



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105808956 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201610141727.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2010.10.18

G06F 19/00(2011.01)

(30)优先权数据

61/253,015 2009.10.19 US

(62)分案原申请数据

201080057878.9 2010.10.18

(71)申请人 提拉诺斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 E·A·霍姆斯 I·吉博恩斯

丹尼尔·L·扬格

塞思·G·米歇尔森

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 张瑞 武晶晶

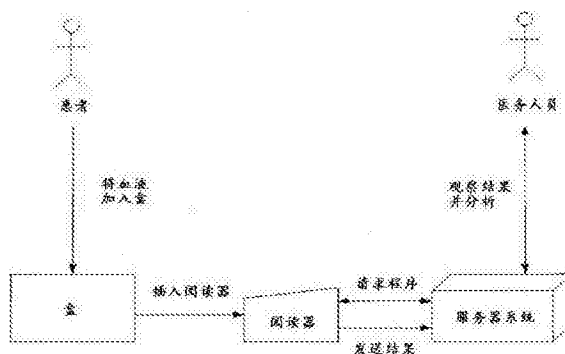
权利要求书1页 说明书85页 附图41页

(54)发明名称

集成的健康数据采集和分析系统

(57)摘要

本发明提供集成的健康监测和监控系统,其提供实时采样、建模、分析和推荐的干预。该系统可用于监控传染病和慢性疾病。当面对传染病源例如流感病毒的爆发时,该系统通过在高危位置例如学校或拥挤的商业区主动采样,可以识别活动性病例。当检测到事件时,该系统可以通知适当的机构,例如地方政府、地区政府和中央政府,从而允许对可能的爆发进行主动管理。该系统也可预测最佳应对措施,用以对稀缺资源进行部署。



1. 一种用于将疾病在群体内的进展建模的系统,包含:
 - a) 静态数据库组件,包含与所述疾病和/或所述群体相关的静态数据;
 - b) 动态数据库组件,包含关于所述群体和单个个体的动态数据;和
 - c) 计算机建模组件,其被配置成将所述静态数据库组件和所述动态数据库组件中的数据建模,从而将所述群体内的所述疾病建模。
2. 如权利要求1所述的系统,其中所述疾病是传染病或慢性疾病。
3. 如权利要求2所述的系统,其中传染病源或其分析物包括腺病毒、百日咳杆菌、肺炎衣原体、沙眼衣原体、霍乱毒素、霍乱毒素 β 、空肠弯曲菌、巨细胞病毒、白喉毒素、EB病毒NA、EB病毒EA、EB病毒VCA、幽门螺杆菌、乙型肝炎病毒(HBV)核心、乙型肝炎病毒(HBV)包膜、乙型肝炎病毒(HBV)表面(Ay)、丙型肝炎病毒(HCV)核心、丙型肝炎病毒(HCV)NS3、丙型肝炎病毒(HCV)NS4、丙型肝炎病毒(HCV)NS5、甲型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 3KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 6KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf3 3KD、人免疫缺陷病毒(HIV)-1 p24、人免疫缺陷病毒(HIV)-1 gp41、人免疫缺陷病毒(HIV)-1 gp120、人乳头瘤病毒(HPV)、单纯疱疹病毒HSV-1/2、单纯疱疹病毒HSV-1 gD、单纯疱疹病毒HSV-2 gG、人T细胞白血病病毒(HTLV)-1/2、流感病毒A、流感病毒A H3N2、流感病毒B、杜氏利什曼原虫、莱姆病、流行性腮腺炎、肺炎支原体、结核分枝杆菌、副流感病毒1、副流感病毒2、副流感病毒3、脊髓灰质炎病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、风疹、麻疹、链球菌溶血素O、破伤风毒素、梅毒螺旋体15kd、梅毒螺旋体p47、克氏锥虫、弓形体、或水痘带状疱疹病毒。
4. 如权利要求1所述的系统,其中所述疾病是传染病,包括微生物体、微生物、病毒、细菌、古细菌、原生动物、原生生物、真菌或微生物植物。
5. 如权利要求4所述的系统,其中所述病毒包括流感或HIV。
6. 如权利要求4所述的系统,其中所述细菌包括结核分枝杆菌。
7. 如权利要求4所述的系统,其中所述原生动物包括疟疾。
8. 如权利要求1所述的系统,其中所述疾病是慢性疾病或状况,包括糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抗性、代谢失调、肥胖或心血管疾病。
9. 如权利要求1所述的系统,其中所述静态数据库组件包含关于所述群体中的个体的信息。
10. 如权利要求9所述的系统,其中所述关于群体中的所述个体的所述信息包括年龄、种族、性别、地点、遗传因素、单核苷酸多态性(SNP)、家族史、病史或治疗史中的一个或多个。

