



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108267579 A

(43)申请公布日 2018.07.10

(21)申请号 201611265861.8

(22)申请日 2016.12.30

(71)申请人 深圳市新产业生物医学工程股份有限公司

地址 518052 广东省深圳市坪山新区金沙社区金辉路16号

(72)发明人 饶微 张云 袁锦云 方中刚
李婷华 程然

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 徐春祺

(51)Int.Cl.

G01N 33/543(2006.01)

G01N 33/531(2006.01)

权利要求书2页 说明书15页

(54)发明名称

稳定保存稀释液、抗核抗体检测试剂及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明公开了一种稳定保存稀释液,包括该稳定保存稀释液的抗核抗体检测试剂及其制备方法,以及包括该抗核抗体检测试剂的抗核抗体检测试剂盒。稳定保存稀释液的pH为5~8,稳定保存稀释液包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂;渗透物质选自多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质中的至少一种。这种抗核抗体检测试剂通过将抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,稳定保存稀释液中包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂,从而为抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

1. 一种稳定保存稀释液,用于免疫检测试剂的保存,其特征在于,所述稳定保存稀释液的pH为5~8,所述稳定保存稀释液包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂;

所述渗透物质选自多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述缓冲液为Hepes缓冲液、PBS缓冲液或Tris-HCl缓冲液;

所述缓冲液的摩尔浓度为10mM~50mM。

3. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述多元醇类物质选自山梨醇和肌醇中的至少一种;

所述稳定保存稀释液中,所述多元醇类物质的质量百分比为1%~5%。

4. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述甲胺类物质选自胆碱和甜菜碱中的至少一种;

所述稳定保存稀释液中,所述甲胺类物质的质量百分比为0.2%~2%。

5. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述氨基酸类物质选自甘氨酸、天冬氨酸和丙氨酸中的至少一种;

所述稳定保存稀释液中,所述氨基酸类物质的摩尔浓度为0.5M~2M。

6. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.5%~2%的蛋白保护剂;

所述蛋白保护剂选自牛血清白蛋白、酪蛋白、明胶和鱼皮凝胶中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.01%~0.02%的酶抑制剂;

所述酶抑制剂选自胰蛋白酶抑制剂、RNA酶抑制剂和DNA酶抑制剂中的至少一种。

8. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.1%的还原剂;

所述还原剂选自二硫苏糖醇和三(2-羧乙基)膦中的至少一种。

9. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.2%的表面活性剂;

所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和非离子型表面活性剂中的至少一种。

10. 根据权利要求9所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述阴离子表面活性剂选自十二烷基硫酸钠或十二烷基磺酸钠;

所述阳离子表面活性剂为山梨坦单月桂酸酯或苯甲胺氯;

非离子表面活性剂选自聚山梨酯80和聚山梨酯20中的至少一种。

11. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述盐类选自NaCl或KCl;

所述稳定保存稀释液中,所述盐类的摩尔浓度为0.1M~0.5M。

12. 根据权利要求1所述的稳定保存稀释液,其特征在于,所述防腐剂选自山梨酸钾、苯甲酸钠、叠氮钠、亚硝酸钠和Proclin中的至少一种;

所述稳定保存稀释液中,所述防腐剂的质量百分比为0.01%~0.2%。

13. 一种抗核抗体检测试剂,其特征在于,包括:抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物、以及根据权利要求1~12中任一项所述的稳定保存稀释液,所述抗核抗体靶抗原与磁性微

球的耦合物悬浮于所述稳定保存稀释液中。

14. 根据权利要求13所述的抗核抗体检测试剂, 其特征在于, 所述抗核抗体检测试剂中, 所述抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的浓度为0.5mg/mL~5mg/mL。

15. 一种根据权利要求13或14所述的抗核抗体检测试剂的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合, 得到活化的磁性微球;

将所述活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合, 得到抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物;

提供如权利要求1~12中任一项所述的稳定保存稀释液; 以及

将所述抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于所述保存稀释液中, 得到抗核抗体检测试剂。

16. 根据权利要求15所述的抗核抗体检测试剂的制备方法, 其特征在于, 所述磁性微球为带有-COOH、-NH₂或-OH的磁性微球, 所述磁性微球的粒径为0.5μm~5μm。

17. 根据权利要求15所述的抗核抗体检测试剂的制备方法, 其特征在于, 所述将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中, 所述交联剂溶液的溶质为二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或N,N'-二异丙基碳二亚胺。

18. 根据权利要求15或17所述的抗核抗体检测试剂的制备方法, 其特征在于, 所述将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中, 所述N-羟基琥珀酰亚胺溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL, 所述交联剂溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL, 所述磁性微球、所述N-羟基琥珀酰亚胺溶液和所述交联剂溶液的比例为10mg~30mg:0.1mL~0.2mL:0.1mL~0.2mL。

19. 根据权利要求15所述的抗核抗体检测试剂的制备方法, 其特征在于, 所述将所述活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合的操作中, 活化的磁性微球与所述抗核抗体靶抗原的比例为10mg~30mg:0.05mg~0.2mg。

20. 一种抗核抗体检测试剂盒, 其特征在于, 包括如权利要求13或14所述的抗核抗体检测试剂、高低点校准品、质控品以及抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物或免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物。

21. 根据权利要求20所述的抗核抗体检测试剂盒, 其特征在于, 所述抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物中, 抗人免疫球蛋白抗体为抗人IgA、抗人IgM、抗人IgG、抗人IgD或抗人IgE;

