



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111542756 A

(43)申请公布日 2020.08.14

(21)申请号 201980007129.6

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

(22)申请日 2019.01.28

代理人 金成哲 宋春华

(30)优先权数据

2018-028207 2018.02.20 JP

(51)Int.Cl.

G01N 35/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/002714 2019.01.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/163431 JA 2019.08.29

(71)申请人 株式会社日立高新技术

地址 日本东京都

(72)发明人 稻叶亨 徐若棋 松冈晋弥

横川健 海老原大介

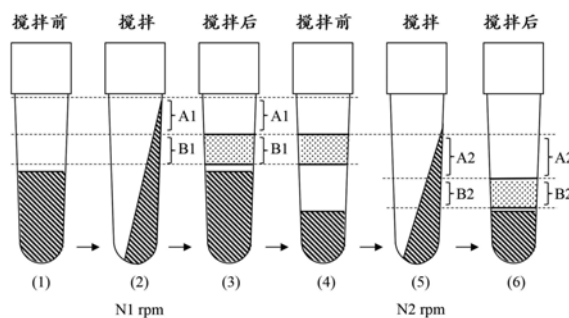
权利要求书1页 说明书7页 附图9页

(54)发明名称

自动分析装置

(57)摘要

本公开的目的在于提供一种技术,在使反应容器内的磁性粒子溶液的液量阶段性减少的清洗工序中,使残留于反应容器壁面的磁性粒子量降低。本公开的自动分析装置以将在上次的清洗工序中残留于容器的壁面的磁性物质在下一清洗工序中被清洗液捕获的方式使上述搅拌机构动作(参照图10)。



1. 一种自动分析装置,其测量含有磁性粒子和测量对象物质的液体试样,该自动分析装置的特征在于,具备:

从上述液体试样分离上述磁性粒子的磁分离装置;

从容纳将上述磁性粒子分离后的上述液体试样的容器吸引上述液体试样的吸引嘴;

对上述吸引嘴吸引上述液体试样后的上述容器吐出清洗液的吐出嘴;

通过使吐出上述清洗液的上述容器旋转进行搅拌的搅拌机构;以及

控制上述吸引嘴、上述吐出嘴以及上述搅拌机构的控制部,

上述控制部对同一上述液体试样实施多次清洗工序,该清洗工序是在上述磁分离装置从上述液体试样将上述磁性粒子分离后利用上述吐出嘴吐出上述清洗液,并利用上述搅拌机构使上述容器旋转,由此从上述液体试样去除上述磁性粒子以外的物质的工序,

上述控制部每实施上述清洗工序便减少上述清洗液的液量,

上述控制部使上述搅拌机构动作,以使上述清洗液在下一上述清洗工序中捕获在上述清洗工序中残留于上述容器的壁面的上述磁性粒子。

2. 根据权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,

上述控制部使上述搅拌机构动作,以便每当对同一上述液体试样实施上述清洗工序时,使上述搅拌机构旋转上述容器时的上述清洗液的液面逐渐接近垂直。

3. 根据权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,

上述控制部使上述搅拌机构动作,以便每当对同一上述液体试样实施上述清洗工序时,提高上述容器的转速。

4. 根据权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,

上述控制部使上述搅拌机构动作,以便每当对同一上述液体试样实施上述清洗工序时,上述清洗液的液面到达在上次的上述清洗工序中残留于上述容器的壁面的上述磁性粒子。

5. 根据权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,

上述控制部在结束对同一上述液体试样实施的最后的上述清洗工序时,使上述容器的转速相比结束之前实施的上述清洗工序时急剧减少。

6. 根据权利要求1所述的自动分析装置,其特征在于,

上述控制部在开始上述清洗工序之前对上述容器利用上述吐出嘴吐出有机溶剂,且利用上述搅拌机构使上述容器旋转,由此使上述容器的壁面被上述有机溶剂濡湿,

上述控制部在使上述容器的壁面被上述有机溶剂濡湿后,利用上述吸引嘴从上述容器吸引上述有机溶剂,

上述控制部在从上述容器吸引上述有机溶剂后实施上述清洗工序。

自动分析装置

技术领域

[0001] 本公开涉及利用磁性粒子将测量对象物质从共存物质分离的自动分析装置。

背景技术

[0002] 在对血液或尿等来自于生物体的液体试样高灵敏度地进行分析时,从含有大量的共存物质的试样中选择性地识别测量对象物质的技术是必须的。作为这样的技术,已知使用磁性粒子将测量对象物质从试样分离的标记抗体法。

[0003] 在标记抗体法中,在试样中包括(a)使测量对象物质和进行抗原抗体反应的非标识抗体结合的磁性粒子、(b)被标识物质标识的标识抗体,使成为测量对象的靶物质与磁性粒子及标识物质结合。然后,从试样中将磁性粒子磁分离而去除共存物质,使测量对象物质从磁性粒子洗脱,并进行标识物质的测光,由此能够计测靶物质的含有量。

[0004] 就实施上述的一连串的工序的自动分析装置而言,为了提高测量的灵敏度,有时提高测量对象物质的浓度。例如,使测量对象物质与磁性粒子结合,将该磁性粒子通过磁分离捕捉后吸引反应液,由此除去共存物质(清洗工序),在洗脱工序中,利用更少的液量使测量对象物质洗脱,提高测量对象物质的浓度。由此,能够对测量对象物质以高灵敏度进行测量。进一步地,在清洗工序中,一边逐渐减少注入的清洗液量,一边进行磁分离和搅拌,由此也存在防止磁性粒子残存于反应容器壁面的情况。

[0005] 下记专利文献1记载了在试剂残余量降低时降低搅拌件的转速的试剂搅拌装置。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2013-217882号公报

发明内容

[0009] 发明所要解决的课题

[0010] 在自动分析装置实施的磁性粒子的清洗浓缩工序中,使磁性粒子的清洗液的液量分成多次阶段性地降低,一边进行清洗,一边将测量对象物质浓缩。通常,随着清洗次数增加,磁性粒子的浓度变高。另一方面,在清洗浓度中,磁性粒子浓度高时,磁性粒子残存于反应容器壁面的量增加。若磁性粒子残存于容器壁面表面,则在清洗浓缩工序中残留于溶液的磁性粒子的数量减少,导致浓缩效率降低。进一步地,由于残存的量不是恒定的,因此可以预测再现性的恶化。

[0011] 根据专利文献1记载的方法,随着试剂残余量的降低,降低搅拌件的转速,由此不会空吸引试剂(参照第0031段)。在如该文献这样的现有的分析装置中,对于磁性粒子残存于反应容器壁面的课题,未具体地探讨。

[0012] 本公开鉴于上述的点而做成,目的在于提供如下技术:在使反应容器内的磁性粒子溶液的液量阶段性地减少的清洗工序中,抑制使残存于反应容器壁面的磁性粒子量降低,即浓缩率的降低(溶剂中的磁性粒子数的减少)。

[0013] 用于解决课题的方案

[0014] 本公开的自动分析装置使上述搅拌机构以如下方式动作：将在上一次的清洗工序中残存于容器的壁面的磁性物质在下一次的清洗工序中被清洗液捕获。

[0015] 发明的效果

[0016] 根据本公开，在使反应容器内的磁性粒子溶液的液量阶段性地减少的清洗工序中，能够降低磁性粒子残存于反应容器壁面的量。由此，在清洗浓缩工序中，能够使磁性粒子残存于溶液，抑制浓缩效率降低。进一步地，残存于反应容器的内壁的磁性粒子减少，因此能够抑制随着残存而引起的计测结果的变动。上述以外的课题、结构以及效果通过以下的实施方式的说明将更明了。

