



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110430801 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 30

(21) 申请号 201780077491.1

(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 110430801 A

(43) 申请公布日 2019.11.08

(30) 优先权数据

62/434,363 2016.12.14 US

62/479,118 2017.03.30 US

62/545,240 2017.08.14 US

62/583,768 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/US2017/066485 2017.12.14

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/112240 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

专利代理人 易方方

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101472639 A, 2009.07.01

审查员 王歆媛

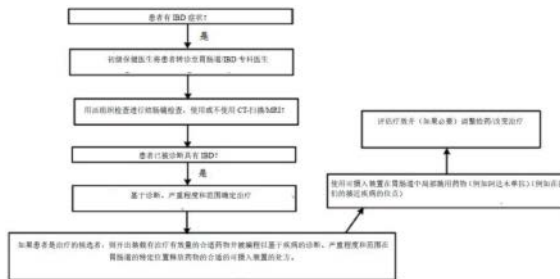
权利要求书3页 说明书220页
序列表31页 附图58页

(54) 发明名称

使用TNF抑制剂治疗胃肠道疾病

(57) 摘要

本公开的特征在于使用TNF抑制剂治疗胃肠道疾病的方法和组合物。



1. 可摄入装置在制备用于治疗受试者溃疡性结肠炎的组合物中的用途,其中所述治疗包括向所述受试者施用可摄入装置中的TNF抑制剂,

所述可摄入装置包括:

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TNF抑制剂;

释放机构,其具有将TNF抑制剂保持在贮存器中的关闭状态和允许将TNF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;

光源,其被配置以产生与受试者胃肠道相互作用的光以提供光反射率;

检测器,其被配置以检测光反射率以用于检测可摄入装置在受试者胃肠道中的位置;以及

处理器,其与检测器和执行器耦合,并且当根据所述检测到的光反射率确定可摄入装置在受试者的盲肠中时,触发执行器使释放机构从关闭状态转变为打开状态以在受试者的盲肠中释放TNF抑制剂,

其中疾病位点为结肠且其中所述盲肠已经被预先确定为靠近疾病位点,且

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受试者的回肠到所述盲肠的转移。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述治疗包括口服施用所述可摄入装置。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述可摄入装置进一步包括:

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。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,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%。

5. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述TNF抑制剂选自:阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普、赛妥珠单抗、戈利木单抗。

6. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述可摄入装置进一步包括位于所述壳体内部的气体发生单元,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,迫使释放机构从关闭状态变到打开状态,从而允许将TNF抑制剂经由开口从贮存器释放到装置外部,所述关闭状态将TNF抑制剂保持在贮存器中。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述可摄入装置进一步包括放置在所述壳体内或附接到所述壳体的安全装置,其中所述安全装置被配置成当所述内部压力超过阈值水平时释放所述壳体内部的内部压力。

8. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述治疗在施用所述可摄入装置后的时间点时在受试者的血浆中提供了TNF抑制剂水平,该TNF抑制剂水平低于全身施用等量TNF抑制剂后基本上相同时间点时受试者的血浆中的TNF抑制剂水平。

9. 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TNF抑制剂以团注形式递送至所述盲肠。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述反射率包括至少两个不同波长的光的反射率。

11. 根据权利要求10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。

12. 用于治疗受试者溃疡性结肠炎的可摄入装置, 其包括:

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TNF抑制剂;

释放机构, 其具有将TNF抑制剂保持在贮存器中的关闭状态和允许将TNF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;

光源, 其被配置以产生与受试者胃肠道相互作用的光以提供光反射率;

检测器, 其被配置以检测光反射率以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, 并且当根据所述检测到的光反射率确定可摄入装置在受试者的盲肠中时, 触发执行器使释放机构从关闭状态转变为打开状态以在受试者的盲肠中释放TNF抑制剂,

其中所述盲肠已经被预先确定为靠近疾病位点, 且其中所述疾病位点为结肠, 且

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受试者的回肠到所述盲肠的转移。

13. 根据权利要求12所述的可摄入装置, 其中所述治疗包括口服施用所述可摄入装置。

14. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 其中所述可摄入装置进一步包括:

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。

15. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 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%。

16. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 其中所述TNF抑制剂选自: 阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普、赛妥珠单抗、戈利木单抗。

17. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 其中所述可摄入装置进一步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, 迫使释放机构从关闭状态变到打开状态, 从而允许将TNF抑制剂经由开口从贮存器释放到装置外部, 所述关闭状态将TNF抑制剂保持在贮存器中。

18. 根据权利要求17所述的可摄入装置, 其中所述可摄入装置进一步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所述内部压力超过阈值水平时释放所述壳体内的内部压力。

19. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 其中所述治疗在施用装置后的时间点时在受试者的血浆中提供TNF抑制剂水平, 该TNF抑制剂水平低于全身施用等量TNF抑制剂后基本上相同时间点时受试者的血浆中的TNF抑制剂水平。

20. 根据权利要求12或13所述的可摄入装置, 其中所述治疗包括将所述TNF抑制剂以团注形式递送至所述盲肠。

21. 根据权利要求12所述的可摄入装置, 其中所述反射率包括至少两个不同波长的光的反射率。

22. 根据权利要求21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TNF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62/434,363,于2017年3月30日提交的62/479,118,于2017年8月14日提交的62/545,240,以及于2017年11月9日提交的62/583,768。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TNF抑制剂治疗胃肠道疾病的方法和组合物。

背景技术

[0004] 肿瘤坏死因子 α (也称为TNF- α 、TNF- α 、cachexin和cachectin)是一种细胞信号促炎细胞因子,主要由活化的巨噬细胞和T淋巴细胞产生,但是它也可以由其它细胞类型例如CD4+淋巴细胞、NK细胞、中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和神经元产生。TNF- α 定位于染色体6p21.3,并含有跨越约3千碱基的4个外显子。TNF- α 介导在胃肠疾病的发病机理中起主要作用的多种促炎信号,所述作用包括将嗜中性粒细胞和T细胞募集到局部炎症部位,激活凝血和纤维蛋白溶解,以及诱导肉芽肿形成。TNF- α 是胃肠疾病的潜在发病机制中的中枢细胞因子之一,所述胃肠疾病包括例如炎症性肠病(IBD)中的粘膜炎症、克罗恩病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎、感染性结肠炎、药物或化学诱导的结肠炎、憩室炎和缺血性结肠炎。

[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症性肠病(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TNF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TNF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TNF抑制剂。在一些实施方式中,制剂包含人类等效剂量(HED)的TNF抑制剂。

[0031] 在一些实施方式中,装置是能够释放固体TNF抑制剂或包含TNF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TNF抑制剂或包含TNF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TNF抑制剂或包含TNF抑制剂的制剂,而不考虑特定类型的TNF抑制剂。例如,TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂的释放。

[0037] 在一些实施方式中,本文提供了将TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂释放。

[0046] 在一些实施方式中,本文提供将TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂，其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的TNF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 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ 的TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂，其中该方法包括向受试者口服施用装填有TNF抑制剂的可摄入装置，其中TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂，其中TNF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

TNF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TNF抑制剂的释放机构(例如从包含TNF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TNF抑制剂的存储器;

[0075] 释放机构,其具有将TNF抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将TNF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TNF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TNF抑制剂的机构;

[0081] 和

[0082] 出口阀,其配置成允许TNF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TNF抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将TNF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TNF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TNF抑制剂释放的信号通信系统。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TNF抑制剂的存储器;

[0088] 释放机构,其具有将TNF抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将TNF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TNF抑制剂的存储器;

[0097] 释放机构,其具有将TNF抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂的存储器;

[0111] 释放机构,其具有将TNF抑制剂保持在存储器中的关闭状态和将TNF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TNF抑制剂,其中该方法包括向受试者口服施用装填有TNF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,TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂的可摄入装置、用于释放TNF抑制剂的释放机构(例如从包含TNF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、难治性克罗恩病或瘻管化克罗恩病)、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症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TNF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TNF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TNF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示例性步骤的流程图,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示例性步骤的流程图,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示例性步骤的流程图,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示例性步骤的流程图,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示例性步骤的流程图,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(%) ($\pm$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) 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 $\pm$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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-1 β ($\mu\text{g/ml}$) 的浓度的图。数据表示为平均值 $\pm$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) 浓度的图。数据表示为平均值 $\pm$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) 的浓度的图。数据表示为平均值 $\pm$ 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 $\alpha 4\beta 7$) 治疗的DSS小鼠在第14天的体重变化百分比 (%) ($\pm$ SEM)。数据表示为平均值 $\pm$ 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 ($\mu\text{g/ml}$) 血浆浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值 $\pm$ 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($\mu\text{g}/\text{ml}$)的浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值 $\pm$ 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($\mu\text{g}/\text{ml}$),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 $\pm$ 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($\mu\text{g}/\text{g}$)浓度的图,其中IP与IC进行比较。数据表示为平均值 $\pm$ 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($\mu\text{g}/\text{g}$)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 $\pm$ 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 $\alpha 4\beta 7$)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 $\pm$ 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 $\alpha 4\beta 7$)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 $\pm$ 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 $\alpha 4\beta 7$)的治疗组的血液中的Th记忆细胞的平均百分比(平均值 $\pm$ 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 $\pm$ 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($\mu\text{g/ml}$)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 $\text{TNF}\alpha$ 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 $\text{TNF}\alpha$ (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(%) ($\pm\text{SEM}$)的图。数据表示为平均值 $\pm\text{SEM}$ 。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(P0) (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 $\pm\text{SEM}$ 。

[0190] 图57是显示每日(QD)经口服(P0) (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 $\pm\text{SEM}$ 。

[0191] 图58是显示每日(QD)经口服(P0) (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 $\pm\text{SEM}$ 。

[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 $\pm\text{SEM}$ 。

[0193] 图60是显示每日(QD)经口服(P0) (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(I1-2)浓度($\mu\text{g/ml}$)的图,其中P0与IC进行比较。数据表示为平均值 $\pm\text{SEM}$ 。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(P0) (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(I1-6)浓度($\mu\text{g/ml}$)的图。数据表示为平均值 $\pm\text{SEM}$ 。

[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TNF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TNF抑制剂的药物制剂,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释放。例如,在一个实施方式中,药物制剂包含治疗有效量的TNF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于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。随后可经由可摄入装置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制剂和方法的各个方面。

[0213] 制剂,包括药物制剂

[0214] 如本文所用,TNF抑制剂的“制剂”可指纯净形式的TNF抑制剂,例如冻干的TNF抑制剂,或TNF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TNF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TweenTM、PluronicTM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W02006/044908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TNF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、聚合物和疏聚物中的一种或多种。可包括在具有TNF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、丁基化羧基甲苯、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、赤藓红钠盐、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、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、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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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 DepotTM(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TNF抑制剂在体内停留长时间后,它们可能由于暴露于37°C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TNF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。TNF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,TNF抑制剂存在于装置内的药物制剂中。

[0228] 在一些实施方式中,TNF抑制剂存在于装置内的溶液中。

[0229] 在一些实施方式中,TNF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,TNF抑制剂以TNF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] “炎症性肠病”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、降结肠、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 Med353:1912-25,2005;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,Gastroenterology146:(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 Meeting2014)。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,TNF α 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“抗酿酒酵母菌抗体”(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.USA 81:6851-6855 (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TNF抑制剂和/或包含TNF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] TNF α 抑制剂

[0266] 术语“TNF α 抑制剂”系指直接或间接抑制、损害、减少、下调或阻断TNF α 活性和/或表达的药剂。在一些实施方式中,TNF α 抑制剂是抑制性核酸、抗体或其抗原结合片段、融合蛋白、可溶性TNF α 受体(可溶性TNFR1或可溶性TNFR2)或小分子TNF α 拮抗剂。在一些实施方式中,抑制性核酸是核酶、小发夹RNA、小干扰RNA、反义核酸或适体。

[0267] 直接抑制、损害、减少、下调或阻断TNF α 活性和/或表达的示例性TNF α 抑制剂例如可以抑制或减少TNF α 与其受体(TNFR1和/或TNFR2)的结合,和/或抑制或降低细胞(例如哺乳动物细胞)中TNF α 或TNF α 受体(TNFR1或TNFR2)的表达水平。直接抑制、损害、减少、下调或阻断TNF α 活性和/或表达的TNF α 抑制剂的非限制性示例包括抑制性核酸(例如本文所述的任何抑制性核酸示例)、抗体或其片段、融合蛋白、可溶性TNF α 受体(例如可溶性TNFR1或可溶性TNFR2)和小分子TNF α 拮抗剂。

[0268] 可间接抑制、损害、减少、下调或阻断TNF α 活性和/或表达的示例性TNF α 抑制剂例如可抑制或降低哺乳动物细胞中TNF α 受体(例如TNFR1或TNFR2)的下游信号传导水平(例如降低以下一种或多种信号蛋白的水平和/或活性:哺乳动物细胞中的TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、和NF- κ B)和/或降低哺乳动物细胞中由TNF α 诱导的基因表达水平(例如降低由例如选自NF- κ B、c-Jun和ATF2的群组中的一个或多个转录因子调节的基因转录)。Wajant等,Cell Death Differentiation 10:45-65, 2003(以引用方式并入本文)中提供了TNF α 受体下游信号传导的描述。例如,这样的间接TNF α 抑制剂可以是靶向(减少表达)TNF α 受体下游的信号成分(例如本文所述或本领域已知的TNF α 受体下游的任一个或多个信号传导成分)、TNF α 诱导基因(例如本领域已知的任何TNF α 诱导基因),或选自NF- κ B、C-Jun和ATF2的群组中的转录因子的抑制性核酸。

[0269] 在其它实例中,这样的间接TNF α 抑制剂可以是TNF α 受体下游的信号传导成分的小分子抑制剂(例如本文所述或本领域已知的TNF α 受体下游的任何信号传导成分)、由TNF α 诱导基因编码的蛋白质的小分子抑制剂(例如本领域已知的由TNF α 诱导基因编码的任何蛋白质),以及选自NF- κ B、C-Jun和ATF2的群组中的转录因子的小分子抑制剂。

[0270] 在其它实施方式中,TNF α 抑制剂能够间接抑制、损害、减少、下调或阻断哺乳动物细胞(例如巨噬细胞、CD4+淋巴细胞、NK细胞、中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞或神经元)中的一种或多种成分,所述成分参与导致TNF α mRNA转录、TNF α mRNA稳定化和NA稳定和TNF α mRNA翻译的信号传导通路(例如选自CD14、MYD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP和MK2的群组中的一种或多种成分)。例如,这种间接的TNF α 抑制剂可以是一种抑制性核酸,其靶向(减少表达)哺乳动物细胞中参与导致TNF α mRNA转录、TNF α mRNA稳定化和TNF α mRNA翻译的信号通路的成分(例如选自CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP和MK2的群组中的成分)。在其它实例中,间接的TNF α 抑制剂是哺乳动物细胞中的成分的

小分子抑制剂,该成分参与导致TNF α mRNA转录、TNF α mRNA稳定和TNF α mRNA翻译的信号传导通路(例如选自CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP和MK2的群组中的成分)。

[0271] 抑制性核酸

[0272] 可降低哺乳动物细胞中的TNF α 、TNFR1、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP的表达或MK2mRNA表达的抑制性核酸,包括反义核酸分子,即其核苷酸序列与以下中的所有或部分互补的核酸:TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA(例如与SEQ ID NO:1-37中任一个的全部或部分互补)。

[0273] 人类TNF α CDS (SEQ ID NO:1)

[0274] ATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTCCCCAAGAAGACAGGGGGG
CCCCAGGGCTCCAGGCGGTGCTTGTTCCTCAGCCTCTTCTCCTTCTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTG
CCTGCTGCACTTTGGAGTGATCGGCCCCCAGAGGGAAGAGTTCCCCAGGGACCTCTCTCTAATCAGCCCTCTGGCCC
AGGCAGTCAGATCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTAGCAAACCTCAAGCTGAGGGG
CAGCTCCAGTGGCTGAACCGCCGGGCCAATGCCCTCCTGGCCAATGGCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGT
GCCATCAGAGGGCCTGTACCTCATCTACTCCAGGTCCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCCCTCCACCCATGTGCTCC
TCACCCACACCATCAGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACCTCCTCTCTGCCATCAAGAGCCCCTGC
CAGAGGGAGACCCAGAGGGGGCTGAGGCCAAGCCCTGGTATGAGCCCATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGA
GAAGGGTGACCGACTCAGCGCTGAGATCAATCGGCCCCGACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTG
GGATCATTGCCCTGTGA

[0275] 人类TNFR1CDS (SEQ ID NO:2)

[0276] ATGGGCCTCTCCACCGTGCCTGACCTGCTGCTGCCGCTGGTGCTCCTGGAGCTGTTGGTGGGAATATAC
CCCTCAGGGGTTATTGGACTGGTCCCTCACCTAGGGGACAGGGAGAAGAGAGATAGTGTGTGTCCCCAAGGAAAATA
TATCCACCCTCAAAATAATTGATTTGCTGTACCAAGTGCCACAAAGGAACCTACTTGTACAATGACTGTCCAGGCC
CGGGGCAGGATACGGACTGCAGGGAGTGTGAGAGCGGCTCCTTACCAGCTTCAGAAAACACCTCAGACACTGCCTC
AGCTGCTCCAAATGCCGAAAGGAAATGGGTCAGGTGGAGATCTCTTCTTGCACAGTGGACCGGGACACCGTGTGTGG
CTGCAGGAAGAACCAGTACCGGCATTATTGGAGTGAAAACCTTTTCCAGTGCTTCAATTGCAGCCTCTGCCTCAATG
GGACCGTGCACCTCTCCTGCCAGGAGAAACAGAACACCGTGTGCACCTGCCATGCAGGTTTCTTTCTAAGAGAAAAC
GAGTGTGTCTCCTGTAGTAACTGTAAGAAAAGCCTGGAGTGCACGAAGTTGTGCCTACCCAGATTGAGAATGTTAA
GGGCACTGAGGACTCAGGCACCACAGTGCTGTTGCCCTGGTCATTTTCTTTGGTCTTTGCCTTTTATCCCTCCTCT
TCATTGGTTTAATGTATCGCTACCAACGGTGGAAGTCCAAGCTCTACTCCATTGTTTGTGGGAAATCGACACCTGAA
AAAGAGGGGGAGCTTGAAGGAATACTACTAAGCCCCTGGCCCCAAACCAAGCTTCAGTCCCACTCCAGGCTTCAC
CCCCACCCTGGGCTTCAGTCCCGTGCCAGTTCACCTTACCTCCAGCTCCACCTATACCCCGGTGACTGTCCCA
ACTTTGCGGCTCCCCGCAGAGAGGTGGCACCACCCTATCAGGGGGCTGACCCCATCCTTGCAGACAGCCCTCGCCTCC

GACCCCATCCCCAACCCCTTCAGAAGTGGGAGGACAGCGCCACAAGCCACAGAGCCTAGACACTGATGACCCCGC
GACGCTGTACGCCGTGGTGGAGAACGTGCCCCCGTTGCGCTGGAAGGAATTTCGTGCGGCGCCTAGGGCTGAGCGACC
ACGAGATCGATCGGCTGGAGCTGCAGAACGGGCGCTGCCTGCGCGAGGCGCAATACAGCATGCTGGCGACCTGGAGG
CGGCGCACGCCGCGGCGGAGGCCACGCTGGAGCTGCTGGGACGCGTGCTCCGCGACATGGACCTGCTGGGCTGCCT
GGAGGACATCGAGGAGGCGCTTTGCGGCCCGCCGCCCTCCCGCCGCGCCAGTCTTCTCAGATGA

[0277] 人类TNFR2CDS (SEQ ID NO:3)

[0278] ATGGCGCCCGTCGCCGTCTGGGCGCGCTGGCCGTCGGACTGGAGCTCTGGGCTGCGGCGCACGCCTTG
CCCGCCAGGTGGCATTACACCCCTACGCCCCGAGCCCGGGAGCACATGCCGGCTCAGAGAATACTATGACCAGAC
AGCTCAGATGTGCTGCAGCAAATGCTCGCCGGGCCAACATGCAAAAGTCTTCTGTACCAAGACCTCGGACACCGTGT
GTGACTCCTGTGAGGACAGCACATACCCAGCTCTGAACTGGGTTCGCGAGTGCTTGAGCTGTGGCTCCCGCTGT
AGCTCTGACCAGGTGAAACTCAAGCCTGCACTCGGGAACAGAACCGCATCTGCACCTGCAGGCCCGGCTGGTACTG
CGCGCTGAGCAAGCAGGAGGGGTGCCGGCTGTGCGCGCCGCTGCGCAAGTGCCGCCCGGGCTTCGGCGTGGCCAGAC
CAGGAAGTGAACATCAGACGTGGTGTGAAGCCCTGTGCCCCGGGACGTTCTCCAACACGACTTCATCCACGGAT
ATTTGCAGGCCCCACCAGATCTGTAACGTGGTGGCCATCCCTGGGAATGCAAGCATGGATGCAGTCTGCACGTCCAC
GTCCCCACCCGGAGTATGGCCCCAGGGGCGAGTACACTTACCCAGCCAGTGTCCACACGATCCCAACACACGCAGC
CAACTCCAGAACCCAGCACTGCTCCAAGCACCTCCTTCTGCTCCCAATGGGCCCCAGCCCCCAGCTGAAGGGAGC
ACTGGCGACTTCGCTCTTCCAGTTGGACTGATTGTGGGTGTGACAGCCTTGGGTCTACTAATAATAGGAGTGGTGAA
CTGTGTCATCATGACCCAGGTGAAAAAGAAGCCCTTGTGCCTGCAGAGAGAAGCCAAGGTGCCTCACTTGCTGCCG
ATAAGGCCCGGGGTACACAGGGCCCCGAGCAGCAGACCTGCTGATCACAGCGCCGAGCTCCAGCAGCAGCTCCCTG
GAGAGCTCGGCCAGTGCGTTGGACAGAAGGGCGCCCACTCGGAACCAGCCACAGGCACCAGGCGTGGAGGCCAGTGG
GGCCGGGGAGGCCCCGGGCCAGCACCGGGAGCTCAGATTCTTCCCCTGGTGGCCATGGGACCCAGGTCAATGTACCT
GCATCGTGAACGTCTGTAGCAGCTCTGACCACAGCTCACAGTGCTCCTCCCAAGCCAGCTCCACAATGGGAGACACA
GATTCCAGCCCCTCGGAGTCCCCGAAGGACGAGCAGGTCCCCTTCTCCAAGGAGGAATGTGCCTTTCGGTACAGCT
GGAGACGCCAGAGACCCTGCTGGGGAGCACCGAAGAGAAGCCCCTGCCCTTGGAGTGCCTGATGCTGGGATGAAGC
CCAGTTAA

[0279] 人类TRADD CDS (SEQ ID NO:4)

[0280] ATGGCAGCTGGGCAAAATGGGCACGAAGAGTGGGTGGGCAGCGCATACCTGTTTGTGGAGTCCTCGCTG
GACAAGGTGGTCCTGTGCGATGCCTACGCGCACCCCCAGCAGAAGGTGGCAGTGACAGGGCTCTGCAGGCTGCCTT
GGCAGAGAGCGGCGGGAGCCCGACGTGCTGCAGATGCTGAAGATCCACCGCAGCGACCCGCAGCTGATCGTGCAGC
TGCGATTCTGCGGGCGGCAGCCCTGTGGCCGCTTCCTCCGCGCCTACCGCGAGGGGGCGCTGCGCGCCGCGCTGCAG
AGGAGCCTGGCGGCCGCGCTCGCCCAGCACTCGGTGCCGCTGCAACTGGAGCTGCGCGCCGGCGCCGAGCGGCTGGA
CGCTTTGCTGGCGGACGAGGAGCGCTGTTTGTGAGTTGCATCCTAGCCCAGCAGCCGACCGGCTCCGGGATGAAGAAC
TGGCTGAGCTGGAGGATGCGCTGCGAAATCTGAAGTGCGGCTCGGGGGCCCGGGGTGGCGACGGGGAGGTGCTTCG
GCCCCCTTGAGCCCCCGGTGCCCTCTCTGTGCGGAGGTGAAGCCGCCGCCGCCGCCACCTGCCAGACTTTTCT
GTTCCAGGGTCAGCCTGTAGTGAATCGGCCGCTGAGCCTGAAGGACCAACAGACGTTTCGCGCGCTCTGTGGGTCTCA
AATGGCGCAAGGTGGGGCGCTCACTGCAGCGAGGCTGCCGGGCGCTGCGGGACCCGGCGCTGGACTCGCTGGCCTAC
GAGTACGAGCGCGAGGGACTGTACGAGCAGGCCTTCCAGCTGCTGCGGCGCTTCGTGCAGGCCGAGGGCCGCCGCGC
CACGCTGCAGCGCCTGGTGGAGGCACTCGAGGAGAACGAGCTCACCAGCCTGGCAGAGGACTTGCTGGGCCTGACCG
ATCCCAATGGCGGCCTGGCCTAG

[0281] 人类TRAF2CDS (SEQ ID NO:5)

[0282] ATGGCTGCAGCTAGCGTGACCCCCCTGGCTCCCTGGAGTTGCTACAGCCCGGCTTCTCCAAGACCCT
CCTGGGGACCAAGCTGGAAGCCAAGTACCTGTGCTCCGCCTGCAGAAACGTCCTCCGCAGGCCCTTCCAGGCGCAG
TGTGGCCACCGTACTGCTCCTTCTGCCTGGCCAGCATCCTCAGCTCTGGGCCTCAGAACTGTGCTGCCTGTGTTC
ACGAGGGCATATATGAAGAAGGCATTTCTATTTTAGAAAGCAGTTTCGGCCTTCCCAGATAATGCTGCCCCGAGGGA
GGTGGAGAGCCTGCCGGCCGTCTGTCCCAGTGATGGATGCACCTGGAAGGGGACCCTGAAAGAATACGAGAGCTGC
CACGAAGGCCGCTGCCCCGCTCATGCTGACCGAATGTCCCGCTGCAAAGGCCTGGTCCGCCTTGGTGAAAAGGAGC
GCCACCTGGAGCACGAGTGCCCGGAGAGAAGCCTGAGCTGCCGGCATTGCCGGGCACCCTGCTGCGGAGCAGACGT
GAAGGCGCACACGAGGTCTGCCCCAAGTTCCCTTAACCTGTGACGGCTGCGGCAAGAAGAAGATCCCCCGGGAG
AAGTTTCAGGACCACGTCAAGACTTGTGGCAAGTGTGAGTCCCTTGCAGATTCCACGCCATCGGCTGCCTCGAGA
CGGTAGAGGGTGAGAAACAGCAGGAGCACGAGGTGCAGTGGCTGCGGGAGCA CCTGGCCATGCTACTGAGCTCGG
TGCTGGAGGCAAAGCCCCCTCTTGGGAGACCAGAGCCACGCGGGGTCAGAGCTCCTGCAGAGGTGCGAGAGCCTGGAG
AAGAAGACGGCCACTTTTGAGAACATTGTCTGCGTCTGAACCGGGAGGTGGAGAGGTGGCCATGACTGCCGAGGC
CTGCAGCCGGCAGCACCGGCTGGACCAAGACAAGATTGAAGCCCTGAGTAGCAAGGTGCAGCAGCTGGAGAGGAGCA
TTGGCCTCAAGGACCTGGCGATGGCTGACTTGGAGCAGAAGGTCTTGGAGATGGAGGCATCCACCTACGATGGGGTC
TTCATCTGGAAGATCTCAGACTTCGCCAGGAAGCGCCAGGAAGCTGTGGCTGGCCGCATACCCGCCATCTTCTCCCC
AGCCTTCTACACCAGCAGGTACGGCTACAAGATGTGTCTGCGTATCTACCTGAACGGCGACGGCACCGGGCGAGGAA
CACACCTGTCCCTCTTCTTTGTGGTGATGAAGGGCCCGAATGACGCCCTGCTGCGGTGGCCCTTCAACCAGAAGGTG
ACCTTAATGCTGCTCGACCAGAATAACCGGGAGCACGTGATTGACGCCTTCAGGCCCCGACGTGACTTCATCTCTTT
TCAGAGGCCAGTCAACGACATGAACATCGCAAGCGGCTGCCCCCTCTTCTGCCCCGTCTCCAAGATGGAGGCAAAGA
ATTCCTACGTGCGGGACGATGCCATCTTCATCAAGGCCATTGTGGACCTGACAGGGCTCTAA

[0283] 人类MEKK1CDS (SEQ ID NO:6)

[0284] ATGGCGGCGGCGGCGGGGAATCGCGCCTCGTCGTCGGGATTCCCGGGCGCCAGGGCTACGAGCCCTGA
GGCAGGCGGCGGCGGAGGAGCCCTCAAGGCGAGCAGCGCGCCCGCGGCTGCCGCGGGACTGCTGCGGGAGGCGGGC
AGCGGGGGCCGCGAGCGGGCGGACTGGCGGCGGCGGCAGCTGCGCAAAGTGCGGAGTGTGGAGCTGGACCAGCTGC
CTGAGCAGCCGCTCTTCCTTGCCGCCTACCGCCGGCCTCCTCGACTTCCCCGTCGCCGGAGCCCGCGGACGCAGC
GGGGAGTGGGACCGGCTTCCAGCCTGTGGCGGTGCCGCCGCCACGGAGCCGCGAGCCGCGGCGGCGGCCACCTT
ACCGAGTCGGTGGCGGCGCCGACAGCGGCGCCTCGAGTCCCGCAGCGGCCGAGCCCGGGGAGAAGCGGGCGCCCG
CCGCCGAGCCGTCTCCTGCAGCGGCCCCCGCGGTCTGTGAGATGGAGAATAAAGAACTCTCAAAGGGTTGCACAA
GATGGATGATCGTCCAGAGGAACGAATGATCAGGGAGAACTGAAGGCAACCTGTATGCCAGCCTGGAAGCACGAA
TGTTTGAAAGGAGAAAATAGGCGAGGGCCTGTGGTGGTAAACCAATCCCAGTTAAAGGAGATGGATCTGAAATGA
ATCACTTAGCAGCTGAGTCTCCAGGAGAGGTCCAGGCAAGTGCGGCTTACCAGCTTCCAAAGGCCGACGCAGTCC
TTCTCCTGGCAACTCCCCATCAGGTGCGACAGTGAAATCAGAATCTCCAGGAGTAAGGAGAAAAAGAGTTTCCCCA
GTGCCTTTTTCAGAGTGGCAGAATCACACCACCCCGAAGAGCCCTTACCAGATGGCTTCTACCATATAGCCCTG
AGGAAACAAACCGCCGTGTTAACAAAGTGATGCGGGCCAGACTGTACTTACTGCAGCAGATAGGGCCTAACTCTTT
CCTGATTGGAGGAGACAGCCCAGACAATAAATACCGGTGTTTATTGGGCCTCAGAACTGCAGCTGTGCACGTGGA
ACATTCTGTATTCTGCTATTTGTGATGCTCCGGGTGTTTCAACTAGAACCTTACAGCCCAATGTTATGGAGAA
AACTTTAAAGAATTTTGAGGTTGAGAGTTTGTTCAGAAATATCACAGTAGGCGTAGCTCAAGGATCAAAGCTCC
ATCTCGTAACACCATCCAGAAGTTTGTTCACGCATGTCAAATTCTCATACATTGTCATCATCTAGTACTTCTACG

TCTAGTTCAGAAAACAGCATAAAGGATGAAGAGGAACAGATGTGTCCTATTTGCTTGTTGGGCATGCTTGATGAAG
AAAGTCTTACAGTGTGTGAAGACGGCTGCAGGAACAAGCTGCACCACCACTGCATGTCAATTTGGGCAGAAGAGTG
TAGAAGAAATAGAGAACCTTTAATATGTCCCTTTGTAGATCTAAGTGGAGATCTCATGATTTCTACAGCCACGAG
TTGTCAAGTCTGTGGATTCCCCTTCTCCCTCAGAGCTGCACAGCAGCAAACCGTACAGCAGCAGCCTTTGGCTG
GATCACGAAGGAATCAAGAGAGCAATTTTAACCTTACTCATTATGGAACCTCAGCAAATCCCTCCTGCTTACAAAGA
TTTAGCTGAGCCATGGATTCAAGTGTTTGAATGGAACCTCGTTGGCTGCTTATTTCTAGAAACTGGAATGTGAGA
GAGATGGCCCTCAGGCGTCTTCCCATGATGTCAGTGGGGCCCTGCTGTTGGCAAATGGGGAGAGCACTGGAAATT
CTGGGGGCAGCAGTGGAAGCAGCCGAGTGGGGGAGCCACCAGTGGGTCTTCCCAGACCAGTATCTCAGGAGATGT
GGTGGAGGCATGCTGCAGCGTTCTGTCAATGGTCTGTGCTGACCCTGTCTACAAAGGTACGTTGCTGCTTTAAAA
ACATTGAGAGCCATGCTGGTATATACTCCTTGCCACAGTTTAGCGGAAAGAATCAAACCTCAGAGACTTCTCCAGC
CAGTTGTAGACACCATCCTAGTCAAATGTGCAGATGCCAATAGCCGCACAAGTCAGCTGTCCATATCAACACTGTT
GGAACGTGCAAAGGCCAAGCAGGAGAGTTGGCAGTTGGCAGAGAAATACTAAAAGCTGGATCCATTGGTAT TGG
TGGTGTGATTATGTCTTAAATTGTATTCTTGAAAACCAAACCTGAATCAAACAATTGGCAAGAACTTCTTGGCCGCC
TTTGTCTTATAGATAGACTGTTGTTGGAATTTCTGCTGAATTTATCCTCATATTGTCAGTACTGATGTTTCACAA
GCTGAGCCTGTTGAAATCAGGTATAAGAAGCTGCTGTCCCTCTTAACCTTTGCTTTGCAGTCCATTGATAATTCCCA
CTCAATGGTTGGCAAACCTTTCCAGAAGGATCTACTTGAGTTCTGCAAGAATGGTTACTACAGTACCCCATGTGTTTT
CAAACCTGTTAGAAATGCTGAGTGTTCAGTTCCACTCACTTACCAGGATGCGTCGCCGTTTGATGGCTATTGCA
GATGAGGTGGAAATTGCCGAAGCCATCCAGTTGGGCGTAGAAGACACTTTGGATGGTCAACAGGACAGCTTCTTGCA
GGCATCTGTTCCCAACAACCTATCTGGAAACCACAGAGAACAGTTCCTGAGTGCACAGTCCATTTAGAGAAAACCTG
GAAAAGGATTATGTGCTACAAAATTGAGTGCCAGTTCAGAGGACATTTCTGAGAGACTGGCCAGCATTTTCAGTAGGA
CCTTCTAGTTCAACAACAACAACAACAACAACAGAGCAACCAAAGCCAATGGTTCAAACAAAAGGCAGACCCCA
CAGTCAGTGTGTTGAACTCCTCTCCTTTATCTCATCATTCCCAATTAATGTTTCCAGCCTTGTCACCCCTTCTTCTT
CTACCCCATCTGTACCAGCTGGCACTGCAACAGATGTCTCTAAGCATAGACTTCAGGGATTCAATTCCTGCAGAATA
CCTTCTGCATCTCCTCAAACACAGCGCAAGTTTTCTCTACAATTCACAGAACTGTCCTGAAAACAAAGACTCAGA
TAAACTTTCCCAGTCTTTACTCAGTCAAGACCCTTGCCCTCCAGTAACATACACAGGCCAAAGCCATCTAGACCTA
CCCCAGGTAATACAAGTAAACAGGGAGATCCCTCAAAAAATAGCATGACACTTGATCTGAACAGTAGTTCCAAATGT
GATGACAGCTTTGGCTGTAGCAGCAATAGTAGTAATGCTGTTATACCCAGTGACGAGACAGTGTTCACCCAGTAGA
GGAGAAATGCAGATTAGATGTCAATACAGAGCTCAACTCCAGTATTGAGGACCTTCTTGAAGCATCTATGCCTTCAA
GTGATACAACAGTAACTTTAAGTCAGAAAGTTGCTGTCTGCTCCTGAAAAGGCTGAAAATGATGATACCTACAAA
GATGATGTGAATCATAATCAAAAGTGCAAAGAGAAGATGGAAGCTGAAGAAGAAGAAGCTTTAGCAATTGCCATGGC
AATGTCAGCGTCTCAGGATGCCCTCCCCATAGTTCCTCAGCTGCAGGTTGAAAATGGAGAAGATATCATCATTATTC
AACAGGATACACCAGAGACTCTACCAGGACATACCAAAGCAAAACAACCGTATAGAGAAGACACTGAATGGCTGAAA
GGTCAACAGATAGGCCTTGAGCATTCTTCTTGTATCAGGCTCAAGATGTGGGAACTGGAACCTTAATGGCTGT
TAAACAGGTGACTTATGTCAGAAACACATCTTCTGAGCAAGAAGAAGTAGTAGAAGCACTAAGAGAAGAGATAAGAA
TGATGAGCCATCTGAATCATCCAAACATCATTAGGATGTTGGGAGCCACGTGTGAGAAGAGCAATTACAATCTCTTC
ATTGAATGGATGGCAGGGGGATCGGTGGCTCATTGTGCTGAGTAAATATGGAGCCTTCAAAGAATCAGTAGTTATTAA
CTACACTGAACAGTTACTCCGTGGCCTTTCTGATCTCCATGAAAACCAAATCATTACAGAGATGTCAAAGGTGCCA
ATTTGCTAATTGACAGCACTGGTCAGAGACTAAGAATTGCAGATTTTGGAGCTGCAGCCAGGTTGGCATCAAAAGGA
ACTGGTGCAGGAGAGTTTCAGGGACAATTACTGGGGACAATTGCATTTATGGCACCTGAGGTACTAAGAGGTCAACA

GTATGGAAGGAGCTGTGATGTATGGAGTGTTGGCTGTGCTATTATAGAAATGGCTTGTGCAAAACCACCATGGAATG
CAGAAAAACACTCCAATCATCTTGCTTTGATATTTAAGATTGCTAGTGCAACTACTGCTCCATCGATCCCTTCACAT
TTGTCTCCTGGTTTACGAGATGTGGCTCTTCGTTGTTTAGAACTTCAACCTCAGGACAGACCTCCATCAAGAGAGCT
ACTGAAGCATCCAGTCTTTCTGTAATACATGGTAG

[0285] 人类MEKK4CDS (SEQ ID NO:7)

[0286] ATGAGAGAAGCCGCTGCCGCGCTGGTCCCTCCTCCCGCCTTTGCCGTCACGCCTGCCGCCGCCATGGAG
GAGCCGCCGCCACCGCCGCCGCCGCCACCACCGCCACCGGAACCCGAGACCGAGTCAGAACCCGAGTGCTGCTTGGC
GGCGAGGCAAGAGGGCACATTGGGAGATTCAGCTTGCAAGAGTCCTGAATCTGATCTAGAAGACTTCTCCGATGAAA
CAAATACAGAGAATCTTTATGGTACCTCTCCCCCAGCACACCTCGACAGATGAAACGCATGTCAACCAAACATCAG
AGGAATAATGTGGGGAGGCCAGCCAGTCGGTCTAATTTGAAAGAAAAAATGAATGCACCAAATCAGCCTCCACATAA
AGACACTGGAAAAACAGTGGAAGAATGTGGAAGAATACAGCTATAAGCAGGAGAAAAAGATCCGAGCAGCTCTTAGAA
CAACAGAGCGTGATCATAAAAAAATGTACAGTGCTCATTCATGTTAGACTCAGTGGGTGGATCTTTGCCAAAAAAA
TCAATTCCAGATGTGGATCTCAATAAGCCTTACCTCAGCCTTGGCTGTAGCAATGCTAAGCTTCCAGTATCTGTGCC
CATGCCTATAGCCAGACCTGCACGCCAGACTTCTAGGACTGACTGTCCAGCAGATCGTTTTAAAGTTTTTTGAAACTT
TACGACTTTTTGCTAAAGCTTACCTCAGTCTCAAAGAAAAAAGACAGGGAGCAAAGAGGACAAGAAAATACGTCTGGT
TTCTGGCTTAACCGATCTAACGAACTGATCTGGTTAGAGCTACAAGCCTGGCATGCAGGACGGACAATTAACGACCA
GGACTTCTTTTTATATACAGCCCGTCAAGCCATCCAGATATTATTAATGAAATCCTTACTTTCAAAGTCGACTATG
GGAGCTTCGCCTTTGTTAGAGATAGAGCTGGTTTTAATGGTACTTCAGTAGAAGGGCAGTGCAAAGCCACTCCTGGA
ACAAAGATTGTAGTTACTCAACACATCATGAGCATCTCCAACGCCAGAGGGTCTCATTGAGCAGGTAAAACGGAT
AATGGAGCTGCTAGAGTACATAGAAGCACTTTATCCATCATTGCAGGCTCTTCAGAAGGACTATGAAAAATATGCTG
CAAAAGACTTCCAGGACAGGGTGACGGCACTCTGTTTGTGGTTAAACATCACAAAAGACTTAAATCAGAAATTAAGG
ATTATGGGCACTGTTTTGGGCATCAAGAATTTATCAGACATTGGCTGGCCAGTGTTTGAAATCCCTTCCCCTCGACC
ATCCAAAGGTAATGAGCCGGAGTATGAGGGTGATGACACAGAAGGAGAATTAAAGGAGTTGGAAGTAGTACGGATG
AGAGTGAAGAAGAACAAATCTCTGATCCTAGGGTACCGGAAATCAGACAGCCCATAGATAACAGCTTCGACATCCAG
TCGCGGGACTGCATATCCAAGAAGCTTGAGAGGGCTCGAATCTGAGGATGATTCTCTTGGCTGGGGAGCACCAGACTG
GAGCACAGAAGCAGGCTTTAGTAGACATTGTCTGACTTCTATTTATAGACCATTTGTAGACAAAGCACTGAAGCAGA
TGGGGTTAAGAAAGTTAATTTAAGACTTCACAAGCTAATGGATGGTTCCTTGCAAAGGGCACGTATAGCATTGGTA
AAGAACGATCGTCCAGTGAGTGTCTGAATTTCCAGATCCCATGTGGGGTTCAGATTATGTGCAGTTGTCAAGGAC
ACCACCTTCATCTGAGGAGAAATGCAGTGCTGTGTCGTGGGAGGAGCTGAAGGCCATGGATTTACCTTCATTGGAAC
CTGCCTTCCTAGTTCTCTGCCGAGTCCTTCTGAATGTCATACATGAGTGTCTGAAGTTAAGATTGGAGCAGAGACCT
GCTGGAGAACCATCTCTCTTGAGTATTAAGCAGCTGGTGAGAGAGTGTAAGGAGGTCCTGAAGGGCGGCCTGCTGAT
GAAGCAGTACTACCAGTTCATGCTGCAGGAGGTTCTGGAGGACTTGGAAGCCCGACTGCAACATTGACGCTTTTG
AAGAGGATCTACATAAAATGCTTATGGTGTATTTTGATTACATGAGAAGCTGGATCCAAATGCTACAGCAATTACCT
CAAGCATCGCATAGTTTTAAAAATCTGTTAGAAGAAGAATGGAATTTACCAAAGAAATAACTATTACATACGGGG
AGGAGAAGCACAGGCCGGGAAGCTTTTCTGTGACATTGCAGGAATGCTGCTGAAATCTACAGGAAGTTTTTTAGAAT
TTGGCTTACAGGAGAGCTGTGCTGAATTTTGGACTAGTGCGGATGACAGCAGTGCTTCCGACGAAATCAGGAGGTCT
GTTATAGAGATCAGTCGAGCCCTGAAGGAGCTCTCCATGAAGCCAGAGAAAGGGCTTCCAAAGCACTTGGATTTGC
TAAATGTTGAGAAAGGACCTGGAAATAGCAGCAGAATTCAGGCTTTCAGCCCCAGTTAGAGACCTCCTGGATGTTCT
TGAAATCAAAACAGTATGTCAAGGTGCAAATTCCTGGGTAGAAAACTTGCAAATGTTTGTTCAGACACTCTTGCT

[0288] ATGTCTACAGCCTCTGCCGCCTCCTCCTCCTCGTCTTCGGCCGGTGAGATGATCGAAGCCCCTTCC
CAGGTCCTCAACTTTGAAGAGATCGACTACAAGGAGATCGAGGTGGAAGAGGTTGTTGGAAGAGGAGCCTTTGGAGT
TGTTTGCAAAGCTAAGTGGAGAGCAAAAGATGTTGCTATTAAACAAATAGAAAGTGAATCTGAGAGGAAAGCGTTTA
TTGTAGAGCTTCGGCAGTTATCCCGTGTGAACCATCCTAATATTGTAAAGCTTTATGGAGCCTGCTTGAATCCAGTG
TGCTCTGTGATGGAATATGCTGAAGGGGGCTCTTTATATAATGTGCTGCATGGTGCTGAACCATTGCCATATTATAC
TGCTGCCCACGCAATGAGTTGGTGTTTACAGTGTTCCCAAGGAGTGGCTTATCTTCACAGCATGCAACCCAAAGCGC
TAATTCACAGGGACCTGAAACCACCAAACCTTACTGCTGGTTGCAGGGGGGACAGTTCTAAAAATTTGTGATTTTGGT
ACAGCCTGTGACATTACAGACACACATGACCAATAACAAGGGGAGTGCTGCTTGGATGGCACCTGAAGTTTTTGAAGG
TAGTAATTACAGTGAAAAATGTGACGTCTTCAGCTGGGGTATTATTCTTTGGGAAGTGATAACGCGTCGGAAACCCCT

TTGATGAGATTGGTGGCCCAGCTTTCCGAATCATGTGGGCTGTTTCATAATGGTACTCGACCACCACTGATAAAAAAT
TTACCTAAGCCCATTTAGAGCCTGATGACTCGTTGTTGGTCTAAAGATCCTTCCCAGCGCCCTTCAATGGAGGAAAT
TGTGAAAATAATGACTCACTTGATGCGGTACTTTCCAGGAGCAGATGAGCCATTACAGTATCCTTGTGAGTATTGAG
ATGAAGGACAGAGCAACTCTGCCACCAGTACAGGCTCATTTCATGGACATTGCTTCTACAAATACGAGTAACAAAAGT
GACACTAATATGGAGCAAGTTCTGCCACAAATGATACTATTAAGCGCTTAGAATCAAAATTGTTGAAAAATCAGGC
AAAGCAACAGAGTGAATCTGGACGTTTAAGCTTGGGAGCCTCCCGTGGGAGCAGTGTGGAGAGCTTGCCCCAACCT
CTGAGGGCAAGAGGATGAGTGCTGACATGTCTGAAATAGAAGCTAGGATCGCCGCAACCACAGGCAACGGACAGCCA
AGACGTAGATCCATCCAAGACTTGACTGTAACCTGGAACAGAACCTGGTCAGGTGAGCAGTAGGTCATCCAGTCCCAG
TGTCAGAATGATTACTACCTCAGGACCAACCTCAGAAAAGCCAACTCGAAGTCATCCATGGACCCCTGATGATTCCA
CAGATACCAATGGATCAGATAACTCCATCCCAATGGCTTATCTTACACTGGATCACCAACTACAGCCTCTAGCACCG
TGCCCCAACTCCAAAGAATCTATGGCAGTGTGTAACAGCATTGTAAAATGGCACAAGAATATATGAAAGTTCAAAC
AGAAATTGCATTGTTATTACAGAGAAAGCAAGAACTAGTTGCAGAACTGGACCAGGATGAAAAGGACCAGCAAAATA
CATCTCGCTGGTACAGGAACATAAAAAAGCTTTTAGATGAAAACAAAAGCCTTTCTACTTACTACCAGCAATGCAAA
AAACAACTAGAGGTCATCAGAAGTCAGCAGCAGAAACGACAAGGCACTTCATGA

[0289] 人类JNK CDS (SEQ ID NO:9)

[0290] ATGAGCAGAAGCAAGCGTGACAACAATTTTATAGTGTAGAGATTGGAGATTCTACATTCACAGTCCTG
AAACGATATCAGAATTTAAACCTATAGGCTCAGGAGCTCAAGGAATAGTATGCGCAGCTTATGATGCCATTCTTGA
AAGAAATGTTGCAATCAAGAAGCTAAGCCGACCATTTCAGAATCAGACTCATGCCAAGCGGGCTACAGAGAGCTAG
TTCTTATGAAATGTGTTAATCACAAAAATATAATTGGCCTTTTGAATGTTTTCACACCACAGAAATCCCTAGAAGAA
TTTCAAGATGTTTACATAGTCATGGAGCTCATGGATGCAAATCTTGCCAAGTGATTGAGATGGAGCTAGATCATGA
AAGAATGTCCTACCTTCTCTATCAGATGCTGTGTGGAATCAAGCACCTTCATTCTGCTGGAATTATTCATCGGGACT
TAAAGCCCAGTAATATAGTAGTAAAATCTGATTGCACTTTGAAGATTCTTGACTTCGGTCTGGCCAGGACTGCAGGA
ACGAGTTTATGATGACGCCTTATGTAGTGACTCGCTACTACAGAGCACCCGAGGTCATCCTTGGCATGGGCTACAA
GGAAAACGTTGACATTTGGTCAGTTGGGTGCATCATGGGAGAAATGATCAAAGGTGGTGTGTTTGTCCAGGTACAG
ATCATATTGATCAGTGGAATAAAGTTATTGAACAGCTTGGAACACCATGTCCTGAATTCATGAAGAACTGCAACCA
ACAGTAAGGACTTACGTTGAAAACAGACCTAAATATGCTGGATATAGCTTTGAGAACTCTTCCCTGATGTCCTTTT
CCCAGCTGACTCAGAACACAACAACTTAAAGCCAGTCAGGCAAGGGATTTGTTATCCAAAATGCTGGTAATAGATG
CATCTAAAAGGATCTCTGTAGATGAAGCTCTCCAACACCCGTACATCAATGTCTGGTATGATCCTTCTGAAGCAGAA
GCTCCACCACCAAAGATCCCTGACAAGCAGTTAGATGAAAGGGAACACACAATAGAAGAGTGGAAGAATTGATATA
TAAGGAAGTTATGGACTTGAGGAGAGAAACCAAGAATGGAGTTATACGGGGGAGCCCTCTCCTTTAGGTGCAGCAG
TGATCAATGGCTCTCAGCATCCATCATCATCGTCGTCTGTCAATGATGTGTCTTCAATGTCAACAGATCCGACTTTG
GCCTCTGATACAGACAGCAGTCTAGAAGCAGCAGCTGGGCCTCTGGGCTGCTGTAGATGA

[0291] 人类AP-1CDS (SEQ ID NO:10)

[0292] ATGACTGCAAAGATGGAAACGACCTTCTATGACGATGCCCTCAACGCCTCGTTCCCTCCCGTCCGAGAGC
GGACCTTATGGCTACAGTAACCCCAAGATCCTGAAACAGAGCATGACCCTGAACCTGGCCGACCCAGTGGGGAGCCT
GAAGCCGCACCTCCGCGCCAAGAACTCGGACCTCCTCACCTCGCCCGACGTGGGGCTGCTCAAGCTGGCGTCGCCCC
AGCTGGAGCGCCTGATAATCCAGTCCAGCAACGGGCACATCACACCACGCCGACCCCAACCCAGTTCTGTGCCCC
AAGAACGTGACAGATGAGCAGGAGGGCTTCGCCGAGGGCTTCGTGCGCGCCCTGGCCGAAGTGCACAGCCAGAACAC
GCTGCCAGCGTCACGTGCGCGGCGCAGCCGGTCAACGGGGCAGGCATGGTGGCTCCCGCGGTAGCCTCGGTGGCAG

GGGGCAGCGGCAGCGGCGGCTTCAGCGCCAGCCTGCACAGCGAGCCGCCGGTCTACGCAAACCTCAGCAACTTCAAC
CCAGGCGCGCTGAGCAGCGGCGGGCGGGGCGCCCTACGGCGCGGCCGGCCTGGCCTTTCCCGCGCAACCCAGCA
GCAGCAGCAGCCGCCGACCACTGCCCCAGCAGATGCCCCGTGCAGCACCCGCGGCTGCAGGCCCTGAAGGAGGAGC
CTCAGACAGTGCCCGAGATGCCCCGGCGAGACACCGCCCCGTGCCCCCATCGACATGGAGTCCCAGGAGCGGATCAAG
GCGGAGAGGAAGCGCATGAGGAACCGCATCGCTGCCTCCAAGTGCCGAAAAAGGAAGCTGGAGAGAATCGCCCGGCT
GGAGGAAAAAGTGAAAACCTTGAAAGCTCAGAACTCGGAGCTGGCGTCCACGGCCAACATGCTCAGGGAACAGGTGG
CACAGCTTAAACAGAAAGTCATGAACCACGTTAACAGTGGGTGCCAACTCATGCTAACGCAGCAGTTGCAAACATTT
TGA

[0293] 人类ASK1CDS (SEQ ID NO:11)

[0294] ATGAGCACGGAGGCGGACGAGGGCATCACTTTCTCTGTGCCACCCTTCGCCCCCTCGGGCTTCTGCACC
ATCCCCGAGGGCGGCATCTGCAGGAGGGGAGGAGCGGCGGCGGTGGGCGAGGGCGAGGAGCACCAGCTGCCACCGCC
GCCGCCGGGCAGCTTCTGGAACGTGGAGAGCGCCGCTGCCCCCTGGCATCGGTTGTCCGGCGGCCACCTCCTCGAGCA
GTGCCACCCGAGGCCGGGGCAGCTCTGTTGGCGGGGGCAGCCGACGACCACGGTGGCATATGTGATCAACGAAGCG
AGCCAAGGGCAACTGGTGGTGGCCGAGAGCGAGGCCCTGCAGAGCTTGCGGGAGGCGTGCAGACAGTGGGCGCCAC
CCTGGAAACCTGCATTTTGGGAACTCGACTTTGGAGAAACCACCGTGTGGACCGCTTTTACAATGCAGATATTG
CGGTGGTGGAGATGAGCGATGCCTTCCGGCAGCCGTCCTTGTTTTACCACCTTGGGGTGAGAGAAAGTTTCAGCATG
GCCAACAACATCATCCTCTACTGTGATACTAACTCGGACTCTCTGCAGTCACTGAAGGAAATAATTTGCCAGAAGAA
TACTATGTGCACTGGGAATAACACCTTTGTTCCCTTACATGATAACTCCACATAACAAAGTCTACTGCTGTGACAGCA
GCTTCATGAAGGGTTGACAGAGCTCATGCAACCGAACTTCGAGCTGCTTCTTGGACCCATCTGCTTACCTCTTGTG
GATCGTTTTATTCAACTTTTGAAGGTGGCACAAGCAAGTTCTAGCCAGTACTCCGGAATCTATACTCAATGACAT
CAGGAAAGCTCGTAATTTATACACTGGTAAAGAATTGGCAGCTGAGTTGGCAAGAATTCGGCAGCGAGTAGATAATA
TCGAAGTCTTGACAGCAGATATTGTCATAAATCTGTTACTTTCCTACAGAGATATCCAGGACTATGATTCTATTGTG
AAGCTGGTAGAGACTTTAGAAAACTGCCAACCTTTGATTTGGCCTCCCATCACCATGTGAAGTTTCATTATGCATT
TGCACTGAATAGGAGAAATCTCCCTGGTGACAGAGCAAAAGCTCTTGATATTATGATTCCCATGGTGCAAAGCGAAG
GACAAGTTGCTTCAGATATGTATTGCCTAGTTGGTTCGAATCTACAAAGATATGTTTTTGGACTCTAATTTACGGAC
ACTGAAAGCAGAGACCATGGAGCTTCTTGGTTCAAAAAGGCATTTGAATCTGAGCCAACACTACAGTCAGGAATTAA
TTATGCGGTCTCCTCCTGGCAGCTGGACACCAGTTTGAATCTTCCTTTGAGCTCCGGAAGTTGGGGTGAAGCTAA
GTAGTCTTCTTGGTAAAAAGGGAACTTGGAAAACTCCAGAGCTACTGGGAAGTTGGATTTTTTCTGGGGGCCAGC
GTCCTAGCCAATGACCACATGAGAGTCATTCAAGCATCTGAAAAGCTTTTTAACTGAAGACACCAGCATGGTACCT
CAAGTCTATTGTAGAGACAATTTTAATATATAAGCATTTTGTGAACTGACCACAGAACAGCCTGTGGCCAAGCAAG
AACTTGTGGACTTTTGGATGGATTTCTTGGTTCGAGGCCACAAAGACAGATGTTACTGTGGTTAGGTTTCCAGTATTA
ATATTAGAACCAACCAAAATCTATCAACCTTCTTATTTGTCTATCAACAATGAAGTTGAGGAAAAGACAATCTCTAT
TTGGCACGTGCTTCTGATGACAAGAAAGGTATACATGAGTGGAATTTTAGTGCCTCTTCTGTCAGGGGAGTGAGTA
TTTCTAAATTTGAAGAAAGATGCTGCTTTCTTTATGTGCTTCACAATCTGATGATTTCCAAATCTATTTCTGTACA
GAACTTCATTGTAAAAAGTTTTTTGAGATGGTGAACACCATTACCGAAGAGAAGGGGAGAAGCACAGAGGAAGGAGA
CTGTGAAAGTGACTTGCTGGAGTATGACTATGAATATGATGAAAATGGTGACAGAGTCGTTTTAGGAAAAGGCATTT
ATGGGATAGTCTACGCAGGTGCGGACTTGAGCAACCAAGTCAGAATTGCTATTAAGGAAATCCCAGAGAGAGACAGC
AGATACTCTCAGCCCCTGCATGAAGAAATAGCATTGCATAAACACCTGAAGCACAAAAATATTGTCCAGTATCTGGG
CTCTTTCAGTGAGAATGGTTTCATTAAAAATCTTCATGGAGCAGGTCCCTGGAGGAAGTCTTCTGCTCTCCTTCGTT

CCAAATGGGGTCCATTAAAAAGACAATGAGCAAACAATTGGCTTTTATACAAAGCAAATACTGGAAGGATTAAAATAT
CTCCATGACAATCAGATAGTTCACCGGGACATAAAGGGTGACAATGTGTTGATTAATACCTACAGTGGTGTCTCAA
GATCTCTGACTTCGGAACATCAAAGAGGCTTGCTGGCATAAACCCCTGTACTGAACTTTTACTGGTACCCTCCAGT
ATATGGCACCAGAAATAATAGATAAAGGACCAAGAGGCTACGGAAAAGCAGCAGACATCTGGTCTCTGGGCTGTACA
ATCATTGAAATGGCCACAGGAAAAACCCCATTTTATGAACTGGGAGAACCACAAGCAGCTATGTTCAAGGTGGGAAT
GTTTAAAGTCCACCCTGAGATCCCAGAGTCCATGTCTGCAGAGGCCAAGGCATTCTACTGAAATGTTTTGAACCAG
ATCCTGACAAGAGAGCCTGTGCTAACGACTTGCTTGTTGATGAGTTTTTAAAAGTTTCAAGCAAAAAGAAAAAGACA
CAACCTAAGCTTTTCAGCTCTTTCAGCTGGATCAAATGAATATCTCAGGAGTATATCCTTGCCGGTACCTGTGCTGGT
GGAGGACACCAGCAGCAGCAGTGAGTACGGCTCAGTTTACCCGACACGGAGTTGAAAGTGGACCCCTTCTCTTTCA
AAACAAGAGCCAAGTCTGCGGAGAAAGAGATGTCAAGGGAATTCGGACACTCTTTTTGGGCATTCCAGATGAGAAT
TTTGAAGATCACAGTGCTCCTCCTTCCCTGAAGAAAAAGATTCTGGATTCTTCATGCTGAGGAAGGACAGTGAGAG
GCGAGCTACCCTTCACAGGATCCTGACGGAAGACCAAGACAAAATTGTGAGAAACCTAATGGAATCTTTAGCTCAGG
GGGCTGAAGAACCAGAACTAAAATGGGAACACATCACAACCCTCATTGCAAGCCTCAGAGAATTTGTGAGATCCACT
GACCGAAAAATCATAGCCACCACACTGTCAAAGCTGAACTGGAGCTGGACTTCGACAGCCATGGCATTAGCCAAGT
CCAGGTGGTACTCTTTGGTTTTCAAGATGCTGTCAATAAAGTTCTTCGGAATCATAACATCAAGCCGCACTGGATGT
TTGCCTTAGACAGTATCATTTCGGAAGGCGGTACAGACAGCCATTACCATCCTGGTTCCAGAACTAAGGCCACATTTTC
AGCCTTGATCTGAGAGTGATACTGCTGATCAAGAAGACTTGATGTAGAAGATGACCATGAGGAACAGCCTTCAAA
TCAAATGTCCGAAGACCTCAGGCTGTCATTGAAGATGCTGTGGCTACCTCAGGCGTGAGCACGCTCAGTTCTACTG
TGTCTCATGATTCCCAGAGTGCTCACCGGTCCTGAATGTACAGCTTGAAGGATGAAAATAGAAACCAATAGATTA
CTGGAAGAATTGGTTCGGAAGAGAAAGAATTACAAGCACTCCTTCATCGAGCTATTGAAGAAAAAGACCAAGAAAT
TAAACACCTGAAGCTTAAGTCCCAACCCATAGAAATTCCTGAATTGCCTGTATTTTCATCTAAATTCTTCTGGCACA
ATACTGAAGATTCTGAACTTACCGACTGGCTGAGAGTGAATGGAGCTGATGAAGACACTATAAGCCGGTTTTTGGCT
GAAGATTATACACTATTGGATGTTCTCTACTATGTTACACGTGATGACTTAAAATGCTTGAGACTAAGGGGAGGGAT
GCTGTGCACACTGTGGAAGGCTATCATTGACTTTTCGAAACAAACAGACTTGA

[0295] 人类RIP CDS (SEQ ID NO:12)

[0296] ATGTGGAGCAAACCTGAATAATGAAGAGCACAATGAGCTGAGGGAAGTGACCGGCACCGCTAAGAAGAAT
GGCGGCACCCTCTACTACATGGCGCCCGAGCACCTGAATGACGTCAACGCAAAGCCCACAGAGAAGTCGGATGTGTA
CAGCTTTGCTGTAGTACTCTGGGCGATATTTGCAAATAAGGAGCCATATGAAAATGCTATCTGTGAGCAGCAGTTGA
TAATGTGCATAAAATCTGGGAACAGGCCAGATGTGGATGACATCACTGAGTACTGCCCAAGAGAAATTATCAGTCTC
ATGAAGCTCTGCTGGGAAGCGAATCCGGAAGCTCGGCCGACATTTCTTGGCATTGAAGAAAAATTTAGGCCTTTTTTA
TTTAAGTCAATTAGAAGAAAGGTGAGAAGAGGACGTGAAGAGTTTAAAGAAAGAGTATTCAAACGAAAATGCAGTTG
TGAAGAGAATGCAGTCTCTTCAACTTGATTGTGTGGCAGTACCTTCAAGCCGGTCAAATTCAGCCACAGAACAGCCT
GGTTCACTGCACAGTTCCCAGGGACTTGGGATGGGTCCTGTGGAGGAGTCCTGGTTTGCTCCTTCCCTGGAGCACCC
ACAAGAAGAGAATGAGCCCAGCCTGCAGAGTAACTCCAAGACGAAGCCAACTACCATCTTTATGGCAGCCGCATGG
ACAGGCAGACGAAACAGCAGCCCAGACAGAATGTGGCTTACAACAGAGAGGAGGAAAGGAGACGCAGGGTCTCCCAT
GACCCTTTTGCACAGCAAAGACCTTACGAGAATTTTCAAGTACAGAGGAAAAGGCACTGCTTATTCCAGTGCAGC
CAGTCATGGTAATGCAGTGCACCAGCCCTCAGGGCTCACCAGCCAACCTCAAGTACTGTATCAGAACAATGGATTAT
ATAGCTCACATGGCTTTTGAACAAGACCACTGGATCCAGGAACAGCAGGTCCAGAGTTTGGTACAGGCCAATTCCA
AGTCATATGCCTAGTCTGCATAATATCCCAGTGCCTGAGACCAACTATCTAGGAAATACACCCACCATGCCATTGAG

CTCCTTGCCACCAACAGATGAATCTATAAAATATACCATATACAATAGTACTGGCATTGAGCTTACAATT
ATATGGAGATTGGTGGGACGAGTTCATCACTACTAGACAGCACAAATACGAACCTCAAAGAAGAGCCAGCTGCTAAG
TACCAAGCTATCTTTGATAATACCACTAGTCTGACGGATAAACACCTGGACCCAATCAGGGAAAATCTGGGAAAGCA
CTGGAAAAACTGTGCCCCGTAAGTGGGCTTACACAGTCTCAGATTGATGAAATTGACCATGACTATGAGCGAGATG
GACTGAAAGAAAAGGTTTACCAGATGCTCCAAAAGTGGGTGATGAGGGAAGGCATAAAGGGAGCCACGGTGGGGAAG
CTGGCCCAGGCGCTCCACCAGTGTTCCAGGATCGACCTTCTGAGCAGCTTGATTTACGTCAGCCAGAACTAA

[0297] 人类MEKK 3CDS (SEQ ID NO:13)

[0298] ATGGACGAACAGGAGGCATTGAACTCAATCATGAACGATCTGGTGGCCCTCCAGATGAACCGACGTAC
CGGATGCCTGGATATGAGACCATGAAGAACAAAAGACACAGGTCACCTCAAATAGGCAGAAAAACACAACAGCAGCAG
CTCAGCCCTTCTGAACAGCCCCACAGTAACAACAAGCTCATGTGCAGGGGCCAGTGAGAAAAAGAAATTTTTGAGTG
ACGTCAGAATCAAGTTCGAGCACAACGGGGAGAGGCGAATTATAGCGTTCAGCCGGCCTGTGAAATATGAAGATGTG
GAGCACAAGGTGACAACAGTATTTGGACAACCTCTTGATCTACATTACATGAACAATGAGCTCTCCATCCTGCTGAA
AAACCAAGATGATCTTGATAAAGCAATTGACATTTTAGATAGAAGCTCAAGCATGAAAAGCCTTAGGATATTGCTGT
TGTCCCAGGACAGAAACCATAACAGTTCCTCTCCCCACTCTGGGGTGTCCAGACAGGTGCGGATCAAGGCTTCCCAG
TCCGCAGGGGATATAAATACTATCTACCAGCCCCCGAGCCCAGAAGCAGGCACCTCTCTGTGCTAGCTCCCAGAACCC
TGGCCGAAGCTCACCTCCCCCTGGCTATGTTCTGAGCGGCAGCAGCACATTGCCCGGCAGGGGTCTACACCAGCA
TCAACAGTGAGGGGGAGTTCATCCCAGAGACCAGCGAGCAGTGATGCTGGATCCCCTGAGCAGTGAGAAAATTCC
TTGTCTGGAAGCTGCCAATCCTTGACAGGTCAGCAGACAGCCCATCCTTCCGGAATCACGAATGTCCCGTGCCCA
GAGCTTCCCTGACAACAGACAGGAATACTCAGATCGGGAACTCAGCTTTATGACAAAGGGGTCAAAGGTGGAACCT
ACCCCCGGCGCTACCACGTGTCTGTGCACCACAAGGACTACAGTGATGGCAGAAGAACATTTCCCGAATACGGCGT
CATCAAGGCAACTTGTTACCCCTGGTGCCCTCCAGCCGCTCCCTGAGCACAAATGGCGAGAATGAGGTCTGGCTGT
GCAATACCTGGACCCCCGTGGGCGCCTGCGGAGTGCGGACAGCGAGAATGCCCTCTCTGTGCAGGAGAGGAATGTGC
CAACCAAGTCTCCAGTGCCCCCATCAACTGGCGCCGGGAAAAGCTCCTGGGCCAGGTGCCTTCGGCAGGGTCTAT
TTGTGCTATGACGTGGACACGGGACGTGAACTTGCTTCCAAGCAGGTCCAATTTGATCCAGACAGTCTGAGACAAG
CAAGGAGGTGAGTGCTCTGGAGTGCGAGATCCAGTTGCTAAAGAACTTGACAGCATGAGCGCATCGTGACGTACTATG
GCTGTCTGCGGGACCGCGCTGAGAAGACCCTGACCATCTTCATGGAGTACATGCCAGGGGGCTCGGTGAAAGACCAG
TTGAAGGCTTACGGTGCTCTGACAGAGAGCGTGACCCGAAAAGTACACGCGGCAGATCCTGGAGGGCATGTCTACCT
GCACAGCAACATGATTGTTACCGGGACATTAAGGGAGCCAACATCCTCCGAGACTCTGCTGGGAATGTAAAGCTGG
GGGACTTTGGGGCCAGCAAACGCCTGCAGACGATCTGTATGTGCGGGACGGGCATGCGCTCCGTCACTGGCACACCC
TACTGGATGAGCCCTGAGGTGATCAGCGGCGAGGGCTATGGAAGGAAAGCAGACGTGTGGAGCCTGGGCTGCACTGT
GGTGGAGATGCTGACAGAGAAACCACCGTGGGCAGAGTATGAAGCTATGGCCGCCATCTTCAAGATTGCCACCCAGC
CCACCAATCCTCAGCTGCCCTCCACATCTCTGAACATGGCCGGGACTTCCTGAGGCGCATTTTTGTGGAGGCTCGC
CAGAGACCTTCACTGAGGAGCTGCTCACACACCACTTTGCACAGCTCATGTACTGA

[0299] 人类MEKK 6CDS (SEQ ID NO:14)

[0300] ATGGCGGGGCCGTGTCCCCGGTCCGGGGCGGAGCGCGCCGGCAGCTGCTGGCAGGACCCGCTGGCCGTG
GCGCTGAGCCGGGGCCGGCAGCTCGCGGCGCCCCGGGCGGGGGCTGCGCGCGGAGCCGGCCGCTCAGCGTGGTCTA
CGTGCTGACCCGGGAGCCGACGCCGGGCTCGAGCCTCGGGAGGGAACCGAGGCGGAGCCGCTGCCCCTGCGCTGCC
TGCGCGAGGCTTGCGCGCAGGTCCCCCGGCCGCGGCCCGCCCGCAGCTGCGCAGCCTGCCCTTCGGGACGCTGGAG
CTAGGCGACACCGCGGCTCTGGATGCCTTCTACAACGCGGATGTGGTGGTCTGGAGGTGAGCAGCTCGCTGGTACA