所述免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物中, 免疫球蛋白结合蛋白为金黄色葡萄球菌A蛋白、链球菌G蛋白或大消化链球菌L蛋白。

稳定保存稀释液、抗核抗体检测试剂及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及免疫检测领域,尤其涉及一种稳定保存稀释液,包括上述稳定保存稀释液的抗核抗体检测试剂及其制备方法,以及包括上述抗核抗体检测试剂的抗核抗体检测试剂盒。

背景技术

[0002] 自身免疫性疾病是由于免疫功能紊乱,机体产生针对自身抗原的病理性免疫应答反应而引起器官或系统损伤的一类疾病。目前,对于自身免疫性疾病的发病机制尚不完全清楚。一般认为自身免疫性疾病是遗传易感个体在环境因素如感染、紫外线、肿瘤及药物等多种因素共同作用下发生的。

[0003] 抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)是一组将机体自身细胞内各种成分作为靶抗原的自身抗体的总称。传统定义是将针对细胞核内成分的抗体称为抗核抗体,广义定义是针对细胞内所有抗原成分的自身抗体的总称。现在对ANA靶抗原的理解不再仅仅局限于核成分,已从细胞核扩大到整个细胞,包括细胞核、细胞浆、细胞骨架等,一些抗核抗体靶抗原成分(如SSA,Jo-1,Sm/RNP等)在核仁和胞浆内比核质内更丰富。抗核抗体无种属特异性,几乎能与所有动物的细胞核发生反应,其主要存在于血清中,也可存在于胸水、关节滑膜液和尿液中。抗体主要为IgG型,也见于IgM、IgA,甚至IgD及IgE中。

[0004] 由于自身抗体的产生是自身免疫性疾病的基本特征之一,因而,自身抗体本身就成为大多数自身免疫疾病的血清学标志物。抗核抗体能够作用于多种不同的细胞核成分,多年来研究发现与ANA相关的自身免疫性疾病主要包括系统性红斑狼疮(SLE)、混合型结缔组织疾病(MCTD)、干燥综合征(SS)、系统性硬化硬化症(SSc)、多肌炎(PM)、皮肌炎(DM)和原发性胆汁性肝硬化(PBC)。其中研究较多,与临床疾病诊断密切相关的核抗原有Sm/RNP、Sm、SSA、Ro-52、SSB、Scl-70、PM-Scl、Jo-1、CENP-B、PCNA、核小体、组蛋白、核糖体P蛋白、线粒体等,这些靶抗原大多是功能性核颗粒的成分,与核酸结合后在细胞周期中(如在转录或翻译过程中)行使重要功能。现阶段,抗核抗体检测除进行筛查检测外,其中特异性检测项目一般包含Sm/RNP、Sm、SSA、Ro-52、SSB、Scl-70、PM-Scl、Jo-1、CENP-B、PCNA、核小体、组蛋白、核糖体P蛋白、线粒体等核抗原对应的抗体检测,而且随着新的与疾病相关的抗体被鉴定而不断完善。目前,对于抗核抗体的检测已成为自身免疫性疾病的诊断、病情判断和疗效观察的重要指标。

[0005] 目前,临床检测抗核抗体的常见方法主要包括间接免疫荧光法、免疫印迹法、斑点免疫结合法、酶联免疫吸附法。间接免疫荧光法依然是ANA筛查金标准,一般通过将鼠肝细胞或者Hep-2细胞切片固定在载玻片作为靶抗原,该方法很难定量检测,检测灵敏度较低,也容易出现假阳性,存在检测时间长,结果判断难,另外难以标准化和自动化;酶联免疫吸附法、免疫印记法和斑点免疫结合法近些年在ANA检测中越来越广泛,该方法基本都是将多种天然或重组纯化抗原包被于微孔板或者纤维膜上,该方法可以一定程度避免细胞质各种干扰,相较间接免疫荧光法具有更好的特异性,但是同样存在操作繁琐,准确度和精密度

较差,检测项目组合有限,难以自动化和高通量定量检测等技术瓶颈。

[0006] 抗核抗体靶抗原主要从Hep-2细胞、HeLa细胞、猪心组织或小牛胸腺组织中提取,或者通过原核细胞表达或真核细胞表达获得,但是细胞质及细胞核内靶抗原由于三维结构复杂,又多为复合体蛋白,其中一些核糖核蛋白复合物需通过RNA连接,导致靶抗原提取纯化后对温度敏感,同时对于RNA酶,DNA酶及蛋白酶敏感。目前,ANA靶抗原均需-20℃甚至-70℃保存,不利于高灵敏度定量诊断试剂开发。

[0007] 因此,需要提供一种可以用于稳定保存抗核抗体靶抗原的稳定保存稀释液。

发明内容

[0008] 基于此,有必要提供一种可以用于稳定保存抗核抗体靶抗原的稳定保存稀释液,包括上述稳定保存稀释液的抗核抗体检测试剂及其制备方法,以及包括上述抗核抗体检测试剂的抗核抗体检测试剂盒。

[0009] 一种稳定保存稀释液,用于免疫检测试剂的保存,所述稳定保存稀释液的pH为5~8,所述稳定保存稀释液包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂;

