

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 03137101.9

G01N 21/27

G01N 33/53

G01N 33/531

G01N 33/543

G01N 33/558

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1198134C

[22] 申请日 2003.6.4 [21] 申请号 03137101.9

[71] 专利权人 苏向东

地址 030006 山西省太原市高新区科慧大厦
127 室

[72] 发明人 苏向东 郭春华 苏 玥

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 山西五维专利事务所有限公司

代理人 李 毅

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 5 页

[54] 发明名称 胶体金免疫层析定量检测装置及定量检测方法

[57] 摘要

本发明涉及一种胶体金免疫层析检测装置和检测方法。该检测装置由试剂条、试剂板、扫描装置、数据处理装置、输出装置和 IC 卡几部分组成，包被有质控带和检测带的试剂条固定粘贴在试剂板上，IC 卡上存贮有质控带浓度及扫描时间，数据处理装置读取 IC 卡上的参数后控制扫描装置对试剂条进行扫描，并将采集到的信号传输回数据处理装置，对质控带和检测带光密度值进行识别、浓度计算和技术分析，结果传输给输出装置。本发明的检测装置可以方便地对胶体金免疫层析试剂条检测带浓度进行定量检测，精密度和准确度均符合定量测定要求。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、胶体金免疫层析定量检测装置，包括有试剂卡、与试剂卡配套的 IC 卡、扫描装置、数据处理装置和输出装置，其特征在于：

5 试剂卡由试剂板和固定粘贴在试剂板上的胶体金免疫层析试剂条共同构成，在胶体金免疫层析试剂条上包被有检测带和已知金标抗体浓度的质控带，与试剂卡配套的 IC 卡上贮存有质控带包被金标抗体的浓度数据和开始扫描时间参数，所述的开始扫描时间为上述胶体金免疫层析试剂条产品的检测带光密度值与浓度之间呈最佳线性关系的时间，数据处理装置控制扫描装置对试剂条进行扫描，并将采集到的光信号经光电及模/数转换，转换为数字信号，通过接口传输回数据处理装置，数据处理装置自动对试剂条上的质控带和检测带处的光密度值进行识别，并进行浓度计算和技术分析后，将结果传输给输出装置；

15 所述的扫描装置为 CIS 接触式图像传感器，其发光体由 300-600 个紧密排列的红、蓝、绿三色 LED 灯排组成，LED 灯的波长范围为 625~430nm。

2、根据权利要求 1 所述的胶体金免疫层析定量检测装置，其特征在于：数据处理装置自动对质控带和检测带处于 450nm 波长的光密度值进行识别。

3、根据权利要求 1 所述的胶体金免疫层析定量检测装置，其特征在于：试剂条上包被的检测带的宽度为 1~6mm。

20 4、采用权利要求 1 所述的定量检测装置进行检测的胶体金免疫层析定量检测方法，其特征在于包括以下步骤：

a) 将 IC 卡上贮存的胶体金免疫层析试剂条包被的质控带金标抗体浓度 C_{质控}、扫描装置开始扫描时间读入数据处理装置中；

b) 把点有待检测样品的试剂卡放入扫描装置中，并自动开始计时；

25 c) 到达扫描时间时，数据处理装置驱动扫描装置 CIS 接触式图像传感

器，对试剂条进行扫描，并将扫描得到的光信号经光电及模/数转换后，转换为数字信号，传输给数据处理装置；

d) 数据处理装置自动识别数字信号中的质控带光密度值和检测带光密度值，并分别得到 450nm 波长处的质控带光密度值 $OD_{\text{质控}}$ 和检测带光密度值

5 $OD_{\text{检测}}$ ；

e) 根据 $OD_{\text{质控}}$ 、 $OD_{\text{检测}}$ 和 $C_{\text{质控}}$ 的数值，计算得到检测带浓度 $C_{\text{检测}}$ ，并进而得到技术分析数据；

f) 将分析结果传输给输出装置，输出结果。

胶体金免疫层析定量检测装置及定量检测方法

一、所属技术领域

5 本发明涉及一种医学临床检测用装置，具体是涉及一种可以进行全定量和半定量检测的胶体金免疫层析检测装置，本发明还涉及一种用于该检测装置的检测方法。

二、背景技术

胶体金免疫层析法（GICA）是近几年来国外医学界兴起的一种快速临床
10 诊断技术，它的特点是单人份测定，简单、快速，除商品试剂外不需要任何仪器设备，几分钟即可用肉眼观察结果，保存时间长。GICA 的试剂品种也日趋丰富，目前已多达数十种，包括甲胎蛋白（AFP）、人绒毛膜促性腺激素（hCG）、促黄体生成激素（LH）、乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、可卡因（Cocaine）、大麻（Maruana）等，并有继续发展的趋势。