附图说明

[0017] 图1是实施方式1的自动分析装置1的概略图。

[0018] 图2是表示抽出试样中含有的测量对象物质的清洗浓缩工序的流程的概略图。

[0019] 图3是清洗工序中的流程的图。

[0020] 图4是表示洗脱工序的流程的概略图。

[0021] 图5是表示磁分离装置124的结构例的图。

[0022] 图6是表示非接触方式的搅拌机构126的结构例的图。

[0023] 图7是说明在搅拌工序中在反应容器116的内壁残存磁性粒子21的现象的图。

[0024] 图8是说明在反应容器116的内壁残存磁性粒子21的机理的图。

[0025] 图9是表示磁性粒子21呈带状残存的结果的图。

[0026] 图10是说明在实施方式1中自动分析装置1实施的清洗工序的图。

[0027] 图11是调查搅拌结束时的减速度与磁性粒子21残存于反应容器116的壁面的区域之间的关系的结果。

[0028] 图12是说明在实施方式4中实施的追加工序的图。

具体实施方式

[0029] <实施方式1>

[0030] 图1是本公开的实施方式1的自动分析装置1的概略图。自动分析装置1具备分析部101、控制部102、输入部103、以及显示部104。分析部101实施分析动作。控制部102通过控制装置具备的各部而控制装置整体的动作。输入部103是用于使用者对自动分析装置1输入信息的接口。显示部104对使用者显示信息。输入部103和显示部104可以为一体，作为其一例，可以列举触控面板式的监视器。控制部102例如由CPU(中央处理器, Central Processing Unit)等运算装置构成，例如读入并执行控制吐出清洗液的量的程序。

[0031] 分析部101具备第一搬送机构112、试样分注机构113、分注头装卸部114、分注头搭载架115、反应容器搭载架117、第二搬送机构118、反应容器盘120、试剂盘122、试剂分注机构123、磁分离装置124、搬送·吸引吐出机构125、搅拌机构126、检测部131、检测部用分注机构132。

[0032] 第一搬送机构112将含有试样的试样容器111搬送至试样分取位置。试样分注机构113吸引/吐出试样。分注头装卸部114在试样分注机构113装卸试样分注机构113用的一次

性的分注头。分注头搭载架115搭载分注头。反应容器搭载架117搭载反应容器116。第二搬送机构118搬送分注头及反应容器116。反应容器盘120能够将反应容器116内的液体保持在恒定温度。反应容器盘120具备多个开口部119。试剂盘122保持含有测量试剂的试剂容器121。试剂分注机构123将测量试剂吐出至反应容器116。磁分离装置124具备磁铁,并使用其将反应容器116内的磁性粒子21捕捉到反应容器116的内壁。搅拌机构126将容纳于反应容器116内的液体非接触地搅拌。搬送·吸引吐出机构125能够将反应容器116在反应容器盘120、磁分离装置124以及搅拌机构126之间搬送,并且对反应容器116内的溶液进行吸引/吐出。检测部131检测血液中的成分。检测部用分注机构132将反应容器116内的抽出的血液中的成分吸引并吐出至检测部131。

[0033] 以下,对于自动分析装置1的分析工序的概要,参照图1进行说明。自动分析装置1在分析前,从反应容器搭载架117搬送反应容器116,并将该反应容器116设置于反应容器盘120上的开口部119。

[0034] 试样分注机构113在试样的分注前访问分注头装卸部114,在前端安装分注头。试样分注机构113经由分注头从试样容器111吸引试样,并向反应容器盘120上的反应容器116吐出。就试样分注机构113而言,若从一个试样容器111的试样分注结束,则将分注头在分注头装卸部114废弃。

[0035] 试剂分注机构123从试剂盘122上的含有磁性粒子21的试剂容器121吸引测量试剂,并向反应容器盘120上的反应容器116吐出。反应容器盘120例如作为培养箱发挥功能,对设置于开口部119的反应容器116进行一定时间培育。

[0036] 通过一定时间的培育,反应进行,反应容器116内的测量对象物质和磁性粒子21结合。之后,自动分析装置1为了提高分析精度而实施清洗工序和洗脱工序。“测量对象物质和磁性粒子结合”是指,例如,与磁性粒子21结合的非标识抗体和测量对象物质通过抗原抗体反应结合。

[0037] 图2是表示抽出试样中含有的测量对象物质的清洗浓缩工序的流程的概略图。为了实施从试样抽出测量对象物质的清洗浓缩工序,自动分析装置1实施基于组合实施分离、吸引、吐出、搅拌进行的清洗工序、以及从磁性粒子21将结合的测量对象物质分离的洗脱工序。

[0038] 如图2所示,在本实施方式1中,对清洗工序进行三次实施,洗去与磁性粒子21未结合地悬浮于溶液中的共存物质。自动分析装置1在三次实施的各清洗工序中使注入的清洗液23的量依次减少。例如,第一次的清洗液23的量为250 μ L,第二次的清洗液23的量为160 μ L,第三次的清洗液23的量为80 μ L。在洗脱工序中,注入40 μ L的洗脱液并进行温度调节,由此使测量对象物质从磁性粒子21分离而洗脱。

[0039] 图3是表示清洗工序中的流程的图。以下,参照图1及图3,对清洗工序进行说明。

[0040] 含有悬浮有磁性粒子21的溶液的反应容器116被搬送·吸引吐出机构125的把持机构127搬送到磁分离装置124。对于磁分离装置124的结构例后面进行叙述。

[0041] 在捕捉磁性粒子21后,自动分析装置1使用搬送·吸引吐出机构125的吸引嘴128吸引反应容器116内的不含磁性粒子21的溶液。然后,自动分析装置1从搬送·吸引吐出机构125的吐出嘴129向反应容器116吐出清洗液23。根据后述的磁铁51与磁铁52的配置,磁铁高度的中央部分难以滞留磁性粒子21,在磁铁51和磁铁52各自的端部,磁场强度变高,因

此,磁性例子21被吸引于图3的用黑圆圈部分所示的位置。因此,通过使液面的高度与磁场的强度低的位置(磁性粒子21少的部位)一致,能够在接下来的清洗工序中在溶液吸引时尽量不吸入磁性粒子21。

[0042] 然后,含有磁性粒子21和清洗液23的反应容器116被搬送・吸引吐出机构125的把持机构127搬送至搅拌机构126。移送到搅拌机构126的反应容器116内的磁性粒子21不受磁场的影响,因此通过搅拌机构126搅拌,在溶液中分离化、再悬浮。对于非接触方式的搅拌机构126的结构例,后面进行叙述。在使用非接触方式的搅拌机构126的情况下,不会产生因溶液残存于搅拌件而引起的试样或试剂的带出,因此分析的精度提高。通过搅拌机构126使磁性粒子21再悬浮后,再次将反应容器116搬送至磁分离装置124,实施第二次的清洗工序。

