(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104507383 B
(45)授权公告日 2018.08.28

(21)申请号 201380037345.8
(22)申请日 2013.05.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104507383 A
(43)申请公布日 2015.04.08
(30)优先权数据
61/649,202 2012.05.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/041686 2013.05.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/173778 EN 2013.11.21

(73)专利权人 重症监护诊断股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 心脏起搏器股份有限公司
(72)发明人 J.V.斯奈德 T.E.迈耶
C.M.斯托伦 R.W.格温
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 张文辉

(51)Int.Cl.
A61B 5/024(2006.01)
A61N 1/39(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)

审查员 孙晓彤

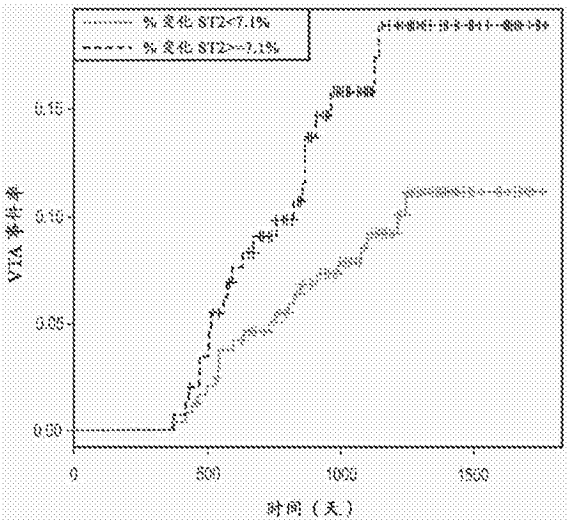
权利要求书7页 说明书22页 附图6页

(54)发明名称

用于治疗或预报室性快速性心律失常事件风险的方法

(57)摘要

本申请提供方法,其包括:(i)确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,(i)将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较(例如,在更早的时间点受试者中的可溶性ST2的水平),和(iii)为与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备,或选择受试者参与为降低室性快速性心律失常(VTA)事件的风险的治疗临床试验,或在为降低室性快速性心律失常(VTA)事件的风险的治疗临床试验中将受试者分级。本申请还提供用于评估受试者中VTA事件风险的方法。本申请还提供用于实施任意这些方法的试剂盒。



CN 104507383 B

1.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于为受试者选择治疗的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于为受试者选择治疗的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平；

将所述生物样品中的可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较；和

为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

2.根据权利要求1所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

3.根据权利要求1所述的用途，其中所述受试者之前曾患有至少一种室性快速性心律失常事件。

4.根据权利要求1所述的用途，其中所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。

5.根据权利要求1所述的用途，其中所述生物样品包括血液，血清，或血浆。

6.根据权利要求1所述的用途，其还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于为受试者选择治疗的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定所述生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者进一步选择植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

7.根据权利要求6所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记选自：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

8.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于为受试者选择治疗的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于为受试者选择治疗的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平；

通过使用所述抗体确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平；

比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平；和

为与第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

9.根据权利要求8所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

10.根据权利要求8所述的用途，其中所述受试者之前曾患有至少一种室性快速性心律失常事件。

11.根据权利要求8所述的用途，其中所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之

内。

12.根据权利要求8所述的用途，其中所述第一和第二生物样品包括血液，血清，或血浆。

13.根据权利要求8所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于为受试者选择治疗的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定所述第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者进一步选择植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

14.根据权利要求13所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记选自：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

15.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于治疗受试者的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于治疗受试者的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平；

将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较；和

为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择、移植、或重新设置植入式心脏设备。

16.根据权利要求15所述的用途，其中进行所述移植以替换已存在于受试者中的植入式心脏设备。

17.根据权利要求15所述的用途，其中所述植入式心脏设备是ICD或CRT设备。

18.根据权利要求17所述的用途，其中所述CRT设备是CRT-D设备。

19.根据权利要求15所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

20.根据权利要求15所述的用途，其中所述受试者之前曾患有至少一种室性快速性心律失常事件。

21.根据权利要求15所述的用途，其中所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。

22.根据权利要求15所述的用途，其中所述生物样品包括血液，血清，或血浆。

23.根据权利要求15所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于治疗受试者的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋

白，肌酸酐，和BUN；

将所述生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其生物样品中的一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者进一步选择、移植、或重新设置植入式心脏设备。

24.根据权利要求23所述的用途，其中进行所述移植以替换已存在于受试者中的植入式心脏设备。

25.根据权利要求23所述的用途，其中所述植入式心脏设备是ICD或CRT设备。

26.根据权利要求25所述的用途，其中所述CRT设备是CRT-D设备。

27.根据权利要求23所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记选自：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

28.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于治疗受试者的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于治疗受试者的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平；

通过使用所述抗体确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平；

比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平；和

为与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择、移植、或重新设置植入式心脏设备。

29.根据权利要求28所述的用途，其中进行所述移植以替换已存在于受试者中的植入式心脏设备。

30.根据权利要求28所述的用途，其中所述植入式心脏设备是ICD或CRT设备。

31.根据权利要求30所述的用途，其中所述CRT设备是CRT-D设备。

32.根据权利要求28所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

33.根据权利要求28所述的用途，其中所述受试者之前曾患有至少一种室性快速性心律失常事件。

34.根据权利要求28所述的用途，其中所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。

35.根据权利要求28所述的用途，其中所述第一和第二生物样品包括血液，血清，或血浆。

36.根据权利要求28所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于治疗受试者的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种

或以上另外的生物标记的参照水平相比较;和

为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者进一步选择、移植、或重新设置植入式心脏设备。

37.根据权利要求36所述的用途,其中进行所述移植以替换已存在于受试者中的植入式心脏设备。

38.根据权利要求36所述的用途,其中所述植入式心脏设备是ICD或CRT设备。

39.根据权利要求38所述的用途,其中所述CRT设备是CRT-D设备。

40.根据权利要求36所述的用途,其中所述一种或以上另外的生物标记选自:BNP,proBNP,和NT-proBNP。

41.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于选择受试者参与为降低室性快速性心律失常(VTA)事件风险的治疗的临床研究,或对参与的受试者进行分级的试剂盒中的用途,所述试剂盒用于选择受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床研究,或对参与的受试者进行分级的方法,所述方法包括:

通过使用所述抗体确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平;

将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较;和

选择与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中的可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验,或基于所述生物样品中可溶性ST2的水平,在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中将受试者分级。

42.根据权利要求41所述的用途,其中所述受试者患有心脏衰竭。

43.根据权利要求41所述的用途,其中所述受试者之前患有至少一种VTA事件。

44.根据权利要求41所述的用途,其中所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。

45.根据权利要求41所述的用途,其中所述生物样品包括血液,血清,或血浆。

46.根据权利要求41所述的用途,还包括:与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途:心房钠尿肽(ANP),proANP,N-末端(NT)-proANP,脑钠尿肽(BNP),proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,和血液尿素氮(BUN),并且所述用于选择受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床研究,或对参与的受试者进行分级的方法进一步包括:

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定所述生物样品中一种或以上选自下组的另外的生物标记的水平:ANP,proANP,NT-proANP,BNP,proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,和BUN;

将所述生物样品中一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较;和

进一步选择与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,其生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验,或基于所述生物样品中一种或以上另外的生物标记的水平,在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中将受试者分级。

47.根据权利要求46所述的用途,其中所述一种或以上另外的生物标记选自:BNP,

proBNP，和NT-proBNP。

48.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于选择受试者参与降低室性快速性心律失常(VTA)事件风险的治疗的临床研究，或对参与的受试者进行分级的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于选择受试者参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究，或对参与的受试者进行分级的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平；

通过使用所述抗体确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平；

比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平；和

选择与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中的可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验，或基于其第一和/或第二生物样品中所述可溶性ST2的水平，在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。

49.根据权利要求48所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

50.根据权利要求48所述的用途，其中所述受试者之前患有至少一种VTA事件。

51.根据权利要求48所述的用途，其中所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。

52.根据权利要求48所述的用途，其中所述第一和第二生物样品包括血液，血清，或血浆。

53.根据权利要求48所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于选择受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床研究，或对参与的受试者进行分级的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定所述第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述第一和/或第二生物样品中一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

进一步选择与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验，或基于其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平，在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。

54.根据权利要求53所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记选自：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

55.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于评估受试者中室性快速性心律失常(VTA)事件风险的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于评估受试者中室性快速性心律失常(VTA)事件风险的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平；

将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较；和

鉴定与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中的可溶性ST2的水平升高的受试者具有增加的患VTA事件的风险，或鉴定与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中的可溶性ST2的水平没有明显的改变或其生物样品中可溶性ST2的水平降低的受试者具有降低的患VTA的风险。

56.根据权利要求55所述的用途，其中所述VTA事件是室性心动过速，心室纤颤，或心室扑动。

57.根据权利要求55所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

58.根据权利要求55所述的用途，其中所述受试者具有植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

59.根据权利要求55所述的用途，其中所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。

60.根据权利要求55所述的用途，其中所述VTA事件风险是1年之内的VTA事件的风险。

61.根据权利要求55所述的用途，其中所述生物样品包括血液，血清，或血浆。

62.根据权利要求55所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于评估受试者中VTA事件风险的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

进一步鉴定与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者具有增加的VTA事件风险。

63.根据权利要求62所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记选自：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

64.与可溶性ST2特异性结合的抗体在制备用于评估受试者中室性快速性心律失常(VTA)事件风险的试剂盒中的用途，所述试剂盒用于评估受试者中VTA事件风险的方法，所述方法包括：

通过使用所述抗体确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平；

通过使用所述抗体确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平；

比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平；和

鉴定与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中的可溶性ST2的水平升高的受试者具有增加的患VTA事件的风险。

65.根据权利要求64所述的用途，其中所述VTA事件是室性心动过速，心室纤颤，或心室扑动。

66.根据权利要求64所述的用途，其中所述受试者患有心脏衰竭。

67.根据权利要求64所述的用途，其中所述受试者具有植入式心脏除颤器(ICD)或心脏再同步治疗(CRT)设备。

68.根据权利要求64所述的用途，其中所述VTA事件风险是1年之内的VTA事件的风险。

69.根据权利要求64所述的用途，其中所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。

70.根据权利要求64所述的用途，其中所述第一和第二生物样品包括血液，血清，或血浆。

71.根据权利要求64所述的用途，还包括：与选自下组的一种或以上另外的生物标记特异性结合的一种或以上另外的抗体用于制备所述试剂盒的用途：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，并且所述用于评估受试者中VTA事件风险的方法进一步包括：

通过使用所述一种或以上另外的抗体确定所述第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：ANP，proANP，NT-proANP，BNP，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和BUN；

将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较；和

进一步鉴定与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中的所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者具有增加的患VTA事件的风险。

72.根据权利要求71所述的用途，其中所述一种或以上另外的生物标记是BNP，proBNP，或NT-proBNP。

73.根据权利要求1-72中任一项所述的用途，其中所述受试者是人。

74.用于根据前述权利要求任一项所述的用途的试剂盒，所述试剂盒包括：

与可溶性ST2特异性结合的抗体。

用于治疗或预报室性快速性心律失常事件风险的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2012年5月18日提交的美国临时专利申请No.61/649,202的优先权，所述在先申请的全部内容通过参考的形式全部并入本申请。

技术领域

[0003] 本申请提供方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平(例如，在更早的时间点，受试者中的可溶性ST2的水平)相比较，以及为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者，选择、移植、替换、或重新设置(reprogramming)植入式心脏设备，例如ICD、CRT、或CRT-D设备。

[0004] 本申请还提供用于选择受试者参与，降低室性快速性心律失常(ventricular tachyarrhythmia，VTA)事件风险的治疗的临床研究，或对参与所述治疗的临床研究的受试者进行分级的方法，以及评估受试者的VTA事件风险的方法，其包括确定来自所述受试者的生物样品中的可溶性ST2的水平。本申请还提供实施任意这些方法的试剂盒。

[0005] 发明背景

[0006] 室性快速性心律失常(VTA)指以异常心率升高为特征的各种疾病。当心跳过快时，心脏泵送效率较低，提供较少的血液流向身体其他部位。加快的心率还导致心脏工作和需氧量的增加，其造成速率-相关的缺血。室性快速性心律失常事件与突然死亡相关，尤其在严重心脏病患者中。室性快速性心律失常事件的示例包括室性心动过速、心室纤颤、和心室扑动。经诊断患有室性快速性心律失常的受试者通常接受可植入式心脏设备，例如心脏除颤器(cardiac defibrillator ICD)或心脏再同步治疗(cardiac resynchronization treatment，CRT)设备，或是ICD-CRT(CRT-D)设备的组合。一些接受了此类设备的患有室性快速性心律失常的患者，发病率死亡率下降(Scott等，Europace.13(10):1419-27(2011))。一些被诊断为心脏衰竭并接受标准药物疗法的患者病情恶化，由此，此类药物疗法并不足够，设备疗法(例如，ICD、CRT、或CRT-D设备)成为维持这些患者生命的必需。现有的关于选择包括植入式心脏设备在内的治疗方法的指南(参见例如，Epstein等，Circulation.117:e350-e408(2008))不能预报哪些患者能最大程度地受益于设备疗法。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明至少部分地基于下述发现，即具有升高的可溶性ST2的水平、或可溶性ST2经时增多的患者具有增加的患室性快速性心律失常(VTA)事件的风险。本申请提供为受试者选择治疗方法的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中的可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较，和为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中具有选定的、例如升高的可溶性ST2的水平的受试者，选择植入式心脏设备，如ICD、CRT、或CRT-D设备。本申请还提供治疗受试者的方法，其包括，确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中的可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较，以及为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2

