

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105092858 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201510454116. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 11. 11

G01N 33/68(2006. 01)

(30) 优先权数据

102006053442. 5 2006. 11. 12 DE

(62) 分案原申请数据

200780042014. 8 2007. 11. 11

(71) 申请人 布拉姆斯有限公司

地址 德国亨宁斯多夫

(72) 发明人 A·博格曼 N·莫根塔勒

J·帕帕索提里奥 J·斯塔克

B·穆勒

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 韩威威

权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

借助抗利尿激素原对呼吸道和肺部的感染及慢性病的诊断和风险性分级

(57) 摘要

本发明涉及借助抗利尿激素原、特别是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白对呼吸道和肺部的感染及慢性病的诊断和风险性分级。具体而言, 本发明涉及对呼吸道和肺部的感染及慢性病, 尤其是对下呼吸道感染 (LRTI: Lower Respiratory Tract Infections) 以及慢性阻塞性肺疾病 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) 进行诊断和 / 或对患者进行风险性分级的方法。所述方法通过测定抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段, 尤其是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白得以实现。此外, 本发明进一步涉及用于体外诊断的特定的生物标志物组合。

1. 用于测定作为标志物的抗利尿激素原 proAVP、和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白的检测试剂在制备对呼吸道和肺部的感染或慢性病进行诊断和 / 或风险性分级的试剂盒中的用途, 所述试剂盒包括所述检测试剂和辅助媒介, 其中所述呼吸道和肺部的感染或慢性病选自慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病感染加重、支气管哮喘、支气管哮喘感染加重、支气管炎、腐败性支气管炎、支气管扩张、肺炎、社区获得性肺炎、间质性肺疾病和肺纤维化、结节病、非心源性肺气肿。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述试剂盒还包括用于测定至少一种选自炎症标志物的其他标志物的检测试剂。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其特征在于, 所述炎症标志物选自细胞因子、白介素和粘附分子中至少一种标志物。

4. 根据权利要求 3 的用途, 其特征在于, 所述细胞因子为肿瘤坏死因子- α , 和 / 或所述白介素为 IL-6, 和 / 或所述粘附分子为 VCAM 或 ICAM。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述试剂盒还包括用于测定降钙素原和 / 或 C 反应蛋白 CRP 或它们各自的部分序列的检测试剂。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途, 其特征在于, 标志物抗利尿激素原 proAVP 或其片段和肽段用于诊断测定的阈值范围为 6-20pmol/L 是有意义的 (特异的), 或者用于预后测定的阈值范围为 10-50pmol/L 是有意义的 (特异的)。

7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其用于诊断测定的阈值范围是 6-10pmol/L。

8. 根据权利要求 6 所述的用途, 用于预后测定的阈值范围是 10-40pmol/L。

9. 根据权利要求 1-5 任一项所述的用途, 其用于确定呼吸道和肺部的感染或慢性病的高危患者或 / 和预后不良的患者。

10. 根据权利要求 1 所述的用途, 所述患者是症状性患者和 / 或无症状患者。

11. 根据权利要求 1 所述的用途, 所述患者是急诊患者。

12. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其用于进行临床决策。

13. 根据权利要求 12 所述的用途, 其用于后续治疗和药物疗法的临床决策。

14. 根据权利要求 13 所述的用途, 所述药物疗法是抗生素药物疗法。

15. 根据权利要求 12 所述的用途, 其用于在重症监护医学或急诊医学中和用于住院患者的临床决策。

16. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述试剂盒用于疾病的预防、预后、鉴别诊断的早期识别和识别、疾病严重等级的判断、伴随疗法的病程评估。

17. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述风险性分级用于对急性冠状动脉综合症的预后、鉴别诊断的早期识别和识别、疾病严重等级的判断以及伴随疗法的病程评估。

18. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述标志物的测定是平行或者同时进行的。

19. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其特征在于, 对至少一个患者样本进行测定。

20. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述测定是在分析仪器上进行的。

21. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途,其特征在于,所述测定通过快速测试进行。
22. 根据权利要求 20 所述的用途,其特征在于,所述测定以单参数或多参数进行。
23. 测定作为标志物的抗利尿激素原 proAVP 或者其片段和肽段和任选地至少一种其它标志物的检测试剂的用途,其用于制备如权利要求 1 至 22 任一项中定义的试剂盒。
24. 测定作为标志物的抗利尿激素原 proAVP 或者其片段和肽段结合应用降钙素原 (1-116, 3-116) 和 / 或 C- 反应蛋白 CRP, 和任选地采用至少另外一种标志物的检测试剂的用途,其用于制备如权利要求 1 至 22 任一项中定义的试剂盒。