[0043] 本实施方式1中,自动分析装置1对上述的清洗工序进行三次实施。在实施第二次以后的清洗工序中,向反应容器116吐出的清洗液23的量被控制为比吸引动作之前容纳于反应容器116的溶液的量少,因此第二次吐出的清洗液23的量比第一次吐出的清洗液23的量少。同样地,第三次吐出的清洗液23的量比第二次吐出的清洗液23的量少。将磁分离和搅拌反复多次,由此实施清洗工序,去除夹杂物质。这样,通过每实施清洗工序依次减少清洗液23的量,能够节约使用的清洗液23的量。

[0044] 图4是表示洗脱工序的流程的概略图。图4图示出第三次清洗工序实施后的流程。第三次清洗工序结束后,自动分析装置1再次利用磁分离装置124对磁性粒子21进行磁分离,并吸引溶液。然后,自动分析装置1向反应容器116吐出比反应液少的量的洗脱液,并利用搅拌机构126搅拌反应容器116。然后,自动分析装置1将反应容器116移送至反应容器盘120,将反应容器116在培养箱24进行温度调节,促进反应,由此将测量对象物质从磁性粒子21洗脱。通过再次实施磁分离,作成含有去除了磁性粒子21的测量对象物质的浓缩液。

[0045] 然后,自动分析装置1通过检测部用分注机构132吸引磁分离装置124上的反应容器116内的浓缩液,并向检测部131吐出。检测部131具备检测光电倍增管等的发光量的单元,且测量反应液(最终吸引到浓缩液)的发光量。然后,控制部102使用定标曲线根据发光数据计算浓度值,并将计算出的分析结果显示于显示部104。

[0046] 图5是表示磁分离装置124的结构例的图。在供反应容器116插入的凹部的周围配置有磁铁51和磁铁52,通过磁铁51和磁铁52产生的磁场将磁性粒子21捕捉到反应容器116的内壁。图5(a)表示反应容器116与磁铁51、磁铁52之间的位置关系。在图5(a)所示的例中,磁铁51和磁铁52以上下两层配置。图5(b)和图5(c)表示磁分离装置124的俯视图。分别示出了从上起的第一层(上层)和第二层(下层)的磁铁配置。在本实施方式1中示出了将磁铁51和52具备两层的例,但磁铁51和磁铁52的层数也可以是三层以上。在本实施方式1中,在一层配置有四个磁铁51和磁铁52,但只要是偶数个的配置,就可得到与本实施方式1相同的效果。磁铁51和磁铁52例如也可以在一层配置六个或八个。各层的磁铁51和磁铁52的高度可以相同,也可以不同。磁极的配置一盒可以自由选择。

[0047] 图6是表示非接触方式的搅拌机构126的结构例的图。搅拌机构126例如如图6所示地具备对反应容器116作用组合了自转和公转的旋转动作的机构、即进行自转公转搅拌的机构。搅拌机构126具备反应容器保持部203和旋转驱动发生部204。反应容器保持部203能够保持容纳磁性粒子溶液201的反应容器116。旋转驱动发生部204例如为马达。自转轴210相对于公转轴209的倾斜、即反应容器116的倾斜成为角度 θ 。就公转和自转而言,转速相同,

旋转方向相反。

[0048] 图7是说明在搅拌工序中磁性粒子21残存于反应容器116的内壁的现象的图。本公开中,通过使用高速度照相机和透明的搅拌机将搅拌时的溶液的举动可视化,使磁性粒子21残存的机理明了。由于随着搅拌而产生的离心力,在反应容器116内的溶液的液面倾斜的状态下容器内的液体旋转。将液面上部设为区域A,将静止时的液面与区域A的下部之间设为区域B。可知,在区域A中,在壁面不会残存磁性粒子21,在区域B中残存磁性粒子21。进一步地,可知,旋转时在壁面不会残存磁性粒子21,结束旋转时的减速时残存于壁面。因此,可知,在搅拌工序中,对于在上一个清洗工序中残存于壁面的磁性粒子,只要在接下来的清洗工序中液面能够到达,就能够去除残存于壁面的磁性粒子。

[0049] 图8是说明在反应容器116的内壁残存磁性粒子21的机理的图。工序(1)是初始状态,是在反应容器116内容纳有悬浮有磁性粒子21的溶液的状态。工序(2)是搅拌动作,随着搅拌,液面倾斜,并且在容器内以一定速度旋转。工序(3)表示搅拌结束的状态。如图7所示,在作为液面上部的区域A1未残存磁性粒子21,在比区域A1靠下侧的区域B残存有磁性粒子21。工序(4)表示通过基于磁分离、吸引、吐出进行的清洗工艺使溶液量减少了的状态。在工序(5)中再次实施搅拌。能够去除在区域A2残存的磁性粒子21。但是,有时搅拌时的转速旋转速度(转速) $N1=N2$ 或者 $N1>N2$,液面不能到达足够的高度,因此导致在上部的区域B1-1残存有磁性粒子21。进一步地,导致在旋转区域B2也残存有磁性粒子21。最终,在工序(6)中,导致在区域B1-1和区域B2残留有磁性粒子21,磁性粒子21在反应容器116的壁面呈带状残存。

[0050] 图9是表示磁性粒子21呈带状残存的结果的图。通过实施图2所示的由三次清洗和一次洗脱构成的浓缩清洗工艺,如图9所示地,遍及反应容器116整体,磁性粒子21以四个带状残存。

[0051] 图10是说明本实施方式1中自动分析装置1实施的清洗工序的图。本实施方式1中,每实施清洗工序,阶段性地减少反应容器116内的磁性粒子溶液的液量,并且以使液面到达在上次的清洗工序产生的区域B1的至少上端的方式将液面的角度倾斜。由此,能够削减磁性粒子21残存于反应容器116的壁面的量。即,能够抑制带上的磁性粒子21的残存,使清洗浓缩工序中存留的磁性粒子21的数量减少,能够抑制浓缩效率降低。进一步地,由于能够降低残存于反应容器116的内壁的磁性粒子21,因此能够抑制随着残存而产生的计测结果的偏差。

[0052] 用于控制液面的角度的最简单的方法是改变搅拌机构126的转速。具体而言,使 $N1<N2$ 是重要的。由此,在清洗液的液量少后的工序中也能够使液面的到达位置上升,能够降低磁性粒子21的残存量。

[0053] <实施方式1:总结>

[0054] 本实施方式1的自动分析装置1对同一试样每当实施清洗工序时便使清洗液的液量减少,并且提高搅拌机构126的转速。由此,能够既节约清洗液,又降低残存于反应容器116的壁面的磁性粒子21。

[0055] <实施方式2>

[0056] 将搅拌中的溶液的举动可视化的结果,明白了,在将容器旋转的期间在壁面不会残存磁性粒子21,在结束旋转时的减速时残存于壁面。本公开的实施方式2中,对着重于此

而减少磁性粒子21的残存量的清洗浓缩工序的例进行说明。自动分析装置1的结构与实施方式1相同。

[0057] 图11是调查搅拌结束时的减速度与磁性粒子21残存于反应容器116的壁面的区域之间的关系的结果。如图11的上部所示,按照搅拌结束时的减速度的大小依次设为(1)(2)(3)。图11的下图表示此时的磁性粒子21残存的区域。将搅拌的减速度设为(1)18760rpm/s、(2)9343rpm/s、(3)3114rpm/s。根据图11的下图可知,减速度(1)时残存区域最小。即,以残存区域B(3) > 残存区域B(2) > 残存区域B(1)的顺序变小。

