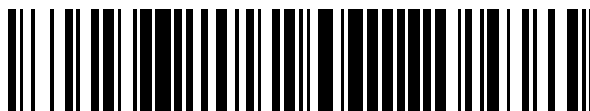


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 807**

51 Int. Cl.:

G01N 33/80 (2006.01)

G01N 33/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2015 E 15181213 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2990802**

54 Título: **Analizador de sangre y método de respaldo diagnóstico**

30 Prioridad:

28.08.2014 JP 2014173923

27.03.2015 JP 2015065590

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.11.2017

73 Titular/es:

**SYSMEX CORPORATION (100.0%)
5-1, Wakinohama-Kaigandori 1-chome, Chuo-ku,
Kobe-shi,
Hyogo 651-0073, JP**

72 Inventor/es:

**YAMADA, KAZUHIRO;
SASAKI, KAZUHIRO;
TABATA, SEIICHIRO y
YAMAMOTO, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 644 807 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Analizador de sangre y método de respaldo diagnóstico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un analizador de sangre, a un método de respaldo diagnóstico y a un programa informático para respaldar el diagnóstico de anemia usando una muestra de medición preparada a partir de sangre.

10 Antecedentes

El documento EP 1 574 839 A1 divulga un analizador de muestras que incluye una unidad de detección para irradiar una muestra biológica con luz y obtener información óptica; un procesador de clasificación de células para clasificar las células contenidas en la muestra biológica en grupos de células basándose en la información óptica; un procesador de obtención de información de luz dispersada para obtener información de luz dispersada en relación con una célula incluida en un grupo de células predeterminado; un procesador de cálculo para calcular un valor de componente correspondiente a una cantidad de componente contenido en la célula incluida en el grupo de células predeterminado basándose en la información de luz dispersada; y un dispositivo de salida para emitir el valor de componente calculado por los medios de cálculo.

La publicación "Fluorescence spectral classification of iron deficiency anemia and thalassemia", de Devanesan Sandhanasamy *et al*, "Journal of biomedical optics", SPIE-Sociedad Internacional para Ingeniería Óptica, US, vol. 19, n.º 2, 1 de febrero de 2014, página 27008, propone una técnica espectral para la clasificación entre talasemia y anemia ferropénica.

La anemia ferropénica (IDA, *iron-deficiency anemia*) y la talasemia se conocen como afecciones de anemia microcítica. Entre estas, la anemia ferropénica se dice que representa aproximadamente el 50% de las anemias.

Existen dispositivos de recuento de células sanguíneas que clasifican las células sanguíneas contenidas en la sangre extraída de un paciente, y cuentan el número de células sanguíneas de cada tipo. La publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 11-326315 divulga un método de diferenciación de talasemia y anemia ferropénica usando valores de medición de elementos de CBC, que son elementos de medición básicos en dispositivos de recuento de células sanguíneas.

Debido a que la anemia ferropénica tiene valores de prueba similares a los de la talasemia, es difícil mejorar la precisión de diferenciación de anemia ferropénica y talasemia mediante métodos de diferenciación que usan valores de medición de elementos de CBC. Por tanto, es deseable una mejora adicional de la precisión de diferenciación de anemia.

40 Sumario de la invención

El problema de la invención se soluciona mediante el contenido de las reivindicaciones independientes. Se divulgan realizaciones ventajosas en las reivindicaciones dependientes.

El analizador de sangre de un primer ejemplo está dotado de una unidad de fuente de luz, una unidad de detección de luz fluorescente y una unidad de procesamiento de información. La unidad de fuente de luz irradia luz sobre una muestra de medición preparada a partir de sangre. La unidad de detección de luz fluorescente detecta la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos en la muestra de medición que se ha irradiado mediante luz. La unidad de procesamiento de información obtiene la información de autofluorescencia relacionada con los glóbulos rojos que dan lugar a la autofluorescencia detectada por la unidad de detección de luz fluorescente, y realiza una determinación relacionada con anemia basándose en la información de autofluorescencia.

El método de respaldo diagnóstico de anemia ferropénica de un segundo ejemplo incluye irradiar luz sobre una muestra de medición preparada a partir de sangre, detectar la autofluorescencia de los glóbulos rojos en la muestra de medición irradiada, obtener información de autofluorescencia relacionada con los glóbulos rojos que dan lugar a la autofluorescencia detectada y realizar una determinación relacionada con anemia basándose en la información de autofluorescencia.

El programa informático de un tercer ejemplo es un programa informático que respalda un diagnóstico de anemia. El programa informático es un programa ejecutable por ordenador que realiza una etapa de obtención de información de autofluorescencia relacionada con los glóbulos rojos que producen autofluorescencia basándose en los resultados de detección de la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos en la muestra de medición cuando se irradia luz sobre una muestra de medición preparada a partir de sangre, y una etapa de realización de una determinación relacionada con anemia basándose en la información de autofluorescencia.

La presente invención puede mejorar la precisión de la determinación de anemia.

Breve descripción de los dibujos

- 5 la figura 1 es una vista esquemática que muestra la estructura del analizador de sangre de la primera realización;
- la figura 2 es un diagrama de bloques que muestra la estructura de la unidad de procesamiento de información;
- la figura 3 es un diagrama de flujo que muestra el flujo de la operación realizada por el analizador de sangre de la primera realización;
- 10 la figura 4 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia del proceso de preparación de muestra de medición;
- la figura 5 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia del proceso de análisis de muestra de medición de la primera realización;
- 15 la figura 6A es un diagrama de dispersión que muestra los resultados de medición de una muestra normal;
- la figura 6B es un diagrama de dispersión que muestra los resultados de medición de una muestra de sangre extraída de un paciente con anemia ferropénica;
- 20 la figura 6C es un diagrama de dispersión que muestra los resultados de medición de una muestra de sangre extraída de un paciente con talasemia α ;
- la figura 6D es un diagrama de dispersión que muestra los resultados de medición de una muestra de sangre extraída de un paciente con talasemia β ;
- 25 la figura 7 muestra la relación de las razones del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número total de glóbulos rojos, y la MCH en la muestra de sangre;
- 30 la figura 8 muestra la relación de las razones del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número total de glóbulos rojos, y la MCH en cada fase de la anemia ferropénica;
- la figura 9 muestra un ejemplo de visualización de resultados de análisis en la primera realización;
- 35 la figura 10 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia del proceso de análisis de datos de medición de una segunda realización;
- la figura 11 es un gráfico que muestra la relación de las razones del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número total de glóbulos rojos, y la fase de la anemia ferropénica;
- 40 la figura 12 muestra un ejemplo de visualización de resultados de análisis en la segunda realización;
- la figura 13 es una vista esquemática que muestra la estructura del analizador de sangre de una tercera realización;
- 45 la figura 14 es un diagrama de flujo que muestra el flujo de la operación realizada por la unidad de procesamiento de información de la tercera realización;
- la figura 15 es una vista esquemática que muestra la estructura del analizador de sangre de una cuarta realización;
- 50 la figura 16A es un diagrama de flujo que muestra el flujo de la operación realizada por el analizador de sangre de la primera realización;
- la figura 16B es un diagrama de flujo que muestra el flujo de la operación realizada por el analizador de sangre de la primera realización;
- 55 la figura 17 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia de un segundo proceso de preparación de muestra de medición;
- 60 la figura 18 es un gráfico que compara el resultado de la detección de autofluorescencia producida por los reticulocitos teñidos, y el resultado de la detección de autofluorescencia producida por los reticulocitos sin teñir;
- la figura 19 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia del segundo proceso de análisis de datos de medición de la cuarta realización;
- 65 la figura 20 muestra el intervalo de detección de reticulocitos en un espacio de coordenadas bidimensional de una primera intensidad de fluorescencia y una primera intensidad de luz con dispersión directa;

la figura 21 muestra la relación de las razones del número de reticulocitos que producen autofluorescencia en relación con el número total de reticulocitos, y la MCH en la muestra de sangre;

5 la figura 22 es un gráfico que muestra la relación de las razones del número de reticulocitos que producen autofluorescencia en relación con el número total de reticulocitos, y la fase de la anemia ferropénica;

la figura 23 muestra un ejemplo de visualización de resultados de análisis en la cuarta realización;

10 la figura 24 es un diagrama de flujo que muestra el flujo de la operación realizada por el analizador de sangre de una quinta realización;

la figura 25 es un diagrama de flujo que muestra la secuencia del proceso de análisis de datos de medición de la quinta realización; y

15 la figura 26 muestra un ejemplo de visualización de resultados de análisis en la quinta realización.

Realizaciones de la invención

20 Primera realización

En la primera realización, el analizador de sangre se describe en términos de detección de autofluorescencia a partir de los glóbulos rojos contenidos en una muestra de sangre, y realización de una determinación relacionada con anemia ferropénica y talasemia. El analizador de sangre detecta cada tipo de células sanguíneas contenidas en la sangre mediante un método de citometría de flujo, y cuenta las células sanguíneas detectadas.

Estructura del analizador de sangre

30 La estructura del analizador de sangre se describe haciendo referencia a la figura 1. El analizador de sangre 1 está dotado de una unidad de medición 2 y una unidad de procesamiento de información 3. La unidad de medición 2 recibe una muestra de sangre, prepara una muestra de medición a partir de la muestra de sangre, y mide ópticamente la muestra de medición. La unidad de procesamiento de información 3 procesa los datos de medición obtenidos mediante la medición realizada por la unidad de medición 2, y emite el resultado del análisis de muestra de sangre.

35 La unidad de medición 2 está dotada de una unidad de succión de muestra 4, una unidad de preparación de muestra 5, una unidad de detección óptica 6, una unidad de detección de HGB 7, un circuito de procesamiento de señal 81, un microordenador 82 y una interfaz de comunicación 83.

40 La unidad de succión de muestra 4 tiene un tubo de succión, y succiona la muestra de sangre contenida en un tubo de ensayo por medio del tubo de succión.

45 La unidad de preparación de muestra 5 tiene un tanque de reacción 53, y está conectada a recipientes de reactivo 51 y 52. El recipiente de reactivo 51 contiene líquido diluyente para diluir muestras de sangre. El recipiente de reactivo 52 contiene un agente hemolítico. La muestra de sangre succionada por la unidad de succión de muestra 4 y el líquido diluyente se mezclan en el tanque de reacción 53 para preparar una primera muestra de medición. La primera muestra de medición se usa en la medición de glóbulos rojos. La muestra de sangre succionada por la unidad de succión de muestra 4, el líquido diluyente y el agente hemolítico se mezclan en el tanque de reacción 53 para preparar una segunda muestra de medición. La segunda muestra de medición se usa en la medición de la concentración de hemoglobina.

50 La unidad de detección óptica 6 se usa en las mediciones de glóbulos rojos y autofluorescencia mediante un método de citometría de flujo. La unidad de detección óptica 6 está dotada de una celda de flujo 61, una fuente de luz 62, un detector de fluorescencia 63 y un detector de luz dispersada 64. A la celda de flujo 61 se le suministra la primera muestra de medición preparada por la unidad de preparación de muestra 5 y el líquido diluyente del recipiente de reactivo 51. La celda de flujo 61 forma un flujo en el que la primera muestra de medición está encapsulada en un líquido envolvente de líquido diluyente.

55 La fuente de luz 62 es una fuente de luz de semiconductor, que irradia la celda de flujo 61 con luz láser de color azul que tiene una longitud de onda de 405 nm.

60 El intervalo de longitud de onda de sensibilidad del detector de fluorescencia 63 es de 400 nm o mayor pero de no más de 1000 nm. El intervalo de longitud de onda de sensibilidad del detector de luz dispersada 64 es de 400 nm o mayor pero de no más de 1000 nm. Pueden usarse fotodiodos de avalancha como detector de fluorescencia 63 y detector de luz dispersada 64. El detector de fluorescencia 63 y el detector de luz dispersada 64 detectan la luz producida a partir de la primera muestra de medición cuando la luz irradia el flujo de la primera muestra de medición

en la celda de flujo 61. El detector de fluorescencia 63 y el detector de luz dispersada 64 emiten señales analógicas que representan la intensidad de la luz recibida. Las señales analógicas emitidas desde el detector de fluorescencia 63 se denominan "señales de luz fluorescente" y las señales analógicas emitidas desde el detector de luz dispersada 64 se denominan "señales de luz con dispersión directa".

5 La unidad de detección de HGB 7 se usa en la medición de la concentración de hemoglobina mediante un método de hemoglobina SLS. A la unidad de detección de HGB 7 se le suministra la segunda muestra de medición desde la unidad de preparación de muestra 5. La unidad de detección de HGB 7 irradia luz de una longitud de onda de 555 nm sobre la segunda muestra de medición contenida en la celda, y detecta la absorbancia mediante la segunda muestra de medición. La unidad de detección de HGB 7 emite señales analógicas que reflejan la absorbancia.

10 El circuito de procesamiento de señal 81 realiza el procesamiento de señal con las señales analógicas emitidas por el detector de fluorescencia 63, el detector de luz dispersada 64 y la unidad de detección de HGB 7. El circuito de procesamiento de señal 81 extrae el valor de pulso máximo contenido en la señal de luz fluorescente y la señal de luz con dispersión directa como parámetro característico. A continuación, el valor máximo de la señal de luz fluorescente se denomina "intensidad de fluorescencia" y el valor máximo de la señal de luz con dispersión directa se denomina "intensidad de luz con dispersión directa". El circuito de procesamiento de señal 81 convierte la intensidad de la señal emitida desde la unidad de detección de HGB 7 como el parámetro característico de concentración de hemoglobina.

15 El microordenador 82 controla la unidad de succión de muestra 4, la unidad de preparación de muestra 5, la unidad de detección de luz 6, la unidad de detección de HGB 7, la unidad de procesamiento de señal 81 y la interfaz de comunicación 83.

20 La interfaz de comunicación 83 está conectada a la unidad de procesamiento de información 3 a través de un cable de comunicación. La unidad de medición 2 realiza comunicación de datos con la unidad de procesamiento de información 3 a través de la interfaz de comunicación 83. La interfaz de comunicación 83 envía datos de medición que incluyen cada parámetro característico a la unidad de procesamiento de información 3 cuando se realiza una medición de muestra de sangre.

25 La estructura de la unidad de procesamiento de información 3 se describe haciendo referencia a la figura 2. La unidad de procesamiento de información 3 está configurada por un cuerpo principal 300, una unidad de entrada 309 y una unidad de visualización 310. El cuerpo principal 300 tiene una CPU 301 (unidad de procesamiento central), una ROM 302 (memoria de solo lectura), una RAM 303 (memoria de acceso aleatorio), un disco duro 304, un dispositivo de lectura 305, una interfaz de E/S 306 (entrada/salida), una interfaz de salida de imagen 307 y una interfaz de comunicación 308. En la presente realización, una visualización que muestra imágenes se usa como unidad de salida 310. Sin embargo, una impresora que imprime en papel o similar también puede usarse como unidad de salida 310.

30 La CPU 301 ejecuta un programa informático almacenado en la ROM 302 y un programa informático cargado en la RAM 303. La RAM 303 se usa al leer el programa informático grabado en la ROM 302 y en el disco duro 304. La RAM 303 también se usa como área de trabajo de la CPU 301 cuando la CPU 301 ejecuta los programas informáticos.

35 Se instala un programa informático para analizar datos de medición recibidos de la unidad de medición 2 y emitir resultados de análisis en el disco duro 304.

40 El dispositivo de lectura 305 está configurado por una unidad de disco flexible, una unidad de CD-ROM, una unidad de DVD-ROM o similar, y es capaz de leer programas informáticos o datos grabados en un medio de grabación portátil 321. Un programa informático 320 que habilita que funcione un ordenador como unidad de procesamiento de información 3 está almacenado en el medio de grabación portátil 321. El programa informático 320 se lee del medio de grabación portátil 321 y se instala en el disco duro 304.

45 La unidad de entrada 309 está conectada a la interfaz de E/S 306. La unidad de salida 310 está conectada a la interfaz de salida de imagen 307. La interfaz de comunicación 308 está conectada a la interfaz de comunicación 83 de la unidad de medición 2.

Funcionamiento del analizador de sangre

50 El funcionamiento del analizador de sangre 1 se describe haciendo referencia a la figura 3.

55 En la etapa S101, la CPU 301 de la unidad de procesamiento de información 3 recibe en primer lugar la instrucción de ejecutar una medición del usuario a través de la unidad de entrada 309. Cuando se recibe la instrucción de ejecutar una medición, la CPU 301 envía datos de instrucción de iniciar la medición a la unidad de medición 2 en la etapa S102. En la etapa S103, la unidad de medición 2 recibe los datos de instrucción. El microordenador 82 ejecuta un proceso de preparación de muestra de medición en la etapa S104, ejecuta un proceso de medición de RBC en la

etapa S105 y ejecuta un proceso de medición de HGB en la etapa S106.

El proceso de preparación de muestra de medición se describe haciendo referencia a la figura 4. En la etapa S201, el microordenador 82 controla la unidad de succión de muestra 4 para succionar una cantidad predeterminada de muestra de sangre de un tubo de ensayo, y suministrar los 5 μl de la muestra al tanque de reacción 53. Después, el microordenador 82 controla la unidad de preparación de muestra 5 y suministra 1020 μl de líquido diluyente del recipiente de reactivo 51 al tanque de reacción 53 en la etapa S202.

El tanque de reacción 53 se calienta hasta una temperatura predeterminada mediante un calentador, y la mezcla en el tanque de reacción 53 se mezcla en la etapa S203 mientras que está en un estado calentado. La primera muestra de medición se prepara en el tanque de reacción 53 a través de las operaciones de las etapas S201 a S203. Es decir, la unidad de preparación de muestra 5 prepara la primera muestra de medición sin hemólisis ni tinción. En la etapa S204, la primera muestra de medición se extrae del tanque de reacción 53 y se suministra a la unidad de detección óptica 6.

En la etapa S205, el microordenador 82 controla la unidad de succión de muestra 4 para suministrar 3 μl de la muestra del tanque de reacción 53. En la etapa S206, el microordenador 82 después controla la unidad de preparación de muestra 5 para suministrar 997 μl de líquido diluyente del recipiente de reactivo 51 al tanque de reacción 53, y suministra 500 μl de agente hemolítico del recipiente de reactivo 52 al tanque de reacción 53.

En la etapa S207, se mezcla la mezcla en el tanque de reacción 53. La segunda muestra de medición se prepara en el tanque de reacción 53 a través de las operaciones de las etapas S205 a S207. Es decir, la unidad de preparación de muestra 5 prepara la segunda muestra de medición realizando hemólisis sin tinción. En la etapa S208, la segunda muestra de medición se extrae del tanque de reacción 53 y se suministra a la unidad de detección de HGB 7.

Cuando finaliza el proceso de la etapa S208, el microordenador 82 retorna el proceso a la rutina principal.

Se hace referencia de nuevo a la figura 3. En el proceso de medición de RBC, la primera muestra de medición se mide por la unidad de detección óptica 6. La primera muestra de medición junto con un fluido envolvente se suministra a la celda de flujo 61. La unidad de fuente de luz 62 irradia luz sobre el flujo de la primera muestra de medición en la celda de flujo 61.

Cuando la primera muestra de medición fluye a través de la celda de flujo 61, los glóbulos rojos atraviesan secuencialmente la celda de flujo 61. Aunque hay una pequeña cantidad de protoporfina presente en los glóbulos rojos de las personas sanas, una gran cantidad de protoporfina está presente en los glóbulos rojos de pacientes con anemia ferropénica. Se produce autofluorescencia cuando los glóbulos rojos que contiene una gran cantidad de protoporfina se irradian mediante luz láser de color violeta azulado. Puesto que la autofluorescencia tiene una longitud de onda de 600 nm o mayor pero de no más de 700 nm, la autofluorescencia producida por cada glóbulo rojo puede detectarse individualmente mediante el detector de fluorescencia 63. Por otra parte, la autofluorescencia está prácticamente ausente cuando se irradian glóbulos rojos con una pequeña cantidad de protoporfina mediante luz láser de color azul. Por tanto, no se detecta autofluorescencia debido al bajo nivel de luz recibida por el detector de fluorescencia 63.

Cada vez que se irradia el glóbulo rojo mediante luz, se produce luz dispersada a partir del glóbulo rojo. La luz dispersada producida a partir del glóbulo rojo tiene una longitud de onda de 450 nm y se detecta por el detector de luz dispersada 64.

El detector de fluorescencia 63 y el detector de luz dispersada 64 emiten señales eléctricas correspondientes al nivel de la luz recibida como señales de luz fluorescente y señales de luz con dispersión directa. El circuito de procesamiento de señal 81 extrae la intensidad de fluorescencia de las señales de luz fluorescente, y extrae la intensidad de luz con dispersión directa de las señales de luz con dispersión directa.

El proceso de medición de RBC se ejecuta durante un tiempo predeterminado.

En el proceso de medición de HGB, la segunda muestra de medición se mide por la unidad de detección de HGB 7. La segunda muestra de medición se suministra a la unidad de detección de HGB 7. La unidad de detección de HGB 7 irradia luz a una longitud de onda de 555 nm en la segunda muestra de medición en la celda, detecta la absorbancia, y emite señales analógicas a la unidad de procesamiento de señal 81. La unidad de procesamiento de señal 81 convierte la señal de salida desde la unidad de detección de HGB 7 en una concentración de hemoglobina.

Después del proceso de medición de HGB, el microordenador 82 envía los datos de medición que contienen cada parámetro característico a la unidad de procesamiento de información 3 en la etapa S107 y finaliza el proceso.

Cuando la unidad de procesamiento de información 3 recibe los datos de medición en la etapa S108, la CPU 301

ejecuta el proceso de análisis de datos de medición para generar datos de análisis de muestra de sangre y almacena los resultados de análisis en el disco duro 304 en la etapa S109.

5 El proceso de análisis de datos de medición se describe haciendo referencia a la figura 5. Cuando se inicia el proceso de análisis de datos de medición, la CPU 301 establece en primer lugar un primer indicador que representa la posibilidad de anemia microcítica, un segundo indicador que representa la posibilidad de anemia ferropénica, y un tercer indicador que representa la posibilidad de talasemia beta a valores iniciales de cero [0] en la etapa S301. El primer indicador, el segundo indicador y tercer indicador se establecen en una zona específica de la RAM 303. Cuando el primer indicador se establece en [0], el indicador indica una baja posibilidad de anemia microcítica; cuando el primer indicador se establece en [1], el indicador indica una alta posibilidad de anemia microcítica. Cuando el segundo indicador se establece en [0], el indicador indica una baja posibilidad de anemia ferropénica; cuando el segundo indicador se establece en [1], el indicador indica una alta posibilidad de anemia ferropénica. Cuando el tercer indicador se establece en [0], el indicador indica una baja posibilidad de talasemia beta; cuando el tercer indicador se establece en [1], el indicador indica una alta posibilidad de talasemia beta.

15 La CPU 301 cuenta los glóbulos rojos en la etapa S302. En el analizador de sangre 1, se aplica una tensión a la muestra de medición que fluye a través de la celda de flujo envolvente, y los glóbulos rojos se detectan mediante un método de detección de CC de flujo envolvente que mide las células sanguíneas captando los cambios de tensión a medida que las células sanguíneas atraviesan la celda de flujo envolvente. Los datos de medición incluyen datos de detección de glóbulos rojos. En la etapa S302, la CPU 301 cuenta los glóbulos rojos basándose en los datos de detección de glóbulos rojos.

