



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106661764 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(21)申请号 201580040819.3

(22)申请日 2015.07.28

(30)优先权数据

62/029,922 2014.07.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/042527 2015.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/018940 EN 2016.02.04

(71)申请人 赛诺菲巴斯德维思设计公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 迈克尔·阮 罗伯特·帕克希尔

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 章蕾

(51)Int.Cl.

G40B 30/04(2006.01)

C12Q 1/70(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

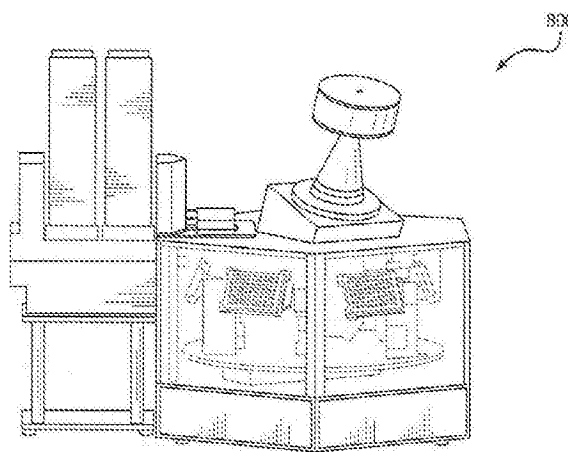
权利要求书2页 说明书10页 附图17页

(54)发明名称

血凝抑制分析(HAI)的自动化成像和分析

(57)摘要

一种系统和方法实现对凝集状态的高处理量确定。所述系统包括一个旋转桌和多个板倾斜台。所述系统还包括一或多个被定位以对呈倾斜和/或未倾斜配置之整个板阵列进行成像的光学路径。所述系统优选地包括图像分析软件以分析测试孔阵列的图像并且基于所述图像分析来确定每一孔的凝集状态。



1. 一种用于确定抗体的功能结合活性的方法,其包含:
制备由凝集因子和所述抗体组成的样品;
将目标对象在准许所述凝集因子使所述目标对象凝集的条件下添加到所述样品中;
制备添加有所述目标对象的所述样品的图像;
在程序化处理装置中处理所述图像以确定所述目标对象的凝集。
2. 根据权利要求1所述的用于确定抗体的功能结合活性的方法,其中所述样品和所述目标对象一起安置在具有多个孔的培养板内,并且每一孔都含有相应的样品和一定量的所述目标对象。
3. 根据权利要求2所述的用于确定抗体的功能结合活性的方法,其中所述图像包括每一个孔的图像数据。
4. 根据权利要求3所述的用于确定抗体的功能结合活性的方法,其进一步包含:
以一定角度倾斜所述培养板;和
用光源照亮所述板。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述角度是约0度或约70度。
6. 根据权利要求2到5中任一权利要求所述的用于确定抗体的功能结合活性的方法,其中对各自具有相应多个孔的多个板进行独立成像和自动处理。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中同时倾斜高达6个板。
8. 根据权利要求2到7中任一权利要求所述的方法,其中从下到上对所述板进行成像。
9. 根据权利要求2到8中任一权利要求所述的方法,其中制备所述样品与所述目标对象的图像包含用远心透镜对所述一或多个培养板进行成像。
10. 一种用于确定抗体的结合活性的系统,其包含:
光学路径,所述光学路径包含:
相机,
透镜,和
镜;
旋转桌,所述旋转桌包含多个板固持台和一个被适配成旋转所述旋转桌以将任一所述板固持台移动到与所述光学路径对准的桌电动机,其中板固持台包含:
板固持器,所述板固持器被适配成固持包含测试孔阵列的板,和
倾斜电动机,所述倾斜电动机被适配成调节所述板固持器的倾斜角;以及
控制器,所述控制器被适配成控制所述桌电动机、所述旋转电动机和所述相机以采集至少一个板的至少一个图像。
11. 根据权利要求10所述的系统,其中所述板固持台进一步包含被适配成照亮所述板的背光源。
12. 根据权利要求10所述的系统,其中所述控制器控制所述倾斜电动机将所述板固持器倾斜到基本上70°,并且控制所述相机在使所述板固持器倾斜之后预定时间时采集所述板的图像。
13. 根据权利要求10所述的系统,其进一步包含第二光学路径,所述第二光学路径包含:
相机,

透镜,和

镜,其中所述第二光学路径被定位成采集未倾斜板的图像。

14.根据权利要求10所述的系统,其中所述相机是CCD相机。

15.根据权利要求14所述的系统,其中所述CCD相机具有至少5百万像素的图像传感器。

16.根据权利要求10所述的系统,其中所述透镜是远心透镜。

17.根据权利要求10所述的系统,其进一步包含计算元件,所述计算元件被适配成接收从所述相机采集的图像并且分析所述图像以确定板上基本上所有所述测试孔的凝集状态。

血凝抑制分析(HAI)的自动化成像和分析

背景技术

[0001] 在超过70年以前研发出血凝抑制分析(HAI)作为测量血清中流感特异性抗体水平的手段。此后,HAI已经应用于许多其他含血凝素的病毒,现列举数例,如风疹、麻疹、腮腺炎、副流感、腺病毒、多瘤病毒和虫媒病毒。目前,公认HAI是用于所谓的对人类和动物中的流感抗体进行分型的金标准血清测试,并且其广泛用于流感监控和疫苗测试。

附图说明

- [0002] 图1展示根据本发明的实施例,当板平放时与当板倾斜时的HAI RBC图案之间的差异;
- [0003] 图2A-2C示出根据本发明的实施例,处于不同倾斜程度的成像器;
- [0004] 图3示出根据本发明实施例的成像器;
- [0005] 图4示出根据本发明的实施例,图3中所示的成像器的光学元件部分的进一步细节;
- [0006] 图5示出根据本发明实施例的另一个成像器;
- [0007] 图6示出根据本发明的实施例,对于96孔板,围绕边缘的紧凑透镜失真和阴影以及从上到下的梯形效应;
- [0008] 图7示出根据本发明的实施例,远心透镜如何减少板图像的失真和阴影;
- [0009] 图8示出根据本发明实施例的自动化HAI(HIVE)自动化成像器;
- [0010] 图9A示出根据本发明的实施例,HIVE自动化成像器的各种内部组件;
- [0011] 图9B示出根据本发明实施例的HIVE双重模式自动化成像器;
- [0012] 图10是根据本发明的实施例,与图像分析算法相关联的流程图;
- [0013] 图11是根据本发明的实施例,说明自动化HAI成像器相关过程的流程图;
- [0014] 图12是根据本发明实施例的L*a*b*颜色空间图;
- [0015] 图13是根据本发明的实施例,在图像处理算法期间所用的RBC对照孔;
- [0016] 图14是根据本发明的实施例,说明最佳时间点算法的流程图;
- [0017] 图15是根据本发明的实施例,示出平均标准差对比图像采集时间的图表;
- [0018] 图16A-16C是根据本发明的实施例,示出对于不同凝集程度的归一化参数随图像采集时间变化的图表;
- [0019] 图17是根据本发明的实施例,示出对于单个板的最佳读取时间变化的图表;
- [0020] 图18是根据本发明的实施例,示出对于单个板的标准差变化的图表;
- [0021] 图19A-19B是根据本发明的实施例,示出参数偏差随时间和凝集状态变化的图表;
- [0022] 图20是根据本发明的实施例,说明自动孔掩模算法的流程图;
- [0023] 图21是根据本发明的实施例,说明凝集状态分类算法的流程图;
- [0024] 图22展示根据本发明的实施例,对底足图案的边缘检测;
- [0025] 图23展示根据本发明的实施例,用于GUI的图像采集标签页;
- [0026] 图24是根据本发明的实施例,关于对6个板进行自动化成像的时序图;

- [0027] 图25是根据本发明的实施例,用于对36个板进行自动化成像的时序图;
- [0028] 图26是根据本发明的实施例,对用于GUI的图像分析标签页的进一步展示;
- [0029] 图27展示根据本发明的实施例,用于GUI的数据分析标签页;
- [0030] 图28是示出根据本发明实施例的成像器与手动测试相比的一致性结果的表;
- [0031] 图29是示出根据本发明实施例的成像器与手动测试相比的额外一致性结果的表;
- [0032] 图30是示出本发明的HIVE T670成像器实施例与手动测试相比的一致性结果的表;
- [0033] 图31是示出本发明的HIVE T670成像器实施例与手动测试相比的额外一致性结果的表;
- [0034] 图32是根据本发明的实施例,示出拟合HAI数据的曲线的图表;
- [0035] 图33是根据本发明的实施例,比较常规滴度值与IC₅₀值的图表;
- [0036] 图34示出常规成像器系统。
- [0037] 在整个附图中,类似参考标号应理解是指类似元件、特征和结构。

具体实施方式

[0038] 流感HAI是支持许多(如果不是全部)流感疫苗提案的关键性血清学测试。目前,手动地进行此传统分析,并且其符合所有法规期望。随着测试要求增加,不论是在流感还是在其他含血凝素病毒的情形下使用时,都需要改进流感HAI系统和方法的效能和处理量。

[0039] HAI是通常在96孔u或v型底微量滴定板中进行的3天分析。在第1天,用神经氨酸苷酶溶液处理并且在水浴中培育大致18小时来从测试血清中消除非特异性抑制剂。在第2天,使血清样品热失活,并且使用红细胞(RBC)从血清中吸附凝集素。在于2℃到8℃下2小时培育期之后,经由离心去除RBC。在第3天,对所关注的流感抗原进行滴定以确保在HAI分析中使用4HAU/25μL的目标值。一旦确认抗原滴度,则连续稀释经过处理的血清样品,并且将其与抗原组合。此时也建立仅含血清(也就是说,无抗原存在)的对照孔以在稍后用作最佳读取时间的量表。在于37℃(±2℃)下或于环境温度下(取决于病毒株)进行1小时培育之后,向样品和对照物中添加RBC悬浮液。

[0040] 在添加RBC悬浮液之后,接着将样品在环境温度下培育1小时。在此培育后,将样品板轻轻地倾斜60°到70°,并且一旦RBC对照孔物流产生“底足”图案,则记录每一样品稀释液的凝集状态。阴性结果以与RBC对照物相同的速率流动(也就是说,完全流动暗示无凝集),并且具有透明上清液。此条件由图1右上象限中的图像100展示。阳性结果由于血凝而不以与RBC对照物相同的速率流动。此条件由图1位于右下象限中的图像102展示。HAI滴度指定为展现血凝完全抑制的最高血清稀释度的倒数。

[0041] 手动地进行传统HAI技术,也就是说,由人类实验室技术员或其他人员进行,所述人员经过专门训练以观察滴定后的板并对板的每一孔的结果进行测定。手动地进行传统HAI的主要缺点之一是目视读数的主观性。取决于如何或何时解释RBC图案,滴度指定在分析员之间常常不同。流动RBC的快速动力学使得分析员难以在最佳时间读取板上的所有样品。此外,分析员之间的不同于偏见可能导致不一致的结果并且需要再测试样品。

[0042] 另外,通常不在发展期间对HAI板进行成像,并且在对其进行读取之后弃去。手动地记录滴度值,并且原始数据(RBC图案)在分析时程期间被破坏,由此消除其他分析员在分

析后查阅数据的可能性。标准的手动读数HAI技术也不适合于高处理量分析,其中将必需在分配的时间量内处置大量板并且跟踪何时读取所述板。举例来说,36个96孔HAI板的典型轮次必须由单个分析员在小于一小时中评估。通常同时倾斜3个板并且目视监测,同时还注意秒表。一旦达到最佳读取时间,测定滴度并且记录,弃去板,并且分析员移动到下一组的3个板。随着所需HAI测试的体积增加,此情况变得难以解决。

[0043] 已进行至少一种已知的提供自动化HAI成像器的尝试,但此系统受到与手动测试相关联的一些难以解决的问题困扰。参看图34,此已知系统是由以色列卡法萨巴(Kfar Saba, Israel)的科学机器人公司(SciRobotics)提供的FIuHema™成像器系统。FIuHema™系统同时(也就是说,自上向下)对一个HAI板进行发展和成像,并且接着进行图像分析以鉴别阳性和阴性孔。此系统被设计成与Tecan FreedomEVO®实验室自动化平台一起使用。因此,FIuHema™系统的处理量对于解决目前需要仍不令人满意。另外,归因于由FIuHema™采用的较高失真的非远心成像光学元件,系统的效能也不理想。