GCCCTCCCTGTTCTACCACCTTGGTGTGCGTGAGAGCTTCAGCATGACCAACAATGTGCTCCTCTGCTCCCAGGCCG
ACCTCCCTGACCTGCAGGCCCTGCGGGAGGATGTTTTCCAGAAGAACTCGGATTGCGTTGGCAGCTACACACTGATC
CCCTATGTGGTGACGGCCACTGGTCGGGTGCTGTGTGGTGATGCAGGCCTTCTGCGGGGCTGGCTGATGGGCTGGT
ACAGGCTGGAGTGGGGACCGAGGCCCTGCTCACTCCCCCTGGTGGGCCGGCTTGCCCCGCTGCTGGAGGCCACACCCA
CAGACTCTTGTTGGCTATTTCCGGGAGACCATTTCGGCGGGACATCCGGCAGGCGGGAGCGGTTCACTGGGCCACAG
CTGCGGCAGGAGCTGGCTCGCCTGCAGCGGAGACTGGACAGCGTGGAGCTGCTGAGCCCCGACATCATCATGAACCT
GCTGCTCTCCTACCGCATGTGCAGGACTACTCGGCCATCATTGAGCTGGTGGAGACGCTGCAGGCCTTGCCACCT
GTGATGTGGCCGAGCAGCATAATGTCTGCTTCCACTACACTTTTGCCCTCAACCGGAGGAACAGGCCTGGGGACCGG
GCGAAGGCCCTGTCTGTGCTGCTGCCGCTGGTACAGCTTGAGGGCTCTGTGGCGCCCGATCTGTACTGCATGTGTGG
CCGTATCTACAAGGACATGTTCTTCAGCTCGGGTTTCCAGGATGCTGGGCACCGGGAGCAGGCCTATCACTGGTATC
GCAAGGCTTTTGACGTAGAGCCCAGCCTTCACTCAGGCATCAATGCAGCTGTGCTCCTCATTGCTGCCGGGCAGCAC
TTTGAGGATTCCAAAGAGCTCCGGCTAATAGGCATGAAGCTGGGCTGCCTGCTGGCCCCGAAAGGCTGCGTGGAGAA
GATGCAGTATTACTGGGATGTGGGTTTCTACCTGGGAGCCCAGATCCTCGCCAATGACCCACCCAGGTGGTGTGCG
CTGCAGAGCAGCTGTATAAGCTCAATGCCCCATATGGTACCTGGTGTCCGTGATGGAGACCTTCCTGCTCTACCAG
CACTTCAGGCCCACGCCAGAGCCCCCTGGAGGGCCACCACGCCGTGCCCACTTCTGGCTCCACTTCTTGCTACAGTC
CTGCCAACCATTCAAGACAGCCTGTGCCAGGGCGACCAGTGCTTGGTGTGGTCTGGAGATGAACAAGGTGTGCG
TGCCTGCAAAGCTCGAGGTTTCGGGGTACTGACCCAGTAAGCACAGTGACCCTGAGCCTGCTGGAGCCTGAGACCCAG
GACATTCCCTCCAGCTGGACCTTCCCAGTCGCCTCCATATGCGGAGTCAGCGCCTCAAAGCGCGACGAGCGCTGCTG
CTTCTCTATGCACTCCCCCGGCTCAGGACGTCCAGCTGTGCTTCCCCAGCGTAGGGCACTGCCAGTGGTTCTGCG
GCCTGATCCAGGCCTGGGTGACGAACCCGGATTCCACGGCGCCCGCGGAGGAGGCGAGGGGCGGGGGAGATGTTG
GAGTTTGATTATGAGTACACGGAGACGGGCGAGCGGCTGGTGTGGGCAAGGGCACGTATGGGGTGGTGTACGCGGG
CCGCGATCGCCACACGAGGGTGCGCATCGCCATCAAGGAGATCCCGGAGCGGGACAGCAGGTTCTCTCAGCCCCCTGC
ATGAAGAGATCGCTCTTACAGACGCCTGCGCCACAAGAACATAGTGCCTATCTGGGCTCAGCTAGCCAGGGCGGC
TACCTTAAGATCTTCATGGAGGAAGTGCTGGAGGCAGCCTGTCTCTCTGCTGCGGTGCGTGTGGGGACCCCTGAA
GGACAACGAGAGCACCATCAGTTTCTACACCCGCCAGATCCTGCAGGGACTTGGCTACTTGCACGACAACCACATCG
TGCACAGGGACATAAAAGGGGACAATGTGCTGATCAACACCTTCAGTGGGCTGCTCAAGATTTCTGACTTCGGCACC
TCCAAGCGGCTGGCAGGCATCACACCTTGCACTGAGACCTTCACAGGAACCTCTGCAGTATATGGCCCCAGAAATCAT
TGACCAGGGCCACGCGGTATGGGAAAGCAGCTGACATCTGGTCACTGGGCTGCACTGTCAATTGAGATGGCCACAG
GTCGCCCCCTTCCACGAGCTCGGGAGCCACAGGCTGCCATGTTTCAGGTGGGTATGTACAAGGTCCATCCGCCA
ATGCCAGCTCTCTGTGCGCCGAGGCCCAAGCCTTTCTCCTCCGAACTTTTGAGCCAGACCCCGCCTCCGAGCCAG
CGCCAGACACTGCTGGGGGACCCCTTCTGCGAGCCTGGGAAAAGGAGCCGAGCCCCAGCTCCCCACGACATGCTC
CACGGCCCTCAGATGCCCCCTTCTGCCAGTCCCACTCCTTCAGCCAACCTCAACCACCCAGTCTCAGACATTCCCGTGC
CCTCAGGCACCCTCTCAGCACCCACCCAGCCCCCGAAGCGCTGCCTCAGTTATGGGGGACCCAGCCAGCTCCGGGT
GCCCGAGGAGCCTGCGGCCGAGGAGCCTGCGTCTCCGGAGGAGATTCCGGGGCTGAGCCTGCTGCACCAGGAGAGCA
AGCGTCGGGCCATGCTGGCCGAGTATTGGAGCAGGAGCTGCCAGCGCTGGCGGAGAATCTGCACCAGGAGCAGAAG
CAAGAGCAGGGGGCCCGTCTGGGCAGAAACCATGTGGAAGAGCTGCTGCGTGCCTCGGGGCACACATCCACACTCC
CAACCGCCGGCAGCTCGCCAGGAGCTGCGGGCGCTGCAAGGACGGCTGAGGGCCCAGGGCCTTGGGCCTGCGCTTC
TGCACAGACCGCTGTTTGCCTTCCCGGATGCGGTGAAGCAGATCCTCCGAAGCGCCAGATCCGTCCACACTGGATG
TTCGTTCTGGACTCACTGCTCAGCCGTGCTGTGCGGGCAGCCCTGGGTGTGCTAGGACCGGAGGTGGAGAAGGAGGC

GGTCTCACCGAGGTCAGAGGAGCTGAGTAATGAAGGGGACTCCCAGCAGAGCCCAGGCCAGCAGAGCCCGCTTCCGG
TGGAGCCCGAGCAGGGCCCCGCTCCTCTGATGGTGCAGCTGAGCCTCTTGAGGGCAGAGACTGATCGGCTGCGCGAA
ATCCTGGCGGGGAAGGAACGGGAGTACCAGGCCCTGGTGCAGCGGGCTCTACAGCGGCTGAATGAGGAAGCCCGGAC
CTATGTCCTGGCCCCAGAGCCTCCAACCTGCTCTTTCAACGGACCAGGGCCTGGTGCAGTGGCTACAGGAAGTGAATG
TGGATTACAGGACCATCCAAATGCTGTTGAACCATAGCTTCACCCCTCCACACTCTGCTCACCTATGCCACTCGAGAT
GACCTCATCTACACCCGCATCAGGGGAGGGATGGTATGCCGCATCTGGAGGGCCATCTTGGCACAGCGAGCAGGATC
CACACCAGTCACCTCTGGACCCTGA

[0301] 人类NIK CDS (SEQ ID NO:15)

[0302] ATGGCAGTGATGGAAATGGCCTGCCAGGTGCCCTGGCTCAGCAGTGGGGCAGCAGAAGGAACTCCC
CAAAGCCAAGGAGAAGACGCCGCACTGGGGAAGAAACAGAGCTCCGTCTACAAGCTTGAGGCCGTGGAGAAGAGC
CCTGTGTTCTGCGGAAAGTGGGAGATCCTGAATGACGTGATTACCAAGGGCACAGCCAAGGAAGGCTCCGAGGCAG
GGCCAGCTGCCATCTCTATCATCGCCAGGCTGAGTGTGAGAATAGCCAAGAGTTCAGCCCCACCTTTTCAGAACG
CATTTTTCATCGCTGGGTCCAAACAGTACAGCCAGTCCGAGAGTCTTGATCAGATCCCCAACAAATGTGGCCCATGCT
ACAGAGGGCAAAATGGCCCGTGTGTGTTGGAAGGGAAAGCGTCGCAGCAAAGCCCGGAAGAAACGGAAGAAGAAGA
GCTCAAAGTCCCTGGCTCATGCAGGAGTGGCCTTGCCAAACCCCTCCCCAGGACCCCTGAGCAGGAGAGCTGCAC
CATCCCAGTGCAGGAGGATGAGTCTCCACTCGGCGCCCCATATGTTAGAAACACCCCGCAGTTCACCAAGCCTCTG
AAGGAACCAGGCCTTGGGCAACTCTGTTTTAAGCAGCTTGCGAGGGCCTACGGCCGGCTCTGCCTCGATCAGAAC
TCCACAAACTGATCAGCCCCTTGCAATGTCTGAACCACGTGTGGAACTG CACCACCCCCAGGACGGAGGCCCCC
TGCCCCTGCCACGCACCCCTTCCCCTATAGCAGACTGCCTCATCCCTTCCCATTCCACCCTCTCCAGCCCTGGAAA
CCTCACCCCTCTGGAGTCCTTCTGGGCAAACTGGCCTGTGTAGACAGCCAGAAACCCTTGCTGACCCACACCTGAG
CAAACCTGGCCTGTGTAGACAGTCCAAAGCCCCTGCCTGGCCCACACCTGGAGCCCAGCTGCCTGTCTCGTGGTGCCC
ATGAGAAGTTTTCTGTGGAGGAATACCTAGTGCATGCTCTGCAAGGCAGCGTGAGCTCAGGCCAGGCCACAGCCTG
ACCAGCCTGGCCAAGACCTGGGCAGCAAGGGGCTCCAGATCCCGGGAGCCCAGCCCCAAAACCTGAGGACAACGAGGG
TGTCCTGCTCACTGAGAAACTCAAGCCAGTGGATTATGAGTACCGAGAAGAAGTCCACTGGGCCACGCACCAGCTCC
GCCTGGGCAGAGGCTCCTTCGGAGAGGTGCACAGGATGGAGGACAAGCAGACTGGCTTCCAGTGCCTGTCAAAAAG
GTGCGGCTGGAAGTATTTTCGGGCAGAGGAGCTGATGGCATGTGCAGGATTGACCTACCCAGAATTGTCCCTTTGTA
TGGAGCTGTGAGAGAAGGGCCTTGGGTCAACATCTTCATGGAGCTGCTGGAAGGTGGCTCCCTGGGCCAGCTGGTCA
AGGAGCAGGGCTGTCTCCAGAGGACCGGGCCCTGTACTACCTGGGCCAGGCCCTGGAGGGTCTGGAATACCTCCAC
TCACGAAGGATTCTGCATGGGGACGTCAAAGCTGACAACGTGCTCCTGTCCAGCGATGGGAGCCACGCAGCCCTCTG
TGACTTTGGCCATGCTGTGTGCTTCAACCTGATGGCCTGGGAAAGTCCTTGCTCACAGGGGACTACATCCCTGGCA
CAGAGACCCACATGGCTCCGGAGGTGGTGCTGGGCAGGAGCTGCGACGCCAAGGTGGATGTCTGGAGCAGCTGCTGT
ATGATGCTGCACATGCTCAACGGCTGCCACCCCTGGACTCAGTTCTTCCGAGGGCCGCTCTGCCTCAAGATTGCCAG
CGAGCCTCCGCCTGTGAGGGAGATCCCACCCCTCTGCGCCCTCTCACAGCCCAGGCCATCCAAGAGGGGGCTGAGGA
AAGAGCCCATCCACCGCGTGTCTGCAGCGGAGCTGGGAGGGAAGGTGAACCGGGCACTACAGCAAGTGGGAGGTCTG
AAGAGCCCTTGAGAGGGGAGAATATAAAGAACCAAGACATCCACCGCCAAATCAAGCCAATTACCACCAGACCCTCCA
TGCCCAGCCGAGAGAGCTTTTCGCAAGGGCCCCAGGGCCCCGCCAGCTGAGGAGACAACAGGCAGAGCCCCTAAGC
TCCAGCCTCCTCTCCACCCAGAGCCCCCAGAGCCAAACAAGTCTCCTCCCTTGACTTTGAGCAAGGAGGAGTCTGGG
ATGTGGGAACCCCTTACCTCTGTCTCCTGGAGCCAGCCCCTGCCAGAAACCCAGCTCACCAGAGCGGAAAGCAAC
CGTCCCGGAGCAGGAAGTGCAGCAGCTGGAAATAGAATTATTCCTCAACAGCCTGTCCAGCCATTTTCTCTGGAGG

AGCAGGAGCAAATTCTCTCGTGCCTCAGCATCGACAGCCTCTCCCTGTCGGATGACAGTGAGAAGAACCCATCAAAG
GCCTCTCAAAGCTCGCGGGACACCCTGAGCTCAGGCGTACACTCCTGGAGCAGCCAGGCCGAGGCTCGAAGCTCCAG
CTGGAACATGGTGCTGGCCCGGGGCGGCCACCGACACCCCAAGCTATTTCAATGGTGTGAAAGTCCAAATACAGT
CTCTTAATGGTGAACACCTGCACATCCGGGAGTTCCACCGGGTCAAAGTGGGAGACATCGCCACTGGCATCAGCAGC
CAGATCCCAGCTGCAGCCTTCAGCTTGGTCACCAAAGACGGGCAGCCTGTTTCGCTACGACATGGAGGTGCCAGACTC
GGGCATCGACCTGCAGTGCACACTGGCCCCTGATGGCAGCTTCGCCTGGAGCTGGAGGGTCAAGCATGGCCAGCTGG
AGAACAGGCCCTAA

[0303] 人类IKK CDS (SEQ ID NO:16)

[0304] ATGTTTTTCAGGGGGGTGTCATAGCCCCGGGTTTGCCGCCCCAGCCCCGCCTTCCCCGCCCCGGGGAG
CCCCCCCCCTGCCCCGCTCCCTGCCGACAGGAAACAGGTGAGCAGATTGCCATCAAGCAGTGCCGGCAGGAGCTC
AGCCCCCGGAACCGAGAGCGGTGGTGCCTGGAGATCCAGATCATGAGAAGGTGACCCACCCCAATGTGGTGGCTG
CCCGAGATGTCCCTGAGGGGATGCAGAACTTGGCGCCCAATGACCTGCCCCTGCTGGCCATGGAGTACTGCCAAGG
AGGAGATCTCCGGAAGTACCTGAACAGTTTGAGAACTGCTGTGGTCTGCGGGAAGGTGCCATCCTCACCTTGCTG
AGTGACATTGCCTCTGCGCTTAGATACCTTCATGAAAACAGAATCATCCATCGGGATCTAAAGCCAGAAAACATCG
TCCTGCAGCAAGGAGAACAGAGGTTAATACACAAAATTATTGACCTAGGATATGCCAAGGAGCTGGATCAGGGCAG
TCTTTGCACATCATTCGTGGGGACCCTGCAGTACCTGGCCCCAGAGCTACTGGAGCAGCAGAAGTACACAGTGACC
GTCGACTACTGGAGCTTCGGCACCCTGGCCTTTGAGTGCATCAGGGCTTCCGGCCCTTCCTCCCCAACTGGCAGC
CCGTGCAGTGGCATTCAAAAGTGCGGCAGAAGAGTGAGGTGGACATTGTTGTTAGCGAAGACTTGAATGGAACGGT
GAAGTTTTCAAGCTCTTTACCCTACCCCAATAATCTTAACAGTGTCTTGCTGAGCGACTGGAGAAGTGGCTGCAA
CTGATGCTGATGTGGCACCCCCGACAGAGGGG CACGGATCCCACGTATGGGCCCAATGGCTGCTTCAAGGCCCTG
GATGACATCTTAAACTTAAAGCTGGTTCATATCTTGAACATGGTCACGGGCACCATCCACACCTACCCTGTGACAGA
GGATGAGAGTCTGCAGAGCTTGAAGGCCAGAATCCAACAGGACACGGGCATCCCAGAGGAGGACCAGGAGCTGCTGC
AGGAAGCGGGCCTGGCGTTGATCCCCGATAAGCCTGCCACTCAGTGTATTTAGACGGCAAGTTAAATGAGGGCCAC
ACATTGGACATGGATCTTGTTTTCTCTTTGACAACAGTAAAATCACCTATGAGACTCAGATCTCCCCACGGCCCCA
ACCTGAAAGTGTGAGCTGTATCCTTCAAGAGCCCAAGAGGAATCTCGCCTTCTTCCAGCTGAGGAAGGTGTGGGGCC
AGGTCTGGCACAGCATCCAGACCCTGAAGGAAGATTGCAACCGGCTGCAGCAGGGACAGCGAGCCGCCATGATGAAT
CTCCTCCGAAACAACAGCTGCCTCTCCAAAATGAAGAATTCCATGGCTTCCATGTCTCAGCAGCTCAAGGCCAAGTT
GGATTTCTTCAAAACCAGCATCCAGATTGACCTGGAGAAGTACAGCGAGCAAACCGAGTTTGGGATCACATCAGATA
AACTGCTGCTGGCCTGGAGGGAAATGGAGCAGGCTGTGGAGCTCTGTGGGCGGGAGAACGAAGTGAAACTCCTGGTA
GAACGGATGATGGCTCTGCAGACCGACATTGTGGACTTACAGAGGAGCCCCATGGGCCGGAAGCAGGGGGGAACGCT
GGACGACCTAGAGGAGCAAGCAAGGGAGCTGTACAGGAGACTAAGGGAAAAACCTCGAGACCAGCGAACTGAGGGTG
ACAGTCAGGAAATGGTACGGCTGCTGCTTCAGGCAATTCAGAGCTTCGAGAAGAAAGTGCGAGTGATCTATACGCAG
CTCAGTAAAACTGTGGTTTGAAGCAGAAGGCGCTGGAACCTGTTGCCCAAGGTGGAAGAGGTGGTGAGCTTAATGAA
TGAGGATGAGAAGACTGTTGTCCGGCTGCAGGAGAAGCGGCAGAAGGAGCTCTGGAATCTCCTGAAGATTGCTTGTA
GCAAGGTCCGTGGTCCTGTCAGTGGAAGCCCGGATAGCATGAATGCCTCTCGACTTAGCCAGCCTGGGCAGCTGATG
TCTCAGCCCTCCACGGCCTCCAACAGCTTACCTGAGCCAGCCAAGAAGAGTGAAGAACTGGTGGCTGAAGCACATAA
CCTCTGCACCCTGCTAGAAAATGCCATACAGGACACTGTGAGGGAACAAGACCAGAGTTTCACGGCCCTAGACTGGA
GCTGGTTACAGACGGAAGAAGAAGAGCACAGCTGCCTGGAGCAGGCCTCATGA

[0305] 人类NF- κ B CDS (SEQ ID NO:17)

[0306] ATGGCAGAAGATGATCCATATTTGGGAAGGCCTGAACAAATGTTTCATTTGGATCCTTCTTTGACTCAT
ACAATATTTAATCCAGAAGTATTTCAACCACAGATGGCACTGCCAACAGATGGCCCATACCTTCAAATATTAGAGCA
ACCTAAACAGAGAGGATTTTCGTTTCCGTTATGTATGTGAAGGCCCATCCCATGGTGGACTACCTGGTGCCTCTAGTG
AAAAGAACAAGAAGTCTTACCCTCAGGTCAAAATCTGCAACTATGTGGGACCAGCAAAGGTTATTGTTCAAGTTGGTC
ACAAATGGAAAAAATATCCACCTGCATGCCACAGCCTGGTGGGAAAACACTGTGAGGATGGGATCTGCACTGTAAC
TGCTGGACCCAAGGACATGGTGGTCGGCTTCGCAAACCTGGGTATACTTCATGTGACAAAGAAAAAGTATTTGAAA
CACTGGAAGCACGAATGACAGAGGCGTGATAAGGGGCTATAATCCTGGACTCTTGGTGCACCCTGACCTTGCTAT
TTGCAAGCAGAAGGTGGAGGGGACCGGCAGCTGGGAGATCGGGAAAAAGAGCTAATCCGCCAAGCAGCTCTGCAGCA
GACCAAGGAGATGGACCTCAGCGTGGTGGGCTCATGTTTACAGCTTTTCTTCCGGATAGCACTGGCAGCTTCACAA
GGCGCCTGGAACCCGTGGTATCAGACGCCATCTATGACAGTAAAGCCCCCAATGCATCCAACCTGAAAATTGTAAGA
ATGGACAGGACAGCTGGATGTGTGACTGGAGGGGAGGAAATTTATCTTCTTTGTGACAAAGTTCAGAAAGATGACAT
CCAGATTCGATTTTATGAAGAGGAAGAAAAATGGTGGAGTCTGGGAAGGATTTGGAGATTTTCCCCACAGATGTTT
ATAGACAATTTGCCATTGTCTTCAAAACTCCAAAGTATAAAGATATTAATATTACAAAACCAGCCTCTGTGTTTGTG
CAGCTTCGGAGGAAATCTGACTTGGAAGTACTGTAACCAAAACCTTTCTCTACTATCCTGAAATCAAAGATAAAGA
AGAAGTGCAGAGGAAACGTCAGAAGCTCATGCCCAATTTTTCGGATAGTTTCGGCGGTGGTAGTGGTGTGAGCTG
GAGGCGGAGGCATGTTTGGTAGTGGCGGTGGAGGAGGGGGCACTGGAAGTACAGGTCCAGGGTATAGCTTCCCACAC
TATGGATTTCTACTTATGGTGGGATTACTTTCCATCCTGGAAGTACTAAATCTAATGCTGGGATGAAGCATGGAAC
CATGGACACTGAATCTAAAAAGGACCCTGAAGGTTGTGACAAAAGTGATGACAAAACACTGTAAACCTCTTTGGGA
AAGTTATTGAAACCACAGAGCAAGATCAGGAGCCCAGCGAGGCCACCGTTGGGAATGGTGAAGTCACTCTAACGTAT
GCAACAGGAACAAAAGAAGAGAGTGCTGGAGTTCAGGATAACCTCTTTCTAGAGAAGGCTATGCAGCTTGCAAAGAG
GCATGCCAATGCCCTTTTCGACTACGCGGTGACAGGAGACGTGAAGATGCTGCTGGCCGTCCAGCGCCATCTCACTG
CTGTGCAGGATGAGAATGGGGACAGTGCTTACACTTAGCAATCATCCACCTTCATTCTCAACTTGTGAGGGATCTA
CTAGAAGTCACATCTGGTTTGATTTCTGATGACATTATCAACATGAGAAATGATCTGTACCAGACGCCCTTGCACTT
GGCAGTGATCACTAAGCAGGAAGATGTGGTGGAGGATTTGCTGAGGGCTGGGGCCGACCTGAGCCTTCTGGACCGCT
TGGGTAACCTCTGTTTTGCACCTAGCTGCCAAAGAAGGACATGATAAAGTTCTCAGTATCTTACTCAAGCACAAAAAG
GCAGCACTACTTCTTGACCACCCCAACGGGGACGGTCTGAATGCCATTCTAGCCATGATGAGCAATAGCCTGCC
ATGTTTGCTGCTGCTGGTGGCCGCTGGGGCTGACGTCAATGCTCAGGAGCAGAAGTCCGGGCGCACAGCACTGCACC
TGGCTGTGGAGCACGACAACATCTCATTGGCAGGCTGCCTGCTCCTGGAGGGTGATGCCCATGTGGACAGTACTACC
TACGATGGAACCACACCCCTGCATATAGCAGCTGGGAGAGGGTCCACCAGGCTGGCAGCTCTTCTCAAAGCAGCAGG
AGCAGATCCCCTGGTGGAGAACTTTGAGCCTCTCTATGACCTGGATGACTCTTGGGAAAATGCAGGAGAGGATGAAG
GAGTTGTGCCTGGAACCACGCCTCTAGATATGGCCACCAGCTGGCAGGTATTTGACATATTAATGGGAAACCATAT
GAGCCAGAGTTTACATCTGATGATTTACTAGCACAAAGGAGACATGAAACAGCTGGCTGAAGATGTGAAGCTGCAGCT
GTATAAGTTACTAGAAATTCCTGATCCAGACAAAAACTGGGCTACTCTGGCGCAGAAATTAGGTCTGGGGATACTTA
ATAATGCCTTCCGGCTGAGTCCTGCTCCTTCCAAAACACTTATGGACAACTATGAGGTCTCTGGGGGTACAGTCAGA
GAGCTGGTGGAGGCCCTGAGACAAATGGGCTACACCGAAGCAATTGAAGTGATCCAGGCAGCCTCCAGCCCAGTGAA
GACCACCTCTCAGGCCCACTCGCTGCCTCTCTCGCTGCCTCCACAAGGCAGCAAATAGACGAGCTCCGAGACAGTG
ACAGTGTCTGCGACAGCGGCGTGGAGACATCCTTCCGCAAACCTCAGCTTTACCGAGTCTCTGACCAGTGGTGCCTCA
CTGCTAACTCTCAACAAAATGCCCCATGATTATGGGCAGGAAGGACCTCTAGAAGGCAAAATTTAG

[0307] 人类CD14CDS (SEQ ID NO:18)

[0308] ATGGAGCGCGCTCCTGCTTGTGCTGCTGCTGCCGCTGGTGACGTCTCTGCGACCACGCCAGAA
CCTTGTGAGCTGGACGATGAAGATTTCCGCTGCGTCTGCAACTTCTCCGAACCTCAGCCCCACTGGTCCGAAGCCTT
CCAGTGTGTGTCTGCAGTAGAGGTGGAGATCCATGCCGGCGGTCTCAACCTAGAGCCGTTTCTAAAGCGCGTCGATG
CGGACGCCGACCCGCGGCAGTATGCTGACACGGTCAAGGCTCTCCGCGTGCGGCGGCTCACAGTGGGAGCCGCACAG
GTTCTGCTCAGCTACTGGTAGGCGCCCTGCGTGTGCTAGCGTACTCCCGCCTCAAGGAACTGACGCTCGAGGACCT
AAAGATAACCGGCACCATGCCTCCGCTGCCTCTGGAAGCCACAGGACTTGCACTTTCCAGCTTGCGCCTACGCAACG
TGTCGTGGGCGACAGGGCGTTCTTGGCTCGCCGAGCTGCAGCAGTGGCTCAAGCCAGGCCTCAAGGTAAGTACTGAGCATT
GCCCCAAGCACACTCGCCTGCCTTTTCTGCGAACAGGTTTCGCGCCTTCCCCGGCCCTTACCAGCCTAGACCTGTCTGA
CAATCCTGGACTGGGCGAACGCGGACTGATGGCGGCTCTCTGTCCCCACAAGTTCCCGGCCATCCAGAATCTAGCGC
TGCGCAACACAGGAATGGAGACGCCCCACAGGCGTGTGCGCCGCACTGGCGGCGGCAGGTGTGCAGCCCCACAGCCTA
GACCTCAGCCACAACCTCGCTGCGCGCCACCGTAAACCCTAGCGCTCCGAGATGCATGTGGTCCAGCGCCCTGAACTC
CCTCAATCTGTCTGTTCTGCTGGGCTGGAACAGGTGCCTAAAGGACTGCCAGCCAAGCTCAGAGTGTCTGATCTCAGCT
GCAACAGACTGAACAGGGCGCCGCGAGCCTGACGAGCTGCCCCGAGGTGGATAACCTGACACTGGACGGGAATCCCTTC
CTGGTCCCTGGAACCTGCCCTCCCCACGAGGGCTCAATGAACTCCGGCGTGGTCCCAGCCTGTGCACGTTTCGACCCT
GTCGGTGGGGGTGTGCGGAACCTGGTGTCTCCAAGGGGCCCCGGGGCTTTGCCTAA

[0309] 人类MyD88CDS (SEQ ID NO:19)

[0310] ATGCGACCCGACCGCGCTGAGGCTCCAGGACCGCCCGCCATGGCTGCAGGAGTCCCGGCGCGGGGTCT
GCGGCCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCTGGCTGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTT
CTTGAACGTGCGGACACAGGTGGCGGCCGACTGGACCGCGTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGAGATCC
GGCAACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGGCGCCTCTGTAGGC
CGACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCGCGACGACGTGCTGCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGGTGGCGCCGG
ATGGTGGTGGTTGTCTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGTGACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAGCCTCTC
TCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGA

[0311] 人类IRAK CDS (SEQ ID NO:20)

[0312] ATGGCCGGGGGGCCGGGCCCCGGGGGAGCCCCGAGCCCCCGGCGCCAGCACTTCTTGTACGAGGTGCCG
CCCTGGGTGATGTGCCGCTTCTACAAAGTGATGGACGCCCTGGAGCCCCGCCGACTGGTGCCAGTTTCGCCGCCCTGAT
CGTGCGGACACAGACCGAGCTGCGGCTGTGCGAGCGCTCCGGGACAGCGACGGCCAGCGTCTGTGGCCCTGGATCA
ACCGCAACGCCCCGTGTGGCCGACCTCGTGACATCCTCACGCACCTGCAGCTGCTCCGTGCGCGGGACATCATCACA
GCCTGGCACCCCTCCCGCCCCGCTTCCGTCCCCAGGCACCACTGCCCCGAGGCCAGCAGCATCCCTGCACCCGCCGA
GGCCGAGGCCTGGAGCCCCCGGAAGTTGCCATCCTCAGCCTCCACCTTCTCTCCCCAGCTTTTCCAGGCTCCCAGA
CCCATTACAGGGCTGAGCTCGGCCTGGTCCCAAGCCCTGCTTCCCTGTGGCCTCCACCGCCATCTCCAGCCCCCTTCT
TCTACCAAGCCAGGCCAGAGAGCTCAGTGTCCCTCCTGCAGGGAGCCCCGCCCTTTCCGTTTTGCTGGCCCCCTCTG
TGAGATTTCCCGGGGCACCCACAACCTTCTCGGAGGAGCTCAAGATCGGGGAGGGTGGCTTTGGGTGCGTGTACCGGG
CGGTGATGAGGAACACGGTGTATGCTGTGAAGAGGCTGAAGGAGAACGCTGACCTGGAGTGGACTGCAGTGAAGCAG
AGCTTCTGACCGAGGTGGAGCAGCTGTCCAGGTTTCGTACCCAAACATTGTGGACTTTGCTGGCTACTGTGCTCA
GAACGGCTTCTACTGCCTGGTGTACGGCTTCTGCCCAACGGCTCCCTGGAGGACCGTCTCCACTGCCAGACCCAGG
CCTGCCACCTCTCTCTGGCCTCAGCGACTGGACATCCTTCTGGGTACAGCCCGGGCAATTCAGTTTCTACATCAG
GACAGCCCCAGCCTCATCCATGGAGACATCAAGAGTTCCAACGTCTTCTGGATGAGAGGCTGACACCCAAGCTGGG
AGACTTTGGCCTGGCCCCGTTTCAGCCGCTTTCGCCGGTCCAGCCCCAGCCAGAGCAGCATGGTGGCCCCGGACACAGA

CAGTGCAGGGACACCTGGCCTACCTGCCCCGAGGAGTACATCAAGACGGGAAGGCTGGCTGTGGACACGGACACCTTC
AGCTTTGGGGTGGTAGTGCTAGAGACCTTGGCTGGTCAGAGGGCTGTGAAGACGCACGGTGCCAGGACCAAGTATCT
GAAAGACCTGGTGAAGAGGAGGCTGAGGAGGCTGGAGTGGCTTTGAGAAGCACCCAGAGCACACTGCAAGCAGGTC
TGGCTGCAGATGCCTGGGCTGCTCCCATCGCCATGCAGATCTACAAGAAGCACCTGGACCCCAGGCCCGGGCCCTGC
CCACCTGAGCTGGGCTGGGCTGGGCCAGCTGGCCTGCTGCTGCCTGCACCGCCGGGCCAAAAGGAGGCCTCTAT
GACCCAGGAGAACTCCTACGTGTCCAGCACTGGCAGAGCCCACAGTGGGGCTGCTCCATGGCAGCCCCTGGCAGCGC
CATCAGGAGCCAGTGCCAGGCAGCAGAGCAGCTGCAGAGAGGGCCCAACCAGCCCGTGGAGAGTGACGAGAGCCTA
GGCGGCCTCTCTGCTGCCCTGCGCTCCTGGCACTTGACTCCAAGCTGCCCTCTGGACCCAGCACCCCTCAGGGAGGC
CGGCTGTCTCAGGGGGACACGGCAGGAGAATCGAGCTGGGGGAGTGGCCAGGATCCCGGCCACAGCCGTGGAAG
GACTGGCCCTTGGCAGCTCTGCATCATCGTCGTCAGAGCCACCGCAGATTATCATCAACCCTGCCCCACAGAAGATG
GTCCAGAAGCTGGCCCTGTACGAGGATGGGGCCCTGGACAGCCTGCAGCTGCTGTCTCCAGCTCCCTCCCAGGCTT
GGGCTGGAACAGGACAGGCAGGGGCCCCGAAGAAAGTGATGAATTTAGAGCTGA

[0313] 人类LBP CDS (SEQ ID NO:21)

[0314] ATGGGGGCCTTGGCCAGAGCCCTGCCGTCCATACTGCTGGCATTGCTGCTTACGTCCACCCAGAGGC
TCTGGGTGCCAACCCCGGCTTGGTCGCCAGGATCACCGACAAGGGACTGCAGTATGCGGCCAGGAGGGCTATTA
GCTCTGCAGAGTGAGCTGCTCAGGATCACGCTGCCTGACTTCACCGGGGACTTGAGGATCCCCACGTGGCCGTG
GGCGCTATGAGTTCCACAGCCTGAACATCCACAGCTGTGAGCTGCTTCACTCTGCGCTGAGGCCTGTCCCTGGCCA
GGGCTGAGTCTCAGCATCTCCGACTCCTCCATCCGGGTCCAGGGCAGGTGGAAGGTGCGCAAGTCATTCTTCAAA
CTACAGGGCTCCTTTGATGTCAAGGGCATCAGCATTTCCGTCAACCTCCTGTTGGGCAGCGAGTCTCCG
GGAGGCCACAGTTACTGCCTCCAGCTGCAGCAGTGACATCGCTGACGTGGAGGTGGACATGTCGGGAGACTTGGG
GTGGCTGTTGAACCTCTTCCACAACCAGATTGAGTCCAAGTTCCAGAAAGTACTGGAGAGCAGGATTTGCGAAATG
ATCCAGAAATCAGTGTCTCCGATCTACAGCCTTATCTCCAACTCTGCCAGTTACAACAGAGATTGACAGTTTCG
CCGACATTGATTATAGCTTAGTGGAAGCCCCTCGGGCAACAGCCCAGATGCTGGAGG TGATGTTAAGGGTGAAA
TCTTTCATCGTAACCACCGTTCTCCAGTTACCCCTCCTTGCTGCAGTCATGAGCCTTCTGAGGAACACAACAAAATG
GTCTACTTTGCCATCTCGGATTATGTCTTCAACACGGCCAGCCTGGTTTATCATGAGGAAGGATATCTGAACCTCTC
CATCAGAGATGACATGATACCGCCTGACTCTAATATCCGACTGACCACCAAGTCCTTCCGACCCTTCGTCCCACGGT
TAGCCAGGCTCTACCCCAACATGAACCTGGAACCTCCAGGGATCAGTGCCCTCTGCTCCGCTCCTGAACCTTCAGCCCT
GGGAATCTGTCTGTGGACCCCTATATGGAGATAGATGCCTTTGTGCTCCTGCCAGCTCCAGCAAGGAGCCTGTCTT
CCGGCTCAGTGTGGCCACTAATGTGTCCGCCACCTTGACCTTCAATACCAGCAAGATCACTGGGTTCTGAAGCCAG
GAAAGGTAAAGTGGAACCTGAAAGAATCCAAAGTTGGACTATTCAATGCAGAGCTGTTGGAAGCGCTCCTCAACTAT
TACATCCTTAACACCTTCTACCCCAAGTTCAATGATAAGTTGGCCGAAGGCTTCCCCCTTCTCTGCTGAAGCGTGT
TCAGCTCTACGACCTTGGGCTGCAGATCCATAAGGACTTCCTGTTCTTGGGTGCCAATGTCCAATACATGAGAGTTT
GA

[0315] 人类TRAF6CDS (SEQ ID NO:22)

[0316] ATGAGTCTGCTAAACTGTGAAAACAGCTGTGGATCCAGCCAGTCTGAAAGTGAAGTGTGTGGCCATG
GCCAGCTCCTGTAGCGCTGTAAACAAAAGATGATAGTGTGGGTGGAAGTCCAGCACGGGGAACCTCTCCAGCTCATT
TATGGAGGAGATCCAGGGATATGATGTAGAGTTTGACCCACCCCTGGAAAGCAAGTATGAATGCCCCATCTGCTTGA
TGGCATTACGAGAAGCAGTGCAAACGCCATGCGGCCATAGGTTCTGCAAAGCCTGCATCATAAAATCAATAAGGGAT
GCAGGTCACAAATGTCCAGTTGACAATGAAATACTGCTGAAAAATCAACTATTTCCAGACAATTTTGCAAAACGTGA

GATTCTTTCTCTGATGGTGAAATGTCCAAATGAAGGTTGTTTGCACAAGATGGAAGTGGAGACATCTTGAGGATCATC
AAGCACATTGTGAGTTTGTCTTATGGATTGTCCCCAATGCCAGCGTCCCTTCCAAAAATTCATATTAATATTCAC
ATTCTGAAGGATTGTCCAAGGAGACAGGTTTCTTGTGACAACTGTGCTGCATCAATGGCATTGGAAGATAAAGAGAT
CCATGACCAGAACTGTCCTTTGGCAAATGTCATCTGTGAATACTGCAATACTATACTCATCAGAGAACAGATGCCTA
ATCATTATGATCTAGACTGCCCTACAGCCCCAATTCATGCACATTCAGTACTTTTGGTTGCCATGAAAAGATGCAG
AGGAATCACTTGGCACGCCACCTACAAGAGAACACCCAGTCACACATGAGAATGTTGGCCCAGGCTGTTTCATAGTTT
GAGCGTTATACCCGACTCTGGGTATATCTCAGAGGTCCGGAATTTCCAGGAACTATTACCAGTTAGAGGGTCGCC
TTGTAAGACAAGACCATCAAATCCGGGAGCTGACTGCTAAAATGGAACTCAGAGTATGTATGTAAGTGAGCTCAAA
CGAACCATTGAAACCCTTGAGGACAAAGTTGCTGAAATCGAAGCACAGCAGTGCAATGGAATTTATATTTGGAAGAT
TGGCAACTTTGGAATGCATTTGAAATGTCAAGAAGAGGAGAAACCTGTTGTGATTCATAGCCCTGGATTCTACACTG
GCAAAACCGGGTACAACTGTGCATGCGCTTGACCTTCAGTTACCGACTGCTCAGCGCTGTGCAAACTATATATCC
CTTTTTGTCCACACAATGCAAGGAGAATATGACAGCCACCTCCCTTGGCCCTTCCAGGGTACAATACGCCTTACAAT
TCTTGATCAGTCTGAAGCACCTGTAAGGCAAAACACGAAGAGATAATGGATGCCAAACCAGAGCTGCTTGCTTTCC
AGCGACCCACAATCCACGGAACCCAAAAGGTTTGGCTATGTAACTTTATGCATCTGGAAGCCCTAAGACAAAGA
ACTTTTCATTAAGGATGACACATTATTAGTGCGCTGTGAGGTCTCCACCCGCTTGACATGGGTAGCCTTCGGAGGGA
GGGTTTTTCAGCCACGAAGTACTGATGCAGGGGTATAG

[0317] 人类K-Ras CDS (SEQ ID NO:23)

[0318] ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGACGATACAGCTA
ATTCAGAATCATTTTGTGGACGAATATGATCCAACAATAGAGGATTCCACAGGAAGCAAGTAGTAATTGATGGAGA
AACCTGTCTCTTGGATATTCTCGACACAGCAGGTCAAGAGGAGTACAGTGCAATGAGGGACCAGTACATGAGGACTG
GGGAGGGCTTTCTTTGTGTATTTGCCATAAATAATACTAAATCATTGGAAGATATTCACCATTATAGAGAACAAATT
AAAAGAGTTAAGGACTCTGAAGATGTACCTATGGTCCTAGTAGGAAATAAATGTGATTTGCCTTCTAGAACAGTAGA
CACAAAACAGGCTCAGGACTTAGCAAGAAGTTATGGAATTCCTTTTATTGAAACATCAGCAAAGACAAGACAGGGTG
TTGATGATGCCTTCTATACATTAGTTCGAGAAATTCGAAAACATAAAGAAAAGATGAGCAAAGATGGTAAAAAGAAG
AAAAAGAAGTCAAAGACAAAGTGTGTAATTATGTAA

[0319] 人类N-Ras CDS (SEQ ID NO:24)

[0320] ATGACTGAGTACAACTGGTGGTGGTTGGAGCAGGTGGTGTGGGAAAAGCGCACTGACAATCCAGCTA
ATCCAGAACCCTTTGTAGATGAATATGATCCCACCATAGAGGATTCTTACAGAAAACAAGTGGTTATAGATGGTGA
AACCTGTTTGTGGACATACTGGATACAGCTGGACAAGAAGAGTACAGTGCCATGAGAGACCAATACATGAGGACAG
GCGAAGGCTTCCTCTGTGTATTTGCCATCAATAATAGCAAGTCATTTGCGGATATTAACCTCTACAGGGAGCAGATT
AAGCGAGTAAAAGACTCGGATGATGTACCTATGGTGCTAGTGGGAAAACAAGTGTGATTTGCCAACAAGGACAGTTGA
TACAAAACAAGCCACGAAGTGGCCAAGAGTTACGGGATTCCATTCATTGAAACCTCAGCCAAGACCAGACAGGGTG
TTGAAGATGCTTTTTTACACACTGGTAAGAGAAATACGCCAGTACCGAATGAAAAAATCAACAGCAGTGATGATGGG
ACTCAGGGTTGTATGGGATTGCCATGTGTGGTGATGTAA

[0321] 人类Raf CDS (SEQ ID NO:25)

[0322] ATGGCTAGCAAACGAAAATCTACAACCTCATGCATGGTTTCGGACATCACAAGTAGTAGAACAAGATGT
GCCCCAGGAAGTAGACAGGGCCAAAGAGAAAGGAATCGGCACACCACAGCCTGACGTGGCCAAGGACAGTTGGGCA
GCAGAACTTGAAAACCTCTCCAAAGAAAACGAAGTGATAGAGGTGAAATCTATGGGGGAAAGCCAGTCCAAAAAC
TCCAAGGTGGTTATGAGTGCAAATACTGCCCCCTACTCCACGCAAAACCTGAACGAGTTCACGGAGCATGTGACAT

GCAGCATCCCAACGTGATTCTCAACCCCCTCTACGTGTGTGCAGAATGTAACCTCACAACCAAAAAGTACGACTCC
CTATCCGACCACAACCTCCAAGTTCCATCCCGGGGAGGCCAACTTCAAGCTGAAGTTAATTAACGCAATAATCAAA
CTGTCTTGGAACAGTCCATCGAAACCACCAACCATGTCTGTCCATCACCACCAGTGGCCCTGGAAGTGGTGACAG
TGATTCTGGGATCTCGGTGAGTAAAACCCCCTCATGAAGCCTGGAAAAACCAAAAGCGGATGCCAAGAAGGTGCCC
AAGAAGCCCCGAGGAGATCACCCCCGAGAACCACGTGGAAGGGACCGCCCGCTGGTGACAGACACAGCTGAGATCC
TCTCGAGACTCGGCGGGGTGGAGCTCCTCCAAGACACATTAGGACACGTCATGCCTTCTGTACAGCTGCCACCAAA
TATCAACCTTGTGCCAAGGTCCCTGTCCCACTAAATACTACCAAAATACAACCTCTGCCCTGGATACAAATGCCACG
ATGATCAACTCTTTCAACAAGTTTCCTTACCCGACCCAGGCTGAGTTGTCTGGCTGACAGCTGCCTCCAAACACC
CAGAGGAGCACATCAGAATCTGGTTTGCCACCCAGCGCTTAAAGCATGGCATCAGCTGGTCCCCAGAAGAGGTGGA
GGAGGCCCGGAAGAAGATGTTCAACGGCACCATCCAGTCAGTACCCCCGACCATCACTGTGCTGCCCGCCCAGTTG
GCCCCACAAAGGTGACGCAGCCCATCCTCCAGACGGCTCTACCGTGCCAGATCCTCGGCCAGACTAGCCTGGTG
TGACTCAGGTGACCAGCGGGTCAACAACCGTCTCTTGCTCCCCCATCACACTTGCCGTGGCAGGAGTCACCAACCA
TGGCCAGAAGAGACCCTTGGTGACTCCCCAAGCTGCCCCCGAACCAAGCGTCCACACATCGCTCAGGTGCCAGAG
CCCCACCCAAGGTGGCCAACCCCCCGCTCACACCAGCCAGTGACCGCAAGAAGACAAAGGAGCAGATAGCACATC
TCAAGGCCAGCTTTCTCCAGAGCCAGTTCCCTGACGATGCCGAGGTTTACCGGCTCATCGAGGTGACTGGCCTTGC
CAGGAGCGAGATCAAGAAGTGGTTCAGTGACCACCGATATCGGTGTCAAAGGGGCATCGTCCACATCACCAGCGAA
TCCCTTGCCAAAGACCAGTTGGCCATCGCGGCCTCCCGACACGGTCGCACGTATCATGCGTACCCAGACTTTGCC
CCCAGAAGTTCAAAGAGAAAAACACAGGGTCAGGTTAAAATCTTGGAAGACAGCTTTTGAAAAGTTCTTTCTAC
CCAAGCAGAAGTGGATCGGCTAAGGGTGGAGACCAAGCTGAGCAGGAGAGAGATCGACTCCTGGTTCTCGGAGAGG
CGGAAGCTTCGAGACAGCATGGAACAAGCTGTCTTGATTCCATGGGGTCTGGCAAAAAGGCCAAGATGTGGGAG
CCCCAATGGTGCTCTGTCTCGACTCGACCAGCTCTCCGGTGCCAGTTAACAAGTTCTCTGCCAGCCCTTCGCC
AGCAATTGCAAAAAGTCAAGAACAGGTTTCATCTCCTGAGGAGCACGTTTGCAAGAACCCAGTGGCCTACTCCCCAG
GAGTACGACCAGTTAGCGGCCAAGACTGGCCTGGTCCGAAGTGAAGTTGTGCGTTGGTTCAAGGAGAACAGATGCT
TGCTGAAAACGGGAACCGTGAAGTGGATGGAGCAGTACCAGCACCAGCCCATGGCAGATGATCACGGCTACGATGC
CGTAGCAAGGAAAGCAACAAAACCCATGGCCGAGAGCCCAAGAACGGGGGTGATGTGGTTCCACAATATTACAAG
GACCCCAAAAAGCTCTGCGAAGAGGACTTGGAAGAAGTTGGTGACCAGGGTAAAAGTAGGCAGCGAGCCAGCAAAAG
ACTGTTTGCCAGCAAAAGCCCTCAGAGGCCACCTCAGACCGGTGAGAGG GCAGCAGCCGGGACGGCCAGGGTAGCG
ACGAGAACGAGGAGTCGAGCGTTGTGGATTACGTGGAGGTGACGGTCGGGGAGGAGGATGCGATCTCAGATAGATCA
GATAGCTGGAGTCAGGCTGCGGCAGAAGGTGTGTCGGAAGTGGCTGAATCAGACTCCGACTGCGTCCCTGCAGAGGC
TGGCCAGGCCTAG

[0323] 人类MEK1CDS (SEQ ID NO:26)

[0324] ATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCCAGCTGAACCCGGCCCCCGACGGCTCTGCAGTTAACGGGACC
AGCTCTGCGGAGACCAACTTGAGGCCTTGCAAGAAGCTGGAGGAGCTAGAGCTTGATGAGCAGCAGCGAAAGCG
CCTTGAGGCCTTTCTTACCCAGAAGCAGAAGGTGGGAGAAGTGAAGGATGACGACTTTGAGAAGATCAGTGAGCTGG
GGGCTGGCAATGGCGGTGTGGTGTCAAGGTCTCCACAAGCCTTCTGGCCTGGTCATGGCCAGAAAGCTAATTCAT
CTGGAGATCAAACCCGCAATCCGGAACCAGATCATAAGGGAGCTGCAGGTTCTGCATGAGTGCAACTCTCCGTACAT
CGTGGGCTTCTATGGTGCGTTCTACAGCGATGGCGAGATCAGTATCTGCATGGAGCACATGGATGGAGGTTCTCTGG
ATCAAGTCCTGAAGAAAGCTGGAAGAATTCCTGAACAAAATTTAGGAAAAGTTAGCATTGCTGTAATAAAAGGCCTG
ACATATCTGAGGGAGAAGCACAAAGATCATGCACAGAGATGTCAAGCCCTCCAACATCCTAGTCAACTCCCGTGGGGA

GATCAAGCTCTGTGACTTTGGGGTCAGCGGGCAGCTCATCGACTCCATGGCCAACTCCTTCGTGGGCACAAGGTCTT
ACATGTGCCAGAAAGACTCCAGGGGACTCATTACTCTGTGTCAGTCAGACATCTGGAGCATGGGACTGTCTCTGGTA
GAGATGGCGGTTGGGAGGTATCCCATCCCTCCTCCAGATGCCAAGGAGCTGGAGCTGATGTTTGGGTGCCAGGTGGA
AGGAGATGCGGCTGAGACCCCAAGGACCCCGGGAGGCCCTTAGCTCATACGGAATGGACAGCCGAC
CTCCCATGGCAATTTTTGAGTTGTTGGATTACATAGTCAACGAGCCTCCTCCAAAAGTGGCCAGTGGAGTGTTCAGT
CTGGAATTTCAAGATTTTGTGAATAAATGCTTAATAAAAAACCCCGCAGAGAGAGCAGATTTGAAGCAACTCATGGT
TCATGCTTTTATCAAGAGATCTGATGCTGAGGAAGTGGATTTTGCAGGTTGGCTCTGCTCCACCATCGGCCTTAACC
AGCCCAGCACACCAACCCATGCTGCTGGCGTCTAA

[0325] 人类MEK2CDS (SEQ ID NO:27)

[0326] ATGCTGGCCCGGAGGAAGCCGGTGTGCGGCGCTCACCATCAACCCTACCATCGCCGAGGGCCCATCC
CCTACCAGCGAGGGCGCCTCCGAGGCAAACCTGGTGGACCTGCAGAAGAAGCTGGAGGAGCTGGAACCTGACGAGCA
GCAGAAGAAGCGGCTGGAAGCCTTTCTCAGGAGGAGGCAAGGTCGGCGAACTCAAAGACGATGACTTCGAAAGGA
TCTCAGAGCTGGGCGCGGGCAACGGCGGGGTGGTCACCAAAGTCCAGCACAGACCCTCGGGCCTCATCATGGCCAGG
AAGCTGATCCACCTTGAGATCAAGCCGGCCATCCGGAACCAGATCATCCGCGAGCTGCAGGTCTGCACGAATGCAA
CTCGCCGTACATCGTGGGCTTCTACGGGGCCTTCTACAGTGACGGGGAGATCAGCATTTGCATGGAACACATGGACG
GCGGCTCCCTGGACCAGGTGCTGAAAGAGGCCAAGAGGATTCCCGAGGAGATCCTGGGGAAAGTCAGCATCGCGGTT
CTCCGGGGCTTGGCGTACCTCCGAGAGAAGCACCAGATCATGCACCGAGATGTGAAGCCCTCCAACATCCTCGTGAA
CTCTAGAGGGGAGATCAAGCTGTGTGACTTCGGGGTGAGCGGCCAGCTCATCGACTCCATGGCCAACTCCTTCGTGG
GCACGCGCTCCTACATGGCTCCGAGCGGTTGCAGGGCACACATTACTCGGTGCAGTCGGACATCTGGAGCATGGGC
CTGTCCCTGGTGGAGCTGGCCGTCGGAAGGTACCCCATCCCCCGCCGACGCCAAAGAGCTGGAGGCCATCTTTGG
CCGGCCCGTGGTGCACGGGGAAGAAGGAGAGCCTCACAGCATCTCGCCTCGGCCGAGGCCCCCGGGCGCCCCGTCA
GCGGTACGGGATGGATAGCCGGCCTGCCATGGCCATCTTTGAACTCCTGGACTATATTGTGAACGAGCCACCTCCT
AAGCTGCCCAACGGTGTGTTACCCCCGACTTCAGGAGTTTGTCAATAAATGCCTCATCAAGAACCCAGCGGAGCG
GGCGGACCTGAAGATGCTCACAAACCACACCTTCATCAAGCGGTCCGAGGTGGAAGAAGTGGATTTTGCCGGCTGGT
TGTGTAAACCCTGCGGCTGAACCAGCCCGGCACACCCACGCGCACCGCCGTGTGA

[0327] 人类ERK1CDS (SEQ ID NO:28)

[0328] ATGGCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGCGGGGGCGGGGAGCCCCGTAGAACCGAGGGGGTTCGGCCCGGG
GGTCCCGGGGAGGTGGAGATGGTGAAGGGGAGCCGTTTCAGCTGGGCCCCGCGCTACAC GCAGTTGCAGTACAT
CGGCGAGGGCGCGTACGGCATGGTCAGCTCGGCCTATGACCACGTGCGCAAGACTCGCGTGGCCATCAAGAAGATCA
GCCCTTCGAACATCAGACCTACTGCCAGCGCAGCTCCGGGAGATCCAGATCCTGCTGCGCTTCCGCCATGAGAAT
GTCATCGGCATCCGAGACATTCTGCGGGCGTCCACCCTGGAAGCCATGAGAGATGTCTACATTGTGCAGGACCTGAT
GGAGACTGACCTGTACAAGTTGCTGAAAAGCCAGCAGCTGAGCAATGACCATATCTGCTACTTCCTCTACCAGATCC
TGCGGGGCTCAAGTACATCCACTCCGCCAACGTGCTCCACCGAGATCTAAAGCCCTCCAACCTGCTCATCAACACC
ACCTGCGACCTTAAGATTTGTGATTTTCGGCTGGCCCGGATTGCCGATCCTGAGCATGACCACACCGGCTTCCTGAC
GGAGTATGTGGCTACGCGCTGGTACCGGGCCCCAGAGATCATGCTGAACTCCAAGGGCTATACCAAGTCCATCGACA
TCTGGTCTGTGGGCTGCATTCTGGCTGAGATGCTCTTAACCGGCCCATCTTCCCTGGCAAGCACTACCTGGATCAG
CTCAACCACATTCTGGGCATCCTGGGCTCCCCATCCCAGGAGGACCTGAATTGTATCATCAACATGAAGGCCGAAA
CTACCTACAGTCTCTGCCCTCCAAGACCAAGGTGGCTTGGGCCAAGCTTTTCCCAAGTCAGACTCCAAGCCCTTG
ACCTGCTGGACCGGATGTAAACCTTTAACCCCAATAAACGGATCACAGTGGAGGAAGCGCTGGCTCACCCCTACCTG

ACCTGAAGCTGCTGGGCAAGGGCACTTTCGGCAAGGTGATCCTGGTGAAGGAGAAGGCCACAGGCCGCTACTACGCC
ATGAAGATCCTCAAGAAGGAAGTCATCGTGGCCAAGGACGAGGTGGCCCACACACTCACCGAGAACCGCGTCCTGCA
GAACTCCAGGCACCCCTTCCTCACAGCCCTGAAGTACTCTTTCCAGACCCACGACCGCCTCTGCTTTGTTCATGGAGT
ACGCCAACGGGGGCGAGCTGTTCTTCCACCTGTCCCGGGAGCGTGTGTTCTCCGAGGACCGGGCCCGCTTCTATGGC
GCTGAGATTGTGTCAGCCCTGGACTACCTGCACTCGGAGAAGAACGTGGTGTACCGGGACCTCAAGCTGGAGAACCT
CATGCTGGACAAGGACGGGCACATTAAGATCACAGACTTCGGGGCTGTGCAAGGAGGGGATCAAGGACGGTGCCACCA
TGAAGACCTTTTTCGGGCACACCTGAGTACCTGGCCCCGAGGTGCTGGAGGACAATGACTACGGCCGTGCAGTGGAC
TGGTGGGGGCTGGGCGTGGTCATGTACGAGATGATGTGCGGTGCGCTGCCCTTCTACAACCAGGACCATGAGAAGCT
TTTTGAGCTCATCCTCATGGAGGAGATCCGCTTCCCGCGCACGCTTGGTCCCGAGGCCAAGTCCTTGCTTTTCAGGGC
TGCTCAAGAAGGACCCCAAGCAGAGGCTTGGCGGGGGCTCCGAGGACGCCAAGGAGATCATGCAGCATCGCTTCTTT
GCCGTATCGTGTGGCAGCACGTGTACGAGAAGAAGCTCAGCCCACCCTTCAAGCCCCAGGTCACGTGCGAGACTGA
CACCAGGTATTTTGATGAGGAGTTCACGGCCAGATGATCACCATCACACCACCTGACCAAGATGACAGCATGGAGT
GTGTGGACAGCGAGCGCAGGCCCACTTCCCCCAGTTCTCCTACTCGGCCAGCGGCACGGCCTGA

[0335] 人类MEK3CDS (SEQ ID NO:32)

[0336] ATGTCCAAGCCACCCGCACCCAACCCACACCCCCCGGAACCTGGACTCCCGGACCTTCATCACCATT
GGAGACAGAACTTTGAGGTGGAGGCTGATGACTTGGTGACCATCTCAGAACTGGGCCGTGGAGCCTATGGGGTGGT
AGAGAAGGTGCGGCACGCCCAGAGCGGCACCATCATGGCCGTGAAGCGGATCCGGGCCACCGTGAACCTCACAGGAGC
AGAAGCGGTGCTCATGGACCTGGACATCAACATGCGCACGGTCGACTGTTTCTACACTGTCACCTTCTACGGGGCA
CTATTCAGAGAGGGAGACGTGTGGATCTGCATGGAGCTCATGGACACATCCTTGGACAAGTTCTACCGGAAGGTGCT
GGATAAAACATGACAATTCCAGAGGACATCCTTGGGGAGATTGCTGTGTCTATCGTGCGGGCCCTGGAGCATCTGC
ACAGCAAGCTGTGCGTGATCCACAGAGATGTGAAGCCCTCCAATGTCCTTATCAACAAGGAGGGCCATGTGAAGATG
TGTGACTTTGGCATCAGTGGCTACTTGGTGGACTCTGTGGCCAAGACGATGGATGCCGGCTGCAAGCCCTACATGGC
CCCTGAGAGGATCAACCCAGAGCTGAACCAGAAGGGCTACAATGTCAAGTCCGACGTCTGGAGCCTGGGCATCACCA
TGATTGAGATGGCCATCCTGCGGTTCCCTTACGAGTCCTGGGGGACCCCGTTCCAGCAGCTGAAGCAGGTGGTGGAG
GAGCCGTCCCCCAGCTCCCAGCCGACCGTTTCTCCCCGAGTTTGTGGACTTCACTGCTCAGTGCCTGAGGAAGAA
CCCCGCAGAGCGTATGAGCTACCTGGAGCTGATGGAGCACCCCTTCTTCACCTTGCACAAAACCAAGAAGACGGACA
TTGCTGCCTTCGTGAAGGAGATCCTGGGAGAAGACTCATAG

[0337] 人类MEK6CDS (SEQ ID NO:33)

[0338] ATGGAACCTGGGACGAGGTGCGTACGGGTGGTGGAGAAGATGCGGCACGTGCCCAGCGGGCAGATCAT
GGCAGTGAAGCGGATCCGAGCCACAGTAAATAGCCAGGAACAGAAACGGCTACTGATGGA TTTGGATATTTCCAT
GAGGACGGTGGACTGTCCATTCACTGTCACCTTTTATGGCGCACTGTTTCGGGAGGGTGTGTGTGGATCTGCATGG
AGCTCATGGATACATCACTAGATAAATTCTACAAAACAAGTTATTGATAAAGGCCAGACAATTCCAGAGGACATCTTA
GGGAAAATAGCAGTTTCTATTGTAAAAGCATTAGAACATTTACATAGTAAGCTGTCTGTCAATTCACAGAGACGTCAA
GCCTTCTAATGTACTCATCAATGCTCTCGGTCAAGTGAAGATGTGCGATTTTGAATCAGTGGCTACTTGGTGGACT
CTGTTGCTAAAACAATTGATGCAGGTTGCAAACCATACATGGCCCTGAAAGAATAAACCCAGAGCTCAACCAGAAG
GGATACAGTGTGAAGTCTGACATTTGGAGTCTGGGCATCACGATGATTGAGTTGGCCATCCTTCGATTTCCCTATGA
TTCATGGGGAACCTCCATTTTCAGCAGCTCAAACAGGTGGTAGAGGAGCCATCGCCACAACCTCCAGCAGACAAGTTCT
CTGCAGAGTTTGTGACTTTACCTCACAGTGCTTAAAGAAGAATTCCAAAGAACGGCCTACATACCCAGAGCTAATG
CAACATCCATTTTTACCCCTACATGAATCCAAAGGAACAGATGTGGCATCTTTTGTAAACTGATTCTTGGAGACTA

A

[0339] 人类p38CDS (SEQ ID NO:34)

[0340] ATGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACCGGCAGGAGCTGAACAAGACAATCTGGGAGGTGCCCCAGCGT
TACCAGAACCTGTCTCCAGTGGGCTCTGGCGCCTATGGCTCTGTGTGTGCTGCTTTTGACACAAAAACGGGGTTACG
TGTGGCAGTGAAGAAGCTCTCCAGACCATTTCAGTCCATCATTCATGCGAAAAGAACCTACAGAGAACTGCGGTTAC
TTAAACATATGAAACATGAAAATGTGATTGGTCTGTTGGACGTTTTTACACCTGCAAGGTCTCTGGAGGAATTCAAT
GATGTGTATCTGGTGACCCATCTCATGGGGGCAGATCTGAACAACATTGTGAAATGTCAGAAGCTTACAGATGACCA
TGTTTCAGTTCCTTATCTACCAAATTCTCCGAGGTCTAAAGTATATACATTCAGCTGACATAATTCACAGGGACCTAA
AACCTAGTAATCTAGCTGTGAATGAAGACTGTGAGCTGAAGATTCTGGATTTTGGACTGGCTCGGCACACAGATGAT
GAAATGACAGGCTACGTGGCCACTAGGTGGTACAGGGCTCCTGAGATCATGCTGAACTGGATGCATTACAACCAGAC
AGTTGATATTTGGTCAGTGGGATGCATAATGGCCGAGCTGTTGACTGGAAGAACATTGTTTCCTGGTACAGACCATA
TTAACCAGCTTCAGCAGATTATGCGTCTGACAGGAACACCCCCCGCTTATCTCATTAAACAGGATGCCAAGCCATGAG
GCAAGAACTATATTCAGTCTTTGACTCAGATGCCGAAGATGAACTTTCGAATGTATTTATTGGTGCCAATCCCCT
GGCTGTGCACTTGCTGGAGAAGATGCTTGTATTGGACTCAGATAAGAGAATTACAGCGGCCCAAGCCCTTGACATG
CCTACTTTGCTCAGTACCACGATCCTGATGATGAACCAGTGGCCGATCCTTATGATCAGTCCTTTGAAAGCAGGGAC
CTCCTTATAGATGAGTGGAAGCCTGACCTATGATGAAGTCATCAGCTTTGTGCCACCACCCCTTGACCAAGAAGA
GATGGAGTCCTGA

[0341] 人类PKR CDS (SEQ ID NO:35)

[0342] ATGGCTGGTGATCTTTCAGCAGGTTTCTTCATGGAGGAACTTAATACATACCGTCAGAAGCAGGGAGT
AGTACTTAAATATCAAGAACTGCCTAATTCAGGACCTCCACATGATAGGAGGTTTACATTTCAAGTTATAATAGAT
GGAAGAGAATTTCCAGAAGGTGAAGGTAGATCAAAGAAGGAAGCAAAAAATGCCGCAGCCAAATTAGCTGTTGAGA
TACTTAATAAGGAAAAGAAGGCAGTTAGTCCTTTATTATTGACAACAACGAATTCTTCAGAAGGATTATCCATGGG
GAATTACATAGGCCTTATCAATAGAATTGCCCAGAAGAAAAGACTAACTGTAAATTATGAACAGTGTGCATCGGGG
GTGCATGGGCCAGAAGGATTTCAATTATAAATGCAAAATGGGACAGAAAAGAAATATAGTATTGGTACAGGTTCTACTA
AACAGGAAGCAAAAACAAATTGGCCGCTAACTTGCATATCTTCAGATATTATCAGAAGAAACCTCAGTGAAATCTGA
CTACCTGTCCTCTGGTTCTTTTGCTACTACGTGTGAGTCCCAAAGCAACTCTTTAGTGACCAGCACACTCGCTTCT
GAATCATCATCTGAAGGTGACTTCTCAGCAGATACATCAGAGATAAATTCTAACAGTGACAGTTTAAACAGTTCTT
CGTTGCTTATGAATGGTCTCAGAAATAATCAAAGGAAGGCAAAAAGATCTTTGGCACCCAGATTTGACCTTCCTGA
CATGAAAGAAACAAAGTATACTGTGGACAAGAGGTTTGGCATGGATTTTAAAGAAATAGAATTAATTGGCTCAGGT
GGATTTGGCCAAGTTTTCAAAGCAAAACACAGAATTGACGGAAAGACTTACGTTATTAAACGTGTTAAATATAATA
ACGAGAAGGCGGAGCGTGAAGTAAAAGCATTGGCAAACTTGATCATGTAAATATTGTTCACTACAATGGCTGTTG
GGATGGATTTGATTATGATCCTGAGACCAGTGATGATTCTCTTGAGAGCAGTGATTATGATCCTGAGAACAGCAAA
AATAGTTC AAGGTCAAAGACTAAGTGCCTTTTCATCCAAATGGAATTCTGTGATAAAGGGACCTTGGAACAATGG
ATTGAAAAAAGAAGAGGCGAGAACTAGACAAAAGTTTTGGCTTTGGAACCTTTGAACAAATAACAAAAGGGGTGGA
TTATATACATTCAAAAAAATTAATTCATAGAGATCTTAAGCCAAGTAATATATTCTTAGTAGATACAAAACAAGTAA
AGATTGGAGACTTTGGACTTGTAACATCTCTGAAAAATGATGGAAAGCGAACAAGGAGTAAGGGAACCTTTGCGATAC
ATGAGCCCAGAACAGATTTCTTCGAAGACTATGGAAAGGAAGTGGACCTCTACGCTTTGGGGCTAATTCTTGCTGA
ACTTCTTCATGTATGTGACACTGCTTTTGAAACATCAAAGTTTTTCACAGACCTACGGGATGGCATCATCTCAGATA
TATTTGATAAAAAAGAAAAAACTCTTCTACAGAAATTACTCTCAAAGAAACCTGAGGATCGACCTAACACATCTGAA

ATACTAAGGACCTTGACTGTGTGGAAGAAAAGCCCAGAGAAAAATGAACGACACACATGTTAG

[0343] 人类TTP CDS (SEQ ID NO:36)

[0344] ATGGCGGCTCAGCGGATCCGAGCGGCCAACTCCAATGGCCTCCCTCGCTGCAAGTCAGAGGGGACCCT
GATTGACCTGAGCGAAGGGTTTTTCAGAGACGAGCTTTAATGACATCAAAGTGCCCTTCTCCCAGTGCCCTTGCTCGTA
GACAACCCACACCTTTTCGGAATGCAAAGGAAGTGATTGCGATCAAGGACTATTGCCCCACCAACTTCACCACAC
TGAAGTTCTCCAAGGGCGACCATCTCTACGTCTTGACACATCTGGCGGTGAGTGGTGGTACGCACACAACACCAC
CGAAATGGGCTACATCCCCCTCCTATGTGCAGCCCTTGAACACCGGAACTCAACACTGAGTGACAGCGGTATG
ATTGATAATCTTCCAGACAGCCCAGACGAGGTAGCCAAGGAGCTGGAGCTGCTCGGGGGATGGACAGATGACAAAA
AAGTACCAGGCAGAATGTACAGTAATAACCCCTTTCTGGAATGGGGTCCAGACCAATCCATTTCTGAATGGGAACGT
GCCCCGTCATGCCAGCCTGGATGAGCTGAATCCCCAAAGTACTGTGGATTTGCTCCTTTTTGACGCAGGTACATCC
TCCTTACCCGAATCCAGCTCAGCCACCACGAATAGCACTGGCAACATCTTCGATGAGCTTCCAGTCACAAACGGAC
TCCACGCAGAGCCGCCGGTCAGGCGGGACAACCCCTTCTTCAGAAGCAAGCGCTCCTACAGTCTCTCGGAACTCTC
CGTCTCCAAGCCAAGTCCGATGCTCCACATCGTCGAGTTTCTTACCGGCTTGAATCACCTGCCCCGAGCAA
TTTCAGAGCCGGGAGGATTTTCGAACTGCCTGGCTAAACCACAGGAAGCTGGCCCGGTCTTGCCACGACCTGGACT
TGCTTGGCCAAAGCCCTGGTTGGGGCCAGACCCAAGCCGTGGAGACAAACATCGTGTGCAAGCTGGATAGCTCCGG
GGGTGCTGTCCAGCTTCTGACACCAGCATCAGCATCCACGTGCCCCGAGGGCCACGTCGCCCCCTGGGGAGACCCAG
CAGATCTCCATGAAAGCCCTGCTGGACCCCCCGCTGGAGCTCAACAGTGACAGGTCCTGCAGCATCAGCCCTGTGC
TGGAGGTCAAGCTGAGCAACCTGGAGGTGAAAACCTCTATCATCTTGGAGATGAAAGTGTGAGCCGAGATAAAAAA
TGACCTTTTTAGCAAAAGCACAGTGGGCCTCCAGTGCCTGAGGAGCGACTCGAAGGAAGGGCCATATGTCTCCGTC
CCGCTCAACTGCAGCTGTGGGGACACGGTCCAGGCACAGCTGCACAACCTGGAGCCCTGTATGTACGTGGCTGTGCG
TGGCCCATGGCCCAAGCATCCTCTACCCTTCCACCGTGTGGGACTTCATCAATAAAAAAGTCACAGTGGGTCTCTA
CGGCCCTAAACACATCCACCCATCCTTCAAGACGGTAGTGACCATTTTTGGGCATGACTGTGCCCCAAAGACGCTC
CTGGTCAGCGAGGTCACACGCCAGGCACCCAACCCCTGCCCCGGTGGCCCTGCAGCTGTGGGGGAAGCACCAGTTGCG
TTTTGTCCAGGCCCCAGGATCTCAAGGTCTGTATGTTTTCCAATATGACGAATTACGAGGTCAAAGCCAGCGAGCA
GGCCAAAGTGGTGCGAGGATTCCAGCTGAAGCTGGGCAAGGTGAGCCGCTGATCTTCCCCATCACCTCCCAGAAC
CCCAACGAGCTCTCTGACTTCACGCTGCGGGTTTCAGGTGAAGGACGACCAGGAGGCCATCCTCACCCAGTTTTGTG
TCCAGACTCCTCAGCCACCCCCCTAAAAGTGCCATCAAGCCTTCCGGGCAAAGGAGGTTTCTCAAGAAGAACGAAGT
CGGGAAAATCATCCTGTCCCCGTTTGCCACCACTACAAAGTACCCGACTTTCCAGGACCGCCCGGTGTCCAGCCTC
AAGTTTGGTAAGTTGCTCAAGACTGTGGTGCGGCAGAACAAAGAACCACTACCTGCTGGAGTACAAGAAGGGCGACG
GGATCGCCCTGCTCAGCGAGGAGCGGGTCAGGCTCCGGGGCCAGCTGTGGACCAAGGAGTGGTACATCGGCTACTA
CCAGGGCAGGGTGGGCCTCGTGACACCAAGAACGTGCTGGTGGTGGCAGGGCCCCGGCCAGCCTGTGCTCGGGC
CCCAGCTGAGCACCTCGGTGCTGCTGGAGCAGATCCTGCGGCCCTGCAAATTCCTCACGTACATCTATGCCTCCG
TGAGGACCCTGCTCATGGAGAACATCAGCAGCTGGCGCTCCTTCGCTGACGCCCTGGGCTACGTGAACCTGCCGCT
CACCTTTTTCTGCCGGGCAGAGCTGGATAGTGAGCCGAGCGGGTGGCG TCCGTCCTAGAAAAGCTGAAGGAGGA
CTGTAACAACACTGAGAACAAGAACGGAAGTCCTTCCAGAAGGAGCTTGTGATGGCCCTACTGAAGATGGACTGCC
AGGGCCTGGTGGTCAGACTCATCCAGGACTTTGTGCTCCTGACCACGGCTGTAGAGGTGGCCAGCGCTGGCGGGAG
CTGGCTGAGAAGCTGGCCAAGGTCTCCAAGCAGCAGATGGACGCTACGAGTCTCCCCACCGGGACAGGAACGGGGT
TGTGGACAGCGAGGCCATGTGGAAGCCTGCGTATGACTTCTTACTCACCTGGAGCCATCAGATCGGGGACAGCTACC
GGGATGTCATCCAGGAGCTGCACCTGGGCCTGGACAAGATGAAAAACCCCATCACCAGCGCTGGAAGCACCTCACT

