

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 33/68 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680018790.X

[43] 公开日 2008年5月21日

[11] 公开号 CN 101185000A

[22] 申请日 2006.3.24
[21] 申请号 200680018790.X
[30] 优先权
 [32] 2005. 3. 29 [33] US [31] 60/665,864
[86] 国际申请 PCT/IB2006/001776 2006. 3. 24
[87] 国际公布 WO2006/123253 英 2006. 11. 23
[85] 进入国家阶段日期 2007. 11. 28
[71] 申请人 因弗因斯医药瑞士股份有限公司
 地址 瑞士楚格
[72] 发明人 杰里·麦卡利尔

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
 代理人 郑立 林月俊

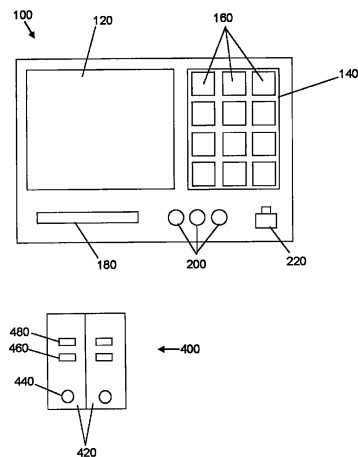
权利要求书 7 页 说明书 30 页 附图 1 页

[54] 发明名称

监测患者的方法和装置

[57] 摘要

用于对罹患心力衰竭或可能罹患心力衰竭的患者进行远程管理的装置，可以测量一种或多种生物标记物改变的幅度和频率。该装置还有助于监测对患者进行治疗的效力和安全性。



1. 一种用于预测心力衰竭的装置，包括检测器，所述检测器被配置用于监测以定期间隔取自患者的样品中选自以下的第一生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

2. 权利要求 1 的装置，还包括检测从第一生物标记物平均浓度的浓度偏移的频率。

3. 权利要求 1 的装置，还包括配置用于向患者提供输出的显示器。

4. 权利要求 1 的装置，其中所述检测器被配置用于监测第二生物标记物水平的浓度偏移。

5. 权利要求 1 的装置，其中所述检测器被配置用于监测第三生物标记物水平的浓度偏移。

6. 权利要求 4 的装置，其中所述第二生物标记物选自：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

7. 权利要求 5 的装置，其中所述第三生物标记物选自：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和

钠潴留标记物。

8. 权利要求 1 的装置，其中第一生物标记物包括斑不稳定性的标记物。

9. 权利要求 6 的装置，其中第一生物标记物包括炎症的标记物，并且第二生物标记物是斑不稳定性的标记物。

10. 权利要求 7 的装置，其中第一生物标记物包括炎症的标记物，第二生物标记物是斑不稳定性的标记物，并且第三生物标记物是斑破裂的标记物。

11. 权利要求 1 的装置，其中炎症的标记物包括 E-选择蛋白，P-选择蛋白，细胞内粘附分子-1，脉管细胞粘附分子-1，Nourin-1，白细胞介素-1 β ，白细胞介素-6，白细胞介素-8，白细胞介素-10，肿瘤坏死因子- α ，hs-CRP，髓过氧化物酶，嗜中性粒细胞，或者白细胞的计数。

12. 权利要求 1 的装置，其中斑不稳定性的标记物包括氧化的 LDL。

13. 权利要求 1 的装置，其中血栓形成的标记物包括(fe)血栓烷。

14. 权利要求 1 的装置，其中斑破裂的标记物包括丙二醛-修饰的 LDL (MDA-LDL)。

15. 权利要求 1 的装置，其中心肌凋亡或损伤的标记物包括心肌肌钙蛋白 I，肌钙蛋白 T，肌红蛋白，肌酸激酶或肌酸激酶 MB(CK MB)，硬骨鱼紧张肽，或硬骨鱼紧张肽相关的肽。

16. 权利要求 1 的装置，其中心肌缺血的标记物包括缺血修饰的

白蛋白，氧调节的肽(ORP 150)，游离脂肪酸，Nourin- 1，硬骨鱼紧张肽，或硬骨鱼紧张肽相关的肽。

17. 权利要求 1 的装置，其中贫血标记物包括血红蛋白或血细胞比容。

18. 权利要求 1 的装置，其中肾功能标记物包括肌酸酐或半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C。

19. 权利要求 1 的装置，其中电解质平衡标记物包括 Na^+ 或 K^+ 。

20. 权利要求 1 的装置，其中钠潴留标记物包括尿鸟苷素。

21. 权利要求 1 的装置，还包括用于测量患者生命指征的探针。

22. 权利要求 21 的装置，其中所述探针能够测量患者的体重，心率，心率变异性，呼吸频率，血压，温度，血氧饱和度或者心电图。

23. 权利要求 1 的装置，还包括能够储存所述第一生物标记物水平常规测量结果的储存器。

24. 权利要求 23 的装置，其中所述装置配置用于将所述第一生物标记物水平的测量结果和储存的先前测量结果进行比较。

25. 权利要求 24 的装置，其中所述储存器还能够储存所述第一生物标记物水平的阈值。

26. 权利要求 25 的装置，其中所述装置配置用于将所述第一生物标记物水平的测量结果与阈值以及与先前的测量值进行比较。

27. 权利要求 26 的装置，其中所述装置配置用于当所述装置检测到第一生物标记物的水平的浓度偏移时，指导患者与其医生联系。

28. 权利要求 26 的装置，其中所述装置配置用于当所述装置在第一生物标记物的水平检测到以高频率发生浓度偏移时，指导患者改变治疗计划。

29. 权利要求 26 的装置，其中所述装置配置用于进一步指导患者获得第二生物标记物和/或第三生物标记物的测量值。

30. 权利要求 1 的装置，还包括用于显示测量结果，患者问询或患者指导的显示器。

31. 权利要求 30 的装置，还包括用于为患者问询提供响应的输入装置。

32. 权利要求 30 的装置，其中所述装置配置用于响应所述测量结果提供个性化患者指导。

33. 权利要求 1 的装置，还包括配置用于向接受者传递测量结果的通讯端口。

34. 权利要求 33 的装置，其中所述通讯端口进一步配置用于从所述接受者接收信息。

35. 一种监测患者心力衰竭的方法，包括测量和检测以定期间隔取自患者的样品中选自以下的第一生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记

物，和钠潴留标记物。

36. 权利要求 35 的方法，还包括对患者提供输出。

37. 权利要求 35 的方法，还包括将第一生物标记物的测量水平与阈值和与先前的测量值比较。

38. 权利要求 35 的方法，还包括当在第一生物标记物的水平检测到快速浓度偏移时，指导患者获得第二生物标记物和/或第二生物标记物的测量值。

39. 权利要求 35 的方法，还包括测量和检测取自患者的样品中选自以下的第二生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

40. 权利要求 39 的方法，还包括测量和检测取自患者的样品中选自以下的第三生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

41. 权利要求 35 的方法，还包括检测患者是否具有与心力衰竭有关的一种或多种症状。

42. 权利要求 35 的方法，还包括测量患者的体重，心率，心率变异性，呼吸频率，血压，温度，血氧饱和度或者心电图。

43. 一种保健试剂盒，包括：

测试盒，包括样品端口和第一分析物，其中所述第一分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物；以及

装置，包括配置用于测量和监测由所述分析物识别的生物标记物水平的浓度偏移的检测器。

44. 权利要求 43 的试剂盒，其中所述装置配置用于向患者提供输出。

45. 权利要求 43 的试剂盒，其中所述第一分析物包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

46. 权利要求 43 的试剂盒，还包括第二测试盒，所述第二测试盒包括样品端口和第二分析物，其中所述第二分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

47. 权利要求 46 的试剂盒，其中所述第二分析物包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

48. 权利要求 46 的试剂盒，还包括第三测试盒，所述第三测试盒包括样品端口和第三分析物，其中所述第二分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

49. 权利要求 48 的试剂盒，其中所述第三分析物包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

50. 权利要求 43 的试剂盒，其中的测试盒包括第二分析物，所述第二分析物不同于第一分析物。

监测患者的方法和装置

技术领域

本发明涉及用于监测患者心力衰竭的方法和设备。

背景技术

心力衰竭是一种慢性进行性疾病，影响着西方世界总体人群的1.5-2%。由于人口老龄化心力衰竭的流行性和发病率增加。当心脏不能将足够的血液有效泵到全身各处时心力衰竭发生了。

