

連續流體自動生化 血液分析器—SMA

醫技系第一屆 陳香如

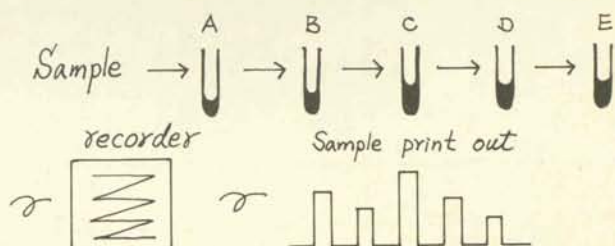
一、前言

由於知識領域的開拓、文明的進展，使得大家生活水準提高，對於健康問題也愈來愈重視。因此，常可見公私立醫院高朋滿座，不但醫生、護士小姐們忙得不可開交，就是連檢驗室也忙得暈頭轉向，更有負荷過重的傾向。更由於對人體做多項廣泛的檢驗分析工作，不但可使臨床醫師做正確而迅速的診斷，且可以發現想不到的早期疾病，預先加以治療控制。所以檢驗在預防醫學及人體健康管理上貢獻極大。為使檢驗達成自動化，以減少人力，爭取疾病治療的時效，有心人們競相研究設計各種自動分析儀器，在血清化學方面，依照儀器所應用原理的差異，我們可以把血清化學自動分析器分成三個類別：

(1)連續流體自動分析器 (continuous flow autoanalyzer)：

檢體在一條細長的管子內與試藥進行化學反應，緊接着進行比色、記錄分析結果，這些分析的工作是連續不斷的，同時檢體的吸取也是連續的，只是在二個檢體中間吸一段水來當作洗滌之用，因此機器一旦開動就可連續不斷的進行數十到數百個檢體的分析工作。如 SMA (Sequential Multi-Channel Biochemical Autoanalyzer) 即是。

(2)各個連續流體自動分析器 (discrete continuous autoanalyzer)：

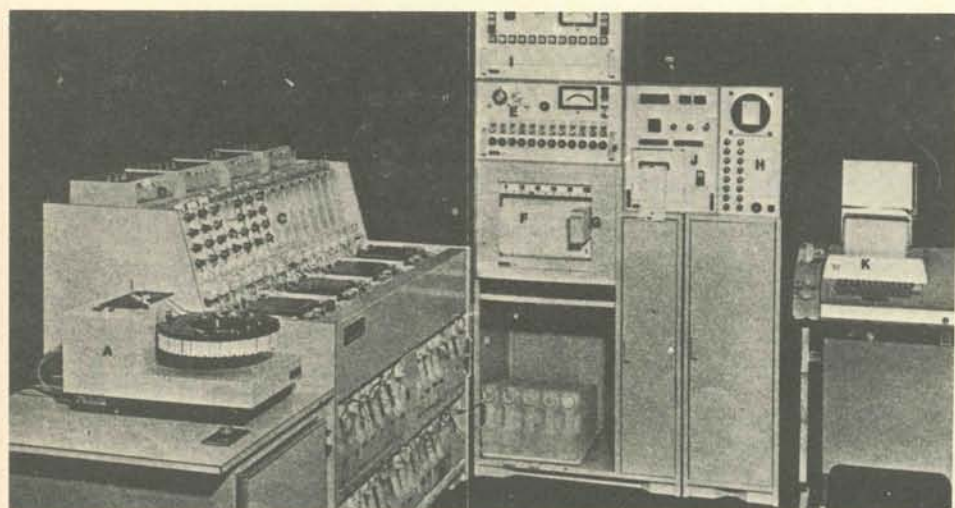


如圖所示；檢體先加入容器內，移到“ A ”加第一種試藥，再移到“ B ”處加第二種試藥，再移到“ C ”處加第三種試藥，然後到“ D ”處加熱，“ E ”處比色而後再予以記錄並將結果描劃出來。如 Beckman DSA 560 ， DuPont ACA system 都是屬於各個連續流體自動分析器。

