



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104303061 B

(45)授权公告日 2017.05.31

(21)申请号 201380019816.2

(22)申请日 2013.04.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104303061 A

(43)申请公布日 2015.01.21

(30)优先权数据
12163921.5 2012.04.12 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.10.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/057626 2013.04.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/153177 EN 2013.10.17

(73)专利权人 B.R.A.H.M.S有限公司
地址 德国亨尼希斯多夫

(72)发明人 约阿希姆·斯特拉克
约翰·GF·科利兰

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣

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

(56)对比文件
W0 2010118855 A1,2010.10.21,
W0 2010118855 A1,2010.10.21,
W0 2009112307 A1,2009.09.17,
CN 101029897 A,2007.09.05,
CN 201886025 U,2011.06.29,
W0 2011012553 A1,2011.02.03,

审查员 胡晓佳

权利要求书2页 说明书15页
序列表2页 附图5页

(54)发明名称

患有疑似慢性心力衰竭的患者中不良事件的预后

(57)摘要

本发明属于临床诊断领域。特别地,本发明涉及通过测定降钙素原(PCT)水平而对患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件的预后。

1. 测定体液样本中降钙素原或其至少12个氨基酸长度的片段的水平的试剂在制备用于预测患者中发生不良事件的风险的试剂盒中的用途,所述患者患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭,其中所述患者中所述降钙素原或其片段的水平与发生不良事件的风险相关联,

其中所述关联步骤包括:将所述降钙素原或其片段的水平与阈值水平进行比较,由此当所述降钙素原或其片段的水平超过所述阈值水平时,所述患者具有增加的发生不良事件的风险;以及其中所述阈值水平为0.015ng/mL-0.03ng/mL;

其中所述不良事件选自心力衰竭的恶化或代偿失调、脑血管事件、心血管事件和死亡。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述阈值水平为0.015ng/mL-0.025ng/mL。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述阈值水平为0.015ng/mL至0.02ng/mL。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述患者无急性或代偿失调的心力衰竭。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述预测涉及对7年内发生不良事件的预测。

6. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述预测涉及对5年内发生不良事件的预测。

7. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述预测涉及对4年内发生不良事件的预测。

8. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述预测涉及2年内发生不良事件的预测。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述样本选自血液样本、血清样本和血浆样本。

10. 如权利要求5所述的用途,其中所述样本选自血液样本、血清样本和血浆样本。

11. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种另外的预后标记物的水平相关联,由此所述降钙素原或其片段的水平与所述一种或多种另外的预后标记物的水平的组合,增加了所述降钙素原或其片段的水平或所述另外的预后标记物的水平对于发生不良事件的预测值。

12. 如权利要求5所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种另外的预后标记物的水平相关联,由此所述降钙素原或其片段的水平与所述一种或多种另外的预后标记物的水平的组合,增加了所述降钙素原或其片段的水平或所述另外的预后标记物的水平对于发生不良事件的预测值。

13. 如权利要求9所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种另外的预后标记物的水平相关联,由此所述降钙素原或其片段的水平与所述一种或多种另外的预后标记物的水平的组合,增加了所述降钙素原或其片段的水平或所述另外的预后标记物的水平对于发生不良事件的预测值。

14. 如权利要求11所述的用途,其中所述另外的预后标记物选自:肌钙蛋白、髓过氧化物酶、CRP、新蝶呤、GDF-15、ST2、胱抑素C、血红蛋白和肌酸肝,及以下肽的成熟肽、前体、原激素和相关激素原片段形式:心房利钠肽、肾上腺髓质素、内皮缩血管肽、后叶加压素。

15. 如权利要求14所述的用途,其中所述预后标记物中的一种是从所述患者获得的样本中的proBNP前体或其片段。

16. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种临床变量相关联,所述临床变量选自:年龄、性别、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压和舒张压、水肿和心室功能不全的严重程度。

17. 如前述权利要求5所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种临床变量相关联,所述临床变量选自:年龄、性别、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压和舒张压、水肿和心室功能不全的严重程度。

18. 如前述权利要求9所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种临床变量相关联,所述临床变量选自:年龄、性别、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压和舒张压、水肿和心室功能不全的严重程度。

19. 如前述权利要求11所述的用途,其中还将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种临床变量相关联,所述临床变量选自:年龄、性别、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压和舒张压、水肿和心室功能不全的严重程度。

20. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中降钙素原检测以低于0.05ng/mL的检测下限应用。

21. 如权利要求5所述的用途,其中降钙素原检测以低于0.05ng/mL的检测下限应用。

22. 如权利要求9所述的用途,其中降钙素原检测以低于0.05ng/mL的检测下限应用。

23. 如权利要求11所述的用途,其中降钙素原检测以低于0.05ng/mL的检测下限应用。

24. 如权利要求16所述的用途,其中降钙素原检测以低于0.05ng/mL的检测下限应用。

25. 测定患者体液样本中降钙素原或其至少12个氨基酸长度的片段的水平的试剂在制备用于具有增加的发生不良事件的风险的患者中的抗生素指导的试剂盒中的用途,所述患者患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭,其中所述患者中所述降钙素原或其片段的水平与发生不良事件的风险相关联,

其中所述关联步骤包括:将所述降钙素原或其片段的水平与阈值水平进行比较,由此当所述降钙素原或其片段的水平超过所述阈值水平时,所述患者具有增加的发生不良事件的风险;以及其中所述阈值水平为0.015ng/mL-0.03ng/mL;

其中所述不良事件选自心力衰竭的恶化或代偿失调、脑血管事件、心血管事件和死亡。

患有疑似慢性心力衰竭的患者中不良事件的预后

发明领域

[0001] 本发明术语临床诊断领域。具体而言,本发明涉及通过测定降钙素原(PCT)水平而对患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件(如死亡)的预后。

[0002] 发明背景

[0003] 降钙素原(PCT)已成为诊断败血症的广为接受的生物标记。PCT反映细菌感染的严重程度,且特别是用于监测感染发展为败血症、严重败血症或败血症性休克。可使用PCT来测量感染相关的全身炎症反应的活性,以控制抗菌治疗的成功,并估计预后(Assicot等1993.Lancet341:515-8;Clec'h C等2004.Crit Care Med 32:1166-9;Lee等2004.Yonsei Med J 45:29-37;Meisner等2005.Curr Opin Crit Care 11:473-480;Wunder等2004.Inflamm Res 53:158-163)。患有败血症的患者中PCT水平的升高与死亡有关(Oberhoffer等1999.Clin Chem Lab Med37:363-368)。

[0004] 在细菌感染期间,血浆PCT浓度通常高于0.25ng/mL。最近,在几种非感染性疾病中,如冠状动脉病或急性冠状动脉综合征中,已发现PCT浓度可以升高于正常范围但却低于该浓度,迄今为止已知这与需要抗菌治疗的细菌感染有关,且这些PCT浓度与这些患者中不良事件的预后有关(Sinnig等2011.Circ J 75:1184-1191;Kelly等2010.Biomarkers 15:325-331)。

[0005] 专利申请EP 07015271.5和EP 09719129.0分别公开了PCT在对经受稳定性冠状动脉病(CAD)和急性冠状动脉综合征(ACS)的患者进行风险评级中的用途。

[0006] 心力衰竭(HF)也称为充血性心力衰竭(CHF),是一种当心脏结构或功能问题损害了其提供充足血流以满足身体需求的能力时产生的一种心脏病况。其可以引起多种症状,特别是在休息时或者劳累和/或疲乏期间的呼吸急促(SOB)、液体潴留的体征,如肺充血或踝关节肿胀,以及在休息时心脏结构或功能异常的客观凭证。然而,一些患者可完全无症状,且心脏的无症状性的结构或功能异常被认为是症状性心力衰竭的预兆,并与高死亡率有关(Wang等2003.Circulation 108:977-82)。心力衰竭是一种常见疾病:多于2%的美国人口或几乎五百万的人受到影响,并且在接受诊断后一年内有30%-40%的患者死于心力衰竭(McMurray J.J.,Pfeffer M.A.2005.Lancet 365:1877-89)。特别是在早期,由于在确诊中缺乏普遍公认的定义和批判分析,心力衰竭通常是未确诊的。采用合适的疗法,多数患者中的心力衰竭可以得到治疗,但它是潜在的威胁生命的病况,并且进行性疾病与10%的年度总死亡有关。这是超过65岁的人住院治疗的主要原因(Haldemann G.A.等1999.Am Heart J 137:352-60)。因此,在欧洲国家,心力衰竭的治疗会消耗总的卫生保健支出的1-2%(Berry等2001.Eur J Heart Fail 3:749-53)。

