



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104459103 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201410770542. 7

(22) 申请日 2014. 12. 15

(71) 申请人 中国医学科学院输血研究所

地址 610052 四川省成都市成华区龙潭总部  
经济城华彩路 26 号

申请人 成都协和生物技术有限责任公司

(72) 发明人 苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃  
高翠华

(74) 专利代理机构 北京方圆嘉禾知识产权代理  
有限公司 11385

代理人 董芙蓉

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

D- 二聚体质控品的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种检测药剂的制备方法,具体为 D- 二聚体质控品的制备方法,利用人血浆为原料,与酶复合溶液混合后,温育形成纤维蛋白凝块,用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块,温育后,纤维蛋白凝块溶解,形成 D- 二聚体母液,用缓冲液调整 D- 二聚体母液浓度,加入人正常混合血浆,制成不同浓度水平的 D- 二聚体质控品。该方法工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料,直接制备纤维蛋白,纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程,从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物,其性质与正常或疾病状态下,人体血液中的 D- 二聚体状态性质是一致的。

1. D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、纤维蛋白溶解酶激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为 0.01 ~ 0.05mol/L、1 ~ 5U/ml、5 ~ 20mU/ml,得到的酶复合液在 37℃温育 10 ~ 15 分钟;

(2) 制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在 37℃温育 5 ~ 10 分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37℃温育,使其形成纤维蛋白凝块;

(3) 制备 D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在 37℃温育 0.5 ~ 2 小时,纤维蛋白凝块溶解,加入丝氨酸蛋白酶抑制剂,以 10000g,4℃离心 15 分钟,收集上清,即得到 D-二聚体母液;

(4) 制备 D-二聚体质控品:用缓冲液调整 D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品 D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得 D-二聚体质控品。

2. 根据权利要求 1 所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的缓冲液为 pH5 ~ 10 缓冲液,缓冲液为磷酸缓冲液、氨基酸缓冲液、咪唑缓冲液、GOOD 缓冲液中的一种。

3. 根据权利要求 2 所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的 GOOD 缓冲液为 MES、Bis-Tris、ADA、PIPES、TES、HEPES、Tris-HCl、TAPS 缓冲液中的一种。

4. 根据权利要求 3 所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的缓冲液为 Tris-HCl 缓冲液,Tris 0.05 ~ 0.15mol/L,氯化钠 0.05 ~ 0.45mmol/L, pH7.2 ~ 7.8。

5. 根据权利要求 1 到 4 任一项所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的冻干保护液由以下原料组成,5 ~ 30g/L 蔗糖、10 ~ 50g/L 甘氨酸,1 ~ 10g/L 叠氮化钠,5 ~ 25g/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.01 ~ 1.0g/L 苯甲基磺酰氟。

6. 根据权利要求 1 到 4 任一项所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的纤维蛋白溶解酶激酶为链激酶、组织型纤溶酶原激活物、尿纤溶酶原激活物中的一种。

7. 根据权利要求 1 到 4 任一项所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的丝氨酸蛋白酶抑制剂为苯甲基磺酰氟化物、苯甲脒、抑肽酶中的一种。

8. 根据权利要求 7 所述的 D-二聚体质控品的制备方法,其特征在于,所述的抑肽酶浓度为 1 ~ 10ug/ml。

## D- 二聚体质控品的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种检测药剂的制备方法,具体为 D- 二聚体质控品的制备方法。

### 背景技术

[0002] 目前临床常通过 D- 二聚体或 FDP 检测来发现血栓形成,从而帮助此类疾病的诊断。D- 二聚体 /FDP 检测具有检测费用较低、结果返回时间短、特异性高、阴性预测值高的优点。

[0003] 在 D- 二聚体的检测中,由于检测标本的基质为人血浆,如果质控品的基质与人血浆相同或相似,将会避免因为基质不同而对检测结果的干扰,从而更好的监测实验方法的准确性和稳定性。通常用人血浆直接作为质控品用于常规疾病标志物的临床检测,但是由于正常人血浆中 D- 二聚体含量极低,不能反映某些疾病 D- 二聚体的高值状态,所以需要制备特定 D- 二聚体浓度的质控品。

