



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110824170 A  
(43)申请公布日 2020.02.21

(21)申请号 201911067729.X

(22)申请日 2019.11.04

(71)申请人 北京市心肺血管疾病研究所  
地址 100029 北京市朝阳区安贞路2号北京  
市心肺血管疾病研究所

(72)发明人 杜杰 李玉琳 荆志成 于海旭

(74)专利代理机构 北京市诚辉律师事务所  
11430

代理人 范盈

(51) Int. Cl.

G01N 33/68(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

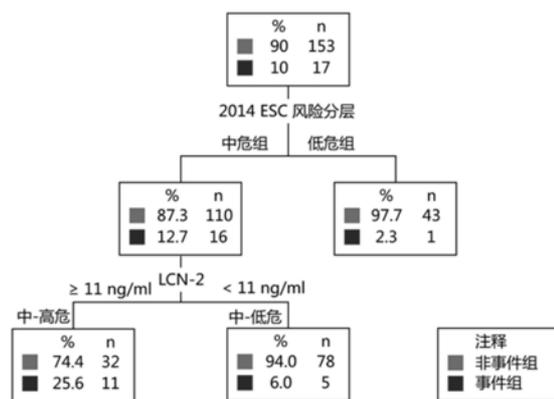
权利要求书1页 说明书7页 附图5页

(54)发明名称

一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用

(57)摘要

本发明涉及一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用,具体的,脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2,LCN-2)在血流动力学稳定的急性肺栓塞预测长期不良结局中的应用,长期不良结局是指全因死亡和/或静脉血栓栓塞复发事件构成。本应用涉及:LCN-2能够独立预测血流动力学稳定的急性肺栓塞的长期不良预后,同时基于目前的危险分层,结合LCN-2(临界值11ng/ml)能够提升中危组急性肺栓塞患者长期不良结局的风险重分层能力。



1. 脂质运载蛋白-2 (LCN-2) 的如下应用,

(1) 制备预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局的检测试剂盒;

(2) 制备预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局的检测试剂;

所述的不良事件结局,包括但不限于:死亡、血栓栓塞复发;

所述的脂质运载蛋白-2 (Lipocalin-2, LCN-2), 是由198个氨基酸构成的、相对分子质量为25kDa的分泌型糖蛋白。

2. 根据权利要求1所述的应用, 其特征在于,

所述的血流动力学稳定的急性肺栓塞患者为按照《2014欧洲心脏病协会指南》评价为中危组的患者;

所述的LCN-2为患者血浆中的游离LCN-2。

3. 预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危的检测试剂盒, 所述的试剂盒包含:

(1) 针对LCN-2的定量检测试剂;

(2) 必要的显色和样本预处理试剂;

所述的脂质运载蛋白-2 (Lipocalin-2, LCN-2), 是由198个氨基酸构成的、相对分子质量为25kDa的分泌型糖蛋白;

所述的不良事件结局,包括但不限于:死亡、血栓栓塞复发;

所述的预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危的方法为: 当患者血浆LCN-2浓度大于或等于11ng/ml时, 为高危人群; 当患者血浆LCN-2浓度小于11ng/ml时, 为非高危人群。

4. 根据权利要求3所述的试剂盒, 其特征在于,

所述的血流动力学稳定的急性肺栓塞患者为按照《2014欧洲心脏病协会指南》评价为中危组的患者;

优选的, 所述的LCN-2为患者血浆中的游离LCN-2。

5. 根据权利要求3或4所述的试剂盒, 其特征在于, 所述的针对LCN-2的定量检测试剂包括但不限于:

(1) 特异性结合LCN-2的抗体, 所述的抗体包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、单链抗体、功能性抗体片段、抗体Fab区, 纳米抗体、嵌合抗体、多特异性抗体;

(2) 特异性结合LCN-2的配体蛋白或多肽;

(3) 特异性识别LCN-2的非蛋白类化合物。

6. 根据权利要求所述3或4所述的试剂盒, 其特征在于, 所述的检测试剂盒的类型包括但不限于:

(1) 酶联免疫法检测试剂盒;

(2) 胶体金试纸检测试剂盒;

(3) 化学发光检测试剂盒;

(4) 流式细胞仪检测试剂盒。

## 一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药生物技术领域,具体而言,涉及一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用。

### 背景技术

[0002] 急性静脉血栓栓塞症(VTE),包括深静脉血栓栓塞(DVT)和急性肺栓塞(PE),是造成心血管疾病致死的重要疾病之一,具有高致死率与高致残率的临床特点。VTE临床表现最严重的形式,急性肺栓塞的预后具有典型的异质性。绝大多数急性肺栓塞患者均为血流动力学稳定的,约占95%,血流动力学稳定的患者的预后较好,早期死亡率为2%-15%,甚至可视情况进行门诊治疗。急性肺栓塞患者长期死亡主要受合并疾病的影响,尤其是合并肿瘤和心血管疾病的患者往往预后不佳,既往研究提示半数急性肺栓塞患者首次诊断后4年内至少发生1次主要不良结局(全因死亡率及症状性VTE复发)。