25 Los glóbulos rojos también pueden contarse usando la intensidad de luz con dispersión directa incluida en los datos de medición en lugar del método de CC de flujo envolvente. Los glóbulos rojos tienen un diámetro de aproximadamente 7 u 8 μm . La intensidad de luz con dispersión directa es un parámetro característico que refleja el tamaño de la célula sanguínea, y la intensidad de luz con dispersión directa de glóbulos rojos son valores dentro de un intervalo predeterminado. Por consiguiente, las partículas que tienen una intensidad de luz con dispersión directa dentro del intervalo predeterminado dentro del que aparecen los glóbulos rojos se designan como glóbulos rojos, y también se cuentan como glóbulos rojos. Los glóbulos rojos también se detectan usando la anchura de impulso de luz con dispersión directa, o área de impulso en lugar de la intensidad de luz con dispersión directa. Los glóbulos rojos también pueden detectarse detectando la intensidad de luz con dispersión lateral y usando el valor máximo del impulso, la anchura de impulso o el área de impulso de la luz con dispersión lateral.

35 La CPU 301 calcula después la hemoglobina corpuscular media (denominada "MCH" a continuación) a partir del recuento de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina en la etapa S303. La MCH está definida por la siguiente ecuación. Siempre que el RGB sea el recuento de glóbulos rojos, y HGB sea la concentración de hemoglobina.

[Ec. 1]

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{HGB (g/dL)}}{\text{RBC } (\times 10^4 / \mu\text{L})} \times 1000$$

40 La CPU 301 compara la MCH con un valor umbral predeterminado y determina la posibilidad de anemia microcítica en la etapa S304. La MCH refleja la cantidad de hemoglobina en la muestra de sangre. Una muestra con anemia microcítica tiene un bajo valor de MCH en comparación con una muestra normal. Es decir, la CPU 301 determina una alta posibilidad de anemia microcítica cuando la MCH está en o por debajo del valor umbral. Por otra parte, la CPU 301 determina una baja posibilidad de anemia microcítica cuando la MCH es mayor que el valor umbral.

45 Cuando la MCH está en o por debajo del valor umbral, la CPU 301 establece el primer indicador en [1] en la etapa S305. Cuando la MCH es mayor que el valor umbral, la CPU 301 finaliza el proceso de análisis de datos de medición y retorna el proceso a la rutina principal.

50 En la etapa S306, la CPU 301 extrae las partículas para las que la intensidad de fluorescencia es mayor que un valor umbral predeterminado del grupo de partículas designadas como glóbulos rojos, como los glóbulos rojos que producen autofluorescencia (denominados "glóbulos rojos con autofluorescencia" a continuación), y cuenta los glóbulos rojos con autofluorescencia. Es decir, la CPU 301 identifica los glóbulos rojos con autofluorescencia individuales mediante la intensidad detectada de la autofluorescencia, y cuenta los glóbulos rojos con autofluorescencia. El número de glóbulos rojos con autofluorescencia se denomina "el recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia" a continuación. El valor de la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos de un paciente con anemia ferropénica se detecta como un valor alto en comparación con la autofluorescencia producida

por los glóbulos rojos de una persona que no tiene anemia ferropénica. En la presente realización, la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos de una persona que no tiene anemia ferropénica no puede detectarse porque está oculta por el ruido. En la presente realización, los glóbulos rojos que tienen autofluorescencia detectada por encima del valor umbral se designan como glóbulos rojos con autofluorescencia, y los glóbulos rojos que no tiene autofluorescencia detectada por encima del valor umbral se definen como glóbulos rojos sin autofluorescencia.

En la etapa S307, la CPU 301 calcula la razón del número de glóbulos rojos con autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos (denominada “razón de autofluorescencia” a continuación) como información de autofluorescencia, y en la etapa S308 compara la razón de autofluorescencia con un primer valor umbral predeterminado, después determina la posibilidad de anemia ferropénica. La razón de autofluorescencia es información obtenida detectando individualmente la fluorescencia producida por cada glóbulo rojo.

En las figuras 6A a 6D, el eje vertical representa la intensidad de luz con dispersión directa, y el eje horizontal representa la intensidad de luz fluorescente. En las figuras 6A a 6D, las partículas que aparecen en la zona 400 se designan como glóbulos rojos, y las partículas que aparecen en la zona 410 se designan como glóbulos rojos con autofluorescencia. En los resultados de medición de una muestra normal, es decir, resultados de medición de muestras de sangre extraídas de personas sanas, la mayor parte de las partículas no aparecen en la zona 410, tal como se muestra en la figura 6A. Es decir, apenas se detectan partículas designadas como glóbulos rojos con autofluorescencia. Por otra parte, en los resultados de medición de muestras de sangre extraídas de pacientes con anemia ferropénica (denominadas “muestras de sangre con anemia ferropénica” a continuación), aparecen muchas de las partículas en la zona 410, tal como se muestra en la figura 6B. Es decir, aparece un gran número de partículas designadas como glóbulos rojos con autofluorescencia.

La talasemia se clasifica como anemia microcítica similar a la anemia ferropénica, y puesto que los valores de examen de síntomas y los elementos de CBC son similares a los de la anemia ferropénica, es clínicamente importante para diferenciar la talasemia al determinar la posibilidad de anemia ferropénica. En los resultados de medición de muestras de sangre extraídas de pacientes con talasemia (denominada “muestra con talasemia” a continuación), apenas aparecen partículas en la zona 410, tal como se muestra en las figuras 6C y 6D. Es decir, apenas se detectan partículas designadas como glóbulos rojos con autofluorescencia.

Se hace referencia a la figura 7. En la figura 7, el eje vertical representa la razón de autofluorescencia y el eje horizontal representa la MCH. Cada punto en la figura 7 representa una muestra de sangre. La zona 420 en la figura 7 es el intervalo de alta posibilidad de anemia microcítica. La mayor parte de muestras de sangre con anemia ferropénica y muestras de sangre con talasemia aparecen en la zona 420. Entre las muestras de sangre en la zona 420, las muestras de sangre con anemia ferropénica tienen una razón de autofluorescencia mayor que las muestras de sangre con talasemia, y la mayor parte de muestras de sangre con anemia microcítica que tienen una razón de autofluorescencia igual a o mayor del 1% son muestras de sangre con anemia ferropénica. La mayor parte de muestras normales tienen una razón de autofluorescencia menor del 1%. A partir de lo anterior se entiende que la anemia ferropénica puede diferenciarse de muestras normales y con talasemia usando el valor de la razón de autofluorescencia o el número de glóbulos rojos con autofluorescencia.

Se hace referencia a la figura 8. En la figura 8, el eje vertical representa la razón de autofluorescencia y el eje horizontal representa la MCH. Cada punto en la figura 8 representa una muestra de sangre. En la figura 8, se muestran muestras normales y muestras con anemia ferropénica de fase 1 a fase 3 cambiando el tipo de punto. Las fases de anemia ferropénica se describen a continuación. La fase 1 es anemia ferropénica ligera. Cuando los valores de examen de ferritina entre los datos de examen bioquímico son menores que el intervalo normal, y los valores de examen de CRP, ZnPP, sTfR, TfS de elementos de examen bioquímico y la MCH y la concentración de hemoglobina entre elementos de hemograma están dentro del intervalo normal corresponde a la fase 1. La fase 2 es anemia ferropénica moderada. Cuando los valores de examen de ferritina son menores que los valores normales, los valores de examen de CRP están dentro del intervalo normal, los valores de examen de ZnPP y sTfR son mayores que el intervalo normal, el valor de examen de TfS es menor que el intervalo normal, y los valores de examen de MCH y la concentración de hemoglobina están dentro del intervalo normal corresponde a la fase 2. La fase 3 es anemia ferropénica grave. Cuando los valores de examen de ferritina son menores que los valores normales, los valores de examen de CRP están dentro del intervalo normal, los valores de examen de ZnPP y sTfR son mayores que el intervalo normal, el valor de examen de TfS es menor que el intervalo normal, y cualquier valor de examen de CBC incluyendo la MCH y la concentración de hemoglobina están fuera del intervalo normal corresponde a la fase 3.

En la figura 8, las muestras normales tienen una razón de autofluorescencia del 0,1% o mayor pero de no más del 1%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo de 25 o mayor pero de no más de 35. Las muestras de fase 1 se distribuyen aproximadamente en el mismo intervalo que las muestras normales. Las muestras de fase 2 tienen una razón de autofluorescencia del 1% o mayor pero de no más del 10%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo de 22 o mayor pero de no más de 32. Las muestras de fase 3 tienen una razón de autofluorescencia del 3% o mayor pero de no más del 100%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo de 15 o mayor pero de no más de 30. A partir de la figura 8, al menos muestras con anemia ferropénica de

fase 3 pueden diferenciarse de muestras normales si el primer valor umbral se establece a partir del 3% o mayor pero de no más de aproximadamente el 10%.

5 Se hace referencia de nuevo a la figura 7. Entre las muestras con talasemia, las muestras con talasemia beta tienen una razón de autofluorescencia particularmente pequeña. Por consiguiente, entre las muestras que tienen una alta posibilidad de anemia microcítica, pueden determinarse las muestras con una razón de autofluorescencia pequeña tienen una alta posibilidad de talasemia beta.

10 Se hace referencia de nuevo a la figura 5. Cuando la razón de autofluorescencia es igual a o mayor que el primer valor umbral, la CPU 301 establece el segundo indicador en [1] en la etapa S309, finaliza el proceso de análisis de datos de medición, y retorna el proceso a la rutina principal. Cuando la razón de autofluorescencia es menor que el primer valor umbral, la CPU 301 compara la razón de autofluorescencia con un segundo valor umbral predeterminado y determina la posibilidad de talasemia beta en la etapa S310. El segundo valor umbral es más pequeño que el primer valor umbral. Cuando la razón de autofluorescencia es menor que el segundo valor umbral, la CPU 301 establece el tercer indicador en [1] en la etapa S311, finaliza el proceso de análisis de datos de medición, y retorna el proceso a la rutina principal. Cuando la razón de autofluorescencia es igual a o mayor que el segundo valor umbral, la CPU 301 finaliza el proceso de análisis de datos de medición y retorna el proceso a la rutina principal.

20 Cuando la razón de autofluorescencia es menor que el segundo valor umbral, también es posible determinar una alta posibilidad de talasemia que incluye talasemia alfa y talasemia beta. Cuando la razón de autofluorescencia es menor que el primer valor umbral, también es posible determinar una alta posibilidad de talasemia sin usar el segundo valor umbral. En un espacio de coordenadas bidimensional en el que un eje de coordenadas se designa para la razón de autofluorescencia y el otro eje de coordenadas se designa para la MCH, el área 430 de determinación de talasemia beta está estipulada tal como se muestra en la figura 7, y es posible determinar una alta posibilidad de talasemia beta cuando la razón de autofluorescencia y la MCH entran en el área 430 de determinación.

30 Una configuración también puede usar la razón de autofluorescencia para determinar anemia ferropénica sin realizar una determinación relacionada con talasemia. Una configuración también puede usar la razón de autofluorescencia para determinar talasemia sin realizar una determinación relacionada con anemia ferropénica.

35 En el proceso de análisis de datos de medición, se determina el recuento de glóbulos blancos (WBC), el recuento de plaquetas (PLT), el valor de hematocrito (HCT), el volumen corpuscular medio (MCV), la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC), el recuento de neutrófilos (NEUT), el recuento de linfocitos (LYMPH), el recuento de eosinófilos (EO), el recuento de monocitos (MONO), el recuento de reticulocitos (RET) y similares.

40 Se hace referencia de nuevo a la figura 3. En la etapa S110, la CPU 301 visualiza los resultados de análisis en la unidad de salida 310, y finaliza el proceso. Los resultados de análisis incluyen el recuento de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina, la MCH, el recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia y la razón de autofluorescencia de cada resultado de medición, e información de referencia para el diagnóstico. Cuando el primer indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de anemia microcítica. Cuando el segundo indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de anemia ferropénica. Cuando el tercer indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de talasemia beta.

50 Los resultados de análisis visualizados se describen a continuación haciendo referencia a la figura 9. Una pantalla 500 de resultados de análisis se visualiza en la unidad de salida 310. La pantalla 500 de resultados de análisis tiene una zona 510 de visualización de información de muestra, una zona 520 de visualización de información de paciente, una zona 530 de visualización de resultados de medición y una zona 540 de visualización de información de referencia. La zona 530 de visualización de resultados de medición tiene una zona 531 de visualización de elemento de CBC y una zona 532 de visualización de elemento con autofluorescencia.

55 La zona 510 de visualización de información de muestra visualiza información de muestra basándose en los resultados de análisis mostrados en la pantalla 500 de resultados de análisis. La información del paciente del que se extrajo la muestra se visualiza en la zona 520 de visualización de información de paciente.

60 Se visualizan valores de medición de cada elemento obtenidos mediante el proceso de análisis de datos de medición en la zona 530 de visualización de resultados de medición. Valores de medición de elementos de medición básicos en el análisis de células sanguíneas se visualizan en la zona 531 de visualización de elemento de CBC. Los valores de medición visualizados en la zona 531 de visualización de elemento de CBC incluyen valores de glóbulos rojos (RBC), concentración de hemoglobina (HGB) y de medición de MCH. Valores de medición de elementos de medición relacionados con autofluorescencia se visualizan en la zona 532 de visualización de elementos con autofluorescencia. Los valores de medición visualizados en la zona 532 de visualización de elementos con autofluorescencia incluyen recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia (AF-RBC), y razón de autofluorescencia (AF).

Se visualiza información de referencia por el usuario en la zona 540 de visualización de información de referencia cuando se obtienen resultados de los que debe informarse al usuario para la consideración de una anomalía de muestra a través del proceso de análisis de datos de medición. En el proceso de análisis de datos de medición, cuando el primer indicador se establece en [1], la información de mensaje [¿Anemia microcítica?] que indica una alta posibilidad de anemia microcítica se visualiza en la zona 540 de visualización de información de referencia. En el proceso de análisis de datos de medición, cuando el segundo indicador se establece en [1], la información de mensaje [¿Anemia ferropénica?] que indica una alta posibilidad de anemia ferropénica se visualiza en la zona 540 de visualización de información de referencia. En el proceso de análisis de datos de medición, cuando el tercer indicador se establece en [1], la información de mensaje [¿Talasemia beta?] que indica una alta posibilidad de talasemia beta se visualiza en la zona 540 de visualización de información de referencia.

Se obtienen los siguientes efectos por el analizador de sangre 1 configurado tal como se describió anteriormente. Cuando luz láser de color azul irradia los glóbulos rojos, se detecta autofluorescencia de los glóbulos rojos que tienen un gran contenido de protoporfina, y no se detecta autofluorescencia a partir de los glóbulos rojos que tienen un ligero contenido de protoporfina. Se detecta autofluorescencia a partir de los glóbulos rojos de muestras con anemia ferropénica prácticamente sin detección de autofluorescencia a partir de los glóbulos rojos de muestras normales y muestras con talasemia. Por consiguiente, es posible determinar una alta posibilidad de anemia ferropénica en lugar de talasemia mediante la detección de autofluorescencia. Cuando se ha determinado una alta posibilidad de anemia ferropénica, se emite información que indica una alta posibilidad de anemia ferropénica. Información que indica una alta posibilidad de anemia ferropénica es información que es clínicamente útil y se proporciona por tanto al usuario.

Entre las muestras que tienen una alta posibilidad de anemia microcítica, las muestras prácticamente sin autofluorescencia detectada a partir de los glóbulos rojos tienen una alta posibilidad de talasemia beta. Por tanto, puede determinarse una alta posibilidad de talasemia beta usando la razón de autofluorescencia. Cuando se ha determinado una alta posibilidad de talasemia beta, se emite información que indica una alta posibilidad de talasemia beta. Información que indica una alta posibilidad de talasemia beta es información que es clínicamente útil y se proporciona por tanto al usuario.

El analizador de sangre 1 realiza una determinación con respecto a anemia microcítica, y no solo a anemia ferropénica y a talasemia beta. El analizador de sangre 1 puede proporcionar al usuario información que le ayuda en el diagnóstico de anemia muy leve emitiendo resultados de determinación relacionados con anemia microcítica, y resultados de determinación relacionados con anemia ferropénica o talasemia beta.

Pruebas de evaluación

Los presentes inventores prepararon un aparato de evaluación de configuración idéntica a la del analizador de sangre de la primera realización, y realizaron pruebas de evaluación. En las pruebas de evaluación, se midieron 71 muestras normales, 67 muestras con anemia ferropénica, 26 muestras con talasemia alfa y 30 muestras con talasemia beta usando el aparato de evaluación, y se diferenciaron la anemia ferropénica y la talasemia. Para la comparación, se sometieron las muestras anteriores a métodos de diferenciación de Green y King, de England y Fraser, y de Mentzer, y se diferenciaron la anemia ferropénica y la talasemia. Remítase al documento de patente 1 con respecto a estos métodos de diferenciación.

Los resultados de diferenciación del aparato de evaluación y los resultados de diferenciación de los otros métodos de diferenciación se sometieron a análisis ROC. Los resultados de análisis ROC se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 1

Método de diferenciación	AUC
Dispositivo de evaluación	0,950
Green y King	0,892
England y Fraser	0,874
Mentzer	0,841

El AUC (área bajo la curva) indica un alto rendimiento de diferenciación que se aproxima a 1. A partir del análisis ROC, puede entenderse que se obtuvieron resultados de diferenciación excelentes por el aparato de evaluación en comparación con los métodos de diferenciación generalmente recomendados.

Segunda realización

En la segunda realización, se describe un analizador de sangre configurado para monitorizar el estado de anemia ferropénica de un paciente.

Estructura del analizador de sangre

5 La estructura del analizador de sangre de la segunda realización es idéntica a la estructura del analizador de sangre de la primera realización, los elementos estructurales similares se indican con números de referencia similares, y se omite su descripción.

Funcionamiento del analizador de sangre

10 El funcionamiento del analizador de sangre de la segunda realización es idéntico al funcionamiento del analizador de sangre de la primera realización con la excepción del proceso de análisis de datos de medición y la visualización de los resultados de análisis. En la segunda realización, se describen el proceso de análisis de datos de medición y la visualización de los resultados de análisis y se omiten las descripciones de otras operaciones.

15 Se hace referencia a la figura 10. Cuando se inicia el proceso de análisis de datos de medición, la CPU 301 cuenta en primer lugar los glóbulos rojos en la etapa S401 usando los datos de detección de glóbulos rojos obtenidos mediante el método de CC de flujo envolvente.

20 La CPU 301 calcula después la MCH a partir del recuento de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina en la etapa S402.

25 En la etapa S403, la CPU 301 extrae las partículas para las que la intensidad de autofluorescencia es igual a o mayor que un valor umbral predeterminado del grupo de partículas designadas como glóbulos rojos, como los glóbulos rojos con autofluorescencia, y cuenta los glóbulos rojos con autofluorescencia.

La CPU 301 calcula la razón de autofluorescencia en la etapa S404. Cuando finaliza el proceso de la etapa S404, la CPU 301 finaliza el proceso de análisis de datos de medición y retorna el proceso a la rutina principal.

30 El valor de la razón de autofluorescencia se describe haciendo referencia a la figura 11. En la figura 11, el eje horizontal representa la fase de la anemia ferropénica y el eje vertical representa la razón de autofluorescencia. La razón de autofluorescencia aumenta a medida que el grado de anemia ferropénica se vuelve más grave, y la razón de autofluorescencia disminuye a medida que el grado de anemia ferropénica se modera. Por consiguiente, el grado de anemia ferropénica puede estimarse mediante el valor de la razón de autofluorescencia.

35 Los resultados de análisis obtenidos mediante el proceso de análisis de datos de medición se visualizan en la unidad de salida 310. Los resultados de análisis visualizados se describen a continuación haciendo referencia a la figura 12. La CPU 301 visualiza un gráfico de series temporales de la razón de autofluorescencia medida en varios días para el mismo paciente como resultados de análisis. En la figura 12, el eje horizontal representa la fecha y el eje vertical representa la razón de autofluorescencia. Los resultados de análisis para un paciente que recibe tratamiento para anemia ferropénica se muestran en la figura 12.

45 En el ejemplo de la figura 12, la razón de autofluorescencia disminuye a lo largo del tiempo. La línea discontinua en la figura 12 es el valor de referencia de la determinación relacionada con anemia ferropénica. El usuario puede determinar una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la razón de autofluorescencia está por encima del valor de referencia, y determinar una baja posibilidad de anemia ferropénica cuando la razón de autofluorescencia está por debajo del valor de referencia. En el ejemplo mostrado en la figura 12, la razón de autofluorescencia disminuye a lo largo del tiempo desde una posición por encima del valor de referencia, y en última instancia la razón de autofluorescencia se sitúa cerca del valor de referencia, lo que indica que la anemia ferropénica está mejorando.

50 En el analizador de sangre de la segunda realización, el usuario puede monitorizar el estado de la anemia ferropénica extrayendo continuamente muestras de sangre del mismo paciente y midiendo las muestras de sangre respectivas por medio de la configuración descrita anteriormente.

55 Un único analizador de sangre puede realizar no solo la función de monitorización del estado de anemia ferropénica usando un método de citometría de flujo, sino también realizar la función de realizar una determinación con respecto a anemia usando el método de citometría de flujo tal como se describió en la primera realización.

Tercera realización

60 En la tercera realización, el analizador de sangre descrito amplía y obtiene imágenes de una muestra de frotis de sangre de la que se prepara un frotis sobre un portaobjetos de vidrio por medio de un microscopio, y detecta células sanguíneas basándose en la imagen de las células sanguíneas.

Estructura del analizador de sangre

65 La estructura del analizador de sangre se describe haciendo referencia a la figura 13. El analizador de sangre 600

está dotado de una unidad de medición 610 y una unidad de procesamiento de información 620. La unidad de medición 610 es capaz de obtener imágenes de células sanguíneas en una muestra de frotis, y la unidad de procesamiento de información 620 es capaz de procesar la imagen obtenida y detectar células sanguíneas. Un dispositivo de preparación de muestra de frotis 700 está conectado a la unidad de medición 610.

5 El dispositivo de preparación de muestra de frotis 700 succiona una muestra de sangre de un tubo de ensayo, diluye la muestra de sangre para preparar una muestra de medición, valora la muestra de medición sobre un portaobjetos de vidrio, y extiende de manera fina la muestra de medición para preparar una muestra de frotis 710. El dispositivo de preparación de muestra de frotis 700 suministra la muestra de frotis 710 preparada a la unidad de medición 610.

10 La unidad de medición 610 está dotada de una parte de fuente de luz 611, una parte de filtro 612, una platina 613, una parte de lente 614, una cámara 615 que es un detector de luz fluorescente, una memoria 616, una interfaz de comunicación 617 y un microordenador 618.

15 La parte de fuente de luz 611 es capaz de irradiar luz de múltiples longitudes de onda tal como luz blanca. La parte de filtro 612 tiene una pluralidad de filtros de banda estrecha. Los filtros de banda estrecha incluyen un primer filtro 631 con una longitud de onda central de 405 nm, y un segundo filtro 632 con una longitud de onda central de 640 nm. La parte de filtro 612 selecciona el primer filtro 631 y el segundo filtro 632. El filtro de banda estrecha seleccionado transmite la luz emitida desde la parte de fuente de luz 611.

20 La platina 613 soporta la muestra de frotis 710 transportada desde el dispositivo de preparación de muestra de frotis 700. La luz transmitida por el filtro de banda estrecha irradia la muestra de frotis 710 soportada sobre la platina 613.

25 La parte de lente 614 amplía la imagen de la muestra de frotis 710. La cámara 615 recibe la luz de transmisión de la muestra de frotis 710 a través de la parte de lente 614, y produce una imagen a color. La memoria 616 graba la imagen producida por la cámara 615.

30 La interfaz de comunicación 617 está conectada a la unidad de procesamiento de información 620 a través de un cable de comunicación. La interfaz de comunicación 617 es capaz de enviar la imagen grabada en la memoria 616 a la unidad de procesamiento de información 620.

