



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110402394 A

(43)申请公布日 2019.11.01

(21)申请号 201880015016.6

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(22)申请日 2018.02.23

代理人 魏子翔 杨晓光

(30)优先权数据

17158679.5 2017.03.01 EP

(51)Int.Cl.

G01N 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/054495 2018.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/158147 EN 2018.09.07

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 B·乌普迈尔 A·韦斯特

V·巴拉萨

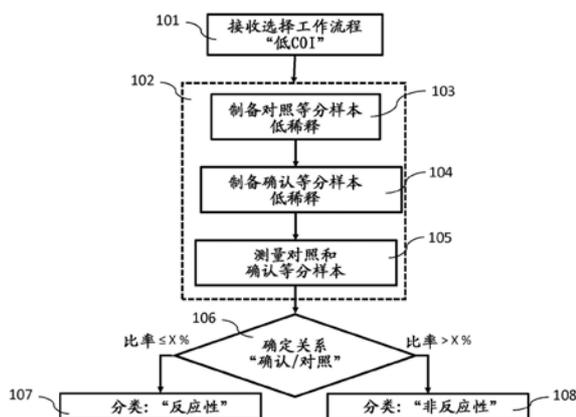
权利要求书3页 说明书18页 附图4页

## (54)发明名称

用于将关于分析物的存在的生物样品进行分类的系统和方法

## (57)摘要

本公开的一个方面涉及用于生物样品的自动分析仪系统,其包括样品处理系统和控制器,该控制器被配置为接收用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度的多个工作流程中的一个的选择以及提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程并输出对生物样品进行分类的结果。



1. 一种用于生物样品的自动分析仪系统(1),包括:
  - 样品处理系统(2);
  - 控制器,其被配置为:
    - 接收用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度的多个工作流程(5)中的一个的选择(101);
    - 提示所述自动分析仪系统使用所述样品处理系统自动执行所选择的工作流程;以及
    - 输出对所述生物样品进行分类的结果;以及
  - 其中,所述多个工作流程中的每一个被分配给指示所述分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围并且定义由所述自动分析仪系统执行的多个步骤,所述多个步骤包括:
    - 从具有特定稀释水平的生物样品至少制备第一样品等分样本和第二样品等分样本,所述第一样品等分样本是确认等分样本,并且所述第二样品等分样本是对照等分样本(103;104);
    - 添加预定量的一种或多种试剂以特异性确定所述分析物存在于所述确认等分样本和所述对照等分样本中;
    - 确定指示所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的存在和/或浓度的参数(105);
    - 确定所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的所确定的参数的关系(106);以及
    - 基于所确定的关系,将所述生物样品分类为关于所述分析物的所述存在的多个类别中的一个(107;108)。
2. 根据权利要求1所述的自动分析仪系统,进一步包括:
  - 用户界面;以及
  - 其中,所述控制器进一步被配置为:
    - 呈现要在所述用户界面(4)上执行的所述工作流程中的一个或多个;以及
    - 接收通过所述用户界面执行的所述工作流程中的一个的所述选择。
3. 根据权利要求2所述的自动分析仪系统,其中,所述控制器被配置为检查通过所述用户界面接收的所述工作流程中的一个的所述选择是否满足一个或多个标准,可选地,其中所述控制器被配置为如果通过所述用户界面接收的所选择的工作流程不满足所述一个或多个标准,则输出警告或错误消息。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述控制器进一步被配置为:
  - 自动选择由所述自动分析仪系统执行的所述多个工作流程中的一个。
5. 根据权利要求4所述的自动分析仪系统,其中,所述控制器进一步被配置为:
  - 接收指示已在所述生物样品中测量的所述分析物的存在和/或浓度的参数;
  - 基于在多个类别中的一个中指示所述生物样品中所述分析物的存在和/或浓度的所述测量参数,对将要被分析的所述生物样品进行分类;以及
  - 基于所述分类自动选择由所述自动分析仪系统执行的所述多个工作流程中的一个。
6. 根据权利要求5所述的自动分析仪系统,其中,所述多个类别至少包括用于当所述测

量参数的范围低于预定义的第一阈值时的情况的第一类别和用于当所述测量参数的范围高于预定义的第二阈值时的情况的第二类别,可选地,其中所述第一阈值和所述第二阈值具有不同的值。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述控制器进一步被配置为:

使用所述样品处理系统测量指示用于工作流程选择的所述生物样品中所述分析物的存在和/或浓度的所述参数。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述控制器进一步被配置为:

使用所述样品处理系统对所述生物样品执行初始测试(110;112)以确定所述分析物的存在;

只有当所述初始测试指示所述生物样品中所述分析物的所述存在时,才启动执行权利要求1至7中任一项所定义的操作,其中,所述控制器进一步被配置为如果所述初始测试指示所述生物样品中所述分析物的所述存在,则自动启动执行权利要求1至7中任一项所定义的所述操作,其中,所述初始测试是筛查或诊断测试,并且权利要求1至7中任一项所定义的所述操作是确认测试的一部分。

9. 根据前述权利要求1至8中任一项所述的自动分析仪系统,其中,指示所述生物样品中所述分析物的存在和/或浓度的所述测量参数是截止指数或浓度单位,其中,每个工作流程都与截止指数或浓度单位的范围相关联。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述分析物是蛋白质,可选地,其中所述分析物是病原体或对病原体感染反应产生的抗体,进一步可选地,其中所述分析物指示肝炎感染。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的自动分析仪系统,其中,基于指示所述相应工作流程分配给的所述分析物的存在和/或浓度的所述测量参数的所述相应值或值范围来定义所述特定稀释水平。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述至少第一样品等分样本和第二样品等分样本包含小于120 $\mu$ L,可选地小于50 $\mu$ L的所述生物样品的体积。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的自动分析仪系统,其中,每个工作流程的所述多个步骤进一步包括:

- 将中和剂添加到所述第一样品等分样本以制备所述确认等分样本;
- 将对照剂添加到所述第二样品等分样本以制备所述对照等分样本。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述确认等分样本包括中和剂以降低试剂对确定所述分析物的所述存在的影响,并且其中,所述对照等分样本包括基本上不改变所述第二样品等分样本的特性的物质。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的所确定的参数的所述关系包括所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的所确定的参数的比率。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的自动分析仪系统,其中,所述多个类别至少包括指示所述参数范围低于第一阈值的第一类别,以及指示所述参数范围高于第二阈值的第

二类别。

17. 一种计算机实现的方法, 包括:

-接收用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度的多个工作流程(5)中的一个的选择(101);

-提示自动分析仪系统(1)使用样品处理系统(2)自动执行所选择的工作流程;以及

-输出对所述生物样品进行分类的结果;

其中, 所述多个工作流程中的每一个被分配给指示所述分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围并且定义由所述自动分析仪系统执行的多个步骤, 所述多个步骤包括:

-从具有特定稀释水平的生物样品至少制备第一样品等分样本和第二样品等分样本, 所述第一样品等分样本是确认等分样本, 并且所述第二样品等分样本是对照等分样本(103;104);

-添加预定量的一种或多种试剂以特异性确定所述分析物存在于所述确认等分样本和所述对照等分样本中;

-确定指示所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的存在和/或浓度的参数(105);

-确定所述确认等分样本和所述对照等分样本中所述分析物的所确定的参数的关系(106);以及

-基于所确定的关系, 将所述生物样品分类为关于所述分析物的所述存在的多个类别中的一个(107;108)。

18. 一种在其上存储指令的计算机可读介质, 所述指令当由自动分析仪系统的控制器执行时, 提示所述自动分析仪系统执行权利要求17所述的方法的步骤。

## 用于将关于分析物的存在的生物样品进行分类的系统和方法

### 技术领域

[0001] 本公开涉及用于将关于分析物的存在的生物样品进行分类的系统和方法。特别地,提出了用于确认生物样品的测试的系统和方法。

### 背景技术

[0002] 如今,在许多情况下,可以通过自动分析仪执行关于分析物的存在的生物样品的测试。在一个示例中,(例如,在筛查或诊断测试的过程中)可以通过自动分析仪检测HBV表面抗原(“HBsAg”)的存在,HBV表面抗原可以指示乙型肝炎病毒(“HBV”)的急性或慢性感染。在生物样品阳性结果的情况下,在许多情况下期望或要求对样品进行确认测试,以例如降低特别在血液筛查环境中可能对患者产生严重后果的假阳性结果的可能性。

[0003] 确认测试可能是一个麻烦的过程,因为它可能涉及大量的样品制备和协议选择步骤。一方面,在不同情况下可能保证不同的确认测试协议。在一些已知系统中,操作者必须弄清楚如何在特定情况下建立确认测试,包括计算所需量的样品和反应试剂体积。这可能是一项具有智力挑战性的任务。另外,执行确认测试的步骤可涉及多个样品制备和预处理步骤,这些步骤必须在一些已知系统中手动完成。最后,操作者可能必须在一些已知系统中解释确认测试的结果。

[0004] 这些任务中的每一项以及甚至更多它们的组合都可能容易出错并且需要大量的实验室资源(首先,可能需要实验室人员的相当多的劳动时间)。

### 发明内容

[0005] 在第一一般方面,用于生物样品的自动分析仪系统包括样品处理系统和控制器,该控制器被配置为接收多个工作流程中的一个的选择,用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度,提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程以及输出将生物样品分类的结果。将多个工作流程中的每一个分配给指示分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围,以及定义将要由自动分析仪系统执行的多个步骤。多个步骤包括从具有特定稀释水平的生物样品制备至少第一样品等分样本和第二样品等分样本,第一样品等分样本是确认等分样本,并且第二样品等分样本是对照等分样本,添加预定量的一种或多种试剂以特异性确定所述分析物存在于确认等分样本和对照等分样本中,确定指示确认等分样本和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数,确定确认等分样本和对照等分样本中分析物的所确定参数的关系,并且基于确定的关系,将生物样品分类为关于分析物的存在的多个类别中的一个类别。

