



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201401094 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102107745

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.：

G06F19/24 (2011.01)

G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/05 美國

61/606,554

2012/03/05 芬蘭

20125238

(71)申請人：O P K O 診斷法有限責任公司 (美國) OPKO DIAGNOSTICS, LLC (US)

美國

北極合資公司 (芬蘭) OY ARCTIC PARTNERS AB (FI)

芬蘭

(72)發明人：維克斯 安德魯 J VICKERS, ANDREW J. (US)；斯卡帝諾 彼得 T SCARDINO, PETER T. (US)；利嘉 漢斯 LILJA, HANS (SE)；林德 文森 LINDER, VINCENT (US)；史坦密勒 大衛 STEINMILLER, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：15 共 133 頁

(54)名稱

預測前列腺癌風險及前列腺腺體體積之方法及裝置

METHODS AND APPARATUSES FOR PREDICTING RISK OF PROSTATE CANCER AND PROSTATE GLAND VOLUME

(57)摘要

本發明提供預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。更特定言之，本發明係關於提供模型且使用模型來預測前列腺癌風險及/或預測前列腺腺體體積之方法及裝置。所提供之預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置至少部分地使用得自一組激肽釋放素標記之資訊。

110：行為

120：行為

130：行為

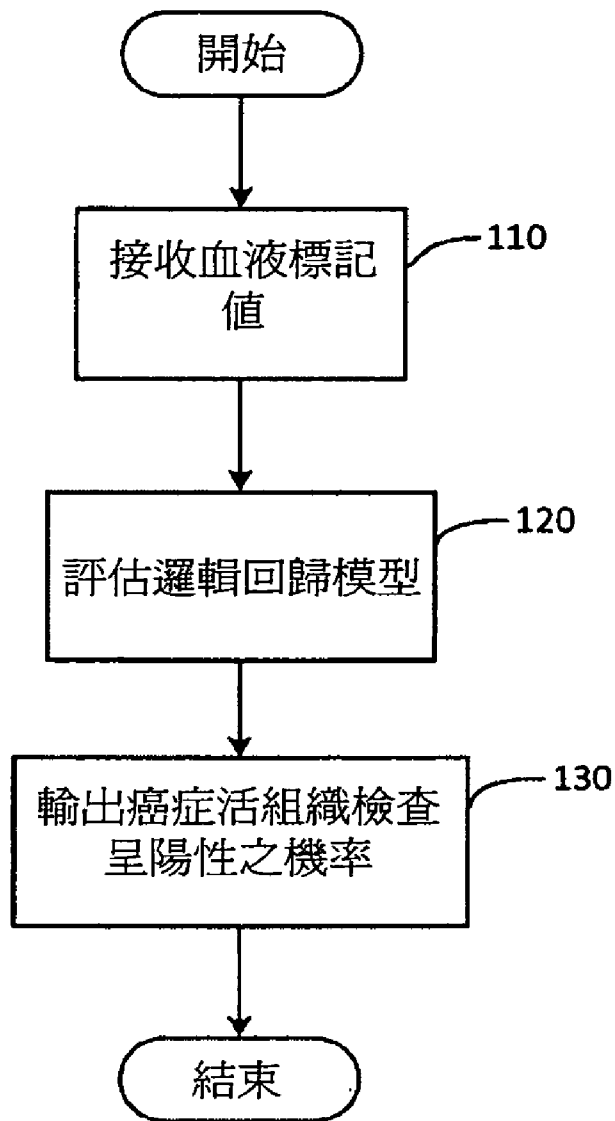


圖1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201401094 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102107745

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl.：

G06F19/24 (2011.01)

G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/05 美國

61/606,554

2012/03/05 芬蘭

20125238

(71)申請人：O P K O 診斷法有限責任公司 (美國) OPKO DIAGNOSTICS, LLC (US)

美國

北極合資公司 (芬蘭) OY ARCTIC PARTNERS AB (FI)

芬蘭

(72)發明人：維克斯 安德魯 J VICKERS, ANDREW J. (US)；斯卡帝諾 彼得 T SCARDINO, PETER T. (US)；利嘉 漢斯 LILJA, HANS (SE)；林德 文森 LINDER, VINCENT (US)；史坦密勒 大衛 STEINMILLER, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：15 共 133 頁

(54)名稱

預測前列腺癌風險及前列腺腺體體積之方法及裝置

METHODS AND APPARATUSES FOR PREDICTING RISK OF PROSTATE CANCER AND PROSTATE GLAND VOLUME

(57)摘要

本發明提供預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。更特定言之，本發明係關於提供模型且使用模型來預測前列腺癌風險及/或預測前列腺腺體體積之方法及裝置。所提供之預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置至少部分地使用得自一組激肽釋放素標記之資訊。

發明摘要

G06F 19/24 (2011.01)
G01N 33/574 (2006.01)

※ 申請案號： 102107745

※ 申請日： 102. 3. 8

※IPC 分類：

【發明名稱】

預測前列腺癌風險及前列腺腺體體積之方法及裝置

METHODS AND APPARATUSES FOR PREDICTING RISK OF
PROSTATE CANCER AND PROSTATE GLAND VOLUME

○ 【中文】

本發明提供預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。更特定言之，本發明係關於提供模型且使用模型來預測前列腺癌風險及/或預測前列腺腺體體積之方法及裝置。所提供之預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置至少部分地使用得自一組激肽釋放素標記之資訊。

【英文】

○

Methods and apparatuses for predicting risk of prostate cancer and/or prostate gland volume are provided. More particularly, this disclosure relates to methods and apparatuses for providing the models and employing the models for predicting risk of prostate cancer and/or predicting prostate gland volume. The methods and apparatuses for predicting risk of prostate cancer and/or prostate gland volume are provided using, at least in part, information from a panel of kallikrein markers.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

110 行爲

120 行爲

130 行爲

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

預測前列腺癌風險及前列腺腺體體積之方法及裝置

METHODS AND APPARATUSES FOR PREDICTING RISK OF
PROSTATE CANCER AND PROSTATE GLAND VOLUME

【技術領域】

本發明係關於預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。更特定言之，本發明係關於提供模型且使用模型預測前列腺癌風險及/或預測前列腺腺體體積之方法及裝置。

【先前技術】

總前列腺特異性抗原(PSA)血液含量升高之大多數男性不患有前列腺癌，而前列腺特異性抗原(PSA)為美國男性活組織檢查中最常見的觸發物。因此，據估計美國每年有接近750,000例不必要的前列腺活組織檢查。有相當多的證據表明，分別量測PSA之同功異型物而非在總PSA之單一量測中將其組合在一起可幫助預測前列腺癌之存在。此等資料包括展示藉由游離PSA、BPSA或-2proPSA預測癌症之研究。實際上，常常各別量測游離PSA，泌尿科醫師依據總PSA及游離PSA與總PSA之比率得到結果，據估計每年量測出1千萬例游離PSA。亦存在證據表明，hK2 (使PSA自其原形式轉化成活性形式之分子)提供前列腺風險之資訊。然而，此等標記均不能獨自構成前列腺活組織檢查結果之良好預測因子。

已數次嘗試構建前列腺癌之預測模型，最值得注意的是「前列腺癌預防試驗風險計算器(Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator)」、「Sunnybrook」及歐洲前列腺癌隨機篩查試驗(European

Randomized trial of Screening for Prostate Cancer ; ERSPC)風險計算器。此等模型之問題在於其需要更廣泛或不太廣泛的臨床檢查，亦即患者需要向泌尿科醫師問診。舉例而言，ERSPC風險計算器需要關於前列腺體積之資料，而關於前列腺體積之資料係藉由將超音波探針插入直腸來獲得。因此，預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之新穎方法及裝置將為有利的。

【發明內容】

提供預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。更特定言之，本發明係關於提供模型且使用模型預測前列腺癌風險及/或預測前列腺腺體體積之方法及裝置。在一些實施例中，所提供之預測前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積之方法及裝置至少部分地使用得自一組激肽釋放素標記之資訊。在一些情況下，本申請案之標的涉及相關方法、解決特定問題之替代方案及/或系統及器件之複數個不同用途。

本發明之一個目標為提供一種使用邏輯回歸模型獲得事件機率之預測男性個體前列腺癌風險之方法。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦。該電腦包括經組態以接收複數個血液標記之資訊的輸入介面，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA (tPSA)值。該電腦亦包括至少一個處理器，該處理器經程式化可至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條確定tPSA之三次樣條項；確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條確定fPSA之三次樣

條項；至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之三次樣條項來確定tPSA之第一值；至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之三次樣條項來確定fPSA之第二值；及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該電腦亦包括經組態以輸出前列腺癌相關事件之機率示值的輸出介面。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的系統。該系統包括經組態以量測複數個血液標記之值的偵測器，其中該複數個血液標記包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)、總PSA(tPSA)及完整PSA(iPSA)。該系統亦包括至少一個與該偵測器電子通信之處理器。該至少一個處理器經程式化可至少部分基於fPSA、tPSA及iPSA之量測值評估邏輯回歸模型以確定個體高分級前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有4-5之第一內部節點及6-8之第二內部節點之第一個三次樣條確定tPSA之三次樣條項；確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條確定fPSA之三次樣條項；至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之三次樣條項來確定tPSA之第一值；至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之三次樣條項來確定fPSA之第二值；至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率；及輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA(tPSA)值。該方法進一步包含使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評

估邏輯回歸模型包含確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條確定tPSA之三次樣條項；確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條確定fPSA之三次樣條項；至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之三次樣條項來確定tPSA之第一值；至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之三次樣條項來確定fPSA之第二值；及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA (tPSA)值，至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條確定tPSA之三次樣條項；確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條確定fPSA之三次樣條項；至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之三次樣條項來確定tPSA之第一值；至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之三次樣條項來確定fPSA之第二值；及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的電

腦。該電腦包括經組態以接收複數個血液標記之資訊的輸入介面，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值。該電腦亦包括至少一個處理器，該處理器經程式化可至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含至少部分基於tPSA值、iPSA值、hK2值及fPSA值與tPSA值之比率來確定前列腺癌相關事件之機率。該電腦亦包括經組態以輸出前列腺癌相關事件之機率示值的輸出介面。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值，使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含至少部分基於tPSA值、iPSA值、hK2值及fPSA值與tPSA值之比率來確定前列腺癌相關事件之機率，及輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值，使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含至少部分基於tPSA值、iPSA值、hK2值及fPSA值與tPSA值之比率來確定前列腺癌相關事件之機率，及輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的電

腦。該電腦包括經組態以接收複數個血液標記之資訊的輸入介面，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值。該電腦亦包括至少一個處理器，該處理器經程式化可至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含藉由使tPSA值自乘至第一指數確定tPSA之非線性項，藉由使fPSA值自乘至第二指數確定fPSA之非線性項，及至少部分基於tPSA值、fPSA值、iPSA值、hK2值、tPSA之非線性項及fPSA之非線性項來確定前列腺癌相關事件之機率。該電腦進一步包括經組態以輸出前列腺癌相關事件之機率示值的輸出介面。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值。該方法進一步包含使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含藉由使tPSA值自乘至第一指數確定tPSA之非線性項，藉由使fPSA值自乘至第二指數確定fPSA之非線性項，及至少部分基於tPSA值、fPSA值、iPSA值、hK2值、tPSA之非線性項及fPSA之非線性項來確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值。該方法進一步包

含至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型來確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含藉由使tPSA值自乘至第一指數確定tPSA之非線性項，藉由使fPSA值自乘至第二指數確定fPSA之非線性項，及至少部分基於tPSA值、fPSA值、iPSA值、hK2值、tPSA之非線性項及fPSA之非線性項來確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦。該電腦包括經組態以接收複數個血液標記之資訊的輸入介面，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值。該電腦亦包括至少一個處理器，該處理器經程式化可至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之線性樣條項，確定fPSA之線性樣條項，至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之線性樣條項來確定tPSA之第一值，至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之線性樣條項來確定fPSA之第二值，及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該電腦亦包括經組態以輸出前列腺癌相關事件之機率示值的輸出介面。

在一組實施例中，提供用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值。該方法進一步包含使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之線性樣條項，確定fPSA之線性樣條項，至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之線性樣條項來確定tPSA之第一值，

至少部分基於所接收之 fPSA 值及所確定之 fPSA 之線性樣條項來確定 fPSA 之第二值，及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，電腦可讀取儲存媒體由複數個指令編碼，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法包含接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值。該方法進一步包含至少部分基於所接收之資訊評估邏輯回歸模型來確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估邏輯回歸模型包含確定tPSA之線性樣條項，確定fPSA之線性樣條項，至少部分基於所接收之tPSA值及所確定之tPSA之線性樣條項來確定tPSA之第一值，至少部分基於所接收之fPSA值及所確定之fPSA之線性樣條項來確定fPSA之第二值，及至少部分基於該第一值及該第二值確定前列腺癌相關事件之機率。該方法進一步包含輸出前列腺癌相關事件之機率的示值。

在一組實施例中，提供用於確定高分級癌症風險之系統。該系統包括經組態以接收複數個血液標記之資訊的輸入介面，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及hK2值。該系統亦包括至少一個經程式化以將所接收之值輸入邏輯回歸模型中之處理器，其中使用線性項與非線性項將至少該tPSA值及該fPSA值輸入邏輯回歸模型中，及評估該邏輯回歸模型以確定高分級癌症之風險。

在一組實施例中，提供用於確定個體前列腺癌相關事件之機率的系統。該系統包括微流體樣品分析儀，該微流體樣品分析儀包含外殼及該外殼中經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣的開口，

其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接，從而偵測該外殼內之卡匣的組件。該系統亦包括位於該外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對卡匣中之至少一個微流體通道加壓，從而使樣品通過該至少一個微流體通道。該系統進一步包括位於該外殼內之光學系統，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開之偵測器，其中該光源經組態以在卡匣插入樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量。該系統包括與外殼相聯之用於輸入至少個體年齡之使用者介面及與微流體樣品分析儀電子通信之處理器，該處理器經程式化可至少部分基於自該至少一個偵測器所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

在一組實施例中，提供用於確定個體前列腺癌相關事件之機率的方法。該方法涉及提供微流體樣品分析儀，該微流體樣品分析儀包含外殼，該外殼中經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣的開口，其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接以便偵測該外殼內之卡匣的組件，及位於該外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對該卡匣中之至少一個微流體通道加壓，從而使樣品通過該至少一個微流體通道。該微流體樣品分析儀亦包括位於該外殼內之光學系統，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開的偵測器，其中該光源經組態以在卡匣插入該樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量，及與該外殼相聯之用於輸入至少個體年齡之使用者介面。該方

法涉及使用該微流體樣品分析儀測定複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值及完整PSA (iPSA)值，且使用至少一個處理器至少部分基於該資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器所接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群至少兩個變數。

在一組實施例中，提供一種系統。該系統包括一種器件，該器件包含含有第一結合搭配物之第一分析區及含有第二結合搭配物之第二分析區，其中該第一結合搭配物適合於與游離前列腺特異性抗原(fPSA)、完整前列腺特異性抗原(iPSA)及總PSA (tPSA)中之至少一者結合，且其中該第二結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA中之至少另一者結合。該系統包括與該第一及第二分析區相聯的偵測器及處理器，該處理器經程式化可至少部分基於自該偵測器所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

在一組實施例中，提供一種方法。該方法包含將樣品引入器件中，該器件包含含有第一結合搭配物之第一分析區及含有第二結合搭配物之第二分析區，其中該第一結合搭配物適合於與游離前列腺特異性抗原(fPSA)、完整前列腺特異性抗原(iPSA)及總PSA (tPSA)中之至

少一者結合，且其中該第二結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA中之至少另一者結合。該方法涉及使樣品之fPSA、iPSA及/或tPSA中之任一者在第一及第二分析區與第一及/或第二結合搭配物結合，使用與該第一及第二分析區相聯的一或多個偵測器測定fPSA、iPSA及/或tPSA之特徵，將fPSA、iPSA及/或tPSA之特徵輸入處理器，該處理器經程式化可至少部分基於自該至少一個偵測器接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器所接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數，及確定前列腺癌相關事件之機率。

在一組實施例中，提供一種器件。該器件包括微流體系統，該微流體系統包含包括至少一個入口及一個出口之第一微流體通道，儲存於該第一微流體通道中之第一試劑，覆蓋該第一微流體通道入口之封口及覆蓋該第一微流體通道出口之封口以便該第一試劑儲存於該第一微流體通道中，及包括至少一個入口及一個出口之第二微流體通道。該器件亦包括第一分析區、第二分析區及第三分析區，該等分析區各包括抗iPSA特異性捕捉抗體、抗fPSA特異性捕捉抗體及抗tPSA特異性捕捉抗體之一，其中該第一、第二及第三分析區中之一或多者與該第二微流體通道流體連通。該器件亦包括可連接至微流體系統之流體連接器，其中該流體連接器包含流體路徑，該流體路徑包括流體路徑入口及流體路徑出口，其中在連接後，該流體路徑入口連接至該第一微流體通道出口以使該流體路徑與該第一微流體通道之間流體連通，且該流體路徑出口連接至該第二微流體通道之入口以使該流體路徑與該第二微流體通道之間流體連通，其中該第一及第二微流體通道

在未經由該流體連接器連接的情況下彼此並未流體連通。該器件亦包括與結合於抗PSA之抗體共軛的金屬膠體來源。

在一組實施例中，提供一種使用預測男性個體前列腺癌風險之邏輯回歸模型獲得事件機率之方法。該方法包含以下步驟：

a)提供邏輯回歸模型，此模型係採用眾多男性個體之資料的多變數邏輯回歸所獲得，資料包含該等眾多男性個體中每一男性個體之前列腺癌狀態的資料，及在該前列腺癌狀態資料之前的資料，包含年齡；及該等男性個體之血液樣品的血液標記、總前列腺特異性抗原(tPSA)、游離PSA (fPSA)、完整PSA (iPSA)及視情況存在之人類激肽釋放素2 (hK2)的測定值，其中該邏輯回歸模型係採用下式產生：

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c$$

其中 π 為該事件之機率， β_i 為變數 x_i 分別相對於 j 個變數(包含年齡、tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2)之係數，從而獲得該邏輯回歸模型；

b)提供男性個體之年齡(歲)；

c)分別測定該男性個體之血液樣品中的該等血液標記

i) tPSA，

ii) fPSA，

iii) iPSA，

iv) 視情況存在之hK2；

d)使用步驟b)所提供之該年齡及步驟c)所測定之該等血液標記，採用該邏輯回歸模型如下獲得該男性個體之該事件之該機率：

i) 定義所用式： $y = \log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)$ ，及

ii) 以 $\pi = \left(\frac{e^y}{1+e^y} \right)$ 形式獲得該機率。

該方法之特徵在於，在該邏輯回歸模型中，若tPSA $\geq$ 15 ng/ml、較佳 $\geq$ 20 ng/ml且最佳 $\geq$ 25 ng/ml，則該癌症風險僅基於tPSA。

本發明之另一目標為提供一種使用線性回歸模型預測前列腺腺體體積之方法。

本發明之實施例提供一種使用線性回歸模型預測前列腺腺體體積之方法，其中該方法包含以下步驟：

a)提供線性回歸模型，此模型係採用眾多男性個體之資料之線性回歸所獲得，該資料包含該眾多男性個體中每一男性個體之以下資料

i)關於前列腺腺體體積之資料，及

ii)在關於前列腺腺體體積之資料之前的資料，包含年齡；及該等男性個體之血液樣品中之以下血液標記的測定值：總前列腺特異性抗原(tPSA)、游離PSA (fPSA)、完整PSA (iPSA)及視情況存在之人類激肽釋放素2 (hK2)，其中該線性回歸模型係採用下式產生：

$$V = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c, \text{ 其中 } V \text{ 為前列腺腺體體積, } \beta_i \text{ 為變數 } x_i \text{ 分別相對於 } j \text{ 個}$$

變數(包含年齡、tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2)之係數，獲得該線性回歸模型；

b)提供男性個體之年齡(歲)；

c)分別測定該男性個體之血液樣品中之該等血液標記：tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2；

d)使用步驟b)所提供之該年齡及步驟c)所測定之該等血液標記，採用該線性回歸模型獲得該男性個體之該前列腺體積預測值。

該方法之特徵在於，在該線性回歸模型中，若tPSA $\geq$ 15 ng/ml、較佳 $\geq$ 20 ng/ml且最佳 $\geq$ 25 ng/ml，則該癌症風險僅基於tPSA。

由本發明之以下實施方式，結合附圖考量，將顯而易知本發明

之其他優勢及新穎特徵。在本說明書及以引用方式併入之文獻包括矛盾及/或不一致的揭示內容的情況下，應以本說明書為準。若兩個或兩個以上以引用方式併入之文獻包括相對於彼此矛盾及/或不一致的揭示內容，則應以具有新近有效日期之文獻為準。

【圖式簡單說明】

本發明之非限制性實施例將參照附圖舉例描述，該等附圖具示意性且不意欲按比例繪製。在圖式中，所說明之每一相同或幾乎相同的組件通常由單個數字表示。出於清楚明瞭之目的，在不需要爲了讓一般熟習此項技術者理解本發明而說明的情況下，每一圖式中未標記每一組件，亦未展示本發明之每一實施例之每一組件。在圖式中：

圖1說明根據本發明之一些實施例確定陽性癌症活組織檢查機率之方法的流程圖；

圖2說明根據本發明之一些實施例條件性選擇邏輯回歸模型之方法的流程圖；

圖3展示可實施本發明之一些實施例之電腦系統的示意圖；

圖4說明可使用本發明之一些實施例之例示性網路環境；

圖5爲展示根據本發明之一些實施例，可作爲樣品分析儀之一部分的微流體系統及多種組件之方塊圖，該樣品分析儀可用於測定一或多個血液標記；

圖6爲根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之樣品分析儀及卡匣的透視圖；

圖7爲根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之包括流體連接器之卡匣的透視圖；

圖8爲根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之流體連接器的裝配分解圖；

圖9爲根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記

之卡匣的裝配分解圖；

圖10為根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之包括流體連接器之卡匣的示意圖；

圖11A為根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之卡匣的示意圖；

圖11B-11F為根據一組實施例，可用於測定一或多個血液標記之由多個組件形成之卡匣的示意圖；

圖12為根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之樣品分析儀之一部分的示意圖；

圖13為展示根據本發明之一些實施例，可用於測定一或多個血液標記之與多種不同組件相聯的樣品分析儀之控制系統的方塊圖；

圖14為根據本發明之一些實施例，展示可用於測定一或多個血液標記之卡匣之微流體系統的示意圖；及

圖15為展示光密度量測值與時間的關係圖，展示根據本發明之一些實施例測定之一或多個血液標記。

【實施方式】

如上所論述，預測前列腺癌機率及/或前列腺腺體體積之許多習知技術至少部分基於患者之臨床檢查(例如直腸指檢或DRE)。本文所述之一些實施例係關於無需臨床檢查便可至少部分基於一組血液標記來確定前列腺癌之預測機率及/或前列腺腺體體積之方法及裝置。如下文所進一步詳細論述，活組織檢查所提供之前列腺癌之預測機率及/或前列腺腺體體積為可用於幫助作出前列腺活組織檢查相關決定的可靠量度。

一些實施例係關於一種電腦系統，該電腦系統包括至少一個經程式化以評估前列腺癌風險之處理器，其中該前列腺癌風險係至少部分基於複數個血液標記之值來確定。在一些實施例中，電腦系統可作

為整合系統(例如在分析儀及/或晶片/卡匣上)與測定本文所述之一或多個血液標記之值的一或多個偵測器一起操作。在其他實施例中，電腦系統可包括遠離一或多個偵測器安置之電腦，且本文所述之一或多個血液標記之值可使用使用者介面人工錄入及/或該等值可經由通信耦接至網路(例如網際網路)之網路介面來接收。電腦系統中之至少一個處理器可經程式化以在活組織檢查後，將所接收之輸入資料應用於一或多個模型以便評估前列腺癌風險，如下文所更詳細地論述。

本發明之一些實施例所用之模型有助於整合複數個輸入因素之資訊。舉例而言，輸入因素可為PSA、游離PSA與總PSA之比率及/或直腸指檢(DRE)狀態。繼續以此為例，第一患者可具有3 ng/ml之PSA、15%之游離PSA與總PSA比率及陰性DRE，第二患者可具有9.5 ng/ml之PSA、50%之游離PSA與總PSA之比率及陰性DRE，且第三患者可具有1.5 ng/ml之PSA、29%之游離PSA與總PSA比率及陽性DRE。對於第一患者，考慮到PSA為中等且DRE呈陰性，泌尿科醫師可能想知道游離PSA與總PSA之低比率(然而並非極低)是否足以成為活組織檢查的根據。對於第二患者，高PSA值通常成為即刻活組織檢查的根據，但游離PSA與總PSA之極高比率可有力指示PSA升高具良性。對於第三患者，陽性DRE通常為非常令人擔心的信號，但考慮到PSA低及游離PSA與總PSA之比率正常，不足以證明需要活組織檢查。如由上述所瞭解，當此等因素單獨向醫師提供時，可能難以確定何時需要活組織檢查。另外，隨著輸入因素數目增加，基於不同輸入因素之數值資訊決定是否執行活組織檢查變得甚至更複雜。

患者及臨床醫師對於其可能選擇活組織檢查之傾向不同，此視其重視癌症早期偵測之程度與活組織檢查之風險、危害及不便相比之差異而定。使用嚴格的決策規則(例如若PSA>4 ng/ml或游離PSA與總PSA之比率<15%，則執行活組織檢查)或使用風險得分(例如前列腺健

康指數(PHI)得分29)合併該等偏好往往為不實際的。舉例而言，若男性不願進行醫藥程序，則可能難以確定PSA及/或PHI得分多高應為「足夠高」以成為活組織檢查的根據。

根據一些實施例，至少一個處理器經程式化以使用一或多個統計模型處理複數個輸入資料，從而指導關於前列腺活組織檢查之決定，而不是使用嚴格的決策規則。統計模型之輸入資料可包括(但不限於)血液標記值、患者特徵(例如年齡)及其他合適之資訊，從而確定發現前列腺癌活組織檢查呈陽性之機率。該機率表示鑒於患者及臨床醫師偏好可用於指導活組織檢查決定之可判斷尺度。

圖1說明本發明之一些實施例之方法的流程圖。在行為110中，一或多個血液標記值由至少一個處理器接收以便使用本文所述之一或多種技術進行處理。如下文較詳細地描述，血液標記值可以任何合適之方式接收，包括(但不限於)經由本地輸入介面，諸如鍵盤、觸控螢幕、麥克風或其他輸入器件，來自由遠離處理器安置之器件接收該(等)值之網路連接介面，或直接來自量測血液標記值之一或多個偵測器(例如在處理器與包括一或多個偵測器之量測器件整合之實施例中)。

響應於接收血液標記值，該方法進行至行為120，在此評估至少一個邏輯回歸模型以確定前列腺癌活組織檢查呈陽性之機率，其中該機率至少部分基於所接收之血液標記值。如下文進一步詳細描述，除所接收之血液標記值以外的資訊(例如年齡、癌症分級等)可視情況用作確定使用具體模型之因素及/或用作輸入因素以便評估所選模型。

在確定癌症活組織檢查呈陽性之機率後，該方法進行至行為130，在此向使用者(例如醫師、患者)輸出該機率以便指導是否需要活組織檢查之決定過程。該機率可以任何合適之方式輸出。舉例而言，在一些實施例中，該機率可藉由在器件顯示幕上顯示表示機率之

數值來輸出。在其他實施例中，該機率可使用器件上之一或多個燈或其他目視指示器來輸出。在其他實施例中，該機率可使用音訊輸出、觸覺輸出或音訊輸出、觸覺輸出及視覺輸出之一或多者的一些組合來提供。在一些實施例中，輸出機率包含發送資訊至網路連接器件，從而告知使用者有關所確定之機率。舉例而言，機率可由位於遠地之一或多個處理器確定，且響應於在遠地確定機率，可使用一或多個網路發送機率示值至使用者(例如醫師)之電子器件。根據本文所述之技術向使用者提供輸出之電子器件可為任何合適之器件，包括(但不限於)膝上型電腦、桌上型電腦或平板電腦、智能手機、尋呼機、個人數位助理及電子顯示器。