El microordenador 618 controla la parte de fuente de luz 611, la parte de filtro 612, la platina 613, la parte de lente 614, la cámara 615, la memoria 616 y la interfaz de comunicación 617.

35 La unidad de procesamiento de información 620 es un ordenador, y está configurada por una CPU, una ROM, una RAM, un disco duro, una unidad de entrada, una unidad de visualización y una interfaz de comunicación. Un programa informático configurado para procesar la imagen producida por la cámara 615 está instalado en el disco duro.

40 Funcionamiento del analizador de sangre

45 El dispositivo de preparación de muestra de frotis 700 prepara una muestra de frotis 710 y suministra la muestra de frotis 710 a la unidad de medición 2. En la unidad de medición 2, la platina 613 soporta la muestra de frotis 710. La parte de fuente de luz 611 irradia luz hacia la muestra de frotis 710, la parte de filtro 612 selecciona el primer filtro 631, y posteriormente selecciona el segundo filtro 632. Cuando la luz emitida desde la parte de fuente de luz 611 atraviesa el primer filtro 631, la muestra de frotis 710 se irradia mediante luz de color azul. Cuando la luz emitida desde la parte de fuente de luz 611 atraviesa el segundo filtro 632, la muestra de frotis 710 se irradia mediante luz de color rojo.

50 Una parte de fuente de luz que irradia luz que tiene una longitud de onda central de 405 nm y una parte de fuente de luz que irradia luz que tiene una longitud de onda central de 640 nm también pueden proporcionarse para irradiar luz sobre la muestra de frotis 710 cambiando la fuente de luz en lugar de la configuración de cambiar el filtro que transmite luz de múltiples longitudes de onda.

55 La cámara 615 produce una imagen tanto cuando la muestra de frotis 710 se irradia con luz de color azul como cuando la muestra de frotis 710 se irradia con luz de color rojo. A continuación, la imagen producida cuando se irradia con luz de color azul se denomina la primera imagen, y la imagen producida cuando se irradia con luz de color rojo se denomina la segunda imagen. La primera imagen y la segunda imagen se graban en la memoria 616 y se envían a la unidad de procesamiento de información 620.

60 El funcionamiento de la unidad de procesamiento de información 620 se describe haciendo referencia a la figura 14. La unidad de procesamiento de información 620 recibe la primera imagen y la segunda imagen en la etapa S501. La CPU de la unidad de procesamiento de información 620 detecta los glóbulos rojos usando la primera imagen y cuenta el número de glóbulos rojos en la etapa S502. Los glóbulos rojos absorben luz de color azul y los glóbulos blancos apenas absorben luz de color azul. Por consiguiente, los glóbulos rojos y los glóbulos blancos pueden diferenciarse y detectarse usando la primera imagen.

65

5 La CPU calcula el volumen de glóbulos rojos y calcula la concentración de hemoglobina usando la primera imagen en la etapa S503. El volumen de glóbulos rojos se determina a partir del número de píxeles en el área reconocida como un glóbulo rojo. La concentración de hemoglobina se determina a partir de la densidad de cada píxel en el área reconocida como un glóbulo rojo y el volumen de glóbulos rojos.

La CPU calcula la MCH en la etapa S504. La ecuación descrita en la primera realización se usa en el cálculo de la MCH.

10 En la etapa S505, la CPU detecta el número de glóbulos rojos con autofluorescencia, y cuenta los glóbulos rojos con autofluorescencia. En la etapa S505, se adquiere el diferencial de la primera imagen y la segunda imagen, y los glóbulos rojos con autofluorescencia se detectan basándose en este diferencial.

15 En la etapa S506, la CPU determina la razón de autofluorescencia, y finaliza el proceso.

La unidad de procesamiento de información 620 realiza una determinación con respecto a anemia microcítica basándose en la MCH, realiza una determinación con respecto a anemia ferropénica y una determinación con respecto a talasemia basándose en la razón de autofluorescencia de manera idéntica a la unidad de procesamiento de información 3 del analizador de sangre 1 de la primera realización. Los resultados de medición de recuento de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina, la MCH, el recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia, la razón de autofluorescencia, los resultados de determinación con respecto a anemia microcítica y los resultados de determinación con respecto a anemia ferropénica y talasemia se emiten a la unidad de visualización de la unidad de procesamiento de información 620.

25 El estado de anemia ferropénica puede monitorizarse visualizando los valores de razón de autofluorescencia en series temporales de manera idéntica a la segunda realización detectando los glóbulos rojos con autofluorescencia basándose en la imagen de las células sanguíneas sin realizar una determinación con respecto a anemia microcítica y sin realizar ninguna de la determinación con respecto a anemia ferropénica, la determinación con respecto a talasemia ni la determinación con respecto a anemia microcítica. Un único analizador de sangre también puede realizar la función de monitorizar el estado de anemia ferropénica y la función de realizar una determinación con respecto a anemia usando las imágenes de las células sanguíneas.

30 En el analizador de sangre 600 de la tercera realización descrita anteriormente, puede realizarse una determinación con respecto a anemia usando una imagen captada de células sanguíneas. Si la imagen de los glóbulos rojos con autofluorescencia detectados se emite junto con información relacionada con anemia ferropénica, se respalda de manera más eficaz el diagnóstico puesto que se vuelve incluso más fácil diagnosticar anemia ferropénica.

Cuarta realización

40 Se describe un analizador de sangre configurado para detectar autofluorescencia de los reticulocitos contenidos en una muestra de sangre, y realizar una determinación relacionada con anemia ferropénica y talasemia. Los glóbulos rojos maduros se denominan "glóbulos rojos" a continuación y se diferencian de los reticulocitos.

Estructura del analizador de sangre

45 La estructura del analizador de sangre 100 se describe haciendo referencia a la figura 15. La estructura es idéntica a la estructura del analizador de sangre 1 de la primera realización, se adjuntan números de referencia idénticos, y se omite su descripción.

50 La unidad de medición 200 tiene una unidad de preparación de muestra 800. La unidad de preparación de muestra 800 tiene un tanque de reacción 830, y está conectada a recipientes de reactivo 51, 52 y 820. El recipiente de reactivo 820 contiene reactivo de tinción para teñir específicamente reticulocitos. Por ejemplo, puede usarse como reactivo de tinción el reactivo divulgado en la patente n.º 3.425.830, o Fluorocel RET, un producto de Sysmex Corporation.

55 La muestra de sangre succionada por la unidad de succión de muestra 4 y el líquido diluyente se mezclan en el tanque de reacción 830 para preparar una primera muestra de medición. La primera muestra de medición se usa en la medición de glóbulos rojos. La muestra de sangre succionada por la unidad de succión de muestra 4, el líquido diluyente y el agente hemolítico se mezclan en el tanque de reacción 830 para preparar una segunda muestra de medición. La segunda muestra de medición se usa en la medición de la concentración de hemoglobina. La muestra de sangre succionada por la unidad de succión de muestra 4, el líquido diluyente y el reactivo de tinción se mezclan en el tanque de reacción 830 para preparar una tercera muestra de medición. La tercera muestra de medición se usa en la medición de reticulocitos.

65 La unidad de detección óptica 900 se usa en las mediciones de glóbulos rojos, reticulocitos y autofluorescencia mediante un método de citometría de flujo. La unidad de detección óptica 900 está dotada de una celda de flujo 910,

una primera parte de fuente de luz 921, una segunda parte de fuente de luz 922, una primera parte de detección de fluorescencia 931, una segunda parte de detección de fluorescencia 932, una primera parte de detección de luz dispersada 941 y una segunda parte de detección de luz dispersada 942. La estructura de la celda de flujo 910 es idéntica a la estructura de la celda de flujo 61 de la primera realización, y por tanto se omite su descripción.

La primera parte de fuente de luz 921 y la segunda parte de fuente de luz 922 son fuentes de luz láser de semiconductor, respectivamente. La primera parte de fuente de luz 921 irradia la celda de flujo 910 con luz láser de color rojo que tiene una longitud de onda de 640 nm. La segunda parte de fuente de luz 922 irradia la celda de flujo 910 con luz láser de color azul que tiene una longitud de onda de 405 nm. La primera parte de fuente de luz 921 y la segunda parte de fuente de luz 922 irradian luz en dos ubicaciones verticalmente separadas de la celda de flujo 910.

El intervalo de longitud de onda de sensibilidad de la primera parte de detección de fluorescencia 931 es de 400 nm o mayor pero de no más de 1000 nm. Puede usarse un fotodiodo de avalancha como primera parte de detección de fluorescencia 931. Un primer filtro 933 se dispone delante de la primera parte de detección de fluorescencia 931. El primer filtro 933 bloquea la luz entre una longitud de onda de 610 nm y mayor pero de no más de 650 nm, y transmite la luz a una longitud de onda de 660 nm y mayor.

El intervalo de longitud de onda de sensibilidad de la segunda parte de detección de fluorescencia 932 es de 400 nm o mayor pero de no más de 1000 nm. Puede usarse un fotodiodo de avalancha como segunda parte de detección de fluorescencia 932. Un segundo filtro 934 se dispone delante de la segunda parte de detección de fluorescencia 932. El segundo filtro 934 transmite la luz a las longitudes de onda de 420 nm a 630 nm, y de 650 nm y mayor. Por consiguiente, el segundo filtro 934 bloquea la luz láser a 405 nm y 640 nm.

El intervalo de longitud de onda de sensibilidad respectivo de la primera parte de detección de luz dispersada 941 y la segunda parte de detección de luz dispersada 942 es de 400 nm y mayor pero de no más de 1000 nm. Pueden usarse fotodiodos como primera parte de detección de luz dispersada 941 y segunda parte de detección de luz dispersada 942. La primera parte de detección de luz dispersada 941 y la segunda parte de detección de luz dispersada 942 se disponen respectivamente en dos ubicaciones verticalmente separadas.

Cuando la primera parte de fuente de luz 921 irradia luz láser de color rojo, es decir la primera luz, sobre las células sanguíneas en la celda de flujo 910, se produce la luz dispersada (denominada "primera luz con dispersión directa" a continuación), y la primera luz con dispersión directa la recibe la primera parte de detección de luz dispersada 941. La segunda parte de detección de luz dispersada 942 no recibe la primera luz con dispersión directa producida por la luz láser de color rojo porque se dispone en una posición diferente con respecto a la primera parte de detección de luz dispersada 941. Cuando la segunda parte de fuente de luz 922 irradia luz láser de color azul, es decir la segunda luz, sobre las células sanguíneas en la celda de flujo 910, se produce la luz dispersada (denominada "segunda luz con dispersión directa" a continuación), y la segunda luz con dispersión directa la recibe la segunda parte de detección de luz dispersada 942. La primera parte de detección de luz dispersada 941 no recibe la segunda luz con dispersión directa producida por la luz láser de color azul porque se dispone en una posición diferente con respecto a la segunda parte de detección de luz dispersada 942.

Cuando la primera parte de fuente de luz 921 irradia la primera luz, luz láser de color rojo, en la celda de flujo 910, se produce luz fluorescente de la primera longitud de onda de 660 nm o mayor cuando los reticulocitos teñidos por el reactivo de tinción del recipiente de reactivo 820 atraviesan la celda de flujo 910. El primer filtro 933 transmite la luz fluorescente de la primera longitud de onda, y la luz transmitida la recibe la primera parte de detección de fluorescencia 931. La primera luz se irradia en una dirección diferente con respecto a la segunda luz, y no se forma ninguna imagen en la segunda parte de detección de fluorescencia 932. Por consiguiente, la segunda parte de detección de fluorescencia 932 no recibe la fluorescencia de la primera longitud de onda.

Cuando la segunda parte de fuente de luz 922 irradia la segunda luz, luz láser de color azul, en la celda de flujo 910, se produce autofluorescencia a la segunda longitud de onda cerca de 630 nm cuando los glóbulos rojos o los reticulocitos atraviesan la celda de flujo 910. El segundo filtro 934 transmite la autofluorescencia y la autofluorescencia la recibe la segunda parte de detección de fluorescencia 932. La primera parte de detección de fluorescencia 931 no recibe la autofluorescencia.

La primera parte de detección de fluorescencia 931, la segunda parte de detección de fluorescencia 932, la primera parte de detección de luz dispersada 941 y la segunda parte de detección de luz dispersada 942 emiten respectivamente señales analógicas que representan la intensidad de la luz recibida. A continuación, las señales analógicas emitidas desde la primera parte de detección de fluorescencia 931 se denominan "primeras señales de fluorescencia", las señales analógicas emitidas desde la segunda parte de detección de fluorescencia 932 se denominan "segundas señales de fluorescencia", las señales analógicas emitidas desde la primera parte de detección de luz dispersada 941 se denominan "primeras señales de luz con dispersión directa", y las señales analógicas emitidas desde la segunda parte de detección de luz dispersada 942 se denominan "segundas señales de luz con dispersión directa".

El circuito de procesamiento de señal 810 realiza el procesamiento de señal con las señales analógicas emitidas

respectivamente por la primera parte de detección de fluorescencia 931, la segunda parte de detección de fluorescencia 932, la primera parte de detección de luz dispersada 941 y la segunda parte de detección de luz dispersada 942. El circuito de procesamiento de señal 810 extrae el valor de impulso máximo contenido en la primera señal de fluorescencia, la segunda señal de fluorescencia, la primera señal de luz con dispersión directa y la segunda señal de luz con dispersión directa como parámetro característico. A continuación, el valor máximo de la primera señal de fluorescencia se denomina "primera intensidad de fluorescencia", el valor máximo de la segunda señal de fluorescencia se denomina "segunda intensidad de fluorescencia", el valor máximo de la primera señal de luz con dispersión directa se denomina "primera intensidad de luz con dispersión directa" y el valor máximo de la segunda señal de luz con dispersión directa se denomina "segunda intensidad de luz con dispersión directa".

10 Funcionamiento del analizador de sangre

El funcionamiento del analizador de sangre 100 se describe haciendo referencia a las figuras 16A y 16B. Puesto que el proceso en las etapas S601 a S603 es idéntico al proceso de las etapas S101 a S103 de la primera realización, se omite su descripción. El primer proceso de preparación de muestra de medición de la etapa S604 es idéntico al proceso de preparación de muestra de medición de la etapa S101 de la primera realización con la excepción de la exclusión de la preparación de la primera muestra de medición y la segunda muestra de medición en el tanque de reacción 830, y se omite su descripción.

20 En el proceso de medición de RBC de la etapa S605, se mide la primera muestra de medición por la unidad de detección óptica 900. La primera muestra de medición junto con un fluido envolvente se suministra a la celda de flujo 910. La segunda parte de fuente de luz 922 irradia luz sobre el flujo de la primera muestra de medición en la celda de flujo 910.

25 Cuando los glóbulos rojos contienen protoporfina y se irradian los glóbulos rojos con luz láser de color azul, se produce autofluorescencia. Puesto que la autofluorescencia tiene una longitud de onda de cerca de 630 nm, la autofluorescencia emitida por cada glóbulo rojo puede detectarse individualmente por la segunda parte de detección de fluorescencia 932. Por otro lado, la autofluorescencia está prácticamente ausente cuando se irradian glóbulos rojos con una pequeña cantidad de protoporfina mediante luz láser de color azul. Por tanto, no se detecta autofluorescencia debido al bajo valor del nivel de luz recibida por la parte de detección de fluorescencia 932.

35 Cada vez que el glóbulo rojo se irradia mediante luz, se produce luz dispersada a partir del glóbulo rojo. Puesto que la luz con dispersión directa producida por el glóbulo rojo es la segunda luz con dispersión directa que tiene una longitud de onda de 405 nm, la segunda luz con dispersión directa se detecta por la segunda parte de detección de luz dispersada 942.

40 La primera parte de detección de fluorescencia 932 y la segunda parte de detección de luz dispersada 942 emiten señales eléctricas correspondientes al nivel de la luz recibida como segundas señales de fluorescencia y segundas señales de luz con dispersión directa. El circuito de procesamiento de señal 810 extrae la segunda intensidad de fluorescencia de las segundas señales de fluorescencia, y extrae la segunda intensidad de luz con dispersión directa de la segundas señales de luz con dispersión directa.

El proceso de medición de RBC se ejecuta durante un tiempo predeterminado.

45 Puesto que el proceso en las etapas S606 a S610 es idéntico al proceso de las etapas S106 a S110 de la primera realización, se omite su descripción. Sin embargo, la segunda intensidad de fluorescencia es equivalente a la intensidad de fluorescencia en la primera realización, y la segunda intensidad de luz con dispersión directa es equivalente a la intensidad de luz con dispersión directa en la primera realización.

50 La CPU 301 determina si es necesaria la medición de los reticulocitos en la etapa S611. En la etapa S611, la CPU 301 determina si el tercer indicador se establece en [1], es decir, determina si una alta posibilidad de talasemia beta se ha determinado en el proceso de análisis de datos de medición. Cuando el tercer indicador se establece en [1], la CPU 301 determina que es necesaria la medición de reticulocitos, el proceso avanza a la etapa S612. Cuando el tercer indicador se establece en [0], la CPU 301 determina que es innecesaria la medición de reticulocitos, finaliza el proceso.

60 En la etapa S612, la CPU 301 envía datos de instrucción para que se inicie la medición de reticulocitos a la unidad de medición 200. En la etapa S613, la unidad de medición 200 recibe los datos de instrucción. El microordenador 82 ejecuta el segundo proceso de preparación de muestra de medición en la etapa S614, ejecuta el proceso de medición de reticulocitos en la etapa S615, y ejecuta el proceso de medición de HGB en la etapa S616.

65 El segundo proceso de preparación de muestra de medición se describe haciendo referencia a la figura 17. En la etapa S701, el microordenador 82 controla la unidad de succión de muestra 4, succiona de nuevo una cantidad predeterminada de la muestra de sangre del tubo de ensayo del que se succionó la muestra de sangre en la etapa S201, y se suministra la cantidad predeterminada de muestra al tanque de reacción 830. En la etapa S702, el microordenador 82 controla la unidad de preparación de muestra 800 para que suministre una cantidad

predeterminada de líquido diluyente del recipiente de reactivo 51 y una cantidad predeterminada de reactivo de tinción del recipiente de reactivo 820 al tanque de reacción 830.

5 El tanque de reacción 830 se calienta hasta una temperatura predeterminada mediante un calentador, y la mezcla en el tanque de reacción 830 se mezcla en la etapa S703 mientras que está en un estado calentado. La tercera muestra de medición se prepara en el tanque de reacción 830 a través de las operaciones de las etapas S701 a S703. Los reticulocitos en la tercera muestra de medición se tiñen mediante el reactivo de tinción. En la etapa S704, la tercera muestra de medición se extrae del tanque de reacción 830 y se suministra a la unidad de detección óptica 900.

10 Cuando finaliza el proceso de la etapa S704, la unidad de preparación de muestra 800 prepara la segunda muestra de medición por medio del proceso de las etapas S705 a S708. Puesto que el proceso en las etapas S705 a S708 es idéntico al proceso de las etapas S205 a S208 de la primera realización, se omite su descripción.

15 Cuando finaliza el proceso de la etapa S708, el microordenador 82 retorna el proceso a la rutina principal.

20 Se hace referencia de nuevo a la figura 16B. En el proceso de medición de reticulocitos de la etapa S615, la unidad de detección óptica 900 realiza mediciones de la tercera muestra de medición. La tercera muestra de medición junto con un fluido envolvente se suministra a la celda de flujo 910. La primera parte de fuente de luz 921 y la segunda parte de fuente de luz 922 irradian simultáneamente luz sobre el flujo de la tercera muestra de medición en la celda de flujo 910.

25 Cuando la luz láser de color rojo de la primera parte de fuente de luz 921 irradia los reticulocitos que atraviesan la celda de flujo 910, se producen fluorescencia a una primera longitud de onda y primera luz con dispersión directa de color rojo. La primera parte de detección de fluorescencia 931 recibe la fluorescencia de la primera longitud de onda y emite primeras señales de fluorescencia. La primera parte de detección de luz dispersada 941 recibe la primera luz con dispersión directa y emite primeras señales de luz con dispersión directa.

30 Si los reticulocitos y los glóbulos rojos que atraviesan la celda de flujo 910 contienen protoporfina, se producen autofluorescencia a la segunda longitud de onda y segunda luz con dispersión directa de color azul cuando la celda de flujo 910 se irradia mediante luz láser de color azul emitida desde la segunda parte de fuente de luz 922. La segunda parte de detección de fluorescencia 932 recibe la autofluorescencia y emite una segunda señal de fluorescencia. La segunda parte de detección de luz dispersada 942 recibe la segunda luz con dispersión directa, y emite segundas señales de luz con dispersión directa. Si los reticulocitos y los glóbulos rojos que atraviesan la celda de flujo 910 contienen escasa cantidad de protoporfina, solo se produce autofluorescencia ligeramente y la segunda parte de detección de fluorescencia 932 no detecta la autofluorescencia ni siquiera cuando la celda de flujo 910 se irradia mediante luz láser de color azul emitida desde la segunda parte de fuente de luz 922. La segunda luz con dispersión directa se produce de manera idéntica a cuando los reticulocitos y glóbulos rojos contienen protoporfina, y la segunda parte de detección de luz dispersada 942 recibe la segunda luz con dispersión directa y emite una segunda señal de luz con dispersión directa.

45 En el proceso de medición de reticulocitos, se detecta la autofluorescencia de los reticulocitos teñidos por el reactivo de tinción. En este caso, existe un problema de no reducir la precisión de detección de autofluorescencia por la tinción de los reticulocitos. Se describe las influencias sobre la detección de autofluorescencia por la tinción de reticulocitos haciendo referencia a la figura 18. En la figura 18, el eje vertical representa la razón del número de reticulocitos que producen autofluorescencia en relación con el número de reticulocitos (denominada "segunda razón de autofluorescencia" a continuación) obtenida irradiando luz láser de color azul sobre una muestra que contiene reticulocitos teñidos específicamente por el reactivo de tinción, y el eje horizontal representa la segunda razón de autofluorescencia obtenida irradiando luz láser de color azul sobre una muestra que contiene reticulocitos sin teñir. Tal como se muestra en la figura 20, la segunda razón de autofluorescencia en el caso de reticulocitos teñidos se correlaciona fuertemente con la segunda razón de fluorescencia en el caso de reticulocitos sin teñir. Según lo anterior, se entiende que la presencia de reticulocitos teñidos tiene una influencia insignificante sobre la detección de autofluorescencia.

55 Se hace referencia de nuevo a la figura 16B. El proceso de medición de HGB de la etapa S616 es idéntico al proceso de medición de HGB en la primera realización.

60 Después del proceso de medición de HGB, el microordenador 82 envía los datos de medición que contienen cada parámetro característico a la unidad de procesamiento de información 3 en la etapa S617 y finaliza el proceso.

65 Cuando la unidad de procesamiento de información 3 recibe los datos de medición en la etapa S618, la CPU 301 ejecuta el segundo proceso de análisis de datos de medición para generar datos de análisis de muestra de sangre y almacena los resultados de análisis en el disco duro 304 en la etapa S619.

El segundo proceso de análisis de datos de medición se describe haciendo referencia a la figura 19. Puesto que el proceso en las etapas S801 a S805 es idéntico al proceso de las etapas S301 a S305 de la primera realización, se

omite su descripción.

En la etapa S806, la CPU 301 detecta reticulocitos basándose en la primera intensidad de fluorescencia y la primera intensidad de luz con dispersión directa. El proceso de la etapa S806 se describe usando la figura 20. La información de cada partícula contenida en los datos de medición se representa gráficamente en un espacio bidimensional en el que la primera intensidad de fluorescencia se representa en un eje de coordenadas y la primera intensidad de luz con dispersión directa se representa en el otro eje de coordenadas, tal como se muestra en la figura 20. En la figura 20 los reticulocitos se distribuyen en la zona 950. La información de la zona 950 se graba en el disco duro 304 como la zona de detección de reticulocitos. La CPU 301 detecta las partículas que aparecen en la zona 950 como reticulocitos.

