



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107923902 A

(43)申请公布日 2018.04.17

(21)申请号 201680039611.4

(22)申请日 2016.07.06

(30)优先权数据

2015-135067 2015.07.06 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/070007 2016.07.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/006962 JA 2017.01.12

(71)申请人 富士胶片株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 山下清司 中津川晴康 大泽进

杉本晋哉

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 庞东成 张志楠

(51)Int.Cl.

G01N 33/48(2006.01)

G01N 1/10(2006.01)

G01N 33/50(2006.01)

G01N 33/96(2006.01)

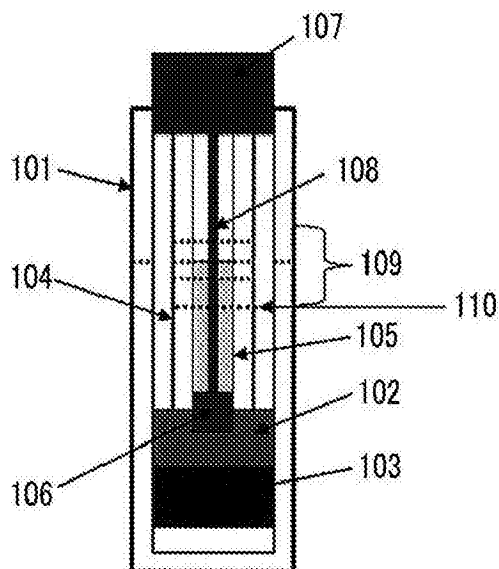
权利要求书2页 说明书21页 附图4页

(54)发明名称

血液检查试剂盒及血液分析方法

(57)摘要

本发明的课题在于提供一种通过实现采血量的可视化及恒定化而能够以高精度进行微量血液中的血液检查的血液检查试剂盒及血液分析方法。根据本发明,提供一种血液检查试剂盒,其包括:稀释液,用于稀释血液样本成分;及至少1个透明容器,用于容纳血液样本成分及稀释液,用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度被附加到包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件。



1. 一种血液检查试剂盒,其包括:
稀释液,用于稀释血液样本成分;及
至少1个透明容器,用于容纳所述血液样本成分及所述稀释液,其中,
用于测定所述血液样本成分及所述稀释液的液体量的刻度被附加到包括在所述血液检查试剂盒中的至少1个构成要件上。
2. 根据权利要求1所述的血液检查试剂盒,其中,
所述刻度至少包括用于测定没有所述血液样本成分的稀释液的液体量的刻度。
3. 根据权利要求1或2所述的血液检查试剂盒,其中,
所述构成要件是用于容纳所述血液样本成分及所述稀释液的至少1个透明容器。
4. 根据权利要求3所述的血液检查试剂盒,其中,
所述透明容器具有内部截面积比其他部位小的部位,在内部截面积比其他部位小的所述部位被附加有所述刻度。
5. 根据权利要求4所述的血液检查试剂盒,其中,
在所述透明容器的内部截面积最小的部位被附加有所述刻度。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述血液样本成分是由分离构件从血液样本中分离出的血浆成分。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述血液检查试剂盒是用于使用恒久性地存在于血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒,所述稀释液不含有所述标准成分。
8. 根据权利要求1至6中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述血液检查试剂盒是用于使用恒久性地存在于血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度且验证所述分析的血液检查试剂盒,所述稀释液不含有所述标准成分。
9. 根据权利要求7或8所述的血液检查试剂盒,其中,
所述标准成分是选自包括钠离子、氯离子、总蛋白质及白蛋白的组中的成分。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述稀释液包含不存在于血液中的标准成分,所述血液检查试剂盒是用于使用不存在于所述血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒。
11. 根据权利要求10所述的血液检查试剂盒,其中,
不存在于所述血液中的标准成分是3-磷酸甘油或锂。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述稀释液是在pH6.5~pH8.0的pH范围具有缓冲作用的缓冲液。
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,
所述稀释液包含:选自包括2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-乙基氨基乙醇、N-甲基-D-葡糖胺、二乙醇胺及三乙醇胺的组中的氨基醇化合物;及选自包括也称作HEPES的2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸、也称作TES的N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙烷磺酸、也称作MOPS的3-吗啉代丙磺酸及也称作BES的N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸的组中的缓冲剂。
14. 一种血液分析方法,其为使用血液检查试剂盒的血液分析方法,所述血液检查试剂盒包括:稀释液,用于稀释血液样本成分;及至少1个透明容器,用于容纳所述血液样本成分

及所述稀释液,所述血液分析方法包括:

将预先确定的规定量以上的含有所述血液样本成分的试样作为分析对象试样进行分选,从分析对象试样中除去小于所述规定量的含有所述血液样本成分的试样的工序;及使用所述分选出的含有所述血液样本成分的试样来进行血液分析的工序。

15. 根据权利要求14所述的血液分析方法,其中,

所述血液检查试剂盒是权利要求1至13中任一项所述的血液检查试剂盒,

使用所述刻度来分选出预先确定的规定量以上的含有所述血液样本成分的试样。

16. 根据权利要求14或15所述的血液分析方法,其中,

所述血液样本成分是由分离构件从血液样本中分离出的血浆成分。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的血液分析方法,其中,

通过下述式1来算出所述血液样本成分的稀释率,在稀释液中的分析对象成分的浓度上乘以所述稀释率,并分析所述血液样本成分中的对象成分的浓度,

式1: $(A+C) / (B+D)$

式中,A表示包含内部标准物质的稀释液的测定吸光度,B表示从A减去稀释了血液样本成分的稀释液的吸光度后的吸光度,C表示作为恒定性物质的钠离子浓度为142mmol/L的被测定的吸光度,D表示稀释了血液样本成分的稀释液中的钠离子的吸光度。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的血液分析方法,其中,

使用10 μ l以上且70 μ l以下的血液进行分析。

血液检查试剂盒及血液分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于分析微量的血液样本中的对象成分的血液检查试剂盒及血液分析方法。

背景技术

[0002] 通常,采血中有:普通采血,医生等某些有资格人员使用注射器从静脉采集血液;及自行采血,检查对象将采血针刺入到自身的手指等来采集血液。

[0003] 通过普通采血而采集的血液,以被密封在采集容器中的状态搬运到医疗机构或检查机构,在那里进行检查。在不分离出血球和血浆而搬运血液的情况下,在医疗机构或检查机构,通过离心分离机将血液分离成血球和血浆之后进行检查。并且,在检查对象进行的自行采血中,采集后的血液通过分离膜而分离成血球和血浆,以该分离的状态被输送到检查场所,在那里进行检查。

[0004] 专利文献1中记载有如下定量分析法:测定样本中的分析对象成分量,进而,测定除此以外的原本恒久性地存在于样本中的标准成分的量,由该标准成分的量 and 样本中的标准成分的已知浓度来确定样本的量,由该样本量和分析对象成分量来确定样本中的分析对象成分的浓度。

[0005] 专利文献2中记载有通过自行采血而采集的血液样本的检查方法。具体而言,记载有包括如下工序的活体试样中的应定量成分的定量方法:1) 制备包括含有未定量容量而采集的应定量成分的未知容量的活体试样和含有一定量的指示物的一定量的水性溶液的定量用试样的工序;2) 由含有一定量的指示物的一定量的水性溶液中的指示物浓度(C_1)和定量用试样中的指示物的浓度(C_2)来求出活体试样的稀释倍率(a)的工序;3) 求出定量用试样中的应定量成分的浓度(Y)的工序;及4) 根据由上述2)求出的活体试样稀释倍率(a)和由上述3)求出的定量用试样中的应定量物质的浓度(Y)来确定活体试样中的应定量成分的工序。

[0006] 并且,在专利文献3中记载有如下方法:使用血液稀释定量器具,从人和动物采集微量血液,将其原样或者在稀释之后将一定量供给到其他机器和容器,或者直接供给到试剂。而且,在专利文献4中记载有如下方法:利用稀释用水溶液中的指示物的吸光度来对生物学的试样中的应定量成分的浓度进行定量。

[0007] 另一方面,当检查对象采集血液样本时,通过具备小型刀的柳叶刀而进行采集,使用于血液中任意成分浓度的定量中,通常,需要采集100 μ L以上的血液样本。

[0008] 以往技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:日本特开2001-330603号公报

[0011] 专利文献2:日本特开2003-161729号公报

[0012] 专利文献3:日本特开2009-122082号公报

[0013] 专利文献4:日本特开2009-109196号公报

发明内容

[0014] 发明要解决的技术课题

[0015] 专利文献1中所记载的方法中,有时分析精度降低、结果中存在差异、分析对象成分的稳定性的保证并不充分,并且,也存在无法将钠离子和氯离子的浓度作为外部标准而利用的问题。

[0016] 在专利文献2的方法中,也在血液采集量上存在差异,在采集量少的情况下,稀释后标准物质的稀释率变小,血液成分量本身降低,因此存在检查精度的可靠性降低的问题。并且,在用缓冲液进行稀释的方法中,活体成分被保存在pH7.4的生理条件的缓冲液中,输送中的稳定性也优异,但是存在如下问题:因对添加有标准物质的缓冲液添加试样而引起的标准物质的稀释率较小,若添加的试样较少,则容易产生测定误差。

[0017] 如上所述,为了用以高精度进行微量血液中的血液检查,在专利文献1或专利文献2中记载的方法中,检查精度的确保均不充分。

[0018] 另一方面,对于采血人员来说,采集血液是伤害皮肤的侵袭性行为,并且,凝视红色血液时也会有感到不舒服的情况,因此,想要尽量快速进行采血,以便止住从伤口部流出的血液是很常见的。由这种情况可知,采血量未必限定于始终是恒定的量,多数情况下存在偏差。若血液采集量的偏差大,则会导致稀释倍率的精度下降,因此期待着采血量的可视化及恒定化。

[0019] 本发明要解决的课题在于,提供一种通过实现采血量的可视化及恒定化而能够以高精度进行微量血液中的血液检查的血液检查试剂盒及血液分析方法。

[0020] 用于解决技术课题的手段

[0021] 本发明人等为了解决上述课题而经过深入研究的结果,发现在包括用于稀释血液样本成分的稀释液、及用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器的血液检查试剂盒中,将用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度附加到包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件,由此能够解决上述课题,并完成了本发明。即,根据本发明而提供以下发明。

[0022] (1) 一种血液检查试剂盒,其包括:

[0023] 稀释液,用于稀释血液样本成分;及

[0024] 至少1个透明容器,用于容纳血液样本成分及稀释液,其中,

[0025] 用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度被附加到包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件。

[0026] (2) 根据(1)所述的血液检查试剂盒,其中,刻度至少包括用于测定没有血液样本成分的稀释液的液体量的刻度。

[0027] (3) 根据(1)或(2)所述的血液检查试剂盒,其中,构成要件是用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器。