(3)快速離心自動分析器 (centrifugal fast autoanalyzer)：

藉着快速離心的原理使檢體與試藥在瞬時間反應，並經由一個固定的光源而測定反應的結果，而後記錄之。目前在台灣以台大及國泰醫院的 Centrifichem 最具代表性。

這三種自動分析器都各具特色，都為各實驗室所採用，而使用的種類差異，完全在於使用者的喜好與實際的需要來做抉擇。在目前的醫檢界，似乎是以連續流體自動分析器為主。



圖一：A. sample IV with Technicon IDEc
 B. Proportioning pump
 C. Analytical cartridge
 D. colorimeter
 E. Programmer
 F. Recorder
 G. Printer
 H. Function Monitor
 I. Automatic calibration Module
 J. Data converter
 K. Teletype

二、簡史

連續流體自動分析器的主要特色是氣體分割 (Air Segmentation)，乃 Pr. Skeggs 於 1957 年所發明，而由 Technicon Corp. 應用設計出第一代的連續流體自動分析器，稱為 A A - I。1965 年 SMA 12/30 問世，這部機器同時可做 12 項生化分析，平均每小時可完成 30 個檢體的分析，在時間、人力、成本方面是節省了許多，而有利於 Biochemical Profiling 的推展。SMA 12/30 的檢驗結果與內科醫生診斷書比較後發現美國各醫院約有 10 ~ 25 % 診斷錯誤或判斷病情不確，(當然啦！這也是病患的早期症狀不明顯所致)，使疾病的治療延遲，這不但是病患的一大損失，亦為醫學史上的憾事；究其因由，主要是由於

病患日漸增多，檢驗設備不全，醫生在無法收集詳細的醫療情報的情況下予以病患診斷治療的結果。但自 SMA 12/30 推出後，類似的問題也就大大地減少，因此，在臨床診斷上 SMA 12/30 是深具貢獻的。1967 年，Technicon Corp. 更推出較 SMA 12/30 來得迅速且省試藥及檢體的 SMA 12/60；自檢體進入到分析結果出來只需九分鐘，而分析速度為 60 s/hr 較 SMA 12/30 快一倍。1970 年，Autoanalyzer - II (Second Generation) 誕生，這是綜合 A A - I 與 SMA 12/60 的優點的自動分析儀器，其分析速度可達 80 s/hr，唯同時只可分析三個項目。直到 1972 年，SMAC System 誕生，可同時分析二十至四十項目，且分析速度可高達 150 s/hr ~ 200 s/hr。下表即將各種自動分析器作一個比較：

SMA：(表一)

	同時分析項目	分析速度	樣品需要量	試藥需要量
Autoanalyzer I	1 ~ 2	40 ~ 60 s/hr.	0.3ml / test	4.0ml / test
SMA System	4 ~ 18	60 s/hr.	0.15ml / test	1.0ml / test
Autoanalyzer II	1 ~ 3	60 ~ 80 s/hr.	0.14ml / test	0.9ml / test
SMAC System	20 ~ 40	150 ~ 200 s/hr.	0.025ml / test	0.25ml / test

三、構造、原理及功能

SMA System 的構造大約可分為六大部分；現就各部分的原理及功能分述於後。(請參見圖(-))

A. 取樣器 (Sampler)

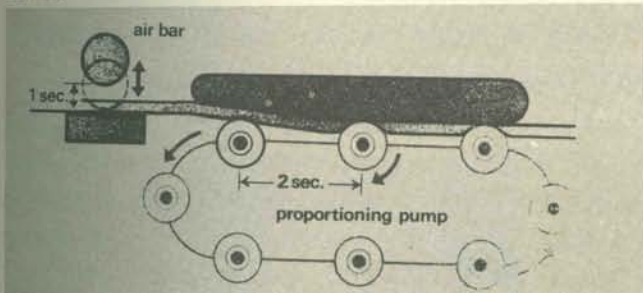
取樣器的作用，顧名思義，就是吸取樣品。其構成分子有二：一為取樣管 (Sampling Tube)，其一端接連到比例輸送幫浦 (Proportioning pump)，他端則可插入洗滌槽內吸取蒸餾水 (即洗滌水) 也可插入樣品杯內吸取樣品。另一構成分子為轉盤，每個轉盤一次可容納 40 個

