



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106896062 A

(43)申请公布日 2017.06.27

(21)申请号 201611157483.1

(22)申请日 2016.12.15

(30)优先权数据

15200769.6 2015.12.17 EP

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 R·哈贝尔斯 M·托曼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 李瑞海

(51)Int.Cl.

G01N 21/01(2006.01)

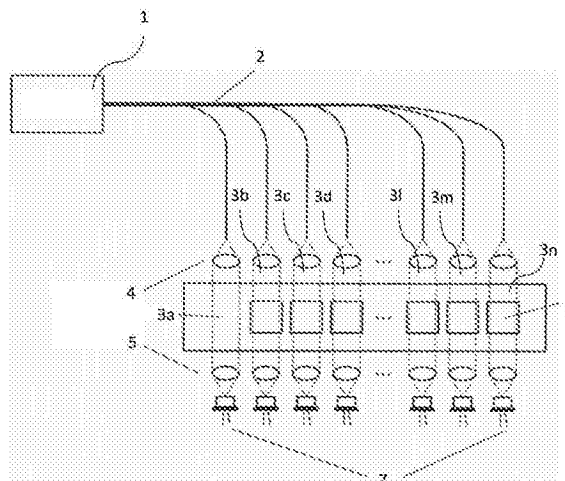
权利要求书3页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

生物样品用的光学测量装置中的校准和/或检错

(57)摘要

在本发明一个方面中,描述了一种用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法,所述光学测量装置至少具有第一和第二测量通道。该方法包括:基于第一和第二检测信号计算针对第二测量通道的更新后参考因子;比较更新后参考因子与至少一个当前参考因子;以及取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子,或者保持当前参考因子用于在第二测量通道中的后面测量中使用。



1. 一种用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法,所述光学测量装置至少具有第一测量通道(3a)和第二测量通道(3b……3n),所述方法包括:

在所述光学测量装置的第二测量通道(3n)中对生物样品进行的测量之间,重复执行参考因子更新过程,所述参考因子更新过程包括:

获得第二测量通道(3n)的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一测量通道(3a)中的测量信号和第二测量通道(3n)中的测量信号之间的关系;

确定第一测量通道(3a)的检测信号(401);

确定第二测量通道(3n)的检测信号(401);

基于第一检测信号和第二检测信号,计算针对第二测量通道(3n)的更新后参考因子(402);

将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较(403);

取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用的当前参考因子(406),或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用(404)。

2. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:

如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的所述至少一个至多偏离预先确定的值,则将更新后参考因子存储作为在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用的当前参考因子;以及

如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的所述至少一个偏离大于预先确定的值,则保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的方法,其中,计算参考因子包括确定第一检测信号和第二检测信号的比。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用所述一个以上当前参考因子包括:

确定不包括生物样品的第一测量通道(3a)的检测信号;

确定包括待测的生物样品的第二测量通道(3n)的检测信号;以及

用当前参考因子中的一个校正第二测量通道(3n)的检测信号。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,在第二测量通道中的后面测量中所述使用一个以上当前参考因子包括:

确定不包括生物样品的第一测量通道的检测信号;

确定不包括待测的生物样品的第二测量通道的检测信号;以及

用当前参考因子中的一个校正第二测量通道的检测信号。

6. 根据权利要求4或5所述的方法,其中,校正检测信号包括将检测信号乘以当前参考因子中的所述一个或者将检测信号除以当前参考因子中的所述一个。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括:存储针对每个参考因子的时间戳,时间戳表示具体参考因子的确定时间。

8. 根据权利要求7所述的方法,进一步包括:

评估当前参考因子的时间戳,以确定当前参考因子的存在时长(302);和

如果当前参考因子的存在时长超过预定最大存在时长,则生成错误消息(303)。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中,权利要求1中的参考因子更新过程在光学测量装置的操作期间被连续地执行。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,参考因子更新过程周期性地执行,优选的是,其中,参考因子更新过程每分钟执行至少一次,或者每秒钟至少一次。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中,生物样品用的光学测量装置包括一个以上额外的测量通道(3b……3n),所述方法进一步包括:在光学测量装置的第二测量通道或所述一个以上额外的测量通道(3b……3n)中对生物样品进行的测量之间,针对所述一个以上额外的测量通道(3b……3n)中的每一个,重复执行权利要求1至10中任一项所提出的参考因子更新过程。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括:

针对光学测量装置中包括第一测量通道(3a)和第二测量通道(3n)的所有测量通道(3a……3n)的参考因子,计算平均值(204);

针对包括第一测量通道(3a)和第二测量通道(3n)的各测量通道(3a……3n),确定相应测量通道(3a……3n)的参考因子与平均参考因子的偏离;

如果测量通道(3a……3n)的参考因子与平均参考因子的偏离超过预定范围,则标记相应测量通道(3a……3n),优选的是,其中,平均值是中值平均或者算术平均。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括:延迟在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用更新后参考因子,优选的是,其中,延迟选择为避免使用在插入或者移去包含生物样品的另一容器期间确定的更新后参考因子。

14. 一种存储有指令的计算机可读介质,所述指令在由计算机系统执行时促使计算机系统执行如权利要求1至13中任一项所述的方法的步骤。

15. 一种生物样品用的光学测量装置,包括:

第一测量通道(3a),

第二测量通道(3n),

检测器(7),所述检测器(7)构造成接收来自第一测量通道(3a)和第二测量通道(3n)的信号;和

控制器,所述控制器构造成用于在光学测量中执行校准和/或检错的方法,所述方法包括:

在光学测量装置的操作期间,重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括如下步骤:

获得针对第二测量通道(3n)的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一测量通道(3a)中的测量信号和第二测量通道(3n)中的测量信号之间的关系;

确定第一测量通道(3a)的检测信号;

确定第二测量通道(3n)的检测信号;

基于第一检测信号和第二检测信号,计算针对第二测量通道(3n)的更新后参考因子;

将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;

取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道(3n)中的后面测量中使用的当前参考因子,或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道(3n)中的后

面测量中使用。

生物样品用的光学测量装置中的校准和/或检错

技术领域

[0001] 本发明涉及用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的系统和方法。

背景技术

[0002] 在今天的实验室中,生物样品用的光学测量装置可以以自动化或半自动化方式处理大量样品。这可以包括在多个不同的测量位置或测量通道中且以相对高的处理能力测量样品的光学性质。为了提供这种功能,光学测量装置可以包括相当复杂的机械部分以搬运和处理生物样品。自动化或半自动化的光学测量装置的复杂性在操作期间可能导致测量装置的许多误差和状态变化。

[0003] 例如,在一些情况下,待分析的生物样品可以容纳在试管或其它容器中。这些试管或其它容器在自动搬运过程期间可能被损坏(例如,裂纹或破裂)。在其它情况下,在分析过程中使用的光可以通过光纤被引导到测量通道或位置,以及从测量通道或位置引导出来。在光学测量装置的操作期间,光纤可能移动或断裂。在另外的其它例子中,异物可能部分地或完全地阻挡测量通道。

[0004] 在所有这些情况下(以及在许多额外情况下),会阻碍或甚至阻止生物样品的适当测量。这可能有多个不利后果。一方面,可能注意不到错误,因此光学测量装置可能提供错误的测量结果。另一方面,迅速跟踪和避免错误或光学测量装置状态的其它变化可能需要大量的时间和资源。这增大了光学测量装置的拥有成本和停机时间。

发明内容

[0005] 在第一总体方面,记载了一种用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法,所述光学测量装置至少具有第一测量通道和第二测量通道。该方法包括,在光学测量装置的第二测量通道中对生物样品进行的测量之间,重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括步骤:获得针对第二测量通道的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一测量通道中的测量信号和第二测量通道中的测量信号之间的关系;确定第一测量通道的检测信号;确定第二测量通道的检测信号;基于第一检测信号和第二检测信号计算针对第二测量通道的更新后参考因子;将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;以及,取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子,或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道中的后面测量中使用。

[0006] 在第二总体方面中,记载了一种生物样品用的光学测量装置。该光学测量装置包括:第一测量通道;第二测量通道;检测器,所述检测器被构造成接收来自第一测量通道的信号和第二测量通道的信号;和控制器,其被构造成在光学测量装置的第二测量通道中对生物样品进行的测量之间重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括步骤:获得针对第二测量通道的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一测量

通道中的测量信号和第二测量通道中的测量信号之间的关系;确定第一测量通道的检测信号;确定第二测量通道的检测信号;基于第一检测信号和第二检测信号,计算第二测量通道的更新后参考因子;将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;以及取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为第二测量通道中后面测量中使用的当前参考因子,或者保持所述一个以上当前参考因子在第二测量通道中后面测量中使用。

[0007] 第一总体方面的方法和第二总体方面的系统可具有一个以上以下优点。

[0008] 首先,在一些例子中,可以连续监测光学测量装置的多个或所有测量通道。可以迅速地检测到错误状态,从而可以避免使用有缺陷的测量位置。这在一些例子中可以防止执行不良测量。此外或作为替换方式,可以在发生错误之后相对短的时间内识别出有缺陷的测量通道。在一些例子中,在已经发现一个以上测量通道中有错误之后,还可以通过使用无错误的测量通道来操作光学测量装置。这可以减少光学测量装置的停工时间。

[0009] 第二,第一和第二总体方面的技术可以在光学测量装置中连续且相对非侵入性地执行。按照这种方式,在一些例子中可以提高可用于测量操作的时间与用于维护的时间之间的比。此外,作为连续监测的结果,在一些例子中,光学测量装置可以在测量性能没有明显下降的情况下操作更长的时间。

[0010] 第三,在一些例子中,第一和第二总体方面的技术可以允许对光学测量装置的检测信号进行连续校正。例如,光学测量装置中不同部件的性质可能由于老化或环境状态的变化而随时间改变(或临时改变)。在一些例子中,可以采用第一和第二总体方面的技术来校正这些变化。特别是,该校正过程可以在“每个测量通道”的基础上发生,从而可以应对不同测量通道的不同变化。在一些已知的光学测量装置中,只有当光学测量装置首次在现场组装或应用时才进行相对精细的校准处理。然而,这些装置可能没有被构造为以同样复杂的方式在其寿命期间监测和校正装置的变化。因此,测量性能可能下降,或者在这些装置中可能需要因重新校准而引起停机时间延长。

[0011] 第四,在一些例子中,第一和第二总体方面的技术可以以相当简单的方式适应各种各样的光学测量装置。例如,可以针对光学测量装置的每个测量通道生成和更新后参考因子,而与其它测量通道的参考因子无关。按照这种方式,在一些例子中,可以通过第一和第二总体方面的技术“自动地”考虑到光学测量装置的多个测量通道之间的差异。

[0012] 例如,在某一光学测量装置中,大量测量通道通过光纤连接到光源和检测器,不同的测量通道可以具有(相当)不同的特性。光纤以较小半径弯曲的第一测量通道可以传送少量的有用光,但比光纤不太强烈弯曲的第二测量通道对环境状态的变化更敏感。当使用第一和第二总体方面的技术时,这些差异在一些例子中不一定要明确考虑,而是可以自动地处理。

[0013] 以同样方式,能够通过使用相同的技术监测光学测量通道中的各种设置。例如,在基于光纤或自由空间光学测量装置中,或在以透射构造、反射构造或不同构造测量的装置中,第一和第二总体方面的技术可以在不进行实质性修改的情况下使用。

[0014] 在提供了对本发明技术的概述之后,在下面的部分中将讨论在本发明中以特定方式使用的几个术语。

[0015] 本发明中使用的术语“光”包括但不限于可见光波长范围内的辐射。在一些例子中,光可以包括波长超过200nm和低于10000nm(例如,在350nm和1500nm之间)的辐射。

[0016] 术语“测量通道”和“测量位置”在本发明中可互换地使用。测量通道或测量位置被构造为使得生物样品可以安装在特定位置中,并且可以对生物样品进行光学测量。例如,测量通道或测量位置可以包括适于安装生物样品的样品保持器(例如,用于透射测量的试管,或包含生物样品的主管)的安装部位。在其它例子中,不同的测量通道可以由自由空间光学系统的不同光束限定。在这种情况下,不同的测量通道可以包括在显微镜载玻片上的预定区域,或者可以载运待分析生物样品的其它支撑基底上的预定区域,例如多孔板的不同加样孔。从这些例子可以看出,术语“测量通道”和“测量位置”不限于光学测量装置的具体硬件设置。