集成的健康数据采集和分析系统

[0001] 本申请是申请日为2010年10月18日,申请号为“201080057878.9”,发明名称为“集成的健康数据采集和分析系统”的申请的分案申请。

[0002] 交叉参考

[0003] 本申请要求2009年10月19日提交的美国临时申请号61/253,015的权益,该临时申请全文并入本文作为参考。

技术领域

[0004] 本文描述了集成的健康监测和监控系统,且更具体描述了一种用于将疾病在群体内的进展建模的系统。

背景技术

[0005] 能够在大片地区(例如一块大陆或整个世界)传播的传染病的流行,可对社会造成巨大的损失。此类发病包括流感、天花、结核、人免疫缺陷病毒(HIV)和严重急性呼吸系统综合征(SARS)的大流行。世界银行在2008年估算,流感大流行可能造成3万亿美元的损失,而且导致世界国内生产总值(GDP)下降差不多5%。世界银行进一步估计,在严重的大流行中全世界可能有超过7千万人死亡。另外有人估计,流感大流行可能引起美国的经济衰退,近期该国至少损失5000亿到6750亿美元。在2003年,SARS破坏了亚太地区的旅行、贸易和工作场所,使该地区损失约400亿美元。SARS大流行持续了六个月,在25个国家中导致8,000名感染者中至少有1000人死亡。加拿大的多伦多市关闭了航空交通数星期,并遭受重大财政损失。

[0006] 在2009年,春季流感季造成了数十亿美元的损失,虽然它仅持续了数周。2009-2010年冬季流感季预计从八月下旬开始,而且可能持续到2010年四月。即使可得到有效的疫苗,它们的供给预期也是有限的,而且预期它们不能中止流感数个月。如果通过主动筛查使得可以施用有效抗病毒剂和小范围定向检疫,从而能够控制流感,那么经济损失可以被降到最低。

[0007] 因“回避行为”造成的经济损失甚至比治疗流感受害者的花费更大。这种损失包括减少航空旅行,回避去传染目的地旅行,和减少服务消费例如公共交通、外出就餐、购物等。据世界银行估计,如果流感流行接近于类似1918-1919年流感的2.5%死亡率,回避行为给一个地区带来的损失将会五倍于因死亡或缺勤导致的损失。

发明内容

[0008] 对用于在传染病例如流感发生时缓解其传播的基础设施,存在迫切的需求。本发明通过一种提供实时采样、建模、分析和/或推荐干预的集成系统满足了这一需求。该系统可以通过在高危地点例如学校或拥挤的商业区主动采样来识别爆发中的活动性病例,而且可以允许采样并检疫周围病例,以帮助扑灭爆发。该系统也可以建议适当的应对,以对稀缺资源进行部署,并预测这样的缓解在降低死亡率和发病率和经济影响方面的影响。此外,本

发明的系统可以帮助政府提供准确的更可靠及时的信息,该信息可以减少不必要的回避行为并节省数十亿美元。

[0009] 一方面,本发明提供用于对疾病在群体内的发展进行建模的系统,其包含:静态数据库组件,包含与疾病和/或群体相关的静态数据;动态数据库组件,包含关于群体和独立个体的动态数据;和计算机建模组件,其被配置以将静态数据库组件和动态数据库组件中的数据建模,从而将群体内的疾病建模。该疾病可以是传染病或慢性疾病。

[0010] 在一些实施方案中,传染病源或其分析物包括腺病毒、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、霍乱毒素、霍乱毒素 β 、空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)、巨细胞病毒、白喉毒素、EB病毒NA、EB病毒EA、EB病毒VCA、幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*)、乙型肝炎病毒(HBV)核心、乙型肝炎病毒(HBV)包膜、乙型肝炎病毒(HBV)表面(Ay)、丙型肝炎病毒(HCV)核心、丙型肝炎病毒(HCV)NS3、丙型肝炎病毒(HCV)NS4、丙型肝炎病毒(HCV)NS5、甲型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 3KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 6KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf3 3KD、人免疫缺陷病毒(HIV)-1p24、人免疫缺陷病毒(HIV)-1gp41、人免疫缺陷病毒(HIV)-1gp120、人乳头瘤病毒(HPV)、单纯疱疹病毒HSV-1/2、单纯疱疹病毒HSV-1gD、单纯疱疹病毒HSV-2gG、人T细胞白血病病毒(HTLV)-1/2、流感病毒A、流感病毒A H3N2、流感病毒B、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、莱姆病、流行性腮腺炎、肺炎支原体(*M. pneumoniae*)、结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)、副流感病毒1、副流感病毒2、副流感病毒3、脊髓灰质炎病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、风疹、麻疹、链球菌溶血素O、破伤风毒素、梅毒螺旋体(*T. pallidum*)15kd、梅毒螺旋体p47、克氏锥虫(*T. cruzi*)、弓形体或水痘带状疱疹病毒(*Varicella Zoster*)。

[0011] 在其它实施方案中,疾病是传染病,包括微生物体(microorganism)、微生物(microbe)、病毒、细菌、古细菌(archaeum)、原生动物(protozoan)、原生生物(protist)、真菌或微生植物。病毒可以包括流感或HIV。细菌可以包括结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)。原生动物可以包括疟疾。

