



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107850591 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(21)申请号 201680042979.6

(22)申请日 2016.07.25

(30)优先权数据

62/195,878 2015.07.23 US

62/214,773 2015.09.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/043873 2016.07.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/015662 EN 2017.01.26

(71)申请人 HYCOR生物医学有限责任公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 马克·戴维·范·克利夫

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51)Int.Cl.

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/564(2006.01)

G01N 33/543(2006.01)

G01N 33/68(2006.01)

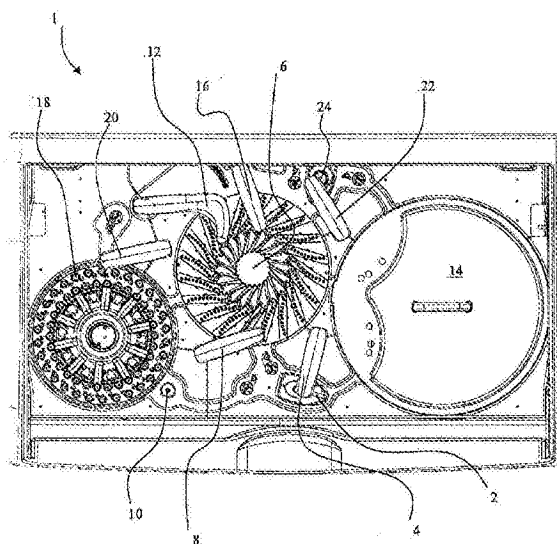
权利要求书3页 说明书14页 附图9页

(54)发明名称

在板上的套件

(57)摘要

本文描述了混合用于诊断试验的多种单独的捕获试剂的方法和装置。在一个实施方式中，用于光学分析患者样品的系统包括：储存多种捕获试剂和多个顺磁性颗粒的自动化免疫化学分析仪；用户界面，其被配置为允许选择两种或更多种捕获试剂的组合；和逻辑执行器，其被配置为引起所述自动化免疫化学分析仪(i)将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起，(ii)使所述两种或更多种捕获试剂的组合的混合物与所述顺磁性颗粒结合，(iii)使所述患者样品与两种或更多种捕获试剂的组合的结合混合物结合；和(iv)光学分析所述患者样品。



1. 一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多重分析底物的系统,所述系统包括: 仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,和多个顺磁性颗粒,其中所述仪器包括:

(a) 用户界面,其被配置为允许基于用户的输入从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和

(b) 逻辑执行器,其被配置为引起所述仪器 (i) 将所述两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并 (ii) 使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合与所述顺磁性颗粒结合,使得所述分析底物不具有与之相关的任何未结合的捕获试剂; 其中至少一种分析底物由所述仪器形成。

2. 权利要求1所述的系统,其中所述仪器适于同时制备多种定制分析底物。

3. 权利要求2所述的系统,其中针对相同的疾病谱同时制备所述多种定制分析底物。

4. 权利要求3所述的系统,其中针对不同的疾病谱同时制备所述多种定制分析底物。

5. 权利要求1所述的系统,其中所述免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。

6. 权利要求1所述的系统,其中所述仪器是自动化免疫化学分析仪。

7. 权利要求1所述的系统,其中所述逻辑执行器被配置为限制所述用户界面允许选择的捕获试剂的数量。

8. 权利要求7所述的系统,其中所述逻辑执行器被配置为基于所述自动化免疫化学分析仪内的所述捕获试剂的可用性来限制所述用户界面允许选择的捕获试剂的数量。

9. 权利要求1所述的系统,其中所述逻辑执行器被配置为在进行选择时调整所述用户界面允许选择的捕获试剂的数量。

10. 权利要求1所述的系统,其中所述逻辑执行器被配置为储存两种或更多种捕获试剂的多种预编程的组合以使用所述用户界面进行选择。

11. 权利要求10所述的系统,其中将所述多种预编程的组合按所述疾病谱进行分类。

12. 权利要求1所述的系统,其中所述疾病谱是过敏疾病谱、传染性疾病谱或自身免疫疾病谱。

13. 权利要求10所述的系统,其中将所述多种预编程的组合按免疫原类型进行分类。

14. 权利要求1所述的系统,其中通过单独选择所述组合中的每种捕获试剂来选择两种或更多种捕获试剂的组合。

15. 权利要求1所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是2-10种捕获试剂的组合。

16. 权利要求15所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是三种或更多种捕获试剂的组合。

17. 权利要求15所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是四种或更多种捕获试剂的组合。

18. 权利要求1所述的系统,其中所述逻辑执行器被配置为:如果使用两种或更多种捕获试剂的组合的检测返回阳性结果,则使所述自动化免疫化学分析仪使用所述两种或更多种捕获试剂中的至少一种来进行另外的分析。

19. 一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多重分析底物的方法,所述方法包括: 提供仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,其中

所述仪器包括：

(a) 用户界面,其被配置为允许基于用户的输入从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和

(b) 逻辑执行器,其被配置为引起所述仪器(i)将所述两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并(ii)使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合与所述顺磁性颗粒结合;

从与所述仪器相关联的图形用户界面(GUI)中选择至少一种疾病谱,并且其中所述仪器从可用的多种可选捕获试剂中选择两种或更多种捕获试剂的组合;

将所述两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂添加到含有顺磁性颗粒的容器中;和

洗涤捕获试剂和顺磁性颗粒的复合物,使得未结合的捕获试剂被去除;

从而形成至少一种分析底物。

20. 权利要求19所述的方法,其中所述免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。

21. 权利要求19所述的方法,其包括缩小可用于选择的捕获试剂的数量。

22. 权利要求19所述的方法,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合包含2-10种捕获试剂的组合。

23. 权利要求22所述的方法,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是三种或更多种捕获试剂的组合。

24. 权利要求22所述的方法,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是四种或更多种捕获试剂的组合。

25. 权利要求19所述的方法,其中从所述多种可选捕获试剂中选择包括从两种或更多种捕获试剂的多种预编程组合中选择。

26. 权利要求19所述的方法,其中从所述多种可选捕获试剂中选择包括从所述多种可选捕获试剂中分别选择每种捕获试剂。

27. 权利要求19所述的方法,其包括:如果使用两种或更多种捕获试剂的组的检测返回阳性结果,则使用分别来自所述组合中的两种或更多种捕获试剂中的至少一种来制备另外的分析底物。

28. 一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多种分析底物的系统,所述系统包括:

仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,和

多个顺磁性颗粒;

其中所述仪器包括:

图形用户界面,其允许用户输入疾病谱数据;

选择模块,其允许从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和

混合模块,其(i)将所述两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并(ii)使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组的混合物与所述顺磁性颗粒结合,使得所述分析底物不具有与之相关的任何未结合的捕获试剂;

其中至少一种分析底物由所述仪器形成。

29. 权利要求28所述的系统,其中所述免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。

30. 权利要求28所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合包含2-10种捕获试剂的组合。

31. 权利要求30所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是三种或更多种捕获试剂的组合。

32. 权利要求30所述的系统,其中所述两种或更多种捕获试剂的组合是四种或更多种捕获试剂的组合。

33. 权利要求28所述的系统,其包括储存所述多种捕获试剂的位置的库存追踪模块。

34. 权利要求33所述的系统,其中所述库存追踪模块将所述多种捕获试剂的位置传送到:(i)所述选择模块;(ii)所述混合模块;和(iii)分析模块中的至少一个。

35. 权利要求28所述的系统,其包括补充所述多种捕获试剂的库存补充模块。

36. 权利要求28所述的系统,其中如果所述两种或更多种捕获试剂的组合的检测返回阳性结果,则分析模块指示所述混合模块混合两种或更多种捕获试剂的第二组合。

37. 权利要求28所述的系统,其中所述选择模块允许分别选择所述两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂。

38. 权利要求28所述的系统,其中所述选择模块允许从两种或更多种捕获试剂的多种预编程组合中选择两种或更多种捕获试剂的组合。

在板上的套件

技术领域

[0001] 本公开一般涉及用于进行诊断试验的方法和装置,更具体地涉及混合用于诊断试验的多种单独的捕获试剂的方法和装置。

技术背景

[0002] 许多免疫化学分析系统要求患者的生物样品(例如血清或血浆)中的分析物分子附着于顺磁性颗粒。为了使感兴趣的分析物分子与顺磁性颗粒结合,首先使捕获试剂与顺磁性颗粒结合,然后使患者样品与捕获试剂结合。然而,通过这种系统进行的分析相对缓慢且效率低,这是因为系统不能向用户提供定制多种捕获试剂的混合物的能力,从而不能针对不同类型的感兴趣分析物分子优化患者样品的分析。

[0003] 发明概述

[0004] 本文描述了混合用于诊断试验的多种单独的捕获试剂的方法和装置,使得可针对不同类型的感兴趣的分析物分子优化患者样品的分析。

[0005] 本文公开了一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多分析底物的系统,所述系统包括:仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,和多个顺磁性颗粒,其中所述仪器包括:(a) 用户界面,其被配置为允许基于用户的输入从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和(b) 逻辑执行器,其被配置为引起所述仪器(i) 将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并(ii) 使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合与所述顺磁性颗粒结合;其中至少一种分析底物由所述仪器形成。

[0006] 在所述系统的其他实施方式中,所述仪器适于同时制备多种定制分析底物。在其他实施方式中,针对相同的疾病谱同时制备所述多种定制分析底物。在其他实施方式中,针对不同的疾病谱同时制备所述多种定制分析底物。在一些实施方式中,免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。

[0007] 在其他实施方式中,所述仪器是自动化免疫化学分析仪。在其他实施方式中,逻辑执行器被配置为限制用户界面允许选择的捕获试剂的数量。在其他实施方式中,逻辑执行器被配置为基于自动化免疫化学分析仪内的捕获试剂的可用性来限制用户界面允许选择的捕获试剂的数量。在其他实施方式中,逻辑执行器被配置为在进行选择时调整所述用户界面允许选择的捕获试剂的数量。在一些实施方式中,逻辑执行器被配置为储存用于使用用户界面进行选择的两种或更多种捕获试剂的多种预编程的组合。

[0008] 在其他实施方式中,将所述多种预编程的组合按疾病谱进行分类。在其他实施方式中,疾病特征是过敏疾病谱、传染性疾病谱或自身免疫疾病谱。在其他实施方式中,将多种预编程的组合按免疫原类型进行分类。在其他实施方式中,通过单独选择组合中的每种捕获试剂来选择两种或更多种捕获试剂的组合。在一些实施方式中,两种或更多种捕获试剂的组合是2-10种捕获试剂的组合。在其他实施方式中,逻辑执行器被配置为:如果使用两种或更多种捕获试剂的组合的检测返回阳性结果,则使所述自动化免疫化学分析仪使用所

述两种或更多种捕获试剂中的至少一种来进行另外的分析。

[0009] 本文还公开了一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多种分析底物的方法,所述方法包括:提供仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,其中所述仪器包括:(a) 用户界面,其被配置为允许基于用户的输入从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和(b) 逻辑执行器,其被配置为引起所述仪器(i) 将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并(ii) 使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合与所述顺磁性颗粒结合;从与所述仪器相关联的图形用户界面(GUI) 中选择至少一种疾病谱,并且其中所述仪器从可用的多种可选捕获试剂中选择两种或更多种捕获试剂的组合;将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂添加到含有顺磁性颗粒的容器中;从而形成至少一种分析底物。