[0017] 术语“生物样品用的光学测量装置”可以包括被构造为对生物样品进行光学测量的任何手动、半自动或自动测量装置。例如,某个“生物样品用的光学测量装置”可以包括用于分析生物样品的分析仪或分析工作单元。

[0018] 本文使用的术语“分析仪”/“分析工作单元”/“分析单元”包括可以测量生物样品的分析性质的任何设备或设备部件,例如在生物样品与试剂反应之后用于获得测量值的各种设备或设备部件。分析仪可操作以经由各种化学、生物、物理、光学或者其它技术程序确定样品或者样品组分的参数值。分析仪可以操作,以测量样品或者至少一个被测物的所述参数,并返回获得的测量值。分析仪返回的可能分析结果的列表包括但不限于:样品中被测物的浓度,指示被测物在样品中存在(对应于浓度超过检测水平)的定性(是或否)结果,光学参数,DNA或RNA序列,从蛋白质或者代谢物的质谱分析获得的数据,以及各种型式的物理或化学参数。分析工作单元可以包括用于对样品和/或试剂进行移液、配量和混合的单元。分析仪可以包括用于保持用以进行化验的试剂的试剂保持单元。试剂可以例如以包含单独试剂或者成组试剂的容器或者盒子的形式布置,被放置在适当贮器中,或者被放置在存储舱或者传送器内的位置中。它可以包括可消耗输送单元。分析仪可以包括处理和检测系统,该系统的工作流程针对某种类型的分析被优化。这种分析仪的例子是临床化学分析仪、凝血化学分析仪、免疫化学分析仪、尿液分析仪、血液分析仪、核酸分析仪,用以检测化学或者生物反应的结果,或者监测化学或者生物反应的过程。

[0019] 术语“生物样品”指的是可能潜在地包含有关被测物的材料。生物样品可源自于任何的生物源,诸如生理性流体,包括血液、唾液、眼晶状体液、脑脊液、汗液、尿液、粪便、精液、乳汁、腹水、粘液、滑液、腹膜液、羊水、组织、培养的细胞,等等。生物样品能够在使用之前进行预处理,诸如从血液制备血浆。处理方法能够包括对包括有关被测物的样品组分进行离心、过滤、蒸馏、稀释、浓缩和/或分离、对干扰组分进行灭活,以及添加试剂。生物样品可以按从源头获得的原样直接使用,或者在预处理而改变样品特性后使用。在一些实施例中,开始时为固体或半固体的生物材料可以通过用合适的液体介质溶解或悬浮而变成液体。在一些实施例中,样品可以是疑似含有某种抗原或核酸。

附图说明

[0020] 图1示出了根据本发明的生物样品用的光学测量装置的一个例子。

[0021] 图2是根据本发明的参考因子更新过程的一个例子的流程图。

[0022] 图3是根据本发明的测量过程的一个例子的流程图。

[0023] 图4是示出根据本发明的生物样品用的光学测量装置的初始化过程的一个例子的

流程图。

[0024] 图5示出了用于体外分析的系统的一个例子,包括根据本发明的生物样品用的光学测量装置的一个例子。

[0025] 图6示出了图5系统例子的局部俯视图。

[0026] 图7更详细地示出了图5系统例子的一些单元。

[0027] 图8更详细地示出了图5的光学测量装置。

具体实施方式

[0028] 接下来,将更详细地论述用于在本发明的生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的系统和方法。

[0029] 首先,结合图1,将讨论根据本发明的生物样品用的光学测量装置例子。随后,结合图2至图4,将更详细地处理在根据本发明的生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的不同技术。最后,结合图5至图8,将讨论将根据本发明的生物样品用的光学测量装置集成在用于体外分析的系统中的若干方面。

[0030] 图1示出了生物样品用的光学测量装置的示意图,包括第一测量通道3a、第二测量通道3b……3n、被构造为从第一和第二测量通道3a……3n接收信号的检测器7和控制器(图1中未示出),该控制器被构造为在光学测量装置的第二测量通道3b……3n中对生物样品进行的测量之间,重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括以下步骤:获得针对第二测量通道3b……3n的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一和第二测量通道3a……3n中的测量信号之间的关系;确定第一测量通道3a的检测信号;确定第二测量通道3b……3n的检测信号;基于第一和第二检测信号计算针对第二测量通道3b……3n的更新后参考因子;将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;以及根据比较结果,将更新后参考因子存储用作第二测量通道3b……3n中的后面测量中使用的当前参考因子,或保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道3b……3n中的后面测量中使用。

[0031] 在图1的例子中,每个第二测量通道3b……3n包括相应的光纤2,光纤2用于将光从光学测量装置的光源1引导到相应的第二测量通道3b……3n中待分析的生物样品的放置位置6。另外,检测器7包括多个专用检测器,一个检测器用于一个测量通道3a……3n。而且,每个测量通道3a……3n都配备有第一光学器件4,第一光学器件4适于将光通过测量通道3a……3n中相应的光纤2引导向相应的测量区域。此外,每个光学测量通道3a……3n都包括第二光学器件5,第二光学器件5适于收集从测量通道的相应测量区域发出的光,并将收集的光引导向相应的检测器7。如可在图1中看到的,测量通道3a……3n以透射方式操作(例如,测量通道3a……3n布置且构造为光能够穿过位于相应测量通道3a……3n中的放置位置6的生物样品)。

[0032] 在图1的光学测量装置例子中,第一测量通道3a是固定的参考测量通道(本发明中也称为“参考通道”)。换句话说,本发明中描述的参考因子更新过程使用第一测量通道3a作为光学测量装置操作期间的参考通道。

[0033] 在某些例子中,第一测量通道3a可不包括用于生物样品的放置位置。此外或作为替换,第一测量通道3a可包括参考放置位置,该参考放置位置以与适于对生物样品执行实

实际测量的(第二)测量通道3b……3n的放置位置6相同的方式构造。例如,参考放置位置可包括与其余测量通道3b……3n中使用的样品保持器和/或样品容器相同类型的样品保持器和/或样品容器。在一个例子中,生物样品在测量过程期间容纳在试管(或其它容器)中。在本情形中,参考放置位置可包括参考试管(或其它参考容器),该参考试管(或其它参考容器)与包含待分析生物样品的试管(或其它容器)是相同类型。

[0034] 在图1中,示出了光学测量装置的一种在先前部分中讨论过的具体设置。在一个例子中,光学测量装置是以透射操作的光度计。

[0035] 但是,光学测量装置的这一具体设置仅是用来举例说明的。在本发明的光学测量装置中进行校准和/或检错的技术不局限于这一设置,即使在图1中所示的光学测量装置中,使用在本发明的光学测量装置中进行校准和/或检错的技术可具有特别的优点。相反,本发明的光学测量装置中进行校准和/或检错的技术可同样用在许多其它光学测量装置中,这些其它光学测量装置能够按照与图1中描绘的光学测量装置(至少部分)不同地进行构造。在随后篇幅中,将对能够在本发明的光学测量装置进行校准和/或检错的技术的其它测量装置进行非穷举性的讨论。本发明的光学测量装置的进一步方面将结合图5至图8讨论。

[0036] 在一个例子中,光学测量装置的测量通道可以被构造成以反射方式测量生物样品。在本情形中,参考通道可以配备有反射测量参考组件。这一反射测量参考组件可包括具有预定反射特性(例如,白度标准或者灰度标准)的元件。

[0037] 在其它例子中,测量通道可以被构造成以反射和透射两种方式测量生物样品。在这些例子中,光学测量装置可包括分开的参考测量通道,用来为在本发明的光学测量装置中进行校准和/或检错的技术中使用的透射和反射测量提供参考测量。

[0038] 此外或作为替换,光学测量装置可包括多个固定参考通道,用于执行在本发明的光学测量装置中进行校准和/或检错的技术中使用的参考测量。

[0039] 而且,即使在图1的例子中,光学测量装置装备有固定参考测量通道(即,第一参考测量通道3a),但在其它例子中,参考测量通道在光学测量装置的整个操作中是可变的。例如,在光学测量装置的操作期间能够动态地选择参考测量通道。在一个例子中,光学测量装置可以被构造成监测在具体测量通道中是否有生物样品(例如,包含生物样品的样品保持器)。基于这一信息,光学测量装置能够动态选择无生物样品的测量通道作为用于具体测量的参考测量通道。在后面阶段,可选择不同的测量通道作为参考测量通道。

[0040] 此外或作为替换,本发明的光学测量装置可包括在空间上以与图1中所示的测量通道3a……3n不同的方式布置的测量通道。例如,测量通道可以以测量通道的二维阵列布置,而不是线性阵列。另外,光学测量装置能够配备有两个或更多组的测量通道的阵列(例如,布置在光学测量装置中的不同位置上,用以分析不同批次的生物样品)。

[0041] 很明显,测量通道的数目是可变的。在一个例子中,光学测量装置可以只包括两个测量通道(例如,结合上述图1讨论的第一和第二测量通道)。但是,在另一例子中,光学测量装置的测量通道的数目可以大于两个(例如,大于五个,大于10或者大于50)。本发明中描述的用于校准和/或检错的技术可应用于任意数目的测量通道。

[0042] 结合图1,单个光源1将光供应到多个光纤2。但是在其它例子中,光学测量装置可包括多个光源(例如,每一测量通道有一个以上专用光源)。使用的光源类型依赖于对生物

样品进行的分析过程的具体要求。例如,光源可包括一个或者更多个LED或者激光二极管、一个以上卤素灯或者其它放电灯。本发明中描述的用于校准和/或检错的技术的采用,可以无关于具体光学测量装置的光源构造。在其它光学测量装置中也可使用的光源例子在下面结合图5至图8描述。

[0043] 此外或作为替换,光学测量装置的光源可以被构造成产生单波段的光或者两个或更多不同波段的光。以此方式,测量过程可包括单色测量(例如,使用单波段光的透射测量)或者光谱解析测量(例如,使用两个或更多波段光的单独的透射测量)。在执行光谱解析测量的情况下,本发明的校准和/或检错技术能够处理针对每个频谱带的专用参考因子。下面将结合图2至图4论述这一处理的更多细节。

[0044] 以上已经说明了本发明的校准和/或检错技术基本上与光学测量装置光源的具体构造无关。这对于光学测量装置的检测器同样适用。即使图1描绘的检测器7针对每个测量通道具有离散的专用检测元件,在其它例子中,检测器能够以不同方式构造。例如,所有测量通道或者一组测量通道可以使用单个检测器(例如,以时间复用方式或通过多像素检测器的不同区域分配给不同的测量通道)。

[0045] 在一个例子中,光学测量装置可以包括被构造为在多个测量通道中执行光谱解析测量的光谱仪(例如,透射光谱仪)。

[0046] 此外,测量通道可以包括任何合适的光学器件,这些光学器件用以将光导向存在于测量通道中的生物样品,并且收集从存在于测量通道中的生物样品反射和/或透射的光。例如,光学测量装置可以包括具有用于两个或更多个测量通道的两个或更多个显微镜物镜的显微镜结构。在其它例子中,光学测量装置可以被布置成没有任何用以将光导向生物样品的光学器件、用以从生物样品收集光的光学器件,或这两种情况的光学器件。

[0047] 另外,即使图1、图5、图6和图8的例子示出了采用光纤的光学测量装置,本发明的校准和/或检错技术也可以以不同设置使用。在一个例子中,光学测量装置可以通过自由空间光学器件(例如具有多个自由空间测量通道的透射光谱仪)引导光朝向及离开可至少部分地放置生物样品的测量区域。

[0048] 上面已经讨论了光学测量装置可以配备有各种样品保持器,以将生物样品放置在测量通道中。例如,生物样品可以容纳在试管(或其它容器)中。在这种情况下,每个测量通道可以包括试管保持器(或用于其它容器的保持器)。在其它例子中,生物样品可以由显微镜载玻片或其它支撑基底承载。在这种情况下,光学测量装置(例如,每个测量通道)可以包括用于显微镜载玻片或其它支撑结构的保持器。在另外的其它例子中,生物样品的容器或其它载体可以组装成包括多个生物样品的组(例如,包括含有生物样品的多个容器的支架)。在这种情况下,光学测量装置可以包括被构造成保持多个生物样品并将它们放置到相应的多个测量通道中的保持器(例如,支架保持器)。