心力衰竭经常是急性心血管事件例如中风或心肌梗塞(MI)的结果。这些事件发生之前通常是由不稳定斑破裂导致在冠状血管内血栓形成。该血栓阻止血流限制了对心肌的氧气供给最后导致细胞死亡(坏死)。这些疾病发作是致命的并且最少将影响今后的生活质量。问题在于在逼近MI和发生MI时通常没有明显的外部警告，直到已经发生了严重破坏通常很难诊断。另外，梗塞幸存的患者通常还会有后续的梗塞或开始患有充血性心力衰竭。

其结果是心血管疾病不断地增加卫生保健上的负担。单在美国，超过5百万人患有充血性心力衰竭(CHF)。该问题的理想解决方法是通过监测不稳定斑破裂的可能性或通过监测血栓形成来在MI或CHF发生之前干涉。接着进行预防性测量以尽可能早地防止MI或CHF发生。

用于精确和成功地监测，诊断，管理和治疗心力衰竭的许多测试和方法都是复杂的，昂贵的并只能在医院或其它健康护理地点进行。用于患者在家里或健康护理地点以外的其它地方的管理和监护心力衰竭可能性的方法更加是很少成功。

发明内容

可在家中或非医院场所管理患有心力衰竭前期或心力衰竭的患者。为了帮助患者监测心血管事件发生的可能性或管理心力衰竭，提供一种方法以检测或监测患者的状况。心血管事件包括但不限于心肌梗塞，中风，不稳定性心绞痛，心脏血栓，复苏的心脏聚停，突然或意外死亡，缺血性中风，和短暂的缺血性疾病发作。对于处于进一步心肌梗塞危险的患者这种装置还是有用的，例如，在第一次心肌梗塞中幸存下来但处于将来心肌梗塞危险中的患者。

该装置可以检测或监测在认为处于“危险”的患者的体中的前兆因子。可使用该装置监测任何患者中的前兆因子。前兆因子可以不同于危险因子。已经建立的危险因子是，例如，抽烟，肥胖，糖尿病和高血压。这些提供了危险的通常测量值，但在个体中没有实际的预测价值，只有在人群的总体意义上具有预测价值。由于这种危险因子的局限性，目前预测心力衰竭的选择是检测梗塞后的心脏标记物。

装置是基于监测在个体内可测量和追踪的生物标记物的前兆因子，以提供事件的事先报警，与用油温和压力测量可给出发动机工作正常指示的方法的相同。这样的生物标记物包括炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。这些生物标记物的水平可随着时间经历“震颤”，其偏离基线水平（即，所测生物标记物水平的频率和幅度升高）。使用该装置跟踪这种偏移并测量这些偏移的频率和幅度。还可使用该装置跟踪生物标记物，其与患者经历的心血管事件有关并预测该事件的可能性。例如炎症的标记物，例如 C 反应蛋白的峰值，跟着一天后在巨噬细胞反应的标记物，例如，髓过氧化物酶 (MPO) 的峰值，接着斑不稳定性的标记物，例如，氧化低密度脂蛋白 (LDL) 的峰值将预示动脉粥样硬化斑破裂即将来临。这种相关的峰值很少出现，但随着心力衰竭过程发展，

当所有心力衰竭的标记物爆发出较高的水平时，直到灾难发生前这些峰值可能更频繁地出现。

该装置可以检测或监测，例如，斑不稳定性的指征，斑破裂的事件，血栓形成的事件，心肌缺血的事件，心肌凋亡或梗塞的事件，急性代偿失调发作，急性代偿失调事件，组织缺氧事件，利尿剂治疗响应，对流体摄入的响应，对钠摄入的响应，对初级药剂(例如，ACE抑制剂， β -阻断剂，醛甾酮 II 受体拮抗剂)的响应、对二级药剂(例如，胍苯吡嗪 / 二硝酸异山梨醇酯)的响应。

还可以使用该装置在“高危”个体（也许在传统危险因子的基础上选择的）中跟踪特定的前兆因子，并提供逼近心血管事件的提前报警。还可在急诊中使用该装置以早期干预。

装置使得患者可以定期系列地测量一种或多种生物标记物，通过纸图或者电子日志收集有关征象和症状的信息，检测从平均浓度水平的浓度偏移，检测这种浓度偏移的频率，并且在需要时用其它参数，比如征象和症状(气喘，咳嗽，水肿，活动耐力下降，无法解释的意识错乱或者改变的精神状态，增重，疲劳，与腹水和肝充血相关的腹部症状或征象，血压，心率，心率变异性，和氧饱和度)，计算生物标记物的测量结果。该装置测量的生物标记物可以包括但不限于炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

由于测试简单得足以在患者家里进行，所以可以进行日常测量，允许比其它可行方法更早地通知患者状况出现有害变化。因此，患者或保健医生能够对患者发展的心血管事件的可能性的或患者的病理生理学状态和对治疗的响应的实时数据进行评阅。

在一个方面，本发明提供了确定哺乳动物受试者的发生心血管事件的可能性或确定病理生理学状态和治疗响应的方法和装置，包括：检测器，用于测量从受试者提取的样品中的包含下列的标记物的水平：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

该检测器可以连接用于显示测量参数结果的装置，和用于手动或自动输入其它测量或观察或风险因子的数据的装置。其它测量，观察或风险因子可以包括气喘，咳嗽，水肿，活动耐力下降，无法解释的意识错乱或者改变的精神状态，增重，疲劳，与腹水和肝充血相关的腹部症状或征象，血压，心率，心率变异性，氧饱和度，年龄，性别，体重指数，小便频率和体积，干咳，口干，恶心，疼痛，流体摄入，盐摄入，药物给药，锻炼，体重控制和生命质量评价。

在另一方面，本发明提供了为每种生物标记物输入一系列预设或预定水平(决策点) (例如，基线水平和单一或多重作用水平)，并计算离偏离预定水平的标记物水平的方法。

当患者稳定或当患者在时间间期内没有经历任何心血管事件时，可以指定标记物的基线水平。基线水平包括标记物水平在正常水平内的周期变量。基线水平可以是正常水平或靶向水平。随后，相对于所述基线值的相关变化，其从上升的频率和/或较高的幅度发生，反应了患者状态的改善或恶化，允许患者或保健人员在需要时进行干预。

标记物的作用水平是足以和基线水平分开的水平，其以上升的频率和/或幅度发生，表明患者状况发生变化。这会将状态变化告知患者以及需要时告知保健医生。如果合适，可以通过显示器或者另一种通

讯装置传递推荐的作用过程。相对于该作用水平变化会表明患者状况的改善或者进一步恶化。

测量的参数变化的绝对水平或者变化频率或者变化幅值，可以和预定水平进行比较，所述预定水平比如以前储存的测量结果或者预设的作用水平。

可以储存测量结果。测量值可以包括原始数据或编译数据，比如生物标记物绝对浓度，生物标记物相对于预设作用水平的水平，生物标记物的变化率，生物标记物的变化幅值，或者任何手动或自动输入的参数。测量值可进一步与其它相关的生物标记物进一步比较。

可以将任何测量参数或者编译参数或者任何手动输入参数或者自动输入参数的输出值，和任何其它参数的结果进行比较。

该装置可以显示和在储存器储存任何上述结果的发现。

该装置可以将储存的数据传递给保健医生或其它护理人员。

该装置可以配置用于确定用户应该进行测试或者评价任何其它参数。

该装置可以配置用于确定用户是否进行了测试，给药了药物或者任何其它干涉，或者评价任何其它参数。

该装置可以从仪器上传数据或者下载数据到仪器上。

在另一个方面，用于预测心力衰竭的装置，包括检测器，所述检测器被配置用于监测以定期间隔取自患者的样品中选自以下的第一生物标记物水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓

形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

该装置可设置成检测从第一生物标记物平均浓度的浓度偏移的频率。该装置可包括配置用于向患者提供输出的显示器。该检测器配置用于监测第二生物标记物水平的浓度偏移。该检测器配置用于监测第三生物标记物水平的浓度偏移。

第二生物标记物选自：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

第三生物标记物可以是：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

在某些环境中，第一生物标记物可以是斑不稳定性的标记物。在另外的环境中，第一生物标记物可以是炎症的标记物和第二生物标记物是斑不稳定性的标记物。在其它环境中，第一生物标记物可以是炎症的标记物，第二生物标记物是斑不稳定性的标记物和第三生物标记物是斑破裂的标记物。