[0044] 所有教导内容以全文引用的方式并入本文中的美国专利第8,962,012号公开比先前已知明显更敏感的HAI分析型式。在'705申请中所公开的HAI分析是基于在经过特异性调理的板和ELISA板的活化表面上而非在溶液中观察凝集。具体来说,根据'705申请,公开被称作表面辅助血凝/血凝抑制功能分析或“SA-HAI”的方法。SA-HAI用于病毒和病毒特异性抗体和血清的功能表征。取决于所用病毒和红血球的类型,发现SA-HAI分析对各种流感病毒的敏感性是传统HA分析的7-200倍,并且SA-HAI分析对流感特异性抗体的敏感性是传统HAI的7-50倍。通常使用成像技术来评估SA-HAI,但同时仅使一个孔成像。

[0045] 因此,需要更稳健的HAI测试方法,其使处理量增加超过常规方法并且还提供更一致并可靠的结果。

[0046] 为了解决关于手动HAI测试系统可获得性有限的自动化系统的上文所描述问题以及可能的其他问题,本发明的实施例提供一种用于HAI测试的成像解决方案,其包括独特的硬件和软件组件。本发明的特定实施例同时(任选地从下到上)对多个板进行成像,并且采用低失真的远心成像光学元件。

[0047] 本文所公开的HAI成像解决方案的例示性实施例包括消除分析员主观性的独立系统,其通过使用计算机视觉和图像处理使分析读数自动化并且对任何样品(不依赖于所关注的病毒株或RBC物种)自动指定滴度值来进行。本发明的特定实施例可以被适配成用于众多不同的病原性病毒,包括腺病毒、肠道病毒、粘液病毒、痘病毒和黄病毒,所述病毒引起广谱的人类和动物疾病,从流感和风疹到天花和出血性登革热。类似地,本发明的实施例可以被适配成用于来自各种物种的RBC。举例来说,根据WHO建议,可以在倾斜用于成像的v型底位置中测试火鸡、鸡和马RBC,而在u型底板中测试天竺鼠和人类O型RBC并且在平放时成像。与一或多个实施例一致的系产生充当原始数据的HAI板图像的存档(其可以在分析后加以评估),并且全部具有超过手动分析的处理能力。

[0048] 如所提及,本文所公开的本发明实施例包括硬件和软件组件两者。以下提供这些个别组件中每一个的实例概述。

[0049] 各种实施例包括若干不同的成像器和系统配置。根据这些实施例中一或多个的不同成像器在本文中被称作原型,这是因为其最初研发用于概念验证并采集用于调整稍后论述的图像处理算法的初始数据。各种成像器的一些关键性关注区域包括光学链(optical

train)和板处置系统,其中更重要的一般方面之一是全自动成像器。与本发明优选实施例一致的自动化成像器的一般但非限制性的系统要求包括(1)每小时处理高达100个板;(2)以70°角度倾斜分析板;(3)使用标准板堆叠器进行整合;(4)进行全板成像用于真正动力学分析;(5)实时图像处理用于即刻分析和滴度测定;和(6)较小占用面积,也就是说,成像器适配在标准实验室实验台上。

[0050] 根据各种实施例研发若干原型成像器;下文概述这些原型中的一些。

[0051] 图2A-2C中所示的原型1成像器类似先前研发用于SA-HAI的成像器,但具有各种重要修改。确切地说,此成像器包含相对于附接到Z载台上用于对焦的130万像素相机进行板定位的X-Y载台。另外,向成像器中加入旋转载台以允许从0°到70°自动化倾斜。图2A展示倾斜0°的成像器,图2B展示倾斜45°的成像器,并且图2C展示倾斜70°的成像器。此成像器还优选地整合至自动化生产线中,并且可由机器人臂接近。

[0052] 原型1成像器在对HAI板进行成像时具有两个问题。首先,相机仅能够进行单个孔成像,并且其对整个96孔板进行成像需要大致1.5分钟。由于快速RBC图案发展动力学,此相对缓慢成像被视为对于由图像进行滴度测定而言不理想的。第二,以表面照明配置照亮HAI板,其由从板底部离开的反射产生使图像分析复杂化的显著眩光。

[0053] 参看图3和4,原型2成像器通过改进成像光学元件和实施全板成像来对原型1的缺点进行改进。其使用高f数透镜来在单个快照中对整个板进行成像,同时尝试使失真减到最少。相机至少是5百万像素CMOS传感器以为图像处理提供更高分辨率。经由LED背光源以透射照明配置而非表面照明方式照亮板以避免反射。通过将板锁在载玻片装配件上并且接着将装配件旋转到70°的成像平面来手动地装载成像器。在PC运行的定制图像采集软件上同时启动动力学成像。

[0054] 如图3中所展示,原型2成像器300包含框架301,在所述框架301上安装有成像装配件302和载玻片装配件303。载玻片装配件303包括用于固持96孔板的板固持器304。成像器300包括磁性锁305和背光源306。提供开/关切换器307以使成像器300通电或断电。成像器包括装配件导引装置308以相对于背光源306维持载玻片位置。成像器300还包括用于调节成像装配件302角度的角度调节机构309。参看图4,成像器300成像装配件302包含高分辨率成像CCD 310、16mm HR透镜311和反射镜312。还提供用于光学路径的倾斜调节件313。成像装配件302提供可变轴成像以便减少与板介质相关联的阴影和透镜化效应。

[0055] 关于图5中所示的原型3 500,用大型远心透镜和5百万像素CCD传感器替换原型2上的成像光学元件以改进图像质量。举例来说,图6展示围绕边缘的紧凑透镜失真和阴影,其导致从上到下的梯形效应。参看图7,示出了加入远心透镜减少失真和阴影,并且在整个板中维持比例。使用手动和自动化读取方法/算法生成覆盖不同流感类型和亚型的四种流感抗原的HAI数据,并且结果示出一致性。

[0056] 基于先前原型中的每一个,优选实施例是HIVE T670,或简单地,HIVE。“HIVE”表示高处理量成像和目测设备,并且“T670”是指能够同时将6个板倾斜到70度。参看图8,HIVE 800是能够对HAI板进行全自动高处理量动力学成像的仪器。HIVE将高分辨率低失真远心成像与全自动板处置(包括倾斜到任何所需角度)组合。RBC发展和成像优选地在基本上接近0°和/或70°的倾斜角度下进行。此外,HIVE与许多不同类型的工业标准自动化板处置器(如机器人臂、堆叠器和起重机)相容。

[0057] 接下来,将论述系统硬件的光学元件。更确切地说,并且参看图9A,HIVE成像器800使用附接到远心透镜802上的高分辨率CCD相机801来对HAI板进行成像,所述CCD相机801优选地具有5百万像素或1100万像素分辨率,所述远心透镜802提供具有最小视差误差的低失真图像和足以涵盖整个板的视场。根据一或多个实施例,在使板倾斜(如倾斜到70°)并且通过高度均匀的LED背光源803进行透射照明的同时从底部对板进行成像。将可调节的转向镜804安置在透镜与HAI板之间以通过折叠光学路径来减小总体占用面积。

[0058] 关于板处置,HIVE具有六个(6个)由电动机809控制的个别寻址的旋转载台806,其中倾斜板固持器805安装到电动化旋转转盘808上,所述电动化旋转转盘808将板从装载/卸载位置循环到成像位置并且返回。滑环807提供旋转转盘808与HIVE静态基座之间的电连接。根据图9A中所示的实施例,HIVE 800包括安装在定制板固持器805上方的高分辨率CCD相机801(例如5百万像素),并且配备有远心透镜802。所有移动和相机操作经由稍后进一步详细描述的用户界面(或GUI)的图像采集软件组件来控制。假设典型板发展时间为约120秒并且大致30秒成像窗口,当例如与伯腾公司(BioTek) BioStack™ NEO微量板处置器偶合时,HIVE同时处理高达六个板,并且自动化成像器的处理量是每小时约100个板或单个无人值守轮次50个板。

[0059] 参看图9B,HIVE双重模式成像器900通过加入用于对不倾斜(也就是说,在基本上0°下)的板进行成像的第二光学链901来扩展HIVE T670的能力。所述光学元件包含高分辨率CCD相机902和远心透镜903用于70°成像位置之前的转盘旋转位置处进行0°整板成像。板下方的第二LED背光源提供与70°成像类似的透射照明。相机902和远心透镜903可以竖直地安装在0°成像位置上方,或在加入有折叠光学路径的转向镜的情况下垂直于成像平面。当例如与伯腾公司BioStack™ NEO微量板处置器偶合时,HIVE双重模式成像器900以平放(0°)成像模式每小时处理高达三百个板或单个无人值守轮次50个板。倾斜成像模式的处理量与HIVE T670的处理量相同,也就是说,在正常分析条件下每小时100个板。HIVE DM的应用包括通常在不倾斜的情况下读取的HAI分析,例如使用天竺鼠或人类O型RBC的那些分析,以及表面辅助HAI(SA-HAI)。HIVE DM也可以用于对使用目视读数评定的噬斑分析和其他在呈各种孔形式(包括但不限于)6孔、12孔、24孔、48孔、96孔、384孔、1536孔和3456孔)的SBS滴度板中进行的分析进行成像。在一个优选实施例中,0°成像光学链的CCD相机分辨率比70°光学链更高,例如为1100万像素以适应可能分析类型的宽范围。应理解,可以用于本发明的设备和方法中的红细胞(RBC)的身份不受细胞来源限制。举例来说,可以使用来自哺乳动物物种的RBC,所述哺乳动物物种包括人类、猫、犬、小鼠、大鼠、天竺鼠、马、羊、猪等等。类似地,可以使用来自禽类物种的细胞,所述禽类物种包括火鸡、鸡等等。对应于本发明的设备和方法中所用RBC的血液同型也不受限制。举例来说,可以使用来自人类血型A、B、AB和O的RBC。

[0060] 现将描述本发明的各种例示性实施例的软件组件。确切地说,软件组件包含两个主要子组件,图像处理算法和图形用户界面。图像处理算法自动测定样品滴度值,并且图形用户界面将图像处理算法与成像、移动和数据管理控制整合。

[0061] 关于图像处理算法,从上到下向孔中观察或从下到上通过孔观察以对HAI滴度板进行整体成像,以便在相同时刻摄取所有RBC孔图案的状态。此外,由于受软件控制,倾斜的HAI板常常在其发展周期期间的多个时间点处进行成像,如从倾斜后90秒开始到倾斜后120秒每10秒成像一次,以便摄取RBC流动动力学。图像处理算法必须寻找和评估整板图像中的

每一个个别孔并且确定其凝集状态。一旦确定板上每一孔的凝集状态,评定相对应样品的滴度值。图10示出根据本发明实施例的图像分析算法中各种处理步骤的连续时间表1000。第一步骤1001是加载图像,并且在图像是底部成像时翻转所述图像。下一步骤1002是使用自动三角测量或有存储的测量结果来界定孔掩模。下一步骤1003是应用全球 $L*a*b$ 分割。在下一步骤1004中,图像分析算法循环通过每一孔,并且界定ROI、分割区段和测量方法。在下一步骤1005中,所述算法基于测量结果来对孔进行分类。分类优选地包括凝集、未凝集、滴度和离群值。在步骤1006,图像分析算法产生示出孔分类的板图像重叠,并且保存数据,如保存在SQL数据库中。

[0062] 关于根据例示性实施例进行HAI图像处理的更详细信息说明于图11的流程图1100中。如图所示,第一步骤1101是选择用于处理的图像,也就是说,板。通常,HAI板在其发展周期期间的多个时间点处进行成像,如在倾斜之后,以便摄取RBC流动动力学。待分析的图像必须选自动力学图像的此集合,所述选择手动地或使用选择在最接近于最佳读取时间的情况下所采集的图像的算法来进行。手动选择通过从数据库中的图像表中突出显示所关注的板图像来实现。如下文更详细论述,最佳时间点算法使用分析和比较对照孔图案与参考图案的图像处理来自动确定最佳图像。一旦选择图像,则在步骤1102将其加载到图像处理算法中。因为这是全板图像,所以下一步骤1103是在所述图像中界定定位所有需要处理的个别孔的孔掩模。

[0063] 界定孔位置存在两种模式,也就是说,手动模式,其中用户界定孔位置;和自动模式,其中使用例如三角测量技术来采用另一种算法。手动模式依赖于用户通过将圆形与其在板图像上的轮廓进行比对来交互式地界定某些特定孔的质心和半径,例如96孔板的孔A1、A12和H12。接着由这三个点计算所有其他孔质心。