如上所論述，一些實施例係關於一種使用預測男性個體之前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積的邏輯回歸模型獲得事件機率之方法。在一些實施例中，該方法涉及包括一或多個激肽釋放素標記之資訊，亦即總前列腺特異性抗原(tPSA)、游離PSA (fPSA)、完整PSA (iPSA)及人類激肽釋放素2 (hK2)。可使用任何合適之邏輯回歸模型，且本文所述之技術在此方面不受限制。在一些實施例中，根據如下再現之方程式(I)確定事件機率：

$$\text{機率} = \frac{e^L}{1 + e^L} \quad (\text{I})$$

其中邏輯機率(L)係使用複數個邏輯回歸模型中之任一者來確定。根據本文所述之技術，可使用的九種不同類型之邏輯回歸模型的非限制性實例包括：

1.簡單模型(僅tPSA)

$$L = \beta_0 + \beta_1(\text{Age}) + \beta_2(\text{tPSA})$$

2.使用游離/總比率之四項分析模型

在此模型中，將游離PSA與總PSA之比率代入游離PSA項。

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3\left(\frac{fPSA}{tPSA}\right) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2)$$

3.使用log(tPSA)及游離/總比率之四項分析模型

在此模型中，將tPSA之對數代入tPSA項以說明此預測因素之作用增加。

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(\log[tPSA]) + \beta_3\left(\frac{fPSA}{tPSA}\right) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2)$$

4.多項式模型

在此模型中，包括tPSA及fPSA之其他非線性項。在以下提供之實例方程式中，tPSA之平方用以強調此項與前列腺癌風險之直接關係，且游離PSA/總PSA項之平方根用以反映此項與風險之逆相關(inverse association)。然而，應瞭解一些實施例中亦可包括高階(例如三次)多項式項。

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(tPSA^2) + \beta_7\left(\sqrt{\frac{fPSA}{tPSA}}\right)$$

5.所有四種分析之線性樣條

在此模型中，添加中位值處具有單個節點的線性樣條。可使用以下方程式確定樣條：

$$Sp1(x) = x, \text{ 若 } x < \text{節點}$$

$$Sp1(x) = \text{節點}, \text{ 若 } x \geq \text{節點}$$

$$Sp2(x) = 0, \text{ 若 } x < \text{節點}$$

$$Sp2(x) = x - \text{節點}, \text{ 若 } x \geq \text{節點}$$

該模型表示為：

$$\begin{aligned} L = & \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) \\ & + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA]) + \beta_{10}(sp1[iPSA]) + \beta_{11}(sp2[iPSA]) \\ & + \beta_{12}(sp1[hK2]) + \beta_{13}(sp2[hK2]) \end{aligned}$$

6. tPSA及fPSA之線性樣條

在此模型中，僅包括tPSA及fPSA之線性樣條，以便減少變數的數目且簡化該模型。

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) \\ + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA])$$

7.所有四種分析之三次樣條

在此模型中，包括各項之三次樣條。在以下提供之實例中，描述具有四個節點之三次樣條。然而，應瞭解可替代性利用使用任何合適數目之節點的三次樣條，包括(但不限於)五個節點、六個節點、七個節點及八個節點。可使用以下方程式確定樣條：

$$sp[x]_1 = \max([x] - \text{節點}1, 0)^3 - \max([x] - \text{節點}3, 0)^3 \frac{\text{節點}4 - \text{節點}1}{\text{節點}4 - \text{節點}3} \\ + \max([x] - \text{節點}4, 0)^3 \frac{\text{節點}3 - \text{節點}1}{\text{節點}4 - \text{節點}3} \\ sp[x]_2 = \max([x] - \text{節點}2, 0)^3 - \max([x] - \text{節點}3, 0)^3 \frac{\text{節點}4 - \text{節點}2}{\text{節點}4 - \text{節點}3} \\ + \max([x] - \text{節點}2, 0)^3 \frac{\text{節點}3 - \text{節點}2}{\text{節點}4 - \text{節點}3}$$

其中節點1及節點4為三次樣條之外部節點，且節點2及節點3為三次樣條之內部節點。在一些實施例中，tPSA之內部節點指定在約2至約5及約5至約8之範圍內，fPSA之內部節點指定在約0.25至約1及約1.0至約2.0之範圍內，iPSA之內部節點指定在約0.2至約0.5及約0.4至約0.8之範圍內，且hK2之內部節點指定在約0.02至約0.04及約0.04至約0.08之範圍內。舉例而言，在一個實施例中，tPSA之內部節點使用值3.89及5.54，fPSA之內部節點使用值0.81及1.19，iPSA之內部節點使用值0.3及0.51，且kK2之內部節點使用值0.036及0.056。

在某些實施例中，tPSA之一或多個內部節點可獨立地在約3至約5、約3至約6、約2.5至約6、約2.5至約6.5、約5至約8、約5.5至約8、

約5至約9、約5至約10、約1至約5、約1至約4及約1至約3之範圍內。其他範圍亦為可能的。

在某些實施例中，fPSA之一或多個內部節點可獨立地在約0.1至約1.0、約0.1至約1.2、約0.3至約0.8、約0.4至約0.9、約0.5至約1.2、約0.7至約1.4、約0.7至約0.9、約1.1至約1.6、約1.1至約1.2及約1.1至約2之範圍內。其他範圍亦為可能的。

在某些實施例中，iPSA之一或多個內部節點可獨立地在約0.05至約0.5、約0.1至約0.5、約0.2至約0.5、約0.1至約0.8、約0.2至約0.8、約0.4至約0.8、約0.4至約1.0、約0.3至約0.6、約0.5至約1.0及約0.6至約0.8之範圍內。其他範圍亦為可能的。

在某些實施例中，hK2之一或多個內部節點可獨立地在約0.01至約0.03、約0.01至約0.04、約0.01至約0.05、約0.02至約0.05、約0.02至約0.06、約0.03至約0.05、約0.4至約0.07、約0.04至約1.0、約0.5至約1.0及約0.6至約1.0之範圍內。其他範圍亦為可能的。

如上所論述，可使用併入任何合適數目之內部節點(例如三個、四個、五個、六個內部節點)之三次樣條，且提供包括兩個內部節點之三次樣條的實例僅用於說明而非限制。在包括超過兩個內部節點之實施例中，節點可安置在一或多個上述範圍內或在一些其他合適範圍中。舉例而言，在一些實施例中，可指定節點，使得每一對相鄰節點之間樣條區段的長度基本上相等。

該模型可表示為：

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA]) + \beta_{10}(sp1[iPSA]) + \beta_{11}(sp2[iPSA]) + \beta_{12}(sp1[hK2]) + \beta_{13}(sp2[hK2])$$

8. tPSA及fPSA之三次樣條

在此模型中，僅包括tPSA及fPSA之三次樣條，以便減少變數的

數目且簡化該模型。

在某些實施例中，對於所有四種分析之三次樣條模型，使用上述一或多個範圍指定tPSA及fPSA之內部節點。舉例而言，tPSA之內部節點可指定在約2至約5及約5至約8之範圍內，且fPSA之內部節點可指定在約0.5至約1及約1.0至約1.5之範圍內。舉例而言，在一個實施例中，tPSA之內部節點使用值3.89及5.54且fPSA之內部節點使用值0.81及1.19。然而，應瞭解可替代性使用其他值及/或範圍。另外，應瞭解，如上文關於所有四種分析之三次樣條模型所論述，在一些實施例中可替代性使用任意數目之節點(例如除四個節點以外)。

該模型可表示為：

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA])$$

9. tPSA及fPSA之年齡分層三次樣條

在此模型中，對於年齡小於或大於/等於特定年齡(例如年齡65)之患者，資料集分兩部分應用三次樣條以產生不同係數(β)供使用。因此，在此模型中，兩組患者使用相同表達式(使用不同係數值)。此模型可使用之不同係數的實例提供於下表1中。

該模型可表示為：

若年齡<65：

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA])$$

若年齡≥65：

$$L = \beta_0 + \beta_1(Age) + \beta_2(tPSA) + \beta_3(fPSA) + \beta_4(iPSA) + \beta_5(hK2) + \beta_6(sp1[tPSA]) + \beta_7(sp2[tPSA]) + \beta_8(sp1[fPSA]) + \beta_9(sp2[fPSA])$$

上述邏輯回歸模型各包括複數個輸入因素，包括年齡及總PSA (tPSA)、游離PSA (fPSA)、完整PSA (iPSA)及人類激肽釋放素2 (hK2)

中一或多者之血液標記值。在一些情況下，血液標記值為患者樣品中血液標記之濃度。在一些上述邏輯回歸模型中，確定非線性項之線性樣條或三次樣條。應瞭解可替代性使用高階樣條，因為本文所述之技術在此方面不受限制。

對於上述邏輯回歸模型，各項乘以對應係數值(β)。係數可以任何合適之方式確定。舉例而言，各模型可應用於以下資料集，包括患者資訊、血清分析結果及活組織檢查結果。根據本文所述之技術，可確定各模型與預測癌症之資料集中之資訊的最佳擬合，且可使用對應於最佳擬合結果之係數。針對上述每一模型所確定之係數之實例表展示於下表1中。對於此等模型，輸入年齡(歲)且各分析結果以ng/mL量度。

模型	β_0	β_1	β_2	β_3	β_4	β_5	β_6	β_7	β_8	β_9	β_{10}	β_{11}	β_{12}	β_{13}
1	-2.434	0.015	0.165											
2	-2.130	0.040	0.071	-8.721	-0.268	11.136								
3	-2.243	0.041	0.310	-9.306	-0.060	11.035								
4	1.483	0.042	0.013	7.789	-0.137	11.198	0.002	-15.612						
5	-4.218	0.042	0.286	-1.395	0.000	0.000	0.284	0.000	-1.059	0.000	-1.686	0.836	27.608	6.628
6	-3.829	0.041	0.285	-1.260	0.228	11.200	0.278	0.000	-1.628	0.000				
7	-4.545	0.043	0.702	-2.369	-4.205	43.633	0.014	-0.009	-0.475	0.280	-26.422	15.722	18207	-11788
8	-3.925	0.042	0.723	-3.670	0.247	10.822	0.016	-0.010	-1.964	1.288				
9														
年齡														
<65	-4.491	0.045	0.881	-3.965	0.605	13.862	0.025	-0.017	-1.931	1.239				
年齡														
≥65	-6.117	0.085	0.359	-2.850	-0.233	7.525	-0.007	0.006	-1.207	0.781				

表1：上文所論述之九種線性回歸模型每一者之例示性係數(β)。基於各模型與包括1420名個體之資訊之資料集的最佳擬合確定係數。

應瞭解，實施本文所述之技術時所用之特定係數可不同於表1中所述之彼等係數，因為表1中之值僅為了說明而提供。另外，在一些實施例中，不同係數可用於不同患者群體及/或用於確定不同結果之機率。舉例而言，不同係數可用於不同年齡範圍之患者，如上文關於年齡分層三次樣條模型所述。不同係數亦可用以確定不同分級癌症活組織檢查呈陽性之機率。舉例而言，對於一或多個模型，用以確定高分級癌症(例如格里森得分(Gleason score)≥7)活組織檢查呈陽性之機

率的實施例可使用與用以確定低分級癌症活組織檢查呈陽性之機率的實施例不同的係數。另外，可至少部分基於是否自血清或自血漿測定一或多個血液標記值來使用不同係數。

在一些實施例中，當一或多個標記值超過某一臨限值時，可使用第一邏輯回歸模型，且當該值低於該臨限值時，可使用第二邏輯回歸模型。圖2說明根據本發明之一些實施例，基於臨限值選擇邏輯回歸模型之方法。在行為210中，接收血液標記總PSA (tPSA)之值。雖然圖2之說明性方法使用tPSA作為血液標記值來確定使用何種邏輯回歸模型，但應瞭解，可替代性使用任何其他血液標記值、血液標記值之組合或任何其他合適之資訊。因此，在一些實施例中，至少一個處理器可經程式化以實施且至少部分基於一或多個輸入值自複數個模型中選擇。

在接收tPSA之值後，該方法進行至行為212，在此至少部分基於所接收之tPSA值選擇邏輯回歸模型。舉例而言，在一個實施例中，當tPSA值 ≥ 15 ng/ml、較佳 ≥ 20 ng/ml且最佳 ≥ 25 ng/ml時，邏輯回歸模型可單獨基於tPSA (例如，可使用上述「簡單模型(單獨tPSA)」模型)。對於此實施例，當tPSA值小於特定臨限值(例如小於15 ng/ml)時，可選擇一或多個其他邏輯回歸模型。

繼續圖2之方法，在已選擇模型後，該方法進行至行為214，在此確定所選模型是否為完整模型(例如包括所有四個激肽釋放素標記)或為局部模型(不包括激肽釋放素組中之所有標記)。若確定所選模型並非完整模型，則該方法進行至行為216，在此如上所述僅基於所接收之tPSA值來確定癌症機率。若確定所選模型為完整模型，則該方法進行至行為218，在此基於所選模型使用多個血液標記來確定癌症機率。不管所選特定模型為何，在確定癌症機率後，該方法進行至行為220，在此如上文結合圖1所論述，輸出癌症機率。

在本發明之一些實施例中，獲得該機率所針對之該事件證明自無症狀男性個體或具有下泌尿道症狀之男性個體取得之前列腺活組織檢查存在前列腺癌。

在本發明之一些實施例中，獲得該機率所針對之事件證明自無症狀男性個體或具有下泌尿道症狀之男性個體取得之前列腺活組織檢查存在高分級前列腺癌(亦即格里森得分為7或7以上)。前列腺癌之進程或前列腺癌狀態通常定義為(i)格里森得分7或更高、(ii)格里森分級4 + 3或更高、或(iii)格里森得分8或更高。

在許多較佳實施例中，眾多男性個體之資料包含一或多個選自由以下組成之群之活組織檢查資料：活組織檢查之原因、活組織檢查之年份、活組織檢查核心的數目、陽性核心的數目、各核心中陽性之百分比及其任何可能的組合。

如以上所討論，在許多較佳實施例中，在至少一個血液標記採用至多兩個非線性項之邏輯回歸模型中包括血液標記。在某些實施例中，在至少一個血液標記採用至多三個非線性項之邏輯回歸模型中包括血液標記。在某些實施例中，在至少一個血液標記採用至多四個非線性項之邏輯回歸模型中包括血液標記。在某些實施例中，在至少一個血液標記包括至多五個非線性項之邏輯回歸模型中包括血液標記。

在一些實施例中，當代表獲得事件機率之男性個體的目標群體中預期事件發生率不同於已用於獲得邏輯回歸模型之眾多男性個體的事件發生率時，可根據方程式(II)藉由定義再校準邏輯回歸模型：

$$k = \left(\frac{P/(1-P)}{p/(1-p)} \right) \quad (\text{II}),$$

其中 p 為該等眾多男性個體之該等資料中的事件發生率，且 P 為該目標群體中的預期事件發生率，根據方程式(III)定義：

$$\text{勝率} = \frac{\pi}{1 - \pi} \quad (\text{III}),$$

其中 π 為該模型之原始機率，且根據方程式(IV)定義：

$$\text{勝率}_{\text{再校準}} = \text{勝率} \times k \quad (\text{IV}), \text{ 及}$$

根據式(V)獲得再校準機率：

$$\pi_{\text{再校準}} = \left(\frac{\text{勝率}_{\text{再校準}}}{1 + \text{勝率}_{\text{再校準}}} \right) \quad (\text{V}),$$

其中 $\pi_{\text{再校準}}$ 為該事件之機率。

一些實施例係關於使用線性回歸模型預測前列腺腺體體積之方法及裝置，其中該方法包含行為a)提供線性回歸模型，此模型係藉由對眾多男性個體之資料採用線性回歸所獲得，該等資料包含該等眾多男性個體之每一男性個體之以下資料：(i)關於前列腺腺體體積之資料，及(ii)在關於前列腺腺體體積之資料之前的資料，包含年齡；及該等男性個體之血液樣品之血液標記(包括tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2)的測定值。該線性回歸模型可採用式(VI)產生：

$$V = \sum_{i=1}^j \beta_i x_i + c \quad (\text{VI}),$$

其中 V 為前列腺腺體體積， β_i 為變數 x_i 分別相對於 j 個變數(包含年齡、tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2)之係數，以獲得該線性回歸模型。該方法進一步包含行為b)提供男性個體之年齡(歲)，c)自該男性個體之血液樣品分別測定該等血液標記tPSA、fPSA、iPSA及視情況存在之hK2，及d)使用步驟b)所提供之該年齡及步驟c)所測定之該等血液標記，採用該線性回歸模型獲得該男性個體之該前列腺體積預測值。在一些實施例中，在統計模型中，若tPSA $\geq$ 15 ng/ml、較佳 $\geq$ 20 ng/ml且最佳 $\geq$ 25 ng/ml，則該癌症風險基於單獨tPSA。

應瞭解，任何合適之邏輯回歸模型，包括(但不限於)上文關於在

活組織檢查後確定前列腺癌機率所述之模型，可在本發明之實施例中用於確定前列腺腺體體積。

在一些實施例中，為提供邏輯回歸模型或線性回歸模型之步驟a)之資料(ii)及該男性個體之血液標記之測定值包含人類激肽釋放素2。

在預測前列腺腺體體積之本發明方法之許多較佳實施例中，提供如藉由經直腸超音波所定義之前列腺腺體體積。

在本發明方法之許多較佳實施例中，為提供邏輯回歸模型或線性回歸模型，該等眾多男性個體中每一男性個體之資料進一步包括直腸指檢(DRE)之結果，且因此對男性個體進行DRE，且使用分別採用邏輯回歸模型或線性回歸模型時所獲得之結果來獲得該機率。在估計體積之第二值(亦即小= 0，中等= 1且大= 2)存在或不存在的情況下，DRE之結果較佳表示為二進制值，亦即正常= 0，且結節存在= 1。

在本發明方法之一些較佳實施例中，為獲得模型，眾多男性個體之資料僅包含tPSA含量升高(定義為年齡特定性中值或更高)之男性個體的資料，且因此僅獲得該等tPSA含量升高之男性個體的事件機率或前列腺體積預測值。

在本發明方法之較佳實施例中，用於獲得模型之眾多男性個體中每一男性個體之血液標記測定值及因此為獲得機率或前列腺腺體體積預測值所測定之彼等血液標記係自新鮮或冷凍的血清或血漿之血液樣品(較佳抗凝結)測定。所有樣品較佳屬於相同種類，亦即血清或血漿，且為新鮮或冷凍的。

在本發明方法之一些較佳實施例中，所提供的邏輯回歸模型或線性回歸模型採用40至75歲之眾多男性個體之資料；且因此獲得40至75歲男性的事件機率或前列腺體積預測值。

在本發明方法之一些較佳實施例中，所提供的邏輯回歸模型或線性回歸模型採用血液中之tPSA $\geq$ 最高年齡三分位數、 $\geq$ 最高年齡四

分位數、 $\geq$ 最高年齡五分位數或 $\geq$ 最高年齡十分位數之眾多男性個體之資料，且因此分別獲得血液中之tPSA $\geq$ 最高年齡三分位數、 $\geq$ 最高年齡四分位數、 $\geq$ 最高年齡五分位數或 $\geq$ 最高年齡十分位數之男性個體的事件機率或前列腺體積預測值。舉例而言，對於60歲之男性個體，相應總PSA值可為：對於 $\geq$ 最高年齡三分位數，1.5 ng/ml；對於 $\geq$ 最高年齡四分位數，1.9 ng/ml；對於 $\geq$ 最高年齡五分位數，2.1 ng/ml；及對於 $\geq$ 最高年齡十分位數，3 ng/ml。

例示性電腦系統

可實施本文所述之一些或所有技術及/或使用交交互作用之電腦系統300的說明性實施例展示於圖3中。電腦系統300可包括一或多個處理器310及一或多個電腦可讀取的永久儲存媒體(例如記憶體320及一或多個非揮發性儲存媒體330)。處理器310可以任何合適之方式控制資料寫入記憶體320及非揮發性儲存器件330及自記憶體320及非揮發性儲存器件330讀取資料，因為本文所述之本發明之態樣在此方面不受限制。

為執行本文所述之任一項功能，處理器310可執行儲存於一或多個電腦可讀取儲存媒體(例如記憶體320)中之一或多個指令(諸如程式模組)，該電腦可讀取儲存媒體可充當儲存由處理器310執行之指令的永久性電腦可讀取儲存媒體。程式模組一般包括執行具體任務或實施具體抽象資料類型的常式、程式、物件、組件、資料結構等。實施例亦可在分散式計算環境中實施，其中任務由經由通信網路連接之遠程處理器件來執行。在分散式計算環境中，程式模組可位於包括記憶體儲存器件之區域及遠程電腦儲存媒體中。

電腦300可在與一或多個遠程電腦邏輯連接之網路環境中操作。一或多個遠程電腦可包括個人電腦、伺服器、路由器、網路PC、同級器件或其他公用網路節點，且通常包括上文關於電腦300所述之許

多或所有元件。電腦300與一或多個遠程電腦之間的邏輯連接可包括(但不限於)區域網路(LAN)及廣域網路(WAN)，但亦可包括其他網路。該等網路可基於任何合適之技術且可根據任何合適之協定操作，且可包括無線網路、有線網路或光纖網路。該等網路環境在辦公室、企業廣域電腦網路、內部網路及網際網路中為常見的。

當用於LAN網路環境時，電腦300可經由網路介面或配接器連接至LAN。當用於WAN網路環境時，電腦300通常包括數據機或經WAN(諸如網際網路)建立通信之其他構件。在網路環境中，程式模組或其部分可儲存於遠程記憶體儲存器件中。

本文所述用於評估前列腺癌風險及/或確定前列腺腺體體積之各種輸入資料可由電腦300經由網路(例如LAN、WAN或一些其他網路)自儲存與輸入資料相關之資料的一或多個遠程電腦或器件接收。一或多個遠程電腦/器件可對遠程儲存之資料進行分析，隨後將分析結果作為輸入資料發送至電腦300。或者，遠程儲存之資料可未經任何遠程分析按照遠程儲存之原樣發送至電腦300。另外，輸入資料可由電腦300之使用者使用可作為電腦300之組件併入的許多輸入介面(例如輸入介面340)之任一者直接接收。

本文所述之各種輸出資料(包括前列腺癌風險機率及/或前列腺腺體體積之輸出資料)可以可視方式提供於直接連接至電腦300之輸出器件(例如顯示器)上，或輸出資料可提供至經由一或多個有線或無線網路連接至電腦300之遠程安置的輸出器件，因為本發明之實施例在此方面不受限制。除使用視覺顯示以外，本文所述之輸出資料可以其他或替代性方式提供。舉例而言，電腦300或提供輸出資料之遠程電腦可包括一或多個輸出介面，包括(但不限於)揚聲器及振動輸出介面，用於提供輸出示值。

應瞭解，雖然電腦300在圖3中作為單個器件來說明，但在一些

實施例中，電腦300可包含複數個經通信耦接以執行本文所述之一些或所有功能之器件，且電腦300僅為根據本發明之實施例可使用之電腦的一個說明性實施例。舉例而言，在一些實施例中，電腦300可整合於圖5中所示之系統中及/或與該系統電子通信。

如上所述，在一些實施例中，電腦300可包括於網路環境中，其中使用本文所述之一或多種技術將用於確定前列腺癌機率及/或前列腺腺體體積之有關一或多個血液標記之資訊自外部來源發送至電腦300進行分析。根據本發明一些實施例之說明性網路環境400展示於圖4中。在網路環境400中，電腦300經由網路410連接至偵測器420。如以上所討論，網路410可為任何合適類型之有線或無線網路，且可包括一或多個區域網路(LAN)或廣域網路(WAN)，諸如網際網路。

偵測器420可經組態以測定一或多個血液標記之值，用於根據本文所述之一或多種技術確定前列腺癌機率及/或前列腺腺體體積。雖然偵測器420在圖4中作為單個偵測器來說明，但應瞭解，偵測器420可以多個偵測器形式來實施，其中每一偵測器經組態以根據本文所述之一或多種技術測定一或多個所用血液標記值。以下更詳細地提供偵測器及偵測系統之其他實例(例如圖12)。

在一些實施例中，可儲存與偵測器420測定之血液標記之值對應的資訊，隨後發送該等值至電腦300。在該等實施例中，與該等值對應之資訊可局部儲存於通信耦接至偵測器420之局部儲存器430中及/或儲存於網路連接之中央儲存器440中。因此，當根據本文所述之一或多種技術由電腦300接收與血液標記對應之值時，應瞭解至少一些值可直接自偵測器420或已儲存該等值之一或多個儲存器件(例如局部儲存器430、中央儲存器440)接收，因為實施例不受自何處接收該等值之限制。

其他系統及組件

如本文所述，在一些實施例中，系統可包括與分析儀電子通信的經程式化以評估邏輯回歸模型之處理器或電腦，用於測定前列腺癌相關事件之機率(例如前列腺癌風險及/或前列腺腺體體積)。分析儀可經調適及配置以測定一或多個輸入邏輯回歸模型中之血液標記特徵。在一些實施例中，分析儀為微流體樣品分析儀；舉例而言，該分析儀可經調適及配置以測定微流體器件/卡匣中所處理之樣品。然而，應瞭解亦可使用其他類型之分析儀(例如，用於微孔ELISA型分析之分析儀)，且本文所述之系統在此方面不受限制。

在一組實施例中，該系統之實例包括微流體樣品分析儀，該微流體樣品分析儀包含外殼及該外殼中經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣的開口，其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接，從而偵測該外殼內之卡匣的組件。分析儀亦可包括位於外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對卡匣中之至少一個微流體通道加壓，從而使樣品通過至少一個微流體通道。光學系統位於該外殼內，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開之偵測器，其中該光源經組態以在卡匣插入樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量。該系統亦可包括與外殼相聯的使用者介面以便輸入至少個體年齡及/或輸入線性回歸模型中之其他資訊。

在某些實施例中，處理器與(或經調適與)微流體樣品分析儀電子通信。在一些情況下，處理器位於分析儀之外殼內。然而，在其他實施例中，處理器不包括在分析儀之外殼內，但可如本文所述由電子構件存取。處理器經程式化可至少部分基於自至少一個偵測器所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體 σ

前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

確定個體前列腺癌相關事件之機率的方法可包括例如提供微流體樣品分析儀。微流體樣品分析儀可包含外殼及該外殼中經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣的開口，其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接，從而偵測該外殼內之卡匣的組件。分析儀可進一步包括位於外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對卡匣中之至少一個微流體通道加壓，從而使樣品通過至少一個微流體通道。光學系統位於該外殼內，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開之偵測器，其中該光源經組態以在卡匣插入樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量。分析儀亦可包括與外殼相聯之使用者介面以便輸入至少個體年齡。該方法可涉及使用微流體樣品分析儀測定複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括fPSA值、iPSA值、tPSA值及視情況存在之hK2值。該方法亦可涉及使用至少一個處理器，至少部分基於資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

在一組實施例中，系統之另一實例包括一種器件(例如微流體卡匣)，該器件包含含有第一結合搭配物之第一分析區及含有第二結合搭配物之第二分析區。第一結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA中之至少一者結合，且第二結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA

中之至少另一者結合。在一些實施例中，該器件包括第三分析區，該第三分析區包括適合於與fPSA、iPSA及tPSA之第三者結合的第三結合搭配物。該器件視情況可包括第四分析區，該第四分析區包括適合於與hK2結合之第四結合搭配物。該系統包括與第一及第二分析區相聯之偵測器，及處理器，該處理器經程式化以至少部分基於自該偵測器所接收之資訊評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率。評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

用該系統確定前列腺癌相關事件之機率的方法可包括例如以下行為：將樣品引入器件(例如微流體卡匣)中，該器件包含含有第一結合搭配物之第一分析區及含有第二結合搭配物之第二分析區，其中該第一結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA中之至少一者結合，且其中該第二結合搭配物適合於與fPSA、iPSA及tPSA中之至少另一者結合。在一些實施例中，該器件包括第三分析區，該第三分析區包括適合於與fPSA、iPSA及tPSA之第三者結合的第三結合搭配物。該器件視情況可包括第四分析區，該第四分析區包括適合於與hK2結合之第四結合搭配物。該方法可涉及使來自樣品之fPSA、iPSA及/或tPSA之任一者在第一及第二分析區與至少第一及/或第二結合搭配物結合，且使用與第一及第二分析區相關聯的一或多個偵測器測定fPSA、iPSA及/或tPSA之特徵。該方法涉及輸入fPSA、iPSA及/或tPSA之特徵至處理器中，該處理器經程式化可至少部分基於自至少一個偵測器所接收之資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個

變數之每一者以產生所調整之變數值，及計算該等所調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。因此，可確定前列腺癌相關事件之機率。

