



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480041850.0

[45] 授权公告日 2009年10月28日

[11] 授权公告号 CN 100553556C

[22] 申请日 2004.12.17

[21] 申请号 200480041850.0

[30] 优先权

[32] 2003.12.18 [33] GB [31] 0329288.5

[32] 2004.10.22 [33] US [31] 60/620,968

[86] 国际申请 PCT/US2004/042153 2004.12.17

[87] 国际公布 WO2005/060652 英 2005.7.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.18

[73] 专利权人 因韦尔尼斯医药瑞士股份有限公司
地址 瑞士楚格

[72] 发明人 保罗·希尔德 马利卡·雷伊

[56] 参考文献

US6599713B1 2003.7.29

US2002/0164662A1 2002.11.7

US2003/0109420A1 2003.6.12

WO02/083913A1 2002.10.24

CN1902325A 2007.1.24

审查员 李 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邹 锋 黄可峻

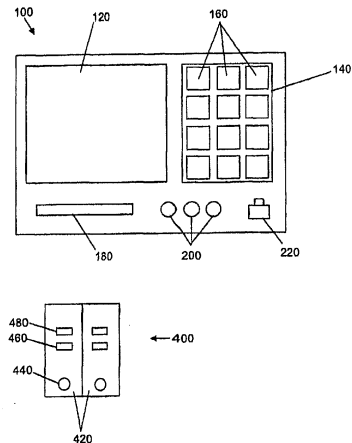
权利要求书 2 页 说明书 32 页 附图 1 页

[54] 发明名称

监测方法和器械

[57] 摘要

用于对心力衰竭和高血压患者进行远程管理的设备可以测量一种或多种生物标记物。该设备有助于监测对这种患者治疗的效力和安全性。



1. 用于监测心脏健康的设备，包括探测器，所述探测器配置为测量取自患者的试样中的第一生物标记物的水平和第二生物标记物的水平，所述第一生物标记物选自：左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损失的标记物、心肌局部缺血的标记物，所述第二生物标记物是肾功能标记物。

2. 权利要求1的设备，其中第一生物标记物是促尿钠排泄肽。

3. 权利要求1的设备，其中第二生物标记物是肌酸酐或抑半胱氨酸蛋白酶蛋白C。

4. 权利要求1-3的任一项的设备，还包括配置为向患者提供输出的显示器。

5. 权利要求1的设备，还包括能够储存所述第一和第二生物标记物水平测量结果的储存器。

6. 权利要求5的设备，其中所述设备配置为将所述第一生物标记物水平的测量结果与储存的结果进行比较。

7. 权利要求6的设备，其中所述设备配置为将每次对所述第一生物标记物水平的最新测量结果与储存的最近结果进行比较。

8. 权利要求6的设备，其中所述设备配置为将每次对所述第一生物标记物水平的最新测量结果与储存的较早结果进行比较。

9. 权利要求8的设备，其中所述设备配置为将每次对所述第一生物标记物水平的最新测量结果与储存的较早结果的滚动平均值进行比较。

10. 权利要求5的设备，其中所述储存器进一步能够储存第一生物标记物水平的阈值。

11. 权利要求10的设备，其中所述设备配置为将所述第一生物标记物水平的测量结果与所述阈值进行比较。

12. 权利要求10的设备，其中所述设备配置为当所述第一生物标记物的水平超过所述阈值时指导患者改变治疗计划。

13. 权利要求10的设备，其中所述设备配置为当所述第一生物标记物的水平超过所述阈值时测量第二生物标记物。

14. 权利要求1-3和5-13的任一项的设备，还包括用于为患者问询提供响应的输入设备。

15. 权利要求 5-13 的任一项的设备, 其中所述设备配置为提供响应所述测量结果的个性化患者指导。

16. 权利要求 1 的设备, 还包括配置为向接受者传递测量结果的通讯端口。

17. 权利要求 16 的设备, 其中所述通讯端口进一步配置为从所述接受者接收信息。

18. 权利要求 1 的设备, 其中所述心肌凋亡或损伤的标记物包括肌钙蛋白、尿压素或者和尿压素相关的肽。

19. 权利要求 1 的设备, 其中所述心肌局部缺血的标记物包括局部缺血改性的白蛋白、氧调节肽 (ORP150)、游离脂肪酸、Nourin-1、尿压素或者和尿压素相关的肽。

20. 权利要求 10 的设备, 其中所述设备配置为当所述第一生物标记物的水平超过所述阈值时指导患者获取肾功能标记物的测量结果。

监测方法和器械

技术领域

本发明涉及用于监测患者的方法和器械。

背景技术

心力衰竭是一种慢性进行性疾病，西方世界的大众感染率为 1.5 - 2%。由于人口老龄化以及心肌梗塞幸存下来的患者数目增加，心力衰竭的患病率和发病率一直在增长。

心力衰竭的临床特征在于气喘和疲劳的综合症，通常伴有流体滞留，这表现为颈静脉压升高和水肿。心力衰竭的进展定义成 4 个阶段。术语心力衰竭是指所有这四个阶段。

阶段 A - 危险：患者处于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 B - 心力衰竭前期：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 C - 心力衰竭：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响应的患者。

阶段 D - 心力衰竭晚期；患者处于末期或者治疗不应期状态。

许多用于精确成功地诊断、管理和治疗心力衰竭的测试和程序都很复杂、昂贵、而且仅仅在医院或者其它保健机构才有。用于让患者在家里或者保健机构以外的其它地方管理心力衰竭的方法并不成功。

发明内容

心力衰竭前期或心力衰竭的患者可以在家里或者非医院机构得到管理。为了帮助患者管理心力衰竭，提供了检测或监测患者状况的设备。该设备可以检测或监测例如急性失代偿的开始、急性失代偿的发作、缺氧发作、心肌缺血发作、心肌凋亡或梗塞的发作、对利尿剂治疗的响应、对流体摄入的响应、对摄入钠的响应、对初级药剂（例如，ACE 抑制剂、 β - 阻滞剂、醛甾酮 II 受体拮抗剂）的响应、对二级药剂（例如，胍苯哒嗪/二硝酸异山梨醇酯）的响应。处于心力衰竭前期

阶段的患者通常特征在于存在高血压。高血压具有许多和心力衰竭相同的症状，而且在许多情况下按照和心力衰竭相同的方式治疗。所以，该方法和设备也适用于高血压患者。该设备也可用于处于心肌梗塞危险中的患者，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。

设备使得患者可以频繁地测量一种或多种生物标记物，通过纸圈或者电子日志收集有关征象和症状的信息，并且在需要用其它参数，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。该设备测量的生物标记物可以包括但不限于心肌拉伸、心肌凋亡或者损伤、心肌局部缺血、贫血、肾功能、电解质的标记物、和钠平衡的标记物。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有关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病理生理学状态和治疗响应的设备，包括：探测器，用于测量从受试者提取的试样中的下列标记物的水平：

左心室体积过载或者心肌拉伸、肾功能、心肌凋亡或损伤、心肌局部缺血、电解质平衡、钠潴留或炎症。

该探测器可以连接用于显示测量参数结果的设备、和用于手动或自动输入其它测量或观察的数据或风险因子的装置。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，本发明提供了为每个参数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）的装置。