GGGACTCTGATCTTGGTGAACCTCCCTGGACGTTCTGAGAGCAGCCGCTTCAGCCCTGCGGACCAGGACGACTTCGT
GATTTGA

[0345] 人类MK2CDS (SEQ ID NO:37)

[0346] ATGCTGTCCAACCTCCAGGGCCAGAGCCCCGCCGGTGCCGTTCCCCGCCCGGCCCGCCGCGCAGCCC
CCCACCCCTGCCCTGCCGACCCCCCGGCGCAGCCGCCGCCGCCGCCCGCAGCAGTTCCCGCAGTTCCACGTCAA
GTCCGGCCTGCAGATCAAGAAGAACGCCATCATCGATGACTACAAGGTCACCAGCCAGGTCCTGGGGCTGGGCATCA
ACGGCAAAGTTTTGCAGATCTTCAACAAGAGGACCCAGGAGAAATTCGCCCTCAAAATGCTTCAGGACTGCCCCAAG
GCCCCGAGGGAGGTGGAGCTGCACTGGCGGGCCTCCCAGTGCCCGCACATCGTACGGATCGTGGATGTGTACGAGAA
TCTGTACGCAGGGAGGAAGTGCTGCTGATTGTCATGGAATGTTTGGACGGTGGAGAACTCTTTAGCCGAATCCAGG
ATCGAGGAGACCAGGCATTCACAGAAAGAGAAGCATCCGAAATCATGAAGAGCATCGGTGAGGCCATCCAGTATCTG
CATTCAATCAACATTGCCCATCGGGATGTCAAGCCTGAGAATCTCTTATACACCTCCAAAAGGCCCAACGCCATCT
GAAACTCACTGACTTTGGCTTTGCCAAGGAAACCACCAGCCACAACCTCTTTGACCACTCCTTGTTATACACCGTACT
ATGTGGCTCCAGAAGTGCTGGGTCCAGAGAAGTATGACAAGTCCTGTGACATGTGGTCCCTGGGTGTCATCATGTAC
ATCCTGCTGTGTGGGTATCCCCCTTCTACTCCAACCACGGCCTTGCCATCTCTCCGGGCATGAAGACTCGCATCCG
AATGGGCCAGTATGAATTTCCCAACCCAGAATGGTCAGAAGTATCAGAGGAAGTGAAGATGCTCATTCCGAATCTGC
TGAAAACAGAGCCCACCCAGAGAATGACCATCACCGAGTTTATGAACCACCCTTGGATCATGCAATCAACAAAGGTC
CCTCAAACCCCACTGCACACCAGCCGGTCTGAAGGAGGACAAGGAGCGGTGGGAGGATGTCAAGGGGTGTCTTCA
TGACAAGAACAGCGACCAGGCCACTTGGCTGACCAGGTTGTGA

[0347] 反义核酸分子可与编码TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白的核苷酸序列的编码链的全部或部分非编码区互补。非编码区(5'和3'未翻译区域)是基因中编码区侧翼的5'和3'序列,且不被翻译成氨基酸。

[0348] 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一种,以靶向本文所述的编码TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白。靶向编码TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白的核酸的反义核酸可以使用集成DNA技术网站(Integrated DNA Technologies website)上提供的软件进行设计。

[0349] 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吡啶取代的核苷酸)进行化学合成。

[0350] 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-半乳糖基腺苷(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-甘露糖基腺苷(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、腺苷(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)。

[0351] 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,使它们与编码以下的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或连接:TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、LBP、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白,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。

[0352] 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)。

[0353] 抑制性核酸的另一实例是对编码TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白的核酸具有特异性的核糖酶(例如对TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA的特异性,例如对SEQ ID NO:1-37中任一个的特异性)。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,Nature 334:585-591,1988)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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA具有特异性的核酶可以基于本文公开的以下中的任一个的核苷酸序列来设计:TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA序列。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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA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,TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA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。

[0354] 抑制性核酸也可以是形成三重螺旋结构的核酸分子。例如,TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2多肽的表达可通过靶向与编码以下的基因的调节区互补的核苷酸序列而被抑制:TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2多肽(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),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。

[0355] 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。

[0356] 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。

[0357] 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,可以使用标准的磷酸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'-脱氧胸苷磷酸胺等化合物可用作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)。

[0358] 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、杂交触发裂解剂等级合。

[0359] 可以减少在哺乳动物细胞中表达TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA的其它方式通过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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2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)。

[0360] 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US 2003/0056235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。

[0361] 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。

[0362] 用于降低TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA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。

[0363] 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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2mRNA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:1-37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))。

[0364] 作为靶向TNF α 的抑制性核酸的示例性TNF α 抑制剂包括例如反义DNA(例如Myers等, *J Pharmacol Exp Ther.* 304(1):411-424, 2003; Wasmuth等, *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*, 2003; Dong等, *J.Orthop.Res.* 26(8):1114-1120, 2008; 美国专利申请序列号2003/0083275, 2003/0022848和2004/0770970; ISIS104838; 美国专利号6180403, 6080580和6228642; Kobzik等, *Inhibition of TNF Synthesis by Antisense Oligonucleotides*, in *Manual of Antisense Methodology*, Kluwer Academic Publishers, Vol.4, pp.107-123, 1999; Taylor等, *Antisense Nucleic Acid Drug Develop.* 8(3):199-205, 1998; Mayne等, *Stroke* 32:240-248, 2001; Mochizuki等, *J.Controlled Release* 151(2):155-161, 2011; Dong等, *J.Orthopaedic Res.* 26(8):1114-1120, 2008; Dong等, *Pharm.Res.* 28(6):1349-1356, 2011; 和Pampfer等, *Biol.Reproduction* 52(6):1316-1326, 1995)、反义RNA、短干扰RNA(siRNA)(例如Taishi等, *Brain Research* 1156:125-132, 2007; Presumey等, *Eur.J.Pharm.Biopharm.* 82(3):457-467, 2012; Laroui等, *J.Controlled Release* 186:41-53, 2014; D'Amore等, *Int.J.Immunopathology Pharmacol.* 21:1045-1047, 2008; Choi等, *J.Dermatol.Sci.* 52:87-97, 2008; Qin等, *Artificial Organs* 35:706-714, 2011; McCarthy等, *J.Controlled Release* 168:28-34, 2013; Khoury等, *Current Opin.Mol.Therapeutics* 9(5):483-489, 2007; Lu等, *RNA Interference Technology From Basic Science to Drug Development* 303, 2005; Xie等, *PharmaGenomics* 4(6):28-34, 2004; Aldawsari等, *Current Pharmaceutical Design* 21(31):4594-4605, 2015; Zheng等, *Arch.Med.Sci.* 11:1296-1302, 2015; Peng等, *Chinese J.Surgery* 47(5):377-380, 2009; Aldayel等, *Molecular Therapy.Nucleic Acids* 5(7):e340, 2016; Bai等, *Current Drug Targets* 16:1531-1539, 2015; 美国专利申请公布号2008/0097091, 2009/0306356和2005/0227935和WO 14/168264)、短发夹RNA(shRNA)(例如Jakobsen等, *Mol.Ther.* 17(10):1743-1753, 2009; Ogawa等, *PLoS One* 9(3):e92073, 2014; Ding等, *Bone Joint* 94-6(Suppl.11):44, 2014; 和Hernandez-Alejandro等, *J.Surgical Res.* 176(2):614-620, 2012)和小RNA(参见例如WO 15/26249)。在一些实施方式中,抑制性核酸阻断TNF α 的前体mRNA剪接(Chiu等, *Mol.Pharmacol.* 71(6):1640-1645, 2007)。

[0365] 在一些实施方式中,抑制性核酸例如适体(例如Orava等, *ACS Chem Biol.* 2013; 8(1):170-178, 2013)可以阻断TNF α 蛋白与其受体(TNFR1和/或TNFR2)的结合。

[0366] 在一些实施方式中,抑制性核酸可下调TNF α 诱导的下游介质(例如TRADD、TRAF2、

MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、p38、JNK、I κ B- α 或CCL2)的表达。下游TNF α 诱导介质的进一步教导可见于例如Schwamborn等,BMC Genomics 4:46,2003和Zhou等,Oncogene 22:2034-2044,2003中,其通过引用并入本文中。抑制性核酸的其它方面在Aagaard等,Adv Drug Delivery Rev.59(2):75-86,2007和Burnett等,Biotechnol.J.6(9):1130-1146,2011中描述。

[0367] 在某些实施方式中,可向有需要的患者(例如人类受试者)施用治疗有效量的靶向编码TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2蛋白的核酸的抑制性核酸。

[0368] 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。

[0369] 如本领域所知,术语“熔点(T_m)”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 $^{\circ}$ C的条件下。加入甲酰胺等失稳剂也可达到严格的条件。

[0370] 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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2中任一个的核酸),其 T_m 大于20 $^{\circ}$ C、大于22 $^{\circ}$ C、大于24 $^{\circ}$ C、大于26 $^{\circ}$ C、大于28 $^{\circ}$ C、大于30 $^{\circ}$ C、大于32 $^{\circ}$ C、大于34 $^{\circ}$ C、大于36 $^{\circ}$ C、大于38 $^{\circ}$ C、大于40 $^{\circ}$ C、大于42 $^{\circ}$ C、大于44 $^{\circ}$ C、大于46 $^{\circ}$ C、大于48 $^{\circ}$ C、大于50 $^{\circ}$ C、大于52 $^{\circ}$ C、大于54 $^{\circ}$ C、大于56 $^{\circ}$ C、大于58 $^{\circ}$ C、大于60 $^{\circ}$ C、大于62 $^{\circ}$ C、大于64 $^{\circ}$ C、大于66 $^{\circ}$ C、大于68 $^{\circ}$ C、大于70 $^{\circ}$ C、大于72 $^{\circ}$ C、大于74 $^{\circ}$ C、大于76 $^{\circ}$ C、大于78 $^{\circ}$ C或大于80 $^{\circ}$ C,如使用紫外分光光度计在磷酸盐缓冲盐水中所测量的。

[0371] 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TNF α 、TNFR1、TNFR2、TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK、NF- κ B、CD14、MyD88、IRAK、脂多糖结合蛋白(LBP)、TRAF6、ras、raf、MEK1/2、ERK1/2、NIK、IKK、I κ B、NF- κ B、rac、MEK4/7、JNK、c-jun、MEK3/6、p38、PKR、TTP或MK2中任一个的核酸),其 T_m 为约20 $^{\circ}$ C至约80 $^{\circ}$ C、约78 $^{\circ}$ C、约76 $^{\circ}$ C、约74 $^{\circ}$ C、约72 $^{\circ}$ C、约70 $^{\circ}$ C、约68 $^{\circ}$ C、约66 $^{\circ}$ C、约64 $^{\circ}$ C、约62 $^{\circ}$ C、约60 $^{\circ}$ C、约58 $^{\circ}$ C、约56 $^{\circ}$ C、约54 $^{\circ}$ C、约52 $^{\circ}$ C、约50 $^{\circ}$ C、约48 $^{\circ}$ C、约46 $^{\circ}$ C、约44

[illegible]

℃、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)。

[0372] 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。

[0373] 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。

[0374] 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。

[0375] 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、疾病程度或施用剂量。

[0376] 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。

[0377] 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。

[0378] 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。

[0379] 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。

[0380] 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。

[0381] 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。

[0382] 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80TM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醇酯80TM;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。

[0383] 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。

[0384] 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。

[0385] 抗体

[0386] 在一些实施方式中,TNF α 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,本文所述抗体或抗原结合片段特异性结合到TNF α 、TNFR1或TNFR2中的任一个。在一些实施方式中,本文所述抗体或抗体的抗原结合片段可特异性结合到TNF α 。在一些实施方式中,本文所述抗体或抗体的抗原结合片段可特异性结合到TNF α 受体(TNFR1或TNFR2)。

[0387] 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、VHH域、VNAR域、(scFv)₂、微抗体或BiTE。在一些实施方式中,抗体可以是DVD-Ig,和双亲和力再靶向抗体(DART)、三功能抗体(triomab)、具有普通LC的kih-IgG、交叉单克隆抗体(crossmab)、原Fab-IgG、2-合1-IgG(2-in-1-IgG)、IgG-ScFv、scFv2-Fc、双纳米抗体、串联抗体、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、DNL-Fab3、DAF(二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、旋钮入孔(Knobs-in-Holes)普通LC、旋钮入孔(Knobs-in-Holes)组装、电荷对抗体、Fab臂交换抗体、SEED抗体、三功能抗体(Triomab)、LUZ-Y、Fcab、kλ-抗体、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、纳米抗体-HSA、双体抗体、TandAb、sc双功能抗体(scDiabody)、sc双功能抗体(scDiabody)-CH3、双功能抗体-CH3、三联抗体(Triple Body)、微型抗体、微抗体、TriBi微抗体(TriBi minibody)、scFv-CH3KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、sc双功能抗体(scDiabody)-Fc、双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc、胞内抗体、停靠和锁定双特异性抗体(dock and lock bispecific antibody)、ImmTAC、HAS抗体、sc双功能抗体(scDiabody)-HAS、串联scFv、IgG-IgG、Cov-X-Body和scFv1-PEG-scFv2。

[0388] 抗体的抗原结合片段的非限制性示例包括FV片段、Fab片段、F(ab')₂片段及Fab片段。抗体的抗原结合片段的额外示例是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)。

[0389] 特异性结合TNFα的抗体的TNF抑制剂的非限制性示例在以下中描述:Elliot等, Lancet 1994;344:1125-1127,1994;Rankin等, Br. J. Rheumatol. 2:334-342,1995;Butler等, Eur. Cytokine Network 6(4):225-230,1994;Lorenz等, J. Immunol. 156(4):1646-1653,1996;Hinshaw等, Circulatory Shock 30(3):279-292,1990;Wanner等, Shock 11(6):391-395,1999;Bongartz等, JAMA 295(19):2275-2285,2006;Knight等, Molecular Immunol. 30(16):1443-1453,1993;Feldman, Nature Reviews Immunol. 2(5):364-371, 2002;Taylor等, Nature Reviews Rheumatol. 5(10):578-582,2009;Garces等, Annals Rheumatic Dis. 72(12):1947-1955,2013;Palladino等, Nature Rev. Drug Discovery 2(9):736-746,2003;Sandborn等, Inflammatory Bowel Diseases 5(2):119-133,1999;Atzeni等, Autoimmunity Reviews 12(7):703-708,2013;Maini等, Immunol. Rev. 144(1):195-223,1995;Ordas等, Clin. Pharmacol. Therapeutics 91(4):635-646,2012;Cohen等, Canadian J. Gastroenterol. Hepatol. 15(6):376-384,2001;Feldmann等, Ann. Rev. Immunol. 19(1):163-196,2001;Ben-Horin等, Autoimmunity Rev. 13(1):24-30, 2014;和美国专利号6090382、6258562和6509015。

[0390] 在某些实施方式中,TNFα抑制剂可以包括或是:英夫利昔单抗(RemicadeTM)、CDP571、CDP870、戈利木单抗(GolimumabTM)、阿达木单抗(HumiraTM)或赛妥珠单抗(CimziaTM)。在某些实施方式中,TNFα抑制剂可以是TNFα抑制剂生物仿制剂。已批准的和晚

期的TNF α 抑制剂生物仿制剂的示例包括但不限于:赛尔群/辉瑞的英夫利昔生物仿制剂,如RemsimaTM和Inflectra[®] (CT-P13)、Aprogen的GS071、三星BioPis的FlixabiTM (SB2)、辉瑞/山德士的PF-06438179、Nichi Iko制药公司的NI-071和安进的ABP 710;阿达木单抗生物仿制剂,如印度Zydus Cadila的ExemptiaTM (ZRC3197)、安进的Solymbic[®]和Amgevita[®] (ABP 501)、三星BioPis的Imraldi (SB5)、瑞士Sandoz的GP-2017、美国Oncobiologics/Viopro的ONS-3010、摩蒙塔制药/百深的M923 (Baxter Spinoff USA)、辉瑞的PF-06410293、B百康/迈兰的BMO-2或MYL-1401-A等,Coherus的CHS-1420,富士胶片/协和发酵麒麟(富士胶片协和麒麟生物制剂公司)的FKB327,勃林格殷格翰的Cyltezo (BI 695501),赛尔群的CT-P17,百深的BAX 923 (现在是夏尔的一部分),费森尤斯卡比的MSB11022 (2017年从默克kGaA (默克集团)购买),韩国/日本的LG生命科学/Mochida Pharmaceut的LBAL, Prestige Biopharma的PBP1502,印度Torrent Pharmaceuticals的Adfrar, Adello Biologics开发的阿达木单抗的生物仿制剂,德国/瑞士的AET Biotech/BioXpress Therapeutics开发的阿达木单抗的生物仿制剂,西班牙Mabxience开发的阿达木单抗的生物仿制剂,加拿大Plantform开发的Adalimumab生物仿制剂;以及依那西普生物仿制剂,如山德士/诺华的ElerziTM、三星BioPis的BrenzysTM (SB4)、山德士的GP2015、Mycinax的Tunex[®]、LG Life的LBEC0101和Coherus的CHS-0214。

[0391] 在一些实施方式中,生物仿制剂是一种抗体或其抗原结合片段,其具有与参照抗体(例如阿达木单抗)具有相同初级氨基酸序列的轻链和与参照抗体具有相同初级氨基酸序列的重链。在一些实例中,生物仿制剂是一种抗体或其抗原结合片段,其具有包含与参照抗体(例如阿达木单抗)相同的轻链可变域序列的轻链和包含与参照抗体相同的重链可变域序列的重链。在一些实施方式中,与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂可具有类似的糖基化模式。在其它实施方式中,与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂可具有不同的糖基化模式。

[0392] 与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂的N-键糖基化状况的变化可以使用2-氨基苯甲酸(AA)-衍生化和带荧光检测的正相液相色谱法检测,如Kamoda等, J. Chromatography J. 1133:332-339, 2006中所述。例如,与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂可能具有以下一种或多种n-糖基化类型(例如两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种或十一种)的变化:中性带电的低聚糖;单烷基的含有海藻糖的低聚糖;单烷基化的低聚糖;二唾液酸化的含海藻糖的低聚糖;二唾液酸化低聚糖;1型的三触角三唾液酸化的低聚糖;2型的三触角三唾液酸化的低聚糖;甘露糖-6-磷酸低聚糖;单磷酸化低聚糖;四唾液酸化低聚糖;单唾液酸化和单磷酸化低聚糖以及双甘露糖-6-磷酸低聚糖。

[0393] 在一些实施方式中,与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂可具有以下中的一个、两个或三个方面的变化:具有一个C端赖氨酸的物种百分比、具有两个C端赖氨酸的物种百分比以及具有三个C端赖氨酸的物种百分比。

[0394] 在一些实施方式中,与参照抗体(例如阿达木单抗)相比,生物仿制剂在组成上可具有在酸性物种、中性物种和碱性物种中的一种、两种或三种的水平上的变化。

[0395] 在一些实施方式中,与参照抗体相比,生物仿制剂可具有硫酸化水平的变化。

[0396] 在一些实施方式中,TNF α 抑制剂可以是SAR252067 (例如美国专利申请公开号2013/0315913中所述的特异性结合TNFSF14的单克隆抗体)或MDGN-002 (如美国专利申请公

开号2015/0337046所述)。在一些实施方式中,TNF α 抑制剂可以是PF-06480605,其特异性结合到TNFSF15(例如在美国专利申请公开号2015/0132311中所述)。TNF α 抑制剂的其它示例包括DLCX105(在Tsianakas等,Exp.Dermatol.25:428-433,2016中描述)和PF-06480605,其与TNFSF15特异性结合(如美国专利申请公开号2015/0132311中所述)。作为抗体或抗原结合抗体片段的TNF α 抑制剂的其它示例阐述于例如W0 17/158097、EP 3219727、W0 16/156465及W0 17/167997中。

[0397] 在一些实施方式中,TNF抑制剂是妥仑西普(Protalix Biotherapeutics)。在一些实施方式中,TNF抑制剂是DLX-105(凝胶制剂)(Cell Medica)。在一些实施方式中,TNF抑制剂是公开于W02017158097A1或EP3219727A1(Tillotts Pharma)中的抑制剂。在一些实施方式中,TNF抑制剂是W02016156465A1和W02017167997A1(vhsquared ltd.)中公开的抑制剂。

[0398] 在一些实施方式中,TNF抑制剂是下表中的抑制剂之一:

[0399]

通用名	品牌名称	公司
阿达木单抗	Humira	艾伯维 (AbbVie)
生物仿制剂	TBD	Progenity
生物仿制剂	Solymbic® 和 Amgevita® (ABP 501)	安进 (Amgen)
生物仿制剂	PF-06410293	辉瑞公司 (Pfizer)
生物仿制剂	CHS-1420	Coherus
生物仿制剂	M923	Momenta
生物仿制剂	GP-2017	诺华 (Novartis) (山德士, Sandoz)
生物仿制剂	Exemptia	Zydus Cadilla
生物仿制剂	Adfrar	Torrent Pharmaceuticals
生物仿制剂	BMO-2 或 MYL-1401-A	百康/迈兰 (Biocon/Mylan)
生物仿制剂	BI 695501	勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim)
生物仿制剂	Imraldi	三星 Bioepis (Samsung Bioepis, 英国)
生物仿制剂	ONS-3010	Oncobiologics
生物仿制剂	TBD	阿克索公司 (Axxo GmbH)
英夫利昔单抗	类克 (Remicade)	詹森、默克和田边三菱 (Janssen, Merck & Co., Mitsubishi Tanabe)
生物仿制剂	Remsima™ 和 Inflectra® (CT-P13)	赛尔群 (Celltrion) & 辉瑞 (赫士睿, Hospira)
生物仿制剂	Flixabi™ (SB2)	三星 Bioepis (Biogen)+默克(商业的)
生物仿制剂	ABP 710	百进 (Amgen)
生物仿制剂	GS071 (NI-071)	Nichiiko Pharmaceutical/Aprogen
生物仿制剂	PF-06438179	诺华 (山德士, Sandoz)
生物仿制剂	TBD	Axxo GmbH
依那西普	Enbrel	安进 (印木内克斯, Immunex)、辉瑞、武田
生物仿制剂	Erelzi™	诺华 (山德士, Sandoz)
生物仿制剂	Brenzys™ (SB4)	三星 Bioepis
生物仿制剂	TuNEX®	Mycenax (中国台湾地区)
生物仿制剂	LBEC0101	LG Life
生物仿制剂	CHS-0214	Coherus (与 Daiichi Sankyo 合作)

[0400]	生物仿制剂	TBD	Axxo GmbH
	赛妥珠单抗	Cimzia	UCB
	生物仿制剂	PF688	PFEnex (圣地亚哥)
	戈利木单抗	欣普尼 (Simponi)	詹森 (Janssen)

[0401] TNFSF

[0402]	通用名	品牌名称	单位
	PF-06480605		辉瑞
	SAR252067		赛诺菲
	MDGN-002		协和发酵麒麟有限公司

[0403] 抗肿瘤坏死因子片段

[0404]	通用名	品牌名称	单位
	妥仑西普		Protalix BioTherapeutics 公司
	DLX-105 (凝胶制剂)		Cell Medica 瑞士

[0405] 在一些实施方式中,抑制剂是:

[0406] C87 (Ma等, J. Biol. Chem. 289 (18):12457-66, 2014);

[0407] LMP-420 (例如Haraguchi等, AIDS Res. Ther. 3:8, 2006); 或肿瘤坏死因子转换酶 (TACE) 抑制剂 (例如TMI-005或BMS-561392) (参见Moss等, Nature Clinical Practice Rheumatology 4:300-309, 2008)。

[0408] 小分子抑制剂的其它实例阐述于例如He等, Science 310 (5750):1022-1025, 2005。

[0409] 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 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ (例如小于 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、小于 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 、小于 $0.5 \times 10^{-11} \text{M}$ 或小于 $1 \times 10^{-12} \text{M}$), 例如使用表面等离子体共振 (SPR) 在磷酸盐缓冲盐水中测量。

[0410] 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 $1 \times 10^{-12} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-11} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-11} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-10} \text{M}$ 或约 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-11} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-10} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-10} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 或约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-9} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 或约

$1 \times 10^{-9} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 或约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 或约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$, 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 或约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ 或约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ (包括在内); 或约 $0.5 \times 10^{-5} \text{M}$ 至约 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ (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。

[0411] 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 $1 \times 10^{-6} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 或约 $1 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 或约 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 或约 $0.5 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ (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。

[0412] 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 $1 \times 10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $1 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 、约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $0.5 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 约 $1 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 或约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (包括在内); 或约 $0.5 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 至约 $1 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (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。

[0413] 融合蛋白

[0414] 在一些实施方式中, $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂是融合蛋白 (例如融合到伙伴肽的 TNFR 的胞外结构域, 例如免疫球蛋白的 Fc 区域, 例如人 IgG) (参见例如 Peppel 等, J. Exp. Med. 174 (6): 1483-1489, 1991; Deeg 等, Leukemia 16 (2): 162, 2002) 或特异性结合 $\text{TNF}\alpha$ 的可溶性 TNFR (例如 TNFR1 或 TNFR2)。在一些实施方式中, $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂包括依那西普或者是依那西普 (EnbrelTM) (参见例如 WO 91/03553 和 WO 09/406476, 通过引用并入本文中)。在一些实施方式中, $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂包括 r-TBP-I 或者是 r-TBP-I (例如 Gradstein 等, J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 26 (2): 111-117, 2001)。在一些实施方式中, $\text{TNF}\alpha$ 抑制剂包括可溶性 $\text{TNF}\alpha$ 受体或者是可溶性 $\text{TNF}\alpha$ 受体 (例如 Watt 等, J. Leukoc Biol. 66 (6): 1005-1013, 1999; Tsao 等, Eur Respir J. 14 (3): 490-495, 1999; Kozak 等, Am. J. Physiol. Reg. Integrative Comparative Physiol. 269 (1): R23-R29, 1995; Mohler 等, J. Immunol. 151 (3): 1548-1561, 1993; Nophar 等, EMBO J. 9 (10): 3269, 1990; Bjornberg 等, Lymphokine Cytokine Res. 13 (3): 203-211,

1994; Piguet等, Eur. Respiratory J. 7 (3): 515-518, 1994; 和Gray等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87 (19): 7380-7384, 1990)。

[0415] 小分子

[0416] 在一些实施方式中, TNF α 抑制剂是小分子。在一些实施方式中, TNF α 抑制剂是C87 (Ma等, J. Biol. Chem. 289 (18): 12457-66, 2014)。在一些实施方式中, 小分子是LMP-420 (例如Haraguchi等, AIDS Res. Ther. 3:8, 2006)。在一些实施方式中, 小分子是肿瘤坏死因子转换酶 (TACE) 抑制剂 (例如Moss等, Nature Clinical Practice Rheumatology 4:300-309, 2008)。在一些实施方式中, TACE抑制剂是TMI-005和BMS-561392。小分子抑制剂的其它实例阐述于例如He等, Science 310 (5750): 1022-1025, 2005中。

[0417] 在一些实例中, TNF α 抑制剂是小分子, 其抑制哺乳动物细胞中的TRADD、TRAF2、MEKK1/4、MEKK4/7、JNK、AP-1、ASK1、RIP、MEKK 3/6、MAPK、NIK、IKK和NF- κ B中的一种的活性。

[0418] 在一些实例中, TNF α 抑制剂是抑制以下中一种的活性的小分子: CD14、MyD88 (参见例如Olson等, Scientific Reports 5:14246, 2015)、IRAK (Chaudhary等, J. Med. Chem. 58 (1): 96-110, 2015)、脂多糖结合蛋白 (LBP) (参见例如美国专利号5,705,398)、TRAF6 (例如3-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-1-苯基-2-丙烯-1-酮)、ras (例如Baker等, Nature 497:577-578, 2013)、raf (例如维莫非尼 (PLX4032, RG7204)、索拉非尼甲苯磺酸盐、PLX-4720、达拉非尼 (GSK2118436)、GDC-0879、RAF265 (CHIR-265)、AZ 628、NVP-BHG712、SB590885、ZM 336372、索拉非尼、GW5074、TAK-632、CEP-32496、encorafenib (LGX818)、CCT196969、LY3009120、R05126766 (CH5126766)、PLX7904和MLN2480)、MEK1/2 (例如Facciorusso等, Expert Review Gastroenterol. Hepatol. 9:993-1003, 2015)、ERK1/2 (例如Mandal等, Oncogene 35:2547-2561, 2016)、NIK (例如Mortier等, Bioorg. Med. Chem. Lett. 20:4515-4520, 2010)、IKK (例如Reilly等, Nature Med. 19:313-321, 2013)、I κ B (例如Suzuki等, Expert. Opin. Invest. Drugs 20:395-405, 2011)、NF- κ B (例如Gupta等, Biochim. Biophys. Acta 1799 (10-12): 775-787, 2010)、rac (例如美国专利号9278956)、MEK4/7、JNK (例如AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347、c-JUN肽、IQ 1S、JIP-1 (153-163)、SP600125、SU 3327和TCS JNK6o)、c-jun (例如AEG 3482、BI 78D3、CEP 1347c-JUN肽、IQ 1S、JIP-1 (153-163)、SP600125、SU 3327和TCS JNK6o)、MEK3/6 (例如Akinleye等, J. Hematol. Oncol. 6:27, 2013)、p38 (例如AL 8697、AMG 548、BIRB 796、CMPD-1、DBM 1285二氢氯化物、EO 1428、JX 401、ML 3403、Org 48762-0、PH 797804、RWJ 67657、SB 202190、SB 203580、SB 239063、SB 706504、SCIO 469、SKF 86002、SX 011、TA 01、TA 02、TAK 715、VX 702和VX 745)、PKR (例如2-氨基嘌呤或CAS 608512-97-6)、TTP (例如CAS 329907-28-0) 和MK2 (PF 3644022和PHA 767491)。

[0419] 内窥镜、可摄入装置和贮存器

[0420] 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。

[0421] 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。

[0422] 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。

[0423] 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。在一些实施方式中,通过各种方法中的一种将药物制剂递送到一个或多个疾病位点附近。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、栓剂或用于直肠施用的灌肠剂,具有不同类型的释放,例如持续释放或延迟释放。

[0424] 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。

[0425] 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,Olympus PW-205V是现成的喷雾导管,能够在内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。

[0426] 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,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。

[0427] 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。

[0428] 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。

[0429] 定位的方法和机构

[0430] 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。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。

[0431] 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。

[0432] 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。

[0433] 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。

[0434] 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。

[0435] 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。

[0436] 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。

[0437] 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。

[0438] 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%。

[0439] 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。

[0440] 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%。

[0441] 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%。

[0442] 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%。

[0443] 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%。

[0444] 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%。

[0445] 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%。

[0446] 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。

[0447] 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。

[0448] 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。

[0449] 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。

[0450] 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。

[0451] 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。

[0452] 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。

[0453] 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。

[0454] 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。

[0455] 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))。

[0456] 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。

[0457] 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。

[0458] 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。

[0459] 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。

[0460] 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。

[0461] 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。

[0462] 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。

[0463] 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。

[0464] 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。

[0465] 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,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。

[0466] 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。

[0467] 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。

[0468] 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。

[0469] 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。

[0470] 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。

[0471] 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。

[0472] 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。

[0473] 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)。

[0474] 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。

[0475] 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))。

[0476] 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)。

[0477] 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。

[0478] 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。

[0479] 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。

[0480] 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))。

[0481] 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。

[0482] 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。

[0483] 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。

[0484] 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。

[0485] 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。

[0486] 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)。

[0487] 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。

[0488] 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)。

[0489] 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。

[0490] 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。

[0491] 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。

[0492] 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)。

[0493] 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。

[0494] 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。

[0495] 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。

[0496] 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。

[0497] 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。

[0498] 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)。

[0499] 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。

[0500] 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。

[0501] 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。

[0502] 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。

[0503] 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。

[0504] 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。

[0505] 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。

[0506] 应理解,本公开内容的流程图(包括图6)的步骤和描述仅为示例性的。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。

[0507] 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。

[0508] 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。

[0509] 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的)。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。

[0510] 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。

[0511] 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。

[0512] 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。

[0513] 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。

[0514] 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。

[0515] 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。

[0516] 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。

[0517] 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)。

[0518] 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。

[0519] 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。

[0520] 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。

[0521] 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。

[0522] 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可将数据存储在记忆体(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。

[0523] 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。

[0524] 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可将数据存储在记忆体(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。

[0525] 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。

[0526] 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。

[0527] 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。

[0528] 应理解,本公开内容的流程图(包括图9)的步骤和描述仅为示例性的。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。

[0529] 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。

[0530] 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分钟前启动并由主体摄入)。

[0531] 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。

[0532] 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。

[0533] 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。

[0534] 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。

[0535] 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。

[0536] 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)。

[0537] 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)。

[0538] 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。

[0539] 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。

[0540] 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。

[0541] 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。

[0542] 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。

[0543] 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)。

[0544] 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。

[0545] 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)。

[0546] 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。

[0547] 在步骤1496处,所述过程确定所述装置处于盲肠中。

[0548] 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)。

[0549] 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。

[0550] 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。

[0551] 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。

[0552] 为了示例目的,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。

[0553] 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。

[0554] 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。

[0555] 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器件。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有不同形式,包括编译和非编译代码。

[0556] 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。

[0557] 递送方法和机构

[0558] 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的结构的一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。

[0559] 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。

[0560] 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部的超压引起的)。

[0561] 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。

[0562] 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。

[0563] 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。

[0564] 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。

[0565] 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、全身、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,TNF抑制剂是阿达木单抗。

[0566] 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,能够选择性地在结肠(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。

[0567] 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。

[0568] 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。

[0569] 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。

[0570] 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。

[0571] 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。

[0572] 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。

[0573] 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。

[0574] 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。

[0575] 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。

[0576] 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案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案,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贮存器1661。贮存器隔室1635或贮存器1661具有约为600 μ l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。

[0577] 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600 μ l的贮存器隔室1635或贮存器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1300 μ l的贮存器隔室1635或贮存器1661来释放药物。

[0578] 在一些实施方案中,在用于存储治疗有效量的TNF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TNF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,TNF抑制剂就会自动释放。在某些实施方案中,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贮存器1661。

[0579] 在某些实施方式中,贮存器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TNF抑制剂粘附到贮存器并提供TNF抑制剂的无菌贮存环境。贮存器1661可以被密封。贮存器隔室1635或贮存器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TNF抑制剂。在一些实施方式中,贮存器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TNF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。

[0580] 如上文所述,在一些实施方式中,储存器(任选地包含TNF抑制剂,例如治疗有效量的TNF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、一个或多个门锁、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、中国大陆、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、印度尼西亚、中国台湾地区和香港地区的一个或多个国家或地区内销售医疗装置的监管要求。

[0581] 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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂通过渗透压从储存腔1635或储存器1661中被配发。

[0582] 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。TNF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。根据具体实施方案,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。

[0583] 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。根据具体实施方案,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。在某些实施方案中,一个或多个导管可从贮存器1635延伸至一个或多个阀门。

[0584] 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。从贮存器1635释放TNF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。

[0585] 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TNF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。

[0586] 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,贮存器包括锚定系统,并且包含可释放物质的贮存器锚定到胃肠道。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。

[0587] 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。

[0588] 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。

[0589] 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。

[0590] 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。

[0591] 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。

[0592] 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。

[0593] 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。

[0594] 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。

[0595] 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。

[0596] 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。

[0597] 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TNF抑制剂。在一些实施方式中,内窥镜装配有喷雾导管。

[0598] 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。

[0599] 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。

[0600] 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。

[0601] 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。

[0602] 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。

[0603] 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。

[0604] 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。

[0605] 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。

[0606] 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TNF抑制剂,其中TNF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。

[0607] 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TNF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TNF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。

[0608] 在某些实施方式中,本文提供的是含有TNF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TNF抑制剂。

[0609] 在具体实施方案中,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況下检查整个胃肠道,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”)。

[0610] 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。

[0611] 装置组件

[0612] 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TNF抑制剂。在一些实施方式中,该材料是塑料。

[0613] 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。

[0614] 锚定组件

[0615] 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。

[0616] 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。

[0617] 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。

[0618] 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。

[0619] 运动部件

[0620] 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。

[0621] 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。

[0622] 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。

[0623] 取样组件

[0624] 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TNF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TNF抑制剂并在装置内收集样品。

[0625] 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。

[0626] 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。

[0627] 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。

[0628] 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。

[0629] 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。

[0630] 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。

[0631] 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。

[0632] 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。

[0633] 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。

[0634] 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。

[0635] 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。

[0636] 可摄入装置可以包括连接到可摄入装置壳体内部的体积的出口。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。

[0637] 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。

[0638] 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。

[0639] 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。

[0640] 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。

[0641] 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。

[0642] 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。

[0643] 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。

[0644] 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

42B), 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。

[0645] 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。

[0646] 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。

[0647] 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部的某个位置, 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。

[0648] 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。

[0649] 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)。

[0650] 通信系统

[0651] 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。

[0652] 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。

[0653] 环境传感器

[0654] 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。

[0655] 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。

[0656] 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。

[0657] 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。

[0658] 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。

[0659] 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。

[0660] 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。

[0661] 在一些实施方式中,装置如专利公布W02015112575A1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。

[0662] 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TNF抑制剂由远程电磁信号触发。

[0663] 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TNF抑制剂是通过生成足以排出TNF抑制剂的气体成分来触发的。

[0664] 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。

[0665] 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。

[0666] 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。

[0667] 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。

[0668] 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。

[0669] 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TNF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。

[0670] 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。

[0671] 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。

[0672] 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TNF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。

[0673] 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。

[0674] 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)。

[0675] 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。

[0676] 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。

[0677] 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。

[0678] 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)。

[0679] 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。

[0680] 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。

[0681] 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's EnterionTM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。

[0682] 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。

[0683] 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。

[0684] 在一些实施方式中,释放TNF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。

[0685] 在一些实施方式中,释放TNF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TNF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,TNF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TNF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TNF抑制剂不依赖于位置处或其附近的细菌活性。

[0686] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0687] 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;

[0688] 贮存器,位于壳体内且含有TNF抑制剂,

[0689] 其中,贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[0690] 用于从贮存器释放TNF抑制剂的机构;

[0691] 和;

[0692] 出口阀,配置成允许TNF抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[0693] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0694] 位于壳体内的电子组件;以及

[0695] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0696] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[0697] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0698] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

[0699] 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。

[0700] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0701] 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;

[0702] 位于壳体内的电子组件;

[0703] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0704] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体;

[0705] 位于壳体内的贮存器,

[0706] 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;

[0707] 位于壳体的第一端的出口阀,

[0708] 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

[0709] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

- [0710] 其中,安全装置配置成当壳体内部的内部压力超过阈值水平时释放内部压力。
- [0711] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:
- [0712] 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;
- [0713] 位于壳体内部的电子组件,
- [0714] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,
- [0715] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体;
- [0716] 位于壳体内部的贮存器,
- [0717] 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;
- [0718] 位于壳体的第一端的注射装置,
- [0719] 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
- [0720] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,
- [0721] 其中,安全装置配置成释放壳体内部的内部压力。
- [0722] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:
- [0723] 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;
- [0724] 位于壳体一侧的光学感测单元,
- [0725] 其中,光学感测单元配置成检测来自壳体外部环境的反射;
- [0726] 位于壳体内部的电子组件;
- [0727] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,
- [0728] 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;
- [0729] 位于壳体内部的贮存器,
- [0730] 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;
- [0731] 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
- [0732] 位于壳体的第一端的配发出口,
- [0733] 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。
- [0734] 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。
- [0735] 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。
- [0736] 在一些实施方式中,释放TNF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。

[0737] 在一些实施方式中,释放TNF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TNF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,TNF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TNF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TNF抑制剂不依赖于位置处或其附近的细菌活性。

[0738] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0739] 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;位于壳体内且含有TNF抑制剂的贮存器,其中,贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[0740] 用于从贮存器释放TNF抑制剂的机构;

[0741] 和;

[0742] 出口阀,其配置成允许TNF抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[0743] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0744] 位于壳体内的电子组件;和

[0745] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0746] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[0747] 在一些实施方式中,可摄入装置还包括:

[0748] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

[0749] 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。

[0750] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0751] 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;位于壳体内的电子组件;

[0752] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

[0753] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体;

[0754] 位于壳体内的贮存器,

[0755] 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;

[0756] 位于壳体的第一端的出口阀,

[0757] 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

[0758] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,

[0759] 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。

[0760] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:

[0761] 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;位于壳体内的电子组件,

[0762] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,

- [0763] 其中,电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体;
- [0764] 位于壳体内部的贮存器,
- [0765] 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;
- [0766] 位于壳体第一端的注射装置,
- [0767] 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
- [0768] 放置在壳体内或附接于壳体的安全装置,
- [0769] 其中,安全装置配置成释放壳体内部的内部压力。
- [0770] 在一些实施方式中,药物组合物是可摄入装置,其包括:
- [0771] 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;位于壳体一侧的光学感测单元,
- [0772] 其中,光学感测单元配置成检测来自壳体外部环境的反射;
- [0773] 位于壳体内部的电组元件;
- [0774] 位于壳体内且接近电子组件的气体发生单元,
- [0775] 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;
- [0776] 位于壳体内部的贮存器,
- [0777] 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;
- [0778] 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
- [0779] 位于壳体的第一端的配发出口,
- [0780] 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。
- [0781] 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。
- [0782] 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。
- [0783] 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。
- [0784] 在一些实施方式中,药物组合物不是DART样剂型。
- [0785] 在本文所公开的包含TNF抑制剂的任何可摄入装置的一些实施方式中,TNF抑制剂以治疗有效量存在。
- [0786] 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。
- [0787] 用于检测胃肠道中分析物的装置和方法
- [0788] 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。

[0789] 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。

[0790] 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。

[0791] 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。

[0792] 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。

[0793] 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。

[0794] 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 10^3 CFU/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 10^4 CFU/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 10^5 CFU/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。

[0795] 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。

[0796] 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 10^3 CFU/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 10^4 CFU/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 10^5 CFU/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。

[0797] 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,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。

[0798] 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。

[0799] 分析物

[0800] 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)。

[0801] 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。

[0802] 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。

[0803] 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10000000Da的分子量;在目标激素中,分子量通常在约5000Da至60000Da的

范围内。

[0804] 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。

[0805] 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。

[0806] 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。

[0807] 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)。

[0808] 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、 β_2 -糖蛋白I、 β_2 -糖蛋白II、免疫球蛋白G(IgG)或 γ G-球蛋白、免疫球蛋白A(IgA)或 γ A-球蛋白、免疫球蛋白M(IgM)或 γ -球蛋白、免疫球蛋白D(IgD)或 γ D-球蛋白(γ D)、免疫球蛋白E(IgE)或 γ E-球蛋白(γ E)、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_1 A、 α_2 D)、C'4、C'5、C'6、C'7、C'8、C'9)。

[0809] 分析物的其它实例包括肿瘤坏死因子- α (TNF α)、白细胞介素-12(IL-12)、IL-23、IL-6、 $\alpha_2\beta_1$ 整联蛋白、 $\alpha_1\beta_1$ 整联蛋白、 $\alpha_4\beta_7$ 整联蛋白、整联蛋白 $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4)、E-选择素、ICAM-1、 $\alpha_5\beta_1$ 整联蛋白、 $\alpha_4\beta_1$ 整联蛋白、VLA-4、 $\alpha_2\beta_1$ 整联蛋白、 $\alpha_5\beta_3$ 整联蛋白、 $\alpha_5\beta_5$ 整联蛋白、 α IIb β_3 整联蛋白、MAdCAM-1、SMAD7、JAK1、JAK2、JAK3、TYK-2、CHST15、IL-1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-38、IL-33、IL-13、CD40L、CD40、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 ζ 、TCR、TCR α 、TCR β 、TCR δ 、TCR γ 、CD14、CD20、CD25、IL-2、IL-2 β 链、IL-2 γ 链、CD28、CD80、CD86、CD49、MMP1、CD89、IgA、CXCL10、CCL11、ELR趋化因子、CCR2、CCR9、CXCR3、CCR3、CCR5、CCL2、CCL8、CCL16、CCL25、CXCR1m CXCR2m CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7和CXCL8,以及编码任何其的核酸(例如mRNA)。

[0810] 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:

	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
[0811]	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

[0812] 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。

[0813] 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)(例如促肾上腺皮质激素释放因子(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))。

[0814] 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)。

[0815] 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。

[0816] 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。

[0817] 在一些实施方式中,分析物是粘多糖或多糖。

[0818] 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:

[0819]

棒状杆菌	
白喉棒状杆菌	
肺炎球菌	
肺炎双球菌	
链球菌	
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	
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
枯草芽孢杆菌	须癣毛癣菌
巨大芽孢杆菌	角化细胞角蛋白
蜡样芽孢杆菌	小孢子菌
[0820] 厌氧孢子形成杆菌	红色毛癣菌
肉毒梭菌	<i>Microsporum adouini</i>
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
<i>Clostridium histoyticum</i>	水痘（水痘）
第三梭状芽胞杆菌	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
<i>Mycobacteria</i>	痘病毒
人结核分支杆菌	天花
牛分支杆菌	牛痘
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
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
Erysipelothrix rhusiopathiae	辛德比斯病毒
[0821] 念珠状链杆菌	屈曲病毒
Donovania 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
[0822] 组织胞浆菌	
粗球孢子菌	人乳头状瘤病毒
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	
白假丝酵母	
烟曲霉	
丛生毛霉菌（伞枝犁头霉）	

[0823] 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（例如红蜡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）。

[0824] 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0157H7）、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。

[0825] 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限于普拉梭菌(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。

[0826] 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。

[0827] 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。

[0828] 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。

[0829] 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。

[0830] 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。

[0831] 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。

[0832] 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。

[0833] 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。

[0834] 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W0 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W02014/188377,其全部内容通过引用明确并入本文)。

[0835] 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。

[0836] 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。

[0837] 在一些实施方式中,分析物是选自奥沙西洋、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。

[0838] 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。

[0839] 在一些实施方式中,分析物是大麻、大麻酚或四氢大麻酚。

[0840] 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B₁₂、维生素C、维生素D、维生素E和维生素K、叶酸、硫胺素。

[0841] 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。

[0842] 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。

[0843] 在一些实施方式中,分析物选自抗肿瘤药,包括甲氨蝶呤。

[0844] 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。

[0845] 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。

[0846] 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。

[0847] 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。

[0848] 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。

[0849] 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。

[0850] 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)。

[0851] 在一些实施方式中,分析物是受体,分子量为10000至 2×10^8 Da,更通常为10000至 10^6 Da。对于免疫球蛋白、IgA、IgG、IgE和IgM,分子量通常为约160000Da至约 10^6 Da。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。

[0852] 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。

[0853] 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。

[0854] 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。

[0855] 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 One 9: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。

[0856] 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。

[0857] 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。

[0858] 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。

[0859] 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。

[0860] 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)。

[0861] a. 抗体

[0862] 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。

[0863] 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。

[0864] 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。

[0865] 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。

[0866] “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。

[0867] 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,k λ 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,Camelus 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-CH3KIH,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。

[0868] 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。

[0869] 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W02014/

188377中,其全部内容通过引用并入本文。

[0870] 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Crflp(*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M5P39,25kDa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P2CpP2,粘蛋白抗原Muc1,Muc2,Muc3Muc4,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K17OmpK17(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 0157:H7, 0111和0104:H4, 溶血性尿毒症综合征 (HUS)); 甲型肝炎表面抗原HBsAg (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E1gp32gp35, 包膜糖蛋白E2NS1gp68gp70, 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。

[0871] 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。

[0872] b. 抗生素

[0873] 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。

[0874] 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。

[0875] 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、头孢曲萘、头孢曲萘丙二醇、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、头孢磺啉、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、希替啶林、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。

[0876] 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'-二脱氧-2'-氟喹霉素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,3-0-去甲基-2-N-甲酰亚胺基阿霉素B,3-0-去甲基阿霉素B,3-十三烷胺,4",6"-二氮杂二嗪,4-N-甘氨酸-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 γ 1,库脒2,D,L-1-N-(α -羟基- β -氨基丙酰基)-xk-62-2,达地米星,脱-0-氧基-4-N-甘氨酸-KA-6606VI,脱-0-甲基-KA-6606I,脱-0-甲基-KA-7038I,去甲霉素A,去甲霉素B,二-N6',03-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-7-0-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,钷霉素及其类似物、盐和其衍生物。

[0877] 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。

[0878] 抗生素蒽醌类包括但不限于:阿霉素,焔灰红菌素,二三十碳六烯,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。

[0879] 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。

[0880] 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。

[0881] 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,二-0-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。

[0882] 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。

物。

[0883] 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,fluorocociacin,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。

[0884] 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。

[0885] 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。

[0886] 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。

[0887] 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。

[0888] 抗生素类固醇包括但不限于氨基甾醇,甾甾糖苷,枝孢菌素A,二氢呋喃二酸,脱氢二氢呋喃二酸,脱氢呋喃二酸,夫西地酸,角鲨胺及其类似物、盐和衍生物。

[0889] 磺酰胺包括但不限于氯胺,氨苯砒,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,磺胺脒,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,磺胺脒及其类似物、盐和衍生物。

[0890] 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。

[0891] 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。

[0892] 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整合基质中。

[0893] 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。

[0894] 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)。

[0895] 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。

[0896] 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

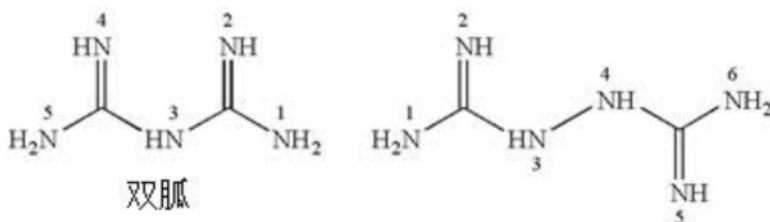
通常带有净负电荷,使其对阳离子物质敏感。阳离子抗生素剂的实例包括:季铵化合物(QAC's)-QAC's是表面活性剂,通常含有与至少一个主要疏水部分缔合的一个季氮;烷基三甲基溴化铵是烷基长度为8-18个碳原子的混合物,如西曲酰亚胺(十四烷基三甲基溴化铵);苯扎氯铵,它是正烷基二甲基苄基氯化铵的混合物,其中烷基(疏水部分)可以是可变长度的;二烷基甲基卤化铵;二烷基苄基卤化铵;和QAC二聚体,它们与间隙疏水区域一起带有双极正电荷。

[0897] 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,例如苯扎铵基或四苄基(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。

[0898] 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)葡萄糖酸盐,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。

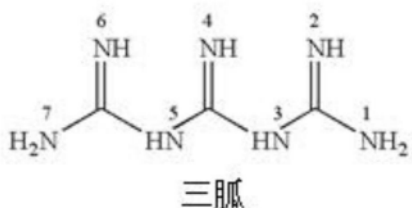
[0899] 在一些实施方式中,抗生素剂选自双胍、三嗪、双双胍及其类似物。

[0900] 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。



[0901]

联胍



三胍

[0902] 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。

[0903] 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)。

[0904] 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-去乙酰基化合物,阿米金,阿霉素霉素,阿那迪霉素,茴香霉素,氨基霉素,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,苜蓿,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,氯噻唑,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,磷酰氯,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-异亮氨酸-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,小奥德磨素,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,苜蓿,磺胺嘧啶恶唑醇-甲氧苄氨嘧啶,萨卡霉素,土霉素,砷品素,氧化四磷,热红菌素,嗜热菌杀酵母素,甲砒霉素,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。

[0905] 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, 葱醌, 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。

[0906] 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。

[0907] 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。

[0908] 组合检测:

[0909] 可使用本文所述的任何方法检测本文公开的分析物的任何组合。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。

[0910] 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 $500\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 例如激发波长为至少 $5000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, 或至少 $50000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 。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} 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)。

[0911] 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。

[0912] 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。

[0913] 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^{2-})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。

[0914] 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W01999/042838中描述的那些。示例化学发光化合物包括以下:

	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+钨螯合物	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
[0915]	N-苯基恶嗪+伞形酮衍生物	30s	500nm
	N-苯基恶嗪+钨螯合物	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+钨螯合物	300s	613nm
	二恶烯+钐螯合物	300s	648nm
	N-苯基恶嗪+铽螯合物	300s	540nm

[0916] 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-烷基吡啶,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。

[0917] 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。

[0918] 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苾。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, $\text{Eu}(\text{fod})_3$, $\text{Eu}(\text{TTA})_3$, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{++}$ (其中bpy = 2,2'-联吡啶等。这些染料通常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。

[0919] 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)。

[0920] 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。

[0921] 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。

[0922] 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。

[0923] 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)。

[0924] 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

[0925] 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。

[0926] 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。

[0927] 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)。

[0928] 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。

[0929] 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。

[0930] 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。

[0931] 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CaptAvidinTM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-XTM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)。

[0932] 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。

[0933] 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。

[0934] 在一些实施方式中,标记为约1nm至200nm(例如约50nm至约200nm)。

[0935] 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)。

[0936] 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。

[0937] 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。

[0938] 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。

[0939] 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。

[0940] 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。

[0941] 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。

[0942] 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。

[0943] 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。

[0944] 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。

[0945] 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。

[0946] 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。

[0947] 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。

[0948] 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。

[0949] 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。

[0950] 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。

[0951] 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。

[0952] 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。

[0953] 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。

[0954] 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10 μ L至约1mL。稀释室可以限定小于或等于约500 μ L,小于或等于约250 μ L,小于或等于约100 μ L,或小于或等于约50 μ L的流

体体积。在某些实施方式中,稀释室限定大于或等于约10 μ L,大于或等于约20 μ L,大于或等于约30 μ L,或大于或等于约50 μ L的流体体积。在一些实施方式中,稀释室限定介于约10 μ L和500 μ L之间,介于约20 μ L和250 μ L之间,介于约30 μ L和100 μ L之间或约50 μ L的流体体积。

[0955] 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。

[0956] 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。

[0957] 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。

[0958] 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 $^{\circ}$ C至42 $^{\circ}$ C的温度下培养。

[0959] 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。

[0960] 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。

[0961] 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。

[0962] 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。

[0963] 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MgCl₂),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。

[0964] 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。

[0965] 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。

[0966] 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地染色, 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。

[0967] 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 10^5 CFU/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。

[0968] 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。

[0969] 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。

[0970] 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。

[0971] 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 10^5 CFU/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。

[0972] 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。

[0973] 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。

[0974] 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”。

[0975] 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。

[0976] 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;PicoGreenTM;SYTO® 16;SYBR® Green I;TexasRed®;Redmond RedTM;Bodipy®染料;Oregon GreenTM;溴化乙锭;和碘化丙锭。

[0977] 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。

[0978] 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。

[0979] 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

光素二乙酸乙酯。

[0980] 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。

[0981] 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。

[0982] 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)。

[0983] 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 cell viability 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.

[0984] 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)。

[0985] 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)。

[0986] 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, 辛基葡萄糖苷, 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。

[0987] 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。

[0988] 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。

[0989] 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。

[0990] 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 $MgCl_2$ 。

[0991] 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。

[0992] 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。

[0993] 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)。

[0994] 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。

[0995] 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。

[0996] 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。

[0997] 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。

[0998] 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。

[0999] 治疗部位

[1000] 在一些实施方式中,TNF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。

[1001] 在一些实施方式中,TNF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。

[1002] 在一些实施方式中,TNF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。

[1003] 在一些实施方式中,TNF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。

[1004] 在一些实施方式中,TNF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。

[1005] 在一些实施方式中,TNF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。

[1006] 在一些实施方式中,TNF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。

[1007] 在一些实施方式中,TNF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。

[1008] 在一些实施方式中,TNF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。

[1009] 在一些实施方式中,TNF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,TNF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,TNF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。

[1010] 在一些实施方式中,TNF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,TNF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,TNF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。

[1011] 在一些实施方式中,TNF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,TNF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,TNF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。

[1012] 在一些实施方式中,TNF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,TNF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,TNF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。

[1013] 在一些实施方式中,TNF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,TNF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, TNF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。

[1014] 在一些实施方式中, TNF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。

[1015] 在一些实施方式中, TNF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, TNF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, TNF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, TNF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。

[1016] 在一些实施方式中, TNF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, TNF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, TNF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, TNF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。

[1017] 在一些实施方式中, TNF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, TNF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, TNF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, TNF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。

[1018] 在一些实施方式中, TNF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, TNF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, TNF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。

[1019] 在一些实施方式中, 疾病位点在结肠中, 并且TNF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TNF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TNF抑制剂在回肠中释放。

[1020] 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TNF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,TNF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,TNF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。

[1021] 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TNF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。

[1022] 在一些实施方式中,受试者被诊断患有右侧结肠炎,并且TNF抑制剂在横结肠或降结肠中释放。

[1023] 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TNF抑制剂在降结肠中释放。

[1024] 在一些实施方式中,递送TNF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TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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TNF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TNF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。

[1025] 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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂。

[1026] 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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂。在一些实施方式中,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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,TNF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TNF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TNF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)。

[1027] 在一些实施方式中,递送的TNF抑制剂的量是人等效剂量。

[1028] 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TNF抑制剂,其中TNF抑制剂和与TNF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TNF抑制剂时相对于将组合物施用于受试者时基本不变。

[1029] 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TNF抑制剂,其中TNF抑制剂和与TNF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TNF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。

[1030] 在一些实施方式中,通过粘膜接触将TNF抑制剂递送至该部位。

[1031] 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TNF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TNF抑制剂的水平。

[1032] 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TNF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TNF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TNF抑制剂的水平升高。

[1033] 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TNF抑制剂后基本相同时间点时受试者血浆中TNF抑制剂的水平相比,受试者的血浆中TNF抑制剂的水平降低。

[1034] 在其中TNF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)。

[1035] 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

[illegible]

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)。

[1036] 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TNF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TNF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。

[1037] 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。

[1038] 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%至约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%,减少约45%至约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-1 β 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TNF α 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-1 β ,IL-6,IL-22,IL-17A,TNF α 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。

[1039] 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%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。

[1040] 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至约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TNF抑制剂水平与血液、血清或血浆中的TNF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。

[1041] 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TNF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TNF抑制剂的水平。

[1042] 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TNF抑制剂水平高于在全身施用等量的TNF抑制剂后基本相同时间点的GI组织中的TNF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TNF抑制剂水平高于在全身施用等量的TNF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TNF抑制剂水平。

[1043] 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TNF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TNF抑制剂水平。

[1044] 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TNF抑制剂水平。

[1045] 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TNF抑制剂水平高于在全身施用等量TNF抑制剂后基本上相同时间点时相同疾病位置处的TNF抑制剂水平。

[1046] 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TNF抑制剂水平低于全身施用等量TNF抑制剂后基本上相同时间点时受试者的血浆中的TNF抑制剂水平。

[1047] 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TNF抑制剂水平。

[1048] 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,

[illegible]

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%增加至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-1 β 的血浆,血清或血液水平;TNF α 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 α 4 β 7表达的水平;例如与全身施用相同剂量的相同TNF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-1 β 的血浆,血清或血液水平;TNF α 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 α 4 β 7表达的水平的方法是本领域已知的。

[1049] 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-1 β 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TNF α 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TNF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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 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-1 β 的水平;IL-6的水平;IL-22的水平;IL-17A的水平;TNF α 水平;和IL-2的水平。

[1050] 在一些实施方式中,通过不包含TNF抑制剂的全身转运的方法将TNF抑制剂递送至该位置。

[1051] 在一些实施方式中,TNF抑制剂的施用量为约1mg至约500mg。在一些实施方式中,TNF抑制剂的施用量为约1mg至约100mg。在一些实施方式中,TNF抑制剂的施用量为约5mg至约40mg。在一些实施方式中,阿达木单抗(Humira)的施用量为约160mg。在一些实施方式中,阿达木单抗的施用量为约80mg。在一些实施方式中,阿达木单抗的施用量为约40mg。在一些实施方式中,阿达木单抗的施用量为约40mg至约80mg。在一些实施方式中,作为诱导剂量的阿达木单抗(Humira)的施用量为约160mg。在一些实施方式中,作为维持剂量的阿达木单抗的施用量为约80mg。在一些实施方式中,作为维持剂量的阿达木单抗的施用量为约40mg。在一些实施方式中,作为维持剂量的阿达木单抗的施用量为约40mg至约80mg。

[1052] 在一些实施方式中,TNF抑制剂的施用量小于当TNF抑制剂全身递送时有效的量。

[1053] 在一些实施方式中,TNF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。

[1054] 在一些实施方式中,该方法包括依次施用(i)一定量的TNF抑制剂作为诱导剂量,和(ii)一定量的TNF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,诱导剂量是维持剂量的两倍。

[1055] 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。

[1056] 在一些实施方式中,诱导剂量的TNF抑制剂和维持剂量的TNF抑制剂各自通过施用包含治疗有效量的TNF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TNF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。

[1057] 在一些实施方式中,在胃肠道中的位置递送的TNF抑制剂的浓度比血浆中TNF抑制剂的浓度大10%,25%,50%,75%,100%,200%,300%,400%,500%,1000%,2000%。

[1058] 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TNF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。

[1059] 在一些实施方式中,该方法包括在胃肠道中的位置处递送TNF抑制剂作为单次推注。

[1060] 在一些实施方式中,该方法包括在胃肠道中的位置处递送TNF抑制剂作为一次以上的推注。

[1061] 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TNF抑制剂。

[1062] 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TNF抑制剂。

[1063] 在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于10 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于3 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于1 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于0.3 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于0.1 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度小于0.01 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中阿达木单抗(Humira)浓度小于10 μ g/ml,例如小于1 μ g/ml,例如小于0.1 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中英夫利昔单抗(Remicade)浓度小于5 μ g/ml,例如小于0.5 μ g/ml,例如小于0.05 μ g/ml。在一些实施方式中,本文提供的受试者血浆中TNF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。

[1064] 在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 C_{max} 小于10 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 C_{max} 小于3 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 C_{max} 小于1 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 C_{max} 小于0.3 μ g/ml。在一些实施方式中,该方法

提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 $C_{\max}$ 小于 $0.1\mu\text{g/ml}$ 。在一些实施方式中,该方法提供的受试者血浆中TNF抑制剂浓度 $C_{\max}$ 小于 $0.01\mu\text{g/ml}$ 。

[1065] 在一些实施方式中,该方法不包括将TNF抑制剂直肠递送给受试者。

[1066] 在一些实施方式中,该方法不包括通过灌肠将TNF抑制剂递送给受试者。

[1067] 在一些实施方式中,该方法不包括通过栓剂将TNF抑制剂递送至受试者。

[1068] 在一些实施方式中,该方法不包括通过滴注将TNF抑制剂递送至受试者的直肠。

[1069] 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TNF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。

[1070] 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,k λ 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 bactrianus,Camelus 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-CH3KIH,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。

[1071] 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)。

[1072] 在一些实施方式中,抗体可以是IgNAR,双特异性抗体(Milstein和Cuellar,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。

[1073] 在一些实施方式中,相对于全身施用TNF抑制剂的方法,包括以本文公开的方式施用TNF抑制剂的方法导致免疫抑制性质降低。

[1074] 在一些实施方式中,相对于全身施用TNF抑制剂的方法,包括以本文公开的方式施用TNF抑制剂的方法导致免疫原性降低。

[1075] 用于在免疫肿瘤学治疗中治疗受试者结肠炎的方法

[1076] 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TNF抑制剂,其中该方法包括施用包含治疗有效量的TNF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。

[1077] 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。

[1078] 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),吡哆胺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, B7H3, B7H4, 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。

[1079] 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, Bavixumab, CC 90002, Bevacizumab和MNRP1685A, 以及MGA271。

[1080] 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。

[1081] 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。

[1082] 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。

[1083] 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。

[1084] 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TNF抑制剂, 其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的TNF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。

[1085] 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。

[1086] 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TNF抑制剂, 其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的TNF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。

[1087] 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。

[1088] 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:

[1089] 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

[1090] 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TNF抑制剂,其中该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的TNF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。

[1091] 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:

[1092] 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

[1093] 向受试者施用包含本文所述任何TNF抑制剂的可摄入装置,以治疗结肠炎。

[1094] 在一些实施方式中,本文提供了用于治疗结肠炎的方法,

[1095] 包括在受试者的胃肠道中的位置处释放TNF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TNF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。

[1096] 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TNF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。

[1097] 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TNF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。

[1098] 监测疾病进展

[1099] 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TNF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TNF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TNF抑制剂水平,例如在施用TNF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TNF抑制剂后约52周的时间段内测量血清中的TNF抑制剂水平,包括在52周时间点。

[1100] 患者的病症、诊断和治疗

[1101] 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TNF抑制剂,其包括以下中的一个或多个:

[1102] 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;

[1103] 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;

[1104] c) 确定疾病的位置,例如由指示疾病的病变存在确定;

[1105] 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;

[1106] e) 施用诱导剂量或维持剂量的药物,例如TNF抑制剂或例如有效治疗IBD病症的另一种药物;

[1107] 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

[1108] 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TNF抑制剂后约6-8周,包括在6-8周的时间点,或在施用TNF抑制剂后约52周的时间段内,包括在52周的时间点。

[1109] 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。

[1110] 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。

[1111] 在一些实施方式中,TNF抑制剂从可摄入装置中释放。

[1112] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述a)。

[1113] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述b)。

[1114] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述c)。

[1115] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述d)。

[1116] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述e)。

[1117] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述f)。

[1118] 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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述g)。

[1119] 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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF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TNF抑制剂的治疗胃肠道疾病的方法包括上文所述g)。

[1120] 在一些实施方案中,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e)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TNF抑制剂后,进行这样的—个或多个步骤a)至e)中的一个或多个。

[1121] 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—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TNF抑制剂的药物组合物,将诱导剂量的TNF抑制剂和维持剂量的TNF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TNF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。

[1122] 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TNF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TNF抑制剂的剂量。

[1123] 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TNF抑制剂的剂量。在一些实施方式中,维持剂量是全身递送的TNF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。

[1124] 在一些实施方式中,诱导剂量是全身递送的TNF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TNF抑制剂的剂量。

[1125] 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TNF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。

[1126] 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TNF抑制剂的剂量。

[1127] 在本文提供的方法的一个实施方式中,患者先前未用TNF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。

[1128] 在一些实施方式中,该方法包括在释放TNF抑制剂的基本上同时识别疾病位点。

[1129] 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TNF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TNF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TNF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TNF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。

[1130] 在一些实施方式中,该方法包括用喷雾导管施用TNF抑制剂。例如,可以在上文的步骤(e)中进行用喷雾导管施用TNF抑制剂。

[1131] 在一些实施方式中,该方法不包括用喷雾导管施用TNF抑制剂。

[1132] 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TNF抑制剂的适当剂量。任何TNF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)。

[1133] 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TNF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TNF抑制剂一起配制(例如,使用本文所述的任何制剂实例)。

[1134] 在一些实施方式中,受试者每月至少一次施用一剂TNF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)。TNF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)。

[1135] 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,TNF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。

[1136] 在一些实例中,使用本文所述的任何组合物或装置施用TNF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TNF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。

[1137] 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TNF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TNF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。

[1138] 例如,使用本文描述的任何组合物或装置第一次施用TNF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-1 β 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TNF α 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-1 β 、IL-6、IL-22、IL-17A、TNF α 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。

[1139] 在一些实施例中,使用任何所述组合物或装置在首次施用TNF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。

[1140] 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TNF抑制剂后的相同时间点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TNF抑制剂后的相同时间点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TNF α 的水平、胃肠道组织中的IL-2的水平、以及内窥镜检查评分。

[1141] 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TNF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TNF抑制剂后在基本相同的时间点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。

[1142] 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TNF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TNF抑制剂的水平 L_{1D} 和在全身施用等量的TNF抑制剂后在基本相同的时间点受试者的相同疾病位置处的TNF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。

[1143] 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TNF抑制剂后在基本相同的时间点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TNF抑制剂的水平 L_{1D} 和在全身施用等量的TNF抑制剂后在基本相同的时间点受试者的相同疾病位置处的TNF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。

[1144] 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TNF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TNF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。

[1145] 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。

[1146] 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-1 β , IL-6, IL-22, IL-17A, TNF α , IL-2, 记忆细胞(CD44⁺CD45RB⁻CD4⁺细胞); α 4 β 7; VEGF; ICAM; VCAM; SAA; 钙结合蛋白; 乳铁蛋白; FGF2; TGF β ; 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; TGF α ; 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); BTC β 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。

[1147] 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。

[1148] 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。

[1149] 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。

[1150] 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。

[1151] 在一些实施方式中,生物标记物是高灵敏度C-反应蛋白(hsCRP);7 α -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。

[1152] 在一些实施方式中,生物标记物是

[1153] 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;