樣品杯，且只做單 (順時) 方向的定時旋轉。每次在吸取檢體之前，取樣管先在洗滌槽吸一段洗滌水，而後再移到轉盤處吸取檢體，然後轉盤依順時方向往前移動一個樣品杯的位置，如此重覆進行，使得管道內的檢體連續的進入而參與化學反應。一般，洗滌水的吸取與檢體吸取的時間比是一比二到一比九。而洗滌水的作用，主要是在隔離檢體並減少污染。

B. 比例輸送幫浦 (Proportioning pump)

比例輸送幫浦是連續流體自動分析器的心臟，一切檢體、試藥、標準樣品 (Standard) 的循一定方向進入各個分析單元都是靠比例輸送幫浦的滾筒壓在幫浦管 (pumping tube) 上向前轉動所致，同時呢，藉着滾筒的定時轉動，而將溶液往前推動。幫浦管徑大小尺寸不一，但其外壁厚度一致，因此對於流量的多寡調節，可利用其管徑差異來達成。又幫浦管的平均壽命約 200~1500 小時，倘若長時期的使用，幫浦管很容易彈性疲乏，且流量會慢慢地跟著彈性的改變而改變，連帶著反應的記錄區也會跟著改變，因此，每隔一日就得劃標準曲線來校正流量偏差，俾使記錄區位置正確，而記錄得正確，以確保分析結果的準確性。

比例輸送幫浦內含有三個重要零件，分述於下：(見圖二)

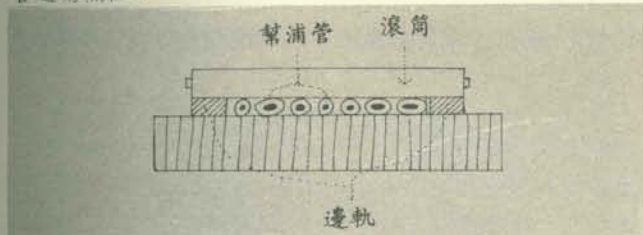


(圖二) 滾筒是以一定速度單方向的運轉，設若速度為 $K\text{cm}/\text{min}$ ，幫浦管的內徑為 D ，則每分鐘輸送流量為 $A = \frac{\pi}{4} \times D^2 \times K$ 即流量與管徑的平方成正比。

(1) 邊軌 (Side Rails)

如圖三所示，邊軌乃位於滾筒下面與幫浦管平行的二條金屬片，其主要作用在防止滾筒壓傷幫浦管。〈註：幫浦管不論尺寸大小，其外壁皆一般厚，故藉邊軌來保護之〉

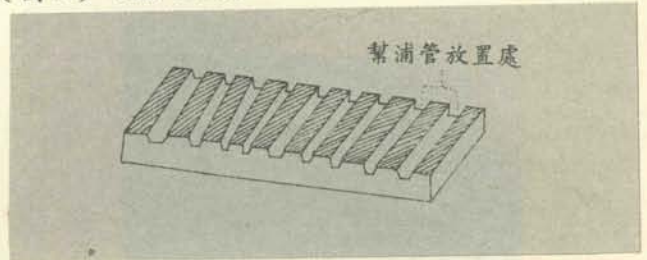
(圖三) 幫浦管的外壁等厚，因此藉著邊軌的支撐，使管通暢無阻。



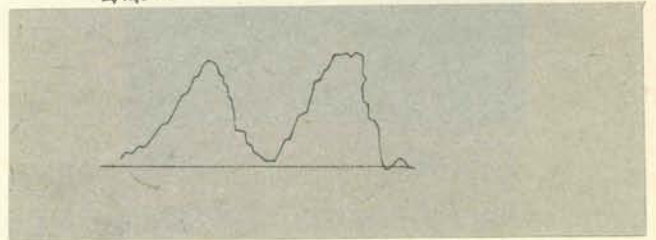
(2) 固定板 (End Block)