[0010] 所述渗透物质选自多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质中的至少一种。

[0011] 在一个实施例中,所述缓冲液为Hepes缓冲液、PBS缓冲液或Tris-HCl缓冲液;

[0012] 所述缓冲液的摩尔浓度为10mM~50mM。

[0013] 在一个实施例中,所述多元醇类物质选自山梨醇和肌醇中的至少一种;

[0014] 所述稳定保存稀释液中,所述多元醇类物质的质量百分比为1%~5%。

[0015] 在一个实施例中,所述甲胺类物质选自胆碱和甜菜碱中的至少一种;

[0016] 所述稳定保存稀释液中,所述甲胺类物质的质量百分比为0.2%~2%。

[0017] 在一个实施例中,所述氨基酸类物质选自甘氨酸、天冬氨酸和丙氨酸中的至少一种;

[0018] 所述稳定保存稀释液中,所述氨基酸类物质的摩尔浓度为0.5M~2M。

[0019] 在一个实施例中,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.5%~2%的蛋白保护剂;

[0020] 所述蛋白保护剂选自牛血清白蛋白、酪蛋白、明胶和鱼皮凝胶中的至少一种。

[0021] 在一个实施例中,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.01%~0.02%的酶抑制剂;

[0022] 所述酶抑制剂选自胰蛋白酶抑制剂、RNA酶抑制剂和DNA酶抑制剂中的至少一种。

[0023] 在一个实施例中,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.1%的还原剂;

[0024] 所述还原剂选自二硫苏糖醇和三(2-羧乙基)膦中的至少一种。

[0025] 在一个实施例中,所述稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.2%的表面活性剂;

[0026] 所述表面活性剂选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和非离子型表面活性剂中的至少一种。

[0027] 在一个实施例中,所述阴离子表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠;

[0028] 阳离子表面活性剂为山梨坦单月桂酸酯或苯甲胺氯;

- [0029] 非离子表面活性剂选自聚山梨酯80和聚山梨酯20中的至少一种。
- [0030] 在一个实施例中,所述盐类选自NaCl或KCl;
- [0031] 所述稳定保存稀释液中,所述盐类的摩尔浓度为0.1M~0.5M。
- [0032] 在一个实施例中,所述防腐剂选自山梨酸钾、苯甲酸钠、叠氮钠、亚硝酸钠和Proclin中的至少一种;
- [0033] 所述稳定保存稀释液中,所述防腐剂的质量百分比为0.01%~0.2%。
- [0034] 一种抗核抗体检测试剂,包括:抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物、以及上述的稳定保存稀释液,所述抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于所述稳定保存稀释液中。
- [0035] 在一个实施例中,所述抗核抗体检测试剂中,所述抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的浓度为0.5mg/mL~5mg/mL。
- [0036] 一种上述的抗核抗体检测试剂的制备方法,包括如下步骤:
- [0037] 将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合,得到活化的磁性微球,将活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合,得到抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物;
- [0038] 提供上述的稳定保存稀释液;以及将所述抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于所述保存稀释液中,得到抗核抗体检测试剂。
- [0039] 在一个实施例中,所述磁性微球为带有-COOH、-NH₂或-OH的磁性微球,所述磁性微球的粒径为0.5μm~5μm。
- [0040] 在一个实施例中,所述将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中,所述交联剂溶液的溶质为二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或N,N'-二异丙基碳二亚胺。
- [0041] 在一个实施例中,所述将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中,所述N-羟基琥珀酰亚胺溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL,所述交联剂溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL,所述磁性微球、所述N-羟基琥珀酰亚胺溶液和所述交联剂溶液的比例为10mg~30mg:0.1mL~0.2mL:0.1mL~0.2mL。
- [0042] 在一个实施例中,所述将活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合的操作中,活化的磁性微球与所述抗核抗体靶抗原的比例为10mg~30mg:0.05mg~0.2mg。
- [0043] 一种抗核抗体检测试剂盒,其特征在于,包括上述的抗核抗体检测试剂、高低点校准品、质控品以及抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物或免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物。
- [0044] 在一个实施例中,所述抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物中,抗人免疫球蛋白抗体为抗人IgA、抗人IgM、抗人IgG、抗人IgD或抗人IgE;所述免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物中,免疫球蛋白结合蛋白为金黄色葡萄球菌A蛋白、链球菌G蛋白或大消化链球菌L蛋白。
- [0045] 这种稳定保存稀释液中包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂,可以为免疫检测试剂,特别是抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供稳定的液态保存环境,经过试验验证,这种抗核抗体检测试剂进一步提高了抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的液态稳定性。

具体实施方式

[0046] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面结合具体实施例对本发明的具体实施方式做详细的说明。在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明。但是本发明能够以很多不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进,因此本发明不受下面公开的具体实施的限制。

[0047] 一实施方式的稳定保存稀释液,用于免疫检测试剂的保存。

[0048] 稳定保存稀释液的pH为5~8,稳定保存稀释液包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂。

[0049] 渗透物质选自多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质中的至少一种。

[0050] 这种稳定保存稀释液用于保存免疫检测试剂时,优选的保存环境为2℃~8℃。

[0051] 这种稳定保存稀释液中包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂,可以为免疫检测试剂,特别是抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供稳定的液态保存环境,经过试验验证,这种抗核抗体检测试剂进一步提高了抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的液态稳定性。