[0012] 在又一些其它的实施方案中,疾病是慢性疾病或状况,包括糖尿病、前驱糖尿病、胰岛素抗性、代谢失调、肥胖或心血管疾病。

[0013] 本发明的静态数据库组件可以包括关于群体中的个体的信息。关于群体中的个体的信息可以包括年龄、种族、性别、地点、遗传因素、单核苷酸多态性(SNP)、家族史、病史或治疗史中的一个或多个。

[0014] 静态数据库组件也可以包含关于疾病的信息。关于疾病的信息可以包括毒力、接触传染性、传播方式、治疗可用性、疫苗可用性、死亡率、康复时间、治疗成本、传染性、传播率、突变率和既往爆发中的一个或多个。

[0015] 在一些实施方案中,动态数据库组件中的数据是实时更新的。在一些实施方案中,动态数据库组件中的数据包含群体中的个体的疾病状态的指征。个体疾病状态的指征可以通过测定生物标记、生理学参数或其组合来检测。

[0016] 当通过本发明监控的疾病是流感时,生物标记可以包括血凝素和/或神经氨酸酶。血凝素可以选自H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15和H16,而神经氨酸酶可以选自N1、N2、N3、N4和N5。在一些实施方案中,血凝素包括H1而神经氨酸酶包括

N1。在一些实施方案中，血凝素包括H5而神经氨酸酶包括N1。

[0017] 本发明测定的生物标记可以是宿主抗体。例如，生物标记可以是针对疾病标记的IgM抗体、IgG抗体或IgA抗体。

[0018] 在一些实施方案中，生物标记包括炎症标记。此类炎症标记可以是细胞因子或C-反应蛋白。炎症标记也可以是IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10或TNF α 。

[0019] 在一些实施方案中，在来自个体的体液样品中测定生物标记。示例性的体液包括但不限于血液、血浆、血清、痰、尿、粪便、精液、粘液、淋巴液、唾液或鼻灌洗液。

[0020] 在一些实施方案中，本发明测量的生理学参数包括体重、体温、心率、血压、活动性、水合、ECG或酒精使用中的一个或多个。

[0021] 生物标记或生理学参数可以使用监护点装置检测。监护点装置可以根据计算机建模组件决定的指令来部署。监护点装置可以无限制地进行盒测定、实时PCR、快速抗原检测、病毒培养和免疫测定中的一个或多个。监护点装置可以测定超过一个生物标记，其准确性和/或精确度比标准方法高30%以上。在一些实施方案中，系统包含多个监护点装置。监护点装置可以放置在学校、工作场所、购物中心、社区中心、宗教机构、医院、健康诊所、移动单元或家中的一处或多处。

[0022] 监护点装置可以包括便携式仪器。例如，监护点装置可以包括便携式盒。在一些实施方案中，该盒被配置为接收用于测定生物标记的试剂。可以根据从计算机建模组件通讯传送的程序测定生物标记。在一些实施方案中，该盒被配置为测定来自多个体液样品的一组生物标记。

[0023] 本发明的监护点装置可以包括配置供数据输入的图形用户界面。

[0024] 在一些实施方案中，监护点装置被配置为将生物标记或生理学参数的测定值通讯传送给计算机建模组件。通讯可以包括无线通讯、有线通讯或其组合。无线通讯包括但不限于WiFi、蓝牙、Zigbee、蜂窝、卫星和/或WWAN。通讯也可以通过安全的互联网通讯进行。在一些实施方案中，监护点装置被配置为与计算机建模组件进行双向通讯。

[0025] 在本发明的系统的一些实施方案中，当可以获得更新的动态数据时，例如，在计算机建模组件从监护点装置接收更新的信息后，实时更新建模结果。

[0026] 计算机建模组件可以被配置为将建模结果呈现给医疗专家、单独的人类个体和政府机构中的一个或多个。计算机建模组件也可以被配置为基于建模结果预测一个或多个行动方案。该一个或多个行动方案根据排序参数排序，包括但不限于按照财政考虑、受影响个体的数目、质量修正生命年(QALY)和/或质量修正生命年(QALY)每经济成本单位进行排序。

[0027] 一个或多个行动方案包括用来控制疾病传播的策略。控制疾病传播的策略可以包括家庭检疫、个体检疫、地理检疫、扩大社交距离、住院、关闭学校、关闭工作场所、限制旅行、关闭公共交通、治疗性处理或干预、预防性处理或干预、疫苗接种、供给防护服、供给口罩和另外的监护点检测中的一种或多种。控制疾病传播的策略可以进一步包括建议有风险或受影响的个体的行为矫正、重复的生物标记和/或生理学测定和奖赏个体中的一种或多种。更进一步地，控制疾病传播的策略可以包括患者分类的建议、资源管理、各策略的功效指数、各策略的成本、各策略的投资回报中的一种或多种。控制疾病传播的策略可以是针对性预防、全体预防、针对性抗生素预防、全体抗生素预防、针对性抗病毒预防、全体抗病毒预防、针对性疫苗接种和全体疫苗接种中的一种或多种。针对性预防或疫苗接种可以是针对