当患者稳定时可以指定标记物的基线水平。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，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的保健医生。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。和该作用水平相关的相关变化会表明患者状况的改善或者进一步恶化。

测量参数的绝对水平或者变化率或者变化幅值，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。测量结果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。

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。

该设备可以显示和在储存器储存任何上述输出值的结果。

该设备可以将储存的数据传递给保健医生或其它护理人员。

该设备可以配置为确定用户应该进行测试或者评价任何其它参数的时间。

该设备可以配置为确定用户是否进行了测试、给药药物或者任何其它干涉、或者评价了任何其它参数。

该设备可以从仪器上载数据或者下载数据到仪器上。

在一个方面，用于监测心脏健康的设备包括探测器，该探测器配置为测量取自患者的试样中生物标记物的水平，所述生物标记物选自下列：左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症的标记物、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。

该设备可以配置为将输出结果提供给患者。探测器可以配置为测量第二生物标记物的水平。第二生物标记物可以是左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症的标记物、贫血的标记物、肾功能的标记物、电解质平衡标记物、或者钠潴留标记物。当第一生物标记物是左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物并且包括促尿钠排泄肽时，第二生物标记物可以

是肾功能标记物。

左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物可以包括促尿钠排泄肽。心肌凋亡或损伤的标记物可以包括肌钙蛋白、尿压素 (urotensin) 或者和尿压素相关的肽。心肌局部缺血的标记物可以包括局部缺血改性白蛋白、氧调节肽 (ORP150)、游离脂肪酸、Nourin-1、尿压素或者和尿压素相关的肽。炎症标记物可以包括 E-选择蛋白、P-选择蛋白、细胞内粘着分子-1、脉管细胞粘着分子-1、Nourin-1、白细胞间介素-1 β 、白细胞间介素-6、白细胞间介素-8、白细胞间介素-10、肿瘤坏死因子- α 、hs-CRP、嗜中性粒细胞、或者白细胞计数。贫血标记物可以包括血红蛋白或者血细胞比容。肾功能标记物可以包括肌酸酐或抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C。电解质平衡的标记物可以包括 Na⁺ 或 K⁺。钠潴留的标记物可以包括 uroguanylin。

在有些情况下，第一生物标记物可以是左心室体积过载或心肌拉伸的标记物，第二生物标记物可以是肾功能标记物。

该设备可以包括用于测量患者生命征象的探针。该探针可以测量患者的体重、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。

该设备可以包括能够储存生物标记物水平测量结果的储存器。该设备可以配置为将所述生物标记物水平的测量结果和储存的结果进行比较。该储存器可以储存生物标记物水平的阈值。该设备可以配置为将所述生物标记物水平的测量结果和所述阈值比较。当测量结果超过上限阈值或者下限阈值时，或者当生物标记物的水平在两个或多个测量结果之间的变化率超过上限值或下限值时，该设备可以指导或指示患者或者患者的保健医生启动、停止或者改变治疗计划。治疗计划可以包括使用利尿剂。该设备可以进一步指导患者获取肾功能标记物的测量结果。该指导可以在显示器上直观给出、印刷或者记录在输出介质上、或者通过声音或者声音的组合给出。当生物标记物水平高于阈值时，超过上限阈值；当生物标记物水平低于阈值时，超出下限阈值。

该设备可以包括用于显示测量结果、患者问询或者患者指导的显示器。该设备可以包括用于对患者问询提供响应的输入设备。该设备可以配置为响应测量结果提供患者指导。该指导可以个性化。

在另一方面中，监测患者的方法包括测量取自患者的试样中的生

物标记物水平，所述生物标记物选自：左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症的标记物、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。

该方法可以包括向患者提供输出结果。该方法可以包括测量取自患者的试样中的第二生物标记物的水平，所述第二生物标记物选自：左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症的标记物、贫血的标记物、肾功能的标记物、电解质平衡标记物、或者钠潴留标记物。

该方法可以包括记录生物标记物的测量水平。该方法可以包括在随后的时间测量生物标记物水平，并将所述记录的测量水平和所述随后测量的水平进行比较。该方法可以包括确定患者是否正在遭受和心力衰竭有关的一种或多种症状的折磨。该方法可以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。

在另一方面，监测患者的方法包括对左心室体积过载或者心肌拉伸的第一生物标记物水平进行单次测量或系列测量；和为患者或者保健医生提供指示或指导来启动、停止或改变利尿剂治疗过程，具体取决于第一生物标记物的水平。该方法还可以指示用户（例如，患者或保健医生）测量肾功能标记物的水平。取决于第一生物标记物水平和/或肾功能标记物水平的测量结果，该方法也可以提供另外的指示以改变利尿剂治疗计划。改变所述计划可以包括继续或终止利尿剂治疗过程、增加或减少利尿剂治疗过程的长度或水平、和/或启动采用具有不同效能的另外利尿剂的利尿剂治疗过程。因此，个体或保健医生可以随着时间控制第一生物标记物的水平。肾功能标记物的测量结果提供了对个体水合作用的大小或程度的指示，确保个体不会由于接受利尿剂而变得过分脱水。当第一生物标记物的水平超过阈值或变化率的具体上限时，可以发出启动利尿剂治疗过程的指示。同样，当第一生物标记物的水平落到阈值或变化率的具体下限以下时，可以发出终止或改变利尿剂治疗过程的指示。随后，个体可以继续监测所述第一生物标记物的水平，以确保它们位于所述上限阈值和下限阈值之间。如果第一生物标记物的水平应该开始增加，则该方法可以提供指示来启动

利尿剂治疗和对肾功能标记物的监测。上限和下限阈值和变化率的绝对值可以固定不变或者可以变化，具体取决于所涉及的个体。还提供了适用于执行上述方法的设备和试剂盒。

在另一方面，保健试剂盒包括包含试样端口和第一测定物 (assay) 的测试盒，和包括配置为测量所述测定物识别的生物标记物水平的探测器的设备，其中所述第一测定物识别左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症标记物、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。第一测定物可以包括抗体，该抗体识别左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症标记物、贫血标记物、或者钠潴留标记物。

试剂盒可以包括第二测试盒，所述第二测试盒包括试样端口和第二测定物，其中所述第二测定物识别左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症标记物、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。第二测定物可以包括抗体，所述抗体识别左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、炎症标记物、心肌局部缺血的标记物、贫血标记物、或者钠潴留标记物。

第一测定物可以包括识别促尿钠排泄肽的抗体。第二测定物可以识别肾功能标记物。

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 举例说明了诊断设备和相关的测试盒。

具体实施方式

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 AT_1 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到生命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。血管紧张素 II 相对于心力衰竭患者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潴留。

对高血压、心力衰竭前期 (阶段 B) 或心力衰竭 (阶段 C 或 D) 的患者的全面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。