[0010] 在其他实施方式中,免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。在其他实施方式中,所述方法包括缩小可用于选择的捕获试剂的数量。在其他实施方式中,两种或更多种捕获试剂的组合包含2-10种捕获试剂。在一些实施方式中,从所述多种可选捕获试剂中选择包括从两种或更多种捕获试剂的多种预编程组合中选择。在某些实施方式中,从多种可选捕获试剂中选择包括从所述多种可选捕获试剂中单独选择每种捕获试剂。在其他实施方式中,所述方法包括:如果使用两种或更多种捕获试剂的组合的检测返回阳性结果,则使用分别来自所述组合中的两种或更多种捕获试剂中的至少一种来制备另外的分析底物。

[0011] 本文还公开了一种用于原位制备可针对特定疾病谱定制的多种分析底物的系统,所述系统包括:仪器,其被配置为储存多种捕获试剂,每种捕获试剂均对免疫原具有特异性,和多个顺磁性颗粒;其中所述仪器包括:(a) 图形用户界面,其允许用户输入疾病谱数据;(b) 选择模块,其允许从所述多种捕获试剂中选择一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的组合;和(c) 混合模块,其(i) 将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起,并(ii) 使所述一种捕获试剂或者两种或更多种捕获试剂的混合物与所述顺磁性颗粒结合;其中至少一种分析底物由所述仪器形成。

[0012] 在其他实施方式中,免疫原选自过敏原、传染病抗原和自身抗原。在其他实施方式中,两种或更多种捕获试剂的组合包含2-10种捕获试剂。在其他实施方式中,所述系统包括储存多种捕获试剂的位置的库存追踪模块。在一些实施方式中,库存追踪模块将多种捕获试剂的位置传送到:(i) 选择模块;(ii) 混合模块;和(iii) 分析模块中的至少一个。

[0013] 在其他实施方式中,所述系统包括补充多种捕获试剂的库存补充模块。在其他实施方式中,如果两种或更多种捕获试剂的组合的检测返回阳性结果,则所述分析模块指示所述混合模块混合两种或更多种捕获试剂的第二组合。在其他实施方式中,选择模块允许单独选择两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂。在一些实施方式中,选择模块允许从两种或更多种捕获试剂的多种预编程组合中选择两种或更多种捕获试剂的组合。

附图简介

[0014] 现在将仅参考附图通过举例更详细地解释本公开的实施方式,其中:

[0015] 图1是根据本公开的自动化免疫化学分析仪和试剂系统的一种实施方式的俯视图;

[0016] 图2是根据本公开的进行诊断试验的方法的一种实施方式的示意图;

[0017] 图3A至3C示出了可以与图2的方法一起使用的图形用户界面的一种实施方式；

[0018] 图4A和4B是根据本公开的进行诊断试验的方法的实施方式的示意图；

[0019] 图5A和5B是根据本公开的进行诊断试验的方法的实施方式的示意图；

[0020] 图6是根据本公开的进行诊断试验的方法的一种实施方式的示意图；

[0021] 图7是可被控制以进行图2至6的方法的系统的实施方式的示意图。

[0022] 详细说明

[0023] 在详细描述本公开的说明性系统和方法之前，在本文中应理解并认识到：本公开涉及原位制备分析底物的方法和装置，其中通过混合多种单独的捕获试剂来形成分析底物以针对不同类型的感兴趣的分析物分子（特别是针对与免疫原结合的分子）优化诊断试验。通常，所述系统利用普通的顺磁性颗粒，例如磁珠或微颗粒，其在洗涤过程中通过磁体被拉到反应试杯（cuvette）壁上，使得可以从所述试杯中吸取液体。

[0024] 在本文中使用时，术语“原位”是指通过本文所公开的系统 and 装置制备分析底物，并明确排除了手动制备分析底物。

[0025] 在本文中使用时，术语“免疫原”是指个体会对其产生可检测的免疫应答的抗原。为了本公开的目的，检测患者血液中存在的免疫原结合分子与免疫原的结合。示例性免疫原包括但不限于过敏原、传染病抗原和自身抗原。免疫原可以是蛋白质、糖蛋白、碳水化合物、脂质、糖脂或核酸。另外，术语“免疫原”可以指本文所公开的自身抗原、过敏原或传染剂抗原之一的片段。

[0026] 示例性过敏原包括但不限于食物过敏原（即花生、大豆、贝类等）、植物过敏原（即花粉、毒橡树、草、杂草、树等）、昆虫过敏原（即蜂毒等）、动物过敏原（即羊毛、毛皮、皮屑等）、药物（即青霉素、磺胺类、水杨酸酯等）、霉菌孢子、香料、乳胶、金属、木材等。

[0027] 传染剂包括但不限于细菌、病毒、类病毒、朊病毒、线虫（例如蛔虫、蛲虫）、寄生虫（例如疟疾、绦虫）和真菌（例如酵母、癣）。在本文中使用时，术语“传染剂”、“病原体”、“病原微生物”和“微生物”均指上文列出的传染剂。来自传染剂的抗原可以是来自传染剂的任何分离的蛋白质、糖蛋白、核酸、酶、脂质、脂糖或其组合。抗原还可以包括来自传染剂的提取物或均质制品，其包含多个不同的抗原片段。

[0028] 自身抗原的例子包括但不限于核抗原（抗核抗体（ANA）的靶标）、聚集蛋白聚糖、丙氨酰-tRNA合成酶（PL-12）、 $\alpha\beta$ 晶体蛋白、 α 胞衬蛋白（Sptan 1）、 α -辅肌动蛋白、 α 1抗胰凝乳蛋白酶、 α 1抗胰蛋白酶、 α 1微球蛋白、 α IsoIase、氨酰基-tRNA合成酶、淀粉状蛋白（例如淀粉状蛋白 β 、淀粉状蛋白P）、膜联蛋白（例如膜联蛋白II、膜联蛋白V）、载脂蛋白（例如ApoB、ApoE、ApoE4、ApoJ）、水通道蛋白（例如AQP1、AQP2、AQP3、AQP4）、杀菌/渗透性增加蛋白（BPI）、 β -珠蛋白前体BP1、 β -肌动蛋白、 β -乳球蛋白A、 β 2-糖蛋白I、 β 2-微球蛋白、血型抗原（例如Rh血型抗原、I血型抗原、ABO血型抗原）、C反应蛋白（CRP）、钙调蛋白、钙网蛋白、心磷脂、过氧化氢酶、组织蛋白酶B、着丝粒蛋白（例如CENP-A、CENP-B）、硫酸软骨素、染色质、胶原蛋白（例如I、II、III、IV、V、VI型胶原蛋白）、补体成分（例如C1q、C3、C3a、C3b、C4、C5、C6、C7、C8、C9）、细胞色素C、细胞色素P450 2D6、细胞角蛋白、核心蛋白聚糖、硫酸皮肤素、DNA（例如双链DNA、单链DNA）、DNA拓扑异构酶I、Epstein-Barr核抗原1（EBNA1）、弹性蛋白、内毒素（entaktin）、可提取的核抗原（Ro、La、Sm、RNP、ScI-70、Jo1）、因子I、因子P、因子B、因子D、因子H、因子X、纤维蛋白原（例如纤维蛋白原IV、纤维蛋白原S）、纤连蛋白、亚胺甲基转移环

化脱氢酶(LC-1)、麦醇溶蛋白和酰胺化麦醇溶蛋白肽(DGP)、gp210核包膜蛋白、GP2(主要酶原颗粒膜糖蛋白)、糖蛋白gpIIb/IIIa、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、糖化白蛋白、甘油醛3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、触珠蛋白A2、热休克蛋白(例如Hsp60、HSP70)、血蓝蛋白、肝素、组蛋白(例如组蛋白H1、H2A、H2B、H3、H4)、组氨酰-tRNA合成酶(Jo-1)、透明质酸酶、免疫球蛋白、胰岛素、胰岛素受体、整联蛋白(例如整联蛋白 $\alpha_1\beta_1$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 、 $\alpha_7\beta_1$ 、 $\alpha_L\beta_2$ 、 $\alpha_M\beta_2$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 、 $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_8$ 、 $\alpha_6\beta_3$ 、 $\alpha_1\beta_1$)、间质视黄醇结合蛋白3、内因子、Ku(p70/p80)、乳酸脱氢酶、层粘连蛋白、肝胞液抗原I型(LC1)、肝/肾微粒体抗原1(LKM1)、溶菌酶、黑素瘤分化相关蛋白5(MDA5)、Mi-2(染色质域螺旋酶DNA结合蛋白4)、线粒体蛋白(例如M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9、BCOADC-E2、OGDC-E2、PDC-E2)、毒蕈碱受体、髓磷脂相关糖蛋白、肌球蛋白、髓磷脂碱性蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白、髓过氧化物酶(MPO)、类风湿因子(IgM抗IgG)、神经元特异性烯醇化酶、烟碱乙酰胆碱受体 α 链、核仁素、核孔蛋白(例如Nup62)、核小体抗原、PM/ScI100、PM/ScI 75、胰腺 β -细胞抗原、胃蛋白酶原、过氧化物氧化还原酶1、磷酸葡萄糖异构酶、磷脂、磷脂酰肌醇、血小板衍生生长因子、聚合酶 β (POLB)、钾通道KIR4.1、增殖细胞核抗原(PCNA)、蛋白酶-3、蛋白脂质蛋白、蛋白多糖、凝血酶原、恢复蛋白、视紫红质、核糖核酸酶、核糖核蛋白(例如Ro、La、snRNP、scRNP)、核糖体、核糖体磷酸化蛋白(例如P0、P1、P2)、RNA(双链RNA、单链RNA)、Sm蛋白(例如SmB、SmB'、SmD1、SmD2、SmD3、SmF、SmG、SmN)、Sp100核蛋白、SRP54(信号识别颗粒54kDa)、选择素(selectin)、平滑肌蛋白、鞘磷脂(sphingomyelin)、链球菌抗原、超氧化物歧化酶、滑膜关节蛋白、T1F1 γ 胶原、苏氨酰-tRNA合成酶(PL-7)、组织转谷氨酰胺酶、甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白、促甲状腺激素受体、转铁蛋白、丙糖磷酸异构酶、微管蛋白、肿瘤坏死因子 α 、拓扑异构酶、U1-dnRNP 68/70kDa、U1-snRNP A、U1-snRNP C、U-snRNP B/B'、泛素、血管内皮生长因子、波形蛋白和玻连蛋白。

[0029] 在本文中使用时,术语“分析底物”是指一种或多种捕获试剂和顺磁性颗粒的复合物。分析底物基本上不含未结合的捕获试剂。

[0030] 在本文中使用时,术语“疾病谱”是指关于患者的一种症状、一组症状、疾病诊断或其他信息,其将允许选择捕获试剂。例如,具有过敏症状的受试者将具有需要检测一种或多种环境过敏原、食物过敏原、植物过敏原等的过敏疾病谱。