[1154] b) i) 血清学标记物,其为ASCA-A、ASCA-G、ANCA、pANCA、抗OmpC抗体、抗CBir1抗体、抗FlaX抗体或抗A4-Fla2抗体;

[1155] b) ii) VEGF、ICAM、VCAM、SAA或CRP的炎症标记物;

[1156] b) iii) 遗传标记ATG16L1、ECM1、NKX2-3或STAT3的基因型;

[1157] c) 细菌抗原抗体标记;

[1158] d) 肥大细胞标记物;

[1159] e) 炎症细胞标记物;

[1160] f) 胆汁酸吸收不良(BAM)标记物;

[1161] g) 犬尿氨酸标记物;

[1162] 或者

[1163] h) 血清素标记物。

[1164] 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Cp10bA抗体、抗CpSpA抗体、抗EfSant抗体、抗Lm0sp抗体、抗SfET-2抗体、抗Cpatox抗体、抗Cpbtox抗体、抗EcSta2抗体、抗Ec0Stx2A抗体、抗CjcdtB/C抗体、抗Cdt cdA/B抗体及其组合。

[1165] 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。

[1166] 在一些实施方式中,炎性标记物选自由CRP、ICAM、VCAM、SAA、GRO α 及其组合组成的组中。

[1167] 在一些实施方式中,胆汁酸吸收不良标记物选自由7 α -羟基-4-胆甾烯-3-酮、FGF19及其组合组成的组中。

[1168] 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。

[1169] 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-0-硫酸盐、5-羟色胺-0-磷酸盐及其组合组成的组中。

[1170] 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。

[1171] 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。

[1172] 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。

[1173] 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。

[1174] 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。

[1175] 联合治疗:

[1176] 本文公开的TNF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;氨苯砒;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TNF α 免疫粘附素(依那西普),抗TNF β 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(WO 90/08187,1990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;脱氧精胺菌素;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;葡萄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 (ISIS2302; Isis Pharmaceuticals公司) ;可溶性补体受体1 (TPI0; 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。

[1177] 在其他实施方式中,如本文所述的TNF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、IL-12/IL-23抑制剂、整联蛋白抑制剂、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TNF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。

[1178] 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。

[1179] (1) 阿达木单抗; (2) 甲氨蝶呤。

[1180] (1) 阿达木单抗; (2) 口服的甲氨蝶呤。

[1181] (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。

[1182] (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。

[1183] (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。

[1184] (1) TNF抑制剂; (2) MADCAM抑制剂。

[1185] (1) TNF抑制剂; (2) 可摄入装置中的MADCAM抑制剂。

[1186] (1) TNF抑制剂; (2) B7抑制剂。

[1187] (1) B7抑制剂; TNF抑制剂。

[1188] (1) TNF抑制剂; (2) 可摄入装置中的B7抑制剂。

[1189] (1) B7抑制剂; 可摄入装置中的TNF抑制剂。

[1190] (1) TNF抑制剂; (2) 静脉或皮下注射的B7抑制剂。

- [1191] (1) B7抑制剂;静脉内或皮下注射的TNF抑制剂。
- [1192] (1) JAK抑制剂; (2) TNF抑制剂。
- [1193] (1) JAK抑制剂; (2) 可摄入装置中的TNF抑制剂。
- [1194] (1) JAK抑制剂; (2) 静脉内或皮下注射的TNF抑制剂。
- [1195] (1) TNF抑制剂; (2) JAK抑制剂
- [1196] (1) TNF抑制剂; (2) 可摄入装置中的JAK抑制剂。
- [1197] (1) TNF抑制剂; (2) 口服的JAK抑制剂。
- [1198] (1) 神经调节蛋白-4 (Neoregulin-4); (2) TNF抑制剂。
- [1199] (1) 神经调节蛋白-4; (2) 可摄入装置中的TNF抑制剂。
- [1200] (1) 神经调节蛋白-4; (2) 静脉内或皮下注射的TNF抑制剂。
- [1201] (1) TNF抑制剂; (2) SIP抑制剂。在一些实施方式中, SIP抑制剂是ozanimod。
- [1202] (1) TNF抑制剂; (2) 口服SIP抑制剂。在一些实施方式中, SIP抑制剂是ozanimod。
- [1203] 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TNF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TNF抑制剂; 不同的TNF抑制剂; 或具有与TNF抑制剂不同的生物学靶标的药剂。
- [1204] 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TNF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。
- [1205] 在一些实施方式中, TNF抑制剂在第二药剂之前施用。在一些实施方式中, TNF抑制剂在第二药剂后施用。在一些实施方式中, TNF抑制剂和第二药剂基本上同时施用。在一些实施方式中, TNF抑制剂在第二药剂之前递送。在一些实施方式中, TNF抑制剂在第二药剂后递送。在一些实施方式中, TNF抑制剂和第二药剂基本上同时递送。
- [1206] 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。
- [1207] 在一些实施方式中, 将TNF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TNF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TNF抑制剂和全身施用第二药剂的一些实施方式中, 将TNF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TNF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TNF抑制剂和第二药剂, 其中当TNF抑制剂和第二药剂都全身施用时, 第二药剂的量小于第二种药剂的量。在这些实施方式的一些方面, 第二种药剂是TNF抑制剂。
- [1208] 在一些实施方式中, 该方法包括以本文公开的方式施用TNF抑制剂, 并且不包括施用第二药剂。
- [1209] 实施例:
- [1210] 实施例1-临床前小鼠结肠炎模型
- [1211] 结肠炎的实验诱导
- [1212] 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。

[1213] 分组

[1214] 根据所施用的药剂,将小鼠分配至下列七组中的一个:

[1215] 1.对照(无药剂)

[1216] 2.阿达木单抗(2.5mg/kg)

[1217] 3.阿达木单抗(5mg/kg)

[1218] 4.阿达木单抗(10mg/kg)

[1219] 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。

[1220] 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。

[1221] 分析

[1222] 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。

[1223] 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。

[1224] 实施例2a-临床前猪结肠炎模型的开发

[1225] 结肠炎的实验诱导

[1226] 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。

[1227] 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。

[1228] 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)。

[1229] 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。

[1230] 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

[1231] 分组

[1232] 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:

[1233] 1.载体对照:(3.2mL生理盐水);直肠内;(n=2)

[1234] 2.治疗对照:阿达木单抗(40mg,在3.2mL盐水中);皮下;(n=2)

[1235] 3.阿达木单抗(低):阿达木单抗(40mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n=4)

[1236] 4.阿达木单抗(中):阿达木单抗(80mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n=4)

[1237] 5.阿达木单抗(高):阿达木单抗(160mg,在3.2mL盐水中);直肠内;(n=4)

[1238] 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。

[1239] 临床观察和体重

[1240] 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。

[1241] 样品

[1242] 血液:

[1243] 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。

[1244] 粪便:

[1245] 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。

[1246] 组织:

[1247] 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。

[1248] 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TNF α 的水平。

[1249] 晚期程序

[1250] 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。

[1251] 表AA

[1252]

				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	*												*		*	*	*	

[1253] 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

[1254] 分组

[1255] DSS诱发的结肠炎约克郡-クロス农场猪 (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:

[1256] 1. 载体对照: (生理盐水); 直肠内;

[1257] 2. 治疗对照: 阿达木单抗 (13mg, 在生理盐水中); 皮下;

[1258] 3. 阿达木单抗: 阿达木单抗 (13mg, 在生理盐水中); 直肠内;

[1259] 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。

[1260] 临床观察

[1261] 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。

[1262] 样品

[1263] 血液:

[1264] 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°C) 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。

[1265] 粪便:

[1266] 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°C 冷冻保存用于后续分析药物水平和炎性细胞因子。

[1267] 组织:

[1268] 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。

[1269] 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TNF α 的水平。

[1270] 晚期程序

[1271] 在给药后12小时对动物实施安乐死。

[1272] 实施例3抗IL-12抗体的全身与盲肠内递送比较

[1273] 本研究的目的是比较IL-12抑制剂(抗-IL-12p40;抗-p40mAb;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。

[1274] 材料和方法

[1275] 小鼠

[1276] 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。

[1277] 盲肠插管

[1278] 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®。

[1279] 结肠炎的诱导

[1280] 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。

[1281] 结肠炎的评估

[1282] 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。

[1283] 表1.1内窥镜检查评分

[1284]

评分	内窥镜检查评分说明
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

[1285] 表1.2粪便稠度评分

[1286]

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

[1287]

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

[1288] 结肠炎治疗

[1289] 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(intraccecally)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。

[1290] 表1.3动物组

[1291]

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
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

[1292] 样品采集

[1293] 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CO₂吸入使小鼠安乐死。通过心脏穿刺将血液收集到K₂EDTA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。

[1294] 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。

[1295] 结果

[1296] 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。

[1297] 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。

[1298] 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。

[1299] 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-1 β 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-1 β 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。

[1300] 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)治疗显著降低了炎症细胞因子(包括IL-1 β 、IL-6和IL-17)的浓度。

[1301] 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。

[1302] 实施例4抗整联蛋白 $\alpha 4\beta 7$ 抗体的全身与盲肠内递送比较

[1303] 本研究的目的是比较整联蛋白抑制剂(抗整联蛋白 $\alpha 4\beta 7$;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。

[1304] 材料和方法

[1305] 小鼠

[1306] 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。

[1307] 盲肠插管

[1308] 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®。

[1309] 结肠炎的诱导

[1310] 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。

[1311] 结肠炎的评估

[1312] 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。

[1313] 表2.1内窥镜检查评分

[1314]

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

[1315] 表2.2粪便稠度评分

[1316]

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

[1317] 治疗结肠炎

[1318] 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。

[1319] 表2.3动物组

[1320]

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

[1321]

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

[1322] 样品采集

[1323] 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CO₂吸入使小鼠安乐死。通过心脏穿刺将血液收集到K₂EDTA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。

[1324] 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。

[1325] 从所有动物中额外收集100μL全血,并对T辅助记忆细胞上的α4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)。

[1326] 表2.4用于FACS分析的荧光团标记抗体

[1327]	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
	$\alpha 4$	APC	定义感兴趣的 T 辅助记忆子范围
	$\beta 7$	PE	定义感兴趣的 T 辅助记忆子范围
	CD16/32	-	Fc 阻断

[1328] 结果

[1329] 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。

[1330] 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。

[1331] 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著更低。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。

[1332] 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。

[1333] 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

[1334] 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。

[1335] 材料和方法

[1336] 小鼠

[1337] 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。

[1338] 盲肠插管

[1339] 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®。

[1340] 给药

[1341] 如表3所示,在第0天按0.075mL/动物的体积IC施用于动物。

[1342] 处死

[1343] 在第0天给药后3小时,通过CO₂吸入使所有动物安乐死。

[1344] 样品采集

[1345] 收集末梢血并使用K₂EDTA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℃。

[1346] 表3-研究设计

[1347]

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 mL/N
2	12	DATK32 (625 µg)*			结肠 结肠内容物 盲肠内容物
*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					

[1348] 结果

[1349] 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DAK32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DAK32的组中的DAK32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DAK32的组中,在血浆、小肠和肠系膜淋巴结中也检测到少量DAK32。

[1350] 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

[1351] 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) 局部递送至患有炎症肠病 (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。

[1352] 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。

[1353] 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。

[1354] 材料和方法

[1355] 测试品

[1356] 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)。

[1357] 表4.1研究设计表

[1358]

				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				*									
	安乐死															n=3
	2. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中				*									
	安乐死											n=3				
	3. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中				*									
	安乐死													n=3		
	4. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中				*									
	安乐死														n=3	
	5. 阿达木单抗	n=3	40mg 在 0.8mL 盐水中				*									
	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													
	正常	45	180													
血液																
	阿达木单抗	57					15					15		12	9	6
	TNF α	87					15					15		12	9	6
粪便																
	阿达木单抗	57					15					15		12	9	6
	TNF α	87					15					15		12	9	6
组织																
炎性																
	阿达木单抗	45	180									3		3	3	6
	TNF α	45	180									3		3	3	6
	HER2	45	180									3		3	3	6
正常																
	阿达木单抗	45	180									3		3	3	6
	TNF α	45	180									3		3	3	6
	HER2	45	180									3		3	3	6

[1359] 结果

[1360] 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TNF α 水平降低,但阿达木单抗的局部递送能够实现TNF α 水平的更大降低(图53和54)。

[1361] 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TNF α 和标准化TNF α 浓度,并且与给药组相比,在终点(48h)降低TNF α 更有效。

[1362] 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TNF α 水平的显著降低。

[1363] 例7-全身与盲肠内递送环孢菌素A的比较

[1364] 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。

[1365] 实验设计

[1366] 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(P0)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。

[1367] 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K₂EDTA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100 μ L,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。将所有血浆和冻结结肠组织储存在-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100 μ L全血,然后对其进行处理以对T_H记忆细胞上的 α 4和 β 7表达进行FACS分析。研究细节见表5.1。

[1368] 表5.1研究设计

[1369]

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	N/A	N/A	N/A	N/A	10	10	3

[1370]

(mg/kg)							
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	内窥镜检查，结肠重量/长度，大便评分						
第 14 天	晚期收集（所有组）：盲肠内容物、结肠内容物、血浆和结肠组织 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 ₂ EDTA）。每个收集物是末端的。							

[1371] 实验步骤

[1372] 盲肠插管

[1373] 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®。

[1374] 疾病诱导

[1375] 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。

[1376] 给药

[1377] 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。

[1378] 体重和生存

[1379] 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。

[1380] 动物发现死亡或垂死

[1381] 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。

[1382] 内窥镜检查

[1383] 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。

[1384] 表5.2粪便稠度

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
3	水样或腹泻
4	血性腹泻

[1386] 用于FACS的组织/血液

[1387] 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。

[1388] 表5.3FACS抗体组

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
$\alpha 4$	APC	定义感兴趣的T _H 记忆子范围
$\beta 7$	PE	定义感兴趣的T _H 记忆子范围
CD16/32	-	Fc阻断

[1390] 结果

[1391] 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。

[1392] 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。

[1393] 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。

[1394] 实施例8波纹管测试:药物稳定性实验台测试

[1395] 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。

[1396] 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。

[1397] 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 ABP501to adalimumab”,BioDrugs 30:339—351 (2016)和Barbeauet等人的“Application Note:Screening for inhibitors of TNF α /s TNFR1Binding using AlphaScreenTMTechnology”,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。

[1398] 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200 μ L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。

[1399] 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200 μ L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200 μ L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(250,125,25,2.5,0.25,0.025,0.0125,0.0025 μ g)以确定药物的IC₅₀范围。

[1400] 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。

[1401] 使用AlphaLISA (LOCITM) 检测方法。人类TNF α 标准稀释范围的制备如表6中所述。

[1402] 表6

[1403]

管	人类 TNF α 的容量 (μ L)	稀释物的容量 (μ L) *	标准曲线中的[人类 TNF α]	
			(g/mL, 5 μ L 中)	(pg/mL, 5 μ L 中)
A	10 μ L 的重组人类 TNF α	90	1E-07	100000
B	60 μ L 的管 A	140	3E-08	30000
C	60 μ L 的管 B	120	1E-08	10000
D	60 μ L 的管 C	140	3E-09	3000
E	60 μ L 的管 D	120	1E-09	1000
F	60 μ L 的管 E	140	3E-10	300
G	60 μ L 的管 F	120	1E-10	100
H	60 μ L 的管 G	140	3E-11	30
I	60 μ L 的管 H	120	1E-11	10
J	60 μ L 的管 I	140	3E-12	3
K	60 μ L 的管 J	120	1E-12	1
L	60 μ L 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

[1404] 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TNF α 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;10 μ L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。

[1405] 表7

[1406]

	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		STD14 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		STD15 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		STD16 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		STD17 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																							

[1407] 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IC₅₀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)。

[1408] 表8

[1409]

	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

[1410] 表9统计(学生T检测,双尾、非成对式,显著性p<0.05)

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

[1412]

125	0.867	0.688	0.182
250	0.681	0.184	0.108

[1413] *p<0.5数据组

[1414] 表10

[1415] 统计(学生T检测,双尾、非成对式,显著性p<0.05)

[1416]

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

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

[1417] *p<0.5数据组

[1418] 表11

[1419] 统计(学生T检测,双尾,非成对式,显著性p<0.05)

[1420]

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

[1421] *p<0.5数据组

[1422] 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

[1423] 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(SMAD7AS),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。

[1424] 实验设计

[1425] 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。

[1426] 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。

[1427] 如表12所示,在第9天通过口服管饲法(P0)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P0给药。第3组和第5组的动物用SMAD7反义物IC给药。

[1428] 在第10天给药后12小时,通过CO₂吸入使所有动物安乐死。将末梢血收集到两个K₂EDTA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。

[1429] 表12:研究设计

[1430]

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	PO				
5	6	是	IC				
			3% DSS 第 0-5 天				

[1431] *每小鼠,TA以0.075mL/动物施用。

[1432] **动物在第9天给药,12小时后进行采集。

[1433] 材料和方法

[1434] 小鼠

[1435] 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。

[1436] 盲肠插管

[1437] 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®。

[1438] 疾病诱导

[1439] 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。

[1440] 体重和生存

[1441] 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。

[1442] 动物发现死亡或垂死

[1443] 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。

[1444] 给药

[1445] 如表12所示,在第9天通过口服管饲法(P0)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P0给药。第3组和第5组的动物用SMAD7反义物IC给药。

[1446] 处死

[1447] 在第10天给药后12小时,通过CO₂吸入使所有动物安乐死。

[1448] 样品采集

[1449] 在第10天处死时按如下方法收集肠内容物、外周血和组织:

[1450] 血液/血浆

[1451] 将末梢血收集到两个K₂EDTA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。

[1452] 盲肠内容物

[1453] 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。

[1454] 盲肠

[1455] 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。

[1456] 结肠内容物

[1457] 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。

[1458] 结肠

[1459] 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。

[1460] SMAD7反义生物分析

[1461] 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。

[1462] 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。

[1463] 用于RP-HPLC的过程

[1464] 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($4000 \times g$;10分钟),并使用上清液进行RP-HPLC分析。

[1465] 结果

[1466] 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。

[1467] 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

[1468] 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。

[1469] 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)。

[1470] 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。

[1471] 表13研究设计表

[1472]

			给药前天数				给药后小时数						
			-11	-10	-5	-1	1	2	3	4	6	12	
一般	分组规模	给药途径											
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										•	

[1473]	****			
	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			
	[他克莫司] 60			15 15 15 15
	组织 (完整的) ****			
	[他克莫司] 105			105
[1474]	管腔内容物			
	[他克莫司] 75			75
	除去管腔内容物的组织			
[1475]	[他克莫司] 75			75

[1474] 注释:

[1475] *对于建议的药物剂量,动物体重为约45-50千克。

[1476] **在所有动物中手术放置IC端口以对照。

[1477] ***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)。

[1478] ****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))。

[1479] 组1中的动物接受含有0.8mL介质溶液(80%乙醇,20%HC0-60)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。

[1480] 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(HC0-60))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(HC0-60))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。

[1481] 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K₂EDTA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。

[1482] 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)。

[1483] 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。

[1484] 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穿孔活检组织检查收集来自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。

[1485] 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。

[1486] 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。

[1487] 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。

[1488] 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。

[1489] 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。

[1490] 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。

[1491] 测试品和配方

[1492] 1.载体溶液,20mL

[1493] 描述:80%酒精,20%PEG-60蓖麻油

[1494] 物理特性:透明液体溶液。

[1495] 2.Prograf(他克莫司注射液),10安瓿

[1496] 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。

[1497] 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。

[1498] 物理特性:透明液体溶液。

[1499] 3. 含有他克莫司的DDS可摄入装置

[1500] 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。

[1501] 适应

[1502] 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。

[1503] 同时用药

[1504] 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。

[1505] 饲养

[1506] 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。

[1507] 结果

[1508] 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。

[1509] 实施例11在DSS诱导结肠炎的约克郡-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

[1510] 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-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。

[1511] 在给药后1、2、3、4、6和12小时,测量阿达木单抗和TNF α 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TNF α 、HER2和总蛋白的浓度。

[1512] 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

[1513] 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周的变化。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, $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6)。

[1514] 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。

[1515] 例如,对被诊断患有溃疡性结肠炎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。

[1516] 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。

[1517] 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。

[1518] 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。

[1519] 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。

[1520] 实施例13

[1521] 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。

[1522] 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。

[1523] 食道-胃转移

[1524] 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:

[1525] 1.可摄入装置激活/施用后开始口-食道转换检测

[1526] 2.检查是否是绿色<102.3和蓝色<94.6

[1527] a.如果是,则标记为口-食道转移

[1528] b.如果不是,继续扫描数据

[1529] 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

[1530] 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

[1531] 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

[1532] 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。

[1533] 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。

[1534] 胃-十二指肠

[1535] 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:

[1536] 1.在可摄入装置进入胃后开始检查胃-十二指肠转移

[1537] 2.设置两个窗口(前和后)

[1538] a.每个窗口的时间长度:TLC1为3分钟;PillCam为30秒

[1539] b.两个窗口之间的时间间隔:两个装置均为2分钟

[1540] c.窗口滑动步长:两个设备均为0.5分钟

[1541] 3.比较两个滑动窗口中的信号

[1542] 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

[1543] 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

[1544] 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

[1545] 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

[1546] 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

[1547] 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

[1548] 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

[1549] 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

[1550] 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

[1551] 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 $17/17=100\%$ 。

[1552] 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:

[1553] 1.良好案例(48名受试者):

[1554] a.对于25名受试者,我们的检测与医生的提示完全匹配

[1555] b.对于19名受试者,两次检测之间的差异小于五分钟

[1556] 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)

[1557] 2.失败案件(6名受试者):

[1558] a.4名受试者的胃中绿/蓝信号的标准偏差较高

[1559] 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

[1560] c.一名受试者在幽门转移时没有绿/蓝变化

[1561] 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 $48/54=89\%$ 。

[1562] 十二指肠-空肠转移

[1563] 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 $16/17=94\%$ 。

[1564] 对于PillCam,十二指肠-空肠转移未确定。

[1565] 空肠-回肠转移

[1566] 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:

[1567] 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

[1568] 2.在设备进入空肠后20分钟开始检查空肠-回肠转移

[1569] a.通过空肠参考信号标准化新接收的数据

[1570] b.两种方法:

[1571] i.单滑动窗口分析

[1572] • 如果反射红色信号的平均值小于0.8,则设置转移标志

[1573] ii.双滑动窗口分析:

[1574] • 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

[1575] 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。

[1576] PillCam的空肠-回肠转移检测的性能总结如下:

[1577] 1.单滑动窗口分析:

[1578] 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

[1579] b.24个案例具有在盲肠后检测到的空肠-回肠转移

[1580] c.19个案例没有检测到空肠-回肠转移

[1581] d.总一致性: $11/54=20\%$

[1582] 2.双滑动窗口分析:

[1583] 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

[1584] b.24个案例具有在盲肠后检测到的空肠-回肠转移

[1585] c.总一致性: $30/54=56\%$

[1586] 回肠-盲肠转移

[1587] 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:

[1588] 1.在可摄入装置进入胃后开始监测回肠-盲肠转移

[1589] 2.设置两个窗口(前(第一)和后(第二))

[1590] a.每个窗口使用五分钟的时间长度

[1591] b.两个窗口之间使用10分钟的间隙

[1592] c.使用一分钟的窗口滑动步长

[1593] 3.比较两个滑动窗口中的信号

[1594] a.设置回肠-盲肠转移标志,如果

[1595] i.反射的红/绿有显著变化或低于阈值

[1596] ii.反射的绿/蓝的变化系数低于阈值

[1597] 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

- [1598] c. 标记位置反转 (即可摄入装置返回到回肠末端), 如果
- [1599] i. 反射的红/绿在统计上与小肠参考信号相当
- [1600] ii. 反射的绿/蓝的变化系数高于阈值
- [1601] 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)
- [1602] 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
- [1603] 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
- [1604] 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
- [1605] 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
- [1606] 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
- [1607] 特别为TLC1装置设计的标志设置和位置反转标准为如下:
- [1608] 1. 设置回肠-盲肠转移标志, 如果
- [1609] 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
- [1610] b. 并且反射的绿/蓝的变化系数小于0.02
- [1611] 2. 定义为位置反转, 如果
- [1612] a. 前窗中反射的红/绿的平均值高于小肠参考信号
- [1613] b. 并且反射的绿/蓝的变化系数高于0.086
- [1614] 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。
- [1615] 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:
- [1616] 1. 良好案例 (39名受试者):
- [1617] 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
- [1618] 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
- [1619] 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)
- [1620] 2. 边缘 (Marginal)/差案例 (13名受试者)
- [1621] a. 边缘案例 (9名受试者)
- [1622] 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
- [1623] b. 失败案例 (4名受试者)

[1624] i. 失败原因

[1625] 1. 信号已经稳定在回肠末端

[1626] 2. 从入口到出口的信号变化很大

[1627] 3. 回肠-盲肠转移时的反射的红/绿没有统计学意义的变化

[1628] 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 $48/52=92.3\%$ 。

[1629] 盲肠-结肠转移

[1630] 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:

[1631] 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

[1632] 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)

[1633] a. 通过盲肠参考信号标准化新接收的数据

[1634] b. 双滑动窗口分析

[1635] i. 使用两个相邻的10分钟窗口

[1636] ii. 如果满足以下任何条件,设置转移标志:

[1637] • 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

[1638] • 前(第一)窗口中反射红/绿的平均值高于1.03

[1639] • 前(第一)窗口中反射蓝信号的变化系数大于0.23

[1640] 基于TLC1采集的数据的统计分析来选择上述阈值。

[1641] 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 $15/18=83\%$ 。

[1642] 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:

[1643] 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

[1644] 2. 1个案例在回肠中检测到盲肠-结肠转移

[1645] 3. 24个案例没有定位到盲肠-结肠转移

[1646] 总一致性: $27/52=52\%$ 。

[1647] 下表总结了定位准确性结果。

[1648]

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)

[1649]	回肠-末端回肠/盲肠/结肠	100 % (18/18)	92% (48/52)

[1650] 其他实施例

[1651] 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。

[1652] 示例性实施方式

[1653] 以下是本文提供的示例性实施方式:

[1654] 示例性实施方式1、一种治疗受试者的胃肠道疾病的方法,包括:

[1655] 在受试者的胃肠道中的位置递送TNF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TNF抑制剂的药物组合物。

[1656] 示例性实施方式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。

[1657] 示例性实施方式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。

[1658] 示例性实施方式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。

[1659] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的大肠中的位置递送。

[1660] 示例性实施方式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。

[1661] 示例性实施方式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。

[1662] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的升结肠中的位置递送。

[1663] 示例性实施方式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。

[1664] 示例性实施方式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。

[1665] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的盲肠中的位置递送。

[1666] 示例性实施方式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。

[1667] 示例性实施方式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。

[1668] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的乙状结肠中的位置、送。

[1669] 示例性实施方式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。

[1670] 示例性实施方式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。

[1671] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的横结肠中的位置递送。

[1672] 示例性实施方式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。

[1673] 示例性实施方式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。

[1674] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的降结肠中的位置递送。

[1675] 示例性实施方式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。

[1676] 示例性实施方式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。

[1677] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的小肠中的位置递送。

[1678] 示例性实施方式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。

[1679] 示例性实施方式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。

[1680] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的十二指肠中的位置递送。

[1681] 示例性实施方式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。

[1682] 示例性实施方式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。

[1683] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的空肠中的位置递送。

[1684] 示例性实施方式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。

[1685] 示例性实施方式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。

[1686] 示例性实施方式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TNF抑制剂在受试者的回肠中的位置递送。

[1687] 示例性实施方式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。

[1688] 示例性实施方式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。

[1689] 示例性实施方式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。

[1690] 示例性实施方式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。

[1691] 示例性实施方式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TNF抑制剂递送至该位置。

[1692] 示例性实施方式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TNF抑制剂的全身转运的方法将TNF抑制剂递送至该位置。

[1693] 示例性实施方式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TNF抑制剂的量为约1mg至约300mg。

[1694] 示例性实施方式40、根据示例性实施方式39的方法,其中施用的TNF抑制剂的量为约1mg至约100mg。

[1695] 示例性实施方式41、根据示例性实施方式40的方法,其中施用的TNF抑制剂的量为约5mg至约40mg。

[1696] 示例性实施方式42、根据示例性实施方式1至41中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂的量小于全身施用TNF抑制剂时有效的量。

[1697] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1698] 示例性实施方式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TNF抑制剂,其在施用诱导剂量后是维持剂量。

[1699] 示例性实施方式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。

[1700] 示例性实施方式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。

[1701] 示例性实施方式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。

[1702] 示例性实施方式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。

[1703] 示例性实施方式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。

[1704] 示例性实施方式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。

[1705] 示例性实施方式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。

[1706] 示例性实施方式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。

[1707] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1708] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1709] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1710] 示例性实施方式56、根据示例性实施方式55的方法,其中所述方法包括在20分钟或更长的时间段内在胃肠道中的位置递送TNF抑制剂。

[1711] 示例性实施方式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TNF抑制剂的浓度小于 $3\mu\text{g/ml}$ 。

[1712] 示例性实施方式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TNF抑制剂的浓度小于 $0.3\mu\text{g/ml}$ 。

[1713] 示例性实施方式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TNF抑制剂的浓度小于 $0.01\mu\text{g/ml}$ 。

[1714] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1715] 示例性实施方式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递送TNF抑制剂至受试者。

[1716] 示例性实施方式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TNF抑制剂递送至受试者。

[1717] 示例性实施方式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TNF抑制剂递送至受试者的直肠。

[1718] 示例性实施方式64、根据前述示例性实施方式中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂是TNF α 抑制剂。

[1719] 示例性实施方式65、根据示例性实施方式64的方法,其中TNF α 抑制剂选自:阿达木单抗(Humira®)、英夫利昔单抗(Remicade®)、依那西普(Enbrel®)、赛妥珠单抗(Cimzia®)、戈利木单抗(Simponi®);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。

[1720] 示例性实施方式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:

[1721] 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;

[1722] 贮存器,位于壳体内并含有TNF抑制剂,

[1723] 其中贮存器的第一端连接到壳体的第一端;

[1724] 从贮存器中释放TNF抑制剂的机构;

[1725] 和;

[1726] 出口阀,配置成允许TNF抑制剂从贮存器中释放到壳体之外。

[1727] 示例性实施方式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:

[1728] 位于壳体内部的电子组件;和

[1729] 气体发生单元,位于壳体内并与电子组件相邻,

[1730] 其中电子组件配置成激活气体发生单元以产生气体。

[1731] 示例性实施方式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:

[1732] 设置在壳体内或连接到壳体上的安全装置,

[1733] 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部的内部压力。

[1734] 示例性实施方式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:

[1735] 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;

[1736] 位于壳体内部的电子组件;

[1737] 气体发生单元,位于壳体内并与电子组件相邻,

[1738] 其中,电子组件被配置为激活气体发生单元以产生气体;

[1739] 位于壳体内部的贮存器,

[1740] 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;

[1741] 位于壳体第一端的出口阀,

[1742] 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

[1743] 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部的内部压力。

[1744] 示例性实施方式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:

[1745] 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;

[1746] 位于壳体内部的电子组件,

[1747] 气体发生单元,位于壳体内并与电子组件相邻,

[1748] 其中,电子组件被配置为激活气体发生单元以产生气体;

[1749] 位于壳体内部的贮存器,

[1750] 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;

[1751] 位于壳体第一端的注射装置,

[1752] 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

[1753] 放置在壳体内或连接到壳体上的安全装置,

[1754] 其中安全装置配置成释放壳体内部的内部压力。

[1755] 示例性实施方式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:

[1756] 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;

[1757] 位于壳体一侧的光学感测单元,

[1758] 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;

[1759] 位于壳体内部的电子组件;

[1760] 气体发生单元,位于壳体内并与电子组件相邻,

[1761] 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;

[1762] 位于壳体内部的贮存器,

[1763] 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;

[1764] 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

[1765] 配发出口,其放置在壳体的第一端,

[1766] 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。

[1767] 示例性实施方式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。

[1768] 示例性实施方式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。

[1769] 示例性实施方式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)。

[1770] 示例性实施方式75、一种治疗受试者大肠疾病的方法,包括:

[1771] 在受试者大肠近端部位的位置递送TNF抑制剂,

[1772] 其中该方法包括内窥镜给予受试者治疗有效量的TNF抑制剂。

[1773] 示例性实施方式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。

[1774] 示例性实施方式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。

[1775] 示例性实施方式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。

[1776] 示例性实施方式79、根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂在升结肠近端部分的位置递送。

[1777] 示例性实施方式80、示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂在盲肠的近端部分中的位置递送。

[1778] 示例性实施方式81、根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂在乙状结肠近端部分的位置递送。

[1779] 示例性实施方式82、根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂在横结肠的近端部分中的位置递送。

[1780] 示例性实施方式83、根据示例性实施方式75至78中任一项所述的方法,其中TNF抑制剂在降结肠的近端部分的位置递送。

[1781] 示例性实施方式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TNF抑制剂;不同的TNF抑制剂;或具有与TNF不同的生物学靶标的药剂。

[1782] 示例性实施方式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。

[1783] 示例性实施方式86、根据示例性实施方式84或85的方法,其中TNF抑制剂在第二药剂之前施用。

[1784] 示例性实施方式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TNF抑制剂。

[1785] 示例性实施方式88、根据示例性实施方式84或85的方法,其中TNF抑制剂和第二药

剂基本上同时施用。

[1786] 示例性实施方式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。

[1787] 示例性实施方式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。

[1788] 示例性实施方式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TNF抑制剂和第二药剂均全身施用,第二药剂的量小于第二药剂的量。

[1789] 示例性实施方式92、示例性实施方式91的方法,其中第二药剂是TNF抑制剂。

[1790] 示例性实施方式93、在这些实施方式的一些方面,第二药剂是甲氨蝶呤。

[1791] 示例性实施方式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。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 普罗根尼蒂公司
[0003]	<120> 使用TNF抑制剂治疗胃肠道疾病
[0004]	<130> 44090-0003W02
[0005]	<150> 62/434,363
[0006]	<151> 2016-12-14
[0007]	<150> 62/479,118
[0008]	<151> 2017-03-30
[0009]	<150> 62/545,240
[0010]	<151> 2017-08-14
[0011]	<150> 62/583,768
[0012]	<151> 2017-11-09
[0013]	<160> 37
[0014]	<170> PatentIn 3.5版本
[0015]	<210> 1
[0016]	<211> 702
[0017]	<212> DNA
[0018]	<213> 智人
[0019]	<400> 1
[0020]	atgagcactg aaagcatgat ccgggacgtg gagctggccg aggaggcgt cccaagaag 60
[0021]	acaggggggc cccagggtc caggcggtgc ttgttctca gcctcttctc ctctctgac 120
[0022]	gtggcaggcg ccaccacgt cttctgcctg ctgcacttg gagtgatcg cccccagagg 180
[0023]	gaagagtcc ccagggacct ctctctaacc agccctctgg cccaggcagt cagatcatct 240
[0024]	tctcgaaccc cgagtgaaca gcctgtagcc catgtttag caaacctca agctgagggg 300
[0025]	cagctccagt ggctgaaccg ccgggccaat gccctcctgg ccaatggcgt ggagctgaga 360
[0026]	gataaccagc tgggtgtgcc atcagagggc ctgtacctca tctactcca ggctctcttc 420
[0027]	aaggccaag gctgcccctc caccatgtg ctctcacc acaccatcag ccgcatcgcc 480
[0028]	gtctctacc agaccaaggt caacctctc tctgccatca agagccccctg ccagagggag 540
[0029]	acccagagg gggctgaggc caagccctgg tatgagcca tctatctggg aggggtcttc 600
[0030]	cagctggaga agggtagccg actcagcgt gagatcaac ggcccgaata tctcgacttt 660
[0031]	gccgagtctg ggcaggtcta ctttgggac attgccctgt ga 702
[0032]	<210> 2
[0033]	<211> 1368
[0034]	<212> DNA
[0035]	<213> 智人
[0036]	<400> 2
[0037]	atgggcctct ccaccgtgcc tgacctgctg ctgccgctgg tgctcctgga gctgttggtg 60
[0038]	ggaatatacc cctcaggggt tattggactg gtccctcacc taggggacag ggagaagaga 120
[0039]	gatagtgtgt gtccccaagg aaaatatatc caccctcaaa ataattcgat ttgctgtacc 180
[0040]	aagtccaca aaggaacct cttgtacaat gactgtccag gcccggggca ggatacggac 240
[0041]	tgcaggaggt gtgagagcgg ctcttcacc gcttcagaaa accacctcag acactgcctc 300

[0042]	agctgctcca aatgccgaaa ggaaatgggt caggtggaga tctcttcttg cacagtggac	360
[0043]	cgggacaccg tgtgtggctg caggaagaac cagtaccgac attattggag tgaaaacctt	420
[0044]	ttccagtgtc tcaattgcag cctctgcctc aatgggaccg tgcacctctc ctgccaggag	480
[0045]	aaacagaaca ccgtgtgcac ctgccatgca ggtttctttc taagagaaaa cgagtgtgtc	540
[0046]	tcctgtagta actgtaagaa aagcctggag tgcacgaagt tgtgcctacc ccagattgag	600
[0047]	aatgttaagg gactgagga ctcaggcacc acagtgtgtg tgcccctggg cattttcttt	660
[0048]	ggtctttgcc ttttatccct cctcttcatt ggtttaatgt atcgctacca acggtggaag	720
[0049]	tccaagctct actccattgt ttgtgggaaa tcgacacctg aaaaagaggg ggagcttgaa	780
[0050]	ggaactacta ctaagcccct ggccccaaac ccaagcttca gtcccactcc aggcttcacc	840
[0051]	cccaccctgg gcttcagtc cgtgcccagt tccaccttca cctccagtc cacctatacc	900
[0052]	cccggtgact gtcccactt tgcggctccc cgcagagagg tggcaccacc ctatcagggg	960
[0053]	gctgacccca tcttgcgac agccctcgcc tccgacccca tccccaacct cttcagaag	1020
[0054]	tgggaggaca gcgcccacaa gccacagagc ctagacactg atgacccgc gacgtgtac	1080
[0055]	gccgtgggtg agaactgcc cccgttgcgc tggaaggaat tcgtgcggcg cctagggctg	1140
[0056]	agcgaccacg agatcgatcg gctggagctg cagaacgggc gctgcctgcg cgaggcgca	1200
[0057]	tacagcatgc tggcgacctg gagcgcgcg acgccgcgc gcgaggccac gctggagctg	1260
[0058]	ctgggacgcg tgctccgca catggacctg ctgggctgcc tggaggacat cgaggaggcg	1320
[0059]	ctttgcggcc ccgcccct cccgccgcg cccagtctc tcagatga	1368
[0060]	<210> 3	
[0061]	<211> 1386	
[0062]	<212> DNA	
[0063]	<213> 智人	
[0064]	<400> 3	
[0065]	atggcgcccg tcgccgtctg ggccgcgctg gccgtcggac tggagctctg ggctgcggcg	60
[0066]	cacgccttgc ccgccagggt ggcatctaca cctacgccc cggagcccg gagcacatgc	120
[0067]	cggctcagag aatactatga ccagacagct cagatgtgct gcagcaaatg ctgcgccggc	180
[0068]	caacatgcaa aagtctcttg taccaagacc tcggacaccg tgtgtgactc ctgtgaggac	240
[0069]	agcacataca ccagctctg gaactgggtt cccgagtgtg tgagctgtgg ctcccgtgt	300
[0070]	agctctgacc aggtggaac tcaagcctgc actcgggaac agaaccgcat ctgcacctgc	360
[0071]	aggcccggtt ggtactgcgc gctgagcaag caggagggtt gccggctgtg cgcgccgtg	420
[0072]	cgcaagtgcc gcccggtt cggcgtggcc agaccaggaa ctgaaacatc agacgtggtg	480
[0073]	tgcaagccct gtgccccggg gacgttctc aacacgactt catccacgga tatttgcagg	540
[0074]	ccccaccaga tctgtaacgt ggtggccatc cctgggaatg caagcatgga tgcagtctgc	600
[0075]	acgtccacgt cccccaccg gagtatggcc ccaggggcag tacacttacc ccagccagt	660
[0076]	tccacacgat cccaacacac gcagccaact ccagaacca gcaactgtcc aagcacctcc	720
[0077]	ttctgtctcc caatgggccc cagccccca gctgaaggga gcaactggcg cttcgctctt	780
[0078]	ccagttggac tgattgtggg tgtgacagcc ttgggtctac taataatagg agtggatga	840
[0079]	tgtgtcatca tgaccagggt gaaaaagaag cccttgtgcc tgcagagaga agccaagggt	900
[0080]	cctcacttgc ctgccgataa ggccgggggt acacagggcc ccgagcagca gcacctgctg	960
[0081]	atcacagcgc cgagctccag cagcagctcc ctggagagct cggccagtgc gttggacaga	1020
[0082]	aggcgcccca ctcggaacca gccacaggca ccaggcgtgg aggccagtgg ggccggggag	1080
[0083]	gccccggcca gcaccgggag ctcagattct tcccctgggt gccatgggac ccaggtcaat	1140

[0084]	gtcacctgca tcgtgaacgt ctgtagcagc tctgaccaca gctcacagtg ctcctcccaa	1200
[0085]	gccagctcca caatgggaga cacagattcc agccccctcg agtccccgaa ggacgagcag	1260
[0086]	gtcccccttct ccaaggagga atgtgccttt cggtcacagc tggagacgcc agagaccctg	1320
[0087]	ctggggagca ccgaagagaa gccctgccc cttggagtgc ctgatgctgg gatgaagccc	1380
[0088]	agttaa	1386
[0089]	<210>	4
[0090]	<211>	939
[0091]	<212>	DNA
[0092]	<213>	智人
[0093]	<400>	4
[0094]	atggcagctg ggcaaaatgg gcacgaagag tgggtgggca gcgcatacct gtttgtggag	60
[0095]	tcctcgctgg acaaggtggt cctgtcggat gcctacgcgc acccccagca gaaggtggca	120
[0096]	gtgtacaggg ctctgcaggc tgccttggca gagagcggcg ggagcccgga cgtgctgcag	180
[0097]	atgctgaaga tccaccgcag cgaccgcag ctgatcgtgc agctgcgatt ctgcgggcgg	240
[0098]	cagccctgtg gccgcttcct ccgcgcctac cgcgaggggg cgctgcgcgc cgcgctgcag	300
[0099]	aggagcctgg cggccgcgt cgcccagcac tcggtgccgc tgcaactgga gctgcgcgcc	360
[0100]	ggcgccgagc ggctggacgc tttgctggcg gacgaggagc gctgtttgag ttgcataccta	420
[0101]	gcccagcagc ccgaccggt ccgggatgaa gaactggctg agctggagga tgcgctgcga	480
[0102]	aatctgaagt gcggctcggg ggcccggggt ggcgacgggg aggtcgcttc ggcccccttg	540
[0103]	cagcccccg tgccctctct gtccgaggtg aagccgccgc cgccgccgcc acctgcccag	600
[0104]	acttttctgt tccagggtca gcctgtagt aatcgccgc tgagcctgaa ggaccaacag	660
[0105]	acgttcgcgc gctctgtggg tctcaaatgg cgcaaggtgg ggcgctcact gcagcgaggc	720
[0106]	tgccgggcgc tgccgggaccc ggcgctggac tcgctggcct acgagtacga gcgcgaggga	780
[0107]	ctgtacgagc aggccttcca gctgctcgg cgcttcgtgc aggccgaggg ccgccgcgcc	840
[0108]	acgtgcagc gcctggtgga ggcactcgag gagaacgagc tcaccagcct ggcagaggac	900
[0109]	ttgctgggcc tgaccgatcc caatggcggc ctggcctag	939
[0110]	<210>	5
[0111]	<211>	1506
[0112]	<212>	DNA
[0113]	<213>	智人
[0114]	<400>	5
[0115]	atggctgcag ctagcgtgac cccccctggc tccctggagt tgctacagcc cggttctcc	60
[0116]	aagaccctcc tggggaccaa gctggaagcc aagtacctgt gctccgctg cagaaacgtc	120
[0117]	ctccgcaggc cttccaggc gcagtgtggc caccggtact gctccttctg cctggccagc	180
[0118]	atcctcagct ctgggcctca gaactgtgct gcctgtgttc acgaggcat atatgaagaa	240
[0119]	ggcatttcta ttttagaaag cagttcgccc ttcccagata atgctgccc cagggaggtg	300
[0120]	gagagcctgc cggccgtctg tccagtgat ggatgcacct ggaaggggac cctgaaagaa	360
[0121]	tacgagagct gccacgaagg ccgctgccc ctcattgctga ccgaatgtcc cgcgtgcaaa	420
[0122]	ggcctggtcc gccttggtga aaaggagcgc cacctggagc acgagtgcgc ggagagaagc	480
[0123]	ctgagctgcc ggcatcgcc ggcaccctgc tgcggagcag acgtgaaggc gcaccacgag	540
[0124]	gtctgcccc aattccccct aacttgtagc ggctgcggca agaagaagat cccccgggag	600
[0125]	aagtttcagg accacgtcaa gacttgtggc aagtgtcgag tcccttgag attccacgcc	660

[0126]	atcggctgcc tcgagacggt agaggggtgag aaacagcagg agcacgaggt gcagtggctg	720
[0127]	cgggagcacc tggccatgct actgagctcg gtgctggagg caaagcccct cttgggagac	780
[0128]	cagagccacg cggggtcaga gctcctgcag aggtgcgaga gcctggagaa gaagacggcc	840
[0129]	acttttgaga acattgtctg cgtcctgaac cgggaggtgg agaggggtggc catgactgcc	900
[0130]	gaggcctgca gccggcagca ccggctggac caagacaaga ttgaagccct gagtagcaag	960
[0131]	gtgcagcagc tggagaggag cattggcctc aaggacctgg cgatggctga cttggagcag	1020
[0132]	aaggtcttgg agatggagge atccacctac gatggggtct tcatctggaa gatctcagac	1080
[0133]	ttcgccagga agcggcagga agctgtggct ggccgcatac ccgccatctt ctccccagcc	1140
[0134]	ttctacacca gcaggtacgg ctacaagatg tgtctgcgta tctacctgaa cggcgacggc	1200
[0135]	accgggcgag gaacacacct gtccctcttc tttgtggtga tgaagggccc gaatgacgcc	1260
[0136]	ctgctgcggt ggcccttcaa ccagaagtg accttaatgc tgctcgacca gaataaccgg	1320
[0137]	gagcacgtga ttgacgcctt caggcccagc gtgacttcat cctcttttca gaggccagtc	1380
[0138]	aacgacatga acatcgcaag cggctgcccc ctcttctgcc ccgtctccaa gatggaggca	1440
[0139]	aagaattcct acgtgcggga cgatgccatc ttcataagg ccattgtgga cctgacaggg	1500
[0140]	ctctaa	1506
[0141]	<210>	6
[0142]	<211>	4539
[0143]	<212>	DNA
[0144]	<213>	智人
[0145]	<400>	6
[0146]	atggcggcgg cggcggggaa tcgcgcctcg tcgtcgggat tcccgggcgc cagggtctacg	60
[0147]	agccctgagg caggcggcgg cggaggagcc ctcaaggcga gcagcgcgcc cgcggctgcc	120
[0148]	gcgggactgc tgcgggaggc gggcagcggg ggccgcgagc gggcggactg gcggcggcgg	180
[0149]	cagctgcgca aagtgcggag tgtggagctg gaccagctgc ctgagcagcc gctcttcctt	240
[0150]	gccgcctcac cgccggcctc ctgcacttcc ccgtcggcgg agcccgcgga cgcagcgggg	300
[0151]	agtgggaccg gcttccagcc tgtggcggtg ccgccgcccc acggagccgc gagccgcggc	360
[0152]	ggcgcccacc ttaccgagtc ggtggcggcg ccggacagcg gcgcctcgag tccgcgagcg	420
[0153]	gccgagcccg gggagaagcg ggcgcccgcc gccgagccgt ctcttcgagc ggcccccgcc	480
[0154]	ggtcgtgaga tggagaataa agaaactctc aaagggttgc acaagatgga tgatcgtcca	540
[0155]	gaggaacgaa tgatcaggga gaaactgaag gcaacctgta tgccagcctg gaagcacgaa	600
[0156]	tggttgga aa ggagaaatag gcgagggcct gtggttgtaa aaccaatccc agttaagga	660
[0157]	gatggatctg aaatgaatca cttagcagct gagtctccag gagaggtcca ggcaagtgcg	720
[0158]	gcttcaccag cttccaaagg ccgacgcagt ctttctcctg gcaactcccc atcaggctgc	780
[0159]	acagtgaat cagaatctcc aggagtaagg agaaaaagag tttccccagt gccttttcag	840
[0160]	agtggcagaa tcacaccacc ccgaagagcc cttcaccag atggcttctc accatatagc	900
[0161]	cctgaggaaa caaaccgccg tgtaaaaa gtgatgcggg ccagactgta cttactgcag	960
[0162]	cagatagggc ctaactcttt cctgattgga ggagacagcc cagacaataa atacgggtg	1020
[0163]	tttattgggc ctcagaactg cagctgtgca cgtggaacat tctgtattca tctgtattt	1080
[0164]	gtgatgctcc ggggtgttca actagaacct tcagacccaa tgttatggag aaaaacttta	1140
[0165]	aagaattttg aggttgagag tttgttccag aaatatcaca gtaggcgtag ctcaaggatc	1200
[0166]	aaagctccat ctctgaacac catccagaag tttgtttcac gcatgtcaaa ttctcataca	1260
[0167]	ttgtcatcat ctagtacttc tacgtctagt tcagaaaaca gcataaagga tgaagaggaa	1320

[0168]	cagatgtgtc ctatttgctt gttgggcatg cttgatgaag aaagtcttac agtgtgtgaa	1380
[0169]	gacggctgca ggaacaagct gcaccaccac tgcattgtcaa tttgggcaga agagtgtaga	1440
[0170]	agaaatagag aacctttaat atgtccccctt tgtagatcta agtggagatc tcatgatttc	1500
[0171]	tacagccacg agttgtcaag tcctgtggat tccccctctt cctcagagc tgcacagcag	1560
[0172]	caaaccgtac agcagcagcc tttggctgga tcacgaagga atcaagagag caattttaac	1620
[0173]	cttactcatt atgggaactca gcaaatccct cctgcttaca aagatttagc tgagccatgg	1680
[0174]	attcaggtgt ttggaatgga actcgttggc tgcttatttt ctagaaactg gaatgtgaga	1740
[0175]	gagatggccc tcaggcgtct tccccatgat gtcagtgggg ccctgctgtt ggcaaattggg	1800
[0176]	gagagcactg gaaattcttg gggcagcagt ggaagcagcc cgagtggggg agccaccagt	1860
[0177]	gggtcttccc agaccagtat ctcaggagat gtggtggagg catgctgcag cgttctgtca	1920
[0178]	atggtctgtg ctgacctgt ctacaaagt tacgttctgt ctttaaaaac attgagagcc	1980
[0179]	atgctggat atactccttg ccacagtta gcgaaagaa tcaaacttca gagacttctc	2040
[0180]	cagccagttg tagacacat cctagtcaaa tgtgcagatg ccaatagccg cacaagtcag	2100
[0181]	ctgtccatat caacactgtt ggaactgtgc aaaggccaag caggagagt ggcaagttggc	2160
[0182]	agagaaatac taaaagctgg atccattggg attggtgggt ttgattatgt cttaaattgt	2220
[0183]	attcttgga accaaactga atcaacaat tggcaagaac ttcttggccg ctttctctt	2280
[0184]	atagatagac tgttgttga atttctgtc gaattttatc ctcatattgt cagtactgat	2340
[0185]	gtttcacaag ctgagcctgt tgaaatcagg tataagaagc tgctgtccct cttaaccttt	2400
[0186]	gctttgcagt ccattgataa ttccactca atggttgga aactttccag aaggatctac	2460
[0187]	ttgagttctg caagaatgg tactacagta ccccatgtgt ttccaact gtagaaatg	2520
[0188]	ctgagtgtt ccagttccac tcaattcacc aggatgcgtc gccgtttgat ggctattgca	2580
[0189]	gatgaggtgg aaattgccga agccatccag ttgggcgtag aagacacttt ggatggtaa	2640
[0190]	caggacagct tcttgaggc atctgttccc aacaactatc tggaaccac agagaacagt	2700
[0191]	tccccagtg gcacagtcca tttagagaaa actggaaaag gattatgtgc taaaaattg	2760
[0192]	agtcccagtt cagaggacat ttctgagaga ctggccagca tttcagtagg accttctagt	2820
[0193]	tcaacaaca caacaacaac aacaacagag caaccaaac caatggttca aaaaaaggc	2880
[0194]	agaccccaca gtcagtgtt gaactcctc ctttatctc atcattcca attaatgtt	2940
[0195]	ccagccttgt caacccttc ttcttctacc ccatctgtac cagctggcac tgcaacagat	3000
[0196]	gtctctaagc atagacttca gggattcatt cctgcagaa taccttctgc atctctcaa	3060
[0197]	acacagcgca agtttctct acaattccac agaaactgtc ctgaaaaca agactcagat	3120
[0198]	aaactttccc cagtctttac tcagtcaaga cccttgccct ccagtaacat acacaggcca	3180
[0199]	aagccatcta gacctcccc aggtaatata agtaaacagg gagatccctc aaaaaatagc	3240
[0200]	atgacacttg atctgaacag tagttccaaa tgtgatgaca gctttggctg tagcagcaat	3300
[0201]	agtagtaatg ctgttatacc cagtgcagag acagtgttca cccagtaga ggagaaatgc	3360
[0202]	agattagatg tcaatacaga gctcaactcc agtattgagg accttcttga agcatctatg	3420
[0203]	ccttcaagtg atacaacagt aacttttaag tcagaagtgt ctgtcctgtc tcctgaaaag	3480
[0204]	gctgaaaatg atgataccta caaagatgat gtgaatcata atcaaaagt caaagagaag	3540
[0205]	atggaagctg aagaagaaga agcttttagc attgccatgg caatgtcagc gtctcaggat	3600
[0206]	gccctccca tagttctca gctgcaggtt gaaaatggag aagatatcat cattattcaa	3660
[0207]	caggatacac cagagactct accaggacat accaaagcaa aacaaccgta tagagaagac	3720
[0208]	actgaatggc tgaaaggtca acagataggc cttggagcat tttcttctt ttatcaggct	3780
[0209]	caagatgtgg gaactggaac tttaatggct gttaaacagg tgacttatgt cagaaacaca	3840

[0210]	tcttctgagc aagaagaagt agtagaagca ctaagagaag agataagaat gatgagccat	3900
[0211]	ctgaatcatc caaacatcat taggatgttg ggagccacgt gtgagaagag caattacaat	3960
[0212]	cttctcattg aatggatggc agggggatcg gtggctcatt tgctgagtaa atatggagcc	4020
[0213]	ttcaaagaat cagtagttat taactacact gaacagttac tccgtggcct ttcgtatctc	4080
[0214]	catgaaaacc aaatcattca cagagatgtc aaaggtgcca atttgctaatt tgacagcact	4140
[0215]	ggtcagagac taagaattgc agatttttga gctgcagcca ggttggcatc aaaaggaact	4200
[0216]	ggtgcaggag agtttcaggg acaattactg gggacaattg catttatggc acctgaggta	4260
[0217]	ctaagaggtc aacagtatgg aaggagctgt gatgtatgga gtgttggctg tgctattata	4320
[0218]	gaaatggctt gtgcaaaacc accatggaat gcagaaaaac actccaatca tcttgctttg	4380
[0219]	atatttaaga ttgctagtgc aactactgct ccatcgatcc cttcacattt gtctcctggt	4440
[0220]	ttacgagatg tggtctctcg ttgttttagaa cttcaacctc aggacagacc tccatcaaga	4500
[0221]	gagctactga agcatccagt ctttcgtact acatggtag	4539
[0222]	<210> 7	
[0223]	<211> 4827	
[0224]	<212> DNA	
[0225]	<213> 智人	
[0226]	<400> 7	
[0227]	atgagagaag ccgctgccgc gctggtccct cctcccgctt ttgccgtcac gcctgccgcc	60
[0228]	gccatggagg agccgccgcc accgccgccg ccgccaccac cgccaccgga acccgagacc	120
[0229]	gagtcagaac ccgagtgtcg cttggcgggc aggcaagagg gcacattggg agattcagct	180
[0230]	tgcaagagtc ctgaatctga tctagaagac ttctccgatg aaacaaatac agagaatctt	240
[0231]	tatggtacct ctccccccag cacacctcga cagatgaaac gcatgtcaac caaacatcag	300
[0232]	aggaataatg tggggaggcc agccagtcgg tctaatttga aagaaaaaat gaatgcacca	360
[0233]	aatcagcctc cacataaaga cactggaaaa acagtggaga atgtggaaga atacagctat	420
[0234]	aagcaggaga aaaagatccg agcagctctt agaacaacag agcgtgatca taaaaaaaat	480
[0235]	gtacagtgtc cattcatgtt agactcagtg ggtggatctt tgccaaaaaa atcaattcca	540
[0236]	gatgtggatc tcaataagcc ttacctcagc cttggctgta gcaatgctaa gcttcagta	600
[0237]	tctgtgcca tgccctatagc cagacctgca cgccagactt ctaggactga ctgtccagca	660
[0238]	gatcgtttta agttttttga aactttacga cttttgctaa agcttacctc agtctcaaag	720
[0239]	aaaaaagaca gggagcaaag aggacaagaa aatacgtctg gtttctggct taaccgatct	780
[0240]	aacgaactga tctggttaga gctacaagcc tggcatgcag gacggacaat taacgaccag	840
[0241]	gacttctttt tatatacagc ccgtcaagcc atcccagata ttattaatga aatccttact	900
[0242]	ttcaaagtgc actatgggag cttcgccctt gttagagata gagctggttt taatggtact	960
[0243]	tcagtagaag ggcagtgcaa agccactcct ggaacaaaga ttgtaggtta ctcaacacat	1020
[0244]	catgagcatc tccaacgcca gaggtgtcct tttgagcagg taaaacggat aatggagctg	1080
[0245]	ctagagtaca tagaagcact ttatccatca ttgcaggctc ttcagaagga ctatgaaaaa	1140
[0246]	tatgtgcaa aagacttcca ggacagggtg caggcactct gtttgtggtt aaacatcaca	1200
[0247]	aaagacttaa atcagaaatt aaggattatg ggcactgttt tgggcatcaa gaatttatca	1260
[0248]	gacattggct ggccagtgtt tgaaatccct tcccctcgac catccaaagg taatgagccg	1320
[0249]	gagtatgagg gtgatgacac agaaggagaa ttaaaggagt tggaaagtag tacggatgag	1380
[0250]	agtgaagaag aacaaatctc tgatcctagg gtaccgaaa tcagacagcc catagataac	1440
[0251]	agcttcgaca tccagtcgcg ggactgcata tccaagaagc ttgagaggtc cgaatctgag	1500

[0252]	gatgattctc ttggctgggg agcaccagac tggagcacag aagcaggctt tagtagacat	1560
[0253]	tgtctgactt ctatttatag accatttgta gacaaagcac tgaagcagat ggggttaaga	1620
[0254]	aagttaattt taagacttca caagctaata gatggttcct tgcaaagggc acgtatagca	1680
[0255]	ttggtaaaga acgatcgctc agtggagttt tctgaatttc cagatcccat gtggggttca	1740
[0256]	gattatgtgc agttgtcaag gacaccacct tcatctgagg agaaatgcag tgctgtgtcg	1800
[0257]	tgaggaggagc tgaaggccat ggatttacct tcattcgaac ctgccttcct agttctctgc	1860
[0258]	cgagtccttc tgaatgtcat acatgagtgt ctgaagttaa gattggagca gagacctgct	1920
[0259]	ggagaacccat ctctcttgag tattaagcag ctgggtgagag agtgtaagga ggtcctgaag	1980
[0260]	ggcggcctgc tgatgaagca gtactaccag ttcatgctgc aggaggttct ggaggacttg	2040
[0261]	gagaagcccg actgcaacat tgacgctttt gaagaggatc tacataaaat gcttatgggtg	2100
[0262]	tattttgatt acatgagaag ctggatccaa atgctacagc aattacctca agcatcgcat	2160
[0263]	agtttaaaaa atctgttaga agaagaatgg aatttcacca aagaaataac tcattacata	2220
[0264]	cggggaggag aagcacaggc cgggaagctt ttctgtgaca ttgcaggaat gctgctgaaa	2280
[0265]	tctacaggaa gttttttaga atttggctta caggagagct gtgctgaatt ttggactagt	2340
[0266]	gcggatgaca gcagtgcctc cgacgaaatc aggaggtctg ttatagagat cagtcgagcc	2400
[0267]	ctgaaggagc tcttccatga agccagagaa agggcttcca aagcacttgg atttgctaaa	2460
[0268]	atgttgagaa aggacctgga aatagcagca gaattcaggc tttcagcccc agttagagac	2520
[0269]	ctctggatg ttctgaaatc aaaacagtat gtcaaggtgc aaattcctgg gttagaaaac	2580
[0270]	ttgcaaagtgt ttgttccaga cactcttgct gaggagaaga gtattatatt gcagttactc	2640
[0271]	aatgcagctg caggaaagga ctgttcaaaa gattcagatg acgtactcat cgatgcctat	2700
[0272]	ctgcttctga ccaagcacgg tgatcgagcc cgtgattcag aggacagctg gggcacctgg	2760
[0273]	gaggcacagc ctgtcaaagt cgtgcctcag gtggagactg ttgacaccct gagaagcatg	2820
[0274]	caggtgata atcttttact agttgtcatg cagtctgcgc atctcacaat tcagagaaaa	2880
[0275]	gctttccagc agtccattga gggacttatg actctgtgcc aggagcagac atccagtcag	2940
[0276]	ccggtcatcg ccaaagcttt gcagcagctg aagaatgatg cattggagct atgcaacagg	3000
[0277]	ataagcaatg ccattgaccg cgtggaccac atgttcacat cagaatttga tgctgaggtt	3060
[0278]	gatgaatctg aatctgtcac cttgcaacag tactaccgag aagcaatgat tcaggggtag	3120
[0279]	aattttggat ttgagtatca taaagaagtt gtctgtttga tgtctgggga gtttagacag	3180
[0280]	aagataggag acaaatatat aagctttgcc cggaagtga tgaattatgt cctgactaaa	3240
[0281]	tgtgagagtg gtagaggtag aagaccaggc tgggcgactc aaggatttga ttttctacaa	3300
[0282]	gcaattgaac ctgcctttat ttcagcttta ccagaagatg acttcttgag tttacaagcc	3360
[0283]	ttgatgaatg aatgcattgg ccatgtcata ggaaaaccac acagtcctgt tacaggtttg	3420
[0284]	taccttgcca ttcatcgga cagccccctg cctatgaagg tacctcgatg ccatagttag	3480
[0285]	cctcctaacc cacacctcat tatccccact ccagagggat tcagcactcg gagcatgcct	3540
[0286]	tccgacgcgc ggagccatgg cagccctgct gctgctgctg ctgctgctgc tgctgctgtt	3600
[0287]	gctgccagtc ggcccagccc ctctgggtgt gactctgtgc tgcccaaadc catcagcagt	3660
[0288]	gcccattgata ccagggttgc cagcgttcct gaaaatgatg gattggcttc catagctgct	3720
[0289]	gaattgcagt ttaggtccct gagtcgtcac tcaagcccca cggaggagcg agatgaacca	3780
[0290]	gcataatcaa gaggagattc aagtgggtcc acaagaagaa gttgggaact tcggacacta	3840
[0291]	atcagccaga gtaaagatac tgcttctaaa ctaggacca tagaagctat ccagaagtca	3900
[0292]	gtccgattgt ttgaagaaaa gaggtaccga gaaatgagga gaaagaatat cattgggtca	3960
[0293]	gtttgtgata cgcctaagtc ctatgataat gttatgcacg ttggcttgag gaaggtgacc	4020

[0294]	ttcaaatggc aaagaggaaa caaaattgga gaaggccagt atgggaaggt gtacacctgc	4080
[0295]	atcagcgtcg acaccgggga gctgatggcc atgaaagaga ttcgatttca acctaattgac	4140
[0296]	cataagacta tcaaggaaac tgcagacgaa ttgaaaatat tcgaaggcat caaacacccc	4200
[0297]	aatctggttc ggtatttttg tgtggagctc catagagaag aaatgtacat cttcatggag	4260
[0298]	tactgcgatg aggggacttt agaagagggtg tcaaggctgg gacttcagga acatgtgatt	4320
[0299]	aggctgtatt caaagcagat caccattgctg atcaacgtcc tccatgagca tggcatagtc	4380
[0300]	caccgtgaca ttaaagggtgc caatatcttc cttacctcat ctggattaat caaactggga	4440
[0301]	gattttggat gttcagtaaa gctcaaaaac aatgcccgaga ccatgcctgg tgaagtgaac	4500
[0302]	agcaccttgg ggacagcagc atacatggca cctgaagtca tcactcgtgc caaaggagag	4560
[0303]	ggccatgggc gtgcggccga catctggagt ctgggggtgtg ttgtcataga gatggtgact	4620
[0304]	ggcaagaggc cttggcatga gtatgagcac aactttcaaa ttatgtataa agtggggatg	4680
[0305]	ggacataagc caccaatccc tgaaagatta agccctgaag gaaaggactt cttttctcac	4740
[0306]	tgccitgaga gtgacccaaa gatgagatgg accgccagcc agctcctcga ccattcgttt	4800
[0307]	gtcaagggtt gcacagatga agaata 4827	
[0308]	<210> 8	
[0309]	<211> 1740	
[0310]	<212> DNA	
[0311]	<213> 智人	
[0312]	<400> 8	
[0313]	atgtctacag cctctgccgc ctctctctcc tctctgtctt cggccggtga gatgatcgaa	60
[0314]	gccccttccc aggtctctca ctttgaagag atcgactaca aggagatcga ggtggaagag	120
[0315]	gttgttgga gaggagcctt tggagttgtt tgcaaagcta agtggagagc aaaagatgtt	180
[0316]	gctattaaac aaatagaaag tgaatctgag aggaaagcgt ttattgtaga gcttcggcag	240
[0317]	ttatcccgta tgaaccatcc taatattgta aagctttatg gacgtgctt gaatccagt	300
[0318]	tgtcttgtga tggaatatgc tgaagggggc tctttatata atgtgctgca tgggtgctgaa	360
[0319]	ccattgccat attatactgc tgcccacgca atgagttggt gtttacagt ttcccaagga	420
[0320]	gtggcttata ttacacgcat gcaacccaaa gcgctaattc acagggacct gaaaccacca	480
[0321]	aacttactgc tggttgcagg ggggacagtt ctaaaaattt gtgattttgg tacagcctgt	540
[0322]	gacattcaga cacacatgac caataacaag gggagtgtct cttggatggc acctgaagtt	600
[0323]	tttgaaggta gtaattacag tgaaaaatgt gacgtcttca gctggggtat tattctttgg	660
[0324]	gaagtataaa cgctcgga accctttgat gagattggtg gccagcttt ccgaatcatg	720
[0325]	tgggctgttc ataatggtac tcgaccacca ctgataaaaa atttacctaa gccattgag	780
[0326]	agcctgatga ctggtgttg gtctaaagat ctttcccagc gcccttcaat ggaggaaatt	840
[0327]	gtgaaaataa tgactcactt gatgcggtac tttccaggag cagatgagcc attacagtat	900
[0328]	ccttgtcagt attcagatga aggacagagc aactctgcca ccagtacagg ctcatcatg	960
[0329]	gacattgctt ctacaaatac gagtaacaaa agtgacacta atatggagca agttcctgcc	1020
[0330]	acaaatgata ctattaagcg cttagaatca aaattgttga aaaatcaggc aaagcaacag	1080
[0331]	agtgaatctg gacgtttaag cttgggagcc tcccgaggga gcagtgtgga gagcttgccc	1140
[0332]	ccaacctctg agggcaagag gatgagtgtc gacatgtctg aaatagaagc taggatcgcc	1200
[0333]	gcaaccacag gcaacggaca gccaaagacgt agatccatcc aagacttgac tgtaactgga	1260
[0334]	acagaacctg gtcaggtgag cagtaggtca tccagtccca gtgtcagaat gattactacc	1320
[0335]	tcaggaccaa cctcagaaaa gccaaactga agtcatccat ggaccctga tgattccaca	1380

[0336]	gataccaatg gatcagataa ctccatccca atggcttatac ttacactgga tcaccaacta	1440
[0337]	cagcctctag caccgtgccc aaactccaaa gaattctatgg cagtgtttga acagcattgt	1500
[0338]	aaaatggcac aagaatatat gaaagttcaa acagaaattg cattgttatt acagagaaaag	1560
[0339]	caagaactag ttgcagaact ggaccaggat gaaaaggacc agcaaaatac atctcgctg	1620
[0340]	gtacaggaac ataaaaagct tttagatgaa aacaaaagcc tttctactta ctaccagcaa	1680
[0341]	tgcaaaaaac aactagaggt catcagaagt cagcagcaga aacgacaagg cacttcatga	1740
[0342]	<210> 9	
[0343]	<211> 1284	
[0344]	<212> DNA	
[0345]	<213> 智人	
[0346]	<400> 9	
[0347]	atgagcagaa gcaagcgtga caacaatttt tatagtgtag agattggaga ttctacattc	60
[0348]	acagtcctga aacgatatca gaatttataaa cctataggct caggagctca aggaatagta	120
[0349]	tgcgagcgtt atgatgccat tcttgaaaga aatgttgcaa tcaagaagct aagccgacca	180
[0350]	tttcagaatc agactcatgc caagcgggcc tacagagagc tagttcttat gaaatgtgtt	240
[0351]	aatcacaaaa atataattgg ctttttgaat gttttcacac cacagaaatc cctagaagaa	300
[0352]	tttcaagatg ttacatagt catggagctc atggatgcaa atctttgcca agtgattcag	360
[0353]	atggagctag atcatgaaag aatgtcctac cttctctatc agatgctgtg tggaatcaag	420
[0354]	caccttcatt ctgctggaat tattcatcgg gacttaaagc ccagtaatat agtagtaaaa	480
[0355]	tctgattgca ctttgaagat tcttgacttc ggtctggcca ggactgcagg aacgagtttt	540
[0356]	atgatgacgc cttatgtagt gactcgctac tacagagcac ccgaggtcat ccttggcatg	600
[0357]	ggctacaagg aaacgttga catttggtca gttgggtgca tcatgggaga aatgatcaaa	660
[0358]	ggtggtgttt tgttccagg tacagatcat attgatcagt ggaataaagt tattgaacag	720
[0359]	cttgaacac catgtcctga attcatgaag aaactgcaac caacagtaag gacttacgtt	780
[0360]	gaaaacagac ctaaataatgc tggatatagc tttagaaaac tcttcctga tgctcttttc	840
[0361]	ccagctgact cagaacacaa caaacttaaa gccagtcagg caagggattt gttatccaaa	900
[0362]	atgctggtaa tagatgcac taaaaggatc tctgtagatg aagctctcca acacccgtac	960
[0363]	atcaatgtct ggtatgatcc ttctgaagca gaagctccac caccaaagat ccctgacaag	1020
[0364]	cagttagatg aaagggaaca cacaatagaa gagtggaaag aattgatata taaggaagtt	1080
[0365]	atggacttgg aggagagaac caagaatgga gttatacggg ggcagccctc tcctttaggt	1140
[0366]	gcagcagtga tcaatggctc tcagcatcca tcatcatcgt cgtctgtcaa tgatgtgtct	1200
[0367]	tcaatgtcaa cagatccgac tttggcctct gatacagaca gcagtctaga agcagcagct	1260
[0368]	gggcctctgg gctgctgtag atga	1284
[0369]	<210> 10	
[0370]	<211> 996	
[0371]	<212> DNA	
[0372]	<213> 智人	
[0373]	<400> 10	
[0374]	atgactgcaa agatggaaac gaccttctat gacgatgccc tcaacgcctc gttcctcccg	60
[0375]	tccgagagcg gaccttatgg ctacagtaac cccaagatcc tgaaacagag catgaccctg	120
[0376]	aaactggccg acccagtggg gagcctgaag ccgcacctcc gcgccaagaa ctcgacctc	180
[0377]	ctcacctcgc ccgacgtggg gctgctcaag ctggcgtcgc ccgagctgga gcgcctgata	240

