

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040888.6

[51] Int. Cl.

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 29/00 (2006.01)

G01N 29/024 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1906485A

[22] 申请日 2004.11.26

[21] 申请号 200480040888.6

[30] 优先权

[32] 2003.11.26 [33] US [31] 60/525,312

[86] 国际申请 PCT/US2004/039735 2004.11.26

[87] 国际公布 WO2005/054811 英 2005.6.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.24

[71] 申请人 分离技术公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 弗朗西斯·斯考特·科里 本·莱恩

布莱恩·墨菲 布莱恩·利普福德

塞缪尔·里德

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 李 涛 钟 强

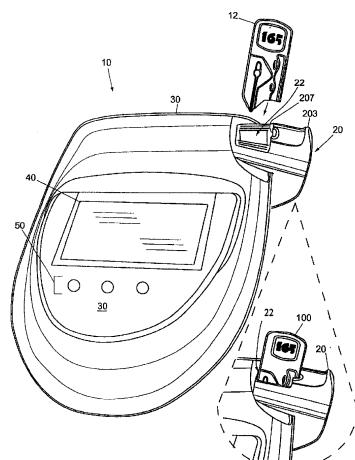
权利要求书 4 页 说明书 31 页 附图 13 页

### [54] 发明名称

用于超声波确定血细胞比容和血红蛋白浓度的方法和设备

### [57] 摘要

一种超声波现场 - 便携式系统，用来精确地测量在小食品试样中的血细胞比容 (HCT) 和血红蛋白浓度 (HGB)。该系统包括分析器 (10)，该分析器 (10) 允许由在一次性取样装置 (12) 中采集的仅一滴或两滴血液极精确地测量血液的血细胞比容，该一次性取样装置 (12) 然后插入到分析器 (10) 中。该系统紧凑得足以包装在护理点检测 (pointof care) 装置中，使得护理点检测 (point of care) 装置具有与较大 CBC 试验室设备可比较的精度。



1. 一种用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的系统，包括：

取样装置，用来采集血样；和

分析器，适于所述取样装置的插入，并且用来测量和显示所述血样的血细胞比容或血红蛋白浓度，所述分析器还包括：

信号发生器，用来产生电子信号，

至少一个换能器，所述换能器联接到所述脉冲发生器上，用来把电信号转换成超声波信号，所述换能器向在所述取样装置中的孔径取向，用来把超声波信号发射到同时仍然在所述取样装置内的血样中，并且用来接收来自所述血样的超声波反射，

接收器，用来从超声波反射测量物理参数，及

处理器，用来由所述测量物理参数计算在所述血样中的任何血细胞比容或血红蛋白浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述孔径限定在所述取样装置中的测试单元，并且当所述取样装置插入在所述分析器中时，所述至少一个换能器覆盖所述孔径。

3. 根据权利要求 2 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述取样装置包括用来引导血样的毛细通道。

4. 根据权利要求 3 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述分析器包括用来把所述血样从所述毛细通道泵入到所述测试单元中的微型泵。

5. 根据权利要求 1 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述分析器包括枢转门，该枢转门具有用于所述取样装置的插入的套，并且用来枢转所述取样装置进入所述分析器中

---

的测试腔室中。

6. 根据权利要求 5 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述门是弹簧偏置打开的。

7. 根据权利要求 6 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，还包括用来把所述枢转门锁闭的锁插机构。

8. 根据权利要求 7 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述锁插机构包括固定底架和安装在所述底架上的可滑动支架。

9. 根据权利要求 7 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，还包括用来解锁所述门的电气控制解锁机构。

10. 根据权利要求 9 所述的用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，其中，所述解锁机构包括形状记忆合金。

11. 一种用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度的设备，包括：

取样装置，用来获得血样，所述取样装置包括本体，该本体在一端处具有指握杆和相对功能端，所述功能端还包括：采集区，包括入口孔径，通过该入口孔径，流体通过毛细作用进入该装置，并且流入所述采集区；测试区，与所述采集区流体连通，用来在测试期间在所述分析器的内部容纳所述流体；及泵吸区，与所述测试区流体连通，用来引入压差，并且由此把所述流体从所述采集区引导到用于测试的所述测试区中；和

分析单元，包括：试样端口，用于所述取样装置的插入；信号发生器，用来产生电信号；至少一个换能器，联接到所述脉冲发生器上并且向在所述取样装置上的测试区取向，用来按照所述电信号发射穿

过同时在所述取样装置中的血样的超声波信号，并且用来接收来自所述血样的反射；温度探测器，用来测量所述血样的温度；接收机，用来由所述超声波反射测量物理参数；及处理器，用来由所述测得的物理参数计算在所述血样中的任何血细胞比容或血红蛋白浓度。

12. 根据权利要求 11 所述的流体试样采集装置，其中，所述泵入区包括用来引入所述压差的球泡。

13. 根据权利要求 11 所述的流体试样采集装置，其中，所述泵入区包括用来把在所述分析器中的泵联接到所述测试区上的孔口，用来引入所述压差。

14. 根据权利要求 13 所述的流体试样采集装置，其中，所述球泡通过将所述采集装置插入到所述分析器中和在插入期间对其挤压而操作。

15. 根据权利要求 13 所述的流体试样采集装置，其中，所述球泡经在所述分析器中的致动器的挤压而操作。

16. 根据权利要求 13 所述的流体试样采集装置，其中，所述测试区包括开口腔室，该开口腔室通过在所述分析器的传感器壁之间的插入被密封。

17. 一种血液分析装置，包括：

一次性血液取样装置，具有用来通过毛细作用采集流体试样的装置、和用来通过压差把所述流体运送到测试单元以便由所述分析器进行测试的装置；和

分析器单元，所述一次性流体取样装置可以插入到该分析器单元中，用来测量穿过仍在所述一次性取样装置中的血样的超声波的飞行时间，并且用来由所述测得物理参数计算在所述血样中的血细胞比容

---

或血红蛋白。

18. 一种自测试分析器的方法，该分析器如在权利要求 1 中描述的那样用来确定血液的血细胞比容或血红蛋白浓度，该方法包括步骤：

把校准测试流体放置在取样装置中，并且把期望物理参数直接记录在所述取样装置上；

把所述取样装置插入在所述分析器中，使所述测试流体包含在其

中；

由其中的超声波反射，测量和显示物理参数；及

由在所述分析器处的所述校准测试流体，计算和显示实际物理参

数，用于由用户与记录在所述取样装置上的期望物理参数相比较。

19. 一种用来与在权利要求 1 中所描述的分析器一道使用的一次性取样装置，包括：毛细管，具有用来把测试流体抽入到所述取样装置中的入口孔径，所述毛细管当插入到所述分析器中时被大体竖直地取向；和测试单元，与所述毛细管流体连通。

20. 一种用来与在权利要求 1 中所描述的分析器一道使用的校准取样装置，包括：毛细管，用来把测试流体抽入到所述取样装置中，所述毛细管当插入到所述分析器中时被水平地取向；和测试单元，与所述毛细管流体连通。

## 用于超声波确定血细胞比容和血红蛋白浓度的方法和设备

### 对于相关申请的交叉参考

本申请要求提交于 2003 年 11 月 26 日的美国临时申请 no. 60/525,312 的优先权。

### 政府利益的声明

本发明在由在全国健康学会下的全国心、肺、及血液学会给予的许可号 HL63587-03 下，借助于政府支持完成。美国政府在本发明中具有一定权利。

### 技术领域

本发明涉及血液取样，并且更具体地说，涉及小血样的血细胞比容和/或血红蛋白浓度的超声波测量。

### 背景技术

医师例行地测试血液参数作为诊断过程的部分。全血细胞计数 (CBC) 是这些测试中最普通的。CBC 测量血液的重要特征的状态，包括如下：红细胞平均血红蛋白量，它也称作 MCH；红细胞平均血红蛋白浓度，它也称作 MCHC；红细胞平均容积，它也称作 MCV；血小板数；红细胞数 (RBCs)；白细胞数 (WBCs)；包括红细胞的血液体积的百分比，称作血细胞比容 (HCT)；及在血液中血红蛋白的总浓度，也称作 HGB。医师使用结果来估计血液细胞成分的量和状态。例如，CBC 血红蛋白浓度（或 HGB，典型地以 g/dl 叙述）描述红细胞的携氧能力，因为 HGB 是身体用来输送氧的蛋白。血细胞比容或“HCT”（以 a% 浓度测量）定义为由红细胞占据的血液的总体积的部分。这个体积分数可以表示为小数（例如，升/升），或者表示为百分比（例如，升/升×100%）。HCT 测量典型地向医师提供与血红蛋白浓度 (HGB)

相同的信息，即血液的携氧能力。因为在正常的生理条件下，几乎所有血液的血红蛋白都在红细胞中。红细胞平均容积（MCV）是红细胞体积的平均值。红细胞计数（RBC）是每单位体积血液的红细胞数的表达，典型地为每微升的红细胞数（ $\square 1$ ）。平均细胞血红蛋白量（MCH）是在每个红细胞中可找到的血红蛋白的平均质量。相反，平均细胞血红蛋白浓度（MCHC）是在红细胞中血红蛋白的平均浓度（而不是质量）。在红细胞中血红蛋白的浓度简单地是血红蛋白的质量除以它占据的体积： $MCHC = MCH / MCV$ ，意味着 MCHC 可由 MCH 和 MCV 计算，而不是独立地测量。其特征在于全血细胞计数的其它血液成分包括白细胞和血小板。全血定义为包括红细胞、白细胞、血小板、及血液的所有正常成分的血液。

这些血液性质，特别是 HCT 和/或 HGB，可用来诊断贫血、急性失血、失水、及其它状态的得分（score）。医师例行地急性和长期地监视 HCT，并且可能按小到测量值百分之二（2%）的变化而行动。

在医院环境中，血液试验室例行地进行全血计数。血样抽取到小瓶中，并且输送到中心血液试验室，自动系统在该处进行测试。结果比较精确，但不能立即得到（典型地需要 10 分钟至 1 小时）。可选择地，有少数手持血液参数装置在护理点处提供 HCT 或 HGB 的测量，但在这些装置中固有的测量侵入（intrusiveness）和较低精度限制其诊断价值。

在紧急医疗情况下，当前没有在现场完成 HCT 或 HGB 测量并达到与自动血液试验室系统相同的精度的方法。以上提到的现有手持装置难以使用或不是足够地精确。要求血细胞比容测量的病人，如损伤或灾害的受害者，在可精确地测量这种信息之前必须等待送到具有血液试验室的医院或门诊部。如果可在现场得到精确结果，则会改进当病人到达医院时医务人员对病人进行鉴别分类和加速执行适当医疗的能力。

在现场，可能难以估计受伤病人内部出血的程度。病人的 HCT 随失血而下降。因此，连续的 HCT 测量提供失血程度的有价值指示。在紧急医务人员遇到大量伤员的情况下，迅速和精确地测量需要医疗的那些人的 HCT 的装置会大大地改进紧急医务人员把其注意力集中在关键病例上的能力。因而，公共紧急医疗业和军队对能够迅速、精确及在护理点处测量 HCT 的装置和方法具有显著需要。

目前规定需要 HCT 的精确测量的私人执业医师应当把血样送到约定血液试验室，或者进行缓慢的、不精确的人工技术，该技术易受到诸如旋转式血细胞比容计（spun hematocrit）和显微镜检查之类的人为误差。

#### 四种方法当前适用于测量 HCT：

- >离心机，
- >细胞计数，
- >光学特性，及
- >电气特性。

离心机法是最基本的测量技术。这些离心机不是便携式的。为了测量 HCT，抽取血样并在离心机（例如，READACRIT®）中旋转一个固定时段（依据医疗实验方案，典型地为五至三十分钟）。旋转把血样分离成三层。顶层是主要由水和溶解固体组成的血浆。下一层是薄的血沉棕黄层，由白细胞、血浆蛋白、及血小板组成。底层包含紧密填塞的红细胞。技术员使用刻度尺直接读取体积分数。旋转式血细胞比容计精度可能受在读取刻度时的用户误差、在红细胞柱中夹杂的血浆、及红细胞尺寸失真的影响。典型地，根据医疗实验方案完成的旋转式血细胞比容计的结果精度是测量值的 2 至 5%。这种精度，如同在这种报告中的所有其它精度那样，报告为平均值左右的 95% 置信区间。

细胞计数是测量技术中最直接的。血样被稀释到已知的比率，并且人工或自动地计数各个细胞。人工细胞计数技术是乏味的，并且试样的适当制备取决于操作员的技巧。自动细胞计数器（例如，COULTER® GEN STM 系统）典型地提供 1 分钟的取样周期（sample turnaround），声称精度到测量值的 2.0-3.5%，及减小乏味和操作员依赖性。实际来看，在护理点处的工作周期时间典型地是 30 分钟至 12 小时，因为血样必须从病人运送到位于中心的实验室、进行处理、及必须把结果报告回护理点。此外，自动系统典型地很昂贵并且不是便携式的。

光学测量技术比较新。采用这种技术的装置测量透射过流动血液、或从其反射的光的量。这些装置（例如，3M® CDITM System 500）设计成在心脏手术期间使用，需要血液回路，及不是便携式的。

HemoCue®是手持装置的例子，该手持装置光学测量血液的血红蛋白浓度。这样的便携式光学测量装置具有 1 分钟的循环时间，但精度典型地是约 3%。具有较大精度的便携式装置是有价值的，因为医师基于小达读数的 1-2% 的变化作出决定。

导电率当前用来测量各种血液参数，包括血细胞比容。例如 i-STAT® 系统测量血样的导电率，校正离子浓度，呈现正常的白细胞和蛋白水平，及然后计算和报告血细胞比容。尽管使用导电率的仪器是便携式的，但典型的基于导电率的血细胞比容读数的精度是 6%，这显著减小了其临床价值。

在血液超声波学的领域中，许多研究集中在分析在装置中的超声波反向散射上，该装置使用 Doppler 效应测量血液流动速度。相反，对于在声速与血细胞比容之间的关系的研究要少得多。