借助抗利尿激素原对呼吸道和肺部的感染及慢性病的诊断 和危险性分级

[0001] 本申请是申请日为2007年11月11日、申请号为200780042014.8、发明名称为“借助抗利尿激素原、特别是和肽素或II型后叶激素运载蛋白对呼吸道和肺部的感染及慢性病的诊断和危险性分级”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及对呼吸道及肺部感染或慢性疾病,尤其是对下呼吸道感染(LRTI:Lower Respiratory Tract Infections)以及慢性阻塞性肺疾病(COPD:chronic obstructive pulmonary disease)进行诊断和/或危险性分级的方法,所述方法通过测定抗利尿激素原(proAVP)或其片段和肽段,尤其是和肽素或II型后叶激素运载蛋白得以实现。此外,本发明进一步涉及特定的生物标志物组合应用以实现疾病的体外诊断。

背景技术

[0003] 为确定适合的疗法,需要在紧急收诊时就对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病进行尽早诊断和危险性分级,并在必要时做出临床决策。由于呼吸道及肺部感染或慢性疾病会产生一些非典型症状(呼吸窘迫),此类疾病与其他疾病的区别和界定以及对具体呼吸道及肺部感染或慢性疾病的识别就显得尤为重要。

[0004] 在BRAIMS股份公司的专利WO 2006/018315中,和肽素(也称作C端抗利尿激素原)作为生物标志物被用于心脏疾病和相关肺功能障碍疾病的体外诊断。Morgenthaler等人(Nils G.Morgenthaler,Joachim Struck,Christine Alonso and Andreas Bergmann,Assay for the Measurement of Copeptin,a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin Clinical Chemistry 52:112-119,2006)公开了一种与此相关的和肽素检验方法。

[0005] 现有技术中,我们利用降钙素原(PCT)测定法以区分细菌性败血症(阈值 $>0.5\text{ng/mL}$)与其他疾病(如专利EP0656121所录)。在文献中也描述了降钙素原(PCT)测定法与肺炎检测的关系,这些文献所述及的检查主要是涉及对已经确诊的肺炎病例进行病原体类型的鉴别检查。(Prat C,Dominguez J,Andreo F,Blanco S,Pallares A,Cuchillo F,Ramil C,Ruiz-Manzano J,Ausina V,Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia,J Infect. 52(3)(2006):pp169-177以及Masia M,Gutierrez F,Shum C,Padilla S,Navarro JC,Flores E,Hernandez I,Masia M,Gutierrez F,Shum C,Padilla S,Navarro JC,Flores E,Hernandez I,Chest 128(4)(2005):pp 2223-2239,Boussekey N,Leroy O,Georges H,Devos P,d'Esquivan T,Guery B,Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit.Infection 33(4)(2005):pp 257-63)。在Zhou等人的论文(Zhou CD et al Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.2006Jun,18(6),370-2)中采用降钙素原作为诊断标志物在重症监护

室中对呼吸机相关性肺炎进行早期诊断。降钙素原同样也被当作预测肺炎的标志物而使用 (Prat et al. 2006 (supra) und Masia M et al. 2005 (supra), Boussekey N et al. 2005 (supra), Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, Tamm M, Struck J, Bergmann A, Muller B, Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia, Crit Care 10(3) (2006): pp R96)。另外, 还有一些调查显示, 借助于降钙素原可以对下呼吸道感染 (包括肺炎) 疑似患者进行临床相关感染 (包括细菌性肺炎) 检测, 若患者降钙素原阈值浓度 $>0.1 \text{ ng/mL}$ 或者更确切的 $>0.25 \text{ ng/mL}$, 则需要使用抗生素治疗。(Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B, Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial, Am J Respir Crit Care Med 174(1) (2006), pp. 84-93 以及 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded Intervention trial, Lancet 21; 363(9409) (2004): pp 600-607, Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Muller B, Tamm M, Diagnostic value of signs, Symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection, Swiss Med Wkly 8; 136(27-28) (2006): pp 434-440)。