[0378]	atccagtcca gcaacgggca catcaccacc acgccgaccc ccaccagtt cctgtgcccc	300
[0379]	aagaacgtga cagatgagca ggagggcttc gccgagggt tcgtgcgcgc cctggccgaa	360
[0380]	ctgcacagcc agaacacgt gccagcgtc acgtcggcgg cgcagccggt caacggggca	420
[0381]	ggcatggtgg ctcccgcgtt agcctcgggt gcagggggca gcggcagcgg cggcttcagc	480
[0382]	gccagcctgc acagcgagcc gccggtctac gcaaacctca gcaacttcaa cccaggcgcg	540
[0383]	ctgagcagcg gcggcggggc gccctcctac ggcgcgggcg gcctggcctt tcccgcgcaa	600
[0384]	ccccagcagc agcagcagcc gccgcaccac ctgccccagc agatgcccg gcagcaccgc	660
[0385]	cggctgcagg ccctgaagga ggagcctcag acagtgcccg agatgcccg cgagacaccg	720
[0386]	cccctgtccc ccatcgacat ggagtcccag gagcggatca aggcggagag gaagcgcag	780
[0387]	aggaaccgca tcgtcgcctc caagtgcga aaaaggaagc tggagagaat cgcccggctg	840
[0388]	gaggaaaaag tgaaaacctt gaaagctcag aactcggagc tggcgtccac ggccaacatg	900
[0389]	ctcagggaaac aggtggcaca gcttaaacag aaagtcagta accacgttaa cagtgggtgc	960
[0390]	caactcatgc taacgcagca gttgcaaaca ttttga	996
[0391]	<210> 11	
[0392]	<211> 4125	
[0393]	<212> DNA	
[0394]	<213> 智人	
[0395]	<400> 11	
[0396]	atgagcacgg aggcggacga gggcatcact ttctctgtgc cacccttcgc cccctcgggc	60
[0397]	ttctgcacca tccccaggg cggcatctgc aggaggggag gagcggcggc ggtgggcgag	120
[0398]	ggcgaggagc accagctgcc accgccgcg ccgggcagct tctggaacgt ggagagcgcc	180
[0399]	gctgcccctg gcatcggttg tccggcggcc acctcctcga gcagtccac ccgaggccgg	240
[0400]	ggcagctctg ttggcggggg cagccgacgg accacggtgg catatgtgat caacgaagcg	300
[0401]	agccaagggc aactggtggt ggccgagagc gaggccctgc agagcttgcg ggaggcgtgc	360
[0402]	gagacagtgg gcgccacct ggaaacctg cattttggga aactcgactt tggagaaacc	420
[0403]	accgtgctgg accgcttita caatgcagat attgcggtgg tggagatgag cgatgccttc	480
[0404]	cggcagccgt ccttgtttta ccacctggg gtgagagaaa gtttcagcat ggccaacaac	540
[0405]	atcatcctct actgtgatac taactcggac tctctgcagt cactgaagga aataatttgc	600
[0406]	cagaagaata ctatgtcac tgggaactac acctttgttc cttacatgat aactccacat	660
[0407]	aacaaagtct actgctgtga cagcagcttc atgaagggt tgacagagct catgcaaccg	720
[0408]	aacttcgagc tgcttcttgg acctatctgc ttacctcttg tggatcgttt tattcaactt	780
[0409]	ttgaagggtg cacaagcaag ttctagccag tacttccggg aatctatact caatgacatc	840
[0410]	aggaaagctc gtaatttata cactggtaaa gaattggcag ctgagttggc aagaattcgg	900
[0411]	cagcgagtag ataatatga agtcttgaca gcagatatg tcataaatct gttactttcc	960
[0412]	tacagagata tccaggacta tgattctatt gtgaagctgg tagagacttt agaaaaactg	1020
[0413]	ccaacctttg atttggcctc ccatcaccat gtgaagtctt attatgcatt tgcactgaat	1080
[0414]	aggagaaatc tccctggtga cagagcaaaa gctcttgata ttatgattcc catggtgcaa	1140
[0415]	agcgaaggac aagttgcttc agatatgtat tgcctagtgt gtcgaatcta caaagatatg	1200
[0416]	tttttgact ctaatttcac ggacactgaa agcagagacc atggagcttc ttggttcaaa	1260
[0417]	aaggcatttg aatctgagcc aacactacag tcaggaatta attatgcggt cctcctcctg	1320
[0418]	gcagctggac accagtttga atcttcttt gagctccgga aagttggggt gaagctaagt	1380
[0419]	agtcttcttg gtaaaaagg aaacttgaa aaactccaga gctactggga agttggattt	1440

[0420]	tttctggggg ccagcgtcct agccaatgac cacatgagag tcattcaagc atctgaaaag	1500
[0421]	ctttttaaac tgaagacacc agcatggtac ctcaagtcta ttgtagagac aattttaata	1560
[0422]	tataagcatt ttgtgaaact gaccacagaa cagcctgtgg ccaagcaaga acttgtggac	1620
[0423]	ttttgatgg atttcctggt cgaggccaca aagacagatg ttactgtggt taggtttcca	1680
[0424]	gtattaatat tagaaccaac caaaatctat caaccttctt atttgtctat caacaatgaa	1740
[0425]	gttgaggaaa agacaatctc tatttggcac gtgcttcctg atgacaagaa aggtatacat	1800
[0426]	gagtggaatt ttagtgctc ttctgtcagg ggagtgaata tttctaaatt tgaagaaaga	1860
[0427]	tgctgctttc tttatgtgct tcacaattct gatgatttcc aaatctatct ctgtacagaa	1920
[0428]	cttcattgta aaaagttttt tgagatgggtg aacaccatta ccgaagagaa ggggagaagc	1980
[0429]	acagaggaag gagactgtga aagtgacttg ctggagtatg actatgaata tgatgaaaat	2040
[0430]	gggtacagag tcgttttagg aaaaggcact tatgggatag tctacgcagg tcgggacttg	2100
[0431]	agcaaccaag tcagaattgc tattaaggaa atcccagaga gagacagcag atactctcag	2160
[0432]	ccccgcatg aagaaatagc attgcataaa cacctgaagc acaaaaatat tgtccagtat	2220
[0433]	ctgggctctt tcagtgaaga tggtttcatt aaaatcttca tggagcaggt ccctggagga	2280
[0434]	agtctttctg ctctccttcg ttccaaatgg ggtccattaa aagacaatga gcaacaatt	2340
[0435]	ggcttttata caaagcaaat actggaagga ttaaaatata tccatgacaa tcagatagtt	2400
[0436]	caccgggaca taaagggtga caatgtgttg attaatacct acagtgggtg tctcaagatc	2460
[0437]	tctgacttcg gaacatcaaa gaggcttgct ggcataaacc cctgtactga aacttttact	2520
[0438]	ggtaccctcc agtatatggc accagaaata atagataaag gaccaagagg ctacggaaaa	2580
[0439]	gcagcagaca tctggtctct gggctgtaca atcattgaaa tggccacagg aaaaccccca	2640
[0440]	ttttatgaac tgggagaacc acaagcagct atgttcaagg tgggaatggt taaagtccac	2700
[0441]	cctgagatcc cagagtccat gtctgcagag gccaaaggcat tcatactgaa atgttttgaa	2760
[0442]	ccagatcctg acaagagagc ctgtgctaac gacttgcttg ttgatgagtt tttaaaagt	2820
[0443]	tcaagcaaaa agaaaaagac acaacctaag ctttcagctc tttcagctgg atcaaatgaa	2880
[0444]	tatctcagga gtatatcctt gccggtacct gtgctgggtg aggacaccag cagcagcagt	2940
[0445]	gagtacggct cagtttcacc cgacacggag ttgaaagtgg accccttctc tttcaaaaca	3000
[0446]	agagccaagt cctgcggaga aagagatgtc aagggaattc ggacactctt tttgggcatt	3060
[0447]	ccagatgaga attttgaaga tcacagtgtc cctccttccc ctgaagaaaa agattctgga	3120
[0448]	ttcttcatgc tgaggaagga cagtgaagg cgagctacct ttcacaggat cctgacggaa	3180
[0449]	gaccaagaca aaattgtgag aaacctaata gaatctttag ctcagggggc tgaagaaccg	3240
[0450]	aaactaaaat gggaacacat cacaaccctc attgcaagcc tcagagaatt tgtgagatcc	3300
[0451]	actgaccgaa aaatcatagc caccacactg tcaaagctga aactggagct ggacttcgac	3360
[0452]	agccatggca ttagccaagt ccagggtgta ctctttggtt ttcaagatgc tgtcaataaa	3420
[0453]	gttcttcgga atcataacat caagccgcac tggatgtttg ccttagacag tatcattcgg	3480
[0454]	aaggcggtag agacagccat taccatcctg gttccagaac taaggccaca tttcagcctt	3540
[0455]	gcatctgaga gtgatactgc tgatcaagaa gacttggatg tagaagatga ccatgaggaa	3600
[0456]	cagccttcaa atcaaaactgt ccgaagacct caggctgtca ttgaagatgc tgtggctacc	3660
[0457]	tcaggcgtga gcacgtcag ttctactgtg tctcatgatt cccagagtgc tcaccggtca	3720
[0458]	ctgaatgtac agcttggag gatgaaaata gaaaccaata gattactgga agaattggtt	3780
[0459]	cggaagaga aagaattaca agcactcctt catcgagcta ttgaagaaaa agaccaagaa	3840
[0460]	attaaacacc tgaagcttaa gtcccaaccc atagaaattc ctgaattgcc tgtatttcat	3900
[0461]	ctaaattctt ctggcacaaa tactgaagat tctgaactta ccgactggct gagagtgaat	3960

[0462] ggagctgatg aagacactat aagccggttt ttggctgaag attatacact attggatgtt 4020
 [0463] ctctactatg ttacacgtga tgacttaaaa tgcttgagac taaggggagg gatgctgtgc 4080
 [0464] acactgtgga aggctatcat tgactttcga aacaaacaga cttga 4125
 [0465] <210> 12
 [0466] <211> 1527
 [0467] <212> DNA
 [0468] <213> 智人
 [0469] <400> 12
 [0470] atgtggagca aactgaataa tgaagagcac aatgagctga gggaagtgga cggcaccgct 60
 [0471] aagaagaatg gcggcaccct ctactacatg gcgcccagac acctgaatga cgtcaacgca 120
 [0472] aagcccacag agaagtcgga tgtgtacagc tttgctgtag tactctgggc gatatttgca 180
 [0473] aataaggagc catatgaaaa tgctatctgt gagcagcagt tgataatgtg cataaaatct 240
 [0474] gggaacaggc cagatgtgga tgacatcact gagtactgcc caagagaaat tatcagtctc 300
 [0475] atgaagctct gctgggaagc gaatccgga gctcgccga catttcctgg cattgaagaa 360
 [0476] aaatttaggc ctttttattt aagtcaatta gaagaaagt tagaagagga cgtgaagagt 420
 [0477] ttaaagaaag agtattcaaa cgaaaatgca gttgtgaaga gaatgcagtc tcttcaactt 480
 [0478] gattgtgtgg cagtaccttc aagccggtca aattcagcca cagaacagcc tggttcactg 540
 [0479] cacagttccc agggacttgg gatgggtcct gtggaggagt cctggtttgc tccttcctg 600
 [0480] gagcaccac aagaagagaa tgagcccagc ctgcagagta aactccaaga cgaagccaac 660
 [0481] taccatcttt atggcagccg catggacagg cagacgaaac agcagcccag acagaatgtg 720
 [0482] gcttacaaca gagaggagga aaggagacgc aggggtctccc atgaccttt tgcacagcaa 780
 [0483] agaccttacg agaattttca gaatacagag ggaaaaggca ctgcttattc cagtgcagcc 840
 [0484] agtcatggta atgcagtgc ccagccctca gggctcacca gccaacctca agtactgtat 900
 [0485] cagaacaatg gattatatag ctacatggc tttggaacaa gaccactgga tccaggaaca 960
 [0486] gcaggtccca gagtttggtg caggccaatt ccaagtcata tgcctagtct gcataatatt 1020
 [0487] ccagtgcctg agaccaacta tctaggaat acaccacca tgccattcag ctcttgcca 1080
 [0488] ccaacagatg aatctataaa atataccata tacaatagta ctggcattca gattggagcc 1140
 [0489] tacaattata tggagattgg tgggacgagt tcatcactac tagacagcac aaatacgaac 1200
 [0490] ttcaaagaag agccagctgc taagtacaa gctatctttg ataataccac tagtctgacg 1260
 [0491] gataaacacc tggaccaat cagggaat ctgggaaagc actggaaaaa ctgtgcccgt 1320
 [0492] aaactgggct tcacacagtc tcagattgat gaaattgacc atgactatga gcgagatgga 1380
 [0493] ctgaaagaaa aggtttacca gatgctcaa aagtgggtga tgagggaagg cataaaggga 1440
 [0494] gccacggtgg ggaagctggc ccaggcgtc caccagtgtt ccaggatcga cttctgagc 1500
 [0495] agcttgattt acgtcagcca gaactaa 1527
 [0496] <210> 13
 [0497] <211> 1974
 [0498] <212> DNA
 [0499] <213> 智人
 [0500] <400> 13
 [0501] atggacgaac aggaggcatt gaactcaatc atgaacgac tggtggccct ccagatgaac 60
 [0502] cgacgtcacc ggatgcctgg atatgagacc atgaagaaca aagacacagg tcaactcaat 120
 [0503] aggcagaaaa aacacaacag cagcagctca gcccttctga acagccccac agtaacaaca 180

[0504]	agctcatgtg caggggccag tgagaaaaag aaatttttga gtgacgtcag aatcaagttc	240
[0505]	gagcacaacg gggagaggcg aattatagcg ttcagccggc ctgtgaaata tgaagatgtg	300
[0506]	gagcacaagg tgacaacagt atttggacaa cctcttgatc tacattacat gaacaatgag	360
[0507]	ctctccatcc tgctgaaaaa ccaagatgat cttgataaag caattgacat tttagataga	420
[0508]	agctcaagca tgaaaagcct taggatattg ctgtttgtccc aggacagaaa ccataacagt	480
[0509]	tcctctcccc actctggggt gtccagacag gtgcggatca aggcttccca gtccgcaggg	540
[0510]	gatataaata ctatctacca gccccccgag ccagaaagca ggcacctctc tgctcagctcc	600
[0511]	cagaacctg gccgaagctc acctccccct ggctatgttc ctgagcggca gcagcacatt	660
[0512]	gccccggcagg ggtcctacac cagcatcaac agtgaggggg agttcatccc agagaccagc	720
[0513]	gagcagtgca tgctggatcc cctgagcagt gcagaaaatt cttgtctggt aagctgcaa	780
[0514]	tccttggaaca ggtcagcaga cagcccatcc ttccggaaat cacgaatgtc ccgtgcccag	840
[0515]	agcttccctg acaacagaca ggaataactca gatcgggaaa ctcagcttta tgacaaaggg	900
[0516]	gtcaaagggtg gaacctaccc ccggcgctac cacgtgtctg tgcaccacaa ggactacagt	960
[0517]	gatggcagaa gaacatttcc ccgaatacgg cgtcatcaag gcaacttgtt caccctgggtg	1020
[0518]	ccctccagcc gtcctctgag cacaaatggc gagaacatgg gtctggctgt gcaataacctg	1080
[0519]	gacccccgtg ggcgctgctg gagtgcggac agcgagaatg cctctctctgt gcaggagagg	1140
[0520]	aatgtgcaa ccaagtctcc cagtgtcccc atcaactggc gccggggaaa gctcctgggc	1200
[0521]	cagggtgcct tcggcagggt ctatttgtgc tatgacgtgg acacgggacg tgaacttgct	1260
[0522]	tccaagcagg tccaatttga tccagacagt cctgagacaa gcaaggaggt gagtgtctgt	1320
[0523]	gagtgcgaga tccagttgct aaagaacttg cagcatgagc gcatcgtgca gtactatggc	1380
[0524]	tgtctgcggg accgcgctga gaagacctg accatcttca tggagtacat gccagggggc	1440
[0525]	tcggtgaaag accagttgaa ggcttacggt gctctgacag agagcgtgac ccgaaagtac	1500
[0526]	acgcgcgaga tcctggaggg catgtcctac ctgcacagca acatgattgt tcaccgggac	1560
[0527]	attaaggagg ccaacatcct ccgagactct gctgggaatg taaagctggg ggactttggg	1620
[0528]	gccagcaaac gcctgcagac gatctgtatg tcggggacgg gcatgcgctc cgtcactggc	1680
[0529]	acacctact ggatgagccc tgaggtgac agcggcgagg gctatggaag gaaagcagac	1740
[0530]	gtgtggagcc tgggctgcac tgtgttgag atgtgacag agaaaccacc gtgggcagag	1800
[0531]	tatgaagcta tggccgccat cttcaagatt gccaccagc ccaccaatcc tcagctgcc	1860
[0532]	tcccacatct ctgaacatgg ccgggaactc ctgaggcgca tttttgtgga ggctcgccag	1920
[0533]	agacctcag ctgaggagct gctcacacac cactttgcac agctcatgta ctga	1974
[0534]	<210> 14	
[0535]	<211> 3867	
[0536]	<212> DNA	
[0537]	<213> 智人	
[0538]	<400> 14	
[0539]	atggcggggc cgtgtccccg gtccggggcg gagcgcgccg gcagctgctg gcaggaccgc	60
[0540]	ctggccgtgg cgctgagccg gggccggcag ctgcggcgcc ccccgggccg gggctgcgcg	120
[0541]	cggagccggc cgctcagcgt ggtctacgtg ctgaccggg agccgcagcc cgggctcgag	180
[0542]	cctcgggagg gaaccgaggc ggagccgtg cccctgcgct gcctgcgcga ggcttgcgcg	240
[0543]	caggtcccc ggccgcggcc gccccgcag ctgcgcagcc tgcccttcgg gacgtggag	300
[0544]	ctaggcgaca ccgcggctct ggatgccttc tacaacgcgg atgtgggtgt gctggagggtg	360
[0545]	agcagctcgc tggtacagcc ctccctgttc taccacctt gtgtgcgtga gagcttcagc	420

[0546]	atgaccaaca atgtgtctct ctgtctccag gccgacctcc ctgacctgca ggccctgcgg	480
[0547]	gaggatgttt tccagaagaa ctcggtatgc gttggcagct acacactgat cccctatgtg	540
[0548]	gtgacggcca ctggtcgggt gctgtgtggt gatgcaggcc ttctgcgggg cctggctgat	600
[0549]	gggctggtac aggctggagt ggggaccgag gccctgctca ctcccctggt gggccggctt	660
[0550]	gcccgcctgc tggaggccac acccacagac tcttgtggct atttccggga gaccattcgg	720
[0551]	cgggacatcc ggcaggcgcg ggagcggttc agtgggccac agctgcggca ggagctggct	780
[0552]	cgctgcagc ggagactgga cagcgtggag ctgctgagcc ccgacatcat catgaacttg	840
[0553]	ctgtctctct accgcgatgt gcaggactac tcggccatca ttgagctggt ggagacgctg	900
[0554]	caggccttgc ccacctgtga tgtggccgag cagcataatg tctgcttcca ctacactttt	960
[0555]	gcccctaacc ggaggaacag gcctggggac cgggcgaagg ccctgtctgt gctgctgccg	1020
[0556]	ctggtacagc ttgaggctc tgtggcggc gatctgtact gcatgtgtgg ccgtatctac	1080
[0557]	aaggacatgt tcttcagctc gggtttccag gatgctgggc accgggagca ggcctatcac	1140
[0558]	tggtatcgca aggcctttga cgtagagccc agccttact caggcatcaa tgcagctgtg	1200
[0559]	ctcctcattg ctgccgggca gcactttgag gattccaaag agctccggct aataggcatg	1260
[0560]	aagctgggct gcctgtggc ccgcaaaggc tgcgtggaga agatgcagta ttactgggat	1320
[0561]	gtgggtttct acctgggagc ccagatctc gccaatgacc ccaccaggt ggtgctggct	1380
[0562]	gcagagcagc tgtataagct caatgcccc atatggtacc tgggtgtccgt gatggagacc	1440
[0563]	ttctgtctct accagcactt caggcccacg ccagagcccc ctggagggcc accacgccgt	1500
[0564]	gcccacttct ggctccactt cttgctacag tcctgccaac cattcaagac agcctgtgcc	1560
[0565]	cagggcgacc agtgcttggg gctggctctg gagatgaaca aggtgctgct gcctgcaaag	1620
[0566]	ctcgaggttc ggggtactga ccagtaagc acagtgacct tgagcctgct ggagcctgag	1680
[0567]	accaggaca ttccctccag ctggaccttc ccagtcgcct ccatatgcgg agtcagcgcc	1740
[0568]	tcaaagcgcg acgagcgtg ctgcttctc tatgacctc ccccggtca ggacgtccag	1800
[0569]	ctgtgcttcc ccagcgtagg gcactgccag tggttctgcg gcctgatcca ggcctgggtg	1860
[0570]	acgaaccggg attccacggc gccgcggag gaggcggagg gcgcggggga gatgttgag	1920
[0571]	tttgattatg agtacacgga gacggcgag cggctggtgc tgggcaaggg cacgtatggg	1980
[0572]	gtggtgtacg cgggccgca tcgccacagc aggggtgcga tcgccatcaa ggagatccc	2040
[0573]	gagcgggaca gcaggttctc tcagcccctg catgaagaga tcgctcttca cagacgcctg	2100
[0574]	cgccacaaga acatagtgcg ctatctgggc tcagctagcc agggcggcta ccttaagatc	2160
[0575]	ttcatggagg aagtgcctgg aggcagcctg tcttcttgc tgcggtcgtg gtggggaccc	2220
[0576]	ctgaaggaca acgagagcac catcagttc tacaccgcc agatcctgca gggacttggc	2280
[0577]	tacttgacg acaaccacat cgtgcacagg gacataaaag gggacaatgt gctgatcaac	2340
[0578]	accttcagtg ggctgctcaa gatttctgac ttcggcacct ccaagcggct ggcaggcatc	2400
[0579]	acaccttgc ctgagacctt cacaggaact ctgcagtata tggccccaga aatcattgac	2460
[0580]	cagggccac gcgggtatgg gaaagcagct gacatctggt cactgggctg cactgtcatt	2520
[0581]	gagatggcca caggtcggc ccccttccac gagctcggga gccacaggc tgccatgttt	2580
[0582]	caggtgggta tgtacaaggt ccatccgcca atgccagct ctctgtcggc cgaggcccaa	2640
[0583]	gcctttctcc tccgaacttt tgagccagac cccgcctcc gagccagcgc ccagacactg	2700
[0584]	ctgggggacc ctttctgca gcctgggaaa aggagccgca gcccagctc cccacgacat	2760
[0585]	gctccacggc cctcagatgc cccttctgcc agtcccactc cttcagccaa ctcaaccacc	2820
[0586]	cagtctcaga cattcccgtg ccctcaggca ccctctcagc acccaccag ccccccgaag	2880
[0587]	cgctgcctca gttatggggg caccagccag ctccgggtgc ccgaggagcc tgcggccgag	2940

[0588]	gagcctgcgt ctccggagga gagttcgggg ctgagcctgc tgcaccagga gagcaagcgt	3000
[0589]	cgggccatgc tggccgcagt attggagcag gagctgccag cgctggcgga gaatctgcac	3060
[0590]	caggagcaga agcaagagca gggggcccggt ctgggcagaa accatgtgga agagctgctg	3120
[0591]	cgctgcctcg gggcacacat ccacactccc aaccgccggc agctcgccca ggagctgcgg	3180
[0592]	gcgctgcaag gacggctgag ggcccagggc cttgggcctg cgcttctgca cagaccgctg	3240
[0593]	tttgcttcc cggtgcggt gaagcagatc ctccgcaagc gccagatccg tccacactgg	3300
[0594]	atgttcgttc tggactcact gctcagccgt gctgtgcggg cagccctggg tgtgctagga	3360
[0595]	ccggaggtgg agaaggaggc ggtctcaccg aggtcagagg agctgagtaa tgaaggggac	3420
[0596]	tcccagcaga gcccaggcca gcagagcccg cttccggtgg agcccagca gggccccgct	3480
[0597]	cctctgatgg tgcagctgag cctcttgagg gcagagactg atcggctgcg cgaaatcctg	3540
[0598]	gcggggaagg aacgggagta ccaggccctg gtgcagcggg ctctacagcg gctgaatgag	3600
[0599]	gaagcccga cctatgtcct ggccccagag cctccaaactg ctctttcaac ggaccagggc	3660
[0600]	ctggtgcagt ggctacagga actgaatgtg gattcaggca ccatccaaat gctgttgaac	3720
[0601]	catagcttca ccctccacac tctgctcacc tatgccactc gagatgacct catctacacc	3780
[0602]	cgcatcaggg gagggatggt atgccgcatac tggagggcca tcttggcaca gcgagcagga	3840
[0603]	tccacaccag tcacctctgg accctga	3867
[0604]	<210> 15	
[0605]	<211> 2844	
[0606]	<212> DNA	
[0607]	<213> 智人	
[0608]	<400> 15	
[0609]	atggcagtga tggaatggc ctgcccaggt gccctggct cagcagtggg gcagcagaag	60
[0610]	gaactcccca aagccaagga gaagacccg ccactgggga agaaacagag ctccgtctac	120
[0611]	aagcttgagg ccgtggagaa gagccctgtg ttctgcggaa agtgggagat cctgaatgac	180
[0612]	gtgattacca agggcacagc caaggaaggc tccgaggcag ggccagctgc catctctatc	240
[0613]	atgccccagg ctgagtgtga gaatagccaa gagttcagcc ccaccttttc agaacgcatt	300
[0614]	ttcatcgtg ggtccaaaca gtacagccag tccgagagtc ttgatcagat cccaacaat	360
[0615]	gtggcccatg ctacagaggg caaaatggcc cgtgtgtgtt ggaagggaaa gcgtcgcagc	420
[0616]	aaagcccga agaaacggaa gaagaagagc tcaaagtccc tggctcatgc aggagtggcc	480
[0617]	ttggccaaac cctccccag gaccctgag caggagagct gcaccatccc agtgcaggag	540
[0618]	gatgagtctc cactcggcgc cccatatgtt agaaacaccc cgcagttcac caagcctctg	600
[0619]	aaggaaccag gccttgggca actctgtttt aagcagcttg gcgagggcct acggccggct	660
[0620]	ctgcctcgat cagaactcca caaactgac agccccttgc aatgtctgaa ccacgtgtgg	720
[0621]	aaactgcacc acccccagga cggaggcccc ctgcccctgc ccacgcaccc ctccccctat	780
[0622]	agcagactgc ctcatccctt cccattccac cctctccagc cctggaaacc tcaccctctg	840
[0623]	gagtccttcc tgggcaaact ggcctgtgta gacagccaga aacccttgcc tgaccacac	900
[0624]	ctgagcaaac tggcctgtgt agacagtcca aagcccctgc ctggcccaca cctggagccc	960
[0625]	agctgcctgt ctctgtgtgc ccatgagaag ttttctgtgg aggaatacct agtgcatgct	1020
[0626]	ctgcaaggca gcgtgagtc aggccaggcc cacagcctga ccagcctggc caagacctgg	1080
[0627]	gcagcaaggg gctccagatc ccgggagccc agccccaaaa ctgaggacaa cgagggtgtc	1140
[0628]	ctgctcactg agaaactcaa gccagtggat tatgagtacc gagaagaagt ccactgggcc	1200
[0629]	acgcaccagc tccgcctggg cagaggetcc ttcggagagg tgcacaggat ggaggacaag	1260

[0630]	cagactggct tccagtgcgc tgtcaaaaag gtgcggctgg aagtatttcg ggcagaggag	1320
[0631]	ctgatggcat gtgcaggatt gacctacccc agaattgtcc ctttgtatgg agctgtgaga	1380
[0632]	gaagggcctt gggctcaacat cttcatggag ctgctggaag gtggctccct gggccagctg	1440
[0633]	gtcaaggagc agggctgtct cccagaggac cgggccctgt actacctggg ccaggccctg	1500
[0634]	gagggtcttg aatacctcca ctcacgaagg attctgcatg gggacgtcaa agctgacaac	1560
[0635]	gtgctcctgt ccagcgatgg gagccacgca gccctctgtg actttggcca tgctgtgtgt	1620
[0636]	cttcaacctg atggcctggg aaagtccttg ctcacagggg actacatccc tggcacagag	1680
[0637]	accacatgg ctccggaggt ggtgctgggc aggagctcgc acgccaaggt ggatgtctgg	1740
[0638]	agcagctgct gtatgatgct gcacatgctc aacggctgcc acccctggac tcagttcttc	1800
[0639]	cgagggccgc tctgcctcaa gattgccagc gagcctccgc ctgtgaggga gatccaccc	1860
[0640]	tcttgcgcc ctctcacagc ccaggccatc caagaggggc tgaggaaaga gcccatccac	1920
[0641]	cgcgtgtctg cagcggagct gggagggaaag gtgaaccggg cactacagca agtgggaggt	1980
[0642]	ctgaagagcc cttggagggg agaataataa gaaccaagac atccaccgcc aaatcaagcc	2040
[0643]	aattaccacc agaccctcca tgcccagccg agagagcttt cgccaagggc ccaggggccc	2100
[0644]	cggccagctg aggagacaac aggcagagcc cctaagctcc agcctcctct cccaccagag	2160
[0645]	ccccagagc caaacaagtc tcttccttg actttgagca aggaggagtc tgggatgtgg	2220
[0646]	gaacccttac ctctgtcctc cctggagcca gccctgccg gaaaccccag ctcaccagag	2280
[0647]	cggaaagcaa ccgtcccga gcaggaactg cagcagctgg aaatagaatt attcctcaac	2340
[0648]	agcctgtccc agccattttc tctggaggag caggagcaaa ttctctctgt cctcagcatc	2400
[0649]	gacagcctct ccctgtcgga tgacagttag aagaaccat caaaggctc tcaaagctcg	2460
[0650]	cgggacaccc tgagctcagg cgtacactcc tggagcagcc aggccgagc tcgaagctcc	2520
[0651]	agctggaaca tgggtgtggc ccgggggcgg cccaccgaca cccaagcta tttcaatggt	2580
[0652]	gtgaaagtcc aaatacagtc tcttaatggt gaacacctgc acatccggga gttccaccgg	2640
[0653]	gtcaaagtgg gagacatgc cactggcatc agcagccaga tcccagctgc agccttcagc	2700
[0654]	ttggtcacca aagacgggca gcctgttcgc tacgacatgg aggtgccaga ctcgggcatc	2760
[0655]	gacctgcagt gcacactggc ccctgatggc agcttcgcct ggagctggag ggtcaagcat	2820
[0656]	ggccagctgg agaacaggcc ctaa	2844
[0657]	<210>	16
[0658]	<211>	2265
[0659]	<212>	DNA
[0660]	<213>	智人
[0661]	<400>	16
[0662]	atgttttcag gggggtgtca tagccccggg tttggccgcc ccagccccgc cttccccgcc	60
[0663]	ccggggagcc cgccccctgc cccgcgtccc tgccgacagg aaacaggtga gcagattgcc	120
[0664]	atcaagcagt gccgacagga gctcagcccc cggaaccgag agcgggtggtg cctggagatc	180
[0665]	cagatcatga gaaggctgac ccacccaat gtggtggctg cccgagatgt ccctgagggg	240
[0666]	atgcagaact tggcgcccaa tgacctgcc ctgctggcca tggagtactg ccaaggagga	300
[0667]	gatctccgga agtacctgaa ccagtttgag aactgctgtg gtctgcggga aggtgccatc	360
[0668]	ctcaccttgc tgagtacat tgctctcgc cttagatacc ttcatgaaaa cagaatcatc	420
[0669]	catcgggac taaagccaga aaacatcgtc ctgcagcaag gagaacagag gttaatacac	480
[0670]	aaaattattg acctagata tgccaaggag ctggatcagg gcagtctttg cacatcattc	540
[0671]	gtggggaccc tgcagtacct ggccccagag ctactggagc agcagaagta cacagtgacc	600

[0672]	gtcgactact ggagcttcgg caccctggcc tttgagtga tcacgggctt ccggcccttc	660
[0673]	ctccccaact ggcagcccgt gcagtggcat tcaaaagtgc ggcagaagag tgaggtggac	720
[0674]	attgttgta gcgaagactt gaatggaacg gtgaagtttt caagctcttt accctacccc	780
[0675]	aataatctta acagtgtcct ggctgagcga ctggagaagt ggctgcaact gatgctgatg	840
[0676]	tggcaccccc gacagagggg cacggatccc acgtatgggc ccaatggctg cttcaaggcc	900
[0677]	ctggatgaca tcttaaacctt aaagctgggt catatcttga acatggtcac gggcaccatc	960
[0678]	cacacctacc ctgtgacaga ggatgagagt ctgcagagct tgaaggccag aatccaacag	1020
[0679]	gacacgggca tcccagagga ggaccaggag ctgctgcagg aagcgggcct ggcgttgatc	1080
[0680]	cccgataagc ctgccactca gtgtatttca gacggcaagt taaatgaggg ccacacattg	1140
[0681]	gacatggatc ttgtttttct ctttgacaac agtaaaatca cctatgagac tcagatctcc	1200
[0682]	ccacggcccc aacctgaaag tgtcagctgt atccttcaag agcccaagag gaatctcgcc	1260
[0683]	ttcttccagc tgaggaaggt gtggggccag gtctggcaca gcatccagac cctgaaggaa	1320
[0684]	gattgcaacc ggctgcagca gggacagcga gccgccatga tgaatctcct ccgaaacaac	1380
[0685]	agctgcctct ccaaaatgaa gaattccatg gcttccatgt ctcagcagct caaggccaag	1440
[0686]	ttggatttct tcaaaaccag catccagatt gacctggaga agtacagcga gcaaaccgag	1500
[0687]	tttgggatca catcagataa actgctgctg gcctggaggg aaatggagca ggctgtggag	1560
[0688]	ctctgtgggc gggagaacga agtgaaactc ctggtagaac ggatgatggc tctgcagacc	1620
[0689]	gacattgtgg acttacagag gagccccatg ggccggaagc aggggggaac gctggacgac	1680
[0690]	ctagaggagc aagcaaggga gctgtacagg agactaaggg aaaaacctcg agaccagcga	1740
[0691]	actgaggggtg acagtcagga aatggtacgg ctgctgcttc aggcaattca gagcttcgag	1800
[0692]	aagaaagtgc gagtgatcta tacgcagctc agtaaaactg tggtttgcaa gcagaaggcg	1860
[0693]	ctggaactgt tgcccaaggt ggaagagggt gtgagcttaa tgaatgagga tgagaagact	1920
[0694]	gttgtccggc tgcaggagaa gcggcagaag gagctctgga atctcctgaa gattgcttgt	1980
[0695]	agcaagggtc gtggctcctgt cagtggaaagc ccggaatgca tgaatgcctc tcgacttagc	2040
[0696]	cagcctgggc agctgatgtc tcagccctcc acggcctcca acagcttacc tgagccagcc	2100
[0697]	aagaagagtg aagaactggt ggctgaagca cataacctct gcaccctgct agaaaatgcc	2160
[0698]	atacaggaca ctgtgaggga acaagaccag agtttcacgg ccctagactg gagctgggta	2220
[0699]	cagacggaag aagaagagca cagctgcctg gagcaggcct catga	2265
[0700]	<210> 17	
[0701]	<211> 2907	
[0702]	<212> DNA	
[0703]	<213> 智人	
[0704]	<400> 17	
[0705]	atggcagaag atgatccata tttgggaagg cctgaacaaa tgtttcattt ggatccttct	60
[0706]	ttgactcata caatatitaa tccagaagta tttcaaccac agatggcact gccaacagat	120
[0707]	ggcccatacc ttcaaatatt agagcaacct aaacagagag gatttcgttt ccgttatgta	180
[0708]	tgtgaaggcc catcccatgg tggactacct ggtgcctcta gtgaaaagaa caagaagtct	240
[0709]	taccctcagg tcaaaatctg caactatgtg ggaccagcaa aggttattgt tcagttggtc	300
[0710]	acaaatggaa aaaatatcca cctgcatgcc cacagcctgg tgggaaaaca ctgtgaggat	360
[0711]	gggatctgca ctgtaactgc tggaccaag gacatgggtg tcggcttcgc aaacctgggt	420
[0712]	atacttcatg tgacaaagaa aaaagtatit gaaacactgg aagcacgaat gacagaggcg	480
[0713]	tgtataaggg gctataatcc tggactcttg gtgcaccctg accttgcceta tttgcaagca	540

[0714]	gaaggtggag gggaccggca gctgggagat cgggaaaaag agctaataccg ccaagcagct	600
[0715]	ctgcagcaga ccaaggagat ggacctcagc gtggtgcggc tcatgtttac agctttttctt	660
[0716]	ccggaatgca ctggcagctt cacaaggcgc ctggaacccg tggatatcaga cgccatctat	720
[0717]	gacagtaaag cccccaatgc atccaacttg aaaattgtaa gaatggacag gacagctgga	780
[0718]	tgtgtgactg gaggggagga aatttatctt ctttgtgaca aagttcagaa agatgacatc	840
[0719]	cagattcgat tttatgaaga ggaagaaaat ggtggagtct gggaaggatt tggagatttt	900
[0720]	tccccacag atgttcatag acaatttgcc attgtcttca aaactccaaa gtataaagat	960
[0721]	attaatatta caaaaccagc ctctgtgttt gtccagcttc ggaggaaatc tgacttggaa	1020
[0722]	actagtgaac caaaaccttt cctctactat cctgaaatca aagataaaga agaagtgcag	1080
[0723]	aggaaacgtc agaagctcat gcccaatttt tcggaatgtt tcggcgggtg tagtgggtct	1140
[0724]	ggagctggag gcggaggcat gtttggtagt ggcggtggag gagggggcac tggaagtaca	1200
[0725]	ggtccagggt atagcttccc aactatgga ttctctactt atggtgggat tactttccat	1260
[0726]	cctggaacta ctaaactctaa tgctgggatg aagcatggaa ccatggacac tgaatctaaa	1320
[0727]	aaggacctg aaggttgtga caaaagtgt gacaaaaaca ctgtaaacct ctttgggaaa	1380
[0728]	gttattgaaa ccacagagca agatcaggag ccagcagg ccaccgttg gaatggtag	1440
[0729]	gtcactctaa cgtatgcaac aggaacaaaa gaagagagt ctggagtcca ggataacctc	1500
[0730]	tttctagaga aggctatgca gcttgcaaag aggcattgcca atgcccttt cgactacgcg	1560
[0731]	gtgacaggag acgtgaagat gctgctggcc gtccagcgcc atctcactgc tgtgcaggat	1620
[0732]	gagaatgggg acagtgtctt acacttagca atcatccacc ttcatcttca acttgtgagg	1680
[0733]	gatctactag aagtcacatc tggtttgatt tctgatgaca ttatcaacat gagaaatgat	1740
[0734]	ctgtaccaga cgcccttgc cttggcagtg atcactaagc aggaagatgt ggtggaggat	1800
[0735]	ttgctgaggg ctggggccga cctgagcctt ctggaccgct tgggtaactc tgttttgcac	1860
[0736]	ctagctgcca aagaaggaca tgataaagtt ctgagtatct tactcaagca caaaaaggca	1920
[0737]	gcactacttc ttgaccaccc caacggggac ggtctgaatg ccattcatct agccatgatg	1980
[0738]	agcaatagcc tgccatgttt gctgctgctg gtggccgctg gggctgacgt caatgctcag	2040
[0739]	gagcagaagt ccgggcgcac agcactgcac ctggctgtgg agcacgacaa catctcattg	2100
[0740]	gcaggctgcc tgctcctgga gggatgatcc catgtggaca gtactaccta cgatggaacc	2160
[0741]	acacccctgc atatagcagc tgggagaggg tccaccagc tggcagctct tctcaaagca	2220
[0742]	gcaggagcag atccctggt ggagaacttt gagcctctct atgacctgga tgactcttgg	2280
[0743]	gaaaatgcag gagaggatga aggagtgtg cctggaacca cgctctaga tatggccacc	2340
[0744]	agctggcagg tatttgacat attaaatggg aaaccatatg agccagagtt tacatctgat	2400
[0745]	gatttactag cacaaggaga catgaaacag ctggctgaag atgtgaagct gcagctgtat	2460
[0746]	aagttactag aaattcctga tccagacaaa aactgggcta ctctggcgca gaaattaggt	2520
[0747]	ctggggatac ttaataatgc cttccggtg agtctgtctc cttccaaaac acttatggac	2580
[0748]	aactatgagg tctctggggg tacagtcaga gagctggtgg aggccctgag acaaatgggc	2640
[0749]	tacaccgaag caattgaagt gatccaggca gcctccagcc cagtgaagac cacctctcag	2700
[0750]	gcccactgcg tgctctctc gcctgcctcc acaaggcagc aaatagacga gctccgagac	2760
[0751]	agtgcagtg tctgcgacag cggcgtggag acatccttc gcaaacctcag ctttaccgag	2820
[0752]	tctctgacca gtggtgcctc actgctaact ctcaacaaaa tgcccatga ttatgggcag	2880
[0753]	gaaggacctc tagaaggcaa aatttag	2907
[0754]	<210>	18
[0755]	<211>	1128

[0756]	<212> DNA	
[0757]	<213> 智人	
[0758]	<400> 18	
[0759]	atggagcgcg cgtcctgctt gttgctgctg ctgctgccgc tggatgcacgt ctctgcgacc	60
[0760]	acgccagaac cttgtgagct ggacgatgaa gatttccgct gcgtctgcaa cttctccgaa	120
[0761]	cctcagcccg actggtccga agccttccag tgtgtgtctg cagtagaggt ggagatccat	180
[0762]	gccggcggtc tcaacctaga gccgtttcta aagcgcgtcg atgcggacgc cgacccgcgg	240
[0763]	cagtatgctg acacggtcaa ggctctccgc gtgcggcggc tcacagtggg agccgcacag	300
[0764]	gttcctgctc agctactggt aggcgccctg cgtgtgctag cgtactccc cctcaaggaa	360
[0765]	ctgacgctcg aggacataa gataaccggc accatgcctc cgctgcctct ggaagccaca	420
[0766]	ggacttgac tttccagctt gcgcctacgc aacgtgtcgt gggcgacagg gcgttcttgg	480
[0767]	ctcgccgagc tgcagcagtg gctcaagcca ggctcaagg tactgagcat tgcccaagca	540
[0768]	cactcgctg ctttttctg cgaacaggtt cgcgccttcc cggcccttac cagcctagac	600
[0769]	ctgtctgaca atcctggact gggcgaacgc ggactgatgg cggctctctg tccccacaag	660
[0770]	ttcccggcca tccagaatct agcgtctgcg aacacaggaa tggagacgcc cacaggcgtg	720
[0771]	tgcgccgac tggcgcggc aggtgtgcag cccacagcc tagacctcag ccacaactcg	780
[0772]	ctgcgcgcca ccgtaaacc tagcgtccg agatgcatgt ggtccagcgc cctgaactcc	840
[0773]	ctcaatctgt cgttcgctgg gctggaacag gtgcctaaag gactgccagc caagctcaga	900
[0774]	gtgctcgatc tcagctgcaa cagactgaac agggcgccgc agcctgacga gctgcccag	960
[0775]	gtggataacc tgacactgga cgggaatccc ttcttggtcc ctggaactgc cctccccac	1020
[0776]	gagggtcaa tgaactccg cgtggtccca gcctgtgcac gttcgacct gtcggtggg	1080
[0777]	gtgtcgggaa ccctggtgct gctccaagg gcccgggct ttgcctaa	1128
[0778]	<210> 19	
[0779]	<211> 480	
[0780]	<212> DNA	
[0781]	<213> 智人	
[0782]	<400> 19	
[0783]	atgcgacccg accgcgtga ggctccagga ccgcccgcga tggctgcagg aggtcccggc	60
[0784]	gcggggtctg cgccccgggt ctctccaca tctccttc ccttggtgc tctcaacatg	120
[0785]	cgagtgcggc gccgcctgtc tctgttctt aacgtgcgga cacagggtgc ggccgactgg	180
[0786]	accgcgctgg cggaggagat ggactttgag tacttggaga tccggcaact ggagacacaa	240
[0787]	gcggacccca ctggcaggct gctggacgcc tggcagggac gccctggcgc ctctgtaggc	300
[0788]	cgactgctcg agctgcttac caagctgggc cgcgacgac tgctgctgga gctgggaccc	360
[0789]	agcattggtg ccgccgatg gtggtggtt tctctgatga ttacctgcag agcaaggaat	420
[0790]	gtgacttcca gaccaaattt gactcagcc tctctccagg tgcccatcag aagcgactga	480
[0791]	<210> 20	
[0792]	<211> 2049	
[0793]	<212> DNA	
[0794]	<213> 智人	
[0795]	<400> 20	
[0796]	atggccgggg gccggggccc gggggagccc gcagccccg gcgcccagca cttcttgtac	60
[0797]	gaggtgccgc cctgggtcat gtgccgttc taaaaagta tggacgccct ggagcccgc	120

[0798]	gactggtgcc agttcgccgc cctgatcgtg cgcgaccaga ccgagctgcg gctgtgcgag	180
[0799]	cgctccgggc agcgcacggc cagcgtcctg tggccctgga tcaaccgcaa cgcccgtgtg	240
[0800]	gccgacctcg tgcacatcct cagcgacctg cagctgctcc gtgcgcggga catcatcaca	300
[0801]	gcctggcacc ctcccgcgcc gcttccgtcc ccaggcacca ctgccccgag gccagcagc	360
[0802]	atccctgcac ccgcccaggc cgaggcctgg agcccccgga agttgccatc ctcagcctcc	420
[0803]	accttcctct cccagcttt tccaggctcc cagaccatt cagggcctga gctcggcctg	480
[0804]	gtcccaagcc ctgcttcctt gtggcctcca ccgccatctc cagcccttc ttctaccaag	540
[0805]	ccaggcccag agagctcagt gtccctcctg caggagagccc gccctttcc gttttgctgg	600
[0806]	cccctctgtg agatttcccg gggcacccac aacttctcgg aggagctcaa gatcggggag	660
[0807]	ggtggctttg ggtgcgtgta ccggcggtg atgaggaaca cgggtgatgc tgtgaagagg	720
[0808]	ctgaaggaga acgtgacct ggagtggact gcagtgaagc agagcttcct gaccgaggtg	780
[0809]	gagcagctgt ccaggtttcg tcacccaaac attgtggact ttgctggcta ctgtgctcag	840
[0810]	aacgcttct actgcctggt gtacggcttc ctgcccacg gctccctgga ggaccgtctc	900
[0811]	cactgccaga ccaggcctg cccacctctc tcctggcctc agcgactgga catccttctg	960
[0812]	ggtacagccc gggcaattca gtttctacat caggacagcc ccagcctcat ccatggagac	1020
[0813]	atcaagagtt ccaacgtcct tctggatgag aggctgacac ccaagctggg agactttggc	1080
[0814]	ctggcccggg tcagccgctt tgccgggtcc agccccagcc agagcagcat ggtggcccgg	1140
[0815]	acacagacag tgcggggcac cctggcctac ctgcccagg agtacatcaa gacgggaagg	1200
[0816]	ctggctgtgg acacggacac cttcagcttt ggggtggtag tgctagagac cttggctggt	1260
[0817]	cagagggtg tgaagacgca cggtgccagg accaagtatc tgaagacct ggtggaagag	1320
[0818]	gaggctgagg aggctggagt ggctttgaga agcaccaga gcacactgca agcaggtctg	1380
[0819]	gctgcagatg cctgggctgc tcccatcgcc atgcagatct acaagaagca cctggacccc	1440
[0820]	agggccgggc cctgccacc tgagctgggc ctgggcctgg gccagctggc ctgctgctgc	1500
[0821]	ctgcaccgcc gggccaaaag gaggcctcct atgaccagc agaactccta cgtgtccagc	1560
[0822]	actggcagag cccacagtgg ggctgtcca tggcagcccc tggcagcgcc atcaggagcc	1620
[0823]	agtgccagg cagcagagca gctgcagaga ggccccaaac agcccgtgga gagtgcagag	1680
[0824]	agcctaggcg gcctctctgc tgccctgcgc tcctggcact tgactccaag ctgccctctg	1740
[0825]	gaccagcac ccctcaggga ggccggctgt cctcagggg acacggcagg agaatcgagc	1800
[0826]	tgggggagtg gcccaggatc ccggcccaca gccgtggaag gactggcct tggcagctct	1860
[0827]	gcatcatcgt cgtcagagcc accgcagatt atcatcaacc ctgcccagca gaagatggtc	1920
[0828]	cagaagctgg ccctgtacga ggatggggcc ctggacagcc tgcagctgct gtcgtccagc	1980
[0829]	tcctcccag gcttgggcct ggaacaggac aggcaggggc ccgaagaaag tgatgaattt	2040
[0830]	cagagctga	2049
[0831]	<210>	21
[0832]	<211>	1446
[0833]	<212>	DNA
[0834]	<213>	智人
[0835]	<400>	21
[0836]	atgggggcct tggccagagc cctgccgtcc atactgctgg cattgctgct tacgtccacc	60
[0837]	ccagaggctc tgggtgccaa ccccggcttg gtcgccagga tcaccgaaa gggactgcag	120
[0838]	tatgcggccc aggaggggct attagctctg cagagtgagc tgctcaggat cacgctgcct	180
[0839]	gacttcaccg gggacttgag gatccccac gtcggccgtg ggcgctatga gttccacagc	240

[0840]	ctgaacatcc acagctgtga gctgcttcac tctgcgtga ggcctgtccc tggccagggc	300
[0841]	ctgagtcctca gcatctccga ctctccatc cgggtccagg gcaggtggaa ggtgcgcaag	360
[0842]	tcattcttca aactacaggc ctctttgat gtcagtgtca agggcatcag catttcggtc	420
[0843]	aacctcctgt tgggcagcga gtctccggg agggccacag ttactgcctc cagctgcagc	480
[0844]	agtgacatcg ctgacgtgga ggtggacatg tgggagact tggggtggct gttgaacctc	540
[0845]	ttccacaacc agattgagtc caagttccag aaagtactgg agagcaggat ttgcgaaatg	600
[0846]	atccagaaat cagtgtcctc cgatctacag ccttatctcc aaactctgcc agttacaaca	660
[0847]	gagattgaca gtttcgccga cattgattat agcttagtgg aagcccctcg ggcaacagcc	720
[0848]	cagatgctgg aggtgatgtt taagggtgaa atctttcatc gtaaccaccg ttctccagtt	780
[0849]	acctccttg ctgcagtcac gaggcttctt gaggaacaca acaaaatggt ctactttgcc	840
[0850]	atctcggatt atgtcttcaa cacggccagc ctggtttatc atgaggaagg atatctgaac	900
[0851]	ttctccatca cagatgacat gataccgctt gactctaata tccgactgac caccaagtcc	960
[0852]	ttccgacctc tcgtcccacg gttagccagg ctctacccca acatgaacct ggaactccag	1020
[0853]	ggatcagtgc cctctgctcc gctcctgaac ttcagccctg ggaatctgtc tgttgacccc	1080
[0854]	tatatggaga tagatgcctt tgtgtctctg cccagctcca gcaaggagcc tgtcttccgg	1140
[0855]	ctcagtgtgg ccactaatgt gtccgccacc ttgaccttca ataccagcaa gatcactggg	1200
[0856]	ttcctgaagc caggaaaggc aaaagtggaa ctgaaagaat ccaaagttgg actattcaat	1260
[0857]	gcagagctgt tggaagcgt cctcaactat tacatcctta acaccttcta cccaagttc	1320
[0858]	aatgataagt tggccgaagg cttccccctt cctctgctga agcgtgttca gctctacgac	1380
[0859]	cttgggctgc agatccataa ggacttctg ttcttgggtg ccaatgtcca atacatgaga	1440
[0860]	gtttga	1446
[0861]	<210>	22
[0862]	<211>	1569
[0863]	<212>	DNA
[0864]	<213>	智人
[0865]	<400>	22
[0866]	atgagtctgc taaactgtga aaacagctgt ggatccagcc agtctgaaag tgactgctgt	60
[0867]	gtggccatgg ccagctcctg tagcgtgtga acaaaagatg atagtgtggg tggaactgcc	120
[0868]	agcacgggga acctctccag ctcatctatg gaggagatcc agggatatga tgtagagttt	180
[0869]	gacccacccc tggaagcaa gtatgaatgc cccatctgct tgatggcatt acgagaagca	240
[0870]	gtgcaaagc catgcggcca taggttctgc aaagcctgca tcataaaatc aataagggat	300
[0871]	gcaggtcaca aatgtccagt tgacaatgaa atactgctgg aaaatcaact atttccagac	360
[0872]	aattttgcaa aacgtgagat tctttctctg atggtgaaat gtccaaatga aggttgtttg	420
[0873]	cacaagatgg aactgagaca tcttgaggat catcaagcac attgtgagtt tgctcttatg	480
[0874]	gattgtcccc aatgccagcg tcccttccaa aaattccata ttaatatcca cattctgaag	540
[0875]	gattgtccaa ggagacaggt ttcttgtgac aactgtgctg catcaatggc atttgaagat	600
[0876]	aaagagatcc atgaccagaa ctgtcctttg gcaaatgtca tctgtgaata ctgcaatact	660
[0877]	atactcatca gagaacagat gcctaactat tatgatctag actgcctac agccccaatt	720
[0878]	ccatgcacat tcagtacttt tggttgccat gaaaagatgc agaggaatca cttggcacgc	780
[0879]	cacctacaag agaacaccca gtcacacatg agaatgttgg cccaggctgt tcatagtttg	840
[0880]	agcgttatac ccgactctgg gtatatctca gaggtccgga atttccagga aactattcac	900
[0881]	cagttagagg gtcgccttgt aagacaagac catcaaatcc gggagctgac tgctaaaatg	960

[0882]	gaaactcaga gtatgtatgt aagtgagctc aaacgaacca ttcgaaccct tgaggacaaa	1020
[0883]	gttgctgaaa tcgaagcaca gcagtgcatt ggaatttata ttggaagat tggcaacttt	1080
[0884]	ggaatgcatt tgaaatgtca agaagaggag aaacctgttg tgattcatag ccttgattc	1140
[0885]	tacactggca aaccgggta caaactgtgc atgcgcttgc accttcagtt accgactgct	1200
[0886]	cagcgtgtg caaactatat atcccttttt gtccacacaa tgcaaggaga atatgacagc	1260
[0887]	cacctccctt ggcccttcca gggtagaata cgccttaca ttcttgatca gtctgaagca	1320
[0888]	cctgtaaggc aaaaccacga agagataatg gatgccaaac cagagctgct tgctttccag	1380
[0889]	cgaccacaa tcccacggaa cccaaaaggt ttggtctatg taacttttat gcatctggaa	1440
[0890]	gccctaagac aaagaacttt cattaaggat gacacattat tagtgcgctg tgaggctctc	1500
[0891]	acccgctttg acatgggtag ccttcggagg gagggttttc agccacgaag tactgatgca	1560
[0892]	ggggtatag	1569
[0893]	<210>	23
[0894]	<211>	567
[0895]	<212>	DNA
[0896]	<213>	智人
[0897]	<400>	23
[0898]	atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gctggtggcg taggcaagag tgccttgacg	60
[0899]	atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac	120
[0900]	aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt	180
[0901]	caagaggagt acagtgcatt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt	240
[0902]	gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatatc accattatag agaacaaatt	300
[0903]	aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg	360
[0904]	ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagta tggaattcct	420
[0905]	tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt	480
[0906]	cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag	540
[0907]	tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa	567
[0908]	<210>	24
[0909]	<211>	570
[0910]	<212>	DNA
[0911]	<213>	智人
[0912]	<400>	24
[0913]	atgactgagt acaaactggg ggtggttga gcaggtgggt ttgggaaaag cgcactgaca	60
[0914]	atccagctaa tccagaacca cttttagat gaatatgac ccaccataga ggattcctac	120
[0915]	agaaaacaag tggttataga tggtagaacc tgtttgttgg acatactgga tacagctgga	180
[0916]	caagaagagt acagtgccat gagagaccaa tacatgagga caggcgaagg cttcctctgt	240
[0917]	gtatttgcca tcaataatag caagtcattt gcgatatta acctctacag ggagcagatt	300
[0918]	aagcgagtaa aagactcgga tgatgtacct atgggtgctag tgggaaacaa gtgtgatttg	360
[0919]	ccaacaagga cagttgatac aaaacaagcc cacgaactgg ccaagagta cgggattcca	420
[0920]	ttcattgaaa cctcagccaa gaccagacag ggtgttgaa atgcttttta cacactgga	480
[0921]	agagaaatac gccagtaccg aatgaaaaaa ctcaacagca gtgatgatgg gactcagggt	540
[0922]	tgatgggat tgccatgtgt ggtgatgtaa	570
[0923]	<210>	25

[0924]	<211> 2514	
[0925]	<212> DNA	
[0926]	<213> 智人	
[0927]	<400> 25	
[0928]	atggctagca aacgaaaatc tacaactcca tgcattggtc ggacatcaca agtagtagaa	60
[0929]	caagatgtgc ccgaggaagt agacagggcc aaagagaaag gaatcggcac accacagcct	120
[0930]	gacgtggcca aggacagttg ggcagcagaa cttgaaaact cttccaaaga aaacgaagtg	180
[0931]	atagaggtga aatctatggg ggaaagccag tccaaaaaac tccaaggtgg ttatgagtgc	240
[0932]	aaatactgcc cctactccac gcaaaacctg aacgagttca cggagcatgt cgacatgcag	300
[0933]	catcccaacg tgattctcaa cccctctac gtgtgtgcag aatgtaactt cacaaccaa	360
[0934]	aagtacgact ccctatccga ccacaactcc aagttccatc ccggggaggc caacttcaag	420
[0935]	ctgaagttaa ttaaacgcaa taatcaaact gtcttggaac agtccatcga aaccaccaac	480
[0936]	catgtcgtgt ccatcaccac cagtggccct ggaactggtg acagtgattc tgggatctcg	540
[0937]	gtgagtaaaa ccccatcat gaagcctgga aaacaaaag cgcatgcaa gaaggtgcc	600
[0938]	aagaagcccg aggagatcac ccccgagaac cacgtggaag ggaccgccc cctggtgaca	660
[0939]	gacacagctg agatcctctc gagactcggc ggggtggagc tctccaaga cacattagga	720
[0940]	cacgtcatgc cttctgtaca gctgccacca aatatcaacc ttgtgcccga ggtccctgtc	780
[0941]	ccactaaata ctaccaata caactctgcc ctggatacaa atgccacgat gatcaactct	840
[0942]	ttcaacaagt ttccttacc gaccaggtc gagttgtcct ggctgacagc tgcctccaa	900
[0943]	caccagagg agcacatcag aatctggttt gccaccagc gcttaaagca tggcatcagc	960
[0944]	tgttccccag aagagtgga ggaggcccg aagaagatgt tcaacggcac catccagtca	1020
[0945]	gtacccccga ccatcactgt gctgccgcc cagttggccc ccacaaaggt gacgcagccc	1080
[0946]	atctccaga cggctctacc gtgccagatc ctcgccaga ctagcctggt gctgactcag	1140
[0947]	gtgaccagcg ggtcaacaac cgtctcttgc tccccatca cacttgccgt ggcaggagtc	1200
[0948]	accaaccatg gccagaagag acccttggtg actccccaaag ctgccccga acccaagcgt	1260
[0949]	ccacacatcg ctacagtgcc agagccccc ccaaggtgg ccaaccccc gctcacacca	1320
[0950]	gccagtgacc gcaagaagac aaaggagcag atagcacatc tcaaggccag ctttctccag	1380
[0951]	agccagttcc ctgacgatgc cgaggtttac cggctcatcg aggtgactgg ctttgccagg	1440
[0952]	agcgagatca agaagtgtt cagtgaccac cgatatcggg gtcaaagggg catcgtccac	1500
[0953]	atcaccagcg aatcccttgc caaagaccag ttggccatcg cggcctccc acacggtcgc	1560
[0954]	acgtatcatg cgtaccaga ctttgcccc cagaagttca aagagaaaac acagggtcag	1620
[0955]	gttaaaatct tggaagacag ctttttgaag agttcttttc ctaccaagc agaactggat	1680
[0956]	cggctaaggg tggagaccaa gctgagcagg agagagatcg actcctggtt ctcgagagg	1740
[0957]	cggaagcttc gagacagcat ggaacaagct gtcttggtt ccatggggtc tggcaaaaa	1800
[0958]	ggccaagatg tgggagcccc caatggtgct ctgtctcgac tcgaccagct ctccggtgcc	1860
[0959]	cagttaacaa gttctctgcc cagcccttcg ccagcaattg caaaaagtca agaacaggtt	1920
[0960]	catctcctga ggagcacgtt tgcaagaacc cagtggccta ctcccagga gtacgaccag	1980
[0961]	ttagcgcca agactggcct ggtccgaact gagattgtgc gttggttcaa ggagaacaga	2040
[0962]	tgttctgtga aaacgggaac cgtgaagtgg atggagcagt accagacca gcccatggca	2100
[0963]	gatgatcacg gctacgatgc cgtagcaagg aaagcaacaa aacctatggc cgagagcccc	2160
[0964]	aagaacgggg gtgatgtggt tccacaatat tacaaggacc caaaaagct ctgcgaagag	2220
[0965]	gacttggaag agttggtgac cagggtaaaa gtaggcagcg agccagcaaa agactgtttg	2280

[0966]	ccagcaaagc cctcagaggc cacctcagac cggtcagagg gcagcagccg ggacggccag	2340
[0967]	ggtagcgacg agaacgagga gtcgagcggt gtggattacg tggaggtgac ggtcggggag	2400
[0968]	gaggatgcga tctcagatag atcagatagc tggagtcagg ctgcggcaga aggtgtgtcg	2460
[0969]	gaactggctg aatcagactc cgactgcgtc cctgcagagg ctggccaggc ctag	2514
[0970]	<210> 26	
[0971]	<211> 1182	
[0972]	<212> DNA	
[0973]	<213> 智人	
[0974]	<400> 26	
[0975]	atgcccaga agaagccgac gcccatccag ctgaacccgg ccccgacgg ctctgcagtt	60
[0976]	aacgggacca gctctgcgga gaccaacttg gaggccttgc agaagaagct ggaggagcta	120
[0977]	gagcttgatg agcagcagcg aaagcgctt gaggccttgc ttaccagaa gcagaaggtg	180
[0978]	ggagaactga aggatgacga ctttgagaag atcagtgagc tgggggctgg caatggcggt	240
[0979]	gtggtgttca aggtctccca caagccttct ggcctgggtca tggccagaaa gctaattcat	300
[0980]	ctggagatca aaccgcaat ccggaaccag atcataagg agctgcaggt tctgcatgag	360
[0981]	tgcaactctc cgtacatcgt gggcttctat ggtgcgttct acagcgatgg cgagatcagt	420
[0982]	atctgcatgg agcacatgga tggaggttct ctggatcaag tcctgaagaa agctggaaga	480
[0983]	attcctgaac aaattttagg aaaagttagc attgctgtaa taaaaggcct gacatatctg	540
[0984]	agggagaagc acaagatcat gcacagagat gtcaagccct ccaacatcct agtcaactcc	600
[0985]	cgtggggaga tcaagctctg tgactttggg gtcagcgggc agctcatcga ctccatggcc	660
[0986]	aactccttcg tgggcacaag gtctacatg tcgccagaaa gactccaggg gactcattac	720
[0987]	tctgtgcagt cagacatctg gagcatggga ctgtctctgg tagagatggc ggttgggagg	780
[0988]	tatcccatcc ctctccaga tgccaaggag ctggagctga tgtttgggtg ccagggtgaa	840
[0989]	ggagatgcgg ctgagacccc acccaggcca aggaccccg ggaggccct tagctcatac	900
[0990]	ggaatggaca gccgacctc catggcaatt tttagattgt tggattacat agtcaacgag	960
[0991]	cctcctcaa aactgcccg tggagtgtc agtctggaat ttcaagattt tgtgaataaa	1020
[0992]	tgcttaataa aaaacccgc agagagagca gatttgaagc aactcatggt tcatgctttt	1080
[0993]	atcaagagat ctgatgctga ggaagtggat ttgacaggtt ggctctgctc caccatcggc	1140
[0994]	cttaaccagc ccagcacacc aacctatgct gctggcgtct aa	1182
[0995]	<210> 27	
[0996]	<211> 1203	
[0997]	<212> DNA	
[0998]	<213> 智人	
[0999]	<400> 27	
[1000]	atgctggccc ggaggaagcc ggtgctgccg gcgctcacca tcaaccctac catcgccgag	60
[1001]	ggcccatccc ctaccagcga gggcgctcc gaggcaaacc tgggtggacct gcagaagaag	120
[1002]	ctggaggagc tggaacttga cgagcagcag aagaagcggc tggaagcctt tctcaccag	180
[1003]	aaagccaagg tcggcgaact caaagacgat gacttcgaaa ggatctcaga gctgggcgcg	240
[1004]	ggcaacggcg ggggtgtcac caaagtccag cacagaccct cgggcctcat catggccagg	300
[1005]	aagctgatcc accttgagat caagccggcc atccggaacc agatcatccg cgagctgcag	360
[1006]	gtctctcacg aatgcaactc gccgtacatc gtgggcttct acggggcctt ctacagtgc	420
[1007]	ggggagatca gcatttgcag ggaacacatg gacggcggt ccttgacca ggtgctgaaa	480

[1008]	gaggccaaga ggattcccga ggagatcctg gggaaagtca gcatcgcggt tctccggggc	540
[1009]	ttggcgtacc tccgagagaa gcaccagatc atgcaccgag atgtgaagcc ctccaacatc	600
[1010]	ctcgtgaact ctagagggga gatcaagctg tgtgacttcg gggtagcgcg ccagctcatc	660
[1011]	gactccatgg ccaactcctt cgtgggcacg cgctcctaca tggctccgga gcggttgacg	720
[1012]	ggcacacatt actcggtgca gtcggacatc tggagcatgg gcctgtccct ggtggagctg	780
[1013]	gccgtcggaa ggtaccccat ccccccggc gacgccaag agctggaggc catctttggc	840
[1014]	cggcccgtgg tcgacgggga agaaggagag cctcacagca tctgcctcg gccgagggcc	900
[1015]	cccgggcgcc ccgtcagcgg tcacgggatg gatagccggc ctgccatggc catctttgaa	960
[1016]	ctcctggact atattgtgaa cgagccacct cctaagctgc ccaacggtgt gttcaccccc	1020
[1017]	gacttccagg agttttgcaa taaatgcctc atcaagaacc cagcggagcg ggcggacctg	1080
[1018]	aagatgctca caaaccacac cttcatcaag cggctccgagg tggaagaagt ggattttgcc	1140
[1019]	ggctggttgt gtaaaacct gcggctgaac cagcccgga caccacgcg caccgccgtg	1200
[1020]	tga	1203
[1021]	<210>	28
[1022]	<211>	1074
[1023]	<212>	DNA
[1024]	<213>	智人
[1025]	<400>	28
[1026]	atggcggcgg cggcggctca ggggggcggg ggcggggagc cccgtagaac cgagggggtc	60
[1027]	ggcccggggg tcccggggga ggtggagatg gtgaaggggc agccgttcga cgtgggccc	120
[1028]	cgctacacgc agttgcagta catcggcgag ggcgcgtacg gcatggtcag ctcgccctat	180
[1029]	gaccacgtgc gcaagactcg cgtggccatc aagaagatca gccccttcga acatcagacc	240
[1030]	tactgccagc gcacgtccg ggagatccag atcctgctgc gcttcgcca tgagaatgtc	300
[1031]	atcgccatcc gagacattct gcgggcgtcc accctggaag ccatgagaga tgtctacatt	360
[1032]	gtgcaggacc tgatggagac tgacctgtac aagttgctga aaagccagca gctgagcaat	420
[1033]	gaccatatct gctacttct ctaccagatc ctgcggggcc tcaagtacat ccaactccgc	480
[1034]	aacgtgctcc accgagatct aaagccctcc aacctgctca tcaacaccac ctgcgacct	540
[1035]	aagatttgtg atttcggcct ggcccggatt gccgatcctg agcatgacca caccggcttc	600
[1036]	ctgacggagt atgtggtac gcgctggtac cgggccccag agatcatget gaactccaag	660
[1037]	ggctatacca agtccatcga catctggtct gtgggctgca ttctggctga gatgctctct	720
[1038]	aaccggccca tcttcctgg caagcactac ctggatcagc tcaaccacat tctgggcatc	780
[1039]	ctgggctccc catcccagga ggacctgaat tgtatcatca acatgaaggc ccgaaactac	840
[1040]	ctacagtctc tgccctccaa gaccaagtg gcttgggcca agcttttccc caagtcagac	900
[1041]	tccaaagccc ttgacctgct ggaccgatg ttaaccttta accccaataa acggatcaca	960
[1042]	gtggaggaag cgctggctca cccctacctg gagcagtact atgacccgac ggatgaggtg	1020
[1043]	ggccagtccc cagcagcagt ggggctgggg gcaggggagc aggggggcac gtag	1074
[1044]	<210>	29
[1045]	<211>	1083
[1046]	<212>	DNA
[1047]	<213>	智人
[1048]	<400>	29
[1049]	atggcggcgg cggcggcggc gggcgcgggc ccggagatgg tccgcgggca ggtgttcgac	60

