



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110709704 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 21

(21) 申请号 201880036645.7

(22) 申请日 2018.05.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110709704 A

(43) 申请公布日 2020.01.17

(30) 优先权数据
62/512,688 2017.05.30 US
62/512,710 2017.05.30 US
62/528,214 2017.07.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/035232 2018.05.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/222784 EN 2018.12.06

(73) 专利权人 雅培实验室
地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 B·麦奎斯顿 F·科利
A·贝希里 J·马力诺
S·德特维勒

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所
11410
专利代理师 石宝忠

(51) Int.Cl.
G01N 33/68 (2006.01)

(56) 对比文件
Ali Salim等.Significance of Troponin
Elevation After Severe Traumatic Brain
Injury.《Journal of Trauma》.2008,第64卷(第
1期),第46-52页.
审查员 毛黎冰

权利要求书10页 说明书151页
序列表3页 附图31页

(54) 发明名称

利用心肌肌钙蛋白I辅助诊断和评估人类受
试者的轻度创伤性脑损伤的方法

(57) 摘要

本文公开了使用cTnI辅助诊断和评估已遭
受或可能已遭受头部损伤例如轻度或中度、重
度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI)的人类受
试者的方法。还公开了通过检测cTnI水平来确定
是否对受试者进行头部计算机断层摄影的方法。
最后,还公开了患有轻度TBI的受试者的结局的
方法。

1. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于评估人类受试者的头部损伤的试剂盒中的用途;

其中,对在实际或疑似头部损伤后24小时内从所述受试者获得的样品使用所述cTnI测定试剂;并且

进一步地,其中, (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,确定所述受试者已遭受中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI);或(2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,确定所述受试者已遭受轻度TBI,其中所述cTnI参考水平为1.94pg/mL、2.54pg/mL、21.23pg/mL、或43.79pg/mL,并且其中所述样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度TBI。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者相关联。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

6. 根据权利要求2所述的用途,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度TBI。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述参考水平与有轻度TBI的受试者相关联。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的23小时内获取。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的22小时内获取。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的21小时内获取。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的20小时内获取。

13. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的19小时内获取。

14. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的18小时内获取。

15. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的17小时内获取。

16. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的16小时内获取。

17. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的

15小时内获取。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的14小时内获取。

19. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的13小时内获取。

20. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的12小时内获取。

21. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的11小时内获取。

22. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的10小时内获取。

23. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的9小时内获取。

24. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的8小时内获取。

25. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的7小时内获取。

26. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的6小时内获取。

27. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的5小时内获取。

28. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的4小时内获取。

29. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的3小时内获取。

30. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的2小时内获取。

31. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的1小时内获取。

32. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的30分钟内获取。

33. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于治疗人类受试者的轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤 (TBI) 的试剂盒中的用途;

其中,对在实际或疑似头部损伤后24小时内从所述受试者获得的样品使用所述cTnI测定试剂;

进一步地,其中, (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,确定所述受试者已遭受中度、重度、或中度至重度TBI;或 (2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,确定所述受试者已遭受轻度TBI,其中所述cTnI参考水平为1.94pg/mL、2.54pg/mL、21.23pg/mL、或43.79pg/mL,并且其中所述样品为全血样品、血清样品或血浆样品;并且

还进一步地,其中,用TBI治疗来治疗被确定为有轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的受试者。

34.根据权利要求33所述的用途,其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的受试者。

35.至少一种心肌肌钙蛋白I(cTnI)测定试剂在制备用于评估人类受试者的头部损伤的试剂盒中的用途;

其中,对在实际或疑似头部损伤后2小时内从所述受试者获得的样品使用所述cTnI测定试剂;并且

进一步地,其中,(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,确定所述受试者有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI);或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,确定所述受试者有轻度TBI,其中所述cTnI参考水平为1.15pg/mL、1.29pg/mL、4.71pg/mL或5.8pg/mL,并且其中所述样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

36.根据权利要求35所述的用途,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

37.根据权利要求36所述的用途,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度TBI。

38.根据权利要求37所述的用途,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者相关联。

39.根据权利要求38所述的用途,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

40.根据权利要求36所述的用途,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度TBI。

41.根据权利要求40所述的用途,其中所述参考水平与有轻度TBI的受试者相关联。

42.根据权利要求41所述的用途,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

43.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的90分钟内获取。

44.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的60分钟内获取。

45.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的30分钟内获取。

46.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的20分钟内获取。

47.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的15分钟内获取。

48.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的12分钟内获取。

49.根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的10分钟内获取。

50. 根据权利要求35至42中任一项所述的用途,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的5分钟内获取。

51. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于治疗轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤 (TBI) 的试剂盒中的用途;

其中,对在实际或疑似头部损伤后2小时内从所述受试者获得的样品使用所述cTnI测定试剂;

进一步地,其中,(1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,确定所述受试者有中度、重度、或中度至重度TBI;或(2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,确定所述受试者有轻度TBI,其中所述cTnI参考水平为1.15pg/mL、1.29pg/mL、4.71pg/mL或5.8pg/mL,并且其中所述样品为全血样品、血清样品或血浆样品;并且

还进一步地,其中,用TBI治疗来治疗被确定为有轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的受试者。

52. 根据权利要求51所述的用途,其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的受试者。

53. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于预测有轻度创伤性脑损伤 (TBI) 的人类受试者的结局的试剂盒中的用途;

其中,对第一样品和第二样品使用所述cTnI测定试剂,其中所述第一样品在头部损伤后24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后0小时至4小时从所述人类受试者获取;并且

进一步地,其中,(1) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加至少20%,则预测所述受试者为不利结局;或(2) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变、减少、或增加少于20%,则预测所述受试者为有利结局,其中所述第一样品和所述第二样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

54. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的23小时内从所述受试者获取。

55. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的22小时内从所述受试者获取。

56. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的21小时内从所述受试者获取。

57. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的20小时内从所述受试者获取。

58. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的19小时内从所述受试者获取。

59. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的18小时内从所述受试者获取。

60. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的17小时内从所述受试者获取。

61. 根据权利要求53所述的用途,其中所述第一样品在头部损伤的16小时内从所述受试者获取。

62. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的15小时内从所述受试者获取。

63. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的14小时内从所述受试者获取。

64. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的13小时内从所述受试者获取。

65. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的12小时内从所述受试者获取。

66. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的11小时内从所述受试者获取。

67. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的10小时内从所述受试者获取。

68. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的9小时内从所述受试者获取。

69. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的8小时内从所述受试者获取。

70. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的7小时内从所述受试者获取。

71. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的6小时内从所述受试者获取。

72. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的5小时内从所述受试者获取。

73. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的4小时内从所述受试者获取。

74. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的3小时内从所述受试者获取。

75. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的2小时内从所述受试者获取。

76. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的1小时内从所述受试者获取。

77. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述第一样品在头部损伤的30分钟内从所述受试者获取。

78. 根据权利要求53所述的用途, 其中所述用途预测实际或疑似头部损伤后1个月、3个月或6个月时的结局。

79. 根据权利要求78所述的用途, 其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

80. 根据权利要求53至79中任一项所述的用途, 其中所述受试者的头部CT扫描正常。

81. 根据权利要求53至79中任一项所述的用途, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

82. 根据权利要求53至79中任一项所述的用途, 其中所述受试者接受格拉斯哥昏迷量表评分为13-15, 并且基于格拉斯哥昏迷量表评分被怀疑为有轻度TBI。

83. 根据权利要求53至79中任一项所述的用途, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受扩展格拉斯哥昏迷量表(GOSE)评分。

84. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于预测有轻度创伤性脑损伤(TBI) 的人类受试者的结局的试剂盒中的用途;

其中, 对在损伤后28小时内从所述受试者获得的样品使用所述cTnI测定试剂; 并且

进一步地, 其中, (1) 如果所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平, 则预测所述人类受试者为不利结局; 或 (2) 如果所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平, 则预测所述人类受试者为有利结局, 其中所述cTnI参考水平为5.6pg/mL或5.7pg/mL, 并且其中所述样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

85. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的27小时内从所述受试者获取。

86. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的26小时内从所述受试者获取。

87. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的25小时内从所述受试者获取。

88. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的24小时内从所述受试者获取。

89. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的23小时内从所述受试者获取。

90. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的22小时内从所述受试者获取。

91. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的21小时内从所述受试者获取。

92. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的20小时内从所述受试者获取。

93. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的19小时内从所述受试者获取。

94. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的18小时内从所述受试者获取。

95. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的17小时内从所述受试者获取。

96. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的16小时内从所述受试者获取。

97. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的15小时内从所述受试者获取。

98. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的14小时内从所述受试者获取。

99. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的13小时内从所述受试者获取。

100. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的12小时内从所述受试者获取。

101. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的11小时内从所述受试者获取。

102. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的10小时内从所述受试者获取。

103. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的9小时内从所述受试者获取。

104. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的8小时内从所述受试者获取。

105. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的7小时内从所述受试者获取。

106. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的6小时内从所述受试者获取。

107. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的5小时内从所述受试者获取。

108. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的4小时内从所述受试者获取。

109. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的3小时内从所述受试者获取。

110. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的2小时内从所述受试者获取。

111. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的1小时内从所述受试者获取。

112. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述样品在头部损伤的30分钟内从所述受试者获取。

113. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述用途预测头部损伤后1个月、3个月或6个月时的结局。

114. 根据权利要求113所述的用途, 其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

115. 根据权利要求84至114中任一项所述的用途, 其中所述参考水平由灵敏度在至少80%至100%之间和特异性在至少45%至100%之间的测定来确定。

116. 根据权利要求84至114中任一项所述的用途, 其中所述参考水平由灵敏度为至少83.3%和特异性为至少54.9%的测定来确定。

117. 根据权利要求84至114中任一项所述的用途, 其中所述参考水平由灵敏度为至少100%和特异性为至少49.2%的测定来确定。

118. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于预测有轻度创伤性脑损伤

(TBI)的人类受试者的结局的试剂盒中的用途;

其中,对从所述受试者获取的第一样品和第二样品使用所述cTnI测定试剂,其中所述第一样品在头部损伤后24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后4小时从所述人类受试者获取;并且

进一步地,其中,(1)如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则预测所述受试者为不利结局;或(2)如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则预测所述受试者为有利结局,其中cTnI的水平从所述第一样品到所述第二样品减少或增加至少一个绝对量,并且其中所述绝对量为5.6pg/mL,并且进一步其中所述第一样品和所述第二样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

119.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在23小时内从所述受试者获取。

120.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在22小时内从所述受试者获取。

121.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在21小时内从所述受试者获取。

122.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在20小时内从所述受试者获取。

123.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在19小时内从所述受试者获取。

124.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在18小时内从所述受试者获取。

125.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在17小时内从所述受试者获取。

126.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在16小时内从所述受试者获取。

127.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在15小时内从所述受试者获取。

128.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在14小时内从所述受试者获取。

129.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在13小时内从所述受试者获取。

130.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在12小时内从所述受试者获取。

131.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在11小时内从所述受试者获取。

132.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在10小时内从所述受试者获取。

133.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在9小时内从所述受试者获取。

134.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在8小时内从所述受试者获取。

135.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在7小时内从所述受试者获取。

136.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在6小时内从所述受试者获取。

137.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在5小时内从所述受试者获取。

138.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在4小时内从所述受试者获取。

139.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在3小时内从所述受试者获取。

140.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在2小时内从所述受试者获取。

141.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在1小时内从所述受试者获取。

142.根据权利要求118所述的用途,其中所述第一样品在30分钟内从所述受试者获取。

143.根据权利要求118所述的用途,其中所述用途预测头部损伤后1个月、3个月或6个月时的结局。

144.根据权利要求143所述的用途,其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

145.根据权利要求118至144中任一项所述的用途,其中所述第一样品中cTnI的量为1.0至50pg/mL。

146. 根据权利要求118至144中任一项所述的用途,其中所述第二样品中cTnI的量为1.0至50pg/mL。

147. 根据权利要求118至144中任一项所述的用途,其中所述绝对量由灵敏度在至少80%至100%之间和特异性在至少45%至100%之间的测定来确定。

148. 根据权利要求118至144中任一项所述的用途,其中所述绝对量由灵敏度为至少82.4%和特异性为至少69.5%的测定来确定。

149. 根据权利要求53至79、84至114和118至144中任一项所述的用途,其还包括用TBI治疗来治疗被评定为有不利结局的受试者。

150. 根据权利要求53至79、84至114和118至144中任一项所述的用途,其还包括用TBI治疗来监测被评定为有不利结局的受试者。

151. 至少一种心肌肌钙蛋白I (cTnI) 测定试剂在制备用于预测有轻度创伤性脑损伤(TBI)的人类受试者的结局的试剂盒中的用途;

其中,对第一样品和第二样品使用所述cTnI测定试剂,其中所述第一样品在头部损伤之后24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取,并且所述第二样品在所述第一样品后0至4小时从所述人类受试者获取;并且

进一步地,其中,(1)如果所述第一样品和/或第二样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平并且所述受试者的年龄高于参考年龄,则预测所述受试者为不利结局;或(2)如果所述第一样品和第二样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平和/或所述受试者的年龄低于参考年龄,则预测所述受试者为有利结局,其中所述cTnI参考水平为5.6pg/mL或5.7pg/mL,并且其中所述第一样品和第二样品为全血样品、血清样品或血浆样品。

152. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其还包括用至少一种心脏保护疗法来治疗所述受试者。

153. 根据权利要求152所述的用途,其中所述至少一种心脏保护疗法包括 β -阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂疗法、他汀类、硝酸盐、抗血小板剂、抗凝血剂、抗凝剂或其组合。

154. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中通过免疫测定或临床化学测定来测量所述cTnI水平。

155. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中测量所述cTnI水平包括:

A. 将所述样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

(1) cTnI捕获抗体,其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物,和

(2) cTnI检测抗体,其包含可检测标记物并与cTnI上不被所述cTnI捕获抗体结合的表位结合,以形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,

从而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,以及

B. 基于由所述cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中的可检测标记物生成的信号,测量所述样品中cTnI的量或浓度。

156. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述样品是在所述受试者遭受由以下造成头部损伤后获得的:物理震动、导致闭合

或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤。

157. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述样品是在所述受试者遭受由一种或多种跌落造成头部损伤后获得的。

158. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述样品是在所述受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。

159. 根据权利要求158所述的用途,其中所述化学物质或毒素是霉菌、石棉、杀虫剂、有机溶剂、气体、有机金属和滥用药物中的一种或多种。

160. 根据权利要求158所述的用途,其中所述化学物质或毒素是杀昆虫剂、油漆、胶中的一种或多种。

161. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述样品是在所述受试者由于暴露于火造成头部损伤后获得的

162. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

163. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述用途在任何受试者上进行,而无需考虑选自下列组成的组中的因素:所述受试者的临床情况,所述受试者的实验室值,所述受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的分级,所述受试者出现低或高cTnI水平,以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

164. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述测定是免疫测定。

165. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述测定是临床化学测定。

166. 根据权利要求1至8、33至42、51至79、84至114、118至144和151中任一项所述的用途,其中所述测定是单分子检测测定。

利用心肌肌钙蛋白I辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法

[0001] 相关申请信息

[0002] 本申请要求于2017年5月30日提交的美国申请No.62/512,688、2017年5月30日提交的美国申请No.62/512,710和2017年7月3日提交的美国申请No.62/528,214的优先权,所述美国申请各自的内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及在遭受或可能遭受(或有实际或疑似)头部损伤、例如轻度创伤性脑损伤(TBI)的人类受试者中辅助诊断和评估的方法,所述方法是通过在受试者遭受或可能遭受(或有实际或疑似)头部损伤之后的损伤时间点从所述人类受试者获取的样品(或生物样品)中检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)的水平。本公开还提供了基于检测各种cTnI水平来确定是否对受试者进行头部计算机断层摄影的方法。本公开还提供了预测患有TBI的受试者的结局的方法。

背景技术

[0004] 仅在美国,每年就发生超过500万起轻度创伤性脑损伤(TBI)。目前,没有简单、客观、准确的量度可用来帮助患者评估。实际上,很多TBI评估和诊断都是基于主观数据。令人遗憾的是,诸如头部CT和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score)(GCS)之类的客观量度在评估轻度TBI中并不非常全面或灵敏。此外,头部CT绝大部分时间都无法显示轻度TBI,昂贵,并使患者暴露于不必要的辐射。另外,头部CT阴性并不意味着该患者已排除脑震荡;相反它只是意味着不需进行某些干预,例如手术。临床医生和患者需要客观、可靠的信息来准确评估这种情况,以促进适当的治疗类选和康复。迄今为止,在急性护理环境或超急性护理环境(损伤后非常早的急性时间点)中利用心肌肌钙蛋白I来辅助患者评估和管理的可用数据有限。

[0005] 轻度的TBI或脑震荡很难客观检测,并为全世界急诊监护病房带来了日常挑战。脑震荡通常不会导致诸如出血等的大体病理,在常规的计算机断层摄影中没有异常,而有相当迅速发作的神经元功能障碍,可在几天至几周内自发消退。大约15%的轻度TBI患者遭受持续认知功能障碍。在现场、在急诊室和诊所、运动场所和军事活动(例如战斗)中,轻度TBI受害者的需求尚未得到满足。

[0006] 当前评估脑损伤严重度的算法包括格拉斯哥昏迷量表评分和其他措施。这些措施有时可能对相关急性严重度适用,但对细微的病理不够灵敏,这可导致持续的不足。GCS和其他措施也无法区分损伤类型并且可能不适用。因此,按单一GCS水平分组进入临床试验的患者可能在严重度和损伤类型上差异巨大。因为结局也会因此变化,所以不适当的分类破坏了临床试验的完善性。改善的损伤分类将能够更准确描绘临床试验中TBI患者的疾病严重度和类型。

[0007] 此外,目前的脑损伤试验依赖于结局量度,例如扩展格拉斯哥结局量表(Glasgow

Outcome Scale Extended),其可捕捉总体现象,但无法评估结局中的细微差异。因此,针对脑损伤治疗剂的接连30个试验都失败了。需要灵敏的结局量度来确定患者从脑损伤中恢复的程度,以便检验治疗剂和预防剂。

[0008] 创伤性脑损伤(TBI)患者死于心血管原因的可能性比普通人群高至少三倍。TBI引起的心脏损伤也与神经源性肺水肿有关。在有自发性蛛网膜下腔出血的患者中已经描述了神经病状中的心脏损伤现象,并认为是由于儿茶酚胺水平暴涨引起的。然而,对TBI中过度心血管死亡的潜在机制的研究不足,因此尚未得到很好的了解。因此,尚不清楚:心脏损伤的发作是发生在TBI的急性期还是慢性期;是否有TBI的特定亚型优先受到心脏损伤的影响;以及TBI中心脏损伤的生物触发因素是什么。许多回顾性研究已经研究了TBI急性期中心肌损伤。利用常规的心肌肌钙蛋白测定,这些研究报告了30%的重度TBI患者在损伤24小时内心脏损伤(通过肌钙蛋白水平升高确定)。TBI中的心脏损伤与损伤的严重度和年龄有关。有心脏损伤的TBI患者的住院死亡风险高于没有心脏损伤的TBI患者。但是,由于这些发现结果来自于回顾性研究并且肌钙蛋白测量是由临床医生自行决定进行的(在TBI患者的常规护理中他们很少这样做),因此这些发现结果存在谱偏倚。此外,尚未研究TBI中心脏损伤与神经结局之间的关系。此外,尚未研究心脏损伤在轻度和中度TBI中的作用。

发明内容

[0009] 在一些实施方式中,本公开涉及一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0010] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)的水平;和

[0011] b) 确定受试者是否遭受轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定受试者(1)当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0012] 在上述方法的一些实施方式中,诊断或确定受试者遭受轻度创伤性脑损伤。在上述方法的其他实施方式中,诊断或确定受试者遭受中度创伤性脑损伤。在上述方法别的其他实施方式中,诊断或确定受试者遭受重度创伤性脑损伤。在别的其他实施方式中,诊断或确定受试者遭受中度至重度创伤性脑损伤。

[0013] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评估格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在要进行的测定之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者在进行所述测定之前可以不接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0014] 在上述方法中的一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0015] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联(对应)。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与中度创伤性脑损伤相关联(对应)。在上述方法的其他实施方式中,参考水平与重度创伤性脑损伤相关联(对应)。

[0016] 在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有轻度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有中度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有重度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有中度至重度TBI。在其他方面,GFAP参考水平或参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15(轻度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-8(重度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为9-13(中度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12(中度至重度TBI)相关联或相对应。

[0017] 在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.94pg/mL、约2.54pg/mL、约21.23pg/mL或约43.79pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.94pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约2.54pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约21.23pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约43.79pg/mL。

[0018] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或者(c)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0019] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内获取样品。具体地,在上述方法的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约1小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约2小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约3小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约4小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约5小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约6小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约7小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约8小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约9小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约10小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约11小时内获取样品。

在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约12小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约13小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约14小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约15小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约16小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约17小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约18小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约19小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约20小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约21小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约22小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约23小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约24小时内获取样品。

[0020] 在一些实施方式中,上述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0021] 在一些实施方式中,上述方法还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在其他实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0022] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0023] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测样品中的cTnI水平;和

[0024] b) 当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对受试者进行CT扫描;当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对受试者进行CT扫描。

[0025] 在上述方法的一些实施方式中,对受试者进行CT扫描。在上述方法的其他实施方式中,不对受试者进行CT扫描。

[0026] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取样品。具体地,在上述方法的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约1小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约2小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约3小时内获

取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约4小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约5小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约6小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约7小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约8小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约9小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约10小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约11小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约12小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约13小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约14小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约15小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约16小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约17小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约18小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约19小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约20小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约21小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约22小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约23小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约24小时内获取样品。

[0027] 在上述方法的一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描,并且其中基于CT扫描结果,受试者被怀疑为有TBI。在一些实施方式中,基于已经进行的CT扫描,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况(例如,如果患者无意识),可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久进行CT扫描,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的CT扫描可以在要进行的测定之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的CT扫描,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者在进行所述测定之前可以不接受CT扫描。

[0028] 在上述方法中的一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被怀疑有创伤性脑损伤。在一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被诊断为有创伤性脑损伤。在其他实施方式中,基于CT扫描,受试者被诊断为没有创伤性脑损伤。

[0029] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联(对应)。

[0030] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联(对应)。

[0031] 在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.65pg/mL、约2.16pg/mL、约14.75pg/mL、或约30.43pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.65pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约2.16pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约14.75pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI

参考水平为约30.43pg/mL。

[0032] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或者(c)在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。

[0033] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0034] a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约3小时至约6小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0035] b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;和

[0036] c)如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则确认发生了中度、重度、或中度至重度的创伤性脑损伤,如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0037] 在上述方法的一些实施方式中,确认受试者有轻度创伤性脑损伤。在上述方法的其他实施方式中,确认受试者有中度创伤性脑损伤。在上述方法别的其他实施方式中,确认受试者必然有重度创伤性脑损伤。在别的其他实施方式中,确认受试者必然有中度至重度创伤性脑损伤。

[0038] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。具体地,在上述方法的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约1小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约2小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约3小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约4小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约5小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约6小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约7小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约8小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约9小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约10小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约11小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约12小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约13小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约14小时内获取样品。在上述方

法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约15小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约16小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约17小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约18小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约19小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约20小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约21小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约22小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约23小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约24小时内获取样品。

[0039] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者的头部CT异常。

[0040] 在上述方法中的一些实施方式中,第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0041] 在上述方法中的一些实施方式中,第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0042] 在上述方法中的一些实施方式中,所述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0043] 在一些实施方式中,上述方法还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在其他实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0044] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0045] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约1小时至约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0046] b) 确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;和

[0047] c) 如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则确认发生了中度、重度、或中度至重度的创伤性脑损伤,如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0048] 在上述方法的一些实施方式中,确认受试者有轻度创伤性脑损伤。在上述方法的其他实施方式中,确认受试者有中度创伤性脑损伤。在上述方法的其他实施方式中,确认受试者必然有重度创伤性脑损伤。在别的其他实施方式中,确认受试者必然有中度至重度创伤性脑损伤。

[0049] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23

小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。具体地,在上述方法的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约30分钟内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约1小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约2小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约3小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约4小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约5小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约6小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约7小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约8小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约9小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约10小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约11小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约12小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约13小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约14小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约15小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约16小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约17小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约18小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约19小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约20小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约21小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约22小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约23小时内获取样品。在上述方法的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约24小时内获取样品。

[0050] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者的头部CT异常。

[0051] 在上述方法中的一些实施方式中,第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0052] 在上述方法中的一些实施方式中,第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0053] 在上述方法中的一些实施方式中,所述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0054] 在一些实施方式中,上述方法还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在其他实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0055] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种辅助诊断和评估已遭受或可能已遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0056] a) 对在头部损伤或疑似损伤后约2小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量

或检测样品中的cTnI水平;和

[0057] b) 确定受试者是否遭受轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定受试者(1)当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0058] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评估格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在要进行的测定之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者在进行所述测定之前可以不接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0059] 在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有轻度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有中度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有重度TBI。在其他方面,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有中度至重度TBI。在其他方面,GFAP参考水平或参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15(轻度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-8(重度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为9-13(中度TBI)相关联或相对应。在其他方面,参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12(中度至重度TBI)相关联或相对应。

[0060] 在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.15pg/mL。在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约1.29pg/mL。

[0061] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或者(c)在至少约0.5pg/mL至约30pg/mL之间。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平在至少约0.5pg/mL至约50pg/mL之间。

[0062] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取样品。在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内获取样品。在其他实施方式中,在疑似头部损伤的约10分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约12分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约15分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约20分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约60分钟内获取样品。在还有的别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约90分钟内获取样品。

[0063] 在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被

评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0064] 在一些实施方式中,上述方法还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在一些实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之前监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。在其他实施方式中,上述方法包括在用创伤性脑损伤治疗进行治疗之后监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0065] 在另一个实施方式中,本公开涉及一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法。所述方法可包括以下步骤:

[0066] a) 对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测样品中的cTnI水平;和

[0067] b) 当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对受试者进行CT扫描;当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对受试者进行CT扫描。

[0068] 在上述方法的一些实施方式中,对受试者进行CT扫描。在上述方法的其他实施方式中,不对受试者进行CT扫描。

[0069] 在上述方法的一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描,并且其中基于CT扫描结果,受试者被怀疑为有TBI。在一些实施方式中,基于已经进行的CT扫描,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况(例如,如果患者无意识),可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久进行CT扫描,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的CT扫描可以在要进行的测定之前进行,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的CT扫描,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者在进行所述测定之前可以不接受CT扫描。

[0070] 在上述方法中的一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被怀疑有创伤性脑损伤。在一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被诊断为有创伤性脑损伤。在一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被诊断为没有创伤性脑损伤。

[0071] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联(对应)。

[0072] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联(对应)。

[0073] 在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约5.8pg/mL在上述方法中的一些实施方式中,cTnI参考水平为约4.7pg/mL。

[0074] 在上述方法中的一些实施方式中,参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或者(c)在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%

至100%之间的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定。在上述方法中的一些实施方式中,参考水平在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。

[0075] 在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取样品。在上述方法中的一些实施方式中,在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内获取样品。在其他实施方式中,在疑似头部损伤的约10分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在疑似头部损伤的约12分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约15分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约20分钟内获取样品。在别的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约60分钟内获取样品。在还有的别的其他实施方式中,在实际或疑似头部损伤的约90分钟内获取样品。

[0076] 在又一个实施方式中,本公开涉及治疗轻度或中度、重度、或中度至重度TBI的方法,所述方法包括:a)对在头部损伤后约24小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;b)确定受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤;和c)用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0077] 上述方法的实施方式还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。上述方法的实施方式还包括监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0078] 在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。任选地,这样的方法也可以包括提供一种或多种心脏保护疗法。这样的心脏保护疗法可以根据情况,与TBI的治疗联合施用,或不伴任何TBI治疗单独施用。

[0079] 在又一个实施方式中,本公开涉及一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约3小时至约6小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;c)如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤;如果检测到的cTnI的水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤;和d)用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0080] 上述方法的实施方式还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。上述方法的实施方式还包括监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0081] 在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等的药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。任选地,这样的方法也可以包括提供一种或多种心脏保护疗法。这样的心脏保护疗法可以根据情况,与TBI的治疗联合施用,或不伴任何TBI治疗单独施用。

[0082] 在又一个实施方式中,本公开涉及一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约1小时至约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;c)如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤;如果检测到的cTnI的水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤;和d)用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0083] 上述方法的实施方式还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。上述方法的实施方式还包括监测被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0084] 在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等的药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。任选地,这样的方法也可以包括提供一种或多种心脏保护疗法。这样的心脏保护疗法可以根据情况,与TBI的治疗联合施用,或不伴任何TBI治疗单独施用。

[0085] 在再一个实施方式中,本公开涉及一种用于辅助预测或预测患有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在头部损伤之后24小时内的第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约0至约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;和c)如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则预测所述人类受试者为不利结局;如果检测到的cTnI的水平从第一样品到第二样品保持不变、减少、或增强小于约20%,则预测有利的结局。

[0086] 在上述方法中的一些实施方式中,在头部损伤后约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17

小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约30分钟内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约1小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约2小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约3小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约4小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约5小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约6小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约7小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约8小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约9小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约10小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约11小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约12小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约13小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约14小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约15小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约16小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约17小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约18小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约19小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约20小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约21小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约22小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约23小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约24小时内从受试者获取第一样品。

[0087] 在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为不利结局。

[0088] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描正常。

[0089] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描异常。

[0090] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者已在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评定格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在所述测定进行之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或

多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者可以在进行所述测定之前尚未接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0091] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的扩展格拉斯哥结局(GOSE)评分为5或更低。在上述方法的一些实施方式中,在进行所述测定之前或之后获得GOSE评分。

[0092] 在上述方法的一些实施方式中,用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为具有不利结局的受试者(有轻度TBI或中度、重度、或中度至重度TBI)。在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。

[0093] 在上述方法的一些实施方式中,也可以监测被评定为具有不利结局的受试者。不管受试者是否正在接受创伤性脑损伤治疗或其他治疗(例如一种或多种心脏保护疗法),都可以对所述受试者进行监测。

[0094] 本公开涉及一种用于辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:a)对在头部损伤后约28小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平,其中所述样品是生物样品;和b)如果样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平,则预测人类受试者为不利结局;如果样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平,则预测人类受试者为有利结局。

[0095] 在上述方法中的一些实施方式中,在头部损伤后约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约30分钟内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约1小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约2小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约3小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约4小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约5小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约6小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约7小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约8小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约9小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约10小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约11小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约12小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约13小时内从受试者获取第一样品。在上述方法

的一些实施方式中,在头部损伤后约14小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约15小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约16小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约17小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约18小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约19小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约20小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约21小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约22小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约23小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约24小时内从受试者获取第一样品。

[0096] 在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为不利结局。

[0097] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描正常。

[0098] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描异常。

[0099] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者已在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评定格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在所述测定进行之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者可以在进行所述测定之前尚未接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0100] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的扩展格拉斯哥结局(GOSE)评分为5或更低。在上述方法的一些实施方式中,在进行所述测定之前或之后获得GOSE评分。

[0101] 在上述方法的一些实施方式中,参考水平是通过灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定的参考水平。在上述方法的一些实施方式中,参考水平是通过灵敏度为至少约83.3%和特异性为至少约54.9%的测定来确定的参考水平。在上述方法的一些实施方式中,参考水平是通过灵敏度为至少约100%和特异性为至少约49.2%的测定来确定的参考水平。在上述方法的一些实施方式中,参考水平是至少约1pg/mL至约50pg/mL之间的参考水平。

[0102] 在上述方法的其他实施方式中,cTnI参考水平为约5.6pg/mL。在上述方法的其他实施方式中,cTnI参考水平为约5.7pg/mL。

[0103] 在上述方法的一些实施方式中,用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为具有不利结

局的受试者(有轻度TBI或中度、重度、或中度至重度TBI)。在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。

[0104] 在上述方法的一些实施方式中,也可以监测被评定为具有不利结局的受试者。不管受试者是否正在接受创伤性脑损伤治疗或其他治疗(例如一种或多种心脏保护疗法),都可以对所述受试者进行监测。

[0105] 在又一个实施方式中,本公开涉及一种用于辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在头部损伤之后约24小时内的第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;和c)如果样品中的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则预测所述人类受试者为不利结局;如果样品中的cTnI水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则预测所述人类受试者为有利结局。

[0106] 在上述方法中的一些实施方式中,在头部损伤后约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约30分钟内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约1小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约2小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约3小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约4小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约5小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约6小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约7小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约8小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约9小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约10小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约11小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约12小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约13小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约14小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约15小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约16小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在

头部损伤后约17小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约18小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约19小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约20小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约21小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约22小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约23小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约24小时内从受试者获取第一样品。

[0107] 在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为不利结局。

[0108] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描正常。

[0109] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描异常。

[0110] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者已在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评定格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在所述测定进行之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者可以在进行所述测定之前尚未接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0111] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的扩展格拉斯哥结局(GOSE)评分为5或更低。在上述方法的一些实施方式中,在进行所述测定之前或之后获得GOSE评分。

[0112] 在上述方法的一些实施方式中,第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0113] 在上述方法的一些实施方式中,第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0114] 在上述方法的一些实施方式中,从第一样品到第二样品,cTnI的水平减少或增加至少一个绝对量。更具体地,所述绝对量通过灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定。在上述方法的一些实施方式中,所述绝对量通过灵敏度为至少约82.4%和特异性为至少约69.5%的测定来确定。在上述方法的一些实施方式中,所述绝对量在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0115] 在上述方法的一些实施方式中,所述绝对量为约5.6pg/mL。

[0116] 在上述方法的一些实施方式中,用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为具有不利结局的受试者(有轻度TBI或中度、重度、或中度至重度TBI)。在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其

组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。

[0117] 在上述方法的一些实施方式中,也可以监测被评定为具有不利结局的受试者。不管受试者是否正在接受创伤性脑损伤治疗或其他治疗(例如一种或多种心脏保护疗法),都可以对所述受试者进行监测。

[0118] 本公开涉及一种辅助诊断或评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约1小时至约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定cTnI的量从第一样品到第二样品是增加还是减少;和c)如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤;如果检测到的cTnI水平从第一样品到第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0119] 本公开涉及一种用于辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中第一样品在头部损伤之后约24小时内的第一时间点从人类受试者获取,第二样品在第一样品后约0至约4小时从人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;b)确定受试者的年龄;和c)如果第一样品和/或第二样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平并且受试者的年龄高于参考年龄,则预测所述人类受试者为不利结局,如果第一样品和第二样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平和/或受试者的年龄低于参考年龄,则预测所述人类受试者为有利结局。

[0120] 在上述方法中的一些实施方式中,在头部损伤后约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约30分钟内从受试者获取第一样品。在另一个实施方式中,在头部损伤后约1小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约2小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约3小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约4小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约5小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约6小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约7小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约8小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约9小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约10小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约11小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约12小时内从受试者获取第一样品。在上

述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约13小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约14小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约15小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约16小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约17小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约18小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约19小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约20小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约21小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约22小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约23小时内从受试者获取第一样品。在上述方法的一些实施方式中,在头部损伤后约24小时内从受试者获取第一样品。

[0121] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的年龄是18至30岁。在上述方法的其他实施方式中,受试者的年龄是31至50岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是51至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄为70至100岁。在上述方法别的其他实施方式中,年龄是18岁或以下。在上述方法别的其他实施方式中,年龄是19-50岁。在别的其他实施方式中,年龄是51至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,年龄大于70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是20至30岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是31至40岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是41至50岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是51至60岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是61至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是71至80岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是81至90岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是91至100岁。

[0122] 在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约1个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约3个月时为不利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为有利结局。在上述方法的一些实施方式中,所述方法预测受试者在头部损伤后约6个月时为不利结局。

[0123] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描正常。

[0124] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的头部CT扫描异常。

[0125] 在上述方法中的一些实施方式中,受试者已在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。在一些实施方式中,基于先前进行的格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有创伤性脑损伤。例如,取决于受试者的医疗状况,可以在受试者到达急诊室、创伤中心或其他场所后不久评定格拉斯哥昏迷量表评分,以便评定和/或评估受试者是否有TBI。这样的格拉斯哥昏迷量表评分可以在所述测定进行之前提供,以确认和确定受试者是否有轻度或中度、重度、或中度至重度TBI。进行所述测定后,可以基于测定结果进行一次或多次后续的格拉斯哥昏迷量表评分,作为医师(或其他医务人员)的TBI管理的一部分(例如,确定是否可能需要手术和/或药理干预)。在其他实施方式中,受试者可以在进行所述测

定之前尚未接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0126] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的扩展格拉斯哥结局(GOSE)评分为5或更低。在上述方法的一些实施方式中,在进行所述测定之前或之后获得GOSE评分。

[0127] 在上述方法的一些实施方式中,用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为具有不利结局的受试者(有轻度TBI或中度、重度、或中度至重度TBI)。在上述方法的一些实施方式中,对于患有轻度TBI的受试者的创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。在上述方法的其他实施方式中,对患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者进行创伤性脑损伤治疗,所述治疗包括施用一种或多种治疗剂(例如,诸如利尿剂、抗癫痫药等药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。

[0128] 在上述方法的一些实施方式中,也可以监测被评定为具有不利结局的受试者。不管受试者是否正在接受创伤性脑损伤治疗或其他治疗(例如一种或多种心脏保护疗法),都可以对所述受试者进行监测。

[0129] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,所述方法还包括向受试者提供心脏保护疗法。这样的心脏保护治疗可以是本领域已知的任何心脏保护治疗,任选包括但不限于 β -阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂疗法、他汀类、硝酸盐、抗血小板剂、抗凝血剂、抗凝剂中的一种或多种,或其组合。这样的一种或多种心脏保护疗法可以单独或与一种或多种创伤性脑损伤治疗组合给予。

[0130] 在任何上述方法的一些实施方式中,通过免疫测定或临床化学测定来测量cTnI的水平。在其他实施方式中,可如下测量上述方法中cTnI的水平:

[0131] A.样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

[0132] (1)cTnI捕获抗体,其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物,和

[0133] (2)cTnI检测抗体,其包含可检测标记物并与cTnI上不被cTnI捕获抗体结合的表位结合,以形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,

[0134] 从而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,以及

[0135] B.基于由cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中可检测标记物生成的信号,测量样品中cTnI的量或浓度。

[0136] 在任何上述方法的一些实施方式中,样品选自由全血样品、血清样品、脑脊液样品和血浆样品组成的组。在上述方法的一些实施方式中,样品是在受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤造成头部损伤后获得的。在上述方法的其他实施方式中,样品是在受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。在上述方法的一些实施方式中,化学物质或毒素是火、霉菌、石棉、杀虫剂、杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体、有机金属、滥用药物或其一种或多种组合。在上述方法的一些实施方式中,样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[0137] 在任何上述方法的一些实施方式中,所述方法可以在任何受试者上进行,而无需考虑选自由下列组成的组中的因素:受试者的临床情况,受试者的实验室值,受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的分级,受试者出现低或高cTnI水平,以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

[0138] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,样品是全血样品。

[0139] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,样品是血浆样品。

[0140] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,样品是血清样品。

[0141] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,测定是免疫测定。

[0142] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,测定是临床化学测定。

[0143] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,测定是单分子检测测定。

[0144] 在一些实施方式中,在任何上述方法中,样品是全血样品并且测定是免疫测定。在其他实施方式中,样品是血浆样品并且测定是免疫测定。在别的其他实施方式中,样品是血清样品并且测定是免疫测定。在其他实施方式中,在上述方法中,样品是全血样品并且测定是临床化学测定。在其他实施方式中,样品是血浆样品并且测定是临床化学测定。在别的其他实施方式中,样品是血清样品并且测定是临床化学测定。在其他实施方式中,在上述方法中,样品是全血样品并且测定是单分子检测测定。在其他实施方式中,样品是血浆样品并且测定是单分子检测测定。在别的其他实施方式中,样品是血清样品并且测定是单分子检测测定。

附图说明

[0145] 图1显示了按时间点的hsTnI测定结果的箱形图。

[0146] 图2显示了在时间点1(头部损伤后0至6小时内获取)和时间点2(时间点1的样本后3至6小时获取)的hsTnI测定结果与阳性对阴性CT扫描结果相关性的箱形图。

[0147] 图3显示了hsTnI结果的绝对量(“绝对 Δ ”)(即,时间点2(在时间点1的样品后3至6小时获取)和时间点1(在头部损伤后0至6小时内获取)之间的绝对差值)与阳性对阴性CT扫描结果相关性的箱形图。

[0148] 图4显示了时间点1(头部损伤后0至6小时内获取)和时间点2(时间点1的样本后3至6小时内获取)的hsTnI测定结果与轻度对中度/重度TBI GCS评分相关性的箱形图。

[0149] 图5显示了hsTnI测定结果的绝对量(“绝对 Δ ”)(即,时间点1(在头部损伤后0至6小时内获取)和时间点2(在时间点1的样品后3至6小时获取)之间的绝对差值)与轻度对中度/重度TBI GCS评分相关性的箱形图。

[0150] 图6显示了生物标志物hsTnI结果对从基于CT扫描结果判断损伤起的时间。

[0151] 图7显示了生物标志物hsTnI结果对从基于格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分判断损伤起的时间。

[0152] 图8显示了在疑似损伤的约2小时内获取的样品中hsTnI水平与CT状态(阳性对阴性CT扫描结果)相关性的接受者操作特性(ROC)分析。时间点1的样品在头部损伤后2小时内获取,而时间点2的样品在获取时间点1的样品后约3至约6小时获取。

[0153] 图9显示了在疑似损伤的约2小时内获取的样品中hsTnI水平与轻度对中度/重度TBI GCS评分相关性的接受者操作特性(ROC)分析。时间点1的样品在头部损伤后2小时内获

取,而时间点2的样品在获取时间点1的样品后约3至约6小时获取。

[0154] 图10显示了所有受试者在时间点1的hsTnI测定结果与阳性对阴性CT扫描结果相关性的ROC曲线。

[0155] 图11显示了所有受试者在时间点1的hsTnI测定结果与轻度对中度/重度TBI GCS评分相关性的ROC曲线。

[0156] 图12显示了hsTnI测定结果的绝对量(“绝对 Δ ”)(即,时间点2的hsTnI水平和时间点1的hsTnI水平之间的绝对差值)与CT状态(阳性对阴性CT扫描结果)相关性的ROC分析。时间点1的样品在头部损伤后2小时内获取,而时间点2的样品在获取时间点1的样品后约3至约6小时获取。

[0157] 图13显示了hsTnI测定结果的绝对量(“绝对 Δ ”)(即,时间点2的hsTnI水平和时间点1的hsTnI水平之间的绝对差值)与轻度对中度/重度TBI GCS评分相关性的ROC分析。时间点1的样品在头部损伤后2小时内获取,而时间点2的样品在获取时间点1的样品后约3至约6小时获取。

[0158] 图14显示了所有受试者的hsTnI测定结果的绝对量(“绝对 Δ ”)与阳性对阴性CT扫描结果相关性的ROC曲线。

[0159] 图15显示了所有受试者的hsTnI测定结果的绝对量(“绝对 Δ ”)与阳性对阴性CT扫描结果相关性的ROC曲线。

[0160] 图16显示了TBI患者和创伤对照患者中hsTnI水平的分布($p=0.0001$)。

[0161] 图17显示了头部CT扫描异常和头部CT扫描正常的TBI患者中hsTnI水平的分布($p=0.005$)。

[0162] 图18显示了GCS评分为<13、13、14或15的TBI患者中hsTnI水平的分布($p=0.46$)。

[0163] 图19显示了GOSE评分为1、3、4、5、6、7或8的TBI患者在损伤后1个月时hsTnI水平的分布($p=0.0001$)。

[0164] 图20显示了GOSE评分为1、2、3、4、5、6、7或8的TBI患者在损伤后3个月时hsTnI水平的分布($p=0.02$)。

[0165] 图21显示了GOSE评分为1、3、4、5、6、7或8的TBI患者在损伤后6个月时hsTnI水平的分布($p=0.11$)。

[0166] 图22显示了头部CT扫描异常和头部CT扫描正常的TBI患者在损伤后0小时、4小时、24小时和1个月时获取的样品中hsTnI水平的分布。

[0167] 图23显示了有GOSE评分为1、3、4、5、6、7或8的TBI患者在损伤后1个月时hsTnI水平的4小时绝对变化的分布。

[0168] 图24显示了基于年龄:18岁或以下、19至50岁、51至70岁、以及大于70岁的TBI患者中hsTnI水平的分布。

[0169] 图25显示了TBI参与者和创伤对照参与者中hsTnI值的分布。TBI参与者的hsTnI值高于创伤对照参与者。

[0170] 图26显示了心肌肌钙蛋白I值和TBI结局之间关联的图形显示。

[0171] 图27显示了利用初始hsTnI水平来区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的接收者操作特性(AUROC)下面积分析(AUROC曲线=0.7135)。

[0172] 图28显示了利用4小时hsTnI水平来区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的AUROC

分析(AUROC曲线=0.7715)。

[0173] 图29显示了利用初始和4小时hsTnI水平之间的相对变化来区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的AUROC分析(AUROC曲线=0.7070)。

[0174] 图30显示了利用24小时hsTnI水平来区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的AUROC分析(AUROC曲线=0.7868)。

[0175] 图31显示了对于包括初始hsTnI水平、4小时hsTnI水平和年龄的预测模型的AUROC分析(AUROC=0.8408)。

具体实施方式

[0176] 本公开涉及几个发现,所述发现涉及利用心肌肌钙蛋白I(cTnI)作为与创伤性脑损伤(TBI)有关的生物标志物。心肌肌钙蛋白I在本领域中公知是心肌损伤的高度特异性生物标志物。实际上,为此目的,有几种商业测定可用于测量血液或血浆中的cTnI。然而,本领域中也知道在患有重度TBI的受试者中经常观察到心功能障碍。然而,对这些受试者中此类心脏功能障碍的意义传统上了解甚少。

[0177] 相形之下,本公开提供一种新的和改进的方法,所述方法利用cTnI水平和/或水平变化(例如,通过进行测定来确定一个或多个生物样品中的cTnI水平,然后将那些水平与一个或多个参考水平进行比较)作为辅助来对遭到头部损伤或被认为遭到头部损伤的受试者是否患有轻度TBI、中度TBI、重度TBI、中度至重度TBI或完全没有TBI进行评估、诊断和/或分层。本文所述的方法可以迅速地进行一在头部损伤或疑似损伤后仅2小时和最多约24小时内。以这种方式利用cTnI区分轻度、中度、重度、中度至重度或无TBI是以前未知的。对于被鉴定或确定患有TBI的患者,施行这样的方法不仅允许医师迅速确定和分类(或重新分类)或治疗类选患有TBI或无TBI的患者,本文所述的方法还允许医师确定TBI的类型(轻度对中度、重度、或中度至重度)。迅速确定是将TBI分类为轻度、中度、重度、还是中度至重度的能力使医师能够为受试者制定适当的治疗过程(例如治疗计划)。这样的治疗计划可以包括是否(1)要求一项或多项附加检验以获得有关TBI的进一步临床信息(例如MRI等);(2)开始(继续)监测受试者;(3)开始用创伤性脑损伤治疗来治疗受试者(如果开始治疗,应开始什么类型的治疗(例如,一种或多种治疗性治疗、保护气道、一种或多种手术治疗、要求休息等);(4)开始任何心脏保护治疗以保护受试者的心脏(例如,任选地,通过施用一种或多种 β -阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂治疗、他汀类、硝酸盐、抗血小板疗法、抗凝血剂、抗凝剂或其组合,或本领域已知的其他心脏保护剂);或(5)进行(1)-(4)的任何组合。

[0178] 另外,本公开提供利用cTnI的水平或水平变化作为辅助来确定是否应该对患有或被认为患有TBI的受试者进行头部计算机断层摄影(CT)的方法。本文所述的方法可以迅速地进行一在头部损伤或疑似损伤后仅2小时和最多约24小时内。利用cTnI作为辅助来帮助医师确定是否要对患有或认为患有TBI的受试者进行头部CT是以前未知的。

[0179] 此外,本公开还提供利用cTnI的水平或水平变化来确定患有轻度TBI的受试者的结局的方法。具体而言,本文所述的方法可用于确定诊断为轻度TBI的受试者是否更有可能具有(1)有利结局(任选地,有利结局可以是受试者完全恢复并且没有继续经历轻度TBI的一个或多个症状);或(2)不利结局(任选地,不利结局可以是受试者没有完全恢复并且继续

经历轻度TBI的一个或多个症状)。

[0180] 或者,且任选地,有利结局可以是指受试者更有可能遭受不超过一个因轻度TBI而起的脑震荡后综合征症状,例如:(a) 身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b) 认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c) 情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d) 睡眠困难(例如失眠等)。或者,且任选地,具有不利结局的受试者更有可能遭受多于一个脑震荡后综合征症状,例如:(a) 身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b) 认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c) 情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d) 睡眠困难(例如失眠等);或(e) (a) - (d) 的任何组合。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者表现出轻度TBI的一个或多个症状。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者的病情从轻度TBI加重到中度、中度至重度、或重度。此外,具有有利结局的受试者的GOSE评分可能为5或更高,而具有不利结局的受试者的GOSE评分可能低于5。

[0181] 诊断为轻度TBI后,不太可能从轻度TBI完全恢复的受试者将可能需要一种或多种另外的其治疗性治疗、物理疗法和/或职业疗法,为期至少1天、2天、3天、4天、5天6天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、15年、20年、25年、30年、35年、40年、45年或50年。利用cTnI预测轻度TBI受试者的结局是以前未知的。

[0182] 另外,本公开提供治疗创伤性脑损伤的方法。具体而言,所述方法包括利用本文所述的cTnI的水平和/或水平变化(例如,通过进行测定以确定一个或多个生物样品中的cTnI水平,然后将这些水平与一个或多个参考水平进行比较)来对遭到头部损伤或被认为遭到头部损伤的受试者是否患有轻度TBI、中度TBI、重度TBI、中度至严重TBI或没有TBI进行评估、诊断和/或分层。一旦受试者已被鉴定、确定、分类或分层为有轻度TBI或者中度、重度、或中度至重度TBI,则取决于TBI的类型(轻度对中度、重度、或中度至重度),用适当的创伤性脑损伤治疗来治疗受试者。例如,对于轻度TBI,创伤性脑损伤治疗可包括让受试者休息一段时间、在一段时间内避免身体活动、施用一种或多种治疗剂(例如,提供缓解头痛或偏头痛等的药物)或其组合。对于中度、重度、或中度至重度TB,创伤性脑损伤治疗可以包括施用一种或多种治疗剂(例如诸如利尿剂、抗癫痫药等的药物)、进行一项或多项外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、接受或提供一种或多种疗法(例如,康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理等)或其任何组合。任选地,这样的方法也可以包括提供一种或多种心脏保护疗法。这样的心脏保护疗法可以根据情况,与TBI的治疗联合施用,或不伴任何TBI治疗单独施用。

[0183] 除了进行上述方法之外,本领域技术人员(例如医师)还将了解并知道如何进行附加检验来检测或评定其他共病(例如,TBI以外的其他疾病、障碍或病情)。此外,为了确认本文所述方法中cTnI量或水平的变化可归因于受试者的头部损伤或疑似头部损伤而不是急性心脏综合征(例如心肌梗塞、心力衰竭等)的结果,医师或其他保健提供者可以执行或进行一项或多项附加检验或程序,以确认没有急性心脏综合征。这样的附加检验或程序包括以下一种或多种:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、

甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0184] 如本节和本文的整个公开内容中所使用的章节标题仅出于组织目的,并非意欲限制。

[0185] 1. 定义

[0186] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。当发生冲突时,以本文件(包括定义)为准。虽然在本公开的实践或测试中可以使用与本文所描述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料,但以下描述了优选的方法和材料。本文提及的所有公开、专利申请、专利以及其它参考文献以引用的方式整体并入本文。本文公开的材料、方法和实施例仅是示例性的并且不旨在是限制性的。

[0187] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有”、“有”、“可以”、“含有”以及其变化形式旨在不排除另外行为或结构的可能性的开放式连接词、术语或字词。除非上下文另外清楚地规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用。本公开还涵盖“包括本文所呈现的实施方式或要素”、“由本文所呈现的实施方式或要素组成”以及“主要由本文所呈现的实施方式或要素组成”的其它实施方式,无论是否明确地阐述。

[0188] 对于本文数值范围的叙述来说,明确地涵盖具有相同精确度的介于其间的每个中间数字。例如,对于范围6-9,除6和9之外还涵盖数字7和8,并且对于范围6.0-7.0,明确涵盖数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。

[0189] “亲和力成熟抗体”在本文中用于指在一个或多个CDR中具有一个或多个变化的抗体,所述变化导致所述抗体与不具有所述变化的亲本抗体相比对于靶抗原的亲和力(即 K_D 、 k_d 或 k_a)提高。示例性亲和力成熟抗体将对于靶抗原具有纳摩尔浓度或甚至皮摩尔浓度的亲和力。用于产生亲和力成熟抗体的多种程序在本领域中是已知的,包括对使用生物展示制备的组合抗体文库的筛选。例如,Marks等人,BioTechnology 10:779-783(1992)描述了通过VH和VL结构域改组进行的亲和力成熟。对CDR和/或框架残基的随机诱变由以下描述:Barbas等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,91:3809-3813(1994);Schier等人,Gene,169:147-155(1995);Yelton等人,J.Immunol.,155:1994-2004(1995);Jackson等人,J.Immunol.,154(7):3310-3319(1995);和Hawkins等人,J.Mol.Biol.,226:889-896(1992)。在选择性诱变位置和在接触或超突变位置由活性增强氨基酸残基进行的选择性突变描述于美国专利号6,914,128B1。

[0190] 如本文所用的“一种抗体”和“多种抗体”是指单克隆抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体(完全或部分人源化的)、动物抗体诸如但不限于鸟(例如鸭或鹅)、鲨鱼、鲸鱼和哺乳动物(包括非灵长类动物(例如牛、猪、骆驼、美洲驼、马、山羊、兔子、绵羊、仓鼠、豚鼠、猫、狗、大鼠、小鼠等)或非人灵长类动物(例如猴子、黑猩猩等))、重组抗体、嵌合抗体、单链Fv(“scFv”)、单链抗体、单结构域抗体、Fab片段、F(ab')片段、F(ab')₂片段、二硫键连接的Fv(“sdFv”)和抗独特型(“抗Id”)抗体、双结构域抗体、双可变结构域(DVD)或三可变结构域(TVD)抗体(双可变结构域免疫球蛋白及其制备方法描述于Wu,C等人,Nature Biotechnology,25(11):1290-1297(2007)和PCT国际申请W02001/058956,每个文献的内容通过引用并入本文)、以及任何上述抗体的功能活性的表位结合片段。具体地,抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性片段,即含有分析物结合位点的分子。免疫球

蛋白分子可具有任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。为简单起见,针对分析物的抗体在本文中通常称为“抗分析物抗体”或仅是“分析物抗体”(如抗心肌钙蛋白I抗体,或心肌钙蛋白I抗体)。

[0191] 如本文所用的“抗体片段”是指包含抗原结合位点或可变区的完整抗体的一部分。所述部分不包括完整抗体Fc区的恒定重链结构域(即CH2、CH3或CH4,取决于抗体同种型)。抗体片段的实例包括但不限于Fab片段、Fab'片段、Fab'-SH片段、F(ab')₂片段、Fd片段、Fv片段、双抗体、单链Fv(scFv)分子、仅含有一个轻链可变结构域的单链多肽、含有轻链可变结构域的三个CDR的单链多肽、仅含有一个重链可变区的单链多肽、以及含有重链可变区的三个CDR的单链多肽。

[0192] “曲线下面积”或“AUC”是指ROC曲线下的面积。ROC曲线下的AUC是精确度的度量。AUC为1表示完美测试,而AUC为0.5表示无意义的测试。优选的AUC可以是至少大约0.700、至少大约0.750、至少大约0.800、至少大约0.850、至少大约0.900、至少大约0.910、至少大约0.920、至少大约0.930、至少大约0.940、至少大约0.950、至少大约0.960、至少大约0.970、至少大约0.980、至少大约0.990或至少大约0.995。

[0193] “珠粒”和“颗粒”在本文中可互换使用,并且是指基本上球形的固体支持物。珠粒或颗粒的一个实例是微粒。可用于本文的微粒可以是本领域中已知的任何类型。例如,珠粒或颗粒可以是磁珠或磁性颗粒。磁性珠粒/颗粒可以是铁磁性的、亚铁磁性的、顺磁性的、超顺磁性的或铁磁流体的。示例性铁磁材料包括Fe、Co、Ni、Gd、Dy、CrO₂、MnAs、MnBi、EuO以及NiO/Fe。亚铁磁材料的实例包括NiFe₂O₄、CoFe₂O₄、Fe₃O₄(或FeO'Fe₂O₃)。珠粒可以具有磁性的实心核心部分并且被一个或多个非磁性层包围。可选地,磁性部分可以是围绕非磁性核心的层。微粒可具有在本文所述方法中起作用的任何尺寸,例如约0.75至约5nm、或约1至约5nm、或约1至约3nm。

[0194] “结合蛋白”在本文中用于指与结合配偶体结合并与其形成复合物的单体或多聚体蛋白质,例如像多肽、抗原、化学化合物或其它分子、或任何种类的底物。结合蛋白特异性结合结合配偶体。结合蛋白包括抗体,以及其抗原结合片段和其本领域中已知的和下文所述的其它各种形式和衍生物,以及包含一个或多个结合抗原分子或抗原分子上的特定位点(表位)的抗原结合结构域的其它分子。因此,结合蛋白包括但不限于抗体、四聚体免疫球蛋白、IgG分子、IgG1分子、单克隆抗体、嵌合抗体、CDR嫁接抗体、人源化抗体、亲和力成熟抗体、和任何此类抗体的保留结合抗原的能力的片段。

[0195] “双特异性抗体”在本文中用于指通过以下技术产生的全长抗体:四源杂交瘤技术(参见Milstein等人,Nature,305(5934):537-540(1983));通过两个不同单克隆抗体的化学缀合(参见Staerz等人,Nature,314(6012):628-631(1985));或通过在Fc区中引入突变的钮-入-孔法或类似方法(参见Holliger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90(14):6444-6448(1993)),所述方法产生多种不同免疫球蛋白物质,其中仅一者是功能性双特异性抗体。双特异性抗体在其两个结合臂的一者(一对HC/LC)上结合一种抗原(或表位),且其第二臂(另一对HC/LC)上结合不同的抗原(或表位)。根据这个定义,双特异性抗体具有两个不同抗原结合臂(在特异性和CDR序列两方面),并且对于其结合的各抗原而言是单价的。

[0196] 如本文所用,术语“心肌钙蛋白I”,“cTnI”或“肌钙蛋白I”在本文中可互换使用,是指心肌钙蛋白的两种独特形式之一(另一种独特形式是心肌钙蛋白T(也称为

“cTnT”)),其从心肌释放到血液中,在血液中可能存在几种。术语“心肌肌钙蛋白I”或“cTnI”不仅包括该形式的全长形式,还包括:(1)cTnI的各种复合物(即彼此和/或与心脏肌钙蛋白C(cTnC));(2)由蛋白水解降解产生的cTnI片段;(3)cTnI的磷酸化和氧化形式(参见例如美国专利号6,991,907,其内容通过引用并入本文);(4)cTnI的任何同种型。

[0197] 在一些实施方式中,本公开的方法允许检测和/或确定样品中作为单独实体的多种形式的cTnI中的一种或多种的浓度,例如复合的cTnI,游离的cTnI(例如全长,片段,同种型等),混浊的cTnI(例如氧化或磷酸化),并可选地提供生物样品中cTnI的浓度。

[0198] 更具体地,在一些实施方式中,本文所述的公开使用高敏感性测定法,其允许以比通过本领域中已知的传统肌钙蛋白测定法(例如免疫测定法)测定的水平低10-100倍的水平检测和定量cTnI。更具体地,如果这类测定满足至少以下两个条件,则测定被定义为高敏感性(例如肌钙蛋白的高敏感性测定):1)在参考健康人群的第99个百分位数时,方差系数小于10%和2)在大于50%的健康个体中可以测量出高于检测限的浓度(请参阅Apple FS等人,Clin Chem.,58:54-61(2012),其内容通过引用并入本文)。允许肌钙蛋白的高敏感性检测的本领域已知的测定法的示例包括可从Quanterix(Simoa Human Troponin-I免疫测定法)获得的仅用于研究目的的测定法,以及美国专利号9,182,405中描述的那些测定法,其内容通过引用并入本文。

[0199] 如本文可互换使用的,“心肌肌钙蛋白I状态”或“cTnI状态”可以表示在某个时间点的心肌肌钙蛋白I的水平或量(例如用肌钙蛋白I的单一量度),监测相关的心脏肌钙蛋白I的水平或量(例如对受试者进行重复测试以确认心肌肌钙蛋白I量的增加或减少),与创伤性脑损伤(无论是原发性脑部损伤和/或继发性脑损伤)治疗相关的心肌肌钙蛋白I的水平或量,或其组合。

[0200] “CDR”在本文中用于指抗体可变结构序列内的“互补决定区”。在重链和轻链的每个可变区中存在三个CDR。对于每个可变区,从重链或轻链的N末端开始,这些区域分别表示为“CDR1”、“CDR2”和“CDR3”。如本文所用的术语“CDR组”是指存在于单一可变区中的结合抗原的一组三个CDR。因此,抗原结合位点可以包括六个CDR,其包含来自重链和轻链可变区中的每一个的CDR组。包含单个CDR(例如CDR1、CDR2或CDR3)的多肽可以称为“分子识别单元”抗原-抗体复合物的晶体学分析已经证明CDR的氨基酸残基与结合的抗原形成广泛接触,其中最广泛的抗原接触是与重链CDR3。因此,分子识别单元可能主要负责抗原结合位点的特异性。总体上,CDR残基直接地并且最实质性地涉及影响抗原结合。

[0201] 这些CDR的精确边界已根据不同系统加以不同界定。由Kabat(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)和(1991))所述的系统不仅提供可适用于抗体的任何可变区的明确残基编号系统,而且也提供界定三个CDR的精确残基边界。这些CDR可称为“Kabat CDR”。Chothia和同事(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.,196:901-917(1987)以及Chothia等人,Nature 342:877-883(1989))发现尽管在氨基酸序列的层面上具有巨大多样性,但Kabat CDR内的某些子部分采用几乎相同的肽骨架构象。这些子部分被指定为“L1”、“L2”和“L3”或“H1”、“H2”和“H3”,其中“L”和“H”分别表示轻链区和重链区。这些区域可称为“Chothia CDR”,其具有与Kabat CDR重叠的边界。界定与Kabat CDR重叠的CDR的其它边界已由Padlan,FASEB J.,9:133-139(1995)和MacCallum,J.Mol.Biol,262(5):732-745

(1996)描述。其它CDR边界定义可能不严格遵循本文中系统之一,但将仍然与Kabat CDR重叠,但鉴于特定残基或残基群组或甚至整个CDR不会显著影响抗原结合的预测或实验发现而可将它们缩短或延长。本文所用的方法可利用根据这些系统中的任一个定义的CDR,但某些实施方式使用Kabat或Chothia定义的CDR。

[0202] “组分”,“多个组分”或“至少一种组分”通常指可以包括在用于根据本文所述的方法和本领域中已知的其它方法测定测试样品(诸如患者尿液、全血、血清或血浆样品)的试剂盒中的捕获抗体、检测物或缀合物、校准物、对照、敏感性组、容器、缓冲液、稀释剂、盐、酶、酶的辅因子、检测试剂、预处理试剂/溶液、底物(例如,作为溶液)、终止液等。一些组分可以在溶液中被冻干以进行重构用于在测定中使用。

[0203] 如本文所用的“与…相关”是指与…相比。

[0204] 如本文所用的“CT扫描”是指计算机断层(CT)扫描。CT扫描组合了从不同角度拍摄的一系列X射线图像,并且使用计算机处理来创建您体内骨骼、血管和软组织的横截面图像或切片。CT扫描可以使用X射线CT、正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、计算机轴向断层扫描(CAT扫描)或计算机辅助断层扫描。CT扫描可以是常规CT扫描或螺旋式/螺旋型CT扫描。在常规的CT扫描中,逐个切片地进行扫描,并且在每个切片之后扫描停止并向下移动到下一个切片,例如,从腹部的顶部向下移动到骨盆。常规的CT扫描要求患者屏住呼吸以避免运动伪影。螺旋式/螺旋型CT扫描是连续扫描,其以螺旋方式拍摄,并且是其中扫描图像是连续的更快过程。

[0205] 如本文所用的抗体的“衍生物”可以是指与真正或亲本抗体相比具有对其氨基酸序列的一个或多个修饰的抗体并且表现出修饰的结构域结构。衍生物仍然可以能够采用天然抗体中发现的典型结构域配置,以及能够特异性结合靶标(抗原)的氨基酸序列。抗体衍生物的典型实例是与其它多肽偶联的抗体、重排的抗体结构域、或抗体片段。衍生物还可以包含至少一种其它化合物,例如蛋白质结构域,所述蛋白质结构域通过共价或非共价键连接。根据本领域中已知的方法,连接可以基于遗传融合。存在于包含抗体的融合蛋白中的另外的结构域可优选地通过柔性接头、有利地是肽接头连接,其中所述肽接头包含多个亲水的肽键合的氨基酸,其长度足以跨越另外的蛋白质结构域的C末端与抗体的N末端之间的距离,反之亦然。抗体可以与效应分子连接,所述效应分子具有适于生物活性或选择性结合例如固体支持物、生物活性物质(例如细胞因子或生长激素)、化学试剂、肽、蛋白质或药物的构象。

[0206] “通过测定法确定的”在本文中用于指通过任何适当的测定法确定参考水平。在一些实施方式中,确定参考水平可以通过与待施用于来自受试者的样品的测定法相同类型的测定法来实现(例如通过免疫测定法、临床化学测定法、单分子检测测定法、蛋白质免疫沉淀法、免疫电泳法、化学分析法、SDS-PAGE和蛋白质印迹分析法、或蛋白质免疫染色法、电泳分析法、蛋白质测定法、竞争性结合测定法、功能性蛋白质测定法或色谱或光谱法,诸如高效液相色谱法(HPLC)或液相色谱-质谱法(LC/MS))。在一些实施方式中,确定参考水平可以通过与待施用于来自受试者的样品的测定法相同类型的测定法和在相同的测定条件下实现。如本文所指出的,本公开提供了示例性参考水平(例如通过比较不同时间点的参考水平计算)。基于本公开提供的描述针对其它测定法修改本文的公开以获得用于那些其它测定法的测定法特异性参考水平是完全在本领域普通技术人员的能力范围内的。例如,一组训

练样品、包括从已知已遭受对头部的损伤的人类受试者获得的样品(且更具体地,从已知已遭受(i)轻度TBI;和/或(ii)中度、重度、或中度至重度TBI的人类受试者获得的样品和从已知未遭受对头部的损伤的人类受试者获得的样品可用于获得测定法特异性参考水平。应当理解,“通过测定法确定的”并有所列举的“敏感性”和/或“特异性”水平的参数水平在本文中用于指这样的参考水平,所述参考水平已经被确定当在本发明的方法中采用时提供所列举的敏感性和/或特异性的方法。例如通过对使用多个不同的可能参考水平的测定数据的重复统计分析确定与本发明方法中给定参考水平相关的敏感性和特异性是完全在本领域普通技术人员的能力范围内的。

