

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.012

一种多通道荧光免疫分析仪的设计*

余元骏¹, 赵 荻², 周利茗¹, 高利宏^{1△}

(1. 重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 401120; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401120)

摘要:目的 设计一种多通道荧光免疫分析仪。方法 设备采用层叠、插卡方式,在每层的横向上采用同步带方式,纵向上用1个丝杆电机带动扫描光路系统,实现多个通道的检测;同时内嵌有工控主板电脑及电容触摸屏,可内扩4G模块,实现远程更新参数功能。采用稀释比例不同的药液分别对1~16个通道的一致性进行验证及准确性进行测试。结果 通道间的变异系数多小于1%,通道一致性完全满足要求;采集信号的放大滤波、中值滤波预处理方法有效滤除了50 Hz工频干扰、随机噪声等信号。结论 该设备解决了转盘式结构存在的不足,并具有结构简洁、操作简便、通道一致性及稳定性好、通道数可扩展性强等特点。

关键词:免疫层析;荧光免疫;多通道;即时检验

中图分类号:R927.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)12-0044-04

Design of a Multi-Channel Fluorescence Immunoassay Analyzer

YU Yuanjun¹, ZHAO Di², ZHOU Liming¹, GAO Lihong¹

(1. Chongqing Center for Drug Evaluation and Certification, Chongqing, China 401120; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing, China 401120)

Abstract: **Objective** To design a multi-channel fluorescence immunoassay analyzer. **Methods** The design mode of lamination and card insertion was adopted in the analyzer, and the mode of the synchronous belt was adopted in the transverse direction of each layer, and a screw motor was adopted to drive the scanning optical system in the longitudinal direction, so as to realize the detection of multiple channels. At the same time, the analyzer was embedded with the industrial control motherboard computer and capacitive touch screen, which could expand 4G modules to realize the function of remote updating parameters. The consistency and accuracy of channels 1-16 were tested by fluorescent nanosphere solution with different dilutions. **Results** The variation coefficient among channels was less than 1%, and the consistency of the channels fully met the requirements. The amplification filtering and median filtering preprocessing methods of the collected signals could effectively filter out the signals such as 50 Hz power frequency interference and random noise. **Conclusion** The analyzer solves the shortcomings of turntable structure, and has the characteristics of simple structure, simple operation, good channel consistency and stability, and strong scalability for the number of channels.

Key words: immunochromatography; fluorescence immunoassay; multi-channel; point-of-care testing

免疫层析技术(ICA)是将免疫技术和色谱层析技术相结合的分析方法,具有特异性强、操作简单、快速等特点^[1-3]。荧光免疫分析仪用于人体的血清、血浆、全血、尿液样本的检测,其结果多作为心肌损伤、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心血管炎症、静脉血栓栓塞、常规炎症、细菌/病毒感染、急慢性肾病等疾病的辅助诊断依据^[4-8]。目前,已上市的荧光分析仪器多为单通道设备,无法实现单样本多项目的同时检测,效率低、速度慢,当样本量较大时,难满足检测需求。且现有多通道荧光分析仪多采用转盘式结构,其结构复杂,可靠性差,测量结果准确性和稳定性较差。由于转盘式结构固有的缺陷,易造成进卡失败,分析仪因卡顿而死机,试剂卡翻转、卡死,转盘转动时,试剂卡易偏移,影响测量的重复性;试剂卡和光源相对运动,造成测量结果的准确性和稳定性较差等。鉴于此,本研究中设计出一种新型多通道荧光免

疫分析仪,其采用一体化设计,使用医用适配器供电,可在保证光路检测系统稳定的情况下,同时满足多个检测试剂卡检测的高通量需求,提高处理效率。现报道如下。

1 系统设计方案

1.1 机械结构^[9-12]

整个机械部分由试剂卡放置结构、扫描检测结构及导轨结构组成。目前设计16个通道(见图1),采用双层结构模式,每层有8个通道(见图2),每层都包含上述3个部分。可根据需要添加通道数,相比于现有多通道模式,在扩展性上更灵活。