[0006] 在第二一般方面,计算机实现的方法包括接收多个工作流程中的一个的选择,用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度,提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程,以及输出将生物样品分类的结果。将多个工作流程中的每一个分配给指示分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围,以及定义多个步骤,包括从具有特定稀释水平的生物样品制备至少第一样品等分样本和第二样品等分样本,该第一样品

等分样本是确认等分样本,并且该第二样品等分样本是对照等分样本;添加预定量的一种或多种试剂以特异性确定所述分析物存在以确认等分样本和对照等分样本中;确定指示在确认等分样本和对照等分样本中的分析物的存在和/或浓度的参数;确定确认等分样本和对照等分样本中分析物的确定参数的关系;以及基于所确定的关系,将生物样品分类为关于分析物的存在的多个类别中的一个。

[0007] 可以实现第一和第二一般方面的主题的特定实施例,以便实现以下优点中的一个或多个优点。

[0008] 首先,在一些示例中,本公开的技术可以通过自动化生物样品的确认测试的不同方面来减少自动分析仪的操作者的工作量。特别地,一些现有技术系统需要关于如何执行确认测试的在智力上繁重的决策步骤以及对照和确认等分样本的麻烦的手动制备步骤。

[0009] 其次,在一些示例中,当执行确认测试时,本公开的技术可以减少许多错误。如上所述,一些现有技术系统的确认测试包括由自动分析仪的操作者执行的在智力和手动上存在挑战的步骤。这可能导致相当多的错误,该错误可能具有从必须重复测试(可能涉及获得新样品)到错误结果(这可能对患者产生严重后果)的范围的不同后果。通过提供自动化和自动决策支持,本公开的技术可以在一些情况下减少这些错误的频率/数量。

[0010] 第三,本公开的技术可以减少实验室人员暴露于感染性物质或工作环境。在一些示例中,当采用本公开的技术时,操作者可能不必在执行确认测试的过程中处理样品。例如,在一些示例中,可以在没有用户交互的情况下通过自动分析仪执行确认测试。此外,在一些示例中也可以自动触发确认测试,这可以进一步减少操作者暴露于感染物质或工作环境。

[0011] 第四,在一些示例中,可以减少确认测试中的样品消耗。这反过来可以意味着在使用本公开的技术时,在一些情况下可以减少用于执行确认测试的所需样品和反应试剂体积。例如,50 $\mu$ L或更低的样品消耗足以执行确认测试。反应试剂体积和其它相关物质的体积可能相应地很低。因此,在一些情况下可以减少必须从患者获得的身体物质的数量。在其它情况下,采用较低的样品量工作可能避免必须从患者取出第二样品以进行确认测试。

[0012] 第五,确认测试的自动化可能允许修改在一些已知系统中手动执行的确认测试的协议。这些已知协议可能包括安全措施(例如,重复的测试样品),这部分地是由于手动执行的过程可能容易出错的事实导致。另外,已知协议中的手动步骤可能使得难以或不可能实现特定修改。如此修改的协议可能更简单,并且因此在一些示例中更加时间和资源有效(例如,可以减少用于确定截止指数的多个测试)。然而,应该指出的是,特别是针对传染病的生物样品的测试,可能会受到不同国家的不同法规的限制。因此,法规可能需要特定的协议和协议步骤。

[0013] 第六,在一些示例中,自动分析仪可以提高测试过程的效率和/或结果时间。当发现样品具有反应性时,可以自动开始确认测试。以这种方式,与一些已知系统相比,可缩短结果时间。

[0014] 在本公开中以特定方式使用了许多术语:

[0015] 如本公开中使用的术语“自动化”/“自动”表示“除了用于触发或停止特定过程或过程的步骤或者确认过程的特定步骤应该被执行的操作之外,没有用户交互”。换句话说,自动化/自动处理并不意味着完全没有用户交互(即使该情况也由术语“自动化”/“自动”包

含)。相反,可能的用户交互仅限于开始/停止过程或过程的步骤。例如,在一些示例中,操作者可能必须确认应该执行确认测试的特定工作流程,或者应该执行确认测试的特定步骤。操作者仅确认/拒绝应该被执行的过程但不参与实际执行。

[0016] 如在此使用的术语“自动分析仪”可以指用于实验室工作(例如,用于在体外对生物样品执行确认测试的临床、化学、生物学、免疫学或药学领域等中)的任何类型的自动或半自动技术设备。

[0017] 在本公开中,将讨论用于执行乙型肝炎病毒(“HBV”)确认测试的自动分析仪。这意味着分析物是HBV表面抗原(“HBsAg”)。然而,本公开的技术不限于HBV确认测试。在其它示例中,自动分析仪被配置为对其它疾病或病症执行确认测试(只要本公开的技术可以应用在相应的确认测试中)。以下段落中将讨论自动分析仪的几种可能的实现方式。

[0018] 通常,自动分析仪可包括执行流体转移和定量给料、流体均化(混合)、温度控制和化学或物理参数测量的组件。例如,设备可包括流体分配组件(例如,移液器或阀门)、搅拌机、回火设备、振动器和/或搅拌器。

[0019] 在其它示例中,自动分析仪可以包括分析系统、或分析系统或分析仪的工作单元。例如,自动分析仪可以是用于分析样品的机械、光学、化学或生物特性的分析仪。

[0020] “分析仪”不一定位于专门的实验室。相反,该术语还包括例如在临床、化学、生物学、免疫学或制药领域中用于执行分析过程的独立分析仪。例如,诸如医师诊所或药房的护理点设置中的台式设备或家用设备也可以是根据本公开的自动分析仪。

[0021] 如在此使用的“分析仪”包括可操作地耦合以控制分析仪操作的控制单元或控制器。此外,控制器可以可操作以评估和/或处理收集的分析数据,以控制样品去往和/或来自任何一个分析仪的加载、存储和/或卸载,以初始化用于制备用于所述分析的样品、样品管或反应试剂等的分析系统的分析或硬件或软件操作。

[0022] 分析仪可操作以经由各种化学、生物、物理、光学或其它技术过程确定样品或其组分的参数值(例如,经由从样品发射的光学信号,包括HBsAg作为分析物的样品的截止指数)。

[0023] 分析仪可以可操作以测量样品或至少一种分析物的所述参数并返回所获得的测量值。分析仪返回的可能分析结果列表包括但不限于样品中分析物的浓度,数字(例如,是或否,或正或负)结果指示样品中分析物的存在(对应于高于检测水平的浓度)、光学参数、图像、细胞或颗粒计数、DNA或RNA序列、从蛋白质或代谢物的质谱法获得的数据,以及各种类型的物理、机械、光学、电学或化学参数。

[0024] 自动分析仪可包括辅助样品和/或反应试剂的移液、定量给料和混合的单元。分析仪可以包括反应试剂保持单元,用于保持反应试剂以执行分析(特别是用于执行确认测试)。反应试剂可以例如以容器或盒的形式布置,所述容器或盒包含放置在储存室或输送机内的适当盛器或位置中的单独的反应试剂或反应试剂组。它可包括消耗品供给单元。分析仪可以包括过程和检测系统,其工作流程针对某些类型的分析进行了优化。

[0025] 通常,这种分析仪的示例是用于检测化学或生物反应的结果或监视化学或生物反应的进展的临床化学分析仪、凝血化学分析仪、免疫化学分析仪、尿液分析仪、核酸分析仪。在一个示例中,分析仪可以配置为执行免疫测定(例如,基于微粒的免疫测定)。

[0026] 在本公开中,“自动分析仪”或“分析仪”是作为“自动分析仪系统”的单元的一部

分。在一些示例中，“自动分析仪系统”可以仅由自动分析仪本身组成。然而，在其它示例中，“自动分析仪系统”可以另外包括与自动分析仪耦合和/或（例如，通过通信网络）与自动分析仪联网并参与执行本公开的技术的其它组件。这些其它组件可以处于进行样品处理的自动分析仪的本地和/或远程。例如，实验室或医院管理系统可以与自动分析仪和自动分析仪的控制功能耦合或联网。在其它示例中，便携式设备或远程工作站可以与自动分析仪联网以为自动分析仪提供控制功能。在一些示例中，自动分析仪系统还可以包括多个分布式自动分析仪，以执行本公开的测试。

[0027] 术语“生物样品”或“样品”是指可能包含关注的分析物的材料。样品可以来自生物来源，诸如生理液体，包括全血、血浆、血清、唾液、眼晶状体液、脑脊髓液、汗液、尿液、粪便、精液、乳汁、腹水、粘液、滑液、腹膜液、羊水、组织、细胞等。生物样品可在使用前进行预处理。预处理可涉及离心、过滤、稀释、浓缩和/或分离样品组分（包括关注的分析物）、干扰组分的失活、和反应试剂的添加。

[0028] 样品可以直接用于从源获得或在预处理后使用以改变样品的特征。在一些实施例中，初始固体或半固体生物材料可通过用合适的液体介质溶解或悬浮而变成液体。在一些示例中，可怀疑样品包含某种抗原或核酸。

[0029] 在进行分析测试之前，可以处理样品。从患者取样的血液可以例如被离心以获得血清或用抗凝血剂处理以获得血浆。

[0030] 在本公开中，将详细讨论源自用于HBV确认测试的血液（例如血清或血浆样品）的样品。然而，本公开的技术不限于血液样品或源自血液的样品。在其它示例中，可以使用其它生物样品来执行确认测试（只要可以将本公开的技术应用于检测相应分析物的存在）。

[0031] 本公开中使用的术语“分析物”是指分析过程中关注的物质或成分。在一些实例中，分析物可以是蛋白质。例如，分析物可以是病原体（例如，病毒、细菌或微生物），或者是针对病原体（例如，病毒、细菌或微生物）的感染反应产生的抗体。在本公开中，乙型肝炎表面抗原（“HBsAg”）在大多数示例中被描述为分析物。然而，本公开的技术不限于乙型肝炎表面抗原作为分析物。