如圖四所示。固定板的作用在使幫浦管緊繃以利滾筒擠壓。若固定板沒把幫浦管繃緊，則流量未能固定，致使反應結果的曲線成扭擺狀、(見圖五)。使用固定板有一點須注意：由於長時間的緊繃，幫浦管很容易彈性疲乏，而減短了幫浦管的壽命，因此每日操作完畢時，須把固定板鬆掉。

(圖四) End Block



(圖五) 固定板固定幫浦管的緊度不足時，所記錄得扭擺曲線。



(3) 空氣調節桿 (Air Bar)

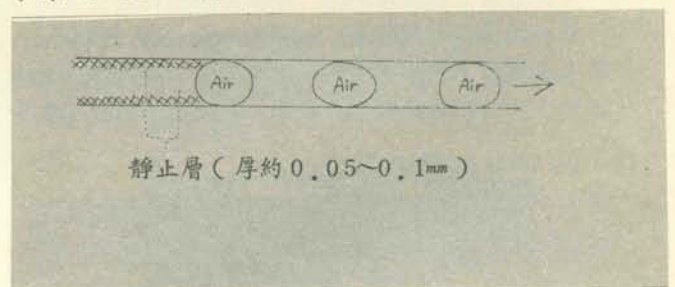
空氣調節桿每 2 秒鐘就鬆動一次，使一定的氣體進入溶液，而造成均勻分布的氣體分割 (Air Segmentation) (如圖六所示)。氣體分割是連續流體自動分析器的特色之一，而這種氣體分割的作用有三：

① 洗清管路：流體在管道內流動時，管壁與流體之間形成一靜止層，其厚度約 $0.05 \sim 0.1\text{mm}$ ，當氣泡送入管道時由於表面張力的作用，氣泡緊靠著管壁，所以當氣泡移動時可洗去管壁上的靜止層流體而清洗管路。

② 幫助流體的混合：在細長的管道中溶液混合不易，但經氣體分割後，溶液分成數十段，很容易地溶液可互相擴散而混合均勻。

③ 分離檢體，減少污染：二個不同的檢體在管道中可藉著擴散作用而相互污染，但經氣泡分割後，表面張力作用的結果，使得擴散作用無以施展，再加上每二個檢體間

(圖六) Air Segmentation

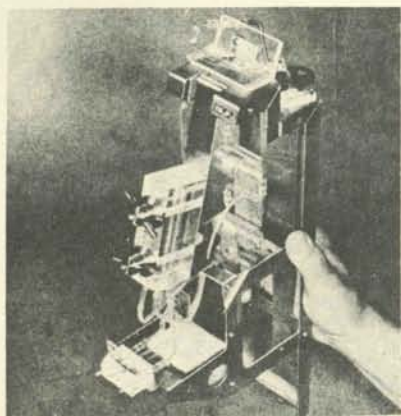


都有一段洗滌水沖洗管道，因此污染的問題不復存在。

C. 化學處理分析器 (Analytical Cartridge)

化學處理分析器乃連續流體分析器最重要的部分，所有的化學分析工作都是在這進行。化學處理分析器內包含

(圖七)



了二到四十個不定數的分析箱 (plug in) (註：分析箱數目的多寡，因機器型式不同而有差別，如MT - II 有 2 個分析箱，SMA 12/60 則可容納 12 ~ 16 個分析箱)，而每個分析箱所擔當的分離、混合、加熱、反應等工作是靠下述各個構造互相配合而達成的。

(1) 滙流器 (Manifold)

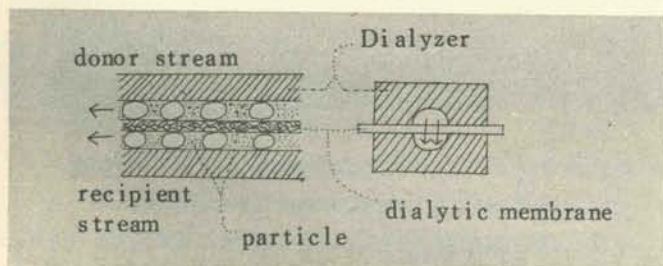
見圖(七)，滙流器包括滙流管 (connector assembly) 及混合管 (Mixing coil)，當數種不同的溶液進入分析箱時須藉着滙流管的作用，使之滙合，而後再經由混合管內氣泡分割及重力作用而使反應更完全。