15 由于目前的临床检验仅靠目测，因此胶体金免疫层析法测定一般只能用于定性判断，应用范围受到了很大的限制。最近由于原料的精选和制作工艺的改进，已经能够制备出可用于半定量和全定量测定的 GICA 试剂，使定量检测成为了可能。

然而到目前为止，还没有一种可以用于自动定量的胶体金免疫层析装置
20 问世，更没有一种与之相配套的胶体金免疫层析定量检测方法。而且现有的试剂条由于质控带包被的浓度不确定，也不能直接用于进行定量检测。

三、发明内容

本发明的目的就是提供一种可以适合于全定量和半定量检测使用的胶体金免疫层析定量检测装置。

提供一种用于该定量检测装置的胶体金免疫层析定量检测方法，是本发明的另一发明目的。

本发明的胶体金免疫层析定量检测装置是由胶体金免疫层析试剂条、试剂板、扫描装置、数据处理装置、输出装置和 IC 卡几部分组成的。

5 胶体金免疫层析试剂条固定粘贴在试剂板上，与试剂板共同构成供定量检测使用的试剂卡，在试剂条上从前向后，各部分之间首尾互相衔接地依次排列有加样区、玻璃纤维膜区、硝酸纤维素膜区和吸水纸区，玻璃纤维膜区上吸附有干燥的金标抗原，硝酸纤维素膜区上包被有已知金标抗体浓度的质控带和加宽至 1~6mm 的检测带。

10 可以在试剂板上粘贴一条试剂条制成标准试剂卡，也可以在试剂板上平行粘贴两条试剂条，制成二联试剂卡。试剂条上可以包被一条质控带制成单质控试剂条，也可以包被两条质控带制成双质控试剂条。

在 IC 卡上存贮有质控带包被金标抗体的浓度，以及扫描装置开始进行扫描的时间等参数，数据处理装置可以读取 IC 卡上的参数并贮存在存贮器
15 中。

数据处理装置控制扫描装置对试剂卡上的试剂条进行扫描，并将采集到的光信号经光电及模/数转换，转换为数字信号，通过接口传输回数据处理装置，数据处理装置自动对质控带和检测带处的光密度值进行识别、并根据贮存的质控带包被浓度进行检测带的浓度计算和技术分析，将结果传输给输出
20 装置。

扫描装置为 CIS 接触式图像传感器。CIS 接触式图像传感器是一种新的光学采样技术，其发光体由 300~600 个紧密排列的红、蓝、绿三色 LED 灯排组成，这些 LED 灯所发出的光混合在一起就产生了标准的白色光源，光源直接照射到质控带和检测带上，其反射光通过导光管直接被多晶片传感器
25 所接收，产生高保真的采样信号。因此，CIS 属于点对点的采样方式，不会

产生由于光学的多次反射而带来的信号失真，同时，CIS 还是无景深的平面图像采样，也不会出现采样所引起的背景干扰等问题。

胶体金免疫层析试剂条的检测带因金子颗粒直径大小的差异，其颜色的对应波长大约在 600~700nm 和 400~450nm 范围之间，针对检测带的波长范围，通常把 LED 灯的波长设定在 625~430nm 的范围内。

由扫描装置采集到的光信号经光电及模/数转换后，将数字信号通过接口传输回数据处理装置，数据处理装置在 CPU 的统一管理下，首先对质控带 450nm 波长的光密度值进行自动识别，并将光密度值 $OD_{质控}$ 贮存在存贮器中，接着对检测带处于 450nm 波长的光密度值进行自动识别，并将光密度值 $OD_{检测}$ 贮存在存贮器中。

由于 GICA 所使用的抗原、抗体和胶体金等材料价格都非常昂贵，因此检测带的面积只能做的很小，几乎近于一条直线，同时在塑底和硝酸纤维素膜等材料形成的杂散背景上又存在有稀释液、样品液和胶体金等的动态渗透，使得整个显色反应始终处于一个不均匀的、没有终止的动态过程之中，检测带的光密度值与浓度之间的关系随时间变化而发生着变化。通过大量的实验观察，在显色 5 分钟以后的特定时刻，检测带的光密度值与浓度之间基本满足线性关系，此段时间进行扫描比较适宜。此时检测带的浓度值可以依据下面的公式计算出来：

$$C_{检测} = OD_{检测} \times \frac{C_{质控}}{OD_{质控}}$$

至此完成了胶体金免疫层析试剂条检测带的全定量检测。数据处理装置还可以依据全定量检测结果，对检测结果进行技术分析，并将分析判断报告输送给输出装置。

由于生产试剂条的原料的不同和生产工艺控制上的差异，每一批胶体金免疫层析试剂条产品的检测带光密度值与浓度之间呈最佳线性关系的时间

也会略有区别，因此，需要在每一批产品出厂时都测定该批产品的最佳线性关系时间，并将其作为扫描时间标识在与试剂条相配套的 IC 卡上。

传输信号的接口可以采用串行、并行或网络接线等多种方式，本发明采用了 USB 的协议方式，这样可以节省采样用扫描装置的外部电源，从而便于外出时携带装置和在线插拔使用。