炎症的标记物可以包括 E-选择蛋白，P-选择蛋白，细胞内粘附分子-1，脉管细胞粘附分子-1，Nourin-1，白细胞介素-1 β ，白细胞介素-6，白细胞介素-8，白细胞介素-10，肿瘤坏死因子- α ，hs-CRP，髓过氧化物酶，嗜中性粒细胞，或者白细胞计数。斑稳定性的标记物可以包括氧化的 LDL。血栓形成的标记物可以包括血栓烷。斑破裂的标记物可

以包括丙二醛修饰的 LDL (MDA-LDL)。心肌凋亡或损伤的标记物可以包括心肌钙蛋白 I,肌钙蛋白 T, 肌球蛋白, 肌酸激酶或肌酸激酶 MB(CK MB), 硬骨鱼紧张肽,或硬骨鱼紧张肽相关的肽。心肌缺血的标记物可以包括缺血修饰的白蛋白, 氧调节的肽(ORP1 50), 游离脂肪酸, Nourin- 1, 硬骨鱼紧张肽, 或硬骨鱼紧张肽相关的肽。贫血标记物可以包括血红蛋白或血细胞比容。肾功能标记物可以包括肌酸酐或半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C。电解质平衡标记物包括 Na^+ 或 K^+ 。钠潴留标记物包括尿鸟苷素 (uroguanylin)。

该装置进一步可以包括用于测量患者生命指征的探针。该探针能够测量患者的体重, 心率, 心率变异性, 呼吸频率, 血压, 温度, 血氧饱和度或者心电图。

该装置还包括能够储存所述第一生物标记物水平常规测量结果的储存器。该装置配置用于将所述第一生物标记物水平的测量结果和储存的先前测量结果进行比较。储存器能够储存所述第一生物标记物水平的阈值。

该装置可以配置用于将所述第一生物标记物水平的测量结果和阈值以及和先前的测量进行比较。该装置配置用于当所述装置检测在第一生物标记物的水平的浓度偏移时, 指导患者与其医生联系。该装置还可以配置用于当所述装置在第一生物标记物的水平检测到在高频率浓度偏移时, 指导患者改变治疗计划。该装置可以配置用于进一步指导患者获得第二生物标记物和/或第三生物标记物的测量值。

该装置还包括用于显示测量结果, 患者问询或患者指导的显示器。该装置可包括用于为患者问询提供响应的输入装置。该装置可以配置用于提供对所述测量结果作出反应的个性化患者指导。该装置还包括配置用于向接受者传递测量结果的通讯端口。通讯端口可以进一步配置用于从所述接受者接收信息。

在另一个方面，提供一种监测患者心力衰竭的方法，包括测量和检测以定期间隔取自患者的样品中选自以下的第一生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

该方法可以包括对患者提供输出。该方法可包括将第一生物标记物测量水平与阈值和与先前的测量值比较。该方法还可包括当检测第一生物标记物的水平的快速浓度偏移时，指导患者获得第二生物标记物和/或第二生物标记物的测量值。该方法还可包括测量和检测取自患者的样品中选自以下的第二生物标记物的水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

该方法还包括测量和检测取自患者的样品中选自以下的第三生物标记物水平的浓度偏移：炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。该方法还可包括检测患者是否有与心力衰竭有联系的一种或多种症状。该方法还包括测量患者的体重，心率，心率变异性，呼吸频率，血压，温度，血氧饱和度或者心电图。

在另一个方面，提供一种保健试剂盒，其包括：测试盒，包括样品端口和第一分析物，其中所述第一分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标

记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物；以及装置，包括配置用于测量和监测由所述分析物识别的生物标记物水平浓度偏移的检测器。该装置可配置用于向患者提供输出。第一分析物包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

该试剂盒可包括第二次测试盒，所述第二次测试盒包括样品端口和第二分析物，其中所述第二分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。第二分析物可包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

试剂盒可包括第三次测试盒，所述第三次测试盒包括样品端口和第三分析物，其中所述第二分析物识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。第三分析物可包括抗体，该抗体识别炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物，和钠潴留标记物。

测试盒包括第二分析物，所述第二分析物不同于第一分析物。

在下面的附图和描述中，给出了一个或多个实施方案的具体内容。从说明书，附图和权利要求中，其它特征，目标和优点将显而易见。

附图说明

图 1 举例说明了诊断装置和相关的测试盒。

发明详述

心力衰竭患者可以是处于经历心血管事件和发展成心力衰竭的高危险状态(具有冠心病，糖尿病，高血压和 / 或瓣膜性心脏病的患者) (阶段 A) 的患者，心力衰竭前期的患者：患者具有结构性心脏病，但是没有临床心力衰竭症状，其中许多患者的心脏收缩功能下降 (阶段 B)，以前或目前具有由心脏收缩或心脏舒张机能紊乱导致的症状性心力衰竭并且对治疗有反应的患者 (阶段 C)，处于末期或者治疗不应期状态阶段 (D) 的患者。

高危患者 (例如，有冠心病的患者) 还有很高的可能性患上缺氧症，心肌缺血和心肌梗塞。急性心肌梗塞(AMI) 和非出血性中风可作为血栓形成结果发生，其自身是带有后续凝块形成的动脉粥样硬化斑破裂的结果。血栓形成的早期检测可允许医学干涉例如使用阿司匹林或溶解血栓剂。然而，对变为不稳定的和变得易于破碎的斑形成的检测会更好，因为医学干涉 (斑稳定化) 在更早的阶段是可能的。例如知道斑破裂紧迫性的患者可用他汀 (statins) 类药物治疗防止斑破裂和后遗症。药物的效果可以通过追踪相同的生物标记物监测，标记物的水平将衰减，因为炎症被抑制并且斑帽变厚。在几乎没有合适的干涉或其不起作用时，可由例如循环 MDA-LDL 水平或血小板活化标记物的急剧上升检测到斑破裂。在该阶段的干涉将帮助防止斑形成和这些事件导致的进一步破坏。

在心力衰竭的患者中，心输出不足以满足身体休息时或者运动时

的新陈代谢的需求。通常还出现心脏灌注压或体积的增加。心力衰竭最常见是由于左心室心脏收缩机能紊乱(LVSD)，其中心肌无法正常收缩而且左心室通常膨胀。随着疾病的发展，身体通过肾素-血管紧张素-系统(RAS)的激活对日益变少的心输出做出反应，所述 RAS 的激活导致动脉血管收缩，钠重吸收增加和体积膨胀。交感神经的突触前刺激增加，以促进去甲肾上腺素的释放，而所述释放对患者具有长期危害性。这些效果由结合到 AT1 受体的血管紧张素 II 介导，是即刻发生的，并且是补偿性的变化以增加输入到重要器官的心输出和灌注压。除了这些即刻血液动力效果以外，血管紧张素 II 还使得通过成纤维细胞和肌细胞的增生来重构心脏。重构涉及左心室体积和质量的增加以及构造的变化，所述构造变化最终导致心脏舒张和心脏收缩的机能紊乱。与心力衰竭患者有关血管紧张素 II 的另一个即刻效果是由精氨酸抗利尿素的释放引发的渴感增加，所述精氨酸抗利尿素能够加剧流体滞留。心力衰竭和恶化状况的症状和征象包括气喘，咳嗽，处于下极限的水肿，运动耐力下降，无法解释的意识错乱或者改变的精神状态，增重，疲劳，与腹水和肝充血相关的腹部症状或征象。

对高血压，心力衰竭前期(阶段 B)或心力衰竭(阶段 C 或 D)的患者的总体治疗计划包括对药理学治疗，饮食和生活方式的仔细管理。主要目标是通过预防，减缓，暂停或者逆转进展性状况来延长患者生命，减轻患者症状，以及改善患者的生活质量。

如上所述，存在着能够延缓心力衰竭发展和延长患者生命的有效药理学治疗。但是，这些药物很少以其治疗水平使用，因为医生没有能够很容易获得的方法来验证增加药物剂量的有效性。相反，副效应(可以通过对其它药疗法，比如利尿剂剂量的仔细调整进行管理)通常导致药物以次最优水平使用。而且，患者通常对其药物疗法的顺应性差。即使对于能够自我管理利尿剂疗法的那些患者而言，体重跟踪也是容量过载增加的不灵敏指示。因此，检测出即将到来的事件(比如通过测量生物标记物水平的变化频率)会允许通过仔细调整治疗，利尿剂和饮

