



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107260128 A

(43)申请公布日 2017. 10. 20

(21)申请号 201710442680.6

(22)申请日 2017.06.13

(71)申请人 中生方政生物技术股份有限公司
地址 225300 江苏省泰州市医药高新区扁鹊路1号

(72)发明人 曹明

(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 赵青朵

(51) Int. Cl.
A61B 5/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用

(57)摘要

本发明涉及检测试剂盒领域,公开了一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用。本发明所述试剂盒包括一个或多个由固相溶剂、赋形物和气味香精组成的固体气味块;所述固相溶剂为常温下为固体,加热后为液体的能够溶解香精的溶剂。本发明试剂盒采用固体材料作为气味载体并适配特定香精成分,避免了类似Sniffin's Sticks和五味试嗅液方法的液体试剂,可以减少液体的遗撒、容器破损、污染环境和挥发的风险,同时保证固体气味块具备较佳的嗅觉测试效果,相比同类的B-SIT方法具有更优秀的性能指标,特别适合中国人群,可应用于帕金森病的辅助诊断中以及相关检测产品的制备中。

1. 一种嗅觉障碍检测试剂盒,其特征在于,包括一个或多个由固相溶剂、赋形物和气味香精组成的固体气味块;所述固相溶剂为常温下为固体,加热后为液体的能够溶解香精的溶剂。

2. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述固相溶剂为脂溶性溶剂。

3. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述脂溶性溶剂选自棕榈酸、硬脂酸、石蜡、蜂蜡、微晶蜡、油墨中的一种或两种以上。

4. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述赋形物选自棉片、滤纸、吸油棉中的一种或两种以上。

5. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述固相溶剂和气味香精的质量比为10:1-1000:1。

6. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述赋形物被固相溶剂和气味香精的混合物包裹。

7. 根据权利要求1所述试剂盒,其特征在于,所述气味香精选自乙酸叶醇酯、苹果酯、大茴香醛、玫瑰醇、丁酸乙酯、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯、乙酸异龙脑酯、麝香T、大蒜油中的一种或两种以上。

8. 根据权利要求1-7任意一项所述试剂盒,其特征在于,还包括帕金森病/阿尔茨海默病嗅觉障碍辅助诊断卡和/或气味选择卡。

9. 权利要求1-8任意一项所述试剂盒在制备辅助诊断帕金森病/阿尔茨海默病检测产品中的应用。

10. 权利要求1所述试剂盒的制备方法,其特征在于,包括:

将固相溶剂加热融化后,加入气味香精混匀,接着将赋形物浸入至固相溶剂和气味香精的混合物中浸泡,然后取出赋形物晾干固化,获得所述试剂盒。

一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及检测试剂盒领域,具体涉及一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's disease,PD)及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是老年人常见的慢性进展性神经系统疾病。帕金森病的其临床特点为以运动症状(静止性震颤、运动迟缓、肌僵直)为主,在运动症状出现前、后伴有大量的非运动症状(嗅觉减退、便秘、抑郁、睡眠障碍)和后期的并发症(如平衡障碍、跌倒、冻结现象、吞咽困难、语言障碍等)。阿尔茨海默病(俗称:老年痴呆)主要以认知功能障碍、记忆力损害为主要表现,在该疾病早期阶段,即轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)阶段也可出现与认知功能减退相关的嗅觉障碍的临床表现。

[0003] 随着人口老龄化的加速,PD与AD已成为我国目前乃至今后数十年所面临的重大健康、经济和社会问题。调查显示60岁以上人口中PD的患病率约为1.7~2%,AD的患病率约为3~7%,由于中国人口基数大,目前全世界接近50%的PD及AD患者在中国。仅以帕金森病为例:研究推测在2030年中国将有500万以上的PD患者,约占全世界总患者数的57%。由于PD的病程长,病变呈进行性发展,没有有效的遏制疾病进展的方法,而且致残率高、中晚期病人多,治疗效果差,治疗费用昂贵,给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。