1-4岁的儿童、5-14岁的儿童、孕妇、15-30岁的年轻人、一线医疗应对工作者、确认为具有高死亡率风险的个体或老年个体进行预防或疫苗接种。

[0028] 在本发明的一些实施方案中,计算机建模组件被配置为基于建模结果估计监测策略。监测策略可以包括使用监护点装置检测一个个体或一组个体的疾病状态。当检测到患病个体时,监测策略可以被更新。在一些实施方案中,更新的策略包括检测包含患病个体的家庭、检测包含患病个体的学校和检测包含患病个体的工作场所中的一种或多种。更新的策略可以进一步地是检疫、预防或住院中的一种或多种。

[0029] 在一些实施方案中,计算机建模组件包含用于向用户显示建模结果的图形界面。

[0030] 计算机建模组件可以包括多个非线性常微分方程和/或多个参数。在一些实施方案中,计算机建模组件包含学习机器,当静态数据和/或动态数据更新时,学习机器更新多个参数。

[0031] 数据模型可以被配置为包括多种状态。在一些实施方案中,多种状态包括以下一种或多种:易感个体、早期暴露个体、后期暴露个体、早期感染个体、后期感染个体、康复个体、死于感染和/或相关并发症的个体、无症状个体、给予治疗性处理的个体、给予治疗性处理并检疫的个体、预防性处理的个体、接种过疫苗的个体、因疫苗接种而受保护的个体、住院的早期感染个体、住院的后期感染个体、居家检疫的易感个体、居家检疫的早期暴露个体、居家检疫的后期暴露个体、居家检疫的早期感染个体、居家检疫的后期感染个体、居家检疫的无症状个体、在整个邻近地区检疫的易感个体、在整个邻近地区检疫的早期暴露个体、在整个邻近地区检疫的后期暴露个体、在整个邻近地区检疫的早期感染个体、在整个邻近地区检疫的后期感染个体、在整个邻近地区检疫的无症状个体、可得到的治疗药物剂量的量、目标群体可得到的抗病毒药和/或抗生素的量、居家检疫的接种过疫苗的个体、居家检疫的因疫苗接种而受保护的个体、居家检疫的康复的个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的易感个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的早期暴露个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的后期暴露个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的无症状个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的早期感染个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的后期感染个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的预防性处理的个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的接种过疫苗的个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的受保护的个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的康复个体、标记以进行治疗性处理的易感个体、标记以进行治疗性处理的早期暴露个体、标记以进行治疗性处理的后期暴露个体、标记以进行治疗性处理的无症状个体、标记以进行治疗性处理的早期感染个体、标记以进行治疗性处理的后期感染个体、标记以进行监测的易感个体、标记以进行监测的早期暴露个体、标记以进行监测的后期暴露个体、标记以进行监测的无症状个体、标记以进行监测的早期感染个体、标记以进行监测的后期感染个体、标记以进行监测的预防的个体、标记以进行监测的接种过疫苗的个体、标记以进行监测的受保护的个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的易感个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的早期暴露个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的后期暴露个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的无症状个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的早期感染个体、根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的后期感染个体、

根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫个体中的预防性处理的个体、施用的治疗剂量的累积数目、施用的抗病毒药和/或抗生素的累积数目、居家检疫的无症状个体的累积数目、居家检疫的有症状个体的累积数目、总感染个体的累积数目、未检疫的感染个体的累积数目、采取了一些行动的感染个体的累积数目、住院个体的累积数目,和死亡的累积数目。

[0032] 另一方面,本发明提供用于控制流感在群体内传播的系统,包含:静态数据库组件,包含与流感和/或群体相关的静态数据;动态数据库组件,包含关于群体的动态数据;和计算机建模组件,其被配置以将静态数据库组件和动态数据库组件中的数据建模,从而将群体内的流感发病率建模。

[0033] 又一方面,本发明提供用于控制人免疫缺陷病毒(HIV)在群体内传播的系统,包含:静态数据库组件,包含与HIV和/或群体相关的静态数据;动态数据库组件,包含关于群体的动态数据;计算机建模组件,其被配置以将静态数据库组件和动态数据库组件中的数据建模,从而将群体内的HIV发病率建模。

[0034] 再一方面,本发明提供用于控制肝炎在群体内传播的系统,包含:静态数据库组件,包含与肝炎和/或群体相关的静态数据;动态数据库组件,包含关于群体的动态数据;和计算机建模组件,其被配置以将静态数据库组件和动态数据库组件中的数据建模,从而将群体内的肝炎发病率建模。

[0035] 一方面,本发明提供用于控制糖尿病在群体内传播的系统,包含:静态数据库组件,包含与糖尿病和/或群体相关的静态数据;动态数据库组件,包含关于群体的动态数据;和计算机建模组件,其被配置以将静态数据库组件和动态数据库组件中的数据建模,从而将群体内的糖尿病发病率建模。