[0064] 在步骤1104,将孔数目设定为1。在步骤1105,所述算法检查板中的所有96个孔是否都已得到处理。如果所有孔都已得到处理,那么所述方法继续到步骤1106。如果仍存在待处理的孔,那么所述方法在步骤1107继续,其中将所述图像裁切到孔的关注区域(ROI)处。在步骤1108,应用 $L*a*b$ 颜色分割。在步骤1109,测量RBC图案的若干特征。这些特征优选地随凝集状态而变化。在步骤1110,计算血凝参数。在步骤1111,根据凝集状态对孔进行分类。在步骤1112,使孔编号递增,并且接着所述方法循环返回步骤1105。

[0065] 在步骤1106,所述方法指定滴度并且界定离群值。在步骤1113,所述方法产生示出孔分类的板图像重叠。在步骤1114,保存数据,如保存到SQL数据库中。

[0066] 自动孔界定算法应用相同原理,使用图像分析来寻找质心。下文提供关于孔界定算法的进一步细节。在确定孔的位置之后,下一步骤是反复地处理孔RBC图案中的每一个并且确定其凝集状态。根据本发明的实施例处理孔图案的一般步骤是(1)将图像裁切到含有RBC图案的关注区域处,(2)基于非线性压缩的CIE XYZ颜色空间坐标,将RGB图像转化成 $L*a*b*$ (Lab)颜色空间,例如如由CIELAB所定义,其中维度L指示亮度并且a和b表示对立色维度,并且应用将RBC图案与所述图像其余部分分割的预定栅,以及(3)测量RBC图案中随凝集状态而变化的若干特征。这些来源于图像矩,并且包括RBC物流的长度(L)、最底部像素的位置(B)以及Y轴的加权质心(Y)。在进行这些测量之后,根据等式1计算血凝参数。

[0067] $HAp = L*B*Y$ (等式1)

[0068] 接着如稍后详细论述,使用血凝参数(HAp)将孔分类为凝集或未凝集。在确定板上

每一孔的凝集状态之后,将每一样品稀释系列的滴度值指定为未凝集的最高稀释度的倒数。如果样品稀释系列由于例如吸液误差而展现离群值,如非连续的凝集状态或无效的对照孔,那么由所述算法标记样品并且不指定滴度值。在滴度指定和离群值检测,应用伪彩板图像重叠以目视描绘由所述算法确定的孔分类。接着将所有计算值以可由一或多个关系型数据库程序辨识的格式存储于存储装置中以用于将来检索。

[0069] 关于先前提及的 $L*a*b*$ 颜色空间中的RBC图案分割,颜色分割用于从板图像中分离出RBC图案。首先将原始RGB图像转化成 $L*a*b*$ 颜色空间,并且接着与预定“栅”相比较。此色栅通过由较大数目(例如数千)的孔产生复合 $L*a*b*$ 颜色空间栅并且记录对应于RBC的像素的位置来手动地界定。图12展示根据本发明一或多个实施例的例示性 $L*a*b*$ 颜色空间图。一旦已界定所述栅,分割RBC图案通过弃去不处于栅内的像素来实现。

[0070] 最佳时间点算法

[0071] 最佳时间点算法的目标是由在板发展期间采集的动力学图像的集合确定最佳板图像。根据至少一个实施例,其通过模拟分析员观察RBC对照孔得到最佳读取时间来实现,如例如图13中所示,所述最佳读取时间定义为RBC对照图案流动到孔底部并且形成‘底足’的时间点。

[0072] 根据至少一个实施例的例示性时间点算法的过程1400说明于图14中。如图所示,所述算法反复通过动力学图像集合得到所选板并且仅处理RBC对照孔以确定每一RBC对照物的RBC物流长度(L)、最底部像素的位置(B)、孔的面积(A)、周长(P)、等效直径(D)、Y轴的加权质心(Y)以及圆度(C)。接着将这些参数中每一个的测量值相对于参考参数归一化,所述参考参数是来源于已经手动地选择为最佳值的许多(例如数千)RBC对照孔的平均值。此特定归一化流程的基本原理是:随着参数测量值接近参考参数,归一化参数的值,或更确切地说,其比率将接近单位值,也就是说,1。

[0073] 当RBC对照孔的所有归一化参数最接近1时,确定所述孔中的图案最接近于参考值,并且因此最接近于最佳读取时间。因为在最佳时间点处所有归一化参数的值几乎相等(例如其接近1),所以其值的标准差给出指示既定RBC图案与最佳图案接近程度的单一数值指示。一般来说,由于正常实验变化,板内的RBC对照孔将以略微不同的速率发展。举例来说,图17和18分别示出同一板上八个RBC对照孔的最佳读取时间和标准差的变化。在特定实施例中,最佳读取时间是使板从0度倾斜到70度后约100到约125秒。为了评估板的总体状态,考虑所有标准差值的平均值。因此,具有RBC对照孔归一化参数最低平均标准差的图像最接近最佳时间点。RBC对照孔的典型平均标准差对比时间曲线图示出于图15中。

[0074] 对于三个相应并且不同的情况,归一化参数随成像时间点变化的行为示出于图16A-16C中:未凝集(图16A)、凝集起始(图16B)和凝集(图16C)。如图16A中所示,在100秒的成像时间点处,非凝集情况的归一化参数紧密地汇聚到值为1处。这归因于与参考值的接近匹配。对于图16B中所示的其中凝集开始出现的情况,归一化参数的汇聚较不明显,并且在未凝集情况的图16C中,未观察到汇聚。图19A-19B示出其他参数(如HA参数(如由上文等式1所计算))和平均标准差如何随时间和凝集状态而变化。

[0075] 自动孔界定算法

[0076] 根据本发明实施例的自动孔检测算法说明于图20中。此算法经由图像分析来对例如96孔板反复地计算孔A1、A12和H12的质心和半径,其通过对含有所述孔的区应用圆形霍

夫变换(circular Hough transform)来进行。质心和半径实验值接着用于计算板上其余孔的位置。

[0077] 凝集状态分类算法

[0078] 根据本发明的实施例,使用图21中流程图2100中所说明的算法来对凝集状态进行分类。根据所展示实施例的孔分类为凝集或未凝集的。在计算HA参数之后,分类算法确定HA参数相对于预设界限的位置。这些预设界限通过将许多样品的数值结果与手动分析匹配来先验地确定。如果HA参数小于下限,那么将所述孔分类为凝集。如果HA参数确定为高于上限,那么将所述孔分类为未凝集。如果HA参数的值处于下限与上限之间,那么对孔图案进行额外分析以确定其状态。

[0079] 更确切地说,最初进行额外图像处理以确定RBC物流是否接触孔壁或与其重叠。此确定通过采用例如如图22中所展示的边缘检测算法来进行。如果检测到壁和物流的重叠,那么将所述孔分类为未凝集。否则将所述孔分类为凝集。随后,针对预设阈值比较二级中央图像矩以确定RBC图案是否展现菱形。如果超出阈值,那么将所述孔分类为凝集。最后,检查接近RBC图案底足的像素以确定底足强度是否足够。具有较低底足强度的图案分类为凝集。

[0080] 图形用户界面(GUI)

[0081] 自动化成像和分析的许多(如果不是全部)方面由图形用户界面(GUI)整合。根据本文明确公开的例示性实施例的GUI分成三个主要区域:图像采集、图像分析和数据管理,其中的每一个都在下文中详细描述。

[0082] 图像采集

[0083] 根据一或多个实施例的GUI的图像采集组件负责在用户指定的时间点采集全板图像并且将图像以及其元数据保存在关系型数据库中。

[0084] 轮次排程器与图像采集组件结合操作。排程器取得所需板成像动力学的用户输入,如发展时间、成像窗口、成像时间间隔和板数目,并且确定对既定板数目实现用户请求的最佳移动控制操作。由排程器产生的排程用于在图像采集轮次期间控制移动和成像硬件。

[0085] 典型的时序图示出于图24和25中。图24和25中所展示的图分别考虑6个板和36个板的正常动力学输入参数。根据例示性实施例,在正常操作条件下,先前论述的HIVE成像器在单个小时内处理大致100个板。

[0086] 在一个轮次期间,图像采集界面显示相关信息,如轮次完成百分比、目前板角度和发展时间以及动力学成像状态。图23展示GUI上在图像采集期间显示给用户的例示性标签页。根据此实施例,显示目前正在成像的板的视频数据以使得用户可以在计算机监测器上实时观察发展过程。根据其他实施例,在采集板图像时也显示缩略图。举例来说,点击缩略图将较大图像加载在GUI的视频窗口中,并且还显示具体板和轮次信息。

[0087] 图24和25展示根据本发明的实施例,分别关于对6个板和36个板进行自动化成像的例示性时序图。

[0088] 图像分析

[0089] 根据此实施例和其他实施例的GUI的图像分析组件将图像处理算法应用于所采集的全板图像,并且以重叠板掩模的形式提供结果的目视表示。图26示出将在根据此实施例的图像分析期间显示的例示性截屏。如图所示,板掩模指示凝集状态、滴度值、离群值、样品

编号、稀释度,并且还包括如抗原和图像采集时间的元数据。手动模式允许用户也手动地分析板并且标记滴度值和离群值并将注释添加到板掩模上。分析结果也可以具有数值的热图形式或以强度图形式查看。板图像数据库也可以使用交互式并且可过滤的表来搜寻,其允许用户基于若干元数据类别,如抗原、分析员、时戳和/或实验来快速获取所关注的板图像。

[0090] 与所提及的图像分析的各种实施例一致,使用若干不同的可选分析模式来分析板图像:手动分析、自动单板分析、分批分析和全自动分析。

[0091] 手动分析模式允许用户通过例如左键点击所关注的特定孔来手动地在孔图像上标记滴度得分。离群孔通过例如右键点击那些孔来指定。指定或标记的孔通过例如围绕其周长的有色和/或虚线圆来区分。接着将结果保存到数据库中,并且可以视需要在稍后阶段检索。根据此实施例和其他实施例的自动单板分析提供对单个选择的板的分析并且返回滴度值和凝集状态。根据分批分析模式,依序分析在所界定的批次内所含有的所有板图像。通过指示所分析的板以及剩余板的进度条(progress bar)和状态消息来向用户指示分析过程。全自动分析模式使用最佳时间点算法来处理板。当采用此模式时,可以对来自单个板或整个板轮次的图像进行处理。

[0092] 根据其他实施例,在分析标签页(例如,如图26中所示)上建构用于查看分析结果的若干不同查看模式:板掩模、强度图、热图和图表。

[0093] 板掩模是伪彩重叠,其指示孔的凝集状态、滴度值、RBC对照物的有效性以及归因于不连续凝集状态的离群值。板掩模也重叠每一列的稀释因子、每一行的样品编号以及含有例如分析员名称、板时戳、所用抗原和自定义注释区域的注释部分。强度图是从所有孔分割的RBC图案的伪彩图像,其随像素强度变化而加有阴影。这适用于例如查阅算法如何分割图案,并提供算法如何指定滴度值的见解。热图是HAI板的8乘以12网格表示,其中每一部分的颜色由相对应孔的HA参数值界定。由于在从非凝集转变成凝集期间观察到颜色变化,所以其适用于目测样品凝集的起始。最后,在根据此实施例的分析标签页上包括图表部分以显示用于所选板的数据,数据如RBC对照孔标准差值、样品滴度值和剂量反应曲线。

[0094] 数据处置

[0095] 根据本发明的实施例,数据管理GUI组件提供对搜寻和导出由图像分析组件生成的数据的控制。图27是与此实施例一致的呈现给用户的例示性数据分析标签页的截屏。举例来说,如图所示的交互式并且可过滤的表提供基于轮次->板->样品->滴度层级结构内元数据产生和导出数据子组的能力。根据此实施例和其他实施例提供的导出控制由关系型数据库直接生成预先格式化的自定义微软公司(Microsoft)Excel或一些其他格式的报告。根据其他实施例,以自定义格式化的pdf报告形式导出数据。

[0096] 配置

[0097] 数据分析设定、仪器设定和用户角色的配置经由在GUI内生成的基于标签页的菜单来处置。举例来说,根据一或多个实施例,在分析设定菜单中界定在先前论述的图像处理算法中所用的所有参数。经由设定菜单的硬件标签页控制和界定硬件设定,如载台偏移、相机设定和通信端口。此外,根据至少一个实施例,软件支持三种不同用户角色:一般、管理者(manager)和管理员(administrator)。经由设定菜单的用户标签页控制和界定这些相应角色中每一个的权限以及具体用户的设定。

