(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116087480 A
(43)申请公布日 2023.05.09

(21)申请号 202310062926.2

(22)申请日 2018.12.17

(30)优先权数据
PA201700728 2017.12.20 DK

(62)分案原申请数据
201880076071.6 2018.12.17

(71)申请人 雷迪奥米特医学公司
地址 丹麦布伦斯霍伊

(72)发明人 T·克杰尔 P·纽洛夫
L·D·克劳森 S·拉戈尼

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 肖靖泉

(51)Int.Cl.
G01N 33/49(2006.01)

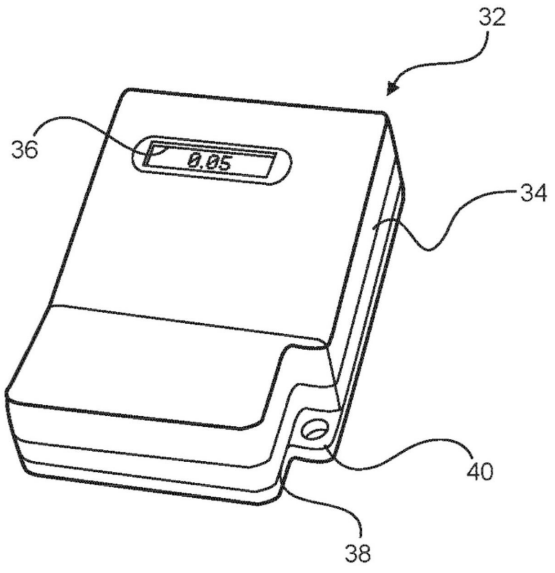
权利要求书2页 说明书15页 附图2页

(54)发明名称

全血样本中的体外溶血检测和对至少一个血液参数的校正

(57)摘要

本发明涉及用于分析患者的全血样本中的至少一个血液参数的方法,其中确定全血样本的体外溶血。本发明还涉及相应的分析设备、用于分析全血样本的系统和用于控制分析设备的计算机程序元件以及存储计算机程序元件的计算机可读介质。提供了一种用于区分来自体内溶血和体外溶血对全血样本所确定的总溶血水平的贡献的方法。然后可针对溶血干扰因子校正血液参数如钾或乳酸脱氢酶。



CN 116087480 A

1.一种用于分析患者的全血样本中至少一个血液参数的体外方法,包括:

a)在获得所述患者的全血样本后的小于或等于1±15%小时确定所述全血样本中的体内溶血;

b)确定适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血和所述至少一个血液参数;以及

c)基于所述总溶血和所述体内溶血计算体外溶血。

2.根据权利要求1所述的方法,还包括:

d)基于所述计算的体外溶血校正在步骤b)中确定的所述至少一个参数的值。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述至少一个血液参数选自由钾、钙、乳酸脱氢酶和钠组成的组。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述至少一个血液参数为钾。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中步骤c)包括执行计算,所述计算包括从所述总溶血值中减去所述体内溶血值。

6.根据权利要求2至5中任一项所述的方法,其中步骤d)包括执行计算,所述计算包括从至少一个附加的血液参数的值中减去基于所述体外溶血的因子。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述患者的所述全血样本和适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的所述全血样本基本上同时产生。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其包括当在全血样本中可达到体外溶血发生被最小化或甚至被完全排除的条件时,确定患者全血样本中的体内溶血值。

9.一种分析设备,包括:

-输入单元;和

-处理单元;

其中所述输入单元被配置为接收(i)患者的全血样本的体内溶血数据,以及(ii)适于确定至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血数据和所述至少一个血液参数的数据;并且

其中所述处理单元被配置为基于所述总溶血数据和所述体内溶血数据来计算体外溶血数据,并且

其中在获得所述患者的全血样本后的小于或等于1±15%小时确定所述全血样本中的体内溶血数据。

10.根据权利要求9所述的分析设备,

其中所述处理单元还被配置为基于所述计算的体外溶血数据来校正所述至少一个血液参数数据的值。

11.根据权利要求9或10中任一项所述的分析设备,还包括测量单元,所述测量单元被配置为确定适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血;

其中所述输入单元被配置为从所述测量单元接收所述总溶血数据。

12.根据权利要求9至11中的任一项所述的分析设备,还包括被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数的装置;或者其中所述测量单元还被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数。

13.根据权利要求9至12中任一项所述的分析设备,还包括输出装置;

其中所述输出装置被配置为输出体外溶血的存在和/或所述至少一个血液参数的校正值。

14.根据权利要求9-13中任一项所述的分析设备，其中体内溶血数据指示体外溶血发生被最小化或甚至被完全排除的患者全血样本的体内溶血值。

15.一种用于分析全血样本的系统，包括

-根据权利要求9至14中任一项所述的分析装置；

-远程测量单元，所述远程测量单元被配置为确定新鲜血液样本中的体内溶血，并将所述体内溶血数据传输到所述分析装置；

其中所述分析装置的所述输入单元被配置为接收由所述远程测量单元确定并传输的所述体内溶血数据。

16.根据权利要求15所述的系统，还包括第二远程测量单元，所述第二远程测量单元被配置为确定所述总溶血以及/或者被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数。

17.一种用于控制根据权利要求9至14中任一项所述的分析设备的计算机程序元件，所述计算机程序元件在由处理单元执行时被配置为实施根据权利要求1至7中任一项所述的方法。

18.一种计算机可读介质，所述计算机可读介质已存储根据权利要求17所述的计算机程序元件。

全血样本中的体外溶血检测和对至少一个血液参数的校正

[0001] 本申请是申请日为2018年12月17日、申请号为201880076071.6、发明名称为“全血样本中的体外溶血检测和对至少一个血液参数的校正”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及诊断性血液样本分析的领域。

背景技术

[0003] 溶血是全血、血清和血浆样本中经常遇到的现象。当血液样本中发生溶血时，与非溶血的血液样本相比，它可能会影响许多不同血液参数的测量结果，因为全血中分析物的浓度可能与在红细胞中发现的分析物的浓度显著不同。例如，在全血浆中，钾水平通常为约4.0mM，而红细胞中的钾浓度通常为约150mM。

[0004] 由于红细胞中的钾浓度比正常血浆中的钾浓度高25-75倍，因此测量患者溶血血液样本的流体部分中的钾将导致测量值与非溶血的血液样本中的钾水平相比有所增加。此外，溶血可能已经在体内发生，但也可能在体外发生，这将给测量结果引入假象。非溶血血液的流体部分中的钾浓度是多种病症的重要指标。当患者可能真正具有正常或低钾浓度时，对溶血血液中钾浓度的过高估计可能例如导致对患者高钾血症(血钾增加)的治疗。相对较少数量的破裂的红细胞已经可能导致由溶血引起的虚假升高的血钾水平。

[0005] 除血浆钾浓度升高外，红细胞中存在的其他分析物(诸如钙、乳酸脱氢酶、酸性磷酸酶、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶)的浓度也高于血浆中的浓度，并且这些分析物可能由于体外溶血而虚假地升高。

[0006] 可能受溶血影响的血液参数的列表可例如见于Lippi等人，Clin Chem Lab Med 2008;46(6):764-772的出版物。

[0007] 表1汇总了可能受影响的血液参数。

[0008] 表1:样品中受溶血和/或血细胞裂解影响的血液参数(改编自Lippi等人)。

[0009]