[0007] 慢性心力衰竭(慢性HF)是一种伴有通常稳定的治疗症状的数月和数年发展起来的长期病况。该病况与心脏经受适应性反应有关,然而该适应性反应在长期来看可能是有害的且会导致病况恶化。急性心力衰竭(AHF)是一个用于描述恶化性的或代偿失调的心力衰竭的术语,指这样的发作,其中患者特征可为具有心力衰竭体征和症状的变化,导致需要

紧急治疗或住院治疗。AHF在几小时或几天之内迅速发展并可直接危及生命,因为心脏没有时间来经历代偿性调整。慢性HF也可以是失代偿的,其最常见的是由并发症(如肺炎)、心肌梗死、心律失常、失控的高血压而引起,或者是患者未能保持液量限制、饮食或药物治疗而引起。

[0008] Miller等检查了因HF代偿失调而住院治疗的患有慢性HF的一组患者,将PCT用于出院后心血管病死亡的中期预后(平均追踪观察10个月)(Miller等2009.J Cardiovasc Trans Res 2:526-535)。然而,非存活者和存活者之间的降钙素原水平没有差异。相反,存活者比非存活者中的PCT水平趋于更高。

[0009] Maisel等报道了PCT水平与诊断为急性心力衰竭患者中的短期(90天)全因死亡的预后明显相关((Maisel等2012.Eur J Heart Fail,14:278-286)。

[0010] EP 07817601.3中描述了一种诊断呼吸道和肺部感染伴有有关心力衰竭的方法。

[0011] 然而,患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中相对升高的PCT浓度是否可以与不良事件(如死亡)的预后有关还是未知的。患者就诊时预测不良事件的可能性是重要的,因为早期识别风险是启动措施以帮助防止不良事件发展的先决条件。

[0012] 因此本发明的任务是研究患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的PCT水平是否与不良事件(如死亡)的预后有关。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明涉及一种体外预后患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件(如死亡)的方法,包括测定来自所述患者的样本中的降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及将所述PCT或其片段的水平与发生不良事件(如死亡)的风险关联起来。

附图说明

[0015] 图1:患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者的PCT五分位数的卡普兰-迈耶存活曲线(死亡预测)。

[0016] 图2:根据PCT的四分位数,用于预后患有LVSD患者的卡普兰-迈耶存活曲线(全因死亡)。

[0017] 图3:根据PCT的四分位数,用于预后患有LVSD患者的卡普兰-迈耶存活曲线(心血管死亡)。

[0018] 图4:根据PCT的四分位数,用于预后患有MSHD患者的卡普兰-迈耶存活曲线(全因死亡)。

[0019] 图5:根据PCT的四分位数,用于预后患有MSHD患者的卡普兰-迈耶存活曲线(心血管死亡)。

[0020] 图6:根据PCT的四分位数,用于预后无MSHD但具有心房颤动或NT-BNP原>400ng/L的患者的卡普兰-迈耶存活曲线(全因死亡)。

[0021] 图7:根据PCT的四分位数,用于预后无MSHD但具有心房颤动或NT-BNP原>400ng/L的患者的卡普兰-迈耶存活曲线(心血管死亡)。

[0022] 图8:根据PCT的四分位数,用于预后处于窦性心律且NT-proBNP<400ng/L的患者的

卡普兰-迈耶存活曲线(全因死亡)。

[0023] 图9:根据PCT的四分位数,用于预后处于窦性心律且NT-proBNP<400ng/L的患者的卡普兰-迈耶存活曲线(心血管死亡)。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明涉及一种体外预后患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件(如死亡)的方法,包括测定来自所述患者样本中的降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及将所述PCT或其片段的水平与发生不良事件(如死亡)的风险关联起来。

[0026] 在本发明一个优选的实施方案中,测定了由SEQ ID NO:1的氨基酸1-116或2-116或3-116组成的PCT的水平。

[0027] 本发明另一实施方案包括测定由所述患者获得的样本中的一种或多种另外的预后标记物的水平,并将所述降钙素原或其片段的水平和所述一种或多种另外的预后标记物水平与所述发生不良事件的倾向组合,由此所述降钙素原或其片段的水平和所述一种或多种另外的预后标记物水平的组合提高了所述降钙素原或其片段的水平对于不良事件预后的预测值。

[0028] 可用作另外的预后标记物的其他标记物可以选自:肌钙蛋白、髓过氧化物酶、CRP、新蝶呤、GDF-15、ST2、胱抑素C,及以下肽的成熟肽、前体、原激素和相关激素原片段形式:心房利钠肽、肾上腺髓质素、内皮缩血管肽、后叶加压素。

[0029] 在另一优选实施方案中,所述另外的预后标记物中的一种是从所述患者获得的样本中的proBNP前体(pre-proBNP)或其片段(如上所述,这些可以是proBNP或其衍生物,即BNP或NT-proBNP)。

[0030] 在另一更优选的实施方案中,所述proBNP前体片段是NT proBNP(SEQ ID NO:2)。

[0031] 在另一更优选的实施方案中,所述proBNP前体片段是BNP(SEQ ID NO:3)。

[0032] 在另一实施方案中,用于预后患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件的方法还包括:将所述降钙素原或其片段的水平与一种或多种另外的预后标记物的水平数学组合,由此所述降钙素原或其片段的水平与所述另外的预后标记物的水平组合,提高了所述降钙素原或其片段的水平或者所述有关标记物的水平对于发生不良事件的的预测值。例如,数学组合可以是对患者分类的算法,其根据他们的降钙素原水平是否高于或低于某一阈值以及他们的标记物X(和Y、Z...)是否高于或低于某一阈值。

[0033] 本发明的另一主题是具有<0.045(+/-0.010) ng/mL的检测下限的超灵敏降钙素原检测在确定患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件倾向中的用途。

[0034] “预后”涉及患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者中的不良事件(如死亡)的预测。这可包括所述患者的恢复几率或死亡几率的评估。

[0035] 不良事件定义为心力衰竭的恶化或代偿失调、脑血管事件、心血管事件和死亡。

[0036] 脑血管事件定义为缺血性中风、出血性卒中或短暂性缺血发作(TIA)。

[0037] 心血管事件定义为包括心肌梗死的急性冠状动脉综合征。

[0038] 死亡定义为心血管死亡(可归因于,例如心肌缺血和梗塞、心力衰竭、心跳停止或

脑血管意外)和非心血管死亡(包括所有其他的死亡原因,例如感染、恶性肿瘤)。

[0039] 心力衰竭(HF),也称为充血性心力衰竭(CHF),是一种当心脏结构或功能问题损害了其提供充足血流以满足身体需求的能力时产生的一种心脏病况。慢性心力衰竭是一种通常伴有稳定性治疗症状的长期病况(数月/数年),与心脏经历的对突发原因作出的适应性反应(如扩张、肥大)有关。然而,这些适应性反应在长期来看可能是有害的且会导致病况恶化。

[0040] 患有慢性HF的患者可以分为稳定的、恶化的和代偿失调的慢性HF患者(参见表1,根据ESC指南2008 [Dickstein等2008.Eur Heart J29:2388-2442]进行了调整)。急性心力衰竭(AHF)定义为继发于异常心脏功能的症状和体征的快速发作。AHF自身可呈现为新创急性(无先前已知的心功能不全的患者中急性心力衰竭的新的发病)或慢性心力衰竭的急性代偿失调。慢性HF患者中的代偿失调最常见的是由并发症(如肺炎)、心肌梗死、心律失常、失控的高血压而引起,或者是患者未能保持液量限制、饮食或药物治疗而引起。恶化的或代偿失调的慢性心力衰竭以及AHF的特征在于HF体征和症状有变化,导致需要紧急治疗或治疗调整以及需要住院治疗((Jessup等2009.Circulation119:1977-2016))。三种临床概况描述了这些患者:1)由肺和/或系统充血表现出的容量超负荷,常常由慢性高血压的急剧增加而促成;2)由低血压、肾功能不全和/或休克综合症表现出的心输出量的极度降低;和3)体液过剩和休克两者的体征和症状(Jessup等2009.Circulation119:1977-2016)。治疗后,患有AHF或急性代偿失调性慢性HF的患者可以回复至慢性稳定性补偿状态。急性和慢性稳定性心力衰竭的特征的比较示于表2中。

