(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 114088950 A
(43)申请公布日 2022.02.25

(21)申请号 202111365747.3
(22)申请日 2018.01.12
(30)优先权数据
62/445,692 2017.01.12 US
(62)分案原申请数据
201880012782.7 2018.01.12
(71)申请人 机敏医药股份有限公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 J·P·肯普夫 P·麦克菲森 D·查尔芬
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 于巧玲
(51)Int.Cl.
G01N 33/68(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)

权利要求书3页 说明书43页
序列表2页

(54)发明名称

基于C-C基序趋化因子配体14测量结果评价和治疗肾损伤和肾衰竭的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及用于监测、诊断、预测和确定患有或疑似患有肾损伤的受试者的治疗方案的方法和组合物。特别地,本发明涉及使用检测C-C基序趋化因子14的测定作为肾损伤中诊断和预后生物标记物测定。

CN 114088950 A

1.一种用于评价诊断患有急性肾损伤的受试者的肾状态和基于所述评价治疗所述受试者的方法,其中所述受试者满足RIFLE I或F或KDIGO 2或3期的定义,所述方法包括:

通过将从受试者得到的体液样品引入到测定仪器进行分析物结合测定,所述分析物结合测定被设定为用于检测C-C基序趋化因子14,所述测定仪器(i)使所有或部分体液样品接触特异性结合检测C-C基序趋化因子14的结合试剂,和(ii)产生表明C-C基序趋化因子14结合所述结合试剂的测定结果;

通过使用所述测定仪器产生的测定结果,使所述测定结果与受试者患有持续性急性肾损伤(AKI)的可能性相关联,以将所述受试者指定为患有已知倾向的持续性AKI的预定个体亚群,所述指定是通过比较测定结果或由其得到的值与种群研究中选择的阈值进行的,其中所述阈值将种群分成高于所述阈值的第一亚群与低于所述阈值的第二亚群,第一亚群相对于第二亚群具有患有持续性AKI的增加的倾向;和

基于将人类受试者指定的预定个体亚群治疗所述受试者,

其中使用所述相关联作为持续性AKI的纳入测试,并且如果所述测定结果或由其得到的值高于所述阈值,则用肾替代疗法(RRT)治疗该受试者的AKI,或

其中使用所述相关联作为持续性AKI的排除测试,并且如果所述测定结果或由其得到的值低于所述阈值,则保守治疗所述受试者的AKI。

2.根据权利要求1的方法,其中所述相关联步骤包括比较所述测定结果或由其得到的值与至少两个阈值,其中第一个阈值用于持续性AKI的纳入测试中,并且如果所述测定结果或由其得到值高于第一个阈值,则用肾替代疗法治疗所述受试者的AKI,以及其中第二个阈值用于持续性AKI的排除测试,并且如果所述测定结果或由其得到的值低于第二个阈值,则保守治疗所述受试者的AKI。

3.根据权利要求1或2的方法,其中所述体液为尿液、血液、血清或血浆。

4.根据权利要求3的方法,其中所述测定结果是测量的C-C基序趋化因子14的尿浓度。

5.根据权利要求1-4之一的方法,其中持续性AKI定义为满足RIFLE I或F或KDIGO 2或3期定义的急性肾损伤72小时,其中所述持续期是从样品采集时开始至样品采集之后48小时。

6.根据权利要求1-4之一的方法,其中持续性AKI定义为满足RIFLE F或KDIGO 2或3期定义的急性肾损伤72小时,其中所述持续期是从获得体液样品开始至获得体液样品之后48小时。

7.根据权利要求1-6之一的方法,其中在获得体液样品时,所述受试者被诊断为患有满足RIFLE F或KDIGO 3期定义的急性肾损伤。

8.根据权利要求1-7之一的方法,其中所述RRT包括血液透析。

9.根据权利要求1-8之一的方法,其中使用所述相关联作为持续性AKI的纳入测试,并且所述阈值提供持续性AKI的至少0.6的阳性预测值。

10.根据权利要求9的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.75的阳性预测值。

11.根据权利要求9的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.8的阳性预测值。

12.根据权利要求1-8之一的方法,其中使用所述相关联作为持续性AKI的排除测试,并且所述阈值提供持续性AKI的至少0.6的阴性预测值。

13.根据权利要求9的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.75的阴性预测值。

14.根据权利要求9的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.8的阴性预测值。

15.一种用于评价受试者的肾状态和基于所述评价治疗所述受试者的方法,包括:

基于一种或多种AKI生物标记物的测量值选择用于评价的受试者,所述测量值高于指示患有满足RIFLE I或F或KDIGO 2或3期的定义的急性肾损伤的风险增加的阈值;

通过将从受试者得到的体液样品引入到测定仪器进行分析物结合测定,所述分析物结合测定被设定为用于检测C-C基序趋化因子14,所述测定仪器(i)使所有或部分体液样品接触特异性结合检测C-C基序趋化因子14的结合试剂,和(ii)产生表明C-C基序趋化因子14结合所述结合试剂的测定结果;

通过使用所述测定仪器产生的测定结果,使所述测定结果与受试者患有持续性急性肾损伤(AKI)的可能性相关联,以将所述受试者指定为患有已知倾向的持续性AKI的预定个体亚群,所述指定是通过比较测定结果或由其得到的值与种群研究中选择的阈值进行的,其中所述阈值将种群分成高于所述阈值的第一亚群与低于所述阈值的第二亚群,第一亚群相对于第二亚群具有患有持续性AKI的增加的倾向;和

基于将人类受试者指定的预定个体亚群治疗所述受试者,

其中所述相关联作为持续性AKI的纳入测试,并且如果所述测定结果或由其得到的值高于所述阈值,则用肾替代疗法(RRT)治疗该受试者的AKI,或

其中使用所述相关联作为持续性AKI的排除测试,并且如果所述测定结果或由其得到的值低于所述阈值,则保守治疗该受试者的AKI。

16.根据权利要求15的方法,其中所述AKI生物标记物是胰岛素样生长因子-结合蛋白7、金属蛋白酶抑制剂2、中性粒细胞明胶酶-相关脂质运载蛋白、胱抑素-C、白细胞介素-18、甲型肝炎病毒细胞受体1、谷胱甘肽S-转移酶P、脂肪酸-结合蛋白、肝、肌酐,包括其组合。

17.根据权利要求15的方法,其中所述测量值是通过将胰岛素样生长因子-结合蛋白7的浓度和金属蛋白酶抑制剂2的浓度相乘计算的。

18.根据权利要求15-17之一的方法,其中所述相关联步骤包括比较所述测定结果或由其得到的值与至少两个阈值,其中第一个阈值用于持续性AKI的纳入测试,如果所述测定结果或由其得到的值高于第一个阈值,则用肾替代疗法(RRT)治疗所述受试者的AKI,和其中第二个阈值用于持续性AKI的排除测试,如果所述测定结果或由其得到的值低于第二个阈值,则保守治疗所述受试者的AKI。

19.根据权利要求15-18之一的方法,其中所述体液为尿液、血液、血清或血浆。

20.根据权利要求19的方法,其中所述测定结果是测量的C-C基序趋化因子14的尿浓度。

21.根据权利要求15-20之一的方法,其中持续性AKI定义为满足RIFLE I或F或KDIGO 2或3期定义的急性肾损伤72小时,其中所述持续期是从样品采集时开始至样品采集之后48小时。

22.根据权利要求15-20之一的方法,其中持续性AKI定义为满足RIFLE F或KDIGO 2或3期定义的急性肾损伤72小时,其中所述持续期是从获得体液样品开始至获得体液样品之后48小时。

23.根据权利要求15-22之一的方法,其中在获得体液样品时,所述受试者被诊断为患有满足RIFLE F或KDIGO 3期定义的急性肾损伤。

24.根据权利要求15-23之一的方法,其中所述RRT包括血液透析。

25.根据权利要求15-24之一的方法,其中使用所述相关联作为持续性AKI的纳入测试,并且所述阈值提供持续性AKI的至少0.6的阳性预测值。

26.根据权利要求25的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.75的阳性预测值。

27.根据权利要求25的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.8的阳性预测值。

28.根据权利要求15-24之一的方法,其中使用所述相关联作为持续性AKI的排除测试,并且所述阈值提供持续性AKI的至少0.6的阴性预测值。

29.根据权利要求25的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.75的阴性预测值。

30.根据权利要求25的方法,其中所述阈值提供持续性AKI的至少0.8的阴性预测值。

31.用于在诊断为患有急性肾损伤的受试者中评价持续性AKI的C-C基序趋化因子14的测量,其中所述受试者满足RIFLE I或F或2期或KDIGO 3期的定义,其中使用所述测量作为RRT的纳入或排除。

32.一种用于进行根据权利要求1-30之一的方法的试剂盒,包括:

用于进行设定为检测C-C基序趋化因子14的测定的试剂;和包括使来自进行所述测定的结果与C-C基序趋化因子14的浓度相关联的编码校正曲线的装置,其中所述校正曲线的浓度范围包括C-C基序趋化因子14的标准浓度和指示人类持续性AKI的可能性的C-C基序趋化因子14的阈值浓度。

基于C-C基序趋化因子配体14测量结果评价和治疗肾损伤和肾衰竭的方法和组合物

[0001] 本申请是中国专利申请201880012782.7(PCT/US2018/013561),申请日2018年01月12日,发明名称为“基于C-C基序趋化因子配体14测量结果评价和治疗肾损伤和肾衰竭的方法和组合物”的分案申请。

[0002] 本申请要求2017年1月12日提交的美国临时专利申请62/445,692的权益,将其全部内容(包括所有表格、附图和权利要求)通过援引并入本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明的技术背景的下述讨论仅提供用于帮助读者理解本发明,并且并非承认描述或构成本发明的现有技术。

[0005] 肾脏负责从体内排泄水和溶解物。它的功能包括维持酸碱平衡、调节电解质浓度、控制血容量和调节血压。因此,肾脏功能因损伤和/或疾病的丧失导致大量的发病及死亡率。肾损伤的详细讨论提供在Harrison's Principles of Internal Medicine,第17版,McGraw Hill,New York,第1741-1830页中,将其全部内容通过援引并入本文中。肾病和/或肾损伤可以为急性的或慢性的。急性和慢性肾病描述如下(来自Current Medical Diagnosis&Treatment 2008,47th Ed,McGraw Hill,New York,第785-815页,将其全部内容通过援引并入本文中):“急性肾衰竭是肾功能在几小时至几天内恶化,导致含氮废物(比如尿素氮)和肌酐滞留在血液中。这些物质的滞留被称为氮质血症。慢性肾衰竭(慢性肾病)是由于肾功能在几个月至几年内的异常丧失引起的。”

[0006] 急性肾衰竭(ARF,也称为急性肾损伤,或AKI)是肾小球过滤急剧(一般在约48小时至1周内检测出)降低。该过滤能力的丧失导致由肾脏正常排泄的含氮(尿素和肌酐)和不含氮废物的滞留、尿量减少或两者。据报道,ARF的恶化导致约5%需入院治疗,4-15%需进行心肺旁路手术,多达30%需进行重症监护治疗。ARF按起因可以分为肾前性、肾因性或肾后性ARF。肾因性疾病可进一步分为肾小球、肾小管、间质和血管异常。ARF的主要原因描述于下表,该表改自Merck Manual,第17版,第222章,将其全部内容通过援引并入本文中:

[0007]

类型	风险因素
肾前性	
ECF 容量不足	过度利尿、出血、GI 损失、血管内液体流失到血管外空间(由于腹水、腹膜炎、胰腺炎、或烧伤)、皮肤和粘膜损失、肾耗盐和耗水状态
心输出量低	心肌病、MI、心包填塞、肺栓塞、肺动脉高压、正压机械通气
体循环血管阻力低	败血症性休克衰竭、肝衰竭、抗高血压药
肾血管阻力增大	NSAID、环胞菌素、他克莫司、高血钙症、过敏性反应、麻醉药、肾动脉阻塞、肾静脉血栓形成、败血症、肝肾综合征
出球小动脉张力减小(由于肾小球经毛细血管压力降低导致 GFR 降低,特别是在患有双侧肾动脉狭窄的患者中)	ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂
肾因性	
急性肾小管损伤	局部缺血(长期或严重的肾前性状态):外

[0008]

类型	风险因素
	科手术、出血、动脉或静脉梗阻；毒素:NSAID、环胞菌素、他克莫司、氨基糖苷类、膦甲酸、乙二醇、血红素、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线性造影剂、链脲佐菌素
急性肾小球肾炎	ANCA -相关的：新月形肾小球肾炎、结节性多动脉炎、韦氏肉芽肿病;抗- GBM 肾小球肾炎：古德帕斯彻氏综合征;免疫复合：狼疮性肾小球性肾炎、感染后肾小球肾炎、冷球蛋白血症肾小球肾炎
急性小管间质性肾炎	药物反应(例如，β-内酰胺、NSAID、磺酰胺、环丙沙星、噻嗪类利尿剂、呋塞米、苯妥英、别嘌醇、肾盂肾炎、乳头坏死
急性血管性肾病	血管炎、恶性高血压、血栓形成性微血管病、硬皮病、动脉粥样硬化栓塞
浸润性疾病	淋巴瘤、结节病、白血病
肾后性	
小管沉积	尿酸(肿瘤溶胞)、磺酰胺、三氨蝶啶、阿昔洛韦、茚地那韦、甲氨蝶呤、乙二醇摄入、骨髓瘤蛋白、肌红蛋白
输尿管梗阻	内因性：结石、凝块、脱落的肾组织、真菌球、水肿、恶性肿瘤、先天性缺陷；外因性：恶性肿瘤、腹膜后纤维化、外科手术期间的输尿管创伤或高撞击损伤
膀胱阻塞	机械性：良性前列腺肥大、前列腺癌、膀胱癌、尿道狭窄、包茎、包皮嵌顿、尿道瓣膜、梗阻性留置导尿管；神经原性：抗

[0009]

类型	风险因素
	胆碱药、上运动神经元损伤或下运动神经元损伤

[0010] 在缺血性ARF的情况下，病程可分成四个阶段。在持续数小时至数天的起始阶段期间，肾脏灌注降低正发展为损伤。肾小球超滤减少，滤液流量由于肾小管内的碎片而减少，并且滤液通过受损的上皮发生回漏。在该阶段期间，肾损伤可由肾脏再灌注介导。起始阶段之后是延伸阶段，该阶段的特征是持续的缺血性损伤和炎症，并且可能涉及内皮损伤和血管充血。在持续1至2周的维持阶段期间，肾细胞出现损伤，并且肾小球过滤和尿量达到最小。随后可以是恢复阶段，其中肾上皮细胞被修复，GFR逐渐复原。尽管如此，但是患有ARF的受试者的存活率仍然可低至约60％。

[0011] 由于放射性造影剂(也称为造影介质)和其它肾脏毒素(比如环胞菌素)、抗生素(包括氨基糖苷类)和抗癌药(比如顺铂)引起的急性肾损伤在数天至约一周的时间段内显现出来。造影诱发的肾病(CIN，其是由放射性造影剂引起的AKI)被认为是由肾内血管收缩(导致缺血性损伤)且由于产生对肾小管上皮细胞具有直接毒性的活性氧簇引起的。CIN典型地表现为血尿素氮和血清肌酐的急性(24-48h内发作)但可逆(峰值3-5天，1周内消除)的升高。

[0012] 通常报告的用于定义和检测AKI的标准是血清肌酐的急剧(一般在约2-7天之内或在住院期间之内)升高。虽然使用血清肌酐的升高来定义和检测AKI是公认的，但是血清肌酐升高的幅度和定义AKI的测量时间在出版物之间却有很大的差异。传统上，相对大的血清肌酐升高(比如100％、200％、升高至少100％至2mg/dL以上的值及其它定义)用于定义AKI。然而，目前的趋势是使用较小的血清肌酐升高来定义AKI。血清肌酐升高、AKI与相关的健康危险之间的关系的综述见Praught and Shlipak,Curr Opin Nephrol Hypertens 14:265-270,2005和Chertow et al,J Am Soc Nephrol 16:3365-3370,2005中，将上述文献与其中所列的参考文献的全部内容通过援引并入本文中。如在这些出版物中描述的，现在已知急性恶化的肾功能(AKI)和增加的死亡危险及其它不利的结果与血清肌酐的极小升高有关。这些升高可确定为相对(百分比)值或额定值。已报道，血清肌酐较损伤前的数值相对升高低至20％就表明了急性恶化的肾功能(AKI)和升高的健康危险，但更常见报道的定义AKI和升高的健康危险的值是相对升高至少25％。已经报道，低至0.3mg/dL、0.2mg/dL或甚至0.1mg/dL的额定升高表明有恶化的肾功能和升高的死亡风险。已经用血清肌酐升至这些阈值的不同时间段来定义AKI，例如2天、3天、7天或定义为患者住院或入住重症监护病房时间的变化时间段。这些研究表明，对于肾功能恶化或AKI，没有特定的血清肌酐升高阈值(或升高所用的时间段)，而是随着血清肌酐上升幅度的增加，存在风险持续增加。

[0013] 一项研究(Lassnigg et al.,J Am Soc Nephrol 15:1597-1605,2004，将其全部内容通过援引并入本文)对血清肌酐的升高和减少进行了研究。心脏手术后具有-0.1至-0.3mg/dL的血清肌酐轻度下降的患者死亡率最低。血清肌酐下降较大(超过或等于-0.4mg/dL)或血清肌酐有任何升高的患者死亡率较高。这些发现使作者得出结论，肾功能的非常微小的变化(如手术48小时内通过小的肌酐变化检测到的)严重影响患者的结果。在努力达成

在临床试验和临床实践中使用血清肌酐定义AKI的统一分类系统的共识中,Bellomo et al.,Crit Care.8(4):R204-12,2004,将其全部内容通过援引并入本文中,提出了用于将AKI患者分级的下述分类:

[0014] “风险”:血清肌酐升高至基准的1.5倍或6小时的尿产量<0.5ml/kg体重/小时;

[0015] “损伤”:血清肌酐升高至基准的2.0倍或12小时的尿产量<0.5ml/kg/小时;

[0016] “衰竭”:血清肌酐升高至基准的3.0倍或肌酐>355μmol/l(具有>44的上升)或24小时的尿排出量低于0.3ml/kg/小时,或至少12小时无尿;

[0017] 并且包括两种临床结果:

[0018] “丧失”:持续性需要肾替代疗法超过四周。

[0019] “ESRD”:终末期肾病-需要透析超过3个月。

[0020] 这些标准被称为RIFLE标准,其提供了用于对肾状态进行分类的有用临床工具。如在Kellum,Crit.Care Med.36:S141-45,2008 and Ricci et al.,Kidney Int.73,538-546,2008中讨论的,将每篇的全部内容通过援引并入本文中,RIFLE标准提供了已经在许多研究中得到确认的AKI的统一定义。

[0021] 最近,Mehta et al.,Crit.Care 11:R31(doi:10.1186.cc5713),2007,将其全部内容通过援引并入,提出了用于将AKI患者分级的下述类似分类(AKIN),其改进自RIFLE:

[0022] “I期”:血清肌酐的升高大于或等于0.3mg/dL(≥26.4μmol/L),或升高至大于或等于基准的150%(1.5倍)或尿排出量小于0.5mL/kg/小时超过6小时;

[0023] “II期”:血清肌酐升高至超过基准的200%(>2倍)或尿排出量小于0.5mL/kg/小时超过12小时;

[0024] “III期”:血清肌酐升高至超过基准的300%(>3倍),或血清肌酐≥354μmol/L,伴随着至少44μmol/L的急性升高或尿排出量小于0.3mL/kg/小时达24小时或持续12小时无尿。

[0025] 同样地,Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)Acute Kidney Injury Work Group.KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury,Kidney inter.,Suppl.2012;2:1-138,同时涉及RIFLE和AKIN,提供了下述AKI分期指南:

[0026]

期	血清肌酐	或	尿排出量
1	基准的 1.5-1.9 倍		<0.5 ml/kg/h 6-12 小时
	或		
	升高≥0.3 mg/dL (≥26.5 mmol/l)		
2	基准的 2.0-2.9 倍		<0.5 ml/kg/h ≥12 小时

3	基准的 3.0 倍	<0.3 ml/kg/h	≥24 小时
	或	或	
	血清肌酐升高至 ≥4.0 mg/dL	无尿	≥12 hours
	(≥353.6 mmol/l)		

[0027] 或

开始肾替代疗法

或

患者<18 岁，eGFR 降低至

<35 ml/min /1.73 m^2

[0028] CIN协调工作小组(CIN Consensus Working Panel)(McCollough et al,Rev Cardiovasc Med.2006;7(4):177-197,将其全部内容通过援引并入本文中)使用25％的血清肌酐上升来定义造影剂诱导的肾病(AKI的一种类型)。虽然不同群体提出稍有不同的使用血清肌酐检测AKI的标准,但是共识是,血清肌酐的微小变化,比如0.3mg/dL或25％,都足以检测AKI(肾功能恶化),并且血清肌酐的变化幅度是AKI的严重程度和死亡风险的指标。

[0029] 虽然在数天时间段内连续测量血清肌酐是一种检测和诊断AKI的接受的方法,并且被认为是用于评价AKI患者的最重要的工具之一,但是一般认为血清肌酐在诊断、评价和监测AKI患者中具有一些局限性。血清肌酐升至被视为AKI诊断值(例如,0.3mg/dL或25％的升高)的时间段可以为48小时或更长,取决于使用的定义。由于AKI中的细胞损伤可以在数小时的时间段内发生,因此在48小时或更久检测到的血清肌酐升高可能是损伤的晚期指标,并且因此依赖血清肌酐可延误AKI的诊断。进一步,当肾功能快速变化时,血清肌酐不是精确的肾状态及AKI最急性期期间的治疗需求的良好指标。一些患有AKI的患者将完全恢复,一些将需要透析(短期或长期),并且一些则将具有其他不利的结果,包括死亡、严重的不良心脏事件和慢性肾病。因为血清肌酐是过滤速度的标记物,所以它并不区分AKI的起因(肾前性、肾因性、肾后性梗阻、粥样栓塞性(atheroembolic)等)或肾因性疾病中损伤的类别或位置(例如,起源于肾小管、肾小球或间质)。尿排出量受到类似的限制,了解这些事情对管理和治疗患有AKI的患者而言是至关重要的。

[0030] 这些限制强调了需要更好的方法来检测和评估AKI,特别是在早期和亚临床期,以及当可出现肾恢复和修复的后期。进一步,存在更好地鉴别处于患有AKI风险的患者的需要。

[0031] 发明简述

[0032] 本发明的一个目的是提供用于评价受试者的肾功能的方法和组合物。如本文所述,测量一种C-C基序趋化因子14(在本文中一起称为“肾损伤标记物”)可用于对患有肾功能损伤、肾功能减退和/或急性肾衰竭(也称急性肾损伤)或处于患有上述疾病风险的受试者进行诊断、预后、风险分级、分期、监测、分类以及确定进一步诊断和治疗方案。

[0033] 在多个实施方案中,C-C基序趋化因子14单独或以包括多个肾损伤标记物的组来使用,用于评价受试者的肾状态。这些方法包括进行被设定检测获自受试者的体液样品的C-C基序趋化因子14的测定法。将测定结果,例如C-C基序趋化因子14的测量浓度,与患有当

前AKI的受试者中持续性AKI的可能性相关。如本文使用的“当前AKI”指将受试者分类为正处于RIFLE I或F,优选地RIFLE F,或KDIGO II期或III期,优选地III期的特征。

[0034] 这样的受试者可以是基于一种或多种AKI生物标记物的测定值进行评价的所选受试者,该生物标记物显示患有符合定义RIFLE I或F或KDIGO 2期或3期的急性肾损伤的风险增加。这样的生物标记物包括但不限于胰岛素样生长因子-结合蛋白7、金属蛋白酶抑制剂2、中性粒细胞明胶酶-相关脂质运载蛋白(lipocalin)、中性粒细胞明胶酶-相关脂质运载蛋白(lipocalin)、胱抑素-C、白细胞介素-18、甲型肝炎病毒细胞受体1、谷胱甘肽S-转移酶P、脂肪酸-结合蛋白、肝、肌酐、或其组合。

[0035] 在某些实施方案中,使用C-C基序趋化因子14的水平作为持续性AKI的“排除”。在这些实施方案中,可以将C-C基序趋化因子14的测量水平与选自种群研究的阈值进行比较,以将所述种群分离成低于该阈值的第一亚群和高于该阈值的第二亚群,所述第一亚群具有持续性AKI的可能性相对于第二亚群降低。这样的阈值可以例如提供第一亚群的阴性预测值为至少0.6,更优选地至少0.7,仍然更优选地至少0.75,仍然更优选地至少0.8,并且最优选地至少0.9。

[0036] 在某些实施方案中,使用C-C基序趋化因子14的水平作为持续性AKI的“纳入”。在这些实施方案中,可以将C-C基序趋化因子14的测量水平与选自种群研究的阈值进行比较,以将所述种群分离成高于该阈值的第一亚群和低于该阈值的第二亚群,所述第一亚群具有持续性AKI的可能性相对于第二亚群升高。这样的阈值可以例如提供第一亚群的阳性预测值为至少0.6,更优选地至少0.7,仍然更优选地至少0.75,仍然更优选地至少0.8,并且最优选地至少0.9。

[0037] 在某些实施方案中,“排除”的受试者指定给用于受试者的现有AKI的治疗路径,其为“保守的(conservative)”,意味着其不包括肾替代疗法(RRT)。同样地,在某些实施方案中,“纳入”的受试者指定给用于受试者的现有AKI的治疗路径,其包括施用肾替代疗法(RRT)。

[0038] 在优选的实施方案,基于受试者中预先存在的肾前性、肾因性或肾后性ARF的一种或多种已知的风险因素选择评价受试者。例如,正在经历或经历过大血管手术、冠状动脉搭桥或其他心脏手术的受试者;具有预先存在的充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球滤过低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围或败血症的受试者;或暴露于NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线性造影剂或链脲佐菌素的受试者,这些都是用于根据本文所述的方法监测风险的优选的受试者。这个清单并非意味着限制。在本文中“预先存在”指在从受试者获取体液样品时就存在风险因素。在特别优选的实施方案中,受试者是基于肾功能损伤、肾功能减退或ARF的现有诊断来选择进行风险分级。

[0039] 如本文使用的“未来持续存在”指现有的急性肾损伤将持续选自下述的时期:21天、14天、7天、5天、96小时、72小时、48小时、36小时、24小时和12小时。在某些实施方案中,在获得样品时受试者患有急性肾损伤。这并不意味着在获得样品时受试者必须已经患有急性肾损伤,而是受试者在急性肾损伤发作时遭受将持续存在的急性肾损伤。

[0040] 本领域技术人员可以使用多种方法得到用于这些方法所需的阈值。例如,可以由

具有非持续性AKI的受试者群通过选择代表在这种正常受试者中测量的C-C基序趋化因子14的第75、第85、第90、第95或第99百分数的浓度来确定阈值。可选地，可以从“患病”的受试者群中，例如患有持续性AKI的那些受试者群体中通过选择代表在这种受试者中测量的C-C基序趋化因子14的第75、第85、第90、第95或第99百分数的浓度，确定阈值。在另一个可替代方案中，可以由同一受试者之前测量的C-C基序趋化因子14的测定结果确定阈值；即，可以使用受试者的C-C基序趋化因子14的水平的时间变化指定受试者的风险。

[0041] 然而，上述讨论并不意味着暗示必须将C-C基序趋化因子14与对应的单个阈值进行比较。用于组合测定结果的方法可以包括使用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m分析、决策树分析、计算标记物比例等。该清单并不意味着限制。在这些方法中，可以处理通过组合单个标记物确定的复合结果，如同其本身为标记物；即，可以如本文中为单个标记物所述的那样为复合结果确定阈值，并将单个患者的复合结果与此阈值进行比较。

[0042] 使用ROC分析可以建立使特定的测试区分两个群的能力。例如，由“第一”亚群和“第二”亚群建立的ROC曲线可用于计算ROC曲线，所述曲线下面积提供测试质量的测量，所述“第一”亚群易发生一种或多种未来肾状态的变化，所述“第二”亚群则不那么易发生。优选地，本文所述测试提供的ROC曲线面积大于0.5，优选地至少0.6，更优选地0.7，仍然更优选地至少0.8，甚至更优选地至少0.9，和最优选地至少0.95。

[0043] 如上所述，在某些方面，可以将单独的C-C基序趋化因子14或标记物的复合物的测量浓度作为连续变量处理。例如，可以将任何具体的浓度转换成受试者将来肾功能减退、出现损伤、分类等的相应概率。在仍然另一个替代方案中，阈值可提供在将受试者群体分为“多个群体(bins)”时可接受的特异性和灵敏度水平，所述“多个群体(bins)”比如“第一”亚群(例如，易于发生一种或多种未来肾状态的变化、发生损伤、分类等的亚群)和不那么易于发生上述的“第二”亚群。通过测试精确度的下述测量中的一种或多种选择阈值，以分离该第一群与第二群：

[0044] 比值比大于1，优选地至少约2或更大，或约0.5或更小，更优选地至少约3或更大，或约0.33或更小，仍然更优选地至少约4或更大，或约0.25或更小，甚至更优选地至少约5或更大，或约0.2或更小，以及最优选地至少约10或更大，或约0.1或更小；

[0045] 特异性大于0.5，优选地至少约0.6，更优选地至少约0.7，仍然更优选地至少约0.8，甚至更优选地至少约0.9和最优选地至少约0.95，具有相应的灵敏度大于0.2，优选地大于约0.3，更优选地大于约0.4，仍然更优选地至少约0.5，甚至更优选地约0.6，仍然更优选地大于约0.7，仍然更优选地大于约0.8，更优选地大于约0.9和最优选地大于约0.95；

[0046] 灵敏度大于0.5，优选地至少约0.6，更优选地至少约0.7，仍然更优选地至少约0.8，甚至更优选地至少约0.9和最优选地至少约0.95，具有相应的特异性大于0.2，优选地大于约0.3，更优选地大于约0.4，仍然更优选地至少约0.5，甚至更优选地约0.6，仍然更优选地大于约0.7，仍然更优选地大于约0.8，更优选地大于约0.9和最优选地大于约0.95；

[0047] 至少约75％的灵敏度与至少约75％的特异性的组合；

[0048] 正似然比(计算为灵敏度/(1-特异性))大于1，至少约2，更优选地至少约3，仍然更优选地至少约5，和最优选地至少约10；或

[0049] 负似然比(计算为(1-灵敏度)/特异性)小于1，小于或等于约0.5，更优选地小于或

等于约0.3,和最优选地小于或等于约0.1。

[0050] 在任何上述测量的上下文中的术语“约”指给定测量值的+/-5%。

[0051] 多阈值也可用于评价受试者的肾状态。例如,第一阈值可用于建立“排除”群体,第二阈值可用于建立“纳入”群体,没有在这两个组中的受试者由医师进行另外的试验以建立风险。

[0052] 可选地,可以使用“分位数分析”建立阈值,其中将群体细分成三个或更多个等份(称为三分位数、四分位数、五分位数等,取决于细分的次数)。基于受试者落入哪个细分将比值比指定给所述受试者。如果考虑三分位数,最低或最高三分位数可以用作用于比较其它细分的参考。给该参考细分指定1的比值比。给第2三分位数指定相对于该第1三分位数的比值比。即,与第1三分位数中的某人相比,第2三分位数中的某人患有持续性AKI的可能性可能大3倍。还给第3三分位数指定相对于该第1三分位数的比值比。

[0053] 在某些实施方案中,测定方法是免疫测定法。用于这样的测定的抗体将特异性结合感兴趣的全长目标肾损伤标记物,并且还可结合与其“相关”的一个或多个多肽,如该术语在下文中所定义的。许多免疫测定形式是本领域技术人员已知的。优选的体液样品选自尿液、血液、血清、唾液、泪液和血浆。

[0054] 上述方法步骤不应当解释为C-C基序趋化因子14孤立地用于本文所述方法中。相反,本文所述的方法中可以包括另外的变量或其他临床征候。例如,风险分级、诊断、分类、监测等方法可以将测定结果与对受试者测定的一个或多个变量组合,所述变量选自:人口统计信息(例如,体重、性别、年龄、种族)、病史(例如,家族史、手术类型、预先存在的疾病,比如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全或败血症;毒素暴露类型,比如暴露于NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线性造影剂或链脲佐菌素)、临床变量(例如,血压、体温、呼吸率)、风险评分(APACHE评分、PREDICT评分、UA/NSTEMI的TIMI风险评分、Framingham风险评分)、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿生产率、血清或血浆肌酐浓度、尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐之比、尿比重、尿渗透压、尿中尿素氮与血浆尿素氮之比、血浆BUN与肌酐之比、以尿钠/(尿肌酐/血浆肌酐)计算的肾衰竭指数、血清或血浆中性粒细胞明胶酶(NGAL)浓度、尿NGAL浓度、血清或血浆胱抑素C浓度、血清或血浆心脏肌钙蛋白浓度、血清或血浆BNP浓度、血清或血浆NTproBNP浓度和血清或血浆proBNP浓度。可以与一种或多种肾损伤标记物测定结果组合的其他肾功能的测量描述在下文和Harrison's Principles of Internal Medicine,17th Ed.,McGraw Hill,New York,第1741-1830页和Current Medical Diagnosis&Treatment 2008,第47版,McGraw Hill,New York,第785-815页中,将其中每篇的全部内容通过援引并入本文中。

[0055] 当测量多于一个标记物时,单个标记物可以在同时获得的样品中进行测量,或者可以由不同时间(例如,较早或较晚)获得的样品进行确定。也可以对相同或不同的体液样品测量单个标记物。例如,可以在血清或血浆样品中测量一种肾损伤标记物,并且在尿样中测量另一种肾损伤标记物。另外,确定可能性可以将单个肾损伤标记物测定结果与一个或多个另外的变量中的时间变化相组合。

[0056] 在各个相关的方面中,本发明还涉及用于进行本文所述方法的装置和试剂盒。合

适的试剂盒包括足以进行所述肾损伤标记物中的至少一个的测定的试剂连同进行所述阈值比较的说明书。

[0057] 在某些实施方案中，用于进行这种测定的试剂提供在测定装置中，并且这种测定装置可包括在这种试剂盒中。优选的试剂可以包括一种或多种固相抗体，所述固相抗体包括检测与固体载体结合的预期生物标记物靶标的抗体。在夹心免疫测定的情况下，这种试剂还可包括一种或多种可检测地标记的抗体，所述可检测地标记的抗体包括检测结合可检测的标记物的预期生物标记物靶标的抗体。可作为测定装置的一部分提供的其他任选的元件描述在下文中。

[0058] 可检测的标志物可包括自身可检测的分子(例如，荧光部分、电化学标记物、ecl(电化学发光)标志物、金属螯合物、胶体金属颗粒等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如，酶，比如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或通过使用自身可被检测的特异性结合分子(例如，与第二抗体结合的标记抗体、生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA等)可以间接检测的分子。

[0059] 可以使用本领域中熟知的各种光学、声学和电化学方法进行从信号发生元件产生信号。检测模式的实例包括荧光、放射化学检测、反射、吸光度、电流分析法、电导、阻抗、干涉测量法、椭圆光度法等。在这些方法的某些中，使固相抗体偶联到转导物(例如，衍射光栅、电化学传感器等)以产生信号，而在其他方法中，由在空间上与固相抗体分开的转导物(例如，使用激发光源和光检测器的荧光计)产生信号。这个清单并非意味着限制。也可使用基于抗体的生物传感器来确定分析物的存在或量，所述分析物任选消除对标记分子的需要。

[0060] 发明详述

[0061] 本发明涉及用于对患有急性肾损伤的受试者进行分类和确定治疗方案的方法和组合物。在多个实施方案中，C-C基序趋化因子14或一种或多种与其相关的标记物和任选地一种或多种本领域已知的另外的肾损伤标记物的测量浓度与所述受试者中持续性AKI的可能性相关，并使用该相关联指导治疗。

[0062] 为了该文件的目的，应用下述定义：

[0063] 如本文中所用，“肾功能损伤”是测量的肾功能的急剧的(14天之内，优选地7天之内，更优选地72小时之内，和还更优选地48小时之内)可测量的下降。这样的损伤可以例如通过肾小球滤过率或估计的GFR的降低、尿排出量的减少、血清肌酐的增加、血清胱抑素C的增加、对肾替代疗法的需要等进行鉴别。“肾功能的改善”是测量的肾功能的急剧的(14天之内，优选地7天之内，更优选地72小时之内，和仍然更优选地48小时内)可测量的增加。用于测量和/或估计GFR的优选的方法描述在下文中。