参数	偏差	原因
促肾上腺皮质激素	负	蛋白质水解
活化部分凝血活酶时间	负	血栓形成物质的释放
抗凝血酶	负	分析干扰
天冬氨酸转氨酶	正	细胞释放
丙氨酸转氨酶	正	细胞释放
白蛋白	负	稀释
碱性磷酸酶	负	分析干扰
胆红素（新生儿）	可变	分析干扰
胆红素（总计）	负	分析干扰
钙	负	稀释，蛋白质结合
降钙素	正	蛋白质水解
氯化物	负	稀释
皮质醇	负	分析干扰
肌酸激酶	正	分析干扰
肌酸酐	正	分析干扰
D-二聚体	正	血栓形成物质的释放
纤维蛋白原	负	血栓形成物质的释放
叶酸	正	细胞释放
γ-谷氨酰转移酶	负	分析干扰
胃泌激素	负	蛋白质水解
胰高血糖素	负	蛋白质水解
葡萄糖	负	稀释
触珠蛋白	负	分析干扰
同型半胱氨酸	负	分析干扰
胰岛素	负	蛋白质水解
铁	正	分析干扰
乳酸脱氢酶	正	细胞释放
脂肪酶	正	分析干扰
镁	正	细胞释放
甲状旁腺激素	负	蛋白质水解
磷	正	细胞释放
钾	正	细胞释放
前列腺特异性抗原	正	分析干扰
凝血酶原时间	正	血栓形成物质的释放
O_2分压		
CO_2分压		
钠	负	稀释
尿素	正	细胞释放
睾丸素	负	分析干扰
肌钙蛋白 I	正	分析干扰
肌钙蛋白 T	负	分析干扰
维生素 B12	负	分析干扰

[0010]

[0011] EP 0 268 025 B1描述了一种分析方法，该分析方法通过减少测量值的误差使得

可能测量溶血血液的血清样本或血浆样本中的组分。

[0012] US 2014/0262831 A1描述了一种包括电化学传感器的全血溶血传感器，该电化学传感器包含能够产生过氧化氢的氧化还原酶。

[0013] EP 2 788 755 B1描述了一种用于检测来自可刺穿容器的全血样本中的溶血的视觉检测装置。

[0014] WO 2016/054030 A1描述了能够检测样本中的溶血的装置、系统和方法，使得表现出不可接受水平的溶血的样本可在相关的诊断测试中被立即标记或忽略。

[0015] WO 2017/085180 A1描述了一种用于光学检测全血样本中游离血红蛋白(Hb)的传感器和分析全血样本的方法，其中该方法包括光学探测全血样本中的游离血红蛋白水平并在同一全血样本中测量存在于全血样本中的另外的组分；以及基于全血样本的溶血水平来校正、标记或丢弃另外的组分的测量结果。

[0016] 然而，鉴于上述内容，仍然需要改进的方法和血液参数分析仪，以区分体内和体外溶血，并确定全血样本中的体外溶血水平。还需要基于样本的溶血来改善对至少一个血液参数(诸如钾)的测量值的校正。

[0017] 因此，本发明的目的是提供用于确定和表征全血样本中的溶血的方法。本发明的另一个目的是基于溶血来校正至少一个附加血液参数(诸如钾)的测量值。因此，本发明的一个目的是提供用于准确地分析所述至少一个血液参数的方法。

发明内容

[0018] 这些目的通过根据第一方面的用于分析患者的全血样本中的至少一个血液参数的体外方法来解决，该方法包括：

[0019] a)确定患者的全血样本中的体内溶血；

[0020] b)确定适于确定该至少一个血液参数的患者的全血样本中的总溶血和至少一个血液参数；以及

[0021] c)基于总溶血和体内溶血计算体外溶血。

[0022] 这些目的通过根据第二方面的分析设备来进一步解决，该分析设备包括：

[0023] -输入单元；和

[0024] -处理单元。

[0025] 该输入单元被配置为接收(i)患者的新鲜全血样本的体内溶血数据，以及(ii)适于确定至少一个血液参数的患者全血样本中的总溶血数据和至少一个血液参数的数据。

[0026] 处理单元被配置为基于总溶血数据和体内溶血数据来计算体外溶血数据。

[0027] 此外，根据第三方面，本发明涉及一种用于分析全血样本的系统，包括

[0028] -根据第二方面的分析装置；和

[0029] -远程测量单元，该远程测量单元被配置为确定新鲜血液样本中的体内溶血，并将体内溶血数据传输到分析装置。

[0030] 该分析装置的输入单元被配置为接收由远程测量单元确定并传输的体内溶血数据。

[0031] 根据第四方面，本发明涉及用于控制本发明的分析设备的计算机程序元件，该计算机程序元件在由处理单元执行时被配置为执行第一方面的方法。

[0032] 根据第五方面，本发明涉及已存储了第四方面的计算机程序元件的计算机可读介质。

[0033] 本申请包括例如如下实施方案：

[0034] 1.一种用于分析患者的全血样本中至少一个血液参数的体外方法，包括：

[0035] a)确定所述患者的新鲜全血样本中的体内溶血；

[0036] b)确定适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血和所述至少一个血液参数；以及

[0037] c)基于所述总溶血和所述体内溶血计算体外溶血。

[0038] 2.根据实施方案1所述的方法，还包括：

[0039] d)基于所述计算的体外溶血校正在步骤b)中确定的所述至少一个参数的值。

[0040] 3.根据实施方案1或2所述的方法，其中所述至少一个血液参数选自由钾、钙、乳酸脱氢酶和钠组成的组。

[0041] 4.根据实施方案1至3中任一项所述的方法，其中所述至少一个血液参数为钾。

[0042] 5.根据实施方案1至4中任一项所述的方法，其中步骤c)包括执行计算，所述计算包括从所述总溶血值中减去所述体内溶血值。

[0043] 6.根据实施方案2至5中任一项所述的方法，其中步骤d)包括执行计算，所述计算包括从至少一个附加的血液参数的值中减去基于所述体外溶血的因子。

[0044] 7.根据实施方案1至6中任一项所述的方法，其中所述患者的所述新鲜全血样本和适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的所述全血样本基本上同时产生。

[0045] 8.一种分析设备，包括：

[0046] -输入单元；和

[0047] -处理单元；

[0048] 其中所述输入单元被配置为接收(i)患者的新鲜全血样本的体内溶血数据，以及(ii)适于确定至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血数据和所述至少一个血液参数的数据；并且

[0049] 其中所述处理单元被配置为基于所述总溶血数据和所述体内溶血数据来计算体外溶血数据。

[0050] 9.根据实施方案8所述的分析设备，

[0051] 其中所述处理单元还被配置为基于所述计算的体外溶血数据来校正所述至少一个血液参数数据的值。

[0052] 10.根据实施方案8或9中任一项所述的分析设备，还包括测量单元，所述测量单元被配置为确定适于确定所述至少一个血液参数的所述患者的全血样本中的总溶血；

[0053] 其中所述输入单元被配置为从所述测量单元接收所述总溶血数据。

[0054] 11.根据实施方案8至10中的任一项所述的分析设备，还包括被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数的装置；或者其中所述测量单元还被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数。