[0049] 在前面的部分中,已经详细讨论了根据本发明的用于校准和/或检错的系统的不同方面。在下面的部分中,将结合图2至图4讨论根据本发明的用于校准和/或检错的方法的若干方面。

[0050] 图2包括用于在至少具有第一和第二测量通道的生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法的流程图。该方法包括在光学测量装置的第二测量通道中对生物样品进行的测量之间重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括以下步骤:获得

针对第二测量通道的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置的第一和第二测量通道中的测量信号之间的关系;确定第一测量通道的检测信号(401);确定第二测量通道的检测信号(401);基于第一和第二检测信号,计算针对第二测量通道的更新后参考因子(402);将更新后参考因子与上述一个以上当前参考因子中的至少一个进行比较(403);根据比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子(406),或保持所述一个以上当前参考因子在第二测量通道中的后面测量中使用(404)。

[0051] 如上所述,本发明的技术使用参考因子在光学测量装置中进行校准和/或检错。这些参考因子以及如何确定的步骤(例如,在图2的操作401和402中用于确定更新后参考因子)将在随后的段落中讨论。

[0052] 在一个例子中,参考因子表示光学测量装置第一测量通道中测量到的检测信号与光学测量装置第二测量通道中测量到的检测信号之间的比。例如,测量到的检测信号可以表示对于相应测量通道在光学测量装置的检测器处测量到的强度。通常,其检测信号用在比分母中的测量通道是参考测量通道(其可以是多个参考测量通道中的一个,或者不是固定参考通道,如上所述)。

[0053] 例如,在一些例子中,针对第*i*个测量通道的参考因子RF可以以以下形式表示:

$$[0054] \quad RF_i = IN_i / IN_{REF}$$

[0055] 其中, IN_i 指第*i*个测量通道中的检测信号(例如,信号强度), IN_{REF} 指参考测量通道中的检测信号(例如,信号强度)。

[0056] 在其它例子中,第*i*个测量通道中的检测信号(例如,信号强度)和参考测量通道中的检测信号(例如,信号强度)可以在它们被处理以确定相应的参考因子之前通过一个以上校正操作来校正。

[0057] 例如,参考测量通道中的检测信号(例如,信号强度)和第*i*个测量通道中的检测信号(例如,信号强度)可以通过相应测量通道中的校正测量(例如,相应测量通道中的暗测量)来校正。在这种情况下,针对第*i*个测量通道的参考因子RF可以表示为以下形式:

$$[0058] \quad RF_i = (IN_i - IN_{DARK,i}) / (IN_{REF} - IN_{DARK,REF})$$

[0059] 其中, $IN_{DARK,i}$ 指第*i*个测量通道中的暗信号, $IN_{DARK,REF}$ 指参考测量通道中的暗信号。在其它例子中,第*i*个测量通道和参考测量通道中的检测信号可以通过暗测量信号之外的其它测量到的或计算出的信号值来校正。

[0060] 在光学测量装置允许光谱解析测量的其它例子中,可以为光谱解析光学测量装置的每个波段确定不同的参考因子。例如,由光学测量装置使用的一组*n*个波段(其中*n*是大于1的整数)可以表示为 $\lambda_1 \dots \lambda_n$ 。针对第*i*个测量通道和第*n*个波段的参考因子 RF_{i,λ_n} 可以被确定为:

$$[0061] \quad RF_{i,\lambda_n} = IN_{i,\lambda_n} / IN_{REF,\lambda_n}$$

[0062] 其中, IN_{i,λ_n} 代表第*n*个波段中的、第*i*个测量通道中的检测信号(例如,信号强度),而 IN_{REF,λ_n} 代表第*n*个波段中的、在参考测量通道中的检测信号(例如,信号强度)。在一些例子中,同样在频谱解析测量的情况下,可以如上面解释的那样校正第*i*个测量通道和参考测量通道的检测信号。校正项可以是波长相关的(例如,对于每个波段,有单独的校正项),或者是一个校正项可以用于两个或更多个(或全部)波段。

[0063] 在一些例子中,不存在固定参考测量通道,或者可以使用将第一测量通道与第二测量通道进行比较的参考因子。在这些例子中,可以如上面讨论的那样计算将第一测量通道(第i通道)对第二测量通道(第j通道)进行参考的参考因子。例如,针对一对第一和第二参考通道的这种参考因子可以计算为:

$$[0064] \quad RF_{i/j} = IN_i / IN_j$$

[0065] 上面已经讨论了针对不同测量通道基于检测信号计算参考因子的不同技术。接下来将简要讨论检测信号的检测过程。

[0066] 一般来说,实际的检测过程(例如,检测信号强度)对于校准和/或检错是不重要的。然而,在一些例子中,为了捕获检测信号,光学测量装置中光源的参数、光学测量装置中检测器的参数或两者的参数保持恒定。例如,当对不同参考因子进行测量时,检测器的积分时间可以保持恒定。此外,检测信号的捕获不必包含单个测量过程。在一个例子中,可以使用两个或更多个测量值(例如,快速连续取得的测量值)作为检测信号来计算参考因子(例如,通过使这两个或更多个测量值相加或形成平均值)。

[0067] 在已经介绍了本发明中的参考因子的概念之后,接下来将结合图2讨论这些参考因子在光学测量装置中进行校准和/或检错的实际使用。

[0068] 在第一组操作401、402中,确定一个以上更新后参考因子。这可以包括上述用于计算参考因子的技术。术语“更新后”表示这一过程发生在例如基于当时获取的检测信号对光学测量装置的生物样品所进行的两次实际测量之间。在一些例子中,在用光学测量装置对生物样品所进行的测量之间,连续重复该过程,或者在光学测量装置的操作期间连续地重复该过程。在其它例子中,在检测到表示在不久的将来不会发生测量的预定中断触发信号之后,中断参考因子更新过程。在另外的其它例子中,在检测到表示可能在不久的将来发生测量的预定开始触发信号之后,开始连续的参考因子更新过程。

[0069] 在已经确定一组更新后参考因子之后,在步骤403,光学测量装置可以确定当前参考因子和更新后参考因子之间的差是否在范围之外。这可以包含如下所述的一个以上操作。

[0070] 在一个例子中,光学测量装置可以将更新后参考因子与一个以上当前参考因子进行比较。一个以上当前参考因子由本发明的光学测量装置保存备用,以在对实际生物样品的测量过程中使用。

[0071] 在一个例子中,步骤403可以包括(或由以下内容组成)将更新后参考因子与具体测量通道的一个当前参考因子进行比较。在这种情况下,如果更新后参考因子最多偏离当前参考因子预定值,则过程可以进行到步骤406,步骤406包括将更新后参考因子存储为新的当前参考因子,用于在该具体测量通道(例如,上面介绍的第二测量通道)中的后面测量中使用。

[0072] 另一方面,如果更新后参考因子偏离当前参考因子超过预定值,则该过程可以前进到步骤404,并保持当前参考因子用于在该具体测量通道(例如,上面介绍的第二测量通道)中的后面测量中使用。关于在生物样品的测量中使用参考因子的技术细节,将在下面结合图3讨论。

[0073] 预定值可以是针对光学测量装置所有测量通道的固定值、针对光学测量装置每个测量通道的固定值或针对光学测量装置所有或每个测量通道的动态值。例如,动态值可以

响应于光学测量装置的操作参数、光学测量装置的环境状态或两者而动态地适应。在其它例子中,类似于下面描述的用于估计参考因子预期变化的技术,可以用于动态地调整预定值。

[0074] 接下来将通过一个例子来说明上述讨论的步骤。这个光学测量装置例子包括一个固定参考测量通道和五个用于对生物样品进行实际测量的测量通道。在对生物样品进行的两次测量之间的某个时间点,五个测量通道的当前参考因子为:RF₁=1.05,RF₂=1.07,RF₃=0.99,RF₄=0.95和RF₅=1.01。此时,一组更新后参考因子被确定为:RF₁=1.03,RF₂=1.05,RF₃=0.59,RF₄=0.96和RF₅=0.99。针对每个测量通道,将当前参考因子和更新后参考因子进行比较,得出: $\Delta_1=-0.02$, $\Delta_2=-0.02$, $\Delta_3=-0.4$, $\Delta_4=0.01$ 和 $\Delta_5=-0.02$ (其中“ Δ_n ”是指第n个测量通道的当前参考因子和更新后参考因子之间的差)。在本例子中,用于比较步骤的预定值可以固定为0.05。因此,除了第三测量通道之外,对于所有测量通道来说,参考因子的(绝对值)变化低于预定值。这可能意味着生物样品已经被引入到第三测量通道中,或者发生了影响第三测量通道的错误(该解释的进一步细节将在下面讨论)。在任何情况下,光学测量装置的处理器将与当前参考因子相比变化低于预定值的更新后参考因子存储为用于相应测量通道(即,第一、第二、第四和第五测量通道)的新的当前参考因子。另一方面,丢弃第三测量通道的更新后参考因子。

[0075] 上述更新后参考因子的确定过程可以在两次测量之间重复多次,即只要在预定测量通道中没有生物样品(换句话说,只要测量通道为“空”),就可以重复。例如,更新后参考因子的确定过程可以周期性地(例如,以小于一分钟或小于一秒的周期)进行。在一个例子中,更新后参考因子的确定过程的周期可以选择为等于相应测量通道中的生物样品的测量时间,或者周期可以是比相应测量通道中的生物样品的测量时间长1.1至5倍。

[0076] 此外或作为替换,对于光学测量装置的两个或更多个测量通道(例如,所有测量通道),可以同时发生参考因子的更新过程。在其它例子中,在预定时间,所有测量通道中只有一个参考因子或一个子集的参考因子可以通过使用上述过程进行更新。

[0077] 返回到图2的例子,在步骤405和407中,在某个具体参考因子的更新操作中,可以更新当前参考因子的时间戳。接下来将进一步详细讨论参考因子的时间戳的构思和使用。

[0078] 在本发明的一些例子中,每个当前参考因子与表示何时已经确定具体参考因子的时间戳相关联。这些时间戳可以用在实际测量过程中或用于检错,下面将对此更详细地讨论。

[0079] 在一个例子中,时间戳可以包括表示自确定具体参考因子之后的时间段的信息(这也被称为“相对时间戳”)。例如,时间戳可以表示自己已经确定具体参考因子起已经过去的秒数或零点几秒数。

[0080] 在其它例子中,时间戳可以包括表示确定具体参考因子时的时间点的信息(这也被称为“绝对时间戳”)。例如,时间戳可以表示确定具体参考因子时的日期和时间中的一个以上。时间戳可以包括一天中的小时、小时中的分钟、分钟中的秒和零点几秒中的一个以上。

[0081] 不管时间戳是否表示时段或日期和/或时间,可以自由地选择定时信息的格式以及由此间隔大小。在一些例子中,提供确定参考因子时的日期或小时可能就足够了。因此,时间戳中包括的时段可以以全小时或全分钟测量。在其它例子中,由时间戳表示的持续时间或时间点可以精确到亚秒范围。

[0082] 图2的例子使用的时间戳表示从确定了参考因子起的时段(即,相对时间戳)。因此,时间戳被定期更新。例如,在步骤405中,针对更新后参考因子已被丢弃的测量通道,更新当前参考因子的时间戳。

[0083] 对于成为当前参考因子的更新后参考因子(步骤406),生成表示从确定参考因子起的时段的新时间戳。换句话说,相应测量通道的参考因子的时间戳被重置(步骤407)。在参考因子表示时间点(“绝对参考因子”)的其它例子中,可能不需要更新当前参考因子的时间戳(步骤405)。

[0084] 如上所述,确定更新后参考因子、丢弃更新后参考因子或将更新后参考因子保持作为当前参考因子以及更新或生成时间戳的过程,可以重复或甚至连续地发生,只要光学测量装置操作。例如,一完成前一轮图2的过程(或者预定时间之后),光学测量装置就可以再次从图2的步骤401开始。按照这种方式,参考因子可以被不断“刷新”,以考虑光学测量装置的变化。此外,可以在没有过分延迟的情况下诊断出光学测量装置的差错和突然变化。

