



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101971001 A

(43) 申请公布日 2011.02.09

(21) 申请号 200980101985.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.01.09

G01N 1/28(2006.01)

(30) 优先权数据

G01N 1/40(2006.01)

0800311.3 2008.01.09 GB

C12M 1/12(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.07.09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/000029 2009.01.09

(87) PCT申请的公布数据

W02009/087375 EN 2009.07.16

(71) 申请人 赛托系统有限公司

地址 英国阿伯丁

(72) 发明人 R·G·贝里 E·A·加戴恩

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 王勇

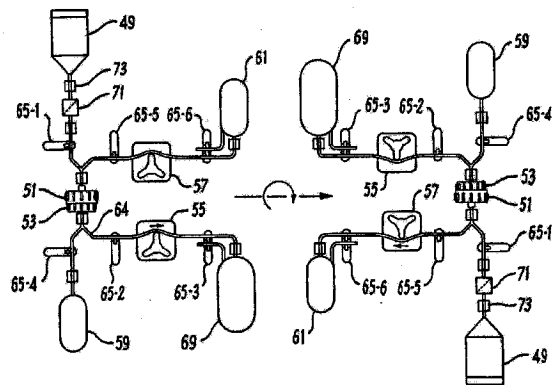
权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 11 页

(54) 发明名称

用于过滤生物物质的装置和方法

(57) 摘要

用于从流体中收集细胞以在用于诊断癌症时保存细胞完整性的方法和装置。该装置包括：过滤器，用于收集预定大小的细胞；流体路径，被设置用于向过滤器传输流体以及使流体离开过滤器；提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力和沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力、并且用于使样品沿第一方向通过过滤器以使细胞收集在过滤器上的泵。第二泵装置用于使防腐流体沿第二方向通过过滤器，以从过滤器上移除细胞进行收集。控制器用于控制流体沿流体路径的流动。该方法和装置提供柔和压力梯度，使得在过滤和收集过程中对细胞的损害最小。



1. 一种用于从流体样品收集细胞的装置,该装置包括:
过滤器,用于收集预定大小的细胞;
流体路径,被设置用于向过滤器传输流体以及使流体离开过滤器;
第一泵装置,其用于使样品沿第一方向通过过滤器,以使细胞收集在过滤器上;
第二泵装置,其用于使细胞防腐液沿第二方向通过过滤器,以从过滤器上移除细胞进行收集;以及
控制装置,用于控制流体沿流体路径的流动。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中第一泵装置提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力以及沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力。
3. 根据权利要求2所述的装置,其中第一泵装置通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程中位于过滤器之上来提供正压力,以产生重力自流进料。
4. 根据权利要求1到3所述的装置,其中第二泵装置提供使细胞防腐液沿流体路径流向过滤器的正压力以及沿流体路径从过滤器吸走细胞防腐液的负压力。
5. 根据权利要求4所述的装置,其中第二泵装置通过将流体路径设置为使得细胞防腐液在过滤后位于过滤器之上来提供正压力,以产生重力自流进料。
6. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中第一泵装置包括蠕动泵。
7. 根据权利要求2和6所述的装置,其中通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方来提供负压力以从过滤器吸走流体样品。
8. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中第二泵装置包括蠕动泵。
9. 根据权利要求4和8所述的装置,其中通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方来提供负压力以从过滤器吸走流体样品。
10. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器用于从尿液中收集膀胱上皮细胞或者收集指示肾脏系统癌、骨盆癌、前列腺癌或者肾上腺样瘤的细胞。
11. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器可操作地连接到振动器,振动器摇动过滤器,以助于从过滤器上移除细胞。
12. 根据权利要求11所述的装置,其中振动器使得过滤器绕过滤器的过滤表面的平面振动。
13. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器和流体路径安装在可旋转平台上,在第一泵装置工作时,可旋转平台将流体样品容器放置在过滤器上方;在第二泵装置工作时,可旋转平台将防腐液容器放置在过滤器上方。
14. 根据权利要求13所述的装置,其中可旋转平台的旋转受控制装置的控制。
15. 根据权利要求13或14所述的装置,其中可旋转平台可以绕其旋转轴摇摆。
16. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中控制装置包括位于流体路径上以控制流向和离开过滤器的流体流动的一个或多个阀门。
17. 根据权利要求16所述的装置,其中阀门是用于通过压缩管子的外侧控制通过流体路径中管道的流体流动的夹管阀。
18. 根据权利要求17所述的装置,其中夹管阀是螺线管夹管阀。
19. 根据权利要求16到18中任意一项所述的装置,其中至少一个阀门是可控制的,以将细胞防腐液保留在过滤器中,使得细胞浸入细胞收集液中,然后才进一步沿流体路径传

输。

20. 根据权利要求 19 所述的装置,其中过滤器容纳在容器中,其中该容器增加了和过滤器接触的细胞防腐液的体积。

21. 根据权利要求 16 到 20 中任意一项所述的装置,其中至少一个阀门是可关闭的,使得第二泵装置工作时,可以形成压力差,在打开所述至少一个阀门时所述压力被释放,以助于从过滤器移除细胞。

22. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中控制装置是可编程的。

23. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器的孔的大小小于 50 微米。

24. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器的孔大致均匀地分别在过滤器表面上。

25. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器由非浸出材料制成。

26. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中过滤器由聚碳酸酯制成。

27. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中流体路径包括连接到至少一个样本容器和至少一个滤液容器的至少一个管道。

28. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中流体路径包括细胞收集器。

29. 根据前述任意一项权利要求所述的装置,其中流体路径包括细胞防腐剂容器。

30. 根据权利要求 17 所述的装置,其中管道至少部分包括可沿圆周压缩的管。

31. 根据权利要求 17 所述的装置,在其从属权利要求 6 时,其中管道用于在蠕动泵中工作。

32. 根据权利要求 17 所述的装置,其中管道可拆卸地附接到流体路径。

33. 一种用于从流体样品收集细胞的方法,所述方法包括如下步骤:

可控制地泵吸流体通过包括过滤器的流体路径;以及

过滤流体以收集预定大小的细胞;

其中泵吸流体包括:

第一阶段,其中离开过滤器的流体是沿流体路径吸走的,以使样品沿第一方向通过过滤器来使细胞收集在过滤器上;以及

第二阶段,其中沿第二方向使细胞防腐液泵吸通过过滤器,以从过滤器上移除细胞进行收集。

34. 根据权利要求 34 所述的方法,其中,在第一阶段,正压力使流体沿流体路径流向过滤器,负压力从过滤器吸走流体。

35. 根据权利要求 33 或 34 所述的方法,其中,在第一阶段,通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程中位于过滤器之上来提供第一方向的正压力,以产生重力自流进料。

36. 根据权利要求 33 到 35 中的任意一项所述的方法,其中,在第二阶段,正压力使细胞防腐液沿流体路径流向过滤器,负压力沿流体路径从过滤器吸走流体。

37. 根据权利要求 33 到 36 中的任意一项所述的方法,其中,在泵吸细胞防腐液的步骤中,通过将流体路径设置为使得细胞防腐液在过滤后位于过滤器之上来提供正压力,以产生重力自流进料。

38. 根据权利要求 33 到 37 中的任意一项所述的方法,其中第一泵装置包括蠕动泵。

39. 根据权利要求 34 和 38 中的任意一项所述的方法,其中通过在过滤过程中将蠕动泵

设置在过滤器下方来提供负压力以从过滤器吸走流体样品。

40. 根据权利要求 33 到 39 中的任意一项所述的方法,其中第二泵装置包括蠕动泵。

41. 根据权利要求 36 到 40 中的任意一项所述的方法,其中通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方来提供负压力以从过滤器吸走流体样品。

42. 根据权利要求 33 到 41 中的任意一项所述的方法,其中过滤器用于从尿液中收集膀胱上皮细胞或者收集指示肾脏系统癌、骨盆癌、前列腺癌或者肾癌的细胞。

43. 根据权利要求 33 到 32 中的任意一项所述的方法,其中,在第一阶段,通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方以从过滤器吸走流体样品来提供负压力。

44. 根据权利要求 33 到 43 中的任意一项所述的方法,其中过滤器可操作地连接到振动器,振动器摇动过滤器,以助于从过滤器上移除细胞。

45. 根据权利要求 44 所述的方法,其中振动器使得过滤器绕过滤器的过滤表面的平面振动。

46. 根据权利要求 33 到 45 中的任意一项所述的方法,其中过滤器和流体路径是可旋转的,以在第一阶段时,将流体样品容器放置在过滤器上方;在第二阶段时,将防腐液容器放置在过滤器上方。

47. 根据权利要求 33 到 46 中的任意一项所述的方法,其中通过位于流体路径上以控制流向和离开过滤器的流体流动的一个或多个阀门提供通过流体路径的流体流动。

48. 根据权利要求 33 到 47 中的任意一项所述的方法,其中至少一个阀门是可控制的,以将细胞防腐液保留在过滤器,使得细胞浸泡在细胞收集液中,然后才进一步沿流体路径传输。

49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中过滤器容纳在容器中,其中该容器增加了和过滤器接触的细胞防腐液的体积。

50. 根据权利要求 47 到 49 中的任意一项所述的方法,其中至少一个阀门是可关闭的,使得第二泵装置工作时,可以形成压力差,在打开所述至少一个阀门时所述压力被释放,以助于从过滤器移除细胞。

51. 根据权利要求 30 到 41 中的任意一项所述的方法,其中控制装置是可编程的。

52. 一种用于进行免疫测定的方法,所述方法包括下述步骤:获得包括根据权利要求 33 到 51 所述的防腐液中的细胞的样品;以及对样品进行免疫测定。

53. 一种如上参考附图所述的装置。

用于过滤生物物质的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于过滤生物微粒的装置和方法,具体涉及从如尿液的流体中过滤细胞以检测膀胱癌。

背景技术

[0002] 人的尿液通常包括大约 95% 的水,和尿素以及一系列离子,包括铵、钙、钠、钾和氯化物,以及其他溶于水的物质。此外,来自膀胱、肾、输尿管或者尿道的细胞物质作为固态物悬浮在尿液中。因而,可以检验尿液中非正常细胞的存在,这些细胞可以指示肾、输尿管、膀胱和尿道的癌变。为此,在实验室处理尿样,并由病理学家在显微镜下检验尿样,寻找非正常细胞的存在。目前处理尿样以获得用于检验的细胞的方法包括离心,这耗时、需要专业的干预、需要很多步骤以及不同的设备。

[0003] 对于膀胱癌,优选一种称为膀胱镜检查术的替代方法确定膀胱癌的存在。然而,膀胱镜检查是侵入性的,既耗费医务人员的时间又耗费实验时间。由于怀疑患有膀胱癌而接受检查的患者在医院作为门诊患者进行软性膀胱镜检查。如果确诊,就随后进行住院检查,这包括全麻、硬性膀胱镜检查以及潜在的或者实际的膀胱恶性肿瘤的早期治疗。这一过程是侵入性的,会引起外伤,还涉及一系列反复的膀胱镜检查,时间通常达 10 年之久。据估计,每个患者在这段时间内要进行大约 16 到 18 次膀胱镜检查。

[0004] 为了降低侵入性干预的程度,现在正在验证一种使用基于单一抗体的、附着于 DNA 的材料的新的诊断性膀胱细胞着色技术。该技术包括称为微小染色体维持蛋白 (MCM) 的特定抗体片段,其选择性地靶向包括膀胱组织的多种组织中的非正常上皮细胞。

