析物相互作用,使得通过活化剂27与感兴趣分析物的相互作用形成产物。例如,在体液样本潜在地包括中性粒细胞(其指示体液样本是从受炎症等影响的身体部位提取的)的情况下,这样的中性粒细胞可以被活化剂(诸如fMLP)刺激以分泌中性粒细胞载脂蛋白,例如人中性粒细胞载脂蛋白(HNL)。用于不同类型的感兴趣分析物的其他类型的活化剂本身是公知的。例如,感兴趣分析物可以是小分子、电解质、血气、蛋白质或核酸等,其中,活化剂27可以是以下中的至少一项:fMLP(甲酰基-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸)、CRP(cAMP受体蛋白)、抗原、内源性或外源性危险相关联分子模式和微生物病原相关联分子模式。其他范例对于技术人员来说是立即显而易见的。活化剂27通常以限量存在于测量腔室21内,使得在对测量腔室21中的样本进行计量时,活化剂27以限定浓度存在。活化剂27可以固定在测量腔室21的内表面上,例如,在测量腔室21的底板上,或者可以作为松散材料(例如粉末等)放置在测量腔室21中。

[0035] 加热元件31被布置成与测量腔室21热接触,使得加热元件31可以控制测量腔室21中的温度,尤其是当计量样本存在于测量腔室21中时。加热元件31可以采取任何合适的形状并且可以以任何合适的方式热耦合到测量腔室21,例如通过接触测量腔室21的一个或多个侧面和/或底部表面。加热元件31可以由控制器33控制。控制器33任选地可以响应于温度传感器(未示出)以便将测量腔室21的内容维持在期望(限定)温度 T_d 处。在样本是体液的情况下,控制器33可以适于维持在25-40°C的温度范围内的测量腔室21内的恒定温度 T_d 。限定的温度 T_d 在一些优选实施例中可以是30-39°C的范围,并且在一些更优选的实施例中可以在36-38°C的范围内。通过控制测量腔室21中的样本的温度使得样本保持在接近体温的温度处,样本的特性,诸如其分量的热稳定性、其生物活性等,得到良好维持,从而增加了利用系统1的可靠测量的可能性。

[0036] 系统1还包括传感器35,传感器35适于检测样本中的感兴趣分析物与活化剂27之间的相互作用的产物,例如由通过fMLP激活的中性粒细胞产生的HNL。这样的传感器35例如可以是光学传感器,例如检测产物的荧光等的传感器。为此,系统1还可以包括光源,诸如激光器、LED等,以引起要检测的荧光。传感器35可以形成检测装置的部分,如例如在W02010/035204A1中公开的,其中,样本或活化剂27可以包含在产物的形成的情况下变成发荧光的磁珠,例如,通过将样本中的感兴趣分析物与活化剂27结合,在这种情况下,传感器35可以实施为例如光检测器。如在W02010/035204A1中描述的该装置的细节也可以在本申请的实施例中预期。然而,应该理解,传感器35不限于这些实施例,并且可以是技术人员立即显而易见的任何合适的传感器。

[0037] 系统1还包括处理器39,处理器39响应于传感器35,即适于根据由传感器35提供的传感器数据来确定感兴趣分析物的量。处理器39可以以任何合适的方式来实施,例如,处理器39可以是被编程为提供将在下面更详细描述的功能的通用处理器,或者可以是专门设计用于实施该功能的专用处理器,例如,ASIC、微处理器等。处理器39还响应于计时器37,以向处理器39提供关于样本在测量腔室21中的停留时间的定时信息,即样本和活化剂27之间的

相互作用的持续时间。此时应注意,控制器33和计时器37仅通过非限制性范例被示为单独的部件;例如,同样可行的是,控制器33和计时器37中的至少一个形成处理器39的集成部分。在实施例中,传感器35可以响应于计时器37;也就是说,计时器37可以适于在限定时间点处,即在样本被插入到测量腔室21之后的预定义延迟处将传感器激活信号递送到传感器35,使得传感器35被触发以在样本在限定时间段内与活化剂27接触后进行测量。