的水平升高的受试者植入心脏设备;或改变现有设备的设置(altering the programming)或是替换现有设备。本申请还提供选择参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究的受试者,或对参与的受试者进行分级的方法,和评估受试者的VTA事件风险的方法,其包括确定来自所述受试者的生物样品中的可溶性ST2的水平。本申请还提供试剂盒,其包含与可溶性ST2特异性结合的抗体,以及实施上述任意方法的说明书。本申请还提供选择受试者接受治疗的方法,其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较,以及选择与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者进行心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备,的移植或治疗。

[0009] 本申请还提供用于为受试者选择治疗的方法、或治疗受试者的方法,其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较,以及基于与所述可溶性ST2的参照水平相比、其生物样品中的可溶性ST2的水平,为受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。在一些具体实施方案中,所述受试者患有心脏衰竭,或者所述受试者之前患有至少一种VTA事件;在一些具体实施方案中,所述受试者具有已植入的心脏设备。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。在一些具体实施方案中,所述的生物样品包括血液,血清,或血浆。本申请还提供选择受试者接受治疗的方法,其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较,选择与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者进行心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备,的移植或治疗。

[0010] 一些具体实施方案还包括确定生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平:心房钠尿肽(ANP),proANP,N-末端(NT)-proANP,脑钠尿肽(BNP),proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,内皮素-1,和血液尿素氮(BUN),将所述生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较,为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,其生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。在一些具体实施方案中,所述一种或以上另外的生物标记选自下组:BNP,proBNP,和NT-proBNP。

[0011] 本申请还提供用于为受试者选择治疗的方法、或治疗受试者的方法,其包括确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平,确定在第二时间点由所述受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平,比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平,为与所述第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比,其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。在一些具体实施方案中,所述受试者患有心脏衰竭,或所述受试者之前具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中,所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。在一些具体实施方案中,所述的生物样品包括血液,血清,或血浆。

[0012] 一些具体实施方案还包括确定所述第一和/或第二生物样品中,选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平:心房钠尿肽(ANP),proANP,N-末端(NT)-proANP,脑钠尿肽(BNP),proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,和血液尿素氮(BUN),将所述

第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较，为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。在一些具体实施方案中，所述一种或以上另外的生物标记选自下组：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

[0013] 本申请还包括用于治疗受试者的方法，其包括：确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平，确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平，比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平，以及选择与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者植入ICD或CRT设备。本申请还提供为受试者选择治疗方法的方法，其包括确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平，确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平，比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平，以及为与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择治疗方法，所述的治疗方法包括ICD或CRT设备的移植术。在一些具体实施方案中，所述受试者患有心脏衰竭，或所述受试者之前具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中，所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。在一些具体实施方案中，所述第一和第二生物样品包含血液，血清，或血浆。

[0014] 一些具体实施方案还包括确定第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较，为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者植入心脏设备。在一些具体实施方案中，所述一种或以上另外的生物标记选自下组：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

[0015] 在一些具体实施方案中，所述方法包括：确定ST2的水平或比例，以及BNP，proBNP，或NT-proBNP的水平或比例，将所述ST2以及BNP，proBNP，或NT-proBNP的水平或比例与参照水平或比例相比较，基于上述比较结果选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。

[0016] 本申请还提供用于选择参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究的受试者，或对参与的受试者进行分级的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较，选择与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验，或基于所述生物样品中可溶性ST2的水平，在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中，所述受试者患有心脏衰竭，或所述受试者之前具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中，所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。在一些具体实施方案中，所述生物样品包括血液，血清，或血浆。

[0017] 一些具体实施方案还包括确定所述生物样品中选自下组的一种或以上另外的生

物标记的水平:心房钠尿肽(ANP),proANP,N-末端(NT)-proANP,脑钠尿肽(BNP),proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,和血液尿素氮(BUN),将所述生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较,选择与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,其生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验,或基于其生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平,在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中,所述一种或以上另外的生物标记选自下组:BNP,proBNP,和NT-proBNP。

[0018] 本申请还提供用于选择受试者参与降低室性快速性心律失常(ventricular tachy心率失常,VTA)事件风险的治疗的临床研究,或对参与的受试者进行分级的方法,其包括确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平,确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平,比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平,以及选择与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比,其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验,或基于其第一和/或第二生物样品中所述可溶性ST2的水平,在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中,所述受试者患有心脏衰竭,或所述受试者之前具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中,所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。在一些具体实施方案中,所述的第一和第二生物样品是或包括血液,血清,或血浆。

[0019] 一些具体实施方案还包括确定第一和/或第二生物样品选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平:心房钠尿肽(ANP),proANP,N-末端(NT)-proANP,脑钠尿肽(BNP),proBNP,NT-proBNP,心肌原蛋白I,C-反应蛋白,肌酸酐,内皮素-1,和血液尿素氮(BUN),将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较,选择与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验,或基于其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平,在为降低VTA事件风险的治疗的临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中,所述一种或以上另外的生物标记选自下组:BNP,proBNP,和NT-proBNP。

[0020] 本申请还提供用于评估受试者患室性快速性心律失常(VTA)事件的风险的方法,其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较;以及确定与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者具有增加的患VTA事件风险,可选择地,该方法包括:鉴定与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中的可溶性ST2的水平没有明显的变化、或其生物样品中可溶性ST2的水平降低的受试者具有降低的患VTA的风险。在一些具体实施方案中,所述的VTA事件是室性心动过速,心室纤颤,或心室扑动。在一些具体实施方案中,所述受试者患有心脏衰竭,或所述受试者有植入式心脏设备。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者,例如,具有与未患心脏衰竭的受试者基本相同的VTA事件风险的受试者中的可溶性ST2的水平。在一些具体实施方案中,所述VTA事件风险是在

一年，90天，60天，或30天之内的VTA事件风险。在一些具体实施方案中，所述生物样品是或包括血液，血清，或血浆。

[0021] 一些具体实施方案还包括确定生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，将所述生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较，鉴定与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平升高的受试者具有增加的、患所述生物标记相关疾病的风险和/或具有增加的VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，所述一种或以上另外的生物标记选自下组：BNP，proBNP，和NT-proBNP。

[0022] 本申请还提供用于评估受试者患室性快速性心律失常(VTA)的风险的方法，其包括：确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平，确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平，比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平，鉴定与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者具有升高的患VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，所述的VTA事件是室性心动过速，心室纤颤，或心室扑动。在一些具体实施方案中，所述受试者患有心脏衰竭或具有植入式心脏设备。在一些具体实施方案中，所述的VTA事件风险是一年内的VTA事件风险。在一些具体实施方案中，所述的第一时间点和第二时间点在彼此的一年之内。在一些具体实施方案中，所述第一和第二生物样品包括血液，血清，或血浆。

[0023] 一些具体实施方案还包括确定第一和/或第二生物样品中选自下组的一种或以上另外的生物标记的水平：心房钠尿肽(ANP)，proANP，N-末端(NT)-proANP，脑钠尿肽(BNP)，proBNP，NT-proBNP，心肌原蛋白I，C-反应蛋白，肌酸酐，和血液尿素氮(BUN)，将所述第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记的水平与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比较，以及鉴定与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，其第一和/或第二生物样品中所述一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者具有升高的、患所述生物标记相关疾病的风险和/或具有升高的VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，所述一种或以上另外的生物标记是BNP，proBNP，或NT-proBNP。

[0024] 在上述所有方法的一些具体实施方案中，在测定了另外的生物标记的两种水平时，比较第一和第二水平，当从所述第一到第二水平所述生物标记出现增加时，指示患上与所述生物标记相关的疾病的风险升高。

[0025] 在上述任意方面的一些具体实施方案中，所述受试者是人。

[0026] 本申请还提供包含与可溶性ST2特异性结合的抗体；以及实施上述任意方法的说明的试剂盒。

[0027] 术语“室性快速性心律失常”或“VTA”指以异常心率升高为特征的各种疾病。在一些具体实施方案中，所述异常的心率升高源于心室之一。VTA事件非限制性的示例包括室性心动过速(例如，威胁生命的室性心动过速)，心室纤颤(例如，威胁生命的心室纤颤)，和心室扑动(例如，威胁生命的心室扑动)。

[0028] 术语“植入式心脏设备”或“心脏设备”指用于治疗心率失常受试者的医疗设备，例

如,有突发心死亡(cardiac death)风险的受试者。植入式心脏设备包括心脏再同步治疗(CRT)设备,可植入的心复律器除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)设备,以及心脏再同步治疗除颤器(CRT-D)设备。

[0029] 术语“植入式心脏除颤器设备”或“ICD设备”指被植入确定具有未来患VTA事件风险受试者的、产生小的电脉冲的医疗设备。ICD被设置为检测VTA事件发作,并稳定或重新调整受试者的心率,例如通过抗心动过速节奏调整(anti-tachycardia pacing,ATP),或通过向受试者递送电脉冲,例如在心脏跳动过快时为防止心脏骤停使心脏休克。

[0030] 术语“心脏再同步治疗设备”或“CRT设备”指植入被确定为具有将来患VTA事件风险受试者的、具有至少一个导联(例如,至右心房,右心室和左心室的三个导联)的、电动两心室节奏调整(electrical biventricular pacing)医疗设备,使得心脏泵送同步。这些起搏器有助于使得非常慢的心跳更加正常。

[0031] 术语“心脏再同步治疗除颤器(CRT-D)设备”是指起CRT设备和ICD设备功能的设备。

[0032] 术语“可溶性ST2”指与NCBI Accession No.NP_003847.2(SEQ ID NO:1)至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%的同一)的序列,或包含与SEQ ID NO:1的第19-328位氨基酸至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%同一)的氨基酸序列的可溶性蛋白序列,或包含与NCBI Accession No.NM_003856.2的序列至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%同一)的序列,或包含与NCBI Accession No.NM_003856.2的第285到1214位核苷酸至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%同一)的序列的核酸序列。

[0033] 术语“升高的”或“升高”指确定的或测定的水平(例如,人可溶性ST2蛋白水平)与参照水平(例如,非患病受试者中的人可溶性ST2的水平,不存在某种疾病的两种或以上的症状的受试者,被鉴定为非处于患某种疾病风险的受试者,或人可溶性ST2的阈值水平)相比不同,例如,统计学上显著的或可检测到的增加。在一些具体实施方案中,所述的参照是阈值水平,上述的任何水平均被视为“升高的”。本申请中还描述了人可溶性ST2另外的参照水平,而且其是本领域已知的。

[0034] 本申请中所用的,“生物样品”包括血液,血清,血浆,尿和身体组织中的一种或以上。一般而言,生物样品是包含血清,血液,或血浆的样品。

[0035] 术语“医疗保健机构”是指受试者可以接受来自专业人员(例如,护士,医师或医师助理)的保健或治疗的场所。医疗保健机构的非限制性示例包括,医院,诊所,外科中心,以及辅助治疗机构(例如,疗养院)。

[0036] 术语“参照水平”指阈值水平或对照受试者或对照患者群体中的水平。参照水平依赖于所实施的试验,可以由本领域的普通技术人员确定。参照水平可以是基线水平,或是在更早的时间点由相同的患者测定的水平。在一些具体实施方案中,参照水平是没有心血管疾病(例如,心率失常,心肌病,冠状动脉病,心肌梗死,或心脏衰竭)的对照受试者中的可溶性ST2的水平。在一些具体实施方案中,参照水平是健康受试者中的可溶性ST2的水平。另外的可溶性ST2参照水平是本领域已知的,并且在本申请中有描述。

[0037] 在一些具体实施方案中,确定受试者中的两种可溶性ST2的水平的比例,并与参照比例(例如,在对照受试者(例如,本申请中所描述的任意对照受试者,或是在更早的时间点

的相同受试者)中测定的可溶性ST2的水平的比例相比较。另外的可溶性ST2参照比例是本领域已知的,并且在本申请中有描述。

[0038] 本申请中的,“受试者”是哺乳动物,例如人。在所有的具体实施方案中,均可使用人核酸,人多肽,和人受试者。

[0039] 术语“健康受试者”指未曾患有VTA事件的受试者,或没有患VTA事件风险(例如,本申请中所描述的任意VTA事件)的受试者。例如,健康受试者未曾患有VTA事件,没有患VTA事件风险,和没有经历过两种或以上(例如,两种,三种,四种,或五种)VTA事件症状。在一些具体实施方案中,健康受试者未曾患有VTA事件,没有患VTA事件风险,不存在某种疾病状态的两种或以上症状。

[0040] 术语“疾病状态(disease state)”指受试者中的一种或以上(例如,至少两种,三种,四种,或五种)症状的明显迹象,其指示生存力的异常降低,和/或受试者身体中一种或以上(例如,至少两种,三种,四种,或五种)组织的生物活性异常降低/故障。受试者中的疾病状态的非限制性示例包括心脏疾病(例如,心率失常,心脏衰竭,心肌梗死,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛),炎症,中风,肾衰竭,肥胖,高胆固醇,和异常脂肪血症。