Se hace referencia de nuevo a la figura 19. En la etapa S807, la CPU 301 extrae las partículas para las que la segunda intensidad de fluorescencia está por encima de un umbral predeterminado de los grupos de partículas designados como reticulocitos, como los reticulocitos que producen autofluorescencia (denominados "reticulocitos con autofluorescencia" a continuación), cuenta los reticulocitos con autofluorescencia, y designa el resultado como el recuento de reticulocitos con autofluorescencia. Es decir, la CPU 301 identifica los reticulocitos con autofluorescencia individuales mediante la intensidad detectada de la autofluorescencia, y cuenta los reticulocitos con autofluorescencia. Específicamente, la CPU 301 establece una zona de detección en la que la segunda intensidad de fluorescencia está por encima del valor umbral en un espacio bidimensional en el que la segunda intensidad de fluorescencia se representa en un eje de coordenadas y la segunda intensidad de luz con dispersión directa se representa en el otro eje de coordenadas, y detecta las partículas que aparecen en esta zona de detección como reticulocitos con autofluorescencia. La autofluorescencia producida por los reticulocitos de un paciente con anemia ferropénica se detecta como un valor alto en comparación con la autofluorescencia producida por los reticulocitos de una persona que no tiene anemia ferropénica. En la presente realización, la autofluorescencia producida por los reticulocitos de una persona que no tiene anemia ferropénica no puede detectarse porque está oculta por el ruido. En la presente realización, los reticulocitos que tienen una segunda autofluorescencia detectada por encima del valor umbral se designan como reticulocitos con autofluorescencia, y los reticulocitos que no tienen una segunda autofluorescencia detectada por encima del valor umbral se definen como reticulocitos sin autofluorescencia. Una zona de detección en la que la segunda intensidad de fluorescencia está por encima del valor umbral se establece en un espacio bidimensional en el que la segunda intensidad de fluorescencia se representa en un eje de coordenadas y la segunda intensidad de luz con dispersión directa se representa en el otro eje de coordenadas, y las partículas que aparecen en esta zona de detección se detectan como reticulocitos con autofluorescencia. En este caso, puede omitirse la segunda parte de detección de luz dispersada 942 con dispersión directa.

En la etapa S808, la CPU 301 calcula el recuento de reticulocitos con autofluorescencia en relación con el número de reticulocitos (denominado "segunda razón de autofluorescencia" a continuación) como información de autofluorescencia de reticulocitos. En la etapa S809, la CPU 301 compara la segunda razón de fluorescencia con un tercer valor umbral predeterminado, y determina la posibilidad de anemia ferropénica. La segunda razón de autofluorescencia es información obtenida detectando individualmente la autofluorescencia producida por cada reticulocito.

Se hace referencia a la figura 21. En la figura 21, el eje vertical representa la segunda razón de autofluorescencia y el eje horizontal representa la MCH. Cada punto en la figura 21 representa una muestra de sangre. La zona 960 en la figura 21 es el intervalo de alta posibilidad de anemia microcítica. La mayor parte de muestras con anemia ferropénica y de muestras con talasemia aparecen en la zona 960. Entre las muestras de sangre en la zona 960, las muestras con anemia ferropénica tienen una segunda razón de fluorescencia más grande que las muestras con talasemia. La mayoría de muestras con anemia ferropénica se distribuyen en el intervalo en el que la segunda razón de fluorescencia es del 30% o mayor. La mayoría de muestras con talasemia se distribuyen en el intervalo en el que la segunda razón de fluorescencia es menor del 30%. La mayoría de muestras normales se distribuyen en el intervalo en el que la segunda razón de fluorescencia es menor del 30%. A partir de lo anterior, se entiende que puede diferenciarse anemia ferropénica de muestras normales y con talasemia usando la segunda razón de autofluorescencia. También puede determinarse la posibilidad de anemia ferropénica usando el recuento de reticulocitos que tienen fluorescencia. En este caso, también puede diferenciarse anemia ferropénica de muestras normales y con talasemia.

Los reticulocitos de pacientes con anemia ferropénica incluyen abundante protoporfina. Los reticulocitos pierden orgánulos subcelulares después de dos a tres días y pasan a ser glóbulos rojos maduros. En el proceso de cambio de reticulocitos a glóbulos rojos, se cree que la mayor parte de la protoporfina en los reticulocitos desaparece junto con los orgánulos subcelulares. Por tanto, la cantidad de protoporfina contenida en los reticulocitos es abundante en comparación con los glóbulos rojos.

Los reticulocitos de personas sanas y de pacientes con talasemia tienen un bajo contenido de protoporfina. Por consiguiente, la cantidad de protoporfina contenida en los reticulocitos de pacientes con anemia ferropénica es notablemente mayor en comparación con los reticulocitos de personas sanas o de pacientes con talasemia. Por consiguiente, puede determinarse la posibilidad de anemia ferropénica con mayor precisión usando la segunda

razón de fluorescencia, que usando la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos.

Se hace referencia a la figura 22. En la figura 22, el eje vertical representa la segunda razón de autofluorescencia y el eje horizontal representa la MCH. Cada punto en la figura 22 representa una muestra de sangre. En la figura 22, se indican muestras normales y muestras con anemia ferropénica de fase 1 a fase 3 cambiando el tipo de punto.

En la figura 22, las muestras normales tienen una segunda razón de autofluorescencia del 10% o mayor pero de no más del 30%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo del 25 o mayor pero de no más del 35. Las muestras de fase 1 tienen una segunda razón de autofluorescencia del 10% o mayor pero de no más del 40%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo del 25 o mayor pero de no más del 35. Es decir, Las muestras de fase 1 se distribuyen aproximadamente en el mismo intervalo que las muestras normales. Las muestras de fase 2 tienen una segunda razón de autofluorescencia del 30% o mayor pero de no más del 80%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo de 22 o mayor pero de no más de 32. Las muestras de fase 3 tienen una segunda razón de autofluorescencia del 50% o mayor pero de no más del 100%, y la MCH se distribuye mayoritariamente dentro del intervalo de 15 o mayor pero de no más de 30. Al comparar las figuras 22 y 8, las muestras normales tienen una segunda razón de autofluorescencia mayor en comparación con la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos independientemente de la fase de la anemia ferropénica. Se entiende que la segunda razón de autofluorescencia de muestras de fase 2 y 3 es notablemente mayor que la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos.

Se cree que la mayoría de los reticulocitos extraídos de pacientes con anemia ferropénica contienen abundante protoporfina. Por otra parte, aunque los reticulocitos contienen a veces abundante protoporfina, la mayor parte de la protoporfina desaparece en el proceso de cambio a glóbulo rojo, y se considera que los glóbulos rojos tienen un bajo contenido de protoporfina. Los glóbulos rojos con un bajo contenido de protoporfina producen una autofluorescencia débil y no se detectan como glóbulos rojos con autofluorescencia. Puesto que tales glóbulos rojos están presentes en una proporción constante, se cree que la segunda razón de autofluorescencia de pacientes con anemia ferropénica es mayor que la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos.

Puesto que los reticulocitos de pacientes con anemia ferropénica contienen abundante protoporfina en comparación con los glóbulos rojos, la cantidad de luz de autofluorescencia producida por los reticulocitos es mayor que la cantidad de luz de autofluorescencia producida por los glóbulos rojos. Por consiguiente, la precisión de detección de autofluorescencia es mayor para los reticulocitos que para los glóbulos rojos. Por tanto, la segunda razón de autofluorescencia tiene una mayor precisión que la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos. La precisión de realización de una determinación con respecto a anemia puede mejorarse usando esta segunda razón de autofluorescencia en lugar de la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos.

A partir de la figura 22, se entiende que pueden diferenciarse al menos muestras con anemia ferropénica de fase 3 de muestras normales si el segundo valor umbral se establece a partir del 30% o mayor pero de no más de aproximadamente el 50%.

Se hace referencia de nuevo a la figura 19. Cuando la segunda razón de autofluorescencia es igual a o mayor que el tercer valor umbral, la CPU 301 establece el segundo indicador en [1] en la etapa S810, finaliza el segundo proceso de análisis de datos de medición, y retorna el proceso a la rutina principal. Cuando la segunda razón de autofluorescencia es menor que el tercer valor umbral, la CPU 301 compara la segunda razón de autofluorescencia con un cuarto valor umbral predeterminado y determina la posibilidad de talasemia beta en la etapa S811. El cuarto valor umbral es más pequeño que el tercer valor umbral.

Se hace referencia de nuevo a la figura 21. La segunda razón de autofluorescencia de muestras con talasemia beta es más pequeña que la segunda razón de autofluorescencia de muestras normales y muestras con talasemia alfa. Específicamente, las muestras con talasemia beta tienen una segunda razón de autofluorescencia distribuida mayoritariamente en el intervalo por debajo del 20%. La cantidad de protoporfina contenida en los reticulocitos de pacientes con talasemia beta es notablemente más pequeña en comparación con los reticulocitos de pacientes con anemia ferropénica. Por consiguiente, puede determinarse la posibilidad de talasemia beta con mayor precisión usando la segunda razón de fluorescencia, que usando la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos.

Se hace referencia de nuevo a la figura 19. Cuando la segunda razón de autofluorescencia es menor que el cuarto valor umbral, la CPU 301 establece el tercer indicador en [1] en la etapa S812, finaliza el segundo proceso de análisis de datos de medición, y retorna el proceso a la rutina principal. Cuando la razón de autofluorescencia es igual a o mayor que el cuarto valor umbral, la CPU 301 finaliza el segundo proceso de análisis de datos de medición y retorna el proceso a la rutina principal.

Cuando la segunda razón de autofluorescencia es menor que el cuarto valor umbral, también es posible determinar una alta posibilidad de talasemia que incluye talasemia alfa y talasemia beta. Cuando la segunda razón de autofluorescencia es menor que el tercer valor umbral, también es posible determinar una alta posibilidad de talasemia sin usar el cuarto valor umbral. En un espacio de coordenadas bidimensional en el que un eje de coordenadas se designa para la segunda razón de autofluorescencia y el otro eje de coordenadas se designa para

la MCH, se estipula el área 970 de determinación de talasemia beta tal como se muestra en la figura 21, y es posible determinar una alta posibilidad de talasemia beta cuando la segunda razón de autofluorescencia y la MCH entran en el área 970 de determinación.

- 5 Una configuración también puede usar la segunda razón de autofluorescencia para determinar anemia ferropénica sin realizar una determinación relacionada con talasemia. Una configuración también puede usar la segunda razón de autofluorescencia para determinar talasemia sin realizar una determinación relacionada con anemia ferropénica.

10 Se hace referencia de nuevo a la figura 16B. En la etapa S620, la CPU 301 visualiza los resultados de análisis en la unidad de salida 310, y finaliza el proceso. Los resultados de análisis incluyen recuento de glóbulos rojos, concentración de hemoglobina, MCH, recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia y razón de autofluorescencia de glóbulos rojos, recuento de reticulocitos con autofluorescencia y segunda razón de autofluorescencia de cada resultado de medición, e información de referencia para el diagnóstico. Cuando el primer indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de anemia microcítica. Cuando el
15 segundo indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de anemia ferropénica. Cuando el tercer indicador se establece en [1], la información de referencia incluye información que indica la alta posibilidad de talasemia beta.

20 Los resultados de análisis visualizados se describen a continuación haciendo referencia a la figura 23. Una pantalla 980 de resultados de análisis se visualiza en la unidad de salida 310. La pantalla 980 de resultados de análisis tiene una zona 510 de visualización de información de muestra, una zona 520 de visualización de información de paciente, una zona 981 de visualización de resultados de medición y una zona 540 de visualización de información de referencia. La zona 981 de visualización de resultados de medición tiene una zona 531 de visualización de elemento de CBC y una zona 982 de visualización de elementos con autofluorescencia. La zona 510 de
25 visualización de información de muestra, la zona 520 de visualización de información de paciente, la zona 531 de visualización de elemento de CBC y la zona 540 de visualización de información de referencia son idénticas a la primera realización, y se omite su descripción.

30 Los valores de medición de elementos de medición relacionados con autofluorescencia se visualizan en la zona 982 de visualización de elementos con autofluorescencia. Los elementos de medición visualizados en la zona 982 de visualización de elemento de medición incluyen el recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia (AF-RBC), la razón de autofluorescencia de glóbulos rojos (AF), el recuento de reticulocitos con autofluorescencia (AF-RET) y los valores de medición de segunda razón de autofluorescencia (AF2).

35 También puede emplearse una configuración para medir automáticamente la autofluorescencia de reticulocitos y para realizar una determinación con respecto a anemia cuando se requiere la medición de reticulocitos basándose en resultados del primer proceso de análisis de datos de medición. También puede emplearse una configuración para detectar la autofluorescencia de reticulocitos y realizar una determinación con respecto a anemia sin detectar autofluorescencia de glóbulos rojos de antemano. Específicamente, puede configurarse para ejecutar solo las
40 operaciones de la etapa S611 y las etapas S612 a S619 sin ejecutar las operaciones de las etapas S602 a S611. Por ejemplo, en el caso de una muestra extraída de un paciente con sospechas de anemia, puede detectarse la autofluorescencia de reticulocitos y puede realizarse una determinación con respecto a anemia usando la información de autofluorescencia de reticulocitos sin detectar la autofluorescencia de glóbulos rojos. De esta manera, es posible realizar la determinación con respecto a anemia con alta precisión al tiempo que se minimiza el
45 consumo de muestra detectando directamente la autofluorescencia de reticulocitos sin detectar la autofluorescencia de glóbulos rojos. Esta configuración podría ser particularmente útil en zonas con una abundancia de pacientes con anemia tales como el sudeste de Asia. Cuando se mide la autofluorescencia de glóbulos rojos y se obtienen resultados de análisis que indican una alta posibilidad de talasemia, el usuario puede hacer funcionar manualmente el analizador de sangre para medir la autofluorescencia de reticulocitos y realizar una determinación detallada con
50 respecto a la talasemia.

Quinta realización

55 En la quinta realización, se describe un analizador de sangre configurado para monitorizar el estado de anemia ferropénica de un paciente.

Estructura del analizador de sangre

60 La estructura del analizador de sangre de la quinta realización es idéntica a la estructura del analizador de sangre de la cuarta realización, los elementos estructurales similares se indican con números de referencia similares, y se omite su descripción.

Funcionamiento del analizador de sangre

65 El analizador de sangre de la quinta realización no realiza las operaciones de las etapas S602 a S610 entre las operaciones del analizador de sangre de la cuarta realización. Es decir, el analizador de sangre detecta la

autofluorescencia de reticulocitos y no detecta la autofluorescencia de glóbulos rojos. El funcionamiento del analizador de sangre 100 se describe haciendo referencia a la figura 24.

5 En la etapa S951, la CPU 301 de la unidad de procesamiento de información 3 recibe la instrucción de ejecutar una medición del usuario a través de la unidad de entrada 309. Cuando se recibe la instrucción de ejecutar una medición, la CPU 301 envía datos de instrucción de iniciar la medición a la unidad de medición 200 en la etapa S952. En la etapa S953, la unidad de medición 200 recibe los datos de instrucción. El microordenador 82 ejecuta el proceso de preparación de muestra de medición en la etapa S954, ejecuta el proceso de medición de reticulocitos en la etapa S955, y ejecuta el proceso de medición de HGB en la etapa S956. Puesto que el proceso en las etapas S954 a S956 es idéntico al proceso de las etapas S614 a S616 de la cuarta realización, se omite su descripción.

Después del proceso de medición de HGB, el microordenador 82 envía los datos de medición que contienen cada parámetro característico a la unidad de procesamiento de información 3 en la etapa S957 y finaliza el proceso.

15 Cuando la unidad de procesamiento de información 3 recibe los datos de medición en la etapa S958, la CPU 301 ejecuta el proceso de análisis de datos de medición para generar resultados de análisis de muestra de sangre y almacena los resultados de análisis en el disco duro 304 en la etapa S959.

20 Se hace referencia a la figura 25. Cuando se inicia el proceso de análisis de datos de medición, la CPU 301 cuenta en primer lugar los glóbulos rojos en la etapa S971 usando los datos de detección de glóbulos rojos obtenidos mediante el método de CC de flujo envolvente.

La CPU 301 calcula después la MCH a partir del recuento de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina en la etapa S972.

25 En la etapa S973, la CPU 301 detecta reticulocitos basándose en la primera intensidad de fluorescencia y la primera intensidad de luz con dispersión directa. El proceso en la etapa S973 es idéntico a la etapa S806 de la cuarta realización.

30 En la etapa S974, la CPU 301 extrae las partículas para las que la segunda intensidad de fluorescencia es igual a o mayor que un valor umbral predeterminado del grupo de partículas designadas como reticulocitos, como los reticulocitos con autofluorescencia, y cuenta los reticulocitos con autofluorescencia.

35 La CPU 301 calcula la segunda razón de autofluorescencia en la etapa S975. Cuando finaliza el proceso de la etapa S975, la CPU 301 finaliza el proceso de análisis de datos de medición, y retorna el proceso a la rutina principal.

40 La segunda razón de autofluorescencia aumenta a medida que el grado de anemia ferropénica se vuelve más grave, y la segunda razón de autofluorescencia disminuye a medida que el grado de anemia ferropénica se modera. Por consiguiente, el grado de anemia ferropénica puede estimarse mediante el valor de la segunda razón de autofluorescencia.

Se hace referencia de nuevo a la figura 24. En la etapa S960, la CPU 301 visualiza los resultados de análisis en la unidad de salida 310, y finaliza el proceso.

45 Los resultados de análisis visualizados se describen a continuación haciendo referencia a la figura 26. La CPU 301 visualiza un gráfico de series temporales de la segunda razón de autofluorescencia medida en varios días para el mismo paciente como resultados de análisis. En la figura 26, el eje horizontal representa la fecha y el eje vertical representa la segunda razón de autofluorescencia. Los resultados de análisis para un paciente que recibe tratamiento para anemia ferropénica se muestran en la figura 26.

50 En el ejemplo de la figura 26, la segunda razón de autofluorescencia disminuye a lo largo del tiempo. La línea discontinua en la figura 26 es el valor de referencia de determinación relacionado con anemia ferropénica. El usuario puede determinar una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la segunda razón de autofluorescencia está por encima del valor de referencia, y determinar una baja posibilidad de anemia ferropénica cuando la segunda razón de autofluorescencia está por debajo del valor de referencia. En el ejemplo mostrado en la figura 26, la segunda razón de autofluorescencia disminuye a lo largo del tiempo desde una posición por encima del valor de referencia, y en última instancia la segunda razón de autofluorescencia se sitúa cerca del valor de referencia, lo que indica que la anemia ferropénica está mejorando.

60 La vida de un glóbulo rojo es de aproximadamente 120 días. Aunque la autofluorescencia detectada de nuevos glóbulos rojos refleja el estado actual con respecto a la anemia del paciente, mientras que la autofluorescencia detectada de glóbulos rojos antiguos refleja el estado relacionado con la anemia del paciente en el momento en el que se produjo el glóbulo rojo. Es decir, la autofluorescencia de un glóbulo rojo refleja el estado con respecto a la anemia del paciente hasta hace aproximadamente 120 días. Por tanto, aunque la autofluorescencia de glóbulos rojos es adecuada para entender la tendencia a largo plazo de la anemia ferropénica del paciente, no refleja necesariamente de manera precisa el estado actual de la anemia ferropénica del paciente.

Por otro lado, un reticulocito cambia a glóbulo rojo en el plazo de dos a tres días después de producirse. Por tanto, la autofluorescencia detectada de reticulocitos refleja el estado actual de la anemia del paciente. Es decir, la segunda razón de autofluorescencia refleja el estado actual de la anemia ferropénica del paciente. Por tanto, el usuario puede monitorizar de manera más precisa el estado de la anemia ferropénica del paciente visualizando la segunda razón de autofluorescencia en series temporales.

Un único analizador de sangre puede realizar no solo la función de monitorizar el estado de anemia ferropénica usando un método de citometría de flujo, sino también puede realizar la función de realizar una determinación con respecto a anemia usando el método de citometría de flujo tal como se describió en la cuarta realización.

Otras realizaciones

Aunque se han descrito las realizaciones primera a quinta en términos de configuraciones para realizar determinaciones con respecto a anemia usando una razón de autofluorescencia, la presente invención no se limita a estas configuraciones. Es posible realizar determinaciones con respecto a anemia usando información relativa a los glóbulos rojos con autofluorescencia detectados debido a que la autofluorescencia de glóbulos rojos está relacionada con la anemia. Específicamente, puede determinarse una alta posibilidad de anemia ferropénica usando el recuento de glóbulos rojos con autofluorescencia como información de autofluorescencia cuando el número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia supera un primer valor umbral predeterminado. También puede determinarse una alta posibilidad de talasemia cuando existe una alta posibilidad de anemia microcítica y el número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia es menor que un segundo valor umbral predeterminado. También puede determinarse una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la razón de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos que no producen autofluorescencia es mayor que un primer valor umbral predeterminado usando la razón de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos que no producen autofluorescencia como información de autofluorescencia. También puede determinarse una alta posibilidad de talasemia cuando existe una alta posibilidad de anemia microcítica y la razón de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos que no producen autofluorescencia es menor que un segundo valor umbral predeterminado. También puede determinarse una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la intensidad de fluorescencia total de los glóbulos rojos con autofluorescencia es mayor que un primer valor umbral predeterminado usando la intensidad de fluorescencia total de los glóbulos rojos con autofluorescencia como información de autofluorescencia. También puede determinarse una alta posibilidad de talasemia cuando existe una alta posibilidad de anemia microcítica y la intensidad de fluorescencia total de los glóbulos rojos con autofluorescencia es menor que un segundo valor umbral predeterminado. También puede determinarse la posibilidad de anemia dividiendo la distribución de intensidad de fluorescencia de glóbulos rojos con autofluorescencia usada como información de autofluorescencia, es decir, la zona en la que aparece intensidad de fluorescencia, en, por ejemplo, "baja", "media", "alta" de la intensidad de fluorescencia menor basándose en el porcentaje de glóbulos rojos con autofluorescencia que aparece en las áreas respectivas. En este caso, puede determinarse una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando, por ejemplo, el porcentaje de glóbulos rojos con autofluorescencia que aparece en el área "alta" supera un primer valor umbral predeterminado. También puede determinarse una alta posibilidad de talasemia cuando existe una alta posibilidad de anemia microcítica y, por ejemplo, el porcentaje de glóbulos rojos con autofluorescencia que aparece en el área "baja" supera un segundo valor umbral predeterminado. También puede determinarse una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando el valor máximo de la intensidad de fluorescencia de los glóbulos rojos con autofluorescencia es mayor que un primer valor umbral predeterminado, usando el valor máximo de la intensidad de fluorescencia de los glóbulos rojos con autofluorescencia como información relacionada con la distribución de la intensidad de fluorescencia de los glóbulos rojos con autofluorescencia. También puede determinarse una alta posibilidad de talasemia cuando existe una alta posibilidad de anemia microcítica y el valor máximo de intensidad de fluorescencia de los glóbulos rojos con autofluorescencia es menor que un segundo valor umbral predeterminado. También puede realizarse una determinación con respecto a anemia detectando la autofluorescencia de reticulocitos y obtenerse información con respecto a los reticulocitos con autofluorescencia según lo anterior, y usando esta información con respecto a reticulocitos con autofluorescencia. En cada una de las realizaciones anteriores, el primer valor umbral es mayor que el segundo valor umbral. El primer valor umbral y el segundo valor umbral también pueden ser iguales.