[0058] 根据以上的结果,至少对于最后的清洗工序将转速的减速度增大,由此能够抑制磁性粒子21残存于壁面的量。在担心因提高减速度而使马达的寿命降低等的情况下,只要在最后以外的清洗工序中将减速度减小,在最后的清洗出工序中将减速度增大即可。

[0059] <实施方式3>

[0060] 磁性粒子21中尺寸小的粒子倾向于难以被磁铁51和磁铁52吸引,残留于液内。根据实施方式2的结果,为了将这样的磁性粒子21残留于反应容器116的壁面,认为只要缩小转速的减速度即可。例如,在洗脱工序中,无需将磁性粒子21捕获到液内,因此也可以减小减速度。对于清洗工序,只要与实施方式1~2同样地实施即可。

[0061] <实施方式4>

[0062] 图12是说明在本公开的实施方式4中实施的追加工序的图。以上的实施方式中,说明了实施三次清洗工序和一次洗脱工序。本实施方式4中,作为这些清洗浓缩工序的前阶段实施以下操作。自动分析装置1的结构与实施方式1~3相同。

[0063] 在工序(1)中,将乙腈等溶剂容纳于反应容器116。在工序(2)中,对溶剂进行一次搅拌。由此,如工序(3)所示地,反应容器116的壁面被乙腈濡湿。在工序(4)中,将乙腈全部吸引并废弃。之后,如实施方式1~2中所说明地实施清洗工序和洗脱工序。在本实施方式4中,反应容器116的壁面被溶剂濡湿,因此能够大幅改善磁性粒子21的残存量。

[0064] <关于本公开的变形例>

[0065] 本公开不限于上述实施方式,包括各种变形例。例如,上述的实施方式是为了容易理解地说明本公开而详细说明的例子,并非限于必须具备说明了的全部结构。另外,可以将某实施方式的结构的一部分替换成其它实施方式的结构,或者,也可以对某实施方式的结构添加其它实施方式的结构。另外,对于各实施方式的结构的一部分,能够进行其它的结构追加、削除、置换。

[0066] 以上说明的实施方式能够对全部自动分析装置应用。例如,能够应用于生化学自动分析装置、基因分析装置、质量分析装置、细菌检查装置等自动分析装置。

[0067] 在以上的实施方式中,磁分离装置124使用磁铁51和磁铁52分离磁性粒子21,但也可以使用其它磁场发生机构而分离磁性粒子21。

[0068] 符号的说明

[0069] 1—自动分析装置,101—分析部,102—控制部,103—输入部,104—显示部,111—试样容器,112—第一搬送机构,113—试样分注机构,114—分注头装卸部,115—分注头搭载架,116—反应容器,117—反应容器搭载架,118—第二搬送机构,119—开口部,120—反应容器盘,121—试剂容器,122—试剂盘,123—试剂分注机构,124—磁分离装置,125—搬送·吸引吐出机构,126—搅拌机构,127—把持机构,128—吸引嘴,129—吐出嘴,131—检

测部,132—检测部用分注机构,201—磁性粒子溶液,203—反应容器保持部,204—旋转驱动发生部,209—公转轴,210—自转轴,21—磁性粒子,23—清洗液,24—培养箱,51—第一层磁铁,52—第二层磁铁。