在某些實施例中，提供用於測定血液標記(例如fPSA、iPSA、tPSA及/或hK2)之器件。在一些情況下，該器件可允許例如在單個卡匣上同時測定血液標記。該器件可包括微流體系統，該微流體系統包含包括至少一個入口及一個出口之第一微流體通道，儲存於該第一微流體通道中之第一試劑，及覆蓋該第一微流體通道入口之封口及覆蓋該第一微流體通道出口之封口以便該第一試劑儲存於該第一微流體通道中。該器件可進一步包括第二微流體通道，該第二微流體通道包括至少一個入口及一個出口、第一分析區、第二分析區及第三分析區。各分析區可包括抗iPSA特異性捕捉抗體、抗fPSA特異性捕捉抗體及抗tPSA特異性捕捉抗體(及視情況存在之hK2特異性捕捉抗體)中之一者。第一、第二及第三分析區中之一或多者可與第二微流體通道流體連通。該器件亦包括可連接至微流體系統之流體連接器，其中該流體連接器包含流體路徑，該流體路徑包括流體路徑入口及流體路徑出口，其中在連接後，該流體路徑入口連接至該第一微流體通道出口以使該流體路徑與該第一微流體通道之間流體連通，且該流體路徑出口連接至該第二微流體通道之入口以使該流體路徑與該第二微流體通道之間流體連通。該第一及第二微流體通道在未經由該流體連接器連接的情況下彼此並未流體連通。該器件可視情況包括與結合於抗PSA之抗體共軛的金屬膠體來源。

在涉及本文所述之器件的一些實施例中，第一、第二及第三分析區中之至少兩者(或至少三者)與第二微流體通道流體連通。在某些情況下，第一、第二及第三(及視情況存在之第四)分析區各與第二微

流體通道流體連通。在一些情況下，第一分析區與第二微流體通道流體連通，且第二分析區與第三微流體通道流體連通。如本文所述，第二及第三分析區(以及第二及第三微流體通道)可例如在同一基板層上或在不同基板層上形成。另外，在一些實施例中，第三分析區與第四微流體通道流體連通。如本文所述，第三及第四分析區(以及第三及第四微流體通道)可例如在同一基板層上或在不同基板層上形成。在一些情況下，第一、第二及第三(及視情況存在之第四)分析區各在不同基板層中形成。在其他實施例中，第四分析區(其可包括例如抗hK2特異性捕捉抗體)在與包括第一、第二及第三分析區中之至少一者的基板層不同的基板層中形成。在一些該等實施例中，第一、第二及第三分析區在同一基板層中形成。

不考慮分析區是否在不同基板層或同一基板層中形成，在一些實施例中，試劑可儲存且密封於第一、第二及/或第三(及視情況存在之第四)分析區中，例如在使用器件之前。試劑可包括例如抗iPSA特異性捕捉抗體、抗fPSA特異性捕捉抗體及抗tPSA特異性捕捉抗體(及視情況存在之hK2特異性捕捉抗體)。在器件使用後(例如在流體連接器連接至微流體系統後)，第一微流體通道可經置放與第一、第二及第三(及視情況選用之第四)分析區之一或多者流體連通。舉例而言，流體連接器可在連接至微流體系統後連接至第二、第三及/或第四微流體通道之一或多個入口。器件組態之實例更詳細地描述於下文。

在本文所述之某些器件中，分析涉及使用偵測抗體識別iPSA、fPSA、tPSA及hK2中不止一者。舉例而言，偵測抗體可識別PSA及hK2，且隨後阻斷劑可用於干擾PSA，使得僅偵測到hK2。舉例而言，在一個特定實施例中，分析區可包括抗hK2捕捉抗體(其亦可捕捉例如5-10% tPSA，且如本文所述在使用之前可儲存於分析區中)，以及阻斷tPSA之阻斷劑抗體。抗hK2偵測抗體(其亦可偵測tPSA)可用於

偵測結合hK2之量。不同分析區可包括例如捕捉fPSA及tPSA之抗tPSA捕捉抗體(其可如本文所述，在使用之前儲存於分析區中)。可使用兩種不同偵測抗體進行偵測，例如具有一個波長之螢光標籤的抗tPSA偵測抗體及具有不同波長之螢光標籤的抗fPSA偵測抗體。不同分析區可包括例如抗fPSA捕捉抗體及視情況存在之抗iPSA捕捉抗體。可使用兩種不同偵測抗體進行偵測，例如具有一個波長之螢光標籤的抗fPSA偵測抗體及具有不同波長之螢光標籤的抗iPSA偵測抗體。

然而，在其他實施例中，特異性捕捉抗體可用於物質之偵測。如本文所述，各特異性捕捉抗體可位於不同分析區中。有利的是，使用特異性捕捉抗體及/或捕捉抗體位於不同分析區可允許使用相同偵測抗體偵測各種物質。在一些該等實施例中，可使用相同波長測定各種物質。其可允許使用簡化的偵測器及/或光學組件進行偵測。舉例而言，在一些實施例中，偵測涉及可在特定波長下測定不透明材料在不同分析區之積聚，如下文更詳細地描述。

舉例而言，在一組實施例中，抗iPSA特異性捕捉抗體、抗fPSA特異性捕捉抗體及抗tPSA特異性捕捉抗體(及視情況存在之hK2特異性捕捉抗體)可如本文所述，視情況連同陰性及陽性對照物一起包括於不同分析區中。可使用偵測抗體(諸如金標記之抗PSA及抗hK2抗體)偵測iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之每一者。然而，在其他實施例中，可使用金標記之抗體之混合物進行偵測，諸如金標記之抗hK2抗體、金標記之抗PSA抗體及/或金標記之抗iPSA抗體。在該系統中，可使用相同波長測定各種物質，且此舉可允許使用簡化的偵測器及/或光學部件進行偵測。

現描述可與本文中所提供之實施例組合使用的特定系統、器件及分析儀之實例。

圖5展示一組實施例之微流體系統及可包括之各種組件的方塊圖

510。微流體系統可包括例如與一或多個組件可操作相聯之卡匣520，該一或多個組件諸如流體流動源540，諸如泵(例如用於將一或多種流體引入卡匣中及/或用於控制流體流動速率)；視情況存在之流體流動源540，諸如可經組態以施加正壓力或真空兩者之任一者的泵或真空裝置(例如用於移動/移除卡匣內/來自卡匣之一或多種流體及/或用於控制流體流動速率)；閥門系統528(例如用於致動一或多個閥)；偵測系統534(例如用於偵測一或多種流體及/或過程)；及/或溫度調節系統541(例如加熱及/或冷卻卡匣之一或多個區)。該等組件可在微流體器件外部或內部，且可視情況包括控制組件或組件系統之一或多個處理器。在某些實施例中，一或多個該等組件及/或處理器與經組態以處理及/或分析卡匣中所含之樣品的樣品分析儀547相聯。處理器可視情況經程式化以評估如本文所述之線性回歸模型。

一般而言，如本文中所用，組件與一或多個其他組件「可操作相聯」表明該等組件彼此直接連接、在彼此未連接或附接的情況下彼此直接實體接觸、或彼此未直接連接或彼此未直接接觸但機械、電(包括經由電磁信號穿過空間傳輸)或流體互連(例如經由通道，諸如管道)，以便促使或允許組件如此關聯，從而執行其預定功能。

圖5中所說明性展示之組件以及其他視情況選用之組件(諸如本文所述之彼等組件)可與控制系統550可操作相聯。在一些實施例中，控制系統可藉由使用微流體系統中所發生之一或多個事件的反饋，用於控制流體及/或進行品質控制。舉例而言，控制系統可經組態以接收一或多個組件之輸入信號、計算及/或控制各種參數、比較一或多個信號或信號圖案與控制系統中預程式化之信號、及/或發送信號至一或多個組件以流體流動及/或控制微流體系統之操作。控制系統亦可視情況與其他組件相聯，諸如使用者介面554、識別系統556、外部通信單元558(例如USB)及/或其他組件，如下文更詳細地描述。

卡匣(例如微流體器件)520中之用於執行所需分析之通道及/或組件可具有任何合適組態。在一組實施例中，卡匣520包含可用於進行化學及/或生物反應(例如免疫分析)之儲存試劑，例如，如下文更詳細地描述。卡匣可包括例如視情況存在之試劑入口562，其與視情況存在之試劑儲存區564流體連通。儲存區可包括例如一或多個通道及/或儲集器，在一些實施例中，該一或多個通道及/或儲集器可用流體(例如液體及氣體，包括不混溶試劑，諸如試劑溶液及洗液，視情況由不混溶流體分開，如本文中更詳細地描述)部分或完全填充。卡匣亦可包括視情況存在之樣品或試劑裝載區566，諸如可用於使試劑儲存區564與視情況存在之分析區568連接的流體連接器。可包括用於偵測樣品組分之一或多個區(例如分析區)之分析區可與視情況存在之廢料區570流體連通且耦接至出口572。在一些情況下，該等及其他器件特徵可在卡匣之不同組件或層上或內部形成，如本文中更詳細地描述。因此，應瞭解，卡匣可包括單個組件或在使用期間附接之多個組件，諸如本文所述之物件與附接流體連接器之組合。在一組實施例中，流體可沿圖式中所示之箭頭方向流動。該等及其他組件之進一步描述及實例提供於本文中。

在一些實施例中，卡匣之區段571及577在樣品引入卡匣之前彼此未流體連通。在一些情況下，區段571及577在第一次使用卡匣之前彼此未流體連通，其中在第一次使用時，使區段彼此流體連通。然而，在其他實施例中，區段571及577在第一次使用之前及/或樣品引入卡匣之前彼此流體連通。卡匣之其他組態亦為可能的。

如圖5所說明之例示性實施例中所示，一或多個流體流動源540(諸如泵及/或真空裝置或其他壓力控制系統)、閥門系統528、偵測系統534、溫度調節系統541及/或其他組件可與試劑入口562、試劑儲存區564、樣品或試劑裝載區566、反應區568、廢料區570、出口572及/

或卡匣520之其他區中之一或多者可操作相聯。卡匣之一或多個區中過程或事件之偵測可產生可傳輸至控制系統550之信號或信號圖案。基於控制系統所接收之信號，此反饋可用於操控微流體器件之此等區中每一者內及/或之間的流體，諸如藉由控制泵、真空裝置、閥門系統、偵測系統、溫度調節系統及/或其他組件中之一或多者。

轉向圖6，說明微流體樣品分析儀600之一個實施例。如圖6之例示性實施例中所示，分析儀包括外殼601，外殼601經組態以覆蓋或保持分析儀之組件，該等組件更詳細地論述於下文。外殼中之開口620經組態以接收卡匣520。如下文更詳細地陳述，分析儀600亦可包括位於外殼內之使用者介面650，使用者介面650經組態以便使用者輸入資訊至樣品分析儀中。在此特定實施例中，使用者介面650包括觸控螢幕，但如下文所論述，使用者介面可以不同方式組態。

在一些實施例中，分析儀可包括流體流動源(例如真空系統)，經組態以對卡匣加壓；識別讀取器，經組態以讀取與卡匣相關之資訊；及機械子系統，包括經組態以與卡匣連接從而偵測外殼內之卡匣的組件。如上所述，外殼中之開口經組態以接收卡匣。開口620可經組態呈長槽狀。開口可以此方式經組態以接收實質上卡狀匣。應瞭解，在其他實施例中，開口可以不同方式成形及組態，因為本發明不受此限制。

如上所述，微流體樣品分析儀600可經組態以接收多種類型之卡匣520 (例如微流體器件)。圖7至11F說明與分析儀600一起使用之卡匣520的各種例示性實施例。如所示，卡匣可實質上呈卡狀(亦即與卡片鑰匙類似)，具有實質上硬板狀結構。

卡匣520可經組態以包括流體連接器720，流體連接器720可搭扣至卡匣一端。在某些實施例中，流體連接器可用於將一或多種流體(例如樣品或試劑)引入卡匣。

在一組實施例中，流體連接器用以在第一次使用期間使卡匣之兩個(或兩個以上)通道流體連接，該等通道在第一次使用之前未連接。舉例而言，在第一次使用卡匣之前，卡匣可包括兩個未流體連通之通道。在某些情況下，非連接通道可為有利的，諸如每一通道儲存不同試劑。舉例而言，第一通道可用於儲存乾燥試劑且第二通道可用於儲存濕潤試劑。具有實體上彼此分離之通道可增強每一通道中所儲存試劑之長期穩定性，例如防止以乾燥形式儲存之試劑被以濕潤形式儲存之試劑所產生的水分潮濕。在第一次使用時，通道可經由流體連接器連接以使卡匣之通道之間流體連通。舉例而言，流體連接器可刺入覆蓋卡匣入口及/或出口之封口以使流體連接器插入卡匣中。

如本文中所用，「在第一次使用卡匣之前」意指在市售後由指定使用者第一次使用卡匣之前的時間。第一次使用可包括由使用者操縱器件所需之任何步驟。舉例而言，第一次使用可涉及以下一或多個步驟，諸如刺入密封入口以將試劑引入卡匣、連接兩個或兩個以上通道以促使通道之間流體連通、在分析樣品之前準備器件(例如將試劑裝載至器件中)、將樣品裝載於器件上、在器件之一個區中準備樣品、與樣品進行反應、偵測樣品等。在本上下文中，第一次使用不包括由卡匣製造商採用之製造或其他製備性或品質控制步驟。一般熟習此項技術者充分瞭解第一次使用在本上下文中之含義，且能夠易於確定本發明之卡匣是否已經歷或未經歷第一次使用。在一組實施例中，本發明之卡匣在第一次使用後(例如在分析完成後)可拋棄，且在第一次使用該等器件時尤其明顯，因為在第一次使用後使用該等器件(例如用於進行第二分析)通常根本不可行。

如圖8所說明之例示性實施例中所示，流體連接器720可包括實質上U形通道722或具有任何其他合適形狀之通道，該通道可在連接至卡匣之前容納流體及/或試劑(例如流體樣品及/或一或多種偵測抗

體)。通道722可置於形成連接器720之兩個殼體組件之間。在一些實施例中，在流體連接器連接至卡匣之前，流體連接器可用於收集患者樣品。舉例而言，可使用刺血針或其他合適之儀器獲得手指血液樣品，隨後可用流體連接器720收集且藉由毛細管作用裝入通道722。在其他實施例中，流體連接器720可經組態以刺入患者手指以將樣品收集於通道722中。在某些實施例中，流體連接器720在連接至卡匣之前不含樣品(或試劑)，但在連接後僅允許卡匣之兩個或兩個以上通道之間流體連通。在一個實施例中，使用毛細管形成U形通道。流體連接器亦可包括其他通道組態，且在一些實施例中，可包括一個以上可彼此流體連接或不連接的通道。

圖9-11F更詳細地說明卡匣520之各種例示性實施例。如圖9之裝配分解圖說明性所示，卡匣520可包括卡匣體704，卡匣體704包括至少一個經組態以接收樣品或試劑且可供樣品或試劑流動通過之通道706。卡匣體704亦可包括閘鎖708，閘鎖708置於一端且與流體連接器對準元件702連鎖扣合。

卡匣520亦可包括頂部覆蓋物710及底部覆蓋物712，頂部覆蓋物710及底部覆蓋物712可例如由透明材料製成。在一些實施例中，覆蓋物可呈生物相容性黏著劑形式且可由例如聚合物(例如聚乙烯(PE)、環狀烯烴共聚物(COC)、聚氯乙烯(PVC))或無機材料製成。在一些情況下，一或多個覆蓋物呈黏著膜(例如膠帶)形式。在一些應用中，選擇覆蓋物之材料及尺寸以使得覆蓋物實質上不透水蒸汽。在其他實施例中，覆蓋物可無黏著性，但可藉由直接施加熱量、雷射能或超音波能而熱結合至微流體基質。可使用一或多個覆蓋物密封(例如藉由將黏著劑置於入口及/或出口上)卡匣之通道的任何入口及/或出口。在一些情況下，覆蓋物實質上將一或多種所儲存之試劑密封於卡匣中。

如圖所示，卡匣體704可包括一或多個耦接至卡匣體704中之通

道706的埠714。此等埠714可經組態以與流體連接器720中之實質上U形通道722對準，此時流體連接器720耦接至卡匣520，從而使卡匣體704中之通道706與流體連接器720中之通道722流體連接。在某些實施例中，實質上U形通道722亦可流體連接至通道707，從而耦接通道706及707。如所示，覆蓋物716可提供於埠714上且覆蓋物716可經組態以分塊或以其他方式打開(例如藉由連接器720或藉由其他構件)，從而流體連接兩個通道706及722。另外，可提供覆蓋物718覆蓋卡匣體704中之埠719(例如真空埠)。如下文進一步詳細闡述，埠719可經組態以使流體流動源540與通道706流體連接，從而使樣品通過卡匣。埠719上之覆蓋物718可經組態以被刺穿或以其他方式打開，使通道706與流體流動源540流體連接。

卡匣體704可視情況包括液體圍阻區，例如廢料區，包括吸收材料717(例如廢料吸收墊)。在一些實施例中，液體圍阻區包括捕獲卡匣中流動的一或多種液體之區，同時允許卡匣中之氣體或其他流體通過該區。在一些實施例中，其可藉由將一或多種吸收材料置放於液體圍阻區以便吸收液體來實現。此組態可用於自流流移除氣泡及/或用於分離疏水性液體與親水性液體。在某些實施例中，液體圍阻區防止液體通過該區。在一些該等情況中，液體圍阻區可藉由捕獲卡匣中之實質上所有液體而充當廢料區，從而防止液體流出卡匣(例如同時允許氣體自卡匣出口逸出)。舉例而言，在卡匣中之樣品及/或試劑已在樣品分析期間通過通道706後，廢料區可用於儲存樣品及/或試劑。當卡匣用作診斷工具時，此等及其他配置可為有用的，因為液體圍阻區可防止使用者暴露於卡匣中可能有害的流體。

圖10中所示之卡匣520的示意圖展示一個實施例，其中卡匣520包括第一通道706及與該第一通道706隔開的第二通道707。在一個實施例中，通道706、707之最大橫截面尺寸介於約50微米至約500微米

之範圍內，但可使用其他通道尺寸及組態，如下文更詳細地描述。

第一通道706可包括一或多個用於分析樣品之分析區709。舉例而言，在一個說明性實施例中，通道706包括在樣品分析期間所用之四個分析區709（例如串聯或並聯連接）。如本文中所述，每一分析區可適合於偵測iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2中之一或多者。

在某些實施例中，一或多個分析區呈曲流區(例如涉及曲流通道之區)形式。曲流區可例如由至少0.25 mm²、至少0.5 mm²、至少0.75 mm²或至少1.0 mm²之面積來界定，其中該曲流區面積之至少25%、50%或75%包含光學偵測途徑。可量測穿過曲流區之一個以上鄰近區段之單個信號的偵測器可鄰近於曲流區置放。在一些情況下，通道706與串聯連接的至少兩個曲流區流體連接。

如本文中所述，在第一次使用卡匣之前，第一通道706及/或第二通道707可用於儲存用於處理及分析樣品之一或多種試劑(例如iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之捕捉抗體)。在一些實施例中，乾燥試劑儲存於卡匣之一個通道或區段中且濕潤試劑儲存於卡匣之第二通道或區段中。或者，卡匣之兩個隔開的區段或通道可含有乾燥試劑及/或濕潤試劑。試劑可以液體、氣體、凝膠、複數個粒子或膜形式儲存及/或處置。試劑可置放於卡匣之任何合適部分，包括(但不限於)通道中、儲集器中、表面上、及膜中或膜上，其可視情況為試劑儲存區之一部分。試劑可以任何合適方式與卡匣(或卡匣之組件)相聯。舉例而言，試劑可經交聯(例如共價或離子方式)、吸收或吸附(物理吸附)於卡匣內之表面上。在一個特定實施例中，通道之全部或一部分(例如流體連接器之流體路徑或卡匣之通道)用抗凝劑(例如肝素)塗佈。在一些情況下，在第一次使用之前及/或在將樣品引入卡匣之前，液體被含在卡匣之通道或儲集器內。

在一些實施例中，所儲存之試劑可包括以線性次序安置之流體

塞，以便在使用期間，隨著流體流動至分析區，以預定序列遞送該等試劑。經設計以進行分析之卡匣例如可串聯包括沖洗流體、經標記之抗體流體、沖洗流體及擴增流體，所有流體均儲存在其中。當儲存流體時，該等流體可藉由實質上不混溶的分離流體(例如氣體，諸如空氣)而保持分離，以便在接觸時彼此正常反應之流體試劑可儲存在公共通道中。

試劑可在卡匣中儲存不同的時間量。舉例而言，試劑可儲存1小時以上、6小時以上、12小時以上、1天以上、1週以上、1個月以上、3個月以上、6個月以上、1年以上或2年以上。為延長儲存時間，可視情況以合適方式處理卡匣。舉例而言，含有儲存試劑之卡匣可經真空密封、在黑暗環境中儲存、及/或在低溫下儲存(例如低於0°C)。儲存時間長度視一或多種因素而定，諸如所用特定試劑、所儲存試劑之形式(例如濕潤或乾燥)、形成基板及覆蓋層所用之尺寸及材料、黏著基板及覆蓋層之方法、及如何整體處理或儲存卡匣。將試劑(例如液體或乾燥試劑)儲存於通道中可涉及在第一次使用之前或在器件包裝期間密封通道之入口及出口。

如圖10及11A-11F中所示之例示性實施例所說明，通道706及707可彼此未流體連通，直至流體連接器720耦接至卡匣520為止。換言之，在一些實施例中，兩個通道在第一次使用之前及/或在樣品引入卡匣之前彼此未流體連通。詳言之，如所說明，連接器720之實質上U形通道722可使第一通道706與第二通道707流體連接，以使得第二通道707中之試劑可通過U形通道522且選擇性進入第一通道706中之分析區709中。在其他實施例中，兩個通道706及707在第一次使用之前及/或在樣品引入卡匣之前彼此流體連通，但流體連接器在第一次使用時進一步連接兩個通道(例如形成閉環系統)。

在一些實施例中，本文所述之卡匣可包括另一微流體通道，但

該等卡匣不限於微流體系統且可與其他類型之流體系統有關。微流體卡匣、器件、裝置或系統可包括例如至少一個流體通道，該流體通道具有小於1 mm之最大橫截面尺寸及至少3:1之長度與最大橫截面尺寸之比率。

通道之橫截面尺寸(例如直徑)係垂直於流體流動方向量測。本文所述卡匣之組件中的大多數流體通道具有小於2 mm之最大橫截面尺寸，且在一些情況下，小於1 mm。在一組實施例中，卡匣之所有流體通道為微流體通道或具有至多2 mm或1 mm之最大橫截面尺寸。在另一組實施例中，通道之最大橫截面尺寸小於500微米、小於200微米、小於100微米、小於50微米或小於25微米。在一些情況下，可選擇通道之尺寸以使得流體可自由流過物件或基板。亦可選擇通道之尺寸以例如使通道中之流體具有特定容積流率或線性流率。當然，通道數目及通道形狀可藉由一般熟習此項技術者已知的任何合適方法來改變。在一些情況下，可使用一個以上通道或毛細管。

通道可包括物件(例如卡匣)上或內部之至少部分引導流體流動之特徵。通道可具有任何合適之橫截面形狀(圓形、橢圓形、三角形、不規則性、正方形或矩形、或其類似形狀)且可經覆蓋或未經覆蓋。在完全覆蓋的實施例中，通道之至少一部分可具有完全封閉的橫截面，或整個通道除其入口及出口之外可沿其整個長度完全封閉。通道亦可具有至少2:1、更通常至少3:1、5:1或10:1或大於10:1之縱橫比(長度與平均橫截面尺寸之比率)。

本文所述之卡匣可包括位於卡匣之一或兩側(或卡匣基板層)之通道或通道區段。在一些情況下，通道形成於卡匣之表面中。通道區段可藉由通過卡匣之中間通道連接。在一些實施例中，在由最終使用者第一次使用之前，通道區段用於將試劑儲存於器件中。通道區段之特殊幾何形狀及通道區段在卡匣內之位置可使流體試劑在未混合的情況

下、甚至在卡匣之日常操作期間(諸如在卡匣運送期間)及在卡匣經受物理衝擊或振動時儲存較長時間。

在某些實施例中，卡匣包括在卡匣之與一連串流體通道相反的一側上製造之光學元件。「光學元件」用於指形成或安置於物件或卡匣上或內部之特徵，相對於不存在該元件時入射於物件或卡匣上之光，該特徵經提供且用於改變入射電磁輻射之方向(例如經由折射或反射)、焦點、極化及/或其他性質。舉例而言，光學元件可包含形成或安置於卡匣內部或上之透鏡(例如凹透鏡或凸透鏡)、鏡子、光柵、凹槽或其他特徵。然而，本身不存在獨特特徵之卡匣不會構成光學元件，即使與卡匣相互作用時可改變入射光之一或多種性質。光學元件可引導入射光通過卡匣，使得大部分光分散離開卡匣之特定區域，諸如流體通道之間的中間部分。藉由減少入射於此等中間部分上之光的量，可在使用某些光學偵測系統時減少偵測信號中之雜訊的量。在一些實施例中，光學元件包含形成於卡匣表面上或內部之三角形凹槽。可選擇三角形凹槽的拔模角(draft angle)以使得垂直於卡匣表面之入射光以某一角度改變方向，此視外部介質(例如空氣)及卡匣材料之折射率而定。在一些實施例中，一或多個光學元件安置在分析區之曲流區的相鄰區段之間。

卡匣或其一部分可由適合於形成通道或其他組件之任何材料製造。材料之非限制性實例包括聚合物(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚(二甲基矽氧烷)、PVC、PTFE、PET及環烯烴共聚物)、玻璃、石英及矽。形成卡匣及任何關聯組件(例如覆蓋物)之材料可為堅硬的或可撓性的。一般熟習此項技術者可容易地基於以下因素選擇合適材料，例如材料剛性、對通過材料之流體的惰性(例如不被該流體降解)、材料在特定器件之使用溫度下的穩固性、材料之透明度/不透光性(例如在紫外光及可見光區)、及/或用於在材

料製造特徵之方法。舉例而言，對於注射成型或其他擠出物件，所用材料可包括熱塑性材料(例如聚丙烯、聚碳酸酯、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、耐綸6)、彈性體(例如聚異戊二烯、異丁烯-異戊二烯、腈、氯丁橡膠、乙烯-丙烯、海波綸、聚矽氧)、熱固性材料(例如環氧化物、不飽和聚酯、酚醛樹脂)或其組合。如下文更詳細地描述，包括兩個或兩個以上組件或層之卡匣可以不同材料形成，使得組件適合每一組件之主要功能，例如基於上文及此處所述之彼等因素。

在一些實施例中，選擇卡匣及/或覆蓋物之材料及尺寸(例如厚度)以使其實質上不透水蒸汽。舉例而言，經設計以儲存一或多種流體之卡匣在第一次使用之前可包括包含已知提供高蒸汽障壁之材料(諸如金屬箔、某些聚合物、某些陶瓷及其組合)的覆蓋物。下文提供具有低水蒸汽滲透性之材料的實例。在其它情況下，至少部分基於卡匣之形狀及/或組態來選擇材料。舉例而言，某些材料可用於形成平面器件，而其他材料更適合於形成彎曲或不規則形狀的器件。

在一些情況下，卡匣包含兩種或兩種以上材料之組合，諸如上文列舉之材料。舉例而言，卡匣之通道可用聚苯乙烯或其他聚合物(例如藉由注射成型)形成且生物相容性膠帶可用於密封通道。生物相容性膠帶或可撓性材料可包括已知改善蒸汽障壁性質之材料(例如金屬箔、聚合物或已知具有高蒸汽障壁之其他材料)，且可視情況藉由刺穿或剝離膠帶允許接近入口及出口。多種方法可用於密封微流體通道或通道之一部分，或接合器件之多層，包括(但不限於)使用黏著劑、使用膠帶、膠黏、黏結、層壓材料、或藉由機械方法(例如夾緊、鎖扣機構等)。

在一些情況下，卡匣包含兩個或兩個以上各別組件(例如層或卡匣)安裝在一起之組合。在卡匣之不同組件上或內部可包括獨立通道網(諸如圖5之區段571及577)，該等通道網在第一次使用之前可視情

況包括儲存於其中之試劑。各別組件可安裝在一起或藉由任何合適方法(諸如藉由本文所述之方法)彼此以其他方式相聯，例如形成單個(複合)卡匣。在一些實施例中，兩個或兩個以上通道網置於卡匣之不同組件或層中且在第一次使用前未流體連接，但在第一次使用時流體連接，例如藉由使用流體連接器而流體連接。在其他實施例中，兩個或兩個以上通道網在第一次使用前流體連接。