[0041] 词组“与疾病状态相关的生理症状(physical symptoms associated with a disease state)”指具有某种疾病状态的受试者表现出来的一种或以上(例如,至少两种,三种,或四种)症状。与若干种疾病状态相关的生理症状是本领域的医疗健康专业人员(例如,医师)已知的。与心脏疾病(例如,心率失常,心脏衰竭,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛)相关的生理症状的非限制性示例包括:气促,心悸,心率增加,虚弱,眩晕,恶心,出汗,胸部不适或压迫,胸痛,臂痛,慢性饱胀(chronic fullness),消化不良,出汗,气喘,睡眠呼吸暂停,和焦虑。

[0042] 除非另有定义,本申请中所用的全部技术和科学术语具有与本申请所属技术领域的普通技术人员所理解的相同的含义。本申请中描述了用于本发明的材料和方法;也可以使用本领域已知的其他适当的材料和方法。所述的材料,方法和示例,仅是示例性的,不起限定作用。本申请中所涉及的全部的出版物,专利申请,专利,序列,数据库条目,以及参考文献均作为参考全文并入本申请。在出现矛盾的情况下,以本说明书,包括定义为准。

[0043] 以下结合附图对本发明的一个或以上的具体实施方案进行详细描述。其他的特征,目的,以及本发明的有益效果在所述描述,附图及权利要求中显而易见。

[0044] 附图描述

[0045] 图1是显示MADIT-CRT临床研究设计的图解。

[0046] 图2A-B是显示参与MADIT-CRT临床研究的不同患者亚组的基线可溶性ST2的水平的图表。

[0047] 图3是在基线以及对接受了12个月的ICD(圆圈)或CRT(方块)的患者确定的可溶性ST2的水平的自然对数。

[0048] 图4是显示可溶性ST2的水平改变小于(<)7.1%的患者,以及可溶性ST2的水平改变高于或等于7.1%的患者的经时VTA事件比例的两条Kaplan-Meier存活曲线。

[0049] 图5是显示下述受试者全因死亡率(all-cause mortality)或心脏衰竭的Kaplan-Meier曲线,所述受试者具有小于或等于35ng/mL的可溶性ST2的水平和小于或等于72pg/mL

的BNP水平；小于或等于35ng/mL的可溶性ST2的水平和高于72pg/mL的BNP水平；高于35ng/mL的可溶性ST2的水平和小于或等于72pg/mL的BNP水平；高于35ng/mL的可溶性ST2的水平和高于72pg/mL的BNP水平。

[0050] 发明详述

[0051] 如本申请所述，具有升高的可溶性ST2的水平或可溶性ST2经时升高的受试者具有增加的患室性快速性心律失常(VTA)事件的风险。由此，本申请提供用于为受试者选择治疗方法或对其进行治疗的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较，为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备，例如，ICD、CRT、或CRT-D设备。本申请还提供用于选择参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究的受试者，或对参与的受试者进行分级的方法，以及评估受试者的VTA事件风险的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平。本申请还提供试剂盒，其包含至少一种与用于本申请所述方法的可溶性ST2特异性结合的抗体，以及任选地，用于实施本申请中所述任意方法的说明。

[0052] ST2

[0053] ST2基因，亦名白介素1受体-样1(IL1RL1)，是白介素-1受体家族成员，其蛋白产物存在跨膜形式，以及在血清中可检测的可溶性受体两种形式(Kieser等,FEBS Lett.372(2-3):189-93(1995)；Kumar等,J.Biol.Chem.270(46):27905-13(1995)；Yanagisawa等,FEBS Lett.302(1):51-3(1992)；Kuroiwa等,Hybridoma 19(2):151-9(2000))。近期有报道称，在心脏衰竭实验模型中ST2显著上调(Weinberg等,Circulation 106(23):2961-6(2002))，且初步的结果显示，在慢性的严重心脏衰竭(Weinberg等,Circulation 107(5):721-6(2003))和急性心肌梗死(MI)(Shimpo等,Circulation 109(18):2186-90(2004))的患者中ST2的浓度可能升高。据认为跨膜型ST2在调节2型T-辅助细胞应答中起作用(Lohning等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.95(12):6930-6935(1998)；Schmitz等,Immunity 23(5):479-90(2005))，并且可能在严重的或慢性炎症中对于耐受性发展起作用(Brint等,Nat.Immunol.5(4):373-9(2004))，而可溶形式的ST2在生长刺激的成纤维细胞中上调(Yanagisawa等,1992,supra)。试验数据显示，上述的ST2基因在肌丝层拉伸的状态中以类似于BNP基因诱导的方式(Bruneau等,Cardiovasc.Res.28(10):1519-25(1994))显著上调(Weinberg等,2002,supra)。

[0054] Tominaga,FEBS Lett.258:301-304(1989)，分离了通过生长刺激在BALB/c-3T3细胞中特异表达的鼠基因；他们将这些基因中的一个称为St2(代表生长刺激-表达基因2(Growth Stimulation-Expressed Gene 2))。所述的St2基因编码两种蛋白产物：ST2(IL1RL1)，其是可溶性分泌形式，和ST2L，非常类似于白介素-1受体的跨膜受体形式。HUGO命名委员会命名了人ST2同系物，其克隆过程描述于Tominaga等，Biochim.Biophys.Acta.1171:215-218(1992)，作为白介素1受体-样1(IL1RL1)。所述的两个术语在本申请中可互换使用。

[0055] 较短的、可溶性的人ST2同种型的mRNA序列可见于GenBank Acc.No.NM_003856.2，其多肽序列为GenBank Acc.No.NP_003847.2(SEQ ID NO:1；如下)。较长形式的人ST2的mRNA序列为GenBank Acc.No.NM_016232.4；其多肽序列为GenBank Acc.No.NP_057316.3。

在公共数据库的GeneID:9173,MIM ID#601203,以及UniGene No.Hs.66中还有其他的信息。总体而言,在本申请所描述的方法中,测定了所述可溶形式的ST2多肽。非限制性的可溶性ST2蛋白的示例包括含有与SEQ ID NO:1的序列至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%同一)的序列的蛋白质。非限制性的可溶性ST2核酸的示例包括含有与NCBI Accession No.NM_003856.2至少90%同一(例如,至少95%,96%,97%,98%,99%,或100%同一)的核酸序列的核酸。

[0056] 人可溶性ST2蛋白(SEQ ID NO:1)

[0057] 1 mgfwilailt ilmystaakf skqswglene alivrcprqg kpsytvdwyy sqtnksipt

[0058] 61 ernrvfasgq llkflpaava dsgiytcivr sptfnrtgya nvtiykkqsd cnvpdylmys

[0059] 121 tvsgseknsk iycptidlyn wtaplewfkn cqalqgsryr ahksflvidn vmtedagdyt

[0060] 181 ckfihnenga nysvtatrsf tvkdeqgfsl fpvigapaqn eikeveigkn anltcsacfg

[0061] 241 kgtqflaavl wqlngtkitd fgepriqqee gqnqsfsngl acldmvlria dvkeedlllq

[0062] 301 ydclalnlhg lrrhtvrlsr knpskecf

[0063] 检测和测定可溶性ST2的方法是本领域已知的,例如,在美国专利申请公开第2003/0124624,2004/0048286,和2005/0130136号中所描述的,上述文献的全部内容作为参考并入本申请。在一些具体实施方案中,所述的方法包括:在RefSNP ID:rs1041973确定核苷酸序列的同一性。

[0064] 用于测定可溶性ST2多肽的试剂盒也是可商购的,例如ST2ELISAKit,Medical&Biological Laboratories Co.,Ltd.制造(MBL International Corp.,Woburn,MA),No.7638,和Presage® ST2Assay,Critical Care Diagnostics,San Diego,CA。此外,U.S.Patent Publication No.2005/0250156中描述了用于测定可溶性ST2和其他生物标记的设备。也可以利用保藏于美国典型培养物保藏中心、以专利保藏名称PTA-10432命名的杂交瘤所产生的抗体,以及在美国专利申请公开第2011/0256635号和WO 2011/127412(上述文献的全部内容作为参考并入本申请)中所描述的那些抗体,测定可溶性ST2蛋白的水平。

[0065] 在一些具体实施方案中,可溶性ST2的水平被测定一次以上;在一些具体实施方案中,可使用较高的测量值。在对ST2的水平测定一次以上的具体实施方案中,可使用最高的水平,或者可以确定并使用所述水平之间的变化(例如,两ST2水平的比例)。

[0066] 也可以多次确定可溶性ST2的水平,以评估受试者对降低VTA事件风险的治疗(例如,CRT或ICD)的反应。例如,可以将ICD或CRT移植后获得的可溶性ST2的水平与ICD或CRT移植前的可溶性ST2的水平,如基线水平,相比较。可溶性ST2的水平的变化指示ICD或CRT移植是否有效;例如,可溶性ST2的水平的经时减少指示ICD或CRT移植是有效的。本申请还描述了其他示例性的方法,包括确定可溶性ST2的水平(例如,一个或以上的可溶性ST2的水平)。

[0067] ST2参照水平

[0068] 一旦确定了来自受试者的生物样品中的可溶性ST2的水平,即可将其与参照水平(例如,本申请所描述的或本领域已知的任何参照水平)相比较。在一些具体实施方案中,例如在利用ELISA确定可溶性ST2的水平的情况下,所述的参照水平可表示为阈值水平,在阈值以上鉴定为受试者具有增加的患VTA事件的风险(并可选择地,被选为植入式心脏设备,如,ICD、CRT、或CRT-D设备,或被选为参与用于预防或降低VTA风险的临床治疗研究)。参照水平的选择依赖于用于测定可溶性ST2的水平的操作方法(例如,具体的抗体或ELISA试剂

盒)。可溶性ST2的参照水平是本领域已知的,本领域技术人员可以容易地确定所述的参照水平。

[0069] 非限制性的可溶性ST2阈值水平可以表示为下述的水平,例如,具体患者群中可溶性ST2的水平的中间值,四分之一值(quartile),三分之一值(tertile),或其他截止(cutoff)水平,所述的具体患者群例如,BMI在25以下的受试者,肾功能正常的受试者,没有心脏病(例如,本申请所述的任意心脏疾病)的受试者,和健康的(例如,未诊断出疾病的,具有低患病风险的,以及未表现出某种疾病的两种或以上症状的)男人,女人或儿童。例如可溶性ST2的阈值可以落入下述范围内,即约1.0到10ng/mL,5.0ng/mL到10ng/mL,约10.0ng/mL到20.0ng/mL,约10.0ng/mL到15.0ng/mL,约15.0ng/mL到20.0ng/mL,约20.0ng/mL到40ng/mL,约20ng/mL到30ng/mL,约20ng/mL到25ng/mL,约25ng/mL到30ng/mL,约30ng/mL到约40ng/mL,约30ng/mL到35ng/mL,约35ng/mL到40ng/mL,约40ng/mL到约60ng/mL,约40ng/mL到约50ng/mL,和约50ng/mL到约60ng/mL的范围。另外的可溶性ST2阈值可以落入到下述范围内,即约10pg/mL到约50pg/mL,约15pg/mL到约45pg/mL,约15pg/mL到约40pg/mL,约20pg/mL到约45pg/mL,约25pg/mL到约45pg/mL,约30pg/mL到约40pg/mL,或约35pg/mL。

[0070] 在一些具体实施方案中,男人和女人中的可溶性ST2可以是表I中所列出的任意值。例如男人中的可溶性ST2阈值可以在下述值之间,即17.0ng/mL到19.0ng/mL,19.0ng/mL到21.0ng/mL,21.0ng/mL到23.0ng/mL,23.0ng/mL到25.0ng/mL,25.0ng/mL到27.0ng/mL,27.0ng/mL到29.0ng/mL,29.0ng/mL到31.0ng/mL,31.0ng/mL到33.0ng/mL,33.0ng/mL到35.0ng/mL,35.0ng/mL到37.0ng/mL,37.0ng/mL到39.0ng/mL,39.0ng/mL到41.0ng/mL,41.0ng/mL到43.0ng/mL,43.0ng/mL到45.0ng/mL,45.0ng/mL到47.0ng/mL,47.0ng/mL到49.0ng/mL,和49.0ng/mL到51.0ng/mL之间。女人中示例性的可溶性ST2阈值可以是12.0ng/mL到14.0ng/mL,14.0ng/mL到16.0ng/mL,16.0ng/mL到18.0ng/mL,18.0ng/mL到20.0ng/mL,20.0ng/mL到22.0ng/mL,22.0ng/mL到24.0ng/mL,24.0ng/mL到26.0ng/mL,26.0ng/mL到28.0ng/mL,28.0ng/mL到30.0ng/mL,30.0ng/mL到32.0ng/mL,32.0ng/mL到34.0ng/mL,34.0ng/mL到36.0ng/mL,36.0ng/mL到38.0ng/mL,和38.0ng/mL到40.0ng/mL。

[0071] 表1.男性和女性中的血清ST2浓度

[0072]

	ST2(ng/mL)		
百分位数	组合的	男性	女性
2.5	8.0	8.6	7.3
25	14.5	17.6	12.4
50	18.8	23.6	16.2
75	25.3	30.6	19.9
90	34.3	37.2	23.7
95	37.9	45.4	29.0
97.5	45.6	48.5	33.1
99	50.2	52.7	39.9