[0038] 在一些实施例中,传感器35还可以适于用作检测器,以用于检测样本到测量腔室21中的插入,例如在光学传感器35的情况下通过检测光学透射率的变化。备选地,单独的光学传感器(未示出)可以用作这样的检测器。备选地,温度传感器可以用作这样的检测器,以在样本插入到测量腔室21中的情况下检测测量腔室21中的温度的变化。计时器37和/或处理器39可以响应于该检测器,使得可以基于由这样的检测器提供的检测信号来识别插入的样本中的感兴趣分析物与活化剂27之间的相互作用时段的开始。

[0039] 系统1还可以包括响应于处理器39的显示器41等,显示器41用于显示如由处理器39确定的样本中的确定的感兴趣分析物的量。这样的显示器41可以是任何合适的显示器,例如LCD显示器、LED显示器等,其可以具有在处理器39的控制下的显示屏,或者可以具有一个或多个指示器元件,以用于指示样本中的感兴趣分析物的限量。

[0040] 在优选实施例中,测量腔室21形成一次性盒20的部分,例如,可以由任何合适的材料制成的类似的微流体盒,例如,光学级聚合物,诸如聚碳酸酯、PET、PMMA等。这在图2中示意性地描绘。系统1的其余部件可以包含在分析单元10中,如图3中示意性描绘的(为了清楚起见未示出其余部件),分析单元10包括具有用于接收一次性盒20的开口13的凹槽11。如本领域技术人员将容易理解的,凹槽11和开口3的通常被定尺寸为使得一次性盒20以期望的方式安装到凹槽11中。

[0041] 系统1可以适于实施检测样本中的感兴趣分析物的方法100的实施例,在图4中描绘了其流程图。方法100开始于101中,例如,在接通系统1的情况下,之后方法100进行到103,其中,提供包括活化剂27的测量腔室21。这可以包括向测量腔室21添加限定量的活化剂27,尽管优选地限定量的活化剂27已经存在于测量腔室21中,例如,采取自由形式或固定在测量腔室21的内表面上,如前所述。

[0042] 接下来在105中,样本(例如体液样本)被添加到测量腔室21。这样的样本可以包含感兴趣分析物,例如,中性粒细胞,活化剂27通常被选择为与靶向感兴趣分析物相互作用,从而实现产生作为该相互作用的结果的产物的产生。例如,在感兴趣分析物是中性粒细胞的情况下,活化剂27可以是fMLP,fMLP触发中性粒细胞分泌中性粒细胞载脂蛋白,例如人中性粒细胞载脂蛋白(HNL)。步骤15还可以包括将包含包括计量样本的测量腔室21的一次性盒插入到系统1的分析单元10中,如前所述。

[0043] 同时,可以启动计时器37以监测样本在测量腔室21中的驻留时间,即样本中的感兴趣分析物已经暴露于活化剂27的时间。尽管应注意感兴趣分析物在测量腔室21完全被填充之前可以开始与活化剂27相互作用,感兴趣分析物与活化剂27之间的充分相互作用已经发生的时间尺度通常比利用计量样本填充测量腔室21的时间尺度大几个数量级,使得可以忽略测量腔室21的填充时间对样本中的感兴趣分析物的量的确定的影响。这在样本中的感兴趣分析物的浓度相当低的情况下尤其如此。计时器37可以内容触发以通过系统1的检测器来监测样本在测量腔室21中的停留时间,所述检测器检测样本到测量腔室21中的插入,

如前所述。计时器37可以直接由检测器触发,或者可以由处理器39响应于处理器39从这样的检测器接收到相关检测信号而触发。

[0044] 在将样本插入到测量腔室21中时,加热元件31通过107中的控制器33接合,以确保测量腔室21中的样本被保持在恒定温度 T_d 处,所述温度 T_d 通常是被限定以确保如前所述适当地维持样本的组成和生物活动的温度,例如,样本被采取的哺乳动物(例如人类)的身体的体温附近的恒定温度。控制器33可以适于基于来自计量样本的预定热损失特性来控制加热元件31,使得控制器33适于补偿该热损失。备选地,控制器33可以响应于热耦合到测量腔室21的温度传感器,其中,控制器33适于基于由温度传感器提供的温度传感器数据维持测量腔室21中的恒定温度 T_d 。