[0055] 12.根据实施方案8至11中任一项所述的分析设备，还包括输出装置；

[0056] 其中所述输出装置被配置为输出体外溶血的存在和/或所述至少一个血液参数的校正值。

[0057] 13.一种用于分析全血样本的系统,包括

[0058] -根据实施方案8至12中任一项所述的分析装置;

[0059] -远程测量单元,所述远程测量单元被配置为确定新鲜血液样本中的体内溶血,并将所述体内溶血数据传输到所述分析装置;

[0060] 其中所述分析装置的所述输入单元被配置为接收由所述远程测量单元确定并传输的所述体内溶血数据。

[0061] 14.根据实施方案13所述的系统,还包括第二远程测量单元,所述第二远程测量单元被配置为确定所述总溶血以及/或者被配置为确定全血样本中的所述至少一个血液参数。

[0062] 15.一种用于控制根据实施方案8至12中任一项所述的分析设备的计算机程序元件,所述计算机程序元件在由处理单元执行时被配置为实施根据实施方案1至7中任一项所述的方法。

[0063] 16.一种计算机可读介质,所述计算机可读介质已存储根据实施方案15所述的计算机程序元件。

附图说明

[0064] 图1示意性地示出了根据第一方面的方法的示例。

[0065] 图2示意性地示出了根据第二方面的分析设备的示例。

[0066] 图3示出了远程测量装置。

[0067] 图4示意性地示出了根据第三方面的系统的示例。

具体实施方式

[0068] 本发明的第一方面涉及用于分析患者的全血样本中的至少一个血液参数的方法,该方法包括:

[0069] a)确定10患者的新鲜全血样本中的体内溶血;

[0070] b)确定12适于确定该至少一个血液参数的患者的全血样本中的总溶血和至少一个血液参数;以及

[0071] c)基于总溶血和体内溶血计算14体外溶血。

[0072] 通过基于总溶血和体内溶血确定体外溶血,本发明的方法提供了区分体内溶血和体外溶血的量的手段。当解释血液样本的结果及其与患者的相关性时,这可能对医师来说是有价值的信息。

[0073] 优选的是,本发明的方法是体外方法。

[0074] 在最广泛的意义上,本发明涵盖包括在a)下确定体内溶血和在b)下确定总溶血的所有方法,而与他们的顺序无关。因此,在一个实施方案中,可首先确定体内溶血,然后确定总溶血。图1示出了根据第一方面的此类方法。

[0075] 在另一个实施方案中,首先确定总溶血,然后确定体内溶血。在该实施方案中,优选的是,仅在已经在适于确定至少一个血液参数的患者全血样本中检测到总溶血的情况下才确定体内溶血。

[0076] 新鲜全血样本中体内溶血的确定可通过使用众所周知的体内溶血测定来执行。通

常,可在血液样本中达到体外溶血的发生被最小化或甚至被完全排除的条件时确定体内溶血。例如,可通过在已经从患者获得血液样本之后立即执行溶血确定来最小化体外溶血的发生,使得不存在例如由于样品运输或延迟处理等诱导体外溶血。此外,可通过避免全血样本的离心或剧烈混合来进一步最小化体外溶血的风险。

[0077] 在一个实施方案中,体内溶血的确定使用独立装置(优选地现场护理装置)来执行。用于确定体内溶血的合适装置的非限制性示例包括基于色谱的装置或多孔镜装置。

[0078] 在一个优选的实施方案中,体内溶血通过使用多孔镜装置来确定。该装置通常被配置为包括半透明采样器中的孔,这些孔对红细胞不可进入,但游离血红蛋白可进入孔中,然后可通过游离血红蛋白的光学检测来确定其浓度。此类多孔镜装置例如在WO 2017/085180 A1和WO 2017/085162A1中有所描述。该装置可包括用于对全血样本中的游离血红蛋白进行光学检测的传感器,该传感器包括:具有前侧面和远离前侧面的背侧面的半透明板材,其中该前侧面适于与全血样本接触;在半透明板材的前侧面处的反射层,该反射层适于将到达反射层的光从半透明板材反射出;包括光源和检测器的光学探测装置,其中该光源适于照明半透明板材中的至少孔,其中该检测器被布置为接收响应于光源的照明而从孔出射的光,并且其中该检测器适于生成代表所检测的光的信号。该半透明板材设置有死端孔,该死端孔从前侧面沿朝向背侧面的方向延伸到半透明板材中。每个孔具有在半透明板材的前侧面中穿透反射层的相应开口。这些孔的开口的横截面尺寸被设定为以便防止红细胞进入孔,同时允许游离血红蛋白进入孔。

[0079] 在另一个实施方案中,可使用色谱测定装置来确定体内溶血。此类色谱检测装置包含样本施加部位和检测部位。包含游离血红蛋白但不包含红细胞的流体可由于毛细作用力而从施加部位流出,并在检测部位例如通过光学检测被检测到。此类色谱检测装置的非限制性示例在WO 2015/191450A1中有所描述。

[0080] 在一个实施方案中,用于确定体内溶血的色谱装置是基于使用滤纸作为色谱材料。

[0081] 在另一个实施方案中,可使用如EP 2 788 755 B1(参见例如权利要求1)中所述的视觉检测装置来确定体内溶血。半定量装置是例如可作为Helge™(Hemcheck Sweden AB)商购获得的。

[0082] 用于确定新鲜血液样本中体内溶血的其他方法可包括确定高铁血红蛋白的水平。此类方法例如在WO 2016/054033 A1中有所描述,其中在测量第一量的高铁血红蛋白后,使样本与氧化剂接触以氧化游离血红蛋白并测量第二量的高铁血红蛋白。

[0083] 通常,适于确定至少一个血液参数的患者的全血样本中的总溶血和至少一个血液参数的确定在同一分析仪上执行,但也可使用单独的分析仪执行。在一个优选的实施方案中,使用血气分析仪来执行总溶血和/或至少一个血液参数的确定。

[0084] 用于确定总溶血和至少一个血液参数的全血样本通常处于可能发生体外溶血的风险中。通常在从患者获得全血样本的位置处不存在分析仪,因此需要将样本运输到分析仪。此外,用于血气分析的样本需要加盖和/或需要除去空气,并且将样本与抗凝剂混合。在所有这些步骤中,可能发生体外溶血。

[0085] 在一个优选的实施方案中,体内溶血是在通过手指刺破获得的新鲜血液样本中确定的,其中优选地,前三个血滴不用于体内溶血的确定。

[0086] 在另一个实施方案中，用于体内溶血确定的新鲜全血样本是通过抽吸注射器获得的。

[0087] 在一个优选的实施方案中，患者的新鲜全血样本和适于确定至少一个血液参数的患者的全血样本基本上同时获得。在一个优选的实施方案中，这两种血液样本在100分钟内、优选地在10分钟内、更优选地在5分钟内、甚至更优选地在3分钟内获得。

[0088] 在另一个优选的实施方案中，在从患者获得新鲜全血样本之前不超过15分钟、优选地在从患者获得新鲜全血样本之前不超过5分钟抽取用于确定在患者全血样本中的总溶血和至少一个血液参数的适于确定至少一个血液参数的样本。