[0003] 临床风险评价模型、生物标志物、心脏超声和影像学的评价有助于临床医生识别高危风险的患者,然而无论是生物标志物或是临床预测模型,目前急性肺栓塞的预后研究主要是基于短期(30天)预后进行评价,缺乏长期结局的预测指标或预测模型。针对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者的长期预后评价,不仅有助于患者的预后评估,而且长期危险分层还对提升临床综合管理大有裨益。为寻找能够对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良结局事件进行预测,前期通过既往已发表的急性肺栓塞动物模型的转录组学进行生物信息学再分析,通过差异基因表达水平以及临床可应用价值选择潜在的急性肺栓塞生物标志物(CN20171090953.6、CN201710910555.3、CN201710909523.1),结果显示多种蛋白标志物,尤其是脂质运载蛋白-2有可能具有作为血流动力学稳定的急性肺栓塞患者的预后评价的候选生物标志物。

[0004] 本研究工作基于上述结果,进一步通过临床研究和随访,讨论血浆脂质运载蛋白-2对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件的预测价值。

### 发明内容

[0005] 本发明首先涉及脂质运载蛋白-2(LCN-2)的如下应用,

[0006] (1) 预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危;

[0007] (2) 改善血流动力学稳定的急性肺栓塞患者的长期不良事件结局的危险分层预测模型;

[0008] (3) 制备预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局的检测试剂盒;

[0009] (4) 制备预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局的检测试剂;

[0010] 所述的预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危的方法为,

[0011] 优选的,所述的血流动力学稳定的急性肺栓塞患者为按照《2014欧洲心脏病协会

指南》评价为中危组的患者；

[0012] 优选的，所述的LCN-2为患者血浆中的游离LCN-2；

[0013] 当LCN-2浓度大于或等于11ng/ml时，患者为高危人群；当LCN-2浓度小于11ng/ml时，患者为非高危人群。

[0014] 所述的改善血流动力学稳定的急性肺栓塞患者的长期不良事件结局的危险分层预测模型为；

[0015] 在《2014欧洲心脏病协会指南》危险分层模型的基础上，进一步以血浆LCN-2浓度将中危组患者区分为高危和低危组，所述的血浆LCN-2浓度为11ng/ml，当患者血浆LCN-2浓度大于或等于11ng/ml时，为高危人群；当患者血浆LCN-2浓度小于11ng/ml时，为低危人群；

[0016] 所述的不良事件结局，包括但不限于：死亡、血栓栓塞复发。

[0017] 所述的脂质运载蛋白-2 (Lipocalin-2, LCN-2)，是由198个氨基酸构成的、相对分子质量为25kDa的分泌型糖蛋白，又称为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)、原癌基因24p3或MMP-9的25kDa $\alpha$ -2微球蛋白相关亚基。

[0018] 预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危的检测试剂盒，所述的试剂盒包含：

[0019] (1) 针对LCN-2的定量检测试剂；

[0020] (2) 必要的显色和样本预处理试剂；

[0021] 所述的预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良事件结局是否高危的方法为，

[0022] 当患者血浆LCN-2浓度大于或等于11ng/ml时，为高危人群；当患者血浆LCN-2浓度小于11ng/ml时，为非高危人群。

[0023] 优选的，所述的血流动力学稳定的急性肺栓塞患者为按照《2014欧洲心脏病协会指南》评价为中危组的患者；

[0024] 优选的，所述的LCN-2为患者血浆中的游离LCN-2。

[0025] 所述的不良事件结局，包括但不限于：死亡、血栓栓塞复发。

[0026] 所述的针对LCN-2的定量检测试剂包括但不限于：

[0027] (1) 特异性结合LCN-2的抗体，所述的抗体包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、单链抗体、功能性抗体片段、抗体Fab区，纳米抗体、嵌合抗体、多特异性抗体等；

[0028] (2) 特异性结合LCN-2的配体蛋白或多肽；

[0029] (3) 特异性识别LCN-2的非蛋白类化合物；

[0030] 所述的检测试剂盒的类型包括但不限于：

[0031] (1) 酶联免疫法检测试剂盒；

[0032] (2) 胶体金试纸检测试剂盒；

[0033] (3) 化学发光检测试剂盒；

[0034] (4) 流式细胞仪检测试剂盒。

[0035] 本发明的有益效果在于：

[0036] 本发明研究了血浆中LCN-2的表达水平和血流动力学稳定的急性肺栓塞长期不良事件结局之间的关系，本发明通过纳入170名血流动力学稳定的急性肺栓塞患者，利用

ELISA技术对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者血浆中的LCN-2表达水平进行了定量,评估血浆LCN-2水平与中位随访467天长期不良结局事件的关系,同时评价LCN-2对提升危险分层的能力。研究结局由全因死亡率或静脉血栓栓塞(VTE)复发构成。

[0037] 统计结果显示,血浆LCN-2水平升高能够预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良结局,LCN-2是中危组人群危险分层有临床价值的生物标志物。

[0038] 脂质运载蛋白-2(LCN-2),又称为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL),是脂质运载蛋白超家族的成员之一。中性粒细胞是血浆中LCN-2的主要来源,炎症、感染、急性损伤、中毒、氧化应激和缺血再灌注时LCN-2表达分泌增多。作为急性肾损伤最有前景的早期诊断和预后生物标志物,越来越多的基础和临床证据表明,LCN-2是心血管疾病重要的诊断和预测生物标志物。

[0039] 因此,从临床实践预测血流动力学稳定的急性肺栓塞长期不良结局的角度出发,通过评价住院期间血流动力学稳定的急性肺栓塞患者LCN-2表达水平,能够独立预测长期不良事件结局,同时改善危险分层的模型。