[0045] 接下来,在109中确定在将样本插入到测量腔室21中以确定样本中的感兴趣分析物的量之后是否已经过了足够的时间。例如,系统1可以被配置成确定在固定的时间量之后计量样本中的感兴趣分析物的量,在这种情况下,可以在109中检查计时器37是否已经达到指示该固定时间量的值。备选地,传感器35可以周期性地接合以获得由感兴趣分析物和活化剂27之间的相互作用产生的产物的传感器读数,以便确定与该产品相关联的传感器信号的传感器信号强度是否已达到最低阈值,例如指示信号足够强于基线信号强度的阈值,使得可以根据由传感器35提供的传感器数据准确地确定计量样本中的产物的浓度或量。只要经过的时间量被认为不充分,则方法100返回到107,其中,计量样本保持在如前所述的恒定温度 T_d 处。一旦在109中确定足够的时间已经过去,方法100进行到111,其中,传感器35感测在样本停留时间 t_m (其可以与在109中确定的足够时间量相同)处测量腔室21中的计量样本并且产生传感器信号,所述传感器信号通常具有指示由计量样本中的感兴趣分析物与活化剂27之间的相互作用产生的检测到的产物的量的信号强度。

[0046] 方法100随后进行到113,其中,处理器39确定由感兴趣分析物 A_n 和活化剂 A_{ct} 之间的相互作用产生的产物 P 的浓度或量。为避免疑问,这种相互作用可以是由活化剂27提供的刺激,例如,用作催化剂,以供感兴趣分析物产生产物 P ,在活化剂27和感兴趣分析物之间的(可逆的)结合反应,其中,产物 P 是活化剂27和感兴趣分析物的加合物,来自活化剂27和感兴趣分析物之间的反应的反应产物 P ,等等。

[0047] 处理器39通常被配置,例如编程,为实施一种算法,其中,产物 P 的浓度或量可以根据由传感器35在111中提供的传感器数据导出。例如,处理器39可以被配置为使用预定校准或传感器响应函数将具体强度的传感器信号转换成产物 P 的具体浓度或量。此时应注意,通常捕获在 $t = t_m$ 处捕获的传感器信号,同时活化剂27处的感兴趣分析物之间的相互作用尚未完成或达到平衡。换言之,由处理器39确定的产物 P 的量或浓度不是由感兴趣分析物与活化剂27之间的完全(或平衡)相互作用产生的产物 P 的最终量或浓度。然而,如本身公知的,相互作用动力学,例如物种(此处是感兴趣分析物和活化剂27)之间的相互作用速率,通常是相互作用温度、相互作用持续时间、感兴趣分析物浓度 $[A]$ 和活化剂浓度 $[A_{ct}]$ 的函数。如将从前述内容理解的,当相互作用温度等于限定温度 T_d ,相互作用持续时间等于测量时间 t_m ,并且活化剂27的浓度 $[A_{ct}]$ 由活化剂27的量和测量腔室21中的样本的计量体积预定时,唯一未知的变量是计量样本中的感兴趣分析物的浓度 $[A]$ 。换言之,对于感兴趣分析物与活化剂27之间的相互作用(其中,使用限定浓度的活化剂27在限定的温度下在限定时间内发生相互作用),产物 P 的浓度 $[P]$ 与样本中的感兴趣分析物的浓度 $[A]$ 直接相关。

[0048] 因此,处理器39通常被配置,例如编程,有算法表达感兴趣分析物与活化剂27之间的已知相互作用动力学的算法,并且根据如从由传感器35提供的传感器信号导出的样本中的产物的浓度[P]、由计时器37提供的经过时间量 t_m 、限定温度 T_d (其可以是固定温度或者可以由控制器33提供给处理器39)以及样本的计量体积中的活化剂27的预定义浓度[Act]来计算样本中的感兴趣分析物的浓度[A]。以这种方式,处理器39可以被配置为快速确定感兴趣分析物的量或浓度[A](或实际上产物的量或浓度[P]),而不需要感兴趣分析物和活化剂27之间的相互作用完成或达到平衡。