National Heart Lung and Blood Institute 定义高血压为 140mmHg 或以上的收缩血压, 或者 90mmHg 或以上的舒张血压。目前的治疗在改善心血管健康以减少高血压并发症的发病率和严重性上非常有效。但是, 仅仅大约四分之一的高血压患者充分控制了自己的疾病。慢性高血压是“沉默的杀手”, 它没有症状提醒需要继续治疗。具有有利效果的顺从性高血压疗法依赖于得到治疗益处不断增强的支持的有力初期教育。不幸的是, 却已知在这些患者中广泛使用的动脉血压测量在预测死亡率上效果很差。理想的测量是左心室的灌注压, 因为该压力升高是导致左心室肥大和最终心力衰竭的过程的一部分。但是, 这种测量在日常并不实际。可替换的方法会是测量左心室体积过载的标记物, 从而提供心室压力增加的指示。

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。

在治疗心力衰竭中采用的重要药类包括 ACE 抑制剂、 β -阻滞剂、醛固酮受体阻滞剂和利尿剂。ACE 抑制剂、 β -阻滞剂和醛固酮受体阻滞剂减少发病率/死亡率, 而利尿剂提高了患者的生活质量 (主

要是通过减轻症状)。患者的生活方式可以通过和药物给药的适应性差以及差的饮食而对用药法的效力有重要影响。例如，流体过载能削弱治疗效果，流体缺乏能够加剧其它药物的负面影响。这两种情况都可能导致危险的结果。

治疗计划的阶段包括疗法最优化和保持。在最优化阶段，患者应该首先被稳定（如果有流体过载的现象），然后应该引入合适的其它药物治疗。

可以通过采用利尿剂和需要时的对盐摄入和流体摄入的限制，来实现患者对流体平衡的控制。需要监测利尿剂，以跟踪电解质失调、脱水和水过量滞留。对利尿剂的管理不当会负面影响到伴随药物治疗的有效性。利尿剂疗法可以由患者自我管理。患者每日监测他或她的体重，如果在一些天里体重明显增加，那么患者可以使利尿剂剂量加倍（例如，将呋塞米从40mg每天两次提高到80mg每天两次），而且如果需要，短时间增加第二种利尿剂（例如，美托拉宗）直到恢复正常干重为止。当患者在2天内体重增加3磅或者在一周内增加5磅时，应该采用这种策略。

当患者液量正常（euvoletic）时，应该通过采用ACE抑制剂抑制ACE对血管紧张素I的作用而降低血管紧张素II的活性。或者，可以采用血管紧张素受体阻滞剂（ARB）阻滞血管紧张素II和其AT₁受体的结合。ACE抑制剂通常开始用低剂量，然后如这在症状上或者血液动力学上是可以容忍的，在2-3周间隔内逐渐增加剂量（up-titrated）。通过实验室参数（例如，血清肌酐和血清电解质）、血压、和症状副效应（例如，干咳嗽的发展）监测对耐受量的密切关注。

β -阻滞剂广泛用作治疗计划的另外组分以防止去甲肾上腺素介导的效应。去甲肾上腺素对心脏细胞有毒性，刺激凋亡，并通过刺激肌细胞的过度生长和成纤维细胞的形成（重构过程的一部分）而对心脏结构有负面影响。在有些患者中，在引入 β -阻滞剂方面应该小心。通常通过测量心率和血压评价耐受量。

如上所述，存在着能够延缓疾病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，体重跟踪也是体积过载增加的不灵敏指示。

患者对饮食（流体摄入和盐摄入）和药物治疗的顺应性差是急性失代偿发作的主要原因，和患者是否接受了合适的药理治疗无关。在流体潴留期间，血浆体积在失代偿发作期间能够增加多达 70%。这种威胁到生命的事件需要住院治疗和强力管理。检测出即将到来的事件（比如通过测量生物标记物的变化）会允许通过仔细调整利尿剂和饮食来避免危险事件。

如果发生流体潴留，流体过载将导致左心室体积过载，使心脏过劳。最终，心输出下降，使流体在肺中累积，导致肺充血。另一方面，如果发生流体缺乏，则出现脱水状况。在任一情况下，进一步的后果可能是电解质水平发生不利的变化。

理想情况下，保健人员具有有关左心室体积过载、流体潴留、流体缺乏、电解质平衡和肾功能的信息。有关征象和症状的信息也有助于护理人员管理患者的治疗。

可以采用基于医院的技术，比如胸部 X 射线、心电图、超声波心动描记术、放射性核素成像和稀释分析，获取左心室体积过载的测量结果。胸部 X 射线暴露出心肥大、静脉充血和室扩大。

心电图暴露出心室肥厚和房扩大。超声波心动描记术用来确定左心室的收缩和舒张行为、室大小和形状、壁厚、射血分数（心输出）、以及肺动脉和心室灌注压。放射性核素扫描提供了射血分数的更精确测量结果，但是要求静脉注射放射性材料。流体潴留可以通过稀释分析进行评价：向患者注入示踪剂分子，示踪剂在患者血液中的最终稀释提供了对血浆体积的估计值。

获得这些类型的测量结果要求具有昂贵的装备、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分子水平上发生的事情的具体信息。

除了采用上述在医院或诊所进行的物理测量以外，可以根据 New York Heart Association 四阶段划分法评价患者的状况，在所述四阶段划分法中患者的功能能力分类如下：

类 I：患者仅仅在施力水平时显示症状。

类 II：患者在日常施力中显示症状。

类 III：患者在最小施力时显示症状。

类 IV：患者在休息时显示症状。

但是，在征象和症状（例如，呼吸短促、非特异性疲劳和水肿）与潜在的左心室机能紊乱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访问的信息更少，根据这些信息对患者护理做出临床决策。

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，这些实验室预测对患者状况变化的预测或检测并不能快得足以预防负面事件，比如急性失代偿。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，最常是因为流体潴留导致左心室体积过载。

流体潴留的主要原因是饮食控制差（未控制盐和流体摄入）、采用的是药物治疗的次优化剂量、以及和治疗方案的顺应性差。导致住院的事件序列通常发生在家里、护理结构外、远离尖端技术（例如，超声波心动描记术）、试验室测试和护理人员的专家眼光。

鼓励患者通过遵循治疗计划和检测左心室体积过载的征象，对在家里监测自身状况负部分责任。这样做可以降低可能导致住院的事件的发生率。已经对在患者家里使用进行过评价的测量对象仅仅是每日体重、心率和氧饱和度。

为了每日称重，指导患者每天早上在早餐前在接受任何药物治疗或液体之前在小便后在同一体重计（每天在同一位置，在平整坚硬表面上）上自我称重，穿戴同样类型的衣服，不穿鞋。将每日体重记录

在笔记本上，如果在 2 天内体重增加 3 磅或者在一周内增加 5 磅，则指导患者通知其保健小组。

Alere Medical Incorporated (Reno, Nevada, USA) 研制了 Alere[®] Heart Monitoring Program，特征在于 DayLink[®] 监视器。Alere DayLink[®] 监视器是具有交互式显示器和通讯器材的生物计量测量设备。DayLink 监视器收集患者的体重和心力衰竭症状。为了使用 DayLink[®] 监视器，患者仅仅需要踏上所述平台。一旦获得了患者的体重，DayLink[®] 监视器就通过可听到的声音和可视显示问询有关患者症状的医生指定问题。患者通过按下 YES 或 NO 键回答问题。

