



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112513285 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 25

(21) 申请号 201980045247.6

(22) 申请日 2019.06.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112513285 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(30) 优先权数据
62/830,191 2019.04.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/035152 2019.06.03

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/204972 EN 2020.10.08

(73) 专利权人 仪器实验室公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 徐晓贤 普拉萨德·帕米迪
大卫·雷蒙迪
米克洛斯·埃尔德希

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112
专利代理师 张娜 张青

(51) Int.Cl.
C12Q 1/00 (2006.01)
G01N 27/327 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102608176 A, 2012.07.25
US 7815788 B2, 2010.10.19

审查员 刘慧

权利要求书4页 说明书16页 附图8页

(54) 发明名称

用于肌酸酐/肌酸传感器的改进的校准精度
方法

(57) 摘要

本公开涉及用于测量患者血液中的肌酸酐和肌酸的电化学传感器。更具体地,本公开涉及用于改善用于测量肌酸酐和肌酸的电化学传感器的校准精度的组合物和方法。

1. 一种校准具有肌酸传感器和肌酸酐传感器的肌酸酐/肌酸测量系统的方法,包括:

利用所述肌酸传感器测量第一校准溶液CS2的肌酸传感器电流信号 ΔI_2 ,所述第一校准溶液CS2具有已知的肌酸浓度CR_CS2、已知的肌酸酐浓度CREA_CS2、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立所述肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度Slope,其中,CS2的肌酸与肌酸酐的稳定比为1.5至2,且能够在整个保质期内维持出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度至少8个月,而无明显变化;

利用所述肌酸传感器测量第二校准溶液CS3的测量出的肌酸浓度MCR_CS3,所述第二校准溶液CS3具有初始已知的肌酸浓度CR_CS3、初始已知的肌酸酐浓度CREA_CS3、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比,所述肌酸与肌酸酐的不稳定比将在存储时随着时间改变;

将CS3的MCR_CS3与CR_CS3进行比较,以确立CS3的肌酸浓度校正值;

利用所述肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I_2'$ 和CS3的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I_3'$ 、肌酸酐浓度CREA_CS2、测量出的肌酸酐浓度MCREA_CS3、以及肌酸浓度CR_CS2和MCR_CS3;

确定第一肌酸酐传感器灵敏度Slope1;

确定第二肌酸酐传感器灵敏度Slope2;以及

基于样品的电流信号以及Slope1和Slope2来估算所述样品中的肌酸酐浓度其中, $Slope = \Delta I_2 / CR_CS2$;以及

其中, $Slope1 = (MCR_CS3 * \Delta I_2' - CR_CS2 * \Delta I_3') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$;以及

其中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I_3' - MCREA_CS3 * \Delta I_2') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,CS3包括在2mg/dL与8mg/dL之间的肌酸以及在0mg/dL与1mg/dL之间的肌酸酐;以及

其中,CS3中的肌酸与肌酸酐之比为4至70。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述肌酸浓度校正值用于基于等摩尔肌酸至肌酸酐转化来校正CREA_CS3。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,CS2包括2mg/dL至5mg/dL的肌酸和1mg/dL至3mg/dL的肌酸酐。

5. 一种校准具有肌酸传感器和肌酸酐传感器的肌酸酐/肌酸测量系统的方法,包括:

利用所述肌酸传感器测量第一校准溶液CS2的肌酸传感器电流信号 ΔI_2 ,所述第一校准溶液CS2具有已知的肌酸浓度CR_CS2、已知的肌酸酐浓度CREA_CS2、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立所述肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度Slope,其中,CS2的肌酸与肌酸酐的稳定比为1.5至2,且能够在整个保质期内维持出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度至少8个月,而无明显变化;

利用所述肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I_2'$ 和第二校准溶液CS3的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I_3'$,所述第二校准溶液CS3具有初始已知的肌酸浓度CR_CS3、初始已知的肌酸酐浓度CREA_CS3、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比,所述肌酸与肌酸酐的不稳定比将在存储时随着时间改变;

确定第一肌酸酐传感器灵敏度Slope1;

确定第二肌酸酐传感器灵敏度Slope2;以及

利用所述肌酸传感器测量第一校正溶液COR1的肌酸浓度,所述第一校正溶液COR1具有已知的肌酸浓度CR_COR1、已知的肌酸酐浓度CREA_COR1、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,其中,COR1具有保持稳定的预定肌酸酐和肌酸浓度;

利用所述肌酸酐传感器测量COR1的肌酸酐浓度CREA_COR1;

将测量出的肌酸浓度与CR_COR1进行比较并将测量出的肌酸酐浓度与CREA_COR1进行比较,以确立肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值;

基于以下各项的值来估算样品中的肌酸酐浓度:Slope、Slope1、Slope2、肌酸浓度校正值、肌酸酐浓度校正值、以及肌酸和肌酸酐电流信号;

其中, $Slope = \Delta I2 / CR_CS2$;以及

其中, $Slope1 = (CR_CS3 * \Delta I2' - CR_CS2 * \Delta I3') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$;以及

其中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I3' - CREA_CS3 * \Delta I2') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述溶液中的肌酸与肌酸酐之比为4至70;和/或其中,COR1包括浓度在0mg/dL与2mg/dL之间的肌酸以及浓度在1mg/dL与3mg/dL之间的肌酸酐。

7. 根据权利要求5所述的方法,还包括以下步骤:

利用所述肌酸传感器测量第二校正溶液COR2的肌酸浓度,所述第二校正溶液COR2具有已知的肌酸浓度CR_COR2和已知的肌酸酐浓度CREA_COR2以及肌酸与肌酸酐的稳定比;以及利用所述肌酸酐传感器测量COR2的肌酸酐浓度CREA_COR2。

8. 根据权利要求5所述的方法,其中,所述第一校正溶液或所述第二校正溶液中的肌酸和肌酸酐的浓度维持在95%或更好的稳定性;和/或

其中,所述第一校正溶液或所述第二校正溶液中的肌酸和肌酸酐的浓度通过冷藏维持。

9. 根据权利要求5所述的方法,其中,来自所述第一校正溶液或所述第二校正溶液的浓度校正值用于调整肌酸酐传感器或肌酸传感器的斜率;和/或

其中,所述肌酸浓度校正值和所述肌酸酐浓度校正值用于将样品结果调整为偏差或%相关性。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法,其中,CS2包括2mg/dL至5mg/dL的肌酸和1mg/dL至3mg/dL的肌酸酐。

11. 一种肌酸酐/肌酸测量系统,包括:

肌酸传感器;

肌酸酐传感器;

一个或多个网络接口,其在计算机网络中进行通信;

处理器,其耦接到所述网络接口以及所述肌酸传感器和所述肌酸酐传感器,并且适于执行一个或多个处理;以及

存储器,其被配置为存储所述处理器可执行的处理,所述处理在被执行时可操作为:

利用所述肌酸传感器测量第一校准溶液CS2的肌酸传感器电流信号 $\Delta I2$,所述第一校

准溶液CS2具有已知的肌酸浓度CR_CS2、已知的肌酸酐浓度CREA_CS2、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立所述肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度Slope,其中,CS2的肌酸与肌酸酐的稳定比为1.5至2,且能够在整个保质期内维持出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度至少8个月,而无明显变化;

利用所述肌酸传感器测量第二校准溶液CS3的测量出的肌酸浓度MCR_CS3,所述第二校准溶液CS3具有初始已知的肌酸浓度CR_CS3、初始已知的肌酸酐浓度CREA_CS3、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比,所述肌酸与肌酸酐的不稳定比将在存储时随着时间改变;

将CS3的MCR_CS3与CR_CS3进行比较,以确立CS3的肌酸浓度校正值;

利用所述肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I2'$ 和CS3的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I3'$ 、肌酸酐浓度CREA_CS2、测量出的肌酸酐浓度MCREA_CS3、以及肌酸浓度CR_CS2和MCR_CS3;

确定第一肌酸酐传感器灵敏度Slope1;

确定第二肌酸酐传感器灵敏度Slope2;以及

基于样品的电流信号以及Slope1和Slope2来估算所述样品中的肌酸酐浓度;

其中, $Slope = \Delta I2 / CR_CS2$; 以及

其中, $Slope1 = (MCR_CS3 * \Delta I2' - CR_CS2 * \Delta I3') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$; 以及

其中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I3' - MCREA_CS3 * \Delta I2') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

12. 一种肌酸酐/肌酸测量系统, 包括:

肌酸传感器;

肌酸酐传感器;

一个或多个网络接口, 其在计算机网络中进行通信;

处理器, 其耦接到所述网络接口以及所述肌酸传感器和所述肌酸酐传感器, 并且适于执行一个或多个处理; 以及

存储器, 其被配置为存储所述处理器可执行的处理, 所述处理在被执行时可操作为:

利用所述肌酸传感器测量第一校准溶液CS2的肌酸传感器电流信号 $\Delta I2$, 所述第一校准溶液CS2具有已知的肌酸浓度CR_CS2、已知的肌酸酐浓度CREA_CS2、以及肌酸与肌酸酐的稳定比, 以确立所述肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度Slope, 其中, CS2的肌酸与肌酸酐的稳定比为1.5至2, 且能够在整个保质期内维持出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度至少8个月, 而无明显变化;

利用所述肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I2'$ 和第二校准溶液CS3的肌酸酐传感器电流信号 $\Delta I3'$, 所述第二校准溶液CS3具有初始已知的肌酸浓度CR_CS3、初始已知的肌酸酐浓度CREA_CS3、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比, 所述肌酸与肌酸酐的不稳定比将在存储时随着时间改变;

确定第一肌酸酐传感器灵敏度Slope1;

确定第二肌酸酐传感器灵敏度Slope2; 以及

利用所述肌酸传感器测量第一校正溶液COR1的肌酸浓度, 所述第一校正溶液COR1具有已知的肌酸浓度CR_COR1、已知的肌酸酐浓度CREA_COR1、以及肌酸与肌酸酐的稳定比, 其

中,COR1具有保持稳定的预定肌酸酐和肌酸浓度;

利用所述肌酸酐传感器测量COR1的肌酸酐浓度CREA_COR1;

将测量出的肌酸浓度与CR_COR1进行比较并将测量出的肌酸酐浓度与CREA_COR1进行比较,以确立肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值;以及

基于以下各项的值来估算样品中的肌酸酐浓度:Slope、Slope1、Slope2、肌酸浓度校正值、肌酸酐浓度校正值、以及肌酸和肌酸酐电流信号;

其中, $Slope = \Delta I2 / CR_CS2$;以及

其中, $Slope1 = (CR_CS3 * \Delta I2' - CR_CS2 * \Delta I3') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$;以及

其中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I3' - CREA_CS3 * \Delta I2') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

用于肌酸酐/肌酸传感器的改进的校准精度方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年4月5日提交的美国临时申请No:62/830,191的优先权的权益,该申请的全部内容以引用方式全部并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于测量样品中的肌酸酐和肌酸的电化学传感器。更具体地,本公开涉及用于改善用于测量(例如,受试者的血液中)肌酸酐和肌酸的电化学传感器的校准精度的组合物和方法。

背景技术

[0004] 精确地测量患者血液中肌酸酐和肌酸水平的能力是肾(例如,肾脏)健康的重要指标。尤其是,血清肌酸酐是肾健康的重要指标,因为它不被肾脏排泄,并且很容易被测量到。例如,升高水平的血清肌酸酐是慢性肾脏疾病的晚期标志,通常仅在已发生严重肾脏损害时才能被观察到。慢性肾脏疾病是指肾脏功能逐渐丧失。肾脏功能是过滤来自血液中的废物和多余的液体,然后将这些过滤的废物和多余的液体在尿液中排出。当慢性肾脏疾病达到晚期(例如,终末期肾脏疾病)时,体内会积聚危险水平的液体、代谢物、电解质、废物等。在慢性肾脏疾病的早期阶段,可能几乎没有体征或症状,并且直到肾脏功能明显受损,疾病的进展才可能变得明显。