食来避免危险事件。

目前，获得心脏状况的测量结果要求具有昂贵的设备，专家知识，以及对于患者而言到医院或诊所的问诊。所以，由于比如患者问诊，候诊名单长和高成本的限制，定期问诊以对患者状况做出系列评价是不实际的。而且，这些测量结果提供了仅仅有关宏观生理学的信息，而没有提供就神经激素控制，交感神经神经递质控制和心脏重构过程而言在细胞水平上发生的事情的具体信息。

但是，在征象和症状(例如，呼吸短促，非特异性疲劳和水肿)与心脏问题的严重性之间仅仅具有弱的相关性。所以，心脏病专家依赖于通常仅仅在医院求诊时或者在住院期间进行的少量物理测量。全科医生和为患者提供日常护理的保健人员获得的对患者护理做出临床决策的信息更少。

血液化学(例如，电解质，肌酸酐，血红蛋白和血尿素氮)的测量是患者护理计划的标准部分。这些是实验室测试，要求血液样品在护理地点(即，医生办公室，心力衰竭诊所或者医院)抽取。结果，实验室测试相对频率较少进行(例如，在预定问诊过程中每3个月一次，或者在患者由于状况恶化而被评价时)。所以，这些实验室预测不能对患者状况变化的进行快速预测或检测足以预防负面事件，比如急性代偿失调。通常它们也没有进行到足以实现最优药物滴定。

对患者状况的次优化控制的结果是医院接纳率和再次接纳率高。导致住院的事件序列通常发生在家里，护理场所外，远离复杂技术(例如，超声波心动描记术)，试验室测试和护理人员的专家的关注。

目前在患者家里无法跟踪这些事件的发生。在早期无法检测这些事件可导致有害结果，恶化预后和增加的资源利用的发生。

结果，心力衰竭患者可获得的护理及其相关预后的质量，比如果可以在家里或远程护理机构获得更多客观的、预测性测量结果来控制治疗计划而可能获得的质量低。

标记物可用于监测离基线水平的偏移的幅度或频率，其可包括下列标记物的一种或多种：炎症的标记物，例如，可溶的粘附分子（例如，E-选择蛋白，P-选择蛋白，细胞内粘附分子-1或脉管细胞粘附分子-1），Nourin-1，细胞因子（例如，白细胞介素-1 β ，-6，-8，和-10或肿瘤坏死因子- α ），急性期反应物（例如hs-CRP），CRP，髓过氧化物酶（MPO），嗜中性粒细胞，或者白细胞计数；斑稳定性的标记物，例如，氧化的低密度脂蛋白（LDL）或在斑内形成的并渗出进入血流的任何其它化学标记物可以作为预测性的标记物；斑破裂的标记物，例如，丙二醛修饰的LDL（MDA-LDL）或CD40配体；血栓形成的标记物，例如，（fe）血栓烷；心肌缺血的标记物包括缺血改性的白蛋白，氧调节的肽（ORP1 50），游离脂肪酸，Nourin-1，各种形式的硬骨鱼紧张肽，或硬骨鱼紧张肽相关的肽和其它已知的标记物；心肌凋亡或损伤的标记物，例如，心肌肌钙蛋白包括同工型的肌钙蛋白I和肌钙蛋白T（分别为TnI和TnT），以及其各种形式的硬骨鱼紧张肽，或硬骨鱼紧张肽相关的肽；左心室容量过载和心肌拉伸的标记物，例如，钠素肽（natriuretic peptide），A型-（ANP），B型-（BNP）和C型（CNP）钠素肽和它们的N末端激素前体（N-ANP, N-BNP和N-CNP）；贫血标记物，例如，血红蛋白水平或血细胞比容测量值；肾功能标记物，例如肌酐或半胱氨酸蛋白酶抑制剂C；电解质平衡标记物，例如Na⁺或K⁺浓度；或钠潴留标记物，例如尿鸟苷素。

诊断装置

家庭保健诊断装置使心力衰竭患者或处于危险的患者和保健人员可以安全地实现护理计划的最优化，跟踪和掌握患者对治疗，饮食和生活方式的反映的治疗。该装置可以测量和记录一种或多种生物标记物的水平，记录有关疾病征象和症状的患者输入，向患者提供反馈，

和向保健人员提供记录的结果。

采用这种装置，可以从专门保健机构比如医生办公室或医院远程监控患者的状况。提供信息来最优化管理患者状况有助于防止进一步心力衰竭。

该信息也可以有助于预测心血管事件的发作，其是由例如斑的不稳定性或动脉粥样硬化的斑破裂引起的，从而允许早期介入。采用该装置可以确保在斑破裂前介入作用可以稳定板块或在斑破裂后防止进一步心血管损伤。该装置可以有助于保健人员测量保健计划的药理学方面和非药理学方面的有效性，并监测心力衰竭的进展。该装置也可以有助于评价患者对治疗的顺应性，短期危险和将来的预后。

在另一个实施方案中，可以使用该装置来改变患者较长期的危险。例如，可使用脂肪酸水平来评估较长期的心血管危险。如果使用者定期监测脂肪酸水平并足够早地检测它们提高，改变生活方式，包括饮食和锻炼，可有效地降低脂肪酸水平并因此降低长期心血管病的危险。

还可以使用该装置作为慢性或急性监测系统。作为急性监测系统，临床症状如疼痛，气喘，恶心可促使使用装置以检测合适的生物标记物水平，例如缺血，血栓形成或心血管紧张的标记物。在监测慢性疾病状态中，使用该装置可以辨别危险趋势即使患者是无症状的。例如由于神经损伤导致的静息缺血的频繁病例可造成明显的心肌损坏但完全没有检测出来。合适标记物的定期监测可以检测到这种标记物水平的快速浓度偏移。通过检测这些事件的频率，峰值，取平均浓度，在偏移之间的平均时间，可以监测疾病状态的进程以允许及时进行医学干预。作为例子，可使用缺血标记物和/或血栓标记物（例如，血栓烷和 MDA-LDL）和/或心脏坏死标记物（例如肌钙蛋白或肌球蛋白）来检测静息的梗塞。如果疾病是在控制下的，这些相关标记物的峰值是偶而出现的。然而，随着心力衰竭的发展，这些标记物的峰值可能出

现的更频繁。

该装置测量的生物标记物可以包括炎症的标记物，斑稳定性的标记物，血栓形成的标记物，斑破裂的标记物，心肌缺血的标记物，心肌凋亡或损伤的标记物，左心室容量过载或心肌拉伸的标记物，贫血标记物，肾功能标记物，电解质平衡标记物或者钠潴留标记物。另外，该装置可以包括用于测量患者生命指征，比如体重，温度，心率，心率变异性，呼吸频率，血压和血氧饱和度(例如，通过脉搏血氧仪测量)的探针。该装置可以记录患者的电测量结果，比如患者的心电图。该装置可以问询患者并记录患者的反应。所述问询可以和患者的状况相关，比如患者是否遭受任何症状的折磨或者什么时候接受过药物治疗。

一般而言，患者根据护理人员的指导定期使用该装置。例如，患者可以每天，每两天，每周或者其它合适的间隔使用该装置。在某些情况下，并不进行所有可行的测试。例如，患者可以每天测量血压，但是每周一次测量标记物。基于测试结果，该装置可以做出反应为患者提供指导。所述指导可以基于治疗算法进行配置。该算法可以经过调整以适应患者的需要。例如，保健人员可以将对具体患者有特异性的信息(比如生物标记物的阈值)输入到该装置中。

患者可以或可以不看到这些标记物实际记录的值。只要当所有的标记物在预设的“正常”界限内，显示器可简单显示“正常”或“稳定”或任何其它合适的图标。超出这些界限显示器就用图标向患者报警，例如“体格检查”或“紧急”或任何其它合适的图标。数据可以自动发到医生处，医生进一步估计患者是否超出临界值。这些值可以是实际水平，变化率或偏移事件的频率。

通过使用嵌入算法，还可使用装置指导治疗。例如，仪器可包含带有由健康保健专家预置的特定参数的算法。用该种方式患者可以基于监测器读数调整其药物治疗。再次，可以或可以不希望患者看到实

际临床的值。计算可以在装置里编码以基于存储在仪器中的当前的和历史的数据建议具体的药物治疗方案。

生物标记物可以在样品中测量。该样品取自患者，可以是血液，血浆，血清，唾液或尿液样品。在一个实施方案中，样品是血液样品。这种样品可以由患者通过例如在用合适的刺穿装置刺破皮肤后收集从小于 1 微升直到数百微升体积的血液样品来采集。监测的生物标记物可以采用例如免疫测定，生物传感器，离子选择性电极或者其他合适技术检测。