### 附图说明

[0040] 图1、血流动力学稳定的急性肺栓塞患者与中危组急性肺栓塞患者在长期不良事件组与非事件组的LCN-2水平比较。

[0041] 图2、血流动力学稳定的急性肺栓塞患者与中危组急性肺栓塞患者中LCN-2与长期不良事件的关系。

[0042] 图3、中危组急性肺栓塞患者的ROC曲线。

[0043] 图4、LCN-2对中危组急性肺栓塞患者长期不良事件的一致性曲线。

[0044] 图5、Kaplan-Meier生存曲线所示中危组急性肺栓塞患者LCN-2 $\geq$ 11ng/ml和LCN-2 $<$ 11ng/ml的长期不良事件。

[0045] 图6、基于2014欧洲心脏病协会指南和生物标志物LCN-2的长期不良风险重分层流程图。

[0046] 图7、LCN-2对血流动力学稳定的急性肺栓塞患者的长期不良结局的风险重分层总结图。

### 具体实施方式

[0047] 实施例1:LCN-2水平升高预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良结局

[0048] 选择血流动力学稳定的急性肺栓塞患者170例,经过中位随访时间为467天(四分位间距:288-715天),根据随访结果将患者分为长期不良结局的事件组与非事件组,进行血浆蛋白标记物的ELISA实验,通过检测LCN-2的表达水平,验证LCN-2能否有效预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良结局。所述的长期不良事件结局,包括但不限于:死亡、血栓栓塞复发。

[0049] 一、实验步骤:

[0050] 试剂盒:RayBio® Human Lipocalin-2ELISA Kit

[0051] 1、试剂准备

[0052] 1.1实验材料及试剂

试剂包装名称	试剂中文名称	体积
Lipocalin2 Microplate (Item A)	包被anti-Human Lipocalin2抗体的96孔板	96孔/盒
Wash Buffer Concentrate (20X) (Item B)	20X浓缩洗液	25 ml
Standards (Item C)	重组人Human Lipocalin2标准品	2管
[0053] Assay Diluent (Item E2)	5X 浓缩稀释液	15 ml
Detection Antibody Lipocalin2 (Item F)	生物素标记抗Lipocalin2抗体	2管
HRP-Streptavidin concentrate (Item G)	600X 浓缩HRP-链霉亲和素	200 $\mu$ L
TMB One-Step Substrate Reagent (Item H)	3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)	12 ml
Stop Solution (Item I)	0.2 M 硫酸	8 ml

[0054] 1.2检测样品:170个血流动力学稳定的急性肺栓塞患者枸橼酸钠抗凝血浆。

[0055] 2、实验准备

[0056] (1) 使用前将试剂盒以及样品常温放置,平衡至室温(18-25 $^{\circ}$ C);

[0057] (2) 标准品稀释:分别将5X Item E、600X Item F和20X Wash buffer稀释至1X备用,血浆稀释200倍上样;

[0058] (3) Assay Diluent (Item E2) 使用去离子水稀释5倍备用;

[0059] (4) 标准品准备:离心Item C小管,然后加入400 $\mu$ L 1X Assay Diluent (Item E2) 到标准品小管中,混合均匀后即为50ng/ml的标准品,抽取20 $\mu$ L 50ng/ml的标准品加入到980 $\mu$ L 1X Assay Diluent (Item E2) 即为STD1;准备7个1.5ml小离心管,往所有管分别加入300 $\mu$ L 1X Assay Diluent (Item E2) 缓冲液,之后依次标记为STD2、STD3、STD4、STD5、STD6、STD7;然后用STD1梯度稀释标准品,抽取200 $\mu$ L STD1加入STD2小管中,混匀后抽取该管中200 $\mu$ L溶液加入到STD3小管中后混匀,依次方法直到配制好STD7,STD 8只是300 $\mu$ L 1X Assay Diluent (Item E2) 即标准品0pg/ml;

[0060] 如下表所示:

稀释浓度	标准品	1X Item E
A (1000 pg/ml)	20 $\mu$ L母液	980 $\mu$ L
B (400 pg/ml)	200 $\mu$ L A	300 $\mu$ L
C (160 pg/ml)	200 $\mu$ L B	300 $\mu$ L
[0061] D (64 pg/ml)	200 $\mu$ L C	300 $\mu$ L
E (25.6 pg/ml)	200 $\mu$ L D	300 $\mu$ L
F (10.24 pg/ml)	200 $\mu$ L E	300 $\mu$ L
G (4.10 pg/ml)	200 $\mu$ L F	300 $\mu$ L
H (0 pg/ml)	0	300 $\mu$ L

[0062] (5) 洗液稀释:用去离子水将浓缩洗液稀释20倍备用;

[0063] (6) 离心检测抗体小管 (Item F),加入100 $\mu$ L稀释液1X Assay Diluent (Item E2) 充分溶解,用移液器上下轻轻吹打,然后用稀释液1X Assay Diluent (Item E2) 稀释80倍后使用;

[0064] (7) 离心HRP-链霉亲和素 (Item G),然后用稀释液1X Assay Diluent稀释600倍后使用;