[0073] 如上所述，可溶性ST2的阈值水平可因为用于测定可溶性ST2的水平的方法而不同。例如，假如用保藏于美国典型培养物保藏中心、以专利保藏名称PTA-10432命名的杂交瘤所产生的抗体测定可溶性ST2的水平，非限制性的可溶性ST2阈值水平可包括：20ng/mL以下，5ng/mL到15ng/mL，5.0ng/mL到10ng/mL，10ng/mL到20ng/mL，10ng/mL到15ng/mL，14.5ng/mL到25.3ng/mL，15ng/mL到25ng/mL，15ng/mL到20ng/mL，18.0ng/mL到20.0ng/mL，18.1ng/mL到19.9ng/mL，20ng/mL到30ng/mL，20ng/mL到25ng/mL，25ng/mL到35ng/mL，25ng/mL到30ng/mL，30ng/mL到40ng/mL，30ng/mL到35ng/mL，35ng/mL到45ng/mL，35ng/mL到40ng/ml，and 40ng/mL到45ng/mL。当使用命名为PTA-10432的杂交瘤产生的抗体测定可溶性ST2的水平时，所使用的另外的可溶性ST2参照值可以包括：对于女人，12.4ng/mL到19.9ng/mL，12.0ng/mL到20ng/mL，15.3ng/mL到17.4ng/mL，15.0到17.0ng/mL，20ng/mL以下，和18ng/mL以下；对于男人，小于31.0ng/mL，小于26.0ng/mL，17.6ng/mL到30.6ng/mL，17.0ng/mL到30.0ng/mL，21.3ng/mL到25.1ng/mL，and 21.0ng/mL到25.0ng/mL。当使用命名为PTA-10432的杂交瘤产生的抗体测定可溶性ST2的水平时，可使用的另外的非限制性阈值包括：10ng/mL，11ng/mL，12ng/mL，13ng/mL，14ng/mL，15ng/mL，16ng/mL，17ng/mL，18ng/mL，19ng/mL，20ng/mL，21ng/mL，22ng/mL，23ng/mL，24ng/mL，25ng/mL，26ng/mL，27ng/mL，28ng/mL，29ng/mL，30ng/mL，或31ng/mL。

[0074] 在另外的非限制性示例中，当使用ST2ELISAKit(MBL International Corp.，Woburn，MA)测定可溶性ST2的水平时，可溶性ST2的阈值包括：0.1ng/mL到0.6ng/mL，0.2ng/mL到0.6ng/mL，0.2ng/mL到0.5ng/mL，0.3ng/mL到0.5ng/mL，0.2ng/mL到0.3ng/mL，0.3ng/mL到0.4ng/mL，and 0.4ng/mL到0.5ng/mL。当使用ST2ELISAKit(MBL International Corp.)测定可溶性ST2的水平时，可使用的另外的非限定性可溶性ST2的阈值包括：0.17ng/mL，0.18ng/mL，0.19ng/mL，0.20ng/mL，0.21ng/mL，0.22ng/mL，0.23ng/mL，0.24ng/mL，0.25ng/mL，0.26ng/mL，0.27ng/mL，0.28ng/mL，或0.29ng/mL的血液，血清，或血浆。

[0075] 在一些具体实施方案中，所述可溶性ST2的参照水平是健康受试者的可溶性ST2的水平，所述的健康受试者是(例如，不患病(例如，心血管疾病)的受试者，未曾诊断出患有疾病的受试者，和/或不存在某种疾病的两种或以上(例如，二，三，四或五种)症状的受试者)。在一些具体实施方案中，可溶性ST2的参照水平是在较早的时间点，于相同的受试者获得的可溶性ST2的水平。在一些具体实施方案中，所述可溶性ST2的参照水平是来自下述受试者的可溶性ST2的水平，所述受试者如，不患心脏疾病的受试者，未曾诊断出患有心脏疾病的受试者，和/或不具有与某种心脏疾病(例如，本申请所描述的或本领域已知的任意心脏疾病，例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)相关的两种或以上症状的受试者。在一些具体实施方案中，所述可溶性ST2的参照水平是来自未曾诊断出患有心脏疾病并且不存在患心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)的风险的受试者。在一些具体实施方案中，所述的对照受试者未曾诊断出患有心脏疾病，没有患心脏疾病的风险，体重指数小于25，并且胆固醇(总胆固醇，高密度脂蛋白，和/或低密度脂蛋白)和甘油三酯在正常范围内。

[0076] 在一些具体实施方案中，将受试者的两个可溶性ST2的水平的比例与可溶性ST2的水平的参照比例相比较。在一些具体实施方案中，所述可溶性ST2的水平的参照比例可以是

阈值比例(例如,1.00,1.01,1.02,1.03,1.04,1.05,1.06,1.07,1.071,1.08,1.09,或1.10的可溶性ST2参照比例)。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2参照比例是在对照受试者(例如,本申请所描述的任意对照受试者或相同的受试者)中测定的两个可溶性ST2的水平的比例。例如,参照比例可以是在两个不同的时间点从健康受试者(例如,没有疾病的受试者(例如,本申请所描述的任意心脏疾病)采集的可溶性ST2的水平的比例,所述的健康受试者为不患有疾病的,未曾诊断出患有疾病的,和/或不存在某种疾病的两种或以上(例如,二,三,四或五种)症状的受试者。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照比例是来自相同受试者在更早时间点的可溶性ST2的水平的比例。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照比例是来自下述受试者的可溶性ST2的水平比例,所述受试者不患有心脏疾病,未曾诊断出有心脏疾病,和/或不具有两种或以上心脏疾病(例如,心率失常,心脏衰竭,心肌梗死,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛),炎症,中风,肾衰竭,肥胖,高胆固醇和异常脂肪血症,相关症状。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照比例是来自下述受试者的可溶性ST2的水平的比例,所述受试者未曾诊断出有心脏疾病并且没有患上心脏疾病的风险(例如,心率失常,心脏衰竭,心肌梗死,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛)。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的参照比例是来自下述受试者的可溶性ST2的水平的比例,所述受试者未曾诊断出有心脏疾病,炎症,中风,肾衰竭,肥胖,高胆固醇,和异常脂肪血症。

[0077] 另外的标记

[0078] 本申请上述所有方法的一些具体实施方案,可以进一步包括确定来自受试者的生物样品中一种或以上(例如,至少两种,三种或四种)另外的标记的水平,以提供与VTA风险相关的进一步的信息(参见例如,Scott等,Europace.13(10):1419-27(2011)及其引用的参考文献)。所述的另外的标记可以选自下组:proANP,NT-proANP,ANP,proBNP,NT-proBNP,BNP,肌钙蛋白,CRP,肌酸酐,血液尿素氮(BUN),半乳凝集素,肝功能酶,白蛋白,内皮素-1,和细菌内毒素。可以在本申请所述的任意生物样品中测定所述的一种或以上的另外的标记。如果受试者中的proANP,NT-proANP,ANP,proBNP,NT-proBNP,BNP,肌钙蛋白,CRP,肌酸酐,血液尿素氮(BUN),半乳凝集素,肝功能酶,白蛋白,内皮素-1,和细菌内毒素中的一种或以上与其相应的参照水平相比出现水平升高(例如,至少10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,100%,110%,120%,130%,140%,150%,160%,170%,180%,190%,200%,210%,220%,230%,240%,250%,260%,270%,280%,290%,或300%)进一步指示所述受试者具有升高的VTA风险,所述受试者应接受连续的治疗(例如,住院治疗),所述受试者应接受ICD或CRT,或所述受试者应被选作参与用于降低VTA事件风险的治疗的临床研究。

[0079] 在一些具体实施方案中,对所述的一种或以上另外的生物标记的水平确定一次以上;在一些具体实施方案中,可应用另外的生物标记的较高的测定值。在对另外的生物标记进行一次以上确定的具体实施方案中,可使用最高的水平,或是确定和使用所述水平的变化(例如,某种另外的生物标记的两个水平的比例)。

[0080] 可以多次确定另外的生物标记的水平,以评估对治疗方法(例如,心脏设备)的反应。例如,将心脏设备移植后获取的一种或以上另外的生物标记的水平与心脏设备移植前所述一种或以上另外的生物标记的水平,例如基线水平,相比较。所述一种或以上另外的生

物标记水平的变化指示或进一步指示所述的心脏设备移植是否有效。例如，一种或以上另外的生物标记的水平降低指示或进一步指示所述的心脏设备移植是有效的。本申请描述了其他包括确定一个或以上另外的生物标记的水平(例如，BNP，proBNP，和NT-proBNP的一个或以上的水平)的示例性方法。

[0081] 一旦确定了来自受试者的生物样品的另外的生物标记的水平，即可将所述的水平与所述另外的生物标记的参照水平(例如，任何本申请中所描述的或本领域已知的参照水平)相比较。在一些具体实施方案中，例如，在利用ELISA确定所述另外的生物标记的水平时，所述的参照水平可以代表阈值水平，在其之上则该受试者被鉴定为具有升高的患与该生物标记相关的疾病，例如心血管疾病，和/或VTA事件的风险。可以例如，任选地选择这样的受试者进行心脏设备的移植，重新设置，或替换，或对所述受试者实施心脏设备的移植，重新设置，或替换的治疗，或选择所述受试者参与为预防VTA事件的治疗的临床研究或是在所述研究中进行分级。所选择的另外的生物标记的参照水平依赖于用于测定所述另外的生物标记的水平的方法(例如，具体的抗体或ELISA试剂盒)。另外的生物标记的参照水平是本领域已知的，并且可以容易地由本领域普通技术人员进行测定。

[0082] 非限制性的另外的生物标记阈值水平可以表示为下述的阈值或截止水平，例如，具体患者群中另外的生物标记水平的四分之一值，三分之一值或中间值，例如，BMI在25以下的受试者，肾功能正常的受试者，没有心脏病(例如，本申请所述的任意心脏疾病)的受试者，和健康的(例如，未诊断出疾病的，具有低患病风险的，以及未表现出某种疾病的两种或以上症状的)男人，女人或儿童。

[0083] 在一些具体实施方案中，所述另外的生物标记的参照水平是健康受试者(例如，不患病(例如，本申请所述的任意心脏疾病)的受试者，未曾诊断出患有与所述生物标记相关的疾病或病的受试者、和/或不存在与所述生物标记相关的疾病状态或病的两种或以上(例如，两种，三种，四种，或五种)症状的受试者)的另外的生物标记的水平。在一些具体实施方案中，另外的生物标记的参照水平是在更早的时间点、来自相同的受试者的另外的生物标记。在一些具体实施方案中，另外的生物标记的参照水平是来自下述受试者的的另外的生物标记，所述受试者是不患心脏病的，未曾诊断出有心脏疾病的，和/或不存在与心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)，炎症，中风，肾衰竭，肥胖，高胆固醇，或异常脂肪血症相关的、两种或以上症状的受试者。在一些具体实施方案中，另外的生物标记的参照水平是来自未曾诊断出有心脏疾病以及没有患上心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)的风险的受试者的另外的生物标记。

[0084] 在一些具体实施方案中，确定受试者中的另外的生物标记的两不同水平的比例，将其与所述另外的生物标记的参照比例相比较。在一些具体实施方案中，所述另外的生物标记的参照比例可以是阈值比例(例如，1.00，1.00，1.1，1.2，1.3，1.4，1.5，1.6，1.7，1.8，或2.0的参照比例)。在一些具体实施方案中，所述另外的生物标记的参照比例是在对照受试者(例如，本申请中所述的任意对照受试者或相同的受试者)中测定的所述另外的生物标记的两个水平的比例。例如，另外的生物标记的参照比例是在不同的时间点由健康受试者(例如，不患病(例如，本申请所述的任意心脏疾病)的，未曾诊断出疾病的，和/或不存在与某种疾病状态相关的两种或以上(例如，两种，三种，四种，或五种)症状的受试者)收集的另

外的生物标记水平的比例。在一些具体实施方案中，参照比例是在更早的时间点由相同的受试者获得的另外的生物标记水平的比例。在一些具体实施方案中，所述另外的生物标记的参照比例是来自不患心脏疾病，未曾诊断出有心脏疾病，和/或不存在与心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)相关的两种或以上症状的受试者的、另外的生物标记水平的比例。在一些具体实施方案中，所述的参照比例是来自未曾诊断出有心脏疾病和没有患上心脏疾病的风险(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)的受试者的另外的生物标记水平的比例。

[0085] 确定这些另外的生物标记水平的方法是本领域已知的。确定这些另外的生物标记的试剂盒可通过商业途径获得。

[0086] 用于为受试者选择治疗或治疗受试者的方法

[0087] 本申请提供为受试者选择治疗方法的方法、或治疗受试者的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平或比例，将所述生物样品中可溶性ST2的水平或比例与可溶性ST2的参照水平或比例(例如，本申请所描述的可溶性ST2的任意参照水平)相比较，为与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择，移植，替换，和/或重新设置植入式心脏设备，例如，ICD或CRT设备，或CRT和ICD的组合(即，CRT-D)设备，例如，Boston Scientific,Natick,MA)制造的心脏设备。本申请还提供为受试者选择治疗方法的方法、或治疗受试者的方法，其包括确定在第一时间点来自受试者的第一生物样品的可溶性ST2的水平，确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平，比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平，为与其第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者选择，移植，替换，和/或重新设置植入式心脏设备，例如，ICD设备，CRT设备，或CRT-D设备。在一些具体实施方案中，所述的第一和第二时间点在两年以内(例如，在彼此的18个月之内，12个月之内，10个月之内，8个月之内，6个月之内，4个月之内，2个月之内，1个月之内或一周之内)。