[0052] 缓冲液可以为Hepes缓冲液、PBS缓冲液或Tris-HCl缓冲液。缓冲液能够较长时间控制恒定的pH范围,对于维持溶液恒定的pH和离子环境具有重要作用,从而一定程度上提高耦合物液态保存的稳定性。其中,Hepes缓冲液效果优于Tris-HCl缓冲液和PBS缓冲液。

[0053] 优选的,缓冲液的摩尔浓度为10mM~50mM。

[0054] 多元醇类物质可选自山梨醇和肌醇中的至少一种。多元醇类物质中的羟基能与靶抗原蛋白分子间形成氢键,有助于形成溶剂层,还可以增加溶剂水表面张力,从而导致抗原蛋白优先水化,进而增加靶抗原蛋白在溶剂中稳定性。

[0055] 优选的,稳定保存稀释液中,多元醇类物质的质量百分比为1%~5%。

[0056] 甲胺类物质可选自胆碱和甜菜碱中的至少一种。甲胺类物质不带电荷,极易溶于水,有助于抗原在溶剂中的分散,是很好的渗透调节物质,高浓度对酶和大分子具有保护作用。

[0057] 优选的,稳定保存稀释液中,甲胺类物质的质量百分比为0.2%~2%。

[0058] 氨基酸类物质可选自甘氨酸、天冬氨酸和丙氨酸中的至少一种。氨基酸类物质能够有效保持靶抗原蛋白的构型和活性。其中,在一些蛋白水解酶作用下,甘氨酸还能作为靶抗原蛋白的竞争底物,从而降低低浓度的靶抗原蛋白的降解与失活,很大程度上提高耦合物液态保存的稳定性。

[0059] 优选的,稳定保存稀释液中,氨基酸类物质的摩尔浓度为0.5M~2M。

[0060] 更优选的,稳定保存稀释液中包括质量百分比为1%~5%的多元醇类物质、质量百分比为0.2%~2%的甲胺类物质和摩尔浓度为0.5M~2M的氨基酸类物质三种物质的混合物。此时,多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质三类物质除具有自身特异的蛋白保护功能外,均能极大的维持溶液渗透式稳态,溶剂体系中合适的渗透式有助于抗原抗体识别,更关键的是对于包被于固相载体的靶抗原天然折叠构象的重新获得具有重要意义,这有助于靶抗原蛋白分子处于较低能级,从而更加稳定,更易保持活性。

[0061] 盐类可选自NaCl或KCl。盐类提供离子环境,合适的离子环境有利于维持溶液渗透式平衡,中和抗原抗体表面的电荷,破坏水层,促进抗原抗体复合物的紧密结合。

[0062] 优选的,稳定保存稀释液中,盐类的摩尔浓度为0.1M~0.5M。

[0063] 防腐剂可选自山梨酸钾、苯甲酸钠、叠氮钠、亚硝酸钠以及Proclin系列中的至少一种。

[0064] 防腐剂能够抑制溶液中微生物的生长和繁殖,以延长试剂的保存时间。

[0065] 优选的,稳定保存稀释液中,防腐剂的质量百分比为0.01%~0.2%。

[0066] 在一个优选的实施例中,稳定保存稀释液还可以包括质量百分比为0.5%~2%的蛋白保护剂。

[0067] 蛋白保护剂可选自牛血清白蛋白、酪蛋白、明胶和鱼皮凝胶中的至少一种。

[0068] 蛋白保护剂可以一定程度降低耦合物的降解与失活。其中,水解酪蛋白作为蛋白保护剂可以减轻一些不利环境如加热、表面张力及化学因素等引起的蛋白变性。

[0069] 在一个优选的实施例中,稳定保存稀释液还可以包括质量百分比为0.01%~0.02%的酶抑制剂。

[0070] 酶抑制剂可选自胰蛋白酶抑制剂、RNA酶抑制剂和DNA酶抑制剂中的至少一种。

[0071] 酶抑制剂能够一定程度改善耦合物的稳定性,天然抗核抗体靶抗原是从动物组织或细胞中直接提取,对各种水解酶极度敏感,因此,加入一定浓度的酶抑制剂对于耦合物的液态保存具有重要作用。

[0072] 在一个优选的实施例中,稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.1%的还原剂。

[0073] 还原剂选自二硫苏糖醇(DTT)和三(2-羧乙基)(TCEP)膦中的至少一种。

[0074] 还原剂能够使溶液体系具有还原性,从而降低或减缓靶抗原蛋白被氧化过程,一定程度上提高耦合物液态保存的稳定性。

[0075] 特别的,当甘氨酸和二硫苏糖醇(DTT)同时存在时,对维持组蛋白抗原(Histones antigen,抗核抗体靶抗原中的一种)的构象与结构具有重要意义,从而在很大程度上提高了耦合物液态保存的稳定性。

[0076] 在一个优选的实施例中,稳定保存稀释液还包括质量百分比为0.05%~0.2%的表面活性剂。

[0077] 表面活性剂可选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和非离子型表面活性剂中的至少一种。

[0078] 优选的,阴离子表面活性剂选自十二烷基硫酸钠或十二烷基磺酸钠。

[0079] 优选的,阳离子表面活性剂为山梨坦单月桂酸酯或苯甲胺氯。

[0080] 优选的,非离子表面活性剂选自聚山梨酯80和聚山梨酯20中的至少一种。

[0081] 表面活性剂能够提高耦合物在溶液中的分散性能,减少蛋白之间相互作用而形成的聚集,从而一定程度上提高耦合物液态保存的稳定性。

[0082] 这种稳定保存稀释液可以为免疫检测试剂,特别是抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供稳定的液态保存环境,经过试验验证,这种抗核抗体检测试剂进一步提高了抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的液态稳定性。