[0028] (4) 根据(3)所述的血液检查试剂盒,其中,透明容器具有内部截面积比其他部位小的部位,在内部截面积比其他部位小的部位被附加有刻度。

[0029] (5) 根据(4)所述的血液检查试剂盒,其中,在透明容器的内部截面积最小的部位被附加有刻度。

[0030] (6) 根据(1)至(5)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,血液样本成分是由分离构件从血液样本中分离出的血浆成分。

[0031] (7) 根据(1)至(6)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,血液检查试剂盒是用于使用恒久性地存在于血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒,稀释液不含有标准成分。

[0032] (8) 根据(1)至(6)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,血液检查试剂盒是用于使用恒久性地存在于血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度且验证上述分析的血液检查试剂盒,上述稀释液不含有上述标准成分。

[0033] (9) 根据(7)或(8)所述的血液检查试剂盒,其中,标准成分是选自包括钠离子、氯离子、总蛋白质及白蛋白的组中的成分。

[0034] (10) 根据(1)至(9)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,稀释液包含不存在于血液中的标准成分,血液检查试剂盒是用于使用不存在于血液中的标准成分来分析血液样本成分中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒。

[0035] (11) 根据(10)所述的血液检查试剂盒,其中,不存在于血液中的标准成分是3-磷酸甘油或锂。

[0036] (12) 根据(1)至(11)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,稀释液是在pH6.5~pH8.0的pH范围具有缓冲作用的缓冲液。

[0037] (13) 根据(1)至(12)中任一项所述的血液检查试剂盒,其中,稀释液包含:选自包括2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-乙基氨基乙醇、N-甲基-D-葡萄糖胺、二乙醇胺及三乙醇胺的组中的氨基醇化合物;及选自包括也称作HEPES的2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸、也称作TES的N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙烷磺酸、也称作MOPS的3-吗啉代丙磺酸及也称作BES的N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸的组中的缓冲剂。

[0038] (14) 一种血液分析方法,其为使用血液检查试剂盒的血液分析方法,所述血液检查试剂盒包括:稀释液,用于稀释血液样本成分;及至少1个透明容器,用于容纳血液样本成分及稀释液,所述血液分析方法包括:将预先确定的规定量以上的含有血液样本成分的试样作为分析对象试样进行分选,从分析对象试样中除去小于规定量的含有血液样本成分的试样的工序;及使用分选出的含有血液样本成分的试样来进行血液分析的工序。

[0039] (15) 根据(14)所述的血液分析方法,其中,血液检查试剂盒是(1)至(13)中任一项所述的血液检查试剂盒,使用刻度来分选出预先确定的规定量以上的含有血液样本成分的试样。

[0040] (16) 根据(14)或(15)所述的血液分析方法,其中,血液样本成分是由分离构件从血液样本中分离出的血浆成分。

[0041] (17) 根据(14)至(16)中任一项所述的血液分析方法,其中,通过下述式1来算出血液样本成分的稀释率,在稀释液中的分析对象成分的浓度上乘以稀释率,并分析血液样本成分中的对象成分的浓度。

[0042] 式1: $(A+C)/(B+D)$

[0043] 式中,A表示包含内部标准物质的稀释液的测定吸光度,B表示从A减去稀释了血液样本成分的稀释液的吸光度的吸光度,C表示作为恒定性物质钠离子浓度为142mmol/L的被测定的吸光度,D表示稀释了血液样本成分的稀释液中的钠离子的吸光度。

[0044] (18) 根据 (14) 至 (17) 中任一项所述的血液分析方法, 其中, 使用 10 μ L 以上且 70 μ L 以下的血液进行分析。

[0045] 发明效果

[0046] 根据本发明的血液检查试剂盒及血液分析方法, 通过实现采血量的可视化及恒定化而能够以高精度进行微量血液中的血液检查。

附图说明

[0047] 图1表示用于容纳从被稀释的血液样本回收的血浆成分的容器的结构的一例。

[0048] 图2表示分离及密封血浆时的瓶和缸体刻度的概念图。

[0049] 图3表示容器的形状和刻度的位置的一例。

[0050] 图4表示容器的形状和刻度的位置的一例。

[0051] 图5表示容器的形状和刻度的位置的一例。

[0052] 图6表示钠酶的测定方法的线性。

具体实施方式

[0053] 以下, 对本发明的实施方式进行了说明。

[0054] 将恒久性地存在于血液中的标准成分称作外部标准物质或外部标准。

[0055] 将不存在于血液中的标准成分称作内部标准物质或内部标准。

[0056] 为了疾病的治疗和诊断或者健康管理, 在医疗机构或诊察地点, 从静脉采集患者或就诊者的血液进行检查。然而, 为了得知检查结果, 需要等长时间, 对于小孩来讲, 从静脉进行采血会成为负担。并且, 算上用于检查的移动需要半天以上的时间, 因此, 会对患者或就诊者造成不利的情况。鉴于上述情况, 已知有患者或就诊者在自己的家和检查室等自行采集微量的血液, 将该血液稳定地进行保管及搬送的方法。

[0057] 作为采集微量的血液的方法, 使用滤纸来进行血液分析的方法记载于日本特开平 10-104226 号公报中, 并且, 代替滤纸而使用血液保持性高的多孔质材料的方法在专利文献 1 中公开。在上述方法中, 以用缓冲液等来提取被原材料所吸收的血液成分并进行测定为目的, 为了估量基于溶出血液时使用的缓冲液的稀释率, 将恒久性地存在于血液中的钠离子、氯离子、钙离子或蛋白质等作为基准物质而使用。然而, 在专利文献 1 的方法中, 血液的采集量上存在差异, 在所采集的血液的稀释率高的情况下, 存在分析精度降低而结果中存在差异的问题, 并且, 使血液凝聚而固化, 因此也存在无法保证分析对象成分的稳定性的问题。并且, 为了 pH 调整和分析对象成分的稳定化, 需要对从经过干燥的试样中提取分析对象成分的缓冲液添加 NaOH、NaCl 或 HCl, 因此存在如下问题: 在血液中的成分中, 无法将最具有恒定性且个体之间的差异少的钠离子和氯离子的浓度, 作为用于校正对象成分浓度的外部标准而利用。

[0058] 另一方面, 在专利文献 2 中公开有加入了内部标准的缓冲液来稀释所采集的微量血液, 并由内部标准物质的稀释倍率对存在于稀释血浆中的成分量进行定量的方法。在专利文献 2 中公开了如下方法: 作为内部标准物质而使用 N-(2-羟基-3-磺丙基)-3,5-二甲氧基苯胺钠盐 (HSDA) 或酸性蓝 9 (艳蓝 FCF), 在使用了 HSDA 的情况下, 稀释之后, 通过使用第二试剂来检查由酶反应生成的色素的吸光度而求出稀释率的方法; 及在使用了酸性蓝 9 的情

况下,由添加血清前后的HEPES缓冲液的吸光度求出稀释倍率的方法。并且,使用用来稳定地保持血液的缓冲剂和防腐剂。这种配方实现了通过不使血液凝固而维持其成分的稳定性,但在血液采集量仍不均匀且采集量少,的情况下,存在如下问题:稀释之后内部标准物质的稀释率变小,因血液成分量本身降低而检查精度的可靠性降低。并且,在用缓冲液来进行稀释的方法中,活体成分被保存在pH7.4的生理条件的缓冲液中,输送中的稳定性也优异,但存在如下问题:针对内部标准添加缓冲液的基于试样的内部标准的稀释率小,若添加的试样较少,则容易产生测定误差。

[0059] 如上所述,进行微量血液中的血液检查的情况下,仅通过使用记载于专利文献1中的外部标准物质、使用含有记载于专利文献2中的内部标准物质的缓冲液,无法充分地确保检查精度。

[0060] 在作为血液中的恒定性物质的钠离子中,由于具有正常值134~146mmol/升的分布宽度,因此需要算出更准确的稀释倍率。若稀释倍率的精度降低,则对检查精度带来不良影响,导致损害检查的可靠性的风险提高。并且,血液采集是伤害皮肤的侵袭性行为,对采血人员来讲也有要尽快结束采血行为的想法,因此采血量未必限定于始终是恒定量,包括导致产生偏差的要因。从而,若血液采集量或多或少,则如上所述将导致稀释倍率的精度降低,因此期待采血量的可视化及恒定化。

[0061] 在专利文献1中有外部标准的记载,却没有有关采血量的可视化及恒定化的记载。专利文献2中有有关内部标准的记载,却没有与外部标准的并用的记载。专利文献2中没有有关从作为稀释液而使用的缓冲液除去作为外部标准物质而优选的钠和钾等恒定性高的物质的记载,也没有用于将其实现的具体的方式的记载。在专利文献1及2中未公开有关于以高精度通过自行采血定量地采集微量的血液的方式。

[0062] 根据本发明的血液检查试剂盒及血液分析方法,即使在采血量始终不是恒定量而存在差异的情况下,也能够,在稀释血液而回收血浆的容器中掌握采血量,由此,与专利文献1及专利文献2中所记载的方法比较,可以以更高的精度来求出稀释倍率,进行测定对象成分的分析。而且,通过并用使用内部标准来求出稀释倍率的方法而可以进一步提高精度。如上所述,使采血量在一定的范围内,且采血量的偏差少的状态下,求出稀释倍率并进行测定对象成分的分析,由此能够进行高精度的测定,这在以前是未公开的,根据本发明的结构可以进行高精度的血液分析是完全出乎意料的事情。

[0063] 根据本发明的血液检查试剂盒及血液分析方法,在患者亲自采集血液的情况下,例如即使在采血量并非始终是恒定量而存在偏差,也由于由稀释血液并进行了血浆分离的容器来判断采血量,因此对于采血人员及分析人员来讲可以在狭窄的范围内预测稀释倍率的结果,能够实现再现性良好的稀释率,并能够以高精度测定对象成分的分析。使用了本发明的血液检查试剂盒的微量血液采集在时间和场所上没有限制,因此能应用于没有时间前往医疗机构的事例、灾难时、远程医疗、健康管理等,因能够早期发现没病的人而也有助于节省医疗费。并且,能够用市售的生物化学自动分析装置有效地测定大量的试样。所测定的检查数据例如进行电子数据化而发送到智能手机,由此能够利用于日常的健康管理和针对疾病的早期发现的系统。并且,根据本发明使用微量的血液(65 μ L)能够进行生物化学检查13项、肿瘤标志及肝炎检查等多种检查。

[0064] [1]血液检查试剂盒

[0065] 本发明的血液检查试剂盒是包括用于稀释血液样本成分的稀释液、及用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器的血液检查试剂盒,是用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度被附加到包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件的血液检查试剂盒。