[0088] 在一些具体实施方案中，除选择设备，例如，ICD或CRT设备，或CRT和ICD的组合(即CRT-D)设备之外或作为替代地，所述方法包括选择和/或实施下述的治疗方法，其包括根据ST2水平或ST2浓度的变化，改变已植入受试者中的设备的程序(altering programming)。可以变更所述设备的程序以改变所述检测算法的敏感性和/或特异性。当ST2水平低且没有随时间变化，或随时间变化降低时，出现真正VTA的可能性低，应在几个百分点的程度上使特异性更高、敏感度更低。相反，当受试者中的ST2水平比参照高，或当ST2水平升高时，出现真正VTA的可能性高，则提升敏感度降低特异性。所述的程序参数包括：

[0089] 1.比率(Rate)-较低的VTA检测比率更敏感，较高的比率特异性更高。

[0090] 2.节律ID(Rhythm ID)-可设为变量。

[0091] 3.持续时间(Duration)-在不可能是真正的VTA时，持续时间较长。

[0092] 4.治疗(Therapy)-在不可能是真正的VTA时，在休克前优先使用抗心动过速节奏调整(ATP)。

[0093] 在接受了不适当的休克(即，当所述设备太敏感，在没有出现心率失常时递送了治疗性休克)的受试者中，ST2水平可用于确定是否应当调整所述程序。例如，在已带有所述设

备的受试者中，如果受试者中的ST2水平低于参照水平和/或稳定或是下降，则所述设备可以重设置成较低的敏感性。如果受试者中的ST2水平高于参照水平和/或正在升高(即，所述受试者具有高的或是升高的VTA风险)，则所述设备不应重设置成较低的敏感性。所述受试者可能正需要接受一些不适当的休克。在一些具体实施方案中，所述设备据此进行了重新设置。

[0094] ST2水平也可以用于确定受试者是否应替换其移植设备，例如电池寿命耗尽。例如在已具有移植设备但从未接受过治疗(例如，从不需要来自所述设备的休克)的受试者中，ST2水平可以用于确定是否需要替换所述设备；如果受试者中的ST2水平低于参照水平和/或稳定或是下降，则所述设备无需替换。如果受试者中的ST2水平高于参照水平和/或正在升高(即，所述受试者具有高的或是升高的VTA风险)，则所述设备应被替换。这些方法可以进一步包括替换所述的设备。

[0095] 此外，上述的方法可包括选择实施治疗的受试者，例如，当时间，费用，资源或设备的可获得性之类的因素使得需要优先考虑某些受试者时，则优先对他们实施治疗。基于ST2水平或ST2水平的变化，根据VTA风险可优先考虑某些受试者；较高水平的ST2，和/或随时间推移正在增高的ST2水平与升高的VTA风险相关；这些受试者应当比ST2水平较低和/或稳定或是下降的受试者优先考虑。

[0096] 再有，所述的方法可包括为受试者选择特定的设备，例如所述水平可以用于确定受试者应当单独配备CRT(即，CRT-P)(例如，具有较低ST2水平，因而具有较低VTA风险的受试者-尽管仍有升高的风险)，或是配备CRT加ICD(即，CRT-D)(例如，具有较高ST2水平因而具有较高VTA风险的受试者)。所述的方法可以包括将受试者中的ST2水平与上述的参照，例如参照水平或是利用本领域已知的方法确定的水平范围，相比较，并根据落入一定的阈值、或水平范围、或是上述范围之内的受试者中的ST2水平，选择设备。一些具体实施方案还包括将所选择的设备(例如，CRT或CRT加ICD)植入受试者。

[0097] 在一些具体实施方案中，所述受试者已被诊断出患有心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)。在一些具体实施方案中，所述受试者已被鉴定为具有升高的发展为心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)的风险。在一些具体实施方案中，所述受试者患有心脏衰竭(例如，慢性心脏衰竭)。在一些具体实施方案中，所述受试者曾患有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中，所述受试者可以是女性或男性，可以是成年人或未成年人(例如，婴儿)。当所述受试者是成年人时，所述受试者可以在，例如，18的20岁之间，至少或约20，25，30，35，40，45，50，55，60，65，70，75，80，85，90，95岁，或者至少约100岁。

[0098] 一些具体实施方案还包括，为经确定与可溶性ST2参照值相比，可溶性ST2的水平升高的受试者选择特定类型的心脏设备，例如，ICD设备，CRT设备，或CRT-D设备。一些具体实施方案还包括在受试者的临床记录或临床数据库中记录对心脏设备移植的需要。本申请描述的方法的一些具体实施方案包括将所选择的设备移植到受试者中。一些具体实施方案还包括在经确定与可溶性ST2参照水平相比，可溶性ST2的水平升高的受试者中增加心脏监视(例如，增加的心电图检测的周期性)。一些具体实施方案还包括，在受试者的临床记录或临床数据库中记录对心脏监视增加的需要。一些具体实施方案还包括在受试者中实施增加

的心脏监视(例如,增加临床访问频率,开始连续的心脏监视,实施回波描记术和/或执行血管成形术)。一些具体实施方案还包括由受试者获取一种或以上的生物样品。

[0099] 本申请所描述的方法可由医学专业人员实施(例如,医师,医师助理,护士,护士助理,或实验员)或是兽医专业人员实施。这些方法可以在医院,诊所,初级看护机构(例如,疗养院或辅助生活机构(assisted living facility)或临床实验室或其任何组合中实施。

[0100] 在一些具体实施方案中,所述的生物样品,所述第一生物样品,和/或所述第二生物样品是或包含血液,血清,或血浆。在一些具体实施方案中,所述的生物样品,所述第一生物样品,和/或所述第二生物样品先在(例如,25℃以下,例如,低于15℃或0℃的温度)储存一段时间(例如,至少2,4,6,8,10,12,24,36,或48小时),然后用于确定可溶性ST2的水平和/或用于确定一种或以上另外的生物标记(例如,BNP)的水平。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的水平利用酶联免疫吸附实验(ELISA)(例如,利用本申请所述的或本领域已知的任意可溶性ST2ELISA试剂盒,例如,PRESAGE试剂盒)确定。在一些具体实施方案中,所述可溶性ST2的水平利用WO2011/127412中所述的抗体确定,所述文献作为参考并入本申请。

[0101] 在一些具体实施方案中,测定来自受试者的生物样品(例如,第一和第二生物样品)中的两种或以上的可溶性ST2的水平。在这些示例中,为与在较早的时间点(例如,第一时间点)由所述受试者收集的样品中的可溶性ST2的水平相比,在较晚的时间点(例如,第二时间点)由所述受试者收集的样品中具有升高水平的可溶性ST2的受试者选择植入式心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备,和/或将其植入受试者。在确定了受试者中两个可溶性ST2的水平的一些具体实施方案中,确定受试者中上述可溶性ST2的水平的比例(在第二时间点的可溶性ST2的水平与第一时间点的可溶性ST2的水平的比例),将算出的可溶性ST2比例与可溶性ST2参照比例(例如,本申请描述的任意可溶性ST2参照比例)相比较,并且所述方法还包括选择、移植、替换、或重新设置与参照比例相比具有升高的ST2比例(显示ST2随时间增加)的受试者中的植入式心脏设备,或为所述受试者选择、移植、替换、或重新设置植入式心脏设备。

[0102] 一些具体实施方案还包括检测来自受试者的生物样品,第一生物样品,和/或第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记(例如,本申请所述的任意另外的生物标记,例如BNP,proBNP,和NT-proBNP)的水平。在这些具体实施方案中,为与一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,所述生物样品、第一生物样品和/或第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者选择植入式心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备,和/或将其植入所述受试者。在一些具体实施方案中,确定所述第一生物样品和所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平,计算所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平与所述第一生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平相比的比例,将算出的所述一种或以上另外的生物标记的比例与一种或以上另外的生物标记的参照比例(例如,本申请所述的另外的生物标记任意参照比例)相比,为与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,上述算出的一种或以上另外的生物标记的比例升高的受试者,选择植入式心脏设备,例如,ICD、CRT、或CRT-D设备。

[0103] 一些具体实施方案还包括对受试者施用一种或以上(例如,两种,三种或四种)选自下述的药剂:硝酸盐,钙通道阻滞药,利尿药,溶血栓剂,洋地黄,肾素-血管紧张素-醛固

酮系统(RAAS)调节剂(例如,β-肾上腺素能阻断剂,血管紧张素转化酶抑制药,醛固酮拮抗剂,肾素抑制药,和血管紧张素II受体阻断剂),和降低胆固醇的药剂(例如,抑制素)。

[0104] 用于确定VTA事件风险的方法

[0105] 本申请还提供用于评估受试者的VTA事件风险的方法,其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平,将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较,以鉴定与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者具有升高的患VTA事件的风险,或鉴定与所述可溶性ST2的参照水平相比,其生物样品中的可溶性ST2的水平没有明显的改变或其生物样品中可溶性ST2的水平降低的受试者具有降低的患VTA的风险。在一些具体实施方案中,受试者具有(相对于可溶性ST2的参照水平)升高的水平的可溶性ST2,具有增加的VTA事件的风险(例如,增加至少10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,100%,110%,120%,130%,140%,150%,160%,170%,180%,190%,或200%的风险)。在一些具体实施方案中,与所述可溶性ST2的参照水平相比,受试者的可溶性ST2的水平没有明显的改变或有降低,指示具有降低的VTA事件的风险(例如,降低至少10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,或80%的风险)。

[0106] 本申请还提供用于评估受试者的VTA事件风险的方法,其包括确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平,确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平,比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平,和鉴定与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比,其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者具有升高的患VTA事件的风险。在一些具体实施方案中,与其在第一时间点的可溶性ST2的水平相比,在第二时间点可溶性ST2的水平升高的受试者具有增加的VTA事件风险(例如,升高至少10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,100%,110%,120%,130%,140%,150%,160%,170%,180%,190%,或200%的风险)。在一些具体实施方案中,与第一时间点的可溶性ST2的水平相比,在第二时间点受试者的可溶性ST2的水平没有明显的变化或有降低,指示具有降低的VTA事件的风险(例如,降低至少10%,15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,或80%的风险)。在一些具体实施方案中,所述的VTA事件是室性心动过速,心室纤颤,或心室扑动。

[0107] 上述的方法可以用于测定2年之内的VTA事件(例如,从所述受试者获取生物样品、第一生物样品、或第二生物样品,1年内,9个月之内,6个月之内或30天之内的VTA事件)。

[0108] 在一些具体实施方案中,所述受试者已被诊断为患有心脏疾病(例如,心率失常,心脏衰竭,心肌梗死,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛)。在一些具体实施方案中,所述受试者已被鉴定为具有升高的患心脏疾病的风险(例如,心率失常,心脏衰竭,心肌梗死,冠状动脉病,心血管疾病,急性冠状动脉综合症,和心绞痛)。在一些具体实施方案中,所述受试者患有心脏衰竭(例如,慢性心脏衰竭)。在一些具体实施方案中,所述受试者有ICD或植入有起搏器(例如,提供CRT的医疗设备)。在一些具体实施方案中,所述受试者曾具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中,所述受试者可以是女性或男性,并可以是成年人或未成年人(例如,婴儿)。当所述受试者是成年人时,所述受试者可以是,例如,18到20岁之间或者至少或约20,25,30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95

岁，或至少或约100岁。

[0109] 一些具体实施方案还包括对经鉴定为具有升高的患VTA事件的风险的受试者移植ICD或实施CRT。一些具体实施方案还包括在临床记录或数据库中更新或记录受试者的VTA事件风险(例如，受试者增加的VTA事件风险)。一些具体实施方案还包括，对经鉴定具有升高的患VTA事件的风险受试者增加心脏监视(例如，增加的心电图检测的周期性)。一些具体实施方案还包括在经鉴定具有升高的患VTA事件的风险受试者的临床记录或临床数据库中记录对心脏设备移植需要。一些具体实施方案还包括通知受试者自我监控VTA事件的出现。本申请描述的方法的具体实施方案包括在经鉴定具有升高的患VTA事件的风险的受试者增加心脏监视(例如，增加临床访问频率，开始连续的心脏监视，实施回波描记术和/或执行血管成形术)。

[0110] 在一些具体实施方案中，确定来自受试者的生物样品(例如，第一和第二生物样品)中两种或以上的可溶性ST2的水平。在这些示例中，与在较早的时间点(例如，第一时间点)由所述受试者收集的样品中的可溶性ST2的水平相比，在较晚的时间点(例如，第二时间点)由所述受试者收集的样品中具有升高水平的可溶性ST2的受试者被鉴定为具有升高的患VTA事件的风险。在确定了受试者中两个可溶性ST2的水平的一些具体实施方案中，确定受试者中所述可溶性ST2的水平的比例(在第二时间点的可溶性ST2的水平与第一时间点的可溶性ST2的水平的比例)，将算出的可溶性ST2比例与可溶性ST2参照比例(例如，本申请描述的任意可溶性ST2参照比例相比较，与参照比例相比具有升高的ST2比例(显示ST2随时间增加)的受试者被鉴定为具有升高的患VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，与所述可溶性ST2的参照比例相比，上述计算出的可溶性ST2比例没有明显区别或有所下降的受试者被鉴定为具有降低的患VTA的风险。本申请所述方法的一些具体实施方案包括对经鉴定具有升高的患VTA事件的风险的受试者实施增加的心脏监控(例如，增加临床访问频率，开始连续的心脏监视，实施回波描记术和/或执行血管成形术)。一些具体实施方案包括对经鉴定具有降低的患VTA的风险的受试者降低心脏监控的频率(例如，降低临床访问频率，间断连续的心脏监视，移除设备，或降低一种或以上心血管药物的剂量和/或频率)。