[0083] 本发明还公开了一种抗核抗体检测试剂,包括:抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦

合物、以及上述的稳定保存稀释液。

[0084] 抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中。

[0085] 抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物中,抗核抗体靶抗原可以为天然抗原、重组抗原、合成肽、HepG2细胞裂解抗原、Hep2细胞裂解抗原、HeLa细胞裂解抗原。

[0086] 这种抗核抗体检测试剂的保存环境优选为2℃~8℃。

[0087] 优选的,抗核抗体检测试剂中,抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的浓度为0.5mg/mL~5mg/mL。

[0088] 通过将抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,稳定保存稀释液为抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境,经过试验验证,这种抗核抗体检测试剂进一步提高了抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的液态稳定性。

[0089] 一实施方式的上述的抗核抗体检测试剂的制备方法,包括如下步骤:

[0090] S10、将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合,得到活化的磁性微球,将活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合,得到抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物。

[0091] 抗核抗体靶抗原可以为天然抗原、重组抗原、合成肽、HepG2细胞裂解抗原、Hep2细胞裂解抗原、HeLa细胞裂解抗原。

[0092] 优选的,磁性微球需要预先清洗干净,可以采用第一清洗缓冲液清洗3遍~5遍。

[0093] 第一清洗缓冲液可以为磷酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液。

[0094] 磁性微球为带有-COOH、-NH₂或-OH的磁性微球,磁性微球的粒径可以为0.5μm~5μm。

[0095] 将活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合的操作中,需要先将活化的磁性微球采用第二清洗缓冲液洗涤干净后悬浮于缓冲液中,接着加入抗核抗体靶抗原。

[0096] 第二清洗缓冲液可以为磷酸盐缓冲液、碳酸盐缓冲液。

[0097] 将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中,交联剂溶液的溶质为二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)或N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)。

[0098] 将磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液混合的操作中,N-羟基琥珀酰亚胺溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL,交联剂溶液的浓度为5mg/mL~20mg/mL,磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液的比例为10mg~30mg:0.1mL~0.2mL:0.1mL~0.2mL。

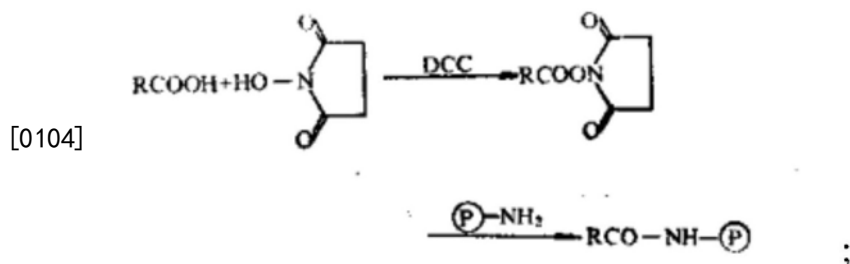
[0099] 优选的,磁性微球、N-羟基琥珀酰亚胺溶液和交联剂溶液反应的时间为1h~3h。

[0100] 将活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原混合的操作中,活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原的比例为10mg~30mg:0.05mg~0.2mg。

[0101] 优选的,活化的磁性微球与抗核抗体靶抗原反应条件为:室温下震荡包被2h。

[0102] 通过磁性微球上的基团与NHS在交联剂的作用下生成活泼酯衍生物,然后与抗核抗体靶抗原上的氨基反应,生成酰胺键连接的复合物。

[0103] 以交联剂为二环己基碳二亚胺(DCC)为例,S10中,反应方程式如下所示:



[0105] 其中,RCOOH为磁性微球, $\text{P}-\text{NH}_2$ 为抗核抗体靶抗原。

[0106] S20、配制上述的稳定保存稀释液。

[0107] 稳定保存稀释液如上所述。

[0108] S30、将S10得到的抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于S20得到的保存稀释液中,得到抗核抗体检测试剂。

[0109] 优选的,抗核抗体检测试剂中,抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的浓度为 $0.5\text{mg/mL} \sim 5\text{mg/mL}$ 。

[0110] 这种抗核抗体检测试剂通过将抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,稳定保存稀释液为抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境,经过试验验证,这种抗核抗体检测试剂进一步提高了抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物的液态稳定性。

[0111] 这种抗核抗体检测试剂的保存环境优选为 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 。

[0112] 上述的抗核抗体检测试剂可以应用于抗核抗体的检测领域,下面以抗核抗体检测试剂应用于抗核抗体检测试剂盒为例进行简单介绍。

[0113] 一实施方式的抗核抗体检测试剂盒,包括上述的抗核抗体检测试剂、高低点校准品、质控品以及抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物或免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物。

[0114] 抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物中,抗人免疫球蛋白抗体为抗人IgA、抗人IgM、抗人IgG、抗人IgD或抗人IgE。

[0115] 抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物中,发光标记物可以为鲁米诺、异鲁米诺及其衍生物、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等。