[0031] 在本文中使用时,术语“同时”是指系统和仪器同时生成多种分析底物的能力,而不需要等待一种分析底物完成,然后才能够生成下一种分析底物。

[0032] 在方法开始时,用一种或多种捕获试剂涂布顺磁性颗粒,所述捕获试剂最终将结合患者血液样品中感兴趣的分析物分子。在示例性实施方式中,捕获分子是结合患者血液样品中的免疫原结合分子(分析物)例如抗体的免疫原。在捕获试剂与顺磁性颗粒结合并且试杯经历洗涤过程之后,将患者样品和任选的稀释剂(如果需要的话)添加到反应试杯中的颗粒中并孵育。这允许患者血液样品中感兴趣的分析物与一种或多种捕获试剂结合,所述捕获试剂又与顺磁性颗粒的表面结合。

[0033] 在患者样品孵育期之后,进行另一个洗涤过程以去除任何过量的或未结合的样品,然后将偶联物和发光标记添加到试杯中。当添加到试杯中时,可以预期:在孵育期之后,偶联物的某些部分将与顺磁性颗粒上的捕获试剂/样品复合物结合。然后使颗粒经受另一个洗涤过程以去除任何未结合的偶联物,之后将发光标记添加到反应试杯中并孵育短时间以允许化学发光辉光反应达到平衡。达到平衡后,可以进行样品的发光和荧光读数。

[0034] 图1示出了根据本公开的自动化免疫化学分析仪1的一种实施方式的各种组件。自动化免疫化学分析仪1可以采集分析物样品,创建允许其与顺磁性颗粒结合的环境,进行多个清洗步骤,然后对分析物样品的发光信号进行定量和归一化。这可以通过自动化过程实现,所述自动化过程利用漩涡振荡器2、R1移液器4、反应转子6、光学移液器8、光学盒10、多冲洗移液器12、试剂转子14、单冲洗移液器16、样品转子18、样品移液器20、R2移液器22和混合的底物容器24。

[0035] 在本文公开的一个实施方式中,所述装置能够在分析物与捕获试剂反应之前定量和归一化分析物样品的发光信号。在一个实施方式中,自动化免疫化学分析仪1首先将荧光标记的顺磁性颗粒或荧光珠分配到位于反应转子6内的试杯中。荧光珠可以最初位于漩涡振荡器2中,然后通过R1移液器4被转移到反应转子6中。R1移液器4可以吸取期望量的荧光珠混合物,并将吸取的量转移到反应转子6,在反应转子6中,吸取的量被注入反应转子6的试杯中。然后,光学移液器8可以从反应转子6的试杯中吸取检测样品,并将检测样品转移到光学盒10,在光学盒10中,可记录荧光和发光测量。荧光和发光信号的初始记录可被用作荧光信号的基线测量,其可以对应于样品中荧光珠的初始浓度。在记录测量之后,可以使用洗涤缓冲液用多冲洗移液器12冲洗试杯。

[0036] 为了制备分析底物,可以通过R1移液器4将荧光珠从漩涡振荡器2转移到反应转子6中的试杯中。R1移液器4可以从试剂转子14中吸取一种或多种捕获试剂,并将所述一种或多种捕获试剂注入位于反应转子6中的试杯。在孵育期之后,单冲洗移液器16可以注射冲洗缓冲液以在精确的时间停止捕获试剂结合反应。然后可以通过磁体将大量悬浮的荧光珠定位在反应转子6内持续一段时间。在磁体已经将荧光珠基本上定位在试杯内之后,多冲洗移液器12可以吸取并处置部分冲洗缓冲液,从而留下部分荧光珠定位在试杯内。多冲洗移液器12可以将洗涤缓冲液注入反应转子6的试杯中,从而重悬荧光珠。可以通过磁体将荧光珠再次定位在反应转子6内,接着进行多冲洗移液器12吸移并丢弃未从反应转子6中的试杯定位的部分样品。因此,从试杯中去除任何未结合的捕获试剂。

[0037] 患者样品可以容纳在样品转子18中的样品管中。可以进一步用样品稀释剂部分稀释患者样品。此时,样品移液器20可吸取部分患者样品,并将所述患者样品注入反应转子6的试杯中以重悬浮珠。然后反应转子6内包含患者样品的试杯可以孵育患者样品。在一个实施方式中,孵育温度可以为约 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$,而孵育时间可以为约37.75分钟 \pm 约2分钟。在孵育之后,多冲洗移液器12可以注射冲洗缓冲液以再次重悬荧光珠。另一个定位过程由反应转子6通过允许将荧光珠基本上收集在反应转子6中的磁体附近的试杯内来进行。在荧光珠定位之后,多冲洗移液器12可以吸取并丢弃在定位过程中未被定位的反应转子6的试杯内的部分流体。

[0038] 然后可以对反应转子6的试杯内的样品进行多个冲洗循环。可以使用多冲洗移液器12将洗涤缓冲液注入试杯以重悬荧光珠,从而进行冲洗循环。另一个定位步骤可以允许通过反应转子6内的磁体将荧光珠收集在试杯内。在约90秒的荧光珠收集期之后,多冲洗移液器12可以吸取并丢弃部分洗涤缓冲液,从而在反应转子6内的试杯内留下大部分荧光珠。然后可以使用多冲洗移液器12进行另一冲洗循环,以将洗涤缓冲液再次注入试杯中,并允许荧光珠重悬。另一个荧光珠定位过程可以利用反应转子6内的磁体来定位来自样品其余部分的荧光珠。最后,多冲洗移液器12可以吸取通过定位过程未被定位的部分样品。

[0039] 此时,R1移液器4可以吸取包含在试剂转子14内的偶联物试杯中的偶联物。然后,R1移液器4可以将先前吸取的偶联物注入反应转子6的试杯中。在受控的时间和温度下,在反应转子6中孵育试杯之后,多冲洗移液器12可以将冲洗缓冲液注入反应转子6中的试杯中。可以通过允许反应转子6内的磁体将荧光珠基本上定位在试杯内来进行另一个荧光珠定位循环。多冲洗移液器12可以吸取并丢弃在定位循环期间未被定位的试杯内的部分样品。

[0040] 可以对反应转子6的试杯内的样品进行多个冲洗循环。多冲洗移液器12可以注射洗涤缓冲液以重悬试杯内的荧光珠。另一个荧光珠定位循环可以通过将试杯定位在极为接近反应转子6中的磁体足够长的时间内来定位荧光珠。在定位循环之后,多冲洗移液器12可以吸取并丢弃在定位循环期间未被定位的部分样品。然后可以通过以下方法来进行另一个洗涤循环:使用多冲洗移液器12来注射洗涤缓冲液以重悬荧光珠。另一个定位循环可以利用反应转子6内的磁体来将荧光珠定位在试杯内。在定位过程之后,多冲洗吸管12可以再次吸取并丢弃在定位循环期间未被定位的部分样品。

[0041] 此时,R2移液器22可以从试剂转子14中吸取部分第一底物和第二底物,并将底物注入混合的底物容器24中,从而产生了混合的底物样品。然后,R2移液器22可以从混合的底物容器24中吸取混合的底物样品并将混合的底物样品注入反应转子6的试杯中,从而用混合的底物样品重悬荧光珠。然后孵育样品一段时间。然后通过光学移液器8吸取反应转子6的试杯中的样品并置于光学盒10中。在光学盒10进行荧光和发光光学观察之后,丢弃样品并在准备下一次检测时,用多冲洗吸液器冲洗反应转子6的试杯。

[0042] 为了使上述步骤成为可能,捕获试剂必须与反应转子6中的试杯内的荧光珠结合以创建单一固相,然后将所述固相与患者样品组合。在本公开的一个实施方式中,自动化免疫化学分析仪1的用户可以利用其选择的几种不同的捕获试剂即时定制固相。这种可定制的特征是有利的,因为它能够改善检测患者样品对多种免疫原的反应性的效率和时机。

[0043] 在图2所示的实施方式中,自动化免疫化学分析仪1可以包括一起工作以允许用户定制固相的图形用户界面(“GUI”)30和逻辑执行器32。GUI 30和逻辑执行器32可以伴随或者是自动化免疫化学分析仪1的一部分,或者可以远离自动化免疫化学分析仪1定位并且通过无线或有线数据连接与自动化免疫化学分析仪1通信。

[0044] 图2示出了使用GUI 30和逻辑执行器32以允许用户创建检测患者样品对多种免疫原的反应性的单一固相的方法的流程图。从步骤40开始,用户通过指示GUI 30其希望用多种捕获试剂定制单一固相来启动该方法。用户可以指示GUI 30为单个患者样品或多个患者样品创建单一固相。如果用户先前已经定制了固相并将这些固相保存到了逻辑执行器32,则还可以向用户呈现从预编程的定制固相库中召回先前定制的固相的选项,其中自动化免疫化学分析仪1能够基于其可用的捕获试剂即时创建所述预编程的定制固相库。如果用户希望创建新定制的固相,则逻辑执行器32行进到步骤42和44。如果用户希望访问预编程的定制固相库,则逻辑执行器32行进到步骤46和48。

[0045] 在步骤42,GUI 30基于可用于试剂转子14内的捕获试剂向用户呈现了一系列选项。这一系列选项通过逻辑执行器32提供给GUI 30,所述逻辑执行器32储存试剂转子14内可用的每种捕获试剂的信息。所储存的信息可以包括例如捕获试剂的名称、试剂转子14目前拥有的捕获试剂的量以及每种捕获试剂的交叉反应干扰信息。所储存的信息还可以包括

每种捕获试剂的类别(例如过敏免疫原)和亚类(例如草、霉菌、食物等)。通过使用所储存的信息,逻辑执行器32能够确定可以通过自动化免疫化学分析仪1创建的捕获试剂的每种组合。

[0046] 通过使用每种捕获试剂的类别和亚类,GUI 30可以向用户呈现要检测的捕获试剂的建议组合。在一个实施方式中,GUI 30向用户呈现症状列表,用户可以从中选择一种或多种症状。基于所选择的症状,GUI 30可以向用户呈现捕获试剂的建议组合。例如,一种症状可以是喝酒时的过敏反应。如果用户选择了这种症状,则GUI 30可以建议检测对葡萄、酵母、酒石酸和其他葡萄酒成分的过敏反应的捕获试剂的组合。其他症状可包括,例如,与不同的自身免疫性疾病有关的症状。

[0047] 由于各种原因,可以通过逻辑执行器32缩小通过逻辑执行器32提供给GUI 30的一系列选项。例如,如果用户希望创建固相以检测多种患者样品,但是试剂转子14没有储存足够的捕获试剂以创建足够的固相来检测每种样品,则逻辑执行器32可以移除作为选项的捕获试剂,向用户指示捕获试剂的缺陷,或者向试剂转子14中添加更多的捕获试剂。

