



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111279194 A

(43)申请公布日 2020.06.12

(21)申请号 201780095114.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.09.30

G01N 33/53(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.23

C12Q 1/6883(2018.01)

G01N 33/48(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2017/104752 2017.09.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/061396 EN 2019.04.04

(71)申请人 阿尔弗雷德医疗集团

地址 澳大利亚维多利亚州

申请人 北京大学第三医院

(72)发明人 安东尼·达特 高炜

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

权利要求书4页 说明书25页 附图7页

(54)发明名称

预后方法

(57)摘要

本发明提供了对象中的ACS预后的方法,所述方法包括测定来自所述对象的样品中的血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度,当对象的血浆浓度大于参照MIF和Nt-proBNP(或BNP)血浆浓度时诊断为ACS,以及从对象的血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度进行ACS量级的预后。还提供了与所述ACS预后的方法相关的装置、试剂盒和心脏生物标志物组。

1. 用于提供对象中的急性冠状动脉综合征 (ACS) 的预后的方法, 其包括:

测定来自所述对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和 (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度, 以及

当所述对象的血浆MIF和Nt-proBNP浓度大于参照血浆MIF和Nt-proBNP浓度时进行ACS的预后。

2. 用于提供患有急性冠状动脉综合征 (ACS) 的对象的预后的方法, 所述方法包括:

测定来自所述对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和 (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度,

将所述MIF或其片段的浓度与参照MIF浓度进行比较,

将所述Nt-proBNP或其片段的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,

其中所述MIF或其片段和Nt-proBNP或其片段的浓度与它们各自的参照浓度相比, 指示对象的预后。

3. 用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:

测定来自所述对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和 (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度,

将所述MIF或其片段的浓度与参照MIF浓度进行比较,

将所述Nt-proBNP或其片段的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,

其中MIF和Nt-proBNP的参照浓度是这样的浓度: 低于该浓度与在一段时间后增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率相关, 并且高于该浓度与在一段时间后降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率相关,

从而提供患有ACS的对象的预后。

4. 用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:

分析来自所述对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和 (b) 脑利钠肽的B N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的水平,

测定来自所述对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段和脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度,

将所述MIF或其片段的浓度与参照MIF浓度进行比较,

将所述Nt-proBNP或其片段的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,

基于所述MIF或其片段的浓度是高于还是低于所述参照浓度, 以及所述Nt-proBNP或其片段的浓度是高于还是低于所述参照浓度, 将所述对象分配至危险组,

其中MIF或其片段的浓度高于参照MIF浓度指示低的存活可能性和高的非致命性心脏事件可能性,

其中Nt-proBNP或其片段的浓度高于参照Nt-proBNP浓度指示低的存活可能性和高的非致命性心脏事件可能性。

从而提供患有ACS的对象的预后。

5. 用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:

测定来自所述对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段的浓度,

其中如果来自所述对象的样品中的MIF或其片段的浓度等于或高于约70ng/ml, 则所述对象被确定为在一段时间后具有降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率,

其中如果来自所述对象的样品中的MIF或其片段的浓度低于约70ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率,

从而提供患有ACS的对象的预后。

6. 用于提供患有ACS的对象的预后的方法,所述方法包括

测定来自所述对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或其片段的浓度,

将MIF或其片段的浓度与约40ng/ml和约70ng/ml的参照MIF浓度进行比较,

其中如果来自所述对象的样品中的MIF或其片段的浓度等于或低于约40ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有高的存活概率和低的非致命性心脏事件概率,

其中如果来自所述对象的样品中的MIF或其片段的浓度等于或高于约70ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有低的存活概率和高的非致命性心脏事件概率。

从而提供患有ACS的对象的预后。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的方法,其还包括测定肌钙蛋白或其片段的浓度。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中由血浆确定MIF、Nt-proBNP和/或肌钙蛋白或其片段的浓度。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中ACS是急性心肌梗死(AMI)。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述AMI是ST抬高型心肌梗死(STEMI)。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其包括测定症状发作后少于4小时采集的样品中对象的MIF浓度。

12. 如权利要求11所述的方法,其中在症状发作后3小时或更短时间、2小时或更短时间、1小时或更短时间、或者30分钟或更短时间采集所述MIF样品。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中测定脑利钠肽(BNP)的浓度代替脑利钠肽的N-端激素原(Nt-proBNP)的浓度。

14. 如权利要求7至13中任一项所述的方法,其中所述肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T(hs-TnT)。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中通过评估无MACE存活、无全因死亡的存活、无心脏死亡的存活或无HF再住院的存活来确定预后。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的方法,其中在同一样品中测量Nt-proBNP(或BNP)和MIF。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的方法,其还包括对所述对象进行经皮冠状动脉介入(PCI)和/或溶栓的步骤。

18. 治疗对象的急性冠状动脉综合征(ACS)的方法,所述方法包括:

(a) 测定取自所述对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或其片段和脑利钠肽的N-端激素原(Nt-proBNP)或其片段的浓度,以及当所述对象的MIF和Nt-proBNP浓度大于参照MIF和Nt-proBNP浓度时进行ACS的预后;以及

(b) 对所述对象进行经皮冠状动脉介入(PCI)和/或溶栓。

19. 设备,所述设备包括用于测定来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或其片段和脑利钠肽的N-端激素原(Nt-proBNP)或其片段的浓度的装置,其用于权利要求1至18中任一项所述的方法中。

20. 如权利要求19所述的设备,其包括用于进行免疫测定以确定MIF和Nt-proBNP(或

BNP) 的浓度的装置。

21. 如权利要求19或20所述的设备, 其中所述设备是床旁护理设备。

22. 如权利要求18所述的方法或如权利要求19至21中任一项所述的设备, 其还包括测定肌钙蛋白或其片段的浓度。

23. 如权利要求22所述的方法或设备, 其中所述肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T (hs-TnT)。

24. 如权利要求7至17中任一项所述的方法, 其中如果来自所述对象的样品中的肌钙蛋白的浓度等于或高于约4.5ng/ml, 则所述对象被确定为在一段时间后具有降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件的概率,

其中如果来自所述对象的样品中的肌钙蛋白的浓度低于约4.5ng/ml, 则所述对象被确定为在一段时间后具有增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率,

从而提供患有ACS的对象的预后。

25. 如权利要求19至23中任一项所述的方法或设备, 其中测定BNP的浓度代替脑利钠肽的N-末端激素原 (Nt-proBNP) 的浓度, 或所述设备包括用于测定BNP的浓度的装置。

26. 如权利要求1至18中任一项所述的方法, 其中如果来自所述对象的样品中的Nt-proBNP (或BNP) 的浓度等于或高于约1200pg/ml, 则所述对象被确定为在一段时间后具有降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率,

其中如果来自所述对象的样品中的Nt-proBNP (或BNP) 的浓度低于约1200pg/ml, 则所述对象被确定为在一段时间后具有增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率,

从而提供患有ACS的对象的预后。

27. 如权利要求18至26中任一项所述的方法或装置, 其中由血浆确定MIF、Nt-proBNP (或BNP) 和/或肌钙蛋白的浓度。

28. 试剂盒, 其包含用于测量来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和Nt-proBNP (或BNP) 浓度的试剂和/或包含权利要求19至21中任一项所述的设备, 所述试剂盒用于对象的ACS预后的方法中, 所述方法包括:

测定所述样品中的MIF和Nt-proBNP (或BNP) 浓度,

当对象的MIF和Nt-proBNP (或BNP) 浓度大于参照MIF和Nt-proBNP (或BNP) 浓度时进行ACS的预后。

29. 如权利要求28所述的试剂盒, 其还包含测定肌钙蛋白或其片段的浓度。

30. 如权利要求28或29所述的试剂盒, 其中所述试剂包括抗MIF抗体、抗Nt-proBNP (或BNP) 抗体和/或抗肌钙蛋白抗体。

31. 如权利要求29所述的试剂盒, 其中所述肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T (hs-TnT)。

32. 如权利要求28至31中任一项所述的试剂盒, 其中测定BNP的浓度代替脑利钠肽的N-末端激素原 (Nt-proBNP) 的浓度, 或所述试剂盒包含用于测量BNP的试剂。

33. 心脏生物标志物组, 其包含来自对象的样品中的血浆巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和脑利钠肽的N-末端激素原 (Nt-proBNP), 其中MIF和Nt-proBNP浓度大于参照MIF和Nt-proBNP浓度是对所述对象中ACS量级的预后。

34. 如权利要求33所述的心脏生物标志物组, 其还包含来自对象的样品中的肌钙蛋白, 其中MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白浓度大于参照MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白浓度是对所述对

象中ACS量级的预后。

35. 如权利要求33或34所述的的心脏生物标志物组,其中所述ACS是AMI。

36. 如权利要求33至35中任一项所述的的心脏生物标志物组,其中所述AMI是ST抬高型心肌梗死(STEMI)。

37. 如权利要求1至18或22至27中任一项所述的方法,其中测定来源于获自症状发作后3天的患者血液样品的血浆中的BNP浓度。

38. 如权利要求1至18、22至27或37中任一项所述的方法,其还包括测定另一生物标志物的浓度,所述生物标志物选自肌红蛋白、肌酸激酶(CK)或C反应蛋白(CRP)。

39. 如权利要求5或6所述的方法,其中大于约70ng/ml的MIF水平指示约35%的5年MACE预后率和约20%的死亡预后率。

40. 如权利要求26所述的方法,其中大于约70ng/ml的MIF水平和大于约1200pg/ml的Nt-proBNP水平指示约50%的5年MACE预后率和约25%的死亡预后率。

41. 如权利要求40所述的方法,其中大于约4.5ng/ml的肌钙蛋白水平指示约50%的5年MACE预后率和约25%的死亡预后率。

预后方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于急性冠状动脉综合征预后的方法和用于所述方法的心脏生物标志物。本发明还涉及用于根据所述方法中的设备和试剂盒。

[0002] 发明背景

[0003] 本说明书中对任何现有技术的引用不是承认或暗示该现有技术在任何管辖范围内形成了公知常识的一部分,或者可以合理地预期该现有技术被本领域技术人员理解,被本领域技术人员认为与现有技术相关和/或与现有技术的其它部分组合。

[0004] 血浆生物标志物的使用已成为心血管事件的诊断和预后的中心。例如,充分确定了冠状动脉疾病(CAD)患者中的肌红蛋白升高的预后影响。

[0005] 在过去的几十年中,目前的疗法和及时的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)显著改善了ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的预后。然而,STEMI后复发的主要不良心血管事件(MACE)仍然是常见的。具有长期MACE高危险的患者的早期危险分层对于侵袭性治疗的分配和护理的强度以改善其预后至关重要。

[0006] 可以用于STEMI或急性冠状动脉综合征诊断和/或预后的现有血浆生物标志物包括肌红蛋白、肌酸激酶-MB(CK-MB)和肌钙蛋白。然而,这些血浆生物标志物中的每一种都存在问題。例如,虽然肌红蛋白在心脏事件后大约2小时在血浆中达到峰值,但它具有低的心脏特异性。此外,虽然CK在心脏事件后约10小时在血浆中达到峰值,但直到心脏事件后至少48小时才可获得累积的血浆CK浓度。此外,CK不是心脏特异性的。

[0007] 肌钙蛋白已成为早期检测急性冠状动脉综合征(如心肌坏死)的主要血浆生物标志物,并且已经在很大程度上取代了CK的测量。血浆肌钙蛋白的单一测量是目前针对心肌坏死的最敏感和特异的测试之一。尽管目前的证据表明低的单一入院肌钙蛋白(single admission troponin)可以用于排除(exclude/rule out)具有低的ACS概率的对象中的ACS诊断,但大多数患者需要6小时或更长时间的连续测量以安全地排除这种诊断。

[0008] 因此,需要一种新的或改进的用于急性冠状动脉综合征预后的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了用于在对象中提供急性冠状动脉综合征(ACS)的预后的方法,其包括:

[0011] 确定来自对象的样品中的以下物质的浓度:

[0012] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)或其片段,和

[0013] (b) 脑利钠肽的N-端激素原(Nt-proBNP)或其片段,

[0014] 以及

[0015] 当对象的血浆MIF和Nt-proBNP浓度大于参照血浆MIF和参照血浆Nt-proBNP浓度时进行ACS的预后。

[0016] 本发明提供了用于在对象中提供急性冠状动脉综合征(ACS)的预后的方法,其包括:

[0017] 确定来自对象的样品中的以下物质的浓度:

- [0018] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和
- [0019] (b) B型利钠肽 (BNP) 或其片段,
- [0020] 以及
- [0021] 当对象的血浆MIF和BNP浓度大于参照血浆MIF和参照血浆BNP浓度时进行ACS的预后。
- [0022] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:
- [0023] 测定来自对象的样品中的以下物质的浓度:
- [0024] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和
- [0025] (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段,
- [0026] 将MIF的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0027] 将Nt-proBNP的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,
- [0028] 其中MIF和Nt-proBNP的浓度与它们各自的参照浓度相比, 指示对象的预后。
- [0029] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:
- [0030] 测定来自对象的样品中的以下物质的浓度:
- [0031] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和
- [0032] (b) B型利钠肽 (BNP) 或其片段,
- [0033] 将MIF的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0034] 将BNP的浓度与参照BNP浓度进行比较,
- [0035] 其中MIF和BNP的浓度与它们各自的参照浓度相比, 指示对象的预后。
- [0036] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:
- [0037] 测定来自对象的样品中的以下物质的浓度:
- [0038] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和
- [0039] (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段,
- [0040] 将MIF的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0041] 将Nt-proBNP的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,
- [0042] 其中MIF和Nt-proBNP的参照浓度是以下浓度, 其低于与在一段时间后增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率相关的浓度, 并且高于与在一段时间后降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率相关的浓度,
- [0043] 从而提供患有ACS的对象的预后。
- [0044] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法, 所述方法包括:
- [0045] 测定来自对象的样品中的以下物质的浓度:
- [0046] (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段, 和
- [0047] (b) B型利钠肽 (BNP) 或其片段,
- [0048] 将MIF的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0049] 将BNP的浓度与参照BNP浓度进行比较,
- [0050] 其中MIF和BNP的参照浓度是以下浓度, 其低于与在一段时间后增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率相关的浓度, 并且高于与在一段时间后降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率相关的浓度,
- [0051] 从而提供患有ACS的对象的预后。