Aunque la quinta realización se describe en términos de una configuración para irradiar una muestra de medición con luz de color azul que tiene una longitud de onda central de 405 nm y detectar la autofluorescencia, la presente invención no se limita a esta configuración. El intervalo de longitud de onda de la luz de color azul usada para detectar la autofluorescencia puede ser de 400 nm o mayor pero de no más de 435 nm.

Aunque las realizaciones primera, segunda, cuarta y quinta se describen en términos de una configuración en la que la unidad de detección de fluorescencia tiene un intervalo de longitud de onda de sensibilidad de 400 nm o mayor pero de no más de 1000 nm, la presente invención no se limita a esta configuración. La unidad de detección de fluorescencia también puede tener otro intervalo de longitud de onda de sensibilidad siempre y cuando la longitud de onda esté dentro de un intervalo de 600 nm o mayor pero de no más de 700 nm.

Aunque las realizaciones primera, tercera y cuarta se describen en términos de una configuración que realiza una

determinación con respecto a anemia microcítica usando la MCH, la presente invención no se limita a esta configuración. También puede realizarse una determinación con respecto a anemia microcítica usando MCV o MCHC.

- 5 Aunque las realizaciones primera, tercera y cuarta se describen en términos de una configuración para realizar una determinación con respecto a anemia microcítica, realizar una determinación con respecto a anemia ferropénica y realizar una determinación con respecto a talasemia, la presente invención no se limita a esta configuración. También es posible una configuración para realizar una determinación con respecto a anemia ferropénica y realizar una determinación con respecto a talasemia mediante la detección de autofluorescencia sin realizar una
- 10 determinación con respecto a anemia microcítica. También es posible una configuración para realizar una determinación con respecto a anemia ferropénica y realizar una determinación con respecto a talasemia mediante la detección de autofluorescencia sin realizar una determinación con respecto a anemia microcítica.

REIVINDICACIONES

1. Analizador de sangre (1), que comprende:
 - 5 una unidad de fuente de luz (62) configurada para irradiar luz sobre una muestra de medición preparada a partir de sangre;
 - una unidad de detección de luz fluorescente (63) configurada para detectar la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos en la muestra de medición que se irradia mediante luz;
 - 10 una unidad de procesamiento de información (3) configurada para obtener información de autofluorescencia relacionada con los glóbulos rojos que producen autofluorescencia detectada por la unidad de detección de luz fluorescente (63);
 - 15 en el que la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación con respecto a anemia basándose en la información de autofluorescencia, en el que la unidad de detección de luz fluorescente (63) está configurada para detectar individualmente la autofluorescencia de cada glóbulo rojo en la muestra de medición;
 - 20 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para obtener información de autofluorescencia basándose en la autofluorescencia individual detectada por la unidad de detección de luz fluorescente (63).
2. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 1, en el que la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación con respecto a anemia ferropénica basándose en la información de autofluorescencia.
- 25 3. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 1, en el que la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación con respecto a talasemia basándose en la información de autofluorescencia.
- 30 4. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 2, en el que la información de autofluorescencia representa el número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia, y
 - 35 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación de una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando el número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia supera un valor umbral predeterminado.
- 40 5. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 2, en el que la información de autofluorescencia representa la razón del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número total de glóbulos rojos,
 - 45 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación de una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la razón del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número total de glóbulos rojos supera un valor umbral predeterminado.
- 50 6. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 2, en el que la información de autofluorescencia representa la razón del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos que no producen autofluorescencia,
 - 55 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación de una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando la razón del número de glóbulos rojos que producen autofluorescencia en relación con el número de glóbulos rojos que no producen autofluorescencia supera un valor umbral predeterminado.
7. Analizador de sangre (1) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la información de autofluorescencia representa la amplitud de la distribución de intensidad de luz fluorescente de los glóbulos rojos que producen autofluorescencia.
- 60 8. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 7, en el que la sección de procesamiento de información está configurada para
 - 65 clasificar los glóbulos rojos que producen autofluorescencia al menos en un primer grupo de glóbulos rojos con autofluorescencia y un segundo grupo de glóbulos rojos con autofluorescencia que produce autofluorescencia de manera más intensa que los glóbulos rojos contenidos en el primer grupo de glóbulos rojos con autofluorescencia, y

realizar una determinación con respecto a anemia basándose en el número de glóbulos rojos contenidos en el primer grupo de glóbulos rojos con autofluorescencia y el número de glóbulos rojos contenidos en el segundo grupo de glóbulos rojos con autofluorescencia.

5 9. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 2, en el que la información de autofluorescencia es el total de los valores de luz fluorescente de los glóbulos rojos que producen autofluorescencia, y

10 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación de una alta posibilidad de anemia ferropénica cuando el total de los valores de luz fluorescente de los glóbulos rojos que producen autofluorescencia supera un valor umbral predeterminado.

10. Analizador de sangre (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además:

15 una unidad de detección de luz (64) configurada para detectar luz en un intervalo de longitud de onda diferente de la autofluorescencia de los glóbulos rojos en la muestra de medición que se irradia mediante luz; y

20 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para contar el número de glóbulos rojos basándose en la luz detectada por la unidad de detección de luz (64).

11. Analizador de sangre (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para realizar una determinación con respecto a anemia basándose en información obtenida basándose en la información de autofluorescencia y el número de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina de sangre extraída de una persona.

12. Analizador de sangre (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además:

30 una unidad de preparación de muestra (5) configurada para preparar una muestra de medición mezclando una muestra de sangre y un reactivo de tinción que contiene un colorante fluorescente para teñir específicamente reticulocitos;

35 en el que la unidad de fuente de luz (62) comprende una primera fuente (921) de luz configurada para irradiar los reticulocitos teñidos con una primera luz para producir fluorescencia a una primera longitud de onda, y una segunda fuente (922) de luz para irradiar los glóbulos rojos con una segunda luz para producir autofluorescencia de una segunda longitud de onda que es diferente de la primera longitud de onda;

40 una unidad de detección de luz fluorescente (63) que comprende un primer detector de luz fluorescente (931) configurado para detectar luz fluorescente de una primera longitud de onda producida a partir de los reticulocitos irradiados mediante la luz de la primera longitud de onda, y un segundo detector de luz fluorescente (932) configurado para detectar autofluorescencia de una segunda longitud de onda producida a partir de los glóbulos rojos irradiados mediante la segunda luz;

45 la unidad de procesamiento de información (3) está configurada para obtener información de autofluorescencia relacionada con los reticulocitos que producen autofluorescencia basándose en la luz fluorescente de la primera longitud de onda detectada por el primer detector de luz fluorescente (931) y autofluorescencia de una segunda longitud de onda detectada por el segundo detector de luz fluorescente (932), y realizar una determinación relacionada con anemia basándose en la información de autofluorescencia.

50 13. Analizador de sangre (1) según la reivindicación 12, en el que la información de autofluorescencia representa la razón del número de reticulocitos que producen autofluorescencia en relación con el número total de reticulocitos.

55 14. Método de respaldo diagnóstico para anemia, método que comprende:

irradiar luz sobre una muestra de medición preparada a partir de sangre;

60 detectar la autofluorescencia producida por los glóbulos rojos en la muestra de medición que se irradia mediante luz;

obtener información de autofluorescencia relacionada con los glóbulos rojos que producen la autofluorescencia detectada;

65 realizar una determinación con respecto a anemia basándose en la información de autofluorescencia, en el que en la etapa de detección, se detecta individualmente la autofluorescencia de cada glóbulo rojo en la

muestra de medición; y

en la etapa de obtención, se obtiene la información de autofluorescencia basándose en la autofluorescencia individual detectada en la etapa de detección.