[0085] 在一些例子中,当在某个具体测量通道中对生物样品进行实际测量时(不仅是在两次测量之间),进行图2的过程。显然,当生物样品存在于相应测量通道中时确定的更新后参考因子应当被丢弃(因为参考因子的变化不是由于光学测量装置的漂移引起的,这些漂移可以通过使用更新后参考因子作为当前参考因子来解释)。在一些例子中,通过选择在当前参考因子与更新后参考因子进行比较的步骤中使用的预定值,使得当前样品引起的参考因子变化比预定值大,来得以实现这一点。这可以导致丢弃更新后参考因子,只要生物样品存在于某一测量通道中(即发生测量)。这意味着,例如在图2的例子中,该过程将总是遵循“是路径”并且仅更新当前参考因子的时间戳。重复更新后参考因子的确定过程而不管是否发生测量,在一些例子中可以简化校准和/或检错,因为该过程可以对于生物样品是否实际存在于某个具体测量通道中“失明”。该处理本质上检测测量是何时发生的(通过参考因子的突然变化),并丢弃在该段时间期间确定的更新后参考因子。一从测量通道移除生物样品,更新后参考因子就可能再次接近相应的当前参考因子。

[0086] 接下来讨论前述例子的几个可能的变型。

[0087] 在一个例子中,确定步骤403可以开始于确定更新后参考因子(步骤402)之后的预定延迟。例如,可以通过将确定的更新后参考因子插入缓冲存储器(例如,环形缓冲器或其它先进后出存储器中)并将更新后参考因子留在缓冲器中预定的延迟时段,来引入延迟。在一些例子中,光学测量装置可以在从缓冲存储器检索出所确定的参考因子之前,同时确定进一步的更新后参考因子,用于进一步处理。

[0088] 在一个例子中,可以选择延迟,使得避免使用在插入或移除容纳生物样品的试管或其它容器期间确定的更新后参考因子。换句话说,可以避免使用对插入或移除过程引起的检测信号的变化进行量化的错误参考因子。在一个例子中,延迟时段可以被选择为比包括本发明光学测量装置的某个具体分析仪用以将试管或其它容器插入或移出测量通道所需的时间长(例如,1.1倍或5倍长,或者长1.1倍或5倍)。

[0089] 在另一例子中,光学测量装置连续地测量测量通道中的检测信号,并确定更新后参考因子(例如,图2中的步骤401和402),并将所得到的更新后参考因子存储在缓冲存储器中。此外,光学测量装置从缓冲存储器连续地检索出最早的参考因子,并且执行确定步骤403。如果最早的更新后参考因子偏离相应测量通道的当前参考因子小于预定值,则该更新

后参考因子在随后的测量操作中用作当前参考因子。

[0090] 在一些例子中,光学测量装置对于每个测量通道保持多于一个的当前参考因子(例如,两个、三个或多于三个参考因子)。例如,光学测量装置可以保持多个最近的当前参考因子(例如,两个、三个或多于三个当前参考因子)。另外,在一些例子中,光学测量装置可以为每个测量通道保持一个以上初始参考因子。在这些例子中,更新过程可以包括将某一确定的更新后参考因子与一组当前参考因子中最新的参考因子进行比较,并且根据比较结果丢弃或保持该确定的更新后参考因子(如上所述)。如果该确定的更新后参考因子被丢弃,则保持所述多个当前参考因子(并且如果必要,则更新它们的时间戳)。另一方面,如果保持该确定的更新后参考因子,则丢弃该组多个当前参考因子中最早的当前参考因子,并存储该确定的更新后参考因子(参见步骤406)。在这些例子中,最早的当前参考因子可以用于对生物样品的测量过程(图2中的步骤408)。在一些例子中,该当前参考因子可被组织在缓冲存储器中(例如,在环形缓冲器或其他的先入后出存储器中)。

[0091] 在保持多个当前参考因子的另外的其它例子中,确定步骤403可以包括将某一确定的更新后参考因子与多于一个当前参考因子(或与多个当前参考因子的平均值)比较。此外或作为替换,某个确定的更新后参考因子可以与一个以上初始参考因子比较(如果该确定的更新后参考因子偏离该一个以上初始参考因子超过预定值,则将其丢弃)。这可以有助于识别光学测量装置中的慢漂移。

[0092] 在图2的例子中,根据某一更新后参考因子和当前参考因子的比较结果来保持或丢弃该更新后参考因子(步骤403)。然而,此外或作为替换,响应于将该更新后参考因子与当前参考因子进行比较,在一些情况下会产生错误消息。例如,该更新后参考因子与当前参考因子的偏离可以表示装置中的错误(例如,当参考因子增加很大时)。错误消息可以由光学测量装置以不同的方式使用。例如,已经产生错误消息的测量通道可以被光学测量装置标记。此外或作为替换,光学测量装置可以防止在已经产生错误消息的测量通道中进行进一步的测量。

[0093] 确定步骤403的额外可选步骤可以包括:估计参考因子的改变,并且如果比较更新后参考因子不根据所估计的改变而改变,则丢弃该更新后参考因子。例如,可以基于一个以上环境或装置相关因素来确定预期变化。例如,光学测量装置可以确定参考测量通道的检测信号、用于接收生物样品的测量通道的检测信号或两者被预期会以可能影响参考因子值的方式改变。

[0094] 例如,可能检测到在参考通道的检测器处的环境光水平增加,而在某个具体测量通道处的环境光水平保持不变(反之亦可)。这可能导致参考因子(例如,确定为测量通道和参考通道的检测信号的比)的值突然改变。在其它例子中,参考通道或测量通道中的修改可以导致参考因子的预期变化(例如,在其中一个通道的光路中插入或去除灰色滤光片,或在参考通道中插入或去除空参考容器,例如试管)。同样,参考值的大小可响应于这种修改而改变。

[0095] 在预期变化或者变化由额外的传感器检测的情况下,光学测量装置可以考虑参考因子更新过程中的变化。在一个例子中,可以修改当前参考因子和更新后参考因子的比较步骤,以考虑参考因子中的预期变化(例如,如果参考通道的检测信号由于移除参考试管而预期增大20%),可以相应地增大当前参考因子,以允许如上所述那样连续比较更新后参考

因子与当前参考因子。在替代例子中,光学测量装置可以执行额外的或替代的比较步骤,以检查参考因子是否如预期地改变。

[0096] 在前面的段落中,已经提出了若干技术,其包括当更新后参考因子偏离当前参考因子超过预定值时丢弃该更新后参考因子,以及/或者,针对已被检测到该偏离的具体测量通道生成错误消息。按照这种方式,可以避免在测量过程中使用错误的参考因子。如上所述,参考因子的过大变化可由样品插入测量路径或测量装置的错误引起。可能导致参考通道的过大变化(并且可以由使用本文所述技术的光学测量装置检测到)的具体错误包括在某一具体测量通道中使用的光纤出现裂纹或断裂、在某一具体测量通道中积累了预定量的灰尘或污垢、插入某一具体测量通道中的样品容器出现裂纹或断裂、某一测量通道中存在杂散流体、用于某一具体测量通道或一组测量通道的光源或检测器劣化、用于某一具体测量通道或一组测量通道的光源或检测器有缺陷、光学测量装置出现电子缺陷、或处理光学测量装置检测器的检测信号时出现错误。在一些例子中,本发明的技术可以通过使用单个过程(例如,图2所示的过程)来检测所有这些错误状态。另一方面,可以通过使用相同的技术在(准连续)校准过程中使用光学测量装置的非关键变化。

[0097] 在前面的部分中,已经结合图2讨论了本发明的参考因子更新技术的细节。下面,将结合图3来解释参考因子(以及参考因子的时间戳)可以如何用于实际测量过程中。

[0098] 测量过程从接收到测量指令开始(步骤301)。随后,在步骤302,光学测量装置可以检查接收到测量指令的测量通道的当前参考值是否比预定阈值早。

[0099] 在时间戳表示从相应参考因子确定之后的时间段的情况下,检查当前参考因子的存在时长可包括直接用时间戳与预定阈值比较。如果时间戳表示时间点(例如,确定当前参考因子的时间和/或日期),则可以通过比较时间戳和当前系统时间来确定当前参考因子的存在时长。

[0100] 根据存在时长检查的结果,如果当前参考因子太早,则该具体参考通道可以被标记为不可靠(步骤303),或者测量可以在设想的测量通道中执行(步骤304)。

[0101] 在一些例子中,预定阈值可以被选择为长于生物样品在光学测量装置的相应测量通道中的测量时间(例如,1.1倍长或长1.1倍,两倍长或长两倍,五倍长或长五倍)。

[0102] 参考因子的存在时长可用于判断具体测量通道可能有缺陷,这件事情可以在上面结合图2描述的参考因子更新过程的背景中得到理解。如所讨论的,一与当前参考因子的偏离过大,就可以丢弃更新后参考因子。如果在某一具体测量通道中存在持续错误,则更新后参考因子将连续地显示与当前参考因子的大偏离,因此将被丢弃。同时,当前参考因子存在时间变长并最终达到预定阈值的存在时长。另一方面,如果在某个时间点,更新后参考因子返回到足够接近当前参考因子的值,则该当前参考因子可以被该更新后参考因子替代(其由此是足够“新的”,因此能够通过图3的步骤302中的存在时长测试)。

[0103] 在前面的部分中讨论过使用时间戳以避免在有缺陷的测量通道中进行测量之后,将在以下部分中讨论参考因子在实际测量过程中的使用。

[0104] 一旦生物样品已经被引入到某测量通道中,光学测量装置可以对生物样品进行一个以上测量。该测量通道的当前参考因子和参考通道(或参考通道之一)的检测信号可以用于校正检测信号。

[0105] 在一个例子中,该测量通道的检测信号可以由该当前参考因子加权(例如乘以该

当前参考因子)。按照这种方式,可以平衡光学测量装置中的不同测量通道之间的不均匀性。

[0106] 例如,当在第*i*个测量通道 RF_i 进行测量时,该具体测量通道中的当前参考因子可以是1.1。然后,第*i*个测量通道中的校正后的检测信号(例如,强度或计数数量) $IN_{i,CORR}$ 可以计算为:

$$[0107] \quad IN_{i,CORR} = RF_i \times IN_{i,det}$$

[0108] 其中, $IN_{i,det}$ 是指在相应测量通道中测量到的检测信号。在上述例子中,第*i*个测量通道中的校正后的检测信号(例如,强度或计数数量)比测量到的检测信号高10%。对于另一测量通道,校正后的检测信号可能比测量到的检测信号小例如5%。因此,参考因子的使用可以平衡光学测量装置的不同测量通道的不均匀性,使得不同的检测信号更具可比性。

[0109] 测量通道的检测信号还可以以使用测量通道的当前参考因子的其他方式校正。在一个例子中,可以使用与包括生物样品的测量通道的检测信号同时测量的参考测量通道的检测信号来校正检测信号。按照这种方式,可以校正测量过程过程中的漂移(例如,对单个生物样品进行顺序测量的情况)。

[0110] 在一个例子中,第*i*个测量通道的校正后的检测信号 $D_{i,CORR}$ 可确定如下:

$$[0111] \quad D_{i,CORR} = RF_i \times IN_{i,det} / IN_{REF,det}$$

[0112] 其中, $IN_{REF,det}$ 是指在测量时的参考通道的检测信号。

[0113] 此外或作为替换,可以通过上面结合参考因子的确定过程所描述的相应测量或参考通道中的校正测量(例如,相应测量通道中的暗测量),来校正检测信号。例如,可以从测量通道和参考通道的检测信号中减去暗测量值。

[0114] 在结合图2和图3讨论了参考因子更新技术例子和在光学测量装置的测量中使用参考因子的技术例子之后,现在将结合图4详细描述初始化技术的各方面。

[0115] 在初始化步骤期间,在测量通道中不存在生物样品(即,测量通道是空的)。

[0116] 在第一步骤201,光学测量装置可以执行基本初始化。这可以包含预定数量的自诊断测试,用以检查光学测量装置是否工作正常。此外或作为替换,光学测量装置可以设置用于随后测量的操作点(例如,光源参数、检测器参数和测量时间)。在一个例子中,对光学测量装置的所有检测器或检测器像素执行平场校正处理。

[0117] 在随后的步骤202中,光学测量装置测量该装置每个测量通道的检测信号。然后在步骤203中使用所测量的强度来计算一组初始参考因子。对于这种初始参考因子的计算步骤,可以使用与上面结合图2所提出的用于参考因子更新过程相同的技术。

