



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325862 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201780083884.3

M·Y·马丁诺夫

(22)申请日 2017.12.20

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司

(30)优先权数据

公司 31266

2017122628 2017.07.18 RU

代理人 崔佳佳 徐迅

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.07.17

G01N 33/68(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

G01N 33/541(2006.01)

PCT/RU2017/000956 2017.12.20

G01N 33/532(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

G01N 33/544(2006.01)

W02019/017811 RU 2019.01.24

(71)申请人 DRD有限公司

地址 俄罗斯乌兰乌德

(72)发明人 S·A·达比诺娃

G·A·伊兹基诺瓦

A·A·斯科罗梅茨 E·I·古谢夫

权利要求书1页 说明书7页

序列表10页 附图1页

(54)发明名称

用于检测缺血性发生的慢性脑病理学的诊断试剂盒

(57)摘要

本发明涉及诊断,更具体地,涉及一组用于鉴定缺血源脑损伤的试剂,快速方法和装置。本发明的特征在于使用形成为NMDA神经受体亚单位的两个片段的产物的免疫活性杂合肽。描述了一种装置,其能够快速且方便地测试存在于患者血液中并识别杂合肽的自身抗体。自身抗体检测方法基于侧流免疫层析法。本发明可用于预防性医学检查(筛查缺血性起源的慢性脑损伤);来自门诊诊所的内科医生或神经科医生在院前阶段鉴定失代偿性慢性脑缺血;以神经外科和运动医学为目的,用于诊断创伤性脑损伤患者的迟发性脑缺血。

1. 一种用于帮助诊断哺乳动物中慢性缺血相关脑病理的试剂盒,包括:
 - a) 在序列SEQ ID NO:1的整个长度上具有至少90%同一性的杂合肽,其中杂合肽固定在固体载体上;
 - b) 用于确定哺乳动物生物液体中所述杂合肽的自身抗体的存在的试剂,其中所述试剂对哺乳动物免疫球蛋白具有特异性结合亲和力。
2. 如权利要求1所述的试剂盒,其中所述生物液体是血液、血浆、血清、脑脊髓液、唾液、呼吸蒸气或汗液。
3. 如权利要求2所述的试剂盒,其中用于确定自身抗体存在的试剂是与可视化试剂结合的结合剂,其中所述结合剂特异性结合哺乳动物抗体分子的恒定区。
4. 如权利要求3所述的试剂盒,其中所述可视化试剂是金纳米颗粒、有机染料、磁性纳米颗粒、碳纳米管或荧光纳米晶体。
5. 如权利要求1所述的试剂盒,其中所述慢性缺血相关脑病理学是选自以下的疾病状态:慢性缺血、慢性短暂性脑缺血中风、反复中风或微中风、和脑水肿。
6. 如权利要求5所述的试剂盒,其中所述固体载体是硝酸纤维素膜。
7. 一种用于快速检测哺乳动物慢性、缺血相关脑病理的诊断测试条,其具有至少三个区域,所述区域被配置成彼此流体连通并且因此布置,即,样品施加区域、反应区域和一个检测区,其中
样品施加区能够吸收哺乳动物的生物流体,并在毛细力的作用下将其导入至反应区和检测区;
检测区包括测试线,在该测试线上固定有杂合肽,其在整个长度上与SEQ ID NO:1的序列具有至少90%的同一性;
位于样品施加区和检测区之间的反应区包含用于确定所述哺乳动物生物流体中所述杂合肽的自身抗体的存在的试剂,其中所述试剂对哺乳动物免疫球蛋白具有特异性结合亲和力。
8. 如权利要求7所述的诊断测试条,其中所述生物流体是血液、血浆、血清、脑脊髓液、唾液、呼吸蒸气或汗液。
9. 如权利要求8所述的诊断测试条,其中用于确定自身抗体存在的试剂是与可视化试剂结合的结合剂,其中结合剂特异性结合哺乳动物抗体分子的恒定区。
10. 如权利要求9所述的诊断测试条,其中可视化试剂是金纳米颗粒、有机染料、磁性纳米颗粒、碳纳米管或荧光纳米晶体。
11. 一种鉴定患有慢性、缺血相关脑病理的哺乳动物患者的方法,包括:
 - (a) 从哺乳动物中取样生物液体;
 - (b) 将所述生物流体样品施加于如权利要求7所述的诊断测试条的样品施加区域;
 - (c) 确定诊断测试条的检测区域中的检测线上是否存在可视化试剂。
12. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,在将生物流体样品施加到诊断测试条之后,在15分钟或更短的时间内确定测试线上是否存在可视化试剂。

用于检测缺血性发生的慢性脑病理学的诊断试剂盒

发明领域

[0001] 本发明涉及诊断辅助设备,即用于快速检测哺乳动物的慢性脑病,特别是在血管和创伤性脑损伤中发生的慢性缺血、内毒素和细胞毒性水肿(脑水肿),以及复发性缺血事件风险的方法、装置和试剂盒。本发明可用于历史上颅脑外伤、中风或微创的患者的预防性医学检查或初步检查,并将能够在神经病学、创伤学和运动医学中实施最佳治疗措施。

[0002] 发明背景

[0003] 中风以及缺血性发生的大脑的其他急性和慢性病症,对人们的健康和生命构成严重威胁。对这些情况进行早期和高度特异性诊断的重要性不容低估;患者康复的发生率、严重程度和其他参数取决于正确的诊断。缺血性中风对于在疾病发作后的前三至六小时内进行诊断尤为重要,有进行溶栓治疗的可能性。尽管取得了成功,在慢性病理学背景下,仍然需要新的、客观的方法来诊断缺血急性期复发的风险,以及与它们相关的内毒素和细胞毒性水肿(脑水肿)的出现以及随后的小血管疾病。这些病症的诊断通常基于神经影像学的方法,例如计算机断层扫描和磁共振成像(MRI),其需要识别大脑的受影响区域及其损伤程度。据估计,由于禁忌症、病情不稳定或设备无法进入,英国高达40%的中风患者无法通过放射学方法及时诊断(Hand PJ等.(2005)神经病学杂志76:1525-1527)。在许多其他国家,设备可用性问题要严重得多,因此,这类患者的比例更高。另一个问题是诊断和预测短暂性脑缺血发作(TIA)或微搏动的后果,症状持续1小时至24小时。在许多情况下,历史上患有中风或TIA的患者在短时间内记录至少一次复发性中风。忽视患者的TIA症状可导致慢性脑病的发展。尽管已经了解某些决定复发性或慢性中风发生的因素的作用,例如动脉粥样硬化、高血压或糖尿病,目前,不可能使用这些先前因素监测患者的病情,特别是对于潜在的慢性中风,使用廉价的生化测试来快速有效地评估复发性中风的风险。