### [0065] 3、操作步骤

[0066] (1) 将试剂盒以及样品平衡至室温(18-25℃)；

[0067] (2) 已经包被抗体的ELISA板平衡至室温后,在对应的孔加入100μL配制好的标准品及样品,用封板膜封住整块板条,4℃孵育过夜；

[0068] (3) 吸去孔中的液体至废液缸中,将配制好的1X的Wash Buffer洗液添加到洗板机上,用洗板机清洗板条4次,每孔加入300μL洗液；

[0069] (4) 每孔加入100μL配制好的LCN-2抗体(生物素标记抗体),室温孵育1h,在摇床上缓慢晃动；

[0070] (5) 清洗步骤同3；

[0071] (6) 每孔加入100μL配制好的HRP-链霉亲和素室温孵育45min；

[0072] (7) 清洗步骤同3；

[0073] (8) 加入100μL TMB显色液至每孔中,室温避光孵育30min,在摇床上缓慢晃动；

[0074] (9) 加入50μL终止液至每孔中,并立即将板放入酶标仪读数,检测波长设置为450nm。

[0075] (10) 采用sigmaplot 12.0软件使用四参数逻辑回归模型(Standard Curve by Four-Parameter Logistic Regression Model)方法绘制标准曲线,根据样品的吸光值计算样品浓度值。

### [0076] 4、实验结果：

[0077] (1) 在血流动力学稳定的急性肺栓塞患者中,在发生长期不良事件组的患者血浆LCN-2表达水平高于非事件组：

[0078] 对于血流动力学稳定的急性肺栓塞研究人群,待测血浆中的LCN-2蛋白表达水平差异见图1,LCN-2在长期不良结局事件组的表达水平显著高于非事件组(13.23[IQR,7.39-19.97]vs.8.55[IQR,5.99-13.81]ng/ml,P=0.022,结果如图1A所示；自然对数转换后的结果如图1C所示,P=0.011)；

[0079] 在中危组(图A和C是全部研究人群(中危和低危),B和D仅为中危组研究人群)研究人群,LCN-2在长期不良结局事件组表达水平同样统计学显著高于非事件组(13.52[IQR,7.96-20.22]vs.8.41[IQR,6.31-11.93]ng/ml,P=0.005,结果如图1B；自然对数转换后的LCN-2结果如图1D所示,P=0.003)。

[0080] 所述的中危组血流动力学稳定的急性肺栓塞患者按照《2014欧洲心脏病协会指南》定义,包括中-低危组和中-高危组患者,详述如下。中-低危组:血流动力学稳定,sPESI评分 $\geq$ 1分,伴有右心室功能不全或心脏生物标志物水平升高,或二者皆不伴有；以及sPESI评分=0分,血流动力学稳定,伴有右心室功能不全或者心脏生物标志物水平升高的急性肺栓塞患者。中-高危组:血流动力学稳定,sPESI评分 $\geq$ 1分,同时伴有右心室功能不全以及心脏生物标志物水平升高。

[0081] (2) LCN-2是血流动力学稳定的急性肺栓塞长期不良结局的独立预测生物标志物：

[0082] 图2A所示的研究人群为全部血流动力学稳定的急性肺栓塞患者(N=170),图2B的研究人群为中危组急性肺栓塞(N=126)。单因素Cox回归模型结果显示LCN-2对血流动力学稳定的急性肺栓塞(HR=4.15,95%CI:1.84-8.35;P=0.001)以及中危组的急性肺栓塞患者(HR=4.56,95%CI:2.01-10.32;P=0.002)长期不良结局有预测价值。

[0083] 同样,经过模型1和模型2的校正后(校正模型1包括年龄和性别共两项指标,校正模型2包括年龄、性别、恶性肿瘤、肺动脉高压和氧分压 $<60\text{mmHg}$ 共五项这里的校正参数得大致说一下),多因素Cox回归分析结果显示经过模型1的校正后,LCN-2水平升高能够独立预测急性肺栓塞患者的长期不良结局(血流动力学稳定的 $\text{HR}=4.23$ , $95\%\text{CI}:1.84-9.72$ ; $P=0.001$ ;中危组 $\text{HR}=4.68$ , $95\%\text{CI}:2.06-10.65$ ; $P=0.000$ );经过模型2的校正后,LCN-2水平升高同样能够独立预测急性肺栓塞患者的长期不良结局(血流动力学稳定的 $\text{HR}=3.40$ , $95\%\text{CI}:1.46-7.91$ ; $P=0.004$ ;中危组 $\text{HR}=3.88$ , $95\%\text{CI}:1.63-9.23$ ; $P=0.000$ )。结果可得,LCN-2是全部血流动力学稳定的急性肺栓塞和中危组急性肺栓塞长期不良结局的独立预测生物标志物。

[0084] (3) LCN-2水平升高预测血流动力学稳定的急性肺栓塞患者长期不良结局:

[0085] 图3的ROC曲线展示了临床变量模型、生物标志物LCN-2和临床变量模型+LCN-2全模型,这三个预后模型对长期不良事件的区分能力;临床变量模型的曲线下面积 $\text{AUC}=0.686$ ,LCN-2的曲线下面积 $\text{AUC}=0.734$ ,临床变量模型+LCN-2的全模型 $\text{AUC}=0.802$ ,显著高于单纯临床变量模型的AUC水平( $P=0.017$ )。其中,临床变量模型根据单因素Cox回归分析 $P$  value $<0.10$ 的恶性肿瘤、肺动脉高压和 $\text{PaO}_2<60\text{mmHg}$ 构建。

[0086] 图4的一致性曲线图结果所示,LCN-2预测值趋势线的方程 $Y=0.8937*X+0$ ,斜率 $\text{Slope}=0.89$ ,截距 $\text{Intercept}=0.00$ 。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验的 $\chi^2$ 值 $=5.582$ ( $P=0.509$ ),说明LCN-2生物标志物对中危组急性肺栓塞患者的长期不良事件(MAEs)结局预测能力的准确度较好。