[0111] 一些具体实施方案还包括检测来自受试者的生物样品(例如，所述生物样品，第一生物样品，和/或第二生物样品)中的一种或以上另外的生物标记(例如，本申请所述的任意的另外的生物标记，例如BNP，proBNP，和NT-proBNP)的水平。在这些具体实施方案中，与一种或以上另外的生物标记的参照水平相比，所述生物样品、第一生物样品和/或第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者被鉴定为具有升高的患VTA事件的风险。与参照水平相比，所述一种或以上另外的生物标记水平没有明显的改变或有所降低的受试者被鉴定为具有低或降低的患VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，确定所述第一生物样品和所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平，计算所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平与所述第一生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平的比例，将算出的所述一种或以上另外的生物标记的比例与一种或以上另外的生物标记的参照比例(例如，本申请所述的另外的生物标记任意参照比例)相比，与所述一种或以上另外的生物标记的参照比例相比，上述算出的一种或以上另外的生物标记比例升高的受试者被鉴定为具有升高的患VTA事件的风险。在一些具体实施方案中，与所述一种或以上另外的生物标记的参照比例相比，上述算出的一种或以上另外的生物标记比例没

有明显改变或有所降低的受试者被鉴定为具有低或降低的患VTA事件的风险。

[0112] 用于选择参与临床研究的受试者，或对受试者进行分级的方法

[0113] 本申请还提供用于选择参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究的受试者，或对受试者进行分级的方法，其包括确定来自受试者的生物样品中可溶性ST2的水平，将所述生物样品中可溶性ST2的水平与可溶性ST2的参照水平相比较，选择与所述可溶性ST2的参照水平相比，其生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验，或基于ST2水平(例如，基于ST2水平的三分之一值，四分之一值或中间值)在临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中，如果与所述可溶性ST2的参照水平(例如，本申请所描述的可溶性ST2的任意参照水平)相比，受试者生物样品中可溶性ST2的水平没有明显的改变或有所下降，则排除所述受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。

[0114] 本申请还提供用于选择参与降低VTA事件风险的治疗的临床研究的受试者，或对受试者进行分级的方法，其包括确定在第一时间点由受试者获得的第一生物样品中的可溶性ST2的水平，确定在第二时间点由受试者获得的第二生物样品中的可溶性ST2的水平，比较第一生物样品中的可溶性ST2的水平和第二生物样品中的可溶性ST2的水平，以及选择与所述的第一生物样品中的可溶性ST2的水平相比，其第二生物样品中可溶性ST2的水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验，或基于ST2水平的改变(例如，基于ST2水平的三分之一值，四分之一值或中间值的改变)在临床试验中对受试者进行分级。在一些具体实施方案中，如果与在第一时间点确定的可溶性ST2的水平相比，受试者在第二时间点确定的可溶性ST2的水平没有明显的改变或有所下降，则排除所述受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。在一些具体实施方案中，所述为降低VTA事件风险的治疗是药物治疗(例如，施用一种或以上的药剂)或是移植植入式心脏设备，例如，ICD、CRT、或CRT-D设备。

[0115] 在一些具体实施方案中，所述受试者已被诊断为患有心脏疾病(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)。在一些具体实施方案中，所述受试者已被鉴定为具有升高的患心脏疾病的风险(例如，心率失常，心脏衰竭，心肌梗死，冠状动脉病，心血管疾病，急性冠状动脉综合症，和心绞痛)。在一些具体实施方案中，所述受试者患有心脏衰竭(例如，慢性心脏衰竭)。在一些具体实施方案中，所述受试者曾具有至少一种VTA事件。在一些具体实施方案中，所述受试者可以是女性或男性，并可以是成年人或未成年人(例如，婴儿)。当所述受试者是成年人时，所述受试者可以是，例如，18到20岁之间或至少或约20，25，30，35，40，45，50，55，60，65，70，75，80，85，90，95岁，或至少或约100岁。所述的临床研究可由医疗保健机构(例如，医院，诊所或研究中心)的专业护理人员实施(例如，医师，医师助理，护士，静脉切开者，或实验员)或是兽医专业人员实施。所述的生物样品可由在医院中确认出现疾病状态(例如，心率失常，心血管疾病，心绞痛，或心脏衰竭)的一种或以上(例如，至少两种，三种，四种，或五种)症状的受试者，或无症状的受试者获取。

[0116] 在一些具体实施方案中，测定来自受试者的生物样品(例如，第一和第二生物样品)中的两种或以上的可溶性ST2的水平。在这些示例中，选择与在较早的时间点(例如，第一时间点)由所述受试者收集的样品中的可溶性ST2的水平相比，在较晚的时间点(例如，第

二时间点)由所述受试者收集的样品中具有升高水平的可溶性ST2的受试者参与为降低VTA事件的风险的治疗临床研究,或基于所述ST2水平的改变,在为降低VTA事件的风险的治疗临床研究中将受试者分级。在确定了受试者中两个可溶性ST2的水平的一些具体实施方案中,确定受试者中所述可溶性ST2的水平的比例(在第二时间点的可溶性ST2的水平与第一时间点的可溶性ST2的水平的比例),将算出的可溶性ST2比例与可溶性ST2参照比例(例如,本申请描述的任意可溶性ST2参照比例)相比较,选择与参照比例相比ST2比例升高的受试者参与为降低VTA事件的风险的治疗临床研究。在一些具体实施方案中,如果与所述可溶性ST2的参照比例(例如,本申请所描述的可溶性ST2的任意参照比例)相比,受试者生物样品中可溶性ST2的比例没有明显的改变或有所下降,则排除所述受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。

[0117] 一些具体实施方案还包括检测来自受试者的生物样品(例如,生物样品,第一生物样品,和/或第二生物样品)中一种或以上另外的生物标记(例如,本申请所述的任意的另外的生物标记,例如BNP,proBNP,和NT-proBNP)的水平。在这些具体实施方案中,选择与一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,所述生物样品、第一生物样品和/或第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记水平升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。在一些具体实施方案中,与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,所述一种或以上另外的生物标记水平没有明显的改变或有所降低的受试者排除参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。在一些具体实施方案中,确定所述第一生物样品和所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平,计算所述第二生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平与所述第一生物样品中的一种或以上另外的生物标记的水平的比例,将算出的所述一种或以上另外的生物标记的比例与一种或以上另外的生物标记的参照比例(例如,本申请所述的另外的生物标记任意参照比例)相比,选择与所述一种或以上另外的生物标记的参照水平相比,上述算出的一种或以上另外的生物标记比例升高的受试者参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。在一些具体实施方案中,与所述一种或以上另外的生物标记的参照比例相比,上述算出的一种或以上另外的生物标记比例没有明显改变或有所降低的受试者被被排除参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。

[0118] 其他的因素也可以进一步指示所述受试者应被纳入参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验。这些另外的因素的非限制示例包括:之前诊断除患有心血管疾病,心绞痛,心肌梗死,心脏衰竭,肾衰竭,炎症,或中风;或呈现下述的一种或以上(例如,至少两种,三种,或四种)症状:气促,心悸,心率增加,虚弱,眩晕,恶心,出汗,胸部不适或压迫,胸痛,臂痛,慢性饱胀,消化不良,出汗,气喘,睡眠呼吸暂停,和焦虑。可以进一步指示所述受试者应被纳入参与为降低VTA事件风险的治疗的临床试验的另外的示例包括BMI 25-30,BMI高于30,降低的LV EF%(例如,EF<35%);心脏脱-同步(cardiac dis-synchrony)(由QRS宽度测定的,例如,QRS>120ms)或用选自下组的一种或以上(例如,至少两种,三种,四种,或五种)的药剂连续治疗:硝酸盐,钙通道阻滞药,利尿药,溶血栓剂,洋地黄,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)调节剂(例如,β-肾上腺素能阻断剂,血管紧张素转化酶抑制药,醛固酮拮抗剂,肾素抑制药,和血管紧张素II受体阻断剂),和降低胆固醇的药剂(例如,抑制素)。

[0119] 试剂盒

[0120] 本申请还提供用于本申请所述方法的试剂盒,其包括一种或以上与可溶性ST2特

异性结合的抗体，任选地，用于检测和/或定量与样品中可溶性ST2与所述抗体的结合的试剂，和任选地，使用所述试剂盒(例如，试剂盒中的抗体)实施本申请所描述的一种或以上方法的说明。与ST2特异性结合的所述抗体可以是多克隆的，单克隆的或重组的，例如，嵌合的或人源化的抗体，完全的人抗体，非-人抗体，例如，鼠抗体，单特异性抗体，单链抗体。本申请所述的任意试剂盒也可以用作ELISA分析试验(例如，可进一步包括一种或以上的第二抗体和/或用于检测的底物)。例如，本申请所述的任意试剂盒可包括由保藏于美国典型培养物保藏中心，命名为PTA-10432的杂交瘤产生的抗体，或于WO2011/127412或美国专利申请公开第2011/0256635号中所描述的任意抗-ST2示例性抗体。

[0121] 本申请中所描述的任意试剂盒还可以包括一种或以上(例如，两种，三种，四种，或五种)另外的抗体，所述另外的抗体针对选自下组的、一种或以上(例如，两种，三种，四种，或五种)另外的生物标记：proANP，NT-proANP，ANP，proBNP，NT-proBNP，BNP，肌钙蛋白，CRP，半乳凝集素，肌酸酐，肝功能酶，白蛋白，内皮素-1，内皮素-1，和细菌内毒素。针对ST2，半乳凝集素，proANP，NT-proANP，ANP，proBNP，NT-proBNP，BNP，肌钙蛋白，CRP，肌酸酐，肝功能酶，白蛋白，内皮素-1，和细菌内毒素的抗体是可商购的。

[0122] 在以下的实施例中对本发明进行进一步的描述，其不作为对在权利要求中描述的本发明的范围的限制。

实施例

[0123] 实施例1.可溶性ST2可用于评估患有稳定的(stable)心脏衰竭的受试者的VTA风险

[0124] 实施了一系列试验用于确定是否可溶性ST2(ST2)可用于预报稳定的I/II类心脏衰竭患者VTA事件的出现，所述患者正接受ICD或CRT-D(受试者参与到MADIT-CRT试验中)治疗。MADIT-CRT研究设计图解如图1所示。所述的MADIT-CRT是目前最大的随机化NYHAI/II类ICD/CRT-D试验。分布于14个国家的110个中心的总计1820位患者参与这一研究。参与这一研究的受试者的平均跟踪时间是34.3个月。通过商业途径获得的设备用于这些研究(Boston Scientific，Natick，MA)。

[0125] 在这些实验中，测定了基线可溶性ST2和BNP水平，和参与MADIT-CRT(多通道自动除颤器移植试验-心脏再同步治疗)子-研究(分别是N＝684和1197)一年的患者的可溶性ST2和BNP水平。合适的用于VTA(包括室性心动过速，心室纤颤，和心室扑动)的抗-心律不齐疗法由核心实验室决定。使用生存模型(Survival models)评估基线ST2和由基线到VTA12个月事件的变化的预测值。利用可商购的ELISA试验(BAYER)测定BNP的水平。利用可商购的ELISA(Presage® ST2Assay，Critical Care Diagnostics，San Diego，CA)，根据制造商的说明，确定可溶性ST2的水平。

[0126] 这些研究的初步结果是，对到首次发生针对VTA事件的、合适的抗-心律不齐治疗的时间的评估。VTA事件包括室性心动过速(VT)，心室纤颤(VF)，和/或心室扑动(VFL)。为了这些试验目的，将VT定义为最高250次跳动/分钟的室率(ventricular rate)，将VF定义为具有错乱的室性电描记图的超过250次跳动/分钟的室率，将VFL定义为超过250次跳动/分钟的室率，单形的(monomorphic)抗-心律不齐治疗定义为导致包括抗-心动过速节奏调整(anti-tachycardia pacing)和心脏休克的任意类型的治疗。

[0127] 数据显示下列若干亚组中的基线ST2水平明显较高(参见图2A,全部P<0.001),所述亚组为男性,NYHAI类,右束支传导阻滞,局部缺血,事先CABG,和事先MI亚组。较高的基线水平也与胺碘酮(p=0.024)和抑制素(p=0.020)使用,以及在基线未使用醛固酮(p=0.020)相关(图2B)。

[0128] VTA风险增高的趋势由基线的log-转换(ln)ST2和lnBNP(分别为HR 1.6[95%CI 0.99-2.6],P=0.056和HR 1.11[95%CI 1-1.23],P=0.051)发现。所述基线可溶性ST2的水平也是VTA的设备疗法(ln(ST2):HR=1.6(0.99-2.6);p=0.058)的预断(prognostic)。

[0129] 从基线到12个月的lnST2水平的小增长(0.06ng/mL(IQR:-3.9-6.0ng/mL)通过CRT治疗缓解(ICD:中值1.04倍增长;IQR=0.89-1.32;CRT-D:中值1.02倍增长(median fold);IQR=0.86-1.19;Kruskal-Wallis试验p=0.0365)。