[0004] 众多研究发现,帕金森病发病前4年即可出现显著的嗅觉减退,并且存在嗅觉减退的正常老年人在4年内患帕金森病风险增加约5倍,其中有10%的存在嗅觉减退的老年人群可在2年内发展为帕金森病患者。因此,嗅觉减退被认为是帕金森病临床前期的重要症状。国际运动障碍病协会(Movement Disorders Society;MDS)从2015年开始将嗅觉减退列入帕金森病诊断标准中,并且也在帕金森病前驱期研究标准中明确指出嗅觉减退对于帕金森病的预警价值,所以嗅觉检查不仅对帕金森病患者的准确诊断很重要,同时可以有助于在健康老年人中筛查早期帕金森病的高危人群。

[0005] 老年轻度认知障碍(MCI)是一种临床表现,是介于正常衰老和阿尔茨海默病(AD)之间的一种中间过渡状态,是AD的早期阶段。MCI患者以每年10%~15%的速度发展为AD,是正常老人发生AD概率的10倍。迄今为止,由于对AD尚无有效的治疗手段,因而对MCI这一特殊阶段的研究有助于辨别痴呆的高危人群,为老年期痴呆寻找最佳的干预时间。近年来,日益增多的证据表明,嗅觉障碍与AD密切相关,而且可能是最早出现的症状之一。嗅觉中枢位于颞叶、杏仁核及梨状区皮质(包括海马旁回前部、钩及其附近的皮质),这正是AD早期病理改变所在区域。有学者提出,嗅觉障碍是早期诊断MCI及AD的指标之一。国内外普遍研究认为嗅觉障碍不仅在AD的早期即已存在,而且随着病程进展逐渐加重,嗅觉障碍的程度与痴呆严重度成正比,而且部分研究认为嗅觉通路有可能成为有效控制和治疗AD/MCI的给药通路。所以嗅觉检查对于阿尔茨海默病早期即MCI阶段具有重要的诊断和筛查价值。

[0006] 帕金森病和阿尔茨海默病的嗅觉检测方法比较有限,国外的方法主要有UPSIT法和Sniffin' Sticks嗅棒法。前者主要采用气味纳米涂层,通过铅笔划擦涂层释放气味,可以

用于嗅觉识别能力的测试。该方法基本做到操作简便易行,患者可以进行自我评估,因此被世界各国广泛应用于帕金森病和阿尔茨海默病的临床和社区人群的嗅觉检查。UPSIT共有40种气味,其简化版本B-SIT则有12种气味。但是UPSIT这种方法尚缺乏中国人群中的研究报告,宣武医院曹明团队曾使用该方法进行中国人群帕金森病患者的嗅觉测试,其中部分气味并不为中国老年人群所熟悉,如:比萨味,巧克力味等,并且该方法的敏感性指标也不够理想。Sniffin' Sticks嗅棒法包含嗅觉识别阈、嗅觉察觉阈和嗅觉辨别阈三种测试,可以较完整的对嗅觉功能进行评估,在中国少数的嗅觉测试研究中,该方法曾被用于帕金森病患者的嗅觉筛查,研究结果显示此种方法能够较有效的作为帕金森病患者嗅觉障碍的检查工具。但是,该方法的测试工具体积较大,测试采用液体试剂形式,不利于携带和储存。并且,测试过程必须有专业人员指导受试者使用,不能进行受试者自我评估,因此不利于广泛的筛查工作。

[0007] 我国中国科学院半导体研究所研制的“五味试嗅液”法,曾经通过临床研究证实该方法可以用于帕金森病和阿尔茨海默病患者的嗅觉检查,但是该方法存在一些不足,例如:嗅觉测试液采用玻璃瓶装,容易破损、不易携带;气味有一定的挥发性,存放不便;测试所选气味仅5种,并且选择之初均没有通过人群熟悉度调查;正常值范围的确定仅针对18-25岁青年人群的研究数据确定,没有对正常老年人嗅觉功能进行设定等问题。因此,国内尚缺乏气味能够被中国人群熟悉,操作简便,存放方便,容易携带的针对帕金森病和阿尔茨海默病患者的一种嗅觉检测工具。

发明内容

[0008] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种用于辅助诊断帕金森病和阿尔茨海默病的嗅觉障碍检测试剂盒,使得所述试剂盒操作简便、容易携带,不易挥发变质,并且具备较佳的嗅觉测试效果,例如气味的释放效果、检测敏感性、检测特异性、保存期限等。