[0032] 在其它示例中，可能存在于生物样品中的其它分析物可用作确认测试中的目标（只要可以应用本公开的技术以处理相应的样品）。例如，在一些实例中，可以检测指示除乙型肝炎之外的其它传染病的分析物，或指示除传染病之外的其它病症的分析物。

[0033] 表述“分析物的存在”是指分析的定性测量（例如，包括分析物存在的二元决策）。表述“分析物的浓度”是指定量测量（例如，包括分析物以特定浓度存在的确定）。

[0034] 如本公开中使用的术语“试剂”不限于试剂仅包含单一（活性）物质的情况。“试剂”还可包括两种或更多种（活性）物质。另外，试剂可能包括准备用于多个步骤的物质工具包（其可能并行、串行、随后和/或以交错的其它步骤进行）。

[0035] 因此，“添加试剂”可以包括多个子步骤，该子步骤可以并行或串行执行。另外，“添加试剂”包括多个步骤被直接连续进行或被其它步骤（例如孵育步骤）中断的情况。

[0036] 在一个示例中，试剂可包括执行体外诊断测试分析（例如夹心测定）所需的各种类型的试剂。例如，试剂可包括特异性确定分析物（例如结合配偶体，诸如特异性结合到分析物的抗体）所需的反应试剂。可以标记一组这些分析物特定的结合配偶体或抗体，以确保可以经由可检测信号确定分析物，并且另一组分析物特定的结合配偶体或抗体能够附着于固

相,诸如微粒。

[0037] 试剂也可以是中和剂,其可以以未标记的形式包含分析物特定的结合配偶体。

[0038] 术语试剂还涵盖不包含任何分析物特定的结合配偶体或抗体的对照剂(例如对分析物或缓冲溶液测试为阴性的人血清)。

[0039] 在一些示例中,试剂还包括引发特定结果的其它成分(例如,固相颗粒、缓冲剂、盐等)。

[0040] 如在此所述的术语“特定稀释水平”涵盖没有稀释的情况(即,稀释水平为零)。

[0041] 术语“稀释”(以及相应地“稀释操作”)不限于将稀释剂(例如缓冲液、正常血清)和任何其它物质(例如化学物质、抗体、抗原、抗干扰化合物、防腐剂等)添加到样品。在一些情况下,在确定分析物之前,术语“稀释”还可以涵盖任何预处理过程,具有或不具有专门的孵育期。

[0042] 例如,稀释步骤还可以指将洗涤剂添加到样品等分样本,该样品等分样本需要释放关注的分析物,通常在确定分析物的存在和/或浓度之前经过一定的孵育期。

[0043] “控制单元”或“控制器”以自动化系统执行处理协议的必要步骤的方式控制自动或半自动系统。这意味着控制器可以例如指示自动化系统进行某些移液步骤以将液体生物样品与反应试剂混合,或者控制器控制自动化系统将样品混合物孵育一定时间等。控制单元可以从数据管理单元接收关于哪些步骤需要采用某个样品执行的信息。在一些实施例中,控制器可能与数据管理单元集成在一起,或者可以由公共硬件体现。例如,控制器可以体现为运行计算机可读程序的可编程逻辑控制器,该计算机可读程序提供有根据过程操作计划执行操作的指令。控制器可以设置成控制例如以下操作中的任何一个或多个:加载和/或浪费和/或清洗比色皿和/或移液管尖端,移动和/或打开样品管和反应试剂盒,移取样品和/或反应试剂,混合样品和/或反应试剂,清洗移液针或尖端,清洗混合浆,控制光源,例如选择波长等。特别地,控制器可以包括调度器,用于在预定义的循环时间内执行一系列步骤。控制器可以进一步根据测定类型、紧急度等确定待处理样品的顺序。

[0044] 如在此使用的术语“通信网络”涵盖任何类型的无线网络,诸如WIFI、GSM、UMTS或其它无线数字网络或基于电缆的网络,诸如以太网等。特别地,通信网络可以实现因特网协议(IP)。例如,通信网络包括基于电缆和无线网络的组合。

[0045] 除非另有说明,否则如在此所用的术语“约”、“基本上”和“近似”可指代指示值的 $\pm 10\%$ 的偏差。如果两个值“基本上”或“近似”相等,则这可能意味着该值相差至多 $10\%$ (从较小的值开始确定)。

## 附图说明

[0046] 图1包括根据本公开的用于生物样品的自动分析仪系统的示意图。

[0047] 图2包括根据本公开的示例工作流程的流程图。

[0048] 图3包括根据本公开的另一示例确认测试过程的流程图。

[0049] 图4包括根据本公开的示例组合筛查或诊断测试和确认测试过程的流程图。

## 具体实施方式

[0050] 随后将更详细地讨论根据本公开的用于将关于分析物的存在的生物样品分类的

方法和系统。

[0051] 首先,将结合图1讨论示例自动分析仪系统。随后,将结合图2至图4讨论可以由根据本公开的自动分析仪系统执行的工作流程的各方面,本公开可以涉及确认测试或诊断或筛查测试和确认测试的组合。

[0052] 自动分析仪系统

[0053] 图1示出了根据本公开的示例自动分析仪系统1。

[0054] 操作者3可以借助于用户界面4监视和控制自动分析仪系统1。在图1的示例中,用户界面4是自动分析仪系统1的监视器。然而,用户界面可以是适于输出关于自动分析仪系统1的状态的信息并且用于允许用户输入到自动分析仪系统的任何其它设备。例如,可以在移动设备或远程设备(例如,膝上型计算机或智能电话)上提供用户界面。另外或可替代地,不需要的用户界面是显示器上的图形用户界面,但也可以通过其它通道提供(例如,操作者3可以通过语音或手势命令输入指令)。

[0055] 另外,自动分析仪系统1包括样品处理系统2,该样品处理系统2被配置为执行根据本公开的自动样品处理步骤。在一个示例中,样品处理系统2可以配备有一个或多个分配单元(例如,移液单元-图1中未示出),用于取得样品的等分样本,添加稀释剂和反应试剂,以及其它样品预处理操纵操作。

[0056] 另外,样品处理系统2可包括用于感测样品参数的测量单元(例如,光度计或其它光学测量单元)。另外或可替代地,自动分析仪系统可包括以上发明内容部分中讨论的任何组件。

[0057] 在一个示例中,自动分析仪系统1被配置为使用样品处理系统2来对生物样品执行确认测试和筛查或诊断测试。基于测试结果,可以将生物样品分类(例如,“反应性”或“非反应性”)。在继续讨论根据本公开的自动分析仪系统1的组件之前,随后将给出关于筛查或诊断测试的背景信息。

[0058] 如上所述,自动分析仪系统可以对生物样品执行体外测试,以检测特定分析物(或多种的分析物)的存在和/或浓度。

[0059] 在一些示例中,用于确定生物样品中分析物的存在的测试提供了对物理或化学可测量参数(例如,吸收信号或发射信号)获得的值。这些诊断或筛查测试可以具有在量表上测量的连续结果。为了确定测量值是否被分类为“正常”(或“阴性”或“非反应性”)或“病态”(或“阳性”或“反应性”),可以定义将正常范围与病理或异常范围分开标准。

[0060] 在一些示例中(特别是在传染病领域中),这种标准可以包括阈值。如果测量的参数范围低于阈值,则将样品视为非反应性或阴性。如果测量的参数范围高于阈值,则将样品分类为反应性或阳性。这种阈值的示例是所谓的“截止”,它是测量标度上的分界点,其针对测试过程设置以便区分正值和负值。

[0061] 可以选择所述阈值,使得测试仍然提供预定义的高灵敏度(高真阳性率),但同时还确保预定义的高特异性(高真阴性率),使得避免假阳性和假阴性结果。取决于测试设计并且为了避免假阳性结果,可以将截止值定义为背景信号的倍数或者定义为正常(阴性)样品的结果的倍数。

[0062] 在一些示例中,以“截止指数”(COI)的形式提供测试结果,其可以是针对样品获得的结果信号除以预定义截止值的比率,产生信号采样/截止比。

[0063] 特别是在传染病诊断中,可以选择以如下方式截止值和计算的COI,实现测定的高灵敏度和高特异性,即理想地必须检测所有阳性,并且在那些阳性中不应该存在任何假阳性,或至少尽可能少的假阳性。在许多情况下,针对大多数高度调节的传染病测试的灵敏度和特异性至少为98% (例如,范围为98至99.95%)。

[0064] 回到图1,自动分析仪系统1可以被配置为呈现两个或更多个工作流程5,用于由用户界面4上的自动分析仪系统执行的确认测试,并且接收通过用户界面4待执行的工作流程5中的一个的选择。自动分析仪系统被配置为以自动方式执行确认测试的所选工作流程。工作流程可以存储在自动分析仪系统上或由自动分析仪系统以合适的方式接收(例如,作为软件、硬件或两者的组合)。在一个示例中,工作流程被定义为分析仪系统的工厂设置的一部分。在其它示例中,可以在通过通信网络在现场部署分析仪系统之后将工作流程提供给分析仪系统。

[0065] 随后将给出关于该过程和工作流程结构的附加方面(特别是结合图2)。

[0066] 在其它示例中,自动分析仪系统可以被配置为自动选择用于确认测试的工作流程(即,操作者不必选择应被执行的工作流程)。关于这些示例的细节也将在下面讨论(特别是结合图3)。

[0067] 采用用户选择的工作流程的确认测试

[0068] 图2包括根据本公开的用于确认测试(在本示例中的HBV确认测试)的示例工作流程的流程图。该工作流程可以由自动分析仪系统以自动方式执行。

[0069] 在图2的示例中,HBV筛查或诊断测试可能对特定生物样品产生阳性(反应性)结果。为了确认该发现,对确认测试进行排序。

[0070] 在本公开的自动分析仪系统中,操作者可以选择由自动分析仪系统提供的多个工作流程中的一个来执行确认测试。在一个示例中,如图1中所示,自动分析仪系统的用户界面可以呈现多个工作流程(例如,一个或多个)或所有多个工作流程的选择(例如,在用户界面上呈现相应的图形表示)。在自动分析仪系统处接收选择,随后该选择提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程。

