(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110167589 B
(45)授权公告日 2023.05.16

(21)申请号 201780077488.X

(22)申请日 2017.12.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110167589 A

(43)申请公布日 2019.08.23

(30)优先权数据
62/434,369 2016.12.14 US
62/478,863 2017.03.30 US
62/545,220 2017.08.14 US
62/583,804 2017.11.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.06.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/066441 2017.12.14

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/112215 EN 2018.06.21

(73)专利权人 比奥拉治疗股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M.L.琼斯 S.辛哈 C.L.瓦尔 H.斯特利

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 张文辉

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)
A61K 38/13(2006.01)
C12N 15/113(2006.01)

(56)对比文件
US 2004253304 A1,2004.12.16
US 2010203120 A1,2010.08.12
WO 2016049602 A1,2016.03.31
NARULA N等.Novel therapies in inflammatory bowel disease: an evaluation of the evidence.《AM.J.GASTROENTEROL》.2016,第3卷(第1期),
ASLAM.M.S等.ingestible electronically controlled drug-capsule in the gut.《JDDT》.2012,第2卷(第3期),
SHIMIZU等.smart pills for oral drug delivery.《INTL,PHARM.INDUSTRY》.2014,第6卷(第3期),
VAN DER SCHAAR等.A novel ingestible electronic drug delivery and monitoring device.《GASTROINTEST.ENDOSC》.2013,第78卷(第3期),

审查员 谢培

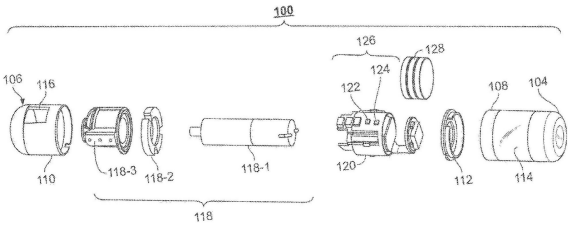
权利要求书3页 说明书289页
序列表59页 附图58页

(54)发明名称

使用整联蛋白抑制剂治疗胃肠道疾病

(57)摘要

本公开的特征在于使用整联蛋白抑制剂治疗胃肠道疾病的方法和组合物。在示例性的实施方式中,包含药剂的药物制剂在接近一个或多个疾病位点的胃肠道位置处从可摄入装置释放。



CN 110167589 B

1.可摄入装置在制备用于治疗受试者炎症性肠病的试剂盒中的用途,其中所述治疗包括向所述受试者

施用可摄入装置中的整联蛋白抑制剂,并且

所述可摄入装置包括:

含贮存器的可摄入壳体,其中所述贮存器具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂;

释放机构,其具有将整联蛋白抑制剂保持在贮存器中的关闭状态和允许将整联蛋白抑制剂从贮存器释放到装置外部的打开状态;

执行器,其控制释放机构从关闭状态到打开状态的转换;

探测器,其用于检测可摄入装置在胃肠道中的位置;以及

处理器,其与检测器和执行器耦合,当确定可摄入装置在受试者的盲肠中时,其触发执行器使释放机构从其闭合状态转变为其打开状态以在盲肠中释放整联蛋白抑制剂,其中患病部位在结肠中;

其中确定所述可摄入装置的位置包括检测所述可摄入装置从回肠到盲肠的转移。

2.根据权利要求1的用途,其中盲肠已经被预先确定为靠近疾病部位。

3.根据权利要求1或2的用途,其中所述炎症性肠病是溃疡性结肠炎。

4.根据权利要求1或2的用途,其中所述治疗包括口服所述可摄入装置。

5.根据权利要求1或2的用途,其中所述可摄入装置包括:

一个或多个机器可读硬件存储装置,所述机器可读硬件存储装置存储指令,所述指令能够由所述处理器执行从而以至少70%的准确度确定所述可摄入装置位于受试者的盲肠中。

6.根据权利要求1或2的用途,其中所述可摄入装置在受试者的盲肠中的位置被确定的准确度为至少85%。

7.根据权利要求1或2的用途,其中所述可摄入装置自主地确定其位于盲肠。

8.根据权利要求1或2的用途,其中所述整联蛋白抑制剂选自:维多珠单抗、那他珠单抗、etrolizumab、AJM300、和PF00547659。

9.根据权利要求8的用途,其中所述整联蛋白抑制剂为维多珠单抗。

10.根据权利要求1或2的用途,其中所述可摄入装置包括位于所述壳体内的气体发生单元,其中所述可摄入装置被配置为使得当所述气体发生单元产生气体时,所述气体产生内部压力,迫使释放机构从将整联蛋白抑制剂保持在贮存器中的关闭状态到打开状态,从而允许将整联蛋白抑制剂从贮存器释放到装置外部。

11.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述贮存器配置成附接到所述可摄入装置的所述壳体。

12.根据权利要求11的用途,其中所述贮存器配置成与所述可摄入装置摩擦配合。

13.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述可摄入装置包括放置在所述壳体内或附接到所述壳体的安全装置,其中所述安全装置配置成当内部压力超过阈值水平时释放所述壳体内的内部压力。

14.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述治疗提供在施用装置后的时间点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平低于全身施用等量整联蛋白抑制剂后基本上相同时间

点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平。

15.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述治疗包括将所述整联蛋白抑制剂推注递送至所述盲肠。

16.根据权利要求1或2所述的用途,其中,所述可摄入装置包括由所述壳体支撑的光学感测单元,其中,所述光学感测单元被配置为检测来自所述壳体外部的环境的反射。

17.根据权利要求16所述的用途,其中,所述反射包括至少两个不同波长的光。

18.根据权利要求1所述的用途,其中检测所述可摄入装置从回肠到盲肠的转移包括检测反射的红光和反射的绿光的变化。

19.用于治疗受试者炎症性肠病的可摄入装置,其中可摄入装置包括:

包含贮存器的可摄入壳体,所述贮存器具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂;

释放机构,其具有将整联蛋白抑制剂保持在贮存器中的关闭状态和允许将整联蛋白抑制剂从贮存器释放到装置外部的打开状态;

执行器,其控制释放机构从关闭状态到打开状态的转换;

探测器,其用于检测可摄入装置在肠道中的位置;以及

处理器,其与检测器和执行器耦合,当确定可摄入装置在受试者的盲肠中时,其触发执行器使释放机构从其闭合状态转变为其打开状态以在盲肠中释放整联蛋白抑制剂,其中患病部位在结肠中;

其中确定所述可摄入装置的位置包括检测所述可摄入装置从回肠到盲肠的转移。

20.根据权利要求19的可摄入装置,其中盲肠已经被预先确定为靠近疾病部位。

21.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述炎症性肠病是溃疡性结肠炎。

22.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述治疗包括口服所述可摄入装置。

23.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述可摄入装置包括:

一个或多个机器可读硬件存储装置,所述机器可读硬件存储装置存储指令,所述指令能够由所述处理装置执行从而以至少70%的准确度确定所述可摄入装置位于受试者的盲肠中。

24.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述可摄入装置在受试者的盲肠中的位置被确定的准确度为至少85%。

25.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述可摄入装置自主地确定其位于盲肠。

26.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述整联蛋白抑制剂选自:维多珠单抗、那他珠单抗、etrolizumab、AJM300、和PF00547659。

27.根据权利要求26的可摄入装置,其中所述整联蛋白抑制剂为维多珠单抗。

28.根据权利要求19或20的可摄入装置,其中所述可摄入装置包括位于所述壳体的气体发生单元,其中所述可摄入装置被配置为使得当所述气体发生单元产生气体时,所述气体产生内部压力,迫使释放机构从将整联蛋白抑制剂保持在贮存器中的关闭状态到打开状态,从而允许将整联蛋白抑制剂从贮存器释放到装置外部。

29.根据权利要求19或20所述的可摄入装置,其中贮存器配置成附接到所述可摄入装置的所述壳体。

30.根据权利要求29的可摄入装置,其中所述贮存器配置成与所述可摄入装置摩擦配

合。

31.根据权利要求19或20所述的可摄入装置,其中所述可摄入装置包括放置在所述壳体内或附接到所述壳体的安全装置,其中所述安全装置配置成当内部压力超过阈值水平时释放所述壳体内的内部压力。

32.根据权利要求19或20所述的可摄入装置,其中所述治疗提供在施用装置后的时间点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平低于全身施用等量整联蛋白抑制剂后基本上相同时间点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平。

33.根据权利要求19或20所述的可摄入装置,其中所述治疗包括将所述整联蛋白抑制剂推注递送至所述盲肠。

34.根据权利要求19或20所述的可摄入装置,其中,所述可摄入装置包括由所述壳体支撑的光学感测单元,其中,所述光学感测单元被配置为检测来自所述壳体外部的环境的反射。

35.根据权利要求34所述的可摄入装置,其中,所述反射包括至少两个不同波长的光。

36.根据权利要求34所述的可摄入装置,其中检测所述可摄入装置从回肠到盲肠的转移包括检测反射的红光和反射的绿光的变化。

使用整联蛋白抑制剂治疗胃肠道疾病

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下美国临时申请的权益:于2016年12月14日提交的62/434,369,于2017年3月30日提交的62/478,863,于2017年8月14日提交的62/545,220,以及于2017年11月9日提交的62/583,804。在先申请的这些公开被认为是本申请公开的一部分(并且通过引用以其整体并入本文)。

技术领域

[0003] 本公开的特征在于用整联蛋白抑制剂(例如,整联蛋白$\alpha_4\beta_7$抑制剂)治疗胃肠道疾病的方法和组合物。

背景技术

[0004] 整联蛋白(integrin)是通过将细胞骨架附着于细胞外基质(ECM)而起作用的蛋白质。整联蛋白还可以检测是否发生了粘附,并将信号转导到细胞内部。蛋白质的整联蛋白家族由多种α和β亚型组成,它们一起形成跨膜异二聚体。整联蛋白异二聚体的一种类型是$\alpha_4\beta_7$整联蛋白异二聚体。

[0005] 胃肠(GI)道通常给个体身体提供医疗介质。有时,药物可能需要被配发到小肠或大肠内的规定位置,这比口服药物更有效地治疗一些医疗情况或减轻其症状。例如,直接在小肠内配发的药物将不会在胃中被污染、消化或反之被抑制,因而允许更高剂量被递送到小肠内的特定位置。然而,直接在人体内的小肠内(例如盲肠、升结肠)配发药物可能较为困难,这是因为,可能需要装置或机构(例如特殊制剂)输送治疗有效量的药物到小肠内的期望位置并且然后在期望位置自动递送药物。直接在人体胃肠道内的其它位置配发治疗药物可能同样困难。这样的装置或机构可能还需要以安全的方式操作,这是因为所述装置或机构需要在身体上进入人体内。

[0006] 总之,对于改善胃肠疾病例如炎性肠病(IBD)的治疗方案仍然存在明显未满足的医学需求,包括需要可将治疗剂配发到胃肠道内的特定位置的方案,从而减少或避免口服或全身施用的其它形式的缺点。

发明内容

[0007] 本公开为胃肠道炎症状况提供了新型治疗范例。本文所述的方法和组合物允许治疗药物在胃肠道疾病位点或附近区域特异性释放。通过局部而非全身性释放治疗药物,药物的生物利用度可在损伤部位增加和/或在全身循环中降低,从而提高整体安全性和/或疗效并减少不良副作用。优势可能包括在靶点的一种或多种药物参与的增加,导致新的和更有效的治疗方案,和/或较低的全身药物水平,这可以转化为毒性降低和免疫原性降低,例如在生物制品方面。在某些情况下,局部释放治疗药物也提供了新的作用模式,与全身施用相比,这种模式可能是胃肠道局部施用所独有的。对于患者、临床医生和支付者,这可能意味着更容易或更简单的施用途径、更少的联合药物(例如免疫调节剂)、更少的副作用和/或

更好的结果。

[0008] 因此，本文描述了用于治疗胃肠(GI)道疾病的方法。这些方法可以包括以下中的一个或多个：

[0009] -诊断受试者的胃肠道疾病；和/或

[0010] -标测、取样和/或评估受试者胃肠道内胃肠道疾病的部位、严重性、病理学和程度和/或标测、取样和/或评估患者对治疗剂(如在患者胃肠道中)的反应；和/或

[0011] -识别、量化和/或监测受试者胃肠道中胃肠疾病的一个或多个标记物和/或患者对治疗剂(例如在患者胃肠道中)的反应的一个或多个标记物；-和/或

[0012] -释放治疗剂(例如接近胃肠道疾病位点)。

[0013] 本公开相应地通过促进能够根据所需(例如定制或优化的)剂量、时间和/或位置参数释放治疗剂的方案，为患者和医生提供针对胃肠道疾病的更个性化治疗选择。在某些情况下，治疗方法可以使用一个或多个可摄入装置来实现本文所公开的益处。

[0014] 在一些实施方式中，本文提供了治疗受试者中的胃肠道疾病的方法，其包括：

[0015] 向受试者施用包含整联蛋白抑制剂的药物制剂，

[0016] 其中，药物制剂在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放。

[0017] 在一些实施方式中，本文提供的药物制剂是以可摄入装置施用的。在一些实施方式中，药物制剂从可摄入装置释放。在一些实施方式中，可摄入装置包括壳体、含有药物制剂的存储器和用于从装置释放药物制剂的释放机构，

[0018] 其中，存储器可释放地或永久地附接到壳体的外部或壳体的内部。

[0019] 在一些实施方式中，本文提供了治疗受试者的胃肠道疾病的方法，其包括：

[0020] 向受试者施用包含壳体、含有药物制剂的存储器和用于从装置释放药物制剂的释放机构的可摄入装置；

[0021] 其中，存储器可释放地或永久地附接到壳体的外部或壳体的内部；

[0022] 其中，药物制剂包含整联蛋白抑制剂，并且

[0023] 可摄入装置在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放药物制剂。

[0024] 在一些实施方式中，壳体在胃肠道中是不可生物降解的。

[0025] 在一些实施方式中，制剂的释放是自主触发的。在一些实施方式中，装置被程序化为通过一种或多种释放性能释放制剂，所述释放性能在一个或多个位置可以是相同或不同的。在一些实施方式中，装置被程序化编为在接近一个或多个疾病位点的位置释放制剂。在一些实施方式中，疾病的一个或多个位点的位置是预先确定的。

[0026] 在一些实施方式中，存储器由允许制剂离开存储器的材料例如可生物降解材料制成。

[0027] 在一些实施方式中，制剂的释放由预先编程的算法触发。在一些实施方式中，制剂的释放由来自传感器或检测器的数据触发，以识别装置的位置。在一些更具体的实施方式中，数据并非单独地基于生理参数(例如pH、温度和/或传输时间)。

[0028] 在一些实施方式中，装置包括检测器，所述检测器配置成检测来自壳体外部环境的光反射。在一些更具体的实施方式中，释放被自主触发或基于检测到的反射。

[0029] 在一些实施方式中，装置释放制剂的时间基本上与检测一个或多个疾病位点的时间相同。在一些实施方式中，通过装置检测(例如通过对胃肠道成像)一个或多个疾病位点。

[0030] 在一些实施方式中，释放机构是驱动系统。在一些实施方式中，释放机构是化学驱动系统。在一些实施方式中，释放机构是机械驱动系统。在一些实施方式中，释放机构是电驱动系统。在一些实施方式中，驱动系统包括泵，并且释放制剂包括将制剂泵出存储器。在一些实施方式中，驱动系统包括气体发生单元。在一些实施方式中，装置还包括锚定机构。在一些实施方式中，制剂包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，制剂包含人类等效剂量(HED)的整联蛋白抑制剂。

[0031] 在一些实施方式中，装置是能够释放固体整联蛋白抑制剂或包含整联蛋白抑制剂的固体制剂的装置。在一些实施方式中，装置是能够释放液体整联蛋白抑制剂或包含整联蛋白抑制剂的液体制剂的装置。因此，在本文方法的一些实施方式中，从装置释放的药物制剂是固体制剂。因此，在本文方法的一些实施方式中，从装置释放的药物制剂是液体制剂。

[0032] 本文所公开的装置能够释放整联蛋白抑制剂或包含整联蛋白抑制剂的制剂，而不考虑特定类型的整联蛋白抑制剂。例如，整联蛋白抑制剂可以是小分子、生物、核酸、抗体、融合蛋白等。

[0033] 在一些实施方式中，本文提供了将整联蛋白抑制剂释放到受试者的胃肠道以用于治疗胃肠道内的一个或多个疾病位点的方法，该方法包括：

[0034] 向受试者施用容纳在可摄入装置中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂，其中该可摄入装置包括

[0035] 检测器，其配置成检测一个或多个疾病位点的存在，以及

[0036] 控制器或处理器，其配置成响应于检测一个或多个疾病位点存在的检测器来触发接近一个或多个疾病位点的整联蛋白抑制剂的释放。

[0037] 在一些实施方式中，本文提供了将整联蛋白抑制剂释放到受试者的胃肠道以用于治疗胃肠道内的一个或多个预先确定的疾病位点的方法，该方法包括：

[0038] 向受试者施用包含在可摄入装置中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂，其中该可摄入装置包括

[0039] 检测器，其配置成检测装置在胃肠道内的位置，以及

[0040] 控制器或处理器，其配置成触发接近一个或多个预定疾病位点的整联蛋白抑制剂释放，以响应检测器检测对应于一个或多个预定疾病位点的位置的装置位置。

[0041] 在一些实施方式中，本文提供了将整联蛋白抑制剂释放到受试者的胃肠道以用于治疗胃肠道内的一个或多个疾病位点的方法，该方法包括：

[0042] 向受试者施用包含在可摄入装置中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂；

[0043] 在装置的外部接收器处接收发送环境数据的信号；

[0044] 评估环境数据以确认一个或多个疾病位点的存在；以及

[0045] 当确认存在一个或多个疾病位点时，从外部传输器向装置发送信号，触发接近一个或多个疾病位点的整联蛋白抑制剂释放。

[0046] 在一些实施方式中，本文提供将整联蛋白抑制剂释放到受试者的胃肠道以用于治疗胃肠道内的一个或多个疾病位点的方法，该方法包括：

[0047] 向受试者施用包含在可摄入装置中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂；

[0048] 在装置的外部接收器处接收发送环境或光学数据的信号；

[0049] 评估该环境或光学数据以确认装置在胃肠道内的位置；以及

[0050] 当确认装置的位置时，从外部发送器向装置发送信号，触发接近一个或多个疾病位点的整联蛋白抑制剂释放。

[0051] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者胃肠道疾病的方法，其包括：

[0052] 在受试者胃肠道的位置递送整联蛋白抑制剂，

[0053] 其中，该方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。

[0054] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者大肠疾病的方法，其包括：

[0055] 在受试者大肠近端的位置递送整联蛋白抑制剂，

[0056] 其中，该方法包括通过内窥镜向所述受试者施用治疗有效量的整联蛋白抑制剂。

[0057] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者胃肠道疾病的方法，其包括：

[0058] 在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂，

[0059] 其中，该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。

[0060] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者胃肠道疾病的方法，其包括：

[0061] 在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂，

[0062] 其中，该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物，其中所述药物组合物是可摄入装置。所述方法包括对所述受试者口服施用所述药物组合物。

[0063] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者胃肠道疾病的方法，其包括：

[0064] 在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂，其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物，其中该方法在受试者血浆中提供小于3μg/ml的整联蛋白抑制剂浓度。

[0065] 本文在一个实施方式中提供了治疗受试者大肠疾病的方法，其包括：

[0066] 在受试者大肠近端接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂，

[0067] 其中，该方法包括通过内窥镜向所述受试者施用治疗有效量的整联蛋白抑制剂。

[0068] 在本发明的另一方面，提供了一种用于治疗受试者胃肠道疾病的方法中的整联蛋白抑制剂，其中该方法包括向受试者口服施用装填有整联蛋白抑制剂的可摄入装置，其中整联蛋白抑制剂由该装置在受试者的胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放。

[0069] 在另一方面，本发明提供了一种组合物，其包含装填有治疗有效量的整联蛋白抑制剂的可摄入装置或由其组成，用于治疗方法，其中该方法包括将组合物口服施用于受试者，其中整联蛋白抑制剂由该装置在受试者的胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放。

[0070] 在另一方面，本发明提供了一种可摄入装置，该装置装填有治疗有效量的整联蛋白抑制剂，其中该装置可控制地在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂。该装置可用于人类或动物身体的治疗方法中，例如，本文所述的任何方法。

[0071] 在又一方面，本发明提供了一种用于治疗受试者胃肠道疾病的方法中的可摄入装置，其中该方法包括向受试者口服施用可摄入装置，所述可摄入装置装填有治疗有效量的整联蛋白抑制剂，其中整联蛋白抑制剂通过该装置在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放。

[0072] 本发明中使用的可摄入装置可包含一个或多个机械和/或电气机构，其主动控制整联蛋白抑制剂的释放。例如，在上述任一方面和实施方式中，本发明中使用的可摄入装置可包括用于释放整联蛋白抑制剂的释放机构(例如从包含整联蛋白抑制剂的存储器释放)和控制释放机构的执行器。

[0073] 在一个实施方式中，可摄入装置包括：

[0074] 可摄入壳体，其包括具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器；

[0075] 释放机构，其具有将整联蛋白抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将整联蛋白抑制剂从存储器释放到装置外部的打开状态；以及

[0076] 执行器，其将释放机构的状态从关闭状态变为打开状态。

[0077] 在一个实施方式中，可摄入装置包括：

[0078] 壳体，其由第一端、与第一端大致相反的第二端限定；

[0079] 存储器，其位于壳体内，并包含整联蛋白抑制剂，其中存储器的第一端连接到壳体的第一端；

[0080] 用于从存储器释放整联蛋白抑制剂的机构；

[0081] 和

[0082] 出口阀，其配置成允许整联蛋白抑制剂从存储器中释放到壳体之外。

[0083] 在这里，出口阀可被视为具有将整联蛋白抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将整联蛋白抑制剂从存储器释放到装置外部的打开状态的释放机构，用于将整联蛋白抑制剂从存储器中释放的机构可被视为执行器。

[0084] 在如本文所述的治疗方法的一些实施方式中，一个或多个疾病位点可能已经预先确定(例如在施用本发明的组合物之前的步骤中确定)。疾病位点可能是通过胃肠道成像来确定的。例如，疾病位点可能是由内窥镜预先确定的(例如结肠镜检查、肠镜检查或使用胶囊内窥镜的步骤)。因此，确定该装置接近疾病位点可包括确定该装置位于与先前确定的疾病位点相对应的位置。

[0085] 在一些实施方式中，可通过跟踪装置来检测装置在肠道中的位置。例如，该装置可以包括定位机构，所述定位机构可以是用于传输(例如通过射频传输)定位数据的通信系统。该装置可另外或可选地包括用于接收远程触发执行器从而导致整联蛋白抑制剂释放的信号的通信系统。当确定装置在肠道中的正确位置时，可以发送信号。

[0086] 因此，可摄入装置可包括：

[0087] 可摄入壳体，其包括具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器；

[0088] 释放机构，其具有将整联蛋白抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将整联蛋白抑制剂从存储器释放到装置外部的打开状态；

[0089] 通信系统，其用于向外部接收器发送定位数据，并用于从外部发送器接收信号；以及

[0090] 执行机构，其将释放机构的状态从关闭状态改变为打开状态，并可由信号触发。

[0091] 在其它实施方式中，本发明中使用的可摄入装置可包括用于检测装置在肠道中的位置和/或用于检测胃肠道中疾病存在的环境传感器。例如，该环境传感器可以是用于在活体内获取图像的图像传感器。

[0092] 检测疾病的存在可包括，例如，检测以下疾病的存在：炎症组织，和/或损伤例如溃

疡(例如口疮性溃疡)、穿孔溃疡,和/或粘膜表面溃疡、鹅卵石样、狭窄、肉芽肿、隐窝脓肿、裂隙(例如广泛的线性裂隙)、绒毛萎缩、纤维化和/或出血。

[0093] 检测疾病的存在还可包括分子传感,例如检测炎症细胞因子或其它炎症标记物的量。这样的标记物可以从活检中局部测量或在血清中系统性地测量。

[0094] 在可摄入装置包括环境传感器时,释放机构的驱动可由与环境传感器通信耦合的处理器或控制器触发。因此,在一些实施方式中,该装置可能不需要任何外部信号或控制来释放药物。

[0095] 在一个实施方式中,可摄入装置可包括:

[0096] 可摄入壳体,其包括具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器;

[0097] 释放机构,其具有将整联蛋白抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将整联蛋白抑制剂从存储器释放到装置外部的打开状态;

[0098] 执行器,其控制释放机构从关闭状态到打开状态的转换;

[0099] 探测器,其用于检测设备在肠道中的位置和/或患病组织的存在;以及

[0100] 处理器或控制器,其与检测器和执行器耦合,当确定装置存在于患病组织中和/或位于肠道中预先确定的接近患病组织的位置时,该处理器或控制器触发执行器使释放机构从闭合状态转变为打开状态。

[0101] 在另一个实施方式中,提供了:

[0102] 可摄入壳体,其包括具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器;

[0103] 与可摄入壳体耦合的检测器,其配置成检测所述可摄入壳体何时接近所述一个或多个疾病位点中的相应疾病位点;

[0104] 与存储器系统流体窜槽的阀门系统;以及

[0105] 与所述阀门系统和检测器通信耦合的控制器,其配置成使所述阀门系统响应检测器而打开,所述检测器检测到可摄入壳体接近相应疾病位点,从而在相应疾病位点释放治疗有效量的整联蛋白抑制剂。

[0106] 如上所述,可摄入壳体接近相应疾病位点的检测可基于指示装置在胃肠道中的位置的环境数据(并参考预先确定的疾病位点)或直接指示患病组织的存在的环境数据。

[0107] 另外地或者可替代地,该装置还可以包括适于将环境数据传输到外部接收器(例如身体外部)的通信系统。这些数据例如可用于诊断目的。外部接收器可包括用于显示数据的工具。

[0108] 在一些实施方式中,该数据可以在装置外部进行分析,并用于确定应何时释放药物:然后可以向装置发送外部信号以触发药物的释放。因此,通信系统可进一步适应于接收远程触发执行器的信号,从而导致整联蛋白抑制剂的释放。该信号可从外部发送器发送,以响应对环境数据的接收/分析和/或评估,所述数据例如为指示装置已到达所需肠道位置(其中已预先确定患病组织的位置)的数据和/或指示患病组织存在的数据。“外部”可以是“身体的外面”。

[0109] 因此,在另一个实施方式中,可摄入装置可包含:

[0110] 可摄入壳体,其包括具有存储在其中的治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器;

[0111] 释放机构,其具有将整联蛋白抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将整联蛋白抑制剂从存储器释放到装置外部的打开状态;

[0112] 环境检测器，其用于检测环境数据，该环境数据指示装置在肠道中的位置和/或患病组织的存在；

[0113] 通信系统，其用于将环境数据传输到外部接收器并接收来自外部发送器的信号；以及

[0114] 执行器，其根据信号控制释放机构从关闭状态到打开状态的转换。

[0115] 由上可知，当装置包含一个或多个环境检测器(例如包含图像检测器)时，组合物可用于疾病检测和用于疾病治疗。

[0116] 因此，在又一个实施方式中，提供了一种用于检测和治疗受试者的胃肠道疾病的方法中的整联蛋白抑制剂，其中该方法包括向受试者口服施用装填有整联蛋白抑制剂的可摄入装置，其中可摄入装置包括用于确定胃肠道中是否存在患病组织的环境传感器，其中，整联蛋白抑制剂由装置释放于受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置，如环境传感器检测到的。该装置可根据本文所述的任何实施方式而定。

[0117] 在另一个实施方式中，提供了一种用于检测和治疗受试者的胃肠道疾病的方法中使用的组合物，其中该组合物包含装填有治疗有效量的整联蛋白抑制剂的可摄入装置或由其组成，其中可摄入装置包含用于确定胃肠道中是否存在患病组织的环境传感器，其中整联蛋白抑制剂由装置释放于受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置，如环境传感器检测到的。同样，该装置可根据本文所述的任何实施方式而定。

[0118] 在一些实施方式中，本发明中使用的可摄入装置包括用于检测胃肠道疾病的存在的环境传感器和如上所述的通信系统，治疗的方法可包括：

[0119] i)在可摄入装置的外部接收器处接收传输环境数据的信号；

[0120] ii)评估环境数据以确认疾病的存在；以及

[0121] iii)当确认疾病存在时，从外部传输器向可摄入装置发送信号，以触发整联蛋白抑制剂的释放。

[0122] 例如，疾病的存在可基于与本文所述任何疾病状态相关的炎症组织和/或损伤的存在来确认。例如，疾病的存在可根据炎症、溃疡(例如口疮性溃疡、穿孔溃疡)和/或粘膜表面溃疡、鹅卵石样、狭窄、肉芽肿、隐窝脓肿、裂隙(例如广泛线性裂隙)、绒毛萎缩、纤维化和/或出血的存在来确认。

[0123] 在一些实施方式中，本发明可涉及包含以下内容的系统：

[0124] 装填有治疗有效量的整联蛋白抑制剂的可摄入装置、用于释放整联蛋白抑制剂的释放机构(例如从包含整联蛋白抑制剂的存储器中释放)、控制释放机构的执行器、用于确定装置在肠道中的位置和/或用于检测患病组织的存在的环境传感器、以及适于传输环境数据和接收触发执行器的信号的通信系统；

[0125] 接收器和显示模块，其用于在身体外接收和显示来自可摄入装置的环境数据；

[0126] 发送器，其用于向可摄入装置发送触发执行器的信号。

[0127] 在上述任一实施方式中，可摄入装置可进一步包括用于将装置或其一部分锚定在位置上的锚定系统和用于锚定系统的执行器。其可以响应于装置位于受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置的检测而被触发。例如，这可通过环境传感器来检测。触发可以由装置中的处理器控制，也就是说，自动控制。触发由装置中的处理器控制的装置称为独立装置。或者，它可以由来自身体外部的信号控制，如上所述。

[0128] 在上述任一方面及实施方式中，胃肠道疾病可为炎性肠病。

[0129] 在一些实施方式中，胃肠道疾病是溃疡性结肠炎。

[0130] 在一些实施方式中，胃肠道疾病是克罗恩病。

[0131] 一般而言，本文所公开的装置、组合物和方法可用于治疗胃肠道疾病。可治疗的示例性胃肠道疾病包括但不限于炎症性肠病(IBD)、克罗恩病(如活动性克罗恩病、难治性克罗恩病或瘘管化克罗恩病)、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎、显微镜结肠炎、传染性结肠炎、药物或化学诱导性结肠炎、憩室炎和缺血性结肠炎、胃炎、消化性溃疡、应激性溃疡、出血性溃疡、胃酸过多、消化不良、胃轻瘫、佐林格-埃利森综合征、胃食管反流病、短肠(吻合)综合征、与系统性肥大细胞增多或嗜碱性白血病或高组胺血症相关的高分泌状态、乳糜泻(非热带口炎性腹泻)、与血清阴性关节病变相关的肠病、显微镜结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸性胃肠炎、与放射治疗或化疗相关的结肠炎、与白细胞粘附缺陷-1的先天免疫紊乱相关的结肠炎、慢性肉芽肿性疾病、食物过敏、胃炎、感染性胃炎或肠炎(例如幽门螺杆菌感染的慢性活动性胃炎)、由传染源引起的其它形式的胃肠道炎症、假膜性结肠炎、出血性结肠炎、溶血性尿毒症综合征结肠炎、转移性结肠炎、肠易激综合征、结肠易激综合征和结肠袋炎。

[0132] 在一些实施方式中，本文公开的设备、组合物和方法用于治疗一种胃肠疾病。在一些实施方式中，本文公开的设备、组合物和方法用于治疗多种胃肠疾病。在一些实施方式中，本文公开的设备、组合物和方法用于治疗发生在胃肠道相同区域的多种胃肠道疾病(例如每种疾病都可以发生在小肠、大肠、结肠或其任何子区域)。在一些实施方式中，本文公开的设备、组合物和方法用于治疗发生在胃肠道不同区域的多种胃肠疾病。在一些实施方式中，在治疗包括但不限于炎症性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病或本文所述的任何其它胃肠疾病的胃肠疾病时，施用整联蛋白抑制剂(例如对胃肠道的局部施用)是有用的。

[0133] 本文所述的方面和实施方式旨在自由组合。例如，本文所述的治疗方法的任何细节或实施方式同样适用于用于所述治疗的整联蛋白抑制剂、组合物或可摄入装置。所述装置的任何细节或实施方式同样适用于使用所述装置的治疗方法，或适用于用于涉及所述装置的治疗方法的整联蛋白抑制剂或组合物。

附图说明

[0134] 图1是根据本公开内容一些实施方式的可摄入装置的示例性实施方式的图。

[0135] 图2是根据本公开内容一些实施方式的图1所示可摄入装置的分解图。

[0136] 图3是根据本公开内容一些实施方式的在示例性转移通过胃肠道的过程中的可摄入装置的示意图。

[0137] 图4是根据本公开内容一些实施方式的在示例性转移通过空肠的过程中的可摄入装置的示意图。

[0138] 图5是根据本公开内容一些实施方式的用于确定可摄入装置当其转移通过胃肠道时的位置的例示性步骤的流程图。

[0139] 图6是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从胃到十二指肠以及从十二指肠回到胃的转移的例示性步骤的流程图，其可在确定可摄入装置在其转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0140] 图7是根据本公开内容一些实施方式例示出在可摄入装置的示例性操作过程中收

集的数据的线图,其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0141] 图8是根据本公开内容一些实施方式例示出在可摄入装置的示例性操作过程中收集的数据的另一线图,其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0142] 图9是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从十二指肠到空肠的转移的例示性步骤的流程图,其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0143] 图10是根据本公开内容一些实施方式例示出在可摄入装置的示例性操作过程中收集的数据的线图,其可在探测从十二指肠到空肠的转移时使用。

[0144] 图11是根据本公开内容一些实施方式例示出由可摄入装置探测的随时间的肌肉收缩的图线,其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0145] 图12是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从空肠到回肠的转移的例示性步骤的流程图,其可在确定可摄入装置当转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0146] 图13是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从空肠到回肠的转移的例示性步骤的流程图,其可在确定可摄入装置当转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0147] 图14是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从回肠到盲肠的转移的例示性步骤的流程图,其可在确定可摄入装置当转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0148] 图15是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从盲肠到结肠的转移的例示性步骤的流程图,其可在确定可摄入装置当转移通过胃肠道时的位置时使用。

[0149] 图16显示了用于在胃肠道中输送物质的可摄入装置。

[0150] 图17显示了具有配置成生成气体以配发物质的气体发生单元的可摄入装置的机构的各个方面。

[0151] 图18显示了具有推动药物输送的活塞的可摄入装置。

[0152] 图19显示了一种可摄入装置,其具有用于可配发物质的储存器的波纹管结构。

[0153] 图20展示了一种可摄入装置,其具有用于药物输送的可变形的柔性隔膜。

[0154] 图21展示了在壳体中具有多个开口的可摄入装置的示例性实施方式。

[0155] 图22展示了包括阀门系统和取样系统的可摄入装置的高横截面。

[0156] 图23显示了一个阀门系统。

[0157] 图24A和24B分别显示了两阶段阀门系统的第一阶段和第二阶段的一部分。

[0158] 图25A和25B分别显示了两阶段阀门系统的第一阶段和第二阶段的一部分。

[0159] 图26A和26B分别显示了两阶段阀门系统的第一阶段和第二阶段的一部分。

[0160] 图27显示了包括阀门系统和取样系统的可摄入装置的更详细的视图。

[0161] 图28示出可摄入装置的一部分,所述可摄入装置包括处于其第二阶段的取样系统和两阶段阀门系统。

[0162] 图29是可摄入装置的高度示意图。

[0163] 图30是显示用抗IL-12p40抗体每三天(Q3D)经腹腔内施用(10mg/kg)或每天(QD)经盲肠内施用(10mg/kg或1mg/kg)治疗的DSS小鼠与用抗IL-12p40抗体通过每三天(Q3D)通过腹腔内施用(10mg/kg)治疗的小鼠以及载体对照(载体)相比,在第14天的体重变化百分比(%)(±SEM)的图。曼-惠特尼U检验和学生t检验分别用于非高斯和高斯数据的统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0164] 图31是显示每日(QD)或每三天(Q3D)腹腔内施用(10mg/kg)或盲肠内施用(10mg/

kg或1mg/kg)抗IL-12P40治疗组与载体对照(载体)比较时,以及IP与IC比较时,血浆中抗IL-12p40大鼠IgG2A(μg/ml)浓度的图。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定抗IL-12p40(IgG2A)的浓度。数据表示为平均值±SEM。曼-惠特尼U检验和学生t检验分别用于非高斯和高斯数据的统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0165] 图32是显示每日(QD)或每三天(Q3D)腹腔内施用(10mg/kg)和盲肠内施用(10mg/kg和1mg/kg)抗IL-12P40治疗组与载体对照(载体)比较时,以及IP与IC比较时,盲肠和结肠内容物中的抗IL-12p40抗体IgG2A(μg/ml)浓度的图。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定大鼠IgG2A的浓度。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0166] 图33是显示与经载体对照治疗的DSS小鼠对比,经抗IL-12p40抗体盲肠内施用治疗的急性DSS结肠炎小鼠结肠内容物的平均总体组织免疫标记评分(强度和程度)的图。数据表示为平均值±SEM。

[0167] 图34是显示与载体对照治疗的DSS小鼠对比,经抗IL-12p40盲肠内治疗的急性DSS结肠炎小鼠结肠的平均位置特异性免疫标记评分的图。数据表示为平均值±扫描电镜。分别采用曼惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0168] 图35是显示当在初始施用后的同一时间点测量时,结肠组织中的抗IL-12p40抗体与在研究的第0(Q0)天或第3天(Q3D)用抗IL-12p40抗体治疗的小鼠中的抗IL-12p40抗体血浆浓度之比的图。从第5组中移除异常动物。

[0169] 图36是显示与载体对照(载体)相比,每三天(Q3D)经腹腔(10mg/kg)或每日经盲肠内(10mg/kg或1mg/kg)施用抗IL-12p40治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织溶解物中IL-1β(μg/ml)的浓度的图。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0170] 图37是显示与载体对照(载体)相比,每三天(Q3D)经腹膜内(10mg/kg)或每天(QD)经盲肠内施用抗IL-12p40治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织溶解物中的IL-6(μg/ml)浓度的图。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0171] 图38是与载体对照(载体)相比,每三天(Q3D)经腹腔内(10mg/kg)或每天(QD)经盲肠内施用抗IL-12p40治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织溶解物中IL-17A(μg/ml)的浓度的图。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0172] 图39是显示与载体对照(载体)比较时,以及当将IC与IP比较时,每三天(Q3D)经腹腔(25mg/kg)内或每天(QD)经盲肠内(25mg/kg或5mg/kg)施用DATK32(抗α4β7)治疗的DSS小鼠在第14天的体重变化百分比(%)(±SEM)。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0173] 图40是显示每天(QD)或每三天(Q3D)经腹腔内(25mg/kg)和经盲肠内(25mg/kg和5mg/kg)施用治疗组的DATK32大鼠IgG2A(μg/ml)血浆浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据

表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0174] 图41是显示每天(QD)或每三天(Q3D)经腹腔(25mg/kg)或经盲肠内(25mg/kg和5mg/kg)施用的治疗组的盲肠和结肠内的DATK32大鼠IgG2A抗体(μg/ml)的浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0175] 图42是显示每日(QD)经腹腔内(25mg/kg)或经盲肠内(25mg/kg和5mg/kg)施用的治疗组的结肠内容物中的DATK32大鼠IgG2A的浓度(μg/ml),以及浓度随时间(1、2、4、24和48小时)变化的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0176] 图43是显示每天(QD)或每三天(Q3D)经腹腔内(25mg/kg)或经盲肠内(25mg/kg和5mg/kg)施用的治疗组的结肠组织中的DATK32大鼠IgG2A(μg/g)浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0177] 图44是显示每天(QD)经腹腔内(25mg/kg)或经盲肠内(25mg/kg和5mg/kg)施用的治疗组的结肠组织中的DATK32大鼠IgG2A(μg/g)浓度,以及浓度随时间(1、2、4、24和48小时)变化的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0178] 图45是显示与经载体对照(载体)治疗的DSS小鼠相比,经DATK32(抗α4β7)抗体治疗的DSS结肠炎小鼠结肠中的平均总体组织免疫标记评分(强度和程度)的图。数据表示为平均值±SEM。

[0179] 图46是显示与经载体对照(载体)治疗的DSS小鼠相比,经DATK32(抗α4β7)抗体治疗的急性DSS结肠炎小鼠结肠的平均位置特异性免疫标记评分的图。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0180] 图47是显示在初始施用后测量时,在研究第0天(D0)或第3天(Q3D)用DATK-32抗体治疗的小鼠(9-12组)中的结肠组织中的DATK-32抗体与DATK-32血浆浓度之比的图。

[0181] 图48是显示当与载体对照(载体)进行比较时,以及当将IP与IC进行比较时,每日(QD)或每三天(Q3D)经腹腔(25mg/kg)或经盲肠内(25mg/kg或5mg/kg)施用DATK32(抗α4β7)的治疗组的血液中的Th记忆细胞的平均百分比(平均值±SEM)的图。用FACS分析法测定记忆细胞的平均百分比。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。p<0.05的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0182] 图49是未显示明显病变(即正常结肠)的动物1501远端横结肠组织切片的示例性图像。

[0183] 图50是显示坏死和炎症区域的动物2501(用TNBS治疗)远端横结肠组织切片的示例性图像。

[0184] 图51是阿达木单抗单次皮下注射(SQ)或局部注射阿达木单抗后血浆阿达木单抗浓度随时间变化的代表性图。阿达木单抗血浆浓度在施用后6、12、24和48小时进行测定。N/D＝不可检测的。

[0185] 图52是如图4.6所示的阿达木单抗血浆浓度(μg/ml)的代表性表。

[0186] 图53是显示在盲肠内阿达木单抗施用后、如在首次施用后6、12、24和24小时测得的在非炎症和炎症结肠组织中的TNFα浓度(pg/ml每毫克总蛋白)的图。

[0187] 图54是显示在皮下或盲肠内(局部)施用阿达木单抗后结如初始施用后48小时测得的肠组织中的TNFα(pg/ml每毫克总蛋白)浓度的图，。

[0188] 图55是显示与载体对照(载体)相比，用每三天(Q3D)口服(10mg/kg)或每天(QD)经盲肠内(10mg/kg或3mg/kg)施用环孢菌素A治疗的急性DSS结肠炎小鼠在第14天体重变化百分比(%)(±SEM)的图。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0189] 图56是显示每日口服(PO)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA的治疗的急性DSS结肠炎小鼠的血浆环孢菌素A(CsA)(ng/ml)浓度随时间(1h、2h、4h和24h)变化的图。数据表示为平均值±SEM。

[0190] 图57是显示每日(QD)经口服(PO)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA的治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织中的环孢菌素A(CsA)(ng/g)浓度随时间(1h、2h、4h和24h)变化的图。数据表示为平均值±SEM。

[0191] 图58是显示每日(QD)经口服(PO)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织环孢菌素A(CsA)(ng/g)浓度峰值的图。数据表示为平均值±SEM。

[0192] 图59是展示每日(QD)经口服(po)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠中的环孢菌素(CsA)(ng/g)组织浓度波谷值的图。数据表示为平均值±SEM。

[0193] 图60是显示每日(QD)经口服(PO)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA的治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织中的白细胞介素-2(Il-2)浓度(μg/ml)的图，其中PO与IC进行比较。数据表示为平均值±SEM。分别采用曼-惠特尼U检验和学生t检验对非高斯和高斯数据进行统计分析。$p<0.05$的值被认为是显著的(Graph Pad Software公司)。

[0194] 图61是展示每日(QD)经口服(PO)(10mg/kg)或经盲肠内(IC)(10mg/kg或3mg/kg)施用CsA的治疗的急性DSS结肠炎小鼠的结肠组织中的白细胞介素-6(Il-6)浓度(μg/ml)的图。数据表示为平均值±SEM。

[0195] 图62显示了使用可摄入装置收集、通信和/或分析关于受试者的数据的系统的非限制性示例。

[0196] 图63A-F是用酶联免疫吸附测定法测定(A)结肠匀浆、(B)mLN匀浆、(C)小肠匀浆、(D)盲肠内容物、(E)结肠内容物和(F)血浆中大鼠IgG2A浓度的图。用血浆基质制备标准品。分析前将样品稀释1:50。从盲肠内容物分析图中删除样本20(异常值)。*$p<0.05$;**$p<0.01$;****$p<0.001$采用不配对t检验。

[0197] 图64显示了锥形硅波纹管。

[0198] 图65显示了模拟装置夹具中的锥形硅波纹管。

[0199] 图66显示了光滑的PVC波纹管。

[0200] 图67显示了模拟装置夹具中的光滑PVC波纹管。

[0201] 图68示出了在实验中进行竞争分析的原理。

[0202] 图69展示了AlphaLISA数据。

[0203] 图70展示了AlphaLISA数据。

[0204] 图71展示了AlphaLISA数据。

[0205] 图72是根据本发明的一些实施方式的临床方案的示例性步骤的流程图。

[0206] 图73是显示在12小时中DSS诱导的结肠炎小鼠的盲肠组织中的FAM-SMAD7-AS寡核苷酸水平的图。在实施方式9中描述的实验中，条形从左到右表示第2组到第5组。

[0207] 图74是显示在12小时中DSS诱导的结肠炎小鼠的结肠组织中的FAM-SMAD7-AS寡核苷酸水平的图。在实施方式9中描述的实验中，条形从左到右表示第2组到第5组。

[0208] 图75是显示在12小时中DSS诱导的结肠炎小鼠的盲肠内容物中的FAM-SMAD7-AS寡核苷酸的水平的图。在实施方式9中描述的实验中，条形从左到右表示第2组到第5组。

[0209] 图76是显示如实施方式10中所述的经盲肠内或经口施用猪他克莫司12小时后盲肠组织和近端结肠组织中他克莫司的平均浓度的图。

具体实施方式

[0210] 本发明涉及用整联蛋白抑制剂治疗胃肠道疾病的各种方法和制剂。例如，在一个实施方式中，治疗受试者胃肠道疾病的方法包括向受试者施用包含整联蛋白抑制剂的药物制剂，药物制剂在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点释放。例如，在一个实施方式中，药物制剂包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂。

[0211] 在一些实施方式中，制剂包含在可摄入装置中，并且装置在接近疾病位点的位置释放制剂。疾病位点的位置可以预先确定。例如，可摄取装置(其在胃肠道内的位置可以如本文所公开的那样精确地确定)可用于在受试者的胃肠道中对一个或多个位置进行取样并检测一个或多个分析物，包括疾病的标记物。随后可在可摄入装置中施用药物制剂并在接近预定疾病位点之位置释放。如本文进一步所述，可自主触发释放制剂。

[0212] 以下公开说明了权利要求中所包含的方法和制剂的各个方面。

[0213] 制剂，包括药物制剂

[0214] 如本文所用，整联蛋白抑制剂的“制剂”可指纯净形式的整联蛋白抑制剂，例如冻干的整联蛋白抑制剂，或整联蛋白抑制剂与一种或多种生理上可接受的载体、赋形剂或稳定剂的混合物。因此，可通过将具有所需纯度的整联蛋白抑制剂与可选的生理上可接受的载体、赋形剂或稳定剂(Remington’s Pharmaceutical Sciences第16版，Osol，A.Ed.(1980))以冻干制剂或水溶液的形式混合来制备治疗制剂或药物。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒，并包括缓冲剂，如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和蛋氨酸；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲氯化铵；苯扎氯铵、苄索氯铵；苯酚，丁基或苄基醇；对羟基苯甲酸烷基酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；间甲酚)；低分子量(小于约10

个残基)的抗体;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐反离子,如钠;金属配合物(如锌蛋白复合物);和/或非离子表面活性剂,如Tween™、Pluronics™或聚乙二醇(PEG)。本文中的示例性的医药上可接受的载体还包括诸如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP)等药物分散剂,例如,人类可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,例如rHuPH20(HYLENEX<®>,巴克斯特国际公司(baxter international,inc.))。美国专利公布号2005/0260186和2006/0104968中描述了某些示例性sHASEGP和使用方法,包括rHuPH20。在一个方面,sHASEGP与一个或多个额外的糖胺聚糖酶(如软骨素酶)结合。实例性的冻干制剂阐述于美国专利号6267958中。水性制剂包括美国专利号6171586和WO2006/044908中所述的制剂,后者包括组氨酸醋酸盐缓冲液。

[0215] 如本文所公开的整联蛋白抑制剂的制剂,例如缓释制剂,可进一步包括粘胶剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、卡波姆)、聚丙烯酸酯、壳聚糖、丙烯酸酯类似物、聚合物和硫聚物中的一种或多种。可包括在具有整联蛋白抑制剂的制剂中的粘胶剂的其它实例阐述于例如Peppas等,Biomaterials 17(16):1553-1561,1996;Kharenko等,Pharmaceutical Chemistry J.43(4):200-208,2009;Salamat-Miller等,Adv.Drug Deliv.Reviews 57(11):1666-1691,2005;Bernkop-Schnurch,Adv.Drug Deliv.Rev.57(11):1569-1582,2005;和Harding等,Biotechnol.Genet.Eng.News 16(1):41-86,1999中。

[0216] 在一些实施方式中,制剂的组分可包括以下任一组分或其任何组合:

[0217] 洋槐、藻朊酸盐、海藻酸、醋酸铝、防腐剂、苯甲醇、对羟基苯甲酸丁酯、丁基化羟基甲苯、抗氧化剂、柠檬酸、碳酸钙、烛台蜡、粘合剂、交联羧甲基纤维素钠、糖果剂糖、胶质二氧化硅、纤维素、含有微粒和烧焦蜡、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、硬脂酸钙、EDTA二钠钙、螯合剂、共聚维酮、氢化蓖麻油、磷酸氢钙脱水物、十六烷基吡啶氯化物、半胱氨酸HCl、交联聚维酮、二盐基磷酸钙、磷酸氢二钠、二甲基硅氧烷、赤藓红钠钠、乙基纤维素、明胶、单油酸甘油酯、甘油、甘氨酸、单硬脂酸甘油酯、二十二酸甘油酯、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、铁氧化合物或三氧化二铁、氧化铁黄、氧化铁红或三氧化二铁、乳糖(水合或无水或一水合物或干燥的喷雾)、硬脂酸镁、微晶纤维素、甘露醇、甲基纤维素、碳酸镁、矿物油、甲基丙烯酸共聚物、氧化镁、对羟基苯甲酸甲酯、聚乙二醇、聚山梨酯80、丙二醇、聚氧化乙烯、对羟基苯甲酸丙酯、泊洛沙姆407或188或原形、碳酸氢钾、山梨酸钾、马铃薯淀粉、磷酸、聚氧基140硬脂酸盐、糖化淀粉钠、预糊化淀粉、交叉醇钠、十二烷基硫酸钠、淀粉、二氧化硅、苯甲酸钠、硬脂酸、药用糖果的蔗糖基、造粒剂、山梨酸、碳酸钠、糖精钠、海藻酸钠、硅胶、单油酸山梨糖酯、富马酸硬脂酰钠、氯化钠、焦亚硫酸钠、柠檬酸钠脱水、淀粉钠、羧甲基纤维素钠、琥珀酸、丙酸钠、二氧化钛、滑石、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯。

[0218] 因此,在本文所公开的治疗疾病的方法的一些实施方式中,该方法包括向受试者施用如本文所公开的制剂的药物组合物。在一些实施方式中,制剂的剂型可以是固体形式,

例如胶囊、片剂、小袋或锭剂;或者可以是液体形式,例如溶液、悬浮液、乳液或糖浆。

[0219] 在一些实施方式中,制剂不包含在可摄入装置中。在一些实施方式中,其中制剂不包含在可摄入装置中,制剂可适于经口施用。制剂可以是例如本文所公开的固体剂型或液体剂型。在一些实施方式中,其中制剂不包含在可摄入装置中,制剂可适于直肠施用。举例而言,该制剂可为诸如栓剂或灌肠剂等剂型。在制剂不包含在可摄入装置中的实施方式中,制剂在受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂。例如可通过包含肠溶衣的制剂来实现这种局部释放。另一实例中,该局部释放可用核的制剂来完成,所述核包含一个或多个适于受控的活性物质释放的聚合物。此类聚合物的非限制性列表包括:聚(2-(二乙氨基)甲基丙烯酸乙酯、2-(二甲氨基)甲基丙烯酸乙酯、聚(乙二醇)、聚(2-氨基甲基丙烯酸乙酯)、(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺、聚(β-苄基-1-天冬氨酸)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)和纤维素衍生物。

[0220] 在一些实施方式中,制剂包含在本文所公开的可摄入装置中。在一些实施方式中,其中制剂包含在可摄入装置中,制剂可适于经口施用。制剂可以是例如本文所公开的固体剂型或液体剂型。在一些实施方式中,制剂适于引入并且任选地用于存储在所述装置中。在一些实施方式中,制剂适于引入并且任选地用于存储在包含在装置中的存储器中。在一些实施方式中,制剂适于引入并且任选地用于存储在包含在装置中的存储器中。因此,在一些实施方式中,本文提供的是包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器,其中所述存储器被配置成纳入可摄入装置。在一些实施方式中,包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器可附着到可摄入装置上。在一些实施方式中,包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的存储器能够将自身锚定到受试者的组织上。例如,能够将自身锚定到受试者组织上的存储器包含硅酮。例如,能够将自身锚定到受试者组织上的存储器包括聚氯乙烯。

[0221] 在一些实施方式中,制剂适合于在喷洒导管中引入,如本文所公开的。

[0222] 本文中的制剂还可以含有一种以上的活性化合物,如对于被治疗的例如那些具有互补活性且彼此不产生不利影响的特定适应症所必需的。例如,该制剂可进一步包含另一种整联蛋白抑制剂或化学治疗剂。这些分子以对预期目的有效的量适当地组合存在。

[0223] 活性成分也可以被包封在例如通过凝聚技术或界面聚合例如羟甲基纤维素或明胶微囊和聚(甲基甲酰化)微囊制备的微囊中,其分别在于胶体药物传递系统中(例如脂质体、白蛋白微囊、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或宏观乳状液中。这类技术已在Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol,A.Ed.(1980)中公开。

[0224] 用于体内施用的制剂必须是无菌的。这很容易通过无菌滤膜过滤完成。

[0225] 可制备缓释制剂。缓释制剂的适当实例包括含有整联蛋白抑制剂的固体疏水聚合物的半透性基质,该基质呈成型物形式,例如膜或微胶囊。缓释基质之实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美国专利号3773919)、L-谷氨酸和γ-乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物如Lupron Depot™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。虽然诸如乙烯-醋酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸等聚合物能够释放分子超过100天,但某些水凝胶释放蛋白质的时间较短。当封装的整联蛋白抑制剂在体内停留长时间后,它们可能由于暴露于37℃的湿度而变性或聚集,从而导致生物活性的丧失和免疫原性的可能变化。根据所涉及的机构,可以设计合理的稳定策略。例如,如果发现聚集机构是通过硫二

硫化物交换形成分子间S-S键，则可以通过修改巯基残基、从酸性溶液中冻干、控制水分含量、使用适当的添加剂和开发特定的聚合物基质组合物来实现稳定。

[0226] 药物制剂可含有一种或多种整联蛋白抑制剂。药物制剂可以本领域已知的任何方式调配。在一些实施方式中，制剂包括以下一种或多种组分：无菌稀释剂(例如无菌水或盐水)、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂，抗菌剂或抗真菌剂，例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等，抗氧化剂，例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠，螯合剂，例如乙二胺四乙酸，缓冲剂，例如乙酸酯、柠檬酸盐或磷酸盐，和等渗剂，例如糖(例如葡萄糖)、多元醇(例如甘露醇或山梨醇)或盐(例如氯化钠)，或其任何组合。脂质体悬浮液也可用作医药上可接受的载体(例如参见美国专利号4522811，通过引用将其全部并入本文中)。该制剂可以配制并封装在安瓿、一次性注射器或多剂量药瓶中。如有需要，可通过使用涂层(例如卵磷脂或表面活性剂)来保持适当的流动性。整联蛋白抑制剂的受控释放可通过植入物和微胶囊输送系统实现，所述微胶囊输送系统可包括可生物降解的、生物可相容的聚合物(例如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸；Alza公司和Nova Pharmaceutical公司)。

[0227] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂存在于装置内的药物制剂中。

[0228] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂存在于装置内的溶液中。

[0229] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂存在于装置内的液体介质的悬浮液中。

[0230] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂以整联蛋白抑制剂的纯粉末(例如，冻干)形式存在。

[0231] 定义：

[0232] “可摄入”意味着设备可以被整个吞咽。

[0233] “胃肠炎性疾病”是一组慢性疾病，可导致粘膜发炎和/或溃疡。这些疾病包括例如炎症性肠病(例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎和传染性结肠炎)、粘膜炎(例如口腔粘膜炎、胃肠粘膜炎、鼻粘膜炎和直肠炎)、坏死性肠炎和食道炎。

[0234] “炎性肠病”或“IBD”是胃肠道的慢性炎症性自身免疫性疾病。胃肠道可分为四个主要的不同部分：食道、胃、小肠和大肠或结肠。小肠有三个主要的亚部分：十二指肠、空肠和回肠。同样，大肠由六个部分组成：盲肠、升结肠、横结肠、升结肠、乙状结肠和直肠。小肠长约6米，直径2.5至3厘米，通过小肠的时间通常为3小时。十二指肠呈C形，长30厘米。由于它与胃的直接连接，它在生理上比空肠和回肠更稳定，空肠和回肠是可以自由移动的部分。空肠长2.4米，回肠长3.6米，它们的表面积分别为180平方米和280平方米。大肠长1.5米，直径在6.3到6.5厘米之间，通过该段的时间为20小时，其具有约150平方米的减少表面积。小肠的较大表面积使其对全身药物吸收的能力加强。

[0235] IBD病因复杂，发病机制的许多方面尚不清楚。中重度IBD的治疗对治疗医师提出了重大挑战，因为利用皮质类固醇治疗和免疫调节剂疗法(如硫唑嘌呤、6巯基嘌呤和甲氨蝶呤通过传统的途径如片剂、口服悬浮液或静脉注射施用)传统疗法与副作用相关联，并在维持疗法(类固醇)中未显示出益处。针对肿瘤坏死因子α(TNF-α)的单克隆抗体，如英夫利昔单抗(一种嵌合抗体)和阿达木单抗(一种完全人类抗体)，目前被用于CD的处理中。英夫利昔单抗也有疗效，并已被批准用于UC。然而，约10％-20％的CD患者是抗TNF疗法的主要无应答者，而另外约20％-30％的CD患者随着时间的推移而失去应答(Schnitzler等，Gut 58:

492-500(2009))。与抗TNF相关的其它不良事件(AE)包括细菌感染率升高,包括肺结核,以及更罕见的是淋巴瘤和脱髓鞘(Chang等,Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatology 3:220(2006);Hoentjen等,World J.Gastroenterol.15(17):2067(2009))。目前没有一种治疗方法能在超过20%-30%的慢性病IBD患者中实现持续缓解(Hanauer等,Lancet 359:1541-49(2002);Sandborn等,N Engl J Med 353:1912-25(2005)。此外,大多数患者没有获得持续的无类固醇的缓解和粘膜愈合,即与真正的疾病改变相关的临床结果。

[0236] 虽然IBD的病因尚不清楚,但与遗传、感染和免疫易感性等因素有关。IBD在高加索人,特别是犹太人后裔中更为常见。该病症的慢性炎症性性质促使人们对可能的传染源进行了深入的研究。虽然已发现刺激急性炎症的药物,但没有发现任何一种药物能引起与IBD相关的慢性炎症。IBD是一种自身免疫性疾病的假设得到了以下支持:先前提到的IBD作为关节炎的肠外表现,以及通过用已知抑制免疫反应的治疗剂诸如肾上腺糖皮质激素、环孢菌素和硫唑嘌呤等治疗对IBD的已知的阳性反应。此外,胃肠道比身体的任何其它器官都要经常暴露于潜在的抗原物质,如食物中的蛋白质、细菌副产物(LPS)等。

[0237] 胃肠道慢性炎症性自身免疫性病症临床表现为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD)。两种IBD病症都与胃肠道恶性肿瘤的风险增加有关。

[0238] “克罗恩病”(“CD”)是一种可能影响整个胃肠道任何部分的慢性跨壁炎症性疾病,而UC是结肠的粘膜炎症。这两种病症的临床特征是肠运动频繁、营养不良和脱水,同时日常生活活动紊乱。

[0239] CD常因吸收不良、狭窄和瘘管而变得复杂,可能需要反复手术。UC的发病率较低,可能并发严重的血性腹泻和中毒性巨结肠,也需要手术治疗。克罗恩病最突出的特征是肠壁的颗粒状红紫色水肿增厚。随着炎症的发展,这些肉芽肿往往失去其边界,并与周围组织结合。腹泻和肠梗阻是主要的临床特征。与溃疡性结肠炎一样,克罗恩病的病程可能是持续的或复发的,轻度或重度,但与溃疡性结肠炎不同,克罗恩病不能通过切除相关的肠段来治愈。大多数克罗恩病患者在某些时候需要手术,但随后的复发是常见的,持续的医疗治疗是常见的。克罗恩病可能涉及从口腔到肛门的消化道的任何部分,尽管它通常出现在回肠、小肠或结肠直肠区域。在组织病理学上,这种疾病表现为不连续肉芽肿、隐窝脓肿、裂隙和口疮性溃疡。炎症浸润是混合的,由淋巴细胞(T细胞和B细胞)、浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞组成。IgM-和IgG分泌的浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的增加不成比例。

[0240] 迄今为止,克罗恩病临床试验的主要结果指标是克罗恩病活动指数(CDAI),该指数是批准多种药物治疗的基础,包括维多利单抗和纳塔利珠单抗。通过归纳对18个潜在项目的疾病活动的临床医生整体评估得出CDAI,这些项目代表患者报告的结果(PRO)(即腹痛、从睡眠中唤醒患者的疼痛、食欲)、体征(即平均每日温度、腹部肿块)、药物使用(即洛哌丁胺或阿片类药物用于腹泻)和实验室测试(即红细胞压积)。后向逐步回归分析确定了8个独立的预测因素,分别是液态或软性大便的数量、腹痛的严重性、总体健康状况、肠外症状的出现、抗腹泻药物的需求、腹部肿块的出现、红细胞压积和体重。最后的得分是这八个项目的复合结果,使用回归系数和标准化进行调整,以构建总体的CDAI得分,范围从0到600,得分越高表明疾病活动越大。广泛使用的基准是:CDAI<150被定义为临床缓解,150-219被定义为轻度活动性疾病,220-450被定义为中度活动性疾病,450以上被定义为非常严重的疾病(Best WR,等,Gastroenterology 77:843-6,1979)。韦多利单抗和那他珠单抗已在被

证明的临床缓解(即CDAI<150)的基础上获得批准。

[0241] 虽然CDAI已经使用了40多年,并作为药物批准的基础,但它作为临床试验的结果测量方法有一些局限性。例如,大部分总分来自患者日记卡项目(疼痛、液态排便次数和一般健康状况),这些项目定义模糊,并非标准化条款(Sandler等,J.Clin.Epidemiol 41:451-8,1988;Thia等,Inflamm Bowel Dis 17:105-11,2011)。此外,疼痛的测量是基于四点量表,而不是更新的七点量表。剩下的5个指标项对识别疗效信号的作用很小,可能是测量噪声的来源。此外,人们对以下事项提出了关注:CDAI的标准效度较差,据报道CDAI与内镜下炎症测量(可能使CDAI成为活动性CD和肠易激综合征的不良鉴别因子)之间缺乏相关性,且据报道安慰剂率较高(Korzenik等,N Engl J Med.352:2193-201,2005;Sandborn WJ,等,N Engl J Med 353:1912-25,2005;Sandborn WJ,等,Ann Intern 19;146:829-38,2007,Epub 2007Apr 30;Kim等,Gastroenterology 146:(5supplement 1)S-368,2014)。

[0242] 因此,人们普遍认为,需要对CD症状采取额外或替代措施,例如新的PRO工具或对CDAI进行改编以获得新的PRO。PRO2和PRO3工具是CDAI的此类改编,最近在Khanna等,Aliment Pharmacol.Ther.41:77-86,2015中进行了描述。PRO2评估便秘/液状排便和腹痛的频率。这些项目是根据CDAI推导和加权的,与对由CDAI测量的观察到的临床效益贡献最大的总体幸福感一起成为CDAI日记卡项目(Sandler等,J.Clin.Epidemiol 41:451-8,1988;Thia等,Inflamm Bowel Dis 17:105-11,2011;Kim等,Gastroenterology 146:(5supplement 1)S-368,2014)。缓解分数<11是7天期间平均大便频率和疼痛分数的CDAI加权总和,在对中度至重度CD进行的优特克单抗(ustekinumab)诱导治疗的II期临床研究中的回顾性数据分析中,该分数对确定CDAI缓解(分数<150)具有最佳敏感性和特异性(Gasink C,等,abstract,ACG Annual Meeting 2014)。当在通过CDAI测量的活性CD中的(Khanna R,等,Inflamm Bowel Dis 20:1850-61,2014)MTX治疗的回顾性数据分析中作为连续的结果测量指标时,PRO2显示出是敏感的和有反应的。其它结果测量指标包括梅奥临床评分(Mayo Clinic Score)、克罗恩病严重性的内镜指数(CDEIS)和溃疡性结肠炎严重性的内镜指数(UCEIS)。其它结果测量指标包括临床缓解、粘膜愈合、组织学愈合(经壁)、用于肠壁厚度、脓肿、瘘管和组织学的测量或评估的MRI或超声波。

[0243] 另一种评估克罗恩病范围和严重性的方法是内窥镜检查。作为克罗恩病的典型特征内窥镜病变已在许多研究中进行了描述,并包括:口疮性溃疡、“穿孔溃疡”、鹅卵石样和狭窄。对此类病变的内镜评估用于制定第一个经验证的内镜评分,即克罗恩病严重性的内镜指数(CDEIS)(Mary等,Gut 39:983-9,1989)。最近,由于CDEIS在日常使用中耗时、复杂且不实用,开发并验证了用于克罗恩病的简化内镜活动评分(SES-CD)(Daperno等,Gastrointest.Endosc.60(4):505-12,2004)。SES-CD由四个内窥镜变量组成(溃疡大小、溃疡覆盖的表面比例、有任何其它病变(如炎症)的表面比例和窄化[狭窄]的存在),这些变量在五个回肠结肠中被评分,每个变量或评估值从0到3分。

[0244] 到目前为止,没有治愈CD的方法。因此,目前治疗CD的目标是诱导和维持症状改善,诱导粘膜愈合,避免手术,并提高生活质量(Lichtenstein GR,等,Am J Gastroenterol 104:465-83,2009;Van Assche G,等,J Crohns Colitis.4:63-101,2010)。目前对IBD的治疗通常包括服用抗炎药或免疫抑制剂,如柳氮磺胺吡啶、皮质类固醇、6-巯基嘌呤/硫唑嘌呤或环孢菌素,所有这些药物通常不是通过在疾病位点或位置局部释放药物来递送。最近,

TNFα抑制剂和IL-12/IL-23阻滞剂等生物制剂被用于治疗IBD。如果抗炎/免疫抑制/生物疗法失败，结肠切除术是最后一道防线。对CD的不涉及直肠的典型手术是切除术(移除病变肠段)和无造口的吻合术(再连接)。小肠或大肠的部分可以被移除。约30％的CD患者在诊断后的第一年内需要手术。在以后的几年里，这个比率约是每年5％。不幸的是，CD的特点是复发率高；约5％的患者在初次手术后每年都需要再次手术。

[0245] 完善炎症性肠病的诊断涉及使用标准的分类标准来评估疾病的进展状况。IBD中使用的分类系统包括Truelove和Witts指数(Truelove S.C.和Witts,L.J.Br Med J.1955;2:1041-1048)(该指数将结肠炎分为轻度、中度或重度结肠炎)，以及Lennard-Jones(Lennard-Jones JE.Scand J Gastroenterol Suppl 1989;170:2-6)和简单临床结肠炎活动指数(SCCAI)(Walmsley等.Gut.1998;43:29-32)。这些系统跟踪诸如每日排便、直肠出血、温度、心率、血红蛋白水平、红细胞沉降率、体重、红细胞压积评分和血清白蛋白水平等变量。

[0246] UC和CD的诊断标准有足够的重叠，有时不可能确定某个特定的患者有哪些；然而，典型的病变类型是不同的，定位也是不同的。UC主要出现在结肠，接近直肠，其特征性病变是粘膜的表面溃疡；CD可出现在肠道任何地方，偶尔累及胃、食道和十二指肠，病变通常表现为广泛的线性裂隙。

[0247] 在约10-15％的病例中，不能对溃疡性结肠炎或克罗恩病作出明确诊断，这类病例通常被称为“不确定性结肠炎”。有两种抗体检测试验可帮助诊断，每种方法都分析血液中的抗体。抗体为“核周抗中性粒细胞抗体”(pANCA)和“抗酿酒酵母宫颈抗体”(ASCA)。大多数溃疡性结肠炎患者有pANCA抗体而没有ASCA抗体，而大多数克罗恩病患者有ASCA抗体而没有pANCA抗体。然而，这两种测试都有缺点，因为有些患者两种抗体都没有，有些克罗恩病患者可能只有pANCA抗体。第三种测试测量循环中的抗微生物抗体，特别是鞭毛蛋白抗体的存在和积累，该第三种测试已经证明在疾病发展前检测克罗恩病的易感性是有用的。参见Choung,R.S.,等"Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis."Alimentary pharmacology& therapeutics 43.12(2016):1300-1310。

[0248] “溃疡性结肠炎(UC)”折磨大肠。该疾病的病程可为持续性或复发性，轻度或重度。最早的病变是炎性浸润，在李贝氏隐窝(the crypts of Lieberkuhn)底部形成脓肿。这些扩张和破裂的隐窝的合并往往使覆盖的粘膜与其血液供应分离，导致溃疡。该病的症状包括痉挛、下腹疼痛、直肠出血，以及频繁、松散的排泄物，其主要由血液、脓和粘液组成，而粪便颗粒很少。急性、严重或慢性持续性溃疡性结肠炎可能需要全结肠切除术。

[0249] UC的临床特征是高度易变的，发病可能是凶险的或突然的，可能包括腹泻、里急后重和复发性直肠出血。随着整个结肠的暴发性感染，可能会发生危及生命的中毒性巨结肠。肠外表现包括关节炎、坏疽性脓皮病、葡萄膜炎和结节性红斑。

[0250] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在最广泛的意义上是可互换使用的，并且包括单克隆抗体(例如全长或完整的单克隆抗体)、多克隆抗体、多价抗体、多特异性抗体(例如双特异性、三特异性等抗体，只要它们表现出所需的生物学活性即可)，也可包括某些抗体片段(如本文更详细地描述的)。抗体可以是人的、人源化的和/或亲和力成熟的。

[0251] “抗体片段”仅包含完整抗体的一部分，其中在某些实施方式中，当存在于完整抗

体中时，该部分保留通常与该部分相关的至少一种(通常大部分或全部)功能。在一个实施方式中，抗体片段包含完整抗体的抗原结合位点，因此保留结合抗原的能力。在另一个实施方式中，抗体片段(例如包含Fc区域的一个片段)在完整抗体中保留通常与Fc区域相关的至少一种生物功能，例如FcRN结合、抗体半衰期调节、ADCC功能和补体结合。在一个实施方式中，抗体片段是具有实质上类似于完整抗体的体内半衰期的单价抗体。例如，这样的抗体片段可包含连接到能够赋予所述片段在体内稳定性的Fc序列的抗原结合臂。

[0252] 本文所用术语“单克隆抗体”系指从大体上同源的抗体群中获得的抗体，即包含该群的相应抗体是相同的，但可能存在少量的自然发生的突变除外。单克隆抗体具有高度的特异性，直接针对单个抗原。此外，与通常包括针对不同决定因素(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比，每个单克隆抗体针对抗原上的单个决定因素。

[0253] 本文中的单克隆抗体具体包括“嵌合体”抗体和这类抗体的片段，只要它们显示出所需的生物活性，所述“嵌合体”抗体中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源，而链的其余部分与衍生于其它物种或术语另一种抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源，从另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列以及这些抗体的片段的同源性，只要它们具有所需的生物活性(美国专利号4816567；和Morrison等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA81:6851-6855(1984))。

[0254] “治疗方案”是指与或不与另外第二种药物下剂量、施用频率或治疗持续时间的组合。

[0255] “有效治疗方案”是指能够对接受治疗的患者作出有益反应的治疗方案。

[0256] “有效量”是指对接受治疗的患者提供有益反应的药物量。例如，有效剂量可以是人体等效剂量(HED)。

[0257] “可配发的”就任何物质而言是指可从本文所公开的可摄入装置或装置的组件(例如贮存器)释放的任何物质。例如，可配发的物质可以是整联蛋白抑制剂和/或包含整联蛋白抑制剂的制剂。

[0258] “患者反应”或“患者反应度”可通过指示对患者有益的任何终点来评估，该终点包括但不限于：(1)某种程度上抑制疾病进展，包括减慢和完全停止；(2)减少疾病发作次数和/或症状；(3)缩小病变规模；(4)抑制(即减少、减缓或完全停止)疾病细胞向邻近周围器官和/或组织的浸润；(5)抑制(即减少、减缓或完全停止)疾病传播；(6)降低自身免疫反应，这可能(但不必)导致疾病病变的消退或清除；(7)在某种程度上缓解与疾病相关的一个或多个症状；(8)治疗后无病表现时间延长；和/或(9)治疗后特定时间点死亡率降低。术语“反应度”是指可测量的反应，包括完全反应(CR)和部分反应(PR)。

[0259] 如本文所用，“完全反应”或“CR”指出于对治疗的反应，所有炎症或缓解症状消失。这并不一定意味着疾病已经治愈。

[0260] “部分反应”或“PR”指出于对治疗的反应，炎症严重性至少降低50％。

[0261] 患者对使用治疗剂和类似用语进行的治疗的“有益反应”是指从使用治疗剂的治疗或因使用治疗剂治疗而有胃肠道炎性疾病风险或患有胃肠道炎性疾病的患者获得的临床或治疗益处。这类益处包括细胞或生物反应、完全反应、部分反应、稳定疾病(无进展或复发)，或患者随后源自用药剂的治疗而复发或因用药剂治疗而复发的反应。

[0262] 如本文所用，“无反应”或“缺乏反应”或类似用语意指对使用治疗剂的治疗没有完全反应、部分反应或有益反应。

[0263] “患者保持对治疗的反应度”是指在治疗过程中，患者的反应度不会随着时间的推移而降低。

[0264] 疾病或紊乱的“症状”(例如炎症性肠病，例如溃疡性结肠炎或克罗恩病)是受试者经历并表明疾病的任何病态现象或在结构、功能或感觉上偏离正常。

[0265] 整联蛋白抑制剂

[0266] 术语“整联蛋白抑制剂”是指降低一种或多种整联蛋白的表达和/或降低整联蛋白配体与一种或多种在白细胞的聚集、外渗和/或激活中发挥作用的整联蛋白结合的试剂。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂特异性结合靶整联蛋白上的配体结合位点的至少一部分。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在与内源配体相同的位点特异性结合靶整联蛋白。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂降低哺乳动物细胞中靶整联蛋白的表达水平。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂特异性结合整联蛋白配体。

[0267] 可被本文所述的任何整联蛋白抑制剂靶向的整联蛋白的非限制性实例包括：α2β1整联蛋白、α1β1整联蛋白、α4β7整联蛋白、整联蛋白α4β1(VLA-4)、E-选择蛋白、ICAM-1、α5β1整联蛋白、α4β1整联蛋白、VLA-4、α2β1整联蛋白、α5β3整联蛋白、α5β5整联蛋白、αIIbβ3整联蛋白、VCAM1和MAdCAM-1。可以降低α4β7整联蛋白的表达和/或活性的整联蛋白抑制剂的非限制性实例是FTY720。特异性靶向MAdCAM的整联蛋白抑制剂的非限制性实例是PF-547659(辉瑞)。特异性靶向α4β7的整联蛋白抑制剂的非限制性实例是AJM300(味之素(Ajinomoto))、etrolizumab(基因泰克(Genentech))和维多珠单抗(Millenium/Takeda)。

[0268] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是αIIbβ3整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，αIIbβ3整联蛋白抑制剂是阿昔单抗(ReoPro®，c7E3；Kononczuk等，Curr.Drug Targets 16(13):1429-1437,2015；Jiang等，Appl.Microbiol.Biotechnol.98(1):105-114,2014)，依替巴肽(Integrilin®；Scarborough等，J.Biol.Chem.268:1066-1073,1993；Tcheng等，Circulation 91:2151-2157,1995)或替罗非班(Aggrastat®；Hartman等，J.Med.Chem.35:4640-4642,1992；Pierro等，Eur.J.Ophthalmol.26(4):e74-76,2016；Guan等，Eur.J.Pharmacol761:144-152,2015)。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是αL-选择性整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是β2整联蛋白抑制剂。

[0269] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是α4整联蛋白(例如，α4β1整联蛋白(例如，极晚抗原-4(VLA-4)、CD49d或CD29))抑制剂、α4β7整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂靶向内皮VCAM1、纤连蛋白、粘膜地址素细胞粘附分子-1(MAdCAM-1)、玻连蛋白、肌腱蛋白-C、骨桥蛋白(OPN)、肾连蛋白、血管生成抑制素、组织型转谷氨酰胺酶、因子XIII、Von Willebrand因子(VWF)、ADAM蛋白、ICAM蛋白、胶原蛋白、E-钙粘蛋白、层粘连蛋白、腓骨蛋白-5或TGFβ。在一些实施方式中，α4整联蛋白抑制剂是那他珠单抗(Tysabri®；Targan等，Gastroenterology 132(5):1672-1683,2007；Sandborn等，N.Engl.J.Med.353(18):1912-1925,2005；Nakamura等，Intern.Med.56(2):211-214,2017；和Singh等，J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.62(6):863-866,2016)。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是内源整联蛋白抑制剂(例如，SHARPIN(Rantala等，Nat.Cell.Biol.13(11):1315-1324,2011)。

[0270] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是αv整联蛋白(例如，α5β1整联蛋白、α5β3整联蛋白、α5β5整联蛋白抑制剂和/或α5β6整联蛋白)抑制剂。

[0271] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是α5β1整联蛋白抑制剂。

[0272] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是VCAM1抑制剂。在一些实施方式中，VCAM1抑制剂靶向组织因子的细胞外结构域。

[0273] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是抑制性核酸、抗体或其抗原结合片段、融合蛋白、整联蛋白拮抗剂、环肽、去整合素、肽模拟物或小分子。在一些实施方式中，抑制性核酸是小发夹RNA、小干扰RNA、反义、适体或微小RNA。

[0274] I.血管细胞粘附分子1(VCAM1)抑制剂

[0275] A.抑制性核酸

[0276] 在一些实施方式中，VCAM1抑制剂是抑制性核酸。在一些实施方式中，抑制性核酸是反义核酸、小干扰RNA或微小RNA。这些不同抑制性核酸的方面的实例描述如下。能够降低哺乳动物细胞中VCAM1表达的抑制性核酸的任何实例可以在体外合成。

[0277] 如本文所述，抑制性核酸特异性结合(例如，杂交)编码VCAM1的mRNA以治疗炎性疾病(例如，慢性炎症、肠易激综合征(IBS)、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、多发性硬化或自身炎症性疾病)。

[0278] 可以降低哺乳动物细胞中VCAM1表达的表达的抑制性核酸包括反义核酸分子，即其核苷酸序列与VCAM1 mRNA的全部或部分互补(例如，与SEQ ID NO:28-30中任一个的全部或部分互补)的核酸分子。

[0279] 人VCAM1转录变体1mRNA(SEQ ID NO:28)

1 aaacttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg
61 caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc
121 ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg
181 gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg
241 tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa
301 tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt
361 gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac
421 tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt
481 ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag
541 gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc
601 tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca
661 ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg
721 atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg
781 aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg
841 tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag
901 ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt
[0280] 961 ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc
1021 tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg
1081 gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa
1141 ttgttcaaga gaaaccattt actgttgaga tctcccctgg accccggatt gctgctcaga
1201 ttggagactc agtcatgttg acatgtagtg tcatgggctg tgaatcccca tctttctcct
1261 ggagaaccca gatagacagc cctctgagcg ggaaggtgag gagtgagggg accaattcca
1321 cgctgaccct gagccctgtg agttttgaga acgaacactc ttatctgtgc acagtgactt
1381 gtggacataa gaaactggaa aagggaatcc aggtggagct ctactcattc cctagagatc
1441 cagaaatcga gatgagtggt ggcctcgtga atgggagctc tgtcactgta agctgcaagg
1501 ttcctagcgt gtacccccct gaccggctgg agattgaatt acttaagggg gagactattc
1561 tggagaatat agagtttttg gaggatacgg atatgaaatc tctagagaac aaaagtttgg
1621 aaatgacctt catccctacc attgaagata ctggaaaagc tcttgtttgt caggctaagt
1681 tacatattga tgacatggaa ttcgaaccca aacaaaggca gagtacgcaa acactttatg
1741 tcaatgttgc ccccagagat acaaccgtct tggtcagccc ttcctccatc ctggaggaag
1801 gcagttctgt gaatatgaca tgcttgagcc agggctttcc tgctccgaaa atcctgtgga
1861 gcaggcagct ccctaacggg gagctacagc ctctttctga gaatgcaact ctcaccttaa
1921 tttctacaaa aatggaagat tctggggttt atttatgtga aggaattaac caggctggaa

1981 gaagcagaaa ggaagtggaa ttaattatcc aagttactcc aaaagacata aaacttacag
2041 cttttccttc tgagagtgtc aaagaaggag acactgtcat catctcttgt acatgtggaa
2101 atgttccaga aacatggata atcctgaaga aaaaagcgga gacaggagac acagtactaa
2161 aatctataga tggcgcctat accatccgaa aggcccagtt gaaggatgcg ggagtatatg
2221 aatgtgaatc taaaaacaaa gttggctcac aattaagaag tttaacactt gatgttcaag
2281 gaagagaaaa caacaaagac tatttttctc ctgagcttct cgtgctctat tttgcatcct
2341 ccttaataat acctgccatt ggaatgataa tttactttgc aagaaaagcc aacatgaagg
2401 ggtcatatag tcttgtagaa gcacagaagt caaaagtgta gctaatgctt gatatgttca
2461 actggagaca ctatttatct gtgcaaatcc ttgatactgc tcatcattcc ttgagaaaaa
2521 caatgagctg agaggcagac ttccctgaat gtattgaact tggaaagaaa tgcccatcta

[0281] 2581 tgtcccttgc tgtgagcaag aagtcaaagt aaaacttgct gcctgaagaa cagtaactgc
2641 catcaagatg agagaactgg aggagttcct tgatctgtat atacaataac ataatttgta
2701 catatgtaaa ataaaattat gccatagcaa gattgcttaa aatagcaaca ctctatattt
2761 agattgttaa aataactagt gttgcttgga ctattataat ttaatgcatg ttaggaaaat
2821 ttcacattaa tatttgctga cagctgacct ttgtcatctt tcttctattt tattcccttt
2881 cacaaaattt tattcctata tagtttattg acaataattt caggttttgt aaagatgccg
2941 ggttttatat ttttatagac aaataataag caaagggagc actgggttga ctttcaggta
3001 ctaaatacct caacctatgg tataatggtt gactgggttt ctctgtatag tactggcatg
3061 gtacggagat gtttcacgaa gtttgttcat cagactcctg tgcaactttc ccaatgtggc
3121 ctaaaaatgc aacttctttt tattttcttt tgtaaatgtt taggtttttt tgtatagtaa
3181 agtgataatt tctggaatta gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

[0282] 人VCAM1转录变体2mRNA(SEQ ID NO:29)

1 aaacttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg
61 caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc
121 ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg
181 gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg
241 tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa
301 tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt
361 gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac
421 tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt
481 ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag
541 gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc
601 tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca
[0283] 661 ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg
721 atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg
781 aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg
841 tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag
901 ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt
961 ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc
1021 tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg
1081 gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa
1141 ttgttcaagc attccctaga gatccagaaa tcgagatgag tggtggcctc gtgaatggga
1201 gctctgtcac tgtaagctgc aaggttccta gcgtgtaccc ccttgaccgg ctggagattg
1261 aattacttaa gggggagact attctggaga atatagagtt tttggaggat acggatatga
1321 aatctctaga gaacaaaagt ttggaaatga ccttcatccc taccattgaa gatactggaa

1381 aagctcttgt ttgtcaggct aagttacata ttgatgacat ggaattcgaa cccaaacaaa
1441 ggcagagtac gcaaacactt tatgtcaatg ttgcccccag agatacaacc gtcttggtca
1501 gcccttcctc catcctggag gaaggcagtt ctgtgaatat gacatgcttg agccagggct
1561 ttcctgctcc gaaaatcctg tggagcaggc agctccctaa cggggagcta cagcctcttt
1621 ctgagaatgc aactctcacc ttaatttcta caaaaatgga agattctggg gtttatttat
1681 gtgaaggaat taaccaggct ggaagaagca gaaaggaagt ggaattaatt atccaagtta
1741 ctccaaaaga cataaaactt acagcttttc cttctgagag tgtcaaagaa ggagacactg
1801 tcatcatctc ttgtacatgt ggaaatgttc cagaaacatg gataatcctg aagaaaaaag
1861 cggagacagg agacacagta ctaaaatcta tagatggcgc ctataccatc cgaaaggccc
1921 agttgaagga tgcgggagta tatgaatgtg aatctaaaaa caaagttggc tcacaattaa
1981 gaagtttaac acttgatgtt caaggaagag aaaacaacaa agactatttt tctcctgagc
2041 ttctcgtgct ctattttgca tcctccttaa taatacctgc cattggaatg ataatttact
2101 ttgcaagaaa agccaacatg aaggggtcat atagtcttgt agaagcacag aagtcaaaag
[0284] 2161 tgtagctaat gcttgatatg ttcaactgga gacactattt atctgtgcaa atccttgata
2221 ctgctcatca ttccttgaga aaaacaatga gctgagaggc agacttccct gaatgtattg
2281 aacttggaaa gaaatgccca tctatgtccc ttgctgtgag caagaagtca aagtaaaact
2341 tgctgcctga agaacagtaa ctgccatcaa gatgagagaa ctggaggagt tccttgatct
2401 gtatatacaa taacataatt tgtacatatg taaaataaaa ttatgccata gcaagattgc
2461 ttaaaatagc aacactctat atttagattg ttaaaataac tagtgttgct tggactatta
2521 taatttaatg catgttagga aaatttcaca ttaatatttg ctgacagctg acctttgtca
2581 tctttcttct attttattcc ctttcacaaa attttattcc tatatagttt attgacaata
2641 atttcaggtt ttgtaaagat gccgggtttt atatttttat agacaaataa taagcaaagg
2701 gagcactggg ttgactttca ggtactaaat acctcaacct atggtataat ggttgactgg
2761 gtttctctgt atagtactgg catggtacgg agatgtttca cgaagtttgt tcatcagact
2821 cctgtgcaac tttcccaatg tggcctaaaa atgcaacttc tttttatttt cttttgtaaa
2881 tgtttaggtt tttttgtata gtaaagtgat aatttctgga attagaaaaa aaaaaaaaaa
2941 aaaa

[0285] 人VCAM1转录变体3mRNA(SEQ ID NO:30)

1 aaacttttt ccctggctct gccctgggtt tcccccttgaa gggatttccc tccgcctctg
61 caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc
121 ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg
181 gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg
241 tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa
301 tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt
361 gcagcaccac aggctctttt cctaaggatc cagagattca tttgagtggc cctctggagg
421 ctgggaagcc gatcacagtc aagtgttcag ttgctgatgt atacccattt gacaggctgg
[0286] 481 agatagactt actgaaagga gatcatctca tgaagagtca ggaatttctg gaggatgcag
541 acaggaagtc cctggaaacc aagagtttgg aagtaacctt tactcctgtc attgaggata
601 ttggaaaagt tcttgtttgc cgagctaaat tacacattga tgaaatggat tctgtgccca
661 cagtaaggca ggctgtaaaa gaattgcaag tctacatatc acccaagaat acagttattt
721 ctgtgaatcc atccacaaag ctgcaagaag gtggctctgt gaccatgacc tgttccagcg
781 agggtctacc agctccagag attttctgga gtaagaaatt agataatggg aatctacagc
841 acctttctgg aaatgcaact ctcaccttaa ttgctatgag gatggaagat tctggaattt
901 atgtgtgtga aggagttaat ttgattggga aaaacagaaa agaggtggaa ttaattgttc
961 aagagaaacc atttactgtt gagatctccc ctggaccccg gattgctgct cagattggag

1021 actcagtcat gttgacatgt agtgtcatgg gctgtgaatc cccatctttc tcctggagaa
1081 cccagataga cagccctctg agcgggaagg tgaggagtga ggggaccaat tccacgctga
1141 ccctgagccc tgtgagtttt gagaacgaac actcttatct gtgcacagtg acttgtggac
1201 ataagaaact ggaaaaggga atccaggtgg agctctactc attccctaga gatccagaaa
1261 tcgagatgag tggtggcctc gtgaatggga gctctgtcac tgtaagctgc aaggttccta
1321 gcgtgtaccc ccttgaccgg ctggagattg aattacttaa gggggagact attctggaga
1381 atatagagtt tttggaggat acggatatga aatctctaga gaacaaaagt ttggaaatga
1441 ccttcatccc taccattgaa gatactggaa aagctcttgt ttgtcaggct aagttacata
1501 ttgatgacat ggaattcgaa cccaaacaaa ggcagagtac gcaaacactt tatgtcaatg
1561 ttgcccccag agatacaacc gtcttggtca gcccttcctc catcctggag gaaggcagtt
1621 ctgtgaatat gacatgcttg agccagggct ttcctgctcc gaaaatcctg tggagcaggc
1681 agctccctaa cggggagcta cagcctcttt ctgagaatgc aactctcacc ttaatttcta
1741 caaaaatgga agattctggg gtttatttat gtgaaggaat taaccaggct ggaagaagca
1801 gaaaggaagt ggaattaatt atccaagtta ctccaaaaga cataaaactt acagcttttc
1861 cttctgagag tgtcaaagaa ggagacactg tcatcatctc ttgtacatgt ggaaatgttc
1921 cagaaacatg gataatcctg aagaaaaaag cggagacagg agacacagta ctaaaatcta
1981 tagatggcgc ctataccatc cgaaaggccc agttgaagga tgcgggagta tatgaatgtg
[0287] 2041 aatctaaaaa caaagttggc tcacaattaa gaagtttaac acttgatgtt caaggaagag
2101 aaaacaacaa agactatttt tctcctgagc ttctcgtgct ctattttgca tcctccttaa
2161 taatacctgc cattggaatg ataatttact ttgcaagaaa agccaacatg aaggggtcat
2221 atagtcttgt agaagcacag aagtcaaaag tgtagctaat gcttgatatg ttcaactgga
2281 gacactattt atctgtgcaa atccttgata ctgctcatca ttccttgaga aaaacaatga
2341 gctgagaggc agacttccct gaatgtattg aacttggaaa gaaatgccca tctatgtccc
2401 ttgctgtgag caagaagtca aagtaaaact tgctgcctga agaacagtaa ctgccatcaa
2461 gatgagagaa ctggaggagt tccttgatct gtatatacaa taacataatt tgtacatatg
2521 taaaataaaa ttatgccata gcaagattgc ttaaaatagc aacactctat atttagattg
2581 ttaaaataac tagtgttgct tggactatta taatttaatg catgttagga aaatttcaca
2641 ttaatatttg ctgacagctg acctttgtca tctttcttct attttattcc ctttcacaaa
2701 attttattcc tatatagttt attgacaata atttcaggtt ttgtaaagat gccgggtttt
2761 atatttttat agacaaataa taagcaaagg gagcactggg ttgactttca ggtactaaat
2821 acctcaacct atggtataat ggttgactgg gtttctctgt atagtactgg catggtacgg
2881 agatgtttca cgaagtttgt tcatcagact cctgtgcaac tttcccaatg tggcctaaaa
2941 atgcaacttc tttttatttt cttttgtaaa tgtttaggtt tttttgtata gtaaagtgat
3001 aatttctgga attagaaaaa aaaaaaaaaa aaaa

[0288] 反义核酸分子可以与编码VCAM1蛋白的核苷酸序列的编码链的非编码区的全部或部分互补。非编码区(5'和3'非翻译区)是位于基因中的编码区侧翼并且不翻译成氨基酸的5'和3'序列。

[0289] 在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含GCCTGGGAGGGTATTCAGCTC(SEQ ID NO:31)。在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含AACCCTTATTTGTGTCCCACC(SEQ ID NO:32)。在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含CCCAGGCATTTTAAGTTGCTG(SEQ ID NO:33)。在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含CAC GAGGCCACCACTCATCTC(SEQ ID NO:34)。在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含CTTTGACTTCTTGCTCACAGC(SEQ ID NO:35)。在一些实施方式中,VCAM1反义核酸包含AACTCCTCCAGTTCTCTCATC(SEQ ID NO:36)。在一些实施方式中,VCAM1反

义核酸包含ACCTGTGTGTGCCTGGGAGGG(SEQ ID NO:37)。另外的VCAM1反义核酸在本领域(例如在US5,596,090中)是已知的,其全部内容并入本文。

[0290] 基于本文公开的序列,本领域技术人员可以容易地选择和合成许多合适的反义核酸中的任何一种以靶向编码本文所述的VCAM1的核酸。靶向编码VCAM1的核酸的反义核酸可以使用Integrated DNA Technologies网站上提供的软件设计。

[0291] 例如,反义核酸的长度可以是约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50个或更多的核苷酸。反义寡核苷酸可以使用本领域已知的程序通过化学合成和酶结合反应来构建。例如,反义核酸可使用天然核苷酸或经被设计用于提高分子的生物稳定性或提高反义核酸和感觉核酸之间形成的双链的物理稳定性的各种修饰的核苷酸(例如硫代磷酸酯衍生物和可以使用的吖啶取代的核苷酸)进行化学合成。

[0292] 可用于产生反义核酸的修饰核苷酸的实例包括5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟基甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基辫苷(β-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫脲嘧啶、β-D-甘露糖基辫苷(β-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶、辫苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(V)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、(acp3)w和2,6-二氨基嘌呤。或者,可以使用表达载体生物产生反义核酸,其中核酸以反义方向亚克隆到表达载体中(即从插入的核酸转录的RNA将具有对所关注的目标核酸的反义方向)。在一些实施方式中,反义核酸包含2'O-甲氧基乙基核苷酸。(参见例如Rijcken等,Gut 51:529-535,2002)。

[0293] 本文所述反义核酸分子可在体外制备并施予哺乳动物(例如人类)。或者,它们可以在原位产生,使它们与编码VCAM1蛋白的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或连接,从而通过抑制转录和/或翻译来抑制表达。杂交可以通过常规的核苷酸互补来形成稳定的双链,或者,例如反义核酸分子与DNA双链结合的情况下,通过双螺旋的大沟中的特定相互作用来形成。反义核酸分子可使用载体(例如慢病毒、逆转录病毒或腺病毒载体)递送至哺乳动物细胞。

[0294] 反义核酸可以是α-异头核酸分子。α-异头核酸分子与互补RNA形成特定的双链杂交,与通常的β单元相反,这些链彼此平行(Gaultier等,Nucleic Acids Res.15:6625-6641,1987)。反义核酸也可包含2'-O-甲基核糖核苷酸(Inoue等,Nucleic Acids Res.15:6131-6148,1987)或嵌合体RNA-DNA类似物(Inoue等,FEBS Lett.215:327-330,1987)。

[0295] 抑制性核酸的另一实例是对编码VCAM1蛋白的核酸具有特异性(例如,对VCAM1 mRNA的特异性,例如对SEQ ID NO:28、29或30的特异性)的核糖酶。核酶是具有核糖核酸酶活性的催化RNA分子,能够切割其上具有互补区的单链核酸如mRNA。因此,核酶(例如锤头核酶(如Haselhoff和Gerlach,Nature334:585-591,1988)中所描述的)可用于催化切割mRNA转录物,从而抑制由mRNA编码的蛋白质的翻译。对VCAM1 mRNA具有特异性的核酶可以基于

本文公开的VCAM1 mRNA序列的任一个的核苷酸序列来设计。例如,可以构建四膜细胞L-19IVS RNA的衍生物,其中活性位点的核苷酸序列与要在VCAM1 mRNA中分裂的核苷酸序列互补(参见例如美国专利号4987071和5116742)。或者,VCAM1 mRNA可用于从RNA分子库中选择具有特异核糖核酸酶活性的催化RNA。参见例如Bartel等,Science 261:1411-1418,1993。

[0296] 抑制剂核酸也可以是形成三重螺旋结构的核酸分子。例如,VCAM1多肽的表达可通过靶向与编码VCAM1多肽的基因的调节区互补的核苷酸序列(例如启动子和/或增强子,例如在转录起始状态上游至少1kb、2kb、3kb、4kb或5kb的序列)而被抑制,从而形成阻止靶细胞中基因的转录的三螺旋结构。通常参见Helene,Anticancer Drug Des.6(6):569-84,1991;Helene,Ann.N.Y.Acad.Sci.660:27-36,1992;和Maher,Bioassays 14(12):807-15,1992。

[0297] 在各种实施方式中,抑制性核酸可在碱基部分、糖部分或磷酸骨架处进行修饰以改善例如分子的稳定性、杂交性或溶解性。例如,可以对核酸的脱氧核糖磷酸骨架进行修饰以生成肽核酸(参见例如Hyrup等,Bioorganic Medicinal Chem.4(1):5-23,1996)。肽核酸(PNA)是核酸模拟物,例如DNA模拟物,其中脱氧核糖磷酸骨架被假肽骨架取代,仅保留四种天然核苷。PNA的中性骨架允许在低离子强度的条件下对DNA和RNA进行特异性杂交。PNA寡聚物的合成可使用标准固相肽合成方案(参见例如Perry-O'Keefe等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93:14670-675,1996)。PNA可作为反义或抗原因子,用于通过例如诱导转录或翻译扣留或抑制复制等方式对基因表达进行序列特异性调控。

[0298] PNA可通过将亲脂性或其它辅助基团连接到PNA、通过形成PNA-DNA嵌合体、或通过使用脂质体或本领域已知的药物递送的其它技术来修饰,例如以增强其稳定性或细胞摄取。例如,可以产生PNA-DNA嵌合体,其可以结合PNA和DNA的有利性质。这种嵌合体允许DNA识别酶(如RNA酶H和DNA聚合酶)与DNA部分相互作用,而PNA部分将提供高结合亲和力和特异性。PNA-DNA嵌合体可使用根据碱基堆叠、核碱基间键数和取向选择适当长度的连接体连接。

[0299] PNA-DNA嵌合体的合成可如Finn等,Nucleic Acids Res.24:3357-63,1996中所述的进行。例如,可以使用标准的磷酰胺偶联化学和修饰的核苷类似物在固体载体上合成DNA链。诸如5'-(4-甲氧基三苯甲酰)氨基-5'-脱氧胸苷磷酰胺等化合物可用作PNA与DNA的5'端之间的连接(Mag等,Nucleic Acids Res.17:5973-88,1989)。然后以逐步方式将PNA单体偶联以产生具有5'PNA片段和3'DNA片段的嵌合分子(Finn等,Nucleic Acids Res.24:3357-63,1996)。或者,嵌合分子可以用5'DNA片段和3'PNA片段合成(Peterser等,Bioorganic Med.Chem.Lett.5:1119-11124,1975)。

[0300] 在一些实施方式中,抑制性核酸可包括其它附加基团例如肽,或促进跨细胞膜转运的试剂(参见Letsinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:6553-6556,1989;Lemaitre等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.84:648-652,1989;和WO 88/09810)。此外,可使用杂交触发的裂解剂(参见例如Krol等,Bio/Techniques6:958-976,1988)或插入剂(参见例如Zon,Pharm.Res.,5:539-549,1988)对抑制性核酸进行修饰。为此,寡核苷酸可与另一分子例如肽、杂交触发交联剂、转运剂、杂交触发裂解剂等缀合。

[0301] 可以减少在哺乳动物细胞中VCAM1 mRNA表达的其它方式为通过RNA干扰(RNAi)。

RNAi是其中mRNA在宿主细胞中降解的过程。为了抑制mRNA，与将被沉默的基因的一部分相对应的双链RNA(dsRNA)(例如编码VCAM1多肽的基因)被引入哺乳动物细胞。dsRNA被消化成21-23个核苷酸长的二联体，称为短干扰RNA(或siRNA)，与核酸酶复合物结合形成所谓的RNA诱导沉默复合物(或RISC)。RISC通过siRNA链中的一条与内源性mRNA之间的碱基配对相互作用来靶向同源转录物。然后从siRNA的3'端切下mRNA约12个核苷酸(参见Sharp等，Genes Dev.15:485-490,2001,和Hammond等,Nature Rev.Gen.2:110-119,2001)。

[0302] RNA介导的基因沉默可以通过多种方式在哺乳动物细胞中诱导，例如通过加强RNA发夹的内源性表达(参见Paddison等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99:1443-1448,2002)，或如上所述通过小(21-23nt)dsRNA的转染(在Caplen,Trends Biotech.20:49-51,2002中进行了综述)。例如在美国专利号6506559和US2003/0056235中描述了用RNAi调节基因表达的方法，其以引用方式并入本文中。

[0303] 标准的分子生物学技术可以用来产生siRNA。短干扰RNA可以通过化学合成、重组产生，例如通过表达模板DNA(如质粒)中的RNA，或从商业供应商(如Dharmacon)获得。用于介导RNAi的RNA可包括合成或修饰的核苷酸，如硫代磷酸核苷酸。用siRNA或用设计成制备siRNA的质粒转染细胞的方法是本领域的常规方法。

[0304] 用于降低VCAM1 mRNA的表达的siRNA分子在很多方面不同。例如，它们可以包括3'羟基和21、22或23个连续核苷酸的链。它们可以是钝端，也可以在3'端、5'端或两端包括一个悬端。例如，RNA分子的至少一条链可具有从约1到约6个核苷酸(例如1-5、1-3、2-4或3-5个核苷酸(无论是嘧啶或嘌呤核苷酸)的3'突出端的长度。如果两条链都包括突出端，则每条链的突出端长度可能相同或不同。

[0305] 为了进一步增强RNA双链的稳定性，可以稳定3'突出端以防降解(通过例如包括嘌呤核苷酸，例如腺苷或鸟苷核苷酸，或用经修饰的类似物替换嘧啶核苷酸(例如用2'-脱氧胸腺嘧啶核苷取代尿苷2-核苷酸3'突出端是耐受的，且不影响RNAi的有效性)。任何siRNA都可用于降低VCAM1 mRNA的方法中，只要它与感兴趣的目标具有足够的同源性(例如在SEQ ID NO:28-30中的任一个中存在的序列，例如包含翻译起始位点或mRNA的第一外显子的目标序列)。可以使用的siRNA长度没有上限(例如siRNA可以是从基因的约21个碱基对到基因的全长或更长的范围(例如约20到约30个碱基对，约50到约60个碱基对，约60到约70个碱基对，约70到约80个碱基对，约80到约90个碱基对，或约90到约100个碱基对)。

[0306] 靶向编码VCAM1的核酸的短干扰RNA(siRNA)的非限制性实例描述于例如Ho等，Ann Biomed Eng.44(4):895-902,2016。

[0307] 靶向VCAM1的抑制性核酸还包括微小RNA(例如，miR-126(Harris等，PNAS 105(5):1516-1521,2008;Asgeirsdottir等，Am J Physiol Renal Physiol302:F1630-F1639,2012)，miR-181b(Sun等，J Clin Invest.122(6):1973-1990,2012)。

[0308] 在一些实施方式中，可以将治疗有效量的靶向VCAM1的抑制性核酸施用于有需要的受试者(例如，人类受试者)。

[0309] 在一些实施方式中，抑制性核酸可为约10个核苷酸至约40个核苷酸(例如约10至约30个核苷酸、约10至约25个核苷酸、约10至约20个核苷酸、约10至约15个核苷酸、10个核苷酸、11个核苷酸、12个核苷酸、13个核苷酸、14个核苷酸、15个核苷酸、16个核苷酸、17个核苷酸、18个核苷酸、19个核苷酸、20个核苷酸、21个核苷酸、22个核苷酸、23个核苷酸、24个核

苷酸、25个核苷酸、26个核苷酸、27个核苷酸、28个核苷酸、29个核苷酸、30个核苷酸、31个核苷酸、32个核苷酸、33个核苷酸、34个核苷酸、35个核苷酸、36个核苷酸、37个核苷酸、38个核苷酸、39个核苷酸或40个核苷酸)的长度。本领域技术人员将了解抑制性核酸可在DNA或RNA的5'或3'端包含至少一种修饰核酸。

[0310] 如本领域所知,术语"热熔点(Tm)"是指在限定的离子强度、pH和抑制性核酸浓度下的温度,在该温度下与靶序列互补的抑制性核酸的50%在平衡时与靶序列杂交。在一些实施方式中,抑制性核酸可以在严格的条件下特异性地结合到目标核酸,例如对于短的寡核苷酸(例如10-15个核苷酸)而言,在pH 7.0到8.3下、盐浓度至少为约0.01到1.0M钠离子浓度(或其它盐)且温度至少为约30℃的条件下。加入甲酰胺等失稳剂也可达到严格的条件。

[0311] 在本文所述任何抑制性核酸的一些实施方式中,抑制性核酸结合到目标核酸(例如编码VCAM1的核酸),其T_m大于20℃、大于22℃、大于24℃、大于26℃、大于28℃、大于30℃、大于32℃、大于34℃、大于36℃、大于38℃、大于40℃、大于42℃、大于44℃、大于46℃、大于48℃、大于50℃、大于52℃、大于54℃、大于56℃、大于58℃、大于60℃、大于62℃、大于64℃、大于66℃、大于68℃、大于70℃、大于72℃、大于74℃、大于76℃、大于78℃或大于80℃,如使用紫外分光光度计在磷酸盐缓冲盐水中所测量的。

[0312] 在本文所述任何抑制剂核酸的一些实施方式中,抑制性核酸结合到目标核酸(例如编码VCAM1的核酸),其T_m为约20℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、约28℃、约26℃、约24℃、或约22℃(包括在内);约22℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、约28℃、约26℃、或约24℃(包括在内);约24℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、或约26℃(包括在内);约26℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、或约28℃(包括在内);约28℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、或约30℃(包括在内);约30℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、或约32℃(包括在内);约32℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、或约34℃(包括在内);约34℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、或约36℃(包括在内);约36℃至约80℃、约

78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、或约38℃(包括在内);约38℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、或约40℃(包括在内);约40℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、或约42℃(包括在内);约42℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、或约44℃(包括在内);约44℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、或约46℃(包括在内);约46℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、或约48℃(包括在内);约48℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、或约50℃(包括在内);约50℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、或约52℃(包括在内);约52℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、或约54℃(包括在内);约54℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、或约56℃(包括在内);约56℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、或约58℃(包括在内);约58℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、或约60℃(包括在内);约60℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、或约62℃(包括在内);约62℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、或约64℃(包括在内);约64℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、或约66℃(包括在内);约66℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、或约68℃(包括在内);约68℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、或约70℃(包括在内);约70℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、或约72℃(包括在内);约72℃至约80℃、约78℃、约76℃、或约74℃(包括在内);约74℃至约80℃、约78℃、或约76℃(包括在内);约76℃至约80℃或约78℃(包括在内);或约78℃至约80℃(包括在内)。

[0313] 在一些实施方式中,抑制性核酸可以配制在纳米颗粒中(例如,包括一种或多种合成聚合物的纳米颗粒,例如,Patil等,Pharmaceutical Nanotechnol.367:195-203,2009;Yang等,ACS Appl.Mater.Interfaces,doi:10.1021/acsami.6b16556,2017;Perepelyuk等,Mol.Ther.Nucleic Acids 6:259-268,2017)。在一些实施方式中,纳米颗粒可以是粘膜粘附颗粒(例如,具有带正电荷的外表面的纳米颗粒)(Andersen等,Methods Mol.Biol.555:77-86,2009)。在一些实施方式中,纳米颗粒可具有带中性电荷的外表面。

[0314] 在一些实施方式中,抑制性核酸可以被配制为例如脂质体(Buyens等,J.Control Release 158(3):362-370,2012;Scarabel等,Expert Opin.Drug Deliv.17:1-14,2017)、胶束(例如,混合胶束)(Tangsangasaksri等,BioMacromolecules 17:246-255,2016;Wu等,Nanotechnology,doi:10.1088/1361-6528/aa6519,2017)、微乳液(WO 11/004395)、纳米乳

液或固体脂质纳米颗粒(Sahay等,Nature Biotechnol.31:653-658,2013;和Lin等,Nanomedicine 9(1):105-120,2014)。抑制性核酸的其他示例性结构特征和抑制性核酸的制剂描述于US 2016/0090598中。

[0315] 在一些实施方式中,药物组合物可包括无菌盐水溶液和一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)。在一些实例中,药物组合物由无菌盐水溶液和一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)组成。在某些实施方式中,无菌盐水是药物级盐水。在某些实施方式中,药物组合物可包含一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)和无菌水。在某些实施方式中,药物组合物由一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)和无菌水组成。在某些实施方式中,药物组合物包含一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施方式中,药物组合物由一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)和无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)组成。在一些实例中,无菌盐水是药物级PBS。

[0316] 在某些实施方式中,可以将一种或多种抑制性核酸(例如,本文所述的任何抑制性核酸)与药学上可接受的活性和/或惰性物质混合以制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于许多标准,包括但不限于给药途径、疾病程度或给药剂量。

[0317] 包含一种或多种抑制性核酸的药物组合物包括任何药学上可接受的盐、酯或此类酯的盐。药物组合物的非限制性实例包括抑制性核酸的药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0318] 本文还提供了前药,其可以在抑制性核酸的一端或两端包含额外的核苷,其被体内的内源核酸酶切割,以形成活性抑制性核酸。

[0319] 脂质部分(lipid moieties)可用于配制抑制性核酸。在某些此类方法中,将抑制性核酸引入预先形成的由阳离子脂质和中性脂质的混合物制成的脂质体或脂质复合物中。在某些方法中,在不存在中性脂质的情况下形成具有单阳离子脂质或多阳离子脂质的抑制性核酸复合物。在某些实施方式中,选择脂质部分以增加抑制性核酸向哺乳动物中的特定细胞或组织的分布。在一些实例中,选择脂质部分以增加抑制性核酸向哺乳动物中的脂肪组织的分布。在某些实施方式中,选择脂质部分以增加抑制性核酸向肌肉组织的分布。

[0320] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含一种或多种抑制性核酸和一种或多种赋形剂。在某些该类实施方式中,赋形剂选自水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0321] 在一些实例中,本文提供的药物组合物包括脂质体和乳剂。脂质体和乳剂可用于配制疏水化合物。在一些实例中,使用某些有机溶剂,例如二甲基亚砜。

[0322] 在一些实例中,本文提供的药物组合物包括一种或多种组织特异性递送分子,其设计用于将一种或多种抑制性核酸递送至哺乳动物中的特定组织或细胞类型。例如,药物组合物可包括用组织特异性抗体包被的脂质体。

[0323] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物可包括共溶剂系统。这种共溶剂体系的实例包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶性有机聚合物和水相。这种共溶剂系统的非限制性实例是VPD共溶剂系统,其是包含3%w/v苯甲醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80™和65%w/v的聚乙二醇300的无水乙醇(absolute ethanol)溶液。可以理解,可以使用其他表面活性剂代替聚山梨醇酯80™;聚乙二醇的分数大小可以变化;其他生物相容性聚合

物可代替聚乙二醇，例如聚乙烯吡咯烷酮；其他糖或多糖可以代替葡萄糖。

[0324] 在一些实例中，可配制药物组合物用于口服给药。在一些实例中，配制药物组合物用于口腔给药。

[0325] 在一些实例中，配制药物组合物用于通过注射给药(例如，静脉内、皮下、肌肉内等)。在这些实施方式的一些中，药物组合物包括载体并配制在水溶液中，例如水或生理上相容的缓冲液，例如Hanks溶液、Ringer溶液或生理盐水缓冲液。在一些实例中，包括其他成分(例如，有助于溶解或用作防腐剂的成分)。在一些实例中，使用适当的液体载体、悬浮剂等制备可注射的悬浮液。一些用于注射的药物组合物以单位剂型配制，例如在安瓿或多剂量容器中配制。一些用于注射的药物组合物是油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液，并且可以含有配制剂，例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适用于注射用药物组合物的溶剂包括但不限于亲脂性溶剂和脂肪油，例如芝麻油，合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯，和脂质体。

[0326] 在某些实施方式中，可以将治疗有效量的靶向VCAM1的抑制性核酸施用于有需要的受试者(例如，人类受试者)。

[0327] 在某些实施方式中，抑制性核酸的长度为10至40(例如，10至30、10至25、10至20、10至15、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40)核苷酸。本领域技术人员将理解，抑制性核酸可以在DNA或RNA的5'或3'末端包含至少一个经修饰的核酸。

[0328] B.抗体

[0329] 在一些实施方式中，VCAM1抑制剂是抗体或其抗原结合片段(例如Fab或scFv)。在一些实施方式中，抗体可以是人源化抗体、嵌合抗体、多价抗体或其片段。在一些实施方式中，抗体可以是scFv-Fc、V_HH结构域、V_{NAR}结构域、$(scFv)_2$、微抗体或BiTE。在一些实施方式中，抗体可以是DVD-Ig，和双亲和重新靶向抗体(DART)、三功能抗体(triomab)、具有一般LC的kih IgG、交叉抗原、正交-Fab IgG(ortho-Fab IgG)、二合一IgG、IgG-ScFv、scFv2-Fc、双纳米抗体、串联抗体(tanden antibody)、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、DNL-Fab3、DAF(二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、knobs-in-holes一般LC、knobs-in-holes组件、电荷对抗体、Fab臂交换抗体、SEED体、三功能抗体、LUZ-Y、Fcab、kλ体、正交(orthogonal)Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG(L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、纳米抗体、纳米抗体-HSA、双抗体、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、Diabody-CH3、三抗体、微抗体、微体、TriBi微体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双抗体-Fc、串联scFv-Fc、胞内抗体、对接和锁定双特异性抗体、ImmTAC、HSAbody、sc Diabody-HAS、串联scFv、IgG-IgG、Cov-X-Body和scFv1-PEG-scFv2。

[0330] 抗体的抗原结合片段的非限制性实例包括Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段和Fab'片段。抗体的抗原结合片段的其他实例是IgG的抗原结合片段(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的抗原结合片段)(例如，人的抗原结合片段或人源化IgG，例如人或人源化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)；IgA的抗原结合片段(例如IgA1或IgA2的抗原结合片段)(例如人或人源化IgA的抗原结合片段，例如人或人源化IgA1或IgA2)；IgD的抗原结合片段(例如人或人源化IgD

的抗原结合片段);IgE的抗原结合片段(例如人或人源化IgE的抗原结合片段);或IgM的抗原结合片段(例如人或人源化IgM的抗原结合片段)。

[0331] 本文所述的任何抗体或其抗原结合片段可以结合本文所述的任何VCAM1或本文所述的任何VCAM1配体。

[0332] 在一些实施方式中,VCAM1抗体是单克隆抗体。在一些实施方式中,抗体可以是单克隆嵌合小鼠-人抗体的Fab片段,或其变体。在一些实施方式中,VCAM1抗体是人源化单克隆抗体。

[0333] 人VCAM1抗体的非限制性实例是Park等,Atherosclerosis 226(2):356-363,2013中描述的V6和V7。

[0334] 在某些实施方式中,抗体包含MK1.91的抗原结合片段或由其组成(Soriano等,Laboratory Investigation80(10):1541,2000)。

[0335] 抗体及其抗原结合片段的其他实例描述于美国专利号8623368;7655417和US2007/0280941;US2014/0255303;WO 13/160676和WO 11/049412,其全部内容通过引用并入本文。

[0336] 在一些实施方式中,抑制剂是以下之一:

[0337]

通用名	商品名	公司
维多珠单抗(MLN-00002, MLN02)	Entyvio	武田
那他珠单抗	Tysabri	Biogen and Elan

[0338]

那他珠单抗生物类似药		BioXpress Therapeutics; Harvest Moon Pharmaceuticals,
Etrolizumab		基因泰克（罗氏）
PF-00547659 (SHP647)		由辉瑞许可给希尔
阿布里单抗（abrilumab）(AMG 181; MEDI-7183)		安进和 AZ
SAN-300 (hAQC2)		Biogen > Salix > Valeant
阿昔单抗 (ReoPro, c7E3)		杨森
依法利珠单抗	瑞体肤®	基因泰克（罗氏）
STX-100	Stromedix®	Biogen
罗维珠单抗（rovelizumab）	LeukArrest and Hu23F2G	Icos
PTG-100	TBD	Protagonist
AJM300	TBD	Ajinomoto Pharmaceuticals
阿昔单抗	Reopro™	

[0339]

vitaxin (MEDI-523)		MedImmune
埃达珠单抗（Etaracizumab）(MEDI-522, LM609)	Abegrin®	MedImmune
英妥木单抗（Intetumumab）(CNTO95)		杨森
264RAD	阿斯利康	
DI176E6 (EMD 5257)		默克
伏洛昔单抗 (M200)		PDL 和 Biogen

[0340] 在一些实施方式中，抑制剂是：

[0341] 泛β1抗体(例如,OS2966(Carbonell等,CancerRes.73(10):3145-3154,2013);或

[0342] 单克隆抗体(例如,17E6(Castel等,Eur.J.Cell.Biol.79(7):502-512,2000);Mitjans等,Int.J.Cancer 87(5):716-723,2000));

[0343] RGD(ArgGlyAsp)-模拟拮抗剂(例如替罗非班(Aggrastat)-参见Pierro等,

[0344] Eur.J.Ophthalmol.26(4):e74-76,2016;Guan等,Eur.J.Pharmacol 761:144-152,2015

[0345] α4拮抗剂(例如,非拉司特(firategrast)(Miller等,Lancet Neurol.11(2):131-139,2012)AJM300(Yoshimura等,

[0346] Gastroenterology 149(7):1775-1783,2015;Takazoe等,Gastroenterology 136(5):A-181,2009;

[0347] α4β1拮抗剂(例如,IVL745)(Norris等,J.Allergy Clin.Immunol.116(4):761-767,2005;

[0348] Cox等,Nat.Rev.Drug Discov.9(10):804-820,2010)),BIO-1211(Abraham等,Am.J.Respir.Crit.Care Med.162:603-611,2000);

[0349] 伐拉司特(valategrast)(R411)(Cox等,Nat.Rev.Drug Discov.9(10):804-820,2010);

[0350] GW559090X(Ravensberg等,Allergy 61(9):1097-1103,2006),TR14035(Sircar等,Bioorg.Med.Chem.10(6):2051-2066,2002;Cortijo等,Br.J.Pharmacol.147(6):661-670,2006);

[0351] αvβ3拮抗剂(例如,L0000845704,SB273005;

[0352] α5β1拮抗剂(例如,JSM6427)JSM-6427或其变体(Zahn等,Arch.Ophthalmol.127(10):1329-1335,2009;

[0353] Stragies等,J.Med.Chem.50:3786-94,2007SAR-118(SAR1118)或其变体(Zhong等,ACSMed.Chem.Lett.3(3):203-206,2012;

[0354] Suchard等,J.Immunol.184:3917-3926,2010;Yandrapu等,J.Ocul.Pharmacol.Ther.29(2):236-248,2013;

[0355] 或者

[0356] BMS-587101或其变体(Suchard等,J.Immunol.184(7):3917-3926,2010;

[0357] Potin等,J.Med.Chem.49:6946-6949,2006。

[0358] 在一些实施方式中,本文所述的任何抗体或抗原结合片段具有小于1×10^{-5}M的解离常数(K_D)(例如,小于$0.5x10^{-5}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$0.5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$0.5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$0.5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$0.5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$0.5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$0.5x10^{-11}$M或小于$1x10^{-12}$M),例如,使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0359] 在一些实施方式中,本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_D为约$1x10^{-12}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M、约$1x10^{-11}$M、或约$0.5x10^{-11}$M(包括在内);约$0.5x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M、或约

$1x10^{-11}$M(包括在内)；约$1x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、或约$0.5x10^{-10}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、或约$1x10^{-10}$M(包括在内)；约$1x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、或约$0.5x10^{-9}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、或约$1x10^{-9}$M(包括在内)；约$1x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、或约$0.5x10^{-8}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、或约$1x10^{-8}$M(包括在内)；约$1x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、或约$0.5x10^{-7}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、或约$1x10^{-7}$M(包括在内)；约$1x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、或约$0.5x10^{-6}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、或约$1x10^{-6}$M(包括在内)；约$1x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M或约$0.5x10^{-5}$M(包括在内)；或者例如约$0.5x10^{-5}$M至约$1x10^{-5}$M(包括在内)，例如，使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0360] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_{off}为约$1x10^{-6}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$、约$1x10^{-5}s^{-1}$、或约$0.5x10^{-5}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$、或约$1x10^{-5}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、或约$0.5x10^{-4}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、或约$1x10^{-4}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$、或约$0.5x10^{-3}s^{-1}$(包括在内)；或约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$(包括在内)，例如，使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0361] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_{on}为约$1x10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、或约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、或约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)，例如，使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0362] 其他示例性整联蛋白抑制剂

[0363] 抑制性核酸

[0364] 如本文所述，抑制性核酸特异性结合(例如，杂交)编码整联蛋白或整联蛋白配体的核酸以治疗炎性疾病(例如，慢性炎症、肠易激综合征(IBS)、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病或自身炎症性疾病)。在一些实施方式中，抑制性核酸可以是反义核酸、核糖

酶、小干扰RNA、小发夹RNA或微小RNA。这些不同抑制性核酸的方面的实例描述如下。可以降低哺乳动物细胞中靶整联蛋白或靶整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白或任何示例性整联蛋白配体)的表达的抑制性核酸的任何实例可以在体外合成。

[0365] 可以降低哺乳动物细胞中靶整联蛋白mRNA或靶整联蛋白配体mRNA(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白或本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的表达的抑制性核酸包括反义核酸分子,即,核苷酸序列与靶整联蛋白mRNA或靶整联蛋白配体mRNA的全部或部分互补(例如,与SEQ ID NO:1-27任一个的全部或部分互补)的核酸分子。

[0366] 整联蛋白α2(ITGA)(NCBI参考:NM_002203.3)(SEQ ID NO:1)

[0367]

1 ttttccctgc tctcaccggg cgggggagag aagccctctg gacagcttct agagtgtgca

61 ggttctcgta tccctcggcc aagggtatcc tctgcaaacc tctgcaaacc cagcgcaact

121 acggtccccc ggtcagaccc aggatggggc cagaacggac aggggccgcg ccgctgccgc

181 tgctgctggt gttagcgctc agtcaaggca ttttaaattg ttgtttggcc tacaatgttg

241 gtctcccaga agcaaaaata ttttccggtc cttcaagtga acagtttggc tatgcagtgc

301 agcagtttat aaatccaaaa ggcaactggt tactggttgg ttcaccctgg agtggctttc

361 ctgagaaccg aatgggagat gtgtataaat gtcctgttga cctatccact gccacatgtg

421 aaaaactaaa tttgcaaact tcaacaagca ttccaaatgt tactgagatg aaaaccaaca

481 tgagcctcgg cttgatcctc accaggaaca tgggaactgg aggttttctc acatgtggtc

541 ctctgtgggc acagcaatgt gggaatcagt attacacaac gggtgtgtgt tctgacatca

601 gtcctgattt tcagctctca gccagcttct cacctgcaac tcagccctgc ccttccctca

661 tagatgttgt ggttgtgtgt gatgaatcaa atagtattta tccttgggat gcagtaaaga

721 atttttgga aaaatttgta caaggcctgg atataggccc cacaaagaca caggtggggt

781 taattcagta tgccaataat ccaagagttg tgtttaactt gaacacatat aaaaccaaag

841 aagaaatgat tgtagcaaca tcccagacat cccaatatgg tggggacctc acaaacacat

901 tcggagcaat tcaatatgca agaaaatatg cttattcagc agcttctggt gggcgacgaa

961 gtgctacgaa agtaatggta gttgtaactg acggtgaatc acatgatggt tcaatgttga

1021 aagctgtgat tgatcaatgc aaccatgaca atatactgag gtttggcata gcagttcttg

1081 ggtacttaaa cagaaacgcc cttgatacta aaaatttaat aaaagaaata aaagcaatcg

1141 ctagtattcc aacagaaaga tacttttca atgtgtctga tgaagcagct ctactagaaa

1201 aggctgggac attaggagaa caaattttca gcattgaagg tactgttcaa ggaggagaca

1261 actttcagat ggaaatgtca caagtgggat tcagtgcaga ttactcttct caaaatgata

1321 ttctgatgct gggtgcagtg ggagcttttg gctggagtgg gaccattgtc cagaagacat

1381 ctcatggcca tttgatcttt cctaaacaag cctttgacca aattctgcag gacagaaatc

1441 acagttcata tttaggttac tctgtggctg caatttctac tggagaaagc actcactttg

1501 ttgctggtgc tcctcgggca aattataccg gccagatagt gctatatagt gtgaatgaga

1561 atggcaatat cacggttatt caggctcacc gaggtgacca gattggctcc tattttggta

[0368] 1621 gtgtgctgtg ttcagttgat gtggataaag acaccattac agacgtgctc ttggtaggtg

1681 caccaatgta catgagtgac ctaaagaaag aggaaggaag agtctacctg tttactatca

1741 aagagggcat tttgggtcag caccaatttc ttgaaggccc cgagggcatt gaaaacactc

1801 gatttggttc agcaattgca gctctttcag acatcaacat ggatggcttt aatgatgtga

1861 ttgttggttc accactagaa aatcagaatt ctggagctgt atacatttac aatggtcatc

1921 agggcactat ccgcacaaag tattcccaga aaatcttggg atccgatgga gcctttagga

1981 gccatctcca gtactttggg aggtccttgg atggctatgg agatttaaat ggggattcca

2041 tcaccgatgt gtctattggt gcctttggac aagtggttca actctggtca caaagtattg

2101 ctgatgtagc tatagaagct tcattcacac cagaaaaaat cactttggtc aacaagaatg

2161 ctcagataat tctcaaactc tgcttcagtg caaagttcag acctactaag caaaacaatc

2221 aagtggccat tgtatataac atcacacttg atgcagatgg attttcatcc agagtaacct

2281 ccaggggttt atttaaagaa aacaatgaaa ggtgcctgca gaagaatatg gtagtaaatc

2341 aagcacagag ttgccccgag cacatcattt atatacagga gccctctgat gttgtcaact

2401 ctttggattt gcgtgtggac atcagtctgg aaaaccctgg cactagccct gcccttgaag

2461 cctattctga gactgccaag gtcttcagta ttcctttcca caaagactgt ggtgaggacg

2521 gactttgcat ttctgatcta gtcctagatg tccgacaaat accagctgct caagaacaac

2581 cctttattgt cagcaaccaa aacaaaaggt taacattttc agtaacgctg aaaaataaaa

2641 gggaaagtgc atacaacact ggaattgttg ttgatttttc agaaaacttg ttttttgcat

2701 cattctccct gccggttgat gggacagaag taacatgcca ggtggctgca tctcagaagt

2761 ctgttgcctg cgatgtaggc taccctgctt taaagagaga acaacaggtg acttttacta

2821 ttaactttga cttcaatctt caaaaccttc agaatcaggc gtctctcagt ttccaagcct

2881 taagtgaaag ccaagaagaa aacaaggctg ataatttggt caacctcaaa attcctctcc

2941 tgtatgatgc tgaaattcac ttaacaagat ctaccaacat aaatttttat gaaatctctt

3001 cggatgggaa tgttccttca atcgtgcaca gttttgaaga tgttggtcca aaattcatct

3061 tctccctgaa ggtaacaaca ggaagtgttc cagtaagcat ggcaactgta atcatccaca

3121 tccctcagta taccaaagaa aagaacccac tgatgtacct aactggggtg caaacagaca

3181 aggctggtga catcagttgt aatgcagata tcaatccact gaaaatagga caaacatctt

3241 cttctgtatc tttcaaaagt gaaaatttca ggcacaccaa agaattgaac tgcagaactg

3301 cttcctgtag taatgttacc tgctggttga aagacgttca catgaaagga gaatactttg

3361 ttaatgtgac taccagaatt tggaacggga ctttcgcatc atcaacgttc cagacagtac

3421 agctaacggc agctgcagaa atcaacacct ataaccctga gatatatgtg attgaagata

3481 acactgttac gattcccctg atgataatga aacctgatga gaaagccgaa gtaccaacag

3541 gagttataat aggaagtata attgctggaa tccttttgct gttagctctg gttgcaattt

3601 tatggaagct cggcttcttc aaaagaaaat atgaaaagat gaccaaaaat ccagatgaga

3661 ttgatgagac cacagagctc agtagctgaa ccagcagacc tacctgcagt gggaaccggc

3721 agcatcccag ccagggtttg ctgtttgcgt gaatggattt ctttttaaat cccatatttt

3781 ttttatcatg tcgtaggtaa actaacctgg tattttaaga gaaaactgca ggtcagtttg

3841 gaatgaagaa attgtggggg gtgggggagg tgcgggggggc aggtagggaa ataataggga

3901 aaatacctat tttatatgat gggggaaaaa aagtaatctt taaactggct ggcccagagt

[0369] 3961 ttacattcta atttgcattg tgtcagaaac atgaaatgct tccaagcatg acaactttta

4021 aagaaaaata tgatactctc agattttaag ggggaaaact gttctcttta aaatatttgt

4081 ctttaaacag caactacaga agtggaagtg cttgatatgt aagtacttcc acttgtgtat

4141 attttaatga atattgatgt taacaagagg ggaaaacaaa acacaggttt tttcaattta

4201 tgctgctcat ccaaagttgc cacagatgat acttccaagt gataatttta tttataaact

4261 aggtaaaatt tgttgttggt tccttttaga ccacggctgc cccttccaca ccccatcttg

4321 ctctaatgat caaaacatgc ttgaataact gagcttagag tatacctcct atatgtccat

4381 ttaagttagg agaggggggcg atatagagaa taaggcacaa aattttgttt aaaactcaga

4441 atataacatg taaaatccca tctgctagaa gcccatcctg tgccagagga aggaaaagga

4501 ggaaatttcc tttctctttt aggaggcaca acagttctct tctaggattt gtttggctga

4561 ctggcagtaa cctagtgaat ttctgaaaga tgagtaattt ctttggcaac cttcctcctc

4621 ccttactgaa ccactctccc acctcctggt ggtaccatta ttatagaagc cctctacagc

4681 ctgactttct ctccagcggt ccaaagttat cccctccttt acccctcatc caaagttccc

4741 actccttcag gacagctgct gtgcattaga tattaggggg gaaagtcatc tgtttaattt

4801 acacacttgc atgaattact gtatataaac tccttaactt cagggagcta ttttcattta

4861 gtgctaaaca agtaagaaaa ataagctcga gtgaatttct aaatgttgga atgttatggg

4921 atgtaaacaa tgtaaagtaa gacatctcag gatttcacca gaagttacag atgaggcact

4981 ggaagccacc aaattagcag gtgcaccttc tgtggctgtc ttgtttctga agtacttaaa

5041 cttccacaag agtgaatttg acctaggcaa gtttgttcaa aaggtagatc ctgagatgat

5101 ttggtcagat tgggataagg cccagcaatc tgcattttaa caagcacccc agtcactagg

5161 atgcagatgg accacacttt gagaaacacc acccatttct acttttgca ccttattttc

5221 tctgttcctg agcccccaca ttctctagga gaaacttaga ggaaaagggc acagacacta

5281 catatctaaa gctttggaca agtccttgac ctctataaac ttcagagtcc tcattataaa

5341 atgggaagac tgagctggag ttcagcagtg atgcttttag ttttaaaagt ctatgatctg

5401 gacttcctat aatacaaata cacaatcctc caagaatttg acttggaaaa aaatgtcaaa

5461 ggaaaacagg ttatctgccc atgtgcatat ggacaacctt gactaccctg gcctggcccg

5521 tggtggcagt ccagggctat ctgtactgtt tacagaatta ctttgtagtt gacaacacaa

5581 aacaaacaaa aaaggcataa aatgccagcg gtttatagaa aaaacagcat ggtattctcc

5641 agttaggtat gccagagtcc aattctttta acagctgtga gaatttgctg cttcattcca

5701 acaaaatttt atttaaaaaa aaaaaaaaaa gactggagaa actagtcatt agcttgataa

5761 agaatattta acagctagtg gtgctggtgt gtacctgaag ctccagctac ttgagagact

5821 gagacaggaa gatcgcttga gcccaggagt tcaagtccag cctaagcaac atagcaagac

5881 cctgtctcaa aaaaatgact atttaaaaag acaatgtggc caggcacggt ggctcacacc

5941 tgtaatccca acactttggg aggctgaggc cggtggatca cgaggtcagg agtttgagac

6001 tagcctggcc aacatggtga aaccccatct ctaataatat aaaaattagc tgggcgtagt

6061 agcaggtgcc tgtaatccca gttactcggg aagctgaggc aggagaatca cttgaacccg

6121 ggaggcagag gtttcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg ggtgacaggg

6181 caagactctg tctcaaacaa acaaacaaaa aaaaagttag tactgtatat gtaaatacta

6241 gcttttcaat gtgctataca aacaattata gcacatcctt ccttttactc tgtctcacct

[0370] 6301 cctttaggtg agtacttcct taaataagtg ctaaacatac atatacggaa cttgaaagct

6361 ttggttagcc ttgccttagg taatcagcct agtttacact gtttccaggg agtagttgaa

6421 ttactataaa ccattagcca cttgtctctg caccatttat cacaccagga cagggtctct

6481 caacctgggc gctactgtca tttggggcca ggtgattctt ccttgcaggg gctgtcctgt

6541 accttgtagg acagcagccc tgtcctagaa ggtatgttta gcagcattcc tggcctctag

6601 ctacccgatg ccagagcatg ctccccccgc agtcatgaca atcaaaaaat gtctccagac

6661 attgtcaaat gcctcctggg gggcagtatt tctcaagcac ttttaagcaa aggtaagtat

6721 tcatacaaga aatttagggg gaaaaaacat tgtttaaata aaagctatgt gttcctattc

6781 aacaatattt ttgctttaaa agtaagtaga gggcataaaa gatgtcatat tcaaatttcc

6841 atttcataaa tggtgtacag acaaggtcta tagaatgtgg taaaaacttg actgcaacac

6901 aaggcttata aaatagtaag atagtaaaat agcttatgaa gaaactacag agatttaaaa

6961 ttgtgcatga ctcatttcag cagcaaaata agaactccta actgaacaga aatttttcta

7021 cctagcaatg ttattcttgt aaaatagtta cctattaaaa ctgtgaagag taaaactaaa

7081 gccaatttat tatagtcaca caagtgatta tactaaaaat tattataaag gttataattt

7141 tataatgtat ttacctgtcc tgatatatag ctataaccca atatatgaaa atctcaaaaa

7201 ttaagacatc atcatacaga aggcaggatt ccttaaactg agatccctga tccatcttta

7261 atatttcaat ttgcacacat aaaacaatgc ccttttgtgt acattcaggc atacccattt

7321 taatcaattt gaaaggttaa tttaaacctc tagaggtgaa tgagaaacat gggggaaaag

7381 tatgaaatag gtgaaaatct taactatttc tttgaactct aaagactgaa actgtagcca

7441 ttatgtaaat aaagtttcat atgtacctgt ttattttggc agattaagtc aaaatatgaa

7501 tgtatatatt gcataactat gttagaattg tatatatttt aaagaaattg tcttggatat

7561 tttcctttat acataataga taagtctttt ttcaaatgtg gtgtttgatg tttttgatta

7621 aatgtgtttt gcctctttcc acaaaaactg taaaaataaa tgcatgtttg tacaaaaagt

[0371] 7681 tgcagaattc atttgattta tgagaaacaa aaattaaatt gtagtcaaca gttagtagtt

7741 tttctcatat ccaagtataa caaacagaaa agtttcatta ttgtaaccca ctttttcat

7801 accacattat tgaatattgt tacaattgtt ttgaaaataa agccattttc tttgggcttt

7861 tataagttaa aaaaaaaa

[0372] 整联蛋白αIIb(α2b)(NCBI参考:NM_000419.4;SEQ ID NO:2)

[0373]

1 gctctgcccg ttgctcagca agttacttgg ggttccagtt tgataagaaa agacttcctg

61 tggaggaatc tgaagggaag gaggaggagc tggcccattc ctgcctggga ggttgtggaa

121 gaaggaagat ggccagagct ttgtgtccac tgcaagccct ctggcttctg gagtgggtgc

181 tgctgctctt gggaccttgt gctgcccctc cagcctgggc cttgaacctg gacccagtgc

241 agctcacctt ctatgcaggc cccaatggca gccagtttgg attttcactg gacttccaca

301 aggacagcca tgggagagtg gccatcgtgg tgggcgcccc gcggaccctg ggccccagcc

361 aggaggagac gggcggcgtg ttcctgtgcc cctggagggc cgagggcggc cagtgcccct

421 cgctgctctt tgacctccgt gatgagaccc gaaatgtagg ctcccaaact ttacaaacct

481 tcaaggcccg ccaaggactg ggggcgtcgg tcgtcagctg gagcgacgtc attgtggcct

541 gcgccccctg gcagcactgg aacgtcctag aaaagactga ggaggctgag aagacgcccg

601 taggtagctg ctttttggct cagccagaga gcggccgccg cgccgagtac tccccctgtc

661 gcgggaacac cctgagccgc atttacgtgg aaaatgattt tagctgggac aagcgttact

721 gtgaagcggg cttcagctcc gtggtcactc aggccggaga gctggtgctt ggggctcctg

781 gcggctatta tttcttaggt ctcctggccc aggctccagt tgcggatatt ttctcgagtt

841 accgcccagg catccttttg tggcacgtgt cctcccagag cctctccttt gactccagca

901 acccagagta cttcgacggc tactgggggt actcggtggc cgtgggcgag ttcgacgggg

961 atctcaacac tacagaatat gtcgtcggtg cccccacttg gagctggacc ctgggagcgg

1021 tggaaatttt ggattcctac taccagaggc tgcatcggct gcgcggagag cagatggcgt

1081 cgtattttgg gcattcagtg gctgtcactg acgtcaacgg ggatgggagg catgatctgc

1141 tggtgggcgc tccactgtat atggagagcc gggcagaccg aaaactggcc gaagtggggc

1201 gtgtgtattt gttcctgcag ccgcgaggcc cccacgcgct gggtgccccc agcctcctgc

1261 tgactggcac acagctctat gggcgattcg gctctgccat cgcacccctg ggcgacctcg

1321 accgggatgg ctacaatgac attgcagtgg ctgcccccta cgggggtccc agtggccggg

1381 gccaagtgct ggtgttcctg ggtcagagtg aggggctgag gtcacgtccc tcccaggtcc

1441 tggacagccc cttccccaca ggctctgcct ttggcttctc ccttcgaggt gccgtagaca

1501 tcgatgacaa cggataccca gacctgatcg tgggagctta cggggccaac caggtggctg

1561 tgtacagagc tcagccagtg gtgaaggcct ctgtccagct actggtgcaa gattcactga

1621 atcctgctgt gaagagctgt gtcctacctc agaccaagac acccgtgagc tgcttcaaca

1681 tccagatgtg tgttggagcc actgggcaca acattcctca gaagctatcc ctaaatgccg

1741 agctgcagct ggaccggcag aagccccgcc agggccggcg ggtgctgctg ctgggctctc

1801 aacaggcagg caccaccctg aacctggatc tgggcggaaa gcacagcccc atctgccaca

1861 ccaccatggc cttccttcga gatgaggcag acttccggga caagctgagc cccattgtgc

1921 tcagcctcaa tgtgtcccta ccgcccacgg aggctggaat ggcccctgct gtcgtgctgc

1981 atggagacac ccatgtgcag gagcagacac gaatcgtcct ggactgtggg gaagatgacg

2041 tatgtgtgcc ccagcttcag ctcactgcca gcgtgacggg ctccccgctc ctagttgggg

2101 cagataatgt cctggagctg cagatggacg cagccaacga gggcgagggg gcctatgaag

2161 cagagctggc cgtgcacctg ccccagggcg cccactacat gcgggcccta agcaatgtcg

2221 agggctttga gagactcatc tgtaatcaga agaaggagaa tgagaccagg gtggtgctgt

2281 gtgagctggg caaccccatg aagaagaacg cccagatagg aatcgcgatg ttggtgagcg

2341 tggggaatct ggaagaggct ggggagtctg tgtccttcca gctgcagata cggagcaaga

2401 acagccagaa tccaaacagc aagattgtgc tgctggacgt gccggtccgg gcagaggccc

2461 aagtggagct gcgagggaac tcctttccag cctccctggt ggtggcagca gaagaaggtg

2521 agagggagca gaacagcttg gacagctggg gacccaaagt ggagcacacc tatgagctcc

[0374] 2581 acaacaatgg ccctgggact gtgaatggtc ttcacctcag catccacctt ccgggacagt

2641 cccagccctc cgacctgctc tacatcctgg atatacagcc ccaggggggc cttcagtgct

2701 tcccacagcc tcctgtcaac cctctcaagg tggactgggg gctgcccatc cccagcccct

2761 cccccattca cccggcccat cacaagcggg atcgcagaca gatcttcctg ccagagcccg

2821 agcagccctc gaggcttcag gatccagttc tcgtaagctg cgactcggcg ccctgtactg

2881 tggtgcagtg tgacctgcag gagatggcgc gcgggcagcg ggccatggtc acggtgctgg

2941 ccttcctgtg gctgcccagc ctctaccaga ggcctctgga tcagtttgtg ctgcagtcgc

3001 acgcatggtt caacgtgtcc tccctcccct atgcggtgcc cccgctcagc ctgccccgag

3061 gggaagctca ggtgtggaca cagctgctcc gggccttgga ggagagggcc attccaatct

3121 ggtgggtgct ggtgggtgtg ctgggtggcc tgctgctgct caccatcctg gtcctggcca

3181 tgtggaaggt cggcttcttc aagcggaacc ggccacccct ggaagaagat gatgaagagg

3241 gggagtgatg gtgcagccta cactattcta gcaggagggt tgggcgtgct acctgcaccg

3301 ccccttctcc aacaagttgc ctccaagctt tgggttggag ctgttccatt gggtcctctt

3361 ggtgtcgttt ccctcccaac agagctgggc taccccccct cctgctgcct aataaagaga

3421 ctgagccctg aaaaaaaaaa aaaaaaaaa

[0375] 整联蛋白α4(VLA-4)(NCBI参考:NM_000885.5;SEQ ID NO:3)

1 ataacgtctt tgtcactaaa atgttcccca ggggccttcg gcgagtcttt ttgtttggtt

61 ttttgttttt aatctgtggc tcttgataat ttatctagtg gttgcctaca cctgaaaaac

121 aagacacagt gtttaactat caacgaaaga actggacggc tccccgccgc agtcccactc

181 cccgagtttg tggctggcat ttgggccacg ccgggctggg cggtcacagc gaggggcgcg

[0376] 241 cagtttgggg tcacacagct ccgcttctag gccccaacca ccgttaaaag gggaagcccg

301 tgccccatca ggtccgctct tgctgagccc agagccatcc cgcgctctgc gggctgggag

361 gcccgggcca ggacgcgagt cctgcgcagc cgaggttccc cagcgccccc tgcagccgcg

421 cgtaggcaga gacggagccc ggccctgcgc ctccgcacca cgcccgggac cccacccagc

481 ggcccgtacc cggagaagca gcgcgagcac ccgaagctcc cggctggcgg cagaaaccgg

541 gagtggggcc gggcgagtgc gcggcatccc aggccggccc gaacgctccg cccgcggtgg

601 gccgacttcc cctcctcttc cctctctcct tcctttagcc cgctggcgcc ggacacgctg

661 cgcctcatct cttggggcgt tcttccccgt tggccaaccg tcgcatcccg tgcaactttg

721 gggtagtggc cgtttagtgt tgaatgttcc ccaccgagag cgcatggctt gggaagcgag

781 gcgcgaaccc ggcccccgaa gggccgccgt ccgggagacg gtgatgctgt tgctgtgcct

841 gggggtcccg accggccgcc cctacaacgt ggacactgag agcgcgctgc tttaccaggg

901 cccccacaac acgctgttcg gctactcggt cgtgctgcac agccacgggg cgaaccgatg

961 gctcctagtg ggtgcgccca ctgccaactg gctcgccaac gcttcagtga tcaatcccgg

1021 ggcgatttac agatgcagga tcggaaagaa tcccggccag acgtgcgaac agctccagct

1081 gggtagccct aatggagaac cttgtggaaa gacttgtttg gaagagagag acaatcagtg

1141 gttgggggtc acactttcca gacagccagg agaaaatgga tccatcgtga cttgtgggca

1201 tagatggaaa aatatatttt acataaagaa tgaaaataag ctccccactg gtggttgcta

1261 tggagtgccc cctgatttac gaacagaact gagtaaaaga atagctccgt gttatcaaga

1321 ttatgtgaaa aaatttggag aaaattttgc atcatgtcaa gctggaatat ccagttttta

1381 cacaaaggat ttaattgtga tgggggcccc aggatcatct tactggactg gctctctttt

1441 tgtctacaat ataactacaa ataaatacaa ggctttttta gacaaacaaa atcaagtaaa

1501 atttggaagt tatttaggat attcagtcgg agctggtcat tttcggagcc agcatactac

1561 cgaagtagtc ggaggagctc ctcaacatga gcagattggt aaggcatata tattcagcat

1621 tgatgaaaaa gaactaaata tcttacatga aatgaaaggt aaaaagcttg gatcgtactt

[0377] 1681 tggagcttct gtctgtgctg tggacctcaa tgcagatggc ttctcagatc tgctcgtggg

1741 agcacccatg cagagcacca tcagagagga aggaagagtg tttgtgtaca tcaactctgg

1801 ctcgggagca gtaatgaatg caatggaaac aaacctcgtt ggaagtgaca aatatgctgc

1861 aagatttggg gaatctatag ttaatcttgg cgacattgac aatgatggct ttgaagatgt

1921 tgctatcgga gctccacaag aagatgactt gcaaggtgct atttatattt acaatggccg

1981 tgcagatggg atctcgtcaa ccttctcaca gagaattgaa ggacttcaga tcagcaaatc

2041 gttaagtatg tttggacagt ctatatcagg acaaattgat gcagataata atggctatgt

2101 agatgtagca gttggtgctt ttcggtctga ttctgctgtc ttgctaagga caagacctgt

2161 agtaattgtt gacgcttctt taagccaccc tgagtcagta aatagaacga aatttgactg

2221 tgttgaaaat ggatggcctt ctgtgtgcat agatctaaca ctttgtttct catataaggg

2281 caaggaagtt ccaggttaca ttgttttgtt ttataacatg agtttggatg tgaacagaaa

2341 ggcagagtct ccaccaagat tctatttctc ttctaatgga acttctgacg tgattacagg

2401 aagcatacag gtgtccagca gagaagctaa ctgtagaaca catcaagcat ttatgcggaa

2461 agatgtgcgg gacatcctca ccccaattca gattgaagct gcttaccacc ttggtcctca

2521 tgtcatcagt aaacgaagta cagaggaatt cccaccactt cagccaattc ttcagcagaa

2581 gaaagaaaaa gacataatga aaaaaacaat aaactttgca aggttttgtg cccatgaaaa

2641 ttgttctgct gatttacagg tttctgcaaa gattgggttt ttgaagcccc atgaaaataa

2701 aacatatctt gctgttggga gtatgaagac attgatgttg aatgtgtcct tgtttaatgc

2761 tggagatgat gcatatgaaa cgactctaca tgtcaaacta cccgtgggtc tttatttcat

2821 taagatttta gagctggaag agaagcaaat aaactgtgaa gtcacagata actctggcgt

2881 ggtacaactt gactgcagta ttggctatat atatgtagat catctctcaa ggatagatat

2941 tagctttctc ctggatgtga gctcactcag cagagcggaa gaggacctca gtatcacagt

3001 gcatgctacc tgtgaaaatg aagaggaaat ggacaatcta aagcacagca gagtgactgt

3061 agcaatacct ttaaaatatg aggttaagct gactgttcat gggtttgtaa acccaacttc

3121 atttgtgtat ggatcaaatg atgaaaatga gcctgaaacg tgcatggtgg agaaaatgaa

3181 cttaactttc catgttatca acactggcaa tagtatggct cccaatgtta gtgtggaaat

3241 aatggtacca aattctttta gcccccaaac tgataagctg ttcaacattt tggatgtcca

3301 gactactact ggagaatgcc actttgaaaa ttatcaaaga gtgtgtgcat tagagcagca

3361 aaagagtgca atgcagacct tgaaaggcat agtccggttc ttgtccaaga ctgataagag

3421 gctattgtac tgcataaaag ctgatccaca ttgtttaaat ttcttgtgta attttgggaa

3481 aatggaaagt ggaaaagaag ccagtgttca tatccaactg gaaggccggc catccatttt

3541 agaaatggat gagacttcag cactcaagtt tgaaataaga gcaacaggtt ttccagagcc

3601 aaatccaaga gtaattgaac taaacaagga tgagaatgtt gcgcatgttc tactggaagg

3661 actacatcat caaagaccca aacgttattt caccatagtg attatttcaa gtagcttgct

3721 acttggactt attgtacttc tgttgatctc atatgttatg tggaaggctg gcttctttaa

3781 aagacaatac aaatctatcc tacaagaaga aaacagaaga gacagttgga gttatatcaa

3841 cagtaaaagc aatgatgatt aaggacttct ttcaaattga gagaatggaa aacagactca

3901 ggttgtagta aagaaattta aaagacactg tttacaagaa aaaatgaatt ttgtttggac

3961 ttcttttact catgatcttg tgacatatta tgtcttcatg caaggggaaa atctcagcaa

[0378] 4021 tgattactct ttgagataga agaactgcaa aggtaataat acagccaaag ataatctctc

4081 agcttttaaa tgggtagaga aacactaaag cattcaattt attcaagaaa agtaagccct

4141 tgaagatatc ttgaaatgaa agtataactg agttaaatta tactggagaa gtcttagact

4201 tgaaatacta cttaccatat gtgcttgcct cagtaaaatg aaccccactg ggtgggcaga

4261 ggttcatttc aaatacatct ttgatacttg ttcaaaatat gttctttaaa aatataattt

4321 tttagagagc tgttcccaaa ttttctaacg agtggaccat tatcacttta aagcccttta

4381 tttataatac atttcctacg ggctgtgttc caacaaccat ttttttcag cagactatga

4441 atattatagt attataggcc aaactggcaa acttcagact gaacatgtac actggtttga

4501 gcttagtgaa attacttctg gataattatt tttttataat tatggatttc accatctttc

4561 tttctgtata tatacatgtg ttttttatgta ggtatatatt taccattctt cctatctatt

4621 cttcctataa cacaccttta tcaagcatac ccaggagtaa tcttcaaatc ttttgttata

4681 ttctgaaaca aaagattgtg agtgttgcac tttacctgat acacgctgat ttagaaaata

4741 cagaaaccat acctcactaa taactttaaa atcaaagctg tgcaaagact agggggccta

4801 tacttcatat gtattatgta ctatgtaaaa tattgactat cacacaacta tttccttgga

4861 tgtaattctt tgttaccctt tacaagtata agtgttacct tacatggaaa cgaagaaaca

4921 aaattcataa atttaaattc ataaatttag ctgaaagata ctgattcaat ttgtatacag

4981 tgaatataaa tgagacgaca gcaaaatttt catgaaatgt aaaatatttt tatagtttgt

5041 tcatactata tgaggttcta ttttaaatga ctttctggat tttaaaaaat ttctttaaat

5101 acaatcattt ttgtaatatt tattttatgc ttatgatcta gataattgca gaatatcatt

5161 ttatctgact ctgccttcat aagagagctg tggccgaatt ttgaacatct gttataggga

5221 gtgatcaaat tagaaggcaa tgtggaaaaa caattctggg aaagatttct ttatatgaag

5281 tccctgccac tagccagcca tcctaattga tgaaagttat ctgttcacag gcctgcagtg

5341 atggtgagga atgttctgag atttgcgaag gcatttgagt agtgaaatgt aagcacaaaa

5401 cctcctgaac ccagagtgtg tatacacagg aataaacttt atgacattta tgtattttta

5461 aaaaactttg tatcgttata aaaaggctag tcattctttc aggagaacat ctaggatcat

5521 agatgaaaaa tcaagccccg atttagaact gtcttctcca ggatggtctc taaggaaatt

5581 tacatttggt tctttcctac tcagaactac tcagaaacaa ctatatattt caggttatct

5641 gagcacagtg aaagcagagt actatggttg tccaacacag gcctctcaga tacaagggga

5701 acacaattac atattgggct agattttgcc cagttcaaaa tagtatttgt tatcaactta

5761 ctttgttact tgtatcatga attttaaaac cctaccactt taagaagaca gggatgggtt

5821 attctttttt ggcaggtagg ctatataact atgtgatttt gaaatttaac tgctctggat

5881 tagggagcag tgaatcaagg cagacttatg aaatctgtat tatatttgta acagaatata

5941 ggaaatttaa cataattgat gagctcaaat cctgaaaaat gaaagaatcc aaattatttc

6001 agaattatct aggttaaata ttgatgtatt atgatggttg caaagttttt ttgtgtgtcc

6061 aataaacaca ttgtaaaaaa aagaatttga attgatatct aaaaacagaa tttgaattga

6121 tatttcatct tgacttttaa agccctagag gctaattgtt agtaacatca atttctatta

6181 ggatatccgt ttggccacac agcaggaggt tagagcaatg gagcattact gagttcctcc

[0379] 6241 ccctgtcaga tcagcagcag cattagattc tcatagaagt gcgaaccata tggtgaactg

6301 gtatgtgagg gatctagagt gccatgttcc tcaagagaat ctaatgcctg atgatctgag

6361 gtggaacagt tcatcctgaa accattcccc catccacgga aaaattgtct tccatgaaac

6421 tggtcccaaa aagggtgggg accacaggtt taaagcatgg ccacatttct ttatattaaa

6481 attctagttt gtacatttct tttagaaaca attacatgtt actttggaat catttcttcc

6541 atgcttcctc cataaagact gataagtctt ggatgcaatc tgtaaagaaa atacattatt

6601 tcatcaactt attttgttgt ttttcacata cacctaataa gtatggtaca caatgccaat

6661 gccaaataca aattgataac aaacacagca ttcccaacag agctgtaatc tagaaaactg

6721 agaaggtctg attgataaat catcaacaac aataattgct ctaaaacctc cttaactgac

6781 ttccttgatt gtccaatgct ctccattacc tctgtaaaac agtcagttat gcctctagaa

6841 cacccatgtc tagtgggcac ccctgcatgc ttcttctaac cactgagtgt cacaatgcct

6901 accaagaatg cgtttgcagg ttcctaaacc tgtttatacc agttgctatg taaaattgtt

6961 cccaagggaa gttgaatgct ctgtaaaggc ctaataaaag caaattactg aacaaaacat

7021 gttacagtaa ttatgagtga gaggaaacta agatggaagg ataaaaatct aacactttac

7081 tattcagatg gctccactaa aagatttaag atcttgatcc atttttaaaa atccaaaatg

7141 gaagttgtag acattatctg tagtttatgc acaacaataa attagaaagc caatgtagac

7201 acgcataacc aaagaaaatg ccttgggtct acataacagt tgaataaatg taaagttgct

7261 tttaaaaaaa aaaaaaaaaa a

[0380] 整联蛋白α5(NCBI参考:NM_002205.4;SEQ ID NO:4)

[0381]

1 attcgcctct gggaggttta ggaagcggct ccgggtcggt ggccccagga cagggaagag

61 cgggcgctat ggggagccgg acgccagagt cccctctcca cgccgtgcag ctgcgctggg

121 gccccggcg ccgacccccg ctgctgccgc tgctgttgct gctgctgccg ccgccaccca

181 gggtcggggg cttcaactta gacgcggagg ccccagcagt actctcgggg cccccgggct

241 ccttcttcgg attctcagtg gagttttacc ggccgggaac agacggggtc agtgtgctgg

301 tgggagcacc caaggctaat accagccagc caggagtgct gcagggtggt gctgtctacc

361 tctgtccttg gggtgccagc cccacacagt gcacccccat tgaatttgac agcaaaggct

421 ctcggctcct ggagtcctca ctgtccagct cagagggaga ggagcctgtg gagtacaagt

481 ccttgcagtg gttcggggca acagttcgag cccatggctc ctccatcttg gcatgcgctc

541 cactgtacag ctggcgcaca gagaaggagc cactgagcga ccccgtgggc acctgctacc

601 tctccacaga taacttcacc cgaattctgg agtatgcacc ctgccgctca gatttcagct

661 gggcagcagg acagggttac tgccaaggag gcttcagtgc cgagttcacc aagactggcc

721 gtgtggtttt aggtggacca ggaagctatt tctggcaagg ccagatcctg tctgccactc

781 aggagcagat tgcagaatct tattaccccg agtacctgat caacctggtt caggggcagc

841 tgcagactcg ccaggccagt tccatctatg atgacagcta cctaggatac tctgtggctg

901 ttggtgaatt cagtggtgat gacacagaag actttgttgc tggtgtgccc aaagggaacc

961 tcacttacgg ctatgtcacc atccttaatg gctcagacat tcgatccctc tacaacttct

1021 caggggaaca gatggcctcc tactttggct atgcagtggc cgccacagac gtcaatgggg

1081 acgggctgga tgacttgctg gtgggggcac ccctgctcat ggatcggacc cctgacgggc

1141 ggcctcagga ggtgggcagg gtctacgtct acctgcagca cccagccggc atagagccca

1201 cgcccaccct taccctcact ggccatgatg agtttggccg atttggcagc tccttgaccc

[0382]

1261 ccctggggga cctggaccag gatggctaca atgatgtggc catcggggct ccctttggtg

1321 gggagaccca gcagggagta gtgtttgtat ttcctggggg cccaggaggg ctgggctcta

1381 agccttccca ggttctgcag cccctgtggg cagccagcca caccccagac ttctttggct

1441 ctgcccttcg aggaggccga gacctggatg gcaatggata tcctgatctg attgtggggt

1501 cctttggtgt ggacaaggct gtggtataca ggggccgccc catcgtgtcc gctagtgcct

1561 ccctcaccat cttccccgcc atgttcaacc cagaggagcg gagctgcagc ttagagggga

1621 accctgtggc ctgcatcaac cttagcttct gcctcaatgc ttctggaaaa cacgttgctg

1681 actccattgg tttcacagtg gaacttcagc tggactggca gaagcagaag ggaggggtac

1741 ggcgggcact gttcctggcc tccaggcagg caaccctgac ccagaccctg ctcatccaga

1801 atggggctcg agaggattgc agagagatga agatctacct caggaacgag tcagaatttc

1861 gagacaaact ctcgccgatt cacatcgctc tcaacttctc cttggacccc caagccccag

1921 tggacagcca cggcctcagg ccagccctac attatcagag caagagccgg atagaggaca

1981 aggctcagat cttgctggac tgtggagaag acaacatctg tgtgcctgac ctgcagctgg

2041 aagtgtttgg ggagcagaac catgtgtacc tgggtgacaa gaatgccctg aacctcactt

2101 tccatgccca gaatgtgggt gagggtggcg cctatgaggc tgagcttcgg gtcaccgccc

2161 ctccagaggc tgagtactca ggactcgtca gacacccagg gaacttctcc agcctgagct

2221 gtgactactt tgccgtgaac cagagccgcc tgctggtgtg tgacctgggc aaccccatga

2281 aggcaggagc cagtctgtgg ggtggccttc ggtttacagt ccctcatctc cgggacacta

2341 agaaaaccat ccagtttgac ttccagatcc tcagcaagaa tctcaacaac tcgcaaagcg

2401 acgtggtttc ctttcggctc tccgtggagg ctcaggccca ggtcaccctg aacggtgtct

2461 ccaagcctga ggcagtgcta ttcccagtaa gcgactggca tccccgagac cagcctcaga

2521 aggaggagga cctgggacct gctgtccacc atgtctatga gctcatcaac caaggcccca

2581 gctccattag ccagggtgtg ctggaactca gctgtcccca ggctctggaa ggtcagcagc

2641 tcctatatgt gaccagagtt acgggactca actgcaccac caatcacccc attaacccaa

2701 agggcctgga gttggatccc gagggttccc tgcaccacca gcaaaaacgg gaagctccaa

2761 gccgcagctc tgcttcctcg ggacctcaga tcctgaaatg cccggaggct gagtgtttca

2821 ggctgcgctg tgagctcggg cccctgcacc aacaagagag ccaaagtctg cagttgcatt

2881 tccgagtctg ggccaagact ttcttgcagc gggagcacca gccatttagc ctgcagtgtg

2941 aggctgtgta caaagccctg aagatgccct accgaatcct gcctcggcag ctgccccaaa

3001 aagagcgtca ggtggccaca gctgtgcaat ggaccaaggc agaaggcagc tatggcgtcc

3061 cactgtggat catcatccta gccatcctgt ttggcctcct gctcctaggt ctactcatct

3121 acatcctcta caagcttgga ttcttcaaac gctccctccc atatggcacc gccatggaaa

3181 aagctcagct caagcctcca gccacctctg atgcctgagt cctcccaatt tcagactccc

3241 attcctgaag aaccagtccc cccaccctca ttctactgaa aaggaggggt ctgggtactt

3301 cttgaaggtg ctgacggcca gggagaagct cctctcccca gcccagagac atacttgaag

[0383] 3361 ggccagagcc agggggggtga ggagctgggg atccctcccc cccatgcact gtgaaggacc

3421 cttgtttaca cataccctct tcatggatgg gggaactcag atccagggac agaggcccca

3481 gcctccctga agcctttgca ttttggagag tttcctgaaa caacttggaa agataactag

3541 gaaatccatt cacagttctt tgggccagac atgccacaag gacttcctgt ccagctccaa

3601 cctgcaaaga tctgtcctca gccttgccag agatccaaaa gaagccccca gctaagaacc

3661 tggaacttgg ggagttaaga cctggcagct ctggacagcc ccaccctggt gggccaacaa

3721 agaacactaa ctatgcatgg tgccccagga ccagctcagg acagatgcca cacaaggata

3781 gatgctggcc cagggcccag agcccagctc caaggggaat cagaactcaa atggggccag

3841 atccagcctg gggtctggag ttgatctgga acccagactc agacattggc acctaatcca

3901 ggcagatcca ggactatatt tgggcctgct ccagacctga tcctggaggc ccagttcacc

3961 ctgatttagg agaagccagg aatttcccag gaccctgaag gggccatgat ggcaacagat

4021 ctggaacctc agcctggcca gacacaggcc ctccctgttc cccagagaaa ggggagccca

4081 ctgtcctggg cctgcagaat ttgggttctg cctgccagct gcactgatgc tgcccctcat

4141 ctctctgccc aacccttccc tcaccttggc accagacacc caggacttat ttaaactctg

4201 ttgcaagtgc aataaatctg acccagtgcc cccactgacc agaactagaa aaaaaaaaaa

4261 aaaaaaa

[0384] 整联蛋白β1(NCBI参考:NM_002211.3;SEQ ID NO:5)

[0385]

```
   1 atcagacgcg cagaggaggc ggggccgcgg ctggtttcct gccgggggggc ggctctgggc
  61 cgccgagtcc cctcctcccg cccctgagga ggaggagccg ccgccacccg ccgcgcccga
 121 cacccgggag gccccgccag cccgcgggag aggcccagcg ggagtcgcgg aacagcaggc
 181 ccgagcccac cgcgccgggc cccggacgcc gcgcggaaaa gatgaattta caaccaattt
 241 tctggattgg actgatcagt tcagtttgct gtgtgtttgc tcaaacagat gaaaatagat
 301 gtttaaaagc aaatgccaaa tcatgtggag aatgtataca agcagggcca aattgtgggt
```

361 ggtgcacaaa ttcaacattt ttacaggaag gaatgcctac ttctgcacga tgtgatgatt

421 tagaagcctt aaaaaagaag ggttgccctc cagatgacat agaaaatccc agaggctcca

481 aagatataaa gaaaaataaa aatgtaacca accgtagcaa aggaacagca gagaagctca

541 agccagagga tattactcag atccaaccac agcagttggt tttgcgatta agatcagggg

601 agccacagac atttacatta aaattcaaga gagctgaaga ctatcccatt gacctctact

661 accttatgga cctgtcttac tcaatgaaag acgatttgga gaatgtaaaa agtcttggaa

721 cagatctgat gaatgaaatg aggaggatta cttcggactt cagaattgga tttggctcat

781 ttgtggaaaa gactgtgatg ccttacatta gcacaacacc agctaagctc aggaaccctt

841 gcacaagtga acagaactgc accagcccat ttagctacaa aaatgtgctc agtcttacta

901 ataaaggaga agtatttaat gaacttgttg gaaaacagcg catatctgga aatttggatt

961 ctccagaagg tggtttcgat gccatcatgc aagttgcagt ttgtggatca ctgattggct

1021 ggaggaatgt tacacggctg ctggtgtttt ccacagatgc cgggtttcac tttgctggag

1081 atgggaaact tggtggcatt gttttaccaa atgatggaca atgtcacctg gaaaataata

1141 tgtacacaat gagccattat tatgattatc cttctattgc tcaccttgtc cagaaactga

1201 gtgaaaataa tattcagaca atttttgcag ttactgaaga atttcagcct gtttacaagg

1261 agctgaaaaa cttgatccct aagtcagcag taggaacatt atctgcaaat tctagcaatg

1321 taattcagtt gatcattgat gcatacaatt ccctttcctc agaagtcatt ttggaaaacg

1381 gcaaattgtc agaaggcgta acaataagtt acaaatctta ctgcaagaac ggggtgaatg

1441 gaacagggga aaatggaaga aaatgttcca atatttccat tggagatgag gttcaatttg

[0386] 1501 aaattagcat aacttcaaat aagtgtccaa aaaaggattc tgacagcttt aaaattaggc

1561 ctctgggctt tacggaggaa gtagaggtta ttcttcagta catctgtgaa tgtgaatgcc

1621 aaagcgaagg catccctgaa agtcccaagt gtcatgaagg aaatgggaca tttgagtgtg

1681 gcgcgtgcag gtgcaatgaa gggcgtgttg gtagacattg tgaatgcagc acagatgaag

1741 ttaacagtga agacatggat gcttactgca ggaaagaaaa cagttcagaa atctgcagta

1801 acaatggaga gtgcgtctgc ggacagtgtg tttgtaggaa gagggataat acaaatgaaa

1861 tttattctgg caaattctgc gagtgtgata atttcaactg tgatagatcc aatggcttaa

1921 tttgtggagg aaatggtgtt tgcaagtgtc gtgtgtgtga gtgcaacccc aactacactg

1981 gcagtgcatg tgactgttct ttggatacta gtacttgtga agccagcaac ggacagatct

2041 gcaatggccg gggcatctgc gagtgtggtg tctgtaagtg tacagatccg aagtttcaag

2101 ggcaaacgtg tgagatgtgt cagacctgcc ttggtgtctg tgctgagcat aaagaatgtg

2161 ttcagtgcag agccttcaat aaaggagaaa agaaagacac atgcacacag gaatgttcct

2221 attttaacat taccaaggta gaaagtcggg acaaattacc ccagccggtc caacctgatc

2281 ctgtgtccca ttgtaaggag aaggatgttg acgactgttg gttctatttt acgtattcag

2341 tgaatgggaa caacgaggtc atggttcatg ttgtggagaa tccagagtgt cccactggtc

2401 cagacatcat tccaattgta gctggtgtgg ttgctggaat tgttcttatt ggccttgcat

2461 tactgctgat atggaagctt ttaatgataa ttcatgacag aagggagttt gctaaatttg

2521 aaaaggagaa aatgaatgcc aaatgggaca cgggtgaaaa tcctatttat aagagtgccg

2581 taacaactgt ggtcaatccg aagtatgagg gaaaatgagt actgcccgtg caaatcccac

2641 aacactgaat gcaaagtagc aatttccata gtcacagtta ggtagcttta gggcaatatt

2701 gccatggttt tactcatgtg caggttttga aaatgtacaa tatgtataat ttttaaaatg

2761 ttttattatt ttgaaaataa tgttgtaatt catgccaggg actgacaaaa gacttgagac

2821 aggatggtta ctcttgtcag ctaaggtcac attgtgcctt tttgaccttt tcttcctgga

2881 ctattgaaat caagcttatt ggattaagtg atatttctat agcgattgaa agggcaatag

2941 ttaaagtaat gagcatgatg agagtttctg ttaatcatgt attaaaactg atttttagct

3001 ttacaaatat gtcagtttgc agttatgcag aatccaaagt aaatgtcctg ctagctagtt

3061 aaggattgtt ttaaatctgt tattttgcta tttgcctgtt agacatgact gatgacatat

3121 ctgaaagaca agtatgttga gagttgctgg tgtaaaatac gtttgaaata gttgatctac

3181 aaaggccatg ggaaaaattc agagagttag gaaggaaaaa ccaatagctt taaaacctgt

[0387] 3241 gtgccatttt aagagttact taatgtttgg taacttttat gccttcactt tacaaattca

3301 agccttagat aaaagaaccg agcaattttc tgctaaaaag tccttgattt agcactattt

3361 acatacaggc catactttac aaagtatttg ctgaatgggg acctttgag ttgaatttat

3421 tttattattt ttattttgtt taatgtctgg tgctttctgt cacctcttct aatcttttaa

3481 tgtatttgtt tgcaattttg gggtaagact ttttttatga gtacttttc tttgaagttt

3541 tagcggtcaa tttgcctttt taatgaacat gtgaagttat actgtggcta tgcaacagct

3601 ctcacctacg cgagtcttac tttgagttag tgccataaca gaccactgta tgtttacttc

3661 tcaccatttg agttgcccat cttgtttcac actagtcaca ttcttgtttt aagtgccttt

3721 agttttaaca gttcactttt tacagtgcta tttactgaag ttatttatta aatatgccta

3781 aaatacttaa atcggatgtc ttgactctga tgtattttat caggttgtgt gcatgaaatt

3841 tttatagatt aaagaagttg aggaaaagca aaaaaaaaa

[0388] 整联蛋白β3(NCBI参考:NM_000212.2;SEQ ID NO:6)

1 cgccgcgggа ggcggacgag atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg

61 tgctggcgct gggggcgctg gcgggcgttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc

121 gaggtgtgag ctcctgccag cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tggtgctctg

181 atgaggccct gcctctgggc tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata

241 actgtgcccc agaatccatc gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc

301 ccctcagcga caagggctct ggagacagct cccaggtcac tcaagtcagt ccccagagga

361 ttgcactccg gctccggcca gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg

421 aggattaccc tgtggacatc tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc

[0389] 481 tgtggagcat ccagaacctg ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctcaccagta

541 acctgcggat tggcttcggg gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct

601 ccccaccaga ggccctcgaa aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccatgt

661 ttggctacaa acacgtgctg acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga

721 agaagcagag tgtgtcacgg aaccgagatg ccccagaggg tggctttgat gccatcatgc

781 aggctacagt ctgtgatgaa aagattggct ggaggaatga tgcatcccac ttgctggtgt

841 ttaccactga tgccaagact catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc

901 ctaatgacgg gcagtgtcat gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg

961 attatccctc tttggggctg atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct

1021 ttgcagtgac tgaaaatgta gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga

1081 ccacagttgg ggttctgtcc atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt

1141 atgggaaaat ccgttctaaa gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc

1201 tatccttcaa tgccacctgc ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg

1261 gactcaagat tggagacacg gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc

1321 aggagaagga gaagtccttt accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc

1381 aggtcacctt tgattgtgac tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct

1441 gcaacaatgg caatgggacc tttgagtgtg gggtatgccg ttgtgggcct ggctggctgg

1501 gatcccagtg tgagtgctca gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc

1561 cccgggaggg tcagcccgtc tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct

1621 gccacagcag tgactttggc aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct

1681 gtgtccgcta caagggggag atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc

1741 tgtgtgactc cgactggacc ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca

1801 tgtccagcaa tgggctgctg tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct

1861 gtatccagcc gggctcctat ggggacacct gtgagaagtg ccccacctgc ccagatgcct

1921 gcacctttaa gaaagaatgt gtggagtgta agaagtttga ccggggagcc ctacatgacg

1981 aaaatacctg caaccgttac tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca

2041 ctggcaagga tgcagtgaat tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc

2101 agtactatga agattctagt ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc

[0390] 2161 ccaagggccc tgacatcctg gtggtcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg

2221 gccttgccgc cctgctcatc tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg

2281 ctaaatttga ggaagaacgc gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata

2341 aagaggccac gtctaccttc accaatatca cgtaccgggg cacttaatga taagcagtca

2401 tcctcagatc attatcagcc tgtgccacga ttgcaggagt ccctgccatc atgtttacag

2461 aggacagtat ttgtggggag ggatttgggg ctcagagtgg ggtaggttgg gagaatgtca

2521 gtatgtggaa gtgtgggtct gtgtgtgtgt atgtgggggt ctgtgtgttt atgtgtgtgt

2581 gttgtgtgtg ggagtgtgta atttaaaatt gtgatgtgtc ctgataagct gagctcctta

2641 gcctttgtcc cagaatgcct cctgcaggga ttcttcctgc ttagcttgag ggtgactatg

2701 gagctgagca ggtgttcttc attacctcag tgagaagcca gctttcctca tcaggccatt

2761 gtccctgaag agaagggcag ggctgaggcc tctcattcca gaggaaggga caccaagcct

2821 tggctctacc ctgagttcat aaatttatgg ttctcaggcc tgactctcag cagctatggt

2881 aggaactgct gggcttggca gcccgggtca tctgtacctc tgcctccttt cccctccctc

2941 aggccgaagg aggagtcagg gagagctgaa ctattagagc tgcctgtgcc ttttgccatc

3001 ccctcaaccc agctatggtt ctctcgcaag ggaagtcctt gcaagctaat tctttgacct

3061 gttgggagtg aggatgtctg ggccactcag gggtcattca tggcctgggg gatgtaccag

3121 catctcccag ttcataatca caacccttca gatttgcctt attggcagct ctactctgga

3181 ggtttgttta gaagaagtgt gtcaccctta ggccagcacc atctctttac ctcctaattc

3241 cacaccctca ctgctgtaga catttgctat gagctgggga tgtctctcat gaccaaatgc

3301 ttttcctcaa agggagagag tgctattgta gagccagagg tctggcccta tgcttccggc

3361 ctcctgtccc tcatccatag cacctccaca tacctggccc tgtgccttgg tgtgctgtat

3421 ccatccatgg ggctgattgt atttaccttc tacctcttgg ctgccttgtg aaggaattat

3481 tcccatgagt tggctgggaa taagtgccag gatggaatga tgggtcagtt gtatcagcac

3541 gtgtggcctg ttcttctatg ggttggacaa cctcatttta actcagtctt taatctgaga

3601 ggccacagtg caattttatt ttatttttct catgatgagg ttttcttaac ttaaaagaac

3661 atgtatataa acatgcttgc attatatttg taaatttatg tgatggcaaa gaaggagagc

3721 ataggaaacc acacagactt gggcagggta cagacactcc cacttggcat cattcacagc

3781 aagtcactgg ccagtggctg gatctgtgag gggctctctc atgatagaag gctatgggga

3841 tagatgtgtg gacacattgg acctttcctg aggaagaggg actgttcttt tgtcccagaa

3901 aagcagtggc tccattggtg ttgacataca tccaacatta aaagccaccc ccaaatgccc

3961 aagaaaaaaa gaaagactta tcaacatttg ttccatgagc agaaaactgg agctctggcc

4021 tcagtgttac agctaaataa tctttaatta aggcaagtca ctttcttctt cttaaagctg

[0391]

4081 ttttctagtt tgagaaatga tgggatttta gcagccagtc ttgaaggtct ctttcagtat

4141 caacattcta agatgctggg acttactgtg tcatcaaatg tgcggttaag attctctggg

4201 atattgatac tgtttgtgtt tttagttggg agatctgaga gacctggctt tggcaagagc

4261 agatgtcatt ccatatcacc tttctcaatg aaagtctcat tctatcctct ctccaaaccc

4321 gttttccaac atttgttaat agttacgtct ctcctgatgt agcacttaag cttcatttag

4381 ttattatttc tttcttcact ttgcacacat ttgcatccac atattaggga agaggaatcc

4441 ataagtagct gaaatatcta ttctgtatta ttgtgttaac attgagaata agccttggaa

4501 ttagatatgg ggcaatgact gagccctgtc tcacccatgg attactcctt actgtaggga

4561 atggcagtat ggtagaggga taaatagggg gcggggaggg atagtcatgg atccaagaag

4621 tccttagaaa tagtggcagg gaacaggtgt ggaagctcat gcctgtaatt ataaccttca

4681 gctactaaga caggtgtggt ggctcacgcc tgtgattata atcttcagtt actaagacag

4741 agtccatgag agtgttaatg ggacattttc tttagataag atgttttata tgaagaaact

4801 gtatcaaagg gggaagaaaa tgtatttaac aggtgaatca aatcaggaat cttgtctgag

4861 ctactggaat gaagttcaca ggtcttgaag acca

[0392] 整联蛋白β5(NCBI参考:NM_002213.4;SEQ ID NO:7)

1 gccgccgagc ggagccagcc cctcccctac ccggagcagc ccgctggggc cgtcccgagc

61 ggcgacacac taggagtccc ggccggccag ccagggcagc cgcggtcccg ggactcggcc

121 gtgagtgctg cgggacggat ggtggcggcg gggcgcgggc cagcgcgggc gccgtgagcc

181 ggagctgcgc gcggggcatg cggctgcggc ccccggccct cggcccccgc gctccggccc

241 cagccccggc cgccggcccc cgcggagtgc agcgaccgcg ccgccgctga gggaggcgcc

[0393] 301 ccaccatgcc gcgggccccg gcgccgctgt acgcctgcct cctggggctc tgcgcgctcc

361 tgccccggct cgcaggtctc aacatatgca ctagtggaag tgccacctca tgtgaagaat

421 gtctgctaat ccacccaaaa tgtgcctggt gctccaaaga ggacttcgga agcccacggt

481 ccatcacctc tcggtgtgat ctgagggcaa accttgtcaa aaatggctgt ggaggtgaga

541 tagagagccc agccagcagc ttccatgtcc tgaggagcct gcccctcagc agcaagggtt

601 cgggctctgc aggctgggac gtcattcaga tgacaccaca ggagattgcc gtgaacctcc

661 ggcccggtga caagaccacc ttccagctac aggttcgcca ggtggaggac tatcctgtgg

721 acctgtacta cctgatggac ctctccctgt ccatgaagga tgacttggac aatatccgga

781 gcctgggcac caaactcgcg gaggagatga ggaagctcac cagcaacttc cggttgggat

841 ttgggtcttt tgttgataag gacatctctc ctttctccta cacggcaccg aggtaccaga

901 ccaatccgtg cattggttac aagttgtttc caaattgcgt cccctccttt gggttccgcc

961 atctgctgcc tctcacagac agagtggaca gcttcaatga ggaagttcgg aaacagaggg

1021 tgtcccggaa ccgagatgcc cctgaggggg gctttgatgc agtactccag gcagccgtct

1081 gcaaggagaa gattggctgg cgaaaggatg cactgcattt gctggtgttc acaacagatg

1141 atgtgcccca catcgcattg gatggaaaat tgggaggcct ggtgcagcca cacgatggcc

1201 agtgccacct gaacgaggcc aacgagtaca ctgcatccaa ccagatggac tatccatccc

1261 ttgccttgct tggagagaaa ttggcagaga acaacatcaa cctcatcttt gcagtgacaa

1321 aaaaccatta tatgctgtac aagaatttta cagccctgat acctggaaca acggtggaga

1381 ttttagatgg agactccaaa aatattattc aactgattat taatgcatac aatagtatcc

1441 ggtctaaagt ggagttgtca gtctgggatc agcctgagga tcttaatctc ttctttactg

1501 ctacctgcca agatggggta tcctatcctg gtcagaggaa gtgtgagggt ctgaagattg

1561 gggacacggc atcttttgaa gtatcattgg aggcccgaag ctgtcccagc agacacacgg

1621 agcatgtgtt tgccctgcgg ccggtgggat tccgggacag cctggaggtg ggggtcacct

1681 acaactgcac gtgcggctgc agcgtggggc tggaacccaa cagcgccagg tgcaacggga

1741 gcgggaccta tgtctgcggc ctgtgtgagt gcagccccgg ctacctgggc accaggtgcg

[0394] 1801 agtgccagga tggggagaac cagagcgtgt accagaacct gtgccgggag gcagagggca

1861 agccactgtg cagcgggcgt ggggactgca gctgcaacca gtgctcctgc ttcgagagcg

1921 agtttggcaa gatctatggg cctttctgtg agtgcgacaa cttctcctgt gccaggaaca

1981 agggagtcct ctgctcaggc catggcgagt gtcactgcgg ggaatgcaag tgccatgcag

2041 gttacatcgg ggacaactgt aactgctcga cagacatcag cacatgccgg ggcagagatg

2101 gccagatctg cagcgagcgt gggcactgtc tctgtgggca gtgccaatgc acggagccgg

2161 gggcctttgg ggagatgtgt gagaagtgcc ccacctgccc ggatgcatgc agcaccaaga

2221 gagattgcgt cgagtgcctg ctgctccact ctgggaaacc tgacaaccag acctgccaca

2281 gcctatgcag ggatgaggtg atcacatggg tggacaccat cgtgaaagat gaccaggagg

2341 ctgtgctatg tttctacaaa accgccaagg actgcgtcat gatgttcacc tatgtggagc

2401 tccccagtgg gaagtccaac ctgaccgtcc tcagggagcc agagtgtgga aacacccccа

2461 acgccatgac catcctcctg gctgtggtcg gtagcatcct ccttgttggg cttgcactcc

2521 tggctatctg gaagctgctt gtcaccatcc acgaccggag ggagtttgca aagtttcaga

2581 gcgagcgatc cagggcccgc tatgaaatgg cttcaaatcc attatacaga aagcctatct

2641 ccacgcacac tgtggacttc accttcaaca agttcaacaa atcctacaat ggcactgtgg

2701 actgatgttt ccttctccga ggggctggag cggggatctg atgaaaaggt cagactgaaa

2761 cgccttgcac ggctgctcgg cttgatcaca gctccctagg taggcaccac agagaagacc

2821 ttctagtgag cctgggccag gagcccacag tgcctgtaca ggaaggtgcc tggccatgtc

2881 acctggctgc taggccagag ccatgccagg ctgcgtccct ccgagcttgg gataaagcaa

2941 ggggaccttg gcgctctcag ctttccctgc cacatccagc ttgttgtccc aatgaaatac

3001 tgagatgctg ggctgtctct cccttccagg aatgctgggc ccccagcctg gccagacaag

3061 aagactgtca ggaagggtcg gagtctgtaa aaccagcata cagtttggct tttttcacat

3121 tgatcatttt tatatgaaat aaaaagatcc tgcatttatg gtgtagttct gagtcctgag

3181 acttttctgc gtgatggcta tgccttgcac acaggtgttg gtgatggggc tgttgagatg

3241 cctgttgaag gtacatcgtt tgcaaatgtc agtttcctct cctgtccgtg tttgtttagt

3301 acttttataa tgaaaagaaa caagattgtt tgggattgga agtaaagatt aaaaccaaaa

3361 gaatttgtgt ttgtctgata ctctctgtgt gtttctttct ttctgagcgg acttaaaatg

3421 gtgcccccag tggggattga agcggccgtg tacttcctca gggatgggac acaggctggt

3481 ctgatactcc agactgcagc ttgtcaagta agcatgaggt gctcggggca gtgagggctg

3541 tgcaaggggg aacactgagc agataccttt ggccccttcc agcttttact gacagagagt

3601 tccaggctag acaccataaa aaccacccct tgttctgagg ggctgaggct ggaaatagat

[0395] 3661 tgtacagaca agcaagggtt gagtggtggt tcccacacga agtcatctct taatcatcat

3721 tagcaatagc agttcccttc caaggcctcc cctcactccc gaaacactta cgtcccatgc

3781 aggcccaatg caaaaaaaca catttgagct tttttcccgc agggccatga agtcccctta

3841 agttcccata tctaagatgg ttgactgacc ctctcccctt atgtacagaa gaggaaactg

3901 attctcagag aggggaagtg gcttgcccga gtgtttgtta ggaggttact gaatgacaaa

3961 ctgttcctaa gaccccatct catgctggcc agagggccag cctcctcatt cctgcttgct

4021 cttagaaaat ctttcactga tcatttttg tcactggaat aacttcaagg ttattatgct

4081 ttcattccaa atggatctgt cctcagctct ggacccaatt ccccttactt cattttggca

4141 aacactaagt caaatagtga aatgcctgtc actacataga acctattacc tggggcaaat

4201 acgaacagat tgagtttcct tcatcttgtg taaatatgat gaaacagaga cctggtaact

4261 tggtgacact gttaaaccct ttttgggata aagccaaatg taaatgaaaa cattaaacag

4321 ataaattgtg gtgttgagac ttttctgaat tgagaaaaat aaatgtaatt ttggaagaaa

4381 aaaaaaaaaa aa

[0396] 整联蛋白β7(NCBI参考:NM_000889.2;SEQ ID NO:8)

1 aaatcttccc caccctgggg agtgtcactt cctcctctgc cgtctcccag atcagtacac

61 aaaggctgct gctgccgcca gaggaaggac tgctctgcac gcacctatgt ggaaactaaa

121 gcccagagag aaagtctgac ttgccccaca gccagtgagt gactgcagca gcaccagaat

181 ctggtctgtt tcctgtttgg ctcttctacc actacggctt gggatctcgg gcatggtggc

241 tttgccaatg gtccttgttt tgctgctggt cctgagcaga ggtgagagtg aattggacgc

301 caagatccca tccacagggg atgccacaga atggcggaat cctcacctgt ccatgctggg

[0397] 361 gtcctgccag ccagcccccc cctgccagaa gtgcatcctc tcacacccca gctgtgcatg

421 gtgcaagcaa ctgaacttca ccgcgtcggg agaggcggag gcgcggcgct gcgcccgacg

481 agaggagctg ctggctcgag gctgcccgct ggaggagctg gaggagcccc gcggccagca

541 ggaggtgctg caggaccagc cgctcagcca gggcgcccgc ggagagggtg ccacccagct

601 ggcgccgcag cgggtccggg tcacgctgcg gcctggggag ccccagcagc tccaggtccg

661 cttccttcgt gctgagggat acccggtgga cctgtactac cttatggacc tgagctactc

721 catgaaggac gacctggaac gcgtgcgcca gctcgggcac gctctgctgg tccggctgca

781 ggaagtcacc cattctgtgc gcattggttt tggttccttt gtggacaaaa cggtgctgcc

841 ctttgtgagc acagtaccct ccaaactgcg ccacccctgc cccacccggc tggagcgctg

901 ccagtcacca ttcagctttc accatgtgct gtccctgacg ggggacgcac aagccttcga

961 gcgggaggtg gggcgccaga gtgtgtccgg caatctggac tcgcctgaag gtggcttcga

1021 tgccattctg caggctgcac tctgccagga gcagattggc tggagaaatg tgtcccggct

1081 gctggtgttc acttcagacg acacattcca tacagctggg gacgggaagt tgggcggcat

1141 tttcatgccc agtgatgggc actgccactt ggacagcaat ggcctctaca gtcgcagcac

1201 agagtttgac tacccttctg tgggtcaggt agcccaggcc ctctctgcag caaatatcca

1261 gcccatcttt gctgtcacca gtgccgcact gcctgtctac caggagctga gtaaactgat

1321 tcctaagtct gcagttgggg agctgagtga ggactccagc aacgtggtac agctcatcat

1381 ggatgcttat aatagcctgt cttccaccgt gacccttgaa cactcttcac tccctcctgg

1441 ggtccacatt tcttacgaat cccagtgtga gggtcctgag aagagggagg gtaaggctga

1501 ggatcgagga cagtgcaacc acgtccgaat caaccagacg gtgactttct gggtttctct

1561 ccaagccacc cactgcctcc cagagcccca tctcctgagg ctccgggccc ttggcttctc

1621 agaggagctg attgtggagt tgcacacgct gtgtgactgt aattgcagtg acacccagcc

1681 ccaggctccc cactgcagtg atggccaggg acacctacaa tgtggtgtat gcagctgtgc

1741 ccctggccgc ctaggtcggc tctgtgagtg ctctgtggca gagctgtcct ccccagacct

[0398] 1801 ggaatctggg tgccgggctc ccaatggcac agggcccctg tgcagtggaa agggtcactg

1861 tcaatgtgga cgctgcagct gcagtggaca gagctctggg catctgtgcg agtgtgacga

1921 tgccagctgt gagcgacatg agggcatcct ctgcggaggc tttggtcgct gccaatgtgg

1981 agtatgtcac tgtcatgcca accgcacggg cagagcatgc gaatgcagtg gggacatgga

2041 cagttgcatc agtcccgagg gagggctctg cagtgggcat ggacgctgca aatgcaaccg

2101 ctgccagtgc ttggacggct actatggtgc tctatgcgac caatgcccag gctgcaagac

2161 accatgcgag agacaccggg actgtgcaga gtgtggggcc ttcaggactg gcccactggc

2221 caccaactgc agtacagctt gtgcccatac caatgtgacc ctggccttgg cccctatctt

2281 ggatgatggc tggtgcaaag agcggaccct ggacaaccag ctgttcttct tcttggtgga

2341 ggatgacgcc agaggcacgg tcgtgctcag agtgagaccc caagaaaagg gagcagacca

2401 cacgcaggcc attgtgctgg gctgcgtagg gggcatcgtg gcagtggggc tggggctggt

2461 cctggcttac cggctctcgg tggaaatcta tgaccgccgg gaatacagtc gctttgagaa

2521 ggagcagcaa caactcaact ggaagcagga cagtaatcct ctctacaaaa gtgccatcac

2581 gaccaccatc aatcctcgct ttcaagaggc agacagtccc actctctgaa ggagggaggg

2641 acacttaccc aaggctcttc tccttggagg acagtgggaa ctggagggtg agaggaaggg

2701 tgggtctgta agaccttggt aggggactaa ttcactggcg aggtgcggcc accaccctac

2761 ttcattttca gagtgacacc caagagggct gcttcccatg cctgcaacct tgcatccatc

2821 tgggctaccc cacccaagta tacaataaag tcttacctca gaccacaaaa aaaaaaaa

[0399] E-选择蛋白(NCBI参考:NM_000450.2;SEQ ID NO:9)

[0400]

1 agctgttctt ggctgacttc acatcaaaac tcctatactg acctgagaca gaggcagcag

61 tgatacccac ctgagagatc ctgtgtttga acaactgctt cccaaaacgg aaagtatttc

121 aagcctaaac ctttgggtga aaagaactct tgaagtcatg attgcttcac agtttctctc

181 agctctcact ttggtgcttc tcattaaaga gagtggagcc tggtcttaca acacctccac

241 ggaagctatg acttatgatg aggccagtgc ttattgtcag caaaggtaca cacacctggt

301 tgcaattcaa aacaaagaag agattgagta cctaaactcc atattgagct attcaccaag

361 ttattactgg attggaatca gaaaagtcaa caatgtgtgg gtctgggtag gaacccagaa

421 acctctgaca gaagaagcca agaactgggc tccaggtgaa cccaacaata ggcaaaaaga

481 tgaggactgc gtggagatct acatcaagag agaaaaagat gtgggcatgt ggaatgatga

541 gaggtgcagc aagaagaagc ttgccctatg ctacacagct gcctgtacca atacatcctg

601 cagtggccac ggtgaatgtg tagagaccat caataattac acttgcaagt gtgaccctgg

661 cttcagtgga ctcaagtgtg agcaaattgt gaactgtaca gccctggaat cccctgagca

721 tggaagcctg gtttgcagtc acccactggg aaacttcagc tacaattctt cctgctctat

781 cagctgtgat aggggttacc tgccaagcag catggagacc atgcagtgta tgtcctctgg

841 agaatggagt gctcctattc cagcctgcaa tgtggttgag tgtgatgctg tgacaaatcc

901 agccaatggg ttcgtggaat gtttccaaaa ccctggaagc ttcccatgga acacaacctg

961 tacatttgac tgtgaagaag gatttgaact aatgggagcc cagagccttc agtgtacctc

1021 atctgggaat tgggacaacg agaagccaac gtgtaaagct gtgacatgca gggccgtccg

1081 ccagcctcag aatggctctg tgaggtgcag ccattcccct gctggagagt tcaccttcaa

1141 atcatcctgc aacttcacct gtgaggaagg cttcatgttg cagggaccag cccaggttga

1201 atgcaccact caagggcagt ggacacagca aatcccagtt tgtgaagctt tccagtgcac

[0401]

1261 agccttgtcc aaccccgagc gaggctacat gaattgtctt cctagtgctt ctggcagttt

1321 ccgttatggg tccagctgtg agttctcctg tgagcagggt tttgtgttga agggatccaa

1381 aaggctccaa tgtggcccca caggggagtg ggacaacgag aagcccacat gtgaagctgt

1441 gagatgcgat gctgtccacc agcccccgaa gggtttggtg aggtgtgctc attcccctat

1501 tggagaattc acctacaagt cctcttgtgc cttcagctgt gaggagggat ttgaattaca

1561 tggatcaact caacttgagt gcacatctca gggacaatgg acagaagagg ttccttcctg

1621 ccaagtggta aaatgttcaa gcctggcagt tccgggaaag atcaacatga gctgcagtgg

1681 ggagcccgtg tttggcactg tgtgcaagtt cgcctgtcct gaaggatgga cgctcaatgg

1741 ctctgcagct cggacatgtg gagccacagg acactggtct ggcctgctac ctacctgtga

1801 agctcccact gagtccaaca ttcccttggt agctggactt tctgctgctg gactctccct

1861 cctgacatta gcaccatttc tcctctggct tcggaaatgc ttacggaaag caaagaaatt

1921 tgttcctgcc agcagctgcc aaagccttga atcagatgga agctaccaaa agccttctta

1981 catcctttaa gttcaaaaga atcagaaaca ggtgcatctg gggaactaga gggatacact

2041 gaagttaaca gagacagata actctcctcg ggtctctggc ccttcttgcc tactatgcca

2101 gatgccttta tggctgaaac cgcaacaccc atcaccactt caatagatca aagtccagca

2161 ggcaaggacg gccttcaact gaaaagactc agtgttccct ttcctactct caggatcaag

2221 aaagtgttgg ctaatgaagg gaaaggatat tttcttccaa gcaaaggtga agagaccaag

2281 actctgaaat ctcagaattc cttttctaac tctcccttgc tcgctgtaaa atcttggcac

2341 agaaacacaa tattttgtgg ctttctttct tttgcccttc acagtgtttc gacagctgat

2401 tacacagttg ctgtcataag aatgaataat aattatccag agtttagagg aaaaaaatga

2461 ctaaaaatat tataacttaa aaaaatgaca gatgttgaat gcccacaggc aaatgcatgg

2521 agggttgtta atggtgcaaa tcctactgaa tgctctgtgc gagggttact atgcacaatt

2581 taatcacttt catccctatg ggattcagtg cttcttaaag agttcttaag gattgtgata

2641 tttttacttg cattgaatat attataatct tccatacttc ttcattcaat acaagtgtgg

2701 tagggactta aaaaacttgt aaatgctgtc aactatgata tggtaaaagt tacttattct

2761 agattacccc ctcattgttt attaacaaat tatgttacat ctgttttaaa tttatttcaa

2821 aaagggaaac tattgtcccc tagcaaggca tgatgttaac cagaataaag ttctgagtgt

2881 ttttactaca gttgtttttt gaaaacatgg tagaattgga gagtaaaaac tgaatggaag

2941 gtttgtatat tgtcagatat ttttttcagaa atatgtggtt tccacgatga aaaacttcca

3001 tgaggccaaa cgttttgaac taataaaagc ataaatgcaa acacacaaag gtataatttt

3061 atgaatgtct ttgttggaaa agaatacaga aagatggatg tgctttgcat tcctacaaag

[0402] 3121 atgtttgtca gatatgatat gtaaacataa ttcttgtata ttatggaaga ttttaaattc

3181 acaatagaaa ctcaccatgt aaaagagtca tctggtagat ttttaacgaa tgaagatgtc

3241 taatagttat tccctatttg ttttcttctg tatgttaggg tgctctggaa gagaggaatg

3301 cctgtgtgag caagcattta tgtttattta taagcagatt taacaattcc aaaggaatct

3361 ccagttttca gttgatcact ggcaatgaaa aattctcagt cagtaattgc caaagctgct

3421 ctagccttga ggagtgtgag aatcaaaact ctcctacact tccattaact tagcatgtgt

3481 tgaaaaaaaa gtttcagaga agttctggct gaacactggc aacaacaaag ccaacagtca

3541 aaacagagat gtgataagga tcagaacagc agaggttctt ttaaaggggc agaaaaactc

3601 tgggaaataa gagagaacaa ctactgtgat caggctatgt atggaataca gtgttatttt

3661 ctttgaaatt gtttaagtgt tgtaaatatt tatgtaaact gcattagaaa ttagctgtgt

3721 gaaataccag tgtggtttgt gtttgagttt tattgagaat tttaaattat aacttaaaat

3781 attttataat ttttaaagta tatatttatt taagcttatg tcagacctat ttgacataac

3841 actataaagg ttgacaataa atgtgcttat gttta

[0403] ICAM-1(NCBI参考:NM_000201.2;SEQ ID NO:10)

1 caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggtcat

61 cgccctgcca ccgccgcccg attgctttag cttggaaatt ccggagctga agcggccagc

121 gagggaggat gaccctctcg gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt

181 gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgccccttg gcccccaggt

241 ggctagcgct ataaaggatc acgcgcccca gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag

301 ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagcccccgg cccgcgctgc ccgcactcct

[0404] 361 ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtccccctc

421 aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca

481 gcccaagttg ttgggcatag agaccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa

541 caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc

601 aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga

661 acgggtggaa ctggcacccc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg

721 ctgccaggtg gagggtgggg caccccgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga

781 gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgct gaggtcacga ccacggtgct

841 ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctcgtgccgc actgaactgg acctgcggcc

901 ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggccccctac cagctccaga cctttgtcct

961 gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac

1021 cgtggtctgt tccctggacg ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact

1081 gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc

1141 ctcagtcagt gtgaccgcag aggacgaggg cacccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact

1201 ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa

1261 cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc

1321 ccaccctaga gccaaggtga cgctgaatgg ggttccagcc cagccactgg gcccgagggc

1381 ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggcgc agcttctcct gctctgcaac

1441 cctggaggtg gccggccagc ttatacacaa gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta

1501 tggcccccga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca

1561 gcagactcca atgtgccagg cttgggggaa cccattgccc gagctcaagt gtctaaagga

1621 tggcactttc ccactgccca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac

1681 ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt

1741 gctctccccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtggta gcagccgcag tcataatggg

1801 cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact

1861 acaacaggcc caaaaaggga cccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac

[0405] 1921 ctatcccggg acagggcctc ttcctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact

1981 gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc ggccctggga cgccggagga

2041 cagggcattg tcctcagtca gatacaacag catttggggc catggtacct gcacacctaa

2101 aacactaggc cacgcatctg atctgtagtc acatgactaa gccaagagga aggagcaaga

2161 ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tggtggggga

2221 gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg

2281 tatgctgagg ccccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca

2341 aaacacaaag gcccacactt cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgaccc

2401 caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct

2461 tttatgtagg ctaaatgaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatcaca

2521 ttcaaggtca ccaggtacag ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa

2581 gatcaaatgg ggctgggact tctcattggc caacctgcct ttccccagaa ggagtgattt

2641 ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatggtt acaggttcag agattaccca

2701 gtgaggcctt attcctccct tccccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc

2761 cacatacatt tctgccagtg ttcacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc

2821 ccagggaata tgcccaagct atgccttgtc ctcttgtcct gtttgcattt cactgggagc

2881 ttgcactatg cagctccagt ttcctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg

2941 ggccaaggta ttggaggact ccctcccagc tttggaagcc tcatccgcgt gtgtgtgtgt

3001 gtgtatgtgt agacaagctc tcgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcat

3061 ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt

3121 agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaatt tgatttttt ttttttcca

[0406] 3181 gagacggggt ctcgcaacat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca

3241 actgccaaa

[0407] TGF-β(NCBI参考:NM_000660.6;SEQ ID NO:11)

1 acctccctcc gcggagcagc cagacagcga gggccccggc cgggggcagg ggggacgccc

61 cgtccggggc acccccccgg ctctgagccg cccgcggggc cggcctcggc ccggagcgga

121 ggaaggagtc gccgaggagc agcctgaggc cccagagtct gagacgagcc gccgccgccc

181 ccgccactgc ggggaggagg gggaggagga gcgggaggag ggacgagctg gtcgggagaa

241 gaggaaaaaa acttttgaga cttttccgtt gccgctggga gccggaggcg cggggacctc

301 ttggcgcgac gctgccccgc gaggaggcag gacttgggga ccccagaccg cctccctttg

361 ccgccgggga cgcttgctcc ctccctgccc cctacacggc gtccctcagg cgcccccatt

421 ccggaccagc cctcgggagt cgccgacccg gcctcccgca aagacttttc cccagacctc

481 gggcgcaccc cctgcacgcc gccttcatcc ccggcctgtc tcctgagccc ccgcgcatcc

541 tagacccttt ctcctccagg agacggatct ctctccgacc tgccacagat cccctattca

601 agaccaccca ccttctggta ccagatcgcg cccatctagg ttatttccgt gggatactga

661 gacacccccg gtccaagcct cccctccacc actgcgccct tctccctgag gacctcagct

721 ttccctcgag gccctcctac cttttgccgg gagacccccа gcccctgcag gggcgggggcc

781 tccccaccac accagccctg ttcgcgctct cggcagtgcc gggggggcgcc gcctcccccа

841 tgccgccctc cgggctgcgg ctgctgccgc tgctgctacc gctgctgtgg ctactggtgc

901 tgacgcctgg ccggccggcc gcgggactat ccacctgcaa gactatcgac atggagctgg

961 tgaagcggaa gcgcatcgag gccatccgcg gccagatcct gtccaagctg cggctcgcca

[0408]

1021 gccccccgag ccaggggggag gtgccgcccg gcccgctgcc cgaggccgtg ctcgccctgt

1081 acaacagcac ccgcgaccgg gtggccgggg agagtgcaga accggagccc gagcctgagg

1141 ccgactacta cgccaaggag gtcacccgcg tgctaatggt ggaaacccac aacgaaatct

1201 atgacaagtt caagcagagt acacacagca tatatatgtt cttcaacaca tcagagctcc

1261 gagaagcggt acctgaaccc gtgttgctct cccgggcaga gctgcgtctg ctgaggctca

1321 agttaaaagt ggagcagcac gtggagctgt accagaaata cagcaacaat tcctggcgat

1381 acctcagcaa ccggctgctg gcacccagcg actcgccaga gtggttatct tttgatgtca

1441 ccggagttgt gcggcagtgg ttgagccgtg gaggggaaat tgagggcttt cgccttagcg

1501 cccactgctc ctgtgacagc agggataaca cactgcaagt ggacatcaac gggttcacta

1561 ccggccgccg aggtgacctg gccaccattc atggcatgaa ccggcctttc ctgcttctca

1621 tggccacccc gctggagagg gcccagcatc tgcaaagctc ccggcaccgc cgagccctgg

1681 acaccaacta ttgcttcagc tccacggaga agaactgctg cgtgcggcag ctgtacattg

1741 acttccgcaa ggacctcggc tggaagtgga tccacgagcc caagggctac atgccaact

1801 tctgcctcgg gccctgcccc tacatttgga gcctggacac gcagtacagc aaggtcctgg

1861 ccctgtacaa ccagcataac ccgggcgcct cggcggcgcc gtgctgcgtg ccgcaggcgc

1921 tggagccgct gcccatcgtg tactacgtgg gccgcaagcc caaggtggag cagctgtcca

1981 acatgatcgt gcgctcctgc aagtgcagct gaggtcccgc cccgccccgc cccgccccgg

2041 caggcccggc cccaccccgc cccgcccccg ctgccttgcc catgggggct gtatttaagg

2101 acacccgtgc cccaagccca cctggggccc cattaaagat ggagagagga ctgcggatct

2161 ctgtgtcatt gggcgcctgc ctggggtctc catccctgac gttcccccac tcccactccc

2221 tctctctccc tctctgcctc ctcctgcctg tctgcactat tcctttgccc ggcatcaagg

2281 cacaggggac cagtggggaa cactactgta gttagatcta tttattgagc accttgggca

[0409] 2341 ctgttgaagt gccttacatt aatgaactca ttcagtcacc atagcaacac tctgagatgc

2401 agggactctg ataacaccca ttttaaaggt gaggaaacaa gcccagagag gttaagggag

2461 gagttcctgc ccaccaggaa cctgctttag tgggggatag tgaagaagac aataaaagat

2521 agtagttcag gccaggcggg gtggctcacg cctgtaatcc tagcactttt gggaggcaga

2581 gatgggagga ttacttgaat ccaggcattt gagaccagcc tgggtaacat agtgagaccc

2641 tatctctaca aaacactttt aaaaaatgta cacctgtggt cccagctact ctggaggcta

2701 aggtgggagg atcacttgat cctgggaggt caaggctgca g

[0410] MadCAM-1(NCBI参考:NM_130760.2;SEQ ID NO:12)

1 gggactgagc atggatttcg gactggccct cctgctggcg gggcttctgg ggctcctcct

61 cggccagtcc ctccaggtga agcccctgca ggtggagccc ccggagccgg tggtggccgt

121 ggccttgggc gcctcgcgcc agctcacctg ccgcctggcc tgcgcggacc gcggggcctc

181 ggtgcagtgg cggggcctgg acaccagcct gggcgcggtg cagtcggaca cgggccgcag

241 cgtcctcacc gtgcgcaacg cctcgctgtc ggcggccggg acccgcgtgt gcgtgggctc

301 ctgcgggggc cgcaccttcc agcacaccgt gcagctcctt gtgtacgcct tcccggacca

361 gctgaccgtc tccccagcag ccctggtgcc tggtgacccg gaggtggcct gtacggccca

421 caaagtcacg cccgtggacc ccaacgcgct ctccttctcc ctgctcgtcg ggggccagga

481 actggagggg gcgcaagccc tgggcccgga ggtgcaggag gaggaggagg agccccaggg

541 ggacgaggac gtgctgttca gggtgacaga gcgctggcgg ctgccgcccc tggggacccc

601 tgtcccgccc gccctctact gccaggccac gatgaggctg cctggcttgg agctcagcca

661 ccgccaggcc atccccgtcc tgcacagccc gacctccccg gagcctcccg acaccacctc

[0411] 721 cccggagtct cccgacacca cctccccgga gtctcccgac accacctccc aggagcctcc

781 cgacaccacc tccccggagc ctcccgacaa gacctccccg gagcccgccc cccagcaggg

841 ctccacacac acccccagga gcccaggctc caccaggact cgccgccctg agatctccca

901 ggctgggccc acgcagggag aagtgatccc aacaggctcg tccaaacctg cgggtgacca

961 gctgcccgcg gctctgtgga ccagcagtgc ggtgctggga ctgctgctcc tggccttgcc

1021 cacctatcac ctctggaaac gctgccggca cctggctgag gacgacaccc acccaccagc

1081 ttctctgagg cttctgcccc aggtgtcggc ctgggctggg ttaaggggga ccggccaggt

1141 cgggatcagc ccctcctgag tggccagcct ttccccctgt gaaagcaaaa tagcttggac

1201 cccttcaagt tgagaactgg tcagggcaaa cctgcctccc attctactca aagtcatccc

1261 tctgttcaca gagatggatg catgttctga ttgcctcttt ggagaagctc atcagaaact

1321 caaaagaagg ccactgtttg tctcacctac ccatgacctg aagcccctcc ctgagtggtc

1381 cccacctttc tggacggaac cacgtacttt ttacatacat tgattcatgt ctcacgtctc

1441 cctaaaaatg cgtaagacca agctgtgccc tgaccaccct gggcccctgt cgtcaggacc

[0412] 1501 tcctgaggct ttggcaaata aacctcctaa aatgataaaa aaaaaa

[0413] VCAM-1(NCBI参考:NM_001078.3;SEQ ID NO:13)

[0414]

1 aaacttttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg

61 caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc

121 ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg

181 gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg

241 tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa

301 tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt

361 gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac

421 tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt

481 ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag

541 gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc

601 tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca

661 ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg

721 atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg

781 aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg

841 tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag

901 ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt

961 ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc

1021 tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg

1081 gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa

1141 ttgttcaaga gaaaccattt actgttgaga tctcccctgg accccggatt gctgctcaga

1201 ttggagactc agtcatgttg acatgtagtg tcatgggctg tgaatcccca tctttctcct

1261 ggagaaccca gatagacagc cctctgagcg ggaaggtgag gagtgagggg accaattcca

1321 cgctgaccct gagccctgtg agttttgaga acgaacactc ttatctgtgc acagtgactt

1381 gtggacataa gaaactggaa aagggaatcc aggtggagct ctactcattc cctagagatc

1441 cagaaatcga gatgagtggt ggcctcgtga atgggagctc tgtcactgta agctgcaagg

1501 ttcctagcgt gtacccccct gaccggctgg agattgaatt acttaagggg gagactattc

1561 tggagaatat agagtttttg gaggatacgg atatgaaatc tctagagaac aaaagtttgg

1621 aaatgacctt catccctacc attgaagata ctggaaaagc tcttgtttgt caggctaagt

1681 tacatattga tgacatggaa ttcgaaccca aacaaaggca gagtacgcaa acactttatg

1741 tcaatgttgc ccccagagat acaaccgtct tggtcagccc ttcctccatc ctggaggaag

1801 gcagttctgt gaatatgaca tgcttgagcc agggctttcc tgctccgaaa atcctgtgga

1861 gcaggcagct ccctaacggg gagctacagc ctctttctga gaatgcaact ctcaccttaa

1921 tttctacaaa aatggaagat tctggggttt atttatgtga aggaattaac caggctggaa

1981 gaagcagaaa ggaagtggaa ttaattatcc aagttactcc aaaagacata aaacttacag

2041 cttttccttc tgagagtgtc aaagaaggag acactgtcat catctcttgt acatgtggaa

2101 atgttccaga aacatggata atcctgaaga aaaaagcgga gacaggagac acagtactaa

2161 aatctataga tggcgcctat accatccgaa aggcccagtt gaaggatgcg ggagtatatg

2221 aatgtgaatc taaaaacaaa gttggctcac aattaagaag tttaacactt gatgttcaag

2281 gaagagaaaa caacaaagac tatttttctc ctgagcttct cgtgctctat tttgcatcct

2341 ccttaataat acctgccatt ggaatgataa tttactttgc aagaaaagcc aacatgaagg

2401 ggtcatatag tcttgtagaa gcacagaagt caaaagtgta gctaatgctt gatatgttca

2461 actggagaca ctatttatct gtgcaaatcc ttgatactgc tcatcattcc ttgagaaaaa

2521 caatgagctg agaggcagac ttccctgaat gtattgaact tggaaagaaa tgcccatcta

2581 tgtcccttgc tgtgagcaag aagtcaaagt aaaacttgct gcctgaagaa cagtaactgc

2641 catcaagatg agagaactgg aggagttcct tgatctgtat atacaataac ataatttgta

[0415]

2701 catatgtaaa ataaaattat gccatagcaa gattgcttaa aatagcaaca ctctatattt

2761 agattgttaa aataactagt gttgcttgga ctattataat ttaatgcatg ttaggaaaat

2821 ttcacattaa tatttgctga cagctgacct ttgtcatctt tcttctattt tattcccttt

2881 cacaaaattt tattcctata tagtttattg acaataattt caggttttgt aaagatgccg

2941 ggttttatat ttttatagac aaataataag caaagggagc actgggttga ctttcaggta

3001 ctaaatacct caacctatgg tataatggtt gactgggttt ctctgtatag tactggcatg

3061 gtacggagat gtttcacgaa gtttgttcat cagactcctg tgcaactttc ccaatgtggc

3121 ctaaaaatgc aacttctttt tattttcttt tgtaaatgtt taggtttttt tgtatagtaa

3181 agtgataatt tctggaatta gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

[0416] 纤连蛋白(NCBI参考:NM_001306129.1;SEQ ID NO:14)

1 acgcccgcgc cggctgtgct gcacaggggg aggagaggga accccaggcg cgagcgggaa

61 gaggggacct gcagccacaa cttctctggt cctctgcatc ccttctgtcc ctccacccgt

121 ccccttcccc accctctggc ccccaccttc ttggaggcga caacccccgg gaggcattag

181 aagggatttt tcccgcaggt tgcgaaggga agcaaacttg gtggcaactt gcctcccggt

241 gcgggcgtct ctccccccacc gtctcaacat gcttaggggt ccggggcccg ggctgctgct

301 gctggccgtc cagtgcctgg ggacagcggt gccctccacg ggagcctcga agagcaagag

361 gcaggctcag caaatggttc agccccagtc cccggtggct gtcagtcaaa gcaagcccgg

421 ttgttatgac aatggaaaac actatcagat aaatcaacag tgggagcgga cctacctagg

481 caatgcgttg gtttgtactt gttatggagg aagccgaggt tttaactgcg agagtaaacc

[0417] 541 tgaagctgaa gagacttgct ttgacaagta cactgggaac acttaccgag tgggtgacac

601 ttatgagcgt cctaaagact ccatgatctg ggactgtacc tgcatcgggg ctgggcgagg

661 gagaataagc tgtaccatcg caaaccgctg ccatgaaggg ggtcagtcct acaagattgg

721 tgacacctgg aggagaccac atgagactgg tggttacatg ttagagtgtg tgtgtcttgg

781 taatggaaaa ggagaatgga cctgcaagcc catagctgag aagtgttttg atcatgctgc

841 tgggacttcc tatgtggtcg gagaaacgtg ggagaagccc taccaaggct ggatgatggt

901 agattgtact tgcctgggag aaggcagcgg acgcatcact tgcacttcta gaaatagatg

961 caacgatcag gacacaagga catcctatag aattggagac acctggagca agaaggataa

1021 tcgaggaaac ctgctccagt gcatctgcac aggcaacggc cgaggagagt ggaagtgtga

1081 gaggcacacc tctgtgcaga ccacatcgag cggatctggc cccttcaccg atgttcgtgc

1141 agctgtttac caaccgcagc ctcaccccca gcctcctccc tatggccact gtgtcacaga

1201 cagtggtgtg gtctactctg tggggatgca gtggctgaag acacaaggaa ataagcaaat

1261 gctttgcacg tgcctgggca acggagtcag ctgccaagag acagctgtaa cccagactta

1321 cggtggcaac tcaaatggag agccatgtgt cttaccattc acctacaatg gcaggacgtt

1381 ctactcctgc accacagaag ggcgacagga cggacatctt tggtgcagca caacttcgaa

1441 ttatgagcag gaccagaaat actctttctg cacagaccac actgttttgg ttcagactcg

1501 aggaggaaat tccaatggtg ccttgtgcca cttccccttc ctatacaaca accacaatta

1561 cactgattgc acttctgagg gcagaagaga caacatgaag tggtgtggga ccacacagaa

1621 ctatgatgcc gaccagaagt ttgggttctg ccccatggct gcccacgagg aaatctgcac

1681 aaccaatgaa ggggtcatgt accgcattgg agatcagtgg gataagcagc atgacatggg

1741 tcacatgatg aggtgcacgt gtgttgggaa tggtcgtggg gaatggacat gcattgccta

1801 ctcgcagctt cgagatcagt gcattgttga tgacatcact tacaatgtga acgacacatt

1861 ccacaagcgt catgaagagg ggcacatgct gaactgtaca tgcttcggtc agggtcgggg

1921 caggtggaag tgtgatcccg tcgaccaatg ccaggattca gagactggga cgttttatca

1981 aattggagat tcatgggaga agtatgtgca tggtgtcaga taccagtgct actgctatgg

2041 ccgtggcatt ggggagtggc attgccaacc tttacagacc tatccaagct caagtggtcc

2101 tgtcgaagta tttatcactg agactccgag tcagcccaac tcccacccca tccagtggaa

2161 tgcaccacag ccatctcaca tttccaagta cattctcagg tggagaccta aaaattctgt

2221 aggccgttgg aaggaagcta ccataccagg ccacttaaac tcctacacca tcaaaggcct

[0418] 2281 gaagcctggt gtggtatacg agggccagct catcagcatc cagcagtacg gccaccaaga

2341 agtgactcgc tttgacttca ccaccaccag caccagcaca cctgtgacca gcaacaccgt

2401 gacaggagag acgactccct tttctcctct tgtggccact tctgaatctg tgaccgaaat

2461 cacagccagt agctttgtgg tctcctgggt ctcagcttcc gacaccgtgt cgggattccg

2521 ggtggaatat gagctgagtg aggagggaga tgagccacag tacctggatc ttccaagcac

2581 agccacttct gtgaacatcc ctgacctgct tcctggccga aaatacattg taaatgtcta

2641 tcagatatct gaggatgggg agcagagttt gatcctgtct acttcacaaa caacagcgcc

2701 tgatgcccct cctgacccga ctgtggacca agttgatgac acctcaattg ttgttcgctg

2761 gagcagaccc caggctccca tcacagggta cagaatagtc tattcgccat cagtagaagg

2821 tagcagcaca gaactcaacc ttcctgaaac tgcaaactcc gtcaccctca gtgacttgca

2881 acctggtgtt cagtataaca tcactatcta tgctgtggaa gaaaatcaag aaagtacacc

2941 tgttgtcatt caacaagaaa ccactggcac cccacgctca gatacagtgc cctctcccag

3001 ggacctgcag tttgtggaag tgacagacgt gaaggtcacc atcatgtgga caccgcctga

3061 gagtgcagtg accggctacc gtgtggatgt gatccccgtc aacctgcctg gcgagcacgg

3121 gcagaggctg cccatcagca ggaacacctt tgcagaagtc accgggctgt cccctggggt

3181 cacctattac ttcaaagtct ttgcagtgag ccatgggagg gagagcaagc ctctgactgc

3241 tcaacagaca accaaactgg atgctcccac taacctccag tttgtcaatg aaactgattc

3301 tactgtcctg gtgagatgga ctccacctcg ggcccagata acaggatacc gactgaccgt

3361 gggccttacc cgaagaggac agcccaggca gtacaatgtg ggtccctctg tctccaagta

3421 cccactgagg aatctgcagc ctgcatctga gtacaccgta tccctcgtgg ccataaaggg

3481 caaccaagag agccccaaag ccactggagt ctttaccaca ctgcagcctg ggagctctat

3541 tccaccttac aacaccgagg tgactgagac caccattgtg atcacatgga cgcctgctcc

3601 aagaattggt tttaagctgg gtgtacgacc aagccaggga ggagaggcac cacgagaagt

3661 gacttcagac tcaggaagca tcgttgtgtc cggcttgact ccaggagtag aatacgtcta

3721 caccatccaa gtcctgagag atggacagga aagagatgcg ccaattgtaa acaaagtggt

3781 gacaccattg tctccaccaa caaacttgca tctggaggca aaccctgaca ctggagtgct

3841 cacagtctcc tgggagagga gcaccacccc agacattact ggttatagaa ttaccacaac

3901 ccctacaaac ggccagcagg gaaattcttt ggaagaagtg gtccatgctg atcagagctc

3961 ctgcactttt gataacctga gtcccggcct ggagtacaat gtcagtgttt acactgtcaa

4021 ggatgacaag gaaagtgtcc ctatctctga taccatcatc ccagaggtgc cccaactcac

4081 tgacctaagc tttgttgata taaccgattc aagcatcggc ctgaggtgga ccccgctaaa

4141 ctcttccacc attattgggt accgcatcac agtagttgcg gcaggagaag gtatccctat

4201 ttttgaagat tttgtggact cctcagtagg atactacaca gtcacagggc tggagccggg

4261 cattgactat gatatcagcg ttatcactct cattaatggc ggcgagagtg cccctactac

4321 actgacacaa caaacggctg ttcctcctcc cactgacctg cgattcacca acattggtcc

4381 agacaccatg cgtgtcacct gggctccacc cccatccatt gatttaacca acttcctggt

4441 gcgttactca cctgtgaaaa atgaggaaga tgttgcagag ttgtcaattt ctccttcaga

4501 caatgcagtg gtcttaacaa atctcctgcc tggtacagaa tatgtagtga gtgtctccag

4561 tgtctacgaa caacatgaga gcacacctct tagaggaaga cagaaaacag gtcttgattc

[0419] 4621 cccaactggc attgactttt ctgatattac tgccaactct tttactgtgc actggattgc

4681 tcctcgagcc accatcactg gctacaggat ccgccatcat cccgagcact tcagtgggag

4741 acctcgagaa gatcgggtgc cccactctcg gaattccatc accctcacca acctcactcc

4801 aggcacagag tatgtggtca gcatcgttgc tcttaatggc agagaggaaa gtcccttatt

4861 gattggccaa caatcaacag tttctgatgt tccgagggac ctggaagttg ttgctgcgac

4921 ccccaccagc ctactgatca gctgggatgc tcctgctgtc acagtgagat attacaggat

4981 cacttacgga gagacaggag gaaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggagcaa

5041 gtctacagct accatcagcg gccttaaacc tggagttgat tataccatca ctgtgtatgc

5101 tgtcactggc cgtggagaca gccccgcaag cagcaagcca atttccatta attaccgaac

5161 agaaattgac aaaccatccc agatgcaagt gaccgatgtt caggacaaca gcattagtgt

5221 caagtggctg ccttcaagtt cccctgttac tggttacaga gtaaccacca ctcccaaaaa

5281 tggaccagga ccaacaaaaa ctaaaactgc aggtccagat caaacagaaa tgactattga

5341 aggcttgcag cccacagtgg agtatgtggt tagtgtctat gctcagaatc caagcggaga

5401 gagtcagcct ctggttcaga ctgcagtaac caacattgat cgccctaaag gactggcatt

5461 cactgatgtg gatgtcgatt ccatcaaaat tgcttgggaa agcccacagg ggcaagtttc

5521 caggtacagg gtgacctact cgagccctga ggatggaatc catgagctat tccctgcacc

5581 tgatggtgaa gaagacactg cagagctgca aggcctcaga ccgggttctg agtacacagt

5641 cagtgtggtt gccttgcacg atgatatgga gagccagccc ctgattggaa cccagtccac

5701 agctattcct gcaccaactg acctgaagtt cactcaggtc acacccacaa gcctgagcgc

5761 ccagtggaca ccacccaatg ttcagctcac tggatatcga gtgcgggtga cccccaagga

5821 gaagaccgga ccaatgaaag aaatcaacct tgctcctgac agctcatccg tggttgtatc

5881 aggacttatg gtggccacca aatatgaagt gagtgtctat gctcttaagg acactttgac

5941 aagcagacca gctcagggag ttgtcaccac tctggagaat gtcagcccac caagaagggc

6001 tcgtgtgaca gatgctactg agaccaccat caccattagc tggagaacca agactgagac

6061 gatcactggc ttccaagttg atgccgttcc agccaatggc cagactccaa tccagagaac

6121 catcaagcca gatgtcagaa gctacaccat cacaggttta caaccaggca ctgactacaa

6181 gatctacctg tacaccttga atgacaatgc tcggagctcc cctgtggtca tcgacgcctc

6241 cactgccatt gatgcaccat ccaacctgcg tttcctggcc accacaccca attccttgct

6301 ggtatcatgg cagccgccac gtgccaggat taccggctac atcatcaagt atgagaagcc

6361 tgggtctcct cccagagaag tggtccctcg gccccgccct ggtgtcacag aggctactat

6421 tactggcctg gaaccgggaa ccgaatatac aatttatgtc attgccctga agaataatca

6481 gaagagcgag cccctgattg gaaggaaaaa gacagacgag cttccccaac tggtaaccct

6541 tccacacccc aatcttcatg gaccagagat cttggatgtt ccttccacag ttcaaaagac

6601 ccctttcgtc acccaccctg ggtatgacac tggaaatggt attcagcttc ctggcacttc

6661 tggtcagcaa cccagtgttg ggcaacaaat gatctttgag gaacatggtt ttaggcggac

6721 cacaccgccc acaacggcca cccccataag gcataggcca agaccatacc cgccgaatgt

6781 aggacaagaa gctctctctc agacaaccat ctcatgggcc ccattccagg acacttctga

6841 gtacatcatt tcatgtcatc ctgttggcac tgatgaagaa cccttacagt tcagggttcc

6901 tggaacttct accagtgcca ctctgacagg cctcaccaga ggtgccacct acaacatcat

[0420] 6961 agtggaggca ctgaaagacc agcagaggca taaggttcgg gaagaggttg ttaccgtggg

7021 caactctgtc aacgaaggct tgaaccaacc tacggatgac tcgtgctttg acccctacac

7081 agtttcccat tatgccgttg gagatgagtg ggaacgaatg tctgaatcag gctttaaact

7141 gttgtgccag tgcttaggct ttggaagtgg tcatttcaga tgtgattcat ctagatggtg

7201 ccatgacaat ggtgtgaact acaagattgg agagaagtgg gaccgtcagg gagaaaatgg

7261 ccagatgatg agctgcacat gtcttgggaa cggaaaagga gaattcaagt gtgaccctca

7321 tgaggcaacg tgttatgatg atgggaagac ataccacgta ggagaacagt ggcagaagga

7381 atatctcggt gccatttgct cctgcacatg ctttggaggc cagcggggct ggcgctgtga

7441 caactgccgc agacctgggg gtgaacccag tcccgaaggc actactggcc agtcctacaa

7501 ccagtattct cagagatacc atcagagaac aaacactaat gttaattgcc caattgagtg

7561 cttcatgcct ttagatgtac aggctgacag agaagattcc cgagagtaaa tcatctttcc

7621 aatccagagg aacaagcatg tctctctgcc aagatccatc taaactggag tgatgttagc

7681 agacccagct tagagttctt ctttctttct taagcccttt gctctggagg aagttctcca

7741 gcttcagctc aactcacagc ttctccaagc atcaccctgg gagtttcctg agggttttct

7801 cataaatgag ggctgcacat tgcctgttct gcttcgaagt attcaatacc gctcagtatt

7861 ttaaatgaag tgattctaag atttggtttg ggatcaatag gaaagcatat gcagccaacc

7921 aagatgcaaa tgttttgaaa tgatatgacc aaaattttaa gtaggaaagt cacccaaaca

7981 cttctgcttt cacttaagtg tctggcccgc aatactgtag gaacaagcat gatcttgtta

8041 ctgtgatatt ttaaatatcc acagtactca ctttttccaa atgatcctag taattgccta

8101 gaaatatctt tctcttacct gttatttatc aatttttccc agtattttta tacggaaaaa

8161 attgtattga aaacacttag tatgcagttg ataagaggaa tttggtataa ttatggtggg

8221 tgattatttt ttatactgta tgtgccaaag ctttactact gtggaaagac aactgtttta

8281 ataaaagatt tacattccac aacttgaagt tcatctattt gatataagac accttcgggg

8341 gaaataattc ctgtgaatat tctttttcaa ttcagcaaac atttgaaaat ctatgatgtg

8401 caagtctaat tgttgatttc agtacaagat tttctaaatc agttgctaca aaaactgatt

[0421]

8461 ggtttttgtc acttcatctc ttcactaatg gagatagctt tacactttct gctttaatag

8521 atttaagtgg accccaatat ttattaaaat tgctagttta ccgttcagaa gtataataga

8581 aataatcttt agttgctctt ttctaaccat tgtaattctt cccttcttcc ctccaccttt

8641 ccttcattga ataaacctct gttcaaagag attgcctgca agggaaataa aaatgactaa

8701 gatattaaaa gtatttgaat agtaaaaaaa aaaaaaaaaa aa

[0422] 玻连蛋白(NCBI参考:NM_000638.3;SEQ ID NO:15)

1 gagcaaacag agcagcagaa aaggcagttc ctcttctcca gtgccctcct tccctgtctc

61 tgcctctccc tcccttcctc aggcatcaga gcggagactt cagggagacc agagcccagc

121 ttgccaggca ctgagctaga agccctgcca tggcacccct gagacccctt ctcatactgg

181 ccctgctggc atgggttgct ctggctgacc aagagtcatg caagggccgc tgcactgagg

241 gcttcaacgt ggacaagaag tgccagtgtg acgagctctg ctcttactac cagagctgct

301 gcacagacta tacggctgag tgcaagcccc aagtgactcg cggggatgtg ttcactatgc

361 cggaggatga gtacacggtc tatgacgatg gcgaggagaa aaacaatgcc actgtccatg

421 aacaggtggg gggcccctcc ctgacctctg acctccaggc ccagtccaaa gggaatcctg

481 agcagacacc tgttctgaaa cctgaggaag aggcccctgc gcctgaggtg ggcgcctcta

541 agcctgaggg gatagactca aggcctgaga cccttcatcc agggagacct cagcccccag

601 cagaggagga gctgtgcagt gggaagccct tcgacgcctt caccgacctc aagaacggtt

661 ccctctttgc cttccgaggg cagtactgct atgaactgga cgaaaaggca gtgaggcctg

721 ggtaccccaa gctcatccga gatgtctggg gcatcgaggg ccccatcgat gccgccttca

[0423] 781 cccgcatcaa ctgtcagggg aagacctacc tcttcaaggg tagtcagtac tggcgctttg

841 aggatggtgt cctggaccct gattaccccc gaaatatctc tgacggcttc gatggcatcc

901 cggacaacgt ggatgcagcc ttggccctcc ctgcccatag ctacagtggc cgggagcggg

961 tctacttctt caaggggaaa cagtactggg agtaccagtt ccagcaccag cccagtcagg

1021 aggagtgtga aggcagctcc ctgtcggctg tgtttgaaca ctttgccatg atgcagcggg

1081 acagctggga ggacatcttc gagcttctct tctggggcag aacctctgct ggtaccagac

1141 agccccagtt cattagccgg gactggcacg gtgtgccagg gcaagtggac gcagccatgg

1201 ctggccgcat ctacatctca ggcatggcac cccgcccctc cttggccaag aaacaaaggt

1261 ttaggcatcg caaccgcaaa ggctaccgtt cacaacgagg ccacagccgt ggccgcaacc

1321 agaactcccg ccggccatcc cgcgccacgt ggctgtcctt gttctccagt gaggagagca

1381 acttgggagc caacaactat gatgactaca ggatggactg gcttgtgcct gccacctgtg

1441 aacccatcca gagtgtcttc ttcttctctg gagacaagta ctaccgagtc aatcttcgca

1501 cacggcgagt ggacactgtg gaccctccct acccacgctc catcgctcag tactggctgg

1561 gctgcccagc tcctggccat ctgtaggagt cagagcccac atggccgggc cctctgtagc

[0424] 1621 tccctcctcc catctccttc ccccagccca ataaaggtcc cttagccccg agtttaaa

[0425] 肌腱蛋白C(Tenascin-C)(NCBI参考:NM_002160.3;SEQ ID NO:16)

[0426]

1 aattcgccaa ctgaaaaagt gggaaaggat gtctggaggc gaggcgtccc attacagagg
61 aaggagctcg ctatataagc cagccaaagt tggctgcacc ggccacagcc tgcctactgt
121 cacccgcctc tcccgcgcgc agatacacgc ccccgcctcc gtgggcacaa aggcagcgct
181 gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc agctccacac tccaggtact
241 tcttccaagg acctaggtct ctcgcccatc ggaaagaaaa taattctttc aagaagatca
301 gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc ccaattctgc tgaaagtgag
361 ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa cccacctcca ccatgggggc
421 catgactcag ctgttggcag gtgtctttct tgctttcctt gccctcgcta ccgaaggtgg
481 ggtcctcaag aaagtcatcc ggcacaagcg acagagtggg gtgaacgcca ccctgccaga
541 agagaaccag ccagtggtgt ttaaccacgt ttacaacatc aagctgccag tgggatccca
601 gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac ctggcaccgc cttcagagcc
661 cagcgaaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaac cagattgtct tcacacatcg
721 catcaacatc ccccgccggg cctgtggctg tgccgcagcc cctgatgtta aggagctgct
781 gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccctg agggagcaat gtactgcagg
841 agcaggctgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac accaggccct tctgtagcgg
901 tcggggcaac ttcagcactg aaggatgtgg ctgtgtctgc gaacctggct ggaaaggccc
961 caactgctct gagcccgaat gtccaggcaa ctgtcacctt cgaggccggt gcattgatgg
1021 gcagtgcatc tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc agccagctgg cttgccccag
1081 cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc atctgtttcg aaggctacgc
1141 cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgccctgc agtgaggagc acggcacatg
1201 tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc gatgactgca acaagcctct
1261 gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag aatgagtgcg tgtgtgatga
1321 gggtttcacg ggcgaagact gcagtgagct catctgcccc aatgactgct tcgaccgggg
1381 ccgctgcatc aatggcacct gctactgcga agaaggcttc acaggtgaag actgcgggaa
1441 acccacctgc ccacatgcct gccacaccca gggccggtgt gaggaggggc agtgtgtatg
1501 tgatgagggc tttgccggtg tggactgcag cgagaagagg tgtcctgctg actgtcacaa
1561 tcgtggccgc tgtgtagacg ggcggtgtga gtgtgatgat ggtttcactg gagctgactg
1621 tggggagctc aagtgtccca atggctgcag tggccatggc cgctgtgtca atgggcagtg
1681 tgtgtgtgat gagggctata ctggggagga ctgcagccag ctacggtgcc ccaatgactg
1741 tcacagtcgg ggccgctgtg tcgagggcaa atgtgtatgt gagcaaggct tcaagggcta
1801 tgactgcagt gacatgagct gccctaatga ctgtcaccag cacggccgct gtgtgaatgg
1861 catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc cgggatcgcc aatgccccag
1921 ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc gtctgtgagg acggcttcac
1981 cggccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc catggccagg gtcgctgtgt
2041 gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa gactgcaagg agcaaagatg
2101 tcccagtgac tgtcatggcc agggccgctg cgtggacggc cagtgcatct gccacgaggg

2161 cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctgccccagt gactgcaaca acttaggaca

2221 atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc ggagaagact gctcagaggt

2281 gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa gagacggtca acctggcctg

2341 ggacaatgag atgcgggtca cagagtacct tgtcgtgtac acgcccaccc acgagggtgg

2401 tctggaaatg cagttccgtg tgcctgggga ccagacgtcc accatcatcc aggagctgga

2461 gcctggtgtg gagtacttta tccgtgtatt tgccatcctg gagaacaaga agagcattcc

2521 tgtcagcgcc agggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa ggcctgaaat tcaagtccat

2581 caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tcctctagac attgcttttg aaacctggga

2641 gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgagggagag atcaccaaaa gcctgaggag

2701 gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg caagagtatg agatatctct

2761 gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag agggtgacca ccacacgctt

2821 ggatgccccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac accactgcct tgatcacctg

2881 gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc tacggcatca aagacgtgcc

2941 aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac cagtactcca tcgggaacct

3001 gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctcccgc agaggtgaca tgtcaagcaa

3061 cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgatgctccc aggaatcttc gacgtgtttc

3121 ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc aaggcagcta ttgacagtta

3181 cagaattaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgct gaggttgatg ttccaaagag

3241 ccaacaagcc acaaccaaaa ccacactcac aggtctgagg ccgggaactg aatatgggat

[0427] 3301 tggagtttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca gcgaccatca acgcagccac

3361 agagttggac acgcccaagg accttcaggt ttctgaaact gcagagacca gcctgaccct

3421 gctctggaag acaccgttgg ccaaatttga ccgctaccgc ctcaattaca gtctccccac

3481 aggccagtgg gtgggagtgc agcttccaag aaacaccact tcctatgtcc tgagaggcct

3541 ggaaccagga caggagtaca atgtcctcct gacagccgag aaaggcagac acaagagcaa

3601 gcccgcacgt gtgaaggcat ccactgaaca agcccctgag ctggaaaacc tcaccgtgac

3661 tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca gctgaccagg cctatgagca

3721 ctttatcatt caggtgcagg aggccaacaa ggtggaggca gctcggaacc tcaccgtgcc

3781 tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct gctacgcctt atacagtctc

3841 catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgctc tctgctgagg cctccacagg

3901 ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgaggtg ggctgggatg ccctcaaact

3961 caactggact gctccagaag gggcctatga gtacttttc attcaggtgc aggaggctga

4021 cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga ctgaggtcca cagacctgcc

4081 tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc ggggtcactc aggacttcag

4141 cacaacccct ctctctgttg aagtcttgac agaggaggtt ccagatatgg gaaacctcac

4201 agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg accacgccag atggaaccta

4261 tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg gaagaggctc acaatctcac

4321 ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc agggctggca ctccttacac

4381 agtcaccctg cacggcgagg tcaggggcca cagcactcga ccccttgctg tagaggtcgt

4441 cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct gaggttggct gggatggcct

4501 cagactcaac tggaccgcag ctgacaatgc ctatgagcac tttgtcattc aggtgcagga

4561 ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cacgttgcct ggcagcctca gggctgtgga

4621 catcccgggc ctcgaggctg ccacgcctta tagagtctcc atctatgggg tgatccgggg

4681 ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc aaagaacctg aaattggaaa

4741 cttaaatgtt tctgacataa ctcccgagag cttcaatctc tcctggatgg ctaccgatgg

4801 gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat aggttgctgg agactgtgga

4861 atataatatc tctggtgctg aacgaactgc ccatatctca gggctacccc ctagtactga

4921 ttttattgtc tacctctctg gacttgctcc cagcatccgg accaaaacca tcagtgccac

4981 agccacgaca gaggccctgc cccttctgga aaacctaacc atttccgaca ttaatcccta

5041 cgggttcaca gtttcctgga tggcatcgga gaatgccttt gacagctttc tagtaacggt

5101 ggtggattct gggaagctgc tggaccccca ggaattcaca ctttcaggaa cccagaggaa

5161 gctggagctt agaggcctca taactggcat tggctatgag gttatggtct ctggcttcac

5221 ccaagggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt acagaagccg aaccggaagt

5281 tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc cgtctgtcct ggacagctga

5341 tgaaggggtc ttcgacaatt ttgttctcaa aatcagagat accaaaaagc agtctgagcc

5401 actggaaata accctacttg cccccgaacg taccagggac ataacaggtc tcagagaggc

5461 tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga aggcgatccc agacagtcag

5521 tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc attttctcag acatcactga

5581 aaattcggct actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa gtggagagct tccggattac

[0428] 5641 ctatgtgccc attacaggag gtacaccctc catggtaact gtggacggaa ccaagactca

5701 gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt gtcagcatca tcgccatgaa

5761 gggctttgag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc acagctctgg atggcccatc

5821 tggcctggtg acagccaaca tcactgactc agaagccttg gccaggtggc agccagccat

5881 tgccactgtg gacagttatg tcatctccta cacaggcgag aaagtgccag aaattacacg

5941 cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac ctcgagcctg ccacggaata

6001 cacactgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc tcaaccatca ctgccaagtt

6061 cacaacagac ctcgattctc caagagactt gactgctact gaggttcagt cggaaactgc

6121 cctccttacc tggcgacccc cccgggcatc agtcaccggt tacctgctgg tctatgaatc

6181 agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt gggtccagat accacctcct acagcctggc

6241 agacctgagc ccatccaccc actacacagc caagatccag gcactcaatg ggcccctgag

6301 gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc ctgtaccct tccccaagga

6361 ctgctcccaa gcaatgctga atggagacac gacctctggc ctctacacca tttatctgaa

6421 tggtgataag gctgaggcgc tggaagtctt ctgtgacatg acctctgatg ggggtggatg

6481 gattgtgttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc taccaaaact ggaaggcata

6541 tgctgctgga tttggggacc gcagagaaga attctggctt gggctggaca acctgaacaa

6601 aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg cgggaccatg gggagacagc

6661 ctttgctgtc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag actcgctaca agctgaaggt

6721 ggaggggtac agtgggacag caggtgactc catggcctac cacaatggca gatccttctc

6781 caccttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt gctctgtcct acaaaggggc

6841 tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg agatatgggg acaataacca

6901 cagtcagggc gttaactggt tccactggaa gggccacgaa cactcaatcc agtttgctga

6961 gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc aggcgcaaac gggcataaat

7021 tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc gaggaaagga ttttaccaaa

7081 gcatcaatac aaccagccca accatcggtc cacacctggg catttggtga gagtcaaagc

7141 tgaccatgga tccctggggc caacggcaac agcatgggcc tcacctcctc tgtgatttct

7201 ttctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt tttgttgttt gattcagcaa

7261 aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct cttaggtggc tctgggaatg

7321 ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac cagccgtatt ttacatgaag

7381 ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta aatgtgtcat tggaagccat

7441 ccctttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca atactgtttc cattttaagg

7501 atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat gatgaaaact aaggattttt

7561 caagagatct ttctttccaa aacatttctg gacagtacct gattgtattt ttttttaaa

7621 taaaagcaca agtacttttg agtttgttat tttgctttga attgttgagt ctgaatttca

[0429] 7681 ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat aggaaaggta agtagggata

7741 gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg gagagaggga agcacttttt

7801 ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc aggcctgtaa tcccaacact

7861 ttgggaggcc aaggtgggag gatagcttaa ccccaggagt ttgagaccag cctgagcaac

7921 atagtgagaa cttgtctcta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa aatttaatta ggcaagcgtg

7981 gtagtgcgca cctgtcgtcc cagctactca ggaggctgag gtaggaaaat cactggagcc

8041 caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg cactccagcc tgggcaacag

8101 agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaaga aaagaaaaaa aaagcttaca acttgagatt

8161 cagcatcttg ctcagtattt ccaagactaa tagattatgg tttaaaagat gcttttatac

8221 tcatttttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt tgaggtaagt attgttacca

8281 cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc aattcttggc tccaccattc

8341 ccaagttccc taacctctct atgcctcagt ttcctcttct gtaaagtagg gacactcata

8401 cttctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt tatccatttg aggcccttag

8461 aatggtaccc ggtgtatatt aagtgctagt acatgttagc tatcatcatt atcactttat

8521 atgagatgga ctggggttca tagaaaccca atgacttgat tgtggctact actcaataaa

8581 taatagaatt tggatttaaa aaaaa

[0430] 骨桥蛋白(NCBI参考:NM_000582.2;SEQ ID NO:17)

1 ctccctgtgt tggtggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctgggagg gcttggttgt

61 cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag

121 ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg

[0431] 181 atttgctttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaacaggc tgattctgga

241 agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa tacccagatg ctgtggccac atggctaaac

301 cctgacccat ctcagaagca gaatctccta gccccacaga cccttccaag taagtccaac

361 gaaagccatg accacatgga tgatatggat gatgaagatg atgatgacca tgtggacagc

421 caggactcca ttgactcgaa cgactctgat gatgtagatg acactgatga ttctcaccag

481 tctgatgagt ctcaccattc tgatgaatct gatgaactgg tcactgattt tcccacggac

541 ctgccagcaa ccgaagtttt cactccagtt gtccccacag tagacacata tgatggccga

601 ggtgatagtg tggtttatgg actgaggtca aaatctaaga agtttcgcag acctgacatc

661 cagtaccctg atgctacaga cgaggacatc acctcacaca tggaaagcga ggagttgaat

721 ggtgcataca aggccatccc cgttgcccag gacctgaacg cgccttctga ttgggacagc

781 cgtgggaagg acagttatga aacgagtcag ctggatgacc agagtgctga aacccacagc

841 cacaagcagt ccagattata taagcggaaa gccaatgatg agagcaatga gcattccgat

901 gtgattgata gtcaggaact ttccaaagtc agccgtgaat tccacagcca tgaatttcac

961 agccatgaag atatgctggt tgtagacccc aaaagtaagg aagaagataa acacctgaaa

[0432] 1021 tttcgtattt ctcatgaatt agatagtgca tcttctgagg tcaattaaaa ggagaaaaaa

1081 tacaatttct cactttgcat ttagtcaaaa gaaaaaatgc tttatagcaa aatgaaagag

1141 aacatgaaat gcttctttct cagtttattg gttgaatgtg tatctatttg agtctggaaa

1201 taactaatgt gtttgataat tagtttagtt tgtggcttca tggaaactcc ctgtaaacta

1261 aaagcttcag ggttatgtct atgttcattc tatagaagaa atgcaaacta tcactgtatt

1321 ttaatatttg ttattctctc atgaatagaa atttatgtag aagcaaacaa aatactttta

1381 cccacttaaa aagagaatat aacattttat gtcactataa tcttttgttt tttaagttag

1441 tgtatatttt gttgtgatta tctttttgtg gtgtgaataa atcttttatc ttgaatgtaa

1501 taagaatttg gtggtgtcaa ttgcttattt gttttcccac ggttgtccag caattaataa

1561 aacataacct ttttttactgc ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa

[0433] 肾连蛋白(NCBI参考:NM_001033047.2;SEQ ID NO:18)

1 tagaagggag cgggaggggg ctccgggcgc cgcgcagcag acctgctccg gccgcgcgcc

61 tcgccgctgt cctccgggag cggcagcagt agcccgggcg gcgagggctg ggggttcctc

121 gagactctca gaggggcgcc tcccatcggc gcccaccacc ccaacctgtt cctcgcgcgc

181 cactgcgctg cgccccagga cccgctgccc aacatggatt ttctcctggc gctggtgctg

241 gtatcctcgc tctacctgca ggcggccgcc gagttcgacg ggaggtggcc caggcaaata

301 gtgtcatcga ttggcctatg tcgttatggt gggaggattg actgctgctg gggctgggct

361 cgccagtctt ggggacagtg tcagcctgtg tgccaaccac gatgcaaaca tggtgaatgt

421 atcgggccaa acaagtgcaa gtgtcatcct ggttatgctg gaaaaacctg taatcaagat

[0434] 481 ctaaatgagt gtggcctgaa gccccggccc tgtaagcaca ggtgcatgaa cacttacggc

541 agctacaagt gctactgtct caacggatat atgctcatgc cggatggttc ctgctcaagt

601 gccctgacct gctccatggc aaactgtcag tatggctgtg atgttgttaa aggacaaata

661 cggtgccagt gcccatcccc tggcctgcag ctggctcctg atgggaggac ctgtgtagat

721 gttgatgaat gtgctacagg aagagcctcc tgccctagat ttaggcaatg tgtcaacact

781 tttgggagct acatctgcaa gtgtcataaa ggcttcgatc tcatgtatat tggaggcaaa

841 tatcaatgtc atgacataga cgaatgctca cttggtcagt atcagtgcag cagctttgct

901 cgatgttata acatacgtgg gtcctacaag tgcaaatgta aagaaggata ccagggtgat

961 ggactgactt gtgtgtatat cccaaaagtt atgattgaac cttcaggtcc aattcatgta

1021 ccaaagggaa atggtaccat tttaaagggt gacacaggaa ataataattg gattcctgat

1081 gttggaagta cttggtggcc tccgaagaca ccatatattc ctcctatcat taccaacagg

1141 cctacttcta agccaacaac aagacctaca ccaaagccaa caccaattcc tactccacca

1201 ccaccaccac ccctgccaac agagctcaga acacctctac cacctacaac cccagaaagg

1261 ccaaccaccg gactgacaac tatagcacca gctgccagta cacctccagg agggattaca

1321 gttgacaaca gggtacagac agaccctcag aaacccagag gagatgtgtt cattccacgg

1381 caaccttcaa atgacttgtt tgaaatattt gaaatagaaa gaggagtcag tgcagacgat

1441 gaagcaaagg atgatccagg tgttctggta cacagttgta attttgacca tggactttgt

1501 ggatggatca gggagaaaga caatgacttg cactgggaac caatcaggga cccagcaggt

1561 ggacaatatc tgacagtgtc ggcagccaaa gccccagggg gaaaagctgc acgcttggtg

1621 ctacctctcg gccgcctcat gcattcaggg gacctgtgcc tgtcattcag gcacaaggtg

1681 acggggctgc actctggcac actccaggtg tttgtgagaa aacacggtgc ccacggagca

1741 gccctgtggg gaagaaatgg tggccatggc tggaggcaaa cacagatcac cttgcgaggg

1801 gctgacatca agagcgtcgt cttcaaaggt gaaaaaaggc gtggtcacac tggggagatt

1861 ggattagatg atgtgagctt gaaaaaaggc cactgctctg aagaacgcta acaactccag

1921 aactaacaat gaactcctat gttgctctat cctctttttc caattctcat cttctctcct

1981 cttctccctt ttatcaggcc taggagaaga gtgggtcagt gggtcagaag gaagtctatt

2041 tggtgaccca ggtttttctg gcctgctttt gtgcaatccc aatgaacagt gataccctcc

2101 ttgaaataca ggggcatcgc agacacatca aagccatctg tgggtgttgc cttccatcct

[0435] 2161 gtgtctcttt caggaaggca ttcagcatgc gtgagccata ccatcctcca tcctgattac

2221 aaggtgctcc ttgtagcaaa ttatgagagt gagttacggg agcagttttt aaaagaaatc

2281 tttgcagatg gctatgatgt tatgtgttcg gtgttgtacc atgagtagta ttgacttccc

2341 ttgagatatg atgtacaatg tgcttgtgaa attgacttac cctcttcact taagttagtt

2401 ctggcctgac ctgaactctg acttttactg ccattcactt tataaaataa gggtgtgtaa

2461 catatcaaga tacatttatt tttatctgtt tttttttcc tgttaaagac aattatgtag

2521 agtgggcacg taatccctcc ttagtagtat tgtgttttgt gtaaatgtgc tattgatatt

2581 aagtatttac atgttccaaa tatttacaga ctctagttgc aaggtaaagg gcagcttgtg

2641 atctcaaaaa aatacatggt gaaatgtcat ccagttccat gaccttatat tggcagcagt

2701 aggaaattgg cagaagtgtt gggttgtggt aacggagtga tgaatttttt tttaatggcc

2761 ttgagtttga tctctgcaaa ggataggaaa cctttaggaa gacaagaaac tgcagttaat

2821 ttagaactgt cactgtttca agttacactt taaaaccaca gcttttacca tcataacatg

2881 gctctggtaa tatgtaggaa gctttataaa agttttggtt gattcagaaa aaggatcctg

2941 ttgcagagtg agaggaagca taggggggaaa ctccattgga acagattttc acacaacgtt

3001 ttaaattgat ataagtttag gcagttgtag ttcataactt atgttgctca tgttgtgctg

3061 tgtcaggatg ggataggaag caagtcccat gcttagaggc atgggatgtg ttggaacggg

3121 atttacacac actggaggag cagggcaagt tggaattcta agatccatga acccccaact

3181 gtatttcctc cctgcatatt ttaccaatat attaaaaaac aatgtaactt ttaaaaggca

3241 tcattcctga ggtttgtctt aatttctgat taagtaatca gaatattttc tgctatttttt

3301 gccaggaatc acaaagatga ttaaagggtt ggaaaaaaag atctatgatg gaaaattaaa

3361 ggaactggga ttattgagcc tggagaagag aagactgagg ggcaaaccat tgatggtttt

3421 caagtatatg aagggttggc acagagaggg tggcgaccag ctgttctcca tatgcactaa

3481 gaatagaaca agaggaaact ggcttagact agagtataag ggagcatttc ttggcagggg

3541 ccattgttag aatacttcat aaaaaaagaa gtgtgaaaat ctcagtatct ctctctcttt

3601 ctaaaaaatt agataaaaat ttgtctattt aagatggtta aagatgttct tacccaagga

3661 aaagtaacaa attatagaat ttcccaaaag atgttttgat cctactagta gtatgcagtg

3721 aaaatcttta gaactaaata atttggacaa ggcttaattt aggcatttcc ctcttgacct

3781 cctaatggag agggattgaa aggggaagag cccaccaaat gctgagctca ctgaaatatc

3841 tctcccttat ggcaatccta gcagtattaa agaaaaaagg aaactattta ttccaaatga

3901 gagtatgatg gacagatatt ttagtatctc agtaatgtcc tagtgtggcg gtggttttca

[0436] 3961 atgtttcttc atgttaaagg tataagcctt tcatttgttc aatggatgat gtttcagatt

4021 ttttttttt taagagatcc ttcaaggaac acagttcaga gagattttca tcgggtgcat

4081 tctctctgct tcgtgtgtga caagttatct tggctgctga gaaagagtgc cctgccccac

4141 accggcagac ctttccttca cctcatcagt atgattcagt ttctcttatc aattggactc

4201 tcccaggttc cacagaacag taatattttt tgaacaatag gtacaataga aggtcttctg

4261 tcatttaacc tggtaaaggc agggctggag ggggaaaata aatcattaag cctttgagta

4321 acggcagaat atatggctgt agatccattt ttaatggttc atttccttta tggtcatata

4381 actgcacagc tgaagatgaa aggggaaaat aaatgaaaat tttacttttc gatgccaatg

4441 atacattgca ctaaactgat ggaagaagtt atccaaagta ctgtataaca tcttgtttat

4501 tatttaatgt tttctaaaat aaaaaatgtt agtggttttc caaatggcct aataaaaaca

4561 attatttgta aataaaaaca ctgttagtaa ta

[0437] 血管生成抑制素(PLG)(NCBI参考:NM_000301.3;SEQ ID NO:19)

[0438]

1 gaatcattaa cttaatttga ctatctggtt tgtggatgcg tttactctca tgtaagtcaa

61 caacatcctg ggattgggac ccactttctg ggcactgctg gccagtccca aaatggaaca

121 taaggaagtg gttcttctac ttcttttatt tctgaaatca ggtcaaggag agcctctgga

181 tgactatgtg aatacccagg gggcttcact gttcagtgtc actaagaagc agctgggagc

241 aggaagtata gaagaatgtg cagcaaaatg tgaggaggac gaagaattca cctgcagggc

301 attccaatat cacagtaaag agcaacaatg tgtgataatg gctgaaaaca ggaagtcctc

361 cataatcatt aggatgagag atgtagtttt atttgaaaag aaagtgtatc tctcagagtg

421 caagactggg aatggaaaga actacagagg gacgatgtcc aaaacaaaaa atggcatcac

481 ctgtcaaaaa tggagttcca cttctcccca cagacctaga ttctcacctg ctacacaccc

541 ctcagaggga ctggaggaga actactgcag gaatccagac aacgatccgc aggggccctg

601 gtgctatact actgatccag aaaagagata tgactactgc gacattcttg agtgtgaaga

661 ggaatgtatg cattgcagtg gagaaaacta tgacggcaaa atttccaaga ccatgtctgg

721 actggaatgc caggcctggg actctcagag cccacacgct catggataca ttccttccaa

781 atttccaaac aagaacctga agaagaatta ctgtcgtaac cccgataggg agctgcggcc

841 ttggtgtttc accaccgacc ccaacaagcg ctgggaactt tgtgacatcc cccgctgcac

901 aacacctcca ccatcttctg gtcccaccta ccagtgtctg aagggaacag gtgaaaacta

961 tcgcgggaat gtggctgtta ccgtgtccgg gcacacctgt cagcactgga gtgcacagac

1021 ccctcacaca cataacagga caccagaaaa cttcccctgc aaaaatttgg atgaaaacta

1081 ctgccgcaat cctgacggaa aaagggcccc atggtgccat acaaccaaca gccaagtgcg

1141 gtgggagtac tgtaagatac cgtcctgtga ctcctcccca gtatccacgg aacaattggc

1201 tcccacagca ccacctgagc taacccctgt ggtccaggac tgctaccatg gtgatggaca

1261 gagctaccga ggcacatcct ccaccaccac cacaggaaag aagtgtcagt cttggtcatc

1321 tatgacacca caccggcacc agaagacccc agaaaactac ccaaatgctg gcctgacaat

1381 gaactactgc aggaatccag atgccgataa aggcccctgg tgttttacca cagaccccag

1441 cgtcaggtgg gagtactgca acctgaaaaa atgctcagga acagaagcga gtgttgtagc

1501 acctccgcct gttgtcctgc ttccagatgt agagactcct tccgaagaag actgtatgtt

1561 tgggaatggg aaaggatacc gaggcaagag ggcgaccact gttactggga cgccatgcca

1621 ggactgggct gcccaggagc cccatagaca cagcattttc actccagaga caaatccacg

1681 ggcgggtctg gaaaaaaatt actgccgtaa ccctgatggt gatgtaggtg gtccctggtg

1741 ctacacgaca aatccaagaa aactttacga ctactgtgat gtccctcagt gtgcggcccc

1801 ttcatttgat tgtgggaagc ctcaagtgga gccgaagaaa tgtcctggaa gggttgtagg

1861 ggggtgtgtg gcccacccac attcctggcc ctggcaagtc agtcttagaa caaggtttgg

1921 aatgcacttc tgtggaggca ccttgatatc cccagagtgg gtgttgactg ctgcccactg

1981 cttggagaag tccccaaggc cttcatccta caaggtcatc ctgggtgcac accaagaagt

2041 gaatctcgaa ccgcatgttc aggaaataga agtgtctagg ctgttcttgg agcccacacg

[0439] 2101 aaaagatatt gccttgctaa agctaagcag tcctgccgtc atcactgaca aagtaatccc

2161 agcttgtctg ccatccccaa attatgtggt cgctgaccgg accgaatgtt tcatcactgg

2221 ctggggagaa acccaaggta cttttggagc tggccttctc aaggaagccc agctccctgt

2281 gattgagaat aaagtgtgca atcgctatga gtttctgaat ggaagagtcc aatccaccga

2341 actctgtgct gggcatttgg ccggaggcac tgacagttgc cagggtgaca gtggaggtcc

2401 tctggtttgc ttcgagaagg acaaatacat tttacaagga gtcacttctt ggggtcttgg

2461 ctgtgcacgc cccaataagc ctggtgtcta tgttcgtgtt tcaaggtttg ttacttggat

2521 tgagggagtg atgagaaata attaattgga cgggagacag agtgacgcac tgactcacct

2581 agaggctgga acgtgggtag ggatttagca tgctggaaat aactggcagt aatcaaacga

2641 agacactgtc cccagctacc agctacgcca aacctcggca ttttttgtgt tattttctga

2701 ctgctggatt ctgtagtaag gtgacatagc tatgacattt gttaaaaata aactctgtac

2761 ttaactttga tttgagtaaa ttttggtttt ggtcttcaac attttcatgc tctttgttca

2821 ccccaccaat ttttaaatgg gcagatgggg ggatttagct gcttttgata aggaacagct

2881 gcacaaagga ctgagcaggc tgcaaggtca cagaggggag agccaagaag ttgtccacgc

2941 atttacctca tcagctaacg agggcttgac atgcattttt actgtcttta ttcctgacac

3001 tgagatgaat gttttcaaag ctgcaacatg tatggggagt catgcaaacc gattctgtta

3061 ttgggaatga aatctgtcac cgactgcttg acttgagccc aggggacacg gagcagagag

3121 ctgtatatga tggagtgaac cggtccatgg atgtgtaaca caagaccaac tgagagtctg

3181 aatgttattc tggggcacac gtgagtctag gattggtgcc aagagcatgt aaatgaacaa

3241 caagcaaata ttgaaggtgg accacttatt tcccattgct aattgcctgc ccggttttga

3301 aacagtctgc agtacacacg gtcacaggag aatgacctgt gggagagata catgtttaga

[0440] 3361 aggaagagaa aggacaaagg cacacgtttt accatttaaa atattgttac caaacaaaaa

3421 tatccattca aaatacaatt taacaatgca acagtcatct tacagcagag aaatgcagag

3481 aaaagcaaaa ctgcaagtga ctgtgaataa agggtgaatg tagtctcaaa tcctcaaa

[0441] 组织型转谷氨酰胺酶因子XIII(F13A1)(NCBI参考:NM_000129.3;SEQ ID NO:20)

[0442]

1 atttaagagc caactgtctt gtctttcccg agtccgtttg aggaagtccc cgaggcgcac
61 agagcaagcc cacgcgaggg cacctctgga ggggagcgcc tgcaggacct tgtaaagtca
121 aaaatgtcag aaacttccag gaccgccttt ggaggcagaa gagcagttcc acccaataac
181 tctaatgcag cggaagatga cctgcccaca gtggagcttc agggcgtggt gccccggggc
241 gtcaacctgc aagagtttct taatgtcacg agcgttcacc tgttcaagga gagatgggac
301 actaacaagg tggaccacca cactgacaag tatgaaaaca acaagctgat tgtccgcaga
361 gggcagtctt tctatgtgca gattgacttc agtcgtccat atgaccccag aagggatctc
421 ttcagggtgg aatacgtcat tggtcgctac ccacaggaga acaagggaac ctacatccca
481 gtgcctatag tctcagagtt acaaagtgga aagtgggggg ccaagattgt catgagagag
541 gacaggtctg tgcggctgtc catccagtct tcccccaaat gtattgtggg gaaattccgc
601 atgtatgttg ctgtctggac tccctatggc gtacttcgaa ccagtcgaaa cccagaaaca
661 gacacgtaca ttctcttcaa tccttggtgt gaagatgatg ctgtgtatct ggacaatgag
721 aaagaaagag aagagtatgt cctgaatgac atcggggtaa ttttttatgg agaggtcaat
781 gacatcaaga ccagaagctg gagctatggt cagtttgaag atggcatcct ggacacttgc
841 ctgtatgtga tggacagagc acaaatggac ctctctggaa gagggaatcc catcaaagtc
901 agccgtgtgg ggtctgcaat ggtgaatgcc aaagatgacg aaggtgtcct cgttggatcc
961 tgggacaata tctatgccta tggcgtcccc ccatcggcct ggactggaag cgttgacatt
1021 ctattggaat accggagctc tgagaatcca gtccggtatg gccaatgctg ggtttttgct
1081 ggtgtcttta acacattttt acgatgcctt ggaataccag caagaattgt taccaattat
1141 ttctctgccc atgataatga tgccaatttg caaatggaca tcttcctgga agaagatggg
1201 aacgtgaatt ccaaactcac caaggattca gtgtggaact accactgctg gaatgaagca
1261 tggatgacaa ggcctgacct tcctgttgga tttggaggct ggcaagctgt ggacagcacc
1321 ccccaggaaa atagcgatgg catgtatcgg tgtggccccg cctcggttca agccatcaag
1381 cacggccatg tctgcttcca atttgatgca ccttttgttt ttgcagaggt caacagcgac
1441 ctcatttaca ttacagctaa gaaagatggc actcatgtgg tggaaaatgt ggatgccacc
1501 cacattggga aattaattgt gaccaaacaa attggaggag atggcatgat ggatattact
1561 gatacttaca aattccaaga aggtcaagaa gaagagagat tggccctaga aactgccctg
1621 atgtacggag ctaaaaagcc cctcaacaca gaaggtgtca tgaaatcaag gtccaacgtt
1681 gacatggact ttgaagtgga aaatgctgtg ctgggaaaag acttcaagct ctccatcacc
1741 ttccggaaca acagccacaa ccgttacacc atcacagctt atctctcagc caacatcacc
1801 ttctacaccg gggtcccgaa ggcagaattc aagaaggaga cgttcgacgt gacgctggag
1861 cccttgtcct tcaagaaaga ggcggtgctg atccaagccg gcgagtacat gggtcagctg
1921 ctggaacaag cgtccctgca cttctttgtc acagctcgca tcaatgagac cagggatgtt
1981 ctggccaagc aaaagtccac cgtgctaacc atccctgaga tcatcatcaa ggtccgtggc

2041 actcaggtag ttggttctga catgactgtg acagttgagt ttaccaatcc tttaaaagaa

2101 accctgcgaa atgtctgggt acacctggat ggtcctggag taacaagacc aatgaagaag

2161 atgttccgtg aaatccggcc caactccacc gtgcagtggg aagaagtgtg ccggccctgg

2221 gtctctgggc atcggaagct gatagccagc atgagcagtg actccctgag acatgtgtat

2281 ggcgagctgg acgtgcagat tcaaagacga ccttccatgt gaatgcacag gaagctgaga

2341 tgaaccctgg catttggcct cttgtagtct tggctaagga aattctaacg caaaaatagc

2401 tcttgctttg acttaggtgt gaagacccag acaggactgc agagggctcc agagtggaga

2461 tcccacatat ttcaaaaaca tgcttttcca aacccaggct attcggcaag gaagttagtt

2521 tttaatctct ccaccttcca aagagtgcta agcattagct ttaattaagc tctcatagct

2581 cataagagta acagtcatca tttatcatca caaatggcta catctccaaa tatcagtggg

2641 ctctcttacc agggagattt gctcaatacc tggcctcatt taaaacaaga cttcagattc

2701 cccactcagc cttttgggaa taatagcaca tgatttgggc tctagaattc cagtcccctt

2761 tctcggggtc aggttctacc ctccatgtga gaatattttt cccaggacta gagcacaaca

2821 taatttttat ttttggcaaa gccagaaaaa gatctttcat tttgcacctg cagccaagca

2881 aatgcctgcc aaattttaga tttaccttgt tagaagaggt ggccccatat taacaaattg

[0443] 2941 catttgtggg aaacttaacc acctacaagg agataagaaa gcaggtgcaa cactcaagtc

3001 tattgaataa tgtagttttg tgatgcattt tatagaatgt gtcacactgt ggcctgatca

3061 gcaggagcca atatccctta ctttaaccct ttctgggatg caatactagg aagtaaagtg

3121 aagaatttat ctctttagtt agtgattata tttcacccat ctctcaggaa tcatctcctt

3181 tgcagaatga tgcaggttca ggtccccttt cagagatata ataagcccaa caagttgaag

3241 aagctggcgg atctagtgac cagatatata gaaggactgc agccactgat tctctcttgt

3301 ccttcacatc acccatgttg agacctcagc ttggcactca ggtgctgaag ggtaatatgg

3361 actcagcctt gcaaatagcc agtgctagtt ctgacccaac cacagaggat gctgacatca

3421 tttgtattat gttccaaggc tactacagag aaggctgcct gctatgtatt tgcaaggctg

3481 atttatggtc agaatttccc tctgatatgt ctagggtgtg atttaggtca gtagactgtg

3541 attcttagca aaaaatgaac agtgataagt atactggggg caaaatcaga atggaatgct

3601 ctggtctata taaccacatt tctaagcctt tgagactgtt cctgagcctt cagcactaac

3661 ctatgagggt gagctggtcc cctctatata tacatcatac ttaactttac taagtaatct

3721 cacagcattt gccaagtctc ccaatatcca attttaaaat gaaatgcatt ttgctagaca

3781 gttaaactgg cttaacttag tatattatta ttaattacaa tgtaatagaa gcttaaaata

3841 aagttaaact gattatattt gca

[0444] 维勒布兰德氏病(Von Willebrand)因子(NCBI参考:NM_000552.4;SEQ ID NO:21)

[0445]

```
   1 gtggcagctc acagctattg tggtgggaaa gggagggtgg ttggtggatg tcacagcttg
  61 ggctttatct cccccagcag tggggactcc acagcccctg ggctacataa cagcaagaca
 121 gtccggagct gtagcagacc tgattgagcc tttgcagcag ctgagagcat ggcctagggt
 181 gggcggcacc attgtccagc agctgagttt cccagggacc ttggagatag ccgcagccct
 241 catttgcagg ggaagatgat tcctgccaga tttgccgggg tgctgcttgc tctggccctc
 301 attttgccag ggacccttg tgcagaagga actcgcggca ggtcatccac ggcccgatgc
```

361 agccttttcg gaagtgactt cgtcaacacc tttgatggga gcatgtacag ctttgcggga

421 tactgcagtt acctcctggc agggggctgc cagaaacgct ccttctcgat tattggggac

481 ttccagaatg gcaagagagt gagcctctcc gtgtatcttg gggaattttt tgacatccat

541 ttgtttgtca atggtaccgt gacacagggg gaccaaagag tctccatgcc ctatgcctcc

601 aaagggctgt atctagaaac tgaggctggg tactacaagc tgtccggtga ggcctatggc

661 tttgtggcca ggatcgatgg cagcggcaac tttcaagtcc tgctgtcaga cagatacttc

721 aacaagacct gcgggctgtg tggcaacttt aacatctttg ctgaagatga ctttatgacc

781 caagaaggga ccttgacctc ggacccttat gactttgcca actcatgggc tctgagcagt

841 ggagaacagt ggtgtgaacg ggcatctcct cccagcagct catgcaacat ctcctctggg

901 gaaatgcaga agggcctgtg ggagcagtgc cagcttctga agagcacctc ggtgtttgcc

961 cgctgccacc ctctggtgga ccccgagcct tttgtggccc tgtgtgagaa gactttgtgt

1021 gagtgtgctg gggggctgga gtgcgcctgc cctgccctcc tggagtacgc ccggacctgt

1081 gcccaggagg gaatggtgct gtacggctgg accgaccaca gcgcgtgcag cccagtgtgc

1141 cctgctggta tggagtatag gcagtgtgtg tccccttgcg ccaggacctg ccagagcctg

1201 cacatcaatg aaatgtgtca ggagcgatgc gtggatggct gcagctgccc tgagggacag

1261 ctcctggatg aaggcctctg cgtggagagc accgagtgtc cctgcgtgca ttccggaaag

1321 cgctaccctc ccggcacctc cctctctcga gactgcaaca cctgcatttg ccgaaacagc

1381 cagtggatct gcagcaatga agaatgtcca ggggagtgcc ttgtcacagg tcaatcacac

1441 ttcaagagct ttgacaacag atacttcacc ttcagtggga tctgccagta cctgctggcc

[0446] 1501 cgggattgcc aggaccactc cttctccatt gtcattgaga ctgtccagtg tgctgatgac

1561 cgcgacgctg tgtgcacccg ctccgtcacc gtccggctgc ctggcctgca caacagcctt

1621 gtgaaactga agcatggggc aggagttgcc atggatggcc aggacgtcca gctccccctc

1681 ctgaaaggtg acctccgcat ccagcataca gtgacggcct ccgtgcgcct cagctacggg

1741 gaggacctgc agatggactg ggatggccgc gggaggctgc tggtgaagct gtcccccgtc

1801 tatgccggga agacctgcgg cctgtgtggg aattacaatg gcaaccaggg cgacgacttc

1861 cttacccccc ctgggctggc ggagccccgg gtggaggact tcgggaacgc ctggaagctg

1921 cacggggact gccaggacct gcagaagcag cacagcgatc cctgcgccct caacccgcgc

1981 atgaccaggt tctccgagga ggcgtgcgcg gtcctgacgt cccccacatt cgaggcctgc

2041 catcgtgccg tcagcccgct gccctacctg cggaactgcc gctacgacgt gtgctcctgc

2101 tcggacggcc gcgagtgcct gtgcggcgcc ctggccagct atgccgcggc ctgcgcgggg

2161 agaggcgtgc gcgtcgcgtg gcgcgagcca ggccgctgtg agctgaactg cccgaaaggc

2221 caggtgtacc tgcagtgcgg gacccccctgc aacctgacct gccgctctct ctcttacccg

2281 gatgaggaat gcaatgaggc ctgcctggag ggctgcttct gccccccagg gctctacatg

2341 gatgagaggg gggactgcgt gcccaaggcc cagtgccccct gttactatga cggtgagatc

2401 ttccagccag aagacatctt ctcagaccat cacaccatgt gctactgtga ggatggcttc

2461 atgcactgta ccatgagtgg agtccccgga agcttgctgc ctgacgctgt cctcagcagt

2521 cccctgtctc atcgcagcaa aaggagccta tcctgtcggc cccccatggt caagctggtg

2581 tgtcccgctg acaacctgcg ggctgaaggg ctcgagtgta ccaaaacgtg ccagaactat

2641 gacctggagt gcatgagcat gggctgtgtc tctggctgcc tctgcccccc gggcatggtc

2701 cggcatgaga acagatgtgt ggccctggaa aggtgtccct gcttccatca gggcaaggag

2761 tatgcccctg gagaaacagt gaagattggc tgcaacactt gtgtctgtcg ggaccggaag

2821 tggaactgca cagaccatgt gtgtgatgcc acgtgctcca cgatcggcat ggcccactac

2881 ctcaccttcg acgggctcaa atacctgttc cccggggagt gccagtacgt tctggtgcag

2941 gattactgcg gcagtaaccc tgggaccttt cggatcctag tggggaataa gggatgcagc

3001 caccctcag tgaaatgcaa gaaacgggtc accatcctgg tggagggagg agagattgag

3061 ctgtttgacg gggaggtgaa tgtgaagagg cccatgaagg atgagactca ctttgaggtg

3121 gtggagtctg gccggtacat cattctgctg ctgggcaaag ccctctccgt ggtctgggac

3181 cgccacctga gcatctccgt ggtcctgaag cagacatacc aggagaaagt gtgtggcctg

3241 tgtgggaatt ttgatggcat ccagaacaat gacctcacca gcagcaacct ccaagtggag

3301 gaagaccctg tggactttgg gaactcctgg aaagtgagct cgcagtgtgc tgacaccaga

3361 aaagtgcctc tggactcatc ccctgccacc tgccataaca acatcatgaa gcagacgatg

3421 gtggattcct cctgtagaat ccttaccagt gacgtcttcc aggactgcaa caagctggtg

3481 gaccccgagc catatctgga tgtctgcatt tacgacacct gctcctgtga gtccattggg

3541 gactgcgcct gcttctgcga caccattgct gcctatgccc acgtgtgtgc ccagcatggc

3601 aaggtggtga cctggaggac ggccacattg tgcccccaga gctgcgagga gaggaatctc

3661 cgggagaacg ggtatgagtg tgagtggcgc tataacagct gtgcacctgc ctgtcaagtc

3721 acgtgtcagc accctgagcc actggcctgc cctgtgcagt gtgtggaggg ctgccatgcc

3781 cactgccctc cagggaaaat cctggatgag cttttgcaga cctgcgttga ccctgaagac

[0447] 3841 tgtccagtgt gtgaggtggc tggccggcgt tttgcctcag gaaagaaagt caccttgaat

3901 cccagtgacc ctgagcactg ccagatttgc cactgtgatg ttgtcaacct cacctgtgaa

3961 gcctgccagg agccgggagg cctggtggtg cctcccacag atgccccggt gagccccacc

4021 actctgtatg tggaggacat ctcggaaccg ccgttgcacg atttctactg cagcaggcta

4081 ctggacctgg tcttcctgct ggatggctcc tccaggctgt ccgaggctga gtttgaagtg

4141 ctgaaggcct ttgtggtgga catgatggag cggctgcgca tctcccagaa gtgggtccgc

4201 gtggccgtgg tggagtacca cgacggctcc cacgcctaca tcgggctcaa ggaccggaag

4261 cgaccgtcag agctgcggcg cattgccagc caggtgaagt atgcgggcag ccaggtggcc

4321 tccaccagcg aggtcttgaa atacacactg ttccaaatct tcagcaagat cgaccgccct

4381 gaagcctccc gcatcaccct gctcctgatg gccagccagg agccccaacg gatgtcccgg

4441 aactttgtcc gctacgtcca gggcctgaag aagaagaagg tcattgtgat cccggtgggc

4501 attgggcccc atgccaacct caagcagatc cgcctcatcg agaagcaggc ccctgagaac

4561 aaggccttcg tgctgagcag tgtggatgag ctggagcagc aaagggacga gatcgttagc

4621 tacctctgtg accttgcccc tgaagccccc cctcctactc tgccccccga catggcacaa

4681 gtcactgtgg gcccggggct cttgggggtt tcgaccctgg ggcccaagag gaactccatg

4741 gttctggatg tggcgttcgt cctggaagga tcggacaaaa ttggtgaagc cgacttcaac

4801 aggagcaagg agttcatgga ggaggtgatt cagcggatgg atgtgggcca ggacagcatc

4861 cacgtcacgg tgctgcagta ctcctacatg gtgactgtgg agtacccctt cagcgaggca

4921 cagtccaaag gggacatcct gcagcgggtg cgagagatcc gctaccaggg cggcaacagg

4981 accaacactg ggctggccct gcggtacctc tctgaccaca gcttcttggt cagccagggt

5041 gaccgggagc aggcgcccaa cctggtctac atggtcaccg gaaatcctgc ctctgatgag

5101 atcaagaggc tgcctggaga catccaggtg gtgcccattg gagtgggccc taatgccaac

5161 gtgcaggagc tggagaggat tggctggccc aatgccccta tcctcatcca ggactttgag

5221 acgctccccc gagaggctcc tgacctggtg ctgcagaggt gctgctccgg agaggggctg

5281 cagatcccca ccctctcccc tgcacctgac tgcagccagc ccctggacgt gatccttctc

5341 ctggatggct cctccagttt cccagcttct tattttgatg aaatgaagag tttcgccaag

5401 gctttcattt caaaagccaa tatagggcct cgtctcactc aggtgtcagt gctgcagtat

5461 ggaagcatca ccaccattga cgtgccatgg aacgtggtcc cggagaaagc ccatttgctg

5521 agccttgtgg acgtcatgca gcgggaggga ggccccagcc aaatcgggga tgccttgggc

5581 tttgctgtgc gatacttgac ttcagaaatg catggtgcca ggccgggagc ctcaaaggcg

5641 gtggtcatcc tggtcacgga cgtctctgtg gattcagtgg atgcagcagc tgatgccgcc

5701 aggtccaaca gagtgacagt gttccctatt ggaattggag atcgctacga tgcagcccag

5761 ctacggatct tggcaggccc agcaggcgac tccaacgtgg tgaagctcca gcgaatcgaa

5821 gacctcccta ccatggtcac cttgggcaat tccttcctcc acaaactgtg ctctggattt

5881 gttaggattt gcatggatga ggatgggaat gagaagaggc ccggggacgt ctggaccttg

5941 ccagaccagt gccacaccgt gacttgccag ccagatggcc agaccttgct gaagagtcat

6001 cgggtcaact gtgaccgggg gctgaggcct tcgtgcccta acagccagtc ccctgttaaa

6061 gtggaagaga cctgtggctg ccgctggacc tgcccctgcg tgtgcacagg cagctccact

6121 cggcacatcg tgacctttga tgggcagaat ttcaagctga ctggcagctg ttcttatgtc

[0448] 6181 ctatttcaaa acaaggagca ggacctggag gtgattctcc ataatggtgc ctgcagccct

6241 ggagcaaggc agggctgcat gaaatccatc gaggtgaagc acagtgccct ctccgtcgag

6301 ctgcacagtg acatggaggt gacggtgaat gggagactgg tctctgttcc ttacgtgggt

6361 gggaacatgg aagtcaacgt ttatggtgcc atcatgcatg aggtcagatt caatcacctt

6421 ggtcacatct tcacattcac tccacaaaac aatgagttcc aactgcagct cagccccaag

6481 acttttgctt caaagacgta tggtctgtgt gggatctgtg atgagaacgg agccaatgac

6541 ttcatgctga gggatggcac agtcaccaca gactggaaaa cacttgttca ggaatggact

6601 gtgcagcggc cagggcagac gtgccagccc atcctggagg agcagtgtct tgtccccgac

6661 agctcccact gccaggtcct cctcttacca ctgtttgctg aatgccacaa ggtcctggct

6721 ccagccacat tctatgccat ctgccagcag gacagttgcc accaggagca agtgtgtgag

6781 gtgatcgcct cttatgccca cctctgtcgg accaacgggg tctgcgttga ctggaggaca

6841 cctgatttct gtgctatgtc atgcccacca tctctggtct acaaccactg tgagcatggc

6901 tgtccccggc actgtgatgg caacgtgagc tcctgtgggg accatccctc cgaaggctgt

6961 ttctgccctc cagataaagt catgttggaa ggcagctgtg tccctgaaga ggcctgcact

7021 cagtgcattg gtgaggatgg agtccagcac cagttcctgg aagcctgggt cccggaccac

7081 cagccctgtc agatctgcac atgcctcagc gggcggaagg tcaactgcac aacgcagccc

7141 tgccccacgg ccaaagctcc cacgtgtggc ctgtgtgaag tagcccgcct ccgccagaat

7201 gcagaccagt gctgccccga gtatgagtgt gtgtgtgacc cagtgagctg tgacctgccc

7261 ccagtgcctc actgtgaacg tggcctccag cccacactga ccaaccctgg cgagtgcaga

7321 cccaacttca cctgcgcctg caggaaggag gagtgcaaaa gagtgtcccc accctcctgc

7381 cccccgcacc gtttgcccac ccttcggaag acccagtgct gtgatgagta tgagtgtgcc

7441 tgcaactgtg tcaactccac agtgagctgt ccccttgggt acttggcctc aactgccacc

7501 aatgactgtg gctgtaccac aaccacctgc cttcccgaca aggtgtgtgt ccaccgaagc

7561 accatctacc ctgtgggcca gttctgggag gagggctgcg atgtgtgcac ctgcaccgac

7621 atggaggatg ccgtgatggg cctccgcgtg gcccagtgct cccagaagcc ctgtgaggac

7681 agctgtcggt cgggcttcac ttacgttctg catgaaggcg agtgctgtgg aaggtgcctg

7741 ccatctgcct gtgaggtggt gactggctca ccgcgggggg actcccagtc ttcctggaag

7801 agtgtcggct cccagtgggc ctccccggag aacccctgcc tcatcaatga gtgtgtccga

7861 gtgaaggagg aggtctttat acaacaaagg aacgtctcct gcccccagct ggaggtccct

7921 gtctgccccc cgggctttca gctgagctgt aagacctcag cgtgctgccc aagctgtcgc

7981 tgtgagcgca tggaggcctg catgctcaat ggcactgtca ttgggcccgg gaagactgtg

8041 atgatcgatg tgtgcacgac ctgccgctgc atggtgcagg tgggggtcat ctctggattc

[0449] 8101 aagctggagt gcaggaagac cacctgcaac ccctgccccc tgggttacaa ggaagaaaat

8161 aacacaggtg aatgttgtgg gagatgtttg cctacggctt gcaccattca gctaagagga

8221 ggacagatca tgacactgaa gcgtgatgag acgctccagg atggctgtga tactcacttc

8281 tgcaaggtca atgagagagg agagtacttc tgggagaaga gggtcacagg ctgcccaccc

8341 tttgatgaac acaagtgtct ggctgaggga ggtaaaatta tgaaaattcc aggcacctgc

8401 tgtgacacat gtgaggagcc tgagtgcaac gacatcactg ccaggctgca gtatgtcaag

8461 gtgggaagct gtaagtctga agtagaggtg gatatccact actgccaggg caaatgtgcc

8521 agcaaagcca tgtactccat tgacatcaac gatgtgcagg accagtgctc ctgctgctct

8581 ccgacacgga cggagcccat gcaggtggcc ctgcactgca ccaatggctc tgttgtgtac

8641 catgaggttc tcaatgccat ggagtgcaaa tgctccccca ggaagtgcag caagtgaggc

8701 tgctgcagct gcatgggtgc ctgctgctgc ctgccttggc ctgatggcca ggccagagtg

8761 ctgccagtcc tctgcatgtt ctgctcttgt gcccttctga gcccacaata aaggctgagc

8821 tcttatcttg caaaaggc

[0450] ADAM2(NCBI参考:NM_001278113.1;SEQ ID NO:22)

[0451]

1 gcctacctct tccaggctgc gtggccgggg cgtcatctcg cgcttccaac tgccctgtaa

61 ccaccaactg ccattattcc ggctgggacc caggacttca agccatgtgg cgcgtcttgt

121 ttctgctcag cgggctcggc gggctgcgga tggacagtaa ttttgatagt ttacctgtgc

181 aaattacagt tccggagaaa atacggtcaa taataaagga aggaattgaa tcgcaggcat

241 cctacaaaat tgtaattgaa gggaaaccat atactgtgaa tttaatgcaa aaaaactttt

301 taccccataa ttttagagtt tacagttata gtggcacagg aattatgaaa ccacttgacc

361 aagattttca gaatttctgc cactaccaag ggtatattga aggttatcca aaatctgtgg

421 tgatggttag cacatgtact ggactcaggg gcgtactaca gtttgaaaat gttagttatg

481 gaatagaacc cctggagtct tcagttggct ttgaacatgt aatttaccaa gtaaaacata

541 agaaagcaga tgtttcctta tataatgaga aggatattga atcaagagat ctgtccttta

601 aattacaaag cgtagagtat aatcatatgg ggtctgatac aactgttgtc gctcaaaaag

661 ttttccagtt gattggattg acgaatgcta tttttgtttc atttaatatt acaattattc

721 tgtcttcatt ggagctttgg atagatgaaa ataaaattgc aaccactgga gaagctaatg

781 agttattaca cacattttta agatggaaaa catcttatct tgttttacgt cctcatgatg

841 tggcattttt acttgtttac agagaaaagt caaattatgt tggtgcaacc tttcaaggga

901 agatgtgtga tgcaaactat gcaggaggtg ttgttctgca ccccagaacc ataagtctgg

961 aatcacttgc agttatttta gctcaattat tgagccttag tatggggatc acttatgatg

1021 acattaacaa atgccagtgc tcaggagctg tctgcattat gaatccagaa gcaattcatt

1081 tcagtggtgt gaagatcttt agtaactgca gcttcgaaga ctttgcacat tttatttcaa

1141 agcagaagtc ccagtgtctt cacaatcagc ctcgcttaga tccttttttc aaacagcaag

1201 cagtgtgtgg taatgcaaag ctggaagcag gagaggagtg tgactgtggg actgaacagg

1261 attgtgccct tattggagaa acatgctgtg atattgccac atgtagattt aaagccggtt

1321 caaactgtgc tgaaggacca tgctgcgaaa actgtctatt tatgtcaaaa gaaagaatgt

1381 gtaggccttc ctttgaagaa tgcgacctcc ctgaatattg caatggatca tctgcatcat

1441 gcccagaaaa ccactatgtt cagactgggc atccgtgtgg actgaatcaa tggatctgta

1501 tagatggagt ttgtatgagt ggggataaac aatgtacaga cacatttggc aaagaagtag

1561 agtttggccc ttcagaatgt tattctcacc ttaattcaaa gactgatgta tctggaaact

[0452]

1621 gtggtataag tgattcagga tacacacagt gtgaagctga caatctgcag tgcggaaaat

1681 taatatgtaa atatgtaggt aaatttttat tacaaattcc aagagccact attatttatg

1741 ccaacataag tggacatctc tgcattgctg tggaatttgc cagtgatcat gcagacagcc

1801 aaaagatgtg gataaaagat ggaacttctt gtggttcaaa taaggtttgc aggaatcaaa

1861 gatgtgtgag ttcttcatac ttgggttatg attgtactac tgacaaatgc aatgatagag

1921 gtgtatgcaa taacaaaaag cactgtcact gtagtgcttc atatttacct ccagattgct

1981 cagttcaatc agatctatgg cctggtggga gtattgacag tggcaatttt ccacctgtag

2041 ctataccagc cagactccct gaaaggcgct acattgagaa catttaccat tccaaaccaa

2101 tgagatggcc atttttctta ttcattcctt tctttattat tttctgtgta ctgattgcta

2161 taatggtgaa agttaatttc caaaggaaaa aatggagaac tgaggactat tcaagcgatg

2221 agcaacctga aagtgagagt gaacctaaag ggtagtctgg acaacagaga tgccatgata

2281 tcacttcttc tagagtaatt atctgtgatg gatggacaca aaaaaatgga aagaaaagaa

2341 tgtacattac ctggtttcct gggattcaaa cctgcatatt gtgattttaa tttgaccaga

2401 aaatatgata tatatgtata atttcacaga taatttactt atttaaaaat gcatgataat

2461 gagttttaca ttacaaattt ctgtttttt aaagttatct tacgctattt ctgttggtta

2521 gtagacacta attctgtcag taggggcatg gtataaggaa atatcataat gtaatgaggt

2581 ggtactatga ttaaaagcca ctgttacatt tcaaaaaaaa aaaaaaa

[0453] ICAM1(NCBI参考:NM_000201.2;SEQ ID NO:23)

1 caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggtcat

61 cgccctgcca ccgccgcccg attgctttag cttggaaatt ccggagctga agcggccagc

[0454] 121 gagggaggat gaccctctcg gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt

181 gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgccccttg gcccccaggt

241 ggctagcgct ataaaggatc acgcgcccca gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag

301 ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagcccccgg cccgcgctgc ccgcactcct

361 ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtccccctc

421 aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca

481 gcccaagttg ttgggcatag agaccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa

541 caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc

601 aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga

661 acgggtggaa ctggcacccc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg

721 ctgccaggtg gagggtgggg caccccgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga

781 gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgct gaggtcacga ccacggtgct

841 ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctcgtgccgc actgaactgg acctgcggcc

901 ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggcccccctac cagctccaga cctttgtcct

961 gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac

1021 cgtggtctgt tccctggacg ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact

1081 gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc

1141 ctcagtcagt gtgaccgcag aggacgaggg cacccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact

1201 ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa

1261 cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc

1321 ccaccctaga gccaaggtga cgctgaatgg ggttccagcc cagccactgg gcccgagggc

1381 ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggcgc agcttctcct gctctgcaac

[0455] 1441 cctggaggtg gccggccagc ttatacacaa gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta

1501 tggcccccga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca

1561 gcagactcca atgtgccagg cttgggggaa cccattgccc gagctcaagt gtctaaagga

1621 tggcactttc ccactgccca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac

1681 ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt

1741 gctctccccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtggta gcagccgcag tcataatggg

1801 cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact

1861 acaacaggcc caaaaaggga cccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac

1921 ctatcccggg acagggcctc ttcctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact

1981 gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc ggccctggga cgccggagga

2041 cagggcattg tcctcagtca gatacaacag catttggggc catggtacct gcacacctaa

2101 aacactaggc cacgcatctg atctgtagtc acatgactaa gccaagagga aggagcaaga

2161 ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tggtggggga

2221 gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg

2281 tatgctgagg ccccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca

2341 aaacacaaag gcccacactt cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgaccc

2401 caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct

2461 tttatgtagg ctaaatgaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatcaca

2521 ttcaaggtca ccaggtacag ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa

2581 gatcaaatgg ggctgggact tctcattggc caacctgcct ttccccagaa ggagtgattt

2641 ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatggtt acaggttcag agattaccca

2701 gtgaggcctt attcctccct tccccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc

2761 cacatacatt tctgccagtg ttcacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc

2821 ccagggaata tgcccaagct atgccttgtc ctcttgtcct gtttgcattt cactgggagc

2881 ttgcactatg cagctccagt ttcctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg

[0456] 2941 ggccaaggta ttggaggact ccctcccagc tttggaagcc tcatccgcgt gtgtgtgtgt

3001 gtgtatgtgt agacaagctc tcgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcat

3061 ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt

3121 agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaatt tgatttttt ttttttcca

3181 gagacggggt ctcgcaacat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca

3241 actgccaaa

[0457] 胶原蛋白(NCBI参考:NM_000088.3;SEQ ID NO:24)

[0458]

1 tcgtcggagc agacgggagt ttctcctcgg ggtcggagca ggaggcacgc ggagtgtgag
61 gccacgcatg agcggacgct aacccccctcc ccagccacaa agagtctaca tgtctagggt
121 ctagacatgt tcagctttgt ggacctccgg ctcctgctcc tcttagcggc caccgccctc
181 ctgacgcacg gccaagagga aggccaagtc gagggccaag acgaagacat cccaccaatc
241 acctgcgtac agaacggcct caggtaccat gaccgagacg tgtggaaacc cgagccctgc
301 cggatctgcg tctgcgacaa cggcaaggtg ttgtgcgatg acgtgatctg tgacgagacc
361 aagaactgcc ccggcgccga agtccccgag ggcgagtgct gtcccgtctg ccccgacggc
421 tcagagtcac ccaccgacca agaaaccacc ggcgtcgagg gacccaaggg agacactggc
481 ccccgaggcc caaggggacc cgcaggcccc cctggccgag atggcatccc tggacagcct
541 ggacttcccg gacccccccgg acccccccgga cctcccggac cccctggcct cggaggaaac
601 tttgctcccc agctgtctta tggctatgat gagaaatcaa ccggaggaat ttccgtgcct
661 ggccccatgg gtccctctgg tcctcgtggt ctccctggcc cccctggtgc acctggtccc
721 caaggcttcc aaggtccccc tggtgagcct ggcgagcctg gagcttcagg tcccatgggt
781 ccccgaggtc ccccaggtcc ccctggaaag aatggagatg atggggaagc tggaaaacct
841 ggtcgtcctg gtgagcgtgg gcctcctggg cctcagggtg ctcgaggatt gcccggaaca
901 gctggcctcc ctggaatgaa gggacacaga ggtttcagtg gtttggatgg tgccaaggga
961 gatgctggtc ctgctggtcc taagggtgag cctggcagcc ctggtgaaaa tggagctcct
1021 ggtcagatgg gcccccgtgg cctgcctggt gagagaggtc gccctggagc ccctggccct
1081 gctggtgctc gtggaaatga tggtgctact ggtgctgccg ggcccccctgg tcccaccggc
1141 cccgctggtc ctcctggctt ccctggtgct gttggtgcta agggtgaagc tggtccccaa
1201 gggccccgag gctctgaagg tccccagggt gtgcgtggtg agcctggccc ccctggccct
1261 gctggtgctg ctggccctgc tggaaaccct ggtgctgatg gacagcctgg tgctaaaggt
1321 gccaatggtg ctcctggtat tgctggtgct cctggcttcc ctggtgcccg aggcccctct
1381 ggaccccagg gccccggcgg ccctcctggt cccaagggta acagcggtga acctggtgct
1441 cctggcagca aaggagacac tggtgctaag ggagagcctg gccctgttgg tgttcaagga
1501 ccccctggcc ctgctggaga ggaaggaaag cgaggagctc gaggtgaacc cggacccact

1561 ggcctgcccg gacccccctgg cgagcgtggt ggacctggta gccgtggttt ccctggcgca

1621 gatggtgttg ctggtcccaa gggtcccgct ggtgaacgtg gttctcctgg ccctgctggc

1681 cccaaaggat ctcctggtga agctggtcgt cccggtgaag ctggtctgcc tggtgccaag

1741 ggtctgactg gaagccctgg cagccctggt cctgatggca aaactggccc ccctggtccc

1801 gccggtcaag atggtcgccc cggaccccca ggcccacctg gtgcccgtgg tcaggctggt

1861 gtgatgggat tccctggacc taaaggtgct gctggagagc ccggcaaggc tggagagcga

1921 ggtgttcccg gacccccctgg cgctgtcggt cctgctggca aagatggaga ggctggagct

1981 cagggacccc ctggccctgc tggtcccgct ggcgagagag gtgaacaagg ccctgctggc

2041 tcccccggat tccagggtct ccctggtcct gctggtcctc caggtgaagc aggcaaacct

2101 ggtgaacagg gtgttcctgg agaccttggc gcccctggcc cctctggagc aagaggcgag

2161 agaggtttcc ctggcgagcg tggtgtgcaa ggtccccctg gtcctgctgg tccccgaggg

2221 gccaacggtg ctcccggcaa cgatggtgct aagggtgatg ctggtgcccc tggagctccc

2281 ggtagccagg gcgcccctgg ccttcaggga atgcctggtg aacgtggtgc agctggtctt

2341 ccagggccta agggtgacag aggtgatgct ggtcccaaag gtgctgatgg ctctcctggc

2401 aaagatggcg tccgtggtct gactggcccc attggtcctc ctggccctgc tggtgcccct

2461 ggtgacaagg gtgaaagtgg tcccagcggc cctgctggtc ccactggagc tcgtggtgcc

2521 cccggagacc gtggtgagcc tggtcccccc ggccctgctg gctttgctgg ccccctggt

2581 gctgacggcc aacctggtgc taaaggcgaa cctggtgatg ctggtgctaa aggcgatgct

2641 ggtcccccctg gccctgccgg acccgctgga ccccctggcc ccattggtaa tgttggtgct

[0459] 2701 cctggagcca aaggtgctcg cggcagcgct ggtcccccctg gtgctactgg tttccctggt

2761 gctgctggcc gagtcggtcc tcctggcccc tctggaaatg ctggaccccc tggccctcct

2821 ggtcctgctg gcaaagaagg cggcaaaggt ccccgtggtg agactggccc tgctggacgt

2881 cctggtgaag ttggtccccc tggtcccccct ggccctgctg gcgagaaagg atcccctggt

2941 gctgatggtc ctgctggtgc tcctggtact cccgggcctc aaggtattgc tggacagcgt

3001 ggtgtggtcg gcctgcctgg tcagagagga gagagaggct tccctggtct tcctggcccc

3061 tctggtgaac ctggcaaaca aggtccctct ggagcaagtg gtgaacgtgg tccccctggt

3121 cccatgggcc cccctggatt ggctggaccc cctggtgaat ctggacgtga gggggctcct

3181 ggtgccgaag gttcccctgg acgagacggt tctcctggcg ccaagggtga ccgtggtgag

3241 accggccccg ctggaccccc tggtgctcct ggtgctcctg gtgcccctgg ccccgttggc

3301 cctgctggca agagtggtga tcgtggtgag actggtcctg ctggtcccgc cggtcctgtc

3361 ggccctgttg gcgcccgtgg ccccgccgga ccccaaggcc cccgtggtga caagggtgag

3421 acaggcgaac agggcgacag aggcataaag ggtcaccgtg gcttctctgg cctccagggt

3481 ccccctggcc ctcctggctc tcctggtgaa caaggtccct ctggagcctc tggtcctgct

3541 ggtccccgag gtccccctgg ctctgctggt gctcctggca aagatggact caacggtctc

3601 cctggcccca ttgggccccc tggtcctcgc ggtcgcactg gtgatgctgg tcctgttggt

3661 ccccccggcc ctcctggacc tcctggtccc cctggtcctc ccagcgctgg tttcgacttc

3721 agcttcctgc cccagccacc tcaagagaag gctcacgatg gtggccgcta ctaccgggct

3781 gatgatgcca atgtggttcg tgaccgtgac ctcgaggtgg acaccaccct caagagcctg

3841 agccagcaga tcgagaacat ccggagccca gagggcagcc gcaagaaccc cgcccgcacc

3901 tgccgtgacc tcaagatgtg ccactctgac tggaagagtg gagagtactg gattgacccc

3961 aaccaaggct gcaacctgga tgccatcaaa gtcttctgca acatggagac tggtgagacc

4021 tgcgtgtacc ccactcagcc cagtgtggcc cagaagaact ggtacatcag caagaacccc

4081 aaggacaaga ggcatgtctg gttcggcgag agcatgaccg atggattcca gttcgagtat

4141 ggcggccagg gctccgaccc tgccgatgtg gccatccagc tgaccttcct gcgcctgatg

4201 tccaccgagg cctcccagaa catcacctac cactgcaaga acagcgtggc ctacatggac

4261 cagcagactg gcaacctcaa gaaggccctg ctcctccagg gctccaacga gatcgagatc

4321 cgcgccgagg gcaacagccg cttcacctac agcgtcactg tcgatggctg cacgagtcac

4381 accggagcct ggggcaagac agtgattgaa tacaaaacca ccaagacctc ccgcctgccc

4441 atcatcgatg tggccccctt ggacgttggt gccccagacc aggaattcgg cttcgacgtt

4501 ggccctgtct gcttcctgta aactccctcc atcccaacct ggctccctcc cacccaacca

4561 actttccccc caacccggaa acagacaagc aacccaaact gaaccccctc aaaagccaaa

4621 aaatgggaga caatttcaca tggactttgg aaaatatttt tttcctttgc attcatctct

4681 caaacttagt ttttatcttt gaccaaccga acatgaccaa aaaccaaaag tgcattcaac

4741 cttaccaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaata aataaataac tttttaaaaa aggaagcttg

4801 gtccacttgc ttgaagaccc atgcgggggt aagtcccttt ctgcccgttg ggcttatgaa

4861 accccaatgc tgccctttct gctcctttct ccacaccccc cttggggcct cccctccact

[0460]

4921 ccttcccaaa tctgtctccc cagaagacac aggaaacaat gtattgtctg cccagcaatc

4981 aaaggcaatg ctcaaacacc caagtggccc ccaccctcag cccgctcctg cccgcccagc

5041 acccccaggc cctgggggac ctggggttct cagactgcca aagaagcctt gccatctggc

5101 gctcccatgg ctcttgcaac atctcccctt cgtttttgag ggggtcatgc cgggggagcc

5161 accagcccct cactgggttc ggaggagagt caggaagggc cacgacaaag cagaaacatc

5221 ggatttgggg aacgcgtgtc aatcccttgt gccgcagggc tgggcgggag agactgttct

5281 gttccttgtg taactgtgtt gctgaaagac tacctcgttc ttgtcttgat gtgtcaccgg

5341 ggcaactgcc tgggggcggg gatgggggca gggtggaagc ggctccccat tttataccaa

5401 aggtgctaca tctatgtgat gggtggggtg gggagggaat cactggtgct atagaaattg

5461 agatgccccc ccaggccagc aaatgttcct ttttgttcaa agtctatttt tattccttga

5521 tatttttctt ttttttttt ttttttgtg gatggggact tgtgaatttt tctaaaggtg

5581 ctatttaaca tgggaggaga gcgtgtgcgg ctccagccca gcccgctgct cactttccac

5641 cctctctcca cctgcctctg gcttctcagg cctctgctct ccgacctctc tcctctgaaa

5701 ccctcctcca cagctgcagc ccatcctccc ggctccctcc tagtctgtcc tgcgtcctct

5761 gtccccgggt ttcagagaca acttcccaaa gcacaaagca gtttttcccc ctaggggtgg

5821 gaggaagcaa aagactctgt acctattttg tatgtgtata ataatttgag atgtttttaa

5881 ttattttgat tgctggaata aagcatgtgg aaatgaccca aacataa

[0461] E-钙粘蛋白(NCBI参考:NM_001317184.1;SEQ ID NO:25)

1 tcagtggcgt cggaactgca aagcacctgt gagcttgcgg aagtcagttc agactccagc

[0462] 61 ccgctccagc ccggcccgac ccgaccgcac ccggcgcctg ccctcgctcg gcgtccccgg

121 ccagccatgg gcccttggag ccgcagcctc tcggcgctgc tgctgctgct gcaggtctcc

181 tcttggctct gccaggagcc ggagccctgc caccctggct ttgacgccga gagctacacg

241 ttcacggtgc cccggcgcca cctggagaga ggccgcgtcc tgggcagagt gaattttgaa

301 gattgcaccg gtcgacaaag gacagcctat ttttccctcg acacccgatt caaagtgggc

361 acagatggtg tgattacagt caaaaggcct ctacggtttc ataacccaca gatccatttc

421 ttggtctacg cctgggactc cacctacaga aagttttcca ccaaagtcac gctgaataca

481 gtggggcacc accaccgccc cccgccccat caggcctccg tttctggaat ccaagcagaa

541 ttgctcacat ttcccaactc ctctcctggc ctcagaagac agaagagaga ctgggttatt

601 cctcccatca gctgcccaga aaatgaaaaa ggcccatttc ctaaaaacct ggttcagatc

661 aaatccaaca aagacaaaga aggcaaggtt ttctacagca tcactggcca aggagctgac

721 acacccccctg ttggtgtctt tattattgaa agagaaacag gatggctgaa ggtgacagag

781 cctctggata gagaacgcat tgccacatac actctcttct ctcacgctgt gtcatccaac

841 gggaatgcag ttgaggatcc aatggagatt ttgatcacgg taaccgatca gaatgacaac

901 aagcccgaat tcacccagga ggtctttaag gggtctgtca tggaaggtgc tcttccagga

961 acctctgtga tggaggtcac agccacagac gcggacgatg atgtgaacac ctacaatgcc

1021 gccatcgctt acaccatcct cagccaagat cctgagctcc ctgacaaaaa tatgttcacc

1081 attaacagga acacaggagt catcagtgtg gtcaccactg ggctggaccg agagagtttc

1141 cctacgtata ccctggtggt tcaagctgct gaccttcaag gtgaggggtt aagcacaaca

1201 gcaacagctg tgatcacagt cactgacacc aacgataatc ctccgatctt caatcccacc

1261 acgggcttgg attttgaggc caagcagcag tacattctac acgtagcagt gacgaatgtg

[0463] 1321 gtacctttg aggtctctct caccacctcc acagccaccg tcaccgtgga tgtgctggat

1381 gtgaatgaag cccccatctt tgtgcctcct gaaaagagag tggaagtgtc cgaggacttt

1441 ggcgtgggcc aggaaatcac atcctacact gcccaggagc cagacacatt tatggaacag

1501 aaaataacat atcggatttg gagagacact gccaactggc tggagattaa tccggacact

1561 ggtgccattt ccactcgggc tgagctggac agggaggatt ttgagcacgt gaagaacagc

1621 acgtacacag ccctaatcat agctacagac aatggttctc cagttgctac tggaacaggg

1681 acacttctgc tgatcctgtc tgatgtgaat gacaacgccc ccataccaga acctcgaact

1741 atattcttct gtgagaggaa tccaaagcct caggtcataa acatcattga tgcagacctt

1801 cctcccaata catctccctt cacagcagaa ctaacacacg gggcgagtgc caactggacc

1861 attcagtaca acgacccaac ccaagaatct atcattttga agccaaagat ggccttagag

1921 gtgggtgact acaaaatcaa tctcaagctc atggataacc agaataaaga ccaagtgacc

1981 accttagagg tcagcgtgtg tgactgtgaa ggggccgctg gcgtctgtag gaaggcacag

2041 cctgtcgaag caggattgca aattcctgcc attctgggga ttcttggagg aattcttgct

2101 ttgctaattc tgattctgct gctcttgctg tttcttcgga ggagagcggt ggtcaaagag

2161 cccttactgc ccccagagga tgacacccgg gacaacgttt attactatga tgaagaagga

2221 ggcggagaag aggaccagga ctttgacttg agccagctgc acaggggcct ggacgctcgg

2281 cctgaagtga ctcgtaacga cgttgcacca accctcatga gtgtcccccg gtatcttccc

2341 cgccctgcca atcccgatga aattggaaat tttattgatg aaaatctgaa agcggctgat

2401 actgacccca cagccccgcc ttatgattct ctgctcgtgt ttgactatga aggaagcggt

2461 tccgaagctg ctagtctgag ctccctgaac tcctcagagt cagacaaaga ccaggactat

2521 gactacttga acgaatgggg caatcgcttc aagaagctgg ctgacatgta cggaggcggc

2581 gaggacgact aggggactcg agagaggcgg gccccagacc catgtgctgg gaaatgcaga

2641 aatcacgttg ctggtggttt ttcagctccc ttcccttgag atgagtttct ggggaaaaaa

2701 aagagactgg ttagtgatgc agttagtata gctttatact ctctccactt tatagctcta

2761 ataagtttgt gttagaaaag tttcgactta tttcttaaag ctttttttt tttcccatca

2821 ctctttacat ggtggtgatg tccaaaagat acccaaattt taatattcca gaagaacaac

2881 tttagcatca gaaggttcac ccagcacctt gcagattttc ttaaggaatt ttgtctcact

2941 tttaaaaaga aggggagaag tcagctactc tagttctgtt gttttgtgta tataattttt

3001 taaaaaaaat ttgtgtgctt ctgctcatta ctacactggt gtgtccctct gccttttttt

3061 ttttttaag acagggtctc attctatcgg ccaggctgga gtgcagtggt gcaatcacag

3121 ctcactgcag ccttgtcctc ccaggctcaa gctatccttg cacctcagcc tcccaagtag

3181 ctgggaccac aggcatgcac cactacgcat gactaatttt ttaaatattt gagacggggt

3241 ctccctgtgt tacccaggct ggtctcaaac tcctgggctc aagtgatcct cccatcttgg

3301 cctcccagag tattgggatt acagacatga gccactgcac ctgcccagct ccccaactcc

3361 ctgccatttt ttaagagaca gtttcgctcc atcgcccagg cctgggatgc agtgatgtga

3421 tcatagctca ctgtaacctc aaactctggg gctcaagcag ttctcccacc agcctccttt

3481 ttatttttt gtacagatgg ggtcttgcta tgttgcccaa gctggtctta aactcctggc

3541 ctcaagcaat ccttctgcct tggccccca aagtgctggg attgtgggca tgagctgctg

[0464]

3601 tgcccagcct ccatgtttta atatcaactc tcactcctga attcagttgc tttgcccaag

3661 ataggagttc tctgatgcag aaattattgg gctcttttag ggtaagaagt ttgtgtcttt

3721 gtctggccac atcttgacta ggtattgtct actctgaaga cctttaatgg cttccctctt

3781 tcatctcctg agtatgtaac ttgcaatggg cagctatcca gtgacttgtt ctgagtaagt

3841 gtgttcatta atgtttattt agctctgaag caagagtgat atactccagg acttagaata

3901 gtgcctaaag tgctgcagcc aaagacagag cggaactatg aaaagtgggc ttggagatgg

3961 caggagagct tgtcattgag cctggcaatt tagcaaactg atgctgagga tgattgaggt

4021 gggtctacct catctctgaa aattctggaa ggaatggagg agtctcaaca tgtgtttctg

4081 acacaagatc cgtggtttgt actcaaagcc cagaatcccc aagtgcctgc ttttgatgat

4141 gtctacagaa aatgctggct gagctgaaca catttgccca attccaggtg tgcacagaaa

4201 accgagaata ttcaaaattc caaatttttt tcttaggagc aagaagaaaa tgtggcccta

4261 aaggggggtta gttgaggggt agggggtagt gaggatcttg atttggatct ctttttattt

4321 aaatgtgaat ttcaactttt gacaatcaaa gaaaagactt ttgttgaaat agctttactg

4381 tttctcaagt gttttggaga aaaaaatcaa ccctgcaatc acttttgga attgtcttga

4441 tttttcggca gttcaagcta tatcgaatat agttctgtgt agagaatgtc actgtagttt

4501 tgagtgtata catgtgtggg tgctgataat tgtgtatttt ctttgggggt ggaaaaggaa

4561 aacaattcaa gctgagaaaa gtattctcaa agatgcattt ttataaattt tattaaacaa

4621 ttttgttaaa ccattaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa

[0465] 层粘连蛋白(LAMA1)(NCBI参考:NM_005559.3;SEQ ID NO:26)

[0466] 1 cggggccagg gcagcgcgga ctcgcgtccc gtggagcgtt ccaggcgggc gcgcggcttt

61 ctccccagac ccaccgagtg gcggcggagg cgagatgcgc gggggcgtgc tcctggtctt

121 gctgctgtgt gtcgccgcgc agtgccggca gagaggcctg tttcctgcca ttctcaatct

181 tgccagcaat gctcacatca gcaccaatgc cacctgtggc gagaaggggc cggagatgtt

241 ctgcaaactt gtggagcatg tgccaggtcg gcccgtccga aacccacagt gccggatctg

301 tgatggcaac agcgcaaacc ccagagaacg ccatccaata tcacatgcca tagatggcac

361 caataactgg tggcaaagtc ccagcattca gaatgggaga gaatatcact gggtcacaat

421 cactctggac ttaagacagg tctttcaagt tgcatatgtc atcattaaag ctgccaatgc

481 ccctcgacct ggaaactgga ttttggagcg ttctctggat ggcaccacgt tcagcccctg

541 gcagtattat gcagtcagcg actcagagtg tttgtctcgt tacaatataa ctccaagacg

601 agggccaccc acctacaggg ctgatgatga agtgatctgc acctcctatt attccagatt

661 ggtgccactt gagcatggag agattcatac atcactcatc aatggcagac caagcgctga

721 cgatctttca cccaagttgt tggaattcac ttctgcacga tatattcgcc ttcgcttgca

781 acgcattaga acgctcaatg cagatctcat gacccttagc caccgggaac ctaaagaact

841 ggatcctatt gttaccagac gctattatta ttcaataaag gacatttctg ttggaggcat

901 gtgtatctgc tatggccatg ctagtagctg cccatgggat gaaactacaa agaaactgca

961 gtgtcaatgt gagcataata cttgcgggga gagctgtaac aggtgctgtc ctgggtacca

1021 tcagcagccc tggaggccgg gaaccgtgtc ctccggcaat acatgtgaag catgtaattg

1081 tcacaataaa gccaaagact gttactatga tgaaagtgtt gcaaagcaga agaaaagttt

1141 gaatactgct ggacagttca gaggaggagg ggtttgcata aattgcttgc agaacaccat

[0467] 1201 gggaatcaac tgtgaaacct gtattgatgg atattataga ccacacaaag tgtctcctta

1261 tgaggatgag ccttgccgcc cctgtaattg tgaccctgtg gggtccctca gttctgtctg

1321 tattaaggat gacctccatt ctgacttaca caatgggaag cagccaggtc agtgcccatg

1381 taaggaaggt tatacaggag aaaaatgtga tcgctgccaa cttggctata aggattaccc

1441 gacctgtgtc tcctgtgggt gcaacccagt gggcagtgcc agtgatgagc cctgcacagg

1501 gccctgtgtt tgtaaggaaa acgttgaggg gaaggcctgt gatcgctgca agccaggatt

1561 ctataacttg aaggaaaaaa acccccgggg ctgctccgag tgcttctgct ttggcgtttc

1621 tgatgtctgc agcagcctct cttggcctgt tggtcaggta aacagtatgt ccgggtggct

1681 ggtcaccgac ttgatcagtc ccaggaagat cccgtctcag caagatgcac taggcgggcg

1741 ccatcaggtc agcatcaaca acaccgcggt catgcagaga ctggctccca agtactactg

1801 ggcagccccc gaggcctacc ttggaaataa gctgactgcg tttggcggat tcctgaaata

1861 cacggtgtcc tacgatattc cggtagagac ggtagacagt aacctcatgt cgcatgctga

1921 cgtcatcatt aagggaaacg gactcacttt aagcacacag gctgagggtc tgtcattgca

1981 gccttatgaa gagtacctaa acgtggttag acttgtgcct gaaaacttcc aagattttca

2041 cagcaaaagg cagattgatc gtgaccagct gatgactgtc cttgccaatg tgacacatct

2101 tttgatcaga gccaactaca attctgcaaa aatggctctt tacaggttgg agtccgtctc

2161 tctggacata gccagctcta atgccatcga cctggtggtg gccgctgatg tggagcactg

2221 tgaatgtccg caaggctaca cagggacctc ctgtgagtcg tgcctctctg gctattaccg

2281 cgtggatgga atactctttg gaggaatttg tcaaccctgt gaatgccacg gccatgcagc

2341 tgagtgtaat gttcacggcg tttgcattgc gtgtgcgcac aacaccaccg gcgtccactg

2401 tgagcagtgc ttgcccggct tctacgggga gccttcccga gggacacctg gggactgcca

2461 gccctgcgcc tgccctctca ccatagcctc caacaatttc agccccacct gccacctcaa

2521 tgatggagat gaagtggtct gtgactggtg tgccccgggc tactcaggag cttggtgtga

2581 gagatgtgca gatggttact atggaaaccc aacagtgcct ggcgaatctt gtgttccctg

2641 tgactgcagc ggcaacgtgg acccctcgga ggctggtcac tgtgactcag tcaccgggga

2701 gtgcctgaag tgcctgggga acacagatgg cgcccactgt gaaaggtgtg ctgacgggtt

2761 ctatggggac gctgtgacag ccaagaactg ccgcgcctgt gaatgccatg tgaaaggctc

2821 ccattctgcc gtgtgccatc ttgagaccgg gctctgtgac tgcaaaccaa acgtgactgg

2881 acagcagtgt gaccagtgct tgcatggcta ttatgggctg gactcaggcc atggctgccg

2941 gccctgcaac tgcagcgtgg caggctccgt gtcagatggc tgcacggatg aaggccagtg

3001 tcactgtgtc ccaggtgtgg cagggaaaag gtgtgacagg tgtgcccatg gcttctacgc

3061 ctaccaggat ggtagctgta caccctgtga ctgcccacac actcagaata cctgcgaccc

3121 agaaactgga gagtgtgtct gccccccctca cacacagggt gtgaagtgtg aagaatgtga

3181 ggatgggcac tggggctacg atgcggaggt ggggtgccag gcctgcaatt gcagtctcgt

3241 ggggtcgact catcatcggt gcgatgtggt caccggccat tgccagtgca agtcaaaatt

3301 tggtggccgg gcctgcgatc agtgttcctt gggttacaga gactttcccg actgtgttcc

3361 ctgtgactgt gacctgaggg ggacgtcggg ggacgcctgc aacctggagc agggtctctg

3421 cggctgtgtg gaggaaaccg gggcctgccc ttgcaaggaa aatgtctttg gtcctcagtg

3481 caacgaatgt cgagagggca ccttcgctct ccgcgcagac aacccccctgg gctgcagccc

[0468] 3541 gtgcttctgc tccgggctgt cccacctctg ctcagagctg gaggactacg tgaggacccc

3601 agtaacgctg ggctccgatc agcctcttct gcgtgtggtt tctcagagta acttgagggg

3661 cacgaccgag ggggtttact accaggcccc cgacttcctg ctggatgccg ccaccgtccg

3721 gcagcacatc cgtgcagagc cgttttactg gcggctgccg cagcagttcc aaggagacca

3781 gctcatggcc tatggtggca aactgaagta cagcgtggcc ttctattctt tggatggcgt

3841 cggcacctcc aattttgagc ctcaagttct catcaaaggt ggtcggatca gaaagcaagt

3901 catttacatg gatgcaccag ccccagagaa tggagtgaga caggaacaag aagtagcaat

3961 gagagagaat ttttggaaat attttaactc tgtttctgaa aaacctgtca cgcgagagga

4021 ttttatgtct gtcctcagcg atattgagta catcctcatc aaggcatcgt atggtcaagg

4081 attacagcag agcagaatct cagacatttc aatggaggtt ggcagaaagg ctgaaaagct

4141 gcacccagaa gaagaggttg catctctttt agagaattgt gtctgtcctc ctggcactgt

4201 gggattctca tgtcaggact gcgcccctgg gtaccacaga gggaagctcc cagcagggag

4261 tgacagggga ccacgccctc tggttgctcc ttgtgttccc tgcagttgca acaaccacag

4321 tgacacctgt gaccccaaca ccgggaagtg tctgaactgt ggcgataaca cagcaggtga

4381 ccattgtgat gtgtgtactt ctggctacta cgggaaggtg actggctcag caagtgactg

4441 tgctctgtgt gcctgtcctc acagccctcc tgccagtttt agtcccactt gtgtcttgga

4501 aggggaccac gatttccgtt gtgacgcctg tctcctgggc tatgaaggaa aacactgtga

4561 aaggtgctcc tcaagctatt atgggaaccc tcaaacacca ggtggcagtt gccagaagtg

4621 tgactgcaac ccgcacggct ctgtccacgg tgactgtgac cgcacatctg ggcagtgcgt

4681 ttgcaggctg ggggcctcgg ggctccggtg cgatgagtgt gaaccgaggc acattctgat

4741 ggaaacagat tgtgtttcct gtgatgatga gtgtgtaggt gtgctgctga atgacttgga

4801 tgagattggt gatgccgttc tttctctgaa cctcactggc attatccctg tcccatatgg

4861 aattttgtca aacctggaaa atacaactaa atatctccag gaatctttat taaaagaaaa

4921 tatgcaaaag gacctgggaa aaattaagct tgaaggtgtt gcagaagaaa cggacaacct

4981 gcaaaagaag ctcactagga tgttagcgag tacccaaaag gtgaataggg caactgagag

5041 aatcttcaag gagagtcaag acctggccat agccattgag aggctgcaga tgagcatcac

5101 agaaattatg gaaaagacaa ctttaaatca gactttggat gaagatttcc tactacccaa

5161 ttctactctt cagaacatgc aacagaatgg tacatctttg ctagaaatca tgcagataag

5221 agacttcaca cagttgcacc aaaatgccac ccttgaactc aaggctgctg aagatttatt

5281 gtcacaaatt caggaaaatt accagaagcc gctggaagaa ttggaggtat tgaaagaagc

5341 agcaagccac gtcctttcaa agcacaacaa tgaactaaag gcggctgagg cgctcgtgag

5401 ggaagctgag gcaaagatgc aggaaagcaa ccacctgctg ctcatggtca atgctaatct

5461 gagagaattc agtgataaaa agctgcatgt tcaagaagaa caaaatctga cctcagagct

5521 cattgtccaa ggaagaggat tgatagatgc tgctgctgca caaacagatg ctgtacaaga

5581 tgctctagag cacttagagg atcaccagga taagctactt ttatggtctg ccaaaatcag

5641 gcaccacata gatgacctgg tcatgcacat gtcccaaagg aacgcagtcg acctggtcta

5701 cagagctgag gaccatgccg ctgagttcca gagactagca gatgttctgt acagtggcct

5761 tgaaaacatc agaaatgtgt ccctgaatgc caccagtgca gcctatgtcc attacaacat

5821 ccagagcctg attgaagaat cggaggaact ggccagagat gctcacagga ctgtgactga

[0469] 5881 gacgagcctg ctctcagaat cccttgtttc taacgggaaa gcggccgtgc agcgcagctc

5941 cagatttcta aaagaaggca acaacctcag caggaagctt ccaggtattg cattggaact

6001 gagtgaattg agaaataaga caaacagatt tcaagagaat gctgttgaaa ttaccaggca

6061 aaccaatgaa tcactcttga tacttagagc aattcctaaa ggtataagag acaagggagc

6121 caaaaccaaa gagctggcca cgtctgcaag ccagagcgcg gtgagcacgc tgagggacgt

6181 ggcggggctg agccaggagc tgctgaacac atctgccagc ctgtccaggg tcaacaccac

6241 attacgagag acacaccagc ttctgcagga ctccaccatg gccactctgt tggctggaag

6301 aaaagtcaaa gacgtggaaa ttcaagccaa ccttttgttt gatcggttga agcctttgaa

6361 gatgttagag gagaatctga gcagaaacct atcagaaatt aaactgttga tcagccaggc

6421 ccgcaaacaa gcagcttcta ttaaagtcgc cgtgtctgca gacagagatt gcatccgggc

6481 ctaccagcct cagatttcct ctaccaacta caatacctta acactaaatg ttaagacaca

6541 ggaacccgat aatcttctct tctacctcgg tagcagcacc gcttctgatt tccttgcagt

6601 ggagatgcgg cgagggagag tggccttcct gtgggacctg ggctccgggt ccacacgctt

6661 ggagtttcca gactttccca ttgatgacaa cagatggcac agtatccatg tagccagatt

6721 tggaaacatt ggttcactga gtgtaaagga aatgagctca aatcaaaagt caccaacaaa

6781 aacaagtaaa tcccctggga cagctaatgt tctggatgta aacaattcaa cactcatgtt

6841 tgttggaggt cttggaggac aaatcaagaa atctcctgct gtgaaggtta ctcattttaa

6901 aggctgcttg ggggaggcct tcctgaatgg aaaatccata ggcctatgga actatattga

6961 aagggaaggc aagtgccgtg ggtgcttcgg aagctcccag aatgaagacc cttccttcca

7021 ttttgacggg agtgggtact ctgtcgtgga gaagtcactt ccggctaccg tgacccagat

7081 aatcatgctt tttaatacct tttcacctaa tggacttctt ctctacctgg gttcatacgg

7141 cacaaaagac tttttatcca tcgagctgtt tcgtggcaga gtgaaggtta tgactgacct

7201 gggttcagga cccattaccc ttttgacaga cagacgttat aacaatggaa cctggtacaa

7261 aattgccttc cagcgaaacc ggaagcaagg agtgctagca gttatcgatg cctataacac

7321 cagtaataaa gaaaccaagc agggcgagac tccgggagca tcttctgacc tcaaccgcct

7381 agacaaggac ccgatttatg tgggtggatt accaaggtca agagttgtaa ggagaggtgt

7441 caccaccaaa agctttgtgg gctgcatcaa gaacctggaa atatccagat caacctttga

7501 cttactcaga aattcctatg gagtgagaaa aggctgttta ctggagccca tccggagtgt

7561 tagcttcctg aaaggcggct acattgaatt gccacccaaa tctttgtcac cagaatcaga

7621 atggctggta acatttgcca ccacgaacag cagtggcatc atcctggctg ccctcggcgg

7681 ggatgtggag aagcggggtg atcgtgagga agcacacgtg cccttctttt ccgtcatgct

7741 gatcggaggc aacattgagg tacatgtcaa tcctggggat gggacaggcc tgagaaaagc

7801 tctcctgcac gctcccacgg gtacctgcag tgatggacaa gcgcattcca tctccttggt

7861 caggaatcgg agaattatca ctgtccaatt ggatgagaac aatcctgtgg aaatgaagtt

7921 gggcacatta gtagaaagca ggacgataaa tgtgtccaat ctgtacgtcg ggggaattcc

7981 agagggagag gggacgtcac tgctcacaat gagaagatcg ttccatggct gtatcaaaaa

8041 cctgatcttc aatttggaac ttttggattt caacagtgca gttggccatg agcaagtcga

8101 cctggacacc tgctggctgt cagaaaggcc taagctggct cccgatgcag aggacagcaa

8161 gctcttgcca gagccccggg cttttccaga acagtgtgtg gtggatgcag ctctggagta

[0470] 8221 cgttcccggc gctcaccagt ttggtctcac acaaaacagc catttcatct tgccttttaa

8281 tcagtcggct gtcagaaaga agctctcggt tgagctaagc atccgcacgt tcgcctccag

8341 cggcctgatt tactacatgg ctcatcagaa ccaagcagac tacgctgtgc tccagctgca

8401 cgggggccgc ctccacttca tgtttgacct tggcaaaggc agaacaaagg tctctcaccc

8461 tgcactgctc agtgatggca agtggcacac ggtcaagaca gactatgtta aaagaaaagg

8521 cttcataact gtcgacggcc gagagtctcc catggtgact gtggtgggag atggaaccat

8581 gctggatgtg gagggtttgt tctacctagg aggcctgccc tcccagtacc aggccaggaa

8641 aattggaaat atcacccaca gcatccctgc ctgcattggg gatgtgacgg ttaacagcaa

8701 acagctggac aaggacagcc cggtgtctgc cttcacggtg aacaggtgct acgcagtggc

8761 ccaggaagga acatactttg acggaagcgg atatgcagct cttgtcaaag agggctacaa

8821 agtccagtca gatgtgaaca tcacactgga gtttcgaacc tcctcgcaga atggcgtcct

8881 cctggggatc agcactgcca aagtggatgc cattggacta gagcttgtgg acggcaaggt

8941 cttgttccat gtcaacaatg gtgctggcag gataacagct gcatatgagc ccaaaaccgc

9001 cactgtgctc tgtgatggaa aatggcacac tcttcaagct aacaaaagca aacaccgtat

9061 cactctgatt gttgacggga acgcagttgg cgctgaaagt ccacacaccc agtctacctc

9121 agtggacacc aacaatccca tttatgttgg tggctatcct gctggtgtga agcaaaaatg

9181 cctgcgcagc cagacctcgt tccgcgggtg tttgaggaag ctagctctga ttaagagccc

9241 gcaggtgcag tcctttgact tcagcagagc gttcgaactg cacggagttt tccttcattc

9301 ctgtcctggg accgagtcct gaacttcaag cagaatcctc agttggaatc attgctaata

9361 ttttgaggag aagtgtatgt gtgaattaag aatctcttca gttcatattt catttccaac

9421 tcaggttaag tgtttctggg gagagatgtt gtgtttacgt tacactaaaa ccacatgtgc

[0471] 9481 aacaaatacc tccattaaat ggtctaaaat gtaaattgaa ttccctggct ctctttttaa

9541 acgtattttt aaaaaaatct ttatacacat tgaatgttct gttgattact tgatagtatt

9601 ttatgttttt cattttgagc tttttaaaaa agtatcaata cagatgataa cagatca

[0472] 腓骨蛋白-5(NCBI参考:NM_006329.3;SEQ ID NO:27)

1 cgcccctcgc cttctgcccg ggcgctcgca gccgagcgcg gccggggaag ggctctcctc

61 ccagcgccga gcactgggcc ctggcagacg ccccaagatt gttgtgagga gtctagccag

121 ttggtgagcg ctgtaatctg aaccagctgt gtccagactg aggccccatt tgcattgttt

181 aacatactta gaaaatgaag tgttcatttt taacattcct cctccaattg gtttaatgct

241 gaattactga agagggctaa gcaaaaccag gtgcttgcgc tgagggctct gcagtggctg

301 ggaggacccc ggcgctctcc ccgtgtcctc tccacgactc gctcggcccc tctggaataa

361 aacacccgcg agccccgagg gcccagagga ggccgacgtg cccgagctcc tccgggggtc

421 ccgcccgcga gctttcttct cgccttcgca tctcctcctc gcgcgtcttg gacatgccag

481 gaataaaaag gatactcact gttaccattc tggctctctg tcttccaagc cctgggaatg

541 cacaggcaca gtgcacgaat ggctttgacc tggatcgcca gtcaggacag tgtttagata

601 ttgatgaatg ccgaaccatc cccgaggcct gccgaggaga catgatgtgt gttaaccaaa

661 atggcgggta tttatgcatt ccccggacaa accctgtgta tcgagggccc tactcgaacc

721 cctactcgac cccctactca ggtccgtacc cagcagctgc cccaccactc tcagctccaa

781 actatcccac gatctccagg cctcttatat gccgctttgg ataccagatg gatgaaagca

841 accaatgtgt ggatgtggac gagtgtgcaa cagattccca ccagtgcaac cccacccaga

901 tctgcatcaa tactgaaggc gggtacacct gctcctgcac cgacggatat tggcttctgg

[0473] 961 aaggccagtg cttagacatt gatgaatgtc gctatggtta ctgccagcag ctctgtgcga

1021 atgttcctgg atcctattct tgtacatgca accctggttt taccctcaat gaggatggaa

1081 ggtcttgcca agatgtgaac gagtgtgcca ccgagaaccc ctgcgtgcaa acctgcgtca

1141 acacctacgg ctctttcatc tgccgctgtg acccaggata tgaacttgag gaagatggcg

1201 ttcattgcag tgatatggac gagtgcagct tctctgagtt cctctgccaa catgagtgtg

1261 tgaaccagcc cggcacatac ttctgctcct gccctccagg ctacatcctg ctggatgaca

1321 accgaagctg ccaagacatc aacgaatgtg agcacaggaa ccacacgtgc aacctgcagc

1381 agacgtgcta caatttacaa gggggcttca aatgcattga ccccatccgc tgtgaggagc

1441 cttatctgag gatcagtgat aaccgctgta tgtgtcctgc tgagaaccct ggctgcagag

1501 accagccctt taccatcttg taccgggaca tggacgtggt gtcaggacgc tccgttcccg

1561 ctgacatctt ccaaatgcaa gccacgaccc gctaccctgg ggcctattac attttccaga

1621 tcaaatctgg gaatgagggc agagaatttt acatgcggca aacgggcccc atcagtgcca

1681 ccctggtgat gacacgcccc atcaaagggc cccgggaaat ccagctggac ttggaaatga

1741 tcactgtcaa cactgtcatc aacttcagag gcagctccgt gatccgactg cggatatatg

1801 tgtcgcagta cccattctga gcctcgggct ggagcctccg acgctgcctc tcattggcac

1861 caagggacag gagaagagag gaaataacag agagaatgag agcgacacag acgttaggca

1921 tttcctgctg aacgtttccc cgaagagtca gccccgactt cctgactctc acctgtacta

1981 ttgcagacct gtcaccctgc aggacttgcc acccccagtt cctatgacac agttatcaaa

2041 aagtattatc attgctcccc tgatagaaga ttgttggtga attttcaagg ccttcagttt

2101 atttccacta ttttcaaaga aaatagatta ggtttgcggg ggtctgagtc tatgttcaaa

2161 gactgtgaac agcttgctgt cacttcttca cctcttccac tccttctctc actgtgttac

2221 tgctttgcaa agacccggga gctggcgggg aaccctggga gtagctagtt tgctttttgc

[0474] 2281 gtacacagag aaggctatgt aaacaaacca cagcaggatc gaagggtttt tagagaatgt

2341 gtttcaaaac catgcctggt attttcaacc ataaaagaag tttcagttgt ccttaaattt

2401 gtataacggt ttaattctgt cttgttcatt ttgagtattt ttaaaaaata tgtcgtagaa

2461 ttccttcgaa aggccttcag acacatgcta tgttctgtct tcccaaaccc agtctcctct

2521 ccattttagc ccagtgtttt ctttgaggac cccttaatct tgctttcttt agaatttta

2581 cccaattgga ttggaatgca gaggtctcca aactgattaa atatttgaag agaaaaa

[0475] 反义核酸分子可以与编码靶整联蛋白或靶整联蛋白配体的核苷酸序列的编码链的非编码区的全部或部分互补(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白或任何示例性整联蛋白配体)。非编码区(5'和3'非翻译区)是位于基因中的编码区侧翼并且不翻译成氨基酸的5'和3'序列。

[0476] 基于本文公开的序列,本领域技术人员可以容易地选择和合成许多适当的反义核酸中的任何一种以靶向编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)的核酸或编码整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸。靶向编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白)的核酸或编码整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸的反义核酸可使用Integrated DNA Technologies网站上可获得的软件设计。

[0477] 反义核酸的长度可以是例如约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50个或更多个核苷酸。可以使用本领域已知的方法使用化学合成和酶促连接反应构建反义寡核苷酸。例如,可以使用天然存在的核苷酸或各种修饰的核苷酸化学合成反义核酸,所述修饰的核苷酸被设计来增加分子的生物稳定性或增加反义和正义核酸之间形成的双链体的物理稳定性,例如可以使用硫代磷酸酯衍生物和吖啶取代的核苷酸。

[0478] 可用于产生反义核酸的修饰核苷酸的实例包括5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰基胞嘧啶、5-(羧基羟基甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖辫苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基辫苷(beta-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶(pseudouracil)、辫苷(queosine)、2-巯基胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-羟基乙酸甲酯、尿嘧啶-5-羟基乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、(acp3)w、和2,6-二氨基嘌呤。或者,反义核酸可以使用表达载体在生物学上产生,在所述表达载体中核酸已经以反义方向亚克隆(即,从插入的核酸转录的RNA将具

有针对目标靶核酸的反义方向)。

[0479] 本文所述的反义核酸分子可以在体外制备并施用于哺乳动物,例如人类。或者,它们可原位产生,使得它们与编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或编码整联蛋白配体(例如,任何本文所述的示例性整联蛋白配体)的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或结合,由此抑制表达(例如通过抑制转录和/或翻译)。杂交可以通过常规的核苷酸互补性形成稳定的双链体,或者例如,在结合DNA双链体的反义核酸分子的情况下,通过在双螺旋的大沟中的特异性相互作用形成稳定的双链体。可以使用载体(例如慢病毒、逆转录病毒或腺病毒载体)将反义核酸分子递送至哺乳动物细胞。

[0480] 反义核酸可以是α-异头体核酸分子。α-异头体核酸分子与互补RNA形成特异性双链杂交体,其中与通常的β-单元相反,链彼此平行(Gaultier等,Nucleic Acids Res.15:6625-6641,1987)。反义核酸还可以包含2'-O-甲基核糖核苷酸(Inoue等,Nucleic Acids Res.15:6131-6148,1987)或嵌合RNA-DNA类似物(Inoue等,FEBS Lett.215:327-330,1987)。

[0481] 作为反义核酸的示例性整联蛋白抑制剂包括ATL1102(例如Limmroth等,Neurology 83(20):1780-1788,2014;Li等,Dig.Liver Dis.39(6):557-565,2007;Goto等,Inflamm.Bowel Dis.12(8):758-765,2006)。

[0482] 抑制性核酸的另一个实例是核糖酶,其对编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸具有特异性。核糖酶是具有核糖核酸酶活性的催化性RNA分子,其能够切割与其具有互补区域的单链核酸,例如mRNA。因此,核糖酶(例如,锤头状核糖酶(描述于Haselhoff和Gerlach,Nature 334:585-591,1988))可用于催化切割mRNA转录物,从而抑制由mRNA编码的蛋白质的翻译。可以基于本文公开的或本领域已知的任何整联蛋白mRNA序列或整联蛋白配体mRNA序列设计对靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)具有特异性的核糖酶。例如,可构建四膜虫L-19IVS RNA的衍生物,其中活性位点的核苷酸序列与待在靶整联蛋白mRNA或整联蛋白配体mRNA中切割的核苷酸序列互补(参见,例如,美国专利号4,987,071和5,116,742)。或者,整联蛋白mRNA(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白mRNA)或整联蛋白配体mRNA(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体mRNA)可用于从RNA分子库中选择具有特异性核糖核酸酶活性的催化性RNA。参见,例如,Bartel等,Science 261:1411-1418,1993。

[0483] 抑制性核酸也可以是形成三螺旋结构的核酸分子。例如,可以通过靶向与编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的基因的调节区域互补的核苷酸序列(例如,启动子和/或增强子,例如,在转录起始始发状态的上游至少1kb、2kb、3kb、4kb或5kb的序列)来抑制靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的表达,以形成防止基因在靶细胞中转录的三螺旋结构。总体参见Helene,Anticancer Drug Des.6(6):569-84,1991;Helene,Ann.N.Y.Acad.Sci.660:27-36,1992;和Maher,Bioassays 14(12):807-15,1992。

[0484] 在各种实施方式中,可以在碱基部分、糖部分或磷酸骨架上修饰抑制性核酸,以改善例如分子的稳定性、杂交或溶解性。例如,可以修饰核酸的脱氧核糖磷酸骨架以产生肽核

酸(参见,例如,Hyrup等,Bioorganic Medicinal Chem.4(1):5-23,1996)。肽核酸(PNA)是核酸模拟物,例如DNA模拟物,其中脱氧核糖磷酸骨架被假肽骨架取代,并且仅保留了四个天然核碱基。PNA的中性骨架允许在低离子强度条件下与DNA和RNA特异性杂交。PNA寡聚体的合成可以使用标准固相肽合成方案进行(参见,例如,Perry-O'Keefe等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93:14670-675,1996)。PNA可用作反义或抗原剂,用于通过例如诱导转录或翻译停滞或抑制复制来进行基因表达的序列特异性调节。

[0485] 通过将亲脂性或其他辅助基团连接至PNA,通过形成PNA-DNA嵌合体,或通过使用脂质体或本领域已知的其他药物递送技术,可以修饰PNA,例如,以增强其稳定性或细胞摄取。例如,可以产生PNA-DNA嵌合体,其可以结合PNA和DNA的有利特性。这种嵌合体允许DNA识别酶(例如RNAse H和DNA聚合酶)与DNA部分相互作用,而PNA部分将提供高结合亲和力和特异性。可以使用在碱基堆积、核碱基之间的键数和取向方面选择的适当长度的接头连接PNA-DNA嵌合体。

[0486] PNA-DNA嵌合体的合成可如Finn等,Nucleic Acids Res.24:3357-63,1996中所述进行。例如,可以使用标准亚磷酰胺偶联化学和修饰的核苷类似物在固体支持物上合成DNA链。诸如5'-(4-甲氧基三苯甲基)氨基-5'-脱氧-胸苷亚磷酰胺的化合物可用作PNA和DNA的5'末端之间的连接(Mag等,Nucleic Acids Res.17:5973-88,1989)。然后以逐步方式偶联PNA单体以产生具有5'PNA区段和3'DNA区段的嵌合分子(Finn等,Nucleic Acids Res.24:3357-63,1996)。或者,可以用5'DNA区段和3'PNA区段合成嵌合分子(Peterser等,Bioorganic Med.Chem.Lett.5:1119-11124,1975)。

[0487] 在一些实施方式中,抑制性核酸可以包括其他附加的基团,例如肽,或促进跨细胞膜转运的试剂(参见Letsinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:6553-6556,1989;Lemaitre等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.84:648-652,1989;和WO 88/09810)。另外,抑制性核酸可以用杂交触发的切割剂(参见,例如,Krol等,Bio/Techniques 6:958-976,1988)或插入剂(参见例如Zon,Pharm.Res.,5:539-549,1988)进行修饰。为此,寡核苷酸可以与另一种分子缀合,所述另一种分子例如为肽、杂交触发的交联剂、转运剂、杂交触发的裂解剂等。

[0488] 在哺乳动物细胞中表达靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)mRNA或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)mRNA的另一种方式是通过RNA干扰(RNAi)技术。RNAi是mRNA在宿主细胞中降解的过程。为了抑制mRNA,将对应于待沉默基因(例如,编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的基因)的一部分的双链RNA(dsRNA)引入哺乳动物细胞中。将dsRNA消化成21-23个核苷酸长的双链体,称为短干扰RNA(或siRNA),其与核酸酶复合物结合形成所谓的RNA诱导的沉默复合物(或RISC)。RISC通过siRNA链之一与内源mRNA之间的碱基配对相互作用靶向同源转录物。然后它从siRNA的3'末端切割约12个核苷酸的mRNA(参见Sharp等,Genes Dev.15:485-490,2001,和Hammond等,Nature Rev.Gen.2:110-119,2001)。

[0489] RNA介导的基因沉默可以以许多方式在哺乳动物细胞中诱导,例如,通过强制RNA发夹的内源表达(参见,Paddison等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:1443-1448,2002)或者,如上所述,通过转染小(21-23nt)dsRNA(综述于Caplen,Trends Biotech.20:49-51,2002)。

用RNAi调节基因表达的方法描述于例如美国专利6,506,559和US 2003/0056235中,其通过引用并入本文。

[0490] 标准分子生物学技术可用于产生siRNA。短干扰RNA可以化学合成,重组产生,例如,通过从模板DNA(例如质粒)表达RNA,或从商业供应商(例如Dharmacon)获得。用于介导RNAi的RNA可包括合成或修饰的核苷酸,例如硫代磷酸酯核苷酸。用siRNA或用经设计以制备siRNA的质粒转染细胞的方法是本领域常规的。

[0491] 用于降低靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)mRNA或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的表达的siRNA分子可以以多种方式变化。例如,它们可包括3'羟基和21、22或23个连续核苷酸的链。它们可以是钝端的,或者在3'端、5'端或两端包括悬垂端。例如,RNA分子的至少一条链可具有约1至约6个核苷酸(例如,1-5、1-3、2-4或3-5个核苷酸,无论是嘧啶还是嘌呤核苷酸)长度的3'突出端。在两条链都包含突出端的情况下,每条链的突出端的长度可以相同或不同。

[0492] 为了进一步增强RNA双链体的稳定性,可以稳定3'突出端以防止降解(通过例如包括嘌呤核苷酸,例如腺苷或鸟苷核苷酸或通过修饰的类似物(例如尿苷2-核苷酸3'突出端通过2'-脱氧胸苷的取代是耐受的并且不影响RNAi的效率)替换嘧啶核苷酸。任何siRNA可用于降低靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)mRNA或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)mRNA的方法中,条件是其与目标靶标具有足够的同源性(例如,SEQ ID NO:1-27中的任一个中存在的序列,例如包含翻译起始位点的靶序列或mRNA的第一个外显子)。可以使用的siRNA的长度没有上限(例如,siRNA可以从基因的约21个碱基对到基因的全长或更多(例如,约20至约30个碱基对,约50至约60个碱基对,约60至约70个碱基对,约70至约80个碱基对,约80至约90个碱基对,或约90至约100个碱基对)。

[0493] 如本文所述,抑制性核酸优先结合(例如,杂交)编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸。

[0494] 作为短干扰RNA(siRNA)的整联蛋白抑制剂的非限制性实例描述于Wang等,Cancer Cell Int.16:90,2016)。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂是短发夹RNA(shRNA)。

[0495] 作为微小RNA的整联蛋白抑制剂的非限制性实例包括miR-124(Cai等,Sci.Rep.7:40733,2017),miR-134(Qin等,Oncol.Rep.37(2):823-830,2017),miR-92b(Ma等,Oncotarget 8(4):6681-6690,2007),miR-17(Gong等,Oncol.Rep.36(4),2016),miR-338(Chen等,Oncol.Rep.36(3):1467-74,2016)和miR-30a-5p(Li等,Int.J.Oncol.48(3):1155-1164,2016)。