[0048] 逻辑执行器还可以确定是否某些捕获试剂不能与其他捕获试剂组合,或者可以限制可以组合的捕获试剂的总数。图3A至3C阐释了GUI 30的示例性实施方式,其中向用户呈现了储存在试剂转子14中的五种可能的捕获试剂。本领域的普通技术人员应当认识到:在大多数情况下,试剂转子14中会储存多于五种捕获试剂,但为了简单起见在本实施例中已经减少了数量。在图3A中,用户可以点击五种单独的捕获试剂中的任何一种以将捕获试剂添加到组合固相。在图3B中,用户已选择将捕获试剂A添加到固相。然而,当用户选择捕获试剂A时,逻辑执行器32确定了捕获试剂A和捕获试剂C不能组合,所以逻辑执行器32从剩余选项的列表中移除捕获试剂C,并且捕获试剂C保持从剩余选项中移除,除非用户取消选择捕获试剂A。在图3C中,用户已经选择将捕获试剂D与捕获试剂A混合。如前所述,逻辑执行器32然后确定捕获试剂D与捕获试剂B不兼容,所以逻辑执行器32从剩余选项的列表中移除捕获试剂B,并且捕获试剂B保持从剩余选项中移除,除非用户取消选择捕获试剂D。在一个替代性实施方式中,逻辑执行器32移除图3C中的捕获试剂B,这是因为虽然捕获试剂B可以与捕获试剂D相容,但是捕获试剂B与捕获试剂A和捕获试剂D的组合不兼容。

[0049] 因此,逻辑执行器32可以在用户进行选择时连续地重新评估用户可用的潜在选项,并用新信息更新GUI 30。在图3A至3C的替代性实施方式中,可以向用户呈现全部五个选项,并且逻辑执行器可以等待直到用户选择了期望的捕获试剂以确定所选择的捕获试剂是否相容。如果用户选择了不能通过自动化免疫化学分析仪1创建的组合,则逻辑执行器32也可以被编程为向用户建议替代性的捕获试剂。

[0050] 在图2的步骤44中,用户已经单独选择了要添加到组合中的每种捕获试剂。因此,用户完成选择的组合,然后逻辑执行器32确定每种所选择的捕获试剂在试剂转子14内的位置。逻辑执行器32然后将适量的荧光珠分配到位于反应转子6内的试杯,然后控制R1移液器4和试剂转子14以使R1移液器4从试剂转子14中吸取每种单独选择的捕获试剂,并将捕获试剂注入位于反应转子6中的试杯中。

[0051] 如果用户在步骤40选择访问预编程的定制固相库,则方法从步骤40行进到步骤46,其中逻辑执行器32向GUI 30提供先前储存的组的列表。在一个实施方式中,用户在步骤44可以将所选择的组合保存到库中以便逻辑执行器稍后访问。或者,可以在用户启动自

自动化免疫化学分析仪1之前对所储存的组合进行编程,或者可以通过无线或有线数据连接将所储存的组合下载到自动化免疫化学分析仪1。逻辑执行器32还可以基于例如用户是否展示出特定的症状,在选择时组合中的捕获试剂是否可用于添加到混合物中,或者可用捕获试剂的量对于所选检测是否足够,来缩小用户从选择可用的库中的选择。在步骤48,用户从逻辑执行器32提供的列表中进行选择,使得逻辑执行器32然后将适量的荧光珠分配到位于反应转子6内的试杯中,之后控制R1移液器4和试剂转子14以使R1移液器4从试剂转子14吸取所选组合的每种捕获试剂,并将捕获试剂注入位于反应转子6中的试杯中。

[0052] 在图2的步骤50中,如上所述将组合固相与患者样品组合并进行孵育、结合和检测:进行几个洗涤步骤,加入偶联物和底物,然后将患者样品吸取到光学器件移液器8中,使得光学盒10可以进行荧光和发光测量。如本领域技术人员所理解的,通过光学盒10确定的捕获试剂混合物的阳性结果指示混合物中的至少一种捕获试剂的阳性结果。例如,关于包含捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C的混合物的阳性检测将指示捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的至少一种的阳性检测。然而,在这种情况下,可能无法确定捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的哪一种或多种引起了阳性检测。另一方面,捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C的混合物的阴性结果决定性地指示:患者样品未检测出对捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的任何一种呈阳性。

[0053] 因此,如果在步骤50中患者样品的光学分析存在阴性结果,则逻辑执行器32可以结束检测。也就是说,如果在步骤50中逻辑执行器32已经确定了捕获试剂的混合物产生了阴性结果,则逻辑执行器32然后可以行进到步骤56,并经由GUI 30或其他机制向用户报告:患者样品检测出对所选择的混合物中的每种捕获试剂均呈阴性。

[0054] 然而,如果在步骤50中混合物被检测呈阳性,则逻辑执行器32可以行进到步骤52。在步骤52,逻辑执行器尝试确定阳性结果是否可以归因于混合物内的特定捕获试剂,或者是否可以排除混合物中的任何特定捕获试剂引起了阳性结果,如例如下图6所示。如果逻辑执行器32可以决定性地确定组合中的每种捕获试剂导致了阳性结果或者不可能导致阳性结果,则逻辑执行器32然后可以行进到步骤56并且经由GUI 30或另一报告机制向用户报告组合的每种捕获试剂的结果。

[0055] 如果逻辑执行器32不能决定性地确定混合物中的任何一种捕获试剂导致了阳性结果并且可以消除混合物中的其余捕获试剂,则逻辑执行器32行进到步骤54。在步骤54,逻辑执行器可以将捕获试剂分成亚组,或分别检测每种单独的捕获试剂,这取决于组合中有多少捕获试剂或有多少捕获试剂可以产生阳性结果。一旦逻辑执行器进行了捕获试剂的附加检测并确定了每种捕获试剂是否导致阳性或阴性检测,则逻辑执行器32然后可以行进到步骤56并经由GUI 30或另一报告机制向用户报告组合的每种捕获试剂的结果。在替代性实施方式中,逻辑执行器可跳过步骤52和54,并通过GUI 30或另一报告机制向用户简单地报告:患者样品检测出对混合物中至少一种捕获试剂呈阳性。

[0056] 图4A是流程图,其示出了逻辑执行器32可以如何进行捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C的检测的简单例子。如图所示,逻辑执行器32从步骤60a通过检测捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C的混合物开始。如果混合物产生阴性结果,则逻辑执行器可以在步骤62a决定性地报告:患者样品检测出对捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的每一种均呈阴性。如果初始检测产生阴性结果,则只需要一次检测即可对三种不同的试剂进行报告。

[0057] 如果混合物产生阳性结果,则逻辑执行器在步骤64a、66a和68a分别检测捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的每一种。然后,逻辑执行器可以在步骤70a、72a和74a报告捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中每一种的结果。

[0058] 图4B示出了:如果对于特定患者样品,只有捕获试剂C被检测呈阳性,该如何进行图4A的检测的例子。在步骤60b,检测产生了对捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C的混合物的阳性结果。因此,逻辑执行器32分别在步骤64b、66b和68b单独检测捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的每一种。在步骤64b和66b,逻辑执行器32确定捕获试剂A和捕获试剂B产生阴性结果,这在步骤70b和72b向用户报告。在步骤68b,逻辑执行器32确定捕获试剂C产生阳性结果,这在步骤74b向用户报告。

[0059] 从图4B可以清楚看出:逻辑执行器32运行四个单独的检测(60b、64b、66b、68b)来确定样品检测出对捕获试剂C呈阳性,而如果从开始分别检测捕获试剂A、捕获试剂B和捕获试剂C中的每一种,则只需要进行三次检测。然而,应该理解的是:检测是针对数百或数千个样品运行的,并且三种试剂混合物的每次阴性检测都仅需一次检测(相对于三次单独的检测)来确定患者样品检测对三种捕获试剂中的每一种均呈阴性。随着患者样品数量的增加,总检测次数显著减少。例如,如果使用图4A中的例子对100个患者样品进行三种不同试剂的检测,并且这些检测中有一半对所有三种试剂产生了阴性结果,则每个样品的平均检测次数将降低至2.5(与此相对,如果分别检测每种捕获试剂,则为每个样品3次检测)($50 \times 1 + 50 \times 4 = 250$; $250/100 = 2.5$)。因此,在这个例子中,对100个患者样品运行的检测总数从300(利用单独检测)减至250(使用根据本公开的混合物检测)。

[0060] 随着所检测的捕获试剂的数量增加,检测总数的减少甚至更加显著。图5A示出了更复杂的方案的另一个例子,其中逻辑执行器32将十种试剂混合物分成亚组以确定阳性结果的原因。类似于上述,如果十种试剂混合物产生阴性结果,则逻辑执行器32可以决定性地报告:患者样品检测出对捕获试剂A-J中的每一种均呈阴性。如果十种试剂混合物产生阳性结果,则逻辑执行器32继续进行进一步检测。

[0061] 在图5A中,逻辑执行器32在步骤80a通过检测捕获试剂A-J的混合物开始。如果混合物产生阴性结果,则逻辑执行器32可以在步骤82a决定性地报告:患者样品检测出对捕获试剂A-J中的每一种均呈阴性。如果初始检测产生阴性结果,则只需要一次检测即可对十种不同的试剂进行报告。

[0062] 如果在步骤80的检测产生阳性结果,则逻辑执行器32前进到步骤84a和86a,其中逻辑执行器32将10种捕获试剂分成两个亚组,每组中有5种试剂。逻辑执行器32然后检测两个亚组中的每一个试剂,并且如果任一亚组产生阴性检测结果,则逻辑执行器32可报告:亚组中的五种捕获试剂各自产生阴性结果。如果两个亚组中的一个或两个产生阳性结果,则逻辑执行器32可以前进到步骤90a-99a,其中捕获试剂被分别检测。逻辑执行器32然后可以在步骤100a-109a报告结果。

[0063] 图5B示出了:如果对于特定患者样品,只有捕获试剂C被检测呈阳性,该如何进行图5A的检测的例子。在步骤80b,检测产生了对捕获试剂A-J的混合物的阳性结果。因此,逻辑执行器32将捕获试剂A-J分成包含捕获试剂A-E的第一亚组和包含捕获试剂F-J的第二亚组,并在步骤84b和86b分别检测第一亚组和第二亚组。

[0064] 在步骤86b,逻辑执行器32确定包含捕获试剂F-J的第二亚组产生阴性结果。因此,

逻辑执行器32可以在步骤80b决定性地确定捕获试剂F-J中的任何一种都不导致阳性结果,并且逻辑执行器32可以在步骤89b报告对捕获试剂F-J中的每一种的阴性结果。

[0065] 在步骤84b,逻辑执行器32确定包含捕获试剂A-E的第一亚组产生阳性结果。然后,逻辑执行器32可以将第一亚组分成另外的亚组或者分别检测每种捕获试剂。在所示的例子中,逻辑执行器32已经分别检测了第一亚组中的每种捕获试剂,并且在步骤92b确定了捕获试剂C在步骤80b引起了初始阳性结果。然后在步骤89b和100b-104b向用户报告对捕获试剂C的阳性结果以及对其他捕获试剂的每一种的阴性结果。

[0066] 在图5B的例子中,逻辑执行器32共运行八个检测(80b、84b、86b、90b、91b、92b、93b、94b)来确定样品检测出对捕获试剂C呈阳性,而如果从开始分别检测捕获试剂A-J中的每一种,则需要10次检测。与图4的例子相比,图5表明:随着初始混合物中捕获试剂的数量增加,所进行的相对检测次数减少。在图5B的例子中,如果对100个患者样品进行10种不同试剂的检测,并且这些检测中有一半对一种试剂产生了阳性结果,则每个样品的平均检测次数将降低至4.5(与此相对,如果分别检测每种捕获试剂,则为每个样品10次检测)($50 \times 1 + 50 \times 8 = 450$; $450/100 = 4.5$)。因此,在这个例子中,对100个患者样品运行的检测总数从1000(利用单独检测)减至450(使用根据本公开的混合物检测)。