[0004] 除了可用的神经成像方法之外,现有技术中已知几种用于诊断中风或TIA的免疫活性生物标志物(Bazarian JJ等,PLoS One 2014,9,e94734;Wang KK等,J Neurotrauma 2016,33,1270-1277;EG Sorokina等,Journal of Neurology and Psychiatry 2010,110,30-35;Guaraldi F等,J Clin Med 2015,4,1025-1035),但是它们都尚未在临床实践中应用,主要是由于缺乏特异性。同样,目前市场上还没有有效的工具来预测慢性中风或微中风的发展。因此,为检测慢性缺血创建特定的廉价快速检测的问题仍然非常紧迫,特别是当与脑水肿(内毒素或细胞毒性水肿)相关时。本发明具有解决该任务所需的许多特性,因此能够扩大用于检测慢性脑损伤和复发性缺血事件的风险的工具库。

发明内容

[0005] 已知NMDA神经受体的循环血液片的水平可以用作临床评估中风或TIA患者的诊断工具。NMDA受体代表离子型谷氨酸受体的亚类,其选择性地结合N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)。本发明的目的是提供一种方法和装置,用于快速方便地检测哺乳动物缺血性发病的慢性脑病,特别是复发性中风或微中风、与脑水肿相关的迟发性慢性缺血、血管或创伤性脑损伤导致神经组织细胞死亡的风险。为了解决该目的,获得在病理条件下以NMDA神经受

体亚单位的两个亚基片段的单个片段形式形成的杂合肽,并通过实验测试(在申请WO/2002/012892中描述了形成这种杂交体的可能性)。

[0006] 本发明的一个特征是产生NMDA神经受体杂合片段的病理抗体用作诊断标记物。对于慢性病变,优选确定内在蛋白质片段(自身抗体)的抗体水平,因为抗体的有效形成针对血流中抗原的反复出现而发生。NMDA神经受体的特异性自身抗体水平将与脑结构损伤的严重程度和范围相关联。在本发明中,杂合肽由两种不同的抗原片段产生,因此能够检测针对NMDA受体的两个不同亚基的抗体。

[0007] 本发明的一个实施方式包括用于帮助诊断哺乳动物中慢性、缺血相关脑病理的试剂盒(一组试剂),包括:在整个长度上与SEQ ID NO:1的序列(在序列表部分中指出)具有至少90%同一性的杂合肽,其中杂合肽固定在固体载体上;和用于确定哺乳动物生物体液中所述杂合肽的自身抗体的存在的试剂,其中所述试剂对哺乳动物免疫球蛋白具有特异性结合亲和力。

[0008] 因此,本发明的杂合肽包括SEQ ID NO:1的序列和与SEQ ID NO:1足够接近的序列,包含氨基酸插入、取代或缺失,不干扰或几乎不干扰杂合多肽的功能特性,例如对识别NMDA受体亚单位的自身抗体的亲和力。血液、血浆、血清、脑脊髓液、唾液、汗液、呼吸蒸气或含有抗体的其他体液可用作哺乳动物的生物液体。缺血性起源的脑的慢性病理学的实例是慢性缺血、复发和延迟中风或微中风。

[0009] 在优选的实施方式中,用于确定自身抗体存在的试剂是一种可以特异性结合与可视化试剂偶联的哺乳动物抗体分子的恒定区的试剂。这种试剂的实例是从金黄色葡萄球菌的细胞壁表面分离的蛋白A,并且对IgG重链的恒定区(Fc结构域)具有高亲和力。另外,这种试剂可以是识别IgG重链恒定区的抗体片段。为了便于在本发明优选实施方式中在测试条上进行后续检测,将这种试剂与可视化试剂偶联。偶联优选通过在两种试剂之间形成共价键而发生,但只要形成稳定的功能复合物,就可以以另一种方式实施。可视化试剂可以是金纳米颗粒、有机染料、磁性纳米颗粒、碳纳米管或荧光纳米晶体。

[0010] 在本发明的一个优选实施方式中,固定有杂合肽的固体载体是硝酸纤维素膜。

[0011] 本发明的一些实施方式还包括用于检测哺乳动物中慢性、缺血相关的脑病理的诊断测试条,其具有至少三个被配置成彼此流体连通并相应安排的区域,即样品施加区、反应区和检测区,其中样品施加区能够吸收哺乳动物的生物流体并在毛细力的作用下将其引导至反应区和检测区;检测区包括测试线,在该测试线上固定有杂合肽,其在整个长度上与SEQ ID NO:1的序列具有至少90%的同一性;位于样品施加区和检测区之间的反应区包含用于确定所述哺乳动物生物流体中所述杂合肽的自身抗体的存在的试剂,其中所述试剂对哺乳动物免疫球蛋白具有特异性结合亲和力。

[0012] 在本发明的一个优选实施方式中,用于确定自身抗体存在的试剂是可以特异性结合哺乳动物抗体分子恒定区并与可视化试剂结合的试剂,可视化试剂可以是金纳米粒子、有机染料、磁性纳米粒子、碳纳米管或荧光纳米晶体。

[0013] 本发明的一些实施方案还包括一种鉴定患有慢性、缺血相关脑病的哺乳动物患者的方法,包括:从哺乳动物中取样生物流体;将所述生物流体样品应用于本发明的诊断测试条放入样品施加区;当在诊断测试条的检测区域中的测试线上检测到可视化试剂时,确定所述哺乳动物中存在慢性缺血相关的脑病理。在本发明的一个优选实施方案中,将生物流

体样品施加到诊断测试条之后,在15分钟或更短的时间内确定测试线上存在可视化试剂。

[0014] 本发明的技术效果是,本发明有助于解决快速和客观地评估缺血性脑源性慢性脑损伤和疑似复发性中风患者病情的问题。通过融合NMDA神经受体的两个亚基片段与抗原电位形成的新杂合肽被分离、分析和测试。描述了一种装置,其允许快速且方便地测试患者血液中的自身抗体并识别杂合肽。这些抗体的存在表明某些脑结构损伤和作为神经组织细胞大量死亡的指标的存在。所述方法扩展了可用于预防性医学检查或初步检查历史上的颅脑外伤、中风或微中风患者的工具包,并且可以实施最佳的治疗措施。

[0015] 术语和定义

[0016] 为了更好地理解本发明,本文使用的一些术语如下所述。

[0017] 在本发明的描述中,术语“包括”和“包括的”被视为含义“包括,除其他外”。这些术语不应被解释为“仅由.....组成”。

[0018] 术语“抗体”等同于术语“免疫球蛋白”,并且是指响应于向哺乳动物生物体施用细菌、病毒或其他抗原而形成的糖蛋白,所述糖蛋白由两条通过二硫键连接的重(H)链和两条轻(L)链组成。每条重链由重链的可变区(VH)和重链的恒定区组成。重链的恒定区由三个结构域--CH1、CH2和CH3组成。每条轻链由轻链可变区(VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个CL结构域组成。VH和VL区可以进一步细分为高变区,称为确定由更保守区分开的确定互补性(H-CDR和L-CDR)的区域。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域(即抗体的抗原结合部分)。重链的恒定区具有足够保守的氨基酸序列,对于同一类别的所有抗体分子具有高度同源性。免疫球蛋白分子的恒定区可包含来自重链和/或轻链恒定区的结构域的不同组合;在一些实施方案中,恒定区应理解为免疫球蛋白分子的Fc区,其由两条重链的CH2和CH3结构域形成的二聚体组成。Fc区介导抗体的效应功能,即免疫球蛋白分子与组织或宿主因子的相互作用,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)。本说明书中的术语“自身抗体”表示哺乳动物生物体中产生的抗体分子响应于由内在生物蛋白质(自身抗原)形成的抗原。自身抗体可以响应血液中通常不存在的自身抗原而产生,例如,神经受体的杂合片段,或响应于融合蛋白或由两个或多个蛋白片段融合形成的肽。