[0087] 实施例2:在中危组急性肺栓塞患者中,血浆LCN-2水平能够改善不良事件危险分层的预测模型

[0088] (1) 中危组急性肺栓塞患者LCN-2水平 $\geq 11\text{ng/ml}$ 的长期不良事件差于LCN-2 $<11\text{ng/ml}$ 的中危组患者:

[0089] 根据图3的ROC曲线计算Youden指数可确定截断值(cut-off value)为 $11\text{ng/ml}$ ,中危组126名患者中,LCN-2 $\geq 11\text{ng/ml}$ 有43人,LCN-2 $<11\text{ng/ml}$ 有83人。

[0090] 中危组急性肺栓塞患者LCN-2 $\geq 11\text{ng/ml}$ 和LCN-2 $<11\text{ng/ml}$ 的长期MAEs结局如图5的Kaplan-Meier生存曲线所示,LCN-2 $\geq 11\text{ng/ml}$ 的中危组急性肺栓塞患者生存曲线显著差于LCN-2 $<11\text{ng/ml}$ 的中危组患者(Log-rank检验, $P<0.0001$ )。

[0091] (2) LCN-2能够改善中危组长期不良事件的危险分层模型:

[0092] 图6所示为基于2014欧洲心脏病协会指南和生物标志物LCN-2的长期不良风险重分层流程图。本研究纳入血流动力学稳定的急性肺栓塞患者170人,长期不良结局事件发生17人(10%);经过2014欧洲心脏病协会指南评价,中危组急性肺栓塞患者126人有16人(12.7%)发生长期不良结局事件,低危组急性肺栓塞患者44人有1人(2.3%)发生长期不良结局事件。

[0093] LCN-2能够进一步将中危组急性肺栓塞患者分成长期不良结局的中-高危组(共有43人,事件发生率25.6%)和长期不良结局的中-低危组(共有83人,事件发生率6.0%)。