- [0052] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法,所述方法包括:
- [0053] 分析来自对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段和 (b) 脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的水平,
- [0054] 测定来自所述对象的样品中的MIF或其片段和Nt-proBNP或其片段的浓度,
- [0055] 将MIF或其片段的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0056] 将Nt-proBNP或其片段的浓度与参照Nt-proBNP浓度进行比较,
- [0057] 基于MIF或其片段的浓度是高于还是低于参照浓度,以及Nt-proBNP或其片段的浓度是高于还是低于参照浓度,将对象分配至危险组,
- [0058] 其中MIF或其片段的浓度高于参照MIF浓度指示低的存活可能性和/或高的非致命性心脏事件可能性,
- [0059] 其中Nt-proBNP或其片段的浓度高于参照Nt-proBNP浓度指示低的存活可能性和/或高的非致命性心脏事件可能性。
- [0060] 从而提供患有ACS的对象的预后。
- [0061] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法,所述方法包括:
- [0062] 分析来自对象的样品中的 (a) 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段和 (b) B型利钠肽 (BNP) 或其片段的水平,
- [0063] 测定来自所述对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段和B型利钠肽 (BNP) 或其片段的浓度,
- [0064] 将MIF或其片段的浓度与参照MIF浓度进行比较,
- [0065] 将BNP或其片段的浓度与参照BNP浓度进行比较,
- [0066] 基于MIF或其片段的浓度是高于还是低于参照浓度,以及BNP或其片段的浓度是高于还是低于参照浓度,将对象分配至危险组,
- [0067] 其中MIF或其片段的浓度高于参照MIF浓度指示低的存活可能性和/或高的非致命性心脏事件可能性,
- [0068] 其中BNP或其片段的浓度高于参照BNP浓度指示低的存活可能性和/或高的非致命性心脏事件可能性。
- [0069] 从而提供患有ACS的对象的预后。
- [0070] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法,所述方法包括:
- [0071] 测定来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段的浓度,
- [0072] 其中如果来自对象的样品中的MIF的浓度等于或高于约70ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率,
- [0073] 其中如果来自对象的样品中的MIF的浓度低于约70ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率,
- [0074] 从而提供患有ACS的对象的预后。
- [0075] 本发明还提供了用于提供患有ACS的对象的预后的方法,所述方法包括:
- [0076] 测定来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段的浓度,
- [0077] 将MIF的浓度与约40ng/ml和约70ng/ml的参照MIF浓度进行比较,
- [0078] 其中如果来自对象的样品中的MIF的浓度等于或低于约40ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有高的存活概率和低的非致命性心脏事件概率,

[0079] 其中如果来自对象的样品中的MIF的浓度等于或高于约70ng/ml,则所述对象被确定为在一段时间后具有低的存活概率和高的非致命性心脏事件概率。

[0080] 从而提供患有ACS的对象的预后。

[0081] 在本发明的任何方面,预后是存活的,优选长期存活的,或非致命性心脏事件的。存活可以选自无MACE存活、无全因死亡的存活、无心脏死亡的存活或无心力衰竭(HF)再住院存活,或本文所述的任何其它存活。非致命性心脏事件可以包括MACE和LVEF的不良改善。

[0082] 在本发明的任何方面,预后可以指示在诊断为ACS后存活1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、14个月、16个月、18个月、20个月、22个月、24个月、26个月、28个月、30个月、32个月、34个月、36个月、28个月、40个月、42个月、44个月、46个月、48个月、50个月、52个月、54个月、56个月、58个月、60个月、62个月、64个月、66个月、68个月、70个月、72个月、74个月、76个月、78个月、80个月或更长。

[0083] 在本发明的任何方面,本发明还包括测定肌钙蛋白或其片段的浓度。优选地,肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T(hs-TnT)。所述方法还包括将肌钙蛋白或其片段的浓度与参照肌钙蛋白浓度进行比较。参照肌钙蛋白浓度是以下浓度,其低于与在一段时间后增加的存活概率和降低的非致命性心脏事件概率相关的浓度,并且高于与降低的存活概率和增加的非致命性心脏事件概率相关的浓度。

[0084] 在本发明的任何方面,可以测量、分析或测定BNP或其片段或者脑利钠肽的N-端激素原(Nt-proBNP)或其片段的浓度。BNP被合成为由人基因NPPB编码的134个氨基酸的前激素原(preproBNP)。去除25个残基的N-端信号肽产生激素原proBNP,其以O-连接的糖蛋白在细胞内储存;随后通过特异性转化酶将proBNP在精氨酸-102和丝氨酸-103之间切割成Nt-proBNP和具有生物活性的32个氨基酸的多肽BNP,它们以等摩尔量分泌到血液中。

[0085] 在本发明的任何方面,所述方法包括测定来自血浆、血液或血清中的MIF、Nt-proBNP(或BNP)和/或肌钙蛋白的浓度。优选地,所述方法包括测定来自血浆中的MIF、Nt-proBNP和/或肌钙蛋白的浓度。

[0086] 在本发明的任何方面,急性冠状动脉综合征是急性心肌梗死(AMI)。AMI可以是ST段抬高型心肌梗死(STEMI)或非ST段抬高型心肌梗死(非STEMI)。优选地,AMI是STEMI。在一些实施方案中,患有STEMI的对象可以已用直接经皮冠状动脉介入(PCI)进行治疗。

[0087] 在本发明的任何方面,所述方法还包括对对象进行经皮冠状动脉介入(PCI)和/或溶栓的步骤。优选地,进行经皮冠状动脉介入(PCI)和/或溶栓的步骤仅对那些被鉴定为具有不良预后的对象或者换言之,具有降低的或低的存活可能性和增加的或高的非致命性心脏事件可能性的对象进行。

[0088] 在本发明的任何方面,所述方法包括测定在症状发作或入院后少于4小时采集的样品中的MIF浓度。可选地,MIF样品可以取自症状发作或入院后210分钟、180分钟、150分钟、120分钟、110分钟、100分钟、90分钟、80分钟、70分钟、60分钟、50分钟、40分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟或更少的时间获得的对象。

[0089] 在本发明的任何方面,所述方法包括测定在症状发作或入院后的约以下时间中的任一个或以下时间中的任何两个之间采集的样品中的Nt-proBNP或BNP浓度:0.5天、1.0天、1.5天、2.0天、2.5天、3.0天、3.5天、4.0天、4.5天、5.0天、5.5天、6.0天、6.5天或更长。优选地,从症状发作或入院后约3天的患者获得的样品中测定Nt-proBNP或BNP浓度。

[0090] 在本发明的任何方面,所述方法包括测定在症状发作或入院后约以下时间中的任一个或以下时间中的任何两个之间采集的样品中的肌钙蛋白浓度:0.5天、1.0天、1.5天、2.0天、2.5天、3.0天、3.5天、4.0天、4.5天、5.0天、5.5天、6.0天、6.5天、7.0天、7.5天、8.0天、8.5天、9.0天、9.5天、10.0天、10.5天、11天、11.5天、12天或更长。优选地,肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T (hs-TnT)。

[0091] 在本发明的任何方面,在同一样品中测定MIF、Nt-proBNP或BNP和肌钙蛋白的浓度。可选地,可以从不同的样品测定Nt-proBNP或BNP、肌钙蛋白和MIF。

[0092] 本发明提供了在急性冠状动脉综合征 (ACS) 的诊断后提供对象的预后的方法,其包括测定来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度,以及当对象的MIF和Nt-proBNP浓度大于参照MIF和Nt-proBNP浓度时进行ACS的预后。

[0093] 在本发明的任何方面,所述方法包括确定MIF的浓度是否落在约40ng/ml至70ng/ml、小于约40ng/ml或大于约70ng/ml的浓度范围内。优选地,大于约70ng/ml的MIF浓度与最差的预后有关。在本发明的任何方面,参照浓度可以是40ng/ml、70ng/ml或表2中所述的任一种浓度。

[0094] 在本发明的任何方面,所述方法包括确定hs-TnT的浓度是否落在约2.5ng/ml至约4.5ng/ml的范围内、等于或小于约2.5ng/ml、或者等于或大于约4.5ng/ml。优选地,等于或大于约4.5ng/ml的hs-TnT浓度与最差的预后有关。在本发明的任何方面,参照浓度可以是2.5ng/ml、4.5ng/ml或表2中所述的任一种浓度。

[0095] 在本发明的任何方面,所述方法包括确定Nt-proBNP的浓度是否落在约700pg/ml至约1200pg/ml的范围内、等于或小于约700pg/ml、或者等于或大于约1200pg/ml。优选地,大于约1200pg/ml的Nt-proBNP浓度与最差的预后有关。在本发明的任何方面,参照浓度可以是700pg/ml、1200pg/ml或表2中所述的任一种浓度。

[0096] 本发明提供了治疗对象的急性冠状动脉综合征 (ACS) 的方法,所述方法包括:

[0097] 测定取自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 或其片段和脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 或其片段的浓度,以及当对象的MIF和Nt-proBNP浓度大于参照MIF和Nt-proBNP浓度时进行ACS的预后,以及

[0098] 对对象进行经皮冠状动脉介入 (PCI) 和/或溶栓。

[0099] 在本发明的任何方面,所述方法还包括用于测定肌钙蛋白浓度的装置。优选地,由血浆确定MIF、Nt-proBNP和/或肌钙蛋白的浓度。

[0100] 本发明提供了设备,其包括用于测定来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和B型利钠肽 (BNP) 或脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 的浓度的装置,所述设备用于本文所述的任何方法中。

[0101] 在本发明的任何方面,所述设备还包括用于测定肌钙蛋白浓度的装置。优选地,所述设备是床旁护理设备。优选地,从血浆中确定MIF、Nt-proBNP和/或肌钙蛋白的浓度。

[0102] 在本发明的任何方面,可以通过免疫测定确定MIF、Nt-proBNP和/或肌钙蛋白的浓度。

[0103] 在本发明的任何方面,提供了试剂盒,其包含用于测量来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和脑利钠肽的N-端激素原 (Nt-proBNP) 浓度的试剂,和/或包含上

文定义的设备。优选地,所述试剂盒用于本文所述的任何方法中。

[0104] 在本发明的任何方面,提供了试剂盒,其包含用于测量来自对象的样品中的巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)和脑利钠肽(BNP)浓度的试剂,和/或包含上文定义的设备。优选地,所述试剂盒用于本文所述的任何方法中。

[0105] 在本发明的任何方面,所述试剂盒还包含用于测定肌钙蛋白浓度的装置。优选地,肌钙蛋白是高敏感性肌钙蛋白T(hs-TnT)。优选地,从血浆中确定MIF、Nt-proBNP(或BNP)和/或肌钙蛋白的浓度。

[0106] 在本发明的任何方面,所述试剂可以包括抗MIF抗体、抗Nt-proBNP(或BNP)抗体和/或抗肌钙蛋白抗体。

[0107] 在本发明的任何方面,提供了心脏生物标志物组,其包含来自对象的样品中的血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP),其中血浆的MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度大于参照血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度是对象中ACS量级的预后。心脏生物标志物组还可以包含来自对象的样品中的血浆肌钙蛋白。

[0108] 如本文所用,除非上下文另有要求,否则术语“包含(comprise)”和该术语的变型,如“包含(comprsing)”、“包含(comprises)”和“包含(comprised)”,并不旨在排除其它添加剂、组分、整数或步骤。

[0109] 本发明的其它方面和在前面段落中描述的方面的另外实施方案将从以下通过实例并参照附图给出的描述中变得显而易见。

[0110] 附图简述

[0111] 图1:研究流程图。首先将总共489名确诊为STEMI的患者招募到这项前瞻性研究中。其中,基于排除标准将35名患者排除在外,另外的33名患者由于缺乏入院MIF测量($n=8$)或在随访期间丢失而被省略,导致421名患者的最终研究组。在随访期间的第3天,然后在第12个月进行超声心动图。生化测定包括MIF(入院)、hs-TnT和CK-MB(在48小时内)、Nt-proBNP和Hs-CRP(均在第3天)。CAG:冠状动脉造影;PPCI:直接经皮冠状动脉介入;hs-TnT:高敏感性肌钙蛋白T;CK-MB,肌酸激酶MB;Nt-proBNP:脑利钠肽的N-端激素原;CRP:C-反应蛋白。

[0112] 图2:入院MIF与第3天/第12个月的LVEF及改善相关。(A-B)通过在STEMI后第3天和12个月(F12)进行的超声心动图,入院MIF与LVEF呈负相关。(c)根据三分位数,还将MIF水平分为3组。计算两个时间点的LVEF差(Δ LVEF)后,具有高的三分位数MIF的患者相对于其他两组显示出缺乏LVEF的自发改善($P<0.001$)。

[0113] 图3:根据入院MIF浓度的三分位数的全因死亡、心血管死亡、HF再住院和MACE。根据三分位数MIF,入院的STEMI患者中的(A)全因死亡、(B)心血管死亡、(C) Mace和(D) HF再住院的无Kaplan-Meier事件的存活曲线。将高三分位数MIF水平的患者(红线, $\geq 70.9\text{ng/ml}$; $n=140$)与具有中间三分位数(黑线, $40.4-70.8\text{ng/ml}$; $n=140$)和低的三分位数(黑色虚线, $< 40.4\text{ng/ml}$; $n=141$)的患者进行比较。

[0114] 图4:根据血浆MIF和NT-proBNP浓度的三分位数对STEMI患者的MACE的危险分层。入院MIF和Nt-proBNP(第3天)的组合确定了在随访期间具有增加的MACE危险的患者的亚组。基于MIF和Nt-proBNP水平将患者分别分成三分位数组。与具有低三分位数的两种生物标志物的患者相比,MACE的危险在具有高三分位数的两种生物标志物的患者中显著增加(*

$P < 0.001$)。

[0115] 图5:根据MIF、Nt-proBNP和/或hs-TnT是否在高三分位数中患者的全因死亡和MACE。基于MIF、Nt-proBNP、hs-TnT和proBNP水平,患有STEMI的患者的(A,C)全因死亡和(B,D)Mace的无Kaplan-Meier事件的存活曲线。将患者分别分为三分位数组,并且定义为具有高三分位数的阳性(+)组,具有中间或低的三分位数水平的阴性组。对于(A-B),四个组形成三种一组(+) (红线;n=39),单一组(+) (黑线,中间的-MIF组;n=132)和两种一组(+) (红色虚线,中间的-MIF组;n=85)以及一种也没有的(+)组(黑色虚线;n=165)。预后的相对程度以最佳到最差依序为一种也没有的组、单一的组(+)、两种一组(+)和三种一组(+)。对于(C-D),四个组形成Nt-proBNP(+)MIF(+) (红线,n=59)、Nt-proBNP(-)MIF(+) (黑线,n=81)、Nt-proBNP(+)MIF(-) (红色虚线,n=81)和Nt-proBNP(-)MIF(-) (黑色虚线,n=200)。插图中的P值表示相对于Nt-proBNP(-)MIF(-)组的差异。参照组(-/-或-/-/-)是指对于相应生物标志物不在高三分位数中的那些情况。