[0019] 对免疫球蛋白具有亲和力的试剂可以是任何能够特异性结合免疫球蛋白并形成新的复杂实体的化学物质。其中该试剂不应抑制免疫球蛋白与其特异性抗原的结合(抗体-抗原反应)。

[0020] 本文使用的术语“两个序列的同一性百分比”由这两个序列中相同氨基酸的位置数决定,考虑到间隙的数量和每个间隙的长度,以便通过比对最佳匹配两个序列。考虑到序列比对除以位置总数,并乘以100,同一性百分比等于这些位置中相同氨基酸的数量。可以使用游离程序NCBI Protein BLAST(<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)确定两个氨基酸序列的百分比同一性。

[0021] 除非另有说明,否则本申请中的技术和科学术语具有标准含义,通常在科学和技术文献中被接受。

[0022] 附图简要说明

[0023] 图1.塑料外壳中诊断测试条的简化结构。1-贴片过滤器,配置为接收生物流体样品,2-具有形成反应区的检测试剂的贴片,3-形成检测区的硝酸纤维素膜,4-吸附剂贴片,5-用于样品应用的孔,6-由固定的杂合肽形成的测试线,7-由识别抗体分子恒定区的固定

化抗体形成的对照线,8-覆盖诊断测试条的塑料盒的外壳。

[0024] 图2.轻度颅脑损伤后慢性脑病理的快速诊断结果。患者1-图(A)的左侧部分,患者2-图(B)的右侧部分。使用本发明的诊断测试条测定慢性脑缺血中的自身抗体水平(图的上半部分)。两名患者均通过MRI确认细胞毒性水肿的形成(图的下半部分)。名称:11-控制线,12-测试线。

[0025] 发明详述

[0026] 缺血性中风发病机制的关键是神经毒性和免疫毒性,这是一系列病理生化变化,可导致细胞凋亡机制对神经组织造成不可逆转的损伤。例如,缺氧和葡萄糖摄入是缺血的特征,会引起细胞离子泵(代表离子型谷氨酸受体)的紊乱和过量摄入Na⁺离子进入细胞,这导致细胞内渗透压增加,从而导致过量的水进入细胞。这导致脑细胞毒性水肿的形成。同时,脑细胞的死亡导致特异于中枢神经系统(CNS)的分子,例如,神经受体的肽片段,释放到患者的生物体液中。这些碎片穿透血脑屏障并进入患者的血液,在那里可以记录。申请人已经发现显著量的NMDA神经受体片段出现在缺血性中风中,其对于具有内源性或细胞毒性水肿的病变区域是特异性的。神经毒性激活丝氨酸蛋白酶,其将NMDA受体切割成短肽,其中一些肽具有免疫活性。在神经组织的严重或慢性病变中,这种免疫活性肽的浓度变得足够高以引发自身免疫反应-在进入血流后产生这些肽的自身抗体。因此,NMDA神经受体的片段和它们的自身抗体都可以作为神经组织细胞死亡的标志物(细胞凋亡)。有效产生自身抗体需要NMDA受体的免疫活性杂合片段不断地流入血液,并且可以在具有前述因子(动脉粥样硬化、高血压、糖尿病)的个体中无症状地发生(González-García等人,J Neurol Sci.1177; 375:324-330)。结果显示,在肽片段进入血液后第3-7天,检测到自身抗体NMDA浓度出现在血液中(Dambinova S等,临床化学,2003年10月;49(10):1752-62)。与此同时,自身抗体在血液中持续很长时间(从几周到几个月),因此它们可能是病理学存在的更可靠和方便的指标。

[0027] 确定NMDA神经受体的自身抗体在血液中的存在可用于对疑似中风或TIA患者的手术检查,以及用于评估症状性TIA。在细胞毒性水肿形成的情况下,当通过细胞凋亡发生神经组织细胞的不可逆死亡时,产生最有效的自身抗体。在这种情况下,复发性缺血性的发作以及慢性缺血的发生的可能性很高。目前,细胞毒性水肿仅通过弥散加权图像诊断,这需要时间、大量的仪器资源和经济费用。本发明描述了一种用于通过使用侧流免疫层析法检测患者血液中NMDA神经受体的自身抗体来预测神经组织的显著损伤的装置(诊断测试条)的发展。

[0028] 构建这种装置的关键方面是选择抗原以有效和特异性地检测自身抗体。本发明的发明人分析了在具有显著神经组织损伤的患者的血液中循环的NMDA神经受体的各种片段,并且还分析了这些片段引发自身免疫应答的能力。这种能力取决于NMDA片段的肽表位与哺乳动物生物免疫系统识别的其他蛋白质表位的相似程度,并且不被视为是外来的。此外,肽的免疫原性由其对于主要组织相容性复合物的受体的亲和力决定;这种亲和力能够诱导T细胞免疫应答并形成针对肽的IgG抗体。Dambinova S等人,创伤性脑损伤的生物标志物,2012,皇家化学学会(SN-978-1-84973-389-2),p.66-86描述了搜索和分析患者血液中神经受体肽片段的方法。简而言之,从大脑皮质的突触膜分离的蛋白质片段用于产生多克隆抗体。此外,这些抗体用于筛选患有慢性脑病的患者的血浆或血清。使用质谱法鉴定来自患者

血浆的亲纯化肽。然后,合成鉴定的与谷氨酸受体片段相关的肽,并验证其与从患者血液中分离的IgG抗体的有效结合。因此,选择了最具免疫原性的肽。

[0029] 结果显示,NMDA神经受体的两个亚基的肽片段,即,不同浓度的亚基NR2A (GRIN2A基因的产物)和NR2B (GRIN2B基因的产物),可以在具有显著神经组织损伤的患者的血液中发现。此外,出乎意料地发现由NR2A和NR2B形成的较小肽融合产生的某些杂合肽存在在患者的血液中。这种杂合肽通常比仅衍生自一个亚基的肽更具免疫原性,因为来自不同亚基的两种肽的融合可导致新抗原的形成。为了检测自身抗体,创建一个简单、有效和特异的测试系统,申请人分离、纯化和分析存在于慢性脑病理患者血液中的各种杂合肽。特别地,选择通过组合具有显著抗原潜力的NR2A和NR2B亚基的两个区域构建的杂合肽。所得肽具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列(在序列表中提供)。因此,该肽可用于确定NR2A和NR2B片段中自身抗体的存在。