[0496] 在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂可包括修饰的碱基/锁核酸(LNA)。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂是适体(例如,Berg等,Mol.Ther.Nucl.Acids 5:e294,2016;和Hussain等,Nucleic Acid Ther.23(3):203-212,2013)。作为抑制性核酸的整联蛋白抑制剂的其他实例描述于Juliano等,Theranostics1:211-219,2011;Millard等,Theranostics 1:154-188,2011;和Teoh等,Curr.Mol.Med.15:714-734,2015。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂是反义核酸,例如alicaforsen(Yacyshyn等,Clin.Gastroenterol.Hepatol.5(2):215-220,2007)。

[0497] 在某些实施方式中,治疗有效量的靶向编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示

例性靶整联蛋白)或整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸的抑制性核酸可以向有需要的受试者(例如,人类受试者)施用。

[0498] 在一些实施方式中,抑制性核酸的长度可以是约10个核苷酸至约40个核苷酸(例如约10至约30个核苷酸、约10至约25个核苷酸、约10至约20个核苷酸、约10至约15个核苷酸、10个核苷酸、11个核苷酸、12个核苷酸、13个核苷酸、14个核苷酸、15个核苷酸、16个核苷酸、17个核苷酸、18个核苷酸、19个核苷酸、20个核苷酸、21个核苷酸、22个核苷酸、23个核苷酸、24个核苷酸、25个核苷酸、26个核苷酸、27个核苷酸、28个核苷酸、29个核苷酸、30个核苷酸、31个核苷酸、32个核苷酸、33个核苷酸、34个核苷酸、35个核苷酸、36个核苷酸、37个核苷酸、38个核苷酸、39个核苷酸或40个核苷酸)。本领域技术人员将理解,抑制性核酸可以在DNA或RNA的5'或3'末端包含至少一个经修饰的核酸。

[0499] 如本领域所知,术语"热熔点(Tm)"是指在给定的离子强度、pH和抑制性核酸浓度下50%的与靶序列互补的抑制性核酸与靶序列杂交在平衡状态时温度。在一些实施方式中,抑制性核酸可以在严格条件下特异性结合靶核酸,例如,对于短寡核苷酸(例如,10至50个核苷酸),严格条件为在pH 7.0至8.3下的至少约0.01至1.0M Na离子浓度(或其他盐)的盐浓度以及温度至少约为30℃。加入去稳定剂如甲酰胺也可以达到严格的条件。

[0500] 在本文所述的任何抑制性核酸的一些实施方式中,抑制性核酸结合靶核酸(例如,编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)的核酸或编码整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸)的Tm大于20℃、大于22℃、大于24℃、大于26℃、大于28℃、大于30℃、大于32℃、大于34℃、大于36℃、大于38℃、大于40℃、大于42℃、大于44℃、大于46℃、大于48℃、大于50℃、大于52℃、大于54℃、大于56℃、大于58℃、大于60℃、大于62℃、大于64℃、大于66℃、大于68℃、大于70℃、大于72℃、大于74℃、大于76℃、大于78℃,或大于80℃,例如用紫外分光光度计在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0501] 在本文所述的任何抑制剂核酸的一些实施方式中,抑制性核酸结合靶核酸(例如,编码靶整联蛋白(例如,本文所述的任何示例性靶整联蛋白)的核酸或编码整联蛋白配体(例如,本文所述的任何示例性整联蛋白配体)的核酸)的Tm为约20℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、约28℃、约26℃、约24℃或约22℃(包括在内);约22℃至约80℃、约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、约28℃、约26℃或约24℃(包括在内);约24℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃、约28℃或约26℃(包括在内);约26℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃、约30℃或约28℃(包括在内);约28℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃、约32℃或约30℃(包括在内);约30℃至约80℃,约78

℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃、约34℃或约32℃(包括在内);约32℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、A约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃、约36℃或约34℃(包括在内);约34℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃。C、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃、约38℃或约36℃(包括在内);约36℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃、约40℃或约38℃(包含在内);约38℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃、约42℃或约40℃(包括在内);约40℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃、约44℃或约42℃(包括在内);约42℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃、约46℃或约44℃(包括在内);约44℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃、约48℃或约46℃(包括在内);约46℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃、约50℃或约48℃(包括在内);约48℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃、约52℃或约50℃(包含在内);约50℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃、约54℃或约52℃(包括在内);约52℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃、约56℃或约54℃(包括在内);约54℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃、约58℃或约56℃(包括在内);约56℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃、约60℃或约58℃(包括在内);约58℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃、约62℃或约60℃(包括在内);约60℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃、约64℃或约62℃(包括在内);约62℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃、约66℃或约64℃(包括在内);约64℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃、约68℃或约66℃(包括在内);约66℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃、约70℃或约68℃(包括在内);约68℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃、约72℃或约70℃(包括在内);约70℃至约80℃,约78℃、约76℃、约74℃或约72℃(包括在内);约72℃至约80℃,约78℃、约76℃或约74℃(包括在内);约74℃至约80℃,约78℃或约76℃(包括在内);约76℃至约80℃或约78℃(包括在内);或约78℃至约80℃(包括在内)。

[0502] 在一些实施方式中,抑制性核酸可以配制成纳米颗粒(例如包含一种或多种合成聚合物的纳米颗粒,例如Patil等,Pharmaceutical Nanotechnol.367:195-203,2009;Yang等,ACS Appl.Mater.Interfaces,doi:10.1021/acsami.6b16556,2017;Perepelyuk等,

Mol.Ther.Nucleic Acids 6:259-268,2017)。在一些实施方式中,纳米颗粒可以是粘膜粘着颗粒(例如具有带正电荷外表面的纳米颗粒)(Andersen等,Methods Mol.Biol.555:77-86,2009)。在一些实施方式中,纳米颗粒可以具有带中性电荷的外表面。

[0503] 在一些实施方式中,抑制性核酸可以配制成例如脂质体(Buyens等,J.Control Release 158(3):362-370,2012;Scarabel等,Expert Opin.Drug Deliv.17:1-14,2017)、胶束(例如混合胶束)(Tangsangasaksri等,BioMacromolecules 17:246-255,2016;Wu等,Nanotechnology,doi:10.1088/1361-6528/aa6519,2017)、微乳液(WO 11/004395)、纳米乳液或固体脂质纳米粒子(Sahay等,Nature Biotechnol.31:653-658,2013;和Lin等,Nanomedicine 9(1):105-120,2014)。US2016/0090598中描述了抑制性核酸的其它示例性结构特征和抑制性核酸的制剂。

[0504] 在一些实施方式中,药物组合物可以包括无菌盐水溶液和一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)。在一些实例中,药物组合物由无菌盐水溶液和一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)组成。在某些实施方式中,无菌生理盐水是药物级生理盐水。在某些实施方式中,药物组合物可以包括一种或多种抑制核酸(例如本文所述的任何抑制核酸)和无菌水。在某些实施方式中,药物组合物由一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)和无菌水组成。在某些实施方式中,药物组合物包括一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施方式中,药物组合物由一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)和无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)组成。在一些实例中,无菌盐水是药物级PBS。

[0505] 在某些实施方式中,一种或多种抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸)可与用于制备药物组合物或制剂的药学上可接受的活性和/或惰性物质混合。用于制备药物组合物的组合物和方法取决于许多标准,包括但不限于施用途径、疾病程度或施用剂量。

[0506] 包括一种或多种抑制性核酸的药物组合物包含任何药物上可接受的盐、酯或此类酯的盐。药物组合物的非限制性示例包括抑制性核酸的药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0507] 本文还提供了前药,其可包括在抑制性核酸一端或两端的额外核苷,其在身体内被内源性核酸酶切割以形成活性抑制性核酸。

[0508] 脂质部分可用于形成抑制性核酸。在某些方法中,抑制性核酸被引入由阳离子脂质和中性脂质混合物制成的预成型脂质体或脂质体复合物中。在某些方法中,形成具有单阳离子或多阳离子脂质的抑制性核酸复合物,而不使用中性脂质。在某些实施方式中,选择脂质部分来增加抑制性核酸在哺乳动物中特定细胞或组织的分布。在一些实例中,选择脂质部分来增加抑制性核酸在哺乳动物脂肪组织中的分布。在某些实施方式中,选择脂质部分以增加抑制性核酸在肌肉组织的分布。

[0509] 在某些实施方式中,本文提供的药物组合物包含一种或多种抑制性核酸和一种或多种赋形剂。在某些这样的实施方式中,赋形剂选自水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、粘性石蜡、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0510] 在一些实例中,本文提供的药物组合物包括脂质体和乳剂。脂质体和乳剂可用于制备疏水性化合物。在一些实例中,使用某些有机溶剂,如二甲基亚砜。

[0511] 在一些实例中,本文提供的药物组合物包括一种或多种组织特异性递送分子,其

设计用于将一种或多种抑制性核酸递送至哺乳动物中的特定组织或细胞类型。例如，药物组合物可以包括附有组织特异性抗体的脂质体。

[0512] 在一些实施方式中，本文提供的药物组合物可以包括共溶剂体系。此类共溶剂体系的示例包括苯甲醇、非极性表面活性剂、水溶性有机聚合物和水相。这种共溶剂体系的非限制性示例是VPD共溶剂体系，其是包含3％w/v苯甲醇、8％w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80™和65％w/v聚乙二醇300的无水乙醇溶液。可以理解，可以使用其它表面活性剂代替聚山梨酯80™；聚乙二醇的粒径可以改变；其它生物相容性聚合物、例如聚乙烯吡咯烷酮可以替代聚乙二醇；其它糖或多糖可以替代葡萄糖。

[0513] 在一些实例中，可将药物组合物配制成经口施用。在一些实例中，药物组合物配制用于颊施用。

[0514] 在一些实例中，药物组合物配制成通过注射(例如静脉注射、皮下注射、肌肉注射等)施用。在其中一些实施方式中，药物组合物包括载体，并且在水溶液(例如水或生理相容的缓冲剂，例如汉克斯溶液、林格溶液或生理盐水缓冲剂)中配制。在一些实例中，还包括其它成分(例如有助于溶解或用作防腐剂的成分)。在一些实例中，使用适当的液体载体、悬浮剂等来制备可注射悬浮液。一些注射用药物组合物以单位剂量形式(例如在安瓿或多剂量容器中)来配制。一些用于注射的药物组合物是悬浮液、溶液或乳液，存在于油性或水性载体中，并且可能含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等配方剂。适用于注射用药物组合物的溶剂包括但不限于亲脂溶剂和脂肪油，例如芝麻油、合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或甘油三酯和脂质体。

[0515] 在某些实施方式中，可以将治疗有效量的靶向整联蛋白的抑制性核酸施用于有需要的受试者(例如，人类受试者)。

[0516] 在某些实施方式中，抑制性核酸的长度为10至40(例如，10至30、10至25、10至20、10至15、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40)个核苷酸。本领域技术人员将理解，抑制性核酸可以在DNA或RNA的5'或3'末端包含至少一个经修饰的核酸。

[0517] 抗体

[0518] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是抗体或其抗原结合片段(例如Fab或scFv)。在一些实施方式中，抗体可以是人源化抗体、嵌合抗体、多价抗体或其片段。在一些实施方式中，抗体可以是scFv-Fc、V_HH域、V_{NAR}域、$(scFv)_2$、微体或BiTE。在一些实施方式中，抗体可以是DVD-Ig，和和双亲和重新靶向抗体(DART)、三功能抗体(triomab)、具有普通LC的kih-IgG、交叉抗原、正交(ortho)-Fab IgG、二合一IgG、IgG-ScFv、$scFv_2$-Fc、双纳米抗体、串联抗体(tanden antibody)、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、DNL-Fab3、DAF(二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、knobs-in-holes普通LC、knobs-in-holes组件、电荷对抗体、Fab臂交换抗体、SEED体、三功能抗体、LUZ-Y、Fcab、kλ体、正交Fab(orthogonal Fab)、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG(L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、纳米抗体、纳米抗体-HSA、双抗体、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、Diabody-CH3、三抗体、微抗体、微体(miniboby)、TriBi微体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双抗体-Fc、串联scFv-Fc、胞内抗

体、对接和锁定双特异性抗体、ImmTAC、HSAbody、sc Diabody-HAS、串联scFv、IgG-IgG、Cov-X-Body和scFv1-PEG-scFv2。

[0519] 抗体的抗原结合片段的非限制性实例包括Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段和Fab'片段。抗体的抗原结合片段的其他实例是IgG的抗原结合片段(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的抗原结合片段)(例如,人或人源化IgG的抗原结合片段,例如人或人源化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4);IgA的抗原结合片段(例如IgA1或IgA2的抗原结合片段)(例如人或人源化IgA的抗原结合片段,例如人或人源化IgA1或IgA2);IgD的抗原结合片段(例如人或人源化IgD的抗原结合片段);IgE的抗原结合片段(例如人或人源化IgE的抗原结合片段);或IgM的抗原结合片段(例如人或人源化IgM的抗原结合片段)。

[0520] 本文所述的任何抗体或其抗原结合片段可以结合本文所述的任何整联蛋白或本文所述的任何整联蛋白配体。

[0521] 在一些实施方式中,抗体是泛β1抗体(例如,OS2966(Carbonell等,Cancer Res.73(10):3145-3154,2013)。在一些实施方式中,整联蛋白抗体是单克隆抗体(例如,17E6(Castel等,Eur.J.Cell.Biol.79(7):502-512,2000);Mitjans等,Int.J.Cancer 87(5):716-723,2000))。在一些实施方式中,单克隆抗体是维多珠单抗(例如,Entyvio®)或其变体(Feagan等,N.Engl.J.Med 369:699-710,2013;Sandborn等,N.Engl.J.Med.369:711-721,2013;Sands等,Sands等,Gastroenterology 147:618-627,2014;和Milch等,Neuroimmunol.264:123-126,2013;Wyant等,J.Crohns Colitis 10(12):1437-1444,2016;和Feagan等,Gastroenterology 142(5):S160-S161,2012)。

[0522] 在一些实施方式中,抗体可以是单克隆嵌合小鼠-人抗体的Fab片段(例如,阿昔单抗(ReoPro,c7E3),Kononczuk等,Curr.Drug Targets 16(13):1429-1437,2015;Jiang等,Appl.Microbiol.Biotechnol.98(1):105-114,2014),或其变体。在一些实施方式中,整联蛋白抗体是人源化单克隆抗体。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是那他珠单抗(Tysabri®)(Targan等,Gastroenterology 132(5):1672-1683,2007;Sandborn等,N.Engl.J.Med.353(18):1912-1925,2005;Nakamura等,Intern Med.56(2):211-214,2017;Singh等,J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.62(6):863-866,2016)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是vitaxin(MEDI-523)或其变体(Huveneers等,Int,J.Radiat.Biol.81(11-12):743-751,2007;Coleman等,Circ.Res.84(11):1268-1276,1999)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是埃达珠单抗(etaracizumab)(Abegrin®,MEDI-522,LM609)或其变体(Hersey等,Cancer 116(6):1526-1534,2010;Delbaldo等,Invest New Drugs 26(1):35-43,2008)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是CNTO95(Intetumumab®)或其变体(Jia等,Anticancer Drugs24(3):237-250,2013;Heidenreich等,Ann.Oncol.24(2):329-336,2013;Wu等,J.Neurooncol.110(1):27-36,2012)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是依法利珠单抗(Raptiva®)或其变体(Krueger等,J.Invest.Dermatol.128(11):2615-2624,2008;Li等,PNAS 106(11):4349-4354,2009;Woolacott等,Health Technol.Assess10:1-233,2006)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是STX-100(Stromedix®)或其变体(van Aarsen等,Cancer Res.68:561-570,2008;Lo等,Am.J.Transplant.13(12):3085-3093,2013)。在一些实施方式中,人源化单克隆抗体是264RAD或其变体(Eberlein等,Oncogene 32(37):4406-4417,2013)。

[0523] 在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是罗维珠单抗(rovelizumab)或其变体(Goodman等，Trends Pharmacol.Sci 33:405-412,2012)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是Cytolin®或其变体(Rychert etal.,Virology J.10:120,2013)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是etrolizumab或其变体(Vermeire等，Lancet384:309-318,2014；Rutgeerts等，Gut62:1122-1130,2013；Lin等，Gastroenterology 146:307-309,2014；Ludviksson等，J.Immunol.162(8):4975-4982,1999；Stefanich等，Br.J.Pharmacol.162(8):1855-1870,2011)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是阿布里单抗(abrilumab)(AMG 181；MEDI-7183)或其变体(Pan等，Br.J.Pharmacol.169(1):51-68,2013；Pan等，Br.J.Clin.Pharmacol.78(6):1315-1333,2014)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是PF-00547659(SHP647)或其变体(Vermeire等，Gut60(8):1068-1075,2011；Sandborn等，Gastroenterology 1448(4):S-162,2015)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是SAN-300(hAQC2)或其变体(Karpusas等，J.Mol.Biol.327:1031-1041,2003)。在一些实施方式中，人源化单克隆抗体是DI176E6(EMD 5257)或其变体(Goodman等，Trends Pharmacol.Sci 33:405-412,2012；和Sheridan等，Nat.Biotech.32:205-207,2014)。

[0524] 在一些实施方式中，整联蛋白抗体是嵌合单克隆抗体。在一些实施方式中，嵌合单克隆抗体是伏洛昔单抗(volociximab)或其变体(Kuwada等，Curr.Opin.Mol.Ther.9(1):92-98,2007；Ricart等，Clin.Cancer Res.14(23):7924-7929,2008；Ramakrishnan等，J.Exp.Ther.Oncol.5(4):273-86,2006；Bell-McGuinn等，Gynecol.Oncol.121:273-279,2011；Almokadem等，Exp.Opin.Biol.Ther.12:251-7,2012)。

[0525] 在一些实施方式中，抗体特异性结合一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)整联蛋白。在一些实施方式中，抗体特异性结合整联蛋白二聚体(例如，MLN-00002、MLN02(Feagan等，Clin.Gastroenterol.Hepatol.6(12):1370-1377,2008；Feagan等，N.Engl.J.Med.352(24):2499-2507,2005)。在某些实施方式中，抗体包含阿昔单抗的抗原结合片段(Reopro™)或由其组成(Straub等，Eur.J.Cardiothorac Surg.27(4):617-621,2005；Kim等，Korean J.Intern.Med.19(4):220-229,2004)。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是抗体-药物偶联物(例如，IMGN388(Bendell等，EJC Suppl8(7):152,2010)。

[0526] 抗体及其抗原结合片段的其他实例描述于美国专利号5,919,792；6,214,834；7,074,408；6,833,373；7,655,624；7,465,449；9,558,899；7,659,374；8,562,986；8,398,975；和8,853,149；US 2007/0117849；US2009/0180951；US 2014/0349944；US 2004/0018192；WO 11/137418；和WO 01/068586；其全部内容通过引用并入本文。

[0527] 在一些实施方式中，小分子整联蛋白抑制剂可以是PTG-100，其描述于例如Shames等，“Pharmakokinetics and Pharmacodynamics of the Novel Oral Peptide Therapeutic PTG-100(α4β7Integrin Antagonist)in Normal Healthy Volunteers,”24th United European Gastroentrology Week,10月15-19日，Vienna,Austria,2016。

[0528] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的离解常数(K_D)小于$1x10^{-5}$M(例如小于$0.5x10^{-5}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$0.5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$0.5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$0.5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$0.5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$0.5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$0.5x10^{-11}$M或小于$1x10^{-12}$M)，例如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0529] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_D为约$1x10^{-12}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M、约$1x10^{-11}$M或约$0.5x10^{-11}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M、约$0.5x10^{-10}$M或约$1x10^{-11}$M(包括在内)；约$1x10^{-11}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M、约$1x10^{-10}$M或约$0.5x10^{-10}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M、约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M、约$0.5x10^{-9}$M或约$1x10^{-10}$M(包括在内)；约$1x10^{-10}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M、约$1x10^{-9}$M或约$0.5x10^{-9}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M、约$0.5x10^{-8}$M或约$1x10^{-9}$M(包括在内)；约$1x10^{-9}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M、约$1x10^{-8}$M或约$0.5x10^{-8}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M、约$0.5x10^{-7}$M或约$1x10^{-8}$M(包括在内)；约$1x10^{-8}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M、约$1x10^{-7}$M或约$0.5x10^{-7}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M、约$0.5x10^{-6}$M或约$1x10^{-7}$M(包括在内)；约$1x10^{-7}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M、约$1x10^{-6}$M或约$0.5x10^{-6}$M(包括在内)；约$0.5x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M，约$0.5x10^{-5}$M或约$1x10^{-6}$M(包括在内)；约$1x10^{-6}$M至约$1x10^{-5}$M或约$0.5x10^{-5}$M(包括在内)；或约$0.5x10^{-5}$M至约$1x10^{-5}$M(包括在内)，例如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0530] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_{off}为约$1x10^{-6}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$，约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$、约$1x10^{-5}s^{-1}$或约$0.5x10^{-5}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$，约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$、约$0.5x10^{-4}s^{-1}$或约$1x10^{-5}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$，约$0.5x10^{-3}s^{-1}$、约$1x10^{-4}s^{-1}$或约$0.5x10^{-4}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$，约$0.5x10^{-3}s^{-1}$或约$1x10^{-4}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{-4}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$或约$0.5x10^{-3}s^{-1}$(包括在内)；或约$0.5x10^{-5}s^{-1}$至约$1x10^{-3}s^{-1}$(包括在内)，例如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0531] 在一些实施方式中，本文所述的任何抗体或抗原结合片段的K_{on}为约$1x10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$或约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$或约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{3}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$或约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$或约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{4}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$、约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$或约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$0.5x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$，约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$或约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；约$1x10^{5}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)；或约$0.5x10^{6}M^{-1}s^{-1}$至约$1x10^{6}M^{-1}s^{-1}$(包括在内)，例如使用表面等离子体共振(SPR)在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0532] 融合蛋白

[0533] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是融合蛋白(例如，整联蛋白或整联蛋白受体的细胞外结构域的Fc融合蛋白)、可溶性受体(例如，整联蛋白或整联蛋白受体的细胞外结构域)，或重组整联蛋白结合蛋白(例如，整联蛋白配体)。参见，例如，Lode等，PNAS96(4):1591-1596,1999；Stephens等，Cell Adhesion Comm.7:377-390,2000；和US 2008/0739003；通过引用并入本文)。作为整联蛋白抑制剂的融合蛋白的非限制性实例包括Ag25426(Proteintech)。

[0534] 小分子拮抗剂

[0535] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是小分子。在一些实施方式中，小分子是非肽小分子。在一些实施方式中，非肽小分子是RGD(ArgGlyAsp)-模拟拮抗剂(例如，替罗非班(Aggrastat®)；Pierro等，Eur.J.Ophthalmol.26(4):e74-76,2016；Guan等，Eur.J.Pharmacol 761:144-152,2015。在一些实施方式中，小分子是α4拮抗剂(例如，非拉司特(firategrast)(Miller等，Lancet Neurol.11(2):131-139,2012)AJM300(Yoshimura等，Gastroenterology 149(7):1775-1783,2015；Takazoe等，Gastroenterology 136(5):A-181,2009；Sugiura等，J.Crohns Colitis 7(11):e533-542,2013))。在一些实施方式中，小分子是α4β1拮抗剂(例如，IVL745(Norris等，J.Allergy Clin.Immunol.116(4):761-767,2005；Cox等Nat.Rev.Drug Discov.9(10):804-820,2010))，BIO-1211(Abraham等，Am.J.Respir.Crit.Care Med.162:603-611,2000；Ramroodi等，Immunol.Invest.44(7):694-712,2015；Lin等，J.Med.Chem.42(5):920-934,1999)，HMR 1031(Diamant等，Clin.Exp.Allergy 35(8):1080-1087,2005)；伐拉司特(valategrast)(R411)(Cox等，Nat.Rev.Drug Discov.9(10):804-820,2010)，GW559090X(Ravensberg等，Allergy 61(9):1097-1103,2006)，TR14035(Sircar等，Bioorg.Med.Chem.10(6):2051-2066,2002；Cortijo等，Br.J.Pharmacol.147(6):661-670,2006))。在一些实施方式中，小分子是αvβ3拮抗剂(例如，L0000845704、SB273005)。在一些实施方式中，小分子是α5β1拮抗剂(例如，JSM6427)。在一些实施方式中，小分子是GLPG0974(Vermeire等，J.Crohns Colitis Suppl.1:S39,2015)。在一些实施方式中，小分子是MK-0429(Pickarksi等，Oncol.Rep.33(6):2737-45,2015；Rosenthal等，Asia Pac J.Clin.Oncol.6:42-8,2010)。在一些实施方式中，小分子是JSM-6427或其变体(Zahn等，Arch.Ophthalmol.127(10):1329-1335,2009；Stragies等，J.Med.Chem.50:3786-94,2007)。

[0536] 在一些实施方式中，小分子靶向β2整联蛋白。在一些实施方式中，小分子是SAR-118(SAR1118)或其变体(Zhong等，ACS Med.Chem.Lett.3(3):203-206,2012；Suchard等，J.Immunol.184:3917-3926,2010；Yandrapu等，J.Ocul.Pharmacol.Ther.29(2):236-248,2013；Semba等，Am.J.Ophthalmol.153:1050-60,2012)。在一些实施方式中，小分子是BMS-587101或其变体(Suchard等，J.Immunol.184(7):3917-3926,2010；Potin等，J.Med.Chem.49:6946-6949,2006)。参见，例如，Shimaoka等，Immunity 19(3):391-402,2003；美国专利号7,138,417；7,928,113；7,943,660；和9,216,174；US 2008/0242710；和US 2008/0300237。

[0537] 环肽

[0538] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是环肽。在一些实施方式中，环肽包含在内切

整联蛋白配体的配体识别序列的氨基酸序列中的如前所述的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方式中，环肽与内源整联蛋白配体竞争靶整联蛋白配体结合位点。在一些实施方式中，环肽包括一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6、7、8个)D-氨基酸。在一些实施方式中，环肽是合成的环肽。在一些实施方式中，合成环肽是七肽。在一些实施方式中，合成环肽是eptifabitide(Integrilin™)或其变体。在一些实施方式中，环肽包含杂环核酸(例如，苯并二氮杂环庚酮、哌嗪、苯并氮杂酮、硝基芳基、异恶唑啉、吲唑或苯酚；Spalluto等，Curr.Med.Chem.12:51-70,2005)。在一些实施方式中，环肽是大环(参见，例如，Halland等，ACS Med.Chem.Lett.5(2):193-198,2014)。在一些实施方式中，肽是ALG-1001或其变体(Mathis等，Retin.Phys.9:70,2012)。在一些实施方式中，环肽是咪唑酮-苯丙氨酸衍生物、杂芳基、杂环和芳基衍生物、双环-芳族氨基酸衍生物、环己烷-羧酸衍生物、二-芳基取代的脲衍生物、多聚体L-丙氨酸衍生物、L-丙氨酸衍生物或嘧啶基-磺胺衍生物(参见，例如，美国专利号6,630,492；6,794,506；7,049,306；7,371,854；7,759,387；8,030,328；8,129,366；7,820,687；8,350,010；和9,345,793)。

[0539] 肽模拟物

[0540] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂是肽模拟物。在一些实施方式中，肽模拟物具有整联蛋白-配体识别基序(例如，RGD、KTS或MLD)。参见，例如，Carron等，Cancer Research 58:1930-1935,1998；Fanelli等，Vascular Cell6:11,2014；和De Marco等，Curr.Top.Med.Chem.16(3):343-359,2016。

[0541] 在一些实施方式中，肽模拟物是基于RGD(ArgGlyAsp)的肽(美国专利号8,809,338，其通过引用整体并入本文)。在一些实施方式中，基于RGD的肽可以是西仑吉肽(cilengitide)或其变体(EMD 12974)(Mas-Moruno等，Anticancer Agents Med.Chem.10:753-768,2010；Reardon等，Future Oncol.7(3):339-354,2011；Beekman等，Clin.Genitourin Cancer4(4):299-302,2006；SC56631(例如，Engleman等，Am Soc.Clin.Invest.99(9):2284-2292,1997；Peng等，Nature Chem Biol.2:381-389,2006)。在一些实施方式中，肽模拟物可以是基于Lys-Gly-Asp(KGD)的肽。在一些实施方式中，肽模拟物可以是vipegitide或其变体(Momic等，Drug Design Devel.Therapy 9:291-304,2015)。在一些实施方式中，肽模拟物可以是与抗微生物合成肽缀合的肽(例如，与$(KLAKLAK)_2$缀合的ACDCRGDCFC(Ellerby等，Nat.Med.5(9):1032-1038,1999)。参见，例如，美国专利号8,636,977。

[0542] 去整合素

[0543] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂可以是去整合素。如本文所用的术语“去整合素”是指衍生自蛇毒(例如，响尾蛇(pit viper)毒液)的低分子量肽整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，去整合素是RGD(ArgGlyAsp)-、KTS-或MLD-基的去整合素。

[0544] 去整合素的非限制性实例包括accutin、accurhagin-C、白唇竹叶青素(albolabrin)、alternagin-c、barbourin、basilicin、bitisgabonin-1、bitisgabonin-2、bitistatin、爱拉斯汀(cerastin)、cereberin、cumanastatin 1、contortrostatin、cotiarin、crotatroxin、dendroaspin、disba-01、durissin、echistatin、EC3、elegantin、eristicophin、eristostatin、EMS11、EO4、EO5、flavidin、flavostatin、insularin、jarastatin、jerdonin、jerdostatin、lachesin、lebein(如lebein-1、lebein-2)、

leberagin-C、lebestatin、lutosin、molossin、obtustatin、ocellatusin、rhodocetin、rhodostomin、R-mojastin 1、salmosin、saxatilin、schistatin、tablysin-15、tergeminin、triflavin、trigramin、trimestatin、VA6、vicrostatin、viridin、viperstatin、VB7、VL04、和VL05或其变体。参见，Arruda Macedo等，Curr.Protein.Pept.Sci.16(6):532-548,2015;Hsu等,Sci.Rep.6:23387,2016;Kele等,Curr.Protein Pept.Sci.6:532-548,2015;Koh等,Toxicon 59(4):497-506,2012;Scarborough等,J.Biol.Chem.268:1058-1065,1993;Kisiel等,FEBS Lett.577:478-482,2004;Souza等,Arch.Biochem.Biophys.384:341-350,2000;Eble等,J.Biol.Chem.278:26488-26496,2003;Marcinkiewicz等,J.Biol.Chem.274:12468-12473,1999;Calvete等,J.Proteome Res.6:326-336,2007;Scibelli等,FEMS Microbiol.Lett.247:51-57,2005;Oliva等,Toxicon50:1053-1063,2007;Minea等,Toxicon 59:472-486,2012;Smith等,FEBS Lett.512:111-115,2002;Tselepis等,J.Biol.Chem.272:21341-21348,1997;Da Silva等,Tromb.Res.123:731-739,2009;Thibault等,Mol.Pharmacol.58:1137-1145,2000;Lu等,Biochem.J.304:818-825,1994;Yeh等,Biochim.Biophys.Acta.1425:493-504,1998;Huang等,Exp.Hematol.36:1704-1713,2008;Shih等,Matrix Biol.32:152-159,2013;Wang等,Br.J.Pharmacol.160:1338-1351,2010;Della-Casa等,Toxicon 57:125-133,2011;Sheu等,Biochim.Biophys.Acta.1336:445-454,1997;Fujii等,J.Mol.Biol.332:115-122,2003;Bilgrami等,J.Mol.Biol.341:829-837,2004;Zhou等,Toxicon 43:69-75,2004;Scarborough等,J.Biol.Chem.268:1066-1073,1993;Shebuski等,J.Biol.Chem.264:21550-21556,1989;Lu等,Biochem.J.304:929-936,1994;McLane等,Biochem.J.301:429-436,1994;Juarez等,Toxicon 56:1052-1058,2010;Olfa等,Lab.Invest.85:1507-1516,2005;Elbe等,Matrix Biol.21:547-558,2002;Bazan-Socha等,Biochemistry 43:1639-1647,2004;Danen等,Exp.Cell.Res.238:188-196,1998;Marcinkiewicz等,Biochemistry 38(40):13302-13309,1999;Calvete等,Biochem.J.372:725-734,2003;Swenson等,Pathophysiol.Haemost.Thromb.34:169-176,2005;Kwon等,PLoS One 8;e81165,2013;Yang等,Toxicon 45:661-669,2005;Limam等,Matrix Biol.29:117-126,2010;Gan等,J.Biol.Chem.263:19827-19832,1988;Ma等,Thromb.Haemost.105(6):1032-1045,2011;和美国专利No.7,074,408,它们的全部内容结合于此。

[0545] 内窥镜、可摄入装置和贮存器

[0546] 如本文所讨论的，在一些实施方式中，治疗胃肠道疾病的方法包括向受试者施用药物制剂，其中药物制剂通过各种方法中的一种被递送到疾病的一个或多个位点附近。例如，药物制剂可以通过诸如内窥镜、可摄入装置或贮存器等医疗装置递送；药物制剂可以是固体剂型、液体剂型、栓剂或直肠施用灌肠剂，具有不同类型的释放，例如持续或延迟释放。

[0547] 在一个实施方式中，通过含有药物制剂的内窥镜、可摄入装置或贮存器将药物制剂递送到一个或多个疾病位点附近。

[0548] 胃肠道可以通过内窥镜成像，或者最近通过吞咽的可摄入装置成像。胃肠粘膜的直接观察有助于检测细如在炎症性肠病中的微的粘膜变化，以及任何扁平或无蒂病变。

[0549] 标准结肠镜检查背后的技术包括带有可操纵的尖端(与结肠相比较硬)的长的、半刚性的插入管，由医生从外面推动。然而，侵入性、患者不适、对疼痛的恐惧、以及通常对清

醒镇静的需要限制了筛查结肠镜检查的需要。胃肠道的诊断和治疗主要是使用柔性内窥镜。一些大公司,即奥林巴斯医疗系统公司(Olympus Medical Systems Co.,日本东京)、宾得医疗有限公司(Pentax Medical Co.,美国新泽西州蒙特威尔)、Fujinon,Inc.(美国新泽西韦恩)和Karl Storz GmbH&Co.KG(德国图特林根),覆盖柔性胃肠内窥镜检查的大部分市场。

[0550] 内窥镜可包括导管。作为一个实例,导管可以是喷雾导管。作为一个实例,可以使用喷雾导管来输送用于诊断目的的染料。作为一个实例,喷雾导管可用于在胃肠道疾病位点输送治疗剂。例如,Olypmus PW-205V是现成的喷雾导管,能够在内窥镜检查过程中有效地实现组织结构的最大分化,但也可用于向患病组织输送药物。

[0551] 在一份机器人内窥镜胶囊的综述Journal of Micro-Bio Robotics 11.1-4(2016):1-18中,Ciuti等中说明了在微型机电系统(MEMS)技术方面的进展,除了传统的粘膜可视化(嵌入如压力、酸碱度、血液检测和温度传感器)外,还促进了具有增强的诊断能力的新型内镜胶囊的开发。

[0552] 然而,内窥镜胶囊不具备自动精确定位位点的能力。它们需要医生在一段时间内的监督,以便手动确定位置。在这方面,自主的可摄入装置是有利的。

[0553] 可摄入装置也优于喷雾导管,因为它们具有较小的侵入性,从而允许比喷雾导管更频繁地定量施用。可摄入装置的另一个优点是,相对于导管,它们更容易进入胃肠道的某些部分,如升结肠、盲肠和小肠的所有部分。

[0554] 定位的方法和机构

[0555] 除了(或者作为一种替代)直接观察胃肠道,还可以使用一种或多种不同的机构来确定消化道内可摄入装置的位置。各种实施可用于在胃肠道内定位可摄入装置。

[0556] 例如,某些实施可包括一个或多个电磁传感器线圈、磁场、电磁波、电位值、超声波定位系统、伽马闪烁扫描技术或其它无线电跟踪器技术。或者,例如使用解剖标志或基于多个图像的更复杂的三维重建算法,成像可用于定位。其它的技术依赖于无线电频率,它依靠放置在身体外部的传感器来接收由胶囊发出的信号强度。也可根据装置周围介质中的反射光、pH值、温度、摄入后的时间和/或声音信号来定位可摄入装置。

[0557] 本发明提供了一种可摄入装置以及相关系统和方法,其提供了以非常高的精度确定受试者胃肠道内可摄入装置的位置。在一些实施方式中,可摄入装置可以自主地确定其在受试者胃肠道内的位置。

[0558] 通常,可摄取设备包括一个或多个处理设备和一个以上机器可读硬件存储设备。在一些实施方式中,一个或多个机器可读硬件存储设备存储可由一个或多个处理设备执行的指令,以确定可摄取设备在主题的胃肠道的一部分中的位置。在某些实施方式中,一个或多个机器可读硬件存储设备存储可由一个或多个处理设备执行的指令,以将数据传输到能够实现数据去数据的外部设备(例如,主体外部的基站,例如主体所穿戴物品上的基站)。确定装置在受试者胃肠道内的位置。

[0559] 在一些实施方式中,可摄入装置在受试者的胃肠道内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。在一些实施方式中,可摄入装置在受试者的胃肠道内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。在所述实施方式中,受试者的胃肠

道部分可以包括(例如)食道、胃、十二指肠、空肠和/或末端回肠、盲肠和结肠。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。

[0560] 在一些实施方式中,可摄入装置在受试者食管内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。

[0561] 在一些实施方式中,可摄入装置在受试者胃内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。

[0562] 在某些实施方式中,可摄入装置在受试者十二指肠内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。

[0563] 在一些实施方式中,可摄入装置在受试者空肠内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。

[0564] 在某些实施方式中,可摄入装置在受试者的末端回肠、盲肠和结肠内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0565] 在一些实施方式中,可摄入装置在受试者的盲肠内的位置可以确定为至少85%的准确度,例如,至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。示例性和非限制性实施方式在下面的实施例13中提供。在这样的实施方式中,主体胃肠道的所述部分可包括例如:食道、胃、十二指肠、空肠和/或末端回肠、盲肠和结肠。

[0566] 在特定实施方式中,可摄入装置在主体食道内的位置的确定准确度可为至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0567] 在一些实施方式中,可摄入装置在主体的胃内的位置的确定准确度可为至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0568] 在特定实施方式中,可摄入装置在主体十二指肠内的位置的确定准确度可为至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0569] 在一些实施方式中,可摄入装置在主体空肠内的位置的确定准确度可为至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0570] 在特定实施方式中,可摄入装置在主体的末端回肠、盲肠和结肠内的位置的确定准确度可至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0571] 在一些实施方式中,可摄入装置在主体盲肠内的位置的确定准确度可为至少85%、例如至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、100%。

[0572] 如在此所述,术语“反射率”是指从由所述装置发出、反射回所述装置、并由所述装置中或所述装置上的探测器接收的光所得到的值。例如,在一些实施方式中,这是指由所述装置发出的光,其中光的一部分被装置外部表面反射,并且所述光由位于装置中或装置上的探测器接收。

[0573] 如在此所用,术语“光照”是指任何电磁发射。在一些实施方式中,光照可在红外光(IR)、可见光谱和紫外光(UV)的范围内,并且光照可使其大部分的功率集中在100nm至

1000nm范围内的特定波长。在一些实施方式中，有利地可使用这样的光照，其大部分功率限制到红外(750nm－1000nm)光谱、红(600nm－750nm)光谱、绿(495nm－600nm)光谱、蓝(400nm－495nm)光谱或紫外(100nm－400nm)光谱中的一种。在一些实施方式中，可使用具有不同波长的多种光照。为了例示目的，在此所述的实施方式可提到使用绿或蓝光谱的光。然而，应理解，这些实施方式可使用任何适合的光，其具有的波长大致或近似处于如上限定的绿或蓝光谱内，且在此所述的定位系统和方法可使用任何适合光谱的光。

[0574] 现在参见图1，其中显示出可摄入装置100的示例性实施方式的图，其可用于识别胃肠(GI)道内的位置。在一些实施方式中，可摄入装置100可被构造为利用以不同波长光操作的传感器自主确定其是否位于胃、小肠的特定部分(例如十二指肠、空肠或回肠)或者大肠中。此外，可摄入装置100可被构造为自主确定其是否位于小肠或大肠的特定部分(例如十二指肠、空肠、盲肠或结肠)内。

[0575] 可摄入装置100可具有形状类似于药丸或胶囊的壳体102。可摄入装置100的壳体102可具有第一端部分104和第二端部分106。第一端部分104可包括第一壁部分108，并且第二端部分106可包括第二壁部分110。在一些实施方式中，可摄入装置100的第一端部分104和第二端部分106可分别制造，并可通过连接部分112固定到一起。

[0576] 在一些实施方式中，可摄入装置100可包括光学透明窗114。光学透明窗114可对可见光谱、红外光谱或紫外光谱中的各种类型的光照是可透光的，并且可摄入装置100可具有位于壳体102内且在透明窗114之后的各种传感器和光照器。这可允许可摄入装置100被构造为以不同波长将光照通过透明窗114传输到可摄入装置100的壳体102外的环境，并探测从壳体102外的环境通过透明窗114反射回的部分光照的反射率。可摄入装置100然后可使用探测到的反射率水平，以为了确定可摄入装置100在胃肠道中的位置。在一些实施方式中，光学透明窗114可为任意形状和尺寸，并可围绕可摄入装置100的周边卷绕。在此情况下，可摄入装置100可具有位于窗114之后不同方位位置的多组传感器和光照器。

[0577] 在一些实施方式中，可摄入装置100可以可选地包括在第二壁部分110中的开口116。在一些实施方式中，第二壁部分110可被构造为围绕可摄入装置100的纵向轴线旋转(例如经由装容在可摄入装置100内的适合马达或其它致动器)。这可允许可摄入装置100通过开口116获取来自于胃肠道的流体样本、或者将物质释放到胃肠道中。

[0578] 图2显示出可摄入装置100的分解图。在一些实施方式中，可摄入装置100可以可选地包括旋转组件118。可选的旋转组件118可包括：马达118-1，其通过微控制器(例如联接到印刷电路板120的微控制器)驱动；旋转位置传感环118-2；和存储子单元118-3，其被构造为紧密装配到第二端部分104内。在一些实施方式中，旋转组件118可以使第二端部分104和开口116相对于存储子单元118-3旋转。在一些实施方式中，存储子单元118-3的侧面上可存在腔，其用作储存室。当开口116对准存储子单元118-3的侧面上的腔时，存储子单元118-3的侧面上的腔可暴露于可摄入装置100的壳体102外部的环境。在一些实施方式中，在可摄入装置100被送给到主体之前，存储子单元118-3可被加载以药剂或其它物质。在此情况下，通过使开口116对准存储子单元118-3内的腔，药剂或其它物质可从可摄入装置100释放。在一些实施方式中，存储子单元118-3可被构造为保持从胃肠道获取的流体样本。例如，可摄入装置100可被构造为使开口116对准存储子单元118-3内的腔，从而允许来自胃肠道的流体样本进入存储子单元118-3内的腔。此后，可摄入装置100可被构造为：通过使第二端部分

106相对于存储子单元118-3进一步旋转而将流体样本密封到存储子单元118-3内。在一些实施方式中，存储子单元118-3还可包括亲水海绵，其可使可摄入装置100能够更好地将特定类型流体样本抽入可摄入装置100中。在一些实施方式中，响应于确定可摄入装置100已到达胃肠道内的预定位置，可摄入装置100可被构造为从胃肠道内获取样本或者将物质释放到胃肠道中。例如，可摄入装置100可被构造为：响应于确定可摄入装置已进入小肠的空肠部分中(例如，如参照图9所述过程900所确定)，从胃肠道获取流体样本。能够获取样本或者释放物质的其它可摄入装置在以下文件中论述：2013年2月15日递交的共同转让的PCT申请号PCT/CA2013/000133、共同转让的美国临时申请号62/385,553和共同转让的美国临时申请号62/376,688，这些文件中的每一者均在此全文通过引用并入本文。应理解，获取样本或释放物质的任何适合方法可并入在此公开的可摄入装置的一些实施方式中，并且用于确定可摄入装置的位置的系统和方法可并入任何适合类型的可摄入装置中。

[0579] 可摄入装置100可包括印刷电路板(PCB)120、和被构造为给PCB 120提供电力的电池128。PCB 120可包括：可编程的微控制器；和控制和记忆电路，用于保持和执行用于协调可摄入装置100以及可摄入装置100各个部件的操作的固件或软件。例如，PCB 120可包括记忆电路，其用于存储数据，例如通过传感子单元126收集的测量值数据组、或由控制电路执行的用于实现定位过程(诸如例如，在此所述的一个或多个过程，包括以下结合一个或多个相关联的流程图所述的过程)的指令。PCB 120可包括探测器122和光照器124，它们一起形成传感子单元126。在一些实施方式中，PCB 120内的控制电路可包括处理单元、通信电路、或用于操作可摄入装置100的任何其它适合类型的电路。为了例示目的，仅显示出形成单个传感子单元126的单个探测器122和单个光照器124。然而，应理解，在一些实施方式中，可摄入装置100内可存在多个传感子单元，每个传感子单元具有分立的光照器和探测器。例如，可以存在围绕PCB 120的周边沿方位角分开的多个传感子单元，多个传感子单元可以使可摄入装置100能够发送光照并且沿所述装置的周边各方向探测反射率或环境光。在一些实施方式中，传感子单元126可被构造为使用光照器124产生光照，光照被导引通过窗114，沿径向方向远离可摄入装置100。这种光照可反映出可摄入装置100外的环境，并且通过窗114回到可摄入装置100中的反射光可由探测器122探测反射率。

[0580] 在一些实施方式中，窗114可为任何适合的形状和尺寸。例如，窗114可围绕可摄入装置100的全周边延伸。在一些实施方式中，可存在多个传感子单元(例如类似于传感子单元126)，它们位于窗后的不同位置。例如，三个传感子单元可位于窗后，处于相同的纵向位置，但沿方位角分开120度。这可使可摄入装置100能够围绕可摄入装置100沿径向各方向传输光照并测量每个对应的反射率。

[0581] 在一些实施方式中，光照器124可以能够产生在紫外、红外或可见光谱中的各种不同波长的光照。例如，光照器124可使用红-绿-蓝发光二极管包封件(RGB-LED)实现。这些类型的RGB-LED包封件能够传输红、蓝或绿光照、或者红、蓝或绿光照的组合。类似地，探测器122可被构造为传感与光照器124所产生光照波长相同的反射光。例如，如果光照器124被构造为产生红、蓝或绿光照，则探测器122可被构造为探测由红、蓝或绿光照产生的不同反射率(例如通过使用适合构造的光电二极管)。这些探测到的反射率可由可摄入装置100存储(例如存储到PCB 120的记忆电路内)，并且然后可以由可摄入装置100使用以确定可摄入装置100在胃肠道内的位置(例如通过使用过程500(图5)，过程600(图6)或过程900(图9))。

[0582] 应理解，可摄入装置100意在为例示性的，而非限制性的。应理解，对关于图1和图2所述的各种装置和机构的整体形状和结构的修改可在不显著改变所述装置和机构的功能和操作的情况下进行。例如，可摄入装置100的壳体可以通过单一件模制塑料形成，而不是分为第一端部分104和第二端部分106。作为可替代示例，窗114在可摄入装置100内的位置可以移动到一些其它位置，例如可摄入装置100的中心，或者移动到可摄入装置100的一个端部。另外，关于图1－10所述的系统和方法可实现在任何适合类型的可摄入装置上，只要可摄入装置能够探测一定量光照的反射率或水平。例如，在一些实施方式中，可摄入装置100可修改为将探测器122替换为图像传感器，并且可摄入装置可被构造为通过将记录的图像分解为其各个光谱分量而测量红、蓝或绿光的相对水平。具有定位能力的可摄入装置的其它示例(可用于实施关于图1－11所述的系统和方法)在2015年9月25日提交的共同拥有的PCT申请号PCT/US2015/052500中论述，该申请通过引用全文并入本文。另外，应注意，在任一实施方式中所述的特征和限定可应用于本文中的任何其它实施方式，并且关于一个实施方式的描述和示例可与任何其它实施方式以适合方式组合。

[0583] 图3是根据本公开内容一些实施方式的可摄入装置在示例性转移通过胃肠(GI)道的过程中的示意图。可摄入装置300可包括本公开内容中所述任意其它可摄入装置(例如可摄入装置100(图1))的任意部分，并且可为具有定位能力的任意适合类型的可摄入装置。例如，可摄入装置300可为可摄入装置100的一个实施方式，而没有可选的开口116(图1)或者可选的旋转组件118(图2))。在一些实施方式中，可摄入装置300可被主体摄入，并且当可摄入装置300穿过胃肠道时，可摄入装置300可被构造为确定其在胃肠道内的位置。例如，可摄入装置300的运动和可摄入装置300探测(例如通过探测器122(图2))的光的量可显著不同，取决于可摄入装置300在胃肠道内的位置，并且可摄入装置300可被构造为使用此信息确定可摄入装置300在胃肠道内的位置。例如，可摄入装置300可探测来自周围环境的环境光或基于由可摄入装置300产生(例如由光照器124(图1)产生)的光照的反射率，并使用此信息确定可摄入装置300在整个过程中的位置，例如在本文中所述。可摄入装置300的当前位置以及可摄入装置300探测在胃肠道各个部分之间每次转移的时间然后可以通过可摄入装置300存储(例如存储在PCB 120(图2)的记忆电路中)，并可用于任何适合目的。

[0584] 当可摄入装置300被摄入之后不久，可摄入装置将穿过食道302，其可将主体的嘴连接到胃306。在一些实施方式中，可摄入装置300可被构造为:通过测量可摄入装置300周围环境中的光的量和类型(例如通过探测器122(图2))而确定其已进入食道部分胃肠道。例如，与在胃肠道内时探测到的光水平相比，当在主体体外时，可摄入装置300可在可见光谱中探测到更高的光水平(例如通过探测器122(图2))。在一些实施方式中，可摄入装置300可预先存储数据(例如存储在PCB 120(图2)的记忆电路上)而指示当处于体外时典型的光水平，并且可摄入装置300可被构造为当(例如通过探测器122(图2)探测)的已探测光水平已减至超出阈值水平(例如减少至少20－30％)持续足够时段(例如5秒)时确定进入体内已发生。

[0585] 在一些实施方式中，可摄入装置300可被构造为通过经过括约肌304而探测从食道302到胃306的转移。在一些实施方式中，可摄入装置300可被构造为至少部分地基于多个参数而确定其是否已进入胃306，所述参数例如但不限于:使用光或温度测量值(例如经由探测器122(图2)或经由可摄入装置300内的温度计)、pH测量值(例如经由可摄入装置300内的

pH计)、时间测量值(例如通过使用PCB 120(图2)内包括的时钟电路探测)或者任何其它适合信息。例如,可摄入装置300可被构造为:当探测到可摄入装置300的测量温度超过31摄氏度之后,确定可摄入装置300已进入胃306。另外地或可替代地,可摄入装置300可被构造为:从可摄入装置300被摄入起经过一分钟(或另一预设持续时间参数,80秒、90秒等)或者从可摄入装置300探测到其已进入胃肠道起一分钟(或另一预设持续时间参数,80秒、90秒等)之后,自动确定其已进入胃306。

[0586] 胃306是相对较大的、开放的并且空腔状的器官,并且因而可摄入装置300可具有相对较大的运动范围。通过比较,可摄入装置300的运动相对被限制在十二指肠310、空肠314和回肠(未示出)(它们共同形成小肠)的管状结构内。此外,胃306的内部具有与十二指肠310和空肠314不同的光学性能,这可使可摄入装置300能够通过适当使用测量到的反射率(例如通过使用由探测器122(图2)测量到的反射率)而探测从胃306到十二指肠310的转移,如结合过程600(图6)所用。

[0587] 在一些实施方式中,可摄入装置300可被构造为探测从胃306经幽门308到十二指肠310的幽门转移。例如,在一些实施方式中,可摄入装置300可以被构造为定期地产生绿和蓝光波长的光照(例如经由光照器124(图2)),并测量形成的反射率(例如经由探测器122(图2))。可摄入装置300可被构造为然后使用探测到的绿光反射率与探测到的蓝光反射率的比率确定可摄入装置300是否位于胃306或十二指肠310内(例如经由过程600(图6))。进而,这可使可摄入装置300能够探测从胃306到十二指肠310的幽门转移,其示例关于图6论述。

[0588] 类似地,在一些实施方式中,可摄入装置300可被构造为探测从十二指肠310到胃306的逆向幽门转移。可摄入装置300将典型地自然从胃306转移到十二指肠310,并向前到空肠314和胃肠道其余部分。然而,类似于其它被摄入物质,可摄入装置300由于主体的运动或由于器官胃肠道的自然行为而可能偶然从十二指肠310转移回到胃306。为调解这种可能性,可摄入装置300可被构造为继续定期地产生绿和蓝光波长的光照(例如经由光照器124(图2)),并测量形成的反射率(例如经由探测器122(图2))以探测是否可摄入装置300已返回到胃306。示例性探测过程参照图6更详细描述。

[0589] 在进入十二指肠310之后,可摄入装置300可被构造为探测通过十二指肠空肠曲312向空肠314的转移。例如,可摄入装置300可被构造为使用反射率探测空肠314内的蠕动波,其由于使空肠314的壁起皱的平滑肌组织收缩所致。特别地,可摄入装置300可被构造为以足够高频率开始定期发出光照(并测量形成的反射率(例如经由探测器122和传感子单元126(图2)的光照器124),以探测空肠314内的肌肉收缩。可摄入装置300然后可响应于已探测到首次肌肉收缩或者预定数量的肌肉收缩(例如在已依次探测到三次肌肉收缩之后)而确定其已进入空肠314。可摄入装置300与空肠314的壁的相互作用还参照图4论述,并且这种探测过程的示例参照图9更详细描述。

[0590] 图4是根据本公开内容一些实施方式的可摄入装置在示例性转移通过空肠的过程中的示意图。示意图410、420、430和440图示出在可摄入装置400穿过空肠(例如空肠314)时的可摄入装置400和可摄入装置400如何与由空肠壁406A和406B(共同为壁406)形成的蠕动波相互作用。在一些实施方式中,可摄入装置400可包括在此公开内容中所述的任何其它可摄入装置(例如可摄入装置100(图1)或可摄入装置300(图3))的任何其它部分,并可以为具

有定位能力的任意适合类型的可摄入装置。例如，可摄入装置400可大致类似于可摄入装置300(图3)或者可摄入装置100(图1)，其中窗404与窗114(图1)相同，并且传感子单元402与传感子单元126(图2)相同。

[0591] 示意图410图示出空肠内的可摄入装置400，此时空肠的壁406放松。在一些实施方式中，空肠的狭窄的管状结构自然使可摄入装置400沿空肠长度沿纵向取向，其中窗404面对壁406。在此取向下，可摄入装置400可使用传感子单元402以产生朝向壁406取向的光照(例如经由光照器124(图2))，并(例如经由探测器122(图2))探测从壁406反射并且向回通过窗404的光照部分的形成的反射率。在一些实施方式中，可摄入装置400可被构造为使用传感子单元402产生光照并以足够频率测量形成的反射率，以探测空肠内的蠕动波。例如，在健康人类主体中，蠕动波可以约0.1Hz至0.2Hz的速率发生。因此，可摄入装置400可被构造为产生光照并每2.5秒至少一次测量形成的反射率(即，探测0.2Hz的信号必需的最小速率)，并且优选地以更高速率(例如每0.5秒一次)，这由于更多可用数据点而可以改善总体探测过程的可靠性。应理解，可摄入装置400不需以精确时间间隔搜集测量值，并且在一些实施方式中，可摄入装置400可被适配为分析以更不规则的时间间隔搜集的数据，只要仍有足够数量的适当分开的数据点来探测0.1Hz至0.2Hz的信号。

[0592] 示意图420图示出空肠内的可摄入装置400，此时空肠的壁406开始收缩并形成蠕动波。示意图420示出壁406A的收缩部分408A和壁406B的收缩部分408B(共同为壁406的收缩部分408)，其在空肠内形成蠕动波。蠕动波随壁406的不同部分收缩和松开而沿空肠长度行进，使其显现如同壁406的收缩部分408沿空肠长度行进(即，图示收缩部分408在示意图410－430中从左向右行进)。在此位置时，可摄入装置400可以探测(例如通过使用光照器124和传感子单元126(图2)的探测器122)的反射率水平可与未发生蠕动波时探测(例如当可摄入装置400处于示意图410中所示位置时探测)的反射率类似。

[0593] 示意图430图示出空肠内的可摄入装置400，此时空肠的壁406继续收缩，围绕可摄入装置400挤压。随着蠕动波沿空肠长度行进，壁406的收缩部分408可围绕可摄入装置400紧密挤压，使壁406的内表面接触窗404。在此位置时，可摄入装置400可以探测由于传感子单元402所产生光照的探测的反射率的变化。测量的反射率的变化的绝对值可取决于多个因素，例如，窗404的光学性能、光照的光谱分量和壁406的光学性能。然而，可摄入装置400可以被构造为随时间推移而存储具有反射率值的数据组，并在数据组中搜索与蠕动波频率一致的周期性变化(例如通过分析频率域中的数据组并搜索0.1Hz至0.2Hz之间的峰值)。这可使可摄入装置400能够探测由于蠕动波所致的肌肉收缩，无需预先知晓由于探测蠕动波的肌肉收缩可能发生的反射率信号幅度的确切变化。用于探测肌肉收缩的示例性进程参照图9进一步论述，并且当可摄入装置400位于空肠内时搜集的反射率数据组的示例参照图10论述。

[0594] 示意图440图示出空肠内的可摄入装置400，此时蠕动波已移动经过可摄入装置400。示意图440图示出形成空肠内的已移动经过可摄入装置400的端的蠕动波的收缩部分408。蠕动波随壁406的不同部分收缩和松开而沿空肠长度行进，使其显现如同壁406的收缩部分408沿空肠长度行进(即，如通过收缩部分408在示意图410－430中从左向右行进所示)。在此位置时，可摄入装置400可以探测(例如通过使用光照器124和传感子单元126(图2)的探测器122)的反射率水平与未发生蠕动波时探测(例如当可摄入装置400处于示意图

410或示意图420中所示位置时探测)的反射率水平类似。

[0595] 根据主体的种类,蠕动波可以相对可预计的规律发生。在蠕动波已经过可摄入装置400之后(例如如示意图440中所示),空肠的壁406可再次放松(例如如示意图410中所示),直到下一蠕动波开始形成。在一些实施方式中,可摄入装置400可被构造为当其处于胃肠道内时继续搜集反射率值数据,并可随时间推移而存储具有反射率值的数据组。这可以允许可摄入装置400随着蠕动波经过可摄入装置400(例如如示意图430中所示)而探测每次肌肉收缩,并可使可摄入装置400能够对发生的肌肉收缩数量计数并确定可摄入装置400在空肠内的当前位置。例如,可摄入装置400可被构造为当处于胃或十二指肠内时监测可能的肌肉收缩,并响应于探测与蠕动波一致的肌肉收缩而可以确定可摄入装置400已移动到空肠。

[0596] 图5是例示出可摄入装置所用的定位过程的一些方面的流程图。虽然图5出于例示目的可结合可摄入装置100描述,但是这不意在限制性的,并且图5中所述定位进程500的任一部分或全部可应用于本申请中所述的任意装置(例如可摄入装置100,300和400),并且任意可摄入装置可用于执行图5中所述过程的一个或多个部分。另外,图5的特征可与本申请中所述的任何其它系统、方法或过程组合。例如,图5中的过程的一部分可集成于图6所述的幽门转移探测进程或者按图9所述的空肠探测过程或与所述探测进程或过程组合。

[0597] 在502处,可摄入装置(例如可摄入装置100,300,400)搜集环境光的测量值(例如通过探测器122(图2))。例如,可摄入装置100可被构造为定期地测量可摄入装置100周围的环境中的环境光的水平(例如通过探测器122(图2))。在一些实施方式中,被测量的环境光的类型可取决于可摄入装置100内的探测器122的构造。例如,如果探测器122被构造为探测红、绿和蓝波长的光,则可摄入装置100可被构造为测量来自周围环境的环境红、绿、蓝光的量。在一些实施方式中,与可摄入装置100当处于食道、胃或胃肠道其它部分(例如食道302、胃306、十二指肠310或空肠314(图3))内时测量到的环境光水平相比,由可摄入装置100在体外区域中(例如在将可摄入装置100给送给到主体的照明良好的房间)和在主体口腔中测量到的环境光的量将会更大。

[0598] 在504处,可摄入装置(例如可摄入装置100,300或400)确定(例如经由PCB 120(图2)内的控制电路)是否已探测到可摄入装置进入胃肠道中。例如,可摄入装置100可被构造确定何时环境光的最近测量值(例如在502处搜集的测量值)指示可摄入装置已进入胃肠道。例如,在首次可摄入装置100在502处搜集环境光测量值时,可摄入装置100可将测量值存储(例如经由PCB 120(图2)内的存储电路实现)为体外环境光的典型水平。可摄入装置100可被构造为然后将环境光的最近测量值与体外环境光的典型水平比较(例如经由PCB 120(图2)内的控制电路),并当环境光最近测量值显著小于体外环境光的典型水平时确定可摄入装置100已进入胃肠道。例如,可摄入装置100可被构造为响应于确定环境光的最近测量值小于或等于体外环境光的典型水平的20%,探测到其已进入胃肠道。如果可摄入装置100确定已探测到进入到胃肠道中(例如可摄入装置100已至少进入食道302(图3)),则过程500行进到506。可替代地,如果可摄入装置100确定没有探测到进入胃肠道中(例如由于最近测量值类似于体外环境光的典型水平),则过程500行进回到502,其中可摄入装置100搜集进一步的测量值。例如,可摄入装置100可被构造为等待预定的时间量(例如5秒、10秒,等等),并且然后从可摄入装置100的周围环境搜集环境光水平的另一测量值。

[0599] 在506处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)等待从食道转移到胃(例如从食道302到胃306(图3))。例如，可摄入装置100可被构造为在已进入胃肠道之后等待预定时段之后，确定其已进入胃(例如胃306(图3))。例如，人类患者中典型的食道转移时间可在15－30秒的量级。在此情况下，在已探测到在504处可摄入装置100已进入胃肠道之后(即，在探测到可摄入装置100已至少到达食道302(图3)之后)，可摄入装置100可被构造为在自动确定可摄入装置100至少已进入胃(例如胃306(图3))之前等待一分钟、或者长于典型食道转移时间的类似时间量(例如90秒)。

[0600] 在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)也可基于pH或温度的测量值确定其已进入胃。例如，可摄入装置100可被构造为当可摄入装置的温度已增大到至少31摄氏度(即，与胃内的温度一致)时或者当可摄入装置100周围环境的测量的pH足够酸(即，与可在胃内出现的胃液的酸性一致)时确定其已进入胃。

[0601] 在508处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储指示出可摄入装置已进入胃(例如胃306(图3))的数据。例如，当在506处已等待足够时间量之后，可摄入装置100可存储指示可摄入装置100至少已进入胃的数据(例如存储到PCB 120(图2)的存储电路内)。一旦可摄入装置100至少到达胃，则过程500行进到510，在此，可摄入装置100可被构造为搜集数据以探测进入十二指肠(例如十二指肠310(图3))。

[0602] 在一些实施方式中，过程500也可以从508到520同时进行，其中，可摄入装置100可被构造为搜集数据，以探测肌肉收缩和探测进入空肠(例如空肠314(图3))中。在一些实施方式中，可摄入装置100可被构造为在516－518同时监测进入十二指肠中以及在520－524探测进入空肠中。这可以允许可摄入装置100确定何时其已进入空肠(例如由于探测肌肉收缩而确定)、甚至何时其未能首先探测到进入十二指肠(例如由于可摄入装置通过十二指肠的极快转移时间所致)。

[0603] 在510处，当在胃(例如胃306(图3))中时，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)搜集绿和蓝光反射率水平的测量值(例如通过使用光照器124和传感子单元126(图2)的探测器122)。例如，可摄入装置100可被构造为当在胃中时定期地搜集绿和蓝光反射率水平的测量值。例如，可摄入装置100可被构造为每5－15秒发出绿色光照和蓝色光照(例如经由光照器124(图2))，并测量形成的反射率(例如经由探测器122(图2))。每次可摄入装置100搜集新的测量值组，测量值可被添加到存储的数据组(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内)。可摄入装置100然后可使用此数据组确定是否可摄入装置100仍在胃(例如胃306(图3))或十二指肠(例如十二指肠310(图3))内。

[0604] 在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)可被构造为基于产生约为绿色光谱(在495－600nm)的第一波长的光照探测第一反射率，和基于产生约为蓝色光谱(在400－495nm)的第二波长的光照探测第二反射率。在一些实施方式中，可摄入装置可确保绿色光谱的光照和蓝色光谱的光照具有分离至少50nm的波长。这可使可摄入装置100能够当探测反射率(例如经由探测器122(图2))时在两个波长之间充分区别。应理解，分离50nm意在例示性的，而非限制性的，而且根据可摄入装置100内的探测器的准确性，也可使用较小的分离。

[0605] 在512处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定(例如使用PCB 120(图2)内的控制电路)是否可摄入装置基于绿和蓝(G/B)反射率水平的比率已探测到从胃(例如

胃306(图3))转移到十二指肠(例如十二指肠310(图3))。例如,可摄入装置100可以(例如从PCB 120(图2)的记忆电路)获取数据组,其中包含在相应时间测量的绿光反射率与蓝光反射率的相应比率的历史数据。通常而言,与由胃(例如胃306(图3))反射的绿光与蓝光的比率相比,人类主体的十二指肠(例如十二指肠310(图3))反射的绿光与蓝光的比率会更高。基于此,可摄入装置100可被构造为:提取体现最近测量结果的数据组中的第一组比率,并将其与体现过去测量结果的数据组中的第二组比率比较。当可摄入装置100确定第一组比率的平均值显著大于第二组比率的平均值(即,反射绿光与反射蓝光的比率增大)时,可摄入装置100可确定其已从胃(例如胃306(图3)进入十二指肠(例如十二指肠310(图3))。如果可摄入装置100探测到从胃(例如胃306(图3))转移到十二指肠(例如十二指肠310(图3)),则过程500行进到514,其中可摄入装置100存储指示可摄入装置100已进入十二指肠(例如十二指肠310(图3))的数据。可替代地,如果可摄入装置确定可摄入装置尚未从胃(例如胃306(图3))转移到十二指肠(例如十二指肠310(图3)),则过程500行进回到510以当仍处于胃(例如胃306(图3))中时搜集更多的绿和蓝光反射率水平的测量值。用于使用绿和蓝光反射率测量值监测胃和十二指肠之间转移的示例性进程参照图6更详细描述。

[0606] 在一些实施方式中,在第一次可摄入装置100探测到从胃(例如胃306(图3))转移到十二指肠(例如十二指肠310(图3))时,可摄入装置100可被构造为提取第二组数据(例如在胃306(图3)中时先前记录的数据组)的平均值,并将其存储为胃(例如胃306(图3))内探测到的绿光与蓝光的典型比率(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内)。此存储的信息可在此后由可摄入装置100使用以确定何时可摄入装置100由于逆向幽门转移而从十二指肠(例如十二指肠310(图3))再次进入胃(例如胃306(图3))。

[0607] 在514处,可摄入装置(例如可摄入装置100,300或400)存储指示出可摄入装置已进入十二指肠(例如十二指肠310(图3))中的数据。例如,可摄入装置100可将标志存储到本地记忆体(例如PCB 120的记忆电路)内,指示出可摄入装置100当前处于十二指肠中。在一些实施方式中,可摄入装置100也可存储时间戳,指示出可摄入装置100进入十二指肠时的时间。一旦可摄入装置100到达十二指肠,则过程500行进到520,其中,可摄入装置100可被构造为搜集数据以探测肌肉收缩和探测进入空肠(例如空肠314(图3))中。过程500也从514行进到516,其中,可摄入装置100可被构造为搜集额外数据以探测从十二指肠(例如十二指肠310(图3))再次进入胃(例如胃306(图3))中。

[0608] 在516处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)当在十二指肠(例如十二指肠310(图3))中时搜集绿和蓝光反射率水平的测量值(例如经由传感子单元126(图2))。例如,可摄入装置100可被构造为当在十二指肠中时定期地搜集绿和蓝光反射率水平的测量值(例如经由传感子单元126(图2)),类似于当在胃中时在510处实现的测量值。例如,可摄入装置100可被构造为每5至15秒发出绿色光照和蓝色光照(例如经由光照器124(图2)),并测量形成的反射率(例如经由探测器122(图2))。每次可摄入装置100搜集新的测量值组时,测量值可被添加到存储的数据组(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内)。可摄入装置100然后可使用此数据组确定是否可摄入装置100仍处于十二指肠(例如十二指肠310(图3))内或者是否可摄入装置100已转移回到胃(例如胃306(图3))中。

[0609] 在518处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)基于测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率确定从十二指肠(例如十二指肠310(图3))到胃(例如胃

306(图3))的转移。在一些实施方式中,可摄入装置100可比较由可摄入装置100最近搜集的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率(例如在516搜集的测量值),并确定是否测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率类似于胃(例如胃306(图3))中所见测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率。例如,可摄入装置100可以(例如从PCB 120(图2)的记忆电路)取回指示出胃中所见测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率的数据,并当测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的最近测量比率充分类似于胃中的平均水平(例如处于胃中所见的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率的20%范围内,或处于任何其它适合阈值水平内)时,确定可摄入装置100已转移回到胃。如果可摄入装置探测到从十二指肠(例如十二指肠310(图3))转移到胃(例如胃306(图3)),则过程500行进到508以存储指示出可摄入装置已进入胃(例如胃306(图3))的数据,并且继续监测进一步的转移。可替代地,如果可摄入装置没有探测到从十二指肠(例如十二指肠310(图3))转移到胃(例如胃306(图3)),则过程500行进到516以当在十二指肠(例如十二指肠310(图3))中时搜集额外的绿和蓝光反射率水平测量值,其可用于连续监测可能的回到胃中的转移。用于使用绿和蓝光反射率测量值监测在胃与十二指肠之间的转移的示例性进程参照图6更详细论述。

[0610] 在520处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)当在十二指肠(例如十二指肠310(图3))中时搜集反射率水平的周期性测量值(例如经由传感子单元126(图2))。在一些实施方式中,可摄入装置(例如可摄入装置100,300或400)也可以当在胃中时搜集类似的周期性测量值。在一些实施方式中,这些周期性测量值可以使可摄入装置100能够探测肌肉收缩(例如由于参照图4所述的蠕动波的肌肉收缩),其可指示出进入到空肠(例如空肠314(图3))中。可摄入装置100可被构造为使用任何适合波长的光照(例如通过使用光照器124产生光照并使用探测器122(图2)探测形成的反射率)或波长组合的光照搜集周期性测量值。例如,在一些实施方式中,可摄入装置100可被构造为产生红、绿和蓝光照,存储指示红、绿和蓝光照的分离数据组,并分别分析每个数据组以在记录数据中搜寻指示出探测到肌肉收缩的频率分量。在一些实施方式中,由可摄入装置100在520搜集的测量值可以足够快以探测主体中的蠕动波。例如,在健康的人类主体中,蠕动波可按约0.05Hz至0.33Hz的速率发生。因此,可摄入装置400可以被构造为产生光照并每2.5秒至少一次(即,探测0.2Hz的信号必需的最小速率),并且优选地以更高速率(例如每0.5秒一次或更快)测量形成的反射率,并将指示形成的反射率的值存储到数据组中(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)。当搜集额外数据之后(例如当搜集一个新的数据点或预定数量的新数据点之后),过程500行进到522,其中可摄入装置100确定是否已探测到肌肉收缩。

[0611] 在522处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)基于反射率水平的测量值(例如由传感子单元126(图2)所搜集)确定是否可摄入装置探测到肌肉收缩(例如经由PCB 120(图2)内的控制电路)。例如,可摄入装置100可以获取存储为在520进行的测量值结果的固定量的数据(例如从PCB 120(图2)内的记忆电路中取回上一分钟的数据)。可摄入装置100然后可将获取的数据转变为频率域,并在将与蠕动波一致的频率范围内搜寻峰值。例如,在健康的人类主体中,蠕动波可以约0.1Hz至0.2Hz的速率发生,并且可摄入装置100可被构造为高于阈值的在0.1Hz至0.2Hz之间的数据的频率域表现中搜寻峰值。如果可摄入装置100基于反射率水平探测到收缩(例如基于探测到在0.1Hz至0.2Hz之间的数据的频率域

表现中探测到峰值)，则过程500行进到524以存储指示出所述装置已进入空肠的数据。可替代地，如果可摄入装置100没有探测到肌肉收缩，则过程500行进到520以当在十二指肠(例如十二指肠310(图3))中时搜集反射率水平的周期性测量值。在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100,300或400)可存储指示探测到肌肉收缩的数据(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内)，并且直到已探测到足够数量的肌肉收缩，过程500才从522进行到524。

[0612] 在524处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储指示出所述装置已进入空肠(例如空肠314(图3))的数据(例如到PCB 120(图2)的记忆电路内)。例如，响应于在522处探测到肌肉收缩已发生，可摄入装置100可确定其已进入空肠314，而不再处于十二指肠(例如十二指肠310(图3))或者胃(例如胃306(图3))内。在一些实施方式中，可摄入装置100可当在空肠中时继续测量肌肉收缩，并且可存储指示出肌肉收缩随时间推移的频率、数量或者强度的数据(例如到PCB 120(图2)的记忆电路内)。在一些实施方式中，可摄入装置100也可被构造为监测一次获多次转移。这样的转移可包括从空肠到回肠的转移，从回肠到盲肠的回盲肠转移，从盲肠到结肠的转移，或者探测从身体的离开(例如通过测量反射率、温度或环境光水平)。

[0613] [50]在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)也可在已探测到进入十二指肠(例如十二指肠310(图3))之后已经过预定时间量之后确定其已进入空肠(例如空肠314(图3))。例如，除非发生从十二指肠(例如十二指肠310(图3))回到胃(例如胃306(图3))的逆向幽门转移，否则可摄入装置从健康人类主体中的十二指肠达到空肠的典型转移时间少于三分钟。在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100,300或400)可因而被构造为当在十二指肠内经过至少三分钟之后自动确定其已进入空肠。这种确定可独立于基于测量的肌肉收缩所进行的确定(例如在522进行的确定)而进行，并且在一些实施方式中，可摄入装置100可响应于探测到肌肉收缩或者从已进入十二指肠(例如，如通过在514处存储指示出可摄入装置进入十二指肠的时间的数据而确定)起经过三分钟之后而确定其已进入空肠。

[0614] 为例示目的，过程500的512－518描述可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)测量绿光反射率和蓝光反射率，计算两种反射率的比率，并使用此信息确定何时可摄入装置在十二指肠与胃之间转移。然而，在一些实施方式中，可使用其它波长的光，而非绿光和蓝光，只要所选光的波长在胃和十二指肠内具有不同的反射性能(例如由于胃组织和十二指肠组织的不同的反射系数)。

[0615] 应理解，本公开内容的流程图(包括图5)的步骤和描述仅为例示性的。流程图(包括图5)的任何步骤和描述可修改、省略、重新布置和以可替代顺序或并行地执行，两个或更多个步骤可组合，或者可增加任意额外的步骤，而不背离本公开内容的范围。例如，可摄入装置100可并行地计算多个数据组的平均值和标准偏差以加速总计算时间。作为另一示例，可摄入装置100可搜集数据周期性测量值和探测可能的肌肉收缩(例如在520－522处)，而同时搜集绿和蓝光反射率水平以确定往来于胃和十二指肠的转移(例如在510－518)。另外，应注意，图5的步骤和描述可与本申请中所述任何其它系统、装置或方法(包括过程600(图6)和900(图9))组合，并且在本申请中所述的任何可摄入装置或系统(例如可摄入装置100,300或400)可用于执行图5中的一个或多个步骤。

[0616] 图6是根据本公开内容一些实施方式的流程图，例示出用于探测从胃到十二指肠以及从十二指肠回到胃的转移的过程的一些方面，可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠(GI)道时的位置时使用。在一些实施方式中，过程600可以在可摄入装置首先探测到其已进入胃时开始，并且只要可摄入装置确定其处于胃或十二指肠内将继续。在一些实施方式中，过程600可以仅当可摄入装置确定其已进入空肠时被终止，或者以其它方式进行通过十二指肠和胃。虽然图6为例示目的可结合可摄入装置100描述，但是这并非限制性的，并且图6中所述的十二指肠探测过程600的任一部分或全部可应用于本申请中所述的任意装置(例如可摄入装置100,300或400)，并且任意可摄入装置可用于执行图6中所述过程的一个或多个部分。另外，图6的特征可与本申请中所述的任何其它系统、方法或过程组合。例如，通过图6中的过程所述的过程的一部分可集成于参照图5所述的过程500中。

[0617] 在602处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)取回数据组(例如从PCB 120(图2)内的记忆电路取回)，其中具有随时间推移的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率。例如，可摄入装置100可从PCB 120取回数据组，该数据组包含最近记录的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率(例如，如在过程500(图5)的510或516处记录的)。在一些实施方式中，已取回的数据组可包括随时间推移的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率。测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的数据组的示例性线图参照图7和图8进一步论述。

[0618] 在604处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)包括在数据组中的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的新测量值(例如通过传感子单元126(图2)进行)。例如，可摄入装置100可被构造为：通过发出绿色和蓝色光照(例如经由光照器124(图2))而偶尔记录新数据，探测由于绿色和蓝色光照而接收的反射率的量(例如通过探测器122(图2)实现)，并(例如在PCB 120(图2)的记忆电路中)存储指示出所接收反射率的量的数据。可摄入装置100可以被构造为每5－15秒、或以任意其它方便的时间间隔记录新数据。为了例示目的，可摄入装置100被描述为存储和取回测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率(例如，如果在给定时间探测的绿光反射率的量等于探测的蓝光反射率的量，则在所述给定时间绿和蓝光反射率的比率将为“1.0”)；然而应理解，绿光反射率数据和蓝光反射率数据可以分别存储到可摄入装置100的记忆体内(例如，在PCB 120(图2)的记忆电路中存储为两个分立的数据组)。

[0619] 在606处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)通过将第一滑动窗过滤器施加于数据组而取回第一子组的最近数据。例如，可摄入装置100可使用滑动窗过滤器在数据组内获取预定量的最近数据，其可包括在604处获取的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的任何新值。例如，可摄入装置可被构造为在来自数据组的10至40个数据点之间选择，或者，可摄入装置100可被构造为在15秒数据至5分钟数据之间选择预定的数据值范围。在一些实施方式中，根据记录测量值的频繁程度和迫近的具体应用可选择其它数据范围。例如，可在滑动窗中选择任意适合量的数据，条件是足以探测到第二滑动窗中所选择数据(例如在614处选择的第二子组数据)之间的统计学上的显著差别。

[0620] 在一些实施方式中，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)也可被构造为从数据组中去除异常点或者消除数组中的不需要的噪点。例如，可摄入装置100可通过将窗过滤器施加于数据组首先获取原始组的值而选择第一子组数据或任何其它子组数据(例如选

择特定数据范围包括其中)。可摄入装置100然后可以被构造为识别原始组的值中的异常点;例如,通过识别大于偏离原始组值平均值或任意其它适合阈值的3个标准偏差的数据点。可摄入装置100然后可以通过从原始组值中去除异常点而确定子组数据。这可使可摄入装置100能够在确定是否其位于胃或十二指肠内时避免非真信息。

[0621] 在608处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定是否最近探测的位置是十二指肠(例如十二指肠310(图3))。在一些实施方式中,可摄入装置100可存储数据标志(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内),其指示出可摄入装置100探测到其自身处于胃肠道内的最近部分。例如,每次可摄入装置100探测到进入到胃(例如由于在610处进行的决定而探测到进入胃306(图3)中),标志被存储到记忆体中(例如作为在612处的存储数据的一部分)而指示出可摄入装置100处于胃中。如果可摄入装置100随后探测到进入十二指肠中(例如由于在624处进行的决定而探测到进入十二指肠310(图3)中),则另一不同的标志存储到记忆体中(例如作为在624处的存储数据的一部分)而指示出可摄入装置100处于十二指肠中。在此情况下,可摄入装置100可在608处取回最近存储的标志,并确定是否所述标志指示出可摄入装置100最近处于十二指肠内。如果可摄入装置100探测到其最近处于十二指肠中,则过程600行进到610,其中,可摄入装置将测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的最近测量值(例如包括在606处进行的最近测量值的测量值)与在胃内测量到的典型比率比较,并使用此信息确定是否已经发生从十二指肠回到胃的逆向幽门转移。可替代地,如果可摄入装置100探测到其最近未处于十二指肠中(例如而是由于其处于胃中),则过程600行进到614,其中可摄入装置将测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的最近测量值(例如包括在606处进行的最近测量值的测量值)与过去测量值比较,并使用此信息确定是否已经发生从胃到十二指肠的幽门转移。

[0622] 当可摄入装置确定其最近处于十二指肠中时,过程600从608行进到610。在610处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)(例如经由PCB 120(图2)内的控制电路)确定是否当前G/B信号类似于记录的胃中的平均G/B信号。例如,可摄入装置100可以被构造为(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)具有先前存储的数据,其指示在胃中测量到的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率。可摄入装置100然后可以取回此指示在胃中的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率的存储数据,并将其与最近测量值比较,以确定是否可摄入装置100已从十二指肠返回到胃。例如,可摄入装置100可以确定最近第一子组数据的平均值(即,测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的最近测量的比率的平均值)是否小于在胃内的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率,或者小于胃内测量的平均比率加上胃内测量的比率的标准偏差的预定倍。例如,如果在胃中的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率是“1”且标准偏差是“0.2”,则可摄入装置100可确定是否第一子组数据的平均值小于“1.0+k*0.2”,其中k是0至5之间的数。应理解,在一些实施方式中,可摄入装置100可被构造为使用不同阈值水平确定是否最近第一子组数据的平均值充分相似于在胃内的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率。响应于确定测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的最近比率相似于胃中所见的测量的绿光和蓝光反射率水平的平均比率,过程600行进到612,其中,可摄入装置100存储数据,其指示其已从十二指肠再次进入胃。可替代地,响应于确定测量的绿光和蓝光反射率水平的最近比率充分不同于胃中所

见的测量的绿光和蓝光反射率水平的平均比率，可摄入装置100直接行进到604，并且在正在进行的基础上继续获取新数据。

[0623] 在612处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储数据，其指示出探测到从十二指肠到胃的逆向幽门转移。例如，可摄入装置100可以(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)存储数据标志，其指示出可摄入装置100最近探测到自身处于胃肠道的胃部分(例如胃306(图3))内。在一些实施方式中，可摄入装置100也可(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)存储数据，其指示出可摄入装置100探测到从十二指肠到胃的逆向幽门转移的时间。此信息可由可摄入装置100在608处使用，并且结果过程600可从608行进到614，而非从618行进到610。在可摄入装置100存储指示探测到从十二指肠到胃的逆向幽门转移的数据之后，过程600行进到604，其中，可摄入装置100继续搜集额外测量值，并继续监测胃与十二指肠之间的进一步转移。

[0624] 当可摄入装置确定其最近未在十二指肠中时(例如而是由于最近在胃中)，过程600从608行进到614。在614处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)通过将第二滑动窗过滤器施加于数据组而取回先前的第二子组数据。例如，可摄入装置100可使用滑动窗过滤器获取来自过去时间范围的预定量的较旧数据，其可以通过预定时段与用于选择在606处搜集的第一子组数据的最近时间范围分离。在一些实施方式中，任意适量的数据可通过第一和第二窗过滤器选择，并且第一和第二窗过滤器可通过任意适合的预定时间量分离。例如，在一些实施方式中，第一窗过滤器和第二窗过滤器可以各自被构造为从数据组选择预定范围的数据值，所述预定范围在15秒数据至5分钟数据之间。在一些实施方式中，最近测量值和过去测量值然后可以通过预定时段分离，该预定时段在预定范围数据值的1至5倍之间。例如，可摄入装置100可将第一子组数据和第二子组数据选择为各自为从数据组中选择的1分钟数据(即，选择为具有1分钟的预定范围)，并且第一子组数据和第二子组数据从分隔至少2分钟的记录测量值选择(即，预定时段为2分钟，其是用于使用窗过滤器选择子组数据的范围的两倍)。作为另一示例，可摄入装置100可选择第一子组数据和第二子组数据为各自从数据组中选择的5分钟数据(即，选择为具有5分钟的预定范围)，并且第一子组数据和第二子组数据从分隔至少10分钟的记录测量值中选择(即，预定时段为2分钟，其是用于使用窗过滤器选择子组数据的范围的两倍)。

[0625] 在一些实施方式中，如果可摄入装置100最近从十二指肠转移到胃(例如通过检查在612处存储到可摄入装置100内的最近数据而确定)，当可摄入装置100已知处于胃内时，可摄入装置100可以在614处从时间帧中选择第二子组数据。在一些实施方式中，可摄入装置100可以可替代地对于胃内的绿光反射率和蓝光反射率的比率选择先前记录的平均值和标准偏差(例如，如先前在620处存储在PCB 120的记忆电路内的在胃内记录的数据的典型平均值和标准偏差)替代第二子组数据。在此情况下，当在616处进行确定时，可摄入装置100可简单地使用先前记录的平均值和先前记录的标准偏差，而非耗费资源计算第二子组的平均值和标准偏差。

[0626] 在616处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定是否第二子组的平均值与第一子组的平均值之差大于第一子组标准偏差的预定倍数。例如，可摄入装置100可以计算第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值之差，并确定是否该差大于第二子组过去数据的标准偏差的3倍。在一些实施方式中，应理解，可以使用任何方便的阈

值水平，而非标准偏差的3倍，例如为标准偏差的1至5倍之间的任意值。而且，在一些实施方式中，可摄入装置可以可替代地基于第二子组而非第一子组的标准偏差而设定阈值水平。响应于确定第一子组的平均值与第二子组的平均值之差大于第二子组的标准偏差的预定倍数，过程600行进到618。否则，过程600行进回到604，其中，可摄入装置604继续搜集新数据，用于监测在胃(例如胃306(图3))与十二指肠(例如十二指肠310(图3))之间的转移。

[0627] 在618处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)(例如经由PCB 120(图2)内的控制电路)确定在616处所进行的确定是否是第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值之差首次被计算为大于第二子组的标准偏差。如果可摄入装置确定这是第一子组的平均值与第二子组的平均值之差首次被计算为大于第二子组的标准偏差，则过程600行进到620以存储过去的第二子组数据的平均值存储作为胃中的平均G/B信号。可替代地，如果可摄入装置确定在616处做出的立刻进行的确定不是第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值之差首次被计算为大于第二子组的标准偏差，则过程600直接行进到622。

[0628] 在620处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储第二子组的平均值作为胃中的平均G/B信号。例如，可摄入装置100可以被构造为存储过去的第二子组数据的平均值(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内)作为胃中测量到的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的平均比率。在一些实施方式中，可摄入装置100也可存储过去的第二子组数据的标准偏差作为在胃内探测到的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率的典型标准偏差。这种存储信息可由可摄入装置在此后使用(例如在610处)以与未来数据比较，这可使可摄入装置能够探测从从十二指肠(例如十二指肠310(图3))回到胃(例如胃306(图3))的逆向幽门转移，并可通常用于替代从胃中搜集的其它实验数据(例如替代在616处的第二子组数据)。在存储第二子组的平均值作为胃中的平均G/B信号之后，过程600行进到622。

[0629] 在622处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值之差，是否大于预定阈值M。在一些实施方式中，预定阈值M将足够大以确保第一子组的平均值显著大于第二子组的平均值，并且可以使可摄入装置100能够确保其探测到实际转移到十二指肠。当由于过去的第二子组数据的标准偏差异常小而使得在616处进行的确定可能不可靠时，这可以特别有利。例如，预定阈值M的典型值可以在0.1至0.5的量级。如果可摄入装置100确定第一子组最近数据与的第二子组过去数据的平均值之差大于预定阈值，则过程600行进到624以存储数据，其指示探测到从胃到十二指肠(例如从胃306到十二指肠310(图3))的幽门转移。可替代地，如果可摄入装置确定第一子组与第二子组的平均值的比率小于或等于预定阈值M(即，确定未发生到十二指肠的转移)，则过程600直接行进到604，其中可摄入装置100继续进行新的测量并监测胃与十二指肠之间的可能转移。

[0630] 在一些实施方式中，不使用第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值之差，而是可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定是否第一子组最近数据的平均值与第二子组过去数据的平均值的比率大于预定阈值“M”。在一些实施方式中，预定阈值“M”将足够大，以确保第一子组的平均值显著大于第二子组的平均值，并且可以使可摄入装置100能够确保其探测到实际转移到十二指肠。当由于过去的第二子组数据的标准偏差

异常小而使得在616处进行的确定可能不可靠时，这可特别有利。例如，预定阈值“M”的典型值可在1.2至2.0的量级。应理解，任何方便类型的阈值或者计算可用于确定是否第一子组数据和第二子组数据均在统计学上彼此区别，而且根据总体平均值也彼此显著不同。

[0631] 在624处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储数据，其指示探测到从胃到十二指肠的幽门转移。例如，可摄入装置100可存储数据标志(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)，其指示可摄入装置100最近探测到自身处于胃肠道的十二指肠部分(例如十二指肠310(图3))内。在一些实施方式中，可摄入装置100也可存储数据(例如在PCB 120(图2)的记忆电路内)，其指示可摄入装置100探测到从胃到十二指肠的幽门转移的时间。此信息可由可摄入装置100在608处使用，并且结果，过程600可以从608行进到610，而非从618行进到614。在可摄入装置100存储指示出探测到从胃到十二指肠的幽门转移的数据之后，过程600行进到604，其中，可摄入装置100继续搜集额外测量值，并继续监测胃与十二指肠之间的进一步转移。

[0632] 应理解，本公开内容的流程图(包括图6)的步骤和描述仅为例示性的。流程图(包括图6)的任何步骤和描述可修改、省略、重新布置和以可替代顺序或并行地执行，两个或更多个步骤可组合，或者可增加任意额外的步骤，而不背离本公开内容的范围。例如，可摄入装置100可并行地计算多个数据组的平均值和标准偏差以加速总计算时间。另外，应注意，图6的步骤和描述可与本申请中所述任何其它系统、装置或方法组合，并且在本申请中所述的任何可摄入装置或系统可用于执行图6中的一个或多个步骤。例如，过程600的一部分可被包含到过程500(图5)的508－516中，并且可以为用于确定可摄入装置的位置的更通常过程的一部分。作为另一示例，探测到的蓝和绿光的比率(例如，在604处测量到并添加到数据组)可以甚至在胃或十二指肠外继续，并且相似信息可由可摄入装置通过其在胃肠道中的转移被记录。测量的绿光和蓝光反射率水平的比率的数据组的示例性线图可通过胃肠道搜集，在下文中参照图7和图8进一步论述。

[0633] 图7是根据本公开内容一些实施方式的线图，例示出在可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)的示例性操作过程中收集的数据，其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠(GI)道时的位置时使用。

[0634] 虽然图7出于例示目的可结合可摄入装置100描述，但是这并非意在限制性的，并且线图700和数据组702可为本申请中所述任意装置搜集的典型数据。线图700图示出随时间的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率。例如，可摄入装置100通过以下方式计算数据组702中的每个点的值：在给定时间发出绿色和蓝色光照(例如经由光照器124(图2))，测量形成的绿色和蓝色反射率(例如经由探测器122(图2))，计算形成的反射率的比率，以及将所述比率与指示反射率被搜集时间的时间戳一起存储到数据组中。

[0635] 在704处，在可摄入装置100开始操作后不久，可摄入装置100确定其至少已到达胃(例如，由于作出与结合过程500(图5)中的506所述确定相似的确定)。可摄入装置100继续搜集绿光和蓝光反射率水平的额外的测量值，并且在706处，可摄入装置100确定已发生从胃到十二指肠的幽门转移(例如，由于作出与结合过程600(图6)的616－624所述确定相似的确定)。显而易见的，数据组702中的值在706附近突然上跳，这指示出十二指肠中典型的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的更高比率。

[0636] 数据组702的其余部分图示出穿过胃肠道其余部分测量的绿光反射率水平与测量

的蓝光反射率水平的比率。在708处，可摄入装置100已到达空肠(例如，如通过肌肉收缩的测量所确定，如参照图9所述)，并且通过710，可摄入装置100已到达盲肠。应理解，在一些实施方式中，数据组702的整体特性和外观，在小肠(即，十二指肠、空肠和回肠)相比于盲肠内发生变化。在空肠和回肠内，在测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率中典型地可以存在宽的变化，导致具有高标准偏差的相对较多噪声数据。比较而言，在盲肠内，可摄入装置100可测量测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的相对稳定的比率。在一些实施方式中，可摄入装置100可被构造为基于这些不同而确定从小肠到盲肠的转移。例如，可摄入装置100可将最近的数据窗与过去的数据窗比较，并响应于确定最近数据窗中的比率的标准偏差显著小于过去数据窗中的比率的标准偏差而探测出转移到盲肠。

[0637] 图8是根据本公开内容一些实施方式的另一线图，例示出在可摄入装置的示例性操作过程中收集的数据，其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠(GI)道时的位置时使用。与图7相似，图8出于例示目的可结合可摄入装置100描述。然而，这并非意在限制性的，并且图线800和数据组802可为本申请中所述任意装置搜集的典型数据。

[0638] 在804处，在可摄入装置100开始操作后不久，可摄入装置100确定其至少已到达胃(例如，由于作出与结合过程500(图5)中506所述确定相似的确定)。可摄入装置100继续搜集绿光和蓝光反射率水平的额外的测量值(例如经由传感子单元126(图2))，并且在806处，可摄入装置100确定已发生从胃到十二指肠的幽门转移(例如，由于作出与结合过程600(图6)的616－624所述确定相似的确定)。显而易见的，数据组802中的值在806附近突然上跳，这指示在在此后不久的下落之前，十二指肠中典型的测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的更高比率。由于数据组802中的值减小，因而可摄入装置100确定在808处已发生从十二指肠返回到胃的逆向幽门转移(例如，由于作出与结合过程600(图6)的610－612所述确定类似的确定)。在65810处，由于数据组802中的值再次增大，因而可摄入装置100确定已发生从胃到十二指肠的另一幽门转移，且此后不久，可摄入装置100向上行进到空肠、回肠和盲肠。

[0639] 数据组802的其余部分图示出穿过胃肠道的其余部分测量的绿光反射率水平与测量的蓝光反射率水平的比率。显而易见的，在812处，可摄入装置到达回肠与盲肠之间的转移部位。如在上文中结合图7所述，转移到盲肠以随时间推移的测量的绿光反射率与测量的蓝光反射率的比率中的减小的标准偏差被标记，并且可摄入装置100可被构造为:基于确定从空肠或回肠取得的最近测量值组的标准偏差显著小于过去测量值的标准偏差而探测出转移到盲肠。

[0640] 图9是根据本公开内容一些实施方式的用于探测从十二指肠到空肠的转移的例示性步骤的流程图，其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠(GI)道时的位置时使用。虽然图9出于例示目的可结合可摄入装置100描述，但是这不意在限制性的，并且图9中所述过程900的部分或全部可应用于本申请中所述的任意装置(例如可摄入装置100、300和400)，并且这些可摄入装置中的任意装置可用于执行图9中所述过程的一个或多个部分。另外，图9的特征可以与本申请中所述任意其它系统、方法或过程组合。例如，图9中的过程所述的部分过程可集成于图5中所述定位过程中(例如作为过程500(图5)的部分520－524)。在一些实施方式中，可摄入装置100当在十二指肠中时或响应于探测到进入十二指肠而执行过程900。在其它实施方式中，可摄入装置100可在胃中时或响应于探测到进入胃肠道中而执行

过程900。还可理解的是，过程900可与本公开内容中所述任意其它过程(例如过程600(图6))并行执行，这可使可摄入装置100能够探测到进入胃肠道各个部分中，而不必探测进入胃肠道的在前部分中。

[0641] 为了例示目的，图9可按照可摄入装置100论述，其基于由单个传感子单元(例如传感子单元126(图2))以单波长产生的单组反射率水平生成并且进行确定。然而，应理解，可摄入装置100可通过沿可摄入装置的周边定位多个不同传感子单元(例如位于可摄入装置100(图1)的窗114之后不同位置的多个传感子单元)产生多个波长的光照，并且形成的反射率的每个均可存储为分立的数据组。另外，这些组反射率水平组中的每组可用于通过运行多版本的过程900而探测肌肉收缩，其中每一组处理于从不同波长测量值或者由不同传感子单元进行的测量值获取的数据组对应的不同组反射率的数据。

[0642] 在902处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)取回反射率水平组。例如，可摄入装置100可从记忆体(例如从PCB 120(图2)的记忆电路)取回先前记录的反射率水平的数据组。每个反射率水平可对应于从通过可摄入装置100(例如经由光照器124(图2))产生的光照由可摄入装置100先前探测(例如经由探测器122(图2))的反射率，并可体现指示以给定反射率探测到的光量的值。然而，应理解，可使用任意适合频率的光，例如红外、可见、或紫外光谱的光。在一些实施方式中，反射率水平可对应于先前由可摄入装置100以周期性时间间隔探测到的反射率。

[0643] 在904处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)包括在数据组中的新的反射率水平测量值。例如，可摄入装置100可被构造为：以规律时间间隔或者通过足以探测蠕动波的速度探测新的反射率(例如使用传感子单元126(图2)发出光照并探测结果反射率)。例如，可摄入装置100可被构造为每3秒一次(即，探测0.17Hz信号必需的最小速率)产生光照并测量形成的反射率，并且优选地采用更高速率，快至0.1秒或甚至更快。应理解，各次测量之间的周期性时间间隔可基于主体物种、和待测量蠕动波的预计频率而根据需要适配。每次可摄入装置100在904处进行新的反射率水平测量时，新的数据被包括到数据组(例如存储到PCB 120(图2)的记忆电路内的数据组)。

[0644] 在906处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)通过将滑动窗过滤器施加于数据组而获取第一子组最近数据。例如，可摄入装置100可从数据组取回1分钟价值的数据。如果数据组包括每秒测量到的反射率值，则这将约为60数据点价值的数据。可使用任何适合类型的窗尺寸，只要窗尺寸足够大以探测到蠕动波(例如对于健康人类主体的0.1Hz至0.2Hz量级的波动)即可。在一些实施方式中，可摄入装置100也可清除数据，例如通过从利用滑动窗过滤器获取的第一子组数据去除异常点。

[0645] 在908处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)通过对第一子组最近数据进行插值获取第二子组最近数据。例如，可摄入装置100可对第一子组数据插值以产生具有足够数量的数据点(例如，每0.5秒或更大间隔分开的数据点)的第二子组数据。在一些实施方式中，这可使可摄入装置100还能够替换作为在906处施加窗过滤器的一部分可能已被去除的任何异常数据点。

[0646] 在910处，可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)从第二子组数据计算归一化频谱。例如，可摄入装置100可被构造为执行快速傅里叶变换，以将第二子组数据从时间域表现转变为频率域表现。应理解，根据所使用的应用和子组数据的性质，可使用任意数量

的适合进程(例如傅里叶变换进程)确定第二子组数据的频谱。例如,第二子组数据的采样频率和尺寸可事先已知,并且可摄入装置100可被构造为在记忆体(例如PCB 120(图2)的记忆电路)内具有归一化离散傅里叶变换(DFT)矩阵的预先存储值、或对应于所关注的0.1Hz至0.2Hz频率分量的DFT矩阵行。在此情况下,可摄入装置可使用DFT矩阵与数据组之间的矩阵乘法产生适合的频谱。可通过可摄入装置获取的示例性的数据组和对应的频谱参照图10更详细论述。

[0647] 在912处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定是否归一化频谱的至少一部分在0.1Hz至0.2Hz之间高于0.5Hz的阈值。健康人类主体中的蠕动波以0.1Hz至0.2Hz之间的速率发生,并且经历蠕动波的可摄入装置(例如探测空肠(图4)的壁406中的收缩的可摄入装置400)可在遵照相似的0.1Hz至0.2Hz频率的被探测反射率水平的幅度中探测到正弦变化。如果可摄入装置确定归一化频谱在0.1Hz和0.2Hz之间的部分高于0.5阈值,则此测量值可与健康人类主体中的蠕动波一致,并且过程900行进到914,其中,可摄入装置100存储指示探测到肌肉收缩的数据。可替代地,如果可摄入装置确定归一化频谱在0.1Hz和0.2Hz之间没有高于0.5的阈值的部分,则过程900直接行进到904以进行新的测量并继续监测新的肌肉收缩。应理解,可使用不同于0.5的阈值,并且准确的阈值可取决于可摄入装置100使用的采样频率和所用频谱类型。

[0648] 在914处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储指示探测到肌肉收缩的数据。例如,可摄入装置100可将数据存储到记忆体(例如PCB 120(图2)的记忆电路)中,指示探测到肌肉收缩,并指示探测到肌肉收缩的时间。在一些实施方式中,可摄入装置100也可监测探测到的肌肉收缩的总数量、或者在给定时间帧中探测到的肌肉收缩数量。在一些实施方式中,探测到特定数量的肌肉收缩可与在健康人类主体的空肠(例如空肠314(图3))内的可摄入装置100一致。在探测到肌肉收缩之后,过程900行进到916。

[0649] 在916处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)确定是否肌肉收缩的总数量超过预定阈值数量。例如,可摄入装置100可取回从记忆体(例如从PCB120(图2)的记忆电路)探测到的肌肉收缩的总数量,并将总数量与阈值比较。在一些实施方式中,阈值可为1、或者大于1的任何数。阈值越大,则在可摄入装置100存储指示其已进入空肠的数据之前需要探测到的肌肉收缩越多。在实践中,将阈值设定为3或更高可防止可摄入装置探测到假阳性(例如由于胃肠道器官的自然运动或者由于主体的运动)。如果收缩总数量超过预定阈值数量,则过程900行进到918以存储指示探测到从十二指肠转移到空肠的数据。可替代地,如果收缩总数量未超过预定阈值数量,则过程900行进到904以在数据组中包括新的反射率水平测量值。随时间推移探测到的肌肉收缩的示例性线图参照图11更详细论述。

[0650] 在918处,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)存储指示探测到从十二指肠转移到空肠的数据。例如,可摄入装置100可将数据存储到记忆体(例如PCB 120(图2)的记忆电路)中,该数据指示已到达空肠。在一些实施方式中,如果可摄入装置100被构造为当在胃中时执行过程900的所有或部分,则可摄入装置100可在918处存储指示探测到从胃直接转移到空肠(例如由于进行使用过程600(图6)探测幽门转移时过快转移通过十二指肠)的数据。

[0651] 在一些实施方式中,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)可被构造为响应于识别出可摄入装置位置改变而从可摄入装置壳体外的环境中获取流体样本。例如,可摄

入装置100可被构造为:响应于确定可摄入装置位于空肠(例如空肠314(图3))内而从可摄入装置100壳体外的环境中获取流体样本(例如通过使用可选的开口116和可选的旋转组件118(图2))。在一些实施方式中,可摄入装置100还可装备有适合的诊断机构以基于取回的流体样本(例如小肠细菌过度生长(SIBO))而探测特定医疗状况。

[0652] 在一些实施方式中,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)可被构造为响应于识别出可摄入装置的位置变化而将预先储存在可摄入装置内的可配发物质从可摄入装置递送到胃肠道中。例如,可摄入装置100可具有预先储存在可摄入装置100内(例如在可选的储存子单元118-3(图2)上的储存室或腔内)的可配发物质,并且可摄入装置100可被构造为:当可摄入装置100探测到可摄入装置100位于空肠(例如空肠314(图3))内时,将物质配发到胃肠道中(例如通过使用可选的开口116和可选的旋转组件118(图2))。在一些实施方式中,这可使可摄入装置100能够将物质(例如治疗剂或药剂)递送到胃肠道内的目标位置处。

[0653] 在一些实施方式中,可摄入装置(例如可摄入装置100、300或400)可被构造为基于探测到的肌肉收缩总数量执行动作。例如,可摄入装置100可被构造为(例如从PCB 120(图2)的记忆电路)取回指示肌肉收缩总数量的数据,并将其与健康受试者中的肌肉收缩预计数量比较。作为响应,可摄入装置可以(例如通过使用可选的开口116和可选的旋转组件118(图2))将物质配发到胃肠道中,或者可以(例如通过使用可选的开口116和可选的旋转组件118(图2))从可摄入装置100的壳体外的环境中获取流体样本。例如,可摄入装置100可被构造为响应于确定探测到的肌肉收缩数量反常且显著不同于预计数量而获取样本。作为另一示例,可摄入装置100可被构造为响应于确定探测到的肌肉收缩与健康受试者中的活动的胃肠道一致而将物质(例如药剂)递送到胃肠道中。

[0654] 应理解,本公开内容的流程图(包括图9)的步骤和描述仅为例示性的。流程图(包括图9)的任何步骤和描述可修改、省略、重新布置、和以可替代顺序或并行地执行,两个或更多个步骤可组合,或者可增加任意额外的步骤,而不背离本公开内容的范围。例如,可摄入装置100可并行地计算多个数据组(例如多个数据组,每一个对应于不同波长的反射率或者用于探测反射率的不同传感子单元)的平均值和标准偏差以加速总计算时间。另外,应注意,图9的步骤和描述可与本申请中所述任何其它系统、装置或方法组合,并且在本申请中所述的任何可摄入装置或系统可用于执行图9中的一个或多个步骤。

[0655] 图10是根据本公开内容一些实施方式的线图,例示出在可摄入装置的示例性操作过程中收集的数据,其可在探测从十二指肠转移到空肠时使用。示意图1000图示出由可摄入装置测量的反射率水平的数据组(例如参照图9的908论述的第二子组数据)的时间域线图1002。在一些实施方式中,可摄入装置100可被构造为以约分开0.5秒的半正则时间间隔搜集数据点。通过比较,示意图1050图示出由可摄入装置测量的相同的反射率水平的数据组的频率域线图1004(例如由于在图9的910处计算频谱的可摄入装置100)。在一些实施方式中,可摄入装置100可被构造为通过任意方便手段计算频谱。

[0656] 在示意图1050中,在0.1Hz和0.2Hz之间的频率范围1006可以为可摄入装置100搜寻以探测肌肉收缩的频率范围。如示意图1050中所示,频率域线图1004在0.14Hz附近存在强峰,这与健康人类受试者中蠕动运动的频率一致。在此情况下,分析频率域线图1004的可摄入装置100可构造为确定数据与探测到的肌肉收缩一致(例如使用与过程900(图9)的912

相似的过程)，并可存储数据(例如在PCB 120(图2)的记忆电路中)，其指示已探测到肌肉收缩。由于从终止于118分钟处的1分钟窗的数据中探测到肌肉收缩，因而可摄入装置100也可存储数据，其指示出在118分钟标记处探测到肌肉收缩(即，其可指示出可摄入装置100在118分钟前起动并由主体摄入)。

[0657] 图11是根据本公开内容一些实施方式的线图，例示出由可摄入装置随时间推移探测的肌肉收缩，其可在确定可摄入装置当其转移通过胃肠(GI)道时的位置时使用。在一些实施方式中，可摄入装置100可被构造为：探测肌肉收缩，并存储指示探测到每次肌肉收缩的时间(例如作为过程900(图9)的部分914)的数据。线图1100图示出随时间推移探测到的肌肉收缩1106，其中每次肌肉收缩通过在y轴上从0到1延伸的竖直线表现。

[0658] 在1102处，在10分钟标记附近，可摄入装置100首次进入十二指肠中(例如通过可摄入装置100执行过程600(图6)所确定)。此后不久，在1108处，可摄入装置100开始探测到快速连续的多次肌肉收缩1106，这可指示在空肠(例如空肠314(图3))中形成的强蠕动波。此后，在1110附近，可摄入装置100继续探测到间歇的肌肉收缩，这可与可摄入装置100处于回肠内一致。最后，在1104处，可摄入装置100转移出小肠并进入盲肠中。显然，与小肠的回肠部分相比，可摄入装置100在小肠的空肠部件中探测到更频繁的肌肉收缩，并且可摄入装置100在已离开小肠之后未测量到任何肌肉收缩。在一些实施方式中，可摄入装置100可将这种信息包含到定位过程中。例如，可摄入装置100可被构造为响应于确定探测的肌肉收缩的频率(例如在给定10分钟的窗中测量到的肌肉收缩的数量)处于阈值数量以下而探测到从空肠转移到回肠。作为另一示例，可摄入装置100可被构造为响应于确定在阈值时段中未探测到肌肉收缩而探测到从回肠转移到盲肠。应理解，这些示例意在为例示性的，而非限制性的，并且肌肉收缩的测量可与本公开内容中所述的任何其它过程、系统、或方法组合。

[0659] 图12是用于特定实施方式的流程图1200，用于确定所述装置从空肠转移到回肠。应注意，通常，空肠比回肠更红且具有更多血管。另外，通常，与回肠相比，空肠具有带有更多肠系膜脂肪的更厚的肠壁。在空肠与回肠之间的这些差异预计引起在空肠中相对于回肠的光学响应差异。可选地，一个或多个光学信号可用于研究光学响应的不同。例如，所述过程可包括监测被反射的红光、蓝光、绿光的光学响应的变化、红光与绿光的比率、红光与蓝光的比率、和/或绿光与蓝光的比率。在一些实施方式中，在所述过程中探测到反射的红光。

[0660] 流程图1200表现出单个滑动窗处理。在步骤1210中，空肠基准信号基于光学反射确定。典型地，从确定所述装置进入空肠起的时段中，此信号作为平均信号(例如反射红光)。所述时段可例如从5分钟到40分钟(例如从10分钟到30分钟、从15分钟到25分钟)。在步骤1220中，恰在步骤1210中所用时段之后探测到的信号(例如反射红光)被归一化为步骤1210中确定的基准信号。在步骤1230中，探测到信号(例如反射红光)。在步骤1240中，基于单个滑动窗探测到的平均信号与信号阈值比较。步骤1240中的信号阈值基本是步骤1210中确定的空肠基准信号的基准信号的分数。例如，信号阈值可以是空肠基准信号的60％至90％(例如70％至80％)。如果平均信号超过信号阈值，则所述过程在步骤1250处确定所述装置已进入回肠。如果平均信号未超过信号阈值，则所述过程返回到步骤1230。

[0661] 图13是用于特定实施方式的流程图1200，用于使用两个滑动窗处理确定所述装置从空肠转移到回肠。在步骤1310中，空肠基准信号基于光学反射确定。典型地，经过从确定所述装置进入空肠起的一定时段，此信号作为平均信号(例如反射红光)。所述时段可以例

如为从5分钟到40分钟(例如从10分钟到30分钟、从15分钟到25分钟)。在步骤1320中,恰在步骤1310中所用时段之后探测到的信号(例如反射红光)被归一化为步骤1310中确定的基准信号。在步骤1330中,探测到信号(例如反射红光)。在步骤1340中,基于两个滑动窗探测到的信号平均差与信号阈值比较。在步骤1340中的信号阈值基于是否探测到的信号的平均差超过第一窗的探测到的信号的倍数(例如从1.5倍至5倍、从2倍到4倍)。如果超过信号阈值,则所述过程在步骤1350处确定所述装置已进入回肠。如果未超过信号阈值,则所述过程返回到步骤1330。

[0662] 图14是用于特定实施方式的过程的流程图1400,用于确定所述装置从回肠转移到盲肠。通常,所述过程涉及探测被反射光学信号(例如,红光、蓝光、绿光、红光与绿光的比率、红光与蓝光的比率和/或绿光与蓝光的比率)的变化。在一些实施方式中,所述过程包括探测反射的红光与反射的绿光的比率的变化,并且还包括探测反射的绿光与反射的蓝光的比率的变化。通常,在过程1400中,继续进行关于过程600所述滑动窗分析(第一和第二窗)。

[0663] 步骤1410包括:在探测的信号中设定第一阈值,例如,探测的红光与探测的绿光的比率);对于探测的信号设定关于变化系数的第二阈值,例如用于探测的绿光与探测的蓝光的比率的变化系数。第一阈值可被设定为第一窗中平均信号(例如探测的红光与探测的绿光的比率)的分数(例如从0.5至0.9,从0.6至0.8),或者为两个窗中的探测信号(例如探测的红光与探测的绿光的比率)之间的平均差的分数(例如从0.4至0.8,从0.5至0.7)。第二阈值可被设定到0.1(例如0.05,0.02)。

[0664] 步骤1420包括:探测第一和第二窗中的信号,信号待用于将第一阈值和第二阈值比较。

[0665] 步骤1430包括:将探测的信号与第一和第二阈值比较。如果对应值不低于第一阈值或者对应值不低于第二阈值,则确定所述装置尚未离开回肠并进入盲肠,并且所述过程返回到步骤1420。如果对应值低于第一阈值而且对应值低于第二阈值,则确定所述装置已离开回肠并进入盲肠,并且所述过程行进到步骤1440。

[0666] 步骤1450包括:确定是否首次确定所述装置离开回肠并进入盲肠。如果是首次确定所述装置离开回肠并进入盲肠,则所述过程行进到步骤1460。如果不是首次所述装置已离开回肠并进入盲肠,则所述过程行进到步骤1470。

[0667] 步骤1460包括设定基准信号。在此步骤中,光学信号(例如探测的红光与探测的绿光的比率)作为基准信号。

[0668] 步骤1470包括:确定是否所述装置可能已离开盲肠并返回回肠。如果对应的探测的信号(例如探测的红光与探测的绿光的比率)与基准信号(在步骤1460中确定)在统计学上相当而且对应的探测的信号(例如探测的绿光与探测的蓝光的比率)的变化系数超过第二阈值,则确定所述装置已离开盲肠并返回回肠。如果确定所述装置可能已离开盲肠并返回回肠,则所述过程行进到步骤1480。

[0669] 步骤1480包括:继续探测相关光学信号一定时段(例如,至少1分钟、从5分钟到15分钟)。

[0670] 步骤1490包括:确定是否在步骤1480中所确定信号(使用在步骤1470中所述方法)指示所述装置再次进入回肠。如果所述信号指示所述装置再次进入回肠,则所述过程行进到步骤1420。如果所述信号指示所述装置处于盲肠中,则所述过程行进到步骤1492。

[0671] 步骤1492包括:继续监测相关光学信号持续一定时段(例如,至少30分钟、至少1小时、至少2小时)。

[0672] 步骤1494包括:确定是否在步骤1492中所确定信号(使用在步骤1470中所述方法)指示所述装置再次进入回肠。如果所述信号指示出所述装置再次进入回肠,则所述过程行进到步骤1420。如果所述信号指示所述装置处于盲肠中,则所述过程行进到步骤1496。

[0673] 在步骤1496处,所述过程确定所述装置处于盲肠中。

[0674] 图15是用于特定实施方式的流程图1500,其用于确定所述装置从盲肠转移到结肠的过程。通常,所述过程涉及:探测反射的光学信号(例如,红光、蓝光、绿光、红光与绿光的比率、红光与蓝光的比率和/或绿光与蓝光的比率)中的变化。在一些实施方式中,所述过程包括探测反射的红光与反射的绿光的比率中的变化,并且还包括探测反射的蓝光的比率中的变化。通常,在过程1500中,继续进行关于过程1400所述的滑动窗分析(第一和第二窗)。

[0675] 在步骤1510中,当所述装置处于盲肠中时(例如在步骤1480的过程中),收集光学信号(例如,反射的红光信号与反射的绿光信号以及反射的蓝光信号的比率)持续一定时段(例如,至少1分钟、至少5分钟、至少10分钟)。用于所记录光学信号(例如反射的红光信号与反射的绿光信号以及反射的蓝光信号的比率)的平均值建立盲肠基准信号。

[0676] 在步骤1520中,在已经确定所述装置进入盲肠(例如在步骤1440处)之后,探测光学信号。光学信号被归一化为盲肠基准信号。

[0677] 步骤1530涉及确定是否所述装置已进入结肠。这包括确定是否满足三个不同准则中的任意准则。如果探测的光学信号的比率(例如探测的红光信号与探测的绿光的比率)中的平均差是第二窗中的对应信号(例如探测的红光信号与探测的绿光的比率)的标准偏差的大于1的倍数(例如2X,3X,4X),则满足第一准则。如果探测的光学信号(例如探测的红光信号与探测的绿光的比率)的平均值超过给定值(例如超过1),则满足第二准则。如果在第一窗中的光学信号(例如探测的蓝光)的变化系数超过给定值(例如超过0.2),则满足第三准则。如果满足三个准则中的任意准则,则所述过程行进到步骤1540。否则,三个准则均不满足,则所述过程返回到步骤1520。

[0678] 为了例示目的,本公开内容主要着重于可摄入装置的多个不同示例性实施方式和用于确定可摄入装置在胃肠道内位置的方法的示例性实施方式。然而,可被构造的可能的可摄入装置不限于这些实施方式,并且在不显著改变所述装置的功能和操作的情况下,可进行形状和设计上的变化。相似地,用于确定可摄入装置在胃肠道内位置的可能的进程不限于所述的具体进程和实施方式(例如过程500(图5),过程600(图6),过程900(图9),过程1200(图12),过程1300(图13),过程1400(图14)和过程1500(图15))。而且,在此所述的可摄入装置的应用不仅限于搜集数据、采样和检测胃肠道部分、或递送药剂。例如,在一些实施方式中,可摄入装置可以被适配为包括多个化学、电或光学的诊断机构以诊断多种疾病。相似地,用于测量身体现象或其它生理量的多个不同传感器可包括在可摄入装置上。例如,可摄入装置可以被适配为测量胃肠道中的特定化学化合物或杂质的升高水平,或者,采样室中包含的定位、采样、和适合的诊断和试验技术的组合可以特别良好适用于确定小肠细菌生长(SIBO)的存在。

[0679] 在此所述可摄入装置的各个实施方式的至少一些经由软件实现的元件(例如通过PCB 120(图2)内的控制电路执行的软件)可通过高级的过程语言,例如面向对象编程、脚本

语言或两者编写。相应地，程序代码可通过C、C++、或任何其它适合的编程语言编写，并可包括模块或类，如面向对象编程领域中普通技术人员公知的那样。可替代地或另外地，在此所述可摄入装置的实施方式的至少一些经由软件实现的元件可根据需要通过汇编语言、机器语言或者固件编写。在任一情况下，所述语言可为编译或解释语言。

[0680] 用于实现可摄入装置的至少一些程序代码可存储到存储介质上或者能够由通用或专用目的的可编程计算装置(其具有处理器、操作系统和相关联的硬件和软件，这是实现在此所述的至少一个实施方式的功能所必需的)读取的计算机可读介质上。程序代码当由计算装置读取时配置计算装置以新型特别的预定的方式操作，以执行在此所述的至少一种方法。

[0681] 另外，与在此所述的示例性实施方式的系统、装置和方法相关联的至少一些程序能够分布在计算机程序产品中，该计算机程序产品包括承载用于一个或多个处理器的计算机可用指令的计算机可读介质。所述介质可通过各种形式设置，包括非暂时形式，例如但不限于：一个或多个磁盘、光盘、磁带、芯片和磁和电子存储存器。在一些实施方式中，所述介质可本质为暂时性的，例如但不限于：有线传送、卫星传送、互联网传送(例如下载)、介质、数字和模拟信号、以及类似物。计算机可用指令也可为不同形式，包括编译和非编译代码。

[0682] 上述技术可使用软件实现以在计算机上执行。例如，软件形成了在一个或多个计算机程序中的进程，其在一个或多个编程或可编程的计算机系统(其可为各种构架，例如分布式、客户机/服务器、或网格)上执行，每个计算机系统包括至少一个处理器、至少一个数据存储系统(包括易失性或非易失性的记忆体和/或存储元件)、至少一个输入装置或端口、和至少一个输出装置或端口。软件可设置在存储介质(例如CD-ROM)上，能够由通用或专用目的的可编程计算机读取，或者通过网络通信介质传输(以传播信号编码)到其被执行的计算机。所有功能可在专用目的计算机上执行或者使用专用目的硬件(例如协处理器)执行。软件可通过分布方式实现，其中由软件规定的不同计算部分通过不同计算机执行。每个这样的计算机程序优选地存储在或下载到能够通过通用或专用目的可编程计算机读取的存储介质或装置(例如固态记忆体或介质、或者磁或光学介质)，用于当存储介质或装置通过计算机系统读取时配置和操作计算机以执行在此所述的进程。本发明的系统也可被认为实现为计算机可读存储介质，其配置有计算机程序，其中如此配置的存储介质使得计算机系统以特定和预定方式操作以执行在此所述的功能。

[0683] 递送方法和机构

[0684] 图16提供了根据本文所述的一些实施方式的说明用于递送不可溶物质例如本文所述的治疗剂的制剂的可摄入装置1600的结构的各个方面的示例模型图。在一些实施方式中，可摄入装置1600通常呈胶囊、药丸或任何可被个体口服的可吞咽形式的形状。通过这种方式，患者可以摄入可摄入设备1600，并且可以由医疗从业者和患者配制。

[0685] 可摄入装置1600包括壳体1601，其形状类似于胶囊、药丸和/或类似物，其可包括两端1602a-b。壳体1601的设计可承受胃肠道的化学和机械环境(例如肌肉收缩力和胃中浓盐酸的影响)。多种材料可用于壳体1601。这些材料的实例包括但不限于在生物相容性方面符合ISO 10993和USP Class VI规范的热塑性塑料、含氟聚合物、弹性体、不锈钢和玻璃，以及任何其它合适的材料及其组合。

[0686] 在一些实施方式中，壳体1601的壁厚可为0.5mm-1mm，其足以承受内部爆炸(例如

由氢点燃或壳体内的超压引起的)。

[0687] 壳体1601可具有或不具有用于检测或以其它方式敏感于可摄入装置外部环境的pH水平的pH敏感肠衣。如本申请中其它地方更详细地讨论的,可摄入设备1600可另外或可选地包括一个以上的传感器,例如温度传感器、光学传感。

[0688] 壳体1601可通过将两个壳体部分连接在一起来形成。可摄入装置1600可包括壳体1600内的电子元件。电子元件可以接近壳体的端部1602b放置,并且包括印刷电路板(PCB)、电池、光学感测单元和/或类似部件。

[0689] 可摄入装置1600还包括气体发生单元1603,其配置成产生气体,从而在壳体1601内产生内部压力。在一些实施方式中,气体发生单元可以包括或连接到可摄入装置的单独通道或阀,以便气体可以通过通道或阀释放,以产生改变可摄入装置在胃肠道内的位置的运动。这种气体释放也可用于定位可摄入装置相对于肠壁的位置。在另一个实施方式中,气体可通过单独的通道或阀释放,以在递送可配发物质之前改变肠组织的表面定向。

[0690] 移动柱塞1604可放置在壳体1601内的气体发生单元1603的顶部。移动柱塞1604是将气体发生单元1603和存储可配发物质1605的贮存器隔开的膜。在一些实施方式中,移动柱塞1604可以是可移动活塞。在一些实施方式中,移动柱塞1604可以是柔性膜,例如但不限于隔膜。在一些实施方式中,具有柔性隔膜形式的移动柱塞1604可沿壳体1601的轴向放置,而不是放置在气体发生单元1603的顶部。当气体发生单元1603产生气体以产生推动膜1604的内部压力时,移动柱塞或膜1604可能向壳体端部1602a的方向移动(当膜1604是活塞时)或变形(当膜1604是隔膜时)。这样,膜或移动柱塞1604可通过配发出口1607将可配发物质1605推出壳体。

[0691] 壳体1601可包括储存一种或多种可配发物质1605的贮存器,该贮存器邻近移动柱塞1604。可配发物质1605可以是一种治疗剂或医疗剂,其可以采取粉末、压缩粉末、流体、半液体凝胶或任何其它可配发或可递送的形式。可配发物质1605的递送可采用诸如但不限于团注、半团注、连续、突发药物递送和/或类似形式。在一些实施方式中,将单个团注递送到疾病位置附近。在一些实施方式中,在一个位置或多个位置释放多个团注。在一些实施方式中,根据预先编程的算法触发多个团注的释放。在一些实施方式中,释放行为是连续的。在一些实施方式中,释放行为是基于时间的。在一些实施方式中,释放行为是基于位置的。在一些实施方式中,递送的量以以下方式基于疾病的严重性和/或程度。在一些实施方式中,在以下一个或多个位置递送团注:胃;十二指肠;近端空肠;回肠;盲肠;升结肠;横结肠;降结肠。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂是DATK32。

[0692] 在一些实施方式中,可配发物质是在盲肠和/或大肠的其它部分释放的小分子治疗剂。通过典型的口服途径施用的小分子主要被小肠吸收,在大肠(直肠外)发生的吸收要低得多。因此,能够选择性地在大肠(例如盲肠)释放小分子的而产生的系统性水平较低(即使在使用高剂量时)的可摄入装置对大肠炎症性肠病患者具有吸引力。

[0693] 在一些实施方式中,存储器可以包括多个室,并且每个室存储不同的可配发物质。例如,通过配发出口1607可以同时释放不同的可配发物质。或者,多个室可以在存储器中采用不同层的形式,以便从每个室中按顺序输送不同的可配发物质。在一个实例中,多个室中的每一个都由单独的移动柱塞控制,该柱塞可能由气体的产生来推动。电子元件可以控制气体发生单元1603以产生气体(例如通过单独的气体发生室等)来推动特定的移动柱塞,以

输送各自的物质。在一些实施方式中，例如，可在释放前混合或组合多个室的内容物以激活药物。

[0694] 可摄入装置1600可包括位于壳体1601的一端1602a的配发出口1607，以将可配发物质105引导出壳体。配发出口1607可包括出口阀、狭缝或孔、带注射器的喷射喷嘴，和/或类似物。当移动柱塞1604向壳体1601的端部1602a移动时，存储器内的内部压力可能会升高，并推动配发出口打开，以使可配发物质1605从壳体1601中释放出来。

[0695] 在一个实施方式中，减压装置1606可放置在壳体1601内，例如在壳体1601的端部1602a处。

[0696] 在一些实施方式中，壳体1601可包括小孔(例如直径小于2mm)，例如在壳体1601的侧面，或在端部1602a处，以便于将可配发物质装入存储器。

[0697] 在一些实施方式中，可添加反馈控制电路(例如反馈电阻等)以将来自气体发生单元1603的反馈发送到电子元件，以便当内部压力达到阈值水平时，电子元件可控制气体发生单元1603以关闭气体发生或激活其它安全机构(如反馈控制的释放阀等)。例如，内部压力传感器可用于测量可摄入装置内的内部压力并对反馈控制电路产生反馈。

[0698] 图17提供了根据本文所述的一些实施方式的说明用于配置成生成气体以配发物质的气体发生单元1603的机构的各个方面的示例图。如图17所示，气体发生单元1603产生气体1611，该气体1611可将可配发物质1605推出配发出口1607。可变电阻器1608可连接到具有气体发生单元1603的电路，以便可变电阻器1608可用于控制由单元1603产生的强度和/或气体量1611(例如氢气)。具体地说，气体发生单元1603可以是电池形式因子电池，当使用电阻器时能够产生氢气。这样，由于气体发生单元1603只需要使用电阻器，而无需任何有功功率要求，因此气体发生单元1603可集成到可摄入装置中，例如具有有限的可用能量/功率的胶囊。例如，气体发生单元1603可与尺寸为26mmx13mm或更小的胶囊兼容。

[0699] 在一些实施方式中，基于气体从细胞的洗脱率和可摄入装置的内部体积，可能需要时间产生足够的气体1611以输送物质1605，所需时间可以是30秒或更长。例如，产生相当于500微升液体的氢气体积的时间约为5分钟。根据可摄入装置内的非理想条件(如摩擦等)，可能需要更长的时间。因此，鉴于气体(如氢气)的生产可能需要时间，可能需要在可摄入装置到达递送位点之前开始气体生成，以在装置内形成压力。然后，可摄入装置可能需要知道它何时接近递送位点。例如，该装置可在“入口转换”时开始产生气体(该“入口转换”由温度决定)，以便产生足够的气体，使其接近足以递送可配发物质的压力。然后，可摄入装置只有在到达递送位点时才能再次开始产生气体，这将导致可摄入装置内的内部压力达到配发出口释放可配发物质所需的水平。此外，对于特定区域的递送，可摄入装置可估计在可摄入装置到达特定位置之前，建立足够的压力以输送可配发物质所需的时间，以激活气体生成。

[0700] 例如，对于系统递送，当可摄入装置的内部体积约为500微升，气体产生时间为2小时时，可产生约300磅/平方英寸绝对值(psia)的初始压力，压力可能更高和更低。当空气进入存储器时，产生的压力可能会下降，所述存储器在配发过程中预先被可配发物质占据。对于全身施用，皮肤渗透(例如穿透粘膜或上皮层)可能需要产生压力约为100至360磅/平方英寸(psi)的力。压力也可能因配发出口处的喷嘴设计、流体粘度以及周围组织的接近度和特性而变化。

[0701] 可用于持续递送药物(例如4小时内1立方厘米氢气,0.5升潮气量下每分钟16次呼吸)的气体1611可等于约2000升呼出空气中的1立方厘米氢气,或约0.5ppm氢气,低于呼出的氢气的生理值。将此时间减少到10分钟相当于约13ppm氢。因此,由于肠道的长度可能在这段时间内被覆盖,可摄入装置可能具有比生理学更高的局部化价值。

[0702] 图18和图19公开于美国临时申请号62/385553中(通过引用将其全部并入本文中),说明了用于根据特定实施方式局部递送本文所公开的药物组合物的可摄入装置的示例。根据本文所述的特定实施方式,可摄入装置1600包括用于推送药物的活塞或驱动元件1634。可摄入装置1600可具有放置在壳体1601的端部1602a的一个或多个电池1631,为可摄入装置1600提供电源。印刷电路板(PCB)1632可放置在电池或其它电源1631附近,并且气体发生单元1603可安装在PCB 1632上或其之上。气体发生单元1603可被密封隔离于可摄入装置1600的底部室(例如包括1631和1632的空间)。可移动活塞1634可接近气体发生单元1603放置。这样,从气体发生单元1603产生的气体可以推动活塞1634向壳体1601的另一端1602b移动,以便通过配发出口1607将贮存器隔室1635中的可配发物质推出壳体,例如,该移动显示在1636,活塞1634在配发物质后位于某位置。配发出口1607包括塞子。贮存器隔室1635可以储存可配发物质(例如药物),或者贮存器隔室可以容纳包含可配发物质的储存器1661。贮存器隔室1635或储存器1661具有约为600μl或更大体积的可配发物质,该可配发物质可以单次或在一段时间内逐渐地配发。

[0703] 每个电池单元1631的高度可为1.65mm,可使用一至三个电池。为了节省空间,活塞的高度可以用定制的成型件降低1.5mm左右。如果气体发生单元1603与活塞1634集成,则印刷电路板、电池和气体发生单元的总高度可以降低到5mm左右,从而为药物储存提供更多的空间。例如,对于长度为7.8mm(例如从端部1602a到另一端1602b)的可摄入装置,可使用约600μl的贮存器隔室1635或储存器1661进行药物递送。对于另一实例,对于长度为17.5mm的可摄入装置,可使用约1300μl的贮存器隔室1635或储存器1661来释放药物。

[0704] 在一些实施方式中,在用于存储治疗有效量的整联蛋白抑制剂的贮存器1635或1661处形成装置壳体1601的至少一部分。治疗有效量的整联蛋白抑制剂可以储存在贮存器1635或1661中的特定压力下,例如,确定高于胃肠道内的压力,使得一旦贮存器1635或1661与胃肠道流体连通,整联蛋白抑制剂就会自动释放。在某些实施方式中,贮存器隔室1635包括多个室,并且多个室中的每一个存储不同的可配发物质或不同的储存器1661。

[0705] 在某些实施方式中,储存器1661是可压缩组件或具有可压缩侧壁。在具体实施方式中,可压缩组分可至少部分地由聚氯乙烯(PVC)、硅酮、DEHP(邻苯二甲酸二-2-乙基己基酯)、特卫强(Tyvek)、聚酯膜、聚烯烃、聚乙烯、聚氨酯或其它材料组成或者用其涂覆,所述其它材料阻止整联蛋白抑制剂粘附到贮存器并提供整联蛋白抑制剂的无菌贮存环境。储存器1661可以被密封。贮存器隔室1635或储存器1661可配置成在0.01ml-2ml,例如0.05ml-2ml,例如0.05ml-2ml,例如0.6ml-2ml的范围内的量存储整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中,储存器1661可附接到装置壳体1601,例如,在贮存器隔室中。因此,在放置在和/或附接到可摄入装置壳体1601之前,可以向储存器1635装填整联蛋白抑制剂。可摄入装置壳体1601包括一个或多个开口,其配置成装载口,用于将可配发物质装填到贮存器隔室中。在另一个实施方式中,可摄入装置壳体1601包括一个或多个配置成排放口的开口。

[0706] 如上文所述,在一些实施方式中,储存器(任选地包含整联蛋白抑制剂,例如治疗

有效量的整联蛋白抑制剂)可附接到可摄入装置上。一般而言,在这样的实施方式中,可以以任何适当的方式设计储存器和可摄入装置,以便在需要时将储存器连接到可摄入装置上。设计实例包括整个安装在可摄入装置内(例如在可摄入装置中,以便在受试者摄取该装置时将该储存器密封在该装置内)的储存器、部分安装在可摄入装置内的储存器以及由装置的壳体承载的储存器。在一些实施方式中,储存器与可摄入装置卡扣配合。在某些实施方式中,储存器与可摄入装置摩擦配合。在一些实施方式中,通过偏压机构(例如一个或多个弹簧、一个或多个闩锁、一个或多个挂钩、一个或多个磁铁和/或电磁辐射)将储存器与可摄入装置固定在一起。在某些实施方式中,储存器可以是穿孔构件。在一些实施方式中,可摄入装置具有使储存器安全地安装在其中的套筒。在一些实施方式中,储存器布置在可滑动的轨道/槽中/上,以便在需要递送治疗剂时能够移动到穿通针上。在某些实施方式中,储存器由软塑料涂层制成,其在任何方向与针接触,以便在需要时输送治疗剂。通常,储存器可由一种或多种适当材料制成,例如,一种或多种塑料和/或一种或多种金属或合金。示例性的材料包括硅树脂、聚氯乙烯、聚碳酸酯和不锈钢。任选地,该设计可使得储存器携带供可摄入装置使用的电气元件的一部分或全部。尽管上述讨论涉及一个储存器,但应理解的是,可摄入装置可设计成携带任何所需数量(例如两个、三个、四个、五个)的储存器。不同的储存器可以有相同或不同的设计。在一些实施方式中,可摄入装置(被完全组装和包装时)满足在美国、欧盟或其任何成员国,日本、中国、巴西、加拿大、墨西哥、哥伦比亚、阿根廷、智利、秘鲁、俄罗斯,英国、瑞士、挪威、土耳其、以色列,海湾合作委员会的任何成员国,南非、印度、澳大利亚、新西兰、韩国、新加坡、泰国、菲律宾、马来西亚、越南、和印度尼西亚的一个或多个管辖区内销售医疗装置的监管要求。

[0707] 在某些实施方式中,可摄入装置壳体1601包括一个或多个驱动系统(例如气体发生单元1603),用于从贮存器1635中泵送整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中,驱动系统可以包括机械、电气、机电、液压和/或流体驱动系统。例如,化学驱动方式可以使用混合一种或多种试剂的化学反应来产生足够体积的气体推动活塞或驱动元件1634来释放药物。驱动系统可以集成到储存腔1635中,也可以是作用在储存器1635上或外部的辅助系统。例如,驱动系统可以包括泵送系统,用于将整联蛋白抑制剂推出/拉出储存腔1635外,或者驱动系统可以配置成使储存腔1635的结构发生变化,从而使储存腔1635内的体积发生变化,从而从储存腔1635中配发整联蛋白抑制剂。驱动系统可以包括储能部件,例如电池或为驱动系统供电的电容器。驱动系统可以通过气体压力或系统存储势能来驱动,例如,能量来自在贮存器加载过程中以及在放置在可摄入装置壳体1601中之后被扩充的弹性贮存器元件,当可摄入装置壳体位于在胃肠道内释放的位置时,能量从扩充状态中释放。在某些实施方式中,储存腔1635可包括膜部分,因此整联蛋白抑制剂通过渗透压从储存腔1635或储存器1661中被配发。

[0708] 在具体实施方式中,储存器1661呈波纹管的形式,其配置成通过来自气体发生单元的压力进行压缩。整联蛋白抑制剂可装入波纹管中,波纹管可通过气体发生单元产生的气体或其它驱动装置进行压缩,以通过配发出口1607和壳体1601配发可配发物质。在一些实施方式中,可摄入装置包括放置在气体发生单元和壳体的第一端之间的毛细管板,以及位于气体发生单元和贮存器之间的蜡封,其中蜡封配置成熔化,然后可配发物质被来自气体发生单元的压力推动通过毛细管板。波纹管的形状有助于控制递送。根据具体实施方式,

储存腔1635包括配发出口，例如从壳体1601端部伸出的阀或圆顶缝隙1662。因此，当波纹管被压缩时，可配发物质可以通过阀或圆顶缝隙从波纹管中被推出。

[0709] 在某些实施方式中，储存腔1635包括一个或多个阀门(例如配发出口1607中的阀门)，其配置成移动或打开以将储存腔1635流体耦合到胃肠道。在某些实施方式中，壳体1601的壳体壁可以形成储存腔1635的一部分。在某些实施方式中，贮存器的壳体壁用作垫圈。根据具体实施方式，一个或多个阀门中的一个或多个位于装置壳体1601的壳体壁中。在某些实施方式中，一个或多个导管可从贮存器1635延伸至一个或多个阀门。

[0710] 在某些实施方式中，壳体1601的壳体壁可以由配置成例如为响应疾病位点的接触而溶解的材料形成。在某些实施方式中，壳体1601的壳体壁可配置成响应化学反应或电信号而溶解。一个或多个阀门和/或导致壳体1601壳体壁溶解或消散的信号可由位于装置壳体1601中的PCB 1632上的一个或多个处理器或控制器控制。控制器与配置成确定壳体1601何时接近疾病位点的一个或多个传感器或检测器通信耦合。在某些实施方式中，传感器或检测器包括包含涂层的多个电极。从储存器1635释放整联蛋白抑制剂是由来自电极的电信号触发的，该电信号由涂层与一个或多个疾病位点的相互作用产生。一个或多个传感器可以包括化学传感器、电传感器、光学传感器、电磁传感器、光传感器和/或射频传感器。

[0711] 在具体实施方式中，装置壳体1601可以包括一个或多个泵，配置成从储存腔1635中泵送治疗有效量的整联蛋白抑制剂。泵与一个或多个控制器通信耦合。控制器配置成根据疾病位点的一个或多个探测器的检测和阀门的激活来激活泵，以使贮存器1635与胃肠道进行流体联通。该泵可包括流体驱动泵、电动泵或机械泵。

[0712] 在某些实施方式中，装置壳体1601包括一个或多个锚定系统，用于将装置壳体1601或其一部分锚定在胃肠道中疾病位点附近的特定位置。在一些实施方式中，储存器包括锚定系统，并且包含可释放物质的储存器锚定到胃肠道。锚定系统可由控制器激活，以响应疾病现场的一个或多个探测器的检测。在某些实施方式中，锚定系统包括配置成从装置壳体1601的壳体壁延伸的支腿或钉。该钉可以配置成收缩和/或配置成随时间溶解。PCT专利申请PCT/US2015/012209“胃肠道传感器植入系统”中描述了固定到胃肠道内表面的可连接装置的示例，该专利申请于2015年1月21日提交，其通过引用整体并入本文中。

[0713] 图20提供了具有柔性隔膜1665的示例结构图，当气体发生单元1603产生气体时，该柔性隔膜1665可向配发出口1607变形。然后可通过配发出口1607，由变形的隔膜将可配发物质推出壳体。图20所示的配发出口1607是环形阀的形式，但是，可以采用任何出口设计。

[0714] 在一些实施方式中，可摄入装置可以具有伞形出口阀结构作为可摄入装置的配发出口。任选地，可摄入装置可具有可变形用于药物递送的柔性隔膜和/或集成活塞和气体发生单元，使得气体发生单元可与活塞一起移动以推动药物递送。

[0715] 在某些实施方式中，可摄入装置进入感兴趣区域后，可通过从可摄入装置伸出钩子来锚定在肠内。例如，当可摄入装置确定其已到达胃肠道内的某个位置时，可启动钩子，使其延伸至可摄入装置的外部，以捕获肠壁并将可摄入装置固定在相应位置。在一些实施方式中，钩子可以刺穿肠壁以将可摄入装置100固定到适当位置。钩子可以是空心的。空心钩子可用于固定可摄入装置和/或从可配发物质中配发物质，例如进入肠壁。

[0716] 在一些实施方式中，可摄取装置包括用于夹持肠壁的一部分以递送可配发物质的

肠夹。这种夹持器可以包括两个或多个臂，其配置成在装置外并接近夹持肠壁的一部分。

[0717] 注射针可与锚臂配合使用，以在肠壁的一部分被夹持后，将可配发物质注入肠壁。

[0718] 在一些实施方式中，当气体发生单元产生气体以推动活塞向喷嘴移动时，可配发物质可在压力下被推动以打破爆破隔膜，从而通过喷嘴被注入。

[0719] 在一些实施方式中，可摄入装置具有喷射输送机构，其具有增强的可配发物质的可用体积。例如，喷嘴可放置在可摄入装置的中心，并且气体通道可沿可摄入装置的壁纵向放置，以从气体发生单元输送气体以推动活塞，活塞位于可摄入装置的端部。

[0720] 在一些实施方式中，可摄入装置可以使用渗透压将可摄入装置的抽吸装置粘附到肠壁上。例如，可摄入装置可能具有渗透机构，其具有储存盐晶体的室。该室可以包括设置在室的一端的爆破阀附近的网，以及设置在室的另一端的阀门附近的反渗透(RO)膜。抽吸装置，例如两个或多个抽吸指，放置在室的外部，所述室具有暴露于胃肠道内的管腔液体中的开口。当渗透机构失活时，例如阀门关闭，使得没有管腔流体被吸入渗透室。当通过打开阀门激活渗透机构时，管腔流体通过吸入装置的出口进入可吸入装置，并通过阀门进入渗透室。然后，室中的盐溶解到液体中。反渗透膜防止任何流体反向流动，例如从室内流向阀门。液体连续流动，直到室内所含的所有盐溶解或肠道组织被卷入吸入装置。随着管腔流体不断流入室内，室内含有溶解盐的管腔流体溶液可降低渗透压，从而吸入力也可降低。这样，在组织与瓣膜接触之前，肠道组织的抽吸可能会停止，以避免损坏肠道组织。

[0721] 使用渗透机构的可摄入装置还可以包括如图所示的吸入装置。吸入装置可以是两个或多个吸入指347a-b，其布置在接近出口。出口可以连接到存储可配发物质(例如治疗剂)的储存器。储存器可以接触活塞(类似于图16中的104)，活塞可以通过渗透泵产生的压力推动活塞向出口移动。渗透泵可以是类似于前款所述的渗透机理。分离部分可放置在可摄入装置的另一端(与设置出口107的一端相对)的附近。

[0722] 在一些实施方式中，使用可摄入装置的翻滚抽吸。这种可摄入装置不需要任何电子元件或其它驱动元件。这种可摄入装置在通过肠道时可能会持续、间歇或周期性地翻滚。当可摄入装置跌落到出口与肠壁直接接触的位置时，可能发生类似于前文所述的抽吸过程。可摄入装置100的外壁可添加额外的结构元件，例如翼片或凹槽等，以促进翻转运动。

[0723] 在某些实施方式中，贮存器是可锚定的贮存器，其是包括一个或多个用于将贮存器锚定在胃肠道中临近疾病位点的特定位置的锚定系统。在某些实施方式中，锚定系统包括支腿或钉或其它固定装置，例如穿孔元件、夹持元件、磁通量引导元件或粘合材料，其配置成从装置壳体的可锚定的贮存器延伸。该针可以配置成收缩和/或配置成随时间溶解。在一些实施方式中，可锚定的贮存器适于定位、放置和/或锚定。在一些实施方式中，可锚定的贮存器适于通过内窥镜定位、放置和/或锚定。在一些实施方式中，可锚定的贮存器连接到内窥镜。在一些实施方式中，可锚定的贮存器以适于口服施用的方式连接到内窥镜。在一些实施方式中，可锚定的贮存器以适于直肠施用的方式连接到内窥镜。因此，在一些实施方式中，本文提供的是连接到内窥镜的可锚定的贮存器，其中可锚定的贮存器包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，内窥镜装配有喷雾导管。

[0724] 可锚定的贮存器的示例性实施方式如下。在以下示例性实施方式的更具体实例中，贮存器连接到内窥镜。

[0725] 在一个实施方式中，可固定的贮存器包括用于插入体部管道的植入囊，以对体部

管道的选定部分实施辐射治疗。贮存器包括限定至少一个治疗材料接收室的身体构件和与身体构件关联的至少一个弹性臂构件，其用于当装置定位在其中时可拆卸地接合身体管道。

[0726] 在一个实施方式中，可锚定的贮存器具有多个吸入口，允许通过装置的单一定位将多个组织皱褶捕获在吸入口中，并通过组织固定机构(例如缝合线、钉或组织粘合的其它形式)连接在一起。吸入口可在贮存器上以各种配置布置，以最适合所需的组织定向。

[0727] 在一些实施方式中，公开了一种可锚定的贮存器，其包括一个束刺激器和/或监视器IMD，所述束刺激器和/或监视器IMD包括封闭电刺激和/或监测电路和电源的壳体，以及从壳体延伸到适于固定到胃肠道壁的主动固定机构的细长柔性构件。固定完成后，细长柔性构件弯曲成预成型形状，其将壳体压向粘膜，从而可能使移动固定机构的力最小化。IMD安装在食道导管管腔中，固定机构朝向导管远端开口，从而使柔性构件中的弯曲变直。导管体经食道插入胃肠道腔中，引导导管远端至植入部位，并将固定机构固定于胃肠道壁。IMD从管腔中弹出，并且柔性构件呈弯曲形状并使密封壳体紧贴粘膜。第一刺激/感应电极最好是壳体的外露导电部分，该部分与柔性构件的弯曲部配发合，以便将其压在粘膜上。第二刺激/感应电极位于固定部位。

[0728] 在一些实施方式中，用于感测患者的一个或多个参数的贮存器锚定在组织的特定位置上，并且使用在单个运行期间操作的单个执行器从装置释放。例如，在执行器的单次运行期间，递送装置可将胶囊锚定至组织部位并从递送装置释放贮存器。

[0729] 在一些实施方式中，提供了一种装置，其包括：配置成包含流体的贮存器，其具有至少一个出口，流体可通过该出口流出贮存器；包含在贮存器中的流体；包含在贮存器中且在流体中具有可控有效浓度的主要材料；以及至少一种电磁响应控制元件，其位于贮存器中或贮存器壁中，用于改变流体中携带的第一活性形式和贮存器内的第二形式之间的主要材料的分布，以响应入射的电磁控制信号，有效浓度是流体中第一种活性形式的浓度，因此流出贮存器的流体以有效浓度携带第一种活性形式的主要材料。

[0730] 在一些实施方式中，提供了用于实施或部署医疗或兽医装置或贮存器的系统和方法，其(a)可操作用于至少部分地锚定在消化道内，(b)足够小，以能够通过自然途径通过管道，并且包括无线控制组件，(c)具有一个或多个可定位于粘膜附近的突出部，(d)配置成促进锚定的冗余模式，(e)促进的“主要”材料在胃内供应一段延长的和/或可控制的时间，(f)由受试者头部或颈部支持的一个或多个适应性延长模块锚定，和/或(g)配置成促进在受试者的体腔中支撑至少有一个传感器达一天或更长时间。

[0731] 在某些实施方式中，贮存器可连接到可摄入装置。在某些实施方式中，可摄入装置包括壳体，并且贮存器可连接到壳体。在某些实施方式中，可连接的贮存器也是可锚定的贮存器，例如包括一个或多个锚系统用于将贮存器锚定在上文所公开的胃肠道中的特定位置的可锚定贮存器。

[0732] 因此，在某些实施方式中，本文提供用于如本文所公开的治疗胃肠道疾病的方法中的整联蛋白抑制剂，其中整联蛋白抑制剂包含在适于连接到装置壳体的贮存器中，并且其中该方法包括将贮存器连接到装置壳体以在向受试者口服可摄入装置之前形成可摄入装置。

[0733] 在某些实施方式中，本文提供了一种包含用于治疗胃肠道疾病的方法中使用的整

联蛋白抑制剂的可连接的贮存器，其中该方法包括将贮存器连接到装置壳体以形成可摄取装置，并将可摄入装置口服给受试者，其中整联蛋白抑制剂由装置释放于受试者胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置。

[0734] 在某些实施方式中，本文提供的是含有整联蛋白抑制剂的可连接的贮存器，其中贮存器可连接到装置壳体上，以形成适于经口施用给受试者的可摄入装置，并且能够在受试者胃肠道中的接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂。

[0735] 在具体实施方式中，可摄入装置包括摄像机(例如摄影机)，该摄像机能够在不感到不适或不需要镇静的情况下检查整个胃肠道，从而避免传统内镜检查的许多潜在风险。视频成像可用于帮助确定胃肠道的一个或多个特征，包括疾病的位置(例如炎症组织的存在或位置和/或与炎症性肠病相关的病变)。在一些实施方式中，可摄入设备101可包括用于生成胃肠道视频成像数据的摄像机，该摄像机可用于确定设备的位置(除了其它之外)。视频成像胶囊的示例包括美敦力公司的PillCam™、奥林巴斯公司的EndoCapsule®和Intromedic公司的MicroCam™。有关成像胶囊的回顾，请参见Basar等“Ingestible Wireless Capsule Technology:A Review of Development and Future Indication” International Journal of Antennas and Propagation(2012);1-14。通过装置101实施的其它成像技术可包括热成像摄像机，以及利用超声波或多普勒原理产生不同图像的成像技术(参见中国专利申请CN104473611:“具有超声定位功能的胶囊内窥镜系统”)。

[0736] 可摄入装置可配备产生反射光的光源，包括紫外线、可见光、近红外和/或中红外光谱中的光，以及用于光谱和高光谱成像的相应探测器。同样，可以使用自荧光来表征胃肠道组织(例如皮下血管信息)，或者可以使用低剂量辐射(参见Check Cap™)来获得三维重建图像。

[0737] 装置组件

[0738] 根据本发明具体实施方式的可摄入装置可包含由不可消化材料制成的组分并含有整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该材料是塑料。

[0739] 可以设想的是，该装置为一次性使用。在施用时间之前，给装置装填药物。在一些实施方式中，优选提供包含预先装填药物的装置的医药产品。

[0740] 锚定组件

[0741] 几个系统可以主动地驱使和控制胶囊在胃肠道的不同部分中的位置和方向。例如，实例包括可由可摄入装置部署以抵抗胃肠道狭窄部分(如肠道)的蠕动力，并将装置固定到某个位置的腿状或锚状机构。其它系统采用不同形状的磁屏，其可以与外部磁场相互作用来移动装置。这些机构在小肠以外的区域(如盲肠和大肠)可能特别有用。

[0742] 锚定机构可以是机械机构。例如，装置可以是包括多个配置用于引导胶囊的支腿的胶囊。例如，胶囊中的支腿数可以是2条、4条、6条、8条、10条或12条。装置的支腿之间的孔径可高达约35mm;约30mm至约35mm;约35mm至约75mm;或约70mm至约75mm。每条支腿的接触面积可以改变，以减少对组织的影响。胶囊中的一个或多个电机可以各自独立地驱动一组支腿。电机可以是电池驱动的电机。

[0743] 锚定机构可以是非机械机构。例如，装置可以是包含位于胶囊内部的永磁体的胶囊。胶囊可通过外部磁场锚定在胃肠道的所需位置。

[0744] 锚定机构可以包括非机械机构和机械机构。例如，装置可以是包含一个或多个支

腿的胶囊，其中一个或多个支腿涂有粘合材料。

[0745] 运动部件

[0746] 可摄入装置可以是主动的或被动的，这取决于它们是否有受控或非受控的运动。考虑到实施运动模块的挑战，被动(非受控)运动在可摄入设备中更常用。主动(受控)运动在内镜下可摄入胶囊中更常见。例如，胶囊可包含小型化运动系统(内部运动)。内部运动机构可采用由直流刷电机驱动的独立微型螺旋桨，或使用水刺头。作为一个实例，机构可能包括基于鞭毛或皮瓣的游动机构。作为一个实例，机构可以包括循环压缩/伸展形状记忆合金(SMA)弹簧执行器和基于定向微针的锚定系统。作为一个实例，机构可包括六个SMA驱动单元，每个单元配备两个SMA执行器，以实现双向运动。作为一个实例，机构可以包括适合于电刺激胃肠肌肉以在肠道中产生暂时性限制的电机。

[0747] 作为一个实例，胶囊可以包括磁铁，并且胶囊的运动是由外部磁场引起的。例如，运动系统可以包括可摄入胶囊和外部磁场源。例如，该系统可包括可摄入胶囊和磁制导设备，例如，耦合到专用控制接口的磁共振成像和计算机断层扫描。

[0748] 在一些实施方式中，药物释放机构也可由外部条件触发，例如温度、pH、运动、声学或其组合。

[0749] 取样组件

[0750] 可摄入装置可包括适于收集组织样本的机构。在一些实例中，这是通过使用机电方案来收集样本并将其存储在可摄入设备中实现的。作为一个实例，活检机构可包括固定在扭转弹簧上的旋转组织切割剃刀，或使用微夹钳折叠和收集小的活检组织切片。作为一个实例，可以使用超范围夹(OTSC®)执行内窥镜手术和/或活检。作为本文所公开方法的示例，所述方法可以包括释放整联蛋白抑制剂和在装置内收集样品。作为一个实例，该方法可包括在单个程序中释放整联蛋白抑制剂并在装置内收集样品。

[0751] 图21示出在壳体中具有多个开口的可摄入装置2100的示例。可摄入装置2100具有壳体，其具有第一端2102A、第二端2102B和从第一端2102A纵向延伸至第二端2102B的壁2104。可摄入装置2100在壳体中具有第一开口2106，该第一开口2106连接到壳体中的第二开口2108。可摄入装置2100的第一开口2106大体上垂直于第二开口2108，并且第一开口2106和第二开口2108之间的连接在可摄入装置2100内形成弯曲室2110。

[0752] 可摄入装置2100或本发明中讨论的任何其它可摄入装置的整体形状可能类似于细长的药丸或胶囊。

[0753] 在一些实施方式中，弯曲室2110的一部分可用作采样室，其可容纳从胃肠道获得的样品。在一些实施方式中，弯曲室2110被细分为子室，每个子室可以由一系列的一个或多个阀门或联锁装置分开。

[0754] 在一些实施方式中，第一开口2106、第二开口2108或弯曲室2110包括亲水或疏水材料、海绵、阀门或透气膜中的一个或多个。

[0755] 使用亲水性材料或海绵可使样品保留在弯曲腔2110内，并可减少流体通过第一开口2106并排出弯曲腔2110内的空气或气体所需的压力的量。可并入可摄入装置2100中的亲水性材料的实例包括亲水性聚合物，例如聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮等。同样，经过多种类型处理(例如等离子体处理)的材料可具有适当的亲水性，并可并入可摄入装置2100中。海绵可由任何合适的材料或材料组合制成，例如棉纤维、人造丝、玻璃、聚酯、聚乙烯和聚氨酯

等。海绵通常可由市售材料例如由Porex®生产的那些制成。

[0756] 如下文更详细地讨论的，在一些实施方式中，可以对海绵进行处理以改变其吸收性或帮助保存样品。

[0757] 在一些实施方式中，可以切割或研磨海绵以改变其吸收性或其它物理性质。

[0758] 位于第二开口2108附近的疏水材料可排斥液体，阻止液体样品通过第二开口2108进入或离开弯曲室2110。这可以起到类似透气膜的作用。可并入可摄入装置2100中的疏水材料的实例包括聚碳酸酯、丙烯酸树脂、碳氟化合物、苯乙烯、某些形式的乙烯基、不锈钢和硅酮等。

[0759] 以上列出的各种材料作为示例提供，并且不受限制。在实践中，任何类型的适当亲水性、疏水性或样品保存材料可用于可摄入装置2100。

[0760] 在一些实施方式中，可摄入装置包括作为隔膜阀的可移动阀，其使用机械执行器移动柔性隔膜以密封或打开入口区域的第二部分中的孔，其可以有效地阻塞或疏通入口区域。然而，可以理解，在一些实施方式中，可移动阀可以是不同类型的阀。例如，在一些实施方式中，可移动阀可由泵送机构代替。作为另一个实例，在一些实施方式中，可移动阀被渗透阀取代。

[0761] 可摄入装置的取样室可以具有允许空气或气体从取样室中排出的出口，同时阻止可摄入装置获得的样品的至少一部分从取样室中排出。例如，出口可包括透气膜。可吸入装置可以包括作为其出口的一部分的单向阀。

[0762] 可摄入装置可以包括连接到可摄入装置壳体内的体积的出口。出口可以为气体提供一条通道，使其从可吸入装置中排出并释放到可吸入装置周围的环境中。这可以防止可摄入装置的壳体内积聚压力。在一些实施方式中，可摄入装置不包括出口，气体保持在可摄入装置的体积内。在一些实施方式中，出口可包含透气膜、单向阀、疏水通道或一些其它机构，以避免不需要的材料(例如来自胃肠道内的液体和固体颗粒)通过出口进入可摄入装置。

[0763] 在一些实施方式中，可摄入装置可以包括位于取样室内部或接近所述取样室的传感器。例如，该传感器可用于检测包含在取样室中的样品的多种性质，或者该传感器可用于检测应用于包含在取样室中的样品的检测技术的结果。

[0764] 在一些实施方式中，亲水性海绵位于取样室中，并且该亲水性海绵可配置成在样品进入取样室时吸收样品。在一些实施方式中，亲水海绵填充取样室的大部分，并将样品保持较长时间。如果在可摄入装置离开身体后从可摄入装置收集样品，这可能特别有利。在一些实施方式中，亲水海绵仅放置在某些表面上或仅填充采样室的某些部分。例如，可以用亲水海绵将取样室的某些墙壁(或所有墙壁)与之对齐，以帮助提取样品，同时使取样室的一些墙壁(或没有任何墙壁)裸露。留下裸露墙壁可能允许使用需要相对不被遮挡的光路的诊断或检测技术。

[0765] 在一些实施方式中，可摄入装置可包括连接到出口或者直接或间接连接到取样室的密封真空室。在一些实施方式中，针阀可用作可移动阀(例如作为可摄入装置的可移动阀)。在某些实施方式中，旋转阀可用作可移动阀(例如作为可摄入装置的可移动阀)。在一些实施方式中，柔性隔膜或隔膜阀可用作可移动阀(例如作为可摄入装置的可移动阀)。在某些实施方式中，机构接近隔膜或与隔膜直接接触。弹簧机构可向隔膜施加压力，以对抗机

械执行器施加的压力，当机械执行器不向柔性隔膜施加压力时，其可能导致柔性隔膜移动到打开位置。此外，这可以确保当机械执行器没有在柔性隔膜上施加压力时，隔膜阀保持打开状态。在一些实施方式中，将机械执行器从关闭位置移动到打开位置会导致可摄入装置内的入口区域的体积增加。这可能导致入口区域内的压力降低，产生吸力，以将样品吸入入口区域。同样，将机械执行器从打开位置移动到关闭位置可能导致入口区域的体积减小。这可能导致入口区域内的压力增加，将样品推出入口区域。根据入口区域、机械执行器和可移动阀的设计，这可能会将样品推入取样室，而不是将样品通过可吸入装置的开口推回。

[0766] 图22描绘了可摄入装置3000内部的一部分的横截面图。如图22所示，可摄入装置3000的内部包括阀门系统3100和取样系统3200。阀门系统3100被描述为具有与开口3018齐平的部分，以便阀门系统3100防止可摄入装置2000外部的流体进入取样系统3200。但是，如下文中参考图22-27所述，阀门系统3100可以改变位置，使得阀门系统3100允许可摄入装置3000外部液体进入取样系统3200。

[0767] 图23和图27更详细地说明了阀门系统3100。如图23所示，阀门系统3100包括驱动机构3110、触发器3120和门3130。在图23和图7中，门3130的支腿3132与壳体壁3016平齐并平行，以便门支腿3132盖住开口3018，以防止可摄入装置3000外部的液体(例如胃肠道中的液体)进入可摄入装置3000的内部。门3130的突出部3134与触发器3120的凸缘3122接合。触发器3120的钉子3124与执行机构3110的蜡罐3112接合。参考图27，偏压机构3140包括压缩弹簧3142，该压缩弹簧向上施力于门3130。偏压机构3140还包括一个扭转弹簧3144，该扭转弹簧以逆时针方向向触发器3120施加力。在图23和图27中，扭转弹簧3144施加的力与罐3112中的固体蜡反向作用，并且压缩弹簧3142施加的力与凸缘3122反向作用。

[0768] 图24A和图24B显示了驱动机构3110驱动触发器3120移动的方式的实施方式。类似于图23和图27，图24A显示了以下结构：其中由于扭转弹簧3144，钉子3124对固体蜡罐3112施加力，并且蜡罐3112的固体性质抵抗钉子3124施加的力。控制单元3150与阀门系统3100进行信号通信。在使用可摄入装置3000的过程中，控制单元3150接收到信号，指示阀门系统3100的位置应该改变，例如，这样可摄入装置3000可以在胃肠道中采集液体样品。控制单元3150发送信号，该信号使执行系统3100的加热系统3114加热罐3112中的蜡，从而使蜡熔化。如图24B所示，熔化的蜡无法抵抗钉子3124施加的力，因此在扭转弹簧3144的力下，触发器3120以逆时针方式移动。

[0769] 图25A和25B说明了触发器3120和门3130在驱动前后的相互作用。如图25A所示，当蜡罐3112为固体时(对应于图24A所示的结构)，突出部3134与凸缘3122接合，从而防止压缩弹簧3142的力向上移动门3130。如图25B所示，当罐3112中的蜡熔化时(图24B)，触发器3120逆时针移动，凸缘3122脱离突出部3134。这允许压缩弹簧3142的力向上移动门3130。通过比较图25A和图25B可见，门3130向上移动导致门支腿3132中的开口3136向上移动。

[0770] 图26a和26b说明了开口3136向上移动对可摄入装置3000获取样品的能力的影响。如图26A所示，当罐3112中的蜡是固体时(图24A和25A)，开口3136与可摄入装置3000的壁3016中的开口3018不对齐。相反，门支腿3132覆盖开口3018，阻止液体进入可吸入装置3000的内部。如图26B所示，当罐3112中的蜡熔化，并且触发器3120和门3130移动时(图24B和26B)，门3130的开口3136与壁3016的开口3018对齐。在此结构中，可摄入装置3000外部的液体(例如在胃肠道中)可通过开口3018和3036进入可摄入装置3000的内部。

[0771] 图27显示了可摄入装置3000的更详细的视图，该可摄入装置3000包括阀门系统3100和取样系统3200。

[0772] 虽然上述描述是关于具有一个打开位置和一个关闭位置的阀门系统(例如两级阀门系统)，但在这个意义上，本公开并不限于此。相反，上述关于两级阀门系统的思想可以通过具有两级以上(例如三级、四级、五级等)的阀门系统实现。

[0773] 如上所述，除了阀门系统外，可摄入装置还包括取样系统。图28示出了带有取样系统3200和阀门系统3100的某些部件的可摄入装置3000的局部横截面图。取样系统3200包括一系列海绵，该海绵配置成从开口处吸收液体，将液体移动到壳体内的某个位置，并为测试准备液体。为测试的准备工作可能包括过滤流体和将流体与化学测试结合。所述测试可被配置成在过滤样品中染色细胞。该系列海绵包括芯吸海绵3210、转移海绵3220、体积海绵3230和测试海绵3240。取样系统3200还包括位于测试海绵3240和用于气体离开取样系统3200的排放口3280之间的膜3270。细胞过滤器3250位于芯吸海绵3210的远端3214和转移海绵3220的第一端3222之间。膜3270配置成允许一种或多种气体通过开口3280离开取样系统3200，同时将液体保持在取样系统3200中。

[0774] 图29是可摄入装置4000的高度示意图，该可摄入装置4000包含多个不同的系统，这些系统配合(例如在受试者的胃肠道内)获取样品和分析样品。可摄入装置4000包括电源系统4100(例如一个或多个电池)，其配置成为电子系统4200(例如包括控制系统，任选地与外部基站进行信号通信)、阀门系统4300、采样系统4400和分析系统4500供电。示例性分析系统包括测试系统，例如，包含一个或多个辐射源和/或多个探测器的光学系统。

[0775] 上述取样系统的部分或全部海绵可能含有一种或多种防腐剂(见上文讨论)。通常，测试海绵和/或体积海绵3230和/或转移海绵含有一种或多种防腐剂。通常，防腐剂是基于感兴趣的分析物而选择的，例如用于胃肠道疾病的分析物(例如蛋白质生物标记物)。

[0776] 通信系统

[0777] 可摄入装置可配备适于传输和/或接收数据的通信系统，所述数据包括成像和/或定位数据。例如，通信系统可以采用射频传输。使用射频通信的可摄入装置是有吸引力的，因为它们能有效地通过皮肤层进行传输。这尤其适用于低频传输(UHF-433ISM及以下，包括医疗器械无线电通信服务频段(MDRS)402-406MHz)。在另一个实施方式中，声学用于通信，包括数据传输。例如，可摄入胶囊可以通过向机电传感器或压电(例如PZT、PVDF等)设备施加一个或多个基极电压来传输信息，以使压电设备以特定频率振铃，从而产生声音传输。用于接收声音传输的多传感器阵列可包括多个声音传感器，其接收来自可移动装置(例如于2007年9月6日提交的美国专利申请号11/851214中所述的可摄入胶囊)的声音传输，该专利申请通过引用而全部并入本文中。

[0778] 作为一个实例，通信系统可以采用人体通信技术。人体通信技术利用人体作为传导介质，通常需要在皮肤上安装大量的传感器电极。作为一个实例，通信系统可以集成数据存储系统。

[0779] 环境传感器

[0780] 在一些实施方式中，该装置可包含用于测量pH、温度、传输时间或其组合的环境传感器。环境传感器的其它示例包括但不限于电容传感器、阻抗传感器、心率传感器、声学传感器(例如麦克风或压敏检波器)、图像传感器和/或运动传感器。在一个实施方式中，可摄

入装置包括用于生成不同种类环境数据的多个不同环境传感器。

[0781] 为了避免胶囊滞留的问题，应进行彻底的既往医疗和手术史。此外，还提出了其它几个步骤，包括开展例如钡跟进的调查。如果怀疑患者有很高的滞留风险，在吞咽可摄入装置之前几天给患者服用探路胶囊。任何可溶解的非内窥镜胶囊可用于确定胃肠道的通畅性。探路胶囊通常与可摄入装置大小相同，可以用玻璃纸制成。在一些实施方式中，探路胶囊包含钡和乳糖的混合物，其允许通过X射线可视化。探路胶囊还可以包括放射性标签或其它标签，使其能够被外部的无线电扫描仪检测到。探路胶囊可包含蜡塞，其允许肠液进入并溶解内容物，从而将胶囊分成小颗粒。

[0782] 因此，在一些实施方式中，本文的方法包括：(a)识别患有胃肠道疾病的受试者和(b)评估受试者是否适合治疗。在一些实施方式中，本文所述方法包括评估被确定患有胃肠道疾病的受试者是否适合治疗。在一些实施方式中，评估受试者是否适合治疗包括确定受试者胃肠道的通畅性。

[0783] 在一些实施方式中，可摄入装置包括用于将可摄入装置锚定到受试者组织的组织锚定机构。例如，可摄入装置可被施予受试者，且一旦达到所需位置，组织附着机构可被激活或部署，以使可摄入装置或其一部分锚定至所需位置。在一些实施方式中，组织锚定机构是可逆的，使得在初始锚定之后，组织附着装置被收缩、溶解、分离、灭活或以其它方式而使其不能将可摄入装置锚定到受试者的组织上。在一些实施方式中，通过内窥镜放置连接机构。

[0784] 在一些实施方式中，组织锚定机构包括渗透驱动的吸管。在一些实施方式中，渗透驱动吸管包括位于渗透驱动吸管近侧(例如邻近受试者的组织)的第一阀和由渗透驱动吸管远侧的渗透压力打开的第二单向阀，以及包含盐晶体和位于两个阀门之间的半渗透膜的内部渗透泵系统。在这样的实施方式中，渗透压用于将可摄入装置粘附到受试者组织，而不在可摄入胶囊内产生真空。通过打开第一个阀激活渗透系统后，液体通过吸管被吸入并通过第二个爆破阀排出。液体连续流动，直到吸管中所含的所有盐溶解或直到组织被吸入吸管中。当阈限的流体通过渗透泵系统吸入时，溶质在组织和第一个阀之间堆积，从而降低渗透压。在一些实施方式中，在组织接触到阀门之前，溶质积聚使泵停止，从而防止组织损伤。在一些实施方式中，在渗透驱动吸管的远侧使用爆破阀，而不是单向阀，使得管腔流体最终清洗盐室，而渗透流反向，主动将受试者的组织推出吸管。在一些实施方式中，可摄入装置可以锚定在形成受试者胃肠道的组织的内表面上。在一个实施方式中，可摄入装置包括用于将装置锚定到胃肠道的内表面的连接器。使用粘合剂、负压和/或紧固件，连接器可将可摄入装置操作至胃肠道内表面。

[0785] 在一些实施方式中，装置包括束刺激器和/或监护仪IMD，其包括包围电刺激和/或监护仪电路和电源的壳体，以及从壳体延伸到适于固定到胃肠道壁的主动固定机构的加长柔性构件。固定完成后，细长柔性构件弯曲成一个预成型形状，将壳体压向粘膜，从而尽量减少可能移动固定机构的力。IMD安装在食道导管管腔中，固定机构朝向导管远端开口，从而使柔性构件中的弯曲变直。导管体经食道插入胃肠道腔，以引导导管远端至植入部位，并将固定机构固定于胃肠道壁。IMD从管腔中弹出，并且柔性构件呈弯曲形状并使密封壳体紧贴粘膜。第一刺激/感应电极优选是壳体的外露导电部分，该部分与柔性构件的弯曲部分对齐，以便将其压在粘膜上。第二刺激/感应电极位于固定位置。

[0786] 在一些实施方式中，装置包括将装置锚定到体腔内组织的固定机构，以及允许从组织锚定位置选择性地解除装置锚定而无需内窥镜或手术干预的机构。电磁装置可设置为机械地驱动脱锚机构。或者，熔丝可以通过电气方式断开装置的锚定。作为另一种选择，可将可快速降解的粘接剂暴露于降解剂中，以从体腔内的粘接剂表面脱锚装置。

[0787] 在一些实施方式中，装置如专利公布WO2015112575A1中所公开，其通过引用将其全部并入本文中。该专利公布针对的是胃肠道传感器植入系统。在一些实施方式中，可口服施用胶囊包含可拆卸地连接到可口服施用胶囊的组织捕获装置或贮存器，其中组织捕获装置包括用于将组织捕获装置锚定到身体内胃肠组织的多个紧固件。

[0788] 在一些实施方式中，可摄入装置包含电能发射部件、无线电信号发射部件、药剂储存部件和远程可驱动药剂释放部件。胶囊以先前绘制的路线穿过消化道时向远程接收器发送信号，到达指定位置时远程触发以释放药物剂量。因此，在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂由远程电磁信号触发。

[0789] 在一些实施方式中，可摄入装置包括可引入体腔的壳体，该壳体是不溶于体腔流体的材料，但是与开口加工成型，所述开口覆盖有可溶于体腔流体的材料。隔膜将壳体内部分为药物室(包括开口)和控制室。当电流通过控制室以由电流控制的速率将药物从药物室通过开口递送到体腔中时，控制室中的电解池产生气体。因此，在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂是通过生成足以排出整联蛋白抑制剂的气体成分来触发的。

