

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101836114 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 200880112989. 8

(22) 申请日 2008. 10. 23

(30) 优先权数据
20075388 2007. 10. 23 NO

(85) PCT申请进入国家阶段日
2010. 04. 23

(86) PCT申请的申请数据
PCT/N02008/000375 2008. 10. 23

(87) PCT申请的公布数据
W02009/054729 EN 2009. 04. 30

(73) 专利权人 斯坎内克斯公司
地址 挪威赫讷福斯

(72) 发明人 达格·布雷姆内斯
埃斯泰因·埃贝尔托夫特

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 杜诚 陈炜

(56) 对比文件

- US 6129278 A, 2000. 10. 10,
- CN 1964789 A, 2007. 05. 16,
- US 2004232239 A1, 2004. 11. 25,
- US 6136549 A, 2000. 10. 24,
- CN 1922488 A, 2007. 02. 28,
- US 6770487 B2, 2004. 08. 03,
- CN 1773288 A, 2006. 05. 17,
- US 2005095697 A1, 2005. 05. 05,
- US 2004241752 A1, 2004. 12. 02,

审查员 毕秀华

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

G06K 7/10 (2006. 01)

G06K 19/06 (2006. 01)

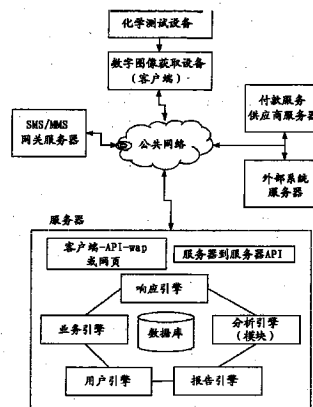
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

免疫测定分析方法

(57) 摘要

公开了一种用于免疫测定分析的方法和系统,更具体地说是改进的色谱测定的分析,通常称为横向流测定。这些测定通常采用使用可见粒子作为对要检测的分析物的标记的测试条,其中,作为附加特征,该分析条是可去除的以用于读取在其中捕捉到的分析物的量以及用于档案的目的。自动地分析该测试条的图像。



1. 一种半定量或定量的测定分析方法,其中,该方法包括:
在所述测定的测试条上分配至少一个唯一的以条形码编码的文本片段,
获取包括所述至少一个以条形码编码的文本片段的图像以及由所述测定产生的响应区域,
在所获取的图像中识别所述至少一个唯一的以条形码编码的文本片段,并将所述条形码编码的文本片段的该图像用作光学校准实体,
使用该校准信息来检测由所述测定产生的各个响应区域中的测试结果线的位置,
其中,所述光学校准实体包括识别包括在所述至少一个条形码编码的文本片段中的所述唯一的文本,并使用所述唯一的文本来识别所识别的文本的预先存储的版本以及关于已经被识别的所述条形码编码的文本片段的几何尺寸的信息。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述光学校准实体包括使用用于对文本进行编码的条形码编码方案,所述条形码编码方案在条形码编码的文本片段中提供相等面积的白色区域和黑色区域。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述测定为免疫测定。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中,所述免疫测定是横向流色谱测试条。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中,存在控制区域和响应区域。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中,将控制线强度作为根据多个被测量的控制线产生的控制线强度的平均来提供。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中,用于获取所述图像的成像设备包括连接到计算机或网络的扫描仪。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中,用于获取所述图像的成像设备包括连接到计算机或网络的照相机。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,用于获取所述图像的成像设备包括连接到计算机或网络的移动电话照相机。
10. 根据权利要求7至权利要求9中任一项所述的方法,其中,所述成像设备能够经由任何可用的网络与服务器进行通信。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述至少一个条形码编码的文本片段包括测定或样品识别参数。
12. 一种半定量或定量的测定分析系统,其中,所述系统包括:
被配置为在所述测定的测试条上分配至少一个唯一的以条形码编码的文本片段的装置,
被配置为获取包括所述至少一个以条形码编码的文本片段的图像以及由所述测定产生的响应区域的装置,
被配置为在所获取的图像中识别所述至少一个唯一的以条形码编码的文本片段并将所述条形码编码的文本片段的该图像用作光学校准实体的装置,其包括:被配置为识别包括在所述至少一个条形码编码的文本片段中的所述唯一的文本,并使用所述唯一的文本来识别所识别的文本的预先存储的版本以及关于已经被识别的所述条形码编码的文本片段的几何尺寸的信息的装置,以及
被配置为使用该校准信息来检测由所述测定产生的各个响应区域中的测试结果线的