[0118] 当已经确定初始参考因子时,光学测量装置计算初始参考因子的中值和参考值(步骤204)。在其它例子中,可以计算中值之外的另一平均值(例如,算术平均值)。在图4的例子中,参考值被设置为“1”。参考值表示参考通道。由于所有其它测量通道的参考因子参考参考通道的检测信号,所以参考值“1”表示参考通道的预期检测信号等于其它测量通道的预期信号。

[0119] 在随后的步骤205中,光学测量装置检查参考值和中值的偏离是否在范围之外(例如,参考值偏离参考因子的中值多于预定值)。如果是这种情况,则光学测量装置可以进入错误状态(步骤208)。

[0120] 此外,光学测量装置检查每个测量通道的参考因子与中值的偏离是否在范围之

外。如果是这种情况,则将相应的测量通道标记为不可用(步骤206)。

[0121] 在初始化过程完成之后,光学测量装置可以进入测量模式(步骤207)。

[0122] 在其它例子中,光学测量装置可以采用不同的初始化技术。一种替代的初始化技术可以包含计算光学测量装置所有测量通道的参考因子的平均值,并且对于每个测量通道,确定相应测量通道的参考因子和平均参考因子的偏离。如果与测量通道的参考因子和平均参考因子的偏离超过预定限度,则针对相应测量通道生成错误指示符。

[0123] 在前面的段落中,已经结合图1至图4讨论了生物样品用的光学测量装置中的校准和/或检错技术的不同方面。如已经讨论的,本发明的光学测量装置可以集成在用于生物样品的不同分析仪或分析仪单元中。在图5至图8中描绘了用于体外分析的系统例子,其包括所集成的根据本发明的光学测量装置,接下来将更详细地进行讨论。

[0124] 图5至图8描绘了用于体外分析的一个系统的视图,该系统总体上以附图标记100标记。

[0125] 图5示出了用于体外诊断分析的系统100的一个例子,特别是凝血分析仪。系统100包括试剂保持单元110,试剂保持单元110用于保持用以进行不同凝血测试的试剂。试剂单元110被实施为封闭的并经过回火的存储隔室,存储隔室包括用于移液喷嘴进入隔室并取出试剂等分试样的进出孔111。系统100还包括样品架托盘单元122,样品架托盘单元122作为模块可操作地联接到样品装载/卸载单元120,用于将样品架121装载到样品装载/卸载单元120中/从样品装载/卸载单元120卸载样品架121。系统还包括中央容器处理区域130'。容器处理区域130'包括第一线性静态容器保持器140和第二线性静态容器保持器140',静态容器保持器140、140'均包括多个容器放置位置6、8、6'、8',这些容器放置位置用于保持包括生物样品的容器(例如,当培育生物样品时,或者对生物样品进行光学测量时)。容器处理区域130'还包括容器输入站150,容器输入站150用于一次将一个容器输送到静态容器保持器140。容器处理区域130'还包括第一可移动容器工作站160和第二可移动容器工作站161',这两个工作站相对于相应的静态容器保持器140、140'可沿直线平移,并且可操作地联结到相应的静态容器保持器140、140',以在静态容器保持器140的容器放置位置6、8之间传送容器。

[0126] 系统100还包括可平移地安装在两个相应的水平臂171、174上的两个移液器头170'、173,每个移液器头包括有多个移液装置。系统100还包括控制器180',该控制器180'被编程以控制多个预定处理操作的执行,包括可移动容器工作站160和161'的操作、移液器头170'和173的操作以及移液装置的操作。

[0127] 图6和图7示出了包括上述部件的、图5的系统例子的进一步视图。特别是,在图6和图7中,可以看出,该系统包括两个测光单元142、142',这些测光单元用于对包括在容器10中的生物样品进行光学凝血测量。接下来将结合图8更详细地讨论测光单元142、142'。

[0128] 图8示出了图5和图6的系统例子的部件的进一步细节。特别是,为了清楚起见,仅示出了一个具有相应的可移动容器工作站160的静态容器保持器140以及仅一个移液器头170'。

[0129] 静态容器保持器140包括用于放置多个容器10的多个容器放置位置6、8。特别是,静态容器保持器140包括培育子单元140A,培育子单元140A包括多个培育用容器放置位置8。静态容器保持器140还包括检测子单元140B,检测子单元140B包括多个检测用容器放置

位置6(在该例子中有十三个)。

[0130] 特别是,检测子单元140B包括测光单元142中的一个,该测光单元142包括位于检测用容器放置位置6一侧的光源1和在检测用容器放置位置6的另一侧上布置在检测子单元140B内部的光检测器(未示出)。特别是,对于每个检测用容器放置位置6,都有光纤2和光检测器,光纤2用于将来自光源1的光引导通过放置在检测用容器放置位置6的容器10,而光检测器放置在检测用容器放置位置6的相对一侧,用以检测穿过检测用容器放置位置6上的容器10的光。因此,每个检测用容器放置位置6都被布置在光纤2和光学检测器之间的光路中。因此,系统100提供了多个测量通道3a、31(在图8的例子中为十三个测量通道,其中两个3a、31在图8中示出),其中容器10可以通过被放置在相应的检测用容器放置位置6上而被布置在相应的测量通道3a、31中。

[0131] 因此,容器10可以方便地实施为包括两个平行且透明的壁的试管,其可以放置在光路中。不同波长的光可以被引导通过不同的光纤2,以及/或者,不同波长的光可以交替地在相同的光纤2中被引导。特别是,光源1可以是所有光纤2共用的,并且包括多波长光源,例如宽谱光源,或者包括具有单独波长或波长范围的多个发光元件。

[0132] 检测用容器放置位置中的一个位置6A是用于对每个新容器10进行空白测量的空白测量位置。此外,空白检测用容器放置位置6A是输入容器保持位置,容器输入站150的容器夹持器151一次将一个新的容器10放置在该输入容器保持位置上。

[0133] 第二检测用容器放置位置6”是如上所述的检测用参考容器放置位置。该检测用容器放置位置6”是参考通道3a的一部分(也如上所述)。

[0134] 现在描述图5至图8的系统中的一个示例性测量过程。

[0135] 取决于所使用的实施例具有一个或两个静态容器保持器140、140’,容器输入站150一次将一个新容器10放置到静态容器保持器140的检测用输入容器放置位置6和/或放置到第二静态容器保持器140’的相应空白测量位置6A中。然后,首先在每个静态容器保持器140、140’中进行每个新容器10的光度空白测量。在对容器10进行光度测量之后,相应的可移动容器工作站160、160’将容器10传送到相应静态容器保持器140、140’中空着的培育用容器放置位置8、8’。在培育用容器放置位置8、8’中,某一具体生物样品和一种或更多种试剂被分配到容器中。通过沿着直线平移可移动容器工作站160,由夹具161保持的容器10B被运送到检测子单元140B中空着的检测用容器放置位置6、6’,用于通过使用测光单元142进行检测。使用测光单元142进行的检测可以包括上述校准和/或检错技术中的任一种。特别是,参考因子(例如,表示第二测量通道31中检测到的强度和第一参考测量通道3a中检测到的强度的比)可以如上所述的那样在上述测量过程中连续地更新并使用。

[0136] 图6至图8的系统使用具体的测光单元142、142’。在其它例子中,测光单元142、142’可以由本发明的任何其它光学测量装置代替。

[0137] 在前面的部分中,已经描述了多个信号处理步骤(例如,用于校准和/或检错的不同技术的步骤)。显然,这些信号处理步骤可以在联结到根据本发明的光学测量装置的任何合适计算机或计算系统上执行。例如,光学测量装置本身可以包括计算机或计算系统,计算机或计算系统执行用于校准和/或检错的不同技术的信号处理步骤。在其它例子中,光学测量装置可以集成在用于生物样品的分析仪中(例如,图5和图6所示的分析仪),并且分析仪的计算机或计算系统可以执行用于校准和/或检错的不同技术的信号处理步骤。在另外的

其它例子中,光学测量装置可以(例如,通过实验室通信网络)通信地联结到执行用于校准和/或检错的不同技术的信号处理步骤的计算机或计算系统(例如,远程计算机或计算系统)。一般来说,对于本发明的用于校准和/或检错的技术,在哪里进行信号处理并不重要。

[0138] 此外,本发明的用于校准和/或检错的方法可以实现为计算机可读介质上的指令,当这些指令由计算机或计算系统执行时,这些指令可以使计算机或计算系统执行本发明的用于校准和/或检错的方法的步骤。

[0139] 此外,在一个以上实施例或例子中,上述具体特征、结构或特点可以以任何合适的组合方式和/或子组合方式进行组合。

[0140] 在前面的详细描述中,已经讨论了本发明的组成部分的多个例子。然而,本发明的组成部分也可以像下面各方面所提出的那样进行构造:

[0141] 1. 一种用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法,光学测量装置至少具有第一测量通道和第二测量通道,所述方法包括:

[0142] 在光学测量装置的第二测量通道中,对生物样品进行的测量之间,重复执行参考因子更新过程,该参考因子更新过程包括:

[0143] 获得针对第二测量通道的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示光学测量装置中第一测量通道中的测量信号和第二测量通道中的测量信号之间的关系;

[0144] 确定第一测量通道的检测信号;

[0145] 确定第二测量通道的检测信号;

[0146] 基于第一检测信号和第二检测信号,计算针对第二测量通道的更新后参考因子;

[0147] 将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;

[0148] 取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子,或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道中的后面测量中使用。

[0149] 2. 根据方面1所述的方法,进一步包括:

[0150] 如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的所述至少一个至多偏离预先确定的值,则将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子;以及

[0151] 如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的所述至少一个偏离大于预先确定的值,则保持所述一个以上当前参考因子用于第二测量通道中的后面测量中使用。

[0152] 3. 根据方面1所述的方法,进一步包括:

[0153] 如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的所述至少一个最多偏离预先确定的值,则保持所述一个以上当前参考因子用于第二测量通道中的后面测量中使用;以及

[0154] 如果更新后参考因子相对所述一个以上当前参考因子中的至少一个偏离大于预先确定的值,则产生错误消息。

[0155] 4. 根据方面1至3中任一项所述的方法,其中,计算参考因子包括确定第一检测信号和第二检测信号的比。

[0156] 5. 根据方面1至4中任一项所述的方法,其中,第一检测信号和第二检测信号表示

相应测量通道中的信号强度。

[0157] 6. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,在第二测量通道中的后面测量中使用所述一个以上当前参考因子包括:

[0158] 确定不包括生物样品的第一测量通道的检测信号;

[0159] 确定包括待测的生物样品的第二测量通道的检测信号;以及

[0160] 用当前参考因子中的一个校正第二测量通道的检测信号。

[0161] 7. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,在第二测量通道中的后面测量中使用所述一个以上当前参考因子包括:

[0162] 确定不包括生物样品的第一测量通道的检测信号;

[0163] 确定不包括待测的生物样品的第二测量通道的检测信号;以及

[0164] 用当前参考因子中的一个校正第二测量通道的检测信号。

[0165] 8. 根据方面6或7所述的方法,其中,校正检测信号包括将检测信号乘以当前参考因子中的所述一个,或者将检测信号除以当前参考因子中的所述一个。

[0166] 9. 根据前述方面中任一项所述的方法,进一步包括针对每个参考因子存储时间戳,该时间戳表示该具体参考因子的确定时间。

[0167] 10. 根据方面9所述的方法,其中,时间戳表示自相应参考因子被确定之后的时间段或相应参考因子被确定的时间点。

[0168] 11. 根据方面9或10所述的方法,进一步包括:

[0169] 评估当前参考因子的时间戳,以确定当前参考因子的存在时长;和

[0170] 如果当前参考因子的存在时长超过预定最大存在时长,则生成错误消息。

[0171] 12. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,将更新后参考因子存储作为当前参考因子包括替代当前参考因子。

[0172] 13. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,参考因子以后进先出方式存储,优选的是存储在环形缓冲器中。

[0173] 14. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,方面1中的参考因子更新过程在光学测量装置的操作期间被连续地执行。

[0174] 15. 根据前述方面中任一项所述的方法,进一步包括:

[0175] 确定参考因子的估计变化;以及

[0176] 如果比较更新后参考因子不根据估计变化而改变,则丢弃更新后参考因子。

[0177] 16. 根据方面15所述的方法,其中,基于一个或者更多个环境或装置相关因素来确定估计变化。

[0178] 17. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,参考因子更新过程周期性地执行。

[0179] 18. 根据方面17所述的方法,其中,周期性测量因子更新的周期比生物样品的测量时间长,优选的是比生物样品的测量时间长1.1至5倍。

[0180] 19. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,参考因子更新过程每分钟执行至少一次,优选的是每秒钟至少一次。