[0089] 在另一个优选的实施方案中，在从患者获得新鲜全血样本之后不超过60分钟、优选地在从患者获得新鲜全血样本之后不超过30分钟、甚至更优选地在从患者获得新鲜全血样本之后不超过10分钟并且甚至更优选地在从患者获得新鲜全血样本之后不超过5分钟抽取用于确定患者全血样本中的总溶血和至少一个血液参数的适于确定至少一个血液参数的样本。

[0090] 在另一个优选的实施方案中，新鲜全血样本和适于确定至少一个血液参数的患者的全血样本是相同的但在不同的时间点进行测量的血液样本，例如其中立即确定体内溶血，例如在获得血液样本之后10分钟内，并且在进一步处理样本之后在全血样本中测量总溶血和该至少一个血液参数，例如在盖上盖子并使包含全血样本的采样器通风、将抗凝剂(诸如肝素)溶于全血样本中、将样本运输到分析仪和/或混合样本之后。在一个特别优选的实施方案中，全血样本被提供在多孔镜血液采样器中，其中体内溶血可在进一步处理全血样本之前光学地确定，并且其中多孔镜血液采样器适于确定总溶血和至少一个附加的一个血液参数，优选地在血气分析仪中。

[0091] 在一个实施方案中，如果在基于总溶血和体内溶血计算出体外溶血之后检测到体外溶血，则标记该适于确定至少一个血液参数的患者的全血样本。由于体内溶血和体外溶血的存在，医师需要决定如何解释体内和体外溶血的结果，以及溶血是否可能潜在地影响该至少一个血液参数的测量结果。

[0092] 在一个优选的实施方案中，体外溶血的计算包括执行计算，该计算包括从总溶血中减去体内溶血的值。然而，该计算可包括使用附加的转换因子，例如如果体内溶血是半定量确定的，例如表示为“低”、“中”或“高”，或者如果体内溶血是以与总溶血不同的单位进行测量的。

[0093] 在一个实施方案中，在已经从同一患者的几个不同血液样本中获得体内溶血并将结果平均为例如平均体内溶血的情况下，体外溶血的计算可包括执行基于平均体内溶血值的计算。

[0094] 在一个优选的实施方案中，本发明的方法还包括

[0095] d)基于所计算的体外溶血校正在步骤b)中确定的至少一个参数的值。

[0096] 此外或代替如上所述的标记全血样本，可对该至少一个参数的值进行校正。基于体外溶血而不是总溶血的该至少一个参数的值校正提供了与仅基于总溶血的校正相比更准确的校正测试结果。

[0097] 在一个优选的实施方案中，步骤d)包括执行计算，该计算包括从至少一个附加的血液参数的值中减去基于体外溶血的因子。该计算通常还需要使用转换因子，以将体外溶

血程度转换为至少一个血液参数的相应单位。转换因子，也可称为α因子，可通过实验确定，例如通过使用一系列已知溶血量的样本，例如通过将未溶血的样本与完全溶血的血液样本混合以在非溶血样本中引入已知量的例如游离血红蛋白，然后确定该一系列样本中的至少一个血液参数。然后可例如通过使用线性回归拟合该一系列样本的数据(已知游离血红蛋白浓度的血液参数)，并且可确定转换因子。例如，作为至少一个血液参数的钾的转换因子为-3μM K^+/(mg Hb/dL)。钙的转换因子为0.13μM Ca^{2+}/(mg Hb/dL)。(参见Harmonization in Hemolysis detection and prevention.Catalonian Health Institute(ICS)工作经验小组.Fernandez,P.等人,Clin.Chem.Lab.Med.2014,52(11)，第1557页。)因此，本领域技术人员可容易地确定其他血液参数的转换因子。

[0098] 在又一个优选的实施方案中，该至少一个血液参数为表1的至少一个血液参数。

[0099] 在一个优选的实施方案中，该至少一个血液参数选自由天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肌酸酐、肌酸激酶、铁、乳酸脱氢酶、脂肪酶、镁、磷、钾、钙、氧分压、二氧化碳分压和尿素组成的组。

[0100] 在另一个优选的实施方案中，该至少一个血液参数选自由钾、钙、乳酸脱氢酶、氧分压、二氧化碳分压和钠组成的组。

[0101] 在又一个优选的实施方案中，该至少一个血液参数选自由钾、钙、乳酸脱氢酶和钠组成的组。

[0102] 在又一个优选的实施方案中，该至少一个血液参数为钾、钙和/或钠。

[0103] 在一个特别优选的实施方案中，该至少一个血液参数为钾。对于钾，在一个优选的实施方案中，可针对至多1000mg Hb/dL的体外溶血值、优选地至多300mg Hb/dL的值、或至多200mg Hb/dL的值执行该至少一个血液参数的基于体外溶血值的校正。通常，根据现有技术，通常使用显示溶血高达50mg Hb/dL-100mg Hb/dL的血液样本，而无需任何校正。(参见Harmonization in Hemolysis detection and prevention.Catalonian Health Institute(ICS)工作经验小组.Fernandez,P.等人,Clin.Chem.Lab.Med.2014,52(11)，第1557页。)

[0104] 在另一个优选的实施方案中，至少一个血液参数为钙。

[0105] 根据第二方面，本发明还涉及一种分析设备20，该分析设备包括：

[0106] -输入单元22;和

[0107] -处理单元24。

[0108] 输入单元被配置为接收(i)患者的新鲜全血样本的体内溶血数据，以及(ii)适于确定至少一个血液参数的患者全血样本中的总溶血数据和任选的至少一个血液参数的数据。

[0109] 处理单元被配置为基于总溶血数据和体内溶血数据来计算体外溶血数据。

[0110] 图2示意性地示出了根据第二方面的分析设备20的示例。

[0111] 在图2的示例中，分析设备20被实现为数据处理器，例如被实现为个人计算机(PC)，个人数字助理(PDA)、智能电话，或者被实现为电子设备的定制设计。

[0112] 输入单元22能够从各种各样的源接收输入数据。例如，输入单元22可包括键盘接口，以使使用者能够使用物理键盘或经由屏幕上呈现的键盘或触摸屏界面来手动输入测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据。

[0113] 任选地，输入单元22包括根据例如通用串行总线(USB)标准的有线数据接口。任选地，输入单元22包括局域网(LAN)和/或广域网接口，以使得能够从局域网或更远的位置获得测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据。

[0114] 任选地，输入单元22包括根据例如蓝牙(TM)和/或IEEE 802.11无线局域网和/或GSM、CDMA、LTE移动电话标准的无线数据接口，以使得能够将测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据从位于远离分析设备的远程读取器提供给分析设备。

[0115] 任选地，输入单元22包括光学数据和/或红外(IR)接口，使得能够通过对准包含光学数据的手持式单元和/或具有光学数据的IR发射器和/或分析设备的红外接口来将测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据提供给分析设备。

[0116] 本领域技术人员将理解，可使用多种技术来将数据输入到分析设备20中。

[0117] 优选地，输入单元22被配置为接收从已经用于获得体内溶血数据的装置以及用于确定总溶血和该至少一个附加的血液参数的装置(诸如现场护理装置)以数字方式传输的测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据。