[0005] 对于刚出现指示膀胱癌的症状的患者,这种技术使得可在早期阶段进行更快速、更准确和更安全的诊断。这种技术可提供对状况的早期诊断,并用对患者和医疗队都更有利的管理方式使患者避免诊断的一些较为侵入性的不舒适的情况。

[0006] 该技术可增加膀胱癌诊断的速度和准确度,有助于避免在对个体患者持续评估过程中膀胱癌随后复发或者随后治愈对住院和反复膀胱镜检查的需要。这种进展可带来相当大的可能费用节省,而且可为个体患者带来相当大的感情和损伤救助。

[0007] 为了有效地使用 MCM 抗体,需要使向其施加该技术的膀胱移行上皮细胞的数量和质量都最大。因而,需要一种改进的从患者尿样收集膀胱移行上皮细胞的方法。

[0008] 现有技术证明,之前使用简单的过滤技术获取膀胱移行上皮细胞的尝试是至少部分地不成功的,原因在于选择的过滤材料不正确、不适当的过程设计和未能开发出一种和整个诊断方案互补且是其整体部分的细胞收集技术。

[0009] 过去,已对使用过滤器和膜选择性地从人的尿液中分离膀胱移行上皮细胞以进行尿液细胞学检查进行了研究,但是未能成功。此前研究的结论是,分离的细胞质量较差,不适用于尿样的临床处理。

[0010] 因而,现有的尿液细胞学检查实践中不使用膜,而是使用耗时的技术浓缩尿液,该技术包括离心过滤、细胞沉淀再悬浮、细胞冲洗和保留。

发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种用于从流体收集细胞的有效方法和装置,具体是从尿液收集膀胱上皮细胞。本发明的另一个目的是证明这种方法可以保留细胞的完整性,使得细胞可用于膀胱癌诊断。

[0012] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于从流体样品收集细胞的装置,该装置包括:

[0013] 过滤器,用于收集预定大小的细胞;

[0014] 流体路径,被设置用于向过滤器传输流体以及使流体离开过滤器;以及

[0015] 泵装置,其提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力和沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力。

[0016] 优选地,泵装置通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程之前位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供正压力。

[0017] 优选地,泵装置通过提供设置在过滤器之下的蠕动泵以从过滤器吸走流体来提供负压力。

[0018] 优选地,过滤器用于从尿液收集膀胱上皮细胞。

[0019] 优选地,过滤器的孔大小小于 50 微米。

[0020] 优选地,过滤器的孔大小在 1 到 20 微米的范围内。

[0021] 应该理解,可根据要收集的细胞大小选择孔大小。

[0022] 优选地,孔大体均匀地分布在过滤器表面上。

[0023] 优选地,过滤器由非浸出材料制成。

[0024] 优选地,过滤器由聚碳酸酯制成。

[0025] 优选地,流体路径包括连接到至少一个样本容器和至少一个滤液容器的至少一个管道。

[0026] 优选地,流体路径包括细胞收集器。

[0027] 优选地,流体路径包括细胞防腐剂容器。

[0028] 优选地,管道至少部分包括可沿圆周压缩的管。

[0029] 优选地,管道适合于在蠕动泵中工作。

[0030] 优选地,管可拆卸地附接在流体路径中。这样,管可以是装置的耗材部件,每次使用装置时可以更换管,或者根据需要经常更换。

[0031] 优选地,装置还包括用于控制流体沿流体路径的流动的控制装置。

[0032] 优选地,控制装置包括位于流体路径上以控制流向和离开过滤器的流体流动的一个或多个阀门。

[0033] 优选地,阀门是用于通过压缩管子的外侧控制通过流体路径中管道的流体流动的夹管阀。

[0034] 优选地,夹管阀是螺线管夹管阀。

[0035] 根据本发明的第二方面,提供一种用于从流体样品收集细胞的方法,所述方法包括如下步骤:

[0036] 泵吸流体通过包括过滤器的流体路径;以及

- [0037] 过滤流体以收集预定大小的细胞；
- [0038] 其中泵吸流体包括提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力和沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力。
- [0039] 优选地,通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程之前位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供正压力。
- [0040] 优选地,通过提供设置在过滤器之下的蠕动泵以从过滤器吸走流体来提供负压力。
- [0041] 优选地,过滤器用于从尿液收集膀胱上皮细胞。
- [0042] 优选地,过滤器的孔大小小于 50 微米。
- [0043] 优选地,过滤器的孔大小在 1 到 20 微米的范围内。
- [0044] 应该理解,可根据要收集的细胞大小选择孔大小。
- [0045] 优选地,孔大体均匀地分布在过滤器表面上。
- [0046] 优选地,过滤器由非浸出材料制成。
- [0047] 优选地,过滤器由聚碳酸酯制成。
- [0048] 优选地,流体路径包括连接到至少一个样本容器和至少一个滤液容器的至少一个管道。
- [0049] 优选地,流体路径包括细胞收集器。
- [0050] 优选地,流体路径包括细胞防腐剂容器。
- [0051] 优选地,管道至少部分包括可沿圆周压缩的管。
- [0052] 优选地,管道用于在蠕动泵中工作。
- [0053] 优选地,管可拆卸地附接在流体路径中。这样,管可以是装置的耗材部件,每次使用装置时可以更换管,或者根据需要经常更换。
- [0054] 优选地,通过位于流体路径上的一个或多个阀门控制流向和离开过滤器的流体流动。
- [0055] 优选地,阀门是用于通过压缩管子的外侧控制通过流体路径中管道的流体流动的夹管阀。
- [0056] 优选地,夹管阀是螺线管夹管阀。
- [0057] 根据本发明的第三方面,提供一种用于从流体样品收集细胞的装置,该装置包括:
- [0058] 过滤器,用于收集预定大小的细胞;
- [0059] 流体路径,被设置用于向过滤器传输流体以及使流体离开过滤器;
- [0060] 第一泵装置,其用于使样品沿第一方向通过过滤器,以使细胞收集在过滤器上;
- [0061] 第二泵装置,其用于使防腐液沿第二方向通过过滤器,以从过滤器上移除细胞进行收集;以及
- [0062] 控制装置,用于控制流体沿流体路径的流动。
- [0063] 优选地,第一泵装置提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力以及沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力。
- [0064] 优选地,第一泵装置通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程中位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供正压力。

- [0065] 优选地,第二泵装置提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力以及沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力。
- [0066] 优选地,第二泵装置通过将流体路径设置为使得细胞防腐液在过滤后位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供正压力。
- [0067] 优选地,第一泵装置包括蠕动泵。
- [0068] 优选地,通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方以从过滤器吸走流体样品来提供负压力。
- [0069] 优选地,第二泵装置包括蠕动泵。
- [0070] 优选地,通过在过滤过程中将蠕动泵设置在过滤器下方以从过滤器吸走流体样品来提供负压力。
- [0071] 优选地,过滤器用于从尿液中收集膀胱上皮细胞或者指示肾脏系统癌、骨盆癌、前列腺癌或者肾上腺样瘤的细胞。
- [0072] 优选地,过滤器可操作地连接到振动器,振动器摇动过滤器,以助于从过滤器上移除细胞。
- [0073] 优选地,过滤器绕过滤器的过滤表面的平面振动。
- [0074] 优选地,过滤器和流体路径安装在可旋转平台上,在第一泵装置工作时,可旋转平台将流体样品容器放置在过滤器上方;在第二泵装置工作时,可旋转平台将防腐液容器放置在过滤器上方。
- [0075] 优选地,可旋转平台的旋转受控制装置的控制。
- [0076] 优选地,可旋转平台可以绕其旋转轴摇摆。
- [0077] 优选地,由如步进马达的马达为可旋转平台供电。
- [0078] 优选地,控制装置包括位于流体路径上以控制流向和离开过滤器的流体流动的一个或多个阀门。
- [0079] 优选地,阀门是用于通过压缩管子的外侧控制通过流体路径中管道的流体流动的夹管阀。
- [0080] 优选地,夹管阀是螺线管夹管阀。
- [0081] 优选地,至少一个阀门是可控制的,以将细胞防腐液保留在过滤器,使得细胞浸泡在细胞收集液中,然后才进一步沿流体路径传输。
- [0082] 优选地,过滤器容纳在容器中,其中该容器增加了和过滤器接触的细胞防腐液的体积。
- [0083] 优选地,至少一个阀门是可关闭的,使得第二泵装置工作时,可以形成压力差,在打开所述至少一个阀门时所述压力被释放,以助于从过滤器移除细胞。
- [0084] 优选地,控制装置是可编程的。
- [0085] 优选地,控制装置还包括微控制器。
- [0086] 优选地,过滤器的孔的大小小于 50 微米。
- [0087] 优选地,过滤器的孔的大小在 1 到 20 微米的范围内。
- [0088] 应该理解,根据要收集的细胞大小选择孔的大小。
- [0089] 优选地,过滤器的孔大致均匀地分别在过滤器表面上。
- [0090] 优选地,过滤器由非浸出材料制成。

- [0091] 优选地,过滤器由聚碳酸酯制成。
- [0092] 优选地,流体路径包括连接到至少一个样本容器和至少一个滤液容器的至少一个管道。
- [0093] 优选地,流体路径包括细胞收集器。
- [0094] 优选地,流体路径包括细胞防腐剂容器。
- [0095] 优选地,管道至少部分包括可沿圆周压缩的管。
- [0096] 优选地,管道用于在蠕动泵中工作。
- [0097] 优选地,管道可拆卸地附接到流体路径。这样,管可以是装置的耗材部件,每次使用装置时可以更换管,或者根据需要经常更换。
- [0098] 根据本发明的第四方面,提供一种用于从流体样品收集细胞的方法,所述方法包括如下步骤:
- [0099] 可控制地泵吸流体通过包括过滤器的流体路径;以及
- [0100] 过滤流体以收集预定大小的细胞;
- [0101] 其中泵吸流体包括:
- [0102] 第一阶段,其中离开过滤器的流体是沿流体路径吸走的,以使样品沿第一方向通过过滤器来使细胞收集在过滤器上;以及
- [0103] 第二阶段,其中沿第二方向使细胞防腐液泵吸通过过滤器,以从过滤器上移除细胞进行收集。
- [0104] 优选地,在第一阶段,正压力使流体沿流体路径流向过滤器,负压力从过滤器吸走流体。
- [0105] 优选地,在第一阶段,通过将流体路径设置为使得流体样品在过滤过程中位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供第一方向的正压力。
- [0106] 优选地,在第二阶段,正压力使细胞防腐液沿流体路径流向过滤器,负压力沿流体路径从过滤器吸走流体。
- [0107] 优选地,在泵吸细胞防腐液的步骤中,通过将流体路径设置为使得细胞防腐液在过滤后位于过滤器之上以产生重力自流进料来提供正压力。
- [0108] 优选地,在第一阶段,用在过滤过程中设置在过滤器下方的蠕动泵从过滤器吸走流体样品来提供负压力。
- [0109] 优选地,在第二阶段,用在过滤之后设置在过滤器下方的蠕动泵从过滤器吸走细胞防腐液来提供负压力。
- [0110] 优选地,过滤器用于从尿液收集膀胱上皮细胞。
- [0111] 优选地,过滤器可操作地连接到振动器,振动器摇动过滤器,以助于从过滤器上移除细胞。
- [0112] 优选地,振动器使得过滤器绕过滤器的过滤表面的平面振动。
- [0113] 优选地,过滤器和流体路径是可旋转的,以在第一阶段时,将流体样品容器放置在过滤器上方;在第二阶段时,将防腐液容器放置在过滤器上方。
- [0114] 优选地,通过位于流体路径上以控制流向和离开过滤器的流体流动的一个或多个阀门提供通过流体路径的流体流动。
- [0115] 优选地,阀门是用于通过压缩管子的外侧控制通过流体路径中管道的流体流动的