[0005] 可以经由电化学传感器测量样品(例如,患者血液)中的肌酸酐/肌酸。例如,当前的肌酸酐传感器可以包括酶促生物传感器,其包含三种酶:酸酐酶、肌酸酐酶和肌氨酸氧化酶,它们催化由肌酸酐和水生成甘氨酸、甲醛和过氧化氢。可以将这三种酶固载在铂电极的表面,然后可以将过氧化氢(H_2O_2)的最终反应产物在恒定的极化电势下在铂电极上进行电化学氧化,并用于测量患者血液中的肌酸酐和/或肌酸水平。然而,为了确定生物样品中的肌酸酐和/或肌酸浓度,需要校准肌酸酐传感器和肌酸传感器以确定它们的灵敏度。这可以通过在校准溶液中用预定浓度的肌酸酐和肌酸测量肌酸酐传感器和肌酸传感器的当前响应来完成。一旦确定了肌酸酐传感器和肌酸传感器的灵敏度,就可以通过测量任何生物样品的电流信号并比较从校准处理确定的肌酸酐传感器和肌酸传感器的测量出的灵敏度来估算出该样品中的肌酸酐和肌酸的浓度。不幸的是,在传感器校准溶液中维持稳定的肌酸酐和肌酸浓度并非易事,因为肌酸酐水解为肌酸在水溶液中是可逆反应。肌酸酐到肌酸的这种水解是通过增加存储温度和/或校准溶液的老化来加速的,反之亦然。因此,与校准溶液相关联的肌酸酐和肌酸浓度值的误差将直接导致校准结果(即,传感器灵敏度)的误差,这进而会将误差传播到使用这些灵敏度测量的所有样品结果。因此,亟需识别和开发新的方法以改善用于肌酸酐和/或肌酸测量的生物传感器校准精度。

发明内容

[0006] 本公开提供了一种用于测量样品中的肌酸酐和肌酸的电化学传感器。更具体地,

本公开提供了用于改善用于测量肌酸酐和肌酸(例如,受试者的血液)的电化学传感器的校准精度的组合物和方法。

[0007] 一方面,本公开提供了一种校准具有肌酸传感器和肌酸酐传感器的肌酸酐/肌酸测量系统的方法,所述方法包括以下步骤:利用肌酸传感器测量第一校准溶液(CS2)的肌酸传感器电流信号(ΔI_2),所述第一校准溶液(CS2)具有已知的肌酸浓度(CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度(CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度(Slope);利用肌酸传感器测量第二校准溶液(CS3)的测量出的肌酸浓度(MCR_CS3),所述第二校准溶液(CS3)具有初始已知的肌酸浓度(CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度(CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比;将CS3的MCR_CS3与CR_CS3进行比较,以基于等摩尔转化确立CS3的肌酸和肌酸酐浓度校正值;利用肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_2'$)和CS3的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_3'$)、肌酸酐浓度(CREA_CS2)、测量出的肌酸酐浓度(MCREA_CS3)、以及肌酸浓度(CR_CS2)和(MCR_CS3);确定第一肌酸酐传感器灵敏度(Slope1);确定第二肌酸酐传感器灵敏度(Slope2);以及基于样品的电流信号以及Slope1和Slope2来估算样品中的肌酸酐浓度。

[0008] 在实施例中, $Slope = \Delta I_2 / CR_CS2$ 。

[0009] 在实施例中, $Slope1 = (MCR_CS3 * \Delta I_2' - CR_CS2 * \Delta I_3') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0010] 在实施例中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I_3' - MCREA_CS3 * \Delta I_2') / (CREA_CS2 * MCR_CS3 - MCREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0011] 在实施例中,肌酸与肌酸酐的稳定比为大约1.5至大约2。

[0012] 在实施例中,CS2包括大约2mg/dL至5mg/dL的肌酸和大约1mg/dL至3mg/dL肌酸酐。

[0013] 在实施例中,CS2中的肌酸与肌酸酐之比为1.5至2。

[0014] 在实施例中,CS2中的肌酸与肌酸酐之比稳定最少8个月。

[0015] 在实施例中,CS3包括在大约2mg/dL与大约8mg/dL之间的肌酸以及在大约0mg/dL与大约1mg/dL之间的肌酸酐。

[0016] 在实施例中,CS3中的肌酸与肌酸酐之比为大约4至大约70。

[0017] 在实施例中,肌酸浓度校正值用于基于等摩尔肌酸至肌酸酐转化来校正CREA_CS3。

[0018] 一方面,本公开提供了一种校准具有肌酸传感器和肌酸酐传感器的肌酸酐/肌酸测量系统的方法,所述方法包括以下步骤:利用肌酸传感器测量第一校准溶液(CS2)的肌酸传感器电流信号(ΔI_2),所述第一校准溶液(CS2)具有已知的肌酸浓度(CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度(CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度(Slope);利用肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_2'$)和第二校准溶液(CS3)的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_3'$),所述第二校准溶液(CS3)具有初始已知的肌酸浓度(CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度(CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比;确定第一肌酸酐传感器灵敏度(Slope1);确定第二肌酸酐传感器灵敏度(Slope2);利用肌酸传感器测量第一校正溶液(COR1)的肌酸浓度,所述第一校正溶液(COR1)具有已知的肌酸浓度(CR_COR1)、已知的肌酸酐浓度(CREA_COR1)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比;利用肌酸酐传感器测量COR1的肌酸酐浓度(CREA_COR1);将测量出的肌酸酐浓度与CR_COR1进行比较并将测量出

的肌酸酐浓度与CREA_COR1进行比较,以确立肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值;以及基于以下各项的值来估算样品中的肌酸酐浓度:Slope、Slope1、Slope2、以及肌酸和肌酸酐电流信号。

[0019] 在实施例中, $Slope = \Delta I2 / CR_CS2$ 。

[0020] 在实施例中, $Slope1 = (CR_CS3 * \Delta I2' - CR_CS2 * \Delta I3') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0021] 在实施例中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I3' - CREA_CS3 * \Delta I2') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0022] 在实施例中,肌酸与肌酸酐的稳定比为大约1.5至大约2。

[0023] 在实施例中,CS2包括大约2mg/dL至5mg/dL的肌酸和大约1mg/dL至3mg/dL的肌酸酐。

[0024] 在实施例中,CS2中的肌酸与肌酸酐之比为1.5至2。

[0025] 在实施例中,CS2中的肌酸与肌酸酐之比稳定最少8个月。

[0026] 在实施例中,CS3包括大约在2mg/dL与大约8mg/dL之间的肌酸以及在大约0mg/dL与大约1mg/dL之间的肌酸酐。

[0027] 在实施例中,溶液中的肌酸与肌酸酐之比为大约4至大约70。

[0028] 在实施例中,COR1包括浓度在大约0mg/dL与大约2mg/dL之间的肌酸以及浓度在大约1mg/dL与大约3mg/dL之间的肌酸酐。

[0029] 在实施例中,所述方法还包括以下步骤:利用肌酸传感器测量第二校正溶液(COR2)的肌酸浓度,所述第二校正溶液(COR2)具有已知的肌酸浓度(CR_COR2)和已知的肌酸酐浓度(CREA_COR2)以及肌酸与肌酸酐的稳定比;以及利用肌酸酐传感器测量COR2的肌酸酐浓度(CREA_COR2)。

[0030] 在实施例中, $Slope1 = (CR_CS3 * \Delta I2' - CR_CS2 * \Delta I3') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0031] 在实施例中, $Slope2 = (CREA_CS2 * \Delta I3' - CREA_CS3 * \Delta I2') / (CREA_CS2 * CR_CS3 - CREA_CS3 * CR_CS2)$ 。

[0032] 在实施例中,CS2的肌酸与肌酸酐之比不同于CS3的肌酸与肌酸酐之比。

[0033] 在实施例中,第一校正溶液或第二校正溶液中的肌酸和肌酸酐的浓度维持在95%或更好的稳定性。

[0034] 在实施例中,第一校正溶液或第二校正溶液中的肌酸和肌酸酐的浓度通过冷藏来维持。

[0035] 在实施例中,来自第一校正溶液或第二校正溶液的校正因子用于调整肌酸酐传感器或肌酸传感器的斜率(slope)。

[0036] 在实施例中,肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值用于将样品结果调整为偏差或%相关性。

[0037] 在实施例中,所述方法还包括至少一种额外的校正溶液。

[0038] 一方面,本公开提供了一种肌酸酐/肌酸测量系统,其包括:肌酸传感器;肌酸酐传感器;一个或多个网络接口,其在计算机网络中进行通信;处理器,其耦接到网络接口以及肌酸传感器和肌酸酐传感器,并适于执行一个或多个处理;以及存储器,其被配置为存储所

述处理器可执行的处理,所述处理在被执行时可操作为:

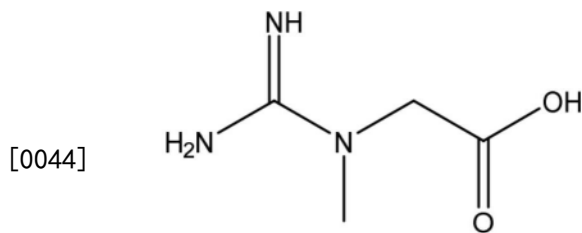
[0039] 利用肌酸传感器测量第一校准溶液 (CS2) 的肌酸传感器电流信号 (ΔI_2), 所述第一校准溶液 (CS2) 具有已知的肌酸浓度 (CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度 (CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比, 以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度 (Slope); 利用肌酸传感器测量第二校准溶液 (CS3) 的测量出的肌酸浓度 (MCR_CS3), 所述第二校准溶液 (CS3) 具有初始已知的肌酸浓度 (CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度 (CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比; 将 CS3 的 MCR_CS3 与 CR_CS3 进行比较以确立 CS3 的肌酸浓度校正值; 利用肌酸酐传感器测量 CS2 的肌酸酐传感器电流信号 ($\Delta I_2'$) 和 CS3 的肌酸酐传感器电流信号 ($\Delta I_3'$)、肌酸酐浓度 (CREA_CS2)、测量出的肌酸酐浓度 (MCREA_CS3)、以及肌酸浓度 (CR_CS2) 和 (MCR_CS3); 确定第一肌酸酐传感器灵敏度 (Slope1); 确定第二肌酸酐传感器灵敏度 (Slope2); 以及基于样品的电流信号以及 Slope1 和 Slope2 来估算样品中的肌酸酐浓度。

[0040] 一方面, 本公开提供了一种肌酸酐/肌酸测量系统, 其包括: 肌酸传感器; 肌酸酐传感器; 一个或多个网络接口, 其在计算机网络中进行通信; 处理器, 其耦接到网络接口以及肌酸传感器和肌酸酐传感器, 并且适于执行一个或多个处理; 以及存储器, 其被配置为存储所述处理器可执行的处理, 所述处理在被执行时可操作为:

[0041] 利用肌酸传感器测量第一校准溶液 (CS2) 的肌酸传感器电流信号 (ΔI_2), 所述第一校准溶液 (CS2) 具有已知的肌酸浓度 (CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度 (CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比, 以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度 (Slope); 利用肌酸酐传感器测量 CS2 的肌酸酐传感器电流信号 ($\Delta I_2'$) 和第二校准溶液 (CS3) 的肌酸酐传感器电流信号 ($\Delta I_3'$), 所述第二校准溶液 (CS3) 具有初始已知的肌酸浓度 (CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度 (CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比; 确定第一肌酸酐传感器灵敏度 (Slope1); 确定第二肌酸酐传感器灵敏度 (Slope2); 利用肌酸传感器测量第一校正溶液 (COR1) 的肌酸浓度, 所述第一校正溶液 (COR1) 具有已知的肌酸浓度 (CR_COR1)、已知的肌酸酐浓度 (CREA_COR1)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比; 利用肌酸酐传感器测量 COR1 的肌酸酐浓度 (CREA_COR1); 将测量出的肌酸浓度与 CR_COR1 进行比较并且将测量出的肌酸酐浓度与 CREA_COR1 进行比较, 以确立肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值; 以及基于以下各项的值来估算样品中的肌酸酐浓度: Slope、Slope1、Slope2、以及肌酸和肌酸酐电流信号。