5

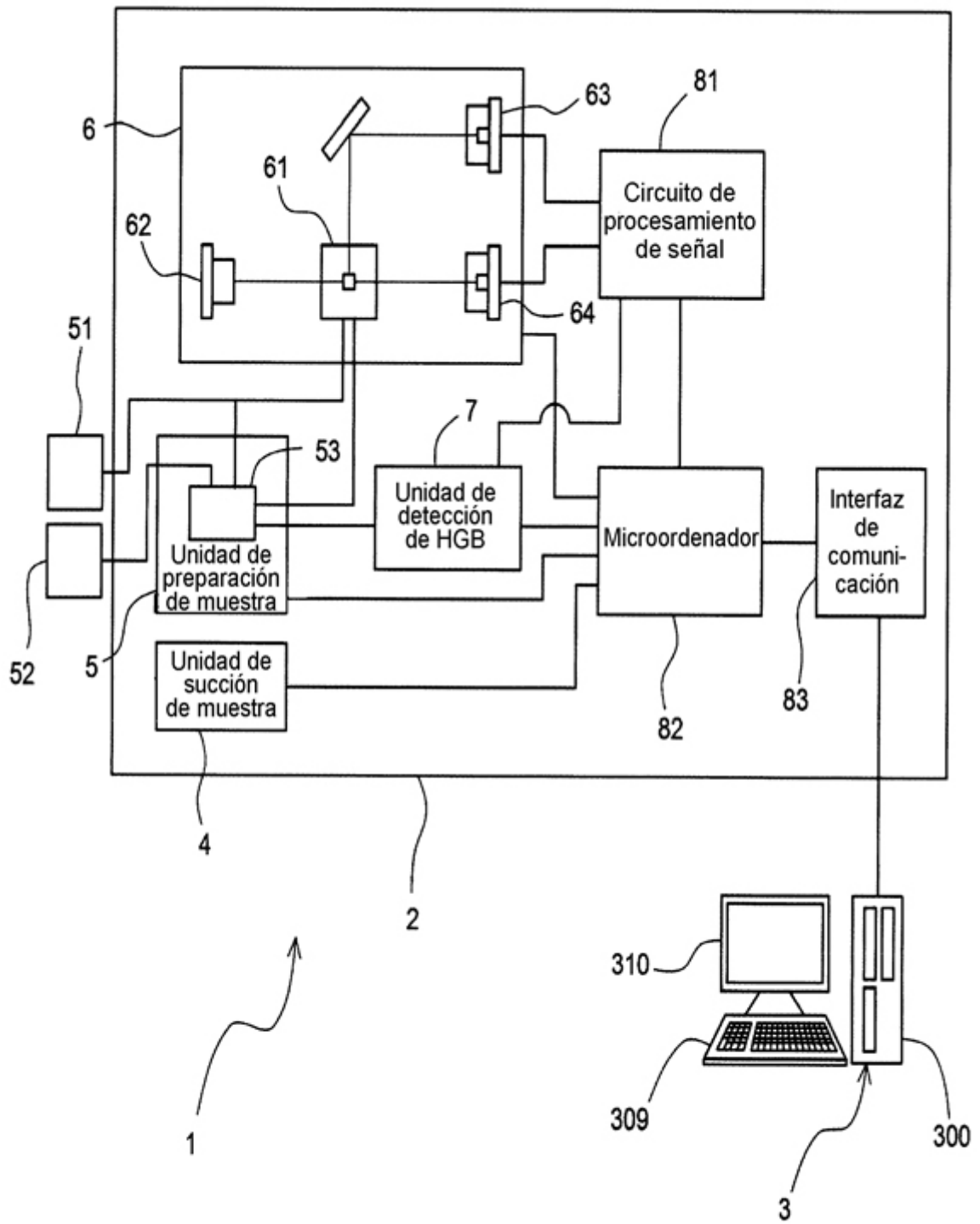


FIG. 1

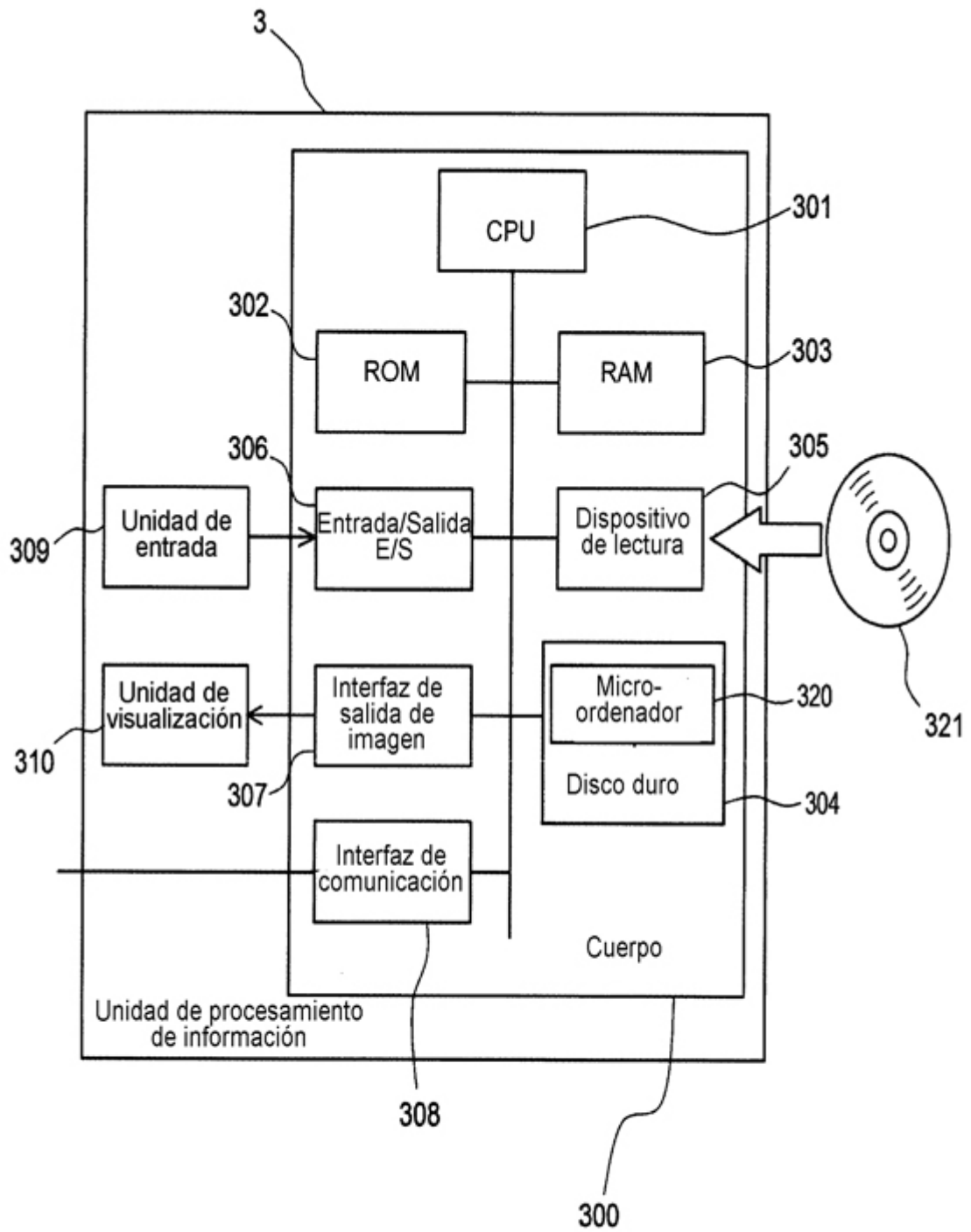


FIG. 2

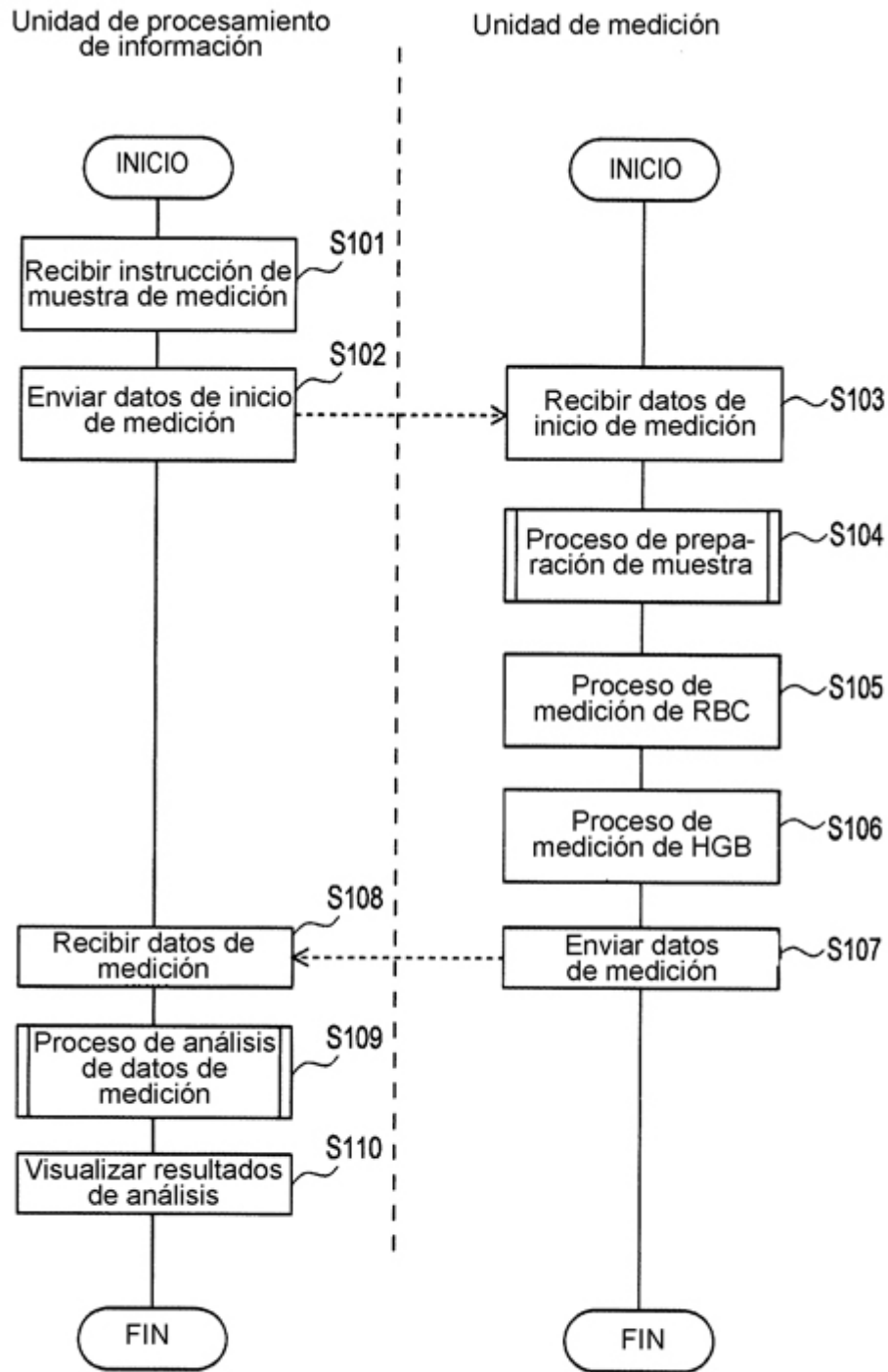


FIG. 3



FIG. 4

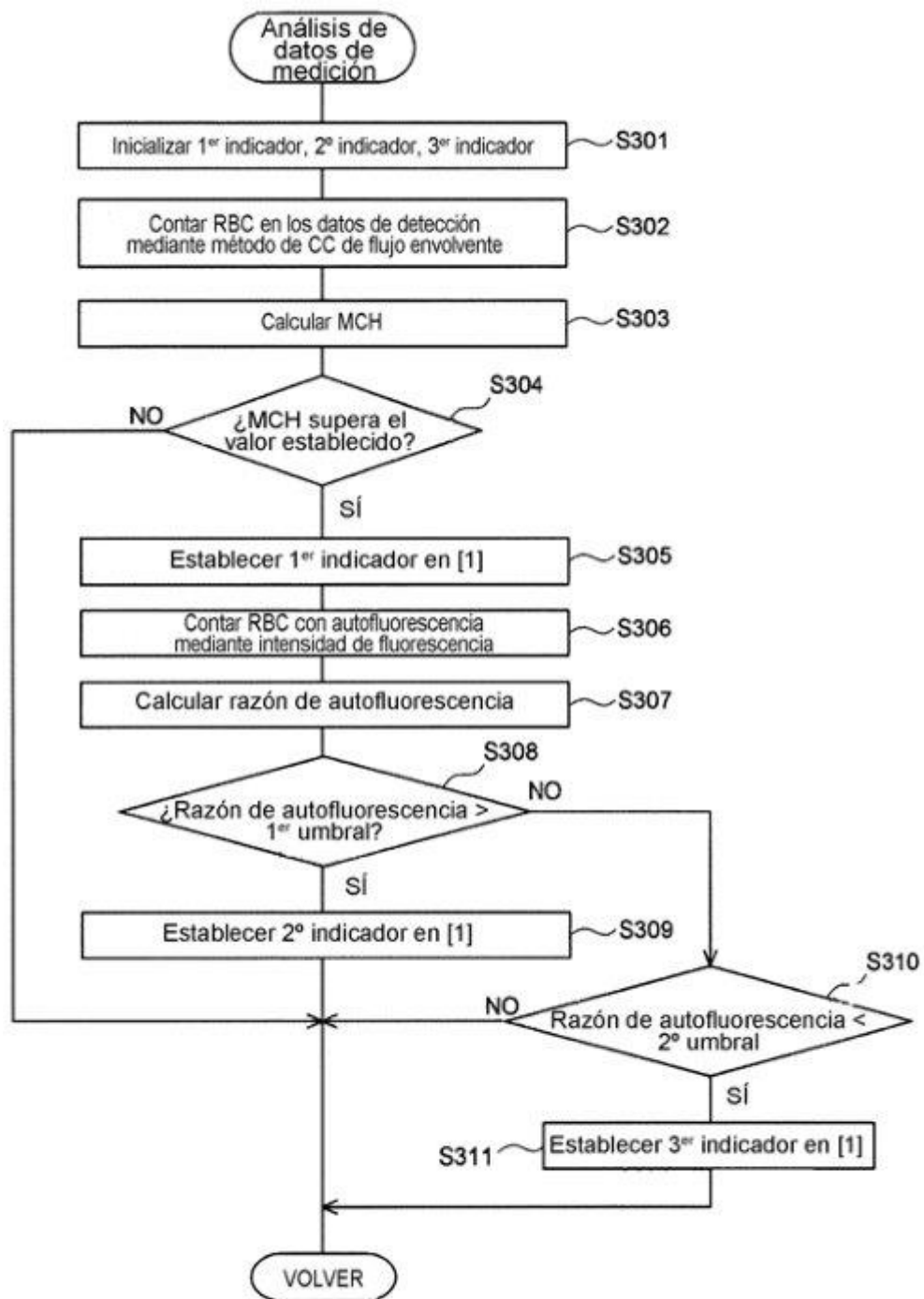


FIG. 5

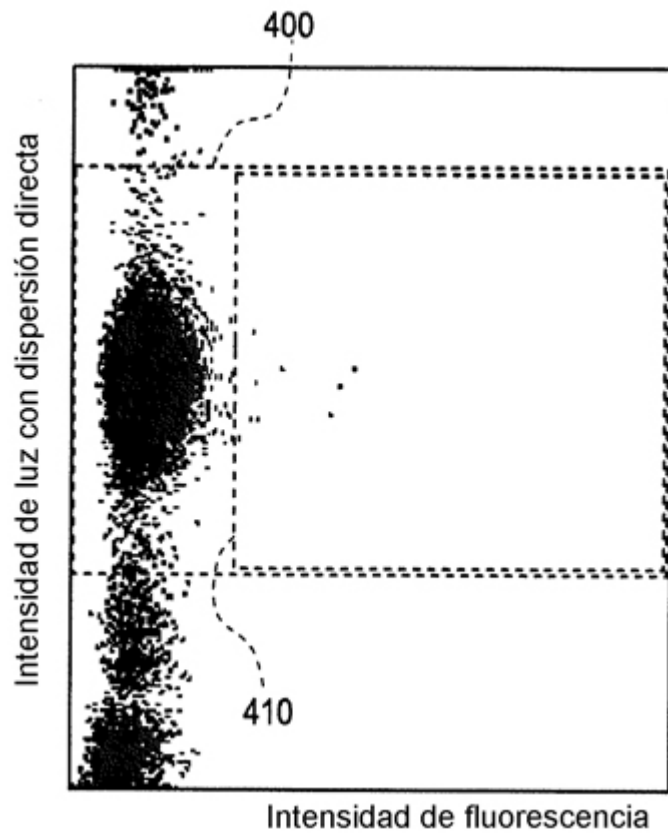


FIG. 6A

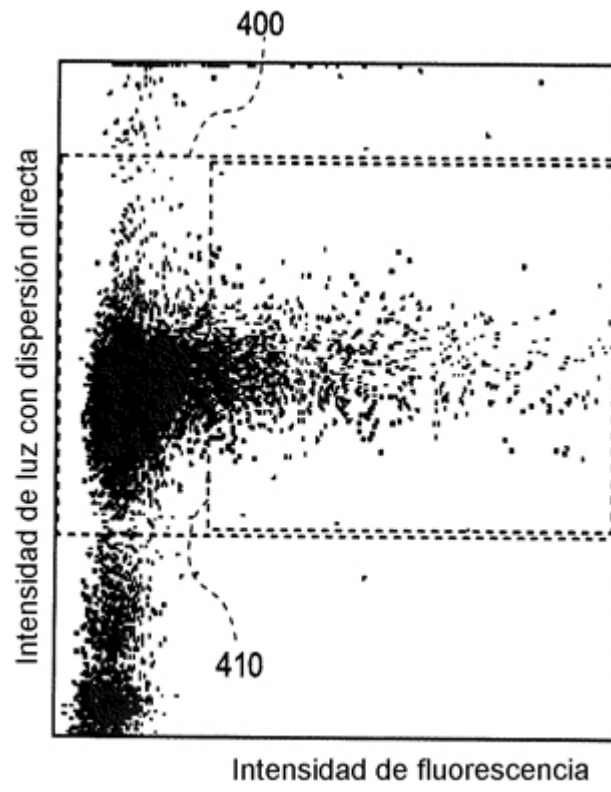


FIG. 6B

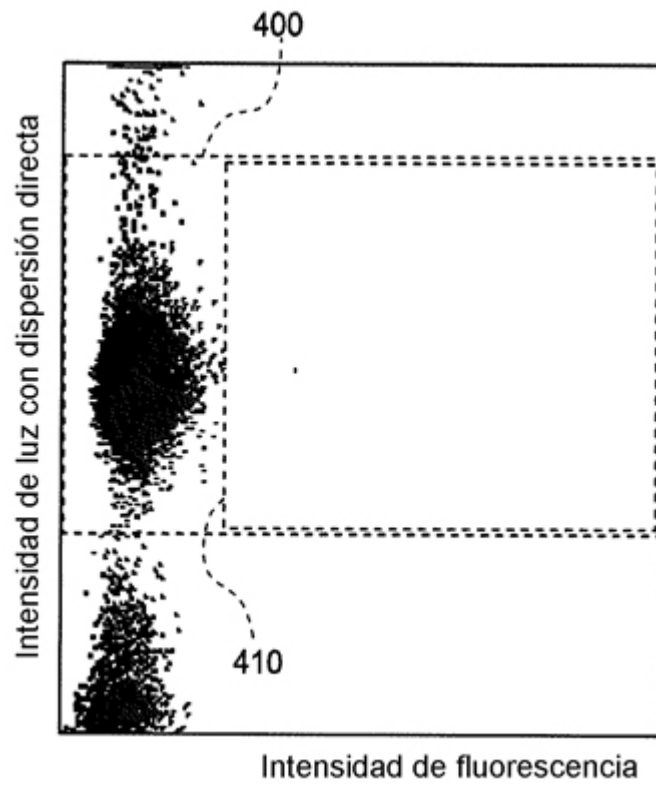


FIG. 6C

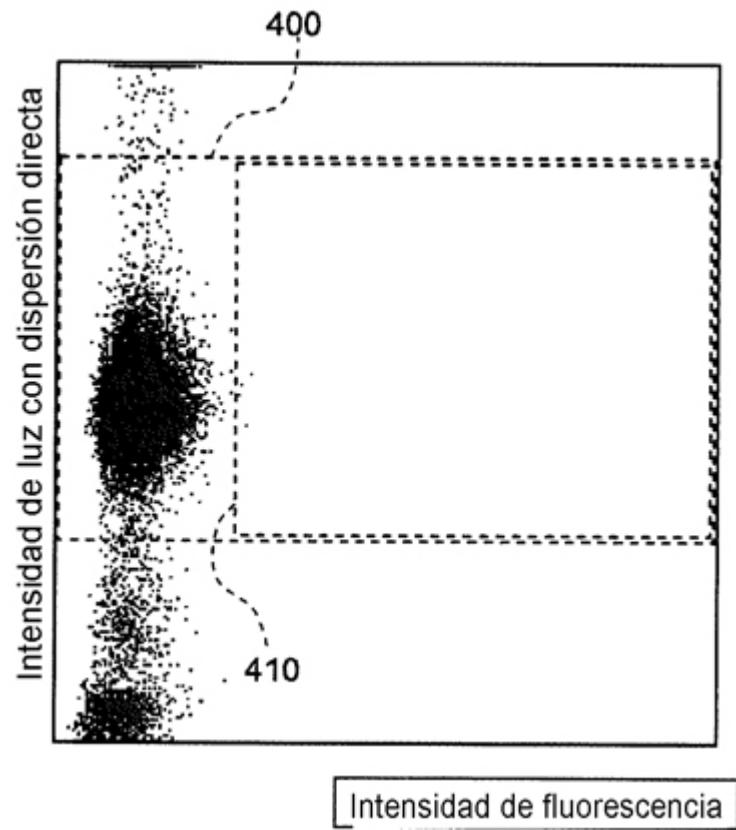


FIG. 6D

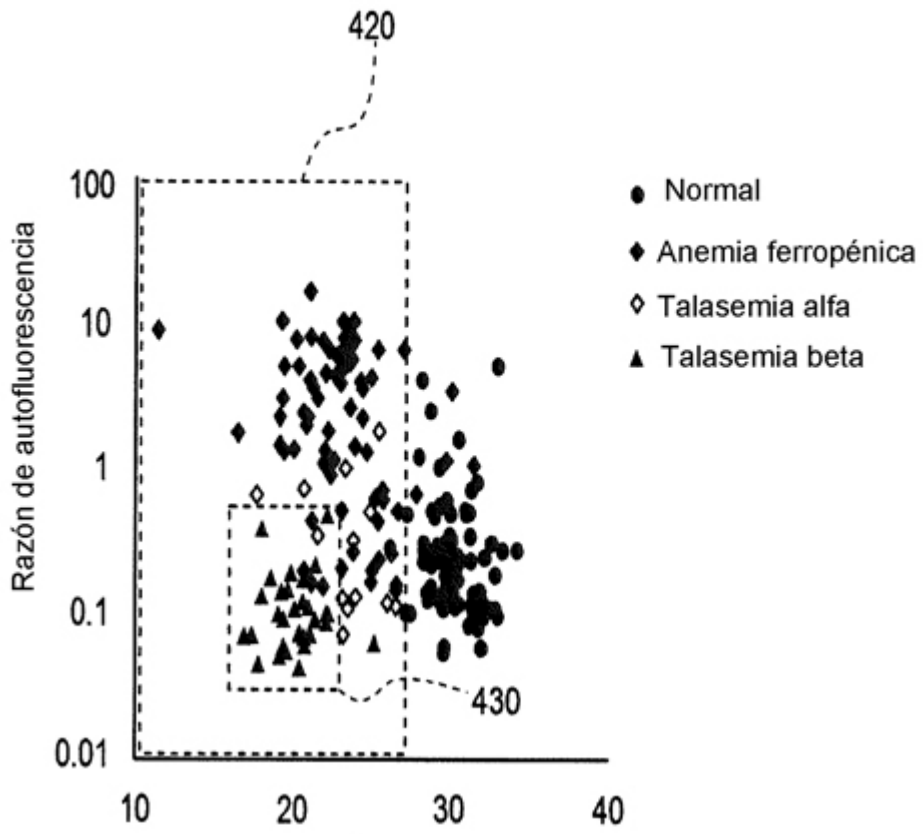


FIG. 7

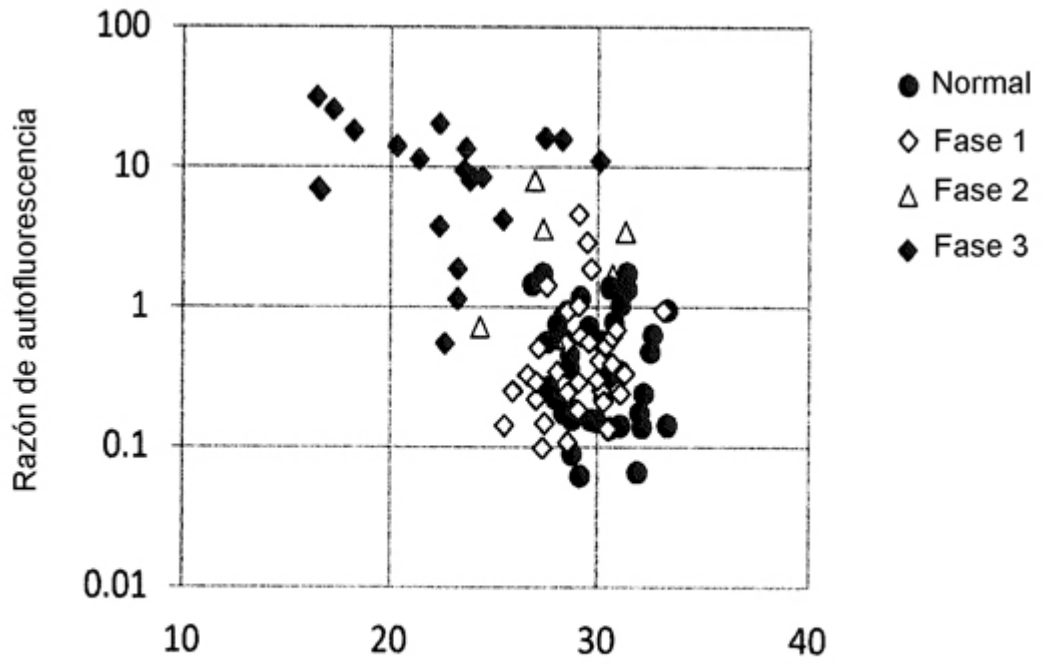