[0098] 在测试期间,已根据本文所公开的各种实施例使用原型和HIVE成像器采集若干不

同流感抗原的大量动力学图像数据。此数据已经用于研发和优化所公开的图像处理算法并且进一步界定硬件的仪器设计要求。用使用原型3和HIVE成像系统的实施例进行一致性测试,各自在两个独立分析轮次中使用不同的合格分析员与不同批次的火鸡红细胞来进行。用每一读取方法(手动和自动化)生成每抗原每样品总计2个结果。自动化滴度指定由所公开的算法使用由所公开的最佳时间点算法界定的最佳静态图像界定。样品组由60个人类血清样品组成,其包含来自用2012-2013年流感疫苗进行接种之前和之后的30对血清样品。所测试的抗原包括H1N1、H3N2、B和经过乙醚处理的B。结果的统计分析包含对个别分析轮次和两个分析轮次几何平均滴度(GMT)的标准一致性分析,其中人用药品委员会(CHMP)指标包括血清阳性率百分比、血清转化率百分比和GMT比率(GMTR,之后/之前),并且精确度分析使用个别读取方法。手动读取流动RBC的当前方法与根据本发明实施例使用成像器的自动化分析之间进行的一致性分析已经对广泛范围的流感病毒株示出极佳一致性。图28和图29的表中所提供的数据展现,当使用采用原型3成像系统的实施例时,对于各种流感病毒株,手动与自动化分析之间的较高一致性水平。图30和图31的表中所提供的数据展现,当使用采用HIVE成像系统的实施例时,手动与自动化分析之间的甚至更高的一致性水平。还已经展现对于其他病毒株,手动读取方法与使用根据本发明实施例的成像器的自动化读取方法之间的一致性,所述病毒株包括B/湖北-伍家岗(Hubei-Wujiagang)/158/2009(完整和经过乙醚处理两者)以及B/佛罗里达州(Florida)/04/2006(数据未示出)。由于算法参数(如界限、阈值和颜色栅控)对于在相应成像器上测试的所有菌株都是固定的,故本文所公开的各种算法也已经示出病毒株非依赖性。

[0099] 与传统分析相比较,图像处理通过为凝集状态指定定量测量值来提供扩展的分析HAI的能力。可以使用这些数值(HA参数)将HAI样品稀释系列拟合成剂量反应曲线。如例如图32中所示,剂量反应曲线使得有可能指定连续滴度值,基本上对在传统上报导的不连续值进行内插。结果是对凝集开始时实际滴度的更具精确性并且更准确的描绘。

[0100] 所得曲线类似于抑制反应曲线,其适用于确定使激动剂抑制达到一定量所需的活性物质(称作抑制剂或拮抗剂)浓度,所述浓度以半最大抑制浓度或 IC_{50} 形式报导。在HAI的情况下, IC_{50} 值描述使HA参数减小一半所需的样品稀释因子。由于HA参数与凝集状态有关,故 IC_{50} 值提供基于凝集程度对样品进行分类的手段而非不连续分类为凝集或未凝集。举例来说图32中的剂量反应曲线各自表示不同血清样品的稀释系列。在图33中绘制每一曲线的相对应 IC_{50} 值以及样品的传统不连续滴度值。值得注意的是样品2和3,其具有相同的常规滴度值320,但具有显著不同的 IC_{50} 值。在图32中证明这些样品剂量反应曲线之间的差异,其中与样品2的曲线相比较,样品3的曲线向右移位,表明其展现不相似的凝集活性。然而,基于指定不连续值的准则,其常规滴度值相同。在此情况下,剂量反应曲线和 IC_{50} 值提供对样品凝集状态的更完全表示。