位置的装置。

免疫测定分析方法

技术领域

[0001] 本发明大体涉及免疫测定,更具体地涉及改进的色谱测定分析,通常称为横向流测定。特别是横向流测定的定量或半定量分析。这些测定通常采用使用可见粒子作为对要检测的分析物的标记的测试条,其中,作为附加特征,分析条是可去除的以用于读取在其中捕捉到的分析物的量以及用于档案的目的。

背景技术

[0002] 免疫测定是众所周知的用于确定在例如血浆或尿液样品中分析物的量的实验方法。它基于抗体与抗原之间的相互作用,且由于分析物(抗原或抗体)的选择性程度,可使用免疫测定来定量地确定测试样品中发现的很低浓度的药物、激素、多肽或其它化合物。多年来,经训练的实验室技术人员通过手工进行免疫测定。

[0003] 多种色谱免疫测定技术已推出多年。已知设备的一个共同的方面(特别是在横向流技术中)是视觉地读取测定,即通过在通常保持在可以具有各种配置的载体中的测试条上的一个或更多个光学可读线来读取。测试条的一端暴露于样品,该样品通常为针对感兴趣的特定目标分析物而测试的某种类型的体液。众所周知,特定的分析物表明特定的生物的、环境的及生物危害条件及其它条件。例如,尿液可用于测试怀孕或排卵,且如果目标分析物存在则测试为阳性。可以针对指示生物条件或者可以指示某种物质(诸如药品)的存在的其它分析物的存在来测试体液。另一个示例是用于测试水污染。在美国专利第 5,591,645、5,798,273、5,622,871、5,602,040、5,714,389、5,879,951、4,632,901 及 5,958,790 中示出了横向流检测方法及装置的示例,其中读取是光学地进行的。

[0004] 最近,许多公司已经开始生产自动化的免疫测定分析仪。由于需要执行的大量步骤,将免疫测定过程自动化一直较难。例如,一种样品与试剂及具有结合抗原或抗体的固相支持体混合,培养该样品使得在该样品中相应的抗原或抗体以及在试剂中提供的标记的抗原或抗体能够结合到该固相支持体上的抗原或抗体,然后彻底清洗该固相支持体且通过适当的机制检测该标记(荧光的、放射性的、化学发光的等),并最终从被检测的标记中定量所感兴趣的分析物(抗原或抗体)。

[0005] 读取横向流盒以及其它类似的盒的一个问题是缺乏真正通用的读取器。当今市场上所有的读数器都被设计为针对具有相似特性的一组盒。后果是用户需要使用具有不同形状、用户接口和到打印机和日志系统的连接的不同仪器。通用仪器的缺乏限制了使用低成本测试盒的可能。

[0006] 通用仪器必须能够处理不同形状及颜色的盒。只要能将盒置于扫描仪板或其它合适的地方以捕捉照相图像,扫描仪或基于照相机的系统能够读取不同形状的盒。取决于盒的颜色及背景的颜色,在盒与背景之间的对比度可高可低。图像还可能包括在盒边缘处的阴影。图像可能失焦或变形。扫描仪板的背景通常为黑色或白色,但是当扫描仪盖抬起(盒不完全是平的)的情况下扫描时,图像还可能包括来自扫描仪外部的光源的环境光照。捕捉照相图像时的背景可以是用户认为合适的任何背景。当捕捉设备的照相图像时也难以控