这种方法的主要不足是重量测量不灵敏。在受控临床研究中，已经表明每日体重在辨别流体过载以及帮助患者保持和其治疗计划的顺应性上相当有效。但是，实际上，每日体重或者没有被采用或者太不精确而没有用处。例如，到检测出重量明显变化的时候，患者可能已经需要住院了。

心力衰竭患者遭受缺氧、心肌局部缺血和心肌梗塞的可能性很高。目前，没有方法在患者家里跟踪这些事件的发生。不能在早期阶段检测这些事件导致开始出现有害的结果、预后变差以及资源利用增加。

结果，心力衰竭患者可获得的护理以及其相关预后的质量，比如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。

左心室体积过载和心肌拉伸的标记物

研究人员对神经激素测量已经有了几十年的研究。已经研究的生物标记物包括促尿钠排泄肽，A 型 (ANP)、B 型 (BNP) 和 C 型 (CNP) 促尿钠排泄肽和其 N 末端激素原 (N-ANP、N-BNP 和 N-CNP)。ANP (也称作心房促尿钠排泄肽) 和其非活性形式，N-ANP，已经在例如 Hall, Eur J Heart Fail, 2001, 3: 395 - 397 中进行了描述，该文献在此全文引入作为参考。

发现 BNP (活性肽) 和 N-BNP (非活性肽) 存在于循环中。这两种肽都源自从左心室的心肌中释放出来的完整前体，即 proBNP。心肌拉伸、心肌紧张和心肌损伤触发 BNP (或者 N-BNP; 在全文中，缩写 BNP 是指 B 型促尿钠排泄肽的两种形式任一种) 生成的增加。研

究表明在 BNP 的循环水平、左心室体积过载（例如，左心室末端舒张压）之间存在着正相关，而和左心室功能（例如，左心室射血分数和左心室质量指数）成负相关。

对促尿钠排泄肽，具体而言 BNP 的测量，主要局限在医院机构的急诊部对怀疑是心力衰竭的患者进行急性失代偿的诊断，为急性失代偿患者在住院期间提供预后，以及在急性失代偿患者出院之前对其进行疗法跟踪。最近研究了 BNP 在临床问诊期间的作用，并证实 BNP 和患者机能状况的改进相关。参见例如 Kohno M; Am J Med. 1995 年 3 月; 98 (3): 257 - 65, 在此全文引入作为参考。但是，测试却很少——在基底时间、6 个月和 12 个月进行测试。同样，Kawai 的研究 (Kawai K; Am Heart J. 2001 年 6 月; 141 (6): 925 - 32, 在此全文引入作为参考) 局限在基底时间、2 个月和 6 个月的测试间隔。Troughton、Latini 和 McKelvie 的研究也采用了 4 个月或以上的测试间隔 (分别参见 Lancet 2000, 355: 1126 - 30; Circulation 2002 年 11 月 5 日; 106 (19): 2454 - 8; 和 Circulation 1999 年 9 月 7 日, 100 (10): 1056-64, 每篇文献都在此全文引入作为参考)。

Murdoch (Murdoch DR; Am Heart J. 1999 年 12 月; 138 (6 Pt 1): 1126 - 32, 在此全文引入作为参考) 采用了最短的测试间隔。Murdoch 采用的测试间隔为每两周一次，但是该研究并没有考虑事件检测、疗法的安全滴定 (通过采用 GFR 标记物; 参见下面) 或者门诊或者家庭保健机构。

唯一采用了较高测试频率的研究 (Braunschweig, F; J Cardiovasc Electrophysiol. 2002 年 1 月; 13 (附录 1): S68 - 72, 在此全文引入作为参考) 研究了 BNP 和体重增加以及血液动力学之间的关系。这个研究的主要局限在于测试间隔长 (每周抽血) 以及同样没有考虑在家庭保健结构中采用 BNP 和 GFR 标记物——实际上，该研究的目的是对植入的血液动力学传感器进行评价以及将其和体重跟踪进行比较。

如果患者或者护理人员仅仅依赖 BNP 水平，则有将患者推向水合不足 (under-hydration) 状态的危险。而且，由于诸如年龄、性别、体重指数、肥大程度等因素，一个患者的目标 BNP 水平可能对另一患者并不合适。

在上述研究中，患者和其护理人员没有在不让患者处于风险的同

时，在合适的测试间隔访问客观数据以实现对未来事件的预防（例如，急性失代偿）、药物的快速最优化（例如，ACE抑制剂、 β -阻滞剂、醛甾酮受体阻滞剂）以及利尿剂剂量的受控调整。

心肌凋亡或损伤的标记物

心肌凋亡的标记物提供了有关心脏重构的信息，心脏重构是左心室体积过载的效果。对心肌过量拉伸、去甲肾上腺素毒性和其它估计机制导致的肌细胞凋亡增多的测量，提供了有关心脏重构的信息。合适的标记物包括心脏肌钙蛋白和全部形式的尿压素以及尿压素相关的肽，其中所述肌钙蛋白包括肌钙蛋白 I 亚型和肌钙蛋白 T 亚型（分别是 TnI 和 TnT）。测量肌钙蛋白传统上被用来提供对心肌损伤或梗塞的诊断，和凋亡过程相区别。针对肌钙蛋白亚型的灵敏免疫测定可以使保健人员获得由上述机制诱发的肌细胞凋亡和肌细胞受损程度的信息，或者和心肌局部缺血及梗塞相一致的信息。

在数种心肌坏死并非主要方面的疾病状态中，尤其在肺栓塞、心力衰竭、肝硬化、脓毒性休克、肾衰竭和动脉高血压中，心脏肌钙蛋白水平常常高于正常水平。亚临床心肌坏死和心肌凋亡程度的增加被认为是这种现象的原因。肌钙蛋白水平增加，可能是心室扩张或者肥大的结果。肌钙蛋白可以充当心肌过劳、损伤、凋亡增加（例如，在急性失代偿或者慢性恶化心力衰竭前期、心力衰竭和高血压期间）的标记物。凋亡是心脏病中心肌细胞（myocardocyte）损失的原因，而且可以在左心室（LV）重构中具有病理生理作用。心力衰竭和凋亡率的增加有关，而且和进行性左心室重构显著相关。肌钙蛋白在循环中的低水平和凋亡率相关。

肌钙蛋白水平增高而肌酸激酶水平不增高被认为是由于在没有破坏心肌细胞质膜的情况下从心肌细胞中释放肌钙蛋白。

Chen 测量了心力衰竭患者血浆中的肌钙蛋白。参见 Chen YN, Ann Clin Biochem, 1999 年 7 月; 36 (Pt 4): 433-7, 在此全文引入作为参考。在 89% 的心力衰竭患者中发现血浆肌钙蛋白浓度升高，而血浆肌酸激酶 - MB (CK - MB) 没有明显变化。在随访期间，对心脏 TnI 和 CK - MB 进行了系列测量。在心力衰竭患者中，临床状况的改善和肌钙蛋白浓度下降有关，而心脏功能的恶化和肌钙蛋白浓度的增加密切相关。心脏损伤和功能过载的肌细胞相关，肌钙蛋白可以用作早期