[0116] 图6:STEMI患者、健康对象和非缺血胸痛患者中MIF的频率分布。非缺血胸痛患者是这样的患者,其因胸痛就诊于急诊科而最后通过医疗记录或直接电话联系患者的随访没有心脏缺血、感染、恶性肿瘤迹象。

[0117] 实施方式详述

[0118] 应理解,在本说明书中公开和限定的发明扩展到从文本或附图中提到或明显看出的两个或更多个单独特征的所有替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种替代方面。

[0119] 现在将详细参照本发明的某些实施方案。虽然将结合实施方案描述本发明,但应理解,本发明并非将本发明限于这些实施方案。相反,本发明旨在覆盖可以包括在如权利要求所限定的本发明范围内的所有替代物、修改和等同物。

[0120] 本领域技术人员将认识到与本文所述的方法和材料类似或等同的可用于实施本发明的许多材料和方法。本发明决不限于所述的方法和材料。应理解,在本说明书中公开和限定的发明扩展到从文本或附图中提到或明显看出的两个或更多个单独特征的所有替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种替代方面。

[0121] 本文所提及的所有专利和出版物均以其整体通过引用并入本文中。

[0122] 为了解释本说明书的目的,以单数使用的术语也将包括复数,反之亦然。

[0123] 急性心肌梗死(AMI)后的长期死亡率和发病率主要由心肌梗死(MI)大小和左心室(LV)功能障碍的程度决定。直接经皮冠状动脉介入(PPCI)现在是患有ST抬高型MI(STEMI)患者中已确定的治疗标准,以限制梗死面积和死亡率。本申请的发明人惊奇地发现,确定单独的MIF血浆浓度,或MIF和Nt-proBNP的浓度大于正常(即大于参照浓度)可以进行ACS的预后,特别是STEMI,以及可以进行存活和非致命性心脏事件的预后。本申请的发明人还有利地发现,入院MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白浓度的血浆浓度大于正常(即大于参照浓度)可以对ACS进行预后,特别是STEMI,或进行存活和非致命性心脏事件的预后。

[0124] 大多数诊断为ACS(如AMI)的对象通过PPCI治疗。在缺乏PCI设施的医院中,无论是永久地还是暂时地,本申请的发明人提出测定单独的入院MIF的血浆浓度;测定MIF和Nt-proBNP的血浆浓度;或者测定MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的血浆浓度大于正常(即大于参照浓度)可以确定是否应将给定的对象转移到具有PCI设备的医院。此外,本申请的发明人已

发现上述定义的组合具有预后影响,因此早期准确预测AMI患者中的MI大小是有利的,特别是在复杂患者中,或者在局部保健资源有限的地方。

[0125] 本申请的发明人出乎意料地发现以上定义的血浆生物标志物是对存活或非致命性心脏事件的预后。本申请的发明人在本文中表明在某些浓度下单独测量MIF;测量MIF和Nt-proBNP的浓度;或者测量MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的浓度是辅助ACS预后的准确方法。与单独的MIF测量相比,MIF和Nt-proBNP或者MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的浓度更能指示预后结果。本申请的发明人证实了他们的发现,并且在某些方面至少提供了以下优点:

[0126] (1) ACS诊断后的较高血浆MIF浓度与诊断后短期和长期更严重的预后相关;

[0127] (2) 在ACS诊断后经历较高的血浆MIF浓度的对象更可能患有MACE、心脏死亡、心力衰竭或由于任何原因导致的死亡;

[0128] (3) 较高的血浆MIF和Nt-proBNP与诸如MACE或死亡的事件的较高危险相关,并且与单独组分相比时,是更精确的预后工具;和/或

[0129] (4) 较高的血浆MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白与诸如MACE或死亡的事件的较高危险相关,并且与单独组分相比时,是更精确的预后工具。

[0130] 换言之,较高的MIF和Nt-proBNP的血浆浓度;或者血浆MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白可作为ACS不良结果的独立指标。该方法可以促进鉴定可能与ACS后不良预后相关的高危险组。具有较高水平的血浆MIF和Nt-proBNP、或者MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的那些可被鉴定为ACS后预后不良。因此,MIF和Nt-proBNP、或者MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的升高的血浆浓度对预后和患者管理具有影响。

[0131] 本发明为照顾受试者的临床医生或医师提供了关于非致命性心脏事件和存活的可能性的信息。基于本发明的方法的结果,临床医生或医师可以进行以下操作:(i) 使患者参加针对ACS的新疗法的临床试验,(ii) 用替代疗法,如靶向生物标志物的那些疗法治疗对象,(iii) 与对象讨论可能的治疗和结果情况,(iv) 为被鉴定为具有低的存活可能性和/或高的非致命性心脏事件可能性的对象提供较为常规的或广泛的治疗后监测,和/或(v) 以增加的信心,即治疗可能为对象提供益处,而继续治疗被鉴定为高危险的对象。

[0132] 在本发明的任何实施方案中,所述方法可以包括进一步的治疗步骤,如PCI和/或溶栓。溶栓和PCI对降低STEMI的发病率和死亡率可以至关重要。在关于患者管理的决策过程期间,对预后的早期了解提供了许多优点。首先,评估STEMI的诊断不明显或为口吃(stuttering)的患者的临床医生可受益于以下知识:升高的生物标志物预测患者预后,这将促进关于治疗、再灌注以及在冠状动脉监护病房或重症监护中所需的再灌注后支持性心脏护理的时效性的决策过程。其次,在卫生保健资源有限的地区,早期的预后知识可能会影响是否将患者运送到具有PCI能力的医院,或首先进行试验性溶栓,尤其是在那些具有显著共病的患者中。当与Nt-proBNP或者可选地与Nt-proBNP和肌钙蛋白联合使用时,MIF可用于临床环境中,尤其是在急诊室环境中作为有价值的预后指标。

[0133] 因此,MIF和Nt-proBNP,或者MIF、Nt-proBNP和肌钙蛋白的组合测量在正在进行的管理,包括辅助治疗的使用,以及PPCI后的患者中具有极高的价值,因为除了上文概述的优点之外,它还提供了关于MI大小的预后信息。

[0134] 本领域技术人员将理解,血浆MIF浓度的量级可以根据用于测量MIF的测定的特征(例如,不同的抗体)而变化。然而,本领域技术人员还将理解,如果分析适当的对照样品,则

可以确定适当的参照血浆MIF浓度。

[0135] 当血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度超过参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%或更多时,血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度大于参照血浆MIF浓度。超出参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度50%的血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度相当于高于1.5倍的血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度,以及超出参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度100%的血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度相当于高于2倍的血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度等。因此,当血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度为参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度的2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍时、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍或更多时,血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度大于参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度。在另一个实施方案中,当血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度超过参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度时,血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度大于参照血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度,并且如通过本领域技术人员已知的方法所确定的,差异是统计学上显著的。

[0136] 技术人员将理解,约40ng/ml至70ng/ml MIF的浓度与中等严重程度的预后相关,高于约70ng/ml MIF的浓度与最差的预后相关,而低于约40ng/ml MIF的浓度与最好的预后相关。MIF水平大于约70ng/ml的对象指示约35%的5年MACE率和约20%的死亡率的预后。

[0137] 技术人员将理解,约2.5ng/ml至约4.5ng/ml的肌钙蛋白浓度与中等严重程度的预后相关,高于约4.5ng/ml的浓度与最差的预后相关,而低于约2.5ng/ml的浓度与较好的预后相关;最佳预后与MIF水平低于40ng/ml或Nt-proBNP (或BNP) 水平低于700pg/ml结合。

[0138] 肌钙蛋白水平大于约4.5ng/ml与MIF大于约70ng/ml和BNP大于约1200pg/ml的组合的对象指示约50%的5年MACE预后率和约25%的死亡预后率。

[0139] MIF水平大于约70ng/ml且Nt-proBNP (或BNP) 大于约1200pg/ml的对象指示约50%的5年MACE预后率和约25%的死亡预后率。

[0140] 技术人员将理解,约700pg/ml至约1200pg/ml的Nt-proBNP (或BNP) 的浓度与中等严重程度的预后相关,高于约1200pg/ml的浓度与最差的预后相关,而低于约700pg/ml的浓度与较好的预后相关;最佳预后与MIF水平低于40ng/ml或肌钙蛋白水平低于2.5ng/ml结合。

[0141] 如本文所示,尽管MIF是心血管或急性心肌缺血事件的预后的重要早期指标,但当与单独的成分相比时,MIF和Nt-proBNP (或BNP) 的组合或者MIF、Nt-proBNP (或BNP) 和肌钙蛋白的组合是ACS预后的临床最相关的测量。因此,在某些方面,本发明涉及通过测定MIF和Nt-proBNP (或BNP) 的浓度或者MIF、Nt-proBNP (或BNP) 和肌钙蛋白的浓度进行ACS预后的方法和治疗ACS的方法。

[0142] 如本文所用,用于预后或治疗对象的ACS的“方法”包括测定血浆MIF和Nt-proBNP (或BNP);或者MIF、Nt-proBNP (或BNP) 和肌钙蛋白浓度可以以可选形式呈现。在一个实例中,所述方法可以是血浆MIF浓度用于诊断、预测或治疗对象的ACS的“用途”形式。在第二个实例中,所述方法可以是血浆MIF浓度“用于”预测或治疗对象的ACS的形式。在另一种形式

中,所述方法可以是瑞士型,“血浆MIF浓度在制备预后试剂或药物中的用途”。

[0143] 在优选的实施方案中,对象的ACS的预后方法是在血浆(或血清或血液)样品上体外进行的。换言之,本发明的任何方法可以是体外方法。

[0144] 在一个实施方案中,本发明的方法不包括从对象取样的步骤。

[0145] 在对象中ACS的预后之后,所述方法还可以包括通过经皮冠状动脉介入(PCI)和/或溶栓来治疗对象。

[0146] 目前推荐的STEMI的治疗是直接PCI(即,诊断后尽可能快地给予PCI),如果这是可用的话,并且可以以及时的方式递送。PCI包括将具有管腔的导管放置在股动脉、桡动脉(或偶尔)、肱动脉中,然后在X射线成像下将该导管引入到含有引起STEMI的狭窄/血栓形成的冠状动脉中。然后用充以流体的球囊使狭窄部分扩大。在一些情况下,随后将支架(圆柱形金属支架)放置在已经扩张区域的位置。支架可以用或可以不用药物浸渍以防止狭窄的复发(这取决于临床情况和血管造影的发现)。如果不能进行直接PCI,则通常用纤维蛋白溶解剂治疗STEMI患者以溶解罪犯部位(culprit site)存在的凝块。通过外周静脉插管递送纤维蛋白溶解剂。在一些情况下,尽管进行纤维蛋白溶解治疗,仍存在残留的症状或体征持续(或复发),并且在这些情况下,患者可能经历随后的“挽救”PCI。

[0147] 治疗还可以包括施用抗血栓形成的抗血小板药物,例如糖蛋白IIB/IIIA抑制剂(例如阿昔单抗、依替巴肽或替罗非班)或腺苷二磷酸(ADP)受体抑制剂(例如氯吡格雷、普拉格雷、替卡瑞洛或噻氯匹定)。

[0148] 优选地,测量MIF、Nt-proBNP(或BNP)和肌钙蛋白的样品是血浆。可以通过用EDTA、肝素钠、肝素锂、柠檬酸钠或草酸钠的抗凝血液来获得血浆。可选地,测量MIF、Nt-proBNP(或BNP)和肌钙蛋白的样品是血清或血液。在一个实施方案中,样品可以是全血。

[0149] “急性冠状动脉综合征”或“ACS”是指涉及胸部不适或心脏缺氧引起的其它症状的一系列病况。该症状是由于预先存在的动脉粥样硬化斑块的侵蚀、裂开或破裂而发生的,并且是自发发生的。在不存在心肌坏死迹象的情况下,诊断为不稳定型心绞痛,但在存在心肌坏死迹象(例如血浆生物标志物)的情况下,诊断为AMI。因此,ACS可以包括不稳定型心绞痛或AMI。“ACS”不包括稳定型心绞痛。

[0150] “急性心肌梗死”或“AMI”是指中断向心脏的一部分的血液供应,导致血液供应受限(“缺血”)、缺乏氧和细胞死亡(“坏死”),并且是一种类型的ACS。这可能导致心肌组织(心肌)的损伤或死亡。因此,“心肌坏死”是指心脏细胞的死亡。AMI可以分为由心电图的ST段抬高诊断出的ST段抬高型心肌梗死(STEMI)和不存在此种心电图变化诊断出的非ST抬高型心肌梗死(非STEMI)。可以用溶栓或PCI治疗STEMI。可以用药物来管理非STEMI,然而经常在入院期间进行PCI。

[0151] 如本文所用,术语MACE(‘主要不良心脏事件’)是指心脏死亡和其它非致命性心血管后果。MACE的非穷举性实例包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、心力衰竭、经皮心脏介入、冠状动脉旁路移植、恶性节律障碍、心脏休克、植入性心脏除颤器和恶性节律障碍。

[0152] 如本文所用,术语“无HF再住院的存活”是指在诊断ACS后没有因为心力衰竭而再住院的那些患者的预后。换言之,可以将针对HF的再住院定义为HF是再住院的主要原因。

[0153] 如本文所用,术语“无全因死亡的存活”是指未因任何潜在病况死亡的那些患者的预后。

[0154] 如本文所用,术语“无心脏死亡的存活”是指未因任何心脏相关的病况而死亡的那些患者的预后。

[0155] 在本发明的任何方面,预后可以指示在诊断ACS后1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、14个月、16个月、18个月、20个月、22个月、24个月、26个月、28个月、30个月、32个月、34个月、36个月、28个月、40个月、42个月、44个月、46个月、48个月、50个月、52个月、54个月、56个月、58个月、60个月、62个月、64个月、66个月、68个月、70个月、72个月、74个月、76个月、78个月、80个月或更长时间的存活或非致命性心脏事件。