例如，如下参考资料在此包括作为参考：

Edwin L. Carstensen, KamLi, and Herman P.Schwan, "Determination of the Acoustic Properties of Blood and its Components," The Journal of the Acoustical Society of America Volume 23, Number 2, Pages 286-289(1953)。

Edwin L.Carstensen and Hennan P.Schwan, "Absorption of Sound Arising from the Presence of Intact Cells in Blood, " The Journal of the Acoustical Society of America Volume 31, Number 2, Pages 185-189(1959)。

Rubens A.Sigelmann and John M.Reid, "Analysis and Measurement of Ultrasound Backscattering from an Ensemble of Scatterers Excited by Sine-Wave Bursts, " The Journal of the Acoustical Society of America Volume 53, Number 5, Pages 1351-1355(1973)。

KoPing K.Shung, Rubens A.Sigelmann, and John M.Reid, "Scattering of Ultrasound by Blood," IEEE Transactions on Biomedical Engineering Volume BME-23, No.6, Pages 460-467 (1976)。

Stephen E.Borders, Arnost Fronek, W.Scott Kemper and Dean Franklin, " Ultrasonic Energy Backscattered from Blood," Annals of Biomedical Engineering, Volume 6, pages 83-92(1978)。

S.Xu and H.Ermert, " Models for Describing the Scattering of Ultrasound in Blood, "Biomed .Technik, Volume 42(5), Pages 123-131(1997)。

S.A.Gross, R.L.Johnston, and F.Dunn, "Comprehensive Compilation of Empirical Ultrasonic Properties of Mammalian Tissues," J.Acoust.Soc.Amer., Vo1.64, Pages 423-457, 1987。

Larry Y.L.Mo and Richard S.C.Cobbold, "A Stochastic Model of the Backscattered Doppler Ultrasound from Blood, " IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume BME-33, No.1, Pages 20-27(1986)。

I.Y.Kuo and K.K.shung, " High Frequency Ultrasonic Backscatter from Erythrocyte Suspension," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 41, No.1, Pages 29-33(1994)。

Daniel Schneditz, Thomas Kenner, Helmut Heimel, and Hans Stabinger, "A sound-speed sensor for the measurement of total protein concentration in disposable, blood-perfused tubes," J.Acoust.Soc.Am., Vol.86, No.6, Pages 2073-2080(1989)。

K.Kirk Shung, Guy Cloutier, and Chee C.Lim, : "The Effects of Hermatocrit, Shear Rate, and Turbulence on Ultrasonic Doppler," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 39, NO.5, Pages 462-489(1992)。

这些研究对于理解在超声波与血液之间的相互作用是有用的。而且，为了更好地理解血液的超声波特性如何实现或者干涉成像和声谱装置的目的，许多研究者已经探索了血液的超声波特性。然而，他们没有提出使用现场便携式装置对于小血样的血细胞比容（HCT）或血红蛋白（HGB）浓度的超声波测量的实际实施。

Schneditz 等（美国专利 No. 5,830,365）建立了一种声速传感器，并且估计它作为一种用来测量在流动血液的管中的总蛋白质浓度的方法。当病人在血液透析机上时，该装置打算跟踪在病人血液中的流体移动。这些流体移动本身会表现为总蛋白质浓度的变化。Schneditz 调查了在总蛋白质浓度与声速之间的相互关系，以便检测这些流体移动。他通过测量沿单一直接路径的飞行时间实现了声速测量。Schneditz 装置的一个缺点是，它仅与来自病人和返回到病人的连续循环血液一道工作（像例如，在在线（inline）血液透析设备中），其中血液正在连续地流动以便避免红细胞从血浆沉淀，这种沉淀会引起不精确的读数。另一个缺点是，它要求大容积（60 mL）的血液从恒温 500 mL 槽穿过管道循环，并且要求用声速精确已知的基准流体校准。同样，这些考虑限制了在现场快速使用的有效性。况且，Schneditz 装置已在人为除去白细胞（以及在白细胞层中的任何其它血液成分）的猪血（猪的血）上实施。白细胞的缺乏和在猪血与人血之间的物理差别可以显著改变血液的超声波响应，并因此 Schneditz 等的相互关系和方法不可能应用

于全血或人血。需要的是一种只使用一滴血就可在手持装置中实施、并且仍然提供血细胞比容和/或血红蛋白浓度的高精度测量的方法。Schneditz 和以上或其它已知设备或方法的任一种都没有解决在血细胞比容或血红蛋白浓度测量中的速度、精度、及便携性的组合问题。况且，为了精确地利用超声波测量 HCT 浓度，也必须测量或控制血样的温度。用来控制温度的传统方法，包括恒温控制槽，是笨拙的和不实用的。用于测量的其它方法，如使血液与温度探测器直接接触，导致清洁和污染复杂化。这样，也仍然有用来在现场便携式装置中实现小血样的精确和有效温度测量的需要。

本发明在现场可用装置中同时实现了所有四个目的，即速度、便携性、熟练温度测量、及血细胞比容和/或血红蛋白浓度的高精度测量。

### 发明内容

因而，本发明的一个目的在于提供一种系统，该系统包括用来测量血液的血细胞比容（HCT）或血红蛋白浓度（HGB）的方法和装置。

本发明的另一个目的在于提供一种上述的系统，该系统允许 HCT 和 HGB 浓度的简单、精确及快速测量。

本发明的另一个目的在于，提供能以 95% 的置信区间把 HCT 和 HGB 测量到 $\pm 2\%$ （读数的）精度内的方法和设备。

本发明的另一个目的在于提供一种上述的系统，该系统可在 30 秒内提供测量。

本发明的另一个目的在于提供一种系统，该系统利用小于 1 ml 的抽取血液，并且优选地被优化以便使用毛细血滴（尽管静脉血也是适用的）。

本发明的另一个目的在于提供一种装置，该装置是蓄电池操作的、便携式的及小得足以手持。

本发明的另一个目的在于提供一种装置，该装置小得足以合并入自动、非手持、多功能分析器中。

按照上述目的，本申请描述一种系统，该系统包括使用超声波来测量血液的 HCT 和 HGB 的方法和设备。该方法一般包括步骤：使用采集装置获得离散的全血试样；把采集装置（具有试样）引入到便携式分析器中；致动分析器以产生一个或多个超声波信号（例如，脉冲）到血样中（同时仍然包括在采集装置中）；及检测来自血样的透射/反射。试样的温度也由分析器测量。超声波特性，如声速（SOS）、反向散射、或衰减，由透射/反射确定，并且由组合超声波和温度参数计算临床参数 HCT 和/或 HGB。

在操作中，一般方法由本设备按如下实施，该设备包括实际现场便携式分析器，该分析器用来接收和精确地测量在小血样中的血细胞比容（HCT）和/或血红蛋白浓度（HGB），包括电子装置、软件及内部配置，用来产生进入血样的超声波脉冲，测量来自血样的声速及血样的温度，由声速和温度测量计算 HCT 和/或 HGB，及把 HCT 或 HGB 测量显示给用户。本设备也包括用来采集小离散血样的试样采集装置。分析器具有试样腔室，试样采集装置与该试样腔室对接，以把血样暴露于换能器。换能器把超声波脉冲发射到试样腔室中的血液，并且从血样接收一个或多个反射超声波信号。换能器连接到电路板上，该电路板包含用来测量来自反射超声波信号的声速、和用来基于所述测量声速计算 HCT 和/或 HGB 的信号调节和处理电路。

该系统是快速的，并且精确到小到由国际参考标准证实的 1%。另外，本发明适用于最小侵入测量（使用血液取样装置，以把非常小的血样放置在测量腔室中）。血液取样装置能是一次性单元，以便安全

和便利地把小血样引入到分析器中。上述系统属性反映了第一护理点的 HCT 和/或 HGB 测量装置，该装置具有与较大 CBC 试验室设备可比的精度。

### 附图说明

当与附图一起作出优选实施例的如下详细描述和其某些修改，本发明的其它目的、特征、及优点将变得更明白，在附图中：

图 1-4 分别是根据本发明的现场便携式分析器 10 的前视立体图、右视图、仰视图、及后视图。

图 5 是方块图，概述由图 1-4 的现场便携式分析器 10 采用的 HCT 和/或 HGB 浓度测量方法。

图 6-9 分别表明与图 1-4 的现场便携式分析器 10 一道使用的典型一次性取样装置 12 的前视图、截面图、端视图、及侧视立体图。

图 10 是可选择的一次性实施例 300 的组合图，其中在分析器 10 中的微型泵由在一次性 300 上的机上致动器球泡 332 代替。

图 11 是侧视横截面，表明在一次性取样装置 12 与分析器 10 的试样腔室 22 之间的接口。

图 12 是在分析器 10 的试样腔室 22 中的一次性取样装置 12 的操作示意图。

图 13 是分析器 10 的侧视立体图，从其铰链除去卡入门 20，以表明取样装置 12 插入试样腔室 80。

图 14 是分析器 10 的俯视立体图，除去顶部壳体部分 30A，以表明在取样装置 12 插入试样腔室 80 的期间门 20 的锁插机构 400 的操作。

图 15 是类似视图，使门 20 关闭，并且使锁插机构 400 的主要元件分解。

图 16 是适于执行在图 5 中表明的步骤的电子子系统 100 的方块图。

图 17 是流程图，表明用来实施在图 5 中表明的上述测量方法的软件步骤。

图 18 是校准取样装置 512 的前视图。

### 具体实施方式

本发明是一种包括使用超声波来测量血液的 HCT 和 HGB 浓度的方法和设备的系统。这里描述的优选实施例是第一护理点 (the very first point of care) 的 HCT 和/或 HGB 测量装置，该测量装置具有与较大 CBC 试验室设备可比的精度。

图 1-4 分别是根据本发明的包括现场便携式分析器 10 和一次性血液取样装置 12 的系统的前视立体图、右视图、仰视图、及后视图。组合参照图 1-4，本分析器 10 在试样门 20 中接收一次性血液取样装置 12（包含小血样）。门 20 被关闭，并且执行自动测试工序，通过该自动测试工序，分析器 10 精确地测量来自血样的血细胞比容 (HCT) 和/或血红蛋白 (HGB)，该血样安全地包含在可处理装置 12 内。分析器 10 是手持尺寸的护理点 (a point of care) 的 HCT 和/或 HGB 测量装置，并且一般包括一次性壳体 30，便携式壳体 30 具有安置在向下突出的后支架 32 中的蓄电池组 (不可见的)。试样门 20 是侧取向的门，对于壳体枢转，并且形成有用于一次性装置 12 的方便导向插入的成型套 (contoured pocket) 22。试样门 20 被锁闭，以精确地把一次性装置 20 与试样腔室 (待描述) 对准并且把一次性装置在试样腔室 (待描述) 中锁定到位。一组密封压力敏感控制键 50 允许测试过程的用户控制。在表明的实施例中，提供三个键 50，一个用于装置的开/关，一个用于测试启动，及一个用于校准和诊断。所有三个键 50 联接到内部电路板上 (如将描述的那样)，该电路板安置有处理器和存储器 (因而如果需要可以可选择地对键 50 编程)。LCD 显示屏幕 40 把装置状态和血样的测量 HCT 和/或 HGB 浓度显示给用户。壳体 30 封闭蓄电池组以及电路板，在电路板上为了启动测试工序驻留处理器和多个辅助电子元件。测试工序包括：产生进入血样 (仍然在一次性取样装置 12 中) 中的超声波脉冲；测量所述超声波脉冲穿过血样的飞行时间、以及血样的温度；由声速和温度测量结果而计算 HCT 和/或 HGB；及在显示屏 40 上显示 HCT 或 HGB 测量结果。

一次性取样装置 12（下面详细地描述）用来采集小分离血样，并且用来当它经门 20 安全和有效地引入到分析器 10 中时容纳它。门 20 是弹簧偏置（spring-biased）打开的，并且锁闭以把一次性装置 12 放置在试样腔室 22 内部。一旦在试样腔室 22 内部，在一次性装置 12 中的血样就被泵吸到测试单元中（在一次性装置 12 内），在该处它暴露给在分析器 10 中的换能器，以便进行本发明的超声波声速测量。内部电路板包含信号调节和处理电路，用来由反射超声波信号测量声速，并且用来（基于所述测量声速）计算 HCT 和/或 HGB 浓度。在测试结束时，门 20 自动解锁，并且转开（swing open），以便除去一次性装置 12。

如在图 2 中最清楚看到的那样，便携式壳体 30 可以由两个模压和互配合的蛤壳部分 30A 和 30B 形成，后部分 30B 具有向下突起 32，该突起 32 既用作后部支架又用作蓄电池组（或传统蓄电池单元）的罩。优选地，一对橡胶制脚垫 36 相对于后部分 30B 的突起 32 布置，以在平坦表面上创建可靠立足。

如在图 3 中看到的那样，蛤壳部分 30A 和 30B 在突起 32 处的一侧由凹室限定，门 20 枢转地安装在该凹室中，从而当门 20 被锁闭时，它符合壳体 30 的外表美学。门 20 可以从其铰链除去，以清洁试样腔室和/或传感器。可除去面板 23 提供穿过后部分 30B 的向下突起 32 的通路（access），以便后部接近封装的蓄电池组。

如图 4 中所示，通信端口 60，例如通用串行总线或其它标准计算机通信端口被面板安装在壳体 30 的后部处，以允许用户为了远程诊断、数据下载、及其它目的，把远程计算机连接到内部电路板上。电源端口 62 也被面板安装在壳体的后部上，用来把装置经插入式变压器连接到电源插座上。