[0071] 如图2中所示,多个工作流程中的每一个定义了由自动分析仪系统执行的多个步骤。将每个工作流程分配给指示生物样品中分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围。在图2中,工作流程被分配给“低COI”范围(例如,针对生物样品确定的COI等于或低于预定(第一)阈值)。自动分析仪系统提供的多个工作流程的其它工作流程可能会分配给其它COI范围。

[0072] 在一个示例中,可以将第二工作流程分配给高COI范围(例如,针对生物样品确定的COI高于预定(第二)阈值)。另外,可以将一个或多个第三工作流程分配给中间范围的COI(例如,针对生物样品确定的COI高于第一阈值并且等于或低于第二阈值)。

[0073] 如上所述,COI仅是指示生物样品中分析物的存在和/或浓度的一种可能的测量参数。即使COI将在随后的示例中用作参数,本公开的技术也可以与指示生物样品中分析物的存在和/或浓度的其它参数一起使用。例如,分析物的存在和/或浓度也可以以浓度单位(例如mol/L或mg/L)或百分比表示。

[0074] 在图2的示例中,自动分析仪系统提供用于确认测试的一组工作流程。在其它示例中,多个工作流程可以由通过一个或多个参数来参数化的单个工作流程来定义。在这些示

例中,选择多个工作流程中的一个包括指定一个或多个参数。例如,在一些示例中,操作者可以通过指定生物样品的COI来选择工作流程。例如,针对生物样品确定的COI可能是7.5,因此操作者可以在自动分析仪系统中输入该值。

[0075] 回到图2,自动分析仪系统可以接收工作流程的选择(在101处)。在103和104处,自动分析仪自动地从所考虑的生物样品制备至少第一和第二样品等分样本,第一样品等分样本是确认等分样本,并且第二样品等分样本是对照等分样本。自动分析仪系统可以以自动方式执行所有必要步骤。

[0076] 测量前的样品处理

[0077] 样品等分样本的制备可涉及将确认和对照等分样本稀释至相应工作流程中定义的特定稀释水平。如上所述,如果选择相应的工作流程,则每个工作流程定义自动分析仪系统使用的预定稀释水平。多个工作流程还可以包括没有稀释(即,稀释水平为零)的一个或多个工作流程。然而,一个或多个工作流程始终定义非零稀释水平。

[0078] 在特定的实施中,一个稀释步骤或多个稀释步骤可包括将稀释剂(例如缓冲液、正常血清)和其它物质(例如化学物质、抗体、抗原、抗干扰化合物、防腐剂等)添加到样品。

[0079] 此外,稀释步骤可包括在确定分析物之前的预处理过程的一个或多个步骤(例如,将洗涤剂添加到释放关注分析物所需的样品等分样本)。

[0080] 在一些示例中,基于测量参数的相应值或值范围来定义特定稀释水平,该测量参数指示相应工作流程被分配给的分析物的存在和/或浓度(例如,工作流程被分配给的COI值或COI值的范围)。例如,特定的稀释水平包括至少一种较低稀释度(例如,对于较低范围的COI)、一种中间稀释度(例如,对于中间范围的COI)以及一种较高稀释度(例如,对于高范围的COI)。

[0081] 在一个特定示例中,可以存在三个工作流程:用于低于7.0的COI的第一工作流程,用于等于或高于7.0且低于30的COI的第二工作流程,以及用于等于或高于30的COI的第三工作流程。在该示例中,用于小于30的COI的工作流程可能定义为零的稀释水平,而用于等于或高于30的COI的工作流程可能定义非零的稀释水平。

[0082] 对照和确认等分样本的制备可包括一个或多个附加步骤。

[0083] 例如,确认样品的制备可包括将中和剂添加到第一样品等分样本以制备确认等分样本。可以选择中和剂以降低试剂确定所述分析物的存在的作用。在一个示例中,中和剂可包括未标记的抗体,其被选择以结合分析物但不能产生可测量的信号。例如,在一些示例中可以使用具有预定量(未标记的)抗HBs抗体的人类血清。

[0084] 样品等分样本的制备可包括将对照剂添加到第二样品等分样本以制备对照等分样本。在一个示例中,对照试剂可以是基本上不改变对照等分样本特征的物质。对照试剂可以是缓冲溶液。例如,对照试剂可以是人类血清,其已被测试针对抗HBs抗体和乙型肝炎表面抗原(分析物本身)为阴性。

[0085] 在其它示例中,对照等分样本中可能不需要对照试剂。例如,自动分析仪系统可以被配置为借助于校正算法校正对照和确认等分样本之间的差异(例如稀释和/或体积差)。

[0086] 上面讨论的用于制备对照等分样本和确认等分样本的步骤的顺序在某种程度上是灵活的。例如,稀释步骤可以在等分步骤之前执行,或稀释步骤可以在等分步骤之后执行。在许多示例中,在稀释步骤之前取出等分样本。

[0087] 另外或可替代地,对照和确认等分样本的制备还可包括在等分操作之前和/或之后的上述步骤的附加步骤(例如,孵育步骤或添加附加反应试剂的步骤)。

[0088] 在一些示例中,确认等分样本和对照等分样本的制备可以并行进行。在其它示例中,自动分析仪可能顺序地制备等分样本。

[0089] 用于确认和对照等分样本的一般测量过程

[0090] 在附加步骤(图2中未示出)中,自动分析仪系统添加预定量的一种或多种试剂以特异性地确定所述分析物存在于确认等分样本和对照等分样本中。在一个示例中,自动分析仪系统添加一种或多种类型的标记抗体,其配置为与相应等分样本中的分析物结合。

[0091] 在制备对照和确认等分样本并且已经添加了特异性地确定所述分析物的存在的一种或多种试剂之后,自动分析仪确定指示确认等分样本中和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数(105)。在一些示例中,该参数是COI。在其它实施例中,制备和确定操作的顺序也可能不同(在确定该样品的参数之前,自然必须完成特定样品的相应样品制备步骤)。

[0092] 在一个示例中,添加预定量的一种或多种试剂以特异性地确定所述分析物存在于确认等分样本和对照等分样本的步骤和确定步骤可能包括以下过程。

[0093] 用于包括肝炎表面抗原(HBsAg)作为分析物的样品的COI的确定

[0094] 该过程从接收确认等分样本和对照等分样本开始(其可以如上所述制备)。

[0095] 该示例过程中的分析物是肝炎表面抗原(HBsAg),因此确定步骤包括自动执行HBsAg测定。该测定可以基于夹心形式,包括如下的两次孵育。在该过程期间,分析物结合在生物素化的抗HBs抗体和用信号生成组分(例如钌络合物:三(2,2'-联吡啶)钌(II)-复合物(Ru)(bpy)<sub>3</sub>2+) (即,特异性确定分析物存在的试剂)标记的抗HBs抗体之间。用于确认等分样本的中和剂包括与标记抗体竞争的未标记抗体。用于对照等分样本的对照剂可以是针对抗HBs抗体和HBsAg或缓冲溶液测试为阴性的人类血清。因此,在确认等分样本中,与对照样品相比,将形成包括标签的较少数量的夹心复合物(如果生物样品针对肝炎表面抗原(HBsAg)为阳性)。

[0096] 该方法包括用上述抗HBs抗体制备的一定量(例如50μL)人类血清或血浆样品的第一孵育步骤。该孵育步骤形成具有对照等分样本中的分析物HBsAg的夹心免疫复合物,以及确认等分样本中的较低量的夹心免疫复合物(如果生物样品中存在HBsAg)。在第二孵育步骤中,分析仪添加链霉抗生物素蛋白包被的微粒,并且经由生物素和链霉抗生物素蛋白的相互作用,复合物与固相结合。

[0097] 将如此制备的反应混合物吸入样品处理系统的测量单元中,其中微粒被磁性捕获到电极表面上。然后通过添加适当的反应试剂(例如,缓冲的三丙胺溶液)除去未结合的物质。

[0098] 在分析物存在下,钌络合物桥接到固相,并在包含在自动分析仪的样品处理系统的测量单元中的铂电极处激发后发射620nm的光。由于一定量的HBsAg未掺入发光复合物中的事实,因此确认等分样本发出较少量的光。信号输出可以是任意光单位。分析仪的控制器通过将样品的反应产物获得的电化学发光信号与先前通过校准获得的截止值的信号进行比较,通过软件自动确定结果。可以确定针对对照等分样本和确认等分样本的截止指数(COI)(如上所述)。

[0099] 回到图2,在自动分析仪已经确定了指示在确认等分样本和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数(例如,用于两个样品的COI)之后,分析仪确定确认等分样本和对照等分样本中分析物的所确定参数的关系(106)。在一个示例中,该步骤包括计算确认和对照等分样本中分析物的确定参数(例如,COI值)比率。在图2的示例中,该比率被计算为“确认等分样本的COI”除以“对照等分样本的COI”。

[0100] 在其它示例中,可以以不同的方式确定关系。例如,可以反转该比率,或者可以使用另一种关系而不是比率(例如,可以减去对照和确认等分样本的所确定参数)。另外,确定关系可以包括由自动分析仪系统的样品处理系统的检测单元测量的信号的一个或多个预处理或后处理步骤。

[0101] 在确定关系之后,自动分析仪系统基于所确定的关系将生物样品自动分类为关于分析物的存在的多个类别中的一个。

[0102] 在图2中,自动分析仪将样品分类为两个类别中的一个别:第一类别指示生物样品是反应性的(例如,确认初始诊断或筛查测试的结果)。第二类别指示生物样品不是反应性的(例如,未确认初始诊断或筛查测试的结果)。

[0103] 在图2的示例中,自动分类包括确定COI的比率是等于还是低于或高于预定阈值。在前一种情况下(COI等于或低于所述阈值),自动分析仪系统将生物样品分类为反应性(步骤107)。在后一种情况下(COI高于所述阈值),自动分析仪将生物样品分类为非反应性(步骤108)。较低的COI比率可能指示生物样品确实包括目标分析物,因为添加中和剂对信号强度具有实质性影响。较高比率的COI可能指示添加中和剂没有实质性影响,并且反过来,生物样品可能不包括目标分析物。在一个示例中,阈值比率可能在0.5和0.7之间(例如,约0.6)。