[0049] 此时应注意,这样的相互作用动力学本身是公知的,并且仅为了简洁起见不再进一步详细描述。如本领域技术人员将立即显而易见的,取决于相互作用的类型,能够需要不同的相互作用动力学模型。由于例如基于不同的相互作用或反应顺序存在许多不同类型的相互作用动力学模型,在一些细节上解释所有这些不同类型的模型是不可行的。

[0050] 在确定计量样本中的感兴趣分析物的量或浓度[A]的情况下,处理器39任选地可以产生所确定的量或浓度的指示[A]。使用系统1中的传输模块(未示出,例如,无线传输模块),该指示可以被发送到远程设备,例如,远程接收器。备选地,处理器39可以控制显示器41,使得指示显示在显示器41上。在确定计量样本中的感兴趣分析物的量或浓度[A]和任选的指示生成的情况下,方法100可以在115中终止。

[0051] 应当注意,上述实施例说明而不是限制本发明,并且本领域技术人员将能够在不脱离权利要求的范围的情况下设计许多备选实施例。在权利要求中,括号内的任何附图标记不应被解释为对权利要求的限制。“包括”一词不排除权利要求中列出的元件或步骤之外的元件或步骤的存在。元素前面的词语“一个”或“一个”不排除多个这样的元素的存在。本发明可以借助于包括若干不同元件的硬件来实现。在列举了若干模块的设备权利要求中,这些模块中的若干可以由同一项硬件来实现。尽管在互不相同的从属权利要求中记载了特定措施,但是这并不指示不能有利地使用这些措施的组合。