[0118] 处理单元24可操作地连接到输入单元22，从而将测量的体内溶血数据、总溶血数据以及任选的血液参数数据呈现给处理单元24，以使得能够根据第一方面的方法计算体外分析数据。

[0119] 任选地，处理单元24被提供为个人计算机(PC)或个人数字助理(PDA)的中央处理单元(CPU)。另选地，处理单元24被提供为智能手机处理器。另选地，可提供定制设计的分析设备20，在这种情况下，处理单元24可以是微处理器(诸如ARM Cortex TM系列处理器)、微控制器(诸如来自Intel TM 80296家族的微控制器)、数字信号处理器(DSP)或现场可编程门阵列(FPGA)。

[0120] 当然，本领域技术人员将理解，合适的处理单元24的具体实施中有许多变型，并且辅助部件诸如基本输入输出系统(BIOS)、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、电源和调节电路、通信总线可根据特定用例任选地实现。

[0121] 此外，技术人员将理解，尽管可提供排他地执行根据第一方面的方法或其任选实施方案的步骤的处理单元24，但这不是必需的。任选地可提供除了根据第一方面的方法及其任选实施方案的步骤之外还执行其他操作(诸如操作系统和其他应用软件的执行)的处理单元24。

[0122] 在操作中，将电源施加到分析设备20。处理单元24和输入单元22执行它们的标准初始化操作。然后，通常如上所述，处理单元24和输入单元22等待分析设备20的使用者经由手动键盘输入或有线、无线或光学装置来提供输入数据。当输入单元22接收到体内溶血数据和总溶血数据时，该输入单元经由分析设备20的数据总线将这些数据传输到处理单元24。在接收到体内溶血数据和总溶血数据时，根据第一方面的方法或其任选实施方案的包括溶血分析子例程的计算机处理指令被加载到处理单元24中。处理单元24执行例如溶血分析子例程所定义的算术运算、查找表运算、曲线拟合运算或等效运算中的一种或组合。溶血分析子例程的输出是基于输入数据的体外溶血数据。

[0123] 任选地，处理单元24将计算的结果(体外溶血数据)存储在随机存取存储器中。任选地，处理单元24将计算结果传输到显示装置或通信装置。

[0124] 在一个优选的实施方案中，可以通过使用相应的患者标识(ID)来匹配由输入单元

接收的体内溶血数据和总溶血数据。患者ID可由输入单元读取，例如利用任选的条形码读取装置(未示出)或手动输入。

[0125] 在一个优选的实施方案中，处理单元还被配置为基于所计算的体外溶血数据来校正至少一个血液参数数据的值。该校正可如以上针对本发明的方法所描述的那样发生。

[0126] 任选地，分析设备还包括测量单元28，该测量单元被配置为确定适于确定至少一个血液参数的患者全血样本中的总溶血。

[0127] 输入单元被配置为从测量单元接收总溶血数据。

[0128] 例如，如前所述，测量单元28被提供为多孔镜检测装置、色谱测定装置或能够执行视觉溶血分析的装置。

[0129] 任选地，分析设备20还包括测量单元，该测量单元被配置为确定新鲜全血样本中的体内溶血；其中，输入单元被配置为从测量单元接收体内溶血数据。

[0130] 任选地，分析设备20还包括被配置为确定全血样本中的至少一个血液参数的装置30。测量单元还被配置为确定全血样本中的至少一个血液参数。

[0131] 任选地，分析设备20还包括输出装置26。优选地，输出装置26被配置为输出由处理单元24计算的体外溶血数据和/或至少一个血液参数的校正值。

[0132] 输出装置26的任选示例为液晶显示器(LCD)、有机发光二极管(OLED)显示器和/或打印机。此外，输出装置26可包括能够通过LAN、WLAN或串行连接传输体外溶血数据的输出装置驱动器。任选地，输出装置26可包括安全特征(诸如加密引擎)以确保患者数据的安全。

[0133] 图3示出了包括具有简单液晶显示器36和样本端口38的手持式外壳34(例如，由ABS塑料制成)的远程测量单元32的示例。样本端口38被配置为接收一次性样本载体40。

[0134] 在操作中，从患者获得新鲜血液样本，并将其沉积到新的一次性样本载体40上。将一次性样本载体40插入远程测量单元32的样本端口38中。远程测量单元32通过由使用者致动的电源开关初始化，或在样本端口38中接收到一次性样本载体40时自动地初始化。然后，远程测量单元32对一次性样本载体40上的血液样本执行测试以确定新鲜血液样本中的体内溶血。

[0135] 远程测量单元32任选地被配置为在液晶显示器36上向使用者显示体内溶血结果，使得其可例如被记录下来，并与全血样本一起转移以用于进一步分析。

[0136] 在最简单的情况下，可从远程测量装置读取体内溶血数据，并由患者或医疗专业人员记录下来，并且手动地(例如，通过邮寄或通过电话)报告给分析装置，或者附在含有全血样本的容器中用于运输。

[0137] 任选地，远程测量单元32被配置为经由(任选地加密的)数据连接将体内溶血数据传送到分析装置。

[0138] 例如，远程测量装置可任选地包含GSM、CDMA和/或LTE调制解调器，或者WiFi和/或LAN接口。

[0139] 根据第三方面，本发明涉及一种用于分析全血样本的系统48，该系统包括：

[0140] -根据上述第二方面或其任选实施方案的分析装置54；和

[0141] -远程测量单元50，该远程测量单元被配置为确定新鲜血液样本中的体内溶血，并将体内溶血数据传输到分析装置；

[0142] 其中分析装置的输入单元被配置为接收由远程测量单元确定并传输的体内溶血

数据。

[0143] 图4示出了用于分析全血样本的系统48的示例。

[0144] 该示例性系统包括位于患者家中、医师诊所、患者病房等52中的远程测量单元50。另选地，远程测量单元50可由医疗专业人员或护理人员来回运输。

[0145] 该系统还包括位于医学实验室中的分析装置54。为了读取和格式化结果，分析装置54例如连接到具有监视器58、键盘60和鼠标62的个人计算机56。

[0146] 在操作中，医疗专业人员或护理人员或甚至患者自己在患者家中、医师诊所、患者病房等52处抽取全血样本51，同时使用远程测量单元50执行体内溶血评估。全血样本51被调度到医学实验室，并且在所示的示例中，体内溶血数据经由设置在全血样本51的容器上的标签被传输到医学实验室。任选地，体内溶血数据以(任选地加密的)条形码或QR码或USB棒的形式提供。另选地，体内溶血数据可经由例如通过互联网或由医学实验室托管的私人FTP服务器提供的(任选地加密的)数据链路53来传输。

[0147] 体内溶血数据被提供给分析装置54。全血样本51被插入分析装置54中。在给定体内溶血数据的情况下，分析装置54确定适于确定至少一个血液参数的患者的全血样本中的总溶血以及任选的至少一个血液参数，并基于总溶血和体内溶血计算14体外溶血。分析装置54例如使用个人计算机56将测试结果报告回医疗专业人员。