[0064] 如本文使用的“肾功能减退”是通过大于或等于0.1mg/dL(≥8.8μmol/L)的血清肌酐的绝对增加、大于或等于20％(基准的1.2倍)的血清肌酐的百分比增加或尿排出量的减少(记载的少尿为小于0.5ml/kg/小时)鉴别的肾功能的急剧(14天之内，优选地7天之内，更优选地72小时之内，和仍然更优选地48小时之内)下降。

[0065] 如本文使用的“急性肾衰竭”或“ARF”是通过大于或等于0.3mg/dL(≥26.4μmol/l)的血清肌酐的绝对增加、大于或等于50％(基准的1.5倍)的血清肌酐的百分比增加或尿排出量的减少(记载的至少6小时的少尿为小于0.5ml/kg/小时)鉴别的肾功能的急剧(14天之

内，优选地7天之内，更优选地72小时之内，和仍然更优选地48小时之内)下降。该术语和“急性肾损伤”或“AKI”的含义相同。

[0066] 在这方面，本领域技术人员应当理解，由免疫测定获得的信号是在一种或多种抗体与靶生物分子(即分析物)和包含与抗体结合的必要抗原决定簇的多肽之间形成的复合物的直接结果。虽然这样的测定可检测全长生物标志物，并且将测定结果表述为感兴趣的生物标记物的浓度，但是来自测定的信号实际上是样品中存在的所有这类“免疫反应性”多肽的结果。也可以通过不同于免疫测定的方法来确定生物标记物的表达，包括蛋白质测量(比如斑点印迹、蛋白质印迹、色谱法、质谱法等)和核酸测量(mRNA定量)。这个清单并非意味着限制。

[0067] 如本文使用的术语“C-C基序趋化因子14”指源自C-C基序趋化因子14前体的生物样品中存在的一种或多种多肽(人序列:Swiss-Prot Q16627(SEQ ID NO:1))：

[0068] MKISVAAIPF FLLITIALGT KTESSSRGPY HPSECCFTYT TYKIPRQRIM 50

[0069] DYYETNSQCS KPGIVFITKR GHSVCTNPSD KWVQDYIKDM KEN 93

[0070] 已经鉴别了C-C基序趋化因子14中的下述结构域：

[0071]

残基	长度	结构域 ID
1-19	19	信号肽
20-93	74	C-C 基序趋化因子 14
22-93	72	HCC-1(3-74)
23-93	71	HCC-1(4-74)
28-93	66	HCC-1(9-74)

[0072] 27 R→QTGGKPKVVKIQLKLVG(SEQ ID NO:2)，同工型2中的如本文中所用，术语“将信号与分析物的存在或数量相关联”反映的是这种理解。通常通过使用由已知浓度的感兴趣的分析物计算的标准曲线将测定信号与分析物的存在或量相关联。当该术语在本文中使用时，如果测定可产生指示生理相关浓度的分析物的存在或数量的可检测信号，则将测定“设定检测”分析物。由于抗体表位是约8个氨基酸，所以被设定来检测感兴趣的标志物的免疫测定也将检测与标志物序列相关的多肽，只要那些多肽包含结合测定中使用的抗体所需的表位。

[0073] 关于生物标记物的如本文使用的术语“相关标记物”(比如本文所述的肾损伤标记物中的一种)指具体标记物或其生物合成母体的一个或多个片段、变体等，其可作为标记物本身的替代物或单独的生物标记物进行检测。所述术语也指源自生物标记物前体与另外的物质(比如结合蛋白、受体、肝素、脂质、糖等)复合的生物样品中存在的一种或多种多肽。

[0074] 如本文中所用的术语“正向”标记物指相对于未患有疾病或病症的受试者来说，在患有所述疾病或病症的受试者中确定升高的标记物。如本文中所用的术语“负向”标记物指相对于未患有疾病或病症的受试者来说，在患有所述疾病或病症的受试者中确定降低的标记物。

[0075] 如本文使用的术语“受试者”指人类或非人类生物体。因此，本文所述的方法和组合物可适用于人和兽医疾病。进一步，虽然受试者优选地是活生物体，但是本文所述的本发

明同样可以用于死后分析。优选的受试者是人类，并且最优选地是“患者”，如本文使用的患者指正接受针对疾病或病状的医疗护理的活人。这包括针对病理体征正进行调查的未患有所定义疾病的人。

[0076] 优选地，在样品中测量分析物。这种样品可以从受试者获得，或可以从旨在提供给受试者的生物材料获得。例如，样品可以从正评价可能移植到受试者的肾获得，并且分析物测量用于评价肾的预先存在的损伤。优选的样品是体液样品。

[0077] 如本文使用的术语“体液样品”指用于对感兴趣的受试者比如患者或移植供体的诊断、预后、分类或评价的目的而获得的体液的样品。在某些实施方案中，这种样品可以获得用于确定正在发生的病症的结果或治疗方案对病症的影响的目的。优选的体液样品包括血液、血清、血浆、脑脊液、尿液、唾液、痰以及胸腔积液。另外，本领域技术人员将认识到某些体液样品在分级分离或纯化程序(例如，将全血分离为血清或血浆组分)之后会更容易分析。

[0078] 如本文使用的术语“诊断”指本领域技术人员凭借其可以估计和/或确定患者是患有还是未患有给定疾病或病症的概率(“可能性”)的方法。在本发明的情况下，“诊断”包括针对本发明的肾损伤标志物，任选地连同其他临床特征，使用测定(最优选地是免疫测定)的结果得出对从中获得样品并对其测定的受试者的急性肾损伤或ARF的诊断(即，发生或不发生)。“确定”这种诊断并不意味着暗示所述诊断是100％准确的。许多生物标志物指示多种病症。有经验的临床医师在信息真空的情况下不会使用生物标志物结果，而是将测试结果与其他临床征候一起使用以得出诊断。因此，预定诊断阈值一侧上的测量生物标志物水平相对于预定诊断阈值另一侧上的测量水平而言指受试者中出现疾病的可能性更大。

[0079] 类似地，预后风险信号表示给定过程或结果会发生的概率(“可能性”)。预后指标的水平或水平的变化(其反过来与增加的发病概率(例如，肾功能恶化、未来ARF或死亡)相关联)被认为是患者的不良结果的“增加的可能性的指示”。

[0080] 标记物测定

[0081] 通常，免疫测定包括使含有或疑似含有感兴趣的生物标记物的样品与特异地结合至生物标记物的至少一种抗体接触。然后，产生指示通过使样品中的多肽结合所述抗体形成的复合物的存在或量的信号。然后，使所述信号与样品中的生物标记物的存在或数量相关。用于检测和分析生物标记物的许多方法和装置是本领域技术人员熟知的。参见，例如，美国专利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，以及The Immunoassay Handbook,David Wild,ed.Stockton Press,New York,1994，将其中那个每篇的全部内容(包括所有表格、附图和权利要求)通过援引并入本文中。

[0082] 本领域已知的测定装置和方法可以将标记分子用于各种夹心测定、竞争测定或非竞争测定模式中，以产生与感兴趣的生物标记物的存在或数量有关的信号。合适的测定模式还包括色谱法、质谱法以及蛋白质“印迹”法。另外，某些方法和装置，比如生物传感器和光学免疫测定可以用于确定分析物的存在或数量，而不需要标记分子。参见，例如，美国专利5,631,171;和5,955,377，将其中每篇的全部内容(包括所有表格、附图和权利要求)通过援引并入本文中。本领域技术人员还认识到包括但不限于Beckman ACCESS®，Abbott

AXSYM®,Roche ELECSYS®,Dade Behring STRATUS® 系统的机器人器械属于能够执行免疫测定的免疫测定分析器。但是可以利用任何合适的免疫测定,例如,酶联免疫测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、竞争结合测定等。

[0083] 抗体或其他多肽可以固定到用于测定的多种固体载体上。可以用于固定特异性结合成员的固相包括固相结合测定中作为固相开发和/或使用的那些。合适的固相的实例包括膜滤器、纤维素基纸、珠粒(包括聚合颗粒、胶乳颗粒和顺磁颗粒)、玻璃、硅晶片、微粒、纳米颗粒、TentaGels、AgroGels、PEGA凝胶、SPOCC凝胶和多孔板。可以通过将抗体或多种抗体以阵列方式涂布在固体载体上来制备测定条。然后,可以将这种条浸入到测试样品中,并随后通过洗涤和检测步骤迅速处理以产生可测量的信号,比如显色的点。抗体或其他多肽可以通过直接缀合至测定装置表面或通过间接结合而结合测定装置的特定区。在后一种情况的实例中,抗体或其他多肽可以固定在颗粒或其他固体载体上,并且将所述固体载体固定到装置表面上。

[0084] 生物测定需要检测方法,并且用于结果定量的最常见方法之一是将可检测标记缀合至蛋白质或核酸,所述蛋白质或核酸对正在研究的生物系统中的组分之一具有亲和力。可检测的标记物可包括自身可检测的分子(例如,荧光部分、电化学标记物、金属螯合物等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如,酶,比如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或用自身可被检测的特异性结合分子(例如,生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA等)可以间接检测的分子。

[0085] 固相和可检测标记缀合物的制备经常包括使用化学交联剂。交联试剂包含至少两个反应基团,并且通常分成同功能交联剂(含有相同的反应基团)和多功能交联剂(含有不同的反应基团)。通过胺、巯基偶联或非特异性反应的同双功能交联剂是从许多商业来源可获得的。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物、α-酰卤和吡啶基二硫化物是巯基反应基团。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物以及α-酰卤与巯基反应形成疏基醚键,而吡啶基二硫化物与巯基反应产生混合的二硫化物。吡啶基二硫化物产物是可裂解的。亚氨酸酯也对蛋白质-蛋白质交联十分有用。多种多双功能交联剂(每种组合用于成功缀合的不同表征)是市售可获得的。

[0086] 在某些方面,本发明提供用于分析所描述的肾损伤标记物的试剂盒。试剂盒包括用于分析至少一种测试样品的试剂,所述至少一种测试样品包含肾损伤标记物的至少一种抗体。试剂盒还可以包括用于进行本文描述的一种或多种的诊断和/或预后相关联中的装置和说明书。优选的试剂盒应当包括针对分析物,用于进行夹心测定的抗体对,或用于进行竞争测定的标记物质。优选地,抗体对包括缀合至固相的第一抗体以及缀合至可检测标记的第二抗体,其中第一抗体和第二抗体各自结合肾损伤标记物。最优选地,抗体各自是单克隆抗体。用于使用试剂盒和进行相关联的说明书可以是呈标记的形式,所述标记指在试剂盒的制造、运输、销售或使用期间的任何时间与所述试剂盒附接或以其他方式相伴的任何书面或记录的材料。例如,术语标记涵盖广告传单和小册子、包装材料、说明书、录音带或录像带、计算机磁盘以及在试剂盒上直接印刷的文字。

[0087] 抗体

[0088] 如本文使用的术语“抗体”指由一个或多个免疫球蛋白基因或其片段衍生、对其仿效或基本上由其编码的肽或多肽,所述肽或多肽能特异性结合抗原或表位。参见例如

Fundamental Immunology,3rd Edition,W.E.Paul,ed.,Raven Press,N.Y.(1993);Wilson (1994;J.Immunol.Methods 175:267-273;Yarmush(1992)J.Biochem.Biophys.Methods 25:85-97。术语抗体包括保持结合抗原的能力的抗原结合部分,即“抗原结合位点”(例如、片段、子序列、互补决定区(CDR)),包括:(i)Fab片段,其为由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')2片段,其为包含由在铰链区的二硫桥键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的dAb片段(Ward等,(1989)Nature 341:544-546);和(vi)分离的互补决定区(CDR)。单链抗体也通过引用包括在术语“抗体”中。

[0089] 本文描述的用于免疫测定中的抗体优选地特异性结合本发明的肾损伤标记物。术语“特异性结合”并不意味着指抗体排他地结合至其期望靶标,因为如上所述,抗体结合显示与所述抗体结合的表位的任何多肽。而是,如果抗体对于其期望靶标的亲和力比所述抗体对于未显示合适表位的非靶分子的亲和力大约5倍以上,则该抗体是“特异性结合”。优选地,所述抗体对于靶分子的亲和力将比其对非靶分子的亲和力大至少约5倍、优选地10倍、更优选地25倍、甚至更优选地50倍以及最优选地100倍或更大。在优选的实施方案中,优选的抗体的结合亲和力为至少约$10^{7}M^{-1}$,和优选地在约$10^{8}M^{-1}$至约$10^{9}M^{-1}$之间,在约$10^{9}M^{-1}$至约$10^{10}M^{-1}$之间,或者在约$10^{10}M^{-1}$至约$10^{12}M^{-1}$之间。

[0090] 亲和力被计算为$K_d=k_{off}/k_{on}$(k_{off}为解离速率常数,K_{on}为缔合速率常数,和K_d是平衡常数)。亲和力可以在平衡状态下通过测量各种浓度(c)下的标记配体的结合分数(r)来确定。使用Scatchard方程绘制数据:r/c=K(n-r):其中r=平衡时结合配体的摩尔数/受体的摩尔数;c=平衡时游离配体浓度;K=平衡缔合常数;和n=每个受体分子的配体结合位点的数量。通过图解分析,将r/c绘于Y-轴,将r绘于X-轴上,由此产生Scatchard曲线。通过Scatchard分析测定抗体亲和力是本领域熟知的。参见,例如van Erp et al., J.Immunoassay 12:425-43,1991;Nelson and Griswold,Comput.Methods Programs Biomed.27:65-8,1988.

[0091] 术语“表位”指能够特异性结合抗体的抗原决定簇。表位通常由分子的化学活性表面基团(比如氨基酸或糖侧链)组成,并且通常具有特定三维结构特征,以及特定电荷特征。构象以及非构象表位区别在于在变性溶剂存在的情况下与前者而非后者的结合消失。

[0092] 许多出版物讨论了使用噬菌体展示技术产生和筛选用于结合选择的分析物的多肽的文库。参见,例如Cwirla et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87,6378-82,1990;Devlin et al.,Science249,404-6,1990,Scott and Smith,Science 249,386-88,1990;and Ladner et al.,美国专利号5,571,698。噬菌体展示方法的基本概念是在编码要筛选多肽的DNA与所述多肽之间建立物理缔合。这种物理缔合由噬菌体颗粒提供,所述噬菌体颗粒将多肽展示为包封编码所述多肽的噬菌体基因组的衣壳的部分。在多肽与其遗传物质之间建立物理缔合允许同时大规模筛选非常大量的携带不同多肽的噬菌体。展示对靶标具有亲和力的多肽的噬菌体结合至所述靶标,并且通过针对所述靶标的亲和力筛选来富集这些噬菌体。从这些噬菌体展示的多肽的身份可以由它们相应的基因组确定。使用这些方法,被鉴别为对期望靶标具有结合亲和力的多肽则可以通过常规手段大量合成。参见,例如,美国专利号6,057,098,将其全部内容(包括所有表格、附图和权利要求书)并入本文中。

[0093] 然后,可以通过以下方式选择由这些方法产生的抗体:首先,用纯化的感兴趣的多

肽筛选亲和力和特异性并且(如果需要),将抗体的亲和力和特异性的结果与需要从结合排除的多肽进行比较。筛选程序可以包括在微量滴定板的独立孔中固定纯化的多肽。然后,将含潜在抗体或抗体组的溶液置入各自的微量滴定孔中,并培养约30分钟至2小时。接着,洗涤微量滴定孔,并且将标记的第二抗体(例如,如果产生的抗体是小鼠抗体,与碱性磷酸酶缀合的抗小鼠抗体)加入到各孔中,并培养约30分钟,随后洗涤。将底物加入到各孔中,并且在针对固定多肽的抗体存在之处出现颜色反应。

[0094] 然后,可以对于选择的测定设计中的亲和力和特异性进一步分析如此鉴别的抗体。在用于靶蛋白质的免疫测定的开发中,纯化的靶蛋白用作标准,用其判断使用已经选择的抗体的免疫测定的灵敏度和特异性。因为各种抗体的结合亲和力可能有所不同;某些抗体对(例如,在夹心测定中)可能在空间上彼此干扰等,所以抗体的测定性能可以是比抗体的绝对亲和力和特异性更重要的量度。

[0095] 测定相关联

[0096] 如本文提及使用生物标志物所使用的术语“相关联”指将患者中的生物标志物的存在或量与已知患有或已知处于给定病症风险的人;或者已知未患有给定病症的人体内的生物标志物的存在或量进行比较。通常,这采取下述形式:将呈生物标志物浓度形式的测定结果与预定阈值进行比较,所述预定阈值选择用于指示疾病的发生或不发生或某些将来结果的可能性。

[0097] 选择诊断阈值尤其包括考虑疾病的概率、不同测试阈值下真假诊断的分布和基于诊断进行的治疗的后果(或治疗失败)的估计。例如,当考虑施用高度有效且水平风险低的特定疗法时,几乎不需要测试,因为临床医师可以接受大部分诊断不确定性。在另一方面,在治疗选项不太有效和风险更大的情况下,临床医师往往需要更高程度的诊断确定性。因此,选择诊断阈值涉及成本/效益分析。

[0098] 合适的阈值可以按照各种方式来确定。例如,使用心肌肌钙蛋白用于诊断急性心肌梗死的一个建议诊断阈值是正常群体中观察到的浓度的第97.5百分数。另一种方法可以是查看来自同一患者的系列样品,其中先前的“基线”结果用于监测生物标志物水平的瞬时变化。

[0099] 群体研究也可用于选择判定阈值。接受器操作特征(“ROC”)来自于第二次世界大战期间开发用于分析雷达图像的信号检测理论的领域,并且ROC分析经常用于选择能够最好地区分“患病”亚群与“未患病”亚群的阈值。当人们检验为阳性,但实际上并未患病时,在这种情况下出现假阳性。在另一方面,当人检验呈阴性时,表明其是健康的,而们实际上却是患病时,出现假阴性。为了绘制ROC曲线,随着判定阈值连续变化,确定真阳性率(TPR)和假阳性率(FPR)。因为TPR等同于灵敏度并且FPR等同于1-特异性,所以ROC曲线有时称作灵敏度与(1-特异性)曲线。完美测试具有ROC曲线下面积1.0;随机测试将具有面积0.5。选择阈值以提供可接受水平的特异性和灵敏度。