图 5 是方块图，概述本发明的 HCT 和/或 HGB 浓度测量方法。该

方法优选地基于声速技术：测量透射到血样中并反射回的超声波信号的飞行时间。该方法包括在步骤 100 处产生一个或多个电气信号的步骤。在步骤 110 处，一个或多个换能器用来把电信号转换成超声波信号（脉冲），以使全血试样经受超声波，并且探测来自它的透射/反射。在步骤 120 处，由在透射/反射之间的时间差确定穿过血样的飞行时间。在步骤 130 处，确定在血样的测试期间的温度。在步骤 140 处，声速特性与温度补偿组合地使用，以确定相关临床参数：HCT 和 HGB。计算采用在临床参数与实际测量之间的相关性。

本发明的超声波血细胞比容测量方法和设备可大体实时地提供到至少 7% 及小达 1% 的由所有国际参考标准核实的血细胞比容和血红蛋白浓度的测量。因而，与测量血液性质的其它装置相比，本发明可在便携式外壳中实现，并且相对于其它便携式装置和自动细胞计数器实现精度的临床显著改进。此外，本发明在护理点处提供即刻结果。

用来实现以上技术的内部系统构造优选地包括封装在分析器 10 内的电子子系统、相关软件、及一次性取样装置 12（如将看到的那样，一次性装置 12 成为测试构造的部分）、及用来把一次性装置 12 安置在分析器中的试样腔室中以便进行测试的门锁插机构。一次性装置 12 插入在门 20 中，该门 20 然后关闭以把一次性装置 12 引入到试样腔室（待描述）中以便进行测试。电子子系统包括具有用来控制测试过程的所有方面的支持芯片组和存储器的传统微处理器，外加用来与一次性装置 12 接口以把血样移送到位的微型泵。电子子系统也包括测试元件，外加用来检测血样温度的温度探测器 90，该测试元件包括用来产生进入血样中的超声波脉冲（同时包含在取样装置 12 内）的换能器，该换能器还用来检测声速（超声波脉冲的飞行时间）。处理器由声速和温度测量计算 HCT 或 HGB，并且经显示器 40 向用户显示 HCT 或 HGB 测量结果。这些特征按如下更详细地描述：

### 试样采集装置 12

按照本发明，其中测试血液的试样腔室和其中采集血液的取样装置是一个和相同的，试样采集装置 12 起试样腔室的作用，对于该试样腔室使用超声波方法。优选地，试样采集装置 12 是一次性的，以使必需的清洁量最小。另一方面，也优选的是，在试样采集装置 12 中的血液直接接触在分析器 10 中的试样腔室的表面，以便创建发射声和从血液接收声必需的声学耦合。直接接触是重要的，因为它允许装置控制和补偿超声波传播过血液的准确距离。该距离的知道有利于由飞行时间测量精确地计算声速。下面描述的优选实施例完成：在测试期间在一次性装置 12 内充分地包含血液；和允许血液与分析器 10 的表面直接接触。

图 6-9 分别表明与图 1-4 的现场便携式分析器 10 一道使用的典型取样装置 12 的前视图、截面图、端视图、及侧视立体图。取样装置 12 是用来安全和便利地把小血样引入到分析器 10 中的一次性单元。

取样装置 12 是一般包括细长和较薄的橡胶支撑框架 7，该支撑框架 7 包括指握杆和形成有各种功能特征的相对功能端，该功能特征分离成三个主要区：采集区 10、测试区 20、及致动器区 30。取样装置 12 的全部可以由 Atofina Co. 的 Pebax<sup>TM</sup> 橡胶、或任何其它柔性弹性体模压。

采集区 10 包括到毛细管 11 的入口孔径，该毛细管 11 在优选实施例中是具有近似 50 微升的体积（这适于采集近似 1-2 滴血液）的空心亲水圆筒形管。然而，依据装置设计用于的具体分析器，毛细管 11 的体积可以在 .01-1 ml 之间变化。用于毛细管 11 的当前优选尺寸是圆筒形的，具有 1.6 mm 的内径和 19 mm 的长度，尽管其它尺寸和形状可能是适当的。长度和内径可增大以采集较大试样，或者它们可减小以便更快地抽吸并且保证容器可靠地保持试样。毛细管 11 可以具有所示的圆形横截面、或椭圆或各种直线围成的形状。已经发现，诸如星形或矩形之类的非圆形横截面增加管 11 的毛细抽吸，但可能难以模压。毛

细管 11 的入口孔径向外突出以便更容易采集。毛细管 11 继续进入测试区 20 (见下面)。毛细管 11 的壁比较清晰或透明，并且可以由可见指示线、刻度标记或某些其它明显特征划界，以向用户指示已经获得足够的血液。在实际中，病人的血液将通过针刺抽取 (如下面描述的那样)，毛细管 11 的入口孔径将放置成与血液相接触，并且血液将通过毛细作用引入管 11 中，直到采集到足够的量。一旦完成，毛细管 11 就在从病人到分析器 20 输送期间用起到血液的临时存储容器的作用。

图 9 的右边的放大说明表明在管 11 的相对端与一次性装置 12 的测试区 20 之间的连接。测试区 20 是由横向孔径 21 穿过取样装置 12 的支撑框架的前部和后部形成的打开窗口。优选地，孔径 21 是圆筒形的，以限定具有圆筒形横截面的圆形壁测试通道 25。正方形或矩形横截面也是适当的，但圆筒形状 (具有平滑侧面的圆形孔径) 阻碍气泡在测试通道 25 中形成，同时也使准确测试需要的血液量最小。两个边缘在前部和后部表面上都围绕孔径 21，并且这两个边缘稍微升起以贴着分析器 10 的壁形成密封圈 22 (见图 8)。当取样装置 12 插入到分析器 10 中，并且门 20 锁闭以把取样装置 12 锁定到位时，密封圈 22 形成与取样装置 12 的接触点。一次性装置 12 紧密地挤压在分析器 10 内部的试样腔室的两个壁之间，所述壁与密封圈 22 配对以气密地密封测试通道 25。密封测试通道 25 的体积可以在 .01 至 1 ml 的范围内。

毛细管 11 的通路在彼此相对布置的两个孔 23、24 处横穿测试通道 25。远孔 24 经空心致动器管 31 继续进入致动器区 30。如图 6 中所示，致动器管 31 通向致动器孔口 32，该致动器孔口 32 穿过取样装置 12 的前部打开。孔口 32 在对于分析器 10 中的微小泵 (下面描述) 的连接上密封，当该泵被致动时把血样从毛细管 11 抽吸到密封的测试通道 25 中。

毛细管 11 被竖直取向，在装置 12 位于分析器 10 中的同时，保持装置 12 的大体竖直方位，从而任何内部气泡将穿过测试通道 25 向毛

细管 11 的上方迁移，并且从孔口 32 排出。

包括端部 34 和 35 的致动器管 31 在端部 34 处被整体模压（或附加和密封）到测试通道 25 的孔 24 的边缘上，并且这可以通过模压和焊接两个半段或通过整个装置 12 的整体模压而实现。以对于围绕测试孔径 21 的高起边沿的类似方式，高起边缘围绕致动孔口 32 存在。当取样装置 12 插入到分析器 10 中时，这个边缘形成围绕在分析器的壁上的配对孔的密封（未表示），允许微型泵与取样装置 12 连通和从采集区把流体向上引入到测试区中。

一次性装置 12 在一侧上模压有一对月牙形孔径 45。月牙形孔径 45 添加弹性，并且允许在分析器 10 的壳体 30 与门 20 之间的压缩，有助于创建有效的锁插效果和把装置 12 可靠地安置在分析器 10 中。

一次性装置 12 把手端 1 可以包括一个或多个高起或有纹的指握杆或高起结构 37（即脊或隆起），以有助于防止装置在血液采集和输送到分析器 10 的期间脱落。

尽管一次性装置 12 的优选实施例一般由具有整体橡胶密封圈 22 的硬橡胶制成，但本领域的技术人员将理解，装置 12 可以大体由具有分离橡胶孔环型密封圈 22 的硬塑料形成。其它可能材料包括玻璃、聚苯乙烯、聚酰胺、聚氯乙烯、聚碳酸酯、硅酮、聚丙烯、聚氨基甲酸乙酯、乳胶或聚乙烯。材料的选择和对于装置 12 的表面光洁度优选地选择成延期凝结（即，Pebax）的发作。当在超声波分析器中使用未处理的毛细血液时，这是特别需要的，因为已经证明，凝结的生物化学过程改变相对于时间的声的速度。表面光洁度优选地是光滑的以使表面积最小，允许血液更通畅地流过装置和延期凝结的发作。

取样装置 12 可以通过一次注射模压、或两次注射模压为分离的两半然后将这两半热焊接在一起而制造，密封圈 22 和其它柔性元件整体

地模压或分离地添加。各种部分可以通过卡合、粘合剂、超声波焊接、或任何固定不同塑料或橡胶材料的其它方法而连接。取样装置 12 也可以使用吹制模压而形成。

取样装置 12 将对于一滴静脉血起作用，但更优选地，取样装置 12 被优化以应用于毛细血。毛细血往往具有与静脉或动脉血稍微不同的成分混合物。例如，取样毛细血的 HCT 和 HGB 比从静脉得到的试样典型地高 2-5%，一种可能使医生做出不同决定的显著差别。值得注意的还有，静脉血典型地用直接建立到试管中的诸如 EDTA 之类的抗凝剂处理，而毛细血优选地不使用抗凝剂地测试以为用户简化采集过程。因而，超声波信号和相关性的解释优选地适应抽取类型。毛细血的优点在于，它可从病人的手指快速和安全地抽取，而刺入静脉是一种更复杂的过程，使病人更不舒服并且置于更大的并发症的风险下。分析器 10 通过利用关于减小波束角度和增大测量时间分辨率的技术而优化成使用指刺可得到的小体积血液工作。

在使用中，通过切开皮肤（即，通过指刺、踵刺、耳垂刺）优选地从手指抽取一滴毛细血，以在一次性装置 12 中得到毛细血样（与直接从手臂中的大静脉抽取以填充整个试管的静脉血相反）。毛细管 11 的端部放置成与切口位置紧密相邻，并且通过毛细作用把血液抽吸到毛细管 11 中。当用户透过清晰或透明毛细管 11 看到足够的血液已经进入管中（例如，血液已经到达指示线或管的端部）时，把装置移离切口位置。毛细管 11 用作临时存储容器，直到装置 100 可插入到分析器 10 中用于分析。把在血液抽取和分析完成之间的时间减小到小于 2 分钟，减小凝结对于声在血液中传播的速度的影响，并因而，减小对超声波血液分析的结果的影响。如果预期在抽取血液与测试完成之间的时间将是显著的（即，比 2 分钟长，由此引起影响穿过血液声速的凝结），则粉末状的肝素抗凝剂、EDTA 或其它抗凝剂可以涂在装置的内部，以延迟凝结而不使红细胞变形。

一次性装置 12 的框架结构专门设计成与分析器 10 的端口 22 配对（见图 1 和 2），并且端口 22 需要一定的结构，以与装置 12 一道工作。端口 22 的结构包括铰接到分析器 10 的主壳体 30 上的门 20，并且关闭和锁闭，以把取样装置 100 捕获和安置在内部，使一个或多个传感器 227 正交朝向穿过（并且封锁）一次性装置 12 的测试单元 25 正交地取向，如图 9 中所示。因而，一次性装置 12 插入到端口 22 中使血样已经在毛细管 11 中。

尽管图 6-9 的实施例依赖于与一次性装置 12 的孔口接合的微型泵，但图 10 是表示可选择一次性装置实施例 300 的组合图，其中在分析器 10 中的微型泵的作用由在一次性装置 300 上的机上致动器球泡 332 代替。致动器球泡 332 优选地由柔性橡胶或塑料制成，并且可以整体地模压在取样装置 300 中（通过模压和焊接两个半部分或通过装置 300 的整体模压）。致动器球泡 332 被密封，并且通过连接的致动器管 331 把压差提供到测试腔室 325 中。致动器球泡 332 在装置 300 的平面上方突出，并且端口 22 在预定深度处形成有收缩的侧面（或突起）。因而，当插入装置 300 时，端口 22 的侧面按压致动器球泡 332，强迫空气通过致动器管 331 进入测试筒 325 并且从孔径 321 排出，然后当球泡经过时释放球泡 332。这样，当装置 300 插入到端口 22 中使血样已经在毛细管 11 中时，试样腔室 22 的壁挤压和释放球泡 332。如以前那样，围绕测试腔室 325 的密封圈 322 贴着在分析器 300 内的传感器壳体表面 328（包含一个或多个传感器 327）起擦拭机构的作用。代替收缩壁，分析器 10 可以如表示的那样包括用来按压和释放致动器球泡 32 的机构 310（这可以是传统螺线管）。以任一种方式，这创建把毛细管 311 中存储的血液抽吸到测试腔室 326 中的真空。一旦完成分析，就拔出取样装置 300，端口 321 的侧面再次定位成按压致动器球泡 331，因而使用空气压力强迫血液从测试腔室 326 排出并且返回毛细管 311 中。当从分析器 10 除去装置 300 时，密封圈 322 再次用作擦拭结构，清洁检测表面 328。通过毛细作用和压差的顺序使用以在插入和拔出时自动地把血液从容器移到试样腔室并且移回，消除意外暴露于血液

的危险。

在所有上述实施例中，采集区 10、测试区 20 及致动区 30 从装置的支撑框架 7 的底部至顶部竖直地取向，但这不是绝对要求。依据与装置接口的具体分析器的结构，可以改变装置的功能区（即，采集区 10、测试区 20 及致动区 30）的定位。取样装置 12 的以上构造以及其它可能变化更充分地公开在提交于 2004 年 11 月 5 日并且标题为“一次性流体试样采集装置”的共同待决 PCT 申请中。尽管取样装置 12 的优选实施例是采集和保持血样的定制装置（这是最便利和卫生的手段），但本领域的技术人员将理解，取样装置可选择地是不用定制的注射器或柳叶刀（lance），它们的任一种能够把小血样引入到分析器 10 的试样腔室中。而且，取样装置和试样腔室可以包括管状装置，从而使用静脉穿刺针或其它针装置从病人采集血液，于是血液流过管道长度。管道长度起试样腔室的作用，特别是对于在流过管道长度的试样进行的衰减系数和声速测量方法。在任何情况下，使用独立测量的血细胞比容的试样可得到校准，允许试样的 HCT、MCV 和/或 RBC 的测量，甚至当流过试样腔室时也是如此。