[0104] 在其它示例中,分类标准可能不同。在这些情况下,相应的阈值可受到如下方式影响:其中确定指示确认等分样本和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数的关系。例如,如果与图2的工作流程相比以相反的方式确定比率,如果比率超过预定阈值,则可以将样品分类为已确认。如果减去参数(例如,COI)以确定关系,则约0的值可能是确认样品和未确认样品之间的阈值。

[0105] 在图2中,仅使用COI的比率来将生物样品分类。在其它示例中,可以使用除比率之外的附加信息(或确认等分样本中和对照等分样本中分析物的参数之间的任何其它关系)。在一个示例中,指示确认等分样本和/或对照等分样本本身中分析物的存在和/或浓度的确定参数(例如,COI值)可用于将生物样品分类。例如,自动分析仪可以确定对照等分样本的COI(或任何其它合适的参数)是低于还是高于预定阈值。

[0106] 另外或可替代地,自动分析仪系统可以将生物样品分类为两个以上的类别(例如,三个类别、四个类别或多于四个的类别)。

[0107] 例如,自动分析仪系统可以进一步使用指示生物样品的测试结果无效的第三类别和指示测试结果不能被分类为第一类别和第二类别之一(例如,不确定)的第四类别中的一个或二者。

[0108] 在一个示例中,自动分析仪确定i)指示确认等分样本中和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数之间的比率是否等于或低于第一阈值或高于第一阈值,以及ii)对照等分样本和/或确认等分样本的参数本身(例如,COI)是否等于或低于第二阈值或高于第

二阈值。

[0109] 如果该比率等于或低于第一阈值并且对照等分样本的参数等于或高于第二阈值，则可以将生物样品分类为反应性的。

[0110] 如果该比率等于或低于第一阈值并且对照等分样本的参数低于第二阈值，则可以将生物样品分类为不确定的。

[0111] 如果该比率高于第一阈值并且对照等分样本的参数等于或高于第二阈值，则生物样品可以被分类为非反应性的。

[0112] 如果该比率高于第一阈值并且对照等分样本的参数低于第二阈值，则生物样品可以被分类为无效。

[0113] 在一个示例中，自动分析仪系统可以如下将生物样品分类：

[0114] 如果比率“确认/对照” $x > 60\%$ 并且用于对照等分样本的COI  $\geq 0.81 \rightarrow$ 阴性(非反应性)；

[0115] 如果比率“确认/对照” $x > 60\%$ 并且用于对照反应试剂的COI  $< 0.81 \rightarrow$ 无效；

[0116] 如果比率“确认/对照” $x \leq 60\%$ 并且用于对照反应试剂的COI  $\geq 0.81 \rightarrow$ 阳性(反应性)；

[0117] 如果比率“确认/对照” $x \leq 60\%$ 并且用于对照反应试剂的COI  $< 0.81 \rightarrow$ 不确定。

[0118] 除了上面讨论的变化和替代方案之外，用于自动执行确认测试的技术还可以包括以下特征中的一个或多个：

[0119] 在图2的示例中，制备一个对照等分样本和一个确认等分样本。在其它示例中，工作流程可涉及制备多个对照等分样本和/或多个确认等分样本。

[0120] 另外或可替代地，自动分析仪系统可以被配置为执行一个或多个附加测试以确保测试的有效性。在一个示例中，阳性对照测试可以与上述确认和对照等分样本的测试并行进行。

[0121] 此外，如图1中所示并且如上所述，在一些示例中，操作者可以在多个工作流程之间进行选择。这可能意味着操作者选择不完全适合于相应生物样品的工作流程。

[0122] 在一个示例中，自动分析仪系统的控制器可以被配置为检查通过用户界面接收的工作流程中的一个的选择是否满足一个或多个标准。在一个示例中，一个或多个标准可以是指示所选工作流程的生物样品中分析物的存在和/或浓度的测量参数的指定值或值范围是否与指示在生物样品上测量的分析物的存在和/或浓度的参数匹配。此外，如果通过用户界面接收的所选工作流程不满足一个或多个标准，则控制器可以被配置为输出警告或错误消息。另外或可替代地，控制器可以被配置为如果通过用户界面接收的所选工作流程不满足一个或多个标准，则阻止执行所选工作流程的步骤。

[0123] 在一个示例中，标准可以是生物样品的COI是否与所选择的工作流程被分配给的COI的范围匹配。如果不是这种情况，则可以向用户输出警告消息(例如“确认无效;”、“样品滴度太高”、“样品滴度太低”)。

[0124] 总之，自动分析仪自动执行以前手动执行的可能容易出错的步骤，该步骤可能导致错误地稀释样品、移液错误等。此外，先前由操作者执行的样品的分类(以及可能的其它步骤)是自动化的。这可以减少过程中发生的许多错误，并且可能需要较少量的操作者时间。

[0125] 此外,与先前的测试相比,该测试可以消耗更少量的生物样品。执行测试所需的样品总体积可能略高于测试中消耗的体积(例如,可能存在某些不能在测试中使用的死体积)。反过来,较低的样品消耗可能意味着在一些情况下可以减少反应试剂和样品体积。

[0126] 在一些示例中,确认测试中的生物样品的消耗(即,确认测试中使用的体积)可小于120 $\mu$ L,可选地小于50 $\mu$ L。

[0127] 在实施例中,分别小于120 $\mu$ L或小于50 $\mu$ L的消耗涉及第一和第二样品等分样本中包含的总计生物样品体积。对于具有小于100 $\mu$ L的截止指数 $<7.0$ 的阳性样品在一些情况下可以是足够的,对于具有小于40 $\mu$ L的截止指数 $\geq 7.0$ 的阳性样品可以是足够的。

[0128] 采用自动化工作流程选择的确认测试

[0129] 在上述示例中,操作者选择多个工作流程中的一个。随后,将讨论本公开的技术的变体,其中自动分析仪系统自动选择要结合图3执行的工作流程。

[0130] 可以看出,图3的技术包括选择由自动分析仪执行的工作流程。在图3的示例中,自动分析仪系统采用不同的稀释水平(“低”、“中”和“高”)提供三种工作流程。工作流程与上面结合图2讨论的工作流程相同。特别地,工作流程包括如上所述的确认和对照等分样本的制备步骤103a-c、104a-c,以及测量105,关系确定106和自动执行的分类步骤107、108。因此,关于这些步骤结合图2讨论的所有方面也可以在自动分析仪系统自动选择要执行的工作流程的技术中采用。

[0131] 已经说过,图3的讨论将集中于该方法的附加和/或不同方面,其中自动分析仪系统自动选择要执行的工作流程。

[0132] 可以看出,该过程可以从收到在自动分析仪系统处对已知反应性样品的确认测量的顺序开始(步骤109)。

[0133] 随后,自动分析仪使用样品处理系统对生物样品执行初始测试(在110处)以确定分析物的存在和/或浓度。该测试可以是如上所述的HBsAg测定,或对生物样品的任何其它合适的测试。

[0134] 在图3的示例中,初始测试产生生物样品的COI值。在其它示例中,是指示分析物的存在和/或浓度的其它定量或定性参数。

[0135] 在其它示例中,可以(例如,在先前执行的测试中)使用指示已经确定的样品中的分析物(例如,COI)的存在和/或浓度的参数。在该情况下,在步骤110中不需要初始测试,并且自动分析仪可以使用指示已经在下面讨论的步骤中获得的样品中分析物的存在和/或浓度的参数。取决于初始测试的结果(或已经确定的指示存在和/或浓度的参数的值),自动分析仪执行以下操作中的一个或多个操作。

[0136] 在一个示例中,仅当初始测试指示生物样品中分析物的存在和/或一定浓度时,自动分析仪系统才可以启动执行确认测试。在图3的示例中,如果初始测试产生高于第一阈值的COI( $COI > A$ ),则自动分析仪仅启动确认测试。如果COI等于或低于第一阈值( $COI \leq A$ ),则自动分析仪系统将生物样品分类为非反应性的(在111处)。自动分析仪系统可以在用户界面上输出对应的消息(例如“非反应性:未执行确认测试,分析物不足”)。

[0137] 另外或可替代地,自动分析仪系统可以基于指示生物样品中分析物的存在和/或浓度的测量参数将待分析的生物样品分类为多个类别中的一个。多个类别可以至少包括用于当测量参数范围低于预定义的第二阈值时的情况的第一类别,以及用于当测量参数范围

高于预定义的第三阈值(第二阈值和第三阈值可以具有不同值)时的情况的第二类别。

[0138] 在图3的示例中,自动分析仪系统根据确定的COI值将生物样品分为三个类别:如果COI在第一阈值和第二阈值之间( $A \leq \text{COI} < B$ -“低COI”类别),则为第一类别,如果COI在第二阈值和第三阈值之间( $B \leq \text{COI} < C$ -“中COI”类别),则为第二类别,以及如果COI在等于或高于第三阈值之间( $C \geq \text{COI}$ -“高COI”类别),则为第三类别。

[0139] 在其它示例中,自动分析仪可能包括较少数量的类别(例如,两个类别)或更多数量的类别(例如,四个或更多个类别)。

[0140] 基于确定的类别,自动分析仪系统自动选择要执行的多个工作流程中的一个。然后,自动分析仪系统可以继续执行如上所述的所选工作流程。

[0141] 另外,自动分析仪可以进一步被配置为向用户(例如,在自动分析仪系统的用户界面上)呈现所选的工作流程并且从用户接收将要执行所选的工作流程的确认。在其它示例中,在没有用户确认的情况下执行完整过程。