[0207] 实际上,当在区分受试者为患有创伤性脑损伤或未患有创伤性脑损伤、或受试者为轻度与中度、重度或中度至重度创伤性脑损伤时,技术人员将平衡截止值对敏感性和特异性的影响。升高或降低截止值将对敏感性和特异性以及其它标准统计量产生明确且可预测的影响。众所周知,提高截止值将提高特异性,但可能会降低敏感性(测试为阳性的疾病患者的比例)。相比之下,降低截止值将提高敏感性,但会降低特异性(测试为阴性的无疾病患者的比例)。对于本领域技术人员而言,检测创伤性脑损伤或确定轻度与中度、重度或中度至重度创伤性脑损伤的后果将是显而易见的。在区分受试者是否患有外伤性脑损伤或轻度与中度、重度或中度至重度外伤性脑损伤时,截止值越高,特异性越高,真阴性越多(即受试者不具有外伤性脑损伤,没有轻度外伤性脑损伤,没有中度外伤性脑损伤,没有重度外伤性脑损伤,或没有中度至重度外伤性脑损伤),这区别于患有脑外伤,轻度脑外伤,中度脑外伤,重度脑外伤,或中度至重度脑外伤的人。但是,与此同时,提高截止值会减少总体上鉴定为阳性的病例数,以及真阳性的数量,因此敏感性必然降低。相反,截止值越低,敏感性越高,真阳性越多(例如患有颅脑外伤,患有轻度颅脑外伤,患有中度颅脑外伤,患有重度颅脑外伤,或患有中度至重度脑外伤),这区别于那些没有脑外伤,轻度脑外伤,中度脑外伤,重度脑外伤,或中度至重度脑外伤的人。但是,与此同时,降低截止值会增加总体上鉴定为阳性的病例数,以及假阳性的数量,因此特异性必然降低。

[0208] 通常,高敏感性值有助于技术人员排除疾病或状况(例如创伤性脑损伤,轻度创伤性脑损伤,中度创伤性脑损伤,重度创伤性脑损伤,或中度至重度创伤性脑损伤),并且高特异性值有助于技术人员纳入疾病或状况。技术人员是希望排除疾病或纳入治病取决于每种错误类型对患者的后果。因此,如果不完全公开有关如何选择该值的基础信息,就无法知道或预测用于得出测试截止值的精确平衡。敏感性与特异性及其它因素之间的平衡将视情况而定。这就是为什么有时最好提供替代的截止值(例如参考值),以便医师或从业者可以选择。

[0209] “滥用药物”在本文中用于指由于非医学原因(例如像娱乐和/或改变心智的效果)而摄取的一种或多种添加剂物质(诸如药物)。过度沉溺、使用或依赖此类滥用药物常常被称为“药物滥用”。滥用药物的实例包括酒精、巴比妥类药物、苯二氮卓类药物、大麻、可卡因、致幻剂(诸如氯胺酮、莫斯卡灵(皮约特(peyote))、PCP、裸盖菇素、DMT和/或LSD)、甲喹酮、阿片类药物、安非他明(包括甲基苯丙胺)、合成代谢类固醇、吸入剂(即含有具有作用于精神的特性的挥发性物质的物质,例如像亚硝酸盐、喷雾涂料、清洁液、标记物、胶水等)及其组合。

[0210] “双重特异性抗体”在本文中用于指可在其两个结合臂(一对HC/LC)的每一个中结

合两种不同抗原(或表位)的全长抗体(参见PCT公开WO 02/02773)。因此,双重特异性结合蛋白具有两个具备相同特异性和相同CDR序列的相同抗原结合臂,且对于其结合的每种抗原而言是二价的。

[0211] “双可变结构域”在本文中用于指结合蛋白上的两个或更多个结合位点,所述结合蛋白可以为二价的(两个抗原结合位点)、四价的(四个抗原结合位点)或多价结合蛋白。DVD可以为单特异性的,即能够结合一种抗原(或一个特异性表位)、或多特异性的,即能够结合两种或更多种抗原(即相同抗原分子的两个或更多个表位或不同靶抗原的两个或更多个表位)优选的DVD结合蛋白包含两条重链DVD多肽和两条轻链DVD多肽并且被称为“DVD免疫球蛋白”或“DVD-Ig”。这样的DVD-Ig结合蛋白因此是四聚体的并且类似于IgG分子,但提供比IgG分子更多的抗原结合位点。因此,四聚体DVD-Ig分子的每一半都类似于IgG分子的一半,并且包含重链DVD多肽和轻链DVD多肽,但与IgG分子的提供单抗原结合结构域的一对重链和轻链不同,DVD-Ig的一对重链和轻链提供两个或更多个抗原结合位点。

[0212] DVD-Ig结合蛋白的每个抗原结合位点可以源自供体(“亲本”)单克隆抗体,因此包含具有每个抗原结合位点均参与抗原结合的总共六个CDR的重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)。因此,结合两个不同表位的DVD-Ig结合蛋白(即两个不同抗原分子的两个不同表位或相同抗原分子的两个不同表位)包含源自第一亲本单克隆抗体的抗原结合位点和第二亲本单克隆抗体的抗原结合位点。

[0213] 在PCT公开号WO 2007/024715、美国专利号7,612,181和Wu等人,Nature Biotech.,25:1290-1297(2007)中提供了对DVD-Ig结合分子的设计、表达和表征的描述。此类DVD-Ig分子的优选实例包含含有结构式VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n的重链,其中VD1是第一重链可变结构域,VD2是第二重链可变结构域,C是重链恒定结构域,X1是接头(前提条件是它不是CH1,X2是Fc区),且n是0或1,但优选1;和含有VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n的轻链,其中VD1是第一轻链可变结构域,VD2是第二轻链可变结构域,C是轻链恒定结构域,X1是接头(前提条件是它不是CH1,且X2不包含Fc区);且n是0或1,但优选1。这种DVD-Ig可以包含两条这样的重链和两条这样的轻链,其中每条链包含串联连接的可变结构域,而在可变区之间没有干预的恒定区,其中重链和轻链缔合形成串联功能性抗原结合位点,并且一对重链和轻链可以与另一对重链和轻链缔合形成具有四个功能性抗原结合位点的四聚体结合蛋白。在另一个实例中,DVD-Ig分子可以包含这样的重链和轻链,每个所述重链和轻链包含串联连接的三个可变结构域(VD1、VD2、VD3),而在可变结构域之间没有干预的恒定区,其中一对重链和轻链可以缔合形成三个抗原结合位点,并且其中一对重链和轻链可以与另一对重链和轻链缔合形成具有六个抗原结合位点的四聚体结合蛋白。

[0214] 在优选的实施方式中,DVD-Ig结合蛋白不仅结合由其亲本单克隆抗体结合的相同靶分子,而且还具有一种或多种其亲本单克隆抗体中的一者或多者的所需特性。优选地,这种另外的特性是亲本单克隆抗体中的一者或多者的抗体参数。可以从其亲本单克隆抗体中的一个或多个促成DVD-Ig结合蛋白的抗体参数包括但不限于抗原特异性、抗原亲和力、效力、生物学功能、表位识别、蛋白质稳定性、蛋白质溶解性、产生效率、免疫原性、药代动力学、生物利用度、组织交叉反应性和直系同源抗原结合。

[0215] DVD-Ig结合蛋白结合心肌钙蛋白I中的至少一个表位。DVD-Ig结合蛋白的非限制性实例包括结合心肌钙蛋白I中的一个或多个表位的DVD-Ig结合蛋白、结合人心肌肌

钙蛋白I的表位和另一物种(例如小鼠)的心肌肌钙蛋白I的表位的DVD-Ig结合蛋白、和结合人心肌肌钙蛋白I和的表位和另一靶分子的表位的DVD-Ig结合蛋白。

[0216] 如本文所用的“动态范围”是指测定读数与被分析样品中的靶分子或分析物的量成比例的范围。

[0217] “表位”或“多个表位”或“感兴趣表位”是指任何分子上被识别并且可以结合其特异性结合配偶体上的互补位点的位点。分子和特异性结合配偶体是特异性结合对的一部分。例如,表位可以是在多肽、蛋白质、半抗原、糖类抗原(诸如但不限于糖脂、糖蛋白或脂多糖)或多糖。其特异性结合配偶体可以是但不限于抗体。

[0218] 如本文所用的“片段抗原结合片段”或“Fab片段”是指抗体的片段,其结合抗原并且含有一个抗原结合位点、一条完整的轻链、和一条重链的一部分。Fab是由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段。Fab由重链和轻链中的每一个的一个恒定结构域和一个可变结构域组成。可变结构域含有互补位(抗原结合位点),其包含在单体的氨基末端的一组互补决定区。因此Y的每个臂结合抗原上的表位。Fab片段可以如本领域已经描述的那样产生,例如,使用酶木瓜蛋白酶,其可以用于将免疫球蛋白单体裂解成两个Fab片段和Fc片段,或者可以通过重组方法产生。

[0219] 如本文所用的“F(ab')₂片段”是指通过胃蛋白酶消化整个IgG抗体以除去大部分Fc区,同时保留一些铰链区而产生的抗体。F(ab')₂片段具有通过二硫键连接在一起的两个抗原结合F(ab)部分,因此是二价的,分子量为约110kDa。二价抗体片段(F(ab')₂片段)小于整个IgG分子并且能够更好地渗透到组织中,从而促进免疫组织化学中更好的抗原识别。F(ab')₂片段的使用还避免了对活细胞上的Fc受体或蛋白A/G的非特异性结合。F(ab')₂片段可以结合并沉淀抗原。

[0220] 如本文所用的“框架”(FR)或“框架序列”可以意指可变区减去CDR的剩余序列。因为CDR序列的精确界定可通过不同系统(例如参见上文)来确定,所以框架序列的含义易受相应不同解释。六个CDR(轻链的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3以及重链的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)也将轻链和重链上的框架区分成各链上的四个子区域(FR1、FR2、FR3和FR4),其中CDR1位于FR1与FR2之间,CDR2位于FR2与FR3之间,并且CDR3位于FR3与FR4之间。在不将特定子区指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下,如其它所提及的框架区表示单一天然存在的免疫球蛋白链的可变区内的组合FR。如本文所用,FR表示四个子区域中的一个,并且FR表示构成框架区的四个子区域中的两个或更多个。

[0221] 人重链和轻链FR序列在本领域是已知的,其可被用作重链和轻链“接受者”框架序列(或者简单的说是“接受者”序列)以通过使用本领域中已知的技术来人源化非人抗体。在一个实施方式中,人重链和轻链接受者序列选自在公众可获得的数据库诸如V-base(hypertext transfer protocol://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)或国际ImMunoGeneTics®(IMGT®)信息系统(hypertext transfer protocol://imgt.cines.fr/texts/IMGTrepertoire/LocusGenes/)中列出的框架序列。

[0222] 如本文所用的“功能性抗原结合位点”可以意指结合蛋白(例如抗体)上能够结合靶抗原的位点。抗原结合位点的抗原结合亲和力可以不如与抗原结合位点所源自的亲本结合蛋白,例如亲本抗体一样强,但结合抗原的能力必须是可使用已知用于评价蛋白质,例如抗体与抗原结合的多种方法中的任一者测量。此外,本文中的多价蛋白质,例如多价抗体的

每个抗原结合位点的抗原结合亲和力无需在数量上相同。

[0223] 如本文所用的“格拉斯哥昏迷量表”或“GCS”是指用于基于总体社交能力或对其它的依赖来估计和分类脑损伤结果的15分量表。所述测试使用以下值测量运动反应、言语反应和睁眼反应：I、运动反应（6-完全服从命令；5-伤害性刺激时定位；4-从伤害性刺激缩回；3-异常屈曲，即去皮层状态；2-伸展反应，即去脑状态；和1-无反应）；II、言语反应（5-警觉且定向；4-说话混乱，但连贯；3-字词不恰当且由字词组成的短语混乱；2-难以理解的声音；和1-没有声音；和III、睁眼（4-自发睁眼；3-说话时睁眼；2-疼痛时睁眼；1-不睁眼）。通过添加I+II+III的值来确定最终评分。最终评分可分为四个可能的生存水平，较低的数字指示更严重的损伤和更差的预后：轻度（13-15）；中度失能（9-12）（意识丧失超过30分钟；可能或可能消退的身体或认知障碍；并从康复中获益）；重度失能（3-8）（昏迷：无意识状态。没有有意义的反应，没有自愿活动）；和植物状态（小于3）（睡眠周期；觉醒，但没有与环境的相互作用；对疼痛没有定位反应）。中度脑损伤定义为导致意识丧失20分钟至6小时且格拉斯哥昏迷量表为9至12分的脑损伤。重度脑损伤定义为导致意识丧失大于6小时且格拉斯哥昏迷量表为3至8的脑损伤。

[0224] 如本文所用，“格拉斯哥结局量表”是指用于功能性结局的全球量表，其将患者状态评定为以下五个类别之一：死亡、植物人状态、重度失能、中度失能或恢复良好。

[0225] 本文中可互换使用的“扩展的格拉斯哥结局量表”或“GOSE”通过将重度失能、中度失能和良好恢复的类别细分为表1中的低级类别和高级类别来提供更详细的八种分类。

[0226] 表1

[0227]	1	死亡	D	
	2	植物人状态	VX	无意识状况，只有本能反应，但有自发睁眼时期
	3	低级重度失能	SD -	依赖于对精神或身体失能、通常是两者组合的日常支持的患者。如果患者可以在家独处8个小时以上，则它是高水平的SD，如果不能，则它是低水平的SD。
	4	高级重度失能	SD +	
	5	低级中度失能	MD -	患者有一些失能，诸如失语症、偏瘫或癫痫和/或记忆或性格缺陷，但能够照顾自己。他们在家独立但在外面依赖。如果他们即使在特殊安排下就能恢复工作，则它是高水平的MD，如果不是，则它是低水平的MD。
	6	高级中度失能	MD +	
	7	低级良好恢复	GR -	即使尚未达到受伤前的状态，也可以恢复正常的工作能力。一些患者有轻微的神经或心理缺陷。如果这些缺陷不是残疾，则它是高水平的GR；如果是残疾，则它是低水平的GR。
	8	高级良好恢复	GR +	

[0228] 术语“人源化抗体”在本文中用于描述包含来自非人物种（例如小鼠）的重链和轻链可变区序列但其中VH和/或VL序列中的至少一部分已变得更“类人”，即与人生殖系可变序列更相似的抗体。“人源化抗体”为抗体或其变体、衍生物、类似物或片段，其免疫特异性地结合感兴趣抗原且包含基本上具有人抗体的氨基酸序列的框架（FR）区和基本上具有非人抗体的氨基酸序列的互补决定区（CDR）。如本文所用，在CDR的背景下的术语“基本上”是指氨基酸序列与非人抗体CDR的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少

98%或至少99%相同的CDR。人源化抗体包含基本上全部的至少一个且通常两个可变结构域(Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv),其中全部或基本上全部CDR区对应于非人免疫球蛋白(即供体抗体)的那些CDR区并且全部或基本上全部框架区是人免疫球蛋白共有序列的那些。在一个实施方式中,人源化抗体也包含免疫球蛋白恒定区(Fc)(通常人免疫球蛋白的恒定区)的至少一部分。在一些实施方式中,人源化抗体含有轻链以及至少重链的可变结构域。抗体也可以包括重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。在一些实施方式中,人源化抗体仅含有人源化轻链。在一些实施方式中,人源化抗体仅含有人源化重链。在特定实施方式中,人源化抗体仅含有轻链和/或人源化重链的人源化可变结构域。

[0229] 人源化抗体可以选自免疫球蛋白的任何类别,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,以及任何同种型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。人源化抗体可以包含来自多于一种类别或同种型的序列,并且可以使用本领域中熟知的技术选择特定的恒定结构域以优化所需的效应子功能。

[0230] 人源化抗体的框架区和CDR无需精确对应于亲本序列,例如可以通过取代、插入或/或缺失至少一个氨基酸残基来对供体抗体CDR或共有框架进行诱变以使该位点处的CDR或框架残基不对应于供体抗体或共有框架。然而,在优选的实施方式中,此类突变将不是广泛的。通常,至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、且最优选至少95%的人源化抗体残基将对应于亲本FR和CDR序列的那些。如本文所用,术语“共有框架”是指共有免疫球蛋白序列中的框架区。如本文所用,术语“共有免疫球蛋白序列”是指由相关免疫球蛋白序列家族中最常出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见例如Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987))。因此,“共有免疫球蛋白序列”可以包含“共有框架区”和/或“共有CDR”。在免疫球蛋白家族中,共有序列中的每个位置由家族中最常出现在那个位置的氨基酸占据。如果两个氨基酸同等频繁地出现,那么共有序列中可包括任一者。

[0231] 如本文所用的“超急性”是指十分急性或在头部损伤或怀疑损伤的约2小时的过程内。超急性处于早期阶段,例如,可以使用的超急性生物标记物是早期生物标记物,例如cTnI,其可用于在损伤或疑似损伤的约2个小时的早期阶段内评估损伤或疑似损伤。

[0232] 如本文在两种或更多种多肽或多核苷酸序列的背景下所使用的“相同的”或“同一性”可意指序列在指定区域上具有指定百分比的相同残基。可通过以下来计算所述百分比:最佳地比对两个序列、在指定区域比较两个序列、确定在两个序列中相同的残基的位置的数量以产生匹配位置的数量、以匹配位置的数量除以在指定区域内的位置的总数量,并且将结果乘以100以产生序列同一性的百分比。在两个序列具有不同长度或比对产生一个或多个交错末端并且比较的指定区域仅包含单个序列的情况下,单个序列的残基包括于计算的分母而不是分子中。

[0233] 如本文中可互换使用的“对头部的损伤”或“头部损伤”是指对头皮、颅骨或大脑的任何创伤。此类损伤可能包括颅骨上的仅轻微的撞击或可能是严重的脑损伤。此类损伤包括大脑的原发性损伤和/或大脑的继发性损伤。原发性脑损伤发生在最初的侵害期间,并且由大脑的物理结构的移位引起。更具体地,原发性脑损伤是在创伤事件期间发生的对实质(组织、血管)的物理伤害,导致对周围脑组织的剪切和压迫。继发性脑损伤发生在原发性损伤之后,并且可能涉及一系列细胞过程。更具体地,继发性脑损伤是指在原发性脑损伤后的一段时间(从数小时到数天)内发展出的变化。它包括促成进一步破坏脑组织的大脑中细

胞、化学、组织或血管变化的整个级联。

[0234] 对头部的损伤可以是闭合性的或开放性的(穿透性的)。闭合性头部损伤是指其中颅骨没有被撞击物体穿透的头皮、颅骨或大脑的创伤。开放性头部损伤是指其中颅骨被撞击物体穿透的头皮、颅骨或大脑的创伤。头部的受伤可以由人的身体摇动、由导致闭合性或开放性头部创伤的外部机械或其它力(例如,诸如汽车、飞机、火车等情况下的交通事故;诸如用棒球棒或来自枪械的头部猛击)产生的钝性冲击、脑血管意外(例如中风)、一次或多次跌倒(例如,如运动或其它活动)、爆炸或冲击波(统称为“冲击波伤”)以及由其它类型的钝力创伤引起的。可选地,对头部的损伤可能由摄入和/或暴露于化学物质、毒素或化学物质和毒素的组合引起。此类化学物质和/或毒素的实例包括火、霉菌、石棉、杀虫剂和杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶水、气体(诸如一氧化碳、硫化氢和氰化物)、有机金属(诸如甲基汞、四乙基铅和有机锡)和/或一种或多种滥用药物。可选地,对头部的损伤可能是由于受试者罹患自身免疫疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、一种或多种病毒、脑膜炎、脑积水、缺氧或其任何组合引起的。在一些情况下,无法确定是否发生过任何此类事件或损伤。例如,患者或受试者可能没有病史,受试者可能无法说话,受试者可能意识到他们所暴露于的事件等。此类情况在本文中描述为受试者“可能已遭受头部的受伤”。在本文的某些实施方式中,闭合性头部损伤不包括并且特别地排除脑血管意外,诸如中风。

[0235] 如本文所用的“分离的多核苷酸”可以意指多核苷酸(例如基因组、cDNA或合成来源或其组合的多核苷酸),根据其来源,所述多核苷酸不与“分离的聚核苷酸”见于自然界中所处的多核苷酸的全部或一部分缔合;可操作地连接至其在自然界中不连接的多核苷酸;或不作为较大序列的一部分存在于自然界中。

[0236] 如本文所用的“标记”和“可检测标记”是指附接至抗体或分析物,以使抗体与分析物之间的反应可检测的部分,并且如此标记的抗体或分析物被称为“可检测地标记的”。标记可以产生可通过视觉或仪器手段检测到的信号。各种标记包括产生信号的物质,诸如发色团、荧光化合物、化学发光化合物、放射性化合物等。标记的代表性实例包括产生光的部分,例如吖啶鎓化合物,和产生荧光的部分,例如荧光素。本文描述了其它标记。在这方面,所述部分本身可以是不可检测的,但在与另一部分反应时可以变得可检测。术语“可检测地标记的”的使用旨在涵盖这种标记。

[0237] 可使用如在本领域中已知的任何适合可检测标记。例如,可检测标记可为放射性标记(诸如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 和 ^{153}Sm)、酶标记(诸如辣根过氧化物酶、碱性过氧化物酶、葡萄糖6-磷酸脱氢酶等)、化学发光标记(诸如吖啶酯、硫酯或磺酰胺;鲁米诺、异鲁米诺、菲啶鎓酯等)、荧光标记(诸如荧光素(例如5-荧光素、6-羧基荧光素、3'-6-羧基荧光素、5(6)-羧基荧光素、6-六氯-荧光素、6-四氯荧光素、异硫氰酸荧光素等))、若丹明、藻胆蛋白、R-藻红素、量子点(例如硫化锌封盖的硒化镉)、测温标记或免疫聚合酶链反应标记。标记、标记程序和标记检测的绪论见于Polak和Van Noorden, *Introduction to Immunocytochemistry*, 第2版, Springer Verlag, N.Y. (1997); 和 Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals* (1996) (其是由 Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon 出版的组合手册和目录) 中。荧光标记可用于FPIA中(参见例如美国专利号5,593,896、5,573,904、5,496,925、5,359,093和5,352,803,其通过引用整体并入本文)。吖啶化合物可在均质化学发光测定法中用作可检测标记(参见例如

Adamczyk等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16:1324-1328 (2006); Adamczyk等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4:2313-2317 (2004); Adamczyk等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14:3917-3921 (2004); 和 Adamczyk等人, *Org. Lett.* 5:3779-3782 (2003)。

[0238] 在一个方面, 吡啶化合物是吡啶-9-甲酰胺。用于制备吡啶-9-甲酰胺的方法描述于 Mattingly, J. *Biolumin. Chemilumin.* 6:107-114 (1991); Adamczyk等人, *J. Org. Chem.* 63:5636-5639 (1998); Adamczyk等人, *Tetrahedron* 55:10899-10914 (1999); Adamczyk等人, *Org. Lett.* 1:779-781 (1999); Adamczyk等人, *Bioconjugate Chem.* 11:714-724 (2000); Mattingly等人, In *Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications*; Dyke, K.V. 编辑; CRC Press: Boca Raton, 第77-105页 (2002); Adamczyk等人, *Org. Lett.* 5:3779-3782 (2003); 和美国专利号5,468,646、5,543,524和5,783,699 (其各自通过引用整体并入本文用于其在关于该方面的教导)。

[0239] 吡啶化合物的另一个实例是吡啶-9-羧酸芳基酯。具有式II的吡啶-9-羧酸芳基酯的一实例是10-甲基-9-(苯氧基羰基)吡啶氟磺酸酯(可购自Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)。用于制备吡啶-9-羧酸芳基酯的方法描述于 McCapra等人, *Photochem. Photobiol.* 4:1111-21 (1965); Razavi等人, *Luminescence* 15:245-249 (2000); Razavi等人, *Luminescence* 15:239-244 (2000); 和美国专利号5,241,070 (其各自通过引用整体并入本文用于其在关于该方面的教导)中。此类吡啶-9-羧酸芳基酯是针对在由至少一种氧化酶氧化分析物中产生的过氧化氢在信号强度和/或信号迅速度方面均高效的化学发光指示剂。吡啶-9-羧酸芳基酯的化学发光发射过程迅速完成, 即在1秒内完成, 而吡啶-9-甲酰胺化学发光发射延续到2秒。然而, 吡啶-9-羧酸芳基酯在蛋白质存在下失去其化学发光特性。因此, 其使用需要在信号生成和检测期间不存在蛋白质。用于分离或去除样品中蛋白质的方法是本领域技术人员熟知的, 并且包括但不限于超滤、提取、沉淀、透析、色谱法和/或消化(参见例如 Wells, *High Throughput Bioanalytical Sample Preparation. Methods and Automation Strategies*, Elsevier (2003))。从测试样品中去除或分离的蛋白质的量可以是约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。关于吡啶-9-羧酸芳基酯及其用途的更多细节阐述于2007年4月9日提交的美国专利号11/697,835中。吡啶-9-羧酸芳基酯可以溶解在任何合适的溶剂中, 诸如脱气的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或含水胆酸钠。

[0240] “连接序列”或“连接肽序列”是指与一种或多种感兴趣多肽序列(例如全长、片段等)连接的天然或人工多肽序列。术语“连接的”是指连接序列与感兴趣多肽序列的接合。此类多肽序列优选地通过一个或多个肽键接合。连接序列可以具有约4至约50个氨基酸的长度。优选地, 连接序列的长度为约6至约30个氨基酸。可以通过氨基酸取代、添加或缺失来修饰天然连接序列以产生人工连接序列。连接序列可用于许多目的, 包括用于重组Fab中。示例性连接序列包括但不限于: (i) 组氨酸(His)标签, 诸如6X His标签, 其具有HHHHHHH (SEQ ID NO:4)的氨基酸序列, 可用作连接序列以有利于分离和纯化感兴趣多肽和抗体; (ii) 肠激酶裂解位点, 如His标签, 用于分离和纯化感兴趣的蛋白质和抗体。常常, 将肠激酶裂解位点与His标签一起用于分离和纯化感兴趣的蛋白质和抗体。各种肠激酶裂解位点在本领域是已知的。肠激酶裂解位点的实例包括但不限于DDDDK (SEQ ID NO:3)的氨基酸序列及其衍生物(例如ADDDDK (SEQ ID NO:4)等); (iii) 杂项序列可用于链接或连接单链可变区片段

的轻链和/或重链可变区。其它连接序列的实例可见于Bird等人,Science 242:423-426 (1988);Huston等人,PNAS USA 85:5879-5883 (1988);和McCafferty等人,Nature348:552-554 (1990)中。还可以修饰连接序列以用于另外的功能,诸如药物的附接或附接于固体支持物。在本公开的上下文中,单克隆抗体例如可以含有连接序列,诸如His标签、肠激酶裂解位点或两者。

[0241] 在本文中可互换使用的“磁共振成像”或“MRI”是指在放射学中使用的医学成像技术,以形成人体在健康和疾病中的解剖结构和生理过程的图片。MRI是医学成像的一种形式,可测量人体组织的原子核在强磁场中时对高频无线电波的响应,并产生内部器官的图像。基于核磁共振(NMR)科学的MRI扫描仪使用强磁场、无线电波和场梯度来生成人体内部图像。

[0242] 如本文所用的“单克隆抗体”是指从基本上均质抗体的群体获得的抗体,即除可以少量存在的可能天然存在的突变之外,构成所述群体的个别抗体是相同的。单克隆抗体针对单一抗原具有高度特异性。此外,与通常包括针对不同决定子(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂不同,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定子。本文的单克隆抗体具体地包括“嵌合”抗体,其中重链和/或轻链的一部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的对应序列相同或同源,而所述链的剩余部分与源自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体以及这类抗体的片段中的对应序列相同或同源,只要它们表现出所需的生物活性。

[0243] 术语“多价结合蛋白”在本文中用于指包含两个或更多个抗原结合位点(在本文中也称为“抗原结合结构域”)的结合蛋白。多价结合蛋白优选地被工程化以具有三个或更多个抗原结合位点,并且通常不是天然存在的抗体。术语“多特异性结合蛋白”是指可以结合两个或更多个相关或不相关靶标的结合蛋白,包括能够结合相同靶分子的两个或更多个不同表位的结合蛋白。

[0244] 如本文中可互换使用的“阴性预测值”或“NPV”是指假定它们具有阴性测试结果时受试者具有阴性结局的概率。

[0245] 如本文所用的“参考水平”是指用于评估诊断、预后或治疗功效的测定截止值,在本文中已将其与各种临床参数(例如疾病的存在、疾病阶段、疾病严重性、疾病的进展、未进展或改善等)联系起来或相关联。如本文所用的“绝对量”是指在不同时间点取得或取样的至少两种测定结果之间的变化或差值的绝对值,并且与参考水平类似,已将其与各种临床参数(例如疾病的存在、疾病阶段、疾病严重性、疾病的进展、未进展或改善等)联系起来或相关联。如本文所用的“绝对值”是指实数(例如像两个比较水平(例如在第一时间点取得的水平与在第二时间点取得的水平))之间的差值的大小,而不考虑它的符号,即不管它是正的还是负的。

[0246] 本公开提供了示例性参考水平和绝对量(例如通过比较不同时间点的参考水平计算)。然而,众所周知,参考水平和绝对量可以根据免疫测定法的性质(例如使用的抗体、反应条件、样品纯度等)而变化,并且可以比较和标准化测定法。基于本公开提供的描述针对其它免疫测定法修改本文的公开以获得用于那些其它免疫测定法的免疫测定法特异性参考水平和绝对量进一步地是完全在本领域普通技术人员的能力范围内的。尽管参考水平和绝对量的精确值可以在测定法之间变化,但是本文所述的发现应是普遍适用的并且能够外

推至其它测定法。

[0247] “定点照护装置”是指用于在定点照护处或附近(即在实验室外)、在患者护理的时间和地方(诸如在医院、医师办公室、紧急或其它医疗护理机构、患者家、养老院和/或长期护理和/或临终关怀设施中)提供医学诊断测试的装置。定点照护装置的实例包括由Abbott Laboratories (Abbott Park, IL) 生产的装置(例如i-STAT和i-STAT Alinity, 普适的生物传感器(Rowville, Australia) (参见US2006/0134713)、Axis-Shield PoC AS (Oslo, Norway) 和临床实验室产品(Los Angeles, USA)。

[0248] 如本文中可互换使用的“阳性预测值”或“PPV”是指假定它们具有阳性测试结果时受试者具有阳性结局的概率。

[0249] 在本文所述的免疫测定法和试剂盒的背景下的“质量控制试剂”包括但不限于校准物、对照物和敏感性组。通常使用“校准物”或“标准物”(例如一种或多种, 诸如复数种)来建立校正(标准)曲线以内插分析物(诸如抗体或分析物)的浓度。可选地, 可以使用接近参考水平或对照水平(例如“低”、“中等”或“高”水平)的单一校准物。可联合使用多种校准物(即多于一种的校准物或不同量的校准物)以构成“敏感性组”。

[0250] “接受者操作特征”曲线或“ROC”曲线是指说明二元分类系统在其鉴别阈变化时的性能的图形绘图。例如, ROC曲线是对于诊断测试的不同可能截止点的真阳性率相比于假阳性率的绘图。它是通过在各种阈值设置下将阳性中的真阳性分数($TPR = \text{真阳性率}$)相对于阴性中的假阳性分数($FPR = \text{假阳性率}$)进行绘图产生的。TPR也称为敏感性, 并且FPR是一减去特异性或真阴性率。ROC曲线展示了敏感性与特异性之间的权衡(敏感性的任何增加都伴随着特异性的降低); 曲线越紧密地沿着ROC空间的左边界, 然后是顶部边界, 测试越准确; 曲线越靠近ROC空间的45度对角线, 测试越不准确; 截止点处的切线斜率给出该测试值的似然率(LR); 并且曲线下面积是测试准确度的度量。

[0251] “重组抗体”和“多种重组抗体”是指通过一个或多个步骤制备的抗体, 包括通过重组技术将编码一种或多种单克隆抗体的全部或部分的核酸序列克隆到适当的表达载体中, 并随后在适当的宿主细胞中表达抗体。所述术语包括但不限于重组产生的单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体(全部或部分人源化)、由抗体片段形成的多特性或多价结构、双功能抗体、异型缀合Ab、**DVD-Ig®**和本文(i)中描述的其它抗体。(双可变结构域免疫球蛋白及其制备方法描述于Wu, C等人, Nature Biotechnology, 25:1290-1297 (2007) 中)。本文中使用的术语“双功能抗体”是指包括具有针对一个抗原位点的特异性的第一臂和具有针对不同抗原位点的特异性的第二臂的抗体, 即双功能抗体具有双重特异性。

[0252] 如本文所用的对受试者(例如患者)的“风险评估”、“风险分类”、“风险鉴定”或“风险分层”是指评价包括生物标记物的因素, 以预测包括疾病发作或疾病进展的未来事件发生的风险, 以便可以在更加知情的基础上做出关于受试者的治疗决策。

[0253] “样品”、“测试样品”、“样本”、“生物样品”、“来自受试者的样品”和“患者样品”可以在本文中交换使用并且可以是血液样品(诸如全血)、组织、尿、血清、血浆、羊水、脑脊髓液、胎盘细胞或组织、内皮细胞、白细胞或单核细胞。在一些实施方式中, 所述样品是全血样品。在一些实施方式中, 所述样品是血清样品。在一些实施方式中, 所述样品是血浆样品。样品可以如从患者获得地直接使用, 或者可预处理, 诸如通过过滤、稀释、提取、浓缩、离心、对干扰组分进行灭活、添加试剂等, 从而以本文中讨论的或其它本领域已知的一些方式来修

饰样品的特征。

[0254] 可以利用多种细胞类型、组织或体液来获得样品。此类细胞类型、组织和流体可以包括组织切片,诸如活检和尸检样品、取得用于组织学目的的冷冻切片、血液(例如全血)、血浆、血清、红细胞、血小板、间质液、脑脊髓液等。细胞类型和组织还可以包括淋巴液、脑脊髓液、由组织或细胞类型收集的流体可以通过从人类和非人动物中除去细胞样品来提供,但也可以通过使用先前分离的细胞(例如通过其它人分离的、在其它时间、和/或用于其它目的)来完成。也可以使用归档组织,例如具有治疗或结局史的那些。可能不需要蛋白质或核苷酸分离和/或纯化。

[0255] 如本文所用的测定法的“敏感性”是指结局为阳性的受试者中被正确鉴定为阳性(例如正确鉴定那些患有他们正被测试的疾病或医学病状的受试者)的比例。例如,这可能包括从没有TBI的受试者中正确识别出患有TBI的那些、从患有轻度TBI的受试者中正确识别出患有中度、重度、或中度至重度TBI的那些、从患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者中正确识别出患有轻度TBI的那些、从没有TBI的受试者中正确识别出患有中度、重度、或中度至重度TBI的那些,或从没有TBI的受试者中正确识别出患有轻度TBI的那些,从不太可能受益于头部成像或CT扫描或MRI的受试者中正确识别出可能受益于影像或头部CT扫描或MRI的那些)。

[0256] 如本文所用的测定法的“特异性”是指结局为阴性的受试者中被正确鉴定为阴性(例如正确鉴定那些未患有他们正被测试的疾病或医学病状的受试者)的比例。例如,这可能包括从没有TBI的受试者中正确识别出患有TBI的那些、从患有轻度TBI的受试者中正确识别出没有中度、重度、或中度至重度TBI的那些、从患有中度、重度、或中度至重度TBI的受试者中正确识别出没有轻度TBI的那些、或正确识别出没有任何TBI的受试者,或从没有TBI的受试者中正确识别出患有轻度TBI的那些)。

[0257] 如本文中可互换使用的“固相”或“固体支持物”是指可用于附接和/或吸引且固定化(1)一种或多种捕获剂或捕获特异性结合配偶体,或(2)一种或多种检测剂或检测特异性结合配偶体的任何材料。固相可以就其吸引和固定化捕获剂的固有能力进行选择。可选地,固相可以具有在其上粘附的连接剂,所述连接剂具有吸引和固定化(1)捕获剂或捕获特异性结合配偶体,或(2)检测剂或检测特异性结合配偶体。例如,连接剂可包括带电物质,其相对于捕获剂(例如捕获特异性结合配偶体)或检测剂(例如检测特异性结合配偶体)本身或相对于与(1)捕获剂或捕获特异性结合配偶体,或(2)检测剂或检测特异性结合配偶体缀合的带电物质是带相反电荷的。通常,连接剂可以是任何结合配偶体(优选是异性的),其固定化在(附接至)固相上并且具有通过结合反应来固定化(1)捕获剂或捕获特异性结合配偶体,或(2)检测剂或检测特异性结合配偶体的能力。连接剂使得捕获剂在性能测定之前或性能测定期间间接地与固相材料结合。例如,固相可以是塑料、衍生塑料、磁性或非磁性金属、玻璃或硅,包括例如试管、微量滴定孔、薄片、珠粒、微粒、芯片和本领域普通技术人员已知的其它构造。

[0258] 如本文所用的“特异性结合”或“特异性地结合”可以是指抗体、蛋白质或者肽与第二化学物质的相互作用,其中相互作用依赖于化学物质上具体结构(例如抗原决定簇或表位)的存在;例如,抗体识别并结合特定的蛋白质结构,而不是广泛结合蛋白质。如果抗体对表位“A”是特异性的,则在含被标记的“A”和抗体的反应中,含表位A的分子(或者游离的未

标记A)的存在将会降低与抗体结合的被标记的A的量。

[0259] “特异性结合配偶体”是特异性结合对的成员。特异性结合对包含两个不同分子,其通过化学或物理方式彼此特异性结合。因此,除常见免疫测定法的抗原与抗体特异性结合对之外,其它特异性结合对可包括生物素与抗生物素蛋白(或链霉抗生物素蛋白);碳水化合物与凝集素;互补核苷酸序列;效应分子与受体分子;辅因子与酶;酶与酶抑制剂等。此外,特异性结合对可包括是原始特异性结合成员的类似物的成员,例如分析物-类似物。免疫反应性特异性结合成员包括分离的或重组产生的抗原、抗原片段和抗体,包括单克隆和多克隆抗体以及其复合物和片段。

[0260] 如本文所用的“统计学上显著的”是指两个或更多个变量之间的关系由除随机机会之外的其它因素引起的可能性。将统计假设检验用于确定数据集的结果是否具有统计学上的显著性。在统计假设检验中,只要观察到的检验统计量的p值小于研究定义的显著性水平,就获得了统计学显著性结果。p值是假定零假设是真时获得至少与观察到的结果一样极端的结果的概率。统计假设分析的实例包括Wilcoxon符号秩次检验、t检验、卡方或费舍尔精确检验。如本文所用的“显著性的”是指尚未确定为具有统计学显著性的变化(例如其可能未经历统计假设检验)。

[0261] 如本文使用的“受试者”和“患者”可互换地用于指任何脊椎动物,包括但不限于哺乳动物(例如牛、猪、骆驼、美洲驼、马、山羊、兔、绵羊、仓鼠、豚鼠、猫、狗、大鼠和小鼠、非人灵长类动物(例如猴子,诸如食蟹猴或恒河猴、黑猩猩等)和人类)。在一些实施方式中,受试者可以为人类或非人类。在一个实施方式中,受试者为人类。受试者或患者可以经历其它形式的治疗。在一些实施方式中,当受试者是人时,受试者不包括遭受脑血管意外(例如中风)的任何人。

[0262] “治疗(Treat/treating/treatment)”各自在本文中可互换用于描述逆转、减轻或抑制这种术语所适用的疾病和/或损伤的进展,或这种疾病的一种或多种症状。根据受试者的病状,所述术语还是指预防疾病,并且包括预防疾病的发作或预防与疾病相关的症状。治疗可以以急性或慢性方式进行。所述术语还是指在受疾病折磨之前降低与这种疾病相关的疾病或症状的严重性。在折磨之前的这种预防疾病或降低疾病严重性是指不在受疾病折磨的施用时间将药物组合物施用至受试者。“预防”还是指预防疾病或与这种疾病相关的一种或多种症状的复发。“治疗”和“治疗性地”是指治疗的行为,正如“治疗”如上所定义的。

[0263] 如本文可互换使用的“创伤性脑损伤”或“TBI”是指具有广谱症状和失能的复杂损伤。TBI很多时候是类似于其它损伤的急性事件。TBI可分为“轻度”、“中度”或“重度”。TBI的原因是多种多样的,并且包括例如人的身体摇动、车祸、枪械损伤、脑血管意外(例如中风)、跌倒、爆炸或冲击波以及其它类型的钝力创伤。TBI的其它原因包括摄入和/或暴露于一种或多种化学品或毒素(诸如火、霉菌、石棉、杀虫剂和杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶水、气体(诸如一氧化碳、硫化氢和氰化物)、有机金属(诸如甲基汞、四乙基铅和有机锡)、一种或多种滥用药物或其组合)。可选地,TBI可能在罹患自身免疫疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、一种或多种病毒、脑膜炎、脑积水、缺氧或其任何组合的受试者中发生。青年人和老年人是TBI风险最高的年龄组。在本文的某些实施方式中,创伤性脑损伤或TBI不包括并且特别地排除脑血管意外,诸如中风。

[0264] 如本文所用的“轻度TBI”是指脑损伤,其中意识丧失是短暂的并且通常是几秒或

几分钟并且/或者混乱和定向障碍短于1小时。轻度TBI也被称为脑震荡、轻微头部创伤、轻微TBI、轻微脑损伤和轻微头部损伤。虽然MRI和CT扫描常常是正常的,但患有轻度TBI的个体可能具有认知问题,诸如头痛、思维困难、记忆问题、注意力缺陷、情绪波动和沮丧。

[0265] 轻度TBI是最普遍的TBI,并且在初始损伤时常常被遗漏。通常,受试者具有在13-15之间(诸如13-15或14-15)的格拉斯哥昏迷量表数。百分之十五(15%)的轻度TBI患者的症状持续3个月或更长时间。轻度TBI定义为头部的强力运动或导致不到30分钟的精神状态短暂变化(混乱、定向障碍或记忆丧失)或意识丧失的冲击力的结果。轻度TBI的常见症状包括疲劳、头痛、视力障碍、记忆力丧失、注意力/集中力差、睡眠障碍、头晕/失去平衡、应激性情绪障碍、抑郁情感和癫痫。与轻度TBI相关的其它症状包括恶心、嗅觉丧失、对光和声音的敏感性、情绪变化、迷茫或混乱、和/或思维迟钝。

[0266] 如本文所用,“中度TBI”是指脑损伤,其中意识丧失和/或混乱和定向障碍在1至24小时之间并且受试者具有9-13(诸如9-12或9-13)之间的格拉斯哥昏迷量表数。患有中度TBI的个体具有异常的脑成像结果。如本文所用的“重度TBI”是指脑损伤,其中意识丧失超过24小时并且在损伤或穿透性颅骨损伤后记忆丧失长过24小时并且受试者具有3-8之间的格拉斯哥昏迷量表数。缺陷的范围为从较高水平的认知功能损害到昏迷状态。幸存者可能具有有限的手臂或腿部功能、言语或语言异常、思维能力丧失或情绪问题。具有重度损伤的个体可能会长期处于无反应状态。对于许多患有重度TBI的人来说,通常需要长期康复以最大限度地发挥功能和独立性。

[0267] 本文所用的“中度至重度”TBI是指包括中度至重度的脑损伤谱,因此包括单独的中度TBI、单独的重度TBI和中度至重度TBI的组合。患有中度至重度TBI的受试者的格拉斯哥昏迷量表数为3-13(例如3-12或3-13)。例如,在某些临床情况下,最初可以将受试者诊断为患有中度TBI,但是随着时间的推移(几分钟、几小时或几天),该受试者会发展为患有重度TBI(例如,在有脑出血的情况下)。这样的受试者是可以被分类为“中度至重度”的患者的示例。中度至重度TBI的常见症状包括认知缺陷,包括注意力、集中力、注意力分散性、记忆力、运算速度方面的困难、混乱、持续言语、冲动、语言处理和/或“执行功能”、不理解口语词(感觉性失语症)、说话和被理解困难(表达性失语症)、言语不清、说话速度很快或很慢、阅读问题、写作问题、解释触摸、温度、运动、肢体位置和精细辨别困难、将感觉印象整合或模式化成对心理有意义的数据、部分或全部视力丧失、眼肌无力和双视(复视)、视力模糊、判断距离的问题、不自主的眼球运动(眼球震颤)、不耐受光(畏光)、听力(诸如听力减弱或丧失、耳中有鸣声(耳鸣)、对声音的敏感度增加)、嗅觉丧失或减弱(嗅觉缺失症)、味觉丧失或减弱、与癫痫相关的惊厥,所述惊厥可能是几种类型并且可能涉及意识、感官知觉或运动肌移动、对肠和膀胱的控制中断、失眠、耐力丧失、食欲改变、体温调节、月经困难、依赖行为、情绪化能力、缺乏动力、易怒、攻击性、抑郁、去抑制或拒绝/缺乏意识。

[0268] “变体”在本文中用于描述因氨基酸的插入、缺失或保守性取代而在氨基酸序列方面不同,但保留至少一种生物活性的肽或多肽。“生物活性”的代表性实例包括被特异性抗体结合或促进免疫应答的能力。变体还在本文中用于描述具有与参考蛋白质基本上相同的氨基酸序列的蛋白质,所述参考蛋白质具有保留至少一种生物活性的氨基酸序列。氨基酸的保守性取代,即以相似特性(例如亲水性、带电区域的程度和分布)的不同氨基酸来替换氨基酸,在本领域中被公认为通常涉及微小变化。如本领域中所理解的,这些微小变化可以

部分通过考虑氨基酸的亲疏水性指数来鉴定。Kyte等人, J. Mol. Biol. 157:105-132 (1982)。氨基酸的亲疏水性指数是基于其疏水性和电荷的考虑。本领域中已知的是相似的疏水性指数的氨基酸可被取代并仍然保留蛋白质功能。在一个方面, 疏水性指数为 ± 2 的氨基酸被取代。氨基酸的亲水性还可用于揭示将产生保留生物功能的蛋白质的取代。在肽的背景下考虑氨基酸的亲水性允许计算该肽最大的局部平均亲水性, 其是一种已经被报道与抗原性和免疫原性良好关联的有用量度。美国专利号4,554,101以引用的方式全部并入本文。如本领域中所了解的, 具有相似亲水性值的氨基酸的取代可以产生保留生物活性(例如免疫原性)的肽。可用具有彼此在 ± 2 内的亲水性值的氨基酸进行取代。氨基酸的疏水性指数和亲水性值两者都受该氨基酸的特定侧链影响。与该观察结果一致的是, 与生物功能相容的氨基酸取代被理解为取决于氨基酸、并且特别是那些氨基酸的侧链的相对相似性, 如通过疏水性、亲水性、电荷、大小以及其它特性所揭示的。“变体”也可用于指抗cTnI抗体的抗原反应性片段, 其在氨基酸序列方面与抗cTnI抗体的相应片段不同, 但仍具有抗原反应性并且可以与用于与cTnI结合的抗cTnI抗体的相应片段竞争。“变体”也可用于描述已经差别地加工(诸如通过蛋白水解、磷酸化或其它翻译后修饰), 但仍保留它的抗原反应性的多肽或其片段。

[0269] “载体”在本文中用于描述可以转运其已连接的另一核酸的核酸分子。一种类型的载体是“质粒”, 所述质粒是指可以将额外的DNA区段连接到其中的环状双链DNA环。另一种类型的载体是病毒载体, 其中额外的DNA区段可以被连接到病毒基因组中。某些载体可以在它们被引入的宿主细胞中自主复制(例如包含细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。其它载体(例如非附加型哺乳动物载体)可在引入到宿主细胞中之后整合到宿主细胞的基因组中, 并且由此与宿主基因组一起复制。此外, 某些载体能够指导它们所可操作地连接的基因的表达式。此类载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。一般而言, 适用于重组DNA技术中的表达载体常常呈质粒形式。“质粒”和“载体”可互换使用, 因为质粒是最常用的载体形式。然而, 可以使用起等同功能的其它形式的表达载体, 诸如病毒载体(例如复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。就这一点而言, 载体的RNA型式(包括RNA病毒载体)也可以用于本公开的上下文中。

[0270] 除非本文另外定义, 否则结合本公开使用的科学和技术术语将具有由本领域普通技术人员通常所理解的含义。例如, 结合本文中描述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学和蛋白质及核酸化学以及杂交使用的任何命名法以及其技术是本领域中熟知并且常用的那些。术语的含义和范围应为清晰的; 然而, 如果存在任何隐含歧义, 则本文中所提供的定义优先于任何字典或外来定义。此外, 除非另外通过上下文要求, 否则单数的术语应包括复数并且复数术语应包括单数。

[0271] 2. 利用心肌肌钙蛋白I (cTnI) 辅助诊断和评估人类受试者是否遭受或可能遭受(或具有实际或疑似的) 头部损伤的方法

[0272] 除其他方法之外, 本公开还涉及利用心肌肌钙蛋白I (cTnI) 水平或cTnI水平变化来辅助诊断和评估人类受试者是否遭受或可能遭受(或具有实际或疑似的) 头部损伤的方法。具体而言, 本文描述的方法可以辅助确定有实际或疑似头部损伤的人类受试者中创伤性脑损伤的程度, 例如, 确定受试者是否有轻度创伤性脑损伤或者中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。用于此处时, “确定受试者是否有轻度创伤性脑损伤或者中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤”是指下述的事实: 上述方法可以, 例如与其他信息(例如, 临床评估

数据)一起,用于确定受试者更有可能有轻度创伤性脑损伤,中度、重度或中度至重度创伤性脑损伤,或没有创伤性脑损伤。所述方法可包括对在实际或疑似头部损伤后约24小时内、例如约2小时内从人类受试者获得的样品进行测定,以测量或检测样品中的心肌肌钙蛋白I(cTnI)的水平并确定受试者是否遭受轻度、中度、重度、中度至重度创伤性脑损伤(TBI)或是否没有TBI。在一些实施方式中,确定受试者(1)当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时为中度、重度、或中度至重度TBI,或(2)当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时为轻度TBI。样品可以是生物样品。在一些方面,生物样品是全血样品。在其他方面,生物样品是血清样品。在别的其他方面,生物样品是血浆样品。

[0273] 在一些实施方式中,所述方法可以包括在受试者的实际或疑似损伤的约24小时内、例如约2小时内获得样品,并使样品与针对cTnI的抗体接触以使形成抗体和cTnI的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-cTnI复合物。

[0274] 在一些实施方式中,可以在疑似头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内或约24小时内,从受试者获得或获取样品。

[0275] 在一些实施方式中,在头部(实际)损伤或疑似损伤后约2小时内,从人人类受试者获取样品。例如,可以在头部损伤或疑似损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、或约2小时内,从人人类受试者获取样品。在一些实施方式中,cTnI开始出现在头部损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟或约2小时内显现。

[0276] 在一些实施方式中,在一个或多个时间点,在确定心肌肌钙蛋白水平之前或之后,受试者可以接受格拉斯哥昏迷量表评分。在某些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑患有轻度创伤性脑损伤。在某些实施方式中,基于异常头部CT,受试者可能被怀疑患有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,受试者在进行测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中,受试者的头部CT正常。

[0277] 在一些实施方式中,cTnI参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12(中度至重度TBI)相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-8(重度TBI)相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为9-13(中度TBI)相关联。在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,怀疑受试者为轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,cTnI参考水平与患有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15(轻度TBI)相关联。

[0278] 一般而言,cTnI参考水平也可以用作基准,以此来评定测定测试样品的cTnI时获

得的结果。一般而言,在进行这样的比较时,cTnI参考水平是通过在适当的条件下运行足够次数的特定测定而获得的,从而使得分析物的存在、量或浓度与TBI的特定阶段或终点或者与特定指征有联系或相关。通常,cTnI参考水平是通过参考受试者(或受试者群体)的测定获得的。测量的cTnI可包括其片段、其降解产物和/或其酶促裂解产物。

[0279] 在某些实施方式中,参考水平可以与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0280] 在一些实施方式中,cTnI参考水平是通过灵敏度在至少约65%至约100%之间和特异性在至少约30%至约100%之间的测定来确定的。在一些实施方式中,灵敏度在至少约65%至约100%之间,至少约65%至至少约99%之间,至少约65%至至少约95%之间,至少约65%至至少约90%之间,至少约65%至至少约85%之间,至少约65%至至少约80%之间,至少约65%至至少约75%之间,至少约65%至至少约70%之间,至少约75%至约100%之间,至少约75%至至少约99%之间,至少约75%至至少约95%之间,至少约75%至至少约90%之间,至少约75%至至少约85%之间,至少约75%至至少约80%之间,至少约85%至约100%之间,至少约85%至至少约99%之间,至少约85%至至少约95%之间,至少约85%至至少约90%之间,至少约95%至约100%,或至少约95%至至少约99%之间。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约87.5%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。

[0281] 在一些实施方式中,特异性在至少约30%至约100%之间,至少约30%至约99%之间,至少约30%至约95%之间,至少约30%至约90%之间,至少约30%至约85%之间,至少约30%至约80%之间,至少约30%至约75%之间,至少约30%至约70%之间,至少约30%至约60%之间,至少约30%至约50%之间,至少约40%至约100%之间,至少约40%至约99%之间,至少约40%至约95%之间,至少约40%至约90%之间,至少约40%至约85%之间,至少约40%至约80%之间,至少约40%至约75%之间,至少约40%至约70%之间,至少约40%至约60%之间,至少约40%至约50%之间,至少约50%至约100%之间,至少约50%至约99%之间,至少约50%至约95%之间,至少约50%至约90%之间,至少约50%至约85%之间,至少约50%至约80%之间,至少约50%至约75%之间,至少约50%至约70%之间,至少约50%至约60%之间,至少约60%至约100%之间,至少约60%至约99%之间,至少约60%至约95%之间,至少约60%至约90%之间,至少约60%至约85%之间,至少约60%至约80%之间,至少约60%至约75%之间,至少约60%至约70%之间,至少约70%至约100%之间,至少约70%至约99%之间,至少约70%至约95%之间,至少约70%至约90%之间,至少约70%至约85%之间,至少约70%至约80%之间,至少约70%至约75%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至约99%之间,至少约80%至约95%之间,至少约80%至约90%之间,至少约80%至约85%之间,至少约90%至约100%之间,至少约90%至约99%之间,至少约90%至约95%之间,至少约95%至约99%,或至少约95%至约100%之间。在一些实施方式中,特异性为至少约30.0%,至少约31.0%,至少约32.0%,至少约33.0%,至少约34.0%,至少约35.0%,至少约36.0%,至少约37.0%,至少约38.0%,至少约39.0%,至少约40.0%,至少约45.0%,至少约50.0%,至少约55.0%,至少约60.0%,至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至

少约92.0%，至少约93.0%，至少约94.0%，至少约95.0%，至少约96.0%，至少约97.0%，至少约98.0%，至少约99.0%，至少约99.1%，至少约99.2%，至少约99.3%，至少约99.4%，至少约99.5%，至少约99.6%，至少约99.7%，至少约99.8%，至少约99.9%，或至少约100.0%。例如，灵敏度为至少约99%并且特异性为至少约75%，灵敏度为至少约99%并且特异性为至少约99%，或者灵敏度为至少约100%并且特异性为至少约100%。

[0282] 在一些实施方式中，样品中的心肌肌钙蛋白I的量为约1pg/mL至约50pg/mL、约1pg/mL至约45pg/mL、约1pg/mL至约40pg/mL、约1pg/mL至约35pg/mL、约1pg/mL至约30pg/mL、约1pg/mL至约25pg/mL、约1pg/mL至约20pg/mL、约1pg/mL至约15pg/mL、约1pg/mL至约10pg/mL、约1pg/mL至约9pg/mL、约1pg/mL至约8pg/mL、约1pg/mL至约7pg/mL、约1pg/mL至约6pg/mL、约1pg/mL至约5pg/mL、约1pg/mL至约4pg/mL、约1pg/mL至约3pg/mL、约1pg/mL至约2pg/mL、约1pg/mL至约1.5pg/mL、约1.5pg/mL至约50pg/mL、约1.5pg/mL至约45pg/mL、约1.5pg/mL至约40pg/mL、约1.5pg/mL至约35pg/mL、约1.5pg/mL至约30pg/mL、约1.5pg/mL至约25pg/mL、约1.5pg/mL至约20pg/mL、约1.5pg/mL至约15pg/mL、约1.5pg/mL至约10pg/mL、约1.5pg/mL至约9pg/mL、约1.5pg/mL至约8pg/mL、约1.5pg/mL至约7pg/mL、约1.5pg/mL至约6pg/mL、约1.5pg/mL至约5pg/mL、约1.5pg/mL至约4pg/mL、约1.5pg/mL至约3pg/mL、约1.5pg/mL至约2pg/mL、约2pg/mL至约50pg/mL、约2pg/mL至约45pg/mL、约2pg/mL至约40pg/mL、约2pg/mL至约35pg/mL、约2pg/mL至约30pg/mL、约2pg/mL至约25pg/mL、约2pg/mL至约20pg/mL、约2pg/mL至约15pg/mL、约2pg/mL至约10pg/mL、约2pg/mL至约9pg/mL、约2pg/mL至约8pg/mL、约2pg/mL至约7pg/mL、约2pg/mL至约6pg/mL、约2pg/mL至约5pg/mL、约2pg/mL至约4pg/mL、约2pg/mL至约3pg/mL、约3pg/mL至约50pg/mL、约3pg/mL至约45pg/mL、约3pg/mL至约40pg/mL、约3pg/mL至约35pg/mL、约3pg/mL至约30pg/mL、约3pg/mL至约25pg/mL、约3pg/mL至约20pg/mL、约3pg/mL至约15pg/mL、约3pg/mL至约10pg/mL、约3pg/mL至约9pg/mL、约3pg/mL至约8pg/mL、约3pg/mL至约7pg/mL、约3pg/mL至约6pg/mL、约3pg/mL至约5pg/mL、约3pg/mL至约4pg/mL、约4pg/mL至约50pg/mL、约4pg/mL至约45pg/mL、约4pg/mL至约40pg/mL、约4pg/mL至约35pg/mL、约4pg/mL至约30pg/mL、约4pg/mL至约25pg/mL、约4pg/mL至约20pg/mL、约4pg/mL至约15pg/mL、约4pg/mL至约10pg/mL、约4pg/mL至约9pg/mL、约4pg/mL至约8pg/mL、约4pg/mL至约7pg/mL、约4pg/mL至约6pg/mL、约4pg/mL至约5pg/mL、约5pg/mL至约50pg/mL、约5pg/mL至约45pg/mL、约5pg/mL至约40pg/mL、约5pg/mL至约35pg/mL、约5pg/mL至约30pg/mL、约5pg/mL至约25pg/mL、约5pg/mL至约20pg/mL、约5pg/mL至约15pg/mL、约5pg/mL至约10pg/mL、约5pg/mL至约9pg/mL、约5pg/mL至约8pg/mL、约5pg/mL至约7pg/mL、约5pg/mL至约6pg/mL、约6pg/mL至约50pg/mL、约6pg/mL至约45pg/mL、约6pg/mL至约40pg/mL、约6pg/mL至约35pg/mL、约6pg/mL至约30pg/mL、约6pg/mL至约25pg/mL、约6pg/mL至约20pg/mL、约6pg/mL至约15pg/mL、约6pg/mL至约10pg/mL、约6pg/mL至约9pg/mL、约6pg/mL至约8pg/mL、约6pg/mL至约7pg/mL、约7pg/mL至约50pg/mL、约7pg/mL至约45pg/mL、约7pg/mL至约40pg/mL、约7pg/mL至约35pg/mL、约7pg/mL至约30pg/mL、约7pg/mL至约25pg/mL、约7pg/mL至约20pg/mL、约7pg/mL至约15pg/mL、约7pg/mL至约10pg/mL、约7pg/mL至约9pg/mL、约7pg/mL至约8pg/mL、约8pg/mL至约50pg/mL、约8pg/mL至约45pg/mL、约8pg/mL至约40pg/mL、约8pg/mL至约35pg/mL、约8pg/mL至约30pg/mL、约8pg/mL至约25pg/mL、约8pg/mL至约20pg/mL、约8pg/mL至约15pg/mL、约8pg/mL至约10pg/mL、约8pg/mL至约9pg/mL、约9pg/mL至约

50pg/mL、约9pg/mL至约45pg/mL、约9pg/mL至约40pg/mL、约9pg/mL至约35pg/mL、约9pg/mL至约30pg/mL、约9pg/mL至约25pg/mL、约9pg/mL至约20pg/mL、约9pg/mL至约15pg/mL、约9pg/mL至约10pg/mL、约10pg/mL至约50pg/mL、约10pg/mL至约45pg/mL、约10pg/mL至约40pg/mL、约10pg/mL至约35pg/mL、约10pg/mL至约30pg/mL、约10pg/mL至约25pg/mL、约10pg/mL至约20pg/mL、约10pg/mL至约15pg/mL、约20pg/mL至约50pg/mL、约20pg/mL至约45pg/mL、约20pg/mL至约40pg/mL、约20pg/mL至约35pg/mL、约20pg/mL至约30pg/mL、或约20pg/mL至约25pg/mL。在一些实施方式中，cTnI的量可以为至少约0.5pg/mL、至少约1.0pg/mL、至少约1.5pg/mL、至少约2.0pg/mL、至少约2.5pg/mL、至少约3.0pg/mL、至少约4.0pg/mL、至少约5.0pg/mL、至少约6.0pg/mL、至少约7.0pg/mL、至少约8.0pg/mL、至少约9.0pg/mL、至少约10pg/mL、至少约15pg/mL、至少约20pg/mL、至少约25pg/mL、至少约30pg/mL、至少约35pg/mL、至少约40pg/mL、至少约45pg/mL、或至少约50pg/mL。

[0283] 除了进行上述方法之外，本领域技术人员（例如医师）还将了解并知道如何进行附加检验以检测或评定其他共病（例如，TBI以外的其他疾病、障碍或病情）。这样的附加检验或程序包括以下一种或多种：心电图，全血细胞（CBC）计数，综合代谢检查，脂质谱（例如，确定HDL、LDL、甘油三酸酯等），血管造影，检测或确定c反应蛋白（CRP）、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0284] 在一个实施方式中，为了确认本文所述方法中cTnI量或水平的变化可归因于受试者的头部损伤或疑似头部损伤而不是急性心脏综合征（例如心肌梗塞、心力衰竭等）的结果，医师或其他保健提供者可以执行或进行一项或多项附加检验或程序，以确认没有急性心脏综合征。这样的附加检验或程序包括以下一种或多种：心电图，全血细胞（CBC）计数，综合代谢检查，脂质谱（例如，确定HDL、LDL、甘油三酸酯等），血管造影，检测或确定c反应蛋白（CRP）、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0285] 在一些实施方式中，所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的人类受试者。在一些实施方式中，所述方法还包括如下所述监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的人类受试者。在一些实施方式中，所述方法还包括要求附加检验来获得关于创伤性脑损伤的进一步临床信息。在一些实施方式中，所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度脑损伤的人类受试者以保护心脏。

[0286] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的，并且检验可以是本领域已知的任何测定，例如，免疫测定、蛋白质免疫沉淀、免疫电泳、化学分析、SDS-PAGE和Western印迹分析、或蛋白质免疫染色、电泳分析、蛋白质测定、竞争性结合测定、功能蛋白质测定、或者色谱或光谱法，例如高效液相色谱（HPLC）或液相色谱-质谱（LC/MS）。还有，所述测定可以按临床化学形式、例如本领域普通技术人员将会知道的临床化学形式进行。这样的测定在本文第11-13节中进一步详细描述。本领域中已知，在采用特定样品类型的测定（例如，诸如利用血清的免疫测定或采用全血的床旁设备）中所用的值（例如，参考水平、截止值、阈值、特异性、灵敏度、校准品和/或对照的浓度等），可以使用本领域已知的技术，例如测定标准化，类推成其他测定形式。例如，可进行测定标准化的一种方式是对测定中采用的校准品施加一个因数，以使样品浓度读数更高或更低，以得到与比较方法一致的斜率。将在一种测定中获得的结果针对另一种测定标准化的其他方法是公知的，并且在文献中已有描述（参

见,例如,David Wild,《免疫测定手册》(Immunoassay Handbook),第4版,第3.5章,315-322页,其内容通过引用并入本文)。

[0287] 3.使用心肌肌钙蛋白I(cTnI)辅助确定是否对可能遭受或已经遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行CT扫描的方法

[0288] 除其他方法之外,本公开还涉及一种辅助确定是否对已经遭受或可能遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行计算机断层摄影(CT扫描)的方法。用于此处时,“确定是否对人类受试者进行CT扫描”是指下述的事实:前述方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起,用于确定受试者更有可能具有阳性头部CT扫描。具体而言,这样的方法可包括以下步骤:(a)对在实际或疑似头部损伤后约24小时内、例如约2小时内从受试者获得的样品进行测定,以测量或检测样品中的心肌肌钙蛋白I(cTnI)的水平;和(b)当样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对受试者进行CT扫描;当样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对受试者进行CT扫描。样品可以是生物样品。

[0289] 在一些实施方式中,所述方法可以包括在受试者的实际或疑似损伤的约24小时内、例如约2小时内获得样品,并使样品与针对cTnI的抗体接触以使形成抗体和cTnI的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-cTnI复合物。

[0290] 在一些实施方式中,可以在实际或疑似头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内或约24小时内,从受试者获得或获取样品。

[0291] 在一些实施方式中,在头部损伤或疑似损伤后约2小时内,从人人类受试者获取样品。例如,可以在头部损伤或疑似损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、或约2小时内,从人人类受试者获取样品。在一些实施方式中,cTnI开始出现在头部损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟或约2小时内显现。

[0292] 在一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中,基于CT扫描,受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。在一些实施方式中,cTnI参考水平与阳性头部CT扫描相关联。

[0293] 一般而言,cTnI参考水平也可以用作基准,以此来评定测定测试样品的cTnI时获得的结果。一般而言,在进行这样的比较时,cTnI参考水平是通过在适当的条件下运行足够次数的特定测定而获得的,从而使得分析物的存在、量或浓度与TBI的特定阶段或终点或者与特定指征有联系或相关。通常,cTnI参考水平是通过参考受试者(或受试者群体)的测定获得的。测量的cTnI可包括其片段、其降解产物和/或其酶促裂解产物。

[0294] 在一些实施方式中,cTnI参考水平是通过灵敏度在至少约65%至约100%之间和

特异性在至少约30%至约100%之间的测定来确定的。在一些实施方式中,灵敏度在至少约65%至约100%之间,至少约65%至至少约99%之间,至少约65%至至少约95%之间,至少约65%至至少约90%之间,至少约65%至至少约85%之间,至少约65%至至少约80%之间,至少约65%至至少约75%之间,至少约65%至至少约70%之间,至少约75%至约100%之间,至少约75%至至少约99%之间,至少约75%至至少约95%之间,至少约75%至至少约90%之间,至少约75%至至少约85%之间,至少约75%至至少约80%之间,至少约85%至约100%之间,至少约85%至至少约99%之间,至少约85%至至少约95%之间,至少约85%至至少约90%之间,至少约95%至约100%,或至少约95%至至少约99%之间。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约87.5%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。

[0295] 在一些实施方式中,特异性在至少约30%至约100%之间,至少约30%至约99%之间,至少约30%至约95%之间,至少约30%至约90%之间,至少约30%至约85%之间,至少约30%至约80%之间,至少约30%至约75%之间,至少约30%至约70%之间,至少约30%至约60%之间,至少约30%至约50%之间,至少约40%至约100%之间,至少约40%至约99%之间,至少约40%至约95%之间,至少约40%至约90%之间,至少约40%至约85%之间,至少约40%至约80%之间,至少约40%至约75%之间,至少约40%至约70%之间,至少约40%至约60%之间,至少约40%至约50%之间,至少约50%至约100%之间,至少约50%至约99%之间,至少约50%至约95%之间,至少约50%至约90%之间,至少约50%至约85%之间,至少约50%至约80%之间,至少约50%至约75%之间,至少约50%至约70%之间,至少约50%至约60%之间,至少约60%至约100%之间,至少约60%至约99%之间,至少约60%至约95%之间,至少约60%至约90%之间,至少约60%至约85%之间,至少约60%至约80%之间,至少约60%至约75%之间,至少约60%至约70%之间,至少约70%至约100%之间,至少约70%至约99%之间,至少约70%至约95%之间,至少约70%至约90%之间,至少约70%至约85%之间,至少约70%至约80%之间,至少约70%至约75%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至约99%之间,至少约80%至约95%之间,至少约80%至约90%之间,至少约80%至约85%之间,至少约90%至约100%之间,至少约90%至约99%之间,至少约90%至约95%之间,至少约95%至约99%,或为至少约95%至约100%之间。在一些实施方式中,特异性为至少约30.0%,至少约31.0%,至少约32.0%,至少约33.0%,至少约34.0%,至少约35.0%,至少约36.0%,至少约37.0%,至少约38.0%,至少约39.0%,至少约40.0%,至少约45.0%,至少约50.0%,至少约55.0%,至少约60.0%,至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至少约92.0%,至少约93.0%,至少约94.0%,至少约95.0%,至少约96.0%,至少约97.0%,至少约98.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约99%并且特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%并且特异性为至少约99%,或者灵敏度为至少约100%并且特异性为至少约100%。