检测肌细胞损伤的标记物以及检测心力衰竭患者的机能和预后的标记物。Chen 证实在心力衰竭得到成功治疗的患者中回到正常水平的血浆肌钙蛋白水平，和在肌钙蛋白维持高水平的患者中相比，具有更好的结果。

Horwich 证实在严重的心力衰竭中肌钙蛋白处于高水平，而且可以预测有负面结果 (Horwich, TB; *Circulation*, 2003 年 8 月 19 日; 108 (7): 833-8, 在此全文引入作为参考)。他们给出了 238 位心力衰竭晚期患者的数据，这些患者在首次看病时进行了肌钙蛋白测定。急性心肌梗塞或心肌炎患者排除在分析之外。在 117 位患者 (49.1%) 的血清中可以检测出肌钙蛋白 (大于或等于 0.04ng/mL)。具有可检测肌钙蛋白水平的患者具有明显更高的 BNP 水平和更弱的血液动力学状况，包括更高的肺楔压和更低的心脏指数。在可检测的肌钙蛋白和射血分数随着时间逐渐下降之间，存在着明显的相关性。

可检测的肌钙蛋白和死亡风险增加相关。肌钙蛋白和 BNP 结合使用提高了预后值。所以，肌钙蛋白和心力衰竭患者中的血液动力学消弱、BNP 水平升高以及进行性左心室机能紊乱相关。

监测肌钙蛋白来检测局部缺血情形中的心肌梗塞是已经得到了认可的实践 (参见例如 Apple FS, *European Society of Cardiology and American College of Cardiology Guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials*; *Am Heart J*.2002 年 12 月; 144 (6): 981-6, 在此全文引入作为参考)。

所以，日常测量肌钙蛋白在管理心力衰竭患者上很有价值。系列跟踪肌钙蛋白能够确定患者状况 (稳定、恶化还是改善) 的信息，也可以提供有关未来预后的信息。

炎症标记物

炎症标记物可以提供有关患者状况的信息。炎症标记物可用于预测突然发生的意料不到的死亡。标记物可以是非特异性的 (即，一般炎症的标记物)，或者特异性的 (即，表明心脏或脉管炎症的标记物)。标记物可以是可溶性的粘着分子 (例如，E-选择蛋白、P-选择蛋白、细胞内粘着分子-1、或者脉管细胞粘着分子-1)、Nourin-1、细胞因子 (例如，白细胞介素-1 β 、-6、-8 和 -10 或者肿瘤坏死因子

- α)、急性阶段反应物(例如, hs - CRP)、嗜中性粒细胞和白细胞计数。

贫血标记物

贫血标记物在跟踪心力衰竭患者上也有价值。根据一个研究, 具有低血细胞比容的心力衰竭患者和血细胞比容 >42% 的患者相比, 死亡率的风险明显更高(参见 Kosiborod, M.等, Am.J.Med.2003, 114: 112 - 119, 在此全文引入作为参考)。例如, 可以采用血红蛋白水平或者血细胞比容测量作为贫血标记物。

心肌局部缺血标记物

心肌局部缺血的标记物提供了有关心输出、血栓形成和栓塞、以及脉管血流的独立信息。这些标记物(例如, 局部缺血改性的白蛋白、氧调节肽(ORP150)、游离脂肪酸、Nourin-1、所有形式的尿压素和尿压素相关肽、和其它已知的标记物)提供了对局部缺血开始、局部缺血程度、和自然或者诱发的多次再灌注的指示。

肾功能标记物

测量肾小球滤过率(GFR)的最简单方法是采用肌酸酐(Robertshaw M, Lai KN, Swaminathan R.Br J Clin Pharmacol 1989; 28: 275 - 280, 在此全文引入作为参考)。肌酸酐向人体加入的速率和人体肌肉重量成比例。肌酸酐的去除速率和在血浆中的浓度以及肾小球滤过率成比例。例如, GFR从 120mL/min 下降到 60mL/min 会将血浆肌酸酐从 1.0mg/dL 增加到 2.0mg/dL。因此, GFR 的变化反映在血清肌酸酐的相反变化上。由于 GFR 乘上血清肌酸酐等于肌酸酐的形成速率, 所以 GFR 下降 50% 导致血清肌酸酐稳态增加到两倍。仅仅采用血清或者血浆肌酸酐测量, 可以通过式子: $GFR = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 0.825 \times \text{血浆肌酸酐}(\mu\text{mol/L})$ 计算 GFR(单位 mL/min)。

对于接受 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体抑制剂和利尿剂的患者, 应该定期监测肾功能标记物。在用 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体抑制剂进行初期治疗后, 发现肌酸酐水平有限升高(高于基线的 30% 或以下)。这种增加通常在两周治疗内出现, 和肌酸酐值无关, 直到 GFR 显著低于 30mL/min 时才明显出现肾衰竭。具有最大程度肾功能不全的患者经受对肾疾病发展的最大保护。因此, 在初始接受 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体抑制剂时, 应该监测 GFR, 但是 GFR 的

下降不是取消治疗的原因。

Lee 的研究 (Lee SW; Am J Kidney Dis.2003 年 6 月; 41 (6): 1257-66, 在此全文引入作为参考) 揭示出在接受血液透析的患者中 BNP 水平对水合不足不灵敏。Lee 评价了 BNP 是否可用于评价正承受密集血液透析的患者的水合状况。当将这些发现结果应用于采用静脉内或口服利尿剂治疗的利尿过程时, 会认识到 BNP 不能用于检测可能对生命有威胁的过利尿状态。结果, 为了确定患者是否由于过度使用利尿剂治疗而处于水合不足的风险中, 需要对肾小球滤过率标记物进行日常测量。

存在着数种测量 GFR 的生物化学方法。一般而言, 这些方法测量以常速率新陈代谢的分析物的水平, 因而该分析物循环水平的增加表明肾衰竭。合适的这些分析物包括肌酸酐和抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C。参见例如 Newman, DJ, Ann Clin Biochem, 2002 年 3 月; 39 (Pt 2): 89-104; 和 Perrone RD 等, Clin Chem.1992 年 10 月; 38 (10): 1933-53, 每篇文献都在此全文引入作为参考。可以采用 Cockcroft 和 Gault 等式来针对年龄、体重和性别对用肌酸酐 (血浆或血清肌酸酐) 测量 GFR 进行调整。

可以用抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 对 GFR 进行可替换的测量。抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 的分子量低, 在肾小球膜处自由过滤。抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 并认为是血清肌酸酐的可替换的、更好的标记物。抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 由所有有核细胞形成, 由肾小管细胞分解代谢。其形成速率不变, 不受肌肉重量、炎症的影响, 而且没有昼夜节律。

发现抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 在评价肾功能时比血清肌酸酐更具有特异性, 而且值在回归线周围分布更紧凑 (Mussap, M; Kidney International, Vol 61 (2001), pp 1453-1461, 在此全文引入作为参考)。Mussap 也报导随着 GFR 的下降抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 比血清肌酸酐上升得更早更快——它比血清肌酸酐和源自 Cockcroft-Gault 等式的 GFR 灵敏度都高。血清抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 的商业测试可以购自 Dade Behring (浊度测定; N-乳胶抑半胱氨酸蛋白酶蛋白 C 测定; 6 分钟测试)。