[0094] 由此可见,LCN-2有助于中危组急性肺栓塞的长期不良风险重分层,其总结图如图7所示。

[0095] 最后需要说明的是,以上实施例仅帮助本领域技术人员理解本发明的实质,不用

对保护范围进行限定。

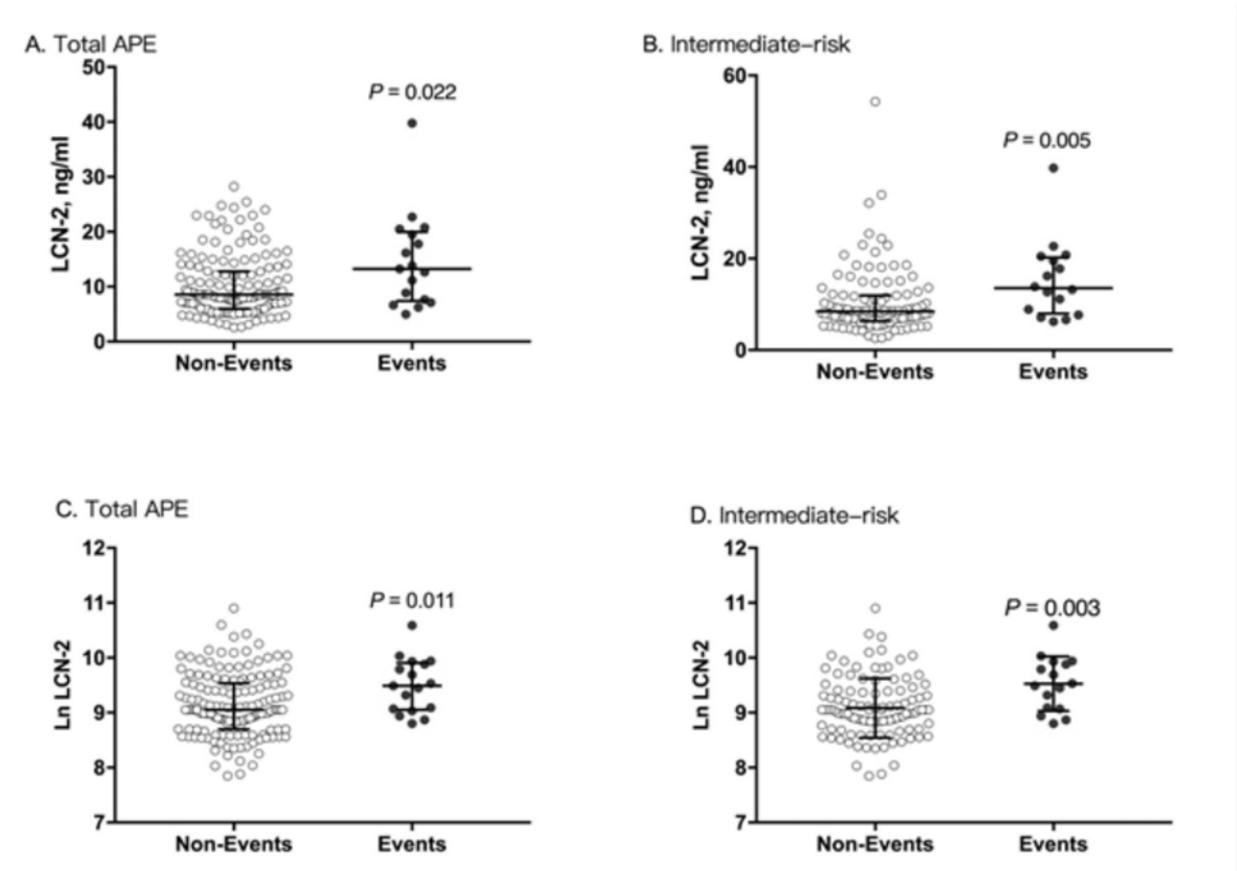


图1

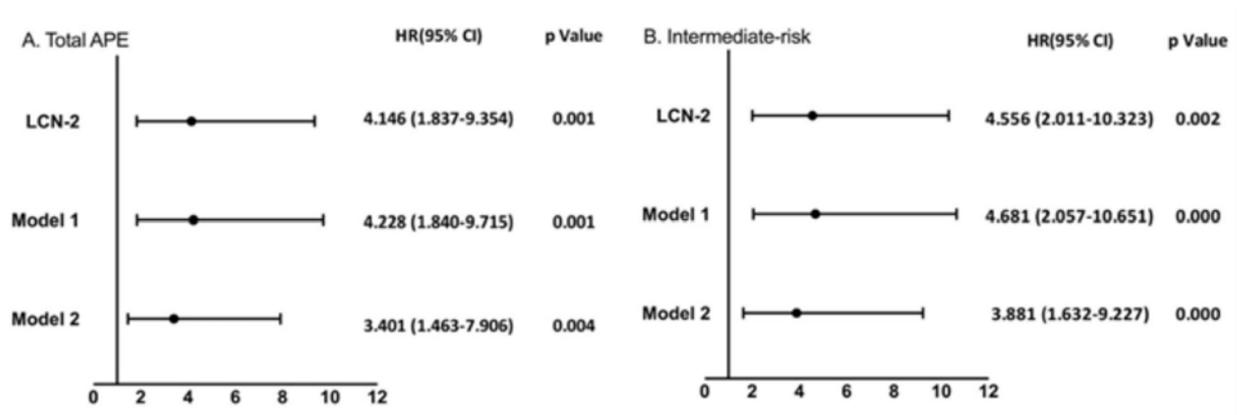


图2

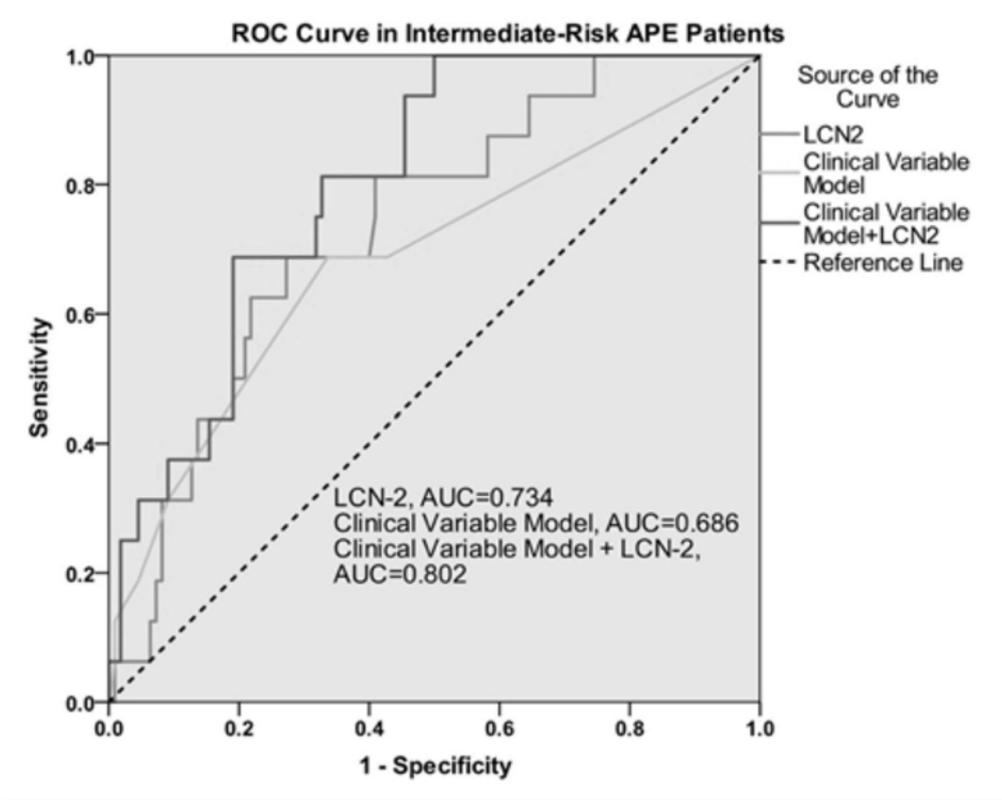


图3

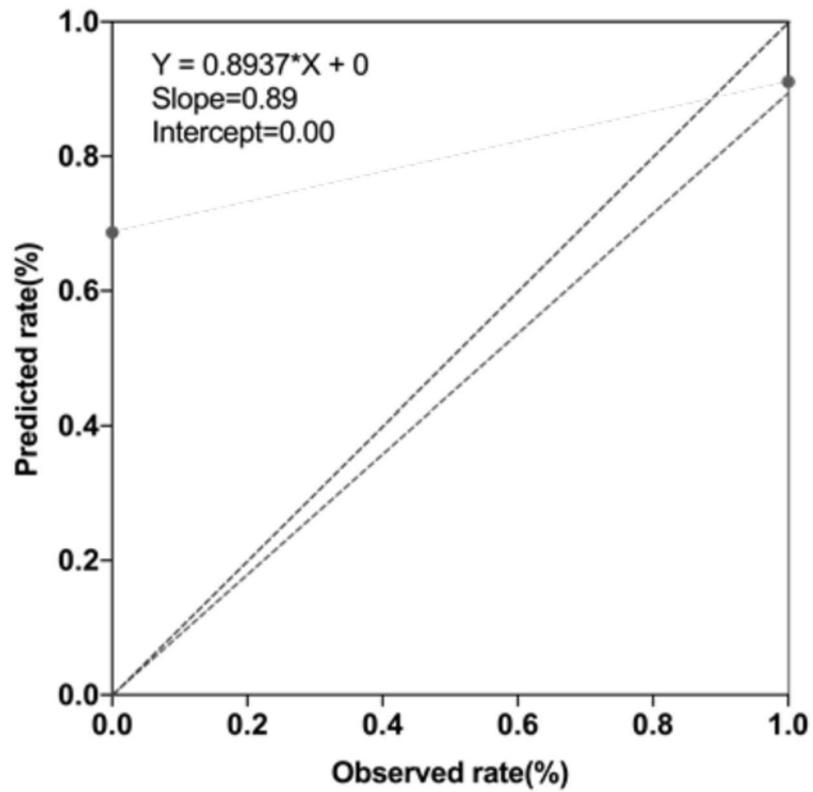


图4

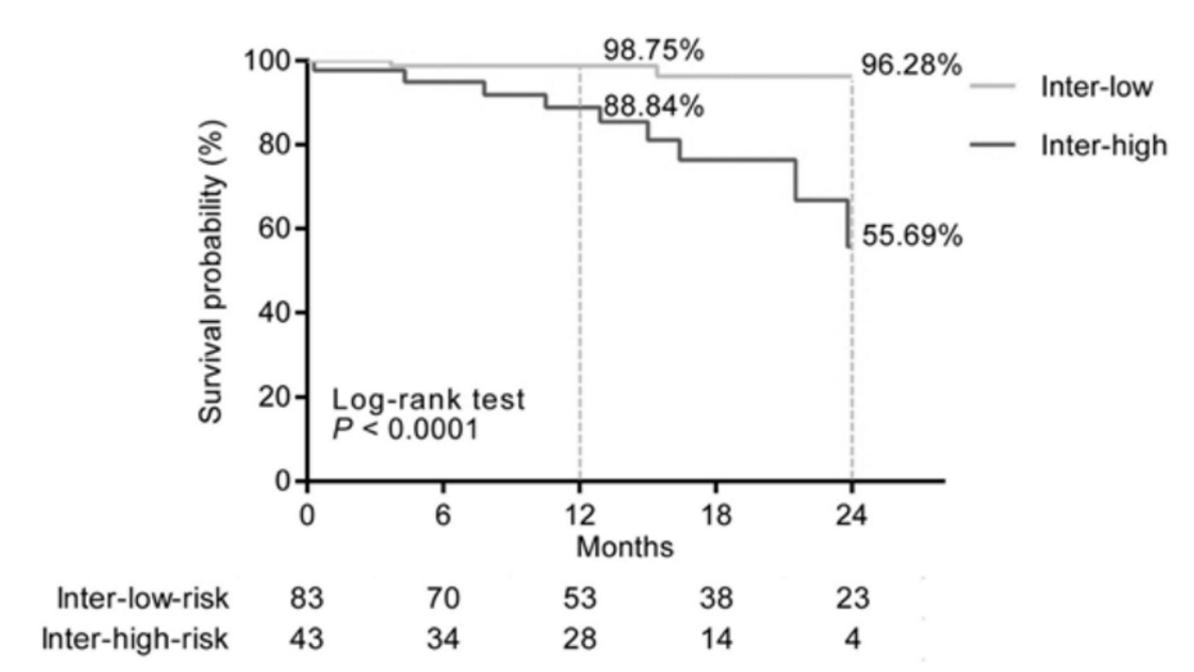


图5

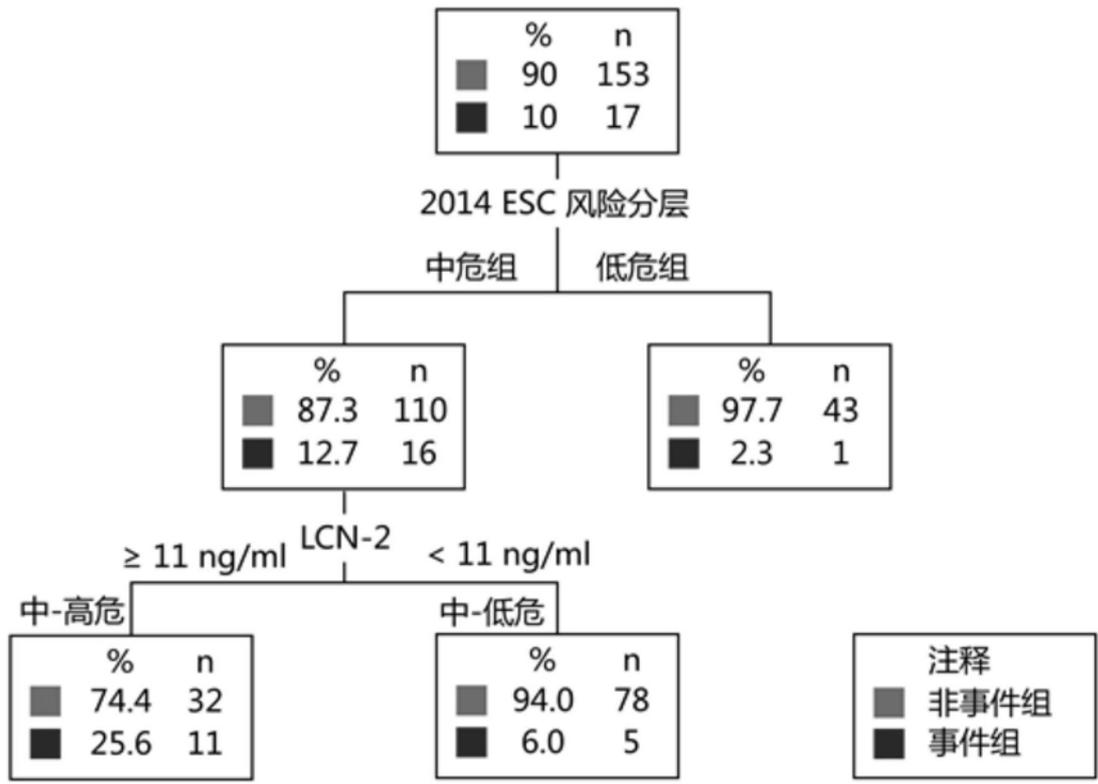