[0130] 多变量分析表明,从基线到12个月的ln ST2水平差异独立地预报VTA(HR 3.71[95%CI 1.4-9.8];p=0.008)。可溶性ST2的水平的变化是1年后VTA的预断(ln(ΔST2):HR=3.8(1.45-9.99);p=0.008)。42%具有超过7.1%的ST2增长的患者中,VTA风险增加了2.25-倍(95%CI 1.2-4.1;p=0.008)(图3和4)。甚至在对BNP,LVEF,LVESV,和LVEDV的变化进行控制之后,ST2仍然保持预报性(P=0.0048)。

[0131] 基线可溶性ST2的水平也预断这些受试者中的全因死亡率或心脏衰竭事件(ln(ST2):HR=2.19(1.45-3.33);p<0.001)(ST2的三分之一;p=0.01)(ST2在其传统的35ng/mL切点处分开:HR=2.2(1.58-3.08);p<0.001)控制基线风险系数后全因死亡率预断值保持不变。基线可溶性ST2在其传统的切点(35pg/mL)处分开,BNP在其中值(72pg/mL)处分开,也预断全因死亡率或心脏衰竭事件(图5;p<0.001)。

[0132] 综上,所述数据显示,ST2系列测定(serial measurement)可能是用于监控具有温和HF的稳定患者未来的心率失常风险的有用工具,并且可溶性ST2的水平可用于鉴定将受益于CRT或ICD的受试者,鉴定受试者是否具有VTA风险,并为受试者选择疗法(例如,确定受试者是否应接受CRT或移植ICD)。

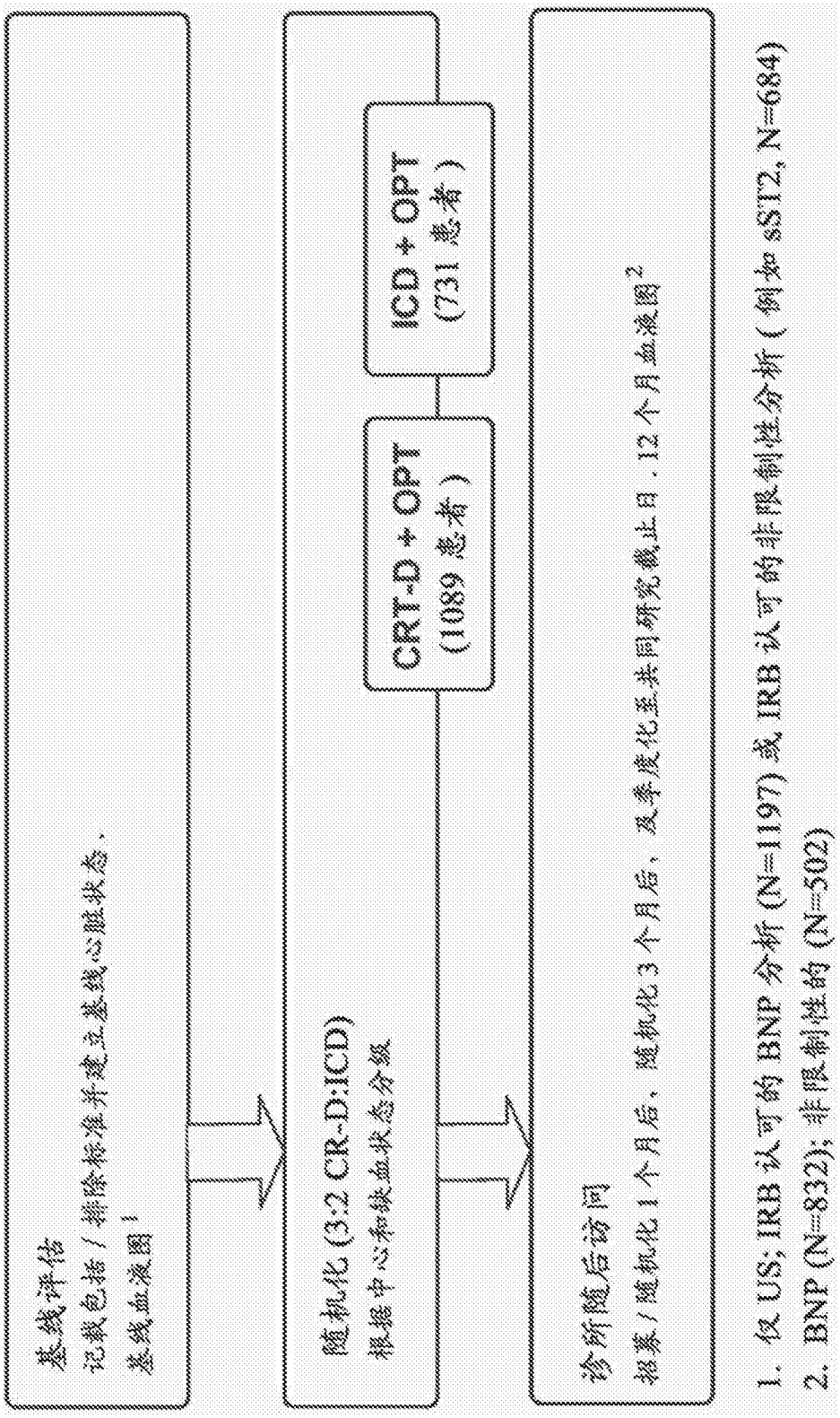

基线评估
记载包括 / 排除标准并建立基线心脏状态，
基线血液图 1
随机化 (3:2 CR-D:ICD)
根据中心和缺血状态分级
CRT-D + OPT
(1089 患者)
ICD + OPT
(731 患者)
诊所随后访问
招募 / 随机化 1 个月后，随机化 3 个月后，及季度化至共同研究截止日，12 个月血液图 2
1. 仅 US; IRB 认可的 BNP 分析 (N=1197) 或 IRB 认可的非限制性分析 (例如 sST2, N=684)
2. BNP (N=832); 非限制性的 (N=502)

图1

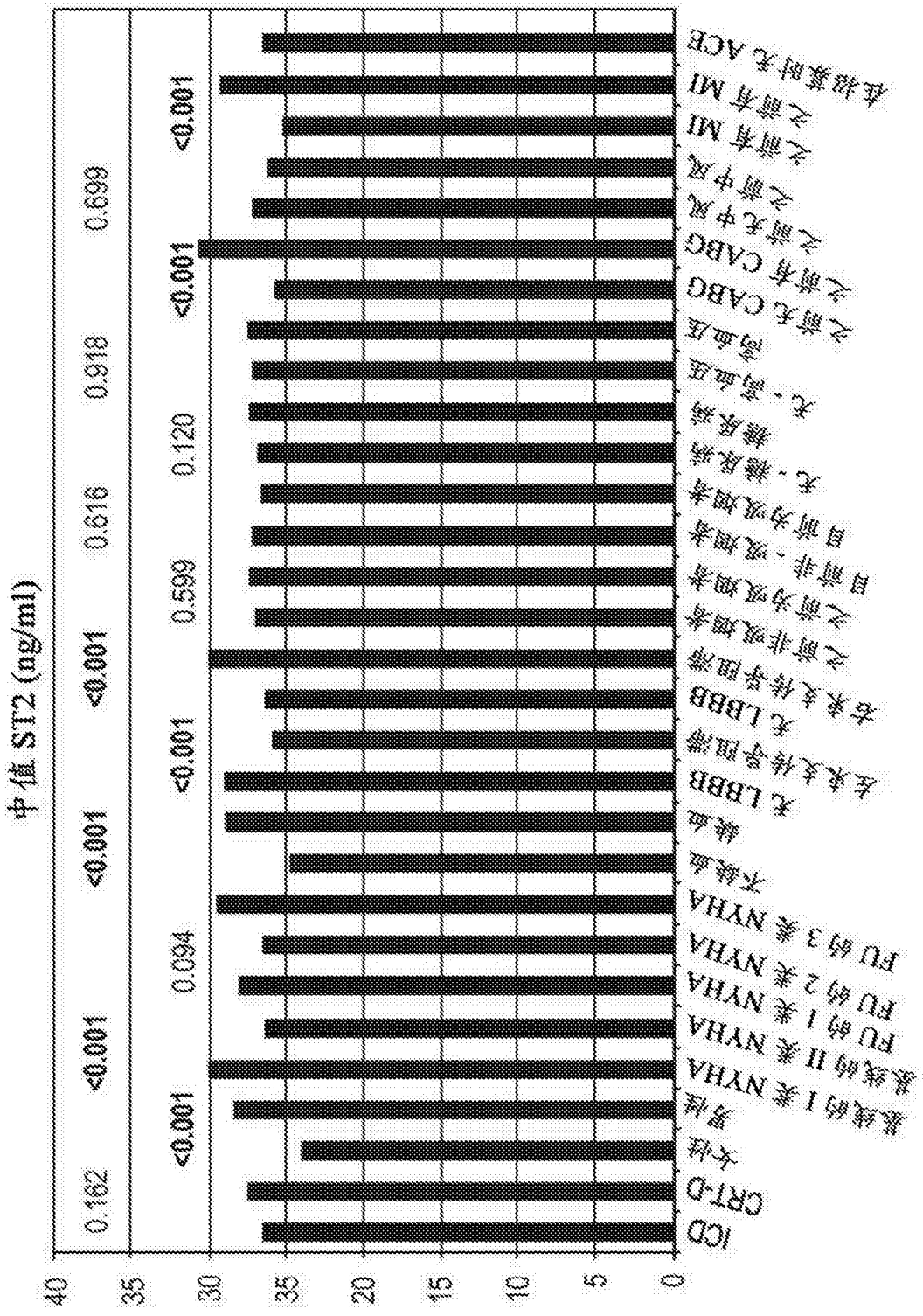

中值 ST2 (ng/ml)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0.162
<0.001
<0.001
<0.001
0.094
<0.001
0.599
0.120
<0.001
0.616
0.918
<0.001
0.699
ICD
CRT-D
女性
男性
基线的 I 类 NYHA
基线的 II 类 NYHA
FU 的 1 类 NYHA
FU 的 2 类 NYHA
FU 的 3 类 NYHA
不缺血
缺血
无 LBBB
左束支传导阻滞
无 LBBB
右束支传导阻滞
之前非吸烟者
之前为吸烟者
目前非 - 吸烟者
目前为吸烟者
无 - 糖尿病
糖尿病
无 - 高血压
高血压
之前无 CABG
之前有 CABG
之前无中风
之前中风
之前有 MI
之前有 MI
在治疗无 ACE

图2A

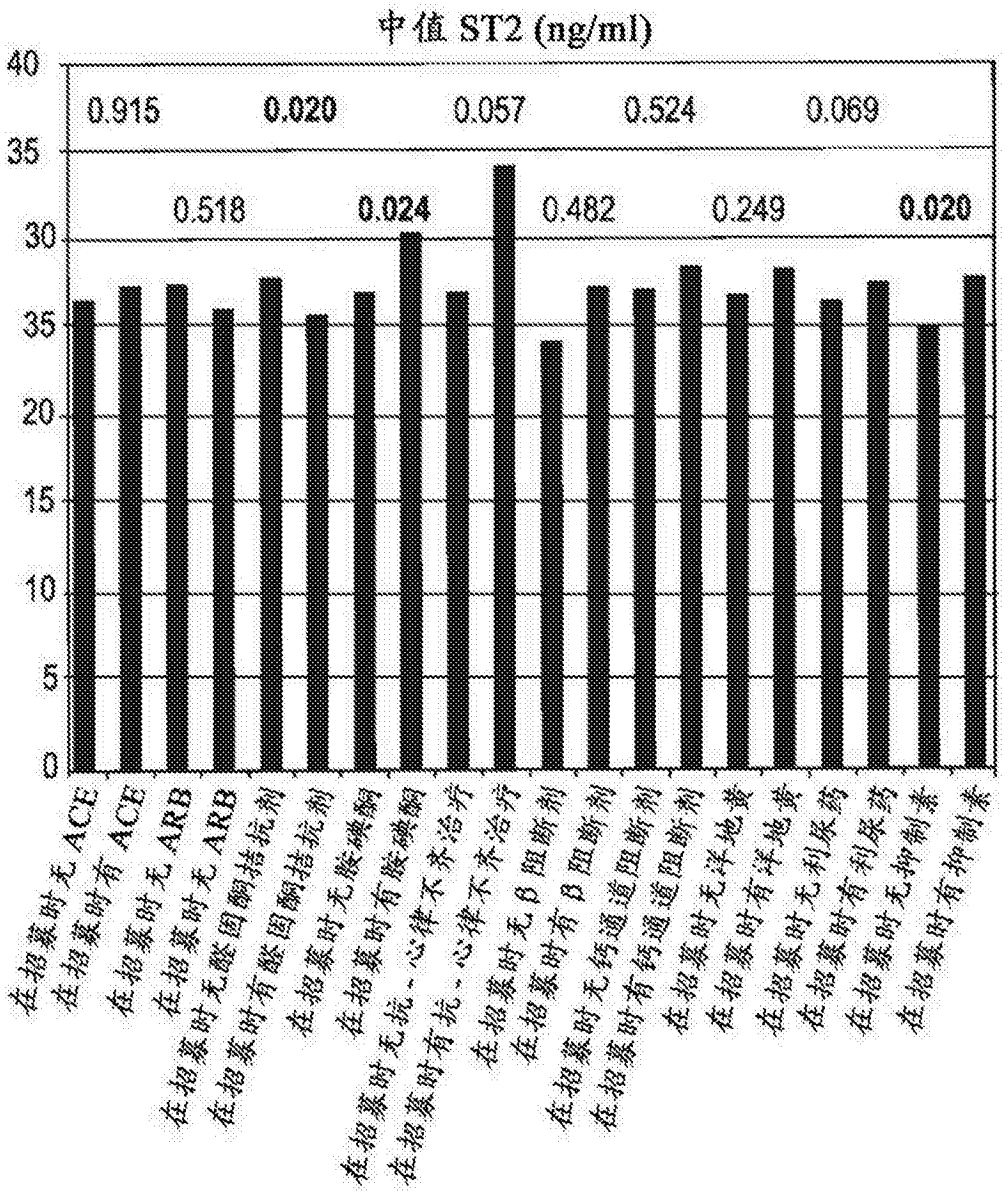

中值 ST2 (ng/ml)
40
35
30
35
20
15
10
5
0
0.915
0.020
0.057
0.524
0.069
0.518
0.024
0.482
0.249
0.020
在招募时无 ACE
在招募时有 ACE
在招募时无 ARB
在招募时无 ARB
在招募时无醛固酮拮抗剂
在招募时有醛固酮拮抗剂
在招募时无胺碘酮
在招募时有胺碘酮
在招募时无抗-心律不齐治疗
在招募时有抗-心律不齐治疗
在招募时无 β 阻断剂
在招募时有 β 阻断剂
在招募时无钙通道阻断剂
在招募时有钙通道阻断剂
在招募时无洋地黄
在招募时有洋地黄
在招募时无利尿药
在招募时有利尿药
在招募时无抑制素
在招募时有抑制素