[0156] “冠状动脉事件”是指任何严重的或急性的心血管病况,包括AMI、不稳定型心绞痛或心脏死亡。

[0157] “左心室肥大”或“LVH”是指心脏左心室的心肌(肌肉)增厚。

[0158] “左心室舒张末期容积”或“LVEDV”被定义为紧接收缩前左心室内的血量。

[0159] “左心室收缩末期容积”或“LVESV”被定义为收缩末期左心室内剩余的血量。

[0160] “每搏输出量”被定义为LVEDV与LVESV之间的差,并且是指随着每次收缩(心跳)从左心室排出的血量。

[0161] “左心室射血分数”或“LVEF”被定义为随着每次收缩(心跳)而排出的LVEDV的分数;也就是说,“每搏输出量”除以LVEDV。LVEF可以表示为百分比。

[0162] 如本文所用,“梗死面积”通过心脏磁共振(CMR)、综合生物标志物水平或超声心动图来测量,并且被定义为在每个短轴切片上的过度增强的心肌的面积(由手动追踪的心内膜轮廓和心外膜轮廓界定)乘以切片厚度和心肌密度 1.05g/ml 以获得梗死质量,并且表示为左心室质量的百分比。

[0163] 如本文所用,“左心室质量指数”是指以g为单位的左心室质量除以对象的以m为单位的身高的平方,并且以单位 g/m^2 表示。

[0164] 如本文所用,“生物标志物”是指可测量的物质,对其的检测通常指示特定的心脏疾病。“生物标志物”可以指示与疾病的预后相关的可测量物质的表达或状态的变化。“生物标志物”可以是蛋白质或肽。“生物标志物”可以在体液如血浆、血液或血清中测量。如本文所用,“生物标志物”包括血浆巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、B型利钠肽(BNP)和肌钙蛋白,并且还可以包括肌红蛋白、C反应蛋白或肌酸激酶(CK)。

[0165] 在一个实施方案中,MIF、Nt-proBNP(或BNP)和肌钙蛋白是全长。在另一个实施方案中,MIF、BNP和肌钙蛋白包括其片段。优选地,MIF、Nt-proBNP(或BNP)和肌钙蛋白是人的。

[0166] 肌钙蛋白可以是肌钙蛋白I,包括心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌钙蛋白T或高灵敏度肌钙蛋白T(hs-TnT)。技术人员将理解,hs-TnT是一种形式的肌钙蛋白,其允许在ACS后准确地且较早地测量非常低浓度的肌钙蛋白。

[0167] 优选地,MIF是用于临床预后的人MIF,并且包含以NCBI参照序列NP_002406.1(SEQ ID NO:1)提供的氨基酸序列:

[0168] MPMFIVNTNVPRASVPDGF LSEL TQQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGQNRSYSKLLCGLLAERLRISPDRVYINYYDMNAANVGWNNSTFA。

[0169] 可选地,MIF可以来自另一种哺乳动物,例如灵长类、鼠科动物、牛科动物、绵羊、马科动物、猪科动物、犬科动物或猫科动物,用于兽医预后。

[0170] 如本文所用,“预后”和相关术语是指ACS的可能结果的描述。这可包括:MACE危险、

无MACE的存活,无HF再住院的存活、无全因死亡的存活和无心脏死亡的存活。预后还可以包括对ACS治疗的有利反应的预测,如溶栓。由于血浆生物标志物浓度的测量与AMI的量级(例如,梗死面积的定量)相关,因此上文定义的生物标志物的血浆浓度使得能够评估由梗死引起的可能的发病率和死亡率(预后)。如本领域技术人员将理解的,预测可能不需要对于所评估的100%的对象都是正确的。然而,该术语要求可以将对象的统计学上显著的部分鉴定为具有增加的具有给定结果的概率。

[0171] 此外,血浆MIF、BNP和/或肌钙蛋白浓度的测量可以定量ACS,从而使得能够进行ACS的预后。

[0172] 如本文所用,“症状的发作”或“症状发作”是对象开始经历偏离正常生理的时间。

[0173] 如本文所用,“入院”是指医院或其它健康护理机构对待被提供医学治疗的对象的正式接受。特别地,“入院”将与对象接受医学治疗的准确时间相关。

[0174] 如本文所用,入院血浆MIF浓度是指来源于入院后在可能范围内尽快获得的血样(但通常在症状发作后少于4小时)的血浆中测量的MIF浓度。可选地,入院血浆MIF浓度可以是指来源于症状发作后210分钟、180分钟、150分钟、120分钟、110分钟、100分钟、90分钟、80分钟、70分钟、60分钟、50分钟、40分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟或更短的时间获得的血样的血浆中测量的MIF浓度。

[0175] 如果对象尚未接受医学治疗,但例如在家或在工作地点,则入院血浆MIF浓度应理解为意指在症状发作后少于240分钟、或210分钟、180分钟、150分钟、120分钟、110分钟、100分钟、90分钟、80分钟、70分钟、60分钟、50分钟、40分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟或更短的时间。

[0176] 如本文所用,血浆Nt-proBNP(或BNP)浓度是指在来源于获自症状发作或入院后患者的血液样品的血浆中测量的Nt-proBNP(或BNP)浓度。特别地,样品可以是来源于血液样品的血浆,其获自症状发作后约以下时间中的任一个或以下时间中的任何两个之间:约0.5天、1.0天、1.5天、2.0天、2.5天、3.0天、3.5天、4.0天、4.5天、5.0天、5.5天、6.0天、6.5天或更长时间。优选地,测定血浆中的Nt-proBNP(或BNP)浓度,所述血浆来源于获自症状发作或入院后3天的患者的血液样品。

[0177] 如本文所用,血浆肌钙蛋白浓度是指在来源于获自症状发作或入院后患者的血液样品的血浆中测量的肌钙蛋白。特别地,样品可以是来源于血液样品的血浆,其获自症状发作或入院后约以下时间中的任一个或以下时间中的任何两个之间:约0.5天、1.0天、1.5天、2.0天、2.5天、3.0天、3.5天、4.0天、4.5天、5.0天、5.5天、6.0天、6.5天、7.0天、7.5天、8.0天、8.5天、9.0天、9.5天、10.0天、10.5天、11天、11.5天、12天或更长时间。

[0178] 可以从对象取样的时间适用于本发明的所有方面。

[0179] 如本文所用,用于测量血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的装置是指可以测定(分析或定量)MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的任何机构。例如,可以使用本领域技术人员已知的用于检测蛋白质的任何方法测定样品中的血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白,所述方法包括但不限于例如免疫测定,如例如ELISA、酶免疫测定(EIA)、蛋白质印迹、狭缝印迹、斑点印迹或免疫沉淀,随后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、层析等。例如,树状物增强的径向分区免疫测定(dendrimer-enhanced radial partition immunoassays)和免疫荧光测定是本领域已知的,并且是可商购获得的。也可以

使用高灵敏度的肌钙蛋白测定来测量肌钙蛋白。

[0180] 如本文所用,“测定”及其变型是指血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白或本文限定的其它生物标志物的浓度的测量或定量。

[0181] 用于检测目标蛋白的一种示例性试剂是能够特异性结合血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的抗体或其片段。抗体可以直接或间接地可检测地标记。

[0182] 抗MIF抗体可从供应商如Abcam商购获得并且包括:鸡多克隆抗MIF抗体(ab34644);山羊多克隆抗MIF抗体(ab36146,ab14574);兔多克隆抗MIF(C-端)抗体(ab65869);兔多克隆抗MIF抗体(ab86670);小鼠单克隆抗MIF抗体(ab55445)和小鼠抗MIF单克隆抗体[2Ar3](ab14575)。

[0183] 肌钙蛋白和抗hsTnT抗体可从供应商如Roche商购获得。测量hs-TnT的方法包括以夹心形式可检测的两种hs-TnT特异性单克隆抗体的片段抗原结合。抗体识别对应于hs-TnT的氨基酸125-131和135-147的表位。可以通过使用三(联吡啶酚)-钇(II)的化学发光进行检测。

[0184] 抗-Nt-proBNP(或BNP)和Nt-proBNP抗体可从商业供应商获得。多克隆抗体与残基1-21和29-50上的表位结合,并且表达可以通过本领域的常规手段检测,所述手段包括用生物素标记,随后用钇标记。复合物结合nTproBNP,将其通过链霉亲和素标记的微粒进行检测。

[0185] 血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的免疫测定可以包括将样品与能够特异性结合血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的可检测标记的抗体或抗体片段孵育,以及通过本领域熟知的多种技术中的任一种检测结合的抗体。如下面更详细讨论的,术语“标记的”可以指经由例如将可检测物质偶联(即,物理连接)至抗体直接标记抗体,并且还可以指通过与直接标记的另一种试剂的反应性间接标记抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的第二抗体检测第一抗体。

[0186] 样品可以与能够固定可溶性蛋白质的固体支持物或载体或其它固体支持物接触并固定在其上。然后可以用合适的缓冲液洗涤支持物,随后用可检测标记的抗体处理。然后可以用缓冲液第二次洗涤固体支持物以除去未结合的抗体。然后可以通过常规方法检测固体支持物上结合的标记物的量。

[0187] “固体支持物或载体”意指能够结合抗原或抗体的任何支持物。熟知的支持物或载体包括硝化纤维素,玻璃,聚苯乙烯,聚丙烯,聚乙烯,葡聚糖,尼龙,淀粉酶,天然和改性纤维素,聚丙烯酰胺和磁铁矿。固体支持物或载体的性质可以在某种程度上是可溶的或不溶的。

[0188] 固体支持物实际上可以具有任何可能的结构构型,只要偶联的分子能够结合抗原或抗体即可。因此,支持物构型可以是球形的,如在珠中,或者是圆柱形的,如在试管的内表面或杆的外表面。可选地,表面可以是平的,如薄片、测试条等。本领域技术人员将知道用于结合抗体或抗原的许多其它合适的载体,或者将能够通过使用常规实验对其进行确定。

[0189] 可以可检测地标记对血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白特异的抗体的方法之一是通过将抗体与酶连接以用于酶免疫测定中。与抗体结合的酶将与适当的底物,优选显色底物反应,以产生可以通过例如分光光度法、荧光法或可视化方法检测到的化学部分。可用于可检测地标记抗体的酶包括但不限于苹果酸脱氢酶、葡萄球菌核酸酶、 δ -5-类固醇

异构酶、酵母醇脱氢酶、 α -甘油磷酸脱氢酶、磷酸丙糖异构酶、辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、天冬酰胺酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、核糖核酸酶、脲酶、过氧化氢酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、葡糖淀粉酶和乙酰胆碱酯酶。可以通过比色法来完成检测和测量,该比色法使用酶的显色底物。也可以通过与相似制备的标准品进行底物酶促反应程度的可视化比较来完成检测和测量。

[0190] 也可以使用多种其它免疫测定中的任一种来完成检测和测量。例如,通过放射性标记抗体或功能性抗体片段,可以通过使用放射免疫测定(RIA)检测生物标志物的血浆水平。可以通过诸如使用伽马计数器或闪烁计数器的手段或通过放射自显影来检测放射性同位素(例如, ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、 ^{32}P 或 ^3H)。

[0191] 也可以用荧光或发光化合物标记抗体。当荧光标记的抗体暴露于适当波长的光时,由于荧光于是可以检测到所述抗体的存在。最常用的荧光标记化合物是异硫氰酸荧光素、若丹明、藻红蛋白、藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白、邻苯二甲醛和荧光胺。

[0192] 也可以使用荧光发射金属如 ^{152}Eu 或其它镧系元素可检测地标记抗体。可以使用诸如二乙基三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)的金属螯合基团将这些金属连接到抗体上。也可以使用荧光能量转移化合物。

[0193] 也可以通过将抗体与化学发光化合物偶联而可检测地标记抗体。然后通过检测在化学反应过程中出现的发光的存在来确定化学发光标记抗体的存在。特别有用的化学发光标记化合物的实例是鲁米诺、异鲁米诺、芳香吖啶酯(theromatic acridinium ester)、咪唑、吖啶盐和草酸酯。同样地,生物发光化合物可以用于标记抗体。生物发光是在生物系统中发现的一种类型的化学发光,其中催化蛋白提高了化学发光反应的效率。通过检测发光的存在来确定生物发光蛋白的存在。用于标记目的的重要生物发光化合物是荧光素、荧光素酶和水母发光蛋白。

[0194] 在另一个实施方案中,除了抗体以外的特异性结合分子,如适配子,可以用于结合血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白。

[0195] 用于测量血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白的其它手段包括使用基于染料的检测的层析或电泳,或者使用诸如质谱的光谱测定法的蛋白质组学方法。

[0196] 光谱测定法可以用于测量基于染料的测定,包括可见染料和荧光剂或发光剂。

[0197] 蛋白芯片测定可以用于测量血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白。

[0198] 也可以使用以下方法中的一种或多种来测量或测定血浆MIF、Nt-proBNP(或BNP)或肌钙蛋白。例如,方法可以包括核磁共振(NMR)光谱法,质谱法,如电喷雾电离质谱法(ESI-MS)、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS) n (n 是大于零的整数)、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法(MALDI-TOF-MS)、表面增强激光解吸/电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)、硅上解吸/电离(DIOS)、二次离子质谱(SIMS)3四极飞行时间(Q-TOF)、大气压化学电离质谱(APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-(MS)、大气压力光电离质谱(APPI-MS)、APPI-MS/MS和APPI-(MS)。其它质谱法可以包括四极、傅里叶变换质谱法(FTMS)和离子阱。其它合适的方法可以包括化学萃取分配,柱层析,离子交换层析,疏水(反相)液相层析,等电聚焦,一维聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE),二维聚丙烯酰胺凝胶电泳(2D-PAGE)或其它层析,如薄层层析、气相层析或液相层析,或以上的任何组合。

[0199] 在一个实施方案中,LDI-TOF-MS允许在相对短的时间段内产生大量信息。将生物

样品施加到结合样品中的MIF、BNP或肌钙蛋白的多种支持物中的一种。在进行或不进行预先纯化或分级分离的情况下,将样品以小至0.5 μ L的体积直接施加到这些表面上。在施加至支持物表面之前,可以浓缩或稀释样品。然后将激光解吸/电离用于在少至3小时内产生样品的质谱。

[0200] 也可以将珠粒测定用于测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白浓度。

[0201] 如本文所用,“设备”是指用于进行测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白的测定的组件的物理布置。该设备可以是在无需实验室测量的情况下执业医师用来测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白的床旁护理设备。可选地,可以例如在处于第一次或随后的冠状动脉事件危险中的对象在家中使用床旁护理设备。可选地,该设备可以位于与要测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白的对象分开的实验室中。

[0202] 该设备可以使用电化学电池。电化学电池可以使用以并排或“共面”布局放置在电池内的电极以使电极之间的电干扰最小化。可选地,电化学电池可以使用非共面电极,其利用电极之间的电干扰来产生关于样品的另外的信息,该信息包括可以校正患者之间血细胞比容变化和可能存在于样品中的干扰化学物质的信息。