[0009] 为了实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0010] 一种嗅觉障碍检测试剂盒,包括一个或多个由固相溶剂、赋形物和气味香精组成的固体气味块;所述固相溶剂为常温下为固体,加热后为液体的能够溶解香精的溶剂。其中,所述固相溶剂优选为常温为固体,80℃加热变为液体;而非固相溶剂指常温为液体,或者加热(如80℃)后仍为固体的溶剂均不符合本发明的要求,无法达到本发明的预期目的。

[0011] 针对目前用于辅助诊断帕金森病和阿尔茨海默病的嗅觉障碍检测产品均为液体形式产品,本发明采用固体形式,由固相溶剂、赋形物和气味香精组成的固体气味块作为检测试剂盒中关键组分-气味释放物,使得所述试剂盒操作简便、容易携带,不易挥发变质,并在一定程度上提高了嗅觉测试效果。

[0012] 作为优选,本发明所述固相溶剂为脂溶性溶剂,其常温为固体,80℃加热变为液体,在该类溶剂下,试剂盒中的固体气味块能够达到较佳的气味释放效果和保存效果。在本发明具体实施方式中,所述脂溶性溶剂选自棕榈酸、硬脂酸、蜂蜡、微晶蜡、石蜡、油墨中的一种或两种以上。

[0013] 赋形物除了用于对固相溶剂的力学支撑外,对于气味的释放效果也具备影响,在本发明具体实施方式中,所述赋形物选自棉片(如聚丙烯棉片、聚苯乙烯棉片或聚氨酯棉片)、滤纸、吸油棉中的一种或两种以上。

[0014] 作为优选,所述固相溶剂和气味香精的质量比为10:1-1000:1。

[0015] 为了能够将赋形物的支撑作用以及与固相溶剂配合释放气味效果达到最佳,在本发明具体实施过程中,所述赋形物被固相溶剂和气味香精的混合物包裹,形成固体气味块。

[0016] 现有相关的检测产品对于气味的选择缺乏合理性,致使不能够全面准确反映受试者嗅觉功能,特别是老年人的嗅觉功能,本发明通过气味人群调查,挑选出12种人群熟悉度高、便于分辨的气味,香蕉味,苹果味,大料(八角茴香),玫瑰味,菠萝味,柠檬味,牛奶味,薄荷味,树脂(松香)味,樟脑味,木头味,大蒜味;为了在实际检测过程中能够将这些气味释放效果发挥至最佳,本发明针对这些气味选择了与固体气味块更匹配的香精物质,选自乙酸叶醇酯、苹果酯、大茴香醛、玫瑰醇、丁酸乙酯、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯、乙酸异龙脑酯、麝香T、大蒜油中的一种或两种以上。通常为了更加准确的检测,12种气味通常全部采用。

[0017] 上述12种气味香精中,固相溶剂与香精的质量比可以是任何适宜的比例,而在本发明具体实施中,固相溶剂与乙酸异龙脑酯质量比可以是10:1,固相溶剂与乙酸叶醇酯、苹果酯、玫瑰醇、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯的质量比均可以是100:1,固相溶剂与大茴香醛、丁酸乙酯、麝香T、大蒜油的质量比均可以是1000:1。

[0018] 除了关键的固体气味块,本发明所述试剂盒还包括帕金森病/阿尔茨海默病嗅觉障碍辅助诊断卡和/或气味选择卡;其中,帕金森病/阿尔茨海默病嗅觉障碍辅助诊断卡也称为个人信息卡,可包含受试者姓名,性别,年龄,病史(主要有无鼻部疾病,过敏史,近2周内感冒病史,有无服用影响嗅觉的药物,有无鼻部外伤手术史等),吸烟史,现有产品以及本发明产品诊断结果等,具体形式可参考表1,表1只是作为举例说明,并不会将本发明试剂盒仅限于此种形式;

[0019] 表1帕金森病/阿尔茨海默病嗅觉障碍辅助诊断卡

[0020]

个人信息卡				
姓名	性别	年龄	分组: PD control	H&Y 评分
吸烟史 有 无	烟龄 年	每日吸烟 只/天	MMSE 评分	

[0021]

是否有嗅觉减退 有 无 (患者自己主诉)				
鼻部疾病史(若有请勾选) 无	鼻炎 有	鼻部手术、外 伤 有	帕金森病 有	阿尔茨海默 病 有
近两周感冒病史 有 无				
帕金森病/阿尔茨海默病嗅 觉障碍辅助诊断卡	分数			