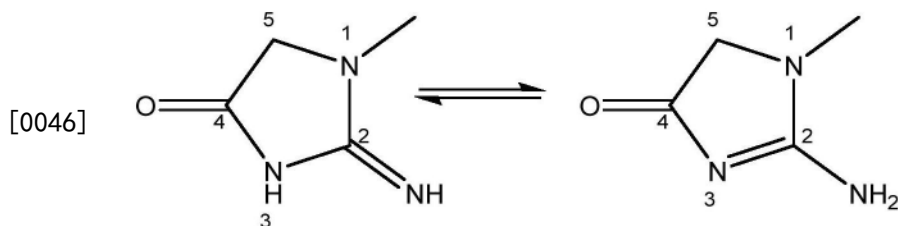
[0042] 通过“对照”或“参考”是指比较的标准。一方面, 如本文所用, “与对照相比发生改变的”样品或受试者应理解为具有与来自正常的、未处理的或对照样品的样品在统计学上不同的水平。对照样品包括例如肌酸溶液、肌酸酐溶液等。选择和测试对照样品的方法在本领域技术人员的能力范围内。统计显著性的确定在本领域技术人员的能力范围内, 例如, 构成阳性结果的与均值的标准偏差数。

[0043] 如本文所用, “肌酸 (亦称, 2-[氨基甲酰基 (甲基) 氨基] 乙酸、N-氨基甲酰基-N-甲基甘氨酸或甲基胍基乙酸) 是指通过提供磷酸基团将二磷酸腺苷 (ADP) 转化回腺苷三磷酸 (ATP) 的 ATP 的循环来为细胞产生能量的有机化合物。肌酸具有以下化学结构:



2-[氨基甲酰基(甲基)氨基]乙酸

[0045] 如本文所用,“肌酸酐”是指肌酸的酶促分解副产物,并且通常以两种主要的互变异构形式存在,如下所示。



[0047] 范围可以在本文中表达为从“大约”一个特定值并且/或者到“大约”另一特定值。当表达这种范围时,另一方面包括从该一个特定值并且/或者到该另一特定值。类似地,当通过使用先行词“大约”将值表达为近似值时,应理解为特定值形成了另一方面。还应理解,每个范围的端点相对于另一端点以及独立于另一端点都是重要的。还应理解,本文公开了许多值,并且除了值本身之外,每个值在本文中还被公开为“大约”该特定值。还应理解,在整个申请中,以多种不同格式提供数据,并且该数据表示端点和起始点以及数据点的任何组合的范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应理解,认为大于、大于或等于、小于、小于或等于以及等于10和15以及在10与15之间被公开。还应理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。本文提供的范围应被理解为该范围内的所有值的简写。例如,1到50的范围被理解为包括来自自由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50组成的组的任何数字、数字的组合或者子范围,以及上述整数之间的所有中间十进制值,诸如例如,1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8和1.9。针对子范围,特别地考虑了从该范围的任一端点延伸的“嵌套子范围”。例如,示例性范围1到50的嵌套子范围可以在一个方向上包括1到10、1到20、1到30、和1到40,或者在另一个方向上包括50到40、50到30、50到20、和50到10。

[0048] 根据本公开的优选实施例的以下描述以及权利要求,本公开的其它特征和优点将显而易见。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开的实践或测试中,但是在下面描述了合适的方法和材料。本文引用的所有公开的外国专利和专利申请均通过引用并入本文。本文引用的所有其它公开的参考文献、文件、手稿和科学文献通过引用并入本文。另外,材料、方法和示例仅是示出性的,并不意图成为限制。

[0049] 在适用或未明确否认的情况下,即使在本公开的不同方面描述了实施例,也可以将本文所述的实施例中的任何一个与任何其它一个或多个实施例组合。

[0050] 这些和其它实施例由以下详细描述公开和/或涵盖。

附图说明

[0051] 可以结合附图最好地理解通过示例的方式给出但不旨在将本公开仅局限于所描述的特定实施例的以下详细描述,在附图中:

[0052] 图1A至图1B示出了两个曲线图,这两个曲线图描绘了两个研究组中的由全血肌酸酐生物传感器测量的肌酸酐相对于(vs.)化学分析仪上的血浆肌酸酐的偏差,该两个研究组使用在不同的储存条件下具有相同的CS3试剂的分析包(cartridge):绿色圆圈中的数据点是具有在25°C下储存4个月的CS3试剂的分析包,而蓝色菱形的数据点是具有在15°C下储存8个月的CS3试剂的分析包。图1A示出了在没有实时肌酸校正的情况下的肌酸酐测量,而图1B示出了根据本公开的示例性实施例的肌酸酐测量,其中,基于肌酸传感器对肌酸的实时测量来校正肌酸和肌酸酐。虚线提供了在比较来自于全血分析包肌酸酐值相对于血浆参考值的测试结果时可接受的偏差极限(例如,总的可允许误差,TEa)。

[0053] 图2A至图2B示出了两个曲线图,这两个曲线图描绘了由全血肌酸酐生物传感器测量的肌酸酐相对于化学分析仪上的血浆肌酸酐的偏差。图2A示出了在有机载测量的肌酸和两个校正溶液的情况下的肌酸酐结果。图2B示出了根据本公开的示例性实施例的来自同一样品但具有有机载测量的肌酸和两个校正溶液的肌酸酐结果。

[0054] 图3是根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的机载校准的处理流程图。

[0055] 图4是根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的外部校准的处理流程图。

[0056] 图5示出了根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的机载校准的简化程序。

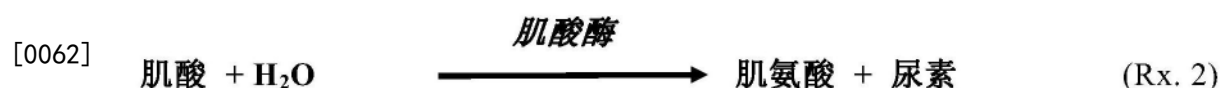
[0057] 图6示出了根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的外部校准的简化程序。

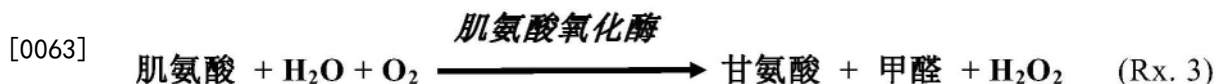
具体实施方式

[0058] 本公开(至少部分地)基于以下发现:3点校准处理可用于精确地校准可在室温下实现的肌酸和肌酸酐生物传感器系统中的肌酸酐传感器。有利地,本公开提供了使用内部校准溶液或外部校正溶液能够进行精确的肌酸/肌酸酐传感器校准的组合物和方法,其进而允许精确地检测生物样品或实验室样品中的肌酸和/或肌酸酐。

[0059] 总览

[0060] 肌酸/肌酸酐系统中的当前肌酸酐传感器(例如,GEM PAK分析包)包括含有三种酶的酶促生物传感器。这些酶被固载在铂电极的表面上。肌酸酐检测系统基于以下三个酶级联反应(Rx):





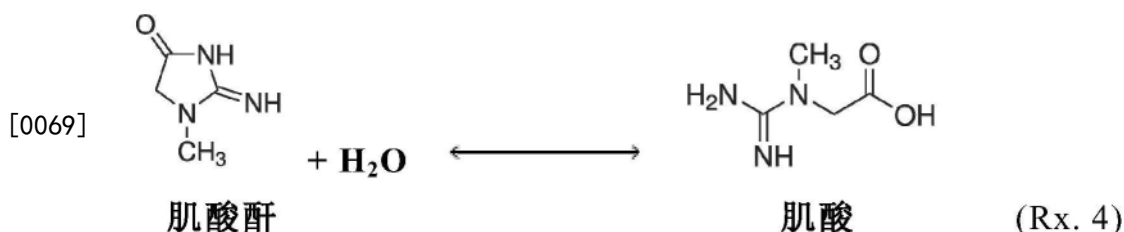
[0064] 产物过氧化氢 (H_2O_2) 随后在恒定极化电势下在铂电极上被电化学氧化, 并且电流信号与分析物浓度成比例。

[0065] 临床样品中肌酸的存在使用于肌酸测量的额外传感器成为必需, 以校正肌酸酐传感器的肌酸反应。肌酸传感器仅包括上述酶级联反应的反应 (2) 和 (3)。

[0066] 肌酸传感器和肌酸酐传感器两者在酶层的顶部上均具有扩散控制膜 (也被称为外膜)。扩散控制膜限制了肌酸酐酶作用物和肌酸酶作用物 (creatinine and creatine substrates) 进入酶层的通量, 以确保由过氧化氢产生的信号与样品的酶作用物浓度成比例。

[0067] 为了确定生物样品中的肌酸酐和肌酸的相应浓度, 需要校准肌酸酐传感器和肌酸传感器以确定它们各自的灵敏度。这可以通过在含有预定 (例如, 已知) 浓度的肌酸酐和肌酸的校准溶液中将肌酸酐传感器和肌酸传感器的读数进行比较来实现。一旦确定了肌酸酐传感器和肌酸传感器的灵敏度, 就可以通过利用根据校准处理确定的结果调整测量出的读数来估算出任何生物样品中的肌酸和肌酸酐的浓度。

[0068] 理论上, 如上所述的肌酸酐测量系统可以定量地测量生物样品中的肌酸酐的浓度。然而, 存在与试剂稳定性相关联的若干实际问题, 这存在对于精确地测量肌酸酐的挑战性。例如, 如下图所示, 肌酸酐水解为肌酸是水溶液中的可逆过程, 该过程可能会以取决于温度和溶液介质的方式而变化, 直到达到肌酸/肌酸酐的最佳稳定比例 (例如, 大约 1.5 至 2) 为止。当肌酸/肌酸酐比例高于或低于最佳范围时, 肌酸将转化为肌酸酐或者肌酸酐将转化为肌酸。因此, 校准溶液中的肌酸酐和肌酸的浓度会在存储期间随时间从原始出厂分配的浓度开始变化, 如 Rx. 4 中所示。



[0070] 不利的是, 这使得难以精确地校准肌酸酐传感器。

[0071] 另外, 在储存条件下肌酸酐与肌酸之间的转化将改变肌酸/肌酸酐比例, 直到达到最佳的稳定比为止。不幸的是, 这会将校准误差引入传感器测量中, 并且随着校准溶液老化, 这些误差将随着时间的推移而变得更明显。其结果是限制了试剂的保存期限和整体测定性能。解决该问题的一种现有技术解决方案是通过实验确定针对已知存储温度的保质期衰减曲线 (例如, 等式 $[\text{CR_CS}] = [\text{CR_CS}]_0 - a * \text{寿命} - b * \text{寿命}^2$, 其中, $[\text{CR_CS}]_0$ 是初始制造为校准溶液分配的肌酸浓度值, 常数 a 和 b 通过实验来确定, 寿命是校准溶液的保质期) 来解决在存储期间标准溶液中的肌酸酐向肌酸的转化。通过使用该衰减曲线, 可以基于存储长度将实时校正与出厂分配的肌酸酐/肌酸浓度相关联。这种方法的局限性在于, 基于衰减曲线的校正假设校准溶液随时间暴露于恒定温度。不幸的是, 该假设是不准确的, 因为校准溶液/试剂可能会暴露于可随时间 (例如, 在设施之间转移期间) 有时会剧烈波动的温度下。在这种情况下, 如果所使用的衰减曲线基于遭受了显著的温度波动的校准溶液, 则会在传感

器校准中引入误差,其中,温度波动会影响肌酸酐传感器精确地报告保存例如8个月或更长时间的校准溶液/试剂(例如,肌酸/肌酸酐溶液)中的肌酸酐浓度的能力。

[0072] 使肌酸酐/肌酸转化率最小化的其它现有技术方法包括冷藏试剂(例如,肌酸/肌酸酐粉末或溶液)、将校准溶液的保质期限限制在数周、以及/或者在即将使用之前通过将肌酸酐和肌酸粉末混合到溶液中的客户的工厂现场准备试剂/校准溶液。不幸的是,所有这些现有技术方法对于在临床测试地点处定点照护(point-of-care)使用都是不切实际的。