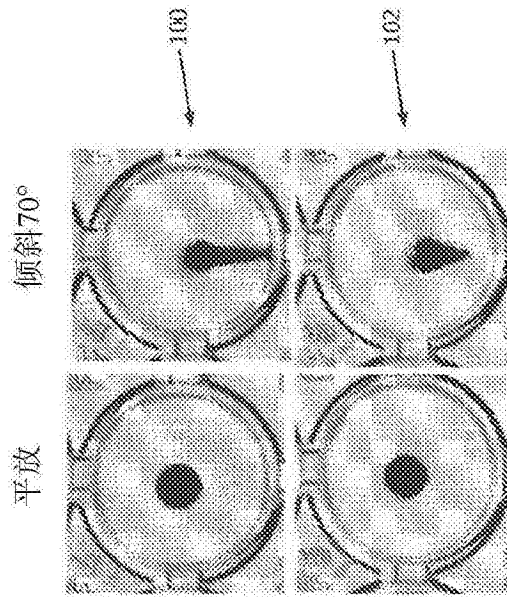


图1

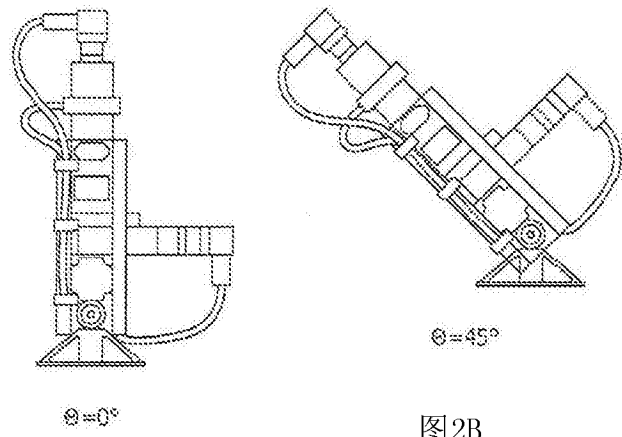


图2A

图2B

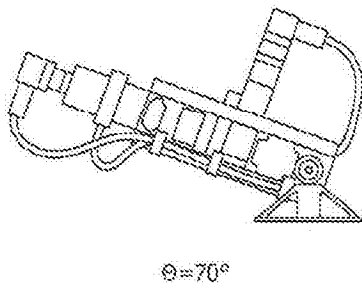


图2C

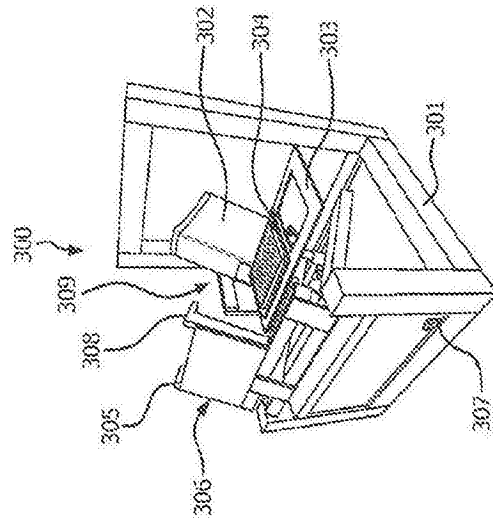


图3

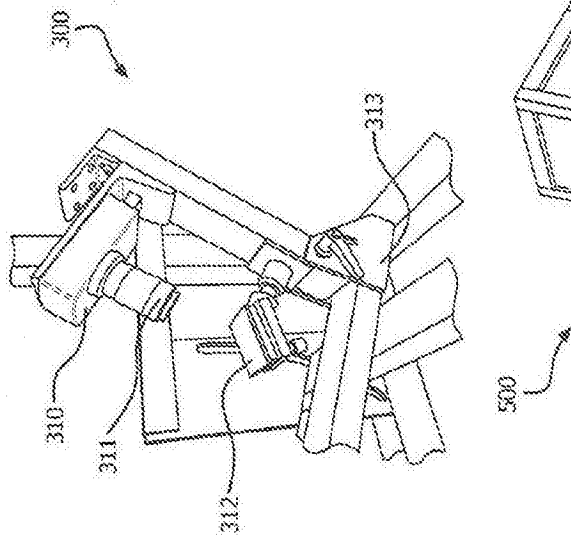


图4

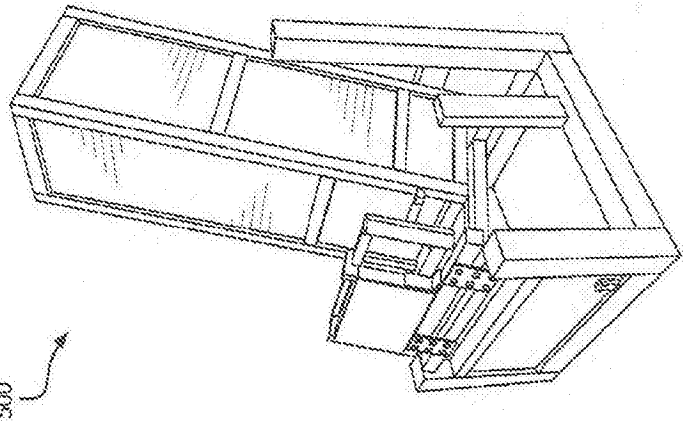


图5

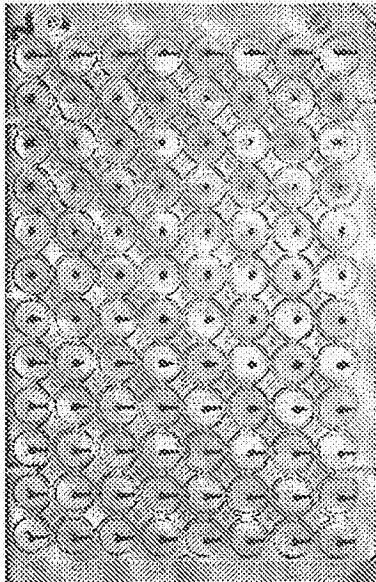


图6

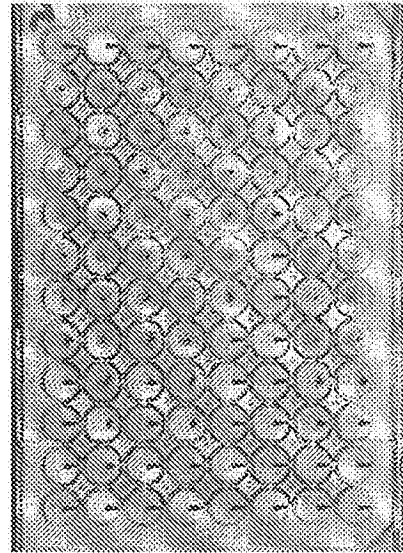


图7

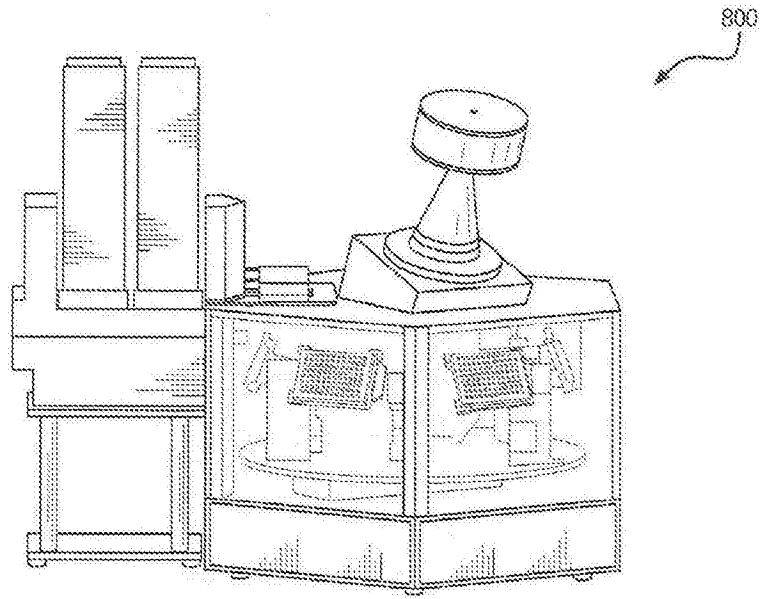


图8

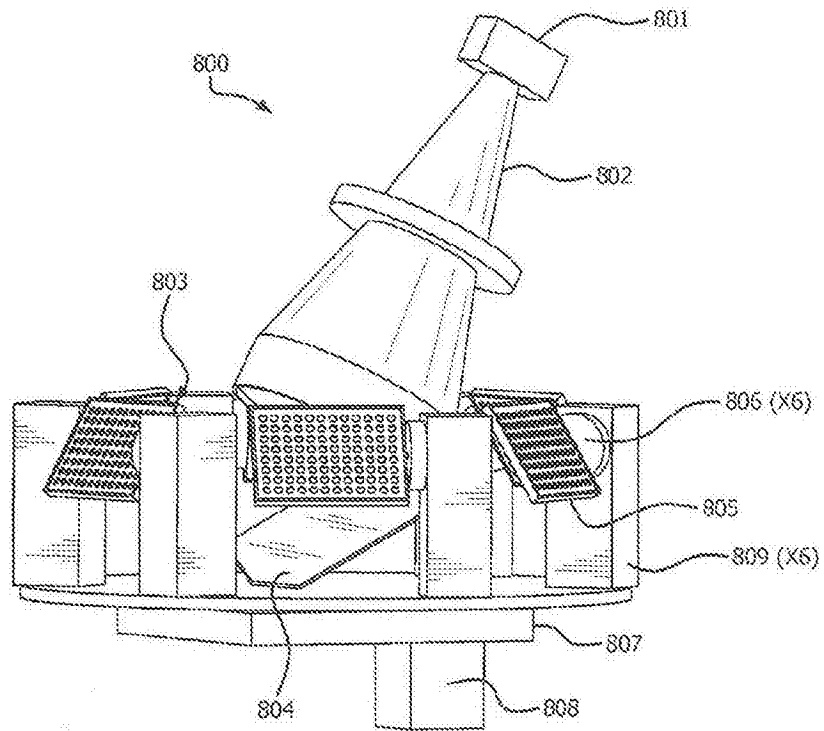


图9A

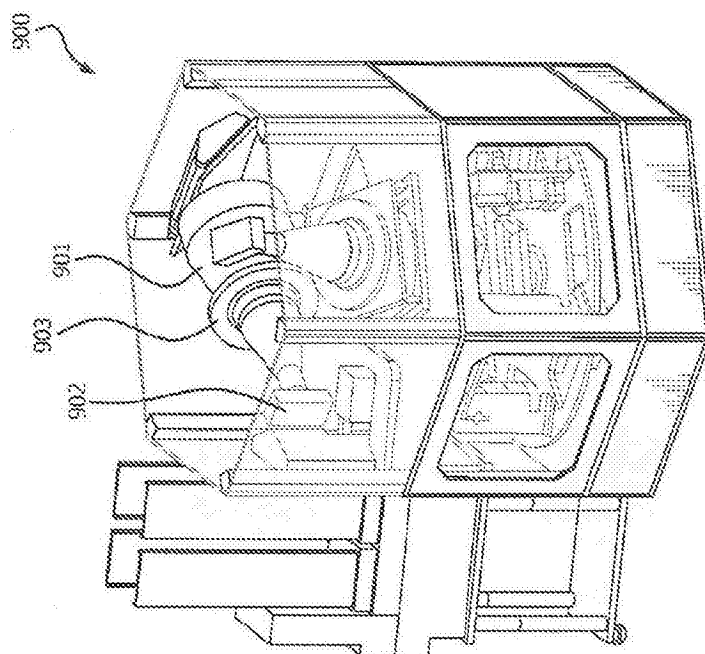