FIG. 8

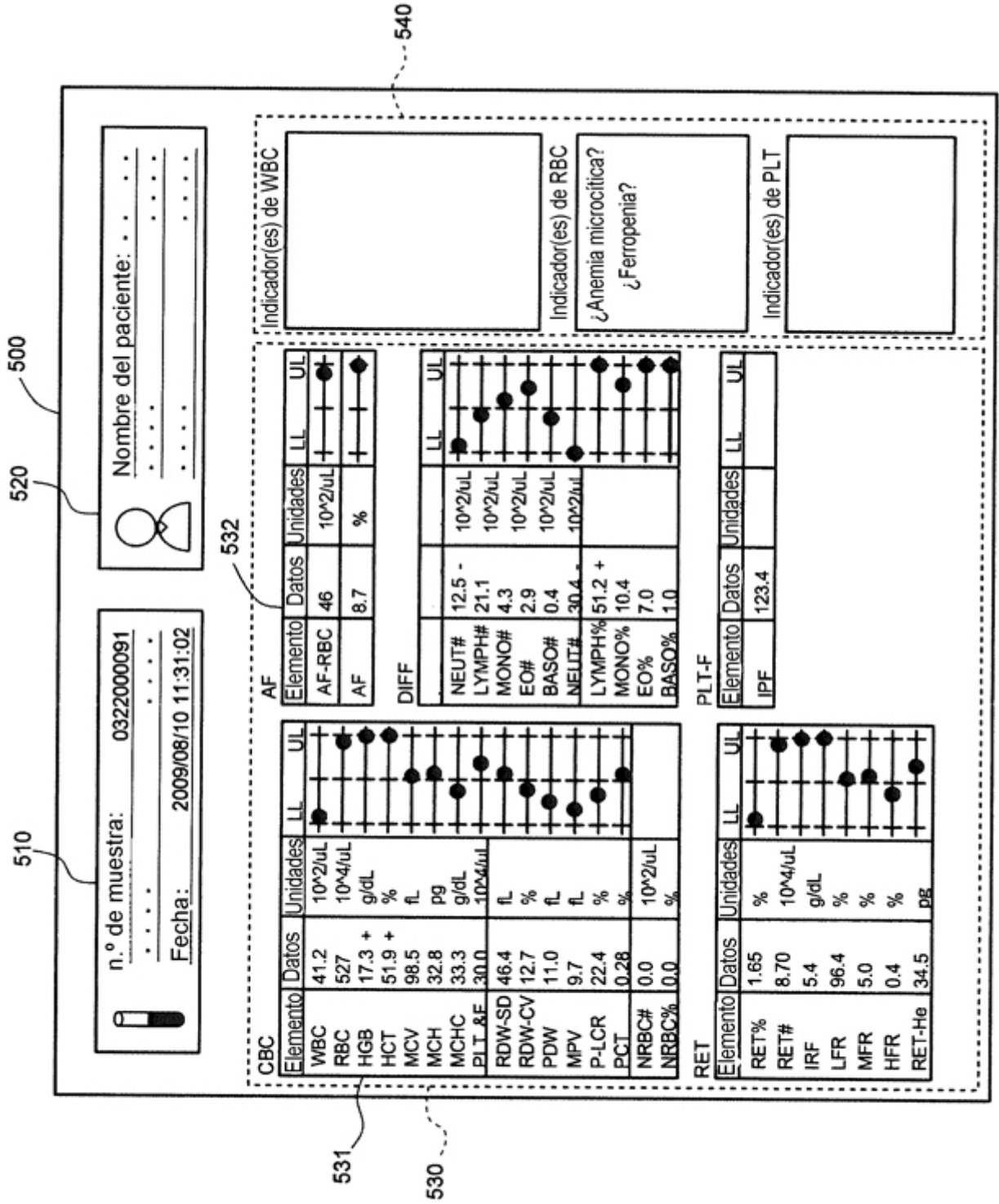


FIG. 9

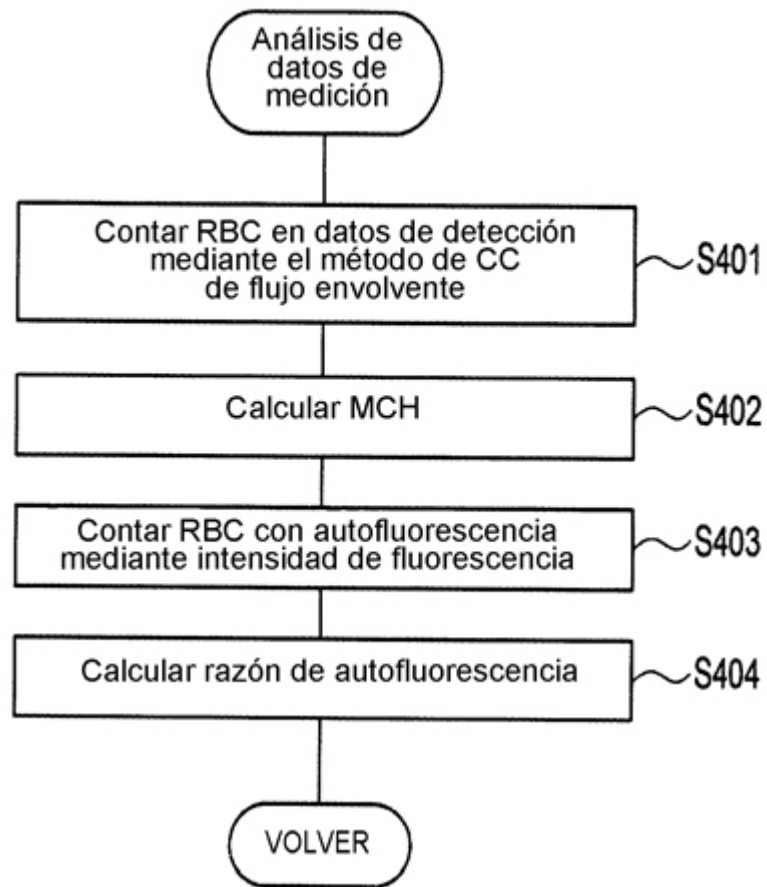


FIG. 10

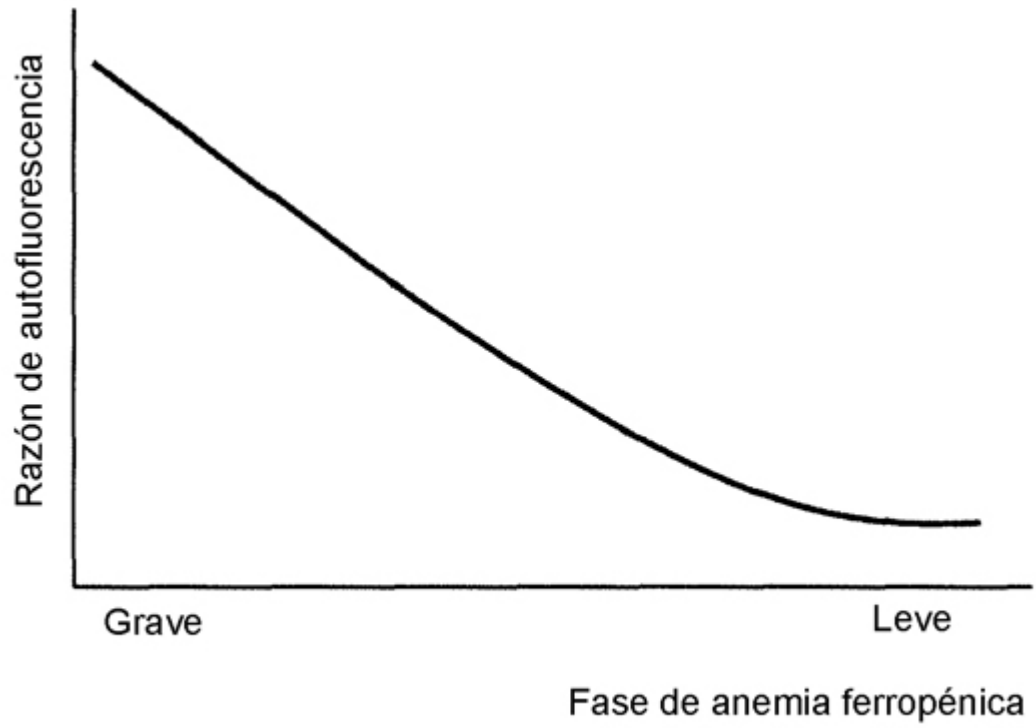


FIG. 11

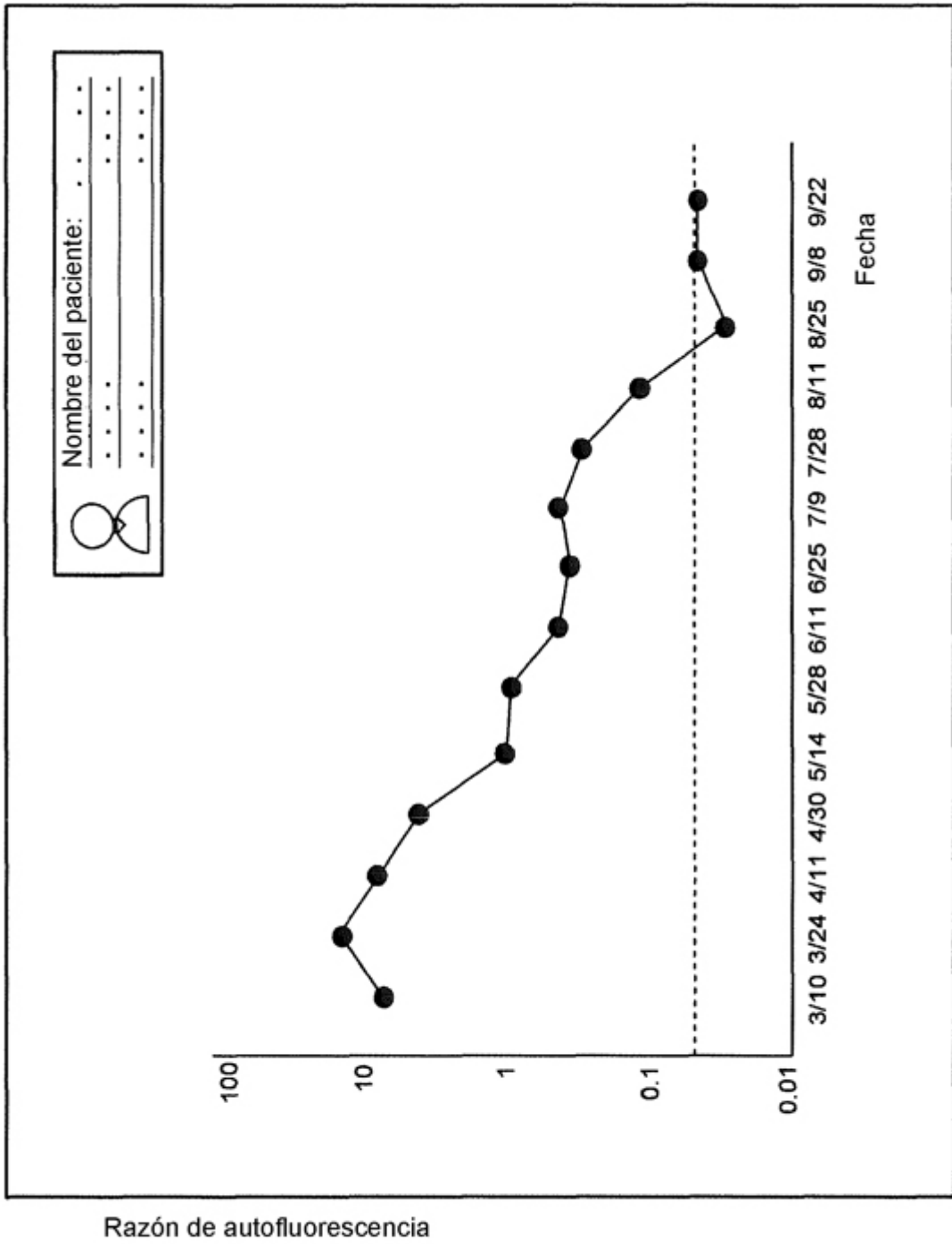


FIG. 12

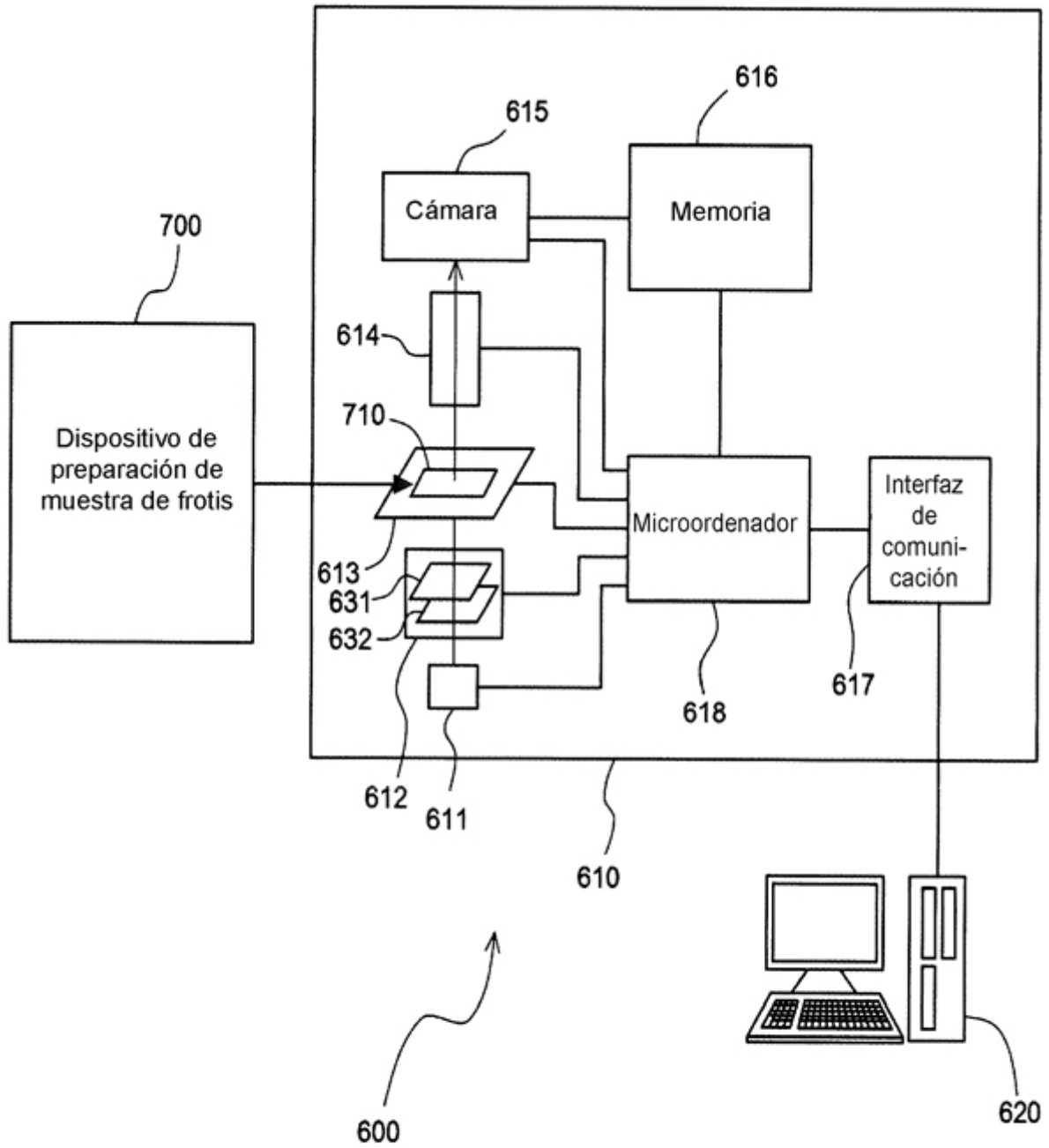


FIG. 13

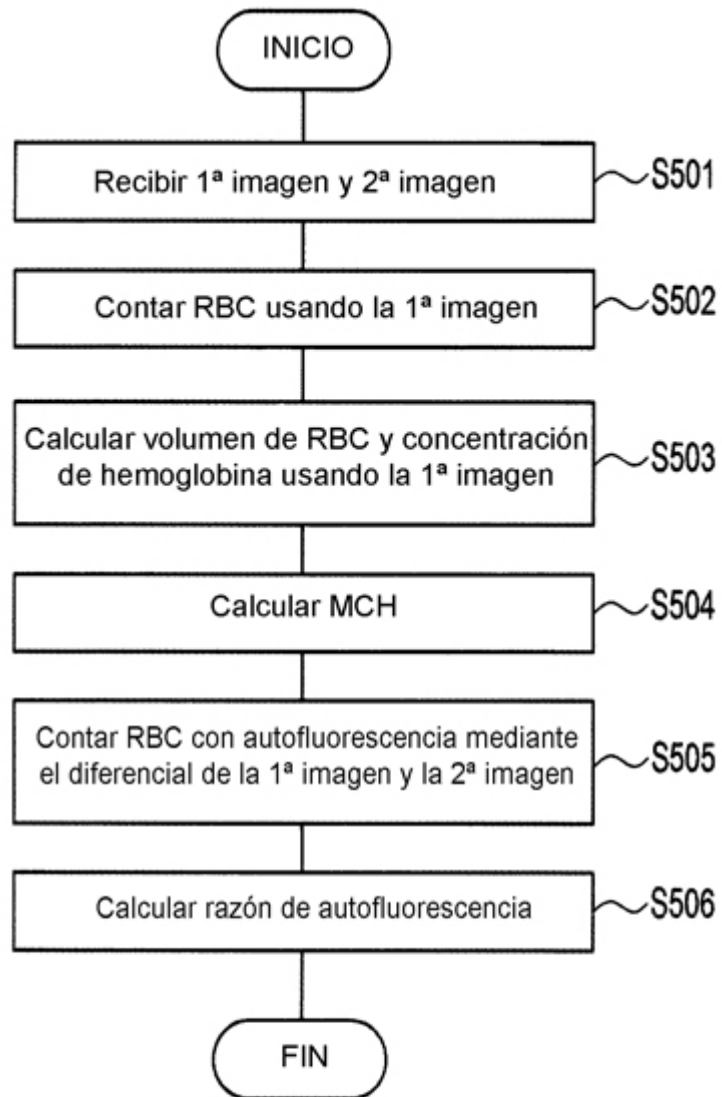


FIG. 14

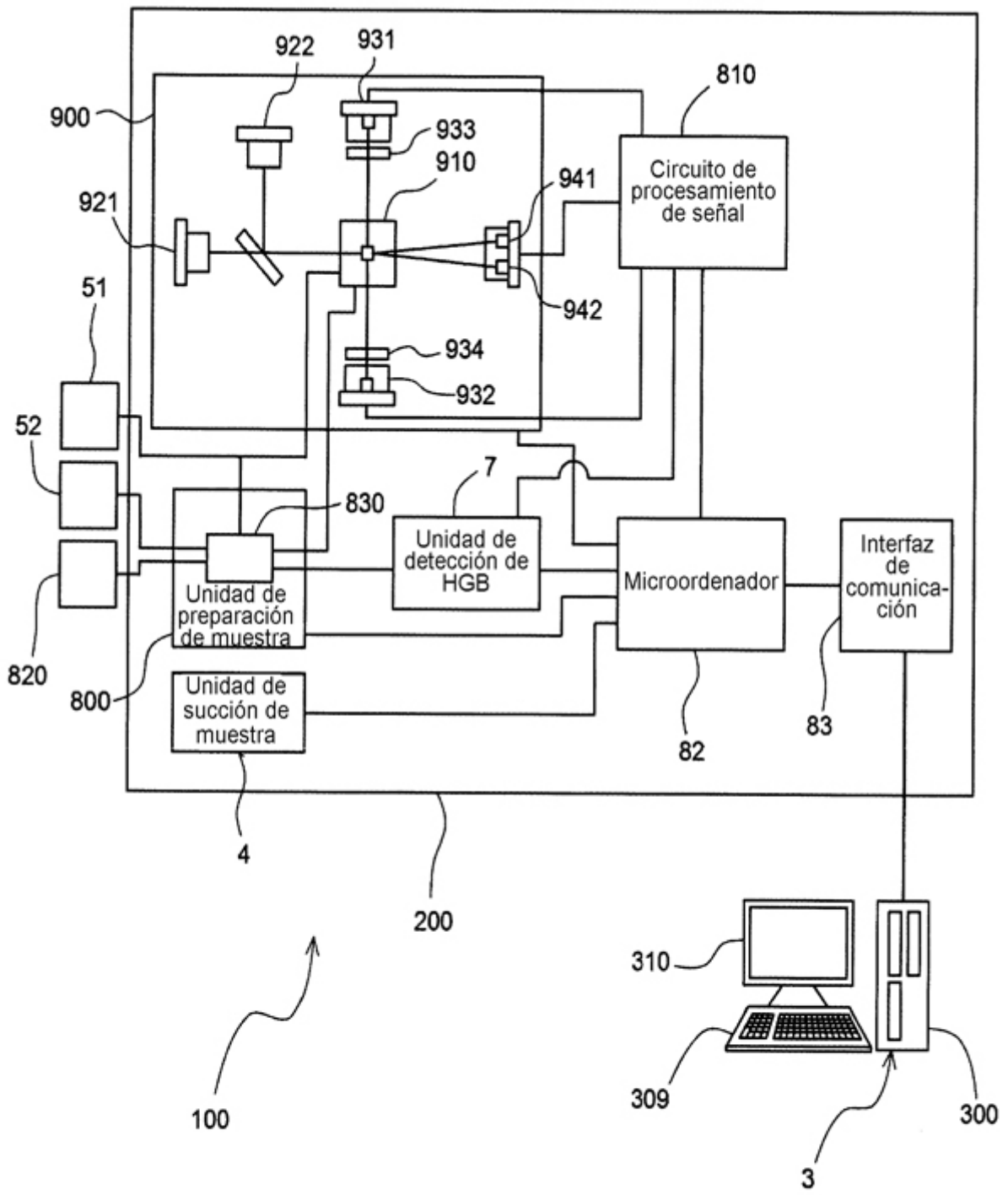


FIG. 15

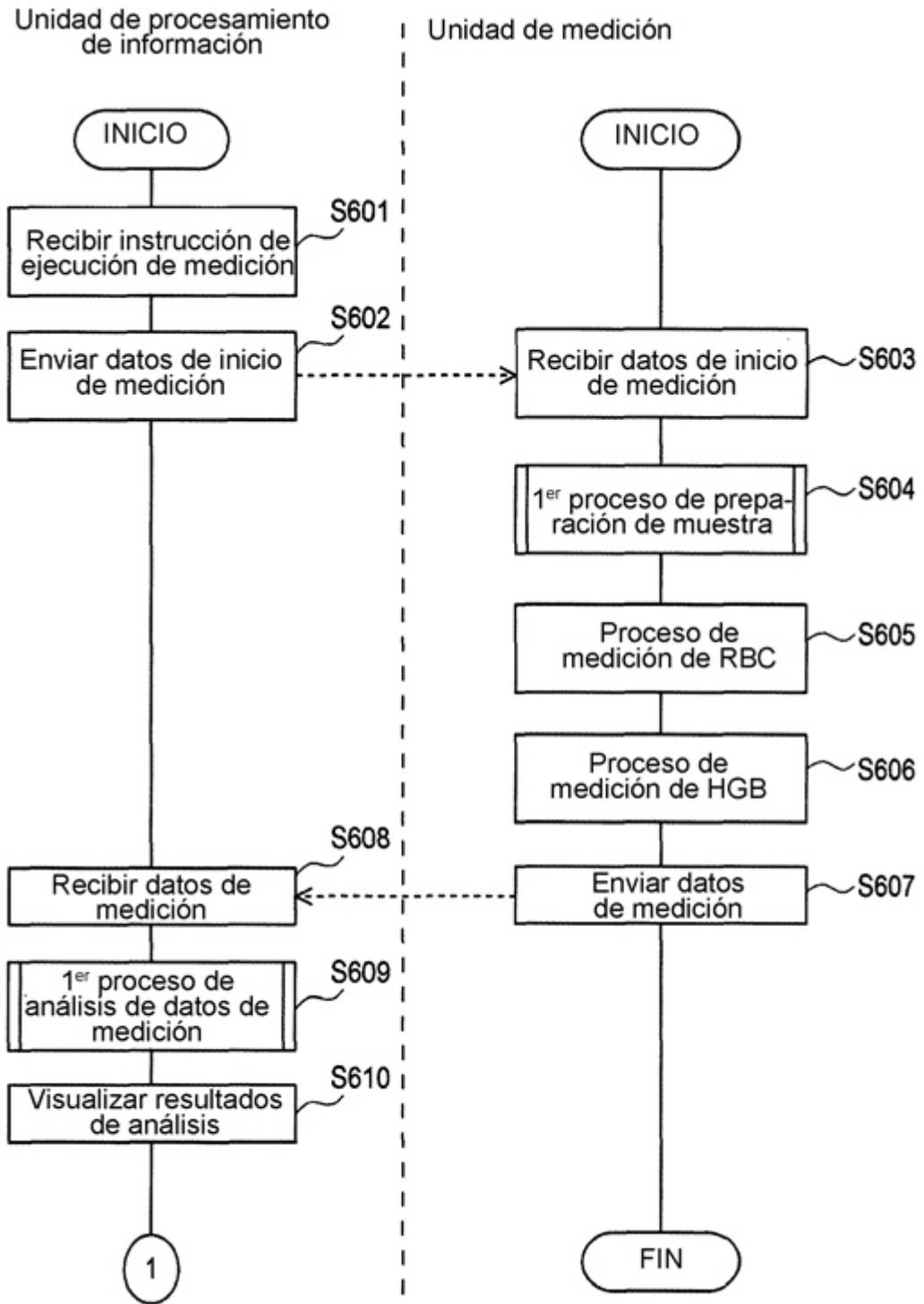


FIG. 16A

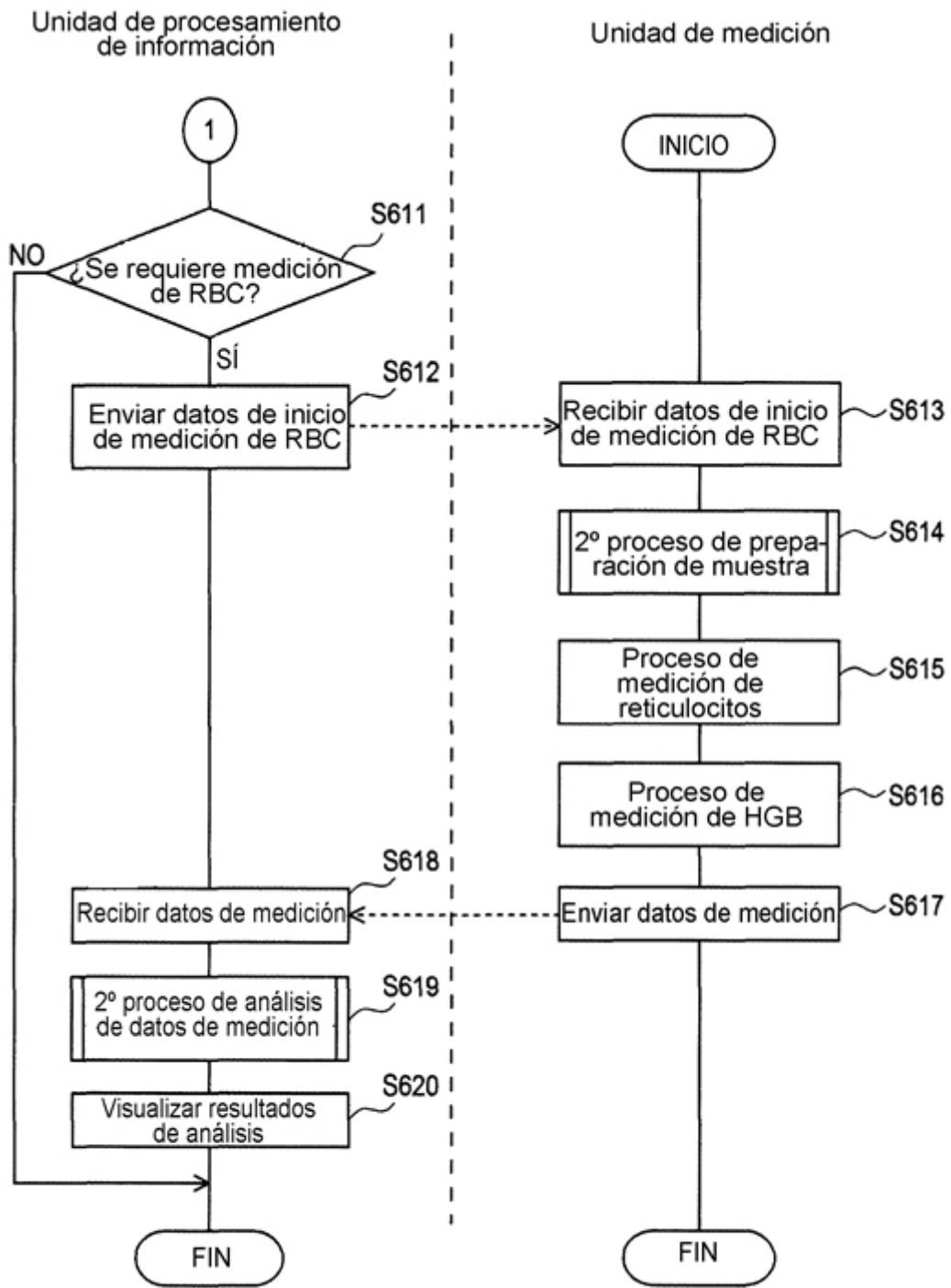


FIG. 16B