[0006] 关于和肽素和降钙素原的组合标志物在这些文献中并未涉及。

[0007] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 在一些特定的临床研究中已经为人们所公知 (Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-931; Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10: 2794-2800; Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Predictors of 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Age Ageing 2005; 34: 491-496; Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2006; 73: 311-317)。

发明内容

[0008] 使用到目前为止所知标志物的公知诊断方法的缺陷之一在于, 此类方法无法对危险患者进行全面、尽早的确认, 以至于对患者进行风险性分级无法得以充分完成。因此, 本发明基本的任务是发明一种对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病的诊断和 / 或对患者进行风险性分级的方法, 所述方法能够更好地对危险患者进行确认。另外, 大多数现有技术还有一个不足之处, 即无法充分地满足诊断及对危险患者进行风险性分级所需的标志物的敏感性和 / 或特异性要求。因此本发明的第二个任务是发明包含至少一个能够满足敏感性和特异性要求的标志物或者组合标志物的方法, 从而用以针对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病

进行诊断和 / 或对危险患者进行风险性分级。

[0009] 综上所述,本发明的任务是为呼吸道及肺部的感染或慢性疾病的诊断和 / 或对患者进行风险性分级提供一种新的方法。

[0010] 上述任务通过对抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段的测定,特别是对和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白的测定加以实现(下述相关方法)。

[0011] 出人意料的是,抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段,尤其是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白在诊断呼吸道和肺部的感染或慢性疾病时表现出了很高的敏感性和特异性。

[0012] 本发明中所提到的“呼吸道及肺部感染”特别是指由于细菌、病毒、真菌或者寄生物所导致的感染,例如下呼吸道感染、支气管炎、肺炎、结节病、支气管扩张、非心源性肺气肿等病症。

[0013] 另外,本发明的“呼吸道及肺部感染”优选指下呼吸道感染、支气管炎、腐败性支气管炎和肺炎。特别是指肺炎,尤其是社区获得性肺炎 (CAP:community associated pneumonie),以及下呼吸道感染 (LRTI:Lower respiratory tract infections)。

[0014] 在本发明中,肺炎是指由于细菌、病毒或者真菌、寄生物导致的肺组织的急性或慢性疾病,少数情况下也包括由于吸入有毒物质而由毒素引发或者由于免疫学原因导致的此种疾病。对于医务工作者来说 肺炎表现为一种或多种症状的组合形式(发热或者低体温,寒战,咳嗽,胸痛,痰量增加,呼吸急促,脉搏衰弱,支气管哮喘,耳鸣,胸膜擦伤),通过胸部 X 光可以看到可辨认的浸润物 (Harrisons Innere Medizin, herausgegeben von Manfred Dietel, Norbert Suttrop und Martin Zeitz, ABW Wissenschaftsverlag 2005)。

[0015] 在本发明中所提及的“呼吸道及肺部慢性疾病”是指诸如间质性肺疾病和肺纤维化,慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、特别是慢性阻塞性肺部疾病感染加重,支气管哮喘、特别是支气管哮喘感染加重,支气管癌等病症。“呼吸道及肺部慢性疾病”特别是指慢性阻塞性肺部疾病,尤其是慢性阻塞性肺部疾病感染加重。

[0016] 本发明中所提及的“慢性阻塞性肺部疾病”是指由咳嗽、痰量增加和负重时的呼吸困难所表现出来的慢性疾病。首先是指慢性阻塞性支气管炎和肺气肿。这两种疾病都可以通过呼吸困难来识别。慢性阻塞性肺部疾病的主要症状即是俗语称的“吸烟引起的慢性咳嗽”。本发明对该类急性加重症很有好处。

[0017] 本发明中的术语“风险性分级”包括从患者中,尤其是急诊和危重患者中找出预后不良的患者,这样就能够对患者的呼吸道及肺部的感染或慢性病进行强化诊断和治疗 / 手术,从而使其有可能获得最有利的治疗过程。本发明所述的“风险性分级”使得采取后续有效治疗成为可能,也就是对呼吸道及肺部的感染或慢性病患者采取药物治疗,特别是抗生素治疗。

[0018] 因此本发明同样可以用来确定高危的呼吸道及肺部的感染或慢性病患者和 / 或患此类病且预后不良的患者,即症状性患者和 / 或无症状患者,特别是急诊病患。