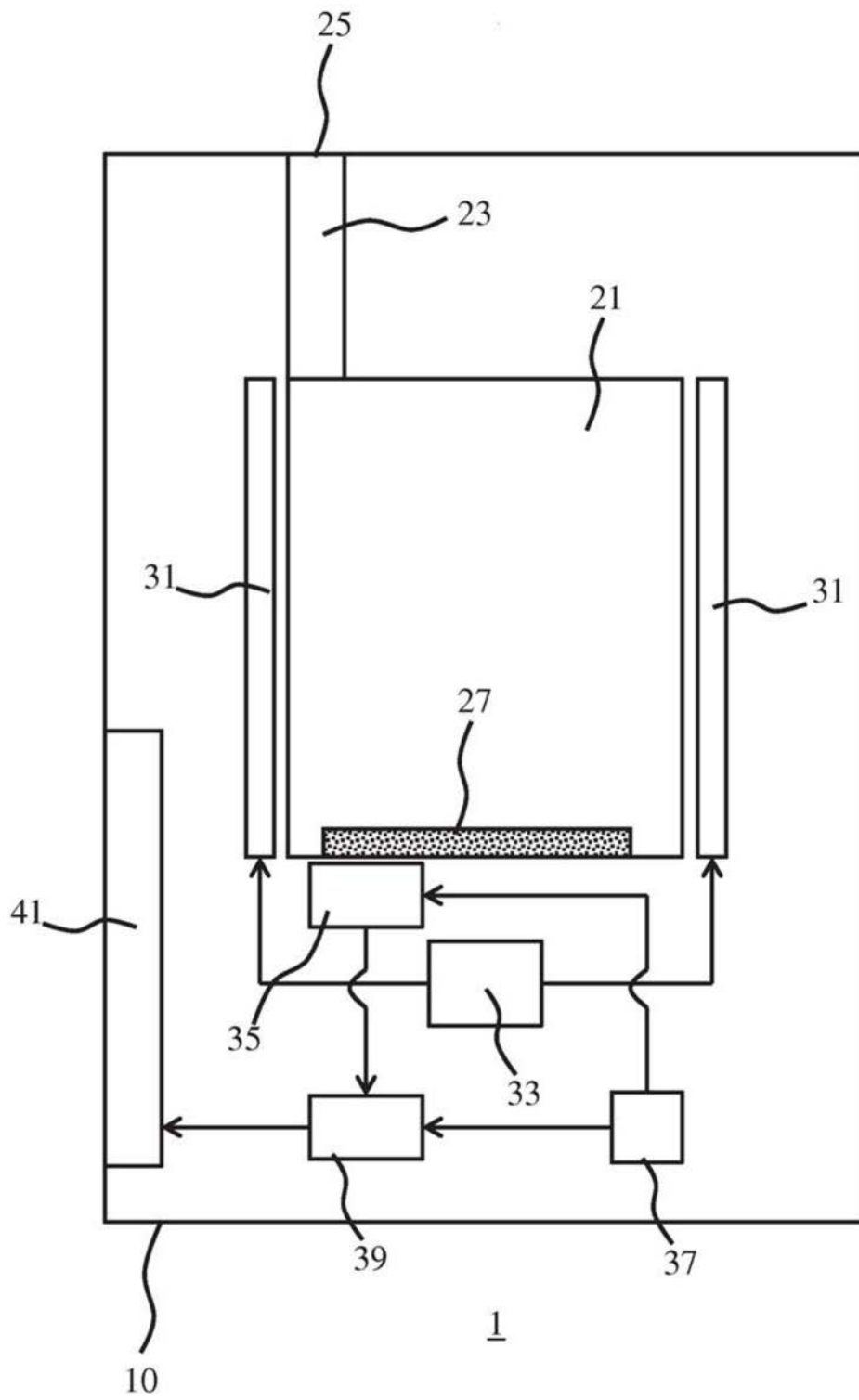
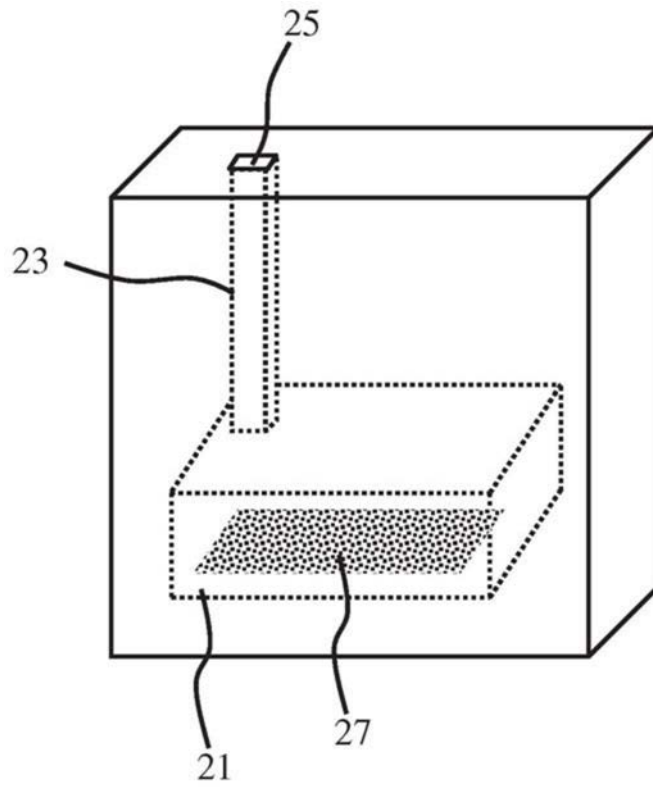