[0142] 在一些示例中,自动化工作流程的选择过程可以进一步减少操作者的智力负担并降低错误率。

[0143] 组合诊断/筛查和确认测试

[0144] 在上面结合图2和图3描述的示例中,已经描述了可以对生物样品执行的确认测试的不同方面。在该情况下,先前的诊断或筛查可能对生物样品产生了阳性结果。在一些另外的示例中,本公开的技术可包括执行初始诊断或筛查测试。这也可以以自动方式发生。这将在后面结合图4进行讨论。

[0145] 可以看出,图4的示例流程图包括在右手侧的图3的自动确认测试序列。另外,图4的技术包括自动执行筛查或诊断测试以确定生物样品是阳性还是反应性(步骤在图4的左手侧示出)。

[0146] 自动分析仪系统可以自动排序确认测试。该确认测试可以涉及这方面在此讨论的任何方面(例如,它可能包括使用操作者选择的工作流程,或者由自动分析仪系统自动选择的工作流程)。

[0147] 在一个示例中,筛查或诊断测试包括对生物样品的筛查等分样本的第一测试和对生物样品的一个或多个另外等分样本的重复测试(重复测试可包括对生物样品的两个或更多个等分样本的两个或更多个测试)。只有当第一次和重复测试产生生物样品具有反应性时,才排序确认测试。在其它示例中,可以使用不同数量的测试和/或可以在不同情况下排序确认测试。

[0148] 在图4的示例筛查或诊断测试中,在112处,执行初始测量(例如,确定生物样品的COI)。在一个示例中,可以使用自动化HBsAg测定(例如,上面结合图2讨论的测定)。

[0149] 取决于初始测量的结果,生物样品被分类为阳性或阴性113。例如,如上所述,这可以基于生物样品的COI发生。

[0150] 在初始边界或阳性结果的情况下,重复测量。在一个示例中,复制地重复测量(步骤115)。可以再次使用用于初始测量的测定。该操作可由自动分析仪系统自动触发(具有或不具有用户确认)。

[0151] 重复测量之后可以是另一个分类步骤(116)。在两个复制重复测量均为阴性的情况下,最终结果解释被认为是非反应性的(117)。在该情况下,不必执行附加测量,并且筛查

过程结束。

[0152] 如果重复测量中的一个或二者示出边界线或阳性结果,则认为样品重复反应,触发样品的自动确认测试的排序(109)。

[0153] 在一个示例中,自动分析仪可以基于在先前测试中获得的结果(例如,初始测量112和/或重复测量115)来选择120要执行的多个工作流程中的一个。

[0154] 所有结果都可以在自动分析仪系统的用户界面上输出。

[0155] 筛查和诊断测试以及确认测试的完全自动化组合可以进一步提高系统的效率。特别地,由于可以在筛查或诊断测试为阳性时直接排序和开始确认测试,因此可以缩短结果时间。

[0156] 附加方面

[0157] 在前面的详细描述中,已经讨论了关于分析物的存在对生物样品进行分类的系统和方法的多个示例。然而,用于关于分析物的存在对生物样品进行分类的系统和方法也可以如以下方面所述进行配置:

[0158] 1.一种用于生物样品的自动分析仪系统,包括:

[0159] 样品处理系统;

[0160] 控制器,其被配置为:

[0161] -接收用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度的多个工作流程中的一个的选择;

[0162] -提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程;以及

[0163] -输出将生物样品分类的结果;以及

[0164] 其中,多个工作流程中的每一个被分配给指示分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围以及定义由自动分析仪系统执行的多个步骤,该多个步骤包括:

[0165] -从具有特定稀释水平的生物样品制备至少第一样品等分样本和第二样品等分样本,第一样品等分样本是确认等分样本,并且第二样品等分样本是对照等分样本;

[0166] -添加预定量的一种或多种试剂以特异性地确定所述分析物存在于确认等分样本和对照等分样本中;

[0167] -确定指示确认等分样本和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数;

[0168] -确定确认等分样本和对照等分样本中分析物的所确定的参数的关系;以及

[0169] -基于所确定的关系,将生物样品分类为关于分析物的存在的多个类别中的一个。

[0170] 2.根据方面1所述的自动分析仪系统,其中,自动分析仪系统进一步包括用户界面,并且其中,自动分析仪系统被配置为使得用户可以通过用户界面确认或拒绝正在被执行的工作流程的一个或多个步骤的自动执行。

[0171] 3.根据方面1或方面2所述的自动分析仪系统,其中,多个工作流程包括一个或多个工作流程,在实施例包括两个或更多个工作流程,在实施例包括三个或更多个工作流程。

[0172] 4.根据方面1至3中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,多个工作流程由通过一个或多个参数来参数化的单个工作流程定义,并且其中,选择多个工作流程中的一个包括指定一个或多个参数。

[0173] 5.根据方面4所述的自动分析仪系统,其中,一个或多个参数中的一个至少第一

样品等分样本和第二样品等分样本的不同稀释水平。

[0174] 6. 根据方面1至5中任一方面所述的自动分析仪系统,进一步包括:

[0175] 用户界面;以及

[0176] 其中,控制器进一步被配置为:

[0177] 呈现将要在用户界面上执行的一个或多个工作流程;以及

[0178] 接收通过用户界面执行的工作流程中的一个的选择。

[0179] 7. 根据方面6所述的自动分析仪系统,其中,控制器被配置为检查通过所述用户界面接收的工作流程中的一个的选择是否满足一个或多个标准。

[0180] 8. 根据方面7所述的自动分析仪系统,其中,控制器被配置为如果通过用户界面接收的所选择的工作流程不满足一个或多个标准,则输出警告或错误消息。

[0181] 9. 根据方面7或方面8所述的自动分析仪系统,其中,控制器被配置为如果通过用户界面接收的所选择的工作流程不满足一个或多个标准,则阻止执行所选择的工作流程的步骤。

[0182] 10. 根据方面1至5中任一方面所述的自动分析仪系统,进一步包括:

[0183] 用户界面;以及

[0184] 其中,控制器进一步被配置为:

[0185] 在用户界面上呈现将要执行的工作流程中的一个;以及

[0186] 接收通过用户界面执行的工作流程中的一个工作流程的确认。

[0187] 11. 根据方面6至10中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,控制器被配置为自动选择要在用户界面上呈现的一个或多个工作流程。

[0188] 12. 根据方面11所述的自动分析仪系统,其中,控制器被配置为基于指示分析物的存在和/或浓度的测量参数,自动选择将要在用户界面上呈现的一个或多个工作流程。

[0189] 13. 根据方面1至5中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为:

[0190] 自动选择由自动分析仪系统执行的多个工作流程中的一个。

[0191] 14. 根据方面13所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为:

[0192] 接收指示已在生物样品中测量的分析物的存在和/或浓度的参数;

[0193] 将基于指示生物样品中的分析物的存在和/或浓度的测量参数分析的生物样品分类为多个类别中的一个;以及

[0194] 基于分类自动选择由自动分析仪系统执行的多个工作流程中的一个。

[0195] 15. 根据方面13或方面14所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为:

[0196] 向用户呈现所选择的工作流程;以及

[0197] 从用户接收应执行所选择的工作流程的确认。

[0198] 16. 根据方面14或方面15所述的自动分析仪系统,其中,多个类别至少包括用于当所测量的参数范围低于预定义的第一阈值时的情况的第一类别和用于当所测量的参数范围高于预定义的第二阈值时的情况的第二类别。

[0199] 17. 根据方面16所述的自动分析仪系统,其中,第一阈值和第二阈值具有不同的值。

[0200] 18. 根据前述方面中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置

为：

[0201] 使用样品处理系统测量指示用于工作流程选择的生物样品中分析物的存在和/或浓度的参数。

[0202] 19. 根据前述方面中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为：

[0203] 使用样品处理系统对生物样品进行初始测试,以确定分析物的存在；

[0204] 仅当初始测试指示生物样品中存在分析物时,才开始执行方面1至18中任一方面所定义的操作。

[0205] 20. 根据方面19所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为如果初始测试指示生物样品中存在分析物,则自动地开始执行方面1至18中任一方面所定义的操作。

[0206] 21. 根据方面19所述的自动分析仪系统,其中,控制器进一步被配置为在用户确认初始测试是否指示生物样品中存在分析物时,开始执行方面1至18中任一方面所定义的操作。

[0207] 22. 根据方面19至21中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,初始测试是筛查或诊断测试,并且方面1至18中任一方面中定义的操作是确认测试的一部分。

[0208] 23. 根据方面19至22中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,初始测试包括：

[0209] 对生物样品的筛查等分样本的第一测试；以及

[0210] 对生物样品的一个或多个另外的等分样本的重复测试，

[0211] 其中,如果第一和重复测试指示生物样品中存在分析物,则仅启动方面1至18中任一方面中定义的操作。

[0212] 24. 根据方面23所述的自动分析仪系统,其中,重复测试包括对生物样品的两个或更多个等分样本的两个或更多个测试。

[0213] 25. 根据前述方面1至24中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,指示生物样品中分析物的存在和/或浓度的测量参数是截止指数或浓度单位,其中,每个工作流程与截止指数或浓度单位的范围相关联。

[0214] 26. 根据方面1至25中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,分析物指示肝炎感染,可选地,其中分析物是乙型肝炎抗原,可选地是乙型肝炎表面抗原。

[0215] 27. 根据方面1至26中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,每个工作流程与截止指数范围相关联。

[0216] 28. 根据方面1至27中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,基于指示相应工作流程分配给的分析物的存在和/或浓度的测量参数的相应值或值范围来定义特定稀释水平。

[0217] 29. 根据方面28所述的自动分析仪系统,其中,多个工作流程的特定稀释水平包括除零以外的至少一个稀释水平,可选地除零以外的两个或更多个水平。

[0218] 30. 根据方面1至29中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,至少第一等分样本和第二样品等分样本包含小于120 $\mu$ L,可选地小于50 $\mu$ L的生物样品的体积。

[0219] 31. 根据方面1至30中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,自动分析仪系统被配置为执行根据方面1至30中的方法中的任一个的步骤,作为对尚未确定分析物的存在和/或浓度的生物样品的筛查或诊断测试的一部分。