[1050]	gtggggccgc gctacaccaa cctctctgtac atcggcgagg ggccttacgg catggtgtgc	120
[1051]	tctgcttatg ataattgtcaa caaagttcga gtagctatca agaaaatcag cccctttgag	180
[1052]	caccagacct actgccagag aaccctgagg gagataaaaa tcttactgcg cttcagacat	240
[1053]	gagaacatca ttggaatcaa tgacattatt cgagcaccaa ccatcgagca aatgaaagat	300
[1054]	gtatatatag tacaggacct catggaaaca gatctttaca agctcttgaa gacacaacac	360
[1055]	ctcagcaatg accatatctg ctattttctc taccagatcc tcagagggtt aaaatatatc	420
[1056]	cattcagcta acgttctgca ccgtgacctc aagccttcca acctgctgct caacaccacc	480
[1057]	tgtgatctca agatctgtga ctttgacctg gcccggtgtg cagatccaga ccatgatcac	540
[1058]	acagggttcc tgacagaata tgtggccaca cgttggtaca gggctccaga aattatgttg	600
[1059]	aattccaagg gctacaccaa gtccattgat atttggtctg taggctgcat tctggcagaa	660
[1060]	atgctttcta acaggcccat ctttcaggag aagcattatc ttgaccagct gaaccacatt	720
[1061]	ttgggtattc ttggatcccc atcacaagaa gacctgaatt gtataataaa tttaaaagct	780
[1062]	aggaactatt tgctttctct tccacacaaa aataaggtgc catggaacag gctgttccca	840
[1063]	aatgctgact ccaaagctct ggacttattg gacaaaatgt tgacattcaa cccacacaag	900
[1064]	aggattgaag tagaacaggc tctggcccac ccatatctgg agcagtatta cgaccagagt	960
[1065]	gacgagccca tcgccgaagc accattcaag ttcgacatgg aattggatga cttgcctaag	1020
[1066]	gaaaagctca aagaactaat ttttgaagag actgctagat tccagccagg atacagatct	1080
[1067]	taa	1083
[1068]	<210>	30
[1069]	<211>	954
[1070]	<212>	DNA
[1071]	<213>	智人
[1072]	<400>	30
[1073]	atgttccagg cggccgagcg cccccaggag tgggccaatgg agggcccccg cgacgggctg	60
[1074]	aagaaggagc ggctactgga cgaccgccac gacagcgcc tggactccat gaaagacgag	120
[1075]	gagtacgagc agatgggtcaa ggagctgcag gagatccgcc tcgagccgca ggaggtgccg	180
[1076]	cgcggtctcg agccctggaa gcagcagctc accgaggacg gggactcgtt cctgcacttg	240
[1077]	gccatcatcc atgaagaaaa ggcactgacc atggaagtga tccgccagggt gaaggagac	300
[1078]	ctggccttcc tcaacttcca gaacaacctg cagcagactc cactccactt ggctgtgatc	360
[1079]	accaaccagc cagaaattgc tgaggcaact ctgggagctg gctgtgatcc tgagctccga	420
[1080]	gactttcgag gaaatacccc cctacacctt gcctgtgagc agggctgcct ggccagcgtg	480
[1081]	ggagtcctga ctcagtcctg caccaccccg cacctccact ccatcctgaa ggctaccaac	540
[1082]	tacaatggcc acacgtgtct acacttagcc tctatccatg gctacctggg catcgtggag	600
[1083]	cttttggtgt ccttgggtgc tgatgtcaat gctcaggagc cctgtaatgg ccggactgcc	660
[1084]	cttcacctcg cagtggacct gcaaaatcct gacctggtgt cactcctggt gaagtgtggg	720
[1085]	gctgatgtca acagagttac ctaccagggc tatttctccct accagctcac ctggggccgc	780
[1086]	ccaagcaccg ggatacagca gcagctgggc cagctgacac tagaaaacct tcagatgctg	840
[1087]	ccagagagtg aggatgagga gagctatgac acagagtcag agttcacgga gttcacagag	900
[1088]	gacgagctgc cctatgatga ctgtgtgttt ggaggccagc gtctgacgtt atga	954
[1089]	<210>	31
[1090]	<211>	1443
[1091]	<212>	DNA

[1092]	<213> 智人	
[1093]	<400> 31	
[1094]	atgagcgacg tggctattgt gaaggagggt tggctgcaca aacgagggga gtacatcaag	60
[1095]	acctggcggc cacgctactt cctcctcaag aatgatggca ccttcattgg ctacaaggag	120
[1096]	cggccgcagg atgtggacca acgtgaggct cccctcaaca acttctctgt ggcgcagtgc	180
[1097]	cagctgatga agacggagcg gccccggccc aacaccttca tcatccgctg cctgcagtgg	240
[1098]	accactgtca tcgaacgcac cttccatgtg gagactcctg aggagcggga ggagtggaca	300
[1099]	accgccatcc agactgtggc tgacggcctc aagaagcagg aggaggagga gatggacttc	360
[1100]	cggtcgggct caccagtgca caactcaggg gctgaagaga tggaggtgtc cctggccaag	420
[1101]	cccaagcacc gcgtgaccat gaacgagttt gactacctga agctgctggg caagggcact	480
[1102]	ttcggcaagg tgatcctggt gaaggagaag gccacaggcc gctactacgc catgaagatc	540
[1103]	ctcaagaagg aagtcacgt ggccaaggac gaggtggccc acacactcac cgagaaccgc	600
[1104]	gtcctgcaga actccaggca ccccttctc acagccctga agtactcttt ccagaccac	660
[1105]	gaccgcctct gctttgtcat ggagtacgcc aacgggggcg agctgttctt ccacctgtcc	720
[1106]	cgggagcgtg tgttctccga ggaccgggcc cgcttctatg gcgctgagat tgtgtcagcc	780
[1107]	ctggactacc tgcactcgga gaagaacgtg gtgtaccggg acctcaagct ggagaacctc	840
[1108]	atgctggaca aggacgggca cattaagatc acagacttcg ggctgtgcaa ggaggggatc	900
[1109]	aaggacggtg ccacatgaa gaccttttgc ggcacacctg agtacctggc ccccgaggtg	960
[1110]	ctggaggaca atgactacgg ccgtgcagtg gactggtggg ggctgggctg ggtcatgtac	1020
[1111]	gagatgatgt gcggtcgctt gcccttctac aaccaggacc atgagaagct ttttgagctc	1080
[1112]	atcctcatgg aggagatccg cttcccgcgc acgcttggtc ccgaggccaa gtccttgctt	1140
[1113]	tcagggtctg tcaagaagga cccaagcag aggcttggtc ggggctccga ggacgccaa	1200
[1114]	gagatcatgc agcatcgctt ctttgccggt atcgtgtggc agcacgtgta cgagaagaag	1260
[1115]	ctcagccac ctttaagcc ccaggtcacg tgggagactg acaccaggta ttttgatgag	1320
[1116]	gagttcacgg ccagatgat caccatcaca ccacctgacc aagatgacag catggagtgt	1380
[1117]	gtggacagcg agcgcaggcc ccacttcccc cagttctcct actcgccag cggcacggcc	1440
[1118]	tga	1443
[1119]	<210> 32	
[1120]	<211> 957	
[1121]	<212> DNA	
[1122]	<213> 智人	
[1123]	<400> 32	
[1124]	atgtccaagc caccgcacc caaccccaca ccccccgga acctggactc ccggaccttc	60
[1125]	atcaccattg gagacagaaa ctttgagggt gaggtgatg acttggtgac catctcagaa	120
[1126]	ctgggccgtg gagcctatgg ggtggtagag aaggtgcggc acgccagag cggcaccatc	180
[1127]	atggccgtga agcggatccg ggccaccgtg aactcacagg agcagaagcg gctgctcatg	240
[1128]	gacctggaca tcaacatgcg cacggtcgac tgtttctaca ctgtcacctt ctacggggca	300
[1129]	ctattcagag agggagacgt gtggatctgc atggagctca tggacacatc cttggacaag	360
[1130]	ttctaccgga aggtgctgga taaaaacatg acaattccag aggacatcct tggggagatt	420
[1131]	gctgtgtcta tcgtgcgggc cctggagcat ctgcacagca agctgtcggg gatccacaga	480
[1132]	gatgtgaagc cctccaatgt ctttatcaac aaggagggcc atgtgaagat gtgtgacttt	540
[1133]	ggcatcagtg gctacttggg ggactctgtg gccaaagcga tggatgccgg ctgcaagccc	600

[1134]	tacatggccc ctgagaggat caaccagag ctgaaccaga agggctacaa tgtcaagtcc 660
[1135]	gacgtctgga gcctgggcat caccatgatt gagatggcca tcctgcggtt cccttacgag 720
[1136]	tcctggggga ccccggtcca gcagctgaag cagggtgttg aggagccgtc ccccgagctc 780
[1137]	ccagccgacc gtttctcccc cgagtttgtg gacttcactg ctcagtgcct gaggaagaac 840
[1138]	cccgcagagc gtatgagcta cctggagctg atggagcacc ctttcttcac cttgcacaaa 900
[1139]	accaagaaga cggacattgc tgccttcgtg aaggagatcc tgggagaaga ctcatag 957
[1140]	<210> 33
[1141]	<211> 837
[1142]	<212> DNA
[1143]	<213> 智人
[1144]	<400> 33
[1145]	atggaactgg gacgaggtgc gtacgggggtg gtggagaaga tgcggcacgt gccagcggg 60
[1146]	cagatcatgg cagtgaagcg gatccgagcc acagtaaata gccaggaaca gaaacggcta 120
[1147]	ctgatggatt tggatatttc catgaggacg gtggactgtc cattcactgt caccttttat 180
[1148]	ggcgcaactgt ttcgggaggg tgatgtgttg atctgcatgg agctcatgga tacatcacta 240
[1149]	gataaattct acaaacaagt tattgataaa ggccagacaa ttccagagga catcttaggg 300
[1150]	aaaatagcag tttctattgt aaaagcatta gaacatttac atagtaagct gtctgtcatt 360
[1151]	cacagagacg tcaagccttc taatgtactc atcaatgctc tcgggtcaagt gaagatgtgc 420
[1152]	gattttggaa tcagtggcta cttggtggac tctgttgcta aaacaattga tgcaggttgc 480
[1153]	aaaccataca tggccctga aagaataaac ccagagctca accagaaggg atacagtgtg 540
[1154]	aagtctgaca tttggagtct gggcatcacg atgattgagt tggccatcct tcgatttccc 600
[1155]	tatgattcat ggggaactcc atttcagcag ctcaaacagg tggtagagga gccatcgcca 660
[1156]	caactcccag cagacaagtt ctctgcagag tttgttgact ttacctcaca gtgcttaaag 720
[1157]	aagaattcca aagaacggcc tacataccca gagctaatgc aacatccatt tttacccta 780
[1158]	catgaatcca aaggaacaga tgtggcatct tttgtaaaac tgattcttgg agactaa 837
[1159]	<210> 34
[1160]	<211> 1083
[1161]	<212> DNA
[1162]	<213> 智人
[1163]	<400> 34
[1164]	atgtctcagg agaggccac gttctaccgg caggagctga acaagacaat ctgggaggtg 60
[1165]	cccagcgtt accagaacct gtctccagtg ggctctggcg cctatggctc tgtgtgtgct 120
[1166]	gcttttgaca caaaaacggg gttacgtgtg gcagtgaaga agctctccag accatttcag 180
[1167]	tccatcattc atgcgaaaag aacctacaga gaactgcggt tacttaaaca tatgaaacat 240
[1168]	gaaaatgtga ttggtctgtt ggacgttttt acacctgcaa ggtctctgga ggaattcaat 300
[1169]	gatgtgtatc tggtagacca tctcatgggg gcagatctga acaacattgt gaaatgtcag 360
[1170]	aagcttacag atgaccatgt tcagttcctt atctacaaa ttctccgagg tctaaagtat 420
[1171]	atacattcag ctgacataat tcacaggac ctaaaacctg gtaatctagc tgtgaatgaa 480
[1172]	gactgtgagc tgaagattct ggatttttga ctggctcggc acacagatga tgaaatgaca 540
[1173]	ggctacgtgg ccactaggtg gtacagggct cctgagatca tgctgaactg gatgcattac 600
[1174]	aaccagacag ttgatatttg gtcagtggga tgcataatgg ccgagctgtt gactggaaga 660
[1175]	acattgtttc ctggtacaga ccatattaac cagcttcagc agattatgcg tctgacagga 720

[1176]	acaccccccg cttatctcat taacaggatg ccaagccatg aggcaagaaa ctatattcag	780
[1177]	tctttgactc agatgccgaa gatgaacttt gcgaatgtat ttattggtgc caatccccctg	840
[1178]	gctgtcgact tgctggagaa gatgcttgta ttggactcag ataagagaat tacagcggcc	900
[1179]	caagcccttg cacatgccta ctttgctcag taccacgatc ctgatgatga accagtggcc	960
[1180]	gatccttatg atcagtcctt tgaaagcagg gacctcctta tagatgagtg gaaaagcctg	1020
[1181]	acctatgatg aagtcacag ctttgtcca ccaccccttg accaagaaga gatggagtcc	1080
[1182]	tga	1083
[1183]	<210>	35
[1184]	<211>	1656
[1185]	<212>	DNA
[1186]	<213>	智人
[1187]	<400>	35
[1188]	atggctggtg atctttcagc aggtttcttc atggaggaac ttaatacata ccgtcagaag	60
[1189]	cagggagtag tacttaata tcaagaactg cctaattcag gacctccaca tgataggagg	120
[1190]	tttacatttc aagttataat agatggaaga gaatttcag aaggtgaagg tagatcaaag	180
[1191]	aaggaagcaa aaatgccgc agccaaatta gctgttgaga tacttaataa ggaaaagaag	240
[1192]	gcagttagtc ctttattatt gacaacaacg aattcttcag aaggattatc catggggaat	300
[1193]	tacataggcc ttatcaatag aattgcccag aagaaaagac taactgtaaa ttatgaacag	360
[1194]	tgtgcatcgg gggtagcatg gccagaagga ttctattata aatgcaaaat gggacagaaa	420
[1195]	gaatatagta ttggtacagg ttctactaaa caggaagcaa aacaattggc cgctaaactt	480
[1196]	gcatactctc agatattatc agaagaaacc tcagtgaat ctgactacct gtctctgtgt	540
[1197]	tcttttgcta ctacgtgtga gtcccaaagc aactctttag tgaccagcac actcgcttct	600
[1198]	gaatcatcat ctgaaggatg cttctcagca gatacatcag agataaattc taacagtgc	660
[1199]	agtttaaaaa gttcttcgtt gcttatgaat ggtctcagaa ataatacaag gaaggcaaaa	720
[1200]	agatctttgg caccagatt tgacctcct gacatgaaag aaacaaagta tactgtggac	780
[1201]	aagaggtttg gcatggattt taaagaaata gaattaattg gctcaggtgg atttgccaa	840
[1202]	gttttcaaag caaacacag aattgacgga aagacttacg ttattaaacg tgttaaatat	900
[1203]	aataacgaga aggcggagcg tgaagtaaaa gcattggcaa aacttgatca tgtaaattt	960
[1204]	gttcactaca atggctgttg ggatggattt gattatgatc ctgagaccag tgatgattct	1020
[1205]	cttgagagca gtgattatga tcctgagaac agcaaaaata gttcaaggtc aaagactaag	1080
[1206]	tgctttttca tccaaatgga attctgtgat aaaggacct tggaacaatg gattgaaaaa	1140
[1207]	agaagaggcg agaaactaga caaagttttg gctttggaac tctttgaaca aataacaaaa	1200
[1208]	ggggtggatt atatacatc aaaaaatta attcatagag atcttaagcc aagtaataa	1260
[1209]	ttcttagtag atacaaaaca agtaaagatt ggagactttg gacttgtaac atctctgaaa	1320
[1210]	aatgatggaa agcgaacaag gagtaaggga actttgcgat acatgagccc agaacagatt	1380
[1211]	tcttcgcaag actatgaaa ggaagtggac ctctacgctt tggggctaatt tcttgctgaa	1440
[1212]	cttcttcacg tatgtgacac tgcttttgaa acatcaaagt ttttcacaga cctacgggat	1500
[1213]	ggcatcatct cagatatatt tgataaaaaa gaaaaaactc ttctacagaa attactctca	1560
[1214]	aagaaacctg aggatcgacc taacacatct gaaataacta ggaccttgac tgtgtggaag	1620
[1215]	aaaagcccag agaaaaatga acgacacaca tgtttag	1656
[1216]	<210>	36
[1217]	<211>	2892

[1218]	<212> DNA	
[1219]	<213> 智人	
[1220]	<400> 36	
[1221]	atggcggtc agcggtacc agcgccaac tccaatggc tccctcgctg caagtcagag	60
[1222]	gggacctga ttgacctgag cgaagggtt ttagagacga gctttaatga catcaaagt	120
[1223]	ccttctccca gtgccttgct cgtagacaac cccacacctt tcggaatgc aaaggaagt	180
[1224]	attcgatca aggactattg cccaccaac ttaccacac tgaagttct caagggcgac	240
[1225]	catctctacg tcttgacac atctggcgt gagggtgtg acgcacacaa caccaccga	300
[1226]	atgggtaca tccctctc ctatgtcag ccttgaact accggaact aacctgagt	360
[1227]	gacagcggtg tgattgataa tcttcagac agccagacg aggtagcaa ggagctggag	420
[1228]	ctgctcgagg gatggacaga tgacaaaaa gtaccaggca gaatgtacag taataacct	480
[1229]	ttctggaatg ggtccagac caatccatt ctgaatgga acgtgccgt catgccagc	540
[1230]	ctggatgagc tgaatccaa agtactgtg gatttgctc tttttgacg aggtacatc	600
[1231]	tccttcaccg aatccagct agccaccag aatagcact gcaacatct cgatgagct	660
[1232]	ccagtcacaa acgactcca cgcagagccg ccggtcaggc gggacaacc ctcttcaga	720
[1233]	agcaagcgt cctacagt ctcggaact tccgtctcc aagccaagt cgatgctcc	780
[1234]	acatcgteg gtttctcac cggcttgaa tcacctgcc ccgagcaatt tcagagccg	840
[1235]	gaggatttgc gaactgcctg gctaaaccac aggaagctg ccggtcttg ccacgacct	900
[1236]	gacttgcttg gccaaagccc tggttggggc cagaccaag ccgtggagac aaacatcgt	960
[1237]	tgcaagctgg atagctccg ggtgtgtc cagcttctg acaccagcat cagcatccac	1020
[1238]	gtccccgagg gccacgtgc cctggggag acccagcaga tctccatgaa agcctgtg	1080
[1239]	gacccccgc tggagctcaa cagtgcagg tctgcagca tcagccctgt gctggaggtc	1140
[1240]	aagctgagca acctggagg gaaaacctt atcatcttg agatgaaagt gtcagccgag	1200
[1241]	ataaaaaatg accttttag caaaagcaca gtgggcctc agtgctgag gagcgactc	1260
[1242]	aaggaaggc catatgtct cgtccgctc aactgcagt gtggggacac ggtccaggca	1320
[1243]	cagctgcaca acctggagc ctgtatgtac gtggtgtcg tggccatgg cccaagcatc	1380
[1244]	ctctaccctt ccaccgtgt ggacttcac aataaaaaag tcacagtgg tctctacggc	1440
[1245]	cctaaacaca tccaccatc ctcaagacg gtagtgacca tttttgggca tgactgtgcc	1500
[1246]	ccaaagacgc tctgtgtcag cgaggtcaca cgcaggcac ccaacctgc cccgtggcc	1560
[1247]	ctgcagctgt gggggaagca ccagttcgt ttgtccagg cccaggtct caaggtctgt	1620
[1248]	atgttttcca atatgacgaa ttacgagtc aaagccagc agcaggcaa agtggtgcga	1680
[1249]	ggattccagc tgaagctgg caaggtgagc cgcctgatc tccccatcac ctcccagaac	1740
[1250]	cccaacgagc tctctgactt cacgtgcgg gttaggtga aggacacca ggaggccatc	1800
[1251]	ctcaccagc tttgtgtcca gactctcag ccccccta aaagtccat caagccttc	1860
[1252]	gggcaaagga gttttctca gaagaacgaa gtcgggaaa tcattctgt cccgtttgcc	1920
[1253]	accactacaa agtaccgac tttccaggc cggcgggtg ccagcctcaa gtttgtaag	1980
[1254]	ttgtcaaga ctgtgtgtc gcagaacaag aaccactacc tgctggagta caagaaggc	2040
[1255]	gacgggatcg cctgtcag cgaggagcg gtcaggctc ggggccagt gtggaccaag	2100
[1256]	gagtggtaca tcggctacta ccagggcagg gtgggcctc tgcacacaa gaacgtgtg	2160
[1257]	gtggtcggca gggccggcc cagcctgtc tcgggcccc agctgagcac ctcggtgtg	2220
[1258]	ctggagcaga tctgcggc ctgcaattc ctacgtaca tctatgctc cgtgaggac	2280
[1259]	ctgtcatgg agaacatcag cagctggcgc tcttcgtg acgcctggg ctacgtgaac	2340

[1260]	ctgccgctca cttttttctg ccgggcagag ctggatagtg agcccagcgg ggtggcgctcc	2400
[1261]	gtcctagaaa agctgaagga ggactgtaac aacactgaga acaaagaacg gaagtccttc	2460
[1262]	cagaaggagc ttgtgatggc cctactgaag atggactgcc agggcctggt ggtcagactc	2520
[1263]	atccaggact ttgtgctcct gaccacggct gtagaggtag cccagcgctg gcgggagctg	2580
[1264]	gctgagaagc tggccaaggt ctccaagcag cagatggacg cctacgagtc tccccaccgg	2640
[1265]	gacaggaacg gggttgtgga cagcgaggcc atgtggaagc ctgcgtatga cttcttactc	2700
[1266]	acctggagcc atcagatcgg ggacagctac cgggatgtca tccaggagct gcacctgggc	2760
[1267]	ctggacaaga tgaaaaaccc catcaccaag cgctggaagc acctcactgg gactctgac	2820
[1268]	ttggtgaact ccctggacgt tctgagagca gccgccttca gccctgcgga ccaggacgac	2880
[1269]	ttcgtgattt ga	2892
[1270]	<210>	37
[1271]	<211>	1113
[1272]	<212>	DNA
[1273]	<213>	智人
[1274]	<400>	37
[1275]	atgtgtcca actcccaggg ccagagcccg ccggtgccgt tccccgcccc ggccccgccc	60
[1276]	ccgcagcccc ccacctctgc cctgccgcac cccccggcgc agccgccgcc gccgcccccg	120
[1277]	cagcagttcc cgcagttcca cgtcaagtcc ggcctgcaga tcaagaagaa cgccatcatc	180
[1278]	gatgactaca aggtcaccag ccaggtcctg gggctgggca tcaacggcaa agttttgcag	240
[1279]	atcttcaaca agaggacca ggagaaattc gccctcaaaa tgcttcagga ctgccccaa	300
[1280]	gccccaggg aggtggagct gactggcgg gcctcccagt gccgcacat cgtacggatc	360
[1281]	gtggatgtgt acgagaatct gtacgcaggg aggaagtgc tgctgattgt catggaatgt	420
[1282]	ttggacggtg gagaactctt tagccgaatc caggatcgag gagaccaggc attcacagaa	480
[1283]	agagaagcat ccgaaatcat gaagagcatc ggtgaggcca tccagtatct gcattcaatc	540
[1284]	aacattgccc atcgggatgt caagcctgag aatctcttat acacctcaa aaggcccaac	600
[1285]	gccatcctga aactcactga ctttggcttt gccaaagaaa ccaccagcca caactctttg	660
[1286]	accactcctt gttatacacc gtactatgtg gctccagaag tgctgggtcc agagaagtat	720
[1287]	gacaagtcct gtgacatgtg gtccctgggt gtcacatgt acatcctgct gtgtgggtat	780
[1288]	cccccttct actccaacca cggccttgcc atctctccgg gcatgaagac tcgcatccga	840
[1289]	atgggccagt atgaatttcc caaccagaa tggtcagaag tatcagagga agtgaagatg	900
[1290]	ctattcggga atctgtgaa aacagagccc acccagagaa tgaccatcac cgagtttatg	960
[1291]	aaccacctt ggatcatgca atcaacaaag gtccctcaa cccactgca caccagccgg	1020
[1292]	gtcctgaagg aggacaagga gcggtgggag gatgtcaagg ggtgtcttca tgacaagaac	1080
[1293]	agcgaccagg ccacttggt gaccaggtt tga	1113