[0066] (1) 用于稀释血液样本成分的稀释液

[0067] 本发明的血液检查试剂盒用于稀释患者所采集的血液,并输送到医疗机构或检查机构进行测定对象成分的分析,从采血至分析,有可能会被长时间放置。该期间,优选在血液的稀释液中防止对象成分的分解和改性。至于血液的pH,健全者通常以pH7.30~7.40的程度保持为恒定。从而,为了防止对象成分的分解和改性,稀释液优选为pH6.5~pH8.0,更优选为pH7.0~pH7.5,进一步优选为pH7.3~pH7.4,优选为含有抑制pH变动的缓冲成分的缓冲液。

[0068] 作为缓冲液的种类,已知有乙酸缓冲液(Na)、磷酸缓冲液(Na)、柠檬酸缓冲液(Na)、硼酸缓冲液(Na)、酒石酸缓冲液(Na)、Tris(三(羟甲基)氨基乙烷)缓冲液(Cl)、HEPES([2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸])缓冲液、磷酸缓冲生理盐水(Na)等。其中,作为pH7.0~pH8.0附近的缓冲液,具代表性的有磷酸缓冲液、Tris缓冲液、HEPES缓冲液。然而,磷酸缓冲液含有磷酸的钠盐。Tris缓冲液的解离pKa(Ka为酸解离常数)为8.08,因此为了使其在pH7.0~pH8.0附近具有缓冲能力,通常,与盐酸组合而进行使用。HEPES的磺酸的解离的pKa为7.55,为了调整离子强度恒定的缓冲溶液,通常,使用氢氧化钠、氯化钠及HEPES的混合物。它们作为具有将pH保持为恒定的作用的缓冲液是有用的,但在本发明中含有优选作为外部标准物质而使用的物质即钠离子或氯离子,因此不优选适用于本发明。于是,本发明人等经过深入研究,发现了不含有钠离子和氯离子的新的缓冲液。

[0069] 不含有能够使用于本发明的钠离子及氯离子的稀释液,优选包含:选自包括2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)、2-乙基氨基乙醇、N-甲基-D-葡萄糖胺、二乙醇胺及三乙醇胺的组中的至少1种氨基醇化合物;及选自包括Good's缓冲液(Good's buffer)中pKa为7.4附近的缓冲剂即也称作HEPES的2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸(pKa=7.55)、也称作TES的N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙烷磺酸(pKa=7.50)、也称作MOPS的3-吗啉代丙磺酸(pKa=7.20)及也称作BES的N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸(pKa=7.15)的组中的至少1种缓冲剂。上述中优选2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)与HEPES、TES、MOPS或BES的组合,而且,最优选2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)与HEPES的组合。

[0070] 为了制作上述缓冲液,将氨基醇和Good's缓冲液以1:2~2:1、优选以1:1.5~1.5:1、进一步优选以1:1的浓度比进行混合即可。缓冲液的浓度不受限定,但氨基醇或Good's缓冲液的浓度为0.1~1000mM/L,优选为1~500mM/L,进一步优选为10~100mM/L。

[0071] 在缓冲液中,以稳定地保持分析对象成分为目的可以含有螯合剂、表面活性剂、抗菌剂、防腐剂、辅酶、糖类等。作为螯合剂,可以举出乙二胺四乙酸盐(EDTA)、柠檬酸盐、草酸盐等。作为表面活性剂,可以举出例如阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、两性表面活性剂或非离子表面活性剂。作为防腐剂,例如可以举出叠氮化钠和抗生物质等。作为辅酶,可以举出磷酸吡哆醛、镁及锌等。作为红血球稳定剂的糖类,甘露糖醇、葡萄糖、低聚糖等。尤其,通过添加抗生物质,能够抑制手指采血时从手指表面混入的一部分细菌的增殖,并能够抑制因细菌而产生的活体成分的分解,从而实现活体成分的稳定化。

[0072] 通过这些缓冲液而被稀释的成分,优选在使用了生物化学/免疫自动分析装置中的各种测定方法的情况下,也不会干涉测定,进而血球不会溶血,及活体成分在37℃下尽量也能够稳定地保存。

[0073] 活体试样中使用全血的情况下,需要用过滤器对稀释血液中的血球成分进行过滤,因此将缓冲液的渗透压设为与血液相等(285mOsm/kg (mOsm/kg:在溶液的水1kg所具有的渗透压力,离子的毫摩尔数))或血液以上,由此能够防止血球的溶血。渗透压力能够通过不影响对象成分的测定、及恒久性地存在于血液中的标准成分的测定的盐类、糖类及缓冲剂等而调整为等渗。

[0074] 作为用于稀释血液样本成分的稀释液的第一例,是求出稀释倍率时使用的的不含有恒久性地存在于血液中的物质(以下,也称作恒定性物质)的稀释液。在本说明书中,“不含有”是指“实质上不含有”。在此,“实质上不含有”是指完全不含有求出稀释倍率时使用的恒定性物质,或者即使含有,也以对稀释了血液样本之后的稀释液的恒定性物质的测定不带来影响的程度的极微量的浓度含有的情况。作为恒定性物质而使用钠离子或氯离子的情况下,作为稀释液,使用实质上不含有钠离子或氯离子的稀释液。

[0075] 本发明的血液检查试剂盒为用于使用恒久性地存在于血液中的标准成分来分析血液样本中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒的情况下,稀释液是不含有上述标准成分的稀释液。

[0076] 作为用于稀释血液样本成分的稀释液的第二例,是含有内部标准物质的稀释液。内部标准物质能够以成为规定的浓度的方式添加并使用于在活体试样的稀释中使用的稀释液中。作为内部标准物质,能够使用完全不包含于血液样本中,或者即使包含也是极微量的物质。作为内部标准物质,优选使用不干涉血液样本中的对象成分的测定的物质、不会受到血液样本中的活体酶的作用而分解的物质、在稀释液中稳定的物质、不透过血球膜而不包含于血球中的物质、不会吸附于稀释液的保存容器的物质、能够利用能够以高精度测定的检测系统的物质。

[0077] 作为内部标准物质,优选即使在添加到作为缓冲液的稀释液中的状态下长时间保管也稳定的物质。作为内部标准物质的例子,可以举出3-磷酸甘油,作为碱金属,可以举出Li、Rb、Cs或Fr,而且,作为碱土金属,可以举出Sr、Ba或Ra,其中,优选3-磷酸甘油或Li。这些内部标准试样在血液稀释后测定浓度时,通过添加第二试剂而显色,能够由该显色浓度求出稀释血液中的浓度。例如,在添加到缓冲液中的锂内部标准物质的测定中,利用螯合比色法(卤化吡啶螯合法:全氟-5,10,15,20-四苯基-21H,23H-吡啶),并使用生物化学自动分析装置,可以容易测定多种微量的试样。

[0078] 本发明的血液检查试剂盒是用于使用不存在于血液中的标准成分来分析血液样本中的对象成分的浓度的血液检查试剂盒的情况下,稀释液是包含上述不存在于血液中的标准成分的稀释液。

[0079] 作为用于稀释血液样本的稀释液的第三例,是不含有求出稀释倍率时使用的恒久性地存在于血液中的标准成分,且含有内部标准物质的稀释液。

[0080] (2) 用于容纳血液样本成分及稀释液的透明容器及其他构成要件

[0081] 用于容纳血液样本成分及稀释液的透明容器的形状及大小并无特别的限定。另外,本发明中所说的透明只要是以观测人员能够确认内部液量的程度透明即可,是包含半

透明等的概念。

[0082] 从不易破损、卫生方面及价格等观点考虑,容器的材料优选为合成树脂。可以举出例如聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚偏氯乙烯、聚苯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚氨酯、聚乙烯对苯二甲酸酯、聚乳酸、丙烯腈丁二烯苯乙烯树脂(ABS树脂)、丙烯腈-苯乙烯树脂(AS树脂)、丙烯酸树脂(PMMA)、聚碳酸酯、硅酮树脂及硅橡胶等。

[0083] 作为本发明的血液检查试剂盒的一例,能够具备:用于稀释血液样本成分的稀释液;容纳有稀释液的第一容纳器具;作为用于从通过稀释液而被稀释的血液样本中分离并回收血浆的分离构件的分离器具;用于保持分离器具的保持器具;用于容纳已回收血浆的第二容纳器具;及用于使已容纳血浆维持在第二容纳器具内的密封器具;在皮肤上制造伤口以使血液渗出到皮肤外部的针或柳叶刀、贴在伤口上的创可贴或消毒部件(例如浸渍异丙醇(70质量%异丙醇等)或乙醇等的无纺布)、操作说明书等。

[0084] 作为用于从被稀释的血液样本回收血浆成分的分离构件,优选为分离膜的方式,更优选为具有可分离血球成分的细孔的过滤器。在本发明中,作为血液样本成分,优选使用由分离构件从血液样本分离出的血浆成分的方式。

[0085] 第一容纳器具及第二容纳器具可以将1个器具兼用作第一容纳器具及第二容纳器具,也可以是具备不同的器具的方式。为了使患者或进行稀释倍率的测定和分析对象成分的分析的测定者,可以确认稀释了容纳器具内的血液的稀释液,第一容纳器具及第二容纳器具优选由透明的原材料来制成。

[0086] 保持分离器具的保持器具,优选为垫圈的方式。并且,作为密封器具,在容纳器具为筒形状的器具等的情况下,能够使用可以盖住开口的顶盖,具有螺旋状槽的盖或者橡胶塞子等。

[0087] 根据上述结构,对血液和稀释液的混合容器赋予通过稀释液稀释血液之后立即进行血浆血球分离的功能,由此能够赋予血液成分的稳定性,及排除因来自血球细胞的溶血而引起的成分变动的影响而能够赋予血液采集后试样的稳定性。

[0088] 关于容纳有稀释液的第一容纳器具、用于从用稀释液来稀释的血液样本中分离并回收血浆的分离器具、用于保持分离器具的保持器具、用于容纳已回收血浆的第二容纳器具及用于使已容纳血浆维持在第二容纳器具内的密封器具,作为其具体的结构例,能够使用例如日本专利第3597827号公报的图1至图13中所记载的器具。将日本专利第3597827号公报的图1作为本申请的图1而引用。

[0089] 血液分离器具1具备采血容器2(容纳有稀释液的第一容纳器具)、可嵌插于采血容器2中的筒体3(用于容纳已回收血浆的第二容纳器具)、可以盖装于筒体3上的顶盖活塞4、设置于顶盖活塞4的下端的密封盖5(密封器具),使用之前,如图1所示,采血容器2的上端开口部通过顶盖6隔着密封件7而被封闭。本发明中的用于容纳被稀释的血液样本的容器在图1的结构中对应于采血容器2和筒体3的组合。即,用于容纳被稀释的血液样本的容器可以是1个,也可以是2个以上的组合。