[0036] 参考引入

[0037] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均并入本文作为参考,其程度等同于各个单独的出版物、专利或专利申请被特地且单独地并入作为参考。

附图说明

[0038] 本发明的新特征在所附权利要求中具体阐明。通过参考以下阐述了利用本发明原理的说明性实施方案的详述及其附图,将获得对本发明的特征和优点的更佳理解,附图中:

[0039] 图1阐述了简化的模型表示。

[0040] 图2阐述了考虑各种状态和状态间的转化的模型表示。

[0041] 图3阐述了四种不同配置中使用夹心复合物对H1N1抗原的测定。

[0042] 图4A阐述了对宿主抗病毒抗体的测定。该图阐述了对宿主抗-H1N1抗体的加标回收测定。显示的是使用 α -H1/ α -N1配置的形式。图4B阐述了对 α -H1N1抗体的直接测定,图示了夹心复合物。

[0043] 图5阐述了可以在本发明中使用的示例性装置。该示例性装置包含测定单元、试剂单元和其它模块组件。

[0044] 图6阐述了可以在本发明中使用的示例性装置的两个侧剖视图。示例性装置在装置的外壳中包含腔,该腔的形状可容纳测定单元、试剂单元和样品尖端。

[0045] 图7A展示了包含小的尖端或管状形式的示例性测定单元。图7B展示了本文描述的

样品尖端的一个实例。

[0046] 图8A和8B阐述了包含杯的试剂单元的两个实例。

[0047] 图9阐述了当排出一种液体并吸入另一种液体时尖端内的一层薄膜,例如污染。

[0048] 图10展示了包含装置和流体转移装置的系统实例。

[0049] 图11阐述了本发明的示例性的系统,其包含用于控温的加热块和检测器。

[0050] 图12展示了示例性的系统,其中患者将血液递送到装置,然后将装置插入阅读器中。

[0051] 图13阐述了建立用于评估患者医疗状况的系统的工序流程。

[0052] 图14A到14E展示了血浆分离方法的实例,其中全血样品已被吸入样品尖端,而且磁性试剂与样品混合并悬浮,然后对全血样品和磁性试剂混合物应用磁场。分离的血浆样品然后可以分发到装置的孔中。

[0053] 图15展示了本文描述的对照测定的示例性方法,对照测定中包含已知量的对照分析物。

[0054] 图16阐述了健康保护用户界面的示例性实施方案。

[0055] 图17阐述了健康保护用户界面的另一个示例性实施方案。

[0056] 图18阐述了使用和不使用健康保护缓解政策的情况下对2009年La Gloria爆发的模拟。

[0057] 图19阐述了糖尿病风险预测的可视化。

[0058] 图20A阐述了使用监护点装置检测H1N1病毒颗粒。图20B阐述了使用监护点装置在临床样品中检测H1N1病毒颗粒。

[0059] 图21阐述了使用监护点装置检测宿主抗体。

[0060] 图22A阐述了使用监护点装置检测宿主抗体。图22B阐述了使用监护点装置的宿主抗体检测的动态范围。

[0061] 图23阐述了使用监护点装置检测人细胞因子IL-6。

[0062] 图24阐述了使用监护点装置在经历化疗的患者中检测蛋白-C和C-反应蛋白(CRP)。

[0063] 图25阐述了使用监护点装置检测胰高血糖素样肽1(GLP-1)。

[0064] 图26阐述了使用监护点装置检测一种胰岛素前体,C-肽。

[0065] 图27阐述了与参考检测系统(Linco)相比,使用盒式监护点装置检测C-肽。

[0066] 图28A阐述了在三个进食后的人类个体中测定GLP-1。图28B阐述了在同一实验进程内测定C-肽。

[0067] 图29阐述了为了进行VEGFR2测定将测定单元和试剂单元相关联的校准曲线。

[0068] 图30阐述了相对于测定信号(光子计数)作图的CRP浓度,而且数据拟合到5项多项式函数,以生成校正函数。

[0069] 图31显示了如本文所述,在模型和参数 S_{max} 、 $C_{0.5}$ 和 D 的值之间达到拟合。

[0070] 图32显示了根据在测定尖端中达到终浓度时所使用的稀释度的数据。

[0071] 图33阐述了,标准化测定响应(B/B_{max})相对于1:1(实线)、5:1(虚线)和25:1(点线)相对稀释度的 \log 标准化浓度($C/C_{0.5}$)进行作图。

[0072] 图34和35阐述了在不同的标准化浓度下与图33类似的实例。

[0073] 图36A显示了脓毒症个体中IL-6的尖峰。图36B显示了脓毒症个体中蛋白C的下降。
[0074] 图37显示了随着患者中H1N1流感病毒载量的增加(左图),个体中IL-6和TNF- α 的增加(右图)。