例如，可以通过免疫测定检测标记物。通过将来自待测受试者的待测样品和合适的抗体在如果存在标记物时能够发生免疫特异性结合的条件下相接触，并通过该抗体检测或测量任何免疫特异性结合的量，来进行免疫测定。可以采用任何合适的免疫测定，包括但不限于本领域技术人员公知的竞争性和非竞争性免疫测定系统或者配体结合系统。

例如，可以通过一步夹心式测定来检测流体样品中的标记物。采用捕获剂(例如，抗标记物抗体)捕获标记物。同时，采用直接或间接标记的检测试剂检测被捕获的标记物。在一个实施方案中，检测试剂是抗体。这种免疫测定或者本领域技术人员公知的另一设计可用来测量合适体液中上述生物标记物的水平。

可以采用生物传感器，酶法测定或者电流计测量 GFR 标记物(例如，血清肌酐)。参见例如 Erlenkotter A, *Anal Bioanal Chem.* 2002 年 1 月; 372(2): 284-92; Leger F, *Eur J Cancer.* 2002 年 1 月; 38(1): 52-6; 和 Tombach B, *Clin Chim Acta.* 2001 年 10 月; 312(1-2): 129-34, 每一篇文献在此全文引入作为参考。

Metrika 以其受专利保护的 MODMTM(Micro Optical Detection

Method)技术显示了通过免疫测定和生物传感器(例如, 比色性的)测量生物标记物。它将微型化数字电子器件, 微型光学器件和固相化学整合为易用的, 低成本, 单次使用的仪器。MODM 技术被设计成在不到10分钟内同时测量免疫诊断化学和一般化学。Ostex International Inc. 采用同一技术开发了 OSTEOMARK NTx Point-of-Care(POC)。它是可以一次性的单次使用装置, 通过测量样品中的 NTx 和肌酸酐水平并随后计算比例结果提供骨标记物 ‘NTx’ 的归一化测量结果。POC 适用于在医生办公室使用, 处理需要 5 分钟。

该装置可以包括在诊断试剂盒中, 该试剂盒可以任选地包括下列的一件或多件: 使用该试剂盒用于有关管理患有心力衰竭前期, 心力衰竭或高血压的患者的事件检测, 诊断, 预后, 筛选, 治疗监测或者这些应用的任何组合的指导; 一次性的测试盒, 含有进行测试必需的试剂; 或者测量生物标记物测试结果的仪器或装置, 以及任选的允许手动或自动输入其它参数, 储存所述参数, 和评价所述参数(和对已测生物标记物的评价一起进行或者分开进行)的仪器或装置。

试剂盒中提供的一个或多个测试盒使用户最少可以测量炎症的标记物, 斑稳定性的标记物, 血栓形成的标记物, 斑破裂的标记物, 心肌缺血的标记物, 心肌凋亡或损伤的标记物, 左心室容量过载或心肌拉伸的标记物, 贫血标记物, 肾功能标记物, 电解质平衡标记物, 或钠潴留标记物。

在一个实施方案中, 所述一个或多个测试盒允许顺序或系列测量炎症的标记物, 斑稳定性的标记物和/或斑破裂的标记物。

所述一个或多个测试盒允许顺序或系列测量炎症的标记物, 斑稳定性的标记物, 血栓形成的标记物, 斑破裂的标记物, 心肌缺血的标记物, 心肌凋亡或损伤的标记物, 左心室容量过载或心肌拉伸的标记物, 贫血标记物, 肾功能标记物, 电解质平衡标记物, 或钠潴留标记

物。组合测试盒可以从单一样品测试两种或多种不同的标记物。

该仪器(耐久性的或者一次性的)至少测量生物标记物测试结果,和任选地允许手动或自动输入其它参数,储存所述参数,以及对所述参数和已测生物标记物一起评价或者单独进行评价。

参见图 1, 诊断装置 100 包括显示器 120 和输入区 140。显示器 120 可用于显示不同格式的图像,例如,联合图象专家组(JPEG)格式,标签图像文件格式(TIFF),图形交换格式(GIF)或位图。显示器 120 也可以用来向患者显示文本消息,对患者的帮助消息,指示,问询,测试结果和各种信息。在一些实施情况中,显示器 120 支持超文本标记语言 (HTML)格式,使得显示的文本可以包括其它信息,图像或格式文本的超链接。显示器 120 可以进一步提供用于显示储存为例如运动图像专家组(MPEG)格式, Apple's Quick Time 格式,或 DVD 格式的视频的机构。显示器 120 可以另外地包括声音源(例如,扬声器)以产生听得见的指导,声响,音乐等。

输入区 140 可以包括键 160。在一个实施例中,输入区 140 可以在显示器 120 上显示的符号形式实现,例如当显示器 120 是触摸屏时。在显示器 120 上向患者展示患者指导和问询。患者可以通过输入区对所述问询做出反应。

装置 100 也包括测试盒阅读器 180, 容纳诊断测试盒以便读数。测试盒阅读器 180 基于例如测试盒 400 上出现的色变大小,测量生物标记物的水平。装置 100 还包括探针连接件 200, 将探针(例如,重量,温度,心率,心率变异性,呼吸频率,血压或血氧饱和度的探针)和装置相连。

装置 100 进一步包括通讯端口 220。通讯端口 220 可以例如是和电话线或者计算机网络的连接。装置 100 可以将患者测试结果从远程

位置传给保健人员。同样，保健人员可以和装置 100 通讯(例如，访问储存的测试结果，调整装置参数，或者向患者发送信息)。

图示的测试盒 400 具有两个测试区 420。一般而言，测试盒可以包括 1, 2, 3, 4 或 5 或更多个测试区。每个测试区 420 可以测试生物标记物的水平。每个测试区 420 包括样品输入端 440，对照结果窗口 460 和测试结果窗口 480。在一个实施方案中，测试盒 400 是免疫色谱测试盒。免疫色谱测试的例子和测试结果阅读器可以在例如美国专利 No. 5504013, 5622871, 6235241 和 6399398 中找到，每篇文献在此全文引入作为参考。

患者可以采用装置 100 检测和记录提供有关患者健康信息的所有生物标记物的水平。诊断装置 100 的各种实现方式可以访问在储存介质(例如，盒式录像机(VCR)带子或者数字视频盘(DVD)；压缩盘(CD)或软盘)储存的程序和 / 或数据。另外，各种实现方式可以通过通讯介质访问储存在另一计算机系统程序中的程序和 / 或数据，所述通讯介质包括直接电缆连接，计算机网络，无线网络，或卫星网络等。

控制诊断装置并提供患者反馈的软件可以在任何处理装置，比如通用型计算装置，个人数字助理(PDA)，专用型计算装置，膝上型电脑，手提型电脑或者网络设备上运行的软件应用程序形式。

可以采用包括处理器，一个或多个输入装置，一个或多个输出装置，计算机可读介质和计算机存储器装置的硬件配置来实施诊断装置。处理器可以采用任何计算机处理装置，比如通用型微处理器或者应用特异性集成电路(ASIC)，得以实现。处理器可以和输入 / 输出 (I / O) 装置集成以提供用以接受传感器数据和 / 或输入数据的机构，以及提供用以向维修技师显示或者以其它方式输出问询和结果的机构。输入装置可以包括例如下列的一个或多个：鼠标，键盘，触摸屏，按钮，传感器和计数器。

显示器 120 可以采用任何输出技术,包括液晶显示器(LCD),电视,打印机和发光二极管(LED)得以实现。计算机可读介质提供了用以在固定介质或者可移动介质上储存程序 and 数据的机构。计算机可读介质可以采用常规的计算机硬驱动器或者其它可移动介质,比如上述参考中描述的那些,来得以实现。最后,该系统采用计算机储存器装置,比如随机存取储存器(RAM)辅助操作诊断装置。

诊断装置的实施可以包括软件,该软件指导患者使用该装置,储存生物标记物测量结果,确定已测的生物标记物水平是否需要对患者提供医疗关注,指导患者调整或者维持疗法,和将患者的信息通知给其护理人员。遭受例如心力衰竭的患者,或者处于例如心力衰竭风险中的患者可以采用本装置。

装置 100 可以提供对应用程序访问的方法,所述应用程序比如医疗记录数据库或者患者护理中用到的其它系统。在一个例子中,该装置通过通讯端口 220 连接医疗记录数据库。装置 100 也可以具有联机运行能力,将已有数据库集中在一起和连接其它网站。联机访问也可以为患者提供对医疗信息的远程联机访问,为护理人员提供反映患者健康的最新测试结果。