[0019] 使用本发明中的方法尤其有利于在急诊患者和 / 或重症监护患者中实现更为安全的分级。因此,使用本发明的方法可以获得临床决定,该诊断将促使快速的疗效并能够避免死亡事件的发生。这样的临床决定根据本发明同样涉及患者的住院治疗。

[0020] 因此本发明涉及一种方法,该方法能够对呼吸道及肺部的感染或 慢性病进行诊

断和 / 或风险性分级,从而做出相应的临床决定,如后续治疗和借助于药物、特别是抗生素的疗法,尤其是在时间紧迫的重症监护医学和急诊医学中。

[0021] 因此本发明所述方法的一个优选实例是对呼吸道及肺部的感染或慢性病的疗法调控。

[0022] 本发明所述方法的另一个优选实例是利用诊断和 / 或风险性分级进行预后、鉴别诊断的早期识别和识别、病情严重等级的评价以及伴随疗法的病程评估。

[0023] 本发明另一个优选实例涉及对呼吸道及肺部的感染或慢性病的体外诊断和 / 或风险性分级的方法。该方法通过确定被检查的患者的抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段,特别是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白的标志物来实现。尤其优选的是和肽素或其片段或其部分序列。特别是在体外诊断中,和肽素体现了它在血清和血浆中具有很高稳定性的优势 (Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006 ;52:112-119)。

[0024] 此外本发明进一步涉及对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病进行诊断和 / 或风险性分级的方法,或者是对呼吸道及肺部的感染和慢性疾病进行早期诊断或鉴别诊断或预测的体外诊断方法,在上述方法中,抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段,特别是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白标志物在症状出现以后在阈值 (Schwellenwert) 范围为 6-20pmol/L 的情况下对于诊断和 / 或风险性分级是显著的 (特异的)。在症状出现 2 个小时之后,阈值范围为 6-10pmol/L 更为优选,特别是阈值范围为 9pmol/L 时。

[0025] 此外本发明涉及对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病进行诊断和 / 或风险性分级的方法,或者是对呼吸道及肺部的感染和慢性疾病进行早期诊断或鉴别诊断或预测的体外诊断方法,在上述方法中,抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段,特别是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白标志物在症状出现以后、在阈值范围为 10-50pmol/L 的情况下、对于预后和风险性分级是显著的 (特异的)。阈值范围在 10-40pmol/L 更为优选。

[0026] 在这个基础上,本发明所述的方法是具有灵敏优势的。

[0027] 在本发明所述方法的一个实例中,待检查患者的体液、特别是血液,将被采集,可以选择未分离的血液样本或血清或可获得的血浆,在体外、即在人或动物的身体外面进行诊断。根据所确定的抗利尿激素原标志物 (proAVP),或是其片段和肽段,特别是和肽素或 II 型后叶激素运载蛋白标志物,能够针对呼吸道和肺部的感染或慢性疾病产生高度的灵敏性和特异性,并且能够在现有的至少一个患者的样本数量中进行诊断或风险性分级。和肽素标志物 (稳定的抗利尿激素原片段或前抗利尿激素原) 或其片段或部分序列更为优选。

[0028] 本发明中的抗利尿激素原是指一种人类蛋白质或者多肽,可以从前抗利尿激素原中获取,前抗利尿激素原包括氨基酸 29-164 (参见 W02006/018315 以及图 1) 及能够从中获取的片段或者肽段,特别是和肽素 (片段:氨基酸 126-164 (39AS:SEQ:ASDRSNATQL DGPAGALLLR LVQLAGAPEP FEPAQPDAY)) 或者 II 型后叶激素运载蛋白 (片段:前抗利尿激素原中的氨基酸 32-124 (93AS:SEQ:AMSDLELRQC LPCGPGGKGR CFGPSICCAD ELGCFVGTAE ALRCQEENYL PSPCQSGQKA CGSGGRCAAF GVCCNDESCV TEPECREGFH RRA))。进一步的,本发明所述的多肽可以显现出蛋白质翻译后修饰,例如乙二醇化、脂化 (类脂化) 或者衍生化。