试剂卡放置结构:用于安放待测试剂卡样本,采用插卡模式。在试剂卡放置结构末端放置反射式光电收发管,用于监测该卡槽是否有待测样本,或试剂卡是否安放到位。卡槽底部放置弹簧片,用于固定试剂卡,防止振动或其他因素造成的检测过程中试剂卡偏移。整层试剂

*基金项目:重庆市科学技术委员会资助项目[cstc2018jscx-msyb0347]。

第一作者:余元骏,男,大学本科,高级工程师,研究方向为生物医学,(电子信箱)11917195@qq.com。

△通信作者:高利宏,男,博士研究生,研究方向为医学检验,(电子信箱)953237603@qq.com。

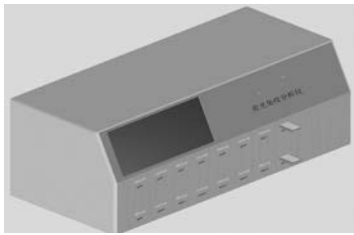


图 1 设备样机示意图

Fig. 1 Diagrammatic sketch of analyzer prototype

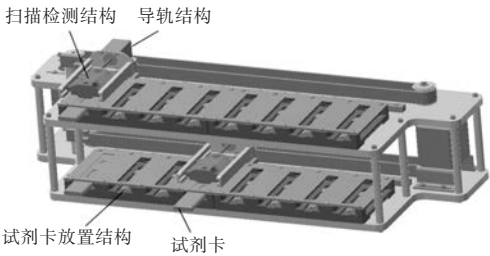


图 2 机械设计结构

Fig. 2 Structure model of mechanical design

卡放置结构的底部放置硅胶加热片,用于检测前孵育插拔模式放置,试剂卡水平放置,可避免转盘式离心运动造成的偏差。该检测模式下,试剂卡放置到位后静置不动,通道扫描检测结构运动,避免转盘式相对运动造成的偏差。每个通道上均配 1 个状态指示灯(见图 1),用于指示测试状态。

扫描检测结构:由步进电机、限位开关及采集转换电路安放结构组成。步进电机用于带动采集转换电路装置,检测荧光强度。安放结构上存在 2 个孔位用于放置激发光源及光电接收管,后者内部放置 650 nm 波长红光窄带滤光片,用于消除背景光的干扰。机构的前端安放有轻触限位开关,上电时或通道扫描时,主机通过该限位开关确定起始位置。

导轨结构:每层的导轨结构均是采用步进电机加皮

带方式,可实现对该层 8 个通道的横向逐个检测。由于每层导轨结构独立,每层检测过程也相对独立,故在检测效率上高于相同通道数的转盘式设计。

1.2 电路

包含数据采集转换电路和检测控制电路两大模块。整个电路的数据通信采用 485 总线方式,包括两大电路模块间的通讯及两者与上位机软件的通讯。

采集转换电路:包括荧光收发电路、放大滤波电路和模拟数字(AD)采集电路。荧光收发电路的激发光源为 365 nm 波长紫外发光二极管,荧光接收传感器为硅光敏二极管。采用多级滤波放大电路预处理硅光敏二极管输出的电信号,放大滤波电路见图 3,根据输入信号的幅值、AD 基准电压及扫描电机转数,采用放大倍数为 20 倍,低通滤波器的截止频率为 10 Hz。AD 电路采用自带 24 位高精度模拟数字转换器(ADC)的单片机(C8051F340 型)。因此,可实现 ADC 转换及中值滤波法对 AD 数据预处理,同时实现对光敏二极管的亮度及开关控制,同检测控制电路的通讯,同上位机软件的通讯。采集转换电路模块见图 4。

检测控制电路:由电源管理电路、电机控制电路、孵育控制电路、状态检测电路及工控板控制电路组成。电源管理电路用于实现直流-直流(DC-DC)电平转换,可满足不同功能模块或 IC 对电平幅度的要求。电机控制电路的电机驱动芯片采用两相步进电机驱动芯片(安森美 STK682-010-E 型),内部集成了细分、电流调节、互补金属氧化物半导体(CMOS)功率放大等电路,配合简单的外围电路即可实现高性能、多细分、大电流的驱动电路,具有低成本、低振动、小噪声、高速度的特点。孵育控制电路包含温度采集及加热控制两部分,硅胶加热片的温度采集传感器采用高精度的 PT1000 型,通过