具体实施方式

[0075] 在一个实施方案中,本发明提供集成的健康数据采集、分析和大流行缓解解决方案,在本文中称作健康保护(HS)。HS可用于由流感病毒和其它易于地方性流行或大范围流行传播的病原体引起的传染。流感爆发造成数十亿美元的损失,而且目前不能通过疫苗接种完全控制。如果通过主动筛查使得可以施用有效抗病毒剂和小范围定向检疫从而能够控制流感,那么经济损失可以被降到最低。基于流行模型,激活本发明的HS,通过主动采样和遏制,可以使病毒的传播降低例如至少50%。HS也可以通过实时追踪病毒的传播来减少不必要的回避行为。需要时,检测结果可以无线发送到运行HS软件的服务器上。因此,当检测到事件时,适当的机构(例如当地、地区和国家政府)可以被通知示警,从而允许对可能的爆发的主动管理。

[0076] 在进一步的实施方案中,健康保护基础设施提供战略性工商业园区作为“安全区”,使得经济上的重要活动能够继续进行。作为结果,较少的工作者将被病毒感染,而且学校和商业将被较少地中断。大流行缓解策略将保持生产力以推动经济增长,而且消除因恐慌引起的行动。

[0077] 系统可以包含嵌入在实时信息基础设施中的集成的采样和建模技术套件。当纵向获得数据时,采样、建模和从数据中学习的能力,使得能够同时在个体和群体基础上发展出照护和管理疾病的最佳策略。可以为许多疾病和治疗领域建立定制应用。HS基础设施也可以用来保护一个地区免于一系列威胁,不止是传染病,还包括慢性疾病和生物恐怖主义的威胁。

[0078] I. 健康保护基础设施

[0079] 健康保护提供一种系统,用以通过集成的、自动化且实时的采样、建模、分析和推荐的干预,来控制传染病的传播。例如,HS可以在爆发中识别活动性病例(通过在高危地点例如学校或拥挤的商业区主动采样)并指导采样和防御措施,例如检疫周围个案,以缓解或扑灭爆发。HS算法表征了与森林火灾情况类似的流行病传播,其中THS模型的缓解政策的目标是在“火灾”可以稳定并传播前扑灭“热点”和/或可以在疾病热点周围建立防火带。

[0080] 在一些实施方案中,HS包含两个技术组件-现场系统(FS)和操作系统(OS)-其可以适合于慢性疾病的管理,以改善健康结果并减少医疗成本。

[0081] (a)现场系统(FS)

[0082] HS的现场系统组件可以部署在各种监护点,包括但不限于诊所、社区点(例如学校、社区中心)、医院、医生办公室或个体的家。FS也可以使用任何数量的平台来监控疾病,例如免疫测定、PCR测定、实时PCR、微生物接种等。FS也包括标准医疗设备,例如测量体重的磅秤、血压装置、测量温度的温度计、测量身高的尺子等。在一些实施方案中,FS装置包含如本文描述的定制的便携式一次性使用盒。FS现场收集相关数据,而且将数据传送给OS。

[0083] 在一些实施方案中,现场系统包含打算部署在监控区域的检测装置。在一些实施方案中,FS实时分析体液样品,例如来自指尖采血的血液。该系统分析体液,用于通过检测

例如表明疾病状况的病原体、核酸、蛋白质、糖蛋白、脂质标记或其组合,以得到感染或疾病的证据。在一些实施方案中,FS同时测定多个标记,包括选定的抗原或病原体、针对该病原体的抗体、细胞内或细胞表面的蛋白质或糖蛋白,和指示感染个体对指定病原体(例如病毒株或其它微生物)的应答的细胞因子中的一个或多个。该系统也可以收集环境、人口统计、个人和生理学(例如体温、血压)信息。在一些实施方案中,此类信息通过图形触摸屏界面收集。个性化的内容可以通过远程系统分析,以利于实时缓解策略。

[0084] 在一些实施方案中,FS包括对体液进行测定的盒。该装置包括但不限于非重大风险装置,而且测定可以在适当的指导方针下验证,例如由美国联邦药物管理局(FDA)和/或国际协调会议(International Conference on Harmonization(ICH))提供的指导方针。本发明使用的盒在题为“POINT-OF-CARE-FLUIDIC SYSTEMS AND USES THEREOF”的美国专利申请号11/389,409、题为“REAL-TIME DETECTION OF INFLUENZA VIRUS”的美国专利申请号11/746,535和题为“MODULAR POINT-OF-CARE DEVICES, SYSTEMS, AND USES THEREOF”的美国专利申请号12/244,723中描述,而且在下面进一步详细描述。测量系统可以是自包含的,而且即使操作它们需要额外的材料,也是极少的。在一些实施方案中,FS系统唯一需要的是仪器的电源。在其它实施方案中,电源以电池、发电机、太阳能或其它便携式电源的形式,和FS一起提供。盒可以预先加载所需测定,而且在使用前需要极少的准备或无需准备。例如,一些或全部测定组件可以在部署前储存在冰箱中(例如在约4℃)。