制环境光照。

[0007] 条形码的使用越来越广泛；包括使用条形码用于识别许多不同种类物品，包括但不限于诸如杂货的商品、各种类型的产品包装、印刷读物。条形码通常为特定商品分配唯一的标识。

[0008] 条形码是用于对一组数字或字符进行编码的图形标识。条形码包括一系列条及空隙，根据多种编码规则（例如标准商品条形码 EAN13 条形码规范）该条及空隙可以具有不同的宽度。

[0009] 在生物医学领域，条形码已被描述为传达关于病人的包括临床病史的特定信息，且作为除对病人样品所进行的测定的分类以及用于跟踪与控制目的之外的对病人样品的唯一标识。

[0010] 如上所述，应认识到现有技术中仍然存在对用于对生物测试设备的定位、校准及识别的通用、简单、有效的方法的需要。

附图说明

[0011] 图 1 图解了根据本发明的系统的实施例的一个示例。

[0012] 图 2 图解了根据本发明的系统的实施例的另一示例。

具体实施方式

[0013] 根据本发明的一个方面，可以用扫描仪设备完成上述对横向流测试条的读取。然而，扫描图像的失真（扫描仪技术经常出现的情况）可在测量测试条时引入误差。如何在扫描图像中识别物体是现有技术中广为人知的。以这种现有技术很容易识别测试结果的线。然而，测试精度取决于线的几何位置。这些线在横向测试条表面上的相对位置提供测试结果。因此，扫描图像中任何被引入的几何失真都可能提供错误或不准确的测试结果。然而，如果图像包含能够显示在扫描图像中存在的失真量的物体，则可以应用本领域技术人员已知的几何图像分析方法将扫描图像恢复为测试条表面的正确尺寸的图像。当使用此经修正的图像来识别作为测试结果的线时，可以自动地获得准确的测试结果。

[0014] 根据本发明的实施例的一个示例，条形码可以用来显示几何失真，并且还提供用于识别失真量并且从而提供修正图像的可能性的方法。例如，将包括关于测试条的信息的条形码片段打印在测试条表面，并且该条形码及其信息可以与诸如以条形码编码的文本片段的几何尺寸等的相关信息一起存储在数据库中。根据实施例的这一示例，专有的条形码系统提供条形码的特殊设计，用于系统地校正条形码上的白条和黑条（或具有可接受的对比度的其它颜色）的测量误差。条形码将总包含相等面积的黑条及白条。通常，测量能够在图像中产生比真正的条更窄或更宽的条形码。通常，从黑色到白色或从白色到黑色的转换可以用 s 曲线来建模。从黑色到白色的转换不一定与从白色到黑色的转换相对称。其结果是白条及黑条的错误尺寸。由于黑色及白色真正量相等，因此系统能够测量黑色与白色的量然后做出校正。这一信息也可以用来对盒上的控制及测量线进行校正。

[0015] 条形码包含至少一行信息。其根据需要可以包含任意多行。每个条形码行包含定义黑条和白条的固定数量的条形码模块。每个条包含一个或更多个条形码模块。当系统检测到条形码的起始及终止位置时可以计算出模块宽度。根据模块宽度、黑条和白条的长度

及条形码字母表可以计算出所有条形码行的条形码符号。条形码上的第一信息是盒的标识。相应的数据库包含此盒的信息,包括该条形码的物理长度。由于该系统已经找到了条形码的长度(按像素)并且数据库包含物理距离,可以计算出图像的 DPI(每英寸点数)。这很重要,因为无法容易地控制照相机的照明、成像及聚焦条件。

[0016] 从条形码的左下角、条形码的方向、所估计的 DPI 以及在盒数据库中描述从条形码左下角到测量区域的距离的信息,可以界定包括所有感兴趣的测量对象的局部搜索区域。系统可以在局部搜索区域中搜索线或其它测量对象。盒的唯一必须的部分是条形码区域及测量区域。一个结果是盒的其它部分不必在图像中。当使用照相机捕捉图像时,只有盒的一小部分需要被捕捉。因此即使使用低分辨率的照相机也可以得到能够读取条形码及测量区域的足够多的像素。