[0100] 在上下文中,“患病”是指具有一种特征(疾病或病症的存在或某些结果的出现)的群体,“未患病”是指缺少所述特征的群体。虽然单个判定阈值是这种方法的最简单应用,但是可以使用多个判定阈值。例如,低于第一阈值,可以以相对高的置信度确定疾病的不存在,高于第二阈值,也可以以相对高的置信度确定疾病的存在。在这两个阈值之间可以被认为不确定。这实质上仅是示例性的。

[0101] 除了阈值比较之外，用于使测定结果与患者分类(疾病的发生或不发生、结果的可能性等)相关的其他方法包括决策树、规则集、Bayesian方法以及神经网络方法。这些方法可以产生代表受试者属于多个分类中一个分类的程度的概率值。

[0102] 测试精确度的测量可以如在Fischer et al.,Intensive Care Med.29:1043-51,2003中描述的，并用于确定给定生物标记物的有效性。这些量度包括灵敏度和特异性、预测值、似然比、诊断比值比以及ROC曲线面积。ROC曲线图的曲线下面积(“AUC”)等于分类器将使随机选择的阳性例高于随机选择的阴性例的概率。ROC曲线下面积可以被认为等于Mann-Whitney U检验，所述Mann-Whitney U检验所考虑的两个组中获得的得分之间的中值差(如果所述组具有连续数据)，或等同于Wilcoxon秩检验。

[0103] 如上讨论的，合适的检验可以显示关于这些不同测量的一种或多种下述结果：特异性大于0.5、优选地至少0.6、更优选地至少0.7、仍然更优选地至少0.8、甚至更优选地至少0.9和最优选地至少0.95，具有的相应灵敏度大于0.2、优选地大于0.3、更优选地大于0.4、仍然更优选地至少0.5、甚至更优选地0.6、仍然更优选地大于0.7、仍然更优选地大于0.8、更优选地大于0.9和最优选地大于0.95；灵敏度大于0.5、优选地至少0.6、更优选地至少0.7、仍然更优选地至少0.8、甚至更优选地至少0.9和最优选地至少0.95，具有的相应特异性大于0.2、优选地大于0.3、更优选地大于0.4、仍然更优选地至少0.5、甚至更优选地0.6、仍然更优选地大于0.7、仍然更优选地大于0.8、更优选地大于0.9和最优选地大于0.95；至少75％的灵敏度与至少75％的特异性的组合；ROC曲线面积大于0.5、优选地至少0.6、更优选地0.7、仍然更优选地至少0.8、甚至更优选地至少0.9和最优选地至少0.95；比值比不同于1、优选地至少约2或更大或约0.5或更小、更优选地至少约3或更大或约0.33或更小、仍然更优选地至少约4或更大或约0.25或更小、甚至更优选地至少约5或更大或约0.2或更小，和最优选地至少约10或更大或约0.1或更小；正似然比(计算为灵敏度/(1-特异性))大于1、至少2、更优选地至少3、仍然更优选地至少5和最优选地至少10；和/或负似然比(计算为(1-灵敏度)/特异性)小于1、小于或等于0.5、更优选地小于或等于0.3和最优选地小于或等于0.1。

[0104] 另外的临床征候可以与本发明的肾损伤标记物测定结果相结合。这些包括与肾状态相关的其他生物标记物。实例包括下述(列举的是常见生物标记物名称，接着是生物标记物或其母体的Swiss-Prot登录号)：肌动蛋白(P68133)；腺苷脱氨酶结合蛋白(DPP4，P27487)；α-1-酸糖蛋白1(P02763)；α-1-微球蛋白(P02760)；白蛋白(P02768)；血管紧张素原酶(Renin，P00797)；膜联蛋白A2(P07355)；β-葡萄糖醛酸酶(P08236)；B-2-微球蛋白(P61769)；β-半乳糖苷酶(P16278)；BMP-7(P18075)；脑利钠肽(proBNP、BNP-32、NTproBNP；P16860)；钙-结合蛋白β(S100-β，P04271)；碳酸酐酶9(Q16790)；酪蛋白激酶2(P68400)；丛生蛋白(P10909)；补体C3(P01024)；富含半胱氨酸的蛋白(CYR61，O00622)；细胞色素C(P99999)；表皮生长因子(EGF，P01133)；内皮素-1(P05305)；核外体胎球蛋白-A(P02765)；脂肪酸-结合蛋白，心脏(FABP3，P05413)；脂肪酸-结合蛋白，肝脏(P07148)；铁蛋白(轻链，P02792；重链P02794)；果糖-1，6-二磷酸酶(P09467)；GRO-α(CXCL1，(P09341)；生长激素(P01241)；肝细胞生长因子(P14210)；胰岛素样生长因子I(P05019)；免疫球蛋白G；免疫球蛋白轻链(κ和λ)；干扰素γ(P01308)；溶菌酶(P61626)；白介素-1α(P01583)；白介素-2(P60568)；白介素-4(P05112)；白介素-9(P15248)；白介素-12p40(P29460)；白介素-13

(P35225)；白介素-16(Q14005)；L1细胞粘附分子(P32004)；乳酸脱氢酶(P00338)；亮氨酸氨基肽酶(P28838)；安眠蛋白A(Meprin A)-α亚基(Q16819)；安眠蛋白A-β亚基(Q16820)；中期因子(Midkine)(P21741)；MIP2-α(CXCL2,P19875)；MMP-2(P08253)；MMP-9(P14780)；神经生长因子-1(O95631)；中性内肽酶(P08473)；骨桥蛋白(O14788)；肾乳头抗原1(RPA1)；肾乳头抗原2(RPA2)；视黄醇结合蛋白(P09455)；核糖核酸酶；S100钙-结合蛋白A6(P06703)；血清淀粉样P成分(P02743)；钠/氢交换子同工型(NHE3,P48764)；精脒/精胺N1-乙酰转移酶(P21673)；TGF-β1(P01137)；转铁蛋白(P02787)；三叶因子3(TFF3,Q07654)；Toll样蛋白4(O00206)；总蛋白；肾小管间质肾炎抗原(Q9UJW2)；尿调节素(Tamm-Horsfall蛋白，P07911)。

[0105] 出于风险分级的目的，脂联素(Q15848)；碱性磷酸酶(P05186)；氨基肽酶N(P15144)；钙结合蛋白D28k(P05937)；胱抑素C(P01034)；F1FO ATP酶的8亚基(P03928)；γ-谷氨酰转移酶(P19440)；GSTa(α-谷胱甘肽-S-转移酶，P08263)；GSTpi(谷胱甘肽-S-转移酶P；GST类-pi；P09211)；IGFBP-1(P08833)；IGFBP-2(P18065)；IGFBP-6(P24592)；整合膜蛋白1(Itm1,P46977)；白介素-6(P05231)；白介素-8(P10145)；白介素-18(Q14116)；IP-10(10kDa干扰素-γ-诱导蛋白，P02778)；IRPR(IFRD1,O00458)；异戊酰基-CoA脱氢酶(IVD，P26440)；I-TAC/CXCL11(O14625)；角蛋白19(P08727)；Kim-1(甲型肝炎病毒细胞受体1，O43656)；L-精氨酸:甘氨酸脒基转移酶(P50440)；瘦蛋白(P41159)；脂质运载蛋白2(NGAL，P80188)；MCP-1(P13500)；MIG(γ-干扰素-诱导单核因子Q07325)；MIP-1a(P10147)；MIP-3a(P78556)；MIP-1β(P13236)；MIP-1d(Q16663)；NAG(N-乙酰基-β-D-氨基葡糖苷酶，P54802)；有机离子转运蛋白(OCT2,O15244)；骨保护素(O14788)；P8蛋白(O60356)；纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1,P05121)；前ANP(1-98)(P01160)；蛋白磷酸酶1-β(PPI-β,P62140)；Rab GDI-β(P50395)；肾激肽释放酶(P06870)；整合膜蛋白的RT1.B-1(α)链(Q5Y7A8)；可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员1A(sTNFR-I,P19438)；可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员1B(sTNFR-II,P20333)；金属蛋白酶组织抑制剂3(TIMP-3,P35625)；uPAR(Q03405)可以与本发明的肾损伤标记物测定结果组合。

[0106] 可以与本发明的肾损伤标记物测定结果组合的其它临床征候包括:人口统计信息(例如，体重、性别、年龄、种族)、病史(例如，家族史、手术类型、预先存在的疾病比如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全或败血症，毒素暴露类型比如暴露于NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线性造影剂或链脲佐菌素)、临床变量(例如，血压、温度、呼吸率)、风险评分(APACHE评分、PREDICT评分、UA/NSTEMI的TIMI风险评分、Framingham风险评分)、尿总蛋白测量值、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿生产率、血清或血浆肌酐浓度、肾乳头抗原1(RPA1)测量值；肾乳头抗原2(RPA2)测量值；尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐比、尿比重、尿渗透压、尿液尿素氮与血浆尿素氮比、血浆BUN与肌酐比、和/或按尿钠/(尿肌酐/血浆肌酐)计算的肾衰竭指数。可以与肾脏损伤标记物测定结果组合的其他肾功能的测量描述在下文和Harrison'sPrinciples of Internal Medicine,17th Ed.,McGraw Hill,New York,pages 1741-1830,and Current Medical Diagnosis&Treatment 2008,第47版,McGraw Hill,New York,第785-815页，将每个全部内容通过援引并入本文中。

[0107] 以这种方式组合测定结果/临床征候可包括使用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m分析、决策树分析等。这份清单并不意味着限制。

[0108] 急性肾衰竭的诊断

[0109] 如上所述，如本文使用的术语“急性肾(renal)(或肾脏(kidney))损伤”与“急性肾(或肾脏)衰竭”部分是按照血清肌酐相对于基线值的变化定义的。大多数ARF定义具有共同的要素，包括使用血清肌酐以及通常的尿排出量。患者可表现为肾功能障碍，而没有可获得的用于比较的肾功能的基线量度。在这种情况下，可通过假设患者最初具有正常的GFR来估计血清肌酐基线值。肾小球滤过率(GFR)是每单位时间从肾(肾脏)小球毛细血管过滤进入波曼(Bowman's)囊的流体体积。肾小球滤过率(GFR)可通过测量在血液中具有稳定水平且被自由滤过但不被肾脏再吸收或分泌的任何化学物进行计算。GFR通常以ml/min的单位表达：

[0110] $$GFR = \frac{\text{尿浓度} \times \text{尿流}}{\text{血浆浓度}}$$

[0111] 通过GFR对体表面积的标准化，可假设每1.73m^{2}约75ml/min-100ml/min的GFR。因此，所测量的比率是从可计算的血液量得到的尿中物质的量。

[0112] 存在几种不同的技术用于计算或估计肾小球滤过率(GFR或eGFR)。然而，在临床实践中，使用肌酐清除率测量GFR。肌酐是由身体自然产生的(肌酐是可见于肌肉中的肌酸的代谢物)。其通过肾小球自由地过滤，而且极少量也由肾小管主动分泌，使得肌酐清除率比实际GFR高估10％-20％。考虑到测量肌酐清除率的容易性，这种误差界限是可接受的。

[0113] 如果肌酐的尿浓度(U_{Cr})、尿流速(V)和肌酐的血浆浓度(P_{Cr})值是已知的，则可计算肌酐清除率(C_{Cr})。因为尿浓度和尿流速的乘积获得肌酐的排泄率，所以也可认为肌酐清除率是其排泄率($U_{Cr} \times V$)除以其血浆浓度。这在数学上通常表示为：

[0114] $$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0115] 通常，收集24小时的尿液，从早上的空膀胱到第二天早上的膀胱的内容物，然后进行对比血液测试：

[0116] $$Ccr = \frac{Ucr \times 24\text{小时体积}}{Pcr \times 24 \times 60\text{分钟}}$$

[0117] 为允许比较不同体型的人之间的结果，CCr通常进行体表面积(BSA)校正，并表示成与平均体型的人比较的ml/min/1.73m^2。虽然大多数成年人具有接近1.7(1.6-1.9)的BSA，但极胖或极瘦患者应将其CCr按其实际的BSA进行校正：

[0118] $$Ccr - \text{校正} = \frac{Ccr \times 1.73}{BSA}$$

[0119] 因为随着肾小球滤过率(GFR)的下降，肌酐分泌增加，并且从而导致血清肌酐升高变少，所以肌酐清除率测量的精度有限(即使完成收集时)。因此，肌酐排泄比滤过负荷大得多，导致可能过高地估计GFR(多达两倍差异)。然而，对于临床目的，重要的是确定肾功能是

否稳定或变坏或变好。这通常是通过单独监测血清肌酐确定的。与肌酐清除率类似，在ARF的非稳定态条件下，血清肌酐将并不准确地反映GFR。尽管如此，血清肌酐较基线的变化程度将反映GFR的变化。血清肌酐是容易且易于测量的，并且对肾功能是特异性的。

[0120] 为了确定按mL/kg/小时计的尿排出量的目的，每小时收集尿液并测量是足够的。在其中例如仅得到累积24小时的排出量而未提供患者体重的情况下，已描述了对RIFLE尿排出量标准进行微小修改。例如，Bagshaw et al.,Nephrol.Dial.Transplant.23:1203-1210,2008假设平均患者体重70kg，并且基于下述指定患者的RIFLE分类：＜35mL/h(风险)、＜21mL/h(损伤)或＜4mL/h(衰竭)。

[0121] 选择治疗方案

[0122] 一旦获得诊断，临床医师可容易地选择与诊断相适合的治疗方案，比如开始肾替代疗法、取消递送已知损伤肾的化合物、肾移植、延迟或避免已知对肾损伤的程序、改变利尿剂的给药、开始目标指导性疗法等。本领域技术人员意识到与本文中所述的诊断方法相关讨论的多种疾病的合适治疗。参见例如Merck Manual of Diagnosis and Therapy,17th Ed.Merck Research Laboratories,Whitehouse Station,NJ,1999.。另外，因为本文中所述的方法和组合物提供了预后信息，所以本发明的标记物可用于监测治疗过程。例如，预后状态的改善或恶化可表明特定疗法有效或无效。

[0123] 本领域技术人员应当容易地理解本发明非常适于实施所述目的和获得所提及的以及其中包含的结果和优点。本文提供的实施方案代表优选的实施方案，是示例性的，而不打算作为本发明范围的限制。

[0124] 实施例1:造影剂诱导的肾病样品收集

[0125] 该样品收集研究的目的是在接受血管内造影剂之前和之后收集患者的血浆样品和尿样及临床数据。招募约250名经历放射线照相/血管造影程序(涉及血管内给药碘化造影剂)的成人。为了进入到该研究中，每名患者必须满足所有下述所纳入标准，并且不满足所有下述的排除标准：

[0126] 纳入标准

[0127] 18岁或以上的男性和女性；

[0128] 经受涉及血管内给药造影剂的放射线照相/血管造影程序(比如CT扫描或冠状动脉介入)；

[0129] 预期在造影剂给药之后住院至少48小时。

[0130] 能够并愿意提供参与研究的书面知情同意书并遵守所有的研究程序。

[0131] 排除标准

[0132] 肾移植接受者；

[0133] 在造影程序之前肾功能急性恶化；

[0134] 已接受透析(急性或慢性)或在招募时急需透析；

[0135] 在施用造影剂之后48小时内预期经历大手术程序(比如涉及心肺旁路手术)或经历采用具有进一步肾损伤显著风险的造影剂的另外的成像程序；

[0136] 在之前30天之内参与了实验疗法的介入性临床研究；

[0137] 已知感染人免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0138] 在即将第一次给药造影剂之前(且在任何前置程序水合之后)，从每个患者收集

EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(10mL)。然后,在指标对比(index contrast)程序期间,在最后一次给药造影剂之后,在4(±0.5)、8(±1)、24(±2)48(±2)以及72(±2)小时收集血样和尿样。经由直接静脉穿刺或经由其他可用的静脉通路(比如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或hep-锁)收集血液。将这些研究血样在临床地点处理成血浆,冷冻并运送到Astute Medical,Inc.,San Diego,CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical,Inc.。

[0139] 在即将第一次给药造影剂之前(任何前置程序水合之后)和最后一次给药造影剂之后的4(±0.5)、8(±1)、24(±2)和48(±2))以及72(±2)小时评估血清肌酐(理想地,在获得研究样品的同时)。另外,关于另外的血清和尿肌酐测量、对透析的需要、住院状态和不利的临床结果(包括死亡)的情况,评价每个患者经过30天的状态。

[0140] 在给药造影剂之前,基于下述评估来指定每个患者的风险:收缩压<80mm Hg=5分;动脉内球囊泵=5分;充血性心力衰竭(III-IV级或肺水肿史)=5分;年龄>75岁=4分;血细胞比容水平<39%(针对男性),<35%(针对女性)=3分;糖尿病=3分;造影剂体积=每100mL 1分;血清肌酐水平>1.5g/dL=4分或估计GFR 40-60mL/min/1.73m^2=2分,20-40mL/min/1.73m^2=4分,<20mL/min/1.73m^2=6分。指定的风险如下:CIN和透析的风险:总共5分或更少=CIN风险-7.5%,透析风险-0.04%;6-10总分=CIN风险-14%,透析风险-0.12%;11-16总分=CIN风险-26.1%,透析风险-1.09%;>16总分=CIN风险-57.3%,透析风险-12.8%。

[0141] 实施例2:心脏手术的样品收集

[0142] 该样品收集研究的目的是在经受心血管手术(已知对肾功能具有潜在损害的程序)之前和之后从患者收集的血浆样品和尿样以及临床数据。招募约900名经受这种手术的成人。为了进入该研究中,每名患者必须满足所有下述所纳入标准,并且不满足任一个下述排除标准:

[0143] 纳入标准

[0144] 18岁或以上的男性和女性;

[0145] 经历心血管手术;

[0146] 至少2的肾替代风险评分的Toronto/Ottawa预测风险指数(Wijeysundera et al.,JAMA 297:1801-9,2007);和

[0147] 能够并愿意提供参与研究的书面知情同意书并遵守所有的研究程序。

[0148] 排除标准

[0149] 已知怀孕;

[0150] 之前肾移植;

[0151] 招募前急性肾功能恶化(例如,任何类别的RIFLE标准);

[0152] 已接受透析(急性或慢性)或在招募时急需透析;

[0153] 目前被招募到另一临床研究中或预期在心脏手术(涉及AKI的药物输注或治疗干预)的7天之内将招募到另一临床研究中;