[0004] 由希森美康株式会社申报的专利《D- 二聚体测定用标准物质》申请号:20061009520.4,提供一种 D- 二聚体制备分离纯化方法,将纤维蛋白用分解纤维蛋白的酶溶解,并将获得的溶液用凝胶过滤层析,纯化出含有 D- 二聚体的溶液。适用于制备 D- 二聚体标准物质,由于标准物质的精密性和均匀性要求较高,使得制备技术复杂,需要复杂的纯化步骤。该方法使用的原料为市售商品或利用基因工程技术制备,成本高,过程复杂、耗时。以上这些因素使得该技术成本较高,不适合用于质控品的制备。

[0005] 由上海太阳生物技术有限公司提交的专利申请《D- 二聚体质控品及其制备方法》申请号:201310090638.4,技术方案为将牛血浆复钙凝固后,加入可以降解纤维蛋白的酶使纤维蛋白凝块溶解,用蛋白酶抑制剂终止反应,产生的 D- 二聚体母液,用冻干保护液稀释,冷冻干燥,即得。该技术采用的主要原材料为牛血浆,虽然节约了成本,但是获得的 D- 二聚体物质毕竟是非人类的,异源性的,其基质的不同也可能会干扰检测结果,在一定程度上不能代表人体内部的真实状况,从而获得的检测结果也可能有一定的误差,影响临床结果的判断。

### 发明内容

[0006] 针对上述技术问题,本发明提供一种简便、快捷的制备 D- 二聚体质控品的方法。本发明方法制备的 D- 二聚体质控品为 D- 二聚体多个浓度,且其他血浆物质含量与正常血浆相似或接近;该产品均一性和稳定性较好,满足临床对 D- 二聚体检测的质量控制要求,可以更准确地监测临床样本检测结果的准确性。

[0007] 具体的技术方案为:

[0008] D- 二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0009] (1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、纤维蛋白溶解酶激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为 0.01 ~ 0.05mol/L、1 ~ 5U/ml、5 ~ 20mU/ml,得到的酶复合液在 37℃ 温育 10 ~ 15 分钟;

[0010] (2) 制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在 37℃温育 5 ~ 10 分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37℃温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0011] (3) 制备 D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在 37℃温育 0.5 ~ 2 小时,纤维蛋白凝块溶解,加入丝氨酸蛋白酶抑制剂,以 10000g,4℃离心 15 分钟,收集上清,即得到 D-二聚体母液;

[0012] (4) 制备 D-二聚体质控品:用缓冲液调整 D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品 D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得 D-二聚体质控品。

[0013] 其中,缓冲液为可选择 pH5 ~ 10、优选 pH6 ~ 9 的缓冲液,缓冲液为磷酸缓冲液、氨基酸缓冲液、咪唑缓冲液、GOOD 缓冲液中的一种。

[0014] GOOD 缓冲液为 MES、Bis-Tris、ADA、PIPES、TES、HEPES、Tris-HCl、TAPS 缓冲液中一种。

[0015] 优选的缓冲液为 Tris-HCl, Tris 0.05 ~ 0.15mol/L,氯化钠 0.05 ~ 0.45mmol/L, pH7.2 ~ 7.8。

[0016] 冻干保护液:5 ~ 30g/L 蔗糖、10 ~ 50g/L 甘氨酸,1 ~ 10g/L 叠氮化钠,5 ~ 25g/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.01 ~ 1.0g/L 苯甲基磺酰氟。