电解质平衡的标记物

电解质平衡是其中患者电解质（例如，可溶离子 Na^+ 和 K^+ ）处于正常浓度范围的情况。受试者可以是处于稳定状态的心力衰竭患者、处于不稳状态的心力衰竭患者、轻度、重度或重度高血压患者、或者最近出现心肌梗塞的患者。正常流体和电解质平衡的典型值如下所述，依赖于个体的年龄和性别：对于平均 70kg 的男性而言，体内总水量通常为 42L（体重的 ~60%），其中 28L 在细胞内，14L 在细胞外室中。血浆体积是 3L，脉管外体积是 11L。全部身体 Na^+ 通常是 4200mmol（50% 在细胞外流体中，（ECF）），全部身体 K^+ 通常是 3500mmol（在 ECF 中大约 50 - 60mmol）。ECF 的正常重量克分子渗透压浓度是 280 - 295mosmol/kg。

低血钾是常见的利尿剂疗法的负效果，也可以增加洋地黄中毒的风险。因此，心力衰竭患者应该日常测量血浆或血清钾水平，以便避免这种不希望的负效应。通常采用离子选择电极测量钾（例如，i-STAT, i-STAT 公司）。

钠潴留的标记物

钠潴留或钠摄入过量的标记物可以提供对钠潴留、电解质平衡和钠消耗的估计。一种合适的标记物是 uroguanylin，它是肠促尿钠排泄激素，用作钠体内稳态的内分泌调节剂。在充血性心力衰竭的患者中，在尿液中测量的 uroguanylin 水平已知明显高于对照。心力衰竭患者中尿液 uroguanylin 分泌增加可能是适应性反应。在高盐饮食的条件下，uroguanylin 的尿液分泌明显更高，而且和尿液钠明显相关。测量 uroguanylin 可以提供有关钠体内稳态和患者状况的与众不同的信息。这种测量可用于对流体和钠的摄入进行决策以避免负面事件。

诊断设备

家庭保健诊断设备使心力衰竭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、饮食和生活方式的响应。该设备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。

采用这种设备，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左心室体积过载。该信息也可以有助于预测通过左心室体积过载出现的急性

失代偿发生，从而允许早期介入。采用该设备可以确保针对减少流体体积的介入不会过度代偿而导致脱水。该设备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，并监测疾病的进展。该设备也可以有助于评价患者对治疗和将来预后的顺应性。

该设备测量的生物标记物可以包括左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、心肌凋亡或损伤的标记物、心肌局部缺血的标记物、炎症的标记物、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，该设备可以包括用于测量患者生命征象，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，通过脉搏血氧定量法测量）的探针。该设备可以记录患者的电测量结果，比如心电图。该设备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，患者基于护理人员的指导定期使用该设备。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设备。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，但是每周一次测量左心室体积过载或者心肌拉伸的标记物。基于测试结果，该设备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，保健人员是否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）输入到该设备中。

生物标记物可以在试样中测量。该试样取自患者，可以是血液、血浆、血清、唾液或尿液样品。在一个实施方案中，试样是血液样品。这种样品可以由患者通过例如在用合适的穿刺设备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、离子选择电极或者另一种合适技术检测。

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试样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，并通过该抗体检测任何免疫特异性结合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，包括但不限于竞争性和非竞争性免疫测定系统或者本领域技术人员公

知的配体结合系统。

例如，可以通过一步式夹心测定来检测流体试样中的标记物。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液体中上述生物标记物的水平。

可以采用生物传感器、酶测定或者电流计测量 GFR 标记物（例如，血清肌酸酐）。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 和其受专利保护的 MODM™ (Micro Optical Detection Method) 技术验证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结合到易用的、低成本单用途仪器中。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用途设备，通过测量试样中的 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。

该设备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：试剂盒使用指导，有关管理心力衰竭前期、心力衰竭或高血压患者的事件检测、诊断、预后、筛选、治疗监测或者这些应用的任何组合；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以及任选地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）的仪器或设备。

试剂盒中提供的一个或多个测试盒使用户最少可以测量左心室体积过载或心肌拉伸标记物，和任选地测量肾功能标记物、测量心肌凋亡标记物、测量心肌局部缺血标记物、测量心肌损伤标记物、测量贫血标记物、测量电解质平衡标记物、和钠潴留标记物。

优选地，所述一个或多个测试盒允许顺序或系列测量左心室体积

过载或心肌拉伸的标记物以及肾功能标记物。

所述一个或多个测试盒允许顺序或系列测量左心室体积过载或心肌拉伸的标记物、测量肾功能标记物、测量心肌凋亡或损伤的标记物、测量心肌局部缺血标记物、测量炎症标记物、测量贫血标记物、测量电解质平衡标记物、和钠潴留标记物。组合测试盒可以从单一试样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）最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或者单独进行评价。

参见图 1，诊断设备 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、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和其它信息、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 QuickTime 格式、或 DVD 格式的视频的机制。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。在一个实施方案中，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。

设备 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。设备 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）和设备相连。

设备 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。设备 100 可以将患者测试结果从远程位置传给保健人员，同样，保健人员可以和设备 100 通讯（例如，访问储存的测试结果、调整设备参数、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 或更多的测试区。每个测试区 420 可以测试生物标记物的水平。每个测试区 420 包括试样输入端 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。

患者可以采用设备 100 检测和记录提供有关患者健康信息的各种生物标记物的水平。诊断设备 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。

控制诊断设备并提供患者反馈的软件可以是在任何处理设备，比如通用型计算设备、个人数字助理（PDA）、专用型计算设备、膝上型电脑、手提型电脑或者网络器具上运行的软件应用程序形式。

可以采用包括处理器、一个或多个输入设备、一个或多个输出设备、计算机可读介质和计算机存储器设备的硬件配置来实施诊断设备。处理器可以采用任何计算机处理设备，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）设备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。输入设备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和数据的结构。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，该系统采用计算机存储器设备，比如随机存取存储器（RAM）辅助操作诊断设备。

诊断设备的实施可以包括软件，该软件指导患者使用该设备、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。遭受例如心力衰竭或者高血压的患者，或者处于心肌梗塞风险中的患者可以采用本设备。

设备 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，该设备通过通讯端口 220 连接医疗记录数据库。设备 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。

该设备可以或者由患者或者由值班护理人员在医院、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。

该设备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：改变利尿剂剂量、停用利尿剂、引入另一种利尿剂、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。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推到稳定状况。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

该设备可以配置为对生物标记物的测量水平做出响应，尤其在生物标记物的水平表明患者的健康状态发生变化时。例如，该设备可以配置为储存测试结果并确定标记物水平随时间的变化。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。变化大小和时间段对每种生物标记物可以不同。该设备可以配置为将每个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 或以上的结果）相比较，或者和最近测试结果的总计大小（比如平均值）进行比较，以确定是否发生了急性变化。在一个实施例中，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，该设备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大小相比较。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。在一个实施例中，总计大小可以是滚动平均，比如 4 周、8 周或者 12 周滚动平均。