[0203] 该设备可以提供定性输出(例如,是/否、存在/不存在/、高/低),数值或定量输出(例如,浓度),或者用于目测的输出(例如,用于与参照标度比较的颜色)。

[0204] 如本文所用,“试剂盒”是指组成部分的物理布置,其中之一可以是用于测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 和/或肌钙蛋白的设备。试剂盒可以包括试剂,如抗MIF、抗Nt-proBNP (或BNP) 或抗肌钙蛋白免疫原性部分,用于检测免疫原性部分的第二检测试剂,或用于样品制备和/或处理的试剂,例如缓冲液。试剂盒可以包含进行高灵敏度测定,如用于检测hs-TnT的工具,如试剂。

[0205] 该设备或试剂盒可以附有使用本文所述的任何方法中的设备或试剂盒的说明书或用法说明。

[0206] 如本文所用,设备或试剂盒可以是可选的形式。一种形式指定对于特定用途的适用性或限制,并且由词语“用于(for)”表示。另一种形式仅限于特定用途,并且由词语“当用于”或类似的词表示。在用于治疗对象的ACS的方法的一个实施方案中,使用本文公开的设备测量血浆MIF、Nt-proBNP (或BNP) 或肌钙蛋白。

[0207] 可以使用Kaplan-Meier方法进行存活分析(如本文实施例中所述以及图3和图5所示)。Kaplan-Meier方法根据寿命数据估算存活函数。在医学研究中,它可以用于测量在治疗后一段时间生存的患者分数。生存函数的Kaplan-Meier方法的图是一系列下降幅度的水平阶梯图,当采集足够大的样品时,其接近该群体的真实生存函数。假设连续的不同采样观察结果(“点击”)之间的存活函数的值是恒定的。

[0208] Kaplan-Meier曲线的一个重要优点是,所述方法可以在观察到最终结果(例如,如果患者退出研究)之前将来自样品的“删失”数据丢失考虑在内。在图中,小的垂直刻度线表示损失,其中已经删失了患者数据。当没有截尾或删失发生时,Kaplan-Meier曲线等同于经验分布。

[0209] 在统计学中,对数秩检验(也称为Mantel-Cox检验)是比较两组患者的存活分布的假设检验。这是一种非参数检验,并且适合在正确删失数据时使用。当测量是事件发生的时间(time to event)时,与对照组相比,该检验被广泛用于临床试验中以确定新药的功效。

对数秩检验统计量比较在每个观察到的事件时间两组的危险函数的估算。它是通过计算在每个观察到的事件时间组中的一个组中的观察到的和预期的事件数目,然后将这些相加以获得在存在事件的所有时间点上的总体概要来构造的。对数秩统计量可以作为比较两组的Cox比例危险模型的得分得出。因此,它渐近地等价于基于该模型的似然比检验统计量。

[0210] 应理解,在本说明书中公开和限定的发明扩展到从文本或附图中提到或显而易见的两个或更多个单独特征的所有可选组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种可选方面。

[0211] 应理解,这些实施例旨在说明本发明的这些和其它方面,尽管这些实施例描述了本发明的某些实施方案,但是应理解,这些实施例并不将这些实施方案限制于这些内容。在不背离上述发明的方面和/或原理的情况下,可以进行各种改变以及可以替换等同物并进行修改。所有此类改变、等同物和修改旨在落入本文示出的权利要求的范围内。

实施例

[0212] 实施例1

[0213] 进行该研究以确定单一测量单独的入院MIF或者入院MIF与BNP和/或肌钙蛋白组合是否能够为患有STEMI的患者提供长期存活和非致命性心血管事件的预测信息。

[0214] 方法

[0215] 研究群体和设计

[0216] 本申请的发明人在2010年6月至2015年4月期间连续招募患有STEMI的患者,其在北京大学第三医院心内科接受PCI治疗。纳入标准为:(1) 表现为STEMI (典型症状持续>30分钟且<12小时加上至少两个连续的胸前ECG导联中 $\geq 2\text{mV}$ 或至少两个连续的肢体ECG导联中 $\geq 1\text{mV}$ 的持续ST段升高或者新发展的左束支传导阻滞);(2) 通过PCI进行侵入性治疗;(3) 入院时来自血液样品的MIF测量的可用性。排除具有一个或多个以下标准的患者:(1) 在1个月内先前的ACS;(2) 补救性血管成形术;(3) 当前感染,已知的恶性、炎性或自身免疫性疾病;(4) 终末期肾病(估算肾小球滤过率 $<30\text{ml/min/kg}$)和(5) 不愿意。募集和研究方案的过程如图1所示。

[0217] 从医疗记录中收集基线临床数据,如疾病史和药物史。在存在用抗高血压剂的主动治疗的情况下或者以其它方式在至少2个单独的情况下 $\geq 140\text{mmHg}$ 的收缩压和/或 $\geq 90\text{mmHg}$ 的舒张压,诊断为高血压。在存在用降脂药的主动治疗或者总胆固醇 $\geq 6.22\text{mmol/L}$ 或低密度脂蛋白胆固醇 $\geq 4.14\text{mmol/L}$ 的数值的情况下,诊断为高胆固醇血症。目前的吸烟者被定义为目前抽吸任何烟草的那些。通过用抗糖尿病药物的主动治疗或者空腹血糖水平 $\geq 7\text{mmol/L}$ 或非空腹水平 $\geq 11.1\text{mmol/L}$,证实了糖尿病的诊断。在入院时和住院治疗期间,根据3名临床医生的最大Killip分级,对患者进行前瞻性分类。该前瞻性群组研究由人类伦理委员会-北京大学医学部批准,并根据赫尔辛基宣言的要求进行。从所有参与者获得知情同意书。

[0218] PPCI和药物

[0219] 在300mg阿司匹林和600mg氯吡格雷的先前负荷剂量后,进行冠状动脉造影。对于干预前后的分析进行定量冠状动脉造影分析。记录罪犯病变、明显狭窄的血管数目、PCI前后的TIMI重新分类。根据目前的指南进行干预。血栓抽吸、使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂(替罗

非班)、主动脉内气囊泵(IABP)植入由操作者自行决定地施用。有两个独立的观察者,他们对于我们在血管再生后60分钟通过预定的标准来计算ST段回落的实验不知情,其中截止值<50%被定义为不完全的ST段回落。

[0220] PCI程序后,患者服用依诺肝素钠(100U/kg/q12h,持续3天),以及其它二级预防,如阿司匹林(100mg/天)、氯吡格雷(75mg/天,持续12个月)、降胆固醇的治疗(他汀类药物)、 β -受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂(ACEI/ARB)。所有患者都接受标准和个体化的医学治疗和管理,由主治心脏病专家决定。

[0221] 研究终点和随访

[0222] 我们研究的短期终点是直接PCI后的不完全ST段回落作为低效心肌再灌注的替代物。长期随访是通过查阅医院记录,通过电话单独联系患者或其亲属来完成的。收集关于由于心血管原因(CVD)、由全因死亡组成的主要不良心脏事件(MACE)、复发MI和心力衰竭(HF)的再住院导致的死亡发生的信息。长期终点是全因死亡和MACE的复合终点。按照2012年提出的通用定义来定义复发MI。HF的再住院被定义为由于HF作为主要原因导致的再住院。

[0223] 超声心动图

[0224] 在MI后随访期的第3天和大约12个月,使用Vivid 7(Vingmed,GE,Horten,Norway)和3.3-MHz多相阵列探针进行超声心动图。在有经验的心脏病专家的监督下获得标准的超声心动图视图。使用改良的双平面Simpson法获得左心室舒张末期尺寸和射血分数(LVEF)。

[0225] 常规实验室测量

[0226] 入院时收集静脉血样品,然后在前两天每隔6小时收集一次静脉血样品,用于测定CK-MB和Hs-TnT。鉴定峰值浓度以估算梗死面积。NT-proBNP和hs-CRP浓度在MI后第3天中位测定,因为此时它们的预后值优于急性期期间的其它时间的预后值。

[0227] 在收集血液样品后,使用可商购获得的自动化平台立即进行所有常规生化测定。使用AU5400自动化学分析仪(Beckman Coulter,California,USA)分析CK-MB、hs-CRP、血脂和血浆肌酐浓度。使用E601免疫测定分析仪(Roche Diagnostics,Mannheim,Germany)测量Hs-TnT和NT-pro-BNP。根据Cockcroft-Gault公式计算估算的肾小球滤过率(eGFR)。所有测试结果均在北京大学第三医院的临床生化系根据制造商的建议或文献获得。

[0228] 血浆MIF浓度的测量

[0229] 在施用抗血小板药物和进行直接PCI之前,入院后立即通过静脉穿刺将血液样品收集至含有肝素锂的真空采血管中。通过在4℃下以3000rpm离心10分钟从全血中分离血浆,然后将其分成等分试样并储存在-80℃直至分析。避免了反复的冻融循环。根据制造商的说明书,使用Quantikine MIF ELISA试剂盒(DMF00B,R&D Systems)以一式两份测量血浆MIF。批内和批间变异的变异系数分别为 $2.8 \pm 1.6\%$ 和 $5.8 \pm 1.3\%$ 。为了比较,我们还测量了健康人($n=65$)和急诊科就诊的不是由于心脏缺血导致的胸痛患者($n=600$)的MIF水平。由不知晓患者身份和结果的人员进行所有这些测定。

[0230] 统计分析

[0231] 首先通过确定最初MIF测量的3个三分位数来分析主动脉。分类变量被概括为百分比,并使用卡方检验进行比较以比较三分位数MIF组。连续变量表示为平均值 $\pm$ SD或具有四分位距(IQR)的中位数,并且通过单向ANOVA或Kruskal-Wallis秩和检验来测试三分位数MIF与它们之间的关联。通过斯皮尔曼等级次序相关性(Spearman's rank order

correlation) 来测试MIF水平与其它连续变量(例如,生物标志物、LVEF)之间的关联。由于非正态分布,所有生物标志物在进入统计模型之前均经过对数或log-2转换。用逻辑回归模型分析主要终点(完全ST段回落)。

[0232] 产生Kaplan-Meier曲线以使三分位数MIF水平与长期预后的关系可视化。使用Cox比例危险模型进行单变量分析和多变量分析。利用了四种协变量调整模型:模型1,针对年龄、性别、eGFR和log2MIF进行了调整;模型2,针对模型1中的所有因素和其它特征如身体BMI、血红蛋白、先前的MI、糖尿病、高血压、目前吸烟、低胆固醇血症、<6h的症状-入院时间、3支血管疾病、Killip分级>1、左前降支(LAD)的罪犯病变、ST段回落、血栓抽吸、PCI期间使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂;PCI前后的TIMI重新分类进行调整;模型3,针对模型2中的所有因素和常规生物标志物进行调整,所述常规生物标志物包括hs-TnT峰、Nt-proBNP和hs-CRP;模型4,针对模型3中的所有因素和第3天的LVEF进行调整。

[0233] 用高三分位数中的独特生物标志物将患者单独定义为阳性组(+),而用在中间或低三分位数中的独特生物标志物将患者定义为阴性组(-),以研究包括Nt-proBNP/MIF、hs-TnT峰/MIF、Nt-proBNP/hs-TnT峰和三种在一组的不同组合的预后价值。使用C统计量评价区别。由于将入院MIF添加至临床危险模型中,还计算了连续净重新分类改善(NRI)和综合判别改善(IDI)以定量正确重新分类的程度。所有的概率值都是双尾的,并且被认为是统计上显著的<0.05。用针对Windows的R编程3.4.0(R programming 3.4.0for Windows)(R Development Core Team,2016)中的“surviC1”和“survIDINRI”包进行C统计量、NRI和IDI的计算,使用SPSS(版本22.0;SPSS,Inc.Chicago,IL)进行其它数据分析。

[0234] 结果

[0235] 临床特征

[0236] 最初将总共489名确诊为STEMI的患者招募到这项前瞻性研究中。其中,基于排除标准排除了35名患者,另外33名患者在随访中丢失($n=25$),而8名患者没有可用的血液样品或缺乏入院MIF测量($n=8$),导致421名患者的最终研究群组(图1)。他们的中位数年龄为60岁,并且81%为男性。入院MIF的中位数(四分位距)为53.90(35.51-82.13)ng/ml,显著高于其它两个参照组:健康对照,16.9(12.8-22.9)ng/ml和急诊科就诊的没有缺血性病因的胸痛患者,26.8(21.7-34.6)ng/ml(图6)。

[0237] 根据表1和表2中的MIF三分位数总结该患者群组的特征。MIF水平既与年龄、性别或eGFR、BMI无关,也与舒张压或心率无关。高MIF三分位数组的STEMI患者倾向于具有较高的高血压患病率($P=0.088$),较高的收缩压($P=0.066$),且更有可能在LAD中出现罪犯血管病变($P=0.062$)。先前冠心病危险因素的其它状况和CAG结果在三组中是类似的(表1)。三组之间在入院时(未显示)或出院时(表1),用阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物,ACEI或ARB和 β -阻断剂的二级预防治疗的患者的比例在三组之间也没有显著差异。

[0238] 入院MIF和坏死标志物的浓度,hsTnT($r=0.458, P<0.001$)和CK-MB($r=0.305, P<0.001$)的峰值水平之间观察到中等但高度显著的相关性。同时,MIF水平也与炎症标志物如白细胞计数($r=0.210, P<0.001$),初诊时的非空腹血糖($r=0.137, P<0.001$)和第3天的CRP($r=0.132, P<0.001$)有关,而与血红蛋白、血清胆固醇或HbA1c%无关。