[0181] 20. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,在检测到表示在不久的将来不会发生测量的预定中断触发信号之后,中断参考因子更新过程。

[0182] 21. 根据前述方面中任一项所述的方法,其中,在检测到表示在不久的将来会发生

测量的预定开始触发信号之后,开始连续的参考因子更新过程。

[0183] 22.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,生物样品用的光学测量装置包括一个以上额外的测量通道,所述方法进一步包括:在光学测量装置的第二测量通道或所述一个以上额外的测量通道中对生物样品进行的测量之间,针对所述一个以上额外的测量通道中的每一个重复执行如方面1至21中任一项所述的参考因子更新过程。

[0184] 23.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,生物样品用的光学测量装置包括一个以上额外的测量通道,所述方法针对所述一个以上额外的测量通道中的每一个,还连续地执行如在方面1至22中任一项提出的参考因子更新过程。

[0185] 24.根据前述方面中任一项所述的方法,进一步包括:

[0186] 针对光学测量装置中包括第一测量通道和第二测量通道的所有测量通道的参考因子,计算平均值;

[0187] 针对包括第一测量通道和第二测量通道的各测量通道,确定相应测量通道的参考因子与平均参考因子的偏离;以及

[0188] 如果测量通道的参考因子与平均参考因子的偏离超过预定范围,则标记相应测量通道。

[0189] 25.根据方面24所述的方法,其中,第一测量通道的参考因子设定为预定参考值,优选的是设定为1。

[0190] 26.根据方面24或25所述的方法,进一步包括:如果第一测量通道的参考因子与平均参考因子的偏离超过预定范围,则进入错误状态。

[0191] 27.根据前述方面中任一项所述的方法,进一步包括:

[0192] 针对光学测量装置的各测量通道的参考因子,计算平均值;

[0193] 确定第一测量通道的参考因子和平均参考因子的偏离;以及

[0194] 如果第一测量通道的参考因子与平均参考因子的偏离超过预定范围,则针对第一测量通道生成出错指示符。

[0195] 28.根据方面25至27中任一项所述的方法,其中,所述平均值是中值平均或者算术平均。

[0196] 29.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,预先确定的值可以是静态的或者动态的。

[0197] 30.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,基于参考因子的初始测量值确定预先确定的值。

[0198] 31.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,每个测量通道包括一个以上输入光导,输入光导布置成将来自光学测量装置的光源的光引导到测量位置。

[0199] 32.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,每个测量通道包括一个以上输出光导,输出光导布置成将来自光学测量装置的光源的光引导到光学测量装置的检测器。

[0200] 33.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,光学测量装置包括容器保持器,容器保持器用于将包括待测的生物样品的容器插入每个测量通道中,优选的是,其中容器保持器是用于保持试管的试管保持器。

[0201] 34.根据前述方面中任一项所述的方法,其中,光学测量装置的测量通道被构造成对生物样品执行透射测量。

[0202] 35. 根据前述方面中任一项所述的方法, 其中, 光学测量装置被构造为分析生物样品, 生物样品包括: 血液、骨髓、尿液、精液、唾液、胃液、粘液、腹膜液、脑脊液、胆汁或汗液, 或者血液、骨髓、尿液、精液、唾液、胃液、粘液、腹膜液、脑脊液、胆汁或汗液的组成物, 或者这些体液的组成物, 或者所述液体的浓缩或稀释形式。

[0203] 36. 根据前述方面中任一项所述的方法, 其中, 第一测量通道是光学测量装置的参考通道。

[0204] 37. 根据前述方面中任一项所述的方法, 进一步包括: 延迟在第二测量通道中的后面测量中使用更新后参考因子, 优选的是, 其中延迟选择为避免使用在插入或者移去包含生物样品的另一容器期间确定的更新后参考因子。

[0205] 38. 一种存储有指令的计算机可读介质, 所述指令在由计算机系统执行时促使计算机系统执行如方面1至37中任一项所述的方法的步骤。

[0206] 39. 一种生物样品用的光学测量装置, 包括:

[0207] 第一测量通道,

[0208] 第二测量通道;

[0209] 检测器, 所述检测器构造成接收来自第一测量通道和第二测量通道的信号; 和

[0210] 控制器, 所述控制器构造成执行如方面1至37中任一项所述的方法的步骤。

[0211] 40. 根据方面39所述的装置, 其中, 每个测量通道包括一个以上输入光导, 输入光导布置成将来自光学测量装置的光源的光引导到测量位置。

[0212] 41. 根据前述方面中任一项所述的装置, 其中, 每个测量通道包括一个以上输出光导, 输出光导布置成将来自光学测量装置的光源的光引导到光学测量装置的检测器。

[0213] 42. 根据前述方面中任一项所述的装置, 其中, 光学测量装置包括容器保持器, 容器保持器用于将包括待测的生物样品的容器插入每个测量通道中, 优选的是, 其中容器保持器是用于保持试管的试管保持器。

[0214] 43. 根据前述方面中任一项所述的装置, 其中, 光学测量装置的测量通道被构造成对生物样品执行透射测量。

[0215] 44. 根据前述方面中任一项所述的装置, 其中, 第一测量通道是光学测量装置的参考通道。

[0216] 45. 一种用于在生物样品用的光学测量装置中进行校准和/或检错的方法, 所述光学测量装置至少具有第一测量通道和第二测量通道, 所述方法包括:

[0217] 在光学测量装置的操作期间, 重复执行参考因子更新过程, 参考因子更新过程包括:

[0218] 获得针对所述第二测量通道的一个以上当前参考因子, 每个参考因子表示所述光学测量装置的所述第一测量通道中的测量信号和第二测量通道中的测量信号之间的关系;

[0219] 确定第一测量通道的检测信号;

[0220] 确定第二测量通道的检测信号;

[0221] 基于第一检测信号和第二检测信号, 计算针对第二测量通道的更新后参考因子;

[0222] 将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;

[0223] 取决于比较结果, 将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子, 或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道中的后面测

量中使用。

[0224] 46.一种生物样品用的光学测量装置,包括:

[0225] 第一测量通道,

[0226] 第二测量通道;

[0227] 检测器,所述检测器构造成接收来自第一测量通道和第二测量通道的信号;和

[0228] 控制器,所述控制器构造成用于在光学测量装置中执行校准和/或检错的方法,所述方法包括:

[0229] 在光学测量装置的操作期间,重复执行参考因子更新过程,参考因子更新过程包括如下步骤:

[0230] 获得针对所述第二测量通道的一个以上当前参考因子,每个参考因子表示所述光学测量装置的所述第一测量通道中的测量信号和第二测量通道中的测量信号之间的关系;

[0231] 确定第一测量通道的检测信号;

[0232] 确定第二测量通道的检测信号;

[0233] 基于第一检测信号和第二检测信号,计算针对第二测量通道的更新后参考因子;

[0234] 将更新后参考因子与所述一个以上当前参考因子中的至少一个比较;

[0235] 取决于比较结果,将更新后参考因子存储作为在第二测量通道中的后面测量中使用的当前参考因子,或者保持所述一个以上当前参考因子用于在第二测量通道中的后面测量中使用。

