



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103760334 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 201410042351. 9

CN 101294956 A, 2008. 10. 29,

(22) 申请日 2014. 01. 28

CN 101571546 A, 2009. 11. 04,

US 2006034847 A1, 2006. 02. 16,

(73) 专利权人 成都创宜生物科技有限公司

审查员 赵晓明

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路
88 号天府生命科技园 7 号研发楼 302
号

(72) 发明人 关祥乾 胡怀忠

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 王学强 魏晓波

(51) Int. Cl.

G01N 33/537(2006. 01)

G01N 33/558(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101830986 A, 2010. 09. 15,

CN 1864067 A, 2006. 11. 15,

CN 1886423 A, 2006. 12. 27,

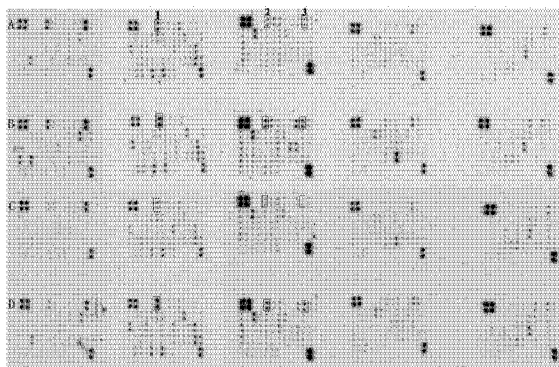
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

以 Acp30 作为标志物制备检测工具的应用
及检测工具

(57) 摘要

本发明公开将可以作为孕妇患有的子痫前期也即先兆子痫疾病的检测标志物应用于制备相应疾病的检测工具以及通过该应用方式获得的相应检测工具等;具体涉及将 Acp30 作为用于妊娠的子痫前期的生物标志物的应用及检测工具。采用将 Acp30 作为用于妊娠的子痫前期疾病的生物标志物的应用。本发明提供一种生物标志物的新的应用方式,该生物标志物在预测、预后、诊断妊娠的子痫前期疾病可以更加便利化,从而避免血液采集的繁琐步骤。



1. 以 Acrp30 作为检测、诊断子痫前期疾病的标志物制备检测工具的应用,所述检测工具为定性检测工具,所述定性检测工具为胶体金免疫层析试纸,所述胶体金免疫层析试纸设置有检测线和控制线,胶体金浓度设置为 0.5-2g/100ml,检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液,所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 0.5-3mg/ml;控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液,所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.2-1mg/ml。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述检测工具的检测对象为妊娠妇女的尿液。

3. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述检测工具为重度子痫前期检测工具。

4. 根据权利要求 3 所述的应用,其特征在于:所述重度子痫前期检测工具对于 Acrp30 的检测限浓度为 10-12ng/mL。

5. 根据权利要求 4 所述的应用,其特征在于:所述检测限浓度为 10ng/mL。

以 Acrp30 作为标志物制备检测工具的应用及检测工具

技术领域

[0001] 本发明涉及将可以作为孕妇患有的子痫前期也即先兆子痫疾病的检测标志物应用于制备相应疾病的检测工具以及通过该应用方式获得的相应检测工具等；具体涉及将 Acrp30 作为标志物制备子痫前期检测工具的应用及所获得的检测工具。

背景技术

[0002] 高血压是妊娠期间遇到的最常见的医疗问题，使 2-3% 的妊娠复杂化。妊娠期间的高血压疾病被分为 4 类：1、慢性高血压；2、先兆子痫；3、先兆子痫加慢性高血压以及 4、妊娠期或妊娠性高血压。慢性高血压被定义为在妊娠前或怀孕 20 周之前，血压超过 140/90mmHg。在妇女妊娠期间首次鉴定到高血压而且怀孕不足 20 周的时候，血压升高通常表示慢性高血压。相反，在怀孕 20 周后新发的血压读数升高则要求考虑并排除先兆子痫，也即子痫前期。子痫前期以高达所有妊娠的 5%、首次妊娠的 10% 以及有慢性高血压史的妇女的 20-25% 的比率发生。妊娠时的高血压疾病可能造成母体和胎儿的发病率，并且它们仍然是母体死亡率的主要来源。