夹管阀。

[0116] 优选地,夹管阀是螺线管夹管阀。

[0117] 优选地,至少一个阀门是可控制的,以将细胞防腐液保留在过滤器,使得细胞浸泡在细胞收集液中,然后才进一步沿流体路径传输。

[0118] 优选地,容器增加了和过滤器接触的细胞防腐液的体积。

[0119] 优选地,至少一个阀门是可关闭的,使得第二泵装置工作时,可以形成压力差,在打开所述至少一个阀门时所述压力被释放,以助于从过滤器移除细胞。

[0120] 优选地,控制装置是可编程的。

[0121] 优选地,控制装置还包括微控制器。

[0122] 优选地,过滤器的孔的大小小于 50 微米。

[0123] 优选地,过滤器的孔的大小在 1 到 20 微米的范围内。

[0124] 优选地,过滤器的孔大致均匀地分别在过滤器表面上。

[0125] 优选地,过滤器由非浸出材料制成。

[0126] 优选地,过滤器由聚碳酸酯制成。

[0127] 优选地,流体路径包括连接到至少一个样本容器和至少一个滤液容器的至少一个管道。

[0128] 优选地,流体路径包括细胞收集器。

[0129] 优选地,流体路径包括细胞防腐剂容器。

[0130] 优选地,管道至少部分包括可沿圆周压缩的管。

[0131] 优选地,管道用于在蠕动泵中工作。

[0132] 优选地,管道可拆卸地附接到流体路径。这样,管可以是装置的耗材部件,每次使用装置时可以更换管,或者根据需要经常更换。

[0133] 根据本发明的第五方面,提供一种用于进行免疫测定的方法,所述方法包括下述步骤:获得包括根据本发明第四方面所述的防腐液中的细胞的样品;以及

[0134] 对样品进行免疫测定。

[0135] 有益地,由于过滤移除了可降低免疫测定功效的污染物,所以可对经过滤的样品进行免疫测定。

附图说明

[0136] 现在将参考附图通过示例描述本发明,其中:

[0137] 图 1 是本发明第一实施方式的示意图;

[0138] 图 2 是本发明第二实施方式的示意图;

[0139] 图 3 是本发明装置的等距视图;

[0140] 图 4 是本发明装置的分解等距视图;以及

[0141] 图 5 是简要示出本发明的方法和装置的布局和操作图;

[0142] 图 6 是根据本发明的装置的另一个实施方式的透视图,该图示出延伸的圆柱体和振动装置;

[0143] 图 7 是根据本发明的过滤器和振动装置的实施方式的侧视图;

[0144] 图 8 是本发明另一个示例的透视图;

- [0145] 图 9 是图 8 所示的本发明实施方式的特征的分解视图；
- [0146] 图 10 是本发明另一个示例的透视图；以及
- [0147] 图 11 是图 10 所示的本发明实施方式的特征的分解视图。

具体实施方式

[0148] 图 1 所示的本发明实施方式包括样品容纳装置 3, 本例中, 样品容纳装置 3 具有圆锥形形状, 这减小样品容纳装置 3 中保持的液体样品量, 使得所述样品容纳装置更易于清洗。样品容纳装置通过管或导管 5 连接到阀门 7, 阀门 7 控制液体从样品容纳装置 3 到过滤器 8 的流动。本例中, 过滤膜是 10 微米聚碳酸酯圆盘细胞捕获过滤器。可压缩管 9 通过蠕动泵 11 把过滤器 8 连接到收集器容器 13。

[0149] 使用时, 将尿样放在位于过滤器 8 上方的样品容纳装置 3 中, 这样, 在阀门 7 打开时, 重力作用迫使样品通过管 5 进入并通过过滤器 8。过滤过程通过蠕动泵的作用得到增强, 蠕动泵在过滤器下方提供轻柔的吸力, 把滤液吸过过滤器 8。过滤器 (或膜) 8 使得较小的细胞可通过进入滤液收集器 13, 但是将膀胱移行上皮细胞保留在膜的表面上。在本发明的该实施方式中, 使用单个膜来选择性地分离膀胱移行上皮细胞。

[0150] 图 2 所示的本发明实施方式包括圆锥形的样品容纳装置 17, 其通过管或者导管 19 连接到阀门 21, 阀门 21 控制液体从样品容纳装置 17 到预滤器 23 的流动。预滤器 23 连接到包括 10 微米聚碳酸酯圆盘细胞捕获过滤器的过滤器 25。可压缩管 9 通过蠕动泵 11 把过滤器 8 连接到收集器容器 13。

[0151] 使用时, 将尿样放在位于预滤器 23 和过滤器 25 上方的样品容纳装置 17 中, 这样, 在阀门 19 打开时, 重力作用迫使样品通过管 19 进入并通过预滤器 23 和过滤器 25。过滤过程通过蠕动泵的作用得到增强, 蠕动泵在过滤器下方提供轻柔的吸力, 把滤液吸过预滤器 23 和过滤器 25。本发明的该实施方式中, 预滤器具有较大的孔尺寸, 以在通过主收集膜之前, 选择性地除去较大细胞, 并使用溶血剂和 / 或黏液溶解剂分解血液和 / 或黏液。过滤器 (或膜) 25 使得较小的细胞可通过进入滤液收集器 31, 但是将膀胱移行上皮细胞保留在膜的表面上。

[0152] 图 3、图 4 和图 5 示出本发明的第三实施方式。在该实施方式中, 将根据本发明的装置设计为适用于实验室、诊所、医生的手术室等的“台式”分析仪器。

[0153] 该仪器包括位于旋转圆形不锈钢面板 37 上的外壳 35。也可以使用较轻的面板材料, 例如尼龙或者聚丙烯。带有观察窗口、用铰链连接的维护门 (未示出) 使得可进入内室进行操作和维护。内部圆形面板 37 安装在步进马达 39 的轴上, 步进马达 39 安装在内室外壳 35 内的支撑结构 41 上。用微处理器 43 控制步进马达 39, 微处理器 43 也安装在内室外壳 35 内。

[0154] 电接线盒 45 也安装在内室外壳 35 内。通过内室外壳 35 后面的可拆装维护盖 47 到达安装在内部的部件, 例如微处理器 43 和电接线盒 45。如下所述, 步进马达 39 编程为在过程中在某些时刻将面板旋转一定角度。

[0155] 尿液容纳杯 49 用不锈钢棒料制造, 以保证不会存在可藏匿细菌的焊缝或凹陷。容纳杯具有圆锥形底部, 以保证用有限的残留膜进行处理的过程中, 所有尿样都从杯子流出。选择不锈钢是由于其卫生品质、防腐蚀以及可高压灭菌。可用聚丙烯作为替代, 以减小整个

组件的重量。尿液容纳杯 49 的朝向在细胞收集序列开始时位于旋转面板 37 的顶部,以提供将尿液传送通过细胞收集膜 51 的重力差。

[0156] 膜容纳器 53 用于支撑聚碳酸酯细胞收集膜 51。膜容纳器 57 由聚氟碳塑料制成,具有入口和出口。容纳器可抵抗腐蚀性化学物质和溶液,并可用所选消毒溶液原位灭菌,需要的话,还可外部高压灭菌,以保证无菌。

[0157] 此外,还可通过把紫外线消毒系统包括在内室内并在处理样品之间自动进行消毒周期来对装置进行灭菌。紫外线消毒系统未在图 3 到图 5 中示出,但是可将其包括在该实施方式中,或者本发明的另一个实施方式中。

[0158] 蠕动泵头 55 用于借助重力差将尿样吸过细胞收集膜 51,将无用的尿液沉积在废液容器 69 中,并在微处理器 43 控制的操作顺序中在适当的时候操作。泵头 55 允许调节管夹、管壁厚度和管孔大小的设置,以易于管子填充。

[0159] 使用蠕动泵的益处在于泵不和尿液直接接触。这简化了单元的灭菌和维护,并消除了交叉污染的可能性。废液容器 69 具有 200ml 的标称容积,用聚乙烯或聚丙烯制造,每次执行操作时都更换。

[0160] 第二蠕动泵头 57 用于控制通过细胞收集膜 51 的反向流,在微处理器 43 控制的操作序列的适当时刻把保存在防腐剂小瓶 59 中的防腐溶液吸到细胞收集杯 61 中。细胞收集杯是用聚丙烯或聚碳酸酯制造的一次性物品,防腐剂可以是任何适当的防腐剂,例如 Preservecyt™ 或者其他基于甲醇或乙醇的防腐剂。

[0161] 用蠕动泵管 63 构成的管组件运送流体通过装置。所用的管的孔直径是 3.2mm,管壁厚度 1.6mm。考虑到管材料与尿液的已知成分(包括尿酸)以及用于对装置进行原位消毒的可设想到的消毒剂的兼容性来选择管材料。所使用的管由 Marprene®/Bioprene® 制造。用快拆式鲁尔型锁定连接将两个泵管组件 63、64 连接到设备的各个部件,使得需要时可迅速更换管组件。

[0162] 包括 20ml 适当的细胞防腐液的小瓶 59 紧密连接到膜容纳器 53。小瓶 59 是使用推合连接器连接到组件的,在细胞收集过程完成之后,小瓶易于拿下。小瓶 59 是消耗品,每次进行处理时,都需要新的防腐液小瓶。

[0163] 用快拆式夹子把尿液容纳杯 49、废液容器 69 和细胞收集杯 61 固定到面板 37 上。

[0164] 八个螺线管驱动的夹管阀 65 (65-1-65-8) 用于在微处理器 43 控制的操作序列过程中控制流体运动。螺线管夹管阀 65 通过夹住管组件 63、64 关闭并打开管的内腔来控制流体流动,没有停滞体积。这样,阀门可以不受污染,这是由于阀门的任何部分都不和尿样接触。这极大地简化了组件的灭菌,防止交叉污染,使得易于更换整个液体路径。

[0165] 夹管阀 65 使用通过螺线管的电流来感生磁场,然后,磁场向磁柱塞施加力。当制动器产生作用于滑动柱塞的力时,实现夹住功能,夹住管子。取决于阀门在操作顺序中的作用,阀门通常是关闭或者通常是打开的,即,处于未施加能量的状态时,阀门是被夹住关闭或者打开的。用直流电源为螺线管供电。

[0166] 提供具有键盘的操作员界面显示器 67 用于过程的配置控制。操作员界面显示器和键盘 67 连接到微处理器 43,使得操作员可输入样品 ID、开始细胞收集过程并改变过程定时器。也对具有键盘的显示器 67 进行编程,以提示操作员确保必需的部件在运行细胞收集过程序列之前都已连接。

[0167] 图 4 还示出可选的预滤器 71 和使得可易于更换作为液体路径一部分的管 63、64 的连接机制 73。

[0168] 下面参考图 5 描述使用上述装置的方法示例。

[0169] 微处理器 43 通过如下过程控制细胞收集过程序列。

[0170] 1、按下标作“开始序列”的键后，操作员界面显示器 67 提示操作员确认经消毒的（或者新的）管组件 63、64、尿液容纳杯 49、防腐剂小瓶 59、细胞收集杯 61 和废尿液容器 69 已经连接，并且已经安装了干净的膜（过滤器）外壳和新的膜（过滤器）51。