[0067] 在某些实施方式中,捕获试剂的初始检测混合物具有2-10种捕获试剂的混合物。随后的各轮检测可以具有每次检测1、2、3、4、5、6、7、8、9或10种捕获试剂的混合物。因此,在某些实施方式中,用单一捕获试剂而不是检测试剂的混合物进行检测在本公开的范围内。

[0068] 在示例性实施方式中,可以在检测中根据过敏原类型、传染病抗原类型或自身抗原类型将免疫原分组。示例性的过敏原组包括但不限于食物过敏原、动物过敏原、植物过敏原等。示例性的传染病免疫原组包括但不限于革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、病毒、真菌等。另外,自身抗原可以以类似的方式分组,例如通过细胞抗原、核抗原、器官特异性抗原等。

[0069] 图6示出了:逻辑执行器32如何能够排除捕获试剂引起了阳性检测结果而不必重新检测特定捕获试剂的一个示例性实施方式。在图6中,逻辑执行器32启动两个单独的检测。在步骤120,逻辑执行器32通过检测捕获试剂A和B的混合物来启动对症状A的检测;在步骤122,逻辑执行器32通过检测捕获试剂B、C和D的混合物来启动对症状B的检测。在步骤124,逻辑执行器确定捕获试剂A和B的混合物产生阳性结果,这可归因于捕获试剂A、捕获试剂B或捕获试剂A和B两者。然而,在步骤126,逻辑执行器确定捕获试剂B、C和D的混合物产生阴性结果,这意味着患者样品检测出对捕获试剂B、C和D中的每一种均呈阴性,所述逻辑执行器可以通过GUI 30或另一机制在步骤128向用户报告。在步骤130,逻辑执行器合并对症状A和症状B的检测,并在步骤126确定捕获试剂B不可能引起对捕获试剂A和B的混合物的阳性结果,因为患者样品检测出对捕获试剂B呈阴性。因此,逻辑执行器32可以在步骤132向用户报告:捕获试剂A引起捕获试剂A和B的混合物的检测的阳性结果。

[0070] 图7示出了用于进行上述方法的具有由逻辑执行器32控制的多个优化模块系统210的实施方式。在所示的实施方式中,系统210包括选择模块220、库存追踪模块230、混合模块240和分析模块250、报告模块260、通信模块270和库存补充模块280。本领域普通技术人员应当认识到:根据本公开可以使用较多或较少模块。

[0071] 选择模块220启动图2至图5所示的方法,例如,当用户打开自动化免疫化学分析仪1或者通过GUI 30指示要使用自动化免疫化学分析仪1运行新的检测时。在一个实施方式

中,选择模块220允许用户通过GUI 30选择一个或多个患者样品用于一个或多个新检测。选择一个或多个患者样品可以在方法开始时或稍后进行。在一个替代性实施方式中,可经由通信模块270将患者数据下载到选择模块220,所述通信模块270可以包括无线网络或有线连接。在另一个实施方式中,可以通过下载的数据来选择一个或多个患者样品。

[0072] 一旦方法已启动,选择模块220经由通信模块270向库存追踪模块230传达将要运行新的检测。库存追踪模块230例如通过访问试剂转子14内可用的每种捕获试剂和/或储存在样品转子18中的每种患者样品的储存信息来追踪自动化免疫化学分析仪1可用的试剂和/或患者样品。当新的试剂和/或患者样品被添加到自动化免疫化学分析仪1中时,所储存的信息可以由用户编程,可以在开始检测之前使用例如机器可读的数据扫描器(例如条形码扫描器)扫描到系统中,或者可以在选择模块220启动新的检测时由库存追踪模块230通过机器可读的数据扫描器产生。所储存的信息可以包括例如捕获试剂的名称、试剂转子14目前拥有的捕获试剂的量、每种捕获试剂的交叉反应干扰信息和/或患者身份或血液样品信息。所储存的信息还可以包括每种捕获试剂的类别(例如过敏)和亚类(例如草、霉菌、环境等)。

[0073] 如果一种或多种试剂在试剂转子14内不可用,但可供自动化免疫化学分析仪1使用,则库存追踪模块230还可以与库存补充模块280通信。在一个实施方式中,可将备用的捕获试剂储存在试剂转子14外部并在需要时进入或添加到试剂转子14中。

[0074] 一旦库存追踪模块230已经调查了可用库存,则库存追踪模块230经由通信模块270将可用库存传送到选择模块220。然后,选择模块220组织可用库存并通过GUI 30向用户呈现可用库存。在一个实施方式中,选择模块220基于试剂转子14内可用的捕获试剂向用户呈现一系列选项。一系列选项可以是单独选择可用试剂的列表。或者,一系列选项可以是基于可用的单独试剂的用户可用的预编程的组合。在一个实施方式中,预编程的组合基于患者展示的特定症状。例如,如果用户先前已经定制了固相并保存了这些固相,则可以向用户呈现从预编程的定制固相库中召回先前定制的固相的选项,其中自动化免疫化学分析仪1能够基于其可用的库存即时创建所述预编程的定制固相库。

[0075] 然后选择模块220允许用户单独选择捕获试剂进行组合,选择捕获试剂的组合,和/或通过GUI 30选择患者样品进行检测。还可以向用户呈现保存所选择的捕获试剂组合的选项,所述组合可以被召回用于随后的检测。

[0076] 一旦选择了捕获试剂的组合,则选择模块220经由通信模块270将所选组合传送到混合模块240。然后,混合模块240经由R1移液器4访问试剂转子14,并使每种所选捕获试剂被添加到反应转子6内的试杯中。

[0077] 在一个实施方式中,在混合捕获试剂之前,混合模块240经由通信模块270与库存追踪模块230通信,以将所选组合传送给库存追踪模块230。库存追踪模块230然后证实每种所选捕获试剂可供使用,并向混合模块240发送试剂转子14内的每种所选捕获试剂的确切位置。如果捕获试剂需要库存补充模块280进行补充,则库存追踪模块230与库存补充模块280通信以将所需捕获试剂添加到试剂转子14,然后将新添加的捕获试剂的位置传送到混合模块240。一旦混合模块240知晓所选组合的每种单独捕获试剂的位置,则混合模块240可以使R1移液器4分别吸取每种捕获试剂并将每种捕获试剂注入反应转子6内的试杯中。在一个替代性实施方式中,试剂转子14中所选组合的每种捕获试剂的位置可通过选择模块220

传送到混合模块240,而混合模块240不必与库存追踪模块230通信。

[0078] 一旦所选择的捕获试剂已经被混合并孵育,使得患者血液样品中感兴趣的分析物与捕获试剂结合,而所述捕获试剂又已经与顺磁性颗粒表面结合,则分析模块250使患者样品通过以下方式被检测:在光学盒10内添加用于荧光和发光的偶联物和底物,然后分析结果以确定检测产生了阳性结果还是阴性结果。如上所述,通过光学盒10确定的对捕获试剂混合物的阳性结果指示了对混合物中至少一种捕获试剂的阳性结果,而通过光学盒10确定的对捕获试剂混合物的阴性结果指示:患者样品未检测出对混合物中的任何一种捕获试剂呈阳性。分析模块250因此分析检测结果以确定其是否能够决定性地确定关于混合物中每种捕获试剂的检测结果。

[0079] 如果检测结果对混合物呈阴性,则分析模块250确定:患者样品检测出对混合物中的每种捕获试剂均呈阴性,并经由通信模块270与报告模块260通信,使得报告模块260可以处理结果并通过GUI 30或另一报告机制向用户报告结果。如果检测结果对混合物呈阳性,则分析模块250确定阳性结果是否可归因于混合物内的特定捕获试剂,或是否可排除混合物中的任何特定捕获试剂导致阳性结果。如果分析模块250能够决定性地确定组合中的每种捕获试剂导致了阳性结果或者不可能导致阳性结果,则分析模块250经由通信模块270与报告模块260通信,使得报告模块260可以处理结果并且通过GUI 30或另一报告机制向用户报告结果。

[0080] 如果分析模块250不能决定性地确定组合中的每种捕获试剂导致了阳性结果或者不可能导致阳性结果,则分析模块250可以将捕获试剂的混合物分成亚组或者分别检测每种单独的捕获试剂,这取决于组合中有多少捕获试剂或有多少捕获试剂可以产生阳性结果。在一个实施方式中,分析模块250与库存追踪模块230通信,同时将混合物分成亚组或单独的捕获试剂,以确保有足够的库存用于进一步检测。在另一个实施方式中,分析模块250基于剩余库存分解捕获试剂的混合物。例如,如果只有足够的捕获试剂再运行一个检测,则分析模块250可以选择单独检测捕获试剂,而不是冒险进行另一个非决定性检测。

[0081] 一旦分析模块250已经确定了如何进行后续检测,则分析模块250经由通信模块270将后续检测传送到混合模块240,使得混合模块240可以准备新的混合物或新的个体样品。混合模块240可以再次经由通信模块270与库存追踪模块230通信,以将后续检测传送到库存追踪模块230,证实每种必需的捕获试剂可供使用,并接收每种所选捕获试剂的确切位置,以便通过R1移液器4进行吸取。一旦所选捕获试剂已被混合并孵育,使得患者血液样品中感兴趣的分析物与捕获试剂结合,而捕获试剂又与顺磁性颗粒的表面结合,分析模块250便再次使患者样品通过以下方式被检测:在光学盒10内添加用于荧光和发光的偶联物和底物,然后分析结果以确定检测产生了阳性结果还是阴性结果。然后,分析模块250或者确定应该进行附加检测,或者报告模块260可以处理最终结果并经由GUI30或者另一报告机制向用户报告结果。

[0082] 本文公开了利用捕获试剂的组合来检测患者样品的方法和系统。在替代性实施方式中,所述组合包括2至12种捕获试剂。在其他实施方式中,所述组合包括三种或更多种捕获试剂、四种或更多种捕获试剂、五种或更多种捕获试剂、六种或更多种捕获试剂。在其他实施方式中,所述组合包括三种捕获试剂、四种捕获试剂、五种捕获试剂、六种捕获试剂、七种捕获试剂、八种捕获试剂、九种捕获试剂或十种捕获试剂。

[0083] 应该理解的是：对本文描述的目前优选的实施方式的各种改变和修改对本领域技术人员而言是明显的。可以做出这样的改变和修改，而不脱离本发明主题的精神和范围，并且不削弱其预期的优点。因此，预期所附权利要求涵盖了这样的改变和修改。

[0084] 除非另外指明，否则说明书和权利要求中所使用的表示成分的量、性质（例如分子量、反应条件等）的所有数值应理解为在所有情况下均被术语“约”修饰。因此，除非相反地指出，否则在说明书和所附权利要求书中所述的数值参数是近似值，其可以根据本公开试图获得的期望性质而变化。至少，而不是试图限制权利要求范围的等同原则的应用，每个数值参数至少应当根据所报告的有效数字的数值并通过应用普通的四舍五入技术来解释。虽然描述本公开宽泛范围的数值范围和参数是近似值，但在具体实施例中所所述的数值尽可能精确地报道。然而，任何数值固有地包含某些误差，所述误差必然地由在它们各自的检测测量中发现的标准偏差造成。