[0003] 妊娠期高血压所指的是高血压出现在妊娠后半部分（怀孕 >20 周），没有任何其他子痫前期的特征，并且随后是产后血压正常化。在起初表现出明显的妊娠期高血压的妇女中，约三分之一发展出子痫前期综合症。正因为如此，应该密切观察这些患者这方面的进展。妊娠期高血压的病理生理学是未知的，但在没有子痫前期的特征的情况下，母体和胎儿的结果一般是正常的。但是妊娠期高血压可能是以后生命中高血压的先兆。

[0004] 子痫前期是妊娠中的多系统疾病，主要在于先前血压正常的妇女在怀孕 20 周后发展出的新发高血压（收缩压和舒张压分别 ≥ 140 和 90mmHg）以及蛋白尿（在 24 小时的尿液收集中蛋白排泄 $\geq 300\text{mg}$ ，或者浸量尺 $\geq 2+$ ）。子痫前期还可分为轻度子痫前期和重度子痫前期（收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 或舒张压 $\geq 110\text{mmHg}$ ，蛋白尿 $>5\text{g}/24$ 小时），并且在最严重的情况下可以发展成为子痫。

[0005] 尽管目前仍未清楚的了解先兆子痫确切的病理生理机制，但其主要是一种胎盘功能障碍疾病，导致伴随有血管痉挛的内皮功能障碍综合征。

[0006] 虽然缺乏针对子痫前期的预防和治疗方法，但是寻求可以预测该危及生命的妊娠疾病的发展或者有助于该疾病的检测的非侵入性生物标志物仍然是最重要的。

[0007] 现有技术中已有多多种可用于预测子痫前期该种疾病的生物标志物，例如在专利申请号为 CN201180019135.7、CN201180030104.1 的专利文件中公开了多种可用于诊断、预测、预后和 / 或监测该种疾病的生物标志物，同时还公开了将各种生物标志物制备成的可检测子痫前期疾病的检测工具，例如试剂盒。

[0008] 但是现有已经公开的子痫前期检测工具的检测对象大多为血液样品，多数生物或化学标志物均存在于妊娠妇女的血液中。通过检测血液样品中的生物或化学标志物的方式往往比较费时费力。

发明内容

[0009] 有鉴于此,本发明提供一种应用方式,具体为以 Acrp30 作为检测、诊断子痫前期疾病的标志物制备检测工具的应用;该应用方式提供一种生物标志物的新的应用方式,该生物标志物在预测、预后、诊断妊娠的子痫前期疾病可以更加便利化,从而避免血液采集的繁琐步骤。

[0010] 为解决以上技术问题,本发明的技术方案是采用以 Acrp30 作为检测、诊断子痫前期疾病的标志物制备检测工具的应用。

[0011] 优选的,所述检测工具的检测对象为妊娠妇女的尿液。

[0012] 优选的,所述检测工具为定性检测工具。

[0013] 优选的,所述定性检测工具为免疫层析试纸。

[0014] 优选的,所述免疫层析试纸为胶体金免疫层析试纸。

[0015] 优选的,所述胶体金免疫层析试纸设置有检测线和控制线,胶体金浓度设置为 0.5-2g/100ml,检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液,所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 0.5-3mg/ml;控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液,所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.2-1mg/ml。

[0016] 优选的,所述检测工具为重度子痫前期检测工具。

[0017] 优选的,所述重度子痫前期检测工具对于 Acrp30 的检测限浓度为 10-12ng/mL。

[0018] 优选的,所述检测限浓度为 10ng/mL。

[0019] 本发明还同时提供了前述任一应用方式制备得到的子痫前期检测工具。

[0020] 本发明与现有技术相比,其详细说明如下:

[0021] 本发明采用的核心技术方案为:以 Acrp30 作为检测、诊断子痫前期疾病的标志物制备检测工具的应用

[0022] Acrp30,又名 adiponectin、AdipoQ、OBG3、apm1 等;其是近年来发现的一种重要的脂肪细胞因子,由 244 个氨基酸组成,包括由 1-17 个氨基酸组成的信号肽、18-41 位氨基酸组成的 non-homologous 区、42-107 位氨基酸组成的胶原区和 108-244 位氨基酸组成的球状结构域(gAcrp30)。本发明人经过长期研究后发现该生物因子可存在于人尿液中,尤其是患有子痫前期的妊娠妇女和健康妊娠妇女的尿液中,该生物因子的含量差别较大。在患有子痫前期的妊娠妇女的尿液中,Acrp30 的含量可高达 23.94 ± 15.69 ng/ml,而健康妊娠妇女的尿液中,Acrp30 的含量通常为 1.06 ± 2.61 ng/ml。这使得 Acrp30 作为子痫前期疾病检测标志物成为可能。