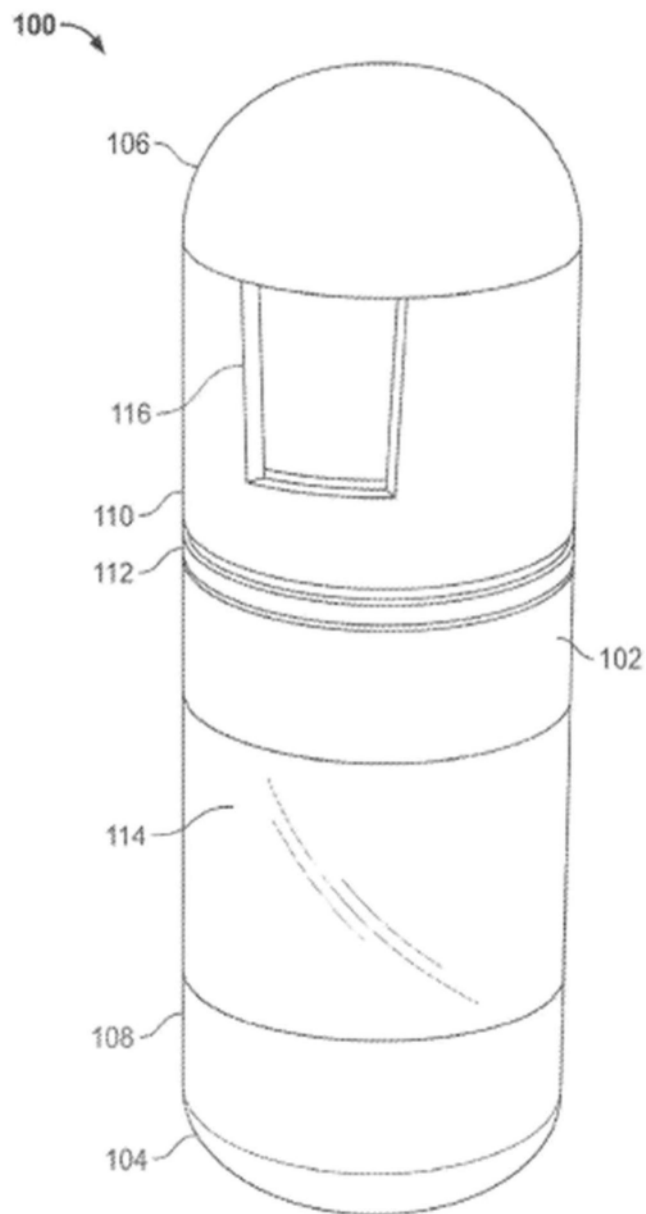


图1

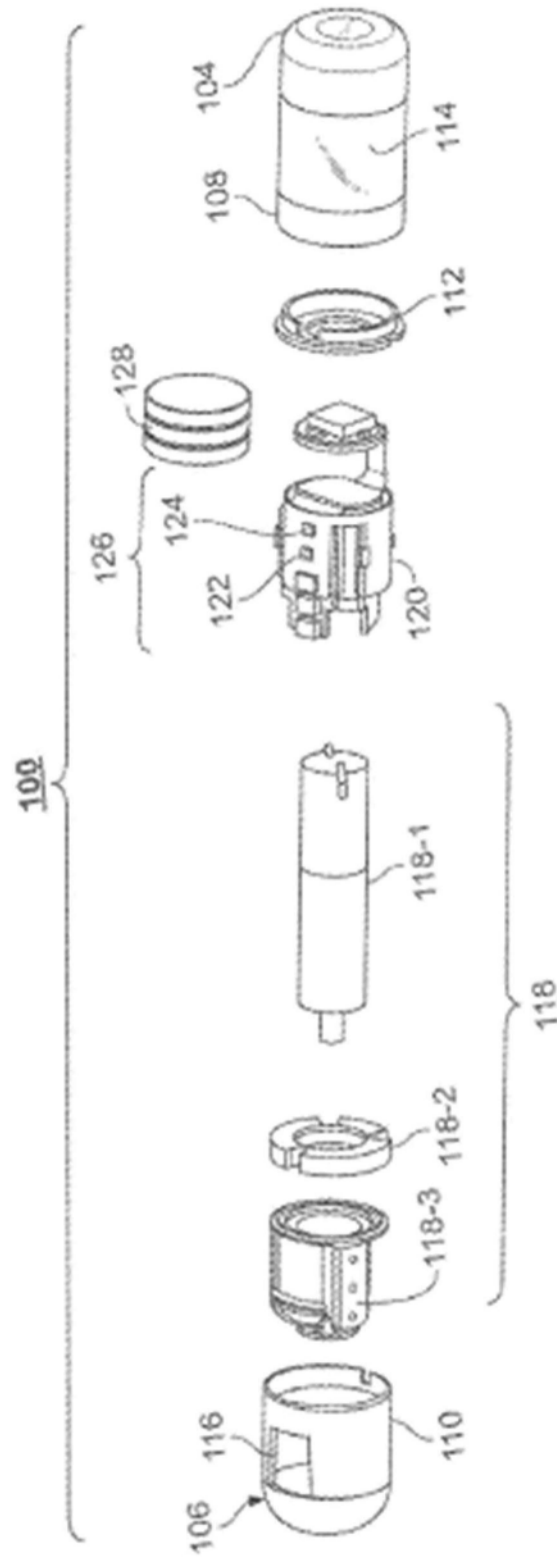


图2

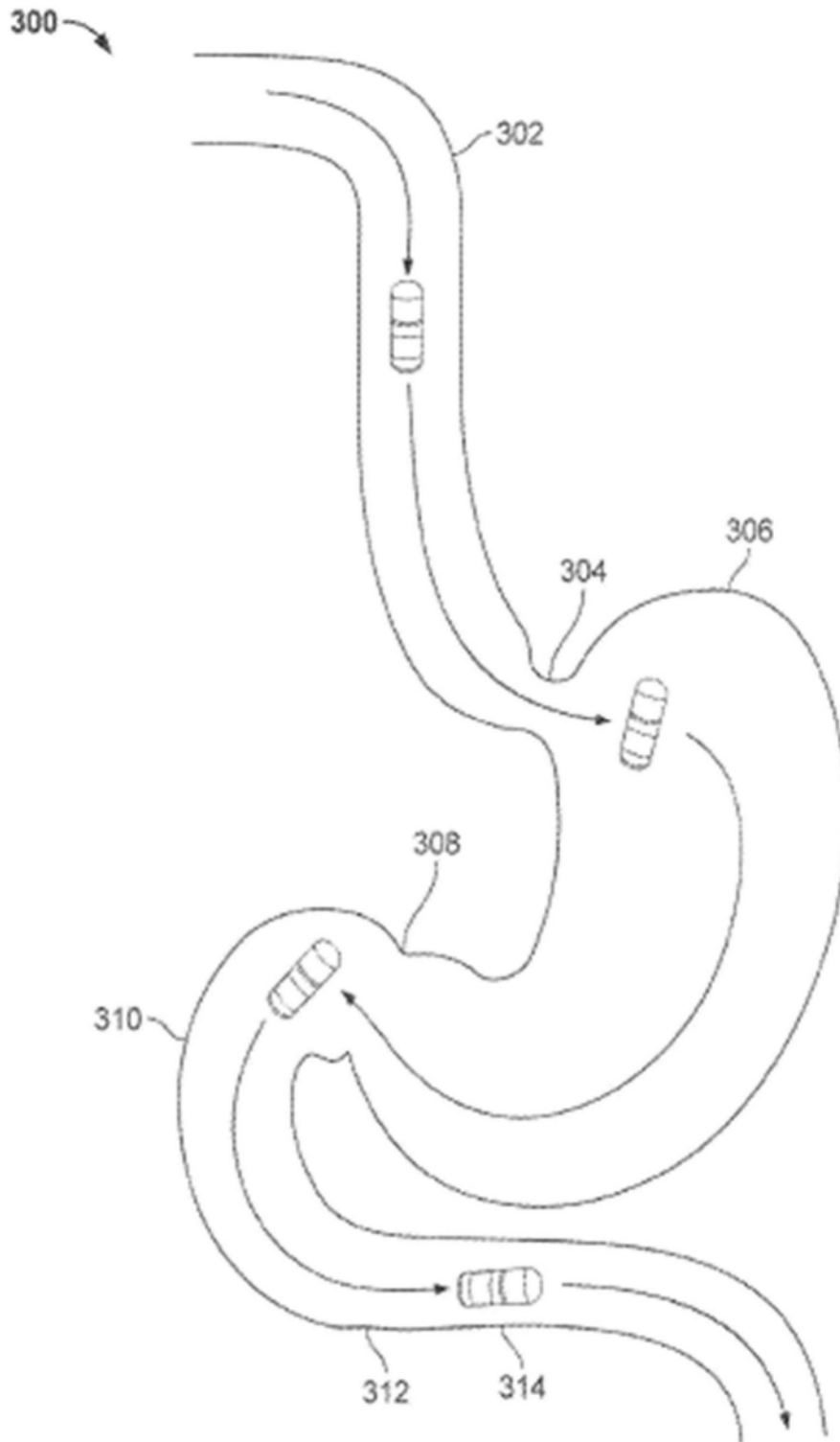


图3

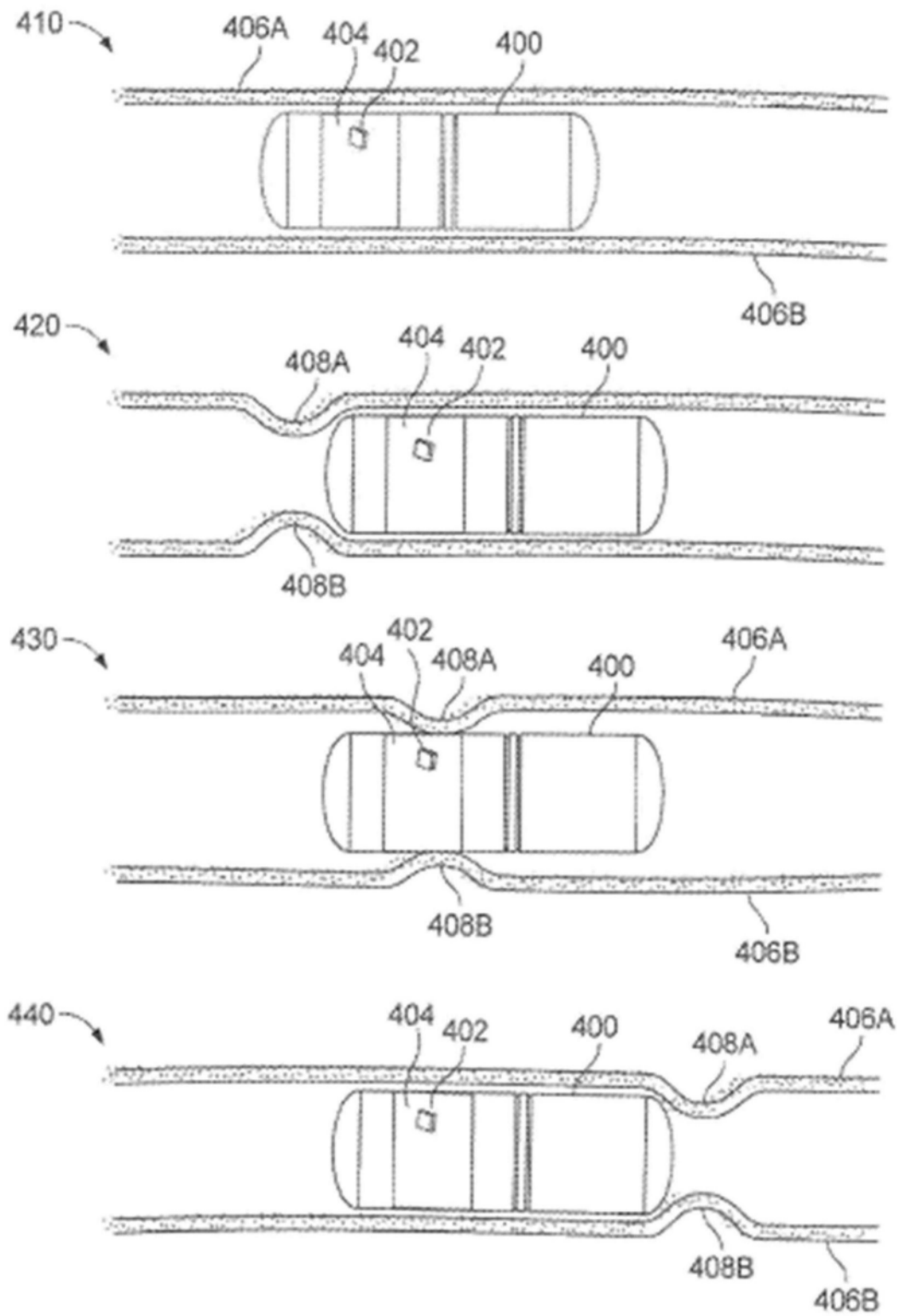


图4

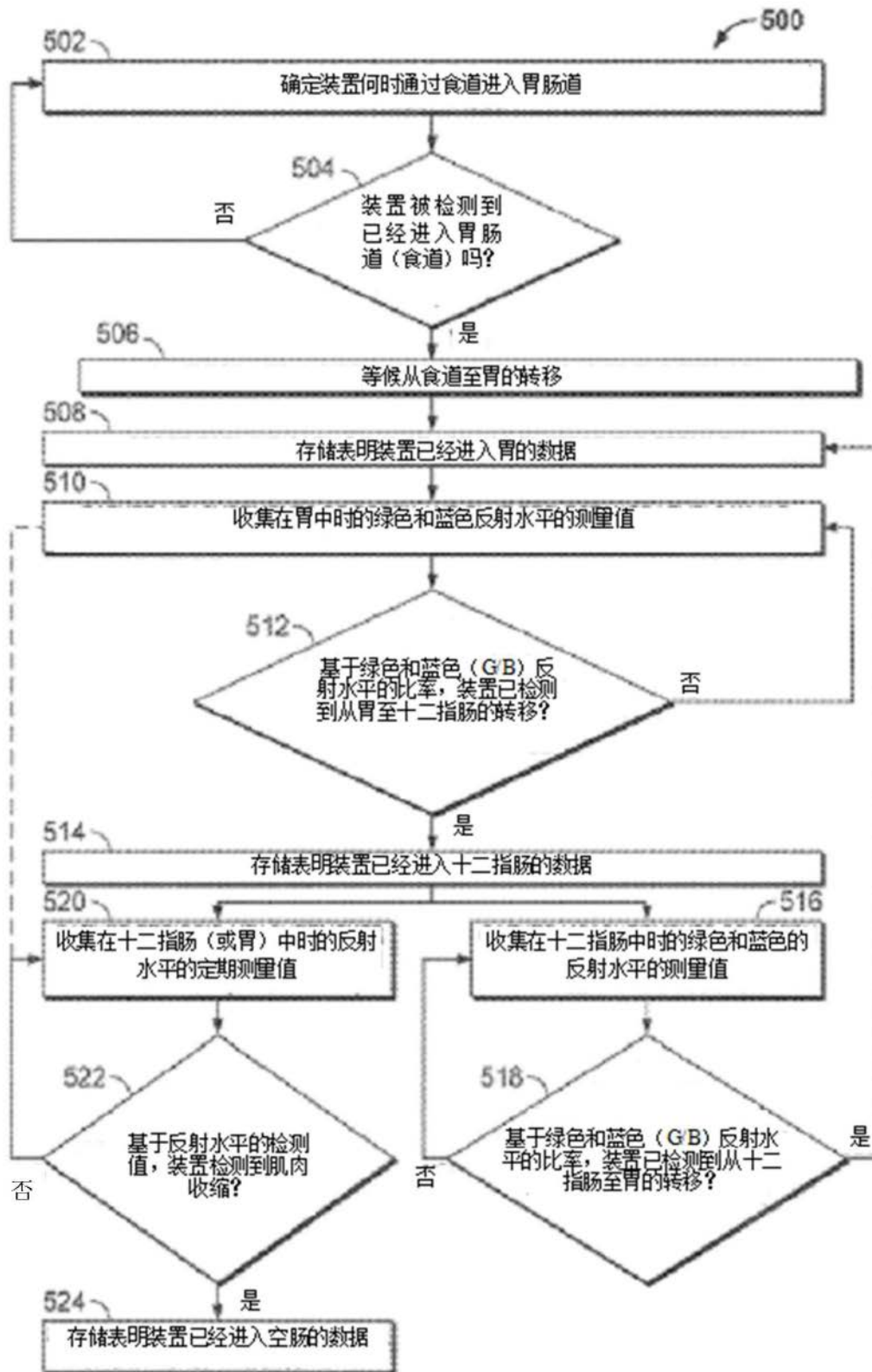


图5

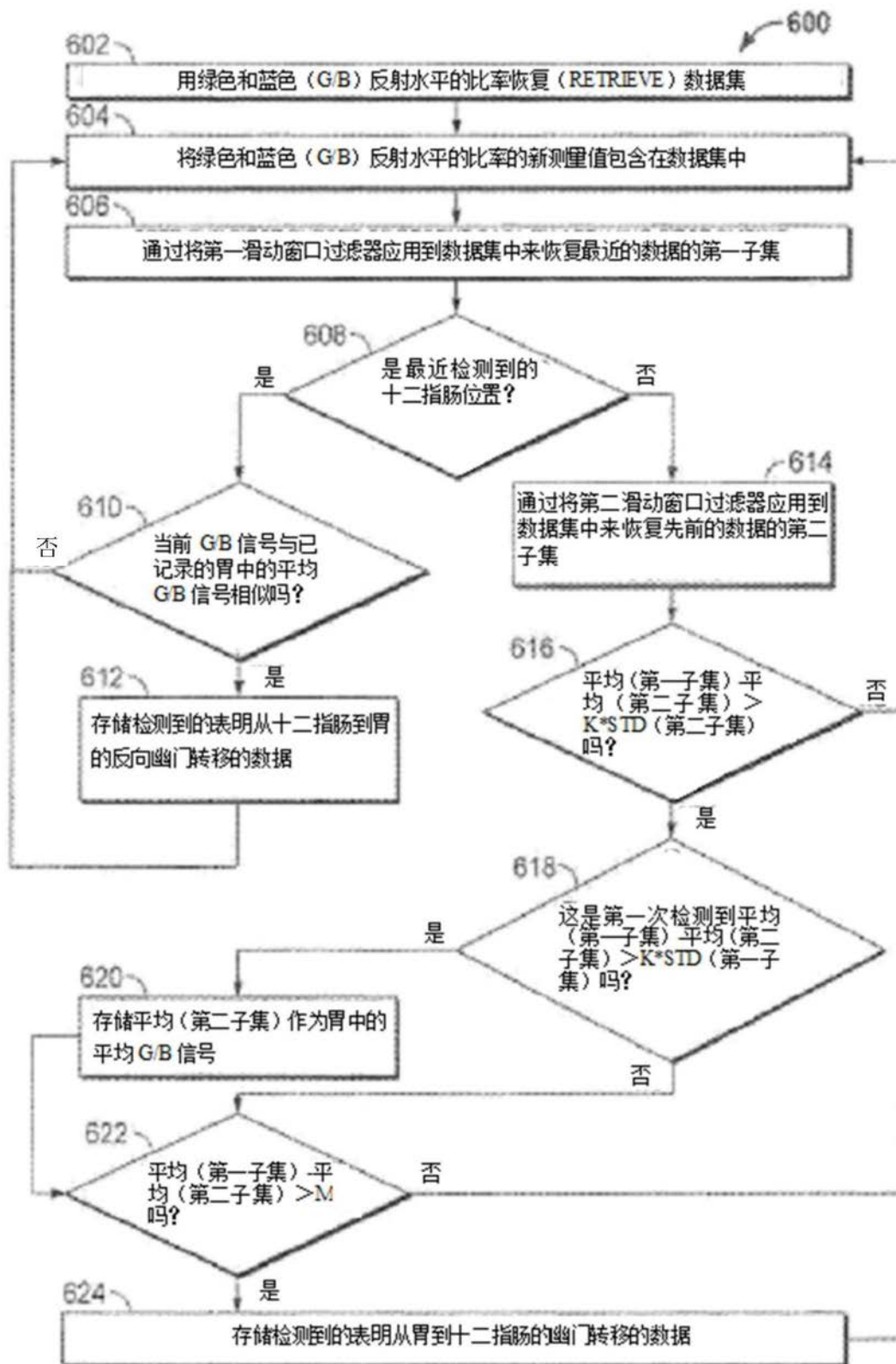


图6

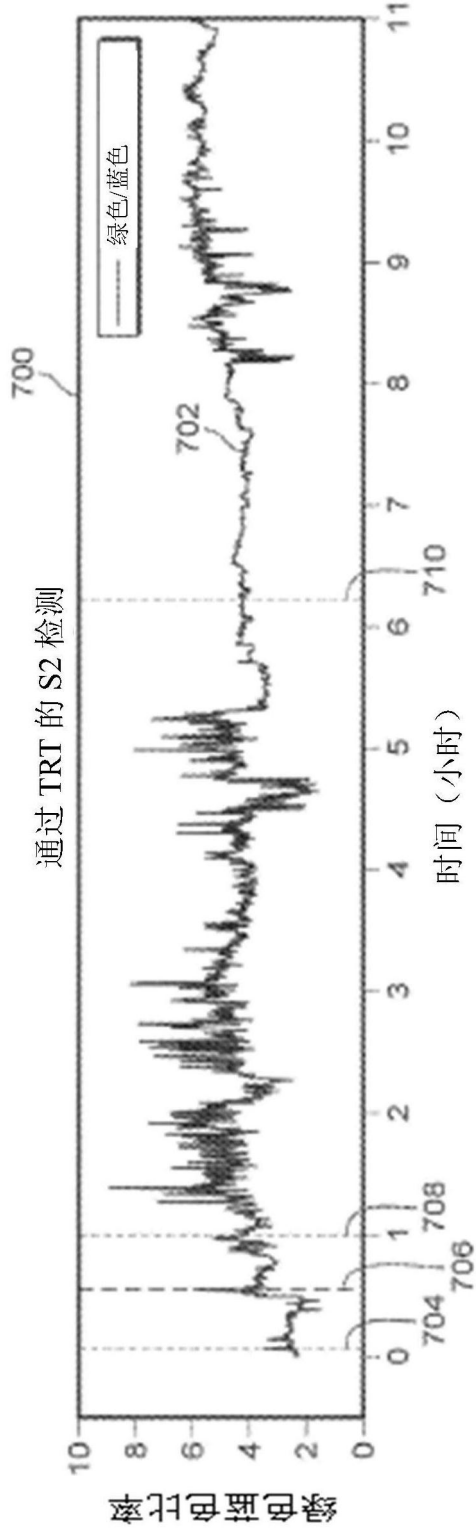


图7

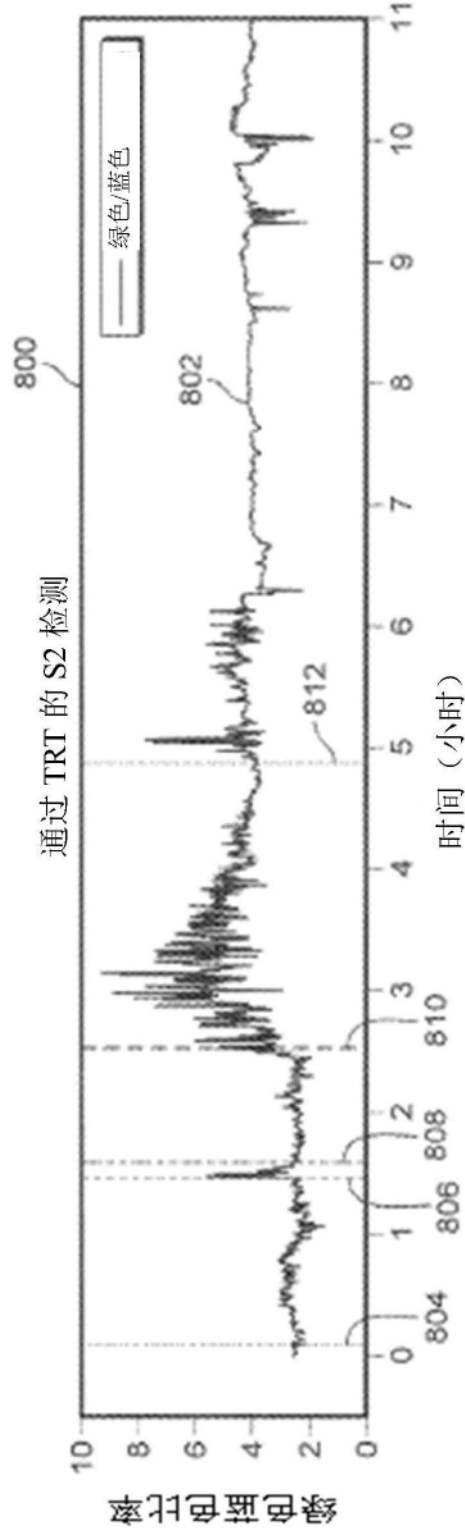


图8

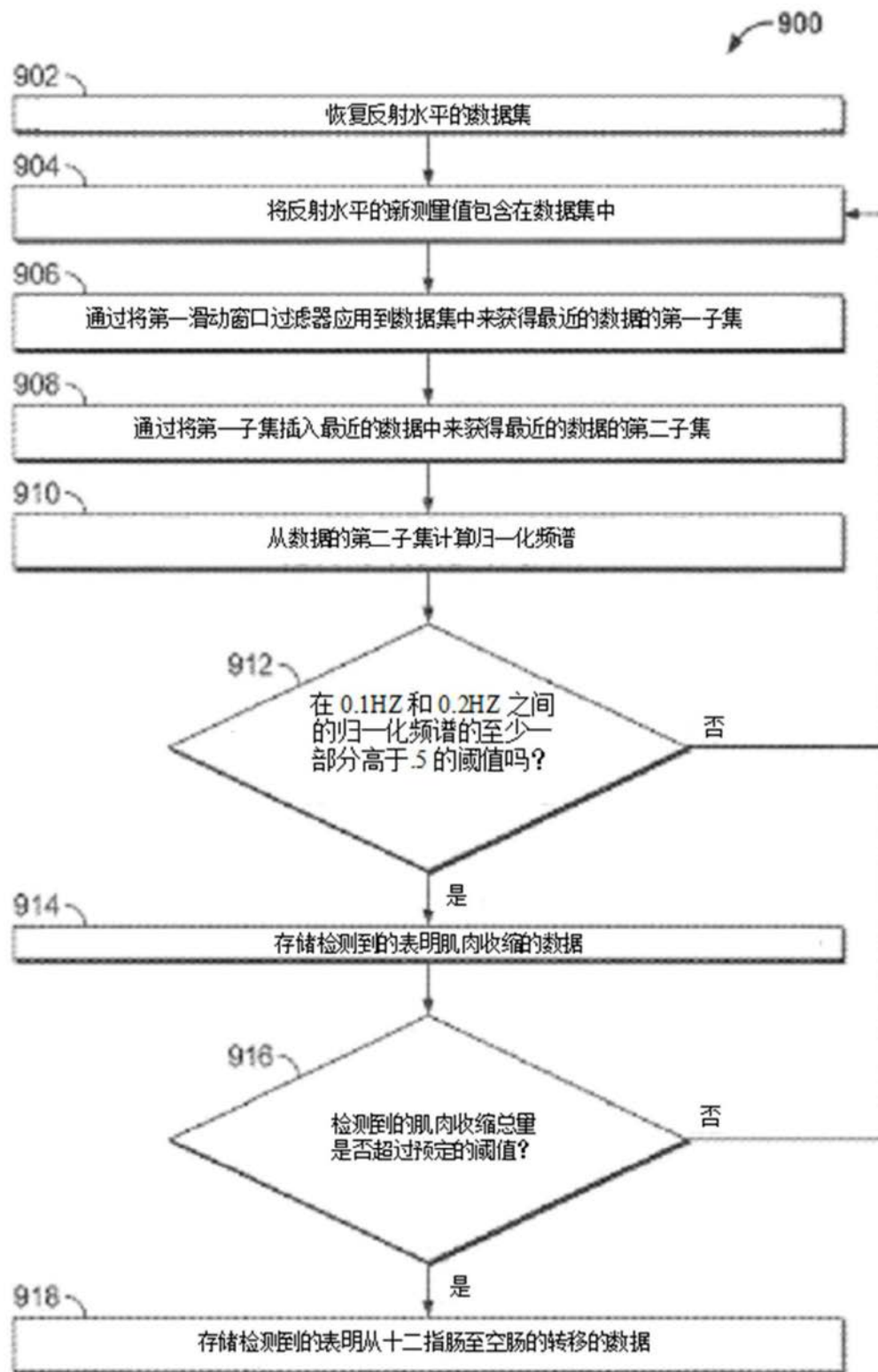


图9

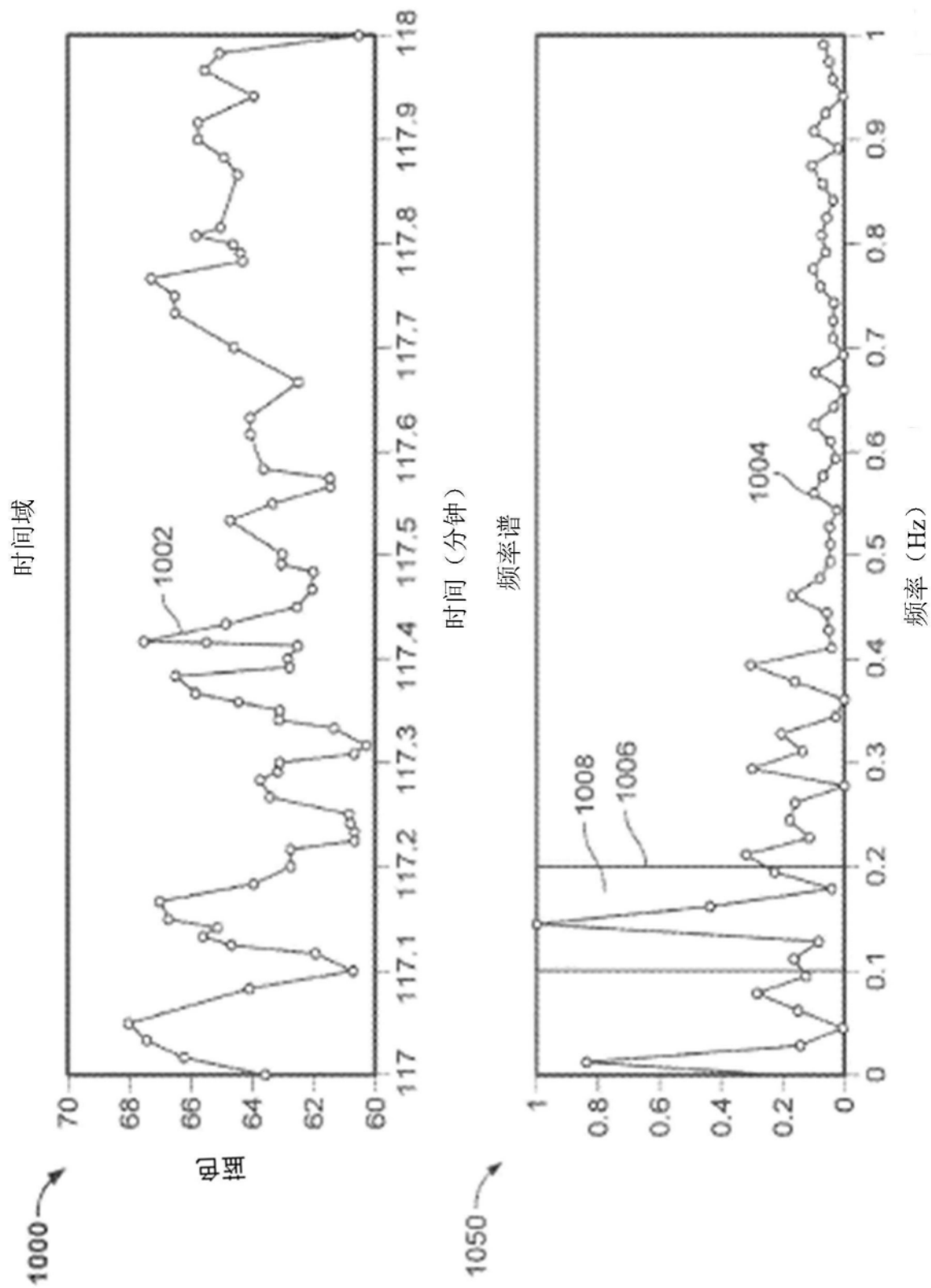


图10

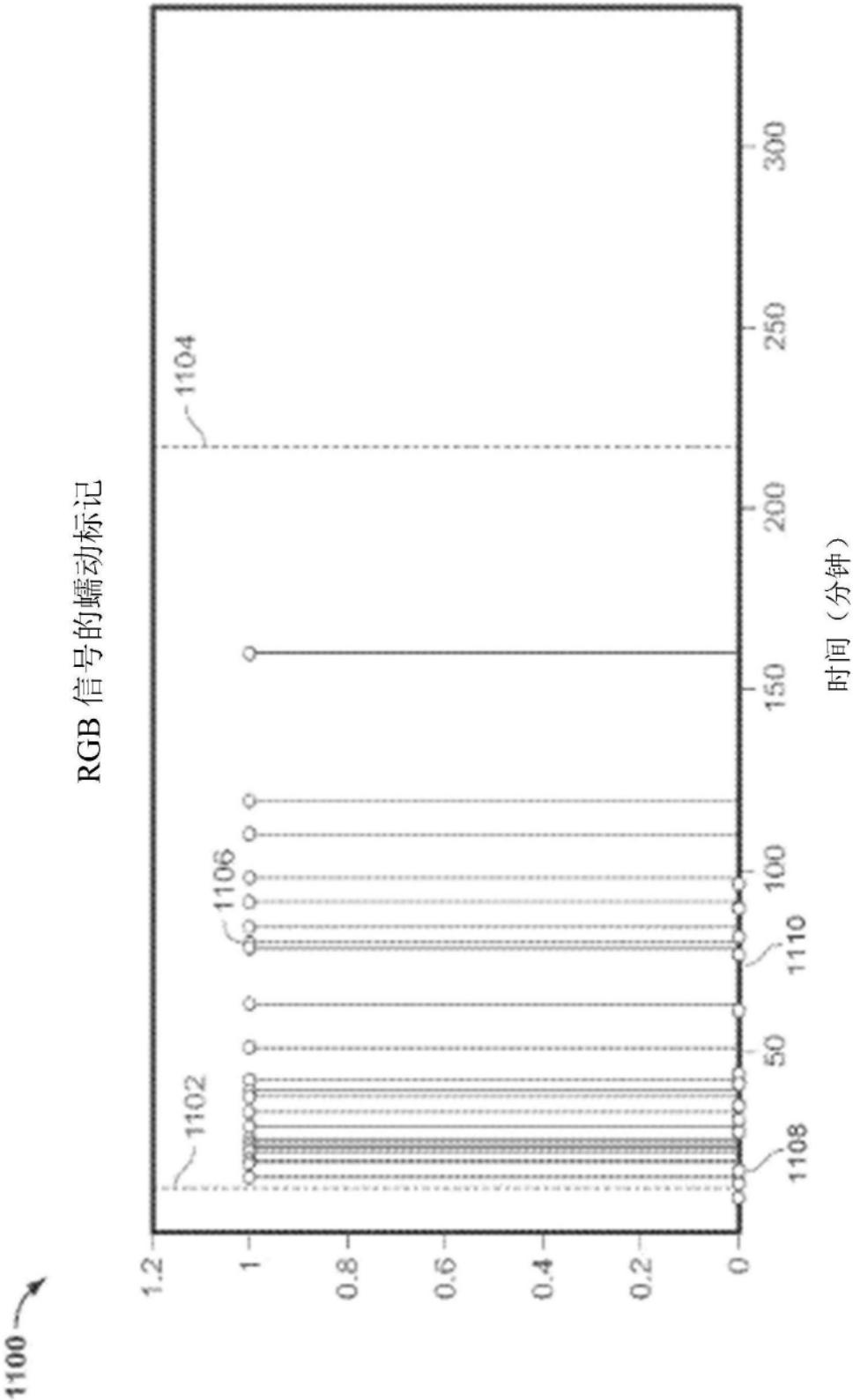


图11

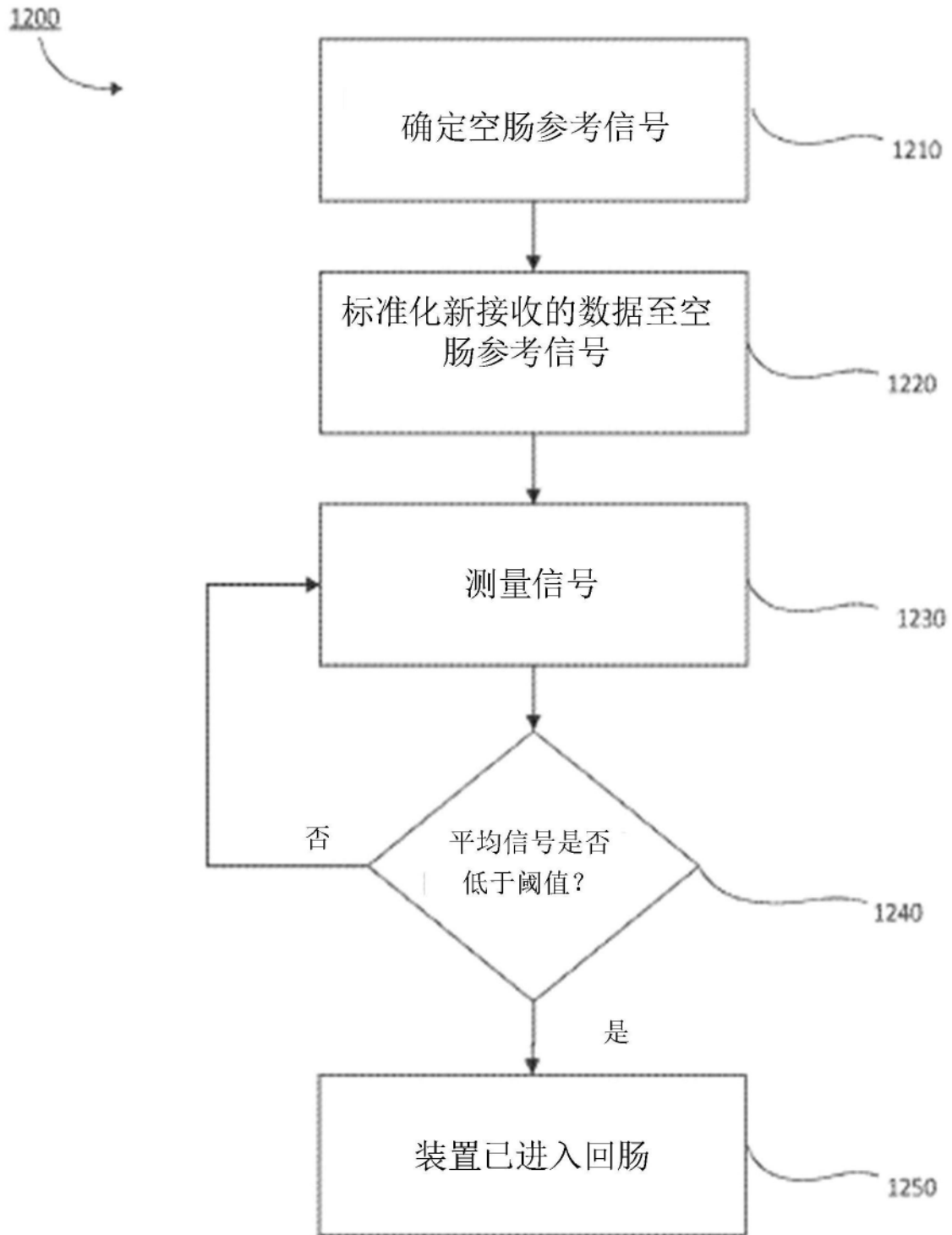


图12

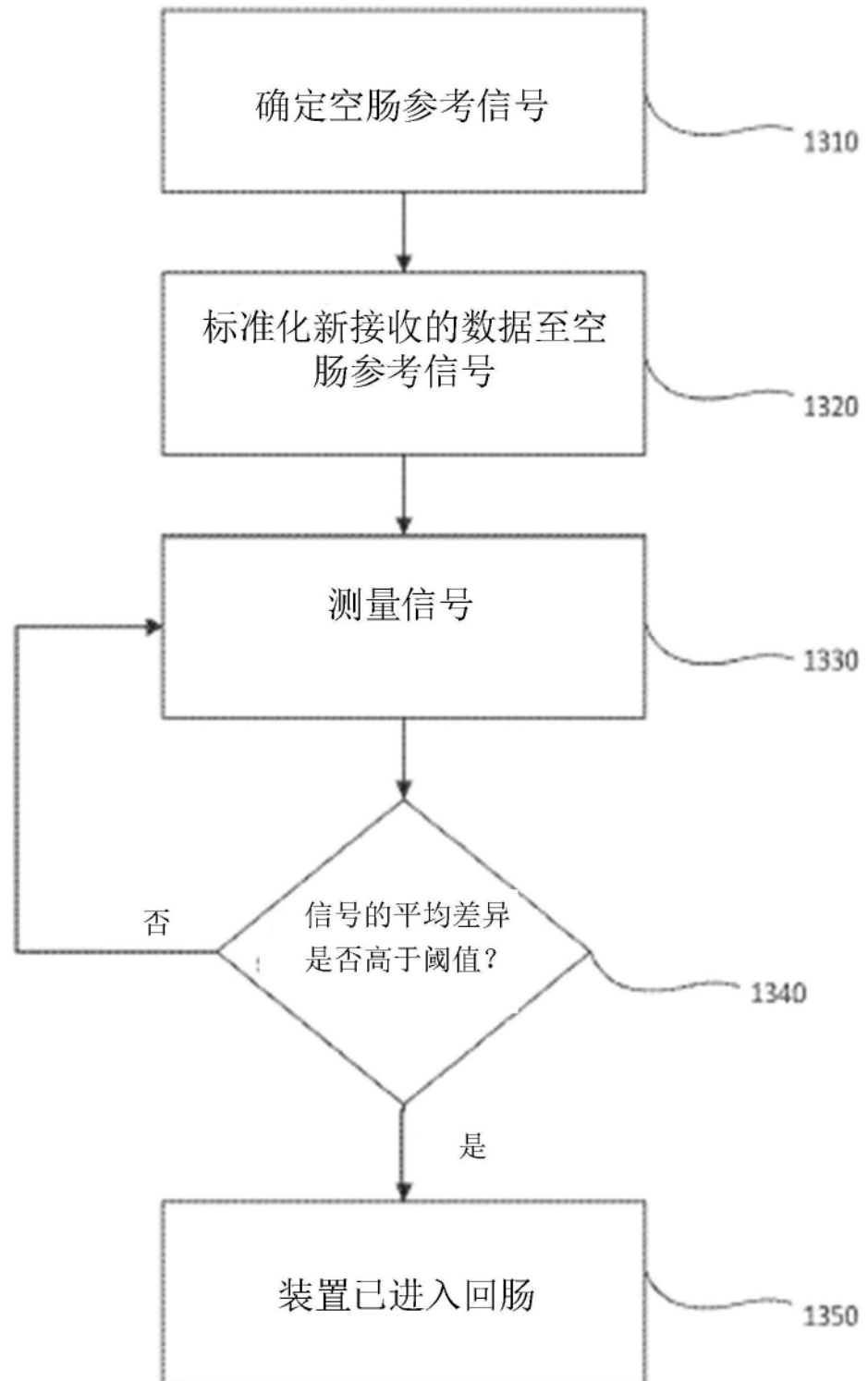


图13

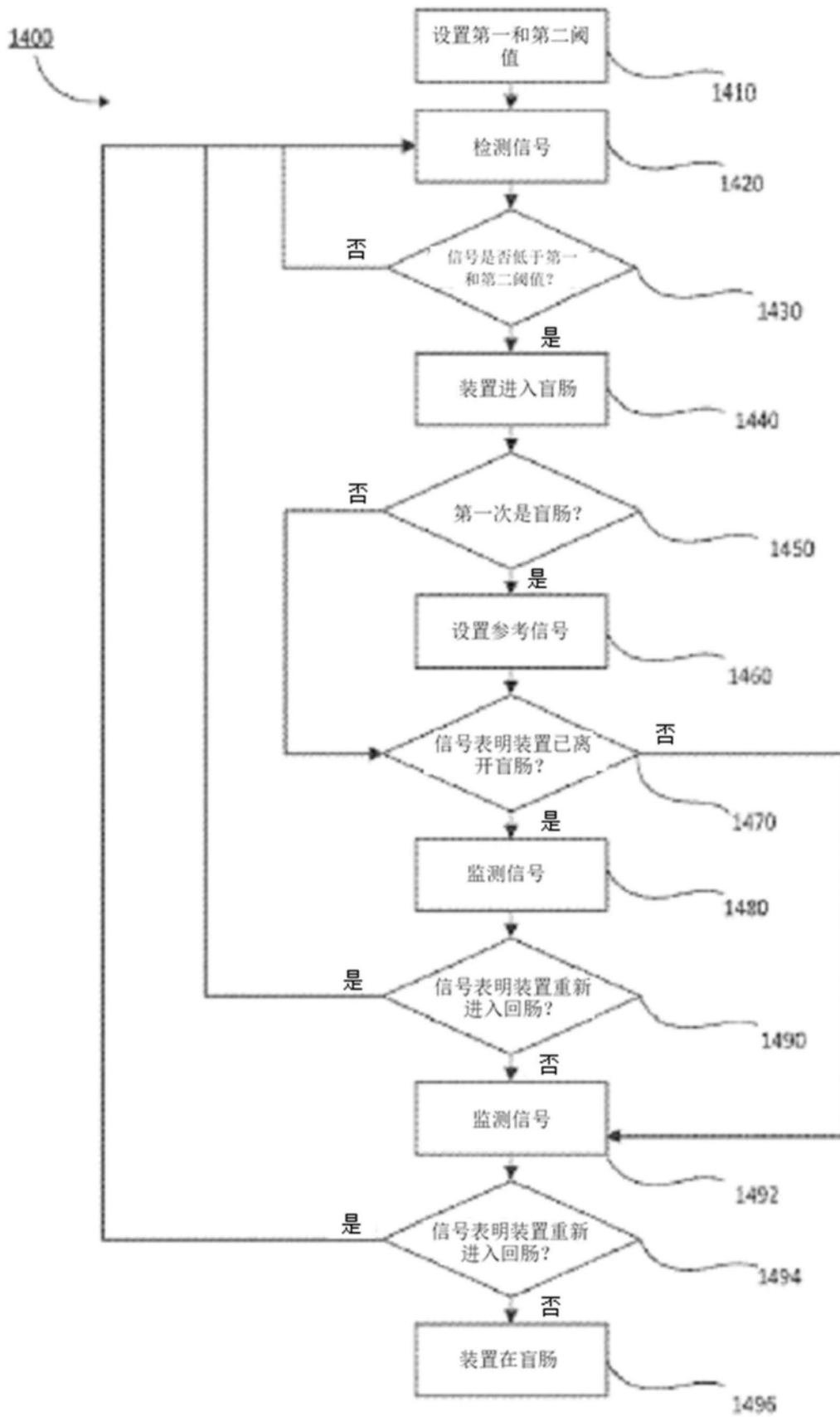


图14

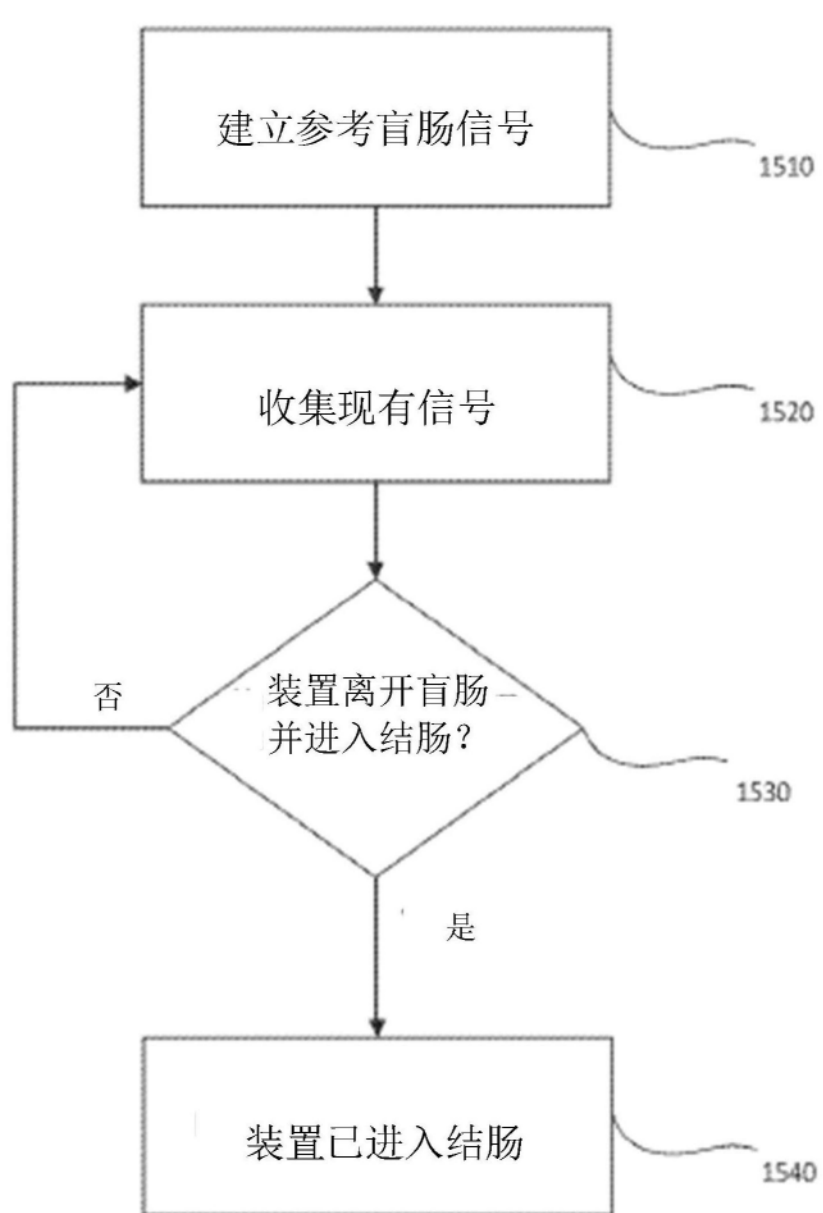


图15

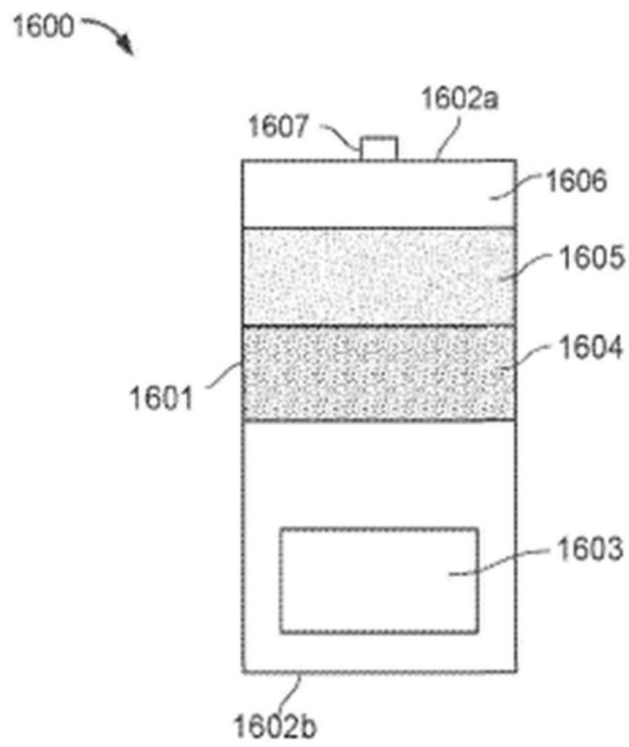


图16

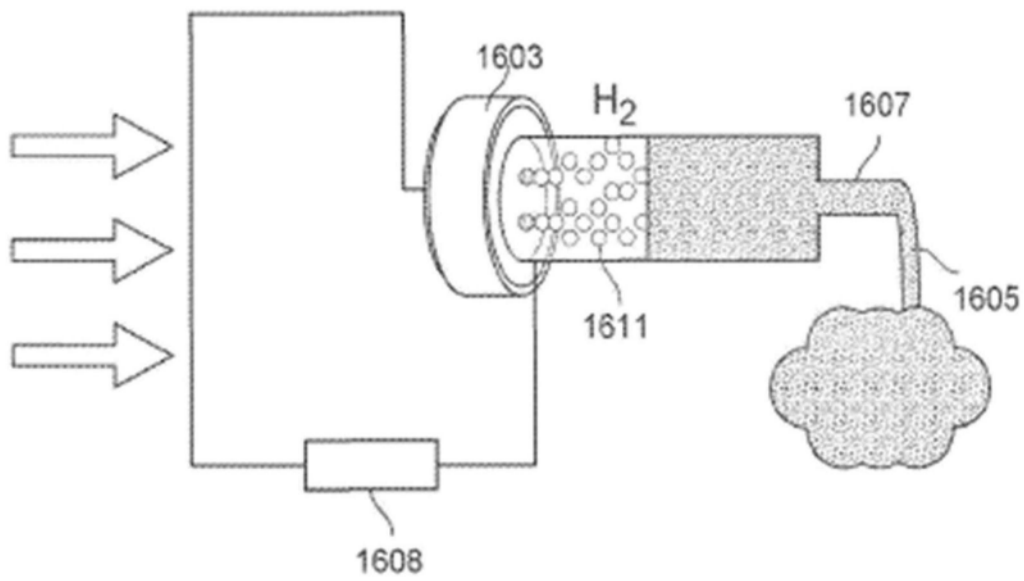


图17

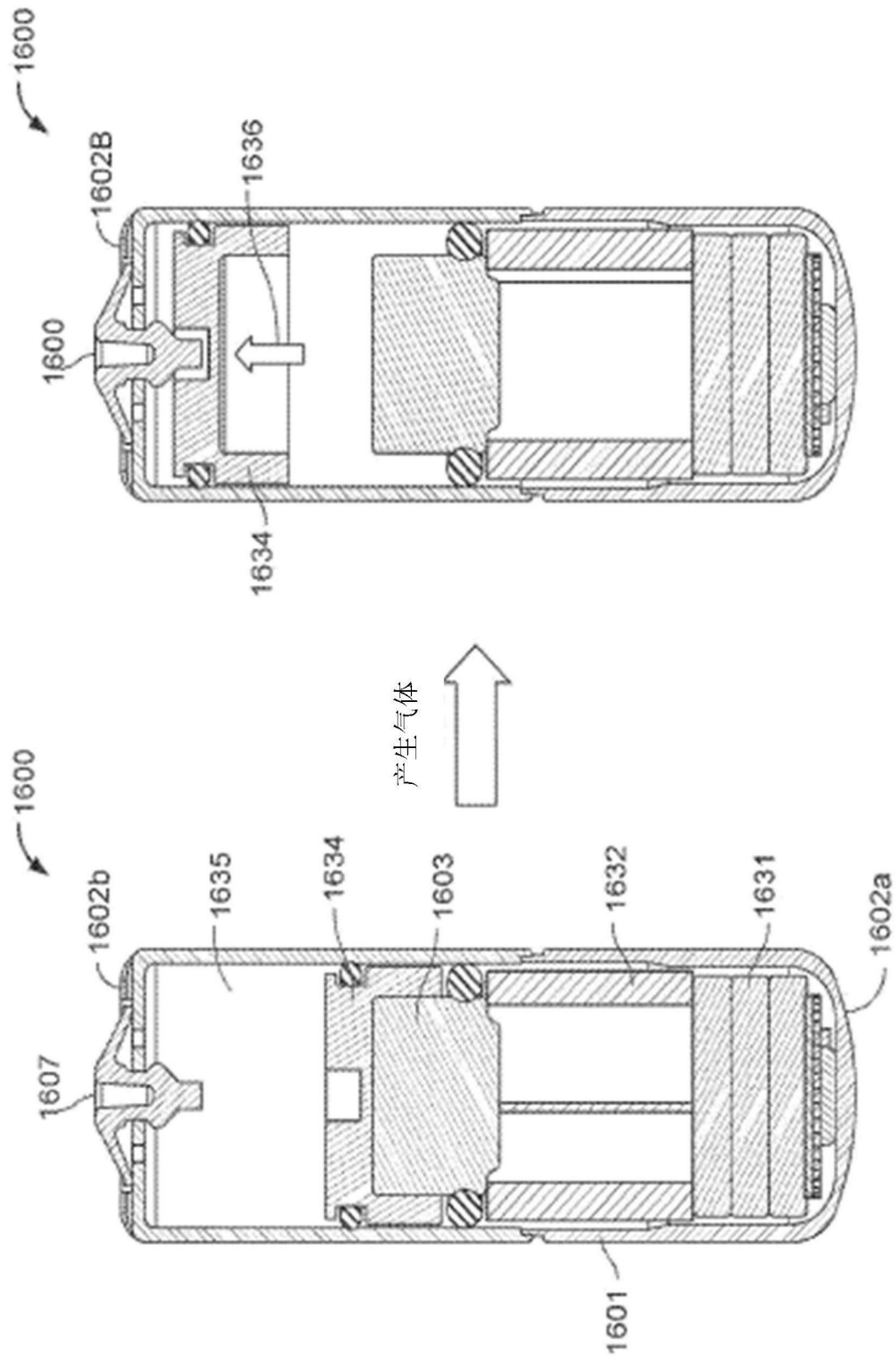


图18

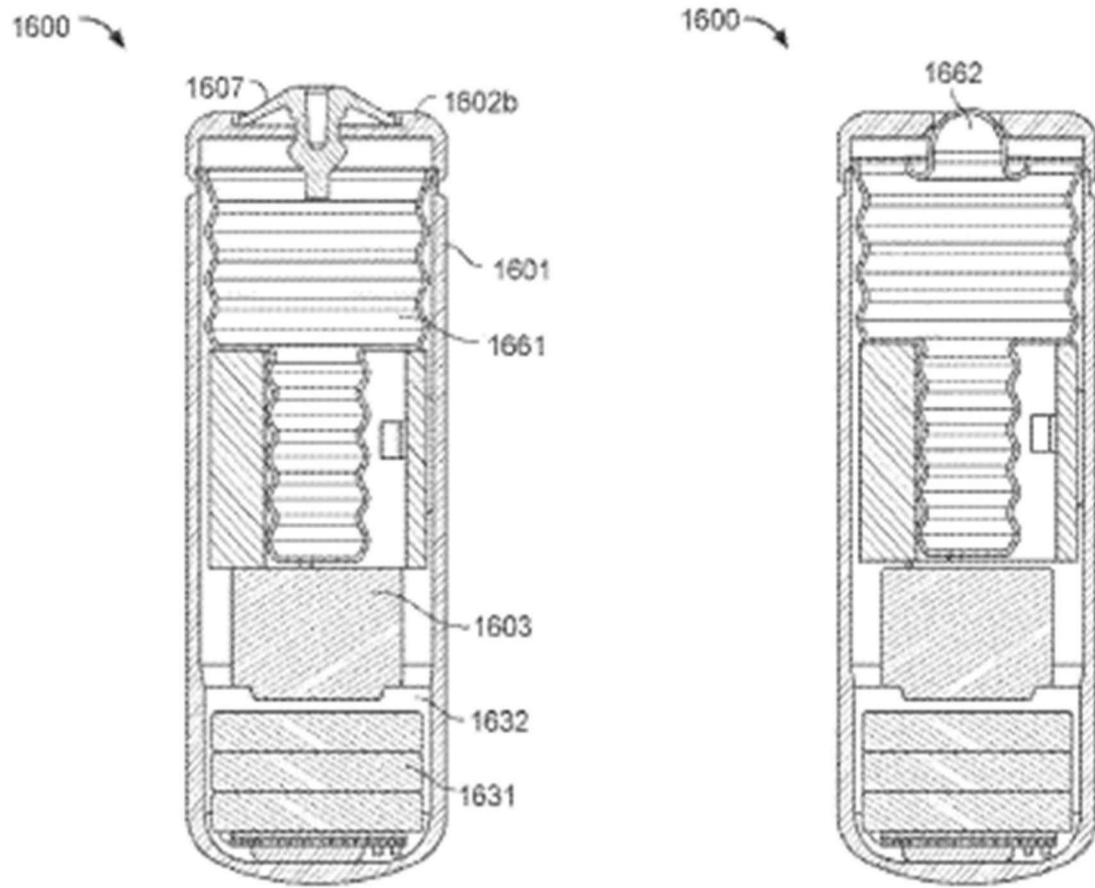


图19

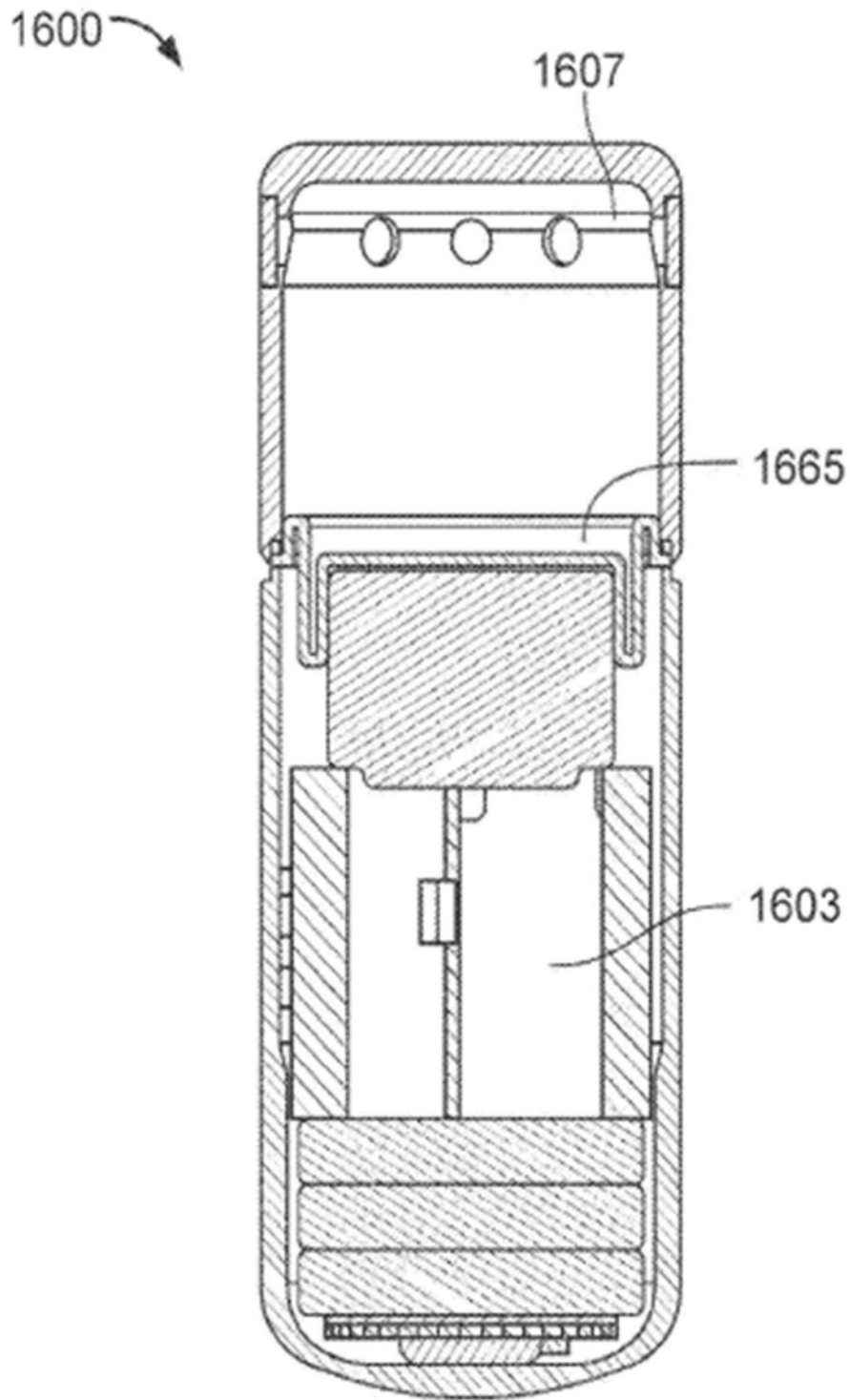


图20

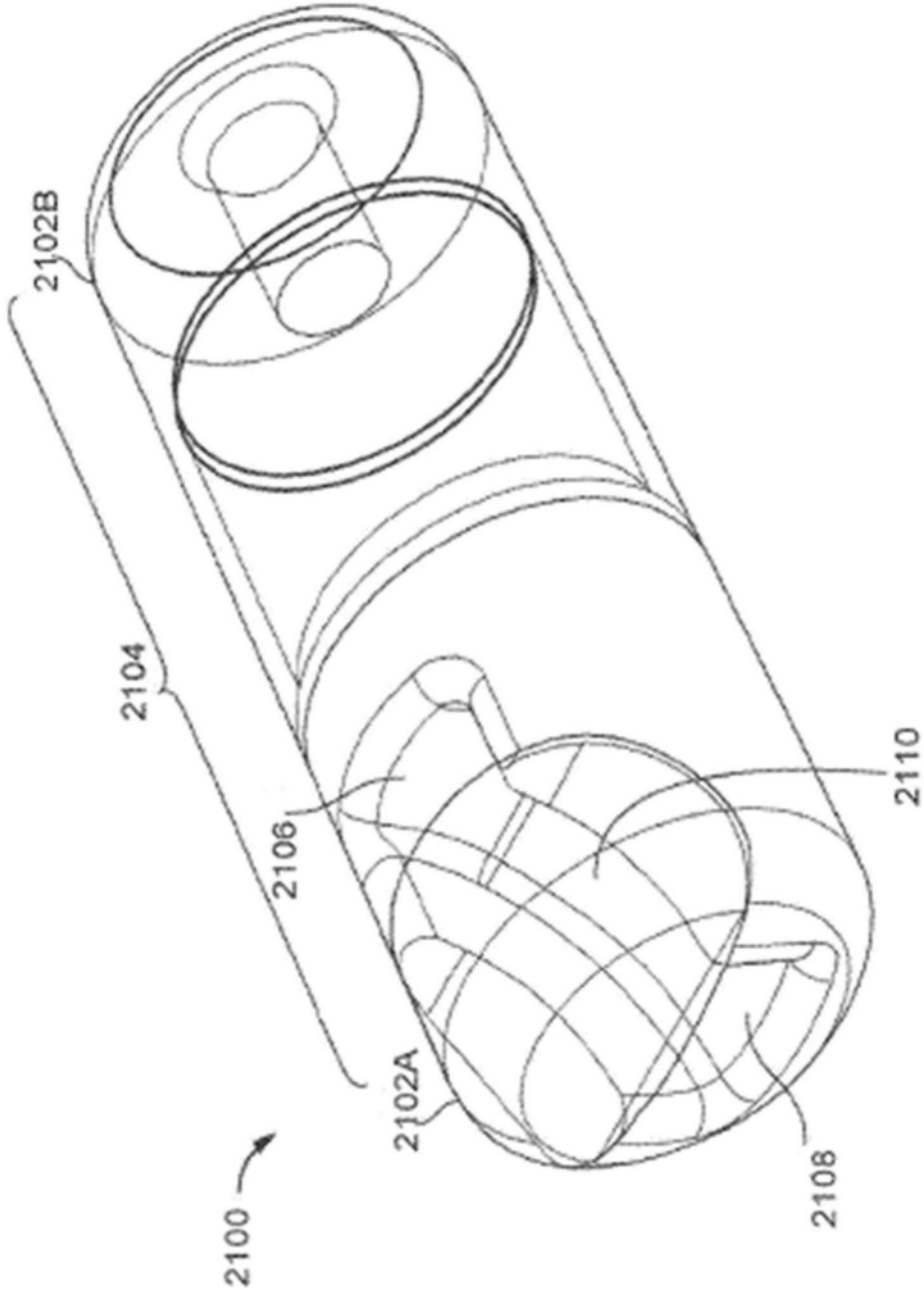


图21

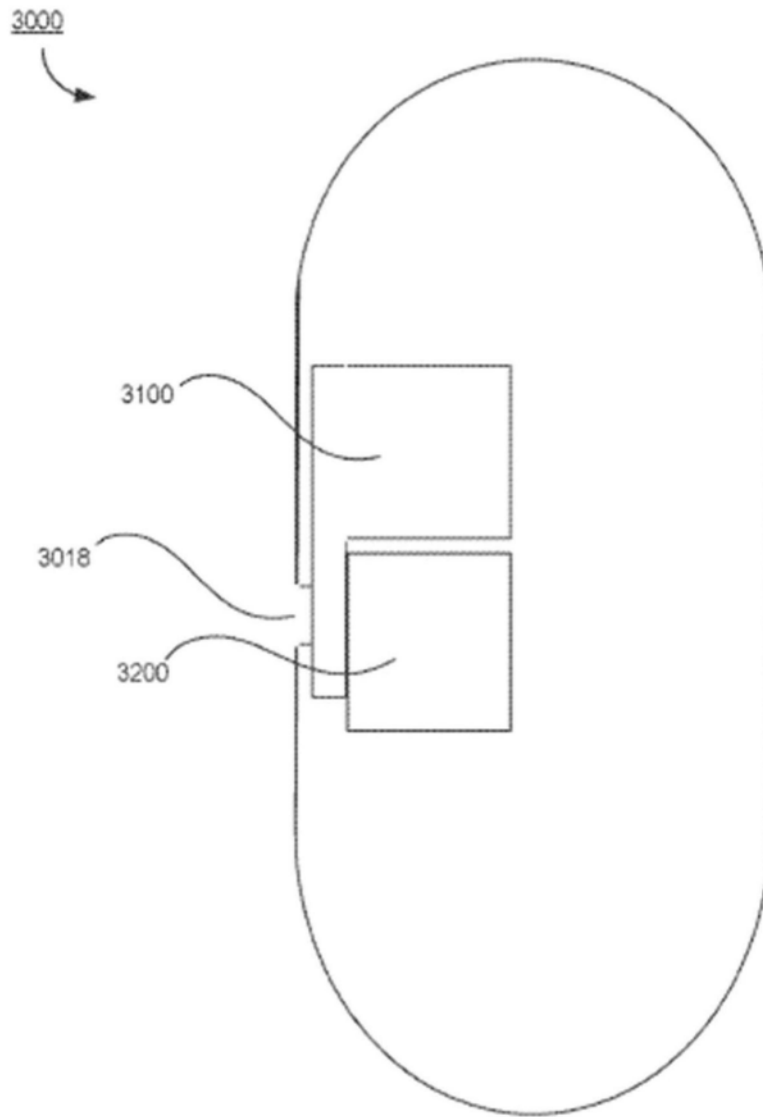


图22

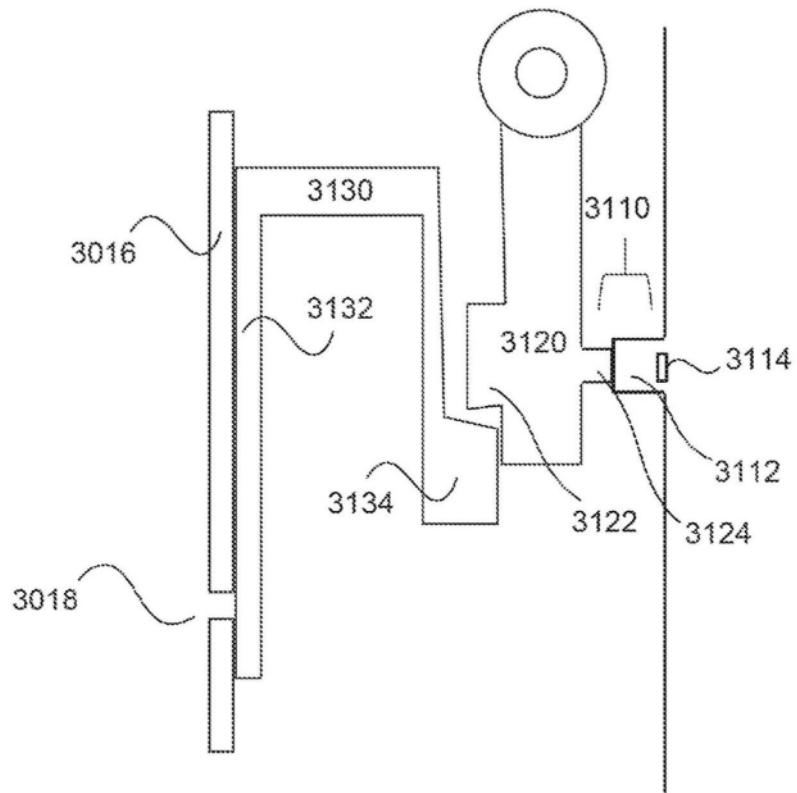


图23

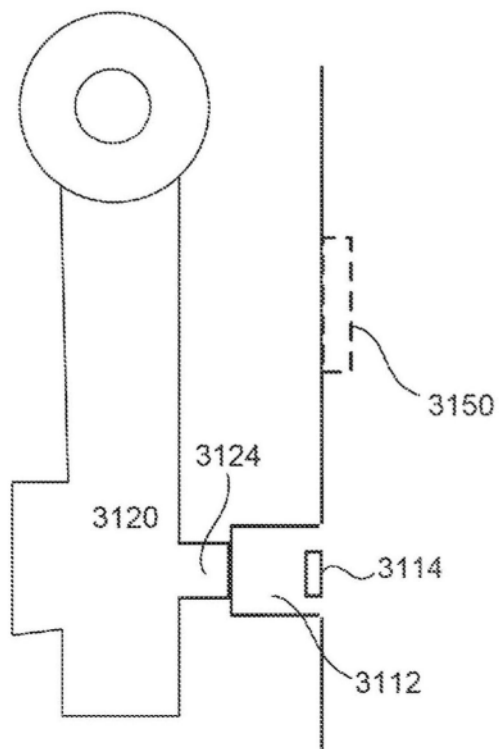


图24A

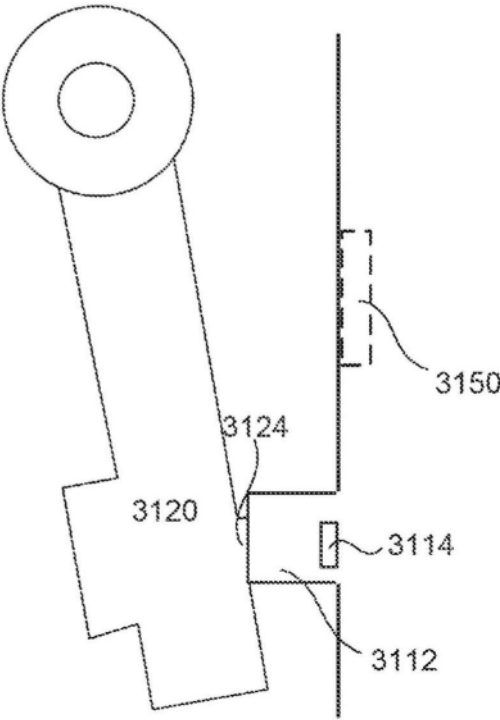


图24B

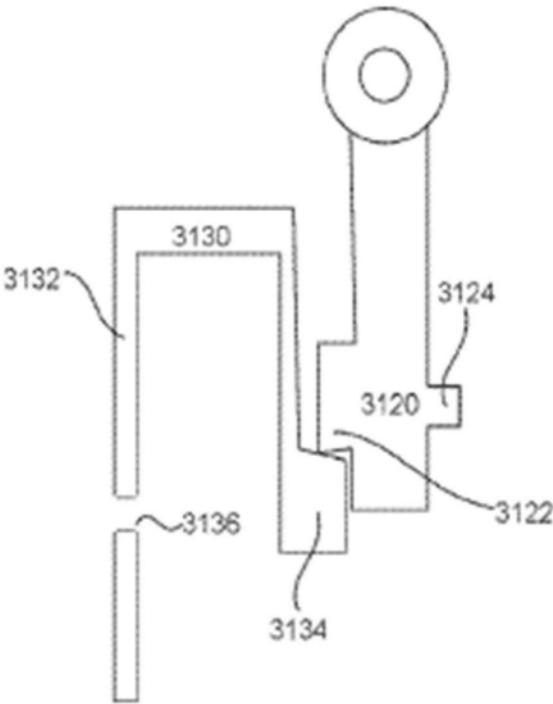


图25A

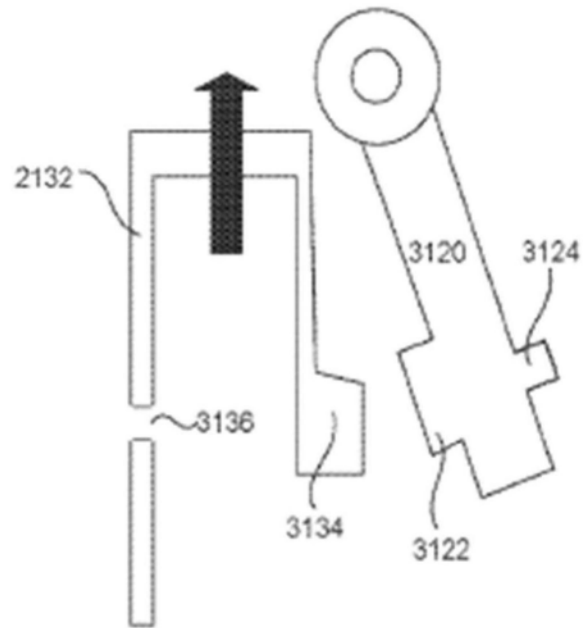


图25B

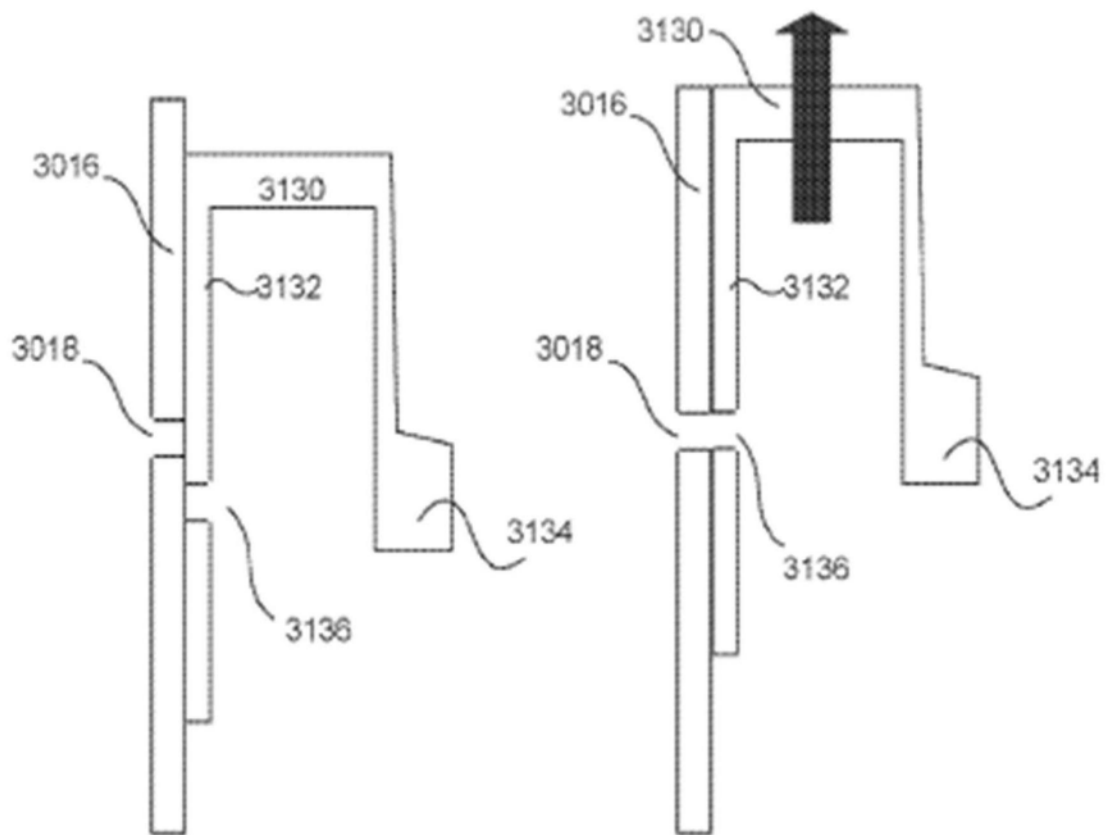


图 26A

图 26B

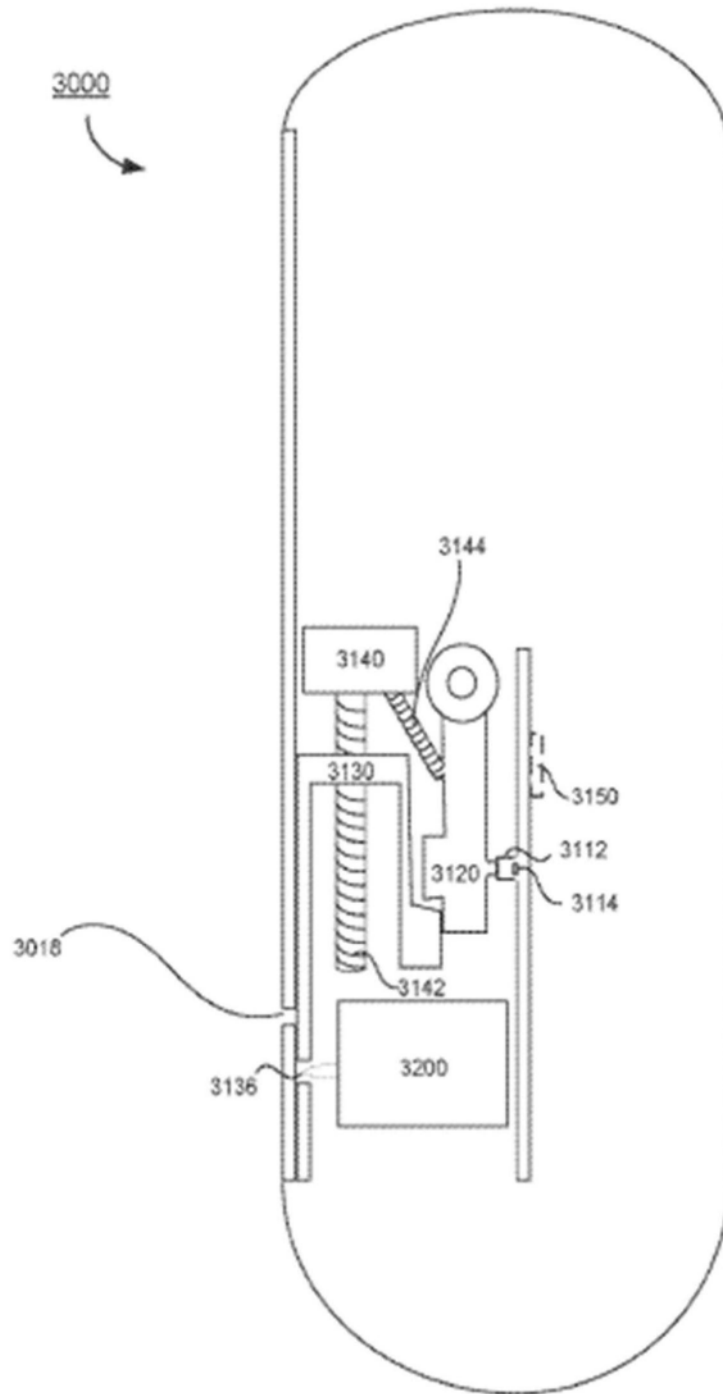


图27

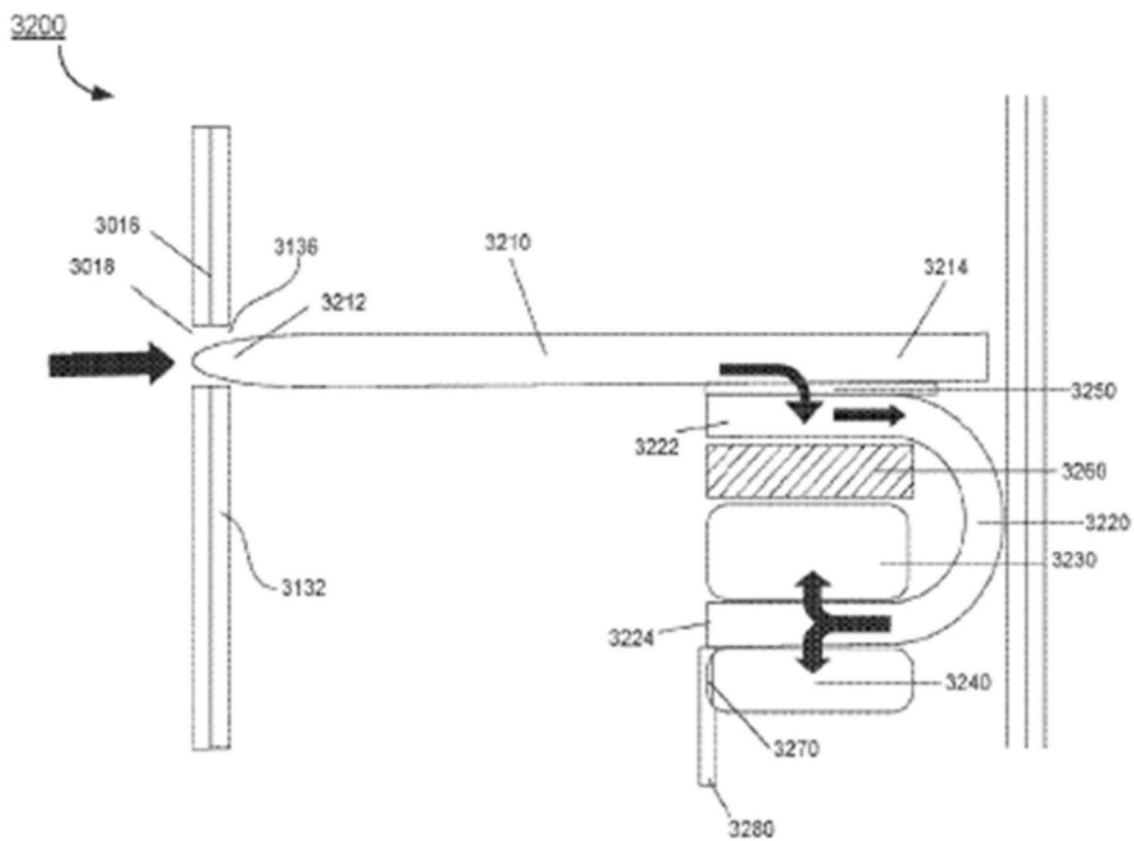


图28

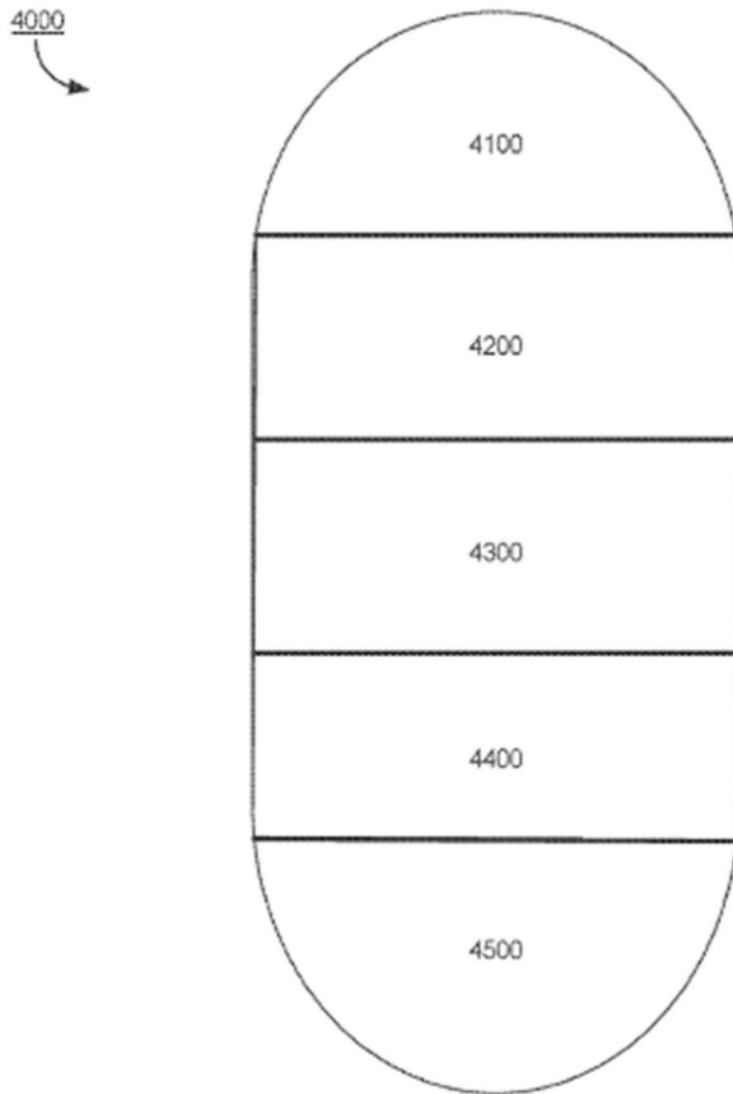


图29

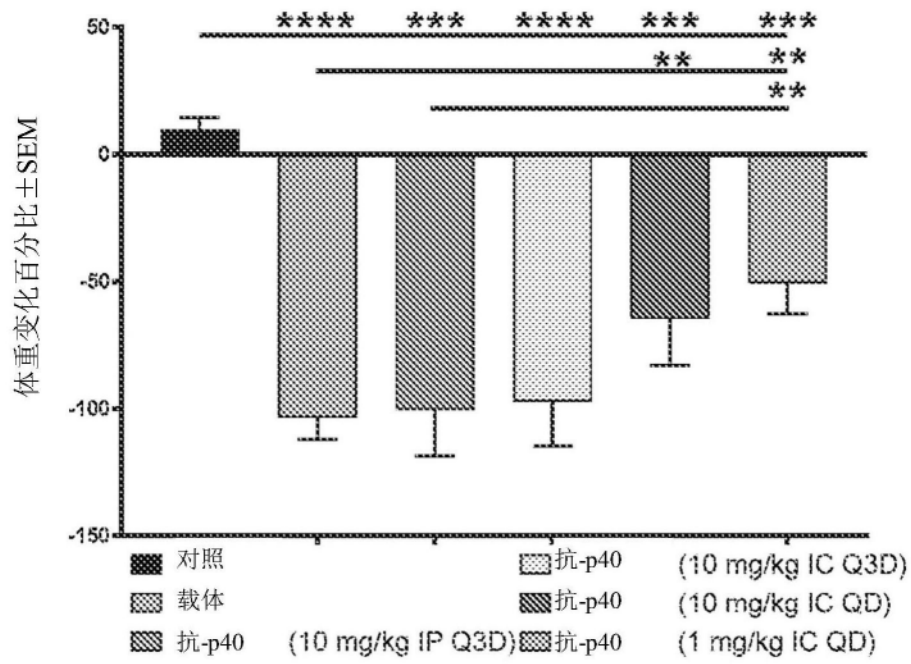


图30

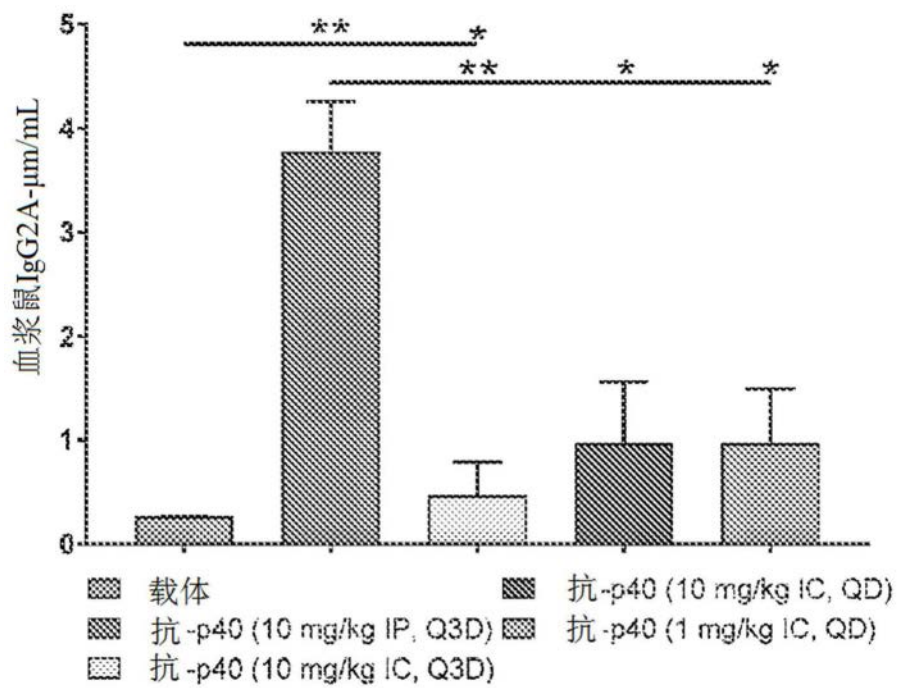


图31

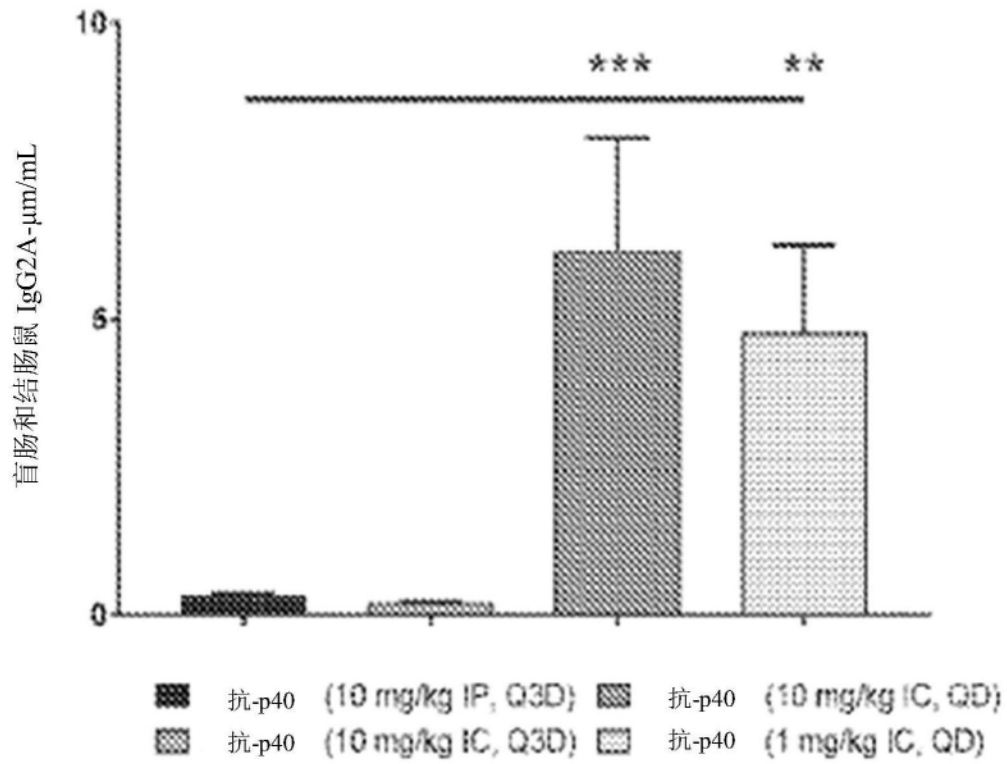


图32

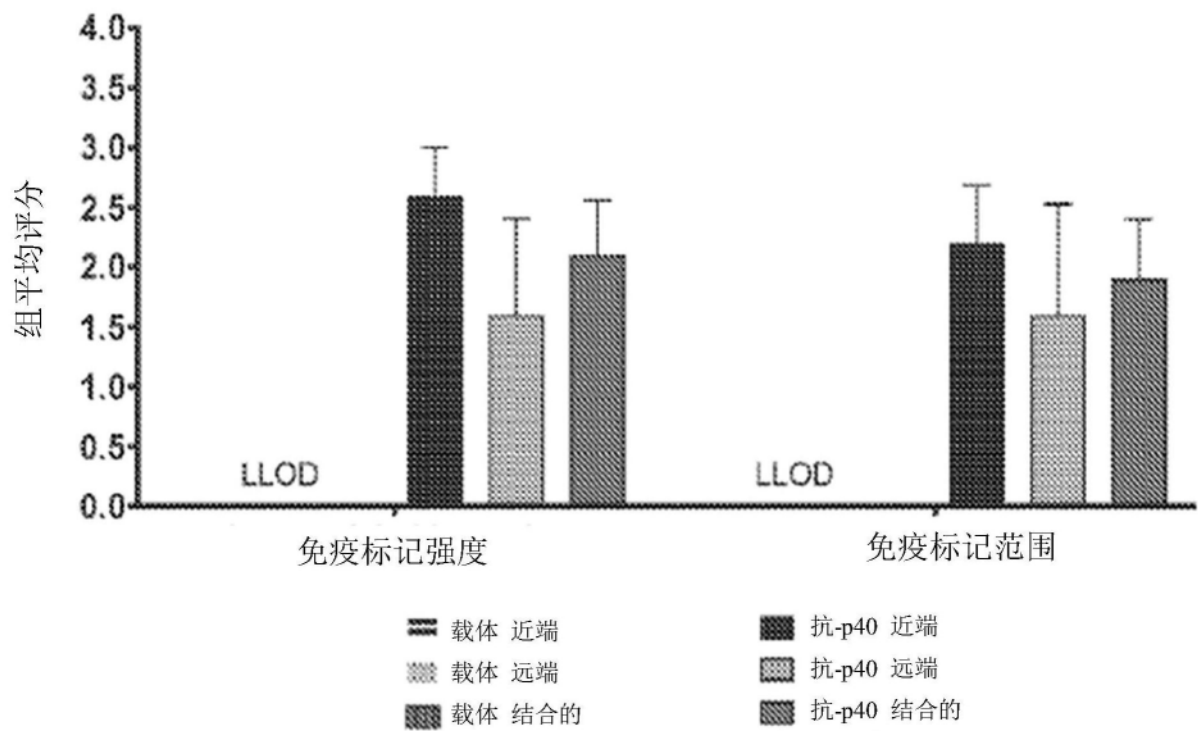


图33

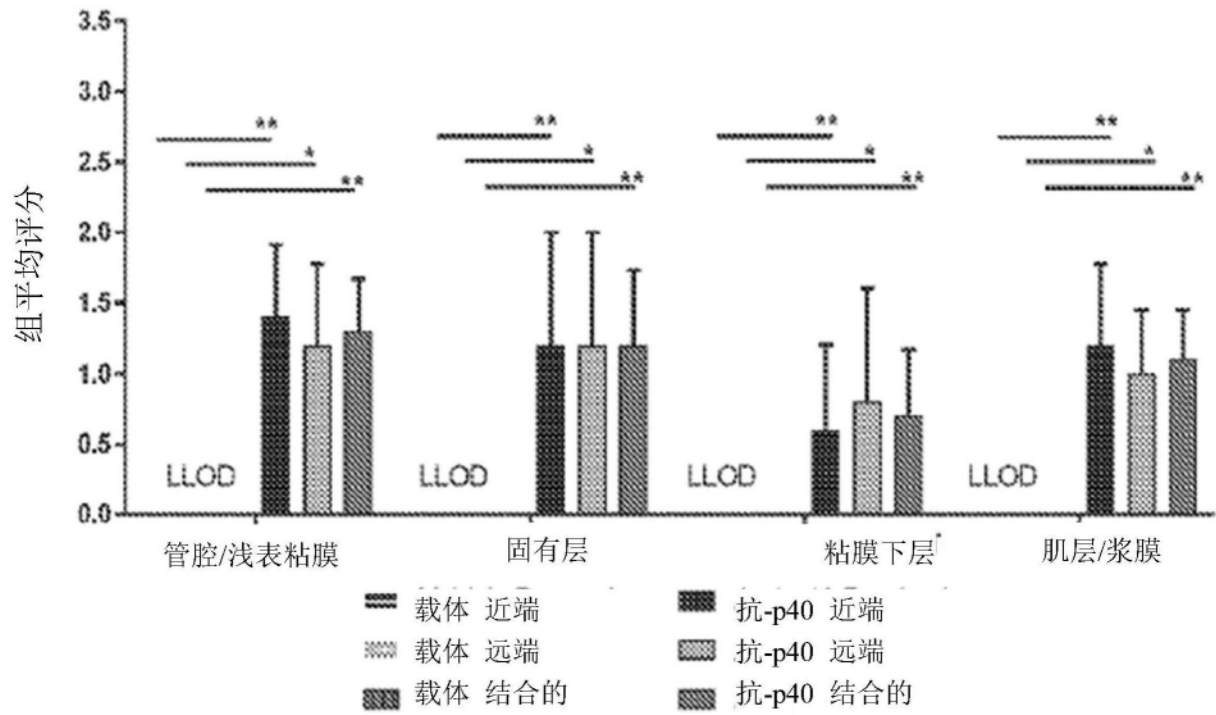
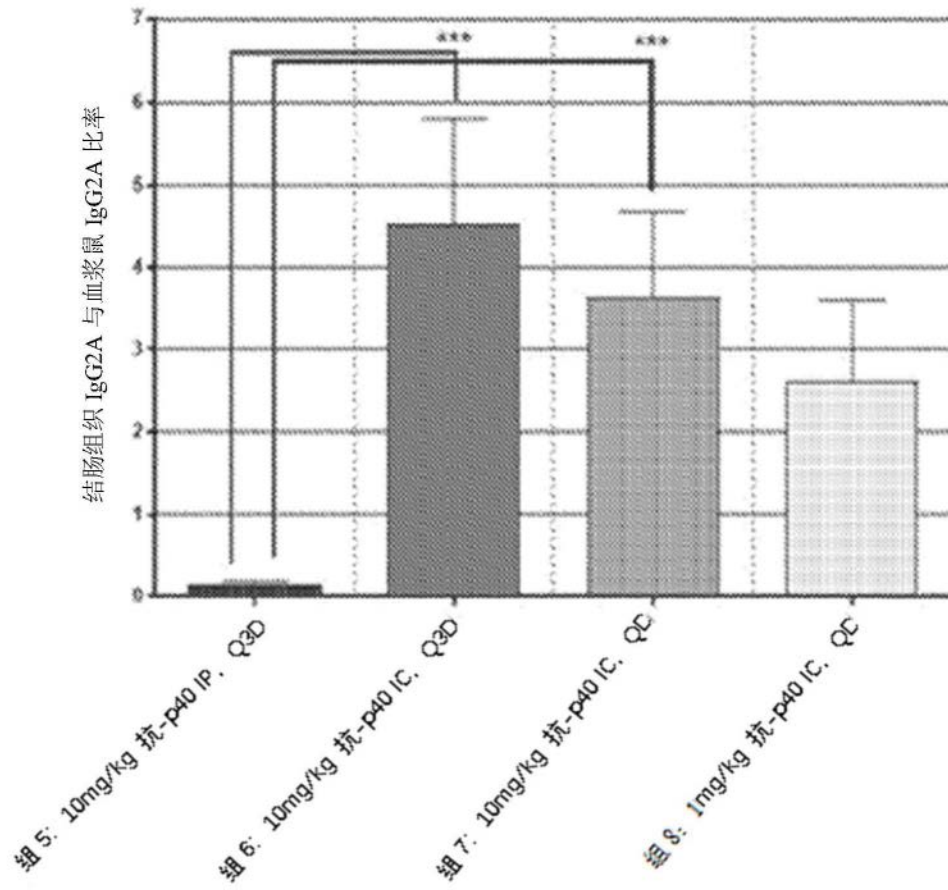