图9B

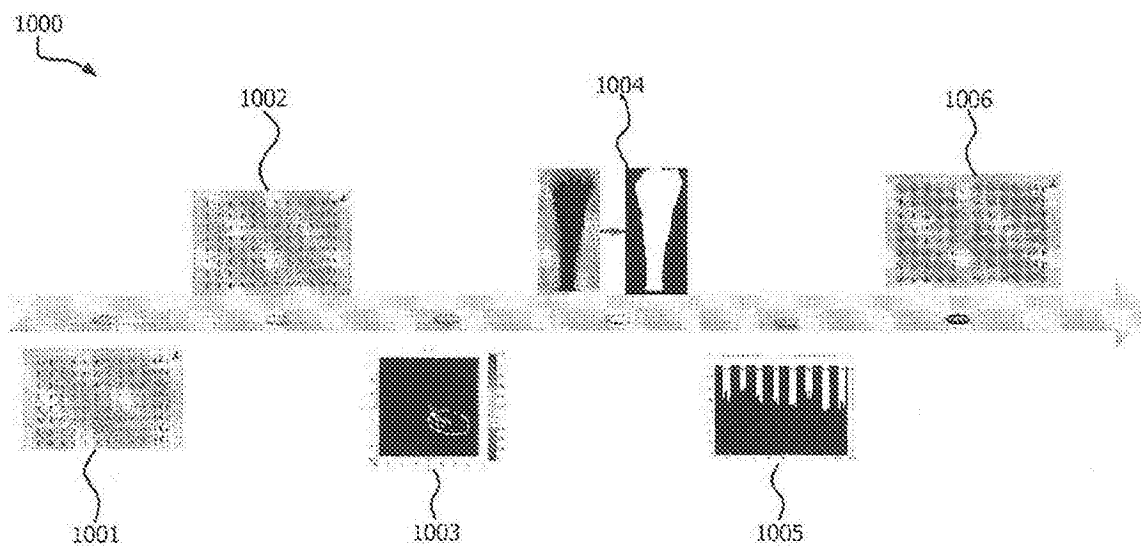


图10

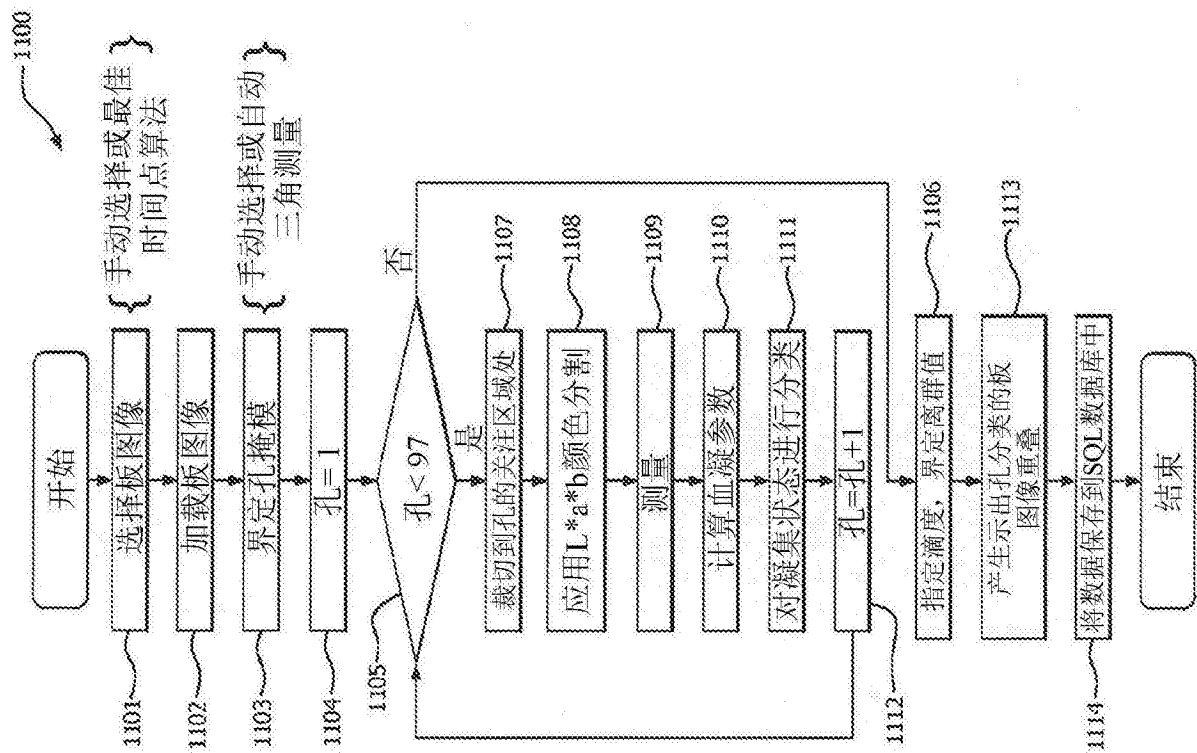


图11

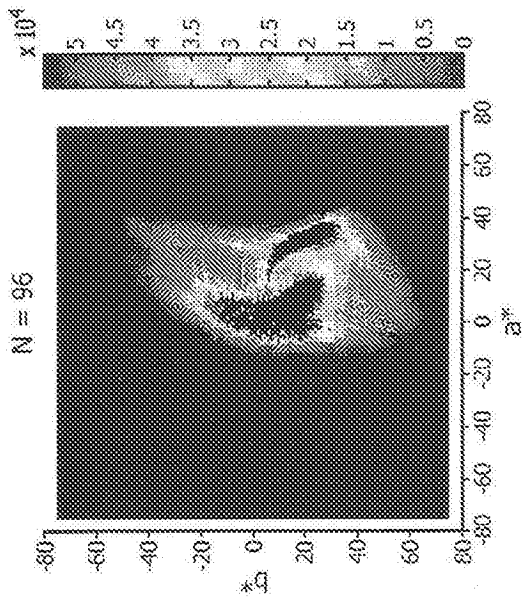


图12

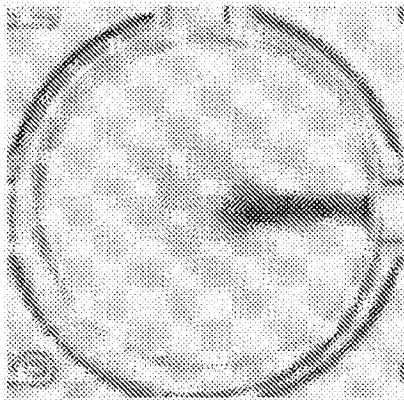


图13

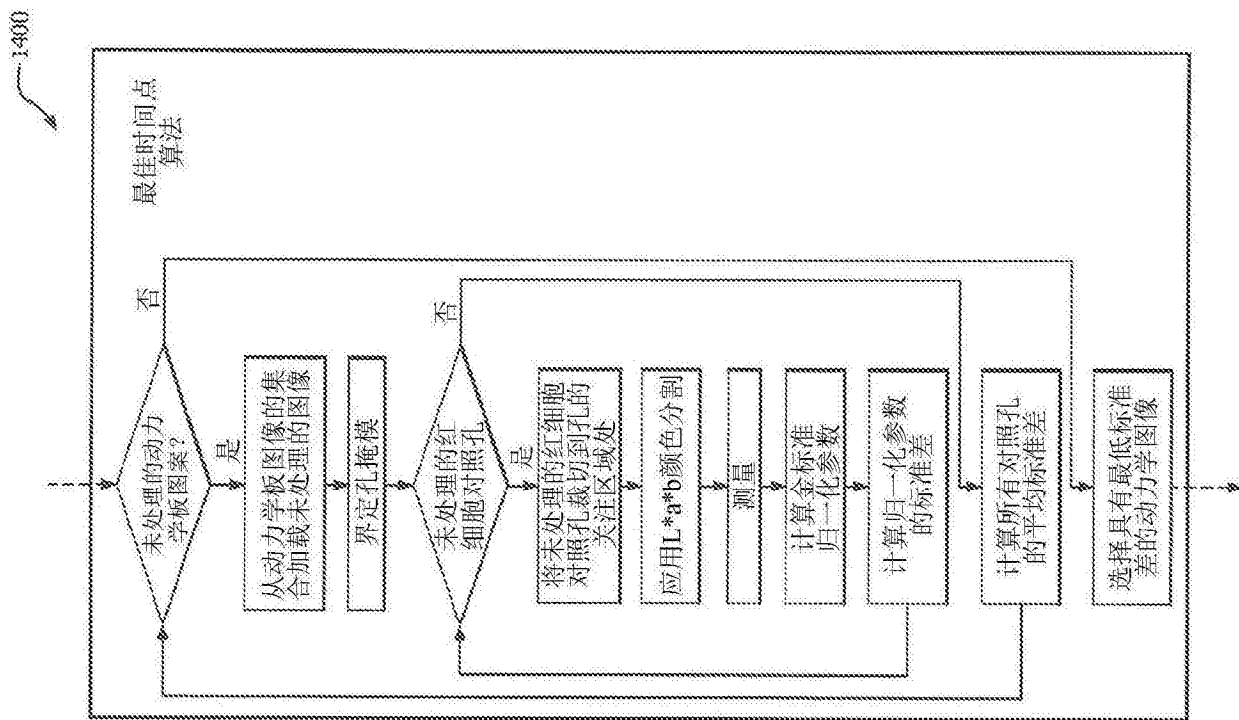


图14

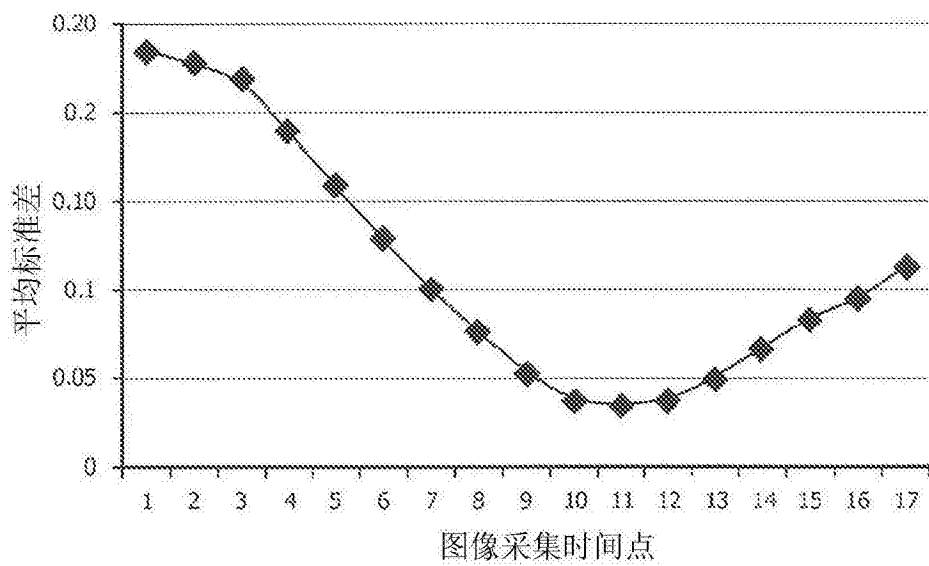


图15

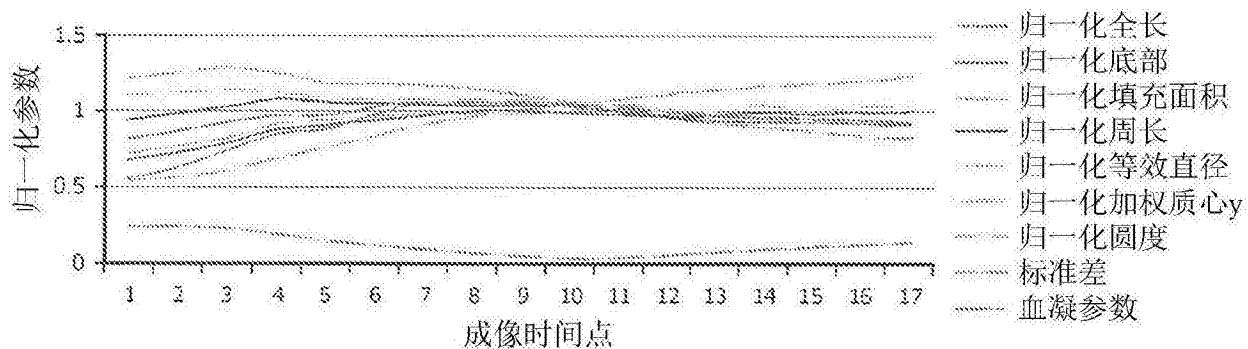


图16A

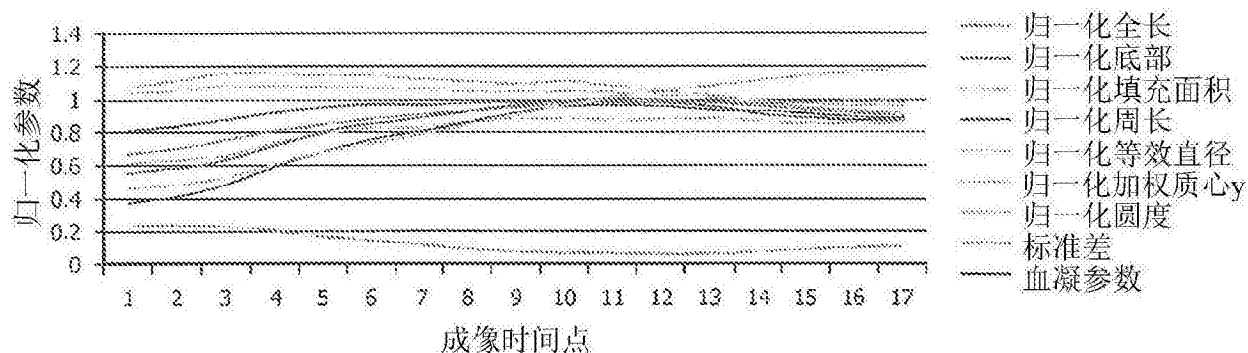


图16B

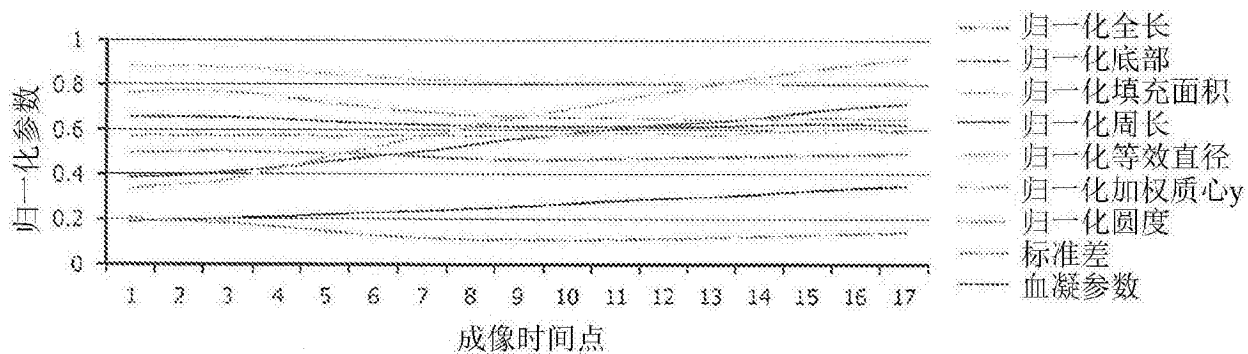


图16C

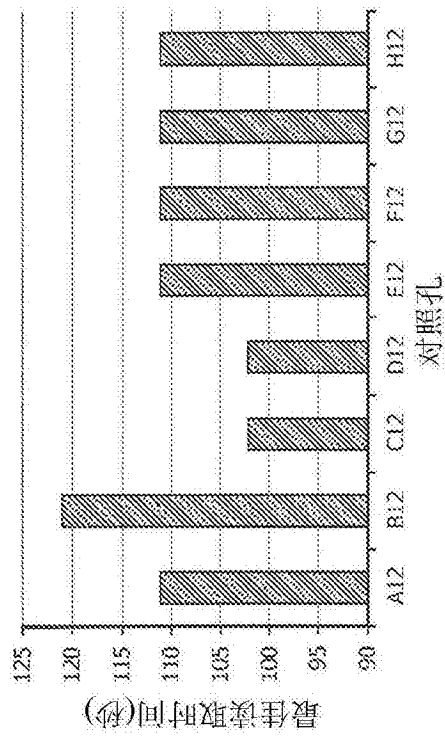