[0017] 根据本发明的另一方面,由于没有对光源的控制,需要对图像系统进行校准以作为相对测量执行。仅有单个信号(如线强度)是不够的。由于横向流盒通常具有连接到每条测试线的控制线,可以计算相对测量 = (测试线的强度)/(控制线的强度)。由于控制线及测试线都是用相同的光源及传感器测量的,相对测量也是校准,因此不需要特定的校准对象。

[0018] 当使用相同的扫描仪处理同一类型及生产批次的盒时,我们能够通过基于许多控制线测量来计算平均控制线来消除一些控制线噪声。

[0019] 条形码还可以包含比几何/光学信息更多的信息。典型的条形码将包含盒标识、批号、有效期限及对于每个测量区域,标准曲线或定性阈值。所有必要的信息都包含在条形码上。用户只需要根据盒包装插页来进行化学/生物处理。在将样品施加到盒上之后,程序可以管理培养时间并在扫描前执行必要的延迟。通常,系统会在盒数据库中定义的最短可能培养时间之后进行扫描。在首次扫描之后系统会知道图像中所有盒的标识。随后系统能够最终确定下次扫描时间。

[0020] 本发明可以使用基于/客户端-服务器/类型的网络架构的分散式或集中式的环境来实现,在该网络架构中可以通过请求及响应语法来交换数据。

[0021] 扫描仪或照相机仅用作图像捕捉设备,也称为/客户端/。客户端不计算结果,而是仅用作捕捉设备。

[0022] 在集中式客户端-服务器设置中,客户端也可能是唯一的用户接口,并显示来自服务器的数据(分析的结果)。即,如果客户端上的显示器可用。

[0023] 在分散式或局部的设置中,客户端与服务器可以物理地连接。在这种设置下,服务器可能是控制和驱动显示以及处理用户接口的单元。

[0024] 在第一实施例中,客户端可以是连接到计算机的扫描仪,其中后者是执行所有处理并处理用户接口的/服务器/。扫描仪与服务器之间的连接可以使用任何已知的可用的物理网络及协议,如 USB、WiFi(等)。

[0025] 在实施例的另一示例中,/客户端/可为照相机,优选地为能够在 GSM 类型的网络中使用如 MMS 及 SMS 消息与服务器通信的手机照相机。可替代地,服务器能够使用诸如电子邮件的其它信息通道为注册用户发回结果。在 MMS/SMS 消息业务中也可以包括付款业务。

[0026] 取决于用户接口在哪里,客户端将:

[0027] - 接收来自服务器的捕捉及上传图像的请求,或相反,向服务器上传图像。

[0028] - 接收来自服务器的数据

[0029] 服务器将：

[0030] - 向客户端发出接收图像的请求或处理来自客户端的接收图像的请求

[0031] - 分析图像并使结果在本地显示器上可用，可替选地将响应推回给客户端。后者要求客户端具有合适的显示单元（例如移动电话）。

[0032] 总结：

[0033] / 客户端 / 被定义为用来捕捉及发送图像的设备。这可以是任何设备且本发明允许不进行以分析图像为目的进行任何本地处理的“哑”设备。服务器不指示客户端装置执行任何本地设置。与其它远程控制不同，本发明将允许对任意图像进行集中式分析。

[0034] / 服务器为安装在连接到任意类型的数字网络的计算机上的一整套软件模块。因而这样的服务器能够处理来自任何类型的 / 客户端 / 的请求。服务器能够例如允许受控的用户登录，或者其能够允许匿名使用。在这两种情况下，服务器自动记录或登记客户端（电话）的地址（号码），然后会开始分析所接收的图像。该应用可以控制与请求及响应方式以及分析相联系的业务。一个优点是，非常容易进行软件升级。