该装置可以或者由患者或者由看护护理人员在医院,医生办公室,诊所和患者家里使用。在一个实施方案中,本发明在患者家里实施,使得患者可以被监测,其疗法得到最优化,并避免需要住院的负面事件。

该装置可以提供有关患者状况的信息,并向保健医生和 / 或患者提供指导或其它可作为的信息。可以提供的指导的非限制性例子包括:联系护理人员,护理计划无需改变,改变流体摄入,停止增补钾以及增加钾的增补,改变利尿剂剂量,停用利尿剂,引入另一种利尿剂。

目标是跟踪患者状况，并通过患者或护理人员的适当介入将患者引导至稳定状况。治疗决策的算法是公知的。一套治疗算法的例子可以在下面找到：Healthcare Guideline; Congestive Heart Failure in Adults, Institute for Clinical Systems improvement, 2003年7月发布；和 Silver M, Pisano C, Cianci P, Outpatient management Of heart failure: Program development and experience in Clinical practice, Advocate Christ Medical Center, Oak Lawn, IL, Post Graduate Institute for Medicine 2003, 每篇文献在此全文引入作为参考。

决策点

该装置可以配置用于对生物标记物的测量水平做出反应，尤其在生物标记物的通常水平变化增加的频率和幅度变化表明患者的健康状态的变化时。例如，该装置可以配置用于储存测试结果并确定标记物水平随时间的变化的频率和幅度。结果随时间的变化可以是急性变化或者慢性变化。急性变化可以是在短时间内生物标记物水平的明显变化。变化幅度和时间段对每种生物标记物可以不同。该装置可以配置用于将每个最新测试结果和储存的最近测试结果值(例如，前面的 1, 2, 3, 4, 5 次或更多次的结果)相比较，或者和最近测试结果的总计测量值(比如平均值)进行比较，以确定是否发生了急性变化。在一个例子中，通过测试结果和前一结果的变化百分比，检测出急性变化。

慢性变化也可以检测。慢性变化可以是生物标记物水平在长时间内的变化。例如，慢性变化可以使得通过多次测试间隔都没有检测出急性变化，但是生物标记物的水平明显不同。为了检测慢性变化，该装置可以将每次新测试的结果和储存的较早测试结果相比较，或者和较早测试的总计测量值相比较。为了检测慢性变化，较早测试可以是例如在新测试结果之前 4-12 周。在一个例子中，总计测量值可以是滚动平均，比如 4 周，8 周或者 12 周滚动平均。

该装置还可以配置用于将测试结果和储存的阈值或范围进行比

较。所述阈值可以是上限或者下限或值的范围。因此，该装置可以确定标记物或标记物组的已测值是否是安全水平，危险水平或者表明有紧急情况。该装置可以将测试结果警告患者，而且可以在合适时配置用于指导患者寻求医疗护理。

该装置也可以配置用于跟踪标记物的组合，例如，两种标记物的平均值，两种标记物之间水平的差别，两种标记物水平的比率，或者两种或多种标记物是否同时超过各自的阈值。该装置可以配置用于跟踪一种或多种标记物以及患者的征象和症状。

该装置可以针对患者而个性化。可以根据患者的情况，比如例如年龄，性别或者疾病状况或发展成心力衰竭的危险(例如，由医生或者其它护理人员)调整每种生物标记物的阈值和其它参数。该装置提供给患者的问题和反应也可以调整。

下面将给出该装置如何记录、检测变化，对生物标记物水平的已测变化做出反应的例子。下面谈到的生物标记物的阈值和水平并非限制，可能并不适合所有患者，仅仅用于示例。

左心室容量过载和心肌拉伸的标记物

在一个实施方案中，该装置配置用于测量患者样品中的生物标记物 BNP。该装置可以跟踪患者 BNP 水平作为时间的函数，并检测 BNP 水平的变化。变化可以是急性的或慢性的。当检测到 BNP 水平变化时，该装置可以做出反应，请求患者另外输入或者指导患者。

该装置可以确定患者的 BNP 基线水平，以和将来的 BNP 测量结果进行比较。可以根据患者性别，年龄，体重和肥大程度对数据的影响，设置基线水平。考虑到疾病共同发病率(comorbidity)的程度和患者的预后，也可以对该基线进行限定以为患者设置合理的治疗目标。可以采用一系列的 BNP 测量来为患者设置基线。

例如，基线可以定义成当最后四次测试结果中增加率最高为 10% (和以前的基线相比)时最近两次测试结果的平均值。下列测试结果在计算时排除在外：

- 具有急性症状特征的任何测试结果
- 用来计算的这两次测试结果中任何一次晚于 28 天
- 最后 4 次测试在不到 4 天里进行

在某些条件下，无法获得基线值，比如第一次使用该装置(即，还没有记录下测试结果)；装置重新设置后；或者用于基线计算的任何测试结果晚于 28 天。通过在至少 4 天里测试 4 次，可以计算初始基线。当按照这种方式定义基线时，该装置不能就在该初始 4 天里发生急性恶化提供警告。如果用来计算的这两个值中的一个值晚于 28 天时，增加一次测试就能够足以计算该基线。基线可以是可变基线，随着最近的测试结果值的变化而变。

该装置可以检测 BNP 水平的急性变化，并建议患者采取合适的反应。用于确定合适反应的标准可以包括患者的初始 BNP 水平，它可以反映患者的风险情况；BNP 水平的百分比变化；有无急性症状；以及 BNP 值的发展来证实趋势和排除测定之间的差异，生理学差异和统计学差异。装置可以指导患者开始监测其它的标记物，例如心脏结构标记物例如 cTnT 以确认心脏细胞死亡没有增加的并遏制了疾病。

当装置检测到 BNP 水平的急性增加时，该装置可以询问患者是否存在急性症状。在建议患者为增加的 BNP 水平做出反应方面，一种或多种急性症状的存在可以是决策因素。急性症状能够包括胸痛 (AMI)；挤压型或者压碎型胸部感觉(AMI)；疼痛辐射到颈部，左臂(AMI)；出汗，恶心或者呕吐(AMI, 中风, 肺部 TE)；意识丧失；急性呼吸困难(AMI, 代偿失调, 肺部血栓-栓塞)；没有运动时的心悸；躺下时的呼吸困难(右心脏代偿失调)；突然头疼(中风)；和突然视觉障碍(中风)。参见例如

Harrison T R. 等, Principles of Internal Medicine. McGraw Hill, Inc. 1983, 1432-34&1353-58&2038-39, 在此全文引入作为参考。当患者表明存在任何急性症状时, 该装置可以建议患者立刻寻求医疗护理。

如果 BNP 水平急性增加, 但是患者没有出现任何急性症状, 则该装置的反应可以依赖于 BNP 水平的百分比变化以及绝对 BNP 水平。一般而言, BNP 水平的大百分比增加以及绝对水平高可能预示看患者状况出现恶化, 该装置可以通过敦促患者立刻寻求医疗护理做出反应。较小的百分比变化和较低的绝对水平可能不要求即刻的医疗关注, 可以通过二次测试验证 BNP 水平的变化。在一个例子中, 可以根据 BNP 绝对水平如下划分患者疾病的严重性(参见例如 Clerico A 等, Clin Chem Lab Med 2002 年 4 月; 40(4): 371-7; 和 Nomura H 等, J Am Geriatr Soc 2002 年 9 月; 50(9): 1504-9, 每篇都在此全文引入作为参考):

- <20pg / mL 健康
- 20-50pg / mL 1 级风险因子: 高血压或老年
- 50-100pg / mL 2 级风险因子: 高血压, 老年, AMI 后
- >100pg / mL 慢性心力衰竭患者 NYHA 1-4 类

BNP 水平的变化也可以通过严重性分组, 例如, 没有增加, 增加少于 10%, 10-20% 的增加, 20-30% 的增加, 30-40% 的增加, 或者 40% 或以上的增加。

第二次测试可以排除测定之间的变化或者生理上的变异, 因此对增加进行了确认。第二次测试可以在预定间隔后进行, 所述间隔可以根据增加的严重程度而变(例如, 从第一次测试的 30 分钟内, 60 分钟内, 同一天内, 或者 24 小时内)。如果第二次测试结果的 BNP 值更低, 则可以进行第三次测试。第三次测试可以证实在这种情况下的增加, 或者例如, 排除由于运动导致的高于 20% 的非病理型短暂增加。