[0296] 在一些实施方式中,样品中的心肌肌钙蛋白I的量为约1pg/mL至约50pg/mL,约

1pg/mL至约45pg/mL,约1pg/mL至约40pg/mL,约1pg/mL至约35pg/mL,约1pg/mL至约30pg/mL,约1pg/mL至约25pg/mL,约1pg/mL至约20pg/mL,约1pg/mL至约15pg/mL,约1pg/mL至约10pg/mL,约1pg/mL至约9pg/mL,约1pg/mL至约8pg/mL,约1pg/mL至约7pg/mL,约1pg/mL至约6pg/mL,约1pg/mL至约5pg/mL,约1pg/mL至约4pg/mL,约1pg/mL至约3pg/mL,约1pg/mL至约2pg/mL,约1pg/mL至约1.5pg/mL,约1.5pg/mL至约50pg/mL,约1.5pg/mL至约45pg/mL,约1.5pg/mL至约40pg/mL,约1.5pg/mL至约35pg/mL,约1.5pg/mL至约30pg/mL,约1.5pg/mL至约25pg/mL,约1.5pg/mL至约20pg/mL,约1.5pg/mL至约15pg/mL,约1.5pg/mL至约10pg/mL,约1.5pg/mL至约9pg/mL,约1.5pg/mL至约8pg/mL,约1.5pg/mL至约7pg/mL,约1.5pg/mL至约6pg/mL,约1.5pg/mL至约5pg/mL,约1.5pg/mL至约4pg/mL,约1.5pg/mL至约3pg/mL,约1.5pg/mL至约2pg/mL,约2pg/mL至约50pg/mL,约2pg/mL至约45pg/mL,约2pg/mL至约40pg/mL,约2pg/mL至约35pg/mL,约2pg/mL至约30pg/mL,约2pg/mL至约25pg/mL,约2pg/mL至约20pg/mL,约2pg/mL至约15pg/mL,约2pg/mL至约10pg/mL,约2pg/mL至约9pg/mL,约2pg/mL至约8pg/mL,约2pg/mL至约7pg/mL,约2pg/mL至约6pg/mL,约2pg/mL至约5pg/mL,约2pg/mL至约4pg/mL,约2pg/mL至约3pg/mL,约3pg/mL至约50pg/mL,约3pg/mL至约45pg/mL,约3pg/mL至约40pg/mL,约3pg/mL至约35pg/mL,约3pg/mL至约30pg/mL,约3pg/mL至约25pg/mL,约3pg/mL至约20pg/mL,约3pg/mL至约15pg/mL,约3pg/mL至约10pg/mL,约3pg/mL至约9pg/mL,约3pg/mL至约8pg/mL,约3pg/mL至约7pg/mL,约3pg/mL至约6pg/mL,约3pg/mL至约5pg/mL,约3pg/mL至约4pg/mL,约4pg/mL至约50pg/mL,约4pg/mL至约45pg/mL,约4pg/mL至约40pg/mL,约4pg/mL至约35pg/mL,约4pg/mL至约30pg/mL,约4pg/mL至约25pg/mL,约4pg/mL至约20pg/mL,约4pg/mL至约15pg/mL,约4pg/mL至约10pg/mL,约4pg/mL至约9pg/mL,约4pg/mL至约8pg/mL,约4pg/mL至约7pg/mL,约4pg/mL至约6pg/mL,约4pg/mL至约5pg/mL,约5pg/mL至约50pg/mL,约5pg/mL至约45pg/mL,约5pg/mL至约40pg/mL,约5pg/mL至约35pg/mL,约5pg/mL至约30pg/mL,约5pg/mL至约25pg/mL,约5pg/mL至约20pg/mL,约5pg/mL至约15pg/mL,约5pg/mL至约10pg/mL,约5pg/mL至约9pg/mL,约5pg/mL至约8pg/mL,约5pg/mL至约7pg/mL,约5pg/mL至约6pg/mL,约6pg/mL至约50pg/mL,约6pg/mL至约45pg/mL,约6pg/mL至约40pg/mL,约6pg/mL至约35pg/mL,约6pg/mL至约30pg/mL,约6pg/mL至约25pg/mL,约6pg/mL至约20pg/mL,约6pg/mL至约15pg/mL,约6pg/mL至约10pg/mL,约6pg/mL至约9pg/mL,约6pg/mL至约8pg/mL,约6pg/mL至约7pg/mL,约7pg/mL至约50pg/mL,约7pg/mL至约45pg/mL,约7pg/mL至约40pg/mL,约7pg/mL至约35pg/mL,约7pg/mL至约30pg/mL,约7pg/mL至约25pg/mL,约7pg/mL至约20pg/mL,约7pg/mL至约15pg/mL,约7pg/mL至约10pg/mL,约7pg/mL至约9pg/mL,约7pg/mL至约8pg/mL,约8pg/mL至约50pg/mL,约8pg/mL至约45pg/mL,约8pg/mL至约40pg/mL,约8pg/mL至约35pg/mL,约8pg/mL至约30pg/mL,约8pg/mL至约25pg/mL,约8pg/mL至约20pg/mL,约8pg/mL至约15pg/mL,约8pg/mL至约10pg/mL,约8pg/mL至约9pg/mL,约9pg/mL至约50pg/mL,约9pg/mL至约45pg/mL,约9pg/mL至约40pg/mL,约9pg/mL至约35pg/mL,约9pg/mL至约30pg/mL,约9pg/mL至约25pg/mL,约9pg/mL至约20pg/mL,约9pg/mL至约15pg/mL,约9pg/mL至约10pg/mL,约10pg/mL至约50pg/mL,约10pg/mL至约45pg/mL,约10pg/mL至约40pg/mL,约10pg/mL至约35pg/mL,约10pg/mL至约30pg/mL,约10pg/mL至约25pg/mL,约10pg/mL至约20pg/mL,约10pg/mL至约15pg/mL,约20pg/mL至约50pg/mL,约20pg/mL至约45pg/mL,约20pg/mL至约40pg/mL,约20pg/mL至约35pg/mL,约20pg/mL至约30pg/mL,或约

20pg/mL至约25pg/mL。在一些实施方式中,cTnI的量可以是至少约0.5pg/mL,至少约1.0pg/mL,至少约1.5pg/mL,至少约2.0pg/mL,至少约2.5pg/mL,至少约3.0pg/mL,至少约4.0pg/mL,至少约5.0pg/mL,至少约6.0pg/mL,至少约7.0pg/mL,至少约8.0,pg/mL,至少约9.0pg/mL,至少约10pg/mL,至少约15pg/mL,至少约20pg/mL,至少约25pg/mL,至少约30pg/mL,至少约35pg/mL,至少约40pg/mL,至少约45pg/mL,或至少约50pg/mL。

[0297] 除了进行上述方法之外,本领域技术人员(例如医师)还将了解并知道如何进行附加检验以检测或评定其他共病(例如,TBI以外的其他疾病、障碍或病情)。这样的附加检验或程序包括以下一种或多种:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0298] 在一个实施方式中,为了确认本文所述方法中cTnI量或水平的变化可归因于受试者的头部损伤或疑似头部损伤而不是急性心脏综合征(例如心肌梗塞、心力衰竭等)的结果,医师或其他保健提供者可以执行或进行一项或多项附加检验或程序,以确认没有急性心脏综合征。这样的附加检验或程序包括以下一种或多种:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0299] 在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗人类受试者和/或监测人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括要求附加检验来获得关于创伤性脑损伤的进一步临床信息。在一些实施方式中,所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度脑损伤的人类受试者以保护心脏。

[0300] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。这样的测定在本文11-13节中进一步详细描述。

[0301] 4.基于心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平变化辅助诊断和评估人类受试者是否可能或已经遭受(或具有实际或疑似的)头部损伤的方法

[0302] 除其他方法之外,本公开还涉及一种辅助诊断和评估人类受试者是否遭受或可能遭受(或有实际或疑似)头部损伤的方法。所述方法可以辅助确定有实际或疑似头部损伤的人类受试者中创伤性脑损伤的程度,例如,确定受试者是否有轻度创伤性脑损伤或者中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。用于此处时,“确定受试者是否有轻度创伤性脑损伤或者中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤”是指下述的事实:前述的方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起,用于确定受试者更有可能有轻度创伤性脑损伤或者中度、重度或中度至重度创伤性脑损伤。所述方法可包括对从受试者获得的至少两个样品进行测定,第一样品在头部损伤或疑似损伤后约24小时内、例如约2小时内从受试者获取,第二样品在第一样品后约3至约6小时从受试者获取;检测所述至少两个样品中的心肌肌钙蛋白I(cTnI);和确定受试者是否遭受轻度或者中度、重度、中度至重度创伤性脑损伤(TBI)。确定所述受试者(1)当cTnI的水平从第一样品到第二样品减少或增加至少一个绝对量时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤,或(2)当cTnI的水平从第一样品到第二样品没有减

少或增加至少一个绝对量时,为轻度创伤性脑损伤。所述样品可以是生物样品。

[0303] 在一个替代方案中,所述方法可包括对从受试者获得的至少两个样品进行测定,第一样品在头部损伤或疑似损伤后约24小时内、例如约2小时内从受试者获取,第二样品在第一样品后约3至约6小时从受试者获取;检测所述至少两个样品中的cTnI;和确定受试者是否遭受轻度或者中度、重度、中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当cTnI的水平从第一样品到第二样品减少或增加至少第一绝对量时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤,或(2)当cTnI的水平从第一样品到第二样品没有减少或增加至少第二绝对量时,为轻度创伤性脑损伤。所述样品可以是生物样品

[0304] 在一些实施方式中,所述方法可以包括使样品与针对cTnI的抗体接触,以使形成抗体和cTnI的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-cTnI复合物以确定第一样品和第二样品各自的cTnI水平。cTnI开始出现在疑似损伤开始后约0至约2小时内显现。在一些实施方式中,cTnI开始出现在头部损伤后约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、或约2小时内显现。

[0305] 在一些实施方式中,第一样品是在疑似损伤的约24小时内的第一时间点获得的,第二样品是在第一时间点之后的第二时间点、或任选第三时间点或第四时间点获得的。在一些实施方式中,第一样品在疑似损伤后约24小时内获取,第二样品在第一样品后约3小时至约6小时内获取。在一些实施方式中,可以在实际或疑似头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内或约24小时内,从受试者获得或获取第一样品。

[0306] 在一些实施方式中,第一样品是在疑似损伤的约2小时内的第一时间点获得的,第二样品是在第一时间点之后的第二时间点、或任选第三时间点或第四时间点获得的。在一些实施方式中,第一样品在疑似损伤后约2小时内获取,第二样品在第一样品后约3小时至约6小时内获取。在一些实施方式中,第一样品在头部损伤或疑似损伤后约0至约2小时获取。例如,第一样品可以在疑似损伤后约0至约2小时、约0小时至约90分钟、约0小时至约60分钟、约0小时至约45分钟、约0小时至约30分钟、约0小时至约20分钟、约0小时至约15分钟、约0小时至约10分钟、约0小时至约5分钟、约5分钟至约90分钟、约5分钟至约60分钟、约5分钟至约45分钟、约5分钟至约30分钟、约5分钟至约20分钟、约5分钟至约15分钟、约5分钟至约10分钟、约10分钟至约90分钟、约10分钟至约60分钟、约10分钟至约45分钟、约10分钟至约30分钟、约10分钟至约20分钟、约10分钟至约15分钟、约15分钟至约90分钟、约15分钟至约60分钟、约15分钟至约45分钟、约15分钟至约30分钟、约15分钟至约20分钟、约20分钟至约90分钟、约20分钟至约60分钟、约20分钟至约45分钟、或约20分钟至约30分钟之间获取。例如,第一样品可以在头部损伤或疑似损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、或约2小时内从人类受

试者获取。

[0307] 在一些实施方式中,第二样品在第一时间点后约1小时至约10小时、例如第一时间点约3小时至约6小时获取。在一些实施方式中,第二样品在第一样品后约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、或约10小时获取。

[0308] 在一些实施方式中,在一个或多个时间点,在确定心肌肌钙蛋白水平之前或之后,受试者可以接受格拉斯哥昏迷量表评分。在某些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在某些实施方式中,基于异常头部CT,受试者可能被怀疑患有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中,受试者的头部CT正常。

[0309] 在一些实施方式中,cTnI参考水平与有中度、重度、或者中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12(中度至重度TBI)相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-8(重度TBI)相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为9-13(中度TBI)相关联。在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,怀疑受试者有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,cTnI参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15(轻度TBI)相关联。

[0310] 在一些实施方式中,所述绝对量可通过灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约65%至100%之间的测定来确定。例如,可通过灵敏度在至少约80%至100%之间且特异性在至少约65%至100%之间的测定来确定绝对量。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,灵敏度为至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。在一些实施方式中,特异性为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至少约92.0%,至少约93.0%,至少约94.0%,至少约95.0%,至少约96.0%,至少约97.0%,至少约98.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约100%且特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约99%,或灵敏度为至少约87%和特异性为至少约95%。

[0311] 在一些实施方式中,样品中的心肌肌钙蛋白I的绝对量为约1pg/mL至约50pg/mL,约1pg/mL至约45pg/mL,约1pg/mL至约40pg/mL,约1pg/mL至约35pg/mL,约1pg/mL至约30pg/mL,约1pg/mL至约25pg/mL,约1pg/mL至约20pg/mL,约1pg/mL至约15pg/mL,约1pg/mL至约10pg/mL,约1pg/mL至约9pg/mL,约1pg/mL至约8pg/mL,约1pg/mL至约7pg/mL,约1pg/mL至约6pg/mL,约1pg/mL至约5pg/mL,约1pg/mL至约4pg/mL,约1pg/mL至约3pg/mL,约1pg/mL至约2pg/mL,约1pg/mL至约1.5pg/mL,约1.5pg/mL至约50pg/mL,约1.5pg/mL至约45pg/mL,约1.5pg/mL至约40pg/mL,约1.5pg/mL至约35pg/mL,约1.5pg/mL至约30pg/mL,约1.5pg/mL至约25pg/mL,约1.5pg/mL至约20pg/mL,约1.5pg/mL至约15pg/mL,约1.5pg/mL至约10pg/mL,约1.5pg/mL至约9pg/mL,约1.5pg/mL至约8pg/mL,约1.5pg/mL至约7pg/mL,约1.5pg/mL至约6pg/mL,约1.5pg/mL至约5pg/mL,约1.5pg/mL至约4pg/mL,约1.5pg/mL至约3pg/mL,约

1.5pg/mL至约2pg/mL,约2pg/mL至约50pg/mL,约2pg/mL至约45pg/mL,约2pg/mL至约40pg/mL,约2pg/mL至约35pg/mL,约2pg/mL至约30pg/mL,约2pg/mL至约25pg/mL,约2pg/mL至约20pg/mL,约2pg/mL至约15pg/mL,约2pg/mL至约10pg/mL,约2pg/mL至约9pg/mL,约2pg/mL至约8pg/mL,约2pg/mL至约7pg/mL,约2pg/mL至约6pg/mL,约2pg/mL至约5pg/mL,约2pg/mL至约4pg/mL,约2pg/mL至约3pg/mL,约3pg/mL至约50pg/mL,约3pg/mL至约45pg/mL,约3pg/mL至约40pg/mL,约3pg/mL至约35pg/mL,约3pg/mL至约30pg/mL,约3pg/mL至约25pg/mL,约3pg/mL至约20pg/mL,约3pg/mL至约15pg/mL,约3pg/mL至约10pg/mL,约3pg/mL至约9pg/mL,约3pg/mL至约8pg/mL,约3pg/mL至约7pg/mL,约3pg/mL至约6pg/mL,约3pg/mL至约5pg/mL,约3pg/mL至约4pg/mL,约4pg/mL至约50pg/mL,约4pg/mL至约45pg/mL,约4pg/mL至约40pg/mL,约4pg/mL至约35pg/mL,约4pg/mL至约30pg/mL,约4pg/mL至约25pg/mL,约4pg/mL至约20pg/mL,约4pg/mL至约15pg/mL,约4pg/mL至约10pg/mL,约4pg/mL至约9pg/mL,约4pg/mL至约8pg/mL,约4pg/mL至约7pg/mL,约4pg/mL至约6pg/mL,约4pg/mL至约5pg/mL,约5pg/mL至约50pg/mL,约5pg/mL至约45pg/mL,约5pg/mL至约40pg/mL,约5pg/mL至约35pg/mL,约5pg/mL至约30pg/mL,约5pg/mL至约25pg/mL,约5pg/mL至约20pg/mL,约5pg/mL至约15pg/mL,约5pg/mL至约10pg/mL,约5pg/mL至约9pg/mL,约5pg/mL至约8pg/mL,约5pg/mL至约7pg/mL,约5pg/mL至约6pg/mL,约6pg/mL至约50pg/mL,约6pg/mL至约45pg/mL,约6pg/mL至约40pg/mL,约6pg/mL至约35pg/mL,约6pg/mL至约30pg/mL,约6pg/mL至约25pg/mL,约6pg/mL至约20pg/mL,约6pg/mL至约15pg/mL,约6pg/mL至约10pg/mL,约6pg/mL至约9pg/mL,约6pg/mL至约8pg/mL,约6pg/mL至约7pg/mL,约7pg/mL至约50pg/mL,约7pg/mL至约45pg/mL,约7pg/mL至约40pg/mL,约7pg/mL至约35pg/mL,约7pg/mL至约30pg/mL,约7pg/mL至约25pg/mL,约7pg/mL至约20pg/mL,约7pg/mL至约15pg/mL,约7pg/mL至约10pg/mL,约7pg/mL至约9pg/mL,约7pg/mL至约8pg/mL,约8pg/mL至约50pg/mL,约8pg/mL至约45pg/mL,约8pg/mL至约40pg/mL,约8pg/mL至约35pg/mL,约8pg/mL至约30pg/mL,约8pg/mL至约25pg/mL,约8pg/mL至约20pg/mL,约8pg/mL至约15pg/mL,约8pg/mL至约10pg/mL,约8pg/mL至约9pg/mL,约9pg/mL至约50pg/mL,约9pg/mL至约45pg/mL,约9pg/mL至约40pg/mL,约9pg/mL至约35pg/mL,约9pg/mL至约30pg/mL,约9pg/mL至约25pg/mL,约9pg/mL至约20pg/mL,约9pg/mL至约15pg/mL,约9pg/mL至约10pg/mL,约10pg/mL至约50pg/mL,约10pg/mL至约45pg/mL,约10pg/mL至约40pg/mL,约10pg/mL至约35pg/mL,约10pg/mL至约30pg/mL,约10pg/mL至约25pg/mL,约10pg/mL至约20pg/mL,约10pg/mL至约15pg/mL,约20pg/mL至约50pg/mL,约20pg/mL至约45pg/mL,约20pg/mL至约40pg/mL,约20pg/mL至约35pg/mL,约20pg/mL至约30pg/mL,或约20pg/mL至约25pg/mL。在一些实施方式中,绝对数量可以是至少约0.5pg/mL,至少约1.0pg/mL,至少约1.5pg/mL,至少约2.0pg/mL,至少约2.5pg/mL,至少约3.0pg/mL,至少约4.0pg/mL,至少约5.0pg/mL,至少约6.0pg/mL,至少约7.0pg/mL,至少约8.0pg/mL,至少约9.0pg/mL,至少约10pg/mL,至少约15pg/mL,至少约20pg/mL,至少约25pg/mL,至少约30pg/mL,至少约35pg/mL,至少约40pg/mL,至少约45pg/mL,或至少约50pg/mL。

[0312] 除了进行上述方法之外,本领域技术人员(例如医师)还将了解并知道如何进行附加检验以检测或评定其他共病(例如,TBI以外的其他疾病、障碍或病情)。这样的附加检验或程序包括以下一项或多项:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰

胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0313] 在一个实施方式中,为了确认本文所述方法中cTnI量或水平的变化可归因于受试者的头部损伤或疑似头部损伤而不是急性心脏综合征(例如心肌梗塞、心力衰竭等)的结果,医师或其他保健提供者可以执行或进行一项或多项附加检验或程序,以确认没有急性心脏综合征。这样的附加检验或程序包括以下一项或多项:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0314] 在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括要求附加检验来获得关于创伤性脑损伤的进一步临床信息。在一些实施方式中,所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度脑损伤的人类受试者以保护心脏。

[0315] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。这样的测定在本文第11-13部分中进一步详细描述。

[0316] 5. 基于心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平辅助确定是否对可能遭受或已经遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行CT扫描的方法

[0317] 除其他方法外,本公开还涉及一种辅助确定是否对遭受或可能遭受(或有实际或疑似)头部损伤的人类受试者进行计算机断层摄影(CT)扫描的方法用于此处时,“确定是否对人类受试者进行CT扫描”是指下述的事实:前述方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起,用于确定受试者更有可能具有阳性头部CT扫描。具体而言,这样的方法可包括以下步骤:对至少两个从受试者获得的样品进行测定,第一样品在疑似损伤的约24小时内、例如约2小时内从受试者获取,第二第一样品后约3至约6小时从受试者获取;检测所述至少两个样品中的心肌肌钙蛋白I(cTnI);和当cTnI的水平从第一样品到第二样品减少或增加至少一个绝对量时,对受试者执行CT扫描;当cTnI的水平从第一样品到第二样品没有减少或增加至少一个绝对量时,不对受试者执行CT扫描。所述样品可以是生物样品。

[0318] 在一些实施方式中,所述方法可以包括使样品与针对cTnI的抗体接触,以使形成抗体和cTnI的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-cTnI复合物以确定第一样品和第二样品各自的cTnI水平。cTnI开始出现在疑似损伤发生后约0至约24小时内,例如约2小时内显现。在一些实施方式中,cTnI开始出现在头部损伤的约0分钟、约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟或约2小时内显现。

[0319] 在一些实施方式中,第一样品是在疑似损伤的约24小时内的第一时间点获得的,第二样品是在第一时间点之后的第二时间点、或任选第三时间点或第四时间点获得的。在一些实施方式中,第一样品在疑似损伤后约24小时内获取,第二样品在第一样品后约3小时

至约6小时内获取。在一些实施方式中,第一样品可以在实际或疑似头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内或约24小时内从受试者获取

[0320] 在一些实施方式中,第一样品在疑似损伤的约2小时内的第一时间点获取,第二样品在第一时间点之后的第二个时间点、或任选第三时间点或第四时间点获取,以确定受试者是否会有阳性或阴性头部CT扫描。在一些实施方式中,第一样品在疑似损伤后约2小时内获取,第二样品在第一样品后约3小时至约6小时内获取。在一些实施方式中,第一时间点在头部损伤或疑似损伤后约0至约2小时。例如,第一时间点可以在疑似损伤后约0至约2小时之间、约0小时至约90分钟之间、约0小时至约60分钟之间、约0小时至约45分钟之间、约0小时至约30分钟之间、约0小时至约20分钟之间、约0小时至约15分钟之间、约0小时至约10分钟之间、约0小时至约5分钟之间、约5分钟至约90分钟之间、约5分钟至约60分钟之间、约5分钟至约45分钟之间、约5分钟至约30分钟之间、约5分钟至约20分钟之间、约5分钟至约15分钟之间、约5分钟至约10分钟之间、约10分钟至约90分钟之间、约10分钟至约60分钟之间、约10分钟至约45分钟之间、约10分钟至约30分钟之间、约10分钟至约20分钟之间、约10分钟至约15分钟之间、约15分钟至约90分钟之间、约15分钟至约60分钟之间、约15分钟至约45分钟之间、约15分钟至约30分钟之间、约15分钟至约20分钟之间、约20分钟至约90分钟之间、约20分钟至约60分钟之间、约20分钟至约45分钟之间、或约20分钟至约30分钟之间。

[0321] 在一些实施方式中,第二时间点,或者任选的第三时间点或第四时间点,是在第一时间点之后约1小时至约10小时,例如在第一时间点之后约3小时至约6小时。在一些实施方式中,第二时间点是在第一时间点之后约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、或约10小时。

[0322] 在一些实施方式中,所述绝对量可通过灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约65%至100%之间的测定来确定。例如,所述绝对量可通过灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约65%至100%之间的测定来确定。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,灵敏度为至少约70.0%,至少约75.0%、至少约80.0%、至少约85.0%、至少约90.0%、至少约95.0%、至少约99.0%、至少约99.1%、至少约99.2%、至少约99.3%、至少约99.4%、至少约99.5%、至少约99.6%、至少约99.7%、至少约99.8%、至少约99.9%、或至少约100.0%。在一些实施方式中,特异性为至少约65.0%、至少约70.0%、至少约75.0%、至少约80.0%、至少约85.0%、至少约90.0%、至少约91.0%、至少约92.0%、至少约93.0%、至少约94.0%、至少约95.0%、至少约96.0%、至少约97.0%、至少约98.0%、至少约99.0%、至少约99.1%、至少约99.2%、至少约99.3%、至少约99.4%、至少约99.5%、至少约99.6%、至少约99.7%、至少约99.8%、至少约99.9%或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约100%和特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约99%,或灵敏度为至少约87%和特异性为至少约95%。

[0323] 在一些实施方式中,样品中的心肌肌钙蛋白I的绝对量为约1pg/mL至约50pg/mL,

约1pg/mL至约45pg/mL,约1pg/mL至约40pg/mL,约1pg/mL至约35pg/mL,约1pg/mL至约30pg/mL,约1pg/mL至约25pg/mL,约1pg/mL至约20pg/mL,约1pg/mL至约15pg/mL,约1pg/mL至约10pg/mL,约1pg/mL至约9pg/mL,约1pg/mL至约8pg/mL,约1pg/mL至约7pg/mL,约1pg/mL至约6pg/mL,约1pg/mL至约5pg/mL,约1pg/mL至约4pg/mL,约1pg/mL至约3pg/mL,约1pg/mL至约2pg/mL,约1pg/mL至约1.5pg/mL,约1.5pg/mL至约50pg/mL,约1.5pg/mL至约45pg/mL,约1.5pg/mL至约40pg/mL,约1.5pg/mL至约35pg/mL,约1.5pg/mL至约30pg/mL,约1.5pg/mL至约25pg/mL,约1.5pg/mL至约20pg/mL,约1.5pg/mL至约15pg/mL,约1.5pg/mL至约10pg/mL,约1.5pg/mL至约9pg/mL,约1.5pg/mL至约8pg/mL,约1.5pg/mL至约7pg/mL,约1.5pg/mL至约6pg/mL,约1.5pg/mL至约5pg/mL,约1.5pg/mL至约4pg/mL,约1.5pg/mL至约3pg/mL,约1.5pg/mL至约2pg/mL,约2pg/mL至约50pg/mL,约2pg/mL至约45pg/mL,约2pg/mL至约40pg/mL,约2pg/mL至约35pg/mL,约2pg/mL至约30pg/mL,约2pg/mL至约25pg/mL,约2pg/mL至约20pg/mL,约2pg/mL至约15pg/mL,约2pg/mL至约10pg/mL,约2pg/mL至约9pg/mL,约2pg/mL至约8pg/mL,约2pg/mL至约7pg/mL,约2pg/mL至约6pg/mL,约2pg/mL至约5pg/mL,约2pg/mL至约4pg/mL,约2pg/mL至约3pg/mL,约3pg/mL至约50pg/mL,约3pg/mL至约45pg/mL,约3pg/mL至约40pg/mL,约3pg/mL至约35pg/mL,约3pg/mL至约30pg/mL,约3pg/mL至约25pg/mL,约3pg/mL至约20pg/mL,约3pg/mL至约15pg/mL,约3pg/mL至约10pg/mL,约3pg/mL至约9pg/mL,约3pg/mL至约8pg/mL,约3pg/mL至约7pg/mL,约3pg/mL至约6pg/mL,约3pg/mL至约5pg/mL,约3pg/mL至约4pg/mL,约4pg/mL至约50pg/mL,约4pg/mL至约45pg/mL,约4pg/mL至约40pg/mL,约4pg/mL至约35pg/mL,约4pg/mL至约30pg/mL,约4pg/mL至约25pg/mL,约4pg/mL至约20pg/mL,约4pg/mL至约15pg/mL,约4pg/mL至约10pg/mL,约4pg/mL至约9pg/mL,约4pg/mL至约8pg/mL,约4pg/mL至约7pg/mL,约4pg/mL至约6pg/mL,约4pg/mL至约5pg/mL,约5pg/mL至约50pg/mL,约5pg/mL至约45pg/mL,约5pg/mL至约40pg/mL,约5pg/mL至约35pg/mL,约5pg/mL至约30pg/mL,约5pg/mL至约25pg/mL,约5pg/mL至约20pg/mL,约5pg/mL至约15pg/mL,约5pg/mL至约10pg/mL,约5pg/mL至约9pg/mL,约5pg/mL至约8pg/mL,约5pg/mL至约7pg/mL,约5pg/mL至约6pg/mL,约6pg/mL至约50pg/mL,约6pg/mL至约45pg/mL,约6pg/mL至约40pg/mL,约6pg/mL至约35pg/mL,约6pg/mL至约30pg/mL,约6pg/mL至约25pg/mL,约6pg/mL至约20pg/mL,约6pg/mL至约15pg/mL,约6pg/mL至约10pg/mL,约6pg/mL至约9pg/mL,约6pg/mL至约8pg/mL,约6pg/mL至约7pg/mL,约7pg/mL至约50pg/mL,约7pg/mL至约45pg/mL,约7pg/mL至约40pg/mL,约7pg/mL至约35pg/mL,约7pg/mL至约30pg/mL,约7pg/mL至约25pg/mL,约7pg/mL至约20pg/mL,约7pg/mL至约15pg/mL,约7pg/mL至约10pg/mL,约7pg/mL至约9pg/mL,约7pg/mL至约8pg/mL,约8pg/mL至约50pg/mL,约8pg/mL至约45pg/mL,约8pg/mL至约40pg/mL,约8pg/mL至约35pg/mL,约8pg/mL至约30pg/mL,约8pg/mL至约25pg/mL,约8pg/mL至约20pg/mL,约8pg/mL至约15pg/mL,约8pg/mL至约10pg/mL,约8pg/mL至约9pg/mL,约9pg/mL至约50pg/mL,约9pg/mL至约45pg/mL,约9pg/mL至约40pg/mL,约9pg/mL至约35pg/mL,约9pg/mL至约30pg/mL,约9pg/mL至约25pg/mL,约9pg/mL至约20pg/mL,约9pg/mL至约15pg/mL,约9pg/mL至约10pg/mL,约10pg/mL至约50pg/mL,约10pg/mL至约45pg/mL,约10pg/mL至约40pg/mL,约10pg/mL至约35pg/mL,约10pg/mL至约30pg/mL,约10pg/mL至约25pg/mL,约10pg/mL至约20pg/mL,约10pg/mL至约15pg/mL,约20pg/mL至约50pg/mL,约20pg/mL至约45pg/mL,约20pg/mL至约40pg/mL,约20pg/mL至约35pg/mL,约20pg/mL至约30pg/mL,或约

20pg/mL至约25pg/mL。在一些实施方式中,所述绝对量可以为至少约0.5pg/mL,至少约1.0pg/mL,至少约1.5pg/mL,至少约2.0pg/mL,至少约2.5pg/mL,至少约3.0pg/mL,至少约4.0pg/mL,至少约5.0pg/mL,至少约6.0pg/mL,至少约7.0pg/mL,至少约8.0,pg/mL,至少约9.0pg/mL,至少约10pg/mL,至少约15pg/mL,至少约20pg/mL,至少约25pg/mL,至少约30pg/mL,至少约35pg/mL,至少约40pg/mL,至少约45pg/mL,或至少约50pg/mL。

[0324] 除了进行上述方法之外,本领域技术人员(例如医师)还将了解并知道如何进行附加检验以检测或评定其他共病(例如,TBI以外的其他疾病、障碍或病情)。这样的附加检验或程序包括以下一项或多项:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0325] 在一个实施方式中,为了确认本文所述方法中cTnI量或水平的变化可归因于受试者的头部损伤或疑似头部损伤而不是急性心脏综合征(例如心肌梗塞、心力衰竭等)的结果,医师或其他保健提供者可以执行或进行一项或多项附加检验或程序,以确认没有急性心脏综合征。这样的附加检验或程序包括以下一项或多项:心电图,全血细胞(CBC)计数,综合代谢检查,脂质谱(例如,确定HDL、LDL、甘油三酸酯等),血管造影,检测或确定c反应蛋白(CRP)、脑钠尿肽、血浆神经酰胺等中一种或多种的水平的一项或多项检验。

[0326] 在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被确定要进行CT扫描的人类受试者。在一些实施方式中,该方法还包括如下所述监视被确定要进行CT扫描的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括要求附加检验以获得关于创伤性脑损伤的进一步临床信息。在一些实施方式中,所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度脑损伤的人类受试者以保护心脏。

[0327] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。这样的测定在本文第11-13部分中进一步详细描述。

[0328] 6.使用心肌肌钙蛋白I(cTnI)辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法

[0329] 除其他方法外,本公开还涉及一种用于辅助预测(或预测)有轻度创伤性脑损伤(TBI)的人类受试者的结局的方法,例如,确定受试者将会具有不利结局还是有利结局。用于本文中时,短语“确定受试者是否具有有利结局”是指下述的事实:前述方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起,用于确定受试者更可能具有轻度TBI的正面结局。另外,用于本文中时,短语“确定受试者是否具有不利结局”是指下述的事实:前述方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起,用于确定受试者更可能具有轻度TBI的不利或负面结局。如上所述,本文所述的方法可用于确定被诊断为轻度TBI的受试者是否更有可能具有(1)有利结局(任选地,有利结局可以是受试者完全恢复并且没有继续经历轻度TBI的一个或多个症状);或(2)不利结局(任选地,不利结局可以是受试者没有完全恢复并且继续经历轻度TBI的一个或多个症状)。

[0330] 或者,且任选地,有利结局可以是指受试者更有可能遭受不超过一个因轻度TBI而

起的脑震荡后综合征症状,例如:(a) 身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b) 认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c) 情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d) 睡眠困难(例如失眠等)。或者,且任选地,具有不利结局的受试者更有可能遭受多于一个脑震荡后综合征症状,例如:(a) 身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b) 认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c) 情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d) 睡眠困难(例如失眠等);或(e) (a) - (d) 的任何组合。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者表现出轻度TBI的一个或多个症状。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者的病情从轻度TBI加重到中度、中度至重度、或重度。此外,具有有利结局的受试者的GOSE评分可能为5或更高,而具有不利结局的受试者的GOSE评分可能低于5。

[0331] 在本公开之时,本领域中已知在严重的创伤性损伤后受试者中的cTnI水平升高。实际上,有重度创伤性损伤的受试者的cTnI水平升高往往与结局不良相关(参见,Cai等人,重度创伤性脑损伤后心肌肌钙蛋白I的预后价值(Prognostic Value of Cardiac Troponin I Following Severe Traumatic Brain Injury);2015年外科学术会议摘要(Academic Surgical Congress Abstracts 2015),通过引用并入本文)。鉴于此,本公开中的发现:检测和/或测量遭受或可能遭受头部损伤的受试者的cTnI水平可用于预测有轻度TBI的人类受试者的损伤结局和严格性,则是令人惊讶的。

[0332] 具体而言,这样的方法可包括以下步骤:确定在头部损伤后的28小时内、例如24小时内从受试者获取的样品中的心肌肌钙蛋白I水平,如果cTnI的水平高于cTnI参考水平,则预测受试者具有不利结局,例如在1个月或6个月时,或有较严重的创伤性脑损伤;或者如果cTnI的水平低于cTnI参考水平,则预测受试者具有有利结局,例如在1个月或6个月时,或者创伤性脑损伤的严重性减轻。所述样品可以是生物样品。

[0333] 在一些实施方式中,可以在头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、约24小时内、约25小时内、约26小时内、约27小时内、或约28小时内,从受试者获得或获取样品。

[0334] 在一些实施方式中,在一个或多个时间点,在确定心肌肌钙蛋白水平之前或之后,受试者可以接受格拉斯哥昏迷量表评分。在某些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在某些实施方式中,基于异常头部CT,受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中,受试者的头部CT正常。

[0335] 在一些实施方式中,受试者在进行所述测定后接受GOSE评分。在一些实施方式中,基于GOSE评分,受试者被怀疑为具有不利结局。在一些实施方式中,受试者在疑似损伤后1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月时的GOSE评分低于5。在一些实施方式中,cTnI参考水平与具有不利结局的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与GOSE评分为

1-5相关联。在一些实施方式中,基于GOSE评分,受试者被怀疑为具有有利结局。在一些实施方式中,cTnI参考水平与具有有利结局的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与GOSE评分为6-8相关联。

[0336] 在一些实施方式中,cTnI参考水平与有较严重的创伤性脑损伤、例如中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者被怀疑为有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,cTnI参考水平与有较不严重的创伤性脑损伤、例如轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0337] 一般而言,cTnI参考水平也可以用作基准,以此来评定测定测试样品的cTnI时获得的结果。一般而言,在进行这样的比较时,cTnI参考水平是通过在适当的条件下运行足够次数的特定测定而获得的,从而使得分析物的存在、量或浓度与TBI的特定阶段或终点或者与特定指征联系或相关。通常,cTnI参考水平是通过参考受试者(或受试者群体)的测定获得的。测量的cTnI可包括其片段、其降解产物和/或其酶促裂解产物。

[0338] 在某些实施方式中,参考水平可以与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0339] 在一些实施方式中,所述方法可包括从受试者获得样品,并使样品与心肌肌钙蛋白I的抗体接触,以使形成抗体和心肌肌钙蛋白I的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-心肌肌钙蛋白I复合物。

[0340] 在一些实施方式中,cTnI参考水平是通过灵敏度为至少约65%至约100%之间和特异性为至少约30%至约100%之间的测定来确定的。在一些实施方式中,灵敏度在至少约65%至约100%之间,至少约65%至至少约99%之间,至少约65%至至少约95%之间,至少约65%至至少约90%之间,至少约65%至至少约85%之间,至少约65%至至少约80%之间,至少约65%至至少约75%之间,至少约65%至至少约70%之间,至少约75%至约100%之间,至少约75%至至少约99%之间,至少约75%至至少约95%之间,至少约75%至至少约90%之间,至少约75%至至少约85%之间,至少约75%至至少约80%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至至少约99%之间,至少约80%至至少约95%之间,至少约80%至至少约90%之间,至少约85%至约100%之间,至少约85%至至少约99%之间,至少约85%至至少约95%之间,至少约85%至至少约90%之间,至少约95%至约100%之间或至少约95%至至少约99%之间。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约83.0%,至少约83.3%,至少约85.0%,至少约87.5%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。

[0341] 在一些实施方式中,特异性在至少约30%至约100%之间,至少约30%至约99%之间,至少约30%至约95%之间,至少约30%至约90%之间,至少约30%至约85%之间,至少约30%至约80%之间,至少约30%至约75%之间,至少约30%至约70%之间,至少约30%至约60%之间,至少约30%至约50%之间,至少约40%至约100%之间,至少约40%至约99%之间,至少约40%至约95%之间,至少约40%至约90%之间,至少约40%至约85%之间,至少约40%至约80%之间,至少约40%至约75%之间,至少约40%至约70%之间,至少约40%

至约60%之间,至少约40%至约50%之间,至少约45%至约100%之间,至少约45%至约99%之间,至少约45%至约95%之间,至少约45%至约90%之间,至少约45%至约85%之间,至少约45%至约80%之间,至少约45%至约75%之间,至少约45%至约70%之间,至少约45%至约60%之间,至少约45%至约50%之间,至少约50%至约100%之间,至少约50%至约99%之间,至少约50%至约95%之间,至少约50%至约90%之间,至少约50%至约85%之间,至少约50%至约80%之间,至少约50%至约75%之间,至少约50%至约70%之间,至少约50%至约60%之间,至少约60%至约100%之间,至少约60%至约99%之间,至少约60%至约95%之间,至少约60%至约90%之间,至少约60%至约85%之间,至少约60%至约80%之间,至少约60%至约75%之间,至少约60%至约70%之间,至少约70%至约100%之间,至少约70%至约99%之间,至少约70%至约95%之间,至少约70%至约90%之间,至少约70%至约85%之间,至少约70%至约80%之间,至少约70%至约75%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至约99%之间,至少约80%至约95%之间,至少约80%至约90%之间,至少约80%至约85%之间,至少约90%至约100%之间,至少约90%至约99%之间,至少约90%至约95%之间,至少约95%至约99%之间,或至少约95%至约100%之间。在一些实施方式中,特异性为至少约30.0%,至少约31.0%,至少约32.0%,至少约33.0%,至少约34.0%,至少约35.0%,至少约36.0%,至少约37.0%,至少约38.0%,至少约39.0%,至少约40.0%,至少约45.0%,至少约49.2%,至少约50.0%,至少约54.9%,至少约55.0%,至少约60.0%,至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至少约92.0%,至少约93.0%,至少约94.0%,至少约95.0%,至少约96.0%,至少约97.0%,至少约98.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约99%,或灵敏度为至少约100%和特异性为至少约100%。

[0342] 在一些实施方式中,样品中的心肌肌钙蛋白I的参考水平为约1.0pg/mL至约50.0pg/mL,约1.5pg/mL至约50.0pg/mL,约2.0pg/mL至约50.0pg/mL,约2.5pg/mL至约50.0pg/mL,约3.0pg/mL至约50.0pg/mL,约3.5pg/mL至约50.0pg/mL,约4.0pg/mL至约50.0pg/mL,约4.5pg/mL至约50.0pg/mL,约5.0pg/mL至约50.0pg/mL,约5.5pg/mL至约50.0pg/mL,约6.0pg/mL至约50.0pg/mL,约6.5pg/mL至约50.0pg/mL,约7.0pg/mL至约50.0pg/mL,约7.5pg/mL至约50.0pg/mL,约8.0pg/mL至约50.0pg/mL,约8.5pg/mL至约50.0pg/mL,约9.0pg/mL至约50.0pg/mL,约9.5pg/mL至约50.0pg/mL,约10.0pg/mL至约50.0pg/mL,约1.0pg/mL至约40.0pg/mL,约1.5pg/mL至约40.0pg/mL,约2.0pg/mL至约40.0pg/mL,约2.5pg/mL至约40.0pg/mL,约3.0pg/mL至约40.0pg/mL,约3.5pg/mL至约40.0pg/mL,约4.0pg/mL至约40.0pg/mL,约4.5pg/mL至约40.0pg/mL,约5.0pg/mL至约40.0pg/mL,约5.5pg/mL至约40.0pg/mL,约6.0pg/mL至约40.0pg/mL,约6.5pg/mL至约40.0pg/mL,约7.0pg/mL至约40.0pg/mL,约7.5pg/mL至约40.0pg/mL,约8.0pg/mL至约40.0pg/mL,约8.5pg/mL至约40.0pg/mL,约9.0pg/mL至约40.0pg/mL,约9.5pg/mL至约40.0pg/mL,约10.0pg/mL至约40.0pg/mL,约1.0pg/mL至约35.0pg/mL,约1.5pg/mL至约35.0pg/mL,约2.0pg/mL至约35.0pg/mL,约2.5pg/mL至约35.0pg/mL,约3.0pg/mL至约

35.0pg/mL,约3.5pg/mL至约35.0pg/mL,约4.0pg/mL至约35.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
35.0pg/mL,约5.0pg/mL至约35.0pg/mL,约5.5pg/mL至约35.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
35.0pg/mL,约6.5pg/mL至约35.0pg/mL,约7.0pg/mL至约35.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
35.0pg/mL,约8.0pg/mL至约35.0pg/mL,约8.5pg/mL至约35.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
35.0pg/mL,约9.5pg/mL至约35.0pg/mL,约10.0pg/mL至约35.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
30.0pg/mL,约1.5pg/mL至约30.0pg/mL,约2.0pg/mL至约30.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
30.0pg/mL,约3.0pg/mL至约30.0pg/mL,约3.5pg/mL至约30.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
30.0pg/mL,约4.5pg/mL至约30.0pg/mL,约5.0pg/mL至约30.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
30.0pg/mL,约6.0pg/mL至约30.0pg/mL,约6.5pg/mL至约30.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
30.0pg/mL,约7.5pg/mL至约30.0pg/mL,约8.0pg/mL至约30.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
30.0pg/mL,约9.0pg/mL至约30.0pg/mL,约9.5pg/mL至约30.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
30.0pg/mL,约1.0pg/mL至约25.0pg/mL,约1.5pg/mL至约25.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约2.5pg/mL至约25.0pg/mL,约3.0pg/mL至约25.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约4.0pg/mL至约25.0pg/mL,约4.5pg/mL至约25.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约5.5pg/mL至约25.0pg/mL,约6.0pg/mL至约25.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约7.0pg/mL至约25.0pg/mL,约7.5pg/mL至约25.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约8.5pg/mL至约25.0pg/mL,约9.0pg/mL至约25.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约10.0pg/mL至约25.0pg/mL,约1.0pg/mL至约24.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约2.0pg/mL至约24.0pg/mL,约2.5pg/mL至约24.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约3.5pg/mL至约24.0pg/mL,约4.0pg/mL至约24.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约5.0pg/mL至约24.0pg/mL,约5.5pg/mL至约24.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约6.5pg/mL至约24.0pg/mL,约7.0pg/mL至约24.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约8.0pg/mL至约24.0pg/mL,约8.5pg/mL至约24.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约9.5pg/mL至约24.0pg/mL,约10.0pg/mL至约24.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约1.5pg/mL至约23.0pg/mL,约2.0pg/mL至约23.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约3.0pg/mL至约23.0pg/mL,约3.5pg/mL至约23.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约4.5pg/mL至约23.0pg/mL,约5.0pg/mL至约23.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约6.0pg/mL至约23.0pg/mL,约6.5pg/mL至约23.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约7.5pg/mL至约23.0pg/mL,约8.0pg/mL至约23.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约9.0pg/mL至约23.0pg/mL,约9.5pg/mL至约23.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约1.0pg/mL至约22.0pg/mL,约1.5pg/mL至约22.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约2.5pg/mL至约22.0pg/mL,约3.0pg/mL至约22.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
22.0pg/mL,约4.0pg/mL至约22.0pg/mL,约4.5pg/mL至约22.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约5.5pg/mL至约22.0pg/mL,约6.0pg/mL至约22.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
22.0pg/mL,约7.0pg/mL至约22.0pg/mL,约7.5pg/mL至约22.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约8.5pg/mL至约22.0pg/mL,约9.0pg/mL至约22.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
22.0pg/mL,约10.0pg/mL至约22.0pg/mL,约1.0pg/mL至约21.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
21.0pg/mL,约2.0pg/mL至约21.0pg/mL,约2.5pg/mL至约21.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约3.5pg/mL至约21.0pg/mL,约4.0pg/mL至约21.0pg/mL,约4.5pg/mL至约

21.0pg/mL,约5.0pg/mL至约21.0pg/mL,约5.5pg/mL至约21.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约6.5pg/mL至约21.0pg/mL,约7.0pg/mL至约21.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
21.0pg/mL,约8.0pg/mL至约21.0pg/mL,约8.5pg/mL至约21.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约9.5pg/mL至约21.0pg/mL,约10.0pg/mL至约21.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约1.5pg/mL至约20.0pg/mL,约2.0pg/mL至约20.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约3.0pg/mL至约20.0pg/mL,约3.5pg/mL至约20.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约4.5pg/mL至约20.0pg/mL,约5.0pg/mL至约20.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约6.0pg/mL至约20.0pg/mL,约6.5pg/mL至约20.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约7.5pg/mL至约20.0pg/mL,约8.0pg/mL至约20.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约9.0pg/mL至约20.0pg/mL,约9.5pg/mL至约20.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约1.0pg/mL至约19.0pg/mL,约1.5pg/mL至约19.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约2.5pg/mL至约19.0pg/mL,约3.0pg/mL至约19.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约4.0pg/mL至约19.0pg/mL,约4.5pg/mL至约19.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约5.5pg/mL至约19.0pg/mL,约6.0pg/mL至约19.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约7.0pg/mL至约19.0pg/mL,约7.5pg/mL至约19.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约8.5pg/mL至约19.0pg/mL,约9.0pg/mL至约19.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约10.0pg/mL至约19.0pg/mL,约1.0pg/mL至约18.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约2.0pg/mL至约18.0pg/mL,约2.5pg/mL至约18.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约3.5pg/mL至约18.0pg/mL,约4.0pg/mL至约18.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约5.0pg/mL至约18.0pg/mL,约5.5pg/mL至约18.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约6.5pg/mL至约18.0pg/mL,约7.0pg/mL至约18.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约8.0pg/mL至约18.0pg/mL,约8.5pg/mL至约18.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约9.5pg/mL至约18.0pg/mL,约10.0pg/mL至约18.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约1.5pg/mL至约17.0pg/mL,约2.0pg/mL至约17.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约3.0pg/mL至约17.0pg/mL,约3.5pg/mL至约17.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约4.5pg/mL至约17.0pg/mL,约5.0pg/mL至约17.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约6.0pg/mL至约17.0pg/mL,约6.5pg/mL至约17.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约7.5pg/mL至约17.0pg/mL,约8.0pg/mL至约17.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约9.0pg/mL至约17.0pg/mL,约9.5pg/mL至约17.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约1.0pg/mL至约16.0pg/mL,约1.5pg/mL至约16.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
16.0pg/mL,约2.5pg/mL至约16.0pg/mL,约3.0pg/mL至约16.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
16.0pg/mL,约4.0pg/mL至约16.0pg/mL,约4.5pg/mL至约16.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
16.0pg/mL,约5.5pg/mL至约16.0pg/mL,约6.0pg/mL至约16.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
16.0pg/mL,约7.0pg/mL至约16.0pg/mL,约7.5pg/mL至约16.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
16.0pg/mL,约8.5pg/mL至约16.0pg/mL,约9.0pg/mL至约16.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
16.0pg/mL,约10.0pg/mL至约16.0pg/mL,约1.0pg/mL至约15.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
15.0pg/mL,约2.0pg/mL至约15.0pg/mL,约2.5pg/mL至约15.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
15.0pg/mL,约3.5pg/mL至约15.0pg/mL,约4.0pg/mL至约15.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
15.0pg/mL,约5.0pg/mL至约15.0pg/mL,约5.5pg/mL至约15.0pg/mL,约6.0pg/mL至约

15.0pg/mL, 约6.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约7.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约7.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约8.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约8.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约9.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约9.5pg/mL至约15.0pg/mL, 或约10.0pg/mL至约15.0pg/mL。在一些实施方式中, 样品中的心肌肌钙蛋白I的量为约1.0pg/mL, 约1.5pg/mL, 约2.0pg/mL, 约2.5pg/mL, 约3.0pg/mL, 约3.5pg/mL, 约4.0pg/mL, 约4.5pg/mL, 约5.0pg/mL, 约5.5pg/mL, 约5.6pg/mL, 约5.7pg/mL, 约5.8pg/mL, 约5.9pg/mL, 约6.0pg/mL, 约6.5pg/mL, 约7.0pg/mL, 约7.5pg/mL, 约8.0pg/mL, 约8.5pg/mL, 约9.0pg/mL, 约9.5pg/mL, 或约10.0pg/mL。

[0343] 在一些实施方式中, 所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中, 所述方法还包括如下所述监测被预测为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中, 所述方法还包括要求附加检验以获得关于被预测为具有不利结局的人类受试者中轻度TBI的进一步临床信息。在一些实施方式中, 所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者以保护心脏。

[0344] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的, 并且所述检验可以是本领域已知的任何测定, 例如, 免疫测定, 蛋白质免疫沉淀, 免疫电泳, Western印迹, 或蛋白质免疫染色, 或光谱法, 例如高效液相色谱 (HPLC) 或液相色谱-质谱 (LC/MS)。这样的测定在本文11-13节中有进一步的详细描述。还有, 所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。例如, 临床化学形式可包括涉及一种抗体或没有抗体的测定。美国专利公布No. 2016/0320422和2015/0112630中描述了可用于临床化学形式的分析仪的例子。

[0345] 7. 基于心肌肌钙蛋白I (cTnI) 水平变化来辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法

[0346] 除其他方法外, 本公开还涉及一种用于辅助预测 (或预测) 有轻度创伤性脑损伤 (TBI) 的人类受试者的结局的方法, 例如, 确定受试者将会有不利或负面结局还是有利结局。用于本文中时, 短语“确定受试者是否具有有利结局”是指下述的事实: 前述方法可以, 例如与其他信息 (例如, 临床评估数据) 一起使用, 以确定受试者更可能具有轻度TBI的正面结局。另外, 用于本文中时, 短语“确定受试者是否具有不利结局”是指下述的事实: 前述方法可以, 例如与其他信息 (例如, 临床评估数据) 一起使用, 以确定受试者更可能具有轻度TBI的不利或负面结局。

[0347] 如上所述, 本文所述的方法可用于确定被诊断为轻度TBI的受试者是否更有可能具有 (1) 有利结局 (任选地, 有利结局可以是受试者完全恢复并且没有继续经历轻度TBI的一个或多个症状); 或 (2) 不利结局 (任选地, 不利结局可以是受试者没有完全恢复并且继续经历轻度TBI的一个或多个症状)。

[0348] 或者, 且任选地, 有利结局可以是指受试者更有可能遭受不超过一个因轻度TBI而起的脑震荡后综合征症状, 例如: (a) 身体困难 (例如, 头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等); (b) 认知困难 (例如, 注意力不集中、记忆问题、躁动不安等); (c) 情绪困难 (例如, 个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等); 或 (d) 睡眠困难 (例如失眠等)。或者, 且任选地, 具有不利结局的受试者更有可能遭受多于一个脑震荡后综合征症状, 例如: (a) 身体困难 (例如, 头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等); (b) 认知困难 (例如, 注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);

(c) 情绪困难 (例如, 个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等); 或 (d) 睡眠困难 (例如失眠等); 或 (e) (a) - (d) 的任何组合。或者, 且任选地, 不利结局也可以是指受试者表现出轻度TBI的一个或多个症状。或者, 且任选地, 不利结局也可以是指受试者的病情从轻度TBI加重到中度、中度至重度、或重度。此外, 具有有利结局的受试者的GOSE评分可能为5或更高, 而具有不利结局的受试者的GOSE评分可能低于5。

[0349] 本文公开的方法可以包括对在头部损伤后两个或更多个不同时间点内从人类受试者获得的一个或多个样品进行至少两个或多个测定, 并确定这些时间点各自的心肌肌钙蛋白I的水平。如果样品中的心肌肌钙蛋白I的量或水平从第一 (或在先的) 样品到后续 (例如, 第二) 样品增加, 则确定受试者被预测为具有不利结局, 例如在6个月时, 或较严重的创伤性脑损伤。然而, 如果样品中的心肌肌钙蛋白I的量或水平从第一 (或在先的) 样品到第二 (或后续) 样品保持相同或减少, 则确定受试者被预测为在6个月时具有有利结局、或较不严重的创伤性脑损伤。

[0350] 具体而言, 这样的方法可包括以下步骤: (a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的心肌肌钙蛋白I水平, 其中第一样品在头部损伤之后约24小时内的第一时间点取自所述人类受试者, 第二样品在第一样品后约0至约4小时取自所述人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品; (b) 确定心肌肌钙蛋白I的量从第一样品到第二样品是增加还是减少; 和 (c) 如果检测到的心肌肌钙蛋白I水平从第一样品第二样品增加, 则预测所述人类受试者的不利或负面结局。在一些实施方式中, 如果从第一样品到第二样品增加至少一个绝对量, 则预测人类受试者有不利或负面结局。在一些实施方式中, 如果检测到的心肌肌钙蛋白I水平从第一样品到第二样品增加至少约20%, 则预测人类受试者有不利或负面的结局, 而如果检测到的心肌肌钙蛋白I水平从第一样品到第二样品保持不变、降低、或增加例如增加少于约20%, 则预测人类受试者为所述人类受试者具有有利结局。

[0351] 第一 (或在先的) 样品可以在头部损伤的0分钟、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23内或约24小时内从受试者获得或获取。在一些实施方式中, 所述 (或在先的) 样品可以在疑似损伤后约0至约1小时内、约0至约2小时内、约0至约3小时内、约0至约4小时内、约0至约5小时内、约0至约6小时内、约0至约7小时内、约0至约8小时内、约0至约9小时内、约0至约10小时内、约0至约11小时内、约0至约12小时内、约0至约18小时内、约6至约12小时内、约12至约18小时内、约18至约24小时内、或大于24小时获取。第二 (或后续) 样品可以在获得第一 (或上一个) 样品后约0到6小时后获得。在一些实施方式中, 第二 (或后续) 样品在从受试者获取第一样品后至少约30分钟内、至少约1小时内、至少约2小时内、至少约3小时内、至少约4小时内、至少约5小时内、或至少约6个小时内从所述受试者获取。

[0352] 在一些实施方式中, 如果检测到的心肌肌钙蛋白I水平从第一样品第二样品增加, 则预测受试者具有不利结局。例如, 如果检测到的心肌肌钙蛋白I的水平从第一样品到第二

样品增加了至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约250%、至少约500%、或至少约1000%，则可以预测受试者具有不利结局。在一些实施方式中，如果检测到的心肌肌钙蛋白I水平从第一样品到第二样品增加了至少约20%，则可以预测受试者具有不利结局。

[0353] 在一些实施方式中，在一个或多个时间点，在确定心肌肌钙蛋白水平之前或之后，受试者可以接受格拉斯哥昏迷量表评分。在某些实施方式中，基于格拉斯哥昏迷量表评分，受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在某些实施方式中，基于异常头部CT，受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中，受试者在进行所述测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中，受试者的头部CT正常。

[0354] 在一些实施方式中，受试者在进行所述测定后接受GOSE评分。在一些实施方式中，基于GOSE评分，受试者被怀疑为具有不利结局。在一些实施方式中，受试者在疑似损伤后1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月时的GOSE评分低于5。在一些实施方式中，cTnI参考水平与具有不利结局的受试者相关联。在一些实施方式中，cTnI水平增加与GOSE评分为1-5相关联。在一些实施方式中，基于GOSE评分，受试者被怀疑为具有有利结局。在一些实施方式中，cTnI水平减少或不变与受试者具有有利结局相关联。在一些实施方式中，cTnI水平减少或不变与GOSE评分为6-8相关联。

[0355] 在一些实施方式中，cTnI水平增加与受试者有较严重的创伤性脑损伤、例如中度至重度创伤性脑损伤相关联。在一些实施方式中，cTnI水平增加与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。在一些实施方式中，基于格拉斯哥昏迷量表评分，受试者被怀疑为有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中，cTnI水平减少或不变与受试者有较不严重的创伤性脑损伤、例如轻度创伤性脑损伤相关联。在一些实施方式中，cTnI水平减少或不变与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0356] 在一些实施方式中，所述方法可包括从受试者获得样品，并使样品与心肌肌钙蛋白I的抗体接触，以使形成抗体和心肌肌钙蛋白I的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-心肌肌钙蛋白I复合物。

[0357] 在一些实施方式中，第一或先前样品中的心肌肌钙蛋白I的量为约1.0pg/mL至约50.0pg/mL，约1.5pg/mL至约50.0pg/mL，约2.0pg/mL至约50.0pg/mL，约2.5pg/mL至约50.0pg/mL，约3.0pg/mL至约50.0pg/mL，约3.5pg/mL至约50.0pg/mL，约4.0pg/mL至约50.0pg/mL，约4.5pg/mL至约50.0pg/mL，约5.0pg/mL至约50.0pg/mL，约5.5pg/mL至约50.0pg/mL，约6.0pg/mL至约50.0pg/mL，约6.5pg/mL至约50.0pg/mL，约7.0pg/mL至约50.0pg/mL，约7.5pg/mL至约50.0pg/mL，约8.0pg/mL至约50.0pg/mL，约8.5pg/mL至约50.0pg/mL，约9.0pg/mL至约50.0pg/mL，约9.5pg/mL至约50.0pg/mL，约10.0pg/mL至约50.0pg/mL，约1.0pg/mL至约40.0pg/mL，约1.5pg/mL至约40.0pg/mL，约2.0pg/mL至约40.0pg/mL，约2.5pg/mL至约40.0pg/mL，约3.0pg/mL至约40.0pg/mL，约3.5pg/mL至约40.0pg/mL，约4.0pg/mL至约40.0pg/mL，约4.5pg/mL至约40.0pg/mL，约5.0pg/mL至约40.0pg/mL，约5.5pg/mL至约40.0pg/mL，约6.0pg/mL至约40.0pg/mL，约6.5pg/mL至约40.0pg/mL，约7.0pg/mL至约40.0pg/mL，约7.5pg/mL至约40.0pg/mL，约8.0pg/mL至约40.0pg/mL，约8.5pg/mL至约40.0pg/mL，约9.0pg/mL至约40.0pg/mL，约9.5pg/mL至约40.0pg/mL。

[illegible]

[illegible]

3.5pg/mL至约15.0pg/mL,约4.0pg/mL至约15.0pg/mL,约4.5pg/mL至约15.0pg/mL,约5.0pg/mL至约15.0pg/mL,约5.5pg/mL至约15.0pg/mL,约6.0pg/mL至约15.0pg/mL,约6.5pg/mL至约15.0pg/mL,约7.0pg/mL至约15.0pg/mL,约7.5pg/mL至约15.0pg/mL,约8.0pg/mL至约15.0pg/mL,约8.5pg/mL至约15.0pg/mL,约9.0pg/mL至约15.0pg/mL,约9.5pg/mL至约15.0pg/mL,或约10.0pg/mL至约15.0pg/mL。

[0358] 在一些实施方式中,第二或后续样品中的心肌肌钙蛋白I的量为约1.0pg/mL至约50.0pg/mL,约1.5pg/mL至约50.0pg/mL,约2.0pg/mL至约50.0pg/mL,约2.5pg/mL至约50.0pg/mL,约3.0pg/mL至约50.0pg/mL,约3.5pg/mL至约50.0pg/mL,约4.0pg/mL至约50.0pg/mL,约4.5pg/mL至约50.0pg/mL,约5.0pg/mL至约50.0pg/mL,约5.5pg/mL至约50.0pg/mL,约6.0pg/mL至约50.0pg/mL,约6.5pg/mL至约50.0pg/mL,约7.0pg/mL至约50.0pg/mL,约7.5pg/mL至约50.0pg/mL,约8.0pg/mL至约50.0pg/mL,约8.5pg/mL至约50.0pg/mL,约9.0pg/mL至约50.0pg/mL,约9.5pg/mL至约50.0pg/mL,约10.0pg/mL至约50.0pg/mL,约1.0pg/mL至约40.0pg/mL,约1.5pg/mL至约40.0pg/mL,约2.0pg/mL至约40.0pg/mL,约2.5pg/mL至约40.0pg/mL,约3.0pg/mL至约40.0pg/mL,约3.5pg/mL至约40.0pg/mL,约4.0pg/mL至约40.0pg/mL,约4.5pg/mL至约40.0pg/mL,约5.0pg/mL至约40.0pg/mL,约5.5pg/mL至约40.0pg/mL,约6.0pg/mL至约40.0pg/mL,约6.5pg/mL至约40.0pg/mL,约7.0pg/mL至约40.0pg/mL,约7.5pg/mL至约40.0pg/mL,约8.0pg/mL至约40.0pg/mL,约8.5pg/mL至约40.0pg/mL,约9.0pg/mL至约40.0pg/mL,约9.5pg/mL至约40.0pg/mL,约10.0pg/mL至约40.0pg/mL,约1.0pg/mL至约35.0pg/mL,约1.5pg/mL至约35.0pg/mL,约2.0pg/mL至约35.0pg/mL,约2.5pg/mL至约35.0pg/mL,约3.0pg/mL至约35.0pg/mL,约3.5pg/mL至约35.0pg/mL,约4.0pg/mL至约35.0pg/mL,约4.5pg/mL至约35.0pg/mL,约5.0pg/mL至约35.0pg/mL,约5.5pg/mL至约35.0pg/mL,约6.0pg/mL至约35.0pg/mL,约6.5pg/mL至约35.0pg/mL,约7.0pg/mL至约35.0pg/mL,约7.5pg/mL至约35.0pg/mL,约8.0pg/mL至约35.0pg/mL,约8.5pg/mL至约35.0pg/mL,约9.0pg/mL至约35.0pg/mL,约9.5pg/mL至约35.0pg/mL,约10.0pg/mL至约35.0pg/mL,约1.0pg/mL至约30.0pg/mL,约1.5pg/mL至约30.0pg/mL,约2.0pg/mL至约30.0pg/mL,约2.5pg/mL至约30.0pg/mL,约3.0pg/mL至约30.0pg/mL,约3.5pg/mL至约30.0pg/mL,约4.0pg/mL至约30.0pg/mL,约4.5pg/mL至约30.0pg/mL,约5.0pg/mL至约30.0pg/mL,约5.5pg/mL至约30.0pg/mL,约6.0pg/mL至约30.0pg/mL,约6.5pg/mL至约30.0pg/mL,约7.0pg/mL至约30.0pg/mL,约7.5pg/mL至约30.0pg/mL,约8.0pg/mL至约30.0pg/mL,约8.5pg/mL至约30.0pg/mL,约9.0pg/mL至约30.0pg/mL,约9.5pg/mL至约30.0pg/mL,约10.0pg/mL至约30.0pg/mL,约1.0pg/mL至约29.0pg/mL,约1.5pg/mL至约29.0pg/mL,约2.0pg/mL至约29.0pg/mL,约2.5pg/mL至约29.0pg/mL,约3.0pg/mL至约29.0pg/mL,约3.5pg/mL至约29.0pg/mL,约4.0pg/mL至约29.0pg/mL,约4.5pg/mL至约29.0pg/mL,约5.0pg/mL至约29.0pg/mL,约5.5pg/mL至约29.0pg/mL,约6.0pg/mL至约29.0pg/mL,约6.5pg/mL至约29.0pg/mL,约7.0pg/mL至约29.0pg/mL,约7.5pg/mL至约29.0pg/mL,约8.0pg/mL至约29.0pg/mL,约8.5pg/mL至约29.0pg/mL,约9.0pg/mL至约29.0pg/mL,约9.5pg/mL至约29.0pg/mL,约10.0pg/mL至约29.0pg/mL,约1.0pg/mL至约28.0pg/mL,约1.5pg/mL至约28.0pg/mL,约2.0pg/mL至约28.0pg/mL,约2.5pg/mL至约28.0pg/mL,约3.0pg/mL至约