[0073] 本文中的技术通过最小化所测量的生物肌酸酐水平的变化来解决肌酸/肌酸酐校正溶液不稳定性(例如,在储存期间校正溶液中的肌酸/肌酸酐的转化)的上面列举的现有技术问题。如以下进一步所述,可以实施以下步骤来解决由于在运输和/或存储期间校准溶液中的肌酸/肌酸酐比例的变化而导致的校准误差的影响:

[0074] 1. 安装和校准肌酸传感器。

[0075] 2. 测量未用于肌酸传感器校准的第二校准溶液(例如,CS3)和额外校正溶液的肌酸浓度,以在运输和存储期间评估第二校准溶液的浓度变化。

[0076] 3. 由于假定肌酸会转化为肌酸酐或者肌酸酐会转化为肌酸,使用肌酸浓度相对于出厂分配值的变化(以摩尔当量浓度计),来校正储存期间肌酸酐浓度变化的变化。

[0077] 4. 在完成肌酸酐传感器校准处理之前,将肌酸和肌酸酐校正应用于针对肌酸酐的第二校准试剂,并在传感器的整个使用寿命中继续使用该相同的校正。

[0078] 本文的技术提供了用于校准肌酸和/或肌酸酐生物传感器的系统。

[0079] 用于肌酸传感器或肌酸生物传感器的校准系统可以涉及基于以下等式的2点校准:

[0080] $\Delta I2 = [CR_CS2] * Slope$ (等式1)

[0081] $\Delta I2$ 是在第一校准溶液(CS2)中在肌酸传感器上测量出的电流信号。 $[CR_CS2]$ 是第一校准溶液(CS2)中的肌酸的浓度。如以下详细讨论的,CS2可以具有已知的肌酸浓度(CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度($CREA_CS2$)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,这使得能够确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度($Slope$)。

[0082] 根据本文的技术,用于肌酸酐传感器或肌酸酐生物传感器的校准系统可以实施3点校准方法。由于肌酸酐传感器提供了生物样品或含有两种分析物的校准溶液中的肌酸酐和肌酸的读数,因此可以根据本公开的如下所定义的以下等式2至等式5来确定肌酸酐传感器对肌酸酐($Slope1$)或肌酸($Slope2$)的灵敏度。本公开提供了可以将具有肌酸/肌酸酐的不同比例的两种校准溶液用于3点校准方法。

[0083] 3点肌酸酐传感器校准等式:

[0084] $\Delta I2' = [CREA_CS2] * Slope1 + [CR_CS2] * Slope2$ (等式2)

[0085] $\Delta I3' = [CREA_CS3] * Slope1 + [CR_CS3] * Slope2$ (等式3)

[0086] $\Delta I2'$ 和 $\Delta I3'$ 分别是在第一校准溶液(CS2)和第二校准溶液(CS3)中在肌酸酐传感器上测量出的电流信号。CS3可以具有初始已知的肌酸浓度(CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度($CREA_CS3$)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比。

[0087] $[CREA_CS2]$ 、 $[CREA_CS3]$ 、 $[CR_CS2]$ 和 $[CR_CS3]$ 分别表示校准溶液CS2和CS3中的肌酸酐和肌酸的初始已知浓度。肌酸酐传感器对肌酸酐的灵敏度 $Slope1$ (对肌酸酐的传感器灵敏度)和对肌酸的灵敏度 $Slope2$ (对肌酸的传感器灵敏度)可以通过等式2和等式3得

出。

[0088] $\text{Slope1} = ([\text{CR_CS3}] * \Delta \text{I2}' - [\text{CR_CS2}] * \Delta \text{I3}') / ([\text{Creat_CS2}] * [\text{CR_CS3}] - [\text{Creat_CS3}] * [\text{CR_CS2}]) \text{pA/mg/dL}$ (等式4)

[0089] $\text{Slope2} = ([\text{CREA_CS2}] * \Delta \text{I3}' - [\text{CREA_CS3}] * \Delta \text{I2}') / ([\text{Creat_CS2}] * [\text{CR_CS3}] - [\text{Creat_CS3}] * [\text{CR_CS2}]) \text{pA/mg/dL}$ (等式5)

[0090] CS2可以以肌酸/肌酸酐的最佳稳定比在大约1.5与2之间进行配制,而CS3可以以不同的肌酸/肌酸酐不稳定比(大约10至70)进行配制,该不稳定比由于储存期间的浓度变化而将从制造时的原始比开始随着时间变化。如果不进行校正,则该从原始制造阶段开始的肌酸和肌酸酐浓度的变化会引入校准误差,并且因此导致样品测量误差。

[0091] 根据本公开,校准溶液CS2和CS3可以用于“机载”应用中(例如,生物传感器设备或分析包内)。

[0092] 如本文所述,本公开还提供了这样的校正溶液:其被设计为通过适当的肌酸/肌酸酐比例或通过最佳的储存条件而在出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度下稳定。这种校正溶液可以用于“外部”应用中,诸如例如,在肌酸酐和/或肌酸传感器系统的初始校准期间。一旦用单独的肌酸酐传感器和/或肌酸传感器测量这些校正溶液,就可以通过与出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度进行比较来确定与测量的肌酸酐和肌酸浓度的偏差,然后将其用作所有后续生物样品的校正因子。校正因子可以用于使特定分析包的肌酸酐和肌酸值分配中的任何残留误差的影响最小化,并且可以在传感器的整个使用寿命中连续使用。

[0093] 本文所述的新型肌酸酐/肌酸传感器校准系统可包括以下步骤:1) 校正可能不具有稳定的肌酸酐/肌酸比例的校准溶液的肌酸/肌酸酐浓度;2) 校准传感器;3) 确立校正因子;以及4) 进行样品测量。这些步骤将在下面详细描述:

[0094] 1. 确立校准溶液的肌酸酐和肌酸浓度未处于最佳肌酸/肌酸酐比例。在该示例性肌酸酐/肌酸传感器校准系统中,存在三种校准溶液:校准溶液1(CS1)、校准溶液2(CS2)和校准溶液3(CS3)。CS1不包含肌酸酐或肌酸,并用于基线测量(例如,空白对照)。CS2和CS3两者以不同的比例包含肌酸酐和肌酸浓度。CS2具有大约1.5至2的肌酸/肌酸酐比例,其是稳定的并且可以在整个保质期内维持出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度至少8个月,而无明显变化。与CS2相比,CS3具有不同的肌酸/肌酸酐比例,其是不稳定的并且将在存储时随着时间改变(例如,通过在溶液的存储期间从肌酸缓慢地转化为肌酸酐)。当肌酸酐传感器和肌酸传感器被安装并且暴露于已经随着溶液的保质期老化但在指定的溶液存储温度条件(15°C-25°C)内的校准溶液时,可以通过测量CS2中的电流并且应用出厂分配的CS2的肌酸浓度来精确地确定肌酸传感器灵敏度。然后,利用肌酸传感器上的测量出的电流和肌酸灵敏度来测量CS3和/或外部校正溶液中的肌酸浓度。可以由出厂分配的肌酸浓度值与CS3中的测量出的肌酸浓度值之间的差得出CS3中已经转化为肌酸酐的肌酸的浓度。然后可以通过应用CS3中肌酸浓度变化的摩尔当量浓度作为对出厂分配的肌酸酐浓度的校正来估算CS3中肌酸酐的增加。因此,CS3中的肌酸酐和肌酸浓度都在初始传感器校准期间从传感器安装开始时实时地被确定,而无需应用衰减曲线(例如,借助等式)。

[0095] 2. 传感器校准。每个肌酸酐测量系统包含肌酸酐传感器和肌酸传感器两者。并且在传感器的整个寿命期间使用校准溶液周期性地校准传感器。可以如先前的背景技术部分中所描述的来计算肌酸酐传感器和肌酸传感器的灵敏度。这些灵敏度随后可以用于后续样

品测量。

[0096] 通过测量CS2溶液中的电流和出厂分配的CS2肌酸浓度来确定肌酸传感器的灵敏度,如上面的等式1中所示。

[0097] 通过以下步骤来测量肌酸酐灵敏度(如等式3和4中定义的对肌酸酐的灵敏度为Slope1以及对肌酸的灵敏度为Slope2):测量CS2和CS3中的电流;将这些测量结果(measurement)与CS2中出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度进行比较;以及在传感器安装和如以上等式2至等式5所示的初始校准时将实时校正应用于CS3中的出厂分配的肌酸酐和肌酸浓度。

[0098] 3.另外,可以使用一种或多种校正溶液实现外部校正。例如,两种校正溶液(例如,具有稳定的肌酸/肌酸酐浓度的第一校正溶液(COR1)和第二校正溶液(COR2))可以用于校正来自校准精度的任何残留误差。这些溶液具有稳定的预定肌酸酐和肌酸浓度(例如,COR1的肌酸酐和肌酸的浓度范围可以分别为大约0mg/dL至2mg/dL和1mg/dL至3mg/dL,而COR2的肌酸酐和肌酸的浓度范围可以分别为大约0mg/dL至1mg/dL和2mg/dL至8mg/dL)。例如,可以将这些溶液密封在试剂袋或安瓿中,并将其设计成维持恒定的pCO₂、pH水平和肌酸酐/肌酸水平。这些溶液可以被缓冲和/或包含杀菌剂以确保稳定性。这两种溶液的肌酸酐和肌酸浓度在其使用过程中保持稳定很重要。这可以通过技术人员已知的多种方式来实现。例如,可以将外部校正溶液密封在安瓿中,以维持在从分析包到分析包校正传感器时的使用的可重复性。在又一个示例中,校正溶液可以被冷藏和/或也被包装在安瓿中。

[0099] 一旦传感器校准完成并确立了灵敏度,就可以在每个肌酸酐测量系统使用开始时就在其上测量肌酸酐/肌酸校正溶液。将传感器测得的肌酸酐和肌酸浓度与出厂分配的肌酸酐和肌酸水平进行比较,并分别用于确立肌酸酐传感器和肌酸传感器的校正因子。

[0100] 可替换地,可以在使用寿命开始时连续测量两种校正溶液,并可以根据两个不同的肌酸酐和肌酸浓度水平更精确地确定校正因子。这些校正因子提供了对来自校准处理的残留误差的校正,其包括该特定分析包的保质期衰减。

[0101] 由于这些校正溶液具有精确的预定肌酸酐和肌酸浓度,并且其保持稳定并在肌酸酐测量系统之外,因此它们可以用作肌酸酐测量系统的校准精度的独立检查。因此,基于来自校正溶液的该分析包的肌酸酐和肌酸的报告结果来确立用于接受或拒绝肌酸酐测量系统的公差范围。

[0102] 4.测量生物样品中的肌酸酐/肌酸。对于每个患者样品,在肌酸酐传感器和肌酸传感器上测量电流信号。在直流读数之后,来自最新校准的灵敏度用于估算肌酸酐和肌酸浓度。最后,可以应用校正因子以获得最终的肌酸酐和肌酸结果。

[0103] 在可替换的实施例,当使用两种校正溶液时,可以将校正应用于从校准处理获得的灵敏度。在该方法中,可以将用于来自初始校准的从两种校正溶液获得的灵敏度的校正因子直接应用于来自最新传感器校准的灵敏度。然后根据样品读数和校正后的灵敏度来估算样品肌酸酐和肌酸浓度。

[0104] 图5示出了根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的机载校准的简化程序的示例。例如,非通用的、专门配置的装置(例如,GEM Premier分析仪)可以通过执行例如所存储的指令来执行程序100。程序100可以开始于步骤105,并且继续至步骤110,其中,如以上更详细地描述的,在该装置中,具有肌酸传感器、肌酸酐传感器、在计算机

网络中通信的一个或多个网络接口、耦接到网络接口以及肌酸传感器和肌酸酐传感器并且适于执行一个或多个处理的处理器以及存储器,所述存储器被配置为存储处理器可执行的处理,并且提供肌酸传感器和肌酸酐传感器的机载校准。