[0041] 患有慢性稳定性心力衰竭或疑似患有慢性稳定性心力衰竭的患者,其特征不在于:

[0042] -存在心脏的结构或功能的衰竭,损害了其提供充足血流以满足身体需求的能力,

[0043] -无容量超负荷(由肺和/或系统充血表现出)和/或心输出量的极大降低(由低血压、肾功能不全和/或休克综合症表现出),

[0044] 并且,其中患者不需要紧急治疗或治疗调整且不需要住院治疗。

[0045] 促成心力衰竭的住院治疗的常见因素是例如急性心肌缺血、不遵守医疗摄生法(钠和/或液量限制)、未矫正的高血压、心房颤动和其他心律失常、肺栓塞或并发感染(Jessup等2009.Circulation119:1977-2016)。

[0046] 在本发明一个优选的实施方案中,预测了7年内,优选5年内,更优选4年内,最优选2年内发生的不良事件。

[0047] 在本发明另一优选的实施方案中,降钙素原或其片段的水平与一种或多种临床变量相关联,该变量选自:年龄、性别、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压和舒张压、水肿和心室功能不全的严重程度。

[0048] 本文所用术语“患者”是指由于疾病正在接受医疗护理或应当接受医疗护理的活着的人或非人的生物。这包括正在被探查病理体征的没有明确疾病的人。因此本文所述的方法和检验可同时适用于人和动物的疾病。

[0049] 本文所用术语“相关联”是关于将PCT用作预后标记物,指将患者中标记物的存在或量与其在已知患有给定病况或已知存在患给定病况风险的人中的存在或量相比较。患者样本中的标记物水平可以与已知与特定预后有关的水平相比较。据说样本的标记物水平与预后相关;也就是说,技术人员可以利用标记物水平来确定患者是否会有经受不良事件的

特定风险以及相应的响应。可选地,样本的标记物水平可以与已知与良好结果(例如经受不良事件的低风险)有关的标记物水平相比较。

[0050] 本文所用术语“样本”指出于诊断、预后或评价目标受试者(如患者)的目的而获得的体液样本。优选的测试样本包括血液、血清、血浆、脑脊髓液、尿、唾液、痰液和胸膜积液。此外,本领域技术人员将认识到一些测试样本在分级分离或纯化步骤后会更易分析,例如将全血分离为血清或血浆组分。

[0051] 因此,在本发明优选的实施方案中,样本选自血液样本、血清样本、血浆样本、脑脊髓液样本、唾液样本和尿样本或任意上述样本的提取物。优选地,样本是血液样本,更优选的是血清样本或血浆样本。

[0052] 根据方法,当所述测定的PCT水平高于预定的阈值水平时,患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者具有增加的发生不良事件(如死亡)的风险。优选地,预定的阈值水平为0.015-0.05ng/mL,更优选0.015ng/mL-0.035ng/mL,甚至更优选在0.015ng/mL-0.03ng/mL,甚至更优选0.015ng/mL-0.025ng/mL,最优选0.02ng/mL至(低于)0.015ng/mL。在优选的实施方案中,当所述测定的PCT水平高于0.05ng/mL时,优选高于0.035ng/mL时,更优选高于0.03ng/mL时,甚至更优选高于0.025ng/mL时,甚至更优选高于0.02ng/mL时,最优选高于0.015ng/mL时,患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者具有增加的发生不良事件(如死亡)的风险。

[0053] 本发明的PCT水平已通过PCT测试形式(BRAHMS KRYPTOR PCT敏感性)确定,所述PCT测试形式在定量测量范围内与更敏感的PCT检测(BRAHMS PCT LIA敏感性)具有相同的标度(calibration),后者能够定量测定正常人群中的PCT水平,给出如EP09011073.5 (“Procalcitonin for the prognosis of adverse events in the asymptomatic population (用于预后无症状人群中的不良事件的降钙素原)”)中所述的中值PCT水平。如果上述值在标度上与BRAHMS KRYPTOR PCT敏感性有所不同的话,上述值在其它PCT检测中可能会不同。因此,将标度的差异考虑在内,则上述值将适用于这类标度不同的PCT检测。量化标度差异的一种可能性是通过使用两种方法来测量样本中的PCT的、目标PCT分析与BRAHMS KRYPTOR PCT敏感性的方法比较分析(相关性)。另一种可能性是使用目标PCT检测测定(只要这一测试具有足够的分析敏感度)代表性正常人群的中值PCT水平,将结果与EP09011073.5 (“Procalcitonin for the prognosis of adverse events in the asymptomatic population (用于无症状人群中的不良事件预后的降钙素原)”)中所述的中值PCT水平进行比较,并基于通过这一比较所得出的差异来重新计算定标。

[0054] 诊断和/或预后测试的敏感性和特异性不仅只取决于测试的分析“质量”,它们也取决于对于什么组成了反常结果的定义。实践中,接收者操作特征曲线(ROC曲线)通常通过将“正常”(即表观健康)和“患病”人群(即经受糖尿病、胰岛素耐受性和/或代谢综合征的患者)中的变量对其相关频率作图来计算。对于任何的特定标记物,有或没有疾病的受试者的标记物水平分布可能会重叠。在这种情况下,测试并不能以100%的精确度绝对区分正常和疾病,且重叠的区域表明测试不能区分正常和疾病的部分。选择阈值,在阈值之上(或在阈值之下,取决于标记物如何随疾病变化)则认为测试是反常的,并且在阈值之下则认为测试是正常的。位于ROC曲线以下的面积是所认知的测量能够正确识别一种病况的可能性的度量。即使当测试结果不需要给出一个精确的数字时,也可以使用ROC曲线。只要能够排列出

结果,就可以创建ROC曲线。例如,关于“疾病”样本的测试结果可以根据程度排列(如1=低,2=正常,以及3=高)。该排列可以与“正常”人群中的结果相关联,并创建出ROC曲线。这些方法在本领域是公知的(参见,如Hanley等1982.*Radiology* 143:29-36)。优选地,选择阈值来提供大于约0.5,更优选大于约0.7,甚至更优选大于约0.8,甚至更优选大于约0.85,且最优选大于约0.9的ROC曲线面积。本语境中术语“约”指给定测量的 $\pm 5\%$ 。

[0055] ROC曲线的水平轴代表(1-特异性),其随着假阳性率增加。曲线的垂直轴代表敏感性,其随着真阳性率增加。因此,对于选择的特定阈值,可以确定(1-特异性)的值,并可以获得相应的敏感度。ROC曲线下的面积是测量的标记物水平能够正确识别一种疾病或病况(如预后)的可能性的度量。因此,ROC曲线下的面积可以用来确定测试的有效性。

[0056] 在一些实施方案中,选择标记物和/或标记板来展现出至少约70%的敏感度,更优选至少约80%的敏感度,甚至更优选至少约85%的敏感度,甚至更优选至少约90%的敏感度,且最优选至少约95%的敏感度,并伴随有至少约70%的特异性,更优选至少约80%的特异性,甚至更优选至少约85%的特异性,甚至更优选至少约90%的特异性,且最优选至少约95%的特异性。该语境中所用的术语“约”指给定测量的 $\pm 5\%$ 。

[0057] 阈值水平可以从例如Kaplan-Meier分析中获得,其中疾病的发生或不良后果和/或死亡的可能性与例如人群中各个标记物的五分位数相关联。根据该分析,标记物水平在80百分位数以上的受试者具有明显增加的发生根据本发明的不良事件的风险。该结果得到了对传统风险因素进行了调整的Cox回归分析的进一步支持。根据本发明,相对所有其他受试者的最高的四分位数与得病风险或不良结果和/或死亡可能性的增加极显著相关。

[0058] 其他优选的阈值例如参考人群的第90、95或99百分位数。通过使用高于第80百分位数的百分位数,降低了识别的受试者中假阳性的数目,但是可能会错过识别处于中等却仍有增加的风险的受试者。因此,可以根据是否认为更适合在损失也识别为“假阳性”的情况下识别大多数处于风险中的受试者来调整阈值,或根据是否认为更适合在错过一些处于中等风险的受试者的情况下主要识别处于高风险的受试者来调整阈值。