有利的是，形成複合卡匣之每一不同組件或層可視組件或層之設計功能而個別定製。舉例而言，在一組實施例中，複合卡匣之一個組件可經定製用於儲存濕潤試劑。在一些該等實施例中，該組件可用具有相對較低蒸汽滲透性之材料形成。或者或另外，例如視流體的儲存量而定，可使得卡匣儲存區的橫截面尺寸大於不用於儲存液體之其他組件的通道或區。用於形成卡匣之材料可與適於形成較大橫截面尺寸之製造技術相容。相比之下，在一些實施例中，可經定製用於偵測分析物之第二組件可包括具有較小橫截面尺寸之通道部分。對於給定體積之流體，較小橫截面尺寸可為有用的，例如在某些實施例中，使通道中流動之流體與結合於通道表面之分析物接觸時間更長。或者或另外，第二組件之通道部分的表面粗糙度(例如增加偵測期間之信號雜訊比)低於另一組件之通道部分。在某些實施例中，第二組件通道部分之較小橫截面尺寸或較低表面粗糙度可能需要與形成卡匣之不同組件所用不同的特定製造技術或製造工具。此外，在一些特定實施例中，第二組件所用之材料可針對蛋白質附著及偵測經充分表徵。因此，宜在卡匣之不同組件上形成用於不同目的之不同通道部分，接著可接合在一起，隨後由指定使用者使用。下文提供其他優勢、組件特徵及實例。

圖11B-11E展示一種器件，可包括經組合形成單個卡匣之多個組件或層520B及520C。如此等說明性實施例所示，組件520B可包括第

一面 521A 及第二面 521B。組件 520C 可包括第一面 522A 及第二面 522B。在一些實施例中，本文所述之器件組件或部件(諸如通道或其他實體)可在組件第一面處、上方或內部、組件第二面處、上方或內部及/或穿過組件形成。舉例而言，如圖 11C 說明性展示，組件 520C 可包括具有入口及出口之通道 706，且可用第一材料形成。通道 706 可具有如本文中所述之任何合適組態且可包括例如一或多個試劑儲存區、分析區、液體圍阻區、混合區及其類似區。在一些實施例中，未形成貫穿組件 520B 之整個厚度的通道 706。亦即，可在組件一面處或內部形成通道。通道 706 可視情況由如本文中所述之覆蓋物，諸如膠帶(未展示)、卡匣之另一組件或層、或其他合適組件封閉。在其他實施例中，形成貫穿組件 520B 之整個厚度的通道 706 且在卡匣之兩面需要覆蓋物來封閉通道。如本文中所述，不同層或組件可包括用於測定樣品內之物質的不同分析區。舉例而言，iPSA、fPSA、tPSA 及/或 hK2 之捕捉抗體可置於不同分析區中、視情況置於卡匣之不同組件或層(諸如展示之組件或層)中。

組件 520B 可包括具有入口及出口之通道 707 且可用第二材料形成，該第二材料可與第一材料相同或不同。通道 707 亦可具有如本文中所述之任何合適組態，且可或可不貫穿組件 520C 之整個厚度形成。通道 707 可由一或多種覆蓋物封閉。在一些情況下，覆蓋物不為包括一或多個流體通道之組件，諸如組件 520C。舉例而言，覆蓋物可為生物相容性膠帶或置於組件 520B 及 520C 之間的其他表面。在其他實施例中，通道 707 可實質上由組件 520C 封閉。亦即，當組件 520B 及 520C 彼此直接相鄰置放時，組件 520C 之表面 522A 可形成通道 707 之一部分。

如圖 11D 及 11E 說明性展示，組件 520B 及 520C 可實質上平坦且可彼此上下疊置。然而，形成卡匣之兩個或兩個以上組件通常可相對於

彼此以任何合適之組態置放。在一些情況下，組件彼此相鄰置放(例如並排、彼此上下疊置)。第一組件可完全重疊或組件之僅一部分可彼此重疊。舉例而言，如圖11D及11E說明性展示，組件520C可比組件520B延伸得更遠，使得組件520C之一部分不被組件520B重疊或覆蓋。在一些情況下，當組件520C為實質上透明的且需要光穿過組件之一部分(例如反應區、分析區或偵測區)時，且當組件520B不透明或透明度小於組件520C時，此組態可為有利的。

此外，第一及第二組件可包括任何合適的形狀及/或組態。舉例而言，在一些實施例中，第一組件包括與第二組件之特徵互補的特徵，以便在第一與第二組件之間形成非流體連接。舉例而言，互補特徵在裝配期間可有助於第一組件與第二組件對準。

在一些實施例中，第一及第二組件彼此可連成整體。如本文中所述，當提及兩個或兩個以上物件時，術語「連成整體」意指物件在正常使用過程中未彼此分離，例如不可人工分離；分離需要至少使用工具，及/或對至少一個組件造成破壞，例如斷裂、剝離或分離經由黏著劑或工具固定在一起之組件。連成整體之組件在正常使用過程中可彼此不可逆地附接。舉例而言，組件520B及520C可藉由使用黏著劑或藉由其他黏結方法連成整體。在其他實施例中，卡匣之兩個或兩個以上組件可彼此可逆地附接。

如本文中所述，在一些實施例中，形成複合卡匣之至少第一組件及第二組件可用不同材料形成。系統可經設計以使得第一組件包括有助於或增強第一組件之一或多種功能之第一材料。舉例而言，若第一組件係經設計成在使用者第一次使用之前儲存液體試劑(例如儲存在組件之通道中)(例如至少一天、一週、一個月或一年)，則可選擇具有相對較低蒸汽滲透性之第一材料，以便減少所儲存液體隨時間之蒸發量。然而應瞭解，在一些實施例中，相同材料可用於卡匣之多個組

件(例如層)。舉例而言，卡匣之第一及第二組件可用具有低水蒸汽滲透性之材料形成。

在某些實施例中，卡匣之第一及第二組件具有不同的光學透明度。舉例而言，第一組件可實質上不透明，且第二組件可實質上透明。實質上透明的組件可適用於光學偵測該組件內所含之樣品或分析物。

在一組實施例中，形成卡匣組件(例如第一或第二組件)所用之材料對於波長在400 nm與800 nm之間的光(例如可見光區中之光)具有大於90%之光學透射率。可量測厚度為例如約2 mm(或在其他實施例中，約1 mm或約0.1 mm)之材料的光學透射率。在一些情況下，對於波長在400 nm與800 nm之間的光，光學透射率大於80%、大於85%、大於88%、大於92%、大於94%或大於96%。器件之另一組件可用對於波長在400 nm與800 nm之間之光具有小於96%、小於94%、小於92%、小於90%、小於85%、小於80%、小於50%、小於30%或小於10%光學透射率之材料形成。

如本文中所述，在一些實施例中，在使用者第一次使用之前，卡匣之第一組件的通道與卡匣之第二組件的通道未流體連通。舉例而言，即使在兩個組件配對後，如圖11D說明性展示，通道706及707彼此未流體連通。然而，卡匣可進一步包括其他部件或組件，例如流體連接器對準元件702 (圖11E)，該等其他部件或組件可附接於第一組件520B及/或第二組件520C或卡匣之其他部分。如本文中所述，流體連接器對準元件可經組態以接收流體連接器720並與其配對，該流體連接器可分別使第一組件之通道706與第二組件之通道707之間流體連通。舉例而言，流體連接器可包括流體路徑(包括流體路徑入口及流體路徑出口)，其中該流體路徑入口可與通道706之出口流體連通且該流體路徑出口可與通道707之入口流體連接(或反之亦然)。流體連接

器之流體路徑可具有適用於連接通道之任何長度(例如至少1 cm、至少2 cm、至少3 cm、至少5 cm)。流體連接器隨同卡匣一起可為套組的一部分，且經包裝以使得流體連接器未使通道706與707流體連接。

流體連接器相對於卡匣或卡匣之組件可具有任何合適之組態。如圖11E說明性展示，在流體連接器與卡匣連接後，流體連接器可置於組件(例如組件520B)之相對於另一組件(例如組件520C)的一面。在其他實施例中，流體連接器可位於卡匣之兩個組件之間。舉例而言，流體連接器可為位於卡匣之兩個組件之間(例如夾在之間)的組件或層。其他組態亦為可能的。

雖然本文中之大部分描述係針對具有一或多個包括通道網之組件或層的卡匣，但在其他實施例中，卡匣可包括2個以上、3個以上或4個以上該等組件或層。舉例而言，如圖11F說明性展示，卡匣可包括組件520B、520C、520D及520E，各包括至少一個通道或通道網。在一些情況下，一或多個組件(例如2個、3個或所有組件)之通道在第一次使用之前可未流體連接，但在第一次使用時可例如藉由使用流體連接器來流體連接。在其他實施例中，一或多個組件(例如2個、3個或所有組件)之通道在第一次使用之前流體連接。

如本文中所述，卡匣之每一組件或層可經設計以具有與卡匣之另一組件功能不同的特定功能。在其他實施例中，兩個或兩個以上組件可具有相同功能。舉例而言，如圖11F之說明性實施例中所示，組件520C、520D及520E之每一者可具有串聯連接的一個或多個分析區709。在流體連接器722連接至複合卡匣後，樣品(或多個樣品)之一部分可引入組件520C、520D及520E之每一者的通道網中進行多個分析。舉例而言，每一分析區可包括一或多個用於偵測iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之一或多者的結合搭配物(例如iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之捕捉抗體)。如本文中所述，在一些實施例中，使用特異性捕捉

抗體及/或在不同分析區分離捕捉抗體可允許使用相同偵測抗體偵測每一種物質。在一些該等實施例中，可使用相同波長測定每一種物質。其可允許使用簡化的偵測器及/或光學組件進行偵測。舉例而言，在一些實施例中，偵測涉及可在特定波長下測定不透明材料在不同分析區之積聚。

在一些實施例中，卡匣之至少第一及第二組件可為用於測定特定化學或生物條件之器件或套組的一部分。器件或套組可包括例如以第一材料製成之包含第一通道的第一組件，該第一通道包括入口、出口及第一入口與出口之間具有大於200微米之橫截面尺寸的至少一個部分。器件或套組亦可包括以第二材料製成之包含第二通道的第二組件，該第二通道包括入口、出口及第二入口與出口之間具有小於200微米之橫截面尺寸的至少一個部分。在一些情況下，包裝器件或套組，使得第一及第二組件彼此連接。舉例而言，第一及第二組件可彼此連成整體。在其他實施例中，第一及第二組件彼此可逆地附接。器件或套組可進一步包括用於第一及第二通道流體連接之流體連接器，該流體連接器包含流體路徑，流體路徑包括流體路徑入口及流體路徑出口，其中該流體路徑入口可與第一通道之出口流體連接且該流體路徑出口可與第二通道之入口流體連接。在一些實施例中，包裝器件或套組，使得流體連接器在包裝中未使第一及第二通道流體連接。在指定使用者第一次使用器件時，可使用流體連接器使第一及第二通道彼此流體連通。

本文所述之卡匣可具有適用於進行分析(諸如化學及/或生物反應或其他過程)之任何體積。卡匣之整個體積包括例如任何試劑儲存區、分析區、液體圍阻區、廢料區以及任何流體連接器、及與其關聯之流體通道。在一些實施例中，使用少量試劑及樣品且流體器件之整個體積為例如小於10 mL、5 mL、1 mL、500 μ L、250 μ L、100 μ L、 $\leq$

50 μL 、25 μL 、10 μL 、5 μL 或1 μL 。

本文所述之卡匣可為便攜式的且在一些實施例中，為手持式的。卡匣之長度及/或寬度可例如小於或等於20 cm、15 cm、10 cm、8 cm、6 cm或5 cm。卡匣之厚度可例如小於或等於5 cm、3 cm、2 cm、1 cm、8 mm、5 mm、3 mm、2 mm或1 mm。有利的是，便攜式器件可適用於定點照護配置(point-of-care settings)。

應瞭解，本文所述之卡匣及其相應組件具例示性且卡匣及組件之其他組態及/或類型可與本文所述之系統及方法一起使用。

本文所述之方法及系統可涉及多種不同類型之分析且可用於測定多種不同樣品。在一些情況下，分析涉及化學及/或生物反應。在一些實施例中，化學及/或生物反應涉及結合。不同類型之結合可發生在本文所述之卡匣中。結合可涉及相應分子對(例如結合搭配物)之間顯示出相互親和力或結合力之相互作用，通常為特異性或非特異性結合或相互作用，包括生物化學、生理學及/或藥物相互作用。生物結合定義為分子對(例如結合搭配物)之間存在的一類相互作用，該等分子包括蛋白質、核酸、醣蛋白、碳水化合物、激素及其類似物。特定實例包括抗體/抗原、抗體片段/抗原、抗體/半抗原、抗體片段/半抗原、酶/受質、酶/抑制劑、酶/輔因子、結合蛋白/受質、載體蛋白/受質、凝集素/碳水化合物、受體/激素、受體/效應因子、核酸互補股、蛋白質/核酸抑制劑/誘導劑、配位體/細胞表面受體、病毒/配位體等。結合亦可發生在蛋白質或其他組分與細胞之間。此外，本文所述之器件可用於其他流體分析(其可能或可能不涉及結合及/或反應)，諸如偵測組分、濃度等。

在一些情況下，在卡匣中可發生非均相反應(或分析)；例如，結合搭配物可與通道表面締合，且互補結合搭配物可存在於液相中。亦可進行其他固相分析，其涉及蛋白質或其他生物分子(例如DNA、

RNA、碳水化合物)或非天然存在之分子之間的親和反應。可在卡匣中進行之典型反應的非限制性實例包括化學反應、酶促反應、基於免疫之反應(例如抗原-抗體)及基於細胞之反應。

典型樣品流體包括生理流體，諸如人類或動物全血、血清、血漿、精液、眼淚、尿液、汗液、唾液、腦脊髓液、陰道分泌物；用於研究之活體外流體或環境流體，諸如疑由分析物污染之水性液體。

在一些實施例中，可用於測定樣品分析物之一或多種試劑(例如待測定分析物之結合搭配物)在第一次使用之前儲存於卡匣之通道或腔室中以便進行特異性測試或分析。在分析抗原的情況下，相應抗體或適體可為與微流體通道表面締合之結合搭配物。若抗體為分析物，則適當抗原或適體可為與表面締合之結合搭配物。在測定疾病病狀時，將抗原安置於表面上及測試個體中已產生之抗體可為較佳的。應瞭解，當本文中提及抗體時，抗體片段可與抗體組合使用或代替抗體使用。

在一些實施例中，卡匣經調適及配置以進行分析，該分析涉及在微流體通道區上積聚不透明材料、將該區暴露於光及測定光穿過不透明材料之透射率。不透明材料可包括干擾一或多個波長之光之透射率的物質。不透明材料不僅折射光，而且藉由例如吸收或反射光來減少穿過材料之透射量。不同的不透明材料或不同量之不透明材料可使得照射不透明材料之光的透射率小於例如90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或1%。不透明材料之實例包括金屬(例如元素金屬)之分子層、陶瓷層、聚合物層及不透明物質(例如染料)層。在一些情況下，不透明材料可為可無電沈積之金屬。此等金屬可包括例如銀、銅、鎳、鈷、鈮及鉑。

在通道中形成之不透明材料可包括一起形成不透明層之一系列非連續獨立粒子，但在一個實施例中，為呈現大體平坦形狀的連續材

料。不透明材料可具有例如大於或等於1微米、大於或等於5微米、大於10微米、大於或等於25微米、或大於或等於50微米之尺寸(例如寬度或長度)。在一些情況下，不透明材料延伸跨越含有不透明材料之通道(例如分析區)之寬度。不透明層可具有例如小於或等於10微米、小於或等於5微米、小於或等於1微米、小於或等於100奈米或小於或等於10奈米之厚度。即使在此等較小厚度下，亦可獲得可偵測的透射率變化。與不形成不透明層之技術相比，不透明層可增加分析靈敏性。

在一組實施例中，本文所述之卡匣用於進行免疫分析(例如用於測定tPSA、iPSA、fPSA及/或hK2)，且視情況使用銀增強信號放大。在該免疫分析中，在分析區傳遞含有欲偵測之血液標記的樣品後，可在血液標記與相應結合搭配物之間發生結合。在使用之前可視情況儲存於器件通道中之一或多種試劑可隨後流經此結合配對複合物。所儲存之試劑之一可包括含有結合於欲偵測之抗原之一或多種金屬膠體的溶液。舉例而言，可使用金標記之抗體(諸如抗PSA及抗hK2抗體)偵測iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之每一者。在另一實施例中，可使用金標記之抗體之混合物進行偵測，諸如金標記之抗hK2抗體、金標記之抗PSA抗體及/或金標記之抗iPSA抗體。該等試劑可例如在使用之前儲存於卡匣中。金屬膠體可提供用於在一或多個分析區之表面上沈積不透明材料(諸如金屬(例如銀))層的催化表面。金屬層可藉由使用兩組分系統來形成：金屬前驅體(例如銀鹽之溶液)及還原劑(例如氫醌、氯代氫醌、連苯三酚、米吐爾(metol)、4-胺基苯酚及菲尼酮(phenidone))，其在使用之前可視情況儲存於不同通道中。

當向系統施加正壓差或負壓差時，可將銀鹽及還原性溶液混合(例如在通道交叉點處合併)，且隨後流經分析區。因此，若分析區中發生抗體-抗原結合，則由於存在與抗體-抗原複合物締合之催化性金

屬膠體，故金屬前驅體溶液流經該區可導致不透明層(諸如銀層)形成。不透明層可包括干擾一或多個波長之光之透射率的物質。在通道中形成之不透明層可用光學方法偵測，例如藉由量測與不包括抗體或抗原之一部分區域相比穿過一部分分析區(例如螺旋形通道區)之透光率減小。或者，隨著膜在分析區中形成，可藉由量測透光率隨時間之變化來獲得信號。與不形成不透明層之技術相比，不透明層可增加分析靈敏性。另外，產生光信號(例如吸光度、螢光、輝光或閃光型化學發光、電化學發光)、電信號(例如由無電過程形成之金屬結構的電阻或電導率)或磁信號(例如磁性珠粒)之各種放大化學反應可用於偵測器偵測信號。

各種類型之流體可與本文所述之卡匣一起使用。如本文所述，流體可在第一次使用時引入卡匣中，及/或在第一次使用之前儲存在卡匣內。流體包括諸如溶劑、溶液及懸浮液之液體。流體亦包括氣體及氣體混合物。當卡匣中含有多種流體時，流體可由較佳實質上不混溶於前兩種流體每一者中之另一流體分開。舉例而言，若通道含有兩種不同水溶液，則第三流體之分離塞(separation plug)可實質上不混溶於兩種水溶液中。當水溶液欲保持分離時，可用作隔離物之實質上不混溶流體可包括氣體(諸如空氣或氮氣)或實質上與水性流體不混溶的疏水性流體。亦可基於流體與相鄰流體之反應性選擇流體。舉例而言，諸如氮氣之惰性氣體可用於一些實施例中且可有助於保藏及/或穩定任何相鄰流體。用於分離水溶液之實質上不混溶液體的實例為全氟萘烷。亦可基於其他因素選擇隔離流體，包括隔離流體對相鄰流體塞表面張力可具有的任何影響。可較佳使任何流體塞內之表面張力最大，以促進流體塞在不同環境條件(諸如震動、衝擊及溫度變化)下保持單一連續單元形式。隔離流體對將供應流體之分析區亦可呈惰性。舉例而言，若分析區包括生物結合搭配物，則諸如空氣或氮氣之隔離

流體對結合搭配物可具有很小的影響或無影響。使用氣體(例如空氣)作為隔離流體亦可在流體器件之通道內提供膨脹空間，以便器件中所含之液體將由於變化，諸如溫度(包括冷凍)或壓力變動而膨脹或收縮。

微流體樣品分析儀可包括流體流動源(例如壓力控制系統)，該流體流動源可與通道706、707、722流體連接來對通道加壓以使樣品及/或其他試劑通過通道。詳言之，流體流動源可經組態以使樣品及/或試劑首先自實質上U形通道722移至第一通道706中。流體流動源亦可用以使第二通道707中之試劑通過實質上U形通道722且進入第一通道706中。在樣品及試劑通過分析區709且經分析後，流體流動源540可經組態以使流體移至卡匣之吸收材料717中。在一個實施例中，流體流動源為真空系統。然而應瞭解，可使用其他流體流動源，諸如閥、泵及/或其他組件。

如本文所述，在一些實施例中，真空源可用於驅動流體流動。真空源可包括泵，諸如電磁操作型隔膜泵。在其他實施例中，可經由使用其他類型之泵或流體流動源驅動/控制流體流動。舉例而言，在一個實施例中，可使用注射泵藉由向外拉注射器柱塞而形成真空。在其他實施例中，向卡匣之一或多個入口施加正壓力來提供流體流動源。

在一些實施例中，當跨越卡匣之入口及出口施加實質上恆定的非零壓降(亦即 ΔP)時，發生流體流動。在一組實施例中，當跨越卡匣之入口及出口施加實質上恆定的非零壓降(亦即 ΔP)時，進行整個分析。實質上恆定的非零壓降可例如藉由在入口處施加正壓力或在出口處施加減壓(例如真空)來實現。在一些情況下，當不發生流體流動時，實質上恆定的非零壓降主要藉由毛細管力及/或不使用致動閥(例如不改變卡匣流體路徑通道之橫截面積)來實現。在一些實施例中，

在整個分析基本上在卡匣中進行時，實質上恆定的非零壓降可分別跨越例如分析區入口(其可連接至流體連接器)及分析區下游出口(例如液體圍阻區之下游出口)而存在。

在一個實施例中，真空源經組態以使通道加壓至約-60kPa (約2/3大氣壓)。在另一實施例中，真空源經組態以使通道加壓至約-30kPa。在某些實施例中，真空源經組態以使通道加壓至例如-100kPa至-70kPa、-70kPa至-50kPa、-50kPa至-20kPa、或-20kPa至-1kPa。

在卡匣置於分析儀內後，流體流動源可耦接至卡匣以確保液密連接。如上所述，卡匣可包括經組態以使通道706及通道707(若流體連接至706)與流體流動源耦接之埠。在一個實施例中，密封件或O形環置於埠周圍且線性螺線管可置於O形環上方以便按壓O形環且使O形環密封卡匣體。舉例而言，如圖11A所說明之例示性實施例中所示，除埠719之外，可存在兩個排氣埠715及混合埠713。各埠與歧管之間的介面可為獨立的(例如歧管內可不存在流體連接)。

在一個實施例中，當啟動流體流動源時，可對卡匣中之通道706、707加壓(例如至約-30kPa)，將通道內之流體(流體樣品與試劑)驅向出口。在包括排氣埠715及混合埠713之一個實施例中，首先可打開經由歧管連接至埠713之排氣閥，使得混合埠713下游之所有試劑向出口移動，但不使混合埠713上游之試劑移動。在關閉排氣閥後，混合埠713上游之試劑向混合埠移動且隨後移至出口。舉例而言，流體可連續儲存於混合埠上游通道中，且在關閉沿著通道安置之排氣閥後，流體可繼續向通道出口流動。在一些情況下，流體可儲存於各別相交通道中，且在關閉排氣閥後，流體將一起向交會點流動。此組實施例可用於例如在流體匯流時使流體可控制地混合。流體之傳遞時機及傳遞體積可例如藉由排氣閥致動之時機來控制。

有利的是，可操作排氣閥而不使排氣閥所操作之微流體通道橫

截面收縮，而使用先前技術之某些閥可發生收縮。該操作方式可有效防止閥滲漏。此外，由於可使用排氣閥，因此本文所述之一些系統及方法不需要使用某些內閥，該等內閥可能因例如其費用高、製造複雜、易碎性、與混合氣體及液體系統之相容性有限、及/或微流體系統之不可靠性而有問題。

應瞭解，雖然描述排氣閥，但其他類型之閥門機構可與本文所述之系統及方法一起使用。可與閥可操作性關聯之閥門機構的非限制性實例包括隔膜閥、球閥、閘閥、蝶形閥、球形閥、針形閥、夾管閥、提昇閥或夾管閥。閥門機構可由任何合適的構件(包括螺線管、發動機)、藉由手動、藉由電子致動、或藉由液壓/氣壓來致動。

如前文所提及，卡匣中之所有液體(樣品及試劑)可移入包括吸收材料717之液體圍阻區中。在一個實施例中，吸收材料僅吸收液體，使得氣體可經由出口流出卡匣。

多種測定(例如量測、定量、偵測及鑑定)技術可用於例如分析樣品組分或與本文所述之微流體系統或卡匣相聯的其他組分或條件。測定技術可包括基於光學之技術，諸如光透射、光吸收、光散射、光反射及視覺技術。測定技術亦可包括發光技術，諸如光致發光(例如螢光)、化學發光、生物發光及/或電化學發光。在其他實施例中，測定技術可量測電導率或電阻。因此，分析儀可經組態以包括該等及其他合適之偵測系統。

不同光學偵測技術提供用於測定反應(例如分析)結果之許多選項。在一些實施例中，透射率或吸光度之量測意謂光可在與光源發射的相同波長下偵測。雖然光源可為以單一波長發射之窄帶光源，但由於多種不透明材料可有效阻斷寬範圍之波長，因此光源亦可為發射多種波長之寬光譜光源。在一些實施例中，系統可使用最少光學器件(例如簡化的光學偵測器)進行操作。舉例而言，測定器件可不含光電

倍增器，可不含波長選擇器，諸如光柵、稜鏡或濾光器，可不含引導或聚焦光之器件，諸如準直儀(columnator)，或可不含放大光學系統(例如透鏡)。消除或減少此等特徵可使得器件不太昂貴、更穩固。

圖12說明可置於分析儀外殼中之例示性光學系統800。如此實施例中說明性展示，光學系統包括至少一個第一光源882及與該第一光源隔開之偵測器884。第一光源882可經組態以在卡匣插入分析儀中時，使光通過卡匣之第一分析區。第一偵測器884可置於第一光源882對面，以便偵測通過卡匣520之第一分析區之光的量。應瞭解，在其他實施例中，光源及偵測器的數目可變化，因為本發明不受此限制。如上所述，卡匣520可包括複數個分析區709，且卡匣520可置於分析儀內，使得各分析區與光源及相應偵測器對準。在一些實施例中，光源包括可有助於將來自光源之光引向卡匣分析區內之特定區的光學孔。

在一個實施例中，光源為發光二極體(LED)或雷射二極體。舉例而言，可使用在654 nm發射之InGaAlP紅色半導體雷射二極體。亦可使用其他光源。光源可置於巢套或外殼內。巢套或外殼可包括可有助於校準光之窄孔或薄壁管。光源可置於卡匣插入分析儀中處之上方，使得光源向下照射於卡匣頂面上。光源相對於卡匣之其他合適組態亦為可能的。

應瞭解，光源之波長可變化，因為本發明不受此限制。舉例而言，在一個實施例中，光源之波長為約670 nm，且在另一實施例中，光源之波長為約650 nm。應瞭解，在一個實施例中，各光源之波長可不同，使得卡匣之各分析區接收不同的光波長。然而，在其他實施例中，各光源之波長可相同，使得卡匣之各分析區接收相同的光波長。相同及不同波長之光源的組合亦為可能的。

如所提及，偵測器884可與光源882隔開且位於光源882下方以便

偵測通過卡匣之光的量。在一個實施例中，一或多個偵測器為光偵測器(例如光電二極體)。在某些實施例中，光偵測器可為能夠偵測由光源發射之光的透射率的任何合適器件。一種類型之光偵測器為光學積體電路(IC)，包括在700 nm具有峰值靈敏度之光電二極體、放大器及電壓調節器。偵測器可置於可包括窄孔或薄壁管之巢套或外殼內，以確保偵測器884量測僅來自分析區709中心之光。若光源經脈衝調變，則光偵測器可包括濾光器以移除不具所選頻率之光的影響。當同時偵測多個信號及相鄰信號時，各分析區(例如偵測區)所用之光源可以與其相鄰光源之頻率十分不同的頻率調變。在此組態中，各偵測器可經組態(例如使用軟體)以選擇其屬性光源，藉此避免干涉光形成相鄰光對。

本申請人已認識到透過卡匣分析區之光的量不僅可用於測定有關樣品之資訊，而且可用於測定有關卡匣之流體系統中存在的特定過程之資訊(例如試劑混合、流動速率等)。在一些情況下，穿過區之光的量測值可用作反饋以控制系統中之流體流動。在某些實施例中，可測定卡匣操作中之品質控制或異常。舉例而言，自分析區反饋至控制系統可用於測定微流體系統中已發生的異常，且控制系統可發送信號至一或多個組件，以促使系統全部或部分關閉。因此，可使用本文所述之系統及方法控制微流體系統中進行之過程的品質。