[0030] 提供以下实施例是为了公开本发明的特征,不应认为是以任何方式限制本发明的范围。

[0031] NMDA自身抗体测试系统的关键参数将是特异性、自身抗体的最低检测水平、易用性并解释结果、成本和可靠性。通过实施基于侧向流动免疫层析的测试系统,可以获得这些参数的最佳水平。在这种情况下,使用诊断测试条来确定自身抗体,其具有至少三个串联排列的区域,即样品施加区域、反应区域和检测区域;其中最初干燥的样品施加区能够吸收哺乳动物的生物流体并在毛细力的作用下将其导入到反应区和检测区。这种设计的各种实施方案是本领域技术人员已知的并且可以用于本发明。例如,几滴新鲜取样的患者血液(20-80 μ l)可用作样品。将样品置于样品施加区中,其中流体通过特殊的贴片过滤器迁移到反应区。可以选择特殊贴片的材料以过滤血液并以本领域技术人员已知的方式优化背景信号,例如,使用玻璃纤维材料。反应区含有能够特异性结合免疫球蛋白抗体分子恒定区的试剂,其中该试剂与可视化试剂结合,并且在结合免疫球蛋白分子后能够在毛细作用力的作用下迁移到检测区。在慢性脑损伤的情况下,NMDA神经受体的片段不断产生并且随后进入血液。这导致了对患者血液中形成G类免疫球蛋白(IgG)的免疫原性肽的成熟免疫应答的发展。因此,在本发明的一个优选实施方案中,在反应区中使用能够特异性结合IgG抗体分子恒定区的试剂。例如,这种试剂可以是金黄色葡萄球菌细胞壁表面分离的蛋白A,并且对IgG重链的恒定部分具有高亲和力。为了便于检测,在本发明的一个优选实施方案中,蛋白质A通过本领域技术人员已知的方法与可视化试剂缀合。能够发射可检测的辐射或其中可以发射可检测的辐射的物质(例如,通过放射性衰变、化学反应、荧光激发、自旋共振激发等)可以用作可视化试剂。在各种实施方案中,这种试剂可以是金纳米颗粒、酶(例如辣根过氧化物酶)、有机染料或荧光纳米晶体(量子点),以及本领域技术人员已知的其他类似试剂。检测区域中信号的可视化可以在宽光谱的日光照射下或通过使用窄光谱源进行。在本发明的一个优选实施方案中,蛋白A与具有马来酰亚胺官能团的链霉抗生物素蛋白分子缀合;此外,使用市售的生物素化金纳米颗粒。结果,使用生物素和链霉抗生物素蛋白的高亲和力相互作用进行最终缀合“蛋白A-金纳米颗粒”。

[0032] 在反应区中形成的“自身抗体IgG-蛋白A-金纳米颗粒”复合物在毛细作用力的作用下进一步迁移到检测区。在本发明的一个优选实施方案中,检测区是硝酸纤维素膜,其孔隙足以通过该复合物。这种膜的实例是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,使用来

自以下制造商的膜:Sartorius (CN95,CN 140),Millipore (HF 90, HF 120, HF 180) 或MDI (mdi70, mdi10 μ)。在本发明的一个优选实施例中,膜包括至少两条线-测试线和控制线,优选地垂直于液体流布置。通过用SEQ ID NO:1,或与其至少90%相同的序列固定在选定的杂合肽的膜上,形成测试线。可以使用本领域技术人员已知的各种方法将肽固定在膜上。在一个实施方案中,通过肽与牛血清白蛋白 (BSA) 的缀合进行膜上的固定。可以使用市售马来酰亚胺-BSA组合,使用马来酰亚胺官能团将杂合肽与BSA缀合。然后,将肽-BSA复合物直接施加到测试线附近的膜上,并在干燥过程中附着到膜上。

[0033] 对照线沿着液体流动远离测试线,通过本领域技术人员已知的方法将多克隆抗IgG抗体膜固定在膜上而形成。从反应区迁移的“自身抗体IgG-蛋白A-金纳米颗粒”复合物可以首先与固定化的杂合肽相互作用,只要自身抗体对该肽具有亲和力。未结合的复合物进一步迁移至对照线,其中固定的抗IgG抗体与这些复合物结合。因此,当仅出现对照线时,实验结果被认为是阴性的。将使用可视化试剂进行结合的可视化,其中可视化试剂的性质将确定检测方法。在本发明的一个优选实施方案中,所用的金纳米颗粒具有良好的光学性质;当它被束缚在一条线上并被日光照射时,它们会将线条染成深金色并能够在视觉上进行检测,而无需使用额外的设备。信号的强度将与样品中肽的特异性抗体浓度成比例。最后,在检测区的末端,存在吸附剂贴片,其保持流体沿着膜从样品施加区流到检测区并防止倒流。在图1中示出了本发明的一个实施例中的诊断测试条的简化结构。

[0034] 所描述的本发明的实施方案能够进行对固定化肽特异性的自身抗体含量的半定量分析。测试线的强度和表现速率将由样品中抗体的浓度决定,并且可以与专门针对特定试剂组设计的参考图上的线的颜色进行比较。参考图可以通过滴定特异性制备的针对杂合肽的多克隆抗体的样品来构建。

[0035] 使用本发明的实例

[0036] 实施例1.通过在慢性脑缺血(确诊的细胞毒性水肿)中的即时诊断确定针对杂合肽的抗体的结果。

[0037] 一名77岁的女性在轻度颅脑损伤后接受了巴甫洛夫第一圣彼得堡国立医科大学(PFSPSMU)第一神经科的入院治疗。确定了高血压、2型糖尿病和晚期动脉粥样硬化形式的风险因素。神经系统状况:1) 中度认知障碍;2) 双侧锥体功能不全;3) 右侧L4-L5的根性综合征;4) 多发性综合征,伴有振动敏感性的缩短和跟腱反射的丧失。

[0038] 使用本发明的测试条进行诊断性快速测试,以及在T2FLAIR模式下进行脑MRI扫描(图2A)。在MRI图像中,检测到细胞毒性水肿(表现为亮区)。诊断性快速测试显示存在两条线(图2A)。

[0039] 实施例2.通过在慢性脑缺血中的即时诊断(确诊的细胞毒性水肿)确定针对杂合肽的抗体的结果。

[0040] 一名83岁的女性入院PFSPSMU第一神经科,步态不稳、肢体运动僵硬、周期性停电、头晕、全身颤抖、脚蹬水肿。此前,她在PFSPSMU住院治疗,诊断为III期异常的脑循环性脑病,是一种血管性帕金森病综合征。确定了高血压和晚期动脉粥样硬化形式的风险因素。神经状态:1) 轻度认知障碍;2) 假性球综合征;3) 帕金森综合征;4) 双侧锥体功能不全;5) 腰椎的静力学和动力学障碍。