(2) 透析器 (Dialyzer)

見圖(七)，透析器的作用係利用透析膜將不需要的沈澱物或干擾物除去，相當於人工的過濾、沈澱及離心等工作。

圖(九)所顯示的是：在透析膜的上層為含有大分子及小分子物質的贈送流體 (donor stream) 經透析作用後只有小分子物質可進入下層的接受流體 (recipient stream)，而大分子物質則仍留在贈送流體內。至於透析的方式，係採用併流式 (concurrent) 即贈送流體與接受流體的流向一致，若是採用逆流式 (countercurrent) 透析，二個流體流向相反，則接受流體在接受了第一個檢體透過物後，會接二連三的接受其他的檢體，導致分析系統混亂。

(圖九) Dialyzer 解析圖



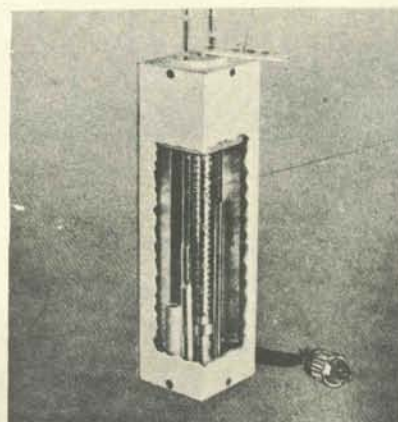
(3) 加熱槽 (Heating Bath)

如圖(八)所示，加熱槽的作用主要在加速反應的進行，其內部含有加熱油及加熱管；前者用以維持溫度的恒定，使其溫差能在 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 之內。因此，對於加熱油的選用須注意到：粘稠度愈小愈好，沸點須在 200°C 以上，且在高溫時須很穩定，不易分解成酸性物質。後者的長度可視該反應須加熱時間長短而予以調整。一般依反應所需加溫高低的需要，可大約將加熱槽分成 4 種：

- ① Incubation : $37.5^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$
- ② Redox Reaction : $40^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$ or 145°C
- ③ Hydrolysis Reaction : $90^{\circ}\text{C} \sim 95^{\circ}\text{C}$
- ④ Digestion : 160°C

以 SMA 12/60 為例，只採用 37.5°C 及 90°C 的加熱槽。

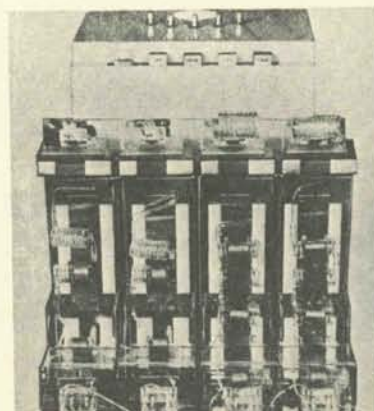
分析箱由於其負責分析工作不同，其結構有所不同，最基本的必有滙流器及混合管，至於透析器和加熱槽則視該分析工作的需要與否，才安裝上去。



(圖八)

D. 比色計 (Colorimeter) 如圖(十) a 所示

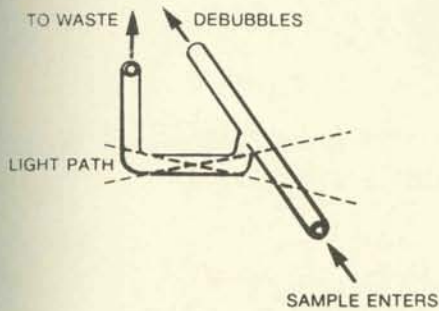
比色計是根據化學反應合成物對特定的光具有通透 (或吸收) 能力，測得該合成物的通透力，再與已知值的參