图6

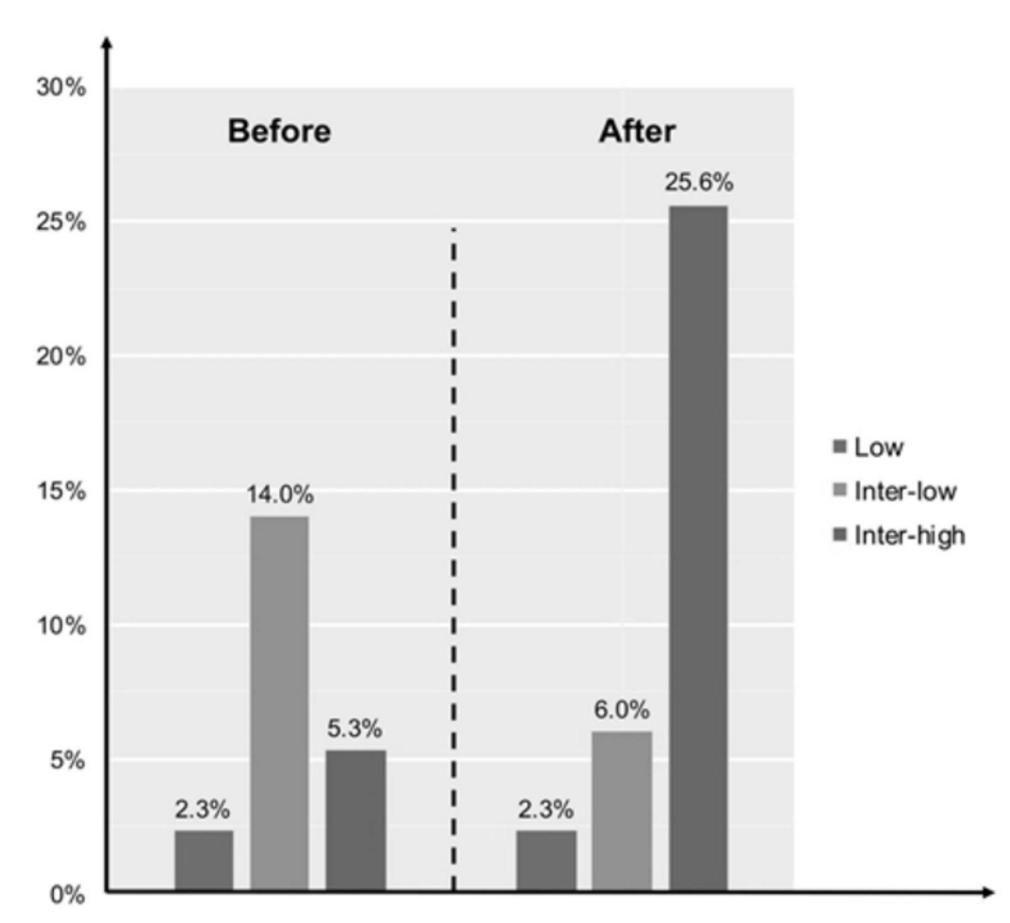


图7

专利名称(译)	一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN110824170A</a>	公开(公告)日	2020-02-21
申请号	CN201911067729.X	申请日	2019-11-04
[标]申请(专利权)人(译)	北京市心肺血管疾病研究所		
申请(专利权)人(译)	北京市心肺血管疾病研究所		
当前申请(专利权)人(译)	北京市心肺血管疾病研究所		
[标]发明人	杜杰 李玉琳 荆志成 于海旭		
发明人	杜杰 李玉琳 荆志成 于海旭		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/53 G01N33/6893 G01N2800/122 G01N2800/54		
代理人(译)	范盈		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及一种预测急性肺栓塞患者不良事件的生物标志物及其应用，具体的，脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2, LCN-2)在血流动力学稳定的急性肺栓塞预测长期不良结局中的应用，长期不良结局是指全因死亡和/或静脉血栓栓塞复发事件构成。本应用涉及：LCN-2能够独立预测血流动力学稳定的急性肺栓塞的长期不良预后，同时基于目前的危险分层，结合LCN-2(临界值11ng/ml)能够提升中危组急性肺栓塞患者长期不良结局的风险重分层能力。