[0085] FS平台可以运行任何目前在常规实验室基础设施中进行的适当测定。新的测定可以被快速转移并完全验证。在一些实施方案中,可以定制HS系统全新的测定,并在少于约三个月、二个月、一个月、3周、2周或少于约1周内验证。在一些实施方案中,在HS系统上运行的测定在FDA ICH指导方针下验证。

[0086] 现场系统可以放置在任意所需监护点,例如疑似或已知有感染或疾病风险的区域。监护点检测(POCT)被定义为近患者(near-patient)检测系统。示例性的监护点包括但不限于家、诊所、学校或商业中心。在一些实施方案中,FS部署在移动单元中。因此,应当理解,检测未必需要医学专家。为实现这点,FS可以被设计得简单易用,而且在带触摸屏的简单用户界面中提供所有的使用说明。在一些实施方案中,系统为不懂电脑的个体设计,以在其自家中自行检测。在这样的设置中,数据可以发送到远程系统,例如下面所述的操作系统,在那里官员或监控试验的其他人可以获悉阳性检测结果。在一些实施方案中,检测和数据分析是实时进行的,以便于可以立即实施遏制措施。

[0087] 在一些实施方案中,系统部署在公共地点。如果需要的话,可以培训标准公共健康员工来进行该检测。在一些实施方案中,系统被设计得让总培训时间在指定点最小化。例如,当前部署显示每个地点的培训应当不超过半小时,虽然补充的和进阶的培训可以酌情进行。在一些实施方案中,培训的个体可以转而培训其他人使用系统。FS可以在家中由未受过医学训练的患者成功地使用-因为检测被设计成全自动化的而且在仪器上使用了图形触摸屏界面,以让用户轻松完成检测过程。在一些实施方案中,用户需要操作的仅有步骤是:1)放置样品到盒中,例如痰或指尖采血,其可以由用户自身使用一次性使用的刺血针进行,就像在糖尿病控制中为监控葡萄糖使用的一样;和2)将盒插入到相伴的仪器中,如下面更详细描述。

[0088] 和本发明的FS一起使用的非限制性的定制的盒装置,在题为“POINT-OF-CARE-

FLUIDIC SYSTEMS AND USES THEREOF”的美国专利申请号11/389,409、题为“REAL-TIME DETECTION OF INFLUENZA VIRUS”的美国专利申请号11/746,535和题为“MODULAR POINT-OF-CARE DEVICES, SYSTEMS, AND USES THEREOF”的美国专利申请号12/244,723中描述。此类装置在下面进一步详述。

[0089] (b)操作系统(OS)

[0090] 从各个FS装置收集的数据可以通过网络连接安全实时地传送到操作系统,例如通过宽带、无线、卫星或蜂窝网络。本领域技术人员将意识到,网络通讯经常包含多个中继段(hop),例如,FS装置可以连接到无线局域网(WLAN),后者安全地通过宽带陆线连接到万维网。

[0091] 在一些实施方案中,操作系统包括一个或多个如本领域已知且市场有售的服务器。此类服务器可以提供负载平衡、任务管理和在一个或多个服务器或系统其它组件发生故障时进行备份的能力,以改善OS的可用性。如本领域已知的,也可以在存储和处理器单元的分布式网络上提供服务器,其中根据本发明的数据处理位于工作站例如计算机。OS组件的服务器可以包括数据库和系统处理器。数据库可以存在于服务器内,或它可以存在于该服务器可访问的另一台服务器系统上。因为数据库中的信息可能包含敏感信息,因此可以提供安全系统,该安全系统阻止未授权的用户取得数据库的访问权。

[0092] 在一些实施方案中,操作系统包含输入来自所需来源的数据的数据引擎,以缓解对流行或大流行提供指导。OS可以将源数据翻译成待分析的标准化格式。在一些实施方案中,数据引擎是自学习的并且实时地对多个集成数据集动态建模。这一OS建模方法提供数个益处。例如,模型可以被训练执行多种计算,包括但不限于:1)对个体和群体预测结果;2)考虑提议的干预策略对个体和群体的功效;和2)量化所推荐干预的社会经济效应。在一些实施方案中,远程用户可以通过远程界面得到OS。例如,用户可以通过安全的在线门户网站等访问OS。

[0093] 在从传送到软件门户的各个新数据点中不断学习的系统中,OS软件门户合并了自动建模。系统从而随时间延长变得预测性越来越高。在一些实施方案中,使用蒙特卡洛建模方法。蒙特卡洛方法依赖于重复随机采样以计算结果。蒙特卡洛模拟把概率分布函数的随机采样视为模型输入,以产生成百上千个可能的后果,而不是几个离散的场景。结果提供了出现不同后果的概率。在一些实施方案中,通过使用逆向搜索和集成的参数估算技术来实现解决方案和模型参数组的重拟合/精化。参见例如Sheela,1979-COMPUTER METHODS IN APPLIED MECHANICS AND ENGINEERING 19(1979)99-106;Moles等2003-Genome Res.2003 13:2467-2474;Rodriguez-Fernandez等BMC Bioinformatics 2006,7:483-500;Barthelmann等2000-Advances in Computational Mathematics 12:273-288。