[0017] 纤维蛋白溶解酶激酶为链激酶、组织型纤溶酶原激活物、尿纤溶酶原激活物中的任意一种。

[0018] 多人份混合血浆,是指由体格检查、血液生化检查、传染病检查均合格的健康人群血浆混合而成。

[0019] 丝氨酸蛋白酶抑制剂可以为苯甲基磺酰氟化物、苯甲脒、抑肽酶中任意一种,优选抑肽酶。抑肽酶浓度为 1 ~ 10ug/ml。

[0020] 本发明提供的 D-二聚体质控品的制备方法,利用人血浆为原料,与酶复合溶液混合后,温育一段时间形成纤维蛋白凝块,用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块后,用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块,温育一段时间后,纤维蛋白凝块溶解,形成 D-二聚体母液。用缓冲液调整 D-二聚体母液浓度,加入多人份混合血浆与冻干保护剂,分装,冷冻干燥,制成不同浓度水平的 D-二聚体质控品。

[0021] 本发明提供的 D-二聚体质控品的制备方法,简化了传统方法的制备工艺,解决了多种酶需要分步骤添加的问题;同时解决了传统方法可选用酶较少、成本较高的问题,可以采用多种激活纤维蛋白溶解酶的酶,工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料,直接制备纤维蛋白,从而获得 D-二聚体溶液。纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程,从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物。由于是利用人源化的材料制备质控品,其性质与正常或疾病状态下,人体血液中的 D-二聚体状态性质是一致的。制备得到 D-二聚体母液后,用缓冲液液加以稀释,加入到多人份混合血浆中,并添加冻干保护液,分装,冷冻干燥,从而制备得到 D-二聚体质控品。该质控品除 D-二聚体外,其中的其他物质的浓度水平与正常血浆相似或接近。

## 具体实施方式

[0022] 结合实施例说明本发明的具体实施方式。

[0023] 实施例 1

[0024] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0025] (1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、尿纤溶酶原激活物加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为 0.03mol/L、5U/ml、20mU/ml,得到的酶复合液在 37℃温育 10~15 分钟;

[0026] (2) 制备纤维蛋白凝块:将多人份的混合血浆在 37℃温育 5~10 分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37℃温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0027] (3) 制备 D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在 37℃温育 1 小时,纤维蛋白凝块溶解,加入 2ug/ml 抑肽酶,以 10000g,4℃离心 15 分钟,收集上清,即得到 D-二聚体母液;

[0028] (4) 制备 D-二聚体质控品:用缓冲液调整 D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,用免疫比浊法测定质控品 D-二聚体浓度,定值,分装、冷冻干燥,即得 D-二聚体质控品。

[0029] 其中,缓冲液为 Tris-HCl, Tris 0.05mol/L,氯化钠 0.07mmol/L, pH7.2~7.8。

[0030] 冻干保护液:20g/L 蔗糖、10g/L 甘氨酸,5g/L 叠氮化钠,5g/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸,1.0g/L 苯甲基磺酰氟。

[0031] 实施例 2

[0032] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0033] (1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、组织型纤溶酶原激活物加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为 0.01mol/L、3U/ml、10mU/ml,得到的酶复合液在 37℃温育 10~15 分钟;

[0034] (2) 制备纤维蛋白凝块:将多人份混合血浆在 37℃温育 5~10 分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37℃温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0035] (3) 制备 D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在 37℃温育 0.5 小时,纤维蛋白凝块溶解,加入 10ug/ml 抑肽酶,以 10000g,4℃离心 15 分钟,收集上清,即得到 D-二聚体母液;

[0036] (4) 制备 D-二聚体质控品:用缓冲液调整 D-二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品 D-二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得 D-二聚体质控品。

[0037] 其中,缓冲液为 Tris-HCl, Tris 0.15mol/L,氯化钠 0.05mol/L, pH7.2~7.8。

[0038] 冻干保护液:5g/L 蔗糖、50g/L 甘氨酸,1g/L 叠氮化钠,10g/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸,0.5g/L 苯甲基磺酰氟。

[0039] 实施例 3

[0040] D-二聚体质控品的制备方法,包括以下步骤:

[0041] (1) 制备酶复合液:将氯化钙、凝血酶、链激酶加入到缓冲液中,使其浓度依次分别为 0.05mol/L、1 U/ml、5mU/ml,得到的酶复合液在 37℃温育 10~15 分钟;