图17



图18

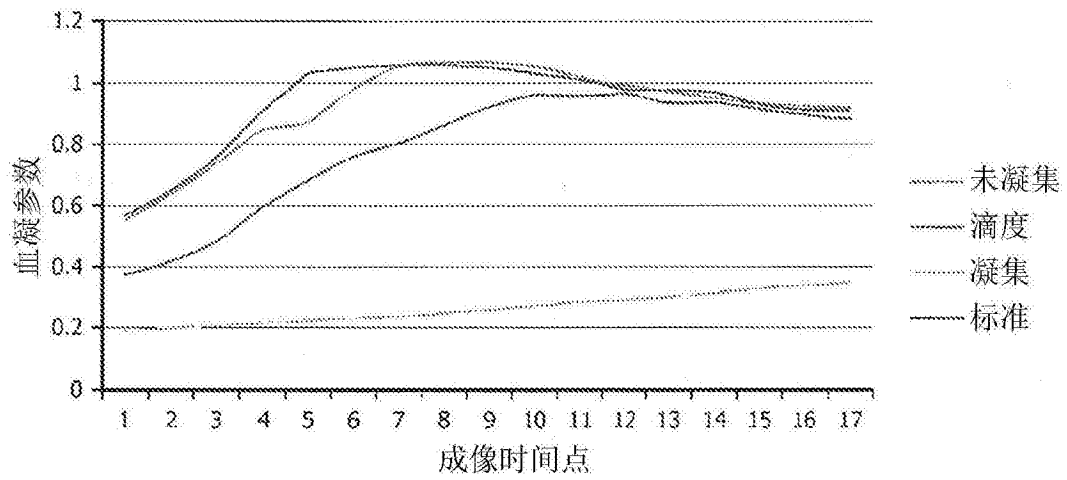


图19A

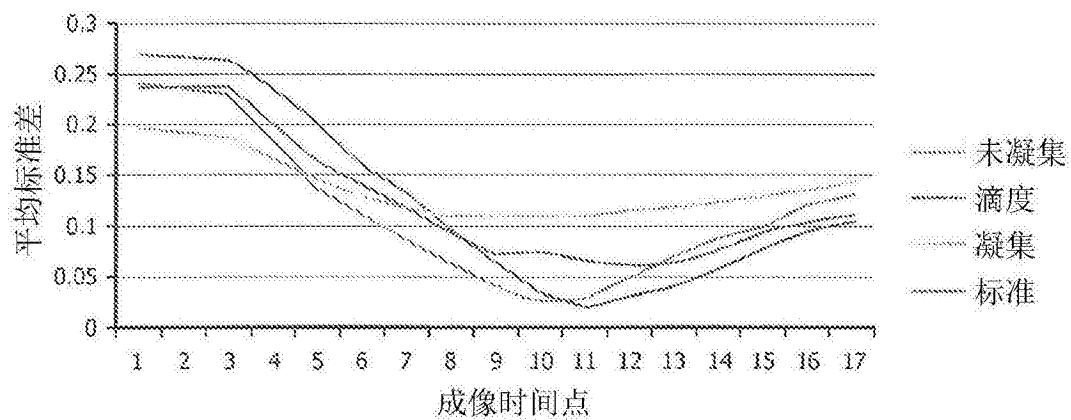


图19B

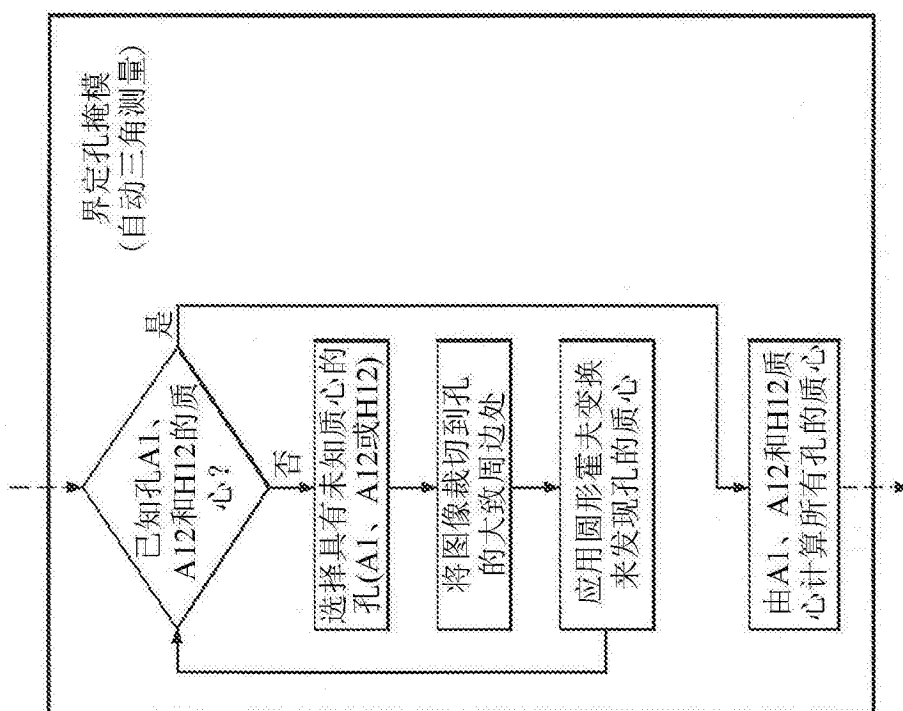


图20

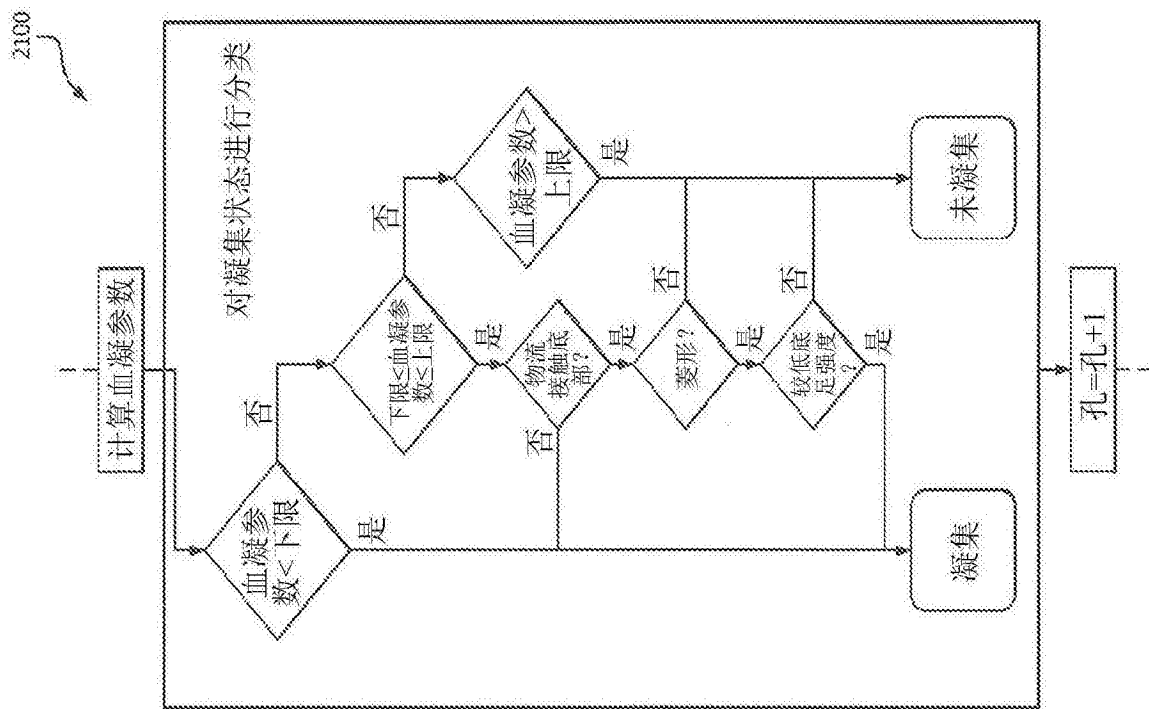


图21

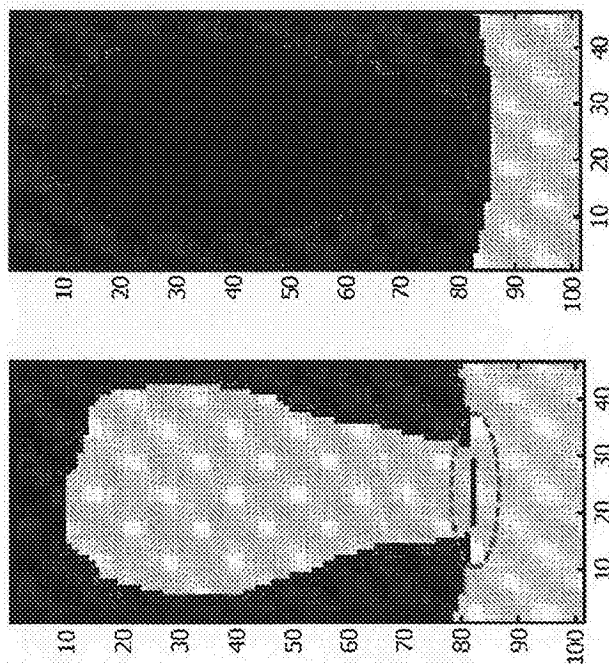


图22

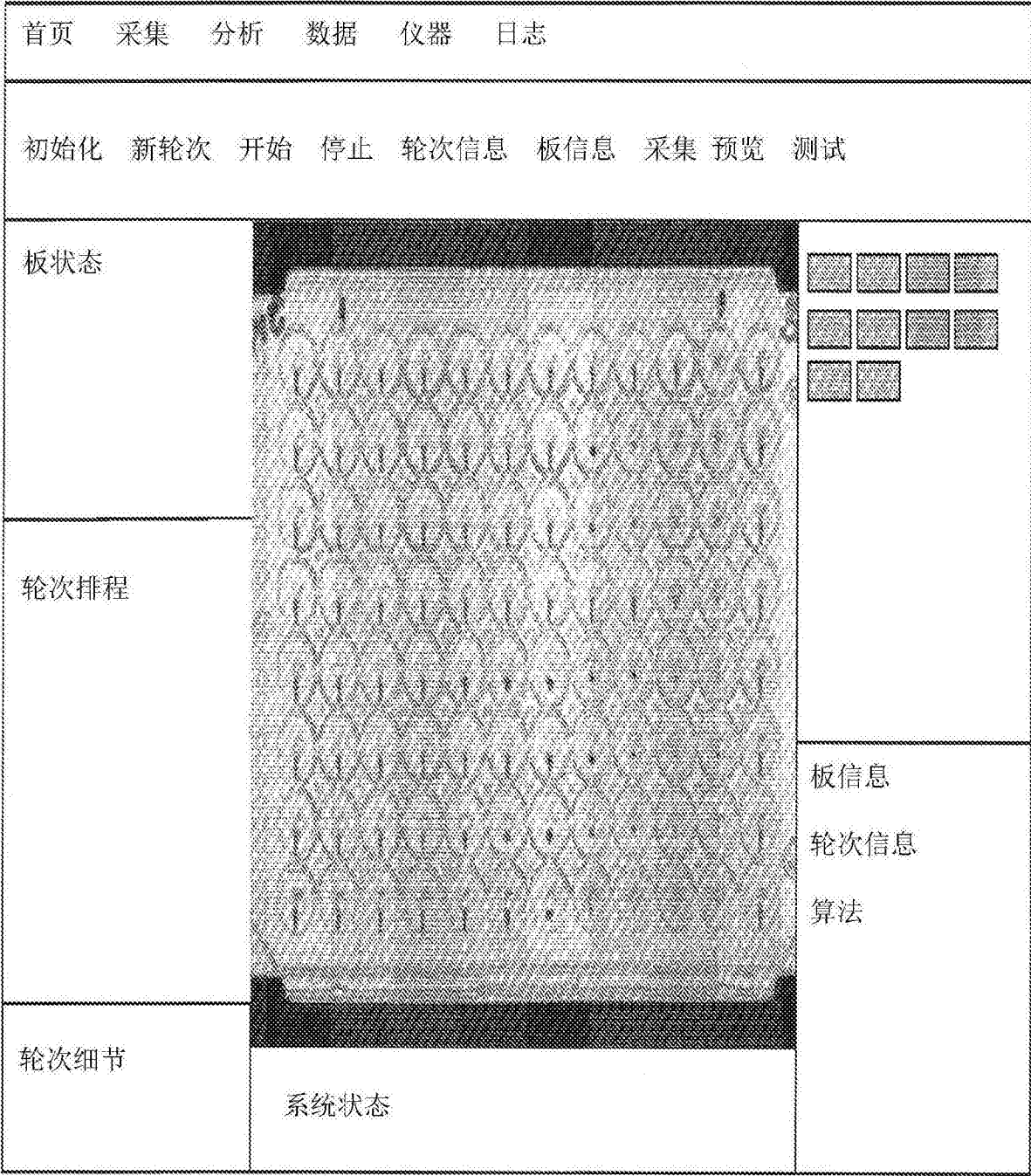


图23

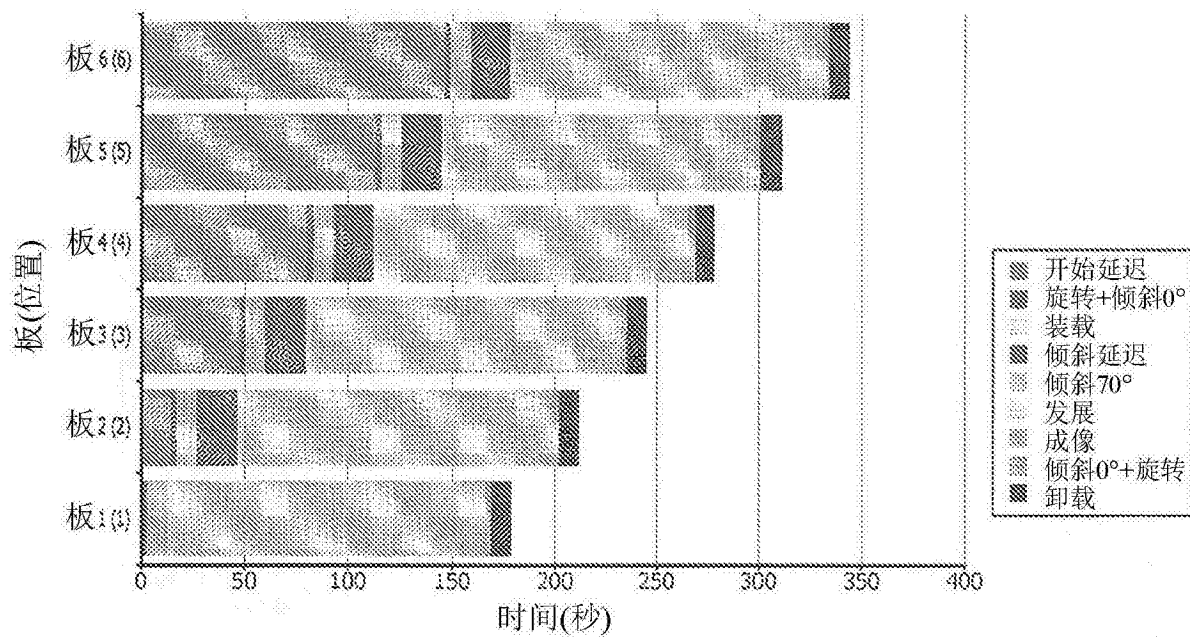


图24

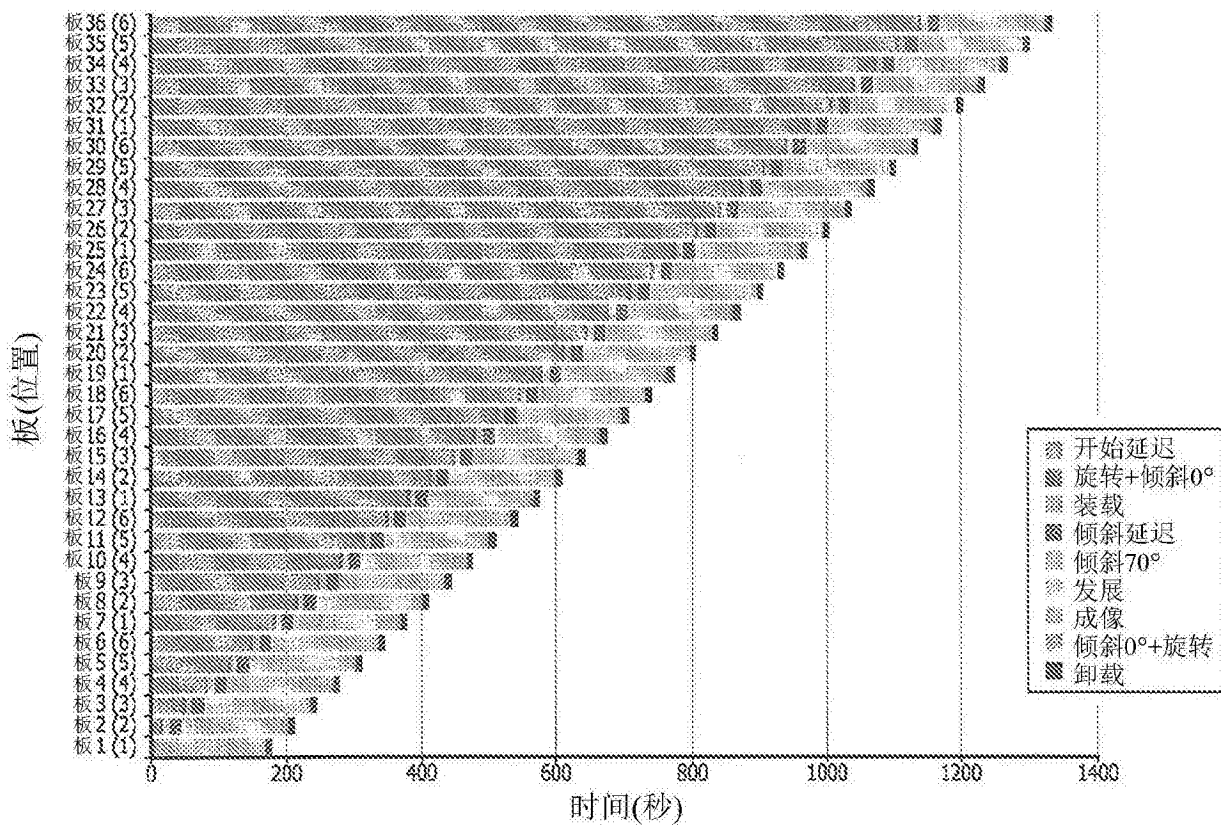


图25



图26

首页	采集	分析	数据	仪器	日志
刷新	分析员	抗原	Excel	PDF	
轮次ID	总板数	分析员	研究	抗原	算法
LIMS	SWI	修订	页面	测试	预订
时戳	目录				