應認識到，澄清液體(諸如水)可允許大量光自光源882透射穿過分析區709且到達偵測器884。與澄清液體存在時相比，分析區709內之空氣可導致較少光透射穿過分析區709，因為較多光可在通道內散射。當血液樣品處於分析區709中時，由於血細胞使光散射且亦由於光吸收，因此可通過偵測器884之光的量顯著減少。在一個實施例中，銀與結合於分析區內之表面的樣品組分締合，且隨著銀在分析區內之累積，透射穿過分析區709的光愈來愈少。

認識到，量測在各偵測器884偵測之光的量使得使用者可在特定時間點測定特定分析區709中存在何種試劑。亦認識到，藉由量測使用各偵測器884偵測之光的量，可量測各分析區709中所沈積之銀的量。此量可對應於在反應期間捕捉之分析物的量，從而可量測樣品中分析物之濃度。

如上所述，本申請人已認識到出於多種品質控制原因，可使用光學系統880。首先，樣品到達分析區所花費之時間可用於測定系統是否存在滲漏或堵塞，其中光學系統偵測通過分析區之光。同樣，當預期樣品具有某一體積(例如約10微升)時，存在與樣品通過通道及分析區相關之預期流動時間。若樣品超出預期流動時間範圍，則可表示進行分析的樣品不足及/或錯誤類型之樣品裝入分析儀中。另外，可基於樣品類型(例如血清、血液、尿液等)確定結果之預期範圍，且若樣品在預期範圍之外，則可為錯誤之指示。

在一個實施例中，分析儀包括置於外殼內之溫度調節系統，該溫度調節系統可經組態以調節分析儀內之溫度。對於特定樣品分析，樣品可能需要保持在特定溫度範圍內。舉例而言，在一個實施例中，需要使分析儀內之溫度維持在約37°C。因此，在一個實施例中，溫度調節系統包括經組態以加熱卡匣之加熱器。在一個實施例中，加熱器為電阻加熱器，可置於分析儀中卡匣所處位置的底面上。在一個實施例中，溫度調節系統亦包括熱敏電阻以量測卡匣之溫度且可提供控制電路以控制溫度。

在一個實施例中，分析儀內空氣之被動流動可用於冷卻分析儀內之空氣(若需要)。可視情況在分析儀中提供風扇來降低分析儀內之溫度。在一些實施例中，溫度調節系統可包括分析儀內之帕爾帖(Peltier)熱電加熱器及/或冷卻器。

在某些實施例中，使用包括一或多個識別符之識別系統且該識

別系統與一或多個與卡匣及/或分析儀相聯之組分或材料相關聯。如下文較詳細地描述，「識別符」本身可「用」有關組分(包括識別符)之資訊「編碼」(亦即攜帶或含有資訊，諸如使用資訊攜帶、儲存、產生或輸送器件，諸如射頻識別(RFID)標籤或條碼)，或本身可不用有關組分之資訊編碼，而是僅與例如電腦或電腦可讀取媒體上之資料庫中所含的資訊(例如有關使用者及/或欲分析樣品之資訊)相關。在後一情形中，該識別符之偵測可觸發自資料庫檢索及使用相關資訊。

「用」有關組分之資訊「編碼」之識別符不一定需要用有關組分之整套資訊編碼。舉例而言，在某些實施例中，識別符可用僅足以能夠唯一識別卡匣之資訊編碼(例如關於序號、零件號等)，而關於卡匣之其他資訊(例如類型、用途(例如分析類型)、所有權、地點、位置、連接性、內容等)可遠程儲存且僅與識別符相關聯。

「有關」卡匣、材料或組件等「之資訊」或「與」卡匣、材料或組件等「相關之資訊」為關於卡匣、材料或組件之識別、位置或地點、或卡匣、材料或組件之內容的識別、位置或地點，且可另外包括關於卡匣、材料、組件或內容之性質、狀態或組成的資訊。「有關」卡匣、材料或組件或其內容「之資訊」或「與」卡匣、材料或組件或其內容「相關之資訊」可包括識別卡匣、材料或組件或其內容且使卡匣、材料、組件或其內容有別於其他者之資訊。舉例而言，「有關」卡匣、材料或組件或其內容「之資訊」或「與」卡匣、材料或組件或其內容「相關之資訊」可指表明以下內容之資訊：卡匣、材料或組件或其內容之類型或實質、其所安置或將安置在何處、其如何或應如何置放、卡匣、材料或組件或其內容之功能或目的、卡匣、材料或組件或其內容如何與系統之其他組件連接、卡匣、材料或組件或其內容之批號、產地、校正資訊、失效期、目的地、製造商或所有權、卡匣中所進行之分析的類型、有關是否已使用/分析卡匣之資訊等。

可在本發明之情形中使用之識別符的非限制性實例尤其包括射頻識別(RFID)標籤、條碼、序號、顏色標籤、螢光或光學標籤(例如使用量子點)、化合物、無線標籤、磁性標籤。

在一個實施例中，識別讀取器為經組態以讀取與卡匣相關之RFID識別符的RFID讀取器。舉例而言，在一個實施例中，分析儀包括經組態以自插入分析儀中之卡匣讀取資訊的RFID模組及天線。在另一實施例中，識別讀取器為經組態以讀取與卡匣相關之條碼的條碼讀取器。在卡匣插入分析儀中後，識別讀取器可自卡匣讀取資訊。卡匣上之識別符可包括一或多種類型之資訊，諸如卡匣類型、欲進行之分析的類型、批號、有關是否已使用/分析卡匣之資訊、及本文所述之其他資訊。讀取器亦可經組態以讀取由一群卡匣提供之資訊，諸如一盒卡匣中之資訊，諸如(但不限於)校正資訊、失效期及關於該批次特定的任何其他資訊。可視情況向使用者顯示所識別之資訊，例如以確認正確的卡匣及/或所進行之類型。

在一些情況下，識別讀取器可經由通信路徑與控制系統整合。識別讀取器與控制系統之間的通信可沿著硬佈線網路發生或可無線傳輸。在一個實施例中，控制系統可經程式化以識別特定識別符(例如與關於卡匣類型、製造商、欲進行之分析等資訊相關之卡匣的特定識別符)，表明卡匣宜連接或插入特定類型之分析儀內。

在一個實施例中，資料庫中含有與預先確定或程式化之資訊相關之卡匣的識別符，該資料庫關於系統或卡匣用於特定目的、使用者或產物、或特定反應條件、樣品類型、試劑、使用者及其類似物。若偵測到不正確的匹配或識別符已無效，則可中斷過程或使系統不可操作直至已通知使用者或使用者確認。

在一些實施例中，來自識別符或與識別符相關之資訊可儲存於例如電腦記憶體中或電腦可讀取媒體上以便將來參考及保存記錄的目的。

的。舉例而言，某些控制系統可採用來自識別符或與識別符相關之資訊來識別具體分析中所用之組件(例如卡匣)或卡匣類型、日期、時間及使用持續時間、使用條件等。可使用該資訊例如以確定分析儀之一或多個組件是否應清潔或置換。控制系統或任何其他合適之系統可視情況由所收集之資訊產生報導，所收集之資訊包括由識別符編碼或與識別符相關之資訊，可用於提供符合監管標準之證明或品質控制之驗證。

亦可使用識別符所編碼或與識別符相關之資訊，以便例如確定與識別符相關之組件(例如卡匣)是否為真實或偽造的。在一些實施例中，確定偽造組件之存在導致系統閉鎖。在一個實例中，識別符可含有唯一識別碼。在此實例中，若偵測到外來或不匹配的識別碼(或無識別碼)，則過程控制軟體或分析儀將不允許系統啟動(例如可使系統失能)。

在某些實施例中，由識別符獲得或與識別符相關之資訊可用於驗證購買卡匣及/或分析儀之消費者或進行生物、化學或藥物製程之消費者的身分。在一些情況下，由識別符獲得或與識別符相關之資訊用作收集資料以便系統故障檢修之過程的一部分。識別符亦可含有以下資訊或與以下資訊相關，尤其諸如批次歷史、裝配過程及儀器配置圖(P及ID)、故障檢修歷史。在一些情況下，系統故障檢修可經由遠程存取或包括使用診斷軟體來實現。

在一個實施例中，分析儀包括使用者介面，使用者介面可置於外殼內且經組態以便使用者將資訊輸入至樣品分析儀中。在一個實施例中，使用者介面為觸控螢幕。

觸控螢幕可經由分析儀之操作、提供分析儀之文本及/或圖解使用說明書來指導使用者。觸控螢幕使用者介面可例如指導使用者將卡匣插入分析儀中。可隨後指導使用者輸入患者姓名或其他患者識別源

/編號至分析儀中(例如年齡、DRE檢查結果等)。應瞭解，可將患者資訊(諸如姓名、出生日期及/或患者ID號)輸入觸控螢幕使用者介面中以便識別患者。觸控螢幕可指示完成樣品分析所剩餘時間的量。觸控螢幕使用者介面可隨後說明樣品分析之結果以及患者姓名或其他識別資訊。

在另一實施例中，使用者介面可以不同方式組態，諸如使用LCD顯示器及單按鈕滾動菜單。在另一實施例中，使用者介面可僅包括啟動按鈕以啓用分析儀。在其他實施例中，各別獨立器件(諸如智慧型手機或移動電腦)之使用者介面可用於與分析儀連接。

上述分析儀可以多種方式使用來處理及分析安置在分析儀內之樣品。在一個特定實施例中，在經組態以與卡匣連接的機械組件指示卡匣正確裝載於分析儀中後，識別讀取器讀取及識別與卡匣相關之資訊。分析儀可經組態以使資訊與控制系統中所儲存之資料比較，確保其具有此特定樣品之校正資訊。在分析儀不具有適當校正資訊的情況下，分析儀可向使用者輸出請求以上傳所需特定資訊。分析儀亦可經組態以審查與卡匣相關之失效期資訊且若失效期已過，則取消分析。

在一個實施例中，在分析儀已確定卡匣可經分析後，流體流動源(諸如真空歧管)可經組態以接觸卡匣，確保真空埠及排氣埠周圍密封不透氣。在一個實施例中，光學系統可採用初始量測獲得參考讀數。在光源啓用及停用的兩種情況下均可採用該等參考讀數。

為開始移動樣品，可啓用真空系統，從而可迅速改變一或多個通道內之壓力(例如減小至約-30kPa)。通道內壓力之此減小可驅使樣品進入通道且穿過分析區709A-709D之每一者(參見圖10)。在樣品到達最終分析區709D後，樣品可繼續流入液體圍阻區717中。

在一組特定實施例中，微流體樣品分析儀用以量測血液樣品中iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之含量。在一些實施例中，可利用三

個、四個、五個、六個或六個以上分析區(例如分析區709A-709D)分析樣品。舉例而言，在第一分析區中，可使用阻斷蛋白(諸如牛血清白蛋白)阻斷通道壁，使得血液樣品中很少或無蛋白質附著於分析區壁(除了一些非特異性結合或許可洗去之外)。此第一分析區可充當陰性對照。

在第二分析區中，通道壁可塗有預先確定之大量前列腺特異性抗原(PSA)以便充當高級或陽性對照。隨著血液樣品通過第二分析區，血液中很少或無PSA蛋白可結合於通道壁。樣品中金共軛之偵測抗體可自流體連接管722內部溶解或可自任何其他合適之地點流出。此等抗體仍可能不與樣品中之PSA結合，且因此其可能結合於通道壁上之PSA以充當高級或陽性對照。

在第三分析區中，通道壁可塗有iPSA之捕捉抗體(例如抗iPSA抗體)，該捕捉抗體可結合於PSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。隨著血液樣品流經第三分析區，血液樣品中之iPSA蛋白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗iPSA抗體。

在第四分析區中，通道壁可塗有fPSA之捕捉抗體(例如抗fPSA抗體)，該捕捉抗體可結合於PSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。隨著血液樣品流經第四分析區，血液樣品中之fPSA蛋白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗fPSA抗體。

在第五分析區中，通道壁可塗有tPSA之捕捉抗體(例如抗tPSA抗體)，該捕捉抗體可結合於PSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。隨著血液樣品流經第五分析區，血液樣品中之tPSA蛋白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗tPSA抗體。

視情況，在第六分析區中，通道壁可塗有hK2之捕捉抗體(例如抗hK2抗體)，該捕捉抗體可結合於蛋白質上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。隨著血液樣品流經第六分析區，血液樣品中之hK2蛋

白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗hK2抗體。

抗PSA及抗hK2之偵測抗體(諸如金標記之抗體)可用於偵測iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之每一者。然而，在其他實施例中，金標記之抗體之混合物(諸如金標記之抗hK2抗體、金標記之抗PSA抗體及/或金標記之抗iPSA抗體)可用於偵測。在一些實施例中，樣品中金共軛之偵測抗體可自流體連接管722內部溶解或可自任何其他合適之地點流出。

在一些情況下，分析區之量測值可不僅用於確定樣品中分析物之濃度，而且亦用作對照。舉例而言，可在擴增早期確立臨限量測值。高於此值(或低於此值)之量測值可指示分析物濃度在分析所需範圍外。此技術可用於識別例如在分析期間是否發生高劑量鉤狀效應(Hook Effect)，亦即此時極高濃度分析物得出較低人工讀數。

在其他實施例中，可提供許多不同分析區，且分析可視情況包括一個以上實際測試樣品之分析區。其他分析區可用於量測其他分析物，以使得系統可使用單個樣品同時進行多路分析。

在一個特定實施例中，10微升血液樣品流經四個分析區花費約八分鐘。當通道內之壓力為約-30kPa時，可計算開始此分析。在此期間，光學系統量測每一分析區之光透射率，且在一個實施例中，此資料可每隔約0.1秒傳輸至控制系統。使用參考值，可使用下式換算此等量測值：

$$\text{透射率} = (I - I_d) / (I_r - I_d) \quad (1)$$

其中：

I = 在指定時間點透射光穿過分析區之強度

I_d = 在光源關閉時，透射光穿過分析區之強度

I_r = 參考強度(亦即在啓用光源時或在分析開始之前通道中僅為空氣時，分析區之透射光強度)

及

$$\text{光密度} = -\log(\text{透射率}) \quad (2)$$

因此，使用此等式可計算分析區之光密度。

圖13為根據一個實施例說明控制系統550 (參見圖12)可如何與多種不同組件可操作相聯之方塊圖900。本文所述之控制系統可以許多方式實施，諸如使用專用硬體或軟體，使用經程式化使用微碼或軟體執行上文列舉之功能的處理器或上述之任何合適組合。控制系統可控制單個分析(例如生物、生物化學或化學反應)或多個(分離或互連)分析之一或多個操作。舉例而言，控制系統可置於分析儀外殼內且可經組態以與識別讀取器、使用者介面、流體流動源、光學系統及/或溫度調節系統通信以便分析卡匣中之樣品。

在一個實施例中，控制系統包括至少兩個處理器，包括控制及監測直接與卡匣連接之所有子系統的即時處理器。在一個實施例中，在特定時間間隔(例如每隔0.1秒)下，此處理器與第二較高階處理器通信且指導分析儀操作(例如確定何時開始分析樣品及解譯結果)，該第二較高階處理器經由使用者介面及/或通信子系統(下述)與使用者通信。在一個實施例中，此兩個處理器之間經由串列通信匯流排進行通信。應瞭解，在另一實施例中，分析儀可僅包括一個處理器或兩個以上處理器，因為本發明不受此限制。

在一個實施例中，分析儀能夠與外部器件連接且可例如包括與一或多個外部通信單元連接之埠。外部通信可例如經由USB通信來實現。舉例而言，如圖13中所示，分析儀可輸出樣品分析結果至USB印表機901或電腦902。另外，由即時處理器產生之資料流可輸出至電腦或USB記憶卡904。在一些實施例中，電腦亦可經由USB連接直接控制分析儀。另外，其他類型之通信選項為可用的，因為本發明在此方面不受限制。舉例而言，乙太網路、藍牙及/或WI-FI與分析儀之通信

可經由處理器建立。

可使用電腦實施之控制系統實施本文所述之計算方法、步驟、模擬、算法、系統及系統元件，諸如下述電腦實施系統之各種實施例。本文所述之方法、步驟、系統及系統元件在其實施中不受限於本文所述之任何特定電腦系統，因為可使用許多其他不同機器。

電腦實施之控制系統可為樣品分析儀之一部分或與樣品分析儀操作性耦聯，且在一些實施例中，如上所述經組態及/或程式化以控制及調節樣品分析儀之操作參數以及分析及計算值。在一些實施例中，電腦實施之控制系統可發送及接收參考信號來設置及/或控制樣品分析儀及視情況存在之其他系統裝置之操作參數。在其他實施例中，電腦實施之系統可與樣品分析儀分開及/或定位於樣品分析儀遠處，且可經組態以經由間接及/或便攜式構件，諸如經由便攜式電子資料儲存器件(諸如磁盤)或經由電腦網路(諸如網際網路或區域內部網路)通信而自一或多個遠程樣品分析儀裝置接收資料。

電腦實施之控制系統可包括若干已知組件及電路，包括處理單元(亦即處理器)、記憶體系統、輸入輸出器件及介面(例如互連機構)以及其他組件，諸如傳輸電路(例如一或多個匯流排)、視訊及音訊資料輸入/輸出(I/O)子系統、專用硬體以及其他組件及電路，如下文更詳細地描述。另外，電腦系統可為多處理器電腦系統或可包括經電腦網路連接之多個電腦。

電腦實施之控制系統可包括處理器，例如市售處理器，諸如可購自Intel之x86、Celeron及Pentium系列處理器、來自AMD及Cyrix之類似器件、可購自Motorola之680X0系列微處理器、來自IBM之PowerPC微處理器及ARM處理器之一。許多其他處理器為可用的，且電腦系統不限於特定處理器。

處理器通常執行稱為操作系統之程式，操作系統實例為

WindowsNT、Windows95或98、Windows 7、Windows 8、UNIX、Linux、DOS、VMS、MacOS及OSX、及iOS，其控制其他電腦程式之執行且提供排程、除錯、輸入/輸出控制、會計、編譯、儲存指派、資料管理及記憶體管理、通信控制及相關服務。處理器及操作系統一起限定以高階程式設計語言編寫之應用程式的電腦平台。電腦實施之控制系統不限於特定電腦平台。

電腦實施之控制系統可包括記憶體系統，記憶體系統通常包括電腦可讀取及可寫入之非揮發性記錄媒體，其實例為磁盤、光盤、快閃記憶體及磁帶。該記錄媒體可為抽取式，例如軟碟、讀/寫CD或記憶卡，或可為永久的，例如硬驅動機。

該記錄媒體儲存通常呈二進制形式(亦即翻譯為1及0之序列的形式)之信號。盤碟(例如磁盤或光盤)具有許多軌道，在軌道上可儲存通常呈二進制形式(亦即翻譯為1及0之序列的形式)的該等信號。該等信號可定義欲由微處理器執行之軟體程式(例如應用程式)或欲由應用程式處理之資訊。

電腦實施之控制系統的記憶體系統亦可包括積體電路記憶體元件，其通常為揮發性隨機存取記憶體，諸如動態隨機存取記憶體(DRAM)或靜態記憶體(SRAM)。在操作中，處理器通常使自非揮發性記錄媒體讀取之程式及資料進入積體電路記憶體元件中，使得由處理器存取程式指令及資料通常比非揮發性記錄媒體更快。

處理器一般根據程式指令操控積體電路記憶體元件內之資料，且接著在處理完成後，將所操控之資料拷貝至非揮發性記錄媒體。已知多種機構用於管理非揮發性記錄媒體與積體電路記憶體元件之間的資料輸送，且與圖13有關的實施上述方法、步驟、系統及系統元件之電腦實施之控制系統並不侷限於此。電腦實施之控制系統不限於特定記憶體系統。

上述該記憶體系統之至少一部分可用於儲存上述一或多個資料結構(例如查找表)或方程式。舉例而言，非揮發性記錄媒體之至少一部分可儲存包括一或多種該等資料結構之資料庫的至少一部分。該資料庫可為多種類型資料庫之任一者，例如檔案系統包括資料編組成由定界符分隔之資料單元的一或多個平坦檔資料結構、資料編組成儲存於表中之資料單元的關連式資料庫、資料編組成作為物件儲存之資料單元的物件導向資料庫、另一類型之資料庫或其任何組合。

電腦實施之控制系統可包括視訊及音訊資料I/O子系統。子系統之音訊部分可包括類比/數位(A/D)轉換器，該轉換器接收類比音訊資訊且將其轉換成數位資訊。可使用已知壓縮系統壓縮數位資訊以儲存於硬盤上以供在另一時間使用。I/O子系統之典型視訊部分可包括此項技術中已知的許多視訊影像壓縮器/解壓縮器。該壓縮器/解壓縮器將類比視訊資訊轉換成經壓縮之數位資訊，且反之亦然。經壓縮之數位資訊可儲存於硬盤上以供在以後的時間使用。

電腦實施之控制系統可包括一或多個輸出器件。輸出器件實例包括陰極射線管(CRT)顯示器、液晶顯示器(LCD)及其他視訊輸出器件、印表機、通信器件(諸如數據機或網路介面)、儲存器件(諸如盤碟或磁帶)及音訊輸出器件(諸如揚聲器)。

電腦實施之控制系統亦可包括一或多個輸入器件。輸入器件實例包括鍵盤、鍵板、軌跡球、滑鼠、筆及輸入板、通信器件(諸如上述)及資料輸入器件(諸如音訊及視訊擷取器件及感測器)。電腦實施之控制系統不限於本文所述之特定輸入或輸出器件。

應瞭解，一或多種任何類型之電腦實施之控制系統可用於實施本文所述之各種實施例。本發明之態樣可在軟體、硬體或韌體或其任何組合中實施。電腦實施之控制系統可包括經專門程式化之專用硬體，例如特殊應用積體電路(ASIC)。該專用硬體可經組態以作為上述

電腦實施之控制系統之一部分或作為獨立組件實施上述一或多種方法、步驟、模擬、算法、系統及系統元件。

電腦實施之控制系統及其組件可使用一或多種合適電腦程式設計語言之任一者而經程式化。該等語言可包括程序程式設計語言，例如C、Pascal、Fortran及BASIC；物件導向式語言，例如C++、Java及Eiffel；及其他語言，諸如劇本式語言或甚至組合語言。

方法、步驟、模擬、算法、系統及系統元件可使用多種合適之程式設計語言中之任一者實施，包括可由該電腦系統執行之程序程式設計語言、物件導向式語言、其他語言及其組合。該等方法、步驟、模擬、算法、系統及系統元件可作為電腦程式之各別模組實施或可作為各別電腦程式個別實施。該等模組及程式可在各別電腦上執行。

個別或組合之該等方法、步驟、模擬、算法、系統及系統元件可作為可觸摸體現為電腦可讀取信號之電腦程式產品在電腦可讀取媒體(例如非揮發性記錄媒體、積體電路記憶體元件或其組合)上實施。對於該方法、步驟、模擬、算法、系統或系統元件之每一者，該電腦程式產品可包含在電腦可讀取媒體上可觸摸體現的定義指令的電腦可讀取信號作為例如一或多種程式之一部分，由於由電腦執行，故此等電腦可讀取信號指示電腦執行方法、步驟、模擬、算法、系統或系統元件。

應瞭解，可形成具有一或多種上述特徵之各種實施例。上述態樣及特徵可以任何合適之組合來使用，因為本發明在此方面不受限制。亦應瞭解，圖式說明可併入各種實施例之各種組件及特徵。為了簡化起見，一些圖式可說明一種以上視情況選用之特徵或組件。然而，本發明不限於圖式中所揭示之特定實施例。應認識到，本發明涵蓋可包括任一圖形中所說明之僅一部分組件的實施例，及/或亦可涵蓋組合多個不同圖形中所說明之組件的實施例。

其他較佳實施例

應理解，本發明之方法可以各種實施例之形式併入，本文中僅揭示其中幾個。熟習此項技術者顯而易知，存在其他實施例且不悖離本發明之精神。因此，所述實施例具說明性且不應視為具限制性。

實例

實例1

研究

已使用統計模型進行總共七項各別研究。該等研究包含總共7,647名PSA升高的男性且2,270名患有癌症，其中五項研究構成外部驗證。另外，該等研究經系統地設計以覆蓋各種各樣的臨床情形。或許最重要的是，一項研究包括自然歷史方法。由於活組織檢查結果為替代終點(surrogate endpoint)——關鍵並非男性是否患有前列腺癌，而是其是否處於將影響其生活的前列腺癌風險中，理想的研究應自患者採血，接著在不存在進一步篩查的情況下追蹤患者幾年以確定前列腺癌結果。吾等已非常幸運地得以進行該研究[Vickers, A.J., 等人, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. 20(2): p. 255-61]。

馬爾默飲食(Malmö Diet)及癌症群組為識別癌症死亡率飲食風險因素之基於大群體之研究的一部分，其中11,063名在瑞典馬爾默市(Malmö, Sweden)生活且出生於1923年至1945年間的男性提供EDTA抗凝結血液樣品1991-1996。經由瑞典癌症登記處查證結果。由2008年分析之存檔血液樣品獲得標記值，此等血液樣品先前已驗證為自所儲存之血液獲得精確激肽釋放素量測值。[Ulmert, D., 等人, *Clin. Chem.*, 2006. 52(2): 第235-9頁]。PSA測試等級極低，幾乎所有個案均進行臨床診斷。因此，該研究追蹤PSA升高之男性的前列腺癌「自然史」。在792名具有3 ng/ml PSA基線的男性中，474名男性隨後在11年的中位追蹤中經診斷患有前列腺癌。就預測任何癌症及晚期癌症(T3₅

或T4期、或轉移性)(確切而言，彼等癌症很可能致死)而言，四種激肽釋放素群組統計模型之預測性辨別明顯高於PSA。如先前研究中所發現，根據模型，約50%男性具有小於20%之前列腺癌風險。吾等根據模型估計每1000名PSA升高之男性僅13名男性的風險<20%，然而在五年內診斷出患有癌症；僅1名男性在診斷時患有晚期癌症。

馬爾默群組證明吾等預測模型之若干重要特徵。第一，其構成外部驗證。第二，其展示模型預測臨床上診斷出之癌症，根據定義不構成過度診斷。第三，研究表明模型遺漏之癌症為視為過度診斷之彼等癌症：吾等活組織檢查研究資料表明該群組歸類為風險低：每1000名男性中約60名男性患有活組織檢查可偵測之癌症；馬爾默群組資料表明其中不到1/4在5年追蹤後將變得臨床上顯而易見。第四，其證明該模型非常強有力地預測很可能縮短男性生命之侵襲性癌症的種類。最後，資料表明臨床使用模型不會在延遲診斷方面導致重要的危害，因為根據模型每1000名男性中僅1名男性具有低前列腺癌風險，但隨後診斷出患有晚期癌症。表2中給出吾等關於吾等模型之研究的概述。

簡言之，吾等初步研究可概述如下：

- 1.血液中之多種激肽釋放素形式(總PSA、游離PSA、完整PSA及hK2)可預測總PSA升高之男性的前列腺活組織檢查結果。
- 2.使用單個訓練集(training set)構建基於四種激肽釋放素之統計預測模型。
- 3.此將新穎標記之資訊與臨床檢驗整合，從而得到預測的癌症機率。
- 4.在構成外部驗證之五項各別研究中，研究組已涉及總計逾7,500名男性，經診斷具有將近2250名癌症患者。
- 5.該模型對前列腺癌具有高辨別率，AUC比基於單獨標準預測因