[0790] 在一些实施方式中，可摄入装置包括口服药物递送装置，其具有壳体，所述壳体具有透水材料的壁和由可置换膜分隔的至少两个室。第一室接收药物并具有一个孔口，通过该孔口，药物在压力下被排出。第二室包含形成电路一部分的两个间隔开的电极中的至少一个，该电路通过离子水溶液进入第二室而闭合。当电流通过电路时，气体产生并作用于可置换膜以压缩第一室，并通过孔口排出活性成分，以逐步输送至胃肠道。

[0791] 在一些实施方式中，可摄入装置包括用于将物质递送到哺乳动物胃肠道中的所选位置的可摄入装置，可摄入装置包括用于将装置的可打开部分通电至用于配发所述物质的打开位置的电磁辐射接收器。接收器包括连接能量场的盘绕导线，该导线具有空气或铁氧体磁芯。在又一个实施方式中，本发明包括用于产生电磁辐射的设备，该设备包括一对或多对支承在壳体中的场线圈。该装置任选地包括由加热电阻器和可熔约束件定义的锁存器。该装置还可以包括柔性构件，该柔性构件可以起到激活发送器电路以指示物质配发的一个或两个功能，以及抑制用于排出物质的活塞。

[0792] 在一些实施方式中，可摄入装置包括用于将物质输送到哺乳动物胃肠道中的所选位置的可摄入装置，可摄入装置包括用于将装置的可打开部分通电至用于配发所述物质的打开位置的电磁辐射接收器。接收器包括连接能量场的盘绕导线，该导线具有空气或铁氧体磁芯。在又一个实施方式中，本发明包括用于产生电磁辐射的设备，该设备包括一对或多对支承在壳体中的场线圈。该装置任选地包括由加热电阻器和可熔约束件定义的锁存器。该装置还可以包括柔性构件，该柔性构件可以起到激活发送器电路以指示物质配发的一个或两个功能，以及抑制用于排出物质的活塞。

[0793] 在一些实施方式中，可摄入装置是可吞咽胶囊的装置。传感模块配置在胶囊中。生物活性物质配发器配置在胶囊中。存储器和逻辑部件配置在胶囊中，并且与传感模块和配发器通信。

[0794] 在一些实施方式中，局部施用是通过电子探针实施的，该电子探针被引入活体的肠道并在其中自主操作，适于递送一种或多种治疗剂。在一个实施方式中，该方法包括用一种或多种治疗剂填充探针，并在肠道的所需位置选择性地从探针释放所述制剂，以便提供比传统口服或静脉注射制剂更高的疗效。

[0795] 在一些实施方式中，根据从特定哺乳动物施用前获得的预先确定的药物释放曲线，可摄入装置包括用于将药物充分地配发到胃肠道病态组织部位的电子控制部件。因此，在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂由装置内产生的电磁信号触发。释放可根据预先确定的药物释放情况而发生。

[0796] 在一些实施方式中，可摄入装置可以包括至少一个导管、定位在导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件、驱动机构和释放元件。释放元件暴露在肠道内的多种条件下会降解，从而释放并驱动驱动机构。本发明实施方式尤其适用于在胃肠道内吸收、耐受和/或降解不良的药物的递送。

[0797] 在一些实施方式中，可摄入装置包括电子药丸，其包括至少一个具有固体粉末或颗粒状药剂或制剂的贮存器、排出口和响应于控制电路以将药物从贮存器移置到排出口的执行器。药剂或制剂包含在惰性载体基质中的一种或多种活性成分(例如粉末状或颗粒状固体)的分散剂。任选地，活性成分通过使用被通过可半渗透的壁部分吸收到药丸中的肠道水分来分散。

[0798] 在一些实施方式中，可摄入装置包括传感器，其包括多个具有小尺寸和较低功耗的电极和电极外部的涂层，其中涂层与目标条件相互作用，从而产生电极的电性能的变化，其中该变化通过电极转化成电信号。因此，在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂是由电极发出的电信号触发的，该电信号是由涂层与一个或多个疾病位点的相互作用产生的。本文进一步提供了一种用于药物递送的系统，包括该传感器和药丸。

[0799] 在一些实施方式中，可摄入装置包括电子药丸，其包括多个贮存器，所述每个贮存器包括由可移动盖覆盖的排放口。药丸包括至少一个对控制电路作出响应以从排放口移除盖的执行器。执行器例如可以是加载弹簧的活塞，在配发药剂时打破箔盖。或者，盖可以是具有开口的可旋转盘或圆筒，开口可以在执行器的作用下与贮存器的排放口对齐。

[0800] 在一些实施方式中，可摄入装置包括电子和远程控制的药丸或药物递送系统。药丸包括壳体；用于储存药剂的贮存器；用于在穿过胃肠道时配发储存在贮存器中的一种或多种药剂的电子控制释放阀门或舱门；用于打开和关闭所述阀门的控制和定时电路；以及电池。控制和定时电路根据在控制和定时电路中编程的预设配发定时模式在整个配发时间段打开和关闭阀门。射频(RF)通信电路接收控制信号，用于远程干涉预设配发定时模式、重新编程控制和定时电路或终止身体内的药物配发。该药丸包括用于跟踪、鉴别、存货和其它目的的射频识别标签(RFID)。

[0801] 在一些实施方式中，可摄入装置包括具有离散驱动元件的电子胶囊，所述离散驱动元件包括：壳体、使电子胶囊可操作的电子器件、用于配量和置换物质的泵送机构、用于给电子胶囊供电并使电子器件和所述泵送机构能够操作的电源、和锁定机构；以及离散的有效载荷元件，其包括：壳体、用于储存物质的贮存器、用于从贮存器释放物质的壳体中的一个或多个开口，以及用于接合驱动元件锁定机构的锁定机构。驱动元件锁定机构与有效载荷元件锁定机构的接合将驱动元件附接于到有效载荷元件，从而使电子胶囊具有可操作

性和特定性。

[0802] 在一些实施方式中,可摄入装置可以是配置成释放活性剂的粘膜粘着装置。

[0803] 在一些实施方式中,可摄入装置包括包含可摄入医疗装置的设备,所述装置配置成最初假定体积小于4cm^{3}的收缩状态。该装置包括胃锚,其最初假定收缩尺寸,并且其配置成在与液体接触时充分膨胀,以防止锚通过直径在1cm到3cm之间的圆形开口。该装置还包括十二指肠单元,其配置成穿过开口,并且与胃锚相连,使得十二指肠单元保持在距胃锚1cm到20cm之间。

[0804] 在一些实施方式中,可摄入装置包括医疗机器人系统,操作该系统的方法包括获取患者解剖的术中外部图像数据,并使用该图像数据为医疗机器人系统的控制系统生成建模调整(例如更新解剖模型和/或改进仪器登记),和/或调整程序控制方面(例如调节物质或疗法递送、改善靶向和/或跟踪性能)。

[0805] 在一个实施方式中,可摄入装置还可包括一个或多个环境传感器。环境传感器可用于为受试者胃肠道内装置外部环境生成环境数据。在一些实施方式中,环境数据是在受试者胃肠道内药物被递送的位置或附近生成。环境传感器的示例包括但不限于电容传感器、温度传感器、阻抗传感器、pH传感器、心率传感器、声学传感器、图像传感器(例如压敏检波器)和/或运动传感器(例如加速度计)。在一个实施方式中,可摄入装置包括用于生成不同种类环境数据的多个不同环境传感器。

[0806] 在一个实施方式中,图像传感器是适用于在活体内获取形成受试者胃肠道的组织的图像的摄像机。在一个实施方式中,环境数据用于帮助确定胃肠道的一个或多个特征,包括疾病的位置(例如炎症组织的存在或位置和/或与炎症性肠病相关的病变)。在一些实施方式中,可摄入装置可包括用于生成胃肠道的视频成像数据的摄像机,该数据可用于确定装置的位置等。

[0807] 在另一个实施方式中,本文所述的可摄入装置可使用伽马闪烁扫描技术或如Phaeton Research'sEnterion™胶囊(参见Teng,Renli和Juan Maya."Absolute bioavailability and regional absorption of ticagrelor in healthy volunteers." Journal of Drug Assessment 3.1(2014):43-50)采用的其它无线电跟踪器技术,或监测可摄入装置中永久磁铁的磁场强度(参见T.D.Than,等,"A review of localization systems for robotic endoscopic capsules,"IEEE Trans.Biomed.Eng.,vol.59,no.9,pp.2387-2399,Sep.2012)进行局部定位。

[0808] 在一个实施方式中,当药物在胃肠道遇到疾病位点时触发药物输送。

[0809] 在一个实施方式中,一个或多个环境传感器测量pH、温度、传输时间或其组合。

[0810] 在一些实施方式中,释放整联蛋白抑制剂取决于位置处或其附近的pH。在一些实施方式中,空肠中的pH为6.1到7.2,例如6.6。在一些实施方式中,小肠中部的pH值为7.0到7.8,例如7.4。在一些实施方式中,回肠中的pH为7.0到8.0,例如7.5。在一些实施方式中,右结肠中的pH值为5.7到7.0,例如6.4。在一些实施方式中,结肠中部的pH值为5.7到7.4,例如6.6。在一些实施方式中,左半结肠中的pH值为6.3到7.7,例如7.0。在一些实施方式中,禁食受试者的胃pH值是从约1.1到2.1,例如从1.4到2.1,例如从1.1到1.6,例如从1.4到1.6。在一些实施方式中,喂食受试者的胃pH值为3.9到7.0,例如从3.9到6.7,例如从3.9到6.4,例如从3.9到5.8,例如从3.9到5.5,例如从3.9到5.4,例如从4.3到7.0,例如从4.3到6.7,例如

从4.3到6.4，例如从4.3到5.8，例如从4.3到5.5，例如从4.3到5.4。在一些实施方式中，十二指肠中的pH值是从5.8到6.8，例如从6.0到6.8，例如从6.1到6.8，例如从6.2到6.8，例如从5.8到6.7，例如从6.0到6.7，例如从6.1到6.7，例如从6.2到6.7，例如从5.8到6.6，例如从6.0到6.6，例如从6.1到6.6，例如从6.2到6.6，例如从6.0到6.6，例如从6.1到6.6，例如从6.2到6.6，例如从6.0到6.6，例如从6.1到6.6，例如从6.2到6.6，例如从5.8到6.5，例如从6.0到6.5，例如从6.1到6.5，例如从6.2到6.5。

[0811] 在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的pH。在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂是由位于胶囊中的释放组分降解触发的。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂不是由位于胶囊中的释放组分降解触发的。在一些实施方式中，其中释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的酶活性。在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的细菌活性。

[0812] 在一些实施方式中，药物组合物是可摄入装置，其包括：

[0813] 壳体，由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定；

[0814] 贮存器，位于壳体内且含有整联蛋白抑制剂，

[0815] 其中，贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0816] 用于从贮存器释放整联蛋白抑制剂的机构；

[0817] 和；

[0818] 出口阀，配置成允许整联蛋白抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[0819] 在一些实施方式中，可摄入装置还包括：

[0820] 位于壳体内的电子组件；以及

[0821] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0822] 其中，电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[0823] 在一些实施方式中，可摄入装置还包括：

[0824] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置，

[0825] 其中，安全装置配置成当壳体内的内部压力超过阈值水平时释放内部压力。

[0826] 在一些实施方式中，药物组合物是可摄入装置，其包括：

[0827] 壳体，由第一端、与第一端大体相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定；

[0828] 位于壳体内的电子组件；

[0829] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0830] 其中，电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体；

[0831] 位于壳体内的贮存器，

[0832] 其中，贮存器储存可配发物质，并且贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0833] 位于壳体的第一端的出口阀，

[0834] 其中，出口阀配置成允许可配发物质从贮存器释放到壳体的第一端外；以及

[0835] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置，

[0836] 其中，安全装置配置成当壳体内的内部压力超过阈值水平时释放内部压力。

[0837] 在一些实施方式中，药物组合物是可摄入装置，其包括：

[0838] 壳体，由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定；

[0839] 位于壳体内的电子组件，

[0840] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0841] 其中，电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体；

[0842] 位于壳体内的贮存器，

[0843] 其中，贮存器储存有可配发物质，且贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0844] 位于壳体的第一端的注射装置，

[0845] 其中，射流注射装置配置成将可配发物质从贮存器注射到壳体外；以及

[0846] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置，

[0847] 其中，安全装置配置成释放壳体内的内部压力。

[0848] 在一些实施方式中，药物组合物是可摄入装置，其包括：

[0849] 壳体，由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定；

[0850] 位于壳体一侧的光学感测单元，

[0851] 其中，光学感测单元配置成检测来自壳体外部环境的反射；

[0852] 位于壳体内的电子组件；

[0853] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0854] 其中，电子组件配置成响应于基于反射确定可摄入装置的位置而激活气体发生单元以产生气体；

[0855] 位于壳体内的贮存器，

[0856] 其中，贮存器储存有可配发物质，且贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0857] 与气体发生单元接触的膜，其配置成通过气体发生单元产生的压力移动或变形到贮存器中；以及

[0858] 位于壳体的第一端的配发出口，

[0859] 其中，配发出口配置成将可配发物质从贮存器递送至壳体外。

[0860] 在一个实施方式中，当药物在胃肠道遇到疾病位点时触发药物输送。

[0861] 在一个实施方式中，一个或多个环境传感器测量pH、温度、传输时间或其组合。

[0862] 在一些实施方式中，释放整联蛋白抑制剂取决于位置处或其附近的pH。在一些实施方式中，空肠中的pH为6.1到7.2，例如6.6。在一些实施方式中，小肠中部的pH值为7.0到7.8，例如7.4。在一些实施方式中，回肠中的pH为7.0到8.0，例如7.5。在一些实施方式中，右结肠中的pH值为5.7到7.0，例如6.4。在一些实施方式中，结肠中部的pH值为5.7到7.4，例如6.6。在一些实施方式中，左结肠中的ph值为6.3到7.7，例如7.0。在一些实施方式中，禁食受试者的胃pH值是从约1.1到2.1，例如从1.4到2.1，例如从1.1到1.6，例如从1.4到1.6。在一些实施方式中，喂食受试者的胃pH值为3.9到7.0，例如从3.9到6.7，例如从3.9到6.4，例如从3.9到5.8，例如从3.9到5.5，例如从3.9到5.4，例如从4.3到7.0，例如从4.3到6.7，例如从4.3到6.4，例如从4.3到5.8，例如从4.3到5.5，例如从4.3到5.4。在一些实施方式中，十二指肠中的pH值是从5.8到6.8，例如从6.0到6.8，例如从6.1到6.8，例如从6.2到6.8，例如从5.8到6.7，例如从6.0到6.7，例如从6.1到6.7，例如从6.2到6.7，例如从5.8到6.6，例如从6.0到

6.6,例如从6.1到6.6,例如从6.2到6.6,例如从6.0到6.6,例如从6.1到6.6,例如从6.2到6.6,例如从6.0到6.6,例如从6.1到6.6,例如从6.2到6.6,例如从5.8到6.5,例如从6.0到6.5,例如从6.1到6.5,例如从6.2到6.5。

[0863] 在一些实施方式中,释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的pH。在一些实施方式中,释放整联蛋白抑制剂是由位于胶囊中的释放组分降解触发的。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂不是由位于胶囊中的释放组分降解触发的。在一些实施方式中,其中释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的酶活性。在一些实施方式中,释放整联蛋白抑制剂不依赖于位置处或其附近的细菌活性。

[0864] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0865] 壳体,由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定;

[0866] 位于壳体内且含有整联蛋白抑制剂的贮存器,

[0867] 其中,贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[0868] 用于从贮存器释放整联蛋白抑制剂的机构;

[0869] 和;

[0870] 出口阀,其配置成允许整联蛋白抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[0871] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0872] 位于壳体内的电子组件;和

[0873] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0874] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[0875] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0876] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

[0877] 其中,安全装置配置成当壳体内的内部压力超过阈值水平时释放内部压力。

[0878] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0879] 壳体,由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定;

[0880] 位于壳体内的电子组件;

[0881] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0882] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体;

[0883] 位于壳体内的贮存器,

[0884] 其中,贮存器储存可配发物质,并且贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[0885] 位于壳体的第一端的出口阀,

[0886] 其中,出口阀配置成允许可配发物质从贮存器释放至壳体的第一端外;以及

[0887] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

[0888] 其中,安全装置配置成当壳体内的内部压力超过阈值水平时释放内部压力。

[0889] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0890] 壳体,由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定;

[0891] 位于壳体内的电子组件,

[0892] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0893] 其中，电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体；

[0894] 位于壳体内的贮存器，

[0895] 其中，贮存器储存有可配发物质，且贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0896] 位于壳体第一端的注射装置，

[0897] 其中，射流注射装置配置成将可配发物质从贮存器注射至壳体外；并且

[0898] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置，

[0899] 其中，安全装置配置成释放壳体内的内部压力。

[0900] 在一些实施方式中，药物组合物是可摄入装置，其包括：

[0901] 壳体，由第一端、与第一端基本相反的第二端以及从第一端到第二端纵向延伸的壁限定；

[0902] 位于壳体一侧的光学感测单元，

[0903] 其中，光学感测单元配置成检测来自壳体外部环境的反射；

[0904] 位于壳体内的电组元件；

[0905] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元，

[0906] 其中，电子组件配置成响应于基于反射确定可摄入装置的位置而激活气体发生单元以产生气体；

[0907] 位于壳体内的贮存器，

[0908] 其中，贮存器储存有可配发物质，且贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[0909] 与气体发生单元接触的膜，其配置成通过气体发生单元产生的压力移动或变形至贮存器中；以及

[0910] 位于壳体的第一端的配发出口，

[0911] 其中，配发出口配置成将可配发物质从贮存器递送至壳体外。

[0912] 在一些实施方式中，药物组合物是美国专利申请序列号62/385,553中公开的可摄入装置，该专利申请的全部内容以引用方式并入本文中。

[0913] 在一些实施方式中，药物组合物是在以下申请中公开的可摄入装置，其中每一个的全部内容通过引用并入本文中：USSN 14/460,893；15/514,413；62/376,688；62/385,344；62/478,955；62/434,188；62/434,320；62/431,297；62/434,797；62/480,187；62/502,383；和62/540,873。

[0914] 在一些实施方式中，药物组合物是包含如国际专利申请PCT/US2015/052500中公开的定位机构的可摄入装置，该国际专利申请的全部内容通过引用并入本文中。

[0915] 在一些实施方式中，药物组合物不是DART样剂型。

[0916] 在本文所公开的包含整联蛋白抑制剂的任何可摄入装置的一些实施方式中，整联蛋白抑制剂以治疗有效量存在。

[0917] 如果本说明书与本文通过引用并入的任何主题之间存在冲突，则以本说明书(包括定义)为准。

[0918] 用于检测胃肠道中分析物的装置和方法

[0919] 检测胃肠道中的某些分析物可用于鉴定疾病的性质和严重性、准确定位疾病位点，以及评估患者对治疗剂的反应。适当的治疗剂可以在疾病的正确位置、剂量或时间下适

当地释放。如本文进一步讨论的，分析物可包括与疾病相关或与患者反应相关的生物标记物和/或先前施用于治疗疾病的治疗剂。

[0920] 在一些实施方式中，本公开提供了用于检测样品中分析物的可摄入装置，所述可摄入装置包括配置成保持组合物的采样室，所述组合物包含：(1)多个供体颗粒，所述多个供体颗粒中的每一个包含光敏剂并且与结合至分析物的第一抗原结合剂结合，其中光敏剂在其激发态下能够产生单线态氧；(2)多个受体颗粒，所述多个受体颗粒中的每一个包含化学发光化合物并且与结合至分析物的第二抗原结合剂结合，其中所述化学发光化合物能够与单线态氧反应以发光。在一些实施方式中，第一和第二分析物结合剂是抗原结合剂(例如抗体)。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合分析物(例如蛋白质)的相同表位。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合在空间上重叠的分析物(例如蛋白质)的单独表位。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合不在空间上重叠的分析物(例如蛋白质)的单独表位。

[0921] 在一些实施方式中，本公开提供了用于检测样品中分析物的可摄入装置，所述可摄入装置包括配置成保持其中吸收有组合物的可吸收材料(例如可吸收垫或海绵)的采样室，所述组合物包含：(1)多个供体颗粒，所述多个供体颗粒中的每一个包含光敏剂并且与结合至分析物的第一抗原结合剂结合，其中所述光敏剂在其激发态下能够产生单线态氧；(2)多个受体颗粒，所述多个受体颗粒中的每一个包含化学发光化合物并且与结合至分析物的第二抗原结合剂结合，其中所述化学发光化合物能够与单线态氧反应以发光。在一些实施方式中，第一和第二分析物结合剂是抗原结合剂(例如抗体)。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合分析物(例如蛋白质)的相同表位。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合在空间上重叠的分析物(例如蛋白质)的单独表位。在一些实施方式中，第一和第二抗原结合剂结合不在空间上重叠的分析物(例如蛋白质)的单独表位。

[0922] 在某些实施方式中，本公开提供了包含如本文所述的可摄入装置的试剂盒。在一些实施方式中，试剂盒还包含例如用于检测或定量样品中的分析物的说明书。

[0923] 在一些实施方式中，本公开提供了用于确定样品中分析物的方法。在某些实施方式中，本公开提供了检测受试者的流体样品中分析物的方法，其包括：(1)提供可摄入装置；(2)在体内将受试者的流体样品转移到可摄入装置的采样室中；(3)用光照射保持在可摄入装置的采样室中的组合物以激发光敏剂；(4)测量从可摄入装置的采样室中保持的组合物发出的总发光或发光变化率随时间的变化，从而确定流体样品中分析物的水平。在一些实施方式中，该方法还包括将流体样品中分析物的水平与参考样品(例如从健康受试者获得的参考样品)中分析物的水平进行比较。在一些实施方式中，样品中分析物的水平用于诊断和/或监测受试者中的疾病或病症。

[0924] 在一些实施方式中，本公开提供了检测受试者的流体样品中分析物的方法，其包括：(1)提供包括采样室的可摄入装置，如本文所述，所述采样室配置成保持其中吸收有组合物的可吸收材料(例如可吸收垫或海绵)；(2)将受试者的流体样品体内转移到可摄入装置的采样室中；(3)用流体样品使保持在可摄入装置的采样室中的可吸收材料完全或部分饱和；(4)用光照射保持在可摄入装置的采样室中的可吸收材料以激发光敏剂；(5)测量从可摄入装置的采样室中保持的组合物发出的总发光或发光变化率随时间的变化，从而确定流体样品中分析物的水平。在一些实施方式中，该方法还包括将流体样品中分析物的水平

与参考样品(例如从健康受试者获得的参考样品)中分析物的水平进行比较。在一些实施方式中,样品中分析物的水平用于诊断和/或监测受试者中的疾病或病症。

[0925] 在一些实施方式中,本公开提供了评估或监测治疗患有或有风险于胃肠(GI)道中细菌细胞过度生长的受试者的需要的方法,其包括:(1)提供用于检测分析物的可摄入装置;(2)将流体样品从受试者的胃肠道转移到体内可摄入装置的采样室中;(3)用光照射保持在可摄入装置的采样室中的组合物以激发光敏剂;(4)测量从保持在可摄入装置的采样室中的组合物发出的总发光或发光变化率随时间的变化;(5)将步骤(4)中测量的总发光或发光变化率随时间的变化与流体样品中分析物的量相关联;(6)将流体样品中分析物的量与流体样品中活细菌细胞的数量相关联。在一些实施方式中,步骤(6)中测定的活细菌细胞量大于活细菌细胞的对照量表示需要治疗(例如用本文所述的抗生素剂)。在一些实施方式中,活细菌细胞的对照量是10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9或更多。例如,在一些实施方式中,步骤(6)中测定的活细菌细胞量大于约10^3CFU/mL表明需要治疗。在一些实施方式中,步骤(6)中测定的活细菌细胞量大于约10^4CFU/mL表明需要治疗。在一些实施方式中,步骤(6)中测定的活细菌细胞量大于约10^5CFU/mL表明需要治疗,例如用本文所述的抗生素剂。在一些实施方式中,步骤(6)中测定的活细菌细胞量大于约10^6或更高CFU/mL表明需要治疗。

[0926] 在一些实施方式中,在步骤(4)中在多个时间点上测量海绵的总发光或发光变化率随时间的变化以达延长的时间段。例如,在一些实施方式中,连续测量样品的总发光或发光变化率随时间的变化以达0-1800分钟、0-1600分钟、0-1500分钟、0-1440分钟、0-1320分钟、0-1000分钟、0-900分钟、0-800分钟、0-700分钟、0-600分钟、0-500分钟、0-400分钟、0-350分钟、0-330分钟、0-300分钟、0-270分钟或0-220分钟。在一些实施方式中,连续测量样品的总发光或发光变化率随时间的变化以达0-330分钟。在一些实施方式中,该方法在体内进行。在一些实施方式中,该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。在一些实施方式中,在步骤(5)中在多个时间点测量海绵的总发光或发光变化率随时间的变化以达延长的时间段。例如,在一些实施方式中,连续测量样品的总发光或发光变化率随时间的变化以达0-1800分钟、0-1600分钟、0-1500分钟、0-1440分钟、0-1320分钟、0-1000分钟、0-900分钟、0-800分钟、0-700分钟、0-600分钟、0-500分钟、0-400分钟、0-350分钟、0-330分钟、0-300分钟、0-270分钟或0-220分钟。在一些实施方式中,连续测量样品的总发光或发光变化率随时间的变化以达0-330分钟。在一些实施方式中,该方法在体内进行。在一些实施方式中,该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。

[0927] 在一些实施方式中,本公开提供了评估或监测治疗患有或有风险于胃肠道中细菌细胞过度生长的受试者的需要的方法,其包括:(1)提供包括采样室的用于检测分析物的可摄入装置,如本文所述,所述采样室配置成保持其中吸收有组合物的可吸收材料(例如可吸收垫或海绵);(2)将流体样品从受试者的胃肠道转移到体内可摄入装置的采样室中;(3)用流体样品使保持在可摄入装置的采样室中的可吸收材料完全或部分饱和;(4)用光照射保持在可摄入装置的采样室中的可吸收材料以激发光敏剂;(5)测量从保持在可摄入装置的采样室中的组合物发出的总发光或发光变化率随时间的变化;(6)将步骤(5)中测量的总发光或发光变化率与流体样品中分析物的量相关联;(7)将流体样品中分析物的量与流体样品中活细菌细胞的数量相关联。在一些实施方式中,步骤(7)中测定的活细菌细胞量大于活细菌细胞的对照量表明需要治疗(例如用本文所述的抗生素剂)。在一些实施方式中,活细

菌细胞的对照量是10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9或更多。例如，在一些实施方式中，步骤(7)中测定的活细菌细胞量大于约10^3CFU/mL表明需要治疗。在一些实施方式中，步骤(7)中测定的活细菌细胞量大于约10^4CFU/mL表明需要治疗。在一些实施方式中，步骤(7)中测定的活细菌细胞量大于约10^5CFU/mL表明需要治疗，例如用本文所述的抗生素剂。在一些实施方式中，步骤(7)中测定的活细菌细胞量大于约10^6或更高CFU/mL表明需要治疗。

[0928] 在一些实施方式中，本公开提供了测量来自胃肠道中一种或多种样品的一种或多种分析物的存在、不存在或量的方法。在一些实施方式中，一种或多种分析物被测量多次，例如，在不同的时间点或在不同的位置。在一个实施方式中，单个装置测量一种或多种分析物或更多时间点或位置；从而产生生理区域的“分子图谱”。可以在胃肠道的任何位置进行测量。例如，在一个方面，可以测量来自十二指肠、空肠、回肠、升结肠、横结肠或降结肠中一种或多种的样品的分析物，以产生小肠和大肠的分子图谱。在一个方面，样品来自十二指肠。在一个方面，样品来自空肠。在一个方面，样品来自回肠。在一个方面，样品来自升结肠。在一个方面，样品来自横结肠。在一个方面，样品来自降结肠。

[0929] 在另一方面，可以在胃肠道(例如回肠)的较短距离上进行一系列测量以产生更高分辨率的分子图谱。在一些实施方式中，先前的内窥镜成像可以识别用于分子作图(molecular mapping)的患病区域。例如，胃肠病学家可以使用成像(例如配备有照相机的内窥镜)来识别患者的回肠和盲肠中克罗恩病的存在，并且本文的方法和技术可以用于测量病人的该患病区域中的炎症相关分析物。在相关实施方式中，可以每隔一天或多天测量炎症相关分析物或任何分析物，以监测疾病突发或对治疗的反应。

[0930] 分析物

[0931] 本文描述的组合物和方法可用于检测、分析和/或定量人受试者中的多种分析物。如本文所用的“分析物”是指待在样品中检测的化合物或组合物。适用于本文的示例性分析物包括美国专利6,251,581中描述的那些，其通过引用整体并入本文。广义地说，分析物可以是能够被检测的任何物质(例如具有一种或多种抗原的物质)。分析物的示例性和非限制性列表包括配体、蛋白质、凝血因子、激素、细胞因子、多糖、粘多糖、微生物(例如细菌)、微生物抗原和治疗剂(包括其片段和代谢物)。

[0932] 例如，分析物可以是配体，其是单价的(单表位的)或多价的(多表位的)，通常是抗原性的或半抗原的，并且是共有至少一个共同表位或决定位点的单一化合物或多种化合物。分析物可以是细胞例如细菌或带有血型抗原例如A、B、D等、人白细胞抗原(HLA)或其它细胞表面抗原的细胞，或微生物例如细菌(例如致病细菌)、真菌、原生动物或病毒(例如蛋白质、核酸、脂质或激素)的一部分。在一些实施方式中，分析物可以是外来体(例如细菌外来体)的一部分。在一些实施方式中，分析物来源于受试者(例如人受试者)。在一些实施方式中，分析物来源于受试者中存在的微生物。在一些实施方式中，分析物是核酸(例如DNA分子或RNA分子)、蛋白质(例如可溶性蛋白质、细胞表面蛋白质)或其片段，其可以使用本文提供的任一种装置和方法检测。

[0933] 多价配体分析物通常是聚(氨基酸)，即多肽(即蛋白质)或肽、多糖、核酸(例如DNA或RNA)及其组合。这种组合包括细菌、病毒、染色体、基因、线粒体、细胞核、细胞膜等的组分。

[0934] 在一些实施方式中，多表位配体分析物具有至少约5000Da，更通常至少约10000Da

的分子量。在聚(氨基酸)类别中,目标聚(氨基酸)通常可具有约5000Da至约5000000Da,更通常约20000Da至1000000Da的分子量;在目标激素中,分子量通常在约5000Da至60000Da的范围内。

[0935] 在一些实施方式中,单表位配体分析物的分子量通常为约100至2000Da,更通常为125至1000Da。

[0936] 关于具有相似结构特征的蛋白质家族、具有特定生物学功能的蛋白质、与特定微生物相关的蛋白质、特别是引起疾病的微生物等,可以考虑多种蛋白质。这些蛋白质包括例如免疫球蛋白、细胞因子、酶、激素、癌症抗原、营养标记物、组织特异性抗原等。

[0937] 在一些实施方式中,分析物是蛋白质。在一些实施方式中,分析物是蛋白质、例如酶(例如溶血素、蛋白酶、磷脂酶)、可溶性蛋白质、外毒素。在一些实施方式中,分析物是蛋白质、肽或抗原的片段。在一些实施方式中,分析物是至少5个氨基酸(例如至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少25个、至少50个或至少100个氨基酸)的肽。示例性长度包括6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、50、75或100个氨基酸。蛋白质分析物的示例性类别包括但不限于:鱼精蛋白、组蛋白、白蛋白、球蛋白、硬蛋白、磷蛋白、粘蛋白、色蛋白、脂蛋白、核蛋白、糖蛋白、T细胞受体、蛋白多糖、细胞表面受体、膜锚定蛋白、跨膜蛋白、分泌蛋白、HLA和未分类蛋白。

[0938] 在一些实施方式中,分析物是亲合体(参见例如Tiede等(2017)eLife 6:e24903,其通过引用明确并入本文)。

[0939] 示例性分析物包括:前白蛋白、白蛋白、α_1-脂蛋白、α_1-抗胰蛋白酶、α_1-糖蛋白、皮质素转运蛋白、4.6S-食用白蛋白、α_1-糖蛋白、α_{1X}-糖蛋白、甲状腺素结合球蛋白、间α胰蛋白酶抑制剂、Gc-球蛋白(Gc 1-1、Gc 2-1、Gc 2-2)、触珠蛋白(Hp 1-1、Hp 2-1、Hp 2-2)、血浆铜蓝蛋白、胆碱酯酶、α_2-脂蛋白、肌红蛋白、C-反应蛋白、α_2-巨球蛋白、α_2-HS-糖蛋白、Zn-α_2-糖蛋白、α_2-神经氨酸-糖蛋白、促红细胞生成素、β-脂蛋白、转铁蛋白、血红素结合蛋白、纤维蛋白原、纤溶酶原、β2-糖蛋白I、β2-糖蛋白II、免疫球蛋白G(IgG)或γG-球蛋白、免疫球蛋白A(IgA)或γA-球蛋白、免疫球蛋白M(IgM)或γ-球蛋白、免疫球蛋白D(IgD)或γD-球蛋白(γD)、免疫球蛋白E(IgE)或γE-球蛋白(γE)、游离κ和λ轻链,和补体因子:C'1、(C'1q、C'1r、C'1s、C'2、C'3(β_1A、α_2D)、C'4、C'5、C'6、C'7、C'8、C'9。

[0940] 分析物的其它实例包括肿瘤坏死因子-α(TNFα)、白细胞介素-12(IL-12)、IL-23、IL-6、α2β1整联蛋白、α1β1整联蛋白、α4β7整联蛋白、整联蛋白α4β1(VLA-4)、E-选择素、ICAM-1、α5β1整联蛋白、α4β1整联蛋白、VLA-4、α2β1整联蛋白、α5β3整联蛋白、α5β5整联蛋白、αIIbβ3整联蛋白、MAdCAM-1、SMAD7、JAK1、JAK2、JAK3、TYK-2、CHST15、IL-1、IL-1α、IL-1β、IL-18、IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-38、IL-33、IL-13、CD40L、CD40、CD3γ,CD3δ、CD3ε、CD3ζ、TCR、TCRα、TCRβ、TCRδ、TCRγ、CD14、CD20、CD25、IL-2、IL-2β链、IL-2γ链、CD28、CD80、CD86、CD49、MMP1、CD89、IgA、CXCL10、CCL11、ELR趋化因子、CCR2、CCR9、CXCR3、CCR3、CCR5、CCL2、CCL8、CCL16、CCL25、CXCR1mCXCR2m CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7和CXCL8,以及编码任何其的核酸(例如mRNA)。

[0941] 在一些实施方式中,分析物是血液凝固因子。示例性凝血因子包括但不限于:

[0942]

国际命名	名称
I	纤维蛋白原
II	凝血酶原
IIa	凝血酶
III	组织凝血活酶
V 和 VI	促凝血球蛋白原，促凝血球蛋白
VII	转变加速因子
VIII	抗血友病球蛋白（AHG）
IX	克雷司马斯因子血浆凝血酶激酶组分（PTC）
X	斯图亚特因子，自动凝血酶原
XI	血浆凝血活酶前因
XII	哈格曼因子
XIII	纤维蛋白稳定因子

[0943]

[0944] 在一些实施方式中，分析物是激素。示例性激素包括但不限于：肽和蛋白质激素、甲状旁腺激素、(对色氨酸)、降钙素、胰岛素、胰高血糖素、松弛素、促红细胞生成素、促黑素素(促黑素细胞激素；中间体)、生长激素(生长激素)、促肾上腺皮质激素(促肾上腺皮质激素)、促甲状腺激素、卵泡激素(间质细胞刺激素)、黄体变性激素(促黄体素、催乳素)、促性腺激素(绒毛膜促性腺激素)、促胰液素、胃泌素、血管紧张素I和II、缓激肽和人胎盘催乳素、甲状腺素、皮质醇、三碘甲状腺原氨酸、睾酮、雌二醇、雌酮、孕酮、促黄体激素释放激素(LHRH)和免疫抑制剂如环孢菌素、FK506、霉酚酸等。

[0945] 在一些实施方式中，分析物是肽激素(例如来自神经垂体的肽激素)。来自神经垂体的示例性肽激素包括但不限于：催产素、血管加压素和释放因子(RF)(例如促肾上腺皮质素释放因子(CRF)、促黄体激素释放因子(LRF)、促甲状腺激素释放因子(TRF)、生长激素-RF、生长激素释放因子(GRF)、促卵泡激素释放因子(FSH-RF)、催乳素抑制因子(PIF)和黑素细胞刺激素抑制因子(MIF))。

[0946] 在一些实施方式中，分析物是细胞因子或趋化因子。示例性细胞因子包括但不限于：白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、表皮生长因子(EGF)、肿瘤坏死因子(TNF，例如TNF-α或TNF-β)和神经生长因子(NGF)。

[0947] 在一些实施方式中，分析物是癌抗原。示例性癌抗原包括但不限于：前列腺特异性抗原(PSA)、癌胚抗原(CEA)、α-胎蛋白、酸性磷酸酶、CA19.9和CA125。

[0948] 在一些实施方式中，分析物是组织特异性抗原。示例性组织特异性抗原包括但不限于：碱性磷酸酶、肌红蛋白、CPK-MB、降钙素和髓磷脂碱性蛋白。

[0949] 在一些实施方式中，分析物是粘多糖或多糖。

[0950] 在一些实施方式中，分析物是微生物，或来源于微生物(例如细菌、病毒、朊病毒或原生动物)或由微生物产生的分子。例如，在一些实施方式中，分析物是对特定微生物属、种或菌株(例如特定细菌属、种或菌株)特异的分子(例如蛋白质或核酸)。在一些实施方式中，微生物是致病性的(即引起疾病)。在一些实施方式中，微生物是非致病性的(例如共生微生物)。示例性微生物包括但不限于：

	棒状杆菌
	白喉棒状杆菌
	肺炎球菌
	肺炎双球菌
	链球菌
[0951]	化脓性链球菌
	唾液链球菌
	葡萄球菌
	金黄色葡萄球菌
	白色葡萄球菌
	奈瑟氏菌

	脑膜炎奈瑟菌	
	淋病奈瑟菌	
	肠杆菌科	
	大肠杆菌	
	产气杆菌	大肠菌
	肺炎克雷伯氏菌	细菌
	伤寒沙门氏菌	
	猪霍乱沙门氏菌	沙门氏菌科
	鼠伤寒沙门氏菌	
	痢疾志贺氏菌	
	施氏志贺氏菌	
	胶醇志贺氏菌	
		志贺氏菌科
	福氏志贺氏菌	
	鲍氏志贺氏菌	
	宋内志贺氏菌	
	其它肠道杆菌	
	普通变形杆菌	
[0952]	奇异变形杆菌	变形杆菌种
	摩根氏变形杆菌	
	铜绿假单胞菌	
	粪产碱菌	
	霍乱弧菌	
	嗜血杆菌-博德特氏菌组	米根霉
	杜克雷氏流感嗜血杆菌	少根根霉
		藻菌纲
	嗜血杆菌	黑根霉
	埃及嗜血杆菌	申克孢子丝菌
	副流感嗜血杆菌	裴氏着色真菌
	百日咳博德特氏菌	冲突着色真菌
	巴斯德氏菌	德氏着色真菌
	鼠疫巴斯德氏菌	卡氏枝孢霉
	土拉巴斯德氏菌	疣状瓶霉
	布鲁氏菌	构巢曲霉
	羊布鲁氏菌	足肿马杜拉分支菌
	流产布鲁氏菌	灰色马杜拉分支菌
	猪布鲁氏菌	波伊德氏霉杆真菌

	好氧芽孢杆菌	琼塞梅瓶霉
	炭疽芽孢杆菌	小孢子菌
	枯草芽胞杆菌	须癣毛癣菌
	巨大芽胞杆菌	角化细胞角蛋白
	蜡样芽胞杆菌	小孢子菌
	厌氧孢子形成杆菌	红色毛癣菌
	肉毒梭菌	Microsporum adouini
	破伤风梭菌	病毒
	产气荚膜梭菌	腺病毒
	诺维氏芽#胞梭菌	疱疹病毒
	败血梭状芽胞杆菌	单纯疱疹
	Clostridium histoyticum	水痘（水痘）
	第三羧状芽胞杆菌	带状疱疹（单打）
	双酶梭状芽胞杆菌	B 病毒
	产芽胞梭状芽胞杆菌	巨细胞病毒
	Mycobacteria	痘病毒
	人结核分支杆菌	天花
	牛分支杆菌	牛痘
[0953]	鸟分支#杆菌	牛痘病毒
	麻风分支杆菌#	副牛痘
	副结核分枝杆菌	传染性软疣
	放线菌（真菌 - 细菌）	小核糖核酸病毒
	布氏放线菌	脊髓灰质炎病毒
	牛放线菌	柯萨奇肠道病毒
	内氏放线菌	埃可病毒
	星状诺卡氏菌	鼻病毒
	巴西诺卡氏菌	粘病毒
	The Spirochetes	流感（A，B 和 C）
	苍白密螺#旋体	副流感（1-4）
	细弱密螺旋体	腮腺炎病毒#
	减少螺菌#	
	单孢菌	新城疫病毒
	斑点病密#螺旋体	麻疹病#毒
	回归热螺旋体	牛瘟麻疹病毒
	出血性黄疸钩端螺旋体	犬瘟热病毒
	犬钩端螺旋体	呼吸道合胞体病毒
	睡病虫	风疹病毒

[0954]

支原体	虫媒病毒
肺炎支原体	
其他病原体	东方马脑炎病毒
单核细胞增生利斯特氏菌	西方马脑炎病毒
Erysipeothrix rhusiopathiae	辛德比斯病毒
念珠状链杆#菌	屈曲病毒
Donvania granulomatis	塞姆利基森林病毒
溶组织内阿米巴	Mayora 病毒
恶性疟原虫	圣路易斯脑炎
日本疟原虫	加州脑炎病毒
杆状巴尔通体	科罗拉多蜱热病毒
立克次氏体（细菌样寄生虫）	黄热病病毒
普氏立克次体	登革病毒
莫塞尔立克次氏体	呼肠孤病毒
#立氏立克次体	呼肠孤病毒 1-3 型
康氏立克次氏体	逆转录病毒
澳洲立克次氏体	人类免疫缺陷病毒
西伯利亚立克次氏体	病毒 I 和 II（HTLV）
螨立克次氏体	人 T 细胞淋巴细胞
恙虫热立克次氏体	病毒 I 和 II（HIV）
Rickettsia burnetti	肝炎
立克次体通体	甲型肝炎病毒
衣原体（无法分类的寄生虫	乙型肝炎病毒
细菌/病毒）	丙型肝炎病毒
衣原体剂（命名不确定）	肿瘤病毒
沙眼衣原体	
真菌	劳舍尔白血病病毒
新生隐球菌	格罗斯病毒
皮肤炎芽生菌	马罗尼白血病病毒
组织胞浆菌	
粗球孢子菌	人乳头状瘤病毒
Paracoccidioides brasliensis	
白假丝酵母	
烟曲霉	
丛生毛霉菌（伞枝犁头霉）	

[0955] 在一些实施方式中，分析物是细菌。示例性细菌包括但不限于：大肠杆菌（或大肠杆菌）、炭疽芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、肉毒梭菌、艰难梭菌、鼠疫耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶

尔森氏菌、土拉弗朗西斯菌、布鲁氏菌、产气荚膜梭菌、伯克霍尔德氏菌、伯克霍尔德氏菌假单胞菌、葡萄球菌属、分枝杆菌属、A群链球菌、B群链球菌、肺炎链球菌、幽门螺杆菌、肠炎沙门氏菌、人型支原体、支原体、支原体嗜血杆菌、发酵支原体、肺炎支原体、牛分枝杆菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌、麻风分枝杆菌、立氏立克次体、小蛛立克次体、普氏立克次体、加拿大立克次体、枯草芽孢杆菌、尼氏枯草芽孢杆菌、苏云金杆菌、立克次体、普拉梭菌(也称为普拉梭拟杆菌)、罗斯拜瑞氏菌、直肠真杆菌、小类杆菌、白色瘤胃球菌、伶俐瘤胃球菌和布氏瘤胃球菌。另外的示例性细菌包括门冬藤菌(例如梭菌属簇XIVa和IV)的细菌,拟杆菌属细菌(例如脆弱拟杆菌或拟杆菌)和细菌门菌(例如红蝽菌科或青春双歧杆菌)的细菌。梭菌属簇XIVa的细菌包括属于例如梭菌属、瘤胃球菌属、毛螺菌属、罗氏菌属、真杆菌属、粪球菌属、多雷亚和丁酸弧菌属的物种。梭菌属簇IV的细菌包括属于例如梭菌属、瘤胃球菌属、真杆菌属和厌氧菌属的物种。在一些实施方式中,分析物是念珠菌,例如白色念珠菌。在一些实施方式中,分析物是来自细菌或其它微生物的副产物,例如蠕虫卵、肠毒素(艰难梭菌毒素A;TcdA)或细胞毒素(艰难梭菌毒素B;TcdB)。

[0956] 在一些实施方式中,细菌是病原细菌。病原菌的非限制性实例属于芽孢杆菌属、博德特氏菌属、疏螺旋体属、布鲁氏菌属、弯曲杆菌属、衣原体属、衣原体属、梭菌属、棒状杆菌属、肠杆菌属、肠球菌属、埃希氏菌属、弗朗西斯菌属、嗜血杆菌属、螺杆菌属、军团菌属、钩端螺旋体属、李斯特菌属、分枝杆菌属、支原体属、奈瑟菌、假单胞菌、立克次氏体、沙门氏菌、志贺氏菌、葡萄球菌、链球菌、密螺旋体、弧菌和耶尔森氏菌。具体致病细菌物种的非限制性实例包括炭疽芽孢杆菌菌株、百日咳博德特氏菌菌株、伯氏疏螺旋菌菌株、流产布鲁氏菌菌株、犬布鲁氏菌菌株、羊布鲁氏菌菌株、猪布鲁氏菌菌株、空肠弯曲菌菌株、肺炎衣原体菌株、沙眼衣原体菌株、鹦鹉热衣原体菌株、肉毒杆菌菌株、艰难梭菌菌株、产气荚膜梭菌菌株、破伤风梭菌菌株、白喉棒杆菌菌株、阪崎肠杆菌菌株、粪肠球菌菌株、屎肠球菌菌株、大肠杆菌菌株(例如大肠杆菌O157 H7)、土拉弗朗西斯菌菌株、流感嗜血杆菌菌株、幽门螺杆菌菌株、嗜肺军团菌菌株、问号钩端螺旋体菌株、单核细胞增生李斯特菌菌株、麻风分枝杆菌菌株、结核分枝杆菌菌株、溃疡分枝杆菌菌株、肺炎支原体菌株、淋病奈瑟菌菌株、脑膜炎奈瑟菌菌株、铜绿假单胞菌菌株、立克次氏体菌株、伤寒沙门氏菌和鼠伤寒沙门氏菌菌株、宋内志贺菌株、金黄色葡萄球菌菌株、表皮葡萄球菌菌株、腐生葡萄球菌菌株、无乳链球菌菌株、菌株肺炎链球菌、酿脓链球菌的菌株、梅毒螺旋体菌株、霍乱弧菌菌株、小肠结肠炎耶尔森菌菌株和鼠疫耶尔森氏菌菌株。

[0957] 在一些实施方式中,细菌是共生细菌(例如益生菌)。在一些实施方式中,细菌先前已经施用于受试者,例如作为活的生物治疗剂。示例性的共生细菌包括但不普拉梭菌(也称为普拉梭拟杆菌)、罗斯拜瑞氏菌、直肠真杆菌、小类杆菌、白色瘤胃球菌、伶俐瘤胃球菌和布氏瘤胃球菌。

[0958] 在一些实施方式中,分析物是病毒。在一些实施方式中,病毒是病原性病毒。病原性病毒的非限制性实例属于腺病毒科、小核糖核酸病毒科、疱疹病毒科、嗜肝DNA病毒科、黄病毒科、逆转录病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科、乳多空病毒科、多瘤病毒科、弹状病毒科和披膜病毒科。

[0959] 在一些实施方式中,分析物是真菌。在一些实施方式中,真菌是病原真菌。病原真菌的非限制性实例属于曲霉菌、分生孢子、隐球菌、组织胞浆菌、肺囊虫和葡萄穗霉。特定病

原真菌物种的非限制性实例包括克氏曲霉菌、烟曲霉菌、黄曲霉菌、白色念珠菌、白色隐球菌、加利福尼亚隐球菌、新型隐球菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、卡氏肺孢子虫、卡氏肺孢子虫和纸葡萄穗霉菌株。

[0960] 在一些实施方式中，分析物是原生动物。在一些实施方式中，分析物是致病性原生动物。病原性原生动物的非限制性实例属于棘阿米巴属、巴拉希亚属、隐孢子虫属、双核阿米巴属、内蜒阿米巴属、内阿米巴属、贾第虫属、碘伏氏菌属、利什曼原虫属、纳氏虫属、疟原虫属、萨克斯尼亚属、弓形虫属、毛滴虫属和锥虫属。特定致病性原生动物物种的非限制性实例包括棘阿米巴属、狒狒巴拉姆希阿米巴、犬隐孢子虫、猫隐孢子虫、人隐孢子虫、火鸡隐孢子虫、鼠隐孢子虫、微小隐孢子虫、脆弱双核阿米巴、微小内蜒阿米巴、不相称内阿米巴、哈氏阿米巴、溶组织内阿米巴、大肠阿米巴、内阿米巴、蓝氏贾第鞭虫、微小内蜒阿米巴、埃塞俄比亚利什曼原虫、巴西利什曼原虫、恰氏利什曼原虫、杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫、硕大利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫、热带利什曼原虫、福氏耐格里阿米巴原虫、恶性疟原虫、诺氏疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫、间日疟原虫、萨克西亚二倍体、弓形虫、阴道毛滴虫、布氏锥虫和克氏锥虫的菌株。

[0961] 在一些实施方式中，分析物由微生物(例如细菌、结肠细菌、活细菌、死细菌、寄生虫(例如蓝氏贾第虫、隐孢子虫、囊孢子虫和结肠小袋纤毛虫)、病毒(例如疱疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、Epstein-Barr病毒、人乳头瘤病毒、轮状病毒、人疱疹病毒-8；Goodgame(1999)Curr.Gastroenterol.Rep.1(4):292-300)的细胞表面分泌或表达。在一些实施方式中，分析物由革兰氏阴性细菌(例如大肠杆菌、幽门螺杆菌)的细胞表面分泌或在细胞表面上表达。在一些实施方式中，分析物是由革兰氏阳性细菌(例如金黄色葡萄球菌、肉毒梭菌、艰难梭菌)的细胞表面(例如细菌表面表位)分泌或表达。

[0962] 在一些实施方式中，分析物是在细菌细胞表面上表达的分子(例如细菌细胞表面蛋白)。在一些实施方式中，分析物是细菌毒素(例如来自艰难梭菌的TcdA和/或TcdB)。在一些实施方式中，分析物是CFA/I菌毛、鞭毛、脂多糖(LPS)、脂磷壁酸或肽聚糖。可以表达可以使用本文描述的任何装置和方法检测的分析物的细菌的非限制性实例包括：炭疽芽孢杆菌、蜡状芽孢杆菌、肉毒杆菌、艰难梭菌、大肠杆菌、鼠疫耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、土拉弗朗西斯菌、布鲁氏菌、产气荚膜梭菌、伯克霍尔德氏菌、伯克霍尔德氏菌、幽门螺杆菌、葡萄球菌、分枝杆菌、A群链球菌、B族链球菌、肺炎链球菌、土拉弗朗西斯菌、肠炎沙门氏菌、人型支原体、支原体、支原体、支原体、支原体、肺炎支原体、牛分枝杆菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌、麻风分枝杆菌、立克次体立克次体、立克次体立克次体、普氏立克次氏体、加拿大立克次氏体、枯草芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、苏云金芽孢杆菌、布氏柯氏柯氏杆菌、白色念珠菌、脆弱拟杆菌、问号钩端螺旋体、单核细胞增生李斯特氏菌、多杀巴斯德氏菌、伤寒沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、志贺氏痢疾杆菌、福氏志贺菌、宋内志贺菌、霍乱弧菌和副溶血性弧菌。

[0963] 在一些实施方式中，分析物是来自细菌或另一种微生物的副产物，例如蠕虫卵、肠毒素(艰难梭菌毒素A;TcdA)、细胞毒素(艰难梭菌毒素B;TcdB)、氨。在一些实施方式中，分析物是来自微生物(例如细菌、病毒、朊病毒、真菌、原生动物或寄生虫)的抗原。

[0964] 在一些实施方式中，分析物包括药物、代谢物、杀虫剂和污染物等。目标药物包括生物碱。生物碱中有吗啡生物碱，包括吗啡、可待因、海洛因、右美沙芬、其衍生物和代谢物；

可卡因生物碱，包括可卡因和苄基芽子碱、其衍生物和代谢物；麦角生物碱，包括麦角酰二乙胺；类固醇生物碱；咪唑啉基生物碱；喹唑啉生物碱；异喹啉生物碱；喹啉生物碱，包括奎宁和奎尼丁；二萜生物碱、其衍生物和代谢产物。

[0965] 在一些实施方式中，分析物是选自雌激素、雄激素、皮质类固醇、胆汁酸，强心糖苷和糖苷配基的类固醇，其包括地高辛和洋地黄毒苷、皂苷和皂苷元、其衍生物和代谢物。还包括类固醇模拟物质，例如己烯雌酚。

[0966] 在一些实施方式中，分析物是胆汁酸。在一些实施方式中，受试者胃肠道中一种或多种胆汁酸的存在、不存在和/或特定水平指示病症或疾病状态(例如GI病症和/或非GI病症(例如系统性疾病)。例如，在一些实施方式中，本文所述的组合物和方法可用于检测和/或定量受试者胃肠道中的胆汁酸，以诊断病症例如胆汁酸吸收不良(也称为胆汁酸腹泻)。在一些实施方式中，分析物是血清素、色氨酸和/或犬尿氨酸途径中的代谢物，包括但不限于血清素(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羟色氨酸(5-HTP)、犬尿氨酸(K)、犬尿喹啉酸(KA)、3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、邻氨基苯甲酸及其组合。5-HT是在胃肠动力、分泌和感觉调节中起作用的分子。5-HT水平的失衡与几种疾病相关，包括炎性肠综合征(IBS)、孤独症、胃溃疡形成、非心脏性胸痛和功能性消化不良(参见例如Faure等(2010)Gastroenterology 139(1):249-58和Muller等(2016)Neuroscience 321:24-41，和国际公开号WO 2014/188377，其各自通过引用并入本文)。血清素、色氨酸和/或犬尿氨酸途径中代谢物的转化影响受试者中5-HT的水平。因此，测量该途径中一种或多种代谢物的水平可用于诊断、管理和治疗与5-HT失衡相关的疾病或病症，包括但不限于IBS、自闭症、类癌综合征、抑郁症、高血压、阿尔茨海默病、便秘、偏头痛和血清素综合征。可以使用本领域中的方法和与这些代谢物(包括例如抗体)结合的分析物结合剂检测和/或定量血清素、色氨酸和/或犬尿氨酸途径中的一种或多种分析物(参见例如国际公开号WO2014/188377，其全部内容通过引用明确并入本文)。

[0967] 在一些实施方式中，分析物是具有5-6个环状成员的内酰胺，选自巴比妥类，例如苯巴比妥和仲巴比妥、二苯基茶黄酮、扑米酮、乙琥胺及其代谢物。

[0968] 在一些实施方式中，分析物是具有2至3个碳原子烷基的氨基烷基苯，选自安非他明；儿茶酚胺，包括麻黄碱、左旋多巴、肾上腺素；那碎因；罂粟碱；及其代谢产物。

[0969] 在一些实施方式中，分析物是选自奥沙西泮、氯丙嗪、痛痉宁、其衍生物和代谢物的苯并杂环，该杂环是氮杂环庚烷、二氮杂卓和吩噻嗪。

[0970] 在一些实施方式中，分析物是选自茶碱、咖啡因、其代谢物和衍生物的嘌呤。

[0971] 在一些实施方式中，分析物是大麻、大麻酚或四氢大麻酚。

[0972] 在一些实施方式中，分析物是维生素，例如维生素A、维生素B例如维生素B_{12}、维生素C、维生素D、维生素E和维生素K、叶酸、硫胺素。

[0973] 在一些实施方式中，分析物选自前列腺素，其因羟化和不饱和的程度和位点而不同。

[0974] 在一些实施方式中，分析物是选自丙咪嗪、去甲基米帕明、阿米替林、去甲替林、普罗替林、曲米帕明、氯丙咪嗪、多西平和去甲基氧杂环庚烷的三环抗抑郁药。

[0975] 在一些实施方式中，分析物选自抗肿瘤药，包括甲氨蝶呤。

[0976] 在一些实施方式中，分析物是如本文所述的抗生素，包括但不限于青霉素、氯霉

素、放线菌素、四环素、土霉素及代谢物和衍生物。

[0977] 在一些实施方式中，分析物是选自ATP、NAD、FMN、腺苷、鸟苷、胸苷和胞苷及其适当的糖和磷酸取代基的核苷和核苷酸。

[0978] 在一些实施方式中，分析物选自美沙酮、甲氨蝶呤、血清素、哌替啶、利多卡因、普鲁卡因酰胺、乙酰基过敏胺、普萘洛尔、灰黄霉素、丙戊酸、丁酰苯、抗组胺药、氯霉素、抗胆碱能药物例如阿托品、其代谢物和衍生物。

[0979] 在一些实施方式中，分析物是与患病状态相关的代谢物。这些代谢物包括但不限于精胺、半乳糖、苯丙酮酸和1型卟啉。

[0980] 在一些实施方式中，分析物是氨基糖苷，例如庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素或阿米卡星。

[0981] 在一些实施方式中，分析物是农药。在目标农药中有多卤联苯、磷酸酯、硫代磷酸酯、氨基甲酸酯、多卤代亚磺酰胺、其代谢物和衍生物。

[0982] 在一些实施方式中，分析物的分子量为约500Da至约1000000Da(例如约500至约500000Da，约1000至约100000Da)。

[0983] 在一些实施方式中，分析物是受体，分子量为10000至2×10^8Da，更通常为10000至10^6Da。对于免疫球蛋白、IgA、IgG、IgE和IgM，分子量通常为约160000Da至约10^6Da。酶的分子量范围通常为约10000Da至约1000000Da。天然受体变化很大，通常具有至少约25000Da的分子量并且可以是10^6或更高的Da，包括诸如抗生物素蛋白、DNA、RNA、甲状腺素结合球蛋白、甲状腺素结合前白蛋白、转铁蛋白等的材料。

[0984] 在一些实施方式中，术语“分析物”还包括多核苷酸分析物，例如下文定义的那些多核苷酸。这些包括m-RNA、r-RNA、t-RNA、DNA、DNA-RNA双链体等。术语分析物还包括多核苷酸结合剂，例如限制酶、转录因子、转录激活因子、转录抑制因子、核酸酶、聚合酶、组蛋白、DNA修复酶、嵌入试剂和化学治疗剂等。

[0985] 在一些实施方式中，分析物可以是直接存在于样品中的分子，例如来自宿主的体液。可以直接检查样品或者可以预处理样品以使分析物更容易检测。此外，目标分析物可以通过检测目标分析物的试剂(即分析物结合剂)来确定，例如与目标分析物互补的特异性结合对成员，其存在将仅在目标分析物存在于样品中时检测。因此，分析物的证明剂成为在测定中检测的分析物。

[0986] 在一些实施方式中，分析物是核酸(例如细菌DNA分子或细菌RNA分子(例如细菌tRNA、转移信使RNA(tmRNA))。参见例如Sjostrom等(2015)Scientific Reports 5:15329;Ghosal(2017)Microbial Pathogenesis 104:161-163;Shen等(2012)Cell Host Microbe.12(4):509-520。

[0987] 在一些实施方式中，分析物是外膜囊泡(OMV)的组分(例如OmpU蛋白，Elluri等(2014)PloS One9:e106731)。参见例如Kulp和Kuehn(2010)Annual Review of microbiology 64:163-184;Berleman和Auer(2013)Environmental microbiology 15:347-354;Wai等(1995)Microbiology and immunology 39:451-456;Lindmark等(2009)BMC microbiology 9:220;Sjostrom等(2015)Scientific Reports 5:15329。

[0988] 在一些实施方式中，分析物是G-CSF，其可以刺激骨髓以产生粒细胞和干细胞并将它们释放到血流中。

[0989] 在一些实施方式中，分析物是酶，例如谷胱甘肽S-转移酶。例如，可摄入装置可包括P28GST，其是一种来自血吸虫的28kDa蠕虫蛋白，具有强效免疫原性和抗氧化性质。P28GST通过与粘膜嗜酸性粒细胞的Th2型反应来预防实验性结肠炎中的肠炎症，并且可以重组产生(例如在酿酒酵母中)。参见例如Driss等的美国专利号9,593,313，Mucosal Immunology，2016 9,322-335；和Capron等，Gastroenterology，146(5)：S-638。

[0990] 在一些实施方式中，分析物是血清素、色氨酸和/或犬尿氨酸途径中的代谢物，包括但不限于血清素(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羟色氨酸(5-HTP)、犬尿氨酸(K)、犬尿喹啉酸(KA)、3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、邻氨基苯甲酸及其组合。

[0991] 在一些实施方式中，分析物是治疗剂或药物。在一些实施方式中，分析物是生物标记物。本文公开的治疗剂也可以是分析物。本文提供了生物标记物的实例。

[0992] 在一些实施方式中，分析物是治疗剂、其片段和其代谢物(例如抗生素)。在一些实施方式中，分析物是抗体。在一些实施方式中，分析物是抗生素。以下提供了另外的示例性分析物(例如抗体和抗生素)。

[0993] a.抗体

[0994] 在一些实施方式中，分析物或分析物结合剂是抗体。“抗体”是能够通过位于免疫球蛋白分子的可变区中的至少一个抗原识别位点特异性结合靶标例如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等的免疫球蛋白分子。如本文所用，该术语不仅包括完整的多克隆或单克隆抗体，还包括其片段(例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv)、单链(ScFv)和结构域抗体)和融合蛋白，包括抗体部分和免疫球蛋白分子的包括抗原识别位点的任何其它修饰构型。术语抗体包括抗体片段(例如抗原结合片段)，例如Fv片段、Fab片段、F(ab')2片段和Fab'片段。抗原结合片段的其它实例包括IgG的抗原结合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的抗原结合片段)(例如人或人源化IgG，如人或人源化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的抗原结合片段)；IgA的抗原结合片段(例如IgA1或IgA2的抗原结合片段)(例如人或人源化IgA，例如人或人源化IgA1或IgA2的抗原结合片段)；IgD的抗原结合片段(例如人或人源化IgD的抗原结合片段)；IgE的抗原结合片段(例如人或人源化IgE的抗原结合片段)；或IgM的抗原结合片段(例如人或人源化IgM的抗原结合片段)。抗体包括任何类别的抗体，例如IgG、IgA或IgM(或其亚类)，并且抗体不需要是任何特定类别。取决于其重链恒定结构域的抗体氨基酸序列，可以将免疫球蛋白分配到不同的类别。存在五种主要类别的免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，其中一些可以进一步分为亚类(同种型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0995] 如本文所用，“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体，即除了可能以少量存在的可能天然发生的突变之外，包括群体的各个抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异性的，针对单个抗原位点。此外，与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反，每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的，并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如，根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler和Milstein，1975，Nature 256：495首次描述的杂交瘤方法制备，或者可以通过重组DNA方法制备，如美国专利号4,816,567

中所述。单克隆抗体也可以从使用McCafferty等,1990,Nature 348:552-554中描述的技术产生的噬菌体文库中分离。

[0996] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。如本领域已知的,重链和轻链的可变区各自由通过包含高变区的三个互补决定区(CDR)连接的四个框架区(FR)组成。每条链中的CDR由FR紧密靠近地保持在一起,并且来自另一条链的CDR有助于形成抗体的抗原结合位点。至少有两种用于确定CDR的技术:(1)基于跨物种序列变异性的方法(即Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda MD));和(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Al-Lazikani等,1997,J.Molec.Biol.273:927-948)。如本文所用,CDR可以指由任一种方法或两种方法的组合定义的CDR。

[0997] 如本领域已知的,抗体的“恒定区”是指单独或组合的抗体轻链恒定区或抗体重链恒定区。

[0998] “衍生物”是指与天然存在的多肽具有基本相同的氨基酸序列的任何多肽(例如抗体),其中一个或多个氨基酸在氨基酸的侧基上被修饰(例如生物素化的蛋白质或抗体)。术语“衍生物”还应包括任何多肽(例如抗体),其具有从天然多肽序列缺失、添加或取代的一个或多个氨基酸,但保留与天然序列基本的氨基酸序列同源性。实质序列同源性是大于50%的任何同源性。

[0999] 在一些实施方式中,抗体可以是人源化抗体,嵌合抗体,多价抗体或其片段。在一些实施方式中,抗体可以是scFv-Fc(Sokolowska-Wedzina等,Mol.Cancer Res.15(8):1040-1050,2017),VHH结构域(Li等,Immunol.Lett.188:89-95,2017),VNAR结构域(Hasler等,Mol.Immunol.75:28-37,2016),$(scFv)_2$,小型抗体(Kim等,PLoS One 10(1):e113442,2014),或BiTE。在一些实施方式中,抗体可以是DVD-Ig(Wu等,Nat.Biotechnol.25(11):1290-1297,2007;WO 08/024188;WO 07/024715),和双亲和力重新靶向抗体(DART)(Tsai等,Mol.Ther.Oncolytics 3:15024,2016),三功能抗体(Chelius等,MAbs 2(3):309-319,2010),具有共同LC的kih IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),交互抗体(Regula等,EMBO Mol.Med.9(7):985,2017),ortho-Fab IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),2-in-1-IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),IgG-scFv(Cheal等,Mol.Cancer Ther.13(7):1803-1812,2014),scFv2-Fc(Natsume等,J.Biochem.140(3):359-368,2006),双纳米抗体(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),双座抗体(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DART-Fc(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),scFv-HSA-scFv(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DNL-Fab3(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DAF(二合一或四合一),DutaMab,DT-IgG,旋孔式共同LC,旋孔式组件,电荷对抗体,Fab臂交换抗体,SEED体,三功能抗体,LUZ-Y,Fcab,kλ体,正交Fab,DVD-IgG,IgG(H)-scFv,scFv-(H)IgG,IgG(L)-scFv,scFv-(L)-IgG,IgG(L,H)-Fc,IgG(H)-V,V(H)-IgG,IgG(L)-V,V(L)-IgG,KIH IgG-scFab,2scFv-IgG,IgG-2scFv,scFv4-Ig,Zybody,DVI-IgG,纳米抗体(例如来自Camelus bactriamus,Calelus dromaderius或Lama paccos的抗体)(美国专利号5,759,808;Stijlemans等,J.Biol.Chem.279:1256-1261,2004;Dumoulin等,Nature 424:

783-788,2003;和Pleschberger等,Bioconjugate Chem.14:440-448,2003),纳米抗体-HSA,双抗体(例如Poljak,Structure2(12):1121-1123,1994;Hudson等,J.Immunol.Methods 23(1-2):177-189,1999),TandAb(Reusch等,mAbs 6(3):727-738,2014),scDiabody(Cuesta等,Trends in Biotechnol.28(7):355-362,2010),scDiabody-CH3(Sanz等,Trends in Immunol.25(2):85-91,2004),Diabody-CH3(Guo等),Triple Body,微型抗体,微型体,TriBi微型体,scFv-CH3 KIH,Fab-scFv,scFv-CH-CL-scFv,F(ab')2-scFV2,scFv-KIH,Fab-scFv-Fc,四价HCAb,scDiabody-Fc,双抗体-Fc,串联scFv-Fc,胞内抗体(Huston等,Human Antibodies10(3-4):127-142,2001;Wheeler等,Mol.Ther.8(3):355-366,2003;Stocks,Drug Discov.Today 9(22):960-966,2004),对接和锁定双特异性抗体,ImmTAC,HSA体,scDiabody-HSA,串联scFv,IgG-IgG,Cov-X-体和scFv1-PEG-scFv2。

[1000] 在一些实施方式中,抗体可以是IgNAR,双特异性抗体(Milstein和Cuello,Nature 305:537-539,1983;Suresh等,Methods in Enzymology 121:210,1986;WO 96/27011;Brennan等,Science 229:81,1985;Shalaby等,J.Exp.Med.175:217-225,1992;Kolstelny等,J.Immunol.148(5):1547-1553,1992;Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448,1993;Gruber等,J.Immunol.152:5368,1994;Tutt等,J.Immunol.147:60,1991),双特异性双抗体,三联体(Schoonooghe等,BMC Biotechnol.9:70,2009),四联体,scFv-Fc旋孔式,scFv-Fc-scFv,$(Fab'scFv)_2$,V-IgG,IvG-V,双V结构域IgG,重链免疫球蛋白或骆驼科动物(Holt等,Trends Biotechnol.21(11):484-490,2003),胞内抗体,单克隆抗体(例如人或人源化单克隆抗体),异源偶联抗体(例如美国专利号4,676,980),线性抗体(Zapata等,Protein Eng.8(10:1057-1062,1995),三特异性抗体(Tutt等,J.Immunol.147:60,1991),Fabs-in-Tandem免疫球蛋白(WO 15/103072),或人源化骆驼抗体。

[1001] 在一些实施方式中,抗体特异性结合血清素、色氨酸和/或犬尿氨酸途径中的代谢物,包括但不限于血清素(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羟色氨酸(5-HTP)、犬尿氨酸(K)、犬尿喹啉酸(KA)、3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸、邻氨基苯甲酸。与这些途径中的代谢物结合的示例性抗体公开于例如国际公开号WO2014/188377中,其全部内容通过引用并入本文。

[1002] 在一些实施方式中,抗体对微生物的特定属、种或菌株具有特异性,因此可以使用下述检测方法用于检测、分析和/或定量微生物。在一些实施方式中,抗体特异性结合存在于微生物的特定属、种或菌株中的表面特异性生物分子(例如菌毛亚基或鞭毛蛋白),并且不与其它微生物交叉反应。在一些实施方式中,这些抗体可用于本文所述的方法中以诊断患有特定感染或疾病的受试者,或监测感染(例如在治疗期间或之后)。在一些实施方式中,抗体特异性结合存在于微生物的特定属、种或变体中的抗原。示例性抗原、可检测的相应微生物和由微生物引起的疾病(括号内)包括:外膜蛋白A OmpA(鲍曼不动杆菌,不动杆菌感染);HIV p24抗原,HIV包膜蛋白(Gp120,Gp41,Gp160)(HIV(人类免疫缺陷病毒),AIDS(获得性免疫缺陷综合症));半乳糖可抑制的粘附蛋白GIAP,29kDa抗原Eh29,GaVGaINAc凝集素,蛋白质CRT,125kDa免疫显性抗原,蛋白质M17,粘附素ADH112,蛋白质STIRP(溶组织内阿米巴,阿米巴病);保护性抗原PA,水肿因子EF,致死性因子LF,S层同源蛋白SLH(炭疽芽孢杆菌,炭疽病);核衣壳蛋白NP,糖蛋白前体GPC,糖蛋白GP1,糖蛋白GP2(Junin病毒,阿根廷出血热);41kDa过敏原Asp v13,过敏原Asp f3,主要分生孢子表面蛋白小棒A,蛋白酶Pep1p,

GPI锚定蛋白Gel1p,GPI锚定蛋白Crf1p(Aspergillus属,曲霉菌病);外表面蛋白A OspA,外表面蛋白OspB,外表面蛋白OspC,核心蛋白聚糖结合蛋白A DbpA,鞭毛丝41kDa核心蛋白Fla,碱性膜蛋白A前体BmpA(免疫显性抗原P39),外表面22kDa脂蛋白前体(抗原IPLA7),可变表面脂蛋白vIsE(疏螺旋体属,疏螺旋体属感染);OmpA样跨膜结构域蛋白Omp31,免疫原性39-kDa蛋白M5 P39,25kDa外膜免疫原性蛋白前体Omp25,外膜蛋白MotY Omp16,保守外膜蛋白D15,苹果酸脱氢酶Mdh,IV型成分分泌系统(T4SS)VirJ,功能未知的脂蛋白BAB1-0187(布鲁氏菌属,布鲁氏菌病);主要外膜蛋白PorA,鞭毛蛋白FIaA,表面抗原CjaA,纤连蛋白结合蛋白CadF,天冬氨酸/谷氨酸结合ABC转运蛋白Peb1A,蛋白FspA1,蛋白FspA2(弯曲杆菌属,弯曲杆菌病);糖酵解酶烯醇酶,分泌天冬氨酰蛋白酶SAP1-10,糖磷脂酰肌醇(GPI)-连接细胞壁蛋白,粘附素Als3p,细胞表面疏水性蛋白CSH(通常为白色念珠菌和其它念珠菌属,念珠菌病);包膜糖蛋白(gB,gC,gE,gH,gI,gK,gL)(水痘带状疱疹病毒(VZV),水痘);主要外膜蛋白MOMP,可能的外膜蛋白PMPC,外膜复合蛋白B OmcB(沙眼衣原体,衣原体);主要外膜蛋白MOMP,外膜蛋白2Omp2,(肺炎衣原体,肺炎衣原体感染);外膜蛋白U Porin ompU,(霍乱弧菌,霍乱);表面层蛋白质SLP,细胞壁蛋白质CwpV,鞭毛蛋白质FliC,鞭毛蛋白质FliD(艰难梭菌,艰难梭菌感染);酸性核糖体蛋白P2 CpP2,粘蛋白抗原Muc1,Muc2,Muc3 Muc4,Muc5,Muc6,Muc7,表面粘附蛋白CP20,表面粘附蛋白CP23,表面蛋白CP12,表面蛋白CP21,表面蛋白CP40,表面蛋白CP60,表面蛋白CP15,表面相关的糖肽gp40,表面相关的糖肽gp15,卵囊壁蛋白AB,抑制蛋白PRF,腺苷三磷酸双磷酸酶(隐孢子虫属,隐孢子虫病);膜蛋白pp15,衣壳近端蛋白pp150(巨细胞病毒,巨细胞病毒感染);朊蛋白(vCJD朊病毒,变体Creutzfeldt-Jakob疾病(vCJD,nvCJD));囊壁蛋白CWP1,CWP2,CWP3,变体表面蛋白VSP,VSP1,VSP2,VSP3,VSP4,VSP5,VSP6,56kDa抗原(贾第虫,贾第虫病);次要的菌毛蛋白相关亚基pilC,主要的菌毛蛋白亚基和变体pilE,pilS(淋病奈瑟菌,淋病);外膜蛋白A OmpA,外膜蛋白C OmpC,外膜蛋白K17 OmpK17(克雷伯氏菌肉芽肿,肉芽肿(杜诺凡病));纤连蛋白结合蛋白Sfb(化脓性链球菌,A组链球菌感染);外膜蛋白P6(流感嗜血杆菌,流感嗜血杆菌感染);整合膜蛋白,易聚集蛋白,O-抗原,毒素-抗原Stx2B,毒素-抗原Stx1B,粘附抗原片段Int28,蛋白质EspA,蛋白质EspB,紧密素,蛋白质Tir,蛋白质IntC300,蛋白质Eae(大肠杆菌O157:H7,O111和O104:H4,溶血性尿毒症综合征(HUS));甲型肝炎表面抗原HBAg(甲型肝炎病毒,甲型肝炎);乙型肝炎表面抗原HBsAg(乙型肝炎病毒,乙型肝炎);包膜糖蛋白E1 gp32 gp35,包膜糖蛋白E2 NS1 gp68 gp70,衣壳蛋白C,(丙型肝炎病毒,丙型肝炎);IV型菌毛蛋白PilE,外膜蛋白MIP,主要外膜蛋白MompS(嗜肺军团菌,军团兵(军团,庞蒂亚克热));次要的菌毛蛋白相关亚基pilC,主要的菌毛蛋白亚基和变体pilE,pilS(脑膜炎奈瑟球菌,脑膜炎球菌病);粘附素P1,粘附P30(肺炎支原体,肺炎支原体);F1胶囊抗原,外膜蛋白酶Pla,(鼠疫耶尔森氏菌,鼠疫);表面粘附素PsaA,细胞壁表面锚定蛋白psrP(肺炎链球菌,肺炎球菌感染);鞭毛蛋白FliC,侵袭蛋白SipC,糖蛋白gp43,外膜蛋白LamB,外膜蛋白PagC,外膜蛋白TolC,外膜蛋白NmpC,外膜蛋白FadL,转运蛋白SadA(沙门氏菌属,沙门氏菌病);胶原粘附素Cna,纤连蛋白结合蛋白A FnbA,分泌抗原SssA(葡萄球菌属,葡萄球菌食物中毒);胶原粘附素可以(金黄色葡萄球菌属,金黄色葡萄球菌感染);纤连蛋白结合蛋白A FbpA(Ag85A),纤连蛋白结合蛋白D FbpD,纤连蛋白结合蛋白C FbpC1,热休克蛋白HSP65,蛋白质PST-S(结核分枝杆菌,结核病);和外膜蛋白FobA,外膜蛋白FobB,IV型菌毛糖基化蛋白,外膜蛋白

tolC,蛋白质TolQ(土拉弗朗西斯菌,兔热病)。另外的示例性微生物和相应的抗原公开于例如美国公开号2015/0118264中,其全部内容通过引用明确并入本文。

[1003] 在一些实施方式中,多种抗体(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30或更多种抗体)用作本文描述的任一方法(例如检测样品中一种或多种分析物的存在)中的分析物结合剂。在一些实施方式中,多种抗体结合相同的分析物(例如抗原)。在一些实施方式中,多种抗体结合分析物(例如抗原)上存在的相同表位。在一些实施方式中,多种抗体结合存在于相同分析物上的不同表位。在一些实施方式中,多种抗体结合存在于相同分析物上的重叠表位。在一些实施方式中,多种抗体结合存在于相同分析物上的非重叠表位。

[1004] b.抗生素

[1005] 在一些实施方式中,分析物或分析物结合剂是抗生素。"抗生素"或"抗生素剂"是指具有抑制或减缓细菌和/或其它微生物生长或破坏细菌和/或其它微生物的能力的物质。在一些实施方式中,抗生素剂是抑菌抗生素剂。在一些实施方式中,抗生素是溶菌性抗生素剂。示例性抗生素剂在美国专利公开US2006/0269485中提出,其通过引用整体并入本文。

[1006] 在一些实施方式中,抗生素剂选自β-内酰胺抗生素、氨基糖苷类、柄型抗生素、蒽醌类、抗生素唑类、抗生素糖肽类、大环内酯类、抗生素核苷类、抗生素肽类、抗生素多烯类、抗生素聚醚类、喹诺酮类、抗生素类固醇、磺胺类、四环素类、二元羧酸类、抗生素类金属、氧化剂、释放自由基和/或活性氧的物质、阳离子抗菌剂、季铵化合物、双胍类、三嗪类、双双胍类及其类似物和聚合物以及天然存在的抗生素化合物。在一些实施方式中、抗生素是利福昔明。

[1007] β-内酰胺抗生素包括但不限于2-(3-丙氨酰)克拉霉素、2-羟甲基克拉霉素、8-表-噻吩霉素、乙酰基-硫霉素、阿莫西林、阿莫西林钠、阿莫西林三水合物、阿莫西林-克拉维酸钾组合、氨苄青霉素、氨苄青霉素钠、氨苄西林三水合物、氨苄西林-舒巴坦、阿沙西林、阿曲西林、叠氮西林、阿洛西林、氨曲西林、巴卡西林、比阿培南、羧苄青霉素、羧苄青霉素二钠、卡非西林、卡宾西林、卡培霉素、头孢曲萘、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢噻肟、头孢噻吩、头孢噻吩、头孢孟多、头孢匹林、头孢曲嗪、头孢曲嗪丙二醇、头孢他酮、头孢唑啉、头孢哌酮、头孢卡品、头孢卡品盐酸匹酯、头孢地尼、头孢托仑、头孢托仑匹酯、头孢吡肟、头孢他美、头孢他美酯、头孢克肟、头孢噻肟、头孢噻唑、头孢米诺、头孢米诺、头孢氨苄、头孢地嗪、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢拉定、头孢噻肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢替安、头孢西丁、头孢唑啉、头孢匹胺、头孢匹罗、头孢泊肟、头孢泊肟酯、头孢丙烯、头孢喹肟、头孢拉定、头孢沙定、头孢磺啶、头孢他啶、头孢特仑、头孢特仑酯、头孢替唑、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、头孢呋辛酯、头孢菌素、头霉素、希替喔林、环己西林、克拉维酸、氯甲西林、氯唑西林、环丝氨酸、脱氧布拉霉素、双氯西林、二氢拉西霉素、前列腺素、表硫霉素、厄他培南、法罗培南、氟罗沙芬、氟氯西林、海他西林、亚胺培南、仑氨西林、劳拉卡因、美西林、美罗培南、青霉素、甲氧西林、美洛西林、拉氧头孢、乙氧萘青霉素、新硫霉素、苯唑西林、帕尼培南、青霉素、青霉素、苯乙苄青霉素、哌拉西林、他唑巴坦、枢霉素、枢纽霉素、曲美西林、盐酸匹美西林、舒巴霉素、丙苄青霉素、噻虫青霉素、舒巴坦、舒巴西林、他林西林、替莫西林、特康唑、硫霉素、替卡西林及其类似物、盐及其衍生物。

[1008] 氨基糖苷类包括但不限于1,2'-N-DL-异丝氨酸-3',4'-二脱氧基卡那霉素B,1,2'-N-DL-异丝氨酸-卡那霉素B,1,2'-N-[(S)-4-氨基-2-羟基丁酰基]-3',4'-二脱氧基卡

那霉素B,1,2'-N-[(S)-4-氨基-2-羟基丁酰基]-卡那霉素B,1-N-(2-氨基丁磺酰基)卡那霉素A,1-N-(2-氨基乙磺酰基)3',4'-二脱氧核糖基青霉素,1-N-(2-氨基乙磺酰基)3'-脱氧核糖基霉素,1-N-(2-氨基乙磺酰基)3'4'-双脱氧卡那霉素B,1-N-(2-氨基乙磺酰基)卡那霉素A,1-N-(2-氨基乙磺酰基)卡那霉素B,1-N-(2-氨基乙磺酰基)核糖霉素,1-N-(2-氨基丙磺酰基)3'-脱氧卡那霉素B,1-N-(2-氨基丙磺酰基)3'4'-二脱氧卡那霉素B,1-N-(2-氨基丙磺酰基)卡那霉素A,1-N-(2-氨基丙磺酰基)卡那霉素B,1-N-(L-4-氨基-2-羟基-丁酰基)2,'3'-二脱氧-2'-氟喹霉素A,1-N-(L-4-氨基-2-羟基-丙酰基)2,'3'-双脱氧-2'-氟霉素A,1-N-DL-3',4'-二脱氧-异丝氨酸卡那霉素B,1-N-DL-异丝氨酸卡那霉素,1-N-DL-异丝氨酸卡那霉素B,1-N-[L-(-)-(α-羟基-γ-氨基丁酰基)]-XK-62-2,2',3'-二脱氧-2'-氟喹霉素A,2-羟基庆大霉素A3,2-羟基万古霉素B,2-羟基戊霉素B1,2-羟基戊霉素JI-20A,2-羟基戊霉素JI-20B,3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-十二烷氧基卡那霉素A,3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-十二烷氧基卡那霉素B,3"-N-甲基-4"-C-甲基-3',4'-十二氧基-6'-甲基卡那霉素B,3',4'-二脱氧-3'-烯-核糖基霉素,3',4'-二脱氧烯胺,3',4'-二脱氧核糖基霉素,3'-脱氧-6'-N-甲基-卡那霉素B,3'-脱氧烯胺,3'-脱氧核糖基霉素,3'-氧代淀粉酶,3,3'-新卤素二胺,3-脱甲氧基-2"-N-甲酰亚胺基阿霉素B二硫酸盐四水合物,3-去甲氧基霉素B,3-O-去甲基-2-N-甲酰亚胺基阿霉素B,3-O-去甲基阿霉素B,3-十三烷胺,4",6"-二氮杂二嗪,4-N-甘氨酰-KA-6606VI,5"-氨基-3',4',5"-三脱氧-丁酰苷菌素A,6"-脱氧双贝卡星,6'-表阿替米星A,6-脱氧-新霉素(结构6-脱氧-新霉素B),6-脱氧-新霉素B,6-脱氧-新霉素C,6-脱氧-巴龙霉素,阿霉素,AHB-3',4'-二脱氧核糖基霉素,AHB-3'-脱氧卡那霉素B,AHB-3'-脱氧新胺,AHB-3'-脱氧核糖核酸,AHB-4"-6"-二脱氧双贝卡星,AHB-6"-二脱氧双贝卡星,AHB-二脱氧新胺,AHB-卡那霉素B,AHB-甲基-3'-脱氧卡那霉素B,丁胺卡那霉素,硫酸阿米卡星,安普霉素,阿贝卡星,阿司米星,阿司米星硫酸盐,卡那霉素,布鲁霉素,布霍霉素,丁酰苷菌素,丁酰苷菌素B,巴龙霉素,库脒γ1,库脒2,D,L-1-N-(α-羟基-β-氨基丙酰基)-xk-62-2,达地米星,脱-O-氧基-4-N-甘氨酰-KA-6606VI,脱-O-甲基-KA-6606I,脱-O-甲基-KA-7038I,去甲霉素A,去甲霉素B,二-N6',O3-去甲基阿霉素A,二贝卡星,硫酸二丁卡因,二氢链霉素,硫酸二氢链霉素,表-酰甲酰基-缩水甘油霉素B,表干酰胺基-伊斯霉素A,甲酰亚胺基-伊斯霉素B,阿司米星B,阿司米星C,阿司米星D,阿司米星KE,阿司米星KF,阿司米星KG,阿司米星KG1(立体异构体KG1/KG2),阿司米星KG2(立体异构体KG1/KG2),阿司米星KG3,新霉素B,新霉素B硫酸盐,庆大霉素,硫酸庆大霉素,全球霉素,杂交霉素A1,杂交霉素A2,杂交霉素B1,杂交霉素B2,杂交霉素C1,杂交霉素C2,羟基链霉素,潮霉素,潮霉素B,异帕米星,异帕米星硫酸盐,天神霉素,卡那霉素,硫酸卡那霉素,春雷霉素,青紫霉素,马可霉素,小诺,小诺硫酸盐,突变霉素,筋霉素,N-脱甲基-7-O-去甲基天青菌素,去甲基天青菌素,甲磺酸天神霉素,暗霉素,暗霉素,新霉素,奈替米星,寡脱他汀,巴龙霉素,五氮霉素,核糖霉素,糖素,昔尔杜霉素,西索米星,山梨醇菌素,大观霉素,链霉素,妥布霉素,卤胺,奇他汀,井冈霉素,威大霉素,苯甲他汀,轭霉素及其类似物、盐和其衍生物。

[1009] 安萨型抗生素包括但不限于21-羟基-25-去甲基-25-甲基原链霉素,3-甲基利福霉素,安丝菌素,安曲链霉素,阿瓦霉素,卤霉素,美登素,萘霉素,利福布丁,利福米特,利福平,利福霉素,利福喷汀,利福昔明(例如Xifaxan®),红迪菌素,链霉素,颗粒霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1010] 抗生素蒽醌类包括但不限于:阿霉素,烬灰红菌素,二三十二碳六烯,双三肉红素C,无花果酸脆霉素,美浓霉素,腊伯罗霉素,鲁多霉素,沙米霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1011] 抗生素唑类包括但不限于阿扎唑,联苯苄唑,丁康唑,氯咪唑,盐酸氯咪唑,克螨唑,氯康唑,一盐酸,克霉唑,二甲硝唑,益康唑,硝酸益康唑,恩硝康唑,苯唑醇,硝酸氟硝唑,化学酶,氟康唑,氟马司唑,异康唑,硝酸异烟肼,伊曲康唑,酮康唑,羊毛康唑,甲硝唑,苯甲酸甲硝唑,咪康唑,硝酸咪康唑,奈利康唑,尼莫唑,尼唑唑,奥康唑,奥硝唑,奥昔康唑,硝酸恶唑唑,丙哌唑,噻唑醇,舍他康唑,硝酸舍他康唑,舒康唑,硝酸康康唑,替硝唑,噻康唑,伏力康唑及其类似物、盐和衍生物。

[1012] 抗生素糖肽包括但不限于棘阿霉素,阿克他菌素,阿伏霉素,巴利霉素,博来霉素B(铜博来霉素),氯霉素,氯多孢菌素,去甲万古霉素,恩拉霉素,格拉霉素,胍基真菌,曲古霉素,去甲万古霉素,N-壬酰基-替考拉宁,腐草霉素,普拉妥霉素,瑞斯托菌素,葡萄球菌素,盐霉素,替考拉宁,万古霉素,优胜霉素,木聚霉素,佐尔博霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1013] 大环内酯类包括但不限于乙酰基霉素,乙酰基米霉素,安哥拉霉素,阿奇霉素,巴弗洛霉素,布雷菲德菌素,卡波霉素,查尔霉素,安替霉素,克拉霉素,康那霉素,去甲酰基-尼达霉素,去甲肾上腺素-霉素霉素,二-O-甲基乙酰氨基霉素,地红霉素,红霉素,红霉素交替,红霉素乙基丁二酸酯,红霉素乳糖酸酯,红霉素硬脂酸酯,氟尿嘧啶,焦磷酸,异黄嘌呤,哈特马利特,哈特马利特,交沙霉素,丙酸交沙霉素,幼霉素,幼霉素,吉他霉素,酮黄霉素,兰卡杀菌素,兰卡杀霉素,白霉素,马车辛,麦里多霉素,巨大霉素,甲基亮霉素,酒霉素,麦迪霉素,米欧卡霉素,肌醇内酯,霉霉素,中性霉素,尼达霉素,无活菌素,竹桃霉素,苯乙酰基乙酰霉素,巴马霉素,苦霉素,罗他霉素,罗沙米星,罗红霉素,赛地卡霉素,山科霉素,螺旋霉素,斯瓦尔霉素,他克莫司,泰利霉素,台勾霉素,替米考星,密螺霉素,醋竹桃霉素,泰乐菌素,杀黑星菌素及其类似物、盐和衍生物。

[1014] 抗生素核苷包括但不限于阿米西汀,安格斯霉素,氮肾上腺素,杀稻瘟素S,依匹罗林,氟胞嘧啶,谷氏菌素,温霉素,尼可霉素,核苷酸,恶苷,恶苷,嘌呤霉素,吡唑霉素,显霉素,西尼霉素,稀疏菌素,辛伐霉素,衣霉素,尿嘧啶多氧霉素,杀菌剂及其类似物、盐和衍生物。

[1015] 抗生素肽包括但不限于放线菌素,阿库来菌素,偶氮肽,双霉素,硫霉素,丝状真菌扎勒里翁树来源的抗真菌化合物,抗霉素,apid,蜜蜂抗菌肽,天冬菌素,巴龙霉素,杆菌素,芽胞菌霉素,深海芽孢杆菌,枯草菌素,巴加杀菌素,贝米霉素,β-丙氨酰-L-酪氨酸,波卓霉素,硫酸卷曲霉素,卡泊芬净,头孢氨苄,蜡状菌素,西洛芬净,环杆菌素,黏菌素,环缩肽,细胞吞噬素,放线菌素D,达托霉素,十肽菌素,去氧木兰多糖,蟾蜍霉素,棘白菌素B,棘霉素,生态霉素,恩镰孢菌素,绿灰菌素,法宾,高铁霉素,高铁霉素,非昔罗霉素,fluorococciaciacin,镰孢菌素,加迪霉素,谷缬菌素,球肽菌素,草甘霉素,短杆菌肽,草生欧菌素,异样霉素,伊枯草菌素,异样霉素,伊珠肽素,贾尼霉素,贾那霉素,乔利肽菌素,苦味素,杀虫毒素,合成的脂肽类抗生素,来自扎来里翁属的脂胜肽,溶杆菌素,溶菌素,大霉素,爪蟾素,蜂毒肽,杆菌肽,蜜柑霉素,莫雷霉素,分枝菌佐剂,抗霉菌枯草杆菌素,新喋呤,新绿灰菌素,纺锤霉素,乳酸链球菌素,诺卡菌素,诺卡菌素6-脱氧糖苷,诺西肽,八肽霉素,帕卡霉素,十五肽,肽氟,培美丁,非多爱新,植病链菌素,游硫菌素,菌素,极枯草菌素,多粘菌素抗生素复合物,多粘菌素B,多粘菌素B1,多粘菌素F,preococzinostatin,醌霉素,达福

普丁,沙夫林,沙美霉素,沙美霉素,沙美霉素,山卓霉素,萨拉霉素,盐屋霉素,倍他西林,孢霉素,链霉菌化合物,枯草菌素,替考拉宁苷元,远霉素,热硫菌素,硫肽菌素,硫链丝菌素,十三肽,津枝霉素,结核放线菌素,结核放线菌素,短杆菌素,缬氨霉素,紫霉素,弗吉尼亚霉素,泽范霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1016] 在一些实施方式中,抗生素肽是天然存在的肽,其具有抗细菌和/或抗真菌活性。这种肽可以从草药或脊椎动物来源获得。

[1017] 多烯包括但不限于两性霉素,两性霉素,金色制霉素,抗酵母素,阿扎霉素,杀稻瘟素,杀念珠菌素,杀念珠菌素甲酯,假丝霉素,假丝霉素甲酯,赤诺霉素,菲律宾菌素,黄抗霉素,弗氏菌素,哈霉素,氢霉素,来伏林,光明霉素,鲁克奴霉素,麦迪诺霉素,麦迪诺霉素甲酯,美帕曲星,甲基两性霉素,纳他霉素,尼菲霉素,制霉菌素,制霉菌素甲酯,氧普利霉素,抑念珠菌素,喷他霉素,表霉素,匹马菌素,伯霉素,抗变形菌素,龟裂杀菌素,涎粘菌素,索兰金,曲古霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1018] 聚醚包括但不限于20-脱氧-表-甲基盐霉素,20-去氧盐霉素,腐霉素,猎神霉素,二氢离子霉素,醚霉素,伊屋诺霉素,异拉沙里菌素,拉沙里菌素,雷诺霉素,离子霉素,溶胞菌素,莫能菌素,甲基盐霉素,氧洛霉素,多环醚抗生素,沙利霉素及其类似物、盐和衍生物。

[1019] 喹诺酮类包括但不限于烷基-亚甲二氧基-4(1H)-氧代亚辛啉-3-羧酸,阿拉曲沙星,西诺沙星,环丙沙星,盐酸环丙沙星,达氟沙星,皮肤癣菌素A,依诺沙星,恩诺沙星,氟罗沙星,氟甲喹,加替沙星,吉米沙星,格帕沙星,左氧氟沙星,洛美沙星,洛美沙星,盐酸盐,甲氧恶喹酸,莫西沙星,那氟沙星,萘啶酸,硝呋喹酸,诺氟沙星,氧氟沙星,奥比沙星,奥索利酸,帕珠沙星,培氟沙星,培氟沙星甲磺酸盐,吡哌酸,吡咯米酸,帕马沙星,罗索沙星,芦氟沙星,司帕沙星,替马沙星,托氟沙星,曲氟沙星及其类似物、盐和衍生物。

[1020] 抗生素类固醇包括但不限于氨基甾醇,囊甾糖苷,枝孢菌素A,二氢呋喃二酸,脱氢二氢呋啶酸,脱氢呋喃二酸,夫西地酸,角鲨胺及其类似物、盐和衍生物。

[1021] 磺酰胺包括但不限于氯胺,氨苯砜,磺胺嘧啶,邻苯二甲酰磺胺,琥珀酰磺胺,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺哒嗪,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶银,磺胺二甲胺,磺胺二甲氧嘧啶,磺胺二甲嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺甲嘧啶,磺胺二甲嘧啶,磺胺甲嘧啶,磺胺甲恶唑,磺胺甲氧基哒嗪,磺胺甲氧嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺喹恶啉,磺胺琥珀酰胺,磺胺噻唑,磺胺脲,硫酸酯酰胺,磺胺嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺异恶唑,磺胺异恶唑乙酰磺胺,磺胺脲及其类似物、盐和衍生物。

[1022] 四环素类包括但不限于二氢黄霉素,去甲基四环素,阿克拉霉素,阿霉素,鲍霉素,溴代四环素,细胞周期素,金霉素,氯米可林,柔红霉素,地美环素,多柔比星,盐酸多柔比星,多西环素,赖氨四环素,麻西罗霉素,甲氯环素,磺基水杨酸甲氯环素,美他环素,米诺环素,盐酸米诺环素,缪雪太霉素,土霉素,红景天苷,吡甲四环素,柔红霉素,丝裂霉素,司替霉素,四环素及其类似物、盐和衍生物。

[1023] 在其碳原子骨架中具有约6至约14个碳原子的二羧酸特别适用于治疗涉及微生物的皮肤和粘膜病症。合适的二羧酸部分包括但不限于己二酸,庚二酸,辛二酸,壬二酸,癸二酸,1,11-十一烷二酸,1,12-十二烷二酸,1,13-十三烷二酸和1,14-十四烷二酸。因此,在本公开的一个或多个实施方式中,在其碳原子骨架中具有约6至约14个碳原子的二羧酸及其盐和衍生物(例如酯,酰胺,巯基衍生物,脱水剂)在治疗涉及炎症的皮肤和粘膜病症中是有

用的免疫调节剂。壬二酸及其盐和衍生物是优选的。它对需氧和厌氧生物，特别是痤疮丙酸杆菌和表皮葡萄球菌具有抗菌作用，使角化正常化，并对恶性或活性过度的黑素细胞具有细胞毒性作用。在优选的实施方式中，二羧酸是浓度大于10％的壬二酸。优选地，壬二酸的浓度为约10％至约25％。在这种浓缩物中，壬二酸适用于治疗各种皮肤病，例如痤疮、红斑痤疮和色素沉着过度。

[1024] 在一些实施方式中，抗生素剂是抗生素金属。已经显示许多金属离子具有抗生素活性，包括银，铜，锌，汞，锡，铅，铋，镉，铬及其离子。从理论上讲，这些抗生素金属离子通过在吸收到细菌或真菌细胞中时破坏呼吸和电子传递系统而发挥其作用。特别是银，铜，锌和金的抗微生物金属离子被认为对体内使用是安全的。抗微生物银和银离子特别有用，因为它们基本上不被吸收到体内。因此，在一个或多个实施方式中，抗生素金属由选自由银，铜，锌，汞，锡，铅，铋，镉，铬和金的元素金属组成的组，其作为颗粒，微粒，纳米颗粒或胶体颗粒悬浮在组合物中。抗生素金属可以进一步嵌入螯合基质中。

[1025] 在进一步的实施方式中，抗生素金属是离子的。离子抗生素金属可以作为无机盐或有机盐(与抗衡离子偶联)，有机金属络合物或嵌入物存在。反无机和有机离子的非结合实例是磺胺嘧啶，乙酸盐，苯甲酸盐，碳酸盐，碘酸盐，碘化物，乳酸盐，月桂酸盐，硝酸盐，氧化物和棕榈酸盐，是一种带负电荷的蛋白质。在优选的实施方式中，抗生素金属盐是银盐，例如乙酸银，苯甲酸银，碳酸银，碘酸银，碘化银，乳酸银，月桂酸银，硝酸银，氧化银，棕榈酸银，银蛋白和磺胺嘧啶银。

[1026] 在一个或多个实施方式中，将抗生素金属或金属离子嵌入基质中，例如聚合物或矿物质(例如沸石、粘土和二氧化硅)。

[1027] 在一个或多个实施方式中，抗生素剂包括强氧化剂和释放自由基的化合物，例如氧，过氧化氢，过氧化苯甲酰，元素卤素物质，以及含氧卤素物质，漂白剂(例如次氯酸钠，钙或镁等)，高氯酸盐，碘，碘酸盐和过氧化苯甲酰。还包括有机氧化剂，例如醌。这些药剂具有有效的广谱活性。

[1028] 在一个或多个实施方式中，抗生素剂是阳离子抗微生物剂。细菌细胞的最外表面通常带有净负电荷，使其对阳离子物质敏感。阳离子抗生素剂的实例包括：季铵化合物(QAC's)-QAC's是表面活性剂，通常含有与至少一个主要疏水部分缔合的一个季氮；烷基三甲基溴化铵是烷基长度为8-18个碳原子的混合物，如西曲酰亚胺(十四烷基三甲基溴化铵)；苯扎氯铵，它是正烷基二甲基苄基氯化铵的混合物，其中烷基(疏水部分)可以是可变长度的；二烷基甲基卤化铵；二烷基苄基卤化铵；和QAC二聚体，它们与间隙疏水区域一起带有双极正电荷。

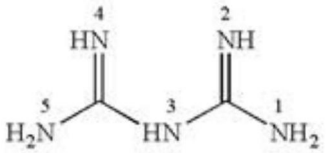
[1029] 在一个或多个实施方式中，阳离子抗微生物剂是聚合物。阳离子抗微生物聚合物包括例如胍聚合物，双胍聚合物，或具有含有双胍部分或其它阳离子官能团的侧链的聚合物，例如苯扎铵基或四萘基(例如季胺基)。应理解，本文所用的术语“聚合物”包括任何包括三个或更多个重复单元的有机材料，并且包括低聚物，聚合物，共聚物，嵌段共聚物，三元共聚物等。聚合物主链可以是例如聚乙烯，聚丙烯或聚硅烷聚合物。

[1030] 在一个或多个实施方式中，阳离子抗微生物聚合物是聚合双胍化合物。当应用于基质时，已知这种聚合物形成可以接合和破坏微生物的阻挡膜。示例性的聚合双胍化合物是聚六亚甲基双胍(PHMB)盐。其它示例性双胍聚合物包括但不限于聚(六亚甲基双胍)，聚

(六亚甲基双胍)盐酸盐,聚(六亚甲基双胍)葡糖酸盐,聚(六亚甲基双胍)硬脂酸盐或其衍生物。在一个或多个实施方式中,抗微生物材料基本上不溶于水。

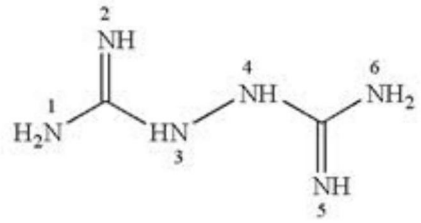
[1031] 在一些实施方式中,抗生素剂选自双胍、三嗪、双双胍及其类似物。

[1032] 胍类、双胍类、联胍类和三嗪类是不饱和的含氮分子,其容易获得一种或多种正电荷,这使得它们成为有效的抗微生物剂。以下提供了胍,双胍,联胍和三胍的基本结构。

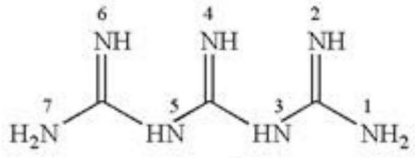


双胍

[1033]



联胍



三胍

[1034] 在一些实施方式中,胍、双胍、联胍或三胍在单个分子内提供阳离子和疏水结构域的双极构型。

[1035] 目前用作抗菌剂的胍类、双胍类、联胍类和三胍类的实例包括氯己定和氯己定盐、类似物和衍生物,例如醋酸氯己定、葡萄糖酸氯己定和盐酸氯己定,甲氧嘧啶,阿来西定和聚己内酯。可以想到根据本公开使用的胍、双胍、联胍和三胍的其它实例是盐酸氯苯胍、盐酸氯胍(目前用作抗疟药),盐酸美托明,苯乙双胍和盐酸丁福明(目前用作抗糖尿病药)。

[1036] 然而,在一个或多个实施方式中,抗生素是未分类的抗生素剂,包括但不限于阿博霉素,乙酰霉素,乙酰氧基环己酰亚胺,乙酰基纳米霉素,游动放线菌属化合物,放线菌酮,阿拉司他汀,苦杏仁苷,苦杏仁苷,白真菌素,白真菌素,阿利霉素,α-R,S-甲氧基羰基苄单酸酯,阿托霉素,别霉素,阿霉素,阿霉素-去甲酰基化合物,阿米金,阿霉素霉素,阿那迪霉素,茴香霉素,氨茴霉素,抗梅毒免疫物质,抗结核免疫物质,来自大肠杆菌的抗生素,来自链霉菌的抗生素,抗壳蛋白,抗霉素,除疟霉素,阿糖胞苷,芳香醇,阿鲁霉素,壳二孢呋喃酮,长川霉素,子囊霉素,黄曲霉抗生素,阿苏克霉素,金黄色素,金酸抗生素物质,金多司,卑霉素,叠氮氯霉素,阿西迪霉素,杆菌素,芽孢杆菌幼虫抗生素,波林菌素,贝那诺霉素,苯并蒽菊酯,苄酯,二环霉素,博拉霉素,溴莫普林,布他西丁,卡西霉素,马勃菌酸,念珠菌素,卡鲁莫南,嗜癌素,天青菌素,头孢菌素,浅蓝菌素,鹿霉素,沙雷菌素,氯霉素,氯霉素棕榈酸酯,氯霉素琥珀酸钠,氯黄酮,氯噻嗪,氯喹,染色霉素,环吡酮,环吡酮胺,柠檬霉素,枝孢菌素,克拉霉素,克拉霉素,克林霉素,大肠杆菌,克林霉素,丰富霉素,珊瑚酮,连翘苷,香豆霉素,屈尔潘,铜迈克星,环氨霉素,环己酰亚胺,达吉罗霉素,达诺霉素,多瑙霉素,脱氨霉素,去甲氧基雷帕霉素,脱甲基细胞霉素,木菌素,甲硫吡丙菌素,右旋去甲氧基贝诺霉素,假苷元,二氢摩雪霉素,二氢南锡霉素,杜霉素,达纳星,多瑞克星,痛霉素,痛霉素三乙酸酯,海鞘素,依罗霉素,内霉素,恩生可霉素,伊快霉素,欧石南霉素,埃斯培拉霉素,乙酸乙酯,扁枝衣霉素,非达霉素,弗来巴霉素,黄质霉素,氟苯尼考,河流霉素,磷霉素,膦酰氯,菲

特霉素,富伦菌素,烟曲霉素,烟黄素,真菌油素,镰刀菌素,夫沙芬净,戈美替丁,格列杆菌素,格拉霉素,榴菌素,灰黄霉素,灰绿菌素,灰诺霉素,海米星,海米星,海米星,赫达霉素,海尼霉素,庚二酸,全霉素,维丁,异血代酸,卡纳塔菌素,上总霉素,克里斯廷素,L-二氢苯丙氨酸,L-异亮氨酰-L-2-氨基-4-(4'-氨基-2',5'-环己二烯基)衍生物,兰霉素,雷纳霉素,轻子霉素,黎巴嫩霉素,林可霉素,洛蒙真菌素,溶血脂质,含镁藻素,手霉素,黑质霉素,甲氧基羰基甲基酯,甲氧基羰基甲基酯,甲氧基羰基苯基酯,甲基假单胞菌,甲基甲酸甲酯,小菌素,米托霉素,摩西霉素,默诺霉素,一乙酰基枝孢菌素,一甲基枝孢菌素,莫匹罗星,莫匹罗星钙,杀分支菌素,多球壳菌素,粘菌素,假苷元,七尾霉素,南锡霉素,金丝桃素,新制癌菌素,新烯肌动蛋白,新茴霉素,硝呋妥因醇,诺卡杀菌素,诺加霉素,新生霉素,ocontmonate,橄榄霉素,原霉素,小奥德蘑素,奥昔洛芬,氧海罂粟碱甲碘化物,密旋霉素,密旋霉素,阜孢霉素,帕罗霉素,褐孔菌属杀真菌剂,芬尼法霉素,苯基,浅蓝菌素,苯基甲酸酯,福里波霉素,吡利霉素,截短侧耳素,聚内酯衍生物,多聚荧光素,多氧霉素,紫菜霉素,普拉定霉素,帕里奴霉素,丙-2-烯丙基酯,原虫霉素,假单胞菌抗生素,假单胞菌酸,绛红霉素,吡喃菊酯,吡咯烷,吡咯霉素,氨基,氯代戊烯二酸,雷帕霉素,蝴蝶霉素,抗霉素,抑菌素,反霉素,根霉素,杆孢菌素,红玉黄菌素,萘啶霉素,safarkycin,山芬霉素,肉瘤霉素,肉瘤霉素,sclopularin,盐霉素,西卡宁,斯巴达霉素,奇霉素,海绵抑制素,抗生蛋白菌素,链酶亲和素,链霉菌属阿雷纳安蒂娜复合物,链黑霉素,链丝菌素,链菌生素,链脲佐菌素,甲氧基丙烯酸酯衍生物,苄霉素,磺胺嘧啶恶唑醇-甲氧苄氨嘧啶,萨卡霉素,土霉素,萜品素,氧化四腈,热红菌素,嗜热菌杀酵母素,甲砜霉素,硫金黄菌素,硫藤黄菌素,硫代木糖醇,硫代木糖醇,提郎达霉素,托利毒素,木霉素,三烯霉素,甲氧苄啶,三氧头孢氨苄,泰瑞斯霉素,赭褐霉素,非那霉素,乌鲁霉素,地衣酸,溶锈菌素,宛氏菌素,维司菌素,疣孢菌素及其类似物,盐和衍生物。

[1037] 在一个或多个实施方式中,抗生素剂是天然存在的抗生素化合物。如本文所用,术语"天然存在的抗生素剂"包括从植物或脊椎动物来源获得、衍生或提取的所有抗生素。天然存在的抗生素剂家族的非限制性实例包括苯酚,间苯二酚,抗生素氨基糖苷类,安霉素,奎宁,蒽醌,抗生素糖肽,唑类,大环内酯类,阿维拉霉素,丙炔类,蓟苦素,桃叶珊瑚苷抗生素皂苷级分,小檗碱(异喹啉生物碱),弓形藻(倍半萜内酯),蛇麻酮,葎草酮(苦味酸),大蒜素,贯叶金丝桃素,松果菊苷,洋茉莉素,特拉姆酸,亚胺素和新亚胺素。

[1038] 环吡酮和环吡酮胺具有杀真菌、抑制真菌和杀孢子活性。它们对广谱的皮肤真菌,酵母,霉菌和其它真菌例如毛癣菌种,小孢子菌种,表皮癣菌种和酵母菌(白色念珠菌,光滑念珠菌,其它念珠菌和新型隐球菌)具有活性。一些曲霉属物种对环吡酮敏感,一些青霉菌也是如此。同样,环吡酮对许多革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌(例如大肠杆菌,奇异变形杆菌,铜绿假单胞菌,葡萄球菌和链球菌属)以及支原体物种,阴道毛滴虫和放线菌有效。

[1039] 含有抗生素的植物油和提取物也是有用的。含有药剂的植物的非限制性实例包括百里香,紫苏,薰衣草,茶树,Terfezia clayeryi,小单孢菌,Putterlickia verrucosa,Putterlickia pyracantha,Putterlickia retrospinosa,Maytenus ilicifolia,Maytenus evonymoides,Maytenus aquifolia,Faenia interjecta,虫草菌,茅草,圣蓟,大蕉,牛蒡,啤酒花,紫锥花,布枯,灌木丛,没药,红三叶草和黄色码头,大蒜和圣约翰草。也可以使用如本文所述的抗生素剂的混合物。

[1040] 组合检测：

[1041] 可使用本文所述的任何方法检测本文公开的药物的任何组合。特别地，可以使用本文描述的任何方法检测本文公开的任何组合。

[1042] 如本文所用的“光敏剂”是指通常通过光激发产生单线态氧的增感剂。适合使用的示例性光敏剂包括美国专利号6,251,581、5,516,636、8,907,081、6,545,012、6,331,530、8,247,180、5,763,602、5,705,622、5,516,636、7,217,531和美国专利公开号2007/0059316中描述的那些，所有这些专利均通过参考明确地整体并入本文中。光敏剂可以是可光活化的(例如染料和芳族化合物)或化学活化的(例如酶和金属盐)。当被光激发时，光敏剂通常是由共价键合的原子组成的化合物，通常具有多个共轭的双键或三键。该化合物应吸收波长范围为200-1100nm，通常为300-1000nm，例如450-950nm的光，其吸收最大值的消光系数大于500$M^{-1}cm^{-1}$，例如激发波长为至少5000$M^{-1}cm^{-1}$，或至少50000$M^{-1}cm^{-1}$。在不存在氧的情况下吸收光后产生的激发态的寿命通常为至少100纳秒，例如至少1微秒。通常，寿命必须足够长以允许能量转移到氧气，氧气通常以10^{-5}至10^{31} ^{3}M范围内的浓度存在，这取决于介质。敏化剂激发态将通常具有与其基态不同的自旋量子数(S)，并且在通常情况下基态是单态(S＝0)时，其将通常是三重态(S＝1)。在一些实施方式中，敏化剂将具有高的系统间杂交产率。也就是说，敏化剂的光致激发将产生长寿命状态(通常为三重态)，效率为至少10％，至少40％，例如大于80％。在测定条件下，光敏剂通常至多是弱荧光的(量子产率通常小于0.5，或小于0.1)。

[1043] 被光激发的光敏剂将是相对光稳定的并且不会与单线态氧有效反应。大多数有用的敏化剂中存在几种结构特征。大多数敏化剂具有至少一个且经常三个或更多个共轭的双键或三键，其保持在刚性的且通常为芳香族的结构中。它们通常含有至少一个加速系统间杂交的基团，如羰基或亚胺基或选自周期表第3-6行的重原子，尤其是碘或溴，或它们可具有延长的芳族结构。典型的敏化剂包括丙酮，二苯甲酮，9-噻吨酮，曙红，9,10-二溴蒽，亚甲基蓝，金属卟啉，例如血卟啉，酞菁，叶绿素，玫瑰红，巴克明斯特富勒烯等，以及这些化合物的衍生物，其具有1至50个原子的取代基以使这些化合物更亲脂或更亲水和/或作为用于连接的连接基团。可以使用的其它光敏剂的实例是具有上述性质并列举在N.J.Turro，“Molecular Photochemistry，”第132页，W.A.Benjamin Inc.，N.Y.1965中的那些。

[1044] 在一些实施方式中，当光敏剂掺入油滴、脂质体、胶乳颗粒等中时，光敏剂是相对非极性的，以确保溶解到亲脂性分子中。

[1045] 在一些实施方式中，适用于本文的光敏剂包括其它物质和组合物，其可以在通过外部光源激活或不激活下产生单线态氧。因此，例如，钼酸盐($MoO_4^{=}$)盐和氯过氧化物酶和髓过氧化物酶加溴化物或氯离子(Kanofsky，J.Biol.Chem.(1983)259 5596)已被证明可催化过氧化氢转化为单线态氧和水。这些组合物中的任一种都可以例如包含在颗粒中并用于测定方法，其中包括过氧化氢作为辅助试剂，氯过氧化物酶与表面结合，并且钼酸盐结合在脂质体的水相中。由于光敏剂为非真正的敏化剂但在通过热、光或化学活化激发时会释放单线态氧分子的化合物也包括在本发明范围内。这类化合物中最著名的成员包括内过氧化物，如1,4-二羧乙基-1,4-萘内过氧化物，9,10-二苯基蒽-9,10-内过氧化物和5,6,11,12-四苯基萘5,12-内过氧化物。这些化合物的加热或直接吸收光会释放出单线态氧。

[1046] 如本文所用的“化学发光化合物”是指与单线态氧发生化学反应以形成亚稳中间

体的物质，所述亚稳中间体可以在250至1200nm的波长范围内同时或随后发射光而分解。适合使用的示例性化学发光化合物包括美国专利号6,251,581和7,709,273以及专利合作条约(PCT)国际申请公开号WO1999/042838中描述的那些。示例化学发光化合物包括以下：

[1047]

化学发光剂	半衰期	发射最大值
二甲基噻吩+二苯蒽：	0.6s	430nm
二甲基噻吩+伞形酮衍生物	0.6s	500nm
二甲基噻吩+铕螯合物	0.6s	615nm
二甲基噻吩+钐螯合物	0.6s	648nm
二甲基噻吩+铽螯合物	0.6s	540nm
N-苯基恶嗪+伞形酮衍生物	30s	500nm
N-苯基恶嗪+铕螯合物	30s	613nm
N-苯基恶嗪+钐螯合物	30s	648nm
N-苯基恶嗪+铽螯合物	30s	540nm
二恶烯+伞形酮衍生物	300s	500nm
二恶烯+铕螯合物	300s	613nm
二恶烯+钐螯合物	300s	648nm
N-苯基恶嗪+铽螯合物	300s	540nm

[1048] 所有上述申请在此通过引用整体明确地并入本文。通常在没有能量受体或催化剂存在的情况下发生发射以引起分解和发光。在一些实施方式中，中间体在其形成后不加热或添加辅助试剂而自发分解。然而，一些化学发光化合物需要在形成中间体后加入试剂或使用升高的温度来加速分解。化学发光化合物通常是富含电子的化合物，其与单线态氧反应，通常形成二氧杂环丁烷或二氧杂环丁酮。这些化合物的实例是烯醇醚，烯胺，9-烷基邻苯二甲腈，9-亚烷基-N-烷基吖啶，芳基乙烯基醚，二恶烷，芳基咪唑和光泽精。其它化学发光化合物在与单线态氧反应时产生中间体，随后单线态氧与另一种具有光发射的试剂反应。示例性化合物是酰肼，例如鲁米诺和草酸酯。

[1049] 目标化学发光化合物通常发射波长超过300nm且通常高于400nm。单独或与荧光分子一起发射的化合物在超出血清成分吸收光的区域的波长下发光将是特别有用的。血清的荧光在500nm以上迅速下降，并且在550nm以上变得相对不重要。因此，当分析物在血清中时，发射光高于550nm，例如高于600nm的化学发光化合物可能适合使用。为了避免化学发光化合物的自动敏化，在一些实施方式中，化学发光化合物不吸收用于激发光敏剂的光。在一些实施方式中，敏化剂用长于500nm的光波长激发，因此理想的是化学发光化合物的光吸收在500nm以上非常低。

[1050] 在需要从化学发光化合物发射长波长的情况下，可以使用与化学发光化合物结合的长波长发射体如芘。或者，荧光分子可以包含在含有化学发光化合物的介质中。在一些实施方式中，荧光分子将被活化的化学发光化合物激发并以比化学发光化合物的发射波长更长的波长发射，通常大于550nm。通常还希望荧光分子不会在用于激活光敏剂的光的波长下吸收。有用染料的实例包括罗丹明，乙锭，丹酰，$Eu(fod)_3$，$Eu(TTA)_3$，$Ru(bpy)_3^{++}$(其中bpy＝

2,2'-联吡啶等。通常,这些染料在能量转移过程中和在一些实施方式中充当受体,具有高荧光量子产率并且不与单线态氧快速反应。它们可以在将化学发光化合物结合到粒子中的同时掺入粒子中。

[1051] 在一些实施方式中,本公开提供了衍射光学检测技术,其可以与例如可摄入装置技术一起使用。在某些实施方式中,可摄入装置包括衍射光学技术(例如衍射光学检测系统)。在某些实施方式中,本公开提供了在受试者体外使用的衍射光学技术(例如衍射光学检测系统)。例如,可摄入装置可用于在受试者的身体(例如胃肠道)中获得一个或多个样品,并且衍射光学技术可用于分析样品。这种分析可以在体内进行(例如当可摄入装置包含衍射光学系统时)。

[1052] 衍射是由于光的波动性而发生的现象。当光线照射到边缘或通过小孔径时,它会向不同方向散射。但是光波可以干扰以相加(相长地)和相减(相消地),因此如果光照射到非随机的障碍物图案,随后的相长干涉和相消干涉将产生清晰明显的衍射图案。一个具体的示例是衍射光栅,它是均匀间隔的线,通常是通过在表面上刻划直的平行凹槽来制备的。入射在这种表面上的光产生均匀间隔的高光强度点的图案。这称为布拉格散射,并且点之间的距离(或"布拉格散射峰")是衍射图案和光源波长的独特函数。衍射光栅(如聚焦光学系统)可以在透射和反射模式下操作。

[1053] 通常,衍射光学系统中使用的光可以是任何适当的波长。示例性波长包括可见光,红外红(IR)和紫外(UV)。可选地,光可以是单色的或多色的。光可以是相干的或不相干的。光可以是准直的或非准直的。在一些实施方式中,光是相干和准直的。通常,可以使用任何适当的光源,例如激光器(例如激光二极管)或发光二极管。在一些实施方式中,光源是在670nm波长下工作的激光二极管,例如3mW功率。可选地,激光二极管的工作波长可以是780nm,例如当使用较大的光栅周期时。在某些实施方式中,光源是激光器,例如He-Ne激光器、Nd:YVO4激光器或氩离子激光器。在一些实施方式中,光源是低功率连续波动激光器。

[1054] 可以使用任何适当的光检测器检测衍射光。光检测器的示例包括光检测器,例如位置敏感光电二极管,光电倍增管(PMT),光电二极管(PD),雪崩光电二极管(APD),电荷耦合器件(CCD)阵列和CMOS检测器。在一些实施方式中,通过一个或多个单独的光电二极管检测衍射光。

[1055] 通常,衍射光栅由在用于照射传感器的辐射波长中透明的材料制成。任何适当的材料可用于衍射光栅基底,例如玻璃或聚合物。示例性聚合物包括聚苯乙烯聚合物(PSE),环烯烃聚合物(COP),聚碳酸酯聚合物,聚甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯苯乙烯共聚物。示例性COP包括Zeonex(例如Zeonex E48R,Zeonex F52R)。

[1056] 光可以任何适当的角度入射在衍射光栅上。在一些实施方式中,光入射在衍射光栅上,入射角为30°至80°(例如40°至80°,50°至70°,55°至65°,60°)。可选地,系统配置成使得衍射光栅和光源可以相对于彼此移动

[1057] 通常,光检测器可以相对于衍射光栅定位,使得可以所需的入射角照射衍射光栅和/或使得可以期望的角度检测衍射光和/或使得可检测到期望顺序的衍射光。

[1058] 可以根据需要选择衍射光栅的周期P。在一些实施方式中,周期P为0.5微米至50微米(例如1微米至15微米,1微米至5微米)。在一些实施方式中,光栅是1.5微米和4.5微米线的重复图案,周期为15微米。

[1059] 可以根据需要选择衍射光栅的高度h。在某些实施方式中，高度h为1纳米至约1000纳米(例如约5纳米至约250纳米，5纳米至100纳米)。

[1060] 通常，衍射光学系统可以使用任何适当的方法制备，例如表面烧蚀，光刻(例如UV光刻)，激光蚀刻，电子束蚀刻，纳米压印成型或微接触印刷。

[1061] 可选地，衍射光学系统可包括一个或多个附加光学元件，例如一个或多个镜子，滤光器和/或透镜。这种光学元件可以例如布置在光源和衍射光栅之间和/或衍射光栅和检测器之间。

[1062] 在本文所述装置的一些实施方式中，初级结合配偶体通过非共价相互作用(例如静电、范德华、疏水效应)特异性结合第二结合配偶体。在一些实施方式中，初级结合配偶体通过共价键(例如极性共价键或非极性共价键)特异性结合次级结合配偶体。在本文描述的任何装置的一些实施方式中，初级和次级结合配偶体可以互换。例如，初级结合配偶体可以是生物素或其衍生物，并且次级结合配偶体是抗生物素蛋白或其衍生物。在其它实例中，初级结合配偶体可以是抗生物素蛋白或其衍生物，并且次级结合配偶体是生物素。

[1063] 在一些实施方式中，初级和次级结合配偶体的结合基本上是不可逆的。在一些实施方式中，初级和次级结合配偶体的结合是可逆的。在一些实施方式中，初级结合配偶体是CaptAvidin™生物素结合蛋白，并且次级结合配偶体是生物素，或反之亦然。在一些实施方式中，初级结合配偶体是DSB-X™生物素，并且次级结合配偶体是抗生物素蛋白，或反之亦然。在一些实施方式中，初级结合配偶体是脱硫生物素，并且次级结合配偶体是抗生物素蛋白，或反之亦然(Hirsch等，Anal Biochem.308(2):343-357,2002)。在一些实施方式中，初级结合配偶体是谷胱甘肽(GSH)或其衍生物，并且次级结合配偶体是谷胱甘肽-S-转移酶(GST)。

[1064] 在一些实施方式中，初级结合配偶体可以结合作为核酸的靶分析物(例如DNA分子，RNA分子)。在一些实施方式中，初级结合配偶体包含与靶分析物的核酸序列互补的核酸的一部分。

[1065] 在本文描述的任何装置的一些实施方式中，装置可包括与靶分析物结合并且不阻止靶分析物与初级结合配偶体结合的标记。在一些实施方式中，标记可以放大靶分析物的衍射信号。

[1066] 在一些实施方式中，标记为约1nm至200nm(例如约50nm至约200nm)。

[1067] 在一些实施方式中，标记(例如本文所述的任何标记)包括一种或多种抗体(例如本文所述的任何抗体和/或抗体片段)。

[1068] 在一些实施方式中，标记是纳米颗粒(例如金纳米颗粒)，其包括具有与靶分析物互补的核酸序列的初级结合配偶体，并且与纳米颗粒共价连接。

[1069] 可以在本文描述的任何方法中执行一个或多个附加步骤。在一些实施方式中，在以下执行一个或多个附加步骤：在初级结合配偶体与次级结合配偶体结合之前，在初级结合配偶体与次级结合配偶体结合之后，在初级结合配偶体与目标分析物结合之前，或在初级结合配偶体与目标分析物结合之后。

[1070] 在本文所述任何方法的一些实施方式中，确定步骤(在此期间检测到初级结合配偶体与靶分析物的结合)可以在至少15秒内发生。在一些实施方式中，初级结合配偶体与靶分析物的结合可以在例如至少5秒的时间段内发生。

[1071] 在一些实施方式中，一个或多个附加步骤可包括：阻挡传感器步骤，至少一个洗涤步骤，捕获步骤和/或过滤步骤。在一些实施方式中，阻断步骤可包括用可在缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水(PBS)，Tris缓冲盐水(TBS))中包含至少1％牛血清白蛋白(BSA)的溶液阻断可摄入装置内的传感器。在一些实施方式中，至少一个洗涤步骤可包括用缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水(PBS)，Tris缓冲盐水(TBS))洗涤。通常，在胶囊制造期间而不是在体内进行阻断。

[1072] 在一些实施方式中，捕获步骤包括富集目标分析物。在一些实施方式中，捕获步骤包括使用过滤器，孔或磁珠将目标分析物与剩余样品物理分离。在一些实施方式中，通过尺寸排阻捕获靶分析物。

[1073] 在一些实施方式中，本公开提供了在受试者的胃肠(GI)道或生殖道内获得、培养和/或检测体内靶细胞和/或靶分析物的方法。还公开了相关装置。所描述的方法和装置为获得和/或分析来自受试者的流体样品提供了许多优点。在一些实施方式中，稀释流体样品增加了分析物检测的动态范围和/或减少了样品内的背景信号或干扰。例如，干扰可能是由于非目标分析物的存在或样品中染料或标记的非特异性结合。在一些实施方式中，培养样品增加靶细胞和/或靶细胞产生的靶分析物的浓度，从而促进其检测和/或表征。

[1074] 在某些实施方式中，本文描述的方法和装置可用于获得关于受试者胃肠道中细菌群的信息。这具有许多优点并且比诸如插管或内窥镜检查的外科手术更少侵入性以从胃肠道获得流体样品。如本文所述的可摄入装置的使用还允许获得流体样品并且在来自胃肠道的特定区域的细菌群体上产生数据。

[1075] 在一些实施方式中，本文所述的方法和装置可用于产生数据，例如通过分析一种或多种靶细胞和/或靶分析物的流体样品，其稀释液或培养的样品。数据可包括但不限于存在于流体样品中的细菌类型或胃肠道特定区域中的细菌浓度。此类数据可用于确定受试者是否具有感染，例如小肠细菌过度生长(SIBO)，或用于表征胃肠道内的细菌群体用于诊断或其它目的。因此，在一些实施方式中，本文公开的分析物指示与异常细菌群体相关的胃肠道疾病。

[1076] 例如，在一个方面，数据可包括但不限于胃肠道的特定区域中的细菌浓度，其是十二指肠，空肠，回肠，升结肠，横结肠或降结肠中的一种或多种。在一个方面，胃肠道的特定区域是十二指肠。在一个方面，胃肠道的特定区域是空肠。在一个方面，胃肠道的特定区域是回肠。在一个方面，胃肠道的特定区域是升结肠。在一个方面，胃肠道的特定区域是横结肠。在一个方面，胃肠道的特定区域是降结肠。在相关的实施方式中，可以每一天或多天产生数据以监测疾病突发或对本文公开治疗剂的反应。

[1077] 可以在装置离开受试者之后产生数据，或者可以在体内产生数据并将其存储在装置上并离体回收。或者，当装置通过受试者的胃肠道或在受试者的生殖道内就位时，可以从装置无线传输数据。

[1078] 在一些实施方式中，方法包括：提供包含一个或多个稀释室和稀释流体的装置；将从受试者的胃肠道或生殖道获得的全部或部分流体样品转移到体内的一个或多个稀释室中；并且将流体样品和稀释流体组合以在一个或多个稀释室中产生一个或多个稀释样品。

[1079] 在某些实施方式中，方法包括：提供包含一个或多个稀释室的可摄入装置；将从胃肠道获得的全部或部分流体样品转移到包含无菌培养基的一个或多个稀释室中；在一个或

多个稀释室内在体内培养样品以产生一种或多种培养样品;并且检测一种或多种培养样品中的细菌。

[1080] 在一些实施方式中,方法包括:提供包含一个或多个稀释室的装置;将从胃肠道或生殖道获得的全部或部分流体样品转移到一个或多个稀释室中;将全部或部分流体样品与稀释流体组合在一个或多个稀释室中;并且检测一个或多个稀释样品中的目标分析物。

[1081] 在某些实施方式中,装置包括:一个或多个稀释室,用于稀释从胃肠道或生殖道获得的流体样品;和稀释流体,用于在一个或多个稀释室内稀释样品。

[1082] 在一些实施方式中,装置包括:一个或多个稀释室,用于培养从胃肠道获得的流体样品;无菌培养基,用于在一个或多个稀释室内培养样品;和检测系统,用于检测细菌。

[1083] 在某些实施方式中,装置包括:一个或多个稀释室,用于培养从胃肠道获得的流体样品;无菌培养基,用于在一个或多个稀释室内培养样品;和检测系统,用于检测细菌。

[1084] 还提供了如本文所述的装置用于稀释从受试者的胃肠道或生殖道获得的一种或多种样品的用途。在一个实施方式中,提供了如本文所述的可摄入装置用于在受试者的胃肠(GI)道内体内检测靶细胞和/或靶分析物的用途。

[1085] 还提供了一种系统,包括如本文所述的装置和基站。在一个实施方式中,装置将数据发送到基站,例如指示受试者胃肠道中细菌的浓度和/或类型的数据。在一个实施方式中,装置从基站接收操作参数。本文描述的一些实施方式提供了可摄入装置,用于从受试者的胃肠道或生殖道获得一种或多种样品,并稀释和/或培养一种或多种样品的全部或部分。可摄入装置包括圆柱形可旋转元件,其在圆柱形可旋转元件的壁上具有端口。可摄入装置还包括围绕圆柱形可旋转元件缠绕的壳元件,以在圆柱形可旋转元件和壳元件之间形成第一稀释室。壳元件具有孔,该孔将圆柱形可旋转元件的壁的一部分暴露于可摄入装置的外部。

[1086] 在某些实施方式中,医疗装置包括一个或多个稀释室,用于从受试者的胃肠道或生殖道接收流体样品或其稀释液。在一些实施方式中,流体样品的一种或多种稀释液在一个或多个稀释室中培养。在某些实施方式中,稀释室各自限定已知体积,任选地相同体积或不同体积。在一些实施方式中,稀释室限定的流体体积为约10μL至约1mL。稀释室可以限定小于或等于约500μL,小于或等于约250μL,小于或等于约100μL,或小于或等于约50μL的流体体积。在某些实施方式中,稀释室限定大于或等于约10μL,大于或等于约20μL,大于或等于约30μL,或大于或等于约50μL的流体体积。在一些实施方式中,稀释室限定介于约10μL和500μL之间,介于约20μL和250μL之间,介于约30μL和100μL之间或约50μL的流体体积。

[1087] 在一些实施方式中,装置中的稀释流体与全部或部分流体样品或其稀释液组合以产生一种或多种稀释液。在某些实施方式中,稀释液是适于在稀释室内培养一种或多种靶细胞的无菌培养基。

[1088] 在某些实施方式中,在患者摄入可摄入装置之前,可以用稀释液填充一个或多个稀释室。在一些实施方式中,稀释流体可以从可摄入装置的储库中体内添加到一个或多个稀释室中。GI流体样品的取样和稀释可以在体内进行。例如,当确定可摄入装置位于胃肠道内的预定位置时,可摄入装置的致动器可将稀释流体从储存器泵送到稀释室中。在一些实施方式中,稀释室各自含有一定体积的无菌培养基,其适于培养来自胃肠道或生殖道的流体样品。在某些实施方式中,稀释室是至少95%,至少97%,至少98%或至少99%的无菌培

养基。在一些实施方式中，稀释室各自含有氧以促进需氧细菌生长。在某些实施方式中，非稀释室包含氧气并添加到一个或多个稀释室中以促进需氧细菌生长。

[1089] 在一些实施方式中，培养可以在GI流体样品已被稀释后立即在体内进行。或者，培养可以离体进行，例如当可吸收装置已被抽空和回收时，可以提取含有稀释的GI流体样品的稀释室，并且培养可以在实验室中进行。可摄入装置的回收可以与2016年12月14日提交的美国临时申请号62/434,188中描述的实施方式类似的方式进行，该临时申请通过引用整体并入本文。

[1090] 如本文所用，“培养”是指将靶细胞维持在允许一个或多个靶细胞群通过细胞分裂增加的环境中。例如，在一些实施方式中，“培养”可以包括在允许细胞生长的温度下，任选地在受试者的胃肠道或生殖道内体内发现的温度下，在稀释室中将细胞与培养基组合。在某些实施方式中，细胞在约35℃至42℃的温度下培养。

[1091] 如本文所用，“稀释流体”是指装置内用于稀释来自胃肠道或生殖道的流体样品的流体。在一些实施方式中，稀释流体是水溶液。在某些实施方式中，稀释液包含一种或多种促进或抑制生物(例如真菌或细菌)生长的试剂。在一些实施方式中，稀释流体包含一种或多种有助于检测靶分析物的试剂，例如用于靶分析物的染料或结合剂。

[1092] 在一些实施方式中，稀释流体是无菌介质。如本文所用，“无菌培养基”是指不含任何活细菌或其它细胞的培养基，其将通过细胞分裂生长和增加数量。可以通过本领域已知的各种技术使培养基无菌，例如但不限于使用无菌技术高压灭菌和/或制备培养基。在某些实施方式中，介质是液体介质。适用于培养细菌的培养基的实例包括营养肉汤，Lysogeny Broth(LB)(也称为Luria Broth)，Wilkins chalgren和胰蛋白酶大豆肉汤(TSB)，本领域已知的其它生长或培养基也可用于本文描述的方法和装置。在一些实施方式中，培养基具有碳源例如葡萄糖或甘油，氮源例如铵盐或硝酸盐或氨基酸，以及微生物生长所需的盐和/或微量元素和维生素。在某些实施方式中，该培养基适合于维持真核细胞。在一些实施方式中，培养基包含一种或多种促进或抑制细菌生长的试剂，任选地促进或抑制特定类型细菌生长的试剂。

[1093] 在某些实施方式中，培养基是选择性培养基。如本文所用，“选择性培养基”是指允许某些类型的靶细胞生长并抑制其它生物生长的培养基。因此，细胞在选择性培养基中的生长表明培养的样品中存在某些类型的细胞。例如，在一些实施方式中，培养基对革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌具有选择性。在某些实施方式中，培养基含有结晶紫和胆汁盐(例如在MacConkey琼脂中发现的)，其抑制革兰氏阳性生物的生长并允许选择和分离革兰氏阴性细菌。在一些实施方式中，培养基含有高浓度的盐(NaCl)(例如在甘露醇盐琼脂中发现的)并且对革兰氏阳性细菌具有选择性。在一些实施方式中，培养基选择性地杀死真核细胞或仅生长原核细胞，例如，使用包含Triton™ X-100的培养基。在某些实施方式中，培养基选择性地杀死原核细胞(或者仅生长真核细胞)，例如，使用包含抗生素的培养基。

[1094] 在一些实施方式中，培养基是指示剂培养基。如本文所用，“指示剂培养基”是指含有特定营养物或指示物(例如但不限于中性红，酚红，曙红或亚甲蓝)的培养基，其在某种类型的细胞在指示剂培养基中培养时产生可检测的信号。

[1095] 在一些实施方式中，本公开提供了包含染料和任选的用于选择性裂解真核细胞的试剂的组合物。在某些实施方式中，组合物包含染料和用于选择性裂解真核细胞的试剂。在

一些实施方式中，组合物还包含一种或多种试剂，其独立地选自：用于选择性裂解真核细胞的第二试剂(例如Triton X-100)，电解质(例如$MgCl_2$)，抗真菌试剂(例如两性霉素-B)和抗生素。在一些实施方式中，组合物包含水并且是水溶液的形式。在一些实施方式中，组合物是固体或半固体。在一些实施方式中，本文描述的组合物适用于试剂盒或装置中以用于检测或定量样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中，这种装置是用于在体内(例如在胃肠道中)检测或定量活细菌细胞的可摄入装置。在一些实施方式中，在一种或多种抗生素的存在下检测或定量样品中的活细菌细胞，以确定样品中细菌的抗生素抗性。在一些实施方式中，可以检测或定量样品中的异常细菌群，例如通过使用包含本文公开的染料的组合物，以确定受试者是否患有感染，例如小肠细菌过度生长(SIBO)，或用于表征胃肠道内的细菌群以用于诊断或其它目的。

[1096] 在一些实施方式中，方法包括：(a)使样品与本文所述的组合物接触；(b)测量样品的总荧光或荧光变化率随时间的变化，从而检测所述样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中，可以在该方法中使用如本文所述的对照。在一些实施方式中，在步骤(b)中在多个时间点上测量样品的总荧光或荧光变化速率随时间的变化以达延长的时间段，从而检测所述样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中，该方法还包括将步骤(b)中确定的总荧光或荧光变化率随时间的变化与样品中活细菌细胞的数量相关联。在一些实施方式中，确定在多个时间点上测量的样品的荧光变化率随时间的变化，并将其与在相同时间点上测量的对照的荧光变化率随时间的变化进行比较，以确定样品中存活细菌细胞的数量。在一些实施方式中，该方法不需要离体铺板或培养。在一些实施方式中，该方法不需要抽吸。在一些实施方式中，该方法在体内进行(例如在体内可摄入装置中)。在一些实施方式中，该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。

[1097] 在某些实施方式中，试剂盒包含如本文所述的组合物和说明书，例如用于检测或定量样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中，装置包含如本文所述的组合物，例如用于检测或定量样品中的活细菌细胞。与检测可存在于样品环境中并导致相互矛盾结果的细菌成分(例如内毒素)相反，活细胞的检测是可行平板计数的金标准，并且代表了本文描述的组合物和方法的优点之一。

[1098] 该系统采用的方法，组合物和检测系统发现为准确且可靠地将荧光与自主可摄入装置或其它类似尺寸装置中的总细菌数(TBC)相关联。该组合物包括染料，缓冲剂和洗涤剂的新组合，其允许对包含非细菌细胞和其它组分的样品中的活细菌细胞进行选择性染色，否则其使得检测或定量活细菌细胞具有挑战性。在一些实施方式中，该系统允许细菌近乎实时地量化，并且结果在装置外遥测共享。

[1099] 在某些实施方式中，本公开提供了评估或监测治疗患有或风险于胃肠道中细菌细胞过度生长的受试者的需要的方法，其包括：(a)从所述受试者的胃肠道获得样品；(b)使样品与本文所述的组合物接触；(c)测量所述样品的总荧光或荧光变化率随时间的变化；(d)将步骤(c)中测量的总荧光或荧光变化率随时间的变化与样品中活细菌细胞的数量相关联，其中在步骤(e)中测定的活细菌细胞量大于约10^5CFU/mL表明需要治疗，例如用如本文所述的抗生素剂。在一些实施方式中，可以在该方法中使用如本文所述的对照。在一些实施方式中，在步骤(c)中在多个时间点上测量样品的总荧光或荧光变化速率随时间的变化以达延长的时间段。在一些实施方式中，确定在多个时间点上测量的样品的荧光变化率随时

间的变化，并将其与在相同时间点上测量的对照的的荧光变化率随时加的变化进行比较，以确定样品中存活细菌细胞的数量。在一些实施方式中，该方法不需要离体铺板或培养。在一些实施方式中，该方法不需要抽吸。在一些实施方式中，该方法在体内进行(例如在体内可摄入装置中)。在一些实施方式中，该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。在一些实施方式中，该方法可进一步用于在治疗后监测受试者(例如用抗生素)。在一些实施方式中，该方法可用于评估治疗的功效。例如，有效治疗可以通过来自受试者治疗后胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少来指示。可以通过来自受试者后处理的胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少速率来评估治疗的功效。在一些实施方式中，该方法可用于检测受试者中抗生素抗性细菌菌株的感染。例如，其中来自受试者的胃肠道的样品中的活细菌细胞量在抗生素治疗后基本上没有降低可以指示这样的感染。

[1100] 在一些实施方式中，本公开提供了可吸收材料(例如可吸收海绵)，其中吸收有如本文所述的组合物。在一些实施方式中，可吸收海绵是Ahlstrom Grade 6613H(Lot 150191)或Porex PSU-567，其中吸收有如本文所述的组合物。在一些实施方式中，可吸收海绵可通过将包含如本文所述组合物的水溶液注入可吸收海绵中来制备，并任选地还包括干燥所得可吸收海绵的步骤。

[1101] 在某些实施方式中，本公开提供了用于检测样品中存活的细菌细胞的方法，其包括：(a)完全或部分饱和如本文所述的可吸收海绵，或如本文所述制备的可吸收海绵，所述可吸收海绵带有样品；(b)测量步骤(a)中制备的完全或部分饱和海绵的总荧光或荧光变化速率随时间的变化，从而检测活细菌细胞。在一些实施方式中，可以在该方法中使用如本文所述的对照。在一些实施方式中，在步骤(b)中在多个时间点测量完全或部分饱和海绵的总荧光或荧光变化速率随时间的变化以达延长的时间段，从而检测所述样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中，该方法还包括将步骤(b)中测量的总荧光或荧光变化率随时间的变化与样品中活细菌细胞的数量相关联。在一些实施方式中，确定在多个时间点上测量的完全或部分饱和海绵的荧光变化率随时间的变化，并与在相同时间点上测量的对照的荧光变化率随时间的变化进行比较，以确定样品中活细菌细胞的数量。在一些实施方式中，该方法不需要离体铺板或培养。在一些实施方式中，该方法不需要抽吸。在一些实施方式中，该方法在体内进行(例如在体内可摄入装置中)。在一些实施方式中，该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。

[1102] 在一个方面，本文提供了试剂盒，其包含如本文所述的可吸收海绵和说明书，例如用于检测或定量样品中的活细菌细胞。另一方面，本文提供了包含如本文所述的可吸收海绵的装置，例如用于检测或定量样品中的活细菌细胞。

[1103] 在某些实施方式中，本公开提供了评估或监测治疗患有有风险于胃肠道中细菌细胞过度生长的受试者的需要的方法，其包括：(a)从所述受试者的胃肠道获得样品；(b)将本文所述的可吸收海绵或如本文所述制备的可吸收海绵用样品完全或部分饱和；(c)测量步骤(b)中制备的完全或部分饱和海绵的总荧光或荧光变化率随时间的变化；(d)将步骤(c)中测量的总荧光或荧光变化率随时间的变化与样品中活细菌细胞的数量相关联，其中在步骤(e)中测定的活细菌细胞量大于约10^5CFU/mL表明需要治疗，例如用如本文所述的抗生素剂。在一些实施方式中，可以在该方法中使用如本文所述的对照。在一些实施方式中，在步骤(c)中在多个时间点上测量完全或部分饱和海绵的总荧光或荧光变化速率随时间的变化

以达延长的时间段。在一些实施方式中，确定在多个时间点测量的完全或部分饱和海绵的荧光变化率随时间的变化，并与在相同时间点上测量的对照的荧光变化率随时间的变化进行比较，以确定样品中活细菌细胞的数量。在一些实施方式中，该方法不需要离体铺板或培养。在一些实施方式中，该方法不需要抽吸。在一些实施方式中，该方法在体内进行(例如在体内可摄入装置中)。在一些实施方式中，该方法包括将机载测定的结果传递给离体接收器。在一些实施方式中，该方法可进一步用于在治疗后监测受试者(例如用抗生素)。在一些实施方式中，该方法可用于评估治疗的功效。例如，有效治疗可以通过来自受试者治疗后胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少来指示。可以通过来自受试者后处理的胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少速率来评估治疗的功效。在一些实施方式中，该方法可用于检测受试者中抗生素抗性细菌菌株的感染。例如，其中来自受试者的胃肠道的样品中的活细菌细胞的数量在抗生素治疗后基本上没有降低可以指示这样的感染。

[1104] 在某些实施方式中，本发明提供了可摄入装置，其包括壳体；在壳体的壁上的第一开口；壳体的第一端的第二开口；连接第一开口和第二开口的腔室，其中腔室的至少一部分在可摄入装置内形成采样腔室。在一些实施方式中，采样室配置成保持本文所述的可吸收海绵。在一些实施方式中，采样室配置成保持从身体的胃肠(GI)道获得的样品。在一些实施方式中，可摄入装置被单独校准(例如通过与如本文所述的阳性或阴性对照比较)，其中保持在装置的采样室中的可吸收海绵的荧光性质在引入样品之前确定。如本文所述的可摄入装置可用于检测或定量体内存活的细菌细胞。在一些实施方式中，本文提供了使用如本文所述的可摄入装置在体内检测或定量胃肠道样品中的活细菌细胞的方法。在一些实施方式中，本文提供了评估或监测使用如本文所述的可摄入装置治疗患有或有风险于体内胃肠道中细菌细胞过度生长的受试者的需要的方法。在一些实施方式中，本文提供了使用如本文所述的可摄入装置改变患有或有风险于胃肠道中细菌细胞过度生长的受试者的治疗方案的方法。在一个方面，受试者是患有或有风险于十二指肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一个方面，受试者是患有或有风险于空肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一个方面，受试者是患有或有风险于回肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一个方面，受试者是患有或有风险于升结肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一个方面，受试者是患有或有风险于横结肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一个方面，受试者是患有或有风险于降结肠中细菌细胞过度生长的受试者。在一些实施方式中，该方法可进一步用于在治疗后监测受试者(例如用抗生素)。在一些实施方式中，该方法可用于评估治疗的功效。例如，有效治疗可以通过来自受试者治疗后胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少来指示。可以通过来自受试者后处理的胃肠道的样品中活细菌细胞数量的减少速率来评估治疗的功效。在一些实施方式中，该方法可用于检测受试者中抗生素抗性细菌菌株的感染。例如，其中来自受试者的胃肠道的样品中的活细菌细胞的数量在抗生素治疗后基本上没有降低可以指示这样的感染。在一些实施方式中，该方法是自主执行的，并且在已摄入该装置之后不需要来自身体外部的指令、触发器或其它输入。

[1105] 如本文所述的“真核生物”涉及除真菌之外的任何类型的真核生物，例如动物，特别是含有血液的动物，并且包括无脊椎动物，例如甲壳类动物和脊椎动物。脊椎动物包括冷血(鱼类，爬行动物，两栖动物)和温血动物(鸟类和哺乳动物)。哺乳动物特别包括灵长类动物，更特别是人。

[1106] 在治疗后或与本文所述的组合物或装置接触时，当样品中保持完整的细菌细胞百分比显著更高(例如2、5、10、20、50、100、250、500或1000倍或更多)于保留完整的样品中真核细胞的百分比时，在样品中获得如本文所用的“选择性裂解”。

[1107] 在一些实施方式中，适用于本文的染料是能够被活细胞内化、结合活细胞的靶组分或与活细胞的靶组分反应的染料，并且具有当染料与活细胞的靶组分结合或反应时可测量地改变的荧光特性。在一些实施方式中，本文中的染料通过穿过细胞膜的可传递扩散以外的过程穿透活细胞而被主动内化。这种内化包括但不限于通过细胞表面上的细胞受体或通过细胞膜中的通道进行内化。在一些实施方式中，染料所结合或反应的活细胞的靶组分选自：核酸，肌动蛋白，微管蛋白，酶，核苷酸结合蛋白，离子转运蛋白，线粒体，细胞质成分和膜成分。在一些实施方式中，适用于本文的染料是荧光染料，其能够被活细胞内化和代谢，并且其中所述染料在被活细胞代谢时发荧光。在一些实施方式中，染料是化学发光染料，其能够被活细胞内化和代谢，并且其中所述染料在被活细胞代谢时变为化学发光。

[1108] 在一些实施方式中，组合物包含当与核酸结合时发荧光的染料。这种染料的实例包括但不限于吖啶橙(美国专利号4,190,328)；钙黄绿素-AM(美国专利号5,314,805)；DAPI；Hoechst 33342；Hoechst 33258；PicoGreen™；SYTO®16；SYBR® GreenI；TexasRed®；Redmond Red™；Bodipy®染料；Oregon Green™；溴化乙锭；和碘化丙锭。

[1109] 在一些实施方式中，组合物包含亲脂性染料，其在被细胞代谢时发荧光。在一些实施方式中，染料在被细胞或细胞组分还原时发荧光。还原时发荧光的染料的实例包括但不限于刃天青；C12-刃天青；7-羟基-9H-(1,3-二氯-9,9-二甲基吖啶-2-醇)N-氧化物；6-氯-9-硝基-5-氧代-5H-苯并[a]吩恶嗪；和四唑盐。在一些实施方式中，染料在被细胞或细胞组分氧化时发荧光。这种染料的实例包括但不限于二氢绿心素AM；二氢罗丹明123；二氢乙锭；2,3,4,5,6-五氟四甲基二氢罗丹明；和3’-(对氨基苯基)荧光素。

[1110] 在一些实施方式中，组合物包含当被细胞或细胞组分氧化时变为化学发光的染料，例如鲁米诺。

[1111] 在一些实施方式中，组合物包含当被细胞或细胞组分去乙酰化和/或氧化时发荧光的染料。这种染料的实例包括但不限于二氢罗丹明；二氢荧光素；2’,7’-二氯二氢荧光素二乙酸酯；5-(和6-)羧基-2’,7’-二氯二氢荧光素二乙酸酯；和氯甲基-2’,7’-二氯二氢荧光素二乙酸乙酰酯。

[1112] 在一些实施方式中，组合物包含当与肽酶反应时发荧光的染料。这些染料的实例包括但不限于(CBZ-Ala-Ala-Ala-Ala)2-R110弹性蛋白酶2；(CBZ-Ala-Ala-Asp)2-R110颗粒酶B；和7-氨基-4-甲基香豆素，N-CBZ-L-天冬氨酰-L-谷氨酰基-L-缬氨酰基-L-天冬氨酸酰胺。

[1113] 在一些实施方式中，组合物包含选自刃天青，FDA，钙黄绿素AM和SYTO®9的染料。在一些实施方式中，染料是FDA或SYTO®9。

[1114] SYTO®9单独使用时，可以标记细菌细胞的核酸。SYTO®9的激发/发射波长为480/500nm，背景保持无荧光。参见例如J.Appl.Bacteriol 72,410(1992)；Lett.Appl.Microbiol.13,58(1991)；CURR.Microbiol.4,321(1980)；J.Microbiol.Methods 13,87(1991)；和Microbiol.Rev.51,365(1987)；和J.Med.Microbiol.39,147(1993)。

[1115] FDA是一种非极性非荧光化合物，可以穿过哺乳动物和细菌细胞的膜。乙酰酯酶(仅存在于活细胞内)将FDA水解成荧光化合物荧光素。荧光素是一种荧光极性化合物，保留在这些细胞内。当用494nm的激发波长和518nm的发射波长测定时，活细胞可以在光谱仪中可视化。参见例如Brunius,G.(1980).Technical aspects of the use of 3',6'-Diacetyl fluorescein for vital fluorescent staining of bacteria.Current Microbiol.4:321-323;Jones,K.H.和Senft,J.A.(1985).An improved method to determine cellviability by simultaneous staining with fluorescein diacetate-propidium iodide.J.Histochem.Cytochem.33:77-79;Ross,R.D.,Joneckis,C.C.,Ordonez,J.V.,Sisk,A.M.,Wu,R.K.,Hamburger,A.W.和Nora,R.E.(1989).Estimation of cell survival by flow cytometric quantification of fluorescein diacetate/propidium iodide viable cell number.Cancer Research.49:3776-3782.