本发明的胶体金免疫层析定量检测方法包括以下步骤：

- a) 将 IC 卡上贮存的胶体金免疫层析试剂条包被的质控带金标抗体浓度 $C_{\text{质控}}$ 、扫描装置开始扫描时间输入数据处理装置中；
- b) 把点有待检测样品的试剂卡放入扫描装置中，并自动开始计时；
- 10 c) 到达扫描时间时，数据处理装置驱动扫描装置 CIS 接触式图像传感器，对试剂条进行扫描，并将扫描得到的光信号经光电及模/数转换后，转换为数字信号，传输给数据处理装置；
- d) 数据处理装置自动识别数字信号中的质控带光密度值和检测带光密度值，并得到位于 450nm 波长处的质控带光密度值 $OD_{\text{质控}}$ 和检测带光密度值
- 15 $OD_{\text{检测}}$ ；
- e) 根据 $OD_{\text{质控}}$ 、 $OD_{\text{检测}}$ 和 $C_{\text{质控}}$ 的数值，计算得到检测带浓度 $C_{\text{检测}}$ ，并进而得到技术分析数据；
- f) 将分析结果传输给输出装置，输出结果。

本发明提供的胶体金免疫层析定量检测装置，可以方便地对胶体金免疫层析试剂条的检测带浓度进行定量检测，通过大量临床实验考察，结果表明其精密度和准确度均符合定量测定要求。

本发明采用 CIS 接触式图像传感器对检测带进行采样，将反射光直接转换为模拟电信号，由于是密触式采样，模拟信号很少有衰减和失真，而且试剂条的塑底和硝酸纤维素膜等不均匀所产生的背景噪音，也通过对质控带采样后期处理得到了很好的抑制和消除，采样精度大为提高。

采用胶体金免疫层析定量检测装置，能够检测到的检测带最低检测浓度可以达到 0.195mIU/mL，优于传统酶标法 0.5mIU/mL 的最低检测浓度，检测敏感性明显提高。

四、附图说明

- 5 图 1-1 至图 1-8 是本发明的定量检测装置应用于一种产前筛查检验时，数据处理装置中安装的检测系统的各操作界面示意图。

五、具体实施方式

实施例 1：

- 10 胶体金免疫层析定量检测装置由人绒毛膜促性腺激素（hCG）胶体金免疫层析试剂条、固定粘贴试剂条的试剂板、扫描装置、数据处理装置、输出装置和 IC 卡几部分组成。

- 15 试剂条上从前向后，各部分之间首尾互相衔接地依次排列有加样区、玻璃纤维膜区、硝酸纤维素膜区和吸水纸区，玻璃纤维膜区上吸附有干燥的金标抗原，硝酸纤维素膜区上包被有 50mIU/mL 浓度的 Free β -hCG 质控带和一条 5mm 宽的检测带。经出厂检测该试剂条在 7.5 分钟时线性关系最好，确定为扫描时间。将上述质控带浓度和扫描时间参数写入 IC 卡中，与试剂条配套使用。

- 20 扫描装置为 CIS 接触式图像传感器，其发光体由 300~600 个紧密排列的红、蓝、绿三色 LED 灯排组成，波长范围 625~430nm，通过 USB 接口与数据处理装置连接。

数据处理装置中安装有用于进行技术分析的工作站，并连接一个输出装置。

- 25 将 IC 卡上贮存的胶体金免疫层析试剂条包被的质控带 Free β -hCG 浓度 $C_{质控}$ 、扫描装置开始扫描时间读入数据处理装置中，并把患者的基本信息也输入数据处理装置中，把待检测样品点在试剂条的点样区，试剂条放入扫

描装置中，并启动数据处理装置，自动开始计时。

7.5 分钟时，数据处理装置驱动 CIS 接触式图像传感器，开始对试剂条进行扫描，扫描得到的光信号经光电及模/数转换为数字信号，经 USB 接口传输给数据处理装置。

- 5 数据处理装置对质控带 450nm 的光密度值进行自动识别，得到 $OD_{质控}$ ，接着对检测带 450nm 的光密度值进行自动识别，得到 $OD_{检测}$ ，根据 $OD_{质控}$ 、 $OD_{检测}$ 和 $C_{质控}$ 的数值，计算得到检测带浓度 $C_{检测}$ ，并进而通过 Free β -hCG 的浓度测试结果，由分析系统计算出相应的 MoM 值，将结果传输给输出装置输出。