[0154] 已知感染人免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0155] 在第一次切口之前3小时内(且在任何前置程序水合之后),从每个患者收集EDTA抗凝血样(10mL)、全血(3mL)和尿样(35mL)。然后在所述程序之后的3(±0.5)、6(±0.5)、12(±1)、24(±2)以及48(±2)小时收集血样和尿样,并且若患者仍住院,则然后在第3到7天

每天收集。经由直接静脉穿刺或经由其他可用的静脉通路(比如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或hep-锁)收集血液。将这些研究血样冷冻并运送到Astute Medical,Inc.,San Diego,CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical,Inc.。

[0156] 实施例3:急性患病受试者的样品收集

[0157] 该项研究的目的是收集急性患病患者的样品。将招募大约2200名预期在ICU中至少48小时的成人。为了进入到研究中,每个患者必须满足以下所有的纳入标准,并且不满足任一个下述排除标准:

[0158] 纳入标准

[0159] 18岁或以上的男性和女性;

[0160] 研究群体1:具有以下至少一种的约300名患者:

[0161] 休克(SBP＜90mmHg和/或需要血管加压支持以维持MAP＞60mmHg和/或记录的SBP下降至少40mmHg);和

[0162] 败血症;

[0163] 研究群体2:具有以下至少一种的约300名患者:

[0164] 在招募的24小时之内,进行计算机化医嘱录入(CPOE)中规定的IV抗生素;

[0165] 在招募的24小时之内暴露于造影剂;

[0166] 腹内压增加,伴急性失偿性心力衰竭;以及

[0167] 严重创伤作为ICU住院的主要原因,并且可能在招募之后入住ICU48小时;

[0168] 研究群体3:约300名患者由于已知的急性肾损伤的风险因素(例如,败血症、低血压/休克(休克＝收缩BP＜90mmHg和/或需要血管加压支持以维持MAP＞60mmHg和/或记录的SBP下降＞40mmHg)、大创伤、出血或大手术)预期通过急性护理设备(ICU或ED)住院;和/或预期招募之后入住到ICU至少24小时。

[0169] 研究群体4:约1000名患者,21岁或以上,在进入ICU的24小时之内,预期在招募之后具有留置导尿管至少48小时,并且在招募之前24小时之内患有至少一种下述急性病症:

[0170] (i)呼吸性SOFA得分≥2(PaO2/FiO2<300),

[0171] (ii)(ii)心血管SOFA得分≥1(MAP<70mm Hg和/或需要的任何血管加压)。

[0172] 研究群体5:约300名患者,21岁或以上,接受ICU护理,在招募时具有作为标准护理的留置导尿管,在第一次样品收集时具有急性肾损伤(KDIGO 2期或3期),并且具有在符合KDIGO 2期标准的36小时之内收集的第一个样品。

[0173] 排除标准

[0174] 已知怀孕;

[0175] 囚犯或入收容院的个体;

[0176] 之前肾移植;

[0177] 对于研究群体5的仅舒适度量(comfort-measures-only)状态;

[0178] 对于研究群体1、2、3和4,已知招募前急性肾功能恶化(例如,任何类别的RIFLE标准);

[0179] 在招募之前5天之内接受透析(急性或慢性),或者在招募时急需透析;

[0180] 已知感染人免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒;

[0181] 在研究群体4和5中,满足任一个下述的:

[0182] (i)在一天中,具有预期需要＞4个单位PRBC的活动性出血;

[0183] (ii)血红素<7g/dL;

[0184] (iii)在医师的意见中应当禁止连续抽取血样进行临床研究目的的任何其它病症;

[0185] 仅满足上述的SBP＜90mmHg纳入标准,并且按主治医师或首席研究者的意见不具有休克。

[0186] 在获得知情同意书之后,从每个患者收集EDTA抗凝血样(10mL)和尿样(25mL-50mL)。然后在给药造影剂(如果适用)之后4(±0.5)和8(±1)小时;在招募之后12(±1)、24(±2)、36(±2)、48(±2)、60(±2)、72(±2)和84(±2)小时收集血样和尿样,并且此后在受试者住院期间,每天收集,直至第7天至第14天。经由直接静脉穿刺或经由其他可获得的静脉通路(比如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或hep-锁)收集血液。将这些研究血样在临床地点处理成血浆,冷冻并运送到Astute Medical,Inc.,San Diego,CA。将研究尿样冷冻并运送到Astute Medical,Inc.。

[0187] 实施例4免疫测定形式

[0188] 将硝基纤维素膜预叠压(pre-laminated)在衬板(backing cards)上,并剥离测试线抗体和阳性对照抗体。然后,将剥离的硝基纤维素膜固化,并与吸收垫(wicking pads)和样品垫叠压。将所述板切成5mm宽的测试条,并放入筒壳中。

[0189] 将纯化的、重组人C-C基序趋化因子14蛋白掺入合并的尿液中,并连续稀释,得到一组涵盖一定浓度范围的标准样品。在测试之前,在室温水浴中,将冷冻的单用途等分试样的人尿样解冻少于20分钟。

[0190] 将100μL的测试缓冲液加入到包含涂有C-C基序趋化因子14检测抗体的负载荧光染料的聚苯乙烯颗粒的冻干缀合珠粒。将100μL的标准样品或人尿样加入到重构的缀合溶液中。然后,将100μL的尿样/缀合混合物装入测试筒的采样口中。在约20分钟,使用荧光读数器在644nm的激发波长下读取在663nm下的发射荧光。通过与由C-C基序趋化因子14标准品确定的标准曲线比较,向测试尿样指定C-C基序趋化因子14的浓度。本文报道的C-C基序趋化因子14的单位为ng/mL。

[0191] 实施例5表面上健康的供体和慢性疾病患者的样品

[0192] 来自未患有已知慢性或急性疾病的供体(“表面上健康的供体”)的人尿样购自两个供应商(Golden West Biologicals,Inc.,27625Commerce Center Dr.,Temecula,CA 92590 and Virginia Medical Research,Inc.,915 First Colonial Rd.,Virginia Beach,VA 23454)。在低于-20℃下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供单个供体的人口统计信息,包括性别、种族(黑人/白人)、吸烟状况和年龄。

[0193] 来自患有各种慢性疾病的供体(“慢性疾病患者”)的人尿样购自Virginia Medical Research,Inc.,915 First Colonial Rd.,Virginia Beach,VA 23454,所述慢性疾病包括充血性心力衰竭、冠状动脉病、慢性肾病、慢性阻塞性肺病、糖尿病和高血压。在低于-20摄氏度下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供每个个体供体的病例报告,包括年龄、性别、种族(黑人/白人)、吸烟状况和酒精使用、身高、体重、慢性疾病诊断、当前药物治疗以及先前的手术。

[0194] 实施例6.使用C-C基序趋化因子14评价进入ICU的患者的肾状态:从RIFLE I和F恢

复到RIFLE 0

[0195] 在下述研究中招募患有RIFLE期的损伤(I)或衰竭(F)的来自重症加强护理病房(ICU)的患者。在招募时，和当受试者住院时在每12小时直至第3天，接着此后每24小时直至第7天，从每个患者收集尿样(50mL)。通过免疫测定，以ng/mL的单位测量招募样品中C-C基序趋化因子14的浓度。

[0196] 基于血清肌酐、尿排出量、或血清肌酐和尿排出量两者，通过RIFLE标准评价肾状态。两个群组被定义为代表“恢复”和“未恢复”的群体。“恢复”指在72小时时期内最大RIFLE期是未损伤(RIFLE 0)的那些患者，其中所述恢复期可以从样品收集时开始至样品收集之后48小时。“未恢复”指在72小时时期内最大RIFLE期处于损伤(R)、损伤(I)或衰竭(F)的风险的那些患者，其中所述恢复期是从样品收集时开始至样品收集之后48小时。如果患者在从样品收集到样品收集之后48小时的任何时间死亡或置于肾替代疗法(RRT)，则患者被认为是“未恢复”的。

[0197] 使用接受者工作特征下面积(AUC)和下述在不同浓度截止值的统计度量来定量区分“未恢复”和“恢复”群组的能力：灵敏度(Sens)或真阳性率、特异性(Spec)或真阴性率、阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV)、比值比(OR)和相对风险(RR)。在生物标记物浓度范围内，以均匀的百分率区间测定浓度截止值。

[0198] 表6.1：未恢复和恢复的受试者的数量、每个群组的平均值(标准偏差)和中值(四分位数)浓度和AUC(标准误差)。

[0199]

统计学	值
N (%)，未恢复的	70 (22.51%)
N (%)，恢复的	241 (77.49%)
平均值(SD)，未恢复的	0.93 (1.06)
平均值(SD)，恢复的	7.62 (21.33)
p，t-检验	0.009
中值(IQR)，未恢复的	0.60 (0.35-1.04)
中值 (IQR)，恢复的	2.25 (0.96-6.71)
p，Wilcoxon 秩和检验	<0.001
AUC (SE)	0.806 (0.026)
p	<0.001

[0200] 表6.2：相应于测量的C-C基序趋化因子14浓度的第2至第100个百分数的灵敏度、特异性、NPV、PPV OR和RR。

[0201]

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
2	0.115	.983 (.967-1.00)	.029 (-.01-.068)	.333 (-.04-.711)	.777 (.730-.824)	1.74 (.312-9.72)	1.17 (.660-2.06)
4	0.221	.975 (.955-.995)	.086 (.020-.151)	.500 (.217-.783)	.786 (.739-.832)	3.67 (1.15-11.8)	1.57 (.890-2.78)
6	0.259	.959 (.933-.984)	.114 (.040-.189)	.444 (.215-.674)	.788 (.742-.835)	2.98 (1.13-7.87)	1.42 (.935-2.15)
8	0.300	.946 (.918-.975)	.157 (.072-.242)	.458 (.259-.658)	.794 (.748-.841)	3.27 (1.39-7.67)	1.47 (1.01-2.13)
10	0.338	.938 (.907-.968)	.229 (.130-.327)	.516 (.340-.692)	.807 (.761-.853)	4.46 (2.08-9.59)	1.67 (1.15-2.41)
12	0.379	.934 (.902-.965)	.300 (.193-.407)	.568 (.408-.727)	.821 (.776-.867)	6.03 (2.93-12.4)	1.90 (1.31-2.76)
14	0.436	.917 (.882-.952)	.329 (.219-.439)	.535 (.386-.684)	.825 (.779-.870)	5.41 (2.75-10.6)	1.77 (1.28-2.45)
16	0.457	.900 (.863-.938)	.357 (.245-.469)	.510 (.370-.650)	.828 (.783-.874)	5.02 (2.63-9.58)	1.69 (1.26-2.26)
18	0.522	.884 (.843-.924)	.400 (.285-.515)	.500 (.369-.631)	.835 (.790-.881)	5.07 (2.73-9.42)	1.67 (1.28-2.18)
20	0.559	.880 (.839-.921)	.471 (.354-.588)	.532 (.408-.656)	.851 (.807-.896)	6.52 (3.55-12.0)	1.82 (1.39-2.39)

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
22	0.603	.863 (.820-.906)	.500 (.383-.617)	.515 (.396-.633)	.856 (.812-.900)	6.30 (3.48-11.4)	1.76 (1.37-2.27)
24	0.640	.851 (.806-.896)	.543 (.426-.660)	.514 (.400-.627)	.865 (.821-.908)	6.76 (3.75-12.2)	1.78 (1.40-2.26)
26	0.706	.826 (.778-.874)	.557 (.441-.674)	.481 (.373-.590)	.865 (.821-.909)	5.96 (3.35-10.6)	1.67 (1.34-2.07)
28	0.765	.817 (.769-.866)	.614 (.500-.728)	.494 (.389-.599)	.879 (.837-.922)	7.13 (3.99-12.8)	1.74 (1.40-2.15)
30	0.814	.805 (.755-.855)	.657 (.546-.768)	.495 (.393-.596)	.890 (.848-.931)	7.91 (4.40-14.2)	1.76 (1.43-2.16)
32	0.878	.788 (.737-.840)	.686 (.577-.794)	.485 (.386-.583)	.896 (.855-.937)	8.13 (4.50-14.7)	1.74 (1.43-2.12)
34	0.910	.768 (.714-.821)	.714 (.608-.820)	.472 (.377-.567)	.902 (.862-.943)	8.26 (4.54-15.0)	1.71 (1.42-2.06)
36	0.955	.751 (.696-.806)	.743 (.640-.845)	.464 (.372-.557)	.910 (.870-.949)	8.71 (4.73-16.0)	1.70 (1.42-2.03)
38	0.980	.726 (.670-.782)	.743 (.640-.845)	.441 (.351-.530)	.907 (.866-.948)	7.66 (4.18-14.0)	1.62 (1.37-1.91)
40	1.052	.705 (.648-.763)	.757 (.657-.858)	.427 (.340-.514)	.909 (.868-.950)	7.46 (4.05-13.8)	1.59 (1.35-1.86)
42	1.118	.680 (.622-.739)	.771 (.673-.870)	.412 (.328-.497)	.911 (.870-.953)	7.19 (3.87-13.4)	1.55 (1.33-1.80)
44	1.318	.664 (.604-.724)	.800 (.706-.894)	.409 (.326-.491)	.920 (.879-.960)	7.90 (4.15-15.0)	1.56 (1.34-1.80)
46	1.391	.643 (.583-.704)	.814 (.723-.905)	.399 (.318-.479)	.923 (.882-.963)	7.90 (4.09-15.3)	1.53 (1.33-1.77)
48	1.452	.627 (.565-.688)	.843 (.758-.928)	.396 (.317-.474)	.932 (.893-.971)	9.00 (4.49-18.0)	1.54 (1.35-1.77)
50	1.537	.614 (.553-.676)	.886 (.811-.960)	.400 (.323-.477)	.949 (.914-.983)	12.3 (5.65-26.9)	1.58 (1.38-1.81)
52	1.657	.589 (.527-.651)	.900 (.830-.970)	.389 (.314-.464)	.953 (.919-.987)	12.9 (5.67-29.4)	1.56 (1.37-1.77)
54	1.725	.564 (.502-.627)	.900 (.830-.970)	.375 (.302-.448)	.951 (.916-.986)	11.7 (5.13-26.5)	1.52 (1.35-1.72)
56	1.900	.544 (.481-.606)	.914 (.849-.980)	.368 (.296-.439)	.956 (.922-.990)	12.7 (5.30-30.5)	1.51 (1.34-1.70)
58	2.108	.523 (.460-.586)	.929 (.868-.989)	.361 (.291-.431)	.962 (.929-.995)	14.2 (5.54-36.6)	1.51 (1.34-1.69)
60	2.308	.494 (.431-.557)	.929 (.868-.989)	.348 (.279-.416)	.960 (.925-.994)	12.7 (4.93-32.6)	1.47 (1.32-1.64)
62	2.515	.473 (.410-.536)	.943 (.888-.997)	.342 (.275-.409)	.966 (.933-.999)	14.8 (5.23-41.9)	1.47 (1.32-1.63)
64	2.819	.448 (.385-.511)	.943 (.888-.997)	.332 (.266-.397)	.964 (.930-.999)	13.4 (4.73-37.9)	1.44 (1.30-1.60)
66	2.901	.427 (.365-.490)	.957 (.910-1.00)	.327 (.263-.391)	.972 (.940-1.00)	16.7 (5.10-54.5)	1.44 (1.31-1.60)
68	3.411	.398 (.337-.460)	.957 (.910-1.00)	.316 (.253-.379)	.970 (.936-1.00)	14.8 (4.52-48.4)	1.42 (1.29-1.56)
70	3.750	.378 (.316-.439)	.971 (.932-1.01)	.312 (.250-.373)	.978 (.949-1.01)	20.6 (4.94-86.2)	1.42 (1.29-1.56)
72	4.344	.353 (.292-.413)	.971 (.932-1.01)	.304 (.243-.364)	.977 (.946-1.01)	18.5 (4.43-77.5)	1.40 (1.28-1.54)
74	4.603	.328 (.269-.387)	.971 (.932-1.01)	.296 (.237-.355)	.975 (.942-1.01)	16.6 (3.96-69.4)	1.38 (1.26-1.52)
76	5.262	.303 (.245-.361)	.986 (.958-1.01)	.291 (.233-.349)	.986 (.960-1.01)	30.0 (4.09-220)	1.39 (1.28-1.52)

[0202]

[0203]

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
78	6.088	.278 (.221-.335)	.986 (.958-1.01)	.284 (.227-.341)	.985 (.957-1.01)	26.6 (3.62-195)	1.38 (1.26-1.50)
80	6.599	.253 (.198-.308)	.986 (.958-1.01)	.277 (.222-.333)	.984 (.953-1.02)	23.4 (3.18-172)	1.36 (1.25-1.48)
82	6.933	.232 (.179-.286)	1.00 (1.00-1.00)	.275 (.220-.329)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.38 (1.28-1.49)
84	8.050	.203 (.153-.254)	1.00 (1.00-1.00)	.267 (.214-.321)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.36 (1.27-1.47)
86	8.896	.178 (.130-.227)	1.00 (1.00-1.00)	.261 (.209-.314)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.35 (1.26-1.45)
88	10.847	.154 (.108-.199)	1.00 (1.00-1.00)	.255 (.204-.307)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.34 (1.25-1.44)
90	15.132	.129 (.086-.171)	1.00 (1.00-1.00)	.250 (.199-.301)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.33 (1.25-1.43)
92	18.600	.100 (.062-.137)	1.00 (1.00-1.00)	.244 (.194-.294)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.32 (1.24-1.41)
94	21.890	.075 (.041-.108)	1.00 (1.00-1.00)	.239 (.190-.288)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.31 (1.23-1.40)
96	29.526	.050 (.022-.077)	1.00 (1.00-1.00)	.234 (.186-.282)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.31 (1.23-1.39)
98	47.725	.025 (.005-.045)	1.00 (1.00-1.00)	.230 (.182-.277)	1.00 (1.00-1.00)	(-)	1.30 (1.22-1.38)
100	293.282	.000 (.000-.000)	1.00 (1.00-1.00)	.225 (.179-.271)	(-)	(-)	(-)

[0204] 实施例7.使用C-C基序趋化因子14评价进入ICU的患者的肾状态:在RIFLE F处持续

[0205] 在下述研究中招募来自重病监护病房(ICU)的具有损伤(I)或衰竭(F)的RIFLE期的患者。在招募时,和当受试者住院时在每12小时直至第3天,接着此后每24小时直至第7天,从每个患者收集尿样(50mL)。通过免疫测定,以ng/mL的单位测量招募样品中C-C基序趋化因子14的浓度。