子(總PSA、年齡及直腸指檢)之統計模型高得多。

6.根據決策分析，與替代性策略(諸如對所有男性進行活組織檢查)相比，使用四種激肽釋放素統計預測模型確定轉診為前列腺活組織檢查將改良臨床結果。

7.該模型在以下不同臨床配置範圍內具有價值：有及無先前篩查；有及無先前活組織檢查；在轉診為活組織檢查之前有及無臨床檢查。

表2.研究概述

群組	描述	樣本量	AUC增加：四種激肽釋放素模型vs. PSA	AUC增加：四種激肽釋放素群組加DRE模型vs. PSA + DRE
哥特堡(Gothenburg)，第1輪	未經篩查的男性	740	任何癌症： 0.832 vs. 0.680 高分級： 0.870 vs. 0.816	任何癌症： 0.836 vs. 0.724 高分級： 0.903 vs. 0.868
哥特堡，後續幾輪	先前進行PSA測試之男性	1241	任何癌症： 0.674 vs. 0.564 高分級： 0.819 vs. 0.658	任何癌症： 0.697 vs. 0.622 高分級： 0.828 vs. 0.717
鹿特丹(Rotterdam)，第1輪	未經篩查的男性	2186	任何癌症： 0.764 vs. 0.637 高分級： 0.825 vs. 0.776	任何癌症： 0.776 vs. 0.695 高分級： 0.837 vs. 0.806
鹿特丹，後續幾輪	先前進行PSA測試之男性	1501	任何癌症： 0.713 vs. 0.557 高分級： 0.793 vs. 0.699	任何癌症： 0.711 vs. 0.585 高分級： 0.798 vs. 0.709
鹿特丹，先前活組織檢查呈陰性	陰性活組織檢查後PSA持續升高	925	未評估	任何癌症： 0.681 vs. 0.584 高分級： 0.873 vs. 0.764
塔恩(Tarn)	在活組織檢查前臨床檢查	262	未評估	任何癌症： 0.782 vs. 0.628 高分級： 0.870 vs. 0.767
馬爾默	未經活組織檢查或篩查之縱向追蹤	792	任何癌症： 0.751 vs. 0.654 晚期癌症*： 0.824 vs. 0.716	未評估

*在診斷時為T3/T4或轉移性

8.對未經篩查之縱向追蹤的存檔男性血液應用模型證明PSA升高但根據統計模型處於低風險之男性在隨後5至10年極不可能患上侵襲性癌症。相反地，臨床上診斷出之侵襲性癌症常見於根據該模型具有高風險之男性中。

用於此實例之說明性模型：

年齡：錄入歲數

tPSA：錄入總PSA (ng/ml)

fPSA：錄入游離PSA (ng/ml)

iPSA：錄入完整PSA (ng/ml)

hK2：錄入hK2 (ng/ml)

若 $tPSA \geq 25$ ，則使用： $L = 0.0733628 \times tPSA - 1.377984$

前列腺癌風險 = $\exp(L) / [1 + \exp(L)]$

若 $tPSA < 25$ ，則使用以下兩個方程式之一，一者併入臨床資訊且另一者沒有：

三次樣條變數確定如下：

Spline1_tPSA

$= - (162 - 4.4503) / (162 - 3) \times (tPSA - 3)^3 + \max(tPSA - 4.4503, 0)^3$

Spline2_tPSA

$= - (162 - 6.4406) / (162 - 3) \times (tPSA - 3)^3 + \max(tPSA - 6.4406, 0)^3$

若 $fPSA < 11.8$ ，則Spline1_fPSA

$= - (11.8 - 0.84) / (11.8 - 0.25) \times (fPSA - 0.25)^3 + \max(fPSA - 0.84, 0)^3$

若 $fPSA > 11.8$ ，則Spline1_fPSA

$= (11.8 - 0.84) \times (0.84 - 0.25) \times (11.8 + 0.84 + 0.25 - 3 \times fPSA)$

若fPSA<11.8，則Spline2_fPSA

$$= - (11.8 - 1.29) / (11.8 - 0.25) \times (fPSA - 0.25)^3 + \max(fPSA - 1.29, 0)^3$$

若fPSA>11.8，則Spline2_fPSA

$$= (11.8 - 1.29) \times (1.29 - 0.25) \times (11.8 + 1.29 + 0.25 - 3 \times fPSA)$$

對於實驗室模型：

定義如下：

$$x1 = 0.0846726 \times tPSA + -.0211959 \times Spline1_tPSA + .0092731 \times Spline2_tPSA$$

$$x2 = -3.717517 \times fPSA - 0.6000171 \times Spline1_fPSA + 0.275367 \times Spline2_fPSA$$

$$x3 = 3.968052 \times iPSA$$

$$x4 = 4.508231 \times hK2$$

則：

$$L = -1.735529 + 0.0172287 \times \text{年齡} + x1 + x2 + x3 + x4$$

$$\text{前列腺癌風險} = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

在無任何臨床資訊時，由此得出前列腺癌風險。吾等假設，若此風險較高，則臨床醫師將向患者提出臨床檢查及直腸指檢。接著，在DRE編碼為0或1的情況下，運行以下模型兩次以得出風險，此分別視DRE是否正常或異常而定。

定義如下：

$$x1 = 0.0637121 \times tPSA - 0.0199247 \times Spline1_PSA + 0.0087081 \times Spline2_tPSA$$

$$x2 = -3.460508 \times fPSA - 0.4361686 \times Spline1_fPSA + 0.1801519 \times Spline2_fPSA$$

$$x3 = 4.014925 \times iPSA$$

$$x_4 = 3.523849 \times hK2$$

若DRE呈陽性，則風險為：

$$L = -1.373544 + 0.9661025 + 0.0070077 \times \text{年齡} + x_1 + x_2 + x_3 + x_4$$

對於DRE陰性：

$$L = -1.373544 + 0.0070077 \times \text{年齡} + x_1 + x_2 + x_3 + x_4$$

確定風險為：

$$\text{前列腺癌風險} = \exp(L) / [1 + \exp(L)]$$

關於再校準：

再校準可用於先前活組織檢查呈陰性之男性，但再校準亦可用於事件率與(先前未篩查的)鹿特丹群組中所觀測之事件率(29%)顯著不同的其他情況。

定義如下：

$$\text{勝率}_{\text{癌症}} = \text{Pr}(\text{癌症}) / (1 - (\text{Pr}(\text{癌症})))$$

$$\text{勝率}_{\text{預測}} = \text{預測的癌症風險} / (1 - \text{預測的癌症風險}), \text{則:}$$

$$\text{貝氏因子} = \text{勝率}_{\text{癌症}} / \text{勝率}_{\text{預測}}$$

$$y_{\text{adj}} = y + \log(\text{貝氏因子})$$

$$\text{再校準之前列腺癌風險} = \exp(y_{\text{adj}}) / [1 + \exp(y_{\text{adj}})]$$

實例2 (預示性)

此為預示性實例，描述使用卡匣及分析儀進行分析以藉由將銀無電沈積於與樣品締合之金粒子上來偵測樣品中之iPSA、fPSA、tPSA及hK2。圖14包括此實例中所用卡匣之微流體系統1500的示意圖。該卡匣具有與圖7中所示之卡匣520類似的形狀。

微流體系統包括分析區1510A-1510F、廢料圍阻區1512及出口1514。分析區包括50微米深、120微米寬及總長175 mm之微流體通道。微流體系統亦包括微流體通道1516及通道分支1518及1520(分別具有入口1519及1521)。通道分支1518及1520為350微米深及500微米

寬。通道1516由子通道1515形成，子通道為350微米深及500微米寬，位於卡匣之交錯面，由具有約500微米直徑的通孔1517連接。雖然圖14展示試劑儲存於卡匣之單面上，但在其他實施例中，試劑儲存於卡匣之兩面上。通道1516總長390 mm，且分支1518及1520各為360 mm長。在密封通道之前，使抗PSA及抗hK2捕獲抗體附著於分析區1510及1511區段中之微流體系統表面，如下文更詳細地描述。

在第一次使用前，微流體系統裝載有卡匣中儲存的液體試劑。使用吸管將一連串7個洗滌塞1523-1529 (水或緩衝液，各約2微升)裝載至使用通孔之通道1516之子通道1515中。每一洗滌塞由空氣塞隔開。使用吸管將含有銀鹽溶液之流體1528經由埠1519裝載至分支通道中。將含有還原性溶液之流體1530經由埠1521裝載至分支通道1520中。所示之每一液體由空氣塞與另一液體隔開。埠1514、1519、1521、1536、1539及1540由可易於移除或刺穿之膠帶密封。照此，使液體在第一次使用之前儲存於微流體系統中。

在第一次使用時，埠1514、1519、1521、1536、1539及1540係由使用者剝落覆蓋埠開口的膠帶而開啓。將含有用膠體金標記之凍乾抗PSA及抗hK2抗體且添加10微升樣品血液(1522)的管1544連接至埠1539及1540。該管為具有圖7所示之形狀及組態之流體連接器的一部分。其在分析區1510與通道1516之間形成流體連接，否則分析區1510及通道1516在第一次使用之前未連接且彼此未流體連通。

將包括微流體系統1500之卡匣插入分析儀之開口中。分析儀之外殼包括置於外殼內且經組態以與卡匣上之凸輪表面嚙合的臂。該臂至少部分延伸至外殼之開口中，因此當卡匣插入開口中時，自開口推開該臂至第二位置，使得卡匣進入開口。在臂與卡匣向內凸輪之表面嚙合後，將卡匣安置且保持在分析儀之外殼內，且彈簧之偏移防止卡匣自分析儀中滑出。分析儀藉由位置感測器感測卡匣之插入。

置於分析儀外殼內之識別讀取器(RFID讀取器)用於讀取卡匣上包括批次識別資訊之RFID標籤。分析儀使用此識別符與分析儀中所儲存之批次資訊(例如校正資訊、卡匣之失效期、驗證卡匣為新及卡匣中欲進行之分析的類型)匹配。提示使用者使用觸控螢幕將有關患者(自其獲取樣品)之資訊輸入分析儀中。在使用者驗證有關卡匣之資訊後，控制系統開始分析。

控制系統包括進行分析之程式化指令。為開始分析，發送信號至控制真空系統的電子設備，真空系統為分析儀之一部分且用於提供流體流動。由螺線管將具有O形環之歧管壓向卡匣表面。歧管上之一個埠(由O形環)密封至卡匣微流體系統之埠1536。歧管上之此埠由管連接至對大氣開放的簡單電磁閥。歧管上之另一真空埠(由O形環)密封至卡匣微流體系統之埠1514。約-30 kPa之真空施加於埠1514。在整個分析中，包括位於埠1540與1514之間的分析區1510的通道具有約-30 kPa之實質上恆定非零壓降。樣品1522沿箭頭538方向流動至分析區1510A-1510H之每一者中。隨著流體流經分析區，樣品1522中之PSA及hK2蛋白由固定於分析區壁上之抗PSA抗體及抗hK2抗體捕捉，如下文更詳細地描述。樣品花費約7-8分鐘通過分析區，隨後剩餘樣品截獲於廢料圍阻區1512中。

開始分析亦涉及控制系統發送信號至光學偵測器以開始偵測，光學偵測器鄰近於分析區1510之每一者安置。與分析區相聯之每一偵測器記錄光穿過分析區通道之透射率。隨著樣品通過每一分析區，產生波峰。由偵測器量測之波峰(及波谷)為(或轉化為)發送至控制系統之信號，控制系統比較量測信號與預程式化至控制系統中之參考信號或值。控制系統包括預程式化之指令表，以便至少部分基於信號/值之比較向微流體系統提供反饋。

在圖14之器件1500的第一分析區1510-A中，此分析區之通道壁

在第一次使用之前(例如在密封器件之前)用阻斷蛋白(牛血清白蛋白)阻斷。血液樣品中很少或無蛋白質附著於分析區1510-A之壁(除了或許一些非特異性結合可洗去之外)。此第一分析區充當陰性對照。

在第二分析區1510-B中，此分析區之通道壁在第一次使用之前(例如在密封器件之前)塗有預先確定的大量前列腺特異性抗原(PSA)以充當高級或陽性對照。隨著血液樣品流經第二分析區1510-B，血液中很少或無PSA蛋白結合於通道壁。樣品中金共軛之信號抗體仍可能不與樣品中之PSA結合，且因此其可能結合於通道壁上之PSA以充當高級或陽性對照。

在第三分析區1510-C中，此分析區之通道壁塗有捕捉抗體抗iPSA抗體，該抗體結合於iPSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。該等壁在第一次使用之前(例如在密封器件之前)經塗佈。隨著血液樣品在使用期間流經第四分析區，血液樣品中之iPSA蛋白以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗iPSA抗體。由於包括iPSA之樣品亦包括與iPSA偶合之金標記之抗iPSA抗體，故分析區壁上捕捉之iPSA形成夾心免疫複合物。

在第四分析區1510-D中，此分析區之通道壁塗有捕捉抗體抗fPSA抗體，該抗體結合於fPSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。該等壁在第一次使用之前(例如在密封器件之前)經塗佈。隨著血液樣品在使用期間流經第四分析區，血液樣品中之fPSA蛋白以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗fPSA抗體。由於包括fPSA之樣品亦包括與fPSA偶合之金標記之抗fPSA抗體，故分析區壁上捕捉之fPSA形成夾心免疫複合物。

在第五分析區1510-E中，此分析區之通道壁塗有捕捉抗體抗tPSA抗體，該抗體結合於tPSA蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。該等壁在第一次使用之前(例如在密封器件之前)經塗佈。 5

隨著血液樣品在使用期間流經第五分析區，血液樣品中之tPSA蛋白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗tPSA抗體。由於包括tPSA之樣品亦包括與tPSA偶合之金標記之抗tPSA抗體，故分析區壁上捕捉之tPSA形成夾心免疫複合物。

雖然可使用金標記之抗iPSA、抗fPSA及抗tPSA抗體，但在其他實施例中，可使用結合於任何PSA蛋白之金標記之抗PSA抗體進行偵測。

第一、第二、第三、第四及第五分析區在單個基板層上形成。第六(1510-F)、第七(1510-G)及第八(1510-H)分析區在另一基板層(1511)上形成。

在第六分析區1510-F中，此分析區之通道壁塗有捕捉抗體抗hK2抗體，該抗體結合於hK2蛋白上與金共軛之信號抗體不同的抗原決定基。該等壁在第一次使用之前(例如在密封器件之前)經塗佈。隨著血液樣品在使用期間流經第六分析區，血液樣品中之hK2蛋白可以與血液中此等蛋白質之濃度成比例的方式結合於抗hK2抗體。由於包括hK2之樣品亦包括與hK2偶合之金標記之抗hK2抗體，故分析區壁上捕捉之hK2形成夾心免疫複合物。

第七分析區1510-G可如上文關於分析區1510-A所述用作陰性對照。第八分析區1510-H可如上文關於分析區1510-B所述用作高級或陽性對照。

第九分析區(未圖示)可視情況用作低級對照。在該實施例中，此分析區之通道壁可在第一次使用之前(例如在密封器件之前)塗有預先確定之少量PSA以充當低級對照。隨著血液樣品流經此分析區，樣品中很少或無PSA蛋白結合於通道壁。樣品中金共軛之信號抗體可結合於通道壁上之PSA以充當低級對照。

洗滌流體1523-1529跟隨樣品沿箭頭1538方向通過分析區1510流

向廢料圍阻區1512。隨著洗滌流體流經分析區，其洗掉剩餘未結合的樣品組分。每一洗滌塞清潔分析區之通道，提供逐步較澈底的清潔。最後的洗滌流體1529 (水)洗掉可與銀鹽(例如氯化物、磷酸鹽、疊氮化物)反應之鹽。

如圖15所說明之曲線圖中所示，當洗滌流體流經分析區時，每一與分析區相聯之偵測器量測波峰及波谷之圖案1620。波谷對應於洗滌塞(其為澄清液且因此提供最大光透射率)。各塞之間的波峰表示各澄清液塞之間的空氣。由於分析包括7個洗滌塞，故曲線圖1600中存在7個波谷及7個波峰。第一波谷1622一般不如其他波谷1624深，因為第一洗滌塞常常捕獲通道中留下之血細胞且因此並非完全澄清的。

最後的空氣波峰1628比先前的波峰長得多，因為後面不存在洗滌塞。當偵測器偵測此空氣波峰之長度時，一或多個信號發送至控制系統，控制系統比較此波峰之時間長度與具有特定長度之預置參考信號或輸入值。若所量測波峰之時間長度與參考信號相比足夠長，則控制系統發送信號至控制排氣閥1536之電子設備以便致動該閥且開始混合流體1528及1530。(注意空氣波峰1628之信號可與指示以下之信號組合：1)波峰強度；2)此波峰隨時間而變之位置，及/或3)指示特定強度之一系列波峰1620已通過的一或多個信號。以此方式，控制系統例如使用信號圖案區分空氣波峰1628與其他長持續時間之波峰，諸如來自樣品之波峰1610。)

再參照圖14，為開始混合，關閉由歧管連接至排氣埠1536之螺線管。由於保持真空且無空氣可經由排氣閥1536進入，故空氣經由埠1519及1521(其為打開的)進入器件。此迫使排氣閥1536上游兩個儲存通道中之兩個流體1528及1530實質上同時移向出口1514。此等試劑在通道交叉點處混合形成具有約 $1 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 之黏度的擴增試劑(反應性銀溶液)。流體1528及1530之體積比率為約1:1。擴增試劑繼續通過下游

儲存通道、通過管1544、通過分析區1510且隨後流入廢料圍阻區1512。在設定量時間(12秒)後，再打開分析儀排氣閥1536，使得空氣流經排氣閥1536(代替排氣埠)。由此在器件上游儲存通道1518及1520中留下一些試劑。此亦產生單個混合擴增試劑塞。排氣閥關閉12秒產生約50 μL 之擴增塞。(代替簡單定時之觸發排氣閥再打開的另一方式為當擴增試劑第一次進入分析區時偵測擴增試劑。)

由於混合擴增試劑僅穩定幾分鐘(一般小於10分鐘)，故混合不到一分鐘後再於分析區1510中使用。擴增試劑為澄清液，因此當其進入分析區時，光學密度處於最低。隨著擴增試劑通過分析區，銀沈積於所捕捉之金粒子上，增加膠體尺寸，從而擴增信號。(如上所述，金粒子可存在於低級及高級陽性對照分析區中，且至一定程度以至PSA及hK2存在於樣品中、存在於測試分析區中。)銀可隨後沈積於已沈積銀之頂部上，使得愈來愈多銀沈積於分析區中。所沈積之銀最終減少光穿過分析區之透射率。透射光之減少與銀之沈積量成比例且可與通道壁上所捕捉之金膠體的量有關。在無銀沈積之分析區(例如陰性對照，或當樣品不含目標蛋白時之測試區)中，光學密度未增加(或增加最小)。在銀沈積顯著之分析區中，光學密度增加圖案之斜率及最終等級較高。分析儀在測試區中擴增期間監測此光學密度之圖案以確定樣品中分析物之濃度。在一個測試版本中，監測擴增之最先三分鐘內之圖案。記錄每一分析區中隨時間而變之光學密度且以圖14中之曲線1640-1647展示。此等曲線對應於分析區中產生之信號。在三分鐘擴增後，分析儀停止測試。不再記錄光學量測值且使歧管脫離器件。

使用電腦(例如在分析儀內)根據曲線確定血液標記(例如iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2)之值(例如濃度)。將值發送至處理器(其與分析儀電子通信)，該處理器經程式化以至少部分基於所接收之值評估邏輯回歸模型(例如，如本文所述)，從而確定患者前列腺癌風險之機

率、所估算前列腺腺體體積之示值及/或患者前列腺癌活組織檢查呈陽性之概率示值。

測試結果顯示於分析儀螢幕上且傳達至印表機、電腦或使用者所選之任何輸出裝置。使用者可自分析儀移除器件且拋棄。樣品及分析所用之所有試劑保留於器件中。分析儀準備用於另一測試。

此預示性實例展示，分析含有iPSA、fPSA、tPSA及/或hK2之樣品可在單個微流體系統中使用控制卡匣中之流體流動之分析儀及藉由使用一或多個量測信號之反饋調節流體流動來進行。此預示性實例亦展示該分析之結果可用於確定患者前列腺癌風險之機率、所估算前列腺腺體體積之示值、及/或患者前列腺癌活組織檢查呈陽性之概率示值。

【符號說明】

110	行爲
120	行爲
130	行爲
210	行爲
212	行爲
214	行爲
216	行爲
218	行爲
220	行爲
300	電腦系統
310	處理器
320	記憶體
330	非揮發性儲存器
340	輸入介面

400	網路環境
410	網路
420	偵測器
430	局部儲存器
440	中央儲存器
510	方塊圖
520	卡匣
528	閥門系統
534	偵測系統
540	流體流動源
541	溫度調節系統
547	樣品分析儀
550	控制系統
554	使用者介面
556	識別系統
558	外部通信單元
562	視情況存在之試劑入口
564	視情況存在之試劑儲存區
566	試劑裝載區
568	視情況存在之分析區
570	視情況存在之廢料區
571	卡匣之區段
572	出口
577	卡匣之區段
600	微流體樣品分析儀
601	外殼

620	開口
650	使用者介面
702	流體連接器對準元件
704	卡匣體
706	通道
707	通道
708	門鎖
709A	分析區
709B	分析區
709C	分析區
709D	分析區
710	頂部覆蓋物
712	底部覆蓋物
713	混合埠
714	耦接至卡匣體704中之通道706的埠
715	排氣埠
716	覆蓋物
717	吸收材料/液體圍阻區
718	覆蓋物
719	埠
720	流體連接器
722	U型通道
800	光學系統
882	第一光源
884	偵測器
900	方塊圖

901	USB印表機
902	電腦
904	USB記憶卡
1500	微流體系統
1510A	分析區
1510B	分析區
1510C	分析區
1510D	分析區
1510E	分析區
1510F	分析區
1511	分析區
1512	廢料圍阻區
1514	出口
1515	子通道
1516	微流體通道
1517	通孔
1518	通道分支
1519	入口
1520	通道分支
1521	入口
1522	樣品血液
1523	洗滌塞/洗滌流體
1524	洗滌塞/洗滌流體
1525	洗滌塞/洗滌流體
1526	洗滌塞/洗滌流體
1527	洗滌塞/洗滌流體

1528	洗滌塞/洗滌流體
1529	洗滌塞/洗滌流體
1530	流體
1536	埠
1538	箭頭方向
1539	埠
1540	埠
1544	管
1610A	波峰
1610B	波峰
1610C	波峰
1610D	波峰
1620	波峰及波谷之圖案
1622	第一波谷
1624	其他波谷
1628	最後空氣波峰
1640	曲線
1641	曲線
1642	曲線
1643	曲線
1644	曲線
1645	曲線
1646	曲線
1647	曲線

申請專利範圍

1. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦，該電腦包含：
 - 輸入介面，其經組態以接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA (tPSA)值；
 - 至少一個處理器，其經程式化以至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：
 - 確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條來確定tPSA之該三次樣條項；
 - 確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條來確定fPSA之該三次樣條項；
 - 至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該三次樣條項來確定tPSA之第一值；
 - 至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該三次樣條項來確定fPSA之第二值；及
 - 至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及
 - 輸出介面，其經組態以輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。
2. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的系統，該系統包含：
 - 偵測器，其經組態以量測複數個血液標記之值，其中該複數個血液標記包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)、總PSA (tPSA)及

完整PSA (iPSA)；及

至少一個與該偵測器電子通信之處理器，該處理器經程式化以至少部分基於fPSA、tPSA及iPSA之量測值來評估邏輯回歸模型，從而確定個體高分級前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有4-5之第一內部節點及6-8之第二內部節點之第一個三次樣條來確定tPSA之該三次樣條項；

確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條來確定fPSA之該三次樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該三次樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該三次樣條項來確定fPSA之第二值；

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

3. 如請求項1或2之電腦或系統，其中tPSA之該三次樣條項包括第一個三次樣條項及第二個三次樣條項，其中fPSA之該三次樣條項包括第三個三次樣條項及第四個三次樣條項；

其中確定該第一值包含藉由第一係數調整所接收之該tPSA值，藉由第二係數值調整該第一個三次樣條項，及藉由第三係數值調整該第二個三次樣條項，以產生經調整之tPSA值及計算該等經調整之tPSA值之總和；及

其中確定該第二值包含藉由第四係數調整所接收之該fPSA

值，藉由第五係數值調整該第三個三次樣條項，及藉由第六係數值調整該第四個三次樣條項，以產生經調整之fPSA值及計算該等經調整之fPSA值之總和。

4. 如請求項1或2之電腦或系統，其中該複數個血液標記之資訊進一步包括完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (hK2)值，且其中確定該前列腺癌相關事件之機率進一步至少部分基於該iPSA值及該hK2值。
5. 如請求項1或2之電腦或系統，其中該第一內部節點指定為3.89，該第二內部節點指定為5.54，該第三內部節點指定為0.81，且該第四內部節點指定為1.19。
6. 如請求項1或2之電腦或系統，其中該輸入介面包含網路介面，且其中該網路介面經組態以經由至少一個網路接收該複數個血液標記之資訊。
7. 如請求項1或2之電腦或系統，其中該輸入介面進一步經組態以接收患者資訊，其中該患者資訊包括年齡資訊，且其中確定該前列腺癌相關事件之機率進一步至少部分基於該年齡資訊。
8. 如請求項7之電腦或系統，其中確定該前列腺癌相關事件之機率至少部分基於該年齡資訊，包含：

比較該年齡資訊與臨限值；

當該年齡資訊高於該臨限值時，選擇第一組係數，且當該年齡資訊低於該臨限值時，選擇第二組係數；及

其中確定該前列腺癌相關事件之機率進一步至少部分基於所選之該第一組係數或第二組係數。

9. 如請求項1或2之電腦或系統，其進一步包含：

偵測模組，其經組態以量測該複數個血液標記中之至少一個第一血液標記的資訊，其中該偵測模組經組態以在量測該至少

一個第一血液標記之資訊後，經由該輸入介面向該至少一個處理器提供該至少一個第一血液標記之資訊。

10. 如請求項9之電腦或系統，其中該輸入介面經組態以經由網路自網路連接源接收該複數個血液標記中之至少一個第二血液標記。
11. 如請求項1或2之電腦或系統，其中該電腦進一步包含輸出介面，且其中輸出該前列腺癌相關事件之機率示值包含經由該輸出介面輸出該示值。
12. 如請求項11之電腦或系統，其中該輸出介面包含顯示器介面，且其中輸出該示值包含在該顯示器上提供該機率之數字示值。
13. 如請求項11之電腦或系統，其中該輸出介面包含揚聲器介面，且其中輸出該示值包含經由該揚聲器提供該機率之音訊示值。
14. 如請求項11之電腦或系統，其中該輸出介面包含至少一個光源，且其中輸出該示值包含開啓該至少一個光源。
15. 如請求項1或2之電腦或系統，其中輸出該前列腺癌相關事件之機率示值包含輸出所估算前列腺腺體體積之示值。
16. 如請求項1或2之電腦或系統，其中輸出該前列腺癌相關事件之機率示值包含輸出前列腺癌活組織檢查呈陽性之概率的示值。
17. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法，該方法包含：
經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA(tPSA)值；

使用至少一個處理器至少部分基於所接收之資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含

基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條來確定tPSA之該三次樣條項；

確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條來確定fPSA之該三次樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該三次樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該三次樣條項來確定fPSA之第二值；及

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

18. 一種由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法，其中該方法包含：

接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值及總PSA (tPSA)值；

至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之三次樣條項，其中確定tPSA之三次樣條項包含基於具有2-5之第一內部節點及5-8之第二內部節點之第一個三次樣條來確定tPSA之該三次樣條項；

確定fPSA之三次樣條項，其中確定fPSA之三次樣條項包含基於具有0.25-1之第三內部節點及1.0-2.0之第四內部節點之第二個三次樣條來確定fPSA之該三次樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該三次樣

樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該三次樣條項來確定fPSA之第二值；及

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

19. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦，該電腦包含：

輸入介面，其經組態以接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值；

至少一個處理器，其經程式化以至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

至少部分基於該tPSA值、該iPSA值、該hK2值及該fPSA值與該tPSA值之比率來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出介面，其經組態以輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

20. 如請求項19之電腦，其中確定該前列腺癌相關事件之機率包含：

藉由第一係數值調整該tPSA值，藉由第二係數值調整該iPSA值，藉由第三係數值調整該kK2值，及藉由第四係數值調整該fPSA值與該tPSA值之比率以產生調整值；

計算該等調整值的總和；及

至少部分基於該等調整值來確定該前列腺癌相關事件之機率。

21. 如請求項19之電腦，其中評估該邏輯回歸模型進一步包含確定

該tPSA值之對數，且其中至少部分基於該tPSA值確定該前列腺癌相關事件之機率包含至少部分基於該tPSA值之對數來確定該前列腺癌相關事件之機率。

22. 如請求項19之電腦，其中確定該前列腺癌相關事件之機率包含：

藉由第一係數值調整該tPSA值之對數，藉由第二係數值調整該iPSA值，藉由第三係數值調整該kK2值，及藉由第四係數值調整該fPSA與該tPSA值之比率以產生調整值；