[0042] (2) 制备纤维蛋白凝块:将正常人的混合血浆在 37℃温育 5~10 分钟,与温育的酶复合液混合,颠倒混匀,37℃温育,使其形成纤维蛋白凝块;

[0043] (3) 制备 D-二聚体母液:用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块,并挤干纤维蛋白凝块内的血浆,然后用缓冲液将纤维蛋白凝块重悬,在 37℃温育 2 小时,纤维蛋白凝块溶解,加入

10ug/ml 抑肽酶,以 10000g,4℃离心 15 分钟,收集上清,即得到 D- 二聚体母液;

[0044] (4) 制备 D- 二聚体质控品:用缓冲液调整 D- 二聚体母液浓度,添加到多人份混合血浆中,并加入冻干保护剂,用免疫比浊法测定质控品 D- 二聚体浓度,定值、分装、冷冻干燥,即得 D- 二聚体质控品。

[0045] 其中,缓冲液为 Tris-HCl, Tris 0.10mol/L,氯化钠 0.1m mol/L, pH7.2 ~ 7.8。

[0046] 冻干保护液:30g/L 蔗糖、30g/L 甘氨酸,10g/L 叠氮化钠,13g/L4- 羟乙基哌嗪乙磺酸,0.1g/L 苯甲基磺酰氟。

[0047] 对本实施例 1 到 3 制得的 D- 二聚体质控品进行性能测试。

[0048] (1)D- 二聚体质控品均一性测定

[0049] 在实施例制备的 D- 二聚体质控品中分别随机抽取 10 支,进行准确的复溶重建。

[0050] 使用希森美康 CA-1500 全自动血凝仪及德国 Siemens 公司 D- 二聚体检测试剂对本方法制备的 D- 二聚体质控品含量进行检测,计算测试结果的平均值 (X1) 依次为 0.54、2.35;标准差 (S1) 依次为 0.02394、0.03406,结果表 1 所示:

[0051] 表 1 D- 二聚体含量测定结果 (ug/ml)

[0052]

产品名称	试剂编号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平 1	0.54	0.51	0.55	0.56	0.52	0.58	0.56	0.53	0.51	0.52
水平 2	2.37	2.30	2.31	2.35	2.39	2.32	2.37	2.31	2.35	2.39

[0053] 将上述质控品任意 3 瓶混合后连续测定 10 次,计算测试结果的平均值 (X2) 依次为 0.55、2.35,标准差 (S2) 依次为 0.01889、0.01549,结果如表 2 所示:

[0054] 表 2 D- 二聚体含量重复测定结果 (ug/ml)

[0055]

产品名称	测定次数									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平 1	0.52	0.57	0.56	0.55	0.54	0.57	0.56	0.55	0.53	0.58
水平 2	2.34	2.35	2.33	2.38	2.36	2.34	2.37	2.36	2.34	2.35

[0056] 按照下列公式计算瓶间重复性 CV%:

[0057] 公式一 
$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

[0058] 公式二 
$$S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}}$$

[0059] 公式三 
$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2}$$

[0060] 公式四  $CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100$

[0061] 当  $S_1 < S_2$  时, 令  $CV_{\text{瓶间}} = 0$ 。

[0062] 式中:  $\bar{X}$  为平均差;

[0063] S 为标准差;

[0064] n 为测量次数;

[0065]  $X_i$  为指定参数第 i 次测量值。

[0066] 经计算得, 本方法制备的 D- 二聚体质控品水平 1、水平 2 的瓶间重复性 CV 值  $CV_{\text{瓶间}}$  分别为 2.72%、1.29%, 说明本方法制备的两个水平 D- 二聚体质控品达到临床试验对于质控品均一性的通用要求, 通用要求为批内瓶间  $CV \leq 5.0\%$ 。