[0206] 基于血清肌酐、尿排出量、或血清肌酐和尿排出量两者,通过RIFLE标准评价肾状态。两个群组被定义为代表"持续"和"非持续"的群体。"持续"指在72小时时期内最小RIFLE期是衰竭(F)的那些患者,其中所述持续期可以从样品收集时开始至样品收集之后48小时。"非持续"指没有持续为衰竭(F)的并且在72小时时期内最小RIFLE期为非损伤(RIFLE 0)、损伤风险(R)或损伤(I)的那些患者,其中所述持续期是从样品收集时开始至样品收集之后48小时。如果患者衰竭(F)后死亡或者在从样品收集到样品收集之后48小时的任何时间置于肾替代疗法(RRT),则患者被认为是"持续"的。

[0207] 使用接受者工作特征下面积(AUC)和下述在不同浓度截止值的统计度量来定量区分"持续"和"非持续"群组的能力。灵敏度(Sens)或真阳性率、特异性(Spec)或真阴性率、阴性预测值(NPV)、阳性预测值(PPV)、比值比(OR)和相对风险(RR)。在生物标记物浓度范围内,以均匀的百分率区间测定浓度截止值。

[0208] 表7.1:持续的和非持续的受试者的数量、每个群组的平均值(标准偏差)和中值(四分位数)浓度和AUC(标准误差)。

统计学	值
N (%)，非持续的	216 (69.45%)
N (%)，持续的	95 (30.55%)
平均值(SD)，非持续的	2.73 (6.14)
平均值 (SD)，持续的	13.81 (31.87)
[0209] p，t 检验	<0.001
中值(IQR)，非持续的	0.97 (0.53-2.08)
中值(IQR)，持续的	5.94 (2.76-15.26)
p，Wilcoxon 秩和检验	<0.001
AUC (SE)	0.841 (0.027)
p	<0.001

[0210] 表7.2:相应于测量的C-C基序趋化因子14浓度的第2至第100个百分数的灵敏度、特异性、NPV、PPV OR和RR(95％置信区间)。

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
2	0.115	.989 (.969-1.01)	.023 (.003-.043)	.833 (.535-1.13)	.308 (.256-.360)	2.23 (.257-19.3)	1.85 (.307-11.2)
4	0.221	.989 (.969-1.01)	.051 (.022-.080)	.917 (.760-1.07)	.314 (.262-.367)	5.04 (.642-39.6)	3.77 (.573-24.8)
[0211] 6	0.259	.989 (.969-1.01)	.079 (.043-.115)	.944 (.839-1.05)	.321 (.267-.374)	8.03 (1.05-61.2)	5.77 (.853-39.1)
8	0.300	.989 (.969-1.01)	.106 (.065-.148)	.958 (.878-1.04)	.328 (.273-.382)	11.2 (1.49-84.2)	7.86 (1.15-53.9)
10	0.338	.989 (.969-1.01)	.139 (.093-.185)	.968 (.906-1.03)	.336 (.280-.391)	15.2 (2.04-113)	10.4 (1.50-72.1)
12	0.379	.989 (.969-1.01)	.167 (.117-.216)	.973 (.921-1.03)	.343 (.287-.399)	18.8 (2.54-139)	12.7 (1.82-88.4)

[0212]

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
14	0.436	.989 (.969-1.01)	.194 (.142-.247)	.977 (.932-1.02)	.351 (.294-.408)	22.7 (3.07-167)	15.1 (2.16-105)
16	0.457	.979 (.950-1.01)	.218 (.163-.273)	.959 (.904-1.01)	.355 (.297-.413)	12.9 (3.07-54.4)	8.70 (2.22-34.1)
18	0.522	.968 (.933-1.00)	.245 (.188-.303)	.946 (.887-1.01)	.361 (.302-.420)	9.97 (3.03-32.8)	6.73 (2.21-20.5)
20	0.559	.968 (.933-1.00)	.273 (.214-.333)	.952 (.898-1.01)	.369 (.310-.429)	11.5 (3.51-37.8)	7.64 (2.50-23.3)
22	0.603	.968 (.933-1.00)	.301 (.240-.362)	.956 (.907-1.00)	.379 (.318-.440)	13.2 (4.03-43.2)	8.58 (2.81-26.2)
24	0.640	.968 (.933-1.00)	.329 (.266-.391)	.959 (.915-1.00)	.388 (.326-.450)	15.0 (4.59-49.1)	9.58 (3.12-29.3)
26	0.706	.958 (.918-.998)	.356 (.293-.420)	.951 (.903-.998)	.396 (.332-.459)	12.6 (4.46-35.6)	8.01 (3.04-21.1)
28	0.765	.958 (.918-.998)	.384 (.319-.449)	.954 (.910-.998)	.406 (.342-.471)	14.2 (5.03-40.1)	8.84 (3.35-23.3)
30	0.814	.958 (.918-.998)	.412 (.346-.478)	.957 (.916-.998)	.417 (.352-.483)	15.9 (5.65-45.0)	9.71 (3.67-25.6)
32	0.878	.947 (.902-.992)	.435 (.369-.501)	.949 (.906-.993)	.425 (.358-.491)	13.9 (5.42-35.5)	8.41 (3.53-20.0)
34	0.910	.947 (.902-.992)	.468 (.401-.534)	.953 (.912-.993)	.439 (.371-.507)	15.8 (6.18-40.4)	9.31 (3.90-22.2)
36	0.955	.947 (.902-.992)	.495 (.429-.562)	.955 (.917-.994)	.452 (.383-.521)	17.7 (6.91-45.2)	10.1 (4.24-24.2)
38	0.980	.926 (.874-.979)	.514 (.447-.581)	.941 (.898-.983)	.456 (.386-.526)	13.3 (5.88-30.0)	7.69 (3.69-16.0)
40	1.052	.926 (.874-.979)	.542 (.475-.608)	.944 (.903-.984)	.471 (.399-.542)	14.9 (6.58-33.6)	8.34 (4.00-17.4)
42	1.118	.905 (.846-.964)	.565 (.499-.631)	.931 (.888-.975)	.478 (.405-.551)	12.4 (5.93-25.9)	6.95 (3.64-13.3)
44	1.318	.905 (.846-.964)	.593 (.527-.658)	.934 (.893-.976)	.494 (.420-.569)	13.9 (6.64-29.1)	7.52 (3.93-14.4)
46	1.391	.895 (.833-.956)	.616 (.551-.681)	.930 (.888-.972)	.506 (.430-.582)	13.6 (6.69-27.7)	7.24 (3.91-13.4)
48	1.452	.874 (.807-.940)	.634 (.570-.698)	.919 (.876-.963)	.512 (.435-.589)	12.0 (6.16-23.3)	6.36 (3.62-11.2)
50	1.537	.874 (.807-.940)	.662 (.599-.725)	.923 (.881-.965)	.532 (.454-.610)	13.5 (6.95-26.4)	6.87 (3.91-12.1)
52	1.657	.874 (.807-.940)	.694 (.633-.756)	.926 (.886-.966)	.557 (.477-.637)	15.7 (8.04-30.8)	7.52 (4.28-13.2)
54	1.725	.853 (.781-.924)	.713 (.653-.773)	.917 (.875-.958)	.566 (.485-.648)	14.4 (7.58-27.2)	6.80 (4.03-11.5)
56	1.900	.842 (.769-.915)	.736 (.677-.795)	.914 (.872-.955)	.584 (.501-.666)	14.9 (7.93-27.9)	6.77 (4.09-11.2)
58	2.108	.832 (.756-.907)	.759 (.702-.816)	.911 (.870-.953)	.603 (.519-.687)	15.6 (8.37-29.0)	6.78 (4.16-11.1)
60	2.308	.811 (.732-.889)	.782 (.727-.837)	.904 (.861-.946)	.621 (.536-.706)	15.4 (8.39-28.2)	6.45 (4.07-10.2)
62	2.515	.779 (.696-.862)	.796 (.743-.850)	.891 (.847-.935)	.627 (.540-.714)	13.8 (7.66-24.8)	5.76 (3.76-8.83)
64	2.819	.747 (.660-.835)	.810 (.758-.862)	.879 (.834-.925)	.634 (.545-.723)	12.6 (7.11-22.4)	5.26 (3.52-7.85)
66	2.901	.726 (.637-.816)	.829 (.778-.879)	.873 (.828-.919)	.651 (.560-.742)	12.8 (7.24-22.8)	5.13 (3.49-7.54)
68	3.411	.684 (.591-.778)	.843 (.794-.891)	.858 (.812-.905)	.657 (.563-.750)	11.6 (6.58-20.4)	4.64 (3.23-6.66)

[0213]

百分数	截止值	Sens (95% CI)	Spec (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
70	3.750	.653 (.557-.748)	.856 (.810-.903)	.849 (.801-.896)	.667 (.571-.762)	11.2 (6.35-19.8)	4.40 (3.12-6.22)
72	4.344	.600 (.501-.699)	.861 (.815-.907)	.830 (.781-.880)	.655 (.555-.755)	9.30 (5.30-16.3)	3.86 (2.78-5.36)
74	4.603	.568 (.469-.668)	.875 (.831-.919)	.822 (.772-.871)	.667 (.564-.769)	9.22 (5.20-16.3)	3.74 (2.72-5.14)
76	5.262	.516 (.415-.616)	.884 (.842-.927)	.806 (.756-.856)	.662 (.554-.770)	8.14 (4.56-14.5)	3.41 (2.51-4.63)
78	6.088	.484 (.384-.585)	.898 (.858-.938)	.798 (.748-.849)	.676 (.565-.788)	8.28 (4.56-15.0)	3.35 (2.49-4.53)
80	6.599	.442 (.342-.542)	.907 (.869-.946)	.787 (.736-.838)	.677 (.561-.794)	7.77 (4.21-14.3)	3.18 (2.37-4.27)
82	6.933	.389 (.291-.488)	.912 (.874-.950)	.773 (.721-.824)	.661 (.537-.785)	6.61 (3.54-12.4)	2.90 (2.17-3.90)
84	8.050	.347 (.252-.443)	.926 (.891-.961)	.763 (.712-.815)	.673 (.542-.805)	6.65 (3.43-12.9)	2.85 (2.13-3.81)
86	8.896	.326 (.232-.421)	.944 (.914-.975)	.761 (.710-.812)	.721 (.587-.855)	8.23 (4.00-17.0)	3.02 (2.27-4.01)
88	10.847	.284 (.194-.375)	.954 (.926-.982)	.752 (.701-.803)	.730 (.587-.873)	8.18 (3.77-17.8)	2.94 (2.21-3.91)
90	15.132	.253 (.165-.340)	.968 (.944-.991)	.746 (.695-.797)	.774 (.627-.921)	10.1 (4.17-24.4)	3.05 (2.32-4.03)
92	18.600	.179 (.102-.256)	.968 (.944-.991)	.728 (.677-.780)	.708 (.526-.890)	6.51 (2.60-16.3)	2.61 (1.89-3.59)
94	21.890	.147 (.076-.219)	.981 (.964-.999)	.724 (.672-.775)	.778 (.586-.970)	9.16 (2.93-28.7)	2.81 (2.07-3.83)
96	29.526	.105 (.044-.167)	.991 (.978-1.00)	.716 (.665-.767)	.833 (.622-1.04)	12.6 (2.70-58.7)	2.93 (2.15-4.00)
98	47.725	.053 (.008-.098)	.995 (.986-1.00)	.705 (.654-.756)	.833 (.535-1.13)	11.9 (1.38-104)	2.82 (1.90-4.20)
100	293.282	.000 (.000-.000)	1.00 (1.00-1.00)	.695 (.643-.746)	(-)	(-)	(-)

[0214] 实施例8使用C-C基序趋化因子14与血清肌酐排除持续肾衰竭

[0215] 患者群组、样品收集和C-C基序趋化因子14测量均如实施例7中描述的。在医院中，ICU患者的每次标准护理时测量血清肌酐，并将用于C-C基序趋化因子14测量在招募尿样收集之前48小时之内采集的两个血清肌酐结果之差计算为[最接近招募的血清肌酐]-[第二个最接近招募的血清肌酐]。具有差＞0的患者归类为具有血清肌酐升高，并且具有差≤0的患者归类为具有血清肌酐持平或降低。

[0216] 在具有血清肌酐持平或降低的99个患者中，如实施例7所述，82个没有发展为持续肾衰竭(RIFLE F)，相当于阴性预测值(NPV)为83％。在具有血清肌酐持平或降低的99个患者中，使用C-C基序趋化因子14浓度截止值范围0.24至23.5的NPV范围为100％至84％(表8.1)，高于所有患者中的NPV且高于使用单独血清肌酐差异的NPV。

[0217] 表8.1：在所有患者(N＝311)和具有血清肌酐持平或降低的患者中，使用不同C-C基序趋化因子14浓度截止值的NPV。

[0218]

C-C 基序趋化因子 14 截止值	所有患者的 NPV	具有血清肌酐持平或降低的患者的 NPV
0.24	93%	100%
0.34	97%	100%
0.44	96%	100%
0.56	95%	100%
0.69	96%	100%
0.82	96%	100%
0.93	95%	98%
1.06	94%	96%
1.38	93%	95%
1.55	92%	95%
1.83	91%	93%
2.31	90%	93%
2.88	88%	91%
3.75	85%	89%
4.95	81%	89%
6.60	79%	90%
8.63	76%	89%
15.24	75%	87%
23.50	72%	84%

[0219] 实施例9.选择治疗患者的阈值的选择

[0220] 基于上述数据,选择在1ng/mL下示例性的阈值。高于该阈值的C-C基序趋化因子14浓度与持续性AKI(RIFLE F)的比值比13.3、阴性预测值0.94和阳性预测值0.46有关。如果期望,可以使用其它阈值。例如,15ng/mL的C-C基序趋化因子14浓度阈值提供持续性AKI的比值比9.3、阴性预测值0.75和阳性预测值0.76。这提供相对于1ng/mL而言持续性AKI的改善的“纳入”,但是具有较低的“排除”性能。

[0221] 实施例10.在进入富集AKI的ICU的患者中使用C-C基序趋化因子14:在KDIGO 3期处持续

[0222] 在下述研究中招募来自重病监护病房(ICU)的患者。在招募时,和当受试者住院时在每12小时直至第4天,接着此后每24小时直至第7天,从每个患者收集EDTA抗凝血样

(10mL)、不含抗凝血剂的血清样品(3mL)和尿样(50mL)。

[0223] 使用AKI生物标记物提供富集KDIGO 2或3期患者,但也包括KDIGO 1期患者或无KDIGO期患者的亚群。为了证实原始群体不需要是“纯”的KDIGO 2或3期(为了将CCL14试验指定持续性风险)和为了证实AKI生物标记物可以与CCL14结合使用,与原始患者群相比,所述富集亚群具有至少1.5倍或2倍的KDIGO 2或3期的发病率。

[0224] 测量KDIGO 2或3期富集的亚群的尿CCL14。使用得到的CCL14浓度鉴定所述亚群之内将发展为持续性KDIGO 3期AKI(持续至少72小时)的患者(“持续”)与不会发展为持续性KDIGO 3期AKI(持续至少72小时)的患者(“非持续”)。用于确定样品是否包括在所述分析中的方法如下:首先,比较用于样品的AKI标记物的浓度与阈值;如果该浓度高于所述阈值,则同时收集尿样与AKI标记物样品,或者在两个不同的分析中使用存在有效C-C基序趋化因子14值的下一个可获得的尿样。对于同时收集的样品,尿液C-C基序趋化因子14和血浆/血清样品收集之间的中值和平均时间差分别为0h和0.14h。对于下一个可获得的样品收集,AKI标记物和C-C基序趋化因子14样品收集之间的时间不超过24小时间隔,中值和平均时间差分别为15h和17h。确定AKI标记物的浓度阈值,使得高于阈值的KDIGO 2期和KDIGO 3期受试者的比例为整个样品集的KDIGO 2期和KDIGO 3期的发病率的1.5和2倍。基于C-C基序趋化因子14的样品收集的时间确定“持续”或“非持续”的肾状态。

[0225] 表10.1显示用于同时的(0h时间差)和下一次可获得的(≤24h时间差)C-C基序趋化因子14样品收集的AKI生物标记物、其中测量生物标记物的基质、单位和两个阈值浓度(1.5x和2x)的清单。

[0226]

Swiss-Prot	优选的名称	缩写	基质	单位	0h 时间差阈值 1 (1.5x)	0h 时间差阈值 2 (2x)	24h 时间差阈值 1 (1.5x)	24h 时间差阈值 2 (2x)
Q16270	胰岛素样生长因子-结合蛋白 7	IGFBP-7	尿液	ng/mL	102	152	100	148
P16035	金属蛋白酶抑制剂 2	TIMP-2	尿液	ng/mL	4.2	6.0	4.3	5.9
Q16270 x P16035	NephroCheck® Test	IGFBP-7•TIMP-2	尿液	$(ng/mL)^2/1000$	0.409	0.800	0.381	0.762
P80188	中性粒细胞明胶酶-相关脂质运载蛋白	尿液 NGAL	尿液	pg/mL	49496	204640	53911	204640
P80188	中性粒细胞明胶酶-相关脂质运载蛋白	血浆 NGAL	血浆	pg/mL	158615	259214	179702	275530
P01034	胱抑素 C	血浆胱抑素 C	血浆	pg/mL	2119723	3466083	2216055	3578438
Q14116	白细胞介素- 18	尿液 IL-18	尿液	ng/mL	0.11	0.31	0.11	0.29
Q96D42	甲型肝炎病毒细胞受体 1	尿液 KIM-1	尿液	ng/mL	6.8	12	8.3	13
P09211	谷胱甘肽S-转移酶 P	尿液Pi-GST	尿液	ng/mL	65	124	61	104
P07148	脂肪酸-结合蛋白, 肝	尿液L-FABP	尿液	ng/mL	34	115	32	232
NA	肌酐	血清肌酐	血清	mg/dL	0.82	1.0	0.80	1.1