[0059] 通过使用个体标记物水平值以及其他预后实验室和临床参数来计算个体风险的其他数学可能性,例如NRI(净重新分类指数)或IDI(综合鉴别指数)。可以根据Pencina(Pencina MJ,等:*Evaluating the added predictive ability of a new marker:from area under the ROC curve to reclassification and beyond*.*Stat Med*.2008;27:157-172)来计算指数。

[0060] 优选的检测方法包括多种形式的免疫测定,例如放射免疫测定法(RIA)、发光化学和荧光免疫检测、美联免疫测定(ELISA)、基于Luminex的磁珠阵列、蛋白质微阵列检测,以及快速测试形式如免疫层析试条测试。

[0061] 分析可以是同质或异质分析、竞争性和非竞争性分析。在特别优选的实施方案中,分析是夹心式分析的形式,这是非竞争性的免疫分析,其中将待检测和/或定量的分子结合至第一抗体和第二抗体。第一抗体可以结合至固相如珠、孔或其他容器的表面、芯片或条带,并且第二抗体是用染料、放射性同位素或者反应性或催化活性基团标记的抗体。然后通过合适的方法测量与分析物结合的标记抗体的量。与“夹心式分析”相关的常规组合物和程序是已为大家接受的,且是技术人员已知的(*The Immunoassay Handbook*, Ed. David Wild, Elsevier LTD, Oxford; 3rd ed. (May 2005), ISBN-13: 978-0080445267; Hultschig C等,

Curr Opin Chem Biol.2006 Feb;10(1):4-10.PMID:16376134,通过引用并入本文)。

[0062] 在特别优选的实施方案中,所述分析包括两种捕获分子,优选二者都作为液体反应混合物中的分散相存在的抗体,其中将第一标记组分附着在第一捕获分子上,其中所述第一标记组分是基于荧光-或化学发光-猝灭或放大的标记系统的一部分,并将所述标记系统的第二标记组分附着在第二捕获分子上,以便在两种捕获分子都与分析物结合后产生可测量的信号,其允许对含有样本的溶液中形成的夹心式复合物进行检测。

[0063] 甚至更优选地,所述标记系统包含与荧光染料或化学发光染料,尤其是菁类染料组合的稀土穴状化合物或稀土螯合物。

[0064] 在本发明的上下文中,基于荧光的分析包括染料的使用,所述染料可例如选自:FAM(5-或6-羧基荧光素)、VIC、NED、荧光素、异硫氰酸荧光素(FITC)、IRD-700/800、花青染料如CY3、CY5、CY3.5、CY5.5、CY7、咕吨、6-羧基-2',4',7',4,7-六氯荧光素(hexachlorofluorescein)(HEX)、TET、6-羧基-4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基荧光素(dimethoxyfluorescein)(JOE)、N,N,N',N'-四甲基-6-羧基若丹明(TAMRA)、6-羧基-X-若丹明(ROX)、5-羧基若丹明-6G(R6G5)、6-羧基若丹明-6G(RG6)、若丹明、若丹明绿、若丹明红、若丹明110、BODIPY染料如BODIPY TMR、俄勒冈绿、香豆素如伞形酮、苯酰胺如赫希斯特(Hoechst)33258;菲啶如德克萨斯红、Yakima黄、Alexa Fluor、PET、溴化乙锭、吡啶染料、咪唑染料、吩恶嗪染料、卟啉(Porphyrine)染料、多次甲基染料等。

[0065] 在本发明的上下文中,基于化学发光的分析包括染料的使用,其基于在如下文献中描述的用于化学发光材料的物理原理:Kirk-Othmer,《化工技术百科全书》(Encyclopedia of chemical technology),第4版,执行编辑,J.I.Kroschwitz;编辑,M.Howe-Grant,John Wiley & Sons,1993,第15卷,p.518-562,该文献通过引用并入本文,包括551-562页的引述。优选的化学发光染料是吡啶酯。

[0066] 如本文所提到的,“分析”或“诊断分析”可以是诊断领域应用的任何类型。该分析可以是基于待检测分析物与一种或多种具有一定亲和力的捕获探针的结合。关于捕获分子与靶分子或目标分子之间的相互作用,亲和常数优选大于 $10^8 M^{-1}$ 。

[0067] 在本发明的上下文中,“捕获分子”是可用于结合来自样本的靶分子或目标分子,即分析物(在本发明的上下文中即为PCT及其片段)的分子。因此捕获分子必须要在空间上并且根据表面特征如表面电荷、疏水性、亲水性、Lewis供体和/或受体的存在或缺乏来进行充分的塑造,以特异性地与靶分子或目标分子结合。据此,所述结合可以例如通过如下进行调节:捕获分子与靶分子或目标分子之间的离子的、范德瓦尔斯的(van-der-Waals)、 π - π 、 σ - π 、疏水键或氢键的相互作用,或上述相互作用中两种或更多种的组合。在本发明的上下文中,捕获分子可例如选自:核酸分子、碳水化合物分子、PNA分子、蛋白质、抗体、肽或糖蛋白。优选地,捕获分子是对靶分子或目标分子具有足够亲和力的抗体,包括其片段;且包括重组抗体或重组抗体片段,以及所述抗体以化学和/或生化方法修饰的衍生物或其长度为至少12个氨基酸的变异链衍生的片段。

[0068] 在本发明优选的实施方案中,将降钙素原或其至少12个氨基酸长度的片段,用于患有稳定性慢性心力衰竭或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的、具有增加的发生不良事件的风险的患者中的抗生素指导。

[0069] 甚至更优选的是,当患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力

衰竭的患者的体液样本中降钙素原或其至少12个氨基酸长度的片段的水平为0.015-0.05ng/mL时,更优选为0.015ng/mL-0.035ng/mL时,甚至更优选为0.015ng/mL-0.03ng/mL时,甚至更优选为0.015ng/mL-0.025ng/mL时,最优选为0.02ng/mL至(低于)0.015ng/mL时,给予抗生素。

[0070] 甚至更优选的是,当患有稳定性慢性心力衰竭的患者或疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者的体液样本中,降钙素原或其至少12个氨基酸长度的片段的水平高于0.05ng/mL时,优选高于0.035ng/mL时,更优选高于0.03ng/mL时,甚至更优选高于0.025ng/mL时,甚至更优选高于0.02ng/mL时,最优选高于0.015ng/mL时,给予抗生素。

实施例

[0071] 实施例1

[0072] 研究人群和程序

[0073] 将登记的患者顺序转诊至英国约克郡赫尔河畔的金斯顿(Kingston-upon-Hull)和东瑞丁(East Riding)的基于社区的CHF计划,其在2001年8月至2009年6月共计为600000人。从当地社区将疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者交给专科门诊以诊断和管理可能的稳定性慢性心力衰竭,并邀请他们参与。同意的患者接受了系统评价,包括既往病史、药疗、症状、体征、电和超声心动图、标准血液学和生化概况(profile),以及测量PCT和氨基端前脑利钠肽(NT-proBNP)。

[0074] 结果

[0075] 登记的1891名患者,年龄中值为72岁(四分位间距[IQR]:64-78),669名为妇女,807人有左心室收缩功能不全(LVSD),400人除LVSD以外无严重的超声心动图异常,192人无严重的回声异常,但NT-proBNP>400ng/L(其中65人有心房颤动且15人具有eGFR<30mL/min),且492人以上都无。总体中值(IQR)PCT为0.022(0.017-0.047)ng/mL且四个亚组分别为0.023(0.018-0.032)、0.022(0.017-0.031)、0.024(0.019-0.035)和0.020(0.016-0.025)ng/mL。在随访的中值5.0(IQR:3.4-7.1)年里,783名(41.8%)患者死亡,447名为心血管原因。在单因素分析中,log(PCT)与全因、心血管和非心血管死亡密切相关(风险比分别为:[HR]1.91,95%CI:(1.73-2.11),HR:1.94(1.71-2.21)和HR:1.89(1.61-2.22),所有p<0.001)。由PCT五分位数的单变量Cox回归分析表示的全因死亡的HR(未调整的和针对年龄和性别调整的)示于下表3。在多变量Cox回归模型中,PCT为全因死亡的17个标准临床变量(年龄、性别、病原学、糖尿病、COPD、症状、生活质量、NYHA、BMI、心率和心律、收缩压、水肿、心室功能不全的严重程度、血红蛋白和肌酸肝以及NT-proBNP)提供了另外的预后信息。