[0029] 在另一实例中,对抗利尿激素原 (proAVP) 或其片段和肽段、特别是和肽素和 II 型

后叶激素运载蛋白的测定可以与其他标志物、特别是能够指示呼吸道及肺部的感染或慢性疾病的标志物一起进行。

[0030] 由此本发明涉及可以与至少一个选自炎症标志物的标志物一起对待测患者进行测定的方法。

[0031] 本发明所述的炎症标志物可以选自：C-反应蛋白（CRP），细胞因子例如肿瘤坏死因子 α ，白细胞介素如白细胞介素-6，降钙素原（1-116, 3-116），和粘附分子如VCAM或者ICAM中的至少一种标志物。

[0032] 本发明另一优选实例涉及具有优势的由抗利尿激素原（proAVP）或其片段和肽段，特别是和肽素或II型后叶激素运载蛋白与降钙素原（1-116, 3-116）和/或者C-反应蛋白类的组合。

[0033] 由此本发明涉及一种方法，该方法通过对待测患者的抗利尿激素原或其片段和肽段，特别是和肽素或II型后叶激素运载蛋白与降钙素原（1-116, 3-116），或它们的部分序列的组合的测定，从而对呼吸道及肺部的感染和慢性疾病进行体外诊断和/或风险性分级。II型后叶激素运载蛋白、和肽素和降钙素原，特别是和肽素和降钙素原的组合更为优选。特别是由上述生物标志物组合所显现出来的协同作用具有改善在其诊断中的特异性和灵敏性的优势。

[0034] 本发明中所述的“降钙素原”是一种人的蛋白质或多肽，带有1-116氨基酸或2-116氨基酸（PCT 2-116）或3-116氨基酸（PCT3-116）的氨基酸序列，如申请人在EP0656121、EP1121600以及DE10027954A1中所描述的。此外本发明中所述的降钙素原可以显现出蛋白质翻译后修饰，例如乙二醇化、脂化（类脂化）或衍生化。同时也包括降钙素原的部分序列或片段。

[0035] 本发明的另一实例中，本发明所涉及的方法在体外诊断中借助平行或并行的方式对标志物进行测定（比如96孔或更多孔的多孔滴定板），这些测定要在至少一个患者样本中执行。

[0036] 此外本发明所述的方法及其相应的测定可以在一套诊断设备中借助分析仪器，特别是借助Kryptor(<http://www.kryptor.net/>)进行。

[0037] 在另一实例中，本发明所述的方法及其相应的测定可以通过一种无论是对单参数还是多参数测定的快速检验进行（例如侧流检验）。另一种特别优选的操作方式是进行自检或在适合急诊的诊断设备中进行检测。

[0038] 此外本发明还涉及抗利尿激素原（proAVP）或其片段和肽段，特别是和肽素或II型后叶激素运载蛋白在对呼吸道和肺部的感染及慢性疾病进行体外诊断和/或风险性分级的方法和/或对呼吸道和肺部的感染及慢性疾病进行早期诊断或鉴定诊断的体外诊断学方法的应用。

[0039] 在一个优选实例中，本发明涉及抗利尿激素原（proAVP）或其片段和肽段，特别是和肽素或II型后叶激素运载蛋白与降钙素原（1-116, 3-116）或其部分序列的组合对呼吸道及肺部的感染或慢性疾病进行诊断和/或风险性分级的应用。

[0040] 本发明涉及的应用在某些情况下可以与至少一个合适的其他标志物一起进行（即“标志物组”或者“标志物簇”）。

[0041] 本发明进一步的目的是为了实施所述方法，需要做好相应的诊断设备的准备。

[0042] 在本发明中,这种诊断设备可以特别被理解成阵列或者检验(例如免疫分析,酶联免疫吸附测定等),在更广泛的意义上是实施本发明所述方法的装置。

[0043] 本发明涉及对呼吸道及肺部感染或慢性疾病进行诊断和/或风险性分级的试剂盒,其包括测定抗利尿激素原(proAVP)或其片段和肽段,特别是和肽素或11型后叶激素运载蛋白,任选地还包括上文所述的其他标志物的一种检验试剂。这种检验试剂是包括例如抗体在内的物质。

[0044] 接下来将通过以下的举例和图表对本发明进行进一步的解释说明,本发明的应用并不仅仅限于以下实施例和图表。

附图说明:

[0045] 图1为前抗利尿激素原的氨基酸序列。

[0046] 图2为肺炎患者的留院时间与收治时所测的和肽素血浆值之间的关系。通过出院概率(probability of hospital discharge)与时间的关系来显示。与收治时和肽素值 $>40\text{pmol/L}$ 的患者相比,收治时和肽素值 $<40\text{pmol/L}$ 的患者的留院时间明显短暂。