[0067] (2) D- 二聚体质控品复溶稳定性检测

[0068] 取本方法制备的 D- 二聚体质控品和市售德国 Siemens 公司 D- 二聚体质控品各 10 瓶, 按标示量加入蒸馏水或去离子水, 混合后, 取出适量当时测定 D- 二聚体含量, 剩下部分等量分装 4 瓶, 其中 3 瓶封盖后置于  $2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$ 、室温 ( $22^\circ\text{C} \sim 26^\circ\text{C}$ ) 及  $37^\circ\text{C}$  存放, 另一瓶开盖  $2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$  存放, 分别于 2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时、24 小时、48 小时取样进行 D- 二聚体含量测定, 重复两次, 取均值。结果见表 3、表 4、表 5 和表 6。

[0069] 表 3 D- 二聚体质控品复溶后  $2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$  存放稳定性检测结果 (ug/ml)

[0070]

考察指标	产品名称	2°C~8°C 存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.52	0.53	0.54	0.55	0.54	0.60	0.67
	水平 2	2.38	2.44	2.33	2.36	2.33	2.40	2.42	2.43
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.42	0.44	0.42	0.42	0.41	0.44	0.41
	水平 2	2.49	2.46	2.43	2.51	2.55	2.59	2.60	2.64

[0071] 表 4 D- 二聚体质控品复溶后开盖  $2^\circ\text{C} \sim 8^\circ\text{C}$  存放稳定性检测结果 (ug/ml)

[0072]

考察指标	产品名称	开盖 2°C~8°C 存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.57	0.55	0.56	0.55	0.59	0.68	0.73
	水平 2	2.38	2.40	2.41	2.39	2.41	2.58	2.65	2.68
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.43	0.42	0.44	0.45	0.50	0.57	0.63
	水平 2	2.49	2.46	2.50	2.51	2.54	2.58	2.60	2.63

[0073] 表 5 D- 二聚体质控品复溶后室温 ( $22^\circ\text{C} \sim 26^\circ\text{C}$ ) 存放稳定性检测结果 (ug/ml)

[0074]

考察指标	产品名称	室温 (22℃~26℃) 存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.56	0.57	0.53	0.58	0.60	0.77	0.82
	水平 2	2.38	2.36	2.37	2.50	2.55	2.64	2.67	2.78
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.42	0.40	0.43	0.48	0.46	0.67	0.75
	水平 2	2.49	2.44	2.53	2.53	2.60	2.63	2.67	2.70

[0075] 表 6 D- 二聚体质控品复溶后 37℃ 存放稳定性检测结果 (ug/ml)

[0076]

考察指标	产品名称	37℃ 存放时间 (小时)							
		0	2	4	6	8	10	24	48
本实施例制得的质控品	水平 1	0.54	0.55	0.53	0.56	0.61	0.62	0.76	0.93
	水平 2	2.38	2.39	2.45	2.57	2.62	2.62	2.71	3.00
德国 Siemens 质	水平 1	0.41	0.43	0.41	0.42	0.43	0.46	0.56	0.78

[0077]

控品	水平 2	2.49	2.43	2.45	2.46	2.50	2.52	2.63	2.75
----	------	------	------	------	------	------	------	------	------

[0078] 本方法制备的 D- 二聚体质控品复溶后,置于 2℃~8℃ 闭盖、2℃~8℃ 开盖、37℃ 和室温条件下, D- 二聚体含量随着放置时间的延长稍有升高。其中在 2℃~8℃ 闭盖条件下,本方法水平 1 质控品 D- 二聚体含量在 10 小时内的波动范围小于 10%、水平 2 质控品在 48 小时内波动小于 10%;在 2℃~8℃ 开盖条件下本方法水平 1 质控品在 8 小时内的波动范围小于 10%,水平 2 质控品在 10 小时内的波动范围小于 10%;在室温条件下本方法水平 1、水平 2 质控品在 8 小时内升高波动 < 10%;在 37℃ 条件下,方法水平 1、水平 2 质控品在 6 小时内升高波动 < 10%。本质控品的复溶稳定性与市售进口 Siemens 质控品相当。可以认为本产品复溶后 2℃~8℃ 和室温条件下放置 8 小时内可保持稳定;在 37℃ 条件下存放 6 小时可保持稳定。由此可见,本方法制备的 D- 二聚体质控品具有较好的复溶稳定性。