[1116] 钙黄绿素-AM是钙黄绿素的乙酰甲基酯，具有高度亲脂性和细胞渗透性。钙黄绿素-AM本身不是荧光的，但是由活细胞中的酯酶产生的钙黄绿素发出绿色荧光，激发波长为490nm且发射波长为515nm。因此，钙黄绿素-AM只能染色活细胞。参见例如Kimura,K.等,Neurosci.Lett.,208,53(1998);Shimokawa,I.等,J.Geronto.,51a,b49(1998);Yoshida,S.等,Clin.Nephrol.,49,273(1998);和Tominaga,H.等,Anal.Commun.,36,47(1999)。

[1117] 刃天青(也称为阿尔玛蓝)是一种蓝色化合物，可以还原为粉红色的荧光素试剂。该染料主要用于哺乳动物细胞的活力测定。C^{12}-刃天青具有比刃天青更好的细胞渗透性。当亲脂性C^{12}-刃天青穿过细胞膜时，其随后被活细胞还原以制备红色荧光试卤灵。C^{12}-刃天青的吸附/发射为563/587nm。参见例如Appl Environ Microbiol 56,3785(1990);J Dairy Res 57,239(1990);J Neurosci Methods 70,195(1996);J Immunol Methods 210,25(1997);J Immunol Methods 213,157(1998);Antimicrob Agents Chemother 41,1004(1997)。

[1118] 在一些实施方式中，组合物任选地还包含用于选择性裂解真核细胞的试剂。在一些实施方式中，组合物包含如本文所述的染料和用于选择性裂解真核细胞的试剂。在一些实施方式中，用于选择性裂解真核细胞的试剂是去污剂，例如非离子或离子去污剂。用于选择性裂解真核细胞的试剂的实例包括但不限于烷基糖苷，Brij 35(C12E23聚氧乙二醇十二烷基醚)，Brij 58(C16E20聚氧乙二醇十二烷基醚)，Genapol，葡聚糖如MEGA-8,-9,-10，辛基葡糖苷，Pluronic F127，Triton X-100($C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n$)，Triton X-114($C_{24}H_{42}O_6$)，吐温20(聚山梨醇酯20)和吐温80(聚山梨醇酯80)，Nonidet P40，脱氧胆酸盐，还原Triton X-100和/或Igepal CA 630。在一些实施方式中，组合物包含如本文所述的染料和脱氧胆酸盐(例如脱氧胆酸钠)作为用于选择性裂解真核细胞的试剂。在一些实施方式中，组合物包含浓度选自0.0001wt％至1wt％的脱氧胆酸盐。在一些实施方式中，组合物包含浓度为0.005wt％的脱氧胆酸盐。在一些实施方式中，组合物可包含一种以上用于选择性裂解真核细胞的试剂。

[1119] 在一些实施方式中，组合物可包含两种不同的用于选择性裂解真核细胞的试剂。在一些情况下，当使用多于一种选择性裂解试剂时，可以实现样品中真核细胞的更有效和/或完全选择性裂解。例如，组合物可包含脱氧胆酸盐(例如脱氧胆酸钠)和Triton X-100作为两种不同的用于选择性裂解真核细胞的试剂。在一些实施方式中，组合物包含浓度选自

0.0001wt％至1wt％(例如0.005wt％)的脱氧胆酸盐(例如脱氧胆酸钠)和浓度选自0.1wt％至0.05wt％的Triton X-100。

[1120] 在一些实施方式中,在样品(例如生物样品)用包含染料和一种或多种如本文所述的用于选择性裂解真核细胞的试剂的组合物处理或与其接触后,真核细胞(例如动物细胞)在样品中选择性裂解,由此相同样品中的实质百分比(例如大于20％,40％,60％,80％,90％或甚至大于95％)的细菌细胞保持完整或存活。

[1121] 在一些实施方式中,组合物不包含用于选择性裂解真核细胞的试剂,并且这种组合物可用于检测或定量不含任何真核细胞的样品(例如环境样品,如水样品)中的活细菌细胞。

[1122] 在一些实施方式中,组合物还包含电解质,例如二价电解质(例如$MgCl_2$)。在一些实施方式中,组合物包含浓度选自0.1mM至100mM(例如浓度选自0.5mM至50mM)的$MgCl_2$。

[1123] 在一些实施方式中,组合物还包含水并且是水溶液的形式。在一些实施方式中,组合物具有选自5-8的pH(例如选自6-7.8的pH,例如pH为6.0)。在一些实施方式中,组合物是固体或半固体。

[1124] 在一些实施方式中,组合物还包含抗真菌剂。适用于本发明的抗真菌剂包括但不限于杀真菌剂和抑真菌剂,包括特比萘芬,伊曲康唑,硝酸咪唑,噻唑,甲苯磺酸盐,克霉唑和灰黄霉素。在一些实施方式中,抗真菌剂是多烯抗真菌剂,例如两性霉素-B、制霉菌素和匹马菌素。

[1125] 在一些实施方式中,该组合物不含任何抗真菌剂。在一些实施方式中,组合物含有广谱抗生素但不含任何抗真菌剂。这种不含抗真菌剂但含有广谱抗生素的组合物可用于检测或定量样品中的真菌(例如酵母)。

[1126] 在一些实施方式中,组合物不含任何抗真菌剂,任何抗生素或任何抗哺乳动物剂。这种不选择性裂解哺乳动物细胞的组合物可用于检测或定量样品中的哺乳动物细胞(例如来自胃肠道的细胞),因为与细菌或真菌细胞相比,许多染料对哺乳动物具有更高的亲和力。在一些实施方式中,组合物含有广谱抗生素和一种或多种抗真菌剂。含有抗真菌剂和广谱抗生素的此类组合物可用于检测或定量样品中的哺乳动物细胞(例如来自胃肠道的细胞)。哺乳动物细胞的检测或定量可用于确定受试者的细胞更新。高细胞更新有时与GI损伤(例如病变)、肿瘤的存在或辐射诱导的结肠炎或放射性肠病相关。

[1127] 在一些实施方式中,组合物还包含如本文所述的抗生素剂。这种组合物可用于检测或定量样品中的抗生素抗性细菌菌株。

[1128] 在某些实施方式中,组合物包含Triton X-100,脱氧胆酸盐,刃天青和$MgCl_2$。在一些实施方式中,组合物包含Triton X-100,脱氧胆酸盐,刃天青,两性霉素-B和$MgCl_2$。在一些实施方式中,组合物包含0.1wt％或0.05wt％的Triton X-100;0.005wt％脱氧胆酸盐;10mM刃天青;2.5mg/L两性霉素-B和50mM $MgCl_2$。在一些实施方式中,组合物的pH为6.0。

[1129] 在某些实施方式中,组合物适用于试剂盒或装置,例如用于检测或定量样品中的活细菌细胞。在一些实施方式中,这种装置是用于在体内(例如在胃肠道中)检测或定量活细菌细胞的可摄入装置。

[1130] 图62示出了使用如本文所公开的可摄入装置收集、传送和/或分析关于受试者数据的系统的非限制性示例。例如,可摄入装置可以配置成与外部基站通信。作为示例,可摄

入装置可以具有与外部基站通信的通信单元，所述外部基站本身具有通信单元。图62示出了这种可摄入装置的示例性实施方式。如图62所示，受试者摄入如本文所公开的可摄入装置。关于受试者的某些数据(例如基于收集的样本)和/或受试者胃肠道中的可摄入装置的位置被收集或以其它方式可用并提供给移动装置，然后所述移动装置通过互联网和服务器/数据存储器将数据转发到医生的办公室计算机。由可摄入装置收集的信息被传送到接收器，例如受试者佩戴的手表或其它物体。然后将信息从接收器传送到移动装置，然后移动装置经由互联网和服务器/数据存储器将数据转发到医生的办公室计算机。然后，医生能够分析关于受试者的一些或所有数据以提供推荐，例如递送治疗剂。而图62示出了收集和传送关于受试者数据的特定方法，但本公开不限于此。作为示例，可以从数据通信信道中排除接收器，移动装置，互联网和/或服务器/数据存储器中的一个或多个。例如，移动装置可以用作装置数据的接收器，例如通过使用加密狗。在这样的实施方式中，受试者佩戴的物品不需要是通信链的一部分。作为另一个示例，数据通信信道中的一个或多个项目可以用替代项目替换。例如，不是提供给医生的办公室计算机，而是可以将数据提供给服务提供商网络，例如医院网络或HMO网络等。在一些实施方式中，可以在一个位置(例如服务器/数据存储器)收集和/或存储受试者数据，而可以在不同位置(例如不同的服务器/数据存储器)收集和/或存储装置数据。

[1131] 治疗部位

[1132] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的大肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于大肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于大肠的远端部分中。

[1133] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的升结肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于升结肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于升结肠的远端部分中。

[1134] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的盲肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于盲肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于盲肠的远端部分中。

[1135] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的乙状结肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于乙状结肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于乙状结肠的远端部分中。

[1136] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的横结肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于横结肠的近端部分。在一些实施方式中，该位置位于横结肠的远端部分。

[1137] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的降结肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于降结肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于降结肠的远端部分中。

[1138] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的小肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于小肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于小肠的远端部分中。

[1139] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送。在一些

实施方式中，该位置位于十二指肠的近端部分中。在一些实施方式中，该位置位于十二指肠的远端部分中。

[1140] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于空肠的近端部分。在一些实施方式中，该位置位于空肠的远端部分。

[1141] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在十二指肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在十二指肠中且第二疾病位点在胃中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。

[1142] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的近端十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的近端十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在十二指肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的近端十二指肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在十二指肠中且第二疾病位点在胃中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。

[1143] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在空肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在空肠中且第二个疾病位点在回肠中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。

[1144] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在空肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在空肠中且第二疾病位点在回肠中，并且胃肠道的其它部位没有疾病位点。

[1145] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在空肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的空肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在空肠中且第二疾病位点在回肠中，并且胃肠道的其它部位没有疾病位点。

[1146] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠中的位置递送。在一些实施方式中，该位置位于回肠的近端部分。在一些实施方式中，该位置位于回肠的远端部分。

[1147] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在回肠中并且在胃肠道的其它位置

不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中且第二疾病位点在盲肠中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中，并且第二疾病位点在盲肠和/或升结肠中，并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。

[1148] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在回肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中且第二疾病位点在盲肠中，并且胃肠道的其它位置没有疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中且第二疾病位点在盲肠和/或升结肠中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。

[1149] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在回肠中并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中且第二疾病位点在盲肠中，并且胃肠道的其它位置没有疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在回肠中且第二疾病位点在盲肠和/或升结肠中，并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。

[1150] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的盲肠中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的盲肠的远端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中疾病位点在盲肠和/或升结肠中并且在胃肠道的其它位置没有疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂在受试者的回肠的远端部分或升结肠的近端部分中的位置递送，并且不在胃肠道中的其它位置递送，其中第一疾病位点在盲肠且第二疾病位点在升结肠中，并且在胃肠道的其它位置不存在疾病位点。

[1151] 在一些实施方式中，疾病位点在结肠中，并且整联蛋白抑制剂在结肠中(例如在盲肠中)释放。在一些实施方式中，疾病位点在升结肠中，并且整联蛋白抑制剂在升结肠中(例如在盲肠中)释放。在一些实施方式中，疾病位点在回肠中，并且整联蛋白抑制剂在回肠中释放。

[1152] 在一些实施方式中，受试者被诊断患有回肠克罗恩病，并且整联蛋白抑制剂在回肠中释放。

[1153] 在一些实施方式中，受试者被诊断患有回肠结肠克罗恩病，并且整联蛋白抑制剂在回肠和结肠两者中释放。在一些更具体的实施方式中，整联蛋白抑制剂在回肠和结肠两者中从相同的可摄入装置释放。在一些更具体的实施方式中，整联蛋白抑制剂在回肠中从

第一可摄入装置释放并在结肠中从第二可摄入装置释放，其中第一可摄入装置和第二可摄入装置在基本相同的时间或在不同的时间摄入。

[1154] 在一些实施方式中，受试者在整个结肠中被诊断为结肠炎，并且整联蛋白抑制剂(a)在盲肠中释放，(b)在盲肠和横结肠中释放，和/或(c)在降结肠中释放。

[1155] 在一些实施方式中，受试者被诊断患有右侧结肠炎，并且整联蛋白抑制剂在横结肠或降结肠中释放。

[1156] 在一些实施方式中，受试者被诊断患有直肠乙状结肠炎并且整联蛋白抑制剂在降结肠中释放。

[1157] 在一些实施方式中，递送整联蛋白抑制剂的位置接近疾病位点。疾病位点可以是例如损伤、发炎组织或一种或多种病变。在一些实施方式中，递送整联蛋白抑制剂的位置接近一个或多个疾病位点。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送150cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送125cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送100cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送50cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送40cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送30cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送20cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送10cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送5cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从一个或多个疾病位点递送2cm或更少。在一些实施方式中，该方法还包括使用可摄入装置递送整联蛋白抑制剂并使用本文公开的定位方法(例如下文实施例13中所讨论的)以确定可摄入装置在胃肠道内的位置(例如相对于疾病位点)。在一些实施方式中，该方法还包括使用可摄入装置递送整联蛋白抑制剂并确定自摄入可摄入装置以来的时间段以确定可摄入装置在胃肠道内的位置(例如相对于疾病位点)。在一些实施方式中，该方法还包括通过包括胃肠道成像的方法标识一个或多个疾病位点。在一些实施方式中，胃肠道的成像包括视频成像。在一些实施方式中，胃肠道的成像包括热成像。在一些实施方式中，胃肠道的成像包括超声成像。在一些实施方式中，胃肠道的成像包括多普勒成像。

[1158] 在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过20％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过10％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过5％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过4％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过3％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法不包括在不接近疾病位点的位置处释放超过2％的整联蛋白抑制剂。

[1159] 在一些实施方式中，该方法包括在靠近疾病位点的位置处释放至少80％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法包括在靠近疾病位点的位置处释放至少90％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法包括在接近疾病位点的位置处释放至少95％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法包括在接近疾病位点的位置处释放至少96％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法包括在靠近疾病位点的位置处释放至少97％

的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，该方法包括在接近疾病位点的位置处释放至少98％的整联蛋白抑制剂。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送150cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送125cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送100cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送50cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送40cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送30cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送20cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送10cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送5cm或更少。在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂的至少80％，至少90％，至少95％，至少96％，至少97％或至少98％从一个或多个疾病位点递送2cm或更少。在一些实施方式中，该方法还包括使用可摄入装置递送整联蛋白抑制剂并使用本文公开的定位方法(例如下文实施例13中所讨论的)以确定可摄入装置在胃肠道内的位置(例如相对于疾病位点)。在一些实施方式中，该方法还包括使用可摄入装置递送整联蛋白抑制剂并确定自摄入可摄入装置以来的时间段以确定可摄入装置在胃肠道内的位置(例如相对于疾病位点)。

[1160] 在一些实施方式中，递送的整联蛋白抑制剂的量是人等效剂量。

[1161] HED可以通过以下方式之一计算，其中每组中的“动物剂量”是指整联蛋白抑制剂的量(mg)与动物体重(kg)的比率：

[1162] (i)HED＝小鼠剂量×0.08；

[1163] (ii)HED＝动物剂量×(动物体重(kg)/人体重(kg))$^{0.33}$；

[1164] (iii)HED＝动物剂量×(人SA/kg与动物SA/kg的比率)。

[1165] 在iii)中，术语“SA/kg”是指以cm^2计的胃肠道表面积除以重量(kg)。GI表面积又是盲肠表面积和结肠表面积的总和。对于猪、人和小鼠，SA值的比率如下表所示推导出：

[1166]

	猪 (1)	猪 (2)	**猪 (1,2)**	**人 (2)**	**人 (3)**	**人 (4)**	**人**	**小鼠 (5)**
体重 (kg)	318	100		60	60	60		0.02
盲肠直径 (cm)	3			7	7	7.57		0.54
盲肠长度 (cm)	23	23		20	20	6.7		3.5
盲肠表面积[1] (cm^2)	230.91	3665		516.79	516.79	249.35		6.40
结肠直径 (cm)	3			5	4.8	4.98		0.29
结肠长度 (cm)	499	413		169	189	182.9		8.2
结肠表面积 (cm^2)	4717.11	3540		2693.92	2886.25	2900.46		7.60
总表面积(cm^2)	4948.02	7205		3210.7152	3403.043952	3149.811043		14.00
SA/kg	15.56	72.05	43.80	53.51	56.72	52.50	54.24	699.92
SA/kg 比率 (人/动物)			1.24					0.077

[1167] [1]表面积按如下公式计算：(2×3.1416×r^2)+(2×3.1416×r×h)，其中r和h分别是胃肠道部分的半径和长度

[1168] 表中的(1)、(2)、(3)、(4)、(5)参考以下参考文献：

[1169] (1)Kalarli,T.,Biopharmaceutics&Drug Disposition,July 1995。

[1170] (2)Hamid A.Merchant等,European J.of Pharm.Sci.,42(2011)3-10。

[1171] (3)Helander,H.F.等,Scandinavian J.of Gastroent.,49:6,681-689。

[1172] DOI:10.3109/00365521.2014.898326。

[1173] (4)Khashab,M.A.等,Endoscopy 2009;41:674-78。

[1174] (5)Casteleyn等,Laboratory Animals 2010;44:176-183。

[1175] (1,2)表示基于参考文献(1)和(2)计算的值的平均值。

[1176] 以下是基于小鼠的动物剂量，根据上述(i)、(ii)和(iii)计算的DATK32整联蛋白抑制剂的HED值。在表中，小鼠的重量是20克(0.02kg)，人的重量是60kg。

[1177]

mg/剂量	小鼠 mg/kg	HED (i) mg/kg	HED (i) mg/剂量	HED (ii) mg/kg	HED (ii) mg/剂量	HED (iii) mg/kg	HED(iii) mg/剂量
0.5 (Q3D, 0-14 天)	25	2.0	120	1.78	106.82	1.925	115.50
0.5 (QD, 0-14 天)	25	2.0	120	1.78	106.82	1.925	115.50
0.1 (QD, 0-14 天)	5	0.4	24	0.36	21.36	0.385	23.10

[1178] 因此，在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量在包括(HED)(i)，HED(ii)和/或HED(iii)的范围内。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为5mg至600mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为10mg至300mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为15mg至200mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为15mg至150mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为20mg至150mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为20mg至125mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为20mg至30mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为20mg至25mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为100mg至150mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为100mg至125mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为110mg至125mg。在一些实施方式中，施用于人的DATK32整联蛋白抑制剂的量为120mg至125mg。

[1179] 在一些实施方式中，该方法包括在接近疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂，其中整联蛋白抑制剂和与整联蛋白抑制剂混合的任何载体、赋形剂或稳定剂(如果适用的话)在该部位释放整联蛋白抑制剂时相对于将组合物施用于受试者时基本不变。

[1180] 在一些实施方式中，该方法包括在接近疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂，其中整联蛋白抑制剂和与整联蛋白抑制剂混合的任何载体，赋形剂或稳定剂(如果适用的话)在该部位释放整联蛋白抑制剂时相对于将组合物施用于受试者时基本不受任何生理过程(例如但不限于胃中的降解)该变。

[1181] 在一些实施方式中，通过粘膜接触将整联蛋白抑制剂递送至该部位。

[1182] 在一些实施方式中，本文公开的治疗方法包括确定在受试者的疾病位点或胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置处整联蛋白抑制剂的水平。在一些实例中，如本文所述

的治疗方法可包括在施用装置后约10分钟至约10小时的一段时间内确定受试者的疾病位点或胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置处整联蛋白抑制剂的水平。

[1183] 在一些实例中，本文公开的治疗方法包括在施用装置后的时间点测定，与在全身施用等量整联蛋白抑制剂后受试者中基本相同时间点的相同疾病位点或位置处整联蛋白抑制剂的水平相比，受试者的疾病位点或胃肠道中接近一个或多个疾病位点处整联蛋白抑制剂的水平升高。

[1184] 在其中整联蛋白抑制剂是抗体或其抗原结合片段(例如本文所述的任何抗体或抗原结合抗体片段)使用本文所述的任何组合物或装置施用于受试者的一些实例中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透受试者的GI组织。如本文所用，“GI组织”是指胃肠(GI)道中的组织，例如十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠，乙状结肠和直肠中的一种或多种中的组织。在一个特定的实施方式中，GI组织是指十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠和乙状结肠中的一种或多种的近端部分中的组织。在一个特定实施方式中，GI组织是指十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠和乙状结肠中的一种或多种的远端部分中的组织。GI组织可以是例如靠近一个或多个疾病位点的GI组织。因此，在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的十二指肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的空肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的回肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的盲肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的升结肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的横结肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的降结肠组织。在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段可以穿透靠近一个或多个疾病位点的乙状结肠组织。例如，抗体或其抗原结合片段(例如F(ab')$_2$，Fv或scFv)可以穿透一个或多个(例如两个，三个或四个)腔/浅表粘膜，固有层，粘膜下层和肌层/浆膜。在一些实施方式中，本文所述的任何装置或组合物可释放重组抗体(例如人源化或完全人抗体，例如人或人源化IgG1，人或人源化IgG2，人或人源化IgG3，人或人源化IgG4，人或人源化IgA1，人或人源化IgA2，人或人源化IgD，人或人源化IgE，或人或人源化IgM)，其被降解成抗原结合抗体片段(例如Fab，Fv或F(ab')$_2$)，其又能够穿透该受试者的GI组织(例如一个或多个(例如两个三个或四个)腔/浅表粘膜，固有层，粘膜下层和肌层/浆膜)。在一些实施方式中，该装置释放抗原结合抗体片段(例如本文所述的任何抗原结合抗体片段)。

[1185] 在一些实例中，使用本文所述的任何组合物或装置施用抗体或其抗原结合片段导致在以下时间段内GI组织(例如一个或多个(例如两个，三个或四个)腔或浅表粘膜，固有层，粘膜下层和肌层/浆膜)的穿透(例如可检测的穿透水平)：约10分钟至约10小时，约10分钟至约9小时，约10分钟至约8小时，约10分钟至约7小时，约10分钟至约6小时，约10分钟至约5小时，约10分钟至约4.5小时，约10分钟至约4小时，约10分钟至约3.5小时，约10分钟至约3小时，约10分钟至约2.5小时，约10分钟至约2小时，约10分钟至约1.5小时，约10分钟至约1小时，约10分钟至约55分钟，约10分钟至约50分钟，约10分钟至约45分钟，约10分钟至约40分钟，约10分钟至约35分钟，约10分钟至约30分钟，约10分钟至约25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10小时，约15分钟至约9小时，约15分钟至约8小时，约15分钟至约7小时，约15分钟至约6小时，约15分钟至约5小时，约15分钟至约4.5小时，约15分钟至约4小时，约15分钟至约3.5小时，约15分钟至约3小时，约15分钟至约2.5小时，约15分钟至约2小时，约15分钟至约1.5小时，约15分钟至约1小时，约15分钟至约55分钟，约15分钟至约50分钟，约15分钟至约45分钟，约15分钟至约40分钟，约15分钟至约35分钟，约15分钟至约30分钟，约15分钟至约25分钟，约15分钟至约20分钟，约20分钟至约10小时，约20分钟至约9小时，约20分钟至约8小时，约20分钟至约7小时，约20分钟至约6小时，约20分钟至约5小时，约20分钟至约4.5小时，约20分钟至约4小时，约20分钟至约3.5小时，约20分钟至约3小时，约20分钟至约2.5小时，约20分钟至约2小时，约20分钟至约1.5小时，约20分钟至约1小时，约20分钟至约55分钟，约20分钟至约50分钟，约20分钟至约45分钟，约20分钟至约40分钟，约20分钟至约35分钟，约20分钟至约30分钟，约20分钟至约25分钟，约25分钟至约10小时，约25分钟至约9小时，约25分钟至约8小时，约25分钟至约7小时，约25分钟至约6小时，约25分钟至约5小时，约25分钟至约4.5小时，约25分钟至约4小时，约25分钟至约3.5小时，约25分钟至约3小时，约25分钟至约2.5小时，约25分钟至约2小时，约25分钟至约1.5小时，约25分钟至约1小时，约25分钟至约55分钟，约25分钟至约50分钟，约25分钟至约45分钟，约25分钟至约40分钟，约25分钟至约35分钟，约25分钟约30分钟，约30分钟至约10小时，约30分钟至约9小时，约30分钟至约8小时，约30分钟至约7小时，约30分钟至约6小时，约30分钟至约5小时，约30分钟至约4.5小时，约30分钟至约4小时，约30分钟至约3.5小时，约30分钟至约3小时，约30分钟至约2.5小时，约30分钟至约2小时，约30分钟至约1.5小时，约30分钟至约1小时，约30分钟至约55分钟，约30分钟至约50分钟，约30分钟至约45分钟，约30分钟至约40分钟，约30分钟至约35分钟，约35分钟至约10小时，约35分钟至约9小时，约35分钟至约8小时，约35分钟至约7小时，约35分钟至约6小时，约35分钟至约5小时，约35分钟至约4.5小时，约35分钟至约4小时，约35分钟至约3.5小时，约35分钟至约3小时，约35分钟至约2.5小时，约35分钟至约2小时，约35分钟至约1.5小时，约35分钟至约1小时，约35分钟至约55分钟，约35分钟至约50分钟，约35分钟至约45分钟，约35分钟至约40分钟，约40分钟至约10小时，约40分钟至约9小时，约40分钟至约8小时，约40分钟至约7小时，约40分钟至约6小时，约40分钟至约5小时，约40分钟至约4.5小时，约40分钟至约4小时，约40分钟至约3.5小时，约40分钟至约3小时，约40分钟至约2.5小时，约40分钟至约2小时，约40分钟至约1.5小时，约40分钟至约1小时，约40分钟至约55分钟，约40分钟至约50分钟，约40分钟至约45分钟，约45分钟至约10小时，约45分钟至约9小时，约45分钟至约8小时，约45分钟至约7小时，约45分钟至约6小时，约45分钟至约5小时，约45分钟至约4.5小时，约45分钟至约4小时，约45分钟至约3.5小时，约45分钟至约3小时，约45分钟至约2.5小时，约45分钟至约2小时，约45分钟至约1.5小时，约45分钟至约1小时，约45分钟至约55分钟，约45分钟至约50分钟，约50分钟至约10小时，约50分钟至约9小时，约50分钟至约8小时，约50分钟至约7小时，约50分钟至约6小时，约50分钟至约5小时，约50分钟至约4.5小时，约50分钟至约4小时，约50分钟至约3.5小时，约50分钟至约3小时，约50分钟至约2.5小时，约50分钟至约2小时，约50分钟至约1.5小时，约50分钟至约1小时，约50分钟至约55分钟，约55分钟至约10小时，约55分钟至约9小时，约55分钟至约8小时，约55分钟至约7小时，约55分钟至约6小时，约55分钟至约5小时，约55分钟至约4.5小时，约55分钟至约4小时，约55分钟至约3.5小时，约55

分钟至约3小时，约55分钟至约2.5小时，约55分钟至约2小时，约55分钟至约1.5小时，约55分钟至约1小时，约1小时至约10小时，约1小时至约9小时，约1小时至约8小时，约1小时至约7小时，约1小时至约6小时，约1小时至约5小时，约1小时至约4.5小时，约1小时至约4小时，约1小时至约3.5小时，约1小时至约3小时，约1小时至约2.5小时，约1小时至约2小时，约1小时至约1.5小时，约1.5小时至约10小时，约1.5小时至约9小时，约1.5小时至约8小时，约1.5小时至约7小时，约1.5小时至约6小时，约1.5小时至约5小时，约1.5小时至约4.5小时，约1.5小时至约4小时，约1.5小时至约3.5小时，约1.5小时至约3小时，约1.5小时至约2.5小时，约1.5小时至约2小时，约2小时至约10小时，约2小时至约9小时，约2小时至约8小时，约2小时至约7小时，约2小时至约6小时，约2小时至约5小时，约2小时至约4.5小时，约2小时至约4小时，约2小时至约3.5小时，约2小时至约3小时，约2小时至约2.5小时，约2.5小时至约10小时，约2.5小时至约9小时，约2.5小时至约8小时，约2.5小时至约7小时，约2.5小时至约6小时，约2.5小时至约5小时，约2.5小时至约出4.5小时，约2.5小时至约4小时，约2.5小时至约3.5小时，约2.5小时至约3小时，约3小时至约10小时，约3小时至约9小时，约3小时至约8小时，约3小时至约7小时，约3小时至约6小时，约3小时至约5小时，约3小时至约4.5小时，约3小时至约4小时，约3小时至约3.5小时，约3.5小时至约10小时，约3.5小时至约9小时，约3.5小时至约8小时，约3.5小时至约7小时，约3.5小时至约6小时，约3.5小时至约5小时，约3.5小时至约4.5小时，约3.5小时至约4小时，约4小时至约10小时，约4小时至约9小时，约4小时至约8小时，约4小时至约7小时，约4小时至约6小时，约4小时至约5小时，约4小时至约4.5小时，约4.5小时至约10小时，约4.5小时至约9小时，约4.5小时至约8小时，约4.5小时至约7小时，约4.5小时至约6小时，约4.5小时至约5小时，约5小时至约10小时，约5小时至约9小时，约5小时至约8小时，约5小时至约7小时，约5小时至约6小时，约6小时至约10小时，约6小时至约9小时，约6小时至约8小时，约6小时至约7小时，约7小时至约10小时，约7小时至约9小时，约7小时至约8小时，约8小时至约10小时，约8小时至约9小时，或约9小时至约10小时。可以通过施用标记的抗体或标记的抗原结合抗体片段并对受试者进行成像(例如超声、计算机断层扫描或磁共振成像)来检测抗体或抗原结合抗体片段对GI组织的穿透。例如，标记可以是放射性同位素，重金属，荧光团或发光剂(例如用于本领域已知的成像的任何合适的放射性同位素，重金属，荧光团或发光剂)。

[1186] 尽管不希望受特定理论的束缚，但发明人认为在释放位点处或附近的整联蛋白抑制剂的浓度梯度在粘膜中产生，并且与全身施用产生的浓度梯度相比，使用如本文所述的装置施用整联蛋白抑制剂有利地产生“反向”浓度梯度。在这种“反向”浓度梯度中，相对于粘膜表面，药物浓度从浅表到深度最高。相反，全身施用通常导致药物浓度从深度到浅表是最高的。如上所述的“反向”浓度梯度更有利地与IBD的病理生理学对齐。

[1187] 在一些实施方式中，抗体或抗原结合抗体片段的施用可以在以下时间内在使用本文所述的任何组合物或装置首次施用抗体或抗原结合抗体片段后的受试者中提供治疗(例如受试者中本文所述的任何病症的一种或多种症状的数量、严重性和/或持续时间的减少)：约1小时至约30天，约1小时至约28天，约1小时至约26天，约1小时至约24天，约1小时至约22天，约1小时至约20天，约1小时至约18天，约1小时至约16天，约1小时至约14天，约1小时至约12天，约1小时至约10天，约1小时至约8天，约1小时至约6天，约1小时至约5天，约1小时至约4天，约1小时至约3天，约1小时至约2天，约1小时至约1天，约1小时至约12小时，约1

小时至约6小时，约1小时至约3小时，约3小时至约30天，约3小时至约28天，约3小时至约26天，约3小时至约24天，约3小时至约22天，约3小时至约20天，约3小时至约18天，约3小时至约16天，约3小时至约14天，约3小时至约12天，约3小时至约10天，约3小时至约8天，约3小时至约6天，约3小时至约5天，约3小时至约4天，约3小时到大约3天，约3小时至约2天，约3小时至约1天，约3小时至约12小时，约3小时至约6小时，约6小时至约30天，约6小时至约28天，约6天小时至约26天，约6小时至约24天，约6小时至约22天，约6小时至约20天，约6小时至约18天，约6小时至约16天，约6小时至约14天，约6小时至约12天，约6小时至约10天，约6小时至约8天，约6小时至约6天，约6小时至约5天，约6小时至约4天，约6小时至约3天，约6小时至约2天，约6小时至约1天，约6小时至约12小时，约12小时至约30天，约12小时至约28天，约12小时至约26天，约12小时至约24天，约12小时至约22天，约12小时至约20天，约12小时至约18天，约12小时至约16天，约12天小时至约14天，约12小时至约12天，约12小时至约10天，约12小时至约8天，约12小时至约6天，约12小时至约5天，约12小时至约4天，约12小时至约3天，约12小时至约2天，约12小时至约1天，约1天至约30天，约1天至约28天，约1天至约26天，约1天至约24天，约1天至约22天，约1天至约20天，约1天至约18天，约1天每天约16天，约1天至约14天，约1天至约12天，约1天至约10天，约1天至约8天，约1天至约6天，约1天至约5天，约1天至约4天，约1天至约3天，约1天至约2天，约2天至约30天，约2天至约28天，约2天至约26天，约2天至约24天，约2天至约22天，约2天至约20天，约2天至约18天，约2天至约16天，约2天至约14天，约2天至约12天，约2天至约10天，约2天至约8天，约2天至约6天，约2天至约5天，约2天至约4天，约2天大约3天，约3天到大约30天，约3天至约28天，约3天至约26天，约3天至约24天，约3天至约22天，约3天至约20天，约3天至约18天，约3天至约16天，约3天至约14天，约3天至约12天，约3天至约10天，约3天至约8天，约3天至约6天，约3天至约5天，约3天至约4天，约4天至约30天，约4天至约28天，约4天至约26天，约4天数至约24天，约4天至约22天，约4天至约20天，约4天至约18天，约4天至约16天，约4天至约14天，约4天至约12天，约4天至约10天，约4天至约8天，约4天至约6天，约4天至约5天，约5天至约30天，约5天至约28天，约5天至约26天，约5天至约24天，约5天至约22天，约5天至约20天，约5天至约18天，约5天至约16天，约5天至约14天，约5天至约12天，约5天至约10天，约5天至约8天，约5天至约6天，约6天至约30天，约6天到大约28天，约6天到约26天，约6天至约24天，约6天至约22天，约6天至约20天，约6天至约18天，约6天至约16天，约6天至约14天，约6天至约12天，约6天至约10天，约6天至约8天，约8天至约30天，约8天至约28天，约8天至约26天，约8天至约24天，约8天至约22天，约8天至约20天，约8天至约18天，约8天至约16天，约8天至约14天，约8天至约12天，约8天至约10天，约10天至约30天，约10天至约28天，约10天至约26天，约10天至约24天，约10天至约22天，约10天至约20天，约10天至约18天，约10天至约16天，约10天至约14天，约10天至约12天，约12天至约30天，约12天至约28天，约12天至约26天，约12天至约24天，约12天至约22天，约12天至约20天，约12天至约18天，约12天至约16天，约12天至约14天，约14天至约30天，约14天至约28天，约14天至约26天，约14天至约24天，约14天至约22天，约14天至约20天，约14天至约18天，约14天至约16天，约16天至约30天，约16天DA大约28天，约16天到大约26天，约16天至约24天，约16天至约22天，约16天至约20天，约16天至约18天，约18天至约30天，约18天至约28天，约18天至约26天，约18天至约24天，约18天至约22天，约18天至约20天，约20天至约30天，约20天至约28天，约20天至约26天，约20天至约24

天，约20天至约22天，约22天至约30天，约22天至约28天，约22天至约26天，约22天至约24天，约24天至约30天，约24天至约28天，约24天至约26天，约26天至约30天，约26天至约28天，或约28天至约30天。本文描述的疾病症状的非限制性实例描述如下。

[1188] 例如，治疗可导致受试者的以下中一个或多个(例如两个，三个，四个，五个，六个，七个，八个或九个)的减少(例如减少约1％至约99％，减少约1％至约95％，减少约1％至约90％，减少约1％至约85％，减少约1％至约80％，减少约1％至约75％，减少约1％至约70％，减少约1％至约65％，减少约1％至约60％，减少约1％至约55％，减少约1％至约50％，减少约1％至约45％，减少约1％至约40％，减少约1％至约35％，减少约1％至约30％，减少约1％约25％，减少约1％至约20％，减少约1％至约15％，减少约1％至约10％，减少约1％至约5％，减少约5％至约99％，减少约5％至约95％，减少约5％至约90％，减少约5％至约85％，减少约5％至约80％，减少约5％至约75％，减少约5％至约70％，减少约5％至约65％，减少约5％至约60％，减少约5％至约55％，减少约5％至约50％，减少约5％至约45％，减少约5％至约40％，减少约5％至约35％，减少约5％至约30％，减少约5％至约25％，减少约5％至约20％，减少约5％至约15％，减少约5％至约10％，减少约10％至约99％，减少约10％至约95％，减少约10％至约90％，减少约10％至约85％，减少约10％至约80％，减少约10％至约75％，减少约10％至约70％，减少约10％至约65％，减少约10％至约60％，减少约10％至约55％，减少约10％至约50％，减少约10％至约45％，减少约10％至约40％，减少约10％至约35％，减少约10％至约30％，减少约10％至约25％，减少约10％至约20％，减少约10％至约15％，减少约15％至约99％，减少约15％至约95％，减少约15％至约90％，减少约15％至约85％，减少约15％至约80％，减少约15％至约75％，减少约15％至约70％，减少约15％至约65％，减少约15％至约60％，减少约15％至约55％，减少约15％至约50％，减少约15％至约45％，减少约15％至约40％，减少约15％至约35％，减少约15％至约30％，减少约15％至约25％，减少约15％至约20％，减少约20％至约99％，减少约20％至约95％，减少约20％至约90％，减少约20％至约85％，减少约20％至约80％，减少约20％至约75％，减少约20％至约70％，减少约20％至约65％，减少约20％至约60％，减少约20％至约55％，减少约20％至约50％，减少约20％至约45％，减少约20％至约40％，减少约20％至约35％，减少约20％至约30％，减少约20％至约25％，减少约25％至约99％，减少约25％至约95％，减少约25％至约90％，减少约25％至约85％，减少约25％至约80％，减少约25％至约75％，减少约25％至约70％，减少约25％至约65％，减少约25％至约60％，减少约25％至约55％，减少约25％至约50％，减少约25％至约45％，减少约25％至约40％，减少约25％至约35％，减少约25％至约30％，减少约30％至约99％，减少约30％至约95％，减少约30％至约90％，减少约30％至约85％，减少约30％至约80％，减少约30％至约75％，减少约30％至约70％，减少约30％至约65％，减少约30％至约60％，减少约30％至约55％，减少约30％至约50％，减少约30％至约45％，减少约30％至约40％，减少约30％至约35％，减少约35％至约99％，减少约35％至约95％，减少约35％至约90％，减少约35％至约85％，减少约35％至约80％，减少约35％至约75％，减少约35％至约70％，减少约35％至约65％，减少约35％至约60％，减少约35％至约55％，减少约35％至约50％，减少约35％至约45％，减少约35％至约40％，减少约40％至约99％，减少约40％至约95％，减少约40％至约90％，减少约40％至约85％，减少约40％至约80％，减少约40％至约75％，减少约40％至约70％，减少约40％至约65％，减少约40％至约

60％,减少约40％至约55％,减少约40％至约50％,减少约40％至约45％,减少约45％至约99％,减少约45％至约95％,约45％至约减少90％,减少约45％至约85％,减少约45％至约80％,减少约45％至约75％,减少约45％至约70％,减少约45％至约65％,减少约45％至约60％,减少约45％至约55％,减少约45％至约50％,减少约50％至约99％,减少约50％至约95％,减少约50％至约90％,减少约50％至约85％,减少约50％至约80％,减少约50％至约75％,减少约50％至约70％,减少约50％至约65％,约50％减少％至约60％,减少约50％至约55％,减少约55％至约99％,减少约55％至约95％,减少约55％至约90％,减少约55％至约85％,减少约55％至约80％,减少约55％至约75％,约55％减少约70％,减少约55％至约65％,减少约55％至约60％,减少约60％至约99％,减少约60％至约95％,减少约60％至约90％,减少约60％至约85％,减少约60％至约80％,减少约60％至约75％,减少约60％至约70％,减少约60％至约65％,减少约65％至约99％,减少约65％至约95％,减少约65％至约90％,减少约65％至约85％,减少约65％至约80％,减少约65％至约75％,减少约65％至约70％,减少约70％至约99％,减少约70％至约95％,减少约70％至约90％,减少约70％至约85％,减少约70％至约80％,减少约70％至约75％,减少约75％至约99％,减少约75％至约95％,减少约75％至约90％,减少约75％至约85％,减少约75％至约80％,减少约80％至约99％,减少约80％至约95％,减少约80％至约90％,减少约80％至约85％,减少约85％至约99％,减少约85％至约95％,减少约85％至约90％,减少约90％至约99％,减少约90％至约95％,或减少约95％至约99％):GI组织中干扰素-γ的水平,GI组织中IL-1β的水平,GI组织中的IL-6的水平,GI组织中IL-22的水平,GI组织中IL-17A的水平,GI组织中TNFα的水平,GI组织中IL-2的水平和内窥镜检查评分(例如与治疗前受试者中的水平相比或与具有相似疾病但接受安慰剂或不同治疗的受试者或受试者群体相比)(例如在使用本文所述的任何组合物或装置首次施用抗体或抗原结合抗体片段后约1小时至约30天(例如或本文的任何子范围)之间的时间段内。本文描述了用于确定内窥镜检查评分的示例性方法,并且用于确定内窥镜检查分数的方法在本领域中是已知的。用于确定内窥镜检查水平的示例性方法本文描述了干扰素-α,IL-1β,IL-6,IL-22,IL-17A,TNFα和IL-2。用于确定这些细胞因子水平的其它方法是本领域已知的。

[1189] 在一些实例中,治疗可导致受试者的以下中一个或两个的增加(例如增加约1％至约500％,增加约1％至约400％,增加约1％至约300％,增加约1％至约200％,增加约1％至约150％,增加约1％至约100％,增加约1％至约90％,增加约1％至约80％,增加约1％至约70％,增加约1％至约60％,增加约1％至约50％,增加约1％至约40％,增加约1％至约30％,增加约1％至约20％,增加约1％至约10％,增加约10％至约500％,增加约10％至约400％,增加约10％至约300％,增加约10％至约200％,增加约10％至约150％,增加约10％至约100％,增加约10％至约90％,增加约10％至约80％,增加约10％至约70％,增加约10％至约60％,增加约10％至约50％,增加约10％增加约40％,增加约10％至约30％,增加约10％至约20％,增加约20％至约500％,增加约20％至约400％,增加约20％至约300％,增加约20％至约200％,增加约20％至约150％,增加约20％增加约100％,增加约20％至约90％,增加约20％至约80％,增加约20％至约70％,增加约20％至约60％,增加约20％至约50％,增加约20％至约40％,增加约20％至约30％,增加约30％至约500％,增加约30％至约400％,增加约30％至约300％,增加约30％至约200％,增加约30％至约150％,增加约30％至约100％,

增加约30％至约90％，增加约30％至约80％，增加约30％至约70％，增加约30％至约60％，增加约30％至约50％，约30％至约40％，增加约40％至约500％，增加约40％至约400％，增加约40％至约300％，增加约40％至约200％，增加约40％至约150％，增加约40％至约100％，增加约40％至约90％，增加约40％至约80％，增加约40％至约70％，增加约40％至约60％，增加约40％至约50％，增加约50％至约500％，增加约50％至约400％，增加约50％至约300％，增加约50％至约200％，约50％至约150％，增加约50％至约100％，增加约50％至约90％，增加约50％至约80％，增加约50％至约70％，增加约50％至约60％，增加约60％至约500％，增加约60％至约400％，增加约60％至约300％，增加约60％至约200％，增加约60％至约150％，增加约60％至约100％，增加约60％至约90％，增加约60％至约80％，增加约60％至约70％，增加约70％至约500％，增加约70％至约400％，增加约70％至约300％，增加约70％至约200％，增加约70％至约150％，增加约70％至约100％，增加约70％至约90％，约70％至约80％，增加约80％至约500％，增加约80％至约400％，增加约80％至约300％，增加约80％至约200％，增加约80％至约150％，增加约80％至约100％，增加约80％至约90％，增加约90％至约500％，增加约90％至约400％，增加约90％至约300％，增加约90％至约200％，增加约90％至约150％，增加约90％至约100％，增加约100％至约500％，增加约100％至约400％，增加约100增加％至约300％，增加约100％至约200％，增加约100％至约150％，增加约150％至约500％，增加约150％至约400％，增加约150％至约300％，增加约150％至约200％，增加约200％至约500％，增加约200％至约400％，增加约200％至约300％，增加约300％至约500％，增加约300％至约400％，或增加约400％至约500％)：粪便稠度评分和体重(例如与治疗前受试者中的水平相比或与具有相似疾病但接受安慰剂或不同治疗的受试者或受试者群体相比)(例如在使用本文所述的任何组合物或装置首次施用抗体或抗原结合抗体片段后约1小时至约30天(例如或本文的任何子范围)的时间段内。本文描述了用于确定粪便稠度评分的其它方法。用于确定粪便稠度评分的其它方法是本领域已知的。

[1190] 在一些实例中，使用本文所述的任何装置或组合物施用抗体或抗原结合抗体片段可导致抗体或抗原结合抗体片段的GI组织浓度与血液、血清或抗体或抗原结合抗体片段的血浆浓度的比例为例如约2.8至约6.0，约2.8至约5.8，约2.8至约5.6，约2.8至约5.4，约2.8至约5.2，约2.8至约5.0，约2.8至约4.8，约2.8至约4.6，约2.8至约4.4，约2.8至约4.2，约2.8至约4.0，约2.8至约3.8，约2.8至约3.6，约2.8至约3.4，约2.8至约3.2，约2.8至约3.0，约3.0至约6.0，约3.0至约5.8，约3.0至约5.6，约3.0至约5.4，约3.0至约5.2，约3.0至约5.0，约3.0至约4.8，约3.0至约4.6，约3.0至约4.4，约3.0至约4.2，约3.0至约4.0，约3.0至约3.8，约3.0至约3.6，约3.0至约3.4，约3.0至约3.2，约3.2至约6.0，约3.2至约5.8，约3.2至约5.6，约3.2至约5.4，约3.2至约5.2，约3.2至约5.0，约3.2至约4.8，约3.2至约4.6，约3.2至约4.4，约3.2至约4.2，约3.2至约4.0，约3.2至约3.8，约3.2至约3.6，约3.2至约3.4，约3.4至约6.0，约3.4至约5.8，约3.4至约5.6，约3.4至约5.4，约3.4至约5.2，约3.4至约5.0，约3.4至约4.8，约3.4至约4.6，约3.4至约4.4，约3.4至约4.2，约3.4至约4.0，约3.4至约3.8，约3.4至约3.6，约3.6至约6.0，约3.6至约5.8，约3.6至约5.6，约3.6至约5.4，约3.6至约5.2，约3.6至约5.0，约3.6至约4.8，约3.6至约4.6，约3.6至约4.4，约3.6至约4.2，约3.6至约4.0，约3.6至约3.8，约3.8至约6.0，约3.8至约5.8，约3.8至约5.6，约3.8至约5.4，

约3.8至约5.2,约3.8至约5.0,约3.8至约4.8,约3.8至约4.6,约3.8至约4.4,约3.8约4.2,约3.8至约4.0,约4.0至约6.0,约4.0至约5.8,约4.0至约5.6,约4.0至约5.4,约4.0至约5.2,约4.0至约5.0,约4.0至约4.8,约4.0至约4.6,约4.0至约4.4,约4.0至约4.2,约4.2至约6.0,约4.2至约5.8,约4.2至约5.6,约4.2至约5.4,约4.2至约5.2,约4.2至约5.0,约4.2至约4.8,约4.2至约4.6,约4.2至约4.4,约4.4至约6.0,约4.4至约5.8,约4.4至约5.6,约4.4至约5.4,约4.4至约5.2,约4.4至约5.0,约4.4至约4.8,约4.4至约4.6,约4.6至约6.0,约4.6至约5.8,约4.6至约5.6,约4.6至约5.4,约4.6至约5.2,约4.6至约5.0,约4.6至约4.8,约4.8至约6.0,约4.8至约5.8,约4.8至约5.6,约4.8至约5.4,约4.8至约5.2,约4.8至约5.0,约5.0至约6.0,约5.0至约5.8,约5.0至约5.6,约5.0至约5.4,约5.0至约5.2,约5.2至约6.0,约5.2至约5.8,约5.2至约5.6,约5.2至约5.4,约5.4至约6.0,约5.4至约5.8,约5.4至约5.6,约5.6至约6.0,约5.6至约5.8,或约5.8至约6.0。因此,在一些实施方式中,本文公开的治疗方法可包括确定在受试者施用装置后基本相同时间点的GI组织中的整联蛋白抑制剂水平与血液、血清或血浆中的整联蛋白抑制剂水平的比例为约2.8至约6.0。本文描述了用于测量受试者的血浆或GI组织中的抗体或抗原结合抗体片段的浓度的示例性方法。用于测量受试者的血浆或GI组织中的抗体或抗原结合抗体片段的浓度的其它方法是本领域已知的。

[1191] 因此,在一些实施方式中,本文公开的治疗方法包括确定GI组织(例如本文所述的任何示例性GI组织中的一种或多种)中的整联蛋白抑制剂水平。在一些实施方式中,本文公开的治疗方法可包括确定腔/浅表粘膜,固有层,粘膜下层和肌层/浆膜中的一种或多种(例如两种,三种或四种)中的整联蛋白抑制剂的水平。

[1192] 在一些实施方式中,本文公开的治疗方法包括确定在施用所述装置后的时间点的GI组织(例如本文所述的任何示例性GI组织中的一种或多种)中的整联蛋白抑制剂水平高于在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后基本相同时间点的GI组织中的整联蛋白抑制剂水平。在一些实施方式中,本文公开的治疗方法可包括确定施用装置后的时间点的腔/浅表粘膜,固有层,粘膜下层和肌层/浆膜中的一种或多种(例如两种,三种或四种)中的整联蛋白抑制剂水平高于在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后基本相同时间点的腔/浅表粘膜,固有层,粘膜下层和肌层/浆膜中的一种或多种(例如两种,三种或四种)中的整联蛋白抑制剂水平。

[1193] 在一些实施方式中,本文公开的治疗方法包括确定受试者粪便中的整联蛋白抑制剂水平。在一些实施方式中,本文公开的治疗方法包括确定在施用装置后约10分钟至约10小时的时间段内GI组织例如腔/浅表粘膜,固有层,粘膜下层和肌层/浆膜中的一种或多种(例如两种,三种或四种)中的整联蛋白抑制剂水平。

[1194] 在一些实施方式中,如本文所公开的治疗方法包括确定在施用装置后疾病位置处的整联蛋白抑制剂水平。

[1195] 在一些实施方式中,如本文所公开的治疗方法包括确定在施用装置后的时间点时疾病位置处的整联蛋白抑制剂水平高于在全身施用等量整联蛋白抑制剂后基本上相同时间点时相同疾病位置处的整联蛋白抑制剂水平。

[1196] 在一些实施方式中,如本文所公开的治疗方法包括确定在施用装置后的时间点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平低于全身施用等量整联蛋白抑制剂后基本上相同

时间点时受试者的血浆中的整联蛋白抑制剂水平。

[1197] 在一些实施方式中，如本文所公开的治疗方法包括确定在施用装置后约10分钟至10小时的时间段内受试者的组织中的整联蛋白抑制剂水平。

[1198] 本文所述任何方法的一些实例可以例如导致选择性抑制局部炎症反应(例如局部GI组织中的炎症反应)，同时维持全身免疫反应(例如血液)。GI组织可以是例如接近一个或多个疾病位点的GI组织。本文使用的FA，“GI内容物”是指胃肠(GI)道的内容物，例如十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠，乙状结肠和直肠中的一种或多种的内容物，更特别是十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠和乙状结肠中的一种或多种的近端部分的内容物，或十二指肠，空肠，回肠，盲肠，升结肠，横结肠，降结肠和乙状结肠中的一种或多种的远端部分的内容物。因此，在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的十二指肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的空肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的回肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的盲肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的升结肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的横结肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的降结肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实施方式中，本文所述的方法可导致选择性抑制接近一个或多个疾病位点的乙状结肠组织中的炎症反应，同时维持全身免疫应答。在一些实例中，本文所述的方法可导致以下中一个或多个(例如两个，三个，四个，五个，六个，七个，八个，九个或十个)的1％增加至500％增加(例如1％增加至450％增加，1％增加至400％增加，1％增加至350％增加，1％增加至300％增加，1％增加至250％增加，1％增加至200％增加，1％增加至190％增加，1％增加至180％增加，1％增加至170％增加，1％增加至160％增加，1％增加至150％增加，1％增加至140％增加，1％增加至130％增加，1％增加至120％增加，1％增加至110％增加，1％增加至100％增加，1％增加至90％增加，1％增加至80％增加，1％增加至70％增加，1％增加至60％增加，1％增加至50％增加，1％增加至40％增加，1％增加至30％增加，1％增加至25％增加，1％增加至20％增加，1％增加至15％增加，1％增加至10％增加，1％增加至5％增加，5％增加至500％增加，5％增加至450％增加，5％增加至400％增加，5％增加至350％增加，5％增加至300％增加，5％增加至250％增加，5％增加至200％增加，5％增加至190％增加，5％增加至180％增加，5％增加至170％增加，5％增加至160％增加，5％增加至150％增加，5％增加至140％增加，5％增加至130％增加，5％增加至120％增加，5％增加至110％增加，5％增加至100％增加，5％增加至90％增加，5％增加至80％增加，5％增加至70％增加，5％增加至60％增加，5％增加至50％增加，5％增加至40％增加，5％增加至30％增加，5％增加至25％增加，5％增加至20％增加，5％增加至15％增加，5％增加至10％增加，10％增加至500％增加，10％增加至450％增加，10％增加至400％增加，10％增加至350％增加，10％增加至300％增加，10％增加至250％增加，10％增加至200％增加，10％增加至190％增加，10％增加至

180％增加,10％增加至170％增加,10％增加至160％增加,10％增加至150％增加,10％增加至140％增加,10％增加至130％增加,10％增加至120％增加,10％增加至110％增加,10％增加至100％增加,10％增加至90％增加,10％增加至80％增加,10％增加至70％增加,10％增加至60％增加,10％增加至50％增加,10％增加至40％增加,10％增加至30％增加,10％增加至25％增加,10％增加至20％增加,10％增加至15％增加,15％增加至500％增加,15％增加至450％增加,15％增加至400％增加,15％增加至350％增加,15％增加至300％增加,15％增加至250％增加,15％增加至200％增加,15％增加至190％增加,15％增加至180％增加,15％增加至170％增加,15％增加至160％增加,15％增加至150％增加,15％增加至140％增加,15％增加至130％增加,15％增加至120％增加,15％增加至110％增加,15％增加至100％增加,15％增加至90％增加,15％增加至80％增加,15％增加至70％增加,15％增加至60％增加,15％增加至50％增加,15％增加至40％增加,15％增加至30％增加,15％增加至25％增加,15％增加至20％增加,20％增加至500％增加,20％增加至450％增加,20％增加至400％增加,20％增加至350％增加,20％增加至300％增加,20％增加至250％增加,20％增加至200％增加,20％增加至190％增加,20％增加至180％增加,20％增加至170％增加,20％增加至160％增加,20％增加至150％增加,20％增加至140％增加,20％增加至130％增加,20％增加至120％增加,20％增加至110％增加,20％增加至100％增加,20％增加至90％增加,20％增加至80％增加,20％增加至70％增加,20％增加至60％增加,20％增加至50％增加,20％增加至40％增加,20％增加至30％增加,20％增加至25％增加,25％增加至500％增加,25％增加至450％增加,25％增加至400％增加,25％增加至350％增加,25％增加至300％增加,25％增加至250％增加,25％增加至200％增加,25％增加至190％增加,25％增加至180％增加,25％增加至170％增加,25％增加至160％增加,25％增加至150％增加,25％增加至140％增加,25％增加至130％,25％增加至120％,25％增加至110％,25％增加至100％,25％增加至90％增加,25％增加至80％增加,25％增加至70％增加,25％增加至60％增加,25％增加至50％增加,25％增加至40％增加,25％增加至30％增加,30％增加至500％增加,30％增加至450％增加,30％增加至400％增加,30％增加至350％增加,30％增加至300增加％,30％增加至250％增加,30％增加至200％增加,30％增加至190％增加,30％增加至180％增加,30％增加至170％增加,30％增加至160％增加,30％增加至150％增加,30％增加至140％增加,30％增加至130％增加,30％增加至120％增加,30％增加至110％增加,30％增加至100％增加,30％增加至90％增加,30％增加至80％增加,30％增加至70％增加,30％增加至60％增加,30％增加至50％增加,30％增加至40％增加,40％增加至500％增加,40％增加至450％,40％增加至400％增加,40％增加至350％增加,40％增加至300％增加,40％增加至250％增加,40％增加至200％增加,40％增加至190％增加,40％增加至180％增加,40％增加至170％增加,40％增加至160％增加,40％增加至150％增加,40％增加至140％增加,40％增加至130％增加,40％增加至120％增加,40％增加至110％增加,40％增加至100％增加,40％增加至90％增加,40％增加至80％增加,40％增加至70％增加,40％增加至60％增加,40％增加至50％增加,50％增加至500％增加,50％增加至450％增加,50％增加至400％增加,50％增加至350％增加,50％增加至300％增加,50％增加至250％增加,50％增加至200％增加,50％增加至190％增加,50％增加至180％增加,50％增加至170％增加,50％增加至160％增加,50％增加至150％增加,

50％增加至140％增加,50％增加至130％增加,50％增加至120％增加,50％增加至110％增加,50％增加至100％增加,50％增加至90％增加,50％增加至80％增加,50％增加至70％增加,50％增加至60％增加,60％增加至500％增加,60％增加至450％增加,60％增加至400％增加,60％增加至350％增加,60％增加至300％增加,60％增加至250％增加,60％增加至200％增加,60％增加至190％增加,60％增加至180％增加,60％增加至170％增加,60％增加至160％增加,60％增加至150％增加,60％增加至140％增加,60％增加至130增加％,60％增加至120％增加,60％增加至110％增加,60％增加至100％增加,60％增加至90％增加,60％增加至80％增加,60％增加至70％增加,70％增加至500％增加,70％增加至450％增加,70％增加至400％增加,70％增加至350％增加,70％增加至300％增加,70％增加至250％增加,70％增加至200％增加,70％增加至190％增加,70％增加至180％增加,70％增加至170％增加,70％增加至160％增加,70％增加至150％增加,70％增加至140％增加,70％增加至130％增加,70％增加至120％增加,70％增加至110％增加,70％增加至100％增加,70％增加至90％增加,70％增加至80％增加,80％增加至500％增加,80％增加至450％增加,80％增加至400％增加,80％增加至350％增加,80％增加至300％增加,80％增加至250％增加,80％增加至200％增加,80％增加至190％增加,80％增加至180％增加,80％增加至170％增加,80％增加至160％增加,80％增加至150％增加,80％增加至140％增加,80％增加至130％,80％增加至120％增加,80％增加至110％增加,80％增加至100％增加,80％增加至90％增加,90％增加至500％增加,90％增加至450％增加,90％增加至400％增加,90％增加至350％增加,90％增加至300％增加,90％增加至250％增加,90％增加至200％增加,90％增加至190％增加,90％增加至180％增加,90％增加至170％增加,90％增加至160％增加,90％增加至150％增加,90％增加至140％增加,90％增加至130％增加,90％增加至120％增加,90％增加至110％增加,90％增加至100％增加,100％增加至500％增加,100％增加至450％增加,100％增加至400％增加,100％增加至350％增加,100％增加至300％增加,100％增加至250％增加,100％增加至200％增加,100％增加至190％增加,100％增加至180％增加,100％增加至170％增加,100％增加至160％增加,100％增加至150％增加,100％增加至140％增加,100％增加至130％增加,100％增加至120％增加,100％增加至110％增加,110％增加至500％增加,110％增加至450％增加,110％增加至400％增加,110％增加至350％增加,110％增加至300％增加,110％增加至250％增加,110％增加至200％增加,110％增加至190％增加,110％增加至180％增加,110％增加至170％增加,110％增加160％,110％增加至150％增加,110％增加至140％增加,110％增加至130％增加,110％增加至120％增加,120％增加至500％增加,120％增加至450％增加,120％增加至400％增加,120％增加至350％增加,120％增加至300％增加,120％增加至250％增加,120％增加至200％增加,120％增加至190％增加,120％增加至180％增加,120％增加至170％增加,120％增加至160％增加,120％增加至150％增加,120％增加至140％增加,120％增加至130％增加,130％增加至500％增加,130％增加至450％增加,130％增加至400％增加,130％增加至350％增加,130％增加至300％增加,130％增加至250％增加,130％增加至200％增加,130％增加至190％增加,130％增加至180％增加,130％增加至170％增加,130％增加至160％增加,130％增加至150％增加,130％增加至140％增加,140％增加至500％增加,140％增加至450％增加,140％增加至400％增加,

140％增加至350％增加,140％增加至300％增加,140％增加至250％增加,140％增加至200％增加,140％增加至190％增加,140％增加至180％增加,140％增加至170％增加,140％增加至160％增加,140％增加至150％增加,150％增加至500％增加,150％增加至450％增加,150％增加至400％增加,150％增加至350％增加,150％增加至300％增加,150％增加至250％增加,150％增加至200％增加,150％增加至190％增加,150％增加至180％增加,150％增加至170％增加,150％增加至160％增加,160％增加至500％增加,160％增加至450％增加,160％增加至400％增加,160％增加至350％增加,160％增加至300％增加,160％增加至250％增加,160％增加至200％增加,160％增加至190％增加,160％增加至180％增加,160％增加至170％增加,170％增加至500％增加,170％增加至450％增加,170％增加至400％增加,170％增加至350％增加,170％增加至300％增加,170％增加至250％增加,170％增加至200％增加,170％增加至190％增加,170％增加至180％增加,180％增加至500％增加,180％增加至450％增加,180％增加至400％增加,180％增加至350％增加,180％增加至300％增加,180％增加至250％增加,180％增加至200％增加,180％增加至190％增加,190％增加至500％增加,190％增加至450％增加,190％增加至400％增加,190％增加至350％增加,190％增加至300％增加,190％增加至250％增加,190％增加至200％增加,200％增加至500％增加,200％增加至450％增加,200％增加至400％增加,200％增加至350％增加,200％增加至300％增加,200％增加至250％增加,250％增加至500％增加,250％增加至450％增加,250％增加至400％增加,250％增加至350％增加,250％增加至300％增加,300％增加至500％增加,300％增加至450％增加,300％增加至400％增加,300％增加至350％增加,350％增加至500％增加,350％增加至450％增加,350％增加至400％增加,400％增加至500％增加,400％增加至450％增加,或450％增加至500％增加):IL-6的血浆,血清或血液水平;IL-2的血浆,血清或血液水平;IL-1β的血浆,血清或血液水平;TNFα的血浆,血清或血液水平;IL-17A的血浆,血清或血液水平;IL-22的血浆,血清或血液水平;干扰素-γ的血浆,血清或血液水平;血液Th记忆细胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$细胞)的水平;和血细胞中α4β7表达的水平;例如与全身施用相同剂量的相同整联蛋白抑制剂的受试者中的相应水平相比较。用于测定IL-6的血浆,血清或血液水平;IL-2的血浆,血清或血液水平;IL-1β的血浆,血清或血液水平;TNFα的血浆,血清或血液水平;IL-17A的血浆,血清或血液水平;IL-22的血浆,血清或血液水平;干扰素-α的血浆,血清或血液水平;血液Th记忆细胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$细胞)的水平;血细胞中α4β7表达的水平的方法是本领域已知的。

[1199] 在本文描述的任何方法的一些实例中,可以导致在以下中一个或多个(例如两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1％至99％减少(或本文所述的该范围的任何子范围):GI组织或GI内容物中干扰素-γ的水平;GI组织或GI内容物中IL-1β的水平;GI组织或GI内容物中IL-6的水平;GI组织或GI内容物中IL-22的水平;GI组织或GI内容物中IL-17A的水平;GI组织或GI内容物中TNFα的水平;以及GI组织或GI内容物中IL-2的水平,例如与未施用治疗或未如本文所公开局部施用整联蛋白抑制剂的受试者中的相应水平相比。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的十二指肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1％至99％减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水

平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的回肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的空肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的盲肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的升结肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的横结肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的降结肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。因此,在一些实施方式中,本文描述的方法可以导致接近一个或多个疾病位点的乙状结肠组织中的以下中一个或多个(例如,两个,三个,四个,五个,六个或七个)的例如1%至99%减少(或本文所述的该范围的任何子范围):干扰素-γ的水平;IL-1β的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNFα水平;和IL-2的水平。

[1200] 在一些实施方式中,通过不包含整联蛋白抑制剂的全身转运的方法将整联蛋白抑制剂递送至该位置。

[1201] 在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂的施用量为约1mg至约500mg。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂的施用量为约1mg至约100mg。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂的施用量为约5mg至约40mg。

[1202] 在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂的施用量小于当整联蛋白抑制剂全身递送时有效的量。

[1203] 在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂的施用量是诱导剂量。在一些实施方式中,此类诱导剂量有效诱导TNF和细胞因子风暴的缓解及急性炎症和损伤的愈合。在一些实施方式中,诱导剂量每天施用一次。在一些实施方式中,诱导剂量每三天施用一次。在一些实施方式中,诱导剂量每周施用一次。在一些实施方式中,诱导剂量在约6-8周的时间段内每天施用一次,每三天施用一次或每周施用一次。

[1204] 在一些实施方式中,该方法包括依次施用(i)一定量的整联蛋白抑制剂作为诱导

剂量,和(ii)一定量的整联蛋白抑制剂作为维持剂量。在一些实施方式中,步骤(ii)重复一次或多次。在一些实施方式中,诱导剂量等于维持剂量。在一些实施方式中,诱导剂量大于维持剂量。在一些实施方式中,诱导剂量比维持剂量大五倍。在一些实施方式中,诱导剂量比维持剂量大两倍。

[1205] 在一些实施方式中,该诱导剂量与全身施用于受试者治疗相同病症的诱导剂量相同或更高。在更具体的实施方式中,该诱导剂量与全身施用于受试者治疗相同病症的诱导剂量相同或更高,并且该维持剂量比全身施用于受试者治疗相同病症的维持剂量更低。在一些实施方式中,该诱导剂量与全身施用于受试者治疗相同病症的诱导剂量相同或更高,并且该维持剂量比全身施用于受试者治疗相同病症的维持剂量更高。

[1206] 在一些实施方式中,诱导剂量的整联蛋白抑制剂和维持剂量的整联蛋白抑制剂各自通过施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物施用于受试者,其中药物组合物是装置。在一些实施方式中,以与维持剂量不同的方式向受试者施用诱导剂量的整联蛋白抑制剂。例如,诱导剂量可以全身施用。在一些实施方式中,诱导剂量可以不是口服施用。例如,诱导剂量可以直肠施用。例如,诱导剂量可以静脉内施用。例如,诱导剂量可以皮下施用。在一些实施方式中,诱导剂量可以通过喷雾导管施用。

[1207] 在一些实施方式中,在胃肠道中的位置递送的整联蛋白抑制剂的浓度比血浆中整联蛋白抑制剂的浓度大10%,25%,50%,75%,100%,200%,300%,400%,500%,1000%,2000%。

[1208] 在一些实施方式中,该方法在疾病位点或接近疾病位点的位置处提供的整联蛋白抑制剂浓度比不在疾病位点或接近疾病位点的位置处大2-100倍。

[1209] 在一些实施方式中,该方法包括在胃肠道中的位置处递送整联蛋白抑制剂作为单次推注。

[1210] 在一些实施方式中,该方法包括在胃肠道中的位置处递送整联蛋白抑制剂作为一次以上的推注。

[1211] 在一些实施方式中,该方法包括以连续方式在胃肠道中的位置处递送整联蛋白抑制剂。

[1212] 在一些实施方式中,该方法包括在20分钟或更长时间的时间段内在胃肠道中的位置处递送整联蛋白抑制剂。

[1213] 在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于10μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于3μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于1μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于0.3μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于0.1μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度小于0.01μg/ml。在一些实施方式中,本文提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度的值是指C_{trough},即在施用下一剂量之前的浓度最低值。

[1214] 在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于10μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于3μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于1μg/ml。

在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于0.3μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于0.1μg/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中整联蛋白抑制剂浓度C_{max}小于0.01μg/ml。

[1215] 在一些实施方式中,该方法不包括将整联蛋白抑制剂直肠递送给受试者。

[1216] 在一些实施方式中,该方法不包括通过灌肠将整联蛋白抑制剂递送给受试者。

[1217] 在一些实施方式中,该方法不包括通过栓剂将整联蛋白抑制剂递送至受试者。

[1218] 在一些实施方式中,该方法不包括通过滴注将整联蛋白抑制剂递送至受试者的直肠。

[1219] 在一些实施方式中,本文公开的方法包括在胃肠道中产生治疗有效的整联蛋白抑制剂降解产物。在一些实施方式中,降解产物是治疗性抗体片段。在一些实施方式中,产生治疗有效量的降解产物。

[1220] 在一些实施方式中,抗体可以是人源化抗体,嵌合抗体,多价抗体或其片段。在一些实施方式中,抗体可以是scFv-Fc(Sokolowska-Wedzina等,Mol.Cancer Res.15(8):1040-1050,2017),VHH结构域(Li等,Immunol.Lett.188:89-95,2017),VNAR结构域(Hasler等,Mol.Immunol.75:28-37,2016),$(scFv)_2$,小型抗体(Kim等,PLoS One 10(1):e113442,2014),或BiTE。在一些实施方式中,抗体可以是DVD-Ig(Wu等,Nat.Biotechnol.25(11):1290-1297,2007;WO 08/024188;WO 07/024715),和双亲和力重新靶向抗体(DART)(Tsai等,Mol.Ther.Oncolytics 3:15024,2016),三功能抗体(Chelius等,MAbs 2(3):309-319,2010),具有共同LC的kih IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),交互抗体(Regula等,EMBO Mol.Med.9(7):985,2017),ortho-Fab IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),2-in-1-IgG(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),IgG-scFv(Cheal等,Mol.Cancer Ther.13(7):1803-1812,2014),scFv2-Fc(Natsume等,J.Biochem.140(3):359-368,2006),双纳米抗体(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),双座抗体(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DART-Fc(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),scFv-HSA-scFv(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DNL-Fab3(Kontermann等,Drug Discovery Today 20(7):838-847,2015),DAF(二合一或四合一),DutaMab,DT-IgG,旋孔式共同LC,旋孔式组件,电荷对抗体,Fab臂交换抗体,SEED体,三功能看题,LUZ-Y,Fcab,kλ体,正交Fab,DVD-IgG,IgG(H)-scFv,scFv-(H)IgG,IgG(L)-scFv,scFv-(L)-IgG,IgG(L,H)-Fc,IgG(H)-V,V(H)-IgG,IgG(L)-V,V(L)-IgG,KIH IgG-scFab,2scFv-IgG,IgG-2scFv,scFv4-Ig,Zybody,DVI-IgG,纳米抗体(例如来自Camelus bactriamus,Calelus dromaderius或Lama paccos的抗体)(美国专利号5,759,808;Stijlemans等,J.Biol.Chem.279:1256-1261,2004;Dumoulin等,Nature 424:783-788,2003;和Pleschberger等,Bioconjugate Chem.14:440-448,2003),纳米抗体-HSA,双抗体(例如Poljak,Structure2(12):1121-1123,1994;Hudson等,J.Immunol.Methods 23(1-2):177-189,1999),TandAb(Reusch等,mAbs 6(3):727-738,2014),scDiabody(Cuesta等,Trends in Biotechnol.28(7):355-362,2010),scDiabody-CH3(Sanz等,Trends in Immunol.25(2):85-91,2004),Diabody-CH3(Guo等),Triple Body,微型抗体,微型体,TriBi微型体,scFv-CH3 KIH,Fab-scFv,scFv-CH-CL-scFv,F(ab')

2-scFV2,scFv-KIH,Fab-scFv-Fc,四价HCAb,scDiabody-Fc,双抗体-Fc,串联scFv-Fc,胞内抗体(Huston等,Human Antibodies10(3-4):127-142,2001;Wheeler等,Mol.Ther.8(3):355-366,2003;Stocks,Drug Discov.Today 9(22):960-966,2004),对接和锁定双特异性抗体,ImmTAC,HSA体,scDiabody-HSA,串联scFv,IgG-IgG,Cov-X-体和scFv1-PEG-scFv2。

[1221] 抗体的抗原结合片段的非限制性实例包括Fv片段,Fab片段,$F(ab')_2$片段和Fab'片段。抗体的抗原结合片段的其它实例是IgG的抗原结合片段(例如IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的抗原结合片段)(例如人或人源化IgG,例如人或人源化IgG1,IgG2,IgG3或IgG4的抗原结合片段);IgA的抗原结合片段(例如IgA1或IgA2的抗原结合片段)(例如人或人源化IgA,例如人或人源化IgA1或IgA2的抗原结合片段);IgD的抗原结合片段(例如人或人源化IgD的抗原结合片段);IgE的抗原结合片段(例如人或人源化IgE的抗原结合片段);或IgM的抗原结合片段(例如人或人源化IgM的抗原结合片段)。

[1222] 在一些实施方式中,抗体可以是IgNAR,双特异性抗体(Milstein和Cuello,Nature 305:537-539,1983;Suresh等,Methods in Enzymology 121:210,1986;WO 96/27011;Brennan等,Science 229:81,1985;Shalaby等,J.Exp.Med.175:217-225,1992;Kolstelny等,J.Immunol.148(5):1547-1553,1992;Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448,1993;Gruber等,J.Immunol.152:5368,1994;Tutt等,J.Immunol.147:60,1991),双特异性双抗体,三联体(Schoonooghe等,BMC Biotechnol.9:70,2009),四联体,scFv-Fc旋孔式,scFv-Fc-scFv,$(Fab'scFv)_2$,V-IgG,IvG-V,双V结构域IgG,重链免疫球蛋白或骆驼科动物(Holt等,Trends Biotechnol.21(11):484-490,2003),胞内抗体,单克隆抗体(例如人或人源化单克隆抗体),异源偶联抗体(例如美国专利号4,676,980),线性抗体(Zapata等,Protein Eng.8(10:1057-1062,1995),三特异性抗体(Tutt等,J.Immunol.147:60,1991),Fabs-in-Tandem免疫球蛋白(WO 15/103072),或人源化骆驼抗体。

[1223] 在一些实施方式中,相对于全身施用整联蛋白抑制剂的方法,包括以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂的方法导致免疫抑制性质降低。

[1224] 在一些实施方式中,相对于全身施用整联蛋白抑制剂的方法,包括以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂的方法导致免疫原性降低。

[1225] 用于在免疫肿瘤学治疗中治疗受试者结肠炎的方法

[1226] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗受试者中本文公开的结肠炎的方法,包括在受试者的胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂,其中该方法包括施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物,其中结肠炎与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者有关。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,并且该方法包括向受试者口服施用药物组合物。

[1227] 在一些实施方式中,一种或多种免疫肿瘤剂中的至少一种是化学治疗剂。在一些实施方式中,化学治疗剂是化学治疗免疫调节剂。在一些实施方式中,化学治疗免疫调节剂是免疫检查点抑制剂。

[1228] 在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂靶向免疫检查点蛋白或降低免疫检查点蛋白的活性,所述免疫检查点蛋白选自:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白细胞介素2(IL 2),吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO),IL 10,转化生长因子-β(TGFβ),T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳糖凝集素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化

基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4 1BB-41BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7 H3,B7 H4,VISTA,TMIGD2,HHLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIR,ILT和LIR,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经菌毛素,CD160,CD30和CD155。

[1229] 在一些实例中,免疫检查点抑制剂选自:Urelumab,PF 05082566,MEDI6469,TRX518,Varlilumab,CP 870893,Pembrolizumab(PD1),纳武单抗(PD1),阿特朱单抗(以前称为MPDL3280A)(PDL1),MEDI4736(PD-L1),Avelumab(PD-L1),PDR001(PD1),BMS 986016,MGA271,Lirilumab,IPH2201,Emactuzumab,INCB024360,Galunisertib,Ulocuplumab,BKT140,Bavituximab,CC 90002,Bevacizumab和MNRP1685A,以及MGA271。

[1230] 在一些实例中,免疫检查点抑制剂靶向或降低CTLA-4的活性。在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂是抗体。在一些实施方式中,抗体是伊匹单抗或曲美母单抗。

[1231] 在一些实例中,免疫检查点抑制剂靶向PD1或PD-L1。在一些实例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗,兰博单抗和BMS-936559。

[1232] 在一些实施方式中,一种或多种免疫肿瘤学试剂中的至少一种是能够表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞。在一些实施方式中,一种或多种免疫肿瘤学试剂中的至少一种是PI-3-激酶抑制剂。

[1233] 在一些实施方式中,用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者还包括用免疫抑制剂治疗受试者。

[1234] 在一些实施方式中,本文提供了用于减少施用免疫肿瘤剂的受试者中结肠炎的发展的方法,其包括在受试者的胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂,其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置并且该方法包括向受试者口服施用药物组合物。

[1235] 在这些方法的一些实施方式中,在向受试者施用包含本文所述的任何本文所述装置的药物组合物之前,向受试者施用至少一剂免疫肿瘤剂。在这些方法的一些实施方式中,在施用第一剂免疫肿瘤剂之前,首先向受试者施用如本文所述的任何装置。在这些方法的一些实施方式中,免疫肿瘤学试剂与本文所述的装置基本上同时施用。

[1236] 本文还提供了治疗患有癌症的受试者的方法,其包括:向受试者施用第一剂量的免疫肿瘤剂;监测结肠炎的一种或多种生物标记物、标记物或症状(例如本文所述或本领域已知的结肠炎的任何生物标记物、标记物或症状);标识具有生物标记物或标记物水平或具有结肠炎症状的受试者;以及在受试者的胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂,其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置并且该方法包括向受试者口服施用药物组合物。

[1237] 本文还提供了降低患有癌症的受试者的结肠炎严重性并施用免疫肿瘤学试剂的

方法,其包括向受试者施用本文所述的任何装置。

[1238] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗受试者结肠炎的方法,其包括:

[1239] 确定受试者患有与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者相关的结肠炎;和

[1240] 在受试者的胃肠道中靠近结肠炎的一个或多个部位的位置处释放整联蛋白抑制剂,其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置并且该方法包括向受试者口服施用药物组合物。

[1241] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗受试者结肠炎的方法,其包括:

[1242] 确定受试者患有与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者相关的结肠炎;和

[1243] 向受试者施用包含本文所述任何整联蛋白抑制剂的可摄入装置,以治疗结肠炎。

[1244] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗结肠炎的方法,

[1245] 包括在受试者的胃肠道中的位置处释放整联蛋白抑制剂,所述受试者已确定患有与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者相关的结肠炎,其中所述位置接近结肠炎的一个或多个部位,其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置。在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置并且该方法包括向受试者口服施用药物组合物。

[1246] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗结肠炎的方法,其包括将包含本文所述的任何整联蛋白抑制剂的可摄入装置施用于已确定患有与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者相关的结肠炎的受试者。

[1247] 在一些实施方式中,本文提供了可摄入装置,其包含本文所述的任何整联蛋白抑制剂,用于治疗与用一种或多种免疫肿瘤剂治疗受试者相关的结肠炎。

[1248] 监测疾病进展

[1249] 在一些实施方式中,本文提供的方法包括监测疾病进展。在一些实施方式中,监测疾病进展包括测量IBD血清学标记物的水平。在一些实施方式中,监测疾病进展包括确定释放位置处的粘膜愈合。在一些实施方式中,监测疾病进展包括在施用整联蛋白抑制剂后约6-8周的时间段内或约52周的时间段内确定克罗恩病活性指数(CDAI)。在一些实施方式中,监测疾病进展包括在施用整联蛋白抑制剂后确定Harvey-Bradshaw指数(HBI)。可能的标记物可包括以下物质:抗聚糖抗体:抗酿酒酵母(ASCA);抗海带二糖(ALCA);抗壳二糖(ACCA);抗甘露糖苷(AMCA);抗海带多糖(抗L);抗壳多糖(抗C)抗体:抗外膜孔蛋白C(抗OmpC),抗Cbir1鞭毛蛋白;抗12抗体;靶向外分泌胰腺(PAB)的自身抗体;核周抗中性粒细胞抗体(pANCA)。在一些实施方式中,监测疾病进展包括在约1-14周的时间段内测量血清中的整联蛋白抑制剂水平,例如在施用整联蛋白抑制剂后约6-8周,包括在6-8周时间点。在一些实施方式中,监测疾病进展包括在施用整联蛋白抑制剂后约52周的时间段内测量血清中的整联蛋白抑制剂水平,包括在52周时间点。

[1250] 患者的病症、诊断和治疗

[1251] 在本文的一些实施方式中,治疗胃肠道疾病的方法包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂,其包括以下中的一个或多个:

[1252] a)识别患有胃肠道疾病的受试者,例如通过内窥镜检查或结肠镜检查;

[1253] b)确定疾病的严重程度,例如参考梅奥诊所评分,克罗恩病活性指数(CDAI),

Harvey-Bradshaw指数(HBI)或上述的组合；

[1254] c)确定疾病的位置，例如由指示疾病的病变存在确定；

[1255] d)评估受试者是否适合治疗，例如通过确定受试者胃肠道的通畅性，例如适应症是否为小肠疾病，全结肠炎，克罗恩病，或患者是否有狭窄或瘘管；

[1256] e)施用诱导剂量或维持剂量的药物，例如整联蛋白抑制剂或例如有效治疗IBD病症的另一种药物；

[1257] f)监测疾病进展，例如参考梅奥诊所评分，克罗恩病活性指数(CDAI)，Harvey-Bradshaw指数(HBI)，PRO，PRO2或PRO3工具，或上述的组合；和/或

[1258] g)任选地重复步骤e)和f)一次或多次，例如在约1-14周的时间段内，例如在施用整联蛋白抑制剂后约6-8周，包括在6-8周的时间点，或在施用整联蛋白抑制剂后约52周的时间段内，包括在52周的时间点。

[1259] 如本文所用，诱导剂量是可以例如在治疗过程开始时施用的药物剂量，并且其高于在治疗期间施用的维持剂量。也可以在治疗期间施用诱导剂量，例如如果患者的病情变得更糟。

[1260] 如本文所用，维持剂量是在重复基础上提供的药物剂量，例如以规则的给药间隔。

[1261] 在一些实施方式中，整联蛋白抑制剂从可摄入装置中释放。

[1262] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)。

[1263] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)。

[1264] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)。

[1265] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述d)。

[1266] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述e)。

[1267] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述f)。

[1268] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述g)。

[1269] 在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和b)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和c)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和d)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和e)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和f)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多

个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)和g)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)和c)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)和d)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)和e)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)和f)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)和g)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)和d)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)和e)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)和f)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)和g)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述d)和e)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述d)和f)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述d)和g)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述e)和f)。在本文的一些实施方式中，包括在胃肠道中靠近一个或多个疾病位点的位置处释放整联蛋白抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述g)。

[1270] 在一些实施方式中，本文的一个或多个步骤a)至e)包括胃肠道的内窥镜检查。在一些实施方式中，本文的一个或多个步骤a)至e)包括胃肠道的结肠镜检查。在一些实施方式中，本文的一个或多个步骤a)至d)进行一次或多次。在一些实施方式中，在胃肠道中接近一个或多个疾病位点的位置释放整联蛋白抑制剂后，进行这样的一个或多个步骤a)至d)中的一个或多个。

[1271] 在一些实施方式中，该方法包括在步骤e)中施用诱导剂量后施用一个或多个维持剂量。在一些实施方式中，通过施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物，将诱导剂量的整联蛋白抑制剂和维持剂量的整联蛋白抑制剂各自施用于受试者。在一些实施方式中，以与维持剂量不同的方式向受试者施用诱导剂量的整联蛋白抑制剂。例如，维持剂量可以全身给药，而维持剂量则使用装置局部给药。在一个实施方式中，全身施用维持剂量，并且每1、2、3、4、5、6、7、10、15、20、25、30、35、40或45天使用装置施用诱导剂量。在另一个实施方式中，全身施用维持剂量，并且当检测到或怀疑疾病发作时施用诱导剂量。

[1272] 在一些实施方式中，诱导剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方式中，维持剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑

制剂的剂量。

[1273] 在一些实施方式中,诱导剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方式中,维持剂量是全身递送的整联蛋白抑制剂的剂量,所述全身递送是例如用片剂或胶囊口服地,或皮下地或静脉内地。

[1274] 在一些实施方式中,诱导剂量是全身递送的整联蛋白抑制剂的剂量,所述全身递送是例如用片剂或胶囊口服地,或皮下地或静脉内地。在一些实施方式中,维持剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑制剂的剂量。

[1275] 在一些实施方式中,诱导剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑制剂的剂量。在一些实施方式中,维持剂量是如本文所公开的全身递送的第二药剂的剂量,所述全身递送是例如用片剂或胶囊口服地,或皮下地或静脉内地。

[1276] 在一些实施方式中,诱导剂量是如本文所公开的全身递送的第二药剂的剂量,所述全身递送是例如用片剂或胶囊口服地,或皮下地,或静脉内地。在一些实施方式中,维持剂量是在本文公开的可摄入装置中施用的整联蛋白抑制剂的剂量。

[1277] 在本文提供的方法的一个实施方式中,患者先前未用整联蛋白抑制剂治疗。在一个实施方式中,胃肠炎性疾病是炎性肠病。在一个实施方式中,炎性肠病是溃疡性结肠炎或克罗恩病。在一个实施方式中,炎性肠病是溃疡性结肠炎,并且响应选自临床反应、粘膜愈合和缓解。在某些实施方式中,当Mayo临床评分<2且没有个体副评分>1时,确定诱导患者的缓解,其也称为临床缓解。在某些实施方式中,当通过柔性乙状结肠镜检查评估患者被确定具有0或1的内窥镜检查副评分时,确定已发生粘膜愈合。在某些这样的实施方式中,经历粘膜愈合的患者被确定为具有0的内窥镜检查副评分。在某些实施方式中,当患者在MCS中经历3点降低和30%从基线降低并且直肠出血副评分>1点降低或绝对直肠出血副评分为0或1时,确定已发生临床反应。

[1278] 在一些实施方式中,该方法包括在释放整联蛋白抑制剂的基本上同时识别疾病位点。

[1279] 在一些实施方式中,该方法包括监测疾病的进展。在一些实施方式中,监测疾病的进展包括在施用整联蛋白抑制剂后约1-14周,例如约6-8周的时期内,包括在6-8周的时间点,或在施用整联蛋白抑制剂后约52周,包括在52周时间点的时期内测量受试者的体重。在一些实施方式中,监测疾病的进展包括例如在施用整联蛋白抑制剂后约1-14周,例如约6-8周的时期内,包括在6-8周的时间点,或在施用整联蛋白抑制剂后约52周的时期内,包括在52周时间点,测量受试者的食物摄入;测量受试者粪便中的血液水平;测量受试者的腹痛水平;和/或上述的组合。

[1280] 在一些实施方式中,该方法包括用喷雾导管施用整联蛋白抑制剂。例如,可以在上文的步骤(e)中进行用喷雾导管施用整联蛋白抑制剂。

[1281] 在一些实施方式中,该方法不包括用喷雾导管施用整联蛋白抑制剂。

[1282] 在一些实施方式中,从细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制任何给定的整联蛋白抑制剂的适当剂量。任何整联蛋白抑制剂的有效性和剂量可以由健康护理专业人员或兽医专业人员使用本领域已知的方法确定,以及通过观察受试者(例如人)中的一种或多种疾病症状来确定。某些因素可能影响有效治疗受试者所需的剂量和时间(例如,疾病或病症的严重程度、先前的治疗、受试者的一般健康和/或年龄、以及其他疾病的存在)。

[1283] 在一些实施方式中，进一步向受试者施用另外的治疗剂(例如，本文所述的任何其他治疗剂)。可以在施用整联蛋白抑制剂或包含其的药物组合物的基本上同时和/或在一个或多个其他时间点施用另外的治疗剂给受试者。在一些实施方式中，另外的治疗剂与整联蛋白抑制剂一起配制(例如，使用本文所述的任何制剂实例)。

[1284] 在一些实施方式中，受试者每月至少一次施用一剂整联蛋白抑制剂(例如，每月至少两次、每月至少三次、每月至少四次、至少每周一次、至少每周两次、每周三次、每天一次、或每天两次)。整联蛋白抑制剂可以长期施用于受试者。慢性治疗包括长期重复给药的任何形式，例如重复给药1个月或更多个月、1个月至1年、1年或多年、5年以上、10年以上、15年以上、20年以上、25年以上、30年以上、35年以上、40年以上、45年以上，或更长。或者，或另外地，可以施用慢性治疗。慢性治疗可以包括定期给药，例如1天1次或多次、1周1次或多次、或1个月1次或多次。例如，慢性治疗可包括大约每两周(例如，大约每10至18天)给药(例如，静脉内给药)。

[1285] 合适的剂量可以是有效产生所需治疗效果的最低剂量。这种有效剂量通常取决于本文所述的因素。如果需要，整联蛋白抑制剂的有效日剂量可以作为两个、三个、四个、五个或六个或更多个亚剂量施用，在全天中以适当的间隔分开施用，任选地以单位剂型施用。

[1286] 在一些实例中，使用本文所述的任何组合物或装置施用整联蛋白抑制剂可导致在以下时间段内在受试者中治疗开始(例如，本文所述的疾病的任何一种或多种症状和/或标记物的数量、严重性或持续时间的减少)或药物靶标结合，所述时间段即为使用本文所述的任何组合物或装置施用一定剂量的整联蛋白抑制剂后的约10分钟至约10小时、约10分钟至约9小时、约10分钟至约8小时、约10分钟至约7小时、约10分钟至约6小时、约10分钟至约5小时、约10分钟至约4.5小时、约10分钟至约4小时、约10分钟至约3.5小时、约10分钟至约3小时、约10分钟至约2.5小时、约10分钟至约2小时、约10分钟至约1.5小时、约10分钟至约1小时、约10分钟至约55分钟、约10分钟至约50分钟、约10分钟至约45分钟、约10分钟至约40分钟、约10分钟至约35分钟、约10分钟至约30分钟、约10分钟至约25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10小时、约15分钟至约9小时、约15分钟至约8小时、约15分钟至约7小时、约15分钟至约6小时、约15分钟至约5小时、约15分钟至约4.5小时、约15分钟至约4小时、约15分钟至约3.5小时、约15分钟至约3小时、约15分钟至约2.5小时、约15分钟至约2小时、约15分钟至约1.5小时、约15分钟至约1小时、约15分钟至约55分钟、约15分钟至约50分钟、约15分钟至约45分钟、约15分钟至约40分钟、约15分钟至约35分钟、约15分钟至约30分钟、约15分钟至约25分钟、约15分钟至约20分钟、约20分钟至约10小时、约20分钟至约9小时、约20分钟至约8小时、约20分钟至约7小时、约20分钟至约6小时、约20分钟至约5小时、约20分钟至约4.5小时、约20分钟至约4小时、约20分钟至约3.5小时、约20分钟至约3小时、约20分钟至约2.5小时、约20分钟至约2小时、约20分钟至约1.5小时、约20分钟至约1小时、约20分钟至约55分钟、约20分钟至约50分钟、约20分钟至约45分钟、约20分钟至约40分钟、约20分钟至约35分钟、约20分钟至约30分钟、约20分钟至约25分钟、约25分钟至约10小时、约25分钟至约9小时、约25分钟至约8小时、约25分钟至约7小时、约25分钟至约6小时、约25分钟至约5小时、约25分钟至约4.5小时、约25分钟至约4小时、约25分钟至约3.5小时、约25分钟至约3小时、约25分钟至约2.5小时、约25分钟至约2小时、约25分钟至约1.5小时、约25分钟至约1小时、约25分钟至约55分钟、约25分钟至约50分钟、约25分钟至约45分

钟、约25分钟至约40分钟、约25分钟至约35分钟、约25分钟至约30分钟、约30分钟至约10小时、约30分钟至约9小时、约30分钟至约8小时、约30分钟至约7小时、约30分钟至约6小时、约30分钟至约5小时、约30分钟至约4.5小时、约30分钟至约4小时、约30分钟至约3.5小时、约30分钟至约3小时、约30分钟至约2.5小时、约30分钟至约2小时、约30分钟至约1.5小时、约30分钟至约1小时、约30分钟至约55分钟、约30分钟至约50分钟、约30分钟至约45分钟、约30分钟至约40分钟、约30分钟至约35分钟、约35分钟至约10小时、约35分钟至约9小时、约35分钟至约8小时、约35分钟至约7小时、约35分钟至约6小时、约35分钟至约5小时、约35分钟至约4.5小时、约35分钟至约4小时、约35分钟至约3.5小时、约35分钟至约3小时、约35分钟至约2.5小时、约35分钟至约2小时、约35分钟至约1.5小时、约35分钟至约1小时、约35分钟至约55分钟、约35分钟至约50分钟、约35分钟至约45分钟、约35分钟至约40分钟、约40分钟至约10小时、约40分钟至约9小时、约40分钟至约8小时、约40分钟至约7小时、约40分钟至约6小时、约40分钟至约5小时、约40分钟至约4.5小时、约40分钟至约4小时、约40分钟至约3.5小时、约40分钟至约3小时、约40分钟至约2.5小时、约40分钟至约2小时、约40分钟至约1.5小时、约40分钟至约1小时、约40分钟至约55分钟、约40分钟至约50分钟、约40分钟至约45分钟、约45分钟至约10小时、约45分钟至约9小时、约45分钟至约8小时、约45分钟至约7小时、约45分钟至约6小时、约45分钟至约5小时、约45分钟至约4.5小时、约45分钟至约4小时、约45分钟至约3.5小时、约45分钟至约3小时、约45分钟至约2.5小时、约45分钟至约2小时、约45分钟至约1.5小时、约45分钟至约1小时、约45分钟至约55分钟、约45分钟至约50分钟、约50分钟至约10小时、约50分钟至约9小时、约50分钟至约8小时、约50分钟至约7小时、约50分钟至约6小时、约50分钟至约5小时、约50分钟至约4.5小时、约50分钟至约4小时、约50分钟至约3.5小时、约50分钟至约3小时、约50分钟至约2.5小时、约50分钟至约2小时、约50分钟至约1.5小时、约50分钟至约1小时、约50分钟至约55分钟、约55分钟至约10小时、约55分钟至约9小时、约55分钟至约8小时、约55分钟至约7小时、约55分钟至约6小时、约55分钟至约5小时、约55分钟至约4.5小时、约55分钟至约4小时、约55分钟至约3.5小时、约55分钟至约3小时、约55分钟至约2.5小时、约55分钟至约2小时、约55分钟至约1.5小时、约55分钟至约1小时、约1小时至约10小时、约1小时至约9小时、约1小时至约8小时、约1小时至约7小时、约1小时至约6小时、约1小时至约5小时、约1小时至约4.5小时、约1小时至约4小时、约1小时至约3.5小时、约1小时至约3小时、约1小时至约2.5小时、约1小时至约2小时、约1小时至约1.5小时、约1.5小时至约10小时、约1.5小时至约9小时、约1.5小时至约8小时、约1.5小时至约7小时、约1.5小时至约6小时、约1.5小时至约5小时、约1.5小时至约4.5小时、约1.5小时至约4小时、约1.5小时至约3.5小时、约1.5小时至约3小时、约1.5小时至约2.5小时、约1.5小时至约2小时、约2小时至约10小时、约2小时至约9小时、约2小时至约8小时、约2小时至约7小时、约2小时至约6小时、约2小时至约5小时、约2小时至约4.5小时、约2小时至约4小时、约2小时至约3.5小时、约2小时至约3小时、约2小时至约2.5小时、约2.5小时至约10小时、约2.5小时至约9小时、约2.5小时至约8小时、约2.5小时至约7小时、约2.5小时至约6小时、约2.5小时至约5小时、约2.5小时至约4.5小时、约2.5小时至约4小时、约2.5小时至约3.5小时、约2.5小时至约3小时、约3小时至约10小时、约3小时至约9小时、约3小时至约8小时、约3小时至约7小时、约3小时至约6小时、约3小时至约5小时、约3小时至约4.5小时、约3小时至约4小时、约3小时至约3.5小时、约3.5小时至约10小时、约3.5小时至约9小时、约3.5小时至约8小

时、约3.5小时至约7小时、约3.5小时至约6小时、约3.5小时至约5小时、约3.5小时至约4.5小时、约3.5小时至约4小时、约4小时至约10小时、约4小时至约9小时、约4小时至约8小时、约4小时至约7小时、约4小时至约6小时、约4小时至约5小时、约4小时至约4.5小时、约4.5小时至约10小时、约4.5小时至约9小时、约4.5小时至约8小时、约4.5小时至约7小时、约4.5小时至约6小时、约4.5小时至约5小时、约5小时至约10小时、约5小时至约9小时、约5小时至约8小时、约5小时至约7小时、约5小时至约6小时、约6小时至约10小时、约6小时至约9小时、约6小时至约8小时、约6小时至约7小时、约7小时至约10小时、约7小时至约9小时、约7小时至约8小时、约8小时至约10小时、约8小时至约9小时、或约9小时至约10小时。药物靶标结合可以例如Simon GM,Niphakis MJ,Cravatt BF,Nature chemical biology.2013;9(4):200-205中所公开的方式确定,其全部内容通过引用并入本文。

[1287] 在一些实施方式中,使用本文所述的任何装置或组合物施用整联蛋白抑制剂可以提供的治疗(例如,减少在受试者中的如本文所述的任何一种疾病的一种或多种症状和/或标记物的数量、严重性和/或持续时间)可以在受试者中持续如下时间段之间的时间,即在使用本文所述的任何装置或组合物第一次施用整联蛋白抑制剂后的约1小时至约30天、约1小时至约28天、约1小时至约26天、约1小时至约24天、约1小时至约22天、约1小时至约20天、约1小时至约18天、约1小时至约16天、约1小时至约14天、约1小时至约12天、约1小时至约10天、约1小时至约8天、约1小时至约6天、约1小时至约5天、约1小时至约4天、约1小时至约3天、约1小时至约2天、约1小时至约1天、约1小时至约12小时、约1小时至约6小时、约1小时至约3小时、约3小时至约30天、约3小时至约28天、约3小时至约26天、约3小时至约24天、约3小时至约22天、约3小时至约20天、约3小时至约18天、约3小时至约16天、约3小时至约14天、约3小时至约12天、约3小时至约10天、约3小时至约8天、约3小时至约6天、约3小时至约5天、约3小时至约4天、约3小时至约3天、约3小时至约2天、约3小时至约1天、约3小时至约12小时、约3小时至约6小时、约6小时至约30天、约6小时至约28天、约6小时至约26天、约6小时至约24天、约6小时至约22天、约6小时至约20天、约6小时至约18天、约6小时至约16天、约6小时至约14天、约6小时至约12天、约6小时至约10天、约6小时至约8天、约6小时至约6天、约6小时至约5天、约6小时至约4天、约6小时至约3天、约6小时至约2天、约6小时至约1天、约6小时至约12小时、约12小时至约30天、约12小时至约28天、约12小时至约26天、约12小时至约24天、约12小时至约22天、约12小时至约20天、约12小时至约18天、约12小时至约16天、约12小时至约14天、约12小时至约12天、约12小时至约10天、约12小时至约8天、约12小时至约6天、约12小时至约5天、约12小时至约4天、约12小时至约3天、约12小时至约2天、约12小时至约1天、约1天至约30天、约1天至约28天、约1天至约26天、约1天至约24天、约1天至约22天、约1天至约20天、约1天至约18天、约1天至约16天、约1天至约14天、约1天至约12天、约1天至约10天、约1天至约8天、约1天至约6天、约1天至约5天、约1天至约4天、约1天至约3天、约1天至约2天、约2天至约30天、约2天至约28天、约2天至约26天、约2天至约24天、约2天至约22天、约2天至约20天、约2天至约18天、约2天至约16天、约2天至约14天、约2天至约12天、约2天至约10天、约2天至约8天、约2天至约6天、约2天至约5天、约2天至约4天、约2天至约3天、约3天至约30天、约3天至约28天、约3天至约26天、约3天至约24天、约3天至约22天、约3天至约20天、约3天至约18天、约3天至约16天、约3天至约14天、约3天至约12天、约3天至约10天、约3天至约8天、约3天至约6天、约3天至约5天、约3天至约4天、约4天至约30天、约4天至约28天、

约4天至约26天、约4天至约24天、约4天至约22天、约4天至约20天、约4天至约18天、约4天至约16天、约4天至约14天、约4天至约12天、约4天至约10天、约4天至约8天、约4天至约6天、约4天至约5天、约5天至约30天、约5天至约28天、约5天至约26天、约5天至约24天、约5天至约22天、约5天至约20天、约5天至约18天、约5天至约16天、约5天至约14天、约5天至约12天、约5天至约10天、约5天至约8天、约5天至约6天、约6天至约30天、约6天至约28天、约6天至约26天、约6天至约24天、约6天至约22天、约6天至约20天、约6天至约18天、约6天至约16天、约6天至约14天、约6天至约12天、约6天至约10天、约6天至约8天、约8天至约30天、约8天至约28天、约8天至约26天、约8天至约24天、约8天至约22天、约8天至约20天、约8天至约18天、约8天至约16天、约8天至约14天、约8天至约12天、约8天至约10天、约10天至约30天、约10天至约28天、约10天至约26天、约10天至约24天、约10天至约22天、约10天至约20天、约10天至约18天、约10天至约16天、约10天至约14天、约10天至约12天、约12天至约30天、约12天至约28天、约12天至约26天、约12天至约24天、约12天至约22天、约12天至约20天、约12天至约18天、约12天至约16天、约12天至约14天、约14天至约30天、约14天至约28天、约14天至约26天、约14天至约24天、约14天至约22天、约14天至约20天、约14天至约18天、约14天至约16天、约16天至约30天、约16天至约28天、约16天至约26天、约16天至约24天、约16天至约22天、约16天至约20天、约16天至约18天、约18天至约30天、约18天至约28天、约18天至约26天、约18天至约24天、约18天至约22天、约18天至约20天、约20天至约30天、约20天至约28天、约20天至约26天、约20天至约24天、约20天至约22天、约22天至约30天、约22天至约28天、约22天至约26天、约22天至约24天、约24天至约30天、约24天至约28天、约24天至约26天、约26天至约30天、约26天至约28天、或约28天至约30天。本文描述的疾病的症状和/或标记物的非限制性实例描述如下。

[1288] 例如，使用本文描述的任何组合物或装置第一次施用整联蛋白抑制剂后的治疗可导致以下指标中的一个或多个(例如，二、三、四、五、六、七、八或九个)的降低(例如约1％至约99％的降低、约1％至约95％的降低、约1％至约90％的降低、约1％至约85％的降低、约1％至约80％的降低、约1％至约75％的降低、约1％至约70％的降低、约1％至约65％的降低、约1％至约60％的降低、约1％至约55％的降低、约1％至约50％的降低、约1％至约45％的降低、约1％至约40％的降低、约1％至约35％的降低、约1％至约30％的降低、约1％至约25％的降低、约1％至约20％的降低、约1％至约15％的降低、约1％至约10％的降低、约1％至约5％的降低、约5％至约99％的降低、约5％至约95％的降低、约5％至约90％的降低、约5％至约85％的降低、约5％至约80％的降低、约5％至约75％的降低、约5％至约70％的降低、约5％至约65％的降低、约5％至约60％的降低、约5％至约55％的降低、约5％至约50％的降低、约5％至约45％的降低、约5％至约40％的降低、约5％至约35％的降低、约5％至约30％的降低、约5％至约25％的降低、约5％至约20％的降低、约5％至约15％的降低、约5％至约10％的降低、约10％至约99％的降低、约10％至约95％的降低、约10％至约90％的降低、约10％至约85％的降低、约10％至约80％的降低、约10％至约75％的降低、约10％至约70％的降低、约10％至约65％的降低、约10％至约60％的降低、约10％至约55％的降低、约10％至约50％的降低、约10％至约45％的降低、约10％至约40％的降低、约10％至约35％的降低、约10％至约30％的降低、约10％至约25％的降低、约10％至约20％的降低、约10％至约15％的降低、约15％至约99％的降低、约15％至约95％的降低、约15％至约90％的降低、

约15％至约85％的降低、约15％至约80％的降低、约15％至约75％的降低、约15％至约70％的降低、约15％至约65％的降低、约15％至约60％的降低、约15％至约55％的降低、约15％至约50％的降低、约15％至约45％的降低、约15％至约40％的降低、约15％至约35％的降低、约15％至约30％的降低、约15％至约25％的降低、约15％至约20％的降低、约20％至约99％的降低、约20％至约95％的降低、约20％至约90％的降低、约20％至约85％的降低、约20％至约80％的降低、约20％至约75％的降低、约20％至约70％的降低、约20％至约65％的降低、约20％至约60％的降低、约20％至约55％的降低、约20％至约50％的降低、约20％至约45％的降低、约20％至约40％的降低、约20％至约35％的降低、约20％至约30％的降低、约20％至约25％的降低、约25％至约99％的降低、约25％至约95％的降低、约25％至约90％的降低、约25％至约85％的降低、约25％至约80％的降低、约25％至约75％的降低、约25％至约70％的降低、约25％至约65％的降低、约25％至约60％的降低、约25％至约55％的降低、约25％至约50％的降低、约25％至约45％的降低、约25％至约40％的降低、约25％至约35％的降低、约25％至约30％的降低、约30％至约99％的降低、约30％至约95％的降低、约30％至约90％的降低、约30％至约85％的降低、约30％至约80％的降低、约30％至约75％的降低、约30％至约70％的降低、约30％至约65％的降低、约30％至约60％的降低、约30％至约55％的降低、约30％至约50％的降低、约30％至约45％的降低、约30％至约40％的降低、约30％至约35％的降低、约35％至约99％的降低、约35％至约95％的降低、约35％至约90％的降低、约35％至约85％的降低、约35％至约80％的降低、约35％至约75％的降低、约35％至约70％的降低、约35％至约65％的降低、约35％至约60％的降低、约35％至约55％的降低、约35％至约50％的降低、约35％至约45％的降低、约35％至约40％的降低、约40％至约99％的降低、约40％至约95％的降低、约40％至约90％的降低、约40％至约85％的降低、约40％至约80％的降低、约40％至约75％的降低、约40％至约70％的降低、约40％至约65％的降低、约40％至约60％的降低、约40％至约55％的降低、约40％至约50％的降低、约40％至约45％的降低、约45％至约99％的降低、约45％至约95％的降低、约45％至约90％的降低、约45％至约85％的降低、约45％至约80％的降低、约45％至约75％的降低、约45％至约70％的降低、约45％至约65％的降低、约45％至约60％的降低、约45％至约55％的降低、约45％至约50％的降低、约50％至约99％的降低、约50％至约95％的降低、约50％至约90％的降低、约50％至约85％的降低、约50％至约80％的降低、约50％至约75％的降低、约50％至约70％的降低、约50％至约65％的降低、约50％至约60％的降低、约50％至约55％的降低、约55％至约99％的降低、约55％至约95％的降低、约55％至约90％的降低、约55％至约85％的降低、约55％至约80％的降低、约55％至约75％的降低、约55％至约70％的降低、约55％至约65％的降低、约55％至约60％的降低、约60％至约99％的降低、约60％至约95％的降低、约60％至约90％的降低、约60％至约85％的降低、约60％至约80％的降低、约60％至约75％的降低、约60％至约70％的降低、约60％至约65％的降低、约65％至约99％的降低、约65％至约95％的降低、约65％至约90％的降低、约65％至约85％的降低、约65％至约80％的降低、约65％至约75％的降低、约65％至约70％的降低、约70％至约99％的降低、约70％至约95％的降低、约70％至约90％的降低、约70％至约85％的降低、约70％至约80％的降低、约70％至约75％的降低、约75％至约99％的降低、约75％至约95％的降低、约75％至约90％的降低、约75％至约85％的降低、约75％至约80％的降低、约80％至约99％的降低、约80％至

约95％的降低、约80％至约90％的降低、约80％至约85％的降低、约85％至约99％的降低、约85％至约95％的降低、约85％至约90％的降低、约90％至约99％的降低、约90％至约95％的降低、或约95％至约99％的降低)：受试者中的胃肠道组织中的干扰素-γ水平、胃肠道组织中的IL-1β水平、胃肠道组织中的IL-6水平、胃肠道组织中的IL-22水平、胃肠道组织中的IL-17A水平、胃肠道组织中的TNFα的水平、胃肠道组织中的IL-2的水平和内窥镜检查评分(例如，与治疗前受试者中的水平相比或与具有类似疾病但接受安慰剂或不同治疗的受试者或受试者群体中的水平相比)(例如，持续约1小时至约30天之间的时间段(例如，或者此处所述的任何子范围))。如本文所用，“胃肠道组织”是指胃肠道(GI)中的组织，例如十二指肠、空肠、回肠、盲肠、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠和直肠中的一种或多种中的组织，更特别地，在十二指肠、空肠、回肠、盲肠、升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠中的一个或多个的近端部分中，或在十二指肠、空肠、回肠、盲肠、升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠中的一个或多个的远端部分中。胃肠道组织可以是例如接近一个或多个疾病位点的GI组织。本文描述了用于确定内窥镜检查评分的示例性方法，并且用于确定内窥镜检查评分的其他方法在本领域中是已知的。本文描述了用于确定干扰素-γ、IL-1β、IL-6、IL-22、IL-17A、TNFα和IL-2的水平的示例性方法。用于确定这些细胞因子水平的其他方法是本领域已知的。

[1289] 在一些实施例中，使用任何所述组合物或装置在首次施用整联蛋白抑制剂后，治疗可导致粪便稠度评分和受试者体重中的一者或两者的增加(例如，约1％至约500％的增加、约1％至约400％的增加、约1％至约300％的增加、约1％至约200％的增加、约1％至约150％的增加、约1％至约100％的增加、约1％至约90％的增加、约1％至约80％的增加、约1％至约70％的增加、约1％至约60％的增加、约1％至约50％的增加、约1％至约40％的增加、约1％至约30％的增加、约1％至约20％的增加、约1％至约10％的增加、10％至约500％的增加、约10％至约400％的增加、约10％至约300％的增加、约10％至约200％的增加、约10％至约150％的增加、约10％至约100％的增加、约10％至约90％的增加、约10％至约80％的增加、约10％至约70％的增加、约10％至约60％的增加、约10％至约50％的增加、约10％至约40％的增加、约10％至约30％的增加、约10％至约20％的增加、约20％至约500％的增加、约20％至约400％的增加、约20％至约300％的增加、约20％至约200％的增加、约20％至约150％的增加、约20％至约100％的增加、约20％至约90％的增加、约20％至约80％的增加、约20％至约70％的增加、约20％至约60％的增加、约20％至约50％的增加、约20％至约40％的增加、约20％至约30％的增加、约30％至约500％的增加、约30％至约400％的增加、约30％至约300％的增加、约30％至约200％的增加、约30％至约150％的增加、约30％至约100％的增加、约30％至约90％的增加、约30％至约80％的增加、约30％至约70％的增加、约30％至约60％的增加、约30％至约50％的增加、约30％至约40％的增加、约40％至约500％的增加、约40％至约400％的增加、约40％至约300％的增加、约40％至约200％的增加、约40％至约150％的增加、约40％至约100％的增加、约40％至约90％的增加、约40％至约80％的增加、约40％至约70％的增加、约40％至约60％的增加、约40％至约50％的增加、约50％至约500％的增加、约50％至约400％的增加、约50％至约300％的增加、约50％至约200％的增加、约50％至约150％的增加、约50％至约100％的增加、约50％至约90％的增加、约50％至约80％的增加、约50％至约70％的增加、约50％至约60％的增加、约60％至约500％的增加、约60％至约400％的增加、约60％至约300％的增加、约60％至约200％的增加、约60％至

约150％的增加、约60％至约100％的增加、约60％至约90％的增加、约60％至约80％的增加、约60％至约70％的增加、约70％至约500％的增加、约70％至约400％的增加、约70％至约300％的增加、约70％至约200％的增加、约70％至约150％的增加、约70％至约100％的增加、约70％至约90％的增加、约70％至约80％的增加、约80％至约500％的增加、约80％至约400％的增加、约80％至约300％的增加、约80％至约200％的增加、约80％至约150％的增加、约80％至约100％的增加、约80％至约90％的增加、约90％至约500％的增加、约90％至约400％的增加、约90％至约300％的增加、约90％至约200％的增加、约90％至约150％的增加、约90％至约100％的增加、约100％至约500％的增加、约100％至约400％的增加、约100％至约300％的增加、约100％至约200％的增加、约100％至约150％的增加、约150％至约500％的增加、约150％至约400％的增加、约150％至约300％的增加、约150％至约200％的增加、约200％至约500％的增加、约200％至约400％的增加、约200％至约300％的增加、约300％至约500％的增加、约300％至约400％的增加、或约400％至约500％的增加)(例如，与治疗前受试者中的水平相比或与具有相似疾病但接受安慰剂或不同治疗的受试者或受试者群体相比)(例如，持续约1小时至约30天的时间段(例如，或者此处的任何子范围))。本文描述了用于确定粪便稠度评分的示例性方法。用于确定粪便稠度评分的其他方法是本领域已知的。

[1290] 因此，在一些实施方式中，本文公开的治疗方法包括确定在受试者中在疾病位置处的标记物水平(例如，在施用装置之前和/或之后)。在一些实施方式中，标记物是生物标记物，并且本文公开的治疗方法包括确定施用该装置后在受试者中的疾病位置处的生物标记物的水平相比于施用前或在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后的相同时间点在受试者的相同疾病位置处有所降低。在一些实施例中，与施用前或在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后的相同时间点在受试者的疾病位置处的生物标记物的水平相比，施用所述装置后在相同疾病位置处的生物标记物的水平降低1％至降低99％。在一些实施方式中，标记物的水平是以下一种或多种：受试者中的胃肠道组织中的干扰素-γ的水平、胃肠道组织中的IL-17A的水平、胃肠道组织中的TNFα的水平、胃肠道组织中的IL-2的水平、以及内窥镜检查评分。

[1291] 在一些实施方式中，本文公开的治疗方法包括确定在施用装置后的某时间点的标记物的水平低于在施用装置后的某时间点的标记物的水平低于在受试者中施用装置前或者在受试者中全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点的标记物的水平。在一些实施例中，与施用装置之前的受试者中的标记物水平或者在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点在受试者中的标记物水平相比，施用装置后标记物的水平降低1％至降低99％。在一些实施例中，本文公开的治疗方法包括确定在施用装置后约10分钟至10小时的时间段内在受试者中的疾病位置处的生物标记物的水平。

[1292] 在一些实施方式中，本文所述的治疗方法包括：(i)确定在施用装置后第一时间点的疾病位置处的生物标记物水平L_{1B}和在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点的在受试者的相同疾病位置处的生物标记物水平L_{2B}的比率R_B；(ii)确定在和(i)中基本相同的时间点和相同的位置的整联蛋白抑制剂的水平L_{1D}和在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点在受试者的相同疾病位置处的整联蛋白抑制剂的水平L_{2D}的比率R_D；以及(iii)确定R_B/R_D的比率。

[1293] 在一些实施方式中，本文公开的治疗方法可以包括：(i)确定在施用装置后的某时间点的疾病位置处的生物标记物水平L_{1B}和在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点在受试者的相同疾病位置处的生物标记物水平L_{2B}的比率R_B；(ii)确定在和(i)中基本相同的时间点和相同的位置的整联蛋白抑制剂的水平L_{1D}和在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点在受试者的相同疾病位置处的整联蛋白抑制剂的水平L_{2D}的比率R_D；以及(iii)确定$R_B \times R_D$的乘积。

[1294] 在一些实施方式中，本文公开的治疗方法可以包括确定在施用装置后的某时间点在受试者中的标记物水平与施用该装置之前在受试者中的标记物水平或者在全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点的受试者中的标记物水平相比有所升高。在一些实施例中，施用装置后的时间点的标记物的水平与施用装置之前的受试者中的标记物水平或者在受试者中全身施用等量的整联蛋白抑制剂后在基本相同的时间点的标记物水平相比增加1％或增加400％。在一些实施例中，标记物水平是受试者体重和粪便稠度(例如，粪便稠度评分)中的一者或多者。在一些实施例中，本文公开的治疗方法包括在施用装置后约10分钟至约10小时的时间段内确定受试者中标记物的水平。

[1295] 在一些实施方式中，本文公开的治疗方法可包括确定受试者的血液、血清或血浆中的标记物水平。

[1296] 用于胃肠道疾病的生物标记物的示例性列表包括：干扰素-γ，IL-1β，IL-6，IL-22，IL-17A，TNFα，IL-2，记忆细胞($CD44^+CD45RB^-CD4^+$细胞)；α4β7；VEGF；ICAM；VCAM；SAA；钙结合蛋白；乳铁蛋白；FGF2；TGFb；ANG-1；ANG-2；PLGF；生物制剂(英夫利昔单抗；修美乐；喜达诺；维多珠单抗；欣普尼；Jak抑制剂；其他)；EGF；IL12/23p40；GMCSF；A4B7；AeB7；CRP；SAA；ICAM；VCAM；AREG；EREG；HB-EGF；HRG；BTC；TGFα；SCF；TWEAK；MMP-9；MMP-6；Ceacam CD66；IL10；ADA；Madcam-1；CD166(AL CAM)；FGF2；FGF7；FGF9；FGF19；ANCA抗中性粒细胞胞浆抗体；ASCAA抗酿酒酵母菌抗体IgA；ASCAG抗酿酒酵母菌抗体IgG；CBir1抗梭菌群XIVa鞭毛蛋白CBir1抗体；A4-Fla2抗梭菌群XIVa鞭毛蛋白2抗体；FlaX抗梭菌群XIVa鞭毛蛋白X抗体；OmpC抗大肠杆菌外膜蛋白C；ANCA核周抗中性粒细胞细胞质抗体；AREG双调蛋白蛋白(Amphiregulin Protein)；BTCβ细胞素蛋白；EGF表皮生长因子EREG上皮调节蛋白；HBEGF；肝素结合表皮生长因子；HGF肝细胞生长因子；HRG神经调节蛋白-1；TGFA转化生长因子α；CRP C-反应蛋白；SAA血清淀粉样蛋白A；ICAM-1细胞间粘附分子1；VCAM-1血管细胞粘附分子1；肠上皮下的成纤维细胞；和HGF。

[1297] 在一些实施方式中，标记物是IBD生物标记物，例如：抗聚糖；抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)；抗海带二糖苷(anti-laminaribioside，ALCA)；抗壳多糖(ACCA)；抗甘露糖苷(AMCA)；抗海带多糖(抗L)；抗几丁质(抗C)抗体：抗外膜孔蛋白C(抗OmpC)，抗Cbir1鞭毛蛋白；抗12抗体；靶向外分泌胰腺(PAB)的自身抗体；和核周抗中性粒细胞抗体(pANCA)；和钙卫蛋白。

[1298] 在一些实施方式中，生物标记物与膜修复、纤维化、血管生成相关。在某些实施方式中，生物标记物是炎性生物标记物、抗炎生物标记物、MMP生物标记物、免疫标记物或TNF途径生物标记物。在一些实施方式中，生物标记物是肠特异性的。

[1299] 对于组织样品，HER2可用作与细胞毒性T细胞相关的生物标记物。另外，其他细胞因子水平可用作组织中的生物标记物(例如磷酸STAT 1、STAT 3和STAT 5)、血浆中的生物

标记物(例如VEGF、VCAM、ICAM、IL-6)或两者。

[1300] 在一些实施方式中,生物标记物包括一种或多种免疫球蛋白,例如免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白D(IgD)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白E(IgE)和/或免疫球蛋白A(IgA)。在一些实施方式中,IgM是感染和/或炎症的生物标记物。在一些实施方式中,IgD是自身免疫疾病的生物标记物。在一些实施方式中,IgG是阿尔茨海默氏病和/或癌症的生物标记物。在一些实施方式中,IgE是哮喘和/或过敏原免疫疗法的生物标记物。在一些实施方式中,IgA是肾病的生物标记物。

[1301] 在一些实施方式中,生物标记物是高灵敏度C-反应蛋白(hsCRP);7α-羟基-4-胆甾烯-3-酮(7C4);抗肌内膜IgA(EMA IgA);抗人组织转谷氨酰胺酶IgA(tTG IgA);通过比浊法测定的总血清IgA;粪便钙卫蛋白;或粪便胃肠道病原体。

[1302] 在一些实施方式中,生物标记物是

[1303] a)抗麦醇溶蛋白IgA抗体、抗麦醇溶蛋白IgG抗体、抗组织转谷氨酰胺酶(tTG)抗体、抗肌内膜抗体;

[1304] b)i)血清学标记物,其为ASCA-A、ASCA-G、ANCA、pANCA、抗OmpC抗体、抗CBirl抗体、抗FlaX抗体或抗A4-Fla2抗体;

[1305] b)ii)VEGF、ICAM、VCAM、SAA或CRP的炎症标记物;

[1306] b)iii)遗传标记ATG16L1、ECM1、NKX2-3或STAT3的基因型;

[1307] c)细菌抗原抗体标记;

[1308] d)肥大细胞标记物;

[1309] e)炎症细胞标记物;

[1310] f)胆汁酸吸收不良(BAM)标记物;

[1311] g)犬尿氨酸标记物;

[1312] 或者

[1313] h)血清素标记物。

[1314] 在一些实施方式中,细菌抗原抗体标记物选自由下列各项组成的组中:抗Fla1抗体、抗Fla2抗体、抗FlaA抗体、抗FliC抗体、抗FHC2抗体、抗FHC3抗体、抗YBaN1抗体、抗ECFliC抗体、抗EcOFliC抗体、抗SeFljB抗体、抗CjFlaA抗体、抗CjFlaB抗体、抗SfFliC抗体、抗CjCgtA抗体、抗Cjdmh抗体、抗CjGT-A抗体、抗体-EcYidX抗体、抗EcEra抗体、抗EcFrvX抗体、抗EcGabT抗体、抗EcYedK抗体、抗EcYbaN抗体、抗EcYhgN抗体、抗RtMaga抗体、抗RbCpaF抗体、抗RgPilD抗体、抗-LaFrc抗体、抗LaEno抗体、抗LjEFTu抗体、抗BfOmpa抗体、抗PrOmpA抗体、抗CplObA抗体、抗CpSpA抗体、抗EfSant抗体、抗LmOsp抗体、抗SfET-2抗体、抗Cpatox抗体、抗Cpbtox抗体、抗EcSta2抗体、抗EcOStx2A抗体、抗CjcdtB/C抗体、抗Cdt cdA/B抗体及其组合。

[1315] 在一些实施方式中,肥大细胞标记物选自由β-类胰蛋白酶、组胺、前列腺素E2(PGE2)及其组合组成的组中。

[1316] 在一些实施方式中,炎性标记物选自由CRP、ICAM、VCAM、SAA、GROα及其组合组成的组中。

[1317] 在一些实施方式中,胆汁酸吸收不良标记物选自由7α-羟基-4-胆甾烯-3-酮、FGF19及其组合组成的组中。

[1318] 在一些实施方式中，犬尿氨酸标记物选自由犬尿氨酸(K)、犬尿喹啉酸(KyA)、邻氨基苯甲酸(AA)、3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-HAA)、黄尿酸(XA)、喹啉酸(QA)、色氨酸、5-羟色氨酸(5-HTP)及其组合组成的组中。

[1319] 在一些实施方式中，5-羟色胺标记物选自由5-羟色胺(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)、5-羟色胺-O-硫酸盐、5-羟色胺-O-磷酸盐及其组合组成的组中。

[1320] 在一些实施方式中，生物标记物是如US 9739786中公开的生物标记物，其通过引用整体并入本文。

[1321] 下列标记物可由间充质干细胞(MSC)表达：CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44、CD10、Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3、SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODX1、Sox11或TM4SF1(例如，2或更多、3或更多、4或更多、5或更多、6或更多、7种或更多种、8种或更多种、9种或更多种、或10种或更多种的此类标记物)，并且缺乏CD45、CD34、CD14、CD19和HLA-DR中的一种或多种的表达(例如，缺乏两种或更多中、三种或更多种、四种或更多种、或五种或更多种这些标记物的表达)。在一些实施方式中，MSC可以表达CD105、CD73和CD90。在一些实施方式中，MSC可以表达CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44和CD10。在一些实施方式中，MSC可以表达CD105、CD73和CD90以及一种或多种干细胞标记物，例如Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3、SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODX1、Sox11或TM4SF1。在一些实施方式中，MSC可以表达CD105、CD73、CD90、CD13、CD29、CD44和CD10以及一种或多种干细胞标记物，例如Stro-1、CD271、SSEA-4、CD146、CD49f、CD349、GD2、3G5、SSEA-3、SISD2、Stro-4、MSCA-1、CD56、CD200、PODX1、Sox11或TM4SF1。参见，例如Lv等，Stem Cells，2014，32:1408-1419。

[1322] 肠干细胞(ISC)针对一种或多种标记物可以是阳性的，所述一种或多种标记物例如是Musashi-1(Msi-1)、Ascl2、Bmi-1、双皮层蛋白和Ca^{2+}/钙调蛋白依赖性激酶样1(DCAMKL1)和富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(Lgr5)。参见，例如，Mohamed等，Cytotechnology，2015 67(2):177-189。

[1323] 任何前述生物标记物可以适当地用作一种或多种其他病症的生物标记物。

[1324] 在本文方法的一些实施方式中，所述方法包括确定在施用所述装置后治疗开始的时间段。

[1325] 联合治疗：

[1326] 本文公开的整联蛋白抑制剂可任选地与其他药剂一起用于治疗本文公开的疾病。在这种辅助疗法中用于治疗或预防炎性肠病(例如，克罗恩病、溃疡性结肠炎)的该类药剂的非限制性实例包括抑制细胞因子产生、下调或抑制自身抗原表达或掩盖MHC抗原的物质。这些药剂的实例包括2-氨基-6-芳基-5-取代的嘧啶(参见美国专利No.4665077)；非甾体类抗炎药(NSAID)；更昔洛韦；他克莫司；皮质醇或醛固酮等皮质类固醇；抗炎剂如环加氧酶抑制剂；5-脂氧合酶抑制剂；或白三烯受体拮抗剂；嘌呤拮抗剂，如硫唑嘌呤或霉酚酸酯(MMF)；烷基化剂如环磷酰胺；溴隐亭；达那唑；氨苯砜；戊二醛(掩盖MHC抗原，如美国专利No.4120649中所述)；MHC抗原和MHC片段的抗独特型抗体；环孢素；6-巯基嘌呤；类固醇，如皮质类固醇或糖皮质激素或糖皮质激素类似物，如强的松，甲基强的松龙，包括SOLU-MEDROL®，甲基强的松龙琥珀酸钠和地塞米松；二氢叶酸还原酶抑制剂，如甲氨蝶呤(口服或皮下)；抗疟疾药物，如氯喹和羟氯喹；柳氮磺胺吡啶；来氟米特；细胞因子或细胞因

子受体抗体或拮抗剂，包括抗干扰素α、β或γ抗体，抗肿瘤坏死因子(TNF)α抗体(英夫利昔单抗(REMICADE®)或阿达木单抗)，抗TNFα免疫粘附素(依那西普)，抗TNFβ抗体，抗白细胞介素-2(IL-2)抗体和抗IL-2受体抗体，以及抗白细胞介素-6(IL-6)受体抗体和拮抗剂；抗LFA-1抗体，包括抗CD11a和抗CD18抗体；抗L3T4抗体；异源抗淋巴细胞球蛋白；pan-T抗体，抗CD3或抗CD4/CD4a抗体；含有LFA-3结合结构域的可溶性肽(WO90/08187，1990年7月26日公开)；链激酶；转化生长因子-β(TGF-β)；链道酶；来自宿主的RNA或DNA；FK506；RS-61443；苯丁酸氮芥；脱氧精胍菌素；雷帕霉素；T细胞受体(Cohen等，美国专利No.5114721)；T细胞受体片段(Offner等，Science，251：430-432(1991)；WO 90/11294；Ianeway，Nature，341：482(1989)；和WO 91/01133)；BAFF拮抗剂如BAFF或BR3抗体或免疫粘附素和zTNF4拮抗剂(综述参见Mackay和Mackay，Trends Immunol，23：113-5(2002)，并参见下面的定义)；干扰T细胞辅助信号的生物制剂，如抗CD40受体或抗CD40配体(CD154)，包括阻断CD40-CD40配体的抗体(例如，Durie等，Science，261：1328-30(1993)；Mohan等，J.Immunol，154：1470-80(1995))和CTLA4-Ig(Finck等，Science，265：1225-7(1994))；和T细胞受体抗体(EP 340109)，如T10B9。辅助剂的非限制性实例还包括以下：布地奈德；表皮生长因子；氨基水杨酸盐；甲硝唑；美沙拉嗪；奥沙拉嗪；巴柳氮；抗氧化剂；血栓素抑制剂；IL-1受体拮抗剂；抗IL-1单克隆抗体；生长因子；弹性蛋白酶抑制剂、吡啶基咪唑化合物；TNF拮抗剂；IL-4，IL-10，IL-13和/或TGFP细胞因子或其激动剂(例如，激动剂抗体)；IL-11；葡糖苷酸或葡聚糖结合的强的松龙前药，地塞米松或布地奈德；ICAM-1反义硫代磷酸酯寡脱氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals公司)；可溶性补体受体1(TP10；T Cell Sciences公司)；缓释美沙拉嗪；血小板活化因子(PAF)拮抗剂；环丙沙星；和利多卡因。UC的药剂的实例是柳氮磺胺吡啶和相关的含水杨酸盐的药物，用于轻度病例和重症病例中的皮质类固醇药物。局部施用水杨酸盐或皮质类固醇有时是有效的，特别是当疾病局限于远端肠时，并且与全身使用相比，副作用减少。有时会标明支持性措施，例如给予铁剂和止泻剂。硫唑嘌呤，6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤有时也针对难治性糖皮质激素依赖性病例来开处方。

[1327] 在其他实施方式中，如本文所述的整联蛋白抑制剂可以与以下一种或多种一起施用：CHST15抑制剂、IL-6受体抑制剂、TNF抑制剂、IL-12/IL-23抑制剂、JAK抑制剂、SMAD7抑制剂、IL-13抑制剂、IL-1受体抑制剂、TLR激动剂、免疫抑制剂、干细胞等活生物治疗剂、IL-10或IL-10激动剂、克帕松、CD40抑制剂、S1P抑制剂、或趋化因子/趋化因子受体抑制剂。在其他实施方式中，如本文所述的整联蛋白抑制剂可以与维生素C输液，一种或多种皮质类固醇和任选的硫胺素一起施用。

[1328] 特定组合的实例包括以下。除非另有说明，否则第一组分(组分(1))在可摄入装置中给药，而第二组分(组分(2))既可在可摄入装置(该可摄入装置可以是与第一组分相同或不同的可摄入装置)中给药，也可以通过其他形式给药。

[1329] (1)维多珠单抗；(2)甲氨蝶呤。

[1330] (1)维多珠单抗；(2)口服的甲氨蝶呤。

[1331] (1)他克莫司；(2)维多珠单抗。

[1332] (1)他克莫司；(2)在可摄入装置中的维多珠单抗。

[1333] (1)他克莫司；(2)静脉注射或皮下注射的维多珠单抗。

[1334] (1)A4抑制剂；(2)维多珠单抗。在一些实施方式中，A4抑制剂是那他珠单抗。

[1335] (1)A4抑制剂;(2)在可摄入装置中的维多珠单抗。在一些实施方式中,A4抑制剂是那他珠单抗。

[1336] (1)A4抑制剂;(2)皮下注射的维多珠单抗。在一些实施方式中,A4抑制剂是那他珠单抗。

[1337] (1)反义VCAM抑制剂;(2)那他珠单抗。

[1338] (1)反义VCAM抑制剂;(2)可摄入装置中的那他珠单抗。

[1339] (1)反义VCAM抑制剂;(2)维多珠单抗。

[1340] (1)反义VCAM抑制剂;(2)在可摄入装置中的维多珠单抗,。

[1341] (1)反义VCAM抑制剂;(2)静脉内或皮下注射的维多珠单抗。

[1342] (1)环孢菌素;(2)维多珠单抗。

[1343] (1)环孢菌素;(2)在可摄入装置中的维多珠单抗。

[1344] (1)环孢菌素;(2)静脉注射或皮下注射的维多珠单抗。

[1345] (1)TNF抑制剂;(2)MADCAM抑制剂。

[1346] (1)TNF抑制剂;(2)可摄入装置中的MADCAM抑制剂。

[1347] (1)TNF抑制剂;(2)B7抑制剂。

[1348] (1)B7抑制剂;TNF抑制剂。

[1349] (1)TNF抑制剂;(2)可摄入装置中的B7抑制剂。

[1350] (1)B7抑制剂;可摄入装置中的TNF抑制剂。

[1351] (1)TNF抑制剂;(2)静脉或皮下注射的B7抑制剂。

[1352] (1)B7抑制剂;静脉内或皮下注射的TNF抑制剂。

[1353] (1)神经调节蛋白-4(Neoregulin-4);(2)维多珠单抗。

[1354] (1)神经调节蛋白-4;(2)可摄入装置中的维多珠单抗。

[1355] (1)神经调节蛋白-4;(2)静脉内或皮下注射的维多珠单抗。

[1356] (1)维多珠单抗;(2)SIP抑制剂。在一些实施方式中,SIP抑制剂是ozanimod。

[1357] (1)维多珠单抗;(2)口服SIP抑制剂。在一些实施方式中,SIP抑制剂是ozanimod。

[1358] 在一些实施方式中,本文公开的方法包括施用(i)如本文公开的整联蛋白抑制剂,和(ii)口服、静脉内或皮下施用的第二药剂,其中(ii)中的第二药剂是(i)中的相同整联蛋白抑制剂;不同的整联蛋白抑制剂;或具有与整联蛋白抑制剂不同的生物学靶标的药剂。

[1359] 在一些实施方式中,本文公开的方法包括(i)以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂,和(ii)口服、静脉内或皮下施用第二药剂,其中(ii)中的第二药剂是适合于治疗炎症性肠病。

[1360] 在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂在第二药剂之前施用。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂在第二药剂后施用。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂和第二药剂基本上同时施用。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂在第二药剂之前递送。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂在第二药剂后递送。在一些实施方式中,整联蛋白抑制剂和第二药剂基本上同时递送。

[1361] 在一些实施方式中,第二药剂是适合于治疗胃肠道疾病的药剂。在一些实施方式中,第二药剂是适合于治疗炎性肠病的药剂。在一些实施方式中,静脉内施用第二药剂。在一些实施方式中,皮下施用第二药剂。在一些实施方式中,第二药剂是甲氨蝶呤。

[1362] 在一些实施方式中，将整联蛋白抑制剂递送至所述位置，例如通过粘膜接触递送至所述位置，导致全身免疫原性水平等于或低于由全身施用整联蛋白抑制剂所导致的全身免疫原性水平。在包括以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂和全身施用第二药剂的一些实施方式中，将整联蛋白抑制剂递送至所述位置，例如通过粘膜接触递送至所述位置，导致全身免疫原性水平等于或低于由全身施用整联蛋白抑制剂和全身施用第二种药物所导致的全身免疫原性水平。在一些实施方式中，该方法包括以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂和第二药剂，其中当整联蛋白抑制剂和第二药剂都全身施用时，第二药剂的量小于第二药剂的量。在这些实施方式的一些方面，第二种药剂是整联蛋白抑制剂。

[1363] 在一些实施方式中，该方法包括以本文公开的方式施用整联蛋白抑制剂，并且不包括施用第二药剂。

[1364] 实施例：

[1365] 实施例1-临床前小鼠结肠炎模型

[1366] 结肠炎的实验诱导

[1367] 通过葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎模型将结肠炎实验性地诱导至小鼠。该模型因其简单性和与人类溃疡性结肠炎的许多相似性而被广泛使用。简而言之，通过盲肠导管插入对小鼠给药DSS(其被认为对基底隐窝的结肠上皮细胞直接有毒)，持续数天直至诱导结肠炎。

[1368] 分组

[1369] 根据所施用的药剂，将小鼠分配至下列七组中的一个：

[1370] 1.对照(无药剂)

[1371] 2.阿达木单抗(2.5mg/kg)

[1372] 3.阿达木单抗(5mg/kg)

[1373] 4.阿达木单抗(10mg/kg)

[1374] 通过上述剂量水平的盲肠导管给药，将对照或药剂施用于肠的受损粘膜表面。

[1375] 另外，对于每组，将动物分成两组。一组在第10天或第12天接受单剂量的对照或药剂。另一组接受对照或药剂的每日(或类似)给药。

[1376] 分析

[1377] 对于每只动物，确定药效(例如，通过内窥镜检查、组织学等)，并且在血液、粪便和组织中测定细胞毒性T细胞水平(在动物处死后测定组织水平)。对于组织样品，另外测定HER2水平，并将细胞毒性T细胞的水平标准化至HER2的水平。另外，在组织中(例如，磷酸STAT 1、STAT 3和STAT 5)、在血浆中(例如，VEGF、VCAM、ICAM、IL-6)或两者中测定其他细胞因子水平。

[1378] 全身(例如，在血浆中)和局部(例如，在结肠组织中)测定药代动力学。对于全身药代动力学分析，在给药后的一个或多个时间点从动物收集血液和/或粪便(例如，在施用后15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时和/或8小时收集血浆样品)。在动物处死后收集一次局部/结肠组织样品。

[1379] 实施例2a-临床前猪结肠炎模型的开发

[1380] 结肠炎的实验诱导

[1381] 在研究开始时使体重约35至45kg的雌性猪至少禁食24小时，然后在其直肠内施用

三硝基苯磺酸(TNBS)。在给药和内窥镜检查过程中将动物轻度麻醉。如有必要,使用清洁结肠的灌肠剂。使用球头导管通过灌肠剂给一只动物施用40ml与稀释在10ml水中的5g TNBS混合的100％EtOH。灌肠剂沉积在刚好经过横结肠的弯曲处的降结肠的近端部分中。通过使用两个Foley导管将TNBS保留在给药部位12分钟,其中60ml球囊置于给药部位下方的降结肠的中间部分。类似地处理第二只动物,但是使用含有10克TNBS的溶液。在TNBS给药之前,使用内窥镜来明确地标识两只动物中的给药部位。剂量和内窥镜检查由兽医进行。

[1382] TNBS给药后七(7)天,在轻度麻醉后,由兽医使用内窥镜评估给药部位和给药部位上下的粘膜组织。根据兽医的确定,获得必要的夹捏活组织检查。基于内窥镜检查结果,可以对动物实施安乐死以便在当天进行组织采集,或者继续进行1至4天研究,等待随后的内窥镜检查结果。在适当的TNBS剂量下观察到结肠结构的宏观和微观变化、可能的坏死、结肠增厚和显著的组织学变化。

[1383] 在适应期间和整个研究期间至少每天记录临床症状(例如,健康不良、行为改变等)。额外的笔端(pen-side)观察每天进行两次(周末每天一次)。测量第1天和第7天的动物的体重(如果在第7天之后,则在安乐死的当天)。

[1384] 在尸检当天,通过注射兽医批准的安乐死溶液使动物安乐死。为了避免自溶性变化,在安乐死之后立即收集结肠组织、打开、用盐水冲洗,并进行结肠的详细肉眼检查以鉴定与TNBS损伤相关的肉眼可见的发现。拍照。组织样品取自近端、中部和远端横结肠;给药部位;远端结肠;直肠;和肛管。将样品置于NBF中并由经过委员会(Board)认证的兽医病理学家进行评估。

[1385] 实施例2b-局部施用阿达木单抗后的药代动力学/药效动力学和生物利用度

[1386] 分组

[1387] 十六(16)只猪(研究开始时约35至45公斤)分配给五组中的一组:

[1388] 1.载体对照:(3.2mL生理盐水);直肠内;(n＝2)

[1389] 2.治疗对照:阿达木单抗(40mg,在3.2mL盐水中);皮下;(n＝2)

[1390] 3.阿达木单抗(低):阿达木单抗(40mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n＝4)

[1391] 4.阿达木单抗(中):阿达木单抗(80mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n＝4)

[1392] 5.阿达木单抗(高):阿达木单抗(160mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n＝4)

[1393] 在第0天,由兽医以上述剂量水平和体积将测试品通过直肠内给药或皮下注射施用于肠的受损粘膜表面。

[1394] 临床观察和体重

[1395] 临床观察至少每天进行一次。在实验开始之前和整个研究期间至少每天在所有合适的动物上记录临床体征(例如,健康不良、行为改变等)直至结束。如果认为有必要,可以进行额外的临床观察。健康状况需要进一步评估的动物由临床兽医检查。测量所有动物第-6天、第0天以及最后一次采血后的体重。

[1396] 样品

[1397] 血液:

[1398] 在适应期间的第-7天、刚要给药前的第0天以及给药后的0.5、1、2、4、6、8、12、24和48时将血液(头部、颈静脉和/或导管)收集到EDTA管中。将EDTA样品分成两个等分试样,一个离心分离作为药代动力学血浆,并立即分析或冷冻保存(-80℃)用于后续的药代动力学

分析。剩余的全血样品用于药效动力学分析。

[1399] 粪便：

[1400] 在第-7天、第0天和给药后的第0.5、1、2、4、6、8、12、24和48小时收集粪便，立即分析或在液氮上快速冷冻并在-70℃冷冻保存用于后续分析药物水平和炎性细胞因子。

[1401] 组织：

[1402] 为避免自溶性变化，在安乐死之后立即收集结肠组织，打开，用盐水冲洗，并进行结肠的详细肉眼检查以鉴定与TNBS损伤相关的肉眼可见的发现。一式三份的正常和受损组织的样品被立即分析，或者在液氮上快速冷冻并在-70℃下冷冻储存用于后续分析药物浓度、炎性细胞因子和组织学。

[1403] 分析样品的阿达木单抗水平(局部粘膜组织水平和全身循环水平)，以及炎性细胞因子、包括TNFα的水平。

[1404] 晚期程序

[1405] 按照表AA中的方案对动物实施安乐死，其中在给药后6和48小时对每组载体对照和治疗对照的各1只动物实施安乐死，并且每组阿达木单抗组的一只动物在给药后6、12、24和48小时安乐死。在最后一次采血后丢弃动物，除非需保留用于后续研究。

[1406] 表AA

[1407]

				天								小时								
				-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48
常规	样本量	剂量	途径																	
空腹				•																
食物/水		随意	口服		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
观察																				
临床观察				•	•	•	•	•	•	•	•								•	•
体重				•							•								•	•
治疗（组）																				
TNBS（所有动物）			直肠内		•															
1.载体对照	n=2	1.6mL盐水（载体）	直肠内								•									
安乐死																n=1				n=1
2.治疗对照	n=2	40mg在1.6mL盐水中	皮下																	
安乐死																n=1				n=1
3.阿达木单抗（低）	n=4	40mg在1.6mL盐水中	直肠内								•									
安乐死																n=1		n=1	n=1	n=1
4.阿达木单抗（中）	n=4	80mg在1.6mL盐水中	直肠内								•									
安乐死																n=1		n=1	n=1	n=1
5.阿达木单抗（高）	n=4	160mg在1.6mL盐水中	直肠内								•									
安乐死																n=1		n=1	n=1	n=1
阿达木单抗（要求）		1200																		
采样																				
血液			头部、颈静脉或导管	•							•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
粪便			直肠	•							•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
组织			尸检	•												•		•	•	•

[1408] 实施例2c-局部施用阿达木单抗后的药代动力学/药效动力学和生物利用度

[1409] 分组

[1410] DSS诱发的结肠炎约克郡-克罗斯农场猪(Yorkshire-Cross Farm Swine)(研究开始时约5-10公斤)被分配到下列五组中的一组：

[1411] 1.载体对照：(生理盐水)；直肠内；

[1412] 2.治疗对照：阿达木单抗(13mg，在生理盐水中)；皮下；

[1413] 3.阿达木单抗：阿达木单抗(13mg，在生理盐水中)；直肠内；

[1414] 在t＝0时，通过兽医以上述剂量水平和体积将测试品通过直肠内给药或皮下注射施用于肠的受损粘膜表面。

[1415] 临床观察

[1416] 在实验开始之前和整个研究期间至少每天在所有适当的动物上记录临床体征(例如,健康不良,行为改变等)直至终止。如果认为有必要,可以进行额外的临床观察。健康状况需要进一步评估的动物由临床兽医检查。

[1417] 样品

[1418] 血液:

[1419] 在适应期间的第-7天、刚要给药前的第0天以及给药后的12小时将血液(头部、颈静脉和/或导管)收集到EDTA管中。将EDTA样品分成两个等分试样,一个离心用作药代动力学血浆,并立即分析或冷冻保存(-80℃)用于后续的药代动力学分析。剩余的全血样品用于药效动力学分析。

[1420] 粪便:

[1421] 在第-7天、第0天和给药后的第12小时收集粪便,并立即分析或在液氮上快速冷冻并在-70℃冷冻保存用于后续分析药物水平和炎性细胞因子。

[1422] 组织:

[1423] 为避免自溶性变化,在安乐死之后立即对结肠组织进行收集、打开、用盐水冲洗,并进行结肠的详细肉眼检查以鉴定与TNBS损伤相关的肉眼可见的发现。一式三份的正常和受损组织的样品被立即分析,或者在液氮上快速冷冻并在-70℃下冷冻储存用于后续分析药物浓度、炎性细胞因子和组织学。

[1424] 分析样品的阿达木单抗水平(局部粘膜组织水平和全身循环水平),以及炎性细胞因子、包括TNFα的水平。

[1425] 晚期程序

[1426] 在给药后12小时对动物实施安乐死。

[1427] 实施例3抗IL-12抗体的全身与盲肠内递送的比较

[1428] 本研究的目的是比较IL-12抑制剂(抗-IL-12p40;抗-p40 mAb;BioXCell(目录号:BE0051))在全身给药和盲肠内注射给药治疗葡聚糖硫酸钠(DDS)诱导的雄性C57B1/6小鼠中结肠炎的效果。

[1429] 材料和方法

[1430] 小鼠

[1431] 从Charles River Laboratories(Charles River Laboratories)获得年龄为6-8周龄、体重20-24g的正常雄性C57B1/6小鼠。将小鼠随机分成十三组(每组12只动物)和两组(8只动物),并以每笼6-8只的组圈养,并在进入研究前适应环境至少3天。动物室设置为每小时保持最少12至15次换气,自动计时器开启/关闭12小时的明/暗循环,并喂食Labdiet 5053无菌啮齿动物食物,随意给予水。

[1432] 盲肠插管

[1433] 将动物置于异氟烷麻醉下,通过腹部中线切口暴露盲肠。在远端盲肠中制造小点切口,其中插入1-2cm的插管。用5-0丝线用荷包缝合线封闭缝合切口。然后在左腹壁上制造切口,通过该切口,插管的远端被皮下插入并推到背部的背侧。然后在关闭腹壁之前用温热的生理盐水充分洗涤该部位。在肩胛骨之间的背部皮肤上也制造小切口,露出插管的尖端。使用缝合线、伤口夹和组织胶将插管固定在适当位置。所有动物接受1mL温热无菌生理盐水

(皮下注射)并密切监测直至恢复,然后返回其笼中。所有动物在前3天接受0.6mg/kg的BID丁丙诺啡,并且在手术后的前5天每天接受10mg/Kg的Baytril®。

[1434] 结肠炎的诱导

[1435] 在雄性C57B1/6小鼠中通过从第0天到第5天暴露于3%DSS饮用水(MP Biomedicals#0260110)诱导结肠炎。在第3天再次制备新鲜的DSS/水溶液,并丢弃任何剩余的原始DSS溶液。

[1436] 结肠炎的评估

[1437] 每天称重所有动物并在给药时目测评估腹泻和/或血便的存在。小鼠接受两次视频内窥镜检查,一次在第10天,一次在第14天,以评估结肠炎的严重程度。从每只动物中在内窥镜检查期间鉴定的最严重的疾病区域捕获图像,并使用表1.1中所示的量规评估。此外,在使用该量规的内窥镜检查期间对粪便稠度进行评分(表1.2)(0=正常,形成良好的颗粒,1=粪便松散,柔软,保持形状,2=粪便松散,水分过多的异常形态,3=水样或腹泻,4=血性腹泻)。在尸检时,收集肠内容物、外周血和组织以及盲肠/结肠内容物用于分析。

[1438] 表1.1内窥镜检查评分

[1439]

评分	内窥镜检查评分说明

[1440]

0	正常
1	血管分别损失
2	血管分布和脆性的损失
3	脆性和糜烂
4	溃疡和出血

[1441] 表1.2粪便稠度评分

[1442]

评分	粪便稠度说明
0	正常,结构良好的颗粒
1	粪便松散,柔软,保持形状
2	粪便松散,水分过多的异常形态
3	水样或腹泻
4	血性腹泻

[1443] 结肠炎治疗

[1444] 由于其在治疗DSS诱导的结肠炎中的功效,在结肠炎的急性期期间用抗IL-12p40治疗小鼠。从第0天到第14天,测试品的剂量为0.1mL/20g。抗IL-12p40每3天以10mg/kg的剂量腹膜内施用,以及以每3天或每天以10mg/kg的剂量盲肠内施用。还有每天盲肠内注射(intracecally)1mg/kg的较低剂量。对照组未给予药物,并且每天腹膜内和盲肠内施用载体(无菌PBS)作为安慰剂药物。这些药物从第5至14天给药,即给药9天。剂量和组的更详细解释见表1.3。

[1445] 表1.3动物组

[1446]

组号	各组动物	DSS	盲肠插管	处理	剂量 (mg/kg)	途径	给药方案
1	8 只雄性	---	否	---	---	---	---
2	8 只雄性	---	是	---	---	---	---
3	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	否	载体	---	PO	QD 0-14 天
4	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	载体	---	IC	QD 0-14 天
5	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	否	抗 p40	10	IP	Q3 0,3,6,9,12
6	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	抗 p40	10	IC	Q3 0,3,6,9,12

[1447]

7	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	抗 p40	10	IC	QD 0-14 天
8	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	抗 p40	1	IC	QD 0-14 天

[1448] 样品采集

[1449] 在第14天在处死时收集肠内容物、外周血和组织，如下：在每个研究期结束时，在第14天内窥镜检查后立即通过CO_2吸入使小鼠安乐死。通过心脏穿刺将血液收集到K_2EDTA包被的管中，并以4000×g离心10分钟。保留血细胞颗粒并快速冷冻。然后将得到的血浆分成两个单独的冷冻管，100μL在一个管中，其余的在第二个管中。还收集血浆和细胞颗粒，快速冷冻，并在-80摄氏度下储存。

[1450] 从每只动物中取出盲肠和结肠，收集内容物，称重，并在分开的冷冻管中快速冷冻。切除结肠，冲洗，测量，称重，然后修剪至6cm长并分成5个。将最近端1cm的结肠快速冷冻，用于随后对测试品水平的生物分析。在剩余的5cm结肠中，将最远端和近端1.5cm切片置于福尔马林中24小时，然后转移至70％乙醇中用于随后的组织学评估。将中间2cm部分纵向切成两半并放入两个单独的冷冻管中，称重，并在液氮中快速冷冻。

[1451] 结果

[1452] 图30中的数据显示，与腹腔内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠相比，经盲肠内施用抗IL-12p40(IgG2A)抗体的DSS小鼠具有降低的体重减轻。

[1453] 图31中的数据显示，与腹腔内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠中的抗-IL-12p40抗体的血浆浓度降低。图32中的数据显示，与腹腔内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠的抗IL-12p40抗体的盲肠和结肠浓度增加。

[1454] 图33和34中的数据显示在盲肠内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠中，IL-12p40抗体能够渗入结肠组织(管腔表面、固有层、粘膜下层和肌层/浆膜层)，而未检测到抗IL-

12p40抗体渗透腹腔施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠的结肠组织。图35中的数据还显示，与腹腔内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用抗IL-12p40抗体的DSS小鼠的结肠组织中抗IL-12p40抗体的浓度和血浆中抗IL-12p40抗体的浓度的之比增加。

[1455] 图36中的数据显示，与腹腔内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织的IL-1β浓度相比，盲肠内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织的IL-1β浓度降低。图37中的数据显示，与腹腔内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织的IL-6的浓度相比，盲肠内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织IL-6浓度降低。图38中的数据显示，与腹腔内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织的IL-17A浓度相比，盲肠内施用抗-IL-12p40抗体的DSS小鼠中的结肠组织的IL-17A浓度降低。

[1456] 与载体组相比，由于插管或盲肠内治疗，在临床观察或胃肠道特异性不良反应方面(包括粪便稠度和/或血便)没有观察到显著差异。没有报告由治疗产生的毒性。与载体对照和腹膜内给药(10mg/kg,Q3D)相比，通过盲肠内递送抗IL-12p40抗体(10mg/kg和1mg/kg,QD)治疗组中发现体重减轻(AUC)显著降低。该抗-IL-12p40抗体(10mg/kg,QD)治疗组中的免疫组织化学染色显示通过盲肠内递送的抗体在结肠组织的所有层中渗透，包括管腔粘膜、固有层、粘膜下层、肌层内膜。在结肠的所有区段中发现抗IL-12p40抗体的分布，然而，在近端区域中检测到更高水平。与腹膜内给药(抗p40:10mg/kg,Q3D)相比，通过盲肠内给药(抗p40:10mg/kg和1mg/kg,QD)在胃肠道内容物和结肠组织中发现显著更高的抗-IL-12p40抗体平均浓度。与盲肠内给药(Q3D和QD)相比，当通过腹膜内给药(Q3D)递送时，抗IL-12p40抗体的血液水平显著更高。和载体对照组相比，当通过盲肠内施用递送时，抗-IL-12p40抗体(10mg/kg,QD)治疗显著降低了炎性细胞因子(包括IL-1β、IL-6和IL-17)的浓度。

[1457] 总之，这些数据表明，本文提供的组合物和装置可以抑制肠中的局部免疫应答，同时对动物的全身免疫应答具有较小的抑制作用。这些数据还表明，本发明要求保护的组合物和装置将提供结肠炎和肠的其他促炎性疾病的治疗。

[1458] 实施例4抗整联蛋白α4β7抗体的全身与盲肠内递送的比较

[1459] 本研究的目的是比较整联蛋白抑制剂(抗整联蛋白α4β7;抗LPAM1;DATK-32mAb;BioXCell(目录号:BE0034))在全身给药与盲肠内给药治疗雄性C57B1/6小鼠中葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的结肠炎的疗效。

[1460] 材料和方法

[1461] 小鼠

[1462] 从查尔斯河实验室(Charles River Laboratories)获得年龄为6-8周龄、体重20-24g的正常雄性C57B1/6小鼠。将小鼠随机分成十三组(每组12只动物)和两组(每组8只动物)，并以每笼6-8只的组圈养，并在进入研究前适应环境至少3天。动物室设置为每小时保持最少12至15次换气，自动计时器开启/关闭12小时的明/暗循环，并喂食Labdiet 5053无菌啮齿动物食物，随意给予水。

[1463] 盲肠插管

[1464] 将动物置于异氟烷麻醉下，通过腹部中线切口暴露盲肠。在远端盲肠中制造小点切口，其中插入1-2cm的插管。用5-0丝线用荷包缝合线封闭缝合切口。然后在左腹壁上制造切口，插管的远端被皮下插入并推到背部的背侧。然后在关闭腹壁之前用温热的生理盐水充分洗涤该部位。在肩胛骨之间的背部皮肤上也制造小切口，露出插管的尖端。使用缝合

线、伤口夹和组织胶将插管固定在适当位置。所有动物接受1mL温热无菌盐水(皮下注射)并密切监测直至恢复,然后返回其笼中。所有动物在前3天接受0.6mg/kg的BID丁丙诺啡,并且在手术后的前5天每天接受10mg/Kg的Baytril®。

[1465] 结肠炎的诱导

[1466] 在雄性C57B1/6小鼠中通过从第0天到第5天暴露于3%DSS饮用水(MP Biomedicals#0260110)诱导结肠炎。在第3天再次制备新鲜的DSS/水溶液,并丢弃任何剩余的原始DSS溶液。

[1467] 结肠炎的评估

[1468] 每天称重所有动物并在给药时目测评估腹泻和/或血便的存在。小鼠接受两次视频内窥镜检查,一次在第10天,一次在第14天,以评估结肠炎的严重程度。从每只动物在内窥镜检查期间鉴定的最严重疾病区域捕获图像,并使用表2.1中所示的量规评估。此外,在使用该量规的内窥镜检查期间对粪便稠度进行评分(表2.2)(0=正常,形成良好的颗粒,1=粪便松散,柔软,保持形状,2=粪便松散,水分过多的异常形态,3=水样或腹泻,4=血性腹泻)。在尸检时,收集肠内容物、外周血和组织以及盲肠/结肠内容物用于分析。

[1469] 表2.1内窥镜检查评分

[1470]

评分	内窥镜检查评分说明
0	正常
1	血管分布损失
2	血管分布和脆性的损失
3	脆性和糜烂
4	溃疡和出血

[1471] 表2.2粪便稠度评分

[1472]

评分	粪便稠度说明
0	正常，结构良好的颗粒
1	粪便松散，柔软，保持形状
2	粪便松散，水分过多的异常形态
3	水样或腹泻

[1473]

4	血性腹泻

[1474] 治疗结肠炎

[1475] 由于其在治疗DSS诱导的结肠炎中的功效,在结肠炎的急性期期间用DATK32处理小鼠。从第0天到第14天,测试品的给药剂量为0.1mL/20g。DATK32每3天以25mg/kg的剂量腹膜内施用,并且每3天或每天以25mg/kg的剂量盲肠内施用。还有每天盲肠内注射5mg/kg的较低剂量。对照组未给予药物,并且每天腹膜内和盲肠内施用载体(无菌PBS)作为安慰剂药物。这些药物从第5至14天给药,即给药9天。剂量和组的更详细解释见表2.3。

[1476] 表2.3动物组

[1477]

组号	各组动物	DSS	盲肠插管	治疗	剂量 (mg/kg)	途径	给药方案
1	8 只雄性	---	否	---	---	---	---
2	8 只雄性	---	是	---	---	---	---
3	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	否	载体	---	PO	QD 0-14 天
4	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	载体	---	IC	QD 0-14 天
9	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	否	DATK32	25	IP	Q3 0,3,6,9,12
10	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	DATK32	25	IC	Q3 0,3,6,9,12
11	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	DATK32	25	IC	QD 0-14 天
12	12 只雄性	3% DSS (0-5 天)	是	DATK32	5	IC	QD 0-14 天

[1478] 样品采集

[1479] 在第14天在处死时收集肠内容物、外周血和组织，如下：在每个研究期结束时，在第14天内窥镜检查后立即通过CO_2吸入使小鼠安乐死。通过心脏穿刺将血液收集到K_2EDTA包被的管中，并以4000×g离心10分钟。保留血细胞颗粒并快速冷冻。然后将得到的血浆分成两个单独的冷冻管，100μL在一个管中，其余的在第二个管中。还收集血浆和细胞颗粒，快速冷冻，并在-80摄氏度下储存。ELISA用于测定大鼠IgG2A的水平。

[1480] 从每只动物中取出盲肠和结肠，收集内容物，称重，并在分开的冷冻管中快速冷冻。切除结肠，冲洗，测量，称重，然后修剪至6cm长并分成5个。将最近端1cm的结肠快速冷冻，用于随后对抗DATK32水平的生物分析。在剩余的5cm结肠中，将最远端和近端1.5cm切片置于福尔马林中24小时，然后转移至70％乙醇中用于随后的组织学评估。将中间2cm部分纵向切成两半并放入两个单独的冷冻管中，称重，并在液氮中快速冷冻。

[1481] 从所有动物中额外收集100μL全血，并对T辅助记忆细胞上的a4和β7表达进行FACS分析。立即将组织和血液置于FACS缓冲液(含有2.5％胎牛血清的1x PBS)中，并使用以下抗体组进行分析(表2.4)。

[1482] 表2.4用于FACS分析的荧光团标记抗体

[1483]

抗体靶标	荧光染料	目的
CD4	APC-Vio770	定义T辅助细胞
CD44	VioBlue	记忆/幼稚识别性（Memory/Naive Discrimination）
CD45RB	FITC	记忆/幼稚识别性
α4	APC	定义感兴趣的T辅助记忆子范围
β7	PE	定义感兴趣的T辅助记忆子范围
CD16/32	-	Fc阻断

[1484] 结果

[1485] 图39中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠体重减轻减少。图40中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠具有降低的DATK抗体血浆浓度。图41和42中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠在盲肠和结肠内容物中具有增加的DATK抗体浓度。图43和44中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠相比，经盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠在结肠组织中具有增加的DATK抗体浓度。图45和46中的数据显示，与盲肠内施用载体对照(PBS)相比，在盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠中进入结肠组织的水平增加。图47中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠中结肠组织的DATK抗体的浓度与DATK抗体的血浆浓度的比例相比，在盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠中结肠组织中的该比例增加。

[1486] 图48中的数据显示，与腹膜内施用DATK抗体的DSS小鼠相比，盲肠内施用DATK抗体的DSS小鼠具有增加的血液Th记忆细胞百分比。

[1487] 与载体相比，由于插管或盲肠内治疗，在临床观察或胃肠道特异性不良反应方面(包括粪便稠度和/或血便)没有观察到显著差异。没有报告由治疗产生的毒性。在终点(第14天)与载体对照相比，DATK32(5mg/kg，QD)治疗(IC)也发现体重减轻显著减少。DATK32(25mg/kg，QD)治疗组中的免疫组织化学染色显示通过盲肠内递送的DATK32在结肠组织的所有层中渗透，包括管腔粘膜、固有层、粘膜下层、肌层内膜。在结肠的所有区段中发现DATK32的分布，然而，在近端区域中检测到更高水平。与腹膜内给药相比(DATK32:25mg/kg，Q3D)相比，通过盲肠内给药(DATK32:25mg/kg和5mg/kg，QD)在胃肠道内容物和结肠组织中发现显著更高的DATK32平均浓度。当通过腹膜内给药(Q3D)递送时，DATK32的血液水平显著高于盲肠内给药(Q3D和QD)。DATK32(25mg/kg，QD)的药代动力学显示，与腹膜内给药后DATK32的平均浓度相比较，当通过盲肠内给药递送药物时的给药后1、2和4小时的胃肠道内容物以及在1、2、4和24小时的结肠组织中的DATK32的平均浓度显著更高。与通过腹膜内给药DATK32(Q3D 25mg/kg)的治疗组相比，通过盲肠内给药(QD 25mg/kg和QD 5mg/kg)治疗组的血液中的归巢T细胞(Th记忆细胞)的平均数显著更高。与通过腹膜内施用DATK32(Q3D 25mg/kg)治疗的组相比，通过盲肠内施用DATK32(QD 25mg/kg和5mg/kg)治疗的组的派伊尔结(Peyer's Patches)中的Th记忆细胞的平均数量显着更低。与通过腹膜内施用DATK32

(Q3D 25mg/kg)治疗的组相比,用DATK32通过盲肠内给药(QD和Q3D 25mg/kg和QD 5mg/kg)治疗的组中肠系膜淋巴结(MLN)中的Th记忆细胞的平均数显著降低。

[1488] 总之,这些数据表明,本文提供的组合物和装置可以抑制肠中的局部免疫应答,同时对动物的全身免疫应答具有较小的抑制作用。这些数据还表明,结肠中DATK-32抗体的释放可以导致白细胞聚集的抑制,并且可以提供结肠炎和肠的其他促炎性疾病的治疗。

[1489] 实施例5在雄性C57B1/6小鼠中进行盲肠内给药后DATK32生物分布的评估

[1490] 本研究的目的是评估当在雄性C57B1/6小鼠中经盲肠内给药时DATK32的生物分布。在实验开始前至少10天,对一组动物进行盲肠插管的手术植入。足够数量的动物被植入,以允许24只插管动物参加主要研究(例如,31只动物)。如表3所示,在第0天通过盲肠内注射(IC)给动物施用载体或测试品。在测试品施用后3小时处死来自所有组的动物用于晚期样品收集。

[1491] 材料和方法

[1492] 小鼠

[1493] 从查尔斯河实验室获得年龄为6-8周龄、体重20-24g的正常雄性C57B1/6小鼠。将小鼠随机分成两组,每组12只,并按每笼每组12只圈养,并在进入研究前适应环境至少3天。动物室设置为每小时保持最少12至15次换气,自动计时器开启/关闭12小时的明/暗循环,并喂食Labdiet 5053无菌啮齿动物食物,随意给予水。

[1494] 盲肠插管

[1495] 将动物置于异氟烷麻醉下,通过腹部中线切口暴露盲肠。在远端盲肠中制造小点切口,其中插入1-2cm的插管。用5-0丝线用荷包缝合线封闭缝合切口。然后在左腹壁上制造切口,通过该切口,插管的远端被皮下插入并推到背部的背侧。然后在关闭腹壁之前用温热的生理盐水充分洗涤该部位。在肩胛骨之间的背部皮肤上也制造小切口,露出插管的尖端。使用缝合线、伤口夹和组织胶将插管固定在适当位置。所有动物接受1mL温热无菌盐水(皮下注射)并密切监测直至恢复,然后返回其笼中。所有动物在前3天接受0.6mg/kg的BID丁丙诺啡,并且在手术后的前5天每天接受10mg/Kg的Baytril®。

[1496] 给药

[1497] 如表3所示,在第0天按0.075mL/动物的体积IC施用于动物。

[1498] 处死

[1499] 在第0天给药后3小时,通过CO_2吸入使所有动物安乐死。

[1500] 样品采集

[1501] 收集末梢血并使用K_2EDTA作为抗凝剂制备血浆。将血浆分成两个冷冻管,50μL在一个管中(PK分析),其余的在另一个(其他)管中。将两个样品在液氮中快速冷冻。将血浆储存在-80℃下用于后续分析。收集肠系膜淋巴结(mLN),称重,并在液氮中快速冷冻。将肠系膜淋巴结储存在-80℃下用于后续分析。切除小肠并冲洗,解剖最远端的1cm髂骨,称重,并在液氮中快速冷冻。将样品储存在-80℃下用于下游分析。从每只动物中取出盲肠和结肠,收集内容物,称重,并在分开的冷冻管中快速冷冻。将样品储存在-80℃下用于后续分析。冲洗结肠,称重最近端1cm的结肠并在液氮中快速冷冻。快速冷冻的组织储存在-80℃。

[1502] 表3-研究设计

[1503]

组别	动物数量	治疗	途径	方案	第0天的末端采集
1	12	载体 (PBS)	IC	第0天 **	血液（血浆）小肠 mLN 结肠 结肠内容物 盲肠内容物
2	12	DATK32 (625 μg)*			
*每只小鼠。TA 以 0.075 mL/动物施用。DATK32 在无菌 PBS 中递送。 **动物在第 0 天给药并在 3 小时后进行采集					

[1504] 结果

[1505] 图63A-F中的数据显示临床观察结果无显著差异。与施用载体对照的组相比，在通过盲肠内施用DATK32的组中未发现胃肠特异性作用或副作用。没有报告由治疗产生的毒性。在给药后3小时与施用载体对照的组相比，盲肠内施用DATK32的组中的DATK32水平在盲肠和结肠内容物和结肠组织中明显更高。在盲肠内施用DATK32的组中，在血浆、小肠和肠系膜淋巴结中也检测到少量DATK32。

[1506] 实施例6阿达木单抗应用于猪TNBS损伤的粘膜表面(诱发的结肠炎)的药代动力学/药效动力学和生物利用度

[1507] 这项非良好实验室规范(GLP)研究的目的是探讨阿达木单抗应用于约克郡-克罗斯农场猪的TNBS损伤的粘膜表面(诱发的结肠炎)时的PK/PD和生物利用度，并确定用于研究将由可摄入装置系统递送药物的适当的剂量和频率。可摄入装置系统将能够将TNF抑制剂(阿达木单抗)局部递送至患有炎性肠病(IBD)的人类患者的受损粘膜。当在第1天使用橡胶导管通过灌肠单次施用40mL与溶解于10mL水中的5g TNBS混合的100％乙醇(EtOH)导致预期的可再现诱导约克郡-克罗斯农场猪受损的粘膜表面(诱发的结肠炎)时，TNBS诱导的结肠炎模型得到验证。

[1508] 该研究调查了与皮下给药相比，局部递送阿达木单抗是否会导致具有有限的药物到达全身循环的局部粘膜组织水平增加；与正常组织相比，受损组织中药物的局部粘膜组织水平是否更高；是否增加药物剂量会导致局部和远端TNBS受损组织中粘膜组织水平增加；以及局部递送阿达木单抗是否会导致受损组织、粪便和可能的血液中炎性细胞因子如TNFα的减少。

[1509] 所有动物在第-2天进行直肠内三硝基苯磺酸(TNBS)给药以诱导慢性结肠炎。在结肠炎诱导之前，所有动物都禁食。在第-3天去除垫草并用橡胶垫代替，以防止摄入稻草垫料。剂量为40mL与5g TNBS稀释于10mL水中混合的100％EtOH，然后由兽医使用柔性管饲管直肠内滴注(设置在结肠远端的10cm部分和近端直肠，并使用两个Foley导管和60mL气囊保留12分钟)。诱导后约3天，结肠结构的宏观和微观改变是明显的：观察到一些坏死，结肠增厚和显著的组织学变化(图49和50)。该研究使用15只雌性猪(研究开始时约35至45公斤)分配至以下五组中的一组。第1组使用三只动物作为治疗对照。第1组中的每只动物通过皮下注射施用在0.8mL生理盐水中的40mg阿达木单抗。第2、3、4和5组的每组使用3只动物。将这些组中的动物按在0.8mL生理盐水中的40mg的阿达木单抗直肠内给药。在研究第1天将试验药物(阿达木单抗)给予所有组。直肠内给药(第2-5组)由兽医外科医生施用于肠受损粘膜表面。在第-3天(n＝15)、-1天(n＝15)和给药后6(n＝15)、12(n＝12)、24小时(n＝9)和48小时(n＝6)小时从所有动物(头部、颈静脉或导管)收集血液(EDTA)(总共87次采血)。将EDTA样品分成两等份，并将一个样品离心以作为PK血浆，并冷冻保存(-80℃)用于PK分析和报

告。对于相同的时间点收集粪便样品(87次粪便收集)。将粪便样品在液氮中快速冷冻,然后在-80℃下储存以分析药物水平和炎性细胞因子水平。对第2、3、4和5组进行安乐死,并分别在给药后6、12、24和48小时进行肉眼尸检和组织收集。类似地对第1组实施安乐死并在给药后48小时进行尸体剖检。按照时间表通过注射兽医批准的安乐死溶液使动物安乐死。为避免自溶变化,在安乐死之后立即收集结肠组织,打开,用盐水冲洗,并进行结肠的详细肉眼检查以鉴定与TNBS损伤相关的肉眼可见的发现。组织样品取自近端、中部和远端横结肠;给药部位;和远端结肠。将每个组织样品分成两个近似的一半;将一个组织切片置于10%中性缓冲福尔马林(NBF)中,并由委员会认证的兽医病理学家评估,并将剩余的组织切片在液氮中快速冷冻并在-80℃下冷冻储存。从第-3天开始每天记录临床症状(健康状况不佳,行为改变等)。每天进行一次或两次额外的笔端观察。兽医检查观察到健康状况不佳的动物。在第-3天和预定的安乐死之前测量所有动物的体重。下面的表4.1显示了研究设计。

[1510] 材料和方法

[1511] 测试品

[1512] 阿达木单抗(EXEMPTIA™)是肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂。将单剂量预装在注射器中(40mg,体积为0.8mL)。

[1513] 表4.1研究设计表

[1514]

				天				小时								
				-3	-2	-1	1	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48
常规	样本量	剂量	途径													
空腹				•												
食物/水		随意	口服		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
观察																
临床观察				•	•	•	•								•	•
体重				•			•								•	•
治疗（组）																
TNBS（所有动物）			直肠内		•											
1. 载体对照	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中	皮下				•									
安乐死																n=3
2. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中	直肠内				•									
安乐死												n=3				
3. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中	直肠内				•									
安乐死														n=3		
4. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中	直肠内				•									
安乐死															n=3	
5. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中	直肠内				•									
安乐死																n=3
阿达木单抗（要求）		600														
采样																
PBMC			头部、颈静脉或导管				•					•		•	•	•
血清			头部、颈静脉或导管	•		•	•					•		•	•	•
粪便			直肠	•		•	•					•		•	•	•
组织			尸检									•		•	•	•
分析																
组织病理学	1 位置	4 位置														
炎性	45	180	H&E													
正常	45	180	H&E													
血液																
阿达木单抗	57		pbl				15					15		12	9	6
TNFα	87		pbl	15		15	15					15		12	9	6
粪便																
阿达木单抗	57		pbl				15					15		12	9	6
TNFα	87		pbl	15		15	15					15		12	9	6
组织																
炎性																
阿达木单抗	45	180	pbl									3		3	3	6
TNFα	45	180	pbl									3		3	3	6
HER2	45	180	pbl									3		3	3	6
正常																
阿达木单抗	45	180	pbl									3		3	3	6
TNFα	45	180	pbl									3		3	3	6
HER2	45	180	pbl									3		3	3	6

[1515] 结果

[1516] 在血浆中测试的所有时间点都检测到皮下施用的阿达木单抗，而在血浆中几乎不能检测到局部施用的阿达木单抗(图51和52)。阿达木单抗的局部递送和皮下递送均导致TNBS诱导的结肠炎动物的结肠组织中TNFα水平降低，但阿达木单抗的局部递送能够实现TNFα水平的更大降低(图53和54)。

[1517] 对阿达木单抗的皮下或直肠内给药都具有良好的耐受性，并且不会导致死亡、发病、不良临床观察或体重变化。与皮下递送相比，当应用于受损的肠粘膜表面时，通过直肠内给药的阿达木单抗治疗观察到总TNBS相关炎症反应水平降低。与直肠内给药后的血液浓度相比，皮下递送后在血液中测量到阿达木单抗的浓度显著更高。与阿达木单抗皮下注射相比，阿达木单抗直肠给药随着时间的推移(6～48h)降低了总TNFα和标准化TNFα浓度，并且与给药组相比，在终点(48h)降低TNFα更有效。

[1518] 总之，这些数据表明，本文提供的组合物和装置可以抑制肠中的局部免疫应答，同时对动物的全身免疫应答具有较小的抑制作用。例如，这些数据显示使用如本文所述的装置进行阿达木单抗的盲肠内施用可以提供阿达木单抗局部递送至疾病位点，而不抑制全身

免疫应答。这些数据还表明，使用本文所述的装置局部施用阿达木单抗可导致疾病动物中TNFα水平的显著降低。

[1519] 实施例7-全身与盲肠内递送环孢菌素A的比较

[1520] 本研究的目的是比较免疫抑制剂(环孢菌素A;CsA)在全身给药与盲肠内给药施用于葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的结肠炎的雄性C57B1/6小鼠中时的疗效。

[1521] 实验设计

[1522] 在实验开始前至少10天，一组动物接受盲肠插管的手术植入。足够数量的动物(例如，76只动物)接受植入以允许44只插管动物参加主要研究。从第0天至第5天，通过暴露于3％DSS处理的饮用水，在60只雄性C5B1/6小鼠中诱导结肠炎。八只其他动物的两组(插管和非插管)作为无疾病对照(第1组和第2组)。如表5.1所示，从第0天至第14天通过腹膜内注射(IP)，口服管饲(PO)或盲肠内注射(IC)给动物服用环孢菌素A。每天称重所有动物并在给药时肉眼评估腹泻和/或血便的存在。在第10天和第14天对小鼠进行视频内窥镜检查以评估结肠炎的严重程度。从每只动物在内窥镜检查期间鉴定的最严重疾病区域捕获图像。另外，使用表5.2中定义的参数在内窥镜检查期间对粪便稠度进行评分。在第14天进行内窥镜检查后，处死所有组的动物并进行末端样品采集。

[1523] 具体地，在给药前的给药时间点或给药后1、2和4小时(n＝3/组/时间点)处死在第14天给药的所有治疗组中的动物。通过心脏穿刺收集末梢血，并使用K_2EDTA作为抗凝血剂制备血浆。保留血细胞颗粒并快速冷冻，同时将所得血浆分成两个单独的冷冻管，在一个管中100μL，其余的在第二个管中。另外，从所有动物中取出盲肠和结肠;收集内容物，称重，并在单独的冷冻管中快速冷冻。然后将结肠冲洗，测量，称重，然后修剪至6cm长并分成五块。将最近端1cm的结肠快速冷冻用于随后对环孢菌素A水平的生物分析。在剩余的5cm结肠中，最远端和近端1.5cm切片各自置于福尔马林中24小时，然后转移至70％乙醇用于随后的组织学评估。将中间2cm部分纵向切成两半并放入两个单独的冷冻管中，称重，并在液氮中快速冷冻。将所有血浆和冷冻结肠组织储存在-80℃下以进行选择的终点分析。对于组1-4中的所有对照动物，从所有动物中另外收集100μL全血，然后对其进行处理以对T_H记忆细胞上的α4和β7表达进行FACS分析。研究细节见表5.1。

[1524] 表5.1研究设计

[1525]

组号	1	2	3	4	13	14	15
动物数量	8	8	12	12	12	12	12
盲肠插管	否	是	否	是	否	是	是
DSS	N/A	N/A	从第 0 天至第 5 天，3% DSS				
治疗	无	无	载体	载体	CsA	CsA	CsA
剂量 (mg/kg)	N/A	N/A	N/A	N/A	10	10	3
途径	N/A	N/A	N/A	N/A	PO	IC	IC
给药方案	N/A	N/A	QD: 0 至 14 天	QD: 0 至 14 天	QD: 0 至 14 天	QD: 0 至 14 天	QD: 0 至 14 天
内窥镜检查方案*	第 10 天和第 14 天						
终点 第 14 天	内窥镜检查，结肠重量/长度，大便评分 晚期收集（所有组）：盲肠内容物、结肠内容物、血浆和结肠组织						

[1526]

	第 1-4 组的 FACS 分析收集： 用于以下 FACS 小组的全血：CD4，CD44，CD45RB，α4，β7，CD16/32
PK 处死 (第 14 天)	N=3/ 时间点 在给药前和给药后 1、2 和 4 小时
*在第 14 天给动物施用一次（QD）并在给药前，给药后 1 小时、第 2 小时和第 4 小时从 n = 3 / 组/时间点收集血浆（K_2EDTA）。每个收集物是末端的。	

[1527] 实验步骤

[1528] 盲肠插管

[1529] 将动物置于异氟烷麻醉下，通过腹部中线切口暴露盲肠。在远端盲肠中制造小点切口，其中插入1-2cm的插管。用5-0丝线用荷包缝合线封闭缝合切口。然后在左腹壁上制造切口，通过该切口，插管的远端被皮下插入并推到背部的背侧。然后在关闭腹壁之前用温热的盐水充分洗涤该部位。在肩胛骨之间的背部皮肤上也制造小切口，露出插管的尖端。使用缝合线、伤口夹和组织胶将插管固定在适当位置。所有动物接受1mL温热无菌盐水(皮下注射)并密切监测直至恢复，然后返回其笼中。所有动物在前3天接受0.6mg/kg的BID丁丙诺啡，并且在手术后的前5天每天接受10mg/Kg的Baytril®。

[1530] 疾病诱导

[1531] 在第0天通过向饮用水中加入3％DSS(MP Biomedicals,目录号0260110)诱导结肠炎。在第3天制备新鲜的DSS/水溶液,并丢弃任何剩余的原始DSS溶液。

[1532] 给药

[1533] 如表5.1所示,在第0-14天,通过口服管饲法(PO),腹膜内注射(IP)或盲肠内注射(IC)以0.1mL/20g的量向动物给药。

[1534] 体重和生存

[1535] 每天观察动物(体重、发病率、存活率、腹泻和/或血便的存在),以评估治疗组之间可能的差异和/或治疗产生的可能毒性。

[1536] 动物发现死亡或垂死

[1537] 每天监测动物,对表现出重量损失大于30％的动物实施安乐死,并且不从这些动物收集样品。

[1538] 内窥镜检查

[1539] 在第10天和第14天,在异氟烷麻醉下,使用小动物内窥镜(Karl Storz Endoskope,Germany)对每只小鼠进行视频内窥镜检查。在每次内窥镜检查过程中,记录静止图像以及视频以评估结肠炎的程度和对治疗的反应。此外,我们试图从每只动物在内窥镜检查中发现的最严重疾病区域捕获图像。使用0-4评分对结肠炎严重程度进行评分(0＝正常;1＝血管分布损失;2＝血管分布和脆性损失;3＝脆性和糜烂;4＝溃疡和出血)。另外,使用表5.2中定义的参数在内窥镜检查期间对粪便稠度进行评分。

[1540] 表5.2粪便稠度

[1541]

分数	描述
0	正常，结构良好的颗粒
1	粪便松散，柔软，保持形状
2	粪便松散，水分过多的异常形态

[1542]

3	水样或腹泻
4	血性腹泻

[1543] 用于FACS的组织/血液

[1544] 将组织和血液立即置于FACS缓冲液(含有2.5％胎牛血清(FCS)的1x磷酸盐缓冲盐水(PBS))中,并使用表5.3中的抗体组进行分析。

[1545] 表5.3FACS抗体组

[1546]

抗体靶标	荧光染料	目的
CD4	APC-Vio770	定义T_H细胞
CD44	VioBlue	记忆/幼稚识别性
CD45RB	FITC	记忆/幼稚识别性
α4	APC	定义感兴趣的T_H记忆子范围

β7	PE	定义感兴趣的T_H记忆子范围
CD16/32	-	Fc阻断

[1547] 结果

[1548] 图55中的数据显示,与口服环孢菌素A的DSS小鼠相比,在盲肠内施用环孢菌素A的DSS小鼠中观察到体重减轻的减少。图56中的数据显示,与口服施用环孢菌素A的DSS小鼠相比,在盲肠内施用环孢菌素A的DSS小鼠的环孢菌素A血浆浓度下降。图57-59中的数据显示,与口服环孢菌素A的DSS小鼠结肠组织中环孢菌素A的浓度相比,通过盲肠内施用环孢菌素A的DSS小鼠的结肠组织中环孢菌素A的浓度增加。

[1549] 图60中的数据显示,与口服环孢菌素A的DSS小鼠相比,通过盲肠内施用环孢菌素A的DSS小鼠在结肠组织中具有增加的IL-2浓度。图61中的数据显示,与口服环孢菌素A的DSS小鼠相比,通过盲肠内施用环孢菌素A的DSS小鼠在结肠组织中具有降低的IL-6浓度。

[1550] 总之,这些数据表明,本文提供的组合物和装置可以抑制肠中的局部免疫应答,同时对动物的全身免疫应答具有较小的抑制作用。例如,这些数据表明本发明的组合物和装置可用于将环孢菌素A释放到肠中,并且这导致结肠中的选择性免疫抑制,同时对所述组织外的免疫系统具有较小的影响。这些数据还表明,本发明的组合物和装置将提供结肠炎和肠的其他促炎性疾病的治疗。

[1551] 实施例8波纹管测试:药物稳定性实验台测试

[1552] 进行实验以评估波纹管材料对用作可配发物质的药物的功能的影响。实验还评估了由于波纹管中的保质期对药物功能的影响。

[1553] 阿达木单抗被加载到模拟装置治具(包含渐缩的硅树脂波纹管或平滑PVC波纹管)中并允许在室温且同时避光的情况下培养4、24或336小时。图64例示出渐缩的硅树脂波纹管,并且图65例示出在模拟装置治具中的渐缩的硅树脂波纹管。图66例示出平滑的PVC波纹管,并且图67例示出在模拟装置治具中的平滑的PVC。

[1554] 药物随后使用相应配发系统提取并通过竞争抑制试验进行检测。检测方法已从文献(Velayudhan等人的“Demonstration of functional similarity of proposed biosimilar ABP501 to adalimumab”,BioDrugs 30:339－351(2016)和Barbeauet等人的“Application Note:Screening for inhibitors of TNFα/s TNFR1 Binding using AlphaScreen™Technology”,PerkinElmer Technical Note ASC－016.(2002))以及使用控制药物的预检测研发工作和使用所提供AlphaLISA检测试剂盒的实验中发展。图68表明在实验中执行的竞争试验的原理。

[1555] 波纹管加载如下:以70％乙醇无菌清扫模拟可摄入装置治具的配发端口;允许空气干燥1分钟;使用阿达木单抗递送注射器对每组波纹管加载200μL药物;对加载的装置照相;轻轻旋转所述装置而使得药物被允许接触所有波纹管表面;保护波纹管避光;和在室温培养预定时段以允许药物与所有波纹管表面全接触。

[1556] 药物按如下方法提取:在培养时段完成之后,装置治具倒转,使配发端口位于无菌收集微量离心管上方且在培养皿下方;5立方厘米的空气被抽入适合注射器中;卢尔锁(lure lock)附接到装置治具;注射器用于将正压力轻微施加于具有空气的波纹管,使得药物在收集微量离心管中恢复;如果可能,则拍摄药物配发视频;样本从每个波纹管类型中收集;控制药物样本通过将200μL药物从商用配发注射器直接配发到无菌微量离心管而被收

集;无控制药物的样本通过使用无菌移液管将200μL磷酸盐缓冲液(PBS)直接配发到无菌微量离心管中而被收集;收集的药物被保护避光;以及药物在无菌PBS中被稀释到以下稀释范围(250,125,25,2.5,0.25,0.025,0.0125,0.0025μg)以确定药物的IC_{50}范围。

[1557] 为了确定储存条件可对装置中的药物效力具有的任何影响,药物(储存在注射器、硅树脂波纹管、或PVC波纹管中)在室温储存,同时保护避光持续24小时或72小时。样本然后被提取,并重复前述段落中的步骤。

[1558] 使用AlphaLISA(LOCI™)检测方法。人类TNFα标准稀释范围的制备如表6中所述。

[1559] 表6

[1560]

管	人类 TNFα 的容量（μL）	稀释物的容量（μL）*	标准曲线中的[人类 TNFα]	
			（g/mL，5μL 中）	（pg/mL，5μL 中）
A	10μL 的重组人类 TNFα	90	1E-07	100000
B	60μL 的管 A	140	3E-08	30000
C	60μL 的管 B	120	1E-08	10000
D	60μL 的管 C	140	3E-09	3000
E	60μL 的管 D	120	1E-09	1000
F	60μL 的管 E	140	3E-10	300
G	60μL 的管 F	120	1E-10	100
H	60μL 的管 G	140	3E-11	30
I	60μL 的管 H	120	1E-11	10
J	60μL 的管 I	140	3E-12	3
K	60μL 的管 J	120	1E-12	1
L	60μL 的管 K	140	3E-13	0.3
M**（背景）	0	100	0	0
N**（背景）	0	100	0	0
O**（背景）	0	100	0	0
P**（背景）	0	100	0	0

[1561] 检测执行如下:以上标准稀释范围处于分立96孔板中;为了确保一致混合,样本以移液管轻轻上下混合5次;根据表7所示的检测布局示意图制备384孔检测板;来自先前做出的稀释板的5微升的10,000pg/ml标准TNFα添加到如表7所示的各相应浓度中;5微升的恢复药物(直接来自商用注射器(A)、来自硅树脂波纹管(B Si)、来自PVC波纹管(B PVC)、或来自PBS控制物(C))添加到对应的表5中所述的孔中;检测板在室温培养1小时,同时避光;10微升受体珠添加到每个先前处理的孔;所述孔在室温培养30分钟,同时避光;10μL的生物素化抗体添加到每个先前处理的孔;所述孔在室温培养15分钟,同时避光;使室内光变暗,并且25微升链霉亲和素(SA)供体珠添加到每个先前处理的孔;所述孔在室温培养30分钟,同时避光;所述板以阿尔法模式读取;并且记录结果。当在各个步骤中添加试剂时,每个孔被上下移液3次以实现良好混合。

[1562] 表7

[1563]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
A	STD2 1.00E+05		STD10 10	250 A	250 A	250 A	250 A	250 A	250 B Si	250 B Si	250 B Si	250 B Si	250 B Si	250 B PVC	250 B PVC	250 B PVC	250 B PVC	250 B PVC	250 C	250 C	250 C	250 C	250 C
B																							
C	STD3 30000		STD11 3	125 A	125 A	125 A	125 A	125 A	125 B Si	125 B Si	125 B Si	125 B Si	125 B Si	125 B PVC	125 B PVC	125 B PVC	125 B PVC	125 B PVC	125 C	125 C	125 C	125 C	125 C
D																							
E	STD4 10000		STD12 1	25 A	25 A	25 A	25 A	25 A	25 B Si	25 B Si	25 B Si	25 B Si	25 B Si	25 B PVC	25 B PVC	25 B PVC	25 B PVC	25 B PVC	25 C	25 C	25 C	25 C	25 C
F																							
G	STD5 3000		STD13 0.333	2.5 A	2.5 A	2.5 A	2.5 A	2.5 A	2.5 B Si	2.5 B Si	2.5 B Si	2.5 B Si	2.5 B Si	2.5 B PVC	2.5 B PVC	2.5 B PVC	2.5 B PVC	2.5 B PVC	2.5 C	2.5 C	2.5 C	2.5 C	2.5 C
H																							
I	STD6 1000		空白 0	0.25 A	0.25 A	0.25 A	0.25 A	0.25 A	0.25 B Si	0.25 B Si	0.25 B Si	0.25 B Si	0.25 B Si	0.25 B PVC	0.25 B PVC	0.25 B PVC	0.25 B PVC	0.25 B PVC	0.25 C	0.25 C	0.25 C	0.25 C	0.25 C
J																							
K	STD7 300		空白 0	0.025 A	0.025 A	0.025 A	0.025 A	0.025 A	0.025 B Si	0.025 B Si	0.025 B Si	0.025 B Si	0.025 B Si	0.025 B PVC	0.025 B PVC	0.025 B PVC	0.025 B PVC	0.025 B PVC	0.025 C	0.025 C	0.025 C	0.025 C	0.025 C
L																							
M	STD8 100		空白 0	0.013 A	0.013 A	0.013 A	0.013 A	0.013 A	0.013 B Si	0.013 B Si	0.013 B Si	0.013 B Si	0.013 B Si	0.013 B PVC	0.013 B PVC	0.013 B PVC	0.013 B PVC	0.013 B PVC	0.013 C	0.013 C	0.013 C	0.013 C	0.013 C
N																							
O	STD9 30		空白 0	0.003 A	0.003 A	0.003 A	0.003 A	0.003 A	0.003 B Si	0.003 B Si	0.003 B Si	0.003 B Si	0.003 B Si	0.003 B PVC	0.003 B PVC	0.003 B PVC	0.003 B PVC	0.003 B PVC	0.003 C	0.003 C	0.003 C	0.003 C	0.003 C
P																							

[1564] 数据显示在图69-71中。数据表明:在保存期限4小时、24小时或336小时后,波纹管不会负面影响药物功能。从波纹管配发的药物的IC_{50}值与标准配发方法(表6)的IC50值相当。注意到24小时之后的波纹管曲线中有轻微右移(图70),但是此偏移完全处于曲线的误差棒内。表8-11分别表现出图69-71的数据。应注意,当比较浓度范围中的检测件之间的平均(n=5)RFU数据时,可看出显著差别($p<0.05$)。然而,这些显著差别随时间推移不利于任一检测件,这意味着它们无关于响应于药物的材料性能(图69-71)。

[1565] 表8

[1566]

	针控制(A)	硅树脂波纹管(B)	PVC波纹管(C)
4小时	0.0174	0.0169	0.0172
24小时	0.0180	0.0180	0.0180
336小时	0.0144	0.0159	0.0163

[1567] 表9

[1568] 统计(学生T检测,双尾、非成对式,显著性$p<0.05$)