[0239] 表1-患有STEMI的患者的基本临床数据的特征

	总数	入院 MIF 的三分位数(ng/ml)			P 值
		<40.4 (低)	40.4- 70.9 (中间)	≥70.9 (高)	
数目	421	140	140	141	
年龄	60.4±13.1	60.8±12.3	59.2±13.4	61.3±13.7	0.780
性别, %	81	78	85	80	0.327
收缩压, mmHg	133±20	132±19	130±19	136±21	0.066
舒张压, mmHg	78±13	79±13	77±12	79±13	0.216
心率, bpm	74±19	74±13	74±23	75±20	0.887
体质指数, kg/M ²	25.6±4.3	25.6±5.7	25.4±3.6	25.8±3.2	0.692
eGFR, mmol/L	90.34±34	86±32	91±30	94±37	0.655
入院时间<6h, %	77.9	83.0	72.9	77.9	0.142
历史,%					
高血压	57.2	56.0	51.4	64.3	0.088
糖尿病	24.9	26.2	27.1	21.4	0.493
低胆固醇血症	32.5	34.8	31.4	31.4	0.790
目前吸烟	67.5	65.2	68.6	68.1	0.752
先前心肌梗死	6.7	8.5	7.2	4.3	0.349
血管造影数据	21.2	19.9	21.4	22.1	0.891
的家族史, %					
罪犯血管 LAD	46.2	45.4	39.6	53.6	0.062
3 支血管病变	35.4	32.6	35.7	37.9	0.653
支架	96.4	96.5	95.7	97.1	0.868
血栓抽吸	15.7	15.6	18.6	12.9	0.421
替罗非班	33.0	35.5	33.6	30.0	0.614
原位 IABP	3.6	2.9	2.9	5.0	0.532
Timi=0, 在 PCI 之前	78.9	79.4	84.3	72.9	0.663
Timi<3, 在 PCI 之后	3.1	2.8	2.9	3.6	0.921

[0240]

	总数	入院 MIF 的三分位数(ng/ml)			P 值
		<40.4 (低)	40.4- 70.9 (中间)	≥70.9 (高)	
ST 段回落<50%	25.9	15.6	22.9	39.3	<0.001
LVEDD>55mm, %	33.1	37.5	46.7	39.1	0.062
LVEF<50%, %	35.3	23.4	30.2	51.5	<0.001
[0241] Killip 分级 II-IV, %	18.1	12.8	18.6	22.9	0.087
药物, %					
氯吡格雷	99.5	98.5	100.0	99.3	0.663
阿司匹林	98.1	98.6	97.1	98.6	0.597
他汀类药物	96.4	97.2	97.9	94.3	0.232
ACEI/ARB	72.7	77.3	66.9	73.7	0.578
β-阻断剂	71.8	76.6	69.6	69.1	0.297

[0242] 数据表示为平均值±SD、百分比或中位数(第25个百分位数;第75个百分位数)。分类变量表示为患者的百分比(%)。eGFR:估算的肾小球滤过率。LAD,左前降支;IABP,主动脉内气囊泵;LDL,低密度脂蛋白;LVEF,左心室射血分数;LVEDD,左心室舒张末期直径;PCI,经皮冠状动脉介入。P值来源于Mann-Whitney U统计、单向ANOVA检验或Chi-square检验,用于MIF三分位数组之间的比较。

[0243] 表2-基线实验室测量

	总数	入院 MIF 的三分位数(ng/ml)			P 值
		<40.4 (低)	40.4- 70.9 (中间)	≥70.9 (高)	
[0244] 数目	421	140	140	141	
白细胞, 10 ⁹ /L	10.2±3.3	9.4±3.0	9.9±3.0	11.2±3.7	0.001
血红蛋白, g/L	143±21	141±21	143±18	144±23	0.396
血小板, 10 ⁹ /L	218±58	211±50	216±60	219±63	0.060
血糖, mmol/L	6.0, 5.1-7.6	5.7, 4.9-7.5	5.9, 5.3-7.7	6.4, 5.1-8.1	0.076
CKMB 峰值, U/L	195, 134-309	165, 109-268	180, 129-295	271, 168-377	<0.001

	Hs-TnT 峰值, ng/ml	4.1, 2.2-6.3	2.7, 1.5-4.0	4.2, 2.1-6.0	6.2, 3.9-7.1	<0.001
	第 3 天, Nt-proBNP, pg/ml	931, 376-2029	772, 251-1896	709, 378-1687	1272, 589-2882	0.004
	第 3 天 Hs-CPR, pg/ml	6.60,3.60-12.1 6	4.71, 2.02-12.81	6.15, 2.79-17.85	8.08, 3.20-16.32	0.007
[0245]	第 3 天 HbA1c, mmol/L	6.3±1.6	6.1±1.4	6.4±1.7	6.3±1.6	0.355
	第 3 天 LDL-c, mmol/L	2.93±1.24	2.96±0.94	2.92±1.00	2.9±1.66	0.854
	第 3 天 HDL-c, mmol/L	0.95±0.23	0.94±0.20	0.94±0.19	0.95±0.30	0.887

[0246] 数据是平均值±SD, 百分比或中位数(第25个百分位数;第75个百分位数)。NT-proBNP表示脑利钠肽的N-端激素原;LDL-c, 低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-c, 高密度脂蛋白-胆固醇;CK-MB, 肌酸激酶MB级分;CRP, C反应蛋白;hs-TnT, 高敏感性肌钙蛋白T。P-值来源于Mann-Whitney U检验或单向ANOVA, 用于MIF三分位数组之间的比较。

[0247] 急性期和12个月时的入院MIF和心脏功能。

[0248] 与具有低的三分位数的患者相比, 高三分位数入院MIF组中的患者在住院期间具有较高比例的最大Killip分级>1 (22.9%VS12.9%, $p=0.027$)。入院MIF水平与MI后第3天升高的Nt-proBNP水平($r=0.182, P<0.001$)、受损的LVEF [$r=-0.288, 95\%CI (-0.195, -0.376), P<0.001$] 和增大的LVDD ($r=0.132, <0.001$) 相关。在随访期间第12个月时进行重复的超声心动图, 并且MIF与F12LVEF [$r=-0.469, 95\%CI (-0.387, -0.565), P<0.001$] 和LVDD ($r=0.271, P<0.001$) 有较强的相关性。重要的是, 在计算LVEF的变化后, 我们的数据显示, 与第3天的数值相比, 在MI后12个月时, 高的三分位数MIF与LVEF%的缺乏改善相关 ($P<0.001$) (图2)。

[0249] MIF和不完全ST段回落

[0250] 在高三分位数MIF患者的亚组中, PCI后60分钟的ST段回落<50%的发生率比低三分位数组或中三分位数组高2.5倍和1.7倍 ($p<0.001$, 表1)。相比之下, 入院hs-TnT、CK-MB与不完全ST段回落无关 ($P=0.34$ & $P=0.48$)。在多变量的logistics分析中, 作为log-2转换的连续变量, 入院MIF是在调整年龄、性别、eGFR、症状-入院时间<6h、梗死部位、先前的糖尿病史、目前吸烟和最初就诊时的WBC水平后, 每次MIF浓度的倍增具有OR 1.75 (95%CI 1.30-2.34; $P<0.001$) 的ST段升高的不完全回落的独立预测因子。另一个剩余的重要预测因子是前梗死位置的OR为1.30 (95%CI 1.02-1.66; $p=0.033$)。

[0251] MIF和长期不良后果

[0252] 在58个月的中位数随访期间(范围为0.1个月至83个月), 107名患者具有MACE, 即有107名具有MACE的患者。其中, 41名患者死亡, 31名患者由于心血管原因死亡。有33名患者因HF再次入院, 33名患者经历复发性MI。发现入院MIF水平与长期不良结果密切相关。如图3所示, Kaplan-Meier存活曲线和log-rank分析显示, 根据MIF三分位数, 全因死亡、心血管死亡、HF再住院和MACE的发病率分布不同 (所有 $P<0.05$)。为了探索MIF在预后预测中的独立性, 我们使用不同模型应用单变量和多变量Cox回归分析(表3)。在包括临床特征和常规生

物标志物如Nt-proBNP、峰值hs-TnT,hs-CRP和第3天的LVEF在内的所有4种测试的临床危险模型中,MIF仍然是全因死亡、心血管死亡和MACE的独立预测因子。

[0253] 表3-入院MIF在全因死亡、心血管死亡、HF再住院和MACE中的多变量Cox回归分析

	log2MIF		MACE	全因死亡	CVD	HF 再住院
[0254]	未经	HR(95% CI)	1.60 (1.27-2.03)	2.52 (1.69-3.75)	2.83 (1.78-4.50)	1.74 (1.13-2.67)
	调整的	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.012
	模型 1	HR(95% CI)	1.59 (1.26-2.02)	2.51 (1.66-3.81)	3.09 (2.02-4.71)	1.62 (1.07-2.46)
		P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.024
[0255]	模型 2	HR(95% CI)	1.49 (1.16-1.94)	2.36 (1.52-3.67)	2.62 (1.56-4.40)	1.61 (1.05-2.48)
		P 值	0.002	<0.001	<0.001	0.028
	模型 3	HR(95% CI)	1.46 (1.13-1.89)	2.25 (1.48-3.44)	2.55 (1.53-4.26)	1.62 (1.05-2.25)
		P 值	0.004	0.001	0.001	0.03
	模型 4	HR(95% CI)	1.33 (1.01-1.77)	2.20 (1.42-3.41)	2.49 (1.52-4.24)	1.44 (0.93-2.22)
		P 值	0.043	0.002	0.004	0.098

[0256] 模型1:调整年龄、性别、eGFR和log2MIF;

[0257] 模型2:模型1加上其它特征,如体重指数(BMI)、血红蛋白、先前的MI、糖尿病、高血压、目前吸烟、低胆固醇血症、症状-入院时间<6h、3支血管疾病、Killip分级>1、LAD的罪犯病变、ST段回落、在PCI期间使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂(替罗非班)、在PPCI之前和之后的Timi分类;

[0258] 模型3:模型2加上logNt-proBNP、logTnT峰值和loghs-CRP;

[0259] 模型4:模型3加上LVEF。

[0260] 我们使用由以下组成的临床危险模型:年龄、性别、eGFR、血红蛋白、先前的MI、糖尿病、高血压,目前吸烟、症状-入院时间<6h、LAD的罪犯病变、3支血管疾病,Killip分级>1、LAD的罪犯病变、ST段回落、PCI前后的TIMI分类、hs-TnT峰值和第3天的LVEF。我们的数据显示,包含MIF显著改善了通过总死亡[0.84 (0.77-0.90) vs.0.88 (0.83-0.93),P=0.006]和MACE[0.75 (0.70-0.79) vs.0.77 (0.72-0.81),P=0.037]的C统计量估算的预测能力。同时,我们使用了对于全因死亡的连续NRI 0.48 (95%CI:0.20-0.62)和对于MACE的连续NRI 0.36 (95%CI:0.11-0.54)计算了在添加连续的log2MIF之后,将对多少患者进行重新分类。计算的IDI产生了类似的改善,其中对于全因死亡,为0.03 (95%CI:0.02-0.11)和对于MACE,为0.02 (95%CI:0.01-0.05) (表4)。

[0261] 表4-基于C统计量、连续的NRI和IDI,添加入院MIF浓度在预测终点的区别和重新分类性能

	全因死亡			MACE		
	log2MIF	临床模型	临床模型 + MIF	P	临床模型	临床模型 + MIF
[0262]	C 统计量	0.835	0.876	0.006	0.747	0.763
	(95% CI)	(0.767-0.904)	(0.827-0.927)		(0.703-0.792)	(0.720-0.806)
	连续的 NRI	参照	0.476	0.002	参照	0.362
	(95% CI)		(0.204-0.620)			(0.112-0.542)
	IDI	参照	0.027	0.003	参照	0.020
	(95% CI)		(0.018-0.107)			(0.005-0.049)

[0263] 临床模型：年龄、性别、eGFR、BMI、血红蛋白、先前的MI、糖尿病、高血压、目前吸烟、低胆固醇血症、症状-入院时间<6h、3支血管疾病、Killip分级>1、LAD的罪犯病损、ST段回落、在PCI期间使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂(替罗非班)、PPCI之前和之后的Timi分类、hs-TnT峰值和LVEF。

[0264] MIF和Nt-proBNP的联合预后价值

[0265] 通过C统计量比较MIF相对于hs-TnT峰值、CRP和Nt-proBNP的预后优点。我们发现MIF (C统计量:0.70, 95%CI:0.66-0.76) 在全因死亡中提供了比峰值hs-TnI (C统计量:0.66, 95%CI:0.60-0.70, $P<0.05$) 和hs-CRP (C统计量:0.59, 95%CI:0.55-0.76, $P<0.001$) 更好的预后信息, 但与Nt-proBNP (C统计量:0.71, 95%CI:0.66-0.78, $P=0.79$) 相当。COX回归分析显示, 在对模型3 (包括MIF和黄金标准生物标志物如Nt-proBNP、hs-TnT和hs-CRP) 调整后, 仅入院MIF和Nt-proBNP是STEMI患者不良结果的独立预测因子。然而, 在对模型4进行添加第3天LVEF的调整之后, Nt-proBNP仅对于心血管死亡是显著的 (表5)。

[0266] 表5-对于第3天时Nt-proBNP在全因死亡、心血管死亡、HF再住院和MACE中的多变量Cox回归分析

	log Nt-proBNP	MACE	全因死亡	CVD	HF 再住院
[0267]	HR (95% CI)	2.41 (1.68-3.44)	3.85 (2.13-6.96)	4.84 (2.42-9.66)	3.65 (1.91-6.97)
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	模型 1	HR (95% CI)	1.91 (1.32-2.76)	2.40 (1.28-4.5)	3.39 (1.60-7.21)
	P 值	0.001	0.006	0.003	0.002
	模型 2	HR (95% CI)	1.49 (1.01-2.20)	2.25 (1.18-4.30)	3.12 (1.35-7.18)
	P 值	0.044	0.015	0.008	0.014
	模型 3	HR (95% CI)	1.60 (1.08-2.39)	1.98 (1.10-3.87)	3.10 (1.35-7.18)
	P 值	0.02	0.045	0.008	0.03
	模型 4	HR (95% CI)	1.30 (0.82-2.06)	1.54 (0.75-3.16)	2.64 (1.15-5.99)
	P 值	0.271	0.238	0.022	0.358

[0268] 模型1:调整年龄、性别、eGFR和logNt-proBNP;

[0269] 模型2:模型1加上其它特征,如体重指数(BMI)、血红蛋白、先前的MI、糖尿病、高血压、目前吸烟、低胆固醇血症、症状-入院时间<6h,3支血管疾病、Killip分级>1、LAD的罪犯病变、ST段回落、在PCI期间使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂(替罗非班)、PPCI之前和之后的TIMI分类;

[0270] 模型3:模型2加上log2MIF、logTnT峰值和loghs-CRP;