[0079] (3) D- 二聚体质控品稳定性检测

[0080] 取本实施例制备的两种水平的 D- 二聚体质控品和市售德国 Siemens 公司 D- 二聚体质控品,分别于第 2、3、4、5、6、7 天各放 3 支于 37℃ 烘箱和室温条件中。于第 8 天全部取出,所有样品用去离子水或蒸馏水溶解,使用市售德国 Siemens 公司的 D- 二聚体检测试剂盒测定相应产品的 D- 二聚体含量,结果见表 7、表 8。

[0081] 表 7 D- 二聚体质控品 37℃ 存放稳定性测定结果 (ug/ml)

[0082]

考察指标	产品名称	37°C存放时间(天)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
本实施例制得的质控品	水平 1	0.52	0.54	0.50	0.53	0.53	0.54	0.55	0.56
	水平 2	2.38	2.34	2.37	2.35	2.39	2.33	2.35	2.33
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.42	0.41	0.47	0.45	0.47	0.48	0.50
	水平 2	2.49	2.45	2.46	2.48	2.47	2.46	2.46	2.45

[0083] 表 8 D-二聚体质控品室温存放稳定性测定结果 (ug/ml)

[0084]

考察指标	产品名称	室温存放时间(天)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
本实施例制得的质控品	水平 1	0.52	0.53	0.55	0.54	0.55	0.56	0.57	0.57
	水平 2	2.38	2.38	2.39	2.39	2.40	2.43	2.47	2.48
德国 Siemens 质控品	水平 1	0.41	0.43	0.47	0.47	0.50	0.53	0.54	0.54

[0085]

品	水平 2	2.49	2.50	2.49	2.51	2.50	2.51	2.50	2.52
---	------	------	------	------	------	------	------	------	------

[0086] 由上表可知本实施例制得两种水平的 D-二聚体质控品和德国 Siemens 质控品在 37°C 和室温条件下存放 7 天, D-二聚体含量无明显变化, 7 天与 0 天 D-二聚体含量波动 < 5%, 可以认为本发明制备的 D-二聚体质控品在 37°C 和室温条件下存放 7 天可以保持稳定, 本发明制备的质控品 D-二聚体含量稳定性与德国 Siemens 公司的质控品接近。

专利名称(译)	D-二聚体质控品的制备方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN104459103A</a>	公开(公告)日	2015-03-25
申请号	CN201410770542.7	申请日	2014-12-15
[标]申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	中国医学科学院输血研究所 成都协和生物技术有限责任公司		
[标]发明人	苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃 高翠华		
发明人	苏娜 林方昭 谢兆林 喻洪跃 高翠华		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N1/28 G01N33/96		
代理人(译)	董芙蓉		
其他公开文献	CN104459103B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及一种检测药剂的制备方法，具体为D-二聚体质控品的制备方法，利用人血浆为原料，与酶复合溶液混合后，温育形成纤维蛋白凝块，用缓冲液洗涤纤维蛋白凝块，用缓冲溶液重悬纤维蛋白凝块，温育后，纤维蛋白凝块溶解，形成D-二聚体母液，用缓冲液调整D-二聚体母液浓度，加入人正常混合血浆，制成不同浓度水平的D-二聚体质控品。该方法工艺简便快捷、成本低。采用人血浆为主要原料，直接制备纤维蛋白，纤维蛋白溶解过程尽可能接近人体内部自然的纤维蛋白溶解过程，从而获得性质结构和人体内部产物尽可能相似的产物，其性质与正常或疾病状态下，人体血液中的D-二聚体状态性质是一致的。

产品名称	试剂编号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水平1	0.54	0.51	0.55	0.56	0.52	0.58	0.56	0.53	0.51	0.52
水平2	2.37	2.30	2.31	2.35	2.39	2.32	2.37	2.31	2.35	2.39