[0085] 在本公开的上下文中（特别是在所附权利要求的上下文中）使用的术语“一个/一种”以及不使用数量词修饰应被解释为涵盖单数和复数两者，除非在本文中另外指出或明显与上下文矛盾。本文中对数值范围的叙述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独数值的速记方法。除非在本文中另外指出，否则每个单独的值都被并入说明书中，就好像在本文中被单独列举一样。本文所述的所有方法都可以以任何合适的顺序进行，除非在本文中另外指出或明显与上下文矛盾。本文所提供的任何和所有例子或示例性语言（例如“诸如”、“例如”）的使用仅旨在更好地阐明本公开，而不对以其它方式要求保护的本公开的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应该被解释为指示任何未要求保护的要素对于本公开的实施来说是必不可少的。

[0086] 权利要求中术语“或”的使用被用于表示“和/或”，除非明确表示仅涉及替代物或者替代物是相互排斥的，尽管本公开支持仅涉及代替代物和“和/或”的定义。

[0087] 本文公开的本公开的实施方式或者替代性要素的分组不应被解释为限制。每个组要素可以单独地或者与该组中的其他要素或在本文中发现的其他要素相组合而提及和要求保护。出于便利性和/或可专利性的原因，预期组中的一个或多个要素可被包含在组中或从组中删除。当发生任何这样的包含或删除时，说明书在本文中被认为包含经修改的组，从而满足了所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述。

[0088] 本文中描述了本公开的优选实施方式，包括发明人己知的用于进行本公开的最佳模式。当然，在阅读前面的描述之后，那些优选实施方式的变型对于本领域普通技术人员而言是明显的。发明人预期本领域普通技术人员能够视情况采用这样的变型，并且发明人打算以与本文中具体描述不同的方式来实施本公开。因此，如适用的法律所允许的，本公开包括所附权利要求中列举的主题的所有修改和等同物。此外，除非在本文中另外指出或者明显与上下文矛盾，否则本公开涵盖上述要素以其所有可能的变型的任何组合。

[0089] 可以在权利要求中使用“由……组成”或“基本上由……组成”的语言来进一步限制本文所公开的特定实施方式。当在权利要求（无论是提交时的还是按照修改添加的）中使用时，过渡术语“由…组成”排除了权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。过渡术语“基本上由…组成”将权利要求的范围限制为指定的材料或步骤以及不会实质性影响基本的和新颖的特征的那些。如此要求保护的本公开的实施方式在本文中被固有地或明确地描述和实现。

[0090] 此外,应该理解:本文公开的本公开的实施方式阐释了本公开的原理。可以采用的其他修改在本公开的范围内。因此,作为示例而非限制,根据本文的教导可以利用本公开的替代性配置。因此,本公开不限于所精确示出和描述的那样。

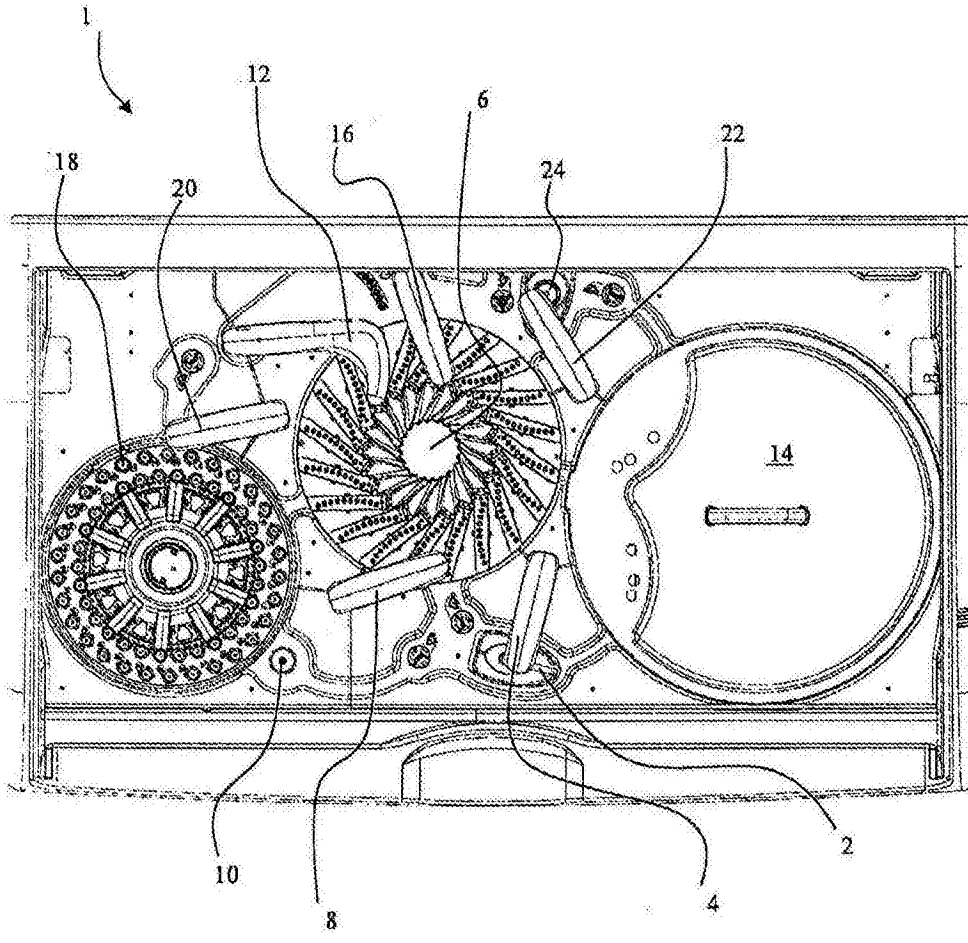


图1

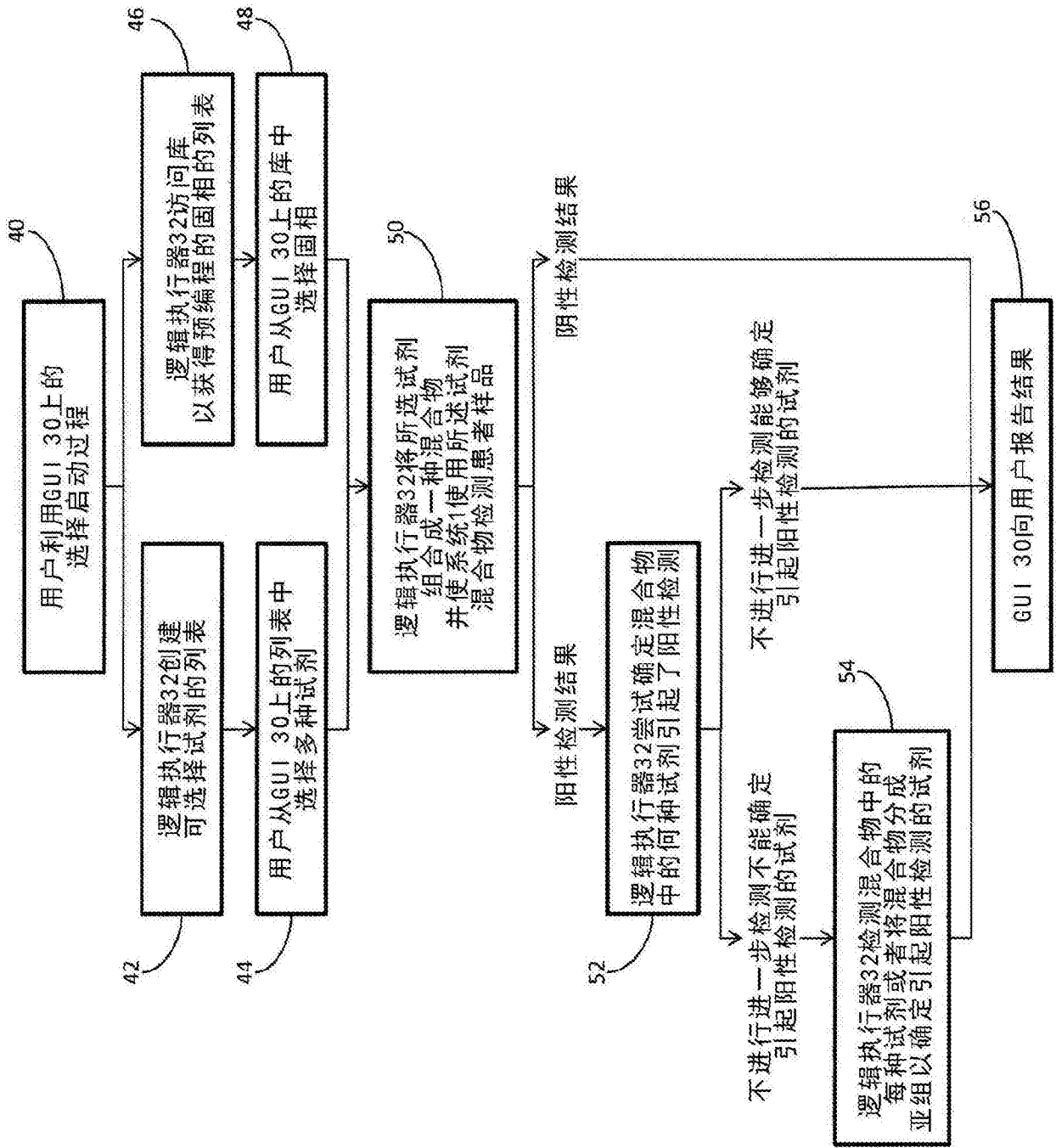


图2

30

选择组合：

<input type="checkbox"/>	捕获试剂A
<input type="checkbox"/>	捕获试剂B
<input type="checkbox"/>	捕获试剂C
<input type="checkbox"/>	捕获试剂D
<input type="checkbox"/>	捕获试剂E

图3A

30

选择组合：

<input checked="" type="checkbox"/>	捕获试剂A
<input type="checkbox"/>	捕获试剂B
<input type="checkbox"/>	捕获试剂D
<input type="checkbox"/>	捕获试剂E

图3B

30

选择组合：

<input checked="" type="checkbox"/>	捕获试剂A
<input checked="" type="checkbox"/>	捕获试剂D
<input type="checkbox"/>	捕获试剂E