[0022] 所述气味选择卡为针对所选择的气味制定的包含正确选项和非正确选项的选项卡,具体形式可参考表2,表2只是作为举例说明,并不会将本发明试剂盒仅限于此种形式;

[0023] 表2气味选择卡

[0024]

1 号气味块问起来最像: a) 大蒜 b) 烟 c) 香蕉 (正确选项) d) 巧克力	5 号气味块问起来最像: a) 菠萝 (正确选项) b) 酱油 c) 茉莉 d) 烟	9 号气味块问起来最像: a) 玫瑰 b) 花生 c) 树脂/松香 (正确选项) d) 草
2 号气味块问起来最像: a) 洋葱 b) 茉莉 c) 苹果 (正确选项) d) 木头	6 号气味块问起来最像: a) 烟 b) 柠檬 (正确选项) c) 桃子 d) 树脂 (松香)	10 号气味块问起来最像: a) 薄荷 b) 木头 c) 樟脑 (正确选项) d) 酱油
3 号气味块问起来最像: a) 大料/八角茴香 (正确选项) b) 咖啡 c) 水果 d) 草	7 号气味块问起来最像: a) 草莓 b) 大料/八角茴香 c) 烟 d) 牛奶/酸奶 (正确选项)	11 号气味块问起来最像: a) 木头 (正确选项) b) 香蕉 c) 洋葱 d) 鱼

[0025]

4 号气味块问起来最像: a) 酱油 b) 玫瑰 (正确选项) c) 花生 d) 大蒜	8 号气味块问起来最像: a) 茉莉 b) 橡胶轮胎 c) 薄荷 (正确选项) d) 洋葱	12 号气味块问起来最像: a) 肥皂 b) 大蒜 (正确选项) c) 机油 d) 苹果
---	---	--

[0026] 按照上述本发明提供的试剂盒,嗅觉障碍检测的流程一般为:(1)首先受试者填写个人信息卡;(2)依次或随机选择其中一个固体气味块,放在受试者鼻前3-5cm处,进行测试,不限制受试者嗅闻的时间;(3)受试者结束嗅闻后,查找气味选项卡中对应固体气味块标号的题干,从4个备选答案中进行选择(每个题干受试者必须给出答案);(4)完成选择后,弃置固体气味块,间隔15秒后(可以理解为待上一个气味在鼻部作用消失),进行下一个嗅觉测试块的测试;(5)检查结果。要求所有气味必须全部完成,所有问题必须做出选择,计算总分作为测试结果,满分12分。

[0027] 评分标准为每题答对得1分,答错得0分,总分12分。诊断标准为得分高于8分则诊

断为嗅觉正常,得分低于8分诊断为嗅觉障碍,可以作为帕金森病确诊的支持标准之一,同时也可以作为阿尔兹海默病风险预测的辅助依据,并且几年内进展为帕金森病或阿尔兹海默病的风险高于嗅觉正常的测试者。

[0028] 经过对比试验验证,不同固相溶剂和赋形物均能够影响气味的释放效果和保存效果,在本发明所限定的脂类溶剂范围下,气味的释放效果最佳,其中以聚丙烯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、吸油棉+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、聚苯乙烯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、聚氨酯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡效果较佳,同时考虑到赋形物本身的支撑作用,以石蜡+棉片组合为最佳。

[0029] 此外,为了验证本发明所述试剂盒是否具有较高的敏感性和特异性,以及PPV(阳性预测值)和NPV(阴性预测值)等性能指标,分别采用本发明所述试剂盒和美国B-SIT方法对帕金森病患者组和健康对照组进行嗅觉测试,结果显示本发明所述试剂盒的敏感性和特异性可以分别达到75.0%和86.7%,阳性预测值PPV和阴性预测值NPV可以分别达到86.7%和75.0%。与美国B-SIT产品比较,本发明所述试剂盒对帕金森病诊断可以达到相同效果,但特异性、阳性预测值及阴性预测值更优。同时,也说明本发明试剂盒对于嗅觉障碍的检测具有更好的效果,对于同属于神经退行性疾病并且也具备嗅觉减退病理性改变的阿尔兹海默病,其同样适用并具有预期较好的效果。