[0047] 在指定日期(d)的患者数:

[0048] 和肽素 $<40\text{pmol/L}$:

[0049] $n = 140(0\text{ d})88(5\text{ d})54(10\text{ d})28(15\text{ d})12(20\text{ d})1(25\text{ d})1(30\text{ d})0(35\text{ d})$

[0050] 和肽素 $\geq 40\text{pmol/L}$:

[0051] $n = 27(0\text{ d})23(5\text{ d})18(10\text{ d})12(15\text{ d})5(20\text{ d})4(25\text{ d})1(30\text{ d})0(35\text{ d})$

[0052] 图3为并发症(死亡,出院后重新入院)的次数与收治时和肽素血浆值之间的关系。通过无事件(freedom of event)概率与时间的关系来显示。事件定义为死亡或是首次出院后再次入院的情况。收治时和肽素值 $<40\text{pmol/L}$ 的患者发生此类事件的人数明显少于收治时和肽素值 $>40\text{pmol/L}$ 的患者。

[0053] 在指定日期(d)的患者数:

[0054] 和肽素 $<40\text{pmol/L}$:

[0055] $n = 140(0\text{ d})133(30\text{ d})129(60\text{ d})126(90\text{ d})123(120\text{ d})120(150\text{ d})115(180\text{ d})$

[0056] 和肽素 $>40\text{pmol/L}$:

[0057] $n = 27(0\text{ d})21(30\text{ d})16(60\text{ d})16(90\text{ d})15(120\text{ d})13(150\text{ d})12(180\text{ d})$

具体实施方式:

[0058] 实施例1:

[0059] 对出现呼吸困难的主要症状而被医院急诊部收治的患者,在入院检查中抽取血液样本。

[0060] 样本数:167

[0061] 取样,生物标志物分析:

[0062] 血样抽取借助标准血清 Monovetten 进行。在20-40分钟的凝固时间之后以2000g离心15分钟,然后通过倾析将血清分离。在下次使用前将血清样本置于 -20°C 的环境中保存。

[0063] 依照Morgenthaler等人的和肽素测定(Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et

al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006;52:112-119), 检出限: 1.7 pmol/L,

[0064] 急性加重的慢性阻塞性肺疾病 (结果):

[0065] 可以确定的是, 和肽素、C-反应蛋白 (CRP) 和降钙素原在 14 天或者 6 个月之后显著上升。

[0066] 对该 167 名患者 (平均年龄 70 岁) 测定了和肽素值。以上患者由于慢性阻塞性肺疾病的急性加重进入急诊部门。这些因肺功能被收治的患者, 分别在入院 14 天后和 6 个月后接受临床检查。表 1 给出了这些患者在被急诊部门收诊后其临床参数的概况。

[0067]

表 1: 167 名急性加重慢性阻塞性肺疾病患者的临床参数	
参数	n=167
性别 (男/女) (%)	75/92 (44.9/55.1)
年龄 (从...至...)	70 (42-91)
吸烟量 盒/年	45 (30-60)
慢性阻塞性肺疾病平均持续月份数 (标准差)	127 (86)
病情加重持续天数	4 (3-7)
咳嗽 (%)	142 (85)
痰量增加 (%)	113 (67.7)
有色痰量 (%)	95 (56.9)
呼吸困难 (%)	155 (92.8)
发热 (%)	68 (40.7)
并发症 (%)	
心脏病	76 (45.5)
肿瘤	24 (14.4)
糖尿病	19 (11.4)
慢性阻塞性肺疾病的严重程度 GOLD 分级 (%)	
I	10 (6.0)
II	35 (21.0)
III	74 (44.3)
IV	48 (28.7)
以升计一秒强制呼气量 (标准差)	0.892 (0.397)
一秒强制呼气量 % 期望值 (%)	39.9 (16.9)
PaO ₂ mmHg	62.9 (15.7)
PaCO ₂ mmHg	43.8 (11.0)
白细胞 $\times 10^9/l$ (标准差)	11.27 (4.7)