图34



▲从组 5 中移除的异常

图35

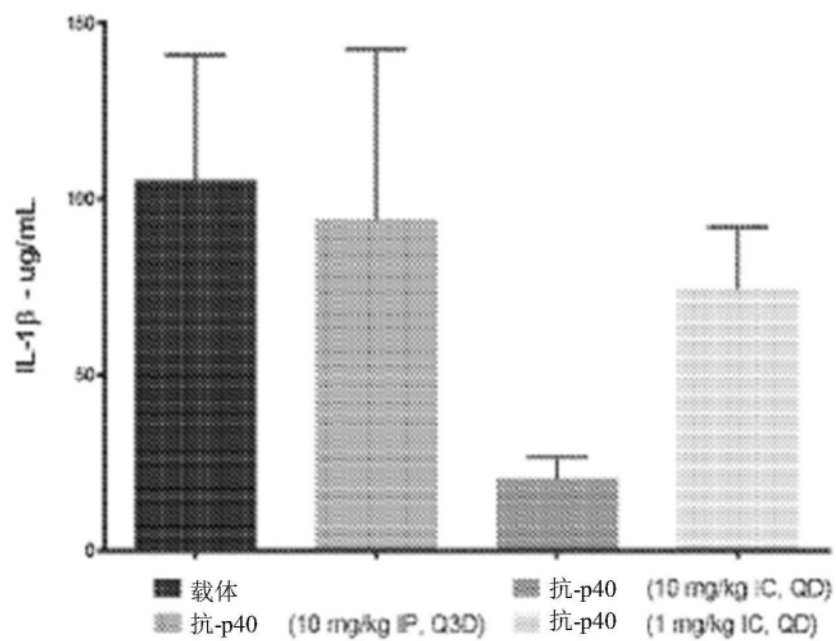


图36

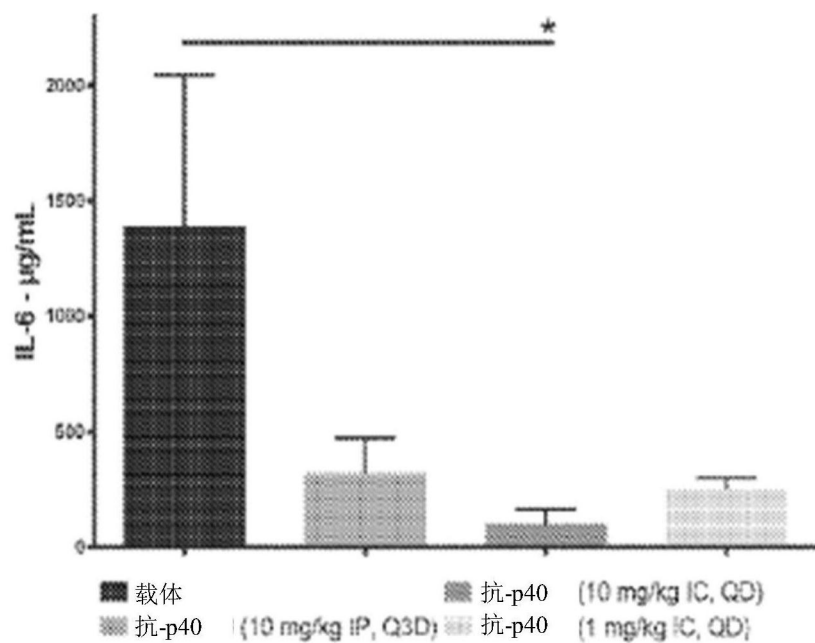


图37

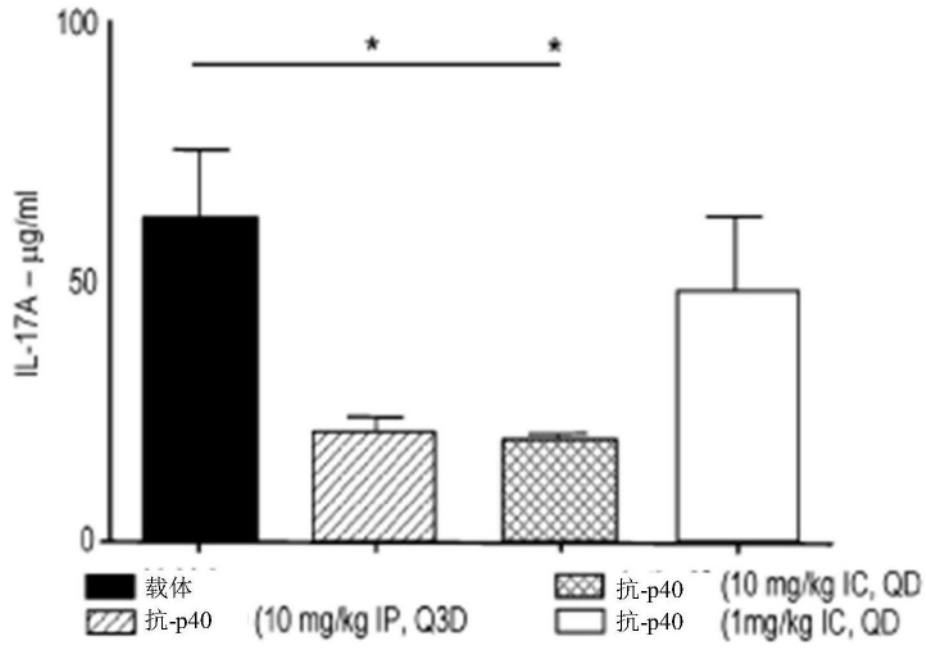


图38

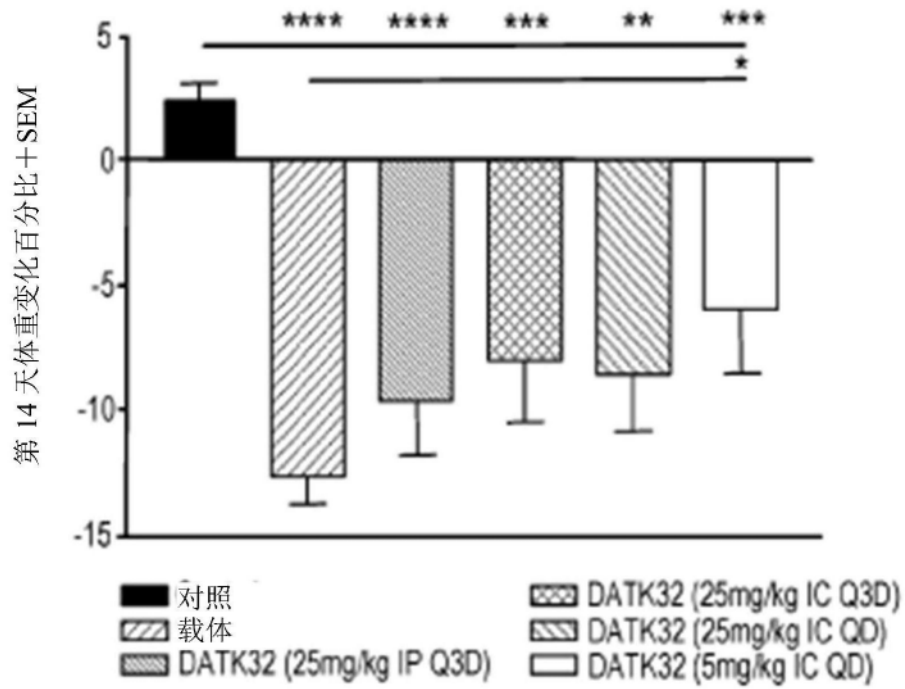


图39

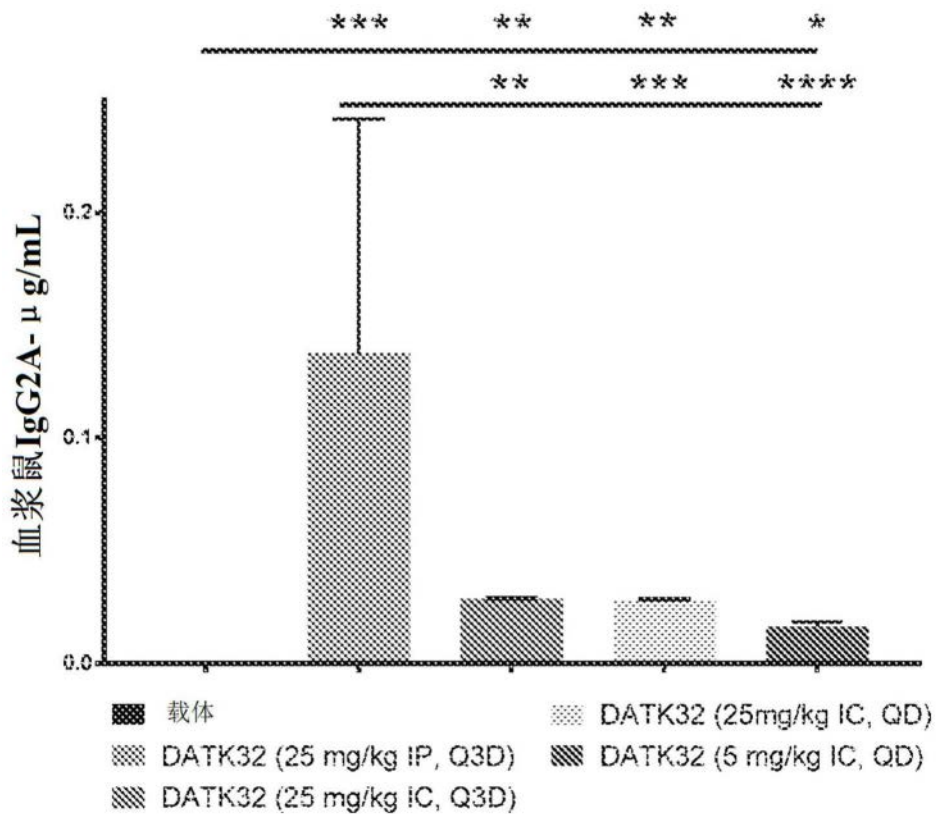


图40

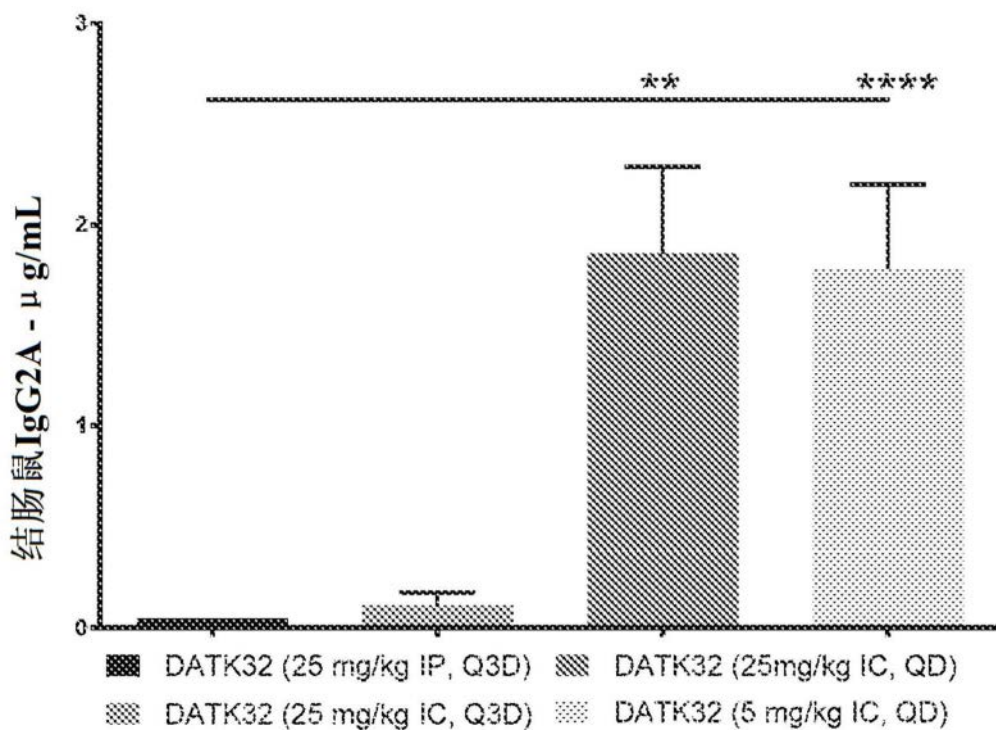


图41

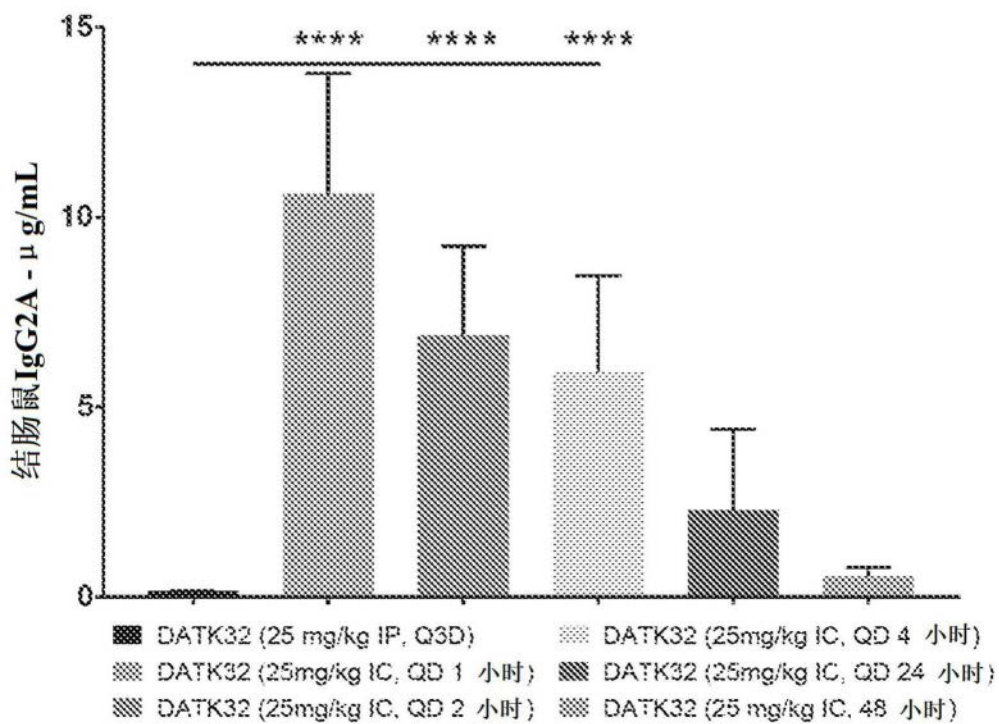


图42

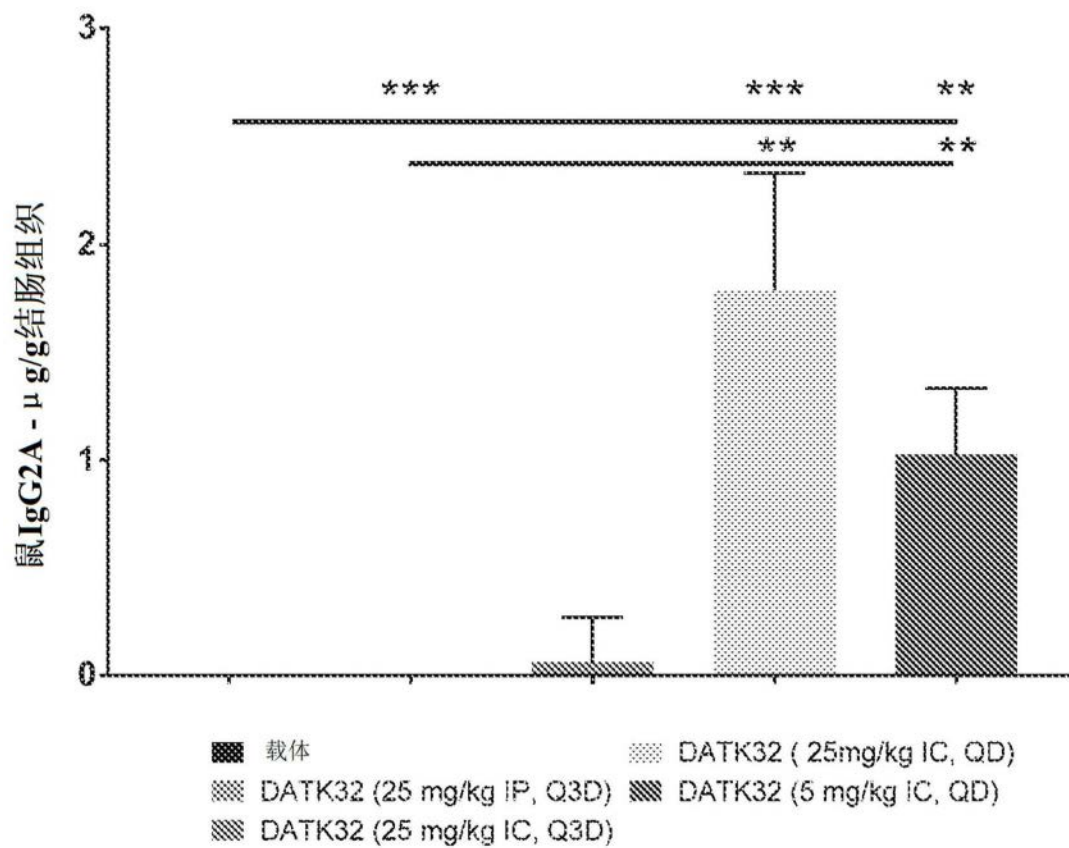


图43

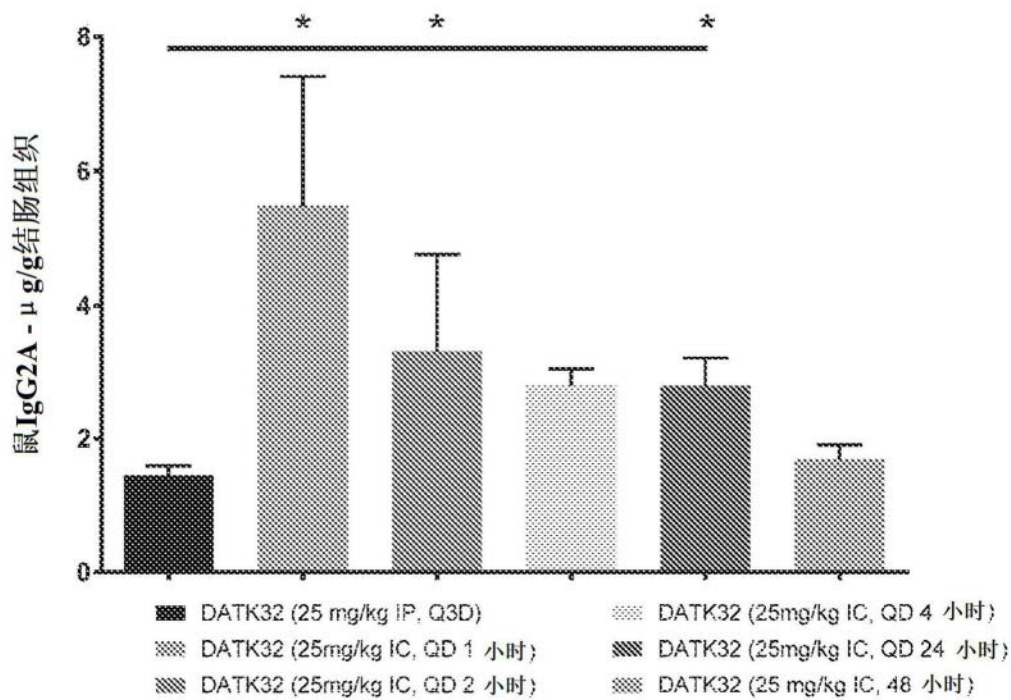


图44

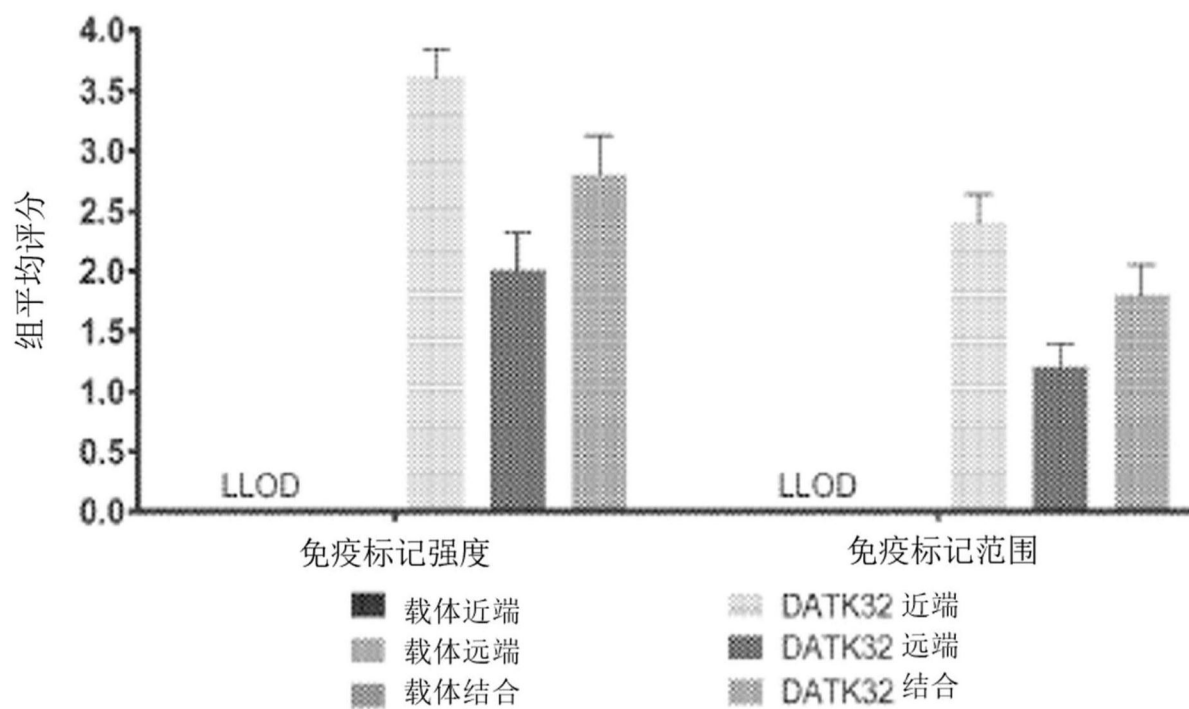


图45

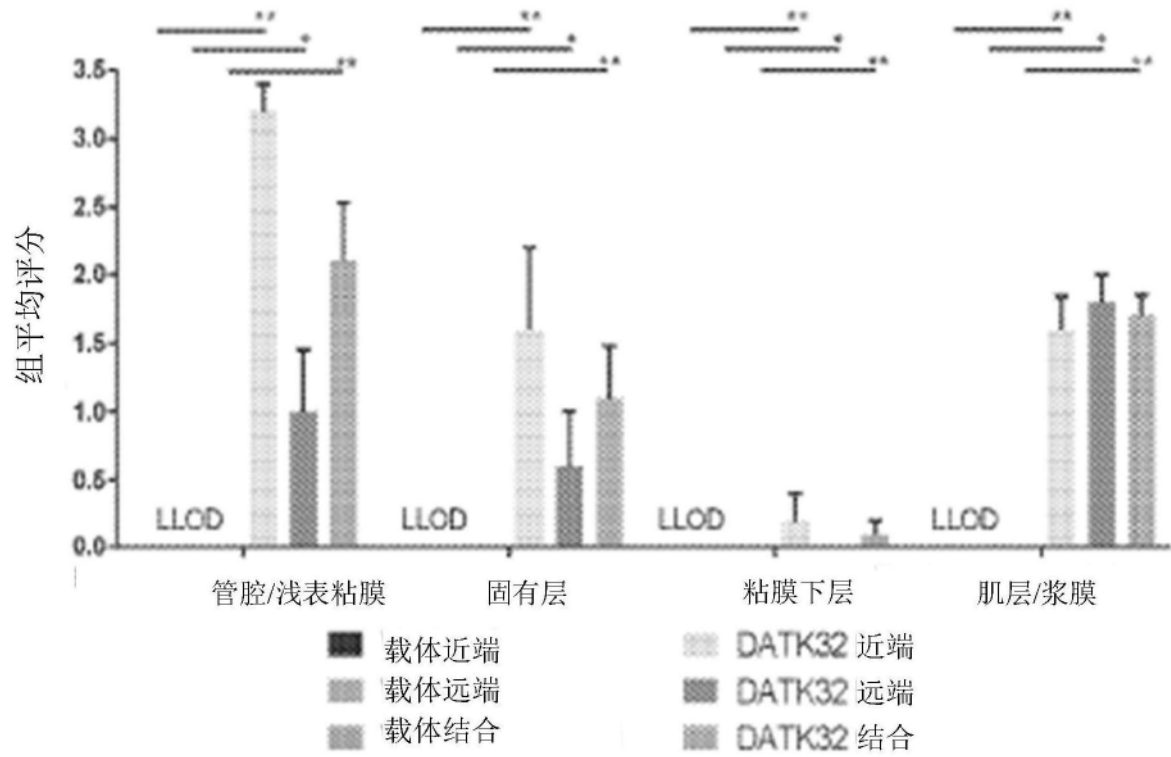


图46

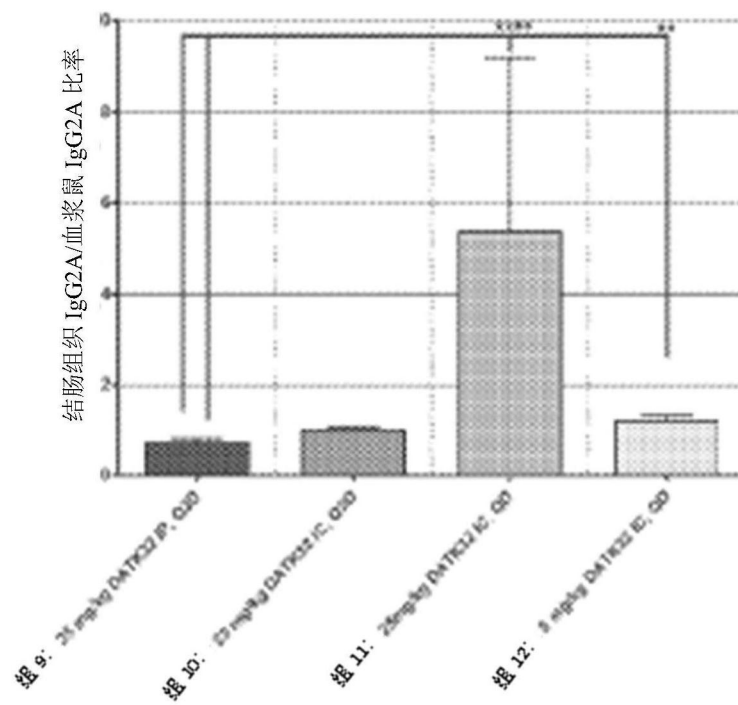


图47

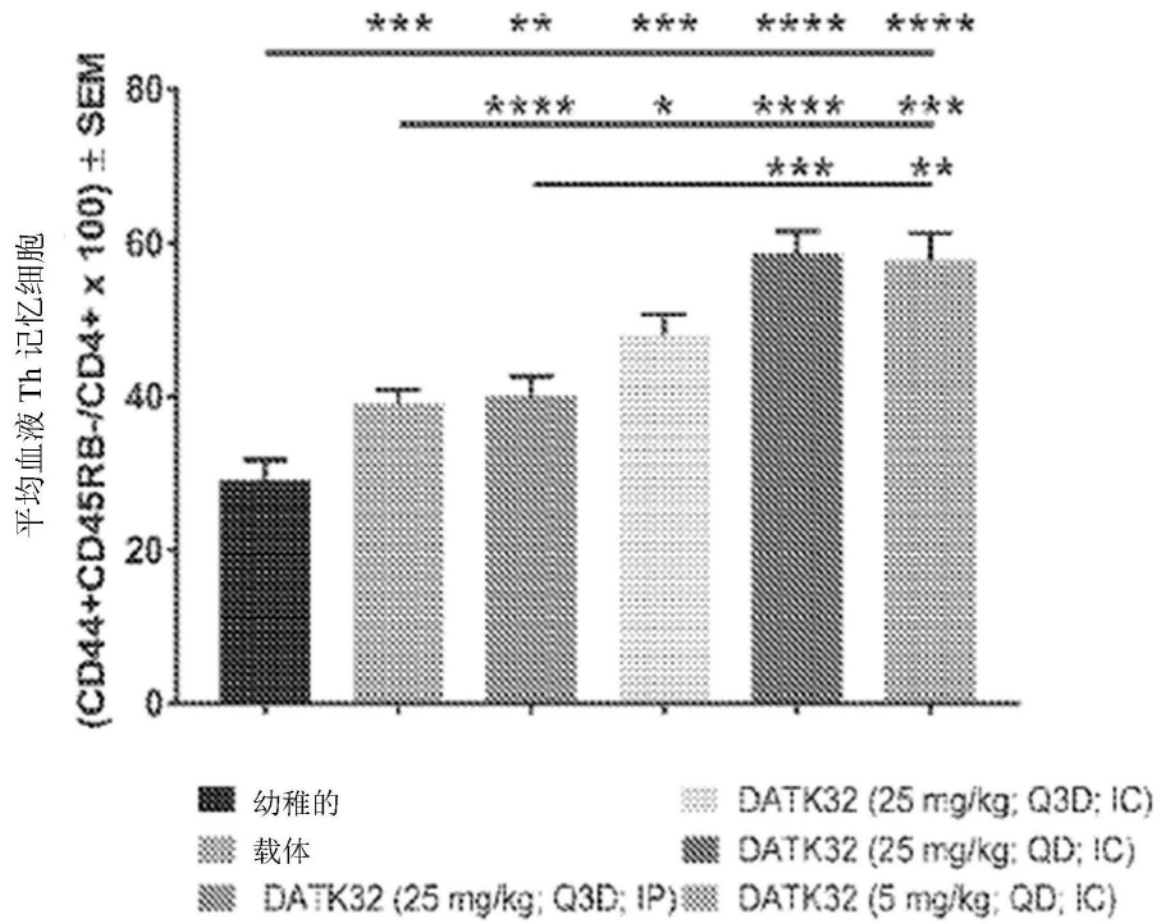


图48

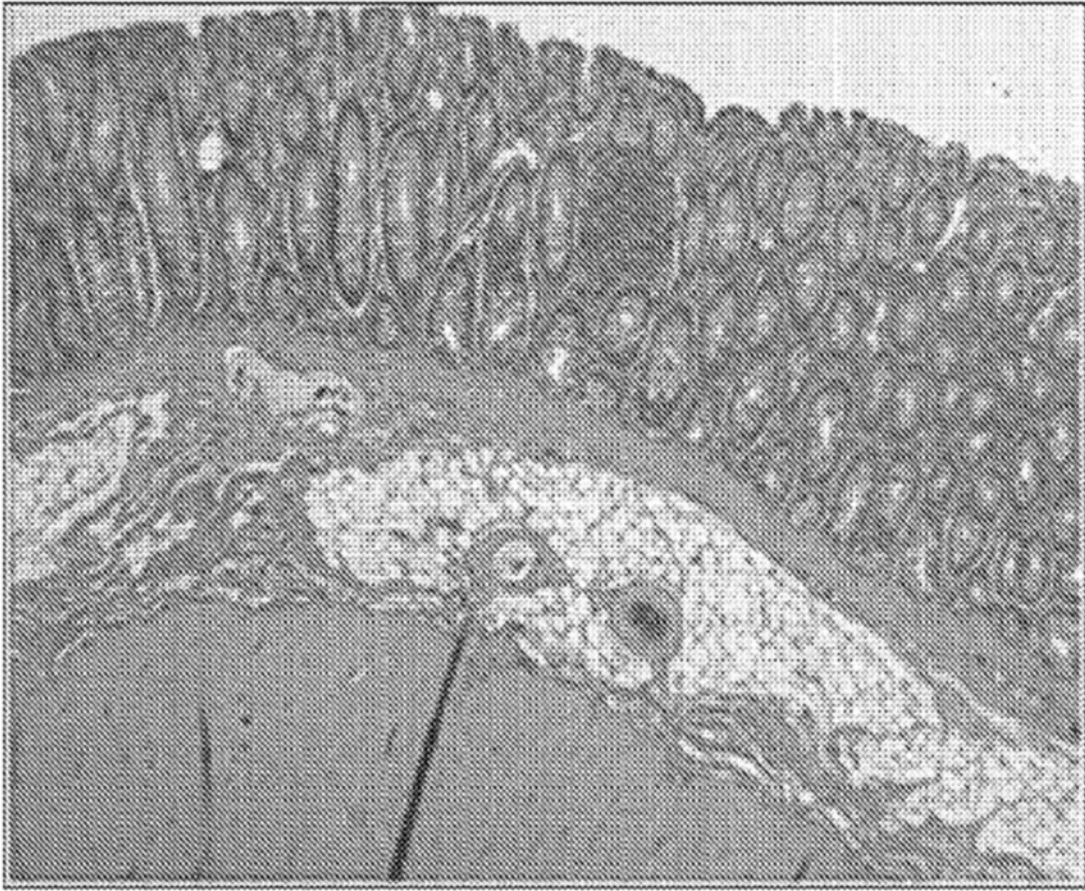


图49



图50

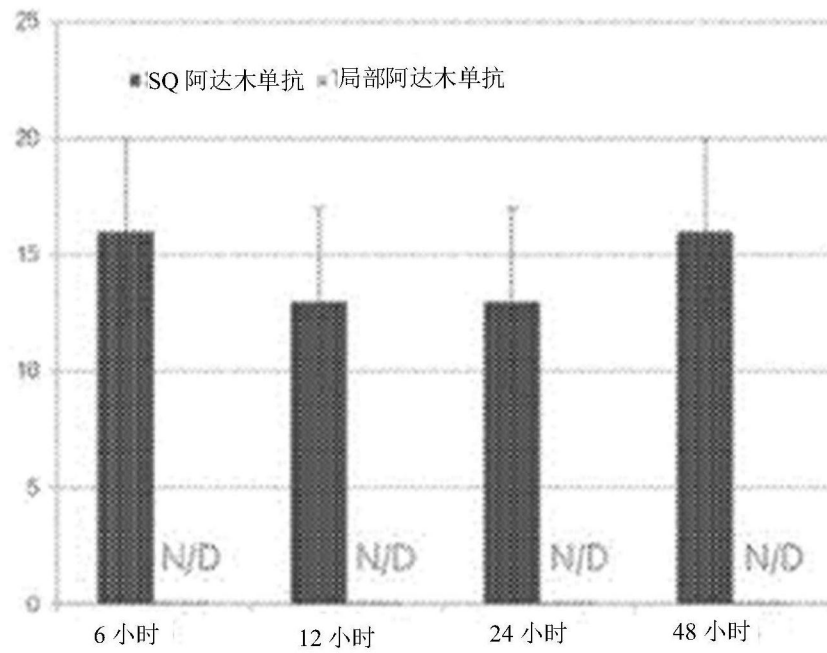


图51

时间	SQ 阿达木单抗血浆浓度	局部阿达木单抗血浆浓度
	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$
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

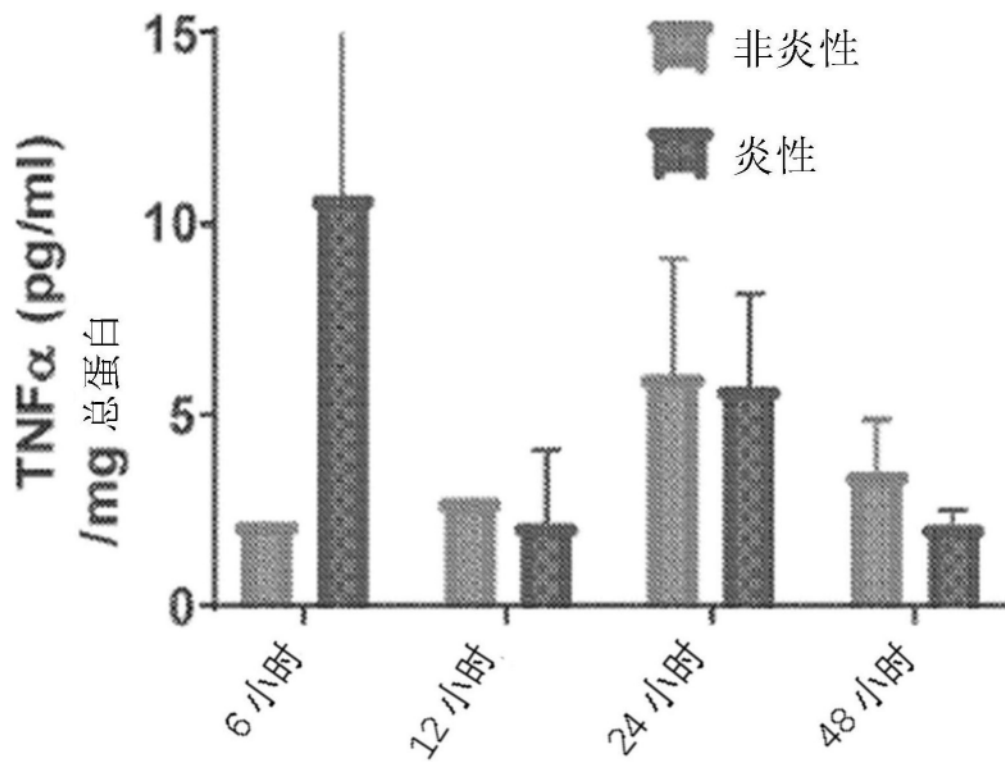


图53

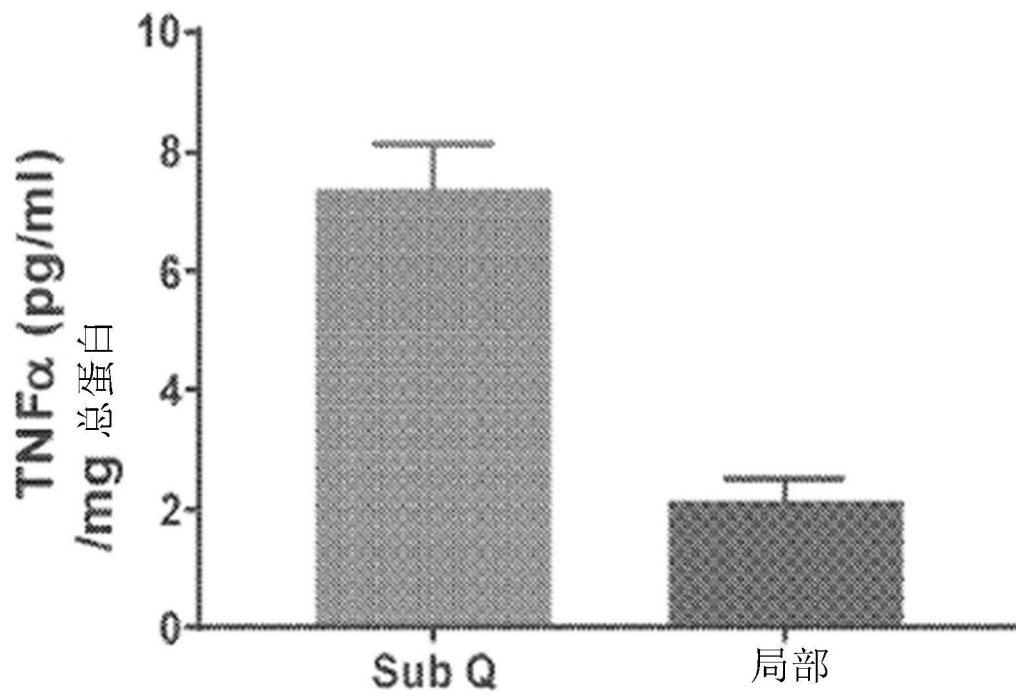


图54

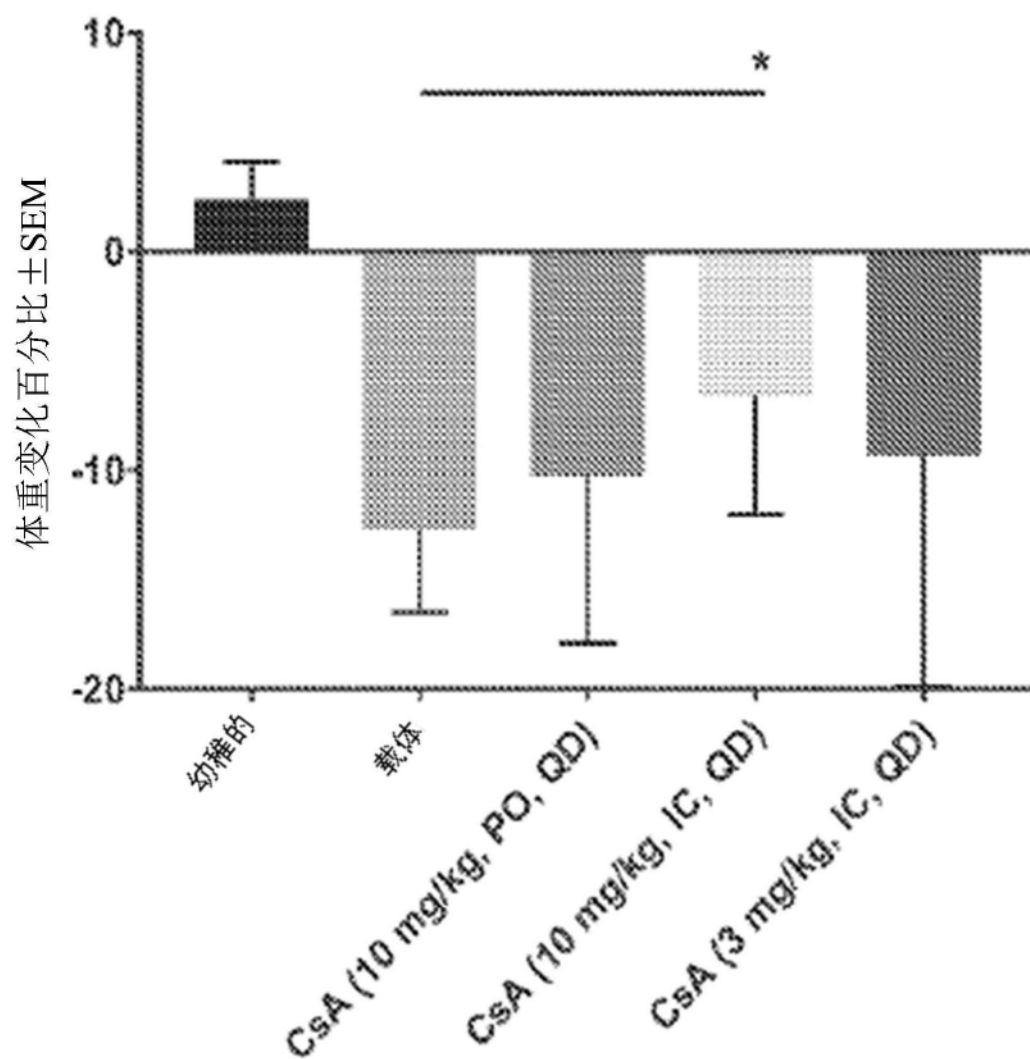


图55

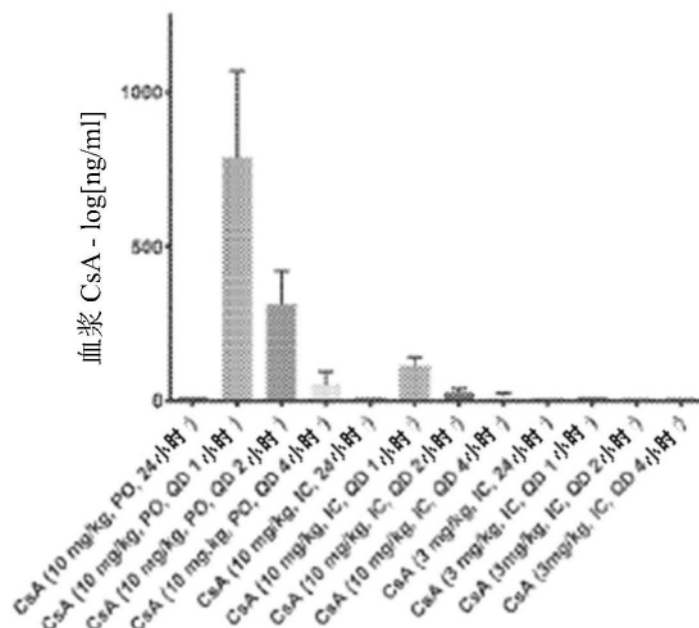


图56

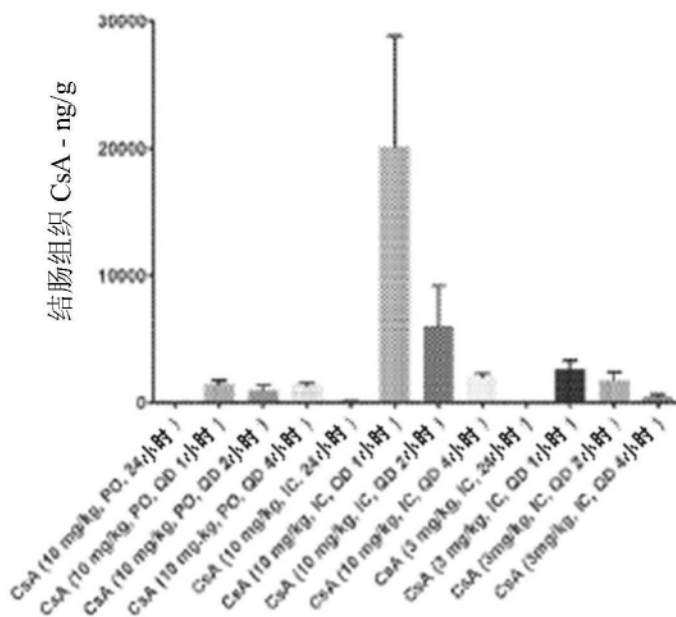


图57

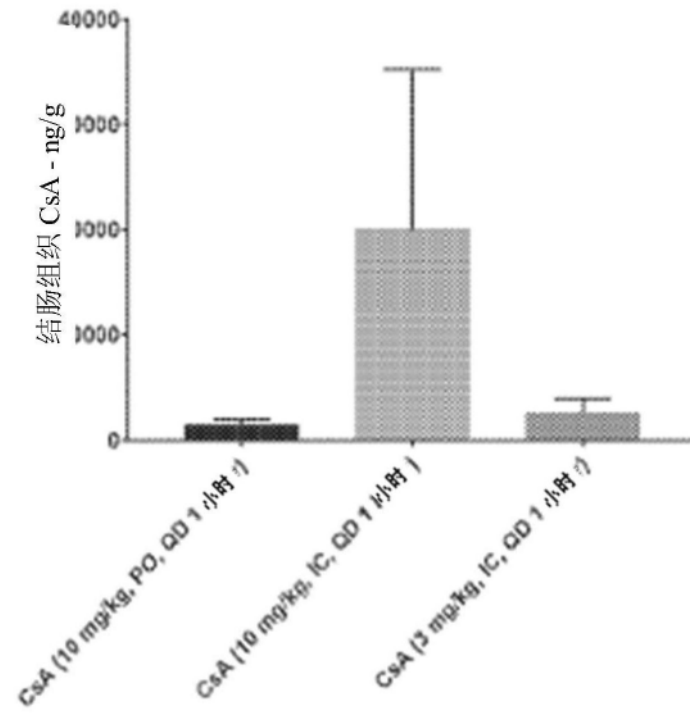


图58

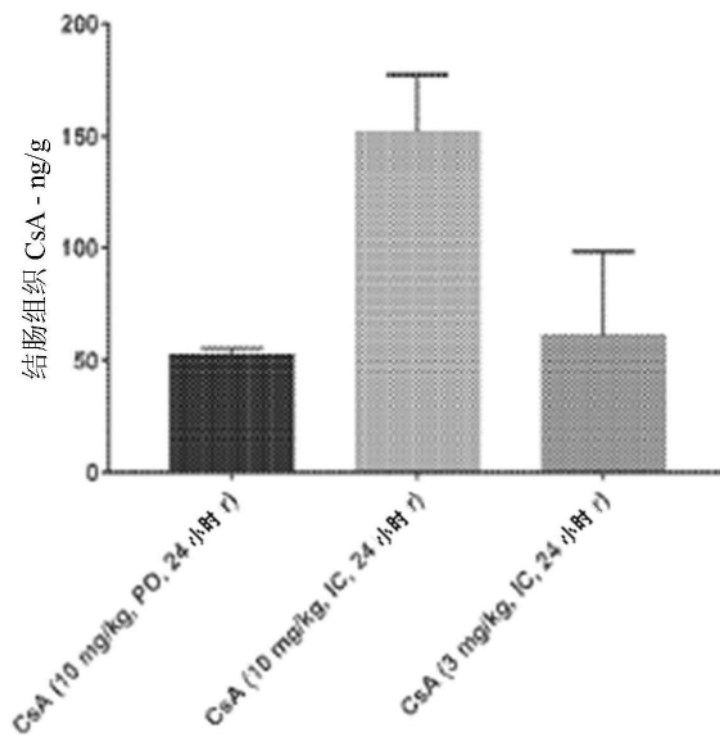


图59

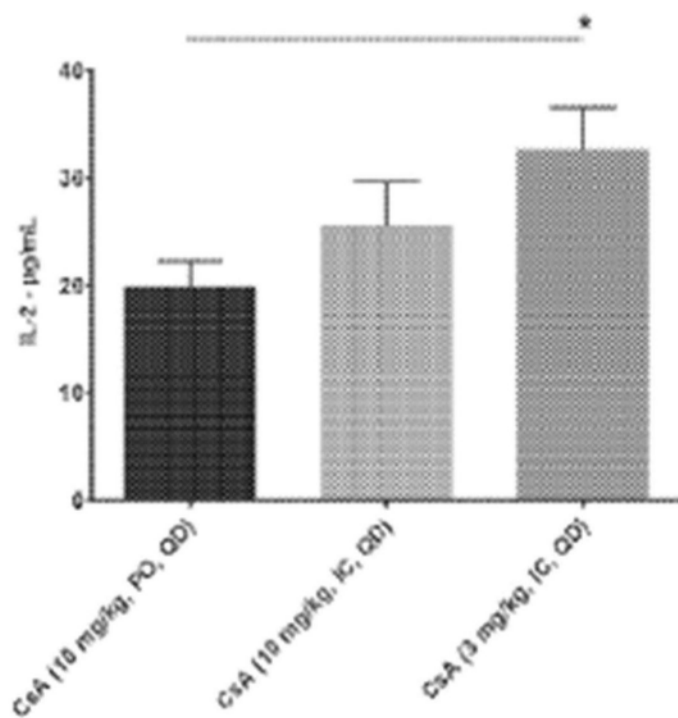


图60

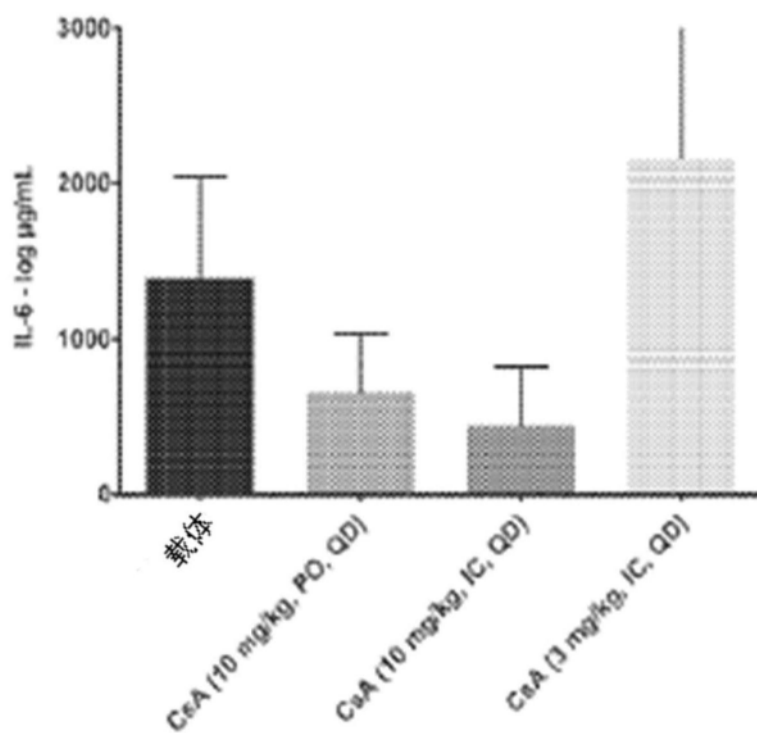


图61

数字健康监测推动治疗应用

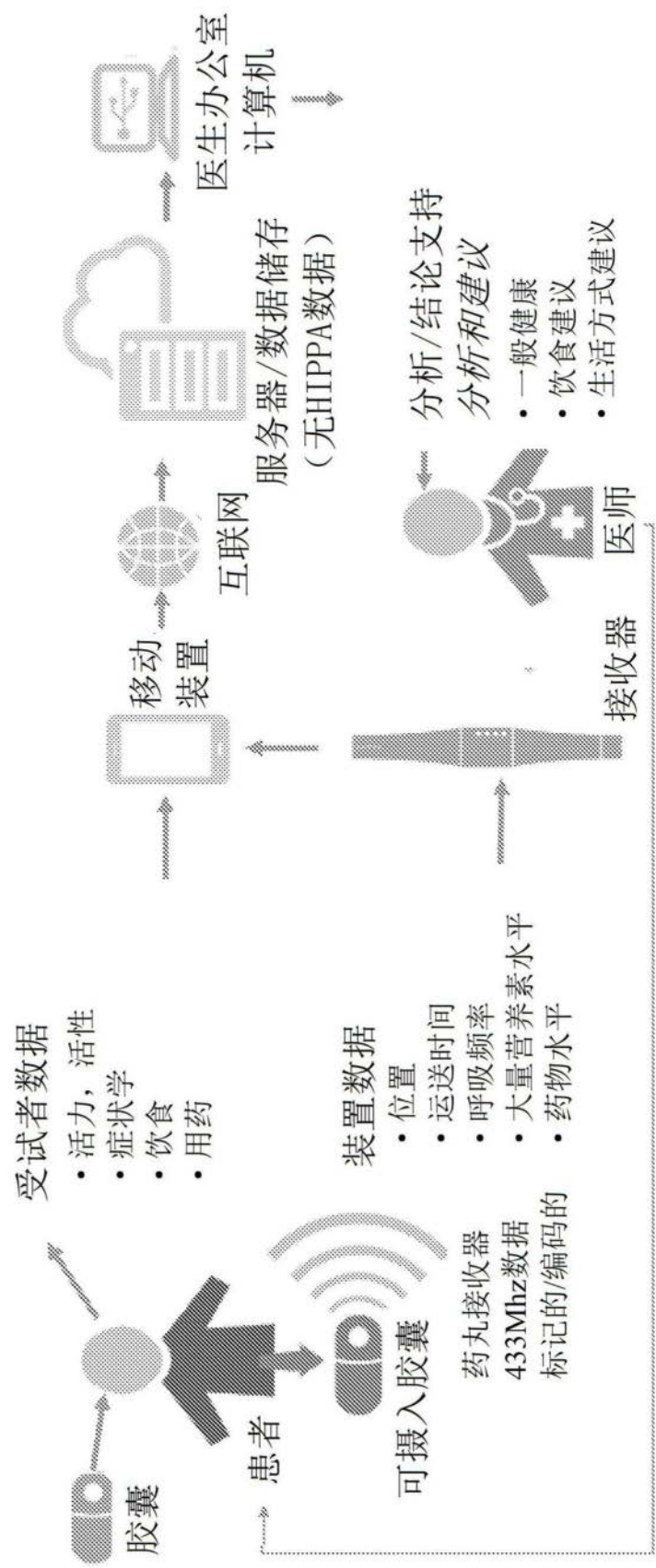


图62

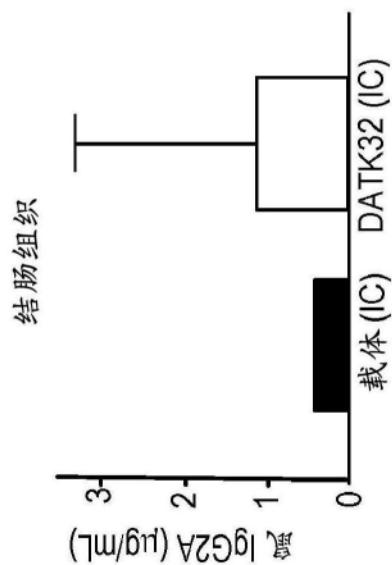


图63A

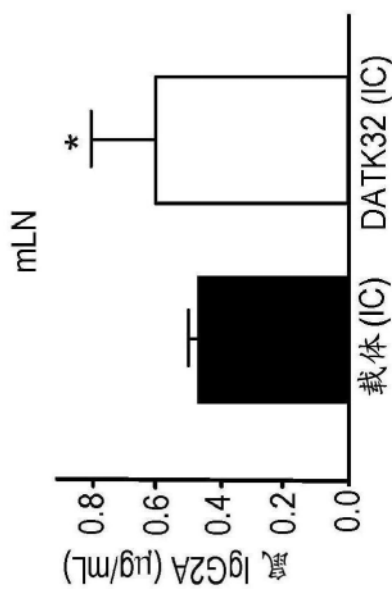


图63B

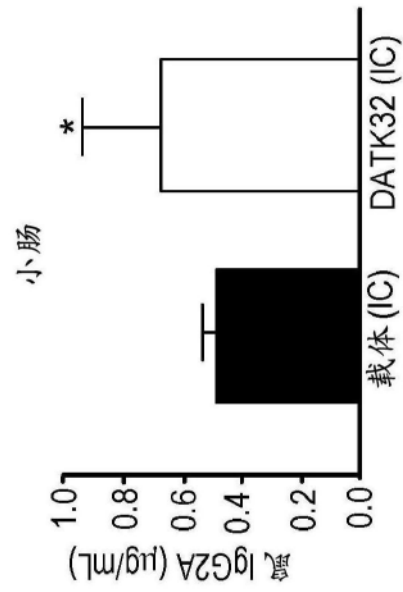


图63C

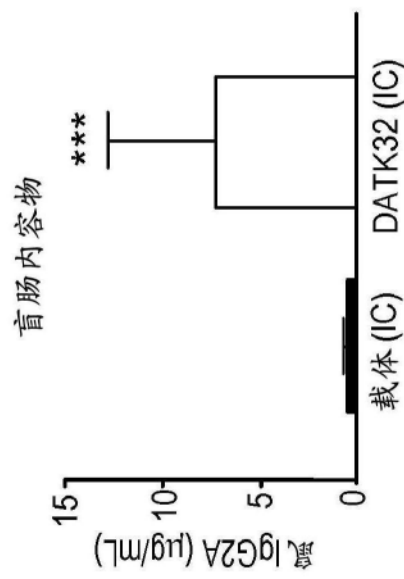


图63D

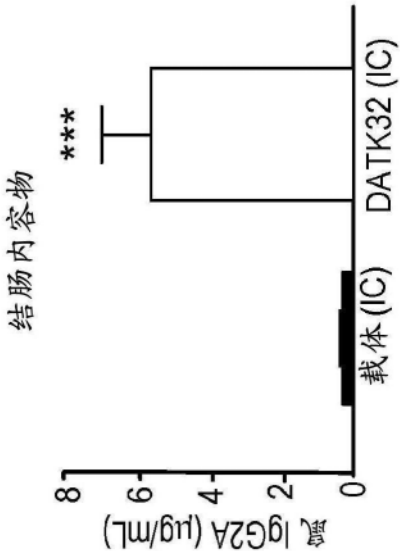


图63E

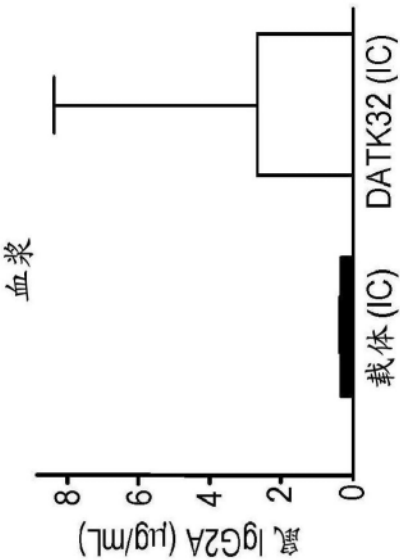


图63F

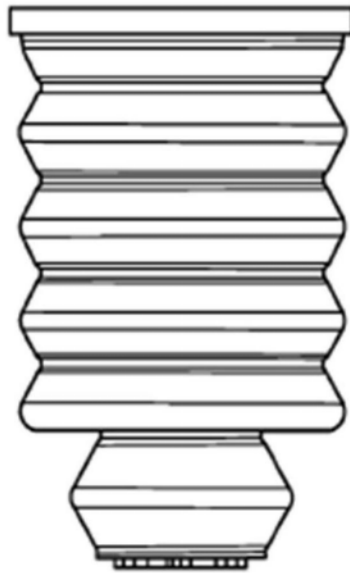


图64

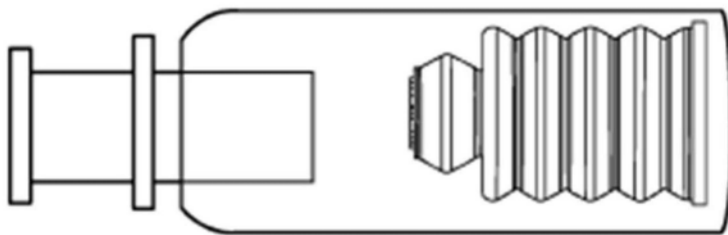


图65

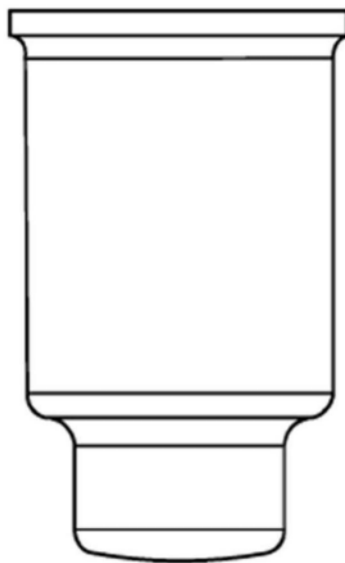


图66

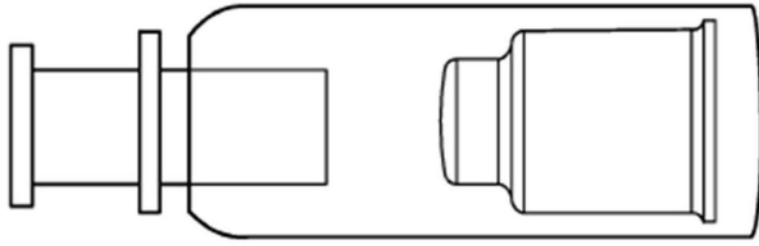


图67

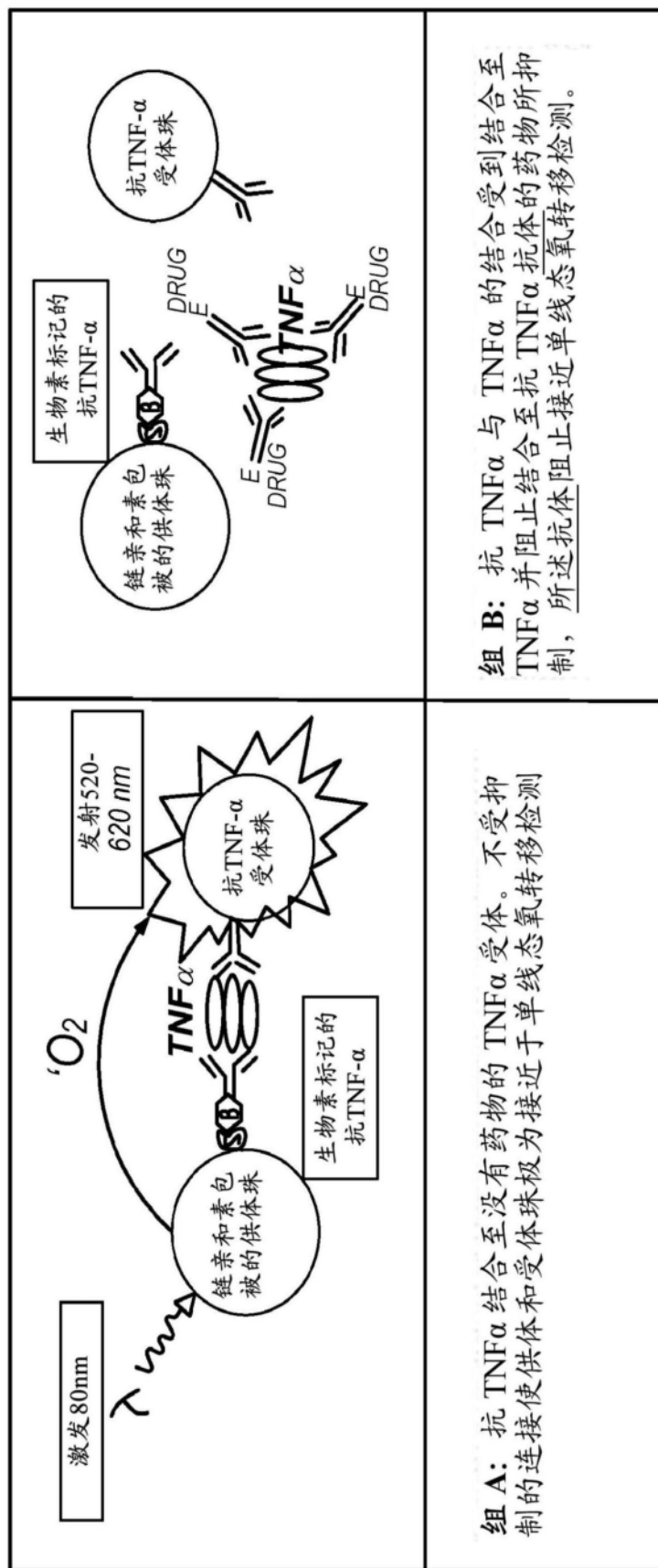


图68

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

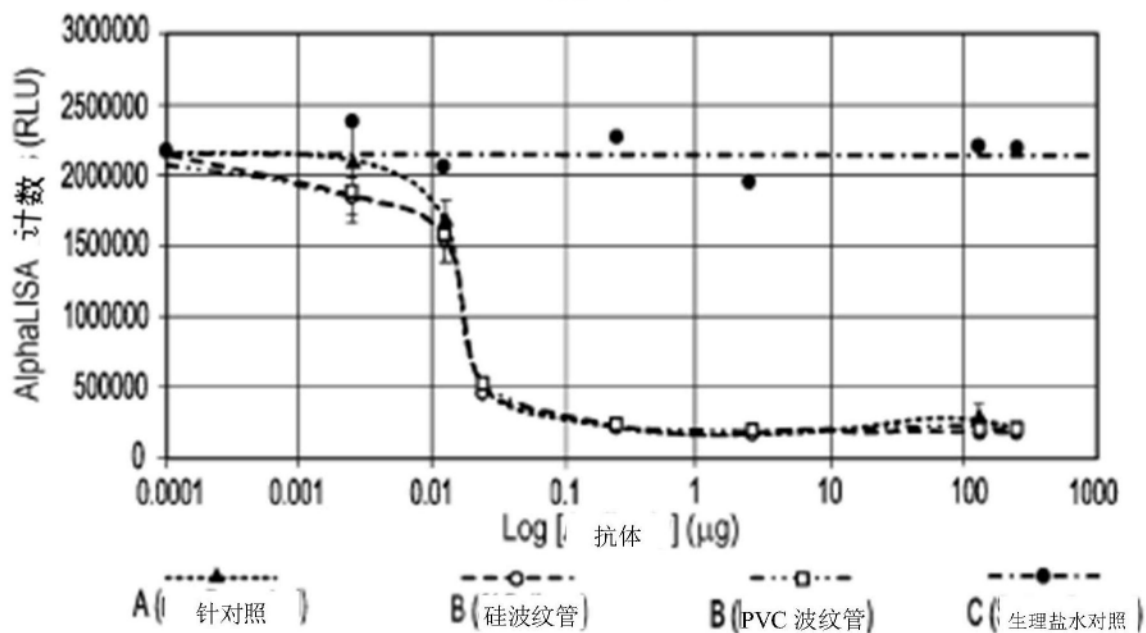


图69

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

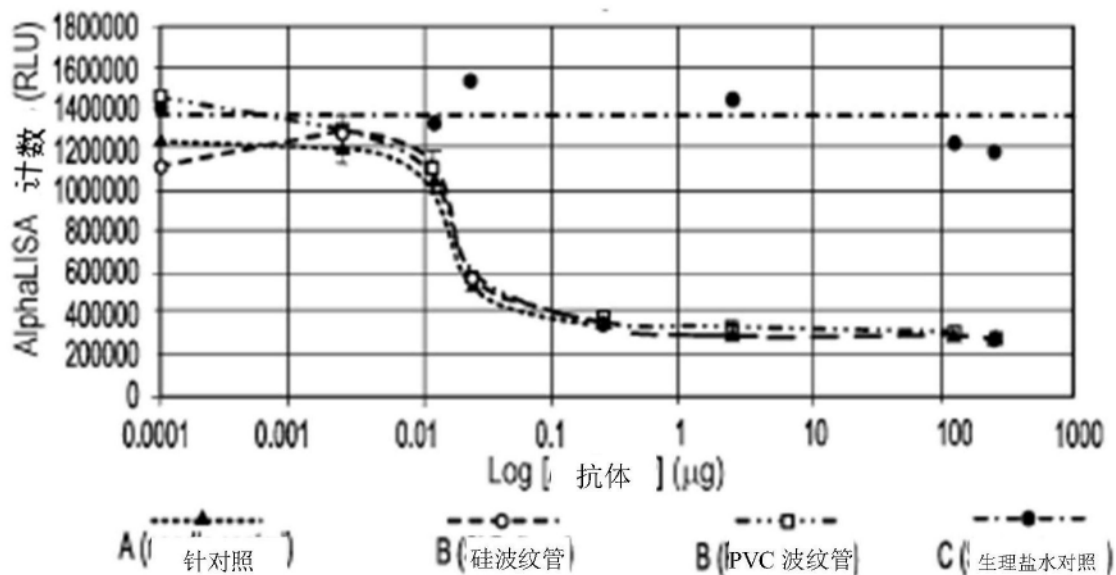


图70

剂量反应曲线：从标注射器、硅波纹管或 PVC 波纹管配发的 Exemptia 的结合至 TNFa(1000pg)的 Exemptia。误差条=标准偏差，生理盐水对照 n-1。暴露 336 小时

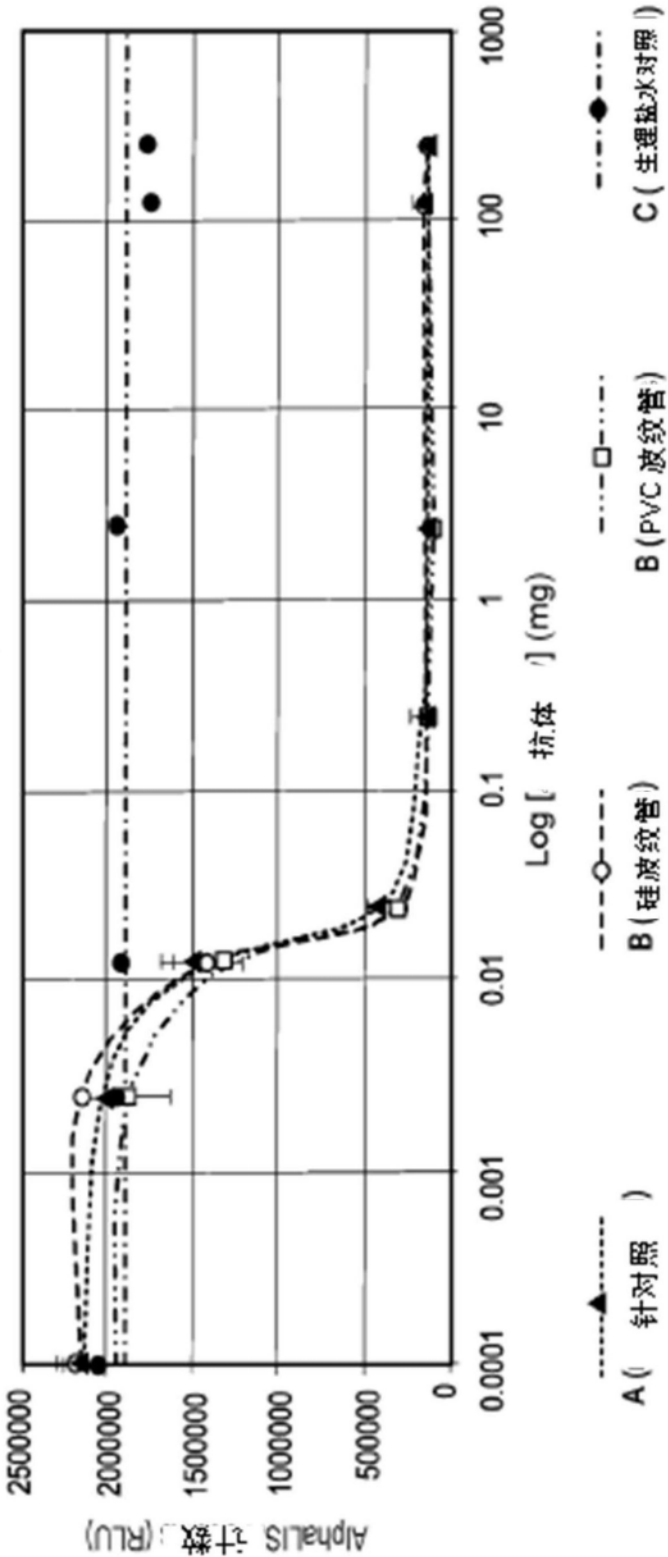


图71

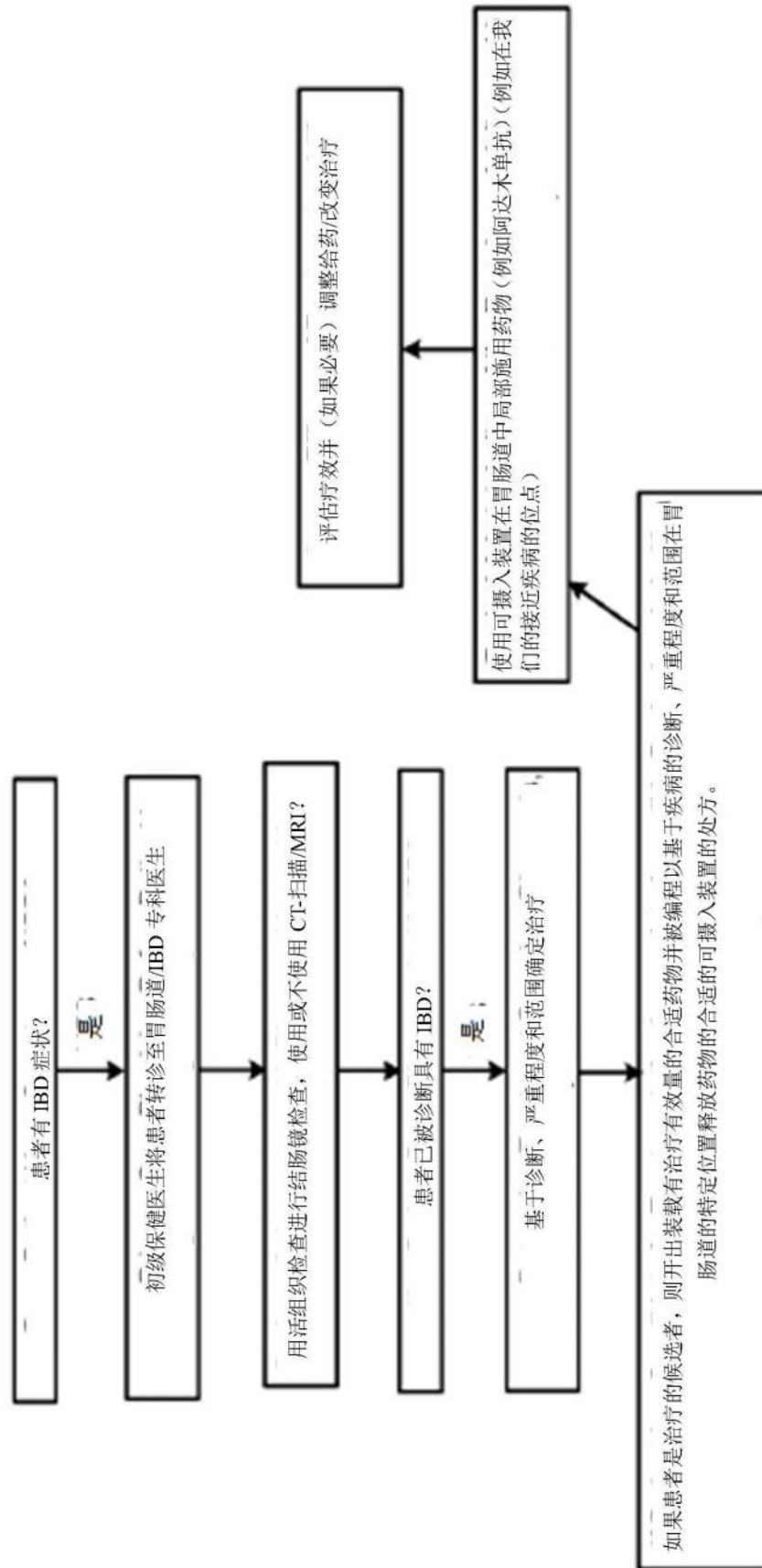


图72

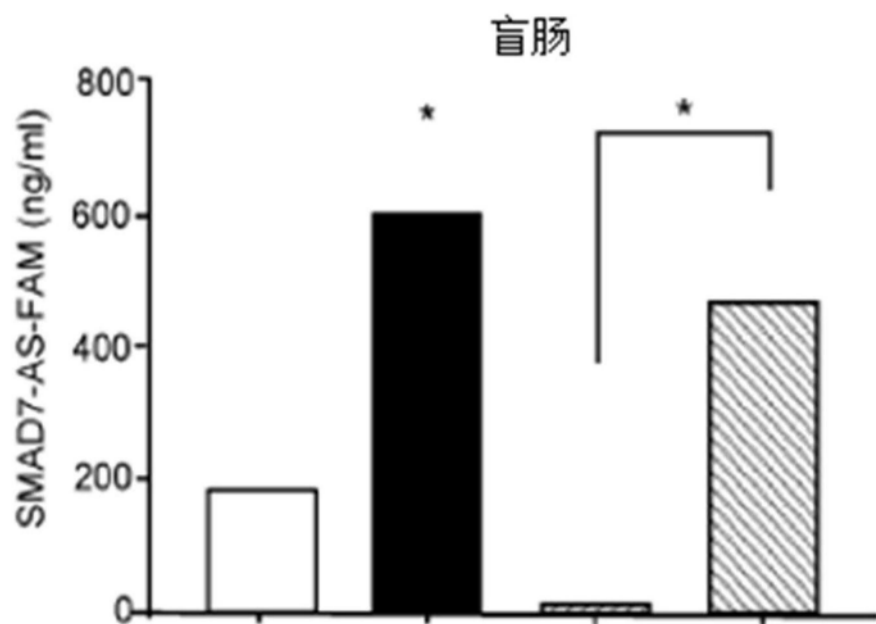


图73

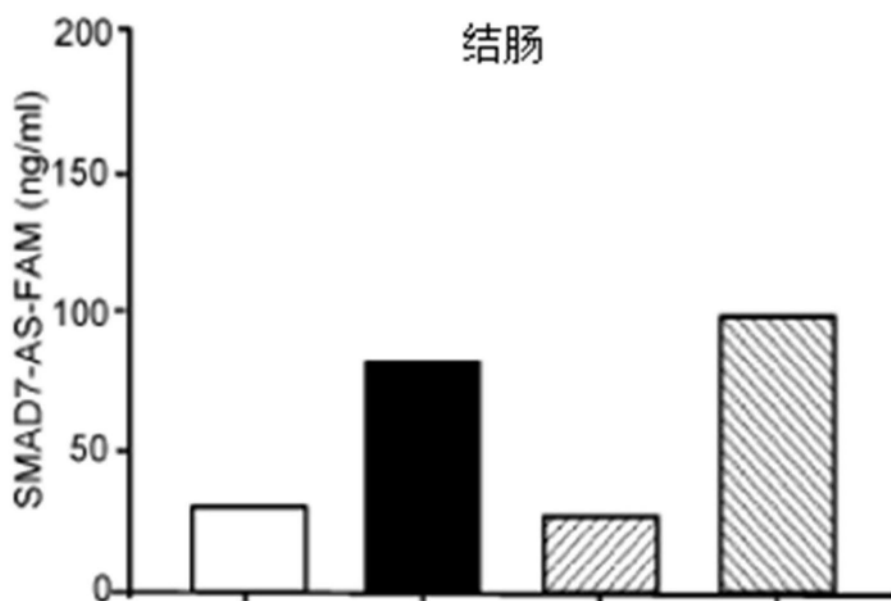


图74

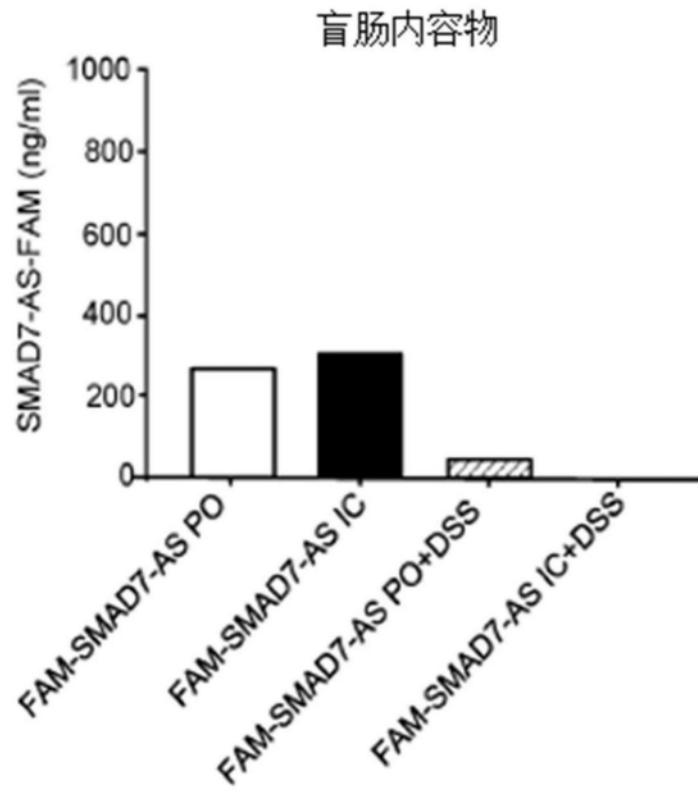


图75

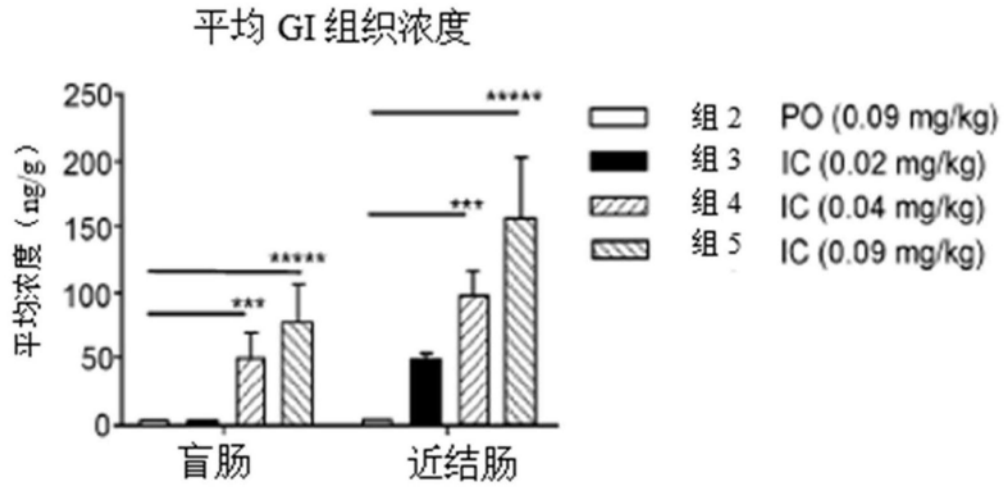


图76