[1569]

药物(微克)	针控制(A)vs.硅树脂(B)	针控制(A)vs.PVC	硅树脂vs.PVC
0.0001	0.911	0.008*	0.268
0.0025	0.138	0.390	0.822
0.0125	0.122	0.118	0.771
0.025	0.143	0.465	0.020*
0.25	0.591	0.984	0.350
2.5	0.243	0.124	0.169
125	0.867	0.688	0.182
250	0.681	0.184	0.108

[1570] *$p<0.5$数据组

[1571] 表10

[1572] 统计(学生T检测,双尾,非成对式,显著性$p<0.05$)

[1573]

药物（微克）	针控制(A)vs.硅树脂(B)	针控制(A) vs.PVC	硅树脂 vs.PVC
0.0001	0.132	0.038*	0.292
0.0025	0.003*	0.076	0.575

[1574]

0.0125	0.161	0.022*	0.783
0.025	0.058	0.078	0.538
0.25	0.974	0.384	0.198
2.5	0.714	0.080	0.017*
125	0.873	0.731	0.269
250	0.798	0.956	0.903

[1575] *p<0.5数据组

[1576] 表11

[1577] 统计(学生T检测,双尾,非成对式,显著性p<0.05)

[1578]

药物(微克)	针控制(A)vs.硅树脂(B)	针控制(A)vs.PVC	硅树脂vs.PVC
0.0001	0.858449	0.036847*	0.026444*
0.0025	0.087379	0.280302	0.046767*
0.0125	0.469282	0.057232	0.117194
0.025	0.02758*	0.078234	0.373419
0.25	0.411548	0.258928	0.400498
2.5	0.368959	0.156574	0.006719*
125	0.948649	0.246702	0.463735
250	0.485046	0.128993	0.705543

[1579] *p<0.5数据组

[1580] 实施例9DSS诱导的结肠炎的雄性C57B1/6小鼠中全身与盲肠内递送SMAD7的生物分布的比较研究

[1581] 该研究的目的是比较新型测试品(例如,荧光SMAD7反义寡核苷酸(SMAD7 AS),当在DSS诱导的结肠炎的雄性C57B1/6小鼠中全身给药与盲肠内给药时的功效。

[1582] 实验设计

[1583] 在实验开始前至少10天,一组动物接受盲肠插管的手术植入。对足够数量的动物(即16只动物)进行植入以允许12只插管动物参加主要研究。

[1584] 通过从第0天至第5天暴露于3%DSS处理的饮用水,在12只雄性C57B1/6小鼠(组4-5)中诱导结肠炎。每组另外六只动物共三组(n=6个插管的;n=12个非插管的;组1-3)用作无疾病对照(组1-3)。每天称重所有动物并在此期间肉眼评估腹泻和/或血便的存在。

[1585] 如表12所示,在第9天通过口服管饲法(PO)或盲肠内注射(IC)给动物施用一次测试品。第0组中的动物未给药。第2组和第4组的动物用SMAD7反义物PO给药。第3组和第5组的动物用SMAD7反义物IC给药。

[1586] 在第10天给药后12小时,通过CO_2吸入使所有动物安乐死。将末梢血收集到两个K_2EDTA管中并处理用于血浆制备。将血浆和颗粒样品在液氮中快速冷冻并储存在-80℃。移除盲肠内容物,并将内容物分成两等份。将两个等分试样称重并在液氮中的单独冷冻管中快速冷冻。将盲肠切除并纵向切成两半;将每个片分别称重并在液氮中快速冷冻。除去结肠内容物,并将内容物分成两等份。将两个等分试样称重并在液氮中的单独冷冻管中快速冷

冻。然后冲洗结肠，收集最近端的2cm结肠。这个2cm的部分纵向被分成两半；将每个片分别称重并在液氮中快速冷冻。将速冻血颗粒、盲肠/结肠内容物和组织样品用于下游荧光测定法或RP-HPLC研究。设计的细节显示在表12中。

[1587] 表12：研究设计

[1588]

组别	动物数	盲肠插管	结肠炎诱导	治疗	途径	方案	第10天末端采集
1	6	否	--	--	--	--	全血、血浆、盲肠内容物、结肠内容物、盲肠组织、结肠组织
2	6	否	--	荧光标记的SMAD7反义 50 μg*	PO	QD 第9天**	
3	6	是			IC		
4	6	否	3% DSS 第0-5天		PO		
5	6	是			IC		

[1589]

[1590] *每小鼠，TA以0.075mL/动物施用。

[1591] **动物在第9天给药，12小时后进行采集。

[1592] 材料和方法

[1593] 小鼠

[1594] 从查尔斯河实验室获得年龄为6-8周龄、体重20-24g的正常雄性C57B1/6小鼠。将小鼠随机分成5组，每组6只小鼠，每笼圈养8-15只，并在进入研究前适应环境至少3天。动物室设置为每小时保持最少12至15次换气，自动计时器开启/关闭12小时的明/暗循环，并喂食Labdiet 5053无菌啮齿动物食物，随意给予水。

[1595] 盲肠插管

[1596] 将动物置于异氟烷麻醉下，通过腹部中线切口暴露盲肠。在远端盲肠中制造小点切口，其中插入1-2cm的插管。用5-0丝线用荷包缝合线封闭缝合切口。然后在左腹壁上制造切口，通过该切口，插管的远端被皮下插入并推到背部的背侧。然后在关闭腹壁之前用温热的盐水充分洗涤该部位。在肩胛骨之间的背部皮肤上也制造小切口，露出插管的尖端。使用缝合线、伤口夹和组织胶将插管固定在适当位置。所有动物接受1mL温热无菌盐水(皮下注射)并密切监测直至恢复，然后返回其笼中。所有动物在前3天接受0.6mg/kg的BID丁丙诺啡，并且在手术后的前5天每天接受10mg/Kg的Baytril®。

[1597] 疾病诱导

[1598] 在第0天通过在饮用水中添加3％DSS(MP Biomedicals，目录号0260110)诱导结肠炎。在第3天提供新鲜的DSS/水溶液，并丢弃任何剩余的原始DSS溶液。

[1599] 体重和生存

[1600] 每天观察动物(体重、发病率、存活、腹泻和/或血便的存在)，以评估治疗组之间可

能的差异和/或治疗产生的可能的毒性。

[1601] 动物发现死亡或垂死

[1602] 每天监测动物。将表现出体重减轻大于30％的动物安乐死，并且不从这些动物收集样品。

[1603] 给药

[1604] 如表12所示，在第9天通过口服管饲法(PO)或盲肠内注射(IC)给动物施用一次试验品。第0组的动物未给药。第2组和第4组中的动物用SMAD7反义物PO给药。第3组和第5组的动物用SMAD7反义物IC给药。

[1605] 处死

[1606] 在第10天给药后12小时，通过CO_2吸入使所有动物安乐死。

[1607] 样品采集

[1608] 在第10天处死时按如下方法收集肠内容物、外周血和组织：

[1609] 血液/血浆

[1610] 将末梢血收集到两个K_2EDTA管中并处理用于生成血浆。在离心之前记录每个血液样品的大致体积。将血浆和颗粒样品在液氮中快速冷冻并储存在-80℃。第一颗粒样品(样品1)用于荧光测定。第二颗粒样品(样品2)用于RP-HPLC。

[1611] 盲肠内容物

[1612] 移除盲肠内容物，并将内容物分成两等份。将两个等分试样称重并在液氮中的单独冷冻管中快速冷冻。第一份样品(样品1)用于荧光测定。第二份样品(样品2)用于RP-HPLC。

[1613] 盲肠

[1614] 将盲肠切除并纵向切成两半；将每个片分别称重并快速冷冻。第一份样品(样品1)用于荧光测定。第二份样品(样品2)用于RP-HPLC。

[1615] 结肠内容物

[1616] 移除结肠内容物，并将内容物分成两等份。将两个等份试样称重并在液氮中的单独冷冻管中快速冷冻。第一份样品(样品1)用于荧光测定。第二份样品(样品2)用于RP-HPLC。

[1617] 结肠

[1618] 冲洗结肠，收集最近端的2cm结肠并纵向切成两半。将每个片分别称重并在液氮中快速冷冻。第一份样品(样品1)用于荧光测定。第二份样品(样品2)用于RP-HPLC。

[1619] SMAD7反义生物分析

[1620] 将速冻以用于荧光测定的样品在0.5mL缓冲液RLT+(Qiagen)中匀浆。将匀浆物离心(4000×g；10分钟)，收集上清液。将40微升样品在200μL碳酸氢盐溶液中1:6稀释，并在荧光板读数器(485激发；535发射)上分析100μL稀释的上清液，重复2次。

[1621] 在上述之前，如下进行测定开发。从未给药动物收获样品(如样品收集中所示)并快速冷冻。然后将样品在0.5mL缓冲液RLT+中匀浆，将匀浆物离心(4000×g；10分钟)并收集上清液并用碳酸氢盐溶液1:6稀释(即，将0.5mL上清液加入到2.5mL PBS中)。将每个稀释样品的等分试样(0.200mL(每个复制品90μL)移液到15(14稀释的FAM-AS-SAMD7+空白对照)Eppendorf管中。放置一个管以用作空白样品。然后将10微升荧光标记的SMAD7反义物掺入

所有其他样品中，以分别达到50μg/mL、16.67μg/mL、5.56μg/mL、1.85μg/mL、0.62μg/mL、0.21μg/mL、0.069μg/mL、0.023μg/mL、7.6ng/mL、2.5ng/mL、0.847ng/mL、0.282ng/mL、0.094ng/mL和0.024ng/mL的终浓度。制备荧光标记的SMAD7反义物并连续稀释，使得加入每个器官匀浆样品的体积对于上述每个浓度是相同的。在荧光板读数器(485激发;535发射)上分析这些样品，重复2次。

[1622] 用于RP-HPLC的过程

[1623] 将速冻用于RP-HPLC的样品在缓冲液RLT+(Qiagen)中匀浆。将匀浆物离心(4000×g;10分钟)，并使用上清液进行RP-HPLC分析。

[1624] 结果

[1625] 图73和74中的数据显示，与口服施用SMAD7反义寡核苷酸的经或不经DSS处理的小鼠相比，盲肠内施用SMAD7反义寡核苷酸的经或不经DSS处理的小鼠的盲肠组织和结肠组织中存在明显更多的SMAD7反义寡核苷酸。图75中的数据显示，口服或盲肠内施用SMAD7反义寡核苷酸治疗经或不经DSS处理的小鼠的盲肠内容物中的SMAD7反义寡核苷酸具有大约相同的水平。在SMAD7反义寡核苷酸治疗的小鼠的血浆或白细胞颗粒中未发现SMAD7反义寡核苷酸。

[1626] 实施例10在约克郡-克罗斯农场猪中通过口服vs盲肠内可摄入装置递送的他克莫司的组织、血浆和胃肠道内容物的药代动力学的比较

[1627] 这项研究的主要目的是比较在正常约克郡-克罗斯农场猪中通过口服和盲肠内可摄入装置递送他克莫司的组织、血浆和胃肠道内容物的药代动力学。

[1628] 本研究比较了如下给药效果：单次盲肠使用含有0.8mL无菌载体溶液(80％乙醇，20％蓖麻油(HCO-60))的可摄入装置;单次口服剂量的他克莫司，4mg/0.8mL(在无菌载体溶液中);单次盲肠内施用可摄入装置，该装置含有1mg/0.8mL(在无菌载体溶液中)、2mg/0.8mL(在无菌载体溶液中)或4mg/0.8mL(在无菌载体溶液中)。

[1629] 该研究在研究开始时使用五组的三只雌性猪，体重约45至50kg。将猪随机放入动物室/围栏中，因为它们从递送载体转移而不考虑组。组号按室号顺序分配到室。没有采用进一步的随机化程序。研究设计见表13。

[1630] 表13研究设计表

[1631]

			给药前天数							给药后小时数						
			-11	-10	-5	-1	1	0.5	1	2	3	4	6	12
一般	**分组规模**	**给药**												
空腹			•			•								
食物/水		随意		•	•		•	•	•	•	•	•	•	•
观察														
临床观察		第-10~-5 天和第 1 天		•	•		•	•	•	•	•	•	•	•
体重*				•	•		•							•
治疗（组）														
1. 载体对照组	n=3	0.8 mL (20% HCO-60, 80%IC EtOH)												
IC 端口手术放置**				•										
安乐死		(1 可摄入装置)												n=3
2. 他克莫司 (PO)	n=3	4mg，在 0.8mL 中 口服					•							
IC 端口手术放置**		0.08mg/kg		•										
安乐死		(溶液)												n=3
3. 他克莫司 (IC)	n=3	1mg，在 0.8mL 中 IC					•							
IC 端口手术放置**		0.02mg/kg		•										
安乐死		(1 可摄入装置)												n=3
4. 他克莫司 (IC)	n=3	2mg，在 0.8mL 中 IC					•							
IC 端口手术放置**		0.04mg/kg		•										
安乐死		(1 可摄入装置)												n=3
5. 他克莫司 (IC)	n=3	4mg，在 0.8mL 中 IC					•							
IC 端口手术放置**		0.08mg/kg		•										
安乐死		(1 可摄入装置)												n=3
他克莫司 (必需的)		20 mg												
样品***														
血浆		头部，颈静脉或导管					•		•	•	•	•	•	•
直肠内容物		直肠							•		•		•	•
组织***	x5	尸体剖检												•
管腔（Luminal）内容物****	x5	尸体剖检												•
分析（Agrilux Charles River）	**总样品**													
血浆														
[他克莫司]	105						15		15	15	15	15	15	15
直肠内容物														

[1632]

[他克莫司]	60				15	15	15	15
组织（完整的）* **								
[他克莫司]	105							105
管腔内容物								
[他克莫司]	75							75
除去管腔内容物的组织								
[他克莫司]	75							75

[1633] 注释：

[1634] *对于建议的药物剂量，动物体重为约45-50千克。

[1635] **在所有动物中手术放置IC端口以对照。

[1636] ***组织样品[药物](五个胃肠道部分盲肠(CAC)；近端结肠(PCN)；横结肠(TCN)；远端结肠(DCN)；直肠(RTM)，加肠系膜淋巴结和派尔集合淋巴结)。

[1637] ****管腔内容物(盲肠(CAC)；近端结肠(PCN)；横结肠(TCN)；远端结肠(DCN)；直肠(RTM))。

[1638] 组1中的动物接受含有0.8mL介质溶液(80％乙醇，20％HCO-60)的可摄入装置。第2组动物口服4mL他克莫司液体制剂，每只动物按4mg/0.8mL(Prograf：5mg/mL)。第3组中的动物盲肠内接受每个可摄入装置含有1mg他克莫司(在0.8mL中)的可摄入装置。第4组中的动物盲肠内接受每个可摄入装置含有2mg他克莫司(在0.8mL中)的可摄入装置。第5组中的动物盲肠内接受每个可摄入装置含有他克莫司4mg(在0.8mL中)的可摄入装置。为了控制手术的潜在混杂效应，所有组在第-11天禁食至少24小时，然后进行麻醉，然后在第-10天由兽医通过外科手术放置盲肠端口。在第1天给药前，所有动物禁食至少12小时。在第1天(下午6-8点)通过盲肠内给药(IC)或口服给药(PO)给动物给药。所有动物在给药后约4小时(给药后11-12点)恢复喂食。

[1639] 组1(载体对照)的动物在第1天给予含有0.8mL载体溶液(80％酒精，20％蓖麻油(HCO-60))的单个盲肠内可摄入装置。在第-10天，将动物麻醉，并且兽医外科医生在每只动物中手术放置盲肠内端口。在第1天，将每只动物放入吊索中，然后由兽医将一个含有0.8mL载体溶液(80％酒精，20％蓖麻油(HCO-60))的单个盲肠内可摄入装置通过每只动物的盲肠端口引入盲肠中。在可摄入装置放入后，将动物从吊索中取出并放回其围栏中并提供水。所有动物都在给药后4小时恢复饲养。使用粪便拭子(直肠拭子)收集来自可摄入装置放置后1、3、6和12小时的每一个动物的直肠内容物样品，用于药代动力学分析。共收集了60个样品。

[1640] 如果有的话，用粪便拭子(Copan Diagnostics Nylon Flocked Dry Swabs，502CS01)收集大约200-400mg的直肠内容物。将粪便拭子预先称重并在收集管(无菌管和Cap No Media，PFPM913S)中收集后称重，并记录样品重量。粪便拭子通过断点破碎，并储存在收集管中，并立即在-70℃冷冻。将全血(2mL)收集到K_2EDTA包被的管中，用于在给药前的每个时间点和给药后1、2、3、4、6和12小时的药代动力学。在安乐死之后立即收集组织。共收集了105个样本。

[1641] 对于组织尸检，将小肠液和盲肠液分别从所有动物收集到两个单独的方形塑料瓶中，并储存在-20℃。从每组中的一只动物测量盲肠和结肠的长度和直径并记录以供参考。收集组织用于药代动力学分析，包括肠系膜淋巴结、派尔集合淋巴结和五个胃肠节段(包括

盲肠、近结肠、横结肠、远结肠和直肠)。称重所有样品,并记录组织样品重量。在五个胃肠节段的每一个中,通过使用8.0mm穿孔活检工具在三个不同区域收集组织样品,该区域中粘膜表面可见并且未被管腔内容物覆盖。将约3克总穿孔样品收集到预先称重的15mL锥形管中,记录组织重量。从不同区域收集三个肠系膜淋巴结并称重。收集至少一个派尔集合淋巴结并称重。将组织在液氮中快速冷冻并在约-70℃或更低温度下冷冻储存(总共105个样品)。

[1642] 收集来自五个胃肠节段(盲肠、近结肠、横结肠、远结肠和直肠)中每一个的组织表面的管腔内容物(总共75个)用于药代动力学分析。在预先称重的15mL锥形管中收集内容物并记录样品重量。将样品快速冷冻在液氮中,在约-70℃或更低温度下冷冻保存。

[1643] 在除去管腔内容物后,在上述五个组织胃肠节段的每个节段中通过8.0mm穿孔活组织检查收集来自3个不同区域的另一组组织样品。将约3克总穿孔样品收集到预先称重的15mL锥形管中,记录组织重量(总共75个)。将组织在液氮中快速冷冻并在约-70℃或更低温度下冷冻储存。

[1644] 在每组处理的一只动物中将30cm长的空肠(分成两个15cm长度)和剩余的远端和横向结肠组织样品(在收集组织和管腔内容物用于PK后)收集,快速冷冻在液氮中,在约-70℃或更低温度下冷冻保存。在分析之前,将用于药代动力学分析的所有样品储存在干冰上。

[1645] 在第1天给组2动物单次口服剂量的他克莫司1mg/0.8mL(在载体溶液中)。血浆、直肠内容物样品、组织收集、GI内容物收集和相关程序/储存/运输与组1中使用的相同。

[1646] 在第1天由兽医向组3动物施用含有他克莫司0.5mg/0.8mL(在载体溶液中)的单个盲肠内可摄入装置。血浆、直肠内容物样品、组织收集、GI内容物收集和相关程序/储存/运输与组1中使用的相同。分析所有样品的他克莫司。

[1647] 在第1天由兽医向组4动物施用2mg/0.8mL的他克莫司(在无菌载体溶液中)的单个盲肠内可摄入装置。血浆、直肠内容物样本、组织收集、GI内容收集及相关程序/存储/装运与组1中使用的相同。分析所有样品的他克莫司。

[1648] 在第1天由兽医向组5动物施用含有他克莫司4mg/0.8mL(在载体溶液中)的单个盲肠内可摄入装置。血浆、直肠内容物样本、组织收集、GI内容收集及相关程序/存储/装运与组1中使用的相同。分析所有样品的他克莫司。

[1649] 从第-10天至第-5天的每天和第1天进行详细的临床观察。每天至少进行一次额外的笔端观察。从给药到安乐死,动物在整个12小时内保持恒定的临床观察。在第-10天、第-5天和第1天的给药前收集体重。通过注射兽医批准的安乐死制剂使动物安乐死。

[1650] 测试品和配方

[1651] 1.载体溶液,20mL

[1652] 描述:80%酒精,20%PEG-60蓖麻油

[1653] 物理特性:透明液体溶液。

[1654] 2.Prograf(他克莫司注射液),10安瓿

[1655] 描述:一种无菌溶液,1ml中含有相当于5毫克的无水他克莫司。他克莫司是大环内酯类免疫抑制剂和Prograf的活性成分。0.8mL的Prograf(5mg/mL)通过口服管饲法施用于第2组的每只动物。通过使用载体溶液将Prograf(5mg/mL)稀释2倍(2.5mg/mL)和4倍(1.25mg/mL)。将各0.8mL的每一浓度(1.25mg/mL、2.5mg/mL和5mg/mL)的Prograf注射到DSS可摄入装置中,用于组3、4和5。

[1656] 配方:每mL含有聚氧乙烯60氢化蓖麻油(HCO-60)200mg,和脱水醇,USP,80.0%v/v。

[1657] 物理特性:透明液体溶液。

[1658] 3.含有他克莫司的DDS可摄入装置

[1659] 描述:含有载体溶液的三个DDS可摄入装置第1组,含有1mg他克莫司的三个DSS可摄入装置用于第3组,含有2mg他克莫司的三个DDS可摄入装置用于第4组,以及含有4mg他克莫司的三个DDS可摄入装置用于第5组。

[1660] 适应

[1661] 在研究开始前使动物适应至少7天。健康状况不佳的动物不参加研究。

[1662] 同时用药

[1663] 除了兽医批准的麻醉剂和手术期间用于安装回盲肠端口的药物,或用于载体或测试品给药,以及手术后的镇痛和抗生素,不再使用其他药物。

[1664] 饲养

[1665] 在给药前,所有猪在麻醉前至少禁食24小时或过夜,并适当地为手术用药。否则,动物随意喂食。在供应到自动供水系统之前,将自来水减压并通过颗粒过滤器,然后通过碳过滤器。水随意供应。饲料或水中没有已知会干扰本研究的污染物。

[1666] 结果

[1667] 图76中的数据显示,与口服他克莫司的猪相比,通过盲肠内施用他克莫司的猪的盲肠组织和近结肠组织中他克莫司的平均浓度更高。这些数据表明,他克莫司的盲肠内给药能够将他克莫司局部递送至哺乳动物胃肠道中的组织,同时不会降低哺乳动物的全身免疫系统。

[1668] 实施例11在DSS诱导结肠炎的约克郡-克罗斯农场猪中通过SC和盲肠内可摄入装置递送的阿达木单抗的组织、血浆和胃肠道内容物的药代动力学的比较

[1669] 这项非良好实验室规范(GLP)研究的目的是探讨当应用于DSS诱导结肠炎的约克郡-克罗斯农场猪时,阿达木单抗的PK/PD和生物利用度。将所有动物随机分成三组。通过皮下(SC)、直肠(PR)或盲肠内(IC)给药向动物施用阿达木单抗一次。

[1670] 在给药后1、2、3、4、6和12小时,测量阿达木单抗和TNFα的血浆浓度。在给药后1、3、6和12小时测量直肠内容物中阿达木单抗的浓度以及在给药后12小时测量管腔内容物中阿达木单抗的浓度。给药12小时后,在胃肠道组织(例如,盲肠样品(CAC)、近结肠样品(PCN)、横结肠样品(TCN)、发炎的远结肠样品(DCNi)、未发炎的远结肠样品(DCNn)以及直肠样品(RTM))中测量阿达木单抗和TNFα、HER2和总蛋白的浓度。

[1671] 实施例12使用阿达木单抗治疗溃疡性结肠炎的人体临床试验

[1672] 作为概念论证,本研究的患者群体是(1)患有中度至重度溃疡性结肠炎的患者,无论范围如何,以及(2)对例如常规治疗(例如5-ASA、皮质类固醇和/或免疫抑制剂)的先前治疗或FDA批准的治疗响应不足。在这项安慰剂对照的8周研究中,患者随机分组。所有患者在研究开始时(基线)和第8周进行结肠镜检查。通过大便次数、直肠出血、腹痛、医生的全面评估和生物标记物水平(例如粪便钙卫蛋白和hsCRP)评估参与该研究的患者的疾病临床状态。主要终点是内窥镜检查评分从基线到第8周的转变。次要的和探索的终点包括安全性和耐受性、直肠出血评分的变化、腹痛评分的变化、大便次数的变化、部分梅奥(Mayo)评分的

变化、梅奥评分的变化、达到内窥镜检查缓解的受试者比例、达到临床缓解的受试者比例、组织学评分的变化、疾病的生物标记物的变化(例如粪便钙卫蛋白和hsCRP)、血液/组织/粪便中阿达木单抗的水平、血液和组织中细胞因子水平的变化(例如,TNFα、IL-6)。

[1673] 图72描述了临床实践中将会发生的情形的示例性过程,以及何时、何地以及如何使用可摄入装置。简而言之,患者表现出溃疡性结肠炎的症状,包括但不限于:腹泻、血便、腹痛、高c-反应蛋白(CRP)和/或高粪钙卫蛋白。患者可能会或可能不会进行结肠镜检查,此时诊断为溃疡性结肠炎。患者的初次保健医生会转诊患者。患者接受活组织结肠镜检查、CT扫描和/或MRI检查。基于该测试,患者被诊断患有溃疡性结肠炎。大多数患者通过结肠镜检查和活组织检查被诊断为溃疡性结肠炎。记录基于临床症状和内窥镜外观,以及基于具有或不具有CT/MRI的结肠镜检查涉及的区域的程度的严重程度。根据诊断严重程度和程度确定治疗方案。

[1674] 例如,对被诊断患有溃疡性结肠炎的患者的治疗是可摄入装置,其被编程为在盲肠中或接近盲肠释放单次团注的治疗剂,例如40mg阿达木单抗。在施用治疗之前,患者禁食过夜并允许饮用透明液体。吞咽可摄入装置四小时后,患者可以恢复正常饮食。每天在同一时间吞下可摄入装置。不回收可摄入装置。

[1675] 在一些实施方式中,可存在两种不同的可摄入装置:一种包括诱导剂量(前8至12周)和包括不同剂量或不同用药间隔的不同的可摄入装置。

[1676] 在一些实施例中,可摄入装置可包括映射工具,其可用于在诱导治疗8至12周后使用以评估响应状态(例如,基于以下中的一个或多个:药物水平、药物抗体水平、生物标记物水平和粘膜愈合状态)。取决于由映射工具确定的响应状态,受试者可以继续接受阿达木单抗的诱导方案或维持方案。

[1677] 在不同的临床研究中,患者可能被诊断患有克罗恩病,并且可摄入装置(含有阿达木单抗)可以被编程为在盲肠中或在盲肠和横结肠二者中释放阿达木单抗。

[1678] 在不同的临床研究中,患者可能被诊断患有非结肠性克罗恩病,并且可摄入装置(含有阿达木单抗)可以被编程为在晚期空肠或空肠和横结肠中释放阿达木单抗。

[1679] 实施例13

[1680] 在20名受试者上测试根据本发明的可摄入医疗装置(“TLC1”)以研究其定位能力。TLC1是一种生物相容的聚碳酸酯可吸收装置,包含电源、电子设备和软件。机载软件算法使用时间、温度和反射光光谱数据来确定可摄入装置在行进胃肠道时的位置。可摄入装置为0.51×1.22英寸,比0.4×0.85英寸的维生素丸大。在参与研究之前,受试者禁食过夜。计算机断层扫描(“CT”)用作确定用TLC1收集的定位数据的准确性的基础。20名受试者中的一名没有遵循禁食规则。20名受试者中的另一名受试者缺乏CT数据。因此,这两个受试者被排除在进一步分析之外。TLC1在进入受试者的胃后的前14个小时每15秒采样一次RGB(径向传输),然后每隔五分钟采样一次,直到电池耗尽。TLC1在到达受试者的胃之前不开始记录光学数据。因此,对于任何受试者,没有用于口-食道转移的基于RGB的数据。

[1681] 此外,在57名受试者上测试了PillCam®SB(给定成像)装置。在加入研究之前,受试者禁食过夜。在每个受试者中记录PillCam视频。PillCam的采样频率取决于速度。PillCam移动速度越快,采样数据的速度就越快。从可摄入设备被施用至受试者的嘴中开始,每个视频大约七到八个小时。RGB光学数据记录在表格中。医生提供了关于每个视频中发生胃-十

二指肠转移和回肠-盲肠转移的说明。计算机断层扫描(“CT”)用作确定用PillCam收集的定位数据的准确性的基础。

[1682] 食道-胃转移

[1683] 对于TLC1,假设在患者摄入装置后一分钟发生这种转移。对于PillCam,算法如下:

[1684] 1.可摄入装置激活/施用后开始口-食道转换检测

[1685] 2.检查是否是绿色<102.3和蓝色<94.6

[1686] a.如果是,则标记为口-食道转移

[1687] b.如果不是,继续扫描数据

[1688] 3.检测到口-食道转移后,如果位置反转,继续监测绿色和蓝色信号30秒

[1689] a.如果绿色>110.1或蓝色>105.5,则将其标记为口-食道位置反转

[1690] b.重置口-食道标志并循环通过步骤2和3直到确认的口-食道转移被检测到

[1691] 4.在确认的口-食道转移处加1分钟并将其标记为食道-胃转移。

[1692] 对于其中一个PillCam受试者,食道和胃之间没有清晰的差异,因此该受试者被排除在未来的胃定位分析之外。在56个有效受试者中,54个具有正确的食道-胃转移定位。总的一致性为54/56=96%。两个失败的病例中的每一个都具有延长的超过一分钟的食管。因此,对于这两个受试者而言,在口-食管转移中增加一分钟不足以覆盖食道的转移。

[1693] 胃-十二指肠

[1694] 对于TLC1和PillCam,使用滑动窗口分析。该算法使用哑铃形状的双滑动窗口方法,在前(第一)和后(第二)窗口之间有两分钟的间隙。两分钟的间隙至少部分地设计为跳过从胃到小肠的快速转移并且在可摄入装置在小肠中沉降后捕获小肠信号。算法如下:

[1695] 1.在可摄入装置进入胃后开始检查胃-十二指肠转移

[1696] 2.设置两个窗口(前和后)

[1697] a.每个窗口的时间长度:TLC1为3分钟;PillCam为30秒

[1698] b.两个窗口之间的时间间隔:两个装置均为2分钟

[1699] c.窗口滑动步长:两个设备均为0.5分钟

[1700] 3.比较两个滑动窗口中的信号

[1701] a.如果平均值的差异高于后窗中绿/蓝信号的标准偏差的3倍

[1702] i.如果这是第一次,则将后窗中信号的平均值和标准差记录为胃参考

[1703] ii.如果前窗中的平均信号高于胃参考信号一定阈值(TLC1为0.3,PillCam为0.18),则将其标记为可能的胃十二指肠转移

[1704] b.如果检测到可能的幽门转移,则在误报标志的情况下继续扫描另外10分钟

[1705] i.如果在这10分钟内检测到位置反转,则先前的幽门转换标志是误报标志。清除标志并继续检查

[1706] ii.如果在可能的幽门转移标志后10分钟内未发现位置反转,请将其标记为确认的幽门转移

[1707] c.在位置反转的情况下,在确认幽门转移后再继续监测绿/蓝数据2小时

[1708] i.如果识别出位置反转,则标记反转发生时的时间戳,然后重复步骤a-c以查找下一个幽门转移

[1709] ii.如果可摄入装置在先前确认的幽门转移后2小时没有回到胃部,停止位置反转

监测并假设可摄入装置将留在肠道区域

[1710] 对于TLC1,18名受试者中的一名由于通过先前开发的定位算法延迟的食道-胃转移鉴定而在胃中采集的样本太少(<3分钟)。因此,该受试者被排除在胃-十二指肠转换算法测试之外。对于其余的TLC1受试者,CT图像证实所有受试者的检测到的幽门转移位于胃和空肠之间的某处。17名受试者中有2名表明,在第一次胃-十二指肠转移后,可摄入装置返回至胃。TLC1算法检测和CT扫描之间的总一致性是17/17=100%。

[1711] 对于其中一个PillCam受试者,可摄入装置在视频结束前一直留在受试者的胃中。对于另外两个PillCam受试者,在胃中采集的样本太少而不能运行定位算法。这三个PillCam受试者被排除在胃-十二指肠转移定位算法性能测试之外。PillCam幽门转移定位算法的性能总结如下:

[1712] 1.良好案例(48名受试者):

[1713] a.对于25名受试者,我们的检测与医生的提示完全匹配

[1714] b.对于19名受试者,两次检测之间的差异小于五分钟

[1715] c.对于4名受试者,两次检测之间的差异小于10分钟(完整转移可能需要在G/B信号结算前占用10分钟)

[1716] 2.失败案件(6名受试者):

[1717] a.4名受试者的胃中绿/蓝信号的标准偏差较高

[1718] b.一名受试者胃内有胆汁,这极大地影响了胃中的绿/蓝信号

[1719] c.一名受试者在幽门转移时没有绿/蓝变化

[1720] PillCam胃-十二指肠转换定位算法检测和医师提示的总一致性是48/54=89%。

[1721] 十二指肠-空肠转移

[1722] 对于TLC1,假设装置在确定装置进入十二指肠后三分钟离开十二指肠并进入空肠。在上述关于胃-十二指肠转移的TLC1研究的17名受试者中,提到的16名受试者具有CT图像,其证实十二指肠-空肠转移位于胃和空肠之间的某处。17名受试者中的一名在十二指肠中具有延长的传输时间。算法检测和CT扫描之间的总一致性是16/17=94%。

[1723] 对于PillCam,十二指肠-空肠转移未确定。

[1724] 空肠-回肠转移

[1725] 值得注意的是,空肠比回肠更红,更富血管,而且肠道壁较厚,肠道脂肪较多。这些差异可导致空肠和回肠之间的各种光学响应,特别是对于反射的红光信号。对于TLC1和PillCam,探索了两种不同的方法来跟踪空肠-回肠转移时红色信号的变化。第一种方法是单滑动窗口分析,其中窗口是10分钟长,并且在窗口移动时将平均信号与阈值进行比较。第二种方法是双滑动窗口分析,其中每个窗口长10分钟,两个窗口之间的间隔为20分钟。空肠-回肠转移定位的算法如下:

[1726] 1.在十二指肠-空肠转换后获得20分钟的红色信号,平均数据并将其记录为空肠参考信号

[1727] 2.在设备进入空肠后20分钟开始检查空肠-回肠转移

[1728] a.通过空肠参考信号标准化新接收的数据

[1729] b.两种方法:

[1730] i.单滑动窗口分析

[1731] • 如果反射红色信号的平均值小于0.8,则设置转移标志

[1732] ii.双滑动窗口分析:

[1733] • 如果反射红色的平均差异高于前窗中反射红色信号的标准偏差的2倍,则设置转移标志对于TLC1,18名受试者中的16名具有CT图像,其证实检测到的空肠-回肠转移落在空肠和盲肠之间。算法和CT扫描之间的总一致性是16/18＝89％。对于单滑动窗口和双滑动窗口方法都是如此,并且在两种方法中相同的两个受试者失败。

[1734] PillCam的空肠-回肠转移检测的性能总结如下:

[1735] 1.单滑动窗口分析:

[1736] a.11个案例具有在空肠和盲肠之间某处检测到的空肠-回肠转移

[1737] b.24个案例具有在盲肠后检测到的空肠-回肠转移

[1738] c.19个案例没有检测到空肠-回肠转移

[1739] d.总一致性:11/54＝20％

[1740] 2.双滑动窗口分析:

[1741] a.30个案例具有在空肠和盲肠之间某处检测到的空肠-回肠转移

[1742] b.24个案例具有在盲肠后检测到的空肠-回肠转移

[1743] c.总一致性:30/54＝56％

[1744] 回肠-盲肠转移

[1745] 数据表明,对于TLC1,反射红/绿的平均信号提供了回肠-盲肠转移之前和之后的最大统计学差异。数据也证明,对于TLC1,反射绿/蓝的变异系数在回肠-盲肠转移时提供了最大的统计学对比。基于PillCam视频的分析显示与使用TLC1装置获得的结果非常相似的统计趋势。因此,该算法利用反射的红/绿的平均值和反射的绿/蓝的变化系数的变化。算法如下:

[1746] 1.在可摄入装置进入胃后开始监测回肠-盲肠转移

[1747] 2.设置两个窗口(前(第一)和后(第二))

[1748] a.每个窗口使用五分钟的时间长度

[1749] b.两个窗口之间使用10分钟的间隙

[1750] c.使用一分钟的窗口滑动步长

[1751] 3.比较两个滑动窗口中的信号

[1752] a.设置回肠-盲肠转移标志,如果

[1753] i.反射的红/绿有显著变化或低于阈值

[1754] ii.反射的绿/蓝的变化系数低于阈值

[1755] b.如果这是检测到的第一个回肠-盲肠转移,则将小肠中的平均的反射红/绿信号记录为小肠参考信号

[1756] c.标记位置反转(即可摄入装置返回到回肠末端),如果

[1757] i.反射的红/绿在统计上与小肠参考信号相当

[1758] ii.反射的绿/蓝的变化系数高于阈值

[1759] d.如果检测到可能的回肠-盲肠转移,则在误报标志的情况下继续再扫描10分钟用于TLC1(对于PillCam为15分钟)

[1760] i.如果在这段时间内(TLC1为10分钟,PillCam为15分钟)检测到位置反转,则之前

的回肠-盲肠转移标志是误报标志。清除标志并继续检查

[1761] ii.如果在该时间范围内(TLC1为10分钟,PillCam为15分钟)在可能的回肠-盲肠转移标志后没有发现位置逆转,将其标记为确认的回肠-盲肠转移

[1762] e.在位置反转的情况下,在确认的回肠-盲肠转移后继续监测数据2小时

[1763] i.如果识别出位置反转,则标记反转发生时的时间戳,然后重复步骤a-d以查找下一个回肠-盲肠转移

[1764] ii.如果可摄入装置在先前确认的回肠-盲肠转移后2小时没有回到小肠,则停止位置反转监测并假设可摄入装置将留在大肠区域中

[1765] 特别为TLC1装置设计的标志设置和位置反转标准为如下:

[1766] 1.设置回肠-盲肠转移标志,如果

[1767] a.前窗中的平均的反射红/绿小于0.7或两个窗之间的平均差大于0.6

[1768] b.并且反射的绿/蓝的变化系数小于0.02

[1769] 2.定义为位置反转,如果

[1770] a.前窗中反射的红/绿的平均值高于小肠参考信号

[1771] b.并且反射的绿/蓝的变化系数高于0.086

[1772] 对于TLC1,18名受试者中的16名具有CT图像,其证实检测到的回肠-盲肠转移落在回肠末端和结肠之间。算法和CT扫描之间的总一致性是16/18=89%。关于回肠转移定位算法失败的那两个受试者,对于其中一个受试者,当TLC1仍然在受试者的回肠末端时检测到回肠-盲肠转移,而对于另一个受试者,当该装置被检测到回肠-盲肠转移时在结肠。

[1773] 在57个可用的PillCam内窥镜视频中,对于三个受试者,内窥镜检查视频在PillCam到达盲肠之前结束,另外两个受试者在大肠中仅具有非常有限的视频数据(少于五分钟)。这5个受试者被排除在回肠-盲肠转移定位算法性能测试之外。PillCam的回肠-盲肠转换检测的性能总结如下:

[1774] 1.良好案例(39名受试者):

[1775] a.对于31名受试者,PillCam检测与医生提示之间的差异不到5分钟

[1776] b.对于3名受试者,PillCam检测与医生提示之间的差异不到10分钟

[1777] c.对于5名受试者,PillCam检测与医生提示之间的差异小于20分钟(在信号确定之前,完全转移可能占用20分钟)

[1778] 2.边缘(Marginal)/差案例(13名受试者)

[1779] a.边缘案例(9名受试者)

[1780] i.PillCam回肠-盲肠转移检测出现在回肠末端或结肠,但两次检测之间的差异在一小时内

[1781] b.失败案例(4名受试者)

[1782] i.失败原因

[1783] 1.信号已经稳定在回肠末端

[1784] 2.从入口到出口的信号变化很大

[1785] 3.回肠-盲肠转移时的反射的红/绿没有统计学意义的变化

[1786] 如果仅考虑良好病例,回盲转移定位算法检测与医生提示之间的总一致性为39/52=75%。包括边缘案例案件在内的总一致性是48/52=92.3%。

[1787] 盲肠-结肠转移

[1788] 数据证明,对于TLC1,反射的红/绿的平均信号提供了盲肠-结肠转移之前和之后的最大统计学差异。数据也证明,对于TLC1,反射蓝的变化系数在盲肠-结肠转移时提供了最大的统计学对比。PillCam使用了相同的信号。盲肠结肠转移定位算法如下:

[1789] 1.在回肠-盲肠转移后获得10分钟的反射红/绿和反射蓝信号,平均数据并将其记录为盲肠参考信号

[1790] 2.在可摄入装置进入盲肠后开始检查盲肠-结肠转移(盲肠-结肠转移算法依赖于回肠-盲肠转移标志)

[1791] a.通过盲肠参考信号标准化新接收的数据

[1792] b.双滑动窗口分析

[1793] i.使用两个相邻的10分钟窗口

[1794] ii.如果满足以下任何条件,设置转移标志:

[1795] • 反射红/绿的平均差异超过背面(第二)窗口反射红/绿的标准偏差的4倍

[1796] • 前(第一)窗口中反射红/绿的平均值高于1.03

[1797] • 前(第一)窗口中反射蓝信号的变化系数大于0.23

[1798] 基于TLC1采集的数据的统计分析来选择上述阈值。

[1799] 对于TLC1,18名受试者中的15名在盲肠和结肠之间的某处检测到盲肠-结肠转移。其中一名受试者在TLC1仍在盲肠中时检测到了盲肠结肠转移。其他两名受试者均有错误的回肠-盲肠转移检测和错误的盲肠-结肠转移检测。算法和CT扫描之间的总一致性为15/18=83%。

[1800] 对于PillCam,对于三个受试者,内窥镜检查视频在PillCam到达盲肠之前结束,而另外两个受试者在大肠中的视频数据非常有限(少于五分钟)。这五个受试者被排除在盲肠-结肠转换定位算法性能测试之外。PillCam的盲肠结肠转换检测的性能总结如下:

[1801] 1. 27个案例在盲肠和结肠之间的某处检测到盲肠-结肠转移

[1802] 2. 1个案例在回肠中检测到盲肠-结肠转移

[1803] 3. 24个案例没有定位到盲肠-结肠转移

[1804] 总一致性:27/52=52%。

[1805] 下表总结了定位准确性结果。

[1806]

转移	TLC1	PillCam
胃-十二指肠	100%(17/17)	89%(48/54)
十二指肠-空肠	94%(16/17)	N/A
回肠-盲肠	89%(16/18)	75%(39/52)
回肠-末端回肠/盲肠/结肠	100%(18/18)	92%(48/52)

[1807] 示例性实施方式

[1808] 以下实施方式1)-94)是本文提供的示例性实施方式:

[1809] 1)一种治疗受试者的胃肠道疾病的方法,包括:

[1810] 在受试者的胃肠道中的位置递送整联蛋白抑制剂,其中所述方法包括向受试者口服施用包含治疗有效量的整联蛋白抑制剂的药物组合物。

[1811] 2)根据示例性实施方式1的方法,其中胃肠道疾病是炎性肠病。

[1812] 3)根据示例性实施方式1的方法,其中胃肠道疾病是溃疡性结肠炎。

[1813] 4)根据示例性实施方式1的方法,其中胃肠道疾病是克罗恩病。

[1814] 5)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的大肠中的位置递送。

[1815] 6)根据示例性实施方式5的方法,其中所述位置位于大肠的近端部分中。

[1816] 7)根据示例性实施方式5的方法,其中所述位置位于大肠的远端部分中。

[1817] 8)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的升结肠中的位置递送。

[1818] 9)根据示例性实施方式8的方法,其中所述位置位于升结肠的近端部分中。

[1819] 10)根据示例性实施方式8的方法,其中所述位置位于升结肠的远端部分中。

[1820] 11)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的盲肠中的位置递送。

[1821] 12)根据示例性实施方式11的方法,其中所述位置位于盲肠的近端部分中。

[1822] 13)根据示例性实施方式11的方法,其中所述位置位于盲肠的远端部分中。

[1823] 14)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的乙状结肠中的位置递送。

[1824] 15)根据示例性实施方式14的方法,其中所述位置位于乙状结肠的近端部分中。

[1825] 16)根据示例性实施方式14的方法,其中所述位置位于乙状结肠的远端部分中。

[1826] 17)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的横结肠中的位置递送。

[1827] 18)根据示例性实施方式17的方法,其中所述位置位于横结肠的近端部分中。

[1828] 19)根据示例性实施方式17的方法,其中所述位置位于横结肠的远端部分中。

[1829] 20)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的降结肠中的位置递送。

[1830] 21)根据示例性实施方式20的方法,其中所述位置位于降结肠的近端部分中。

[1831] 22)根据示例性实施方式20的方法,其中所述位置位于降结肠的远端部分中。

[1832] 23)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的小肠中的位置递送。

[1833] 24)根据示例性实施方式23的方法,其中所述位置位于小肠的近端部分中。

[1834] 25)根据示例性实施方式23的方法,其中所述位置位于小肠的远端部分中。

[1835] 26)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送。

[1836] 27)根据示例性实施方式26的方法,其中所述位置位于十二指肠的近端部分中。

[1837] 28)根据示例性实施方式26的方法,其中所述位置位于十二指肠的远端部分中。

[1838] 29)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在受试者的空肠中的位置递送。

[1839] 30)根据示例性实施方式29的方法,其中所述位置位于空肠的近端部分中。

[1840] 31)根据示例性实施方式29的方法,其中所述位置位于空肠的远端部分中。

[1841] 32)根据示例性实施方式1、2或3、4中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在

受试者的回肠中的位置递送。

[1842] 33)根据示例性实施方式32的方法,其中所述位置在回肠的近端部分中。

[1843] 34)根据示例性实施方式32的方法,其中所述位置位于回肠的远端部分中。

[1844] 35)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中所述位置接近一个或多个疾病位点。

[1845] 36)根据示例性实施方式35的方法,还包括通过包括胃肠道成像的方法识别疾病的一个或多个部位。

[1846] 37)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中通过粘膜接触将整联蛋白抑制剂递送至该位置。

[1847] 38)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中通过不包含整联蛋白抑制剂的全身转运的方法将整联蛋白抑制剂递送至该位置。

[1848] 39)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中施用的整联蛋白抑制剂的量为约1mg至约300mg。

[1849] 40)根据示例性实施方式39的方法,其中施用的整联蛋白抑制剂的量为约1mg至约100mg。

[1850] 41)根据示例性实施方式40的方法,其中施用的整联蛋白抑制剂的量为约5mg至约40mg。

[1851] 42)根据示例性实施方式1至41中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂的量小于全身施用整联蛋白抑制剂时有效的量。

[1852] 43)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,包括施用(i)作为诱导剂量的量的整联蛋白抑制剂。

[1853] 44)根据示例性实施方式43的方法,进一步包括(ii)施用一定量的整联蛋白抑制剂,其在施用诱导剂量后是维持剂量。

[1854] 45)根据示例性实施方式43或44的方法,其中诱导剂量每天施用一次。

[1855] 46)根据示例性实施方式43或44的方法,其中诱导剂量每三天施用一次。

[1856] 47)根据示例性实施方式43或44的方法,其中诱导剂量每周施用一次。

[1857] 48)根据示例性实施方式44的方法,其中步骤(ii)重复一次或多次。

[1858] 49)根据示例性实施方式44的方法,其中诱导剂量等于维持剂量。

[1859] 50)根据示例性实施方式44的方法,其中诱导剂量大于维持剂量。

[1860] 51)根据示例性实施方式44的方法,其中诱导剂量比维持剂量大5。

[1861] 52)根据示例性实施方式44的方法,其中诱导剂量比维持剂量大2。

[1862] 53)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中所述方法包括以单次团注在胃肠道中的位置递送整联蛋白抑制剂。

[1863] 54)根据示例性实施方式1至52中任一项所述的方法,其中所述方法包括以多于一次的团注在胃肠道中的位置递送整联蛋白抑制剂。

[1864] 55)根据示例性实施方式1至52中任一项所述的方法,其中所述方法包括以连续方式在胃肠道中的位置递送整联蛋白抑制剂。

[1865] 56)根据示例性实施方式55的方法,其中所述方法包括在20分钟或更长时间的时间段内在胃肠道中的位置递送整联蛋白抑制剂。

[1866] 57)前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中所述方法提供受试者血浆中整联蛋白抑制剂的浓度小于3μg/ml。

[1867] 58)根据示例性实施方式57的方法,其中所述方法提供受试者血浆中整联蛋白抑制剂的浓度小于0.3μg/ml。

[1868] 59)根据示例性实施方式58的方法,其中所述方法提供受试者血浆中整联蛋白抑制剂的浓度小于0.01μg/ml。

[1869] 60)根据示例性实施方式1至59中任一项所述的方法,其中该方法不包括向受试者直肠递送整联蛋白抑制剂。

[1870] 61)根据示例性实施方式1至59中任一项所述的方法,其中所述方法不包括通过灌肠将整联蛋白抑制剂递送至受试者。

[1871] 62)根据示例性实施方式1至59中任一项所述的方法,其中该方法不包括通过栓剂将整联蛋白抑制剂递送至受试者。

[1872] 63)根据示例性实施方式1至59中任一项所述的方法,其中所述方法不包括通过滴注将整联蛋白抑制剂递送至受试者的直肠。

[1873] 64)根据示例性实施方式63所述的方法,其中所述整联蛋白抑制剂选自维多珠单抗(Entyvio®,Millennium Pharmaceuticals)、那他珠单抗(Tysabri®)、etrolizumab(Genentech/Roche)和AJM300(Ajinomoto Pharmaceuticals);其一般等同物;其具有至少90%序列同源性的修饰物;其在糖基化模式上不同的修饰物;和其具有至少90%的序列同源性且糖基化模式不同的修饰物。

[1874] 65)根据示例性实施方式63所述的方法,其中整联蛋白抑制剂是PF00547659(Shire Pharmaceuticals/Roche),或其一般等同物。

[1875] 66)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是可摄入装置,包括:

[1876] 由第一端、与所述第一端基本相对的第二端和从所述第一端纵向延伸到所述第二端的壁限定的壳体;

[1877] 贮存器,位于壳体内并含有整联蛋白抑制剂,

[1878] 其中贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[1879] 从贮存器中释放整联蛋白抑制剂的机构;

[1880] 和;

[1881] 出口阀,配置成允许整联蛋白抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[1882] 67)根据权利要求66所述的方法,其中所述可摄入装置还包括:

[1883] 位于壳体内的电子组件;和

[1884] 气体发生单元,位于壳体内并与电子组件相邻,

[1885] 其中电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[1886] 68)根据示例性实施方式66或67所述的方法,其中所述可摄入装置还包括:

[1887] 设置在壳体内或连接到壳体上的安全装置,

[1888] 其中,安全装置构造成在内部压力超过阈值水平时释放壳体内的内部压力。

[1889] 69)根据示例性实施方式66所述的方法,其中所述药物组合物是可摄入装置,包括:

[1890] 壳体，由第一端、与第一端基本相对的第二端和从第一端纵向延伸到第二端的壁限定；

[1891] 位于壳体内的电子组件；

[1892] 气体发生单元，位于壳体内并与电子组件相邻，

[1893] 其中，电子组件被配置为激活气体发生单元以产生气体；

[1894] 位于壳体内的贮存器，

[1895] 其中，贮存器存储可配发物质，贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[1896] 位于壳体第一端的出口阀，

[1897] 其中，出口阀构造成允许可分配物质从贮存器中释放到壳体的第一端之外；和

[1898] 安全装置放置在壳体内或附接到壳体，其中安全装置构造成在内部压力超过阈值水平时释放壳体内的内部压力。

[1899] 70)根据示例性实施方式66所述的方法，其中所述药物组合物是可摄入装置，包括：

[1900] 壳体，由第一端、与第一端基本相对的第二端和从第一端纵向延伸到第二端的壁限定；

[1901] 位于壳体内的电子组件，

[1902] 气体发生单元，位于壳体内并与电子组件相邻，

[1903] 其中，电子组件被配置为激活气体发生单元以产生气体；

[1904] 位于壳体内的贮存器，

[1905] 其中，贮存器存储可配发物质，贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[1906] 位于壳体第一端的注射装置，

[1907] 其中喷射注射装置配置成将可配发物质从贮存器中注出壳体；和

[1908] 放置在壳体内或连接到壳体上的安全装置，

[1909] 其中安全装置配置成释放壳体内的内部压力。

[1910] 71)根据示例性实施方式66所述的方法，其中所述药物组合物是可摄入装置，包括：

[1911] 壳体，由第一端、与第一端基本相对的第二端和从第一端纵向延伸到第二端的壁限定；

[1912] 位于壳体一侧的光学感测单元，

[1913] 其中，光学感测单元被配置为检测来自壳体外部的环境的反射率；

[1914] 位于壳体内的电子组件；

[1915] 气体发生单元，位于壳体内并与电子组件相邻，

[1916] 其中，所述电子组件被配置为响应于基于所述反射率识别所述可摄入装置的位置而激活所述气体发生单元以产生气体；

[1917] 位于壳体内的贮存器，

[1918] 其中，贮存器存储可分配物质，贮存器的第一端连接到壳体的第一端；

[1919] 膜，其与气体发生单元接触，并且配置成通过由气体发生单元产生的压力移动或变形到贮存器中；和

[1920] 配发出口，其放置在壳体的第一端，

[1921] 其中配发出口配置成将可配发物质从贮存器递送到壳体之外。

[1922] 72)根据示例性实施方式1-71中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是如美国专利号62/385,553中所公开的可摄入装置,其全部内容通过引用并入本文。

[1923] 73)根据示例性实施方式1-71中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是可摄入装置,其包含如国际专利申请PCT/US2015/052500中公开的定位机制,其通过引用整体并入本文。

[1924] 74)根据示例性实施方式1-73中任一项所述的方法,其中所述药物组合物不是镖状剂型(dart-like dosage form)。

[1925] 75)一种治疗受试者大肠疾病的方法,包括:

[1926] 在受试者大肠近端部位的位置递送整联蛋白抑制剂,

[1927] 其中该方法包括内窥镜给予受试者治疗有效量的整联蛋白抑制剂。

[1928] 76)根据示例性实施方式75的方法,其中大肠疾病是炎性肠病。

[1929] 77)根据示例性实施方式75的方法,其中大肠疾病是溃疡性结肠炎。

[1930] 78)根据示例性实施方式75的方法,其中大肠疾病是克罗恩病。

[1931] 79)根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在升结肠近端部分的位置递送。

[1932] 80)示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在盲肠的近端部分中的位置递送。

[1933] 81)根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在乙状结肠近端部分的位置递送。

[1934] 82)根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在横结肠的近端部分中的位置递送。

[1935] 83)根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中整联蛋白抑制剂在降结肠的近端部分的位置递送。

[1936] 84)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,还包括口服、静脉内或皮下施用第二药剂,其中第二药剂是与示例性实施方式1或75中相同的整联蛋白抑制剂;不同的整联蛋白抑制剂;或具有与整联蛋白不同的生物学靶标的药剂。

[1937] 85)根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,还包括口服、静脉内或皮下施用第二药剂,其中第二药剂是适于治疗炎性肠病的药剂。

[1938] 86)根据示例性实施方式84或85的方法,其中整联蛋白抑制剂在第二药剂之前施用。

[1939] 87)根据示例性实施方式84或85的方法,其中在第二药剂后施用整联蛋白抑制剂。

[1940] 88)根据示例性实施方式84或85的方法,其中整联蛋白抑制剂和第二药剂基本上同时施用。

[1941] 89)根据示例性实施方式84至88中任一项所述的方法,其中第二药剂是静脉内施用的。

[1942] 90)根据示例性实施方式84至88中任一项所述的方法,其中皮下施用第二药剂。

[1943] 91)根据示例性实施方式84至90中任一项所述的方法,其中当整联蛋白抑制剂和第二药剂均全身施用时,第二药剂的量小于第二药剂的量。

[1944] 92)示例性实施方式91的方法,其中第二药剂是免疫抑制剂。

[1945] 93)在这些实施方式的一些方面,第二药剂是甲氨蝶呤。

[1946] 94)根据示例性实施方式1至83中任一项所述的方法,其中该方法不包括施用第二种药剂。

[1947] 其他实施例

[1948] 这里仅通过示例的方式描述了系统、过程和装置的各种实施例。可以预期,任何一个实施例中描述的特征和限制可以应用于本文的任何其他实施例,并且与一个实施例有关的流程图或示例可以以合适的方式与任何其他实施例组合,以不同的顺序完成,或者在并行的顺序中完成。应该注意,上述系统和/或方法可以应用于其他系统和/或方法,或者根据其他系统和/或方法使用。在不脱离实施例的精神和范围的情况下,可以对这些示例实施例进行各种修改和变化,并且实施例的附加列表应当给出与整个描述一致的最广泛的解释。

[0001] 序列表

[0002] <110> 普罗根尼蒂公司

[0003] <120> 使用整联蛋白抑制剂治疗胃肠道疾病

[0004] <130> 44090-0006WO2

[0005] <150> 62/583,804

[0006] <151> 2017-11-09

[0007] <150> 62/545,220

[0008] <151> 2017-08-14

[0009] <150> 62/478,863

[0010] <151> 2017-03-30

[0011] <150> 62/434,369

[0012] <151> 2016-12-14

[0013] <160> 37

[0014] <170> PatentIn 版本 3.5

[0015] <210> 1

[0016] <211> 7817

[0017] <212> DNA

[0018] <213> 智人

[0019] <400> 1

[0020] ttttccctgc tctcaccggg cgggggagag aagccctctg gacagcttct agagtgtgca 60

[0021] ggttctcgta tccctcggcc aagggtatcc tctgcaaacc tctgcaaacc cagcgcaact 120

[0022] acggtccccc ggtcagaccc aggatggggc cagaacggac aggggccgcg ccgctgccgc 180

[0023] tgctgctggt gttagcgctc agtcaaggca ttttaaattg ttgtttggcc tacaatgttg 240

[0024] gtctcccaga agcaaaaata ttttccggtc cttcaagtga acagtttggc tatgcagtgc 300

[0025] agcagtttat aaatccaaaa ggcaactggt tactggttgg ttcaccctgg agtggctttc 360

[0026] ctgagaaccg aatgggagat gtgtataaat gtcctgttga cctatccact gccacatgtg 420

[0027] aaaaactaaa tttgcaaact tcaacaagca ttccaaatgt tactgagatg aaaaccaaca 480

[0028] tgagcctcgg cttgatcctc accaggaaca tgggaactgg aggttttctc acatgtggtc 540

[0029] ctctgtgggc acagcaatgt gggaatcagt attacacaac gggtgtgtgt tctgacatca 600

[0030] gtcctgattt tcagctctca gccagcttct cacctgcaac tcagccctgc ccttccctca 660

[0031] tagatgttgt ggttgtgtgt gatgaatcaa atagtattta tccttgggat gcagtaaaga 720

[0032] atttttgga aaaatttgta caaggcctgg atataggccc cacaaagaca caggtggggt 780

[0033] taattcagta tgccaataat ccaagagttg tgtttaactt gaacacatat aaaaccaaag 840

[0034] aagaaatgat tgtagcaaca tcccagacat cccaatatgg tggggacctc acaaacacat 900

[0035] tcggagcaat tcaatatgca agaaaatatg cttattcagc agcttctggt gggcgacgaa 960

[0036] gtgctacgaa agtaatggta gttgtaactg acggtgaatc acatgatggt tcaatgttga 1020

[0037] aagctgtgat tgatcaatgc aaccatgaca atatactgag gtttggcata gcagttcttg 1080

[0038] ggtacttaaa cagaaacgcc cttgatacta aaaatttaat aaaagaaata aaagcaatcg 1140

[0039] ctagtattcc aacagaaaga tacttttca atgtgtctga tgaagcagct ctactagaaa 1200

[0040] aggctgggac attaggagaa caaattttca gcattgaagg tactgttcaa ggaggagaca 1260

[0041] actttcagat ggaaatgtca caagtgggat tcagtgcaga ttactcttct caaaatgata 1320

[0042] ttctgatgct gggtgcagtg ggagcttttg gctggagtgg gaccattgtc cagaagacat 1380

[0043] ctcatggcca tttgatcttt cctaaacaag cctttgacca aattctgcag gacagaaatc 1440

[0044] acagttcata tttaggttac tctgtggctg caatttctac tggagaaagc actcactttg 1500

[0045] ttgctggtgc tcctcgggca aattataccg gccagatagt gctatatagt gtgaatgaga 1560

[0046] atggcaatat cacggttatt caggctcacc gaggtgacca gattggctcc tattttggta 1620

[0047] gtgtgctgtg ttcagttgat gtggataaag acaccattac agacgtgctc ttggtaggtg 1680

[0048] caccaatgta catgagtgac ctaaagaaag aggaaggaag agtctacctg tttactatca 1740

[0049] aagagggcat tttgggtcag caccaatttc ttgaaggccc cgagggcatt gaaaacactc 1800

[0050] gatttggttc agcaattgca gctctttcag acatcaacat ggatggcttt aatgatgtga 1860

[0051] ttgttggttc accactagaa aatcagaatt ctggagctgt atacatttac aatggtcatc 1920

[0052] agggcactat ccgcacaaag tattcccaga aaatcttggg atccgatgga gcctttagga 1980

[0053] gccatctcca gtactttggg aggtccttgg atggctatgg agatttaaat ggggattcca 2040

[0054] tcaccgatgt gtctattggt gcctttggac aagtggttca actctggtca caaagtattg 2100

[0055] ctgatgtagc tatagaagct tcattcacac cagaaaaaat cactttggtc aacaagaatg 2160

[0056] ctcagataat tctcaaactc tgcttcagtg caaagttcag acctactaag caaaacaatc 2220

[0057] aagtggccat tgtatataac atcacacttg atgcagatgg attttcatcc agagtaacct 2280

[0058] ccagggggtt atttaaagaa aacaatgaaa ggtgcctgca gaagaatatg gtagtaaatc 2340

[0059] aagcacagag ttgccccgag cacatcattt atatacagga gccctctgat gttgtcaact 2400

[0060] ctttggattt gcgtgtggac atcagtctgg aaaaccctgg cactagccct gcccttgaag 2460

[0061] cctattctga gactgccaag gtcttcagta ttcctttcca caaagactgt ggtgaggacg 2520

[0062] gactttgcat ttctgatcta gtcctagatg tccgacaaat accagctgct caagaacaac 2580

[0063] cctttattgt cagcaaccaa aacaaaaggt taacattttc agtaacgctg aaaaataaaa 2640

[0064] gggaaagtgc atacaacact ggaattgttg ttgatttttc agaaaacttg ttttttgcat 2700

[0065] cattctccct gccggttgat gggacagaag taacatgcca ggtggctgca tctcagaagt 2760

[0066] ctgttgcctg cgatgtaggc taccctgctt taaagagaga acaacaggtg acttttacta 2820

[0067] ttaactttga cttcaatctt caaaaccttc agaatcaggc gtctctcagt ttccaagcct 2880

[0068] taagtgaaag ccaagaagaa aacaaggctg ataatttggt caacctcaaa attcctctcc 2940

[0069] tgtatgatgc tgaaattcac ttaacaagat ctaccaacat aaatttttat gaaatctctt 3000

[0070] cggatgggaa tgttccttca atcgtgcaca gttttgaaga tgttggtcca aaattcatct 3060

[0071] tctccctgaa ggtaacaaca ggaagtgttc cagtaagcat ggcaactgta atcatccaca 3120

[0072] tccctcagta taccaaagaa aagaacccac tgatgtacct aactggggtg caaacagaca 3180

[0073] aggctggtga catcagttgt aatgcagata tcaatccact gaaaatagga caaacatctt 3240

[0074] cttctgtatc tttcaaaagt gaaaatttca ggcacaccaa agaattgaac tgcagaactg 3300

[0075] cttcctgtag taatgttacc tgctggttga aagacgttca catgaaagga gaatactttg 3360

[0076] ttaatgtgac taccagaatt tggaacggga ctttcgcatc atcaacgttc cagacagtac 3420

[0077] agctaacggc agctgcagaa atcaacacct ataaccctga gatatatgtg attgaagata 3480

[0078] acactgttac gattcccctg atgataatga aacctgatga gaaagccgaa gtaccaacag 3540

[0079] gagttataat aggaagtata attgctggaa tccttttgct gttagctctg gttgcaattt 3600

[0080] tatggaagct cggcttcttc aaaagaaaat atgaaaagat gaccaaaaat ccagatgaga 3660

[0081] ttgatgagac cacagagctc agtagctgaa ccagcagacc tacctgcagt gggaaccggc 3720

[0082] agcatcccag ccagggtttg ctgtttgcgt gaatggattt ctttttaaat cccatatttt 3780

[0083] ttttatcatg tcgtaggtaa actaacctgg tattttaaga gaaaactgca ggtcagtttg 3840

[0084] gaatgaagaa attgtggggg gtgggggagg tgcggggggc aggtagggaa ataataggga 3900

[0085] aaatacctat tttatatgat gggggaaaaa aagtaatctt taaactggct ggcccagagt 3960

[0086] ttacattcta atttgcattg tgtcagaaac atgaaatgct tccaagcatg acaactttta 4020

[0087] aagaaaaata tgatactctc agattttaag ggggaaaact gttctcttta aaatatttgt 4080

[0088] ctttaaacag caactacaga agtggaagtg cttgatatgt aagtacttcc acttgtgtat 4140

[0089] attttaatga atattgatgt taacaagagg ggaaaacaaa acacaggttt tttcaattta 4200

[0090] tgctgctcat ccaaagttgc cacagatgat acttccaagt gataatttta tttataaact 4260

[0091] aggtaaaatt tgttgttggt tccttttaga ccacggctgc cccttccaca ccccatcttg 4320

[0092] ctctaatgat caaaacatgc ttgaataact gagcttagag tatacctcct atatgtccat 4380

[0093] ttaagttagg agagggggcg atatagagaa taaggcacaa aattttgttt aaaactcaga 4440

[0094] atataacatg taaaatccca tctgctagaa gcccatcctg tgccagagga aggaaaagga 4500

[0095] ggaaatttcc tttctctttt aggaggcaca acagttctct tctaggattt gtttggctga 4560

[0096] ctggcagtaa cctagtgaat ttctgaaaga tgagtaattt ctttggcaac cttcctcctc 4620

[0097] ccttactgaa ccactctccc acctcctggt ggtaccatta ttatagaagc cctctacagc 4680

[0098] ctgactttct ctccagcggt ccaaagttat cccctccttt acccctcatc caaagttccc 4740

[0099] actccttcag gacagctgct gtgcattaga tattaggggg gaaagtcatc tgtttaattt 4800

[0100] acacacttgc atgaattact gtatataaac tccttaactt cagggagcta ttttcattta 4860

[0101] gtgctaaaca agtaagaaaa ataagctcga gtgaatttct aaatgttgga atgttatggg 4920

[0102] atgtaaacaa tgtaaagtaa gacatctcag gatttcacca gaagttacag atgaggcact 4980

[0103] ggaagccacc aaattagcag gtgcaccttc tgtggctgtc ttgtttctga agtacttaaa 5040

[0104] cttccacaag agtgaatttg acctaggcaa gtttgttcaa aaggtagatc ctgagatgat 5100

[0105] ttggtcagat tgggataagg cccagcaatc tgcattttaa caagcacccc agtcactagg 5160

[0106] atgcagatgg accacacttt gagaaacacc acccatttct acttttgca ccttattttc 5220

[0107] tctgttcctg agcccccaca ttctctagga gaaacttaga ggaaaagggc acagacacta 5280

[0108] catatctaaa gctttggaca agtccttgac ctctataaac ttcagagtcc tcattataaa 5340

[0109] atgggaagac tgagctggag ttcagcagtg atgcttttag ttttaaaagt ctatgatctg 5400

[0110] gacttcctat aatacaaata cacaatcctc caagaatttg acttggaaaa aaatgtcaaa 5460

[0111] ggaaaacagg ttatctgccc atgtgcatat ggacaacctt gactaccctg gcctggcccg 5520

[0112] tggtggcagt ccagggctat ctgtactgtt tacagaatta ctttgtagtt gacaacacaa 5580

[0113] aacaaacaaa aaaggcataa aatgccagcg gtttatagaa aaaacagcat ggtattctcc 5640

[0114] agttaggtat gccagagtcc aattctttta acagctgtga gaatttgctg cttcattcca 5700

[0115] acaaaatttt atttaaaaaa aaaaaaaaaa gactggagaa actagtcatt agcttgataa 5760

[0116] gagacaggaa gatcgcttga gcccaggagt tcaagtccag cctaagcaac atagcaagac 5820

[0117] cctgtctcaa aaaaatgact atttaaaaag acaatgtggc caggcacggt ggctcacacc 5880

[0118] tgtaatccca acactttggg aggctgaggc cggtggatca cgaggtcagg agtttgagac 5940

[0119] tagcctggcc aacatggtga aaccccatct ctaataatat aaaaattagc tgggcgtagt 6000

[0120] gcaggtgcct gtaatcccag ttactcggga agctgaggca ggagaatcac ttgaacccgg 6060

[0121] gaggcagagg tttcagtgag ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gtgacagggc 6120

[0122] aagactctgt ctcaaacaaa caaacaaaaa aaaagttagt actgtatatg taaatactag 6180

[0123] cttttcaatg tgctatacaa acaattatag cacatccttc cttttactct gtctcacctc 6240

[0124] ctttaggtga gtacttcctt aaataagtgc taaacataca tatacggaac ttgaaagctt 6300

[0125] tggttagcct tgccttaggt aatcagccta gtttacactg tttccaggga gtagttgaat 6360

[0126] tactataaac cattagccac ttgtctctgc accatttatc acaccaggac agggtctctc 6420

[0127] aacctgggcg ctactgtcat ttggggccag gtgattcttc cttgcagggg ctgtcctgta 6480

[0128] ccttgtagga cagcagccct gtcctagaag gtatgtttag cagcattcct ggcctctagc 6540

[0129] tacccgatgc cagagcatgc tccccccgca gtcatgacaa tcaaaaaatg tctccagaca 6600

[0130] ttgtcaaatg cctcctgggg ggcagtattt ctcaagcact tttaagcaaa ggtaagtatt 6660

[0131] catacaagaa atttaggggg aaaaaacatt gtttaaataa aagctatgtg ttcctattca 6720

[0132] acaatatttt tgctttaaaa gtaagtagag ggcataaaag atgtcatatt caaatttcca 6780

[0133] tttcataaat ggtgtacaga caaggtctat agaatgtggt aaaaacttga ctgcaacaca 6840

[0134] aggcttataa aatagtaaga tagtaaaata gcttatgaag aaactacaga gatttaaaat 6900

[0135] tgtgcatgac tcatttcagc agcaaaataa gaactcctaa ctgaacagaa atttttctac 6960

[0136] ctagcaatgt tattcttgta aaatagttac ctattaaaac tgtgaagagt aaaactaaag 7020

[0137] ccaatttatt atagtcacac aagtgattat actaaaaatt attataaagg ttataatttt 7080

[0138] ataatgtatt tacctgtcct gatatatagc tataacccaa tatatgaaaa tctcaaaaat 7140

[0139] taagacatca tcatacagaa ggcaggattc cttaaactga gatccctgat ccatctttaa 7200

[0140] tatttcaatt tgcacacata aaacaatgcc cttttgtgta cattcaggca tacccatttt 7260

[0141] aatcaatttg aaaggttaat ttaaacctct agaggtgaat gagaaacatg ggggaaaagt 7320

[0142] atgaaatagg tgaaaatctt aactatttct ttgaactcta aagactgaaa ctgtagccat 7380

[0143] tatgtaaata aagtttcata tgtacctgtt tattttggca gattaagtca aaatatgaat 7440

[0144] gtatatattg cataactatg ttagaattgt atatatttta aagaaattgt cttggatatt 7500

[0145] ttcctttata cataatagat aagtcttttt tcaaatgtgg tgtttgatgt ttttgattaa 7560

[0146] atgtgttttg cctctttcca caaaaactgt aaaaataaat gcatgtttgt acaaaaagtt 7620

[0147] gcagaattca tttgatttat gagaaacaaa aattaaattg tagtcaacag ttagtagttt 7680

[0148] ttctcatatc caagtataac aaacagaaaa gtttcattat tgtaacccac ttttttcata 7740

[0149] ccacattatt gaatattgtt acaattgttt tgaaaataaa gccattttct ttgggctttt 7800

[0150] ataagttaaa aaaaaaa 7817

[0151] <210> 2

[0152] <211> 3449

[0153] <212> DNA

[0154] <213> 智人

[0155] <400> 2

[0156] gctctgcccg ttgctcagca agttacttgg ggttccagtt tgataagaaa agacttcctg 60

[0157] tggaggaatc tgaagggaag gaggaggagc tggcccattc ctgcctggga ggttgtggaa 120

[0158] gaaggaagat ggccagagct ttgtgtccac tgcaagccct ctggcttctg gagtgggtgc 180

[0159] tgctgctctt gggaccttgt gctgcccctc cagcctgggc cttgaacctg gacccagtgc 240

[0160] agctcacctt ctatgcaggc cccaatggca gccagtttgg attttcactg gacttccaca 300

[0161] aggacagcca tgggagagtg gccatcgtgg tgggcgcccc gcggaccctg ggccccagcc 360

[0162] aggaggagac gggcggcgtg ttcctgtgcc cctggagggc cgagggcggc cagtgcccct 420

[0163] cgctgctctt tgacctccgt gatgagaccc gaaatgtagg ctcccaaact ttacaaacct 480

[0164] tcaaggcccg ccaaggactg ggggcgtcgg tcgtcagctg gagcgacgtc attgtggcct 540

[0165] gcgccccctg gcagcactgg aacgtcctag aaaagactga ggaggctgag aagacgcccg 600

[0166] taggtagctg ctttttggct cagccagaga gcggccgccg cgccgagtac tccccctgtc 660

[0167] gcgggaacac cctgagccgc atttacgtgg aaaatgattt tagctgggac aagcgttact 720

[0168] gtgaagcggg cttcagctcc gtggtcactc aggccggaga gctggtgctt ggggctcctg 780
[0169] gcggctatta tttcttaggt ctcctggccc aggctccagt tgcggatatt ttctcgagtt 840
[0170] accgcccagg catccttttg tggcacgtgt cctcccagag cctctccttt gactccagca 900
[0171] acccagagta cttcgacggc tactgggggt actcggtggc cgtgggcgag ttcgacgggg 960
[0172] atctcaacac tacagaatat gtcgtcggtg cccccacttg gagctggacc ctgggagcgg 1020
[0173] tggaaatttt ggattcctac taccagaggc tgcatcggct gcgcggagag cagatggcgt 1080
[0174] cgtattttgg gcattcagtg gctgtcactg acgtcaacgg ggatgggagg catgatctgc 1140
[0175] tggtgggcgc tccactgtat atggagagcc gggcagaccg aaaactggcc gaagtggggc 1200
[0176] gtgtgtattt gttcctgcag ccgcgaggcc cccacgcgct gggtgccccc agcctcctgc 1260
[0177] tgactggcac acagctctat gggcgattcg gctctgccat cgcacccctg ggcgacctcg 1320
[0178] accgggatgg ctacaatgac attgcagtgg ctgcccccta cgggggtccc agtggccggg 1380
[0179] gccaagtgct ggtgttcctg ggtcagagtg aggggctgag gtcacgtccc tcccaggtcc 1440
[0180] tggacagccc cttccccaca ggctctgcct ttggcttctc ccttcgaggt gccgtagaca 1500
[0181] tcgatgacaa cggataccca gacctgatcg tgggagctta cggggccaac caggtggctg 1560
[0182] tgtacagagc tcagccagtg gtgaaggcct ctgtccagct actggtgcaa gattcactga 1620
[0183] atcctgctgt gaagagctgt gtcctacctc agaccaagac acccgtgagc tgcttcaaca 1680
[0184] tccagatgtg tgttggagcc actgggcaca acattcctca gaagctatcc ctaaatgccg 1740
[0185] agctgcagct ggaccggcag aagccccgcc agggccggcg ggtgctgctg ctgggctctc 1800
[0186] aacaggcagg caccaccctg aacctggatc tgggcggaaa gcacagcccc atctgccaca 1860
[0187] ccaccatggc cttccttcga gatgaggcag acttccggga caagctgagc cccattgtgc 1920
[0188] tcagcctcaa tgtgtcccta ccgcccacgg aggctggaat ggcccctgct gtcgtgctgc 1980
[0189] atggagacac ccatgtgcag gagcagacac gaatcgtcct ggactgtggg gaagatgacg 2040
[0190] tatgtgtgcc ccagcttcag ctcactgcca gcgtgacggg ctccccgctc ctagttgggg 2100
[0191] cagataatgt cctggagctg cagatggacg cagccaacga gggcgagggg gcctatgaag 2160
[0192] cagagctggc cgtgcacctg ccccagggcg cccactacat gcgggcccta agcaatgtcg 2220
[0193] agggctttga gagactcatc tgtaatcaga agaaggagaa tgagaccagg gtggtgctgt 2280
[0194] gtgagctggg caaccccatg aagaagaacg cccagatagg aatcgcgatg ttggtgagcg 2340
[0195] tggggaatct ggaagaggct ggggagtctg tgtccttcca gctgcagata cggagcaaga 2400
[0196] acagccagaa tccaaacagc aagattgtgc tgctggacgt gccggtccgg gcagaggccc 2460
[0197] aagtggagct gcgagggaac tcctttccag cctccctggt ggtggcagca gaagaaggtg 2520
[0198] agagggagca gaacagcttg gacagctggg gacccaaagt ggagcacacc tatgagctcc 2580
[0199] acaacaatgg ccctgggact gtgaatggtc ttcacctcag catccacctt ccgggacagt 2640
[0200] cccagccctc cgacctgctc tacatcctgg atatacagcc ccaggggggc cttcagtgct 2700
[0201] tcccacagcc tcctgtcaac cctctcaagg tggactgggg gctgcccatc cccagcccct 2760
[0202] cccccattca cccggcccat cacaagcggg atcgcagaca gatcttcctg ccagagcccg 2820
[0203] agcagccctc gaggcttcag gatccagttc tcgtaagctg cgactcggcg ccctgtactg 2880
[0204] tggtgcagtg tgacctgcag gagatggcgc gcgggcagcg ggccatggtc acggtgctgg 2940
[0205] ccttcctgtg gctgcccagc ctctaccaga ggcctctgga tcagtttgtg ctgcagtcgc 3000
[0206] acgcatggtt caacgtgtcc tccctccccc atgcggtgcc cccgctcagc ctgccccgag 3060
[0207] gggaagctca ggtgtggaca cagctgctcc gggccttgga ggagagggcc attccaatct 3120
[0208] ggtgggtgct ggtgggtgtg ctgggtggcc tgctgctgct caccatcctg gtcctggcca 3180
[0209] tgtggaaggt cggcttcttc aagcggaacc ggccaccccc ggaagaagat gatgaagagg 3240

[0210] gggagtgatg gtgcagccta cactattcta gcaggagggt tgggcgtgct acctgcaccg 3300

[0211] ccccttctcc aacaagttgc ctccaagctt tgggttggag ctgttccatt gggtcctctt 3360

[0212] ggtgtcgttt ccctcccaac agagctgggc taccccccct cctgctgcct aataaagaga 3420

[0213] ctgagccctg aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 3449

[0214] <210> 3

[0215] <211> 7281

[0216] <212> DNA

[0217] <213> 智人

[0218] <400> 3

[0219] ataacgtctt tgtcactaaa atgttcccca ggggccttcg gcgagtcttt ttgtttggtt 60

[0220] ttttgttttt aatctgtggc tcttgataat ttatctagtg gttgcctaca cctgaaaaac 120

[0221] aagacacagt gtttaactat caacgaaaga actggacggc tccccgccgc agtcccactc 180

[0222] cccgagtttg tggctggcat ttgggccacg ccgggctggg cggtcacagc gaggggcgcg 240

[0223] cagtttgggg tcacacagct ccgcttctag gccccaacca ccgttaaaag gggaagcccg 300

[0224] tgccccatca ggtccgctct tgctgagccc agagccatcc cgcgctctgc gggctgggag 360

[0225] gcccgggcca ggacgcgagt cctgcgcagc cgaggttccc cagcgccccc tgcagccgcg 420

[0226] cgtaggcaga gacggagccc ggccctgcgc ctccgcacca cgcccgggac cccacccagc 480

[0227] ggcccgtacc cggagaagca gcgcgagcac ccgaagctcc cggctggcgg cagaaaccgg 540

[0228] gagtggggcc gggcgagtgc gcggcatccc aggccggccc gaacgctccg cccgcggtgg 600

[0229] gccgacttcc cctcctcttc cctctctcct tcctttagcc cgctggcgcc ggacacgctg 660

[0230] cgcctcatct cttggggcgt tcttccccgt tggccaaccg tcgcatcccg tgcaactttg 720

[0231] gggtagtggc cgtttagtgt tgaatgttcc ccaccgagag cgcatggctt gggaagcgag 780

[0232] gcgcgaaccc ggcccccgaa gggccgccgt ccggggagacg gtgatgctgt tgctgtgcct 840

[0233] gggggtcccg accggccgcc cctacaacgt ggacactgag agcgcgctgc tttaccaggg 900

[0234] cccccacaac acgctgttcg gctactcggt cgtgctgcac agccacgggg cgaaccgatg 960

[0235] gctcctagtg ggtgcgccca ctgccaactg gctcgccaac gcttcagtga tcaatcccgg 1020

[0236] ggcgatttac agatgcagga tcggaaagaa tcccggccag acgtgcgaac agctccagct 1080

[0237] gggtagccct aatggagaac cttgtggaaa gacttgtttg gaagagagag acaatcagtg 1140

[0238] gttgggggtc acactttcca gacagccagg agaaaatgga tccatcgtga cttgtgggca 1200

[0239] tagatggaaa aatatatttt acataaagaa tgaaaataag ctccccactg gtggttgcta 1260

[0240] tggagtgccc cctgatttac gaacagaact gagtaaaaga atagctccgt gttatcaaga 1320

[0241] ttatgtgaaa aaatttggag aaaattttgc atcatgtcaa gctggaatat ccagttttta 1380

[0242] cacaaaggat ttaattgtga tgggggcccc aggatcatct tactggactg gctctctttt 1440

[0243] tgtctacaat ataactacaa ataaatacaa ggcttttta gacaaacaaa atcaagtaaa 1500

[0244] atttggaagt tatttaggat attcagtcgg agctggtcat tttcggagcc agcatactac 1560

[0245] cgaagtagtc ggaggagctc ctcaacatga gcagattggt aaggcatata tattcagcat 1620

[0246] tgatgaaaaa gaactaaata tcttacatga aatgaaaggt aaaaagcttg gatcgtactt 1680

[0247] tggagcttct gtctgtgctg tggacctcaa tgcagatggc ttctcagatc tgctcgtggg 1740

[0248] agcacccatg cagagcacca tcagagagga aggaagagtg tttgtgtaca tcaactctgg 1800

[0249] ctcgggagca gtaatgaatg caatggaaac aaacctcgtt ggaagtgaca aatatgctgc 1860

[0250] aagatttggg gaatctatag ttaatcttgg cgacattgac aatgatggct ttgaagatgt 1920

[0251] tgctatcgga gctccacaag aagatgactt gcaaggtgct atttatattt acaatggccg 1980

[0252] tgcagatggg atctcgtcaa ccttctcaca gagaattgaa ggacttcaga tcagcaaatc 2040
[0253] gttaagtatg tttggacagt ctatatcagg acaaattgat gcagataata atggctatgt 2100
[0254] agatgtagca gttggtgctt ttcggtctga ttctgctgtc ttgctaagga caagacctgt 2160
[0255] agtaattgtt gacgcttctt taagccaccc tgagtcagta aatagaacga aatttgactg 2220
[0256] tgttgaaaat ggatggcctt ctgtgtgcat agatctaaca ctttgtttct catataaggg 2280
[0257] caaggaagtt ccaggttaca ttgttttgtt ttataacatg agtttggatg tgaacagaaa 2340
[0258] ggcagagtct ccaccaagat tctatttctc ttctaatgga acttctgacg tgattacagg 2400
[0259] aagcatacag gtgtccagca gagaagctaa ctgtagaaca catcaagcat ttatgcggaa 2460
[0260] agatgtgcgg gacatcctca ccccaattca gattgaagct gcttaccacc ttggtcctca 2520
[0261] tgtcatcagt aaacgaagta cagaggaatt cccaccactt cagccaattc ttcagcagaa 2580
[0262] gaaagaaaaa gacataatga aaaaaacaat aaactttgca aggttttgtg cccatgaaaa 2640
[0263] ttgttctgct gatttacagg tttctgcaaa gattgggttt ttgaagcccc atgaaaataa 2700
[0264] aacatatctt gctgttggga gtatgaagac attgatgttg aatgtgtcct tgtttaatgc 2760
[0265] tggagatgat gcatatgaaa cgactctaca tgtcaaacta cccgtgggtc tttatttcat 2820
[0266] taagatttta gagctggaag agaagcaaat aaactgtgaa gtcacagata actctggcgt 2880
[0267] ggtacaactt gactgcagta ttggctatat atatgtagat catctctcaa ggatagatat 2940
[0268] tagctttctc ctggatgtga gctcactcag cagagcggaa gaggacctca gtatcacagt 3000
[0269] gcatgctacc tgtgaaaatg aagaggaaat ggacaatcta aagcacagca gagtgactgt 3060
[0270] agcaatacct ttaaaatatg aggttaagct gactgttcat gggtttgtaa acccaacttc 3120
[0271] atttgtgtat ggatcaaatg atgaaaatga gcctgaaacg tgcatggtgg agaaaatgaa 3180
[0272] cttaactttc catgttatca acactggcaa tagtatggct cccaatgtta gtgtggaaat 3240
[0273] aatggtacca aattctttta gcccccaaac tgataagctg ttcaacattt tggatgtcca 3300
[0274] gactactact ggagaatgcc actttgaaaa ttatcaaaga gtgtgtgcat tagagcagca 3360
[0275] aaagagtgca atgcagacct tgaaaggcat agtccggttc ttgtccaaga ctgataagag 3420
[0276] gctattgtac tgcataaaag ctgatccaca ttgtttaaat ttcttgtgta attttgggaa 3480
[0277] aatggaaagt ggaaaagaag ccagtgttca tatccaactg gaaggccggc catccatttt 3540
[0278] agaaatggat gagacttcag cactcaagtt tgaaataaga gcaacaggtt ttccagagcc 3600
[0279] aaatccaaga gtaattgaac taaacaagga tgagaatgtt gcgcatgttc tactggaagg 3660
[0280] actacatcat caaagaccca aacgttattt caccatagtg attatttcaa gtagcttgct 3720
[0281] acttggactt attgtacttc tgttgatctc atatgttatg tggaaggctg gcttctttaa 3780
[0282] aagacaatac aaatctatcc tacaagaaga aaacagaaga gacagttgga gttatatcaa 3840
[0283] cagtaaaagc aatgatgatt aaggacttct ttcaaattga gagaatggaa aacagactca 3900
[0284] ggttgtagta aagaaattta aaagacactg tttacaagaa aaaatgaatt ttgtttggac 3960
[0285] ttcttttact catgatcttg tgacatatta tgtcttcatg caaggggaaa atctcagcaa 4020
[0286] tgattactct ttgagataga agaactgcaa aggtaataat acagccaaag ataatctctc 4080
[0287] agcttttaaa tgggtagaga aacactaaag cattcaattt attcaagaaa agtaagccct 4140
[0288] tgaagatatc ttgaaatgaa agtataactg agttaaatta tactggagaa gtcttagact 4200
[0289] tgaaatacta cttaccatat gtgcttgcct cagtaaaatg aaccccactg ggtgggcaga 4260
[0290] ggttcatttc aaatacatct ttgatacttg ttcaaaatat gttctttaaa aatataattt 4320
[0291] tttagagagc tgttcccaaa ttttctaacg agtggaccat tatcacttta aagcccttta 4380
[0292] tttataatac atttcctacg ggctgtgttc caacaaccat ttttttcag cagactatga 4440
[0293] atattatagt attataggcc aaactggcaa acttcagact gaacatgtac actggtttga 4500

[0294] gcttagtgaa attacttctg gataattatt tttttataat tatggatttc accatctttc 4560
[0295] tttctgtata tatacatgtg tttttatgta ggtatatatt taccattctt cctatctatt 4620
[0296] cttcctataa cacaccttta tcaagcatac ccaggagtaa tcttcaaatc ttttgttata 4680
[0297] ttctgaaaca aaagattgtg agtgttgcac tttacctgat acacgctgat ttagaaaata 4740
[0298] cagaaaccat acctcactaa taactttaaa atcaaagctg tgcaaagact agggggccta 4800
[0299] tacttcatat gtattatgta ctatgtaaaa tattgactat cacacaacta tttccttgga 4860
[0300] tgtaattctt tgttaccctt tacaagtata agtgttacct tacatggaaa cgaagaaaca 4920
[0301] aaattcataa atttaaattc ataaatttag ctgaaagata ctgattcaat ttgtatacag 4980
[0302] tgaatataaa tgagacgaca gcaaaatttt catgaaatgt aaaatatttt tatagtttgt 5040
[0303] tcatactata tgaggttcta ttttaaatga ctttctggat tttaaaaaat ttctttaaat 5100
[0304] acaatcattt ttgtaatatt tattttatgc ttatgatcta gataattgca gaatatcatt 5160
[0305] ttatctgact ctgccttcat aagagagctg tggccgaatt ttgaacatct gttatagga 5220
[0306] gtgatcaaat tagaaggcaa tgtggaaaaa caattctggg aaagatttct ttatatgaag 5280
[0307] tccctgccac tagccagcca tcctaattga tgaaagttat ctgttcacag gcctgcagtg 5340
[0308] atggtgagga atgttctgag atttgcgaag gcatttgagt agtgaaatgt aagcacaaaa 5400
[0309] cctcctgaac ccagagtgtg tatacacagg aataaacttt atgacattta tgtattttta 5460
[0310] aaaaactttg tatcgttata aaaaggctag tcattctttc aggagaacat ctaggatcat 5520
[0311] agatgaaaaa tcaagccccg atttagaact gtcttctcca ggatggtctc taaggaaatt 5580
[0312] tacatttggt tctttcctac tcagaactac tcagaaacaa ctatatattt caggttatct 5640
[0313] gagcacagtg aaagcagagt actatggttg tccaacacag gcctctcaga tacaagggga 5700
[0314] acacaattac atattgggct agattttgcc cagttcaaaa tagtatttgt tatcaactta 5760
[0315] ctttgttact tgtatcatga attttaaaac cctaccactt taagaagaca gggatgggtt 5820
[0316] attctttttt ggcaggtagg ctatataact atgtgatttt gaaatttaac tgctctggat 5880
[0317] tagggagcag tgaatcaagg cagacttatg aaatctgtat tatatttgta acagaatata 5940
[0318] ggaaatttaa cataattgat gagctcaaat cctgaaaaat gaaagaatcc aaattatttc 6000
[0319] agaattatct aggttaaata ttgatgtatt atgatggttg caaagttttt ttgtgtgtcc 6060
[0320] aataaacaca ttgtaaaaaa aagaatttga attgatatct aaaaacagaa tttgaattga 6120
[0321] tatttcatct tgacttttaa agccctagag gctaattgtt agtaacatca atttctatta 6180
[0322] ggatatccgt ttggccacac agcaggaggt tagagcaatg gagcattact gagttcctcc 6240
[0323] ccctgtcaga tcagcagcag cattagattc tcatagaagt gcgaaccata tggtgaactg 6300
[0324] gtatgtgagg gatctagagt gccatgttcc tcaagagaat ctaatgcctg atgatctgag 6360
[0325] gtggaacagt tcatcctgaa accattcccc catccacgga aaaattgtct tccatgaaac 6420
[0326] tggtcccaaa aagggtgggg accacaggtt taaagcatgg ccacatttct ttatattaaa 6480
[0327] attctagttt gtacatttct tttagaaaca attacatgtt actttggaat catttcttcc 6540
[0328] atgcttcctc cataaagact gataagtctt ggatgcaatc tgtaaagaaa atacattatt 6600
[0329] tcatcaactt attttgttgt ttttcacata cacctaataa gtatggtaca caatgccaat 6660
[0330] gccaaataca aattgataac aaacacagca ttcccaacag agctgtaatc tagaaaactg 6720
[0331] agaaggtctg attgataaat catcaacaac aataattgct ctaaaacctc cttaactgac 6780
[0332] ttccttgatt gtccaatgct ctccattacc tctgtaaaac agtcagttat gcctctagaa 6840
[0333] cacccatgtc tagtgggcac ccctgcatgc ttcttctaac cactgagtgt cacaatgcct 6900
[0334] accaagaatg cgtttgcagg ttcctaaacc tgtttatacc agttgctatg taaaattgtt 6960
[0335] cccaagggaa gttgaatgct ctgtaaaggc ctaataaaag caaattactg aacaaaacat 7020

[0336] gttacagtaa ttatgagtga gaggaaacta agatggaagg ataaaaatct aacactttac 7080

[0337] tattcagatg gctccactaa aagatttaag atcttgatcc atttttaaaa atccaaaatg 7140

[0338] gaagttgtag acattatctg tagtttatgc acaacaataa attagaaagc caatgtagac 7200

[0339] acgcataacc aaagaaaatg ccttgggtct acataacagt tgaataaatg taaagttgct 7260

[0340] tttaaaaaaa aaaaaaaaaa a 7281

[0341] <210> 4

[0342] <211> 4267

[0343] <212> DNA

[0344] <213> 智人

[0345] <400> 4

[0346] attcgcctct gggaggttta ggaagcggct ccgggtcggt ggccccagga cagggaagag 60

[0347] cgggcgctat ggggagccgg acgccagagt cccctctcca cgccgtgcag ctgcgctggg 120

[0348] gccccggcg ccgacccccg ctgctgccgc tgctgttgct gctgctgccg ccgccaccca 180

[0349] gggtcggggg cttcaactta gacgcggagg ccccagcagt actctcgggg cccccgggct 240

[0350] ccttcttcgg attctcagtg gagtttacc ggccgggaac agacggggtc agtgtgctgg 300

[0351] tgggagcacc caaggctaat accagccagc caggagtgct gcagggtggt gctgtctacc 360

[0352] tctgtccttg gggtgccagc cccacacagt gcacccccat tgaatttgac agcaaaggct 420

[0353] ctcggctcct ggagtcctca ctgtccagct cagagggaga ggagcctgtg gagtacaagt 480

[0354] ccttgcagtg gttcggggca acagttcgag cccatggctc ctccatcttg gcatgcgctc 540

[0355] cactgtacag ctggcgcaca gagaaggagc cactgagcga ccccgtgggc acctgctacc 600

[0356] tctccacaga taacttcacc cgaattctgg agtatgcacc ctgccgctca gatttcagct 660

[0357] gggcagcagg acagggttac tgccaaggag gcttcagtgc cgagttcacc aagactggcc 720

[0358] gtgtggtttt aggtggacca ggaagctatt tctggcaagg ccagatcctg tctgccactc 780

[0359] aggagcagat tgcagaatct tattaccccg agtacctgat caacctggtt caggggcagc 840

[0360] tgcagactcg ccaggccagt tccatctatg atgacagcta cctaggatac tctgtggctg 900

[0361] ttggtgaatt cagtggtgat gacacagaag actttgttgc tggtgtgccc aaagggaacc 960

[0362] tcacttacgg ctatgtcacc atccttaatg gctcagacat tcgatccctc tacaacttct 1020

[0363] caggggaaca gatggcctcc tactttggct atgcagtggc cgccacagac gtcaatgggg 1080

[0364] acgggctgga tgacttgctg gtgggggcac ccctgctcat ggatcggacc cctgacgggc 1140

[0365] ggcctcagga ggtgggcagg gtctacgtct acctgcagca cccagccggc atagagccca 1200

[0366] cgcccaccct taccctcact ggccatgatg agtttggccg atttggcagc tccttgaccc 1260

[0367] ccctggggga cctggaccag gatggctaca atgatgtggc catcggggct ccctttggtg 1320

[0368] gggagaccca gcagggagta gtgtttgtat ttcctggggg cccaggaggg ctgggctcta 1380

[0369] agccttccca ggttctgcag cccctgtggg cagccagcca caccccagac ttctttggct 1440

[0370] ctgcccttcg aggaggccga gacctggatg gcaatggata tcctgatctg attgtggggt 1500

[0371] cctttggtgt ggacaaggct gtggtataca ggggccgccc catcgtgtcc gctagtgcct 1560

[0372] ccctcaccat cttccccgcc atgttcaacc cagaggagcg gagctgcagc ttagagggga 1620

[0373] accctgtggc ctgcatcaac cttagcttct gcctcaatgc ttctggaaaa cacgttgctg 1680

[0374] actccattgg tttcacagtg gaacttcagc tggactggca gaagcagaag ggaggggtac 1740

[0375] ggcgggcact gttcctggcc tccaggcagg caaccctgac ccagaccctg ctcatccaga 1800

[0376] atggggctcg agaggattgc agagagatga agatctacct caggaacgag tcagaatttc 1860

[0377] gagacaaact ctcgccgatt cacatcgctc tcaacttctc cttggacccc caagccccag 1920

[0378] tggacagcca cggcctcagg ccagccctac attatcagag caagagccgg atagaggaca 1980

[0379] aggctcagat cttgctggac tgtggagaag acaacatctg tgtgcctgac ctgcagctgg 2040

[0380] aagtgtttgg ggagcagaac catgtgtacc tgggtgacaa gaatgccctg aacctcactt 2100

[0381] tccatgccca gaatgtgggt gagggtggcg cctatgaggc tgagcttcgg gtcaccgccc 2160

[0382] ctccagaggc tgagtactca ggactcgtca gacacccagg gaacttctcc agcctgagct 2220

[0383] gtgactactt tgccgtgaac cagagccgcc tgctggtgtg tgacctgggc aaccccatga 2280

[0384] aggcaggagc cagtctgtgg ggtggccttc ggtttacagt ccctcatctc cgggacacta 2340

[0385] agaaaaccat ccagtttgac ttccagatcc tcagcaagaa tctcaacaac tcgcaaagcg 2400

[0386] acgtggtttc ctttcggctc tccgtggagg ctcaggccca ggtcaccctg aacggtgtct 2460

[0387] ccaagcctga ggcagtgcta ttcccagtaa gcgactggca tccccgagac cagcctcaga 2520

[0388] aggaggagga cctgggacct gctgtccacc atgtctatga gctcatcaac caaggcccca 2580

[0389] gctccattag ccagggtgtg ctggaactca gctgtcccca ggctctggaa ggtcagcagc 2640

[0390] tcctatatgt gaccagagtt acgggactca actgcaccac caatcacccc attaacccaa 2700

[0391] agggcctgga gttggatccc gagggttccc tgcaccacca gcaaaaacgg gaagctccaa 2760

[0392] gccgcagctc tgcttcctcg ggacctcaga tcctgaaatg cccggaggct gagtgtttca 2820

[0393] ggctgcgctg tgagctcggg cccctgcacc aacaagagag ccaaagtctg cagttgcatt 2880

[0394] tccgagtctg ggccaagact ttcttgcagc gggagcacca gccatttagc ctgcagtgtg 2940

[0395] aggctgtgta caaagccctg aagatgccct accgaatcct gcctcggcag ctgccccaaa 3000

[0396] aagagcgtca ggtggccaca gctgtgcaat ggaccaaggc agaaggcagc tatggcgtcc 3060

[0397] cactgtggat catcatccta gccatcctgt ttggcctcct gctcctaggt ctactcatct 3120

[0398] acatcctcta caagcttgga ttcttcaaac gctccctccc atatggcacc gccatggaaa 3180

[0399] aagctcagct caagcctcca gccacctctg atgcctgagt cctcccaatt tcagactccc 3240

[0400] attcctgaag aaccagtccc cccaccctca ttctactgaa aaggaggggt ctgggtactt 3300

[0401] cttgaaggtg ctgacggcca gggagaagct cctctcccca gcccagagac atacttgaag 3360

[0402] ggccagagcc agggggggtga ggagctgggg atccctcccc cccatgcact gtgaaggacc 3420

[0403] cttgtttaca cataccctct tcatggatgg gggaactcag atccagggac agaggcccca 3480

[0404] gcctccctga agcctttgca ttttggagag tttcctgaaa caacttggaa agataactag 3540

[0405] gaaatccatt cacagttctt tgggccagac atgccacaag gacttcctgt ccagctccaa 3600

[0406] cctgcaaaga tctgtcctca gccttgccag agatccaaaa gaagccccca gctaagaacc 3660

[0407] tggaacttgg ggagttaaga cctggcagct ctggacagcc ccaccctggt gggccaacaa 3720

[0408] agaacactaa ctatgcatgg tgccccagga ccagctcagg acagatgcca cacaaggata 3780

[0409] gatgctggcc cagggcccag agcccagctc caaggggaat cagaactcaa atggggccag 3840

[0410] atccagcctg gggtctggag ttgatctgga acccagactc agacattggc acctaatcca 3900

[0411] ggcagatcca ggactatatt tgggcctgct ccagacctga tcctggaggc ccagttcacc 3960

[0412] ctgatttagg agaagccagg aatttcccag gaccctgaag gggccatgat ggcaacagat 4020

[0413] ctggaacctc agcctggcca gacacaggcc ctccctgttc cccagagaaa ggggagccca 4080

[0414] ctgtcctggg cctgcagaat ttgggttctg cctgccagct gcactgatgc tgcccctcat 4140

[0415] ctctctgccc aacccttccc tcaccttggc accagacacc caggacttat ttaaactctg 4200

[0416] ttgcaagtgc aataaatctg acccagtgcc cccactgacc agaactagaa aaaaaaaaaa 4260

[0417] aaaaaaa 4267

[0418] <210> 5

[0419] <211> 3879

[0420] <212> DNA

[0421] <213> 智人

[0422] <400> 5

[0423] atcagacgcg cagaggaggc ggggccgcgg ctggtttcct gccgggggggc ggctctgggc 60

[0424] cgccgagtcc cctcctcccg cccctgagga ggaggagccg ccgccacccg ccgcgcccga 120

[0425] cacccgggag gccccgccag cccgcgggag aggcccagcg ggagtcgcgg aacagcaggc 180

[0426] ccgagcccac cgcgccgggc cccggacgcc gcgcggaaaa gatgaattta caaccaattt 240

[0427] tctggattgg actgatcagt tcagtttgct gtgtgtttgc tcaaacagat gaaaatagat 300

[0428] gtttaaaagc aaatgccaaa tcatgtggag aatgtataca agcagggcca aattgtgggt 360

[0429] ggtgcacaaa ttcaacattt ttacaggaag gaatgcctac ttctgcacga tgtgatgatt 420

[0430] tagaagcctt aaaaaagaag ggttgccctc cagatgacat agaaaatccc agaggctcca 480

[0431] aagatataaa gaaaaataaa aatgtaacca accgtagcaa aggaacagca gagaagctca 540

[0432] agccagagga tattactcag atccaaccac agcagttggt tttgcgatta agatcagggg 600

[0433] agccacagac atttacatta aaattcaaga gagctgaaga ctatcccatt gacctctact 660

[0434] accttatgga cctgtcttac tcaatgaaag acgatttgga gaatgtaaaa agtcttggaa 720

[0435] cagatctgat gaatgaaatg aggaggatta cttcggactt cagaattgga tttggctcat 780

[0436] ttgtggaaaa gactgtgatg ccttacatta gcacaacacc agctaagctc aggaaccctt 840

[0437] gcacaagtga acagaactgc accagcccat ttagctacaa aaatgtgctc agtcttacta 900

[0438] ataaaggaga agtatttaat gaacttgttg gaaaacagcg catatctgga aatttggatt 960

[0439] ctccagaagg tggtttcgat gccatcatgc aagttgcagt ttgtggatca ctgattggct 1020

[0440] ggaggaatgt tacacggctg ctggtgtttt ccacagatgc cgggtttcac tttgctggag 1080

[0441] atgggaaact tggtggcatt gttttaccaa atgatggaca atgtcacctg gaaaataata 1140

[0442] tgtacacaat gagccattat tatgattatc cttctattgc tcaccttgtc cagaaactga 1200

[0443] gtgaaaataa tattcagaca atttttgcag ttactgaaga atttcagcct gtttacaagg 1260

[0444] agctgaaaaa cttgatccct aagtcagcag taggaacatt atctgcaaat tctagcaatg 1320

[0445] taattcagtt gatcattgat gcatacaatt ccctttcctc agaagtcatt ttggaaaacg 1380

[0446] gcaaattgtc agaaggcgta acaataagtt acaaatctta ctgcaagaac ggggtgaatg 1440

[0447] gaacagggga aaatggaaga aaatgttcca atatttccat tggagatgag gttcaatttg 1500

[0448] aaattagcat aacttcaaat aagtgtccaa aaaaggattc tgacagcttt aaaattaggc 1560

[0449] ctctgggctt tacggaggaa gtagaggtta ttcttcagta catctgtgaa tgtgaatgcc 1620

[0450] aaagcgaagg catccctgaa agtcccaagt gtcatgaagg aaatgggaca tttgagtgtg 1680

[0451] gcgcgtgcag gtgcaatgaa gggcgtgttg gtagacattg tgaatgcagc acagatgaag 1740

[0452] ttaacagtga agacatggat gcttactgca ggaaagaaaa cagttcagaa atctgcagta 1800

[0453] acaatggaga gtgcgtctgc ggacagtgtg tttgtaggaa gagggataat acaaatgaaa 1860

[0454] tttattctgg caaattctgc gagtgtgata atttcaactg tgatagatcc aatggcttaa 1920

[0455] tttgtggagg aaatggtgtt tgcaagtgtc gtgtgtgtga gtgcaacccc aactacactg 1980

[0456] gcagtgcatg tgactgttct ttggatacta gtacttgtga agccagcaac ggacagatct 2040

[0457] gcaatggccg gggcatctgc gagtgtggtg tctgtaagtg tacagatccg aagtttcaag 2100

[0458] ggcaaacgtg tgagatgtgt cagacctgcc ttggtgtctg tgctgagcat aaagaatgtg 2160

[0459] ttcagtgcag agccttcaat aaaggagaaa agaaagacac atgcacacag gaatgttcct 2220

[0460] attttaacat taccaaggta gaaagtcggg acaaattacc ccagccggtc caacctgatc 2280

[0461] ctgtgtccca ttgtaaggag aaggatgttg acgactgttg gttctatttt acgtattcag 2340

[0462] tgaatgggaa caacgaggtc atggttcatg ttgtggagaa tccagagtgt cccactggtc 2400

[0463] cagacatcat tccaattgta gctggtgtgg ttgctggaat tgttcttatt ggccttgcat 2460

[0464] tactgctgat atggaagctt ttaatgataa ttcatgacag aagggagttt gctaaatttg 2520

[0465] aaaaggagaa aatgaatgcc aaatgggaca cgggtgaaaa tcctatttat aagagtgccg 2580

[0466] taacaactgt ggtcaatccg aagtatgagg gaaaatgagt actgcccgtg caaatcccac 2640

[0467] aacactgaat gcaaagtagc aatttccata gtcacagtta ggtagcttta gggcaatatt 2700

[0468] gccatggttt tactcatgtg caggttttga aaatgtacaa tatgtataat ttttaaaatg 2760

[0469] ttttattatt ttgaaaataa tgttgtaatt catgccaggg actgacaaaa gacttgagac 2820

[0470] aggatggtta ctcttgtcag ctaaggtcac attgtgcctt tttgaccttt tcttcctgga 2880

[0471] ctattgaaat caagcttatt ggattaagtg atatttctat agcgattgaa agggcaatag 2940

[0472] ttaaagtaat gagcatgatg agagtttctg ttaatcatgt attaaaactg atttttagct 3000

[0473] ttacaaatat gtcagtttgc agttatgcag aatccaaagt aaatgtcctg ctagctagtt 3060

[0474] aaggattgtt ttaaatctgt tattttgcta tttgcctgtt agacatgact gatgacatat 3120

[0475] ctgaaagaca agtatgttga gagttgctgg tgtaaaatac gtttgaaata gttgatctac 3180

[0476] aaaggccatg ggaaaaattc agagagttag gaaggaaaaa ccaatagctt taaaacctgt 3240

[0477] gtgccatttt aagagttact taatgtttgg taacttttat gccttcactt tacaaattca 3300

[0478] agccttagat aaaagaaccg agcaattttc tgctaaaaag tccttgattt agcactattt 3360

[0479] acatacaggc catactttac aaagtatttg ctgaatgggg acctttttgag ttgaatttat 3420

[0480] tttattattt ttattttgtt taatgtctgg tgctttctgt cacctcttct aatcttttaa 3480

[0481] tgtatttgtt tgcaattttg gggtaagact ttttttatga gtacttttttc tttgaagttt 3540

[0482] tagcggtcaa tttgcctttt taatgaacat gtgaagttat actgtggcta tgcaacagct 3600

[0483] ctcacctacg cgagtcttac tttgagttag tgccataaca gaccactgta tgtttacttc 3660

[0484] tcaccatttg agttgcccat cttgtttcac actagtcaca ttcttgtttt aagtgccttt 3720

[0485] agttttaaca gttcactttt tacagtgcta tttactgaag ttatttatta aatatgccta 3780

[0486] aaatacttaa atcggatgtc ttgactctga tgtattttat caggttgtgt gcatgaaatt 3840

[0487] tttatagatt aaagaagttg aggaaaagca aaaaaaaaa 3879

[0488] <210> 6

[0489] <211> 4894

[0490] <212> DNA

[0491] <213> 智人

[0492] <400> 6

[0493] cgccgcggga ggcggacgag atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg 60

[0494] tgctggcgct gggggcgctg gcgggcgttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc 120

[0495] gaggtgtgag ctcctgccag cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tggtgctctg 180

[0496] atgaggccct gcctctgggc tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata 240

[0497] actgtgcccc agaatccatc gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc 300

[0498] ccctcagcga caagggctct ggagacagct cccaggtcac tcaagtcagt ccccagagga 360

[0499] ttgcactccg gctccggcca gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg 420

[0500] aggattaccc tgtggacatc tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc 480

[0501] tgtggagcat ccagaacctg ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctcaccagta 540

[0502] acctgcggat tggcttcggg gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct 600

[0503] ccccaccaga ggccctcgaa aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccatgt 660

[0504] ttggctacaa acacgtgctg acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga 720

[0505] agaagcagag tgtgtcacgg aaccgagatg ccccagaggg tggctttgat gccatcatgc 780

[0506] aggctacagt ctgtgatgaa aagattggct ggaggaatga tgcatcccac ttgctggtgt 840

[0507] ttaccactga tgccaagact catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc 900

[0508] ctaatgacgg gcagtgtcat gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg 960

[0509] attatccctc tttggggctg atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct 1020

[0510] ttgcagtgac tgaaaatgta gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga 1080

[0511] ccacagttgg ggttctgtcc atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt 1140

[0512] atgggaaaat ccgttctaaa gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc 1200

[0513] tatccttcaa tgccacctgc ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg 1260

[0514] gactcaagat tggagacacg gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc 1320

[0515] aggagaagga gaagtccttt accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc 1380

[0516] aggtcacctt tgattgtgac tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct 1440

[0517] gcaacaatgg caatgggacc tttgagtgtg gggtatgccg ttgtgggcct ggctggctgg 1500

[0518] gatcccagtg tgagtgctca gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc 1560

[0519] cccgggaggg tcagcccgtc tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct 1620

[0520] gccacagcag tgactttggc aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct 1680

[0521] gtgtccgcta caaggggggag atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc 1740

[0522] tgtgtgactc cgactggacc ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca 1800

[0523] tgtccagcaa tgggctgctg tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct 1860

[0524] gtatccagcc gggctcctat ggggacacct gtgagaagtg ccccacctgc ccagatgcct 1920

[0525] gcacctttaa gaaagaatgt gtggagtgta agaagtttga ccggggagcc ctacatgacg 1980

[0526] aaaatacctg caaccgttac tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca 2040

[0527] ctggcaagga tgcagtgaat tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc 2100

[0528] agtactatga agattctagt ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc 2160

[0529] ccaagggccc tgacatcctg gtggtcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg 2220

[0530] gccttgccgc cctgctcatc tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg 2280

[0531] ctaaatttga ggaagaacgc gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata 2340

[0532] aagaggccac gtctaccttc accaatatca cgtaccgggg cacttaatga taagcagtca 2400

[0533] tcctcagatc attatcagcc tgtgccacga ttgcaggagt ccctgccatc atgtttacag 2460

[0534] aggacagtat ttgtggggag ggatttgggg ctcagagtgg ggtaggttgg gagaatgtca 2520

[0535] gtatgtggaa gtgtgggtct gtgtgtgtgt atgtgggggt ctgtgtgttt atgtgtgtgt 2580

[0536] gttgtgtgtg ggagtgtgta atttaaaatt gtgatgtgtc ctgataagct gagctcctta 2640

[0537] gcctttgtcc cagaatgcct cctgcaggga ttcttcctgc ttagcttgag ggtgactatg 2700

[0538] gagctgagca ggtgttcttc attacctcag tgagaagcca gctttcctca tcaggccatt 2760

[0539] gtccctgaag agaagggcag ggctgaggcc tctcattcca gaggaaggga caccaagcct 2820

[0540] tggctctacc ctgagttcat aaatttatgg ttctcaggcc tgactctcag cagctatggt 2880

[0541] aggaactgct gggcttggca gcccgggtca tctgtacctc tgcctccttt cccctccctc 2940

[0542] aggccgaagg aggagtcagg gagagctgaa ctattagagc tgcctgtgcc ttttgccatc 3000

[0543] ccctcaaccc agctatggtt ctctcgcaag ggaagtcctt gcaagctaat tctttgacct 3060

[0544] gttgggagtg aggatgtctg ggccactcag gggtcattca tggcctgggg gatgtaccag 3120

[0545] catctcccag ttcataatca caacccttca gatttgcctt attggcagct ctactctgga 3180

[0546] ggtttgttta gaagaagtgt gtcaccctta ggccagcacc atctctttac ctcctaattc 3240
[0547] cacaccctca ctgctgtaga catttgctat gagctgggga tgtctctcat gaccaaatgc 3300
[0548] ttttcctcaa agggagagag tgctattgta gagccagagg tctggcccta tgcttccggc 3360
[0549] ctcctgtccc tcatccatag cacctccaca tacctggccc tgtgccttgg tgtgctgtat 3420
[0550] ccatccatgg ggctgattgt atttaccttc tacctcttgg ctgccttgtg aaggaattat 3480
[0551] tcccatgagt tggctgggaa taagtgccag gatggaatga tgggtcagtt gtatcagcac 3540
[0552] gtgtggcctg ttcttctatg ggttggacaa cctcatttta actcagtctt taatctgaga 3600
[0553] ggccacagtg caattttatt ttatttttct catgatgagg ttttcttaac ttaaaagaac 3660
[0554] atgtatataa acatgcttgc attatatttg taaatttatg tgatggcaaa gaaggagagc 3720
[0555] ataggaaacc acacagactt gggcagggta cagacactcc cacttggcat cattcacagc 3780
[0556] aagtcactgg ccagtggctg gatctgtgag gggctctctc atgatagaag gctatgggga 3840
[0557] tagatgtgtg gacacattgg acctttcctg aggaagaggg actgttcttt tgtcccagaa 3900
[0558] aagcagtggc tccattggtg ttgacataca tccaacatta aaagccaccc ccaaatgccc 3960
[0559] aagaaaaaaa gaaagactta tcaacatttg ttccatgagc agaaaactgg agctctggcc 4020
[0560] tcagtgttac agctaaataa tctttaatta aggcaagtca ctttcttctt cttaaagctg 4080
[0561] ttttctagtt tgagaaatga tgggatttta gcagccagtc ttgaaggtct ctttcagtat 4140
[0562] caacattcta agatgctggg acttactgtg tcatcaaatg tgcggttaag attctctggg 4200
[0563] atattgatac tgtttgtgtt tttagttggg agatctgaga gacctggctt tggcaagagc 4260
[0564] agatgtcatt ccatatcacc tttctcaatg aaagtctcat tctatcctct ctccaaaccc 4320
[0565] gttttccaac atttgttaat agttacgtct ctcctgatgt agcacttaag cttcatttag 4380
[0566] ttattatttc tttcttcact ttgcacacat ttgcatccac atattaggga agaggaatcc 4440
[0567] ataagtagct gaaatatcta ttctgtatta ttgtgttaac attgagaata agccttggaa 4500
[0568] ttagatatgg ggcaatgact gagccctgtc tcacccatgg attactcctt actgtaggga 4560
[0569] atggcagtat ggtagaggga taaatagggg gcggggaggg atagtcatgg atccaagaag 4620
[0570] tccttagaaa tagtggcagg gaacaggtgt ggaagctcat gcctgtaatt ataaccttca 4680
[0571] gctactaaga caggtgtggt ggctcacgcc tgtgattata atcttcagtt actaagacag 4740
[0572] agtccatgag agtgttaatg ggacattttc tttagataag atgttttata tgaagaaact 4800
[0573] gtatcaaagg gggaagaaaa tgtatttaac aggtgaatca aatcaggaat cttgtctgag 4860
[0574] ctactggaat gaagttcaca ggtcttgaag acca 4894
[0575] <210> 7
[0576] <211> 4392
[0577] <212> DNA
[0578] <213> 智人
[0579] <400> 7
[0580] gccgccgagc ggagccagcc cctcccctac ccggagcagc ccgctggggc cgtcccgagc 60
[0581] ggcgacacac taggagtccc ggccggccag ccagggcagc cgcggtcccg ggactcggcc 120
[0582] gtgagtgctg cgggacggat ggtggcggcg gggcgcgggc cagcgcgggc gccgtgagcc 180
[0583] ggagctgcgc gcggggcatg cggctgcggc ccccggccct cggcccccgc gctccggccc 240
[0584] cagccccggc cgccggcccc cgcggagtgc agcgaccgcg ccgccgctga gggaggcgcc 300
[0585] ccaccatgcc gcgggccccg gcgccgctgt acgcctgcct cctggggctc tgcgcgctcc 360
[0586] tgccccggct cgcaggtctc aacatatgca ctagtggaag tgccacctca tgtgaagaat 420
[0587] gtctgctaat ccacccaaaa tgtgcctggt gctccaaaga ggacttcgga agcccacggt 480

[0588] ccatcacctc tcggtgtgat ctgagggcaa accttgtcaa aaatggctgt ggaggtgaga 540

[0589] tagagagccc agccagcagc ttccatgtcc tgaggagcct gcccctcagc agcaagggtt 600

[0590] cgggctctgc aggctgggac gtcattcaga tgacaccaca ggagattgcc gtgaacctcc 660

[0591] ggcccggtga caagaccacc ttccagctac aggttcgcca ggtggaggac tatcctgtgg 720

[0592] acctgtacta cctgatggac ctctccctgt ccatgaagga tgacttggac aatatccgga 780

[0593] gcctgggcac caaactcgcg gaggagatga ggaagctcac cagcaacttc cggttgggat 840

[0594] ttgggtcttt tgttgataag gacatctctc ctttctccta cacggcaccg aggtaccaga 900

[0595] ccaatccgtg cattggttac aagttgtttc caaattgcgt cccctccttt gggttccgcc 960

[0596] atctgctgcc tctcacagac agagtggaca gcttcaatga ggaagttcgg aaacagaggg 1020

[0597] tgtcccggaa ccgagatgcc cctgaggggg gctttgatgc agtactccag gcagccgtct 1080

[0598] gcaaggagaa gattggctgg cgaaaggatg cactgcattt gctggtgttc acaacagatg 1140

[0599] atgtgcccca catcgcattg gatggaaaat tgggaggcct ggtgcagcca cacgatggcc 1200

[0600] agtgccacct gaacgaggcc aacgagtaca ctgcatccaa ccagatggac tatccatccc 1260

[0601] ttgccttgct tggagagaaa ttggcagaga acaacatcaa cctcatcttt gcagtgacaa 1320

[0602] aaaaccatta tatgctgtac aagaatttta cagccctgat acctggaaca acggtggaga 1380

[0603] ttttagatgg agactccaaa aatattattc aactgattat taatgcatac aatagtatcc 1440

[0604] ggtctaaagt ggagttgtca gtctgggatc agcctgagga tcttaatctc ttctttactg 1500

[0605] ctacctgcca agatggggta tcctatcctg gtcagaggaa gtgtgagggt ctgaagattg 1560

[0606] gggacacggc atcttttgaa gtatcattgg aggcccgaag ctgtcccagc agacacacgg 1620

[0607] agcatgtgtt tgccctgcgg ccggtgggat tccgggacag cctggaggtg ggggtcacct 1680

[0608] acaactgcac gtgcggctgc agcgtggggc tggaacccaa cagcgccagg tgcaacggga 1740

[0609] gcgggaccta tgtctgcggc ctgtgtgagt gcagccccgg ctacctgggc accaggtgcg 1800

[0610] agtgccagga tggggagaac cagagcgtgt accagaacct gtgccgggag gcagagggca 1860

[0611] agccactgtg cagcgggcgt ggggactgca gctgcaacca gtgctcctgc ttcgagagcg 1920

[0612] agtttggcaa gatctatggg cctttctgtg agtgcgacaa cttctcctgt gccaggaaca 1980

[0613] agggagtcct ctgctcaggc catggcgagt gtcactgcgg ggaatgcaag tgccatgcag 2040

[0614] gttacatcgg ggacaactgt aactgctcga cagacatcag cacatgccgg ggcagagatg 2100

[0615] gccagatctg cagcgagcgt gggcactgtc tctgtgggca gtgccaatgc acggagccgg 2160

[0616] gggcctttgg ggagatgtgt gagaagtgcc ccacctgccc ggatgcatgc agcaccaaga 2220

[0617] gagattgcgt cgagtgcctg ctgctccact ctgggaaacc tgacaaccag acctgccaca 2280

[0618] gcctatgcag ggatgaggtg atcacatggg tggacaccat cgtgaaagat gaccaggagg 2340

[0619] ctgtgctatg tttctacaaa accgccaagg actgcgtcat gatgttcacc tatgtggagc 2400

[0620] tccccagtgg gaagtccaac ctgaccgtcc tcagggagcc agagtgtgga aacaccccca 2460

[0621] acgccatgac catcctcctg gctgtggtcg gtagcatcct ccttgttggg cttgcactcc 2520

[0622] tggctatctg gaagctgctt gtcaccatcc acgaccggag ggagtttgca aagtttcaga 2580

[0623] gcgagcgatc cagggcccgc tatgaaatgg cttcaaatcc attatacaga aagcctatct 2640

[0624] ccacgcacac tgtggacttc accttcaaca agttcaacaa atcctacaat ggcactgtgg 2700

[0625] actgatgttt ccttctccga ggggctggag cggggatctg atgaaaaggt cagactgaaa 2760

[0626] cgccttgcac ggctgctcgg cttgatcaca gctccctagg taggcaccac agagaagacc 2820

[0627] ttctagtgag cctgggccag gagcccacag tgcctgtaca ggaaggtgcc tggccatgtc 2880

[0628] acctggctgc taggccagag ccatgccagg ctgcgtccct ccgagcttgg gataaagcaa 2940

[0629] ggggaccttg gcgctctcag ctttccctgc cacatccagc ttgttgtccc aatgaaatac 3000

[0630] tgagatgctg ggctgtctct cccttccagg aatgctgggc ccccagcctg gccagacaag 3060

[0631] aagactgtca ggaagggtcg gagtctgtaa aaccagcata cagtttggct tttttcacat 3120

[0632] tgatcatttt tatatgaaat aaaaagatcc tgcatttatg gtgtagttct gagtcctgag 3180

[0633] acttttctgc gtgatggcta tgccttgcac acaggtgttg gtgatggggc tgttgagatg 3240

[0634] cctgttgaag gtacatcgtt tgcaaatgtc agtttcctct cctgtccgtg tttgtttagt 3300

[0635] acttttataa tgaaaagaaa caagattgtt tgggattgga agtaaagatt aaaaccaaaa 3360

[0636] gaatttgtgt ttgtctgata ctctctgtgt gtttctttct ttctgagcgg acttaaaatg 3420

[0637] gtgcccccag tggggattga agcggccgtg tacttcctca gggatgggac acaggctggt 3480

[0638] ctgatactcc agactgcagc ttgtcaagta agcatgaggt gctcggggca gtgagggctg 3540

[0639] tgcaaggggg aacactgagc agataccttt ggccccttcc agcttttact gacagagagt 3600

[0640] tccaggctag acaccataaa aaccacccct tgttctgagg ggctgaggct ggaaatagat 3660

[0641] tgtacagaca agcaagggtt gagtggtggt tcccacacga agtcatctct taatcatcat 3720

[0642] tagcaatagc agttcccttc caaggcctcc cctcactccc gaaacactta cgtcccatgc 3780

[0643] aggcccaatg caaaaaaaca catttgagct tttttcccgc agggccatga agtcccctta 3840

[0644] agttcccata tctaagatgg ttgactgacc ctctcccctt atgtacagaa gaggaaactg 3900

[0645] attctcagag aggggaagtg gcttgcccga gtgtttgtta ggaggttact gaatgacaaa 3960

[0646] ctgttcctaa gaccccatct catgctggcc agagggccag cctcctcatt cctgcttgct 4020

[0647] cttagaaaat ctttcactga tcatttttg tcactggaat aacttcaagg ttattatgct 4080

[0648] ttcattccaa atggatctgt cctcagctct ggacccaatt ccccttactt cattttggca 4140

[0649] aacactaagt caaatagtga aatgcctgtc actacataga acctattacc tggggcaaat 4200

[0650] acgaacagat tgagtttcct tcatcttgtg taaatatgat gaaacagaga cctggtaact 4260

[0651] tggtgacact gttaaaccct ttttgggata aagccaaatg taaatgaaaa cattaaacag 4320

[0652] ataaattgtg gtgttgagac ttttctgaat tgagaaaaat aaatgtaatt ttggaagaaa 4380

[0653] aaaaaaaaaa aa 4392

[0654] <210> 8

[0655] <211> 2878

[0656] <212> DNA

[0657] <213> 智人

[0658] <400> 8

[0659] aaatcttccc caccctgggg agtgtcactt cctcctctgc cgtctcccag atcagtacac 60

[0660] aaaggctgct gctgccgcca gaggaaggac tgctctgcac gcacctatgt ggaaactaaa 120

[0661] gcccagagag aaagtctgac ttgccccaca gccagtgagt gactgcagca gcaccagaat 180

[0662] ctggtctgtt tcctgtttgg ctcttctacc actacggctt gggatctcgg gcatggtggc 240

[0663] tttgccaatg gtccttgttt tgctgctggt cctgagcaga ggtgagagtg aattggacgc 300

[0664] caagatccca tccacagggg atgccacaga atggcggaat cctcacctgt ccatgctggg 360

[0665] gtcctgccag ccagcccccc cctgccagaa gtgcatcctc tcacacccca gctgtgcatg 420

[0666] gtgcaagcaa ctgaacttca ccgcgtcggg agaggcggag gcgcggcgct gcgcccgacg 480

[0667] agaggagctg ctggctcgag gctgcccgct ggaggagctg gaggagcccc gcggccagca 540

[0668] ggaggtgctg caggaccagc cgctcagcca gggcgcccgc ggagagggtg ccacccagct 600

[0669] ggcgccgcag cgggtccggg tcacgctgcg gcctggggag ccccagcagc tccaggtccg 660

[0670] cttccttcgt gctgagggat acccggtgga cctgtactac cttatggacc tgagctactc 720

[0671] catgaaggac gacctggaac gcgtgcgcca gctcgggcac gctctgctgg tccggctgca 780

[0672] ggaagtcacc cattctgtgc gcattggttt tggttccttt gtggacaaaa cggtgctgcc 840

[0673] ctttgtgagc acagtaccct ccaaactgcg ccacccctgc cccacccggc tggagcgctg 900

[0674] ccagtcacca ttcagctttc accatgtgct gtccctgacg ggggacgcac aagccttcga 960

[0675] gcgggaggtg gggcgccaga gtgtgtccgg caatctggac tcgcctgaag gtggcttcga 1020

[0676] tgccattctg caggctgcac tctgccagga gcagattggc tggagaaatg tgtcccggct 1080

[0677] gctggtgttc acttcagacg acacattcca tacagctggg gacgggaagt tgggcggcat 1140

[0678] tttcatgccc agtgatgggc actgccactt ggacagcaat ggcctctaca gtcgcagcac 1200

[0679] agagtttgac tacccttctg tgggtcaggt agcccaggcc ctctctgcag caaatatcca 1260

[0680] gcccatcttt gctgtcacca gtgccgcact gcctgtctac caggagctga gtaaactgat 1320

[0681] tcctaagtct gcagttgggg agctgagtga ggactccagc aacgtggtac agctcatcat 1380

[0682] ggatgcttat aatagcctgt cttccaccgt gacccttgaa cactcttcac tccctcctgg 1440

[0683] ggtccacatt tcttacgaat cccagtgtga gggtcctgag aagagggagg gtaaggctga 1500

[0684] ggatcgagga cagtgcaacc acgtccgaat caaccagacg gtgactttct gggtttctct 1560

[0685] ccaagccacc cactgcctcc cagagcccca tctcctgagg ctccgggccc ttggcttctc 1620

[0686] agaggagctg attgtggagt tgcacacgct gtgtgactgt aattgcagtg acacccagcc 1680

[0687] ccaggctccc cactgcagtg atggccaggg acacctacaa tgtggtgtat gcagctgtgc 1740

[0688] ccctggccgc ctaggtcggc tctgtgagtg ctctgtggca gagctgtcct ccccagacct 1800

[0689] ggaatctggg tgccgggctc ccaatggcac agggcccctg tgcagtggaa agggtcactg 1860

[0690] tcaatgtgga cgctgcagct gcagtggaca gagctctggg catctgtgcg agtgtgacga 1920

[0691] tgccagctgt gagcgacatg agggcatcct ctgcggaggc tttggtcgct gccaatgtgg 1980

[0692] agtatgtcac tgtcatgcca accgcacggg cagagcatgc gaatgcagtg gggacatgga 2040

[0693] cagttgcatc agtcccgagg gagggctctg cagtgggcat ggacgctgca aatgcaaccg 2100

[0694] ctgccagtgc ttggacggct actatggtgc tctatgcgac caatgcccag gctgcaagac 2160

[0695] accatgcgag agacaccggg actgtgcaga gtgtggggcc ttcaggactg gcccactggc 2220

[0696] caccaactgc agtacagctt gtgcccatac caatgtgacc ctggccttgg cccctatctt 2280

[0697] ggatgatggc tggtgcaaag agcggaccct ggacaaccag ctgttcttct tcttggtgga 2340

[0698] ggatgacgcc agaggcacgg tcgtgctcag agtgagaccc caagaaaagg gagcagacca 2400

[0699] cacgcaggcc attgtgctgg gctgcgtagg gggcatcgtg gcagtggggc tggggctggt 2460

[0700] cctggcttac cggctctcgg tggaaatcta tgaccgccgg gaatacagtc gctttgagaa 2520

[0701] ggagcagcaa caactcaact ggaagcagga cagtaatcct ctctacaaaa gtgccatcac 2580

[0702] gaccaccatc aatcctcgct ttcaagaggc agacagtccc actctctgaa ggagggaggg 2640

[0703] acacttaccc aaggctcttc tccttggagg acagtgggaa ctggagggtg agaggaaggg 2700

[0704] tgggtctgta agaccttggt aggggactaa ttcactggcg aggtgcggcc accaccctac 2760

[0705] ttcattttca gagtgacacc caagagggct gcttcccatg cctgcaacct tgcatccatc 2820

[0706] tgggctaccc cacccaagta tacaataaag tcttacctca gaccacaaaa aaaaaaaa 2878

[0707] <210> 9

[0708] <211> 3875

[0709] <212> DNA

[0710] <213> 智人

[0711] <400> 9

[0712] agctgttctt ggctgacttc acatcaaaac tcctatactg acctgagaca gaggcagcag 60

[0713] tgatacccac ctgagagatc ctgtgtttga acaactgctt cccaaaacgg aaagtatttc 120

[0714] aagcctaaac ctttgggtga aaagaactct tgaagtcatg attgcttcac agtttctctc 180
[0715] agctctcact ttggtgcttc tcattaaaga gagtggagcc tggtcttaca acacctccac 240
[0716] ggaagctatg acttatgatg aggccagtgc ttattgtcag caaaggtaca cacacctggt 300
[0717] tgcaattcaa aacaaagaag agattgagta cctaaactcc atattgagct attcaccaag 360
[0718] ttattactgg attggaatca gaaaagtcaa caatgtgtgg gtctgggtag gaacccagaa 420
[0719] acctctgaca gaagaagcca agaactgggc tccaggtgaa cccaacaata ggcaaaaaga 480
[0720] tgaggactgc gtggagatct acatcaagag agaaaaagat gtgggcatgt ggaatgatga 540
[0721] gaggtgcagc aagaagaagc ttgccctatg ctacacagct gcctgtacca atacatcctg 600
[0722] cagtggccac ggtgaatgtg tagagaccat caataattac acttgcaagt gtgaccctgg 660
[0723] cttcagtgga ctcaagtgtg agcaaattgt gaactgtaca gccctggaat cccctgagca 720
[0724] tggaagcctg gtttgcagtc acccactggg aaacttcagc tacaattctt cctgctctat 780
[0725] cagctgtgat aggggttacc tgccaagcag catggagacc atgcagtgta tgtcctctgg 840
[0726] agaatggagt gctcctattc cagcctgcaa tgtggttgag tgtgatgctg tgacaaatcc 900
[0727] agccaatggg ttcgtggaat gtttccaaaa ccctggaagc ttcccatgga acacaacctg 960
[0728] tacatttgac tgtgaagaag gatttgaact aatgggagcc cagagccttc agtgtacctc 1020
[0729] atctgggaat tgggacaacg agaagccaac gtgtaaagct gtgacatgca gggccgtccg 1080
[0730] ccagcctcag aatggctctg tgaggtgcag ccattcccct gctggagagt tcaccttcaa 1140
[0731] atcatcctgc aacttcacct gtgaggaagg cttcatgttg cagggaccag cccaggttga 1200
[0732] atgcaccact caagggcagt ggacacagca aatcccagtt tgtgaagctt tccagtgcac 1260
[0733] agccttgtcc aaccccgagc gaggctacat gaattgtctt cctagtgctt ctggcagttt 1320
[0734] ccgttatggg tccagctgtg agttctcctg tgagcagggt tttgtgttga agggatccaa 1380
[0735] aaggctccaa tgtggcccca caggggagtg ggacaacgag aagcccacat gtgaagctgt 1440
[0736] gagatgcgat gctgtccacc agcccccgaa gggtttggtg aggtgtgctc attcccctat 1500
[0737] tggagaattc acctacaagt cctcttgtgc cttcagctgt gaggagggat ttgaattaca 1560
[0738] tggatcaact caacttgagt gcacatctca gggacaatgg acagaagagg ttccttcctg 1620
[0739] ccaagtggta aaatgttcaa gcctggcagt tccgggaaag atcaacatga gctgcagtgg 1680
[0740] ggagcccgtg tttggcactg tgtgcaagtt cgcctgtcct gaaggatgga cgctcaatgg 1740
[0741] ctctgcagct cggacatgtg gagccacagg acactggtct ggcctgctac ctacctgtga 1800
[0742] agctcccact gagtccaaca ttcccttggt agctggactt tctgctgctg gactctccct 1860
[0743] cctgacatta gcaccatttc tcctctggct tcggaaatgc ttacggaaag caaagaaatt 1920
[0744] tgttcctgcc agcagctgcc aaagccttga atcagatgga agctaccaaa agccttctta 1980
[0745] catcctttaa gttcaaaaga atcagaaaca ggtgcatctg gggaactaga gggatacact 2040
[0746] gaagttaaca gagacagata actctcctcg ggtctctggc ccttcttgcc tactatgcca 2100
[0747] gatgccttta tggctgaaac cgcaacaccc atcaccactt caatagatca aagtccagca 2160
[0748] ggcaaggacg gccttcaact gaaaagactc agtgttccct ttcctactct caggatcaag 2220
[0749] aaagtgttgg ctaatgaagg gaaaggatat tttcttccaa gcaaaggtga agagaccaag 2280
[0750] actctgaaat ctcagaattc cttttctaac tctcccttgc tcgctgtaaa atcttggcac 2340
[0751] agaaacacaa tattttgtgg ctttctttct tttgcccttc acagtgtttc gacagctgat 2400
[0752] tacacagttg ctgtcataag aatgaataat aattatccag agtttagagg aaaaaaatga 2460
[0753] ctaaaaatat tataacttaa aaaaatgaca gatgttgaat gcccacaggc aaatgcatgg 2520
[0754] agggttgtta atggtgcaaa tcctactgaa tgctctgtgc gagggttact atgcacaatt 2580
[0755] taatcacttt catccctatg ggattcagtg cttcttaaag agttcttaag gattgtgata 2640

[0756] tttttacttg cattgaatat attataatct tccatacttc ttcattcaat acaagtgtgg 2700
[0757] tagggactta aaaaacttgt aaatgctgtc aactatgata tggtaaaagt tacttattct 2760
[0758] agattacccc ctcattgttt attaacaaat tatgttacat ctgttttaaa tttatttcaa 2820
[0759] aaagggaaac tattgtcccc tagcaaggca tgatgttaac cagaataaag ttctgagtgt 2880
[0760] ttttactaca gttgtttttt gaaaacatgg tagaattgga gagtaaaaac tgaatggaag 2940
[0761] gtttgtatat tgtcagatat tttttcagaa atatgtggtt tccacgatga aaaacttcca 3000
[0762] tgaggccaaa cgttttgaac taataaaagc ataaatgcaa acacacaaag gtataatttt 3060
[0763] atgaatgtct ttgttggaaa agaatacaga aagatggatg tgctttgcat tcctacaaag 3120
[0764] atgtttgtca gatatgatat gtaaacataa ttcttgtata ttatggaaga ttttaaattc 3180
[0765] acaatagaaa ctcaccatgt aaaagagtca tctggtagat ttttaacgaa tgaagatgtc 3240
[0766] taatagttat tccctatttg ttttcttctg tatgttaggg tgctctggaa gagaggaatg 3300
[0767] cctgtgtgag caagcattta tgtttattta taagcagatt taacaattcc aaaggaatct 3360
[0768] ccagttttca gttgatcact ggcaatgaaa aattctcagt cagtaattgc caaagctgct 3420
[0769] ctagccttga ggagtgtgag aatcaaaact ctcctacact tccattaact tagcatgtgt 3480
[0770] tgaaaaaaaa gtttcagaga agttctggct gaacactggc aacaacaaag ccaacagtca 3540
[0771] aaacagagat gtgataagga tcagaacagc agaggttctt ttaaaggggc agaaaaactc 3600
[0772] tgggaaataa gagagaacaa ctactgtgat caggctatgt atggaataca gtgttatttt 3660
[0773] ctttgaaatt gtttaagtgt tgtaaatatt tatgtaaact gcattagaaa ttagctgtgt 3720
[0774] gaaataccag tgtggtttgt gtttgagttt tattgagaat tttaaattat aacttaaaat 3780
[0775] attttataat ttttaaagta tatatttatt taagcttatg tcagacctat ttgacataac 3840
[0776] actataaagg ttgacaataa atgtgcttat gttta 3875
[0777] <210> 10
[0778] <211> 3249
[0779] <212> DNA
[0780] <213> 智人
[0781] <400> 10
[0782] caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggtcat 60
[0783] cgccctgcca ccgccgcccg attgctttag cttggaaatt ccggagctga agcggccagc 120
[0784] gagggaggat gaccctctcg gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt 180
[0785] gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgccccttg gcccccaggt 240
[0786] ggctagcgct ataaaggatc acgcgcccca gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag 300
[0787] ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagcccccgg cccgcgctgc ccgcactcct 360
[0788] ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtccccctc 420
[0789] aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca 480
[0790] gcccaagttg ttgggcatag agaccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa 540
[0791] caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc 600
[0792] aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga 660
[0793] acgggtggaa ctggcacccc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg 720
[0794] ctgccaggtg gagggtgggg caccccgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga 780
[0795] gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgct gaggtcacga ccacggtgct 840
[0796] ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctcgtgccgc actgaactgg acctgcggcc 900
[0797] ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggccccctac cagctccaga cctttgtcct 960

[0798] gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac 1020
[0799] cgtggtctgt tccctggacg ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact 1080
[0800] gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc 1140
[0801] ctcagtcagt gtgaccgcag aggacgaggg cacccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact 1200
[0802] ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa 1260
[0803] cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc 1320
[0804] ccaccctaga gccaaggtga cgctgaatgg ggttccagcc cagccactgg gcccgagggc 1380
[0805] ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggcgc agcttctcct gctctgcaac 1440
[0806] cctggaggtg gccggccagc ttatacacaa gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta 1500
[0807] tggccccga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca 1560
[0808] gcagactcca atgtgccagg cttgggggaa cccattgccc gagctcaagt gtctaaagga 1620
[0809] tggcactttc ccactgccca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac 1680
[0810] ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt 1740
[0811] gctctccccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtggta gcagccgcag tcataatggg 1800
[0812] cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact 1860
[0813] acaacaggcc caaaaaggga cccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac 1920
[0814] ctatcccggg acagggcctc ttcctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact 1980
[0815] gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc ggccctggga cgccggagga 2040
[0816] cagggcattg tcctcagtca gatacaacag catttggggc catggtacct gcacacctaa 2100
[0817] aacactaggc cacgcatctg atctgtagtc acatgactaa gccaagagga aggagcaaga 2160
[0818] ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tggtgggga 2220
[0819] gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg 2280
[0820] tatgctgagg ccccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca 2340
[0821] aaacacaaag gcccacactt cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgaccc 2400
[0822] caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct 2460
[0823] tttatgtagg ctaaatgaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatcaca 2520
[0824] ttcaaggtca ccaggtacag ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa 2580
[0825] gatcaaatgg ggctgggact tctcattggc caacctgcct ttccccagaa ggagtgattt 2640
[0826] ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatggtt acaggttcag agattaccca 2700
[0827] gtgaggcctt attcctccct tccccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc 2760
[0828] cacatacatt tctgccagtg ttcacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc 2820
[0829] ccagggaata tgcccaagct atgccttgtc ctcttgtcct gtttgcattt cactgggagc 2880
[0830] ttgcactatg cagctccagt ttcctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg 2940
[0831] ggccaaggta ttggaggact ccctcccagc tttggaagcc tcatccgcgt gtgtgtgtgt 3000
[0832] gtgtatgtgt agacaagctc tcgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcat 3060
[0833] ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt 3120
[0834] agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaatt tgatttttt ttttttcca 3180
[0835] gagacggggt ctcgcaacat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca 3240
[0836] actgccaaa 3249
[0837] <210> 11
[0838] <211> 2741
[0839] <212> DNA

[0840] <213> 智人

[0841] <400> 11

[0842] acctccctcc gcggagcagc cagacagcga gggccccggc cgggggcagg ggggacgccc 60

[0843] cgtccggggc acccccccgg ctctgagccg cccgcggggc cggcctcggc ccggagcgga 120

[0844] ggaaggagtc gccgaggagc agcctgaggc cccagagtct gagacgagcc gccgccgccc 180

[0845] ccgccactgc ggggaggagg gggaggagga gcgggaggag ggacgagctg gtcgggagaa 240

[0846] gaggaaaaaa acttttgaga cttttccgtt gccgctggga gccggaggcg cggggacctc 300

[0847] ttggcgcgac gctgccccgc gaggaggcag gacttgggga ccccagaccg cctccctttg 360

[0848] ccgccgggga cgcttgctcc ctccctgccc cctacacggc gtccctcagg cgcccccatt 420

[0849] ccggaccagc cctcgggagt cgccgacccg gcctcccgca aagacttttc cccagacctc 480

[0850] gggcgcaccc cctgcacgcc gccttcatcc ccggcctgtc tcctgagccc ccgcgcatcc 540

[0851] tagacccttt ctcctccagg agacggatct ctctccgacc tgccacagat cccctattca 600

[0852] agaccaccca ccttctggta ccagatcgcg cccatctagg ttatttccgt gggatactga 660

[0853] gacacccccg gtccaagcct cccctccacc actgcgccct tctccctgag gacctcagct 720

[0854] ttccctcgag gccctcctac cttttgccgg gagacccccа gcccctgcag gggcggggcc 780

[0855] tccccaccac accagccctg ttcgcgctct cggcagtgcc ggggggcgcc gcctccccca 840

[0856] tgccgccctc cgggctgcgg ctgctgccgc tgctgctacc gctgctgtgg ctactggtgc 900

[0857] tgacgcctgg ccggccggcc gcgggactat ccacctgcaa gactatcgac atggagctgg 960

[0858] tgaagcggaa gcgcatcgag gccatccgcg gccagatcct gtccaagctg cggctcgcca 1020

[0859] gccccccgag ccaggggggag gtgccgcccg gcccgctgcc cgaggccgtg ctcgccctgt 1080

[0860] acaacagcac ccgcgaccgg gtggccgggg agagtgcaga accggagccc gagcctgagg 1140

[0861] ccgactacta cgccaaggag gtcacccgcg tgctaatggt ggaaacccac aacgaaatct 1200

[0862] atgacaagtt caagcagagt acacacagca tatatatgtt cttcaacaca tcagagctcc 1260

[0863] gagaagcggt acctgaaccc gtgttgctct cccgggcaga gctgcgtctg ctgaggctca 1320

[0864] agttaaaagt ggagcagcac gtggagctgt accagaaata cagcaacaat tcctggcgat 1380

[0865] acctcagcaa ccggctgctg gcacccagcg actcgccaga gtggttatct tttgatgtca 1440

[0866] ccggagttgt gcggcagtgg ttgagccgtg gaggggaaat tgagggcttt cgccttagcg 1500

[0867] cccactgctc ctgtgacagc agggataaca cactgcaagt ggacatcaac gggttcacta 1560

[0868] ccggccgccg aggtgacctg gccaccattc atggcatgaa ccggcctttc ctgcttctca 1620

[0869] tggccacccc gctggagagg gcccagcatc tgcaaagctc ccggcaccgc cgagccctgg 1680

[0870] acaccaacta ttgcttcagc tccacggaga agaactgctg cgtgcggcag ctgtacattg 1740

[0871] acttccgcaa ggacctcggc tggaagtgga tccacgagcc caagggctac catgccaact 1800

[0872] tctgcctcgg gccctgcccc tacatttgga gcctggacac gcagtacagc aaggtcctgg 1860

[0873] ccctgtacaa ccagcataac ccgggcgcct cggcggcgcc gtgctgcgtg ccgcaggcgc 1920

[0874] tggagccgct gcccatcgtg tactacgtgg gccgcaagcc caaggtggag cagctgtcca 1980

[0875] acatgatcgt gcgctcctgc aagtgcagct gaggtcccgc cccgccccgc cccgccccgg 2040

[0876] caggcccggc cccaccccgc cccgcccccg ctgccttgcc catgggggct gtatttaagg 2100

[0877] acacccgtgc cccaagccca cctggggccc cattaaagat ggagagagga ctgcggatct 2160

[0878] ctgtgtcatt gggcgcctgc ctggggtctc catccctgac gttcccccac tcccactccc 2220

[0879] tctctctccc tctctgcctc ctcctgcctg tctgcactat tcctttgccc ggcatcaagg 2280

[0880] cacaggggac cagtggggaa cactactgta gttagatcta tttattgagc accttgggca 2340

[0881] ctgttgaagt gccttacatt aatgaactca ttcagtcacc atagcaacac tctgagatgc 2400

[0882] agggactctg ataacaccca ttttaaaggt gaggaaacaa gcccagagag gttaagggag 2460
[0883] gagttcctgc ccaccaggaa cctgctttag tgggggatag tgaagaagac aataaaagat 2520
[0884] agtagttcag gccaggcggg gtggctcacg cctgtaatcc tagcactttt gggaggcaga 2580
[0885] gatgggagga ttacttgaat ccaggcattt gagaccagcc tgggtaacat agtgagaccc 2640
[0886] tatctctaca aaacactttt aaaaaatgta cacctgtggt cccagctact ctggaggcta 2700
[0887] aggtgggagg atcacttgat cctgggaggt caaggctgca g 2741
[0888] <210> 12
[0889] <211> 1546
[0890] <212> DNA
[0891] <213> 智人
[0892] <400> 12
[0893] gggactgagc atggatttcg gactggccct cctgctggcg gggcttctgg ggctcctcct 60
[0894] cggccagtcc ctccaggtga agcccctgca ggtggagccc ccggagccgg tggtggccgt 120
[0895] ggccttgggc gcctcgcgcc agctcacctg ccgcctggcc tgcgcggacc gcggggcctc 180
[0896] ggtgcagtgg cggggcctgg acaccagcct gggcgcggtg cagtcggaca cgggccgcag 240
[0897] cgtcctcacc gtgcgcaacg cctcgctgtc ggcggccggg acccgcgtgt gcgtgggctc 300
[0898] ctgcgggggc cgcaccttcc agcacaccgt gcagctcctt gtgtacgcct tcccggacca 360
[0899] gctgaccgtc tccccagcag ccctggtgcc tggtgacccg gaggtggcct gtacggccca 420
[0900] caaagtcacg cccgtggacc ccaacgcgct ctccttctcc ctgctcgtcg ggggccagga 480
[0901] actggagggg gcgcaagccc tgggcccgga ggtgcaggag gaggaggagg agccccaggg 540
[0902] ggacgaggac gtgctgttca gggtgacaga gcgctggcgg ctgccgcccc tggggacccc 600
[0903] tgtcccgccc gccctctact gccaggccac gatgaggctg cctggcttgg agctcagcca 660
[0904] ccgccaggcc atccccgtcc tgcacagccc gacctccccg gagcctcccg acaccacctc 720
[0905] cccggagtct cccgacacca cctccccgga gtctcccgac accacctccc aggagcctcc 780
[0906] cgacaccacc tccccggagc ctcccgacaa gacctccccg gagcccgccc cccagcaggg 840
[0907] ctccacacac acccccagga gcccaggctc caccaggact cgccgccctg agatctccca 900
[0908] ggctgggccc acgcagggag aagtgatccc aacaggctcg tccaaacctg cgggtgacca 960
[0909] gctgcccgcg gctctgtgga ccagcagtgc ggtgctggga ctgctgctcc tggccttgcc 1020
[0910] cacctatcac ctctggaaac gctgccggca cctggctgag gacgacaccc acccaccagc 1080
[0911] ttctctgagg cttctgcccc aggtgtcggc ctgggctggg ttaaggggga ccggccaggt 1140
[0912] cgggatcagc ccctcctgag tggccagcct ttccccctgt gaaagcaaaa tagcttggac 1200
[0913] cccttcaagt tgagaactgg tcagggcaaa cctgcctccc attctactca aagtcatccc 1260
[0914] tctgttcaca gagatggatg catgttctga ttgcctcttt ggagaagctc atcagaaact 1320
[0915] caaaagaagg ccactgtttg tctcacctac ccatgacctg aagcccctcc ctgagtggtc 1380
[0916] cccacctttc tggacggaac cacgtacttt ttacatacat tgattcatgt ctcacgtctc 1440
[0917] cctaaaaatg cgtaagacca agctgtgccc tgaccaccct gggcccctgt cgtcaggacc 1500
[0918] tcctgaggct ttggcaaata aacctcctaa aatgataaaa aaaaaa 1546
[0919] <210> 13
[0920] <211> 3220
[0921] <212> DNA
[0922] <213> 智人
[0923] <400> 13

[0924] aaacttttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg 60
[0925] caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc 120
[0926] ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg 180
[0927] gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg 240
[0928] tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa 300
[0929] tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt 360
[0930] gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac 420
[0931] tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt 480
[0932] ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag 540
[0933] gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc 600
[0934] tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca 660
[0935] ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg 720
[0936] atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg 780
[0937] aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg 840
[0938] tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag 900
[0939] ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt 960
[0940] ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc 1020
[0941] tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg 1080
[0942] gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa 1140
[0943] ttgttcaaga gaaaccattt actgttgaga tctcccctgg accccggatt gctgctcaga 1200
[0944] ttggagactc agtcatgttg acatgtagtg tcatgggctg tgaatcccca tctttctcct 1260
[0945] ggagaaccca gatagacagc cctctgagcg ggaaggtgag gagtgagggg accaattcca 1320
[0946] cgctgaccct gagccctgtg agttttgaga acgaacactc ttatctgtgc acagtgactt 1380
[0947] gtggacataa gaaactggaa aagggaatcc aggtggagct ctactcattc cctagagatc 1440
[0948] cagaaatcga gatgagtggt ggcctcgtga atgggagctc tgtcactgta agctgcaagg 1500
[0949] ttcctagcgt gtacccccct gaccggctgg agattgaatt acttaagggg gagactattc 1560
[0950] tggagaatat agagtttttg gaggatacgg atatgaaatc tctagagaac aaaagtttgg 1620
[0951] aaatgacctt catccctacc attgaagata ctggaaaagc tcttgtttgt caggctaagt 1680
[0952] tacatattga tgacatggaa ttcgaaccca aacaaaggca gagtacgcaa acactttatg 1740
[0953] tcaatgttgc ccccagagat acaaccgtct tggtcagccc ttcctccatc ctggaggaag 1800
[0954] gcagttctgt gaatatgaca tgcttgagcc agggctttcc tgctccgaaa atcctgtgga 1860
[0955] gcaggcagct ccctaacggg gagctacagc ctctttctga gaatgcaact ctcaccttaa 1920
[0956] tttctacaaa aatggaagat tctggggttt atttatgtga aggaattaac caggctggaa 1980
[0957] gaagcagaaa ggaagtggaa ttaattatcc aagttactcc aaaagacata aaacttacag 2040
[0958] cttttccttc tgagagtgtc aaagaaggag acactgtcat catctcttgt acatgtggaa 2100
[0959] atgttccaga aacatggata atcctgaaga aaaaagcgga gacaggagac acagtactaa 2160
[0960] aatctataga tggcgcctat accatccgaa aggcccagtt gaaggatgcg ggagtatatg 2220
[0961] aatgtgaatc taaaaacaaa gttggctcac aattaagaag tttaacactt gatgttcaag 2280
[0962] gaagagaaaa caacaaagac tatttttctc ctgagcttct cgtgctctat tttgcatcct 2340
[0963] ccttaataat acctgccatt ggaatgataa tttactttgc aagaaaagcc aacatgaagg 2400
[0964] ggtcatatag tcttgtagaa gcacagaagt caaaagtgta gctaatgctt gatatgttca 2460
[0965] actggagaca ctatttatct gtgcaaatcc ttgatactgc tcatcattcc ttgagaaaaa 2520

[0966] caatgagctg agaggcagac ttccctgaat gtattgaact tggaaagaaa tgcccatcta 2580
[0967] tgtcccttgc tgtgagcaag aagtcaaagt aaaacttgct gcctgaagaa cagtaactgc 2640
[0968] catcaagatg agagaactgg aggagttcct tgatctgtat atacaataac ataatttgta 2700
[0969] catatgtaaa ataaaattat gccatagcaa gattgcttaa aatagcaaca ctctatattt 2760
[0970] agattgttaa aataactagt gttgcttgga ctattataat ttaatgcatg ttaggaaaat 2820
[0971] ttcacattaa tatttgctga cagctgacct ttgtcatctt tcttctattt tattcccttt 2880
[0972] cacaaaattt tattcctata tagtttattg acaataattt caggttttgt aaagatgccg 2940
[0973] ggttttatat ttttatagac aaataataag caaagggagc actgggttga ctttcaggta 3000
[0974] ctaaatacct caacctatgg tataatggtt gactgggttt ctctgtatag tactggcatg 3060
[0975] gtacggagat gtttcacgaa gtttgttcat cagactcctg tgcaactttc ccaatgtggc 3120
[0976] ctaaaaatgc aacttctttt tattttcttt tgtaaatgtt taggtttttt tgtatagtaa 3180
[0977] agtgataatt tctggaatta gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3220
[0978] <210> 14
[0979] <211> 8742
[0980] <212> DNA
[0981] <213> 智人
[0982] <400> 14
[0983] acgcccgcgc cggctgtgct gcacaggggg aggagaggga accccaggcg cgagcgggaa 60
[0984] gaggggacct gcagccacaa cttctctggt cctctgcatc ccttctgtcc ctccacccgt 120
[0985] ccccttcccc accctctggc ccccaccttc ttggaggcga caacccccgg gaggcattag 180
[0986] aagggatttt tcccgcaggt tgcgaaggga agcaaacttg gtggcaactt gcctcccggt 240
[0987] gcgggcgtct ctcccccacc gtctcaacat gcttaggggt ccggggcccg ggctgctgct 300
[0988] gctggccgtc cagtgcctgg ggacagcggt gccctccacg ggagcctcga agagcaagag 360
[0989] gcaggctcag caaatggttc agccccagtc cccggtggct gtcagtcaaa gcaagcccgg 420
[0990] ttgttatgac aatggaaaac actatcagat aaatcaacag tgggagcgga cctacctagg 480
[0991] caatgcgttg gtttgtactt gttatggagg aagccgaggt tttaactgcg agagtaaacc 540
[0992] tgaagctgaa gagacttgct ttgacaagta cactgggaac acttaccgag tgggtgacac 600
[0993] ttatgagcgt cctaaagact ccatgatctg ggactgtacc tgcatcgggg ctgggcgagg 660
[0994] gagaataagc tgtaccatcg caaaccgctg ccatgaaggg ggtcagtcct acaagattgg 720
[0995] tgacacctgg aggagaccac atgagactgg tggttacatg ttagagtgtg tgtgtcttgg 780
[0996] taatggaaaa ggagaatgga cctgcaagcc catagctgag aagtgttttg atcatgctgc 840
[0997] tgggacttcc tatgtggtcg gagaaacgtg ggagaagccc taccaaggct ggatgatggt 900
[0998] agattgtact tgcctgggag aaggcagcgg acgcatcact tgcacttcta gaaatagatg 960
[0999] caacgatcag gacacaagga catcctatag aattggagac acctggagca agaaggataa 1020
[1000] tcgaggaaac ctgctccagt gcatctgcac aggcaacggc cgaggagagt ggaagtgtga 1080
[1001] gaggcacacc tctgtgcaga ccacatcgag cggatctggc cccttcaccg atgttcgtgc 1140
[1002] agctgtttac caaccgcagc ctcaccccca gcctcctccc tatggccact gtgtcacaga 1200
[1003] cagtggtgtg gtctactctg tggggatgca gtggctgaag acacaaggaa ataagcaaat 1260
[1004] gctttgcacg tgcctgggca acggagtcag ctgccaagag acagctgtaa cccagactta 1320
[1005] cggtggcaac tcaaatggag agccatgtgt cttaccattc acctacaatg gcaggacgtt 1380
[1006] ctactcctgc accacagaag ggcgacagga cggacatctt tggtgcagca caacttcgaa 1440
[1007] ttatgagcag gaccagaaat actctttctg cacagaccac actgttttgg ttcagactcg 1500

[1008] aggaggaaat tccaatggtg ccttgtgcca cttccccttc ctatacaaca accacaatta 1560
[1009] cactgattgc acttctgagg gcagaagaga caacatgaag tggtgtggga ccacacagaa 1620
[1010] ctatgatgcc gaccagaagt ttgggttctg ccccatggct gcccacgagg aaatctgcac 1680
[1011] aaccaatgaa ggggtcatgt accgcattgg agatcagtgg gataagcagc atgacatggg 1740
[1012] tcacatgatg aggtgcacgt gtgttgggaa tggtcgtggg gaatggacat gcattgccta 1800
[1013] ctcgcagctt cgagatcagt gcattgttga tgacatcact tacaatgtga acgacacatt 1860
[1014] ccacaagcgt catgaagagg ggcacatgct gaactgtaca tgcttcggtc agggtcgggg 1920
[1015] caggtggaag tgtgatcccg tcgaccaatg ccaggattca gagactggga cgttttatca 1980
[1016] aattggagat tcatgggaga agtatgtgca tggtgtcaga taccagtgct actgctatgg 2040
[1017] ccgtggcatt ggggagtggc attgccaacc tttacagacc tatccaagct caagtggtcc 2100
[1018] tgtcgaagta tttatcactg agactccgag tcagcccaac tcccacccca tccagtggaa 2160
[1019] tgcaccacag ccatctcaca tttccaagta cattctcagg tggagaccta aaaattctgt 2220
[1020] aggccgttgg aaggaagcta ccataccagg ccacttaaac tcctacacca tcaaaggcct 2280
[1021] gaagcctggt gtggtatacg agggccagct catcagcatc cagcagtacg gccaccaaga 2340
[1022] agtgactcgc tttgacttca ccaccaccag caccagcaca cctgtgacca gcaacaccgt 2400
[1023] gacaggagag acgactccct tttctcctct tgtggccact tctgaatctg tgaccgaaat 2460
[1024] cacagccagt agctttgtgg tctcctgggt ctcagcttcc gacaccgtgt cgggattccg 2520
[1025] ggtggaatat gagctgagtg aggagggaga tgagccacag tacctggatc ttccaagcac 2580
[1026] agccacttct gtgaacatcc ctgacctgct tcctggccga aaatacattg taaatgtcta 2640
[1027] tcagatatct gaggatgggg agcagagttt gatcctgtct acttcacaaa caacagcgcc 2700
[1028] tgatgcccct cctgacccga ctgtggacca agttgatgac acctcaattg ttgttcgctg 2760
[1029] gagcagaccc caggctccca tcacagggta cagaatagtc tattcgccat cagtagaagg 2820
[1030] tagcagcaca gaactcaacc ttcctgaaac tgcaaactcc gtcaccctca gtgacttgca 2880
[1031] acctggtgtt cagtataaca tcactatcta tgctgtggaa gaaaatcaag aaagtacacc 2940
[1032] tgttgtcatt caacaagaaa ccactggcac cccacgctca gatacagtgc cctctcccag 3000
[1033] ggacctgcag tttgtggaag tgacagacgt gaaggtcacc atcatgtgga caccgcctga 3060
[1034] gagtgcagtg accggctacc gtgtggatgt gatccccgtc aacctgcctg gcgagcacgg 3120
[1035] gcagaggctg cccatcagca ggaacacctt tgcagaagtc accgggctgt cccctggggt 3180
[1036] cacctattac ttcaaagtct ttgcagtgag ccatgggagg gagagcaagc ctctgactgc 3240
[1037] tcaacagaca accaaactgg atgctcccac taacctccag tttgtcaatg aaactgattc 3300
[1038] tactgtcctg gtgagatgga ctccacctcg ggcccagata acaggatacc gactgaccgt 3360
[1039] gggccttacc cgaagaggac agcccaggca gtacaatgtg ggtccctctg tctccaagta 3420
[1040] cccactgagg aatctgcagc ctgcatctga gtacaccgta tccctcgtgg ccataaaggg 3480
[1041] caaccaagag agccccaaag ccactggagt ctttaccaca ctgcagcctg ggagctctat 3540
[1042] tccaccttac aacaccgagg tgactgagac caccattgtg atcacatgga cgcctgctcc 3600
[1043] aagaattggt tttaagctgg gtgtacgacc aagccaggga ggagaggcac cacgagaagt 3660
[1044] gacttcagac tcaggaagca tcgttgtgtc cggcttgact ccaggagtag aatacgtcta 3720
[1045] caccatccaa gtcctgagag atggacagga aagagatgcg ccaattgtaa acaaagtggt 3780
[1046] gacaccattg tctccaccaa caaacttgca tctggaggca aaccctgaca ctggagtgct 3840
[1047] cacagtctcc tgggagagga gcaccacccc agacattact ggttatagaa ttaccacaac 3900
[1048] ccctacaaac ggccagcagg gaaattcttt ggaagaagtg gtccatgctg atcagagctc 3960
[1049] ctgcactttt gataacctga gtcccggcct ggagtacaat gtcagtgttt acactgtcaa 4020

[1050] ggatgacaag gaaagtgtcc ctatctctga taccatcatc ccagaggtgc cccaactcac 4080
[1051] tgacctaagc tttgttgata taaccgattc aagcatcggc ctgaggtgga ccccgctaaa 4140
[1052] ctcttccacc attattgggt accgcatcac agtagttgcg gcaggagaag gtatccctat 4200
[1053] ttttgaagat tttgtggact cctcagtagg atactacaca gtcacagggc tggagccggg 4260
[1054] cattgactat gatatcagcg ttatcactct cattaatggc ggcgagagtg cccctactac 4320
[1055] actgacacaa caaacggctg ttcctcctcc cactgacctg cgattcacca acattggtcc 4380
[1056] agacaccatg cgtgtcacct gggctccacc cccatccatt gatttaacca acttcctggt 4440
[1057] gcgttactca cctgtgaaaa atgaggaaga tgttgcagag ttgtcaattt ctccttcaga 4500
[1058] caatgcagtg gtcttaacaa atctcctgcc tggtacagaa tatgtagtga gtgtctccag 4560
[1059] tgtctacgaa caacatgaga gcacacctct tagaggaaga cagaaaacag gtcttgattc 4620
[1060] cccaactggc attgactttt ctgatattac tgccaactct tttactgtgc actggattgc 4680
[1061] tcctcgagcc accatcactg gctacaggat ccgccatcat cccgagcact tcagtgggag 4740
[1062] acctcgagaa gatcgggtgc cccactctcg gaattccatc accctcacca acctcactcc 4800
[1063] aggcacagag tatgtggtca gcatcgttgc tcttaatggc agagaggaaa gtcccttatt 4860
[1064] gattggccaa caatcaacag tttctgatgt tccgagggac ctggaagttg ttgctgcgac 4920
[1065] ccccaccagc ctactgatca gctgggatgc tcctgctgtc acagtgagat attacaggat 4980
[1066] cacttacgga gagacaggag gaaatagccc tgtccaggag ttcactgtgc ctgggagcaa 5040
[1067] gtctacagct accatcagcg gccttaaacc tggagttgat tataccatca ctgtgtatgc 5100
[1068] tgtcactggc cgtggagaca gccccgcaag cagcaagcca atttccatta attaccgaac 5160
[1069] agaaattgac aaaccatccc agatgcaagt gaccgatgtt caggacaaca gcattagtgt 5220
[1070] caagtggctg ccttcaagtt cccctgttac tggttacaga gtaaccacca ctcccaaaaa 5280
[1071] tggaccagga ccaacaaaaa ctaaaactgc aggtccagat caaacagaaa tgactattga 5340
[1072] aggcttgcag cccacagtgg agtatgtggt tagtgtctat gctcagaatc caagcggaga 5400
[1073] gagtcagcct ctggttcaga ctgcagtaac caacattgat cgccctaaag gactggcatt 5460
[1074] cactgatgtg gatgtcgatt ccatcaaaat tgcttgggaa agcccacagg ggcaagtttc 5520
[1075] caggtacagg gtgacctact cgagccctga ggatggaatc catgagctat tccctgcacc 5580
[1076] tgatggtgaa gaagacactg cagagctgca aggcctcaga ccgggttctg agtacacagt 5640
[1077] cagtgtggtt gccttgcacg atgatatgga gagccagccc ctgattggaa cccagtccac 5700
[1078] agctattcct gcaccaactg acctgaagtt cactcaggtc acacccacaa gcctgagcgc 5760
[1079] ccagtggaca ccacccaatg ttcagctcac tggatatcga gtgcgggtga cccccaagga 5820
[1080] gaagaccgga ccaatgaaag aaatcaacct tgctcctgac agctcatccg tggttgtatc 5880
[1081] aggacttatg gtggccacca aatatgaagt gagtgtctat gctcttaagg acactttgac 5940
[1082] aagcagacca gctcagggag ttgtcaccac tctggagaat gtcagcccac caagaagggc 6000
[1083] tcgtgtgaca gatgctactg agaccaccat caccattagc tggagaacca agactgagac 6060
[1084] gatcactggc ttccaagttg atgccgttcc agccaatggc cagactccaa tccagagaac 6120
[1085] catcaagcca gatgtcagaa gctacaccat cacaggttta caaccaggca ctgactacaa 6180
[1086] gatctacctg tacaccttga atgacaatgc tcggagctcc cctgtggtca tcgacgcctc 6240
[1087] cactgccatt gatgcaccat ccaacctgcg tttcctggcc accacaccca attccttgct 6300
[1088] ggtatcatgg cagccgccac gtgccaggat taccggctac atcatcaagt atgagaagcc 6360
[1089] tgggtctcct cccagagaag tggtccctcg gccccgccct ggtgtcacag aggctactat 6420
[1090] tactggcctg gaaccgggaa ccgaatatac aatttatgtc attgccctga agaataatca 6480
[1091] gaagagcgag cccctgattg gaaggaaaaa gacagacgag cttccccaac tggtaaccct 6540

[1092] tccacacccc aatcttcatg gaccagagat cttggatgtt ccttccacag ttcaaaagac 6600
[1093] ccctttcgtc acccaccctg ggtatgacac tggaaatggt attcagcttc ctggcacttc 6660
[1094] tggtcagcaa cccagtgttg ggcaacaaat gatctttgag gaacatggtt ttaggcggac 6720
[1095] cacaccgccc acaacggcca cccccataag gcataggcca agaccatacc cgccgaatgt 6780
[1096] aggacaagaa gctctctctc agacaaccat ctcatgggcc ccattccagg acacttctga 6840
[1097] gtacatcatt tcatgtcatc ctgttggcac tgatgaagaa cccttacagt tcagggttcc 6900
[1098] tggaacttct accagtgcca ctctgacagg cctcaccaga ggtgccacct acaacatcat 6960
[1099] agtggaggca ctgaaagacc agcagaggca taaggttcgg gaagaggttg ttaccgtggg 7020
[1100] caactctgtc aacgaaggct tgaaccaacc tacggatgac tcgtgctttg acccctacac 7080
[1101] agtttcccat tatgccgttg gagatgagtg ggaacgaatg tctgaatcag gctttaaact 7140
[1102] gttgtgccag tgcttaggct ttggaagtgg tcatttcaga tgtgattcat ctagatggtg 7200
[1103] ccatgacaat ggtgtgaact acaagattgg agagaagtgg gaccgtcagg gagaaaatgg 7260
[1104] ccagatgatg agctgcacat gtcttgggaa cggaaaagga gaattcaagt gtgaccctca 7320
[1105] tgaggcaacg tgttatgatg atgggaagac ataccacgta ggagaacagt ggcagaagga 7380
[1106] atatctcggt gccatttgct cctgcacatg ctttggaggc cagcggggct ggcgctgtga 7440
[1107] caactgccgc agacctgggg gtgaacccag tcccgaaggc actactggcc agtcctacaa 7500
[1108] ccagtattct cagagatacc atcagagaac aaacactaat gttaattgcc caattgagtg 7560
[1109] cttcatgcct ttagatgtac aggctgacag agaagattcc cgagagtaaa tcatctttcc 7620
[1110] aatccagagg aacaagcatg tctctctgcc aagatccatc taaactggag tgatgttagc 7680
[1111] agacccagct tagagttctt ctttctttct taagcccttt gctctggagg aagttctcca 7740
[1112] gcttcagctc aactcacagc ttctccaagc atcaccctgg gagtttcctg agggttttct 7800
[1113] cataaatgag ggctgcacat tgcctgttct gcttcgaagt attcaatacc gctcagtatt 7860
[1114] ttaaatgaag tgattctaag atttggtttg ggatcaatag gaaagcatat gcagccaacc 7920
[1115] aagatgcaaa tgttttgaaa tgatatgacc aaaattttaa gtaggaaagt cacccaaaca 7980
[1116] cttctgcttt cacttaagtg tctggcccgc aatactgtag gaacaagcat gatcttgtta 8040
[1117] ctgtgatatt ttaaatatcc acagtactca ctttttccaa atgatcctag taattgccta 8100
[1118] gaaatatctt tctcttacct gttatttatc aatttttccc agtattttta tacggaaaaa 8160
[1119] attgtattga aaacacttag tatgcagttg ataagaggaa tttggtataa ttatggtggg 8220
[1120] tgattatttt ttatactgta tgtgccaaag ctttactact gtggaaagac aactgtttta 8280
[1121] ataaaagatt tacattccac aacttgaagt tcatctattt gatataagac accttcgggg 8340
[1122] gaaataattc ctgtgaatat tctttttcaa ttcagcaaac atttgaaaat ctatgatgtg 8400
[1123] caagtctaat tgttgatttc agtacaagat tttctaaatc agttgctaca aaaactgatt 8460
[1124] ggtttttgtc acttcatctc ttcactaatg gagatagctt tacactttct gctttaatag 8520
[1125] atttaagtgg accccaatat ttattaaaat tgctagttta ccgttcagaa gtataataga 8580
[1126] aataatcttt agttgctctt ttctaaccat tgtaattctt cccttcttcc ctccaccttt 8640
[1127] ccttcattga ataaacctct gttcaaagag attgcctgca agggaaataa aaatgactaa 8700
[1128] gatattaaaa gtatttgaat agtaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 8742
[1129] <210> 15
[1130] <211> 1678
[1131] <212> DNA
[1132] <213> 智人
[1133] <400> 15