[0148] 在一个优选的实施方案中，该系统还可包括第二远程测量单元，该第二远程测量单元被配置为确定总溶血和/或被配置为确定全血样本中的至少一个血液参数。

[0149] 根据第四方面，本发明涉及用于控制本发明的分析设备的计算机程序元件，该计算机程序元件在由处理单元执行时被配置为执行本发明的方法。

[0150] 该计算机程序元件可包括例如包含计算机指令的数据结构，该计算机指令在由计算机的处理单元执行时执行第一方面的方法的计算步骤。

[0151] 根据第五方面，本发明还涉及已存储了第四方面的计算机程序元件的计算机可读介质。

[0152] 本发明可在从一开始就已经包含计算机程序元件的计算机上实施，或者在已经通过盘或互联网更新接收到更新形式的计算机程序元件的计算机上实施。

[0153] 任选地，计算机可读介质可包括光学存储装置或分布介质诸如CD-ROM盘、DVD，或另选地，固态存储装置或分布介质诸如USB棒或磁盘。

[0154] 任选地，提供了用于经由通过互联网下载来提供计算机程序元件的程序。

[0155] 尽管已经参考附图和说明书对本发明进行了说明和描述，但这些应当被认为是说明性和示例性的，而非限制性的。本发明不限于所公开的实施方案。研究附图、公开内容和从属权利要求的技术人员可将对本文讨论的实施方案的合理变型付诸实践。附图标记不应被解释为限制范围。

[0156] 如本文所用，术语“基本上同时”是指在体内溶血值极不可能改变的时间量内从患者获得两种全血样本。

[0157] 如本文所用，术语“抗凝剂”是指防止或减少凝血(即导致血纤蛋白聚合因此形成血纤蛋白凝块的凝结级联)的物质。因此，抗凝剂通过在初始血小板聚集后抑制凝血因子的凝结级联来延长凝血时间。

[0158] 如本文所用，术语“参数”或“血液参数”是指关于血液样本的任何临床信息。优选

地，血液参数是血液中存在的分析物的浓度。

[0159] 在本说明书和权利要求书中使用术语“包括”的情况下，其不排除其他元件。出于本发明的目的，术语“由……组成”被认为是术语“包括”的优选实施方案。

[0160] 当提及单数名词时使用不定冠词或定冠词，例如“一个”、“一种”或“该”时，这包括该名词的复数，除非特别说明了其他事物，但在优选实施方案中涉及单数。

[0161] 如本文所用，如在“至少一个血液参数”中的术语“至少一个”是指可以存在仅一个类型的因素或可以存在不同的因素，例如不同的血液参数。在一个优选的实施方案中，“至少一个”是指“一个”类型的因素，例如一个类型的血液参数，例如钾。

[0162] 如本文所用，如在“全血样本”中的术语“血液样本”是指适合诊断性或分析目的的血液样本。因此，血液样本包含相对较低体积的血液(20μl至10ml血液)，即，不是例如献血所需的体积(多达约450mL血液)。“适于确定至少一个血液参数的血液样本”是指该血液样本适合用于确定至少一个血液参数。例如，需要在特殊的血液采样器中制备适于血气参数和基础代谢检查确定的血液样本，该特殊的血液采样器确保例如O_2和CO_2的分压可例如通过提供特殊的盖子和/或从填充有血液样本的采样器中除去空气来确定。

[0163] 如本文所用，术语“全血”是指由血浆和细胞组分例如红细胞、白细胞和血小板组成的血液。优选地，术语“全血”是指人类受试者或动物受试者的全血，更优选地指人类受试者的全血。

[0164] 如本文所用，术语“血浆”或“血液血浆”是指血液和淋巴液的不含细胞的液体部分。

[0165] 如本文所用，术语“半透明”是指允许光穿过的材料特性。

[0166] 如本文所用，术语“血液采样器”是指用于收集血液的装置，诸如注射器、毛细管或试管，例如吸气式采样器或自吸气式采样器，诸如Pico注射器(Radiometer Medical ApS)、真空试管或指定用于血液采样的类似装置。

[0167] 如本文所用，如在“患者的新鲜血液样本”中的术语“新鲜”是指抽取之后少于或等于约1小时、优选地抽取之后少于或等于约30分钟、更优选地抽取之后少于或等于约15分钟、甚至更优选地抽取之后少于或等于约10分钟用于分析的血液样本。此外，新鲜血液样本尚未暴露于可能引起体外溶血的条件，诸如运输到血液分析的例如超过10分钟的延长的时间或血液样本的剧烈混合。

[0168] 如本文所用，在本申请的上下文中，数值的上下文(例如“约10分钟”)中的术语“约”是指紧接在“约”之后列举的值还包括例如由于测量误差等造成的与精确数值的微小偏差。在一个优选的实施方案中，术语“约”是指紧接在术语“约”之后列举的值的15％(±15％)内的值，包括在该范围内的任何数值、等于该范围的上限(即，+15％)的值以及等于该范围的下限(即，-15％)的值。例如，短语“约100”涵盖介于85和115之间的任何数值，包括85和115(“约100％”除外，其始终具有100％的上限)。在一个方面，“约”是指±10％、甚至更优选地±5％、甚至更优选地±1％或小于±1％。

[0169] 如本文所用，术语“溶血”是指例如由于化学、热、机械或病理影响导致的红细胞破裂，从而引起血红蛋白和红细胞的其他内部组分(例如钾)释放到周围流体(例如血浆)中。溶血例如可以通过测量血液样本中游离血红蛋白的程度来确定。术语“血红蛋白”是指所有天然存在形式的糖化和非糖化血红蛋白及其衍生物。该术语可指由血红蛋白的至少两个球

蛋白亚基或结构域组成的任何分子。血红蛋白可在溶液中是游离的，即“游离血红蛋白”，或者包含在细胞、脂质体等中。然而，溶血的存在也可通过检测指示溶血的其他分析物(诸如K^+、LDH或碳酸酐酶)的其他方法来测量。在该上下文中，应当理解，指示溶血的分析物当然是与该至少一个血液参数不同的分析物。因此，如果K^+为该至少一个血液参数，则指示溶血的分析物为例如游离血红蛋白的浓度。

[0170] 如本文所用，术语“总溶血”是指可在血液样本中测量的溶血水平，而不区分所测量的溶血可能是体内还是体外发生的。

[0171] 如本文所用，术语“体外溶血”是指由于不适当的样品样本处理诸如不适当的样品样本收集、样品样本处理或样品样本运输而发生的溶血。具体地讲，体外溶血可由高压降和高剪切或延伸率引起，这可例如在样本穿过多孔过滤介质的过滤过程中发生。体外溶血的其他重要因素是使用导管、静脉内或毛细血管血液采集；针规；静脉穿刺的位置；用于放血的杀菌剂；止血带时间；创伤性抽血；管类型；收集管填充不足；剧烈混合；无混合；注射器转移或样品运输。体外溶血的其他因素包括细菌污染、压力、温度、渗透环境、pH值、与表面的接触、摩擦力或未分离的全血样本的血液老化和存储时间。