[0220] 32. 根据方面1至18或25至30中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,自动分析仪系统被配置为执行根据方面1至18或25至30中的方法中的任一个的步骤,作为在初始筛查或诊断测试中已发现分析物的存在和/或浓度的生物样品的确认过程的一部分。

[0221] 33. 根据方面1至18或25至31中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,生物样品是在初始测试中已经发现分析物的存在的样品。

[0222] 34. 根据方面1至33中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,关于分析物的存在对生物样品进行分类包括确定生物样品是否属于多个类别,该多个类别至少包括指示生物样品是反应性的第一类别,以及指示生物样品是非反应性的第二类别。

[0223] 35. 根据方面34所述的自动分析仪系统,其中,多个类别进一步包括指示生物样品的测试结果无效的第三类别以及指示测试结果不能被分类为第一类别和第二类别中的一个(例如,不确定)的第四类别中的一个或二者。

[0224] 36. 根据方面1至35中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,确认等分样本中和对照等分样本中分析物的确定参数的关系包括确认等分样本和对照等分样本中分析物的确定参数的比率。

[0225] 37. 根据方面36所述的自动分析仪系统,其中,如果比率超过或低于预定阈值,则测试指示生物样品中分析物的存在。

[0226] 38. 根据方面1至37中任一方面所述的自动分析仪系统,包括:

[0227] 自动分析仪,其包括集成在单个单元中的样品处理系统和控制器。

[0228] 39. 根据方面1至37中任一方面所述的自动分析仪系统,包括:

[0229] 包括样品处理系统的自动分析仪,

[0230] 其中,控制器远离自动分析仪布置。

[0231] 40. 根据方面1至39中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,每个工作流程的多个步骤进一步包括:

[0232] -将中和剂添加到第一样品等分样本以制备确认等分样本。

[0233] 41. 根据方面1至40中任一方面所述的自动分析仪系统,其中,每个工作流程的多个步骤进一步包括:

[0234] -将对照试剂添加到第二样品等分样本以制备对照等分样本。

[0235] 42. 一种计算机实现的方法,包括:

[0236] 接收用于确定生物样品中分析物的存在和/或浓度的多个工作流程中的一个的选择;

[0237] 提示自动分析仪系统使用样品处理系统自动执行所选择的工作流程;以及

[0238] 输出将生物样品分类的结果;

[0239] 其中,多个工作流程中的每一个被分配给指示分析物的存在和/或浓度的测量参数的值或值范围,并且定义由自动分析仪系统执行的多个步骤,该多个步骤包括:

[0240] -从具有特定稀释水平的生物样品制备至少第一样品等分样本和第二样品等分样本,第一样品等分样本是确认等分样本,并且第二样品等分样本是对照等分样本;

[0241] -添加预定量的一种或多种试剂以特异性地确定所述分析物存在于确认等分样本和对照等分样本中;

[0242] -确定指示确认等分样本和对照等分样本中分析物的存在和/或浓度的参数;

- [0243] 确定确认等分样本和对照等分样本中分析物的确定参数的关系;以及
- [0244] 基于所确定的关系,关于分析物的存在将生物样品分类为多个类别中的一个。
- [0245] 43.一种在其上存储指令的计算机可读介质,该指令当由自动分析仪系统的控制器执行时,提示自动分析仪系统执行方面42的方法的步骤。
- [0246] 计算机实施方式
- [0247] 进一步公开和提出的是一种计算机程序,包括计算机可执行指令,用于当在计算机或计算机网络上执行程序时,在本文所包含的一个或多个实施例中执行根据本发明的方法。具体地,计算机程序可以存储在计算机可读数据载体上。因此,具体地,可以通过使用计算机或计算机网络,优选地通过使用计算机程序来执行如在此所公开方法步骤中的一个、多于一个或甚至所有方法步骤。
- [0248] 进一步公开和提出的是一种具有程序代码部件的计算机程序产品,以便当在计算机或计算机网络上执行程序时,在本文所包含的一个或多个实施例中执行根据本发明的方法。具体地,程序代码部件可以存储在计算机可读数据载体上。
- [0249] 进一步公开和提出的是其上存储有数据结构的一种数据载体,在加载到计算机或计算机网络中(诸如在计算机或计算机网络的工作存储器或主存储器中)之后,该数据结构可以执行根据在此公开的一个或多个实施例的方法。
- [0250] 进一步公开和提出的是一种计算机程序产品,其具有存储在机器可读载体上的程序代码部件,以便当在计算机或计算机网络上执行程序时执行根据在此公开的一个或多个实施例的方法。如在此所使用的,计算机程序产品将程序称为可交易产品。产品通常可以以任意格式存在,诸如以纸质格式存在,或者在计算机可读数据载体上存在。具体地,计算机程序产品可以分布在数据网络上。
- [0251] 进一步公开和提出的是一种调制数据信号,其包含计算机系统或计算机网络可读的指令,用于执行根据在此公开的一个或多个实施例的方法。
- [0252] 参考本发明的计算机实现的方面,可以通过使用计算机或计算机网络来执行根据在此公开的一个或多个实施例的方法中的一个或多个方法步骤或甚至所有方法步骤。因此,通常,可以通过使用计算机或计算机网络来执行包括提供和/或操纵数据的任何方法步骤。通常,这些方法步骤可以包括通常除了需要手动工作的方法步骤之外的任何方法步骤,诸如提供样品和/或执行测量的某些方面。
- [0253] 进一步公开和提出的是包括至少一个处理器的计算机或计算机网络,其中处理器适于执行根据本说明书中描述的实施例中的一个的方法。
- [0254] 进一步公开和提出的是计算机可加载数据结构,其适于在数据结构在计算机上执行时执行根据本说明书中描述的实施例中的一个的方法。
- [0255] 进一步公开和提出的是存储介质,其中数据结构存储在存储介质上,并且其中数据结构适于在已经加载到计算机或计算机网络的主和/或工作存储器中之后执行根据本说明书中描述的实施例中的一个的方法。