[1134] gagcaaacag agcagcagaa aaggcagttc ctcttctcca gtgccctcct tccctgtctc 60
[1135] tgcctctccc tcccttcctc aggcatcaga gcggagactt cagggagacc agagcccagc 120
[1136] ttgccaggca ctgagctaga agccctgcca tggcacccct gagacccctt ctcatactgg 180
[1137] ccctgctggc atgggttgct ctggctgacc aagagtcatg caagggccgc tgcactgagg 240
[1138] gcttcaacgt ggacaagaag tgccagtgtg acgagctctg ctcttactac cagagctgct 300
[1139] gcacagacta tacggctgag tgcaagcccc aagtgactcg cggggatgtg ttcactatgc 360
[1140] cggaggatga gtacacggtc tatgacgatg gcgaggagaa aaacaatgcc actgtccatg 420
[1141] aacaggtggg gggcccctcc ctgacctctg acctccaggc ccagtccaaa gggaatcctg 480
[1142] agcagacacc tgttctgaaa cctgaggaag aggcccctgc gcctgaggtg ggcgcctcta 540
[1143] agcctgaggg gatagactca aggcctgaga cccttcatcc agggagacct cagcccccag 600
[1144] cagaggagga gctgtgcagt gggaagccct tcgacgcctt caccgacctc aagaacggtt 660
[1145] ccctctttgc cttccgaggg cagtactgct atgaactgga cgaaaaggca gtgaggcctg 720
[1146] ggtaccccaa gctcatccga gatgtctggg gcatcgaggg ccccatcgat gccgccttca 780
[1147] cccgcatcaa ctgtcagggg aagacctacc tcttcaaggg tagtcagtac tggcgctttg 840
[1148] aggatggtgt cctggaccct gattaccccc gaaatatctc tgacggcttc gatggcatcc 900
[1149] cggacaacgt ggatgcagcc ttggccctcc ctgcccatag ctacagtggc cgggagcggg 960
[1150] tctacttctt caaggggaaa cagtactggg agtaccagtt ccagcaccag cccagtcagg 1020
[1151] aggagtgtga aggcagctcc ctgtcggctg tgtttgaaca ctttgccatg atgcagcggg 1080
[1152] acagctggga ggacatcttc gagcttctct tctggggcag aacctctgct ggtaccagac 1140
[1153] agccccagtt cattagccgg gactggcacg gtgtgccagg gcaagtggac gcagccatgg 1200
[1154] ctggccgcat ctacatctca ggcatggcac cccgcccctc cttggccaag aaacaaaggt 1260
[1155] ttaggcatcg caaccgcaaa ggctaccgtt cacaacgagg ccacagccgt ggccgcaacc 1320
[1156] agaactcccg ccggccatcc cgcgccacgt ggctgtcctt gttctccagt gaggagagca 1380
[1157] acttgggagc caacaactat gatgactaca ggatggactg gcttgtgcct gccacctgtg 1440
[1158] aacccatcca gagtgtcttc ttcttctctg gagacaagta ctaccgagtc aatcttcgca 1500
[1159] cacggcgagt ggacactgtg gaccctccct acccacgctc catcgctcag tactggctgg 1560
[1160] gctgcccagc tcctggccat ctgtaggagt cagagcccac atggccgggc cctctgtagc 1620
[1161] tccctcctcc catctccttc ccccagccca ataaaggtcc cttagccccg agtttaaa 1678
[1162] <210> 16
[1163] <211> 8605
[1164] <212> DNA
[1165] <213> 智人
[1166] <400> 16
[1167] aattcgccaa ctgaaaaagt gggaaaggat gtctggaggc gaggcgtccc attacagagg 60
[1168] aaggagctcg ctatataagc cagccaaagt tggctgcacc ggccacagcc tgcctactgt 120
[1169] cacccgcctc tcccgcgcgc agatacacgc ccccgcctcc gtgggcacaa aggcagcgct 180
[1170] gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc agctccacac tccaggtact 240
[1171] tcttccaagg acctaggtct ctcgcccatc ggaaagaaaa taattctttc aagaagatca 300
[1172] gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc ccaattctgc tgaaagtgag 360
[1173] ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa cccacctcca ccatgggggc 420
[1174] catgactcag ctgttggcag gtgtctttct tgctttcctt gccctcgcta ccgaaggtgg 480
[1175] ggtcctcaag aaagtcatcc ggcacaagcg acagagtggg gtgaacgcca ccctgccaga 540

[1176] agagaaccag ccagtggtgt ttaaccacgt ttacaacatc aagctgccag tgggatccca 600
[1177] gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac ctggcaccgc cttcagagcc 660
[1178] cagcgaaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaac cagattgtct tcacacatcg 720
[1179] catcaacatc ccccgccggg cctgtggctg tgccgcagcc cctgatgtta aggagctgct 780
[1180] gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccctg agggagcaat gtactgcagg 840
[1181] agcaggctgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac accaggccct tctgtagcgg 900
[1182] tcggggcaac ttcagcactg aaggatgtgg ctgtgtctgc gaacctggct ggaaaggccc 960
[1183] caactgctct gagcccgaat gtccaggcaa ctgtcacctt cgaggccggt gcattgatgg 1020
[1184] gcagtgcatc tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc agccagctgg cttgccccag 1080
[1185] cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc atctgtttcg aaggctacgc 1140
[1186] cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgccctgc agtgaggagc acggcacatg 1200
[1187] tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc gatgactgca acaagcctct 1260
[1188] gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag aatgagtgcg tgtgtgatga 1320
[1189] gggtttcacg ggcgaagact gcagtgagct catctgcccc aatgactgct tcgaccgggg 1380
[1190] ccgctgcatc aatggcacct gctactgcga agaaggcttc acaggtgaag actgcgggaa 1440
[1191] acccacctgc ccacatgcct gccacaccca gggccggtgt gaggaggggc agtgtgtatg 1500
[1192] tgatgagggc tttgccggtg tggactgcag cgagaagagg tgtcctgctg actgtcacaa 1560
[1193] tcgtggccgc tgtgtagacg ggcggtgtga gtgtgatgat ggtttcactg gagctgactg 1620
[1194] tggggagctc aagtgtccca atggctgcag tggccatggc cgctgtgtca atgggcagtg 1680
[1195] tgtgtgtgat gagggctata ctggggagga ctgcagccag ctacggtgcc ccaatgactg 1740
[1196] tcacagtcgg ggccgctgtg tcgagggcaa atgtgtatgt gagcaaggct tcaagggcta 1800
[1197] tgactgcagt gacatgagct gccctaatga ctgtcaccag cacggccgct gtgtgaatgg 1860
[1198] catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc cgggatcgcc aatgccccag 1920
[1199] ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc gtctgtgagg acggcttcac 1980
[1200] cggccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc catggccagg gtcgctgtgt 2040
[1201] gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa gactgcaagg agcaaagatg 2100
[1202] tcccagtgac tgtcatggcc agggccgctg cgtggacggc cagtgcatct gccacgaggg 2160
[1203] cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctgccccagt gactgcaaca acttaggaca 2220
[1204] atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc ggagaagact gctcagaggt 2280
[1205] gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa gagacggtca acctggcctg 2340
[1206] ggacaatgag atgcgggtca cagagtacct tgtcgtgtac acgcccaccc acgagggtgg 2400
[1207] tctggaaatg cagttccgtg tgcctgggga ccagacgtcc accatcatcc aggagctgga 2460
[1208] gcctggtgtg gagtacttta tccgtgtatt tgccatcctg gagaacaaga agagcattcc 2520
[1209] tgtcagcgcc agggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa ggcctgaaat tcaagtccat 2580
[1210] caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tcctctagac attgcttttg aaacctggga 2640
[1211] gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgagggagag atcaccaaaa gcctgaggag 2700
[1212] gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg caagagtatg agatatctct 2760
[1213] gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag agggtgacca ccacacgctt 2820
[1214] ggatgccccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac accactgcct tgatcacctg 2880
[1215] gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc tacggcatca aagacgtgcc 2940
[1216] aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac cagtactcca tcgggaacct 3000
[1217] gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctcccgc agaggtgaca tgtcaagcaa 3060

[1218] cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgatgctccc aggaatcttc gacgtgtttc 3120
[1219] ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc aaggcagcta ttgacagtta 3180
[1220] cagaattaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgct gaggttgatg ttccaaagag 3240
[1221] ccaacaagcc acaaccaaaa ccacactcac aggtctgagg ccgggaactg aatatgggat 3300
[1222] tggagtttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca gcgaccatca acgcagccac 3360
[1223] agagttggac acgcccaagg accttcaggt ttctgaaact gcagagacca gcctgaccct 3420
[1224] gctctggaag acaccgttgg ccaaatttga ccgctaccgc ctcaattaca gtctccccac 3480
[1225] aggccagtgg gtgggagtgc agcttccaag aaacaccact tcctatgtcc tgagaggcct 3540
[1226] ggaaccagga caggagtaca atgtcctcct gacagccgag aaaggcagac acaagagcaa 3600
[1227] gcccgcacgt gtgaaggcat ccactgaaca agcccctgag ctggaaaacc tcaccgtgac 3660
[1228] tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca gctgaccagg cctatgagca 3720
[1229] ctttatcatt caggtgcagg aggccaacaa ggtggaggca gctcggaacc tcaccgtgcc 3780
[1230] tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct gctacgcctt atacagtctc 3840
[1231] catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgctc tctgctgagg cctccacagg 3900
[1232] ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgaggtg ggctgggatg ccctcaaact 3960
[1233] caactggact gctccagaag gggcctatga gtacttttc attcaggtgc aggaggctga 4020
[1234] cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga ctgaggtcca cagacctgcc 4080
[1235] tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc ggggtcactc aggacttcag 4140
[1236] cacaacccct ctctctgttg aagtcttgac agaggaggtt ccagatatgg gaaacctcac 4200
[1237] agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg accacgccag atggaaccta 4260
[1238] tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg gaagaggctc acaatctcac 4320
[1239] ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc agggctggca ctccttacac 4380
[1240] agtcaccctg cacggcgagg tcaggggcca cagcactcga ccccttgctg tagaggtcgt 4440
[1241] cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct gaggttggct gggatggcct 4500
[1242] cagactcaac tggaccgcag ctgacaatgc ctatgagcac tttgtcattc aggtgcagga 4560
[1243] ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cacgttgcct ggcagcctca gggctgtgga 4620
[1244] catcccgggc ctcgaggctg ccacgcctta tagagtctcc atctatgggg tgatccgggg 4680
[1245] ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc aaagaacctg aaattggaaa 4740
[1246] cttaaatgtt tctgacataa ctcccgagag cttcaatctc tcctggatgg ctaccgatgg 4800
[1247] gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat aggttgctgg agactgtgga 4860
[1248] atataatatc tctggtgctg aacgaactgc ccatatctca gggctacccc ctagtactga 4920
[1249] ttttattgtc tacctctctg gacttgctcc cagcatccgg accaaaacca tcagtgccac 4980
[1250] agccacgaca gaggccctgc cccttctgga aaacctaacc atttccgaca ttaatcccta 5040
[1251] cgggttcaca gtttcctgga tggcatcgga gaatgccttt gacagctttc tagtaacggt 5100
[1252] ggtggattct gggaagctgc tggaccccca ggaattcaca ctttcaggaa cccagaggaa 5160
[1253] gctggagctt agaggcctca taactggcat tggctatgag gttatggtct ctggcttcac 5220
[1254] ccaagggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt acagaagccg aaccggaagt 5280
[1255] tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc cgtctgtcct ggacagctga 5340
[1256] tgaaggggtc ttcgacaatt ttgttctcaa aatcagagat accaaaaagc agtctgagcc 5400
[1257] actggaaata accctacttg cccccgaacg taccagggac ataacaggtc tcagagaggc 5460
[1258] tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga aggcgatccc agacagtcag 5520
[1259] tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc attttctcag acatcactga 5580

[1260] aaattcggct actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa gtggagagct tccggattac 5640
[1261] ctatgtgccc attacaggag gtacaccctc catggtaact gtggacggaa ccaagactca 5700
[1262] gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt gtcagcatca tcgccatgaa 5760
[1263] gggctttgag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc acagctctgg atggcccatc 5820
[1264] tggcctggtg acagccaaca tcactgactc agaagccttg gccaggtggc agccagccat 5880
[1265] tgccactgtg gacagttatg tcatctccta cacaggcgag aaagtgccag aaattacacg 5940
[1266] cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac ctcgagcctg ccacggaata 6000
[1267] cacactgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc tcaaccatca ctgccaagtt 6060
[1268] cacaacagac ctcgattctc caagagactt gactgctact gaggttcagt cggaaactgc 6120
[1269] cctccttacc tggcgacccc cccgggcatc agtcaccggt tacctgctgg tctatgaatc 6180
[1270] agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt gggtccagat accacctcct acagcctggc 6240
[1271] agacctgagc ccatccaccc actacacagc caagatccag gcactcaatg ggcccctgag 6300
[1272] gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc ctgtaccct tccccaagga 6360
[1273] ctgctcccaa gcaatgctga atggagacac gacctctggc ctctacacca tttatctgaa 6420
[1274] tggtgataag gctgaggcgc tggaagtctt ctgtgacatg acctctgatg ggggtggatg 6480
[1275] gattgtgttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc taccaaaact ggaaggcata 6540
[1276] tgctgctgga tttggggacc gcagagaaga attctggctt gggctggaca acctgaacaa 6600
[1277] aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg cgggaccatg gggagacagc 6660
[1278] ctttgctgtc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag actcgctaca agctgaaggt 6720
[1279] ggaggggtac agtgggacag caggtgactc catggcctac cacaatggca gatccttctc 6780
[1280] caccttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt gctctgtcct acaaaggggc 6840
[1281] tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg agatatgggg acaataacca 6900
[1282] cagtcagggc gttaactggt tccactggaa gggccacgaa cactcaatcc agtttgctga 6960
[1283] gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc aggcgcaaac gggcataaat 7020
[1284] tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc gaggaaagga ttttaccaaa 7080
[1285] gcatcaatac aaccagccca accatcggtc cacacctggg catttggtga gagtcaaagc 7140
[1286] tgaccatgga tccctggggc caacggcaac agcatgggcc tcacctcctc tgtgatttct 7200
[1287] ttctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt tttgttgttt gattcagcaa 7260
[1288] aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct cttaggtggc tctgggaatg 7320
[1289] ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac cagccgtatt ttacatgaag 7380
[1290] ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta aatgtgtcat tggaagccat 7440
[1291] ccctttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca atactgtttc cattttaagg 7500
[1292] atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat gatgaaaact aaggattttt 7560
[1293] caagagatct ttctttccaa aacatttctg gacagtacct gattgtattt ttttttaaa 7620
[1294] taaaagcaca agtacttttg agtttgttat tttgctttga attgttgagt ctgaatttca 7680
[1295] ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat aggaaaggta agtagggata 7740
[1296] gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg gagagaggga agcacttttt 7800
[1297] ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc aggcctgtaa tcccaacact 7860
[1298] ttgggaggcc aaggtgggag gatagcttaa ccccaggagt ttgagaccag cctgagcaac 7920
[1299] atagtgagaa cttgtctcta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa aatttaatta ggcaagcgtg 7980
[1300] gtagtgcgca cctgtcgtcc cagctactca ggaggctgag gtaggaaaat cactggagcc 8040
[1301] caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg cactccagcc tgggcaacag 8100

[1302] agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaaga aaagaaaaaa aaagcttaca acttgagatt 8160
[1303] cagcatcttg ctcagtattt ccaagactaa tagattatgg tttaaaagat gcttttatac 8220
[1304] tcattttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt tgaggtaagt attgttacca 8280
[1305] cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc aattcttggc tccaccattc 8340
[1306] ccaagttccc taacctctct atgcctcagt ttcctcttct gtaaagtagg gacactcata 8400
[1307] cttctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt tatccatttg aggcccttag 8460
[1308] aatggtaccc ggtgtatatt aagtgctagt acatgttagc tatcatcatt atcactttat 8520
[1309] atgagatgga ctggggttca tagaaaccca atgacttgat tgtggctact actcaataaa 8580
[1310] taatagaatt tggatttaaa aaaaa 8605
[1311] <210> 17
[1312] <211> 1616
[1313] <212> DNA
[1314] <213> 智人
[1315] <400> 17
[1316] ctccctgtgt tggtggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctgggagg gcttggttgt 60
[1317] cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag 120
[1318] ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg 180
[1319] atttgctttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaacaggc tgattctgga 240
[1320] agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa tacccagatg ctgtggccac atggctaaac 300
[1321] cctgacccat ctcagaagca gaatctccta gccccacaga cccttccaag taagtccaac 360
[1322] gaaagccatg accacatgga tgatatggat gatgaagatg atgatgacca tgtggacagc 420
[1323] caggactcca ttgactcgaa cgactctgat gatgtagatg acactgatga ttctcaccag 480
[1324] tctgatgagt ctcaccattc tgatgaatct gatgaactgg tcactgattt tcccacggac 540
[1325] ctgccagcaa ccgaagtttt cactccagtt gtccccacag tagacacata tgatggccga 600
[1326] ggtgatagtg tggtttatgg actgaggtca aaatctaaga agtttcgcag acctgacatc 660
[1327] cagtaccctg atgctacaga cgaggacatc acctcacaca tggaaagcga ggagttgaat 720
[1328] ggtgcataca aggccatccc cgttgcccag gacctgaacg cgccttctga ttgggacagc 780
[1329] cgtgggaagg acagttatga aacgagtcag ctggatgacc agagtgctga aacccacagc 840
[1330] cacaagcagt ccagattata taagcggaaa gccaatgatg agagcaatga gcattccgat 900
[1331] gtgattgata gtcaggaact ttccaaagtc agccgtgaat tccacagcca tgaatttcac 960
[1332] agccatgaag atatgctggt tgtagacccc aaaagtaagg aagaagataa acacctgaaa 1020
[1333] tttcgtattt ctcatgaatt agatagtgca tcttctgagg tcaattaaaa ggagaaaaaa 1080
[1334] tacaatttct cactttgcat ttagtcaaaa gaaaaaatgc tttatagcaa aatgaaagag 1140
[1335] aacatgaaat gcttctttct cagtttattg gttgaatgtg tatctatttg agtctggaaa 1200
[1336] taactaatgt gtttgataat tagtttagtt tgtggcttca tggaaactcc ctgtaaacta 1260
[1337] aaagcttcag ggttatgtct atgttcattc tatagaagaa atgcaaacta tcactgtatt 1320
[1338] ttaatatttg ttattctctc atgaatagaa atttatgtag aagcaaacaa aatactttta 1380
[1339] cccacttaaa aagagaatat aacattttat gtcactataa tcttttgttt tttaagttag 1440
[1340] tgtatatttt gttgtgatta tctttttgtg gtgtgaataa atcttttatc ttgaatgtaa 1500
[1341] taagaatttg gtggtgtcaa ttgcttattt gttttcccac ggttgtccag caattaataa 1560
[1342] aacataacct tttttactgc ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1616
[1343] <210> 18

[1344] <211> 4592

[1345] <212> DNA

[1346] <213> 智人

[1347] <400> 18

[1348] tagaagggag cgggaggggg ctccgggcgc cgcgcagcag acctgctccg gccgcgcgcc 60

[1349] tcgccgctgt cctccgggag cggcagcagt agcccgggcg gcgagggctg ggggttcctc 120

[1350] gagactctca gaggggcgcc tcccatcggc gcccaccacc ccaacctgtt cctcgcgcgc 180

[1351] cactgcgctg cgccccagga cccgctgccc aacatggatt ttctcctggc gctggtgctg 240

[1352] gtatcctcgc tctacctgca ggcggccgcc gagttcgacg ggaggtggcc caggcaaata 300

[1353] gtgtcatcga ttggcctatg tcgttatggt gggaggattg actgctgctg gggctgggct 360

[1354] cgccagtctt ggggacagtg tcagcctgtg tgccaaccac gatgcaaaca tggtgaatgt 420

[1355] atcgggccaa acaagtgcaa gtgtcatcct ggttatgctg gaaaaacctg taatcaagat 480

[1356] ctaaatgagt gtggcctgaa gccccggccc tgtaagcaca ggtgcatgaa cacttacggc 540

[1357] agctacaagt gctactgtct caacggatat atgctcatgc cggatggttc ctgctcaagt 600

[1358] gccctgacct gctccatggc aaactgtcag tatggctgtg atgttgttaa aggacaaata 660

[1359] cggtgccagt gcccatcccc tggcctgcag ctggctcctg atgggaggac ctgtgtagat 720

[1360] gttgatgaat gtgctacagg aagagcctcc tgccctagat ttaggcaatg tgtcaacact 780

[1361] tttgggagct acatctgcaa gtgtcataaa ggcttcgatc tcatgtatat tggaggcaaa 840

[1362] tatcaatgtc atgacataga cgaatgctca cttggtcagt atcagtgcag cagctttgct 900

[1363] cgatgttata acatacgtgg gtcctacaag tgcaaatgta aagaaggata ccagggtgat 960

[1364] ggactgactt gtgtgtatat cccaaaagtt atgattgaac cttcaggtcc aattcatgta 1020

[1365] ccaaagggaa atggtaccat tttaaagggt gacacaggaa ataataattg gattcctgat 1080

[1366] gttggaagta cttggtggcc tccgaagaca ccatatattc ctcctatcat taccaacagg 1140

[1367] cctacttcta agccaacaac aagacctaca ccaaagccaa caccaattcc tactccacca 1200

[1368] ccaccaccac ccctgccaac agagctcaga acacctctac cacctacaac cccagaaagg 1260

[1369] ccaaccaccg gactgacaac tatagcacca gctgccagta cacctccagg agggattaca 1320

[1370] gttgacaaca gggtacagac agaccctcag aaacccagag gagatgtgtt cattccacgg 1380

[1371] caaccttcaa atgacttgtt tgaaatattt gaaatagaaa gaggagtcag tgcagacgat 1440

[1372] gaagcaaagg atgatccagg tgttctggta cacagttgta attttgacca tggactttgt 1500

[1373] ggatggatca gggagaaaga caatgacttg cactgggaac caatcaggga cccagcaggt 1560

[1374] ggacaatatc tgacagtgtc ggcagccaaa gccccagggg gaaaagctgc acgcttggtg 1620

[1375] ctacctctcg gccgcctcat gcattcaggg gacctgtgcc tgtcattcag gcacaaggtg 1680

[1376] acggggctgc actctggcac actccaggtg tttgtgagaa aacacggtgc ccacggagca 1740

[1377] gccctgtggg gaagaaatgg tggccatggc tggaggcaaa cacagatcac cttgcgaggg 1800

[1378] gctgacatca agagcgtcgt cttcaaaggt gaaaaaaggc gtggtcacac tggggagatt 1860

[1379] ggattagatg atgtgagctt gaaaaaaggc cactgctctg aagaacgcta acaactccag 1920

[1380] aactaacaat gaactcctat gttgctctat cctctttttc caattctcat cttctctcct 1980

[1381] cttctccctt ttatcaggcc taggagaaga gtgggtcagt gggtcagaag gaagtctatt 2040

[1382] tggtgaccca ggtttttctg gcctgctttt gtgcaatccc aatgaacagt gataccctcc 2100

[1383] ttgaaataca ggggcatcgc agacacatca aagccatctg tgggtgttgc cttccatcct 2160

[1384] gtgtctcttt caggaaggca ttcagcatgc gtgagccata ccatcctcca tcctgattac 2220

[1385] aaggtgctcc ttgtagcaaa ttatgagagt gagttacggg agcagttttt aaaagaaatc 2280

[1386] tttgcagatg gctatgatgt tatgtgttcg gtgttgtacc atgagtagta ttgacttccc 2340
[1387] ttgagatatg atgtacaatg tgcttgtgaa attgacttac cctcttcact taagttagtt 2400
[1388] ctggcctgac ctgaactctg acttttactg ccattcactt tataaaataa gggtgtgtaa 2460
[1389] catatcaaga tacatttatt tttatctgtt ttttttttcc tgttaaagac aattatgtag 2520
[1390] agtgggcacg taatccctcc ttagtagtat tgtgttttgt gtaaatgtgc tattgatatt 2580
[1391] aagtatttac atgttccaaa tatttacaga ctctagttgc aaggtaaagg gcagcttgtg 2640
[1392] atctcaaaaa aatacatggt gaaatgtcat ccagttccat gaccttatat tggcagcagt 2700
[1393] aggaaattgg cagaagtgtt gggttgtggt aacggagtga tgaatttttt tttaatggcc 2760
[1394] ttgagtttga tctctgcaaa ggataggaaa cctttaggaa gacaagaaac tgcagttaat 2820
[1395] ttagaactgt cactgtttca agttacactt taaaaccaca gcttttacca tcataacatg 2880
[1396] gctctggtaa tatgtaggaa gctttataaa agttttggtt gattcagaaa aaggatcctg 2940
[1397] ttgcagagtg agaggaagca taggggggaaa ctccattgga acagattttc acacaacgtt 3000
[1398] ttaaattgat ataagtttag gcagttgtag ttcataactt atgttgctca tgttgtgctg 3060
[1399] tgtcaggatg ggataggaag caagtcccat gcttagaggc atgggatgtg ttggaacggg 3120
[1400] atttacacac actggaggag cagggcaagt tggaattcta agatccatga acccccaact 3180
[1401] gtatttcctc cctgcatatt ttaccaatat attaaaaaac aatgtaactt ttaaaaggca 3240
[1402] tcattcctga ggtttgtctt aatttctgat taagtaatca gaatattttc tgctattttt 3300
[1403] gccaggaatc acaaagatga ttaaagggtt ggaaaaaaag atctatgatg gaaaattaaa 3360
[1404] ggaactggga ttattgagcc tggagaagag aagactgagg ggcaaaccat tgatggtttt 3420
[1405] caagtatatg aagggttggc acagagaggg tggcgaccag ctgttctcca tatgcactaa 3480
[1406] gaatagaaca agaggaaact ggcttagact agagtataag ggagcatttc ttggcagggg 3540
[1407] ccattgttag aatacttcat aaaaaaagaa gtgtgaaaat ctcagtatct ctctctcttt 3600
[1408] ctaaaaaatt agataaaaat ttgtctattt aagatggtta aagatgttct tacccaagga 3660
[1409] aaagtaacaa attatagaat ttcccaaaag atgttttgat cctactagta gtatgcagtg 3720
[1410] aaaatcttta gaactaaata atttggacaa ggcttaattt aggcatttcc ctcttgacct 3780
[1411] cctaatggag agggattgaa aggggaagag cccaccaaat gctgagctca ctgaaatatc 3840
[1412] tctcccttat ggcaatccta gcagtattaa agaaaaaagg aaactattta ttccaaatga 3900
[1413] gagtatgatg gacagatatt ttagtatctc agtaatgtcc tagtgtggcg gtggttttca 3960
[1414] atgtttcttc atgttaaagg tataagcctt tcatttgttc aatggatgat gtttcagatt 4020
[1415] ttttttttt taagagatcc ttcaaggaac acagttcaga gagattttca tcgggtgcat 4080
[1416] tctctctgct tcgtgtgtga caagttatct tggctgctga gaaagagtgc cctgccccac 4140
[1417] accggcagac ctttccttca cctcatcagt atgattcagt ttctcttatc aattggactc 4200
[1418] tcccaggttc cacagaacag taatattttt tgaacaatag gtacaataga aggtcttctg 4260
[1419] tcatttaacc tggtaaaggc agggctggag ggggaaaata aatcattaag cctttgagta 4320
[1420] acggcagaat atatggctgt agatccattt ttaatggttc atttccttta tggtcatata 4380
[1421] actgcacagc tgaagatgaa aggggaaaat aaatgaaaat tttacttttc gatgccaatg 4440
[1422] atacattgca ctaaactgat ggaagaagtt atccaaagta ctgtataaca tcttgtttat 4500
[1423] tatttaatgt tttctaaaat aaaaaatgtt agtggttttc caaatggcct aataaaaaca 4560
[1424] attatttgta aataaaaaca ctgttagtaa ta 4592
[1425] <210> 19
[1426] <211> 3538
[1427] <212> DNA

[1428] <213> TAGAAGGGAG 智人

[1429] <400> 19

[1430] gaatcattaa cttaatttga ctatctggtt tgtggatgcg tttactctca tgtaagtcaa 60

[1431] caacatcctg ggattgggac ccactttctg ggcactgctg gccagtccca aaatggaaca 120

[1432] taaggaagtg gttcttctac ttcttttatt tctgaaatca ggtcaaggag agcctctgga 180

[1433] tgactatgtg aatacccagg gggcttcact gttcagtgtc actaagaagc agctgggagc 240

[1434] aggaagtata gaagaatgtg cagcaaaatg tgaggaggac gaagaattca cctgcagggc 300

[1435] attccaatat cacagtaaag agcaacaatg tgtgataatg gctgaaaaca ggaagtcctc 360

[1436] cataatcatt aggatgagag atgtagtttt atttgaaaag aaagtgtatc tctcagagtg 420

[1437] caagactggg aatggaaaga actacagagg gacgatgtcc aaaacaaaaa atggcatcac 480

[1438] ctgtcaaaaa tggagttcca cttctcccca cagacctaga ttctcacctg ctacacaccc 540

[1439] ctcagaggga ctggaggaga actactgcag gaatccagac aacgatccgc aggggccctg 600

[1440] gtgctatact actgatccag aaaagagata tgactactgc gacattcttg agtgtgaaga 660

[1441] ggaatgtatg cattgcagtg gagaaaacta tgacggcaaa atttccaaga ccatgtctgg 720

[1442] actggaatgc caggcctggg actctcagag cccacacgct catggataca ttccttccaa 780

[1443] atttccaaac aagaacctga agaagaatta ctgtcgtaac cccgataggg agctgcggcc 840

[1444] ttggtgtttc accaccgacc ccaacaagcg ctgggaactt tgtgacatcc cccgctgcac 900

[1445] aacacctcca ccatcttctg gtcccaccta ccagtgtctg aagggaacag gtgaaaacta 960

[1446] tcgcgggaat gtggctgtta ccgtgtccgg gcacacctgt cagcactgga gtgcacagac 1020

[1447] ccctcacaca cataacagga caccagaaaa cttcccctgc aaaaatttgg atgaaaacta 1080

[1448] ctgccgcaat cctgacggaa aaagggcccc atggtgccat acaaccaaca gccaagtgcg 1140

[1449] gtgggagtac tgtaagatac cgtcctgtga ctcctcccca gtatccacgg aacaattggc 1200

[1450] tcccacagca ccacctgagc taacccctgt ggtccaggac tgctaccatg gtgatggaca 1260

[1451] gagctaccga ggcacatcct ccaccaccac cacaggaaag aagtgtcagt cttggtcatc 1320

[1452] tatgacacca caccggcacc agaagacccc agaaaactac ccaaatgctg gcctgacaat 1380

[1453] gaactactgc aggaatccag atgccgataa aggcccctgg tgttttacca cagaccccag 1440

[1454] cgtcaggtgg gagtactgca acctgaaaaa atgctcagga acagaagcga gtgttgtagc 1500

[1455] acctccgcct gttgtcctgc ttccagatgt agagactcct tccgaagaag actgtatgtt 1560

[1456] tgggaatggg aaaggatacc gaggcaagag ggcgaccact gttactggga cgccatgcca 1620

[1457] ggactgggct gcccaggagc cccatagaca cagcattttc actccagaga caaatccacg 1680

[1458] ggcgggtctg gaaaaaaatt actgccgtaa ccctgatggt gatgtaggtg gtccctggtg 1740

[1459] ctacacgaca aatccaagaa aactttacga ctactgtgat gtccctcagt gtgcggcccc 1800

[1460] ttcatttgat tgtgggaagc ctcaagtgga gccgaagaaa tgtcctggaa gggttgtagg 1860

[1461] ggggtgtgtg gcccacccac attcctggcc ctggcaagtc agtcttagaa caaggtttgg 1920

[1462] aatgcacttc tgtggaggca ccttgatatc cccagagtgg gtgttgactg ctgcccactg 1980

[1463] cttggagaag tccccaaggc cttcatccta caaggtcatc ctgggtgcac accaagaagt 2040

[1464] gaatctcgaa ccgcatgttc aggaaataga agtgtctagg ctgttcttgg agcccacacg 2100

[1465] aaaagatatt gccttgctaa agctaagcag tcctgccgtc atcactgaca aagtaatccc 2160

[1466] agcttgtctg ccatccccaa attatgtggt cgctgaccgg accgaatgtt tcatcactgg 2220

[1467] ctggggagaa acccaaggta cttttggagc tggccttctc aaggaagccc agctccctgt 2280

[1468] gattgagaat aaagtgtgca atcgctatga gtttctgaat ggaagagtcc aatccaccga 2340

[1469] actctgtgct gggcatttgg ccggaggcac tgacagttgc cagggtgaca gtggaggtcc 2400

[1470] tctggtttgc ttcgagaagg acaaatacat tttacaagga gtcacttctt ggggtcttgg 2460
[1471] ctgtgcacgc cccaataagc ctggtgtcta tgttcgtgtt tcaaggtttg ttacttggat 2520
[1472] tgagggagtg atgagaaata attaattgga cgggagacag agtgacgcac tgactcacct 2580
[1473] agaggctgga acgtgggtag ggatttagca tgctggaaat aactggcagt aatcaaacga 2640
[1474] agacactgtc cccagctacc agctacgcca aacctcggca ttttttgtgt tattttctga 2700
[1475] ctgctggatt ctgtagtaag gtgacatagc tatgacattt gttaaaaata aactctgtac 2760
[1476] ttaactttga tttgagtaaa ttttggtttt ggtcttcaac attttcatgc tctttgttca 2820
[1477] ccccaccaat ttttaaatgg gcagatgggg ggatttagct gcttttgata aggaacagct 2880
[1478] gcacaaagga ctgagcaggc tgcaaggtca cagaggggag agccaagaag ttgtccacgc 2940
[1479] atttacctca tcagctaacg agggcttgac atgcattttt actgtcttta ttcctgacac 3000
[1480] tgagatgaat gttttcaaag ctgcaacatg tatggggagt catgcaaacc gattctgtta 3060
[1481] ttgggaatga aatctgtcac cgactgcttg acttgagccc aggggacacg gagcagagag 3120
[1482] ctgtatatga tggagtgaac cggtccatgg atgtgtaaca caagaccaac tgagagtctg 3180
[1483] aatgttattc tggggcacac gtgagtctag gattggtgcc aagagcatgt aaatgaacaa 3240
[1484] caagcaaata ttgaaggtgg accacttatt tcccattgct aattgcctgc ccggttttga 3300
[1485] aacagtctgc agtacacacg gtcacaggag aatgacctgt gggagagata catgtttaga 3360
[1486] aggaagagaa aggacaaagg cacacgtttt accatttaaa atattgttac caaacaaaaa 3420
[1487] tatccattca aaatacaatt taacaatgca acagtcatct tacagcagag aaatgcagag 3480
[1488] aaaagcaaaa ctgcaagtga ctgtgaataa agggtgaatg tagtctcaaa tcctcaaa 3538
[1489] <210> 20
[1490] <211> 3853
[1491] <212> DNA
[1492] <213> 智人
[1493] <400> 20
[1494] atttaagagc caactgtctt gtctttcccg agtccgtttg aggaagtccc cgaggcgcac 60
[1495] agagcaagcc cacgcgaggg cacctctgga ggggagcgcc tgcaggacct tgtaaagtca 120
[1496] aaaatgtcag aaacttccag gaccgccttt ggaggcagaa gagcagttcc acccaataac 180
[1497] tctaatgcag cggaagatga cctgcccaca gtggagcttc agggcgtggt gccccggggc 240
[1498] gtcaacctgc aagagtttct taatgtcacg agcgttcacc tgttcaagga gagatgggac 300
[1499] actaacaagg tggaccacca cactgacaag tatgaaaaca acaagctgat tgtccgcaga 360
[1500] gggcagtctt tctatgtgca gattgacttc agtcgtccat atgaccccag aagggatctc 420
[1501] ttcagggtgg aatacgtcat tggtcgctac ccacaggaga acaagggaac ctacatccca 480
[1502] gtgcctatag tctcagagtt acaaagtgga aagtgggggg ccaagattgt catgagagag 540
[1503] gacaggtctg tgcggctgtc catccagtct tcccccaaat gtattgtggg gaaattccgc 600
[1504] atgtatgttg ctgtctggac tccctatggc gtacttcgaa ccagtcgaaa cccagaaaca 660
[1505] gacacgtaca ttctcttcaa tccttggtgt gaagatgatg ctgtgtatct ggacaatgag 720
[1506] aaagaaagag aagagtatgt cctgaatgac atcggggtaa ttttttatgg agaggtcaat 780
[1507] gacatcaaga ccagaagctg gagctatggt cagtttgaag atggcatcct ggacacttgc 840
[1508] ctgtatgtga tggacagagc acaaatggac ctctctggaa gagggaatcc catcaaagtc 900
[1509] agccgtgtgg ggtctgcaat ggtgaatgcc aaagatgacg aaggtgtcct cgttggatcc 960
[1510] tgggacaata tctatgccta tggcgtcccc ccatcggcct ggactggaag cgttgacatt 1020
[1511] ctattggaat accggagctc tgagaatcca gtccggtatg gccaatgctg ggtttttgct 1080

[1512] ggtgtcttta acacattttt acgatgcctt ggaataccag caagaattgt taccaattat 1140
[1513] ttctctgccc atgataatga tgccaatttg caaatggaca tcttcctgga agaagatggg 1200
[1514] aacgtgaatt ccaaactcac caaggattca gtgtggaact accactgctg gaatgaagca 1260
[1515] tggatgacaa ggcctgacct tcctgttgga tttggaggct ggcaagctgt ggacagcacc 1320
[1516] ccccaggaaa atagcgatgg catgtatcgg tgtggccccg cctcggttca agccatcaag 1380
[1517] cacggccatg tctgcttcca atttgatgca ccttttgttt ttgcagaggt caacagcgac 1440
[1518] ctcatttaca ttacagctaa gaaagatggc actcatgtgg tggaaaatgt ggatgccacc 1500
[1519] cacattggga aattaattgt gaccaaacaa attggaggag atggcatgat ggatattact 1560
[1520] gatacttaca aattccaaga aggtcaagaa gaagagagat tggccctaga aactgccctg 1620
[1521] atgtacggag ctaaaaagcc cctcaacaca gaaggtgtca tgaaatcaag gtccaacgtt 1680
[1522] gacatggact ttgaagtgga aaatgctgtg ctgggaaaag acttcaagct ctccatcacc 1740
[1523] ttccggaaca acagccacaa ccgttacacc atcacagctt atctctcagc caacatcacc 1800
[1524] ttctacaccg gggtcccgaa ggcagaattc aagaaggaga cgttcgacgt gacgctggag 1860
[1525] cccttgtcct tcaagaaaga ggcggtgctg atccaagccg gcgagtacat gggtcagctg 1920
[1526] ctggaacaag cgtccctgca cttctttgtc acagctcgca tcaatgagac cagggatgtt 1980
[1527] ctggccaagc aaaagtccac cgtgctaacc atccctgaga tcatcatcaa ggtccgtggc 2040
[1528] actcaggtag ttggttctga catgactgtg acagttgagt ttaccaatcc tttaaaagaa 2100
[1529] accctgcgaa atgtctgggt acacctggat ggtcctggag taacaagacc aatgaagaag 2160
[1530] atgttccgtg aaatccggcc caactccacc gtgcagtggg aagaagtgtg ccggccctgg 2220
[1531] gtctctgggc atcggaagct gatagccagc atgagcagtg actccctgag acatgtgtat 2280
[1532] ggcgagctgg acgtgcagat tcaaagacga ccttccatgt gaatgcacag gaagctgaga 2340
[1533] tgaaccctgg catttggcct cttgtagtct tggctaagga aattctaacg caaaaatagc 2400
[1534] tcttgctttg acttaggtgt gaagacccag acaggactgc agagggctcc agagtggaga 2460
[1535] tcccacatat ttcaaaaaca tgcttttcca aacccaggct attcggcaag gaagttagtt 2520
[1536] tttaatctct ccaccttcca aagagtgcta agcattagct ttaattaagc tctcatagct 2580
[1537] cataagagta acagtcatca tttatcatca caaatggcta catctccaaa tatcagtggg 2640
[1538] ctctcttacc agggagattt gctcaatacc tggcctcatt taaaacaaga cttcagattc 2700
[1539] cccactcagc cttttgggaa taatagcaca tgatttgggc tctagaattc cagtcccctt 2760
[1540] tctcggggtc aggttctacc ctccatgtga gaatattttt cccaggacta gagcacaaca 2820
[1541] taatttttat ttttggcaaa gccagaaaaa gatctttcat tttgcacctg cagccaagca 2880
[1542] aatgcctgcc aaattttaga tttaccttgt tagaagaggt ggccccatat taacaaattg 2940
[1543] catttgtggg aaacttaacc acctacaagg agataagaaa gcaggtgcaa cactcaagtc 3000
[1544] tattgaataa tgtagttttg tgatgcattt tatagaatgt gtcacactgt ggcctgatca 3060
[1545] gcaggagcca atatccctta ctttaaccct ttctgggatg caatactagg aagtaaagtg 3120
[1546] aagaatttat ctctttagtt agtgattata tttcacccat ctctcaggaa tcatctcctt 3180
[1547] tgcagaatga tgcaggttca ggtccccttt cagagatata ataagcccaa caagttgaag 3240
[1548] aagctggcgg atctagtgac cagatatata gaaggactgc agccactgat tctctcttgt 3300
[1549] ccttcacatc acccatgttg agacctcagc ttggcactca ggtgctgaag ggtaatatgg 3360
[1550] actcagcctt gcaaatagcc agtgctagtt ctgacccaac cacagaggat gctgacatca 3420
[1551] tttgtattat gttccaaggc tactacagag aaggctgcct gctatgtatt tgcaaggctg 3480
[1552] atttatggtc agaatttccc tctgatatgt ctagggtgtg atttaggtca gtagactgtg 3540
[1553] attcttagca aaaaatgaac agtgataagt atactggggg caaaatcaga atggaatgct 3600

[1554] ctggtctata taaccacatt tctaagcctt tgagactgtt cctgagcctt cagcactaac 3660
[1555] gagctggtcc cctctatata tacatcatac ttaactttac taagtaatct cacagcattt 3720
[1556] gccaagtctc ccaatatcca attttaaaat gaaatgcatt ttgctagaca gttaaactgg 3780
[1557] cttaacttag tatattatta ttaattacaa tgtaatagaa gcttaaaata aagttaaact 3840
[1558] gattatattt gca 3853
[1559] <210> 21
[1560] <211> 8838
[1561] <212> DNA
[1562] <213> 智人
[1563] <400> 21
[1564] gtggcagctc acagctattg tggtgggaaa gggagggtgg ttggtggatg tcacagcttg 60
[1565] ggctttatct cccccagcag tggggactcc acagcccctg ggctacataa cagcaagaca 120
[1566] gtccggagct gtagcagacc tgattgagcc tttgcagcag ctgagagcat ggcctagggt 180
[1567] gggcggcacc attgtccagc agctgagttt cccagggacc ttggagatag ccgcagccct 240
[1568] catttgcagg ggaagatgat tcctgccaga tttgccgggg tgctgcttgc tctggccctc 300
[1569] attttgccag ggacccttg tgcagaagga actcgcggca ggtcatccac ggcccgatgc 360
[1570] agccttttcg gaagtgactt cgtcaacacc tttgatggga gcatgtacag ctttgcggga 420
[1571] tactgcagtt acctcctggc agggggctgc cagaaacgct ccttctcgat tattggggac 480
[1572] ttccagaatg gcaagagagt gagcctctcc gtgtatcttg gggaattttt tgacatccat 540
[1573] ttgtttgtca atggtaccgt gacacagggg gaccaaagag tctccatgcc ctatgcctcc 600
[1574] aaagggctgt atctagaaac tgaggctggg tactacaagc tgtccggtga ggcctatggc 660
[1575] tttgtggcca ggatcgatgg cagcggcaac tttcaagtcc tgctgtcaga cagatacttc 720
[1576] aacaagacct gcgggctgtg tggcaacttt aacatctttg ctgaagatga ctttatgacc 780
[1577] caagaaggga ccttgacctc ggacccttat gactttgcca actcatgggc tctgagcagt 840
[1578] ggagaacagt ggtgtgaacg ggcatctcct cccagcagct catgcaacat ctcctctggg 900
[1579] gaaatgcaga agggcctgtg ggagcagtgc cagcttctga agagcacctc ggtgtttgcc 960
[1580] cgctgccacc ctctggtgga ccccgagcct tttgtggccc tgtgtgagaa gactttgtgt 1020
[1581] gagtgtgctg gggggctgga gtgcgcctgc cctgccctcc tggagtacgc ccggacctgt 1080
[1582] gcccaggagg gaatggtgct gtacggctgg accgaccaca gcgcgtgcag cccagtgtgc 1140
[1583] cctgctggta tggagtatag gcagtgtgtg tccccttgcg ccaggacctg ccagagcctg 1200
[1584] cacatcaatg aaatgtgtca ggagcgatgc gtggatggct gcagctgccc tgagggacag 1260
[1585] ctcctggatg aaggcctctg cgtggagagc accgagtgtc cctgcgtgca ttccggaaag 1320
[1586] cgctaccctc ccggcacctc cctctctcga gactgcaaca cctgcatttg ccgaaacagc 1380
[1587] cagtggatct gcagcaatga agaatgtcca ggggagtgcc ttgtcacagg tcaatcacac 1440
[1588] ttcaagagct ttgacaacag atacttcacc ttcagtggga tctgccagta cctgctggcc 1500
[1589] cgggattgcc aggaccactc cttctccatt gtcattgaga ctgtccagtg tgctgatgac 1560
[1590] cgcgacgctg tgtgcacccg ctccgtcacc gtccggctgc ctggcctgca caacagcctt 1620
[1591] gtgaaactga agcatggggc aggagttgcc atggatggcc aggacgtcca gctccccctc 1680
[1592] ctgaaaggtg acctccgcat ccagcataca gtgacggcct ccgtgcgcct cagctacggg 1740
[1593] gaggacctgc agatggactg ggatggccgc gggaggctgc tggtgaagct gtcccccgtc 1800
[1594] tatgccggga agacctgcgg cctgtgtggg aattacaatg gcaaccaggg cgacgacttc 1860
[1595] cttacccccct ctgggctggc ggagccccgg gtggaggact tcgggaacgc ctggaagctg 1920

[1596] cacggggact gccaggacct gcagaagcag cacagcgatc cctgcgccct caacccgcgc 1980
[1597] atgaccaggt tctccgagga ggcgtgcgcg gtcctgacgt cccccacatt cgaggcctgc 2040
[1598] catcgtgccg tcagcccgct gccctacctg cggaactgcc gctacgacgt gtgctcctgc 2100
[1599] tcggacggcc gcgagtgcct gtgcggcgcc ctggccagct atgccgcggc ctgcgcgggg 2160
[1600] agaggcgtgc gcgtcgcgtg gcgcgagcca ggccgctgtg agctgaactg cccgaaaggc 2220
[1601] caggtgtacc tgcagtgcgg gacccccctgc aacctgacct gccgctctct ctcttacccg 2280
[1602] gatgaggaat gcaatgaggc ctgcctggag ggctgcttct gccccccagg gctctacatg 2340
[1603] gatgagaggg gggactgcgt gcccaaggcc cagtgcccct gttactatga cggtgagatc 2400
[1604] ttccagccag aagacatctt ctcagaccat cacaccatgt gctactgtga ggatggcttc 2460
[1605] atgcactgta ccatgagtgg agtccccgga agcttgctgc ctgacgctgt cctcagcagt 2520
[1606] cccctgtctc atcgcagcaa aaggagccta tcctgtcggc cccccatggt caagctggtg 2580
[1607] tgtcccgctg acaacctgcg ggctgaaggg ctcgagtgta ccaaaacgtg ccagaactat 2640
[1608] gacctggagt gcatgagcat gggctgtgtc tctggctgcc tctgcccccc gggcatggtc 2700
[1609] cggcatgaga acagatgtgt ggccctggaa aggtgtccct gcttccatca gggcaaggag 2760
[1610] tatgcccctg gagaaacagt gaagattggc tgcaacactt gtgtctgtcg ggaccggaag 2820
[1611] tggaactgca cagaccatgt gtgtgatgcc acgtgctcca cgatcggcat ggcccactac 2880
[1612] ctcaccttcg acgggctcaa atacctgttc cccggggagt gccagtacgt tctggtgcag 2940
[1613] gattactgcg gcagtaaccc tgggaccttt cggatcctag tggggaataa gggatgcagc 3000
[1614] caccctcag tgaaatgcaa gaaacgggtc accatcctgg tggagggagg agagattgag 3060
[1615] ctgtttgacg gggaggtgaa tgtgaagagg cccatgaagg atgagactca ctttgaggtg 3120
[1616] gtggagtctg gccggtacat cattctgctg ctgggcaaag ccctctccgt ggtctgggac 3180
[1617] cgccacctga gcatctccgt ggtcctgaag cagacatacc aggagaaagt gtgtggcctg 3240
[1618] tgtgggaatt ttgatggcat ccagaacaat gacctcacca gcagcaacct ccaagtggag 3300
[1619] gaagaccctg tggactttgg gaactcctgg aaagtgagct cgcagtgtgc tgacaccaga 3360
[1620] aaagtgcctc tggactcatc ccctgccacc tgccataaca acatcatgaa gcagacgatg 3420
[1621] gtggattcct cctgtagaat ccttaccagt gacgtcttcc aggactgcaa caagctggtg 3480
[1622] gaccccgagc catatctgga tgtctgcatt tacgacacct gctcctgtga gtccattggg 3540
[1623] gactgcgcct gcttctgcga caccattgct gcctatgccc acgtgtgtgc ccagcatggc 3600
[1624] aaggtggtga cctggaggac ggccacattg tgcccccaga gctgcgagga gaggaatctc 3660
[1625] cgggagaacg ggtatgagtg tgagtggcgc tataacagct gtgcacctgc ctgtcaagtc 3720
[1626] acgtgtcagc accctgagcc actggcctgc cctgtgcagt gtgtggaggg ctgccatgcc 3780
[1627] cactgccctc cagggaaaat cctggatgag cttttgcaga cctgcgttga ccctgaagac 3840
[1628] tgtccagtgt gtgaggtggc tggccggcgt tttgcctcag gaaagaaagt caccttgaat 3900
[1629] cccagtgacc ctgagcactg ccagatttgc cactgtgatg ttgtcaacct cacctgtgaa 3960
[1630] gcctgccagg agccgggagg cctggtggtg cctcccacag atgccccggt gagccccacc 4020
[1631] actctgtatg tggaggacat ctcggaaccg ccgttgcacg atttctactg cagcaggcta 4080
[1632] ctggacctgg tcttcctgct ggatggctcc tccaggctgt ccgaggctga gtttgaagtg 4140
[1633] ctgaaggcct ttgtggtgga catgatggag cggctgcgca tctcccagaa gtgggtccgc 4200
[1634] gtggccgtgg tggagtacca cgacggctcc cacgcctaca tcgggctcaa ggaccggaag 4260
[1635] cgaccgtcag agctgcggcg cattgccagc caggtgaagt atgcgggcag ccaggtggcc 4320
[1636] tccaccagcg aggtcttgaa atacacactg ttccaaatct tcagcaagat cgaccgccct 4380
[1637] gaagcctccc gcatcaccct gctcctgatg gccagccagg agccccaacg gatgtcccgg 4440

[1638] aactttgtcc gctacgtcca gggcctgaag aagaagaagg tcattgtgat cccggtgggc 4500
[1639] attgggcccc atgccaacct caagcagatc cgcctcatcg agaagcaggc ccctgagaac 4560
[1640] aaggccttcg tgctgagcag tgtggatgag ctggagcagc aaagggacga gatcgttagc 4620
[1641] tacctctgtg accttgcccc tgaagcccct cctcctactc tgccccccga catggcacaa 4680
[1642] gtcactgtgg gcccggggct cttgggggtt tcgaccctgg ggcccaagag gaactccatg 4740
[1643] gttctggatg tggcgttcgt cctggaagga tcggacaaaa ttggtgaagc cgacttcaac 4800
[1644] aggagcaagg agttcatgga ggaggtgatt cagcggatgg atgtgggcca ggacagcatc 4860
[1645] cacgtcacgg tgctgcagta ctcctacatg gtgactgtgg agtacccctt cagcgaggca 4920
[1646] cagtccaaag gggacatcct gcagcgggtg cgagagatcc gctaccaggg cggcaacagg 4980
[1647] accaacactg ggctggccct gcggtacctc tctgaccaca gcttcttggt cagccagggt 5040
[1648] gaccgggagc aggcgcccaa cctggtctac atggtcaccg gaaatcctgc ctctgatgag 5100
[1649] atcaagaggc tgcctggaga catccaggtg gtgcccattg gagtgggccc taatgccaac 5160
[1650] gtgcaggagc tggagaggat tggctggccc aatgccccta tcctcatcca ggactttgag 5220
[1651] acgctccccc gagaggctcc tgacctggtg ctgcagaggt gctgctccgg agaggggctg 5280
[1652] cagatcccca ccctctcccc tgcacctgac tgcagccagc ccctggacgt gatccttctc 5340
[1653] ctggatggct cctccagttt cccagcttct tattttgatg aaatgaagag tttcgccaag 5400
[1654] gctttcattt caaaagccaa tatagggcct cgtctcactc aggtgtcagt gctgcagtat 5460
[1655] ggaagcatca ccaccattga cgtgccatgg aacgtggtcc cggagaaagc ccatttgctg 5520
[1656] agccttgtgg acgtcatgca gcgggaggga ggccccagcc aaatcgggga tgccttgggc 5580
[1657] tttgctgtgc gatacttgac ttcagaaatg catggtgcca ggccgggagc ctcaaaggcg 5640
[1658] gtggtcatcc tggtcacgga cgtctctgtg gattcagtgg atgcagcagc tgatgccgcc 5700
[1659] aggtccaaca gagtgacagt gttccctatt ggaattggag atcgctacga tgcagcccag 5760
[1660] ctacggatct tggcaggccc agcaggcgac tccaacgtgg tgaagctcca gcgaatcgaa 5820
[1661] gacctcccta ccatggtcac cttgggcaat tccttcctcc acaaactgtg ctctggattt 5880
[1662] gttaggattt gcatggatga ggatgggaat gagaagaggc ccggggacgt ctggaccttg 5940
[1663] ccagaccagt gccacaccgt gacttgccag ccagatggcc agaccttgct gaagagtcat 6000
[1664] cgggtcaact gtgaccgggg gctgaggcct tcgtgcccta acagccagtc ccctgttaaa 6060
[1665] gtggaagaga cctgtggctg ccgctggacc tgcccctgcg tgtgcacagg cagctccact 6120
[1666] cggcacatcg tgacctttga tgggcagaat ttcaagctga ctggcagctg ttcttatgtc 6180
[1667] ctatttcaaa acaaggagca ggacctggag gtgattctcc ataatggtgc ctgcagccct 6240
[1668] ggagcaaggc agggctgcat gaaatccatc gaggtgaagc acagtgccct ctccgtcgag 6300
[1669] ctgcacagtg acatggaggt gacggtgaat gggagactgg tctctgttcc ttacgtgggt 6360
[1670] gggaacatgg aagtcaacgt ttatggtgcc atcatgcatg aggtcagatt caatcacctt 6420
[1671] ggtcacatct tcacattcac tccacaaaac aatgagttcc aactgcagct cagccccaag 6480
[1672] acttttgctt caaagacgta tggtctgtgt gggatctgtg atgagaacgg agccaatgac 6540
[1673] ttcatgctga gggatggcac agtcaccaca gactggaaaa cacttgttca ggaatggact 6600
[1674] gtgcagcggc cagggcagac gtgccagccc atcctggagg agcagtgtct tgtccccgac 6660
[1675] agctcccact gccaggtcct cctcttacca ctgtttgctg aatgccacaa ggtcctggct 6720
[1676] ccagccacat tctatgccat ctgccagcag gacagttgcc accaggagca agtgtgtgag 6780
[1677] gtgatcgcct cttatgccca cctctgtcgg accaacgggg tctgcgttga ctggaggaca 6840
[1678] cctgatttct gtgctatgtc atgcccacca tctctggtct acaaccactg tgagcatggc 6900
[1679] tgtccccggc actgtgatgg caacgtgagc tcctgtgggg accatccctc cgaaggctgt 6960

[1680] ttctgccctc cagataaagt catgttggaa ggcagctgtg tccctgaaga ggcctgcact 7020
[1681] cagtgcattg gtgaggatgg agtccagcac cagttcctgg aagcctgggt cccggaccac 7080
[1682] cagccctgtc agatctgcac atgcctcagc gggcggaagg tcaactgcac aacgcagccc 7140
[1683] tgccccacgg ccaaagctcc cacgtgtggc ctgtgtgaag tagcccgcct ccgccagaat 7200
[1684] gcagaccagt gctgccccga gtatgagtgt gtgtgtgacc cagtgagctg tgacctgccc 7260
[1685] ccagtgcctc actgtgaacg tggcctccag cccacactga ccaaccctgg cgagtgcaga 7320
[1686] cccaacttca cctgcgcctg caggaaggag gagtgcaaaa gagtgtcccc accctcctgc 7380
[1687] cccccgcacc gtttgcccac ccttcggaag acccagtgct gtgatgagta tgagtgtgcc 7440
[1688] tgcaactgtg tcaactccac agtgagctgt ccccttgggt acttggcctc aactgccacc 7500
[1689] aatgactgtg gctgtaccac aaccacctgc cttcccgaca aggtgtgtgt ccaccgaagc 7560
[1690] accatctacc ctgtgggcca gttctgggag gagggctgcg atgtgtgcac ctgcaccgac 7620
[1691] atggaggatg ccgtgatggg cctccgcgtg gcccagtgct cccagaagcc ctgtgaggac 7680
[1692] agctgtcggt cgggcttcac ttacgttctg catgaaggcg agtgctgtgg aaggtgcctg 7740
[1693] ccatctgcct gtgaggtggt gactggctca ccgcgggggg actcccagtc ttcctggaag 7800
[1694] agtgtcggct cccagtgggc ctccccggag aacccctgcc tcatcaatga gtgtgtccga 7860
[1695] gtgaaggagg aggtctttat acaacaaagg aacgtctcct gcccccagct ggaggtccct 7920
[1696] gtctgccccc cgggctttca gctgagctgt aagacctcag cgtgctgccc aagctgtcgc 7980
[1697] tgtgagcgca tggaggcctg catgctcaat ggcactgtca ttgggcccgg gaagactgtg 8040
[1698] atgatcgatg tgtgcacgac ctgccgctgc atggtgcagg tgggggtcat ctctggattc 8100
[1699] aagctggagt gcaggaagac cacctgcaac ccctgccccc tgggttacaa ggaagaaaat 8160
[1700] aacacaggtg aatgttgtgg gagatgtttg cctacggctt gcaccattca gctaagagga 8220
[1701] ggacagatca tgacactgaa gcgtgatgag acgctccagg atggctgtga tactcacttc 8280
[1702] tgcaaggtca atgagagagg agagtacttc tgggagaaga gggtcacagg ctgcccaccc 8340
[1703] tttgatgaac acaagtgtct ggctgaggga ggtaaaatta tgaaaattcc aggcacctgc 8400
[1704] tgtgacacat gtgaggagcc tgagtgcaac gacatcactg ccaggctgca gtatgtcaag 8460
[1705] gtgggaagct gtaagtctga agtagaggtg gatatccact actgccaggg caaatgtgcc 8520
[1706] agcaaagcca tgtactccat tgacatcaac gatgtgcagg accagtgctc ctgctgctct 8580
[1707] ccgacacgga cggagcccat gcaggtggcc ctgcactgca ccaatggctc tgttgtgtac 8640
[1708] catgaggttc tcaatgccat ggagtgcaaa tgctccccca ggaagtgcag caagtgaggc 8700
[1709] tgctgcagct gcatgggtgc ctgctgctgc ctgccttggc ctgatggcca ggccagagtg 8760
[1710] ctgccagtcc tctgcatgtt ctgctcttgt gcccttctga gcccacaata aaggctgagc 8820
[1711] tcttatcttg caaaaggc 8838
[1712] <210> 22
[1713] <211> 2627
[1714] <212> DNA
[1715] <213> 智人
[1716] <400> 22
[1717] gcctacctct tccaggctgc gtggccgggg cgtcatctcg cgcttccaac tgccctgtaa 60
[1718] ccaccaactg ccattattcc ggctgggacc caggacttca agccatgtgg cgcgtcttgt 120
[1719] ttctgctcag cgggctcggc gggctgcgga tggacagtaa ttttgatagt ttacctgtgc 180
[1720] aaattacagt tccggagaaa atacggtcaa taataaagga aggaattgaa tcgcaggcat 240
[1721] cctacaaaat tgtaattgaa gggaaaccat atactgtgaa tttaatgcaa aaaaactttt 300

[1722] tacccataa ttttagagtt tacagttata gtggcacagg aattatgaaa ccacttgacc 360
[1723] aagattttca gaatttctgc cactaccaag ggtatattga aggttatcca aaatctgtgg 420
[1724] tgatggttag cacatgtact ggactcaggg gcgtactaca gtttgaaaat gttagttatg 480
[1725] gaatagaacc cctggagtct tcagttggct ttgaacatgt aatttaccaa gtaaaacata 540
[1726] agaaagcaga tgtttcctta tataatgaga aggatattga atcaagagat ctgtccttta 600
[1727] aattacaaag cgtagagtat aatcatatgg ggtctgatac aactgttgtc gctcaaaaag 660
[1728] ttttccagtt gattggattg acgaatgcta tttttgtttc atttaatatt acaattattc 720
[1729] tgtcttcatt ggagctttgg atagatgaaa ataaaattgc aaccactgga gaagctaatg 780
[1730] agttattaca cacatttta agatggaaaa catcttatct tgttttacgt cctcatgatg 840
[1731] tggcattttt acttgtttac agagaaaagt caaattatgt tggtgcaacc tttcaaggga 900
[1732] agatgtgtga tgcaaactat gcaggaggtg ttgttctgca ccccagaacc ataagtctgg 960
[1733] aatcacttgc agttatttta gctcaattat tgagccttag tatggggatc acttatgatg 1020
[1734] acattaacaa atgccagtgc tcaggagctg tctgcattat gaatccagaa gcaattcatt 1080
[1735] tcagtggtgt gaagatcttt agtaactgca gcttcgaaga ctttgcacat tttatttcaa 1140
[1736] agcagaagtc ccagtgtctt cacaatcagc ctcgcttaga tccttttttc aaacagcaag 1200
[1737] cagtgtgtgg taatgcaaag ctggaagcag gagaggagtg tgactgtggg actgaacagg 1260
[1738] attgtgccct tattggagaa acatgctgtg atattgccac atgtagattt aaagccggtt 1320
[1739] caaactgtgc tgaaggacca tgctgcgaaa actgtctatt tatgtcaaaa gaaagaatgt 1380
[1740] gtaggccttc ctttgaagaa tgcgacctcc ctgaatattg caatggatca tctgcatcat 1440
[1741] gcccagaaaa ccactatgtt cagactgggc atccgtgtgg actgaatcaa tggatctgta 1500
[1742] tagatggagt ttgtatgagt ggggataaac aatgtacaga cacatttggc aaagaagtag 1560
[1743] agtttggccc ttcagaatgt tattctcacc ttaattcaaa gactgatgta tctggaaact 1620
[1744] gtggtataag tgattcagga tacacacagt gtgaagctga caatctgcag tgcggaaaat 1680
[1745] taatatgtaa atatgtaggt aaatttttat tacaaattcc aagagccact attatttatg 1740
[1746] ccaacataag tggacatctc tgcattgctg tggaatttgc cagtgatcat gcagacagcc 1800
[1747] aaaagatgtg gataaaagat ggaacttctt gtggttcaaa taaggtttgc aggaatcaaa 1860
[1748] gatgtgtgag ttcttcatac ttgggttatg attgtactac tgacaaatgc aatgatagag 1920
[1749] gtgtatgcaa taacaaaaag cactgtcact gtagtgcttc atatttacct ccagattgct 1980
[1750] cagttcaatc agatctatgg cctggtggga gtattgacag tggcaatttt ccacctgtag 2040
[1751] ctataccagc cagactccct gaaaggcgct acattgagaa catttaccat tccaaaccaa 2100
[1752] tgagatggcc atttttctta ttcattcctt tctttattat tttctgtgta ctgattgcta 2160
[1753] taatggtgaa agttaatttc caaaggaaaa aatggagaac tgaggactat tcaagcgatg 2220
[1754] agcaacctga aagtgagagt gaacctaaag ggtagtctgg acaacagaga tgccatgata 2280
[1755] tcacttcttc tagagtaatt atctgtgatg gatggacaca aaaaaatgga aagaaaagaa 2340
[1756] tgtacattac ctggtttcct gggattcaaa cctgcatatt gtgattttaa tttgaccaga 2400
[1757] aaatatgata tatatgtata atttcacaga taatttactt atttaaaaat gcatgataat 2460
[1758] gagttttaca ttacaaattt ctgtttttt aaagttatct tacgctattt ctgttggtta 2520
[1759] gtagacacta attctgtcag taggggcatg gtataaggaa atatcataat gtaatgaggt 2580
[1760] ggtactatga ttaaaagcca ctgttacatt tcaaaaaaaa aaaaaaa 2627
[1761] <210> 23
[1762] <211> 3249
[1763] <212> DNA

[1764] <213> 智人

[1765] <400> 23

[1766] caagcttagc ctggccggga aacgggaggc gtggaggccg ggagcagccc ccggggtcat 60

[1767] cgccctgcca ccgccgcccg attgctttag cttggaaatt ccggagctga agcggccagc 120

[1768] gagggaggat gaccctctcg gcccgggcac cctgtcagtc cggaaataac tgcagcattt 180

[1769] gttccggagg ggaaggcgcg aggtttccgg gaaagcagca ccgccccttg gcccccaggt 240

[1770] ggctagcgct ataaaggatc acgcgcccca gtcgacgctg agctcctctg ctactcagag 300

[1771] ttgcaacctc agcctcgcta tggctcccag cagcccccgg cccgcgctgc ccgcactcct 360

[1772] ggtcctgctc ggggctctgt tcccaggacc tggcaatgcc cagacatctg tgtccccctc 420

[1773] aaaagtcatc ctgccccggg gaggctccgt gctggtgaca tgcagcacct cctgtgacca 480

[1774] gcccaagttg ttgggcatag agaccccgtt gcctaaaaag gagttgctcc tgcctgggaa 540

[1775] caaccggaag gtgtatgaac tgagcaatgt gcaagaagat agccaaccaa tgtgctattc 600

[1776] aaactgccct gatgggcagt caacagctaa aaccttcctc accgtgtact ggactccaga 660

[1777] acgggtggaa ctggcacccc tcccctcttg gcagccagtg ggcaagaacc ttaccctacg 720

[1778] ctgccaggtg gagggtgggg caccccgggc caacctcacc gtggtgctgc tccgtgggga 780

[1779] gaaggagctg aaacgggagc cagctgtggg ggagcccgct gaggtcacga ccacggtgct 840

[1780] ggtgaggaga gatcaccatg gagccaattt ctcgtgccgc actgaactgg acctgcggcc 900

[1781] ccaagggctg gagctgtttg agaacacctc ggccccctac cagctccaga cctttgtcct 960

[1782] gccagcgact cccccacaac ttgtcagccc ccgggtccta gaggtggaca cgcaggggac 1020

[1783] cgtggtctgt tccctggacg ggctgttccc agtctcggag gcccaggtcc acctggcact 1080

[1784] gggggaccag aggttgaacc ccacagtcac ctatggcaac gactccttct cggccaaggc 1140

[1785] ctcagtcagt gtgaccgcag aggacgaggg cacccagcgg ctgacgtgtg cagtaatact 1200

[1786] ggggaaccag agccaggaga cactgcagac agtgaccatc tacagctttc cggcgcccaa 1260

[1787] cgtgattctg acgaagccag aggtctcaga agggaccgag gtgacagtga agtgtgaggc 1320

[1788] ccaccctaga gccaaggtga cgctgaatgg ggttccagcc cagccactgg gcccgagggc 1380

[1789] ccagctcctg ctgaaggcca ccccagagga caacgggcgc agcttctcct gctctgcaac 1440

[1790] cctggaggtg gccggccagc ttatacacaa gaaccagacc cgggagcttc gtgtcctgta 1500

[1791] tggccccga ctggacgaga gggattgtcc gggaaactgg acgtggccag aaaattccca 1560

[1792] gcagactcca atgtgccagg cttgggggaa cccattgccc gagctcaagt gtctaaagga 1620

[1793] tggcactttc ccactgccca tcggggaatc agtgactgtc actcgagatc ttgagggcac 1680

[1794] ctacctctgt cgggccagga gcactcaagg ggaggtcacc cgcaaggtga ccgtgaatgt 1740

[1795] gctctccccc cggtatgaga ttgtcatcat cactgtggta gcagccgcag tcataatggg 1800

[1796] cactgcaggc ctcagcacgt acctctataa ccgccagcgg aagatcaaga aatacagact 1860

[1797] acaacaggcc caaaaaggga cccccatgaa accgaacaca caagccacgc ctccctgaac 1920

[1798] ctatcccggg acagggcctc ttcctcggcc ttcccatatt ggtggcagtg gtgccacact 1980

[1799] gaacagagtg gaagacatat gccatgcagc tacacctacc ggccctggga cgccggagga 2040

[1800] cagggcattg tcctcagtca gatacaacag catttggggc catggtacct gcacacctaa 2100

[1801] aacactaggc cacgcatctg atctgtagtc acatgactaa gccaagagga aggagcaaga 2160

[1802] ctcaagacat gattgatgga tgttaaagtc tagcctgatg agaggggaag tggtggggga 2220

[1803] gacatagccc caccatgagg acatacaact gggaaatact gaaacttgct gcctattggg 2280

[1804] tatgctgagg ccccacagac ttacagaaga agtggccctc catagacatg tgtagcatca 2340

[1805] aaacacaaag gcccacactt cctgacggat gccagcttgg gcactgctgt ctactgaccc 2400

[1806] caacccttga tgatatgtat ttattcattt gttattttac cagctattta ttgagtgtct 2460
[1807] tttatgtagg ctaaatgaac ataggtctct ggcctcacgg agctcccagt cctaatcaca 2520
[1808] ttcaaggtca ccaggtacag ttgtacaggt tgtacactgc aggagagtgc ctggcaaaaa 2580
[1809] gatcaaatgg ggctgggact tctcattggc caacctgcct ttccccagaa ggagtgattt 2640
[1810] ttctatcggc acaaaagcac tatatggact ggtaatggtt acaggttcag agattaccca 2700
[1811] gtgaggcctt attcctccct tccccccaaa actgacacct ttgttagcca cctccccacc 2760
[1812] cacatacatt tctgccagtg ttcacaatga cactcagcgg tcatgtctgg acatgagtgc 2820
[1813] ccagggaata tgcccaagct atgccttgtc ctcttgtcct gtttgcattt cactgggagc 2880
[1814] ttgcactatg cagctccagt ttcctgcagt gatcagggtc ctgcaagcag tggggaaggg 2940
[1815] ggccaaggta ttggaggact ccctcccagc tttggaagcc tcatccgcgt gtgtgtgtgt 3000
[1816] gtgtatgtgt agacaagctc tcgctctgtc acccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcat 3060
[1817] ggttcactgc agtcttgacc ttttgggctc aagtgatcct cccacctcag cctcctgagt 3120
[1818] agctgggacc ataggctcac aacaccacac ctggcaaatt tgatttttt ttttttcca 3180
[1819] gagacggggt ctcgcaacat tgcccagact tcctttgtgt tagttaataa agctttctca 3240
[1820] actgccaaa 3249
[1821] <210> 24
[1822] <211> 5927
[1823] <212> DNA
[1824] <213> 智人
[1825] <400> 24
[1826] tcgtcggagc agacgggagt ttctcctcgg ggtcggagca ggaggcacgc ggagtgtgag 60
[1827] gccacgcatg agcggacgct aacccccctcc ccagccacaa agagtctaca tgtctagggt 120
[1828] ctagacatgt tcagctttgt ggacctccgg ctcctgctcc tcttagcggc caccgccctc 180
[1829] ctgacgcacg gccaagagga aggccaagtc gagggccaag acgaagacat cccaccaatc 240
[1830] acctgcgtac agaacggcct caggtaccat gaccgagacg tgtggaaacc cgagccctgc 300
[1831] cggatctgcg tctgcgacaa cggcaaggtg ttgtgcgatg acgtgatctg tgacgagacc 360
[1832] aagaactgcc ccggcgccga agtccccgag ggcgagtgct gtcccgtctg ccccgacggc 420
[1833] tcagagtcac ccaccgacca agaaaccacc ggcgtcgagg gacccaaggg agacactggc 480
[1834] ccccgaggcc caaggggacc cgcaggcccc cctggccgag atggcatccc tggacagcct 540
[1835] ggacttcccg gacccccccgg acccccccgga cctcccggac cccctggcct cggaggaaac 600
[1836] tttgctcccc agctgtctta tggctatgat gagaaatcaa ccggaggaat ttccgtgcct 660
[1837] ggccccatgg gtccctctgg tcctcgtggt ctccctggcc cccctggtgc acctggtccc 720
[1838] caaggcttcc aaggtccccc tggtgagcct ggcgagcctg gagcttcagg tcccatgggt 780
[1839] ccccgaggtc ccccaggtcc ccctggaaag aatggagatg atggggaagc tggaaaacct 840
[1840] ggtcgtcctg gtgagcgtgg gcctcctggg cctcagggtg ctcgaggatt gcccggaaca 900
[1841] gctggcctcc ctggaatgaa gggacacaga ggtttcagtg gtttggatgg tgccaaggga 960
[1842] gatgctggtc ctgctggtcc taagggtgag cctggcagcc ctggtgaaaa tggagctcct 1020
[1843] ggtcagatgg gcccccgtgg cctgcctggt gagagaggtc gccctggagc ccctggccct 1080
[1844] gctggtgctc gtggaaatga tggtgctact ggtgctgccg ggccccctgg tcccaccggc 1140
[1845] cccgctggtc ctcctggctt ccctggtgct gttggtgcta agggtgaagc tggtccccaa 1200
[1846] gggccccgag gctctgaagg tccccagggt gtgcgtggtg agcctggccc ccctggccct 1260
[1847] gctggtgctg ctggccctgc tggaaaccct ggtgctgatg gacagcctgg tgctaaaggt 1320

[1848] gccaatggtg ctcctggtat tgctggtgct cctggcttcc ctggtgcccg aggcccctct 1380
[1849] ggaccccagg gccccggcgg ccctcctggt cccaagggta acagcggtga acctggtgct 1440
[1850] cctggcagca aaggagacac tggtgctaag ggagagcctg gccctgttgg tgttcaagga 1500
[1851] ccccctggcc ctgctggaga ggaaggaaag cgaggagctc gaggtgaacc cggacccact 1560
[1852] ggcctgcccg gacccctgg cgagcgtggt ggacctggta gccgtggttt ccctggcgca 1620
[1853] gatggtgttg ctggtcccaa gggtcccgct ggtgaacgtg gttctcctgg ccctgctggc 1680
[1854] cccaaaggat ctcctggtga agctggtcgt cccggtgaag ctggtctgcc tggtgccaag 1740
[1855] ggtctgactg gaagccctgg cagccctggt cctgatggca aaactggccc ccctggtccc 1800
[1856] gccggtcaag atggtcgccc cggaccccca ggcccacctg gtgcccgtgg tcaggctggt 1860
[1857] gtgatgggat tccctggacc taaaggtgct gctggagagc ccggcaaggc tggagagcga 1920
[1858] ggtgttcccg gacccctgg cgctgtcggt cctgctggca aagatggaga ggctggagct 1980
[1859] cagggacccc ctggccctgc tggtcccgct ggcgagagag gtgaacaagg ccctgctggc 2040
[1860] tcccccggat tccagggtct ccctggtcct gctggtcctc caggtgaagc aggcaaacct 2100
[1861] ggtgaacagg gtgttcctgg agaccttggc gcccctggcc cctctggagc aagaggcgag 2160
[1862] agaggtttcc ctggcgagcg tggtgtgcaa ggtccccctg gtcctgctgg tccccgaggg 2220
[1863] gccaacggtg ctcccggcaa cgatggtgct aagggtgatg ctggtgcccc tggagctccc 2280
[1864] ggtagccagg gcgcccctgg ccttcaggga atgcctggtg aacgtggtgc agctggtctt 2340
[1865] ccagggccta agggtgacag aggtgatgct ggtcccaaag gtgctgatgg ctctcctggc 2400
[1866] aaagatggcg tccgtggtct gactggcccc attggtcctc ctggccctgc tggtgccccc 2460
[1867] ggtgacaagg gtgaaagtgg tcccagcggc cctgctggtc ccactggagc tcgtggtgcc 2520
[1868] cccggagacc gtggtgagcc tggtcccccc ggccctgctg gctttgctgg ccccccctggt 2580
[1869] gctgacggcc aacctggtgc taaaggcgaa cctggtgatg ctggtgctaa aggcgatgct 2640
[1870] ggtccccctg gccctgccgg acccgctgga ccccctggcc ccattggtaa tgttggtgct 2700
[1871] cctggagcca aaggtgctcg cggcagcgct ggtccccctg gtgctactgg tttccctggt 2760
[1872] gctgctggcc gagtcggtcc tcctggcccc tctggaaatg ctggaccccc tggccctcct 2820
[1873] ggtcctgctg gcaaagaagg cggcaaaggt ccccgtggtg agactggccc tgctggacgt 2880
[1874] cctggtgaag ttggtccccc tggtcccccc ggccctgctg gcgagaaagg atcccctggt 2940
[1875] gctgatggtc ctgctggtgc tcctggtact cccgggcctc aaggtattgc tggacagcgt 3000
[1876] ggtgtggtcg gcctgcctgg tcagagagga gagagaggct tccctggtct tcctggcccc 3060
[1877] tctggtgaac ctggcaaaca aggtccctct ggagcaagtg gtgaacgtgg tccccctggt 3120
[1878] cccatgggcc cccctggatt ggctggaccc cctggtgaat ctggacgtga gggggctcct 3180
[1879] ggtgccgaag gttcccctgg acgagacggt tctcctggcg ccaagggtga ccgtggtgag 3240
[1880] accggccccg ctggaccccc tggtgctcct ggtgctcctg gtgcccctgg ccccgttggc 3300
[1881] cctgctggca agagtggtga tcgtggtgag actggtcctg ctggtcccgc cggtcctgtc 3360
[1882] ggccctgttg gcgcccgtgg ccccgccgga ccccaaggcc cccgtggtga caagggtgag 3420
[1883] acaggcgaac agggcgacag aggcataaag ggtcaccgtg gcttctctgg cctccagggt 3480
[1884] ccccctggcc ctcctggctc tcctggtgaa caaggtccct ctggagcctc tggtcctgct 3540
[1885] ggtccccgag gtcccccctgg ctctgctggt gctcctggca aagatggact caacggtctc 3600
[1886] cctggcccca ttgggccccc tggtcctcgc ggtcgcactg gtgatgctgg tcctgttggt 3660
[1887] ccccccggcc ctcctggacc tcctggtccc cctggtcctc ccagcgctgg tttcgacttc 3720
[1888] agcttcctgc cccagccacc tcaagagaag gctcacgatg gtggccgcta ctaccgggct 3780
[1889] gatgatgcca atgtggttcg tgaccgtgac ctcgaggtgg acaccaccct caagagcctg 3840

[1890] agccagcaga tcgagaacat ccggagccca gagggcagcc gcaagaaccc cgcccgcacc 3900
[1891] tgccgtgacc tcaagatgtg ccactctgac tggaagagtg gagagtactg gattgacccc 3960
[1892] aaccaaggct gcaacctgga tgccatcaaa gtcttctgca acatggagac tggtgagacc 4020
[1893] tgcgtgtacc ccactcagcc cagtgtggcc cagaagaact ggtacatcag caagaacccc 4080
[1894] aaggacaaga ggcatgtctg gttcggcgag agcatgaccg atggattcca gttcgagtat 4140
[1895] ggcggccagg gctccgaccc tgccgatgtg gccatccagc tgaccttcct gcgcctgatg 4200
[1896] tccaccgagg cctcccagaa catcacctac cactgcaaga acagcgtggc ctacatggac 4260
[1897] cagcagactg gcaacctcaa gaaggccctg ctcctccagg gctccaacga gatcgagatc 4320
[1898] cgcgccgagg gcaacagccg cttcacctac agcgtcactg tcgatggctg cacgagtcac 4380
[1899] accggagcct ggggcaagac agtgattgaa tacaaaacca ccaagacctc ccgcctgccc 4440
[1900] atcatcgatg tggccccctt ggacgttggt gccccagacc aggaattcgg cttcgacgtt 4500
[1901] ggccctgtct gcttcctgta aactccctcc atcccaacct ggctccctcc cacccaacca 4560
[1902] actttccccc caaccccggaa acagacaagc aacccaaact gaaccccctc aaaagccaaa 4620
[1903] aaatgggaga caatttcaca tggactttgg aaaatatttt tttcctttgc attcatctct 4680
[1904] caaacttagt ttttatcttt gaccaaccga acatgaccaa aaaccaaaag tgcattcaac 4740
[1905] cttaccaaaa aaaaaaaaaa aaaaagaata aataaataac tttttaaaaa aggaagcttg 4800
[1906] gtccacttgc ttgaagaccc atgcgggggt aagtcccttt ctgcccgttg ggcttatgaa 4860
[1907] accccaatgc tgccctttct gctcctttct ccacaccccc cttggggcct cccctccact 4920
[1908] ccttcccaaa tctgtctccc cagaagacac aggaaacaat gtattgtctg cccagcaatc 4980
[1909] aaaggcaatg ctcaaacacc caagtggccc ccaccctcag cccgctcctg cccgcccagc 5040
[1910] acccccaggc cctgggggac ctggggttct cagactgcca aagaagcctt gccatctggc 5100
[1911] gctcccatgg ctcttgcaac atctcccctt cgtttttgag ggggtcatgc cgggggagcc 5160
[1912] accagcccct cactgggttc ggaggagagt caggaagggc cacgacaaag cagaaacatc 5220
[1913] ggatttgggg aacgcgtgtc aatcccttgt gccgcagggc tgggcgggag agactgttct 5280
[1914] gttccttgtg taactgtgtt gctgaaagac tacctcgttc ttgtcttgat gtgtcaccgg 5340
[1915] ggcaactgcc tgggggcggg gatgggggca gggtggaagc ggctccccat tttataccaa 5400
[1916] aggtgctaca tctatgtgat gggtggggtg gggagggaat cactggtgct atagaaattg 5460
[1917] agatgccccc ccaggccagc aaatgttcct ttttgttcaa agtctatttt tattccttga 5520
[1918] tatttttctt ttttttttt ttttttgtg gatggggact tgtgaatttt tctaaaggtg 5580
[1919] ctatttaaca tgggaggaga gcgtgtgcgg ctccagccca gcccgctgct cactttccac 5640
[1920] cctctctcca cctgcctctg gcttctcagg cctctgctct ccgacctctc tcctctgaaa 5700
[1921] ccctcctcca cagctgcagc ccatcctccc ggctccctcc tagtctgtcc tgcgtcctct 5760
[1922] gtccccgggt ttcagagaca acttcccaaa gcacaaagca gtttttcccc ctaggggtgg 5820
[1923] gaggaagcaa aagactctgt acctattttg tatgtgtata ataatttgag atgtttttaa 5880
[1924] ttattttgat tgctggaata aagcatgtgg aaatgaccca aacataa 5927
[1925] <210> 25
[1926] <211> 4662
[1927] <212> DNA
[1928] <213> 智人
[1929] <400> 25
[1930] tcagtggcgt cggaactgca aagcacctgt gagcttgcgg aagtcagttc agactccagc 60
[1931] ccgctccagc ccggcccgac ccgaccgcac ccggcgcctg ccctcgctcg gcgtccccgg 120

[1932] ccagccatgg gcccttggag ccgcagcctc tcggcgctgc tgctgctgct gcaggtctcc 180
[1933] tcttggctct gccaggagcc ggagccctgc caccctggct ttgacgccga gagctacacg 240
[1934] ttcacggtgc cccggcgcca cctggagaga ggccgcgtcc tgggcagagt gaattttgaa 300
[1935] gattgcaccg gtcgacaaag gacagcctat ttttccctcg acacccgatt caaagtgggc 360
[1936] acagatggtg tgattacagt caaaaggcct ctacggtttc ataacccaca gatccatttc 420
[1937] ttggtctacg cctgggactc cacctacaga aagttttcca ccaaagtcac gctgaataca 480
[1938] gtggggcacc accaccgccc cccgccccat caggcctccg tttctggaat ccaagcagaa 540
[1939] ttgctcacat ttcccaactc ctctcctggc ctcagaagac agaagagaga ctgggttatt 600
[1940] cctcccatca gctgcccaga aaatgaaaaa ggcccatttc ctaaaaacct ggttcagatc 660
[1941] aaatccaaca aagacaaaga aggcaaggtt ttctacagca tcactggcca aggagctgac 720
[1942] acacccccctg ttggtgtctt tattattgaa agagaaacag gatggctgaa ggtgacagag 780
[1943] cctctggata gagaacgcat tgccacatac actctcttct ctcacgctgt gtcatccaac 840
[1944] gggaatgcag ttgaggatcc aatggagatt ttgatcacgg taaccgatca gaatgacaac 900
[1945] aagcccgaat tcacccagga ggtctttaag gggtctgtca tggaaggtgc tcttccagga 960
[1946] acctctgtga tggaggtcac agccacagac gcggacgatg atgtgaacac ctacaatgcc 1020
[1947] gccatcgctt acaccatcct cagccaagat cctgagctcc ctgacaaaaa tatgttcacc 1080
[1948] attaacagga acacaggagt catcagtgtg gtcaccactg ggctggaccg agagagtttc 1140
[1949] cctacgtata ccctggtggt tcaagctgct gaccttcaag gtgaggggtt aagcacaaca 1200
[1950] gcaacagctg tgatcacagt cactgacacc aacgataatc ctccgatctt caatcccacc 1260
[1951] acgggcttgg attttgaggc caagcagcag tacattctac acgtagcagt gacgaatgtg 1320
[1952] gtacctttg aggtctctct caccacctcc acagccaccg tcaccgtgga tgtgctggat 1380
[1953] gtgaatgaag cccccatctt tgtgcctcct gaaaagagag tggaagtgtc cgaggacttt 1440
[1954] ggcgtgggcc aggaaatcac atcctacact gcccaggagc cagacacatt tatggaacag 1500
[1955] aaaataacat atcggatttg gagagacact gccaactggc tggagattaa tccggacact 1560
[1956] ggtgccattt ccactcgggc tgagctggac agggaggatt ttgagcacgt gaagaacagc 1620
[1957] acgtacacag ccctaatcat agctacagac aatggttctc cagttgctac tggaacaggg 1680
[1958] acacttctgc tgatcctgtc tgatgtgaat gacaacgccc ccataccaga acctcgaact 1740
[1959] atattcttct gtgagaggaa tccaaagcct caggtcataa acatcattga tgcagacctt 1800
[1960] cctcccaata catctccctt cacagcagaa ctaacacacg gggcgagtgc caactggacc 1860
[1961] attcagtaca acgacccaac ccaagaatct atcattttga agccaaagat ggccttagag 1920
[1962] gtgggtgact acaaaatcaa tctcaagctc atggataacc agaataaaga ccaagtgacc 1980
[1963] accttagagg tcagcgtgtg tgactgtgaa ggggccgctg gcgtctgtag gaaggcacag 2040
[1964] cctgtcgaag caggattgca aattcctgcc attctgggga ttcttggagg aattcttgct 2100
[1965] ttgctaattc tgattctgct gctcttgctg tttcttcgga ggagagcggt ggtcaaagag 2160
[1966] cccttactgc ccccagagga tgacacccgg gacaacgttt attactatga tgaagaagga 2220
[1967] ggcggagaag aggaccagga ctttgacttg agccagctgc acaggggcct ggacgctcgg 2280
[1968] cctgaagtga ctcgtaacga cgttgcacca accctcatga gtgtcccccg gtatcttccc 2340
[1969] cgccctgcca atcccgatga aattggaaat tttattgatg aaaatctgaa agcggctgat 2400
[1970] actgacccca cagccccgcc ttatgattct ctgctcgtgt ttgactatga aggaagcggt 2460
[1971] tccgaagctg ctagtctgag ctccctgaac tcctcagagt cagacaaaga ccaggactat 2520
[1972] gactacttga acgaatgggg caatcgcttc aagaagctgg ctgacatgta cggaggcggc 2580
[1973] gaggacgact aggggactcg agagaggcgg gccccagacc catgtgctgg gaaatgcaga 2640

[1974] aatcacgttg ctggtggttt ttcagctccc ttcccttgag atgagtttct ggggaaaaaa 2700
[1975] aagagactgg ttagtgatgc agttagtata gctttatact ctctccactt tatagctcta 2760
[1976] ataagtttgt gttagaaaag tttcgactta tttcttaaag ctttttttt tttcccatca 2820
[1977] ctctttacat ggtggtgatg tccaaaagat acccaaattt taatattcca gaagaacaac 2880
[1978] tttagcatca gaaggttcac ccagcacctt gcagattttc ttaaggaatt ttgtctcact 2940
[1979] tttaaaaaga aggggagaag tcagctactc tagttctgtt gttttgtgta tataattttt 3000
[1980] taaaaaaaat ttgtgtgctt ctgctcatta ctacactggt gtgtccctct gccttttttt 3060
[1981] ttttttaag acagggtctc attctatcgg ccaggctgga gtgcagtggt gcaatcacag 3120
[1982] ctcactgcag ccttgtcctc ccaggctcaa gctatccttg cacctcagcc tcccaagtag 3180
[1983] ctgggaccac aggcatgcac cactacgcat gactaatttt ttaaatattt gagacggggt 3240
[1984] ctccctgtgt tacccaggct ggtctcaaac tcctgggctc aagtgatcct cccatcttgg 3300
[1985] cctcccagag tattgggatt acagacatga gccactgcac ctgcccagct ccccaactcc 3360
[1986] ctgccatttt ttaagagaca gtttcgctcc atcgcccagg cctgggatgc agtgatgtga 3420
[1987] tcatagctca ctgtaacctc aaactctggg gctcaagcag ttctcccacc agcctccttt 3480
[1988] ttatttttt gtacagatgg ggtcttgcta tgttgcccaa gctggtctta aactcctggc 3540
[1989] ctcaagcaat ccttctgcct tggcccccca aagtgctggg attgtgggca tgagctgctg 3600
[1990] tgcccagcct ccatgtttta atatcaactc tcactcctga attcagttgc tttgcccaag 3660
[1991] ataggagttc tctgatgcag aaattattgg gctcttttag ggtaagaagt ttgtgtcttt 3720
[1992] gtctggccac atcttgacta ggtattgtct actctgaaga cctttaatgg cttccctctt 3780
[1993] tcatctcctg agtatgtaac ttgcaatggg cagctatcca gtgacttgtt ctgagtaagt 3840
[1994] gtgttcatta atgtttattt agctctgaag caagagtgat atactccagg acttagaata 3900
[1995] gtgcctaaag tgctgcagcc aaagacagag cggaactatg aaaagtgggc ttggagatgg 3960
[1996] caggagagct tgtcattgag cctggcaatt tagcaaactg atgctgagga tgattgaggt 4020
[1997] gggtctacct catctctgaa aattctggaa ggaatggagg agtctcaaca tgtgtttctg 4080
[1998] acacaagatc cgtggtttgt actcaaagcc cagaatcccc aagtgcctgc ttttgatgat 4140
[1999] gtctacagaa aatgctggct gagctgaaca catttgccca attccaggtg tgcacagaaa 4200
[2000] accgagaata ttcaaaattc caaatttttt tcttaggagc aagaagaaaa tgtggcccta 4260
[2001] aaggggggtta gttgaggggt agggggtagt gaggatcttg atttggatct ctttttattt 4320
[2002] aaatgtgaat ttcaactttt gacaatcaaa gaaaagactt ttgttgaaat agctttactg 4380
[2003] tttctcaagt gttttggaga aaaaaatcaa ccctgcaatc acttttgga attgtcttga 4440
[2004] tttttcggca gttcaagcta tatcgaatat agttctgtgt agagaatgtc actgtagttt 4500
[2005] tgagtgtata catgtgtggg tgctgataat tgtgtatttt ctttgggggt ggaaaaggaa 4560
[2006] aacaattcaa gctgagaaaa gtattctcaa agatgcattt ttataaattt tattaaacaa 4620
[2007] ttttgttaaa ccattaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 4662
[2008] <210> 26
[2009] <211> 9657
[2010] <212> DNA
[2011] <213> 智人
[2012] <400> 26
[2013] cggggccagg gcagcgcgga ctcgcgtccc gtggagcgtt ccaggcgggc gcgcggcttt 60
[2014] ctccccagac ccaccgagtg gcggcggagg cgagatgcgc gggggcgtgc tcctggtctt 120
[2015] gctgctgtgt gtcgccgcgc agtgccggca gagaggcctg tttcctgcca ttctcaatct 180

[2016] tgccagcaat gctcacatca gcaccaatgc cacctgtggc gagaaggggc cggagatgtt 240
[2017] ctgcaaactt gtggagcatg tgccaggtcg gcccgtccga aacccacagt gccggatctg 300
[2018] tgatggcaac agcgcaaacc ccagagaacg ccatccaata tcacatgcca tagatggcac 360
[2019] caataactgg tggcaaagtc ccagcattca gaatgggaga gaatatcact gggtcacaat 420
[2020] cactctggac ttaagacagg tctttcaagt tgcatatgtc atcattaaag ctgccaatgc 480
[2021] ccctcgacct ggaaactgga ttttggagcg ttctctggat ggcaccacgt tcagcccctg 540
[2022] gcagtattat gcagtcagcg actcagagtg tttgtctcgt tacaatataa ctccaagacg 600
[2023] agggccaccc acctacaggg ctgatgatga agtgatctgc acctcctatt attccagatt 660
[2024] ggtgccactt gagcatggag agattcatac atcactcatc aatggcagac caagcgctga 720
[2025] cgatctttca cccaagttgt tggaattcac ttctgcacga tatattcgcc ttcgcttgca 780
[2026] acgcattaga acgctcaatg cagatctcat gacccttagc caccgggaac ctaaagaact 840
[2027] ggatcctatt gttaccagac gctattatta ttcaataaag gacatttctg ttggaggcat 900
[2028] gtgtatctgc tatggccatg ctagtagctg cccatgggat gaaactacaa agaaactgca 960
[2029] gtgtcaatgt gagcataata cttgcgggga gagctgtaac aggtgctgtc ctgggtacca 1020
[2030] tcagcagccc tggaggccgg gaaccgtgtc ctccggcaat acatgtgaag catgtaattg 1080
[2031] tcacaataaa gccaaagact gttactatga tgaaagtgtt gcaaagcaga agaaaagttt 1140
[2032] gaatactgct ggacagttca gaggaggagg ggtttgcata aattgcttgc agaacaccat 1200
[2033] gggaatcaac tgtgaaacct gtattgatgg atattataga ccacacaaag tgtctcctta 1260
[2034] tgaggatgag ccttgccgcc cctgtaattg tgaccctgtg gggtccctca gttctgtctg 1320
[2035] tattaaggat gacctccatt ctgacttaca caatgggaag cagccaggtc agtgcccatg 1380
[2036] taaggaaggt tatacaggag aaaaatgtga tcgctgccaa cttggctata aggattaccc 1440
[2037] gacctgtgtc tcctgtgggt gcaacccagt gggcagtgcc agtgatgagc cctgcacagg 1500
[2038] gccctgtgtt tgtaaggaaa acgttgaggg gaaggcctgt gatcgctgca agccaggatt 1560
[2039] ctataacttg aaggaaaaaa acccccgggg ctgctccgag tgcttctgct ttggcgtttc 1620
[2040] tgatgtctgc agcagcctct cttggcctgt tggtcaggta aacagtatgt ccgggtggct 1680
[2041] ggtcaccgac ttgatcagtc ccaggaagat cccgtctcag caagatgcac taggcgggcg 1740
[2042] ccatcaggtc agcatcaaca acaccgcggt catgcagaga ctggctccca agtactactg 1800
[2043] ggcagccccc gaggcctacc ttggaaataa gctgactgcg tttggcggat tcctgaaata 1860
[2044] cacggtgtcc tacgatattc cggtagagac ggtagacagt aacctcatgt cgcatgctga 1920
[2045] cgtcatcatt aagggaaacg gactcacttt aagcacacag gctgagggtc tgtcattgca 1980
[2046] gccttatgaa gagtacctaa acgtggttag acttgtgcct gaaaacttcc aagattttca 2040
[2047] cagcaaaagg cagattgatc gtgaccagct gatgactgtc cttgccaatg tgacacatct 2100
[2048] tttgatcaga gccaactaca attctgcaaa aatggctctt tacaggttgg agtccgtctc 2160
[2049] tctggacata gccagctcta atgccatcga cctggtggtg gccgctgatg tggagcactg 2220
[2050] tgaatgtccg caaggctaca cagggacctc ctgtgagtcg tgcctctctg gctattaccg 2280
[2051] cgtggatgga atactctttg gaggaatttg tcaaccctgt gaatgccacg gccatgcagc 2340
[2052] tgagtgtaat gttcacggcg tttgcattgc gtgtgcgcac aacaccaccg gcgtccactg 2400
[2053] tgagcagtgc ttgcccggct tctacgggga gccttcccga gggacacctg gggactgcca 2460
[2054] gccctgcgcc tgccctctca ccatagcctc caacaatttc agccccacct gccacctcaa 2520
[2055] tgatggagat gaagtggtct gtgactggtg tgccccgggc tactcaggag cttggtgtga 2580
[2056] gagatgtgca gatggttact atggaaaccc aacagtgcct ggcgaatctt gtgttccctg 2640
[2057] tgactgcagc ggcaacgtgg acccctcgga ggctggtcac tgtgactcag tcaccgggga 2700

[2058] gtgcctgaag tgcctgggga acacagatgg cgcccactgt gaaaggtgtg ctgacgggtt 2760
[2059] ctatggggac gctgtgacag ccaagaactg ccgcgcctgt gaatgccatg tgaaaggctc 2820
[2060] ccattctgcc gtgtgccatc ttgagaccgg gctctgtgac tgcaaaccaa acgtgactgg 2880
[2061] acagcagtgt gaccagtgct tgcatggcta ttatgggctg gactcaggcc atggctgccg 2940
[2062] gccctgcaac tgcagcgtgg caggctccgt gtcagatggc tgcacggatg aaggccagtg 3000
[2063] tcactgtgtc ccaggtgtgg cagggaaaag gtgtgacagg tgtgcccatg gcttctacgc 3060
[2064] ctaccaggat ggtagctgta caccctgtga ctgcccacac actcagaata cctgcgaccc 3120
[2065] agaaactgga gagtgtgtct gccccccctca cacacagggt gtgaagtgtg aagaatgtga 3180
[2066] ggatgggcac tggggctacg atgcggaggt ggggtgccag gcctgcaatt gcagtctcgt 3240
[2067] ggggtcgact catcatcggt gcgatgtggt caccggccat tgccagtgca agtcaaaatt 3300
[2068] tggtggccgg gcctgcgatc agtgttcctt gggttacaga gactttcccg actgtgttcc 3360
[2069] ctgtgactgt gacctgaggg ggacgtcggg ggacgcctgc aacctggagc agggtctctg 3420
[2070] cggctgtgtg gaggaaaccg gggcctgccc ttgcaaggaa aatgtctttg gtcctcagtg 3480
[2071] caacgaatgt cgagagggca ccttcgctct ccgcgcagac aacccccctgg gctgcagccc 3540
[2072] gtgcttctgc tccgggctgt cccacctctg ctcagagctg gaggactacg tgaggacccc 3600
[2073] agtaacgctg ggctccgatc agcctcttct gcgtgtggtt tctcagagta acttgagggg 3660
[2074] cacgaccgag ggggtttact accaggcccc cgacttcctg ctggatgccg ccaccgtccg 3720
[2075] gcagcacatc cgtgcagagc cgttttactg gcggctgccg cagcagttcc aaggagacca 3780
[2076] gctcatggcc tatggtggca aactgaagta cagcgtggcc ttctattctt tggatggcgt 3840
[2077] cggcacctcc aattttgagc ctcaagttct catcaaaggt ggtcggatca gaaagcaagt 3900
[2078] catttacatg gatgcaccag ccccagagaa tggagtgaga caggaacaag aagtagcaat 3960
[2079] gagagagaat ttttggaaat attttaactc tgtttctgaa aaacctgtca cgcgagagga 4020
[2080] ttttatgtct gtcctcagcg atattgagta catcctcatc aaggcatcgt atggtcaagg 4080
[2081] attacagcag agcagaatct cagacatttc aatggaggtt ggcagaaagg ctgaaaagct 4140
[2082] gcacccagaa gaagaggttg catctctttt agagaattgt gtctgtcctc ctggcactgt 4200
[2083] gggattctca tgtcaggact gcgcccctgg gtaccacaga gggaagctcc cagcagggag 4260
[2084] tgacagggga ccacgccctc tggttgctcc ttgtgttccc tgcagttgca acaaccacag 4320
[2085] tgacacctgt gaccccaaca ccgggaagtg tctgaactgt ggcgataaca cagcaggtga 4380
[2086] ccattgtgat gtgtgtactt ctggctacta cgggaaggtg actggctcag caagtgactg 4440
[2087] tgctctgtgt gcctgtcctc acagccctcc tgccagtttt agtcccactt gtgtcttgga 4500
[2088] aggggaccac gatttccgtt gtgacgcctg tctcctgggc tatgaaggaa aacactgtga 4560
[2089] aaggtgctcc tcaagctatt atgggaaccc tcaaacacca ggtggcagtt gccagaagtg 4620
[2090] tgactgcaac ccgcacggct ctgtccacgg tgactgtgac cgcacatctg ggcagtgcgt 4680
[2091] ttgcaggctg ggggcctcgg ggctccggtg cgatgagtgt gaaccgaggc acattctgat 4740
[2092] ggaaacagat tgtgtttcct gtgatgatga gtgtgtaggt gtgctgctga atgacttgga 4800
[2093] tgagattggt gatgccgttc tttctctgaa cctcactggc attatccctg tcccatatgg 4860
[2094] aattttgtca aacctggaaa atacaactaa atatctccag gaatctttat taaaagaaaa 4920
[2095] tatgcaaaag gacctgggaa aaattaagct tgaaggtgtt gcagaagaaa cggacaacct 4980
[2096] gcaaaagaag ctcactagga tgttagcgag tacccaaaag gtgaataggg caactgagag 5040
[2097] aatcttcaag gagagtcaag acctggccat agccattgag aggctgcaga tgagcatcac 5100
[2098] agaaattatg gaaaagacaa ctttaaatca gactttggat gaagatttcc tactacccaa 5160
[2099] ttctactctt cagaacatgc aacagaatgg tacatctttg ctagaaatca tgcagataag 5220

[2100] agacttcaca cagttgcacc aaaatgccac ccttgaactc aaggctgctg aagatttatt 5280
[2101] gtcacaaatt caggaaaatt accagaagcc gctggaagaa ttggaggtat tgaaagaagc 5340
[2102] agcaagccac gtcctttcaa agcacaacaa tgaactaaag gcggctgagg cgctcgtgag 5400
[2103] ggaagctgag gcaaagatgc aggaaagcaa ccacctgctg ctcatggtca atgctaatct 5460
[2104] gagagaattc agtgataaaa agctgcatgt tcaagaagaa caaaatctga cctcagagct 5520
[2105] cattgtccaa ggaagaggat tgatagatgc tgctgctgca caaacagatg ctgtacaaga 5580
[2106] tgctctagag cacttagagg atcaccagga taagctactt ttatggtctg ccaaaatcag 5640
[2107] gcaccacata gatgacctgg tcatgcacat gtcccaaagg aacgcagtcg acctggtcta 5700
[2108] cagagctgag gaccatgccg ctgagttcca gagactagca gatgttctgt acagtggcct 5760
[2109] tgaaaacatc agaaatgtgt ccctgaatgc caccagtgca gcctatgtcc attacaacat 5820
[2110] ccagagcctg attgaagaat cggaggaact ggccagagat gctcacagga ctgtgactga 5880
[2111] gacgagcctg ctctcagaat cccttgtttc taacgggaaa gcggccgtgc agcgcagctc 5940
[2112] cagatttcta aaagaaggca acaacctcag caggaagctt ccaggtattg cattggaact 6000
[2113] gagtgaattg agaaataaga caaacagatt tcaagagaat gctgttgaaa ttaccaggca 6060
[2114] aaccaatgaa tcactcttga tacttagagc aattcctaaa ggtataagag acaagggagc 6120
[2115] caaaaccaaa gagctggcca cgtctgcaag ccagagcgcg gtgagcacgc tgagggacgt 6180
[2116] ggcggggctg agccaggagc tgctgaacac atctgccagc ctgtccaggg tcaacaccac 6240
[2117] attacgagag acacaccagc ttctgcagga ctccaccatg gccactctgt tggctggaag 6300
[2118] aaaagtcaaa gacgtggaaa ttcaagccaa ccttttgttt gatcggttga agcctttgaa 6360
[2119] gatgttagag gagaatctga gcagaaacct atcagaaatt aaactgttga tcagccaggc 6420
[2120] ccgcaaacaa gcagcttcta ttaaagtcgc cgtgtctgca gacagagatt gcatccgggc 6480
[2121] ctaccagcct cagatttcct ctaccaacta caatacctta acactaaatg ttaagacaca 6540
[2122] ggaacccgat aatcttctct tctacctcgg tagcagcacc gcttctgatt tccttgcagt 6600
[2123] ggagatgcgg cgagggagag tggccttcct gtgggacctg ggctccgggt ccacacgctt 6660
[2124] ggagtttcca gactttccca ttgatgacaa cagatggcac agtatccatg tagccagatt 6720
[2125] tggaaacatt ggttcactga gtgtaaagga aatgagctca aatcaaaagt caccaacaaa 6780
[2126] aacaagtaaa tcccctggga cagctaatgt tctggatgta aacaattcaa cactcatgtt 6840
[2127] tgttggaggt cttggaggac aaatcaagaa atctcctgct gtgaaggtta ctcattttaa 6900
[2128] aggctgcttg ggggaggcct tcctgaatgg aaaatccata ggcctatgga actatattga 6960
[2129] aagggaaggc aagtgccgtg ggtgcttcgg aagctcccag aatgaagacc cttccttcca 7020
[2130] ttttgacggg agtgggtact ctgtcgtgga gaagtcactt ccggctaccg tgacccagat 7080
[2131] aatcatgctt tttaatacct tttcacctaa tggacttctt ctctacctgg gttcatacgg 7140
[2132] cacaaaagac tttttatcca tcgagctgtt tcgtggcaga gtgaaggtta tgactgacct 7200
[2133] gggttcagga cccattaccc ttttgacaga cagacgttat aacaatggaa cctggtacaa 7260
[2134] aattgccttc cagcgaaacc ggaagcaagg agtgctagca gttatcgatg cctataacac 7320
[2135] cagtaataaa gaaaccaagc agggcgagac tccgggagca tcttctgacc tcaaccgcct 7380
[2136] agacaaggac ccgatttatg tgggtggatt accaaggtca agagttgtaa ggagaggtgt 7440
[2137] caccaccaaa agctttgtgg gctgcatcaa gaacctggaa atatccagat caacctttga 7500
[2138] cttactcaga aattcctatg gagtgagaaa aggctgttta ctggagccca tccggagtgt 7560
[2139] tagcttcctg aaaggcggct acattgaatt gccacccaaa tctttgtcac cagaatcaga 7620
[2140] atggctggta acatttgcca ccacgaacag cagtggcatc atcctggctg ccctcggcgg 7680
[2141] ggatgtggag aagcggggtg atcgtgagga agcacacgtg cccttctttt ccgtcatgct 7740

[2142] gatcggaggc aacattgagg tacatgtcaa tcctggggat gggacaggcc tgagaaaagc 7800
[2143] tctcctgcac gctcccacgg gtacctgcag tgatggacaa gcgcattcca tctccttggt 7860
[2144] caggaatcgg agaattatca ctgtccaatt ggatgagaac aatcctgtgg aaatgaagtt 7920
[2145] gggcacatta gtagaaagca ggacgataaa tgtgtccaat ctgtacgtcg ggggaattcc 7980
[2146] agagggagag gggacgtcac tgctcacaat gagaagatcg ttccatggct gtatcaaaaa 8040
[2147] cctgatcttc aatttggaac ttttggattt caacagtgca gttggccatg agcaagtcga 8100
[2148] cctggacacc tgctggctgt cagaaaggcc taagctggct cccgatgcag aggacagcaa 8160
[2149] gctcttgcca gagccccggg cttttccaga acagtgtgtg gtggatgcag ctctggagta 8220
[2150] cgttcccggc gctcaccagt ttggtctcac acaaaacagc catttcatct tgccttttaa 8280
[2151] tcagtcggct gtcagaaaga agctctcggt tgagctaagc atccgcacgt tcgcctccag 8340
[2152] cggcctgatt tactacatgg ctcatcagaa ccaagcagac tacgctgtgc tccagctgca 8400
[2153] cgggggccgc ctccacttca tgtttgacct tggcaaaggc agaacaaagg tctctcaccc 8460
[2154] tgcactgctc agtgatggca agtggcacac ggtcaagaca gactatgtta aaagaaaagg 8520
[2155] cttcataact gtcgacggcc gagagtctcc catggtgact gtggtgggag atggaaccat 8580
[2156] gctggatgtg gagggtttgt tctacctagg aggcctgccc tcccagtacc aggccaggaa 8640
[2157] aattggaaat atcacccaca gcatccctgc ctgcattggg gatgtgacgg ttaacagcaa 8700
[2158] acagctggac aaggacagcc cggtgtctgc cttcacggtg aacaggtgct acgcagtggc 8760
[2159] ccaggaagga acatactttg acggaagcgg atatgcagct cttgtcaaag agggctacaa 8820
[2160] agtccagtca gatgtgaaca tcacactgga gtttcgaacc tcctcgcaga atggcgtcct 8880
[2161] cctggggatc agcactgcca aagtggatgc cattggacta gagcttgtgg acggcaaggt 8940
[2162] cttgttccat gtcaacaatg gtgctggcag gataacagct gcatatgagc ccaaaaccgc 9000
[2163] cactgtgctc tgtgatggaa aatggcacac tcttcaagct aacaaaagca aacaccgtat 9060
[2164] cactctgatt gttgacggga acgcagttgg cgctgaaagt ccacacaccc agtctacctc 9120
[2165] agtggacacc aacaatccca tttatgttgg tggctatcct gctggtgtga agcaaaaatg 9180
[2166] cctgcgcagc cagacctcgt tccgcgggtg tttgaggaag ctagctctga ttaagagccc 9240
[2167] gcaggtgcag tcctttgact tcagcagagc gttcgaactg cacggagttt tccttcattc 9300
[2168] ctgtcctggg accgagtcct gaacttcaag cagaatcctc agttggaatc attgctaata 9360
[2169] ttttgaggag aagtgtatgt gtgaattaag aatctcttca gttcatattt catttccaac 9420
[2170] tcaggttaag tgtttctggg gagagatgtt gtgtttacgt tacactaaaa ccacatgtgc 9480
[2171] aacaaatacc tccattaaat ggtctaaaat gtaaattgaa ttccctggct ctcttttaa 9540
[2172] acgtattttt aaaaaaatct ttatacacat tgaatgttct gttgattact tgatagtatt 9600
[2173] ttatgttttt cattttgagc tttttaaaaa agtatcaata cagatgataa cagatca 9657
[2174] <210> 27
[2175] <211> 2637
[2176] <212> DNA
[2177] <213> 智人
[2178] <400> 27
[2179] cgcccctcgc cttctgcccg ggcgctcgca gccgagcgcg gccggggaag ggctctcctc 60
[2180] ccagcgccga gcactgggcc ctggcagacg ccccaagatt gttgtgagga gtctagccag 120
[2181] ttggtgagcg ctgtaatctg aaccagctgt gtccagactg aggccccatt tgcattgttt 180
[2182] aacatactta gaaaatgaag tgttcatttt taacattcct cctccaattg gtttaatgct 240
[2183] gaattactga agagggctaa gcaaaaccag gtgcttgcgc tgagggctct gcagtggctg 300

[2184] ggaggacccc ggcgctctcc ccgtgtcctc tccacgactc gctcggcccc tctggaataa 360
[2185] aacacccgcg agccccgagg gcccagagga ggccgacgtg cccgagctcc tccgggggtc 420
[2186] ccgcccgcga gctttcttct cgccttcgca tctcctcctc gcgcgtcttg gacatgccag 480
[2187] gaataaaaag gatactcact gttaccattc tggctctctg tcttccaagc cctgggaatg 540
[2188] cacaggcaca gtgcacgaat ggctttgacc tggatcgcca gtcaggacag tgtttagata 600
[2189] ttgatgaatg ccgaaccatc cccgaggcct gccgaggaga catgatgtgt gttaaccaaa 660
[2190] atggcgggta tttatgcatt ccccggacaa accctgtgta tcgagggccc tactcgaacc 720
[2191] cctactcgac cccctactca ggtccgtacc cagcagctgc cccaccactc tcagctccaa 780
[2192] actatcccac gatctccagg cctcttatat gccgctttgg ataccagatg gatgaaagca 840
[2193] accaatgtgt ggatgtggac gagtgtgcaa cagattccca ccagtgcaac cccacccaga 900
[2194] tctgcatcaa tactgaaggc gggtacacct gctcctgcac cgacggatat tggcttctgg 960
[2195] aaggccagtg cttagacatt gatgaatgtc gctatggtta ctgccagcag ctctgtgcga 1020
[2196] atgttcctgg atcctattct tgtacatgca accctggttt taccctcaat gaggatggaa 1080
[2197] ggtcttgcca agatgtgaac gagtgtgcca ccgagaaccc ctgcgtgcaa acctgcgtca 1140
[2198] acacctacgg ctctttcatc tgccgctgtg acccaggata tgaacttgag gaagatggcg 1200
[2199] ttcattgcag tgatatggac gagtgcagct tctctgagtt cctctgccaa catgagtgtg 1260
[2200] tgaaccagcc cggcacatac ttctgctcct gccctccagg ctacatcctg ctggatgaca 1320
[2201] accgaagctg ccaagacatc aacgaatgtg agcacaggaa ccacacgtgc aacctgcagc 1380
[2202] agacgtgcta caatttacaa gggggcttca aatgcattga ccccatccgc tgtgaggagc 1440
[2203] cttatctgag gatcagtgat aaccgctgta tgtgtcctgc tgagaaccct ggctgcagag 1500
[2204] accagccctt taccatcttg taccgggaca tggacgtggt gtcaggacgc tccgttcccg 1560
[2205] ctgacatctt ccaaatgcaa gccacgaccc gctaccctgg ggcctattac attttccaga 1620
[2206] tcaaatctgg gaatgagggc agagaatttt acatgcggca aacgggcccc atcagtgcca 1680
[2207] ccctggtgat gacacgcccc atcaaagggc cccgggaaat ccagctggac ttggaaatga 1740
[2208] tcactgtcaa cactgtcatc aacttcagag gcagctccgt gatccgactg cggatatatg 1800
[2209] tgtcgcagta cccattctga gcctcgggct ggagcctccg acgctgcctc tcattggcac 1860
[2210] caagggacag gagaagagag gaaataacag agagaatgag agcgacacag acgttaggca 1920
[2211] tttcctgctg aacgtttccc cgaagagtca gccccgactt cctgactctc acctgtacta 1980
[2212] ttgcagacct gtcaccctgc aggacttgcc acccccagtt cctatgacac agttatcaaa 2040
[2213] aagtattatc attgctcccc tgatagaaga ttgttggtga attttcaagg ccttcagttt 2100
[2214] atttccacta ttttcaaaga aaatagatta ggtttgcggg ggtctgagtc tatgttcaaa 2160
[2215] gactgtgaac agcttgctgt cacttcttca cctcttccac tccttctctc actgtgttac 2220
[2216] tgctttgcaa agacccggga gctggcgggg aaccctggga gtagctagtt tgctttttgc 2280
[2217] gtacacagag aaggctatgt aaacaaacca cagcaggatc gaagggtttt tagagaatgt 2340
[2218] gtttcaaaac catgcctggt attttcaacc ataaaagaag tttcagttgt ccttaaattt 2400
[2219] gtataacggt ttaattctgt cttgttcatt ttgagtattt ttaaaaaata tgtcgtagaa 2460
[2220] ttccttcgaa aggccttcag acacatgcta tgttctgtct tcccaaaccc agtctcctct 2520
[2221] ccattttagc ccagtgtttt ctttgaggac cccttaatct tgctttcttt agaattttta 2580
[2222] cccaattgga ttggaatgca gaggtctcca aactgattaa atatttgaag agaaaaa 2637
[2223] <210> 28
[2224] <211> 3220
[2225] <212> DNA

[2226] <213> 智人

[2227] <400> 28

[2228] aaacttttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg 60

[2229] caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc 120

[2230] ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg 180

[2231] gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg 240

[2232] tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa 300

[2233] tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt 360

[2234] gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac 420

[2235] tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt 480

[2236] ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag 540

[2237] gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc 600

[2238] tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca 660

[2239] ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg 720

[2240] atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg 780

[2241] aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg 840

[2242] tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag 900

[2243] ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt 960

[2244] ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc 1020

[2245] tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg 1080

[2246] gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa 1140

[2247] ttgttcaaga gaaaccattt actgttgaga tctcccctgg accccggatt gctgctcaga 1200

[2248] ttggagactc agtcatgttg acatgtagtg tcatgggctg tgaatcccca tctttctcct 1260

[2249] ggagaaccca gatagacagc cctctgagcg ggaaggtgag gagtgagggg accaattcca 1320

[2250] cgctgaccct gagccctgtg agttttgaga acgaacactc ttatctgtgc acagtgactt 1380

[2251] gtggacataa gaaactggaa aagggaatcc aggtggagct ctactcattc cctagagatc 1440

[2252] cagaaatcga gatgagtggt ggcctcgtga atgggagctc tgtcactgta agctgcaagg 1500

[2253] ttcctagcgt gtacccccctt gaccggctgg agattgaatt acttaagggg gagactattc 1560

[2254] tggagaatat agagtttttg gaggatacgg atatgaaatc tctagagaac aaaagtttgg 1620

[2255] aaatgacctt catccctacc attgaagata ctggaaaagc tcttgtttgt caggctaagt 1680

[2256] tacatattga tgacatggaa ttcgaaccca aacaaaggca gagtacgcaa acactttatg 1740

[2257] tcaatgttgc ccccagagat acaaccgtct tggtcagccc ttcctccatc ctggaggaag 1800

[2258] gcagttctgt gaatatgaca tgcttgagcc agggctttcc tgctccgaaa atcctgtgga 1860

[2259] gcaggcagct ccctaacggg gagctacagc ctctttctga gaatgcaact ctcaccttaa 1920

[2260] tttctacaaa aatggaagat tctggggttt atttatgtga aggaattaac caggctggaa 1980

[2261] gaagcagaaa ggaagtggaa ttaattatcc aagttactcc aaaagacata aaacttacag 2040

[2262] cttttccttc tgagagtgtc aaagaaggag acactgtcat catctcttgt acatgtggaa 2100

[2263] atgttccaga aacatggata atcctgaaga aaaaagcgga gacaggagac acagtactaa 2160

[2264] aatctataga tggcgcctat accatccgaa aggcccagtt gaaggatgcg ggagtatatg 2220

[2265] aatgtgaatc taaaaacaaa gttggctcac aattaagaag tttaacactt gatgttcaag 2280

[2266] gaagagaaaa caacaaagac tatttttctc ctgagcttct cgtgctctat tttgcatcct 2340

[2267] ccttaataat acctgccatt ggaatgataa tttactttgc aagaaaagcc aacatgaagg 2400

[2268] ggtcatatag tcttgtagaa gcacagaagt caaaagtgta gctaatgctt gatatgttca 2460
[2269] actggagaca ctatttatct gtgcaaatcc ttgatactgc tcatcattcc ttgagaaaaa 2520
[2270] caatgagctg agaggcagac ttccctgaat gtattgaact tggaaagaaa tgcccatcta 2580
[2271] tgtcccttgc tgtgagcaag aagtcaaagt aaaacttgct gcctgaagaa cagtaactgc 2640
[2272] catcaagatg agagaactgg aggagttcct tgatctgtat atacaataac ataatttgta 2700
[2273] catatgtaaa ataaaattat gccatagcaa gattgcttaa aatagcaaca ctctatattt 2760
[2274] agattgttaa aataactagt gttgcttgga ctattataat ttaatgcatg ttaggaaaat 2820
[2275] ttcacattaa tatttgctga cagctgacct ttgtcatctt tcttctattt tattcccttt 2880
[2276] cacaaaattt tattcctata tagtttattg acaataattt caggttttgt aaagatgccg 2940
[2277] ggttttatat ttttatagac aaataataag caaagggagc actgggttga ctttcaggta 3000
[2278] ctaaatacct caacctatgg tataatggtt gactgggttt ctctgtatag tactggcatg 3060
[2279] gtacggagat gtttcacgaa gtttgttcat cagactcctg tgcaactttc ccaatgtggc 3120
[2280] ctaaaaatgc aacttctttt tattttcttt tgtaaatgtt taggtttttt tgtatagtaa 3180
[2281] agtgataatt tctggaatta gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3220
[2282] <210> 29
[2283] <211> 2944
[2284] <212> DNA
[2285] <213> 智人
[2286] <400> 29
[2287] aaacttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg 60
[2288] caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc 120
[2289] ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg 180
[2290] gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg 240
[2291] tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa 300
[2292] tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt 360
[2293] gcagcaccac aggctgtgag tccccatttt tctcttggag aacccagata gatagtccac 420
[2294] tgaatgggaa ggtgacgaat gaggggacca catctacgct gacaatgaat cctgttagtt 480
[2295] ttgggaacga acactcttac ctgtgcacag caacttgtga atctaggaaa ttggaaaaag 540
[2296] gaatccaggt ggagatctac tcttttccta aggatccaga gattcatttg agtggccctc 600
[2297] tggaggctgg gaagccgatc acagtcaagt gttcagttgc tgatgtatac ccatttgaca 660
[2298] ggctggagat agacttactg aaaggagatc atctcatgaa gagtcaggaa tttctggagg 720
[2299] atgcagacag gaagtccctg gaaaccaaga gtttggaagt aacctttact cctgtcattg 780
[2300] aggatattgg aaaagttctt gtttgccgag ctaaattaca cattgatgaa atggattctg 840
[2301] tgcccacagt aaggcaggct gtaaaagaat tgcaagtcta catatcaccc aagaatacag 900
[2302] ttatttctgt gaatccatcc acaaagctgc aagaaggtgg ctctgtgacc atgacctgtt 960
[2303] ccagcgaggg tctaccagct ccagagattt tctggagtaa gaaattagat aatgggaatc 1020
[2304] tacagcacct ttctggaaat gcaactctca ccttaattgc tatgaggatg gaagattctg 1080
[2305] gaatttatgt gtgtgaagga gttaatttga ttgggaaaaa cagaaaagag gtggaattaa 1140
[2306] ttgttcaagc attccctaga gatccagaaa tcgagatgag tggtggcctc gtgaatggga 1200
[2307] gctctgtcac tgtaagctgc aaggttccta gcgtgtaccc ccttgaccgg ctggagattg 1260
[2308] aattacttaa gggggagact attctggaga atatagagtt tttggaggat acggatatga 1320
[2309] aatctctaga gaacaaaagt ttggaaatga ccttcatccc taccattgaa gatactggaa 1380

[2310] aagctcttgt ttgtcaggct aagttacata ttgatgacat ggaattcgaa cccaaacaaa 1440
[2311] ggcagagtac gcaaacactt tatgtcaatg ttgcccccag agatacaacc gtcttggtca 1500
[2312] gcccttcctc catcctggag gaaggcagtt ctgtgaatat gacatgcttg agccagggct 1560
[2313] ttcctgctcc gaaaatcctg tggagcaggc agctccctaa cggggagcta cagcctcttt 1620
[2314] ctgagaatgc aactctcacc ttaatttcta caaaaatgga agattctggg gtttatttat 1680
[2315] gtgaaggaat taaccaggct ggaagaagca gaaaggaagt ggaattaatt atccaagtta 1740
[2316] ctccaaaaga cataaaactt acagcttttc cttctgagag tgtcaaagaa ggagacactg 1800
[2317] tcatcatctc ttgtacatgt ggaaatgttc cagaaacatg gataatcctg aagaaaaaag 1860
[2318] cggagacagg agacacagta ctaaaatcta tagatggcgc ctataccatc cgaaaggccc 1920
[2319] agttgaagga tgcgggagta tatgaatgtg aatctaaaaa caaagttggc tcacaattaa 1980
[2320] gaagtttaac acttgatgtt caaggaagag aaaacaacaa agactatttt tctcctgagc 2040
[2321] ttctcgtgct ctattttgca tcctccttaa taatacctgc cattggaatg ataatttact 2100
[2322] ttgcaagaaa agccaacatg aaggggtcat atagtcttgt agaagcacag aagtcaaaag 2160
[2323] tgtagctaat gcttgatatg ttcaactgga gacactattt atctgtgcaa atccttgata 2220
[2324] ctgctcatca ttccttgaga aaaacaatga gctgagaggc agacttccct gaatgtattg 2280
[2325] aacttggaaa gaaatgccca tctatgtccc ttgctgtgag caagaagtca aagtaaaact 2340
[2326] tgctgcctga agaacagtaa ctgccatcaa gatgagagaa ctggaggagt tccttgatct 2400
[2327] gtatatacaa taacataatt tgtacatatg taaaataaaa ttatgccata gcaagattgc 2460
[2328] ttaaaatagc aacactctat atttagattg ttaaaataac tagtgttgct tggactatta 2520
[2329] taatttaatg catgttagga aaatttcaca ttaatatttg ctgacagctg acctttgtca 2580
[2330] tctttcttct attttattcc ctttcacaaa attttattcc tatatagttt attgacaata 2640
[2331] atttcaggtt ttgtaaagat gccgggtttt atatttttat agacaaataa taagcaaagg 2700
[2332] gagcactggg ttgactttca ggtactaaat acctcaacct atggtataat ggttgactgg 2760
[2333] gtttctctgt atagtactgg catggtacgg agatgtttca cgaagtttgt tcatcagact 2820
[2334] cctgtgcaac tttcccaatg tggcctaaaa atgcaacttc tttttatttt cttttgtaaa 2880
[2335] tgtttaggtt tttttgtata gtaaagtgat aatttctgga attagaaaaa aaaaaaaaaa 2940
[2336] aaaa 2944
[2337] <210> 30
[2338] <211> 3034
[2339] <212> DNA
[2340] <213> 智人
[2341] <400> 30
[2342] aaacttttttt ccctggctct gccctgggtt tccccttgaa gggatttccc tccgcctctg 60
[2343] caacaagacc ctttataaag cacagacttt ctatttcact ccgcggtatc tgcatcgggc 120
[2344] ctcactggct tcaggagctg aataccctcc caggcacaca caggtgggac acaaataagg 180
[2345] gttttggaac cactattttc tcatcacgac agcaacttaa aatgcctggg aagatggtcg 240
[2346] tgatccttgg agcctcaaat atactttgga taatgtttgc agcttctcaa gcttttaaaa 300
[2347] tcgagaccac cccagaatct agatatcttg ctcagattgg tgactccgtc tcattgactt 360
[2348] gcagcaccac aggctctttt cctaaggatc cagagattca tttgagtggc cctctggagg 420
[2349] ctgggaagcc gatcacagtc aagtgttcag ttgctgatgt atacccattt gacaggctgg 480
[2350] agatagactt actgaaagga gatcatctca tgaagagtca ggaatttctg gaggatgcag 540
[2351] acaggaagtc cctggaaacc aagagtttgg aagtaacctt tactcctgtc attgaggata 600

[2352] ttggaaaagt tcttgtttgc cgagctaaat tacacattga tgaaatggat tctgtgccca 660
[2353] cagtaaggca ggctgtaaaa gaattgcaag tctacatatc acccaagaat acagttattt 720
[2354] ctgtgaatcc atccacaaag ctgcaagaag gtggctctgt gaccatgacc tgttccagcg 780
[2355] agggtctacc agctccagag attttctgga gtaagaaatt agataatggg aatctacagc 840
[2356] acctttctgg aaatgcaact ctcaccttaa ttgctatgag gatggaagat tctggaattt 900
[2357] atgtgtgtga aggagttaat ttgattggga aaaacagaaa agaggtggaa ttaattgttc 960
[2358] aagagaaacc atttactgtt gagatctccc ctggaccccg gattgctgct cagattggag 1020
[2359] actcagtcat gttgacatgt agtgtcatgg gctgtgaatc cccatctttc tcctggagaa 1080
[2360] cccagataga cagccctctg agcgggaagg tgaggagtga ggggaccaat tccacgctga 1140
[2361] ccctgagccc tgtgagtttt gagaacgaac actcttatct gtgcacagtg acttgtggac 1200
[2362] ataagaaact ggaaaaggga atccaggtgg agctctactc attccctaga gatccagaaa 1260
[2363] tcgagatgag tggtggcctc gtgaatggga gctctgtcac tgtaagctgc aaggttccta 1320
[2364] gcgtgtaccc ccttgaccgg ctggagattg aattacttaa gggggagact attctggaga 1380
[2365] atatagagtt tttggaggat acggatatga aatctctaga gaacaaaagt ttggaaatga 1440
[2366] ccttcatccc taccattgaa gatactggaa aagctcttgt ttgtcaggct aagttacata 1500
[2367] ttgatgacat ggaattcgaa cccaaacaaa ggcagagtac gcaaacactt tatgtcaatg 1560
[2368] ttgcccccag agatacaacc gtcttggtca gcccttcctc catcctggag gaaggcagtt 1620
[2369] ctgtgaatat gacatgcttg agccagggct ttcctgctcc gaaaatcctg tggagcaggc 1680
[2370] agctccctaa cggggagcta cagcctcttt ctgagaatgc aactctcacc ttaatttcta 1740
[2371] caaaaatgga agattctggg gtttatttat gtgaaggaat taaccaggct ggaagaagca 1800
[2372] gaaaggaagt ggaattaatt atccaagtta ctccaaaaga cataaaactt acagcttttc 1860
[2373] cttctgagag tgtcaaagaa ggagacactg tcatcatctc ttgtacatgt ggaaatgttc 1920
[2374] cagaaacatg gataatcctg aagaaaaaag cggagacagg agacacagta ctaaaatcta 1980
[2375] tagatggcgc ctataccatc cgaaaggccc agttgaagga tgcgggagta tatgaatgtg 2040
[2376] aatctaaaaa caaagttggc tcacaattaa gaagtttaac acttgatgtt caaggaagag 2100
[2377] aaaacaacaa agactatttt tctcctgagc ttctcgtgct ctattttgca tcctccttaa 2160
[2378] taatacctgc cattggaatg ataatttact ttgcaagaaa agccaacatg aaggggtcat 2220
[2379] atagtcttgt agaagcacag aagtcaaaag tgtagctaat gcttgatatg ttcaactgga 2280
[2380] gacactattt atctgtgcaa atccttgata ctgctcatca ttccttgaga aaaacaatga 2340
[2381] gctgagaggc agacttccct gaatgtattg aacttggaaa gaaatgccca tctatgtccc 2400
[2382] ttgctgtgag caagaagtca aagtaaaact tgctgcctga agaacagtaa ctgccatcaa 2460
[2383] gatgagagaa ctggaggagt tccttgatct gtatatacaa taacataatt tgtacatatg 2520
[2384] taaaataaaa ttatgccata gcaagattgc ttaaaatagc aacactctat atttagattg 2580
[2385] ttaaaataac tagtgttgct tggactatta taatttaatg catgttagga aaatttcaca 2640
[2386] ttaatatttg ctgacagctg acctttgtca tctttcttct attttattcc ctttcacaaa 2700
[2387] attttattcc tatatagttt attgacaata atttcaggtt ttgtaaagat gccgggtttt 2760
[2388] atatttttat agacaaataa taagcaaagg gagcactggg ttgactttca ggtactaaat 2820
[2389] acctcaacct atggtataat ggttgactgg gtttctctgt atagtactgg catggtacgg 2880
[2390] agatgtttca cgaagtttgt tcatcagact cctgtgcaac tttcccaatg tggcctaaaa 2940
[2391] atgcaacttc tttttatttt cttttgtaaa tgtttaggtt tttttgtata gtaaagtgat 3000
[2392] aatttctgga attagaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3034
[2393] <210> 31

[2394] <211> 21
[2395] <212> DNA
[2396] <213> 人工
[2397] <220>
[2398] <223> 合成寡核苷酸
[2399] <400> 31
[2400] gcctgggagg gtattcagct c 21
[2401] <210> 32
[2402] <211> 21
[2403] <212> DNA
[2404] <213> 人工
[2405] <220>
[2406] <223> 合成寡核苷酸
[2407] <400> 32
[2408] aacccttatt tgtgtcccac c 21
[2409] <210> 33
[2410] <211> 21
[2411] <212> DNA
[2412] <213> 人工
[2413] <220>
[2414] <223> 合成寡核苷酸
[2415] <400> 33
[2416] cccaggcatt ttaagttgct g 21
[2417] <210> 34
[2418] <211> 18
[2419] <212> DNA
[2420] <213> 人工
[2421] <220>
[2422] <223> 合成寡核苷酸
[2423] <400> 34
[2424] gaggccacca ctcatctc 18
[2425] <210> 35
[2426] <211> 21
[2427] <212> DNA
[2428] <213> 人工
[2429] <220>
[2430] <223> 合成寡核苷酸
[2431] <400> 35
[2432] ctttgacttc ttgctcacag c 21
[2433] <210> 36
[2434] <211> 21
[2435] <212> DNA

[2436] <213> 人工

[2437] <220>

[2438] <223> 合成寡核苷酸

[2439] <400> 36

[2440] aactcctcca gttctctcat c 21

[2441] <210> 37

[2442] <211> 21

[2443] <212> DNA

[2444] <213> 人工

[2445] <220>

[2446] <223> 合成寡核苷酸

[2447] <400> 37

[2448] acctgtgtgt gcctgggagg g 21

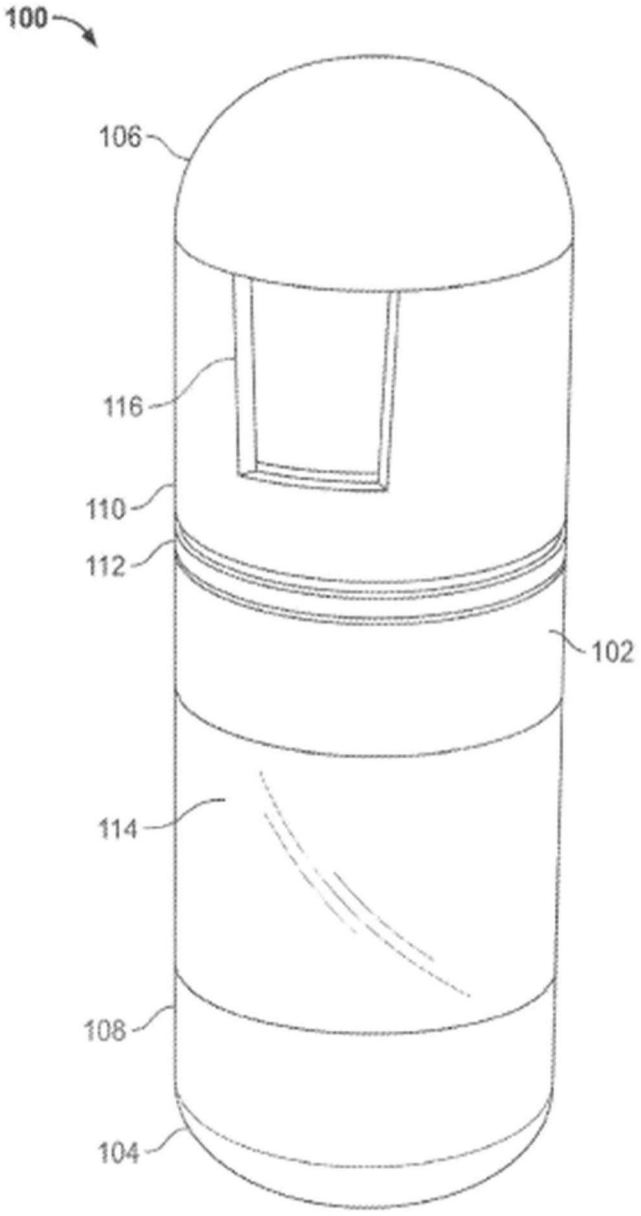


图1

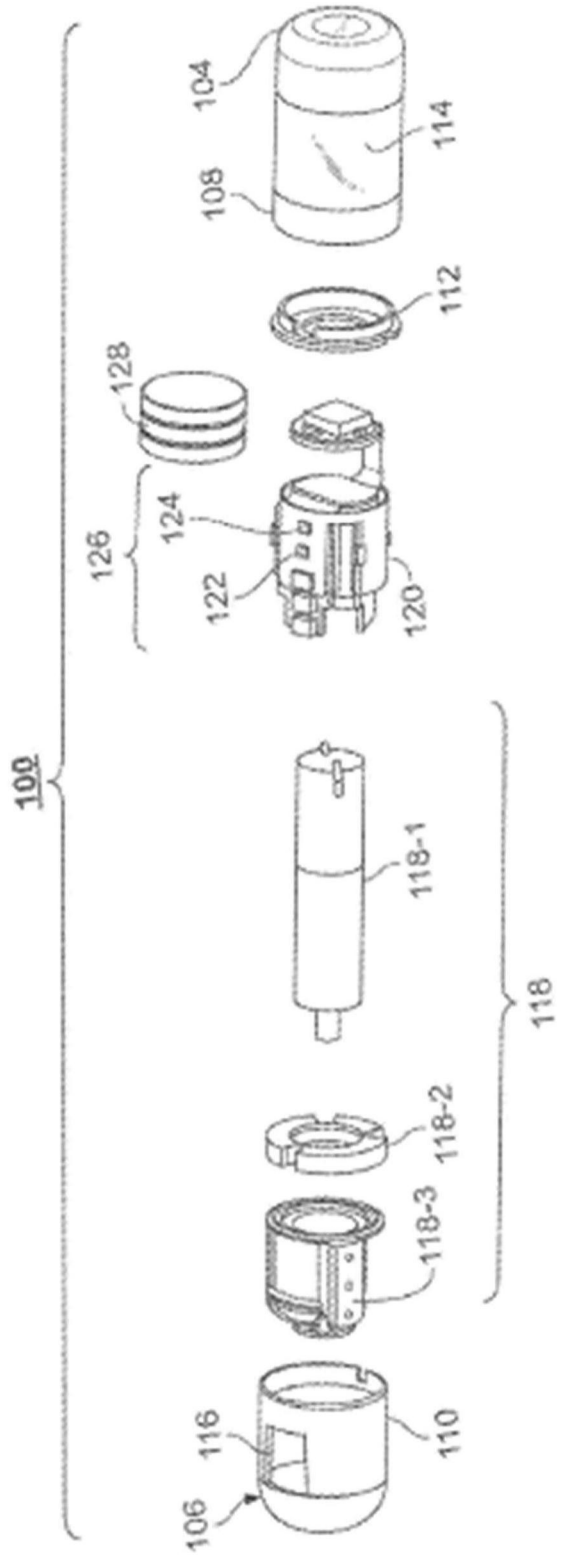

100
104
114
108
112
128
126
124
122
120
118-1
118
118-2
118-3
116
110
106

图2

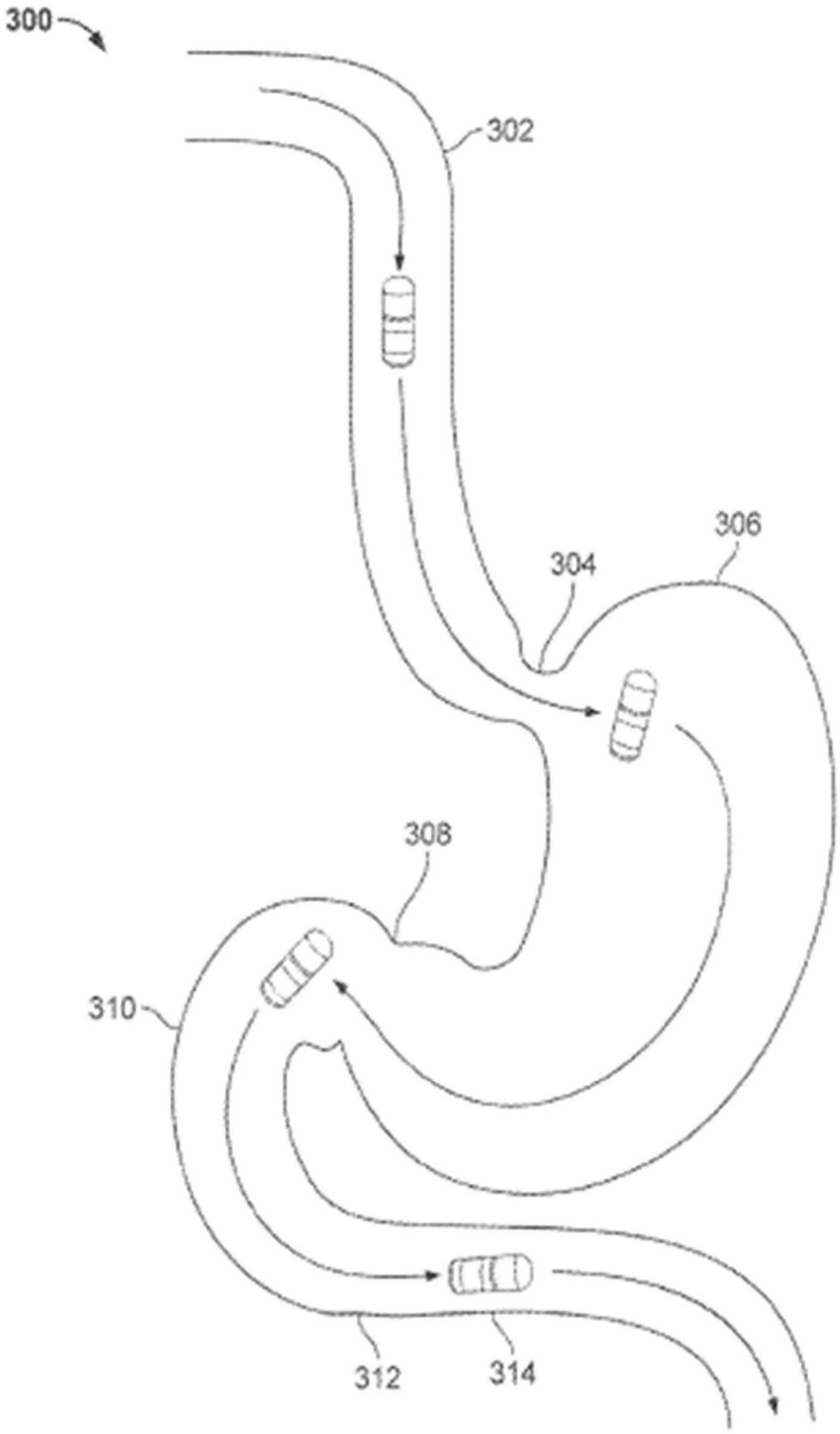


图3

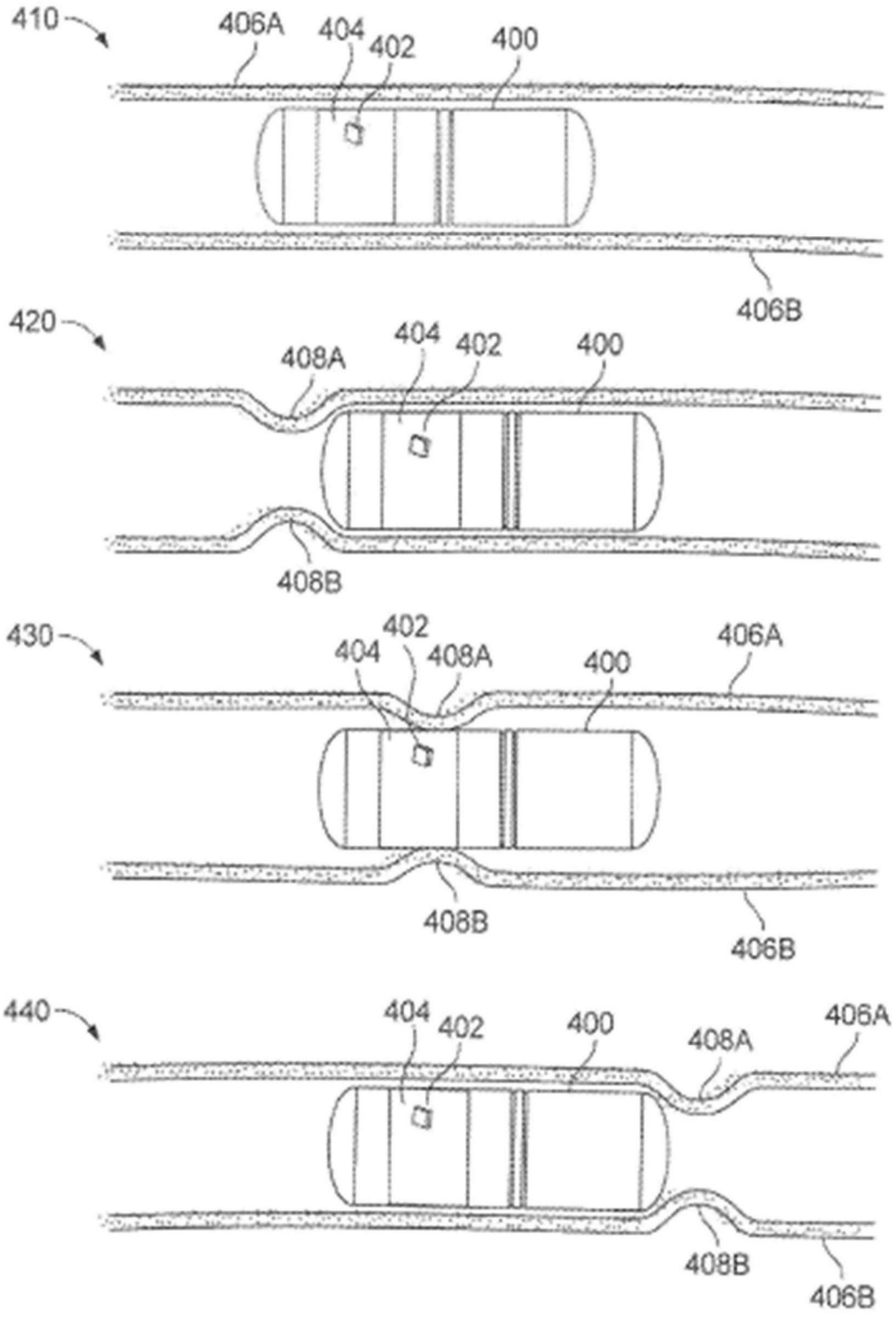

410
406A
404
402
400
406B
420
408A
404
402
400
408B
430
402
404
408A
400
406A
408B
406B
440
404
402
400
408A
406A
408B
406B

图4

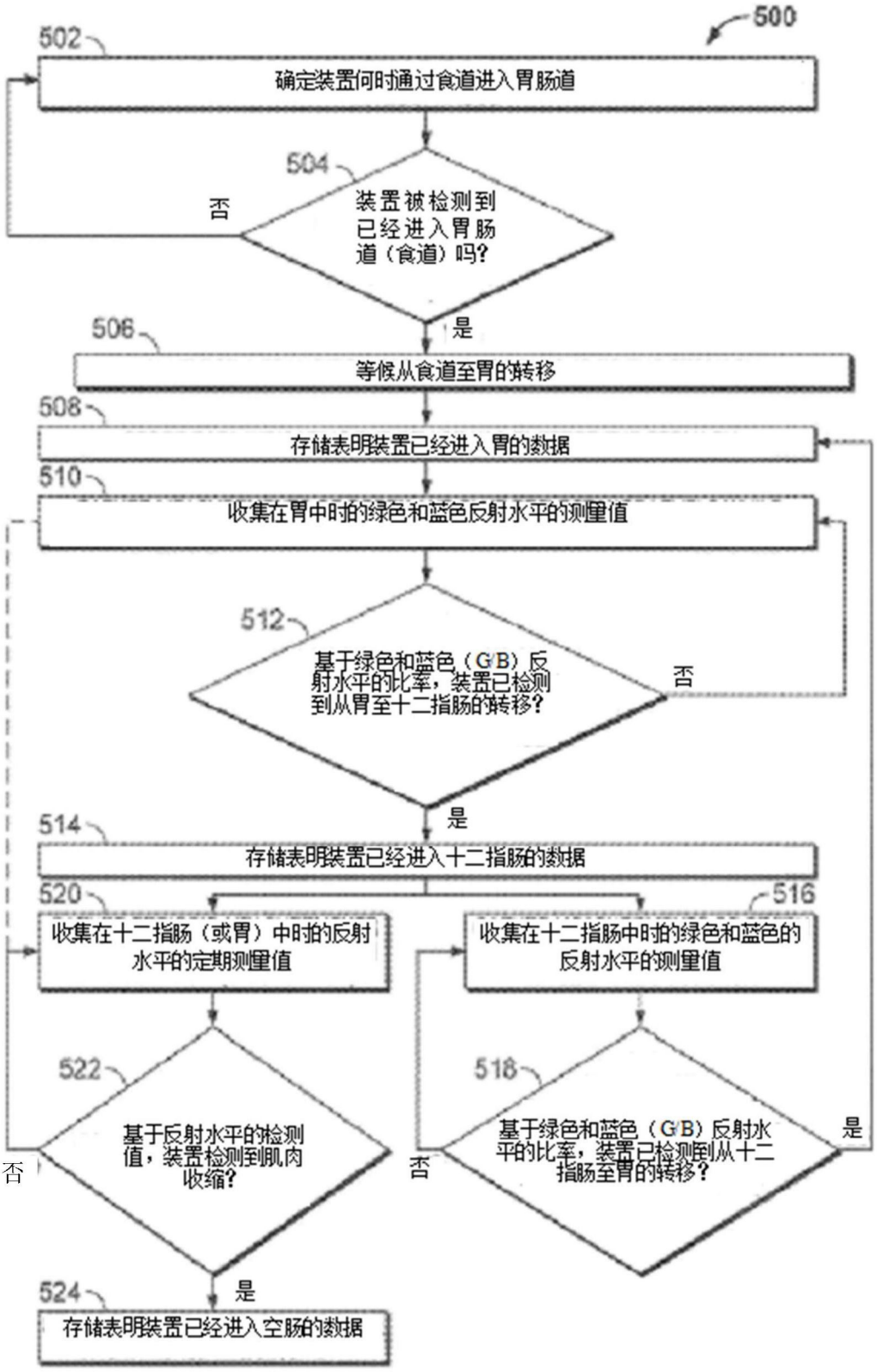

500
502
确定装置何时通过食道进入胃肠道
504
装置被检测到已经进入胃肠道（食道）吗?
否
是
506
等候从食道至胃的转移
508
存储表明装置已经进入胃的数据
510
收集在胃中时的绿色和蓝色反射水平的测量值
512
基于绿色和蓝色（G/B）反射水平的比率，装置已检测到从胃至十二指肠的转移?
否
是
514
存储表明装置已经进入十二指肠的数据
520
收集在十二指肠（或胃）中时的反射水平的定期测量值
516
收集在十二指肠中时的绿色和蓝色的反射水平的测量值
522
基于反射水平的检测值，装置检测到肌肉收缩?
否
518
基于绿色和蓝色（G/B）反射水平的比率，装置已检测到从十二指肠至胃的转移?
否
是
是
524
存储表明装置已经进入空肠的数据

图5

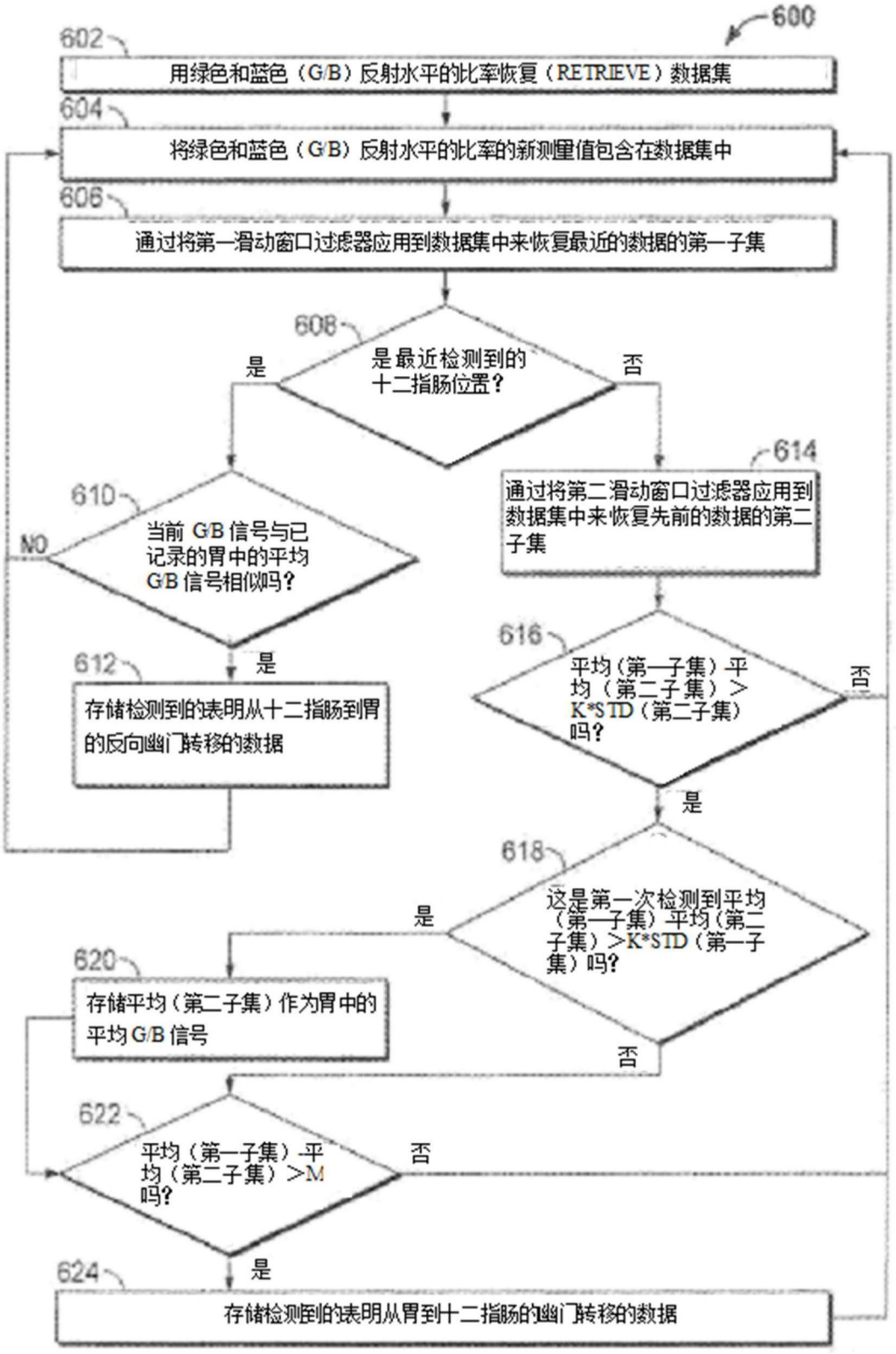

600
602
用绿色和蓝色（G/B）反射水平的比率恢复（RETRIEVE）数据集
604
将绿色和蓝色（G/B）反射水平的比率的新测量值包含在数据集中
606
通过将第一滑动窗口过滤器应用到数据集中来恢复最近的数据的第一子集
608
是最近检测到的十二指肠位置？
是
否
610
当前 G/B 信号与已记录的胃中的平均 G/B 信号相似吗？
NO
是
612
存储检测到的表明从十二指肠到胃的反向幽门转移的数据
614
通过将第二滑动窗口过滤器应用到数据集中来恢复先前的数据的第二子集
616
平均（第一子集）平均（第二子集）> K*STD（第二子集）吗？
否
是
618
这是第一次检测到平均（第一子集）平均（第二子集）>K*STD（第一子集）吗？
是
否
620
存储平均（第二子集）作为胃中的平均 G/B 信号
622
平均（第一子集）平均（第二子集）>M 吗？
否
是
624
存储检测到的表明从胃到十二指肠的幽门转移的数据

图6

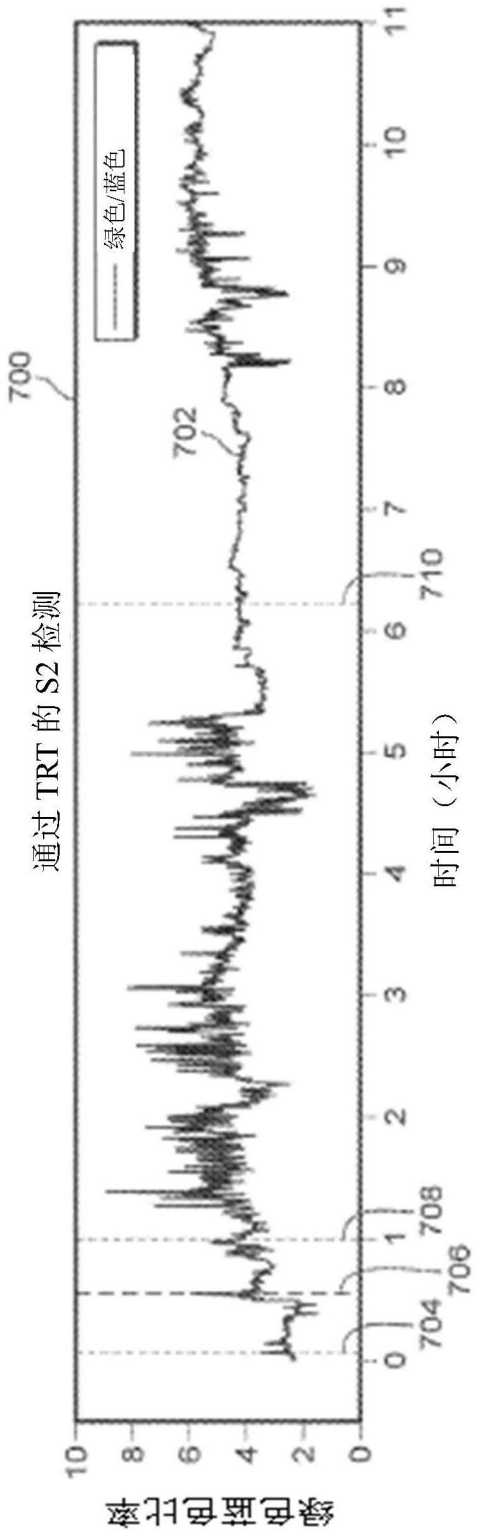

绿色/蓝色
700
702
710
708
706
704
通过 TRT 的 S2 检测
时间（小时）
绿色蓝色比率
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
0
2
4
6
8
10

图7

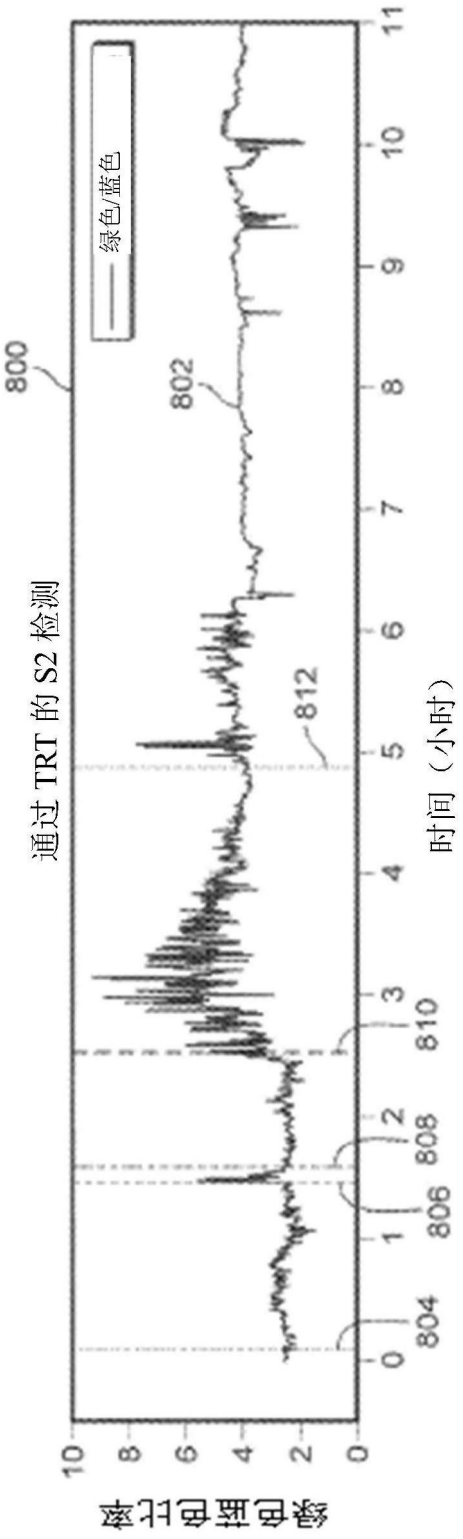

绿色/蓝色
800
802
812
804
806
808
810
通过 TRT 的 S2 检测
时间（小时）
绿色蓝色比率
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
0
2
4
6
8
10

图8

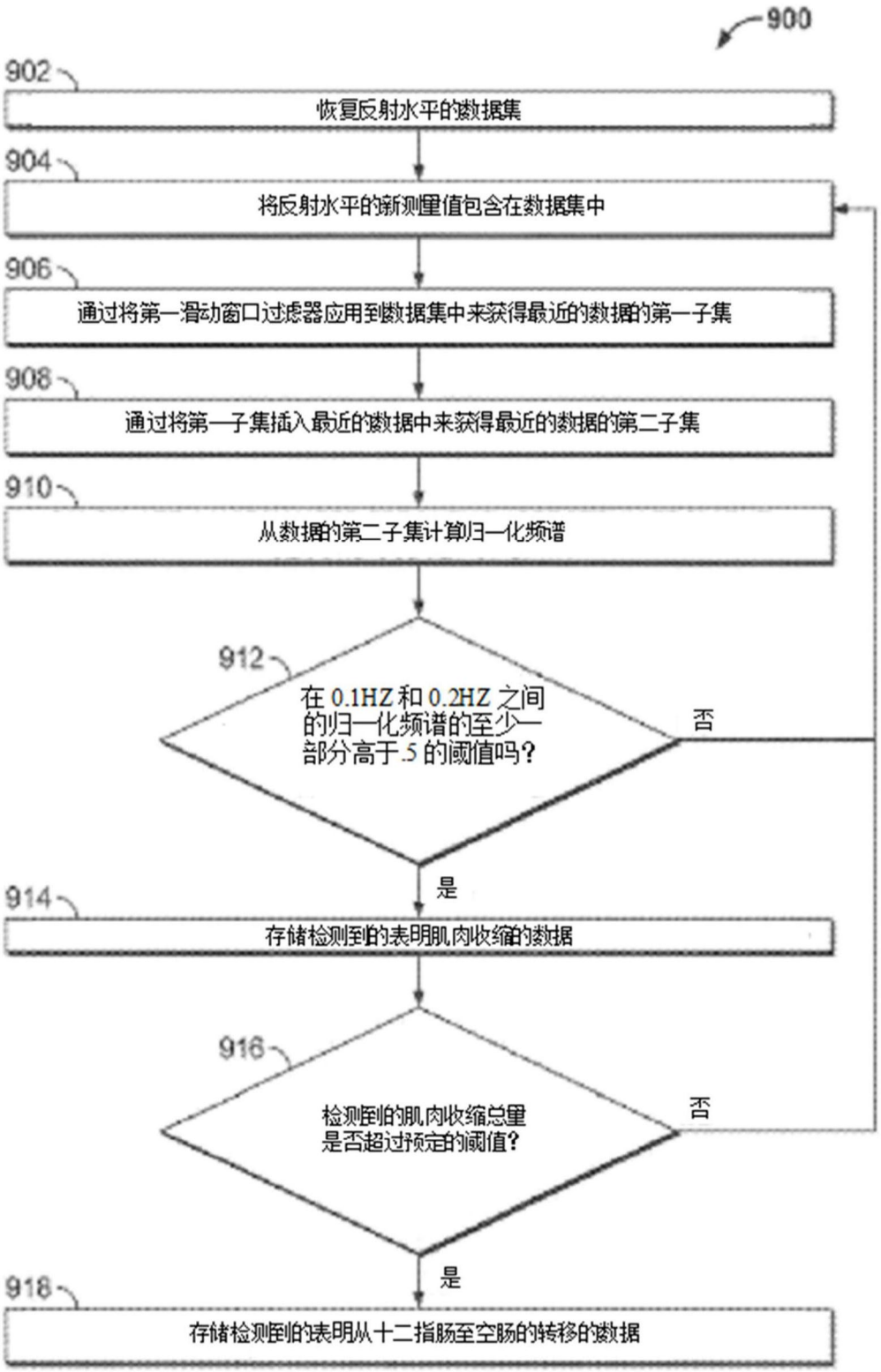

900
902
恢复反射水平的数据集
904
将反射水平的新测量值包含在数据集中
906
通过将第一滑动窗口过滤器应用到数据集中来获得最近的数据的第一子集
908
通过将第一子集插入最近的数据中来获得最近的数据的第二子集
910
从数据的第二子集计算归一化频谱
912
在 0.1HZ 和 0.2HZ 之间的归一化频谱的至少一部分高于 .5 的阈值吗?
否
是
914
存储检测到的表明肌肉收缩的数据
916
检测到的肌肉收缩总量是否超过预定的阈值?
否
是
918
存储检测到的表明从十二指肠至空肠的转移的数据

图9

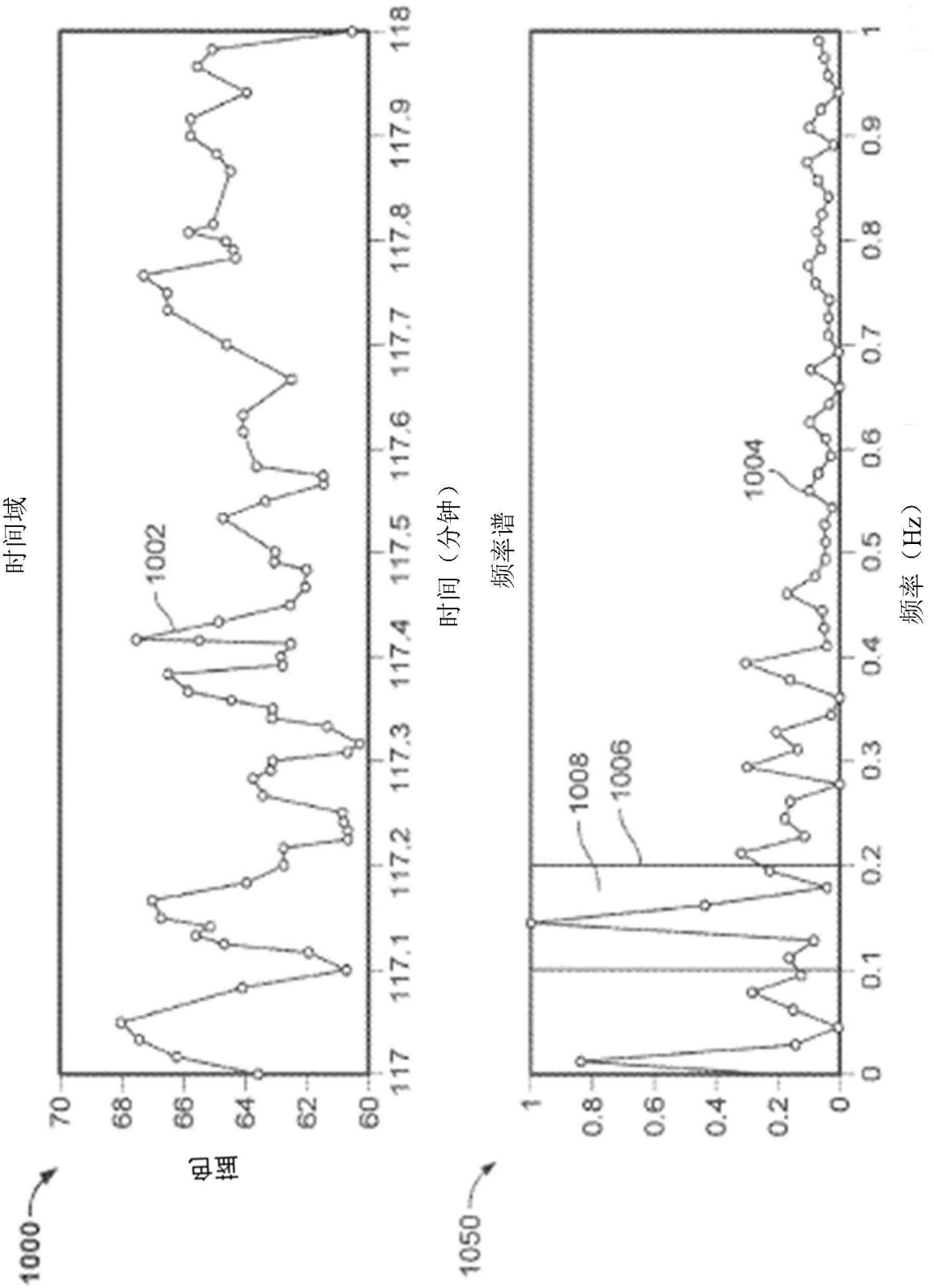

1000
时间域
斑色
70
68
66
64
62
60
117
117.1
117.2
117.3
117.4
117.5
117.6
117.7
117.8
117.9
118
时间（分钟）
1002
1050
频率谱
1008
1006
1004
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
频率（Hz）