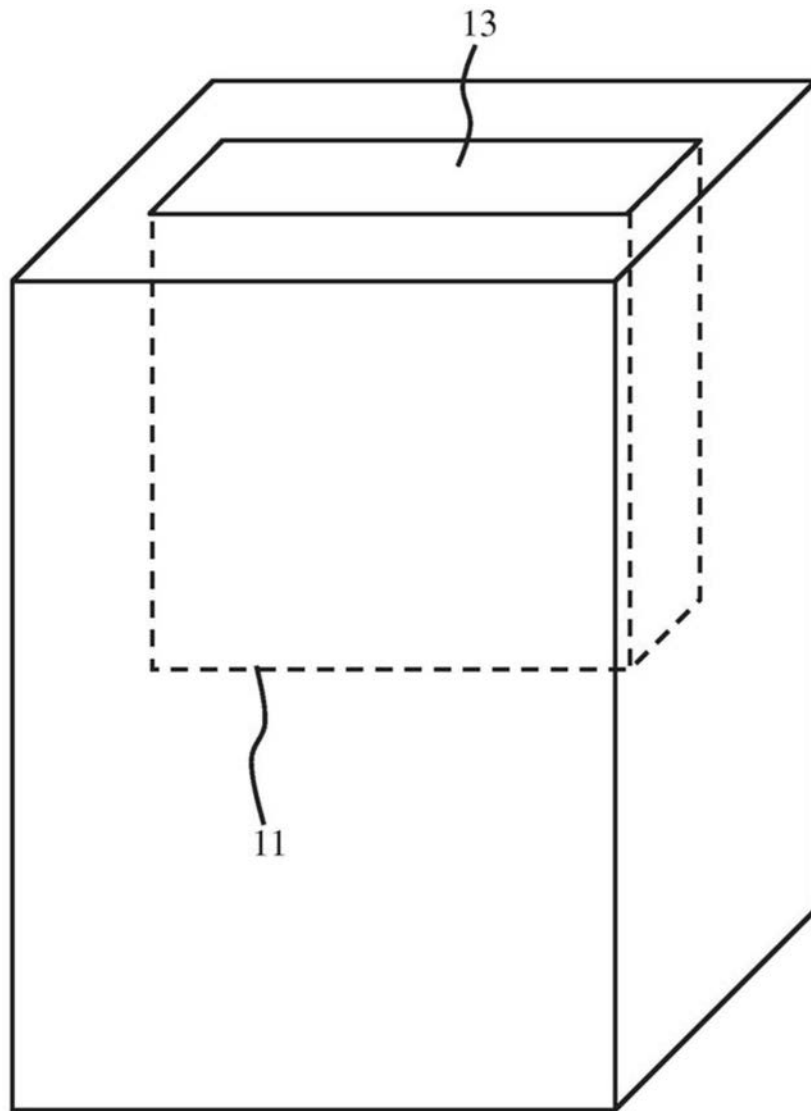