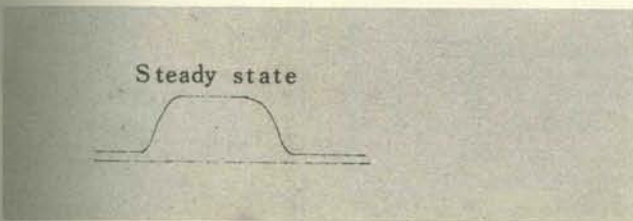
(圖十a)

考血清 (reference serum) 比較, 就可求得該分析物質的濃度, 亦即是根據 Beer's law: 光學密度 (O.D.) 與溶液的濃度成正比。

(圖十b)



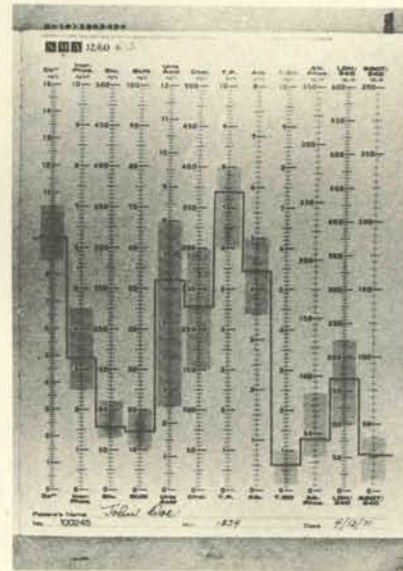
如圖(+) b 所示, 連續流體自動分析器內, 經氣泡分割的溶液在進入比色管時, 先由脫氣管 (debubble tube) 把氣泡排除, 同時也排掉 20% 的溶液, 而其餘 80% 的溶液則輸入比色管內比色, 而比色後的溶液則輸送到廢液排除管內。由於吸取檢體之前後必吸一段洗滌水, 因此經比色後所得的化學反應曲線為一具高平面 (steady state) 的曲線, 如圖(+) 所示, 正由於高平面的存在, 記錄器記錄區域增加, 不但準確性提高, 同時反應再現性 (reproducibility) 也跟著提高。這也是連續流體自動分析器的一大特色。



(圖十一) Steady state of Chemistry Curve

E. Programmer: 如圖(+) 所示

programmer 乃 SMA system 的控制調節中心, 專門負責將比色計所測得溶液透光度的電信號轉換成吸光度電子信號, 並且將這些信號加以規則化的順序排列, 而後再把這些信號傳給記錄器, 使記錄位置正好位於反應曲線的高平面上, 而記錄得準確的反應值。此外, 在 programmer 上有分析轉盤 (analytical scale) 及定時器 (timer)。前者專司取樣器吸取檢體及洗滌水的時間比例的控制。而後者用來定時呼叫, 以提醒操作者注意, 檢體已到了記錄的時間, 以減少因疏忽而造成的檢體、試藥等的損失。



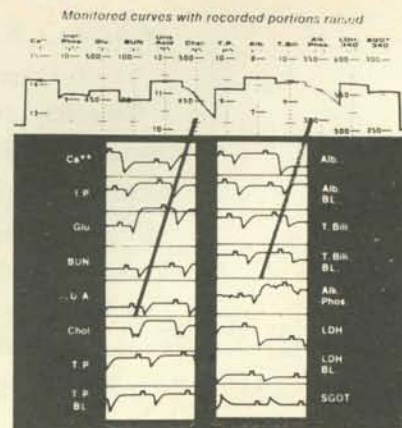
(圖十二)

F. 記錄器 (Recorder): 如圖(+) 所示

經由 programmer 處理過的電子信號傳給記錄器後, 記錄就將其所得信號描繪於血清成分分析圖上 (Serum Chemistry Graph, S.C.G.) 如圖(+) 所示。在 SCG 上每個分析項目都附有正常值, 因此可直接將 SCG 送達臨床醫師處以作診斷。