图10

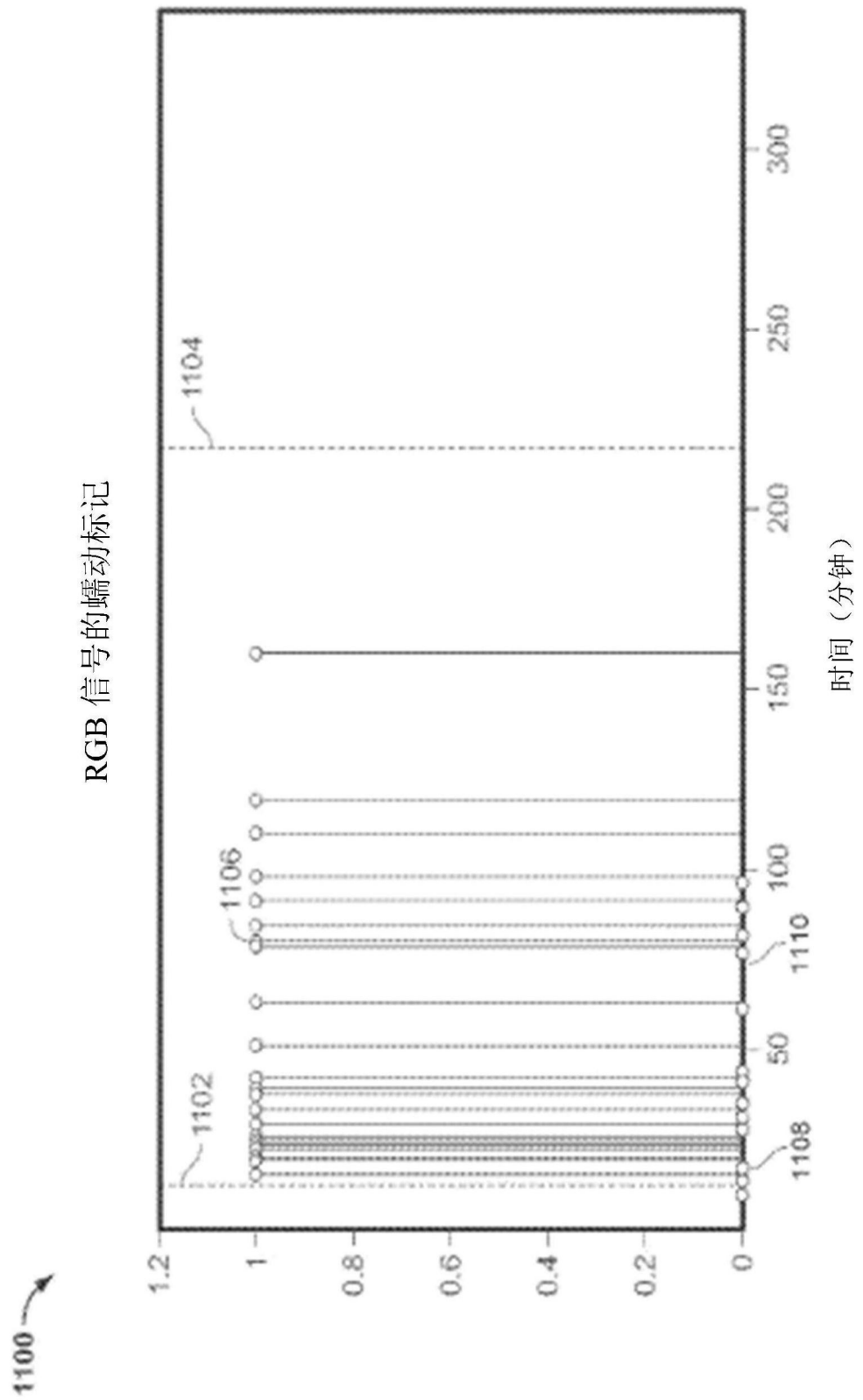

1100
RGB 信号的蠕动标记
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
50
100
150
200
250
300
时间（分钟）
1102
1104
1106
1108
1110

图11

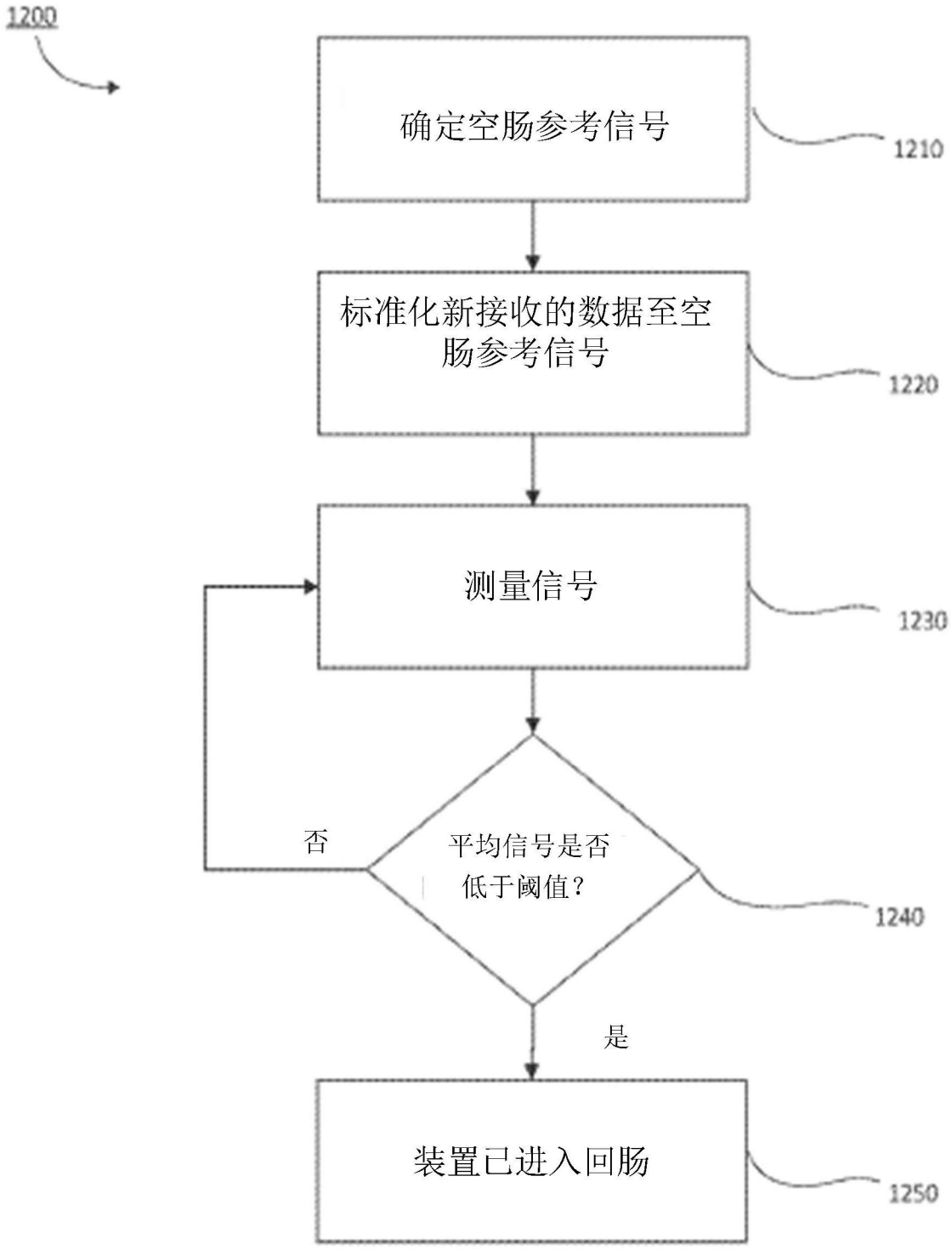

1200
确定空肠参考信号
1210
标准化新接收的数据至空肠参考信号
1220
测量信号
1230
平均信号是否低于阈值?
1240
否
是
装置已进入回肠
1250

图12

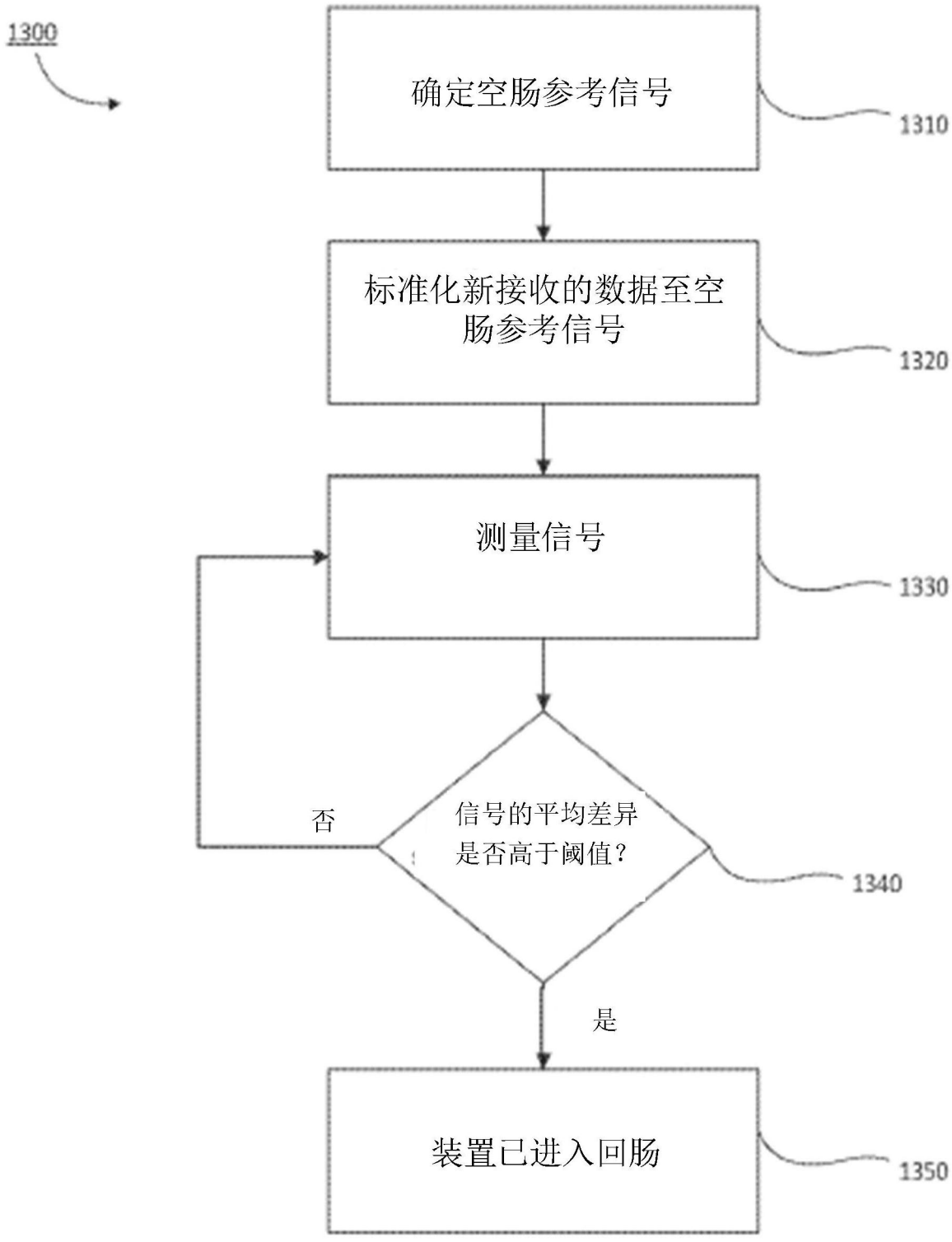

1300
确定空肠参考信号
1310
标准化新接收的数据至空肠参考信号
1320
测量信号
1330
信号的平均差异是否高于阈值?
1340
否
是
装置已进入回肠
1350

图13

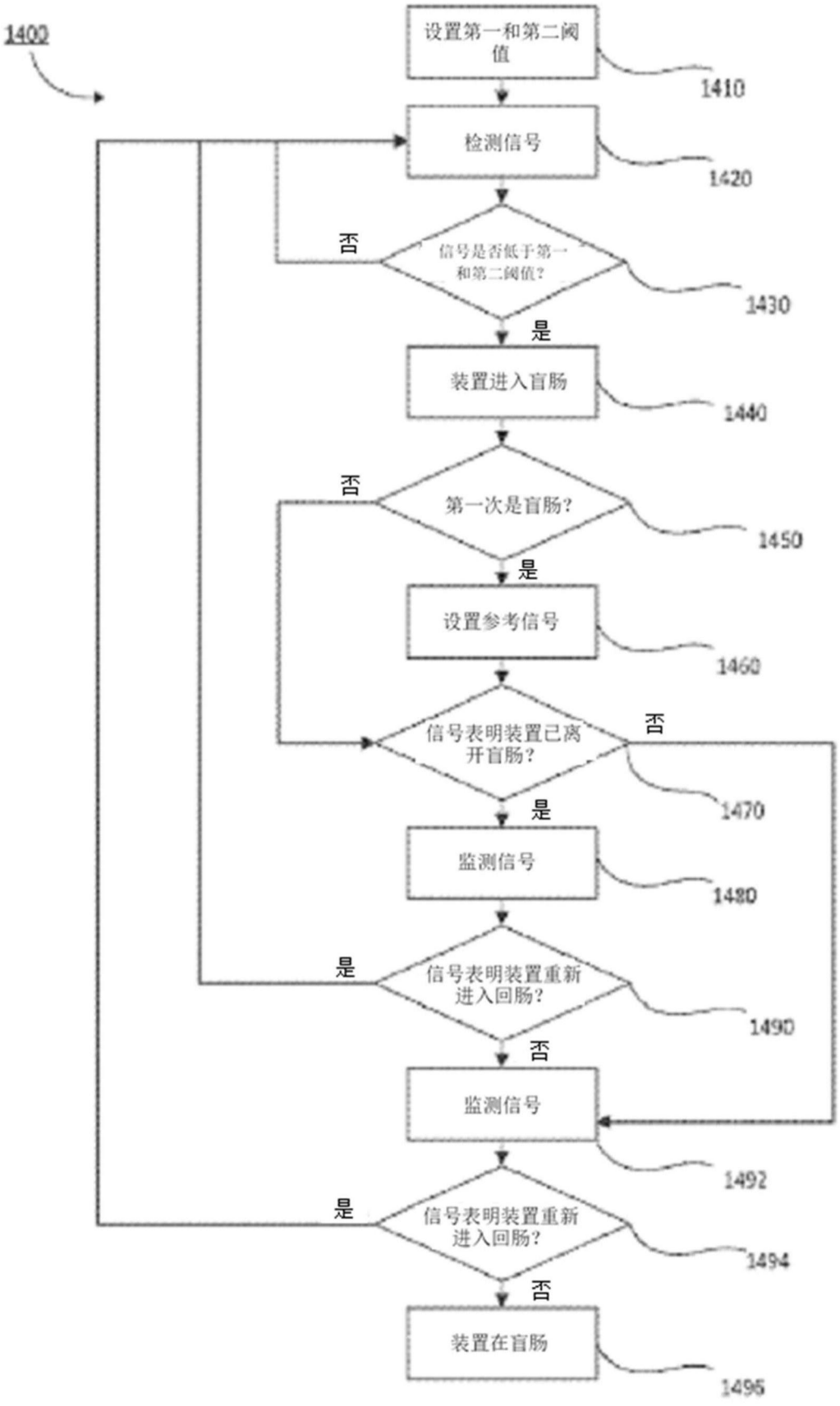

1400
设置第一和第二阈值
1410
检测信号
1420
否
信号是否低于第一和第二阈值?
1430
是
装置进入盲肠
1440
否
第一次是盲肠?
1450
是
设置参考信号
1460
信号表明装置已离开盲肠?
否
1470
是
监测信号
1480
是
信号表明装置重新进入回肠?
1490
否
监测信号
1492
是
信号表明装置重新进入回肠?
1494
否
装置在盲肠
1496

图14

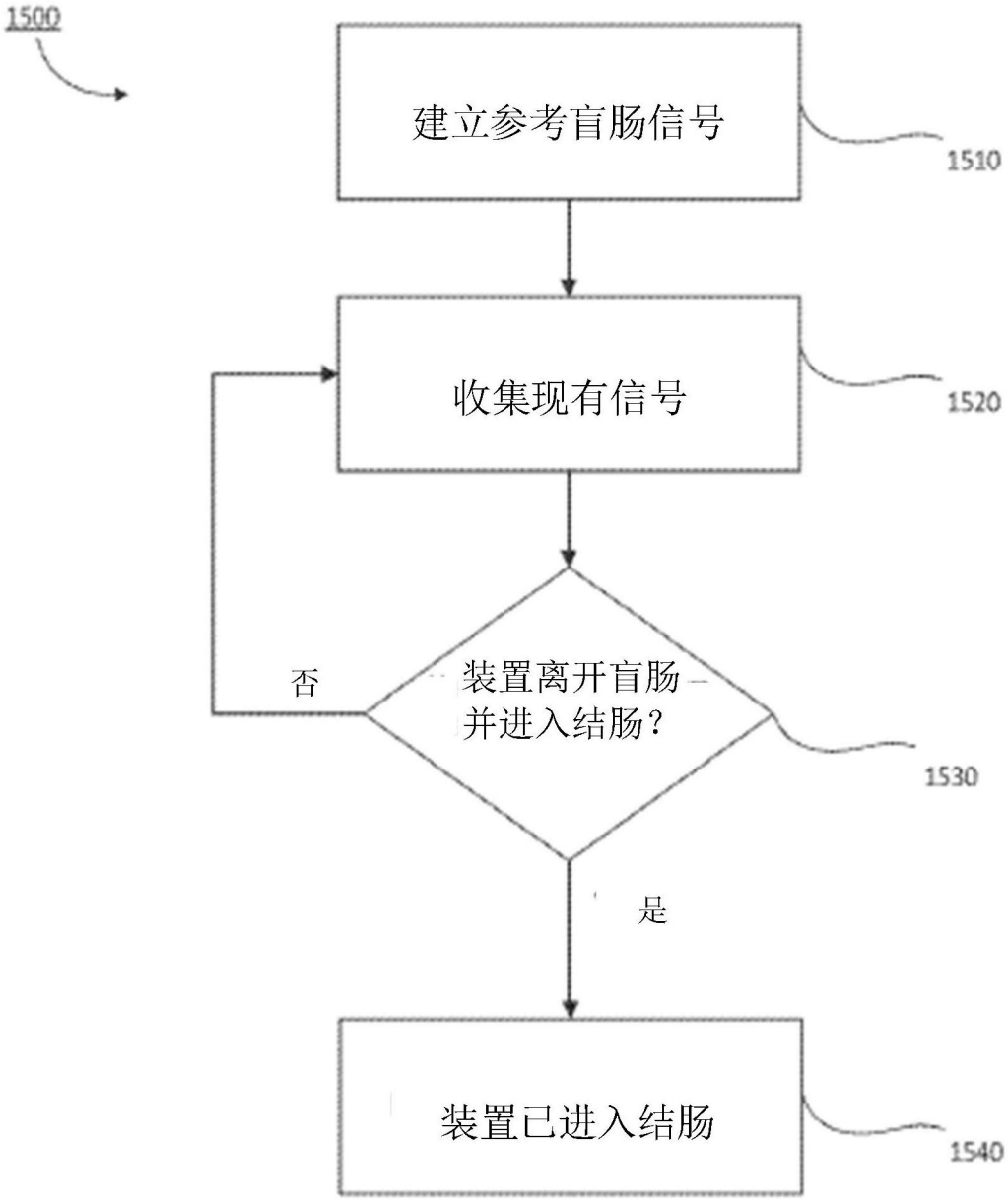

1500
建立参考盲肠信号
1510
收集现有信号
1520
装置离开盲肠
并进入结肠？
1530
否
是
装置已进入结肠
1540

图15

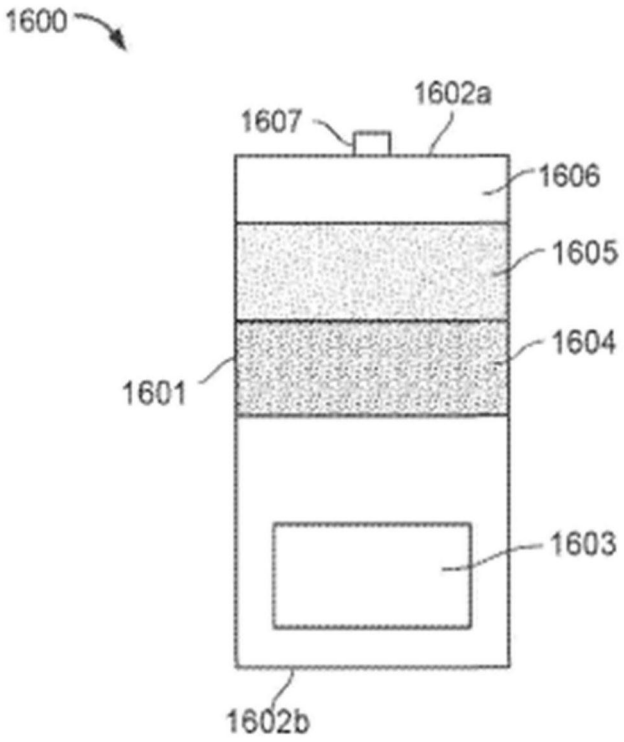

1600
1602a
1607
1606
1605
1604
1601
1603
1602b

图16

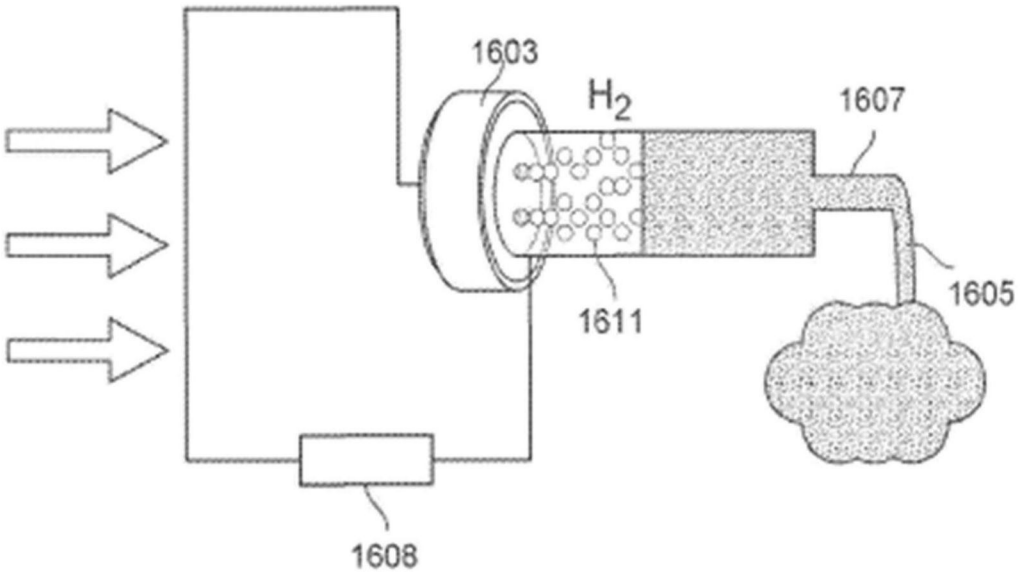

1603
H_2
1607
1605
1611
1608

图17

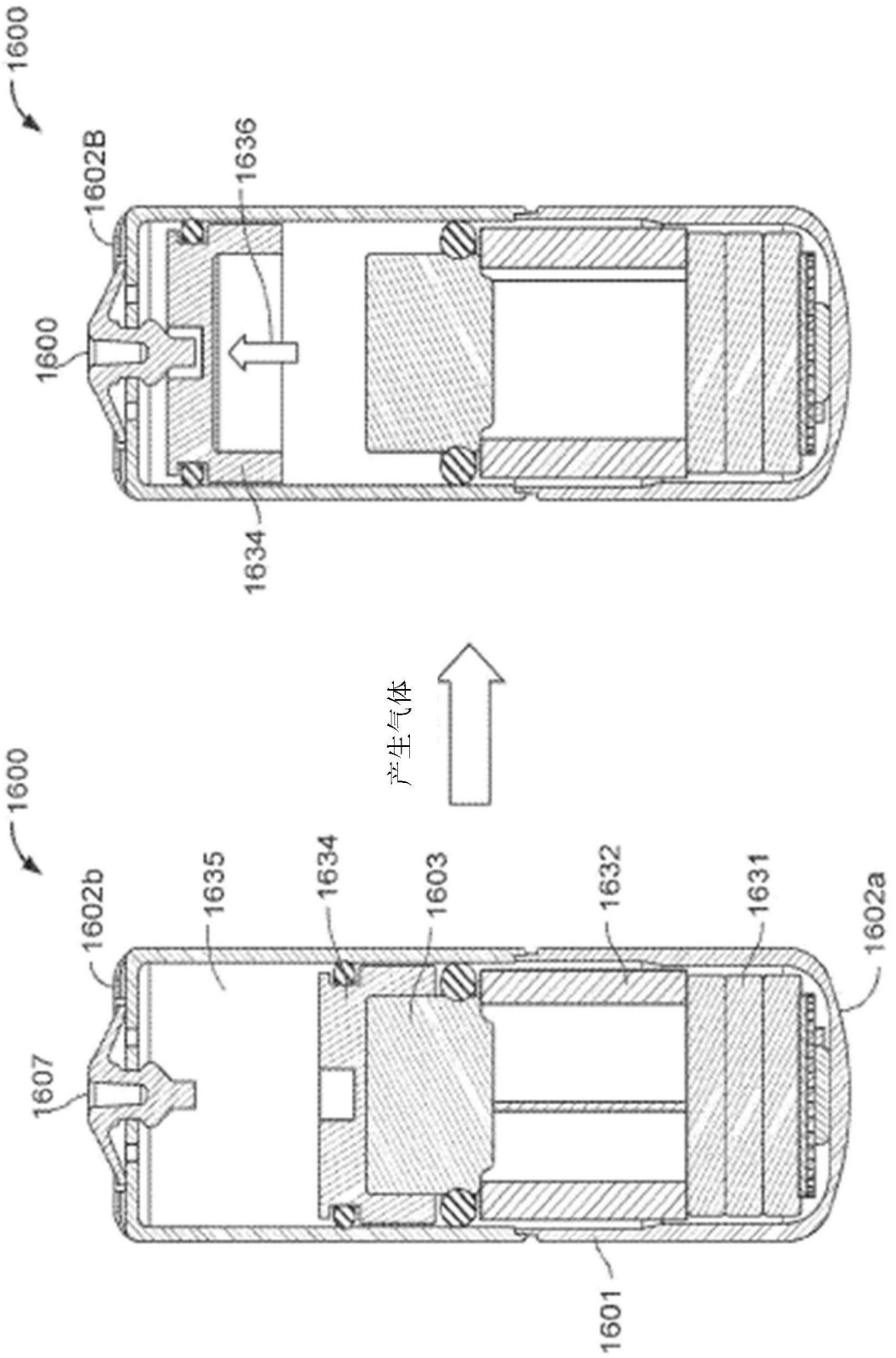

1600
1602B
1636
1600
1634
产生气体
1600
1602b
1635
1634
1603
1632
1631
1602a
1607
1601

图18

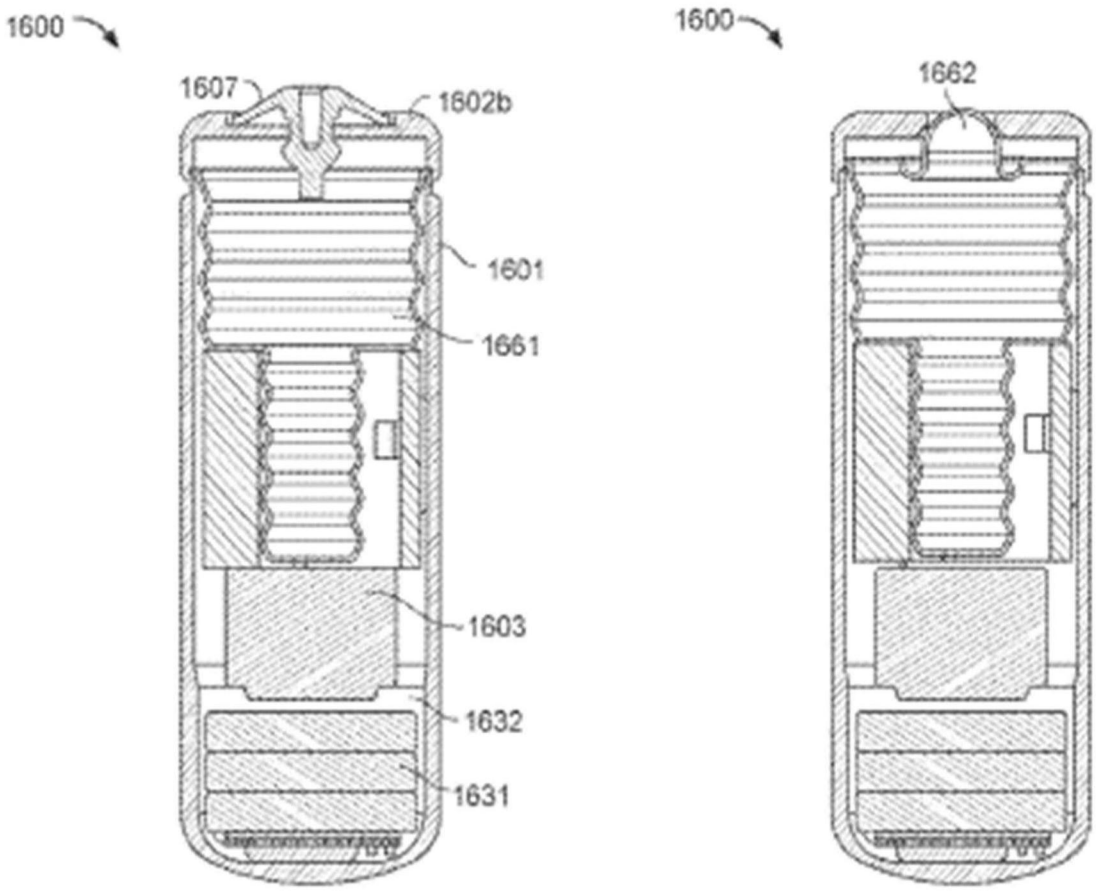


图19

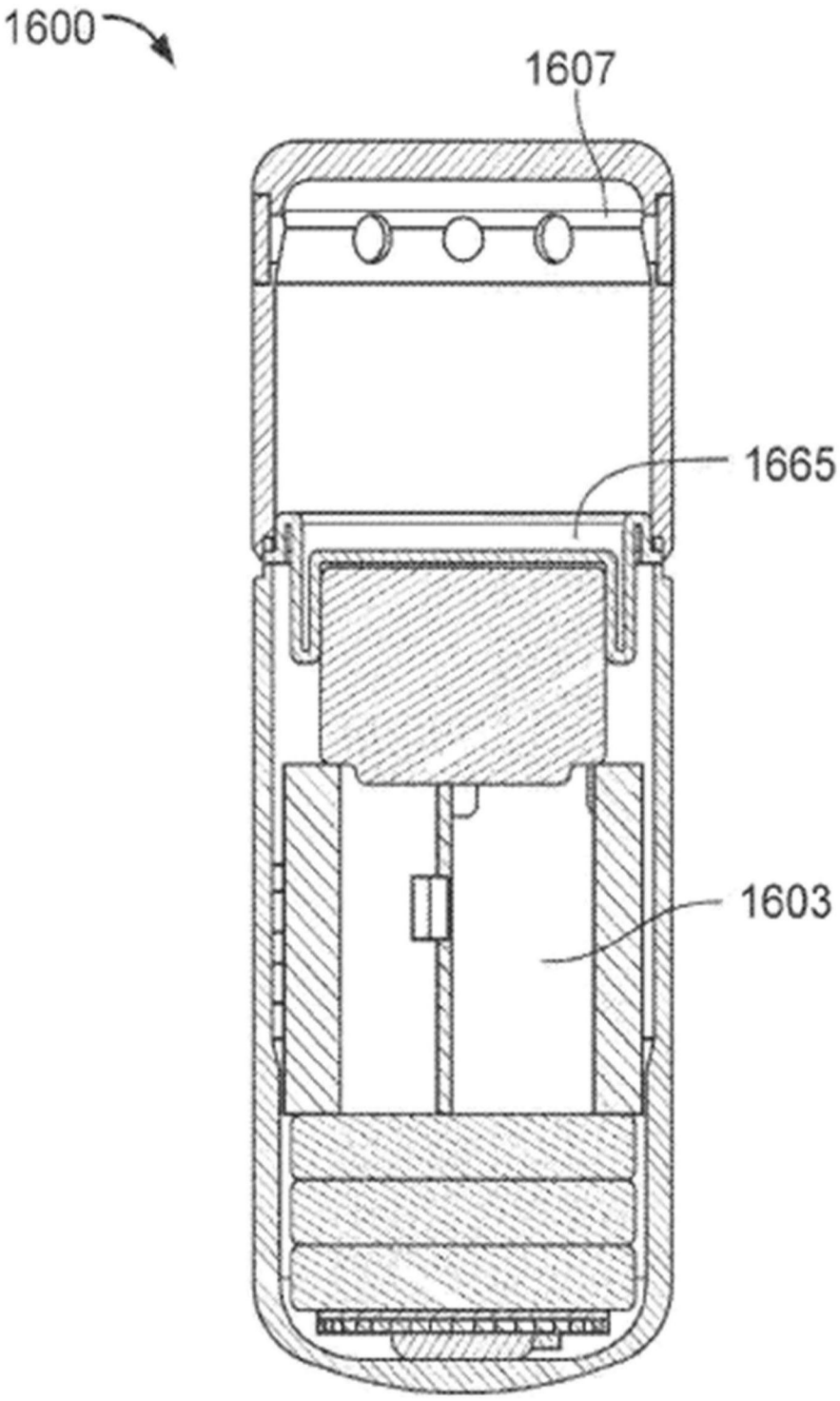


图20

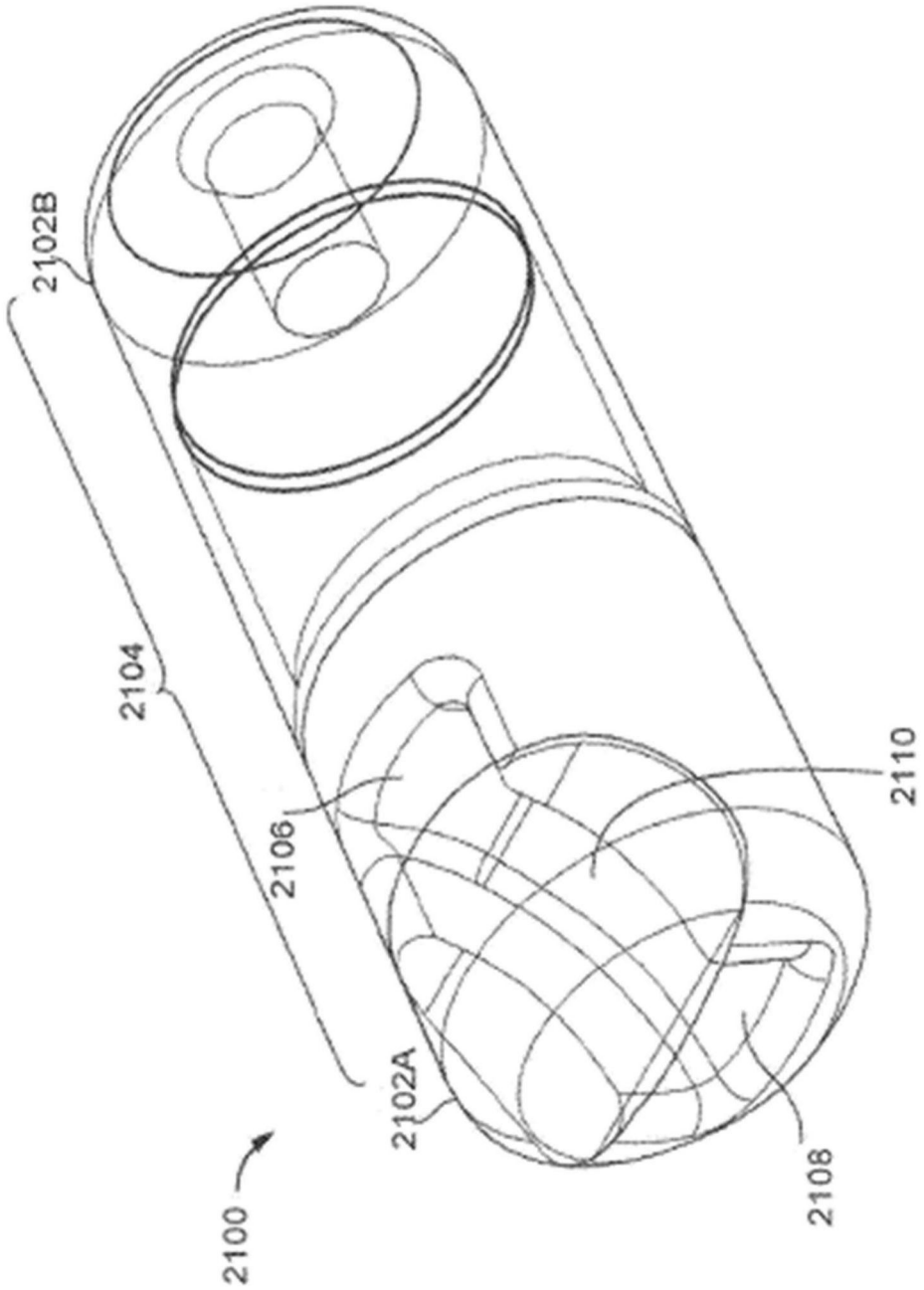


图21

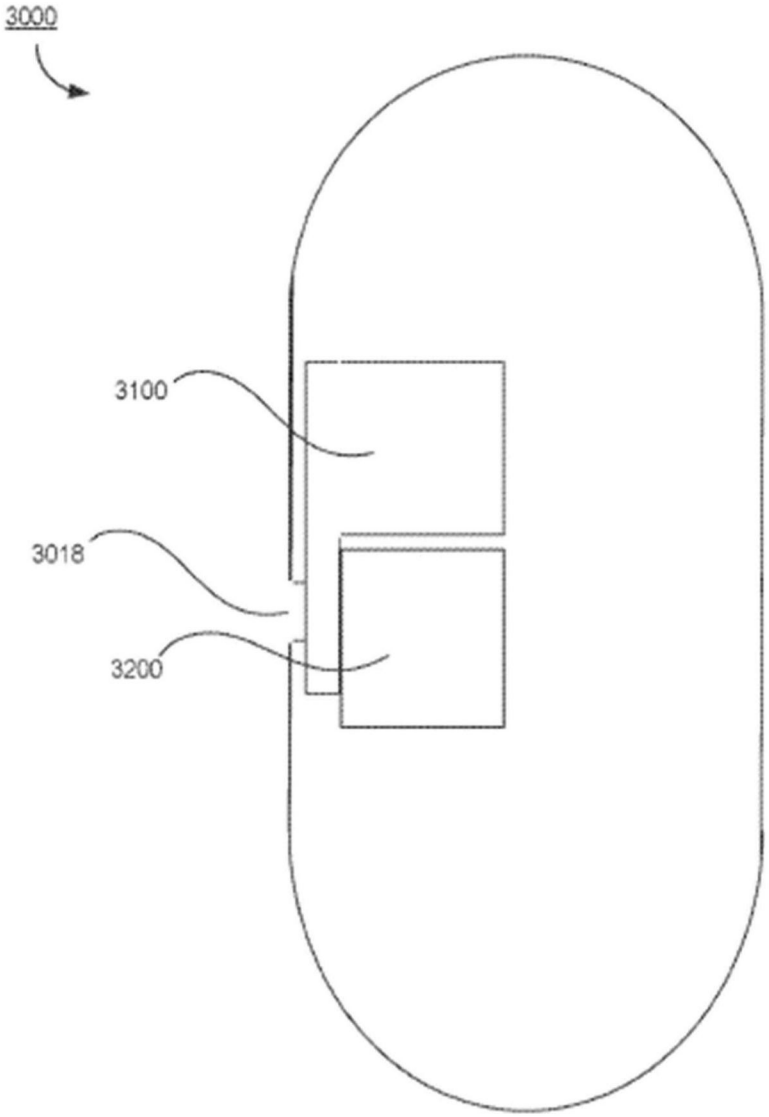


图22

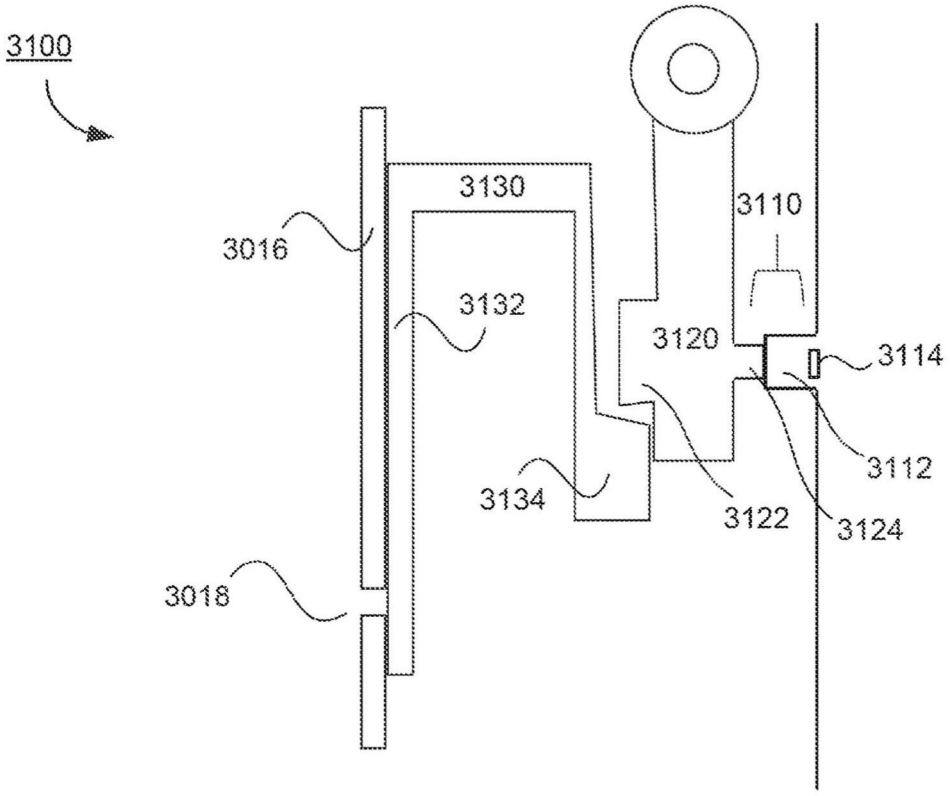

3100
3130
3110
3016
3132
3120
3114
3112
3134
3122
3124
3018

图23

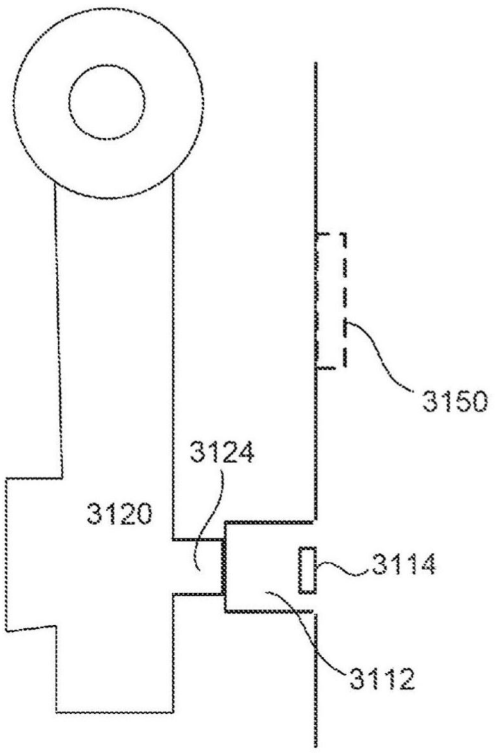

3150
3124
3120
3114
3112

图24A

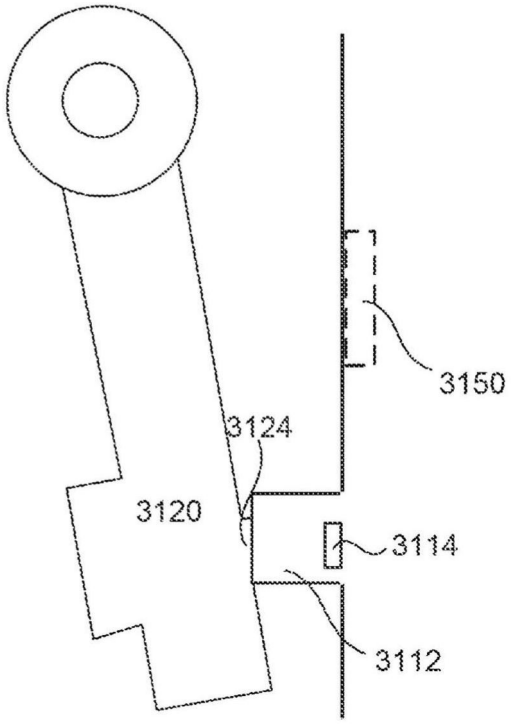


图24B

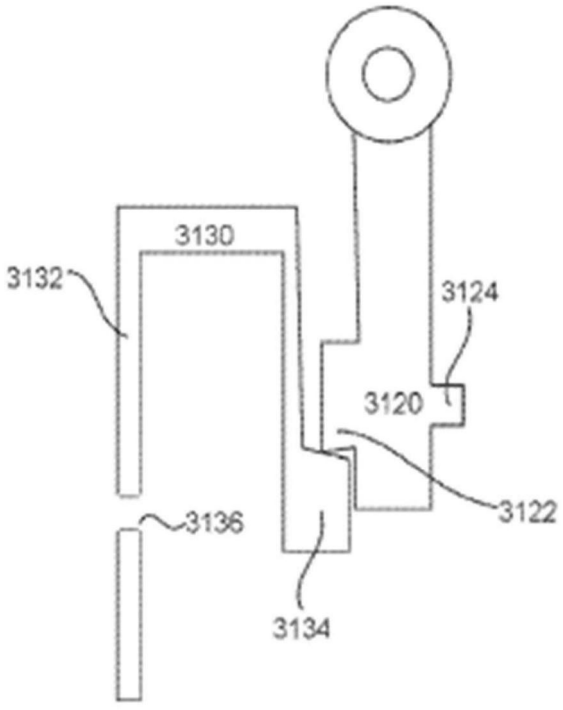


图25A

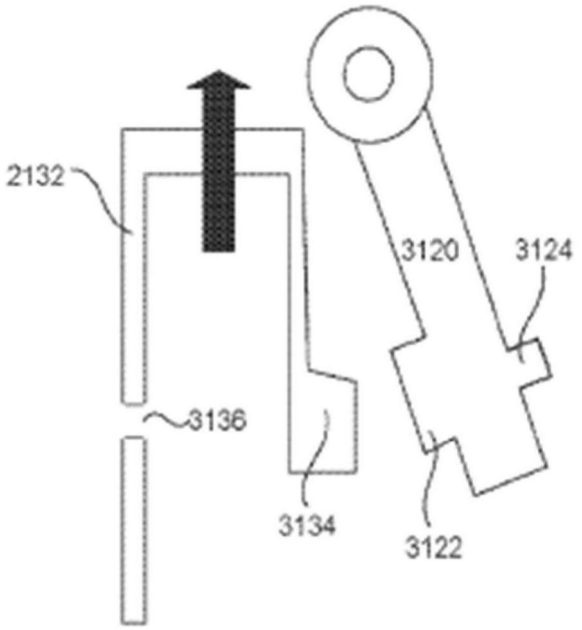


图25B

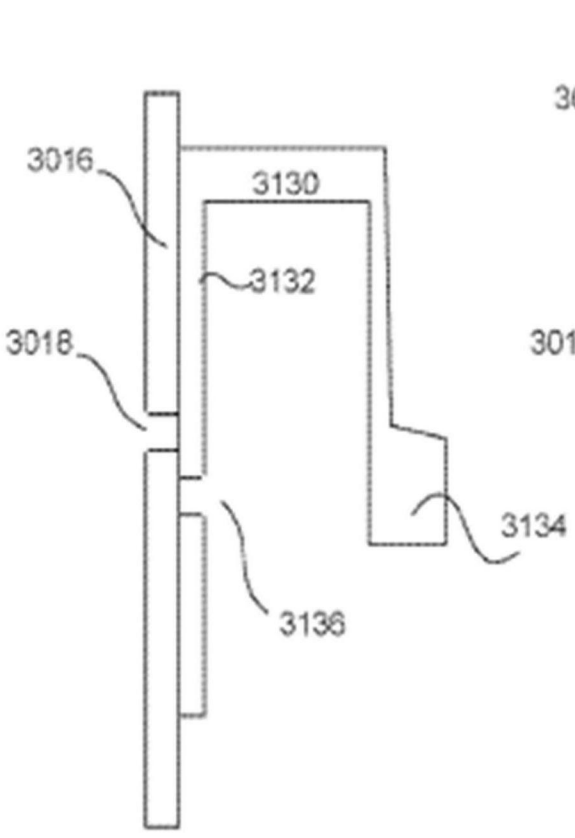


图 26A

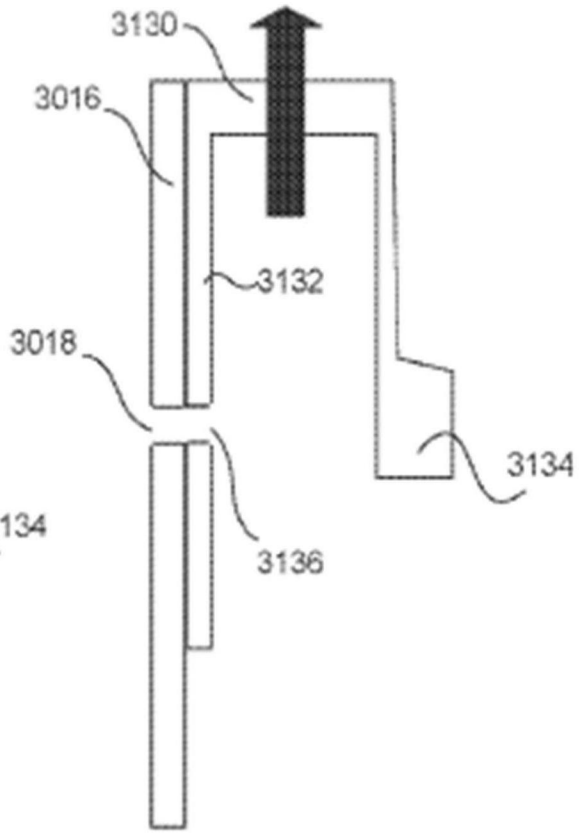


图 26B

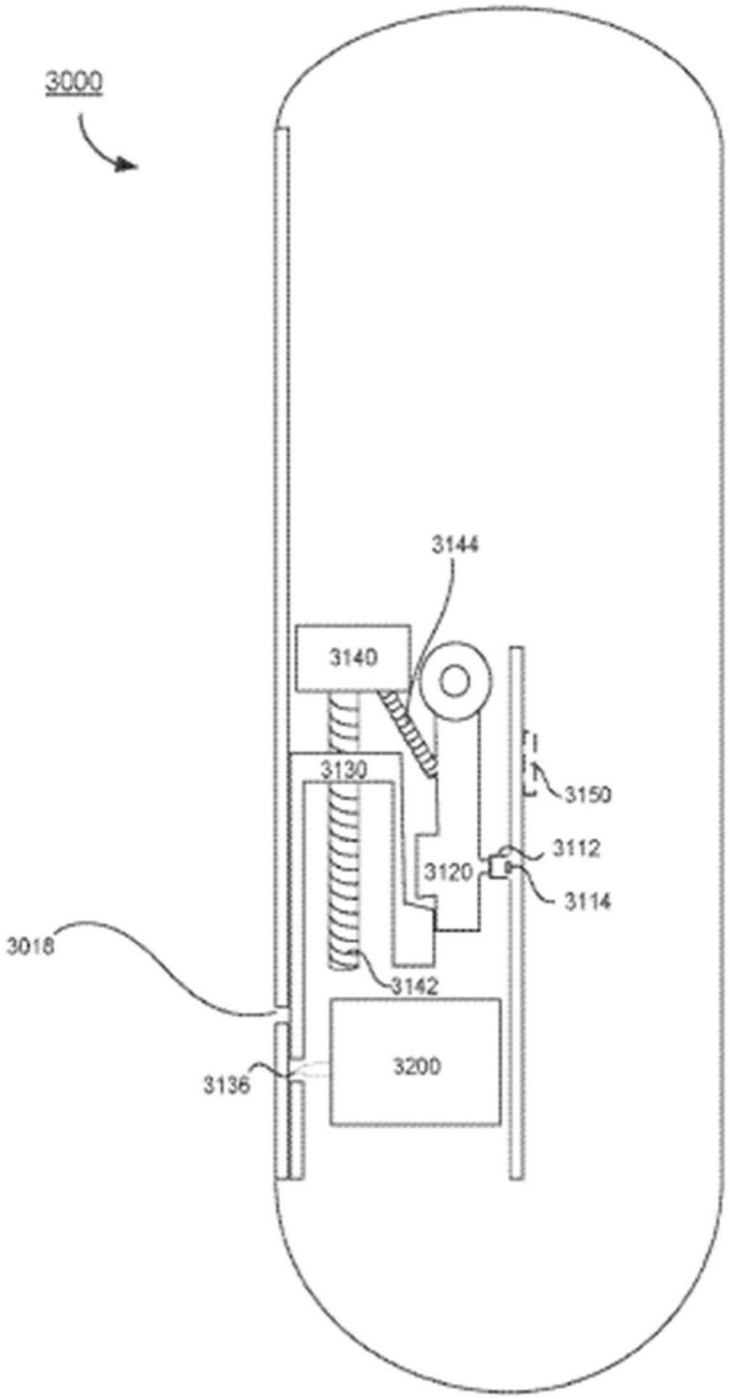


图27

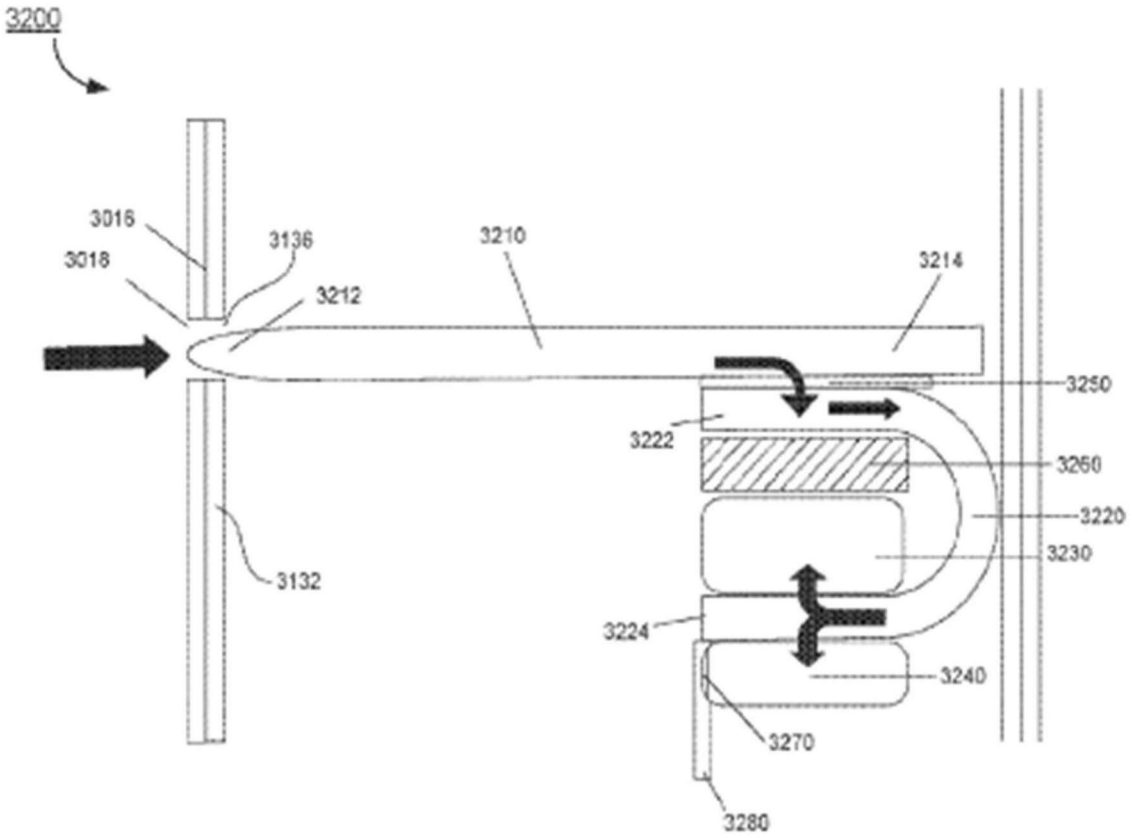

3200
3016
3018
3136
3212
3210
3214
3250
3222
3260
3220
3230
3132
3224
3240
3270
3280

图28

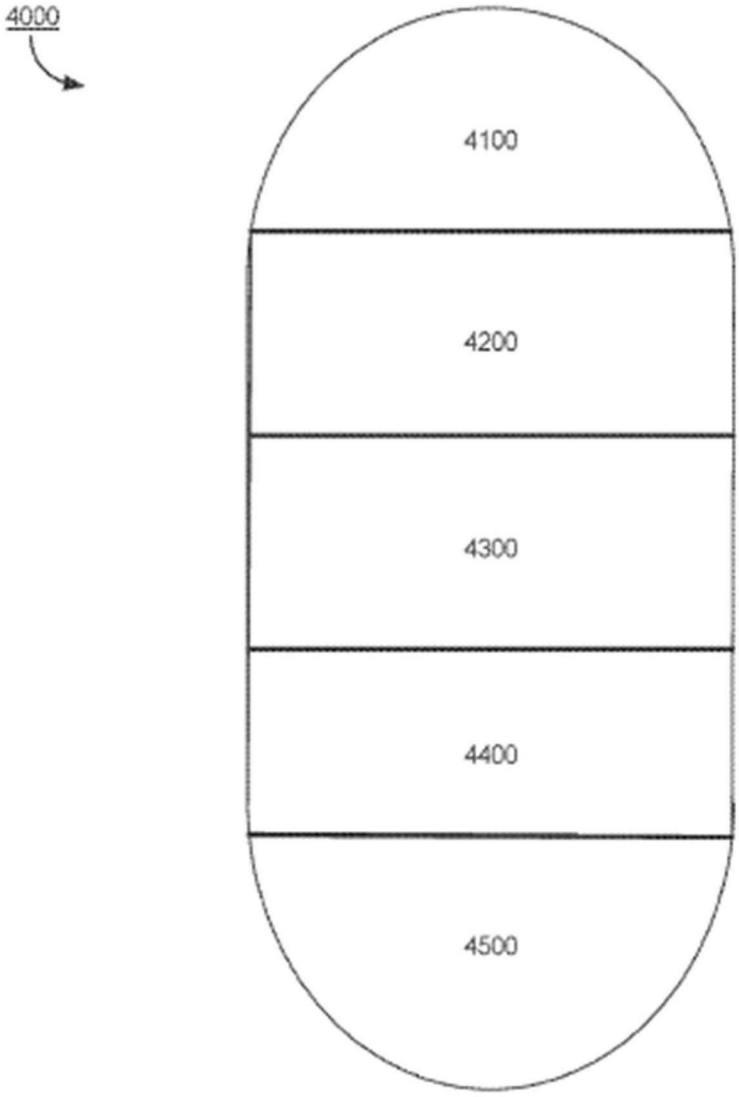


图29

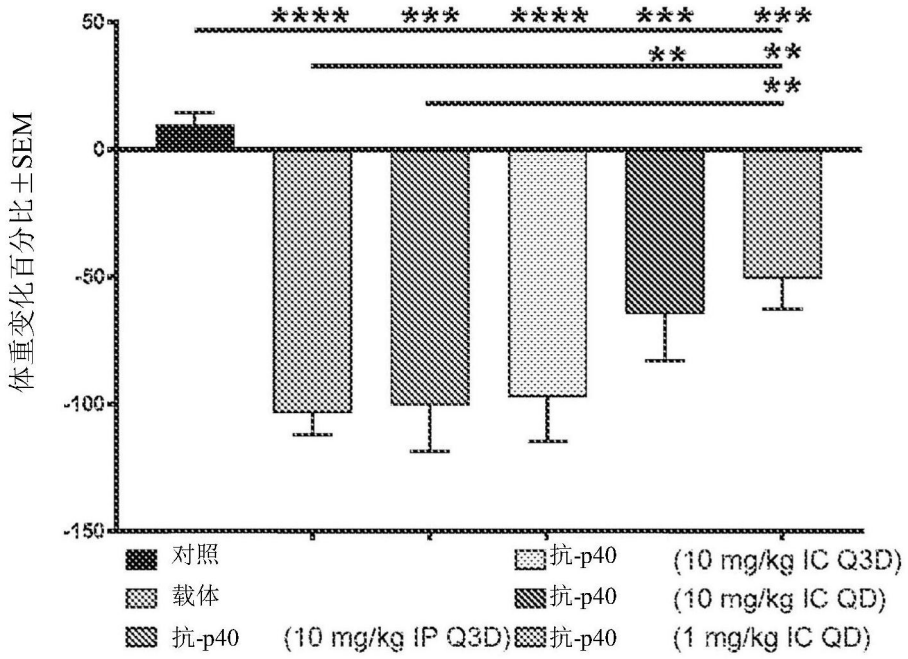

体重变化百分比±SEM
50
0
-50
-100
-150
****
***
****
***
***
**
**
**
对照
载体
抗-p40
(10 mg/kg IP Q3D)
抗-p40
抗-p40
(10 mg/kg IC Q3D)
(10 mg/kg IC QD)
(1 mg/kg IC QD)

图30

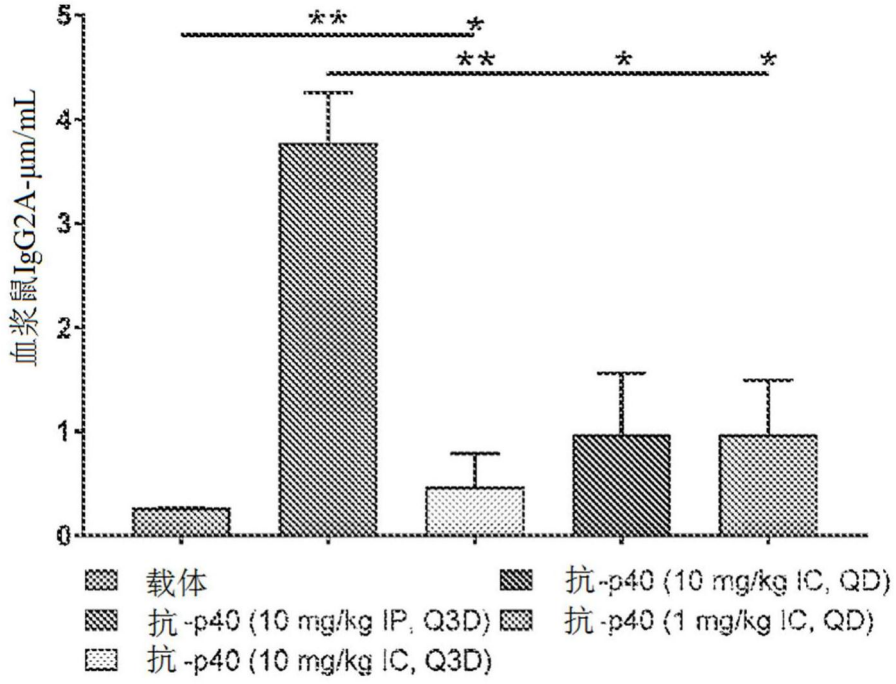

血浆鼠IgG2A-μm/mL
5
4
3
2
1
0
**
*
**
*
*
载体
抗-p40 (10 mg/kg IP, Q3D)
抗-p40 (10 mg/kg IC, Q3D)
抗-p40 (10 mg/kg IC, QD)
抗-p40 (1 mg/kg IC, QD)

图31

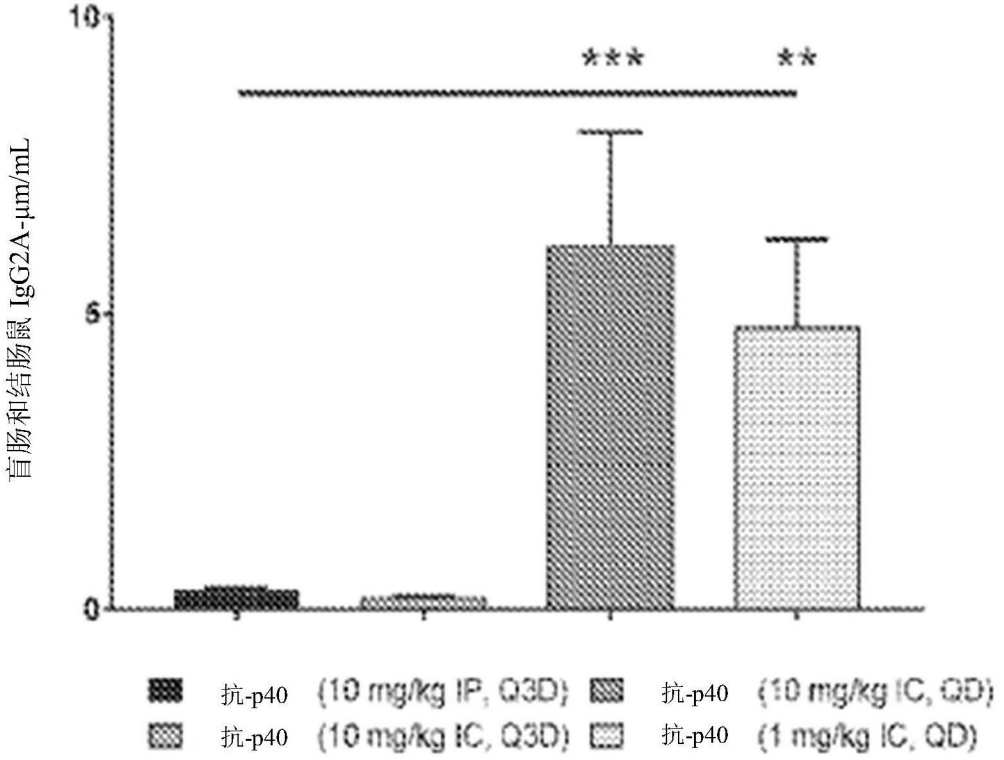

10
6
0
***
**
盲肠和结肠鼠 IgG2A-μm/mL
抗-p40 (10 mg/kg IP, Q3D)
抗-p40 (10 mg/kg IC, QD)
抗-p40 (10 mg/kg IC, Q3D)
抗-p40 (1 mg/kg IC, QD)

图32

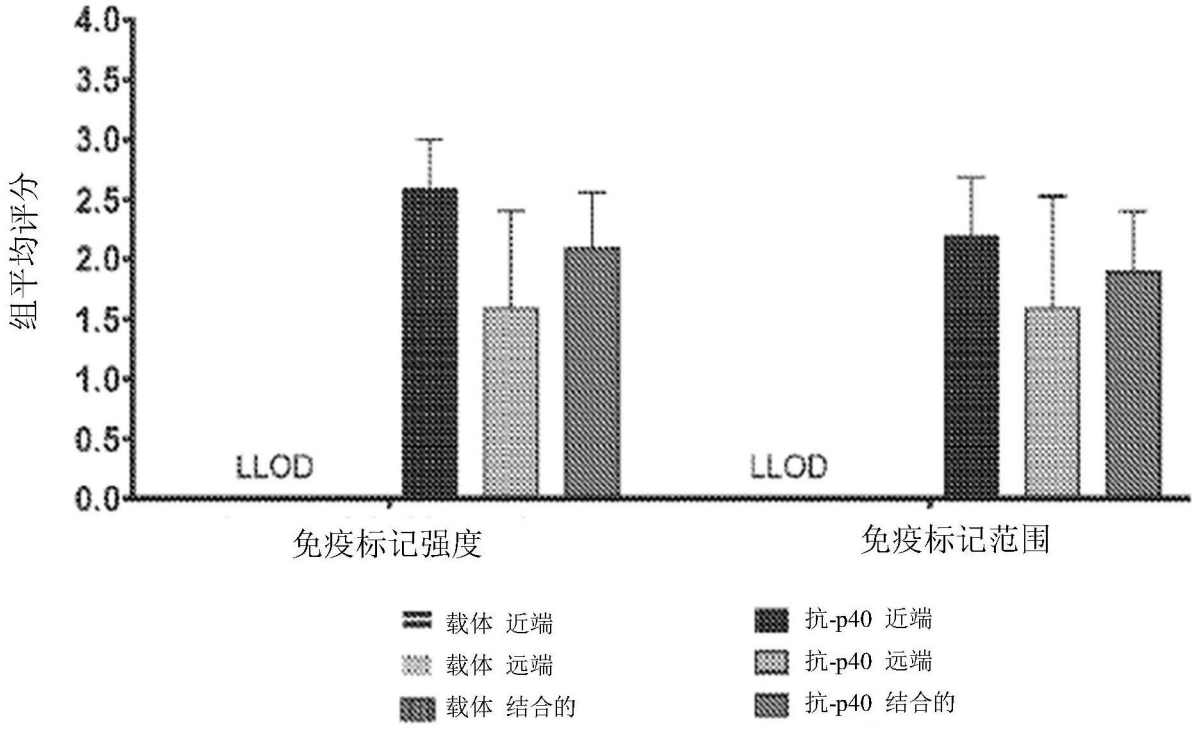

4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
组平均评分
LLOD
LLOD
免疫标记强度
免疫标记范围
载体 近端
载体 远端
载体 结合的
抗-p40 近端
抗-p40 远端
抗-p40 结合的

图33

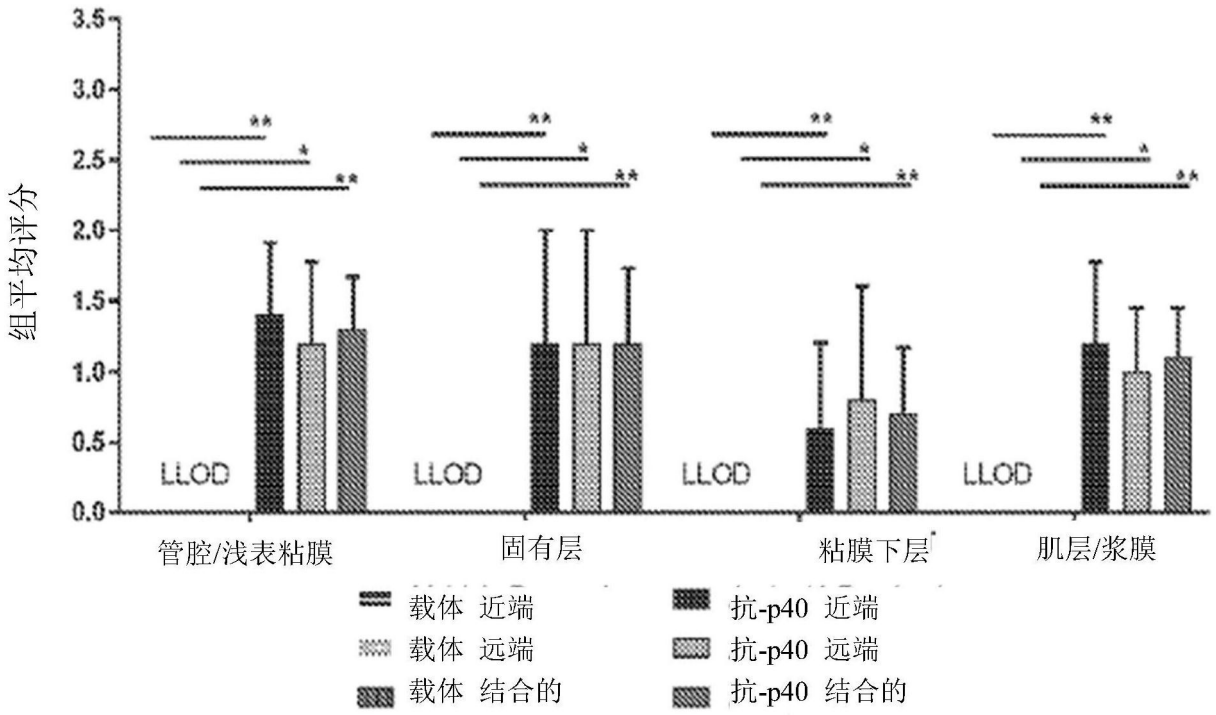
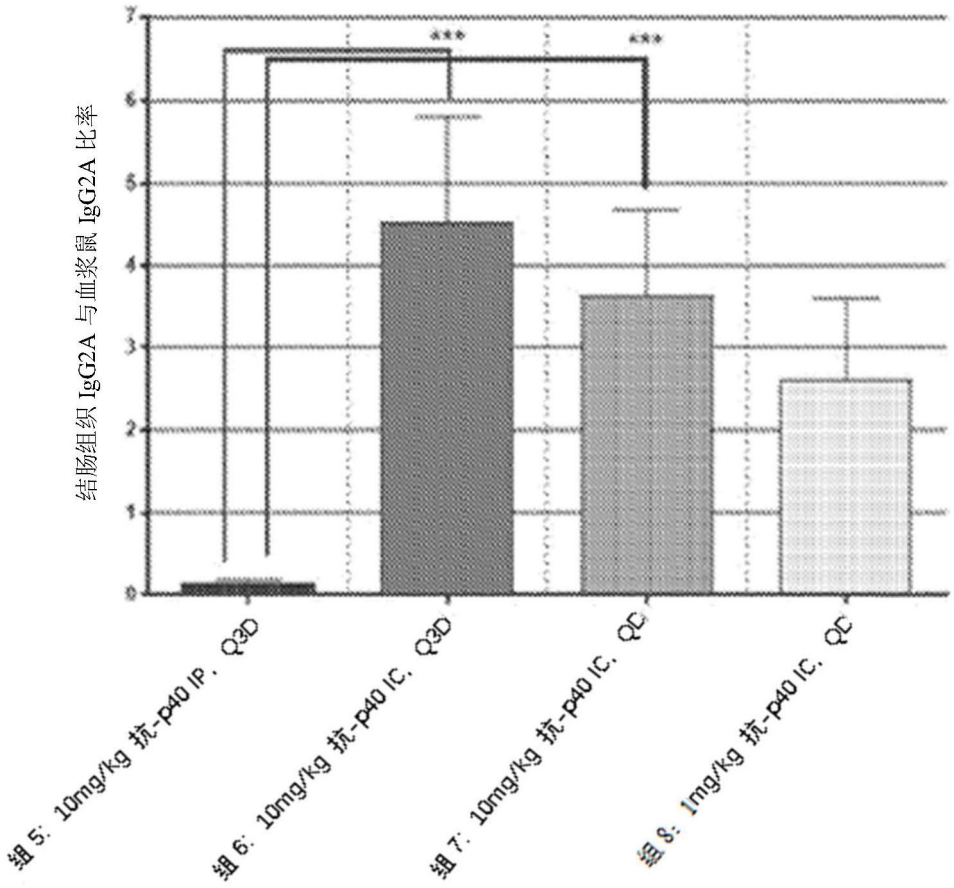

组平均评分
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
LLOD
管腔/浅表粘膜
固有层
粘膜下层
肌层/浆膜
载体 近端
载体 远端
载体 结合的
抗-p40 近端
抗-p40 远端
抗-p40 结合的

图34



A 从组 5 中移除的异常

图35

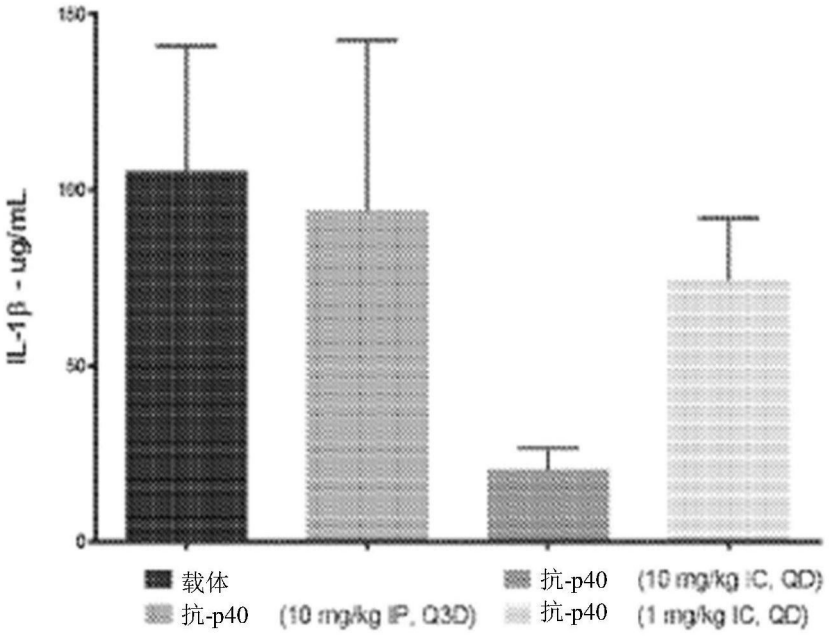

IL-1β - ug/mL
150
100
50
0
载体
抗-p40 (10 mg/kg IP, Q3D)
抗-p40 (10 mg/kg IC, QD)
抗-p40 (1 mg/kg IC, QD)

图36

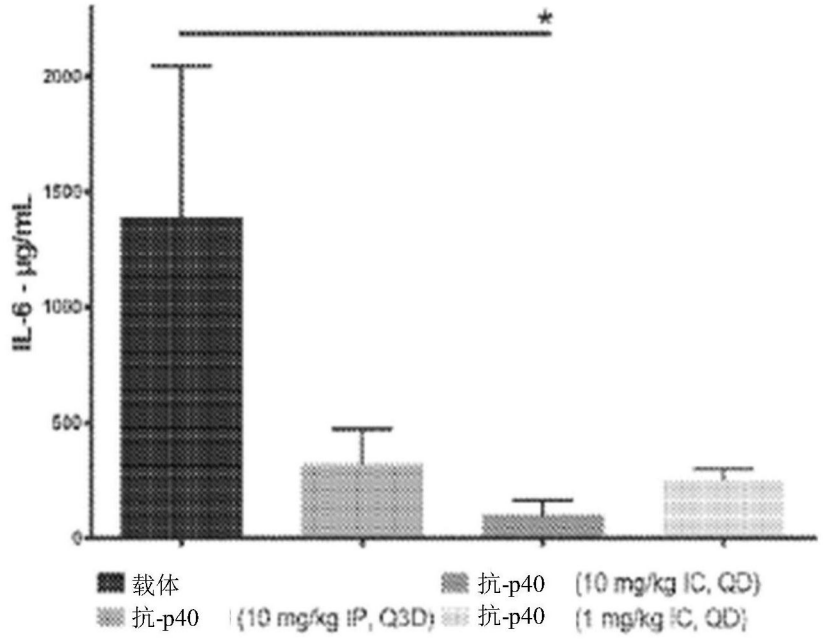

*
IL-6 - µg/mL
2000
1500
1000
500
0
载体
抗-p40 (10 mg/kg IP, Q3D)
抗-p40 (10 mg/kg IC, QD)
抗-p40 (1 mg/kg IC, QD)

图37

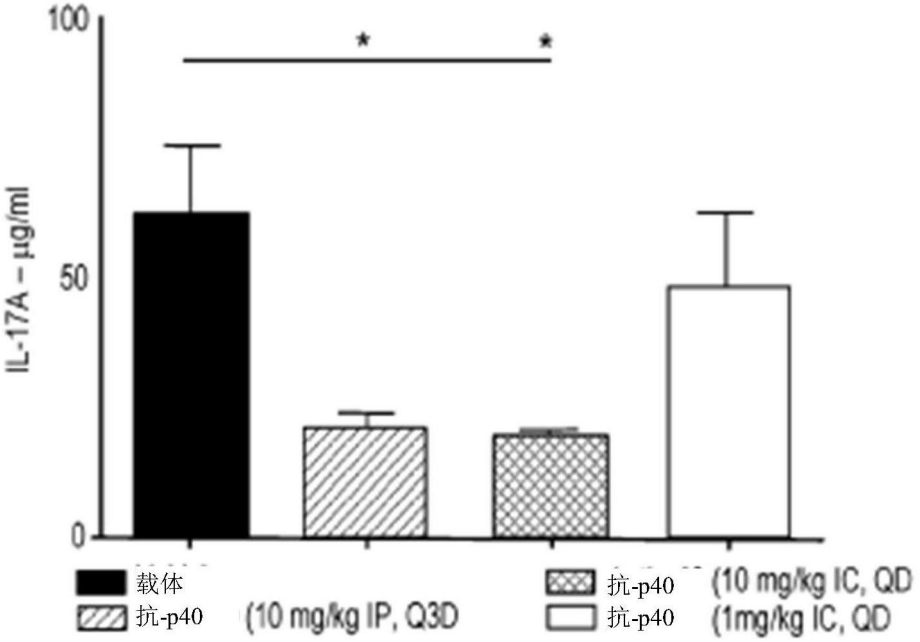

100
50
0
IL-17A – µg/ml
*
*
载体
抗-p40 (10 mg/kg IP, Q3D
抗-p40 (10 mg/kg IC, QD
抗-p40 (1mg/kg IC, QD

图38

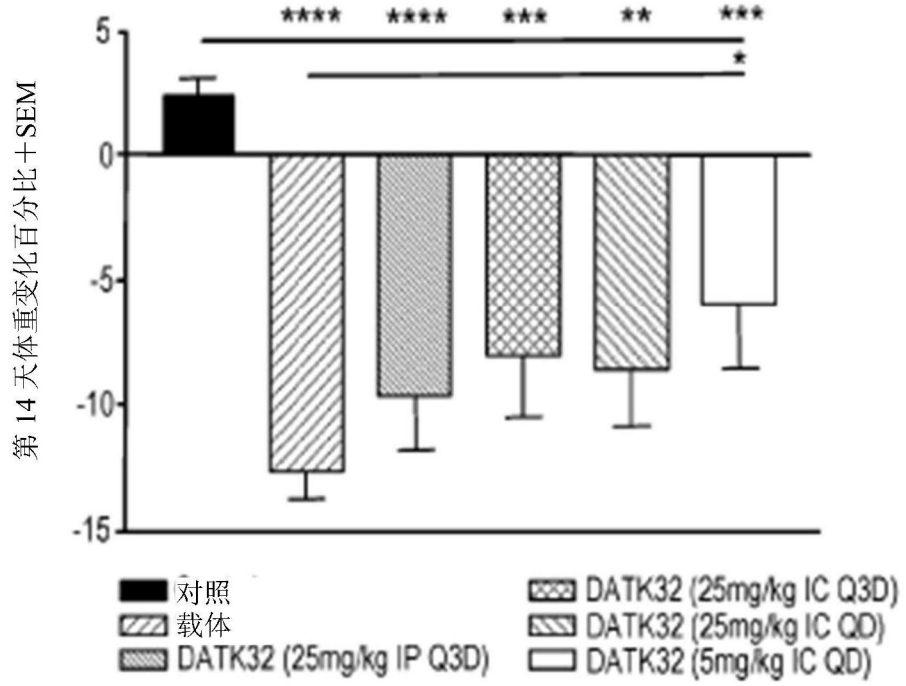

****
****
***
**
***
*
5
0
-5
-10
-15
第14天体重变化百分比+SEM
对照
载体
DATK32 (25mg/kg IP Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC QD)
DATK32 (5mg/kg IC QD)

图39

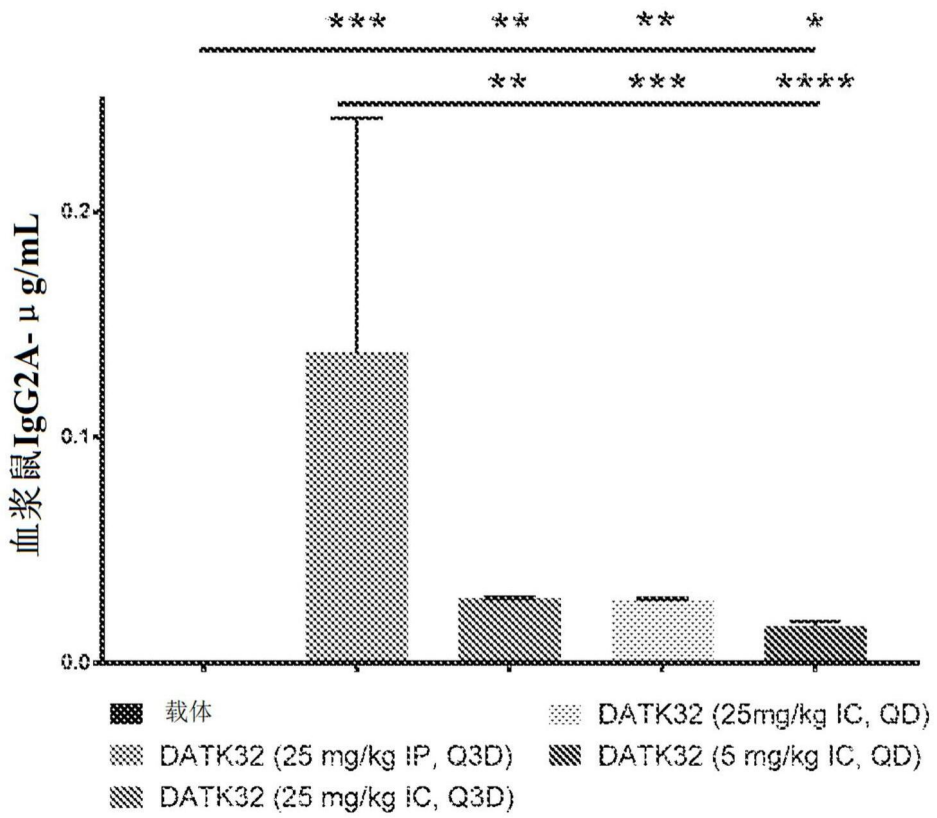

***
**
**
*
**
***
****
血浆鼠IgG2A- μ g/mL
0.2
0.1
0.0
载体
DATK32 (25mg/kg IC, QD)
DATK32 (25 mg/kg IP, Q3D)
DATK32 (5 mg/kg IC, QD)
DATK32 (25 mg/kg IC, Q3D)

图40

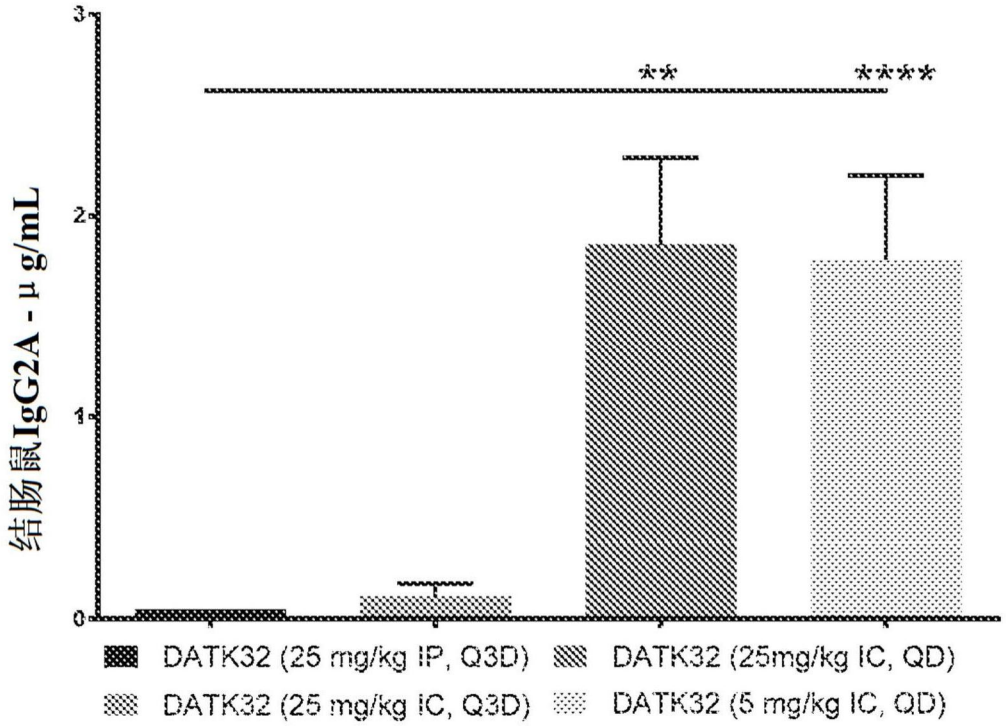

**
****
结肠鼠IgG2A - μ g/mL
3
2
1
0
DATK32 (25 mg/kg IP, Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC, QD)
DATK32 (25 mg/kg IC, Q3D)
DATK32 (5 mg/kg IC, QD)

图41

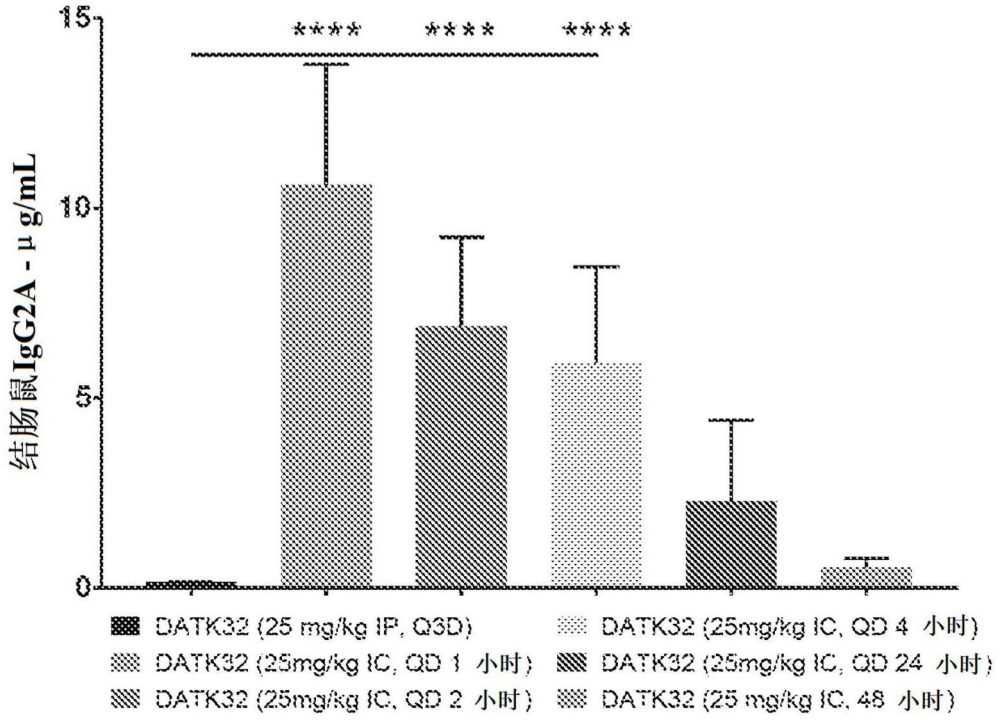

结肠鼠IgG2A - μg/mL
15
10
5
0
****
****
****
DATK32 (25 mg/kg IP, Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 1 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 2 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 4 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 24 小时)
DATK32 (25 mg/kg IC, 48 小时)

图42

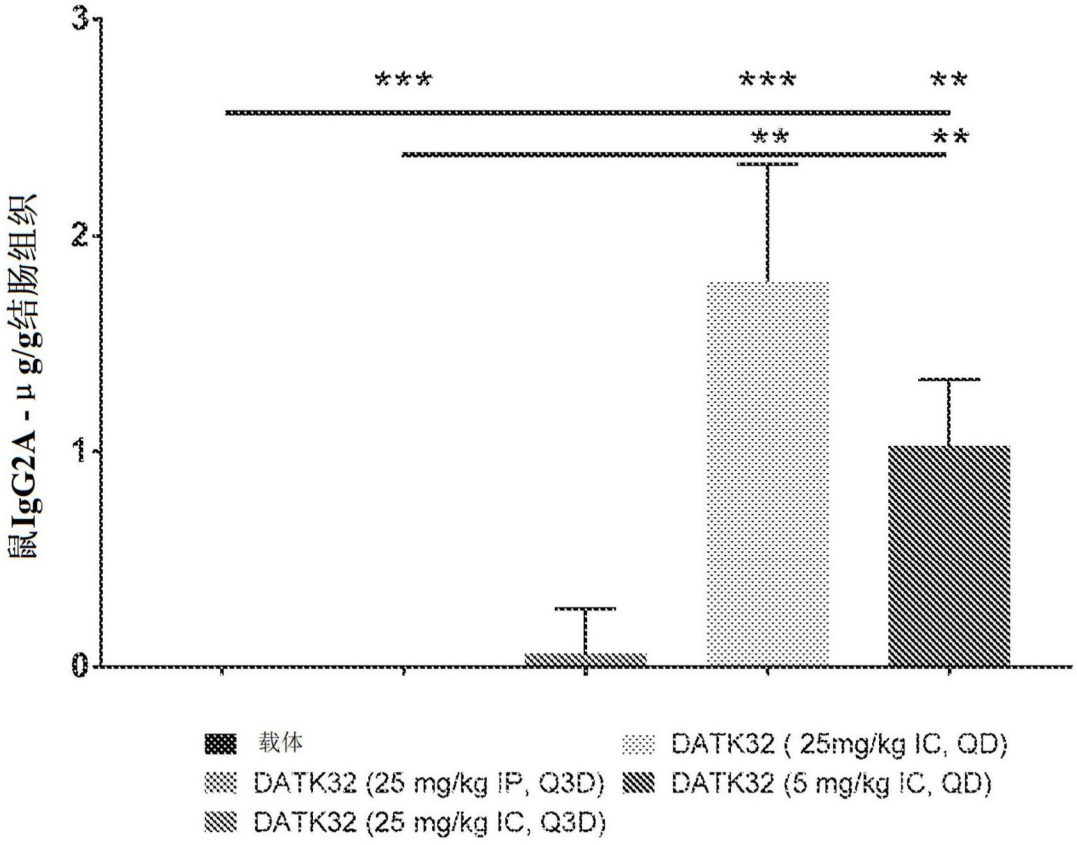

鼠IgG2A - μg/g结肠组织
3
2
1
0
***
***
**
**
**
载体
DATK32 (25 mg/kg IP, Q3D)
DATK32 (25 mg/kg IC, Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC, QD)
DATK32 (5 mg/kg IC, QD)

图43

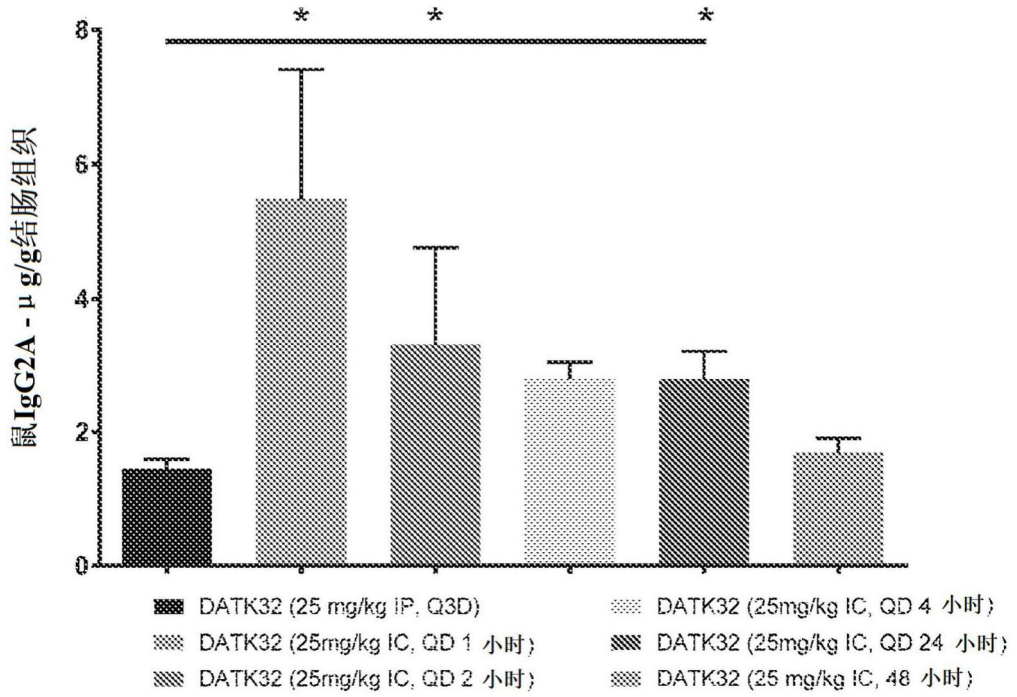

*
*
*
鼠IgG2A - μg/g结肠组织
8
6
4
2
0
DATK32 (25 mg/kg IP, Q3D)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 1 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 2 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 4 小时)
DATK32 (25mg/kg IC, QD 24 小时)
DATK32 (25 mg/kg IC, 48 小时)

图44

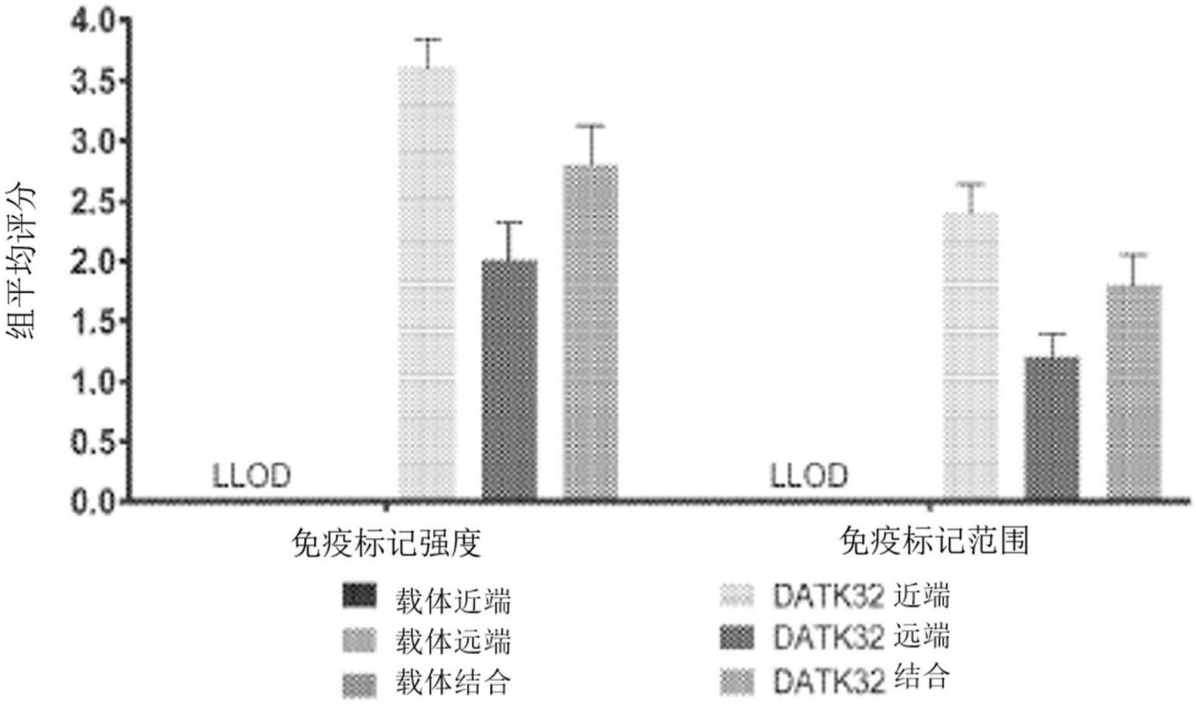

组平均评分
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
LLOD
LLOD
免疫标记强度
免疫标记范围
载体近端
载体远端
载体结合
DATK32 近端
DATK32 远端
DATK32 结合

图45

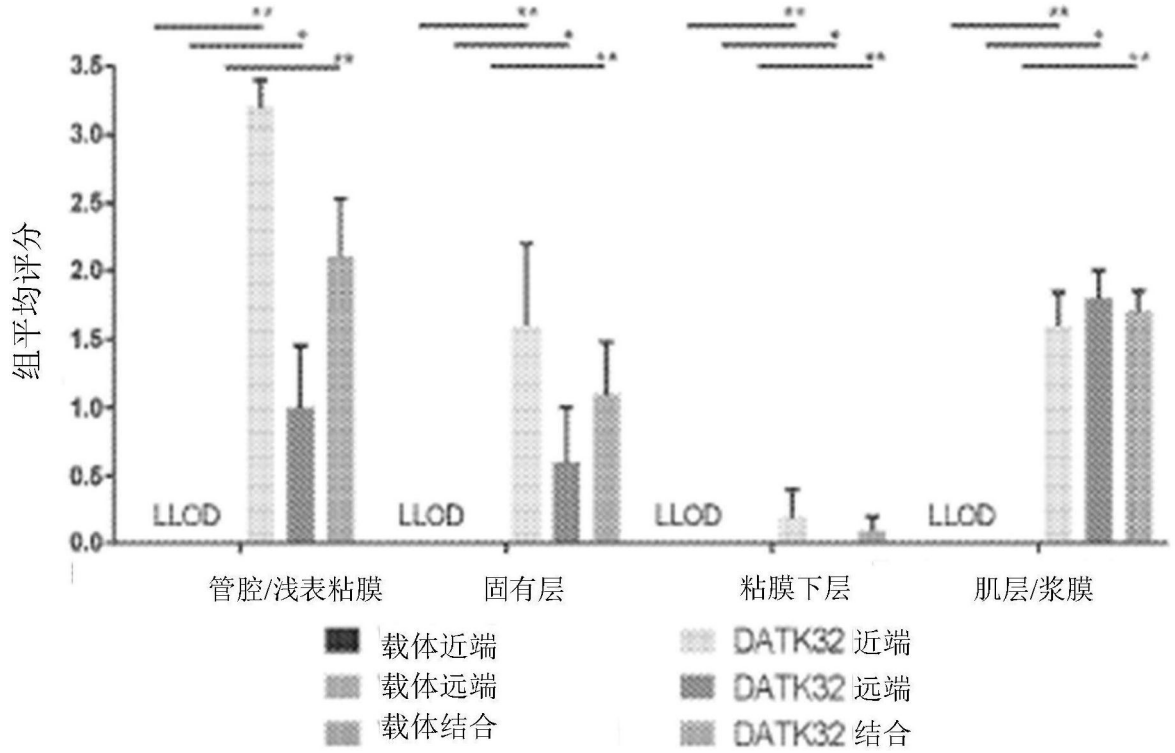

组平均评分
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
LLOD
LLOD
LLOD
LLOD
管腔/浅表粘膜
固有层
粘膜下层
肌层/浆膜
载体近端
载体远端
载体结合
DATK32 近端
DATK32 远端
DATK32 结合

图46

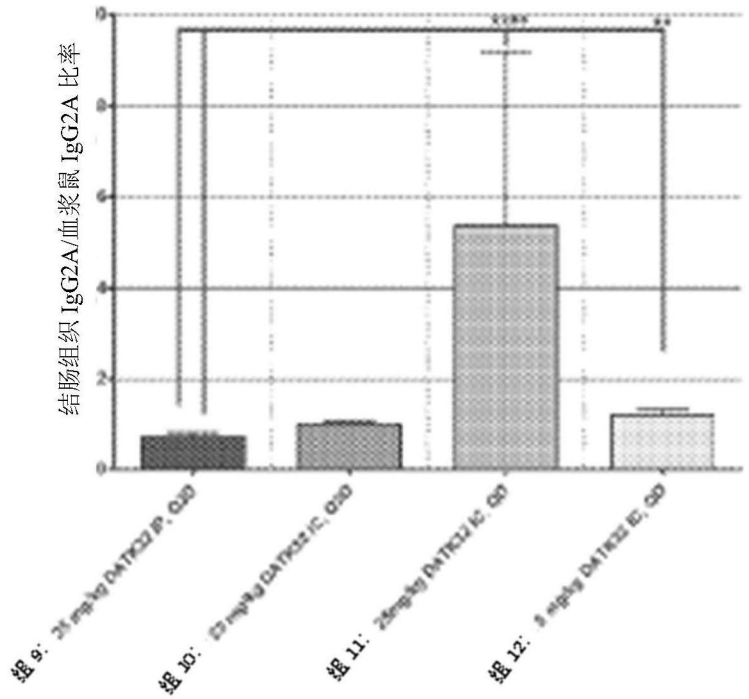

结肠组织 IgG2A/血浆鼠 IgG2A 比率
0
2
4
6
8
10

图47

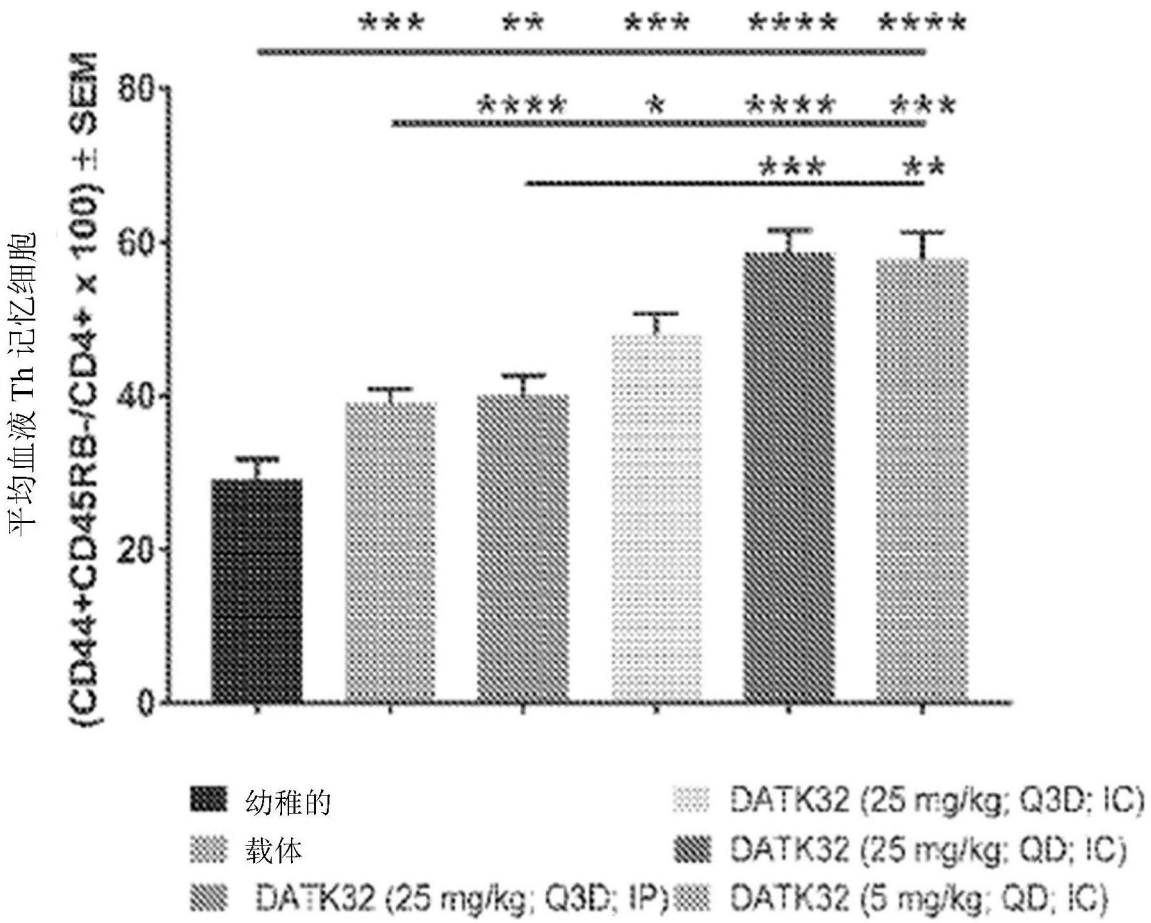

***
**
***
****
****
****
*
****
***
***
**
平均血液 Th 记忆细胞
(CD44+CD45RB-/CD4+ x 100) ± SEM
0
20
40
60
80
幼稚的
载体
DATK32 (25 mg/kg; Q3D; IP)
DATK32 (25 mg/kg; Q3D; IC)
DATK32 (25 mg/kg; QD; IC)
DATK32 (5 mg/kg; QD; IC)

图48

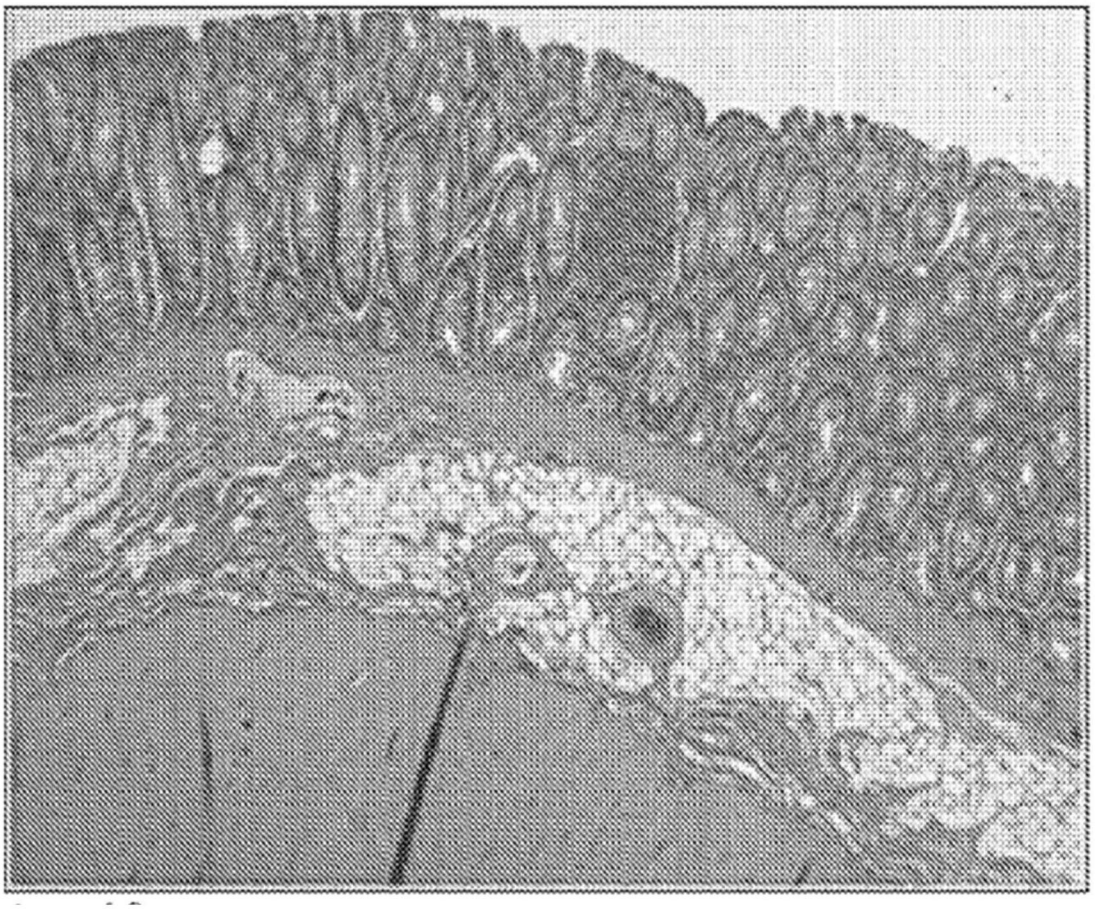


图49

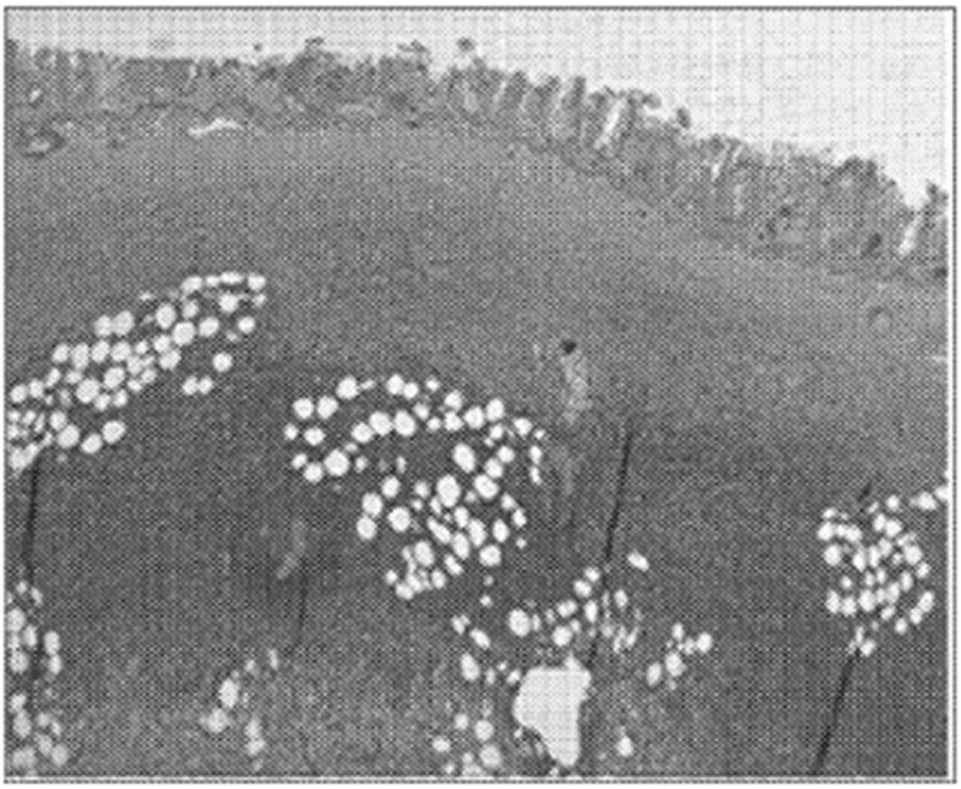


图50

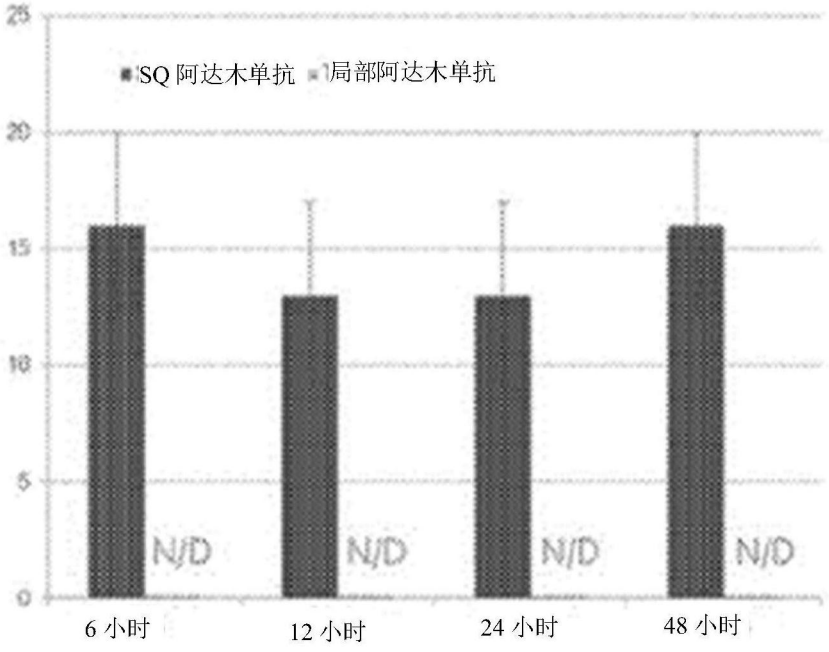


图51

时间	SQ 阿达木单抗血浆浓度 μg/ml	局部阿达木单抗血浆浓度 μg/ml
6 小时	16 +/-8	0.01
12 小时	13 +/-4	0.01
24 小时	13 +/-3	0.01
48 小时	16 +/-5	0.01

图52

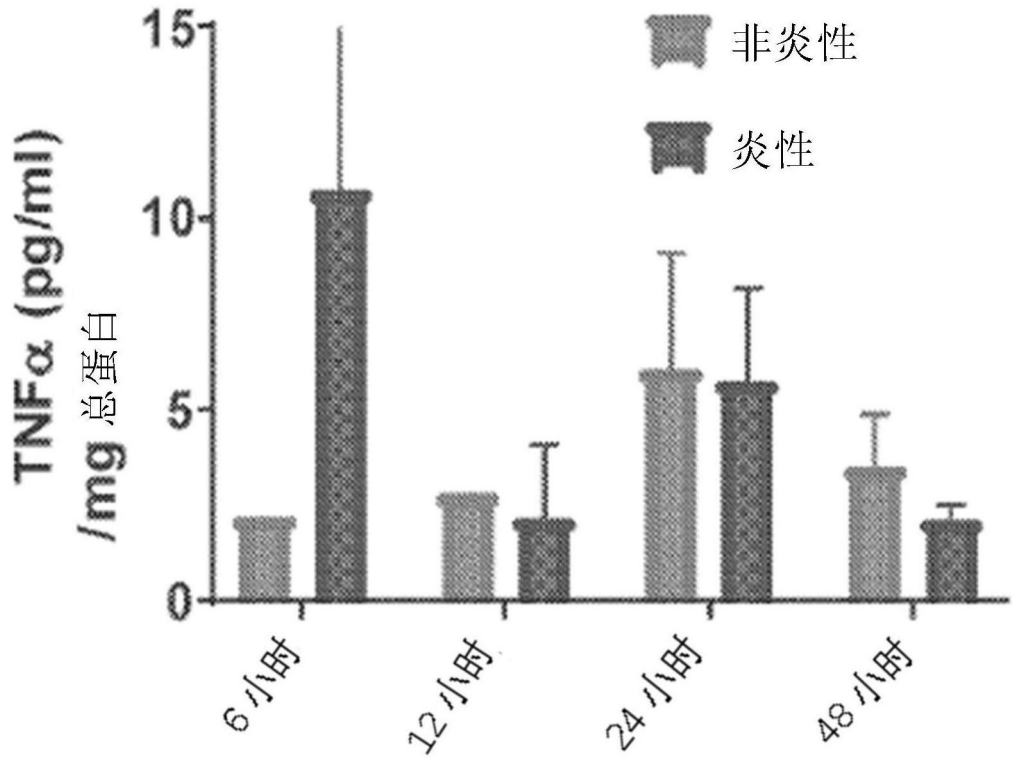


图53

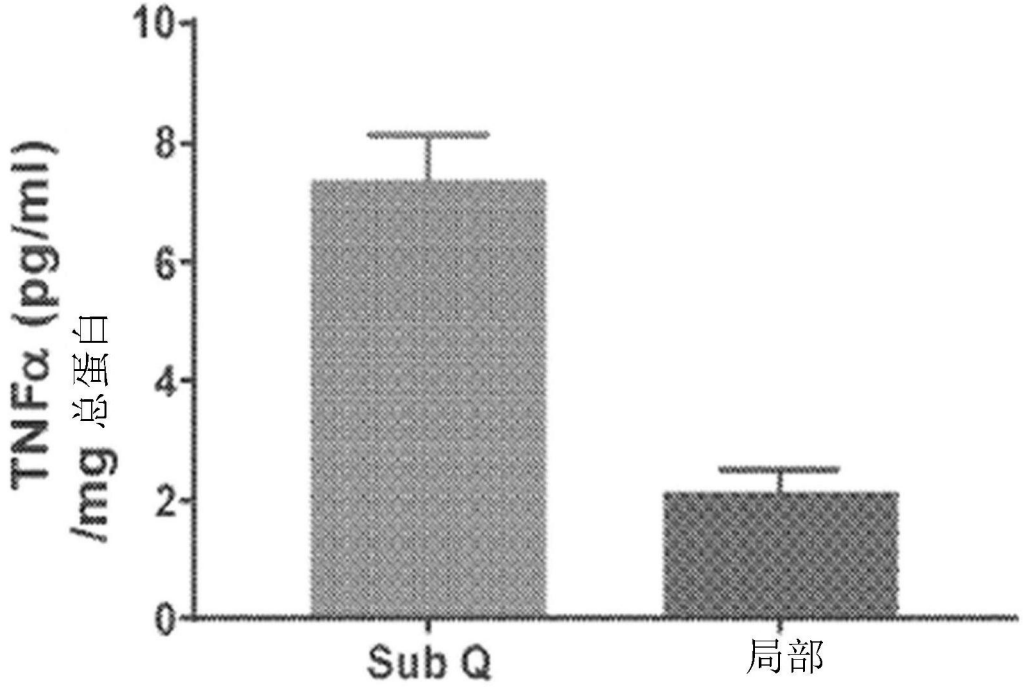


图54

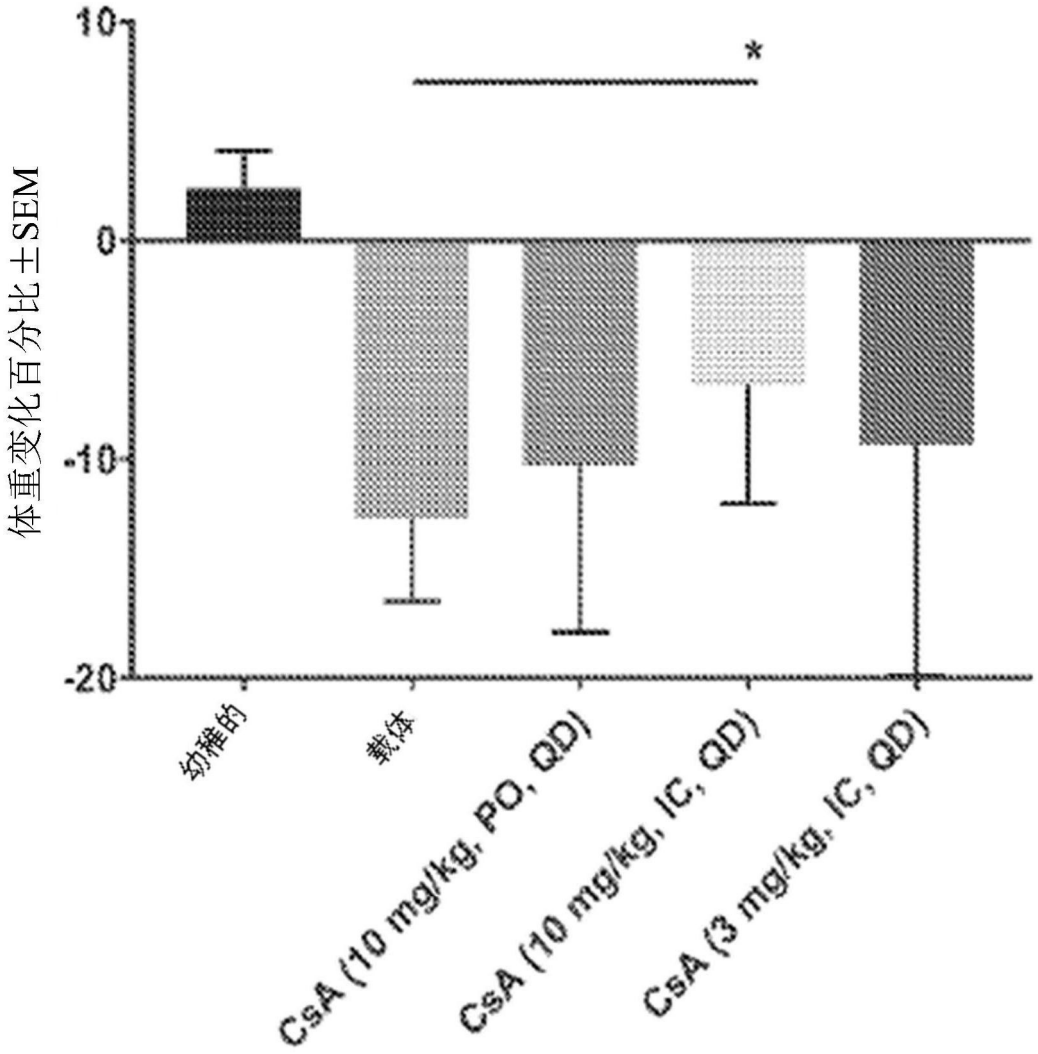

10
0
-10
-20
*
体重变化百分比±SEM
幼稚的
载体
CsA (10 mg/kg, PO, QD)
CsA (10 mg/kg, IC, QD)
CsA (3 mg/kg, IC, QD)

图55

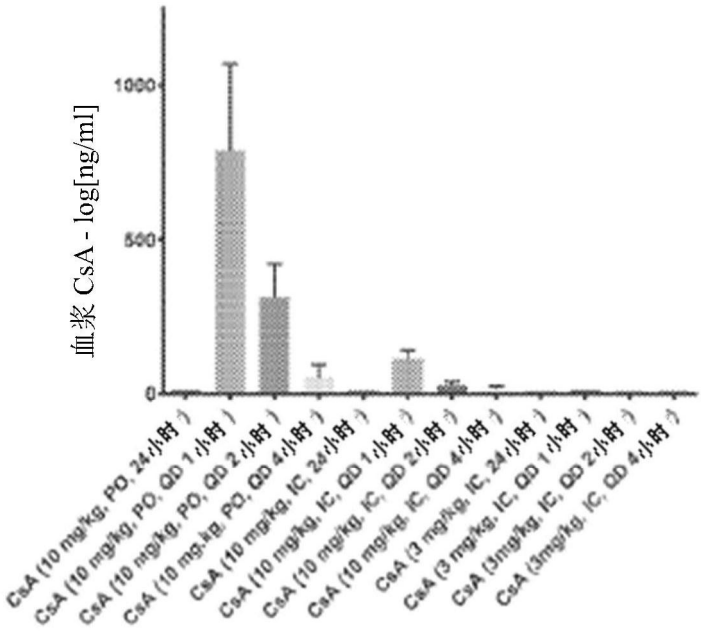

血浆 CsA - log[ng/ml]
1000
500
0
CsA (10 mg/kg, PO, 24小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 1小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 2小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 4小时)
CsA (10 mg/kg, IC, 24小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 1小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 2小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 4小时)
CsA (3 mg/kg, IC, 24小时)
CsA (3 mg/kg, IC, QD 1小时)
CsA (3mg/kg, IC, QD 2小时)
CsA (3mg/kg, IC, QD 4小时)

图56

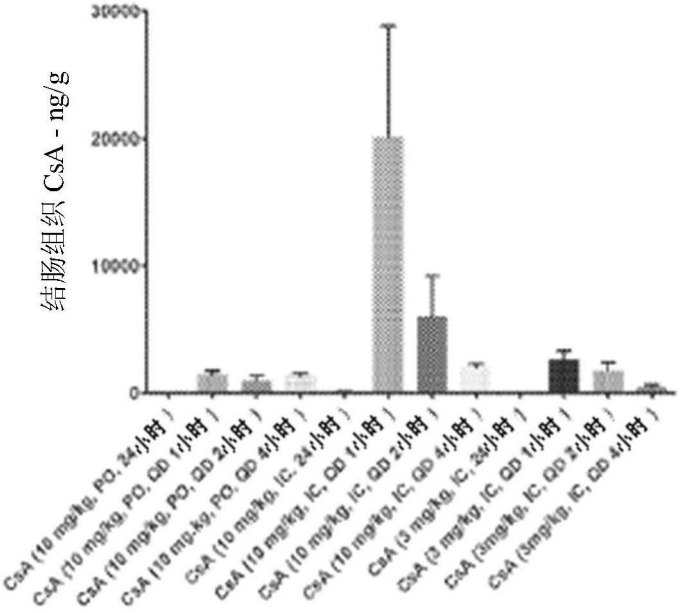

结肠组织 CsA - ng/g
30000
20000
10000
0
CsA (10 mg/kg, PO, 24小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 1小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 2小时)
CsA (10 mg/kg, PO, QD 4小时)
CsA (10 mg/kg, IC, 24小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 1小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 2小时)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 4小时)
CsA (3 mg/kg, IC, 24小时)
CsA (3 mg/kg, IC, QD 1小时)
CsA (3mg/kg, IC, QD 2小时)
CsA (3mg/kg, IC, QD 4小时)

图57

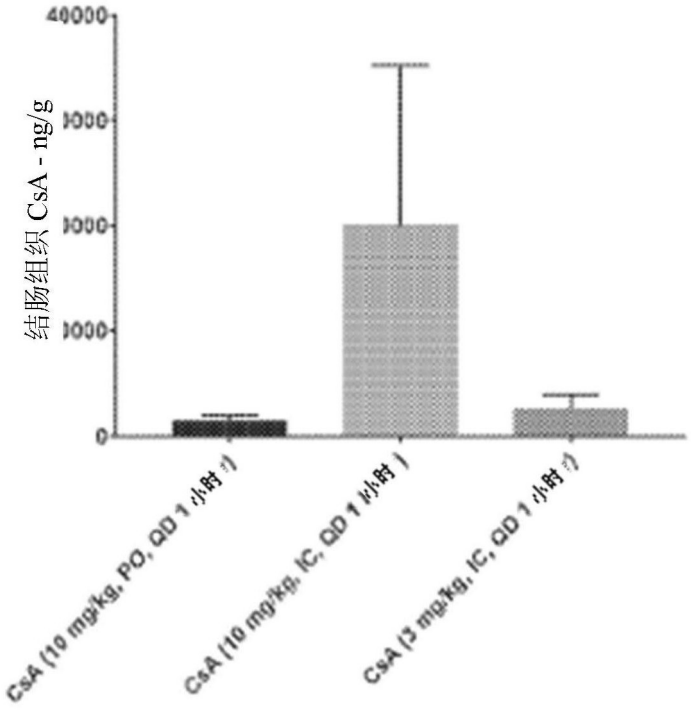

结肠组织 CsA - ng/g
40000
0
CsA (10 mg/kg, PO, QD 1 小时 r)
CsA (10 mg/kg, IC, QD 1 小时)
CsA (3 mg/kg, IC, QD 1 小时 r)

图58

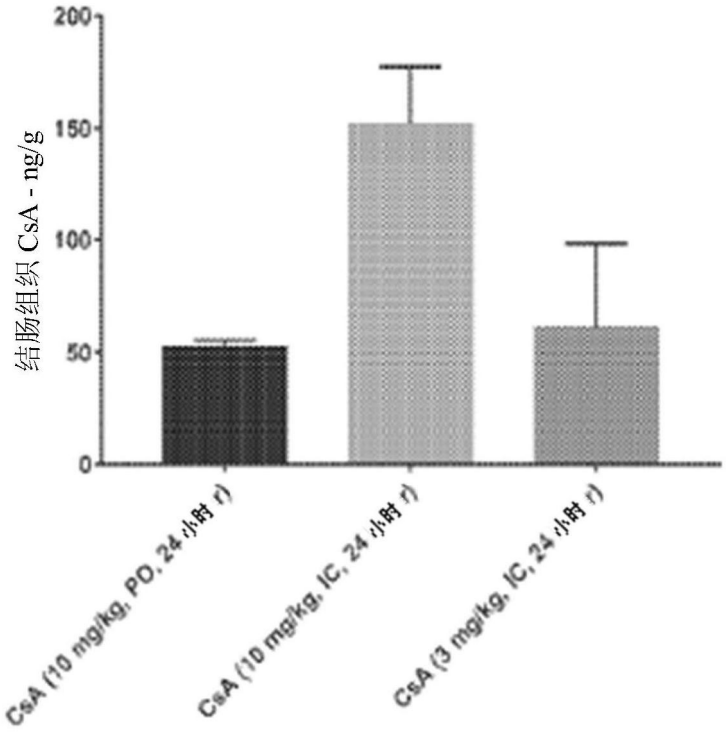

结肠组织 CsA - ng/g
200
150
100
50
0
CsA (10 mg/kg, PO, 24 小时 r)
CsA (10 mg/kg, IC, 24 小时 r)
CsA (3 mg/kg, IC, 24 小时 r)

图59

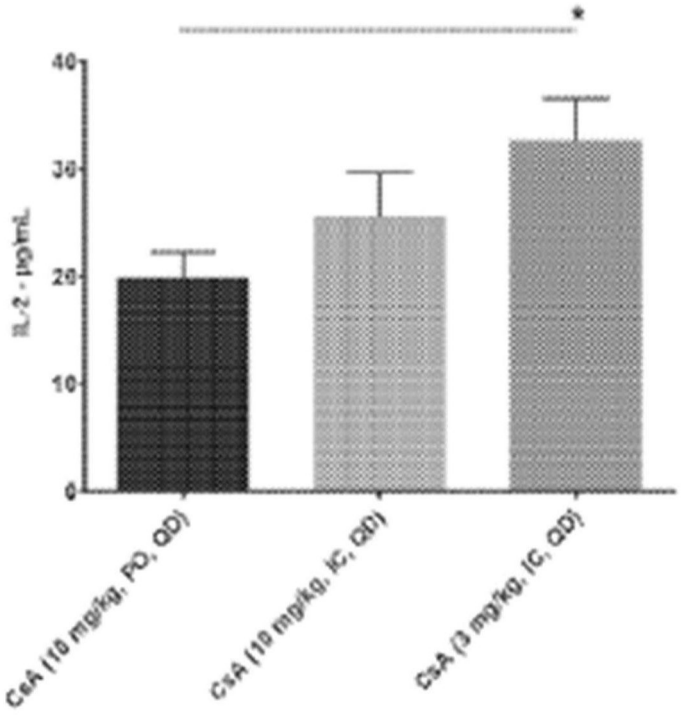

*
40
30
20
10
0
IL-2 - pg/mL
CsA (10 mg/kg, PO, QD)
CsA (10 mg/kg, IC, QD)
CsA (3 mg/kg, IC, QD)

图60

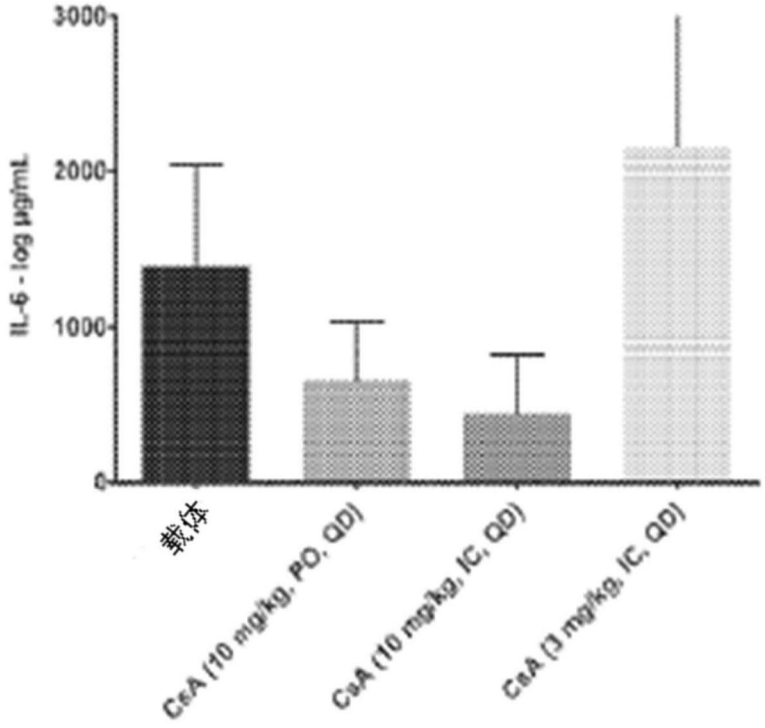

3000
2000
1000
0
IL-6 - log pg/mL
载体
CsA (10 mg/kg, PO, QD)
CsA (10 mg/kg, IC, QD)
CsA (3 mg/kg, IC, QD)

图61

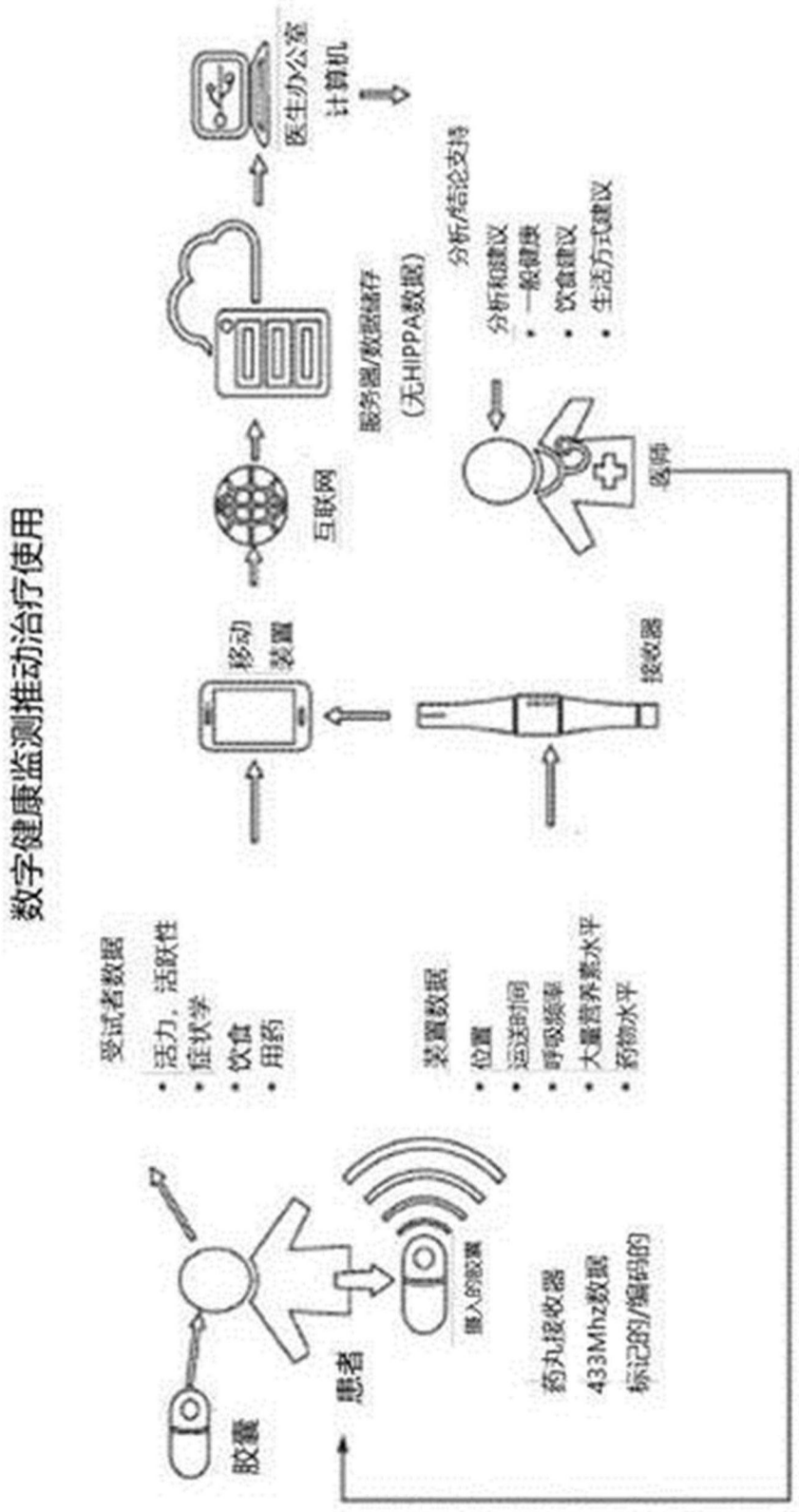

数字健康监测推动治疗使用
受试者数据
• 活力，活跃性
• 症状学
• 饮食
• 用药
装置数据
• 位置
• 运送时间
• 呼吸频率
• 大量营养素水平
• 药物水平
胶囊
患者
药丸接收器
433Mhz数据
标记的/编码的
移动
装置
互联网
服务器/数据储存
(无HIPPA数据)
医生办公室
计算机
分析/结论支持
分析和建议
• 一般健康
• 饮食建议
• 生活方式建议
医师
接收器

图62

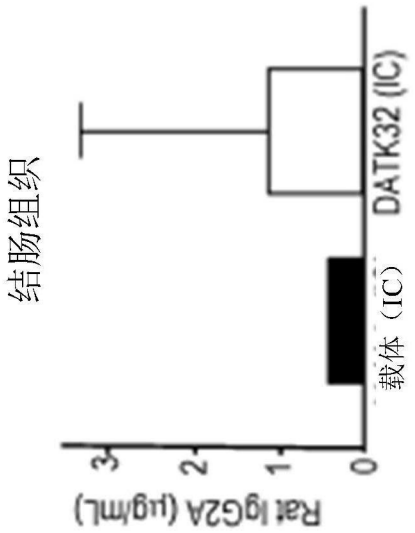

结肠组织
Rat IgG2A (μg/mL)
0
1
2
3
载体（IC）
DATK32 (IC)

图63A

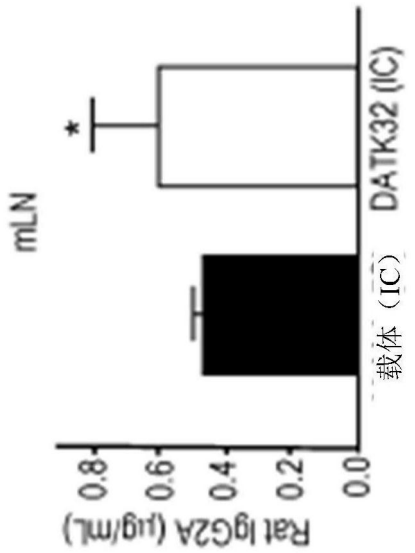

mLN
Rat IgG2A (μg/mL)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
*
载体（IC）
DATK32 (IC)

图63B

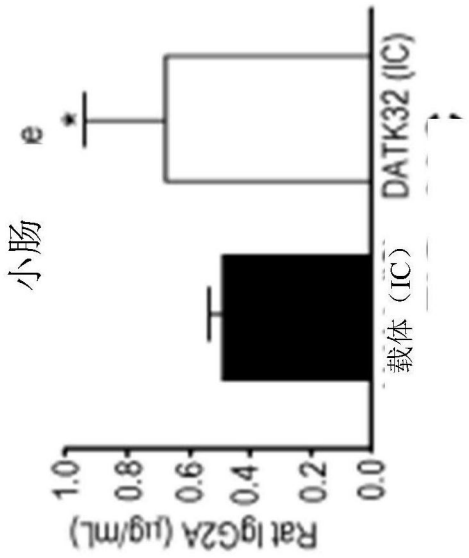

小肠
e
*
DATK32 (IC)
载体（IC）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Rat IgG2A (μg/mL)

图63C

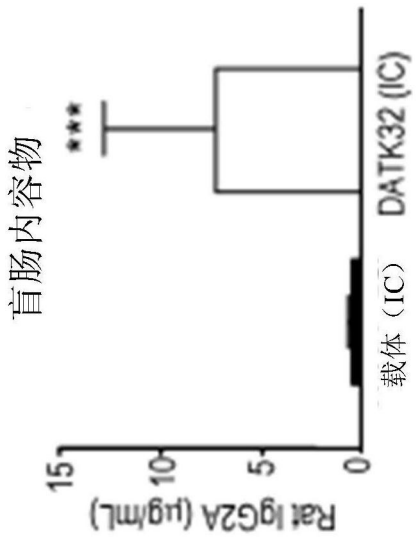

盲肠内容物
***
DATK32 (IC)
载体（IC）
15
10
5
0
Rat IgG2A (μg/mL)

图63D

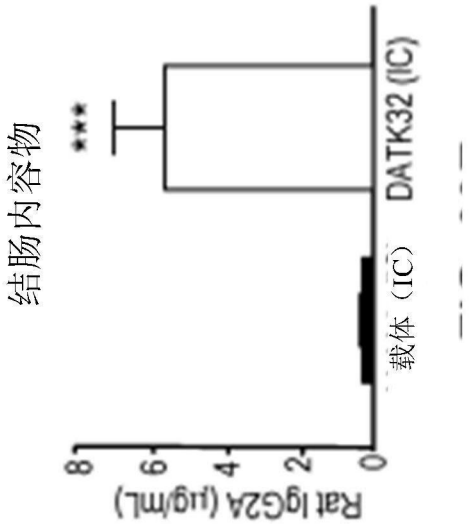

结肠内容物
***
Rat IgG2A (μg/mL)
0
2
4
6
8
载体（IC）
DATK32 (IC)

图63E

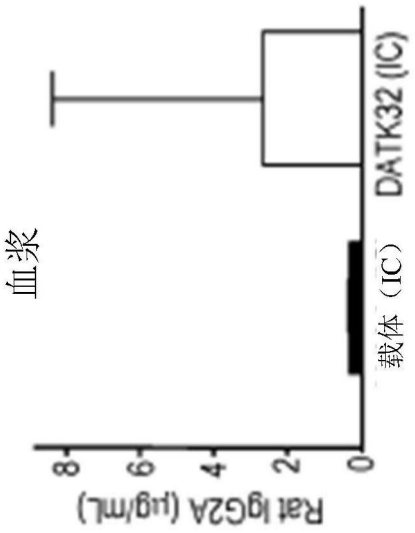

血浆
Rat IgG2A (μg/mL)
0
2
4
6
8
载体（IC）
DATK32 (IC)

图63F

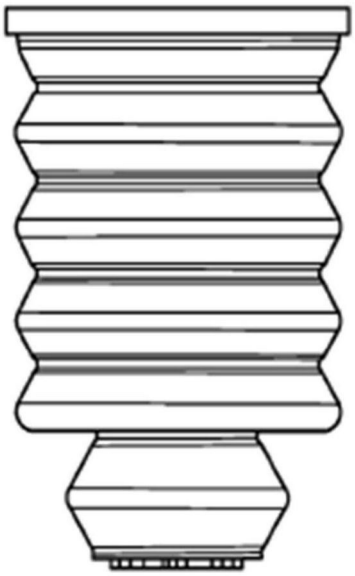


图64

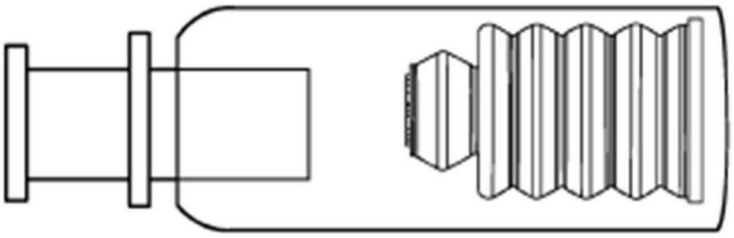


图65

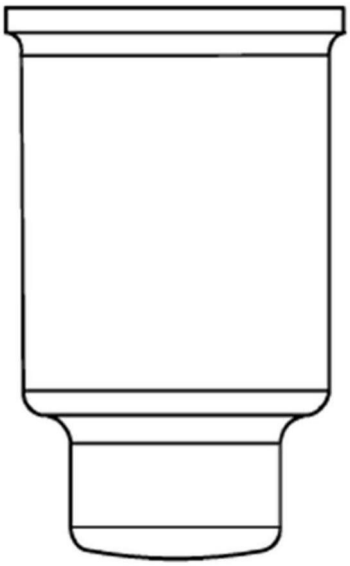


图66

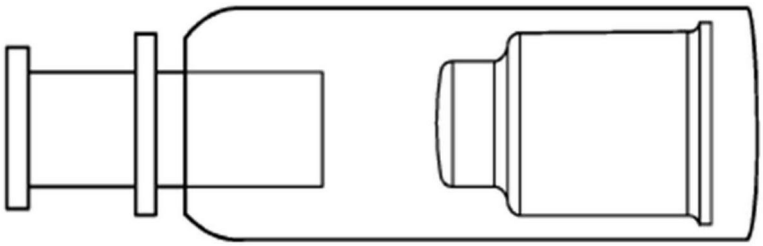


图67

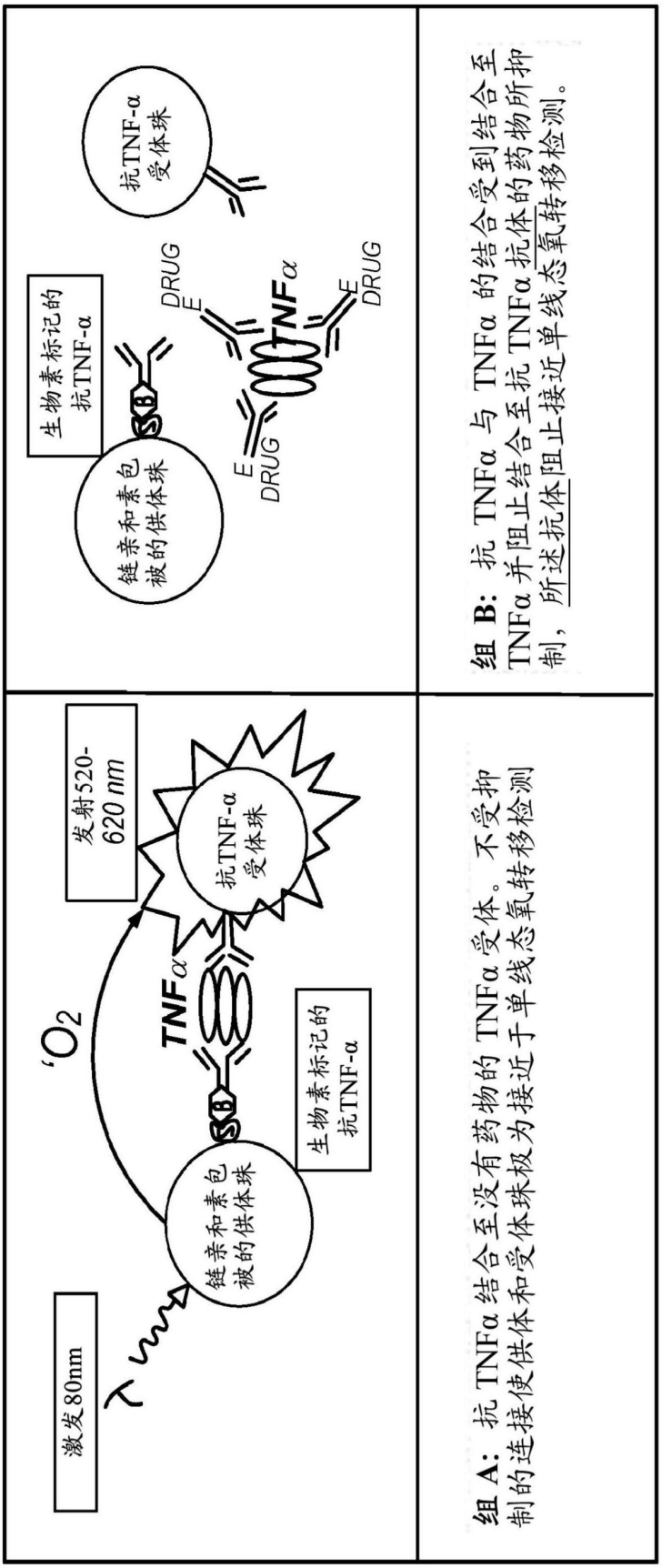

激发80nm
链亲和素包被的供体珠
生物素标记的抗TNF-α
TNFα
抗TNF-α受体珠
发射520-620 nm
$^1O_2$
组A：抗TNFα结合至没有药物的TNFα受体。不受抑制的连接使供体和受体珠极为接近于单线态氧转移检测
链亲和素包被的供体珠
生物素标记的抗TNF-α
DRUG
E
TNFα
抗TNF-α受体珠
组B：抗TNFα与TNFα的结合受到结合至TNFα并阻止结合至抗TNFα抗体的药物所抑制，所述抗体阻止接近单线态氧转移检测。

图68

剂量反应曲线：从标注注射器、硅波纹管或 PVC 波纹管配发的 Exemptia 的结合至 TNFa(10000pg)的 Exemptia。
误差条=标准偏差，生理盐水对照 n-1。
暴露 4 小时

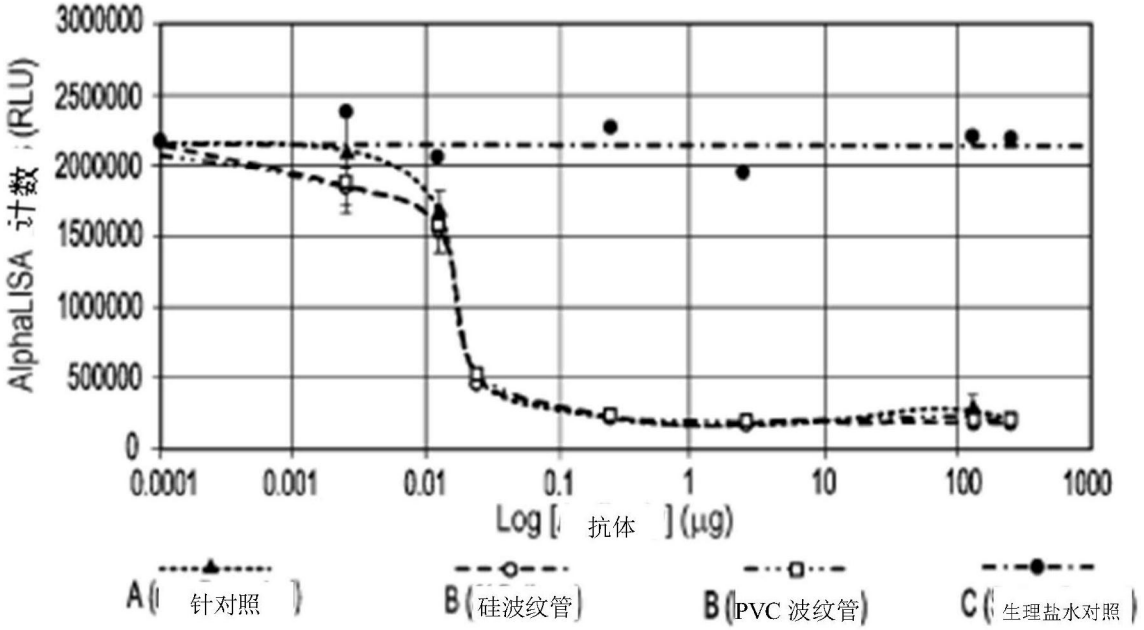


图69

剂量反应曲线：从标注注射器、硅波纹管或 PVC 波纹管配发的 Exemptia 的结合至 TNFa(10000pg)的 Exemptia。
误差条=标准偏差，生理盐水对照 n-1。
暴露 24 小时

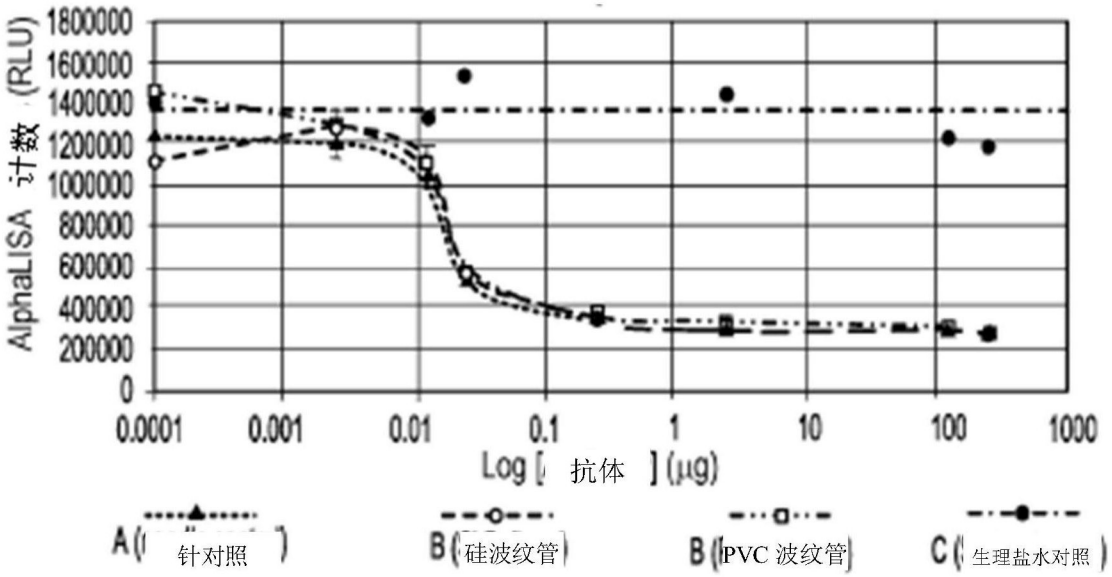


图70

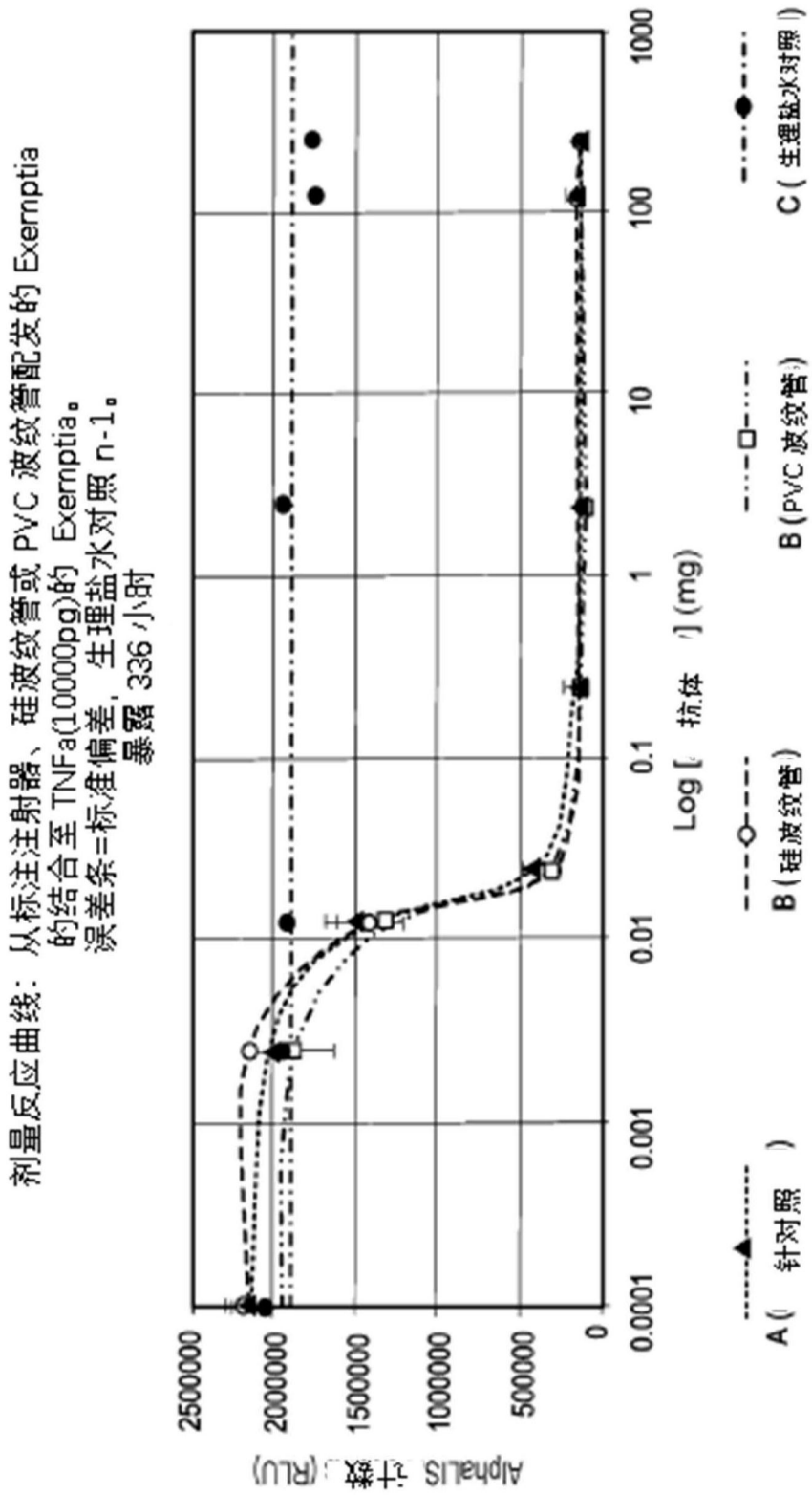

剂量反应曲线：从标注注射器、硅波纹管或 PVC 波纹管配发的 Exemptia
的结合至 TNFa(10000pg)的 Exemptia。
误差条=标准偏差，生理盐水对照 n-1。
暴露 336 小时
Alphalisa 计数 (RLU)
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
Log [抗体] (mg)
A (针对照)
B (硅波纹管)
B (PVC 波纹管)
C (生理盐水对照)

图71

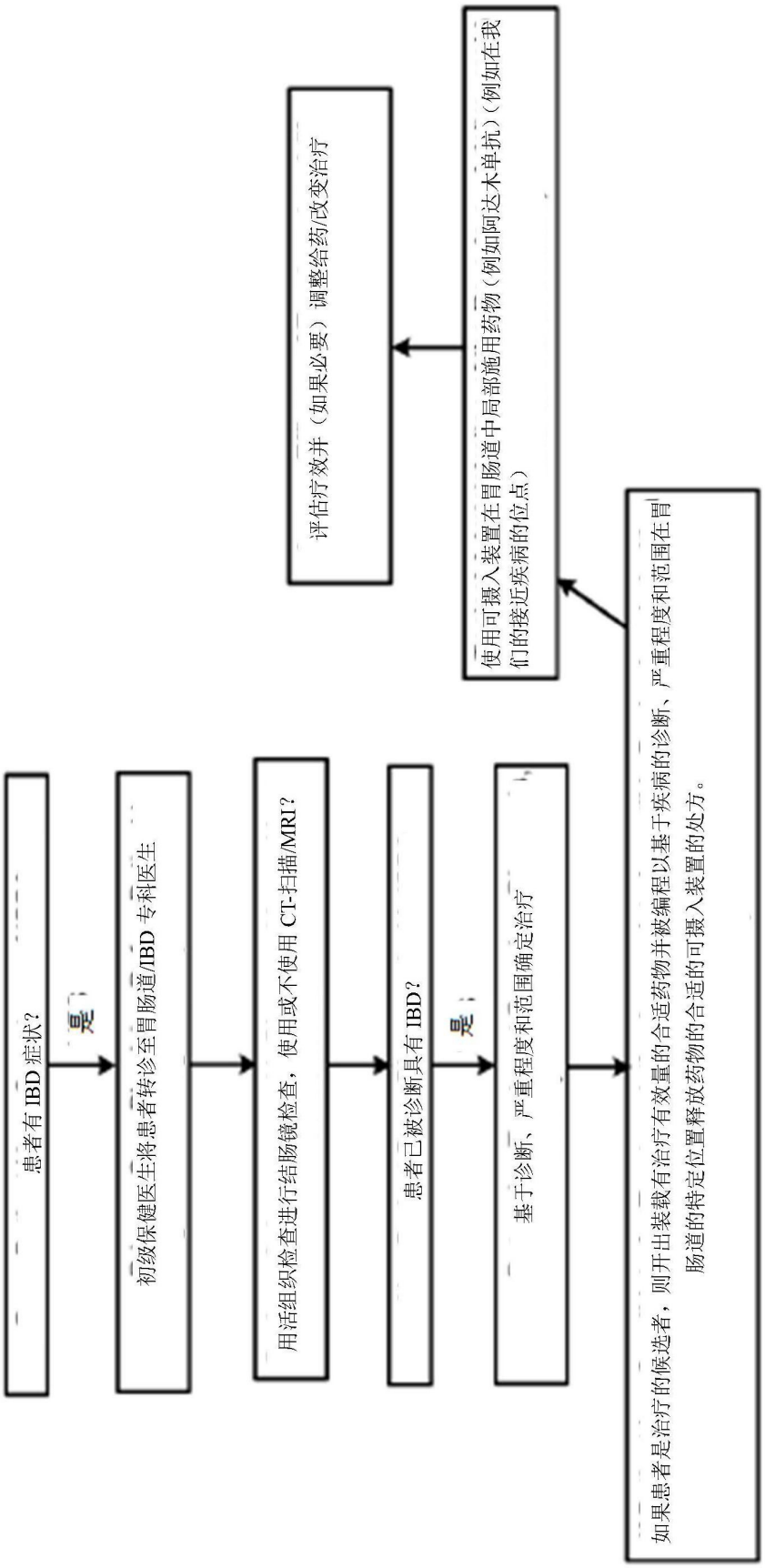

患者有 IBD 症状?
是
初级保健医生将患者转诊至胃肠道/IBD 专科医生
用活组织检查进行结肠镜检查，使用或不使用 CT-扫描/MRI?
患者已被诊断具有 IBD?
是
基于诊断、严重程度和范围确定治疗
如果患者是治疗的候选者，则开出装载有治疗有效量的合适药物并被编程以基于疾病的诊断、严重程度和范围在胃肠道的特定位置释放药物的合适的可摄入装置的处方。
使用可摄入装置在胃肠道中局部施用药物（例如阿达木单抗）（例如在我们的接近疾病的位点）
评估疗效并（如果必要）调整给药/改变治疗

图72

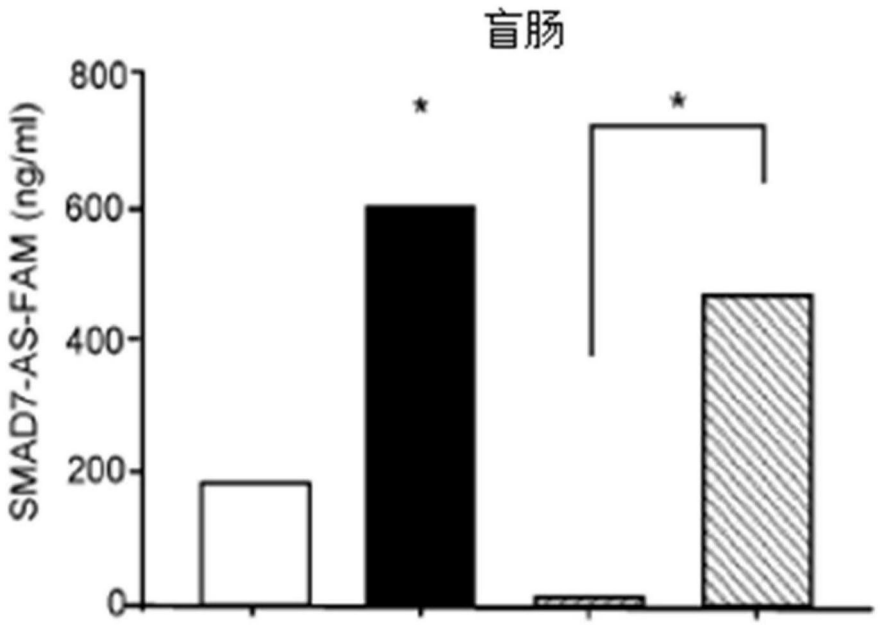

盲肠
SMAD7-AS-FAM (ng/ml)
800
600
400
200
0
*
*

图73

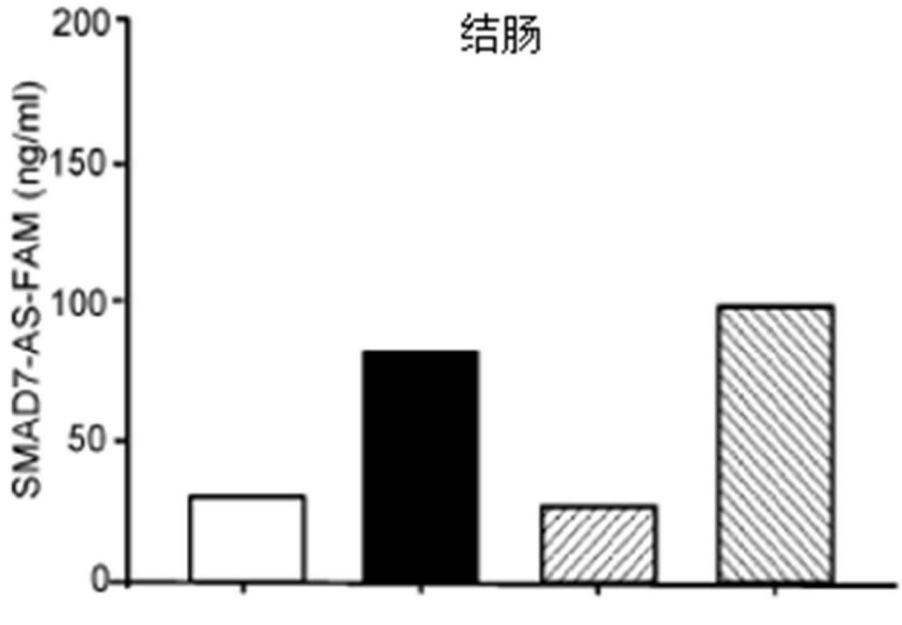

结肠
SMAD7-AS-FAM (ng/ml)
200
150
100
50
0

图74

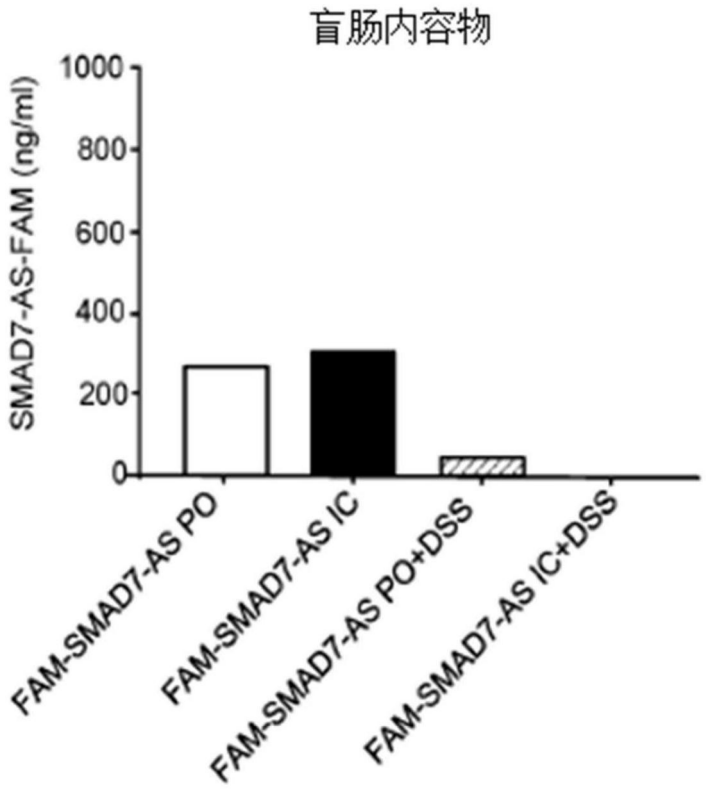

盲肠内容物
SMAD7-AS-FAM (ng/ml)
1000
800
600
400
200
0
FAM-SMAD7-AS PO
FAM-SMAD7-AS IC
FAM-SMAD7-AS PO+DSS
FAM-SMAD7-AS IC+DSS

图75

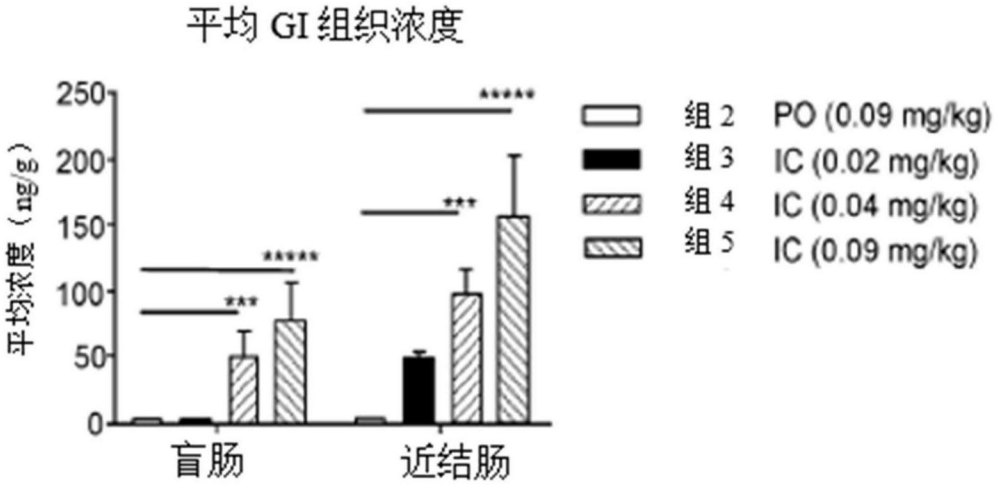

平均 GI 组织浓度
平均浓度（ng/g）
250
200
150
100
50
0
***
*****
盲肠
近结肠
组 2 PO (0.09 mg/kg)
组 3 IC (0.02 mg/kg)
组 4 IC (0.04 mg/kg)
组 5 IC (0.09 mg/kg)

图76