[0041] 使用本发明的测试条进行诊断性快速测试,以及在T2FLAIR模式下进行脑MRI扫描

(图2B)。在MRI图像中,检测到细胞毒性水肿(表现为亮区和斑点)。诊断性快速测试显示存在两条线(图2B)。

[0042] 实施例3.使用本发明的诊断测试条对圣彼得堡国立医科大学患者进行的初步研究。

[0043] 该研究招募了10名受试者,他们被确诊为脑循环障碍/慢性脑循环障碍(CDCC),根据国际疾病分类对应代码I67(I67.2脑动脉粥样硬化,I67.4高血压脑病,I67.8脑血管的其他特定病变)。通过临床(神经系统检查)、神经心理学(MMSE和FAB量表)和仪器研究方法(神经成像、双面扫描)确认诊断;3名男性和7名女性参加了这项研究,平均年龄为68.3岁。对该研究的所有参与者进行T1、T2、T2FLAIR、DWI、GRE模式的磁共振成像(MRI)以及其他旨在寻找脑循环障碍潜在危险因素的检查方法,对所有研究参与者进行了研究。因此,在7名患者中检测到头臂动脉和脑动脉的动脉粥样硬化,5名患者出现高血压疾病,2名患者出现糖尿病,2名患者出现心律失常。两名患者诊断出三种风险因素的组合。对照组由12名相对健康的志愿者组成,考虑到与测试组患者的平均年龄相同的平均年龄进行选择。

[0044] 入院时,从患者取样毛细血管血液,将80 μ l样品置于特殊的快速检测窗口,加入10 μ l磷酸盐缓冲液。在30分钟内(平均15分钟),在对照C-线和测试T-线的快速测试筛选上以外观的形式观察免疫色谱反应的发展。在诊断为脑循环慢性紊乱/脑循环性脑病的十分之八的患者中,快速检测显示阳性结果。在对照组的12名患者中,仅在一个病例中出现测试线。因此,本发明的诊断测试条的初步测试证明了灵敏度约80%,特异性约93%。

[0045] 尽管已经参考所公开的本发明实施例的变型描述了本发明,对于本领域技术人员来说显而易见的是,仅出于说明本发明的目的而示出了具体的、详细描述实验,并且不应将其视为以任何方式限制本发明范围的那些实验。应当理解,在不脱离本发明的实质的情况下,可以对实施例进行各种修改。

115	120	125
Gly Gly Ala Ser Met Ile Met Ala Asp Lys Asp Pro Thr Ser Thr Phe		
130	135	140
Phe Gln Phe Gly Ala Ser Ile Gln Gln Gln Ala Thr Val Met Leu Lys		
145	150	155
Ile Met Gln Asp Tyr Asp Trp His Val Phe Ser Leu Val Thr Thr Ile		
165	170	175
Phe Pro Gly Tyr Arg Glu Phe Ile Ser Phe Val Lys Thr Thr Val Asp		
180	185	190
Asn Ser Phe Val Gly Trp Asp Met Gln Asn Val Ile Thr Leu Asp Thr		
195	200	205
Ser Phe Glu Asp Ala Lys Thr Gln Val Gln Leu Lys Lys Ile His Ser		
210	215	220
Ser Val Ile Leu Leu Tyr Cys Ser Lys Asp Glu Ala Val Leu Ile Leu		
225	230	235
Ser Glu Ala Arg Ser Leu Gly Leu Thr Gly Tyr Asp Phe Phe Trp Ile		
245	250	255
Val Pro Ser Leu Val Ser Gly Asn Thr Glu Leu Ile Pro Lys Glu Phe		
260	265	270
Pro Ser Gly Leu Ile Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu		
275	280	285
Glu Ala Arg Val Arg Asp Gly Ile Gly Ile Leu Thr Thr Ala Ala Ser		
290	295	300
Ser Met Leu Glu Lys Phe Ser Tyr Ile Pro Glu Ala Lys Ala Ser Cys		
305	310	315
Tyr Gly Gln Met Glu Arg Pro Glu Val Pro Met His Thr Leu His Pro		
325	330	335
Phe Met Val Asn Val Thr Trp Asp Gly Lys Asp Leu Ser Phe Thr Glu		
340	345	350
Glu Gly Tyr Gln Val His Pro Arg Leu Val Val Ile Val Leu Asn Lys		
355	360	365
Asp Arg Glu Trp Glu Lys Val Gly Lys Trp Glu Asn His Thr Leu Ser		
370	375	380
Leu Arg His Ala Val Trp Pro Arg Tyr Lys Ser Phe Ser Asp Cys Glu		
385	390	395
Pro Asp Asp Asn His Leu Ser Ile Val Thr Leu Glu Glu Ala Pro Phe		
405	410	415
Val Ile Val Glu Asp Ile Asp Pro Leu Thr Glu Thr Cys Val Arg Asn		
420	425	430

Thr Val Pro Cys Arg Lys Phe Val Lys Ile Asn Asn Ser Thr Asn Glu
 435 440 445
 Gly Met Asn Val Lys Lys Cys Cys Lys Gly Phe Cys Ile Asp Ile Leu
 450 455 460
 Lys Lys Leu Ser Arg Thr Val Lys Phe Thr Tyr Asp Leu Tyr Leu Val
 465 470 475 480
 Thr Asn Gly Lys His Gly Lys Lys Val Asn Asn Val Trp Asn Gly Met
 485 490 495
 Ile Gly Glu Val Val Tyr Gln Arg Ala Val Met Ala Val Gly Ser Leu
 500 505 510
 Thr Ile Asn Glu Glu Arg Ser Glu Val Val Asp Phe Ser Val Pro Phe
 515 520 525
 Val Glu Thr Gly Ile Ser Val Met Val Ser Arg Ser Asn Gly Thr Val
 530 535 540
 Ser Pro Ser Ala Phe Leu Glu Pro Phe Ser Ala Ser Val Trp Val Met
 545 550 555 560
 Met Phe Val Met Leu Leu Ile Val Ser Ala Ile Ala Val Phe Val Phe
 565 570 575
 Glu Tyr Phe Ser Pro Val Gly Tyr Asn Arg Asn Leu Ala Lys Gly Lys
 580 585 590
 Ala Pro His Gly Pro Ser Phe Thr Ile Gly Lys Ala Ile Trp Leu Leu
 595 600 605
 Trp Gly Leu Val Phe Asn Asn Ser Val Pro Val Gln Asn Pro Lys Gly
 610 615 620
 Thr Thr Ser Lys Ile Met Val Ser Val Trp Ala Phe Phe Ala Val Ile
 625 630 635 640
 Phe Leu Ala Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Met Ile Gln Glu
 645 650 655
 Glu Phe Val Asp Gln Val Thr Gly Leu Ser Asp Lys Lys Phe Gln Arg
 660 665 670
 Pro His Asp Tyr Ser Pro Pro Phe Arg Phe Gly Thr Val Pro Asn Gly
 675 680 685
 Ser Thr Glu Arg Asn Ile Arg Asn Asn Tyr Pro Tyr Met His Gln Tyr
 690 695 700
 Met Thr Lys Phe Asn Gln Lys Gly Val Glu Asp Ala Leu Val Ser Leu
 705 710 715 720
 Lys Thr Gly Lys Leu Asp Ala Phe Ile Tyr Asp Ala Ala Val Leu Asn
 725 730 735
 Tyr Lys Ala Gly Arg Asp Glu Gly Cys Lys Leu Val Thr Ile Gly Ser