图1



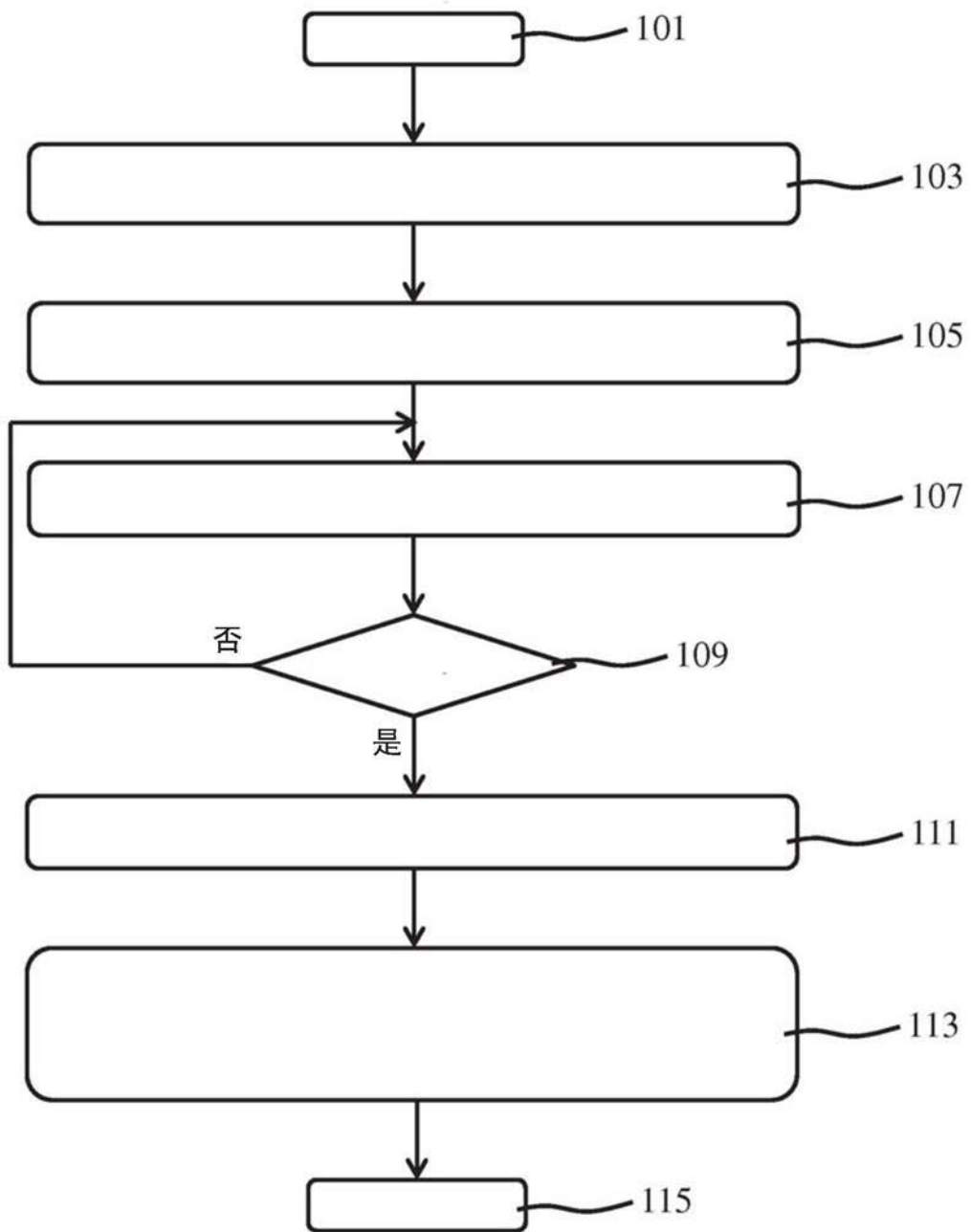
20

图2



10

图3



100

图4

专利名称(译)	分析物检测系统和方法		
公开(公告)号	CN109328302A	公开(公告)日	2019-02-12
申请号	CN201780038797.6	申请日	2017-06-19
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
[标]发明人	JH尼乌文赫伊斯 M H 范罗斯马伦 P文吉		
发明人	J·H·尼乌文赫伊斯 M·H·范罗斯马伦 P·文吉		
IPC分类号	G01N33/52 G01N33/53 G01N33/543		
CPC分类号	G01N33/52 G01N33/5302 G01N33/54366 G01N35/00584 G01N2035/00346 G01N2035/0097		
代理人(译)	李光颖 王英		
优先权	2016175453 2016-06-21 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种用于检测样本中的感兴趣分析物的系统(1)，其包括：测量腔室(21)，其用于对所述样本进行计量并包括限定浓度的活化剂(27)，所述活化剂当与所述感兴趣分析物相互作用时使得生成产物；加热元件(31)，其被热耦合到所述测量腔室；控制器(33)，其适于控制所述加热元件，使得所述测量腔室被维持在限定温度(Td)处；传感器(35)，其适于检测所述产物；计时器(37)，其适于对所述样本与所述活化剂之间的相互作用时间进行定时；以及处理器(39)，其对所述传感器和所述计时器做出响应。所述处理器适于在将所述样本添加到所述测量腔室的情况下根据以下项来确定所述样本中的所述感兴趣分析物的量：在所述相互作用的终止之前由所述传感器提供的传感器信号，所述传感器信号指示所述测量腔室中的所述产物的量；所述限定温度和所述限定浓度处的所述感兴趣分析物与所述活化剂之间的已知相互作用动力学；以及所述传感器信号的生成的时间处的所述相互作用时间。还公开了使用这样的系统检测样本中的感兴趣分析物的方法。