[0090] 采血容器2以透明的材质制成且呈圆筒状,其上端部在外表面形成有螺纹部8,内表面上突出设置有卡止部9。并且,在采血容器2的下端部形成有倒圆锥状底部10,在底部10的周围形成有圆筒状腿部11。腿部11具有与分析 and 检查血液时使用的样品杯相同的外径,优选在其下端的对置的位置分别沿铅垂方向形成有狭缝槽12。而且,如图1所示,在采血容

器2内也可以预先放入有所需要量例如500mm³的稀释液13。

[0091] 筒体3由透明的材质制成且呈圆筒状,其上端部上形成有扩径部14。扩径部14经由薄壁部15而与主体部16连接。筒体3的下端部形成有缩径部18,在缩径部18的内表面形成有卡止突起部19。而且,在缩径部18的下端部形成有外锩部20(保持器具),外锩部20的下端开口部通过过滤膜21(分离器具)而被覆盖,过滤膜21容许血液中的血浆的通过,并阻止血球的通过。

[0092] 缩径部18的外周装配有硅橡胶制罩22(图1)。

[0093] 顶盖活塞4由大致呈圆筒状的握持部26、与握持部26为同心且向下方延伸的芯棒部27构成。在握持部26的内侧上端部形成有筒体3的扩径部14可以嵌合的圆筒状的空间28,并且,其下方被螺刻,可以与螺纹螺合。芯棒部27其下端部29形成为销状,在下端部29可装卸地设置有密封盖5(参考图1)。密封盖5为硅橡胶制密封盖。

[0094] 基于上述器具的血液分离方法的详细内容记载于日本专利第3597827号公报的0023~0026段落以及图12及图13中,该内容被引用于本说明书中。

[0095] (3) 刻度

[0096] 在本发明中,用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度,被赋予到血液检查试剂盒中所包含的至少1个构成要件。通过上述刻度,采血人员或就诊者能够确认采血量是否为一定量以上。刻度的数量可以是一条,也可以是两条以上的多个。例如,可以是如下情况等:附加表示最低限度所需的一定量的一条刻度的情况;附加表示下限量和上限量的两条刻度的情况;及附加表示下限量、上限量及其中间标准量的三条刻度的情况。而且,通过在刻度上将颜色进行区分而可以使刻度具有含义。并且,刻度可以包括至少测定没有血液样本成分的稀释液的液体量的刻度。当测量稀释液时及采集血液时,通过刻度来表示液体量的目标值,由此关于稀释液的成分设计,能够以很好地体现合适的血液量和稀释液量的方式而设计。

[0097] 只要采血人员或就诊者能够确认采血量为一定量以上,则能够对血液检查试剂盒的任意的构成要件附加刻度,但优选能够对用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器附加刻度。在上述透明容器上附加刻度的情况下,因可以以隔着液体的方式附加刻度,且容易掌握液体量,因此优选。

[0098] 作为对除了用于容纳血液样本成分及稀释液的透明容器以外的构成要件附加刻度的情况的上述构成要件,可以举出用于防止反流的密封顶盖的芯棒部等。

[0099] 关于血液检查试剂盒具有收纳有稀释血液的稀释液的瓶(容器)、分离成血液的血球成分和血浆成分的分离膜、保持分离膜的垫圈及收纳分离后的血浆成分的缸体(容器)的结构进行说明。在该结构中,无采集血液的状态下,在瓶中插入缸体进行分离,而且在插入有用于防止分离液的反流的密封顶盖的芯棒部的状态下的自液面的液体增加量被附加有可测量的刻度,由此能够掌握采血量的血浆成分量。只要瓶及缸体都透明,则可以均具有刻度。并且,将缸体插入到瓶时,缸体被压入至接触到瓶底面,但由于在瓶及缸体上均标注有基准线,因此当充分压入了缸体时,若各基准线位置一致,则能够防止因压入不足而无法准确地测量血浆成分量这一情况。

[0100] 用于容纳血液样本成分及稀释液的透明容器的内径,优选稀释后被分离的被稀释的血浆液量与刻度位置一致。为了提高检测灵敏度,此时的容器内径优选为5mm以下,更优

选为3mm左右。例如,原则上,3mm的情况下若能够视觉辨认刻度的位置 $\pm 0.5\text{mm}$,则能够检测出 $\pm$ 约14 μL 的差异,5mm的情况下,能够检测出 $\pm$ 约40 μL 的差异。

[0101] 而且,在分离血浆之后,若将用于压入反流防止阀的芯棒部的直径设为2mm,将液体量检测区域设为5mm的宽度,将该区域中的缸体内壁的直径设为3mm,则即使刻度的位置精度为 $\pm 1.0\text{mm}$,也通过因芯棒部而引起的缸体内的容积降低效果,能够以 $\pm 12\mu\text{L}$ 左右的精度检测出液体量差异。这种情况下,以目标液体量 $\pm 1.0\text{mm}$ 的宽度加入3条以上刻度线,液体量不足的程度可以减小为12 μL 以下。图2中示出该形式。

[0102] 图2表示分离及密封血浆时瓶和缸体刻度的概念图。将设置在透明瓶101的下部的血液,用包含血浆分离膜的垫圈102中的血浆分离膜进行过滤,由此血球103主要存在于透明瓶101的下部,血浆105主要存在于装配到透明瓶内部的透明缸体104的内部。在分离出血球和血浆之后,将一个前端上具有反流防止阀106,而在另一个前端上具有密封顶盖107的芯棒部108插入到透明缸体104的内部,将反流防止阀106装配于包含血浆分离膜的垫圈102中。由此,透明缸体104内的血浆105不会反流到透明瓶的下部的存在血球的位置。在图2中,刻度109对透明瓶附加有一条,对透明缸体附加有三条。透明瓶的刻度和透明缸体正中央的刻度表示标准量。透明缸体下方的刻度及上方的刻度分别表示下限量和上限量。并且,稀释液的刻度110表示仅为不被血浆稀释的稀释液的情况的刻度。从该刻度增加的体积量相当于被稀释之前的血浆成分的体积。

[0103] 对用于容纳血液样本成分及稀释液的混合液的至少1个透明容器附加刻度的情况下,透明容器具有内部截面积小于其他部位的部位,优选在内部截面积小于其他部位的上述部位被附加刻度。进一步优选在透明容器的内部截面积最小的部位被附加刻度。内部截面积是指用一个水平面来切断透明容器的内侧空间时的截面积。具有刻度的部位是准确地测量液体量的部分,因此如上所述,通过对内部截面积小的部位附加刻度而可以进行高精度的测量。

[0104] 在容器为圆柱状的情况下,通过设置内径小的部位而能够设置内部截面积小的部位。例如,缸体的一部分收缩变细,通过在上述收缩的部分附加刻度而能够准确地测量血浆成分量。其中,之后插入用于防止分离液反流的密封顶盖的芯棒部的情况下,优选缸体的收缩的部分具有能够使芯棒部插入的程度的粗度,也考虑芯棒部的容量对收缩部分附加刻度,以便能够准确地测量血浆成分量。

[0105] 作为内部截面积比其他部位小的部位,例如在内径变细的情况下,优选设置变细的部位的內径相对于未变细的內径为2分之1以下的部位。

[0106] 图3及图4中示出缸体的一部分收缩变细的方式。在图3及图4中,缸体201上部的较细部分被附加刻度202。并且,被附加稀释液的刻度206。

[0107] 图3表示具有容器的粗度比其他部位小的部位的方式(容器外壁的厚度相同),图3(a)表示在某一部位容器的粗度改变的方式,图3(b)表示容器的粗度连续改变的方式。图4表示具有容器的內径比其他部位小的部位的方式(容器的粗度相同),图4(a)表示在某一部位容器的內径改变的方式,图4(b)表示容器的內径连续改变的方式。

[0108] 并且,如图2所示的结构,在压入具有反流防止阀的芯棒部的情况下,通过在芯棒部的粗度上设置较粗的部分,也能够设置内部截面积小的部位(图5)。在图5中,在缸体201的上部被附加有刻度202。并且,被附加有稀释液的刻度206。具有反流防止阀203的芯棒部

具有细部分204和粗部分205,相当于粗部分205的位置被附加有刻度。

[0109] (4)血液检查试剂盒的提供方式

[0110] 本发明的血液检查试剂盒中所包含的各要件的个数并无特别的限定,可以分别是1个,也可以是2个以上的多个。

[0111] 本发明的血液检查试剂盒能够将用于稀释血液样本成分的稀释液、用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器、根据需要将其他构成要件,以收纳于收纳它们的收纳容器中的方式进行提供。

[0112] [2]血液分析方法

[0113] 本发明的血液分析方法是使用包括用于稀释血液样本成分的稀释液和用于容纳血液样本成分及稀释液的至少1个透明容器的血液检查试剂盒的血液分析方法,其包括:将预先确定的规定量以上的含有血液样本成分的试样作为分析对象试样进行分选,从分析对象试样中除去小于规定量的含有血液样本成分的试样的工序;及使用被分选的含有血液样本成分的试样进行血液分析的工序。

[0114] 在本发明的血液分析方法中使用的血液检查试剂盒的结构,如本说明书的上述[1]中所记载,其中,用于测定血液样本成分及稀释液的液体量的刻度可以附加于或不附加于包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件。优选能够使用包括在血液检查试剂盒中的至少1个构成要件上被附加有刻度的血液检查试剂盒。通过使用上述刻度,将预先确定的规定量以上的含有血液样本成分的试样作为分析对象试样进行分选,可以容易从分析对象试样除去小于规定量的含有血液样本成分的试样。

[0115] 本发明的血液分析方法,可以通过对象者本身采集血液的自行采血而实施,也可以在医生等有资格人员使用注射器采集血液的普通采血中实施。

[0116] 在本发明中,成为分析对象的活体试样是血液,血液是包括血清或血浆的概念。优选能够使用由受检者采集微量的血液,用稀释液进行稀释之后,通过过滤器和离心分离而分离血球而得到的血浆或血清。作为血液样本成分,优选为由分离构件从血液样本分离出的血浆成分。

[0117] 血液样本的来源并不限定于人,也可以是除了人以外的动物(哺乳类、鸟类、鱼类等)等。作为除了人以外的动物,可以举出例如马、牛、猪、羊、山羊、狗、猫、老鼠、熊、熊猫等。优选活体试样的来源是人。