[0227] 注意:IGFBP-7 • TIMP-2指IGFBP-7和TIMP-2的浓度浓度的乘积

[0228] 基于血清肌酐和尿排出量,通过KDIGO标准评价肾状态。两个群组被定义为代表“持续”和“非持续”的群体。“持续”指在72小时时期内最小KDGO期是3期的那些患者,其中所述持续期可以从样品收集时开始至样品收集之后48小时。“非持续”指没有在KDIGO 3期持续且72小时时期内最小KDIGO期为非-AKI、KDIGO 1期或KDIGO 2期的那些患者,其中所述持续期是从样品收集时开始至样品收集之后48小时。如果患者在KDIGO 3期之后死亡或在从样品收集到样品收集之后48小时的任何时间置于肾替代疗法(RRT),则患者被认为是“持续”的。

[0229] 使用下述统计度量,由尿液中C-C基序趋化因子14的浓度定量区分“持续”和“非持续”群组的能力:接受者工作特征下面积(AUC)、灵敏度(Sens)或真阳性率、及特异性(Spec)或真阴性率。在三个浓度截止值下计算灵敏度和特异性:C-C基序趋化因子14浓度的百分之25(四分位数2)、百分之50(四分位数3)和百分之75(四分位数4)。

[0230] 表10.2:使用具有不同AKI标记物和阈值(1.5x和2x)的同时的C-C基序趋化因子14样品收集的ROC曲线下面积(AUC)、每个分析中样品数量、“持续”样品的百分数和AUC的p-值。

[0231]

	AUC		样品数		持续%		p-值	
AKI 标记物	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.77	0.72	744	377	13%	17%	<0.0001	<0.0001
TIMP-2	0.80	0.78	854	520	13%	19%	<0.0001	<0.0001
IGFBP-7•TIMP-2	0.80	0.76	823	495	13%	18%	<0.0001	<0.0001
尿液 NGAL	0.83	0.83	729	399	15%	24%	<0.0001	<0.0001
血浆 NGAL	0.84	0.82	428	247	13%	20%	<0.0001	<0.0001
血浆胱抑素 C	0.85	0.82	424	227	13%	20%	<0.0001	<0.0001
尿液 IL-18	0.83	0.82	586	223	15%	19%	<0.0001	<0.0001
尿液 KIM-1	0.75	0.70	365	143	13%	17%	<0.0001	0.0047
尿液 Pi-GST	0.78	0.89	212	54	11%	17%	0.0002	<0.0001
尿液 L-FABP	0.80	0.84	206	68	16%	26%	<0.0001	<0.0001
血清肌酐	0.81	0.83	923	630	14%	19%	<0.0001	<0.0001

[0232] 表10.3:在同时的样品收集浓度范围的百分之25、百分之50和百分之75的C-C基序趋化因子14截止值。因为对于具有不同AKI标记物的C-C基序趋化因子14的样品量不同(参见上表10.2),基于AUC计算中使用的每个样本集确定百分数截止值。

[0233]

AKI 标记物(缩写)	四分位数 2 的截止值		四分位数 3 的截止值		四分位数 4 的截止值	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x

[0234]

IGFBP-7	0.44	0.54	0.73	1.01	1.72	2.59
TIMP-2	0.46	0.56	0.78	1.03	1.89	2.97
IGFBP-7•TIMP-2	0.45	0.55	0.73	0.99	1.78	2.73
尿液 NGAL	0.49	0.69	0.88	1.35	2.28	4.29
血浆 NGAL	0.54	0.68	0.99	1.49	2.41	4.12
血浆胱抑素 C	0.48	0.59	0.88	1.32	2.00	3.50
尿液 IL-18	0.50	0.69	0.88	1.52	2.39	3.97
尿液 KIM-1	0.57	0.69	0.94	1.18	1.93	3.06
尿液 Pi-GST	0.51	0.62	0.80	1.02	1.84	5.65
尿液 L-FABP	0.56	1.01	1.06	2.09	2.93	11.73
血清肌酐	0.41	0.50	0.72	0.97	1.82	2.54

[0235] 表10.4:使用同时C-C基序趋化因子14样品收集,在每个C-C基序趋化因子14截止值和不同AKI标记物阈值(1.5x和2x)下的灵敏。

[0236]

AKI 标记物(缩写)	在四分位数 2 的灵敏度(95% CI)		在四分位数 3 的灵敏度(95% CI)		在四分位数 4 的灵敏度(95% CI)	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.92 (0.86-0.97)	0.86 (0.76-0.94)	0.80 (0.72-0.88)	0.73 (0.61-0.84)	0.65 (0.55-0.74)	0.54 (0.42-0.66)
TIMP-2	0.93 (0.88-0.97)	0.88 (0.81-0.94)	0.81 (0.73-0.88)	0.78 (0.70-0.86)	0.68 (0.59-0.77)	0.64 (0.54-0.73)
IGFBP-7•TIMP-2	0.93 (0.88-0.97)	0.89 (0.81-0.95)	0.83 (0.75-0.89)	0.76 (0.67-0.85)	0.68 (0.59-0.77)	0.60 (0.50-0.70)
尿液 NGAL	0.96 (0.93-0.99)	0.97 (0.93-1.00)	0.86 (0.80-0.93)	0.83 (0.75-0.90)	0.68 (0.60-0.77)	0.57 (0.47-0.67)
血浆 NGAL	0.96 (0.90-1.00)	0.94 (0.86-1.00)	0.89 (0.80-0.97)	0.82 (0.70-0.92)	0.71 (0.57-0.82)	0.61 (0.47-0.75)
血浆胱抑素 C	0.98 (0.94-1.00)	0.96 (0.89-1.00)	0.89 (0.80-0.96)	0.84 (0.73-0.94)	0.73 (0.60-0.84)	0.62 (0.46-0.76)
尿液 IL-18	0.94 (0.89-	0.95 (0.88-	0.86 (0.78-	0.86 (0.74-	0.69 (0.59-	0.56 (0.40-

[0237]

	0.99)	1.00)	0.93)	0.96)	0.78)	0.70)
尿液 KIM-1	0.89 (0.80-0.98)	0.84 (0.68-0.96)	0.74 (0.61-0.86)	0.60 (0.41-0.79)	0.57 (0.43-0.72)	0.60 (0.41-0.79)
尿液 Pi-GST	0.78 (0.59-0.95)	0.89 (0.63-1.00)	0.74 (0.55-0.91)	0.89 (0.63-1.00)	0.74 (0.55-0.91)	0.89 (0.60-1.00)
尿液 L-FABP	0.91 (0.80-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.88 (0.75-0.97)	0.83 (0.64-1.00)	0.58 (0.40-0.74)	0.61 (0.37-0.83)
血清肌酐	0.94 (0.89-0.98)	0.95 (0.91-0.98)	0.84 (0.78-0.90)	0.86 (0.80-0.92)	0.69 (0.61-0.77)	0.68 (0.59-0.76)

[0238] 表10.5:使用同时的C-C基序趋化因子14样品收集,在每个C-C基序趋化因子14截止值和不同AKI标记物阈值(1.5x和2x)下的特异性。

[0239]

AKI 标记物(缩写)	在四分位数 2 的特异性 (95% CI)		在四分位数 3 的特异性 (95% CI)		在四分位数 4 的特异性 (95% CI)	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.28 (0.24-0.31)	0.27 (0.23-0.32)	0.54 (0.51-0.58)	0.55 (0.49-0.60)	0.81 (0.78-0.84)	0.81 (0.76-0.85)
TIMP-2	0.28 (0.25-0.31)	0.28 (0.24-0.33)	0.55 (0.51-0.58)	0.57 (0.52-0.61)	0.82 (0.79-0.84)	0.84 (0.81-0.88)
IGFBP-7•TIMP-2	0.28 (0.25-0.31)	0.28 (0.24-0.32)	0.55 (0.51-0.59)	0.56 (0.51-0.61)	0.82 (0.79-0.84)	0.83 (0.79-0.86)
尿液 NGAL	0.29 (0.25-0.33)	0.32 (0.27-0.37)	0.57 (0.53-0.61)	0.61 (0.55-0.66)	0.83 (0.80-0.86)	0.85 (0.81-0.89)
血浆 NGAL	0.28 (0.24-0.33)	0.30 (0.24-0.37)	0.56 (0.51-0.61)	0.58 (0.51-0.65)	0.82 (0.78-0.86)	0.84 (0.79-0.89)
血浆胱抑素 C	0.29	0.30	0.56	0.59	0.82	0.84

[0240]

	(0.24-0.34)	(0.24-0.37)	(0.51-0.61)	(0.52-0.66)	(0.78-0.86)	(0.79-0.89)
尿液 IL-18	0.29 (0.25-0.33)	0.30 (0.24-0.37)	0.56 (0.52-0.61)	0.59 (0.52-0.66)	0.83 (0.80-0.86)	0.82 (0.77-0.88)
尿液 KIM-1	0.27 (0.23-0.32)	0.27 (0.20-0.36)	0.54 (0.48-0.59)	0.53 (0.44-0.61)	0.80 (0.75-0.84)	0.82 (0.75-0.89)
尿液 Pi-GST	0.26 (0.20-0.32)	0.29 (0.17-0.43)	0.53 (0.46-0.60)	0.58 (0.44-0.73)	0.81 (0.75-0.86)	0.89 (0.79-0.98)
尿液 L-FABP	0.28 (0.22-0.35)	0.36 (0.23-0.50)	0.57 (0.50-0.65)	0.62 (0.49-0.76)	0.82 (0.76-0.87)	0.88 (0.79-0.96)
血清肌酐	0.28 (0.25-0.31)	0.30 (0.26-0.34)	0.56 (0.52-0.59)	0.58 (0.54-0.63)	0.82 (0.79-0.85)	0.85 (0.82-0.88)

[0241] 表10.6:使用具有不同AKI标记物和阈值(1.5x和2x)的下一个可获得的C-C基序趋化因子14样品收集的ROC曲线下面积(AUC)、每个分析中样品数量、“持续”样品的百分数和AUC的p-值。

[0242]

	AUC		样品数		持续%		p-值	
AKI 标记物(缩写)	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.80	0.75	526	269	13%	16%	<0.0001	<0.0001
TIMP-2	0.83	0.82	584	369	14%	19%	<0.0001	<0.0001
IGFBP-7•TIMP-2	0.82	0.81	588	346	14%	18%	<0.0001	<0.0001
尿液 NGAL	0.84	0.83	513	287	16%	24%	<0.0001	<0.0001
血浆 NGAL	0.86	0.83	288	170	16%	22%	<0.0001	<0.0001
血浆胱抑素 C	0.87	0.84	311	160	15%	24%	<0.0001	<0.0001
尿液 IL-18	0.84	0.88	438	180	15%	17%	<0.0001	<0.0001
尿液 KIM-1	0.75	0.68	220	82	14%	18%	<0.0001	0.0407
尿液 Pi-GST	0.84	0.85	167	61	13%	18%	<0.0001	<0.0001
尿液 L-FABP	0.85	0.81	159	26	18%	35%	<0.0001	0.0004
血清肌酐	0.81	0.85	645	430	15%	19%	<0.0001	<0.0001

[0243] 表10.7:在下一个可获得的样本收集浓度范围的百分之25、百分之50和百分之75的C-C基序趋化因子14截止值。因为对于具有不同AKI标记物的C-C基序趋化因子14的样本量不同(参见上表10.2),基于AUC计算中使用的每个样本集确定的百分数截止值。

[0244]

AKI 标记物(缩写)	四分位数 2 的截止值		四分位数 3 的截止值		四分位数 4 的截止值	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.38	0.45	0.63	0.68	1.63	2.39
TIMP-2	0.41	0.46	0.65	0.77	1.83	2.69
IGFBP-7•TIMP-2	0.40	0.46	0.64	0.76	1.66	2.54
尿液 NGAL	0.44	0.63	0.78	1.27	2.14	4.36
血浆 NGAL	0.52	0.59	1.01	1.40	2.66	4.24
血浆胱抑素 C	0.43	0.48	0.89	1.22	2.45	3.54
尿液 IL-18	0.43	0.57	0.74	1.22	2.14	3.44
尿液 KIM-1	0.41	0.43	0.68	0.94	1.90	2.17
尿液 Pi-GST	0.47	0.53	0.74	1.08	2.44	6.43
尿液 L-FABP	0.52	0.93	1.07	1.75	2.98	11.65
血清肌酐	0.41	0.49	0.71	0.94	1.82	2.62

[0245] 表10.8:使用再一次可获得的C-C基序趋化因子14样品收集,在每个C-C基序趋化因子14截止值和不同AKI标记物阈值(1.5x和2x)下的灵敏度。

[0246]

AKI 标记物(缩写)	四分位数 2		四分位数 3		四分位数 4	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.94 (0.88-0.99)	0.88 (0.78-0.97)	0.84 (0.74-0.92)	0.79 (0.67-0.90)	0.68 (0.56-0.79)	0.60 (0.45-0.74)
TIMP-2	0.97 (0.94-1.00)	0.91 (0.84-0.97)	0.86 (0.78-0.93)	0.83 (0.73-0.91)	0.73 (0.63-0.83)	0.70 (0.58-0.80)
IGFBP-7•TIMP-2	0.96 (0.92-1.00)	0.90 (0.82-0.97)	0.84 (0.75-0.92)	0.82 (0.71-0.91)	0.70 (0.60-0.80)	0.69 (0.56-0.80)
尿液 NGAL	0.95 (0.90-0.99)	0.96 (0.90-1.00)	0.88 (0.80-0.94)	0.84 (0.75-0.92)	0.67 (0.56-0.77)	0.59 (0.47-0.70)

[0247]

血浆 NGAL	0.98 (0.90-1.00)	0.95 (0.86-1.00)	0.91 (0.82-0.98)	0.82 (0.68-0.93)	0.73 (0.60-0.86)	0.63 (0.47-0.78)
血浆胱抑素 C	0.98 (0.93-1.00)	0.97 (0.91-1.00)	0.93 (0.85-1.00)	0.82 (0.68-0.93)	0.74 (0.60-0.86)	0.66 (0.49-0.80)
尿液 IL-18	0.98 (0.93-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.88 (0.79-0.95)	1.00 (1.00-1.00)	0.68 (0.57-0.79)	0.71 (0.54-0.86)
尿液 KIM-1	0.97 (0.89-1.00)	0.87 (0.67-1.00)	0.73 (0.56-0.89)	0.60 (0.30-0.83)	0.60 (0.42-0.77)	0.53 (0.27-0.80)
尿液 Pi-GST	0.95 (0.81-1.00)	0.91 (0.70-1.00)	0.82 (0.64-0.96)	0.82 (0.55-1.00)	0.68 (0.48-0.87)	0.82 (0.55-1.00)
尿液 L-FABP	0.97 (0.88-1.00)	1.00 (1.00-1.00)	0.86 (0.73-0.97)	0.78 (0.50-1.00)	0.69 (0.51-0.85)	0.44 (0.11-0.78)
血清肌酐	0.94 (0.88-0.98)	0.98 (0.94-1.00)	0.85 (0.78-0.92)	0.89 (0.81-0.95)	0.67 (0.58-0.77)	0.67 (0.56-0.77)

[0248] 表10.9:使用再一次可获得的C-C基序趋化因子14样品收集,在每个C-C基序趋化因子14截止值和不同AKI标记物阈值(1.5x和2x)下的特异性。

[0249]

AKI 标记物 (缩写)	在四分位数 2 的特异性(95% CI)		在四分位数 3 的特异性(95% CI)		在四分位数 4 的特异性(95% CI)	
	1.5x	2x	1.5x	2x	1.5x	2x
IGFBP-7	0.28 (0.24-0.32)	0.28 (0.22-0.34)	0.55 (0.51-0.60)	0.56 (0.49-0.62)	0.81 (0.78-0.85)	0.82 (0.77-0.87)
TIMP-2	0.29 (0.25-0.33)	0.29 (0.24-0.34)	0.56 (0.51-0.60)	0.58 (0.52-0.63)	0.83 (0.79-0.86)	0.85 (0.81-0.89)
IGFBP-7•TIMP-2	0.29 (0.25-0.33)	0.28 (0.24-0.34)	0.55 (0.51-0.60)	0.57 (0.51-0.63)	0.82 (0.79-0.86)	0.85 (0.80-0.89)

[0250]

尿液 NGAL	0.29 (0.25-0.33)	0.32 (0.26-0.38)	0.57 (0.52-0.62)	0.61 (0.54-0.67)	0.83 (0.79-0.86)	0.85 (0.81-0.90)
血浆 NGAL	0.30 (0.24-0.35)	0.31 (0.24-0.40)	0.58 (0.51-0.64)	0.59 (0.51-0.68)	0.84 (0.79-0.89)	0.86 (0.81-0.92)
血浆胱抑素C	0.29 (0.24-0.35)	0.33 (0.25-0.41)	0.58 (0.52-0.64)	0.60 (0.52-0.69)	0.83 (0.79-0.88)	0.88 (0.82-0.93)
尿液 IL-18	0.29 (0.25-0.34)	0.31 (0.24-0.39)	0.57 (0.52-0.62)	0.60 (0.53-0.68)	0.83 (0.79-0.87)	0.85 (0.79-0.90)
尿液 KIM-1	0.29 (0.23-0.36)	0.28 (0.18-0.39)	0.54 (0.47-0.61)	0.52 (0.41-0.65)	0.81 (0.75-0.86)	0.82 (0.72-0.91)
尿液 Pi-GST	0.28 (0.21-0.36)	0.30 (0.19-0.45)	0.55 (0.47-0.63)	0.58 (0.45-0.73)	0.81 (0.75-0.88)	0.88 (0.79-0.96)
尿液 L-FABP	0.30 (0.23-0.38)	0.41 (0.20-0.67)	0.58 (0.50-0.67)	0.65 (0.44-0.89)	0.85 (0.79-0.91)	0.88 (0.71-1.00)
血清肌酐	0.28 (0.25-0.32)	0.30 (0.26-0.35)	0.56 (0.52-0.60)	0.59 (0.54-0.64)	0.82 (0.79-0.86)	0.85 (0.81-0.89)

[0251] 实施例11.在管理患者护理中使用C-C基序趋化因子14

[0252] 一名65岁男性在由于诊断重度社区获得性肺炎而出现在急诊室之后,允许进入重病监护病房(ICU)。由于呼吸功能不全恶化和不能保持足够的氧合,对其插管和置于机械通气。还注意到他患有低血压,接受几升静脉内(IV)类晶体静脉内液体进行容量复苏。他没有响应,因此开始血管加压疗法来维持体循环血压。他还pancultured,进行广谱抗菌疗法。