例如, 如果 BNP 水平增加 10% 或以下(而且患者没有急性症状),

则该装置能够敦促患者进行第二次测试。第二次测试可以在次日进行(例如, 如果患者的 BNP 水平低于 50pg / mL), 或者更早进行, 比如三十分钟后进行(例如, 如果患者的 BNP 水平是 50pg / mL 或以上)。如果 BNP 水平增加 10-20%, 则该装置可以敦促患者进行第二次测试, 例如, 在第一次测试的三十分钟内。如果 BNP 水平增加多于 20%, 则该装置可以敦促患者立刻寻求医疗护理。多于 30% 的增加可以认为是缺血和 AMI 或者急性心脏代偿失调的明显指症。参见例如 Kyriakides ZS 等, Clin Cardiol 2000 年 4 月; 23(4): 285-8; 和 Nakamura T 等, J. Am. Coll. Cardiol 2002 年 5 月 15 日; 39(10): 1657-63, 每篇都在此全文引入作为参考。如果患者的 BNP 水平没有增加, 或者增加少于 5%, 则该装置可以敦促患者以预定的间隔, 比如 7 天, 进行第二次测试。

该装置可以对第二次测试的结果做出反应。如果第二次测试在前次测试随后的一天进行(例如, 当患者的 BNP 水平低于 50pg / mL), 则该装置可以如下做出反应。如果第二次测试显示出 BNP 水平超过基线 20% 以上, 则指导患者立刻寻求医疗护理。如果第二次测试显示出 BNP 水平比基线高 0-20%, 则可以指导患者进行第三次测试。第三次测试可以在例如第二次测试随后的一天进行。如果第三次测试表明患者的 BNP 水平高于基线 10%-20% 之间, 则指导患者立刻寻求医疗护理。但是, 如果第三次测试显示出 BNP 水平高于基线 0-10%, 则可以将基线调成前一基线和第三次测试结果的平均值。指导患者恢复定期测试安排, 比如每周一次。

如果第二次测试在前次测试的三十分钟内进行(例如, 当患者的 BNP 水平为 50 pg / mL 或以上), 则该装置可以做出如下反应。当第二次测试结果高于基线 20% 或以上时, 指导患者立刻寻求医疗护理。如果第二次测试显示出 BNP 水平高于基线 0-20%, 则可以指导患者进行第三次测试。第三次测试可以在第二次测试后三十分钟里进行(比如当第二次测试结果在基线以上 10%-20% 时)或者在第二次测试后四小时

内进行(比如第二次测试结果在基线以上 0-10%时)。如果第三次测试表明患者 BNP 水平比基线高 10%-20%，则指导患者立刻寻求医疗护理。但是，如果第三次测试显示出 BNP 水平比基线高 0-10%，则可以将基线调成前一基线和第三次测试结果的平均值。指导患者恢复定期测试安排，比如每周一次。

慢性变化

该装置可以检测 BNP 水平的慢性变化；换句话说，随着时间累积的反映患者状况变化的缓慢变化。慢性变化可以例如通过观察 BNP 水平的滚动平均比如滚动 2 周平均值的变化进行测量。为了排除急性的增加，或者由于暂时性事件(比如运动)，只有那些已证明持续至少 2 周增加次数比减少次数多的慢性增加，可以认为是慢性增加。当在长时间里(例如 1 个月)保持恒定时慢性增加可以是小量增加(例如，大约 10%)，或者可以是在较短时期里(比如 2 周)的大量增加(例如，大约 20%)。在下结论是慢性增加之前，将由于测定之间的变异性，生理学增加等导致的增加排除在外可能很重要。为了适当，必需具有足量的测试结果。所以，在怀疑是慢性增加时，可以指导患者进行多次测试。

滚动平均是在给定时间范围内进行的测试结果的平均值。例如，滚动两周平均值可以是在前 15 天记录的结果的平均值，滚动四周平均值可以是在前 29 天记录的结果的平均值，滚动 12 周平均值可以是在前 85 天记录的结果的平均值。当计算滚动平均时，可以排除记录的具有急性症状特征的所有测试结果(即，患者在测试时正在遭受急性症状的测试结果)。在某些情形下，不能计算滚动平均，比如第一次使用系统，系统重设后，或者系统在相对长时间里没有使用时(例如，2，4 或 12 周)。通过在至少 15 天每周测试一次(三个测试结果)，可以计算初始 2 周的滚动平均。这意味着该装置不能对在初始 2 周里的慢性恶化提出警告。

当检测到 BNP 水平的慢性增加时，该装置可以询问患者是否存在

慢性症状。慢性症状的例子包括一般性的疲劳增加(心脏性能下降); 步行距离或者爬坡缩短(心脏性能下降); 恶化性慢性呼吸困难(右心脏代偿失调, 多次肺血栓-栓塞); 没有运动时的心悸; 躺下时的恶化性呼吸困难(代偿失调); 恶化性足或腿肿胀; 或者记忆丧失或者麻痹或平衡紊乱。当患者表明存在任何慢性症状时, 该装置会建议患者立刻寻求医疗护理。

如果 BNP 水平存在着慢性增加, 但患者没有经受任何慢性症状时, 装置的反应会依赖于 BNP 水平的百分比变化和 BNP 绝对水平。一般而言, BNP 水平的大百分比增加和高的 BNP 绝对水平可能表明患者状况的恶化, 而且该装置可以通过敦促患者立刻寻求医疗护理来进行反应。较小的百分比变化和较低的绝对水平可能不要求即刻的医疗关注, 可以通过第二次测试验证 BNP 水平的变化。在一个例子中, 可以根据 BNP 绝对水平如下划分患者疾病的严重性:

- <20pg / mL 健康
- 20-50pg / mL 1 级风险因子: 高血压或老年
- 50-100pg / mL 2 级风险因子: 高血压, 老年, AMI 后
- >100pg / mL 慢性心力衰竭患者 NYHA I-4 类

BNP 水平的慢性变化也可以通过变化持续的时间进行分组, 例如, 在两周滚动平均的变化, 在 4 周滚动平均的变化, 或者在更长间隔内的变化, 比如在 12 周滚动平均的变化。在这些时间段的每一段中, 可以通过严重性对 BNP 水平的变化进行分组, 比如没有增加, 增加大于或小于 7.5%, 增加大于或小于 15%, 增加小于 10%, 增加 10-30%, 增加 30-50% 或者增加多于 50%。

例如, 当装置检测到患者 BNP 水平在两周滚动平均中小的慢性增加 (例如, 小于 10% 的增加) 并且患者报告没有慢性症状时, 该装置可以指导患者在预定间隔比如 7 天后进行第二次测试, 装置还可以指导患者监测其它的标记物, 例如心脏结构标记物包括 cTnT 以确认心脏细

胞死亡没有增加并遏制了疾病。如果患者的两周滚动平均 BNP 水平有中等增加(例如, 增加 10-30%), 该装置可以指导患者在预定间隔, 比如在 24 或 48 小时后进行第二次测试。BNP 水平的大量增加(例如 30-50%)和小的绝对值(例如小于 50pg / mL), 可以导致装置指导患者在预定间隔比如在 24 小时或 48 小时后进行第二次测试。当装置检测到在两周滚动平均里的剧烈增加(例如, 多于 50%时), 它可以指导患者立刻寻求医疗护理。

如果第二次测试结果是比前两周滚动平均高的 BNP 水平时, 该装置可以指导患者立刻寻求医疗护理。如果相反第二次测试结果低于前次结果时, 该装置可以指导患者进行另外的测试(例如, 每天测试一次), 直到 BNP 水平或者回到其前一水平, 或者增加, 这导致敦促患者立刻寻求医疗护理。如果 BNP 水平在一周之内并不返回前一水平或者增加, 则该装置可以敦促患者立刻寻求医疗护理。

当 4 周滚动平均出现小量增加(例如, 增加小于 15%)并且患者没有报导慢性症状时, 该装置可以指导患者在预定间隔比如 7 天后进行第二次测试。当四周滚动平均出现大量增加时(例如, 增加 15%或以上), 该装置可以指导患者向其保健人员报告。

当 12 周滚动平均出现小量增加(例如, 增加小于 7.5%)并且患者没有报导慢性症状时, 该装置可以指导患者在预定间隔比如 7 天后进行第二次测试。当四周滚动平均出现大量增加时(例如, 增加 7.5%或以上), 该装置可以指导患者向其保健人员报告。