[0172] 如本文所用，术语“体内溶血”是指体内红细胞的破裂。换句话讲，溶血不是由于血液样本的处理和加工而在体外发生。体内溶血本身可被认为是一种临床病症，并且具有超过50种原因，包括遗传性、获得性和医源性病症，诸如自身免疫性溶血性贫血和其他血红蛋白病、HELLP(溶血、升高的肝酶和低血小板综合征)、输血反应或代谢紊乱，诸如肝脏疾病；化学剂，例如药物；物理因素，例如机械心脏瓣膜；或感染原，例如细菌感染。如本文所用，术语诸如“确定体内溶血”不是指体内发生的医学方法，而是指在诊断测定中对血液样本中溶血的体外测量，其中可假定溶血已经在体内发生而不是血液样本体外处理的假象。

[0173] 如本文所用，如在“血气参数”中或“血气分析仪”中的术语“血气”是指血液的气体参数，并且包括溶解在血液(通常是动脉血液)中的某些气体(例如氧气和二氧化碳)的量。血气参数包括pH、pCO_2、pO_2、氧饱和度(sO_2)、总血红蛋白浓度(ctHb或tHb)、氧合血红蛋白分数(FO_2Hb或O_2Hb)、碳氧血红蛋白分数(FCOHb或COHb)、高铁血红蛋白分数(FMetHb或MetHb)、脱氧血红蛋白分数(FHHb或RHb)和胎儿血红蛋白分数(FHbF)。“适于血气分析的血液样本”是指该血液样本可用于测量至少一个血气参数。血气分析仪通常还被配置为测量附加的其他参数，诸如至少一个基础代谢检查(BMP)参数。

[0174] 如本文所用，如“基础代谢检查参数分析”中的术语“基础代谢检查”是指生化血液参数，尤其是电解质，即Na^+、K^+、Cl-、HCO_3^-、尿素、肌酸酐、葡萄糖(glu)、Ca^{2+}、乳酸盐(lac)和总胆红素(tBil)的浓度。

[0175] 实施例

[0176] 确定体外溶血并校正全血样本中测得的钾浓度

[0177] 如WO 2017/085180 A1的示例中所述，使用多孔镜传感器测量溶血。

[0178] 获得合并的供体全血样本，并使用多孔镜传感器确定体内溶血(H1)。

[0179] 为了确定总溶血(H2)，在血液样本中模拟体外溶血的发生。

[0180] 对于完全溶血的样本，通过在合并全血的4mL等分试样中于-80℃冷冻30-40分钟来诱导溶血。

[0181] 制备完全溶血的全血(100％ HWB)的方案如下：

[0182] 1)将一根真空采血管倒置5-10次以彻底匀化。

[0183] 2)将4mL全血(WB)移液到冷冻管中,并放入-80℃冷冻机中最少30分钟且最多40分钟。

[0184] 3)通过将冷冻管在装有水的杯子中(室温)静置至少15分钟,使冷冻样本达到室温。

[0185] 4)将样本转移到离心管中。

[0186] 5)将样本在1500G下旋转15分钟。

[0187] 6)用3mL一次性移液管将约80%的上清液分离到30mL杯中,将溶血的细胞碎片留在离心管底部。

[0188] 7)用注射器取出0.5mL,并在ABL90血液分析仪(RadiometerMedical ApS)上测量ct Hb。

[0189] 8)将其余的WB合并到100mL烧杯中,并通过旋转杯来匀化。

[0190] 9)用1mL注射器轻轻搅拌样本,然后取出0.5mL WB并抽吸到ABL90中以测量ct Hb。

[0191] 样本(H2)中期望的总溶血水平是通过将100% HWB和合并的未溶血的全血样本以36.8至10,000的指定混合比混合来制备的。所有移液均使用反向移液技术完成。

[0192] 代表总溶血样本的样本的制备如下执行:

[0193] 1)将所计算的体积为36.8μL的100% HWB移液到100mL HWB100杯中。

[0194] 2)轻轻摇动合并的WB直到其均匀,并在实际计量HWB样本的血液之前,将其一次性地抽吸到10mL移液管中。

[0195] 3)将所计算的体积为10ml的WB加入到杯中。

[0196] 4)在将HWB100溶液倒入干净的杯中之前,先将其在杯中轻轻摇动并再倒回以确保样本均匀。

[0197] 5)利用10mL移液管和反向移液,在三个离心管中分别装入9mLHWB100。

[0198] 6)将管在1500G下离心15分钟。

[0199] 7)将其余的WB样本小心地吸入10mL注射器中,小心以免引起额外的溶血。按压柱塞,使注射器中留有2-3mm的空气以混合样本。

[0200] 8)将装有已溶血的全血(HWB)样本的注射器搁置在桌上,直到抽吸前15分钟:将其放在血液混合器上,在抽吸开始前15-60分钟以10RPM旋转。

[0201] 在ABL90分析仪上测量样本溶血(TKC)之前和溶血之后(UKC)的钾水平。

[0202] 结果汇总于下表2中。

[0203]

	缩写和公式	样本
体外溶血 WB 样本的测得[K^+](μM)	UKC	4089
溶血前在 WB 中测得的溶血水平(mg Hb/dL);“体内溶血”	H1	7
体外溶血后在 WB 中测得的溶血水平(mg Hb/dL);“总溶血”	H2	115
体外溶血(mg Hb/dL)	dH=H2-H1	108
K^+浓度校正(μM)	KCC=α*dH	-324
校正后的 K^+浓度(μM)	CKC=UKC+KCC	3765
真实[K^+](μM)(溶血前在样本中测得)	TKC	3799
K^+溶血误差 W.O.校正(μM)	UE=UKC-TKC	290
K^+溶血误差 W.校正(μM)	CE=CKC-TKC	-34

[0204] 表2中使用的缩写描述如下：

[0205] TKC 真实K^+浓度

[0206] UKC 未校正的K^+浓度-与H2一起测量

H1 第一次溶血测量结果(“体内溶血”)

H2 第二次溶血测量结果(“总溶血”)

dH 溶血差值(体外溶血)

[0207] KCC K^+浓度校正

[0208] CKC 校正后的钾浓度

[0209] UE 未校正的误差(无体外溶血校正的误差)

CE 校正后的误差(有体外溶血校正的误差)

α 转换因子;-3μM K^+/(mg Hb/dL)