Ala His Ser Asp Ile Ser Glu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Cys His Arg
1060 1065 1070
Glu Pro Asp Asn Ser Lys Asn His Lys Thr Lys Asp Asn Phe Lys Arg
1075 1080 1085
Ser Val Ala Ser Lys Tyr Pro Lys Asp Cys Ser Glu Val Glu Arg Thr
1090 1095 1100
Tyr Leu Lys Thr Lys Ser Ser Ser Pro Arg Asp Lys Ile Tyr Thr Ile
1105 1110 1115 1120
Asp Gly Glu Lys Glu Pro Gly Phe His Leu Asp Pro Pro Gln Phe Val
1125 1130 1135
Glu Asn Val Thr Leu Pro Glu Asn Val Asp Phe Pro Asp Pro Tyr Gln
1140 1145 1150
Asp Pro Ser Glu Asn Phe Arg Lys Gly Asp Ser Thr Leu Pro Met Asn
1155 1160 1165
Arg Asn Pro Leu His Asn Glu Glu Gly Leu Ser Asn Asn Asp Gln Tyr
1170 1175 1180
Lys Leu Tyr Ser Lys His Phe Thr Leu Lys Asp Lys Gly Ser Pro His
1185 1190 1195 1200
Ser Glu Thr Ser Glu Arg Tyr Arg Gln Asn Ser Thr His Cys Arg Ser
1205 1210 1215
Cys Leu Ser Asn Met Pro Thr Tyr Ser Gly His Phe Thr Met Arg Ser
1220 1225 1230
Pro Phe Lys Cys Asp Ala Cys Leu Arg Met Gly Asn Leu Tyr Asp Ile
1235 1240 1245
Asp Glu Asp Gln Met Leu Gln Glu Thr Gly Met Thr Asn Ala Trp Leu
1250 1255 1260
Leu Gly Asp Ala Pro Arg Thr Leu Thr Asn Thr Arg Cys His Pro Arg
1265 1270 1275 1280
Arg
<210> 3
<211> 1484
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3
Met Lys Pro Arg Ala Glu Cys Cys Ser Pro Lys Phe Trp Leu Val Leu
1 5 10 15
Ala Val Leu Ala Val Ser Gly Ser Arg Ala Arg Ser Gln Lys Ser Pro
20 25 30
Pro Ser Ile Gly Ile Ala Val Ile Leu Val Gly Thr Ser Asp Glu Val

35	40	45
Ala Ile Lys Asp	Ala His Glu Lys Asp	Asp Phe His His Leu Ser Val
50	55	60
Val Pro Arg Val	Glu Leu Val Ala Met Asn Glu Thr	Asp Pro Lys Ser
65	70	75
Ile Ile Thr Arg	Ile Cys Asp Leu Met Ser Asp	Arg Lys Ile Gln Gly
85	90	95
Val Val Phe Ala	Asp Asp Thr Asp Gln Glu Ala Ile Ala	Gln Ile Leu
100	105	110
Asp Phe Ile Ser	Ala Gln Thr Leu Thr Pro Ile Leu	Gly Ile His Gly
115	120	125
Gly Ser Ser Met	Ile Met Ala Asp Lys Asp Glu Ser	Ser Met Phe Phe
130	135	140
Gln Phe Gly Pro	Ser Ile Glu Gln Gln Ala Ser Val	Met Leu Asn Ile
145	150	155
Met Glu Glu Tyr	Asp Trp Tyr Ile Phe Ser Ile Val	Thr Thr Tyr Phe
165	170	175
Pro Gly Tyr Gln	Asp Phe Val Asn Lys Ile Arg Ser	Thr Ile Glu Asn
180	185	190
Ser Phe Val Gly	Trp Glu Leu Glu Glu Val Leu Leu	Leu Asp Met Ser
195	200	205
Leu Asp Asp Gly	Asp Ser Lys Ile Gln Asn Gln Leu	Lys Lys Leu Gln
210	215	220
Ser Pro Ile Ile	Leu Leu Tyr Cys Thr Lys Glu Glu	Ala Thr Tyr Ile
225	230	235
Phe Glu Val Ala	Asn Ser Val Gly Leu Thr Gly Tyr	Gly Tyr Thr Trp
245	250	255
Ile Val Pro Ser	Leu Val Ala Gly Asp Thr Asp Thr	Val Pro Ala Glu
260	265	270
Phe Pro Thr Gly	Leu Ile Ser Val Ser Tyr Asp Glu	Trp Asp Tyr Gly
275	280	285
Leu Pro Ala Arg	Val Arg Asp Gly Ile Ala Ile Ile	Thr Thr Ala Ala
290	295	300
Ser Asp Met Leu	Ser Glu His Ser Phe Ile Pro Glu	Pro Lys Ser Ser
305	310	315
Cys Tyr Asn Thr	His Glu Lys Arg Ile Tyr Gln Ser	Asn Met Leu Asn
325	330	335
Arg Tyr Leu Ile	Asn Val Thr Phe Glu Gly Arg	Asn Leu Ser Phe Ser
340	345	350

Glu Asp Gly Tyr Gln Met His Pro Lys Leu Val Ile Ile Leu Leu Asn
 355 360 365
 Lys Glu Arg Lys Trp Glu Arg Val Gly Lys Trp Lys Asp Lys Ser Leu
 370 375 380
 Gln Met Lys Tyr Tyr Val Trp Pro Arg Met Cys Pro Glu Thr Glu Glu
 385 390 395 400
 Gln Glu Asp Asp His Leu Ser Ile Val Thr Leu Glu Glu Ala Pro Phe
 405 410 415
 Val Ile Val Glu Ser Val Asp Pro Leu Ser Gly Thr Cys Met Arg Asn
 420 425 430
 Thr Val Pro Cys Gln Lys Arg Ile Val Thr Glu Asn Lys Thr Asp Glu
 435 440 445
 Glu Pro Gly Tyr Ile Lys Lys Cys Cys Lys Gly Phe Cys Ile Asp Ile
 450 455 460
 Leu Lys Lys Ile Ser Lys Ser Val Lys Phe Thr Tyr Asp Leu Tyr Leu
 465 470 475 480
 Val Thr Asn Gly Lys His Gly Lys Lys Ile Asn Gly Thr Trp Asn Gly
 485 490 495
 Met Ile Gly Glu Val Val Met Lys Arg Ala Tyr Met Ala Val Gly Ser
 500 505 510
 Leu Thr Ile Asn Glu Glu Arg Ser Glu Val Val Asp Phe Ser Val Pro
 515 520 525
 Phe Ile Glu Thr Gly Ile Ser Val Met Val Ser Arg Ser Asn Gly Thr
 530 535 540
 Val Ser Pro Ser Ala Phe Leu Glu Pro Phe Ser Ala Asp Val Trp Val
 545 550 555 560
 Met Met Phe Val Met Leu Leu Ile Val Ser Ala Val Ala Val Phe Val
 565 570 575
 Phe Glu Tyr Phe Ser Pro Val Gly Tyr Asn Arg Cys Leu Ala Asp Gly
 580 585 590
 Arg Glu Pro Gly Gly Pro Ser Phe Thr Ile Gly Lys Ala Ile Trp Leu
 595 600 605
 Leu Trp Gly Leu Val Phe Asn Asn Ser Val Pro Val Gln Asn Pro Lys
 610 615 620
 Gly Thr Thr Ser Lys Ile Met Val Ser Val Trp Ala Phe Phe Ala Val
 625 630 635 640
 Ile Phe Leu Ala Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Met Ile Gln
 645 650 655
 Glu Glu Tyr Val Asp Gln Val Ser Gly Leu Ser Asp Lys Lys Phe Gln