[0118] 作为优选方式,患者本人使用柳叶刀等带刀具的器对指尖等制造伤口,在皮肤外部采集血液。为了减轻患者的负担,优选降低侵袭性而采集血液,期待在采集血液时能够以无疼痛感或疼痛感非常少的状态进行采血,该情况下,优选伤口的深度和大小小,从而,使用于本发明的分析方法中的来自患者的采血量优选为100 μ L以下,更优选使用10 μ L以上且70 μ L以下的血液来进行分析。在如此少的采血量区域,在本发明中采血人员也会注意到采血量少,而能够进行填补及补偿。即使采血量变少,也能够从稀释血液并进行了血浆分离的容器获知采血量的不足,并能够校正采血,对采血人员及分析人员来讲,可以在较窄的范围内预测稀释倍率的结果,并可以提供用于以较高的测定精度测定分析对象物的方法。

[0119] 作为本发明的血液分析方法的第一方式,将在血液样本中恒久性地含有的成分作为标准成分而使用。具体而言,可以举出钠离子(Na^+)、氯离子(Cl^-)、钾离子(K^+)、镁离子(Mg^{2+})、钙离子(Ca^{2+})、总蛋白质("TP")、白蛋白等。血液样本中所包含的这些标准成分的浓

度为如下:Na浓度为134~146mmol/升(平均值:142mmol/升)、Cl浓度为97~107mmol/升(平均值:102mmol/升)、K浓度为3.2~4.8mmol/升(平均值:4.0mmol/升)、Mg浓度为0.75~1.0mmol/升(平均值:0.9mmol/升)、Ca浓度为4.2~5.1mmol/升(平均值:4.65mmol/升)、总蛋白质浓度为6.7~8.3g/100mL(平均值:7.5g/100mL)、白蛋白浓度为4.1~5.1g/100mL(平均值:4.6g/100mL)。这些中,在以5倍以上的较高的稀释率来稀释微量的血液成分时,为了能够以充分高的精度来检测这些具有恒定性的标准成分,优选测定以高浓度存在于血液中的标准物质,并且,即使在来自除了血液以外的未意料到的成分暂且混入到稀释液中的情况下,也认为以高浓度存在于血液中的标准物质对混入影响的耐性高,能够抑制检查精度的降低。作为这种标准成分,优选钠离子或氯离子,而且,在恒久性地存在于血液中的标准成分中,最优选存在于血液中的量最高的钠离子。Na离子以标准值(正常值)为142mmol/升,且占血浆中的总阳离子的90%以上。

[0120] 上述第一方式的血液分析方法中,使用不含有恒久性地存在于血液中的标准成分的稀释液的血液检查试剂盒,从血液样本回收血浆,用稀释液来稀释所回收的血浆,使用所稀释的血浆中的、恒久性地存在于血液中的上述标准成分来确定血浆的稀释倍率,能够分析血液样本中的对象成分的浓度。

[0121] 钠离子浓度及氯离子浓度能够通过例如火焰光度法、原子吸光法、玻璃电极法、滴定法、离子选择电极法、酶活性法等而测定。

[0122] 在本发明中,从手指采集微量的血液,用稀释液来稀释的试样仅仅是150μL左右,通过测定10项以上的生物化学成分和免疫检查项目,因此优选能够以几μL的微量来进行外部标准物质的测定。并且,由于需要分析大量的试样,因此优选能够适用于市售的生物化学/免疫自动分析装置。

[0123] 在本发明中,优选的标准物质是钠离子,由血液稀释后的稀释液中的钠离子的测定值(浓度X)和作为血液样本中的标准成分的钠离子的已知浓度值(浓度Y;142mmol/升)算出血液样本的稀释倍率(Y/X)。通过将该稀释倍率乘以已稀释的血液样本中的分析对象成分的测定值(浓度Z),可以求出实质上包含于血液样本的血浆中的分析对象成分的浓度 $[Z \times (Y/X)]$ 。

[0124] 并且,为了验证是否正常地进行血液的稀释和血浆的分离回收,优选由恒久性地包含于血浆中的不同的2种以上的标准成分分别独立地求出稀释倍率,确认其值一致。一致是指在2个测定值(a,b)中,其差值相对于其平均值的比例,即 $|a-b|/\{(a+b)/2\} \times 100$ 为20%以下,优选为10%以下,更优选为5%以下。作为优选的一种方式,在使用了由钠离子浓度的稀释液的测定值及血浆中的已知浓度值(142mmol/升)求出的稀释倍率的血液样本中的对象成分浓度的分析中,确认由除了钠离子以外的恒久性地包含于血浆中的标准成分求出的稀释倍率是否与由钠离子浓度求出的稀释倍率一致,由此可以验证是否正常地进行着包含于血液样本的血浆中的成分的分析。在此,作为使用于对象成分浓度的分析中的标准成分,优选选自钠离子或氯离子,作为为了验证分析而使用的标准成分,优选选自总蛋白质或白蛋白,更优选选自总蛋白质。总蛋白质的测定方法,有双缩脲法、紫外吸收法、考马斯亮蓝法(Bradford法)、雷利法、二辛可宁酸法(Bicinchoninic Acid:BCA)法、荧光法等公知的方法,根据测定试样的特性和灵敏度、试样量等,能够适当地选择使用方法。

[0125] 作为本发明的血液分析方法的第二方式,使用不存在于血液中的标准成分来确定

稀释浓度。该情况下,使用包含含有不存在于血液中的标准成分的稀释液的血液检查试剂盒,从血液样本回收血浆,用稀释液来稀释所回收的血浆,使用所稀释的血浆中的、不存在于血液中的上述标准成分来确定血浆的稀释倍率,能够分析血液样本中的对象成分的浓度。

[0126] 已知血液中的钠具有非常高的恒定性,且个体之间的变动也小。并且,其中间值浓度也为142mmol/L,作为活体浓度较浓,因此即使用稀释液进行稀释,也能以高精度测定该浓度。并且,稀释用稀释液中的内部标准能够设定为高浓度,因此能够以高精度测定浓度。

[0127] 作为本发明的血液分析方法的第三方式,使用包含含有不存在于血液中的标准成分的稀释液的血液检查试剂盒,从血液样本回收血浆,用稀释液来稀释所回收的血浆,使用所稀释的血浆中的、恒久性地存在于血液中的上述标准成分及不存在于血液中的标准成分来确定血浆的稀释倍率,能够分析血液样本中的对象成分的浓度。如上所述,通过将内部标准液的测定吸光度和试样的恒定性高的成分的外部标准的测定吸光度进行组合,作为测定精度高的定量法,能够弥补前述2种定量法的缺点而设为可靠性高的稀释成分定量法。

[0128] 优选由下述式1至4中的任一个式来算出血液样本成分的稀释率,在稀释液中的分析对象成分的浓度上乘以上述稀释率,并分析血液样本成分中的对象成分的浓度。

[0129] [数学式1]

[0130] 式1: $X = (A+C) / (B+D)$

[0131] 式2: $X = \{ (A^2+C^2)^{1/2} \} / \{ (B^2+D^2)^{1/2} \}$

[0132] 式3: $X = a \times (B+D) \pm b$

[0133] (在此,a及b是系数,预先得到(B+D)和稀释倍率的数据,制作出式3中表示的标准曲线。)

[0134] 式4: $X = A/B'$

[0135] (在此, $B' = (A \times D) / C$ 。)

[0136] 上述式中,如下定义A、B、C、D、B'及X。

[0137] A:包含内部标准物质的稀释液的测定吸光度

[0138] B:从A将稀释了血液样本成分的稀释液的吸光度减去的吸光度

[0139] C:作为恒定性物质钠离子浓度为142mmol/L的被测定的吸光度

[0140] D:稀释了血液样本成分的稀释液的钠离子的吸光度

[0141] B':基于由血浆钠的吸光度算出的稀释倍率的、稀释血浆中的不存在于血液中的标准成分的吸光度的校正值

[0142] X:血浆稀释倍数

[0143] 作为求出稀释率时的另一种计算方法也优选如下方式:由使用了均方根法的式5进行计算,在稀释液中的分析对象成分的浓度上乘以由式5算出的稀释率,并分析血液样本成分中的对象成分的浓度。

[0144] [数学式2]

[0145] 式5: $X = [\{ (A/B)^2 + (C/D)^2 \} / 2]^{1/2}$

[0146] 作为血液检查,在检查肝功能、肾功能、新陈代谢等特定的器官、特定的疾病的情况下,获取器官和疾病所特有的多个测定对象成分的信息,为了预测器官的状态、生活习惯的等,通常,同时进行多个对象成分的分析。例如,为了检查肝的状态,通常,测定ALT(丙氨

酸氨基转移酶)、AST(门冬氨酸氨基转移酶)、 γ -GTP(γ -谷氨酰转肽酶)、ALP(碱性磷酸酶)、总胆红素、总蛋白质、白蛋白等几种以上的物质在血液中的浓度。如此,若为了由一个血液样本测定多个对象成分,也考虑到再次测定的可能性而需要一定程度的量的被稀释的血液。从而,作为稀释所采集的血液的稀释液,重要的是需要使用一定程度的量的稀释液。若考虑侵袭性稍微低的血液采集,则优选采血量为100 μ L以下的方式,该情况下,作为血液样本成分的血浆的稀释倍率为7倍程度上。

[0147] 本发明涉及一种用于患者进行采血并将采集的血液搬运到医疗机构或检查机构而进行检查的血液检查试剂盒、及使用了上述血液检查试剂盒的血液分析方法。从而,采血后直至进行检查,血液有可能以被稀释的状态被放置长时间,在这期间,例如若引起红血球的溶血,则血球内的浓度高的物质和酶等在血浆或血清中溶出,有可能对检查结果造成影响,或者通过色调而测定分析对象成分的情况下,有可能血红蛋白对检查造成影响。从而,搬运中需要防止溶血、血液的凝固等,在本发明中优选包括以下工序:用稀释液来稀释患者采集的血液之后,从血液分离出血球。

[0148] 从血液分离出血球而回收血浆的方法并无特别的限制。其中,优选在由稀释液稀释了血液之后立即进行采血后的血浆分离。可以使用以下方法等:用放入抗凝血剂的采血管进行采血之后进行离心分离,从而将血液分离成血球和血浆成分,以分离的状态进行搬运,或者对血液成分施加压力使其通过过滤膜等分离膜,从而使分离膜捕捉到血球成分,从血液分离出血球成分。该情况下,优选使用抗凝血剂。并且,为了确保测定精度,优选与除去血球成分的血液的溶液部分进行物理隔离,该情况下,具体而言,能够使用在日本特开2003-270239号公报中记载的具有防反流构件的活体试样分离器具等。

[0149] 在本发明中,对血液样本中的对象成分的浓度进行分析是指,包含:确定对象成分的浓度(即,对于对象成分进行定量);或者确定对象成分的浓度为规定的基准值以上,还是规定的基准值以下;及进行检测是否包含一定程度的浓度的定性等,分析方式并无特别的限定。