[0171] 2、操作员通过键盘 67 确认后，微处理器 43 关闭所有夹管阀 65，提示操作员将尿样放在尿液容纳杯 49 中。

[0172] 3、操作员再次通过键盘 67 确认后，打开夹管阀 65-1、65-2 和 65-3，以打开从尿液容纳杯 49 通过细胞收集膜 51 到废尿液容器 69 的流体路径。夹管阀 65-3 还对废尿液容器 69 通风，让封闭的空气可换气。启动蠕动泵头 55。

[0173] 泵工作一段可调整的时间（缺省 = 3 分钟），以将容纳杯 49 中的尿液通过细胞收集膜 51 传输到废尿液容器 69。

[0174] 4、然后，停止蠕动泵头 55，关闭夹管阀 65-1、65-2、65-3。

[0175] 5、然后，圆形面板 37 通过步进马达 39 旋转 180 度。

[0176] 6、然后，打开夹管阀 65-4。这个阀门使得防腐溶液从防腐剂小瓶 59 流到膜容器 53。夹管阀 65-5 的位置设置为使得防腐溶液流过膜容器 53，但是把流体封在细胞收集膜 51 的周围，以保证收集的膀胱移行上皮细胞完全浸泡在防腐剂中，并从膜的表面脱离进入溶液。微处理器 43 还轻轻地使面板 37 在两个方向上旋转偏离垂直方向 15 度，以有助于收集的细胞移动离开膜表面进入防腐溶液。旋转序列持续的时间段可以调整（缺省 = 1 分钟）。

[0177] 7、然后，打开夹管阀 65-5 和 65-6，以打开从膜容器 53 到细胞收集杯 61 的流体流动路径。夹管阀 65-6 还对细胞收集杯 61 通风，让封闭的空气可换气。启动蠕动泵头 57，以将防腐溶液和悬浮的上皮细胞吸到细胞收集杯 61。泵工作一段可调整的时间（缺省 = 1 分钟），然后停止。

[0178] 8、现在细胞收集过程已完成，关闭所有夹管阀。然后，提示操作员拿下细胞收集杯 61，并通过键盘确认序列完成。

[0179] 9、由于连续尿样之间存在交叉污染的可能性，所以每次从新的尿样收集细胞时，两个管组件 63、64 和尿液容纳杯 49、膜外壳 53、防腐剂小瓶 59 和废尿液容器 59 都进行更换。

[0180] 可以通过对系统重新编程以包括不同的步骤并改变一些步骤的持续时间或其他特征来改变上述细胞收集序列。尝试收集其他类型的细胞时这可能是适当的。

[0181] 所有这些部件都适于高压灭菌，而且可在规定的消毒程序后再次使用。管组件 15、16 可视为一次性物品。预先组装的管组件包作为耗材备件提供。

[0182] 本发明的一个益处在于，通过在不涉及强的离心力、真空或泵吸力的柔和过程中创新性地使用特定类型的膜选择性地捕获上皮细胞，至少部分克服了细胞质量问题。

[0183] 在本发明的另一个实施方式中，外壳安装在固定面板上，样本容纳装置位于细胞收集过滤器上方。这种情况下，不翻转外壳，细胞收集不是通过重力辅助实现的，而是仅使

用泵来实现。

[0184] 本发明的另一个实现方式中,外壳安装在摇摆的板上,以助于液体传输和细胞收集。

[0185] 在本发明的另一个实现方式中,对装置进行了修改,以增加从膜上收集的细胞的回收。图 6 和图 7 示出了本发明的该实施方式。

[0186] 图 6 示出根据本发明的设备 81 的一部分,设备 81 包括连接到膜容纳器 85 的细胞收集器 83。马达 87 安装在框架 89 上,框架 89 附接到细胞收集器和膜容纳器(过滤器外壳)。马达设计用于提供绕过滤器的过滤表面的平面的低频振动(通常小于 50Hz),使得过滤器通过振动上下移动。本例中,使用 12V 直流偏心振动马达。圆柱体 91 安装到过滤器外壳的一侧,以在细胞回收过程中增加和细胞接触的防腐溶液的体积。本例中,圆柱体 91 将过滤器外壳的容积从约 4-5ml 增加到 10ml。可以修改该圆柱体的设计,以进一步增加容积,然而,仅使用 20ml 的防腐溶液,所以,认为 10ml 是适当的容积。圆柱体也可以用聚丙烯或者其他惰性塑料制造,以降低成本。图 6 还示出防腐剂容纳器 93 和夹管阀 95。

[0187] 使用时,蠕动泵(未示出)用于将防腐剂泵吸到过滤器外壳中、通过膜和延伸了体积的圆柱体 91 并吸出到细胞收集容器中。这持续 30 秒,然后启动振动马达 87,开始振动过程。在过程的该振动部分中,和细胞收集容器(未示出)成一直线的夹管阀关闭 10 秒,使得液体聚集在过滤器组件中,并浸泡膜表面上的细胞。过滤器外壳的入口侧还形成柔和的压力,以使细胞移开。关闭阀门时,启动振动马达,以提供过滤器外壳的低频振动。在 10 秒时间结束时,再次打开细胞收集线路上的阀门,停止马达。泵再继续工作 30 秒,然后,进行如上所述的第二振动序列。此后,泵继续工作,直到所有的防腐溶液被泵吸进细胞收集容器。整个序列总共需要大约 90 秒。

[0188] 在 90 秒的时间段里,可以使用更多的压力脉动和振动,以改善细胞收集。

[0189] 本发明另外的实施例中,可以改变上述序列,过滤器外壳组件以优化细胞收集。此外,可以在 90 秒的时间段里使用更多的压力脉动和振动,以改善细胞收集。

[0190] 图 8 和 9 示出本发明的另一个实施方式,其中,两个蠕动泵布置在台式外壳组件 97 的固定面板上,以提供正压力泵吸。由于该实施方式使用短的泵吸路径,所以在细胞收集序列中提供了流体传输的更快选择。

[0191] 图 9 示出图 7 的组件的分解视图的部件布局。细胞收集和细胞防腐序列受微处理器和操作员界面 100 的控制。在开始细胞收集和防腐序列之前,操作员将 20ml 的防腐溶液放在被通风的塑料储液瓶 113 中,把 50ml 的尿液放在另一个被通风的塑料样品瓶 115 中,将两个瓶子夹在外壳组件 97 上各自的安装位置处。

[0192] 将 50ml 的被通风的空塑料储液瓶 114 和 116 夹在外壳组件 97 上各自的位置处。还是在开始细胞收集和防腐序列之前,操作员将安装在过滤容纳器组件 106 和 107 中的干净的 8 微米聚碳酸酯膜过滤器安装到过滤器容纳器摇动夹 108 上,摇动夹 108 安装在外壳组件 97 上。

[0193] 还是在开始细胞收集和防腐序列之前,操作员安装适于和蠕动泵 101 和 102 以及夹管阀 103、105、109、110 一起使用的干净硅管,以使用鲁尔型装配连接塑料储液瓶 113、114、115 和 116 以及过滤器容纳器组件 106 和 107。管组件包括止回阀 104 和 111。

[0194] 如上所述及图 9 所示组装好部件后,操作员通过操作员界面 100 开始细胞收集和

防腐序列,序列通过微处理器的自动控制进行下去。启动微处理器后,立即关闭夹管阀 103 和 109。关闭阀门后,启动细胞收集泵 102,其工作可通过操作员界面 100 配置的一段细胞收集时间。可根据尿样的粘度和整体性质选择不同设置。典型的时间段是 180 秒,但是时间也可更长或更短。

[0195] 细胞收集泵 102 工作时,尿样从被通风的样品容器 115 中吸出,通过硅管组件 112、打开的夹管阀 110、止回阀 111、过滤器外壳延长部 107、位于过滤器容纳器 106 中的 8 微米膜、打开的夹管阀 105、硅管组件 112 进入被通风的废液容器 114。随着尿液通过 8 微米膜,膀胱上皮细胞被收集在膜的下表面上。

[0196] 细胞收集时间结束后,微处理器立即停止细胞收集泵 102,关闭夹管阀 110 和 105。然后,打开夹管阀 103 和 109。打开这两个阀门时,启动细胞防腐泵 101,其工作编程到微处理器存储器中的一段时间。该时间通常是 120 秒,但是也可更长或更短。

[0197] 细胞防腐泵 101 工作时,防腐溶液从被通风的储存容器 113 中吸出,通过硅管组件 112、打开的夹管阀 103、止回阀 104、位于过滤器容纳器 106 中的 8 微米膜、过滤器外壳延长部 107、打开的夹管阀 109、硅管组件 112 进入被通风的细胞收集容器 116。

[0198] 在微处理器的控制下,启动细胞防腐泵 15-30 秒之后,将夹管阀 109 关闭一段短的时间,通常为 5-10 秒,通过过滤器保持器夹 108 使用如图 7 所示集成在夹中的偏心马达将过滤器保持器 106 和 107 摇动同样的时间。

[0199] 夹管阀 109 关闭,细胞防腐泵 101 还在工作,防腐液收集在过滤器外壳延长部 107 中,在延长部中形成压力并淹没收集在膜的下表面上的细胞。摇动动作引起的振动使收集的细胞从膜表面脱离,进入 107 中的防腐溶液。

[0200] 预编程的时间段之后,夹管阀 109 再次打开,以脉冲形式释放压力,使保留的防腐溶液如所述地流过流体路径。

[0201] 在细胞防腐序列中,微处理器可将压力形成和摇动序列重复若干次,以使从膜上回收的细胞数量最大。这可通过操作员界面 100 来配置。

[0202] 细胞防腐时间段结束后,微处理器立即停止防腐泵 101,并关闭夹管阀 103 和 109。这指示序列的结束。这时,获得的细胞已收集并保存在被通风的细胞收集瓶 116 中。

[0203] 图 10 和 11 所示的本发明的另一个实施方式中,两个蠕动泵设置在台式外壳组件 97 的固定表面上,以提供正压力泵吸和抽吸。

[0204] 该实施方式和参考图 8 和图 9 所述的实施方式不同,其通过如下方式为细胞收集提供更温和的选择:使用由细胞收集泵 102 形成的吸力以用力较小的方式将尿液吸过膜,减小收集的细胞粘附到过滤器孔的内腔上的可能性。由于流体传输需要更长时间,所以这一选项延长了细胞收集时间。

[0205] 图 10 以分解视图示出该组件的部件布局。细胞收集和细胞防腐序列受微处理器和操作员界面 100 的控制。

[0206] 在开始细胞收集和防腐序列之前,操作员将 20ml 的防腐溶液放在被通风的塑料储液瓶 113 中,把 50ml 的尿液放在另一个被通风的塑料样品瓶 115 中,将两个瓶子都夹在外壳组件 97 上各自的安装位置处。

[0207] 将 50ml 的被通风的空塑料储液瓶 114 和 116 夹在外壳组件 97 上各自的位置处。

[0208] 还是在开始细胞收集和防腐序列之前,操作员将安装在过滤容纳器组件 106 和

107 中的干净的 8 微米聚碳酸酯膜滤器安装到过滤器容纳器摇动夹 108 上, 摇动夹 108 安装在外壳组件 97 上。

[0209] 还是在开始细胞收集和防腐序列之前, 操作员安装适于和蠕动泵 101 和 102 以及夹管阀 103、105、109、110 一起使用的干净硅橡胶管, 以使用鲁尔型装配互连塑料储液瓶 113、114、115 和 116 以及过滤器容纳器组件 106 和 107。管组件包括止回阀 104 和 111。