10 实施例 2:

本实施例是应用胶体金免疫层析定量检测装置进行产前筛查的检测系统的操作界面的一个具体应用例。

一、系统简介

- 15 唐氏综合征 (Down's Syndrome) 是最常见的染色体异常性疾病，占受孕人数的 1%，每 700 个出生婴儿中就有 1 个唐氏综合征患儿。因为目前唐氏综合征还无法治疗，故只有进行早期诊断，终止妊娠，才能达到优生的目的。本系统采用综合筛选法，根据母体的年龄、怀孕时间、母体体重、母体血液中的甲胎蛋白 (AFP)、绒毛膜促性腺激素 (hCG) 的浓度和其它隐性因素等多项数据，采用学术界公认比较准确的评估算法，用于对妊娠中期 (14 至 23 周) 的孕妇进
20 行评估，计算出胎儿患有唐氏综合征的概率，以达到预防的目的。

本系统可以建立多个病例数据库，在每个病例数据库中用户可以方便地查找孕妇信息。本系统可以根据孕妇的信息得出评估报告，计算出各项检验指标供医生参考并给出最终评估结果。每一份评估报告都可以打印或单独保存。

图 1-1 是本系统的开始界面。

- ## 25 二、使用说明

本系统使用十分简单。用户在选择[继续]后，将进入图 1-2 所示的系统主界面。

1、 病历信息：

包括编号、取样日期、姓名、体重、出生日期、年龄、最后月经日期、
5 怀孕时间、母体血液中甲胎蛋白（AFP）浓度和绒毛膜促性腺激素（hCG）浓度。

编号是由检验医生填写的病历编号，系统还显示当前数据库中的病历总数量。在准备输入每一个病历数据之前，必须先选择[新建]按钮，否则一切输入无法保存。

10 本系统只能用于检测怀孕 14 周至 23 周的孕妇，对于小于 14 周或大于 23 周的，系统将自动进入图 1-3 或图 1-4 的报警提示。

2、 病历处理

检测报告：生成当前病历的检测报告。

新建：新建病历。

15 保存：保存当前病历到数据库中。如果用户在[新记录]的状态下使用保存功能，那么系统将保存该记录并自动进入[新记录]状态。

删除：删除当前病历。

上一条：查看上一条病历。

下一条：查看下一条病历。

20 3、 检测报告

当用户点击[检测报告]按钮时，系统生成图 1-5 所示的当前病历的检测报告。

系统根据孕妇的各项信息自动计算出 MS-AFP 的 MoM 值、hCG 的 MoM 值、患有唐氏综合征的母龄风险并给出评估结果（阴性或阳性）。阴性表示胎儿

不太可能患有唐氏综合征，而阳性表示胎儿有可能患有唐氏综合征。如系 18 三体或 13 三体阳性、神经管缺陷、hCG 单项指标过高异常等，都将在[特别提示]中提示。