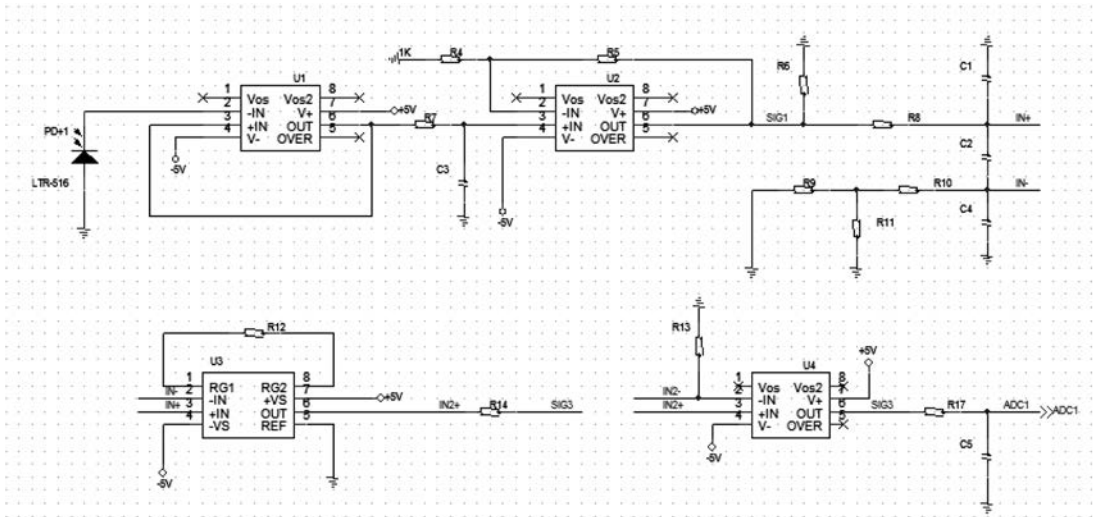


图 3 放大滤波电路

Fig. 3 Amplifying and filtering circuit

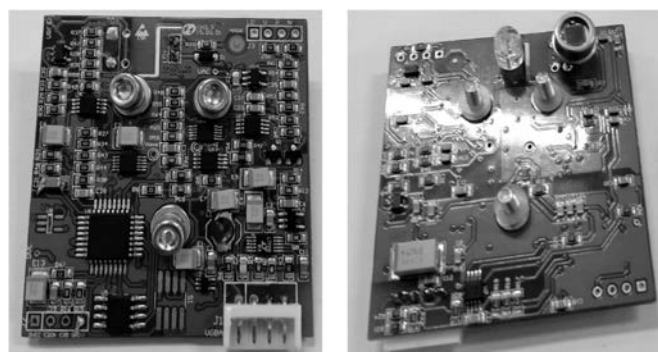


图4 采集转换电路模块实物

Fig. 4 The real object of the acquisition and conversion circuit module
比例-积分-微分(PID)控制算法实现对所需孵育温度的精准控制。状态检测电路主要用于检测试剂卡是否安放到位及通道检测完成情况。工控板控制电路主要用于保证设备通电或断电时工控板电脑的正常开关机,避免异常关机可能造成的系统崩溃或硬盘损坏。详见图5和图6。