图3C

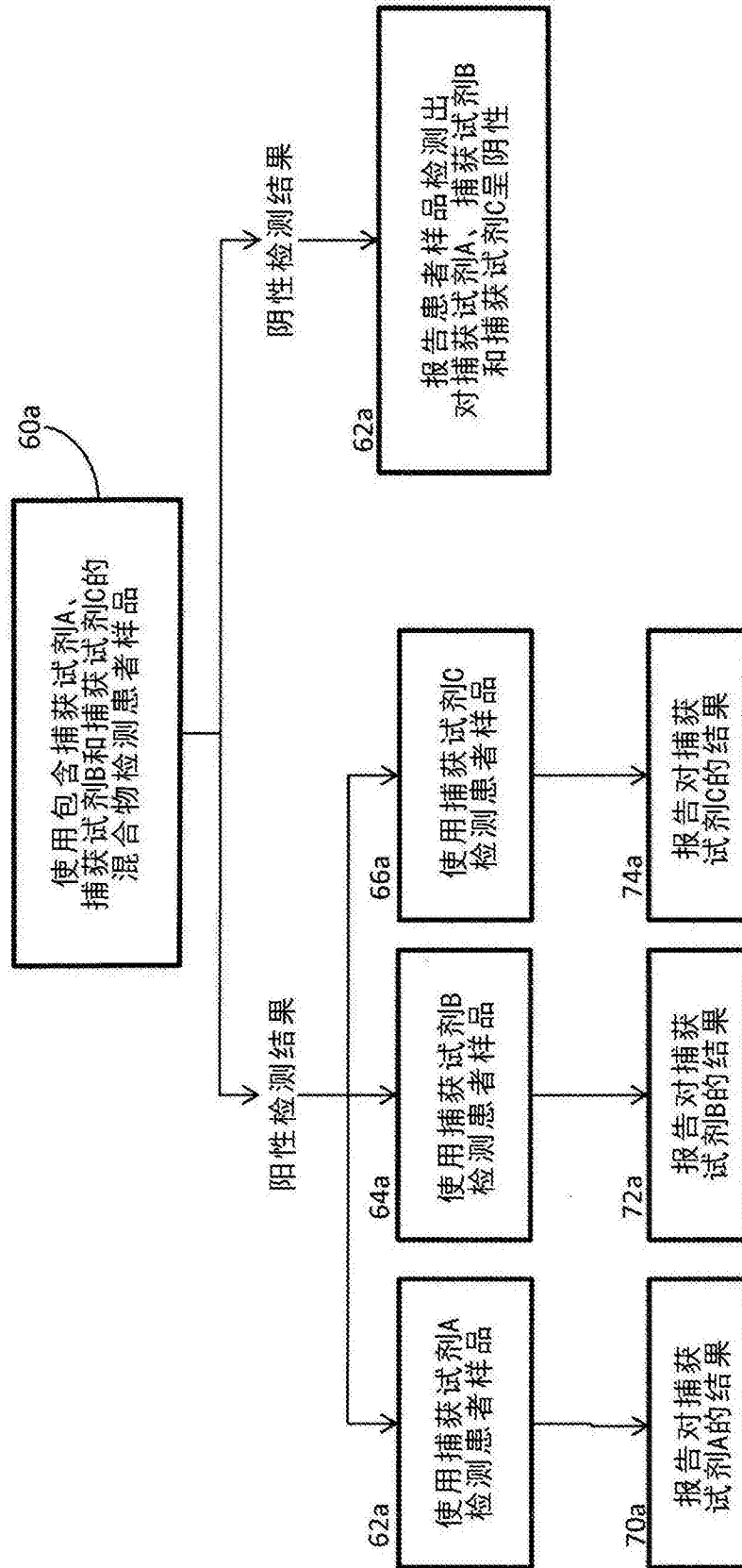


图4A

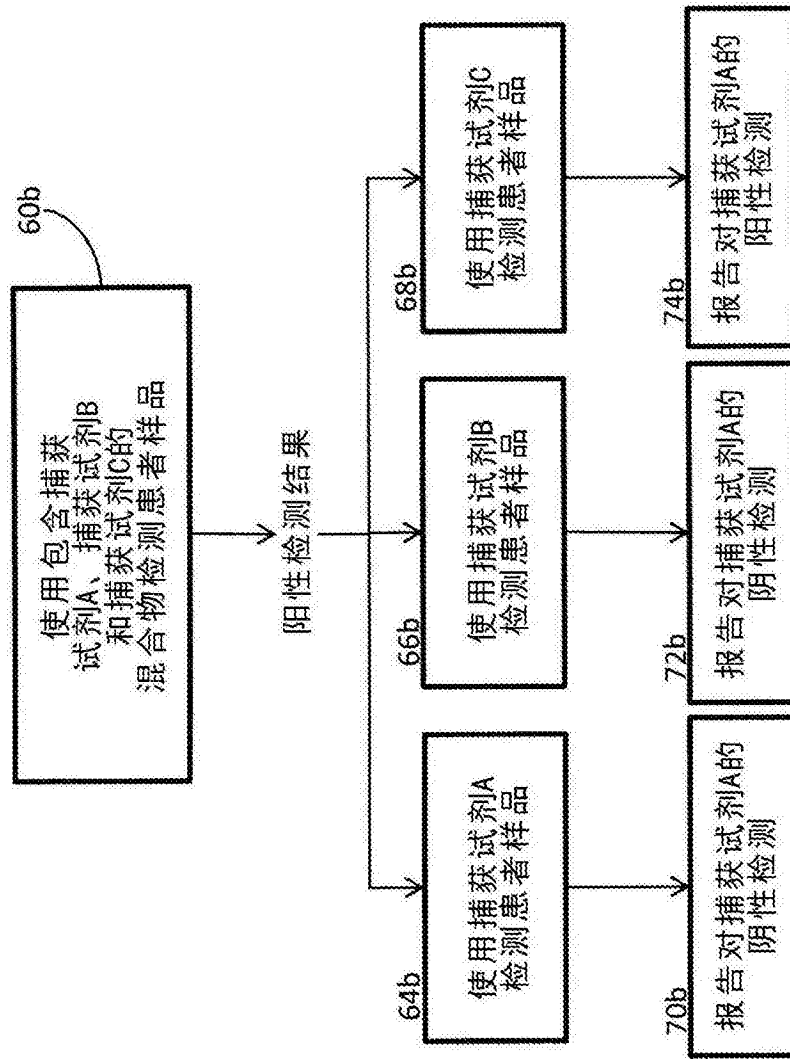


图4B

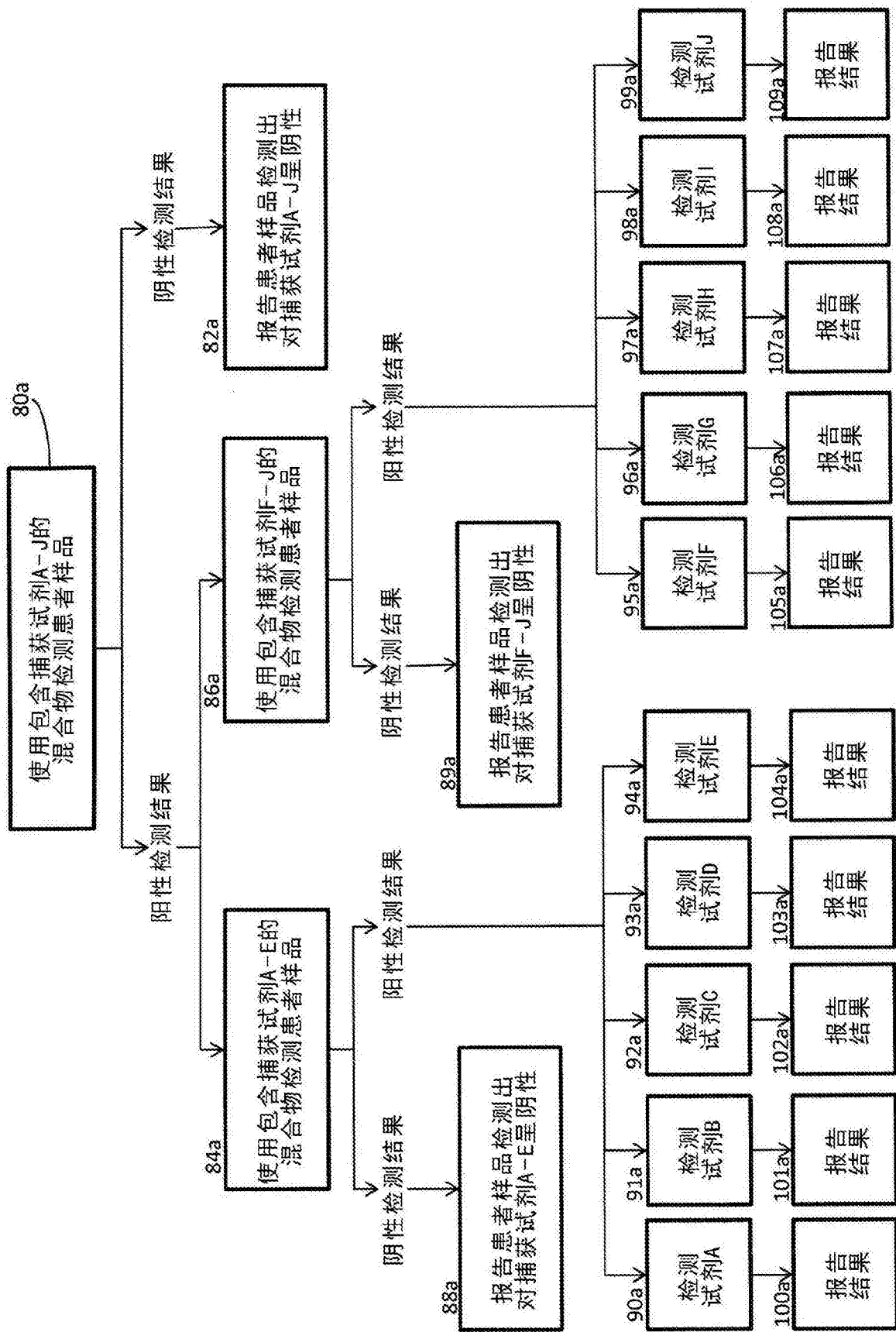


图5A

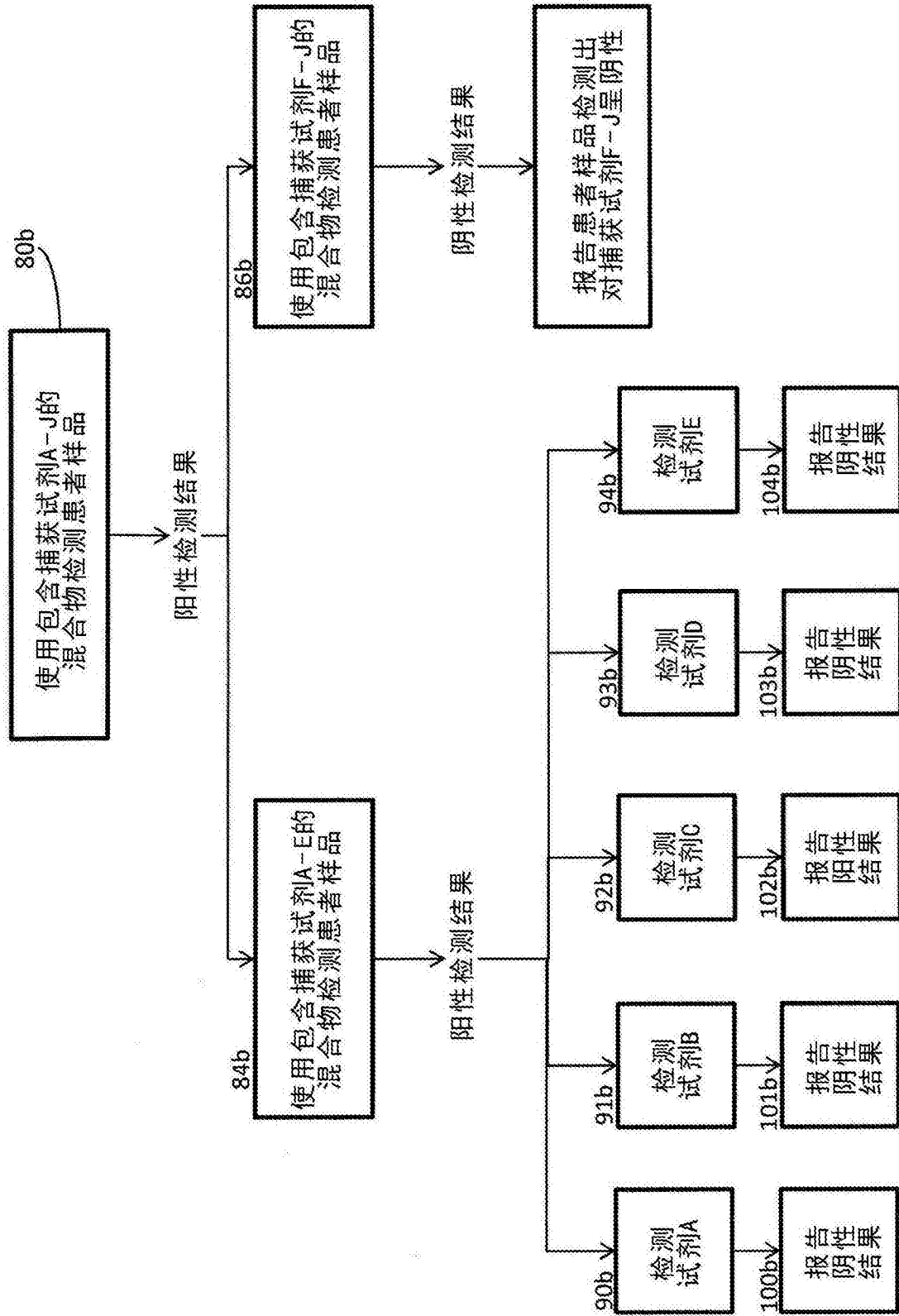


图5B

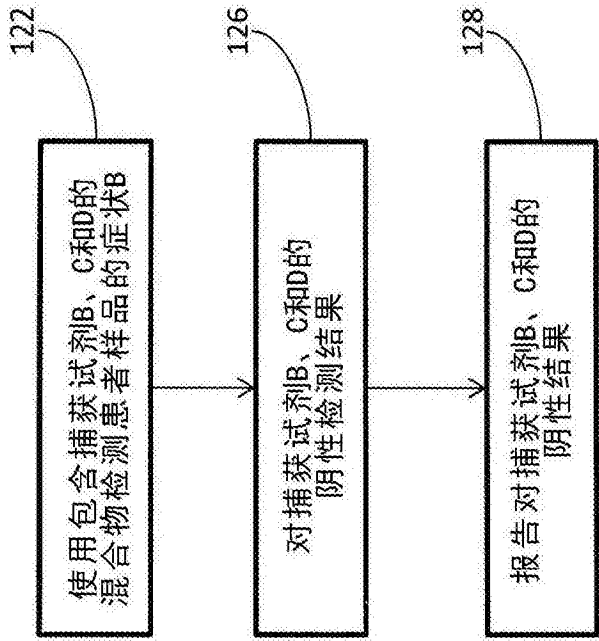
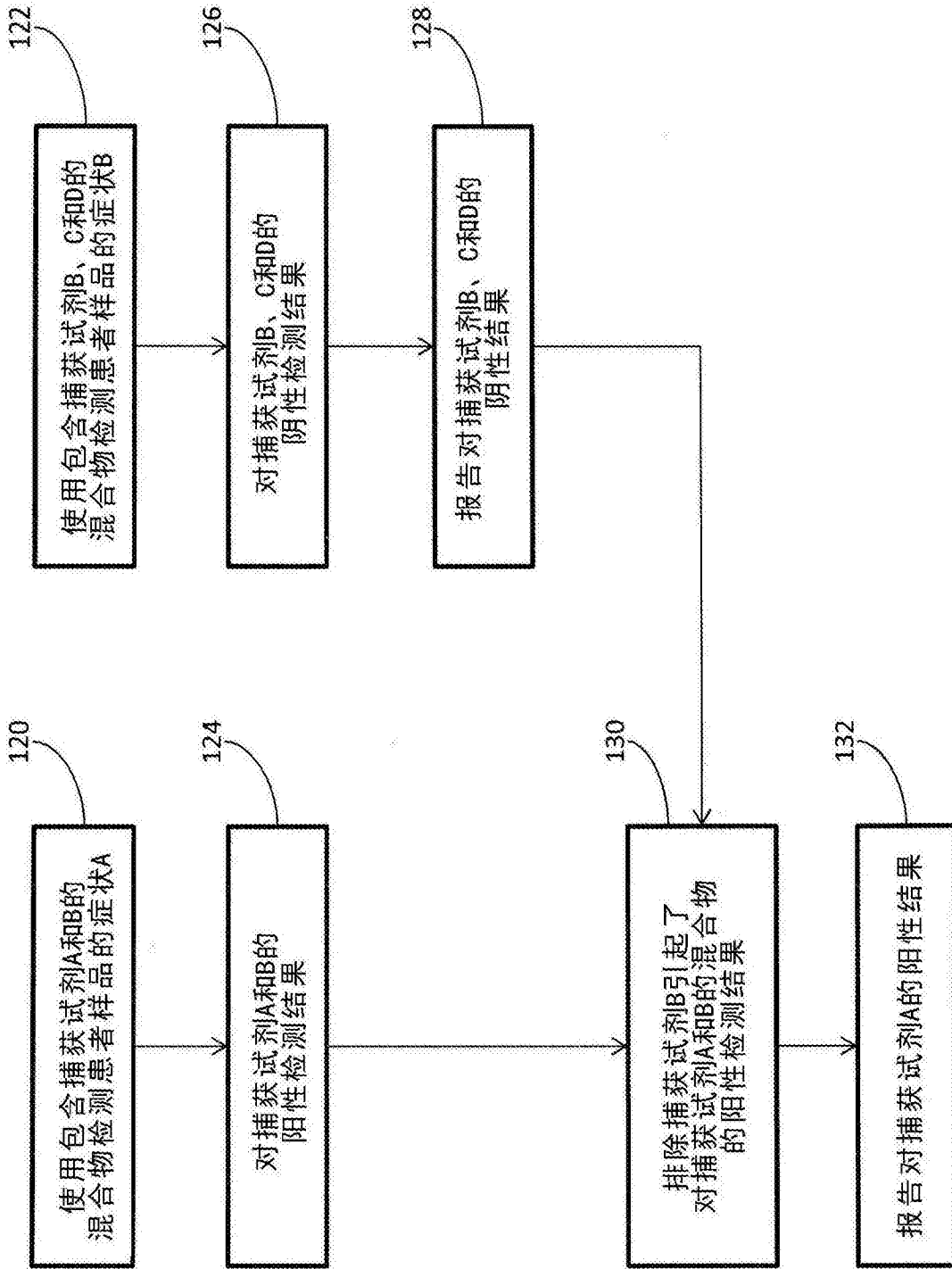


图6

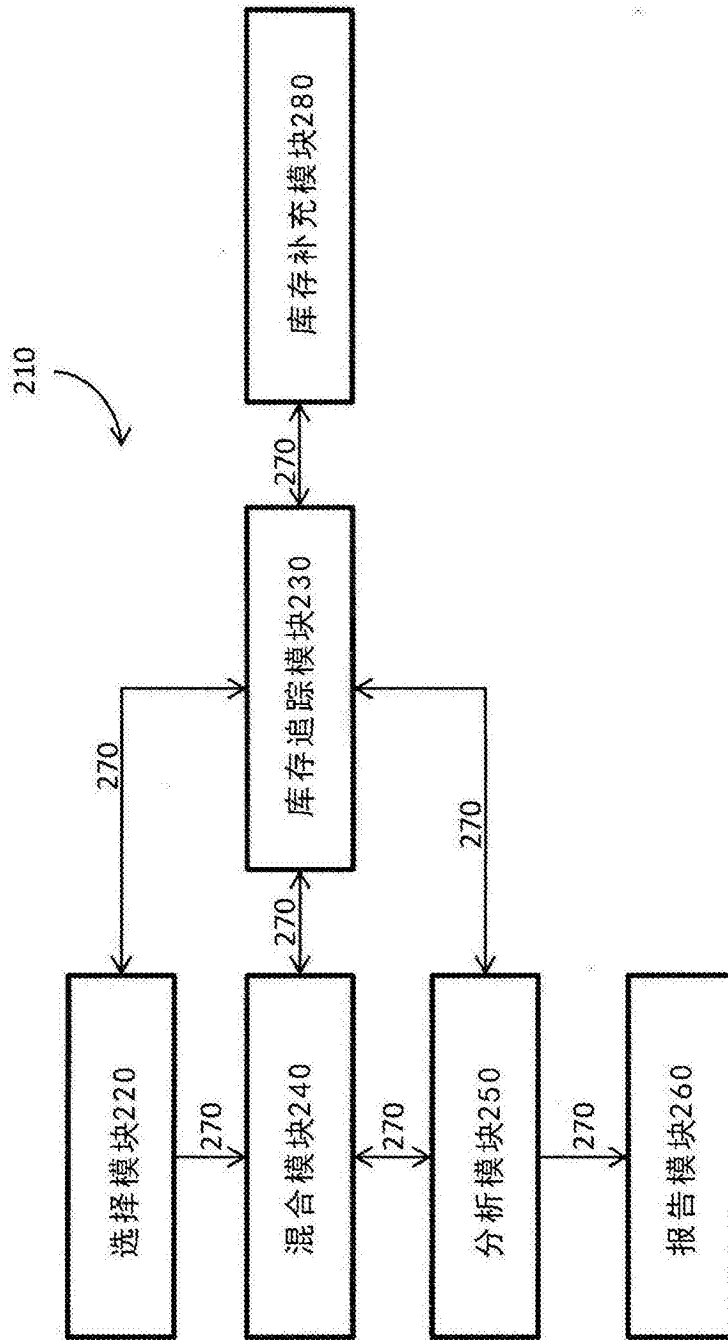


图7

专利名称(译)	在板上的套件		
公开(公告)号	CN107850591A	公开(公告)日	2018-03-27
申请号	CN201680042979.6	申请日	2016-07-25
[标]发明人	马克戴维范克利夫		
发明人	马克·戴维·范·克利夫		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/564 G01N33/543 G01N33/68		
CPC分类号	B01J2219/00479 B01J2219/005 B01J2219/00695 G01N33/5302 G01N35/0098 G01N35/1002 G01N2035/0094 G01N33/54326 G01N35/00871 G01N2035/00465 G01N2035/0091		
优先权	62/195878 2015-07-23 US 62/214773 2015-09-04 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文描述了混合用于诊断试验的多种单独的捕获试剂的方法和装置。在一个实施方式中，用于光学分析患者样品的系统包括：储存多种捕获试剂和多个顺磁性颗粒的自动化免疫化学分析仪；用户界面，其被配置为允许选择两种或更多种捕获试剂的组合；和逻辑执行器，其被配置为引起所述自动化免疫化学分析仪(i)将两种或更多种捕获试剂的组合中的每种捕获试剂混合在一起，(ii)使所述两种或更多种捕获试剂的组合的混合物与所述顺磁性颗粒结合，(iii)使所述患者样品与两种或更多种捕获试剂的组合的结合混合物结合；和(iv)光学分析所述患者样品。