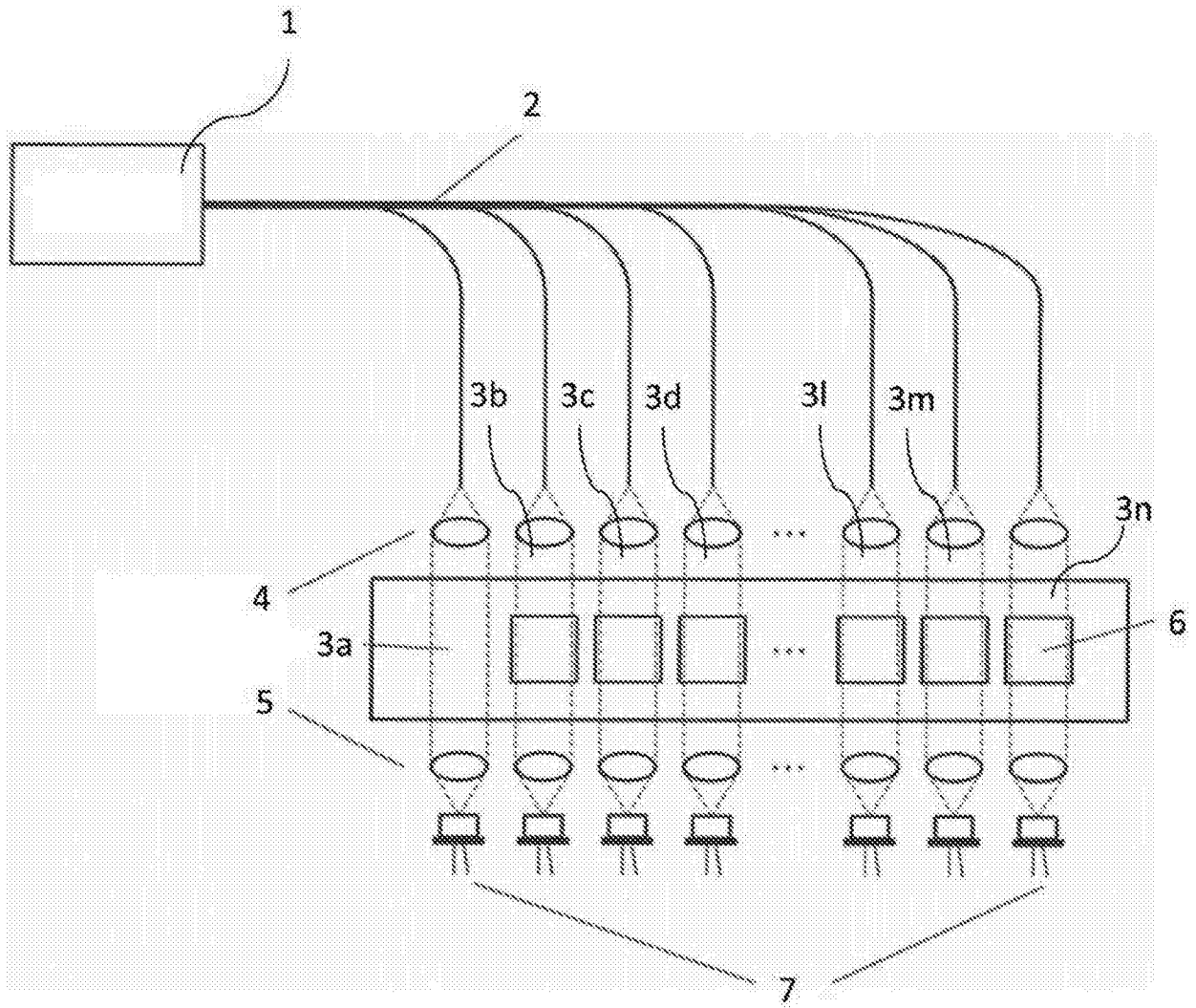


图1

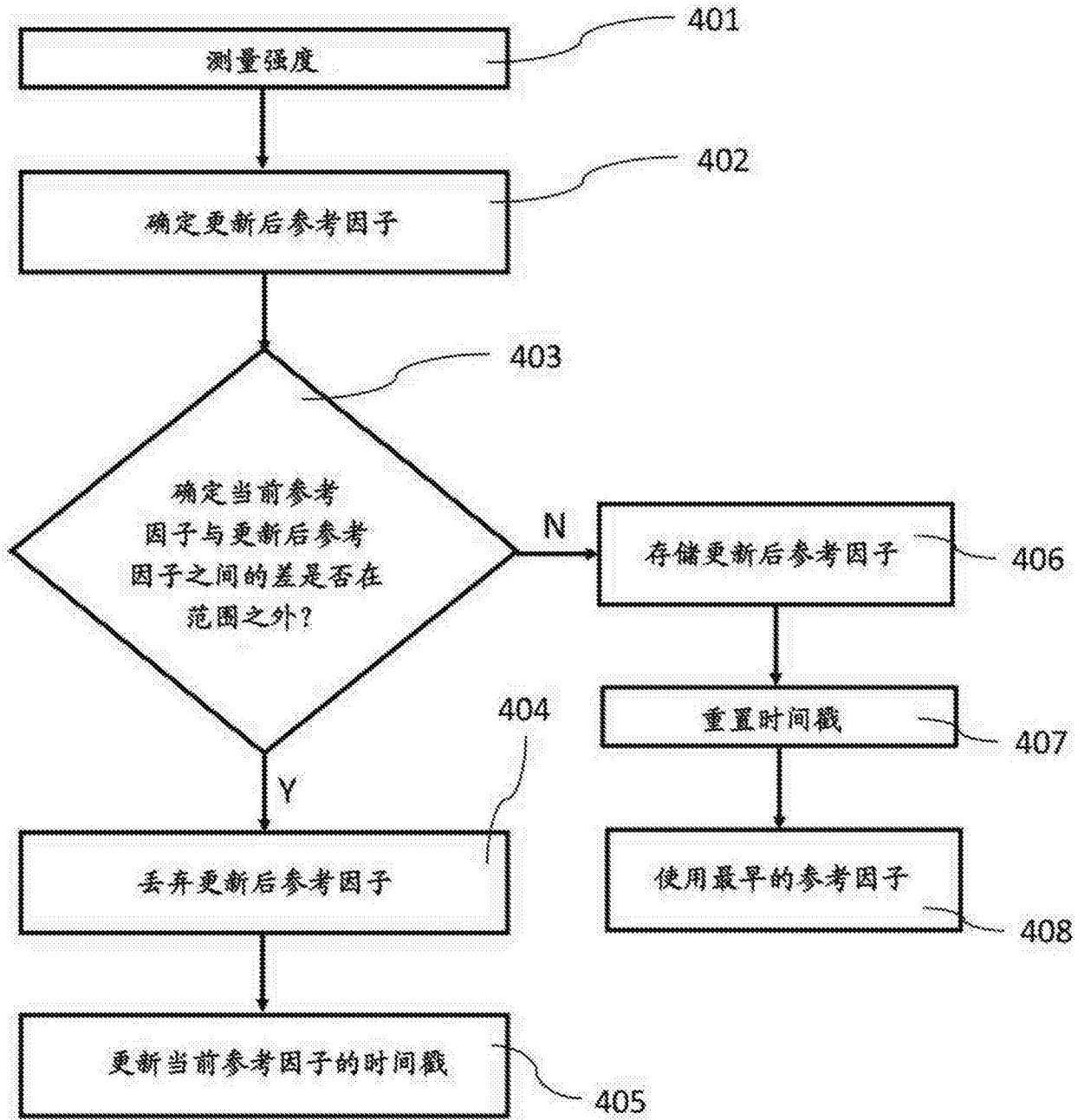


图2

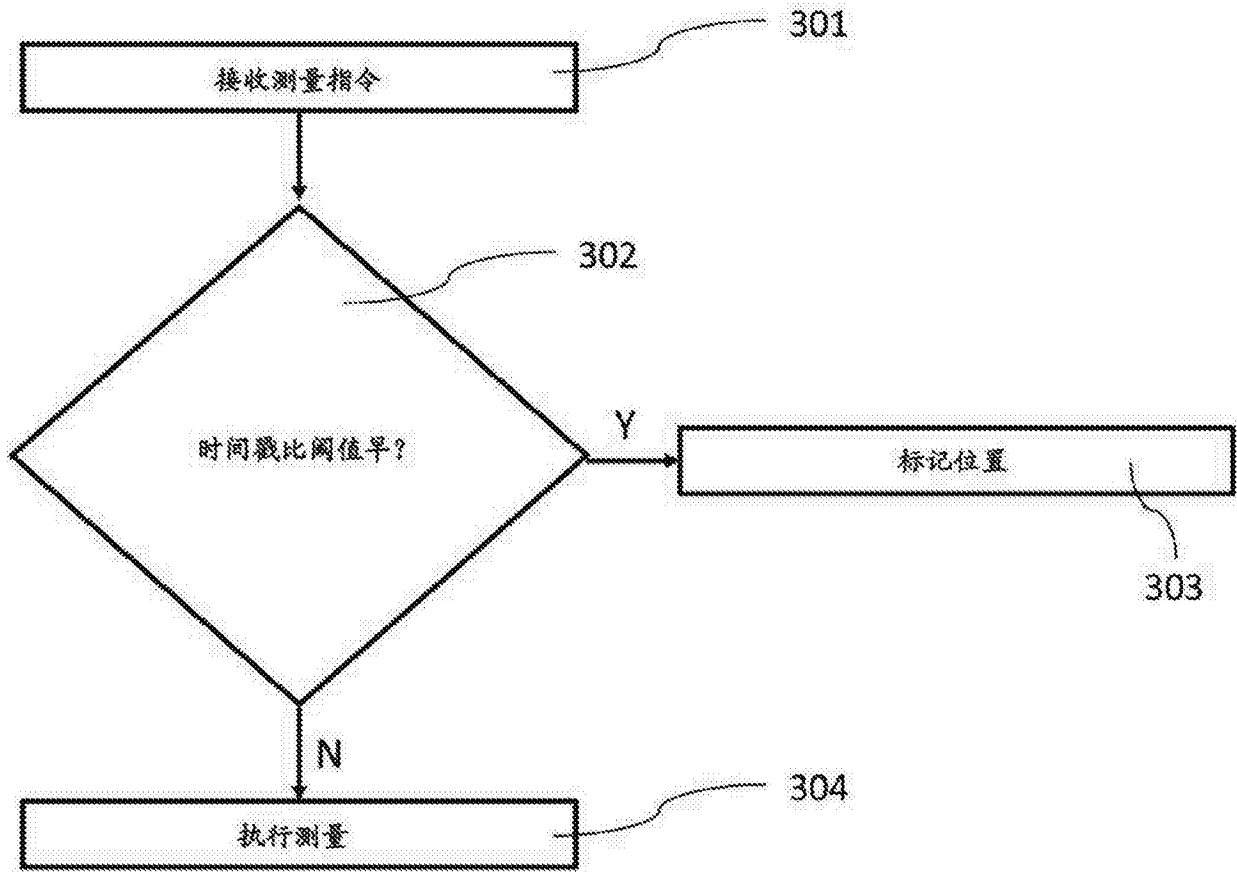


图3

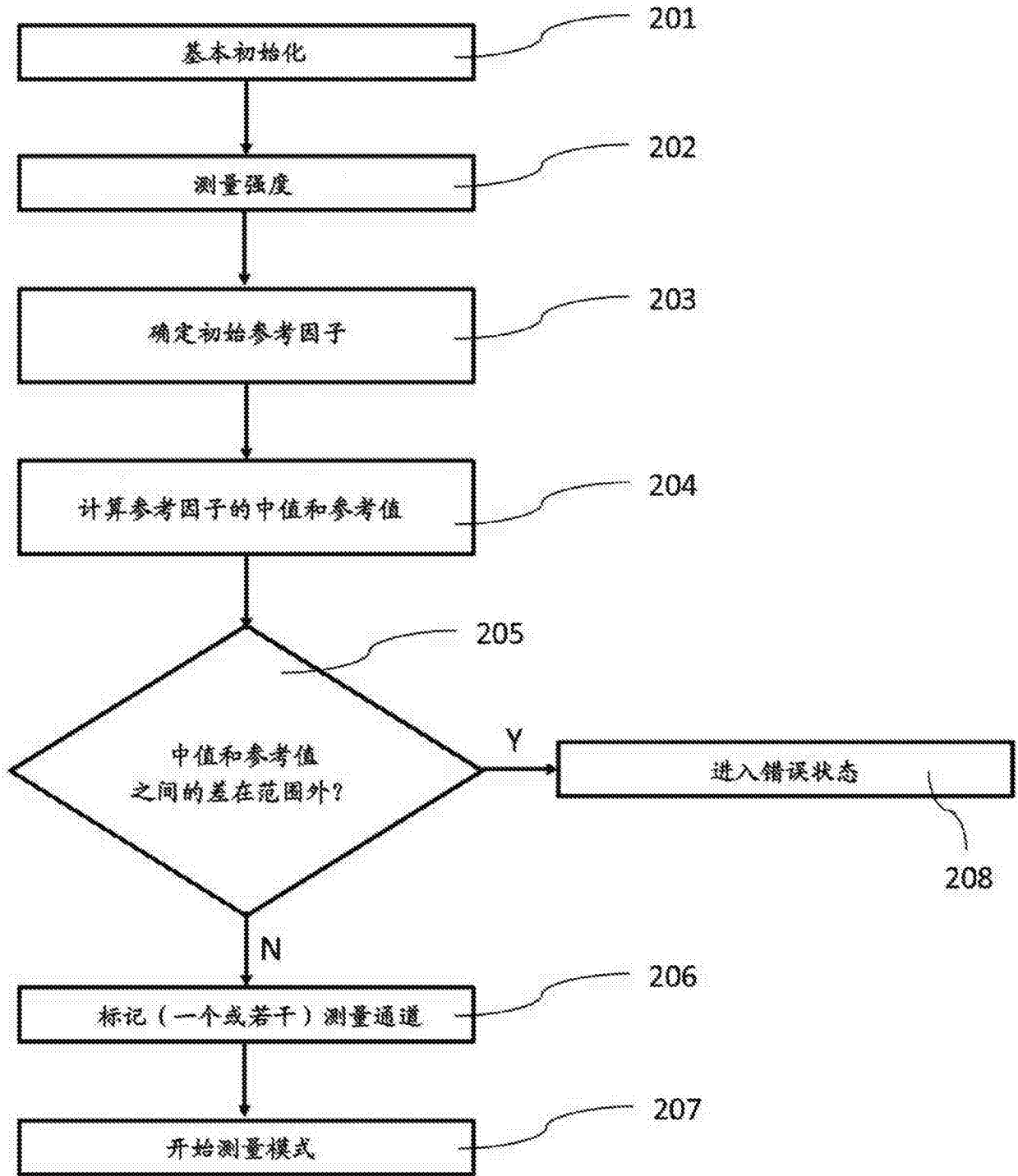


图4