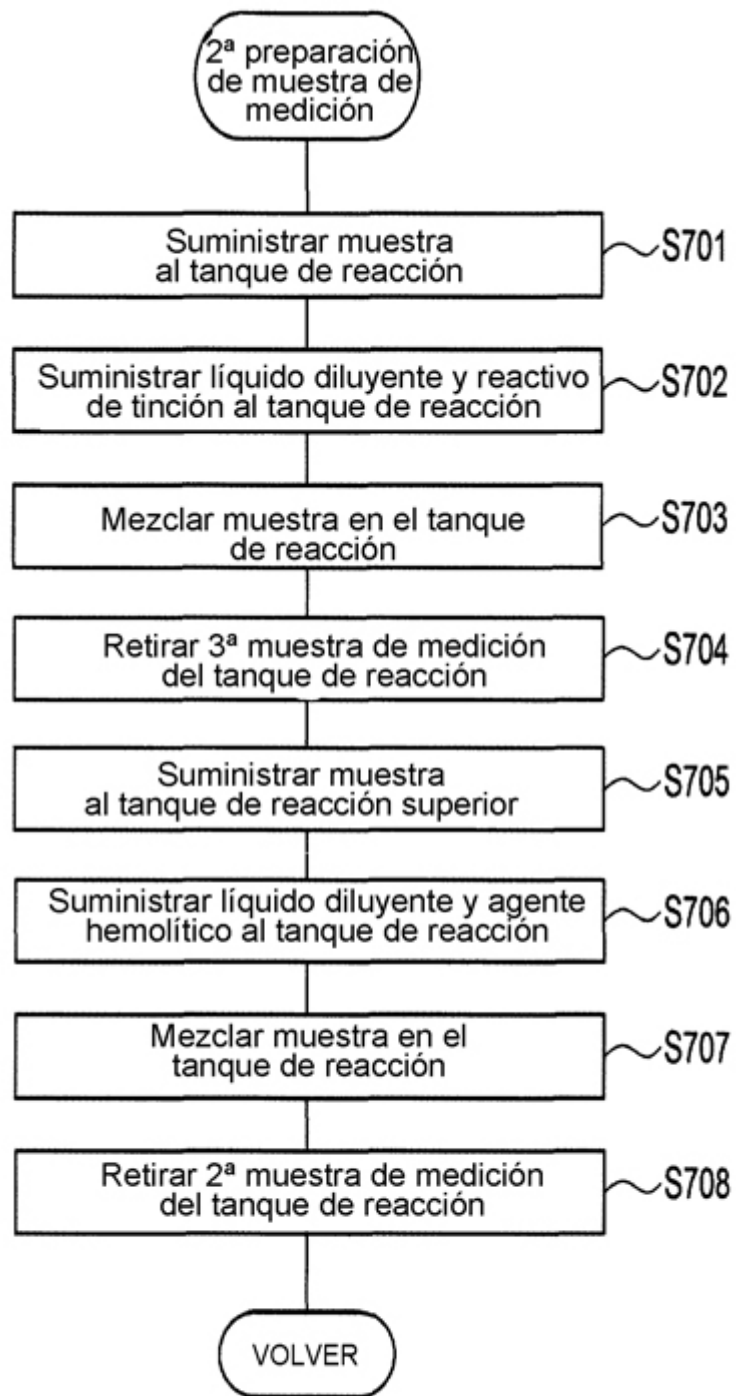


FIG. 17

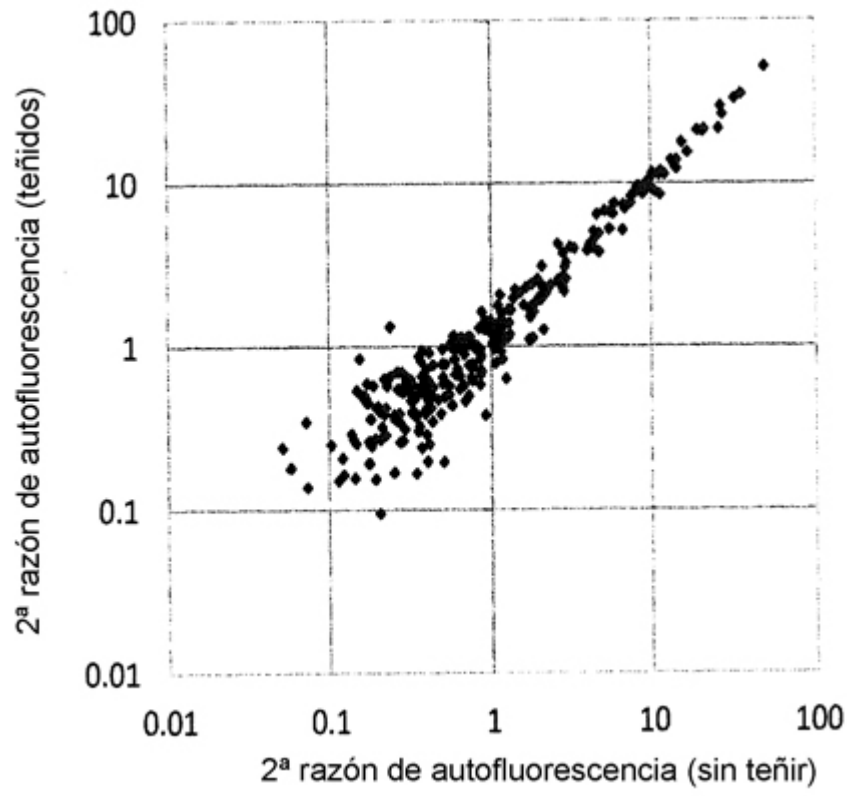


FIG. 18

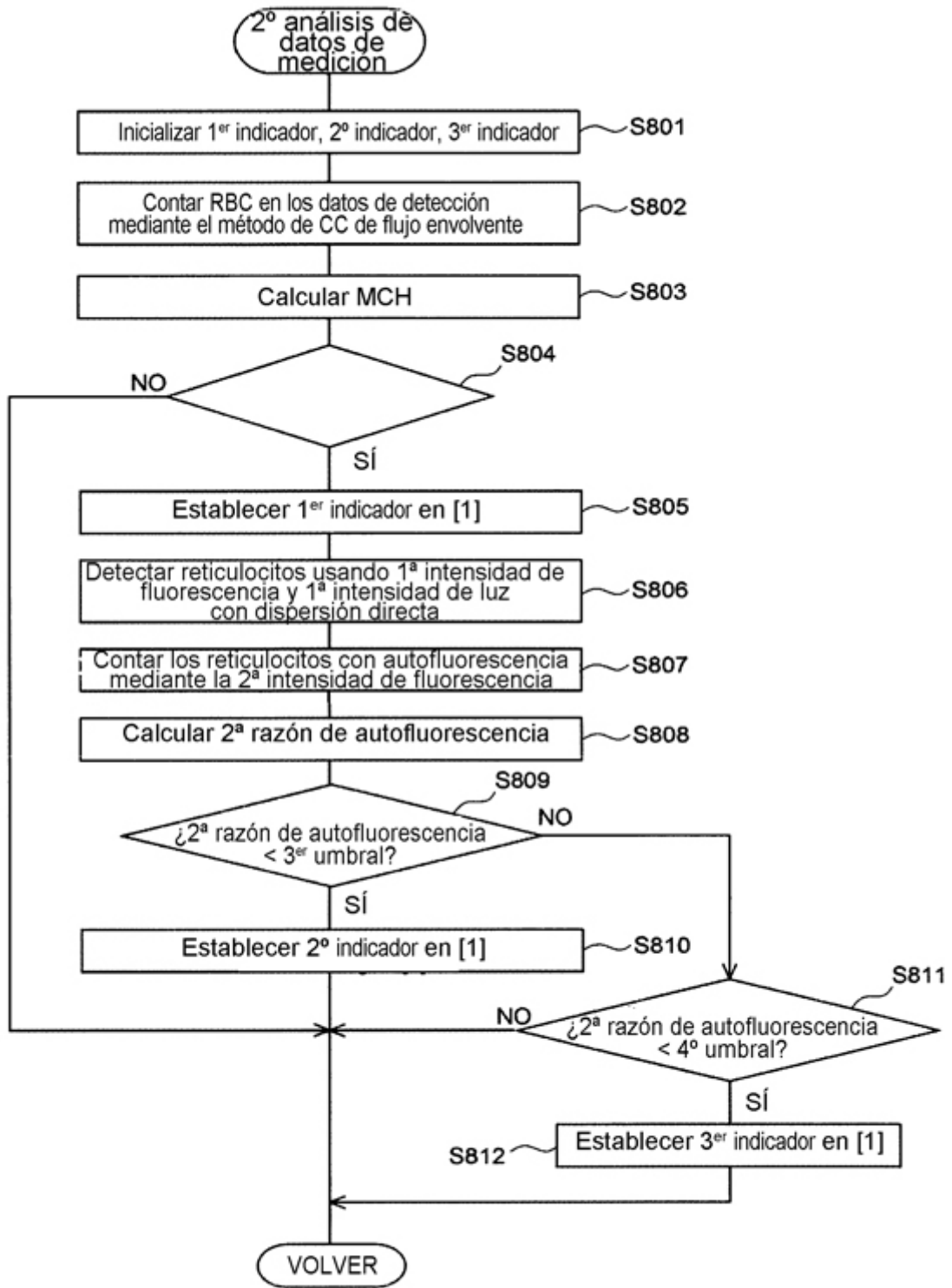


FIG. 19

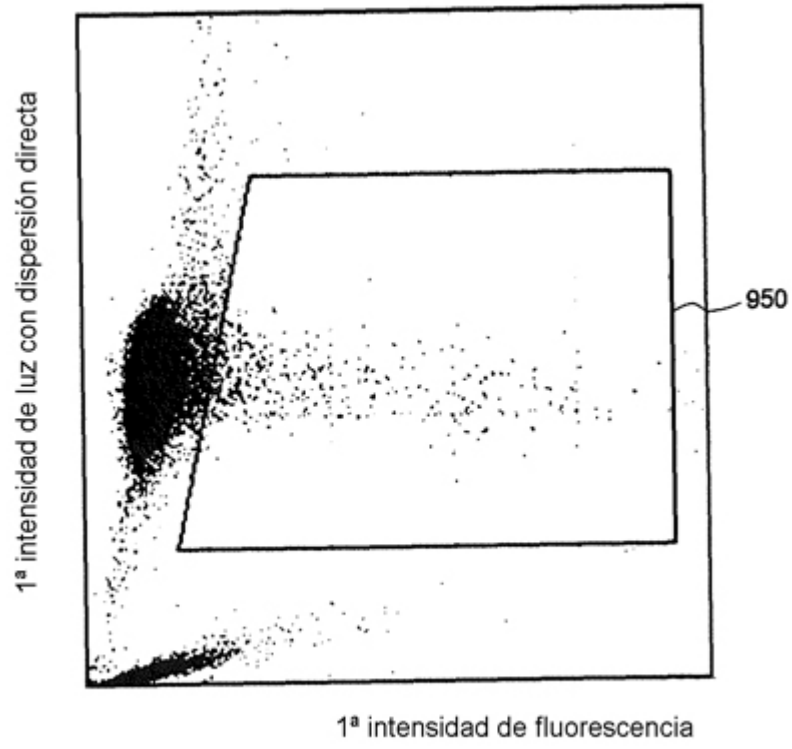


FIG. 20

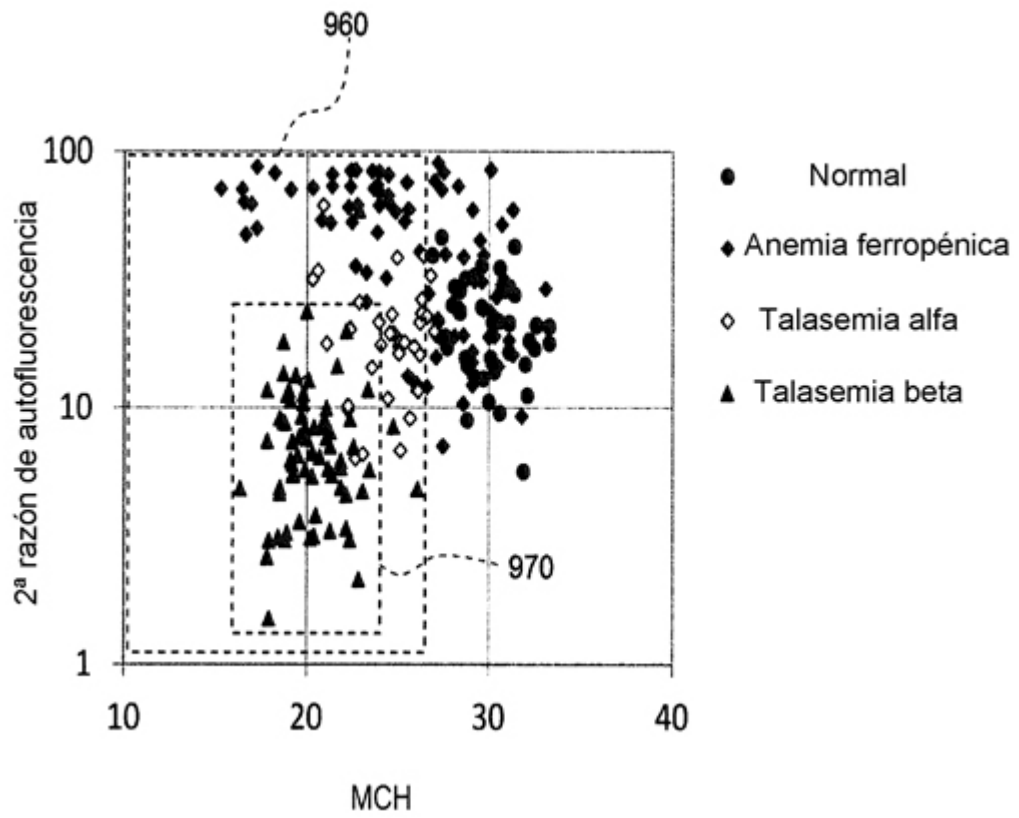


FIG. 21

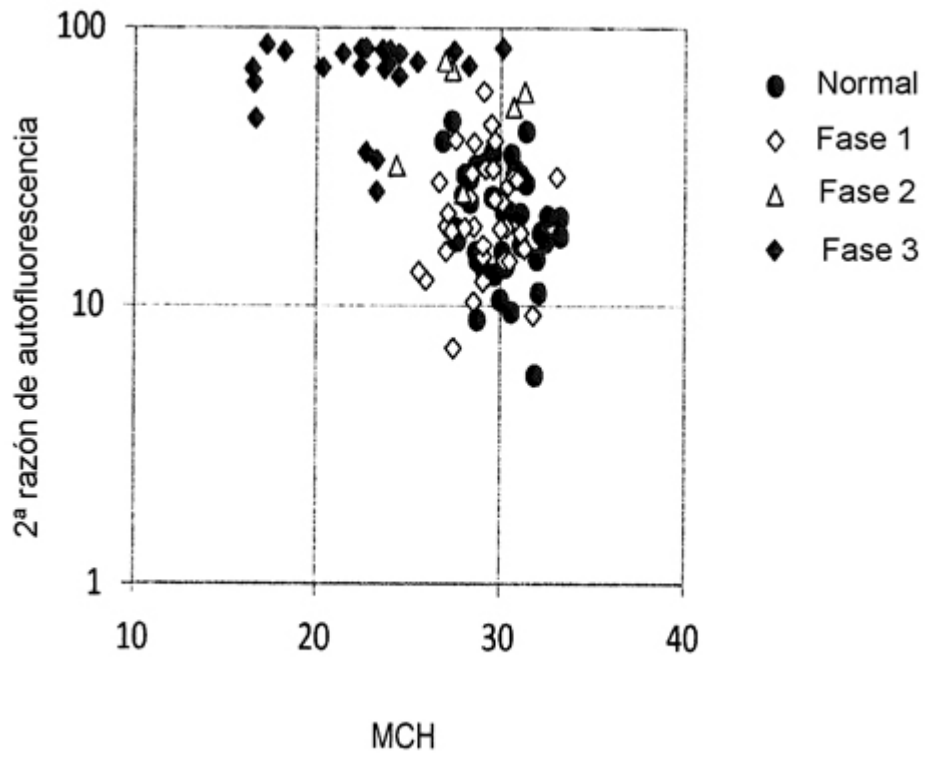


FIG. 22

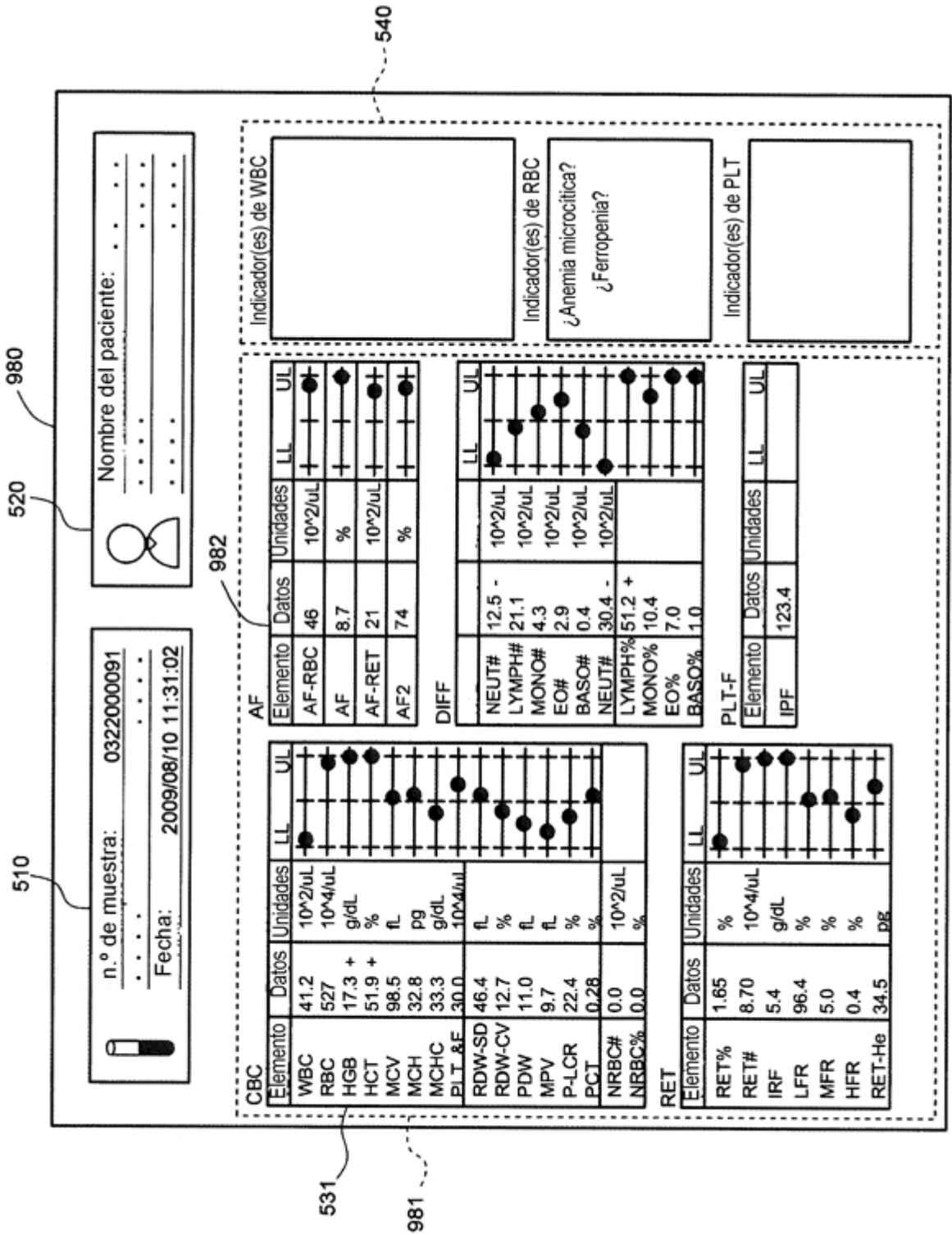


FIG. 23

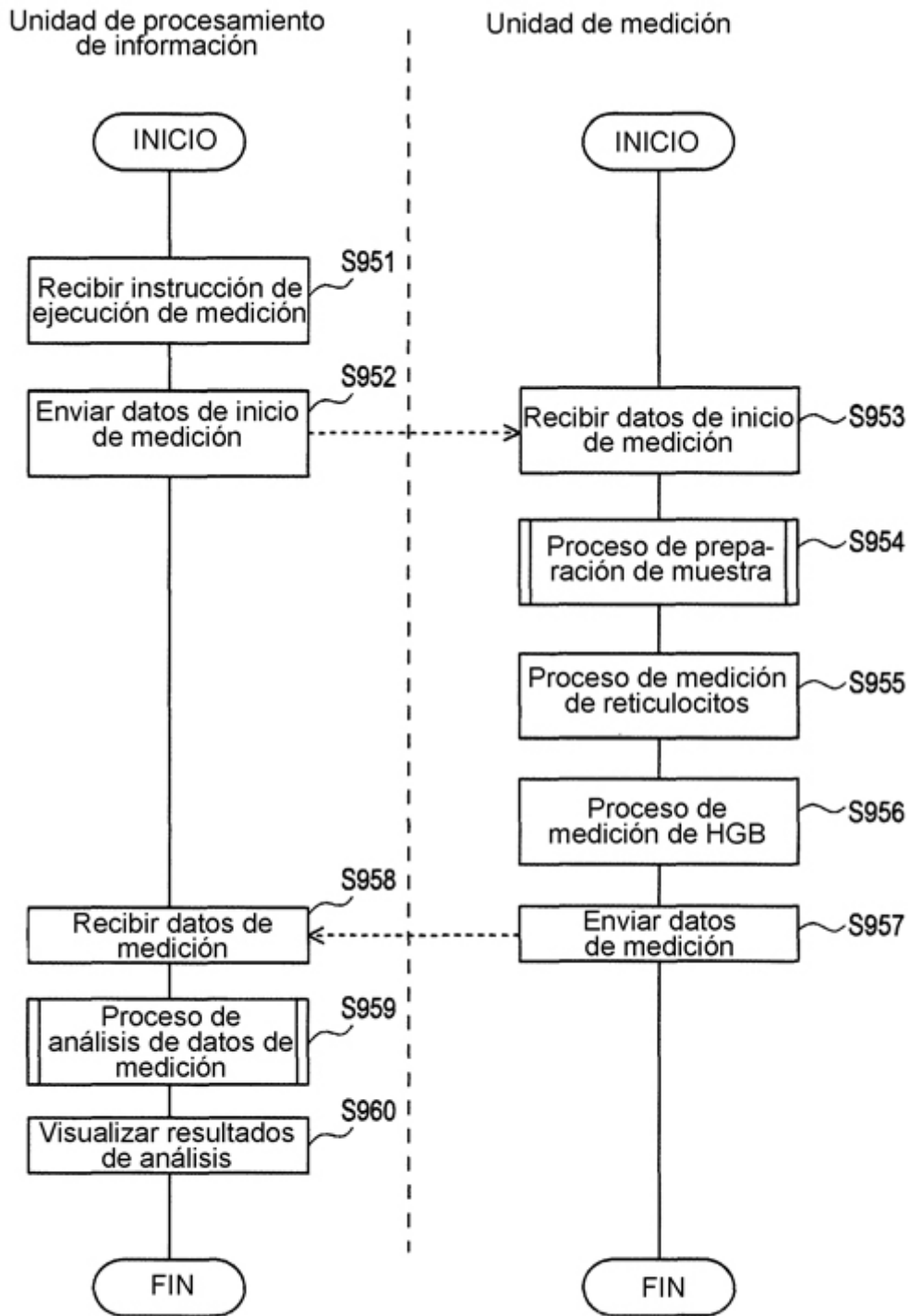


FIG. 24

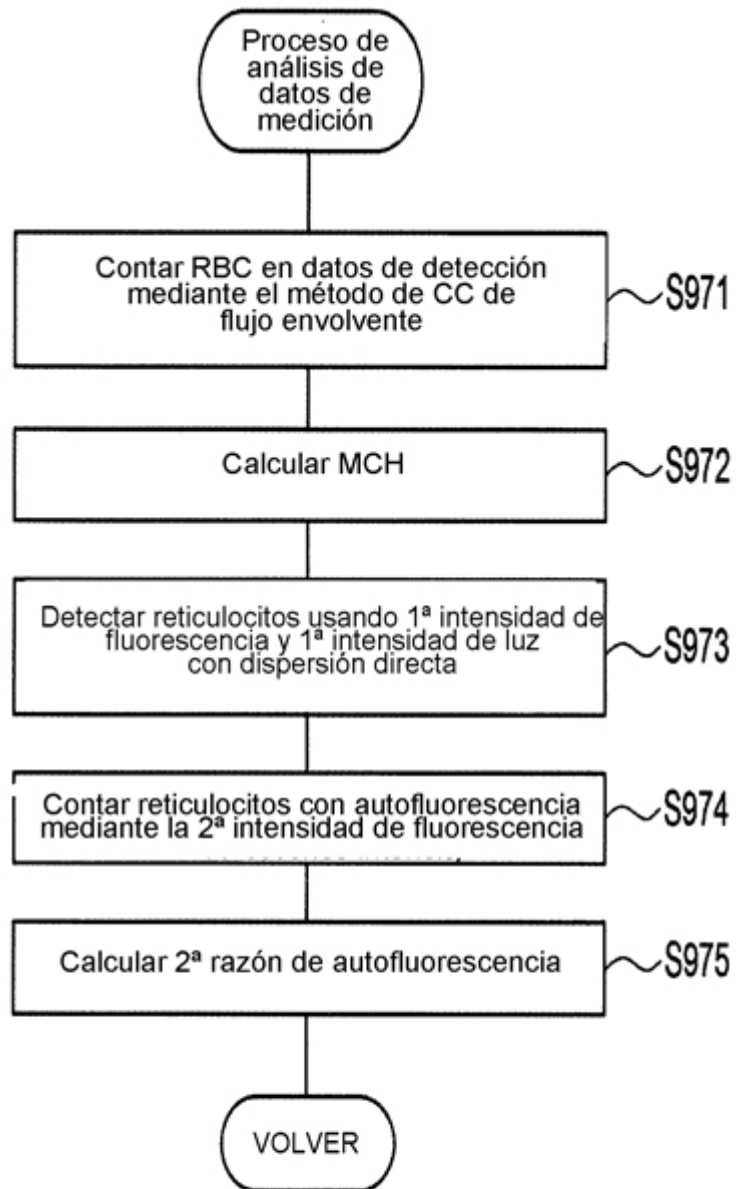


FIG. 25

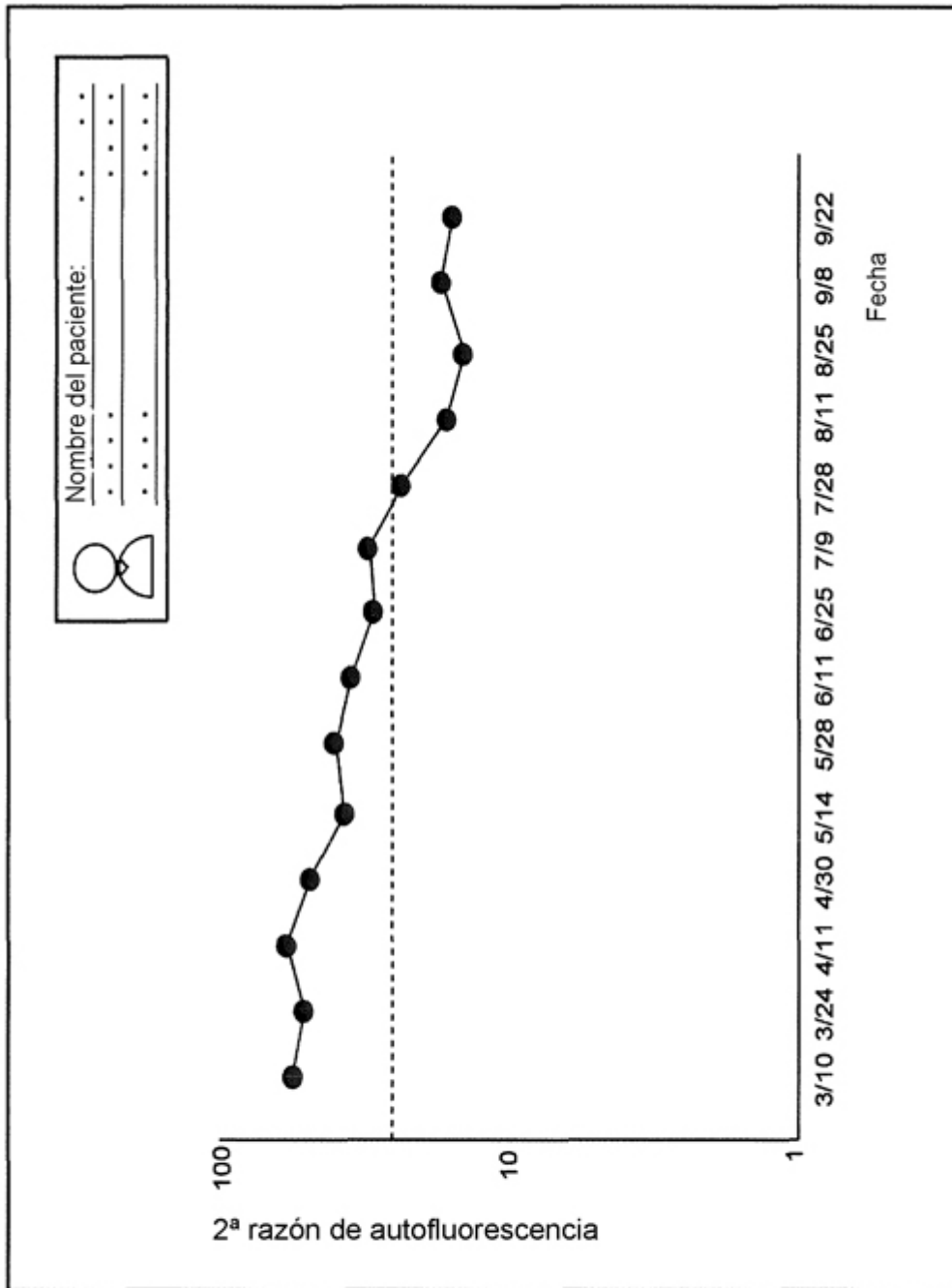


FIG. 26