[0023] 本发明人还研究了患有子痫前期的妊娠妇女和健康妊娠妇女的血液中 Acrp30 的含量差异;通过研究显示,患有子痫前期的妊娠妇女和健康妊娠妇女的血液中 Acrp30 的含量差异较小;因此,采用血液作为检测对象并不能得到很好的检测效果。

[0024] 通过本发明人的上述研究可知,Acrp30 在作为预测、预后、诊断妊娠的子痫前期疾病的应用中,可优选采用将该生物标志物应用为制备成定性检测子痫前期的工具,也即快速检测工具,该工具可实现患者便利地自行对该疾病进行预测,从而可更加有效地确保母体和胎儿的安全。

[0025] 另外,当将 Acrp30 作为生物标志物,并用于制备妊娠的子痫前期疾病的检测工

具,所述检测工具的检测对象为生物体的尿液时,由于检测对象为生物体的尿液,特别是妊娠妇女的尿液,因而可实现无创检测的方法;并且该检测工具可实现对该疾病的定性检测,无需大型的医疗检测设备,因此其检测一个样品通常仅需要 5-10 分钟,操作简单,孕妇可自行操作,与现有的临床检测方式相比,其检测速度大幅度提高。

[0026] 进一步的,本发明还在前述的定性检测工具上进一步研究,以达到更好的检测效果。现有定性检测工具中,最为常用的为免疫层析试纸,更优选可采用胶体金免疫层析试纸。当本发明应用方式所得的定性检测妊娠的子痫前期疾病的检测工具采用以下优选设置时:采用胶体金免疫层析试纸,其设置有检测线和控制线,胶体金浓度设置为 0.5-2g/100ml,检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液,所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 0.5-3mg/ml;控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液,所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.2-1mg/ml。该具体设置的应用方式所得的检测工具在检测效果上,灵敏度和特异性均可达到 80% 以上。

[0027] 本发明人在此基础上进一步研究了轻度子痫前期和重度子痫前期妊娠妇女患者的尿液中 Acrp30 含量差异。通过研究发现,虽然轻度子痫前期妊娠妇女患者中尿液中的 Acrp30 含量与重度子痫前期妊娠妇女患者中 Acrp30 的含量差别不是特别明显,但通过控制本申请应用方式中检测工具对于 Acrp30 的检测限浓度可以对重度子痫前期妊娠患者达到更好的检测效果,其灵敏度和特异性可以分别达到 90% 和 80% 以上。具体为控制检测工具对于 Acrp30 的检测限浓度为 10-12ng/mL,特别优选为 10ng/mL。

[0028] 本发明所述定性检测工具,其可以采用标志物 Acrp30 与反应底物反应后得到产物的颜色区别,或与底物结合后产物的颜色区别来定性区分子痫前期或健康妊娠妇女人群。

[0029] 本发明所述对于 Acrp30 的检测限浓度应理解为,本发明所述应用方法得到的检测工具在检测子痫前期疾病时,检测样品中 Acrp30 的浓度高于或等于该检测限浓度时,定性或定量检测结果为阳性,即患有子痫前期;当检测样品中 Acrp30 的浓度低于该检测限浓度时,定性或定量检测结果为阴性,即未患有子痫前期。

附图说明

[0030] 图 1 是健康对照组与子痫前期组中各两例妊娠妇女的尿液样本的细胞因子/趋化因子抗体芯片检测结果图;其中,B、D 为子痫前期组,A、C 为健康对照组。

具体实施方式

[0031] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0032] 以下实施例均为在华西第二医院采集的试验样品,

[0033] 实施例 1

[0034] 子痫前期组:124 例子痫前期妊娠妇女;

[0035] 健康对照组:135 例健康妊娠妇女;

[0036] 实验对象临床筛选标准:

- [0037] 子痫前期组—(i)收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$;
- [0038] (ii)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$;
- [0039] (iii)在 24 小时的尿液收集中蛋白排泄 $\geq 300\text{mg}$,或者浸量尺 $\geq 2+$ 。
- [0040] 健康对照组—(i)收缩压 $<140\text{mmHg}$;
- [0041] (ii)舒张压 $<90\text{mmHg}$;
- [0042] (iii)在 24 小时的尿液收集中蛋白排泄 $<300\text{mg}$,或者浸量尺 $<2+$ 。
- [0043] 实验对象年龄分布:124 例子痫前期组妊娠妇女平均年龄 28 岁(年龄范围 19-35 岁),健康对照组平均年龄 30 岁(年龄范围 18-43 岁)。
- [0044] 样本收集方法:取各实验组的尿液样本。
- [0045] A、实验方法:细胞因子/趋化因子抗体芯片定性检测
- [0046] 实验条件:
- [0047] 1) 将预先标记有 174 个细胞因子抗体的膜(RayBiotech,美国)放入检测盒中,然后加入 2ml 封闭液,室温封闭 6 小时;
- [0048] 2) 弃去封闭液,加入 1.2ml 待检样本 1 份,4℃过夜孵育;
- [0049] 3) 弃去样本,用 2ml 洗涤缓冲液清洗 5 次;
- [0050] 4) 加入 1ml 生物素偶联的检测抗体,室温孵育 2 小时;
- [0051] 5) 弃去抗体,用 2ml 洗涤缓冲液清洗 5 次;
- [0052] 6) 加入 2ml 辣根过氧化物酶(HRP)偶联的链霉素亲和素,室温孵育 2 小时;
- [0053] 7) 弃去液体,用 2ml 洗涤缓冲液清洗 5 次;
- [0054] 8) 在膜上加入化学发光试剂 500 μl ,避光作用 2 分钟,观察结果。
- [0055] 从子痫前期组、健康对照组中收集的待测样本均采用上述实验条件进行检测,所得结果如图 1 所示。
- [0056] 实验结果:图 1 中的标记 1 为 Acrp30 的表达信号,标记 2 为 Adipsin 的表达信号,标记 3 为 FLRG 的表达信号。
- [0057] 图 1 是健康对照组与子痫前期组中各两例妊娠妇女的尿液样本的细胞因子/趋化因子抗体芯片检测结果图;其中,B、D 为子痫前期组,A、C 为健康对照组。
- [0058] 从图 1 中可以看出,子痫前期组中的 Acrp30、Adipsin 以及 FLRG 的表达较强,而健康对照组中上述三者的表达较弱。
- [0059] B、实验方法:酶联免疫吸附法定量检测
- [0060] 实验条件:
- [0061] 实验材料:Acrp30ELISA 检测试剂盒(R&D 公司)
- [0062] 1. 试剂的配制
- [0063] 洗涤缓冲液(Wash Buffer)
- [0064] 底物溶液(Substrate Solution):使用前,将试剂盒中的显色剂 A 和显色剂 B 等量、避光混合 15 分钟,每个孔需要两种显色剂的混合物 200 μl 。
- [0065] Acrp30 标准品:用 1ml 去离子水将 Acrp30 标准品稀释。稀释后的标准品原液浓度为 250ng/ml。为确保标准品充分混匀,在进一步稀释前,将标准品放于摇床上轻轻晃动混匀至少 15 分钟以上。
- [0066] 分别将 250ng/ml 的标准品配置成浓度为 50ng/ml、25ng/ml、12.5ng/ml、6.25ng/

ml、3.13ng/ml、1.56ng/ml 的 Acrp30 检测标准品 ;RD5-7 校准稀释剂作为空白对照 (0ng/ml)

[0067] 2. 检测程序

[0068] 向每个微孔中加入 100 μ l Acrp30Conjugate ;标准品、对照物、样本的加入量为 100 μ l,并加入到对应的微孔中。将微孔用试剂盒提供的胶条盖好。将微孔板在室温条件下置于水平摇床上 500 $\pm$ 50 转 / 分钟培育 1.5 小时。洗板 ;每孔加底物溶液 (Substrate Solution) 200 μ l,室温条件下,避光、平放培育 30 分钟 ;每孔加 50 μ l 终止液 (Stop Solution)。孔中溶液的颜色将由蓝色变为黄色。如果孔中溶液颜色为绿色或颜色变化不一致,轻轻拍打平板,以确保溶液充分混匀 ;30 分钟内测 450nm 吸光值。