[0210] 如上所述及图 10 所示组装好部件后, 操作员通过操作员界面 100 开始细胞收集和防腐序列, 序列通过微处理器的自动控制进行下去。

[0211] 启动微处理器后, 立即关闭夹管阀 103 和 109。

[0212] 关闭阀门后, 启动细胞收集泵 102, 其运行一段时间收集细胞, 该时间可通过操作员界面 100 配置。可根据尿样的粘度和整体性质选择不同设置。典型的时间段是 180 秒, 但是时间也可更长或更短。

[0213] 细胞收集泵 102 工作时, 尿样从被通风的样品容器 115 中吸出, 通过硅管组件 112、细胞收集泵 102、打开的夹管阀 110、止回阀 111、过滤器外壳延长部 107、位于过滤器容纳器 106 中的 8 微米膜、打开的夹管阀 105、细胞收集泵 102、硅管组件 112 进入被通风的废液容器 114。随着尿液通过 8 微米膜, 膀胱上皮细胞被收集在膜的下表面上。

[0214] 细胞收集时间结束后, 微处理器立即停止细胞收集泵 102, 关闭夹管阀 110 和 105。然后, 打开夹管阀 103 和 109。

[0215] 打开这两个阀门时, 启动细胞防腐泵 101, 其工作一段时间, 该时间为编程到微处理器存储器中的。该时间通常是 120 秒, 但是也可更长或更短。

[0216] 细胞防腐泵 101 工作时, 防腐溶液从被通风的储存容器 113 中吸出, 通过硅管组件 112、打开的夹管阀 103、止回阀 104、位于过滤器容纳器 106 中的 8 微米膜、过滤器外壳延长部 107、打开的夹管阀 109、硅管组件 112 进入被通风的细胞收集容器 116。

[0217] 在微处理器的控制下, 启动细胞防腐泵 15-30 秒之后, 将夹管阀 109 关闭一段短的时间, 通常为 5-10 秒, 通过将偏心马达集成在夹子中的过滤器保持器夹 108 摇动过滤器保持器 106 和 107 持续同样短的时间。

[0218] 夹管阀 109 关闭, 细胞防腐泵 101 还在工作, 防腐液收集在过滤器外壳延长部 107 中, 在整个膜上形成压力并淹没收集在膜的下表面上的细胞。摇动动作引起的振动使收集的细胞从膜表面脱离, 进入 107 中的防腐溶液。

[0219] 预编程的时间段之后, 夹管阀 109 再次打开, 以脉冲形式释放压力, 使保留的防腐溶液如所述地流过流体路径。在细胞防腐序列中, 微处理器可将压力形成和摇动序列重复若干次, 以使从膜上恢复出的细胞数量最大。这可通过操作员界面 100 来配置。

[0220] 当细胞防腐时间段结束时, 微处理器立即停止防腐泵 101, 并关闭夹管阀 103 和 109。

[0221] 这指示序列的结束。这时, 获得的细胞已收集并保存在被通风的细胞收集瓶 116 中。

[0222] 本发明的上述实施方式中, 可以处理尿样以提供细胞, 在患者排出尿液后, 很快就收集这些细胞并用固定剂使之固定。固定后, 细胞可以存活一段时间, 这段时间主要地由固定剂的质量决定, 通常可达 30 天的时间。因而, 本发明避免了由于将细胞保留在尿样中、冷冻尿样 (可把细胞的半寿期缩短到 3-5 小时) 而造成的细胞损害, 提供了在样品送去检测

之前在医院诊所或其他适当的场合收集细胞的方法。本发明还加快了尿样处理,使得可以更快实现尿常规细胞学检查中使用的膀胱癌诊断技术。

[0223] 实验数据

[0224] 进行了初步对比研究,以确定和标准的基于实验室的离心过滤法相比,本发明在用于确定人的膀胱上皮细胞的形状、特征和完整性的液基细胞涂片(LBC)制备方面的有效性、可靠性和再现性。

[0225] 研究测量了本发明设备的实施方式用于膀胱内层的上皮细胞制备时的有效性、可靠性和再现性,上皮细胞制备是确定存在人的膀胱移行细胞癌(TCC)或者其他情况的过程的一部分。

[0226] 将本发明设备捕获的细胞含量的数量和质量与标准的最优实验室实践进行了比较,最优实验室实践的形式是同一个患者刚排出的尿液的成对的分开的样品的常规离心过滤。

[0227] 方法

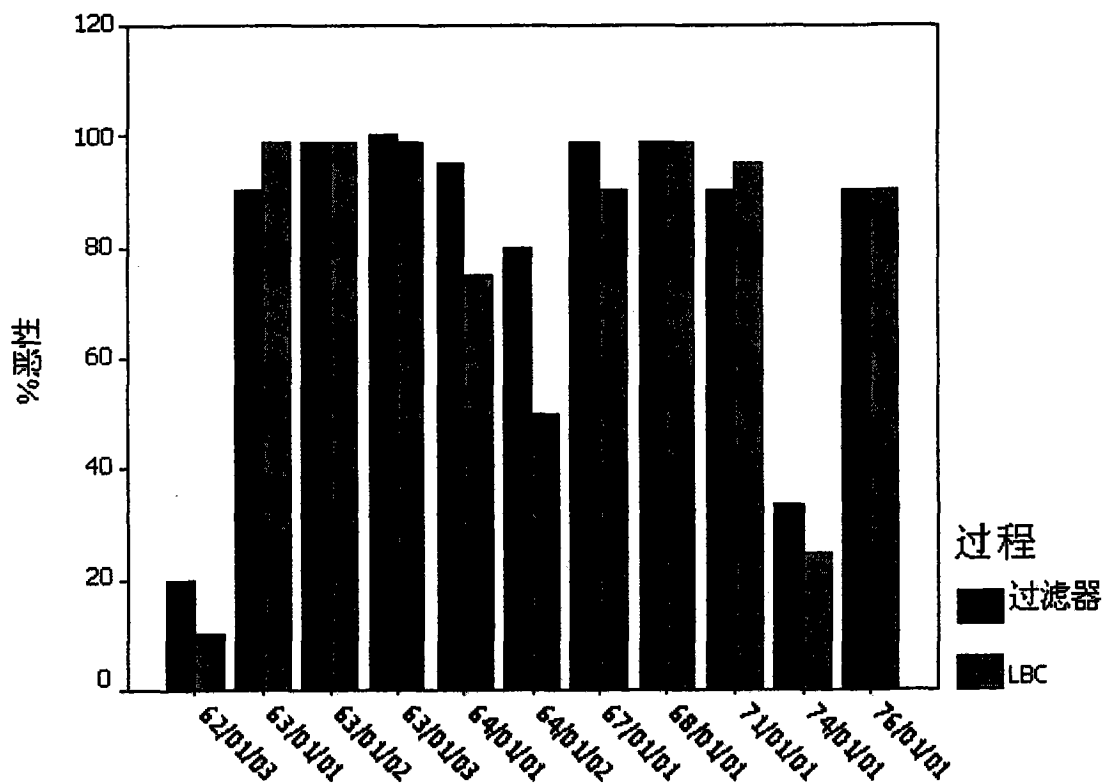
[0228] 本研究的成员包括没有泌尿症状(没有指示肾病的症状或迹象)的正常志愿者和患有肉眼血尿症、显微镜血尿症的患者以及由于表现出症状而疑似患有膀胱癌而前往血尿门诊就诊的患者。此外,还选择了复诊进行重复 TCC 评估和对患有膀胱癌进行监护的患者进行研究。所有志愿者和患者同意根据本研究的情况(标准细胞学检查实践)对他们的尿液细胞内容进行评估。入住病房或者门诊部后,患者一次排便可以排出至少 100ml 尿液(或更大量),据此选择志愿者和患者。

[0229] 选择评估作为膀胱癌诊断剂的 MCM 抗体的研究的患者,其排出的 100ml 或更多的样品中,将 50ml 样品在实验室混合(颠倒),并随机划分,通过根据本发明的设备进行细胞收集,或者用离心过滤系统进行细胞收集。然后,使用液基细胞学在涂片上对两种方法的细胞进行再悬浮、制作标本并着色。

[0230] 比较 LBC 和使用根据本发明的设备的样品处理。11 个标本已经完成成总细胞计数和恶性细胞计数的配对。

[0231] 20 名该类患者的早期数据显示,顾问细胞病理学家检查时,细胞质量或成分(content)都没有显著区别,还显示,本发明的设备捕获的细胞的细胞成分和细胞核成分在用显微镜查看时清晰度看起来略为更好更清楚。此外,关于膀胱上皮细胞的初始数据显示,如果将这些细胞冲洗到 Preservcyt 溶液中,那么细胞和细胞核的完整性最短可以保持 15 天。预计研究可以证明细胞/细胞核结构的寿命和完整性为约 30 天。计算了每种情况的恶性细胞百分比。

[0232]



[0233] 样本

[0234] 图表 1 按样本划分的恶性细胞百分比条状图

[0235] 可见,对一些样本来说,本发明的装置收集的恶性细胞的总体比例比 LBC 高,虽然对大部分样本来说比例都类似或者相同。

[0236] 配对样品统计

[0237]

	均值	N	标准偏差	标准误差均值
第 1 对 lbc	75.5455	11	32.40483	9.77042
过滤器	81.3838	11	27.85768	8.39941

[0238] 配对样品相关

[0239]

	N	相关性	Sig.
第 1 对 lbc 和过滤器	11	.941	.000

[0240] 表 1:按样品配对的恶性细胞百分比的配对 t 检验 (对检验差异的均值为零),这显示对之间有显著正相关 (Sig. < .0005)

[0241] 配对样品检验

[0242]

					t	df	Sig.(2-tailed)	
	均值	标准偏差	标准误差均值	差异 95%置信区间				
				低				高
第 1 对 lbc-过滤器	-5.8384	11.31593	3.41188	-13.4405	1.7638	-1.711	10	.118

[0243] 表 2 :配对样品检验没有关于非零的差异均值的证据 (Sig. = 0.118) 秩

[0244]

	N	平均秩	秩和
过滤器 -lbc 负秩	2 ^a	3.5	7.00
正秩	6 ^b	4.83	29.00
平局	3 ^c		
总数	11		

[0245] a. 过滤器 < lbc

[0246] b. 过滤器 > lbc

[0247] c. lbc = 过滤器

[0248] 检验统计^b

[0249]

	过滤器 -lbc
Z	-1.540 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.123

[0250] a. 基于负秩

[0251] b. 威氏符号秩检验

[0252] 表 3 :威氏符号秩检验 (差异零中值检验) 没有关于非零的差异中值的证据 (Sig. = 0.123)

[0253] 检验统计^b 频率

[0254]