[0271] 模型4:模型3加上LVEF。

[0272] 为了研究MIF和Nt-proBNP的组合的叠加预后价值,根据MIF和Nt-proBNP水平的三分位数对STEMI患者的终点进行危险分层。与在具有低的三分位数的两种生物标志物的其它对应患者中相比,全因死亡(25.4% vs 0.0%, $P<0.001$)和MACE(47.5% vs 5.6%, $P<0.001$;图4)的危险在具有最高三分位数的两种生物标志物的患者中显著增加。此外,为了研究不同组合的预后价值,将STEMI患者分成两个亚组:阳性组(+) (如果单独的生物标志物处于高的三分位数)和阴性组(-) (如果单独的生物标志物处于中间的或低的三分位数)。与两者均是阴性组的那些相比,Nt-proBNP(+) MIF(+)组中患者的风险比[HR(95%CI):9.29(3.60-23.94), $p<0.001$]在总死亡率中大于9(图5),高于Hs-TnT峰值(+) MIF(+) [HR(95%CI):3.94(1.81-8.57), $P<0.001$]和Nt-proBNP(+) hs-TnT峰值(+) [HR(95%CI):5.99(2.62-13.69)],类似于三种一组(+)的组[HR(95%CI):9.58(3.27-28.04)]。在Nt-proBNP(+) MIF(+)组中显示了关于MACE危险的类似结果(图5和表6)。

[0273] 表6-分别根据高三分位数MIF、Nt-proBNP或hs-TnT峰值分组的STEMI患者中全因死亡率和MACE的单变量Cox回归。

	组合的组	单变量 Cox 回归	
		HR (95% CI)	P 值
[0274]	NT-proBNP (-)MIF (-)	1	
	NT-proBNP (+)MIF (+)	9.29 (3.60-23.94)	<0.001
	NT-proBNP (-)TnT 峰值(-)	1	
	NT-proBNP (+)TnT 峰值(+)	5.99 (2.62-13.69)	<0.001
	MIF (-)TnT 峰值(-)	1	
	MIF (+)TnT 峰值(+)	3.94 (1.81-8.57)	0.001
	三种一组(-)	1	
	三种一组(+)	9.55 (3.27-28.04)	<0.001
[0275]	NT-proBNP (-)MIF (-)	1	
	NT-proBNP (+)MIF (+)	4.72 (2.53-8.80)	<0.001
	NT-proBNP (-)TnT 峰值(-)	1	
	NT-proBNP (+)TnT 峰值(+)	2.79 (1.75-4.45)	<0.001
	MIF (-)TnT 峰值(-)	1	<0.001
	MIF (+)TnT 峰值(+)	3.90 (2.41-6.33)	
	三种一组(-)	1	
	三种一组(+)	4.11 (2.28-7.40)	<0.001

[0276] 分别根据在高三分位数中的MIF、Nt-proBNP或hs-TnT峰值对患者进行分组。

[0277] 总之,这些发现表明,在患有STEMI的患者中,入院MIF对于LV收缩功能障碍、长期死亡率和MACE的不良进展具有预后价值,而不依赖于临床确定的危险因素、急性LVEF和常规测量的生物标志物。此外,入院MIF与Nt-proBNP和/或hs-TnT一起促进更好的预后预测。本研究将入院MIF确定为STEMI患者的短期和长期预后的有用生物标志物。因此,入院MIF可以允许对高危STEMI患者进行危险分层,所述高危STEMI患者可能受益于更全面的诊断评价和更强化的二级预防治疗。这些发现确立了针对可能具有不良长期预后的患者的生物标志物引导的管理策略的效用。