关闭：关闭检测报告。

5 保存：把检测报告保存为文本文件。

打印：打印检测报告。

4、 病历数据库处理

菜单提供了对病历数据库的处理功能，每一个病历数据库可以容纳 10000 条以上病历信息。系统窗口的标题栏显示当前数据库的文件名，其界面如图 1-6 所示。

新建数据库：建立一个新的病历数据库。

打开数据库：打开一个现有病历数据库。

保存数据库：保存当前病历数据库。

另存为：制作当前病历数据库的副本。

15 按姓名查找：按孕妇姓名查找病历。

按记录查找：按记录编号查找病历。

5、其它

退出：退出本系统。

帮助：查看使用说明（图 1-7）。

20 关于：关于本系统的技术咨询信息（图 1-8）。

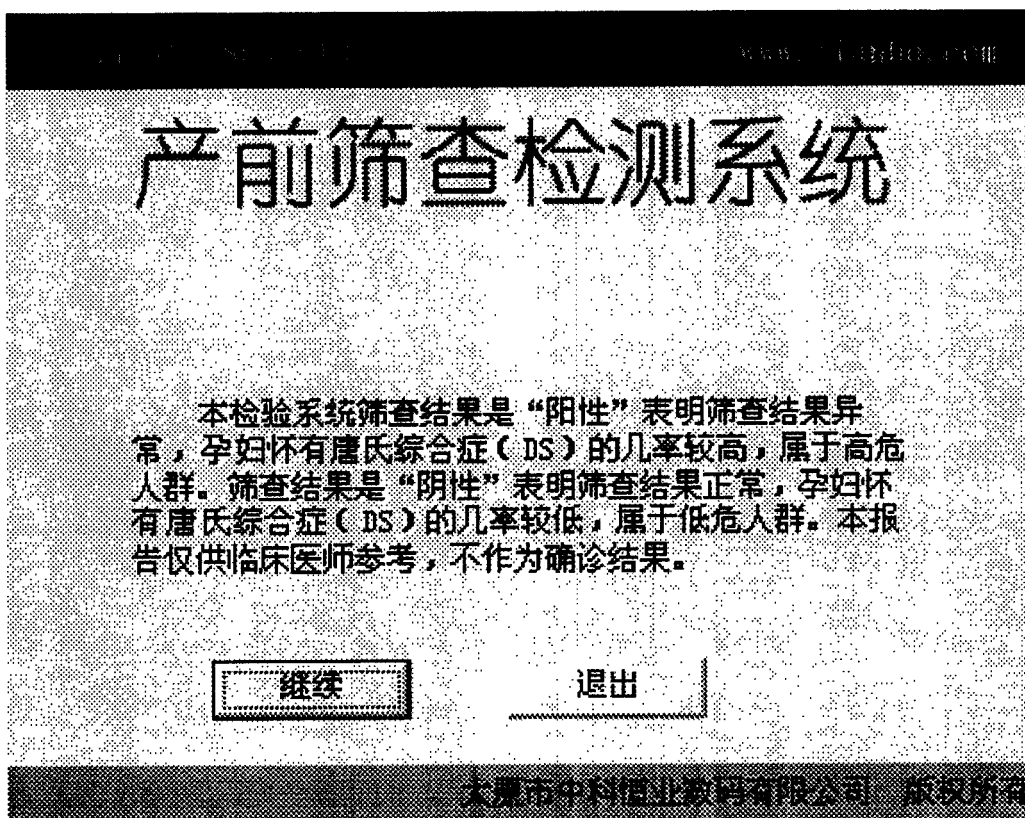


图 1-1

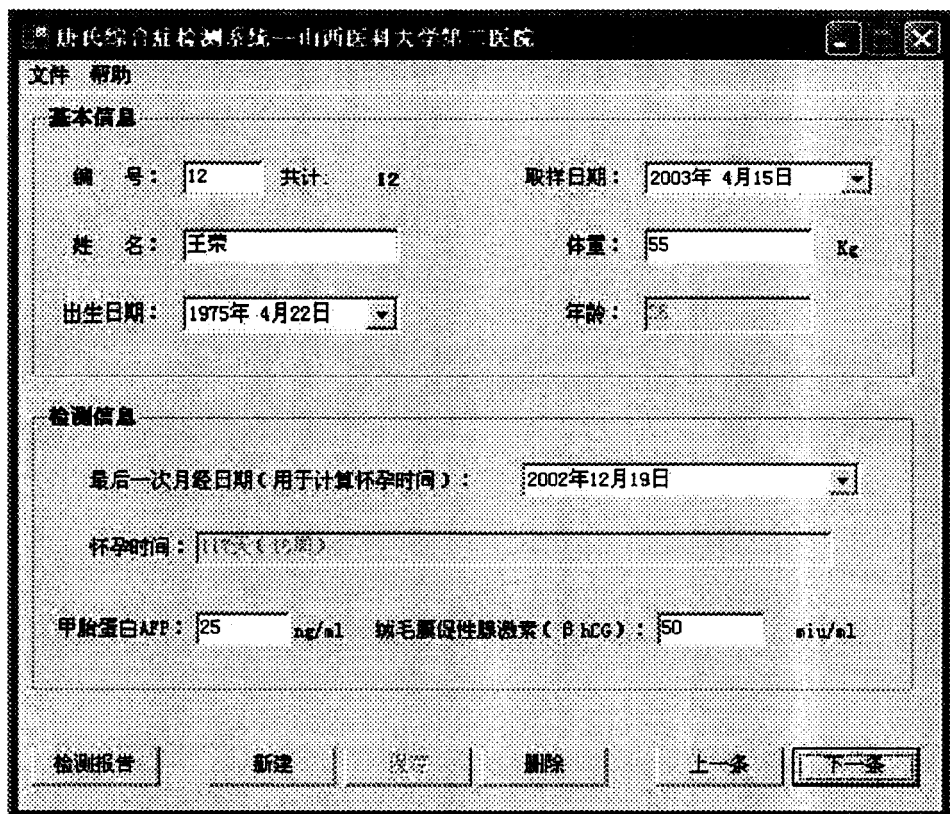


图 1-2

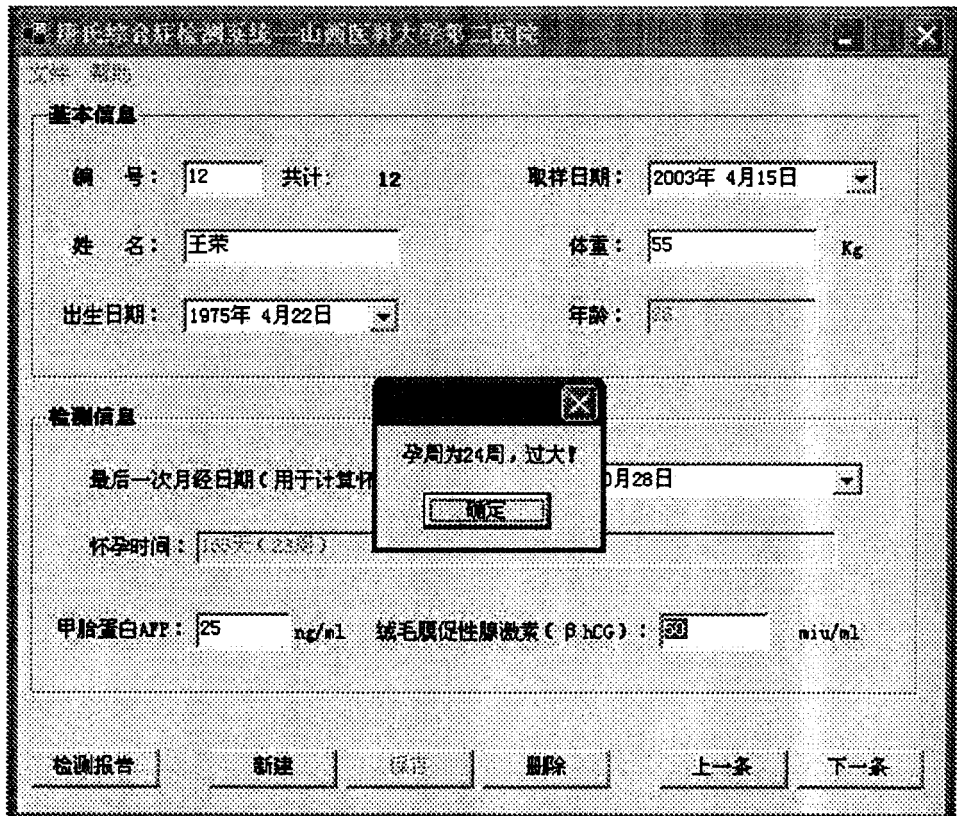


图 1-3

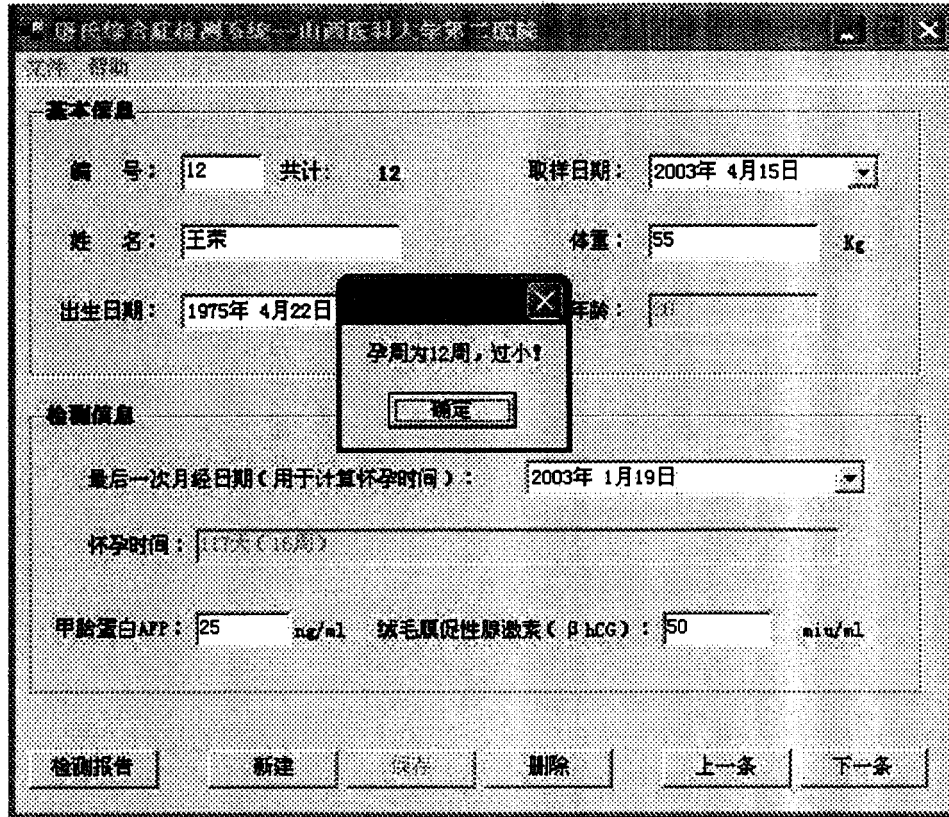


图 1-4

山西医科大学第二医院

唐氏综合症检验报告

编号: 12

| | | | | | | | | | |
|----------|------|------------|------|----|--------|------|----------------|---------|----|
| 姓名 | 王荣 | 年龄 | 28 | 孕周 | 16 | 取样日期 | 2003-4-15 0:00 | 体重(kg) | 55 |
| AFP(MoM) | 1.54 | β Hcg(MoM) | 0.52 | 结果 | 21三体阴性 | | 母龄风险 | 1: 1268 | |
| 特别提示 | | | | | | | | | |
| 建议: | | | | | | | | | |
| 检验科室: | | | | | 检验者签字 | | | | |
| | | | | | 报告日期: | | | | |

特别说明: 筛查结果是“阳性”表明筛查结果异常, 孕妇怀有唐氏综合征(DS)胎儿的几率较高, 属于高危人群。筛查结果是“阴性”表明筛查结果正常, 孕妇怀有唐氏综合征(DS)胎儿的几率较低, 属于低危人群。当特别提示中出现18或13三体阳性, 表明孕妇怀有18或13三体综合征胎儿的几率较高, 属高危人群。本报告仅供临床医师参考, 不作为确诊结果。