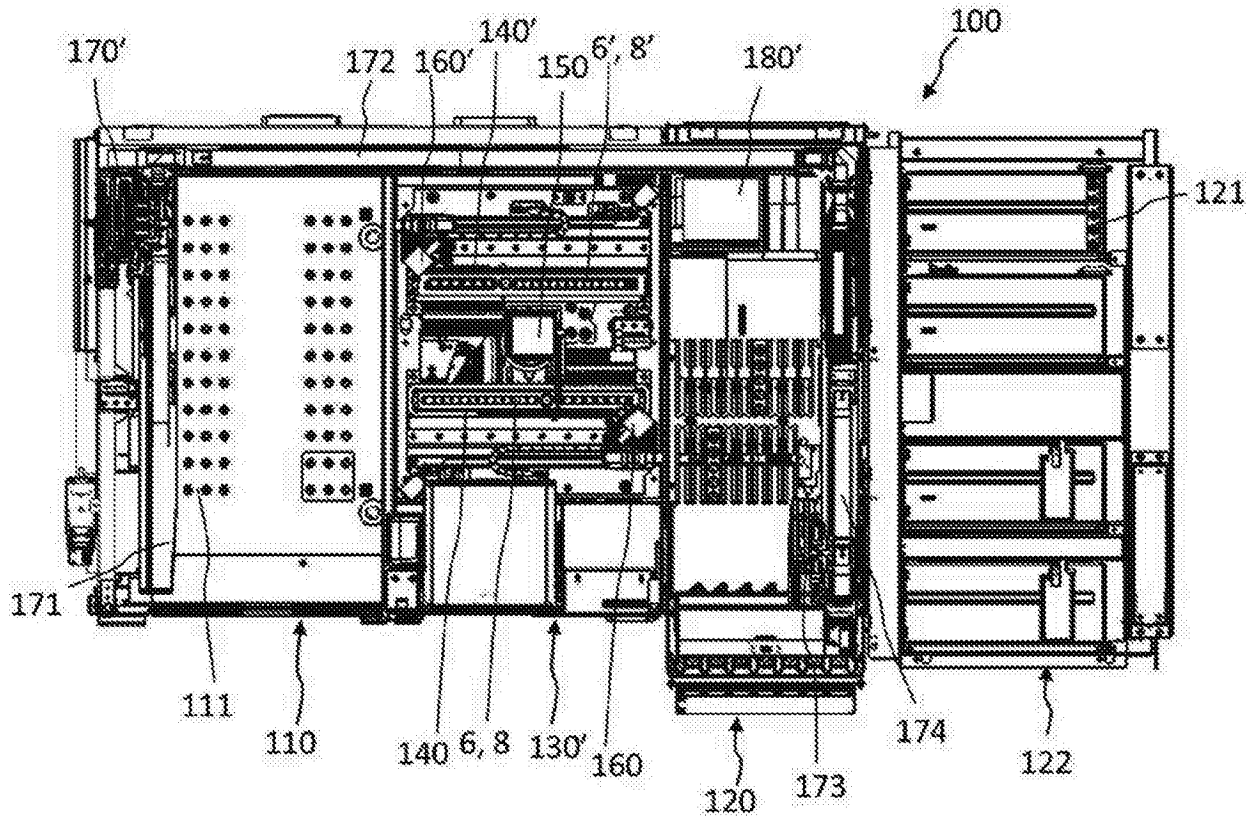


图5

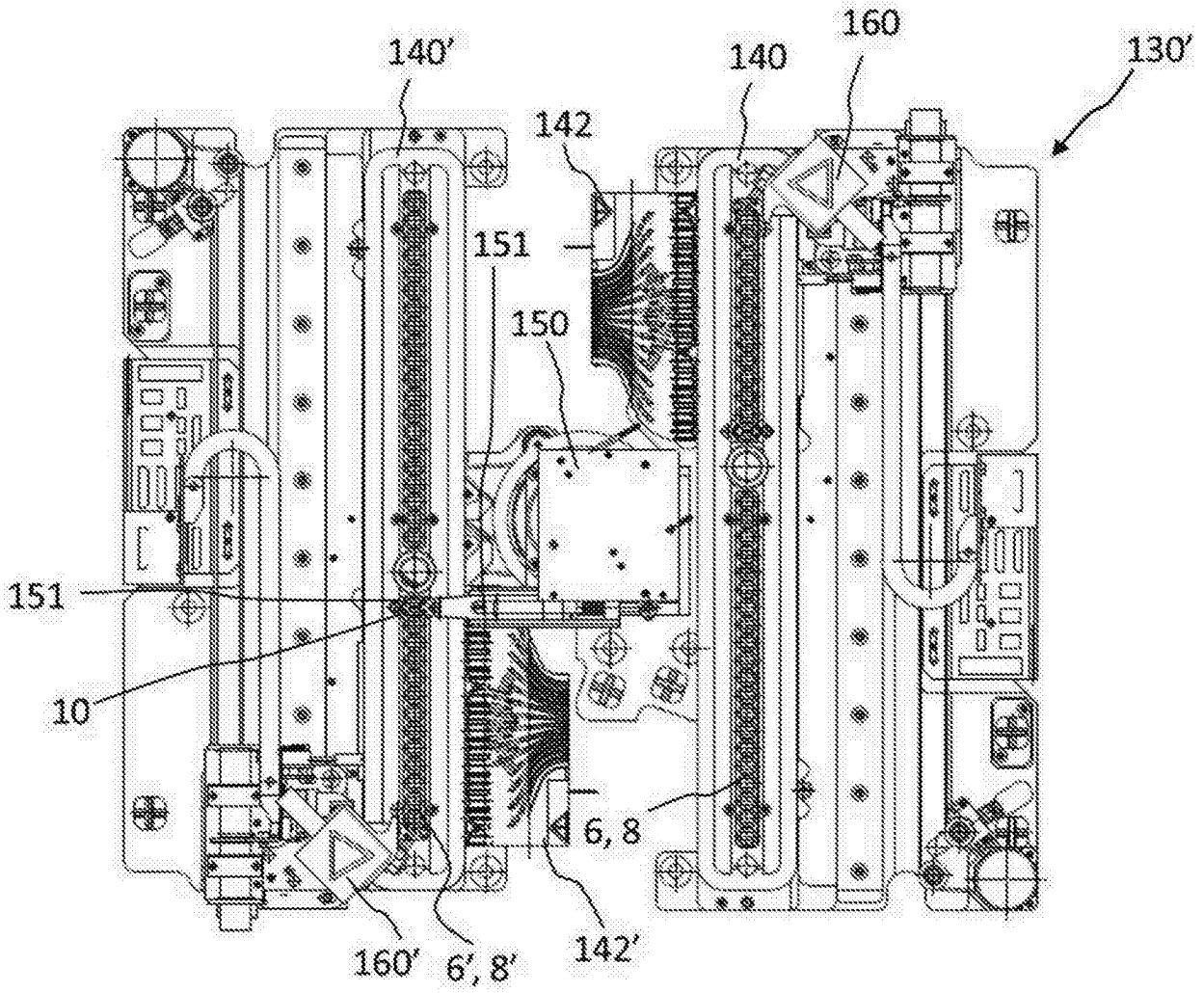


图6

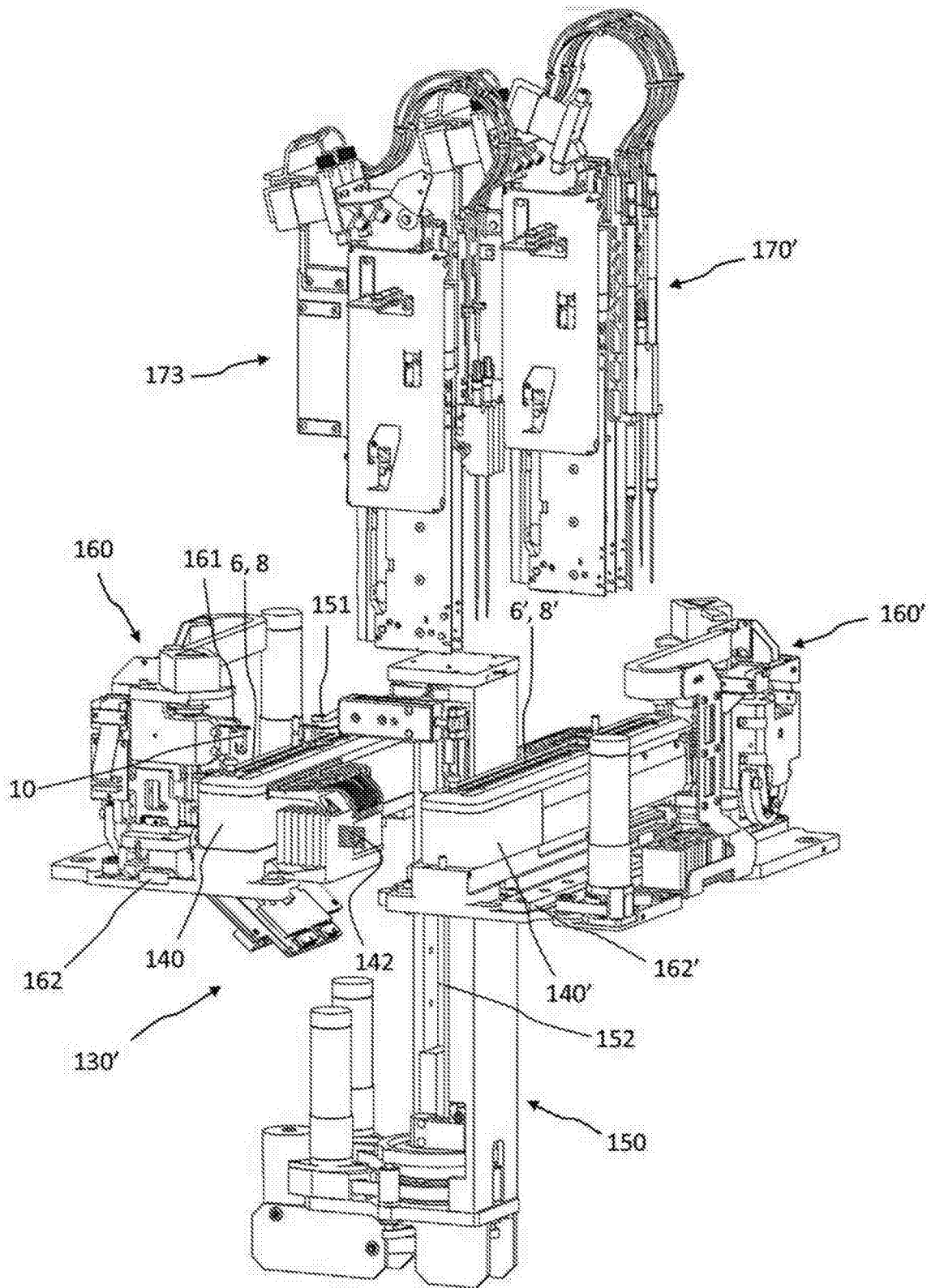


图7

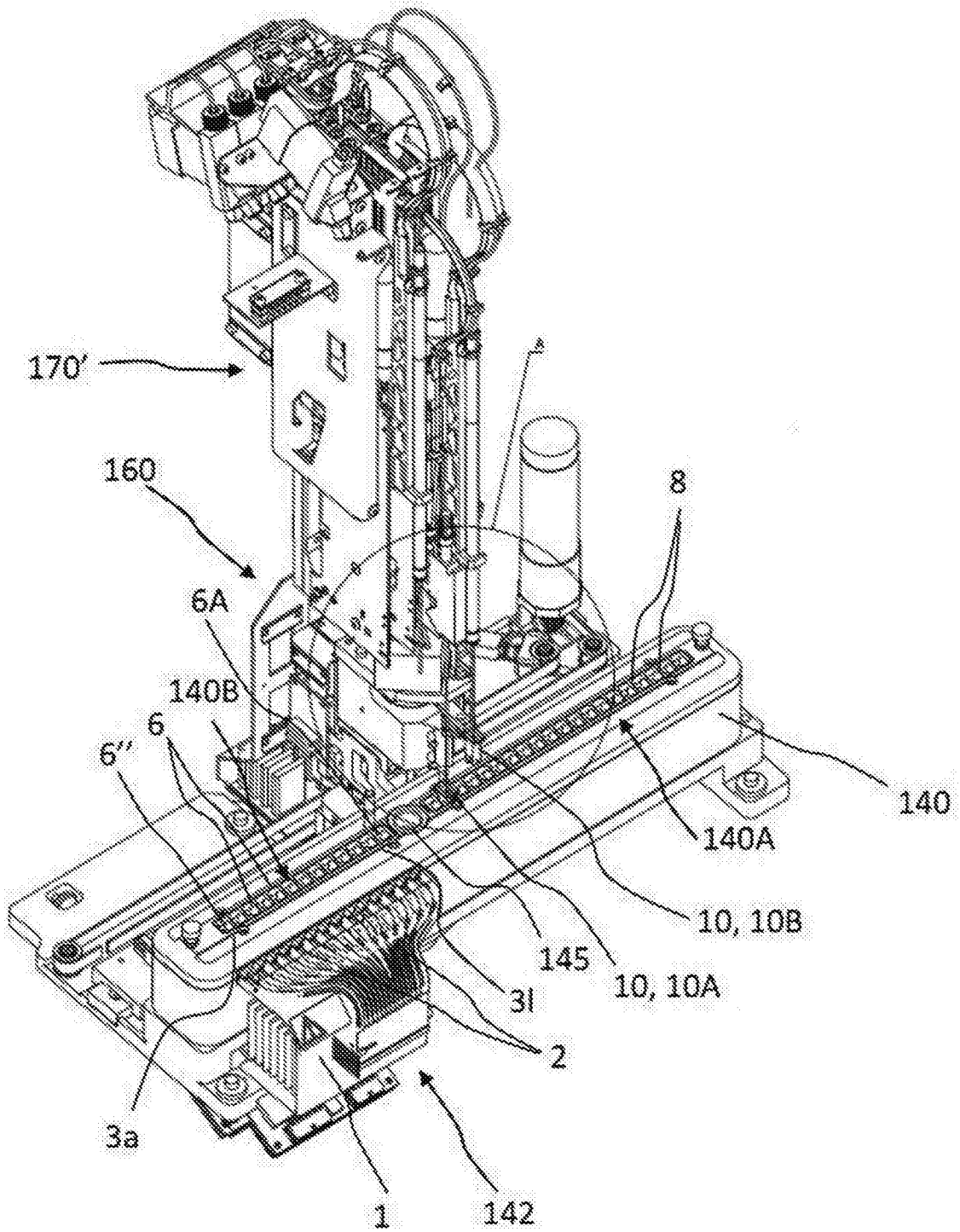


图8