計算該等調整值的總和；及

至少部分基於該等調整值來確定該前列腺癌相關事件之機率。

23. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法，該方法包含：

經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA(tPSA)值、完整PSA(iPSA)值及人類激肽釋放素2(kK2)值；

使用至少一個處理器至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

至少部分基於該tPSA值、該iPSA值、該hK2值及該fPSA值與該tPSA值之比率來確定該前列腺癌相關事件之機率；及
輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

24. 一種由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法，其中該方法包含：

接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA(tPSA)值、完整

PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值；

至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

至少部分基於該tPSA值、該iPSA值、該hK2值及該fPSA值與該tPSA值之比率來確定該前列腺癌相關事件之機率；及輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

25. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦，該電腦包含：

輸入介面，其經組態以接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值；

至少一個處理器，其經程式化以至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

藉由使該tPSA值自乘至第一指數來確定tPSA之非線性項；

藉由使該fPSA值自乘至第二指數來確定fPSA之非線性項；及

至少部分基於該tPSA值、該fPSA值、該iPSA值、該hK2值、tPSA之該非線性項及fPSA之該非線性項來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出介面，其經組態以輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

26. 如請求項25之電腦，其中確定該前列腺癌相關事件之機率包含：

藉由第一係數值調整該tPSA值，藉由第二係數值調整該fPSA值，藉由第三係數值調整該iPSA值，藉由第四係數值調整該kK2值，藉由第五係數值調整tPSA之該非線性項，及藉由第六係數

值調整 fPSA 之該非線性項以產生調整值；

計算該等調整值的總和；及

至少部分基於該等調整值來確定該前列腺癌相關事件之機率。

27. 如請求項 25 之電腦，其中該第一指數為 2 且該第二指數為 $\frac{1}{2}$ 。

28. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法，該方法包含：

經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原 (fPSA) 值、總 PSA (tPSA) 值、完整 PSA (iPSA) 值及人類激肽釋放素 2 (kK2) 值；

使用至少一個處理器至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

藉由使該 tPSA 值自乘至第一指數來確定 tPSA 之非線性項；

藉由使該 fPSA 值自乘至第二指數來確定 fPSA 之非線性項；及

至少部分基於該 tPSA 值、該 fPSA 值、該 iPSA 值、該 hK2 值、tPSA 之該非線性項及 fPSA 之該非線性項來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

29. 一種由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法，其中該方法包含：

接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原 (fPSA) 值、總 PSA (tPSA) 值、完整 PSA (iPSA) 值及人類激肽釋放素 2 (kK2) 值；

至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個

體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

藉由使該tPSA值自乘至第一指數來確定tPSA之非線性項；

藉由使該fPSA值自乘至第二指數來確定fPSA之非線性項；及

至少部分基於該tPSA值、該fPSA值、該iPSA值、該hK2值、tPSA之該非線性項及fPSA之該非線性項來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

30. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的電腦，該電腦包含：

輸入介面，其經組態以接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、及總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值；

至少一個處理器，其經程式化以至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之線性樣條項；

確定fPSA之線性樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該線性樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該線性樣條項來確定fPSA之第二值；及

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出介面，其經組態以輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

31. 如請求項30之電腦，其中tPSA之該線性樣條項包括第一線性樣

條項及第二線性樣條項，其中fPSA之該線性樣條項包括第三線性樣條項及第四線性樣條項；

其中確定該第一值包含藉由第一係數值調整所接收之該tPSA值，藉由第二係數值調整該第一線性樣條項，及藉由第三係數值調整該第二線性樣條項，以產生經調整之tPSA值及計算該等經調整之tPSA值之總和；及

其中確定該第二值包含藉由第四係數調整所接收之該fPSA值，藉由第五係數值調整該第三線性樣條項，及藉由第六係數值調整該第四線性樣條項，以產生經調整之fPSA值及計算該等經調整之fPSA值之總和。

32. 如請求項30之電腦，其中評估該邏輯回歸模型進一步包含：

確定iPSA之線性樣條項；

確定hK2之線性樣條項；及

其中確定該前列腺癌相關事件之機率進一步至少部分基於iPSA之該線性樣條項及hK2之該線性樣條項。

33. 一種用於確定前列腺癌相關事件之機率的方法，該方法包含：

經由輸入介面接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA(tPSA)值、完整PSA(iPSA)值及人類激肽釋放素2(kK2)值；

使用至少一個處理器至少部分基於所接收之該資訊評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之線性樣條項；

確定fPSA之線性樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該線性樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該 fPSA 值及所確定之 fPSA 之該線性樣條項來確定 fPSA 之第二值；及

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

34. 一種由複數個指令編碼之電腦可讀取儲存媒體，該複數個指令在由電腦執行時，執行確定前列腺癌相關事件之機率的方法，其中該方法包含：

接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及人類激肽釋放素2 (kK2)值；

至少部分基於所接收之該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含：

確定tPSA之線性樣條項；

確定fPSA之線性樣條項；

至少部分基於所接收之該tPSA值及所確定之tPSA之該線性樣條項來確定tPSA之第一值；

至少部分基於所接收之該fPSA值及所確定之fPSA之該線性樣條項來確定fPSA之第二值；及

至少部分基於該第一值及該第二值來確定該前列腺癌相關事件之機率；及

輸出該前列腺癌相關事件之機率示值。

35. 一種用於確定高分級癌症風險之系統，該系統包含：

輸入介面，其經組態以接收複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值、完整PSA (iPSA)值及hK2值；及

至少一個處理器，其經程式化以：

將所接收之該等值輸入邏輯回歸模型中，其中使用線性項與非線性項將至少該tPSA值及該fPSA值輸入該邏輯回歸模型中；及

評估該邏輯回歸模型以確定該高分級癌症風險。

36. 一種用於確定個體前列腺癌相關事件之機率的系統，該系統包含：

微流體樣品分析儀，其包含：

外殼；

該外殼中之開口，其經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣，其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接，從而偵測該外殼內之卡匣的組件；

位於該外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對該卡匣中之該至少一個微流體通道加壓，從而使該樣品移動通過該至少一個微流體通道；及

位於該外殼內之光學系統，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開之偵測器，其中該光源經組態以在該卡匣插入該樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器係位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量；

與該外殼相聯之使用者介面，用於輸入至少個體年齡；及

與該微流體樣品分析儀電子通信之處理器，該處理器經程式化以至少部分基於自該至少一個偵測器所接收之資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數之每一者以產生經調整之變數，及計算該等經調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括s

年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成之群之至少兩個變數。

37. 一種用於確定個體前列腺癌相關事件之機率的方法，該方法包含：

提供微流體樣品分析儀，其包含：

外殼；

該外殼中之開口，其經組態以接收具有至少一個微流體通道之卡匣，其中該外殼包括經組態以與該卡匣上之配對組件連接，從而偵測該外殼內之卡匣的組件；

位於該外殼內之壓力控制系統，該壓力控制系統經組態以對該卡匣中之該至少一個微流體通道加壓，從而使該樣品移動通過該至少一個微流體通道；

位於該外殼內之光學系統，該光學系統包括至少一個光源及至少一個與該光源隔開之偵測器，其中該光源係經組態以在該卡匣插入該樣品分析儀中時使光通過該卡匣，且其中該偵測器係位於該光源對面以便偵測通過該卡匣之光的量；及

與該外殼相聯之使用者介面，用於輸入至少個體年齡；

使用該微流體樣品分析儀來確定複數個血液標記之資訊，其中該複數個血液標記之資訊包括游離前列腺特異性抗原(fPSA)值、總PSA (tPSA)值及完整PSA (iPSA)值；及

使用至少一個處理器至少部分基於該資訊來評估邏輯回歸模型以確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數中之每一者以產生經調整之變數，及計算該等經調整之變數值之總和用以產生該個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由fPSA、iPSA及tPSA組成

之群之至少兩個變數。

38. 一種系統，其包含：

器件，該器件包含：

包含第一結合搭配物之第一分析區；及

包含第二結合搭配物之第二分析區，

其中該第一結合搭配物適合於與游離前列腺特異性抗原 (fPSA)、完整前列腺特異性抗原 (iPSA) 及總 PSA (tPSA) 中之至少一者結合，及

其中該第二結合搭配物適合於與 fPSA、iPSA 及 tPSA 中之至少另一者結合，及

偵測器，該偵測器與該第一及第二分析區相聯；及

處理器，該處理器經程式化以至少部分基於自該偵測器接收之資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數中之每一者以產生經調整之變數，及計算該等經調整之變數值之總和用以產生該個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由 fPSA、iPSA 及 tPSA 組成之群之至少兩個變數。

39. 一種方法，其包含：

將樣品引入器件中，該器件包含：

包含第一結合搭配物之第一分析區；及

包含第二結合搭配物之第二分析區，

其中該第一結合搭配物適合於與游離前列腺特異性抗原 (fPSA)、完整前列腺特異性抗原 (iPSA) 及總 PSA (tPSA) 中之至少一者結合，及

其中該第二結合搭配物適合於與 fPSA、iPSA 及 tPSA 中之至少

少另一者結合，及

使該樣品之 fPSA、iPSA 及/或 tPSA 中之任一者在該第一及第二分析區與該第一及/或第二結合搭配物結合；

使用與該第一及第二分析區相聯的一或多個偵測器測定 fPSA、iPSA 及/或 tPSA 之特徵；

將 fPSA、iPSA 及/或 tPSA 之該等特徵輸入處理器，該處理器經程式化以至少部分基於自該至少一個偵測器所接收之資訊來評估邏輯回歸模型，從而確定個體前列腺癌相關事件之機率，其中評估該邏輯回歸模型包含藉由不同係數值調整複數個變數中之每一者以產生經調整之變數，及計算該等經調整之變數值之總和用以產生個體前列腺癌相關事件之機率，其中該複數個變數包括年齡及自該偵測器接收之資訊中所包括且選自由 fPSA、iPSA 及 tPSA 組成之群之至少兩個變數；及

確定該前列腺癌相關事件之機率。

40. 一種器件，其包含：

微流體系統，該微流體系統包含：

包括至少一個入口及一個出口之第一微流體通道；

儲存於該第一微流體通道中之第一試劑；

覆蓋該第一微流體通道入口之封口及覆蓋該第一微流體通道出口之封口，以便將該第一試劑儲存於該第一微流體通道中；

包括至少一個入口及一個出口之第二微流體通道；

第一分析區、第二分析區及第三分析區，該等分析區各包括抗 iPSA 特異性捕捉抗體、抗 fPSA 特異性捕捉抗體及抗 tPSA 特異性捕捉抗體之一；

其中該第一、第二及第三分析區中之一或多者與該第二微流體通道流體連通；

可連接至該微流體系統之流體連接器，其中該流體連接器包含流體路徑，該流體路徑包括流體路徑入口及流體路徑出口，其中在連接後，該流體路徑入口連接至該第一微流體通道出口以使該流體路徑與該第一微流體通道之間流體連通，且該流體路徑出口連接至該第二微流體通道入口以使該流體路徑與該第二微流體通道之間流體連通，

其中該第一及第二微流體通道在未經由該流體連接器連接的情況下彼此並未流體連通；及

與結合於抗PSA之抗體共軛的金屬膠體來源。

41. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一結合搭配物與該第二結合搭配物相同。
42. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該器件包含適合於與該疾病或病狀之第一生物標記特異性結合之第三結合搭配物。
43. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該器件包含適合於與該疾病或病狀之第二生物標記特異性結合之第四結合搭配物。
44. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一結合搭配物與該第二結合搭配物不同。
45. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一結合搭配物適合於與該疾病或病狀之第一生物標記特異性結合。
46. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第二結合搭配物適合於與該疾病或病狀之第二生物標記特異性結合。
47. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該器

件包含與結合於該疾病或病狀之第一及/或第二生物標記(例如 fPSA、iPSA及tPSA中之至少一者)之抗體共軛的金屬膠體。

48. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該器件包含第三(或第四)分析區，該第三(或第四)分析區包含適合於與hK2結合之結合搭配物(例如抗hk2特異性捕獲抗體)。
49. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一及該第二分析區係位於：1)各別卡匣上；或2)同一卡匣上。
50. 如請求項48之系統、方法或器件，其中該第一、該第二及該第三分析區中之至少兩者與該第二微流體通道流體連通。
51. 如請求項48之系統、方法或器件，其中該第一、該第二及該第三分析區之每一者與該第二微流體通道流體連通。
52. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一分析區與該第二微流體通道流體連通，且該第二分析區與第三微流體通道流體連通。
53. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該流體連接器在連接至該微流體系統時連接至該第三微流體通道之入口。
54. 如請求項48之系統、方法或器件，其中該第三分析區與第四微流體通道流體連通。
55. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該流體連接器在連接至該微流體系統時連接至該第四微流體通道之入口。
56. 如請求項38、39及40中任一項之系統、方法或器件，其中該第一及該第二分析區係在不同基板層中形成。
57. 如請求項48之系統、方法或器件，其中該第一、該第二及該第三分析區係在不同基板層中形成。