	过滤器-lbc
	过滤器-lbc
Exact Sig. (2-tailed)	.289 ^a

	N
过滤器-lbc 负差异 ^a	2
正差异 ^b	6
平局 ^c	3
总数	11

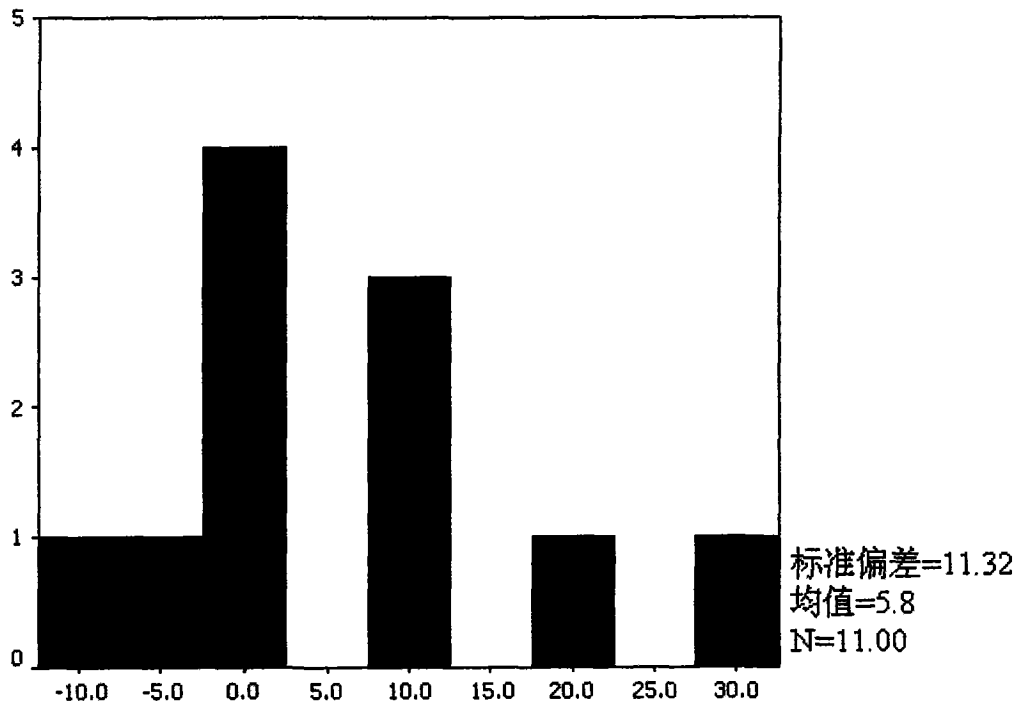
[0255] a. 使用二项式分布 a. 过滤器 < lbc

[0256] b. 符号检验 b. 过滤器 > lbc

[0257] c. lbc = 过滤器

[0258] 表 4 :没有过滤器结果高于 LBC 的证据 (Sig. = 0.289)

[0259]



百分比之差(过滤器-1bc)

[0260] 图表 2- 恶性细胞百分比差异的柱状图。

[0261] 这种情况下,过滤器过程中有大小 20 和 30 的两个较大差异。

[0262] 6. 利用标本进行诊断的表

[0263]

	诊断			
	非典型的	恶性的	阴性的	US
	计数	计数	计数	计数
62/01/03 过滤器		1		

[0264]

	LBC		1		
63/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
63/01/02	过滤器		1		
	LBC		1		
63/01/03	过滤器		1		
	LBC		1		
64/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
64/01/02	过滤器		1		
	LBC		1		
65/01/01	过滤器				1
	LBC			1	
65/01/02	过滤器			1	
	LBC			1	
65/01/03	过滤器			1	
	LBC			1	
67/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
68/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
70/01/02	过滤器	1			
	LBC	1			
70/01/03	过滤器	1			
	LBC	1			
70/01/04	过滤器		1		
	LBC		1		
71/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
72/01/01	过滤器				1
	LBC				1
74/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		
75/01/01	过滤器	1			
	LBC	1			
76/01/01	过滤器		1		
	LBC		1		

[0265] 诊断中仅有标本 65/01/01 不同

[0266] 本发明的方法可以从尿样（优选新鲜样品或者刚排出的样品）中选择性地分离膀胱移行上皮细胞，并在适当的防腐溶液中自动保存细胞。以这种形式，保存的细胞可以使用允许使用诊断抗体的现有薄层处理技术涂敷在涂片上，作为一层。测试还可以收集细胞，使得可以检验和尿上皮管道相关的癌症，具体包括输尿管癌、骨盆癌、膀胱癌、前列腺癌和肾癌。可用精液作为分析物，检验前列腺癌。