### 试样腔室 22 和换能器 227

图 11 是侧视横截面，表明在分析器 10 的试样腔室 22 中的一次性取样装置 12 的配合；并且图 12 是操作示意图。端口 22 包含具有高起检测表面 228 的一个或多个换能器 227，该高起检测表面 228 接合装置 12 的密封圈 22，密封圈 22 起擦拭结构的作用，清洁在分析器 10 内的传感器 227 的平行检测表面 228。当完全插入时，一次性装置 12 到达门 20 的底部，保证一次性装置 12 正确地相对于检测表面 228 定位。密封圈 22 然后形成贴着检测表面 228 的气密密封，由此形成封闭的测试腔室 25。图 8 (D) 表明一次性装置 12 的最终位置，使微型泵 210 面对致动器区 30 并且围绕传感器 227 的高起检测表面 228 与密封圈 22 相接合，从而传感器 227 与测试通道 25 连通。微型泵 210 可以是各种可买到微型泵的任一种，如由 Micropump, Inc 销售的无泄漏无密封磁

驱动低流量泵，用于计量和测定流体。

同样，门 20 的锁插致动微动开关（未表示），该微动开关又在微型泵 210 处启动泵吸工序，以把在毛细管 11 中的血液抽吸到测试单元 25 中。如在图 8 (D) 处看到的那样，微型泵 210 接合致动器孔口 32，并且把血样从毛细管 11 吸到测试单元 25 中。

换能器 227 包括在试样腔室 22 的一侧上在选择窗口 84 后面，用来发送和接收超声波信号。另外的换能器可以安装在间隙的相对正面上以利于间距-捕获测量，尽管这没有包含在优选实施例中以消除另外传感器的成本。换能器 227 优选地聚焦或窄波束角度，以避免显著量的能量撞击孔径边缘-这依据试样腔室的几何形状可能产生由杂散路径或衍射图案引起的相干噪声。优选地，可以使用具有近似 1 MHz 至 50 MHz，更优选地 5 MHz 至 20 MHz 的中心频率的换能器。然而，10 MHz 的换能器是最优选的。较高频率的换能器容纳较短路径长度、较准确的计时、较窄的波束角度、及减小的对于相干噪声的灵敏度。

换能器 227 的元件直径是确定波束宽度的另一个因素。对于所有构造和测量，换能器元件 227 的直径优选地选择成，保证波束角度适于腔室的形状。波束角度应该窄得足以使不希望的声路径或衍射图案干扰测量（由于声能撞击孔径的边缘）的机会最小。

此外，换能器 227 的元件直径影响声场的形状，如近场距离。一般地，优选的是，回声至它们返回到换能器 227 时完全通过近场，从而声场的形状是简单的（它可由平面波近似）。甚至更优选的是，声在它甚至到达血样之前在远场中。窗口 84 优选地用作双重目的：除保护换能器 227 的正面之外，延迟波直到它到达远场。因为换能器 227 的直径影响近场的长度，所以它优选地与窗口 84 的长度结合地选择，以保证近场比到血样的传送距离短。对于超声波领域的技术人员，已知较小直径传感器将具有较短近场。用于延迟线的优选材料包括可产

生与水匹配的阻抗、具有高耐久性、和低衰减的塑料或其它材料。阵列、聚焦或窄宽度波束换能器可能有助于减小波束宽度和远场距离。一些优选换能器直径包括 1.5 mm、3 mm、6 mm、及 12 mm。换能器 227 优选地用在脉冲回声模式中，尽管也可以在间距-捕获模式中使用多个换能器（未表示）。总之，如果声仅穿过血液短距离传播，则较高频率是优选的，以便增大时间分辨率和变窄声束。对于长路径较低频率是优选的，以便使衰减最小。

试样的温度可以由诸如晶闸管（未表示）之类的温度探测器 90 直接地测量，或者间接地测量。间接装置可以包括等待试样与其环境平衡和测量环境或容器温度而代替血液温度。如果血液的温度正在快速地变化（例如因为它是新抽取的），则重复的超声波测量和/或温度测量允许本发明推出趋势和预测一旦试样已经达到与其环境的热平衡时的最终读数。由于在任何设备或容器中的声速关于温度变化，所以容器壁的温度可通过测量穿过壁的声速而推出。温度也可以被控制，从而没有温度变化影响测量。优选实施例采用使用诸如热敏电阻器之类的温度检测装置 90 的测量。例如，热敏电阻器 90 包括在试样腔室 22 的另一侧上，用来检测在取样装置 12 中的血样。优选地，热敏电阻器 90 安装在腔室的内表面上，从而它通过直接接触测量血液温度。如果这呈现清洁或污染问题，则另一个优选实施例是把热敏电阻器直接嵌在腔室 90 的壁的后面。测量试样腔室 22 的金属间隙的温度，也允许装置补偿热膨胀。换能器 227 和热敏电阻器 90 电气连接到分析器 10 内的电路板上。

一旦完成分析，微型泵 210 就施加少量反向压力，以强迫使血液从测试单元 25 出去并且返回毛细管 11 中。当从分析器 10 除去装置 12 时，密封圈 22 再次用作擦拭机构，清洁检测表面 228。通过毛细作用和压差的顺序使用以在插入和拔出时自动地把血液从容器转移到试样腔室并且移回，消除意外暴露于血液的危险。

图 13 是分析器 10 的侧视立体图，其中从分析器 10 的铰链除去卡入门 20，以描述取样装置 12 插入试样腔室 22。试样腔室 22 保持各种元件的准确对准，特别是在换能器与取样装置 12 之间的对准。试样腔室 22 的壁 62 由针对结构强度选择的材料形成。优选试样腔室 22 的材料包括钢或黄铜。腔室 22 优选地按照准确已知的尺寸制造，从而声路径长度（在间隙的两个正面之间的距离）优选地已知到 $+/-0.2\%$ ，更优选地到 $+/-0.05\%$ 。这是重要的，因为装置 10 基于这种记录距离由测量的飞行时间计算声速。可选择地，在制造之后作为校准步骤可以测量间隙尺寸，并且记录在装置的存储器中。试样腔室 22 优选地相对于取样装置 12 制定尺寸以按如下面描述的那样包含 $<1 \text{ ml}$  的血样，尽管从 0.01 至 1 mL 的任何处都是足够的。对应地，在间隙的正面之间的优选距离是 0.5 mm-6 mm，优选地为 3 mm。

### 门 20 和锁插结构 400

图 14 是分析器 10 的俯视立体图，除去顶部壳体部分 30A，以表明在取样装置 12 插入试样腔室 22 的期间门 20 的锁插结构 400 的操作。门 20 在图 14 中表示成打开。图 15 是类似视图，其中门 20 关闭，并且分解锁插结构 400 的主要元件。组合地参照图 14-15，试样门 20 是具有相对铰链 422 的侧取向门，使相对铰链 422 卡入到下部壳体 30B 中的枢轴结合处中。门 20 形成有成型套（contoured pocket）22，以导向一次性装置 12 的可滑动插入。试样门 20 然后被锁闭，以精确地把一次性装置 20 与试样腔室对准并且把一次性装置 20 在试样腔室 22 中锁定到位。

锁插结构 400 包括互配合部分的组件，该部分一般锁插在图 15 中所示关闭的门 20，并且当测试过程完成时自动地打开门 20。锁插机构 400 包括：固定底架 420，具有一组枢转销 424，如表示的那样用于门 20 的下端的枢转附加；和铰接支架 430，具有一组枢转销 434，用于门 20 的上端的枢转附加。铰接支架 430 适于用来沿在固定支架 420 中形成的轨道 426 来回滑动。因而，当铰接支架 430 向右滑动时，销 434

向右推动门 20 的上端并且将门打开。当铰接支架 430 向左滑动时，销 434 向左拉动门 20 的上端，并且将门关闭。锁插结构 400 被偏置打开，并且这通过在固定底架 420 与铰接支架 430 之间伸长的一个或多个弹簧（未表示）实现。如在图 15 中看到的那样，固定底架 420 包括弹性锁插臂 428，该弹性锁插臂 428 锁插到在铰接支架 430 的下侧上形成的凹口 438 中。因而，当门 20 被关闭时（克服弹簧偏置力）并且铰接支架 430 沿固定支架 420 的长度移动时，门 20 到达安全关闭位置，于是弹性锁插臂 428 锁插到凹口 438 中，并且将门 20 锁闭。还具有自动释放机构用于释放门 20 和在测试之后允许门弹打。这可以借助于一段长度的形状记忆合金 440（镍-钛，Nitinol ®）经济地完成，该形状记忆合金 440 绕弹性锁插臂 428 缠绕（导向块如图所示），并且在其远端连接到电路板上。这样，当测试完成时，电流通过该长度的形状记忆合金 440 而施加，使它收缩，向内拉动锁插臂 428，使它从凹口 438 脱开并释放铰接支架 430，由此允许弹簧偏置门 20 突然打开以便除去一次性装置 12。本领域的技术人员将理解，可选择的自动释放机构是可能的，如螺线管释放。门 20 的运动（铰接支架 430 和固定支架 420 的相对运动）由阻尼机构操纵，该阻尼机构包括从铰接支架 430 突出的杠杆臂 439。杠杆臂 439 沿减速臂 445 枢转地安装，该减速臂 445 又安装到固定传统阻尼铰链 450 上。因而，当门 20 被关闭并且铰接支架 430 沿固定支架 420 的长度向左移动时，杠杆臂 439 沿减速臂 445 向后移动，并且克服阻尼铰链 450 的偏置力而压靠它。相反，当门 20 被释放、它转开、及铰接支架 430 沿静止支架 420 的长度向右移动时，杠杆臂 439 沿减速臂 445 向前移动，由此减小其杠杆作用，及同时克服阻尼铰链 450 的偏置力而将减速臂 445 压靠在阻尼铰链 450 上。这提供阻尼作用，在关闭期间较强，以避免急动运动和血液的溢出或喷溅。

上述门 20 和锁插机构提供多个显著优点。最重要得是，它有利于一次性装置 12 在试样腔室 22 中的准确对准，并且有效锁插避免无意的部分插入。套装的门 20 允许取样装置 12 的松驰和较容易地插入和除去，能够实现较快插入和减小血样凝结时间。在关闭时的有效锁插

防止在当暴露血样时的测试期间的打开，由此使溢出或飞溅血液的危险最小。另外，门 20 的自动打开提供测试完成的无错误指示，允许一次性装置 12 的快速除去并且保持门 20 和试样腔室 22 清洁和没有血液。这些特征使装置更加用户友好和安全，即使是不熟练的用户也不易出错。况且，门 20 可容易地与其铰链脱开，以便容易清洁门 20 和试样腔室 22。

### 电子子系统 200

在内部电路板上包含的电子子系统 200 负责控制在图 5 中表示的四个功能：即在步骤 12 处产生准确受控的电信号，在步骤 110 处发送和接收超声波，在步骤 120 处分析接收的波，在步骤 130 处取样温度，及在步骤 140 处计算临床相关结果。因而，电子装置一般包括用来激励换能器 82、捕获来自其的信号、及分析的装置。这些各种装置可以为分离的装置，或者它们集成在一起作为单个元件。

电子子系统也控制微型泵 90、和锁插机构 400。

图 16 是优选地实施成执行在图 5 中表明的步骤的电子子系统 200 的方块图。发送级优选地包括信号发生器电路 230，该信号发生器电路 230 包括传统可编程信号发生器；放大、滤波、和/或降噪所必需的已知信号调节元件；及功率放大器，使输出连结到换能器 82 上。信号发生器电路 230 产生足够持续时间和振幅的单个电子信号以操作换能器。信号的频率适于选择的换能器 227，并且长度优选为 0.25 至 3 个周期。信号的振幅应该尽可能高，而不超过换能器的额定值。可能需要另一个放大器电路，以使信噪比最大。信号发生器电路 230 运行以产生选通正弦波、正方形脉冲、具有指数延迟的脉冲或其它函数。信号通常具有与在使用中的换能器 227 的中心频率相匹配的中心频率，以使输送到试样的能量的量最大。对于频率扫描，频率范围优选地选择成位于换能器 227 的可用带宽内。信号发生器电路 230 优选地产生电脉冲，以在收发模式或脉冲回声模式中操作换能器 227。依据进行的测量类型

和试样腔室的大小，信号的频率可以从 1 至 50 Mhz，优选地至少 6 Mhz，并且 10 Mhz 当前是最适当的。如果声只穿过血液传播很短距离，则应该选择较高频率，以便增大时间分辨率、减小对于相干噪声的灵敏度、减小波束角度、或实现长度接近红细胞直径的波长。对于长路径应该选择较低频率，以使衰减最小。从试样返回的超声波信号使换能器 227 产生送达接收级的电信号。接收级优选地包括信号调节放大器 240、数字化器（A/D 转换器）250、及用来采集和分析数据的装置，如微处理器 260 或微控制器、及用来存储数据的 RAM 270（或可选择地，磁性存储器或 CD）。用于测试、微型泵 90、锁插机构 400 及诊断（待描述）的控制程序和分析软件存储在 EEPROM 222 中。

所有装置控制、信号处理及探测逻辑由机上处理器 260 完成，包括信号测量和计算，该信号测量和计算包括基于来自 A/D 转换器 250 的数字化信号的通过时间和振幅。信号处理算法优选地包括如下的一一个或多个：噪声滤波、平均、及自动增益控制，这些是超声波或电气工程领域的技术人员所理解的，并且这些不受具体限制。检测逻辑优选地包括交叉相关、零交叉检测、或对于本领域的技术人员已知的其它计时技术。装置控制优选地也由处理器 260 进行。