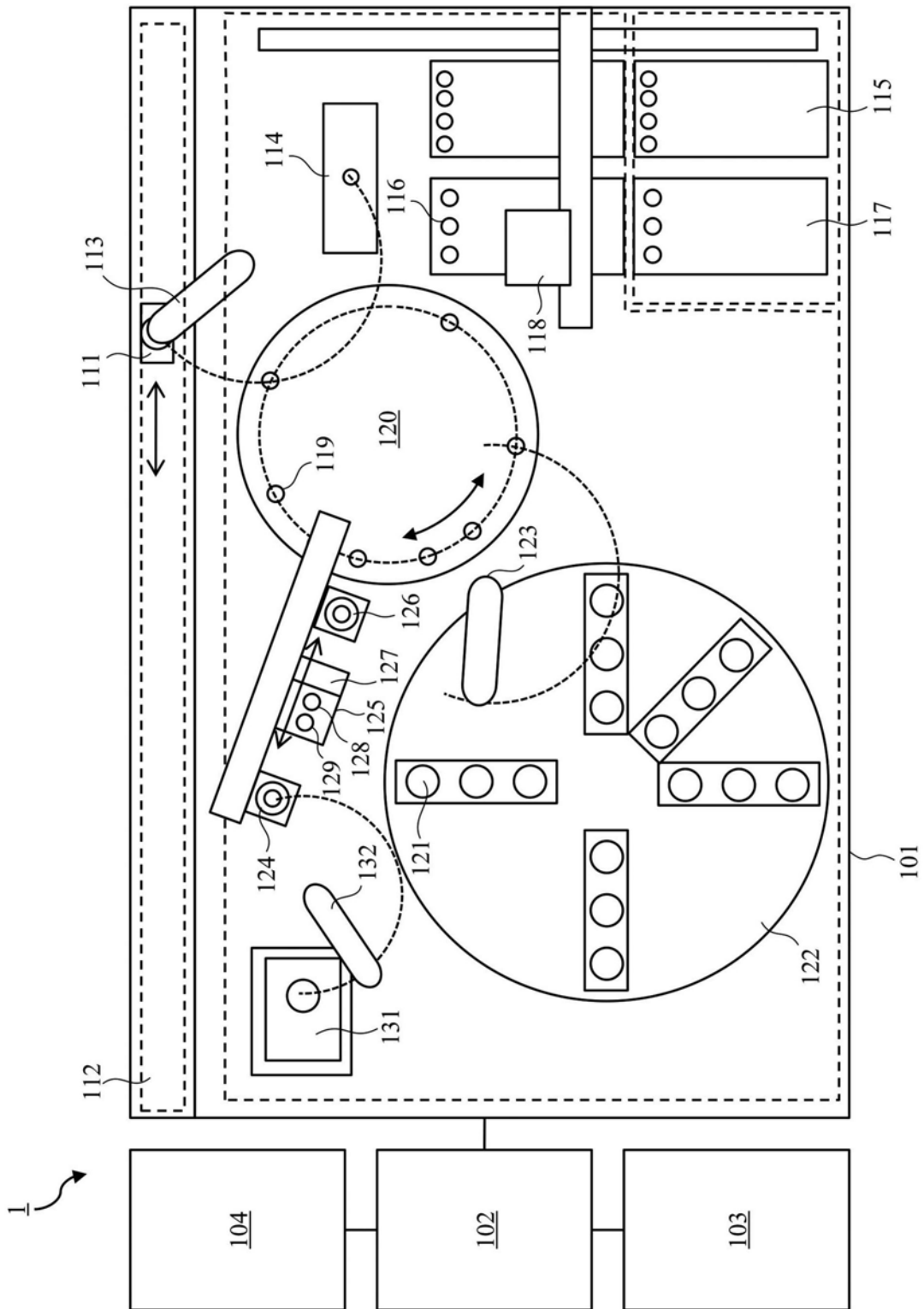


图1

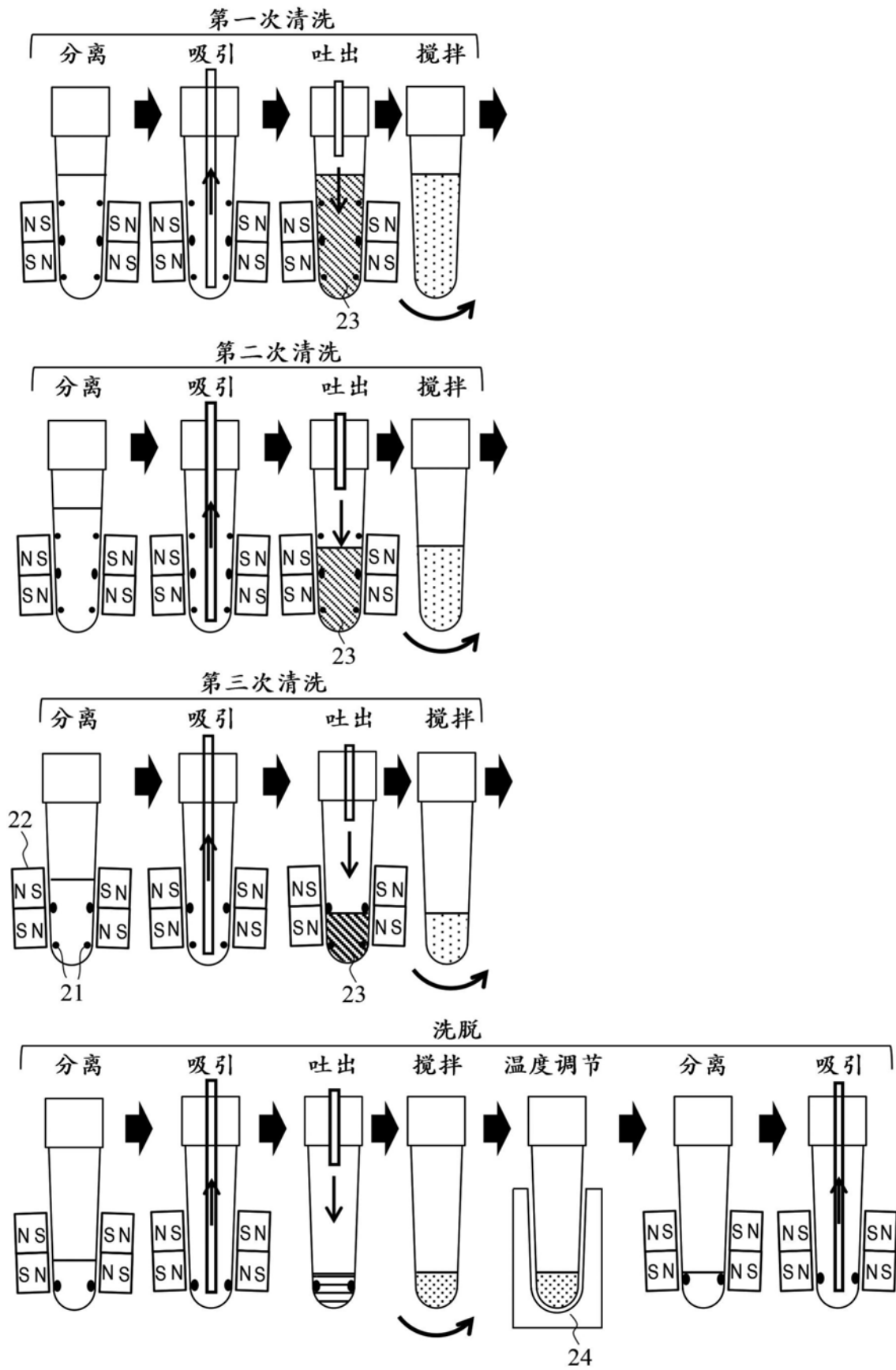


图2

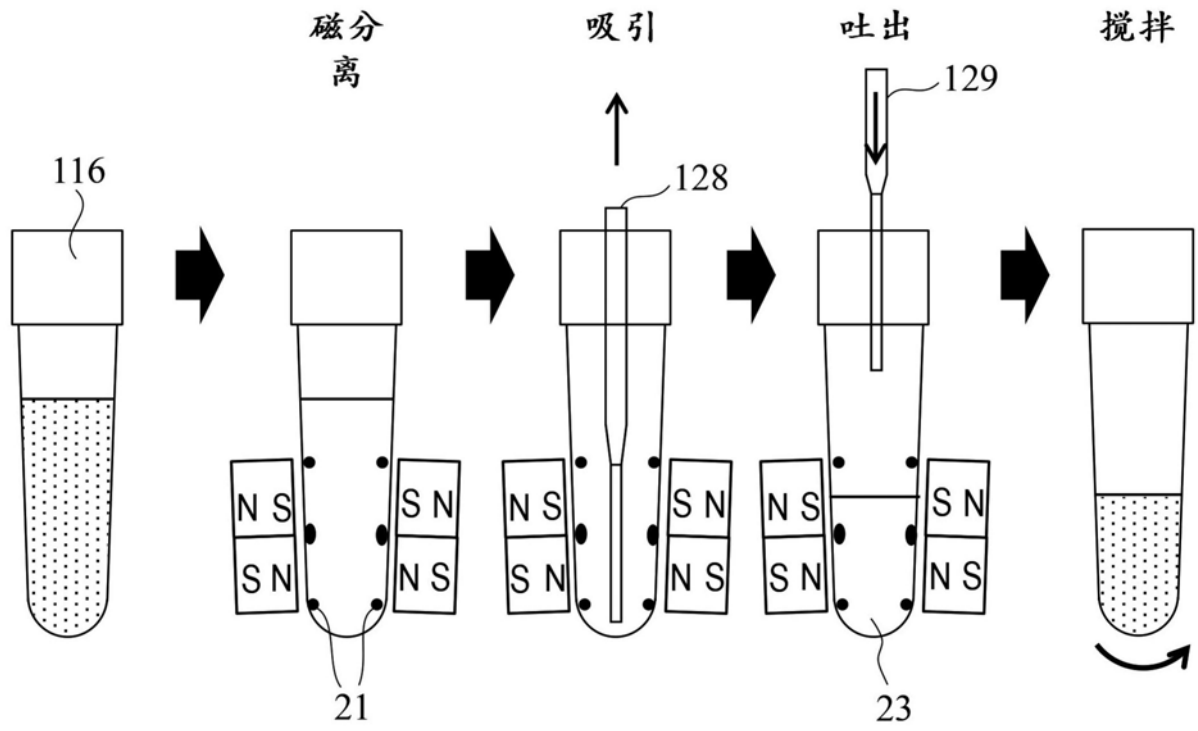


图3