[0116] 免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物中,免疫球蛋白结合蛋白为金黄色葡萄球菌A蛋白 (Protein A)、链球菌G蛋白 (Protein G) 或大消化链球菌L蛋白 (Protein L)。免疫球蛋白结合蛋白与发光标记物的耦合物中,发光标记物可以为鲁米诺、异鲁米诺及其衍生物、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等。

[0117] 这种抗核抗体检测试剂盒可以应用于检测自身免疫疾病相关的抗核抗体,或者应用于半自动或全自动免疫分析仪。

[0118] 这种抗核抗体检测试剂盒应用于半自动或全自动免疫分析仪时,检测步骤如下:

[0119] 1、将待测样本、高低浓度校准品加入到反应杯中;

[0120] 2、加入制备的抗核抗体靶抗原与磁性微球形成的耦合物;

[0121] 3、置于 37°C 温育适当时间,清洗数次或不清洗;

[0122] 4、加入抗人免疫球蛋白抗体与发光标记物的耦合物或免疫球蛋白结合蛋白与发

光标记物的耦合物；

[0123] 5、37℃温育适当时间，置于磁环境下清洗数次；

[0124] 6、加入发光激发底物，通过半自动或全自动免疫分析仪检测光信号强度；

[0125] 7、通过校准品修正后的工作曲线可根据样本检测光强度自动计算得出待测样本中抗核抗体的浓度。

[0126] 优选的，发光标记物为异鲁米诺时，发光激发底物为NaOH和H₂O₂。

[0127] 以下为具体实施例。实施例中，全自动免疫分析仪为深圳市新产业生物医学工程股份有限公司生产Maglumi2000Plus，磁性微球源自深圳市新产业公司，抗核抗体(ANA)靶抗原购自Meridian公司。抗核抗体(ANA)靶抗原包括：组蛋白抗原(Histones antigen)、核糖体P蛋白抗原(Ribosomal P antigen)、Smith抗原(Sm antigen)、核糖核蛋白抗原(Sm/RNP antigen)、干燥综合征A抗原(SSA antigen)、干燥综合征B抗原(SSB antigen)、组氨酰转运RNA合成酶抗原(Jo-1 antigen)、DNA拓扑异构酶-I抗原(Sc1-70 antigen)、着丝粒抗原(Centromeres antigen)、线粒体抗原(Mitochondrial antigen)、核小体抗原(Nucleosome antigen)等。

[0128] 实施例1

[0129] 1、取15mg磁性微球，用PBS缓冲液冲洗3遍，加入0.15mL浓度为10mg/mL的EDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后，洗涤3遍，之后加入0.2mg组蛋白抗原，室温下震荡包被2h，得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。

[0130] 2、按照如下组分和浓度，配制稳定保存稀释液：

	Hepes 缓冲液	20 mM
	水解酪蛋白	1.5 wt%
	胰蛋白酶抑制剂	0.02 mg/mL
	RNA 酶抑制剂	0.01 mg/mL
	二硫苏糖醇	30 mM
[0131]	NaCl	0.3 M
	KCl	10 mM
	十二烷基硫酸钠	0.05 wt%
	肌醇	3 wt%
	甜菜碱	1 wt%
	天冬氨酸	0.5 M
	Proclin 300	0.09 wt%

[0132] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。

[0133] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中，配制成1mg/mL的悬浮液，得到抗核抗体检测试剂。

[0134] 实施例2

[0135] 1、取15mg磁性微球，用PBS缓冲液冲洗3遍，加入0.15mL浓度为10mg/mL的DCC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后，洗涤3遍，之后加入0.2mg组蛋白抗原，室温下震荡包被2h，得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。

[0136] 2、按照如下组分和浓度，配制稳定保存稀释液：

PBS 缓冲液	20 mM
水解酪蛋白	1.5 wt%
胰蛋白酶抑制剂	0.02 mg/mL
RNA 酶抑制剂	0.01 mg/mL
二硫苏糖醇	30 mM
[0137] NaCl	0.3 M
KCl	10 mM
十二烷基硫酸钠	0.05 wt%
胆碱	1 wt%
Proclin 300	0.09 wt%

[0138] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。

[0139] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中，配制成1mg/mL的悬浮液，得到抗核抗体检测试剂。

[0140] 实施例3

[0141] 1、取15mg磁性微球，用PBS缓冲液冲洗3遍，加入0.15mL浓度为10mg/mL的EDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后，洗涤3遍，之后加入0.2mg组蛋白抗原，室温下震荡包被2h，得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。

[0142] 2、按照如下组分和浓度，配制稳定保存稀释液：

Tris-HCl 缓冲液	20 mM
水解酪蛋白	1.5 wt%
胰蛋白酶抑制剂	0.02 mg/mL
[0143] RNA 酶抑制剂	0.01 mg/mL
二硫苏糖醇	30 mM
NaCl	0.3 M