58. 如請求項48之系統、方法或器件，其中該第四分析區係在與包括該第一、該第二及該第三分析區中之至少一者的基板層不同的基板層中形成。

圖式

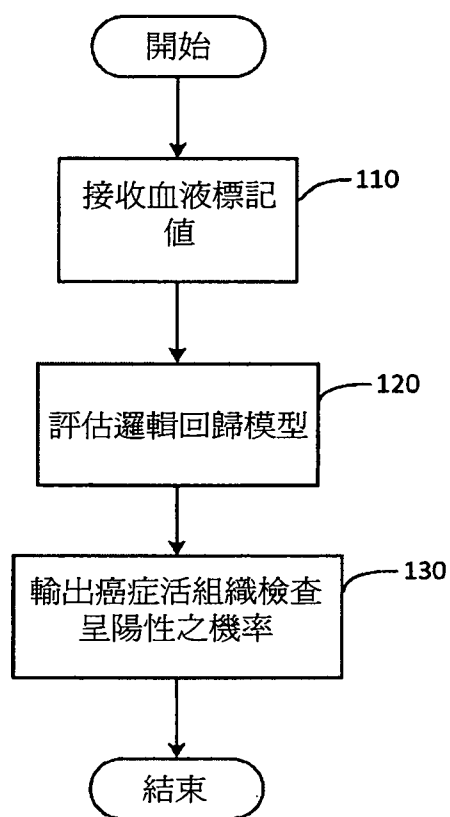


圖1

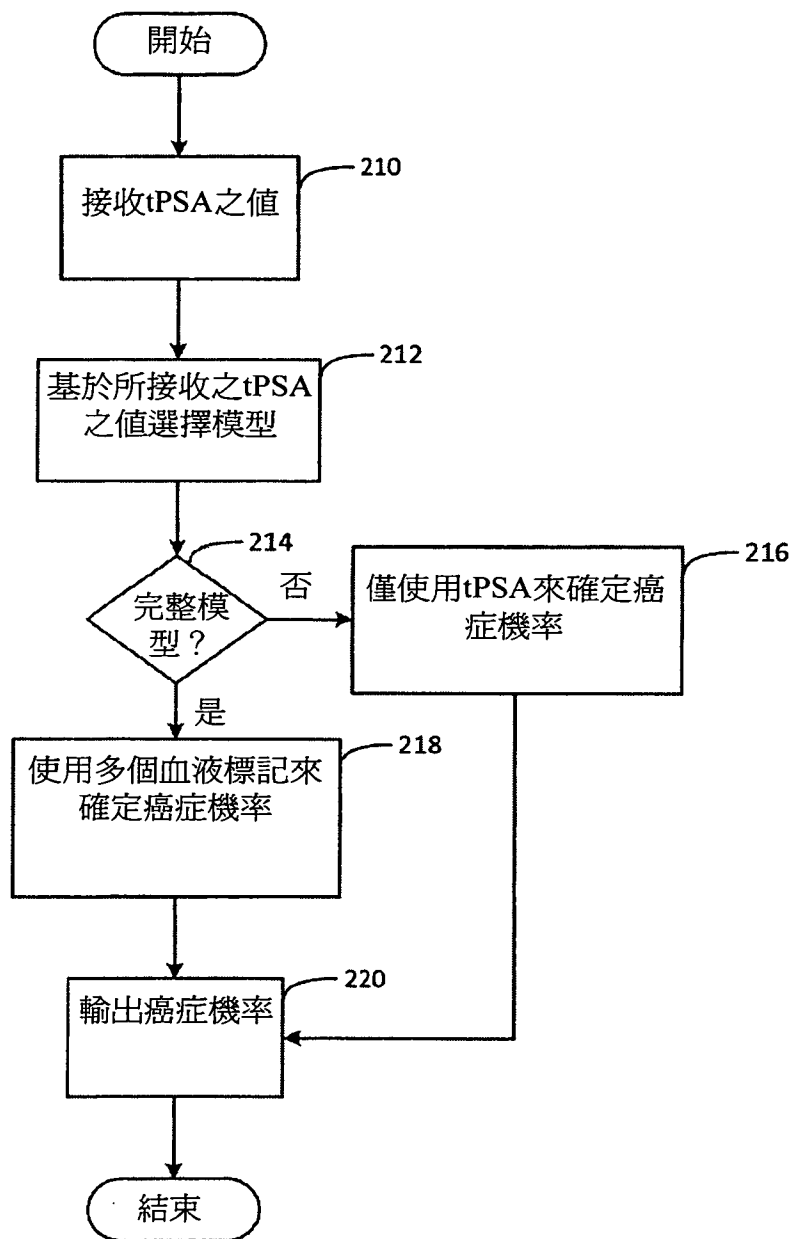


圖2

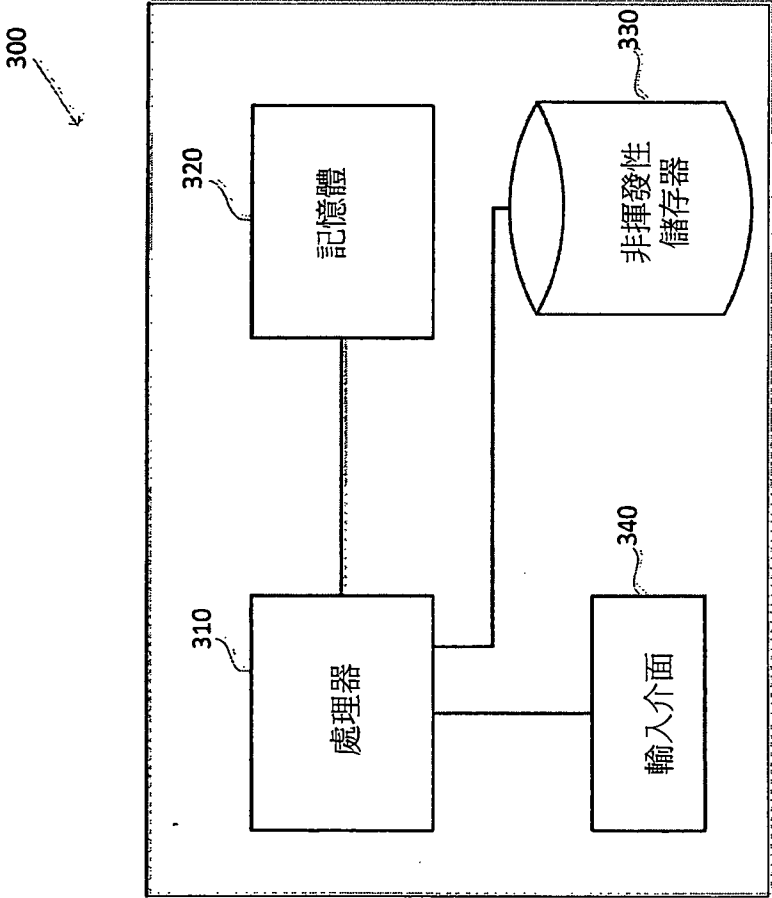


圖3

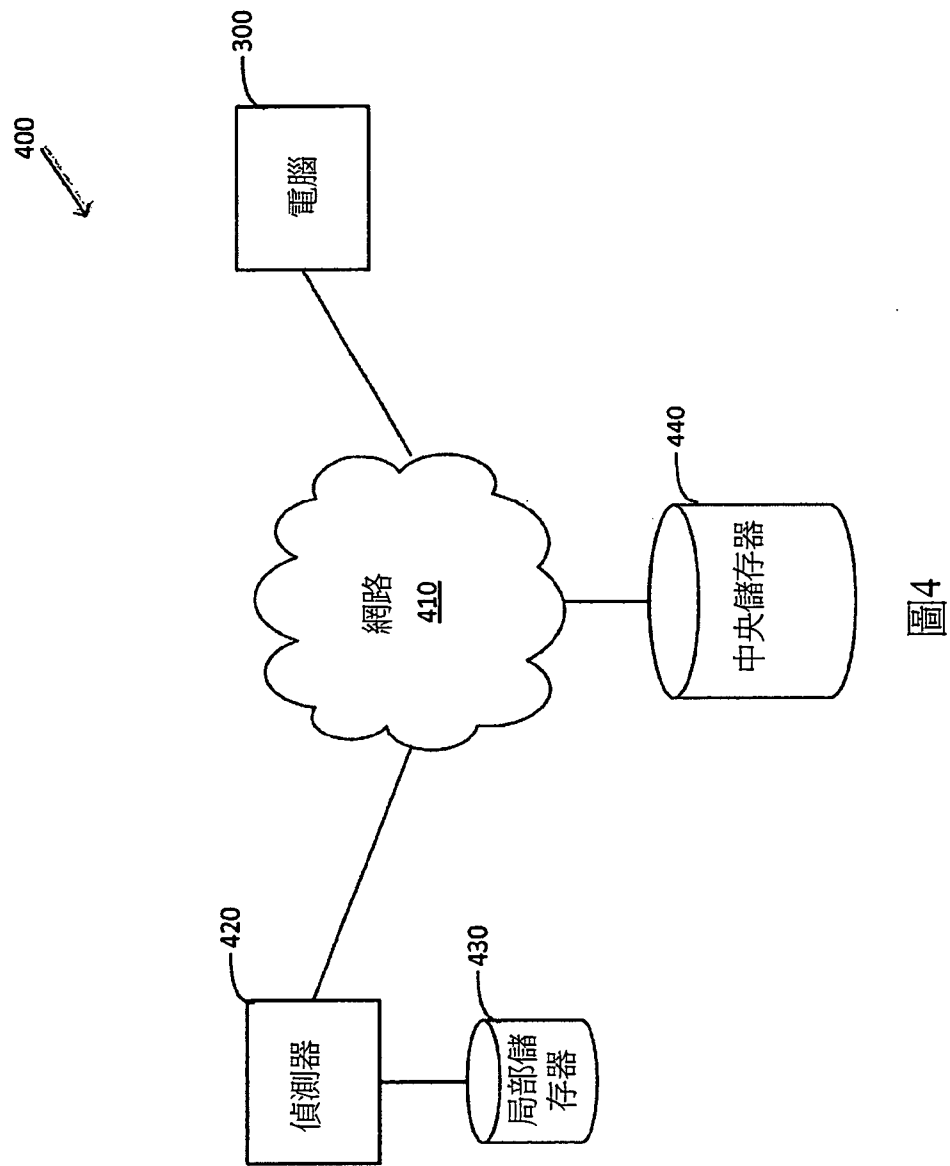


圖4

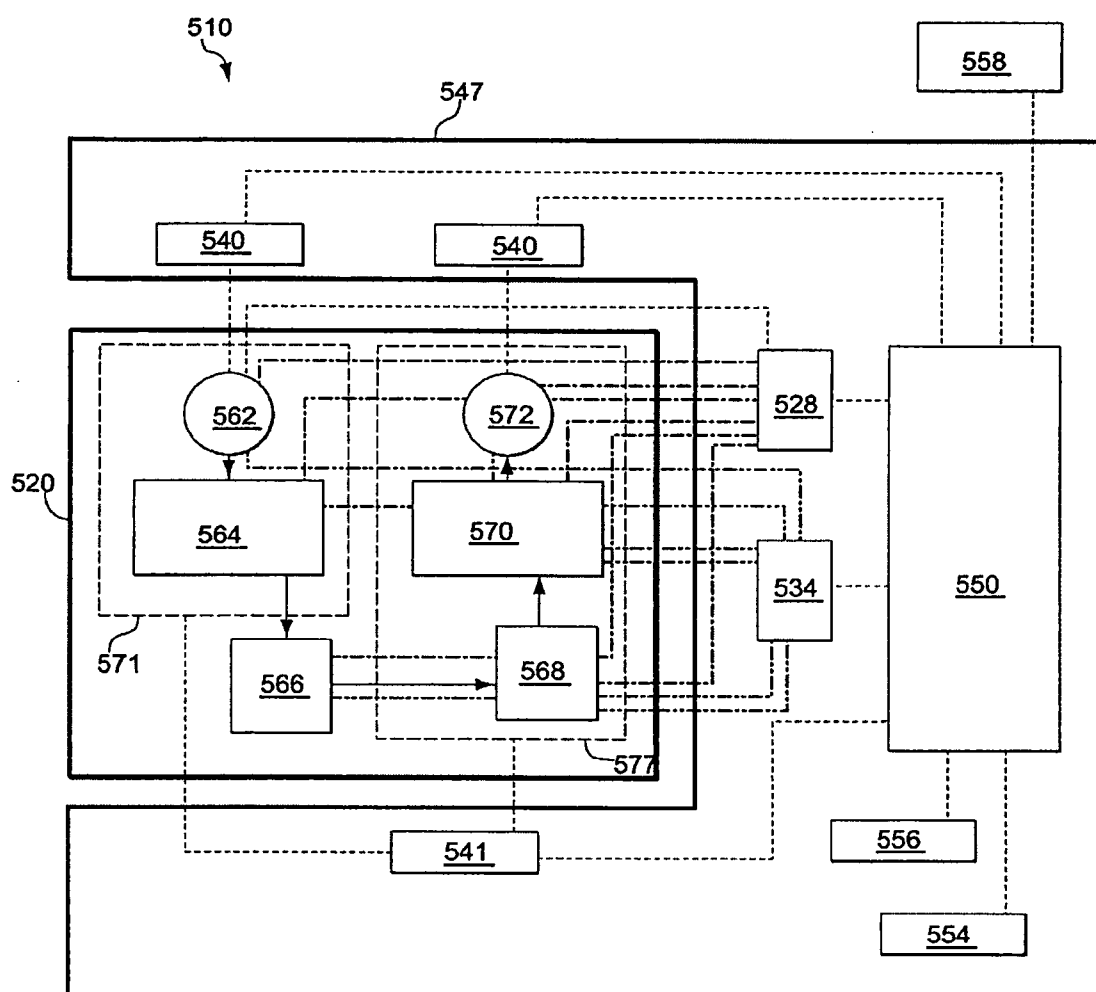


圖5

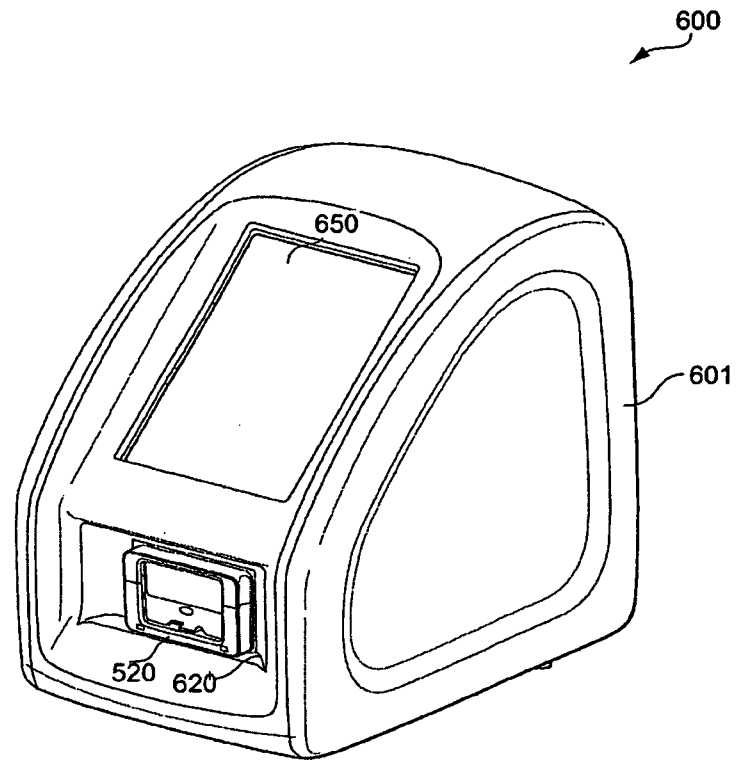


圖6

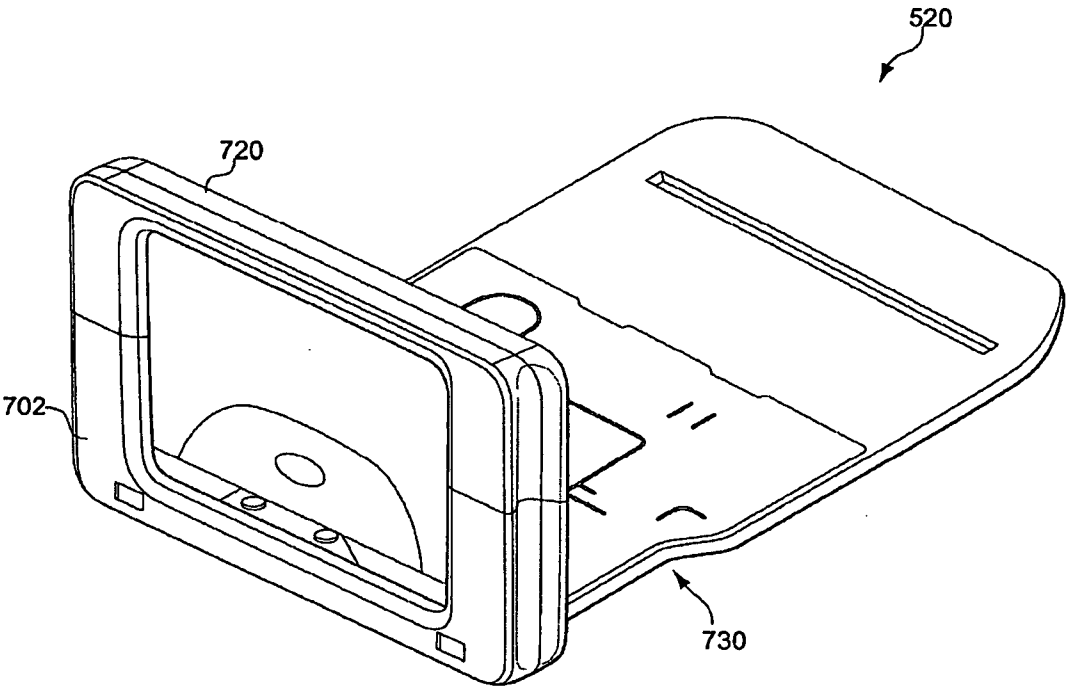


圖 7

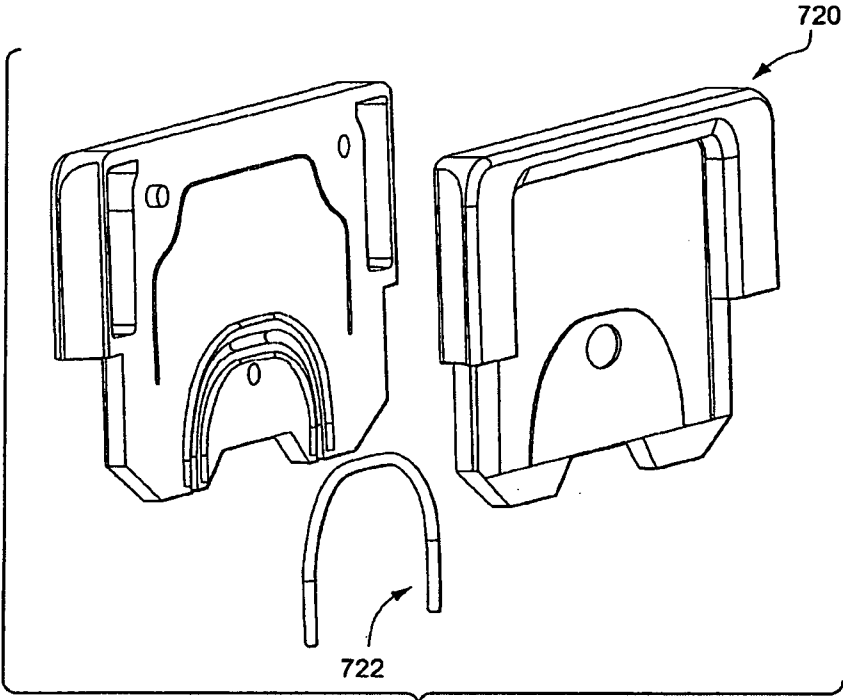


圖8

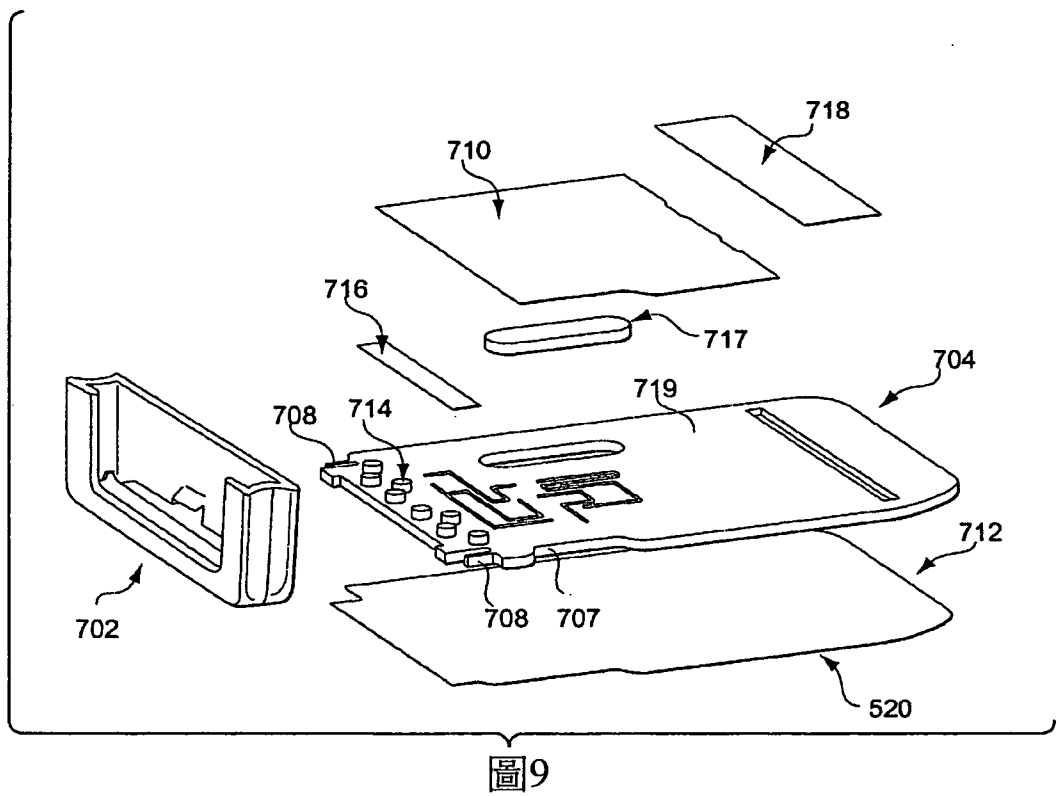


圖9

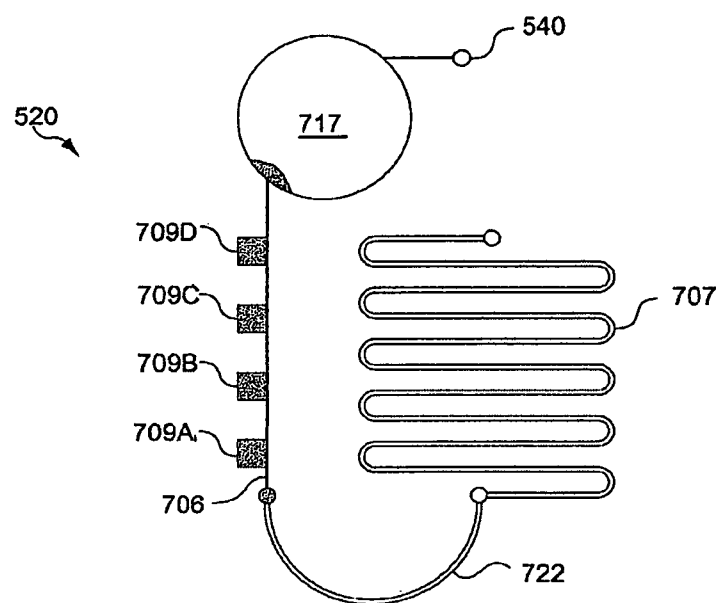


圖10

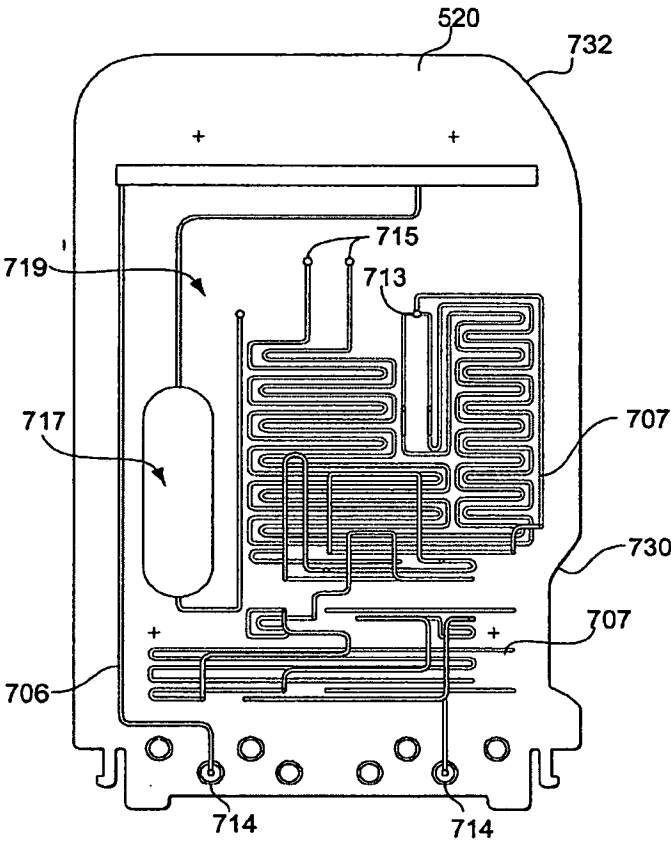


圖11A

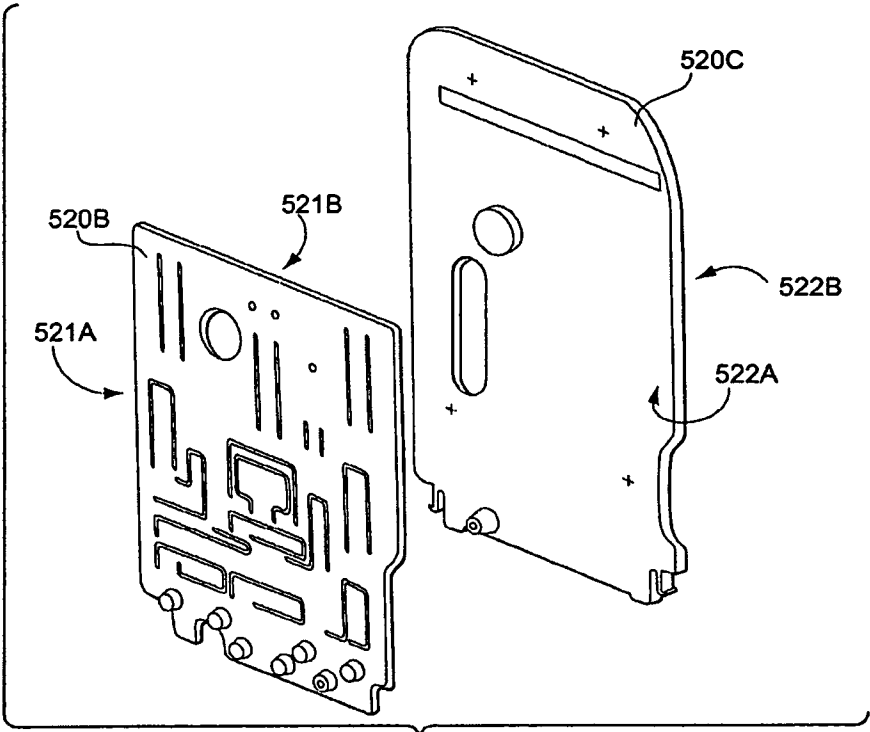


圖 11B

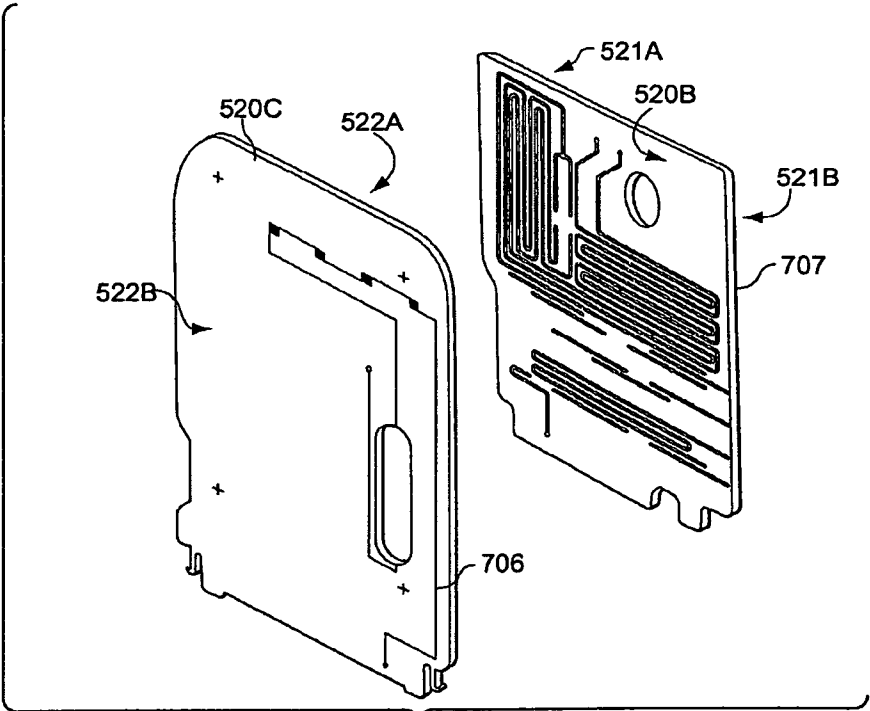


圖 11C

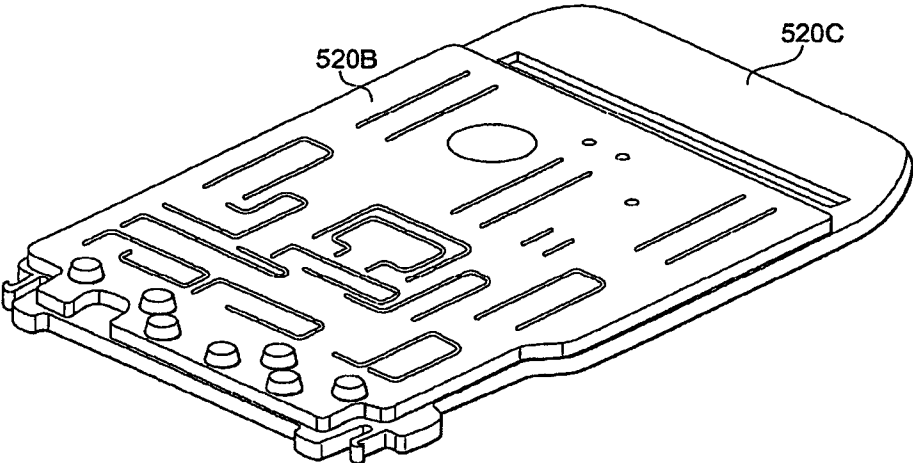


圖 11D

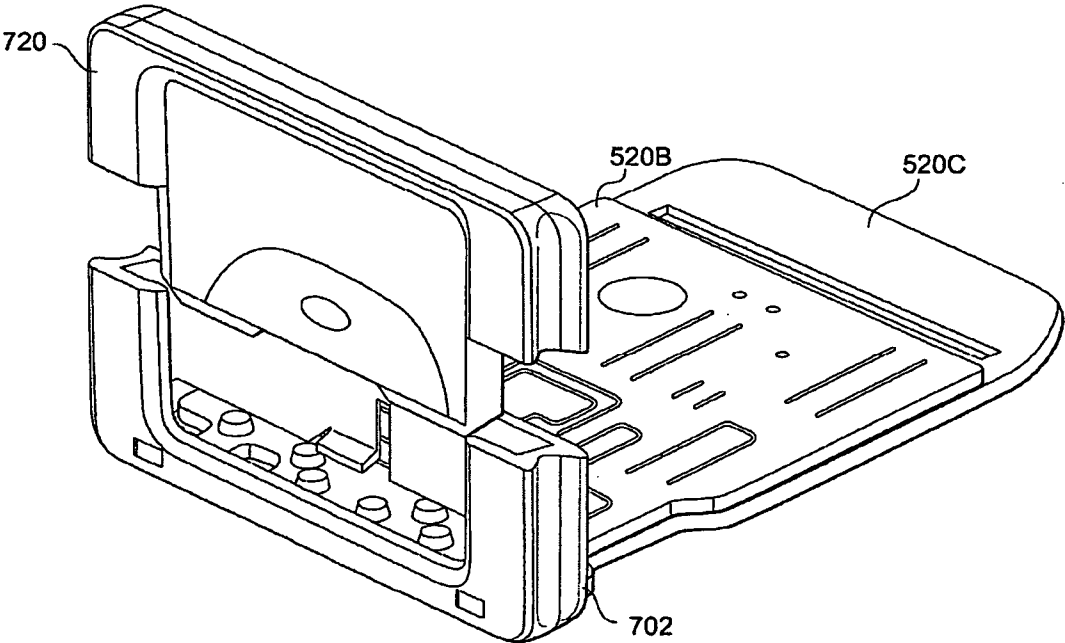


圖 11E

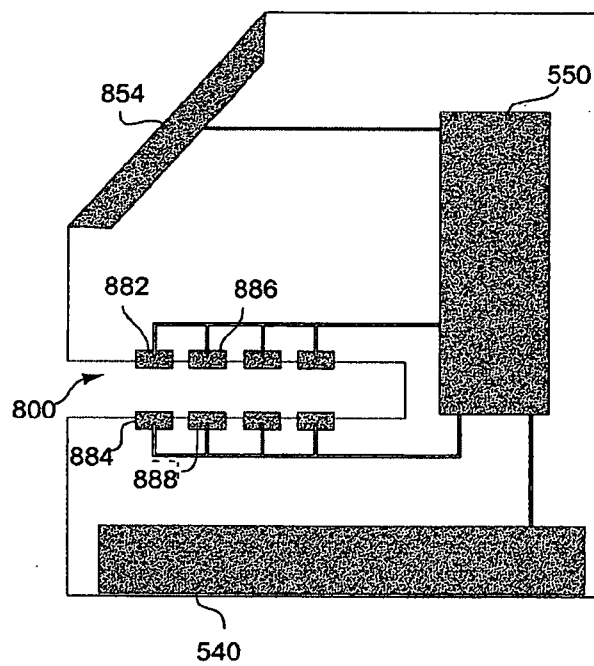


圖12

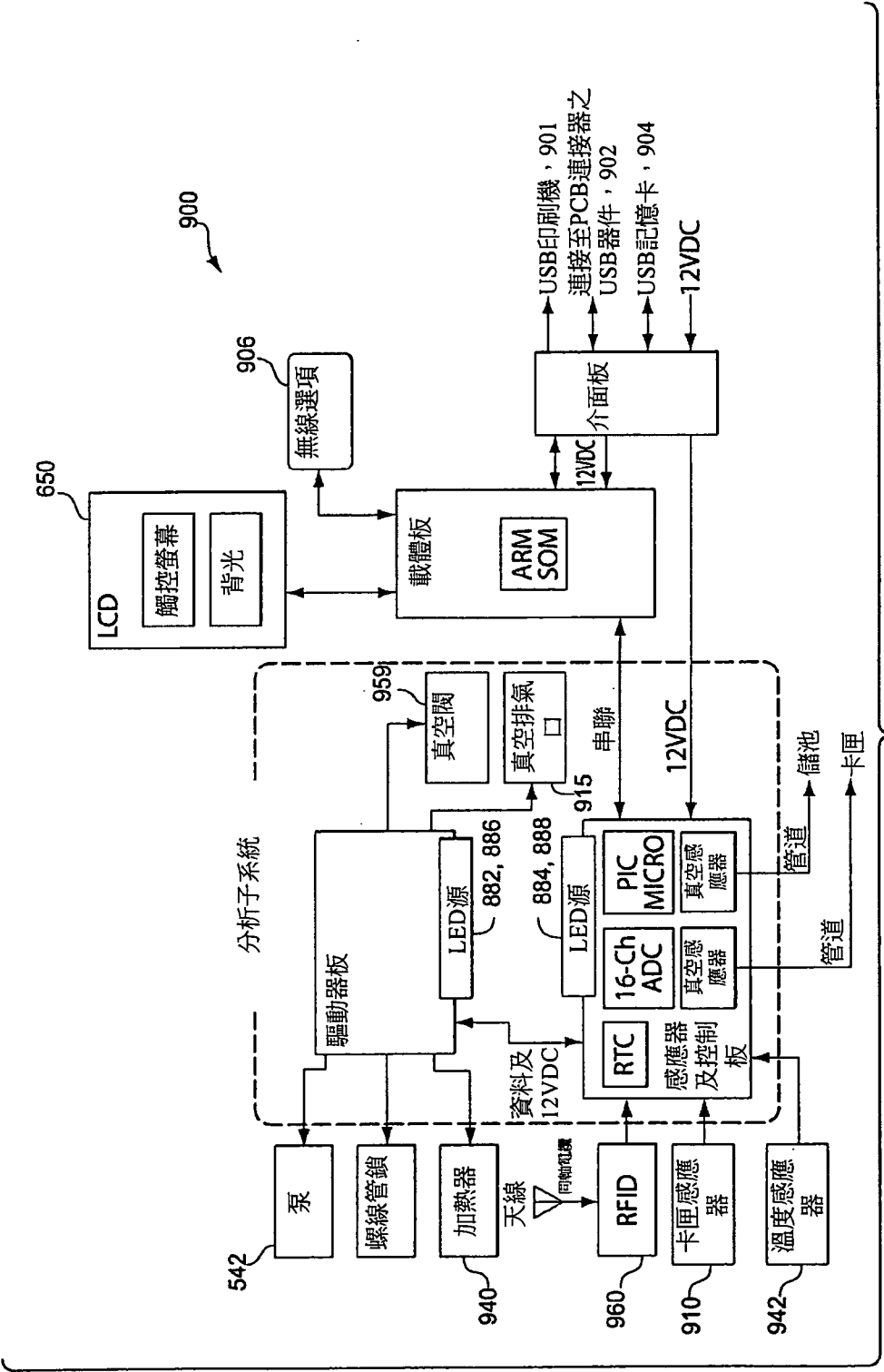


圖13



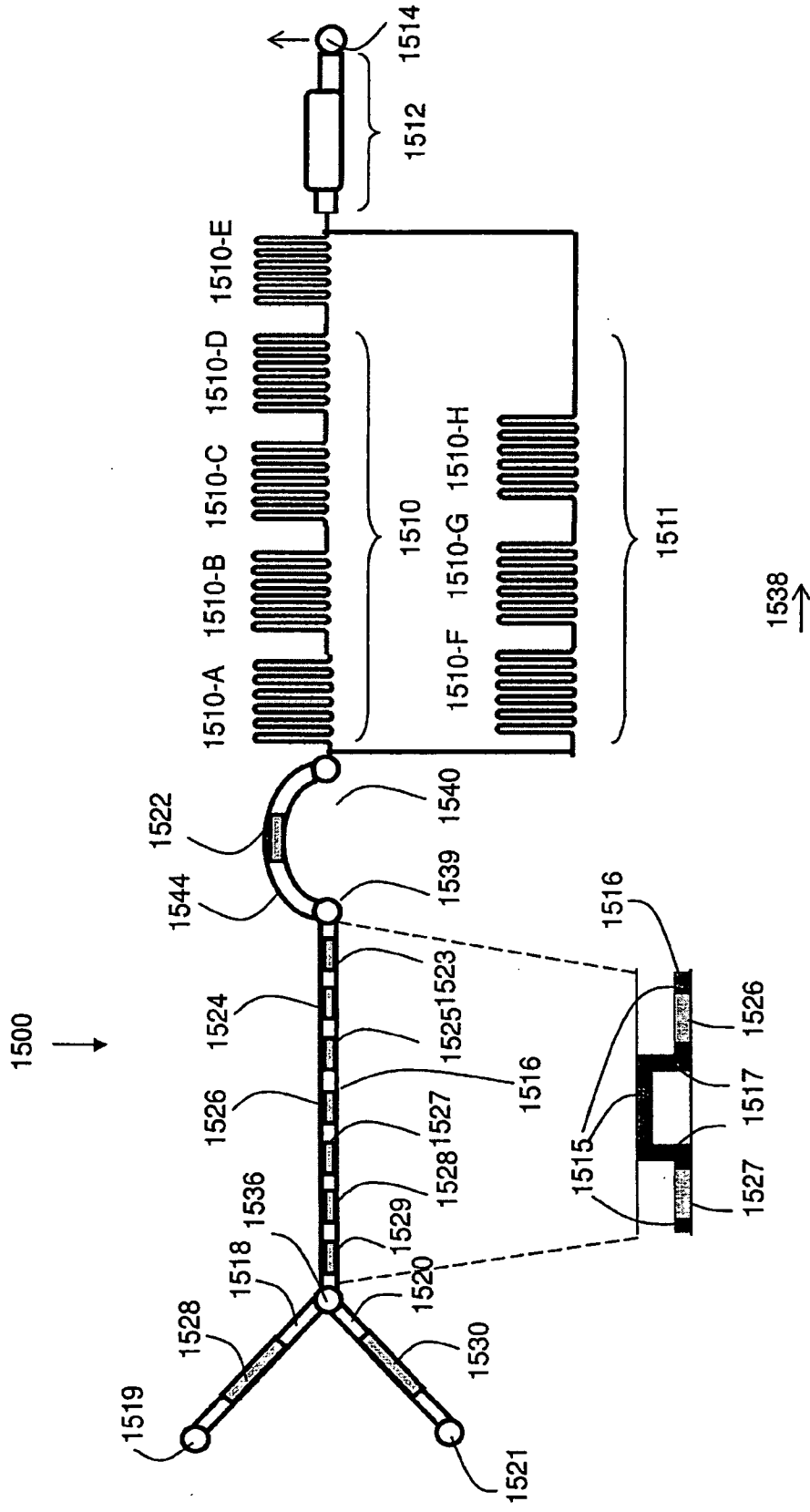


圖 14

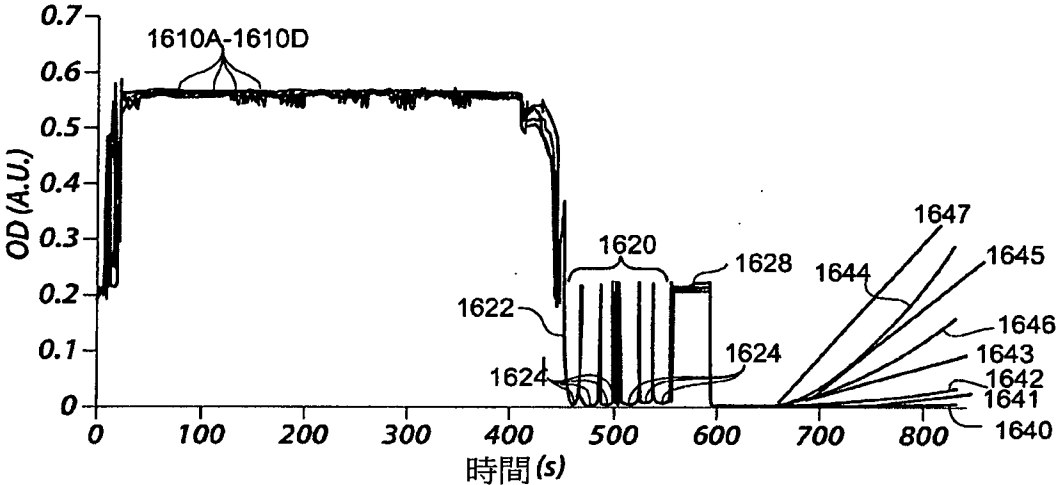


圖15