	660		665		670														
Arg	Pro	Asn	Asp	Phe	Ser	Pro	Pro	Phe	Arg	Phe	Gly	Thr	Val	Pro	Asn				
	675							680					685						
Gly	Ser	Thr	Glu	Arg	Asn	Ile	Arg	Asn	Asn	Tyr	Ala	Glu	Met	His	Ala				
	690							695					700						
Tyr	Met	Gly	Lys	Phe	Asn	Gln	Arg	Gly	Val	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Ser				
705						710				715					720				
Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	Asp	Ala	Phe	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ala	Val	Leu				
						725				730					735				
Asn	Tyr	Met	Ala	Gly	Arg	Asp	Glu	Gly	Cys	Lys	Leu	Val	Thr	Ile	Gly				
						740				745					750				
Ser	Gly	Lys	Val	Phe	Ala	Ser	Thr	Gly	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Gln	Lys				
						755				760					765				
Asp	Ser	Gly	Trp	Lys	Arg	Gln	Val	Asp	Leu	Ala	Ile	Leu	Gln	Leu	Phe				
						770				775					780				
Gly	Asp	Gly	Glu	Met	Glu	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Trp	Leu	Thr	Gly	Ile				
785						790				795					800				
Cys	His	Asn	Glu	Lys	Asn	Glu	Val	Met	Ser	Ser	Gln	Leu	Asp	Ile	Asp				
						805				810					815				
Asn	Met	Ala	Gly	Val	Phe	Tyr	Met	Leu	Gly	Ala	Ala	Met	Ala	Leu	Ser				
						820				825					830				
Leu	Ile	Thr	Phe	Ile	Cys	Glu	His	Leu	Phe	Tyr	Trp	Gln	Phe	Arg	His				
						835				840					845				
Cys	Phe	Met	Gly	Val	Cys	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Met	Val	Phe	Ser	Ile				
						850				855					860				
Ser	Arg	Gly	Ile	Tyr	Ser	Cys	Ile	His	Gly	Val	Ala	Ile	Glu	Glu	Arg				
865						870				875					880				
Gln	Ser	Val	Met	Asn	Ser	Pro	Thr	Ala	Thr	Met	Asn	Asn	Thr	His	Ser				
						885				890					895				
Asn	Ile	Leu	Arg	Leu	Leu	Arg	Thr	Ala	Lys	Asn	Met	Ala	Asn	Leu	Ser				
						900				905					910				
Gly	Val	Asn	Gly	Ser	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu	Asp	Phe	Ile	Arg	Arg	Glu				
						915				920					925				
Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Ser	Glu	His	Arg	Arg	Ser	Phe	Thr	His	Ser				
						930				935					940				
Asp	Cys	Lys	Ser	Tyr	Asn	Asn	Pro	Pro	Cys	Glu	Glu	Asn	Leu	Phe	Ser				
945						950				955					960				
Asp	Tyr	Ile	Ser	Glu	Val	Glu	Arg	Thr	Phe	Gly	Asn	Leu	Gln	Leu	Lys				
						965				970					975				

Asp Ser Asn Val Tyr Gln Asp His Tyr His His His His Arg Pro His
 980 985 990
 Ser Ile Gly Ser Ala Ser Ser Ile Asp Gly Leu Tyr Asp Cys Asp Asn
 995 1000 1005
 Pro Pro Phe Thr Thr Gln Ser Arg Ser Ile Ser Lys Lys Pro Leu Asp
 1010 1015 1020
 Ile Gly Leu Pro Ser Ser Lys His Ser Gln Leu Ser Asp Leu Tyr Gly
 1025 1030 1035 1040
 Lys Phe Ser Phe Lys Ser Asp Arg Tyr Ser Gly His Asp Asp Leu Ile
 1045 1050 1055
 Arg Ser Asp Val Ser Asp Ile Ser Thr His Thr Val Thr Tyr Gly Asn
 1060 1065 1070
 Ile Glu Gly Asn Ala Ala Lys Arg Arg Lys Gln Gln Tyr Lys Asp Ser
 1075 1080 1085
 Leu Lys Lys Arg Pro Ala Ser Ala Lys Ser Arg Arg Glu Phe Asp Glu
 1090 1095 1100
 Ile Glu Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Pro Pro Arg Ser Pro Asp His Lys
 1105 1110 1115 1120
 Arg Tyr Phe Arg Asp Lys Glu Gly Leu Arg Asp Phe Tyr Leu Asp Gln
 1125 1130 1135
 Phe Arg Thr Lys Glu Asn Ser Pro His Trp Glu His Val Asp Leu Thr
 1140 1145 1150
 Asp Ile Tyr Lys Glu Arg Ser Asp Asp Phe Lys Arg Asp Ser Val Ser
 1155 1160 1165
 Gly Gly Gly Pro Cys Thr Asn Arg Ser His Ile Lys His Gly Thr Gly
 1170 1175 1180
 Asp Lys His Gly Val Val Ser Gly Val Pro Ala Pro Trp Glu Lys Asn
 1185 1190 1195 1200
 Leu Thr Asn Val Glu Trp Glu Asp Arg Ser Gly Gly Asn Phe Cys Arg
 1205 1210 1215
 Ser Cys Pro Ser Lys Leu His Asn Tyr Ser Thr Thr Val Thr Gly Gln
 1220 1225 1230
 Asn Ser Gly Arg Gln Ala Cys Ile Arg Cys Glu Ala Cys Lys Lys Ala
 1235 1240 1245
 Gly Asn Leu Tyr Asp Ile Ser Glu Asp Asn Ser Leu Gln Glu Leu Asp
 1250 1255 1260
 Gln Pro Ala Ala Pro Val Ala Val Thr Ser Asn Ala Ser Thr Thr Lys
 1265 1270 1275 1280
 Tyr Pro Gln Ser Pro Thr Asn Ser Lys Ala Gln Lys Lys Asn Arg Asn