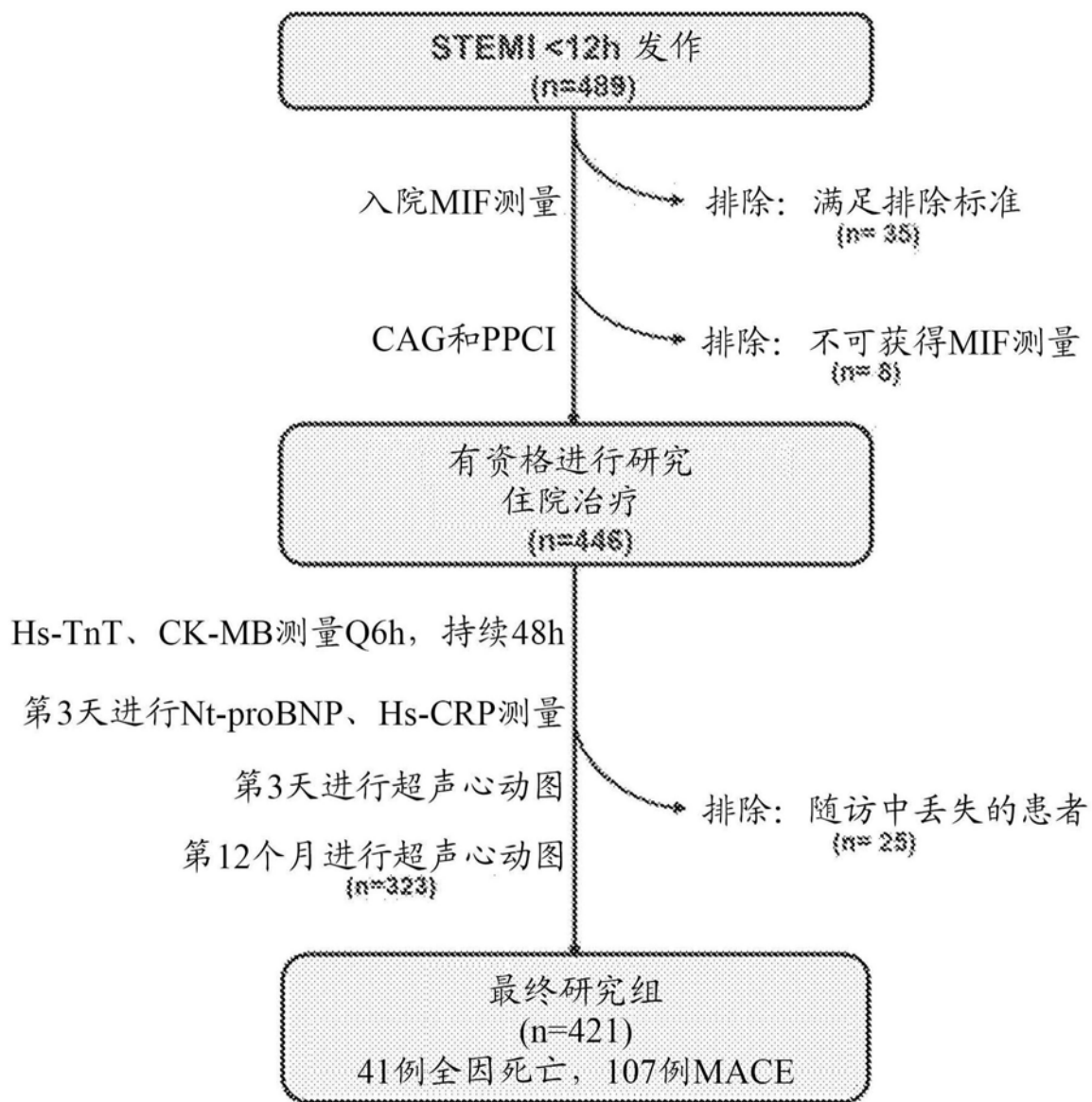


图1

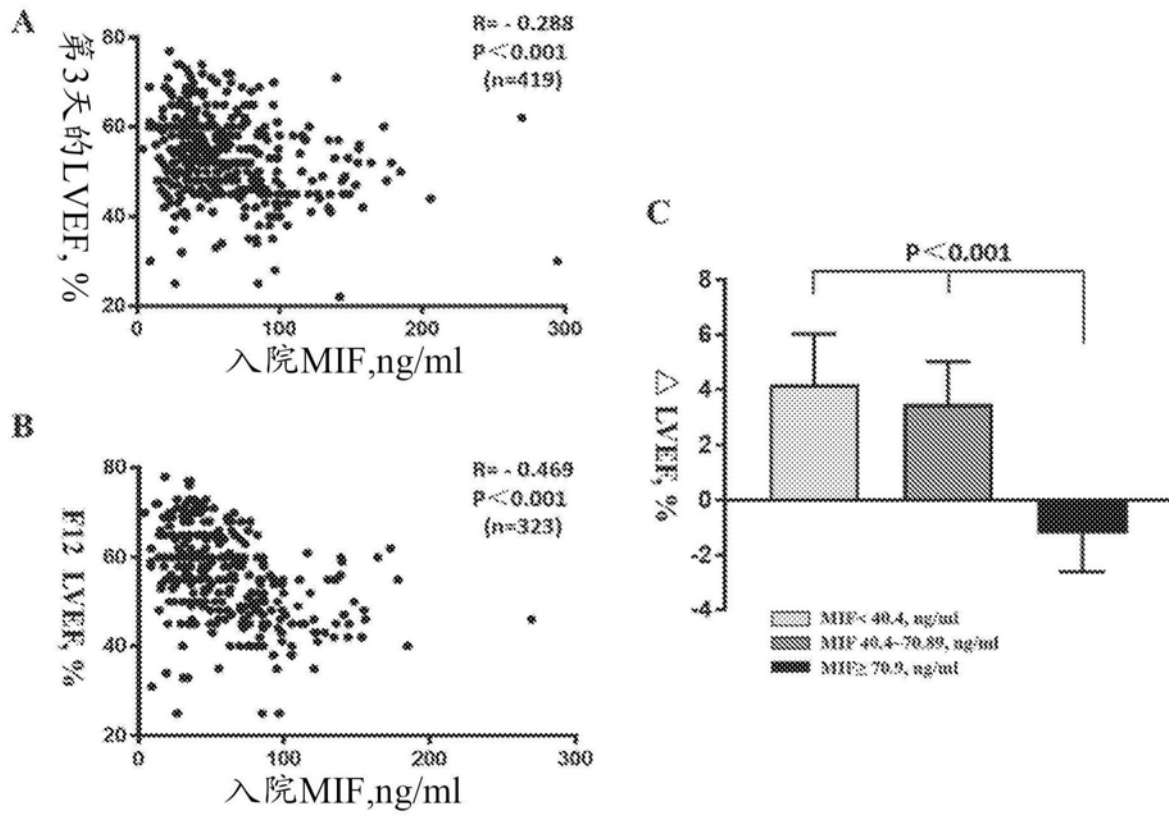


图2

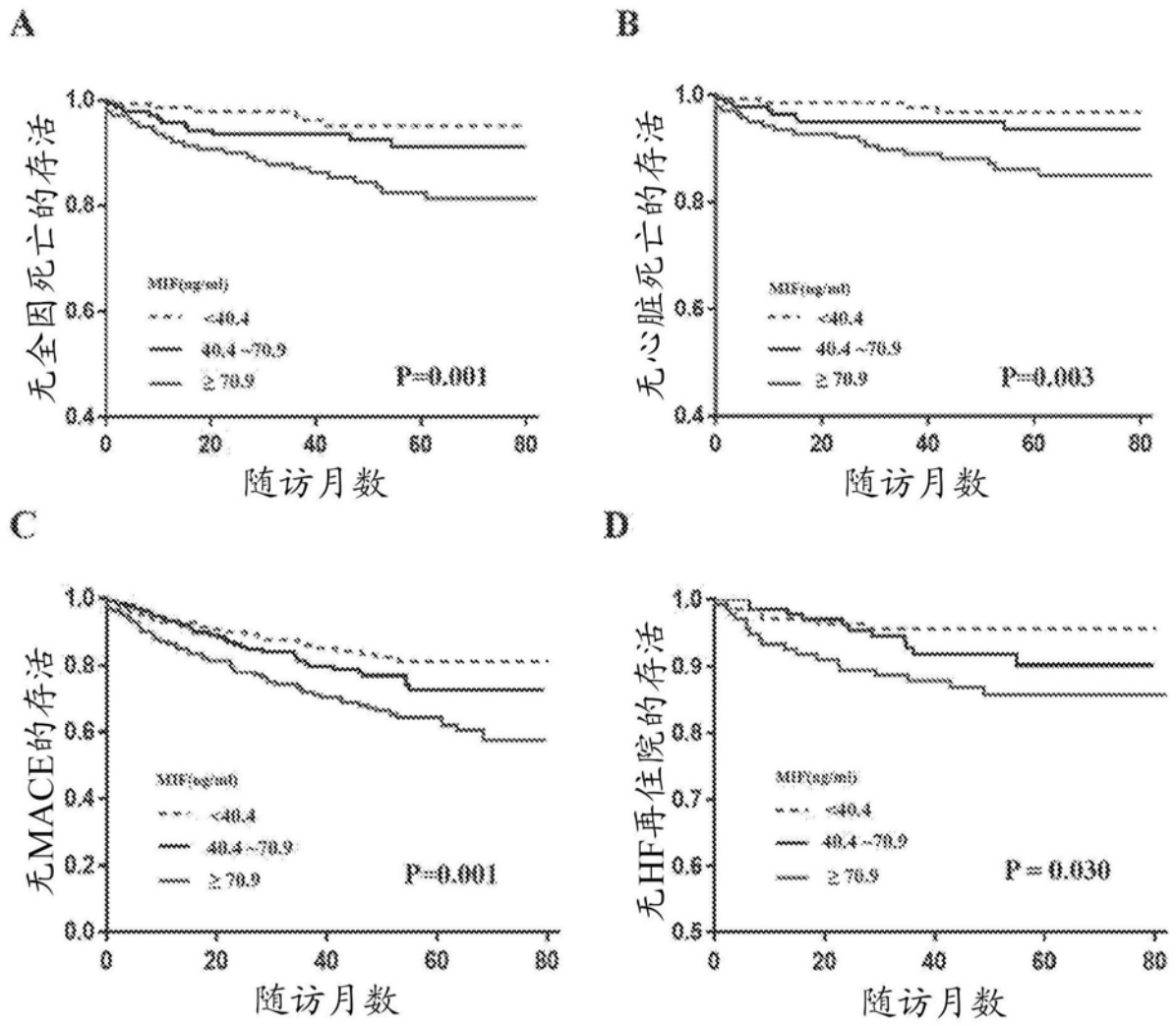


图3

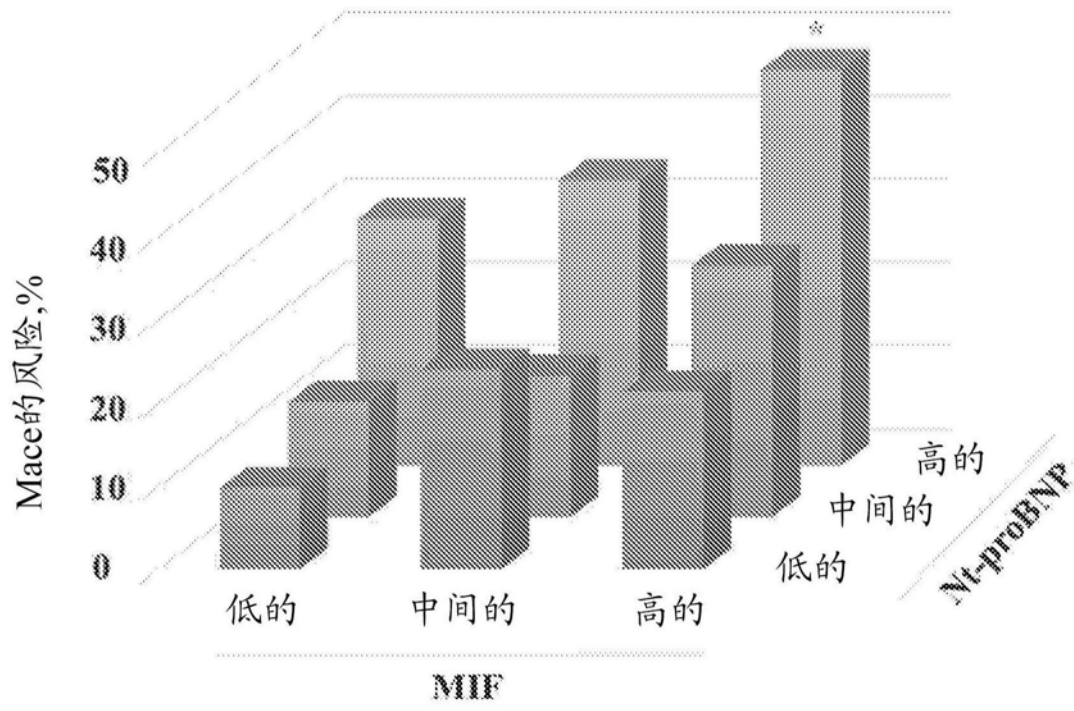


图4

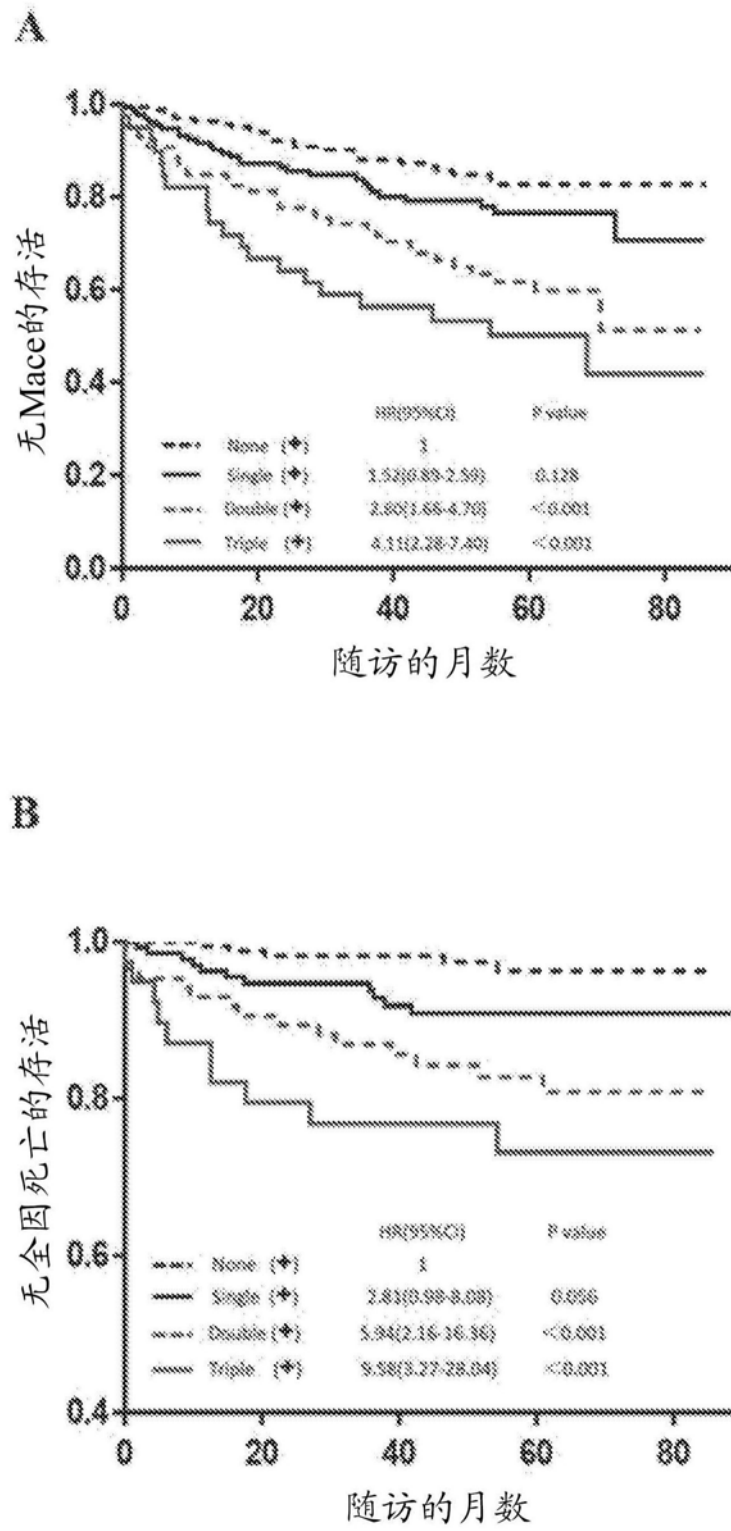
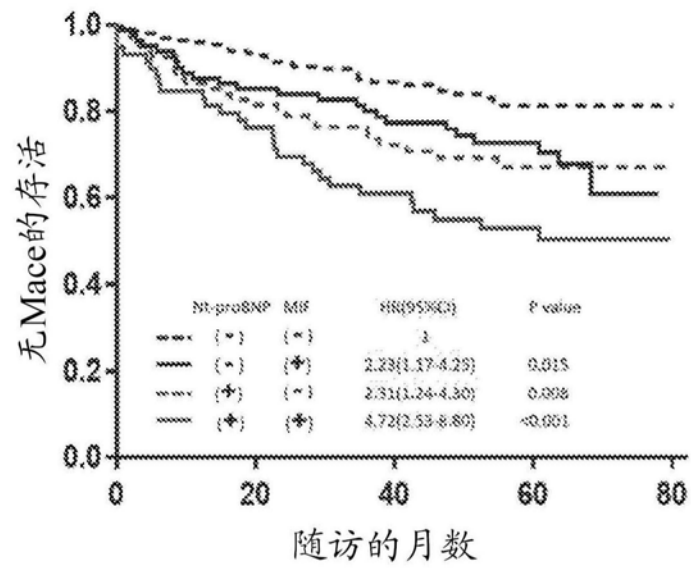


图5

C



D

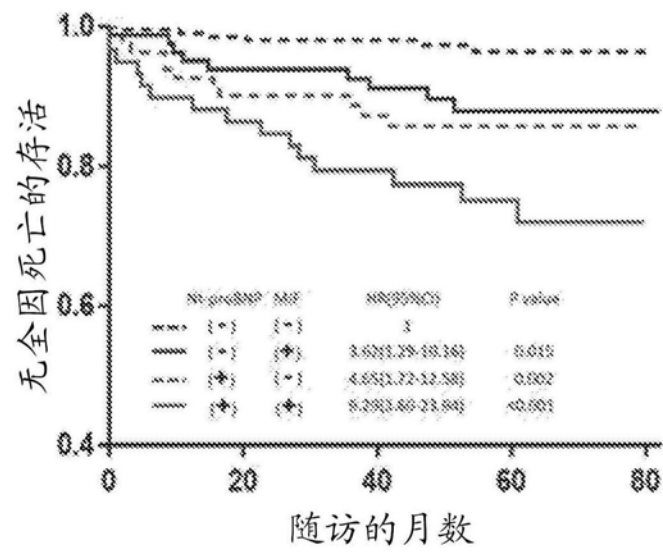


图5(续)

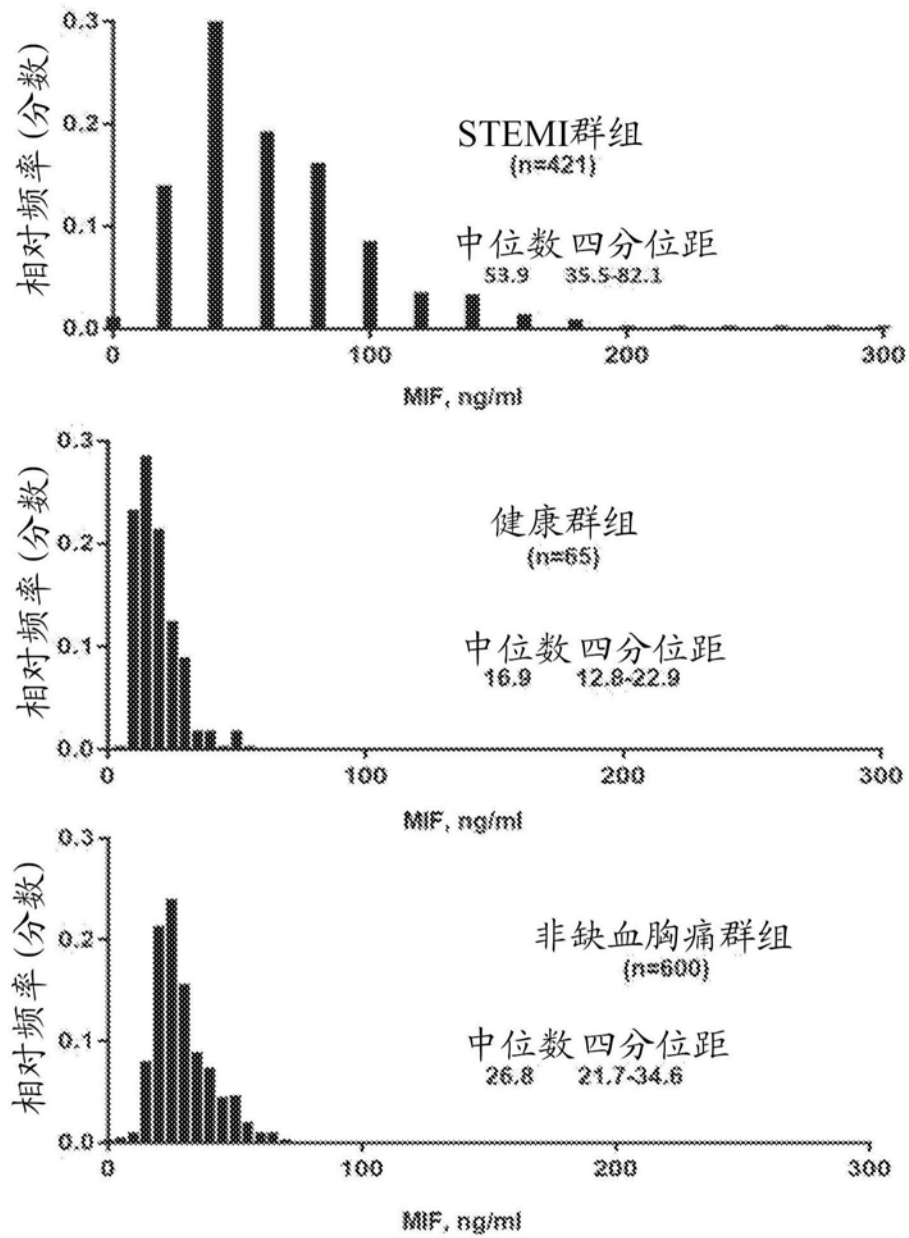


图6

专利名称(译)	预后方法		
公开(公告)号	CN111279194A	公开(公告)日	2020-06-12
申请号	CN201780095114.0	申请日	2017-09-30
[标]申请(专利权)人(译)	北京大学第三医院		
申请(专利权)人(译)	北京大学第三医院		
当前申请(专利权)人(译)	北京大学第三医院		
[标]发明人	安东尼达特 高炜		
发明人	安东尼·达特 高炜		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/6883 G01N33/48		
CPC分类号	A61B5/02 A61B5/7275 A61K38/166 A61K38/49 A61P9/10 G01N33/6893 G01N2333/4712 G01N2333/52 G01N2333/58 G01N2800/324 G01N2800/50 G01N2800/52 A61K38/482 C12Y304/21031		
代理人(译)	洪欣		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了对象中的ACS预后的方法，所述方法包括测定来自所述对象的样品中的血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度，当对象的血浆浓度大于参照MIF和Nt-proBNP(或BNP)血浆浓度时诊断为ACS，以及从对象的血浆MIF和Nt-proBNP(或BNP)浓度进行ACS量级的预后。还提供了与所述ACS预后的方法相关的装置、试剂盒和心脏生物标志物组。

	总数	入院 MIF 的三分位数(ng/ml)			P 值
		<40.4 (低)	40.4-70.9 (中间)	≥70.9 (高)	
数目	421	140	140	141	
年龄	60.4±13.1	60.8±12.3	59.2±13.4	61.3±13.7	0.780
性别, %	81	78	85	80	0.327
收缩压, mmHg	133±20	132±19	130±19	136±21	0.066
舒张压, mmHg	78±13	79±13	77±12	79±13	0.216
心率, bpm	74±19	74±13	74±23	75±20	0.887
体质指数, kg/M ²	25.6±4.3	25.6±5.7	25.4±3.6	25.8±3.2	0.692
eGFR, mmol/L	90.34±34	86±32	91±30	94±37	0.655
入院时间 <6h, %	77.9	83.0	72.9	77.9	0.142
历史, %					
高血压	57.2	56.0	51.4	64.3	0.088
糖尿病	24.9	26.2	27.1	21.4	0.493
低胆固醇血症	32.5	34.8	31.4	31.4	0.790
目前吸烟	67.5	65.2	68.6	68.1	0.752
先前心肌梗死	6.7	8.5	7.2	4.3	0.349
血管造影数据	21.2	19.9	21.4	22.1	0.891
的家族史, %					
罪犯血管 LAD	46.2	45.4	39.6	53.6	0.062
3 支血管病变	35.4	32.6	35.7	37.9	0.653
支架	96.4	96.5	95.7	97.1	0.868
血栓抽吸	15.7	15.6	18.6	12.9	0.421
替罗非班	33.0	35.5	33.6	30.0	0.614
原位 IABP	3.6	2.9	2.9	5.0	0.532
Timi=0, 在 PCI 之前	78.9	79.4	84.3	72.9	0.663
Timi<3, 在 PCI 之后	3.1	2.8	2.9	3.6	0.921