[0030] 基于上述本发明产品优异的技术效果,本发明提出了所述试剂盒在制备辅助诊断帕金森病和阿尔兹海默病检测产品中的应用。

[0031] 同时,本发明还对应提供了所述试剂盒的制备方法,包括:

[0032] 将固相溶剂加热融化后,加入气味香精混匀,接着将赋形物浸入至固相溶剂和气味香精的混合物中浸泡,然后取出赋形物晾干固化,获得所述试剂盒。其中,赋形物的规格大小根据需求可具体调整,固相溶剂和气味香精的质量比为10:1-1000:1。

[0033] 更为具体地,固相溶剂称取10g,放入50mL离心管中,80℃水浴锅中孵育直至完全融化,加入0.01-1g气味香精,轻微摇晃离心管,使得气味香精均匀溶解;

[0034] 将赋形物分别裁切成20*10mm规格的片状,加入离心管中,浸泡5min后用镊子取出,置于托盘上晾干。

[0035] 制备完成后,固体气味块可进行包装和编号,便于保存和对应于气味选项卡,例如外包装可包含PVC塑料底板和易撕密封薄膜,外观设计为长方形,设有一个凹陷的气味槽,每个槽内可放置一个固体气味块,每个气味槽表面可通过易撕密封薄膜封闭,上下两端预留一定的区域,方便使用过程中撕开密封薄膜暴露气味槽。

[0036] 由以上技术方案可知,本发明试剂盒采用固体材料作为气味载体并适配特定香精成分,避免了类似Sniffin's Sticks和五味试嗅液方法的液体试剂,可以减少液体的遗撒、容器破损、污染环境和挥发的风险,同时保证固体气味块具备较佳的嗅觉测试效果,相比同类的B-SIT方法具有更优秀的性能指标,特别适合中国人群,可应用于帕金森病和阿尔兹海默病的辅助诊断中以及相关检测产品的制备中。

具体实施方式

[0037] 本发明公开了一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人

员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明所述试剂盒产品及其制备方法和应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的分离纯化方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0038] 以下就本发明所提供的一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用做进一步说明。

[0039] 实施例1:本发明试剂盒固体气味块的制备

[0040] 固相溶剂称取10g,放入50mL离心管中,80℃水浴锅中孵育直至完全融化,加入0.1g气味香精,轻微摇晃离心管,使得气味香精均匀溶解;

[0041] 将聚丙烯棉片分别裁切成20*10mm规格的片状,加入离心管中,浸泡5min后用镊子取出,置于托盘上晾干。

[0042] 其中,固相溶剂为棕榈酸、硬脂酸、石蜡、蜂蜡、微晶蜡或油墨;所述气味香精为乙酸叶醇酯、苹果酯、大茴香醛、玫瑰醇、丁酸乙酯、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯、乙酸异龙脑酯、麝香T或大蒜油。

[0043] 实施例2:本发明试剂盒固体气味块的制备

[0044] 固相溶剂称取10g,放入50mL离心管中,80℃水浴锅中孵育直至完全融化,加入1g气味香精,轻微摇晃离心管,使得气味香精均匀溶解;

[0045] 将滤纸分别裁切成20*10mm规格的片状,加入离心管中,浸泡5min后用镊子取出,置于托盘上晾干。

[0046] 其中,固相溶剂为棕榈酸、硬脂酸、石蜡、蜂蜡、微晶蜡或油墨;所述气味香精为乙酸叶醇酯、苹果酯、大茴香醛、玫瑰醇、丁酸乙酯、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯、乙酸异龙脑酯、麝香T或大蒜油。

[0047] 实施例3:本发明试剂盒固体气味块的制备

[0048] 固相溶剂称取10g,放入50mL离心管中,80℃水浴锅中孵育直至完全融化,加入0.01g气味香精,轻微摇晃离心管,使得气味香精均匀溶解;

[0049] 将吸油棉分别裁切成20*10mm规格的片状,加入离心管中,浸泡5min后用镊子取出,置于托盘上晾干。

[0050] 其中,固相溶剂为棕榈酸、硬脂酸、石蜡、蜂蜡、微晶蜡或油墨;所述气味香精为乙酸叶醇酯、苹果酯、大茴香醛、玫瑰醇、丁酸乙酯、柠檬醛、2,3-丁二酮、薄荷醇、桂酸乙酯、乙酸异龙脑酯、麝香T或大蒜油。