图2B

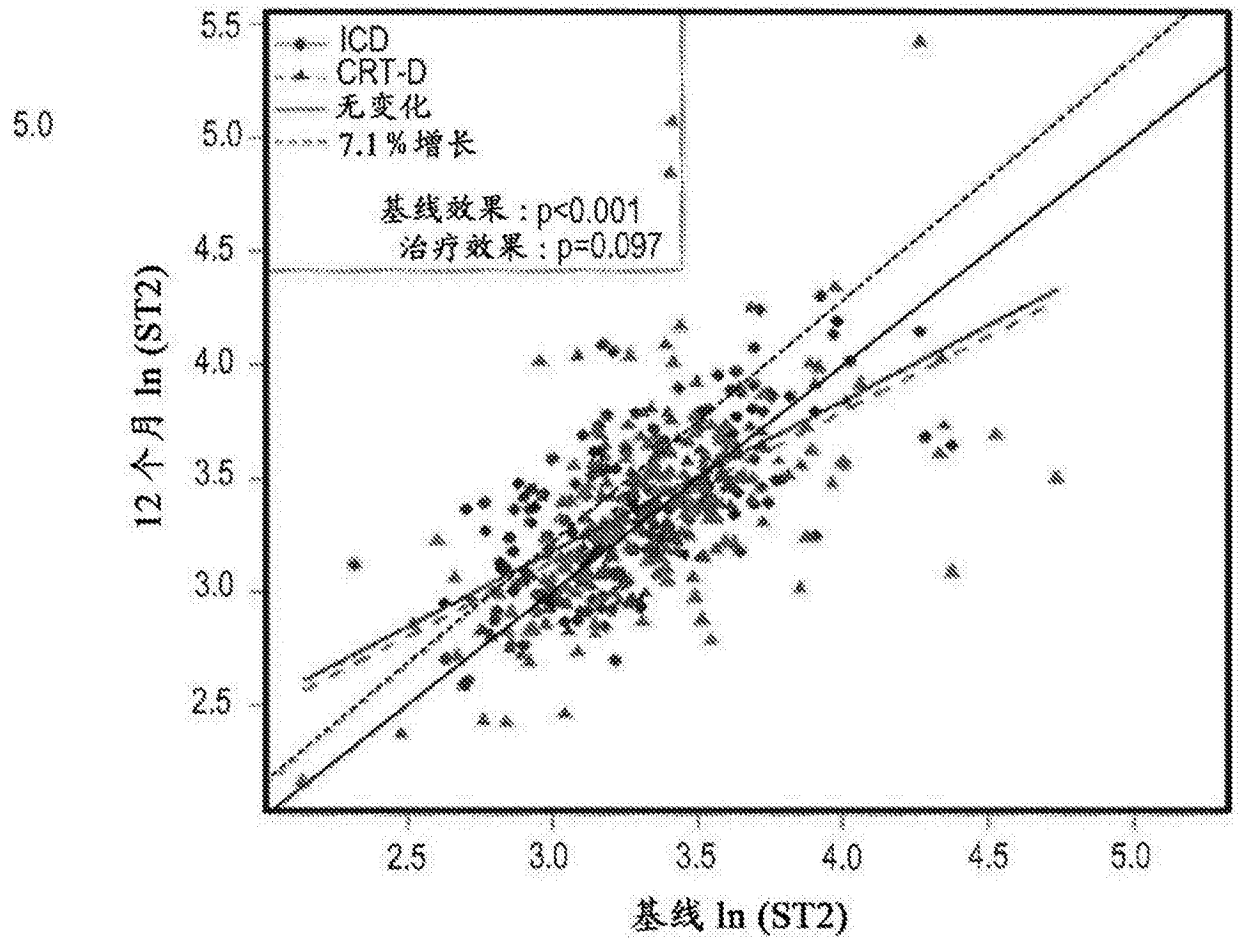

5.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
ICD
CRT-D
无变化
7.1％增长
基线效果：p<0.001
治疗效果：p=0.097
12 个月 ln (ST2)
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
基线 ln (ST2)

图3

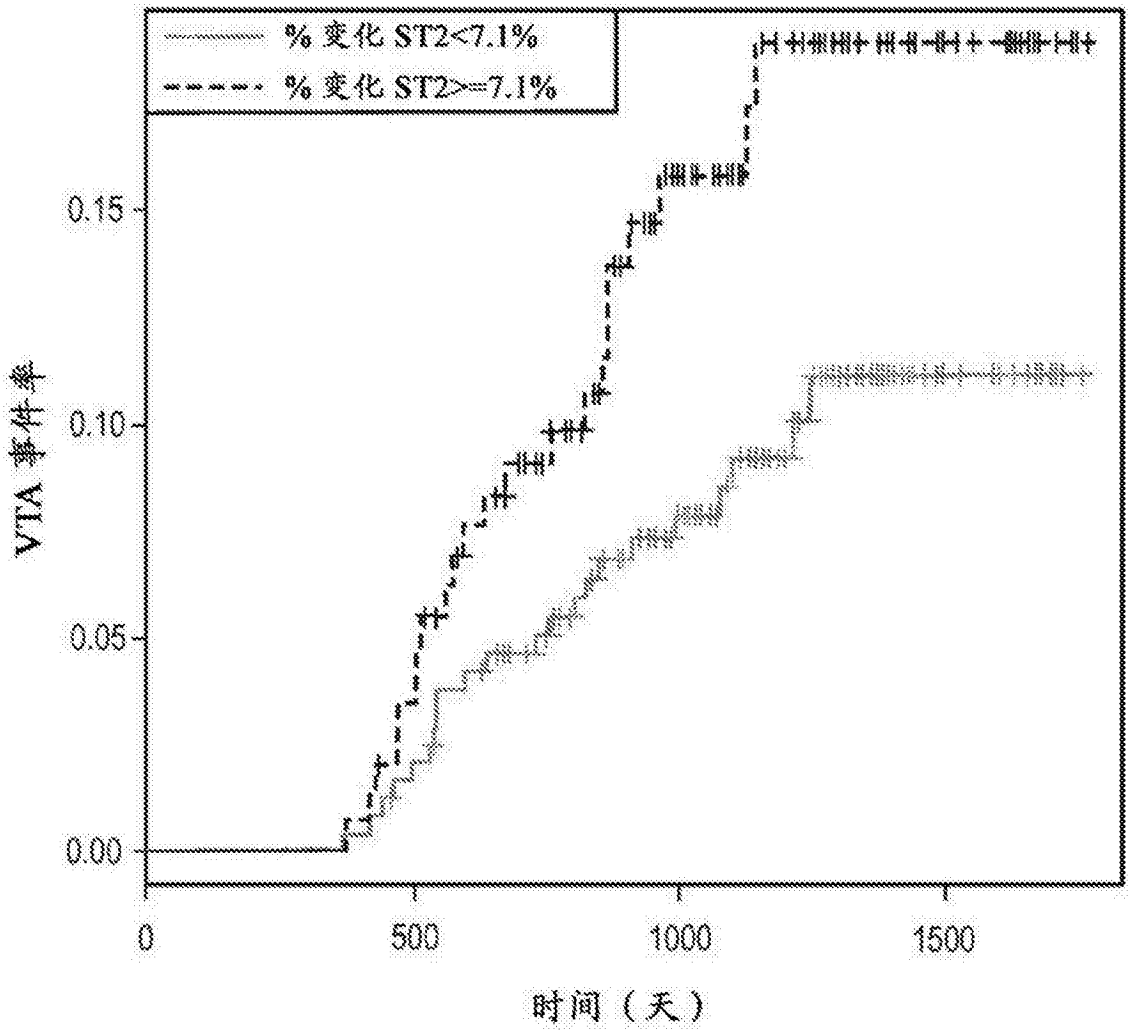


图4

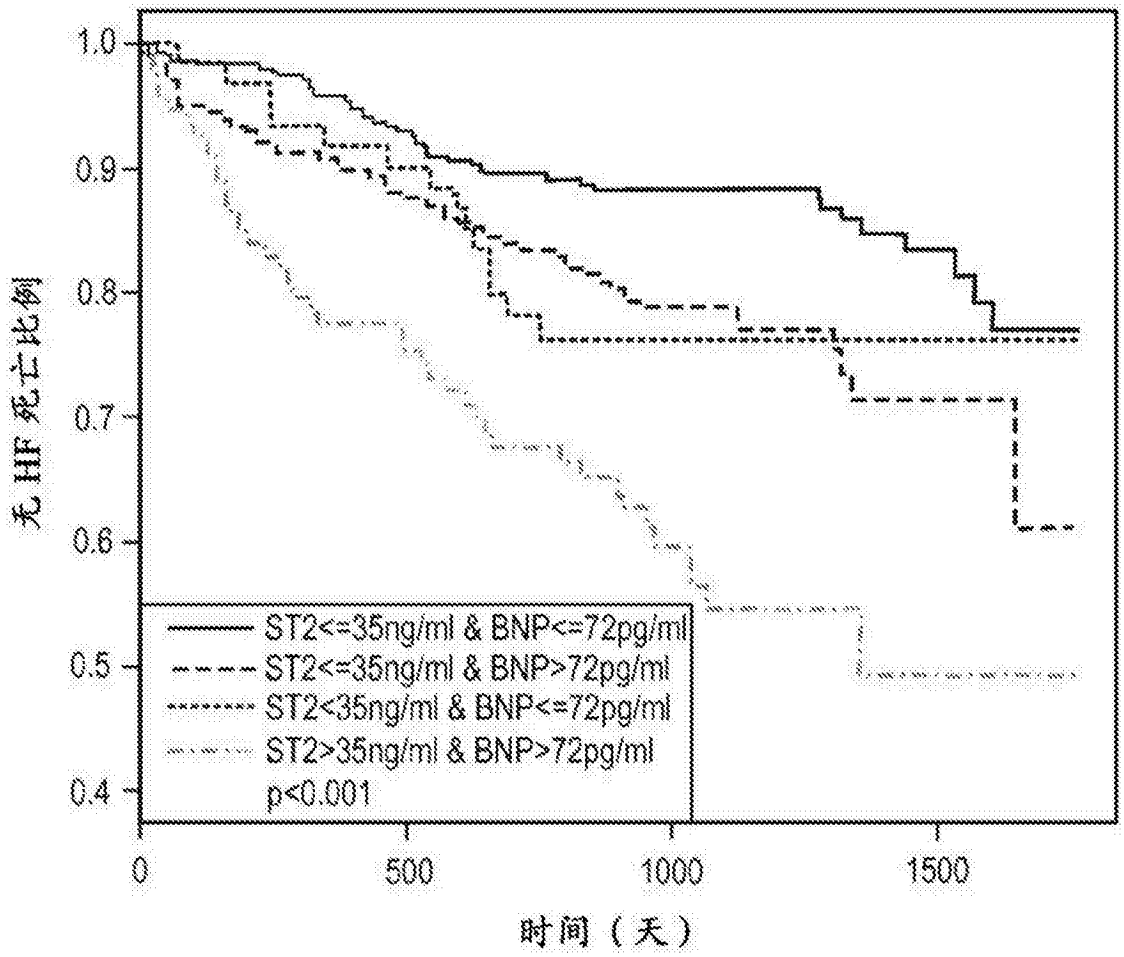

1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
无 HF 死亡比例
ST2<=35ng/ml & BNP<=72pg/ml
ST2<=35ng/ml & BNP>72pg/ml
ST2<35ng/ml & BNP<=72pg/ml
ST2>35ng/ml & BNP>72pg/ml
p<0.001
0
500
1000
1500
时间（天）

图5