28.0pg/mL,约3.5pg/mL至约28.0pg/mL,约4.0pg/mL至约28.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
28.0pg/mL,约5.0pg/mL至约28.0pg/mL,约5.5pg/mL至约28.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
28.0pg/mL,约6.5pg/mL至约28.0pg/mL,约7.0pg/mL至约28.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
28.0pg/mL,约8.0pg/mL至约28.0pg/mL,约8.5pg/mL至约28.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
28.0pg/mL,约9.5pg/mL至约28.0pg/mL,约10.0pg/mL至约28.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
27.0pg/mL,约1.5pg/mL至约27.0pg/mL,约2.0pg/mL至约27.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
27.0pg/mL,约3.0pg/mL至约27.0pg/mL,约3.5pg/mL至约27.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
27.0pg/mL,约4.5pg/mL至约27.0pg/mL,约5.0pg/mL至约27.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
27.0pg/mL,约6.0pg/mL至约27.0pg/mL,约6.5pg/mL至约27.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
27.0pg/mL,约7.5pg/mL至约27.0pg/mL,约8.0pg/mL至约27.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
27.0pg/mL,约9.0pg/mL至约27.0pg/mL,约9.5pg/mL至约27.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
27.0pg/mL,约1.0pg/mL至约26.0pg/mL,约1.5pg/mL至约26.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
26.0pg/mL,约2.5pg/mL至约26.0pg/mL,约3.0pg/mL至约26.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
26.0pg/mL,约4.0pg/mL至约26.0pg/mL,约4.5pg/mL至约26.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
26.0pg/mL,约5.5pg/mL至约26.0pg/mL,约6.0pg/mL至约26.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
26.0pg/mL,约7.0pg/mL至约26.0pg/mL,约7.5pg/mL至约26.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
26.0pg/mL,约8.5pg/mL至约26.0pg/mL,约9.0pg/mL至约26.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
26.0pg/mL,约10.0pg/mL至约26.0pg/mL,约1.0pg/mL至约25.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约2.0pg/mL至约25.0pg/mL,约2.5pg/mL至约25.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约3.5pg/mL至约25.0pg/mL,约4.0pg/mL至约25.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约5.0pg/mL至约25.0pg/mL,约5.5pg/mL至约25.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约6.5pg/mL至约25.0pg/mL,约7.0pg/mL至约25.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
25.0pg/mL,约8.0pg/mL至约25.0pg/mL,约8.5pg/mL至约25.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
25.0pg/mL,约9.5pg/mL至约25.0pg/mL,约10.0pg/mL至约25.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约1.5pg/mL至约24.0pg/mL,约2.0pg/mL至约24.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约3.0pg/mL至约24.0pg/mL,约3.5pg/mL至约24.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约4.5pg/mL至约24.0pg/mL,约5.0pg/mL至约24.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约6.0pg/mL至约24.0pg/mL,约6.5pg/mL至约24.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约7.5pg/mL至约24.0pg/mL,约8.0pg/mL至约24.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
24.0pg/mL,约9.0pg/mL至约24.0pg/mL,约9.5pg/mL至约24.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
24.0pg/mL,约1.0pg/mL至约23.0pg/mL,约1.5pg/mL至约23.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约2.5pg/mL至约23.0pg/mL,约3.0pg/mL至约23.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约4.0pg/mL至约23.0pg/mL,约4.5pg/mL至约23.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约5.5pg/mL至约23.0pg/mL,约6.0pg/mL至约23.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约7.0pg/mL至约23.0pg/mL,约7.5pg/mL至约23.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
23.0pg/mL,约8.5pg/mL至约23.0pg/mL,约9.0pg/mL至约23.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
23.0pg/mL,约10.0pg/mL至约23.0pg/mL,约1.0pg/mL至约22.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
22.0pg/mL,约2.0pg/mL至约22.0pg/mL,约2.5pg/mL至约22.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约3.5pg/mL至约22.0pg/mL,约4.0pg/mL至约22.0pg/mL,约4.5pg/mL至约

22.0pg/mL,约5.0pg/mL至约22.0pg/mL,约5.5pg/mL至约22.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约6.5pg/mL至约22.0pg/mL,约7.0pg/mL至约22.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
22.0pg/mL,约8.0pg/mL至约22.0pg/mL,约8.5pg/mL至约22.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
22.0pg/mL,约9.5pg/mL至约22.0pg/mL,约10.0pg/mL至约22.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约1.5pg/mL至约21.0pg/mL,约2.0pg/mL至约21.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
21.0pg/mL,约3.0pg/mL至约21.0pg/mL,约3.5pg/mL至约21.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约4.5pg/mL至约21.0pg/mL,约5.0pg/mL至约21.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
21.0pg/mL,约6.0pg/mL至约21.0pg/mL,约6.5pg/mL至约21.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约7.5pg/mL至约21.0pg/mL,约8.0pg/mL至约21.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
21.0pg/mL,约9.0pg/mL至约21.0pg/mL,约9.5pg/mL至约21.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
21.0pg/mL,约1.0pg/mL至约20.0pg/mL,约1.5pg/mL至约20.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约2.5pg/mL至约20.0pg/mL,约3.0pg/mL至约20.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约4.0pg/mL至约20.0pg/mL,约4.5pg/mL至约20.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约5.5pg/mL至约20.0pg/mL,约6.0pg/mL至约20.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约7.0pg/mL至约20.0pg/mL,约7.5pg/mL至约20.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
20.0pg/mL,约8.5pg/mL至约20.0pg/mL,约9.0pg/mL至约20.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
20.0pg/mL,约10.0pg/mL至约20.0pg/mL,约1.0pg/mL至约19.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约2.0pg/mL至约19.0pg/mL,约2.5pg/mL至约19.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约3.5pg/mL至约19.0pg/mL,约4.0pg/mL至约19.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约5.0pg/mL至约19.0pg/mL,约5.5pg/mL至约19.0pg/mL,约6.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约6.5pg/mL至约19.0pg/mL,约7.0pg/mL至约19.0pg/mL,约7.5pg/mL至约
19.0pg/mL,约8.0pg/mL至约19.0pg/mL,约8.5pg/mL至约19.0pg/mL,约9.0pg/mL至约
19.0pg/mL,约9.5pg/mL至约19.0pg/mL,约10.0pg/mL至约19.0pg/mL,约1.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约1.5pg/mL至约18.0pg/mL,约2.0pg/mL至约18.0pg/mL,约2.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约3.0pg/mL至约18.0pg/mL,约3.5pg/mL至约18.0pg/mL,约4.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约4.5pg/mL至约18.0pg/mL,约5.0pg/mL至约18.0pg/mL,约5.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约6.0pg/mL至约18.0pg/mL,约6.5pg/mL至约18.0pg/mL,约7.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约7.5pg/mL至约18.0pg/mL,约8.0pg/mL至约18.0pg/mL,约8.5pg/mL至约
18.0pg/mL,约9.0pg/mL至约18.0pg/mL,约9.5pg/mL至约18.0pg/mL,约10.0pg/mL至约
18.0pg/mL,约1.0pg/mL至约17.0pg/mL,约1.5pg/mL至约17.0pg/mL,约2.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约2.5pg/mL至约17.0pg/mL,约3.0pg/mL至约17.0pg/mL,约3.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约4.0pg/mL至约17.0pg/mL,约4.5pg/mL至约17.0pg/mL,约5.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约5.5pg/mL至约17.0pg/mL,约6.0pg/mL至约17.0pg/mL,约6.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约7.0pg/mL至约17.0pg/mL,约7.5pg/mL至约17.0pg/mL,约8.0pg/mL至约
17.0pg/mL,约8.5pg/mL至约17.0pg/mL,约9.0pg/mL至约17.0pg/mL,约9.5pg/mL至约
17.0pg/mL,约10.0pg/mL至约17.0pg/mL,约1.0pg/mL至约16.0pg/mL,约1.5pg/mL至约
16.0pg/mL,约2.0pg/mL至约16.0pg/mL,约2.5pg/mL至约16.0pg/mL,约3.0pg/mL至约
16.0pg/mL,约3.5pg/mL至约16.0pg/mL,约4.0pg/mL至约16.0pg/mL,约4.5pg/mL至约
16.0pg/mL,约5.0pg/mL至约16.0pg/mL,约5.5pg/mL至约16.0pg/mL,约6.0pg/mL至约

16.0pg/mL, 约6.5pg/mL至约16.0pg/mL, 约7.0pg/mL至约16.0pg/mL, 约7.5pg/mL至约16.0pg/mL, 约8.0pg/mL至约16.0pg/mL, 约8.5pg/mL至约16.0pg/mL, 约9.0pg/mL至约16.0pg/mL, 约9.5pg/mL至约16.0pg/mL, 约10.0pg/mL至约16.0pg/mL, 约1.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约1.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约2.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约2.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约3.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约3.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约4.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约4.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约5.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约5.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约6.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约6.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约7.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约7.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约8.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约8.5pg/mL至约15.0pg/mL, 约9.0pg/mL至约15.0pg/mL, 约9.5pg/mL至约15.0pg/mL, 或约10.0pg/mL至约15.0pg/mL。

[0359] 在一些实施方式中,所述cTnI的绝对量是通过灵敏度在至少约65%至约100%之间和特异性在至少约30%至约100%之间的测定来确定的。在一些实施方式中,灵敏度在至少约65%至约100%之间,至少约65%至至少约99%之间,至少约65%至至少约95%之间,至少约65%至至少约90%之间,至少约65%至至少约85%之间,至少约65%至至少约80%之间,至少约65%至至少约75%之间,至少约65%至至少约70%之间,至少约75%至约100%之间,至少约75%至至少约99%之间,至少约75%至至少约95%之间,至少约75%至至少约90%之间,至少约75%至至少约85%之间,至少约75%至至少约80%之间,至少约85%至约100%之间,至少约85%至至少约99%之间,至少约85%至至少约95%之间,至少约85%至至少约90%之间,至少约95%至约100%之间,或至少约95%至至少约99%之间。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约82.4%,至少约85.0%,至少约87.5%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。

[0360] 在一些实施方式中,特异性在至少约30%至约100%之间,至少约30%至约99%之间,至少约30%至约95%之间,至少约30%至约90%之间,至少约30%至约85%之间,至少约30%至约80%之间,至少约30%至约75%之间,至少约30%至约70%之间,至少约30%至约60%之间,至少约30%至约50%之间,至少约40%至约100%之间,至少约40%至约99%之间,至少约40%至约95%之间,至少约40%至约90%之间,至少约40%至约85%之间,至少约40%至约80%之间,至少约40%至约75%之间,至少约40%至约70%之间,至少约40%至约60%之间,至少约40%至约50%之间,至少约50%至约100%之间,至少约50%至约99%之间,至少约50%至约95%之间,至少约50%至约90%之间,至少约50%至约85%之间,至少约50%至约80%之间,至少约50%至约75%之间,至少约50%至约70%之间,至少约50%至约60%之间,至少约60%至约100%之间,至少约60%至约99%之间,至少约60%至约95%之间,至少约60%至约90%之间,至少约60%至约85%之间,至少约60%至约80%之间,至少约60%至约75%之间,至少约60%至约70%之间,至少约70%至约100%之间,至少约70%至约99%之间,至少约70%至约95%之间,至少约70%至约90%之间,至少约70%至约85%之间,至少约70%至约80%之间,至少约70%至约75%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至约99%之间,至少约80%至约95%之间,至少约80%至约90%之间,至少约80%至约85%之间,至少约90%至约100%之间,至少约90%至约99%之间,至少

约90%至约95%之间,至少约95%至约99%之间,或至少约95%至约100%之间。在一些实施方式中,特异性为至少约30.0%,至少约31.0%,至少约32.0%,至少约33.0%,至少约34.0%,至少约35.0%,至少约36.0%,至少约37.0%,至少约38.0%,至少约39.0%,至少约40.0%,至少约45.0%,至少约50.0%,至少约55.0%,至少约60.0%,至少约65.0%,至少约69.5%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至少约92.0%,至少约93.0%,至少约94.0%,至少约95.0%,至少约96.0%,至少约97.0%,至少约98.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约82.4%和特异性为至少约69.5%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约99%,或灵敏度为至少约100%和特异性为至少约100%。

[0361] 在一些实施方式中,所述绝对量可以在至少约1pg/mL至约25pg/mL之间。在一些实施方式中,所述绝对量可以在至少约1pg/mL至约25pg/mL之间,至少约1pg/mL至约20pg/mL之间,至少约1pg/mL至约15pg/mL之间,至少约1pg/mL至约10pg/mL之间,至少约1pg/mL至约9pg/mL之间,至少约1pg/mL至约8pg/mL之间,至少约1pg/mL至约7pg/mL之间,至少约1pg/mL至约6pg/mL之间,至少约1pg/mL至约5pg/mL之间,至少约1pg/mL至约4pg/mL之间,至少约1pg/mL至约3pg/mL之间,至少约1pg/mL至约2pg/mL之间,至少约1pg/mL至约1.5pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约25pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约20pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约15pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约10pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约9pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约8pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约7pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约6pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约5pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约4pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约3pg/mL之间,至少约1.5pg/mL至约2pg/mL之间,至少约2pg/mL至约25pg/mL之间,至少约2pg/mL至约20pg/mL之间,至少约2pg/mL至约15pg/mL之间,至少约2pg/mL至约10pg/mL之间,至少约2pg/mL至约9pg/mL之间,至少约2pg/mL至约8pg/mL之间,至少约2pg/mL至约7pg/mL之间,至少约2pg/mL至约6pg/mL之间,至少约2pg/mL至约5pg/mL之间,至少约2pg/mL至约4pg/mL之间,至少约2pg/mL至约3pg/mL之间,至少约3pg/mL至约25pg/mL之间,至少约3pg/mL至约20pg/mL之间,至少约3pg/mL至约15pg/mL之间,至少约3pg/mL至约10pg/mL之间,至少约3pg/mL至约9pg/mL之间,至少约3pg/mL至约8pg/mL之间,至少约3pg/mL至约7pg/mL之间,至少约3pg/mL至约6pg/mL之间,至少约3pg/mL至约5pg/mL之间,至少约3pg/mL至约4pg/mL之间,至少约4pg/mL至约25pg/mL之间,至少约4pg/mL至约20pg/mL之间,至少约4pg/mL至约15pg/mL之间,至少约4pg/mL至约10pg/mL之间,至少约4pg/mL至约9pg/mL之间,至少约4pg/mL至约8pg/mL之间,至少约4pg/mL至约7pg/mL之间,至少约4pg/mL至约6pg/mL之间,至少约4pg/mL至约5pg/mL之间,至少约5pg/mL至约25pg/mL之间,至少约5pg/mL至约20pg/mL之间,至少约5pg/mL至约15pg/mL之间,至少约5pg/mL至约10pg/mL之间,至少约5pg/mL至约9pg/mL之间,至少约5pg/mL至约8pg/mL之间,至少约5pg/mL至约7pg/mL之间,至少约5pg/mL至约6pg/mL之间,至少约6pg/mL至约25pg/mL之间,至少约6pg/mL至约20pg/mL之间,至少约6pg/mL至约15pg/mL之间,至少约6pg/mL至约10pg/mL之间,至少约6pg/mL至约9pg/mL之间,至少约6pg/mL至约8pg/mL之间,至少约6pg/mL至约7pg/mL之间,至少约7pg/mL至约25pg/mL之间,至少约7pg/mL至约20pg/mL之间,至少约7pg/mL至约15pg/mL之间,至少约

7pg/mL至约10pg/mL之间,至少约7pg/mL至约9pg/mL之间,至少约7pg/mL至约8pg/mL之间,至少约8pg/mL至约25pg/mL之间,至少约8pg/mL至约20pg/mL之间,至少约8pg/mL至约15pg/mL之间,至少约8pg/mL至约10pg/mL之间,至少约8pg/mL至约9pg/mL之间,至少约9pg/mL至约25pg/mL之间,至少约9pg/mL至约20pg/mL之间,至少约9pg/mL至约15pg/mL之间,至少约9pg/mL至约10pg/mL之间,至少约10pg/mL至约25pg/mL之间,至少约10pg/mL至约20pg/mL之间,至少约10pg/mL至约15pg/mL之间,至少约15pg/mL至约25pg/mL之间,至少约15pg/mL至约20pg/mL之间,或至少约20pg/mL至约25pg/mL之间。在一些实施方式中,所述绝对量可以为至少约0.5pg/mL,至少约1pg/mL,至少约1.5pg/mL,至少约2pg/mL,至少约3pg/mL,至少约4pg/mL,至少约5pg/mL,至少约6pg/mL,至少约7pg/mL,至少约8pg/mL,至少约9pg/mL,至少约10pg/mL,至少约11pg/mL,至少约12pg/mL,至少约13pg/mL,至少约14pg/mL,至少约15pg/mL,至少约20pg/mL,或至少约25pg/mL。

[0362] 在一些实施方式中,所述绝对量在约1pg/mL至约50pg/mL之间,约1pg/mL至约40pg/mL之间,约1pg/mL至约30pg/mL之间,约1pg/mL至约20pg/mL之间,约1pg/mL至约10pg/mL之间,约1pg/mL至约5pg/mL之间,约2.5pg/mL至约50pg/mL之间,约2.5pg/mL至约40pg/mL之间,约2.5pg/mL至约30pg/mL之间,约2.5pg/mL至约20pg/mL之间,约2.5pg/mL至约10pg/mL之间,约2.5pg/mL至约5pg/mL之间,约5pg/mL至约50pg/mL之间,约5pg/mL至约40pg/mL之间,约5pg/mL至约30pg/mL之间,约5pg/mL至约20pg/mL之间,或约5pg/mL至约10pg/mL之间。在一些实施方式中,所述绝对量为至少约1pg/mL,至少约2pg/mL,至少约3pg/mL,至少约4pg/mL,至少约5pg/mL,至少约5.5pg/mL,至少约5.6pg/mL,至少约5.7pg/mL至少约5.8pg/mL至少约5.9pg/mL,至少约6pg/mL,至少约7pg/mL,至少约8pg/mL,至少约9pg/mL,至少约10pg/mL,至少约20pg/mL,至少约30pg/mL,至少约40pg/mL,或至少约10pg/mL。

[0363] 在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述监测被预测为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括要求附加检验以获得关于被预测为具有不利结局的人类受试者中轻度TBI的进一步临床信息。在一些实施方式中,所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者以保护心脏。

[0364] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱 (HPLC) 或液相色谱-质谱 (LC/MS)。这样的测定在本文11-13节中有进一步的详细描述。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。例如,临床化学形式可包括涉及一种抗体或没有抗体的测定。美国专利公布No.2016/0320422和2015/0112630中描述了可用于临床化学形式的分析仪的例子。

[0365] 8.使用心肌肌钙蛋白I(cTnI)和年龄来辅助预测或预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法

[0366] 除其他方法外,本公开还涉及一种用于辅助预测(或预测)有轻度创伤性脑损伤(TBI)的人类受试者的结局的方法,例如,确定受试者将会有不利或负面结局还是有利结局。用于本文中时,短语“确定受试者是否具有有利结局”是指下述的事实:前述方法可以,

例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起使用,以确定受试者更可能具有轻度TBI的正面结局。另外,用于本文中时,短语“确定受试者是否具有不利结局”是指下述的事实:前述方法可以,例如与其他信息(例如,临床评估数据)一起使用,以确定受试者更可能具有轻度TBI的不利或负面结局。

[0367] 如上所述,本文所述的方法可用于确定被诊断为轻度TBI的受试者是否更有可能具有(1)有利结局(任选地,有利结局可以是受试者完全恢复并且没有继续经历轻度TBI的一个或多个症状);或(2)不利结局(任选地,不利结局可以是受试者没有完全恢复并且继续经历轻度TBI的一个或多个症状)。

[0368] 或者,且任选地,有利结局可以是指受试者更有可能遭受不超过一个因轻度TBI而起的脑震荡后综合征症状,例如:(a)身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b)认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c)情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d)睡眠困难(例如失眠等)。或者,且任选地,具有不利结局的受试者更有可能遭受多于一个脑震荡后综合征症状,例如:(a)身体困难(例如,头痛、头晕、疲劳、对光噪声和光敏感等);(b)认知困难(例如,注意力不集中、记忆问题、躁动不安等);(c)情绪困难(例如,个性改变、烦躁、抑郁、冷漠等);或(d)睡眠困难(例如失眠等);或(e)(a)-(d)的任何组合。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者表现出轻度TBI的一个或多个症状。或者,且任选地,不利结局也可以是指受试者的病情从轻度TBI加重到中度、中度至重度、或重度。此外,具有有利结局的受试者的GOSE评分可能为5或更高,而具有不利结局的受试者的GOSE评分可能低于5。

[0369] 本文公开的方法可以包括对在头部损伤后从人类受试者获得的第一样品和第二样品进行测定并确定所述受试者的年龄。第一样品在损伤后约24小时内从受试者获取,第二样品在获取第一样品后0至约4小时内的两个或更多个不同时间点从受试者获取。所述测定用于确定这些样品中每个的心肌肌钙蛋白I水平。如果第一样品和/或第二样品中的心肌肌钙蛋白I的量或水平高于心肌肌钙蛋白I的参考水平并且受试者的年龄低于参考年龄,例如年龄在40和50岁之间,则确定受试者被预测为具有不利结局,例如在6个月时,或较严重的创伤性脑损伤。然而,如果第一样品和第二样品中的心肌肌钙蛋白I的量或水平低于心肌肌钙蛋白I的参考水平并且受试者的年龄低于参考年龄,则确定受试者被预测为在6个月时具有有利结局、或较不严重的创伤性脑损伤。

[0370] 在上述方法的一些实施方式中,受试者的年龄是18至30岁。在上述方法的其他实施方式中,受试者的年龄是31至50岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是51至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄为70至100岁。在上述方法别的其他实施方式中,年龄是18岁或以下。在上述方法别的其他实施方式中,年龄是19-50岁。在别的其他实施方式中,年龄是51至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,年龄大于70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是20至30岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是31至40岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是41至50岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是51至60岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是61至70岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是71至80岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是81至90岁。在上述方法别的其他实施方式中,受试者的年龄是91至100岁。

[0371] 在一些实施方式中,在第一时间点和第二时间点获取的样品中的cTnI水平在下式中与受试者的年龄相结合:

$$\text{[0372]} \quad \Pr(Y=1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \ln(\text{初始肌钙蛋白}) + \beta_2 \ln(4 \text{ 小时肌钙蛋白}) + \beta_3 \text{ 年龄})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \ln(\text{初始肌钙蛋白}) + \beta_2 \ln(4 \text{ 小时肌钙蛋白}) + \beta_3 \text{ 年龄})}$$

[0373] 在一些实施方式中,年龄是一个连续变量。例如,如果基于系数分配权重,则年龄的权重可以为1.06,初始肌钙蛋白的权重可以为0.25,4小时肌钙蛋白的权重可以为4.22。第一(或在先的)样品可以在头部损伤的0分钟、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23内或约24小时内从受试者获得或获取。在一些实施方式中,所述(或在先的)样品可以在损伤后约0至约1小时内、约0至约2小时内、约0至约3小时内、约0至约4小时内、约0至约5小时内、约0至约6小时内、约0至约7小时内、约0至约8小时内、约0至约9小时内、约0至约10小时内、约0至约11小时内、约0至约12小时内、约0至约18小时内、约6至约12小时内、约12至约18小时内、约18至约24小时内、或大于24小时获取。第二(或后续)样品可以在获得第一(或上一个)样品后约0到6小时后获得。在一些实施方式中,第二(或后续)样品在从受试者获取第一样品后至少约30分钟内、至少约1小时内、至少约2小时内、至少约3小时内、至少约4小时内、至少约5小时内、或至少约6个小时内从所述受试者获取。

[0374] 在一些实施方式中,在一个或多个时间点,在确定心肌肌钙蛋白水平之前或之后,受试者可以接受格拉斯哥昏迷量表评分。在某些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在某些实施方式中,基于异常头部CT,受试者可能被怀疑有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,受试者在进行所述测定之前或之后接受CT扫描。在一些实施方式中,受试者的头部CT正常。

[0375] 在一些实施方式中,受试者在进行所述测定后接受GOSE评分。在一些实施方式中,基于GOSE评分,受试者被怀疑为具有不利结局。在一些实施方式中,受试者在损伤后1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月时的GOSE评分低于5。在一些实施方式中,cTnI参考水平与具有不利结局的受试者相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与GOSE评分为1-5相关联。在一些实施方式中,基于GOSE评分,受试者被怀疑为具有有利结局。在一些实施方式中,cTnI参考水平与受试者具有有利结局相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与GOSE评分为6-8相关联。

[0376] 在一些实施方式中,cTnI参考水平与受试者有较严重的创伤性脑损伤、例如中度至重度创伤性脑损伤相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。在一些实施方式中,基于格拉斯哥昏迷量表评分,受试者被怀疑为有轻度创伤性脑损伤。在一些实施方式中,cTnI参考水平与受试者有较不严重的创伤性脑损伤、例如轻度创伤性脑损伤相关联。在一些实施方式中,cTnI参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0377] 一般而言,cTnI参考水平也可以用作基准,以此来评定测定测试样品的cTnI时获得的结果。一般而言,在进行这样的比较时,cTnI参考水平是通过在适当的条件下运行足够次数的特定测定而获得的,从而使得分析物的存在、量或浓度与TBI的特定阶段或终点或者与特定指征联系或相关。通常,cTnI参考水平是通过参考受试者(或受试者群体)的测定获得的。测量的cTnI可包括其片段、其降解产物和/或其酶促裂解产物。

[0378] 在某些实施方式中,参考水平可以与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0379] 在一些实施方式中,所述方法可包括从受试者获得样品,并使样品与心肌肌钙蛋白I的抗体接触,以使形成抗体和心肌肌钙蛋白I的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-心肌肌钙蛋白I复合物。

[0380] 在一些实施方式中,CTnI的参比水平是通过灵敏度在至少约65%至约100%之间和特异性在至少约30%至约100%之间的测定来确定的。在一些实施方式中,灵敏度在至少约65%至约100%之间,至少约65%至至少约99%之间,至少约65%至至少约95%之间,至少约65%至至少约90%之间,至少约65%至至少约85%之间,至少约65%至至少约80%之间,至少约65%至至少约75%之间,至少约65%至至少约70%之间,至少约75%至约100%之间,至少约75%至至少约99%之间,至少约75%至至少约95%之间,至少约75%至至少约90%之间,至少约75%至至少约85%之间,至少约75%至至少约80%之间,至少约85%至约100%之间,至少约85%至至少约99%之间,至少约85%至至少约95%之间,至少约85%至至少约90%之间,至少约95%至约100%,或至少约95%至至少约99%之间。在一些实施方式中,灵敏度为至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约87.5%,至少约90.0%,至少约95.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。

[0381] 在一些实施方式中,特异性在至少约30%至约100%之间,至少约30%至约99%之间,至少约30%至约95%之间,至少约30%至约90%之间,至少约30%至约85%之间,至少约30%至约80%之间,至少约30%至约75%之间,至少约30%至约70%之间,至少约30%至约60%之间,至少约30%至约50%之间,至少约40%至约100%之间,至少约40%至约99%之间,至少约40%至约95%之间,至少约40%至约90%之间,至少约40%至约85%之间,至少约40%至约80%之间,至少约40%至约75%之间,至少约40%至约70%之间,至少约40%至约60%之间,至少约40%至约50%之间,至少约50%至约100%之间,至少约50%至约99%之间,至少约50%至约95%之间,至少约50%至约90%之间,至少约50%至约85%之间,至少约50%至约80%之间,至少约50%至约75%之间,至少约50%至约70%之间,至少约50%至约60%之间,至少约60%至约100%之间,至少约60%至约99%之间,至少约60%至约95%之间,至少约60%至约90%之间,至少约60%至约85%之间,至少约60%至约80%之间,至少约60%至约75%之间,至少约60%至约70%之间,至少约70%至约100%之间,至少约70%至约99%之间,至少约70%至约95%之间,至少约70%至约90%之间,至少约70%至约85%之间,至少约70%至约80%之间,至少约70%至约75%之间,至少约80%至约100%之间,至少约80%至约99%之间,至少约80%至约95%之间,至少约80%至约90%之间,至少约80%至约85%之间,至少约90%至约100%之间,至少约90%至约99%之间,至少约90%至约95%之间,至少约95%至约99%,或至少约95%至约100%之间。在一些实施方式

中,特异性为至少约30.0%,至少约31.0%,至少约32.0%,至少约33.0%,至少约34.0%,至少约35.0%,至少约36.0%,至少约37.0%,至少约38.0%,至少约39.0%,至少约40.0%,至少约45.0%,至少约50.0%,至少约55.0%,至少约60.0%,至少约65.0%,至少约70.0%,至少约75.0%,至少约80.0%,至少约85.0%,至少约90.0%,至少约91.0%,至少约92.0%,至少约93.0%,至少约94.0%,至少约95.0%,至少约96.0%,至少约97.0%,至少约98.0%,至少约99.0%,至少约99.1%,至少约99.2%,至少约99.3%,至少约99.4%,至少约99.5%,至少约99.6%,至少约99.7%,至少约99.8%,至少约99.9%,或至少约100.0%。例如,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约75%,灵敏度为至少约99%和特异性为至少约99%,或灵敏度为至少约100%和特异性为至少约100%。

[0382] 在一些实施方式中,心肌肌钙蛋白I的参考水平为约0.0100pg/mL至约50.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约50.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约50.0pg/mL,约0.036pg/mL至约50.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约50.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约50.0pg/mL,约0.1pg/mL至约50.0pg/mL,约0.5pg/mL至约50.0pg/mL,约1.0pg/mL至约50.0pg/mL,约1.5pg/mL至约50.0pg/mL,约2.0pg/mL至约50.0pg/mL,约2.5pg/mL至约50.0pg/mL,约3.0pg/mL至约50.0pg/mL,约3.5pg/mL至约50.0pg/mL,约4.0pg/mL至约50.0pg/mL,约4.5pg/mL至约50.0pg/mL,约5.0pg/mL至约50.0pg/mL,约5.5pg/mL至约50.0pg/mL,约6.0pg/mL至约50.0pg/mL,约6.5pg/mL至约50.0pg/mL,约7.0pg/mL至约50.0pg/mL,约7.5pg/mL至约50.0pg/mL,约8.0pg/mL至约50.0pg/mL,约8.5pg/mL至约50.0pg/mL,约9.0pg/mL至约50.0pg/mL,约9.5pg/mL至约50.0pg/mL,约10.0pg/mL至约50.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约40.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约40.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约40.0pg/mL,约0.036pg/mL至约40.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约40.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约40.0pg/mL,约0.1pg/mL至约40.0pg/mL,约0.5pg/mL至约40.0pg/mL,约1.0pg/mL至约40.0pg/mL,约1.5pg/mL至约40.0pg/mL,约2.0pg/mL至约40.0pg/mL,约2.5pg/mL至约40.0pg/mL,约3.0pg/mL至约40.0pg/mL,约3.5pg/mL至约40.0pg/mL,约4.0pg/mL至约40.0pg/mL,约4.5pg/mL至约40.0pg/mL,约5.0pg/mL至约40.0pg/mL,约5.5pg/mL至约40.0pg/mL,约6.0pg/mL至约40.0pg/mL,约6.5pg/mL至约40.0pg/mL,约7.0pg/mL至约40.0pg/mL,约7.5pg/mL至约40.0pg/mL,约8.0pg/mL至约40.0pg/mL,约8.5pg/mL至约40.0pg/mL,约9.0pg/mL至约40.0pg/mL,约9.5pg/mL至约40.0pg/mL,约10.0pg/mL至约40.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约35.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约35.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约35.0pg/mL,约0.036pg/mL至约35.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约35.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约35.0pg/mL,约0.1pg/mL至约35.0pg/mL,约0.5pg/mL至约35.0pg/mL,约1.0pg/mL至约35.0pg/mL,约1.5pg/mL至约35.0pg/mL,约2.0pg/mL至约35.0pg/mL,约2.5pg/mL至约35.0pg/mL,约3.0pg/mL至约35.0pg/mL,约3.5pg/mL至约35.0pg/mL,约4.0pg/mL至约35.0pg/mL,约4.5pg/mL至约35.0pg/mL,约5.0pg/mL至约35.0pg/mL,约5.5pg/mL至约35.0pg/mL,约6.0pg/mL至约35.0pg/mL,约6.5pg/mL至约35.0pg/mL,约7.0pg/mL至约35.0pg/mL,约7.5pg/mL至约35.0pg/mL,约8.0pg/mL至约35.0pg/mL,约8.5pg/mL至约35.0pg/mL,约9.0pg/mL至约35.0pg/mL,约9.5pg/mL至约35.0pg/mL,约10.0pg/mL至约35.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约30.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约30.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约30.0pg/mL,约0.036pg/mL至约30.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约30.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约30.0pg/mL,约0.1pg/

[illegible]

[illegible]

18.0pg/mL,约9.5pg/mL至约18.0pg/mL,约10.0pg/mL至约18.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约17.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约17.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约17.0pg/mL,约0.036pg/mL至约17.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约17.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约17.0pg/mL,约0.1pg/mL至约17.0pg/mL,约0.5pg/mL至约17.0pg/mL,约1.0pg/mL至约17.0pg/mL,约1.5pg/mL至约17.0pg/mL,约2.0pg/mL至约17.0pg/mL,约2.5pg/mL至约17.0pg/mL,约3.0pg/mL至约17.0pg/mL,约3.5pg/mL至约17.0pg/mL,约4.0pg/mL至约17.0pg/mL,约4.5pg/mL至约17.0pg/mL,约5.0pg/mL至约17.0pg/mL,约5.5pg/mL至约17.0pg/mL,约6.0pg/mL至约17.0pg/mL,约6.5pg/mL至约17.0pg/mL,约7.0pg/mL至约17.0pg/mL,约7.5pg/mL至约17.0pg/mL,约8.0pg/mL至约17.0pg/mL,约8.5pg/mL至约17.0pg/mL,约9.0pg/mL至约17.0pg/mL,约9.5pg/mL至约17.0pg/mL,约10.0pg/mL至约17.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约16.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约16.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约16.0pg/mL,约0.036pg/mL至约16.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约16.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约16.0pg/mL,约0.1pg/mL至约16.0pg/mL,约0.5pg/mL至约16.0pg/mL,约1.0pg/mL至约16.0pg/mL,约1.5pg/mL至约16.0pg/mL,约2.0pg/mL至约16.0pg/mL,约2.5pg/mL至约16.0pg/mL,约3.0pg/mL至约16.0pg/mL,约3.5pg/mL至约16.0pg/mL,约4.0pg/mL至约16.0pg/mL,约4.5pg/mL至约16.0pg/mL,约5.0pg/mL至约16.0pg/mL,约5.5pg/mL至约16.0pg/mL,约6.0pg/mL至约16.0pg/mL,约6.5pg/mL至约16.0pg/mL,约7.0pg/mL至约16.0pg/mL,约7.5pg/mL至约16.0pg/mL,约8.0pg/mL至约16.0pg/mL,约8.5pg/mL至约16.0pg/mL,约9.0pg/mL至约16.0pg/mL,约9.5pg/mL至约16.0pg/mL,约10.0pg/mL至约16.0pg/mL,约0.0100pg/mL至约15.0pg/mL,约0.0200pg/mL至约15.0pg/mL,约0.0300pg/mL至约15.0pg/mL,约0.036pg/mL至约15.0pg/mL,约0.0400pg/mL至约15.0pg/mL,约0.0500pg/mL至约15.0pg/mL,约0.1pg/mL至约15.0pg/mL,约0.5pg/mL至约15.0pg/mL,约1.0pg/mL至约15.0pg/mL,约1.5pg/mL至约15.0pg/mL,约2.0pg/mL至约15.0pg/mL,约2.5pg/mL至约15.0pg/mL,约3.0pg/mL至约15.0pg/mL,约3.5pg/mL至约15.0pg/mL,约4.0pg/mL至约15.0pg/mL,约4.5pg/mL至约15.0pg/mL,约5.0pg/mL至约15.0pg/mL,约5.5pg/mL至约15.0pg/mL,约6.0pg/mL至约15.0pg/mL,约6.5pg/mL至约15.0pg/mL,约7.0pg/mL至约15.0pg/mL,约7.5pg/mL至约15.0pg/mL,约8.0pg/mL至约15.0pg/mL,约8.5pg/mL至约15.0pg/mL,约9.0pg/mL至约15.0pg/mL,约9.5pg/mL至约15.0pg/mL或约10.0pg/mL至约15.0pg/mL在一些实施方式中,心肌肌钙蛋白I的参考水平为约1.0pg/mL,约1.5pg/mL,约2.0pg/mL,约2.5pg/mL,约3.0pg/mL,约3.5pg/mL,约4.0pg/mL,约4.5pg/mL,约5.0pg/mL,约5.5pg/mL,约5.6pg/mL,约5.7pg/mL,约5.8pg/mL,约5.9pg/mL,约6.0pg/mL,约6.5pg/mL,约7.0pg/mL,约7.5pg/mL,约8.0pg/mL,约8.5pg/mL,约9.0pg/mL,约9.5pg/mL,或约10.0pg/mL。

[0383] 在一些实施方式中,参考年龄小于70岁的年龄,例如在至少约35至70岁之间的年龄。在一些实施方式中,参考年龄为至少35岁的年龄,至少40岁的年龄,至少41岁的年龄,至少42岁的年龄,至少43岁的年龄,至少44岁的年龄,至少45岁的年龄,至少46岁的年龄,至少47岁的年龄,至少48岁的年龄,至少49岁的年龄,至少50岁的年龄,至少55岁的年龄,至少60岁的年龄,至少65岁的年龄,或至少70岁的年龄。

[0384] 在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述用创伤性脑损伤治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括如下所述监测被预测

为具有不利结局的人类受试者。在一些实施方式中,所述方法还包括要求附加检验以获得关于被预测为具有不利结局的人类受试者中轻度TBI的进一步临床信息。在一些实施方式中,所述方法包括如下所述用心脏保护治疗来治疗被预测为具有不利结局的人类受试者以保护心脏。

[0385] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。这样的测定在本文11-13节中有进一步的详细描述。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。例如,临床化学形式可包括涉及一种抗体或没有抗体的测定。美国专利公布No.2016/0320422和2015/0112630中描述了可用于临床化学形式的分析仪的例子。

[0386] 9. 用心脏保护疗法治疗有创伤性脑损伤的人类受试者的方法

[0387] 除其他方法外,本公开还涉及一种用于治疗患有或被怀疑患有创伤性脑损伤的人类受试者的方法。在创伤性脑损伤(TBI)急性期期间发生的心肌损伤可能是TBI结局不良的促成原因。因此,施用一种或多种心脏保护性疗法或治疗剂(例如,改善心脏的疗法)可改善TBI结局并且可以在本文所述的方法中采用。这些心脏保护疗法可以单独施用,而无需任何其他治疗剂。或者,可以将这些心脏保护疗法与其他施用于治疗TBI的治疗剂联合施用,例如下文第10节所述的那些。

[0388] 具体而言,涉及一种或多种心脏保护疗法或治疗剂的本公开方法包括:a)对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从人类受试者获取的样品进行测定,以测量或检测心肌肌钙蛋白I的水平,其中所述样品是生物样品;和b)如果样品中的心肌肌钙蛋白I的水平高于心肌肌钙蛋白I的参考水平,则向所述受试者提供心脏保护疗法或治疗剂。在一些实施方式中,心脏保护疗法任选可以包括施用一种或多种 β 受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂疗法、他汀类(也称为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG CoA)还原酶抑制剂)、硝酸盐、抗血小板剂、抗凝血剂、抗凝剂等,这些是本领域已知的。这样的心脏保护疗法和治疗剂的施用的性质、量和时机是本领域中公知的。

[0389] 在一些实施方式中,样品可以在疑似头部损伤的约0分钟内、约1分钟内、约2分钟内、约3分钟内、约4分钟内、约5分钟内、约6分钟内、约7分钟内、约8分钟内、约9分钟内、约10分钟内、约11分钟内、约12分钟内、约13分钟内、约14分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23内或约24小时内从受试者获得或获取。

[0390] 一般而言,cTnI参考水平也可以用作基准,以此来评定测定测试样品的cTnI时获得的结果。一般而言,在进行这样的比较时,cTnI参考水平是通过在适当的条件下运行足够次数的特定测定而获得的,从而使得分析物的存在、量或浓度与TBI的特定阶段或终点或者与特定指征联系或相关。通常,cTnI参考水平是通过参考受试者(或受试者群体)的测定获得的。测量的cTnI可包括其片段、其降解产物和/或其酶促裂解产物。

[0391] 在一些实施方式中,所述方法可包括从受试者获得样品,并使样品与心肌肌钙蛋

白I的抗体接触,以使形成抗体和心肌肌钙蛋白I的复合物。所述方法还包括检测所生成的抗体-心肌肌钙蛋白I复合物。

[0392] 本文所述的方法中采用的测定的性质并不是关键性的,并且所述检验可以是本领域已知的任何测定,例如,免疫测定,蛋白质免疫沉淀,免疫电泳,Western印迹,或蛋白质免疫染色,或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。这样的测定在本文11-13节中有进一步的详细描述。还有,所述测定可以按临床化学形式、例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。例如,临床化学形式可包括涉及一种抗体或没有抗体的测定。美国专利公布No.2016/0320422和2015/0112630中描述了可用于临床化学形式的分析仪的例子。

[0393] 10. 患有创伤性脑损伤的受试者的治疗和监测

[0394] 可以对以上述方法鉴定或评定为有创伤性脑损伤、例如轻度创伤性脑损伤或者中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者进行治疗或监测。在一些实施方式中,所述方法还包括用创伤性脑损伤治疗、例如本领域已知的任何治疗来治疗被评定为有创伤性脑损伤的人类受试者。例如,创伤性脑损伤的治疗可以取决于头部损伤的严重度而采取各种形式。例如,对于患有轻度TBI的受试者,治疗可包括以下一种或多种:休息,避免身体活动、例如运动,避光或在光下戴太阳眼镜),施用一种或多种治疗剂(例如,用于缓解头痛或偏头痛的药物、抗恶心药物等)。对患有中度、重度、或中度至重度TBI的患者的治疗可包括施用一种或多种适当的治疗剂(例如利尿剂、抗惊厥药物、镇静和让个体进入药物诱发的昏迷的药物、或其他医药或生物医药型药物)(已知用于或将来开发用于治疗TBI的)、一项或多项保护气道的外科手术(例如,去除血肿、修复颅骨骨折、去骨瓣减压术等)、以及一种或多种疗法(例如,一种或多种康复、物理疗法、职业疗法、认知行为疗法、愤怒管理、心理咨询等)。在一些实施方式中,所述方法还包括监测被评定为有创伤性脑损伤(例如,轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性)的人类受试者。在一些实施方式中,可以用CT扫描或MRI来监测被鉴定为有创伤性脑损伤、例如轻度创伤性脑损伤或重度创伤性脑损伤的受试者。本文所述的用于轻度或中度、重度、或中度至重度TBI的治疗可以与第9部分所述的一种或多种心脏保护疗法或治疗剂联合施用。

[0395] 11. 测量cTnI水平的方法

[0396] 在上述方法中,可以通过任何手段测量cTnI水平,所述手段例如:抗体依赖性方法,例如免疫测定、蛋白质免疫沉淀、免疫电泳、化学分析、SDS-PAGE和Western印迹分析,蛋白质免疫染色,电泳分析,蛋白质测定,竞争性结合测定,功能蛋白测定,或者色谱或光谱法,例如高效液相色谱(HPLC)或液相色谱-质谱(LC/MS)。还有,所述测定可以按临床化学形式例如本领域技术人员将会知道的临床化学形式进行。

[0397] 在一些实施方式中,测量cTnI水平包括使样品与第一特异性结合成员和第二特异性结合成员接触。在一些实施方式中,第一特异性结合成员是捕获抗体,第二特异性结合成员是检测抗体。在一些实施方式中,测量cTnI水平包括使样品同时或以任何顺序依次与下列接触:(1)捕获抗体(例如,cTnI捕获抗体),其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成捕获抗体-cTnI抗原复合物(例如,cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物),和(2)检测抗体(例如,cTnI检测抗体),其包含可检测标记物并与cTnI上不被捕获抗体结合的表位结合,形成cTnI抗原-检测抗体复合物(例如,cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物),从而形成捕获抗体-cTnI抗

原-检测抗体复合物(例如,cTnI-捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物),并基于由捕获抗体-cTnI抗原-检测抗体复合物中可检测标记物生成的信号来测量样品中cTnI的量或浓度。

[0398] 在一些实施方式中,第一特异性结合成员被固定在固体支持物上。在一些实施方式中,第二特异性结合成员被固定在固体支持物上。在一些实施方式中,第一特异性结合成员是如下所述的cTnI抗体。

[0399] 在一些实施方式中,样品是稀释或未稀释的。样本可以为约1至约25微升,约1至约24微升,约1至约23微升,约1至约22微升,约1至约21微升,约1至约20微升,约1至约18微升,约1至约17微升,约1至约16微升,约15微升或约1微升,约2微升,约3微升,约4微升,约5微升,约6微升,约7微升,约8微升,约9微升,约10微升,约11微升,约12微升,约13微升,约14微升,约15微升,约16微升,约17微升,约18微升,约19微升,约20微升,约21微升,约22微升,约23微升,约24微升,或约25微升。在一些实施方式中,样品为约1至约150微升以下,或约1至约25微升以下。

[0400] 床旁设备以外的一些仪器(例如Abbott Laboratories仪器 ARCHITECT®,和其他核心实验室仪器)可能能够以10%CV测量样品中约0.032 μ g/L的cTnI水平或更低。

[0401] 其他检测方法包括在纳米孔(nanopore)装置或纳米微孔(nanowell)装置上使用或可以适于在纳米孔装置或纳米微孔装置上使用。纳米孔装置的例子在国际专利公布No.WO 2016/161402中描述,所述专利公布通过引用整体并入本文。纳米微孔装置的例子在国际专利公布No.WO 2016/161400中描述,其通过引用整体并入本文。

[0402] 12.心肌肌钙蛋白I抗体

[0403] 本文所述的方法可以使用与心脏肌钙蛋白I、例如人心肌肌钙蛋白I(或其片段)特异性结合的分离抗体,称为“心肌肌钙蛋白I抗体”。心肌肌钙蛋白I抗体可用于评定心肌肌钙蛋白I的状况作为创伤性脑损伤的量度、检测生物样品中心肌肌钙蛋白I的存在、定量生物样品中存在的心肌肌钙蛋白I的量、或检测生物样品中心肌肌钙蛋白I的存在并定量心肌肌钙蛋白I的量。

[0404] a.人心肌肌钙蛋白I(cTnI)

[0405] 人心肌肌钙蛋白I(cTnI)以及肌钙蛋白T(TnT)和肌钙蛋白C(TnC)是形成横纹肌细丝的肌钙蛋白复合物的3个亚基。心肌肌钙蛋白I是抑制性亚基;阻断肌动蛋白-肌球蛋白相互作用,从而介导横纹肌松弛。cTnI亚家族包含3个基因:cTnI-骨骼肌快肌,cTnI-骨骼肌慢肌,和cTnI-心肌。该基因编码cTnI-心肌蛋白,并且仅在心肌组织中表达。

[0406] 人心肌肌钙蛋白I可具有以下氨基酸序列:

MADGSSDAAR EPRPAPAPIR RRSSNYRAYA TEPHAKKKSK
ISASRKLQLK TLLLQIAKQE LEREAEEERRG EKGRALSTRC QPLELAGLGF
[0407] AELQDLQRQL HARVDKVDDEE RYDIEAKVTK NITEIADLTQ KIFDLRGKFK
RPTLRRVRIS ADAMMQALLG ARAKESLDLR AHLKQVKKED
TEKENREVG D WRKNIDALSG MEGRKKKKFES (SEQ ID NO: 1).

[0408] 人心肌肌钙蛋白I可以是SEQ ID NO:1的片段或变体。心肌肌钙蛋白I的片段的长度可以在5和210个氨基酸之间,10和210个氨基酸之间,50和210个氨基酸之间,60和210个氨基酸之间,65和210个氨基酸之间,100和210个氨基酸之间,150和210个氨基酸之间,100

和210个氨基酸之间,或175和210个氨基酸之间。所述片段可以包含连续数目的来自SEQ ID NO:1的氨基酸。

[0409] b. 心肌肌钙蛋白I识别抗体

[0410] 所述抗体是与心肌肌钙蛋白I、其片段、心肌肌钙蛋白I的表位、或其变体结合的抗体。所述抗体可以是抗心肌肌钙蛋白I抗体的片段或其变体或衍生物。所述抗体可以是多克隆或单克隆抗体。所述抗体可以是嵌合抗体、单链抗体、亲和力成熟抗体、人抗体、人源化抗体、全人源抗体或抗体片段例如Fab片段、或其混合物。抗体片段或衍生物可包含F(ab')₂、Fv或scFv片段。抗体衍生物可以通过肽模拟物产生。此外,描述的用于产生单链抗体的技术可以适合于产生单链抗体。

[0411] 抗心肌肌钙蛋白I抗体可以是嵌合抗心肌肌钙蛋白I或人源化抗心肌肌钙蛋白I抗体。在一个实施方式中,所述人源化抗体和嵌合抗体都是单价的。在一个实施方式中,所述人源化抗体和嵌合抗体都包含与Fc区连接的单个Fab区。

[0412] 人抗体可源自于噬菌体展示技术或表达人免疫球蛋白基因的转基因小鼠。人抗体可以作为人体内免疫应答的结果而产生并被分离。参见,例如,Funaro等人,BMC Biotechnology,2008(8):85。因此,所述抗体可以是人类而不是动物库的产物。因为它是人类来源的,可以将对自身抗原反应性的风险降至最低。或者,可以使用标准的酵母展示文库和展示技术来选择和分离人抗心肌肌钙蛋白I抗体。例如,天然人单链可变片段(scFv)文库可用于选择人抗心肌肌钙蛋白I抗体。转基因动物可用于表达人抗体。

[0413] 人源化抗体可以是来自结合目的抗原的非人类物种抗体的抗体分子,其具有一个或多个来自非人类物种的互补决定区(CDR)和来自人免疫球蛋白分子的构架区。

[0414] 所述抗体与已知抗体的区别在于它具有与本领域已知抗体不同的生物功能。

[0415] (1) 表位

[0416] 所述抗体可以与人心肌肌钙蛋白I(SEQ ID NO:1)、其片段、或其变体免疫特异性结合。所述抗体可以免疫特异性识别和结合表位区内至少三个氨基酸、至少四个氨基酸、至少五个氨基酸、至少六个氨基酸、至少七个氨基酸、至少八个氨基酸、至少九个氨基酸、或至少十个氨基酸。所述抗体可以免疫特异性识别和结合具有表位区的至少三个连续氨基酸、至少四个连续氨基酸、至少五个连续氨基酸、至少六个连续氨基酸、至少七个连续氨基酸、至少八个连续氨基酸、至少九个连续氨基酸或至少十个连续氨基酸的表位。

[0417] c. 抗体制备/产生

[0418] 抗体可以通过多种技术中的任何一种来制备,包括本领域技术人员公知的那些技术。一般而言,可以通过以下技术产生抗体:细胞培养技术,包括通过常规技术产生单克隆抗体,或通过将抗体基因、重链和/或轻链转染到合适的细菌或哺乳动物细胞宿主中,以便允许抗体产生,其中所述抗体可以是重组的。各种形式的术语“转染”旨在包涵通常用于将外源性DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种多样的技术,例如电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。虽然可以在原核或真核宿主细胞中表达抗体,但在真核细胞中表达抗体是优选的,最优选在哺乳动物宿主细胞中,因为这样的真核细胞(特别是哺乳动物细胞)比原核细胞更有可能组装和分泌正确折叠且具有免疫活性的抗体。

[0419] 示例性的用于表达重组抗体的哺乳动物宿主细胞包括中华仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr-CHO细胞,在Urlaub和Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4216-4220(1980)

中描述),与DHFR选择性标志物一起使用,例如如Kaufman和Sharp,J.Mol.Biol.,159:601-621 (1982)中所述;NS0骨髓瘤细胞;COS细胞;和SP2细胞。当将编码抗体基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞时,通过将宿主细胞培养足够的一段时间以允许在宿主细胞中表达所述抗体,或更优选地,将所述抗体分泌到生长宿主细胞的培养基中,来产生所述抗体。可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。

[0420] 宿主细胞也可用于产生功能性抗体片段,例如Fab片段或scFv分子。应理解,可以进行上述程序的变体。例如,可能希望用编码抗体轻链和/或重链的功能片段的DNA转染宿主细胞。重组DNA技术也可用于去除一些或全部对于结合目的抗原而言不必要的轻链或重链之一或二者的编码DNA。抗体也包涵从这样的截短DNA分子表达的分子。另外,通过标准化学交联方法将一种抗体与第二种抗体交联,可以产生双功能抗体,其中一条重链和一条轻链是一种抗体(即,结合人肌钙蛋白I),另一条重链和轻链对人心肌肌钙蛋白I以外的抗原是特异性的。

[0421] 在用于重组表达抗体或其抗原结合部分的优选系统中,将编码抗体重链和抗体轻链二者的重组表达载体通过磷酸钙介导的转染引入dhfr-CHO细胞中。在所述重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自与CMV增强子/AdMLP启动子调控元件操作性连接,以驱动高水平的基因转录。所述重组表达载体还带有DHFR基因,其允许利用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已被该载体转染的CHO细胞。将选择的转化体宿主细胞进行培养,以允许表达所述抗体重链和轻链,并从培养基中回收完整的抗体。使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞、以及从培养基中回收抗体。更进一步而言,合成重组抗体的方法可以是通过在合适的培养基中培养宿主细胞直至合成重组抗体。所述方法还可以包括从培养基中分离重组抗体。

[0422] 制备单克隆抗体的方法包括制备能够产生具有所需特异性的抗体的永生细胞系。这样的细胞系可由从被免疫的动物获得的脾细胞产生。可以用心肌肌钙蛋白I或其片段和/或变体来免疫动物。用于免疫动物的肽可以包含编码人Fc、例如人抗体的可结晶片段区或尾区的氨基酸。脾细胞然后可以通过例如与骨髓瘤细胞融合伴侣融合而永生。可以采用各种各样的融合技术。例如,可以将脾细胞和骨髓瘤细胞与非离子去污剂合并几分钟,然后以低密度在支持杂交细胞而非骨髓瘤细胞生长的选择性培养基上铺板。一种这样的技术使用次黄嘌呤、氨基蝶呤、胸苷(HAT)选择。另一种技术包括电融合。在足够的时间、常约1至2周后,观察到杂交体的集落。选择单个集落,并测试它们的培养上清液对所述多肽的结合活性。可以使用具有高反应性和特异性的杂交瘤。

[0423] 单克隆抗体可以从生长的杂交瘤集落的上清液中分离。另外,可以采用各种技术来提高得率,例如将杂交瘤细胞系注入合适的脊椎动物宿主如小鼠的腹膜腔中。然后可以从腹水或血液中收获单克隆抗体。通过常规技术,例如色谱法、凝胶过滤、沉淀和提取,可以从抗体中去除污染物。亲和色谱是可用于纯化抗体的方法的例子。

[0424] 蛋白水解酶木瓜蛋白酶优先切割IgG分子而产生几个片段,其中两个(F(ab)片段)各包含含有完整抗原结合位点的共价异二聚体。胃蛋白酶能够切割IgG分子而提供几个片段,包括F(ab')₂片段,其包含两个抗原结合位点。

[0425] Fv片段可通过优先蛋白水解切割IgM、以及在个别情况下IgG或IgA免疫球蛋白分子而产生。Fv片段可以使用重组技术得出。Fv片段包括非共价VH::VL异二聚体,其包含保留

了天然抗体分子的许多抗原识别和结合能力的抗原结合位点。

[0426] 抗体、抗体片段或衍生物可包含重链和轻链互补决定区(“CDR”)组,分别介于重链和轻链构架(FR)组之间,它们为CDR提供支持并限定CDR彼此之间的空间关系。CDR组可含有重链或轻链V区的三个高变区。

[0427] 产生或分离具有必要特异性的抗体的其他合适方法可以使用,包括但不限于,使用本领域已知的方法,从肽或蛋白质文库(例如,但不限于,噬菌体、核糖体、寡核苷酸、RNA、cDNA、酵母等展示文库)中选择重组抗体的方法;例如,可从各种商业供应商处获得,例如Cambridge Antibody Technologies(Cambridgeshire,UK)、MorphoSys(Martinreid/Planegg,Del.)、Biovation(Aberdeen,Scotland,UK)、BioInvent(Lund,瑞典)。参见美国专利No.4,704,692;5,723,323;5,763,192;5,814,476;5,817,483;5,824,514;5,976,862。如本领域已知和/或本文所述,替代方法依赖于能够产生人抗体库的转基因动物(例如,SCID小鼠,Nguyen等人.(1997)Microbiol.Immunol.41:901-907;Sandhu等人.(1996)Crit.Rev.Biotechnol.16:95-118;Eren等人.(1998)Immunol.93:154-161)的免疫。这样的技术包括但不限于,核糖体展示(Hanes等人.(1997)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:4937-4942;Hanes等人.(1998)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:14130-14135);单细胞抗体生产技术(例如,选择的淋巴细胞抗体方法(selected lymphocyte antibody method) (“SLAM”)) (美国专利No.5,627,052,Wen等人.(1987)J.Immunol.17:887-892;Babcook等人.(1996)Proc.Natl.Acad.Sci.USA93:7843-7848);凝胶微滴和流式细胞术(Powell等人.(1990)Biotechnol.8:333-337;One Cell Systems,(Cambridge,Mass).;Gray等人.(1995)J.Imm.Meth.182:155-163;Kenny等人.(1995)Bio/Technol.13:787-790);B细胞选择(Steenbakkers等人.(1994)Molec.Biol.Reports 19:125-134(1994))。

[0428] 亲和力成熟的抗体可以通过本领域已知的许多程序中的任何一种来产生。例如,参见Marks等人.,BioTechnology,10:779-783(1992)描述了通过VH和VL域改组的亲和力成熟。Barbas等人.,Proc.Nat.Acad.Sci.USA,91:3809-3813(1994);Schier等人.,Gene,169:147-155(1995);Yelton等人.,J.Immunol.,155:1994-2004(1995);Jackson等人.,J.Immunol.,154(7):3310-3319(1995);Hawkins等人,J.Mol.Biol.,226:889-896(1992)描述了CDR和/或构架残基的随机诱变。美国专利No.6,914,128B1中描述了在选择性诱变位置以及在接触或高变位置处用活性增强的氨基酸残基进行选择突变。

[0429] 抗体变体也可以利用将编码抗体的多核苷酸递送至合适的宿主以致提供转基因动物或哺乳动物例如山羊、牛、马、绵羊等来制备,所述动物在其乳汁中产生这样的抗体。这些方法是本领域已知的并且例如在美国专利No.5,827,690;5,849,992;4,873,316;5,849,992;5,994,616;5,565,362;和5,304,489中描述。

[0430] 抗体变体也可以通过递送多核苷酸以提供转基因植物和培养的植物细胞(例如但不限于烟草、玉米和浮萍)来制备,所述植物和植物细胞在植物部分中或从其培养的细胞中产生这样的抗体、特定部分或变体。例如,Cramer等人.(1999)Curr.Top.Microbiol.Immunol.240:95-118和其中引用的参考文献描述了表达大量重组蛋白的转基因烟叶的产生,例如,使用诱导型启动子。转基因玉米已被用于以商业生产水平表达哺乳动物蛋白,并且生物活性等于在其他重组系统中产生或从天然来源纯化的那些。参见,例如,Hood等人.,Adv.Exp.Med.Biol.(1999)464:127-147和其中引用的参考文献。抗体

变体还已经从包含抗体片段、例如单链抗体(scFv')的转基因植物种子、包括烟草种子和马铃薯块茎中大量产生。参见,例如,Conrad等人.(1998)Plant Mol.Biol.38:101-109和其中引用的参考文献。因此,根据已知方法,也可以使用转基因植物产生抗体。

[0431] 抗体衍生物可以,例如,通过添加外源序列来修饰免疫原性或降低、增强或改变结合、亲和力、结合速率(on-rate)、解离速率(off-rate)、亲合力、特异性、半衰期或任何其他合适的特性而产生。通常,部分或全部的非人或人CDR序列保留,同时可变区和恒定区的非人序列被人类氨基酸或其他氨基酸取代。

[0432] 小抗体片段可以是具有两个抗原结合位点的双抗体,其中片段在同一条多肽链(VH VL)中包含与轻链可变域(VL)连接的重链可变域(VH)。参见,例如,EP404,097;WO 93/11161;和Hollinger等人.,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448。通过使用太短以至于不允许同一条链上所述两个结构域之间配对的接头,所述结构域被迫与另一条链的互补结构域配对,并生成两个抗原结合位点。也参见,Chen等人的美国专利No.6,632,926,其通过引用整体并入本文,公开了抗体变体,所述抗体变体具有一个或多个插入亲本抗体的高变区中的氨基酸,并且与靶抗原的结合亲和力比亲本抗体对所述抗原的结合亲和力强至少约两倍。

[0433] 所述抗体可以是线性抗体。线性抗体的制造程序是本领域已知的,并在Zapata等人.,(1995)Protein Eng.8(10):1057-1062中描述。简而言之,这些抗体包含一对串联的Fd区段(VH-CH1-VH-CH1),它们形成一对抗原结合区。线性抗体可以是双特异性或单特异性的。

[0434] 所述抗体可通过已知的方法从重组细胞培养物中回收和纯化,所述方法包括但不限于蛋白A纯化、硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阳离子交换色谱、磷酸纤维素色谱、疏水相互作用色谱、亲和色谱、羟磷灰石色谱和凝集素色谱。高效液相色谱("HPLC")也可以用于纯化。

[0435] 可检测地标记所述抗体可能是有用的。将抗体与这些作用剂缀合的方法是本领域已知的。仅为了说明的目的,抗体可以用可检测的部分、例如放射性原子、发色团、荧光团等标记物。这样的标记抗体可用于在体内或在分离的测试样品中的诊断技术。它们可以与细胞因子、与配体、与另一种抗体联接。与抗体偶联以实现抗肿瘤效果的合适作用剂包括:细胞因子,例如白介素2(IL-2)和肿瘤坏死因子(TNF);用于光动力疗法的光敏剂,包括四磺酸酞菁铝(III)、血卟啉和酞菁;放射性核素,例如碘-131(131I)、钇-90(90Y)、铋-212(212Bi)、铋-213(213Bi)、锝-99m(99mTc)、铼-186(186Re)、和铼-188(188Re);抗生素,例如阿霉素、亚德里亚霉素、柔红霉素、甲氨蝶呤、道诺霉素、新制癌菌素和卡铂;细菌、植物和其他毒素,例如白喉毒素、假单胞菌外毒素A、葡萄球菌肠毒素A、相思豆毒蛋白A毒素、蓖麻毒素A(去糖基化蓖麻毒素A和天然蓖麻毒素A)、TGF- α 毒素,中华眼镜蛇(naja naja atra)的细胞毒素、和多花白树毒蛋白(植物毒素);来自植物、细菌和真菌中的核糖体失活蛋白,例如局限曲霉素(restrictocin)(由局限曲霉(Aspergillus restrictus)产生的核糖体失活蛋白、皂草素(来自肥皂草(Saponaria officinalis)的核糖体失活蛋白)和RNase;酪氨酸激酶抑制剂;1y207702(二氟嘌呤核苷);含有抗囊肿剂(例如,反义寡核苷酸、编码毒素的质粒、甲氨蝶呤等)的脂质体;以及其他抗体或抗体片段,例如F(ab)。

[0436] 下面更详细描述通过使用杂交瘤技术、选择的淋巴细胞抗体方法(SLAM)、转基因

动物和重组抗体文库的抗体产生。

[0437] (1) 使用杂交瘤技术的抗心肌肌钙蛋白I单克隆抗体

[0438] 单克隆抗体可以使用本领域已知的多种多样的技术来制备,包括使用杂交瘤、重组、和噬菌体展示技术,或其组合。例如,单克隆抗体可以使用杂交瘤技术来产生,所述杂交瘤技术包括本领域已知的技术并在例如以下文献中教导:Harlow等人,《抗体:实验室手册》(Antibodies:A Laboratory Manual),第二版,(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor,1988);Hammerling等人,《在单克隆抗体和T细胞杂交瘤中》(In Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas),(Elsevier,N.Y.,1981)。还应注意,本文所用的术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。术语“单克隆抗体”是指来源于单细胞克隆、包括任何真核或原核细胞或者噬菌体克隆的抗体,而不是其产生的方法。

[0439] 产生单克隆抗体的方法以及通过所述方法产生的抗体可以包括培养分泌本公开的抗体的杂交瘤细胞,其中,优选地,所述杂交瘤是如下产生的:将从心肌肌钙蛋白I免疫的动物例如大鼠或小鼠中分离的脾细胞与骨髓瘤细胞融合,然后筛选由所述融合生成的杂交瘤中分泌能够结合本公开多肽的抗体的杂交瘤克隆。简而言之,可以用心肌肌钙蛋白I抗原来免疫大鼠。在一个优选实施方式中,将心肌肌钙蛋白I抗原与佐剂一起施用以刺激免疫应答。这样的佐剂包括完全或不完全的弗氏佐剂、RIBI(胞壁酰二肽)或ISCOM(免疫刺激复合物)。这样的佐剂可以通过将多肽隔离在局部沉积物中来保护多肽免于快速散开,或者它们可以含有刺激宿主分泌对巨噬细胞和免疫系统其他成分具有趋化性的因子。优选地,如果正在施用多肽,则免疫程序将包括在长达数周当中两次或多次施用多肽;但是,也可以使用单次施用多肽。

[0440] 用心肌肌钙蛋白I抗原免疫动物后,可以从动物获得抗体和/或抗体产生细胞。通过将动物放血或处死,从动物获得含有抗心肌肌钙蛋白I抗体的血清。血清可以照它从动物获得的原样来使用,也可以从血清获得免疫球蛋白级分,或者可以从血清中纯化抗心肌肌钙蛋白I抗体。以这种方式获得的血清或免疫球蛋白是多克隆的,因此具有异质的性质阵列。

[0441] 一旦检测到免疫应答,例如在大鼠血清中检测到对心肌肌钙蛋白I特异性的抗体,则收集大鼠脾脏并分离脾细胞。然后通过公知的技术将脾细胞与任何合适的骨髓瘤细胞、例如可得自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC, Manassas, Va., US)的SP20细胞系的细胞融合。选择杂交瘤并通过有限稀释进行克隆。所述杂交瘤克隆然后通过本领域已知的方法对分泌能够结合肌钙蛋白I的抗体的细胞进行测定。通常含有高水平抗体的腹水,可通过用阳性杂交瘤克隆对大鼠进行免疫而产生。

[0442] 在另一个实施方式中,可以从被免疫的动物制备产生抗体的永生杂交瘤。免疫后,将动物处死,并如本领域中公知的,将脾脏B细胞与永生化的骨髓瘤细胞融合。参见,例如,Harlow和Lane,同上。在一个优选实施方式中,骨髓瘤细胞不分泌免疫球蛋白多肽(非分泌细胞系)。融合和抗生素选择后,使用肌钙蛋白I或其一部分或表达肌钙蛋白I的细胞筛选杂交瘤。在一个优选实施方式中,初始筛选使用酶联免疫吸附测定(ELISA)或放射免疫测定(RIA)进行,优选ELISA。ELISA筛选的例子在PCT公布No. WO 00/37504中提供。

[0443] 选择产生抗心肌肌钙蛋白I抗体的杂交瘤,克隆,并进一步筛选合乎需要的特性,包括杂交瘤生长强健、抗体产生高以及合乎需要的抗体特性。杂交瘤可以在同系动物中、缺

乏免疫系统的动物例如裸鼠中体内培养和扩增,或在细胞培养中体外培养和扩增。选择、克隆和扩增杂交瘤的方法是本领域普通技术人员公知的。

[0444] 在一个优选实施方式中,杂交瘤是大鼠杂交瘤。在另一个实施方式中,杂交瘤在非人类、非大鼠物种例如小鼠、绵羊、猪、山羊、牛或马中产生。在又一个优选实施方式中,杂交瘤是人杂交瘤,其中人非分泌性骨髓瘤与表达抗心肌钙蛋白I抗体的人类细胞融合。

[0445] 通过已知的技术,可以产生识别特定表位的抗体片段。例如,本公开的Fab和F(ab')₂片段可以通过使用诸如木瓜蛋白酶(产生两个相同的Fab片段)或胃蛋白酶(产生F(ab')₂片段)的酶进行免疫球蛋白分子的蛋白水解切割而产生。IgG分子的F(ab')₂片段保留了较大(“亲本”)IgG分子的两个抗原结合位点,包括亲本IgG分子的两条轻链(含有可变轻链区和恒定轻链区)、重链的CH1结构域和形成二硫键的铰链区。因此,F(ab')₂片段仍然能够像亲本IgG分子那样交联抗原分子。