该装置采用的参数(即, BNP 水平的百分比变化值, BNP 绝对水平, 患者消息等)可以改变。例如, 医生或其它保健人员可以将敦促患者寻求医疗护理所需的 BNP 水平的急性增加值调至所需数值。以此方式, 可以根据医生的偏好或者具体患者或者患者组的需求, 定制该装置的行为。

肾功能标记物

下面举例采用肌酸酐作为生物标记物。已接受的用于常规护理的方法是采用 Cockcroft 和 Gault 等式调整来测量肌酸酐。肌酸酐可以提供有关体积状况的重要信息，应该在药理试剂(例如，ACE 抑制剂)的最优化过程中和理想地在患者护理的全过程中对患者进行跟踪。由患者或者保健人员每天，在合适的测试间隔，或者在具体征象和症状出现时进行测试。血清肌酸酐增加 0.05-0.5mg / dL 的表明要重新评价体积状况。肾功能随着年龄增长而下降；许许多年长患者的肾小球滤过率低于 50mL / min。而且，如同所述，当患者接受 ACE 抑制剂给药时，预期肌酸酐浓度出现<30%的早期增长。在这些患者中采用例如肌酸酐进行 GFR 监测很重要。

而且，当采用 BNP 引导药理治疗的最优化时，GFR 估计对避免水合不足很重要。GFR 的“作用水平” (例如，定义肾灌注明显降低的水平)要求保健医生和 / 或患者遵循预定的介入，所述介入取决于 GFR 随时间的变化率和绝对水平。介入可以包括改变利尿剂剂量，停用利尿剂，引入另一种利尿剂，改变流体摄入量，停止钾增补，增加钾增补，联系保健医生，看急诊等。如同所述，可以采用 GFR 的可替换标记物，比如半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C。

肾功能也可以用作预后标记物，以在长时间内提供患者健康信息。衡量测量肾功能 (例如，肌酸酐或者半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 测量确定的 GFR) 的预后值可以独立于采用肾功能短期检测水合无关(例如，在使用利尿剂期间)。在一段时间里确定的肾功能平均测量可以用作预后目的。参见，例如，Koenig W 等，ClinChem.10.1373 / Clin chem. 2004. 041889 2004 年 11 月；和 Gottlieb SS 等，J Card Fail. 2002 年 6 月；8(3): 136-41，每篇文献在此全文引入作为参考。

心肌凋亡或损伤的标记物

在远程机构中通过频繁测试测量心肌凋亡或损伤的标记物，比如肌钙蛋白，在临床上是有用的。测试由患者或保健人员每天，以合适的测试间隔，或者出现某些征象和症状时进行。

炎症标记物

在远程机构中测量炎症的标记物在临床上是有用的。炎症的标记物可以包括例如 E-选择蛋白，P-选择蛋白，细胞内粘附分子-1，脉管细胞粘附分子-1，Nourin-1，白细胞介素-1 β ，白细胞介素-6，白细胞介素-8，白细胞介素-10，肿瘤坏死因子- α ，hs-CRP，嗜中性粒细胞或者白细胞计数。测试由患者或保健人员每天，以合适的测试间隔，或者出现某些征象和症状时进行。

贫血标记物

在远程机构中通过频繁测试测量贫血的标记物，比如血红蛋白或血细胞比容，在临床上是有用的。测试由患者或保健人员每天，以合适的测试间隔，或者出现某些征象和症状时进行。

心肌缺血的标记物

慢性心肌缺血是损伤性心肌收缩性和心力衰竭的主要原因。缺血标记物(例如，缺血修饰的白蛋白，氧调节的肽，和游离脂肪酸)与早期坏死标记物(例如，肌红蛋白或脂肪酸结合蛋白质 (H-FABP))相比，释放情况更快。测试由患者或保健人员每天，以合适的测试间隔，或者出现某些征象和症状时进行。

电解质平衡标记物和钠潴留标记物

可以通过测量血清中钠和钾离子浓度的水平来确定电解质平衡和钠潴留的水平。这可以通过离子选择性电极很方便地进行。

其他实施方案落在权利要求的范围内。

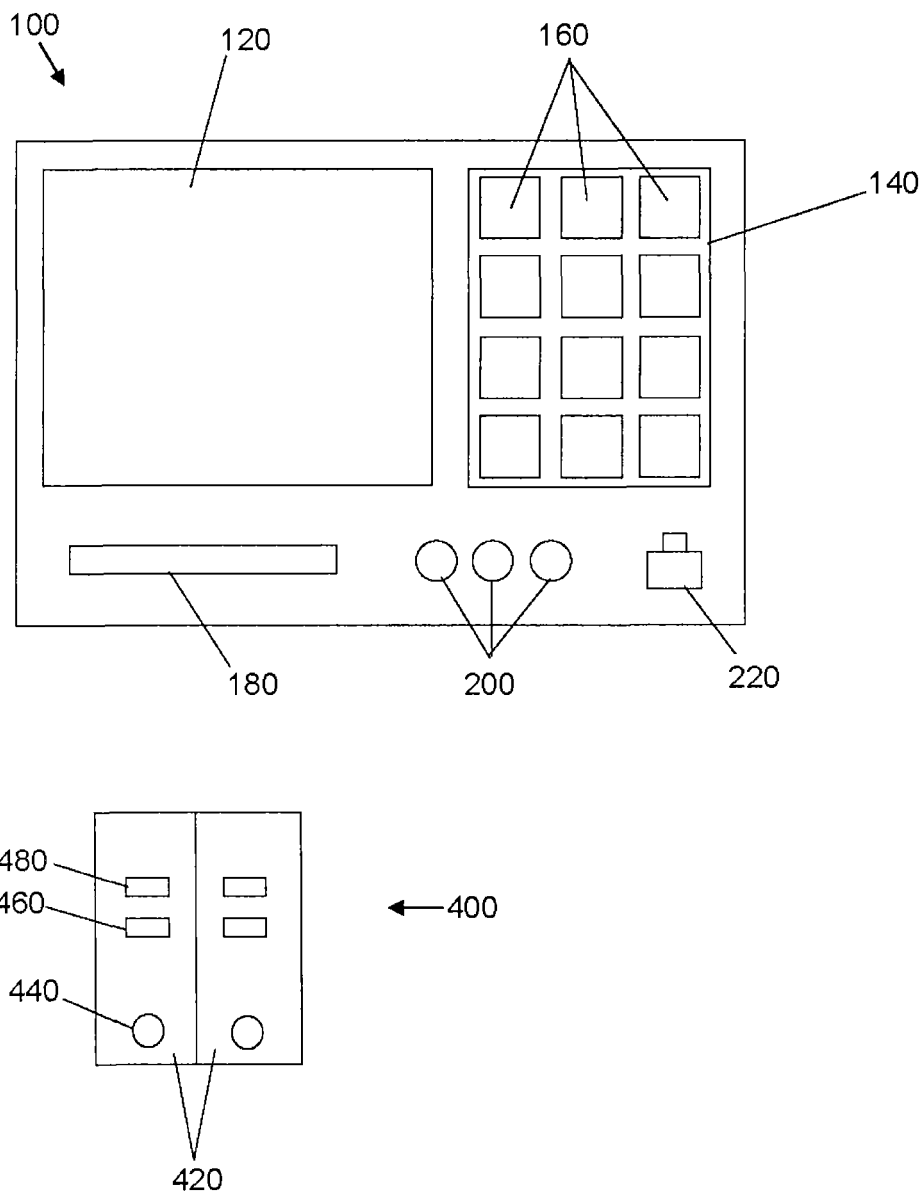


图1

专利名称(译)	监测患者的方法和装置		
公开(公告)号	CN101185000A	公开(公告)日	2008-05-21
申请号	CN200680018790.X	申请日	2006-03-24
[标]申请(专利权)人(译)	因弗因斯医药瑞士股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	因弗因斯医药瑞士股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	因弗因斯医药瑞士股份有限公司		
[标]发明人	杰里麦卡利尔		
发明人	杰里·麦卡利尔		
IPC分类号	G01N33/68 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 G06F19/3481 A61B5/14546 G01N33/6893 G01N33/53 A61B5/7275 G06F19/322 G01N2800/52 G01N2800/325 G06F19/3418 G16H10/40 G16H10/60 G16H40/67 G16H50/20		
代理人(译)	郑立		
优先权	60/665864 2005-03-29 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于对罹患心力衰竭或可能罹患心力衰竭的患者进行远程管理的装置，可以测量一种或多种生物标记物改变的幅度和频率。该装置还有助于监测对患者进行治疗的效力和安全性。