图 1-5

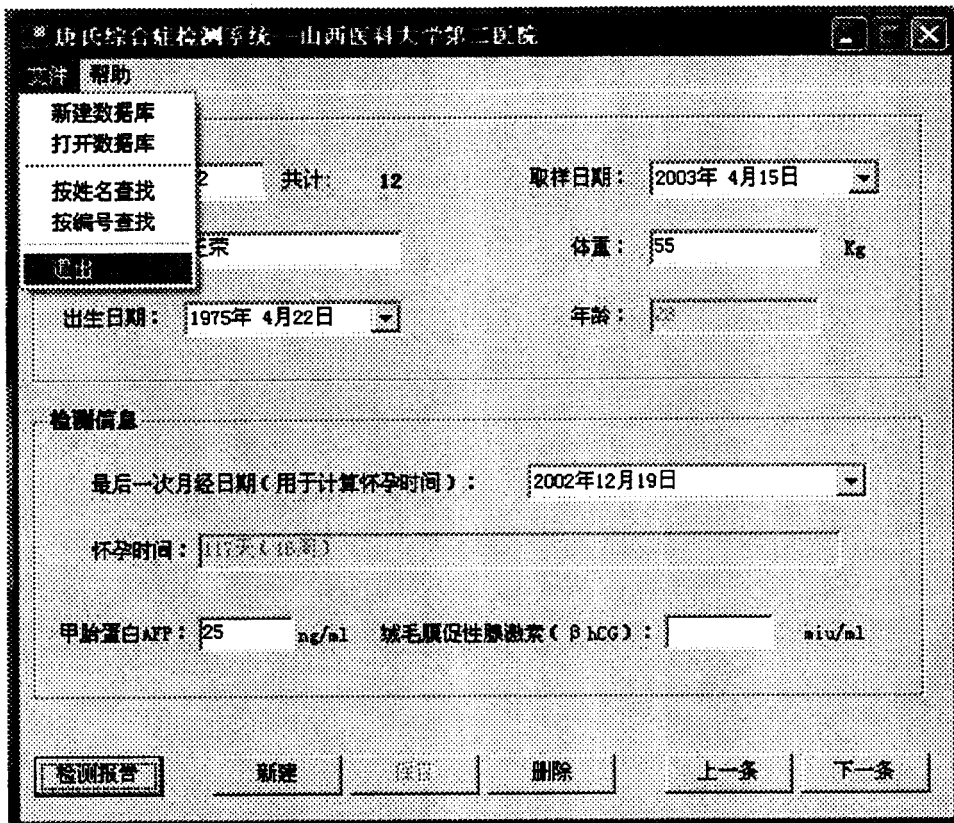


图 1-6

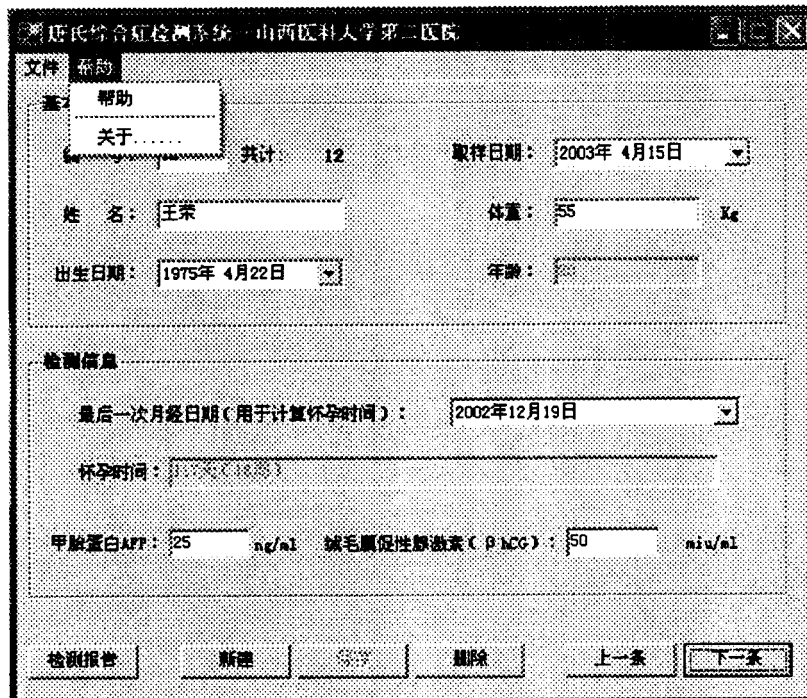


图 1-7

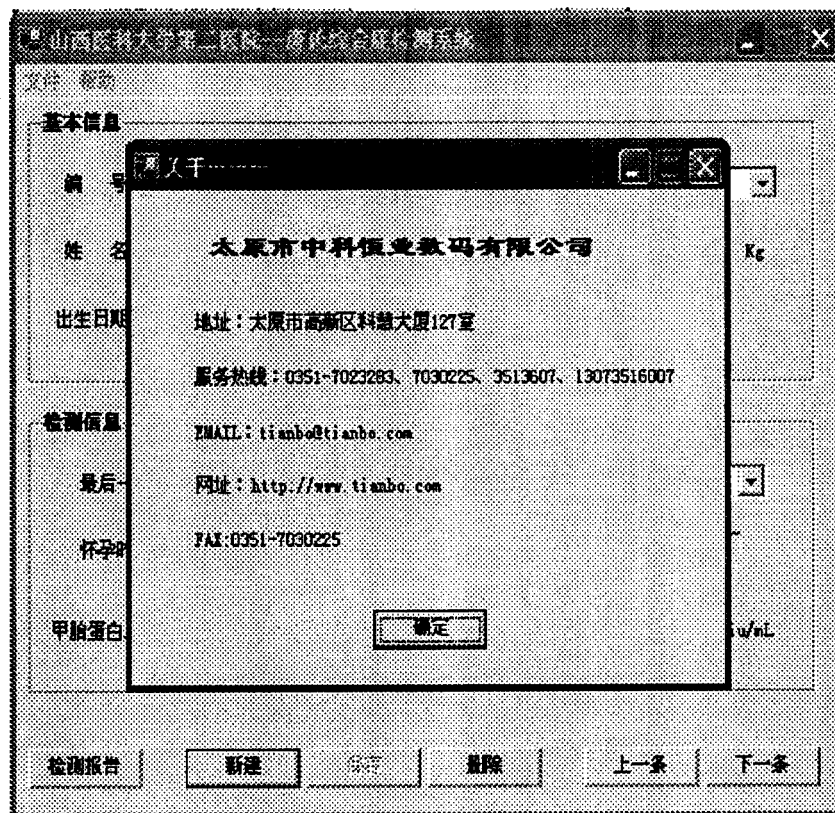


图 1-8

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 胶体金免疫层析定量检测装置及定量检测方法 | | |
| 公开(公告)号 | CN1198134C | 公开(公告)日 | 2005-04-20 |
| 申请号 | CN03137101.9 | 申请日 | 2003-06-04 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 苏向东 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 苏向东 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 苏向东 | | |
| [标]发明人 | 苏向东 郭春华 苏玥 | | |
| 发明人 | 苏向东 郭春华 苏玥 | | |
| IPC分类号 | G01N21/27 G01N33/53 G01N33/531 G01N33/543 G01N33/558 | | |
| 代理人(译) | 李毅 | | |
| 其他公开文献 | CN1455242A | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明涉及一种胶体金免疫层析检测装置和检测方法。该检测装置由试剂条、试剂板、扫描装置、数据处理装置、输出装置和IC卡几部分组成，包被有质控带和检测带的试剂条固定粘贴在试剂板上，IC卡上存贮有质控带浓度及扫描时间，数据处理装置读取IC卡上的参数后控制扫描装置对试剂条进行扫描，并将采集到的信号传输回数据处理装置，对质控带和检测带光密度值进行识别、浓度计算和技术分析，结果传输给输出装置。本发明的检测装置可以方便地对胶体金免疫层析试剂条检测带浓度进行定量检测，精密度和准确度均符合定量测定要求。

$$C_{\text{检测}} = OD_{\text{检测}} \times \frac{C_{\text{质控}}}{OD_{\text{质控}}}$$