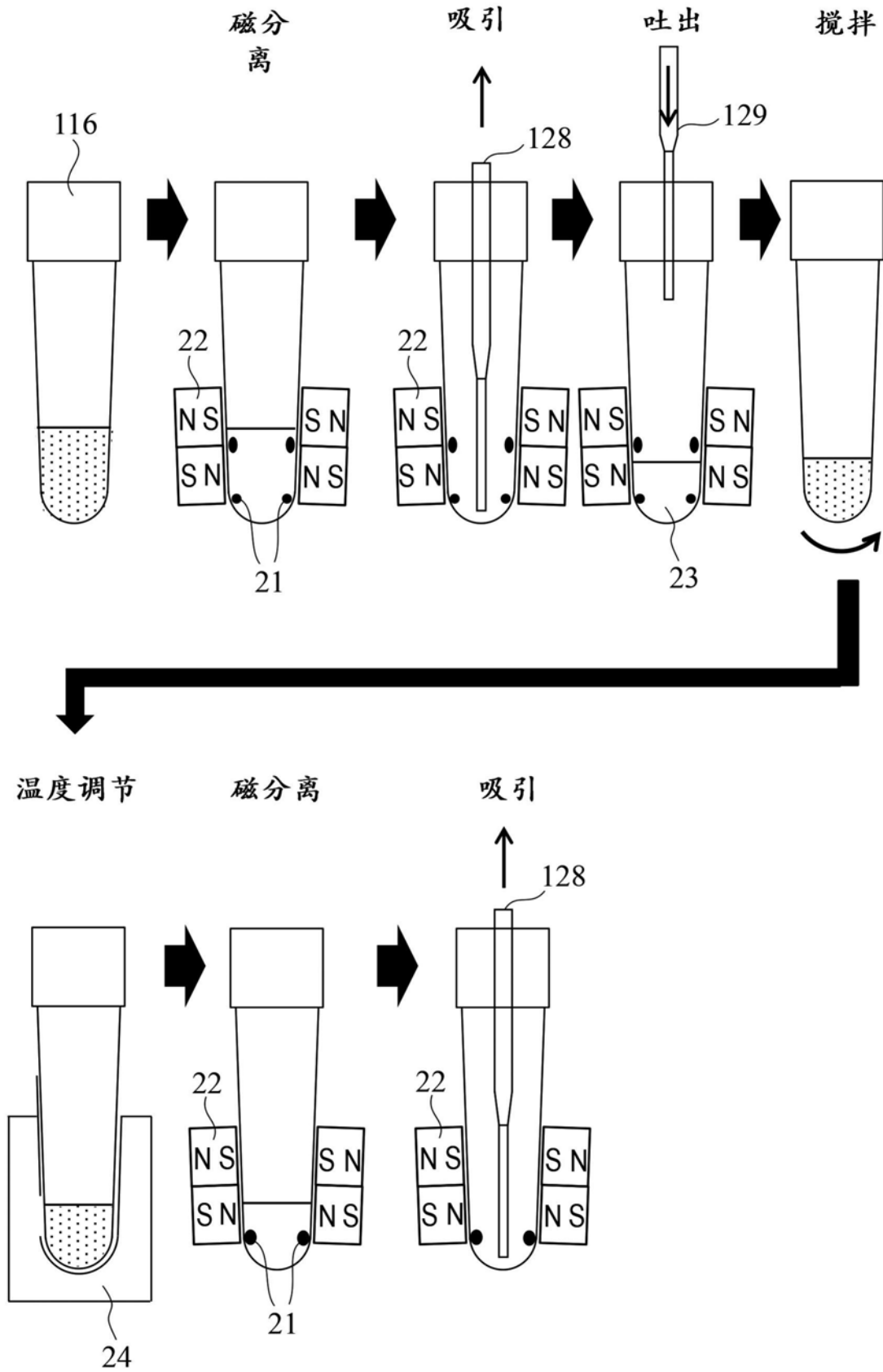


图4

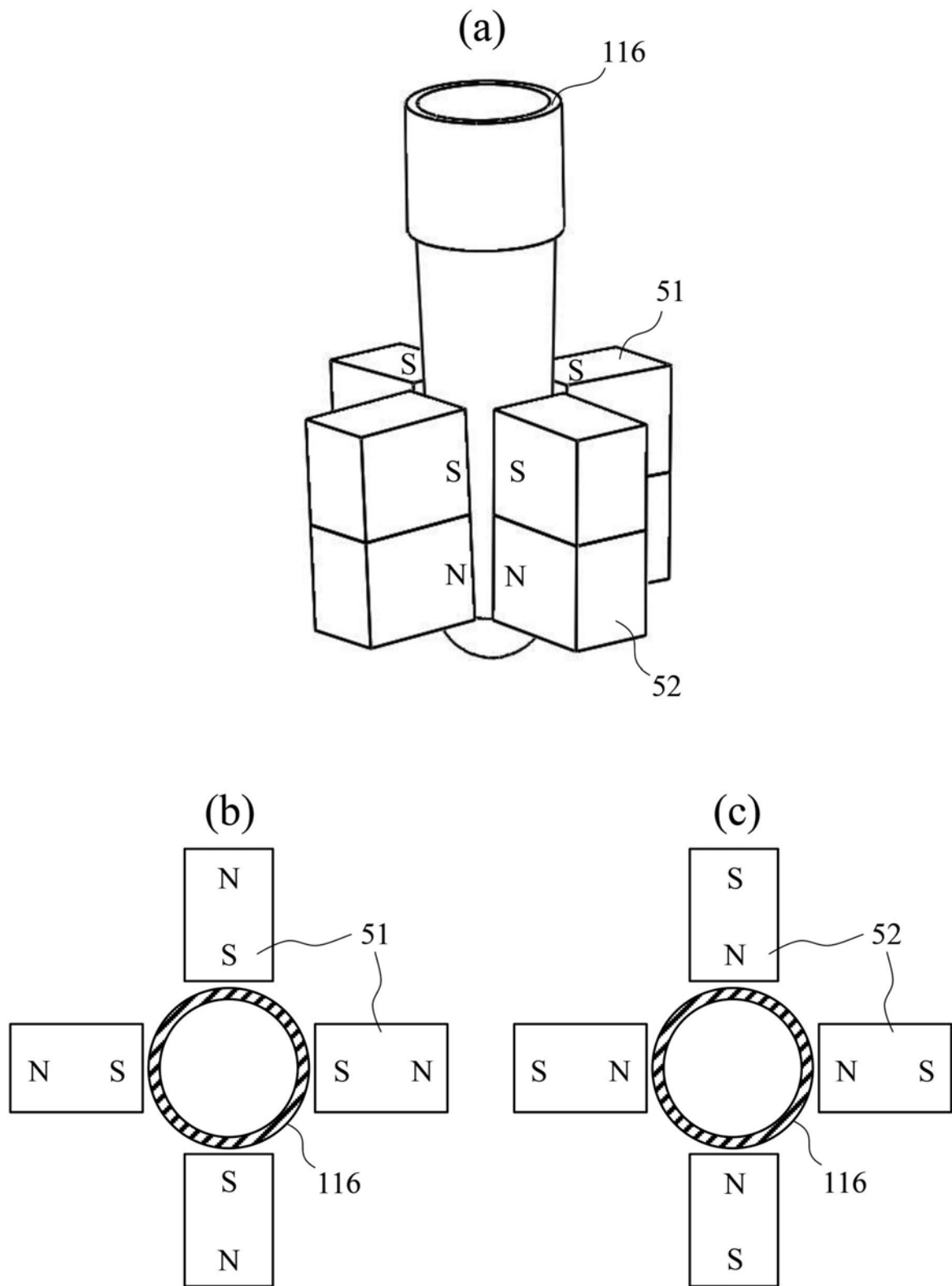


图5

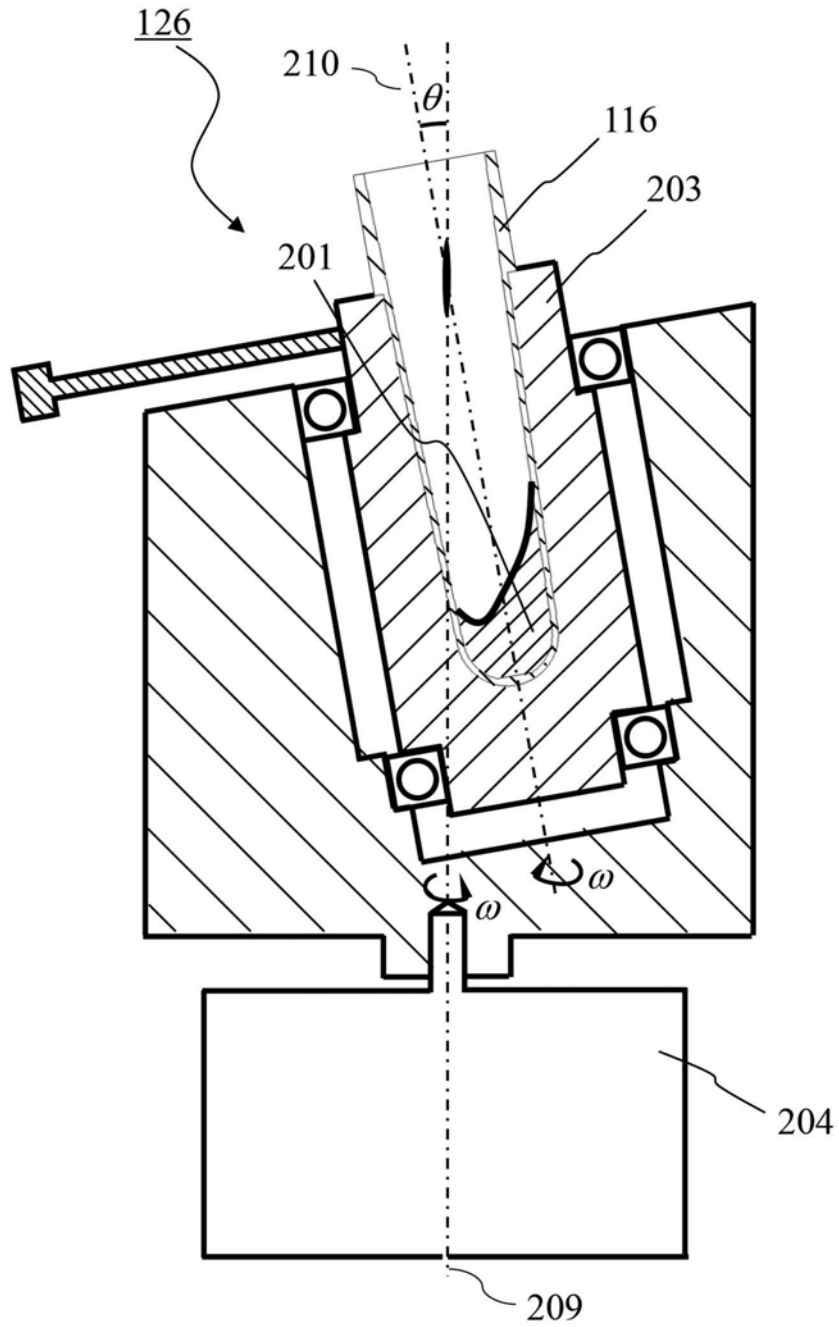


图6