[0076] 实施例2

[0077] 研究人群和程序

[0078] 继实施例1登记的患者后,另外651名疑似患有稳定性慢性心力衰竭的患者被纳入研究中。而且,使这些签署同意参与研究的患者进行系统评价,包括既往病史、药疗、症状、体征、电和超声心动图、标准血液学和生化概况,以及测量PCT和氨基端前脑利钠肽(NT-proBNP)。

[0079] 结果

[0080] 共登记有2542名患者,1100名有左心室收缩功能不全(LVSD)。1442名无LVSD的患

者中, $n=415$ 名患者有严重的结构性心脏病 (MSHD)。患者的特征通过血浆PCT (表4) 的四分位数和顶部和底部的十分位数来描述, 以显示极值的影响。变量示为百分比或中值和四分位数间距。将简单和多元线性回归模型用于识别与PCT逆转变有关的自变量 (表5)。全因死亡的预测 (包括和不包括PCT) 示于表6。患者事件、PCT的最高相对最低四分位数的风险比以及C统计总结于表7。使用卡普兰-迈耶曲线通过表型 (分别为患有LVSD、MSHD的患者、无MSHD但有心房颤动或NT-proBNP $>400\text{ng/L}$ 的患者, 以及处于窦性心律和NT-proBNP $<400\text{ng/L}$ 的患者) 来比较存活可能性的具体结果 (全因死亡、心血管死亡) (图2-9)。

[0081] 再次地, PCT与全因和心血管死亡密切相关 (未调节的风险比分别为: [HR]: 3.46, 95%CI: (2.63-4.56) 和HR: 3.72 (2.58-5.35), 两者 $p<0.001$)。多变量分析中, 较高的血浆PCT浓度与较差的肾功能、较大的年龄、缺血性心脏疾病有关, 并与较严重的心力衰竭的标记物有关而不是其他诸如hsCRP或白细胞计数的感染或炎症的标记物。在患有LVSD的患者中, PCT预测全因和心血管死亡, 尤其是心力衰竭死亡, 其与包括NT-proBNP的其他预后标记物无关。PCT也预测无LVSD的患者的死亡, 包括心力衰竭的诊断已被驳倒的患者, 但这似乎主要是非心血管。

[0082] 表1: 心力衰竭的分类 (根据ESC指南, 2008)

[0083]

分类	定义
新发的 (第一次呈现)	急性或慢性发病
短促的	复发或偶发
慢性的 (持久的)	稳定性、恶化或代偿失调

[0084] 表2: 急性和慢性心力衰竭的比较

[0085]

特征	急性 HF		稳定性慢性 HF
	新发的 HF	急性代偿失调 HF	
症状严重程度	显著的	显著的	轻至中度
肺水肿	频繁的	频繁的	罕见的
外周性水肿	罕见的	频繁的	频繁的
体重增加	无至轻的	显著的	频繁的
总的身体体积	无或轻度增加	显著增加	增加
心脏肥大	不常见的	常见的	常见的
壁应力	升高的	显著升高的	升高的
急性缺血	常见的	偶然的	罕见的
高血压危象	常见的	偶然的	罕见的

[0086] 表3: 由PCT五分位数的单变量Cox回归分析表示的全因死亡的HR

[0087]

PCT ng/mL (五分位数)	HR (未调整的)	HR (针对年龄和性别调整的)
0.018-0.020 (第二)	1.789	1.673
$>0.020-0.025$ (第三)	2.018	1.661
$>0.025-0.035$ (第四)	2.826	2.359
>0.035 (第五)	3.905	2.995

[0088] 表4:根据PCT分位数的患者特征

[0089]

	最低十分位数	最低四分位数	四分位数2	四分位数3	最高四分位数	最高十分位数
N	254	635	636	636	635	254
PCT (pg/ml)	13 (12-14)	15 (13-16)	19 (18-21)	25 (23-28)	43 (35-62)	69 (54-94)
年龄(岁)	66 (58-74)	69(60-7)	71 (63-77)	73 (66-79)	75 (68-80)	75 (68-81)
男性(%)	143 (56%)	372(59%)	402(63%)	423(67%)	420(66%)	160(63%)
IHD (%)	124(49%)	324 (51%)	323 (51%)	332 (53%)	328 (52%)	112 (45%)
DM (%)	32 (14%)	98 (17%)	110 (18%)	104 (18%)	154(27%)	66 (29%)
COPD (%)	19 (8%)	55 (9%)	62 (10%)	76 (12%)	67 (11%)	32 (13%)
NYHA (III/IV) (%)	43 (17%)	105 (17%)	146 (23%)	159 (25%)	210 (33%)	86 (34%)
SOB ADL 严重程度(%)	29 (11%)	67 (11%)	95 (15%)	115 (18%)	138 (22%)	61 (24%)
水肿>轻度 (%)	6 (2%)	24 (4%)	18 (3%)	28 (4%)	47 (7%)	24 (9%)

[0090]

差的总体健康	45 (18%)	110 (17%)	129 (20%)	147 (23%)	188 (30%)	87 (34%)
袪利尿剂 (%)	114 (46%)	312 (50%)	367 (59%)	414(67%)	497 (80%)	204 (81%)
BMI (kg/m ²)	27.4 (24.0-31.3)	27.8 (24.5-31.4)	28.2 (24.9-31.6)	27.9 (25.0-31.9)	28.3 (25.1-32.2)	28.2 (25.1-32.4)
HR (bpm)	67 (60-76)	67 (59-77)	69 (59-80)	70 (60-84)	75(63-88)	78 (64-90)
SBP (mmHg)	137 (120-156)	139 (122-156)	140 (124-158)	138 (120-154)	133 (116-155)	132 (113-154)
窦性心律 (%)	195 (77%)	487 (77%)	470 (74%)	454 (71%)	403 (64%)	161 (63%)
QRS (msec)	96 (86-110)	98 (86-116)	100 (88-124)	102 (88-122)	102 (90-130)	102 (88-126)
LA diam/BSA (cm/m ²)	2.0 (1.8-2.3)	2.0 (1.8-2.3)	2.1 (1.8-2.4)	2.1 (1.8-2.4)	2.2 (1.9-2.5)	2.2 (2.0-2.6)
LVEDD/BSA (cm/m ²)	2.7(2.4-3.1)	2.8 (2.4-3.2)	2.9 (2.5-3.3)	2.9 (2.5-3.3)	2.9 (2.5-3.3)	3.0 (2.6-3.4)
MR > 轻度 (%)	55 (22%)	129 (20%)	146 (23%)	128 (20%)	201 (32%)	86 (34%)
Hb (g/dL)	13.7 (12.7-14.5)	13.7 (12.8-14.6)	13.5 (12.5-14.6)	13.5 (12.4-14.7)	12.9 (11.0-14.1)	12.5 (11.2-13.9)
WBCC (x 10 ⁹ /L)	6.8 (5.7-7.9)	6.6 (5.6-7.9)	6.8 (5.8-8.1)	7.1 (5.8-8.4)	7.4 (6.0-8.8)	7.6 (6.1-8.9)
hsCRP (mg/L)	2.1 (0.8-4.7)	2.5 (1.0-4.8)	3.1 (1.6-6.0)	4.5 (2.1-8.0)	6.9 (3.4-15.0)	9.3 (4.2-29.0)
钠(mmol/L)	139 (137-140)	139 (137-141)	139 (137-141)	139 (138-141)	139 (136-141)	138 (136-141)
尿素(mmol/L)	5.1 (4.0-6.3)	5.4 (4.4-6.5)	5.9 (4.8-7.4)	6.9 (5.4-8.9)	8.9(6.2-14.0)	10.1 (6.8-16.0)
肌酸酐(μmol/L)	83 (72-98)	87 (75-101)	94 (81-111)	104 (88-127)	127 (99-171)	136 (102-195)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	76 (65-88)	73 (61-85)	66 (56-80)	60 (47-72)	48 (33-62)	41 (28-58)
胆固醇 (mmol/L)	4.5 (3.9-5.4)	4.6 (3.8-5.5)	4.6 (4.0-5.6)	4.6 (3.9-5.6)	4.6 (3.8-5.5)	4.4 (3.8-5.5)
ALT (iu/L)	20 (17-26)	20 (17-26)	21 (17-27)	21 (17-28)	21 (17-29)	22 (16-33)
碱性磷酸酶 (iu/L)	68 (58-84)	69 (57-85)	71 (59-87)	72 (59-88)	76(63-99)	83(65-107)
白蛋白(g/L)	38 (27-40)	38 (37-40)	38 (36-40)	38 (36-40)	36 (34-39)	36 (32-39)
NT-proBNP (ng/L)	438 (144-1166)	456 (136-1198)	627 (173-1593)	766 (196-2056)	1,662 (505-4262)	2,017 (632-5734)