[0150] 分析的对象成分并无限定,活体试样中所包含的所有物质成为对象。例如可以举出临床诊断中使用的血液中的生物化学检查项目、肿瘤标志和肝炎的标志等各种疾病的标志等,可以举出蛋白质、糖、脂质、低分子化合物等。并且,测定时不仅物质浓度成为对象,而且酶等具有活性的物质的活性也成为对象。各对象成分的测定能够通过公知的方法而进行。

[0151] 以下关于本发明的血液分析方法的一例进行说明。

[0152] 将微量血液试样65 μ L添加到内部标准添加稀释液280 μ L进行混合,用过滤器过滤血球,将稀释血浆作为试样,并通过生物化学自动分析装置而测定内部标准和外部标准及活体成分的各浓度。

[0153] 根据本发明的一种实施方式,为如下方法:关于所采集的血液中的未知浓度的稀释血浆活体试样成分的定量及酶活性,通过市售的生物化学/免疫自动分析装置而有效地对大量的试样进行分析。准备在活体试样中使用维持一定的浓度的血浆钠等的外部标准物质、血浆中完全不包含或几乎不包含的成分即作为不通过血球膜的内部标准物质的锂,将这些物质添加到缓冲液中。通常,在将有机化合物设为内部标准的情况下,根据有机化合物的种类,有时受到活体酶的作用而对保存稳定性造成影响,因此需要确认稳定性,但将该锂

作为内部标准物质而使用的情况下,在稀释液中长时间保持稳定,能够容易进行定量。并且,作为测定试样的外部标准的钠也因其是元素而保持稳定。

[0154] 将用稀释液来稀释的血浆钠作为外部标准而进行测定的方法中,有火焰光度计、原子吸光法及离子选择电极法。本发明中,从手指、脚后跟采集微量的血液,用稀释液进行稀释,血浆和血球分离后的血浆试样仅仅是300 μ L左右,测定10项以上的生物化学成分和免疫检查项目,由此在外部标准钠测定中,需要以几 μ L的微量进行测定。并且,由于需要分析大量的试样,因此需要能够适用于市售的生物化学/免疫自动分析装置中。

[0155] 在本发明中,在进行钠测定的情况下,优选使用如下酶的测定方法:利用酶半乳糖酶的酶活性通过钠离子而活性化,可以以几 μ L来测定通过稀释液而被稀释的非常低浓度钠(24mmol/L以下)试样。该方法能够适用于生物化学/免疫自动分析装置中,在不需要以钠测定为目的的另一测定机器的方面效率高且具有经济性,因此是尤其优选的测定方法。

[0156] 至于添加到稀释液中的锂内部标准物质的测定,通过利用螯合比色法(卤化卟啉螯合法:全氟-5,10,15,20-四苯基-21H,23H-卟啉),并使用生物化学自动分析装置,可以容易测定大量的微量试样。

[0157] 为了求出血液中的血浆稀释率而测定钠和锂的浓度,由此优选在稀释液中不包含这些成分和类似的近似碱金属类的物质,并且,优选能够调整为血浆的pH即接近于pH7.4。因此,作为不含有碱金属类(NaOH等)的显示出碱性的化合物,优选利用2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-乙基氨基乙醇、N-甲基-D-葡萄糖胺、二乙醇胺、三乙醇胺等氨基醇化合物。为了将包含这些显示出碱性的化合物的稀释液调整为接近于pH7.4,优选将作为生物化学用而具有优异的性能的Good's缓冲液且pKa接近于pH7.4的缓冲液的、HEPES(2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸)、TES(N-三(羟甲基)甲基-2-氨基乙烷磺酸)、MOPS(3-吗啉代丙磺酸)、BES(N,N-双(2-羟乙基)-2-氨基乙烷磺酸)作为酸而使用于稀释液中。

[0158] 这些稀释液不含有外部标准的钠和内部标准的锂等碱金属和碱土类金属,对测定对象的钠和锂的测定体系不进行干涉,由此优选作为本发明的稀释液而使用。并且,通过这些稀释液而被稀释的成分在生物化学/免疫自动分析装置中的各种测定方法中也不会进行干涉,而且,血球不会溶血,在活体成分为37 $^{\circ}$ C下也可以稳定地进行保持,作为稀释液为优选方式。

[0159] 为了测定通过稀释液而被稀释的血浆中的活体成分,优选稀释液中的成分使血浆中的活体成分改性,或者对稳定性不会造成实质性的影响。作为该一例,为如下缓冲液:将2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)和HEPES进行混合而调整为pH7.4的具有缓冲性能的稀释液不会使活体成分改性,在稀释了血浆成分的情况下,各成分也稳定,也不会干涉这些活体成分的测定试剂。

[0160] 用稀释液来稀释所采集的血液样本之后,用过滤器来过滤血液中的血球成分的方式,在本发明中也是优选方式,将稀释液的渗透压设为与血液相等(285mOsm/kg(mOsm/kg:溶液的水1kg所保持的渗透压,离子的毫摩尔数))或血液以上,由此可以防止血球的溶血。而且,为了血球膜和酶的稳定化,将甘露糖醇和磷酸吡哆醛添加到稀释液中也是优选方式。并且,在进行手指采血时,为了抑制因从手指表面混入一部分的细菌的增殖而引起的血液成分的分解,添加3~4种抗生物物质而实现基于活体成分的细菌的分解的稳定化也是优选方式。

[0161] 稀释血浆的微量钠测定优选通过酶的测定方法而进行,该酶的测定方法利用 β -半乳糖酶因钠而活性化的情况,并利用通过稀释液而被稀释的试样的钠浓度与半乳糖酶活性之间存在比例关系的情况。

[0162] 通过以下实施例对本发明进行说明,但本发明并不限于实施例的记载。

[0163] 实施例

[0164] (实施例1)

[0165] 除了缸体及所采集的血液的海绵状芯片以外,使用DEMECAL(注册商标)血液检查试剂盒(Leisure, Inc.)进行了血液采集和血浆分离及血液分析。缸体上附加了成为血浆分离后的液体量的基准的刻度的情况(本发明)与未附加刻度的情况(比较例)之间进行了比较。

[0166] 加入刻度的缸体:

[0167] 规格-1:以分离血浆的量变动能够检测出30 μ L差的方式,调整了内壁的厚度与刻度的宽度。

[0168] 规格-2:以分离血浆的量变动能够检测出15 μ L差的方式,将内壁的厚度从规格-1的缸体进行变更,从而减小附加刻度的部分的截面积,并调整了刻度的宽度。

[0169] 加入刻度进行了血浆分离的情况下,因缸体被下压至最后而提取最大量的被稀释的血浆时,能够确认血液采集量并非不足的情况。在觉察到血液采集量不足的情况下,再次采集血液。为了附加刻度而设定的稀释液量为300 μ L,血液采集量以65 μ L为目标。

[0170] 由作为志愿者的患者进行知情同意之后,采血管中获取了用注射器从静脉采集的10mL的血液。分别准备了各10个放入了稀释液300 μ L的无刻度的缸体或有刻度的缸体(规格-1、及规格-2)。之后,用海绵状芯片来采集65 μ L左右的血液,使采集到的血液混合到各个缸体的稀释液中进行稀释,使用过滤器从混合液分离出血球而采集了血浆的稀释液。从有刻度的缸体获取了已稀释的血浆的大致的量的信息。重复进行各10次实验,由此求出测定值的重复精度。稀释率是根据以下方法而确定的。

[0171] (方法1)在使用了无刻度的缸体的情况下,假设血液量为65 μ L、血细胞比容值(表示在血液中所占的血球体积的比例的数值)为40%且恒定,设为稀释液300 μ L而计算了稀释倍率。在使用了有刻度的缸体的情况下,由刻度推测血浆的量,使用该值求出稀释倍率。

[0172] 以下记载在上述实验中使用的稀释液的成分。关于稀释液,除了留意不使用含有杂质且含有Na的物质进行设计以外,使用了非专利文献1中所记载的稀释液。渗透压示出了使用OSMOATAT OM-6040(ARKRAY, Inc.制造)而测定的值。

[0173] [表1]

[0174]

物质名称	浓度
HEPES	50mmol/L
2-氨基-2-甲基-1-丙醇(AMP)	50mmol/L
D-甘露糖醇	284mmol/L
3-磷酸甘油	5mmol/L
EDTA-2K	0.8mmol/L
PALP(磷酸吡哆醛)	0.05mmol/L

噻苯达唑	0.0001质量%
哌拉西林钠	0.0003质量%
阿米卡星硫酸盐	0.0003质量%
硫酸卡那霉素	0.0005质量%
美罗培南三水合物	0.0005质量%
渗透压	355mOsm/Kg
pH 7.4	

[0175] 使用JEOL Ltd.制造的JCA-BM6050,求出所采集的血浆的稀释液中的ALT的浓度。在该浓度上乘以通过上述(方法1)记载的方法而计算的稀释倍率,由此求出原本在血浆中的值。表2中示出该ALT的测定最大值(U/L)、ALT的测定最小值(U/L)、及测定最大值与测定最小值之差(U/L)。在此,U/L表示在适宜条件下,在试样1L中能够使1 μ mol的基质在温度30℃下经1分钟发生变化的酶量。将结果归纳于表2中。

[0176] [表2]

[0177]

	刻度	ALT的测定最大值(U/L)	ALT的测定最小值(U/L)	测定最大值和测定最小值之差(U/L)	
方法1	无	19.7	12.3	7.4	比较例1
	有规格-1	16.5	13.4	3.1	实施例1
	有规格-2	15.9	13.3	2.6	实施例2

[0178] 由表2的结果可知,若在缸体上有刻度,则测定的最大值与测定的最小值之差变小,并确认了本发明的效果。

[0179] (实施例2)

[0180] 以与实施例1相同的方式制备稀释血浆液,除了方法1以外,还根据以下方法2、方法3及方法4求出稀释倍率。

[0181] (方法2)

[0182] 制备出所采集的血液的血浆成分与稀释液的混合液,测定该混合液中的钠离子浓度,由该值和相对于通常被评价为恒定性质物质的钠离子浓度142mmol/L的浓度值来运算出了稀释倍率。具体而言,用纯净水将血浆成分和稀释液的混合液的一部分稀释成5倍之后称量3 μ L,对此添加下述表3中示出的钠离子测定试剂的第1试剂52 μ L,经5分钟在27℃下进行保温,接着,添加作为基质液的钠离子测定试剂的第2试剂26 μ L之后,经1分钟在主波长410nm、副波长658nm下用JEOLCo.,Ltd.JCA-BM6050型生物化学自动分析装置测定了吸光度的变化。图6中示出表示钠浓度和吸光度变化量的校准曲线。直至24mmol/L得到通过原点的线性,并确认了钠的定量性。该方法2中,留意不含有钠离子的事实而制备了表1中示出的稀释液、以及以下表3中示出的钠测定试剂的第1试剂、第2试剂。