[0105] 在步骤110中,该装置用肌酸传感器测量第一校准溶液(CS2)的肌酸传感器电流信号(ΔI_2),第一校准溶液(CS2)具有已知的肌酸浓度(CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度(CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度(Slope)。

[0106] 在步骤115中,该装置用肌酸传感器测量第二校准溶液(CS3)的测量出的肌酸浓度(MCR_CS3),第二校准溶液(CS3)具有初始已知的肌酸浓度(CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度(CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比。

[0107] 该简化程序随后可以进行至步骤120,在步骤120中,该装置将CS3的MCR_CS3与CR_CS3进行比较,以基于等摩尔转化(equal molar conversion)确立用于CS3的肌酸和肌酸酐浓度校正值。

[0108] 在步骤125中,该装置用肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_2'$)和CS3的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_3'$)、肌酸酐浓度(CREA_CS2)、(MCREA_CS3)、以及肌酸浓度(CR_CS2)和(MCR_CS3)。在步骤130中,该装置确定第一肌酸酐传感器灵敏度(Slope1)和第二肌酸酐传感器灵敏度(Slope2)。

[0109] 在步骤135中,该装置随后基于样品的电流信号以及Slope1和Slope2来估算样品中的肌酸酐浓度。程序100随后终止于步骤140。

[0110] 图6示出了根据本公开的示例性实施例的用于肌酸传感器和肌酸酐传感器的外部校准的简化程序。例如,非通用的、专门配置的装置(例如,GEM Premier分析仪)可以通过执行例如所存储的指令来执行程序200。程序200可以开始于步骤205,并且继续至步骤210,其中,如以上更详细地描述的,该装置具有肌酸传感器、肌酸酐传感器、在计算机网络中通信的一个或多个网络接口、耦接到网络接口以及肌酸传感器和肌酸酐传感器并且适于执行一个或多个处理的处理器以及存储器,所述存储器被配置为存储处理器可执行的处理,并且提供肌酸传感器和肌酸酐传感器的机载校准。

[0111] 在步骤210中,该装置用肌酸传感器测量第一校准溶液(CS2)的肌酸传感器电流信号(ΔI_2),第一校准溶液(CS2)具有已知的肌酸浓度(CR_CS2)、已知的肌酸酐浓度(CREA_CS2)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,以确立肌酸传感器的肌酸传感器灵敏度(Slope)。

[0112] 在步骤215中,该装置用肌酸酐传感器测量CS2的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_2'$)和第二校准溶液(CS3)的肌酸酐传感器电流信号($\Delta I_3'$),第二校准溶液(CS3)具有初始已知的肌酸浓度(CR_CS3)、初始已知的肌酸酐浓度(CREA_CS3)、以及肌酸与肌酸酐的不稳定比。

[0113] 该简化程序随后可以进行至步骤220,在步骤220中,该装置确定第一肌酸酐传感器灵敏度(SLOPE1)和第二肌酸酐传感器灵敏度(SLOPE2)。

[0114] 在步骤225中,该装置用肌酸传感器测量第一校正溶液(COR1)的肌酸浓度,第一校正溶液(COR1)具有已知的肌酸浓度(CR_COR1)、已知的肌酸酐浓度(CREA_COR1)、以及肌酸与肌酸酐的稳定比,并且用肌酸酐传感器测量COR1的肌酸酐浓度(CREA_COR1)。

[0115] 在步骤230中,该装置用肌酸酐传感器测量COR1的肌酸酐浓度(CREA_COR1)。

[0116] 在步骤235中,该装置随后将测量出的肌酸浓度与CR_COR1进行比较并将测量出的

肌酸酐浓度与CREA_COR1进行比较,以确立肌酸浓度校正值和肌酸酐浓度校正值。

[0117] 在步骤240中,该装置基于SLOPE、SLOPE1、SLOPE2、肌酸校正因子、肌酸酐校正因子、以及肌酸和肌酸酐电流信号的值来估算样品中的肌酸酐浓度。程序200随后终止于步骤245。

[0118] 本公开解决了由于校准溶液的保质期衰减而导致的肌酸酐和肌酸传感器灵敏度偏差的问题。如以下工作示例中所述,本文的技术已减少了临床样品中肌酸酐的报告偏差,并使分析包的保质期延长至至少5个月。众所周知,如果处理不当,随着保质期的流逝的肌酸酐向肌酸的转化将影响传感器的灵敏度。本公开还适用于使用校准溶液的肌酸酐测量系统,该校准溶液未处于最佳的稳定肌酸/肌酸酐比例。

[0119] 试剂盒

[0120] 本公开还提供了用于本公开的方法中的包含本公开的试剂的试剂盒。本公开的试剂盒可包括包含本公开的试剂(例如,肌酸、肌酸酐等)的一个或多个容器,并且/或者可以包含用于校准肌酸和/或肌酸酐传感器的一种或多种溶液(例如,CS1、CS2、CS3、校正溶液(例如,COR1和COR2等))中的试剂。在一些实施例中,试剂盒还包括根据本公开的方法的使用说明书。在一些实施例中,根据本公开的方法中的任何一个,说明书包括如何将试剂/溶液应用于传感器(例如,肌酸传感器、肌酸酐传感器等)以及如何计算感兴趣的变量(例如, ΔI_2 、 $\Delta I_2'$ 、 $\Delta I_3'$ 、Slope、Slope1、Slope2等)的描述。在一些实施例中,说明书包括如何安装和校准本文所公开的测量系统的描述。

[0121] 说明书通常包括关于试剂/溶液浓度、试剂/溶液比例(例如,肌酸/肌酸酐比例)、保质期等的信息。本公开的试剂盒中提供的说明书通常是标签或包装插页上的书面说明书(例如,试剂盒中包括的纸张),但是机器可读的说明书(例如,承载在磁存储盘或光存储盘上的说明书)也是可接受的。

[0122] 标签或包装插页指示试剂/溶液可用于校准用于如本文所述的测量系统中的多种肌酸和/或肌酸酐传感器中的任何一种。例如,可以提供用于实践本文描述的任何方法的说明书,以安装和校准测量系统。

[0123] 本公开的试剂盒在合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、安瓿、瓶子、广口瓶、软包装(例如,密封的聚酯薄膜或塑料袋)等。还考虑了与特定装置(例如,GEM Premier全血分析仪家族(仪器实验室,马萨诸塞州贝德福德))结合使用的包装。在某些实施例中,试剂或溶液中的至少一种活性剂是肌酸和/或肌酸酐。

[0124] 试剂盒可以选择性地提供其它成分,诸如缓冲剂和解释性信息。通常,试剂盒包括容器和在容器上或与容器相关联的标签或包装插页。

[0125] 除非另有说明,否则本公开的实践采用本领域技术范围内的化学、分子生物学、微生物学、重组DNA、遗传学、免疫学、细胞生物学、细胞培养和转基因生物学的常规技术。例如,参见:Maniatis et al.,1982,Molecular Cloning(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.);Sambrook et al.,1989,Molecular Cloning,2nd Ed.(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.);Sambrook and Russell,2001,Molecular Cloning,3rd Ed.(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.);Ausubel et al.,1992),Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons,including periodic updates);Glover,1985,DNA Cloning

(IRL Press,Oxford);Anand,1992;Guthrie and Fink,1991;Harlow and Lane,1988, Antibodies, (Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.); Jakoby and Pastan,1979;Nucleic Acid Hybridization (B.D.Hames&S.J.Higgins eds.1984);Transcription And Translation (B.D.Hames&S.J.Higgins eds.1984); Culture Of Animal Cells(R.I.Freshney,Alan R.Liss,Inc.,1987);Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press,1986);B.Perbal,A Practical Guide To Molecular Cloning (1984);the treatise,Methods In Enzymology (Academic Press,Inc.,N.Y.);Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J.H.Miller and M.P.Calos eds.,1987,Cold Spring Harbor Laboratory);Methods In Enzymology,Vols.154and 155 (Wu et al.eds.),Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker,eds.,Academic Press,London,1987);Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D.M.Weir and C.C.Blackwell,eds.,1986);Riott,Essential Immunology,6th Edition,Blackwell Scientific Publications,Oxford,1988;Hogan et al.,Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,1986);Westerfield,M.,The zebrafish book.A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio), (4th Ed.,Univ.of Oregon Press, Eugene,2000)。

[0126] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开的实践或测试中,但是在下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用整体并入本文。在有冲突的情况下,以包括定义的本说明书为准。另外,材料、方法和示例仅是示出性的,并不意图成为限制。

[0127] 本公开还涉及计算机系统,其涉及执行与计算和排序有关的本公开的方法。

[0128] 计算机系统(或数字装置)可用于接收、发送、显示和/或存储结果,分析结果,和/或生成结果和分析的报告。计算机系统可以被理解为可以从介质(例如,软件)和/或网络端口(例如,从互联网)读取指令的逻辑装置,其可以可选地连接到具有固定介质的服务器。计算机系统可以包括CPU、磁盘驱动器、诸如键盘和/或鼠标的输入装置以及显示器(例如,监视器)中的一个或多个。诸如传输指令或报告的数据通信可以通过通信介质到本地或远程位置的服务器来实现。通信介质可以包括发送和/或接收数据的任何装置。例如,通信介质可以是网络连接、无线连接或互联网连接。这样的连接可以提供通过万维网的通信。可以预想,可以通过这样的网络或连接(或用于传输信息的任何其它合适的方式,包括但不限于邮寄诸如打印件的物理报告)来传输与本公开有关的数据,以用于接收和/或用于由接收者查看。接收者可以是但不限于个人或电子系统(例如,一个或多个计算机和/或一个或多个服务器)。

[0129] 在一些实施例中,计算机系统可以包括一个或多个处理器。处理器可以与计算机系统的一个或多个控制器、计算单元和/或其它单元相关联,或者根据需要植入固件中。如果以软件实施,则例程可以存储在任何计算机可读存储器中(诸如RAM、ROM、闪存、磁盘、激光盘或其它合适的存储介质中)。同样地,可以经由任何已知的传递方法(包括例如通过诸如电话线、互联网、无线连接等的通信信道,或者经由诸如计算机可读磁盘、闪存驱动器等

的可移动介质) 将该软件传递给计算装置。各个步骤可以被实现为各种块、操作、工具、模块和技术,而这些块、操作、工具、模块和技术进而可以以硬件,固件,软件,或者硬件、固件和/或硬件的任意组合来实现。当以硬件实现时,一些或全部块、操作、技术等可以例如以定制集成电路(IC)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程逻辑阵列(FPGA)、可编程逻辑阵列(PLA)等来实现。

[0130] 可以在本公开的实施例中使用客户端-服务器、关系数据库架构。客户端-服务器架构是这样的网络架构:其中,网络上的每台计算机或进程都是客户端或服务器。服务器计算机通常是功能强大的计算机,其专用于管理磁盘驱动器(文件服务器)、打印机(打印服务器)或网络流量(网络服务器)。客户端计算机包括用户在其上运行应用程序的PC(个人计算机)或工作站,以及如本文所公开的示例输出装置。客户端计算机依靠服务器计算机来获取资源,诸如文件、装置甚至处理能力。在本公开的一些实施例中,服务器计算机处理所有数据库功能。客户端计算机可以具有处理所有前端数据管理的软件,并且还可以接收来自用户的数据输入。

[0131] 可以包括计算机可执行代码的机器可读介质可以采取许多形式,包括但不限于有形存储介质、载波介质或物理传输介质。非易失性存储介质包括例如光盘或磁盘,诸如任何计算机中的任何存储装置等,诸如可用于实现附图中所示的数据库等。易失性存储介质包括动态存储器,诸如这种计算机平台的主存储器。有形的传输介质包括同轴电缆;铜线和光纤,其包括包含计算机系统内的总线的电线。载波传输介质可以采用电或电磁信号或者声波或光波的形式,诸如在射频(RF)和红外(IR)数据通信期间生成的那些。因此,计算机可读介质的常见形式包括例如:软盘、柔性盘、硬盘、磁带、任何其它磁介质、CD-ROM、DVD或DVD-ROM、任何其它光学介质、打孔卡纸磁带、具有带孔图案的任何其它物理存储介质、RAM、ROM、PROM和EPROM、FLASH-EPROM、任何其它存储器芯片或盒带、传输数据或指令的载波、传输此类载体的电缆或链路、或者计算机可以从中读取编程代码和/或数据的任何其它介质。这些形式的计算机可读介质中的许多可能涉及将一个或多个指令的一个或多个序列传送给处理器以执行。