图27

流感抗原	出血	N	斜率 (95%CI)	一致%	几何平均滴度(1/稀释度)		差异 百分比	几何平均滴度 比率[自动/手动] (95%CI)	1:40时的 血清状态
					手动	自动			
	全部	60	1.01 (0.96,1.05)	100 (60/60)	182.78	152.83	-16.38%	0.835 (0.798,0.876)	100% (60/60)
A/加利福尼亚州/07/2009 [H1N1]	之前	30	0.98 (0.92,1.05)	100 (30/30)	110.65	94.07	-14.96%	0.850 (0.792,0.913)	100% (30/30)
	之后	30	1.08 (1.01,1.17)	100 (30/30)	301.93	248.28	-17.77%	0.822 (0.773,0.875)	100% (30/30)
	全部	60	0.99 (0.95,1.03)	100 (60/60)	157.17	140.08	-10.88%	0.891 (0.850,0.935)	98% (59/60)
A/维多利亚州/361/2011 [H3N2]	之前	30	0.98 (0.93,1.03)	100 (30/30)	93.97	82.81	-11.88%	0.881 (0.823,0.944)	97% (29/30)
	之后	30	0.99 (0.93,1.06)	100 (30/30)	262.90	236.96	-9.86%	0.901 (0.844,0.963)	100% (30/30)
B/布里斯班/60/2008	全部	60	1.01 (0.98,1.05)	100 (60/60)	56.17	56.20	0.05%	1.001 (0.965,1.037)	100% (60/60)
	之前	30	1.01 (0.96,1.06)	100 (30/30)	47.53	47.55	0.04%	1.000 (0.945,1.059)	100% (30/30)
	之后	30	1.01 (0.96,1.07)	100 (30/30)	66.37	66.43	0.08%	1.001 (0.956,1.048)	100% (30/30)
B/布里斯班/60/2008 乙醚	全部	60	0.98 (0.95,1.01)	100 (60/60)	298.43	298.40	-0.01%	1.000 (0.964,1.037)	100% (60/60)
	之前	30	0.99 (0.95,1.02)	100 (30/30)	250.89	250.85	-0.02%	1.000 (0.955,1.047)	100% (30/30)
	之后	30	0.97 (0.92,1.03)	100 (30/30)	354.98	354.96	-0.01%	1.000 (0.945,1.058)	100% (30/30)

图28

流感株	出血	N	血清保护率(1:40)		血清转化率		几何平均滴度比率(之后/之前)	
			手动	自动	手动	自动	手动	自动
A/加利福尼亚州/07/2009 [H1N1]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	93%(28/30)	93%(28/30)	27% (8/30)	27% (8/30)	2.73	2.64
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
A/维多利亚州/361/2011 [H3N2]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	83%(25/30)	87%(26/30)	40% (12/30)	37% (11/30)	2.80	2.86
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
B/布里斯班/60/2008	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	70%(21/30)	70%(21/30)	10% (3/30)	7% (2/30)	1.40	1.40
	之后	30	73%(22/30)	73%(22/30)				
B/布里斯班/60/2008 乙醚	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	90%(27/30)	90%(27/30)	10% (3/30)	17% (5/30)	1.41	1.42
	之后	30	97%(29/30)	97%(29/30)				

图29

流感抗原	出血	N	斜率 (95%CI)	一致%	差异百分比	1:40时的血清状态
A/加利福尼亚州/07/2009 [H1N1]	全部	60	1.01 (0.99,1.02)	100 (60/60)	-2.9%	100% (60/60)
A/维多利亚州/361/2011 [H3N2]	全部	60	1.02 (1.00,1.04)	100 (60/60)	-3.4%	98% (59/60)
A/维多利亚州/210/2009 [H3N2]	全部	60	1.00 (1.00,1.00)	100 (60/60)	-0.6%	100% (60/60)
A/布里斯班/59/2007 [H1N1]	全部	54	1.00 (0.99,1.02)	100 (54/54)	-1.9%	100% (54/54)
A/新喀里多尼亚/20/99 [H1N1]	全部	54	1.00 (0.99,1.02)	100 (54/54)	+1.9%	100% (54/54)
A/德克萨斯州/50/2012 [H3N2]	全部	60	1.00 (0.98,1.02)	100 (60/60)	-3.4%	100% (60/60)
B/布里斯班/60/2008 [完整]	全部	60	0.99 (0.97,1.01)	100 (60/60)	-2.8%	100% (60/60)
B/布里斯班/60/2008 乙醚	全部	60	1.01 (0.99,1.03)	100 (60/60)	+1.8%	98% (59/60)
B/马萨诸塞州/02/2012 [完整]	全部	60	0.99 (0.97,1.01)	100 (60/60)	-1.7%	100% (60/60)
B/马萨诸塞州/02/2012 乙醚	全部	60	1.01 (0.99,1.03)	100 (60/60)	+2.9%	100% (60/60)

图30

流感株	出血	N	血清保护率(1:40)		血清转化率		几何平均滴度比率(之后/之前)	
			手动	自动	手动	自动	手动	自动
A/德克萨斯州/50/2012 [H3N2]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	87%(26/30)	87%(26/30)	40% (12/30)	40% (12/30)	3.48	3.52
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
A/加利福尼亚州/07/2009 [H1N1]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	93%(28/30)	93%(28/30)	27% (8/30)	27% (8/30)	2.86	2.83
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
A/维多利亚州/361/2011 [H3N2]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	80%(24/30)	80%(24/30)	40% (12/30)	37% (11/30)	3.29	3.21
	之后	30	100%(30/30)	97%(29/30)				
A/维多利亚州/210/2009 [H3N2]	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	87%(26/30)	87%(26/30)	37% (11/30)	37% (11/30)	3.32	3.29
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
B/马萨诸塞州/02/2012	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	63%(19/30)	63%(19/30)	17% (5/30)	17% (5/30)	2.22	2.15
	之后	30	90%(27/30)	90%(27/30)				
B/马萨诸塞州/02/2012 乙醚	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	100%(30/30)	100%(30/30)	27% (8/30)	23% (7/30)	2.55	2.52
	之后	30	100%(30/30)	100%(30/30)				
B/布里斯班/60/2008	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	67%(20/30)	67%(20/30)	7% (2/30)	10% (3/30)	1.50	1.48
	之后	30	73%(22/30)	73%(22/30)				
B/布里斯班/60/2008 乙醚	全部	60	N/A	N/A				
	之前	30	87%(26/30)	90%(27/30)	13% (4/30)	13% (4/30)	1.64	1.55
	之后	30	97%(29/30)	97%(29/30)				

图31

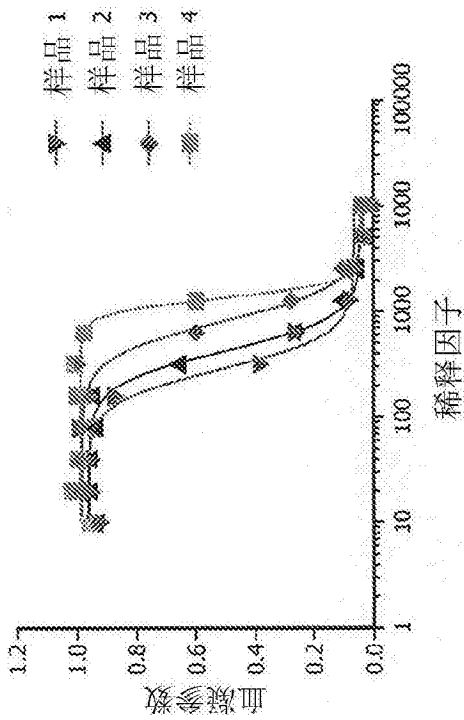


图32

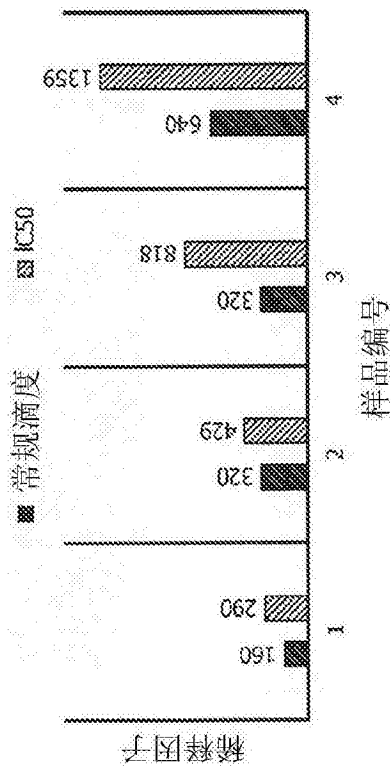


图33

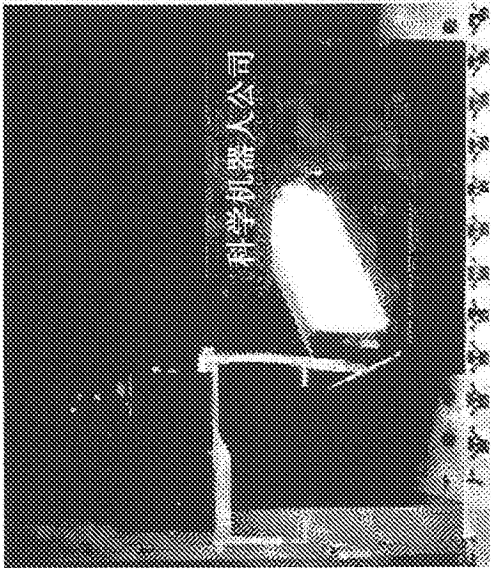


图34 (常规)

专利名称(译)	血凝抑制分析(HAI)的自动化成像和分析		
公开(公告)号	CN106661764A	公开(公告)日	2017-05-10
申请号	CN201580040819.3	申请日	2015-07-28
[标]申请(专利权)人(译)	赛诺菲巴斯德维思设计公司		
申请(专利权)人(译)	赛诺菲巴斯德维思设计公司		
当前申请(专利权)人(译)	赛诺菲巴斯德维思设计公司		
[标]发明人	迈克尔阮 罗伯特帕克希尔		
发明人	迈克尔·阮 罗伯特·帕克希尔		
IPC分类号	C40B30/04 C12Q1/70 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/5304 G01N33/543 B01L9/52 B01L9/523 G01N35/025 G01N35/028 G01N2333/11 G01N2469 /10		
代理人(译)	章蕾		
优先权	62/029922 2014-07-28 US		
其他公开文献	CN106661764B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种系统和方法实现对凝集状态的高处理量确定。所述系统包括一个旋转桌和多个板倾斜台。所述系统还包括一或多个被定位以对呈倾斜和/或未倾斜配置之整个板阵列进行成像的光学路径。所述系统优选地包括图像分析软件以分析测试孔阵列的图像并且基于所述图像分析来确定每一孔的凝集状态。