- | | | |
|--------|-------------|----------|
| | KCl | 10 mM |
| | 十二烷基硫酸钠 | 0.05 wt% |
| [0144] | 甘氨酸 | 0.5 M |
| | Proclin 300 | 0.09 wt% |
- [0145] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。
- [0146] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中,配制成1mg/mL的悬浮液,得到抗核抗体检测试剂。
- [0147] 实施例4
- [0148] 1、取15mg磁性微球,用PBS缓冲液冲洗3遍,加入0.15mL浓度为
- [0149] 10mg/mL的EDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后,洗涤3遍,之后加入0.2mg组蛋白抗原,室温下震荡包被2h,得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。
- [0150] 2、按照如下组分和浓度,配制稳定保存稀释液:
- | | | |
|--------|--------------|----------|
| | Tris-HCl 缓冲液 | 20 mM |
| | 水解酪蛋白 | 1.5 wt% |
| | 二硫苏糖醇 | 30 mM |
| | NaCl | 0.3 M |
| [0151] | KCl | 10 mM |
| | 十二烷基硫酸钠 | 0.05 wt% |
| | 甘氨酸 | 0.5 M |
| | 叠氮钠 | 0.09 wt% |
- [0152] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。
- [0153] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中,配制成1mg/mL的悬浮液,得到抗核抗体检测试剂。
- [0154] 实施例5
- [0155] 1、取15mg磁性微球,用PBS缓冲液冲洗3遍,加入0.15mL浓度为
- [0156] 10mg/mL的EDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后,洗涤3遍,之后加入0.2mg组蛋白抗原,室温下震荡包被2h,得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。
- [0157] 2、按照如下组分和浓度,配制稳定保存稀释液:

- | | | |
|--------|--------------|----------|
| | Tris-HCl 缓冲液 | 20 mM |
| | 水解酪蛋白 | 1.5 wt% |
| | NaCl | 0.3 M |
| [0158] | KCl | 10 mM |
| | 十二烷基硫酸钠 | 0.05 wt% |
| | 丙氨酸 | 0.5 M |
| | 叠氮钠 | 0.09 wt% |
- [0159] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。
- [0160] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中，配制成1mg/mL的悬浮液，得到抗核抗体检测试剂。
- [0161] 实施例6
- [0162] 1、取15mg磁性微球，用PBS缓冲液冲洗3遍，加入0.15mL浓度为10mg/mL的DCC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后，洗涤3遍，之后加入0.2mg组蛋白抗原，室温下震荡包被2h，得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。
- [0163] 2、按照如下组分和浓度，配制稳定保存稀释液：
- | | | |
|--------|--------------|----------|
| | Tris-HCl 缓冲液 | 20 mM |
| | 水解酪蛋白 | 1.5 wt% |
| | NaCl | 0.3 M |
| [0164] | KCl | 10 mM |
| | 甘氨酸 | 0.5 M |
| | 叠氮钠 | 0.09 wt% |
- [0165] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。
- [0166] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中，配制成1mg/mL的悬浮液，得到抗核抗体检测试剂。
- [0167] 实施例7
- [0168] 1、取15mg磁性微球，用PBS缓冲液冲洗3遍，加入0.15mL浓度为10mg/mL的CDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后，洗涤3遍，之后加入0.2mg组蛋白抗原，室温下震荡包被2h，得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。
- [0169] 2、按照如下组分和浓度，配制稳定保存稀释液：

	Tris-HCl 缓冲液	20 mM
	NaCl	0.3 M
[0170]	KCl	10 mM
	甘氨酸	0.5 M
	叠氮钠	0.09 wt%

[0171] 最后用HCl溶液调节pH为6.5。

[0172] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述稳定保存稀释液中,配制成1mg/mL的悬浮液,得到抗核抗体检测试剂。

[0173] 对比例1

[0174] 1、取15mg磁性微球,用PBS缓冲液冲洗3遍,加入0.15mL浓度为10mg/mL的CDC溶液和0.15mL浓度为10mg/mL的NHS溶液活化2h后,洗涤3遍,之后加入0.2mg组蛋白抗原,室温下震荡包被2h,得到组蛋白抗原与磁性微球的耦合物。

[0175] 2、配置20mM的Tris-HCl缓冲液,最后用HCl溶液调节pH为6.5。

[0176] 3、将上述组蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于上述Tris-HCl缓冲液中,配制成1mg/mL的悬浮液,得到抗核抗体检测试剂。

[0177] 测试例1

[0178] 对实施例1~7、对比例1制得的抗核抗体检测试剂分别置于37℃恒温恒湿箱中进行加速试验,利用全自动免疫分析仪及配套测定试剂,测定抗核抗体检测试剂中的组蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比率(加速试验后的活性与制备后活性的比率),测试结果如下表1所示。

[0179] 表1、实施例1~7、对比例1制得的抗核抗体检测试剂中的组蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比例

[0180]

	第1天	第2天	第7天	第8天
实施例1	98%	97%	95%	94%
实施例2	95%	92%	90%	88%
实施例3	98%	96%	93%	91%
实施例4	95%	93%	89%	89%
实施例5	93%	91%	82%	79%
实施例6	94%	87%	63%	59%
实施例7	89%	83%	58%	54%
对比例1	75%	68%	42%	38%

[0181] 由表1可以看出,实施例1~7中制得的抗核抗体检测试剂,通过将组蛋白抗原与磁性微球的耦合物与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,显著提高了组蛋白抗原与磁性微球的耦合物的液态保存稳定性,为组蛋白抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

[0182] 对比实施例1、实施例2和实施例3的数据,可以看出,多元醇类物质、甲胺类物质和

氨基酸类物质共同存在时,对于维持组蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性具有极佳的效果。

[0183] 对比实施例2和实施例3的数据,可以看出,当甘氨酸和二硫苏糖醇 (DTT) 同时存在时,对维持组蛋白抗原的构象与结构具有重要意义,从而在很大程度上提高了耦合物液态保存的稳定性。

[0184] 实施例8~14与实施例1~7基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为核糖体P蛋白抗原。