需要放大器 240，以提供信号振幅高达由数字化器 250 可容易捕获并且/或者由模拟电子装置分析的电平。因此，放大器应该选择成具有需要的增益。放大器 240 也应该选择成具有用于计划测量的适当带宽。放大器 240 也可以包括一个或多个内置滤波器。滤波器用来消除位于测量的频带之外的噪声。适当的滤波器包括有源或无源滤波器、RC 滤波器。

返回参照图 4，通信端口 60，例如通用串行总线或其它标准计算机通信端口，通过 USART（未表示）或其它通信 IC 电气联接到处理器 260，通信端口 60 面板安装在壳体 30 的后部处，以允许用户把远程计算机连接到内部电路板以用于远程诊断、数据下载、及其它目的。

这允许分析器 10 与其它医疗设备、医院装置网络、或与两者通信。

### 软件

血细胞比容定义为在血液的试样中红细胞的体积分数。在血液中的声速是在血液中的血细胞比容 (HCT) 和血红蛋白 (HGB) 的直接函数。这种关系因为红细胞和血红蛋白具有与周围血浆不同的材料成分和因此不同的声速而产生。全血的声速近似是其成分的声速的加权平均。换句话说，红细胞的浓度越高，血液的声速越接近红细胞的声速，而不是血浆的声速。因为红细胞组成血液体积的几乎 50%，所以 HCT 和 HGB 至今是影响在血样中的声速的最强烈变量。其它血液成分（白细胞、血小板、细胞外蛋白）的变化可以稍微改变声速，并且限制本发明的精度，但其影响足够小，它在至今的试验中实际上不显著。

由于大部分血红蛋白在通常的生理条件下在红细胞中，所以 HGB 和 HCT 结果典型地把等效信息提供给医师。它们都指示血液的携氧能力。如下一般函数表明声速对于 HCT 和温度的实际依赖性：

$$C_f = g(HCT, T)$$

$$C_f = f(HGB, T)$$

其中：

$C_f$  是在血液中的声速， $HGB$  是血红蛋白的浓度， $HCT$  是血细胞比容， $T$  是温度，及  $f$  和  $g$  是必须经验确定的函数。

因为声速是  $HGB$  和  $HCT$  的函数，所以人们可测量声速，并且通过转换计算把它用作  $HGB$  和/或  $HCT$  的指示。

计算声速的优选方式是通过测量在已知距离上一个或多个短超声波脉冲的飞行时间。

$$C_f = d/t$$

其中：

$C_f$  是声速， $d$  是声传播过试样的距离，及  $t$  是声传播过该距离所

用的测量时间。

图 17 是流程图, 表明使用两种可选择的声速测量技术任一种来实施上述测量方法的示例性的软件步骤。利用两种技术, 方法从信号产生步骤 12 (也见图 5) 开始, 其中微处理器和/或 FPGA 260 (图 16) 触发信号发生器电路 230, 该信号发生器电路 230 创建脉冲波形。当前, 一系列脉冲在特定测试间隔上发射, 尽管这可以作为设计选择问题, 从单个脉冲到任何各种脉冲列变化。在步骤 110 处, 信号发生器把脉冲波形输出到超声波换能器 82, 该超声波换能器 82 发射穿过血样的脉冲波形, 并且然后接收从试样腔室 22 的远壁反射的返回脉冲。在步骤 115 处, 进行调节步骤, 通过该调节步骤, 接收脉冲由滤波器/放大器 240 滤波和放大。

装置然后执行信号分析步骤 120, 该信号分析步骤 120 如由可选择支路 120A 和 120B 表示的那样, 可以分别是模拟信号分析或数字信号分析。模拟信号分析 120A 通过模拟信号检测电路 121 承担接收信号的信号检测, 和使用数字计时器 122 确定时间  $t$  (声穿过血样传播过预定距离  $d$  所用的测量时间) 的信号的计时接收。可选择地, 数字信号分析步骤 120B 承担: 在 A/D 转换器或数字化器 250 处数字化接收信号; 在数字噪声滤波器 252 处滤波数字化信号; 及把信息反馈给微处理器和/或 FPGA 260。

在两种情况下, 微处理器 260 添加弹性范围选通接收的和数字化的信号, 和/或编辑接收信号的平均值, 在两种情况下都改进装置的精度。范围选通有助于分辨最相关的反射, 给出的任何单个输出脉冲可能产生不是都相关的多重反射。在信号分析期间, 只考虑在预定时间间隔期间接收的反射信号。因而, 对于任何给定输出脉冲, 微处理器 260 可被编程成, 期待在预定间隔期间从血样的近表面、和在第二预定间隔期间从腔室的远壁发出的反射脉冲。选择性地落在这两个间隔内的两个反射脉冲可隔离和相减, 以确定声穿过血样的飞行时间, 由此

排除诸如穿过窗口 84 的飞行时间和在电子装置 200 中的延迟之类的变量。况且，在测试间隔期间发射多个输出脉冲的场合，微处理器 260 可保持对于多个试样的平均飞行时间。平均可能是滚动平均（对于比如十个左右输出脉冲的连续组的平均）、或在给定测试间隔内的所有输出脉冲的累计平均。同样，范围选通和脉冲平均有助于提高装置的精度和一致性。

当然，可对以上技术进行多种可接收变化，如平均具有预先缓冲波形的取样波形、和计算合成平均波形，处理器 260 由该合成平均波形计算具有取样波形的信号的飞行时间。所有都认为在本装置的范围和精神内。

对于上述两种路径（数字和模拟）120A 和 120B，方法转到步骤 140，该步骤 140 承担临床结果的计算。更明确地说，在子步骤 141 处，处理器 260 基于信号的飞行时间计算取样波形的声速（SOS）。给定声速，处理器 260 然后能够在子步骤 142 处，基于相关性  $HCT=a*SOS+b*TEMP+c$  由声速和温度测量导出血细胞比容（HCT），（其中 a、b、及 c 是经验确定的常数）。示例性的系数已经按如下经验地确定，虽然这些系数对于每个系统典型地通过经验导出以考虑系统偏差，并因此当前计算不应该认为限于这些特别的系数。

$$a=1.01179$$

$$b=-1.98782$$

$$c=-1489.70$$

值得注意的是，上文假定线性公式，但在本系统中存在可以容易地实施的更高阶计算，及认为在本发明的范围和精神内。为了当前优选实施例的目的，已经发现线性形式是简单和精确的。

在上文中也隐含着温度影响声速，所以结果是温度依赖的，并且必须调整以考虑温度变化。这使用来自热敏电阻 90 的一个或多个温度

测量实现。此外，依据为本发明选择的材料，可能需要考虑温度对于其元件部分的大小和形状的影响。

给定来自步骤 140 的临床结果的计算，在子步骤 143 处，HCT 临床测量显示在显示器 40 处。

同样，给定声速和温度，基于类似相关性  $HGB=d*SOS+e*TEMP+f$ （其中 d、e、及 f 是经验确定的常数）确定血红蛋白浓度，并且可同样显示血红蛋白浓度 HGB 临床测量。

值得注意的是，装置 10 能够采用用来测量声速的其它已知技术，并且这些也适于用在本发明中。况且，其它可测量的超声波特性（除声速之外）适于在使 HCT 或 HGB 相关时使用，如测量衰减和超声波信号的反向散射。同样，温度影响衰减系数和反向散射，所以结果是温度依赖的，并且必须调整以考虑温度变化。这使用来自热敏电阻 90 的一个或多个温度测量实现。

### 装置 10 的一般使用和操作

在上述实施例中，用户经指刺或踵刺抽取一滴血，并且把它采集在取样装置 12 中。取样装置 12 放置在分析器 10 的门 20 中，门 20 被关闭和锁插，并且装置将自动地显示血细胞比容和/或血红蛋白浓度。插入取样装置 12 要求很少技巧、经验或指导，因为它只能以正确方位配合在装置中。由分析器 10 运行的控制软件在后台完成如下功能，并且经显示器 40 指导用户。

A. 通电：通电将启动分析器 10，运行电子自检及确定是否需要修理。在通电之后，显示器指示分析器 10 准备好接收和测试另外的试样。控制软件可以在供体测试之间进行自测，以检测对于清洁的需要。

B. 在测试之后，结果显示在显示器 40 处。

C. 释放：当完成测试分析器 10 通过锁插结构 400 自动地弹出试样（以避免在测试腔室中的凝结和干燥）并且也在显示器 40 处提示用户“REMOVE SAMPLE（除去试样）”。如果需要，在测试期间取样装置 12 可以自动地锁到分析器 10 中。

### 诊断

除上述的简单电子自检之外，分析器 10 便利装置的整体精度的用户帮助自测试。这采用填充有校准流体或“QC 流体”的专用诊断一次性装置（这能是优选地具有与血液类似的超声波性质的任何流体，盐溶液是可接收的例子）。

图 18 是校准取样装置 512 的前视图，该校准取样装置 512 同样一般包括如以上参照图 6-9 描述的取样装置 12 那样构造和形成的细长较薄的橡胶支撑框架。然而，替代打开毛细输入，校准取样装置 512 包括连接到像测试区 20 和致动器区 30 上的滴管端口 514。滴管端口 514 包括用来放置近似 50 微升的试样 QC 流体的入口孔径。QC 流体由封闭毛细管 511 引导到测试区 520。值得注意的是，连接到测试区 520 上的毛细管 511 对于校准取样装置 512 水平地布置，而不是像对于实际取样装置 12 那样竖直地布置。而竖直取向对于减小红细胞的沉降是必需的，对于诸如盐之类的 QC 流体不用面对这个问题。水平取向保证 QC 流体的校准试样的更均匀分布。毛细管 511 继续通过测试区 520 到泵孔口 522，如在血液取样一次性装置 12 中那样。校准取样装置 512 预标记有代表基于信号的飞行时间的、穿过 QC 流体试样的期望声速 (SOS) 的校准值。给定关于血液试样在以上描述的诊断计算的相同形式，校准取样装置 512 允许使用 QC 流体试样的可靠用户自测试，使校准结果便利地显示在显示器 40 处。用户只需确认校准结果与预打印在校准取样装置 512 上的那些结果相匹配。

### 工业适用性

血液测试典型地用注射器和试验室血液分析器进行。然而，较新的进步导致便携式和更便利的（较少侵入）产品。在市场上出现很少的一般接收测试条（涂有血样和试剂）等的便携式血液分析器。然而，这些极为肮脏，并且至少不保护血样从病人到分析器的传送。本发明是适于便携或手持用途、并且也适于台式或永久设施的血液分析器。系统是快速的，并且适于小达 1% 的精度，如由国际参考标准证实的那样。另外，本发明适用于最小侵入测量（使用血液取样装置以把非常小的血样放置在测量腔室中）。上述系统属性反映了第一护理点的 HCT 和/或 HGB 测量装置，该装置具有与较大 CBC 试验室设备可比的精度。这在如下领域的每一个中提供优于传统装置的显著改进：

便携性-在装置中的元件较小、耐久、和重量轻。目标重量小于 10 磅，这小于自动细胞计数器的重量的三分之一。

速度-单一超声波脉冲和测量周期占用几分之一秒，并且固件信号分析允许几乎即时结果。目标周期时间小于 60 秒，这是在由血液试验室处理所要求的最小 10 分钟上作出了 90% 改进。对于本发明，精确的血细胞比容和血红蛋白浓度测量设有仅一分钟的回转时间，从试样到结果的时间减少多于 90%。试样和精确 HCT 和 HGB 测量因而不需要等待就可以得到。

精度-优于现有便携式装置两倍，好于 2%。

本发明在民用和军用紧急医疗环境中是有用的，并且可作为小的、轻重量的、独立的、及耐久的装置进行实施，该装置可容易地携带到紧急场合。它服务于私人开业医师，因为当立即需要具有高精度的结果时，它提供一种缩小血液分析试验室的选择。速度和精度为医师提供他们在同一出诊期间可使用的信息，节省关于重复出诊和电话呼叫的时间。它也为贫血精确地筛选输血者而服务于血库。