该设备还可以配置为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上范围或者下限或下范围值。因此，该设备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。该设备可以将测试结果警告患者，而且可以在合适时配置为指导患者寻求医疗护理。

该设备也可以配置为跟踪标记物的组合，例如，两种标记物的平均值、两种标记物之间的水平差、两种标记物的水平比、或者两种或多种标记物是否同时超过各自的阈值。该设备可以配置为跟踪一种或多种标记物以及患者的征象和症状。

该设备可以针对患者实行个性化。可以根据患者的情况，比如例如年龄、性别或者疾病状况调整（例如，由医生或者其它护理人员）每种生物标记物的阈值和其它参数。该设备提供给患者的问题和响应也可以调整。

下面将给出该设备如何记录、检测变化、对生物标记物水平的已测变化做出响应的例子。下面谈到的生物标记物的阈值和水平并非限制，对所有患者而言可能并不合适，仅仅用于示例。

左心室体积过载和心肌拉伸的标记物

在一个实施方案中，该设备配置为测量患者试样中的生物标记物 BNP。该设备可以跟踪患者 BNP 水平随时间的变化，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，该设备可以做出反应，请求患者另外输入或者指导患者。

该设备可以确定患者的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、体重和肥大度对数据的影响,设置基线水平。考虑到疾病共同发病率(comorbidity)和患者的预后,也可以对该基线进行提炼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的增加率最高为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,比如第一次使用该设备(即,还没有记录下测试结果);设备重新设置后;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,该设备不能就在该初始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。

该设备可以检测BNP水平的急性变化,并建议患者采取合适的响应。用于确定合适响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变化、生理学变化和统计学变化。当设备检测到BNP水平的急性增加时,该设备可以询问患者是否存在急性症状。在建议患者为增加的BNP水平做出响应方面,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,失代偿、肺部血栓-栓塞);没有运动时的心悸;躺下时的呼吸困难(右心脏失代偿);突然头疼(中风);和突然视觉缺陷(中风)。参见例如Harrisson 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，该设备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，则该设备的响应可以依赖于 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着患者状况出现恶化，该设备可以通过敦促患者立刻寻求医疗护理做出响应。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。在一个实施例中，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。

第二测试可以排除测定之间的变化或者生理上的变化，因此对增加进行了确认。第二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，30 分钟内，60 分钟内，同一天内，或者从第一次测试的 24 小时内）。如果第二测试结果的 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），则该设备能够敦促患者进行第二次测试。第二次测试可以第二天进行（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%，则该设备可以敦促患者进行第二次测试，例如，在第一测试的三十分钟内。如果 BNP 水平增加多于 20%，则该设备可以敦促患者立刻寻求医疗护理。多于 30% 的增加可以认为是局部缺血和 AMI 或者急性心脏失代偿的明显表示。参见例如

Kyriakides 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%, 则该设备可以敦促患者在预定的间隔, 比如 7 天, 进行第二次测试。

该设备可以对第二次测试的结果做出响应。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), 则该设备可以如下做出响应。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 50pg/mL 或以上), 则该设备可以做出如下响应。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

该设备可以检测 BNP 水平的慢性变化; 换句话说, 随着时间累积而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。为了排除急性本质的增加, 或者由于暂时性事件(比如运动), 只有那些已证明增加次数比减少次数多持续至少 2 周的慢性增加, 可以认为是慢性增加。

当在长时间里保持一致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化性、生理学增长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。这意味着该设备不能对在初始 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，该设备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（右心脏失代偿、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（失代偿）；恶化性肿胀足或腿；或者记忆丧失或者麻痹或平衡扰乱。当患者表明存在任何慢性症状时，该设备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，设备的响应会依赖于 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 BNP 绝对水平可能表明患者状况的恶化，而且该设备可以通过敦促患者立刻寻求医疗护理来进行响应。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。在一个实施例中，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 1 - 4 类

BNP 水平的慢性变化也可以通过变化的持续时间进行分组, 例如, 在两周滚动平均内的变化、在 4 周滚动平均内的变化、或者在更长间隔内的变化, 比如在 12 周滚动平均内的变化。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, 当设备检测到患者 BNP 水平在两周滚动平均中的慢性增加 (例如, 小于 10% 的增加) 并且患者报告没有慢性症状时, 该设备可以指导患者在预定间隔比如 7 天后进行第二次测试。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%), 该设备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), 可以导致设备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。当设备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, 该设备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, 该设备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, 则该设备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, 该设备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), 该设备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, 该设备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), 该设备可以指导患者向其保健人员报告。

该设备采用的参数 (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,定制该设备的行为。

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Cockroft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。血清肌酸酐的0.05-0.5mg/dL的增加表明要重新评价体积状况。肾功能随着年龄下降;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检测很重要。

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,具体取决于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,比如抑半胱氨酸蛋白酶蛋白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。衡量肾功能的预后值(例如,肌酸酐或者抑半胱氨酸蛋白酶蛋白C测量值确定的GFR)可以和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值可以用作预后目的。参见,例如,Koenig W等,Clin Chem.10.1373/ Clinchem. 2004. 041889 2004年11月;和Gottlieb SS等,J Card Fail.2002年6月; § (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、细胞内粘着分子-1、脉管细胞粘着分子-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。

心肌局部缺血的标记物

慢性心肌局部缺血是损伤性心肌收缩性和心力衰竭的主要原因。局部缺血标记物（例如，局部缺血改性的白蛋白、氧调节肽、和游离脂肪酸）和早期坏死标记物（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电极很方便地进行。

使用实施例

可以在远程护理机构（例如，患者家里、护理院等）采用诊断试剂盒。

1. 疗法最优化

1.1 对采用利尿剂的患者流体平衡进行归一化。

当患者的流体平衡返回到正常值时，BNP水平下降。如果采用单一利尿剂（例如，袢利尿剂）不能获得足量的利尿作用，需要第二利尿剂（例如，噻嗪类利尿剂）。仔细监测肾功能和电解质平衡是必需的。BNP水平不可以用作获得安全流体平衡的单一标记物。

1.2 引入ACE抑制剂

ACE抑制剂主要通过其血管舒张效应来改善预后。患者处于肾机

能紊乱和低血压的高风险中——这导致剂量低下 (under-dosing) 和使用低下 (under-use)。

通过下调利尿剂量可以逆转肾功能受损，无需逐渐降低 (down-titrate) ACE 抑制剂剂量。

在逐渐增加 ACE 抑制剂剂量时监测肾功能，可以让医生确保没有危及肾功能。

应该在 1-4 周内逐渐增加剂量，以达到目标剂量。如果发生不能通过减少利尿剂或者维持当前剂量更长时间来克服的负面事件，则应该使用可替换的药物 (例如，血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 和/或胍苯吡嗪/二硝酸异山梨醇酯)。