[0069] 3. 制作标准曲线,计算样本含量。

[0070] 4. 将计算所得的每个待测样本的含量统计并绘制成图表,并进行统计分析。

[0071] 实验结果 :Acrp30 在子痫前期组尿液样本中的浓度最高,平均可达到 23.94ng/mL ;Acrp30 在健康对照组尿液样本中的浓度较低,平均为 1.06 $\pm$ 2.61ng/mL。

[0072] 从实施例 1 的实验结果可知,发生子痫前期的妊娠妇女的尿液中含有大量的 Acrp30,而健康对照组的妊娠妇女的尿液中的 Acrp30 含量较少。

[0073] 并且从实施例 1 的实验结果可知,Acrp30 可以作为用于妊娠的子痫前期疾病的生物标志物的应用。并且优选的,可将 Acrp30 作为生物标志物,并用于制备妊娠的子痫前期疾病的检测工具,所述检测工具的检测对象为生物体的尿液,特别是妊娠妇女的尿液。

[0074] 以下是以妊娠妇女尿液中 Acrp30 为检测目标分子,并按照不同方式制备所得的定性或定量检测工具的对照例,各对照例的制备方法如下 :

[0075] 对照例 1——定量检测工具 1

[0076] 采用试剂盒,该试剂盒设置有①抗人 Acrp30 单克隆抗体的多孔板,多孔板每孔包被鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体 0.9 μ g $\sim$ 1 μ g,②生物素标记的鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体检测液,主要由生物素标记的鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体、牛血清白蛋白、甘油和磷酸盐缓冲液组成,生物素标记的鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体的浓度为 24mg/mL,牛血清白蛋白的浓度为 1.5g $\sim$ 3g/100mL,甘油的浓度为 50mL/100mL ③生物素标记的鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体结合的亲和素-辣根过氧化物酶,④显色底物 3',3',5,5'-四甲基联苯胺和 Acrp30 蛋白标准品。其对于妊娠妇女的尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 20ng/mL。

[0077] 材料来源如下 :

[0078] 1、鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体 :购自 R&D 公司 ;

[0079] 2、亲和素-辣根过氧化物酶 :上海雷浩信息科技有限公司 ;

[0080] 3、显色底物 3',3',5,5'-四甲基联苯胺和 Acrp30 蛋白标准品 :美国 R&D 公司。

[0081] 对照例 2——定量检测工具 2

[0082] 采用试剂盒,该试剂盒设置有 A、磁性微球悬液 :所述磁性微球为直径 0.5 μ m-2 μ m 的羟基化磁性微球与 N-羟基琥珀酸亚胺、碳二亚胺共同交联所得 ;悬液中磁性微球的浓度为 75-85 个 / μ L ;B、藻红蛋白标记的链霉亲和素和生物素标记的抗体检测液 :所述生物素为 N-羟基琥珀酸亚胺酯 ;所述抗体为鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体 ;生物素标记的抗体的浓度为 1.7-2mg/mL。C、Acrp30 蛋白标准品以及标准品稀释液。

[0083] 材料来源如下：

[0084] 1、Acrp30 蛋白标准品：购自 R&D 公司；

[0085] 2、鼠抗人 Acrp30 单克隆抗体：购自 R&D 公司；

[0086] 3、N- 羟基琥珀酸亚胺、N- 羟基琥珀酸亚胺酯、2- 吗啉乙磺酸：购自 Sigma 公司；

[0087] 4、藻红蛋白标记的链霉亲和素：购自 Molecular Probes 公司；

[0088] 5、碳二亚胺：购自 Pierce 公司；

[0089] 6、牛血清白蛋白(BSA)：Roche 公司。

[0090] 试剂盒对于妊娠妇女的尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 15ng/mL。

[0091] 对照例 3

[0092] 采用现有制备胶体金免疫层析试纸的通用方法制备本发明所述的子痫前期定性检测工具。

[0093] 所述检测工具设置有检测线和控制线，胶体金浓度设置为 0.5g/100ml，检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液，所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 0.5mg/ml；控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液，所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.2mg/ml。

[0094] 本对照例 3 中检测工具对于妊娠妇女尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 13ng/mL。

[0095] 对照例 4

[0096] 采用现有制备胶体金免疫层析试纸的通用方法制备本发明所述的子痫前期定性检测工具。

[0097] 所述检测工具设置有检测线和控制线，胶体金浓度设置为 2g/100ml，检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液，所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 3mg/ml；控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液，所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 1mg/ml。