[0132] 可以在可以包括处理器的任何适当装置上执行本主题计算机可执行代码,该处理器包括服务器、PC或诸如智能电话或平板电脑的移动装置。任何控制器或计算机可选地包括监视器,该监视器可以是阴极射线管(“CRT”)显示器、平板显示器(例如,有源矩阵液晶显示器、液晶显示器等)等。计算机电路通常放置在盒子中,该盒子包括许多集成电路芯片,诸如微处理器、存储器、接口电路等。盒子还可以可选地包括硬盘驱动器、软盘驱动器、大容量可拆卸驱动器(诸如可写CD-ROM)和其它常见外围元件。诸如键盘、鼠标或触敏屏幕的输入装置可选地提供来自用户的输入。该计算机可以包括用于接收用户指令的适当软件,该软件可以是例如在GUI中用户输入到一组参数字段中的形式,或者是例如针对各种不同的特定操作而预编程的预编程指令的形式。

[0133] 现在将详细参考本公开的示例性实施例。尽管将结合示例性实施例来描述本公开,但是将理解,其并不旨在将本公开限制于那些实施例。相反,其意图覆盖可能包括在由所附权利要求书限定的本公开的精神和范围内的替代物、修改物和等同物。利用了本领域公知的标准技术或以下具体描述的技术。

[0134] 示例

[0135] 通过以下示例进一步示出了本公开,这些示例不应解释为限制性的。在本申请中引用的所有参考文献的内容以及公开的专利和专利申请通过引用并入本文。本领域技术人员将认识到,可以通过对所公开的结构、材料、组成和方法进行变型来实践本公开,并且这种变型被认为在本公开的范围之内。

[0136] 示例1:由肌酸酐传感器测量的全血肌酸酐样品相对于由化学分析仪测量的血浆肌酸酐的表现。

[0137] 在这项研究中,每个测试分析包包含肌酸酐测量系统,肌酸酐测量系统由肌酸酐传感器、肌酸传感器和三种校准溶液(CS1、CS2、CS3)组成,其中两组分析包具有相同的试剂,但是CS3试剂经过不同的储存条件:绿色圆圈中的数据点是具有在25°C下存储4个月的CS3试剂的分析包,而蓝色菱形的数据点是具有在15°C下存储8个月的CS3试剂的分析包。研究了确立CS3肌酸和肌酸酐浓度以进行肌酸酐校准的两种方法:选项(a),其不对CS3进行实时肌酸校正;选项(b),如本公开中所述[作为第10页的步骤1],基于由肌酸传感器实时测量出的肌酸来校正CS3中的肌酸和肌酸酐。图1A通过将选项(a)应用于肌酸酐校准表明,两个CS3组之间的报告的肌酸酐的偏差显著(参见绿色圆圈与蓝色菱形之间的数据点)。图1B证明,通过将选项(b)应用于肌酸酐校准,在整个样品范围内,两个CS3组之间的报告的肌酸酐的偏差显著降低,以满足设计的临床规范(再次参见绿色圆圈与蓝色菱形之间的数据点)。

[0138] 示例2:在有和没有当前技术的情况下,由GEM PAK分析包测量的全血肌酸酐样品相对于由化学分析仪测量的血浆肌酸酐的偏差图。

[0139] 在这项研究中,如前述示例中,每个测试分析包包含肌酸酐测量系统加上两种外部校正溶液。肌酸酐测量系统由肌酸酐传感器、肌酸传感器和三种校准溶液(CS1、CS2和CS3)组成。所有测试分析包具有在环境条件下存储3个月的相同CS3试剂。研究了确立CS3肌酸和肌酸酐浓度以进行肌酸酐校准和校准校正的两种方法:选项(a),其不对CS3进行实时肌酸校正,并且不应用二次校正;以及选项(b),CS3中的肌酸和肌酸酐基于由肌酸传感器实时测得的肌酸进行校正,然后在分析包使用期开始时基于两种外部校正溶液的测量结果进行二次校正(如从第10-13页的步骤1-4开始的本公开中所述)。图2A通过将选项(a)应用于肌酸酐校准表明,所有血液样品中报告的肌酸酐的偏差明显为负偏差,并且相对于可接受的临床指标而言有些分散(参见绿色圆圈的数据点相对于虚线)。图2B表明,通过将选项(b)应用于肌酸酐校准,在整个样品范围内,血液样品中报告的肌酸酐的负偏差和分散度两者显著降低,以满足设计的临床规范(再次参见绿色圆圈的数据点相对于虚线)。

[0140] 通过引用合并

[0141] 本文引用或参考的所有文件以及本文引用的文件中所引用或参考的所有文件,以及本文提及的任何产品的任何制造商的说明、描述、产品规格和产品单,或通过引用并入本文的任何文档均通过引用并入本文,并且可以在本公开的实践中采用。

[0142] 等同物

[0143] 应理解,本文中所描述的详细示例和实施例仅通过示例的方式给出,仅用于说明性目的,绝不认为是对本公开的限制。基于本文中所描述的详细示例和实施例的各种修改或改变将被建议给本领域技术人员,这些修改或改变被包括在本申请的精神和范围之内,并且被认为在所附权利要求的范围之内。根据所附权利要求,与本公开的系统、方法和过程相关联的其它有利特征和功能将显而易见。另外,本领域技术人员将仅使用常规实验就将