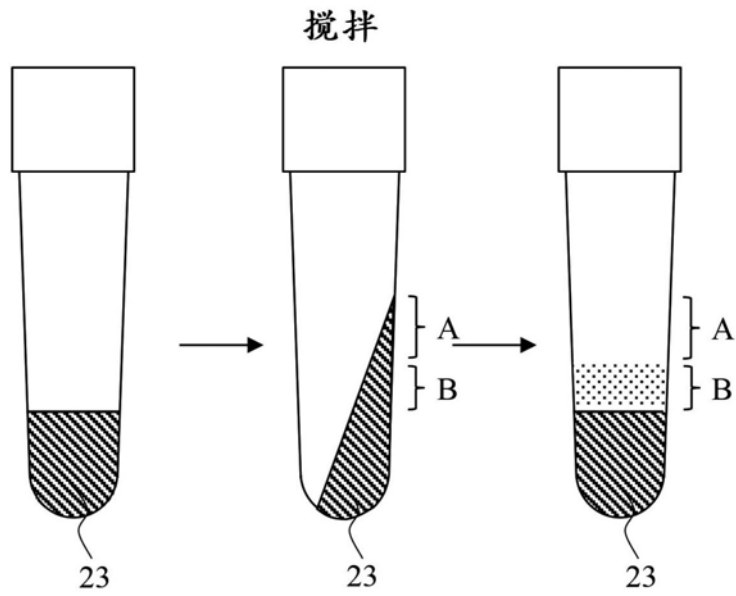


图7

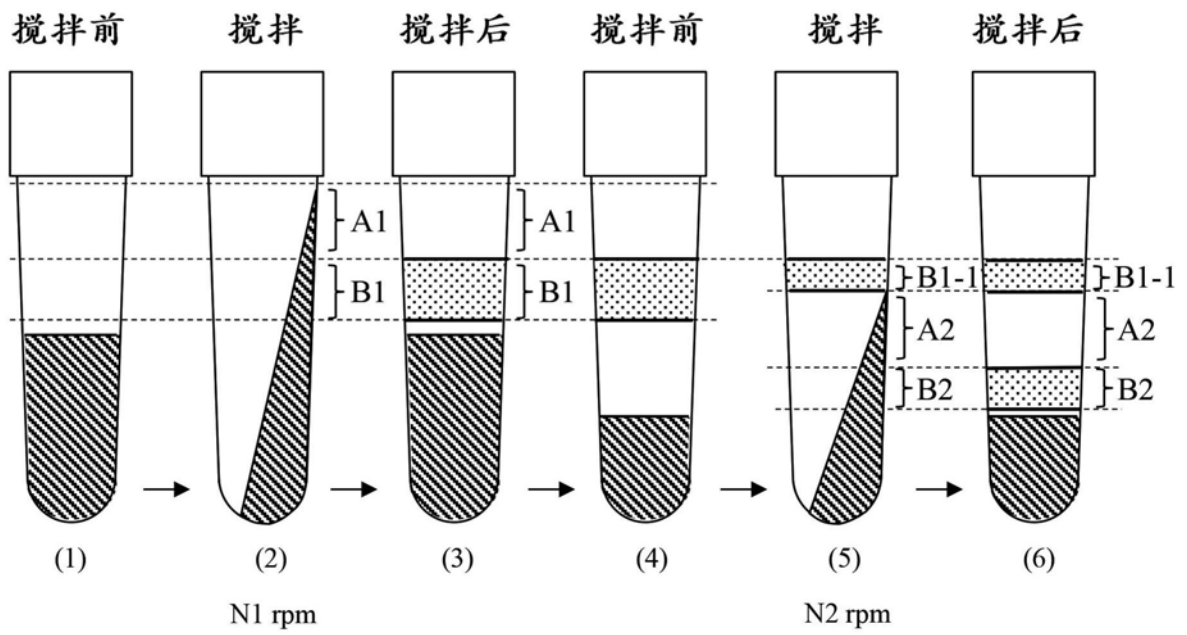


图8

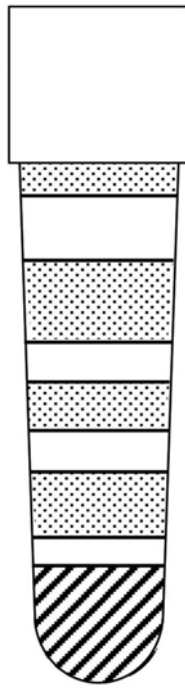


图9