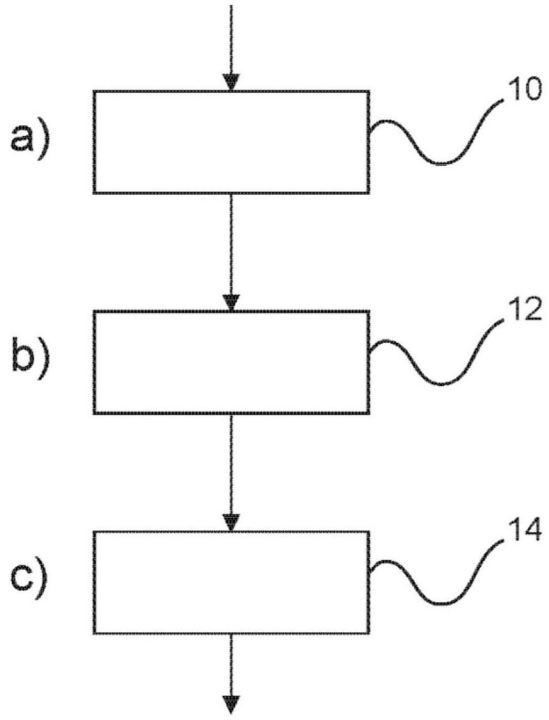


图1

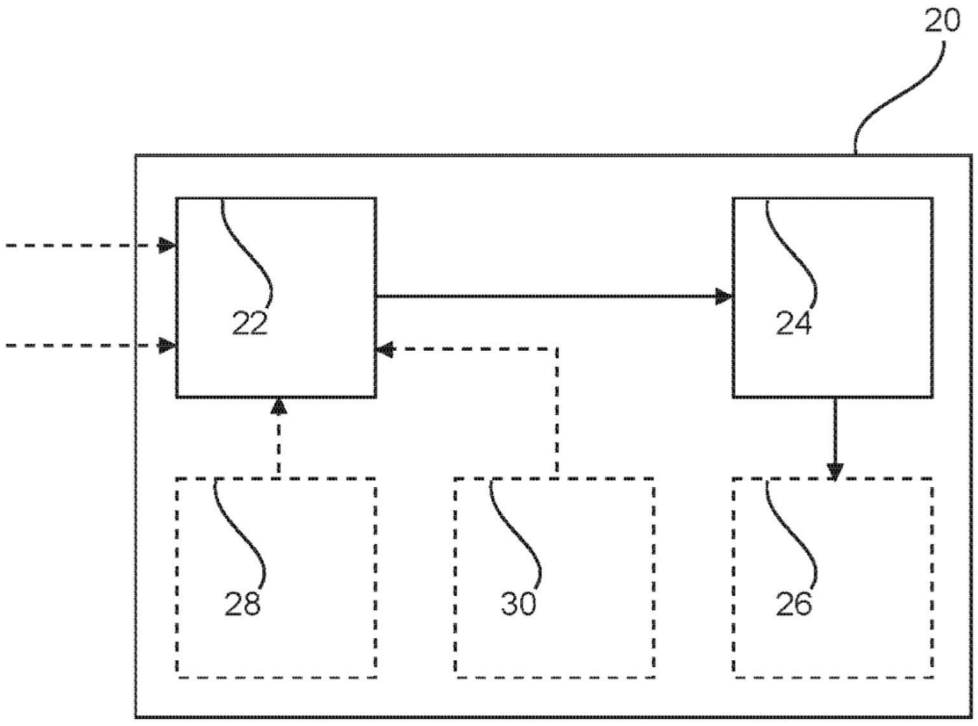


图2

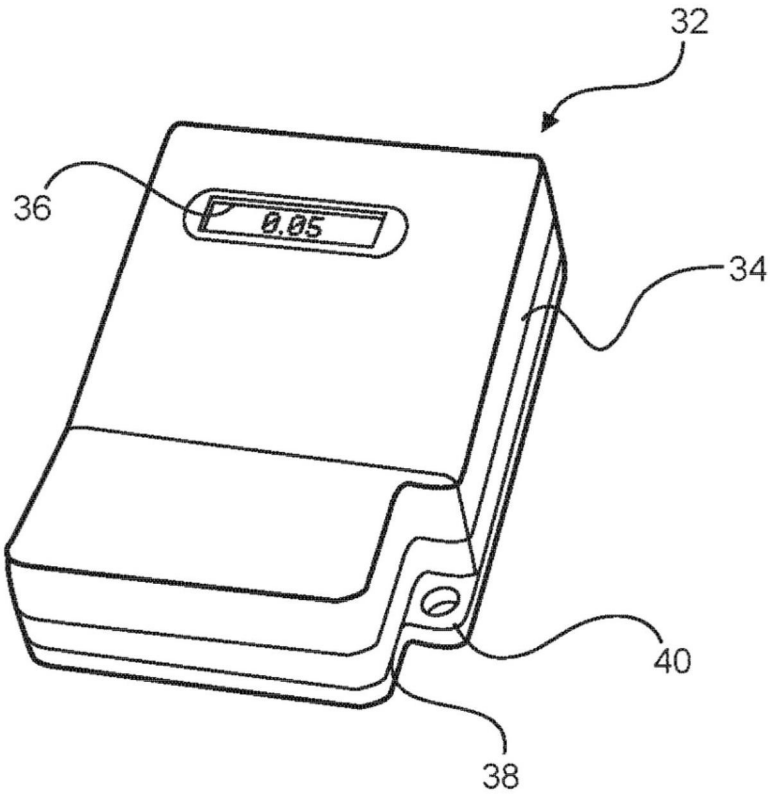


图3

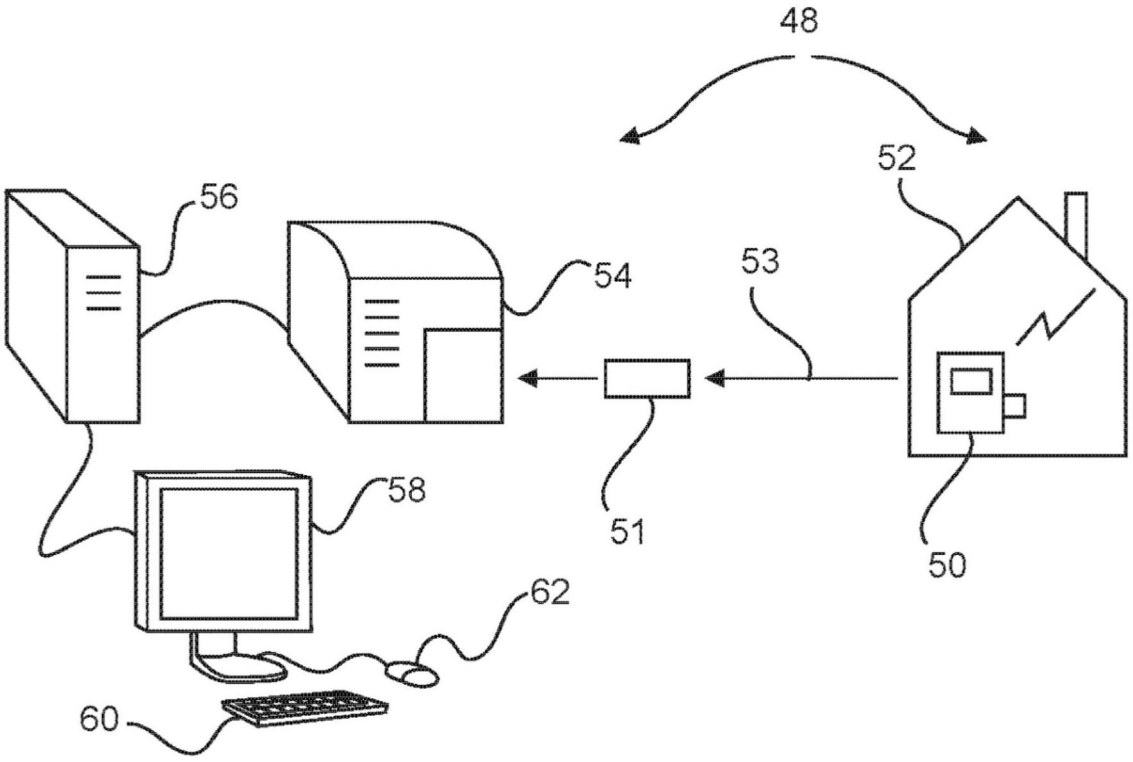


图4