[0051] 实施例4:本发明所述试剂盒

[0052] (1) 实施例1中以石蜡为固相溶剂制备的12种固体气味块、个人信息卡和气味选项卡;

[0053] (2) 实施例2中以棕榈酸为固相溶剂制备的12种固体气味块、个人信息卡和气味选项卡;

[0054] (3) 实施例3中以硬脂酸为固相溶剂制备的12种固体气味块、个人信息卡和气味选项卡;

[0055] (4) 实施例1中以蜂蜡为固相溶剂制备的12种固体气味块、个人信息卡和气味选项卡;

[0056] (5) 实施例1中以微晶蜡为固相溶剂制备的12种固体气味块、个人信息卡和气味选项卡;

[0057] 实施例5:气味释放效果研究

[0058] 1、固相脂溶性溶剂:豆蔻酸、硬脂酸、石蜡、蜂蜡、微晶蜡、棕榈酸、单硬脂酸甘油酯;

[0059] 2、固体气味块制备方法:参照实施例1制备方法,气味香精均选择乙酸叶醇酯;

[0060] 3、气相色谱质谱仪检测:

[0061] 取固体气味块作为样品加入顶空瓶中,气相色谱质谱仪检测。

[0062] 顶空进样器条件:加热平衡温度50℃,平衡时间4min,进样针温度50℃,进样体积0.5mL。

[0063] 气相色谱条件:进样口温度250℃。升温程序:50℃保持1min,10℃/min的速率升至200℃,保持5min。

[0064] 质谱条件:电子轰击(EI)离子源,离子源温度230℃,离子化能量70eV。全扫描(Scan)模式扫描,扫描范围35amu~200amu。

[0065] 4、研究方法:

[0066] 使用GC-MS对各固体气味块进行分析,通过乙酸叶醇酯出峰的峰面积来表征不同组合释放气味的能力,由于嗅觉测试产品需要通过释放气味使受试者嗅闻并判断气味种类,因此峰面积越高,释放气味能力越强,可以认为嗅觉测试产品越优秀,结果见表3。

[0067] 表3不同固体气味块乙酸叶醇酯出峰的峰面积

[0068]

	豆蔻酸	棕榈酸	58°石蜡	硬脂酸	单硬脂酸甘油酯	蜂蜡	微晶蜡
聚丙烯棉片	1.14E+09	2.00E+09	3.21E+09	2.98E+09	1.16E+09	1.88E+09	2.74E+09
滤纸	3.44E+08	1.26E+09	1.57E+09	1.84E+09	1.22E+09	6.13E+08	1.76E+09
吸油棉	9.97E+08	2.01E+09	2.75E+09	3.21E+09	1.37E+09	9.58E+08	2.49E+09
聚苯乙烯棉片	1.03E+09	1.79E+09	2.80E+09	2.99E+09	1.20E+09	1.93E+09	2.85E+09
聚氨酯棉片	1.28E+09	2.59E+09	3.06E+09	3.10E+09	1.82E+09	1.90E+09	3.15E+09

[0069] 上表结果显示聚丙烯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、吸油棉+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、聚苯乙烯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡、聚氨酯棉片+棕榈酸/石蜡/硬脂酸/微晶蜡/蜂蜡组合具有较佳的峰面积,都可以作为固相溶剂+赋形物的备选,上述组合均具有较佳的气味释放效果。

[0070] 石蜡的熔点较低,而硬脂酸的熔点接近80℃(12种香精中2,3-丁二酮的沸点仅88℃),在生产过程中摇晃溶解香精时容易在管壁凝固,对生产有一定影响;另外吸油棉和棉片都是由多层纤维材质构成,但是吸油棉相比棉片构造更为松散,在生产和使用过程中存在散落的风险。此外,根据采用其他香精的试验结果数据,在上述组合形势下,各其他香精的峰面积均在1.80E+09以上,而处于石蜡+棉片(包含表3中三种棉片)组合下,绝大多数香精都能够达到最佳的释放效果,从生产和使用角度考虑,棉片+石蜡组合是更优秀的产品组合。