[0446] (2) 使用SLAM的抗心肌钙蛋白I单克隆抗体

[0447] 在本公开的另一个方面,如美国专利No.5,627,052;PCT公布No.WO 92/02551;和Babcook等人.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,93:7843-7848(1996)中所述,使用本领域中称为选择的淋巴细胞抗体方法(SLAM)的程序从单个分离的淋巴细胞产生重组抗体。在该方法中,使用抗原特异性溶血噬菌斑试验来筛选分泌目的抗体的单细胞,例如,源自于任何一只免疫动物的淋巴细胞,其中抗原心肌钙蛋白I、心肌钙蛋白I的亚基或其片段利用接头例如生物素与绵羊红细胞偶联,并用于鉴定分泌对心肌钙蛋白I特异性的抗体的单细胞。在鉴定出目的抗体分泌细胞后,通过逆转录酶-PCR(RT-PCR)从所述细胞中拯救出重链和轻链可变区cDNA,然后可以在哺乳动物宿主细胞、例如COS或CHO细胞中,在适当的免疫球蛋白恒定区(例如人恒定区)的环境下表达这些可变区。用源自于体内选择的淋巴细胞的扩增免疫球蛋白序列转染的宿主细胞,然后可以经历进一步的体外分析和选择,例如,淘选转染的细胞以分离表达心肌钙蛋白I的抗体的细胞。所扩增的免疫球蛋白序列可以进一步进行体外操纵,例如通过体外亲和力成熟方法。参见,例如,PCT公布No.WO 97/29131和PCT公布No.WO 00/56772。

[0448] (3) 使用转基因动物的抗心肌钙蛋白I单克隆抗体

[0449] 在本公开的另一个实施方式中,通过用心肌钙蛋白I抗原对包含一些或全部人免疫球蛋白基因座的非人类动物进行免疫来产生抗体。在一个实施方式中,非人类动物是**XENOMOUSE®**转基因小鼠,一种工程改造的小鼠品系,其包含人免疫球蛋白基因座的大片段并缺乏小鼠抗体产生。参见,例如,Green等人.,Nature Genetics,7:13-21(1994)以及美国专利Nos.5,916,771;5,939,598;5,985,615;5,998,209;6,075,181;6,091,001;6,114,598;and6,130,364。SeealsoPCTPublicationNos.WO91/10741;WO94/02602;WO96/34096;WO96/33735;WO98/16654;WO98/24893;WO98/50433;WO99/45031;WO99/53049;WO00/09560;和WO 00/37504。**XENOMOUSE®**转基因小鼠产生完全人抗体的类似成人的人类库,并产生抗原特异性的人单克隆抗体。通过引入人重链基因座和x轻链基因座的兆碱基大小、胚系构型的YAC片段,**XENOMOUSE®**转基因小鼠包含约80%的人类抗体库。参见Mendez等人.,Nature Genetics,15:146-156(1997),Green和Jakobovits,J.Exp.Med.,188:483-495(1998),其公开内容通过引用在此并入。

[0450] (4) 使用重组抗体文库的抗心肌钙蛋白I单克隆抗体

[0451] 体外方法也可以用来制备本公开的抗体,其中筛选抗体文库以鉴定具有期望的心肌肌钙蛋白I结合特异性的抗体。这类筛选重组抗体文库的方法是本领域公知的,并包括在例如下列文献中描述的方法:美国专利No.5,223,409(Ladner等人.);PCT公布No.WO 92/18619(Kang等人.);PCT公布No.WO 91/17271(Dower等人.);PCT公布No.WO 92/20791(Winter等人.);PCT公布No.WO 92/15679(Markland等人.);PCT公布No.WO 93/01288(Breitling等人.);PCT公布No.WO 92/01047(McCafferty等人.);PCT公布No.WO 92/09690(Garrard等人.);Fuchs等人.,Bio/Technology,9:1369-1372(1991);Hay等人.,Hum.Antibod.Hybridomas,3:81-85(1992);Huse等人.,Science,246:1275-1281(1989);McCafferty等人.,Nature,348:552-554(1990);Griffiths等人.,EMBO J.,12:725-734(1993);Hawkins等人.,J.Mol.Biol.,226:889-896(1992);Clackson等人.,Nature,352:624-628(1991);Gram等人.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:3576-3580(1992);Garrard等人.,Bio/Technology,9:1373-1377(1991);Hoogenboom等人.,Nucl.Acids Res.,19:4133-4137(1991);Barbas等人.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,88:7978-7982(1991);美国专利申请公布No.2003/0186374;和PCT公布No.WO 97/29131,其各自的内容通过引用并入本文。

[0452] 重组抗体文库可以来自用心脏肌钙蛋白I或心脏肌钙蛋白I的一部分免疫的受试者。备选地,重组抗体文库可以来自未免疫过的受试者,即未被心脏肌钙蛋白I免疫过的受试者,例如来自未被人心脏肌钙蛋白I免疫过的人类受试者的人类抗体文库。通过用包含人心脏肌钙蛋白I的肽筛选重组抗体文库,从而选择那些识别肌钙蛋白I的抗体,来选择本公开的抗体。进行这样的筛选和选择的方法是本领域公知的,例如上一段中的参考文献中所描述的。为了选择对心脏肌钙蛋白I具有特定结合亲和力的抗体,例如I以特定 K_{off} 速率常数与人心脏肌钙蛋白解离的抗体,可以使用本领域已知的表面等离子共振方法来选择具有期望的 K_{off} 速率常数的抗体。为了选择对心脏肌钙蛋白I具有特定中和活性的本公开的抗体,例如具有特定 IC_{50} 的那些抗体,可以使用本领域已知的用于评估心脏肌钙蛋白I活性抑制的标准方法。

[0453] 在一个方面,本发明涉及结合人心脏肌钙蛋白I的分离抗体或其抗原结合部分。优选地,所述抗体是中和抗体。在各个实施方式中,所述抗体是重组抗体或单克隆抗体。

[0454] 例如,也可以使用本领域已知的各种噬菌体展示方法来产生抗体。在噬菌体展示方法中,功能性抗体结构域展示在带有编码它们的多核苷酸序列的噬菌体粒子表面上。这样的噬菌体可用来展示从库或组合抗体文库(例如,人或鼠)表达的抗原结合结构域。可以用抗原,例如,使用标记的抗原或者结合或捕获到固体表面或珠子上的抗原,来选择或鉴定表达与目的抗原结合的抗原结合结构域的噬菌体。这些方法中使用的噬菌体通常是丝状噬菌体,其包含从噬菌体表达的fd和M13结合结构域以及与噬菌体基因III或基因VIII蛋白重组融合的Fab、Fv、或二硫键稳定的Fv抗体结构域。可用于制备抗体的噬菌体展示方法的例子包括在下列文献中公开的那些:Brinkmann等人.,J.Immunol.Methods,182:41-50(1995);Ames等人.,J.Immunol.Methods,184:177-186(1995);Kettleborough等人.,Eur.J.Immunol.,24:952-958(1994);Persic等人.,Gene,187:9-18(1997);Burton等人.,Advances in Immunology,57:191-280(1994);PCT公布No.WO 92/01047;PCT公布Nos.WO 90/02809;WO 91/10737;WO 92/01047;WO 92/18619;WO 93/11236;WO 95/15982;WO 95/20401;以及美国专利No.5,698,426;5,223,409;5,403,484;5,580,717;5,427,908;5,750,

753;5,821,047;5,571,698;5,427,908;5,516,637;5,780,225;5,658,727;5,733,743;和5,969,108。

[0455] 如以上参考文献所述,在噬菌体选择后,可以从噬菌体中分离出抗体编码区,并用于产生包括人抗体或任何其他目标抗原结合片段的完整抗体,并在任何目标宿主、包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌中表达,例如,如下文详述。例如,也可以采用使用本领域已知的方法重组产生Fab、Fab'和F(ab')₂片段的技术,所述方法例如下列文献中公开的方法:PCT公布No.WO 92/22324;Mullinax等人.,BioTechniques,12(6):864-869(1992);Sawai等人.,Am.J.Reprod.Immunol.,34:26-34(1995);和Better等人.,Science,240:1041-1043(1988)。可用于产生单链Fv和抗体的技术的例子包括下列文献中所描述的:美国专利No.4,946,778和5,258,498;Huston等人.,Methods in Enzymology,203:46-88(1991);Shu等人.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:7995-7999(1993);以及Skerra等人.,Science,240:1038-1041(1988)。

[0456] 通过噬菌体展示来筛选重组抗体文库的替代方案、本领域已知的用于筛选大型组合文库的其他方法论可以应用于鉴定本公开的抗体。一种类型的替代表达系统是其中重组抗体文库表达为RNA-蛋白融合体的系统,如PCT公布No.WO 98/31700(Szostak和Roberts)、以及Roberts和Szostak,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:12297-12302(1997)中所述。在该系统中,通过体外翻译在3'端携带肽基受体抗生素——嘌呤霉素的合成mRNA,在mRNA与它所编码的肽或蛋白质之间产生共价融合。因此,可以基于编码的肽或蛋白、例如抗体或其部分的性质,例如抗体或其部分与双重特异性抗原的结合,从复杂的mRNA混合物(例如组合文库)中富集特定的mRNA。从筛选这样的文库中回收的编码抗体或其部分的核酸序列,可以通过如上所述的重组手段表达(例如,在哺乳动物宿主细胞中),而且,可以通过另外几轮对已将突变引入原始选择的序列的mRNA-肽融合体的筛选,或通过如上所述用于重组抗体的体外亲和力成熟的其他方法,进行进一步的亲和力成熟。。该方法论的一个优选例子是PROfusion展示技术。

[0457] 在另一种途径中,也可以使用本领域已知的酵母展示方法产生抗体。在酵母展示方法中,使用遗传方法将抗体结构域束缚在酵母细胞壁上,并将其展示在酵母表面上。特别是,可以利用这样的酵母来展示从库或组合抗体文库(例如,人或鼠)表达的抗原结合结构域。可用于制备抗体的酵母展示方法的例子包括在通过引用并入本文的美国专利No.6,699,658(Witttrup等人)中。

[0458] d. 重组心肌钙蛋白I抗体的产生

[0459] 抗体可以通过本领域已知的许多技术中的任何一种来产生。例如,从宿主细胞表达,其中通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。各种形式的术语“转染”旨在包涵通常用于将外源性DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种多样的技术,例如电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。虽然可以在原核或真核宿主细胞中表达本公开的抗体,但在真核细胞中表达抗体是优选的,最优选在哺乳动物宿主细胞中,因为这样的真核细胞(特别是哺乳动物细胞)比原核细胞更有可能组装和分泌正确折叠且具有免疫活性的抗体。

[0460] 示例性的用于表达本公开的重组抗体的哺乳动物宿主细胞包括中华仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr-CHO细胞,在Urlaub和Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4216-

4220 (1980) 中描述), 与DHFR选择性标志物一起使用, 例如如Kaufman和Sharp, J.Mol.Biol., 159:601-621 (1982) 中所述; NS0骨髓瘤细胞; COS细胞; 和SP2细胞。当将编码抗体基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞时, 通过将宿主细胞培养足够的一段时间以允许在宿主细胞中表达所述抗体, 或更优选地, 将所述抗体分泌到生长宿主细胞的培养基中, 来产生所述抗体。可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。

[0461] 宿主细胞也可用于产生功能性抗体片段, 例如Fab片段或scFv分子。应理解, 可以进行上述程序的变体。例如, 可能希望用编码本公开抗体的轻链和/或重链的功能片段的DNA转染宿主细胞。重组DNA技术也可用于去除一些或全部对于结合目的抗原而言不必要的轻链或重链之一或二者的编码DNA。本公开的抗体也包涵从这样的截短DNA分子表达的分子。另外, 通过标准化学交联方法将本公开的抗体与第二种抗体交联, 可以产生双功能抗体, 其中一条重链和一条轻链是本公开的抗体 (即, 结合人肌钙蛋白I), 另一条重链和轻链对人心肌肌钙蛋白I以外的抗原是特异性的。

[0462] 在用于重组表达本公开的抗体或其抗原结合部分的优选系统中, 将编码抗体重链和抗体轻链二者的重组表达载体通过磷酸钙介导的转染引入dhfr-CHO细胞中。在所述重组表达载体内, 抗体重链和轻链基因各自与CMV增强子/AdMLP启动子调控元件操作性连接, 以驱动高水平的基因转录。所述重组表达载体还带有DHFR基因, 其允许利用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已被所述载体转染的CHO细胞。将选择的转化体宿主细胞进行培养, 以允许表达所述抗体重链和轻链, 并从培养基中回收完整的抗体。使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞、以及从培养基中回收抗体。更进一步而言, 本公开提供了合成重组抗体的方法, 所述方法通过在合适的培养基中培养本公开的宿主细胞直至合成本公开的重组抗体。所述方法还可以包括从培养基中分离所述重组抗体。

[0463] (1) 人源化抗体

[0464] 人源化抗体可以是与目的抗原免疫特异性结合并且包含基本上具有人类抗体的氨基酸序列的构架 (FR) 区和基本上具有非人类抗体的氨基酸序列的互补决定区 (CDR) 的抗体或其变体、衍生物、类似物或部分。人源化抗体可以是来自结合目标抗原的非人类物种抗体, 具有一个或多个来自非人类物种的互补决定区 (CDR) 和来自人免疫球蛋白分子的构架区。

[0465] 用于本文中时, 术语“基本上”在CDR的语境中是指CDR的氨基酸序列与人类抗体CDR的氨基酸序列具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的同一性。人源化抗体包含至少一个、通常是两个可变结构域 (Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv) 的基本上全部, 所述可变结构域中所有或基本上所有的CDR区都对应于非人免疫球蛋白 (即供体抗体) 的CDR区并且所有或基本上所有的构架区是人免疫球蛋白共有序列的构架区。根据一个方面, 人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区 (Fc)、通常是人免疫球蛋白恒定区的至少一部分。在一些实施方式中, 人源化抗体既含有轻链又含有重链的至少可变结构域。所述抗体也可以包含重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。在一些实施方式中, 人源化抗体仅含有人源化轻链。在一些实施方式中, 人源化抗体仅含有人源化重链。在具体实施方式中, 人源化抗体仅含有轻链和/或重链的人源化可变结构域。

[0466] 人源化抗体可选自任何类别的免疫球蛋白, 包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE, 以及任

何同种型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。人源化抗体可以包含来自多于一种类别或同种型的序列,并且可以使用本领域公知的技术选择特定的恒定结构域以优化期望的效应子功能。

[0467] 人源化抗体的构架区和CDR区不必与亲本序列精确对应,例如,供体抗体CDR或共有框架可以通过取代、插入和/或缺失至少一个氨基酸残基进行诱变,从而使该位点的CDR或构架残基与供体抗体或共有构架不对应。在一个实施方式中,这样的突变然而不会是广泛的。通常,至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的人源化抗体残基将对应于亲本FR和CDR序列的残基。用于本文中时,术语“共有构架”是指共有免疫球蛋白序列中的构架区。用于本文中时,术语“共有免疫球蛋白序列”是指由相关免疫球蛋白序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见,例如,Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, 德国1987))。在免疫球蛋白家族中,共有序列中的每个位置都被该家族中该位置最频繁出现的氨基酸占据。如果两个氨基酸出现的频率均等,则共有序列中可以包含二者之一。

[0468] 人源化抗体可以设计成使得对啮齿动物抗人抗体的不必要的免疫应答最小化,这样的免疫应答限制了这些部分在人类接受者中治疗应用的期限和有效性。人源化抗体可具有从非人类来源引入的一个或多个氨基酸残基。这些非人类残基经常被称为“输入(import)”残基,其通常取自可变结构域。人源化可以通过用高变区序列取代人类抗体的相应序列来进行。因此,这样的“人源化”抗体是嵌合抗体,其中明显少于完整人类可变结构域已被来自非人类物种的相应序列取代。例如,参见美国专利No. 4,816,567,其内容通过引用并入本文。人源化抗体可以是人类抗体,其中一些高变区残基、和可能一些FR残基被来自啮齿动物抗体中类似位点的残基取代。本公开的抗体的人源化或工程改造可以使用任何已知的方法来进行,所述方法例如但不限于下列文献中描述的方法:美国专利No. 5,723,323; 5,976,862; 5,824,514; 5,817,483; 5,814,476; 5,763,192; 5,723,323; 5,766,886; 5,714,352; 6,204,023; 6,180,370; 5,693,762; 5,530,101; 5,585,089; 5,225,539; 和4,816,567。

[0469] 人源化抗体可以保持对心肌钙蛋白I的高亲和力以及其他有利的生物性质。可以通过使用亲本和人源化序列的三维模型对亲本序列和各种概念性人源化产物进行分析的方法来制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型是普遍可用的。可以使用计算机程序来说明和展示所选的候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构。检查这些展示容许分析残基在候选免疫球蛋白序列的功能中的可能作用,即,分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。以这种方式,可以从接受者序列和输入序列中选择和组合FR残基,从而实现期望的抗体特性,例如增加对心肌钙蛋白I的亲和力。一般而言,高变区残基可能直接且最显著地参与影响抗原结合。

[0470] 作为人源化的替代方案,可以产生人类抗体(在本文中也称为“完全人类抗体”)。例如,可以通过PROfusion和/或酵母相关技术从文库中分离人类抗体。也可以产生在免疫后能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生完整人类抗体库的转基因动物(例如小鼠)。例如,嵌合和种系突变小鼠中抗体重链连接区(J_H)基因的纯合缺失导致完全抑制内源性抗体产生。在这样的种系突变小鼠中传递人种系免疫球蛋白基因阵列将导致在抗原攻击后产生人抗体。人源化或完全人抗体可以根据下列文献中描述的方法制备:美国专利No. 5,770,429; 5,833,985; 5,837,243; 5,922,845; 6,017,517; 6,096,311; 6,111,166; 6,270,

765;6,303,755;6,365,116;6,410,690;6,682,928;和6,984,720,其各自的内容通过引用并入本文。

[0471] e. 抗心肌钙蛋白I抗体

[0472] 抗心肌钙蛋白I抗体可以使用上述技术以及使用本领域已知的常规技术产生。在一些实施方式中,抗心肌钙蛋白I抗体可以是非缀合的心肌钙蛋白I抗体,例如可得自下列来源的心肌钙蛋白I抗体:Abcam(例如抗心肌钙蛋白I抗体(ab47003)),Thermofisher(例如心肌钙蛋白I单克隆抗体(12F10),心肌钙蛋白I多克隆抗体,心肌钙蛋白I抗体(1HCLC),ABFINITY™免寡克隆心肌钙蛋白I抗体(1H11L19),ABFINITY™免单克隆),Santa Cruz(例如心肌钙蛋白I抗体(C-4)(目录号sc-133117),心肌钙蛋白I抗体(4)(目录号sc-130351),心肌钙蛋白I抗体(12)(目录号sc-130350),心肌钙蛋白I抗体(H-170)(目录号sc-15368),心肌钙蛋白I抗体(C-19)(目录号sc-8118),心肌钙蛋白I-C抗体(G-11)(目录号sc-376662),心肌钙蛋白I-C抗体(M46)(目录号sc-52277),心肌钙蛋白I-C抗体(10B11)(目录号sc-52266),和hytest(单克隆小鼠抗心肌钙蛋白I(目录号4T21))。

[0473] 13. 方法的变体

[0474] 确定样品中存在的目的分析物(例如,cTnI)的存在或量的公开方法可以如本文所述。所述方法也可借鉴用于分析物分析的其他方法进行调整。公知的变体的例子包括但不限于:免疫测定,例如夹心免疫测定(例如,单克隆-单克隆夹心免疫测定,单克隆-多克隆夹心免疫测定,包括酶检测(酶免疫测定(EIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA)),竞争抑制免疫测定(例如正向和反向),酶倍增免疫测定技术(EMIT),竞争性结合测定,生物发光共振能量转移(BRET),一步法抗体检测测定,均相测定,多相测定,即时捕获测定(capture on the fly assay),等等。

[0475] a. 免疫测定

[0476] 目的分析物,和/或其片段的肽(例如cTnI和/或其肽或片段,即cTnI片段),可以使用cTnI抗体在免疫测定中分析。分析物(例如cTnI)的存在或量可以使用抗体并检测与分析物(例如cTnI)的特异性结合来确定。例如,抗体或其抗体片段可以与分析物(例如cTnI)特异性结合。如果需要,可以将一种或多种所述抗体与一种或多种可商购的单克隆/多克隆抗体组合使用。这样的抗体可得自例如以下公司:R&D Systems,Inc.(Minneapolis,MN)和Enzo Life Sciences International,Inc.(Plymouth Meeting,PA)。

[0477] 使用免疫测定例如夹心免疫测定(例如单克隆-单克隆夹心免疫测定,单克隆-多克隆夹心免疫测定,包括放射性同位素检测(放射免疫测定(RIA))和酶检测(酶免疫测定(EIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA))(例如,Quantikine ELISA测定,R&D Systems,Minneapolis,MN))可以轻松确定存在于身体样品中的分析物(例如cTnI)的存在或量。可以使用的床旁装置的例子是*i-STAT®*(Abbott,Laboratories,Abbott Park,IL)。可以使用的其他方法包括化学发光微粒免疫测定,特别是采用*ARCHITECT®*自动分析仪(Abbott Laboratories,Abbott Park,IL)的这种免疫测定。其他方法包括,例如,质谱,和使用抗分析物(例如,抗cTnI)抗体(单克隆、多克隆、嵌合、人源化、人类抗体等)或其抗分析物(例如,cTnI)的抗体片段的免疫组织化学(例如,用来自组织活检的切片)。其他检测方法包括在例如下列文献中描述的方法:美国专利No.6,143,576;6,113,855;6,019,944;5,985,579;5,

947,124;5,939,272;5,922,615;5,885,527;5,851,776;5,824,799;5,679,526;5,525,524;和5,480,792,其各自通过引用整体在此并入。抗体与分析物(例如,cTnI)中的特异性免疫结合可以通过与抗体连接的直接标记物例如荧光或发光标签、金属和抗体放射性核素或通过间接标记物例如碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶来检测。

[0478] 免疫测定中可以纳入固定化的抗体或其抗体片段的使用。抗体可以固定在各种支持物例如磁性或色谱的基质粒子、测定板(例如微量滴定孔)的表面、固体基体材料件等上。可以通过将抗体或多个抗体以阵列涂覆在固体支持物上来制备测定条。然后将这种条浸入测试样品中并通过洗涤和检测步骤快速处理以生成可测量的信号,例如色斑。

[0479] 可以使用均相形式。例如,在从受试者获得测试样品之后,制备混合物。所述混合物含有待评定分析物(例如cTnI)的测试样品和特异性结合伴侣。添加测试样品和特异性结合伴侣以形成混合物的顺序并不重要。测试样品即刻与特异性结合伴侣接触。在一些实施方式中,特异性结合伴侣和测试样品中含有的任何cTnI可以形成特异性结合伴侣-分析物(例如cTnI)-抗原复合物。特异性结合伴侣可以是抗分析物抗体(例如,抗cTnI抗体,其与具有包含SEQ ID NO:1的至少三个(3)连续氨基酸的氨基酸序列的表位结合)。此外,特异性结合伴侣可以用如上所述的可检测标记物标记或含有所述可检测标记物。

[0480] 可以使用多相形式。例如,在从受试者获得测试样品之后,制备第一混合物。所述混合物包含待评定分析物(例如cTnI)的测试样品和第一特异性结合伴侣,其中第一特异性结合伴侣和测试样品中含有的任何cTnI形成第一特异性结合伴侣-分析物(例如cTnI)-抗原复合物。第一特异性结合伴侣可以是抗分析物抗体(例如,抗cTnI抗体,其与具有包含SEQ ID NO:1的至少三个(3)连续氨基酸的氨基酸序列的表位结合)。添加测试样品和第一特异性结合伴侣以形成混合物的顺序并不关键。

[0481] 第一特异性结合伴侣可以固定在固相上。免疫测定中使用的固相(用于特异性结合伴侣的)可以是本领域已知的任何固相,例如但不限于磁性粒子、珠子、试管、微量滴定板、比色皿、膜、支架分子、薄膜、滤纸、圆盘和芯片。在固相是珠子的那些实施方式中,珠子可以是磁性珠或磁性粒子。磁性珠/粒子可以是铁磁的、亚铁磁的、顺磁的、超顺磁的、或磁流体的。典型的铁磁材料包括Fe、Co、Ni、Gd、Dy、CrO₂、MnAs、MnBi、EuO、和NiO/Fe。铁磁材料的例子包括NiFe₂O₄、CoFe₂O₄、Fe₃O₄(或FeO·Fe₂O₃)。珠子可以具有固体芯部分,其是磁性的并被一个或多个非磁性层包围。或者,磁性部分可以是围绕非磁性芯的层。固定有第一特异性结合成员的固体支持物可以以干燥形式或以液体储存。磁性珠可以在样品与固定有第一特异性结合成员的磁性珠接触之前或之后经受磁场。

[0482] 在含有第一特异性结合伴侣-分析物(例如,cTnI)抗原复合物的混合物形成之后,使用本领域已知的任何技术从所述复合物中除去任何未结合的分析物(例如,cTnI)。例如,可以通过洗涤去除未结合的分析物(例如cTnI)。然而,理想的是,存在的第一特异性结合伴侣超过测试样品中存在的任何分析物(例如cTnI),致使测试样品中存在的所有分析物(例如cTnI)都被第一特异性结合伴侣结合。

[0483] 除去任何未结合的分析物(例如cTnI)后,将第二特异性结合伴侣添加到混合物中,以形成第一特异性结合伴侣-目的分析物(例如cTnI)-第二特异性结合伴侣复合物。第二特异性结合伴侣可以是抗分析物抗体(例如,抗cTnI抗体,其与具有包含SEQ ID NO:1的至少三个(3)连续氨基酸的氨基酸序列的表位结合)。此外,第二特异性结合伴侣可以用如

上所述的可检测标记物标记或含有所述可检测标记物。

[0484] 免疫测定中可以纳入固定化的抗体或其抗体片段的使用。抗体可以固定在各种支持物上,所述支持物例如磁性或色谱的基质粒子(例如磁性珠)、胶乳粒子或表面改性的胶乳粒子、聚合物或聚合物膜、塑料或塑料膜、平面基体、测定板(例如微量滴定孔)的表面、固体基体材料件等。可以通过将抗体或多个抗体以阵列涂覆在固体支持物上来制备测定条。然后将这种条浸入测试样品中并通过洗涤和检测步骤快速处理以生成可测量的信号,例如色斑。

[0485] (1) 夹心免疫测定

[0486] 夹心免疫测定测量在抗体(即,至少一种捕获抗体)和检测抗体(即,至少一种检测抗体)两层之间的抗原的量。捕获抗体和检测抗体与抗原、例如目的分析物(例如cTnI)上的不同表位结合。理想地,捕获抗体与表位的结合不干扰检测抗体与表位的结合。单克隆抗体或是多克隆抗体可以用作夹心免疫测定中的捕获和检测抗体。

[0487] 通常,采用至少两种抗体来分离和定量测试样品中的分析物(例如cTnI)。更具体地,所述至少两种抗体结合分析物(例如,cTnI)的某些表位,形成被称为“夹心三明治(sandwich)”的免疫复合物。一种或多种抗体可用于捕获测试样品中的分析物(例如,cTnI)(这些抗体经常被称为“捕获”抗体),并且一种或多种抗体用于结合夹心三明治上的可检测(即可量化)标记物(这些抗体常被称为“检测”抗体)。在夹心测定中,希望抗体与其表位的结合不会因测定中的任何其他抗体与其各自表位的结合而被削弱。选择抗体,使得与怀疑含有分析物(例如cTnI)的测试样品接触的所述一种或多种第一抗体不会结合由第二或后续抗体识别的全部或部分表位,从而干扰所述一种或多种第二检测抗体与分析物(例如cTnI)结合的能力。

[0488] 所述抗体可以在所述免疫测定中用作第一抗体。所述抗体免疫特异性结合分析物(例如,cTnI)上的表位。除了本公开的抗体之外,所述免疫测定法还可包含第二抗体,其免疫特异性地结合不被第一抗体识别或结合的表位。

[0489] 可将怀疑含有分析物(例如cTnI)的测试样品与至少一种第一捕获抗体和至少一种第二检测抗体同时或依次接触。在夹心测定形式中,首先将怀疑含有分析物(例如cTnI)的测试样品与所述至少一种与特定表位特异性结合的第一捕获抗体在允许形成第一抗体-分析物(例如,cTnI)抗原复合物的条件下接触。如果使用多于一种捕获抗体,则形成第一多个捕获抗体-cTnI抗原复合物。在夹心测定中,抗体,优选所述至少一种捕获抗体,以测试样品中预计的分析物(例如cTnI)最大量的摩尔过量使用。例如,每毫升微粒包被缓冲液可使用约5 μ g/mL至约1mg/mL的抗体。

[0490] i. 抗cTnI捕获抗体

[0491] 任选地,在使测试样品与所述至少一种第一捕获抗体接触之前,可以将所述至少一种第一捕获抗体与固体支持物结合,这便于从测试样品中分离第一抗体-分析物(例如,cTnI)复合物。可以使用本领域已知的任何固体支持物,包括但不限于由聚合材料制成的以孔、试管或珠子(例如微粒)形式的固体支持物。所述抗体可以通过吸附、通过使用化学偶联剂进行共价键合或通过本领域已知的其他手段与固体支持物结合,条件是这样的结合不会干扰抗体结合分析物(例如,cTnI)的能力。此外,如有必要,可以将固体支持物衍生化,以允许与抗体上的各种官能团反应。这样的衍生化需要使用某些偶联剂,例如但不限于马来酸

酞、N-羧基琥珀酰亚胺和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺。

[0492] 将怀疑含有分析物(例如cTnI)的测试样品温育后,以允许形成第一捕获抗体(或多个抗体)-分析物(例如cTnI)复合物。温育可以在约4.5至约10.0的pH、约2°C至约45°C的温度下进行,并持续至少约一(1)分钟至约十八(18)小时、约2-6分钟、约7-12分钟、约5-15分钟或约3-4分钟。

[0493] ii. 检测抗体

[0494] 在形成第一/多个捕获抗体-分析物(例如cTnI)复合物后,然后将所述复合物与至少一种第二检测抗体接触(在允许形成第一/多个抗体-分析物(例如cTnI)抗原-第二抗体复合物的条件下)。在一些实施方式中,测试样品与捕获抗体同时与检测抗体接触。如果第一抗体-分析物(例如cTnI)复合物与多于一种检测抗体接触,则形成第一/多个捕获抗体-分析物(例如cTnI)-多个检测抗体复合物。与第一抗体一样,当所述至少第二(和后续)抗体与第一抗体-分析物(例如cTnI)复合物接触时,需要在类似于上述条件下温育一段时间以形成第一/多个抗体-分析物(例如cTnI)-第二/多个抗体复合物。优选地,至少一种第二抗体含有可检测标记物。所述可检测标记物可以在形成第一/多个抗体-分析物(例如cTnI)-第二/多个抗体复合物之前、同时或之后与所述至少一种第二抗体结合。本领域已知的任何可检测标记物都可以使用。

[0495] 化学发光测定可以按照Adamczyk等人., *Anal. Chim. Acta* 579(1):61-67(2006)中描述的方法进行。尽管可以使用任何合适的测定形式,但微孔板化学光度计(Mithras LB-940, Berthold Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN)能够快速测定多个小体积样品。所述化学光度计可以使用96孔黑色聚苯乙烯微型板(Costar#3792)配备多个试剂注射器。可以将每个样品添加到单独的孔中,然后根据所采用的测定类型确定同时/依次添加其他试剂。希望避免使用吖啶鎓芳基酯在中性或碱性溶液中形成假碱,例如通过酸化。然后逐孔记录化学发光响应。在这方面,记录化学发光响应的时间将部分取决于添加所用的试剂和特定吖啶鎓之间的延迟。

[0496] 添加测试样品和第一特异性结合伴侣以形成用于化学发光测定的混合物的顺序并不关键。如果第一特异性结合伴侣被吖啶鎓化合物可检测地标记,则形成可检测地标记的第一特异性结合伴侣-抗原(例如cTnI)复合物。或者,如果使用第二特异性结合伴侣,并且用吖啶鎓化合物可检测地标记第二特异性结合伴侣,则形成可检测地标记的第一特异性结合伴侣-分析物(例如cTnI)-第二特异性结合伴侣复合物。可以使用本领域已知的任何技术,例如洗涤,从混合物中除去任何未结合的特异性结合伴侣,无论是标记的还是未标记的。

[0497] 过氧化氢可以在所述混合物中原位产生,或者在添加上述吖啶鎓化合物之前、同时或之后提供给或供应给所述混合物。可以用许多方式原位产生过氧化氢,这对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0498] 或者,可以向所述混合物单纯添加过氧化氢源。例如,过氧化氢源可以是一种或多种已知含有过氧化氢的缓冲液或其他溶液。在这方面,可以单纯添加过氧化氢溶液。

[0499] 在向样品同时或随后添加至少一种碱性溶液时,产生可检测信号,即化学发光信号,指示分析物(例如cTnI)的存在。所述碱性溶液包含至少一种碱,并且pH大于或等于10,优选大于或等于12。碱性溶液的例子包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化

铵、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钙、碳酸钙和碳酸氢钙。添加到样品中的碱性溶液的量取决于碱性溶液的浓度。基于所用的碱性溶液的浓度,本领域技术人员可以容易地确定要添加到样品中的碱性溶液的量。可以采用化学发光标记物以外的其他标记物。例如,可以使用酶标记物(包括但不限于碱性磷酸酶)。

[0500] 可以使用本领域技术人员已知的常规技术来检测所生成的化学发光信号或其他信号。基于所生成的信号的强度,可以定量样品中目的分析物(例如cTnI)的量。具体而言,样品中分析物(例如cTnI)的量与所生成的信号的强度成正比。通过将生成的光量与分析物(例如cTnI)的标准曲线进行比较或与参照标准进行比较,可以定量分析物(例如cTnI)的量。标准曲线可以使用分析物(例如cTnI)浓度已知的系列稀释液或溶液通过质谱、重量分析法、和本领域已知的其他技术来生成。

[0501] (2) 正向竞争抑制测定

[0502] 在正向竞争形式中,使用等份的已知浓度的具有荧光标记物、带有可裂解接头的标签等的标记目的分析物(例如cTnI)与测试样品中的目的分析物(例如cTnI)竞争与目的分析物抗体(例如cTnI抗体)的结合。

[0503] 在正向竞争测定中,固定的特异性结合伴侣(例如抗体)可以依次或同时与测试样品和标记的目的分析物、目的分析物片段或目的分析物变体接触。目的分析物肽、目的分析物片段或目的分析物变体可以用任何可检测的标记物标记,包括由带有可裂解接头的标签构成的可检测标记物。在该测定中,抗体可以固定在固体支持物上。或者,抗体可以与已固定在固体支持物、例如微粒或平面基体上的抗体、例如抗种(antispecies)抗体偶联。

[0504] 将标记的目的分析物、测试样品和抗体在类似于上文关于夹心测定形式所述的条件下温育。然后可以生成两个不同种类的抗体-目的分析物复合物。具体而言,所生成的抗体-目的分析物复合物中的一种含有可检测标记物(例如,荧光标记物等),而另一种抗体-目的分析物复合物不含可检测标记物。在对可检测标记物进行定量之前,抗体-目的分析物复合物可以,但不必,与测试样品的其余部分分离。不管抗体-目的分析物复合物是否与测试样品的其余部分分离,然后对抗体-目的分析物复合物中的可检测标记物的量进行定量。然后如上所述测定测试样品中目的分析物(例如膜结合目的分析物、可溶性目的分析物、可溶性目的分析物的片段、目的分析物(膜结合或可溶性目的分析物)的变体或其任意组合)的浓度。

[0505] (3) 反向竞争抑制测定

[0506] 在反向竞争测定中,固定的目的分析物(例如cTnI)可以依次或同时与测试样品和至少一种标记抗体接触。

[0507] 目的分析物可以结合到固体支持物上,例如上文关于夹心测定形式讨论的固体支持物。

[0508] 固定的目的分析物、测试样品和至少一种标记抗体在类似于上文关于夹心测定形式所述的条件下温育。然后生成两个不同种类的目的分析物-抗体复合物。具体而言,所生成的目的分析物-抗体复合物中的一种被固定并含有可检测标记物(例如,荧光标记物等),而另一种目的分析物-抗体复合物不被固定并含有可检测标记物。通过本领域已知的技术,例如洗涤,从存在的固定的目的分析物-抗体复合物中除去未固定的目的分析物-抗体复合物和测试样品的剩余部分。一旦除去了未固定的目的分析物抗体复合物,然后在切割掉标

签后定量固定的目的分析物-抗体复合物中可检测标记物的量。然后可以如上所述通过比较可检测标记物的量来确定测试样品中目的分析物的浓度。

[0509] (4) 一步式免疫测定或“即时捕获”测定

[0510] 在即时捕获免疫测定中,固体基体预先涂有固定剂。将捕获剂、分析物(例如cTnI)和检测剂一起添加到固体基体,然后在检测之前进行洗涤步骤。捕获剂可以结合分析物(例如,cTnI),并包含固定剂的配体。捕获剂和检测剂可以是抗体或者如本文所述或本领域已知的能够捕获或检测的任何其他部分。配体可以包含肽标签并且固定剂可以包含抗肽标签抗体。或者,配体和固定剂可以是能够结合在一起以便用于即时捕获测定的任何一对试剂(例如,特异性结合对,以及例如本领域已知的其他)。可以测量多于一种分析物。在一些实施方式中,固体基体可以涂有抗原并且待分析的分析物是抗体。

[0511] 在某些其他实施方案中,在一步式免疫测定或“即时捕获”中,使用预先涂有固定剂(例如生物素、链霉亲和素等)以及至少特异性结合成员和第二特异性结合成员(分别起捕获和检测试剂的作用)的固体支持物(例如微粒)。第一特异性结合成员包含固定剂的配体(例如,如果固相支持物上的固定剂是链霉亲和素,则第一特异性结合成员上的配体可以是生物素),并且还和目的分析物(例如,cTnI)结合。第二特异性结合成员包含可检测标记物并与目的分析物(例如,cTnI)结合。固体支持物以及第一和第二特异性结合成员可以(依次或同时)添加到测试样品中。第一特异性结合成员上的配体与固体支持物上的固定剂结合以形成固体支持物/第一特异性结合成员复合物。样品中存在的任何目的分析物都与固体支持物/第一特异性结合成员复合物结合,以形成固体支持物/第一特异性结合成员/分析物复合体。第二特异性结合成员与固体支持物/第一特异性结合成员/分析物复合物结合,并检测可检测标记物。在检测之前可以采用任选的洗涤步骤。在某些实施方式中,在一步式分析中,可以测量多于一种分析物。在某些其他实施方式中,可以采用多于两个特异性结合成员。在某些其他实施方式中,可以添加多个可检测标记物。在某些其他实施方式中,可以检测多个目的分析物,或者测量、确定或评定它们的量、水平或浓度。

[0512] 使用即时捕获测定可以按如本文所述和本领域已知的多种形式进行。例如,所述形式可以是如上所述的夹心测定,但是也可以是竞争测定,可以采用单个特异性结合成员,或使用其他变体,例如已知的变体。

[0513] 14. 其他因素

[0514] 如上所述诊断、预后和/或评定的方法还可以包括使用其他因素进行诊断、预后和评定。在一些实施方式中,创伤性脑损伤可以使用格拉斯哥昏迷量表或扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)诊断。其他检验、量表或指标也可以单独使用或与格拉斯哥昏迷量表结合使用。一个例子是Rancho Los Amigos量表。Rancho Los Amigos量表测量意识、认知、行为以及与环境相互作用的水平。Rancho Los Amigos量表包括:I级:无反应;II级:一般化反应(Generalized Response);III级:局部反应(Localized Response);IV级:困惑-焦躁反应(Confused-agitated);V级:困惑-不适当反应(Confused-inappropriate);VI级:困惑-适当反应(Confused-appropriate);VII级:自动-适当反应(Automatic-appropriate);以及VIII:有目的--适当反应(Purposeful-appropriate)。

[0515] 15. 样品

[0516] 在一些实施方式中,样品是在人类受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头

部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤而造成头部损伤后获得的。在一些实施方式中,样品是在人类受试者摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学和毒素的组合后获得的。这样的化学物质或毒素的例子是火、霉菌、石棉、农药、杀虫剂和杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体(例如一氧化碳、硫化氢和氰化物)、有机金属(如甲基汞、四乙基铅和有机锡)和/或一种或多种滥用药物。在一些实施方式中,样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、一种或多种病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[0517] 在又一个实施方式中,本文所述的方法使用的样品也可通过如下所述使用抗cTnI抗体或其抗体片段来确定受试者的cTnI水平,用于确定受试者者是否有轻度创伤性脑损伤或有发生轻度创伤性脑损伤的风险。因此,在特定实施方式中,本公开还提供了一种用于确定患有本文所讨论的并且本领域中已知的创伤性脑损伤或有创伤性脑损伤风险的受试者是否是疗法或治疗的候选者的方法。一般而言,如本文所述,所述受试者是下列受试者中的至少之一:(i) 经历头部损伤;(ii) 摄入和/或暴露于一种或多种化学物质和/或毒素;(iii) 患自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、一种或多种病毒、脑膜炎、脑积水或患有上述疾病的任何组合;或(iv) (i) - (iii) 的任何组合;或者,实际上已被诊断为患有TBI或有TBI风险(例如,患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、一种或多种病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者),和/或表现出cTnI或cTnI片段的不利(即,临床上不理想)的浓度或量。

[0518] a. 测试或生物样品

[0519] 用于本文中时,“样品”、“测试样品”、“生物样品”是指含有或怀疑含有cTnI的流体样品。样品可以由任何合适的来源获得。在一些情况下,样品可包含液体、流态颗粒状固体或固体粒子的流体悬液。在某些情况下,样品可以在本文所述的分析之前进行处理。例如,样品可以在分析之前从其来源中分离或纯化;但是,在某些实施方式中,可以直接测定未经处理的含cTnI样品。在一个特定的例子中,含有cTnI的来源是人体物质(例如体液、血液例如全血、血清、血浆、尿液、唾液、汗液、痰液、精液、粘液、泪液、淋巴液、羊水、间质液、肺灌洗液、脑脊液、粪便、组织、器官等)。组织可以包括但不限于骨骼肌组织、肝组织、肺组织、肾组织、心肌组织、脑组织、骨髓、宫颈组织、皮肤等。样品可以是液体样品或固体样品的液体提取物。在某些情况下,样品的来源可以是可以通过组织崩解/细胞裂解而溶解的器官或组织,例如活检样品。

[0520] 可以分析各种各样体积的流体样品。在一些示例性实施方式中,样品体积可以为约0.5nL、约1nL、约3nL、约0.01 μ L、约0.1 μ L、约1 μ L、约5 μ L、约10 μ L、约100 μ L、约1mL、约5mL、约10mL等。在一些情况下,流体样品的体积为约0.01 μ L和约10mL之间、约0.01 μ L和约1mL之间、约0.01 μ L和约100 μ L之间、或约0.1 μ L和约10 μ L之间。

[0521] 在一些情况下,流体样品在用于测定之前可以稀释。例如,在含有cTnI的来源是人类体液(例如血液、血清)的实施方式中,所述流体可以用适当的溶剂(例如缓冲液,如PBS缓冲液)稀释。在使用之前,可以将流体样品稀释约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约10倍、约100倍或更高。在其他情况下,流体样品在用于测定之前不进行稀释。

[0522] 在一些情况下,样品可以经历分析前处理。分析前处理可以提供附加的功能,例如去除非特异性蛋白质和/或有效而便宜地实现混合功能。分析前处理的一般方法可以包括

使用电动俘获、交流电动力学、表面声波、等速电泳、介电泳、电泳或本领域已知的其他预浓缩技术。在一些情况下,流体样品在用于测定之前可以浓缩。例如,在含有cTnI的来源是人类体液(例如血液、血清)的实施方式中,所述可以通过沉淀、蒸发、过滤、离心或其组合来浓缩。在使用之前,可以将流体样品浓缩约1倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约10倍、约100倍或更高。

[0523] b. 对照

[0524] 包含对照样品可能是合乎需要的。对照样品可以与如上所述来自受试者的样品同时分析。从受试者样品获得的结果可以与从对照样品获得的结果进行比较。可以提供标准曲线,以此可以比较样品的测定结果。如果使用荧光标记物,则这样的标准曲线提供的标志物水平随测定单位、即荧光信号强度而变。使用从多个供体获取的样品,可以为正常健康组织中cTnI参考水平以及从可能具有一个或多个上述特征的供体获取的组织中cTnI的“风险”水平提供标准曲线。

[0525] 因此,鉴于上述,提供了一种确定测试样品中cTnI的存在、量或浓度的方法。所述方法包括通过免疫测定来测定测试样品中的cTnI,例如,采用至少一种与cTnI上的表位结合的捕获抗体和至少一种与cTnI上不同于捕获抗体的表位的表位结合并任选包括可检测标记物的检测抗体,并包括将由可检测标记物生成的信号作为测试样品中cTnI的存在、量或浓度的直接或间接指标与作为校准品中cTnI的存在、量或浓度的直接或间接指标生成的信号进行比较。校准品是任选的,并且优选是一系列校准品的一部分,其中每个校准品在cTnI的浓度上不同于系列中的其他校准品。

[0526] 16. 试剂盒

[0527] 本文提供了试剂盒,其可用于测定或评定测试样品的cTnI和/或cTnI片段。试剂盒包含至少一种用于测定测试样品中的cTnI的组分和用于测定测试样品中的cTnI的说明书。例如,试剂盒可包含用于通过免疫测定、例如化学发光微粒免疫测定来测定测试样品中cTnI的说明书。试剂盒中包含的说明书可以贴在包装材料上或者可以作为包装说明书包括在内。虽然说明书通常是书面或印刷材料,但它们不限于此。能够储存这样的说明书并将其传达给最终用户的任何介质都被本公开考虑在内。这样的介质包括但不限于电子存储介质(例如磁盘,磁带,盒式磁带,芯片)、光学介质(例如CD ROM)等。用于本文中时,术语“说明书”可以包括提供该说明书的互联网站点的地址。

[0528] 所述至少一种组分可以包括至少一种组合物,所述组合物包含一种或多种与cTnI特异性结合的分离抗体或其抗体片段。所述抗体可以是cTnI检测抗体和/或捕获抗体。

[0529] 或者,或附加地,试剂盒可以包含校准品或对照,例如纯化的并任选冻干的cTnI,和/或至少一个用于进行测定的容器(例如试管、微量滴定板或试条,其可以已经被抗cTnI抗体包被),和/或缓冲液,例如测定缓冲液或洗涤缓冲液,可以将其中任何一种作为浓缩溶液、可检测标记物(例如酶标记物)的底物溶液、或终止溶液提供。优选地,试剂盒包含进行测定所必需的所有组分,即试剂、标准品、缓冲液、稀释剂等。说明书也可以包括生成标准曲线的说明书。

[0530] 试剂盒还可包含用于定量cTnI的参考标准品。可以使用参考标准品来建立用于内插和/或外推cTnI浓度的标准曲线。在一些实施方式中,cTnI的参考标准品可以对应于从健康参考人群得出的99百分位。这样的参考标准品可以使用本领域已知的常规技术来确定。

[0531] 试剂盒中提供的任何抗体,例如对cTnI特异性的重组抗体,可以纳入可检测标记物,例如荧光团、放射性部分、酶、生物素/亲和素标记物、发色团、化学发光标记物等,或者试剂盒可以包括用于标记抗体的试剂或用于抗体检测的试剂(例如,检测抗体)和/或用于标记分析物(例如,cTnI)的试剂或用于检测分析物(例如,cTnI)的试剂。抗体、校准品和/或对照可以在分开的容器中提供,或预先分配到适当的测定形式、例如微量滴定板中。

[0532] 任选地,试剂盒包括质量控制组分(例如,灵敏度组(sensitivity panels)、校准品和阳性对照)。质量控制试剂的制备是本领域中公知的,并且在各种免疫诊断产品的插页上进行了描述。灵敏度组的成员任选用于建立测定性能特征,并且还任选是免疫测定试剂盒试剂的完整性以及测定标准化的有用指标。

[0533] 试剂盒也可以任选包括进行诊断测定或便于质量控制评估所需的其他试剂,例如缓冲液、盐、酶、酶辅因子、底物、检测试剂等。其他组分,例如用于分离和/或处理测试样品的缓冲液和溶液(例如,预处理试剂),也可包括在试剂盒中。试剂盒还可以包括一种或多种其他对照。试剂盒的一种或多种组分可以被冻干,在这种情况下,试剂盒还可以包含适合于冻干组分的重构的试剂。

[0534] 根据需要,任选将试剂盒的各种组分提供在合适的容器中,例如微量滴定板中。试剂盒还可以包括用于容纳或储存样品的容器(例如,用于尿液、全血、血浆或血清样品的容器或盒)。在适当的情况下,试剂盒任选也可以含有反应容器、混合容器、和其他便于制备试剂或测试样品的组分。试剂盒也可以包括一个或多个用于协助获得测试样品的仪器,例如注射器、移液器、镊子、量匙等。

[0535] 如果可检测标记物是至少一种吡啶鎓化合物,则试剂盒可以包含至少一吡啶鎓-9-甲酰胺、至少一种吡啶鎓9-羧酸芳基酯、或其任意组合。如果可检测标记物是至少一种吡啶鎓化合物,则试剂盒可以包含过氧化氢源,例如缓冲液、溶液和/或至少一种碱性溶液。如果需要,试剂盒可以含有固相,例如磁性粒子、珠子、试管、微量滴定板、比色皿、膜、支架分子、薄膜、滤纸、圆盘或芯片。

[0536] 如果需要,试剂盒还可以包含一个或多个单独或与说明书组合的组分,用于测定测试样品中的其他分析物,所述其他分析物可以是生物标志物,例如创伤性脑损伤或障碍的生物标志物。

[0537] a. 试剂盒和方法的改造

[0538] 所述试剂盒(或其组分)、以及如本文所述的通过免疫测定来评定或确定测试样品中cTnI浓度的方法,可以进行改造以用于各种自动化和半自动化系统(包括其中固相包含微粒的系统),所述系统如例如美国专利No.5,063,081、美国专利申请公布No.2003/0170881、2004/0018577、2005/0054078和2006/0160164所述并且例如由Abbott Laboratories(Abbott Park,IL)作为Abbott Point of Care(i-STAT® or i-STAT Alinity,Abbott Laboratories)进行商业销售的那些、以及在美国专利No.5,089,424和5,006,309中描述并且由例如Abbott Laboratories(Abbott Park,IL)作为ARCHITECT®或Abbott Alinity装置系列进行商业销售的那些。

[0539] 自动化或半自动化系统与非自动化系统(例如ELISA)相比之间的一些差异包括第一个特异性结合伴侣(例如,分析物抗体或捕获抗体)所附着的底物(这可能会影响夹心形

成和分析物反应性),以及捕获、检测和/或任何任选的的洗涤步骤的长度和时机。非自动化形式例如ELISA可能需要样品和捕获试剂的温育时间相对较长(例如,约2小时),而自动化或半自动化形式(例如,**ARCHITECT®**和任何后继平台,Abbott Laboratories)的温育时间可能相对较短(例如,**ARCHITECT®**大约18分钟)。类似地,非自动化形式例如ELISA可能温育检测抗体例如缀合试剂的温育时间相对较长(例如,约2小时),而自动化或半自动化形式(例如,**ARCHITECT®**和任何后继平台,Abbott Laboratories)的温育时间可能相对较短(例如,**ARCHITECT®**和任何后继平台大约4分钟)。

[0540] 可得自Abbott Laboratories的其他平台包含但不限于**AxSYM®**、**Mx®**(参见,例如,美国专利No.5,294,404,其通过引用整体并入本文)、**PRISM®**、EIA(珠子)和Quantum™II,以及其他平台。另外,所述测定、试剂盒和试剂盒组分可以以其他形式使用,例如,在电化学测定系统或者其他手持式或床旁测定系统上。如前所述,本公开,例如,可应用于进行夹心免疫测定的商业Abbott Point of Care(**i-STAT®**,Abbott Laboratories)电化学免疫测定系统。免疫传感器及其制造方法和在一次性测试装置中的操作方法,在例如美国专利No.5,063,081、美国专利申请公布No.2003/0170881、2004/0018577、2005/0054078和2006/0160164中描述,所述文献关于它们对此的示教通过引用整体并入本文。

[0541] 特别地,关于将测定针对**i-STAT®**系统进行改造,优选以下构造。用一对金安培工作电极和银-氯化银-银参比电极制造微加工的硅芯片。在一个工作电极上,将有固定捕获抗体的聚苯乙烯珠子(直径0.2mm)粘附到所述电极上图案化聚乙烯醇的聚合物涂层上。将该芯片组装到具有适合于免疫测定的流体形式的**i-STAT®**筒芯中。在所述硅芯片的一部分上,存在cTnI的特异性结合伴侣,例如一种或多种cTnI抗体、一种或多种单克隆/多克隆抗体或其片段、其变体、或其可以结合cTnI的变体片段)或一种或多种抗cTnI DVD-Ig(或其片段、其变体、或其可结合cTnI的变体片段),其中任何一个都可以被可检测地标记。在所述筒芯的流体袋中是包含对氨基苯酚磷酸酯的水性试剂。

[0542] 在操作中,将来自怀疑患有TBI的受试者的样品添加到测试筒芯的存放腔中,并将该筒芯插入**i-STAT®**读取器中。筒芯内的泵元件推动样品进行含有芯片的导管中。使样品与传感器接触,以使酶缀合物溶解到样品中。样品越过传感器振荡,以促进大约2-12分钟形成夹心。在测定的倒数第二个步骤中,推动样品进入废物舱中,并用含有碱性磷酸酶底物的洗涤液从传感器芯片上洗去多余的酶缀合物和样品。在测定的最后一个步骤中,碱性磷酸酶标记物与对氨基苯酚磷酸酯反应切割磷酸基团,并使释放的对氨基苯酚在工作电极处被电化学氧化。基于测得的电流,读取器能够通过内置的算法和工厂确定的校准曲线来计算样品中cTnI的量。

[0543] 本文所述的方法和试剂盒必须包涵用于进行免疫测定的其他试剂和方法。例如,包涵了各种缓冲液,例如本领域已知的和/或可以轻松制备或优化以被使用、例如用于洗涤、作为缀合物稀释剂和/或作为校准品稀释剂的缓冲液。示例性的缀合物稀释剂是某些试剂盒(Abbott Laboratories,Abbott Park,IL)中使用的**ARCHITECT®**缀合物稀释剂,它含有2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、盐、蛋白阻断剂、抗微生物剂和洗涤剂。示例性的校准品稀释剂是在某些试剂盒(Abbott Laboratories,Abbott Park,IL)中使用的

ARCHITECT®人校准品稀释剂,其包含含有MES的缓冲液、其他盐、蛋白阻断剂和抗菌剂。另外,如2008年12月31日提交的美国专利申请No.61/142,048中所述,可以使用与信号抗体连接的核酸序列作为信号放大器,在例如i-STAT®简芯形式中获得改进的信号生成。

[0544] 虽然本文的某些实施方式在用于评估疾病、例如创伤性脑损伤时是有利的,但是所述测定和试剂盒也可任选酌情用于评估其他疾病、障碍和病情中的cTnI。

[0545] 所述测定方法也可用于鉴定改善疾病、例如创伤性脑损伤的化合物。例如,可以将表达cTnI的细胞与候选化合物接触。使用本文所述的测定方法,可以将与化合物接触的细胞中的cTnI表达水平与对照细胞中进行比较。

[0546] 本公开具有多个方面,由以下非限制性实施例说明。

[0547] 17. 实施例

[0548] 本领域技术人员将会显而易见的是,本文描述的本公开方法的其他合适的修改和改造是容易应用和领会的,并且可以在不脱离本公开的范围或本文公开的方面和实施方式下使用合适的等同物来做出。现在已经详细描述了本公开,通过参考以下实施例将更清楚地理解本公开,这些实施例仅旨在说明本公开的一些方面和实施方式,并且不应视为对本公开的范围的限制。所有本文所提到的期刊参考文献、美国专利、和出版物均在此通过引用全文并入。

[0549] 本公开具有多个方面,由以下非限制性实施例说明。

[0550] 实施例1

[0551] 研究1-TBI人群

[0552] 研究1是一个大型而复杂的项目。它的机构和公私合作伙伴关系包括超过11个临床站点,7个核心,总共有近50个合作机构、公司和慈善机构。一项较早的先导研究,基于三个临床站点的临床数据,帮助提炼了TBI通用数据元,并创建了用于研究1的TBI信息共享空间原型。

[0553] 受试者组:总共2700至3000名TBI患者按临床护理路径的差别平均录入到3个临床组中:1.在急诊科进行评估并出院的患者(ED);2.入院但未入住ICU的患者(ADM);以及3.进入ICU的患者(ICU)。每个临床组另外录入100名($n=300$)颅外创伤但没有TBI的患者作为对照,总共录入3000名患者。该分层计划便于比较效果研究(CER)分析,并且不受传统上区分为“轻度/中度/重度”TBI的约束。数据收集取决于临床护理路径(ED,ADM,ICU)和各个目标的要求。每组中的患者分为3个群组,限定了要收集的数据范围。

[0554] 对照组为符合以下标准的成年骨科创伤患者:1.肢体和/或骨盆损伤和/或肋骨骨折的简明损伤评分 ≤ 4 (不威胁生命);2.除了不适用在ED中对疑似头部损伤进行过CT或MRI的标准之外,符合与TBI受试者相同的入选和排除标准。通过访谈潜在的对照有关意识丧失(LOC)、意识障碍和创伤后失忆症(PTA)/RA,在当前损伤中排除TBI;3.根据来自TBI群组的年龄和性别分布,为每个站点提供要针对的对照数量的计划;以及4.将对照录入CA-MRI群组以进行随访,如果无法完成MRI就诊,则在2周时降至综合评估(CA)。

[0555] 受试者合格性:录入的所有年龄的成人患者都向急诊科(ED)提供了根据美国康复医学会(American Congress of Rehabilitation Medicine)(ACRM)标准有急性TBI史,其中患者已经遭受了创伤诱发的脑功能生理破坏,通过下列中的 \geq 一种来表现:任何时期的意识丧失(LOC);对事故之前或之后即刻的事件的任何记忆丧失(例如失忆症);事故发生时

精神状态的任何改变(感到头晕、迷失方向和/或困惑);和/或局灶性神经功能缺损,可能是永久性或可能不是永久性的。创伤诱发的包括头部受到撞击、头部撞击物体、或大脑经历加速/减速运动(例如鞭打)而头部没有直接的外部创伤。

[0556] 表2示出了所使用的入选/排除标准。

[0557] 表2

[0558]

标准	数据来源	备注
入选标准		
1. 年龄 0-100	Chart	
2. 文件记录/验证的 TBI(ACRM 标准)	Chart, 访谈	
3. 损失发生在 < 24 小时前	Chart, 访谈	
4. 急性脑 CT 以备临床护理	Chart	受试者必须进行脑部 CT 扫描
5. 视力/听力足以进行测试	Chart, 访谈	
6. 英语或西班牙语流利	Chart, 访谈	成套测验或人员可用性
7. 能够提供知情同意	访谈	
排除标准		
1. 会干扰随访和结局评估的重大多发伤,	Chart	严重身体创伤可能会混淆 TBI 结局测试
2. 囚犯或在押患者	Chart, 访谈	
3. 女性受试者怀孕	Chart, 访谈	
4. 精神病管制患者 (例如, 5150, 5250)	Chart	
5. 会干扰随访和结果评估有效性的严重使人衰弱的基线心理健康障碍(例如精神分裂症或双相障碍),	Chart, 访谈	使人衰弱的精神病性障碍会显著影响随访的可靠性和/或在归因于 TBI 指标时造成困难。
6. 损害基线意识认知或随访和结果评	Chart,	有记录的使人衰弱的基线认知损害除

[0559]

估有效性的严重使人衰弱的神经系统疾病(例如中风, CVA, 痴呆, 肿瘤)	访谈	了不能得到完全同意外, 还会混淆结局评估
7. 会干扰随访和结果评估的重大已有病情史(例如, 药物滥用, 酒精中毒, HIV/AIDS, 可能会干扰同意的严重传播疾病, 晚期癌症, 学习失能, 发育障碍)	Chart, 访谈	
8. MRI 禁忌症(对于 CA+MRI 群组)	MRI 筛查	
9. 随访的可能性低(例如, 参与者或家庭表示兴趣低, 在另一个州或国家居住, 无家可归或缺乏可靠的联系)	访谈	
10. 介入试验(例如, 药物, 设备, 行为)的当前参与者	Chart, 访谈	共同录入排除标准的例外是对于参与临床前氨甲环酸对 TBI 研究的复苏终点研究的站点
11. 穿透性 TBI	Chart	
12. ASIA 评分为 C 或更差的脊髓损伤	Chart	

[0560] 对于3个临床组(即ED、ADM和ICU)中的每一个,将受试者进一步置于以下三个不同的评估群组中的一个:简要评估(BA群组),综合评估(CA)群组,或综合评估+MRI(CA+MRI)群

组。里程碑计划见表3,随访率80%。

[0561] 表3

(相加) 组	第1年			第2年			第3年			第4年	总计
	CA+MRI	CA	N	CA+MRI	CA	N	CA	BA	N	BA	N
ED	150	87	237	50	58	108	155	100	255	300	900
ADM	150	87	237	50	58	108	155	100	255	300	900
ICU	150	87	237	50	58	108	155	100	255	300	900
对照	0	99	99	0	66	66	135	0	135	0	300
总计	450	360	810	150	240	390	600	300	900	900	3000

[0563] 简要评估 (BA) 群组包括总共1200名受试者,其中ED、ADM和ICU组各400名受试者。对BA群组收集以下数据:人口统计和完整的临床过程数据;第1天(损伤<24小时)抽血获取血清、血浆、DNA和RNA;在第1天基线收集的3-6小时内重复抽血获取血清(站点任选包括该部分);采集第1天的临床脑CT扫描作为医院过程的一部分;以及使用发布在NINDS CDE网站上的NIHTBI-CDEs v.2.0核心结局测量指标(NIH TBI-CDEs v.2.0Core outcome measures)在2周、3、6和12个月通过结构化电话访谈收集结局数据。

[0564] 综合评估 (CA) 群组包括总共1200名受试者,其中ED、ADM和ICU组各300名受试者+100名对照。对CA群组收集以下数据:人口统计和完整的临床过程数据;ADM和ICU组的高密度每日临床数据;第1天(损伤<24小时)抽血获取血清、血浆、DNA和RNA;在第1天基线收集的3-6小时内重复抽血获取血清(站点任选包括该部分);ADM和ICU组在第3天(48-72小时)和第5天(96-120小时)抽血获取血清、血浆和RNA;第1至5天收集脑脊液(站点任选包括该部分);获取所有临床脑CT扫描作为医院过程的一部分;在2周和6个月时抽血获取血清、血浆和RNA;以及使用NIH TBI-CDEs v.2.0核心、基本和补充结局测量指标(NIH TBI-CDEs v.2.0Core,Basic and Supplemental outcome measures)在2周、6和12个月以及3个月时通过结构化电话访谈收集结局数据。

[0565] 综合评估+MRI (CA+MRI) 群组包括总共600名受试者,其中ED、ADM和ICU组各200名。对CA+MRI群组收集以下数据:人口统计和完整的临床过程数据;ADM和ICU组的高密度每日临床数据;第1天(损伤<24小时)抽血获取血清、血浆、DNA和RNA;在第1天基线收集的3-6小时内重复抽血获取血清(站点任选包括该部分);ADM和ICU组在第3天(48-72小时)和第5天(96-120小时)抽血获取血清、血浆和RNA;第1至5天收集脑脊液(站点任选包括该部分);获取所有临床头部CT扫描作为医院过程的一部分;在2周和6个月时抽血获取血清、血浆和RNA;在2周和6个月时获取3T研究MRI;以及使用NIH TBI-CDEs v.2.0核心、基本和补充结局测量指标在2周、6和12个月以及3个月时通过结构化电话访谈收集结局数据。

[0566] 在录入后,在医院开始收集数据。对于CA+MRI患者,从损伤之日起14天的+4天内完成2周MRI。从2周MRI的+3天内完成相应的2周结局。对于CA和BA患者,从损伤之日起14天的+4天内完成2周MRI。从损伤之日起90天的+7天内完成3个月时的结局。对于CA+MRI患者,从损伤之日起180天的+14天内完成6个月时MRI,并在6个月MRI的+14天内完成相应的6个月结局。对于CA和BA患者,从损伤之日起180天的+14天内完成6个月结局。BTACT应该在结局的+7天内完成(但不能在同一天,并且不超过从损伤起201天)。从损伤之日起360天的+30天内完成12个月时结局。

[0567] 使用Abbott Architect STAT hsTnI测定在来自研究1的59名患者的小样本量中测量了hsTnI(表4)。

[0568] 表4.通过CT扫描和MRI结果得到的受试者特征

受试者特征	总计(n=59)	CT 或 MRI 阳性* (n = 46, 77.97%)	CT 或 MRI 阴性* (n = 13, 22.03%)	P 值
年龄	46.0[24.0 至 60.0]	45.5[23.0 至 60.0]	50.0[39.0 至 57.0]	0.749
性别				
男性	50/59(85%)	39/46(85%)	11/13(85%)	1.0000
女性	9/59(15%)	7/46(15%)	2/13(15%)	
种族/民族				
非裔美国人或非洲人	6/58(10%)	4/45(9%)	2/13(15%)	0.2398
高加索人	48/58(83%)	39/45(87%)	9/13(69%)	
西班牙人	4/58(7%)	2/45(4%)	2/13(15%)	
TBI 史				
有, 没有 LOC	9/56 (16%)	3/43(7%)	6/13 (46%)	0.0037
有, 有 LOC	8/56(14%)	6/43 (14%)	2/13(15%)	
以前没有 TBI	39/56(70%)	34/43(79%)	5/13(38%)	
[0569] ED 表现				
失去意识				
是	6/56(10%)	2/45(4%)	4/13(31%)	0.0227
否	47/58(81%)	38/45(84%)	9/13 (69%)	
未知	5/58(9%)	5/45(11%)		
格拉斯哥昏迷量表	15.0 [3.0 至 15.0]	14.0 [3.0 至 15.0]	15.0 [15-0 至 15.0 3	0.0162
格拉斯哥昏迷量表分级				
重度(3-8)	16/ 59 (27%)	16/46(35%)		
中度(9-12)	3/59(5%)	3/46(7%)		
轻度(13-15)	40/59(68%)	27/46(59%)	13/13(100%)	
损伤机制				
机托车(驾驶员/乘客)	10/59(17.96)	9/46(20%)	1/13(8%)	0.2975
摩托车/ATV/高尔夫车(驾驶员/乘客)	5/59(«*>	3/46(7%)	2/13(15%)	
被任何种类车辆撞击	3/59(5%)	2/46(4%)	1/13(8%)	