[0185] 对比例2与对比例1基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为核糖体P蛋白抗原。

[0186] 测试例2

[0187] 对实施例8~14、对比例2制得的抗核抗体检测试剂分别置于37℃恒温恒湿箱中进行加速试验,利用全自动免疫分析仪及配套测定试剂,测定抗核抗体检测试剂中的核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比率(加速试验后的活性与制备后活性的比率),测试结果如下表2所示。

[0188] 表2、实施例8~14、对比例2制得的抗核抗体检测试剂中的核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比例

[0189]

	第1天	第2天	第7天	第8天
实施例8	99%	99%	98%	97%
实施例9	98%	96%	94%	95%
实施例10	98%	96%	94%	95%
实施例11	97%	95%	93%	93%
实施例12	96%	93%	91%	91%
实施例13	96%	93%	86%	84%
实施例14	95%	91%	82%	81%
对比例2	94%	89%	77%	75%

[0190] 由表2可以看出,实施例8~14中制得的抗核抗体检测试剂,通过将核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,显著提高了核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物的液态保存稳定性,为核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

[0191] 对比实施例8和实施例9、10的数据,可以看出,多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质共同存在时,对于维持核糖体P蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性具有极佳的效果。

[0192] 实施例15~21与实施例1~7基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为Smith抗原。

[0193] 对比例3与对比例1基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为Smith抗原。

[0194] 测试例3

[0195] 对实施例15~21、对比例3制得的抗核抗体检测试剂分别置于37℃恒温恒湿箱中进行加速试验,利用全自动免疫分析仪及配套测定试剂,测定抗核抗体检测试剂中的Smith

抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比率(加速试验后的活性与制备后活性的比率),测试结果如下表3所示。

[0196] 表3、实施例15~21、对比例3制得的抗核抗体检测试剂中的Smith抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比例

[0197]

	第1天	第2天	第7天	第8天
实施例15	97%	97%	93%	92%
实施例16	96%	96%	90%	89%
实施例17	96%	96%	91%	88%
实施例18	94%	93%	86%	85%
实施例19	93%	91%	81%	79%
实施例20	92%	87%	67%	66%
实施例21	89%	83%	59%	57%
对比例3	73%	64%	42%	31%

[0198] 由表3可以看出,实施例15~21中制得的抗核抗体检测试剂,通过将Smith抗原与磁性微球的耦合物与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,显著提高了Smith抗原与磁性微球的耦合物的液态保存稳定性,为Smith抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

[0199] 对比实施例15和实施例16、17的数据,可以看出,多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质共同存在时,对于维持Smith抗原与磁性微球的耦合物的活性具有极佳的效果。

[0200] 实施例22~28与实施例1~7基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为核糖核蛋白抗原。

[0201] 对比例4与对比例1基本完全相同,区别点仅在于将组蛋白抗原替换为核糖核蛋白抗原。

[0202] 测试例4

[0203] 对实施例22~28、对比例4制得的抗核抗体检测试剂分别置于37℃恒温恒湿箱中进行加速试验,利用全自动免疫分析仪及配套测定试剂,测定抗核抗体检测试剂中的核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比率(加速试验后的活性与制备后活性的比率),测试结果如下表4所示。

[0204] 表4、实施例22~28、对比例4制得的抗核抗体检测试剂中的核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性剩余比例

[0205]

	第1天	第2天	第7天	第8天
实施例22	95%	94%	89%	87%
实施例23	92%	92%	86%	84%
实施例24	93%	88%	82%	85%
实施例25	91%	82%	73%	72%
实施例26	88%	80%	68%	64%
实施例27	86%	81%	66%	61%

实施例28	79%	71%	58%	53%
对比例4	56%	42%	28%	16%

[0206] 由表4可以看出,实施例22~28中制得的抗核抗体检测试剂,通过将核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存,显著提高了核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物的液态保存稳定性,为核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

[0207] 对比实施例22和实施例23、24的数据,可以看出,多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质共同存在时,对于维持核糖核蛋白抗原与磁性微球的耦合物的活性具有极佳的效果。

[0208] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

专利名称(译)	稳定保存稀释液、抗核抗体检测试剂及其制备方法和应用		
公开(公告)号	CN108267579A	公开(公告)日	2018-07-10
申请号	CN201611265861.8	申请日	2016-12-30
[标]申请(专利权)人(译)	深圳市新产业生物医学工程股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	深圳市新产业生物医学工程股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	深圳市新产业生物医学工程股份有限公司		
[标]发明人	饶微 张云 袁锦云 方中刚 李婷华 程然		
发明人	饶微 张云 袁锦云 方中刚 李婷华 程然		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/531		
CPC分类号	G01N33/531 G01N33/54326		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种稳定保存稀释液，包括该稳定保存稀释液的抗核抗体检测试剂及其制备方法，以及包括该抗核抗体检测试剂的抗核抗体检测试剂盒。稳定保存稀释液的pH为5~8，稳定保存稀释液包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂；渗透物质选自多元醇类物质、甲胺类物质和氨基酸类物质中的至少一种。这种抗核抗体检测试剂通过将抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物悬浮于稳定保存稀释液中保存，稳定保存稀释液中包括缓冲液、盐类、渗透物质以及防腐剂，从而为抗核抗体靶抗原与磁性微球的耦合物提供了稳定的液态保存环境。