[0068] 在多变量分析 ($p = 0.006$, Cox-回归分析) 中和肽素的测定值是不利病程的预

兆,它与年龄、并发症的存在、低血氧症以及受限的肺功能无关。长期治疗只对 44% 的在收治时和肽素值 $\geq 40\text{pmol/L}$ 的患者有效,对 82% 的在收治时和肽素值 $<40\text{pmol/L}$ 的患者有效 ($p<0.0001$)。

[0069] 由此得出结论,和肽素可以作为慢性阻塞性肺疾病患者(以及其他肺病患者)不利病程的临床预测标志物。和肽素能够对需要深入治疗的肺病患者进行早期识别。

[0070] 表 2 以及图 2 和图 3 是对以上情况的细节说明。

[0071]

表 2: 对收治时和肽素水平 $<40\text{pmol/l}$ 以及 $>40\text{pmol/l}$ 的患者的临床结果比较			
	和 肽 素 $<40\text{pmol/l}$ $n=140$	和 肽 素 $>$ 40pmol/l $n=27$	p 值
住院时间 <24 小时 % (n)	26.4% (37)	3.7% (1)	0.010
住院天数 (IQR)	8.5 (1-15)	14 (8-18)	0.002
重症监护必要程度 % (n)	6.4% (9)	25.9% (7)	0.002
重症监护天数 (IQR)	2 (1, 5-4.5)	5 (3-5)	0.097
6 个月内住院率	0.17 ± 0.4	0.55 ± 0.74	0.005
临床失败的平均所需时间	163 ± 45	111 ± 73	$<<0.001$
长期临床失败 % (n)	17.9% (25)	55.6% (15)	$<<0.001$
住院期间死亡 % (n)	1.4% (2)	11.1% (3)	0.007
6 个月内死亡 % (n)	5% (7)	25.9% (7)	$<<0.001$

AS - 序列 - 前抗利尿激素原:

MPDTMLPACF	LGLLAFSSAC	YEQNCPRGGK	PAMSDLELRQ	CLPCGPGGKG	RCFGPSICCA	60
DELGCFVGTA	EALRCQEENY	LPSPCQSGQK	ACGSGGRCAA	FGVCCNDESC	VTEPECREGF	120
HRRARASDRS	NATQLDGPAG	ALLLRLVQLA	GAPPEFEPAQ	PDAY		164

1-19 信号序列

20-28 ARG-抗利尿激素

32-124 II 型后叶激素转运蛋白

126-164 和肽素

图 1

出院概率 (医院)