	的个人				
	从移动物体上跌落(自行车/滑板/马/等)	3/59(5%)	3/46(7%)		
	从静止物体上跌落(屋顶/梯子等)	27/59(46%)	20/46(43%)	7/13 (54%)	
	袭击	10/59(17%)	9/46(20%)	1/13(8%)	
	被物体(树等)击中头部, 非袭击	1/59(2%)		1/13(8%)	
	酒精水平(g/dL)	0.1 [0.0 至 0.2 3	0.1 [0.0 至 0.2 3	0.0 [0.0 至 0.0]	0.158S
	药物筛查				
	阴性	51/59(86%)	41/46(89%)	10/13(77%)	0.3567
	阳性	8/59(14%)	5/46(11%)	3/13 (23%)	
	生物标志物结果				
	自损伤起的收集时间 [分钟]	771.0 (+/- 339.8)	779.4 (+/-296.8)	743.0 (+/- 468.7)	0.7383
[0570]	预后评分				
	格拉斯哥昏迷量表(3 个月)	6.0 [5.0 至 7.0]	5.5 [4.0 至 7.0]	7.0 [7.0 至 7.0]	0.0130
	格拉斯哥昏迷量表(6 个月)	6.0 [5.0 至 7.0]	6.0 [4.0 至 7.0]	7.0 [5.5 至 7.5]	0.4941
	格拉斯哥昏迷量表(12 个月)	7.0 [5.0 至 8.0]	6.5 [5.0 至 8.0]	7.0 [6.0 至 8.0]	0.4412
	Rivermead 问卷前 3 项(6 个月)	0.0 [0.0 至 2.0]	0.0 [0.0 至 2.5]	0.0 [0.0 至 2.0]	0.8378
	Rivermead 问卷后 13 项 (6 个月)	9.0 [4.0 至 15.0]	8.5[4.0 至 15.0]	13.0 [0.0 至 27.0]	0.5449
	WAIS-III 处理速度指数 (6 个月)	30.0 [5.0 至 55.0]	30.0 [5.0 至 50.0]	43.0 [18.0 至 77.0]	0.3235
	生活量表得到的满意度 (6 个月)	21.5 (+/-6.2)	21.7 (+/-5.7)	20.4(+/-8.5)	0.6205
	功能独立性测量(6 个月)	126.0 [125.0 至 126.0]	126.0 [124.0 至 126.0]	126.0 [126.0 至 126.0]	0.2958
	*24 名受试者接受了 MRI				

[0571] 连续变量以中位数[25-75%四分位距]表示,并使用Wilcoxon秩和检验或均值(+/-SD)进行比较,并基于数据分布使用t检验进行比较。

[0572] 分类变量以数字/总数(百分比)表示,并使用卡方或Fisher精确检验进行比较。

[0573] 除了在脑损伤的24小时内抽血外,每位患者还进行了广泛的医学评估,包括头部CT、神经精神病学检查、格拉斯哥昏迷评分(GCS),并且许多患者在损伤2周内也接受了后续MRI。遵循严格的标准化采血方案和处理,将血浆样品等分储存在-80℃,以后解冻和测试。每个样品一式两份运行,列出的结果是两次运行的平均值。表4显示乙醇(ETOH)水平与生物

标志物水平不相关 (Pearson相关性=0.023,p值=0.89) ,因为ETOH消耗经常与TBI、特别是重度TBI有关。

[0574] 表5显示了在来自研究1的191名患者的小样本量中的数据分析,具体而言,分析了hsTnI水平在时间点2和时间点1之间的变化。从损伤起24小时内获取时间点1样品,并在获取时间点1样品后约3-6小时获取时间点2样品。HsTnI从时间点1到时间点2出现显著变化 (n=89,中值 Δ (即,从时间点1到时间点2的变化) =0.091537pg/mL,Wilcoxon符号秩检验p值<0.6085)。也参见图1。图1显示了箱线图,指示了在研究的所有患者在时间点1和时间点2确定的hsTnI水平。这些数据仅仅是比较时间点的分析,并非基于CT、MRI或GCS+/-。

[0575] 表5

[0576]						
	测定	样本量(n)	中值 Δ	最小 Δ	最大 Δ	Wilcoxon 符号秩检验 P 值
	hsTnI	89	0.091537	-226.4837	29419.421	122 0.6085

[0577] 根据获取时间点1样本的时间,例如,损伤后0至约6小时(“0-6小时组”)、损伤后约6至约12小时(“6-12小时小组”),对来自研究1的191个样本的数据进行进一步分析,并与头部CT扫描结果和/或GCS评分相关联。将时间点1和时间点2样品中的hsTnI水平与阳性或阴性头部CT扫描结果和/或指示轻度或中度/重度TBI的GCS评分进行比较。由于该分析基于获取时间点1样本的时间,因此每组的受试者数量少。参见表6。

[0578] 表6

[0579]		时间范围(小时)*					受试者总
[0580]	CT扫描	阳性	0-6	6-12	12-18	18-24	>24 数#
			6	21	33	31	4 95
		阴性	8	17	25	25	0 75
	GCS 评分	轻度	12	27	45	41	1 126
		中度/重度	2	10	15	15	2 44

[0581] *从损伤时间起获取第一个样品的时间

[0582] CT扫描.图2显示了头部CT扫描阳性或阴性的0-6小时组受试者的hsTnI结果。图2显示了CT扫描阳性或阴性的受试者在时间点1和时间点2的hsTnI水平分布。对于0-6小时组,CT阳性受试者的hsTnI水平在时间点1和时间点2均高于CT阴性受试者。CT扫描阳性的0-6小时组受试者的hsTnI水平从时间点1到时间点2明显增加。

[0583] 图3显示了0-6小时组受试者的hsTnI水平的绝对量(“绝对 Δ”)。与头部CT扫描阴性的受试者相比,头部CT扫描阳性的受试者的hsTnI水平从时间点1到时间点2的变化更大。

[0584] GCS评分.图4显示了基于GCS评分被鉴定为轻度、或中度至重度(“中度/重度”)TBI的0-6小时组受试者的hsTnI结果。图4显示了被确定为轻度或中度/重度的受试者在时间点1和时间点2的hsTnI水平的分布。对于0-6小时组,中度/重度受试者的hsTnI水平在时间点1和时间点2均显著高轻度受试者。0-6小时组的hsTnI水平从时间点1到时间点2明显增加。

[0585] 图5显示了0-6小时组的hsTnI水平的绝对量(或在时间点1和时间点2之间的变化;“绝对 Δ ”)。与基于GCS评分被确定为轻度TBI的受试者相比,基于GCS评分被确定为中度/重度TBI的受试者从时间点1到时间点2的hsTnI水平变化更大。

[0586] 实施例2

[0587] 研究2-创伤性脑损伤的多模式分类方案的开发。

[0588] 这项研究的目的是为了开发指示损伤的性质(类型)和严重度的脑损伤分类方案。例如,血清生物标志物揭示了细胞类型。创伤患者分为三组进行分析:仅脑损伤,仅非脑损伤,和合并损伤。将脑损伤和非脑损伤的创伤组相互比较,并与合并脑/非脑损伤进行比较。将这些创伤组与非创伤对照组进行比较。将创伤患者的CSF与非创伤患者的CSF进行比较。次要目标是确定任何所述措施,单独或组合,是否具有作为TBI后临床结局的预测指标的效用。

[0589] 基于以下几种措施,开发了一种用于创伤性脑损伤的客观的多模式分类方案和结局度量:1)基于血液的生物标志物;2)生理学度量和评估;以及3)射线照相度量(CT和3T MRI)。血液基生物标志物可以指示受损的细胞类型(例如神经胶质细胞与神经元细胞),而射线照相可以检测结构变化。

[0590] 研究地点:在明尼苏达州(Minnesota)的Hennepin县医学中心(Hennepin County Medical Center, HCMC)招募创伤患者。参与者包括出现在HCMC急诊科(ED)、创伤中心或直接移送到神经外科的所有年龄的创伤患者。创伤患者如果患有严重的精神障碍或神经障碍、发育异常、或是囚犯,则被排除。通过搜索所有创伤入院的病历并与医院使用的美国外科医生学院(American College of Surgeons)创伤登记处进行交叉核对来鉴定受试者。

[0591] 招募的所有创伤患者均在就诊时进行筛查,并经历以下检查:1)标准化(模板化)病史和身体检查;2)如果为了其他指标进行抽血,则分析血清生物标志物;3)按临床指示进行射线照相;4)按1)-3)的临床指示进行随访;5)仅对要去手术室的患者进行病理样本分析;6)仅对接受脑室造口术导管的患者进行CSF分析;7)仅对接受Licox的患者进行脑组织氧合分析;以及8)按临床指示在TBI中心进行结局评估。在入院时,潜在的参与者在提供知情同意之前要经历24小时的筛查过程(表7)。

[0592] 表7筛查评估

[0593]	全部	成人	小儿
		手术-创伤史和身体	
		从神经外科-创伤史和身体选择	
[0594]	清醒	SCAT3; SAC, SSS-C	儿童 SCAT3; SAC-C, SSS-C
	OR	病理样本	
	VC	CSF 分析	
[0594]	Licox	脑组织氧合	

[0595] OR:要去手术室的患者;VC:接受心室造口导管的患者;Licox:接受Licox的患者

[0596] 另外,同意的患者和对照(年龄和性别匹配)经历了上述研究加上以下附加研究:

1) 基因组、血清和CSF;和2) 在选定情况下的3T MRI (测试组中的血清标志物;对照组中的正常标志物)。创伤患者包括从非脑损伤、CT阴性到结构性脑损伤、需要手术的全部范围。患者和对照在大约15个月间招募。随访生存的创伤受试者,直到他们退出HCMC服务。邀请在ER中评估并离开的受试者进行研究随访。

[0597] 筛查过程包括标准化和模板化的病史和身体检查。模板是EPIC中当前的“手术创伤史和身体”模板,还有一个附加问题,询问患者是否遭受头部外伤。如果患者完成,会自动下拉三个部分以获取更多信息。第一个是来自神经外科创伤史和身体模板的信息,包括蛛网膜下腔级别、出血级别、脑内出血和社会史(教育程度、就业、生活安排和种族)。后两个是标准化脑损伤评估工具:脑震荡标准化评估(SAC)和症状严重度评分(SSS)。这些评估的儿童版本是已有的,并在有指征时使用。另外,将“手术创伤史和身体”模板中已经包括的意识丧失问题以问题子集复制到了该下拉部分,该子集提供了对意识丧失事件和患者当前方向的更清晰的了解。入院的最初24小时期间获取的最准确临床评估用于将来的数据分析。

[0598] 还包括基于以下标准的非TBI受试者:录入时年龄在15和50岁之间;在性别、年龄、手性、教育水平和扫描仪标准方面具有与TBI群体相似的特征;并能够足够清晰地沟通并且语言流畅,以允许受试者提供书面知情同意,或未成年人获得父母或监护人的同意,并完成参与研究的所有部分的研究评估。非TBI受试者如果具有以下情况则被排除:在过去6个月内被诊断为轻度TBI;在过去10年内中度至重度TBI(GCS<13);在过去10年内癫痫并反复发作;基于DAST-10筛查过去10年内药物滥用(除了大麻);基于AUDIT-C筛查的酒精滥用;当前原发性Axis I或II精神障碍,但归类为轻度且预计不会影响研究实施或完整性的障碍除外;脑肿块、神经外科、中风、白质病和/或痴呆病史;已知的认知功能障碍或结构性脑病/畸形;先前神经影像发现的结构性脑损伤;已处方抗精神病药/抗癫痫药;据研究者的意见,不能(例如由于紧急医疗护理需要)或不愿意准确地完成研究程序或具有任何可能影响研究结果的利益冲突;或MRI扫描的禁忌症,包括:a. 每个实施站点的当前妊娠或疑似妊娠;b. 根据研究者,在参与研究期间可能对受试者造成危害的其他情况;和c. 不能遵守站点的MR安全政策的任何部分。

[0599] 样本收集和处理.每次样本采集时获得至多40mL(约3汤匙)血液。在会面1、2、4和5时抽取2管血清和2管血浆。在会面3时,抽取2管血清、1管血浆和1或2管全血。这些研究样本经过处理、等分、冷冻、并运输Abbott Laboratories进行生物标志物检验和储存。将样品等分试样送到检验地点以进行其他TBI生物标志物检验。如果样本有以下情况,则被认为是不可评估的:含有的体积不足以进行必要的测量,严重溶血、血脂或黄疸;没有收集在适当类型的收集管中;没有被正确标记;或者未被收集地点或Abbott实验室正确储存。

[0600] 血清标本通过抽血获得。如果在入院时出于临床目的获得抽取的血液,则获得并保留额外的样本用于研究目的。如果未出于临床目的抽取血液,则由受过训练的研究人员抽取研究所需的血液。通过静脉穿刺抽取血液,除非标准护理需要中心静脉通路,在这种情况下,通过该通路抽出血液。第一次抽血是在入院时进行的,第二次是在第一次之后后3-6小时,第三次是在创伤后24小时进行。寻找对TBI敏感的遗传标志物或TBI的预测标志物的探索工作也在进行。在每个时间点收集40mL(少于3汤匙)血液:20mL的血清(2管)和20mL的血浆(2管)。在会面1期间,仅收集2管血清和1管血浆用于血液生物标志物分析。这种全血收集是在全血管中6.0mL。如果患者是在会面2而不是会面1时录入,则对他们收集2管血清和1

管血浆用于血液生物标志物分析。这种全血收集是在全血管中6.0mL。

[0601] 抽血量根据NINOS标准化表(表8)限制。对于7岁以下的儿童,尝试抽血的次数限于至两次尝试。在NINOS标准化表对于该研究不允许抽取足够的血液或者两次尝试抽取儿童患者的血液失败的情况下,则需要得到根据临床护理标准抽取的剩余血样用于完成本研究中的生物标志物分析。该抽血允许分析多达390种与创伤性脑损伤相关的血液基生物标志物。

[0602] 表8最大允许总抽血量

[0603]

体重 (Kg)	体 重 (lbs)	总血量 (mL)	一次抽血的最大 允许量(mL) (=总 血量的 2.5%)	30 天期间的最 大量(临床+研 究) (mL)	抽血时所 求 的 最 低 Hgb	如果受试者有呼吸 /CV 损害, 抽血时 要求的最低 Hgb
1	2.2	100	2.5	5	7.0	9.0-10.0
2	4.4	200	5	10	7.0	9.0-10.0
3	6.3	240	6	12	7.0	9.0-10.0
4	8.8	320	8	16	7.0	9.0-10.0
5	11	400	10	20	7.0	9.0-10.0
6	13.2	480	12	24	7.0	9.0-10.0
7	15.4	560	14	28	7.0	9.0-10.0
8	17.6	640	16	32	7.0	9.0-10.0
9	19.8	720	18	36	7.0	9.0-10.0
10	22	800	20	40	7.0	9.0-10.0
11-15	24-33	880-1200	22-30	44-60	7.0	9.0-10.0
16-20	35-44	1280-1600	32-40	64-80	7.0	9.0-10.0
21-25	46-55	1680-2000	42-50	84-100	7.0	9.0-10.0
26-30	57-66	2080-2400	52-60	104-120	7.0	9.0-10.0
31-35	68-77	2480-2800	62-70	124-140	7.0	9.0-10.0
36-40	79-88	2880-3200	72-80	144-160	7.0	9.0-10.0
41-45	90-99	3280-3600	82-90	164-180	7.0	9.0-10.0
46-50	101-110	3680-4000	92-100	184-200	7.0	9.0-10.0
51-55	112-121	4080-4400	102-110	204-220	7.0	9.0-10.0
56-60	123-132	4480-4800	112-120	224-240	7.0	9.0-10.0
61-65	134-143	4880-5200	122-130	244-260	7.0	9.0-10.0
66-70	145-154	5280-5600	132-140	264-280	7.0	9.0-10.0
71-75	156-185	5680-6000	142-150	284-300	7.0	9.0-10.0
76-80	167-176	6080-6400	152-160	304-360	7.0	9.0-10.0
81-85	178-187	6480-6800	162-170	324-340	7.0	9.0-10.0
86-90	189-198	6880-7200	172-180	344-360	7.0	9.0-10.0
91-95	200-209	7280-7600	182-190	364-380	7.0	9.0-10.0
96-100	211-220	7680-8000	192-200	384-400	7.0	9.0-10.0

[0604] 除初始体检外,还对那些被送入手术室的患者进行了病理样本分析,对那些接受Licox的患者记录了脑组织氧合信息,对那些接受脑室造口术导管的患者收集CSF进行分析。为了分析CSF,以与抽血相同的时间间隔收集5.0mL。根据标准护理进行射线照相研究。在筛查过程期间进行的评估均未与其余数据一起进行分析,直到获得知情同意。如果患者最终不同意研究,则将试样和初始评估丢弃。

[0605] 参与者出院后,将访问患者的病历中有关临床过程的信息,包括在ED中度过的时间、所用的任何手术或其他神经监测方法、以及急性护理结局评估。如果患者在ICU中度过时间,则同样提取该时间段的信息,包括Moberg监测仪的数据和每日治疗强度水平。

[0606] 创伤患者分为三组进行分析:仅脑损伤,仅非脑损伤,和合并损伤。这项研究包括两个年龄和性别匹配的对照组,并从ED招募:非创伤对照和CSF对照。非创伤性对照是没有遭遇任何创伤的对照组,该组主要由因脑损伤而入院的患者的家人和朋友组成。同意这两

个对照组进行一次集中评估,包括抽血以及认知、神经和生活质量评估(SAC,NOS-TBI,QoLABI)。接受择期脑室造口术或腰椎引流管的患者(术前)同意成为CSF对照组的一部分。从该对照组患者的脑室造口术导管中收集5mL CSF,以与接受脑室造口术导管作为其标准护理的一部分的该研究组收集部分的CSF进行比较。CSF对照组也有机会参与与包括抽血和3T MRI扫描的另两个对照组相同的强化评估。

[0607] 随访:所有同意参与研究的随访部分的患者均被要求返回医院。返回的患者在2周、4周、月、6个月和1年时在TBI门诊诊所就诊。如果他们没有在TBI门诊诊所的预约安排,则安排时间让他们在那些时间点来脑损伤研究实验室(Brain Injury Research Lab)(PL.610)。表9提供了每个评估的时间线。如上所述,在五个随访时间点各以相同的方法进行抽血用于生物标志物分析。表10和表11中列出的成套结局评估测验分别在3个月、6个月和1年时完成。射线照相扫描时标准护理的一部分,通过参与者的病历获取,但经过选择的同意参与者和对照者还在脑损伤后2周和6个月时经历了3T MRI扫描。每次MRI检查大约需要一个小时,并包括以下脉冲序列:(1)矢状短TR定位器,(2)Axial Fse,(3)Axial FLAIR,(4)Axial SWI,(5)Axial T2*成像。在患者不能去医院随访的情况下,则在他们损伤后三个月和一年时通过电话与他们联系以完成BT ACT,这是一项旨在通过电话执行的15到20分钟的认知评估。

[0608] 表9结局时间线

[0609]		抽血	3T MRI	CSF收集	CT扫描	评估	总时间(分钟)
	ADM	X		X (如有指示)			10
	2周	X	X				70
	4周	X					10
	3个月	X				X	70
	6个月	X	X				70
	1年	X	X		X*	X	160 (没有CT的话130)

[0610] 表10结局评估-未定稿

[0611]

		成人	小儿
	全部	GOS 和 GOSE	儿科 GOSE
		SCAT3: SSS 和 SAC	儿童 SCAT3: 儿童&父母报告; SAC-C
		GOAT	COAT
		失忆持续时间	失忆持续时间
		NOD-TBI	
		生活质量: - MPAL-4	生活质量: - 神经精神病学评定表 - 儿科生活质量测定量表(用于儿童和监护人)
	不清醒	CRS-R(只是脑干反射网络?)	

[0612] 表11可能的婴儿评估

[0613]

名称	年龄	时间	描述
Bayley III, BSID*	0-3.5	30-90	认知, 语言(接收和表达), 和运行发展 最常用于该年龄范围的测试
BITSEA*	1-3	7-12	父母对社交和情绪行为的感知 42 项中的 17 项是针对孤独症的, 因此可能能够变简短
CBCL	1.5-5	25-30	父母对活动表现、社交和学校表现的感知
MSEL*	1	15	认知和运动能力(粗大运动, 视觉
	3	25-35	感知, 精细运动, 语言
	5	40-60	基本准备好上学
Shape School*	3-6	45-75	抑制和转换过程: 出现执行功能
Trails-Preschool*	2-6	5-10	神经精神病学功能: 精神运动速度, 复杂的注意力, 执行功能 高级连线测试(Advanced Trail Making Test)

[0614] *请求的访问

[0615] 统计分析计划. 通过检查每位患者各生物标志物的最大浓度, 或按时间从事件存储桶(incident buckets), 或两者, 来分析生物标志物数据。为了解决确定血液中生物标志物浓度与临床神经病学数据和磁共振成像数据之间关联的主要目标, 使用多种分析物。主成分分析用于检查哪些生物标志物可以解释相同的变异, 或者某种生物标志物是否造成的

变异很小。将生物标志物用于逻辑回归分析,并基于主成分分析结果和临床输入结果排除一些生物标志物。逻辑回归分析所用的显著性水平为0.05。对于这组数据,还使用ROC分析来检查各生物标志物在确定MRI状态或神经病学测试结局上的预测能力。

[0616] 实施例3

[0617] 研究2-分析

[0618] 如实施例5中所述,使用Abbott Architect STAT hsTnI测定来测量从受试者获取的样品中的高敏感性肌钙蛋白I (hsTnI)。图6和图7显示,基于CT扫描结果 (图6) 和GCS评分 (图7),在损伤后的前24小时 (范围约2-23小时) 整个期间,hsTnI水平与损伤相关联。

[0619] 损伤2小时内从受试者获取的样品:测量在疑似损伤的约2小时内从人类受试者获取的样品中的hsTnI水平。图8显示了hsTnI水平与CT状态 (阳性对阴性CT扫描结果) 相关的ROC分析 (AUC=0.430)。表12显示了使用hsTnI截止水平预测阳性CT扫描结果的灵敏度和特异性。

[0620] 表12 CT扫描-hsTnI参考水平分析

[0621]	生物标志物	水平 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
	hsTnI	1.15	87.5	31.25
		1.29	75.0	31.25

[0622] 图9显示了hsTnI与GCS评分结果 (轻度对中度/重度TBI) 相关联的ROC分析 (AUC=0.588)。表13显示了使用hsTnI截止水平基于GCS评分预测中度/重度TBI的灵敏度和特异性。

[0623] 表13 GCS评分-hsTnI参考水平分析

[0624]	生物标志物	水平 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
	hsTnI	5.80	85.71	33.33
		4.71	85.71	40.0

[0625] 从所有受试者获取的样品:图10显示了将所有受试者在时间点1的hsTnI水平与CT扫描结果相关联的ROC曲线。表14显示了基于ROC曲线,所有受试者参考水平的灵敏度和特异性。

[0626] 表14

[0627]	参考水平 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
	1.65	81.58	20.59
	2.16	71.05	30.88
	14.75	31.58	79.41
	30.43	21.05	82.35

[0628] 图11显示了将所有受试者在时间点1的hsTnI水平与GCS评分相关联的ROC曲线。表

15显示了基于ROC曲线,0-6小时组的参考水平的灵敏度和特异性。

[0629] 表15

[0630]	参考水平 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
	43.79	32.14	94.87
	21.23	46.43	85.90
	1.94	85.71	30.77
	2.54	75	38.46

[0631] 实施例4

[0632] 研究2-绝对量分析

[0633] 损伤2小时内从受试者获取的样品:测量在疑似损伤约2小时内的第一时间点从人类受试者获取的样品和在第一时间点后3-6小时的第二时间点从人类受试者获取的样品中的hsTnI水平。图12显示了hsTnI结果的绝对量(“绝对 Δ ”) (即,时间点2的hsTnI水平和时间点1的hsTnI水平之间的绝对差)与CT状态(阳性对阴性CT扫描结果)相关性的ROC分析(AUC=0.514)。表16显示了使用hsTnI截止水平预测阳性CT扫描结果的灵敏度和特异性,其中小于该截止值的值被预测为CT扫描结果阳性。

[0634] 表16 CT扫描-hsTnI绝对 Δ 分析

	生物标志物	绝对量(pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
[0635]	hsTnI	2.54	66.67	55.56
		1.16	83.33	27.78

[0636] 图13显示了hsTnI结果的绝对量(“绝对 Δ ”) (即,时间点2的hsTnI水平和时间点1的hsTnI水平之间的绝对差)与GCS评分结果(轻度对中度/重度)相关性的ROC分析(AUC=0.380)。表17显示了使用hsTnI截止水平基于GCS评分预测中度/重度TBI的灵敏度和特异性,其中小于该截止值的值被预测为中度/重度TBI。

[0637] 表17 GCS评分-hsTnI绝对 Δ 分析

	生物标志物	绝对量 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
[0638]	hsTnI	4.73	66.67	31.25
		20.62	83.33	12.5

[0639] 从所有受试者获取的样品:图14显示了将所有受试者在时间点1的的hsTnI水平与CT扫描结果相关联的ROC曲线。表18显示了基于ROC曲线,所有受试者的hsTnI水平的绝对量(或时间点1和时间点2之间的变化)的灵敏度和特异性。

[0640] 表18

	绝对量 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
[0641]	16.050	88.24	19.36
	10.755	82.35	19.36
	0.720	35.29	70.97
[0642]	0.389	29.41	90.32

[0643] 图15显示了将所有受试者在时间点1和时间点2的hsTnI水平的绝对变化量与GCS评分(轻度对中度/重度)相关联的ROC曲线。表19显示了基于ROC曲线,所有受试者的hsTnI水平的绝对量(或时间点1和时间点2之间的变化)的灵敏度和特异性。

[0644] 表19

绝对量 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
3.33	45.46	32.43
5.80	72.73	21.62
17.17	81.82	13.51

[0646] 实施例5

[0647] TBI人群

[0648] 最近引入的高灵敏度肌钙蛋白测定 (hsTn) 为改善心脏损伤的表征提供了新的机会窗口。与常规肌钙蛋白测定相比, HsTn测定能测量的心肌肌钙蛋白浓度要低多达十倍, 且精确度改善。它们允许改善非心脏病情下心脏损伤的检测, 因此在TBI严重度范围内为心脏损伤的表征提供了前所未有的机会。这项研究的目的是: 在TBI范围内精确估计心脏损伤的发生率; 鉴定与心脏损伤相关的危险因素; 确定心脏损伤是否与TBI后的功能和症状结局有关; 并表征TBI中肌钙蛋白值的纵向变化。

[0649] 使用Abbott Architect STAT hsTnI测定来测量受试者的样品中的高敏感性肌钙蛋白I (hsTnI)。测量在就诊后0、4、24和1个月时获得的血样的HsTnI。

[0650] 研究人群. 一项6个月前瞻性群组研究, 在急诊科中评估患者的TBI, 并且年龄和性别都与创伤损伤的非TBI对照受试者相匹配。参与者由两个学术ED招募。合格的TBI参与者年龄在18岁或以上, 并且1) 在钝性头部损伤的24小时内到ED就诊, 2) 符合对于头部CT扫描的ACEP评价标准, 以及3) 同意研究抽血。该研究排除的受试者有: 脑肿瘤; 重度痴呆; 颅内出血或颅内手术的既往史; 癫痫发作所致的头部损伤; 妊娠; 没有有效的电话号码; 不能用英语交流; 或在获得初次研究抽血之前输血。年龄和性别相匹配的创伤对照参与者年龄在18岁或以上, 在外伤性损伤的24小时内到ED就诊, 但没有头部损伤的迹象, 并同意研究抽血。创伤对照参与者的排除标准与TBI参与者相同。

[0651] 临床数据. 人口统计学数据和临床数据由受过训练的研究协调员使用国立神经疾病与中风研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) (NINDS) 通用数据元 (Common Data Elements) 推荐的结构化数据收集工具进行收集。使用位于约翰霍普金斯公共卫生学院 (Johns Hopkins School of Public Health) 的REDCap电

子数据捕获工具来收集和管理数据。

[0652] 结局数据.轻度TBI (mTBI) 是按照美国康复医学会议 (American Congress of Rehabilitation Medicine) (ACRM) 定义的,其将mTBI定义为由于头部受到撞击、撞击物体或经历加速/减速运动导致的创伤诱发的脑功能生理性破坏,没有直接的外部头部创伤并导致至少一种以下情况:任何时段的失去意识30分钟以下;对紧接事故前后的事件的任何持续不超过24小时的记忆丧失(创伤后失忆);在事故时精神状态的任何改变(例如,混乱,迷失方向);局灶性神经功能缺失;或就诊时格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分为13-15。

[0653] 头部CT图像由一名委员会认证的神经放射学家读取。根据用于TBI放射影像的NINDS通用数据元,对创伤性病变的有无,包括这些病变的大小和位置,进行分类 (Duhaime 等人., Arch Phys Med Rehabil. (2010) 91:1661-1666)。在录入后1、3和6个月时,通过电话访谈 (TBI人群的61.8%) 或面对面评估 (所述人群的38.2%) 收集结局数据。使用扩展格拉斯哥结局量表 (GOSE) 确定功能结局,该量表分为1 (死亡) 至8 (上佳的恢复) 等级。1个月时功能恢复延迟被定义为GOSE<8。按照《疾病和相关健康问题国际统计分类第十次修订》 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) (ICD-10) 标准,如果受试者在由Rivermead脑震荡后问卷 (RPQ) 衡量的以下ICD-10症状类别中有2个被报告为轻度/中度/重度问题,则认为他们有轻度脑震荡后综合征 (PCS): (1) 头痛,头晕,全身不适,过度疲劳,或不耐噪音; (2) 烦躁,情绪不稳,抑郁,或焦虑; (3) 主诉难以专心或记忆困难; (4) 失眠; (5) 酒精耐受性降低; (6) 专注于这些症状并担心永久性脑损伤。类似地,如果受试者在上面列出的至少3种ICD-10症状类别中报告有轻度/中度/重度问题,则他们被认为至少有中度PCS。中度/重度抑郁症状定义为患者健康问卷9 (Patient Health Questionnaire 9) (PHQ9) 的总评分为10或更高。

[0654] 统计分析.比较了TBI和创伤对照受试者之间的hsTnI值。另外,在头部CT扫描有创伤性颅内异常 (头部CT阳性) 的TBI受试者、符合TBI的ACRM标准的头部CT阴性的TBI、和不符合ACRM标准的CT阴性的TBI受试者之间比较hsTnI值。使用Kruskal-Wallis检验对hsTnI中位数进行分组比较。还确定颅内病变的位置和大小是否与hsTnI有关。使用具有广义估计方程 (GEE) 和鲁棒方差估计的多重线性回归模型来说明hsTnI重复测量结果内的相关性,以检查在就诊后0、4、24、72小时、1周和1个月时测量的hsTnI的纵向变化。构建逻辑回归模型,以确定在就诊时测量的hsTnI是否与损伤后1、3和6个月的功能性失能 (通过扩展格拉斯哥成果量表测量)、脑震荡后症状 (通过Rivermead脑震荡后症状清单测量) 和抑郁 (通过患者健康问卷9测量) 相关。

[0655] 样本量.表20中显示了每个标准的样本数。

[0656] 表20

[0657]

时间	数量
TBI-0小时	500
TBI-4小时	338
TBI-24小时	134
TBI-1个月	73
创伤对照-0小时	94

[0658] 实施例6

[0659] hsTnI分析

[0660] 图16显示了TBI患者(n=500)和创伤对照患者(n=94)的hsTnI水平的箱形图(p=0.0001)。TBI患者损伤当天的hsTnI初始值高于对照。

[0661] 图17显示了头部CT异常(n=98)对头部CT扫描正常(n=402)的TBI患者的hsTnI水平的箱形图(p=0.005)。损伤当天的初始HsTnI值在头部CT异常的参与者中高于头部CT正常者。

[0662] 图18显示了GCS评分<13(n=9)、13(n=8)、14(n=54)或15(n=429)的TBI患者中hsTnI水平的箱形图(p=0.46)。根据GCS水平,损伤当天的hsTnI初始值无统计显著性差异。

[0663] 图19显示了在损伤后1个月时GOSE评分为1(n=6)、3(n=4)、4(n=8)、5(n=46)、6(n=67)、7(n=100)、或8(n=149)的TBI患者中hsTnI水平的箱形图(p=0.001)。在1个月时有严重失能或更差、即GOSE小于5的患者,在损伤当天的初始hsTnI高于功能结局较好的患者(即GOSE为5或更高)

[0664] 图20显示了在损伤后3个月时GOSE评分为1(n=9)、3(n=2)、4(n=7)、5(n=22)、6(n=45)、7(n=109)或8(n=154)的TBI患者中hsTnI水平的箱形图(p=0.02)。在3个月时有严重失能或更差、即GOSE小于5的受试者之中损伤当天的初始hsTnI较高,损伤当天的初始hsTnI高于功能结局较好的受试者(即GOSE为5或更高)

[0665] 图21显示了在损伤后6个月时GOSE评分为1(n=10)、2(n=1)、3(n=3)、4(n=5)、5(n=17)、6(n=41)、7(n=102)或8(n=158)的TBI患者中hsTnI水平的箱形图(p=0.11)。在3个月时有严重失能或更差、即GOSE小于5的受试者,与功能结局较好的受试者(即GOSE为5或更高)相比,在损伤当天有初始hsTnI更高的趋势。由于该时间点的样本量较小,因此近似的差异未达到统计显著性。

[0666] 图22显示了从头部CT扫描异常和头部CT扫描正常的TBI患者在损伤后0小时(异常n=98;正常n=402)、4小时(异常n=88;正常n=250)、24小时(异常n=51;正常n=83)、1个月(异常n=14;正常n=59)时获取的样品中hsTnI水平的箱形图。在这两组(头部CT扫描异常和头部CT扫描正常的组)中,肌钙蛋白值在损伤后的最初24小时升高,并在损伤后1个月返回到较低的值。

[0667] 图23显示了在损伤后1个月时GOSE评分为1(n=5)、3(n=4)、4(n=8)、5(n=31)、6(n=45)、7(n=71)、或8(n=99)的TBI患者中hsTnI水平的4个小时绝对变化的箱形图(p=0.004)。损伤后1个月时有严重失能或更差(即GOSE小于5)的受试者,其hsTnI水平的4小时绝对变化高于具有较好功能结局(即GOSE为5或更高)的受试者。

[0668] 图24显示了基于年龄:18至30岁、30至50岁、50至70岁、以及>70岁,TBI患者中hsTnI水平的箱线图(p=0.0001)。年龄较大的受试者的hsTnI值高于年龄较小的受试者。

[0669] 实施例7

[0670] TBI患者的心肌损伤与不良结局的关联

[0671] 这项研究的目的是确定TBI和血清高敏感性肌钙蛋白I(hsTnI)水平之间的关联;鉴定TBI患者中hsTnI水平升高的独立危险因素;以及确定TBI后的hsTnI水平和功能结局之间的关联。

[0672] 如实施例5所述,对录入的受试者进行分析。前瞻性录入了年龄在18岁或以上并评估了TBI或颅外创伤性损伤(创伤对照)的急诊科(ED)患者。如果参与者具有钝性创伤性头

部损伤、接受了头部CT扫描作为其ED评估的一部分、并且符合美国急诊医师学会 (American College of Emergency Physicians) (ACEP) 用头部CT扫描评估TBI的标准,则他们对于TBI臂是合格的。创伤对照臂中的参与者如果他们进行了创伤性损伤评估、但根据自我报告没有遭受头部损伤,则认为他们是合格的。参与者如果他们符合任何以下标准,则均被排除在TBI和创伤对照臂之外:不能用英语交流,没有有效的电话号码,妊娠,或有颅内手术的既往病史,颅内出血,脑肿瘤,或严重痴呆。从其他医院转来的患者如果他们符合研究入选标准并且在损伤24小时内录入,则对于录入是合格的。

[0673] 预测变量:有关患者人口统计学(年龄,性别,种族,婚姻,和就业状况)、损伤机制、以及损伤24小时内的酗酒和娱乐性毒品使用的数据,由受过训练的研究协调员使用结构化数据收集工具直接从参与者那里获取,所述工具被推荐为国立神经疾病与中风研究所(NINDS)的TBI研究通用数据元的一部分(Wilde等人,Arch Phys Med Rehabil. (2010) 91(11):1650-1660)。数据直接输入到REDCap,其是一种在线电子数据输入和存储工具。有关心血管疾病危险因素的数据,包括高血压、高胆固醇、糖尿病、冠脉血运重建、充血性心力衰竭、损伤当日的肾小球滤过率(GFR)估计值、急诊科就诊时的血压和心率,通过结构化审查参与者的电子病历而获得。肾功能以GFR为基准,并分为正常、中度肾功能减退和重度肾功能减退(分别为 ≥ 60 、30-59、和 <30 mL/min/1.73m) (Zhang等人, J Stroke Cerebrovasc Dis. (2015) 24(10):2375-2384)。对不同身体部位的简明损伤定级(Abbreviated Injury Scale) (AIS)由Digital Innovation公司使用其专有的Tri-Code软件进行编码。AIS是一种由达成共识的损伤严重度评分系统,其按六个身体部位:(1) (头部/颈部/颈椎;(2) 面部(不包括额骨或颅骨);(3) 胸部/胸椎;(4) 腹部/腰椎/骨盆内容物;(5) 四肢/骨盆带;和(6) 浅表/外部,包括烧伤/腐蚀/冻伤,根据损伤的相对严重度,以6分制对其进行分类(1=轻微,6=无法生存) (Civil等人, J Trauma. (1988) 28(1):87-90)。由于相对较少的损伤被分类为严重、重度、危重或无法生存(AIS 3-6),因此具有这些分类的所有损伤都被重新分类为严重/更严重(AIS ≥ 3)。给定身体部位未损伤的患者的赋值为1。对TBI和创伤对照组类似地进行AIS确定。

[0674] 肌钙蛋白测量.研究了500名TBI和94名创伤对照参与者。测量TBI组在录入时(初次抽血)和初次抽血后4小时以及创伤对照组仅在录入时获得的血清样品中的HsTnI。初始血样在损伤24小时内获得,并在收集的2小时内分装并保存在-80摄氏度的冰箱中。HsTnI由Johns Hopkins医院的临床化学实验室使用Abbott Architect STAT hsTnI测定进行测量。测定的检测限(LOD)为2ng/L。性别特定的参考上限(URL)为女性16ng/L,男性34ng/L。变异系数(CV)为10%的最低hsTnI浓度为6ng/L。TBI组在4小时hsTnI的相对变化被分类为:不变(初次抽血和初次抽血后4小时之间的hsTnI水平相差-20%至+20%之间)、减少(初次抽血和初次抽血后4小时之间的hsTnI水平相差 $<-20\%$)、或增加(初次抽血和初次抽血后4小时之间的hsTnI水平相差 $>+20\%$)。HsTnI升高定义为hsTnI大于第99百分位的性别无关URL。未检测到hsTnI的受试者被赋值为1ng/L,这是0和LOD之间的中点。

[0675] 结局变量.头部CT图像由一名委员会认证的神经放射学家重新读取。根据用于TBI放射影像的NINDS通用数据元,对创伤性病变的有无,包括这些病变的大小和位置,进行分类(Duhaime等人,Arch Phys Med Rehabil. (2010) 91(11):1661-1666)。使用扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)确定功能结局,该量表将功能结局分为1(死亡)至8(上佳的恢复)等级。重

度残疾/更坏的结局定义为损伤后6个月时GOSE<5。

[0676] 统计分析.使用线性回归模型确定TBI参与者和创伤对照参与者之间初始肌钙蛋白水平的差异,并鉴定hsTnI的独立预测因子。将这些模型针对年龄和基线头部损伤严重程度进行调整,这二者都与研究组和hsTnI相关。为了鉴定hsTnI的预测因子,将未调整和调整后的模型进行拟合,后者针对具有统计显著性单变量关联($p<0.05$)的已知hsTnI预测因子进行调整。这些预测因子包括:年龄,性别,种族,高血压,高胆固醇,糖尿病,冠状动脉血运重建,充血性心力衰竭,肾功能,血压,和心率。所述模型还针对由简明损伤严重程度评分(AIS)测量的严重程度进行调整。为了改善近似正态性,将hsTnI水平进行对数转换,然后包含到模型中。因此,所有线性回归参数都被解释为在指数尺度上是累乘的,并据此报告。还构建了未调整的和调整的逻辑回归模型,以评价初始hsTnI与6个月时hsTnI的相对4小时变化和功能恢复之间的关联。这些模型针对年龄和头部/颈部/颈椎损伤严重程度进行调整,这两者均与TBI后的功能结局相关。

[0677] 随访中有大量缺失数据:338(68%)的TBI参与者具有在这两个时间点测量的肌钙蛋白,而337(67%)具有在6个月时测量的功能结局。为了考虑缺失数据对分析的影响,通过对基线肌钙蛋白、年龄、性别、种族、婚姻状况、和存在CT扫描异常的反应的逻辑回归,来构建与给定时间点的预测反应概率的倒数相等的无反应权重,并进行加权的广义估计方程(GEE)分析。

[0678] 统计显著性定义在 $\alpha=0.05$ 的水平。统计分析使用SAS V 9.4(SAS Institute, Cary,NC,2015)进行。

[0679] 结果:测定了来自500名TBI参与者和94名创伤对照参与者的血清样本中的hsTnI。除TBI组年龄较大之外,TBI参与者和创伤对照参与者之间的人口统计学特征和心血管危险因素分布相似(表21)。TBI参与者更可能有头部和面部损伤,而创伤对照更可能有四肢、骨盆带和浅表/外部损伤。在TBI参与者中,有98人(19.6%)的头部CT扫描有创伤性颅内异常,并且339人(68%)完成了损伤后6个月时的随访评估。但是,两个受试者的6个月结局数据不能使用,因为一人在1到3个月之间中风,另一人在3到6个月之间有重复TBI。在具有可靠随访数据的TBI参与者中,有19人(5.6%)有重度失能或更差。

[0680] 研究人群中的hsTnI值.损伤与初次采血之间的中位时间为4.4小时(四分位距[IQR]3.13-7.11小时)。在TBI参与者中,有44人(8.8%)未检测到hsTnI,而在创伤对照中,有16人(17.0%)未检测到hsTnI。TBI组的hsTnI值高于创伤对照(中位hsTnI分别为:5[四分位距(IQR):3-11]ng/L对4[IQR:2-6]ng/L),见图25。初次抽血时5.7ng/L的hsTnI水平截止值预示1个月时结局不良(GOSE<5),灵敏度为83.3%和特异性为54.9%。4小时抽血时5.6ng/L的hsTnI水平截止值预示1个月时结局不良(GOSE<5),灵敏度为100%和特异性为49.2%。初次抽血和4小时抽血之间hsTnI水平之差为5.6ng/L预示1个月时结局不良(GOSE<5),灵敏度为82.4%和特异性为69.5%。

[0681] 使用性别特定的URL截止值,TBI组的52名(10.4%)参与者和3名(3.2%)创伤对照的初始hsTnI值大于第99百分位($p=0.027$)。针对年龄和头部损伤严重程度调整后,TBI组的初始hsTnI值仍较高(回归系数1.66[95%置信区间(CI):1.29-2.12], $p<0.001$)。

[0682] TBI组内初始hsTnI水平较高的未经调整的预测因子包括:年龄较大,白人,高血压史,冠脉血运重建,充血性心力衰竭,糖尿病,高胆固醇,肾功能不全,在ED就诊时平均动脉

压升高,严重/更重度的头部/颈部/颈椎损伤,以及严重/更重度的胸部/胸椎损伤。在针对混杂因子进行性别调整后,初始hsTnI水平较高的独立预测因子是:年龄较大,男性,充血性心力衰竭史,高胆固醇史,平均动脉压升高,肾功能不全,以及严重/更重度的胸部/胸椎损伤(表22)。

[0683] 在有4小时样品的受试者中,193人(57.1%)、62人(18.3%)和83人(24.6%)分别为hsTnI值不变、减少和增加。初始hsTnI与损伤后6个月时的重度失能/更差的结局相关(比值比:1.44[95%CI:1.02-2.02])。在针对年龄和基线头部损伤严重程度进行调整后,这种关联不再显著(比值比:1.04(95%CI:0.65-1.68))。4小时时hsTnI升高的参与者在损伤后6个月时有重度失能或更差的几率是hsTnI不变或减少的受试者的4.52倍(95%CI:1.56-13.11),见图26。在针对年龄和基线头部损伤严重程度进行调整后,这种关联仍然显著(比值比:5.32[95%CI:1.60-17.68])。

[0684] 缺失数据的插补.作为灵敏度分析以及无反应权重的替补,采用了多重插补(MI)来插补损伤后6个月时hsTnI变化变量和GOSE中的缺失数据。MI利用Rubin的合并规则(Schafer (1997) 不完整多元数据分析 (Analysis of incomplete multivariate data) .Boca Raton:Chapman&Hall),使用模型对缺失数据进行多次插补,以获得有关感兴趣的参数的推断结果(此处回归系数与6个月时重度失能的四小时内hsTnI变化相关)。点估计是插补值的平均值,方差估计是每个完全推算数据集中使用完全插补数据的平均方差估计与点估计的插补间方差的线性组合。为了同时插补这两个变量,采用了顺序回归程序(Raghunathan等人., Survey Methodology (2001) 27:85-95; Van Buuren (2007) Statistical Methods in Medical Research.16:219-242),其中基于损伤后6个月时最后插补的GOS值来插补hsTnI变化变量,然后基于该插补的hsTnI变化变量来插补损伤后6个月时的GOSE。两种插补均采用多项式逻辑回归,并还以年龄、性别、胆固醇水平、高血压、糖尿病、支架/CABG的存在、基线(log) hsTnI和基线损伤状态为条件。该结果与使用无反应权重的发现结果大体上一致,在4小时时hsTnI增加的参与者在损伤后6个月时重度失能或更差的几率比hsTnI不变或减少的受试者高4.31倍(95%CI:1.55-11.93),并且在针对年龄和基线头部损伤严重程度进行调整后,损伤后6个月时重度失能或更差的几率高出5.00倍(95%CI:1.36-18.42)。缺失数据的插补并没有导致总体结论的变化。

[0685] 表21-研究人群的人口统计学和临床特征

[0686]

	TBI n=500	创伤对照 n=94	p-值
中位数年龄 (IQR)	44 (28 – 63)	36 (26 – 56)	0.02
女性 (%)	201 (40.2)	39 (41.5)	0.82
种族 (%)			0.58
• 白人	266 (53.2)	52 (55.9)	
• 黑人	198 (39.6)	37 (39.8)	
• 其他	36 (7.2)	4 (4.3)	
录入 24 小时内酒精	147 (29.4)	22 (23.4)	0.24
24 小时内消遣性毒品	62 (12.4)	7 (7.5)	0.28
高血压	178 (35.6)	27 (28.7)	0.20
冠脉血运重建	38 (7.6)	2 (2.1)	0.05
充血性心力衰竭	22 (4.4)	1 (1.1)	0.12
糖尿病	65 (13.0)	8 (8.5)	0.22
高胆固醇	90 (18.0)	21 (22.3)	0.32
平均动脉压, mmHg (IQR)	102 (93 – 114)	99 (99 – 110)	0.03
肾小球滤过率(mL/min/1.73m ²)			0.21
• ≥60	399 (87.5)	35 (81.4)	
• 30 – 59	51 (11.2)	6 (14.0)	
• <30	6 (1.3)	2 (4.7)	
机制			<0.01
• 跌落	176 (35.2)	31 (33.0)	
• MVC	122 (24.4)	0 (0.0)	
• 行人碰撞	49 (9.8)	1 (1.1)	
• 袭击	87 (17.4)	0 (0.0)	
• 车辆	39 (7.8)	0 (0.0)	

[0687]

• 撞击/撞上	23 (4.6)	1 (1.1)	
• 其他	5 (0.8)	55 (58.5)	
AIS 严重度：头部/颈部/ 颈椎			<0.01
• 1	393 (78.6)	94 (100)	
• 2	17 (3.4)	0 (0.0)	
• 3 或更高	90 (18.0)	0 (.0)	
AIS 严重度：面部			<0.01
• 1	452 (90.4)	94 (100.0)	
• 2	48 (9.6)	0 (0.0)	
• 3 或更高	0 (0.0)	0 (0.0)	
AIS 严重度：胸部/胸椎			0.19
• 1	469 (93.8)	91 (96.8)	
• 2	14 (2.8)	3 (3.2)	
• 3 或更高	17 (3.4)	0 (0.0)	
AIS 严重度：腹部/骨盆/腰椎			0.15
• 1	489 (97.8)	94 (0.0)	
• 2	11 (2.2)	0 (0.0)	
• 3 或更高	0 (0.0)	0 (0.0)	
AIS 严重度：四肢和骨盆带			<0.01
• 1	467 (93.4)	44 (46.8)	
• 2	28 (5.6)	43 (45.7)	
• 3 或更高	5 (1.0)	7 (7.5)	
AIS 严重度：浅表和外部			<0.01
• 1	467 (93.4)	44 (46.8)	
• 2	28 (5.6)	43 (45.7)	
• 3 或更高	5 (1.0)	17 3.4)	

[0688] 表22初始高敏感性肌钙蛋白I水平的决定因素

[0689]

	单变量模型		多变量模型*	
特征	回归系数 (95% 置信区间)	P-值	回归系数 (95% 置信区间)	P-值
年龄，按十分位数计	1.27 (1.21 – 1.33)	<0.001	1.12 (1.04 - 1.20)	0.002
女性 (%)	0.90 (0.73 – 1.11)	0.31		
种族 (%)				
• 白人	1.00 (参考)			
• 黑人	0.73 (0.59 - 0.91)	<0.001	1.07 (0.86 - 1.32)	0.55
• 其他	0.47 (0.31 - 0.7)	<0.001	0.71 (0.48 - 1.04)	0.08
已婚 (%)	1.14 (0.91 - 1.43)	0.25		
就业 (%)	1.4 0(1.14 - 1.71)	<0.001		

[0690]

录入 24 小时内酒精	0.82 (0.65 - 1.02)	0.08		
24 小时内消遣性毒品	1.00 (0.98 - 1.01)	0.79		
高血压	1.97 (1.61 - 2.43)	<0.001	0.87 (0.71 - 1.08)	0.21
冠脉血运重建	3.26 (2.24 - 4.73)	<0.001	0.99 (0.76 - 1.29)	0.94
充血性心力衰竭	3.77 (2.32 - 6.13)	<0.001	1.21 (0.79 - 1.87)	0.38
糖尿病	1.95 (1.45 - 2.63)	<0.001	1.75 (1.05 - 2.92)	0.03
高胆固醇	2.61 (2.02 - 3.36)	<0.001	1.03 (0.75 - 1.41)	0.87
平均动脉压, 按 mmHg 计	1.16 (1.10 - 1.24)	<0.001	1.57 (1.14 - 2.16)	<0.001
心率, 按 10 跳/分钟计	1.01 (0.96 - 1.07)	0.67		
肾小球滤过率(mL/min/1.73m ²)				
• ≥60	1.00 (参考)			
• 30 – 59	2.75 (2.03 - 3.71)	<0.001	1.51 (1.07 - 2.13)	0.02
• <30	7.41 (3.45 - 15.9)	<0.001	5.51 (2.31 - 13.12)	<0.001
机制				
• 跌落	1.28 (0.87 - 1.87)	0.21		
• MVC	1.91 (1.33 - 2.75)	<0.001		
• 行人碰撞	1.44 (0.96 - 2.16)	0.08		
• 袭击	1.04 (0.59 - 1.84)	0.89		
• 车辆	0.96 (0.59 - 1.55)	0.86		
• 撞击/撞上	1.38 (0.43 - 4.46)	0.59		
• 其他	1.28 (0.87 - 1.87)	0.21		
AIS 严重程度: 头部/颈部/ 颈椎				
• 1	1.00 (参考)			
• 2	0.99 (0.56 - 1.74)	0.96	0.98 (0.58 - 1.65)	0.93
• 3 或更高	1.33 (1.02 - 1.74)	0.04	1.11 (0.87 - 1.42)	0.40
AIS 严重程度: 面部				

[0691]

• 1	1.00 (参考)			
• 2	1.18 (0.83 - 1.66)	0.36		
• 3 或更高	未得	未得		
AIS 严重程度: 胸部/胸椎				
• 1	1.00 (参考)			
• 2	1.08 (0.58 - 2.01)	0.81	1.02 (0.58 - 1.77)	0.95
• 3 或更高	1.98 (1.12 - 3.47)	0.02	1.75 (1.04 - 2.96)	0.04
AIS 严重程度: 腹部/骨盆/腰椎				
• 1	1.00 (参考)			
• 2	1.51 (0.75 - 3.04)	0.25		
• 3 或更高	未得	未得		
AIS 严重程度: 四肢和骨盆带				
• 1	1.00 (参考)			
• 2	0.88 (0.56 - 1.37)	0.56		
• 3 或更高	1.08 (0.38 - 3.03)	0.88		
AIS 严重程度: 浅表和外部				
• 1	1.00 (参考)			
• 2	0.75 (0.24 - 2.38)	0.63		
• 3 或更高	未得	未得		

[0692] 图27显示了初始hsTnI的AUC (0.7135)。在1个月时重度失能或更差的受试者与功能结局较好的受试者 (GOSE>5) 之间的初始hsTnI有区别, 且AUC为0.71。图28显示了利用4小时肌钙蛋白区分1个月时GOSE<5的受试者与GOSE>5的受试者的接受者工作曲线下面积。AUC = 0.77。图29显示了利用初始和4小时肌钙蛋白之间的相对变化来区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的接收者工作曲线下面积AUC。图30显示了利用24小时hsTnI区分1个月GOSE<5与GOSE>5的受试者的接收者工作曲线下面积。

[0693] 生成了一个逻辑回归模型以结合年龄、初始时间点的hsTnI水平、和初始时间点后4小时的时间点的hsTnI水平, 如下所示:

$$[0694] \quad \Pr(Y=1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \ln(\text{初始肌钙蛋白}) + \beta_2 \ln(4 \text{ 小时肌钙蛋白}) + \beta_3 \text{ 年龄})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \ln(\text{初始肌钙蛋白}) + \beta_2 \ln(4 \text{ 小时肌钙蛋白}) + \beta_3 \text{ 年龄})}$$

[0695] 该模型的AUC为0.84 (见图31)。使用该模型, 截止值的预测概率为0.036并且对鉴定不良结局 (即GOSE<5) 的受试者的灵敏度为94.1%和特异性为57.3%。

[0696] TBI患者中发生心肌损伤, 并且独立地与功能不良结局相关。参见图19-21和27-31。与创伤对照相比, 在TBI患者中发现hsTnI值升高。hsTnI增加的TBI受试者有重度失能/

更差结局的风险。在进行TBI评估的大多数患者(91.2%)中,HsTnI是可检测的,他们中的10.4%升高(>99百分位数)。此外,与创伤对照患者相比,TBI患者的hsTnI值更高。本研究提供了附加的有力证据来支持TBI患者中心脏损伤的发生。

[0697] 初次取样(损伤当天)后4小时hsTnI水平增加的参与者在损伤后6个月有重度/更差失能的几率高5倍。重复测量时肌钙蛋白水平升高,超过与分析变异相符的值,是急性过程的指示。据肌钙蛋白值升高指示的急性心肌损伤患者可能有TBI后功能结局不良的风险。

[0698] 应当理解,以上详细描述和伴随的实施例仅是示例性的,并且不应被视为对本公开范围的限制,本公开范围仅由所附权利要求及其等同体来限定。

[0699] 对所公开的实施方式的各种改变和修改将是本领域技术人员显而易见的。在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可以进行这样的改变和修改,包括但不限于与本公开的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组成、配方或使用有关的改变和修改。

[0700] 出于完整性的原因,本公开的各个方面在以下编号的条款中阐述:

[0701] 条款1.一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0702] a)对在疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测心肌肌钙蛋白I(cTnI)的水平;和

[0703] b)确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0704] 条款2.条款1的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0705] 条款3.条款2的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0706] 条款4.条款3的方法,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0707] 条款5.条款4的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0708] 条款6.条款2的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[0709] 条款7.条款6的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0710] 条款8.条款7的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0711] 条款9.条款1至8中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约1.94pg/mL、约2.54pg/mL、约21.23pg/mL、或约43.79pg/mL。

[0712] 条款10.条款1至9中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或(c)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0713] 条款11.条款1至10中任一项的方法,其中所述样品在疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15

小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内获取。

[0714] 条款12. 条款1至11中任一项的方法, 其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0715] 条款13. 条款1至12中任一项的方法, 其还包括监测被评定为轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0716] 条款14. 一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法, 所述方法包括:

[0717] a) 对在疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测所述样品中的cTnI水平; 和

[0718] b) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 对所述受试者进行CT扫描, 而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 不对所述受试者进行CT扫描。

[0719] 条款15. 条款14的方法, 其中所述样品在疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0720] 条款16. 条款14或15的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0721] 条款17. 条款16的方法, 其中基于CT扫描, 所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0722] 条款18. 条款14至17中任一项的方法, 其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0723] 条款19. 条款18的方法, 其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0724] 条款20. 条款14至19中任一项的方法, 其中所述cTnI参考水平为约1.65pg/mL、约2.16pg/mL、约14.75pg/mL、或约30.43pg/mL。

[0725] 条款21. 条款14至20中任一项的方法, 其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定; 或(c)在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。

[0726] 条款22. 一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法, 所述方法包括:

[0727] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平, 其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时从人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品;

[0728] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少; 和

[0729] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加, 则确认发生中度至重度的创伤性脑损伤, 而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少, 则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0730] 条款23. 条款22的方法, 其中所述第一样品在疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0731] 条款24. 条款22或23的方法, 其中所述受试者的头部CT异常。

[0732] 条款25. 条款22至24中任一项的方法, 其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0733] 条款26. 条款22至25中任一项的方法, 其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0734] 条款27. 条款22至26中任一项的方法, 其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0735] 条款28. 条款22至27中任一项的方法, 其还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0736] 条款29. 一种辅助诊断和评估已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者的方法, 所述方法包括:

[0737] a) 对在疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测样品中的cTnI水平; 和

[0738] b) 确定受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI), 其中确定受试者(1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 为轻度创伤性脑损伤。

[0739] 条款30. 条款29的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0740] 条款31. 条款30的方法, 其中基于格拉斯哥昏迷量表评分, 所述受试者被怀疑有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0741] 条款32. 条款31的方法, 其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0742] 条款33. 条款32的方法, 其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0743] 条款34. 条款30的方法, 其中基于格拉斯哥昏迷量表评分, 所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[0744] 条款35. 条款34的方法, 其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0745] 条款36. 条款35的方法, 其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0746] 条款37. 条款36的方法, 其中所述cTnI参考水平为约1.15pg/mL或约1.29pg/mL。

[0747] 条款38. 条款29至37中任一项的方法, 其中所述参考水平(a) 由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定; 或(c) 在至少约0.5pg/mL至约30pg/mL之

间。

[0748] 条款39.条款29至38中任一项的方法,其中所述样品在疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0749] 条款40.条款29至39中任一项的方法,其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0750] 条款41.条款29至40中任一项的方法,其还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者

[0751] 条款42.一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法,所述方法包括:

[0752] a)对在疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[0753] b)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[0754] 条款43.条款42的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0755] 条款44.条款43的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0756] 条款45.条款42至44中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0757] 条款46.条款45的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0758] 条款47.条款42至46中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约5.8pg/mL或约4.7pg/mL。

[0759] 条款48.条款42至47中任一项的方法,其中所述参考水平

[0760] (a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或者(c)在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。

[0761] 条款49.条款42至48中任一项的方法,其中所述样品在疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0762] 条款50.条款1至49中任一项的方法,其中通过免疫测定或临床化学测定来测量所述cTnI水平。

[0763] 条款51.条款1至50中任一项的方法,其中测量所述cTnI水平包括:

[0764] C.将所述样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

[0765] (1)cTnI捕获抗体,其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物,和

[0766] (2)cTnI检测抗体,其包含可检测标记物并与cTnI上不被所述cTnI捕获抗体结合的表位结合,形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,从而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,以及

[0767] D. 基于由所述cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中的可检测标记物生成的信号,测量所述样品中cTnI的量或浓度。

[0768] 条款52. 条款1至51中任一项的方法,其中所述样品选自由全血样品、血清样品、脑脊液样品和血浆样品组成的组。

[0769] 条款53. 条款1至52中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤造成头部损伤后获得的。

[0770] 条款54. 条款1至53中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。

[0771] 条款55. 条款54的方法,其中所述化学物质或毒素是火、霉菌、石棉、杀虫剂、杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体、有机金属、滥用药物或其一种或多种组合。

[0772] 条款56. 条款1至53中任一项的方法,其中所述样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[0773] 条款58. 条款1至56中任一项的方法,其中所述方法可以在任何受试者上进行,而无需考虑选自由下列组成的组中的因素:所述受试者的临床情况,所述受试者的实验室值,所述受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的分级,所述受试者出现低或高cTnI水平,以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

[0774] 条款59. 条款1至56中任一项的方法,其中所述样品是全血样品。

[0775] 条款60. 条款1至56中任一项的方法,其中所述样品是血清样品。

[0776] 条款61. 条款1至56中任一项的方法,其中所述样品是血浆样品。

[0777] 条款62. 条款58至60中任一项的方法,其中所述测定是免疫测定。

[0778] 条款63. 条款58至60中任一项的方法,其中所述测定是临床化学测定。

[0779] 条款64. 条款58至60中任一项的方法,其中所述测定是单分子检测测定。

[0780] 条款65. 一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0781] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;和

[0782] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0783] 条款66. 条款65的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0784] 条款67. 条款66的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0785] 条款68. 条款67的方法,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0786] 条款69. 条款68的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0787] 条款70.条款66的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。.

[0788] 条款71.条款70的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0789] 条款72.条款71的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0790] 条款73.条款65至72中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约1.94pg/mL、约2.54pg/mL、约21.23pg/mL、或约43.79pg/mL。

[0791] 条款74.条款65至73中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或(c)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0792] 条款75.条款65至74中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内获取。

[0793] 条款76.条款65至75中任一项的方法,其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0794] 条款77.条款65至76中任一项的方法,其还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0795] 条款78.一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法,所述方法包括:

[0796] a)对在疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[0797] b)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[0798] 条款79.条款78的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0799] 条款80.条款78或79的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0800] 条款81.条款80的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0801] 条款82.条款78至81中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0802] 条款83.条款82的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0803] 条款84.条款78至83中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约1.65pg/mL、约

2.16pg/mL、约14.75pg/mL、或约30.43pg/mL。

[0804] 条款85.条款78至84中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或(c)在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。

[0805] 条款86.一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0806] a)对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0807] b)确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[0808] c)如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则确认发生中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0809] 条款87.条款86的方法,其中所述第一样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0810] 条款88.条款86或87的方法,其中所述受试者的头部CT异常。

[0811] 条款89.条款86至88中任一项的方法,其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0812] 条款90.条款86至89中任一项的方法,其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0813] 条款91.条款86至90中任一项的方法,其中还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0814] 条款92.条款86至91中任一项的方法,其还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0815] 条款93.一种辅助诊断和评估已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者的方法,所述方法包括:

[0816] a)对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;和

[0817] b)确定所述受试者是否遭受轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0818] 条款94.条款93的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0819] 条款95.条款94的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有

中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0820] 条款96.条款95的方法,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0821] 条款97.条款96的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0822] 条款98.条款97的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。.