[0267] 可以包括改进和修改而不背离本发明的保护范围。

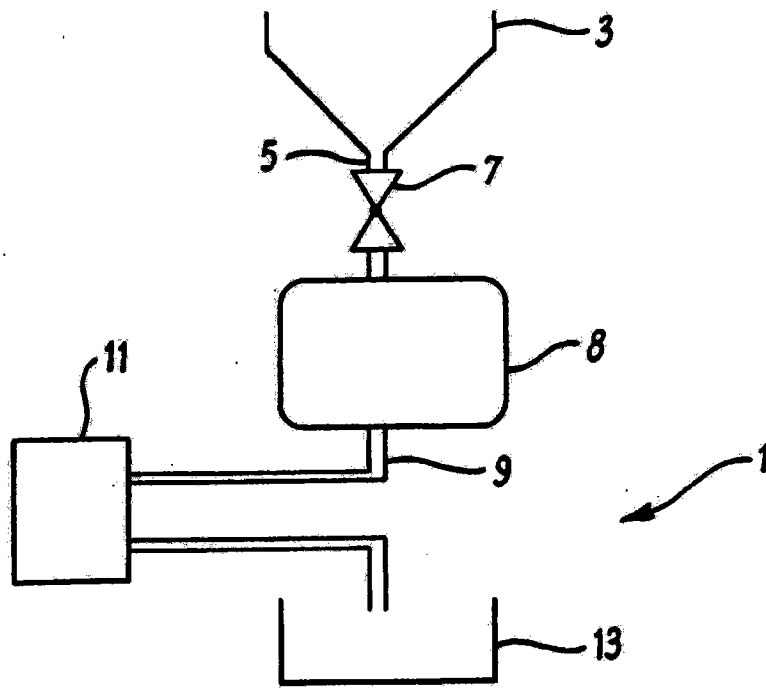


图 1

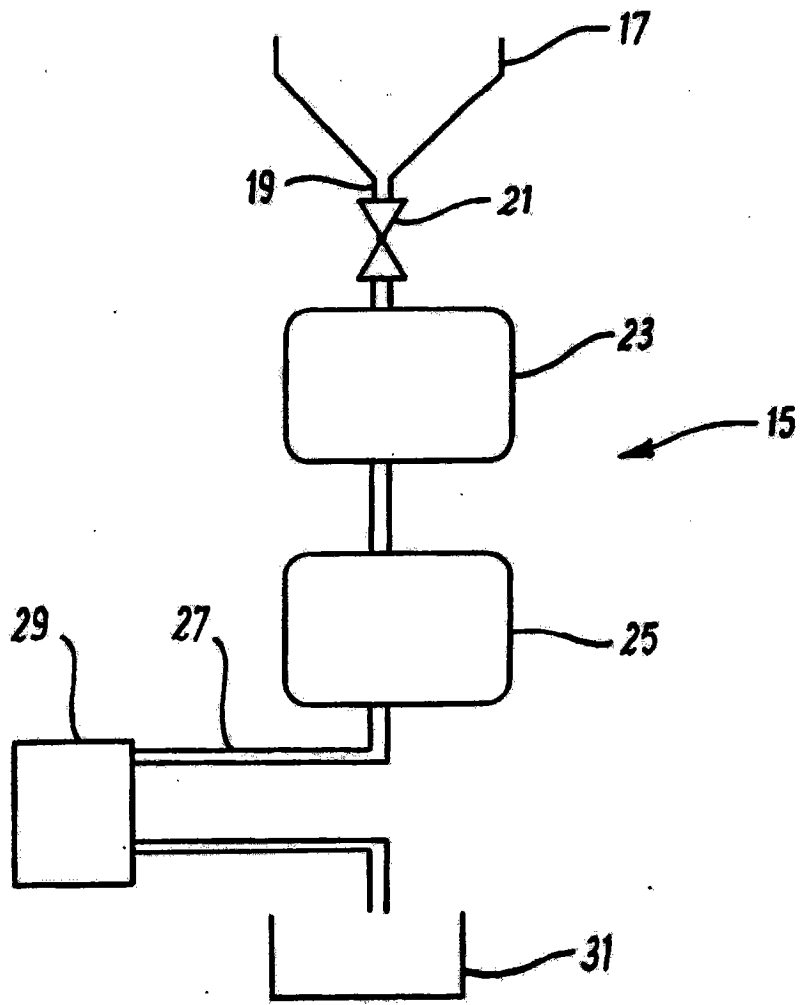


图 2

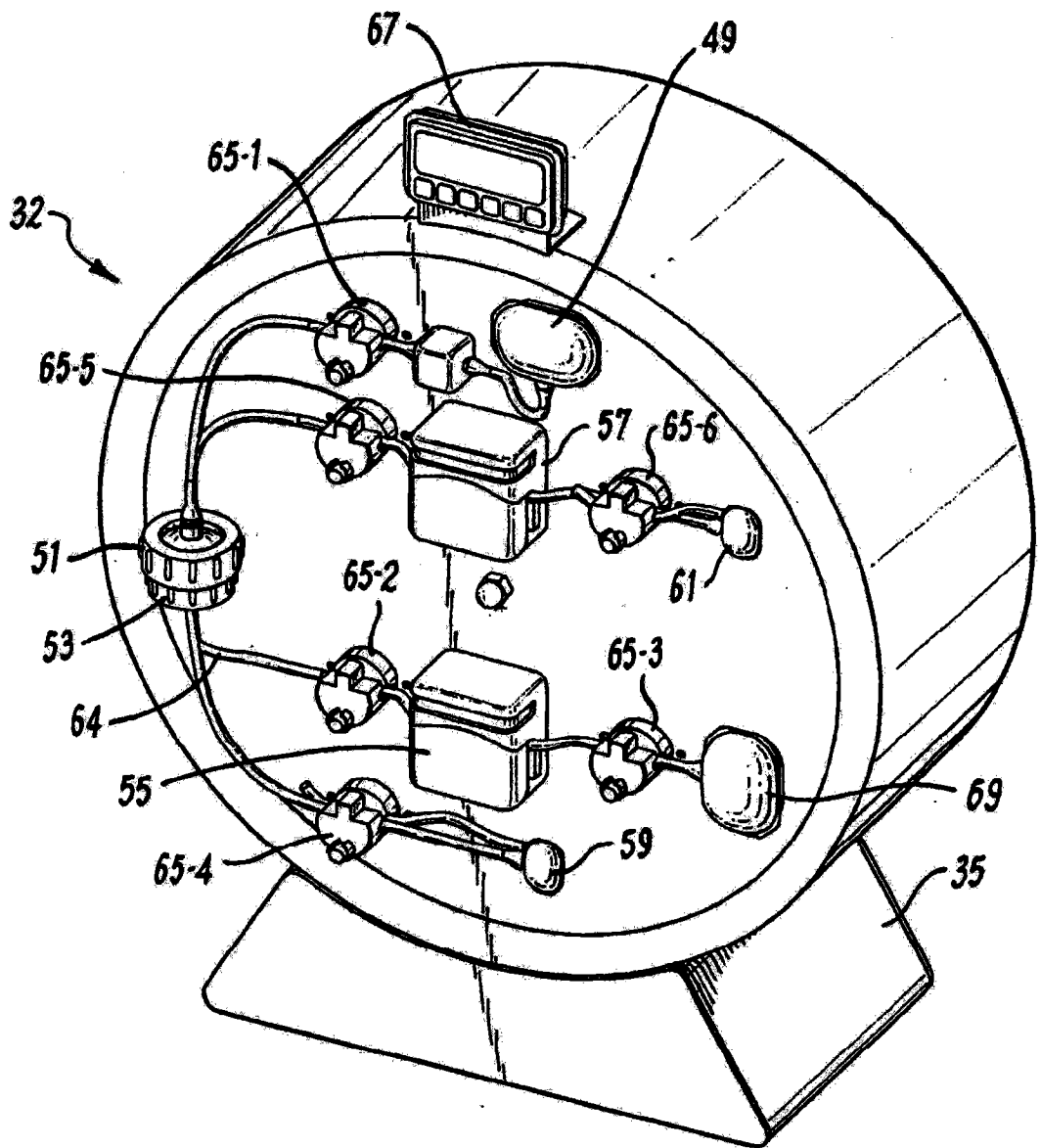


图 3

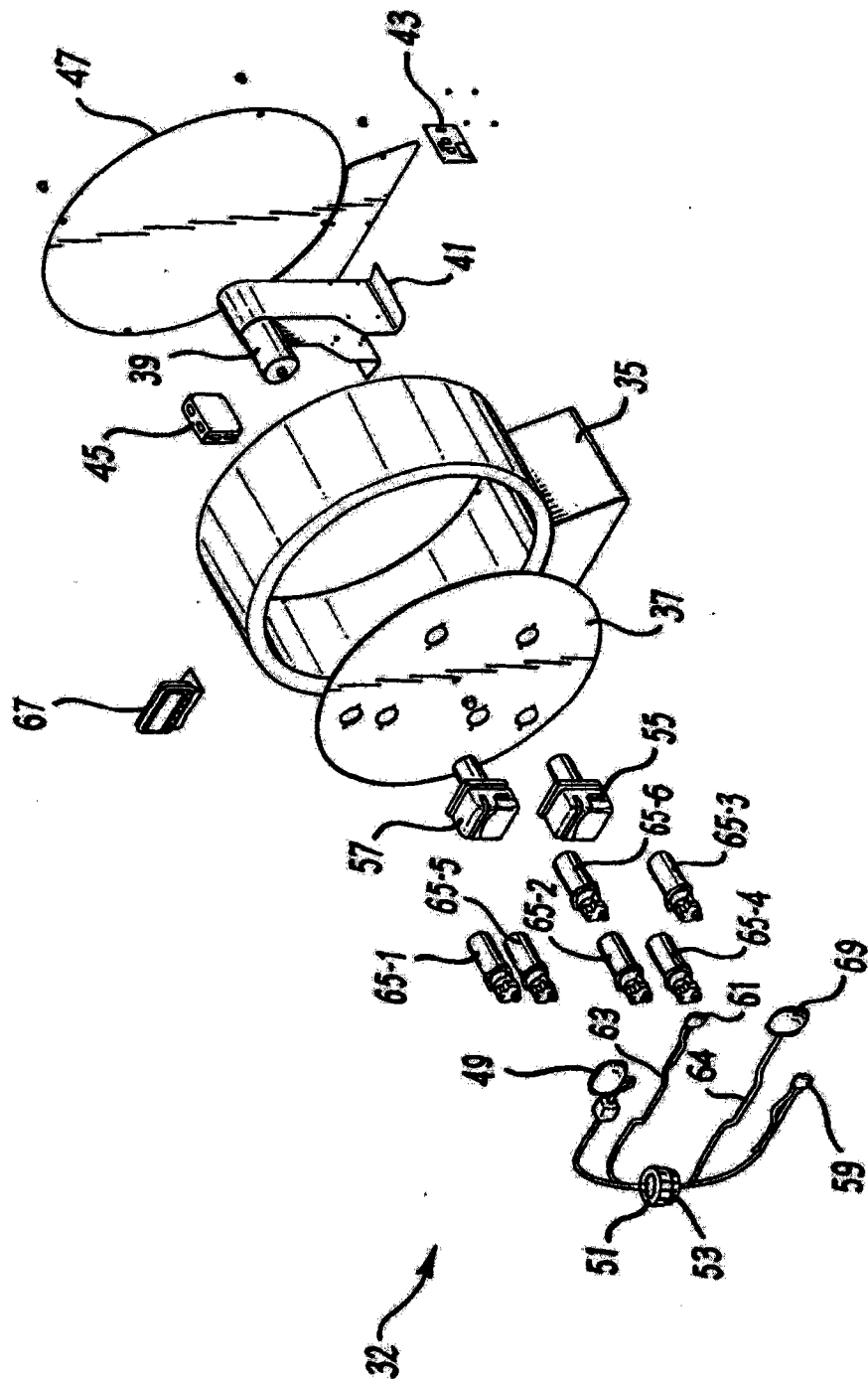


图 4

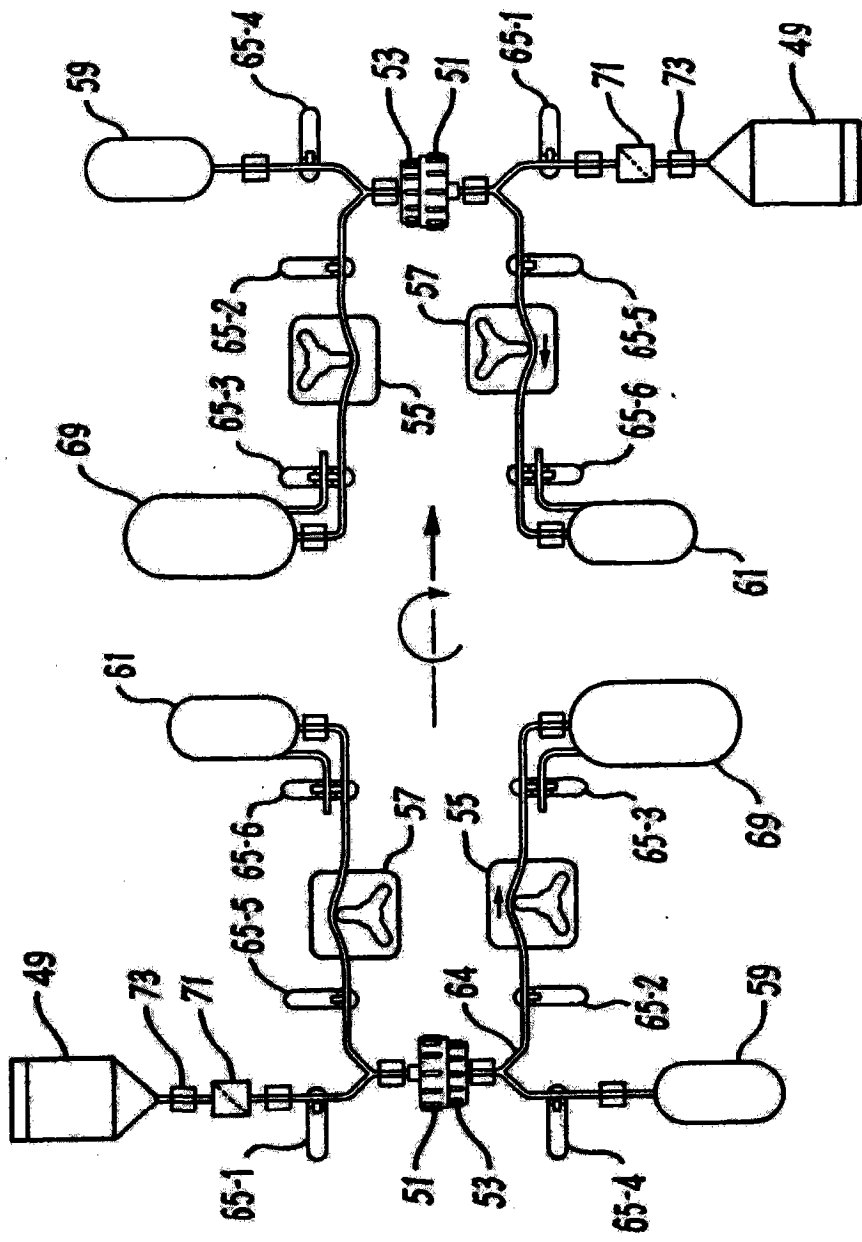


图 5

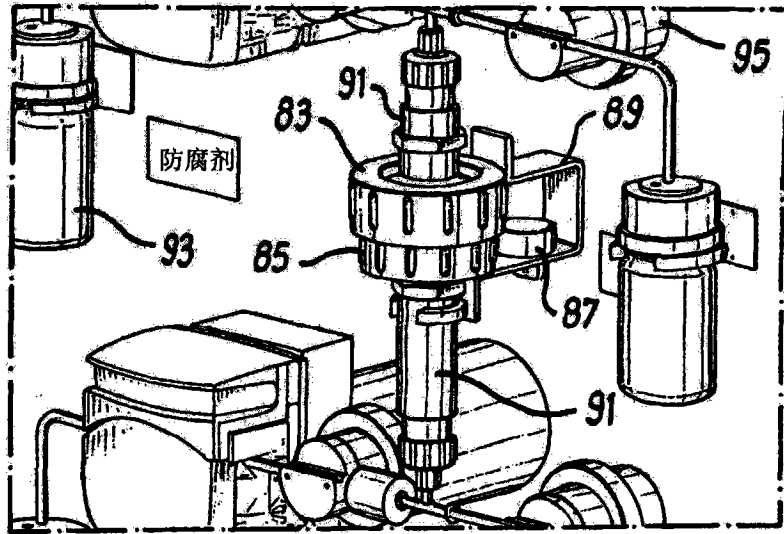


图 6

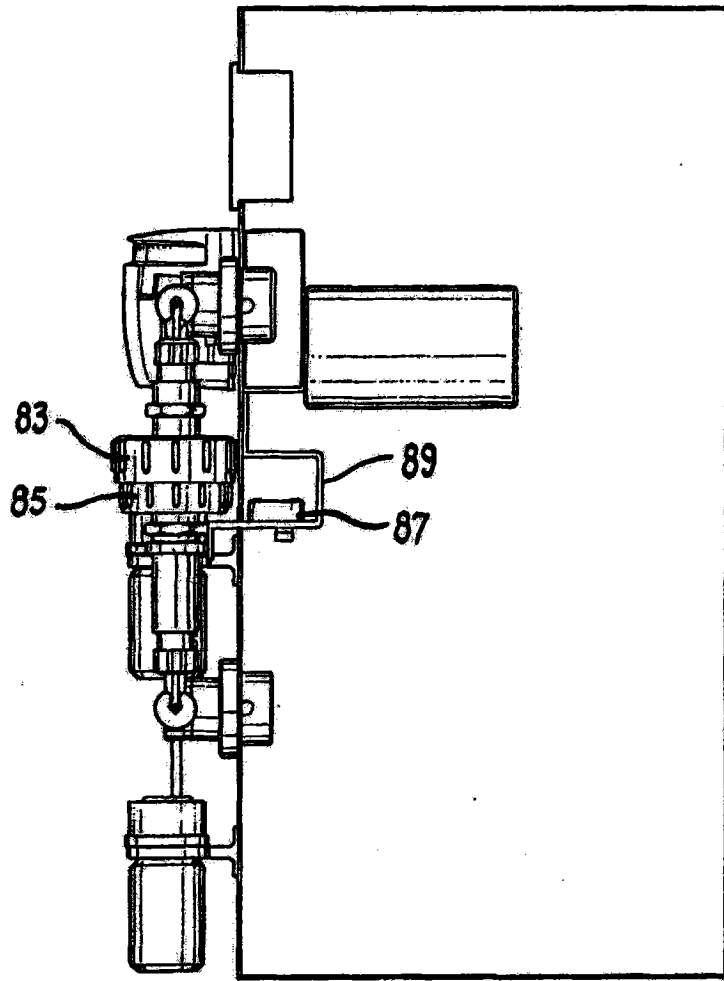


图 7

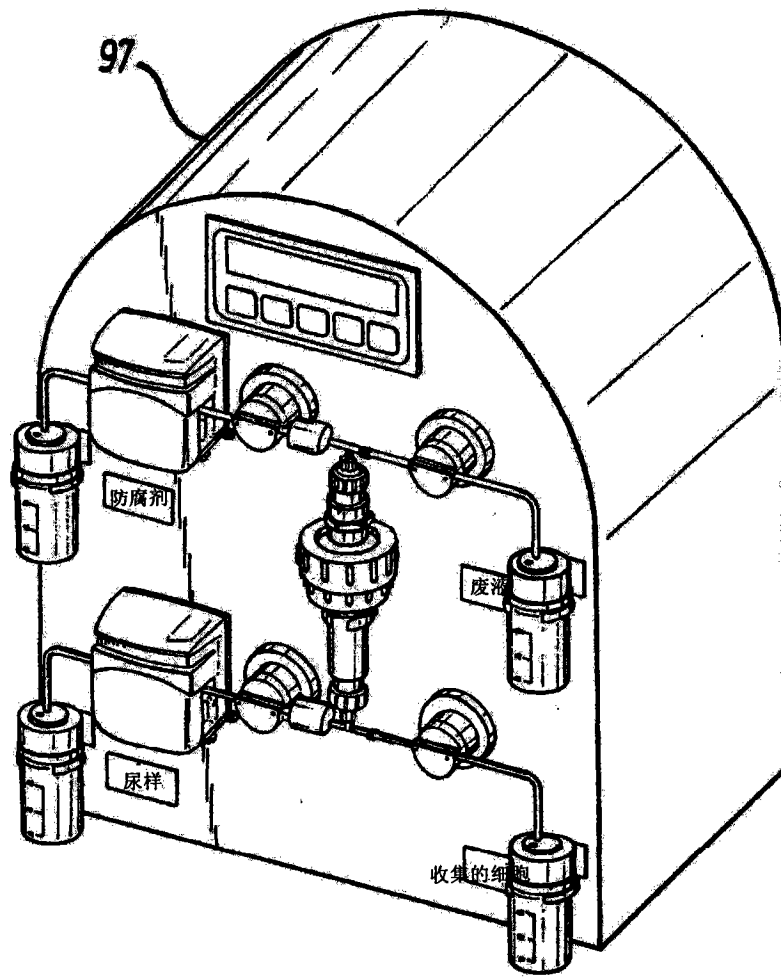


图 8

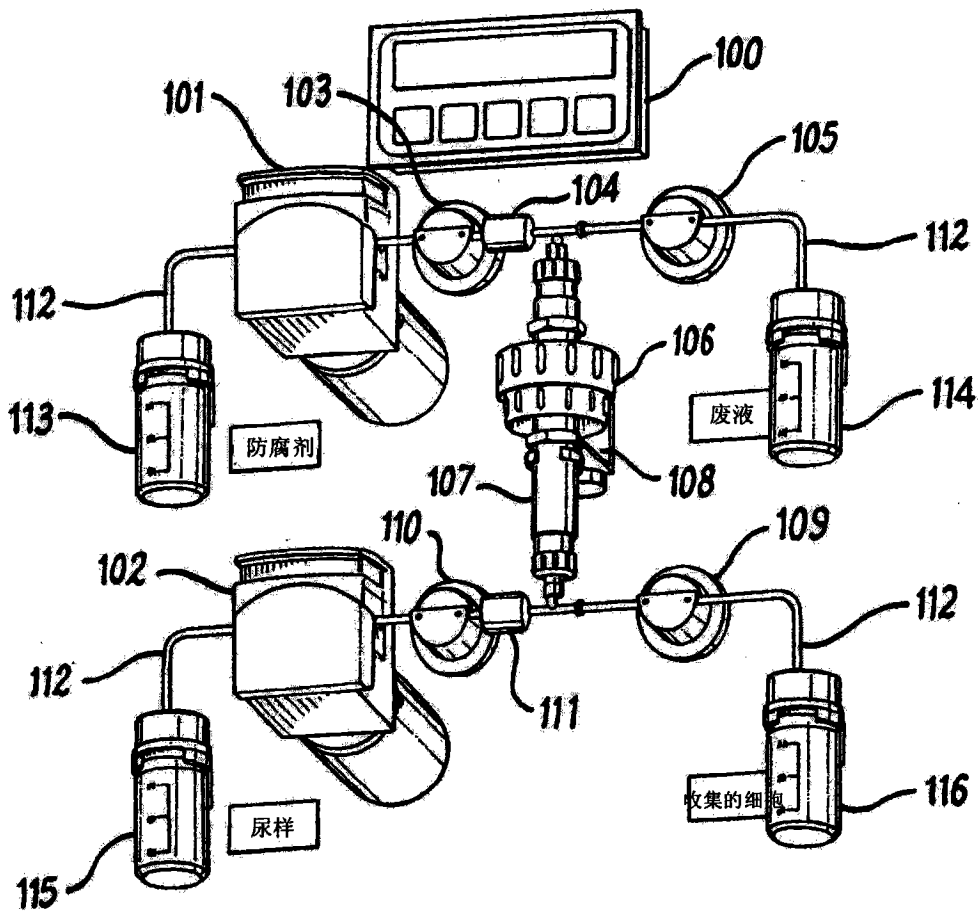


图 9

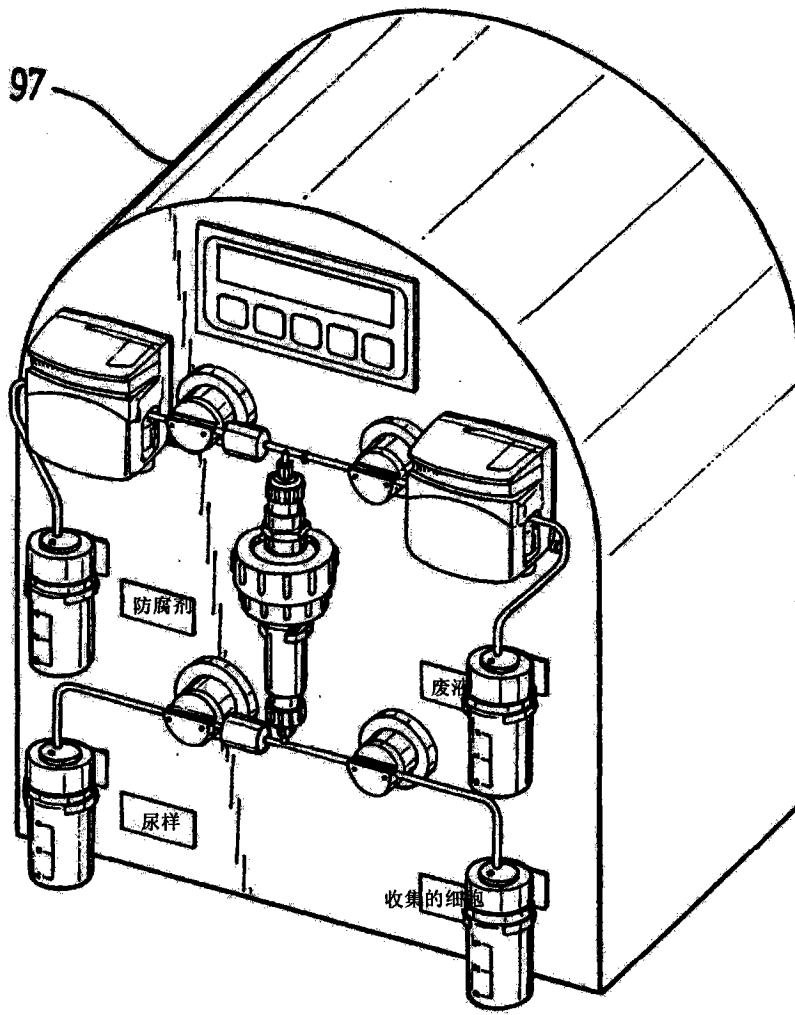


图 10

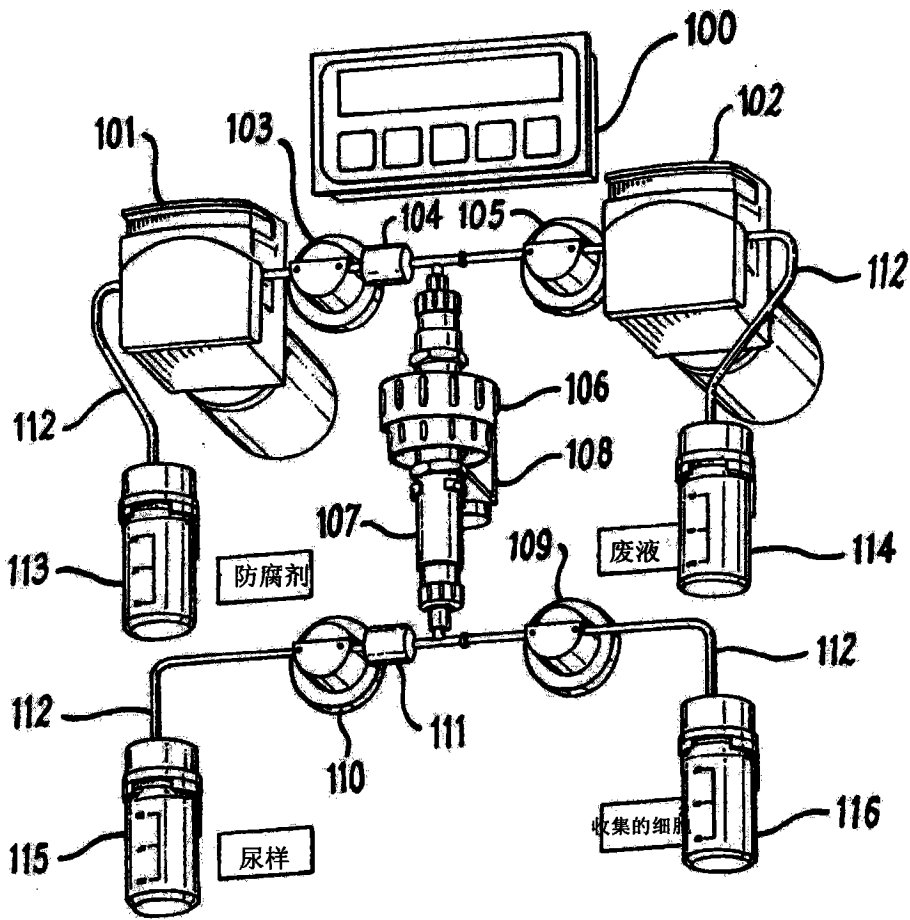


图 11

专利名称(译)	用于过滤生物物质的装置和方法		
公开(公告)号	CN101971001A	公开(公告)日	2011-02-09
申请号	CN200980101985.4	申请日	2009-01-09
[标]发明人	R G 贝里 E A 加戴恩		
发明人	R·G·贝里 E·A·加戴恩		
IPC分类号	G01N33/53 C12M1/12 G01N1/28 G01N1/40		
CPC分类号	G01N1/2813 G01N1/4077 C12M33/16 G01N2001/4088		
代理人(译)	王勇		
优先权	2009000029 2009-01-09 GB 2008000311 2008-01-09 GB		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于从流体中收集细胞以在用于诊断癌症时保存细胞完整性的方法和装置。该装置包括：过滤器，用于收集预定大小的细胞；流体路径，被设置用于向过滤器传输流体以及使流体离开过滤器；提供使流体沿流体路径流向过滤器的正压力和沿流体路径从过滤器吸走流体的负压力、并且用于使样品沿第一方向通过过滤器以使细胞收集在过滤器上的泵。第二泵装置用于使防腐流体沿第二方向通过过滤器，以从过滤器上移除细胞进行收集。控制器用于控制流体沿流体路径的流动。该方法和装置提供柔和压力梯度，使得在过滤和收集过程中对细胞的损害最小。