[0183] [表3]

[0184] 钠离子测定试剂的组成

[0185]

第1试剂	试剂	浓度
	pH8.0, HEPES • LiOH	100 mmol/L
	D-甘露糖醇	60 mmol/L
	N-乙酰半胱氨酸	30 mmol/L
	硫酸镁	1.52 mmol/L
	β-半乳糖酶	1.1 kU/L
	Triton (注册商标) X-100	0.05质量%
第2试剂	pH8.0, HEPES • LiOH	100 mmol/L
	邻硝基苯基-β-D-半乳糖苷	15 mmol/L

[0186] (方法3)

[0187] 根据“临床病理第56卷第7号(2008年7月)附刊577-583”(非专利文献1)中记载的方法,使用成为添加到稀释液中的3-磷酸甘油的浓度的指标的吸光度,根据(非专利文献1)中记载的方法求出血液的稀释倍率。为了使3-磷酸甘油显色而使用的试剂,也与方法2相同地,留意不含有钠离子的事实,由非专利文献1中记载的液体而进行了设计。

[0188] (方法4)

[0189] 使用利用方法2及方法3而得到的值,通过下式(1)求出基于血浆的稀释液的稀释倍率。

[0190] $X = (A+C) / (B+D)$ (1)

[0191] A:在方法3中测定的包含3-磷酸甘油的稀释液的测定吸光度

[0192] B:从A的吸光度减去稀释了血浆成分的稀释液的吸光度的吸光度

[0193] C:作为恒定性物质钠离子浓度为142mmol/L的溶液的被测定的吸光度

[0194] D:稀释了血浆成分的稀释液的钠离子浓度的吸光度

[0195] X:血浆稀释倍率

[0196] 对使用JEOL Ltd.制造的JCA-BM6050求出的稀释血浆中的AST的浓度,乘以如上所述求出的稀释倍率,由此求出存在于血浆中的AST。重复进行10次相同的测定,求出AST的测定最大值(U/L)、AST的测定最小值(U/L)、测定最大值与测定最小值之差(U/L)。将结果示于表4中。在此,U/L表示在适宜的条件下,在试样1L中使1μmol的基质在温度30℃下经1分钟发生变化的酶量。将结果归纳于表2中。

[0197] [表4]

[0198]

	刻度	AST的测定最大值 (U/L)	AST的测定最小值 (U/L)	测定最大值和测定最小值之差 (U/L)	
方法1	无	45	23.1	21.9	比较例1
方法2	无	38.9	30.3	8.6	比较例2
	有规格-1	36.9	32.4	4.5	实施例3
	有规格-2	35.5	31.8	3.7	实施例4
方法3	无	38.7	30.8	7.9	比较例3
	有规格-1	36.0	31.7	4.3	实施例5
	有规格-2	35.6	32.1	3.5	实施例6
方法4	无	38.6	31.0	7.6	比较例4
	有规格-1	34.6	31.1	3.5	实施例7
	有规格-2	35.1	32.1	3.0	实施例8

[0199] 由该结果可知,在缸体上有刻度的情况下,测定最大值与测定最小值之差变小,并确认了本发明的效果。而且,确认了在使用内部标准、外部标准,算出稀释倍率而校正测定值的情况下,最大值与最小值之差显著变小。并且,在方法4中,使用式2求出稀释倍率而校正测定值的情况下,也可以得到与方法4相同的结果。

[0200] (实施例3)

[0201] 除了省略成为从在实施例1的规格-2中使用的缸体分离出血浆之后的液体量的基准的记号(刻度),而在用于防止分离液反流的密封顶盖的芯棒部上,附加了与规格-2相同的可测量液体增加量的刻度以外,以与实施例1相同的方式进行测定,确认了与实施例1相同的效果。

[0202] (实施例4)

[0203] 对于在实施例2的方法2中所采集的血浆成分与稀释液的混合液,除了钠离子浓度测定以外,通过如下所示的方法而测定出了总蛋白质的浓度。

[0204] (血浆稀释混合液中的总蛋白质浓度的测定)

[0205] 进行了将双缩脲法作为测定原理的测定。准备双缩脲试剂:3.0mmol/L硫酸铜400 μ L、酒石酸钾钠21.3mmol/L、NaOH0.75mol/L,与已稀释的血浆进行了混合。混合之后,在37℃下放置10分钟,一直等到在碱性条件下因血浆中的蛋白质和铜离子而呈540~560nm的青紫色的络合物形成,在545nm下测定吸光度,使用由标准溶液的吸光度得到的校准曲线,对血

浆稀释混合液中的总蛋白质浓度进行了定量。

[0206] 得到了如下结果：相对于由血液稀释后的稀释液中的钠离子浓度的测定值(浓度X)及血液样本中的标准成分即钠离子的已知浓度值(浓度Y;142mmol/L)求出的、血液样本的稀释倍率(Y/X),由血液稀释后的稀释液中的总蛋白质的测定值、及血液样本中的标准成分即总蛋白质的已知浓度值(浓度;7.5g/100mL)求出的稀释倍率为相同的值。由此,可知可以验证是否正在正常地进行由钠离子浓度求出的稀释倍率的测定。

[0207] (实施例5)

[0208] 以与实施例1完全相同的方式,确认了关于以下血液检查项目本发明的偏差少的特征。

[0209] <检查项目>

[0210] 总蛋白质、白蛋白、 γ -谷氨酰转酐酶、总胆固醇、中性脂肪、有益的胆固醇、尿素氮、肌酸、尿酸、血糖、糖化血红蛋白、p53抗体(肿瘤标志)、CEA(癌胚抗原)、CA125(癌抗原125:卵巢癌肿瘤标志)、胃蛋白酶原、AFP(α 甲胎蛋白:肝癌肿瘤标志)、CA19-9(糖链抗原(carbohydrate antigen)19-9;胰腺/胆囊癌标志)、幽门螺杆菌、HIV(人类免疫缺乏病毒)抗体、HBs抗原(B型肝炎病毒外侧的蛋白质)、HCV(C型肝炎病毒)抗原。

[0211] (实施例6)

[0212] 在表1的组成中,准备了将3-磷酸甘油变更为氯化锂1mmol/L的不含有钠离子的内部标准添加稀释液。关于添加到缓冲液中的锂内部标准物质的测定,能够通过利用螯合比色法(卤化卟啉螯合法:全氟-5,10,15,20-四苯基-21H,23H-卟啉)而测定吸光度而求出。

[0213] 对从多名患者采集的血液添加了EDTA,以阻止血液凝固。将使用实施例1中所使用的规格-2的缸体及海绵状芯片来采集的微量的血液,用稀释液进行了稀释。之后,测定出用分离膜分离出血球而得到的稀释血浆中的生物化学成分。另外,在实施例1的方法4中,将A设为锂缓冲液的吸光度,将B设为混合了血浆和稀释液之后的锂的吸光度变化量,其余以与实施例1的方法4相同的方法求出血浆的稀释倍数,并与另外求出的稀释血浆中的生物化学成分的值相乘,由此获取了存在于原本的血浆中的生物化学成分的值(A)。另外,得到通过离心分离而将添加EDTA并采集的相同的血液试样分离出血球而得到的未稀释血浆的生物化学成分的值(B)。使用下式计算了分别从患者获得的2个值的关联系数。

[0214] 关联系数=(值(A)和值(B)的共方差)/{(值(A)的标准偏差) $\times$ (值(B)的标准偏差)}……(2)

[0215] 关联系数表示越接近1.000,2个数据越一致,通常,0.800以上表示良好的关联性。并且,由2个数据制作分布图,由该分布,使用最小二乘法求出回归式($y=ax\pm b$)作为统计数学式。a为回归式的斜率,若在0.95~1.05的范围内,则表示两个数据的比例性良好。并且,b为回归式截距,若为接近于0的数值,则表示误差少。将结果示于表5中。

[0216] [表5]

[0217] 表5:基于Li内部及外部标准法的稀释血浆和血浆的生物化学检查的关联性

[0218]

基于内部及外部标准法的血浆和稀释血浆的关联性		
项目	关联系数	回归式 ($y=ax\pm b$)
总蛋白质	0.751	$y = 0.98x + 1.4$
白蛋白	0.822	$y = 0.97x + 0.6$
AST (门冬氨酸氨基转移酶)	0.990	$y = 0.98x + 0.5$
ALT (丙氨酸氨基转移酶)	0.998	$y = 1.00x - 0.1$
γ -GTP (γ -谷氨酰转肽酶)	0.998	$y = 1.02x - 0.6$
总胆固醇	0.973	$y = 0.97x + 5.6$
HDL ((高密度脂蛋白))-胆固醇	0.987	$y = 0.97x + 1.5$
LDL ((低密度脂蛋白))-胆固醇	0.990	$y = 0.98x + 3.3$
中性脂肪	0.999	$y = 1.05x - 3.8$
尿素氮	0.993	$y = 0.99x + 0.1$
肌酸	0.966	$y = 0.98x + 0.0$
尿酸	0.994	$y = 1.01x + 0.0$
葡萄糖	0.994	$y = 0.97x + 2.0$

[0219] 由表5的结果可知,从使用本发明的血液检查试剂盒稀释的血浆得到的值与从未稀释的血浆得到的值的关联性是良好的结果。

[0220] 符号说明

[0221] 1-血液分离器具,2-采血容器,3-筒体,4-顶盖活塞,5-密封盖,6-顶盖,7-填料,8-螺纹部,9-卡止部,10-底部,11-腿部,12-狭缝槽,13-稀释液,14-扩径部,15-薄壁部,16-主体部,18-缩径部,19-卡止突起部,20-外锲部,21-过滤膜,22-罩,26-握持部,27-芯棒部,28-空间,29-下端部,31-台阶部,33-上端部,34-顶部,101-透明缸体,102-垫圈,103-血球,104-透明缸体,105-血浆,106-反流防止阀,107-密封顶盖,108-芯棒部,109-刻度,110-稀释液的刻度,201-缸体,202-刻度,203-反流防止阀,204-细部分,205-粗部分,206-稀释液的刻度。