[0823] 条款99.条款98的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0824] 条款100.条款99的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0825] 条款101.条款100的方法,其中所述cTnI参考水平为约1.15pg/mL或约1.29pg/mL。

[0826] 条款102.条款93至101中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或(c)在至少约0.5pg/mL至约30pg/mL之间。

[0827] 条款103.条款93至102中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0828] 条款104.条款93至103中任一项的方法,其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0829] 条款105.条款93至104中任一项的方法,其还包括监测被评定为有轻度创伤性脑损伤的受试者。

[0830] 条款106.一种辅助确定是否对已遭受或可能已遭受疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法,所述方法包括:

[0831] a)对在疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[0832] b)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[0833] 条款107.条款106的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0834] 条款108.条款107的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0835] 条款109.条款106至108中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0836] 条款110.条款108的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0837] 条款111.条款106至110中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约5.8pg/mL或约4.7pg/mL。

[0838] 条款112. 条款106至111中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或(c)在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。

[0839] 条款113. 条款106至112中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0840] 条款114. 条款65至113中任一项的方法,其中通过免疫测定或临床化学测定来测量所述cTnI水平。

[0841] 条款115. 条款65至114中任一项的方法,其中测量所述cTnI水平包括

[0842] E. 将所述样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

[0843] (1) cTnI捕获抗体,其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物,和

[0844] (2) cTnI检测抗体,其包含可检测标记物并与cTnI上不被所述cTnI捕获抗体结合的表位结合,形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,从而形成

[0845] cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,以及

[0846] F. 基于由所述cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中的可检测标记物生成的信号,测量所述样品中cTnI的量或浓度。

[0847] 条款116. 条款65至115中任一项的方法,其中所述样品选自由全血样品、血清样品、脑脊液样品和血浆样品组成的组。

[0848] 条款117. 条款65至116中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤造成头部损伤后获得的。

[0849] 条款118. 条款65至117中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。

[0850] 条款119. 条款118的方法,其中所述化学物质或毒素是火、霉菌、石棉、杀虫剂、杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体、有机金属、滥用药物或其一种或多种组合。

[0851] 条款120. 条款65至116中任一项的方法,其中所述样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[0852] 条款121. 条款65至120中任一项的方法,其中所述方法可以在任何受试者上进行,而无需考虑选自由下列组成的组中的因素:所述受试者的临床情况,所述受试者的实验室值,所述受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的分级,所述受试者出现低或高cTnI水平,以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

[0853] 条款122. 条款65至121中任一项的方法,其中所述样品是全血样品。

[0854] 条款123. 条款65至121中任一项的方法,其中所述样品是血清样品。

[0855] 条款124. 条款65至121中任一项的方法,其中所述样品是血浆样品。

[0856] 条款125. 条款122至124中任一项的方法,其中所述测定是免疫测定。

[0857] 条款126. 条款122至124中任一项的方法,其中所述测定是临床化学测定。

[0858] 条款127. 条款122至124中任一项的方法,其中所述测定是单分子检测测定。

[0859] 条款128.一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0860] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;和

[0861] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0862] 条款129.条款128的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0863] 条款130.条款129的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0864] 条款131.条款130的方法,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0865] 条款132.条款131的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0866] 条款133.条款129的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[0867] 条款134.条款133的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0868] 条款135.条款134的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0869] 条款136.条款128至135中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约1.94pg/mL、约2.54pg/mL、约21.23pg/mL、或约43.79pg/mL。

[0870] 条款137.条款128至136中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或(c)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0871] 条款138.条款128至137中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内获取。

[0872] 条款139.一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0873] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;

[0874] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤;

和

[0875] c) 用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0876] 条款140. 条款139的方法, 其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0877] 条款141. 一种辅助确定是否对有实际或疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法, 所述方法包括:

[0878] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测所述样品中的cTnI水平; 和

[0879] b) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 对所述受试者进行CT扫描, 而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 不对所述受试者进行CT扫描。

[0880] 条款142. 条款141的方法, 其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0881] 条款143. 条款141或142的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0882] 条款144. 条款143的方法, 其中基于CT扫描, 所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0883] 条款145. 条款141至144中任一项的方法, 其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0884] 条款146. 条款141的方法, 其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0885] 条款147. 条款141至146中任一项的方法, 其中所述cTnI参考水平为约1.65pg/mL、约2.16pg/mL、约14.75pg/mL、或约30.43pg/mL。

[0886] 条款148. 条款141至147中任一项的方法, 其中所述参考水平 (a) 由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定; 或 (c) 在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。

[0887] 条款149. 一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法, 所述方法包括:

[0888] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平, 其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时从所述人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品;

[0889] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少; 和

[0890] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加, 则确认发生中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤, 而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第

二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0891] 条款150.一种辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0892] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约1小时至约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0893] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[0894] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[0895] 条款151.条款149或150的方法,其中所述第一样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0896] 条款152.条款149至152中任一项的方法,其中所述受试者的头部CT异常。

[0897] 条款153.条款149至152中任一项的方法,其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0898] 条款154.条款149至153中任一项的方法,其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0899] 条款155.一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[0900] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时或约1小时至约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0901] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;

[0902] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤;和

[0903] d) 用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0904] 条款156.条款155的方法,其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0905] 条款157.一种辅助诊断和评估已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者的方法,所述方法包括:

[0906] a) 对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;和

[0907] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所

述受试者 (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或 (2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤。

[0908] 条款158.条款157的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0909] 条款159.条款158的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0910] 条款160.条款159的方法,其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0911] 条款161.条款160的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0912] 条款162.条款157的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[0913] 条款163.条款158的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0914] 条款164.条款163的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[0915] 条款165.条款157至164中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约1.15pg/mL或约1.29pg/mL。

[0916] 条款166.条款157至165中任一项的方法,其中所述参考水平 (a) 由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或 (c) 在至少约0.5pg/mL至约30pg/mL之间。

[0917] 条款167.条款157至166中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0918] 条款168.一种治疗轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的方法,所述方法包括:

[0919] a) 对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;

[0920] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤 (TBI), 其中确定所述受试者 (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或 (2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤;和

[0921] c) 用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0922] 条款169.条款168的方法,其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[0923] 条款170.一种辅助确定是否对有实际或疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影 (CT) 扫描的方法,所述方法包括:

[0924] a) 对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以

测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[0925] b) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[0926] 条款171.条款170的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[0927] 条款172.条款171的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[0928] 条款173.条款170至172中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[0929] 条款174.条款170的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[0930] 条款175.条款170至174中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约5.8pg/mL或约4.7pg/mL。

[0931] 条款176.条款170至175中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或(c)在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。

[0932] 条款177.条款170至176中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[0933] 条款178.一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:

[0934] a) 对来自所述人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约0小时至约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0935] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[0936] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加至少约20%,则预测不利结局,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变、减少、或增加少于20%,则预测有利结局。

[0937] 条款179.条款178的方法,其中所述第一样品在头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0938] 条款180.条款178或179的方法,其中所述方法预测头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[0939] 条款181.条款180的方法,其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

[0940] 条款182.条款178至181中任一项的方法,其中所述受试者的头部CT扫描正常。

[0941] 条款183.条款178至182中任一项的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[0942] 条款184.条款178至183中任一项的方法,其中所述受试者接受格拉斯哥昏迷量表评分为13-15,并且基于格拉斯哥昏迷量表评分被怀疑为有轻度创伤性脑损伤。

[0943] 条款185.条款178至184中任一项的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受扩展格拉斯哥昏迷量表(GOSE)评分。

[0944] 条款186.一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:

[0945] a) 对在头部损伤后约28小时内从所述受试者获得的样品进行测定以测量或检测cTnI的水平,其中所述样品是生物样品;和

[0946] b) 如果所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平,则预测所述人类受试者为不利结局,而如果所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平,则预测所述人类受试者为有利结局。

[0947] 条款187.条款186的方法,其中所述样品在头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0948] 条款188.条款186或187的方法,其中所述方法预测头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[0949] 条款189.条款188的方法,其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

[0950] 条款190.条款186至190中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约83.3%和特异性为至少约54.9%的测定来确定;(c)由灵敏度为至少约100%和特异性为至少约49.2%的测定来确定;或(d)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0951] 条款191.条款186至190中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约5.6pg/mL或约5.7pg/mL。

[0952] 条款192.一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:

[0953] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[0954] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[0955] c) 如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则预测所述人类受试者为不利结局,而如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则预测所述人类受试者为有利结局。

[0956] 条款193. 条款192的方法, 其中所述第一样品在约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[0957] 条款194. 条款192或193的方法, 其中所述方法预测头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[0958] 条款195. 条款194的方法, 其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表 (GOSE) 评分为5或更低。

[0959] 条款196. 条款192至195中任一项的方法, 其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0960] 条款197. 条款192至196中任一项的方法, 其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[0961] 条款198. 条款192至197中任一项的方法, 其中cTnI的水平从所述第一样品到所述第二样品减少或增加至少一个绝对量。

[0962] 条款199. 条款198的方法, 其中所述绝对量 (a) 由灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约82.4%和特异性为至少约69.5%的测定来确定; 或 (c) 在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[0963] 条款200. 条款199中任一项的方法, 其中所述绝对量为约5.6pg/mL。

[0964] 条款201. 条款192至200中任一项的方法, 其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有不利结局的受试者。

[0965] 条款202. 条款192至201中任一项的方法, 其还包括用创伤性脑损伤治疗来监测被评定为有不利结局的受试者。

[0966] 条款203. 一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法, 所述方法包括:

[0967] a) 对来自所述人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平, 其中所述第一样品在实际或疑似头部损伤之后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取, 并且所述第二样品在所述第一样品后约0至约4小时从所述人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品;

[0968] b) 确定所述受试者的年龄; 和

[0969] c) 如果所述第一样品和/或第二样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平并且所述受试者的年龄高于参考年龄, 则预测所述人类受试者为不利结局, 而如果所述第一样品和第二样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平和/或所述受试者的年龄低于参考年龄, 则预测所述人类受试者为有利结局。

[0970] 条款204. 条款128至203中任一项的方法, 其还包括用至少一种心脏保护疗法来治疗所述受试者。

[0971] 条款205. 条款204的方法, 其中所述至少一种心脏保护疗法包括 β -阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂疗法、他汀类、硝酸盐、抗血小板剂、抗凝血剂、抗凝剂或其组合。

[0972] 条款206. 条款128至205中任一项的方法, 其中通过免疫测定或临床化学测定来测量所述cTnI水平。

[0973] 条款207. 条款128至206中任一项的方法, 其中测量所述cTnI水平包括

[0974] A. 将所述样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

[0975] (1) cTnI捕获抗体, 其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物, 和

[0976] (2) cTnI检测抗体, 其包含可检测标记物并与cTnI上不被所述cTnI捕获抗体结合的表位结合, 形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物, 从而形成

[0977] cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物, 以及

[0978] B. 基于由所述cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中的可检测标记物生成的信号, 测量所述样品中cTnI的量或浓度。

[0979] 条款208. 条款128至207中任一项的方法, 其中所述样品选自由全血样品、血清样品、脑脊液样品和血浆样品组成的组。

[0980] 条款209. 条款128至208中任一项的方法, 其中所述样品是在所述受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤造成头部损伤后获得的。

[0981] 条款210. 条款128至208中任一项的方法, 其中所述样品是在所述受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。

[0982] 条款211. 条款210的方法, 其中所述化学物质或毒素是火、霉菌、石棉、杀虫剂、杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体、有机金属、滥用药物或其一种或多种组合。

[0983] 条款212. 条款128至208中任一项的方法, 其中所述样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[0984] 条款213. 条款128至212中任一项的方法, 其中所述方法可以在任何受试者上进行, 而无需考虑选自由下列组成的组中的因素: 所述受试者的临床情况, 所述受试者的实验室值, 所述受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的分级, 所述受试者出现低或高cTnI水平, 以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

[0985] 条款214. 条款128至214中任一项的方法, 其中所述样品是全血样品。

[0986] 条款215. 条款128至214中任一项的方法, 其中所述样品是血清样品。

[0987] 条款216. 条款128至214中任一项的方法, 其中所述样品是血浆样品。

[0988] 条款217. 条款128至216中任一项的方法, 其中所述测定是免疫测定。

[0989] 条款218. 条款128至216中任一项的方法, 其中所述测定是临床化学测定。

[0990] 条款219. 条款128至216中任一项的方法, 其中所述测定是单分子检测测定。

[0991] 条款220. 一种用于评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法, 所述方法包括:

[0992] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测心肌肌钙蛋白I (cTnI) 的水平; 和

[0993] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤 (TBI), 其中确定所述受试者 (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或 (2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 为轻度创伤性脑损伤。

[0994] 条款221. 条款220的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉

斯哥昏迷量表评分。

[0995] 条款222. 条款221的方法, 其中基于格拉斯哥昏迷量表评分, 所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[0996] 条款223. 条款222的方法, 其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[0997] 条款224. 条款223的方法, 其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[0998] 条款225. 条款221的方法, 其中基于格拉斯哥昏迷量表评分, 所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[0999] 条款226. 条款225的方法, 其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[1000] 条款227. 条款226的方法, 其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[1001] 条款228. 条款220至227中任一项的方法, 其中cTnI参考水平为约1.94pg/mL、约2.54pg/mL、约21.23pg/mL、或约43.79pg/mL。

[1002] 条款229. 条款220至228中任一项的方法, 其中所述参考水平 (a) 由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定; 或 (c) 在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[1003] 条款230. 条款220至228中任一项的方法, 其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内获取。

[1004] 条款231. 一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法, 所述方法包括:

[1005] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测cTnI的水平;

[1006] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤 (TBI), 其中确定所述受试者 (1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或 (2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 为轻度创伤性脑损伤; 和

[1007] c) 用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1008] 条款232. 条款12的方法, 其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1009] 条款233. 一种辅助确定是否对有实际或疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影 (CT) 扫描的方法, 所述方法包括:

[1010] a) 对在实际或疑似头部损伤后约24小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以

测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[1011] b) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[1012] 条款234. 条款233的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[1013] 条款235. 条款234的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[1014] 条款236. 条款235的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[1015] 条款237. 条款233至236中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[1016] 条款238. 条款233的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者相关联。

[1017] 条款239. 条款233至238中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约1.65pg/mL、约2.16pg/mL、约14.75pg/mL、或约30.43pg/mL。

[1018] 条款240. 条款233至239中任一项的方法,其中所述参考水平 (a) 由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定;或 (c) 在至少约1.0pg/mL至约50pg/mL之间。

[1019] 条款241. 一种用于评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[1020] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[1021] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[1022] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则确认发生中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[1023] 条款242. 一种用于评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法,所述方法包括:

[1024] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约1小时至约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[1025] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[1026] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则确认发生中度至重度创伤性脑损伤,而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则确认不存在轻度创伤性脑损伤。

[1027] 条款243. 条款241或242的方法, 其中所述第一样品在实际或疑似头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[1028] 条款244. 条款241至243中任一项的方法, 其中所述受试者的头部CT异常。

[1029] 条款245. 条款241至244中任一项的方法, 其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[1030] 条款246. 条款241至245中任一项的方法, 其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[1031] 条款247. 一种治疗人类受试者的轻度或中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的方法, 所述方法包括:

[1032] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平, 其中所述第一样品在第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约3小时至约6小时或约1小时至约4小时从所述人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品;

[1033] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;

[1034] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加, 则确认发生中度至重度创伤性脑损伤, 而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少, 则确认不存在轻度创伤性脑损伤; 和

[1035] d) 用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1036] 条款248. 条款247的方法, 其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1037] 条款249. 一种辅助诊断和评估已遭受或可能已遭受头部损伤的人类受试者的方法, 所述方法包括:

[1038] a) 对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定, 以测量或检测cTnI的水平; 和

[1039] b) 确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI), 其中确定所述受试者(1) 当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时, 为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2) 当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时, 为轻度创伤性脑损伤。

[1040] 条款250. 条款249的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[1041] 条款251. 条款250的方法, 其中基于格拉斯哥昏迷量表评分, 所述受试者被怀疑为有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤。

[1042] 条款252. 条款251的方法, 其中所述参考水平与有中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[1043] 条款253. 条款252的方法, 其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为3-12相关联。

[1044] 条款254.条款250的方法,其中基于格拉斯哥昏迷量表评分,所述受试者被怀疑有轻度创伤性脑损伤。

[1045] 条款255.条款254的方法,其中所述参考水平与有轻度创伤性脑损伤的受试者相关联。

[1046] 条款256.条款255的方法,其中所述参考水平与格拉斯哥昏迷量表评分为13-15相关联。

[1047] 条款257.条款249至256中任一项的方法,其中所述cTnI参考水平为约1.15pg/mL或约1.29pg/mL。

[1048] 条款258.条款249至257中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约85%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约87.5%和特异性为至少约31%的测定来确定;或(c)在至少约0.5pg/mL至约30pg/mL之间。

[1049] 条款259.条款249至258中任一项的方法,其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[1050] 条款260.一种治疗轻度、中度、重度、或中度至重度TBI的方法,所述方法包括:

[1051] a)对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测cTnI的水平;

[1052] b)确定所述受试者是否遭受轻度或中度至重度创伤性脑损伤(TBI),其中确定所述受试者(1)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,为中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤或(2)当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,为轻度创伤性脑损伤;和

[1053] c)用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1054] 条款261.条款260的方法,其还包括监测被评定为有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的受试者。

[1055] 条款262.一种辅助确定是否对有实际或疑似头部损伤的人类受试者进行头部计算机断层摄影(CT)扫描的方法,所述方法包括:

[1056] a)对在实际或疑似头部损伤后约2小时内从所述受试者获得的样品进行测定,以测量或检测所述样品中的cTnI水平;和

[1057] b)当所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平时,对所述受试者进行CT扫描,而当所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平时,不对所述受试者进行CT扫描。

[1058] 条款263.条款262的方法,其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受CT扫描。

[1059] 条款264.条款263的方法,其中基于CT扫描,所述受试者被怀疑为有创伤性脑损伤。

[1060] 条款265.条款262至264中任一项的方法,其中所述参考水平与头部计算机断层摄影阳性相关联。

[1061] 条款266.条款262的方法,其中所述参考水平与没有遭受头部损伤的对照受试者

相关联。

[1062] 条款267. 条款262至266中任一项的方法, 其中所述cTnI参考水平为约5.8pg/mL或约4.7pg/mL。

[1063] 条款268. 条款262至267中任一项的方法, 其中所述参考水平 (a) 由灵敏度在至少约65%至100%之间和特异性在至少约30%至100%之间的测定来确定; (b) 由灵敏度为至少约85%和特异性为至少约33%的测定来确定; 或 (c) 在至少约0.5pg/mL至约25pg/mL之间。

[1064] 条款269. 条款262至268中任一项的方法, 其中所述样品在实际或疑似头部损伤后的约5分钟内、约10分钟内、约12分钟内、约15分钟内、约20分钟内、约30分钟内、约60分钟内或约90分钟内获取。

[1065] 条款270. 一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法, 所述方法包括:

[1066] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平, 其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约0小时至约4小时从所述人类受试者获取, 其中所述样品是生物样品;

[1067] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少; 和

[1068] c) 如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加至少约20%, 则预测不利结局, 而如果检测到的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变、减少、或增加少于20%, 则预测有利结局。

[1069] 条款271. 条款270的方法, 其中所述第一样品在头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[1070] 条款272. 条款270或271的方法, 其中所述方法预测所述实际或疑似头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[1071] 条款273. 条款272的方法, 其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表 (GOSE) 评分为5或更低。

[1072] 条款274. 条款270至273中任一项的方法, 其中所述受试者的头部CT扫描正常。

[1073] 条款275. 条款270至274中任一项的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受格拉斯哥昏迷量表评分。

[1074] 条款276. 条款270至275中任一项的方法, 其中所述受试者接受格拉斯哥昏迷量表评分为13-15, 并且基于格拉斯哥昏迷量表评分被怀疑为有轻度创伤性脑损伤。

[1075] 条款277. 条款270至276中任一项的方法, 其中所述受试者在进行所述测定之前或之后已接受扩展格拉斯哥昏迷量表评分 (GOSE)。

[1076] 条款278. 一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法, 所述方法包括:

[1077] a) 对在损伤后约28小时内从所述受试者获得的样品进行测定以测量或检测cTnI

的水平,其中所述样品是生物样品;和

[1078] b) 如果所述样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平,则预测所述人类受试者为不利结局,而如果所述样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平,则预测所述人类受试者为有利结局。

[1079] 条款279. 条款278的方法,其中所述样品在头部损伤的约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[1080] 条款280. 条款278或279的方法,其中所述方法预测头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[1081] 条款281. 条款280的方法,其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

[1082] 条款282. 条款278至281中任一项的方法,其中所述参考水平(a)由灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约83.3%和特异性为至少约54.9%的测定来确定;(c)由灵敏度为至少约100%和特异性为至少约49.2%的测定来确定;或(d)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[1083] 条款283. 条款278至282中任一项的方法,其中cTnI参考水平为约5.6pg/mL或约5.7pg/mL。

[1084] 条款284. 一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:

[1085] a) 对来自人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取并且所述第二样品在所述第一样品后约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[1086] b) 确定cTnI的量从所述第一样品到所述第二样品是增加还是减少;和

[1087] c) 如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品增加,则预测所述人类受试者为不利结局,而如果所述样品中的cTnI水平从所述第一样品到所述第二样品保持不变或减少,则预测所述人类受试者为有利结局。

[1088] 条款285. 条款284的方法,其中所述第一样品在约30分钟内、约1小时内、约2小时内、约3小时内、约4小时内、约5小时内、约6小时内、约7小时内、约8小时内、约9小时内、约10小时内、约11小时内、约12小时内、约13小时内、约14小时内、约15小时内、约16小时内、约17小时内、约18小时内、约19小时内、约20小时内、约21小时内、约22小时内、约23小时内、或约24小时内从所述受试者获取。

[1089] 条款286. 条款284或285的方法,其中所述方法预测头部损伤后约1个月、3个月或6个月时的结局。

[1090] 条款287. 条款286的方法,其中预测所述受试者的扩展格拉斯哥结局量表(GOSE)评分为5或更低。

[1091] 条款288. 条款284至287中任一项的方法,其中所述第一样品中cTnI的量为约1.0

至约50pg/mL。

[1092] 条款289. 条款284至288中任一项的方法,其中所述第二样品中cTnI的量为约1.0至约50pg/mL。

[1093] 条款290. 条款284至289中任一项的方法,其中cTnI的水平从所述第一样品到所述第二样品减少或增加至少一个绝对量。

[1094] 条款291. 条款290的方法,其中所述绝对量(a)由灵敏度在至少约80%至100%之间和特异性在至少约45%至100%之间的测定来确定;(b)由灵敏度为至少约82.4%和特异性为至少约69.5%的测定来确定;或(c)在至少约1pg/mL至约50pg/mL之间。

[1095] 条款292. 条款291中任一项的方法,其中所述绝对量为约5.6pg/mL。

[1096] 条款293. 条款270至292中任一项的方法,其还包括用创伤性脑损伤治疗来治疗被评定为有不利结局的受试者。

[1097] 条款294. 条款270至293中任一项的方法,其还包括用创伤性脑损伤治疗来监测被评定为有不利结局的受试者。

[1098] 条款295. 一种用于预测有轻度创伤性脑损伤的人类受试者的结局的方法,所述方法包括:

[1099] a) 对来自所述人类受试者的样品进行测定以测量或检测第一样品和第二样品中的cTnI水平,其中所述第一样品在头部损伤后约24小时内的第一时间点从所述人类受试者获取,并且所述第二样品在所述第一样品后约0至约4小时从所述人类受试者获取,其中所述样品是生物样品;

[1100] b) 确定所述受试者的年龄;和

[1101] c) 如果所述第一样品和/或第二样品中的cTnI水平高于cTnI参考水平并且所述受试者的年龄高于参考年龄,则预测所述人类受试者为不利结局,而如果所述第一样品和第二样品中的cTnI水平低于cTnI参考水平和/或所述受试者的年龄低于参考年龄,则预测所述人类受试者为有利结局。

[1102] 条款296. 条款220至295中任一项的方法,其还包括用至少一种心脏保护疗法来治疗所述受试者。

[1103] 条款297. 条款296的方法,其中所述至少一种心脏保护疗法包括 β -阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、钙通道阻滞剂、降脂疗法、他汀类、硝酸盐、抗血小板剂、抗凝血剂、抗凝剂或其组合。

[1104] 条款298. 条款220至297中任一项的方法,其中通过免疫测定或临床化学测定来测量所述cTnI水平。

[1105] 条款299. 条款220至298中任一项的方法,其中测量所述cTnI水平包括

[1106] A. 将所述样品以任何顺序同时或依次与下列抗体接触:

[1107] (1) cTnI捕获抗体,其与cTnI或cTnI片段上的表位结合而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原复合物,和

[1108] (2) cTnI检测抗体,其包含可检测标记物并与cTnI上不被所述cTnI捕获抗体结合的表位结合,形成cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,

[1109] 从而形成cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物,以及

[1110] B. 基于由所述cTnI捕获抗体-cTnI抗原-cTnI检测抗体复合物中的可检测标记物

生成的信号,测量所述样品中cTnI的量或浓度。

[1111] 条款300.条款220至299中任一项的方法,其中所述样品选自由全血样品、血清样品、脑脊液样品和血浆样品组成的组。

[1112] 条款301.条款220至300中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者遭受由物理震动、导致闭合或开放性头部创伤的外部机械力或其他力的钝性冲击、一种或多种跌落、爆破或爆炸或其他类型的钝性力创伤造成头部损伤后获得的。

[1113] 条款302.条款220至300中任一项的方法,其中所述样品是在所述受试者已经摄入或暴露于化学物质、毒素、或化学物质和毒素的组合后获得的。

[1114] 条款303.条款102的方法,其中所述化学物质或毒素是火、霉菌、石棉、杀虫剂、杀昆虫剂、有机溶剂、油漆、胶、气体、有机金属、滥用药物或其一种或多种组合。

[1115] 条款304.条款220至303中任一项的方法,其中所述样品从患有自身免疫性疾病、代谢紊乱、脑肿瘤、缺氧、病毒、脑膜炎、脑积水或其组合的受试者获得。

[1116] 条款305.条款220至304中任一项的方法,其中所述方法可以在任何受试者上进行,而无需考虑选自由下列组成的组中的因素:所述受试者的临床情况,所述受试者的实验室值,所述受试者患有轻度、中度、重度、或中度至重度创伤性脑损伤的分级,所述受试者出现低或高cTnI水平,以及所述受试者可能遭受头部损伤的任何事件的时机。

[1117] 条款306.条款220至305中任一项的方法,其中所述样品是全血样品。

[1118] 条款307.条款220至305中任一项的方法,其中所述样品是血清样品。

[1119] 条款308.条款220至305中任一项的方法,其中所述样品是血浆样品。

[1120] 条款309.条款306至308中任一项的方法,其中所述测定是免疫测定。

[1121] 条款310.条款306至308中任一项的方法,其中所述测定是临床化学测定。

[1122] 条款311.条款306至308中任一项的方法,其中所述测定是单分子检测测定。

序列表

<110> 雅培实验室
 <120> 利用心肌肌钙蛋白I辅助诊断和评估人类受试者的轻度创伤性脑损伤的方法
 <130> ABBTL-36102/WO-1/ORD
 <140> PCT/US2018/035232
 <141> 2018-05-30
 <150> US 62/512,688
 <151> 2017-05-30
 <150> US 62/512,710
 <151> 2017-05-30
 <150> US 62/528,214
 <151> 2017-07-03
 <160> 4
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> 智人
 [0001]
 <400> 1
 Met Ala Asp Gly Ser Ser Asp Ala Ala Arg Glu Pro Arg Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Ile Arg Arg Arg Ser Ser Asn Tyr Arg Ala Tyr Ala Thr Glu
 20 25 30
 Pro His Ala Lys Lys Lys Ser Lys Ile Ser Ala Ser Arg Lys Leu Gln
 35 40 45
 Leu Lys Thr Leu Leu Leu Gln Ile Ala Lys Gln Glu Leu Glu Arg Glu
 50 55 60
 Ala Glu Glu Arg Arg Gly Glu Lys Gly Arg Ala Leu Ser Thr Arg Cys
 65 70 75 80
 Gln Pro Leu Glu Leu Ala Gly Leu Gly Phe Ala Glu Leu Gln Asp Leu
 85 90 95
 Cys Arg Gln Leu His Ala Arg Val Asp Lys Val Asp Glu Glu Arg Tyr

	100	105	110
	Asp Ile Glu Ala Lys Val Thr Lys Asn Ile Thr Glu Ile Ala Asp Leu 115 120 125		
	Thr Gln Lys Ile Phe Asp Leu Arg Gly Lys Phe Lys Arg Pro Thr Leu 130 135 140		
	Arg Arg Val Arg Ile Ser Ala Asp Ala Met Met Gln Ala Leu Leu Gly 145 150 155 160		
	Ala Arg Ala Lys Glu Ser Leu Asp Leu Arg Ala His Leu Lys Gln Val 165 170 175		
	Lys Lys Glu Asp Thr Glu Lys Glu Asn Arg Glu Val Gly Asp Trp Arg 180 185 190		
	Lys Asn Ile Asp Ala Leu Ser Gly Met Glu Gly Arg Lys Lys Lys Phe 195 200 205		
[0002]	Glu Ser 210		
	<210> 2 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 合成		
	<400> 2		
	His His His His His His 1 5		
	<210> 3 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 合成		
	<400> 3		
	Asp Asp Asp Asp Lys		

	1	5
[0003]	<210>	4
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	合成
	<400>	4
	Ala Asp Asp Asp Asp Lys	
	1	5