[0253] 尽管他接受了积极的容量复苏,但是自从他入院以来,他的尿排出量持续低于0.3mL/kg/hr,并且他的血清肌酐从入院水平1.3mg/dL升高至5.1mg/dL,表明处于KDIGO III期(RIFLE F)。他需要显著的正压通气支持,包括升高FiO2和PEEP。鉴于重度AKI,此时抽取他的C-C基序趋化因子14水平。

[0254] 此时C-C基序趋化因子14浓度小于1ng/mL,表明由AKI恢复的可能性升高,并且肾脏功能可能恢复。这种患者可以用保守疗法安全地控制,所述保守疗法包括利尿疗法,主要使用髓袢利尿药,通常间歇性或经由连续静脉内输注而静脉内提供。虽然在一般患者且特别是在患有AKI的患者中,利尿疗法应当需要密切监控,然而考虑到对于电解质水平和容量变化的影响,用利尿剂的保守控制是有益的,因为其可以有助于避免采用其它侵袭性介入所看到的突然的体液转移和电解质增加(fluxes)(一种由于存在多种并发症和同时器官系统衰竭引起的由于生理储备减少产生的AKI可能加重的现象)。

[0255] 利尿疗法需要密切评价常见电解质,尤其是钠、钾、氯离子,以及镁、钙和磷,这不

仅有助于评价AKI的改善，而且也作为由于利尿剂继发性出现的电解质损失和氢离子改变及碳酸氢盐损失的结果。

[0256] 相反，此时C-C基序趋化因子14浓度为15ng/mL，表明持续性AKI的可能性增加。医师开始肾替代疗法，并进行电解质和生理监测。当等待RRT和插入透析导管时，给予患者标准医学治疗以缓解高钾血症，包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如，静脉内钙)，和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如，碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇)。从所有静脉内溶液中除去钾。

[0257] 实施例12.在管理患者护理中使用C-C基序趋化因子14

[0258] 一名59岁女性，具有胰岛素依赖型糖尿病、高血压和慢性阻塞性肺病(COPD)的病史，其中慢性阻塞性肺病需要全身性类固醇疗法，由于诊断推测泌尿道感染继发性败血症而允许进入重病监护病房(ICU)。患者发热，体温102.3°F，并显示出具有显著杆状粒细胞增多的白细胞计数升高和具有血清乳酸盐升高的高阴离子间隙代谢性酸中毒。还注意到当进入医院时，她具有显著低血压(MAP＜60mm Hg)，在包括静脉内给予几升类晶体疗法(除了胶体溶液之外)的急诊室初始复苏之后，将患者置于连续输注静脉内血管加压疗法，包括去甲肾上腺素和加压素，以保持她的平均动脉压(MAP)和提高她的生命器官的灌注。考虑到潜在的呼吸衰竭，也对她插管，并置于机械通气。还将三腔中枢静脉导管放入右颈内静脉以便于血管活性剂的输注以及监测她的中心静脉压。也放置左桡动脉插管以便能够连续评价她的体循环血压和便于频繁采血。在送到医院的四十分钟之内抽取血液和尿液培养物，并且还开始广谱抗菌疗法以治疗患者最可能感染的病原体。

[0259] 该患者具有1.5mg/dL的基准血清肌酐，当送到医院时她的初始肌酐测量为2.3mg/dL，在24小时之后上升到3.4。尽管积极的容积复苏并开始血管加压疗法，但是她的尿排出量极小，从不超过0.3ml/kg/hr，表明处于重度AKI(按照KDIGO标准，RIFLE F，III期AKI)。在ICU中48小时之后，她保持插管，尽管她的氧合提高了且她的FiO2降低为45％，PEEP为5。她的酸中毒也稍微改善，尽管她仍然需要血管加压疗法来保持她的平均动脉压(MAP)高于65mm Hg。鉴于她的血清肌酐升高，她的尿排出量持续低，因此她被诊断为III期AKI，此时绘制C-C基序趋化因子14浓度。

[0260] 此时C-C基序趋化因子14浓度小于1ng/mL，表明由AKI恢复的可能性升高，并且肾脏功能可能恢复。鉴于随着AKI经常发生的大容积(significant volume)和电解质迁移的可能性降低，特别是在不稳定的患者如患有全身性疾病、多器官衰竭和血液动力学功能不足的患者中，仅仅用保守治疗(因此没有采用或开始RRT)存在额外益处。

[0261] 相反，此时C-C基序趋化因子14浓度为15ng/mL，表明持续性AKI的可能性增加。医师开始肾替代疗法，并密切监测电解质和生理参数。当等待RRT和插入透析导管时，给予患者标准医学治疗以缓解高钾血症，包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如，静脉内钙)，和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如，碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇)。从所有静脉内溶液中除去钾。

[0262] 实施例13.在管理患者护理中使用C-C基序趋化因子14

[0263] 1名71岁女性，具有轻度充血性心力衰竭、高脂血症和高血压的病史，由于当用力时渐进性呼吸急促伴有足部水肿恶化和运动耐受性降低，轻度用力和做他的家务活时气喘增加(increased breathlessness)而进入医院。她跟随她的私人医师多年，最近的超声心

电图证实左心室高血压和肥大,射血分数降低和轻度主动脉瓣关闭不全。当进入医院时,患者的收缩压稍有降低,注意到体检时患有轻度颈静脉扩张,S3,双肺底罗音(bibasilar rales),和2+凹陷性水肿,伴有胸部X射线表明肺血管充血与CHF一致。她的ECG没有显示出ACS/MI的证据,尽管她具有左轴偏移(left axis deviation)和LVH。她的血清肌酐从她基准的0.8升高到2.7mg/dL,并且注意到她的尿排出量在她住院的第一个36小时期间不断降低,低于0.5ml/kg/hr。她的呼吸困难在医学治疗下稍有改善,虽然她的尿排出量没有随着医学治疗和小心的静脉内水合而增加。

[0264] 该患者诊断患有重度AKI(KDIGO标准II-III期),值得注意的是,她的钾继续升高到6.1mEq/L的水平。不存在与高钾血症一致的ECG变化或传导缺陷(两者都是12导联和连续ECG监测),尽管该患者具有偶尔的心室异位(PVC's,单峰,非持续的)。她没有显著的酸中毒,也没有服用与升高血清钾水平有关的任何药物(例如,保钾利尿剂)。鉴于重度AKI,此时抽取她的C-C基序趋化因子14水平。

[0265] 此时C-C基序趋化因子14浓度小于1ng/mL,表明由AKI恢复的可能性升高,并且肾脏功能可能恢复。用医学疗法和降低她的血清钾的保守疗法控制患者的高钾血症,伴有合适的电解质和生理监测。这些疗法包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如,静脉内钙),和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如,碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇),以及除去过量的钾的试剂(例如,钾结合树脂比如聚苯乙烯磺酸钠-单独或与山梨醇一起)。目标是确保从所有静脉内溶液中除去所有的钾,并且也开始低钾饮食。血清钾与其它电解质一致,在升高钾的治疗期间一天也监测酸碱状态数次,并且对该患者也继续她的连续ECG监测以评价任何钾相关的电动机械变化(electromechanical changes)。

[0266] 相反,此时C-C基序趋化因子14浓度为15ng/mL,表明持续性AKI的可能性增加。医师开始肾替代疗法,并进行电解质和生理监测。当等待RRT和插入透析导管时,给予患者标准医学治疗以缓解高钾血症,包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如,静脉内钙),和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如,碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇)。从所有静脉溶液中除去钾,并且也开始低钾饮食。

[0267] 实施例14.在管理患者护理中使用C-C基序趋化因子14

[0268] 一名67岁男性,具有充血性心力衰竭(New York Heart Association Class II-III)的病史,服用包括ACE抑制剂和ARB的多种药物,也具有高脂血症、高血压、糖尿病(成年发病)和周围血管疾病的病史,由于呼吸急促恶化(尤其是当用力时)及足部和外周水肿恶化而进入医院。他跟随他的私人医师和心脏病专家,最近他的超声心电图显示射血分数降低,主动脉和二尖瓣关闭不全恶化,和左心室肥大增加。当进入医院时,他的血压为155/95,他的心率为110(正常窦性节律),并且他具有双肺底罗音和2+凹陷性水肿,并且他的心脏肥大和双侧肺血管充血(比5个月前进行胸部X射线时更差)。他的ECG显示偶尔的PVC,左轴偏移(left axis deviation)和LVH。他的血清肌酐从基准的1.3升高到3.3mg/dL,并且注意到他的尿排出量在她住院的第一个36小时期间不断降低,低于0.5ml/kg/hr,在给药静脉内利尿剂之后仅有最小的改善。他进入ICU,决定开始给予他多巴酚丁胺用于肌力支持。值得注意的,患者服用地高辛,当入院时由于水平升高最初保持服药。

[0269] 该患者诊断患有重度AKI(KDIGO标准II-III期),他的钾继续升高到6.3mEq/L的水

平。关于他的ECG,在整个心前区导联中他具有一些峰值T-波,尽管在12-导联和连续ECG监测时他的QRS波群保持未改变。他的血清pH为7.35。鉴于重度AKI,此时抽取他的C-C基序趋化因子14水平。

[0270] 此时C-C基序趋化因子14浓度小于1ng/mL,表明由AKI恢复的可能性升高,并且肾脏功能可能恢复。这种患者可以用保守疗法安全地控制,所述保守疗法包括利尿疗法,主要使用髓袢利尿药,通常间歇性或经由连续静脉内输注而静脉内提供。虽然在一般患者且特别是在患有AKI的患者中,利尿疗法应当需要密切监控,然而考虑到对于电解质水平和容量变化的影响,用利尿剂的保守控制是有益的,因为其可以有助于避免采用其它侵袭性介入所看到的突然的体液转移和电解质增加(fluxes)(一种由于存在多种并发症和同时器官系统衰竭引起的由于生理储备减少产生的AKI可能加重的现象)。

[0271] 利尿疗法需要密切评价常见电解质,尤其是钠、钾、氯离子,以及镁、钙和磷,这不仅有助于评价AKI的改善,而且作为由于利尿剂继发性出现的电解质损失和氢离子改变及碳酸氢盐损失的结果。

[0272] 相反,此时C-C基序趋化因子14浓度为15ng/mL,表明持续性AKI的可能性增加。医师开始肾替代疗法,并进行电解质和生理监测。当等待RRT和插入透析导管时,给予患者标准医学治疗以缓解高钾血症,包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如,静脉内钙),和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如,碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇)。从所有静脉溶液中除去钾,并且也开始低钾饮食。

[0273] 实施例15.在管理患者护理中使用C-C基序趋化因子14

[0274] 一名51岁男性,没有有意义的既往医学史和外科手术史,由于与恶心、呕吐、发热和发冷相关且因突然运动或体位变化引起恶化的严重腹痛而出现在急诊室。他否认吸烟史、饮酒史和药物滥用史,并且没有服药。他通常是健康的,没有糖尿病、高血压、COPD、心脏病、消化性溃疡疾病或其它胃肠病理学的病史,并且他没有肠、膀胱、肾脏或肝脏问题或病理学的病史。他的妻子陈述约4天之前他开始抱怨腹痛,在过去2天中没有吃饭或和水。当他不能起床且注意到疼痛时发汗和呻吟时,她呼叫EMS将他带到急诊室。

[0275] 当送到医院时,注意到患者呼吸急促(tachypneic)且心动过速,心率为120(正常窦性节律),血压105/58,呼吸速率20。他的胸部清晰,他的心脏检查正常(除了心动过速之外),然而,他的腹部检查显示在所有象限中有意义的保护(guarding)和反跳痛,但是在右低象限中最显著。他的体温100.8°F,他的白细胞计数为19.0,具有88%未成熟类型,并且他具有2.3的血清乳酸盐,16的阴离子间隙和在2升鼻管O_2上的血气7.36/36/88。进行胸部X-射线,其显示没有肺部病理,然而,记录到在右侧一些隔膜下气体(subdiaphragmatic air)。进行腹部CT,其表明阑尾炎,外科医生即将会诊。该患者进入手术室准备外科手术。注意到该患者患有阑尾破裂和弥漫性腹膜炎。另外,他的外科手术平安无事(uneventful),他被转移到恢复室,然后转移到ICU,仍然插管。在急诊室中开始给予广谱抗生素,由于急腹症和腹膜炎继续给予广谱抗生素。送走多个血液和腹膜培养物。

[0276] 由于他的血压微弱(低MAP)和尿排出量最小(小于0.3ml/kg/hr),该患者仍然插管,他继续需要显著和递增的静脉内输液几天(平衡类晶体疗法(balanced crystalloid therapy)是提供的主要液体)。尽管也开始了积极液体水合和血管加压疗法,但是他的血压持续下降。另外,他的白细胞计数持续上升,他的体温持续突增(spike),他似乎也分离腹内

液体且将液体堆积在他的第三间隙中。他的通气需求也恶化，因为他需要增加FiO2和PEEP，暗示脓毒性ARDS。值得注意的，他的血清肌酐-当入院时其为0.8mg/dL-在第3天上升至4.4mg/dL。在外科手术之后，他的乳酸盐最初下降，但是在第二天，上升到2.6。该患者也具有低血清碳酸氢盐和恶化的阴离子间隙酸中毒。他的血清pH为7.21，pCO2为26，pO2为78，处于75％FiO2，潮气量为500(患者的理想体重为90kg)，PEEP为8，呼吸速率为26(速率设定为20次呼吸/分钟)。

[0277] 基于所述患者的血清肌酐和低尿排出量，他被诊断患有重度AKI(KDIGO III期)。由于几种因素，包括他的败血症及其相关后遗症、他的持续低MAP和他的AKI，他也患有重度酸中毒和酸血症(academia)。鉴于重度AKI，此时抽取他的C-C基序趋化因子14水平。

[0278] 此时C-C基序趋化因子14浓度小于1ng/mL，表明由AKI恢复的可能性升高，并且肾脏功能可能恢复。因此，决定采用保守疗法控制该患者的病症和他的酸中毒。可以通过医学疗法积极控制酸中毒，并且通过下述方法密切监测：

[0279] • 治疗潜在疾病(例如，治疗感染、败血症、心功能不全、严重心律失常、呼吸衰竭等)

[0280] • 矫正容量缺少(volume deficits)和血管内容量不足，如在之前部分中描述的。

[0281] • 使用血管加压剂和血管活性剂，如在之前部分中描述的。

[0282] • 当存在严重贫血时，输注血液和血液产品。

[0283] • 如果存在，治疗严重低温。

[0284] • 在需要机械通气的患者中，通气过度和调节通气参数。

[0285] • 当酸中毒严重时，碳酸氢钠(NaHCO3)也可能使有益的。

[0286] 患有严重酸中毒的患者也将需要密切评价他们的电解质，尤其是他们的血清钾(鉴于随后发生的细胞内和细胞外迁移)，和血清钠(尤其是当患者接受碳酸氢钠、包含钠溶液和电解质的抗微生物疗法及其它钠和盐基础溶液时)。

[0287] 相反，此时C-C基序趋化因子14浓度15ng/mL表明持续性AKI的可能性增加。医师开始肾替代疗法，并进行电解质和生理监测。当等待RRT和插入透析导管时，给予患者标准医学治疗以缓解高钾血症，包括稳定心膜和降低膜应激性的试剂(例如，静脉内钙)，和促进细胞内钾迁移到细胞中的试剂(例如，碳酸氢钠、胰岛素和同时葡萄糖给药、吸入β肾上腺素能试剂比如沙丁胺醇)。从所有静脉内溶液中除去钾。

[0288] 虽然本发明以足以使得本领域技术人员能够制备并使用其的细节来描述并举例说明，但是在不背离本发明的精神和范围下，各种替代方案、变化和改进应是显而易知的。本文提供的实施例代表了优选实施方式，是示例性的，并且不意图限定本发明的范围。其中的修饰和其它用途是本领域技术人员能够想到的。这些修饰都涵盖在本发明的精神之内，且由权利要求书的范围定义的。

[0289] 在不背离本发明的精神和范围下，对本文公开的本发明可以作出的不同的替代和修饰对于本领域技术人员而言将是容易显而易见的。

[0290] 本说明书中提及的所有专利和出版物都表明了本发明所属本领域普通技术人员的水平。将所有的专利和出版物通过援引并入本文，引用程度如同将每篇单独的出版物特别地和单独指出通过援引并入本文一样。

[0291] 本文中说明性地描述的本发明可合适地在不存在任何要素、本文中未特别地公开

的一个或多个限制下实施。因此，例如，在本文中的每个实例中，任何术语"包括"、"基本上由……组成"、"由……组成"可用另外两个术语来代替。已经使用的术语和表述是作为说明性而非限制性术语使用，并不意味着在使用这样的术语和表述中排除了显示的和描述的特征的任何同等物或其部分，但是认识到在本发明要求的范围内进行多种修饰是可能的。因此，应当理解，尽管已经通过优选实施方案和任选特征特别地公开了本发明，但本领域技术人员可以采用本文公开的概念的修饰和变化，并且这样的修饰和变化被认为在由所附加权利要求定义的本发明的范围之内。

[0292] 其它实施方案列在下述权利要求书中。

序列表

<110> 机敏医药股份有限公司

<120> 基于C-C基序趋化因子配体14测量结果评价和治疗肾损伤和肾衰竭的方法和组合物

<130> AST-8166-PCT

<140> PCT/US2018/013561

<141> 2018-01-12

<150> US 62/445,692

<151> 2017-01-12

<160> 2

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 93

<212> PRT

<213> 人

<220>

<221> misc_feature

<223> C-C 基序趋化因子14前体

<400> 1

```
Met Lys Ile Ser Val Ala Ala Ile Pro Phe Phe Leu Leu Ile Thr Ile
1               5                  10                  15
Ala Leu Gly Thr Lys Thr Glu Ser Ser Ser Arg Gly Pro Tyr His Pro
            20                  25                  30
Ser Glu Cys Cys Phe Thr Tyr Thr Thr Tyr Lys Ile Pro Arg Gln Arg
        35                  40                  45
Ile Met Asp Tyr Tyr Glu Thr Asn Ser Gln Cys Ser Lys Pro Gly Ile
    50                  55                  60
Val Phe Ile Thr Lys Arg Gly His Ser Val Cys Thr Asn Pro Ser Asp
65                  70                  75                  80
Lys Trp Val Gln Asp Tyr Ile Lys Asp Met Lys Glu Asn
                85                  90
```

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Gln Thr Gly Gly Lys Pro Lys Val Val Lys Ile Gln Leu Lys Leu Val
1 5 10 15
Gly