[0071] 实施例6:本发明试剂盒检测方法和B-SIT方法敏感性和特异性的对比

[0072] 1、目的:验证该嗅觉检测方法是否具有较高的敏感性和特异性,以及PPV和NPV。

[0073] 2、研究对象:选取50例帕金森病患者和50例健康对照组人群。

[0074] (1) PD组:帕金森病患者来自宣武医院和瑞安医院门诊及病房,按2015年MDS诊断

标准诊断为帕金森病,年龄50岁以上(依据2015年国际运动障碍病协会MDS制定的PD临床前驱期标准,风险预测值的计算是从50岁开始。),性别比例1:1。

[0075] 排除标准:MMSE低于24分,有嗅觉疾病(鼻炎等)或鼻部外伤手术史,有近两周感冒病史。

[0076] (2) Control组:健康对照组来自帕金森病患者配偶及北京老年社区队列人群,按年龄性别1:1匹配入组。

[0077] 排除标准:MMSE低于24分,有嗅觉疾病(鼻炎等)或鼻部外伤手术史,有近两周感冒病史,有明确诊断的神经系统疾病史(PD、AD等)。

[0078] 3、研究方法:所有受试者均接受两周嗅觉测试方法的嗅觉测试,每种嗅觉测试方法中间间隔15分钟。

[0079] 4、嗅觉测试方法为:基于本发明试剂盒(实施例4)的方法和美国B-SIT方法。美国B-SIT方法参照测试卡正面说明书执行。本发明测试方法如下:

[0080] (1) 首先受试者填写个人信息卡;(2) 依次或随机选择其中一个固体气味块,放在受试者鼻前3-5cm处,进行测试,不限制受试者嗅闻的时间;(3) 受试者结束嗅闻后,查找气味选项卡中对应固体气味块标号的题干,从4个备选答案中进行选择(每个题干受试者必须给出答案);(4) 完成选择后,弃置固体气味块,间隔15秒后(可以理解为待上一个气味在鼻部作用消失),进行下一个嗅觉测试块的测试;(5) 检查结果。要求所有气味必须全部完成,所有问题必须做出选择,计算总分作为测试结果,满分12分。

[0081] 5、统计分析:采用SPSS 19.0完成。

[0082] 6、结果见表4。

[0083] 表4

[0084]

	PD 嗅觉障碍率	Control 嗅觉障碍率	敏感性	特异性	PPV	NPV	P (PD vs Control)
实施例4聚丙烯棉片+石蜡组合	75.0% (39/52)	13.3% (6/45)	75.0%	86.7%	86.7%	75.0%	0.0001
B-SIT	58.5% (31/53)	13.3% (6/45)	58.5%	86.7%	83.8%	63.9%	0.0001

[0085] 上表结果显示本,发明所述试剂盒的敏感性和特异性可以分别达到75.0%和86.7%,阳性预测值PPV和阴性预测值NPV可以分别达到86.7%和75.0%。与美国B-SIT产品比较,本发明所述试剂盒对帕金森病诊断可以达到相同效果,但特异性、阳性预测值及阴性预测值更优。

[0086] 由于帕金森病和阿尔茨海默病均为神经退行性疾病,在发病过程中嗅觉系统均有病理性改变,因此帕金森病和阿尔茨海默病具有相似的嗅觉障碍表现,本实施例可扩展至阿尔茨海默病。

[0087] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,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。

专利名称(译)	一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用		
公开(公告)号	CN107260128A	公开(公告)日	2017-10-20
申请号	CN2017110442680.6	申请日	2017-06-13
[标]发明人	曹明		
发明人	曹明		
IPC分类号	A61B5/00		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及检测试剂盒领域，公开了一种嗅觉障碍检测试剂盒及其应用。本发明所述试剂盒包括一个或多个由固相溶剂、赋形物和气味香精组成的固体气味块；所述固相溶剂为常温下为固体，加热后为液体的能够溶解香精的溶剂。本发明试剂盒采用固体材料作为气味载体并适配特定香精成分，避免了类似Sniffin's Sticks和五味试嗅液方法的液体试剂，可以减少液体的遗撒、容器破损、污染环境和挥发的风险，同时保证固体气味块具备较佳的嗅觉测试效果，相比同类的B-SIT方法具有更优秀的性能指标，特别适合中国人群，可应用于帕金森病的辅助诊断中以及相关检测产品的制备中。

个人信息卡				
姓名	性别	年龄	分组: PD control	H&Y 评分
吸烟史 有 无	烟龄 年	每日吸烟 只/天	MMSE 评分	