[0091] 表5: 血浆PCT (逆转变) 多变量分析的预测

[0092]

	系数	95% CI	SE	t	p	相关性 (R ²)
Log (肌酸肝)	-22.039	(-24.21 -19.86)	1.107	-19.89	<0.001	-0.46 (p<0.001)
心率(bpm)	-0.139	(-0.179 -0.099)	0.020	-6.82	<0.001	-0.16 (p<0.001)
年龄(岁)	-0.193	(-0.264 -0.122)	0.036	-5.34	<0.001	-0.24 (p<0.001)
水肿严重程度				5.11	0.006	-0.16 (p<0.001)
轻度	-2.435	(-4.03 -0.834)	0.816	-2.98	0.003	
严重	-2.784	(-5.94 0.376)	1.61	-1.73	0.084	
体重指数	-0.1856	(-0.308, -0.062)	0.062	-2.95	0.003	-0.03 (p=0.087)
缺血性心脏病	2.020	(0.625, 3.414)	0.711	2.84	0.005	-0.01 (p = 0.659)
Log (NT-proBNP)	-0.780	(-1.375,-0.186)	0.303	-2.57	0.010	-0.28 (p<0.001)

[0093] 表6:全因死亡的预测(有和没有排除降钙素原)

[0094]

变量	有降钙素原		没有降钙素原	
	t	HR	t	HR
年龄(每十年)	11.79	1.77 (1.61-1.95)	11.56	1.76 (1.60-1.94)
Log(NT-proBNP)	9.65	1.34 (1.27-1.43)	10.08	1.36 (1.28-1.45)
Log (PCT)	5.38	1.33 (1.19-1.47)	-	-
COPD	4.69	1.54 (1.28-1.84)	4.87	1.56 (1.31-1.87)
NYHA (I-II/III-IV)	4.14	1.36 (1.17-1.57)	4.15	1.36 (1.17-1.57)
糖尿病	3.54	1.32 (1.13-1.55)	3.26	1.29 (1.11-1.51)
女性	-2.71	0.82 (0.71-0.95)	-2.40	0.84 (0.73-0.97)

[0095]

血红蛋白(g/dL)	-2.33	0.95 (0.91-0.99)	-2.47	0.95 (0.91-0.99)
ADL 呼吸急促	3.10		2.77	
一些	0.24	1.02 (0.86-1.22)	0.38	1.04 (0.87-1.23)
很多	2.09	1.23 (1.01-1.49)	2.06	1.23 (1.05-1.59)
整体健康的自我评定	2.53		2.91	
平均	1.28	1.11 (0.95-1.31)	1.33	1.12 (0.96-1.32)
较差	2.27	1.27 (1.03-1.56)	2.43	1.29 (1.06-1.59)
Log(肌酸酐)	1.98	1.23 (1.00-1.52)	4.50	1.55 (1.28-1.29)

[0096] 表7:患者事件、降钙素原的最高相对最低四分位数的风险比以及C统计

[0097]

	总的	LVSD	其他 MSHD 或无 SR 或 NT-proBNP>400ng/ L	无 MSHD/ SR/NT-proBN P<400ng/L
N=	2,542	1,100	793	649
未来 3 年内发生事件的患者数				
全因死亡	549	306	202	41
心血管死亡	338	214	110	14
心力衰竭死亡	82	57	25	0
非-CV 死亡	200	87	89	24
癌症死亡	63	34	17	12
风险比 - 未调整的以及针对性别和表 4 中的变量调整的				
全因死亡	3.46 (2.63-4.56) 1.97 (1.47-2.65)	3.41 (2.32-5.01) 2.18 (1.44-3.29)	3.09 (1.97-4.85) 1.69 (1.04-2.77)	2.56 (1.09-6.03) 1.98 (0.74-5.26)

[0098]

心血管死亡	3.72 (2.58-5.35) 1.91 (1.29-2.82)	3.69 (2.28-5.96) 2.28 (1.37-3.81)	3.60 (1.66-5.64) 1.49 (0.76-2.92)	1.22 (0.20-7.52) 0.57 (0.07-4.96)
心力衰竭死亡	7.05(2.76-17.98) 2.39 (0.89-6.41)	22.36(3.02-165.53) 9.43(1.24-71.90)	2.24 (0.72-6.96) 1.25 (0.34-4.62)	-
非-CV 死亡	3.15 (2.05-4.83) 2.06 (1.29-3.27)	2.67 (1.38-5.15) 1.84 (0.90-3.75)	3.53 (1.77-7.05) 2.27 (1.08-4.75)	1.84 (0.95-3.96) 2.77 (0.85-8.97)
C-统计				
全因死亡	0.695	0.668	0.680	0.709
心血管死亡	0.688	0.666	0.684	0.638
心力衰竭死亡	0.740	0.730	0.777	-
非-CV 死亡	0.713	0.678	0.699	0.708

[0099] 序列

[0100] SEQ ID NO:1 (PCT的氨基酸序列) :

[0101] 1 APFRSALESS PADPATLSED EARLLLLAALV QDYVQMKASE LEQEQEREGS

[0102] 51 SLDSPRSKRC GNLSTCMLGT YTQDFNKFHT FPQTAIGVGA PGKKRDMSSD

[0103] 101 LERDHRPHVS MPQNaN

[0104] SEQ ID NO:2 (NT-pro-BNP的氨基酸序列) :

[0105] 1 HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGKLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV

[0106] 51 WKSREVATEG IRGHRKMLY TLRAPR

[0107] SEQ ID NO:3 (BNP的氨基酸序列) :

[0108] 1 SPKMQGSGC FGRKMDRISS SSGLGCKVLR RH

序列表

<110> B. R. A. H. M. S有限公司

<120> 患有疑似慢性心力衰竭的患者中不良事件的预后

<130> B75028PCT

<150> EP12163921.5

<151> 2012-04-12

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr
1 5 10 15

Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp
20 25 30

[0001] Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu
35 40 45

Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro Arg Ser Lys Arg Cys Gly Asn Leu Ser
50 55 60

Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr
65 70 75 80

Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp
85 90 95

Met Ser Ser Asp Leu Glu Arg Asp His Arg Pro His Val Ser Met Pro
100 105 110

Gln Asn Ala Asn
115

<210> 2

<211> 76

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

His Pro Leu Gly Ser Pro Gly Ser Ala Ser Asp Leu Glu Thr Ser Gly
1 5 10 15

Leu Gln Glu Gln Arg Asn His Leu Gln Gly Lys Leu Ser Glu Leu Gln
20 25 30

Val Glu Gln Thr Ser Leu Glu Pro Leu Gln Glu Ser Pro Arg Pro Thr
35 40 45

Gly Val Trp Lys Ser Arg Glu Val Ala Thr Glu Gly Ile Arg Gly His
50 55 60

[0002] Arg Lys Met Val Leu Tyr Thr Leu Arg Ala Pro Arg
65 70 75

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp
1 5 10 15

Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg Arg His
20 25 30

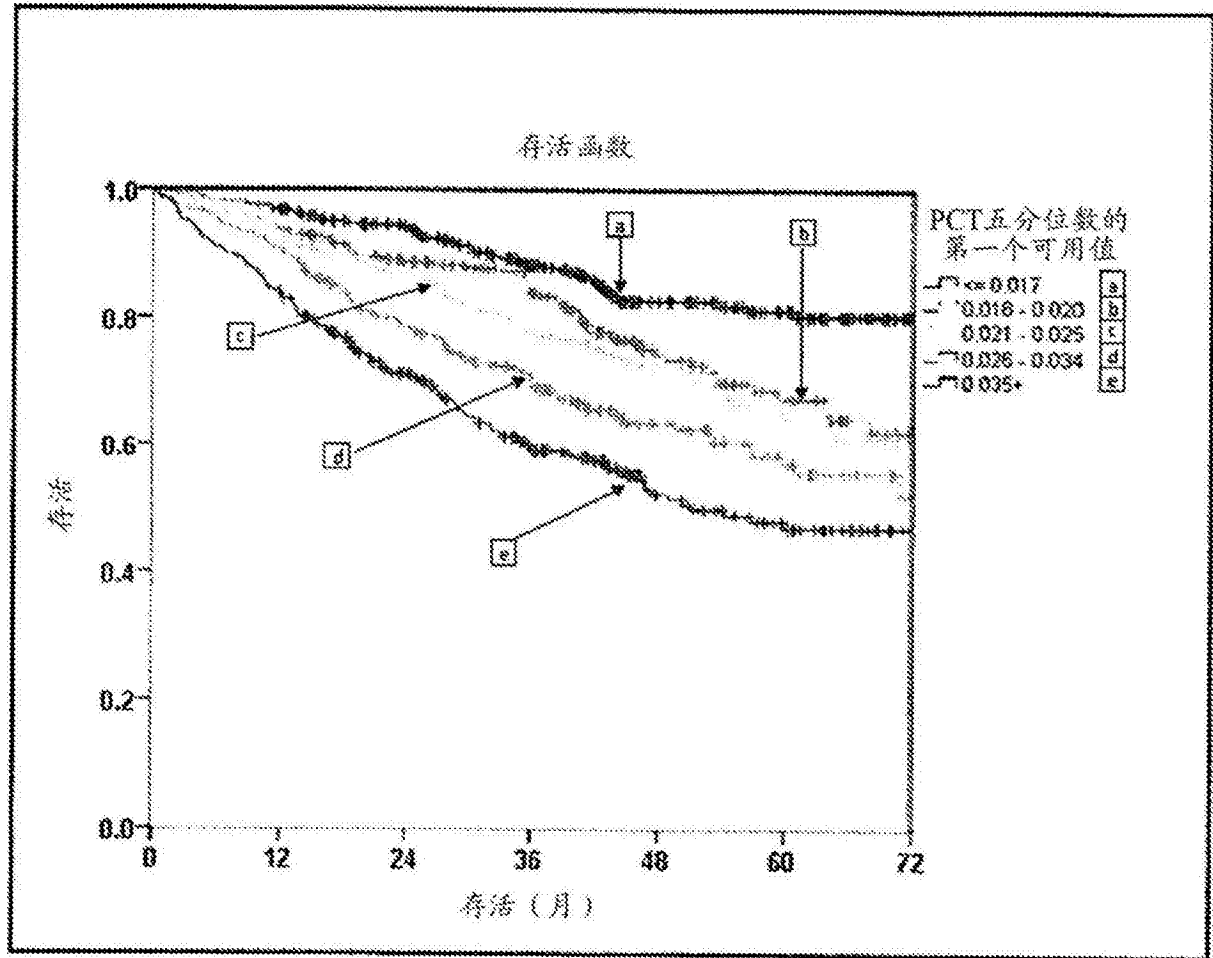


图1

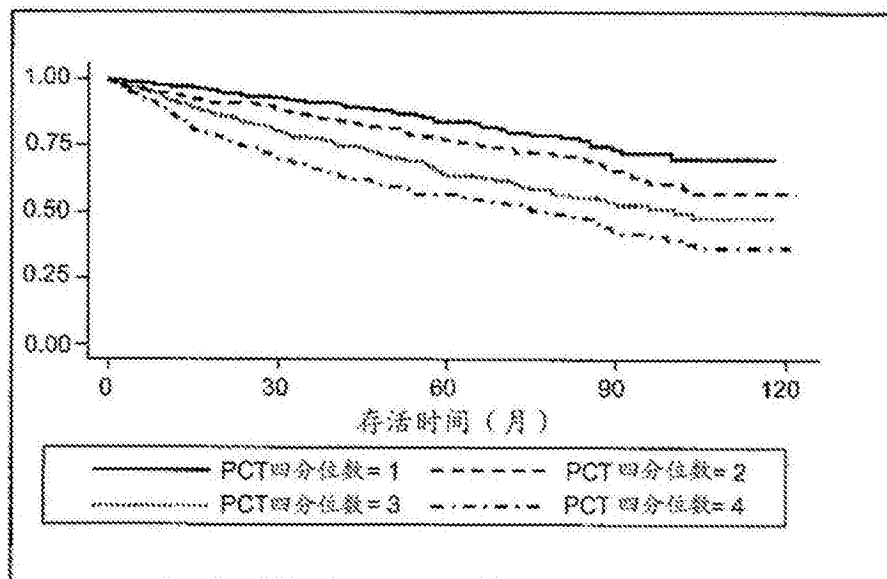


图2

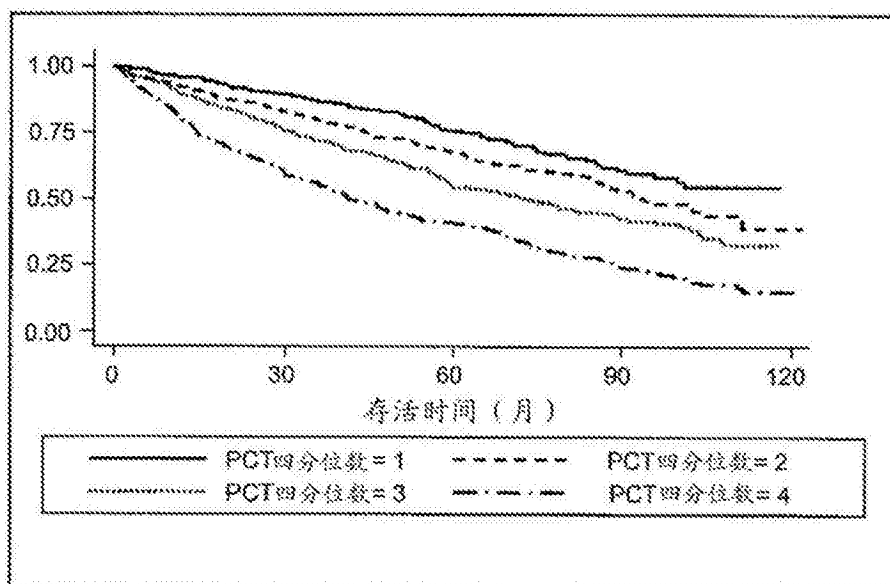


图3

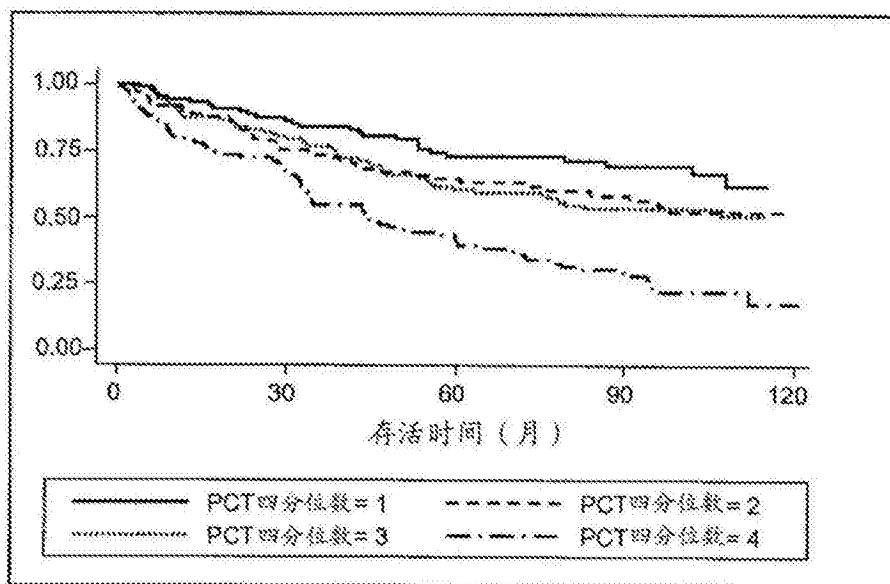


图4

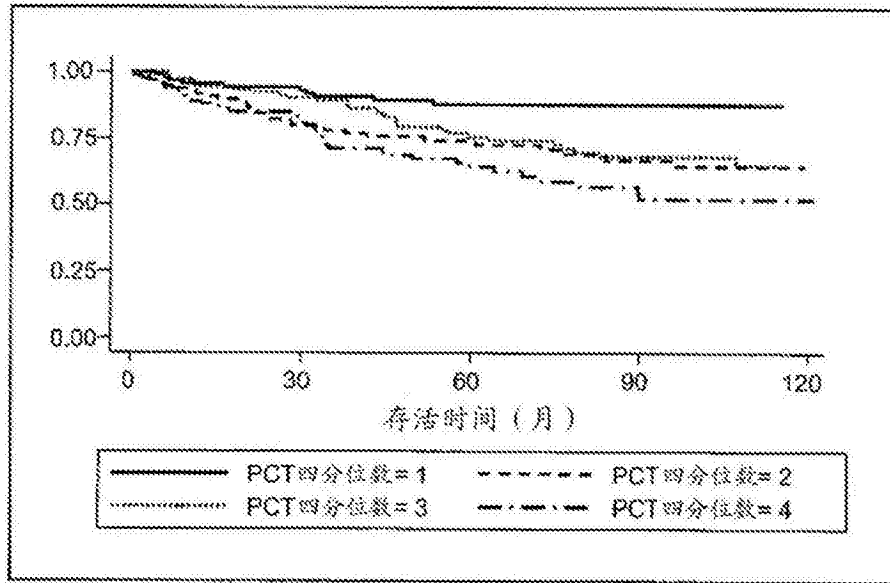


图5

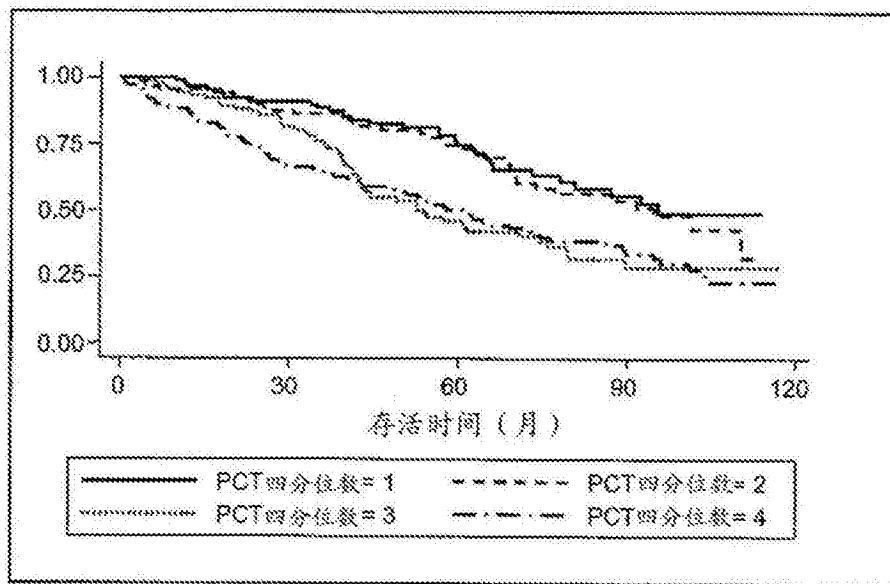


图6

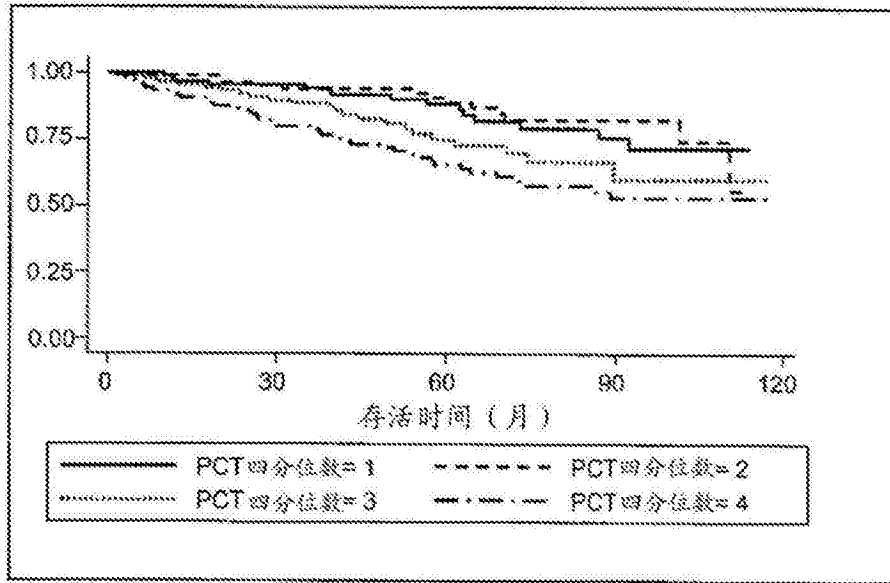


图7

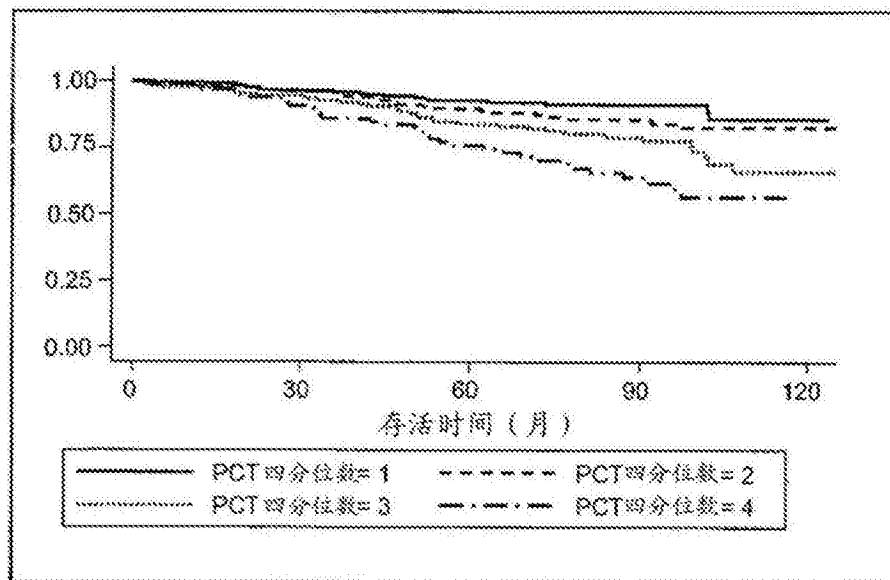


图8

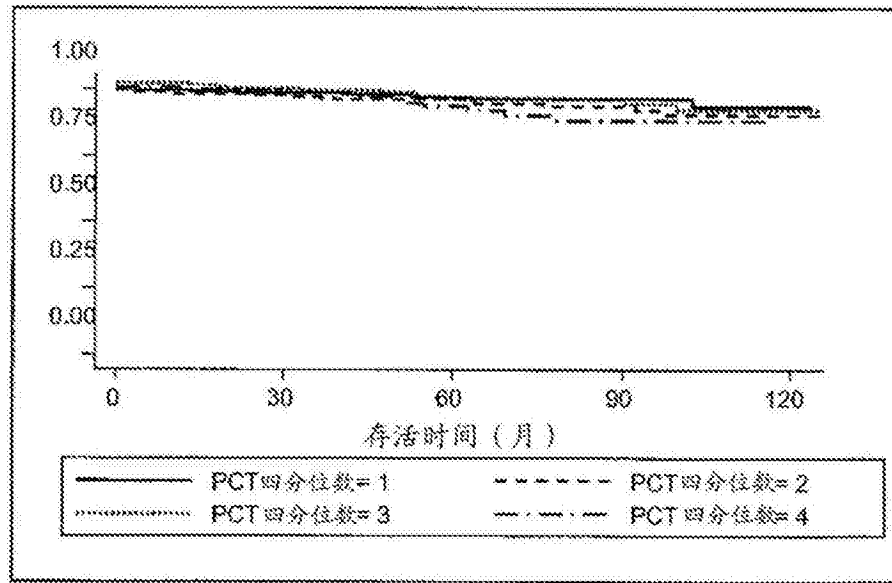


图9