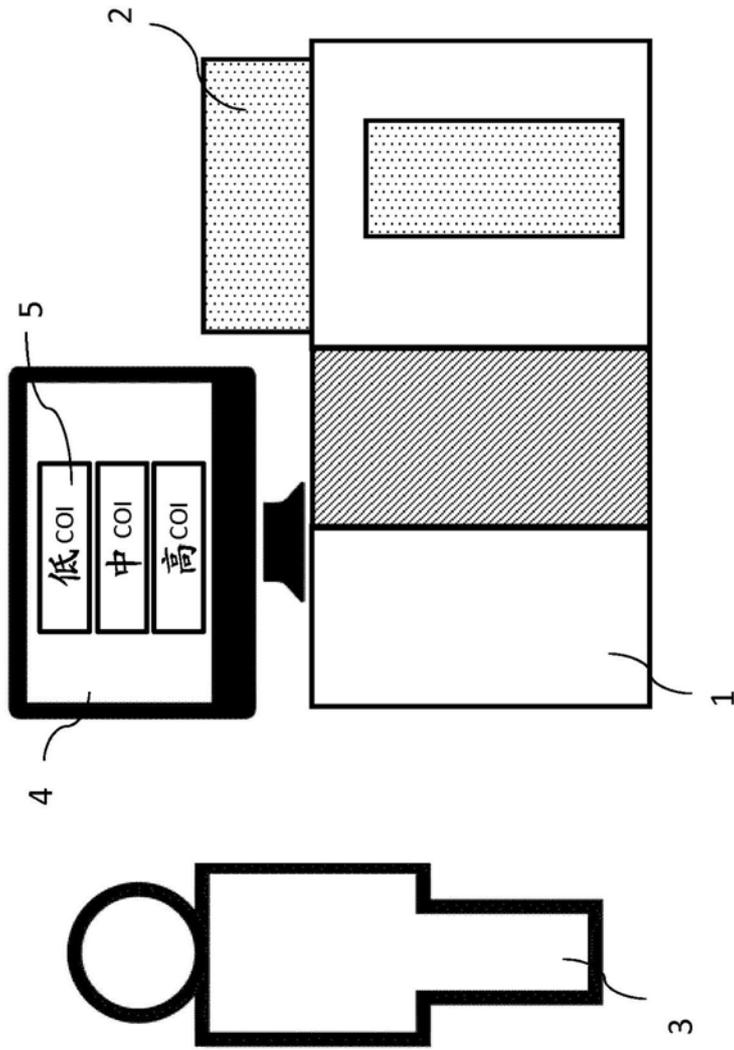


图1

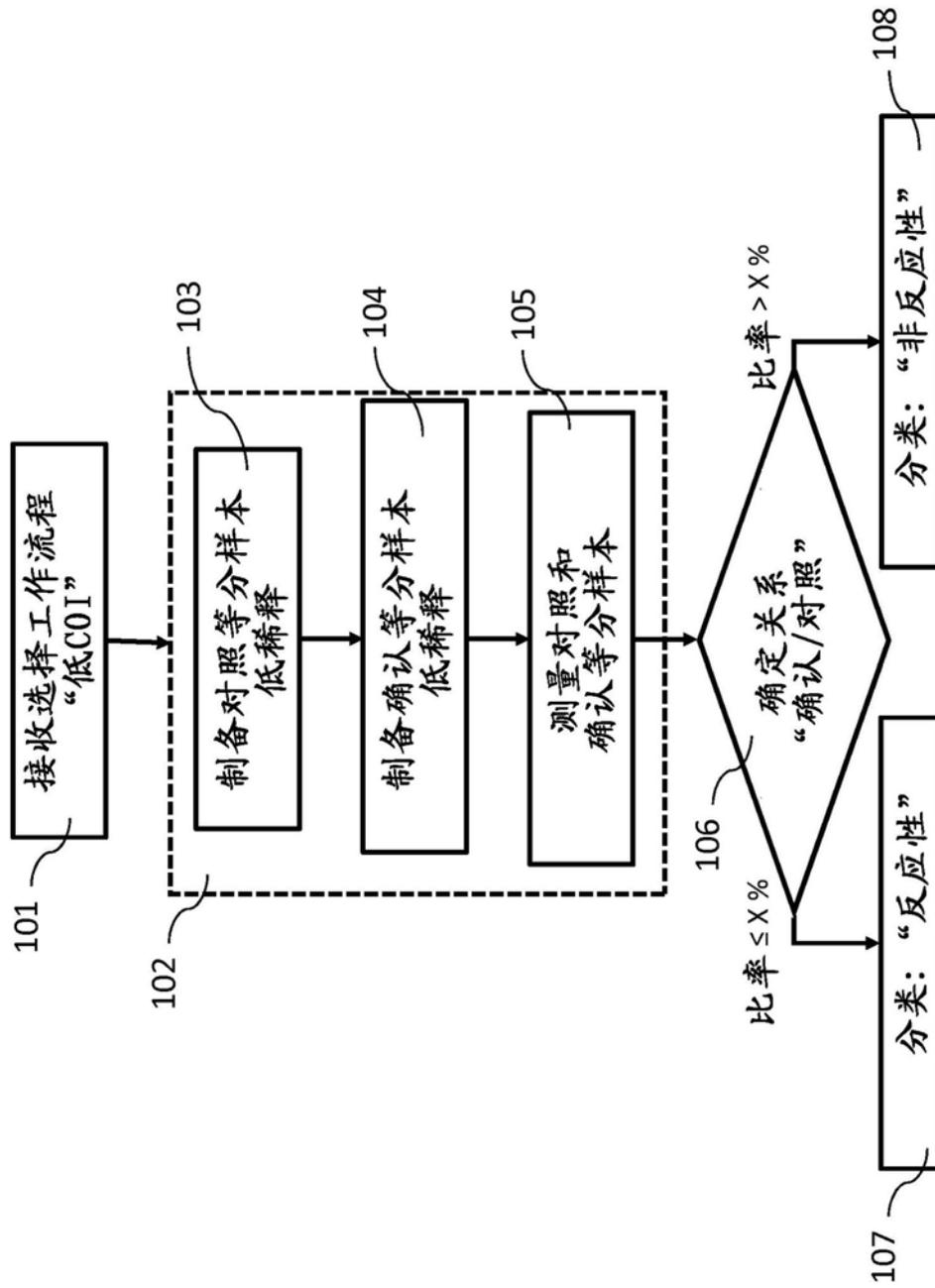


图2

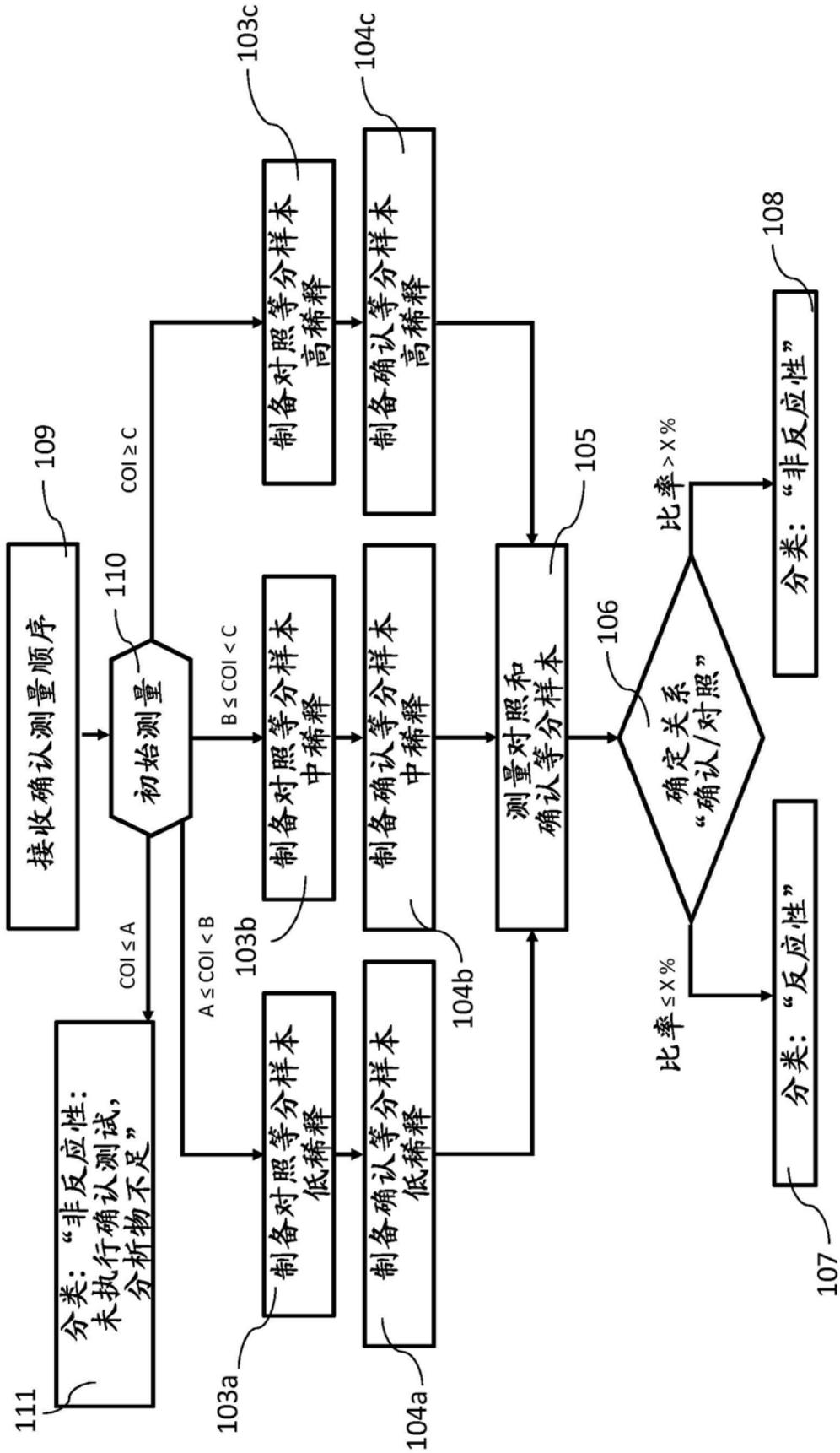


图3

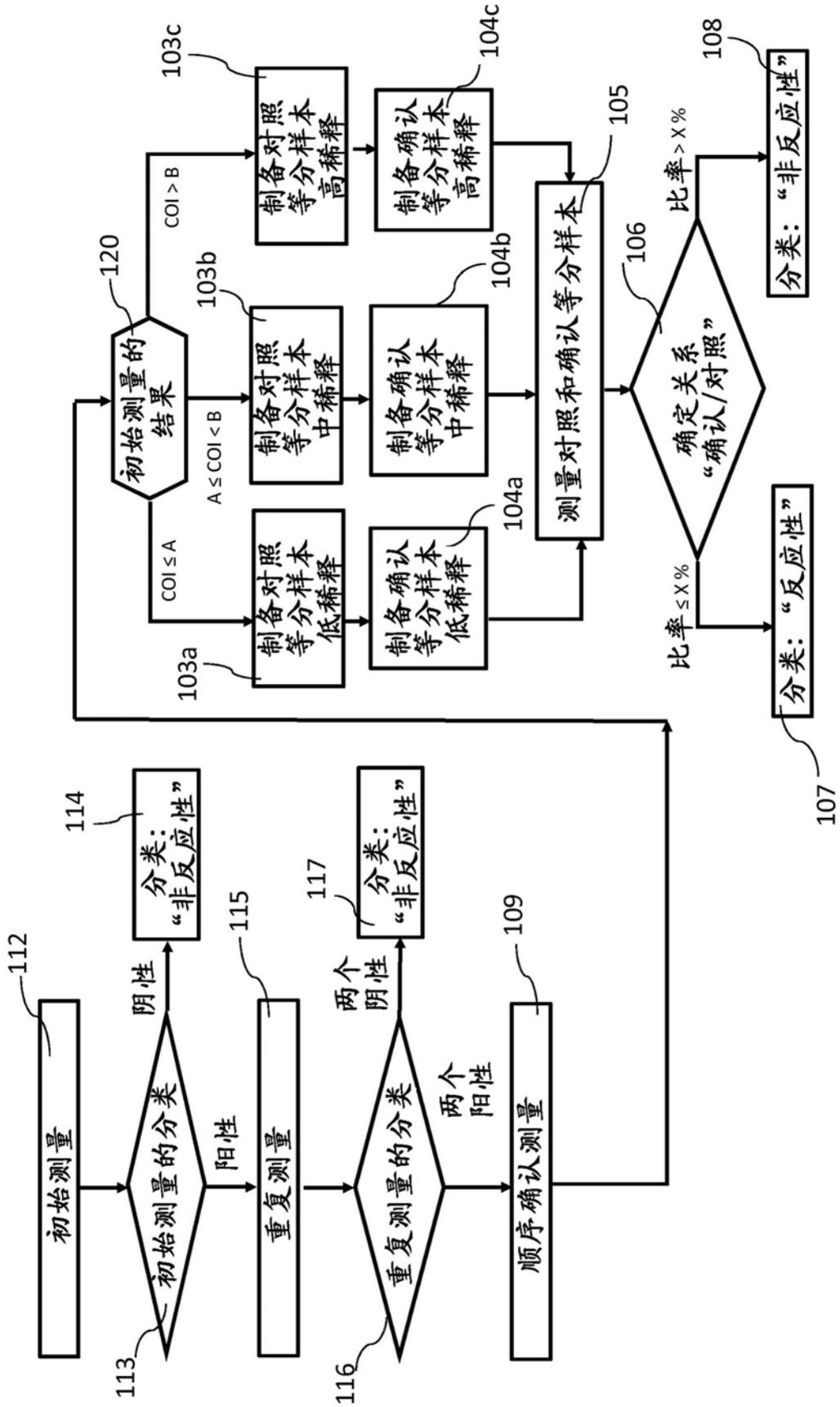


图4