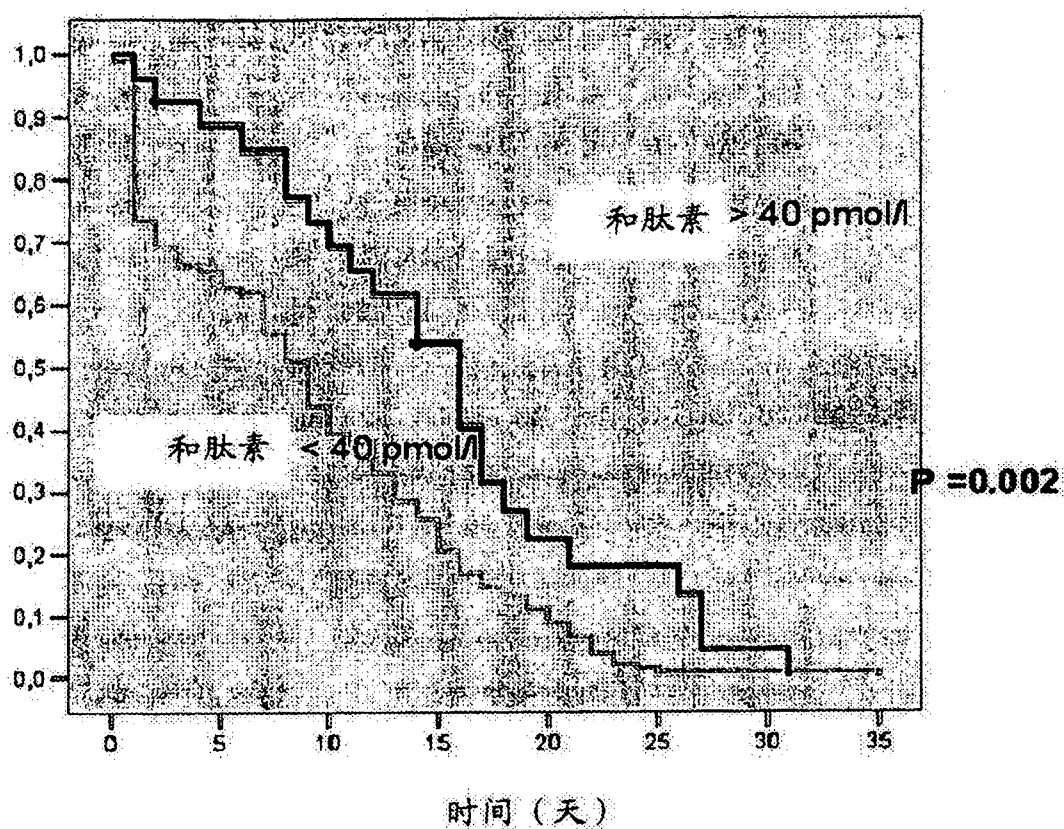


图 2

无事件概率

和肽素 < 40 pmol/l

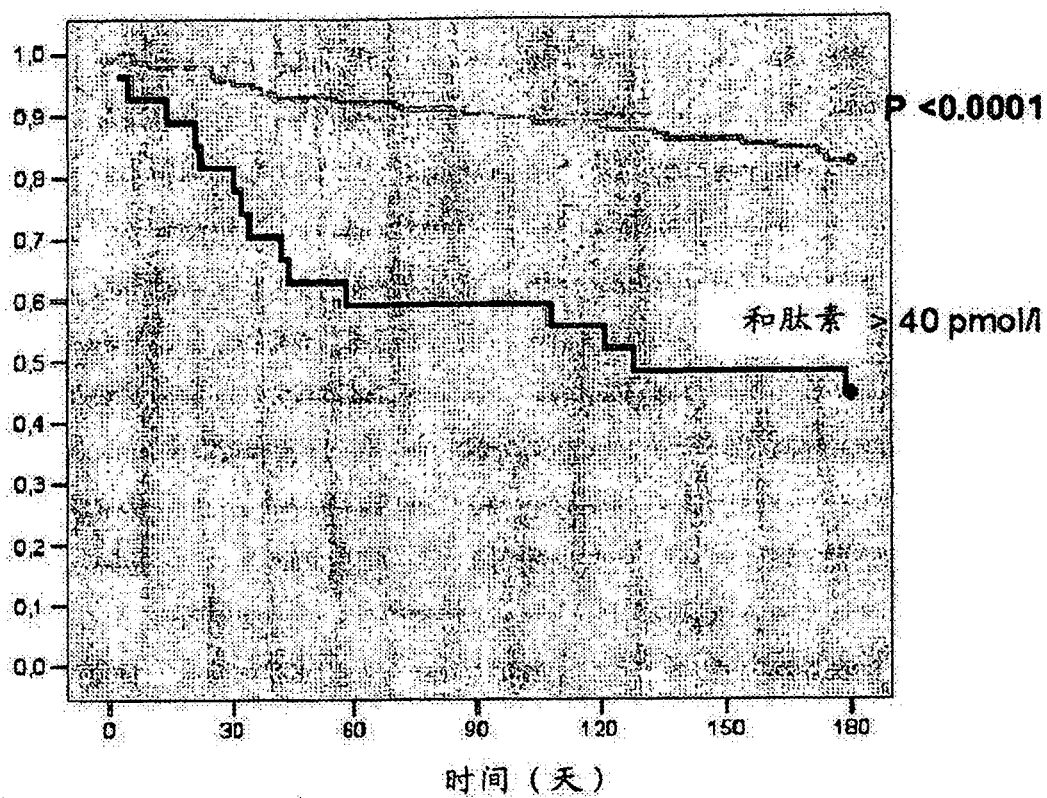


图 3

IHC160169 Abstract

The invention relates to diagnosis and risk stratification of infections and chronic diseases of the respiratory tract and lungs by means of provasopressin, particularly copeptin or neurophysin II. Specifically, the invention relates to a method for diagnosing and/or stratifying the risk of infections or chronic diseases of the respiratory tract and lungs, particularly lower respiratory tract infections (LRTI) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In said method, provasopressin (proAVP) or fragments or partial peptides thereof, especially copeptin or neurophysin II, is/are determined. The invention further relates to suitable biomarker combinations for in-vitro diagnosis.