认识到或能够确定本文所述的本公开的特定实施方案的许多等同物。这样的等同物旨在由所附权利要求书涵盖。

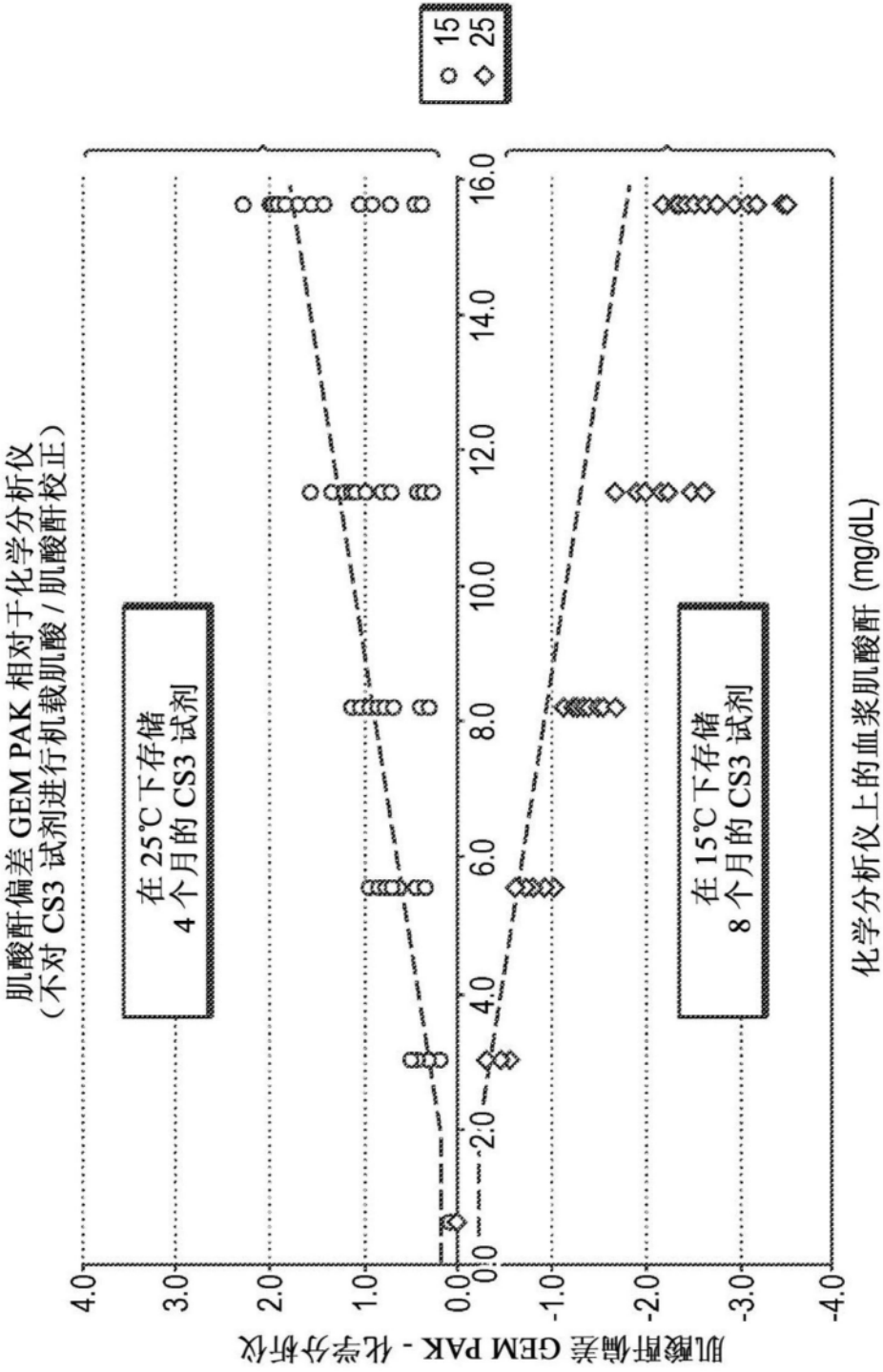


图1A

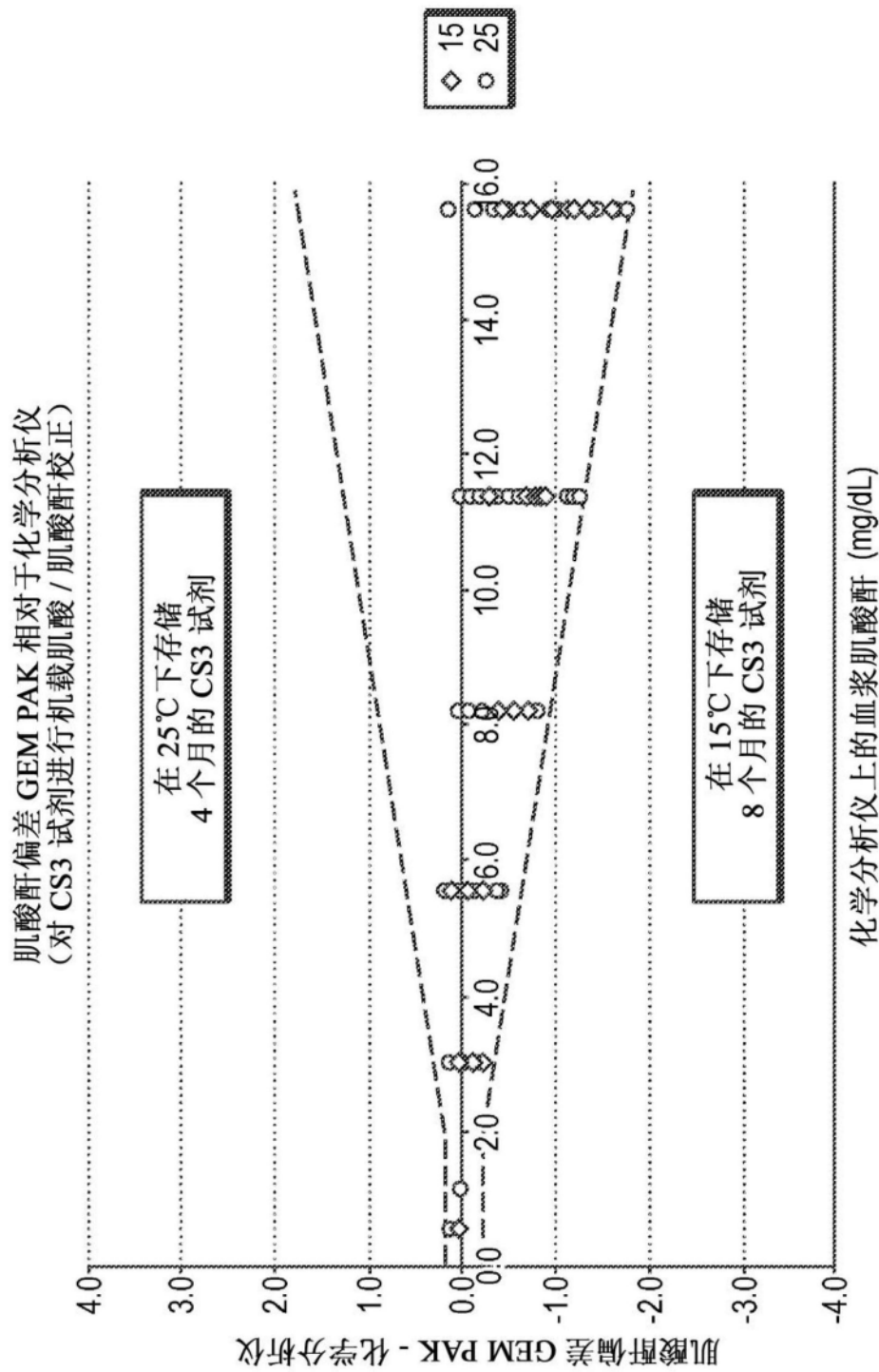


图1B

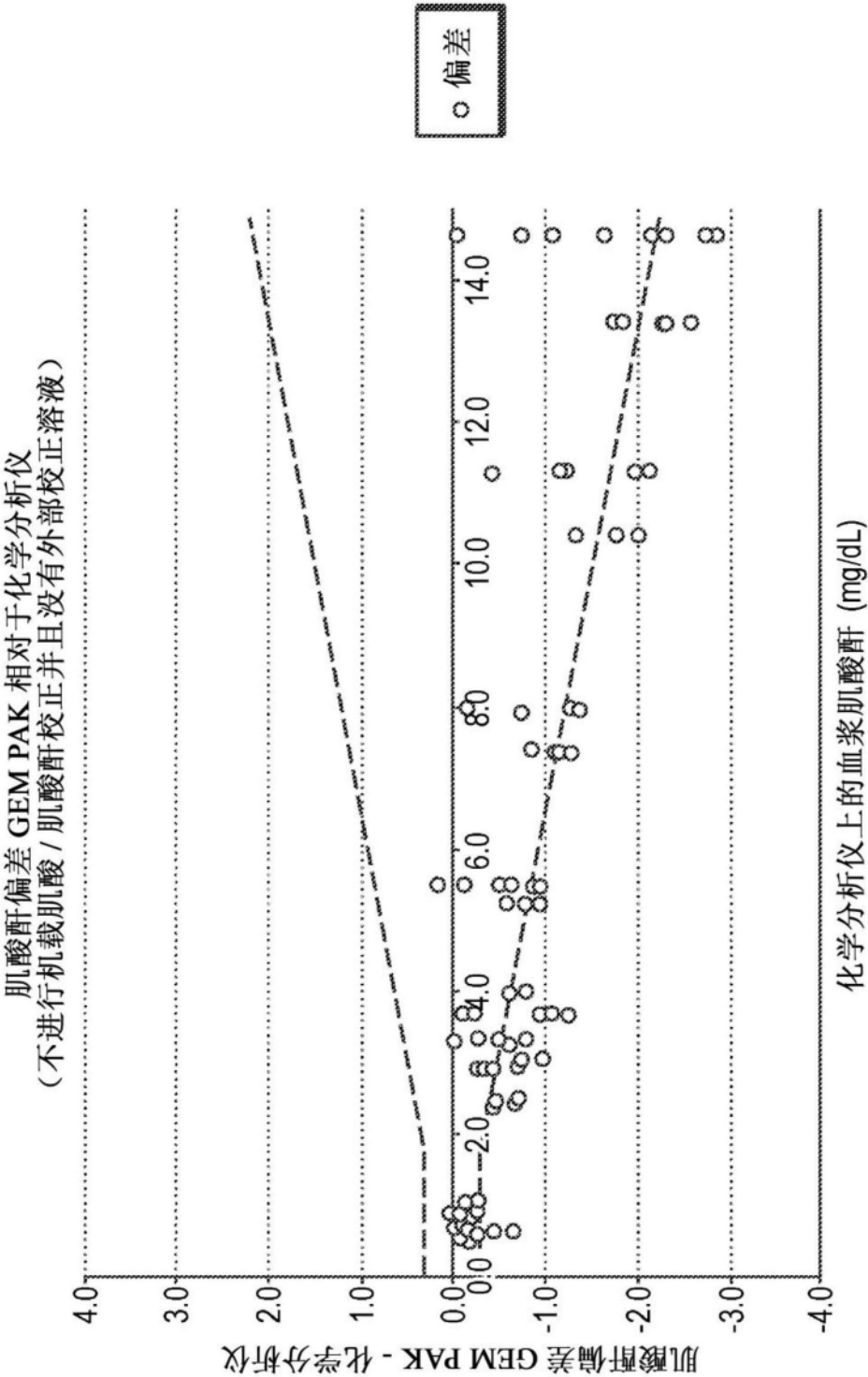


图2A