[0035] 示例：

[0036] 使用扫描仪测量 Calpro AS 的钙卫蛋白的横向流盒。在所连接的 PC 中处理图像。

[0037] 1. 将样品施加于一组盒上

[0038] 2. 在将样品施加于最后一个盒上之后立即点击程序按钮

[0039] 3. 程序将在 5 分钟后扫描

[0040] 4. 寻找候选的条形码，如果没再找到，前进到 24

[0041] 5. 寻找条形码周围的边框

[0042] 6. 寻找条形码模块尺寸

[0043] 7. 寻找每个黑 / 白条的长度

[0044] 8. 累加全部黑条的长度 SumB

[0045] 9. 累加全部白条的长度 SumW

[0046] 10. 计算黑条及白条的平均条长度 MeanB 及 MeanW

[0047] 11. 定义校正量 $Corr = (MeanB - MeanW) / 2$

[0048] 12. 将全部白条的长度加上 Corr

[0049] 13. 将全部黑条的长度减去 Corr

[0050] 14. 寻找条形码串

[0051] 15. 寻找盒 ID

[0052] 16. 根据盒数据库中获得条形码长度并计算 DPI

[0053] 17. 寻找控制线搜索区域

[0054] 18. 寻找搜寻区域内的控制线

[0055] 19. 寻找与控制线相关的测试线搜索区域

[0056] 20. 寻找搜索区域内的控制线

[0057] 21. 计算相对于局部背景的控制线强度

[0058] 22. 计算相对于局部背景的测试线强度

[0059] 23. 前进到 4

- [0060] 24. 根据所找到的来自同一批的全部盒计算平均控制线 (meanControl)
- [0061] 25. 从文件中读取旧平均控制线 (oldControl)
- [0062] 26. $ControlLine = (n * meanControl + m * oldControl) / (n + m)$
- [0063] 27. 其中 n 为盒数量, m 为预定权重 (例如 20)
- [0064] 28. 将 ControlLine 保存到文件中
- [0065] 29. 对于每个盒:
- [0066] a: 计算 $p = testline / ControlLine$
- [0067] b. 使用来自条形码的标准曲线来内插最终的钙卫蛋白值
- [0068] 示例:
- [0069] 使用手机测量 Calpro AS 的钙卫蛋白的横向流盒。经由 MMS 将图像传输到中央服务器。
- [0070] 与照相机相同, 但对于每个盒, 所使用的控制线是被测量的控制线而非许多控制线的平均
- [0071] 示例:
- [0072] 使用扫描仪测量 R-Biopharm 的 DON 的横向流盒。
- [0073] 通常控制线与分析物的量无关。DON 盒不同。控制线也取决于分析物的量。扫描仪上的 DON 盒的处理与来自手机的钙卫蛋白的处理相同。不使用控制平均。
- [0074] 图 1 图解了本发明实施例的示例。化学测试设备 (横向流测试条) 到例如能够在诸如因特网或移动电话网的公共网络上通信的数字图像获取设备 (客户端)。例如, 可将 MMS 图片发送到根据本发明的提供对包含关于条形码编码文本片段的信息的数据库的访问的服务器。可以将对分析结果的响应 (例如作为 SMS 消息) 返回给系统的用户。图 2 图解了本发明实施例的另一示例, 其中, 使用移动电话来获得免疫测定测试的图片。该图片在被 (例如在中央处理服务器中) 处理之前作为 MMS 消息发送。响应被作为 SMS 消息发送回用户。