[0098] 本对照例 4 中检测工具对于妊娠妇女尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 12ng/mL。

[0099] 对照例 5

[0100] 采用现有制备胶体金免疫层析试纸的通用方法制备本发明所述的子痫前期定性检测工具。

[0101] 所述检测工具设置有检测线和控制线，胶体金浓度设置为 1.0g/100ml，检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液，所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 1.0mg/ml；控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液，所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.5mg/ml。

[0102] 本对照例 5 中检测工具对于妊娠妇女尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 10ng/mL。

[0103] 对照例 6

[0104] 采用现有制备胶体金免疫层析试纸的通用方法制备本发明所述的子痫前期定性检测工具。

[0105] 所述检测工具设置有检测线和控制线，胶体金浓度设置为 1.5g/100ml，检测线设置有以鼠抗人 Acrp30 抗体为检测抗体的检测工作液，所述检测工作液中鼠抗人 Acrp30 抗体的浓度为 2.0mg/ml；控制线设置有以羊抗鼠多克隆抗体 IgG 为控制抗体的控制工作液，

所述控制工作液中羊抗鼠多克隆抗体 IgG 的浓度为 0.8mg/ml。

[0106] 本对照例 6 中检测工具对于妊娠妇女尿液中 Acrp30 的检测限浓度为 11ng/mL。

[0107] 上述对照例 3-6 中的材料来源如下：

[0108] 鼠抗人 Acrp30 抗体：RD 公司，美国

[0109] 羊抗鼠多克隆抗体 IgG：武汉博士德公司，中国

[0110] 实施例 2

[0111] 将不同方法获得的对照例 1-6 子痫前期定性检测工具分别用于检测实施例 1 中的妊娠妇女尿液的临床样本，包括有子痫前期组和健康对照组，其中子痫前期组中的 124 例根据收缩压和舒张压大小以及蛋白尿 24 小时量区分为重度子痫前期组 (sPE, 筛选标准：收缩压 ≥ 160 mmHg, 舒张压 ≥ 110 mmHg, 蛋白尿 >5 g/24 小时) 54 例和轻度子痫前期组 (mPE, 收缩压 ≥ 140 mmHg, 舒张压 ≥ 90 mmHg, 在 24 小时的尿液收集中蛋白排泄 ≥ 300 mg) 70 例。健康对照组为 135 例。

[0112] 样本收集：取妊娠妇女尿液样本。

[0113] 利用对照例 1-6 分别对所收集的 259 例样本进行检测，所得检测结果的阴性和阳性例数统计见表一：

[0114] 表一

[0115]

样本 对照例	sPE		mPE		健康对照组		灵敏性 (%)		特异性 (%)
	阳性	阴性	阳性	阴性	阴性	阳性	sPE	mPE	
1	46	8	56	14	112	23	85.2	80	81.5
2	47	7	55	15	110	25	87.0	78.6	82.9
3	47	7	57	13	113	22	87.0	81.4	83.7
4	49	5	60	10	110	25	90.7	85.7	81.5
5	51	3	61	9	113	22	94.4	87.1	83.7
6	50	4	60	10	115	20	92.6	85.7	85.2

[0116] 上表一中，对照例 1-2 本发明的子痫前期定量检测工具实施方式；对照例 3-6 为本发明的子痫前期定性检测工具实施方式，特别的，对照例 4-6 为针对于重度子痫前期的定性检测工具的实施方式。

[0117] 从实施例 2 的上表一数据可以得出，本发明应用方式可以获得直接对子痫前期进行定性检测的检测工具，并且优选的，通过本发明的进一步改进后，所获得的子痫前期定性检测工具可以明显提高其在检测子痫前期患者的灵敏度和特异性，均可达到 80% 以上；更特别的，当调整检测工具的检测限浓度后，所获得的检测工具在检测重度子痫前期疾病的灵敏度和特异性可进一步提高，分别达到 90% 和 85% 以上。

[0118] 以上仅是本发明的优选实施方式，应当指出的是，上述优选实施方式不应视为对

本发明的限制,本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明的精神和范围内,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