有效的治疗使 BNP 逐渐下落。对 GFR 标记物的测量可以鉴别肾灌注下降。BNP 的突然增加表明体积过载。

1.3 引入 β - 阻滞剂

如同所述， β - 阻滞剂降低了对心脏的过量并连续增长的肾上腺素能驱动的有害影响，并使心室结构和功能得到改善。收缩性出现初始的、短暂的下降。

但是， β - 阻滞剂也使心率和血压下降，所以需要小心引入和逐渐增加剂量。当存在着体积过载时，应该延迟 β - 阻滞剂的逐渐剂量增加。

初始剂量需要按每 2-4 周按患者能容忍的程度逐渐增加剂量。必须监测患者的低血压、流体潴留和心动过缓 (bradychardia)。如果这些症状中的任一存在，则应该降低剂量直到患者能容忍为止，然后再次更缓慢的增加。

有效的治疗使得 BNP 逐渐下降。BNP 突然增加表明体积过载。

2. 疗法保持

假定已经达到了目标药物水平，则患者正常情况下应该负责跟踪日常体重以及被询问是否遵循合适的饮食。有些患者被允许负责其利尿药——例如，随后可以通过逐渐增加利尿剂剂量一天左右，来抵消体重的快速增长。诊断会被用于：

i) 检测使代偿的出现

ii) 操纵利尿剂/水/盐来保持“正常流体平衡”

iii) 为患者提供“编号”来强化保持良好状态以及促进顺应性。

引入 ACE 抑制剂导致的肾功能变化是可以允许的，实际上，ACE 抑制剂对肾有益处。但是，得到认同的是仍然需要密切跟踪 GFR 以 i) 评价 ACE 抑制剂对肾功能的影响和 ii) 跟踪由于过量使用利尿剂导致脱水的证据。

可以监测接受合成的 BNP (例如, neseritide) 作为治疗一部分的患者。合成 BNP 可以作为急性治疗 (即, 作为对急性事件的响应) 或慢性治疗 (即, 治疗慢性病症) 来给药。具体而言, 可以通过测量患者的 N-BNP (非活性的、proBNP 的 N 末端部分) 测量患者的固有 BNP 形成。合成的 BNP 不包括 N-BNP。所以, N-BNP 是患者 BNP 形成的标记物, 不受给药合成的 BNP 的影响。

3.跟踪运动训练

对有些患者而言, 运动训练改善了心脏健康。但是, 训练方案必需经过校准以避免用力过度。该设备可以跟踪患者的训练方案, 例如, 通过记录运动的频率和时间。该记录可以被患者当作日志, 例如具有日期、时间和运动说明, 或者该设备可以连接到某件运动装置比如踏旋器上, 直接从该件装置上做记录。

运动跟踪可以结合用生物标记物测量实际的心脏功能来进行。例如, 生物标记物的短期和长期变化可以提供有关患者对运动训练的良好反应程度的信息。

该设备可以向患者提供指导或提醒患者运动, 以及询问患者在运动期间和之后的征象和症状。例如, 如果患者的症状在运动后恶化, 则该设备会建议降低运动频率或强度, 或者向保健人员发出警告。如果患者的健康随着运动而改善, 则该设备会建议提高运动频率或强度。保健人员可以从该设备获取患者的运动记录。

其它实施方案落在下列权利要求的范围内。

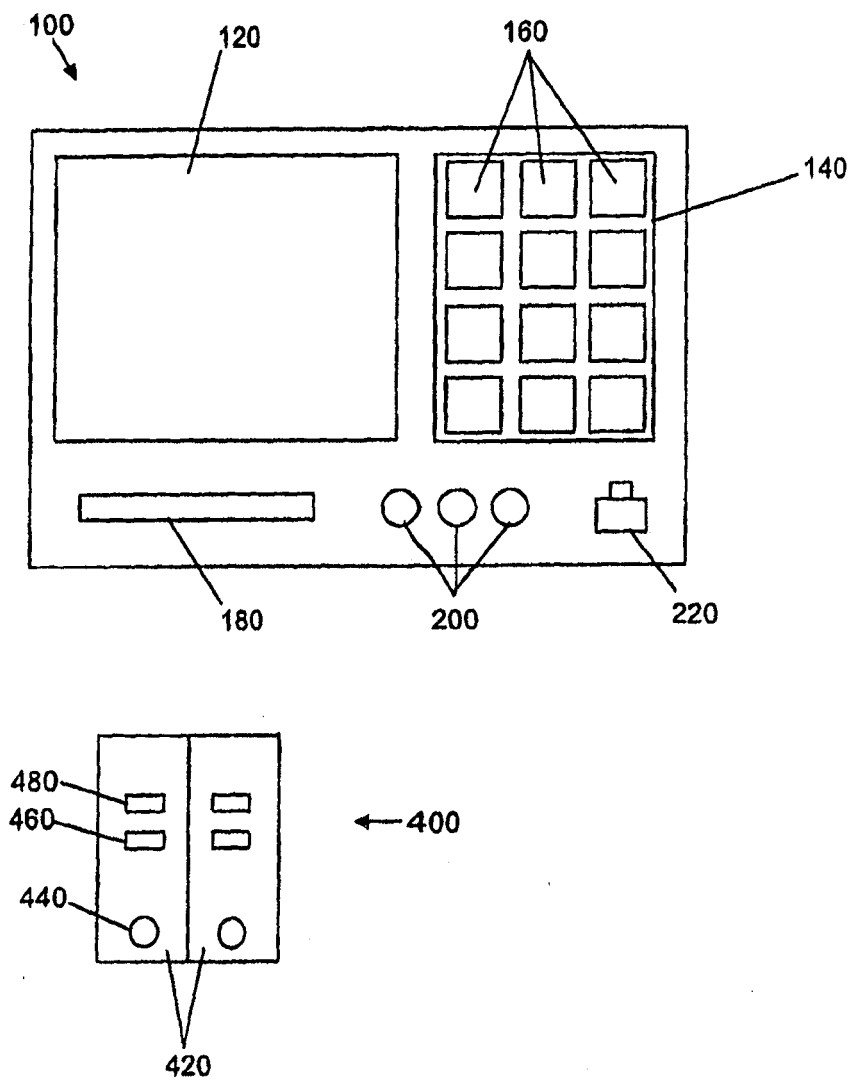


图 1

专利名称(译)	监测方法和器械		
公开(公告)号	CN100553556C	公开(公告)日	2009-10-28
申请号	CN200480041850.0	申请日	2004-12-17
申请(专利权)人(译)	因韦尔尼斯医药瑞士股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	因韦尔尼斯医药瑞士股份有限公司		
[标]发明人	保罗希尔德 马利卡雷伊		
发明人	保罗·希尔德 马利卡·雷伊		
IPC分类号	A61B5/02 A61B5/00		
CPC分类号	G01N2800/32 A61B5/00 A61B5/02 G01N33/5302 G01N2333/58 A61B5/0002 G01N33/6893 G06Q50/22 G06F19/3418 G06F19/3456 G16H50/30 Y10T436/11		
代理人(译)	邹锋		
审查员(译)	李燕		
优先权	60/620968 2004-10-22 US 2003029288 2003-12-18 GB		
其他公开文献	CN1917808A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于对心力衰竭和高血压患者进行远程管理的设备可以测量一种或多种生物标记物。该设备有助于监测对这种患者治疗的效力和安全性。