	1285	1290	1295
Lys Leu Arg Arg Gln His Ser Tyr Asp Thr Phe Val Asp Leu Gln Lys			
	1300	1305	1310
Glu Glu Ala Ala Leu Ala Pro Arg Ser Val Ser Leu Lys Asp Lys Gly			
	1315	1320	1325
Arg Phe Met Asp Gly Ser Pro Tyr Ala His Met Phe Glu Met Ser Ala			
	1330	1335	1340
Gly Glu Ser Thr Phe Ala Asn Asn Lys Ser Ser Val Pro Thr Ala Gly			
1345	1350	1355	1360
His His His His Asn Asn Pro Gly Gly Gly Tyr Met Leu Ser Lys Ser			
	1365	1370	1375
Leu Tyr Pro Asp Arg Val Thr Gln Asn Pro Phe Ile Pro Thr Phe Gly			
	1380	1385	1390
Asp Asp Gln Cys Leu Leu His Gly Ser Lys Ser Tyr Phe Phe Arg Gln			
	1395	1400	1405
Pro Thr Val Ala Gly Ala Ser Lys Ala Arg Pro Asp Phe Arg Ala Leu			
	1410	1415	1420
Val Thr Asn Lys Pro Val Val Ser Ala Leu His Gly Ala Val Pro Ala			
1425	1430	1435	1440
Arg Phe Gln Lys Asp Ile Cys Ile Gly Asn Gln Ser Asn Pro Cys Val			
	1445	1450	1455
Pro Asn Asn Lys Asn Pro Arg Ala Phe Asn Gly Ser Ser Asn Gly His			
	1460	1465	1470
Val Tyr Glu Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp Val			
	1475	1480	

流体流动

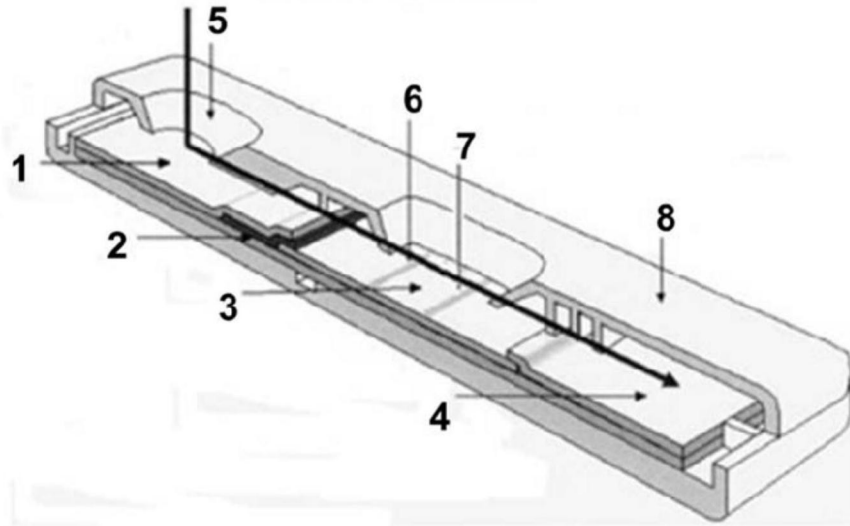
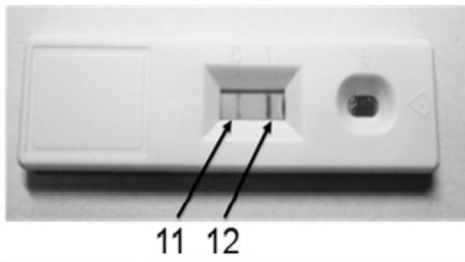


图1

A



B

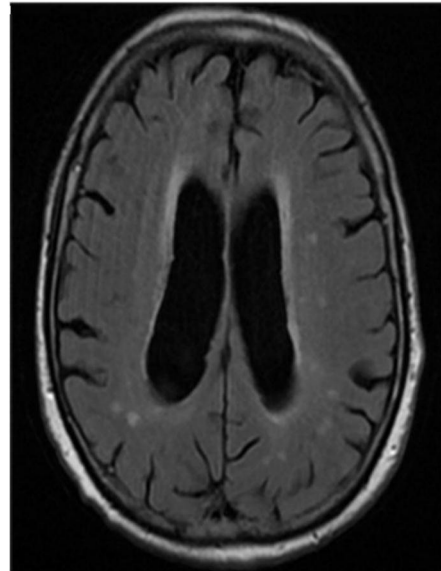
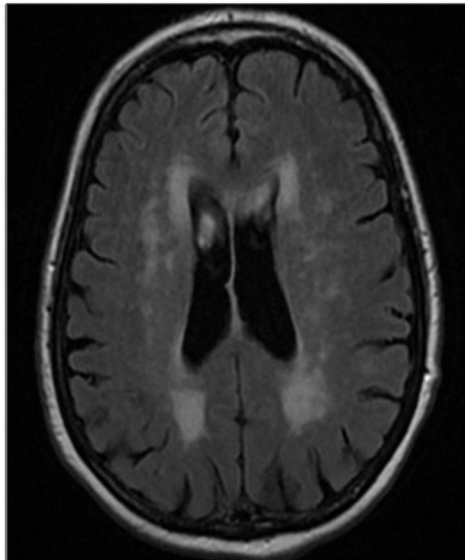
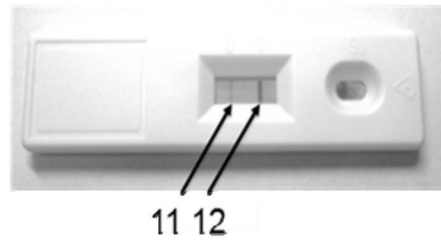


图2

专利名称(译)	用于检测缺血性发生的慢性脑病理学的诊断试剂盒		
公开(公告)号	CN110325862A	公开(公告)日	2019-10-11
申请号	CN201780083884.3	申请日	2017-12-20
发明人	S·A·达比诺娃 G·A·伊兹基诺瓦 A·A·斯科罗梅茨 E·I·古谢夫 M·Y·马丁诺夫		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/541 G01N33/532 G01N33/544		
CPC分类号	C07K14/70571 C07K17/00 G01N33/558 G01N33/564 G01N33/6893 G01N2800/2871 C07K19/00 G01N33/543 G01N33/68 G01N33/532 G01N33/541 G01N33/544		
代理人(译)	崔佳佳 徐迅		
优先权	2017122628 2017-07-18 RU		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及诊断，更具体地，涉及一组用于鉴定缺血性脑源脑损伤的试剂，快速方法和装置。本发明的特征在于使用形成为NMDA神经受体亚单位的两个片段的产物的免疫活性杂合肽。描述了一种装置，其能够快速且方便地测试存在于患者血液中并识别杂合肽的自身抗体。自身抗体检测方法基于侧流免疫层析法。本发明可用于预防性医学检查(筛查缺血性起源的慢性脑损伤)；来自门诊诊所的内科医生或神经科医生在院前阶段鉴定失代偿性慢性脑缺血；以神经外科和运动医学为目的，用于诊断创伤性脑损伤患者的迟发性脑缺血。

流体流动