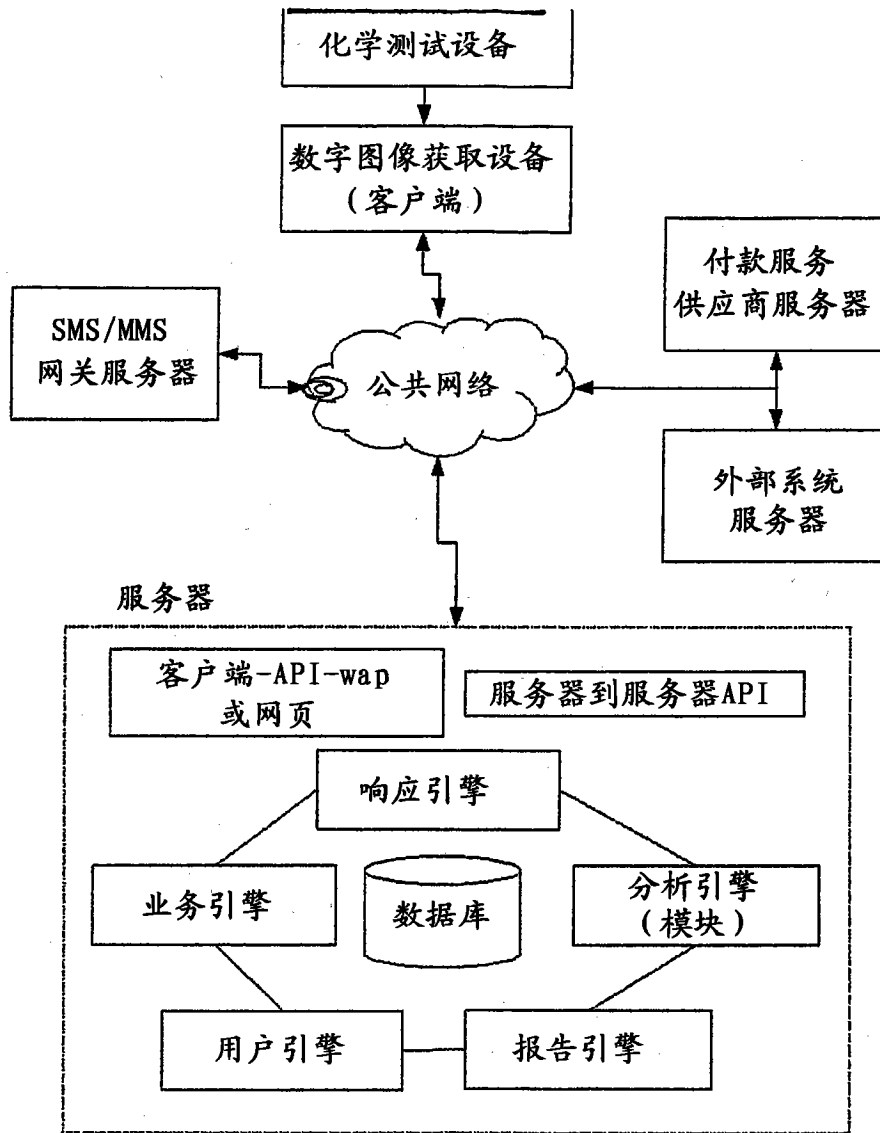


图 1

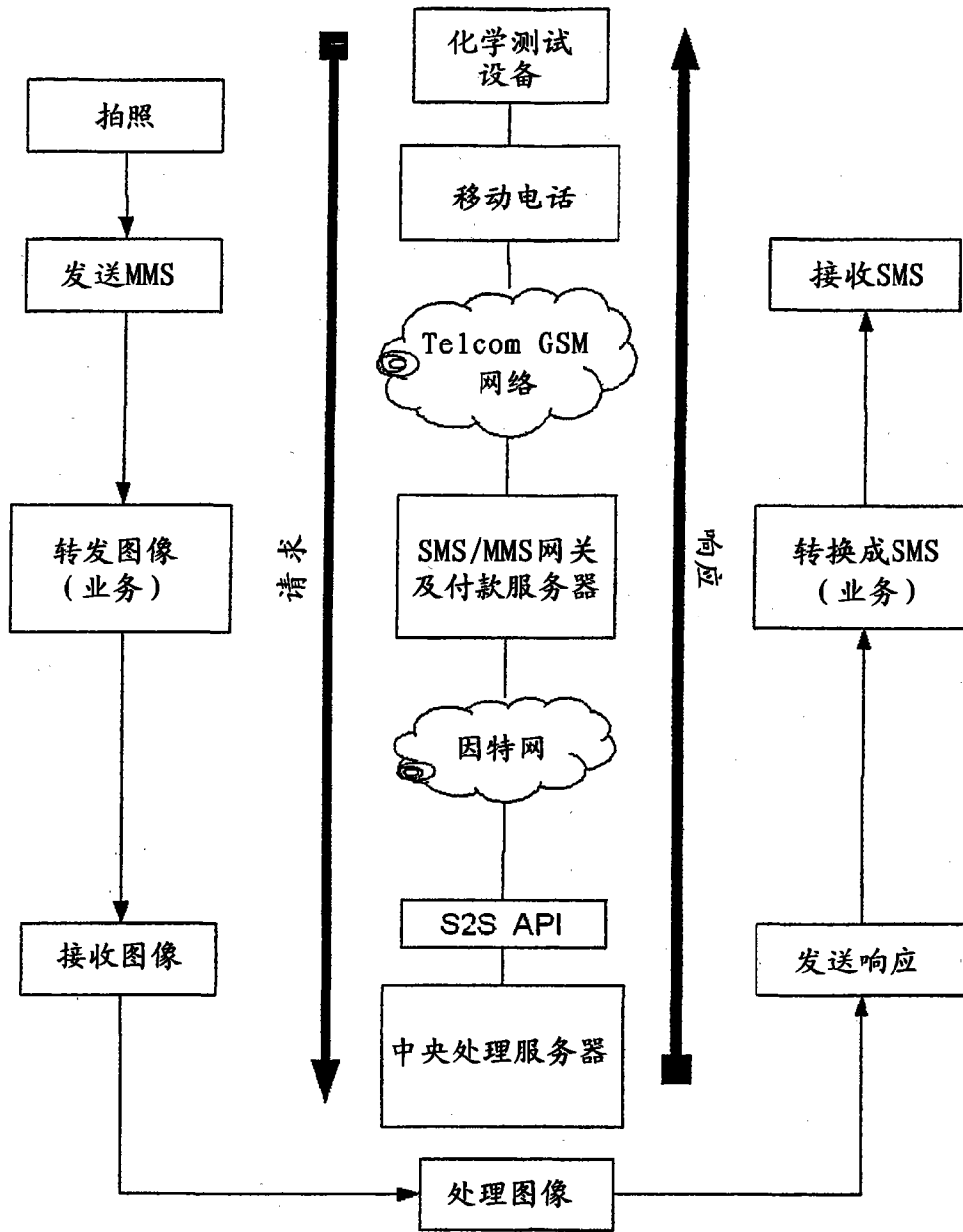


图 2

专利名称(译)	免疫测定分析方法		
公开(公告)号	CN101836114B	公开(公告)日	2013-09-11
申请号	CN200880112989.8	申请日	2008-10-23
[标]发明人	达格布雷姆内斯 埃斯泰因埃贝尔托夫特		
发明人	达格·布雷姆内斯 埃斯泰因·埃贝尔托夫特		
IPC分类号	G01N33/53 G06K7/10 G06K19/06		
CPC分类号	G06F19/366 G06K7/14 G06K7/1473 G16H10/40		
代理人(译)	杜诚 陈炜		
优先权	20075388 2007-10-23 NO		
其他公开文献	CN101836114A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种用于免疫测定分析的方法和系统，更具体地说是改进的色谱测定的分析，通常称为横向流测定。这些测定通常采用使用可见粒子作为对要检测的分析物的标记的测试条，其中，作为附加特征，该分析条是可去除的以用于读取在其中捕捉到的分析物的量以及用于档案的目的。自动地分析该测试条的图像。