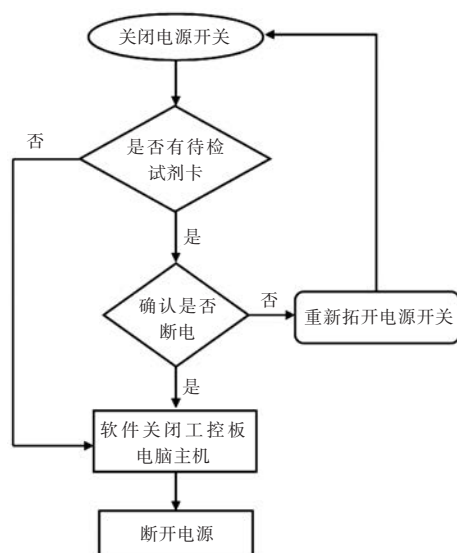


图5 关机控制流程

Fig. 5 Flow chart of shutdown control

1.3 工控板及显示屏

采用工控板及电容显示屏作为算法、人机交互界面及数据存储打印的载体。相比于商用主板,工控板在尺寸设计、稳定性、抗干扰、工作环境等方面更优。液晶屏采用12.1吋电容式触摸屏。目前大部分荧光免疫设备均配有1个数据ID卡,用于存储批次信息及校准曲线等参数。ID卡内部参数须根据每批试剂卡的情况进行更新,否则易导致检测结果不准确。同时,目前市面上设备ID卡存储方式采用EEPROM或FLASH存储,数据存在丢失或易被篡改等风险。故在工控板内置1个4G的模块接口,需要时,厂商或服务商可通过4G网络,从公司本部或服务商数据中心的服务端口,采用短信模式,先激活设备与数据中心的网络连接,然后通过TCP/IP

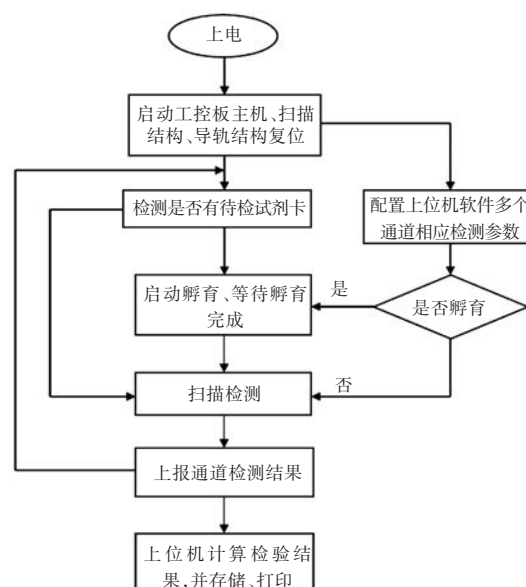


图6 检测控制电路的工作流程

Fig. 6 The working flow of detection control circuitry

模式,实现每批次参数的及时更新,操作更简便。

2 实践论证

将2%荧光纳米微球溶液进行不同比例稀释,分别滴加于测试卡的C线和T线上,检测1~16号通道的一致性^[12]。结果见表1。

表1 通道一致性测试结果

Tab. 1 Results of channel consistency test

通道	稀释 1.53 倍	未稀释	通道	稀释 1.53 倍	未稀释
1	1.534	0.989	9	1.536	0.990
2	1.538	0.991	10	1.537	0.990
3	1.542	1.005	11	1.542	1.003
4	1.538	0.992	12	1.538	0.993
5	1.541	1.002	13	1.540	1.001
6	1.541	0.998	14	1.541	1.007
7	1.544	0.993	15	1.543	1.005
8	1.534	0.988	16	1.542	1.006

通过计算,通道间的变异系数(CV)值多小于1%,通道一致性完全满足要求。通道1稀释1.53倍时的数据测试曲线见图7。通过曲线可看出,对采集信号的放大滤波、中值滤波预处理方法有效滤除了50 Hz工频干

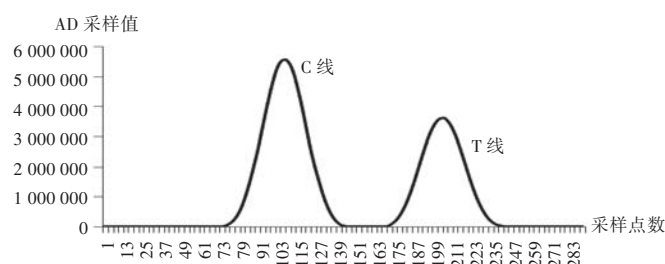


图7 数据测试曲线

Fig. 7 Profile of data test