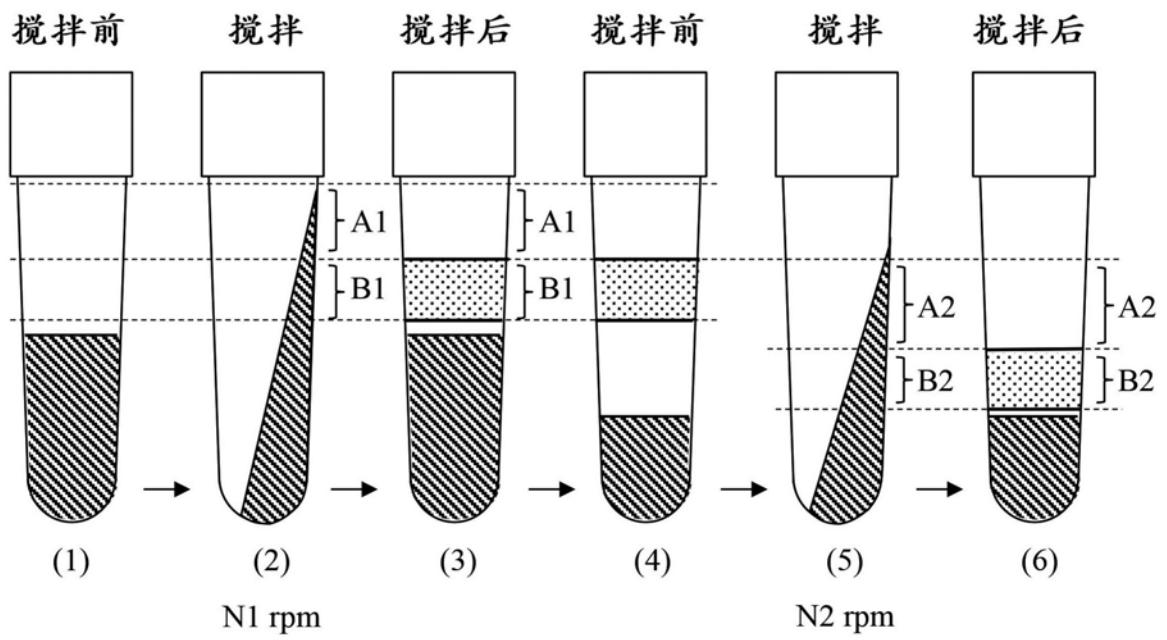


图10

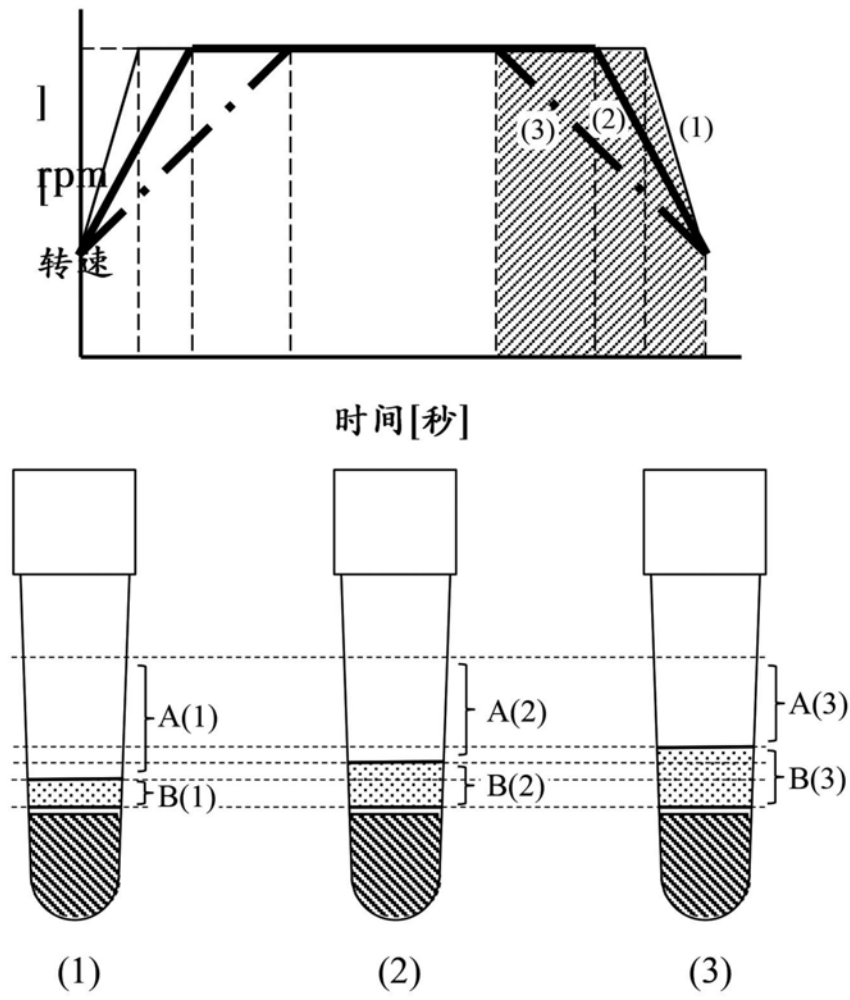


图11

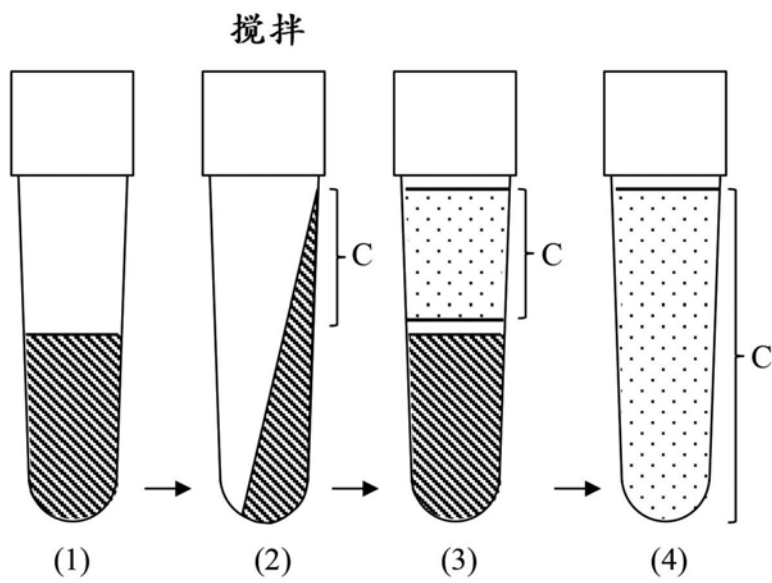


图12