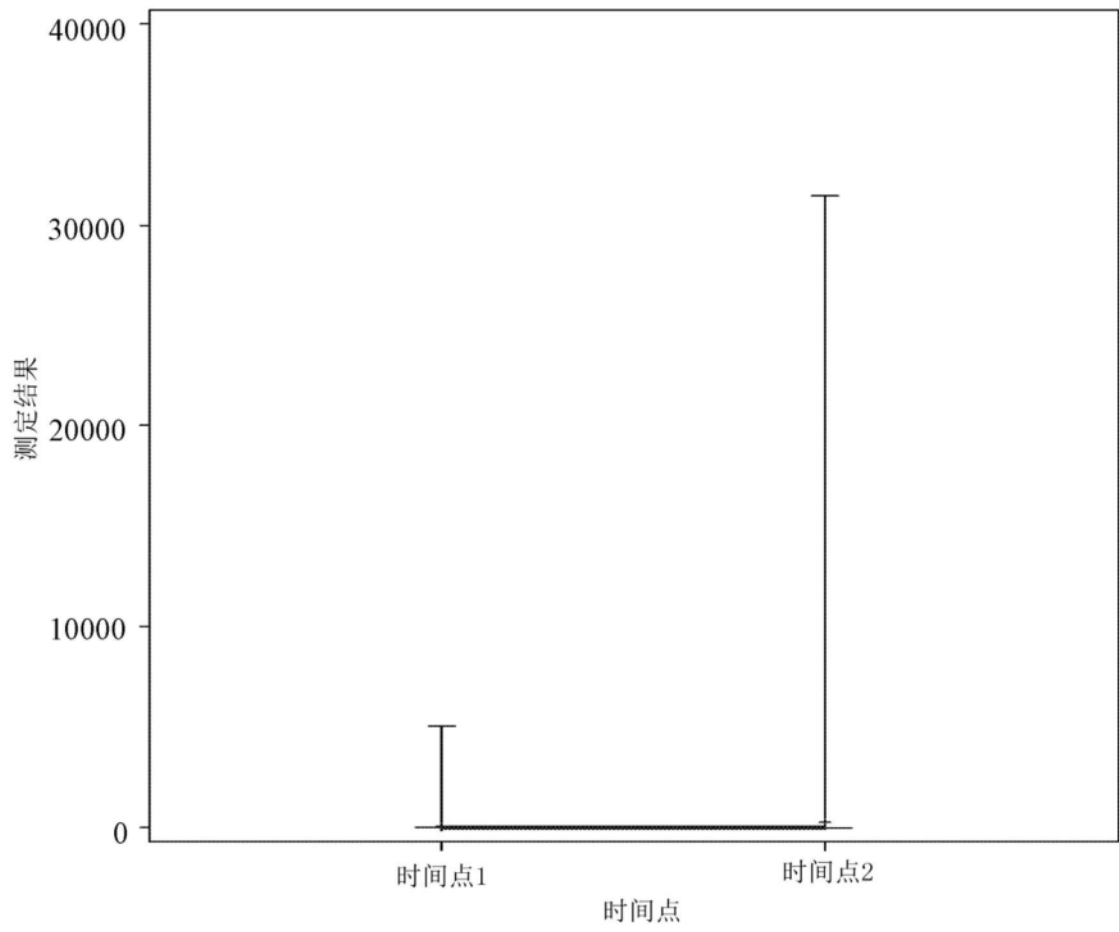


图1

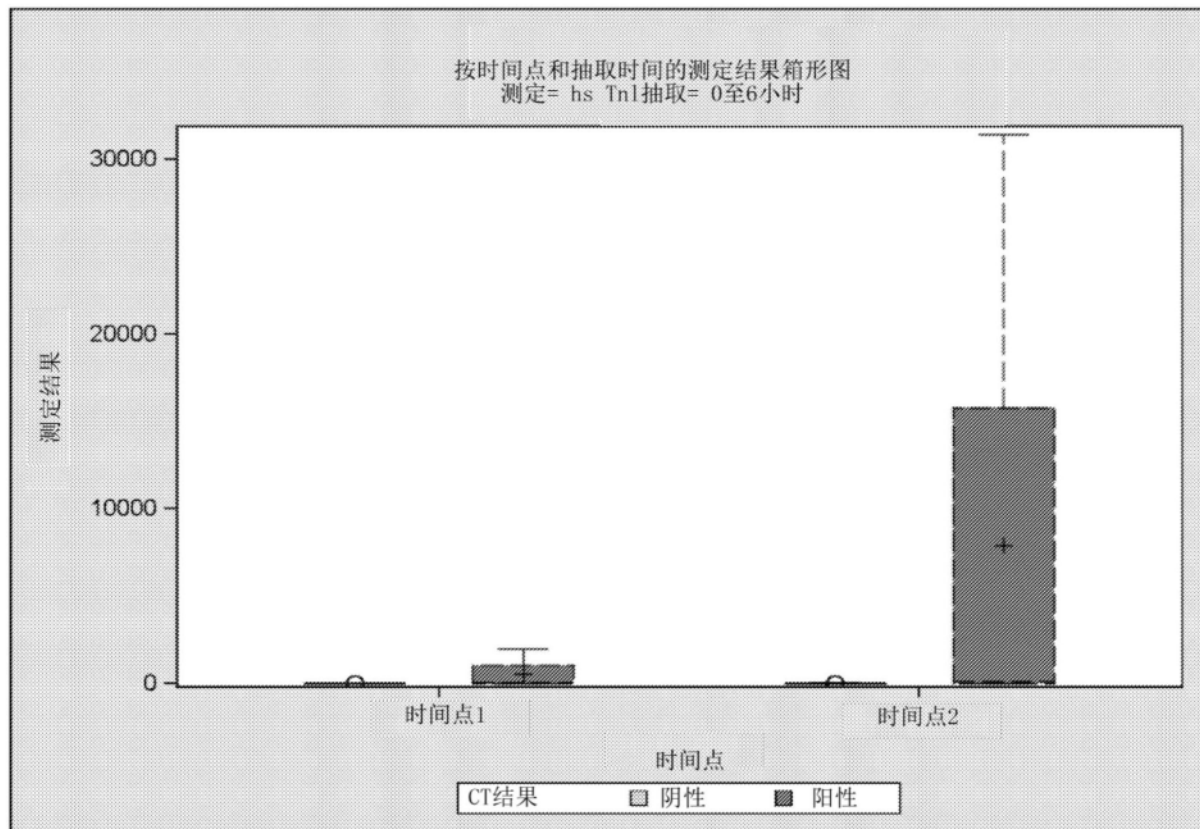


图2

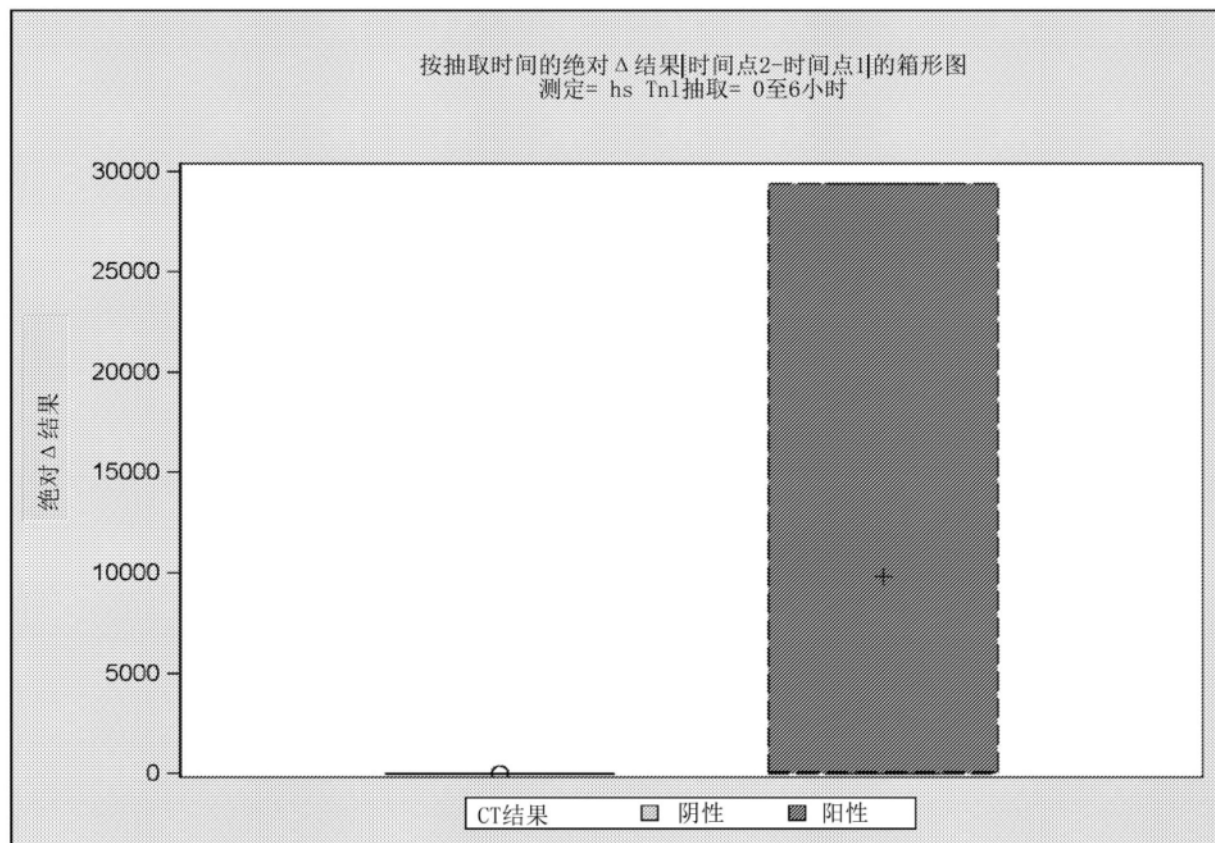


图3

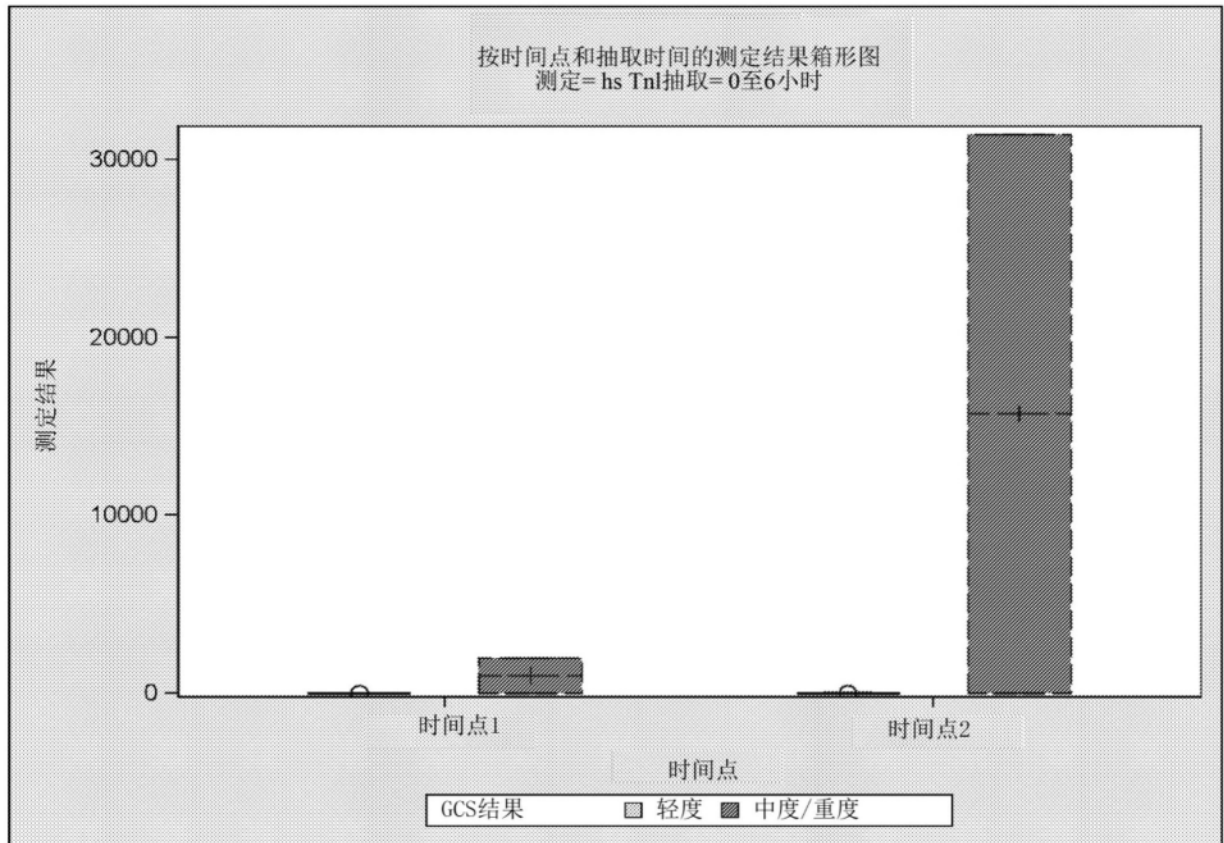


图4

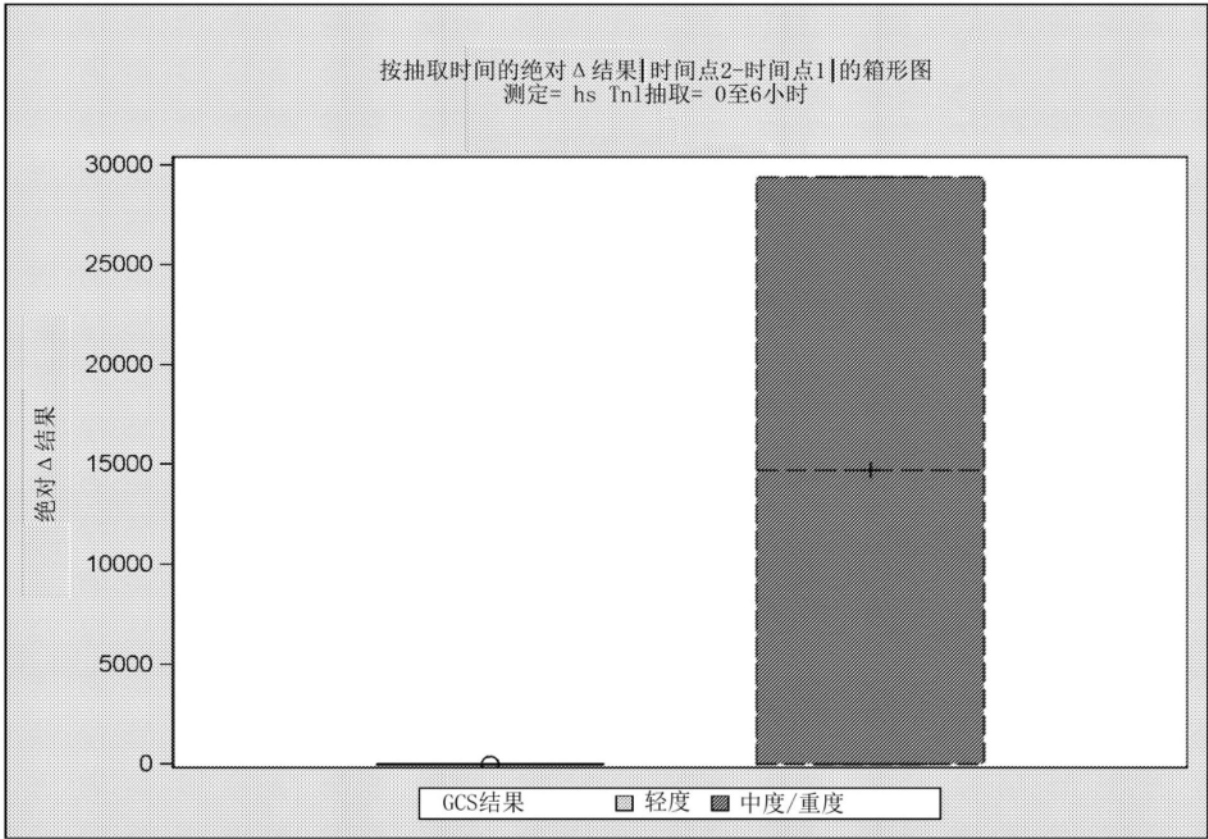


图5

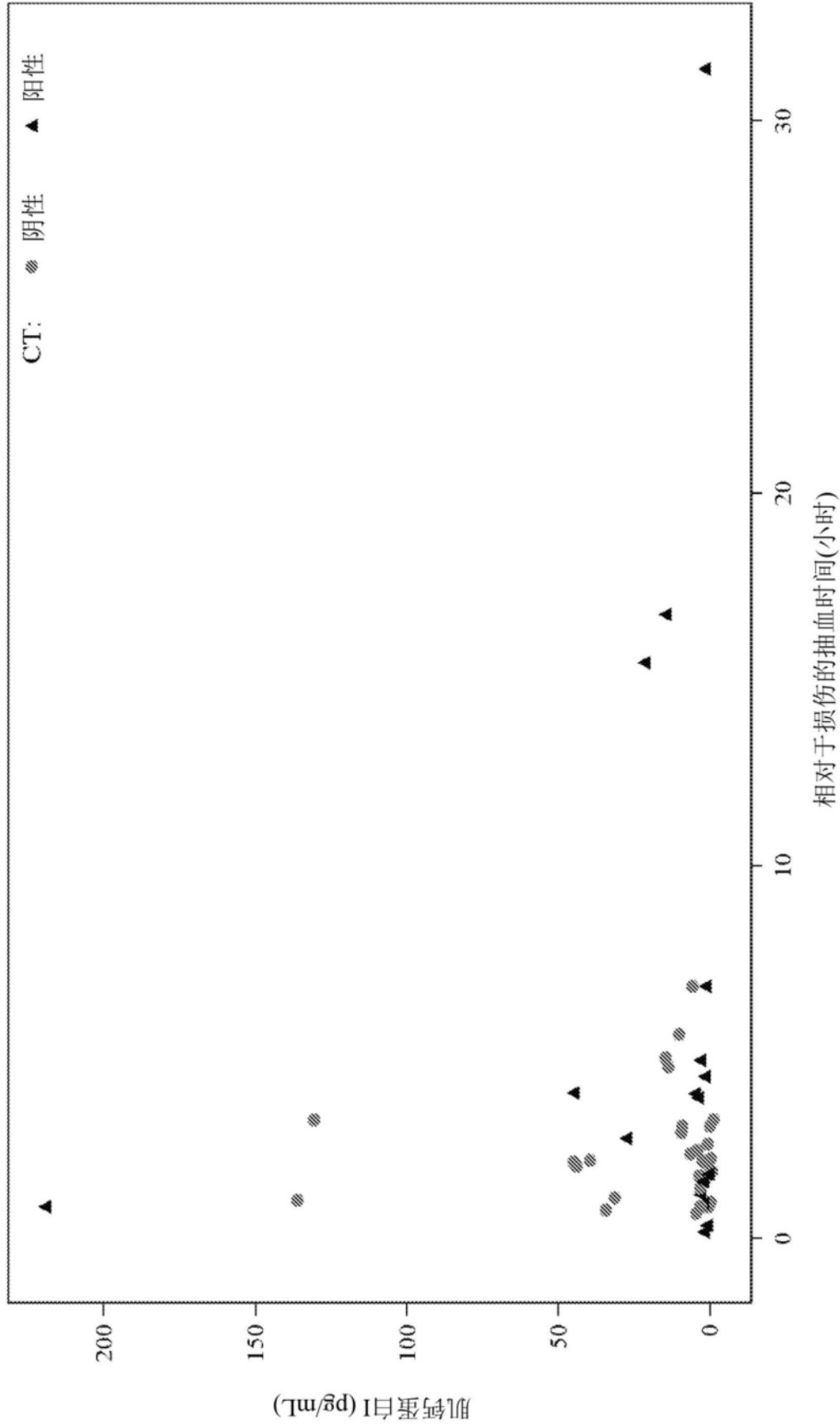


图6

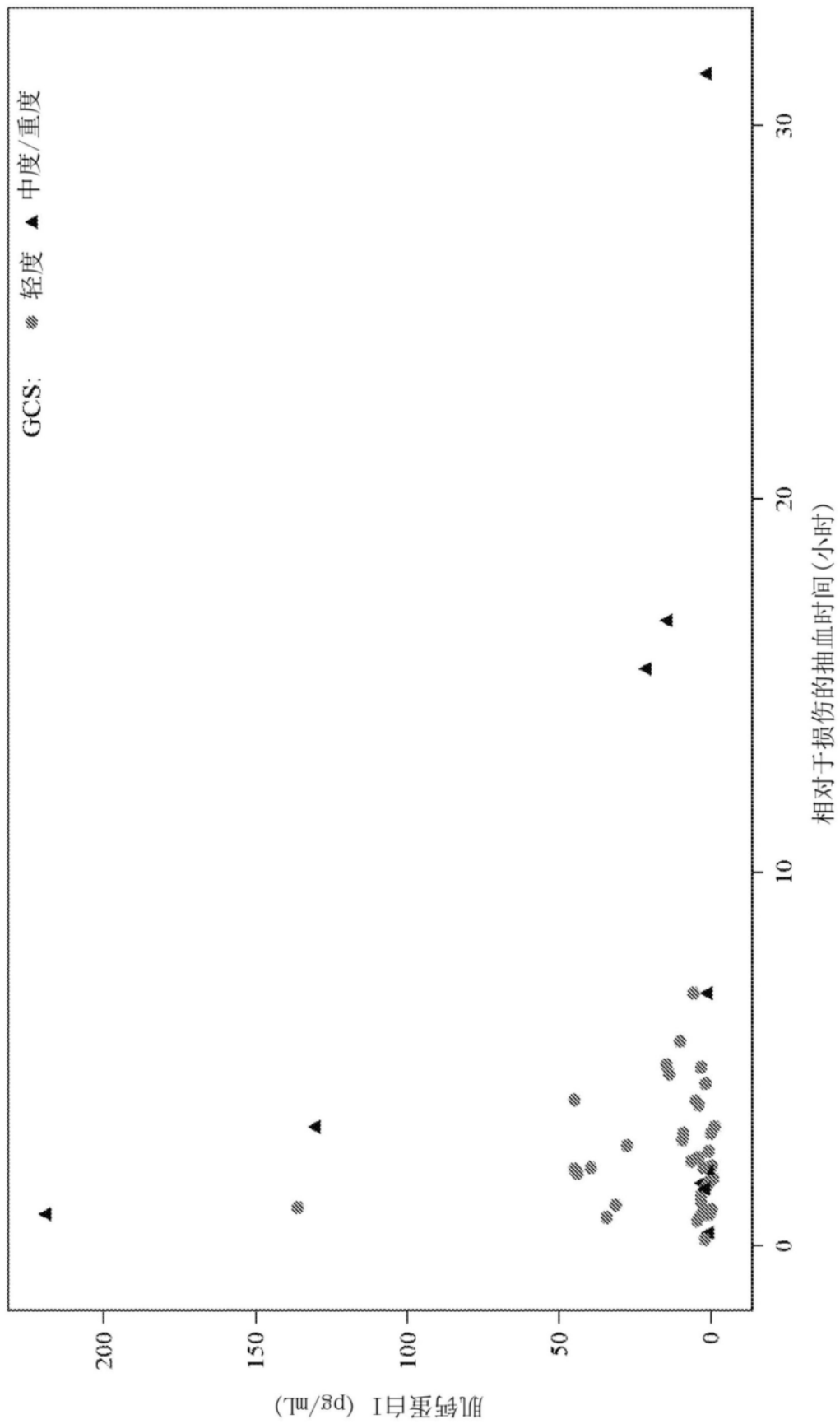


图7

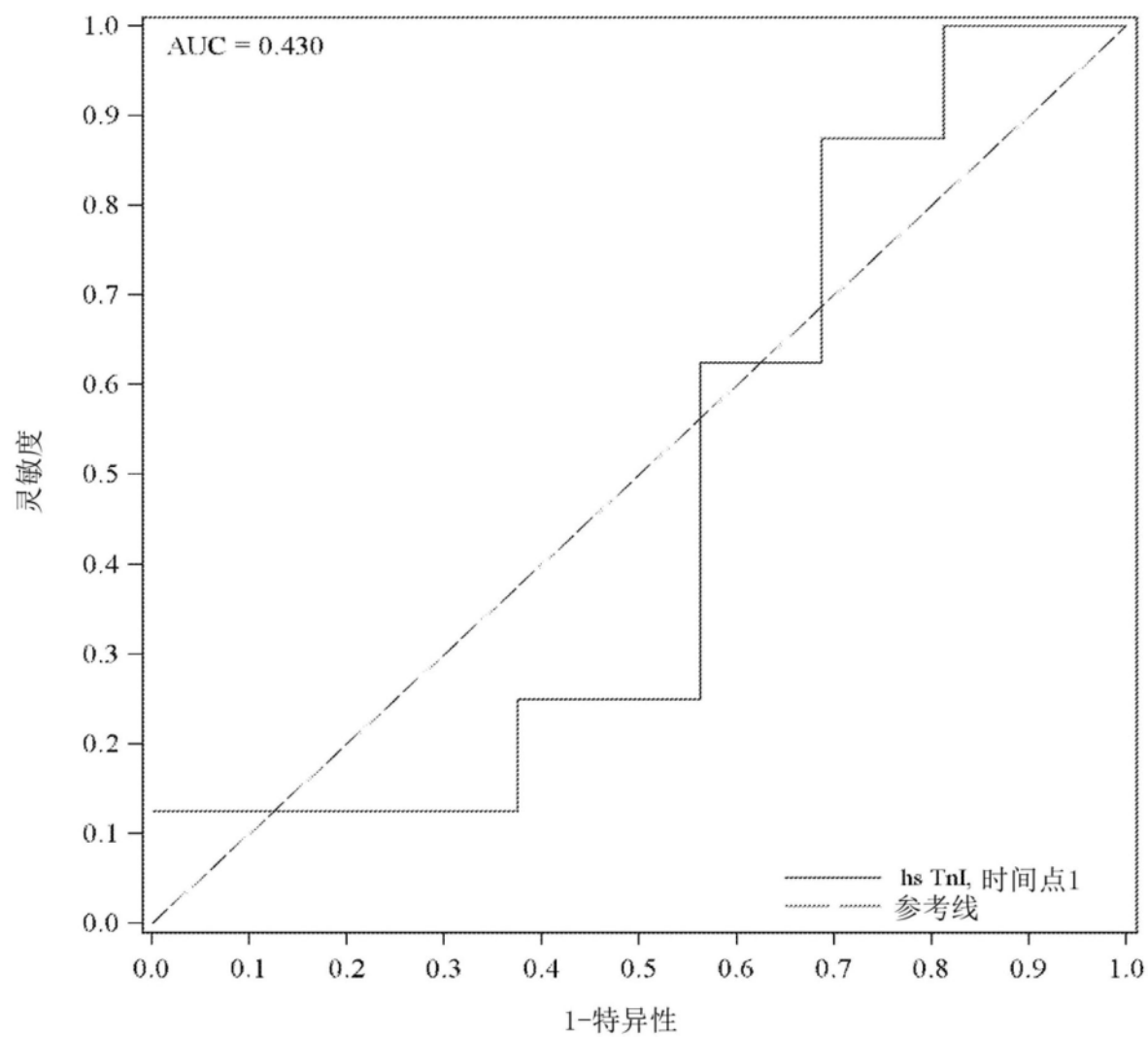


图8

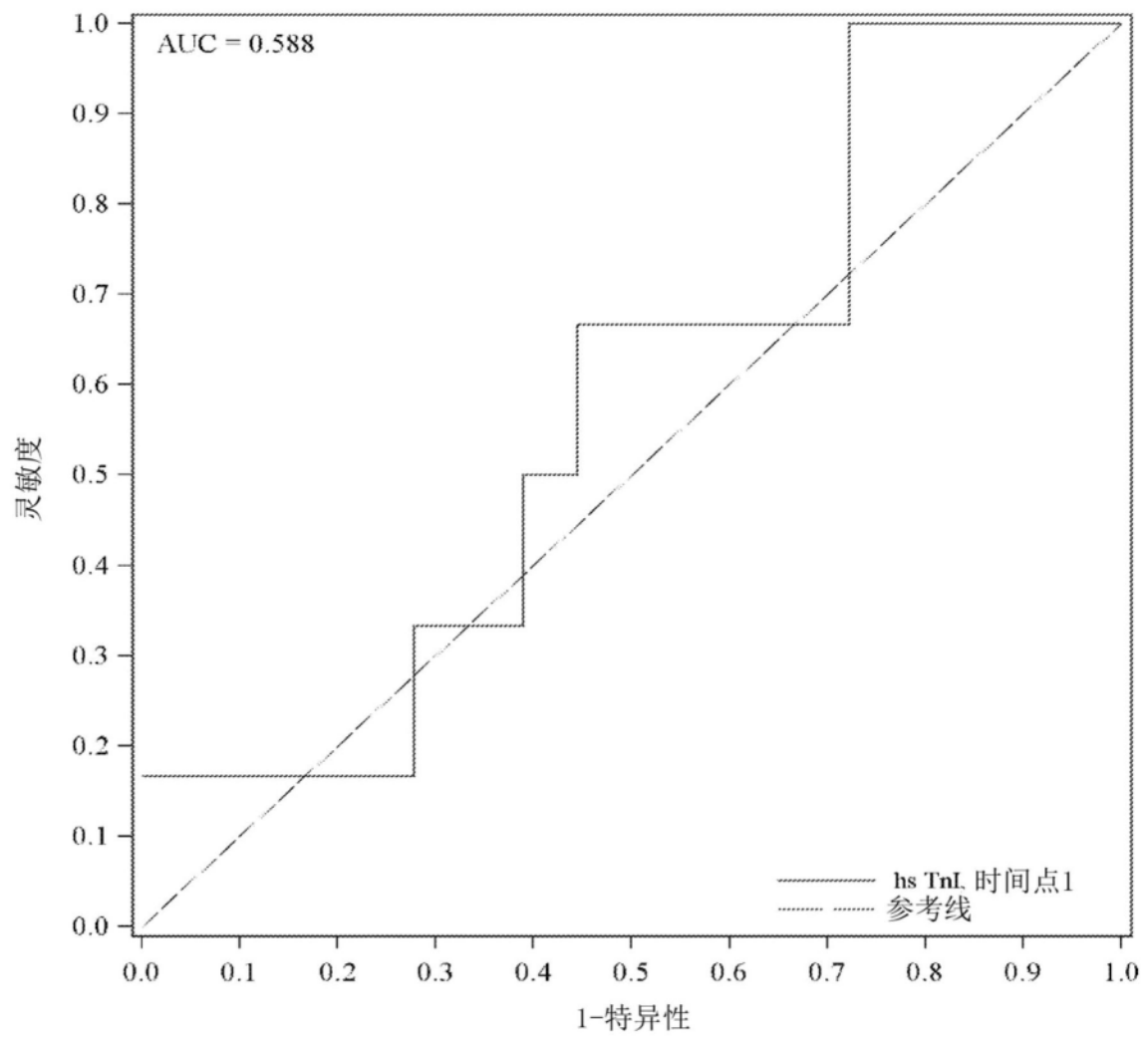


图9

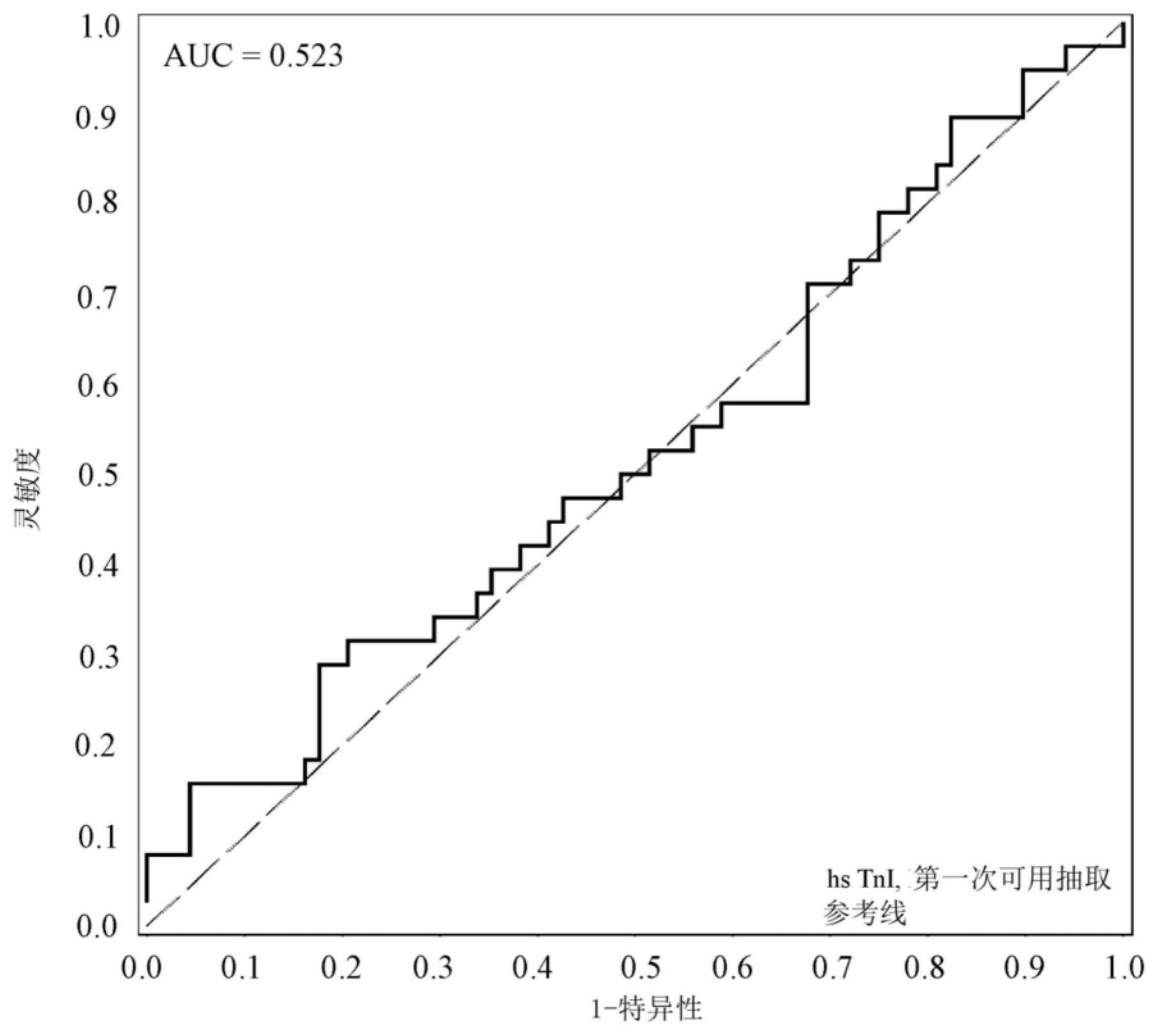


图10

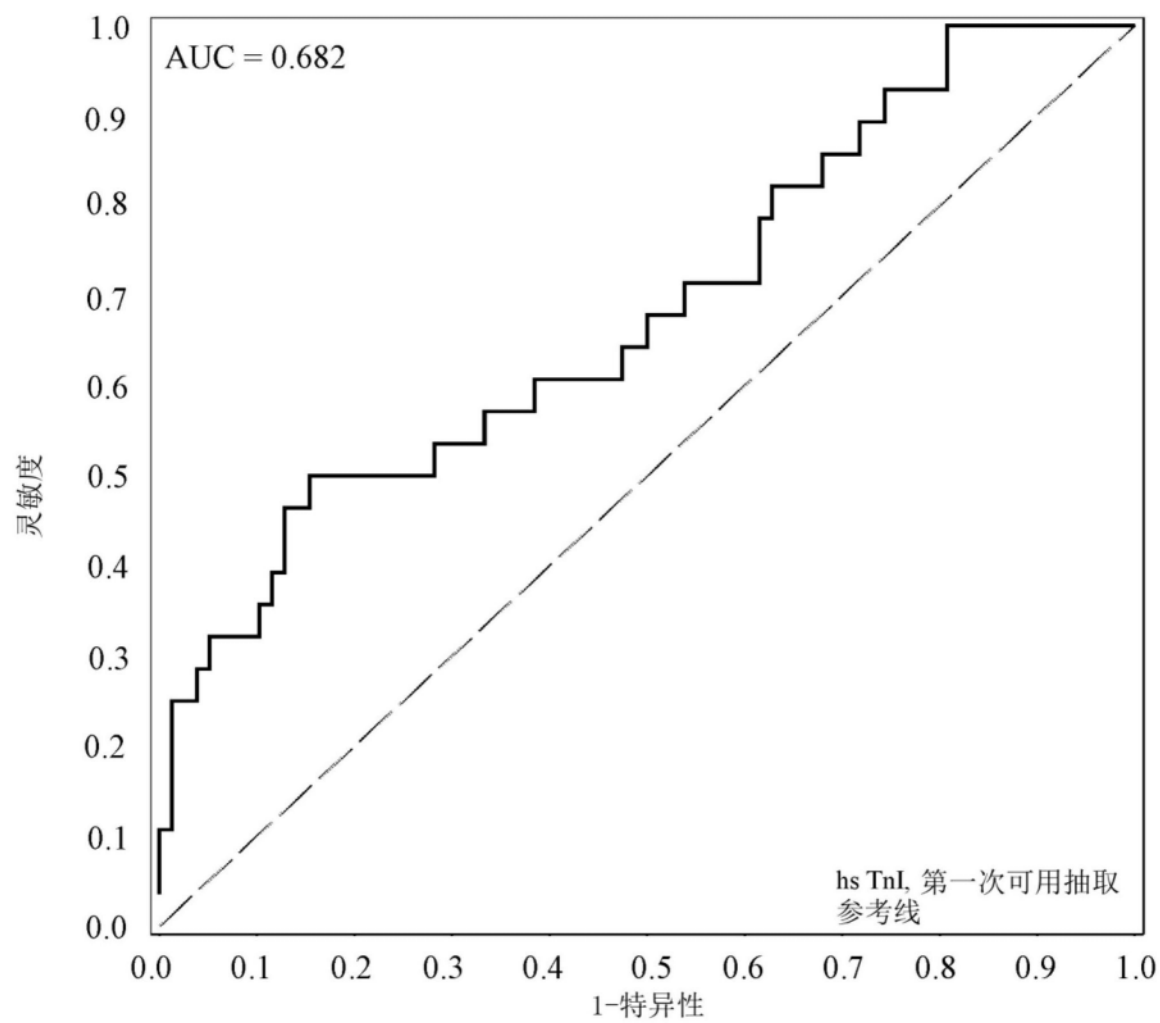


图11

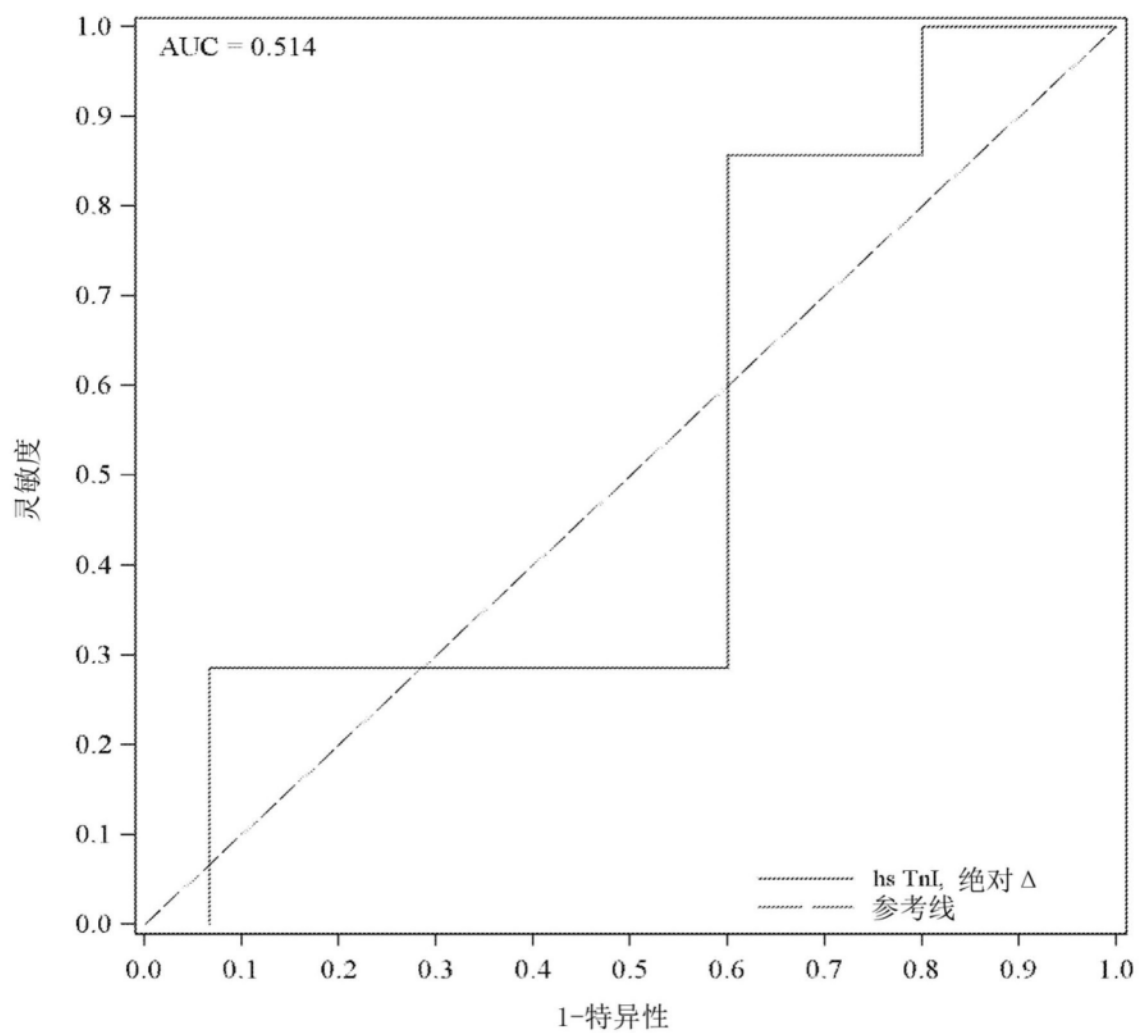


图12

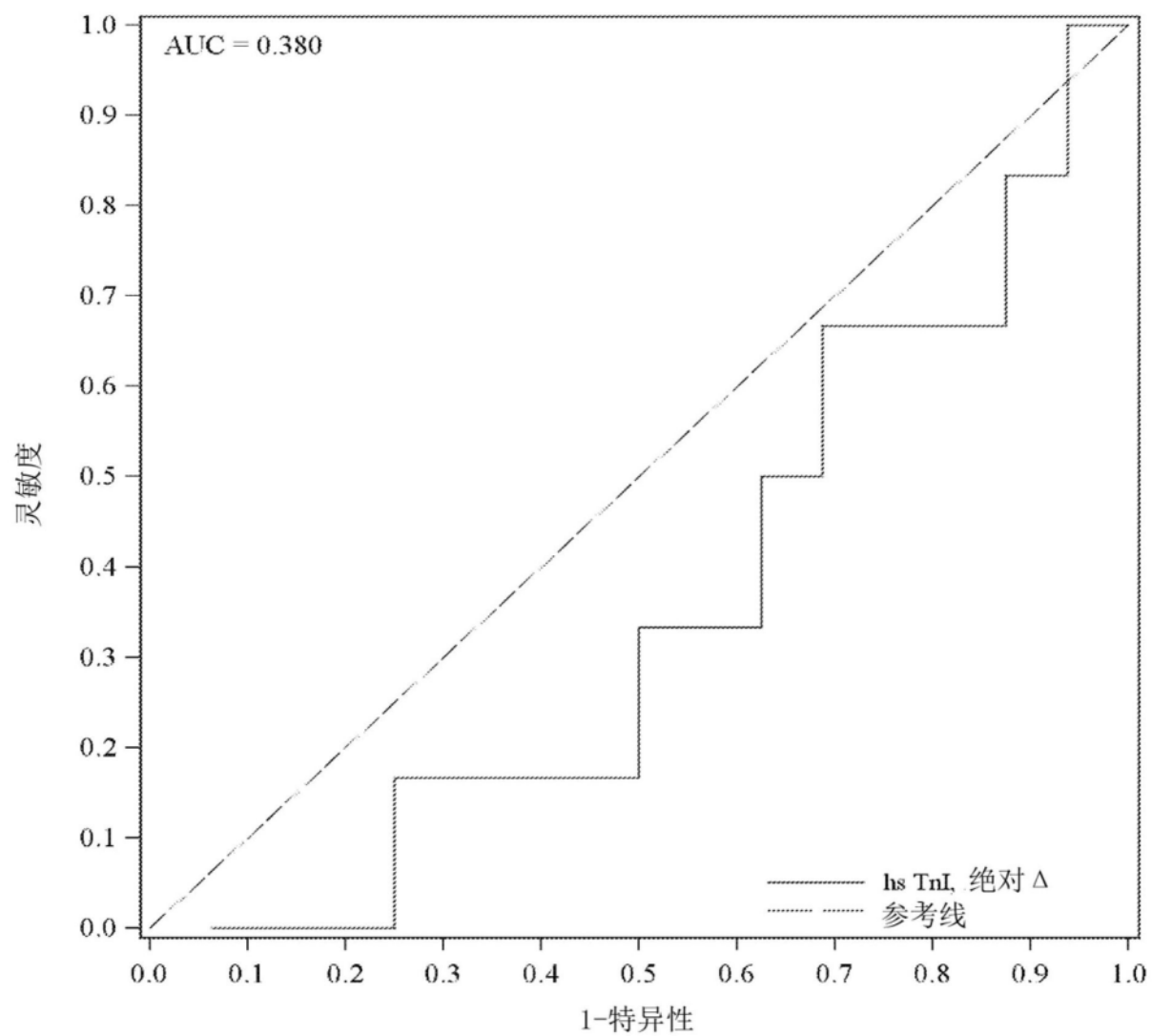


图13

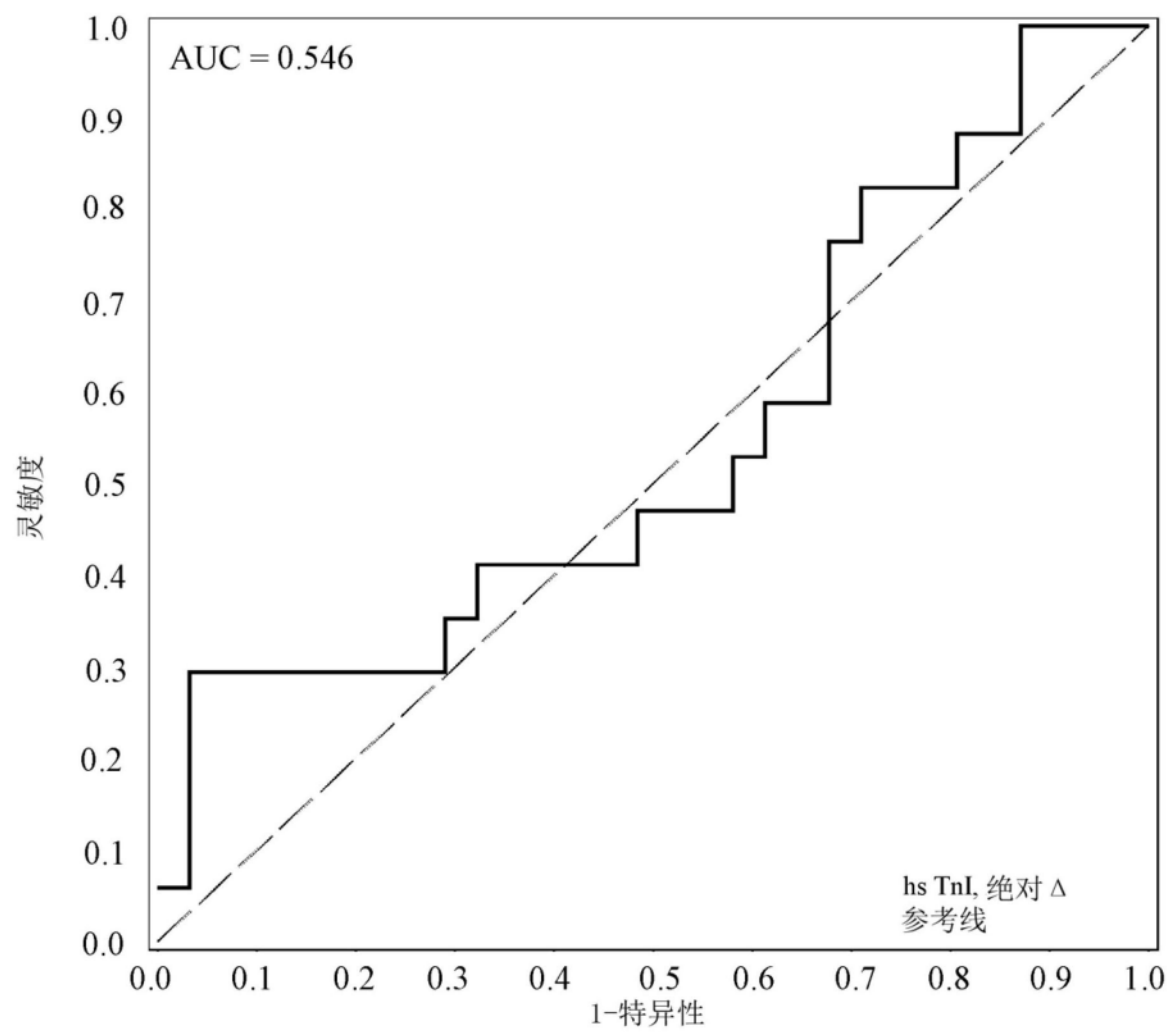


图14

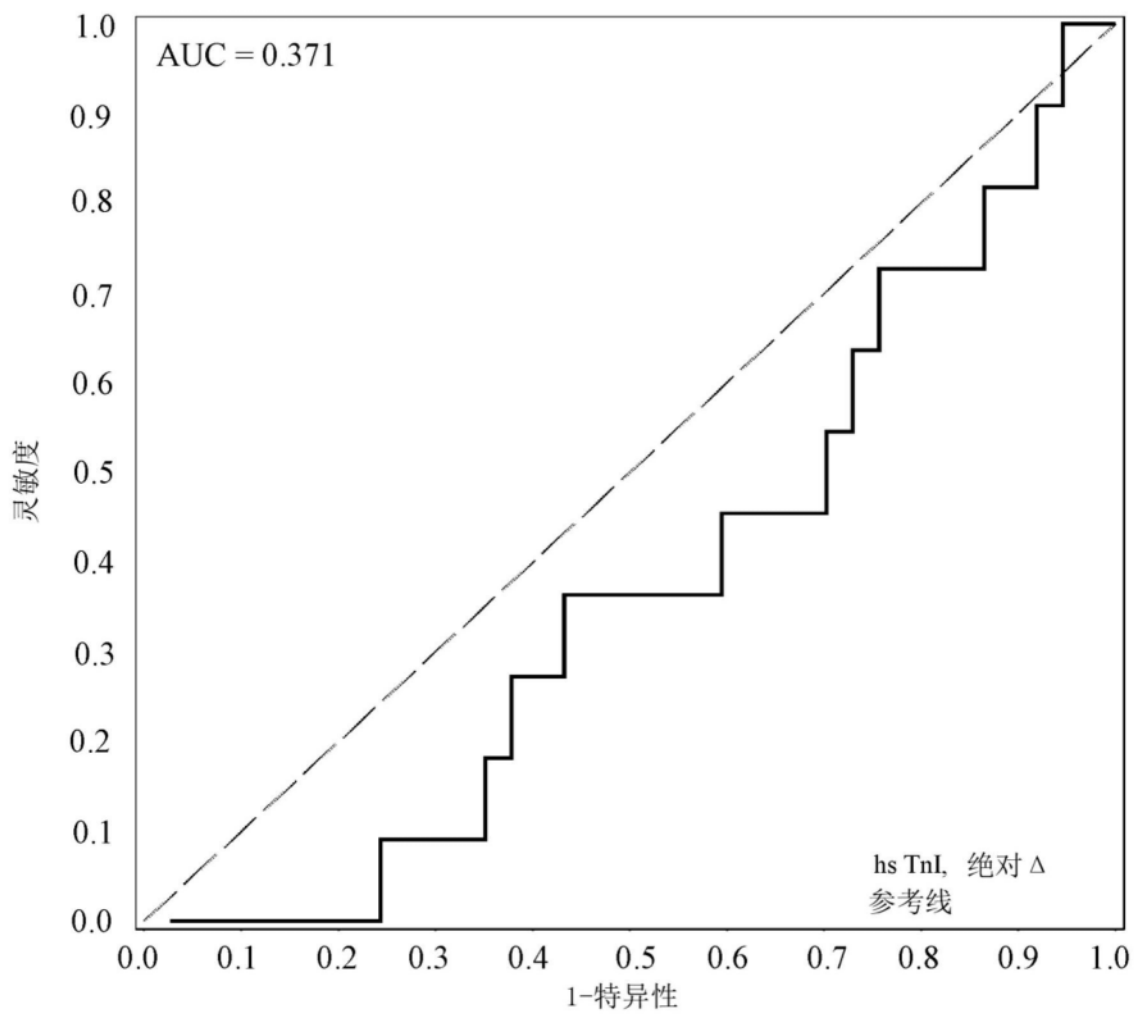


图15

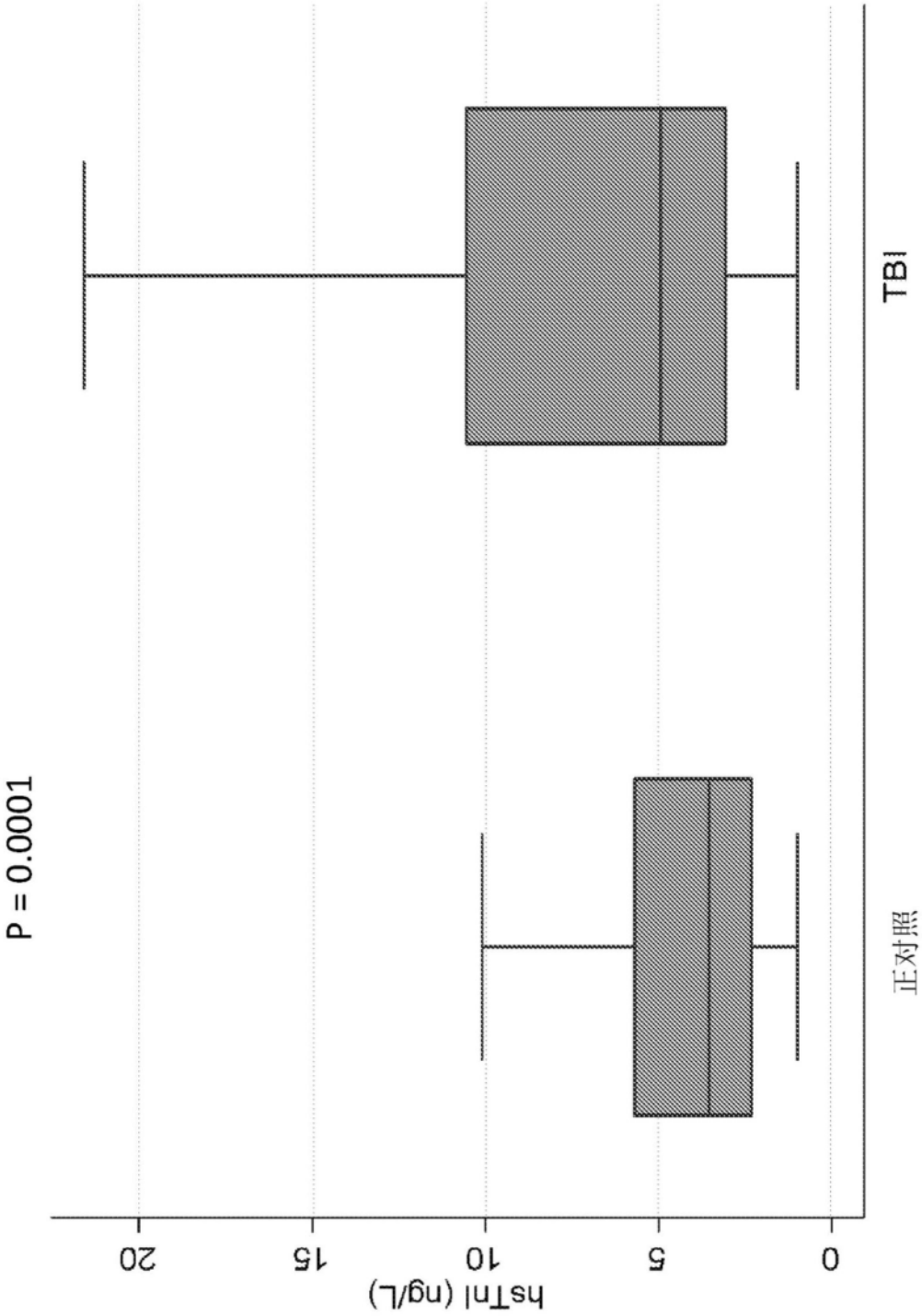


图16

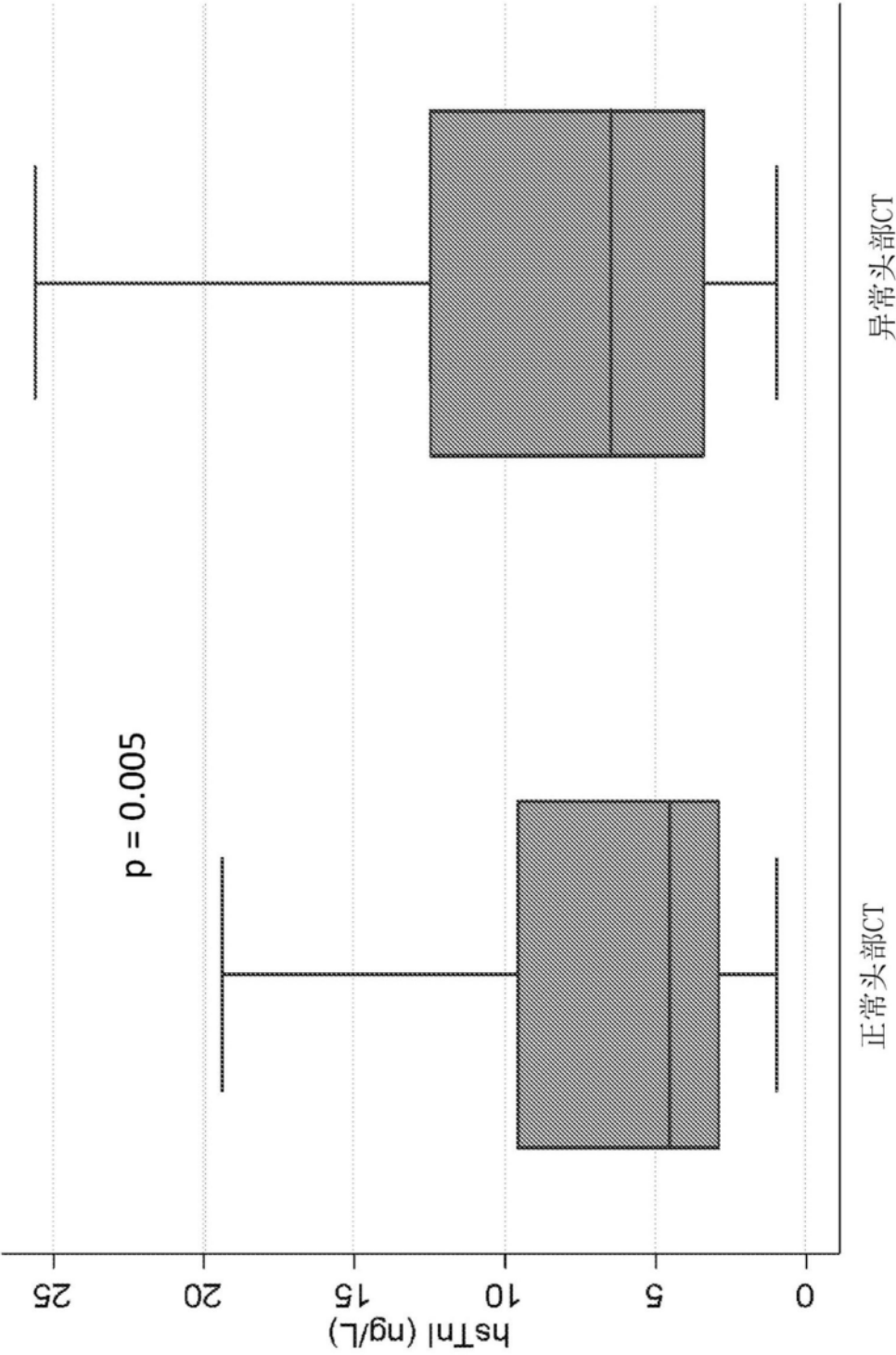


图17

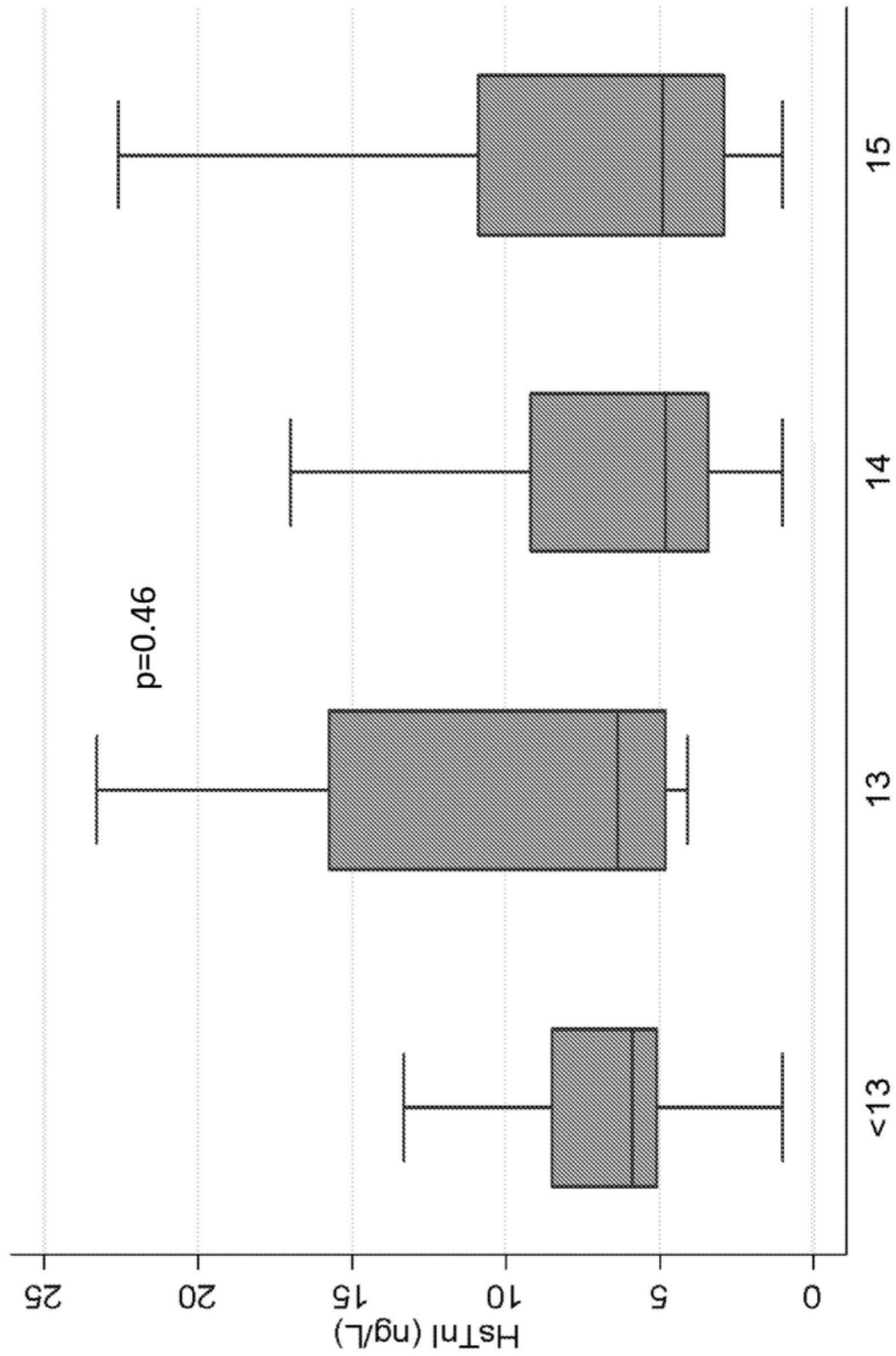


图18

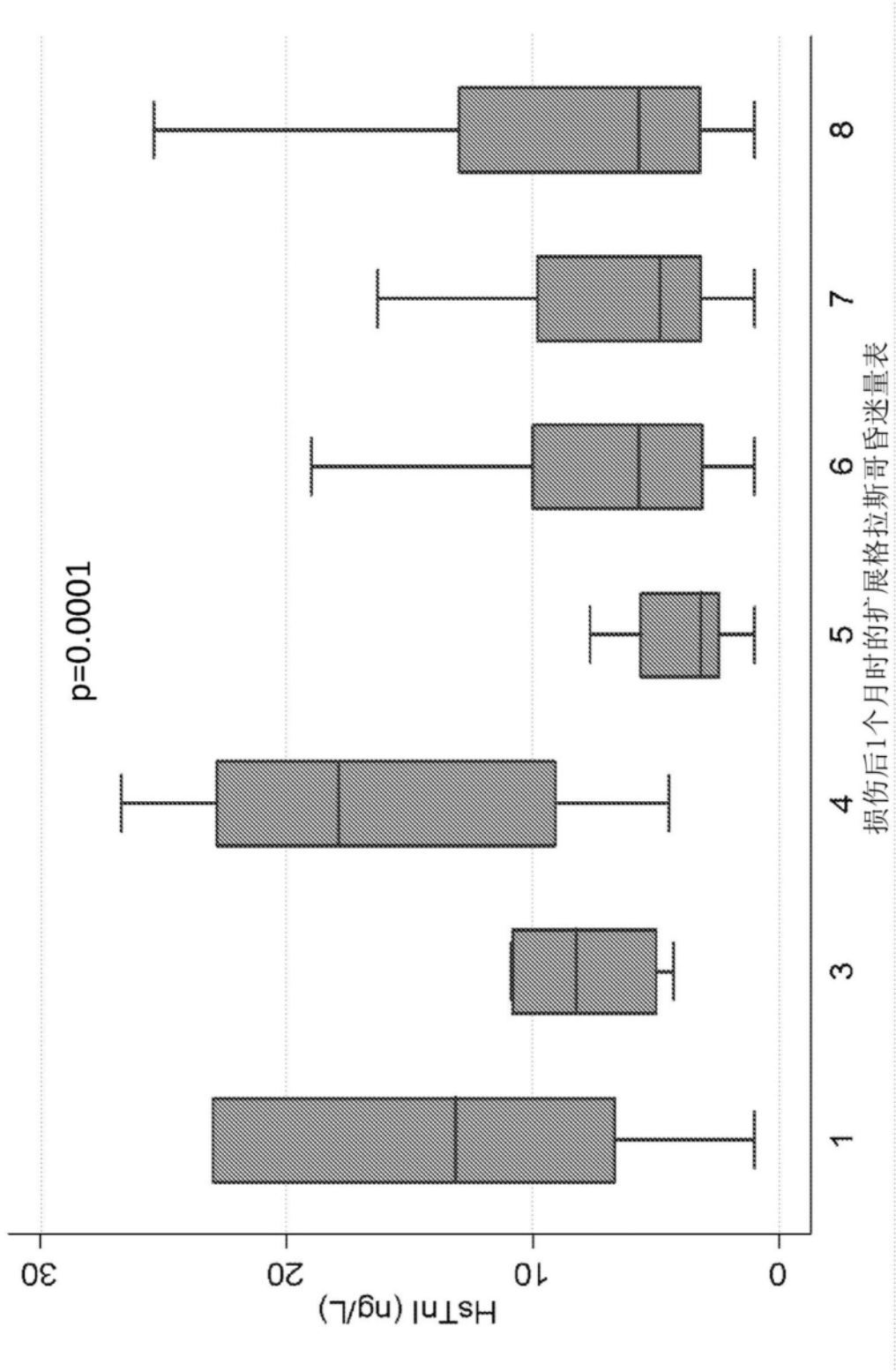


图19

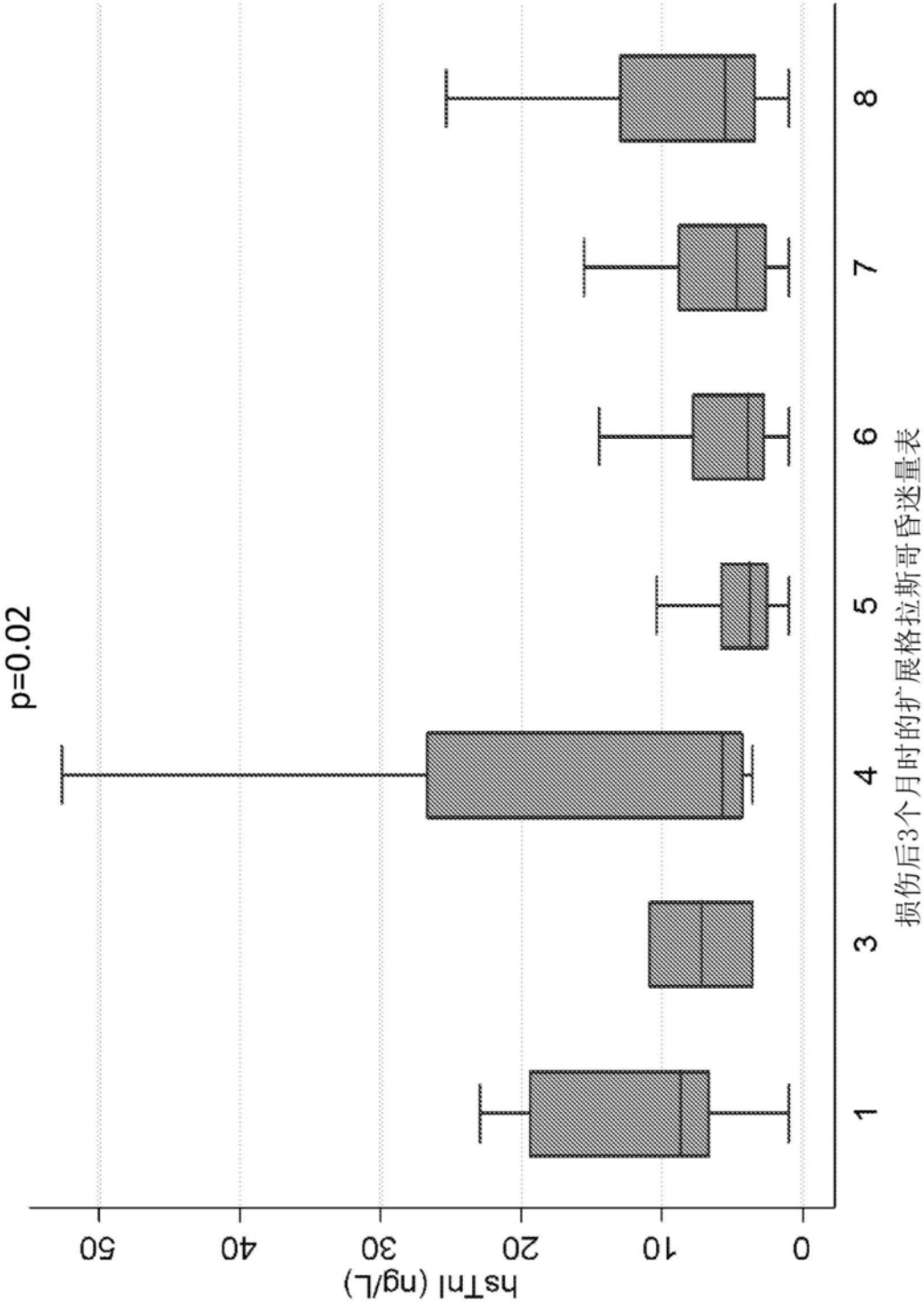


图20

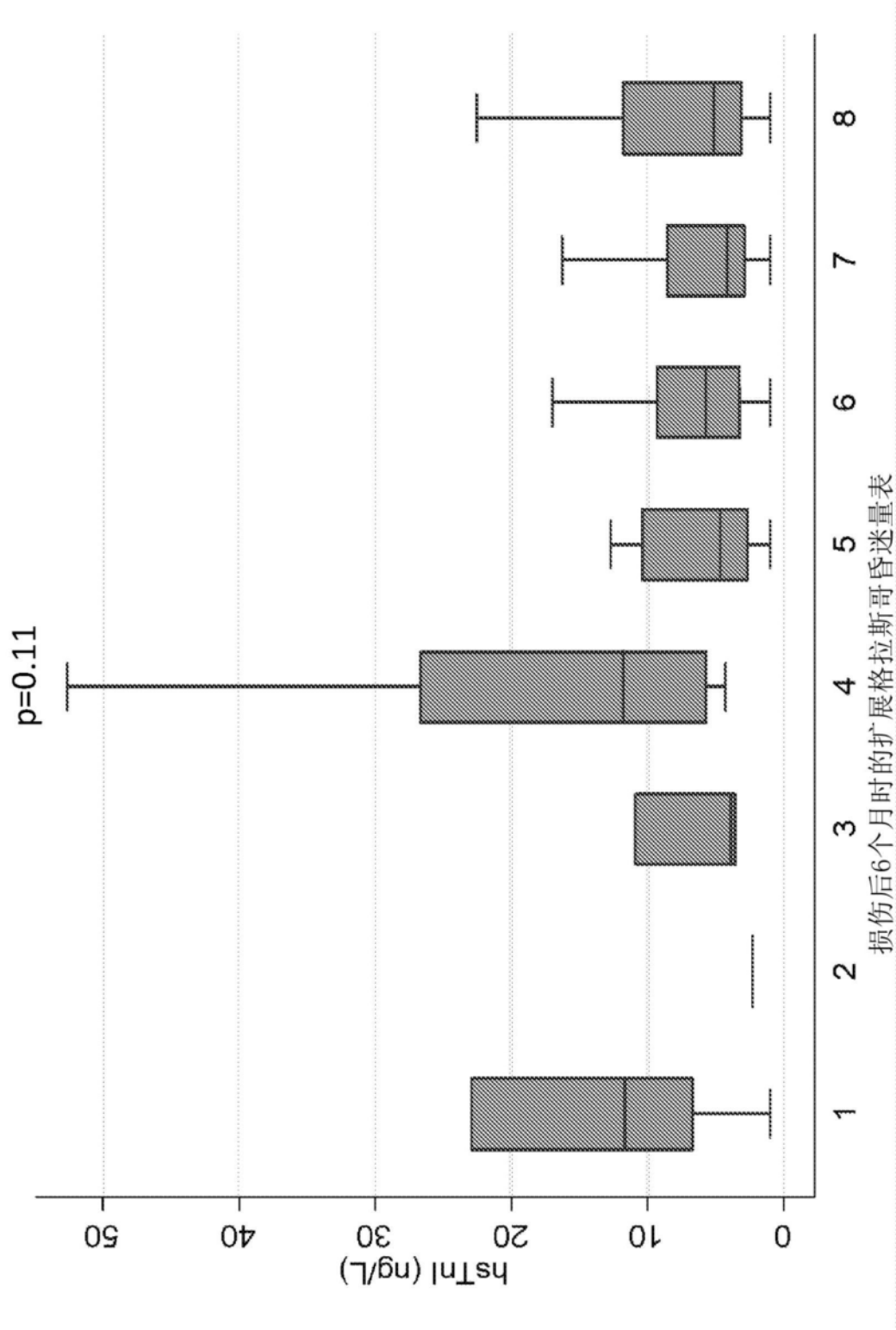


图21

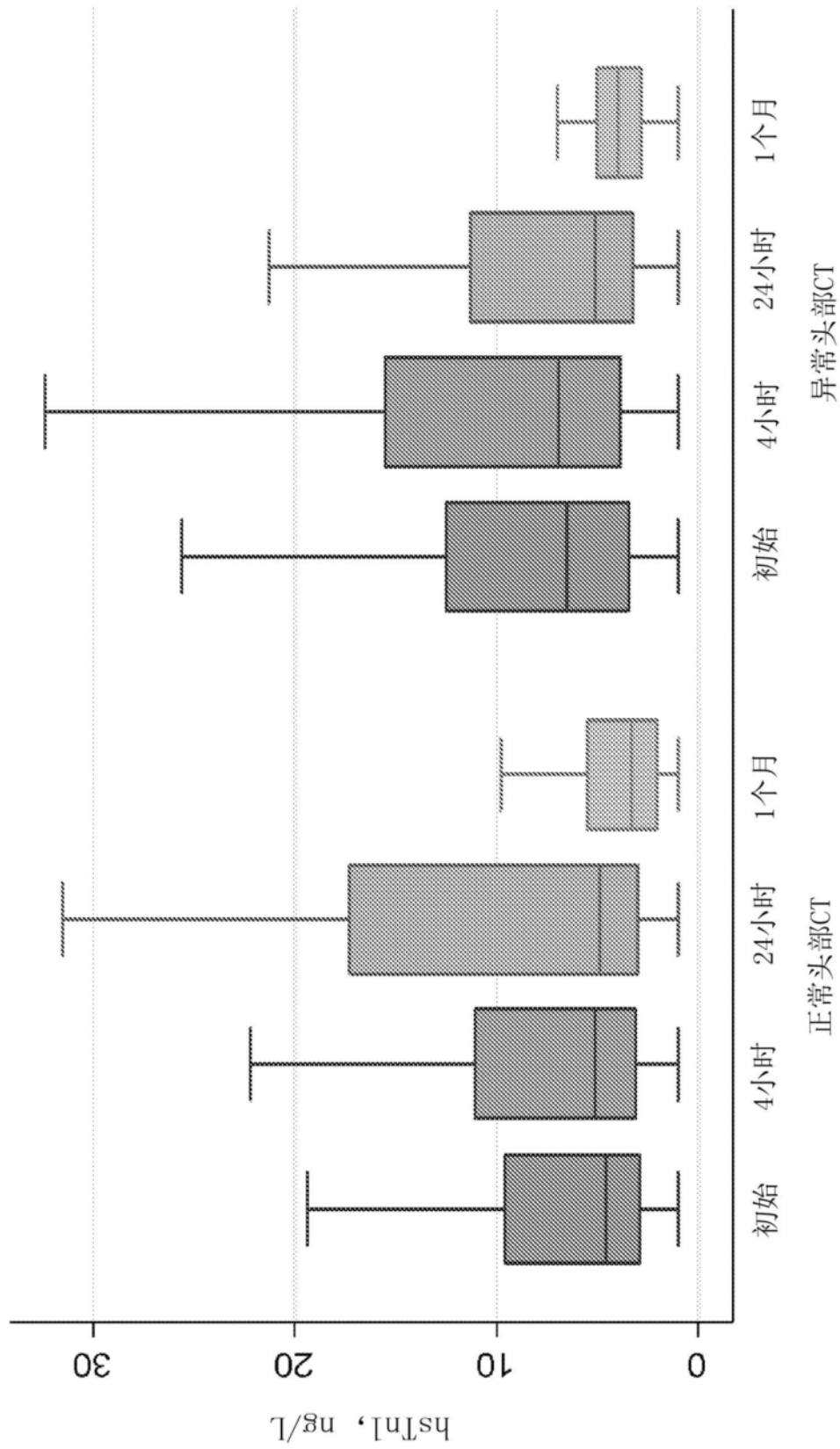


图22

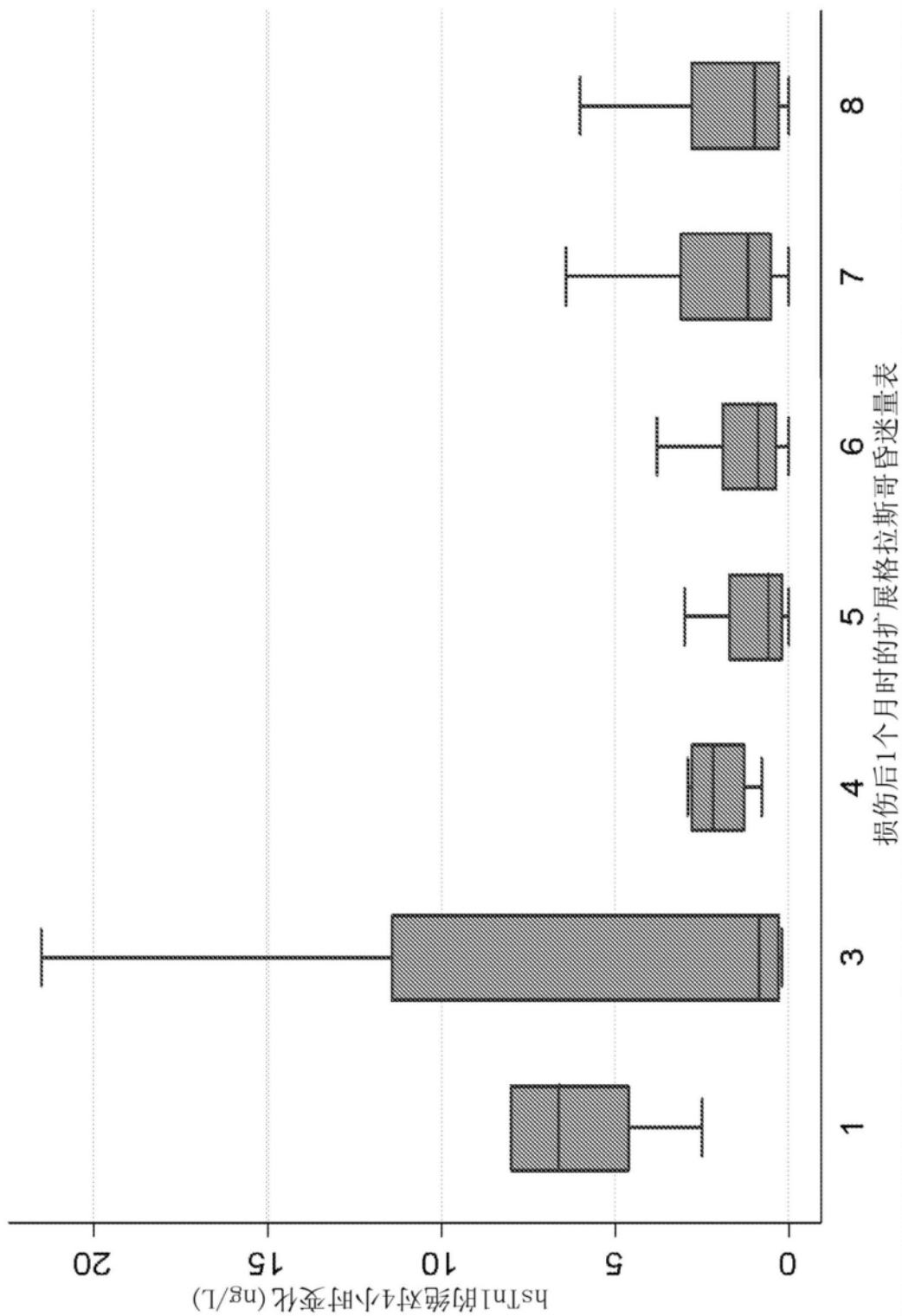


图23

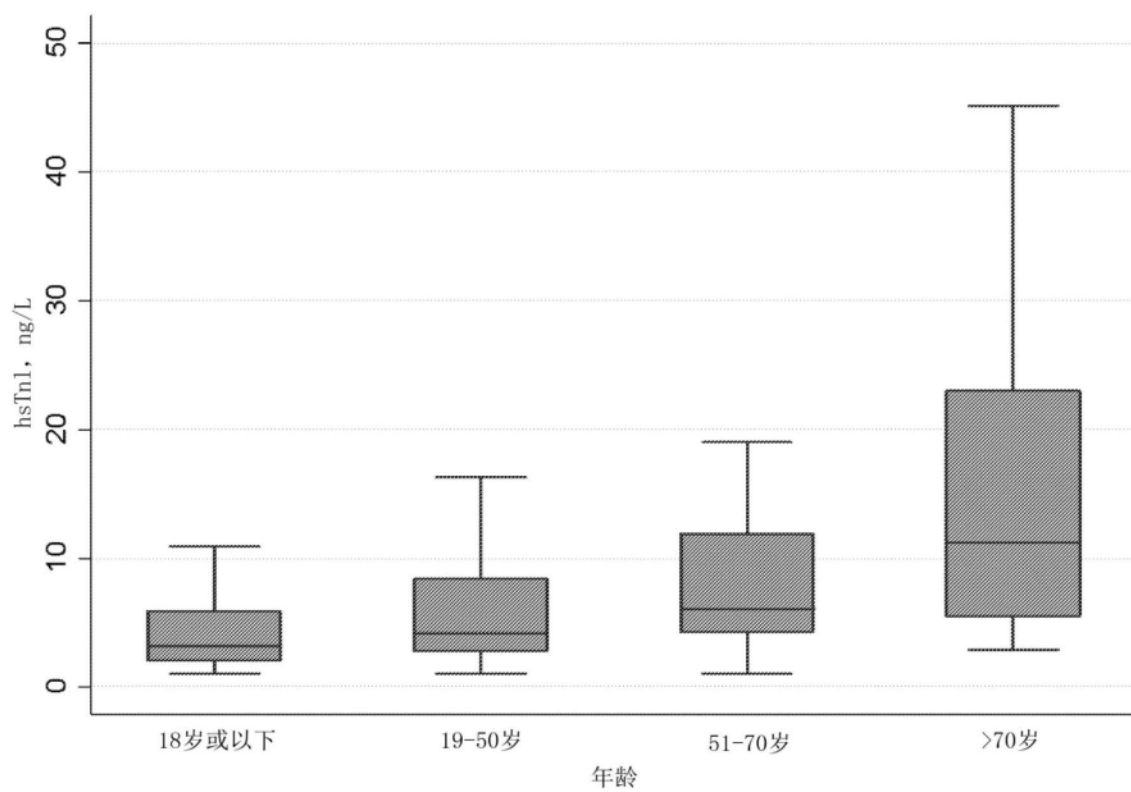


图24

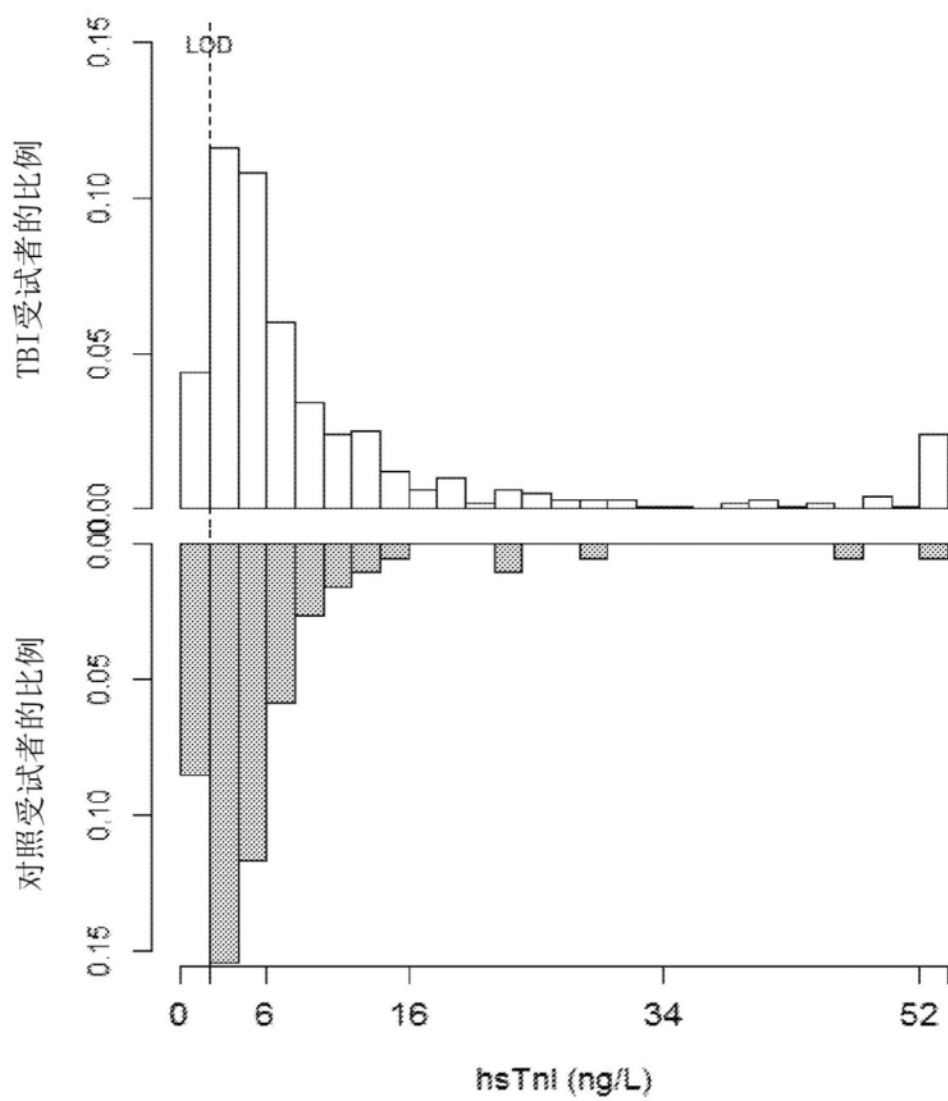


图25

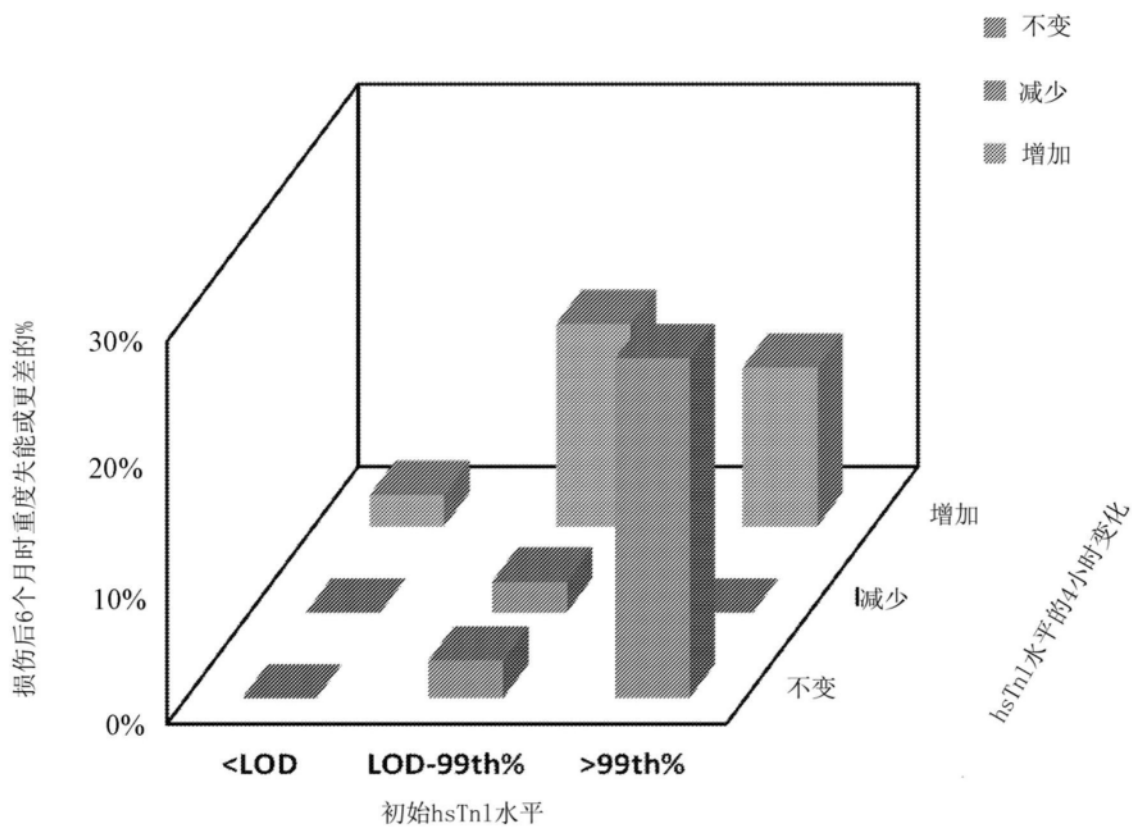


图26

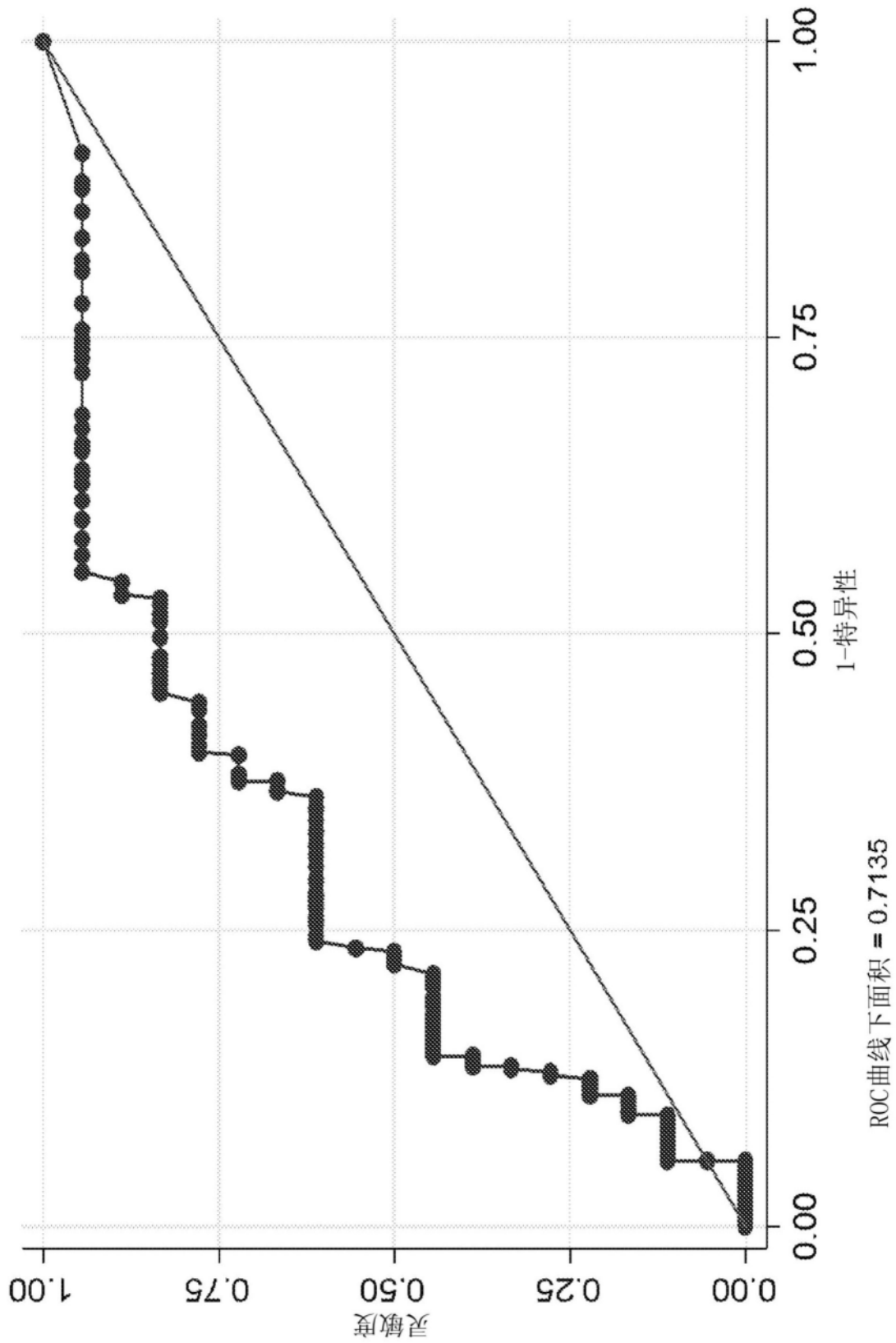


图27

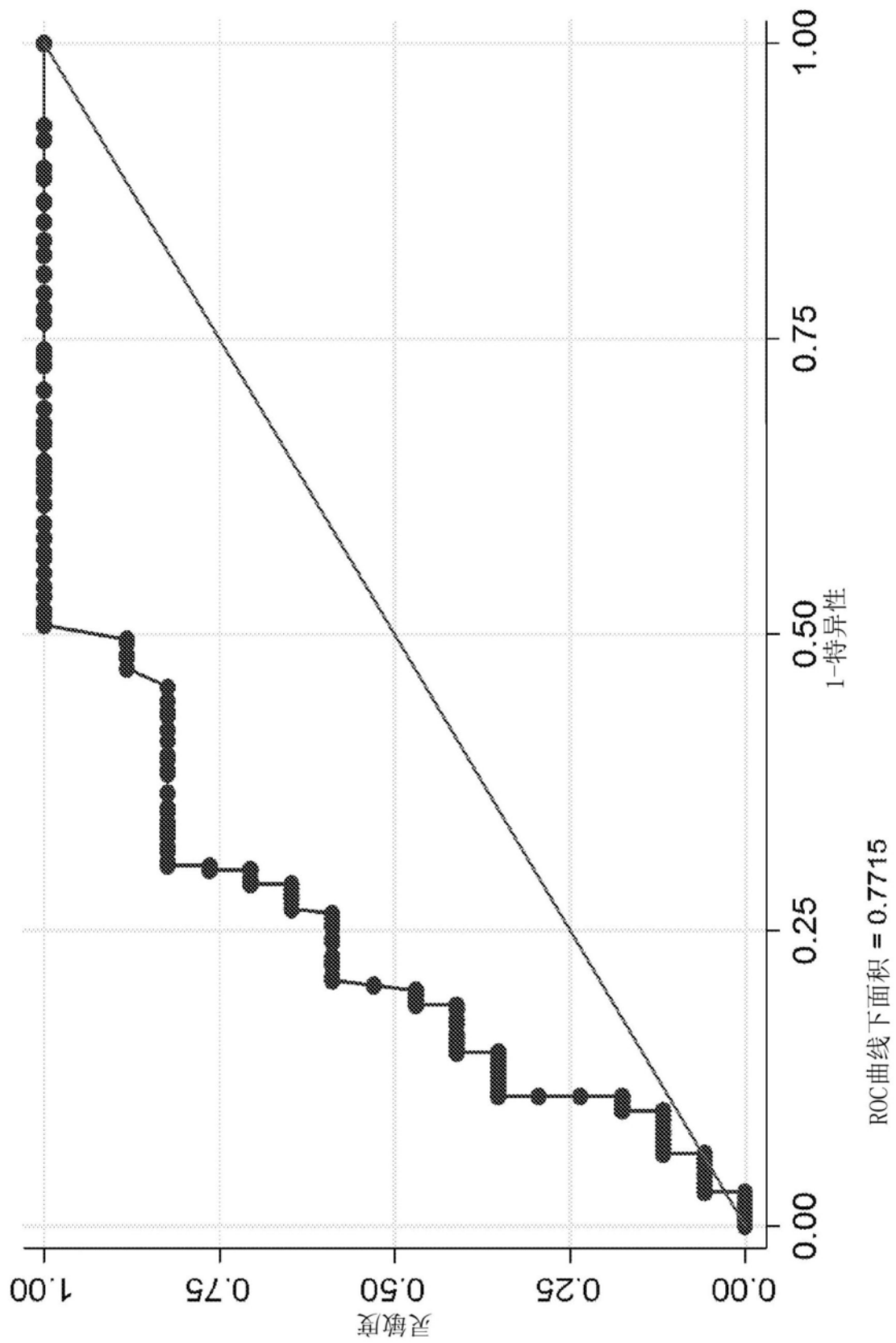


图28

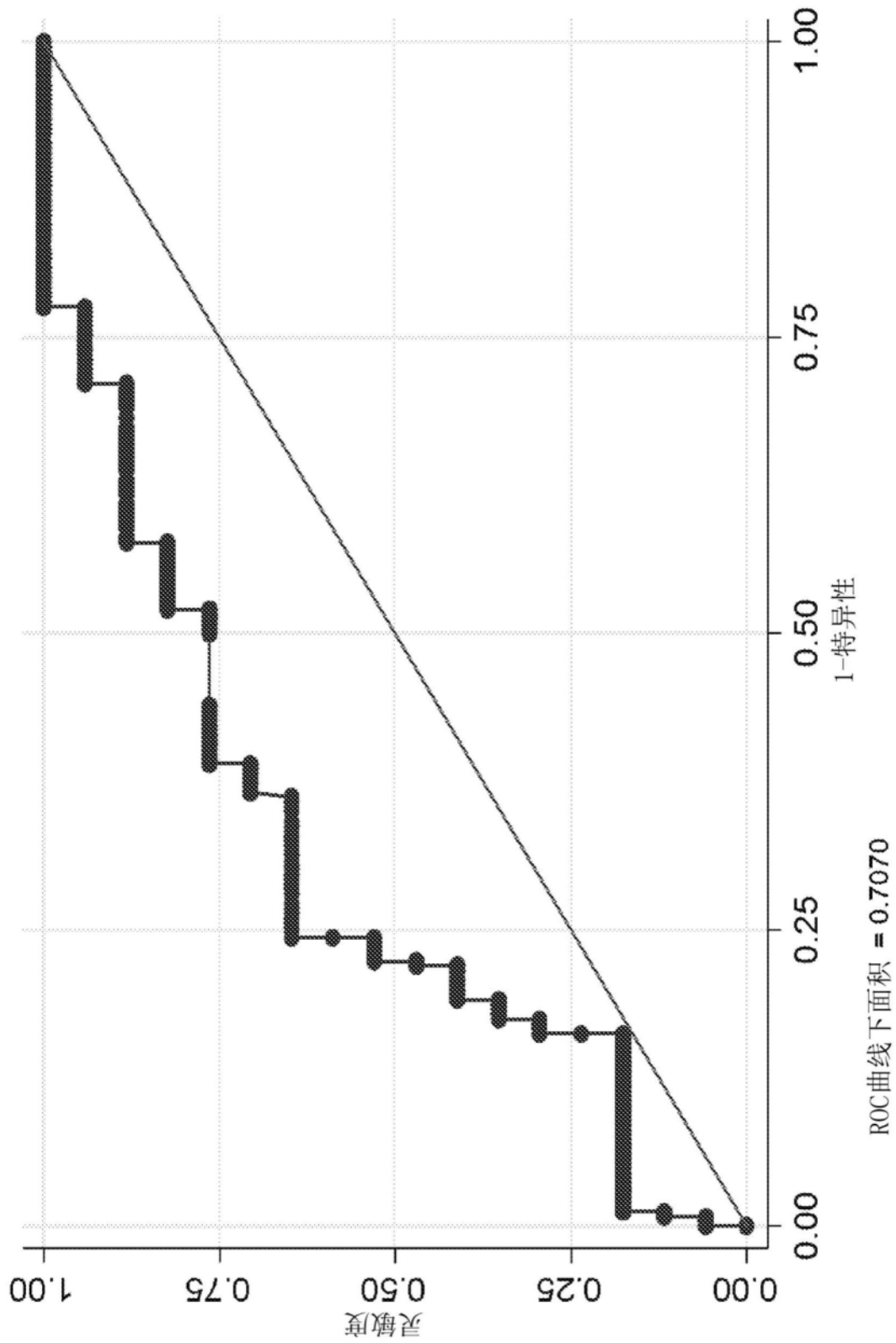


图29

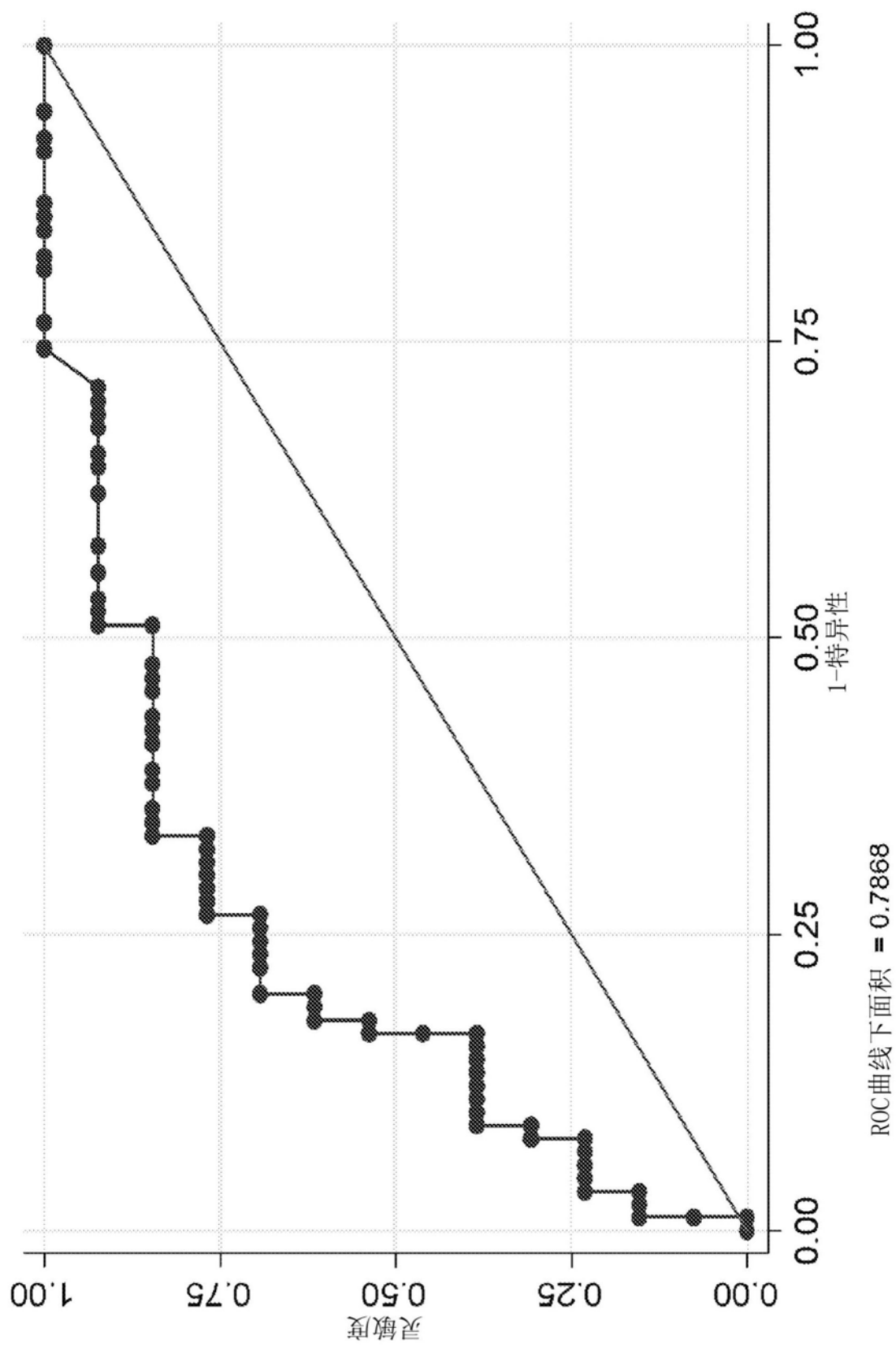


图30

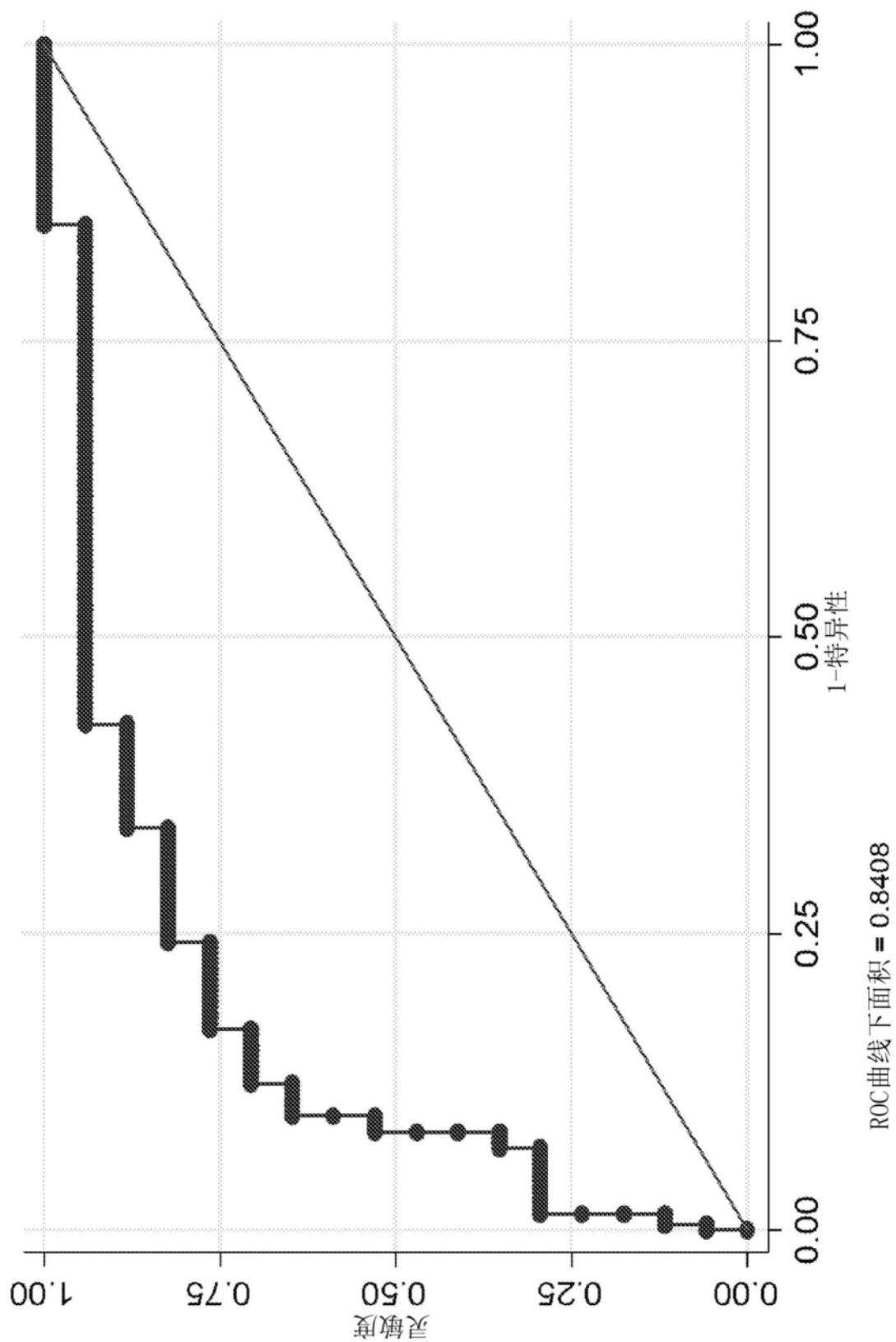


图31