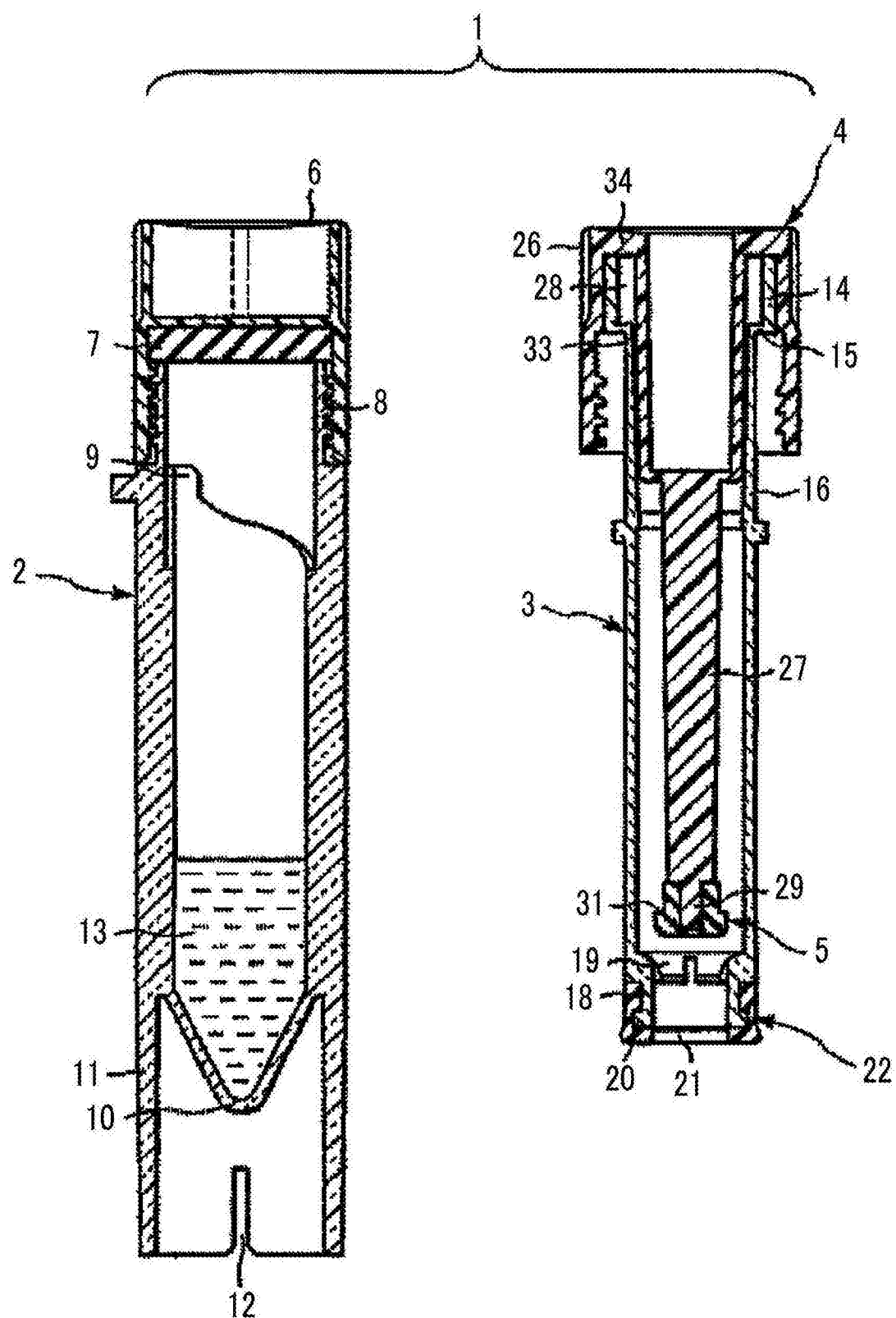


图 1

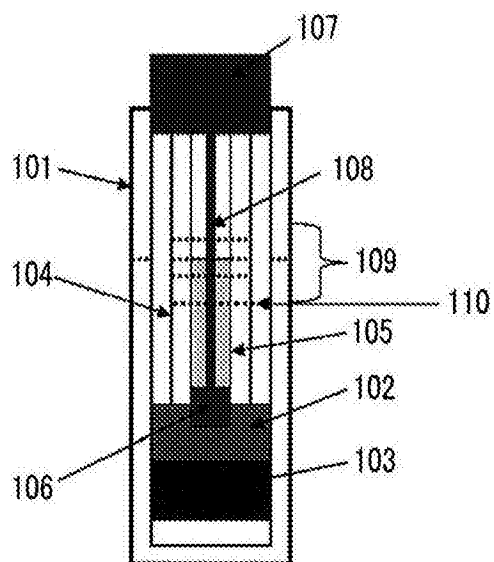


图2

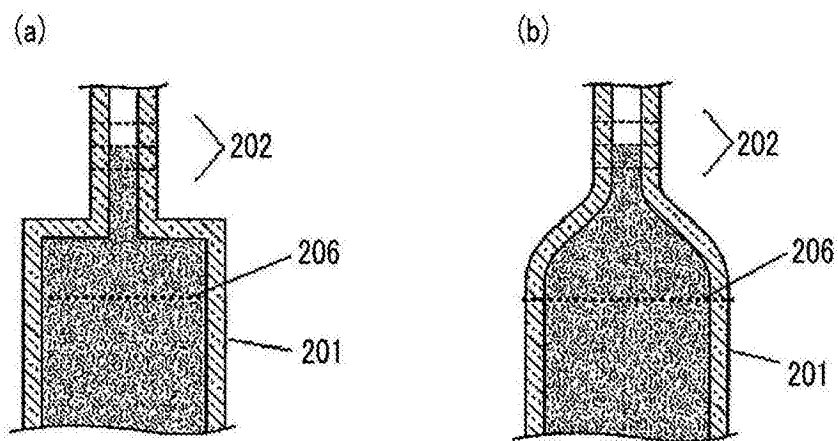


图3

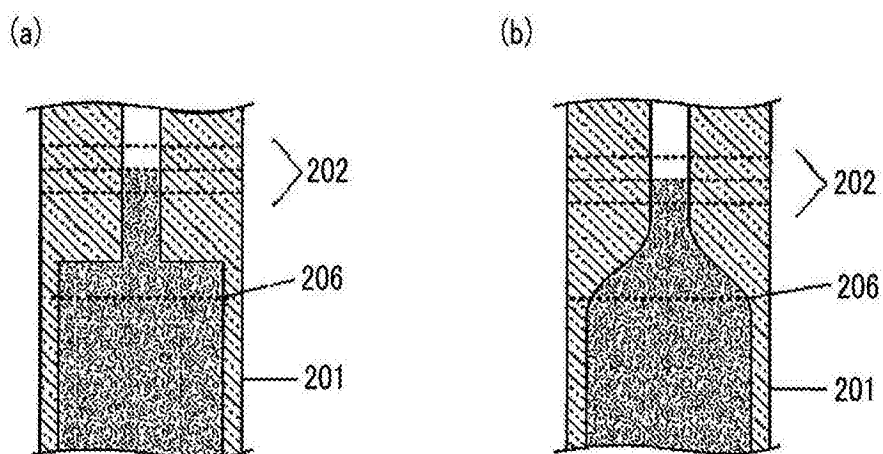


图4

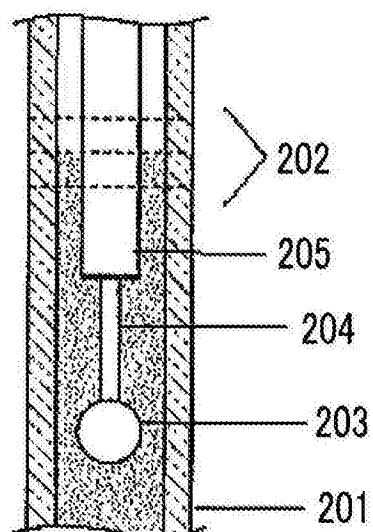


图5

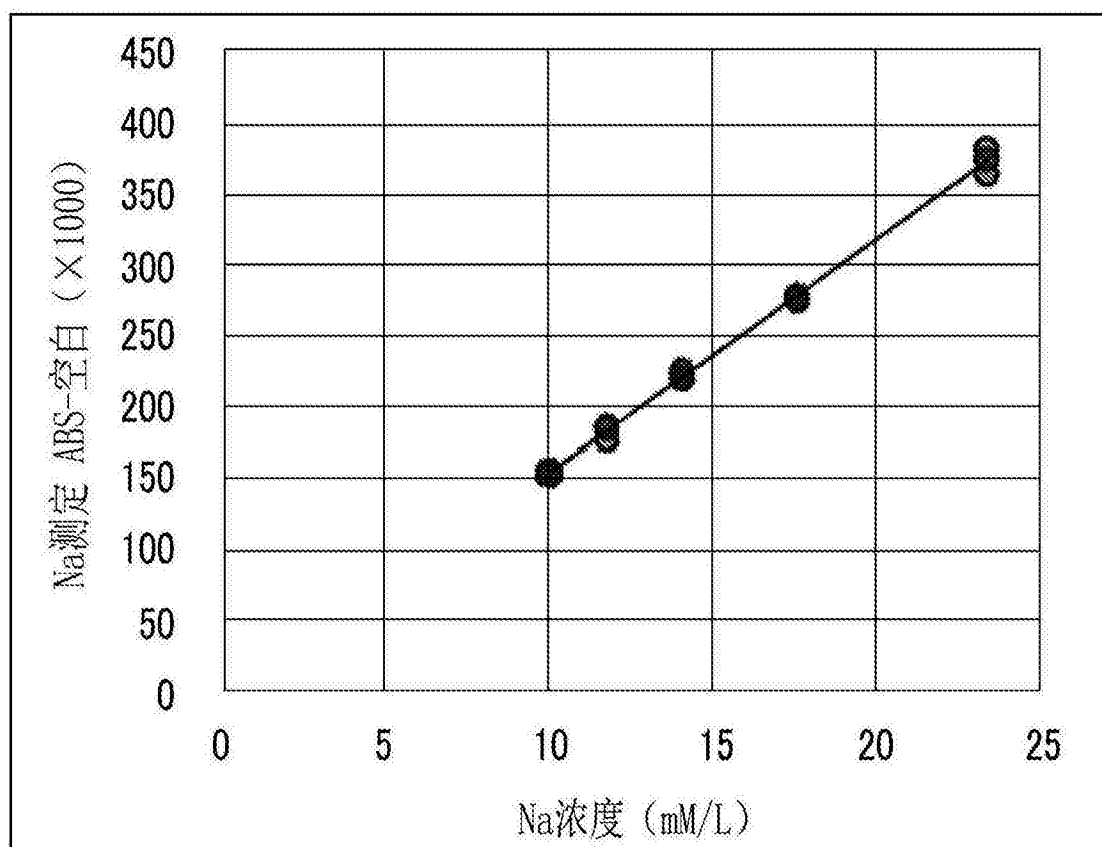


图6