现在已经充分地描述了本发明，对于本领域的技术人员显然，不脱离这里叙述的本发明的精神或范围，对其可进行多种变更和修改。

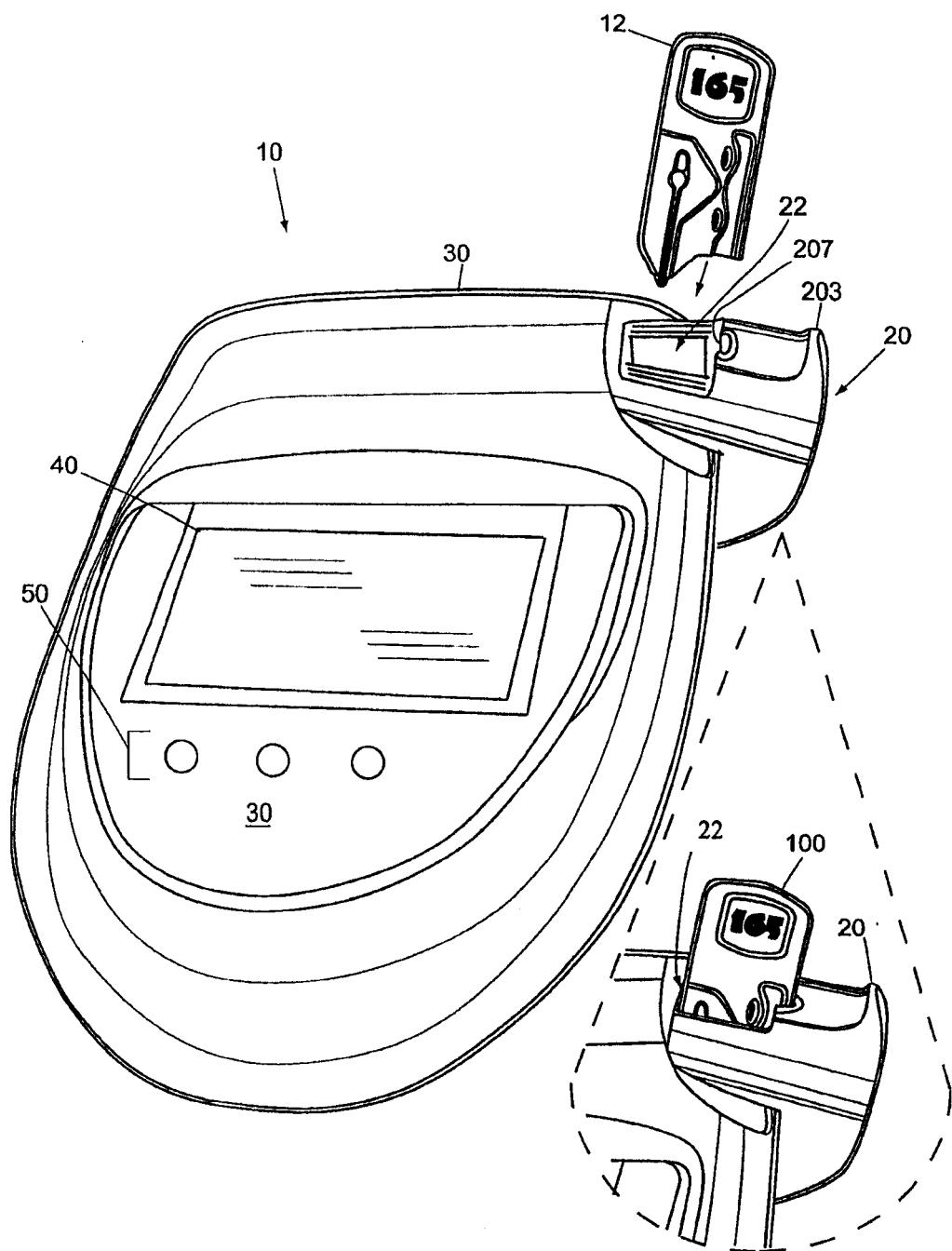


图1

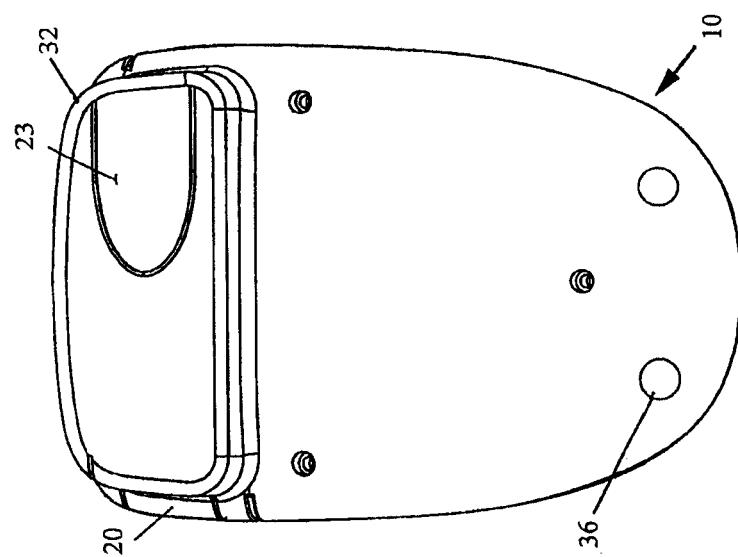


图3

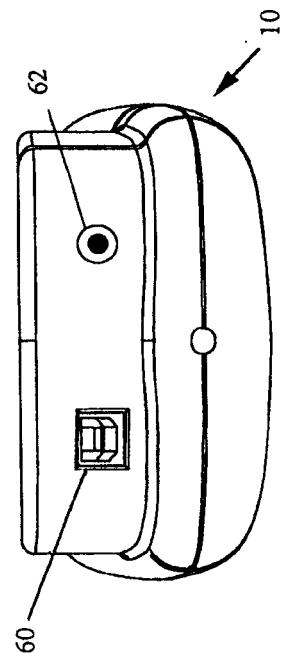


图4

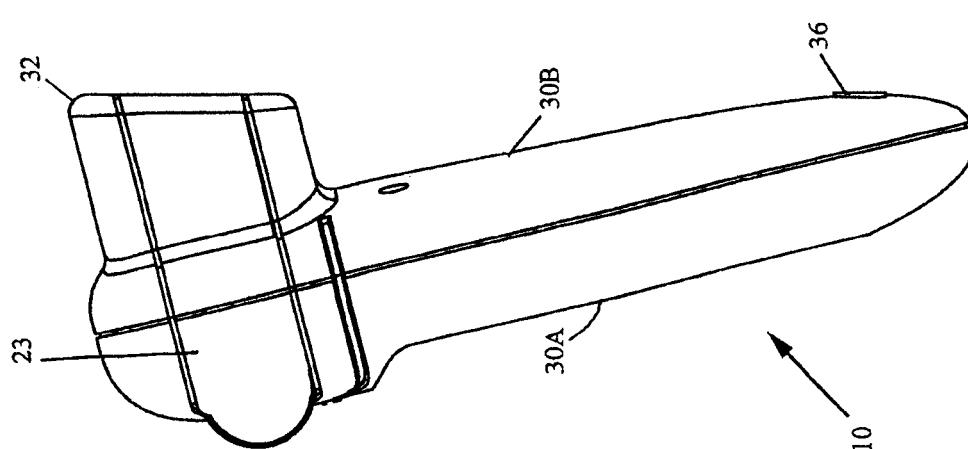


图2

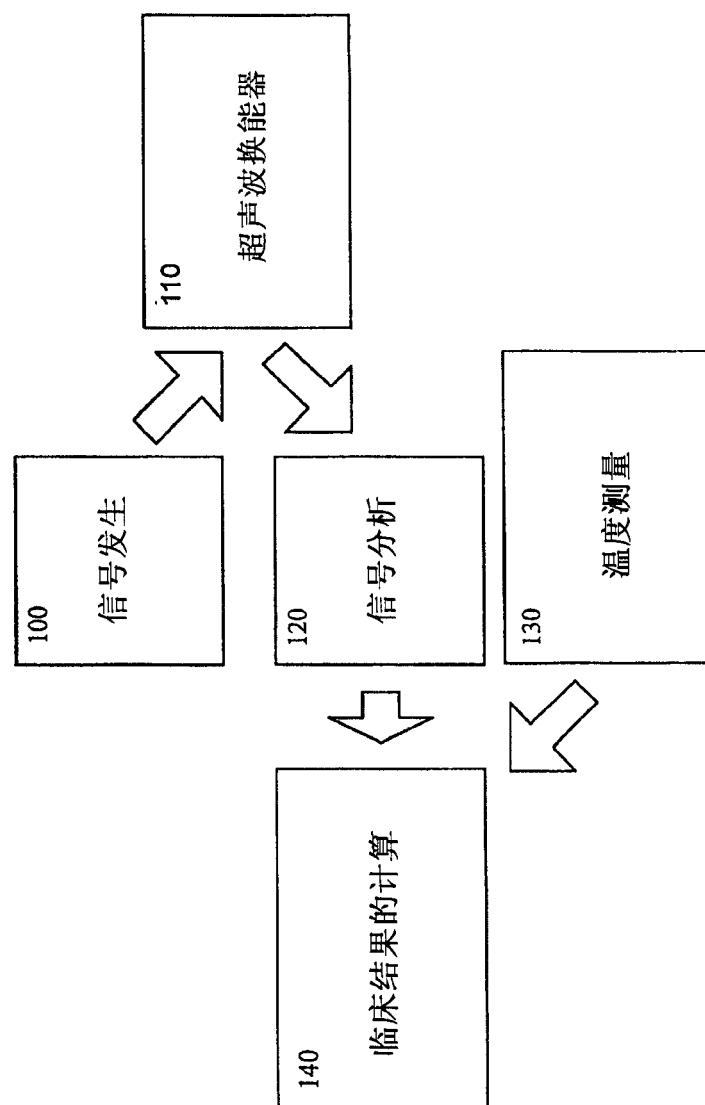


图5

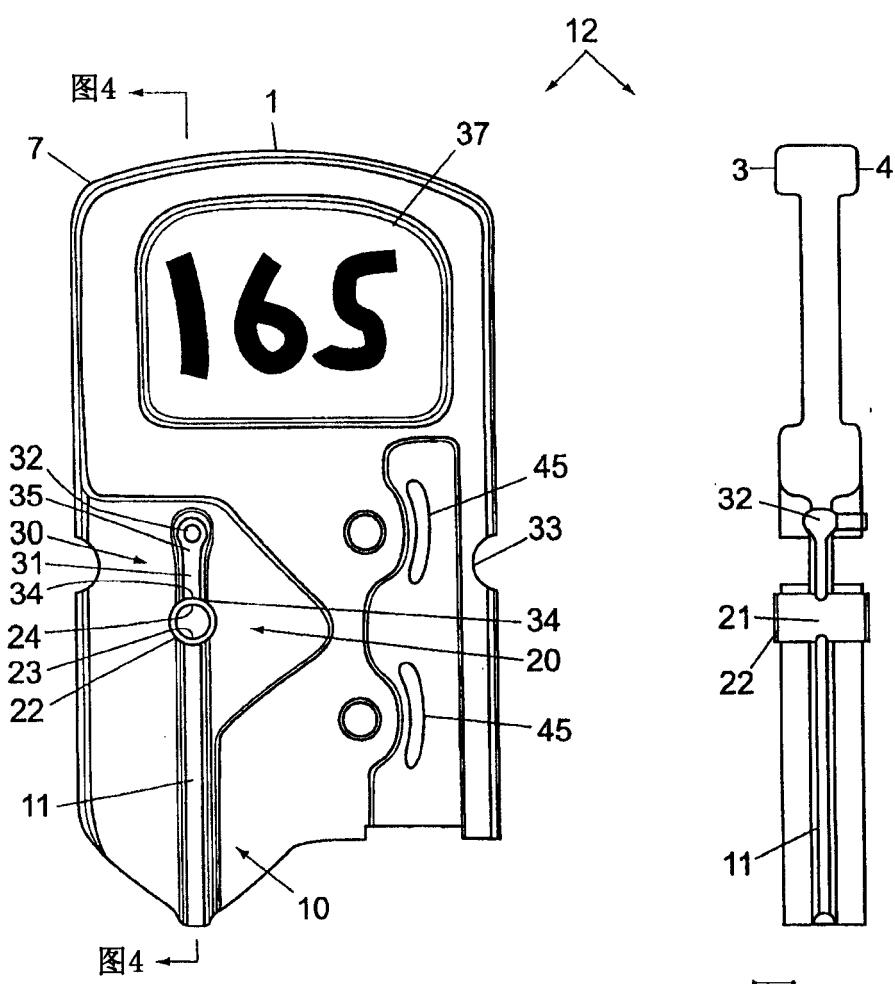


图6

图7

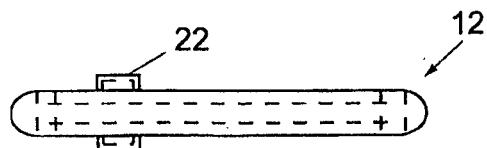


图8

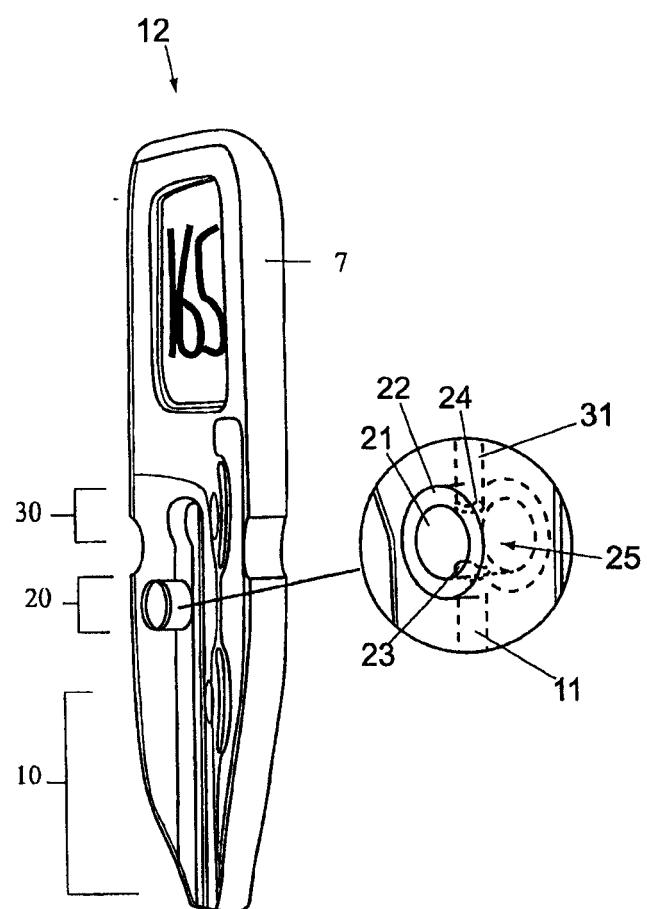


图9

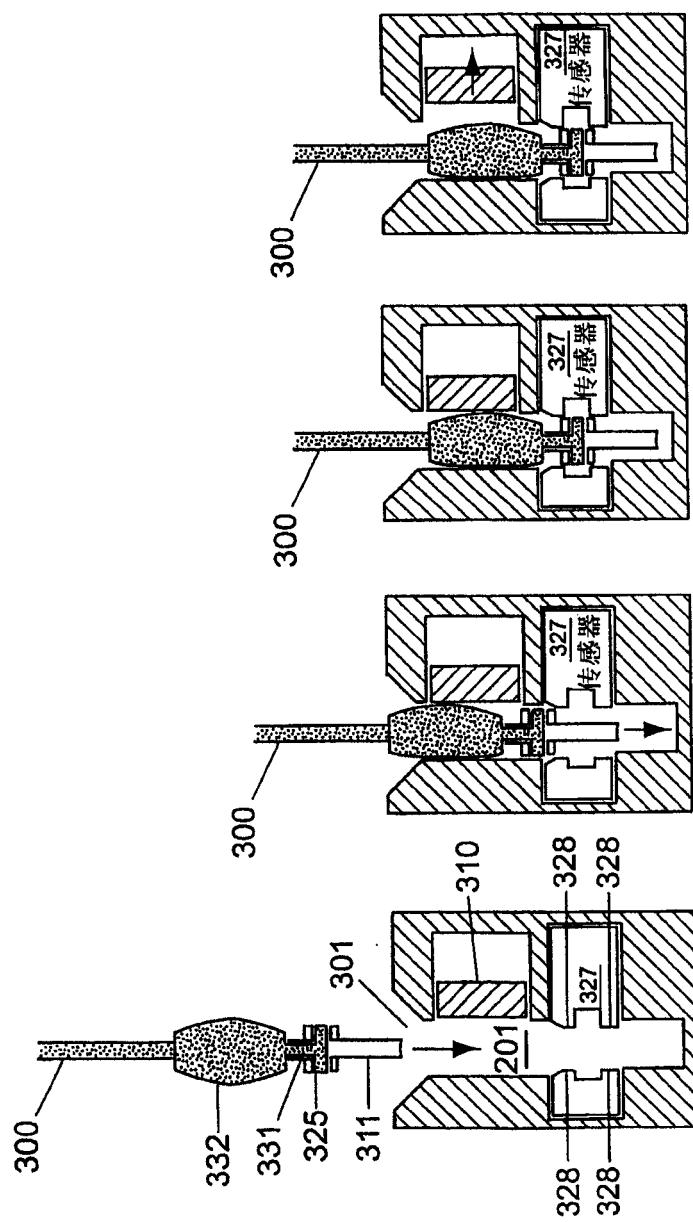


图10

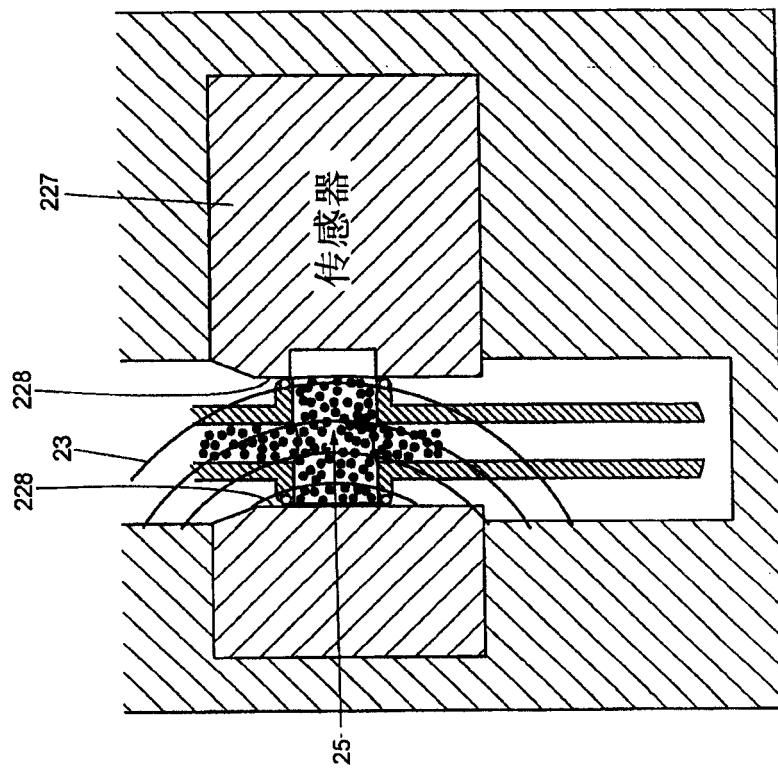


图 12

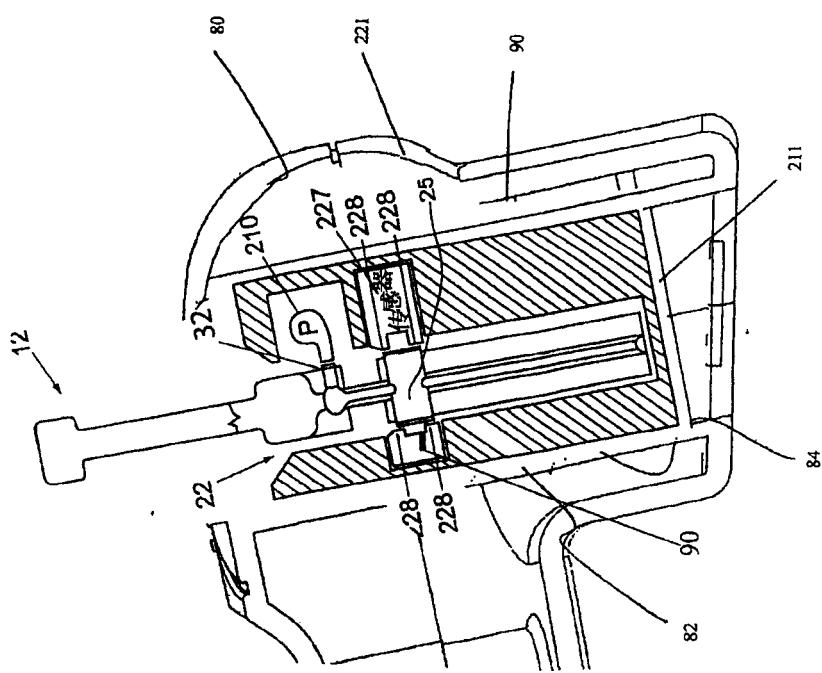


图 11

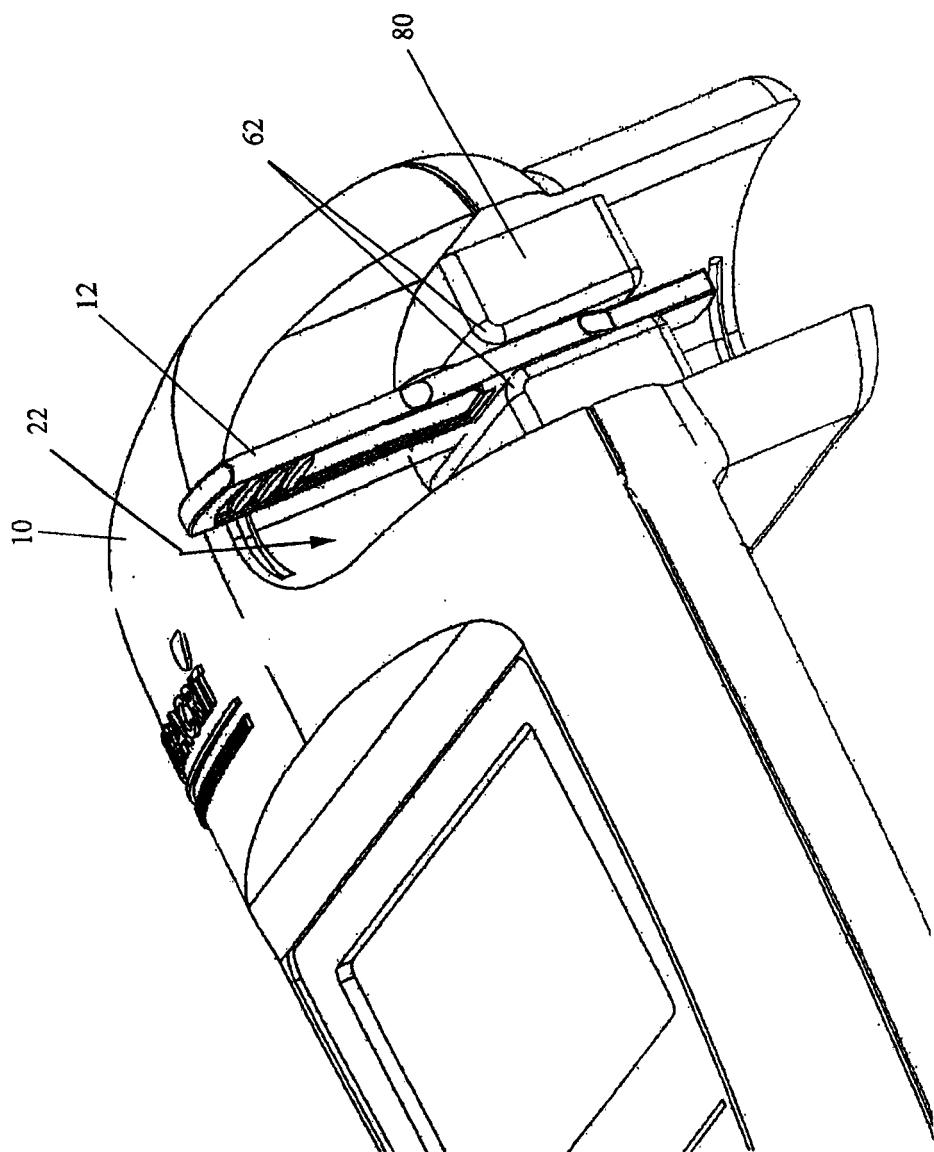