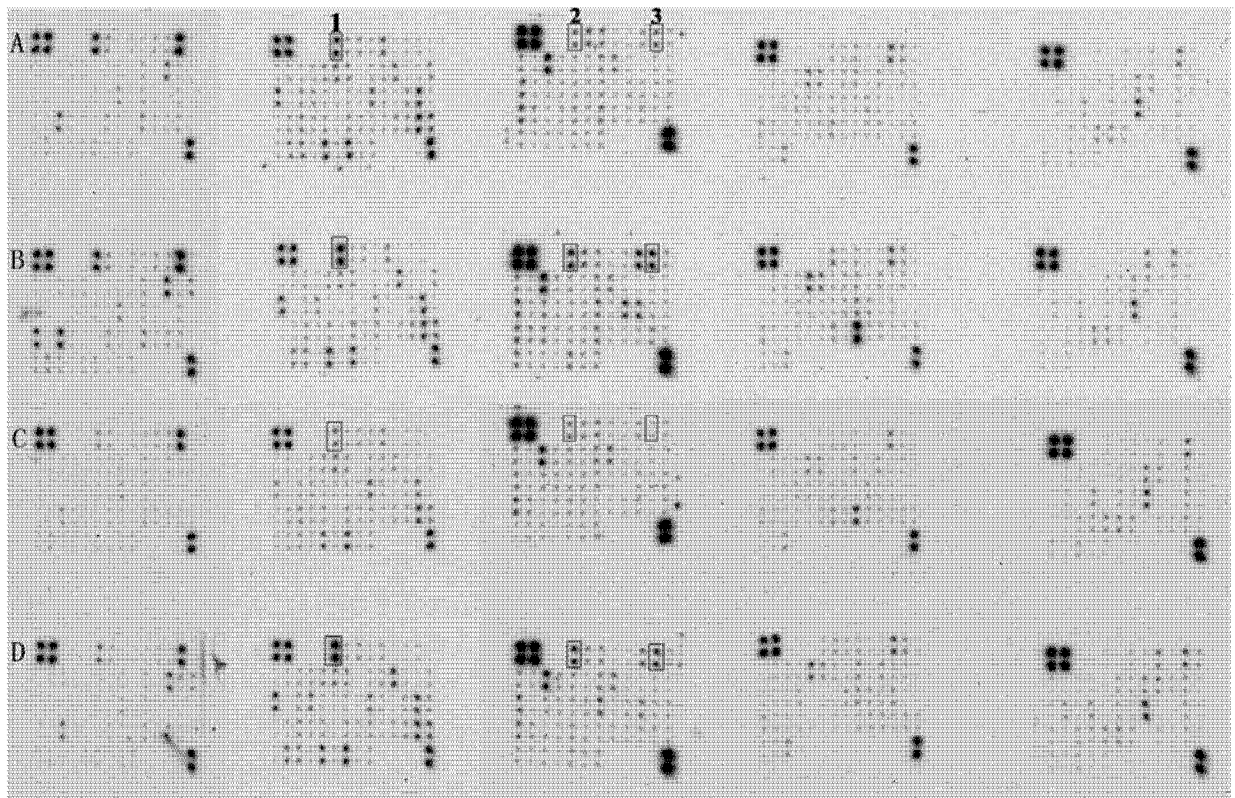


图 1

专利名称(译)	以Acrp30作为标志物制备检测工具的应用及检测工具		
公开(公告)号	CN103760334B	公开(公告)日	2015-09-30
申请号	CN201410042351.9	申请日	2014-01-28
[标]申请(专利权)人(译)	成都创宜生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	成都创宜生物科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	成都创宜生物科技有限公司		
[标]发明人	关祥乾 胡怀忠		
发明人	关祥乾 胡怀忠		
IPC分类号	G01N33/531 G01N33/558		
CPC分类号	G01N33/689 G01N2800/368		
代理人(译)	王学强 魏晓波		
审查员(译)	赵晓明		
其他公开文献	CN103760334A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开将可以作为孕妇患有的子痫前期也即先兆子痫疾病的检测标志物应用于制备相应疾病的检测工具以及通过该应用方式获得的相应检测工具等；具体涉及将Acrp30作为用于妊娠的子痫前期的生物标志物的应用及检测工具。采用将Acrp30作为用于妊娠的子痫前期疾病的生物标志物的应用。本发明提供一种生物标志物的新的应用方式，该生物标志物在预测、预后、诊断妊娠的子痫前期疾病可以更加便利化，从而避免血液采集的繁琐步骤。