G. 功能監視器 (Function Monitor): 見圖(+) 所示

監視器猶如整部機器的中樞神經系, 對於各個分析單位可作完全性的、系統性的監督。不論是檢體的短缺, 試藥的不足, 儀器的安裝或使用錯誤, 試藥品質已壞, 及記錄器的記錄位置正確與否, 都可在監視器的螢光幕上顯示出來, 因此一旦有上述各種情況發生時, 操作者可以很快地找出問題所在而加以解決。如圖(+) 所示, 我們可以明顯的看出 cholesterol 記錄位置錯誤, 所以在 SCG 上記錄得下降曲線, 而 Alkaline phosphatase 則由於 noise 存在所致。



(圖十三)

上述是將 SMA system 的構造及原理大略地介紹一下，相信大家對它應該有更進一步的瞭解。要是希望對於這種認識多一點，則請參閱參考資料內。

四、SMA SYSTEM的特點

對於 SMA system 的構造有個大概瞭解之後，我們實在應該探討一下，到底 SMA system 具有什麼特點，為什麼有那麼多的醫院在使用。

(1)每個檢體只須 1.8 ml 就可完成十二項的生化分析。對病人而言，可減少抽血時所受的苦。

(2)從檢體進入機器到結果描劃出來只需八分半鐘，可省去不少時間的耗費，在極短的時間內即將十二項分析結果描劃在 SCG 上，且臨床醫師可以直接由 SCG 來做診斷，爭取時效，以為病人治療。

(3)氣體分割乃 SMA system 首創的原理，不但可提高分析工作的準確性，且可減少污染情況，提高反應的再現性。

(4)試藥使用相當省，合乎經濟原則。

(5)SMA 的各項分析系是獨立的，一旦有任何一項分析系發生故障時，其餘的分析項目仍可不受干擾而繼續進行

分析。

(6)具有 Monitor 的裝備，可對整部機器作全面性的監督，一旦任何部分發生故障，示波器上馬上顯示出來，以提供操作者資料，迅速的解決問題，因此 95 % 的故障可由操作者自行處理，可減少由於對機械工程師過分依賴，所造成妨礙分析工作進行的機會。

(7)機器操作後可以 0.1 N NaoH 及水來沖洗機器，因此可節省許多清洗試管的時間與人力。

五、連續流體自動分析器(SMA 12/60)對生化分析及臨床診斷的貢獻

自從 SMA system 的問世以後，為臨床診斷建立了一個新觀念；即臨床醫師必須廣泛收集病人詳細的醫療情報，方可為病人下診斷書。且根據美國一家州立醫院的統計資料顯示，自使用 SMA 以來，十個住院病人當中有三個以上的病人具有潛在性的疾病，但在病人身上却沒有任何早期疾病的症狀，因此，我們可就診斷結果，給予早期的治療，以預防潛在性疾病的發病。綜合上述各項，我們可獲得一項結論：SMA system 是預防醫學及人體健康管理之理想儀器。也是臨床診斷的重要工具。

參考資料(Reference)

- (1) Clinical laboratory method : by John D. Bauer, Philip G. Ackermann, Gelson Toro ; eighth edition ; p.371 ~ p.379 .
- (2) SMA 12/60 catalog : Technicon instruments Corp. U.S.A.
- (3) SMA system methodology : Technicon instruments Corp. U.S.A.
- (4) Technicon chemical autoanalyzer —— 原理、操作保養說明書：陳少陶先生編修。
- (5) " Casey's Profiles " , Expand Diagnostic Role : by Kerns, W.H. ; MODERN HOSPITAL , Vol 108 , No. 4 , April 1967
- (6) Profile of Admission , Chemical Data by Multi-channel Automation : by R. E. Thiers et al ; Clinical Chemistry , Vol 12 , No. 3 , p.137 , 1966
- (7) Automation in Analytical Chemistry : Technicon Symposium , 1967
- (8) Biochemical Profiling in Diagnostic Medicine : by Joseph A. Preston , M.D. and Davis B. Troxel , M.D. ; vol. I and II.