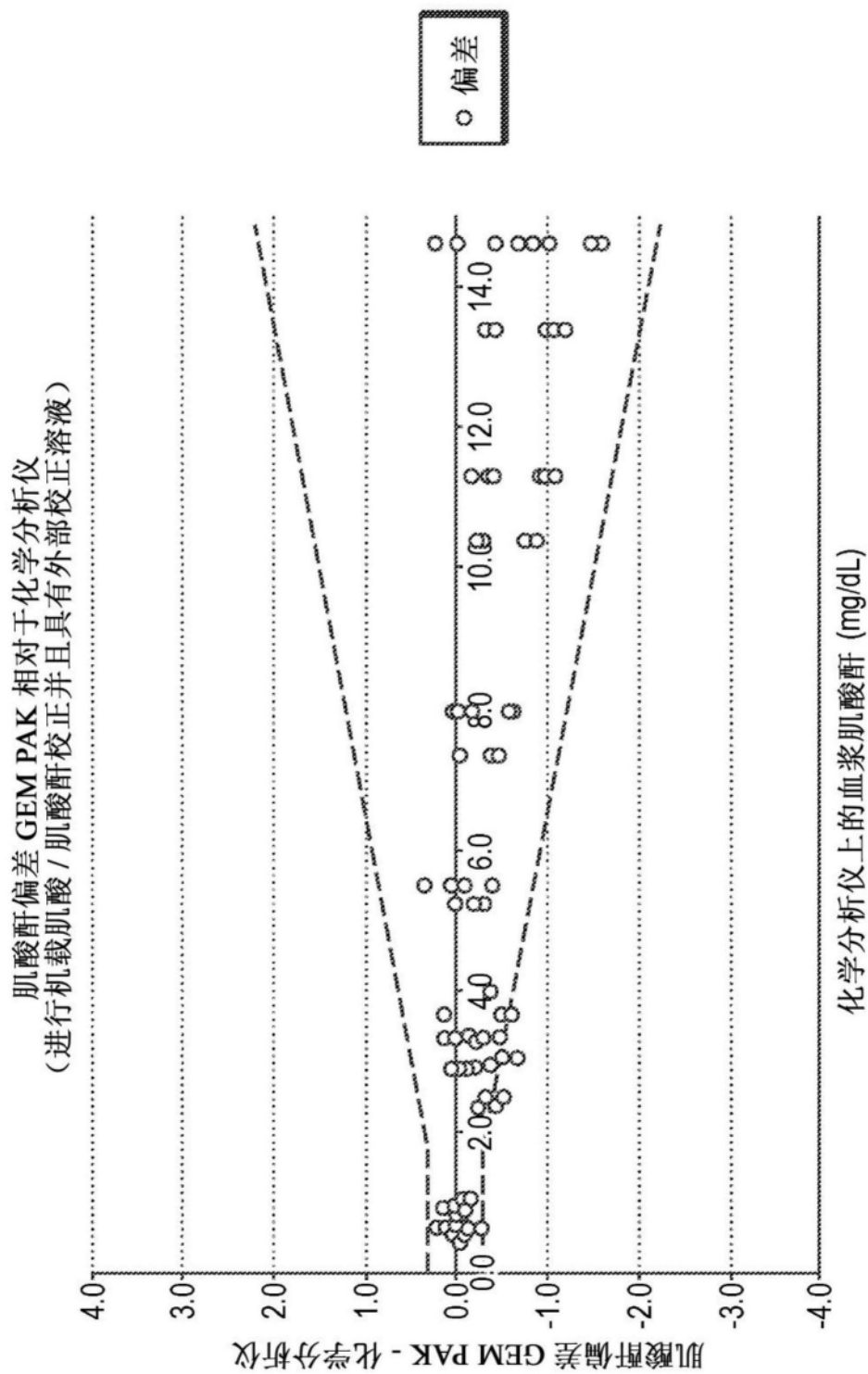


图2B

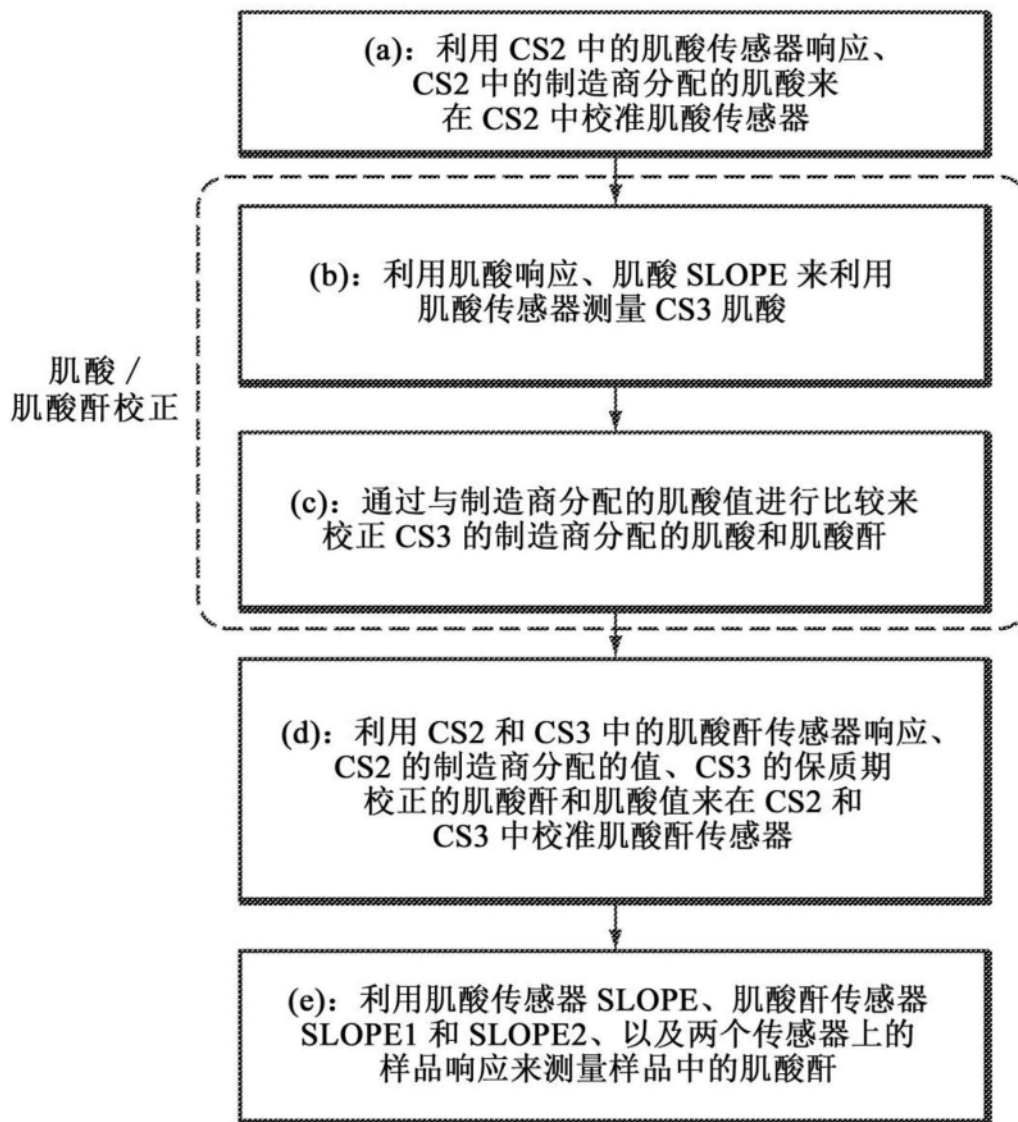


图3

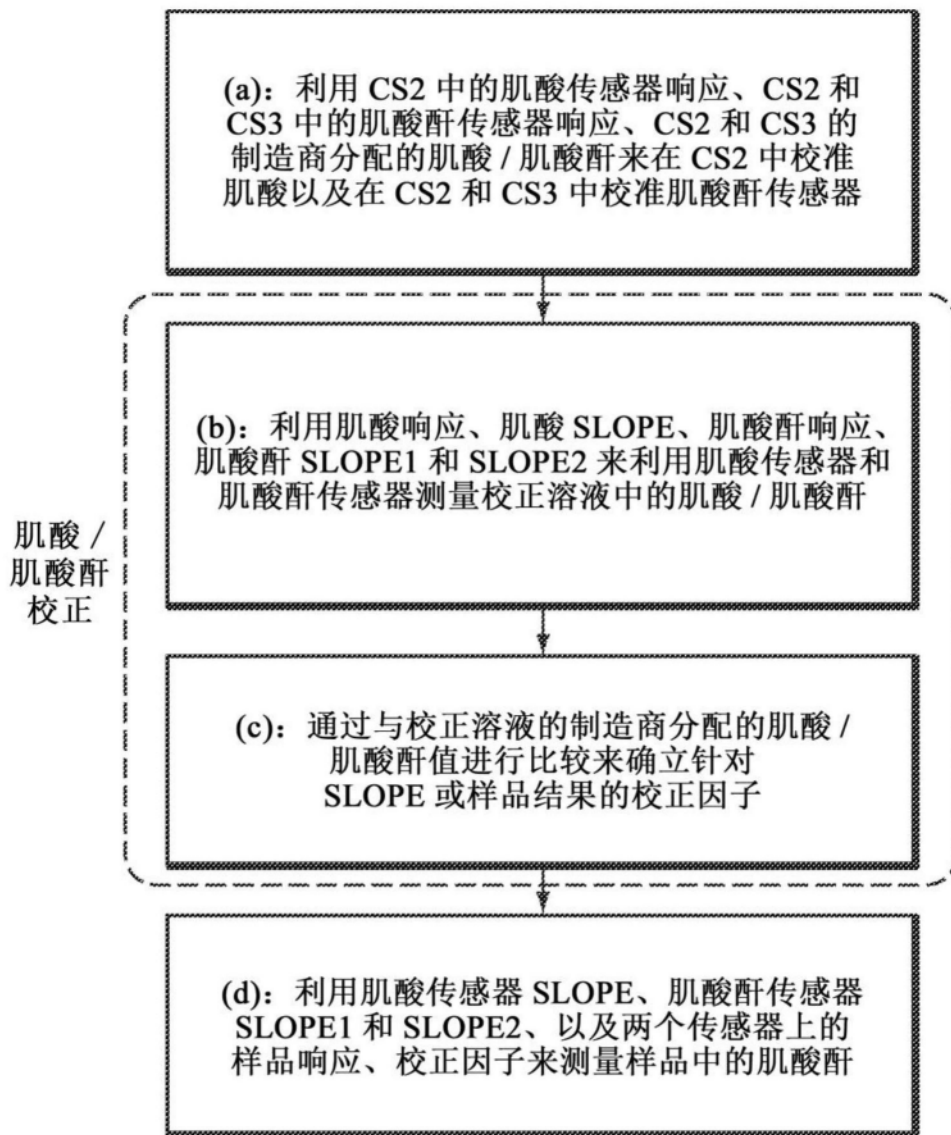


图4

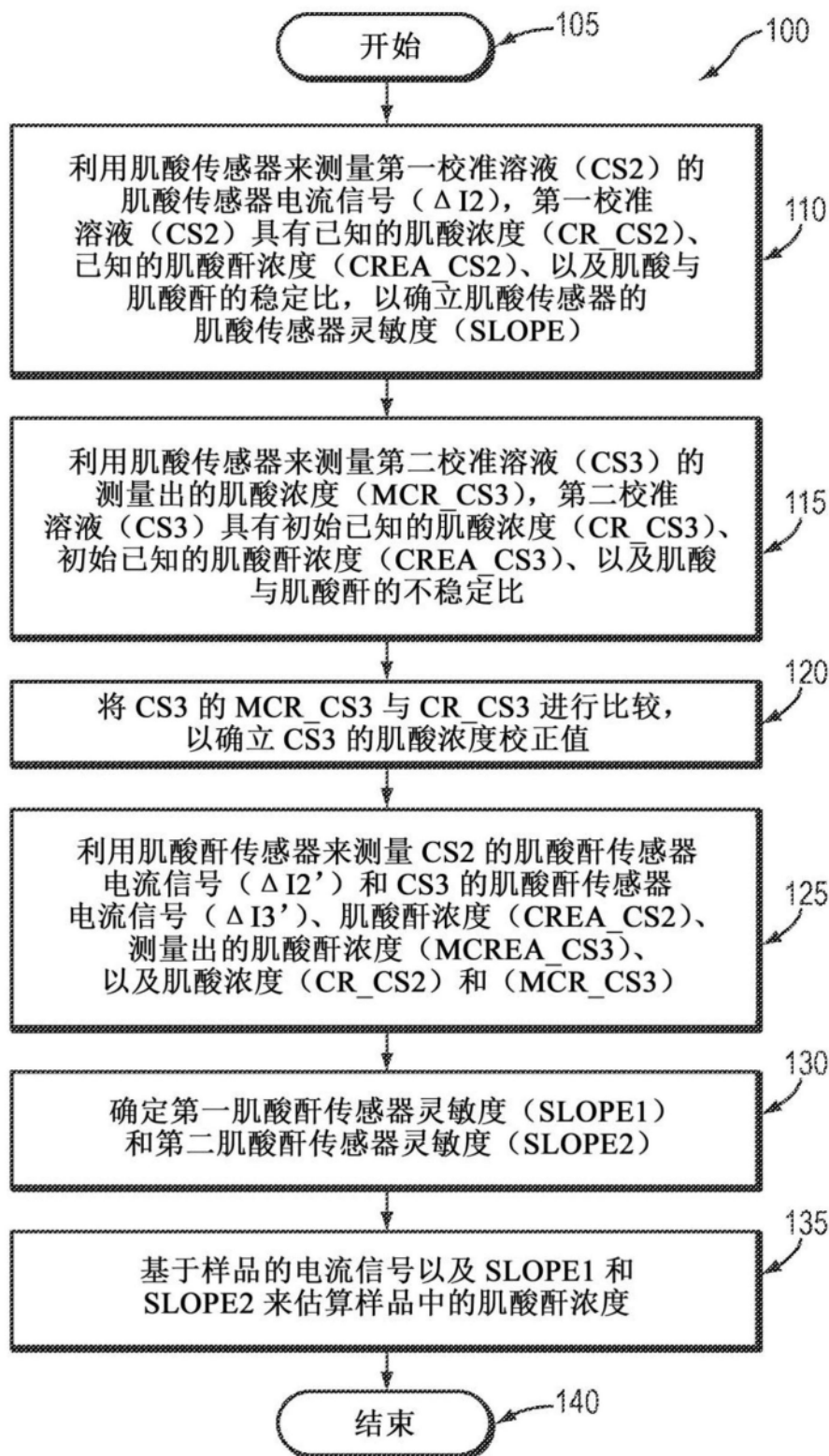


图5

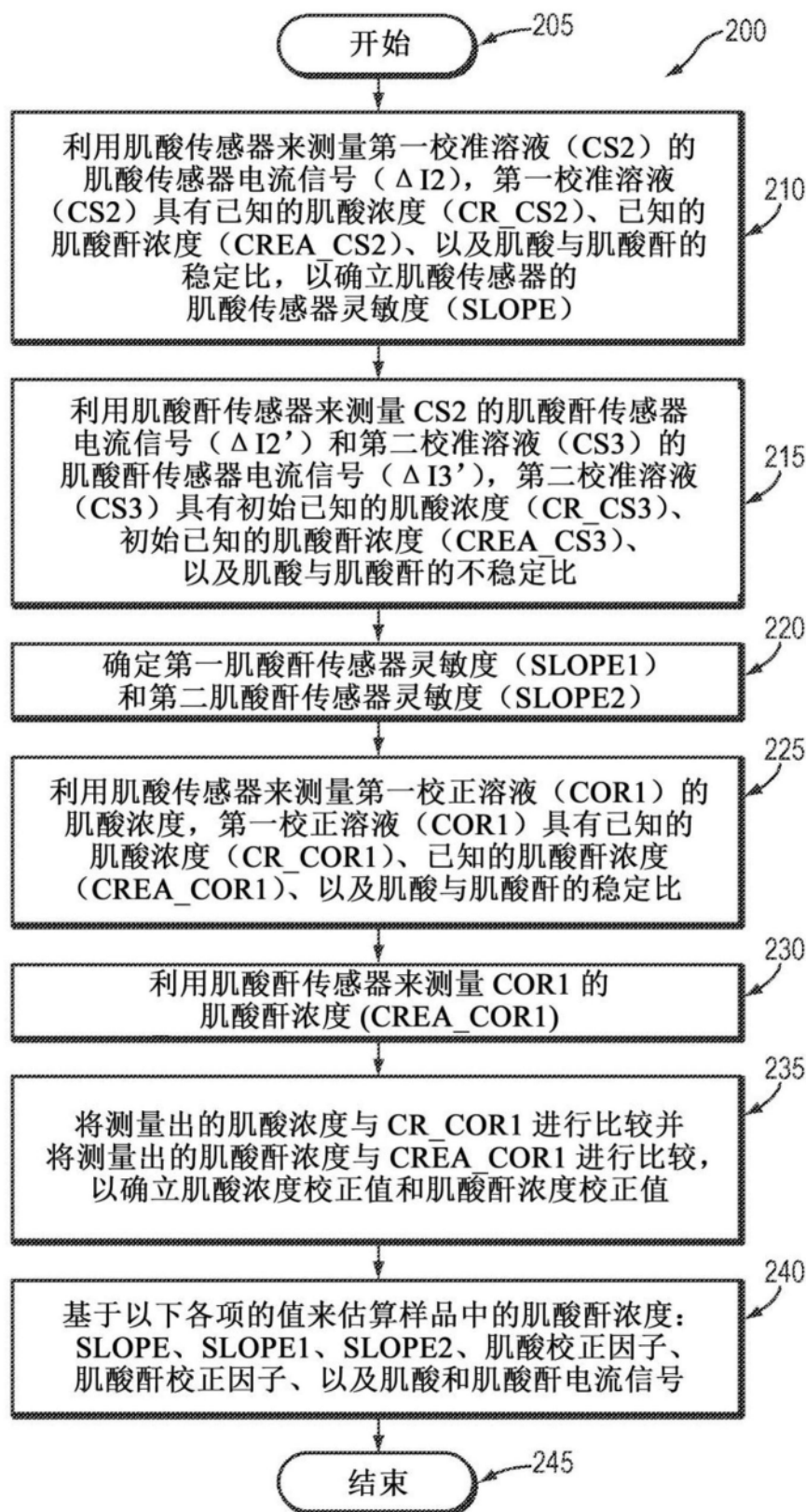


图6