图13

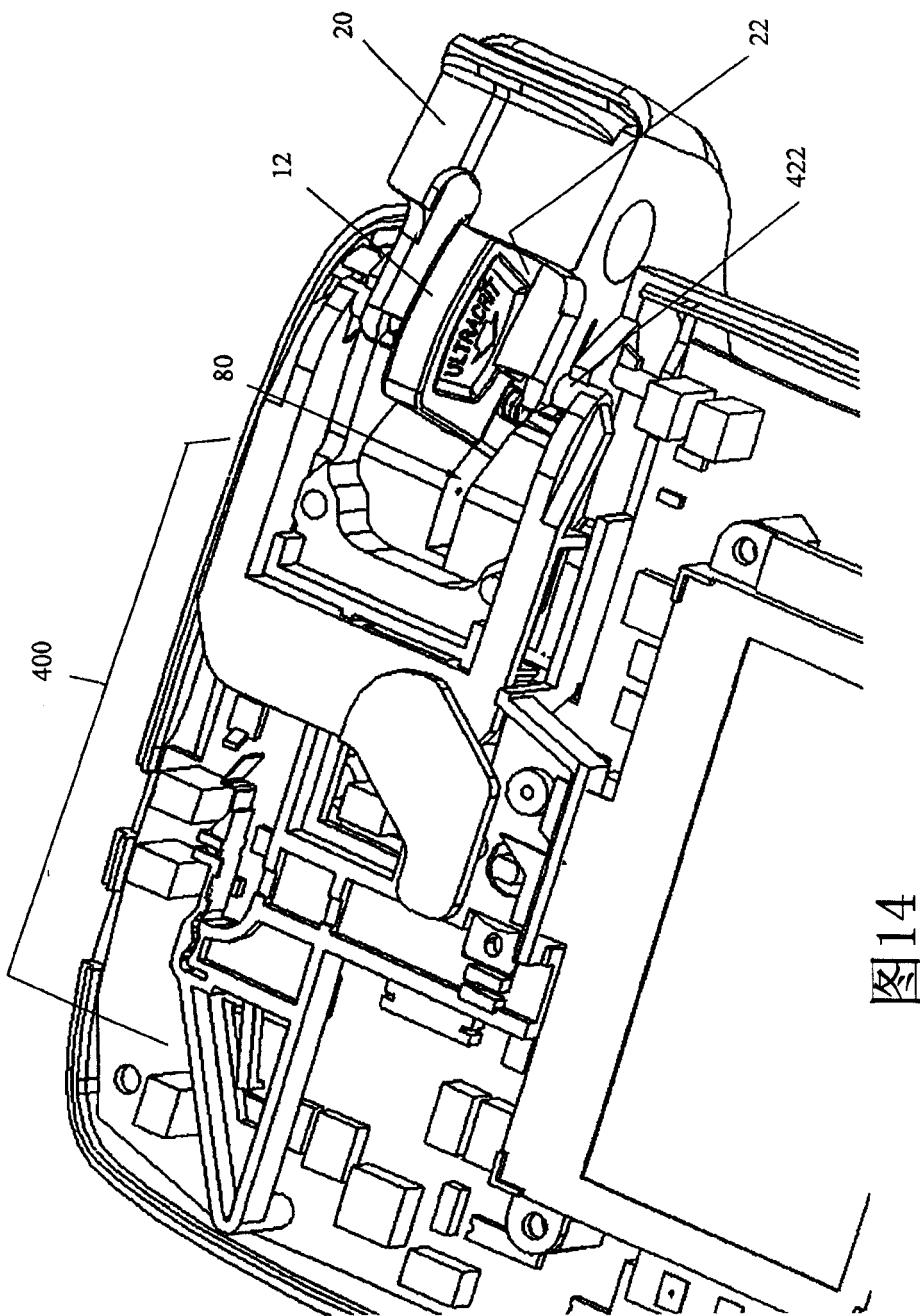


图14

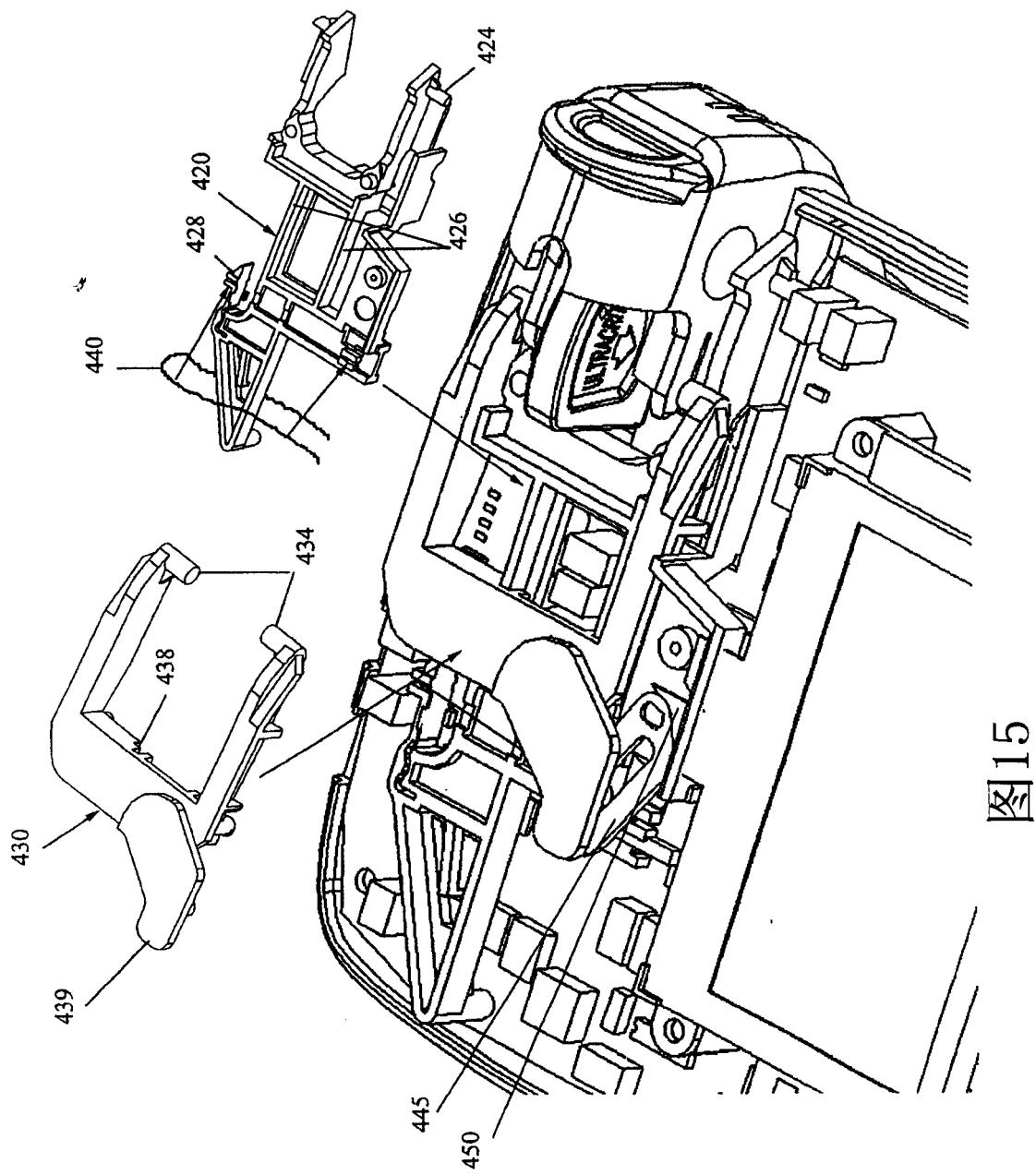


图15

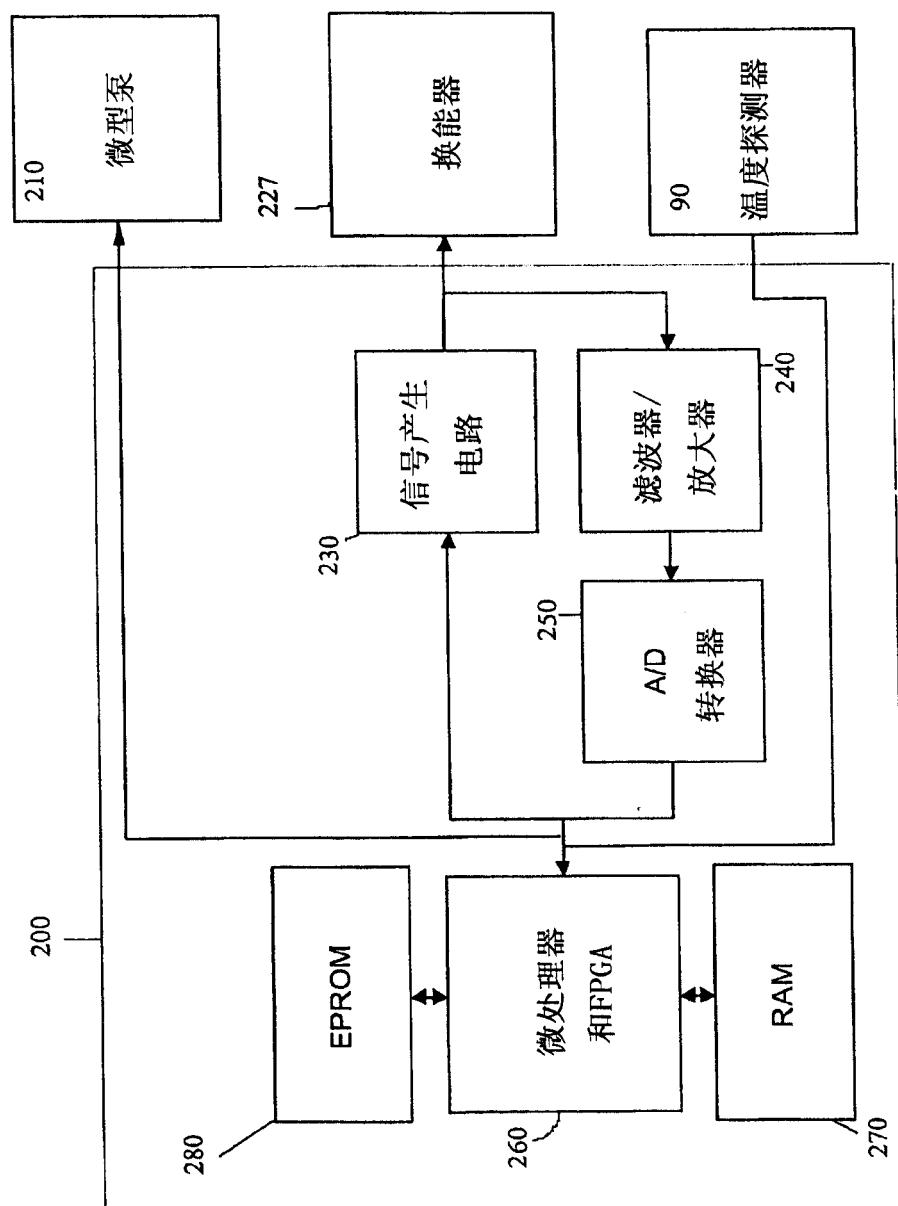


图16

这两条支路为冗余的  
(两种不同的选择)。该装置可以  
利用其中的任一技术实施。

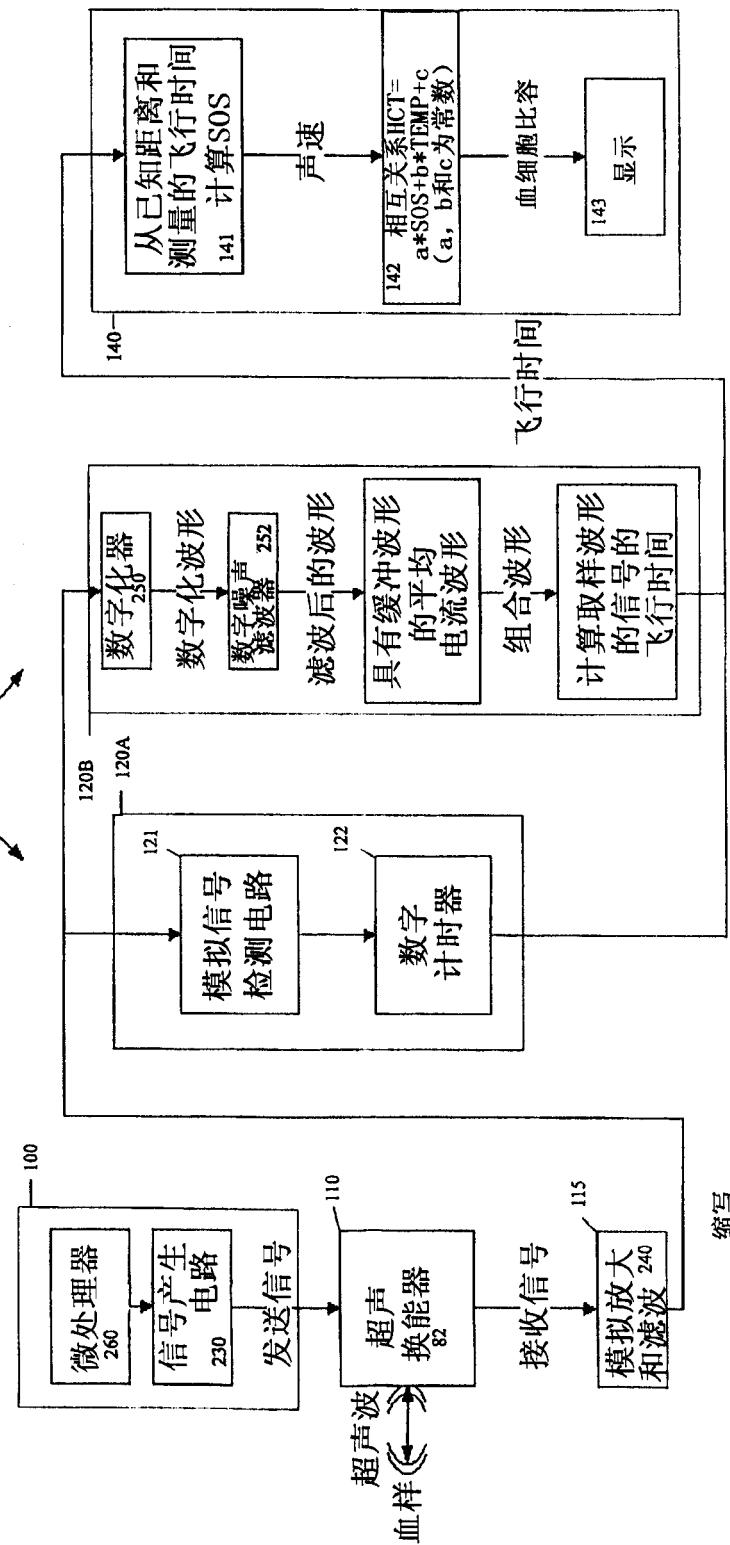


图 17

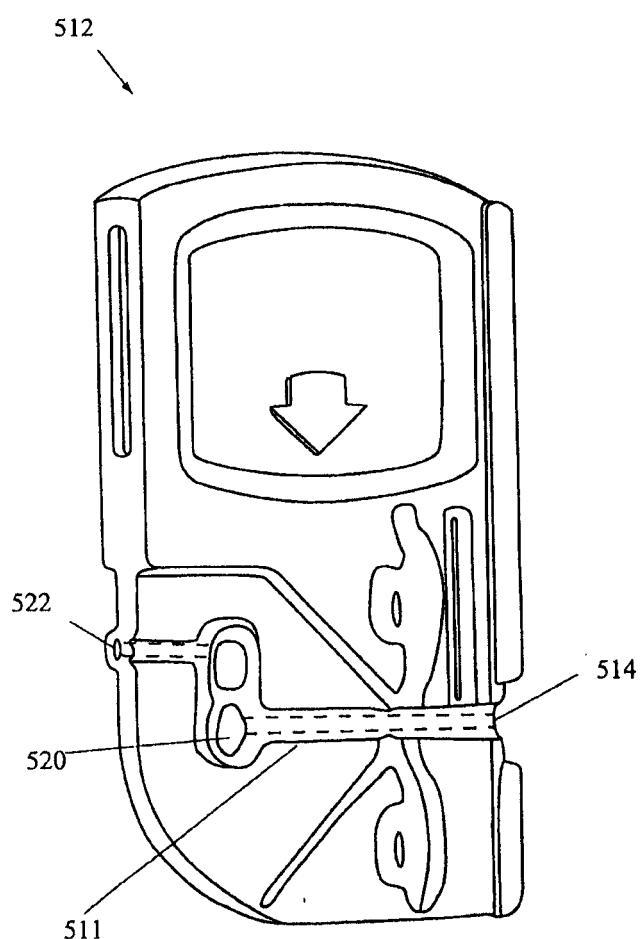


图18

专利名称(译)	用于超声波确定血细胞比容和血红蛋白浓度的方法和设备		
公开(公告)号	<a href="#">CN1906485A</a>	公开(公告)日	2007-01-31
申请号	CN200480040888.6	申请日	2004-11-26
[标]申请(专利权)人(译)	分离技术公司		
申请(专利权)人(译)	分离技术公司		
当前申请(专利权)人(译)	分离技术公司		
[标]发明人	弗朗西斯·斯考特·科里 本·莱恩 布莱恩·墨菲 布莱恩·利普福德 塞缪尔·里德		
发明人	弗朗西斯·斯考特·科里 本·莱恩 布莱恩·墨菲 布莱恩·利普福德 塞缪尔·里德		
IPC分类号	G01N33/49 G01N29/00 G01N29/024 A61B5/145 A61B8/00 G01N G01N29/032		
CPC分类号	A61B5/14546 G01N33/49 A61B5/1411 A61B8/00 G01N2291/044 G01N2291/02881 A61B5/14535 G01N29/032 G01N2291/02466 A61B5/150022 A61B5/150229 A61B5/150259 A61B5/150343 A61B5 /15087 A61B5/150969 A61B5/15142 A61B5/157 G01N29/024		
代理人(译)	李涛 钟强		
优先权	60/525312 2003-11-26 US		
其他公开文献	<a href="#">CN1906485B</a>		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

#### 摘要(译)

一种超声波现场 - 便携式系统，用来精确地测量在小食品试样中的血细胞比容(HCT)和血红蛋白浓度(HGB)。该系统包括分析器(10)，该分析器(10)允许由在一次性取样装置(12)中采集的仅一滴或两滴血液极精确地测量血液的血细胞比容，该一次性取样装置(12)然后插入到分析器(10)中。该系统紧凑得足以包装在护理点检测(pointof care)装置中，使得护理点检测(point of care)装置具有与较大CBC实验室设备可比较的精度。