[0094] 围绕流行病学数据的建模和模拟,有着丰富的文献。McKendrick模型的基础是随机过程(Birth Process),其产生一系列关于疾病的控制和传播的微分方程,这些微分方程可以被参数化、探讨并最终被优化。Chiang,C.L.,1978.An Introduction to Stochastic Processes and Their Applications.Robert E.Kreiger Publishing Co, Inc.Huntington,NY.第517页给出了过程的合理的直接分析。一旦在随机空间中建立过程,并适当地参数化,可以导出总体矩和/或消亡概率的显式表达。如果过程是直接的,这些表达可以以封闭形式或用数值建模和估算。

[0095] 如果群体足够大,使得随机变化与总群体大小和系统动力学相比较小,可以使用微分方程组对疾病状态的传播和发展建模。例如,Choi和Pak,*J Epidemiol Community Health*.2003年10月;57(10):831-5探究了SARS的简单SIR模型(易感的、感染的、移除的)。d'Onofrio,*Mathematical Biosciences* 179(2002)57-72探究了更复杂的模型——SEIR模型,用于解释暴露,特别是关于疫苗接种策略的优化。尤其是对于流感,Stilianakis等,*J Infect Dis*.1998年4月;177(4):863-73着眼于在疾病的发展和传播中的药物抗性的特定方面。疾病建模的其它方面包括传播和扩散动力学(FitzGibbon等,*MATHEMATICAL BIOSCIENCES* 128:131-155(1995)),数学和数值稳定性(Dwyer等,*The American Naturalist*,150(6):685-707;Inaba,*J.Math.Biol.*(1990)28:411-434)。

[0096] 在这些复杂系统的解决方案中,模拟是有价值的工具。有许多适宜模拟解决方案的模型。参见例如Longini等,1984,*Int J.Epidemiology*.13:496-501;O'Neill,2002.A Tutorial Introduction to Bayesian Inference for Stochastic Models Using Markov Chain Monte Carlo Methods.*Math Biosci*.180:103-114;Gibson, G.J.1997.Investigating mechanisms of Spatiotemporal Epidemic Spread Using Stochastic Models.*Am Phytopathological Society*.87:139-146。尤其关于模拟流感,参见Timpka等(2005)AMIA 2005Symposium Proceedings.729-733。在一些实施方案中,流行发展和传播的模型以及现有筛查和遏制策略被嵌入到成本有效性的健康经济学模型中。参见例如Brandeau等*Journal of Health Economics* 22(2003)575-598。

[0097] 根据本发明的简化的示例性模型表示在图1中显示。模型可以被配置为为流行/大流行政策管理描述传播、监测和缓解及其伴随的成本有效性。简要地,有风险的群体被分割成各种状态或状况(在图中由圆圈表示),在由多种可配置的参数修正的各个状态之间有通量组件,所述参数包括但不限于感染率、监测机制的手段和密度,和目前的政策决策。为了在决策过程中帮助政策制定者,可以由该模型计算现款支付和社会成本,例如QALY,并显示给政策制定者。

[0098] 图1中阐明的模型包含确定性非线性常微分方程的系统。各个节点(或状态)表示具有类似表型和疾病特征例如其传染性状态的个体的群体。各种状态也可以表示在不同地点的个体,例如在学校、工作场所、住院期间、隔离检疫或居家检疫的个体。多个年龄组,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个年龄组,通过模块结构表示,因此允许年龄特异性特征的规格。在一些实施方案中,与离散群内相反,模型在连续群内考虑年龄。在图中显示的连接节点的箭头表示从一种状态到另一种状态的通量。本文描述的模型参数来自多种来源,例如文献报道、患者数据、之前的爆发,而且可以按照需要基于数据进行估算。基于量化的不确定性,模型预测采集可能性的范围。当实施模型预测时,参数可以根据现场的实际结果不断实时调整。例如,各种缓解政策的有效性可能被重新评估,而且调整的特定现实世界结果应用于当前的具体受影响的群体。

[0099] 本领域技术人员将意识到,图1中显示的模型可以扩展为考虑任何数量的相关状态和参数。图2显示较大的模型表示。每个圆圈表示一类个体,而且每个箭头表示从一种状态到另一种状态的转化。从一种状态到另一种状态的转化可以考虑来自自然因素的变化,或来自干预例如治疗性处理的变化。模型也可以考虑不涉及疾病状态的转化,例如各组的群体相互作用的变化。例如,检疫的个体可能由接触社区转化为接触受限数目的个体,例

如,接触被限制到医疗工作者或其它照顾者。在流行开始时的模型参数可以源自最接近的先前疾病爆发的适用数据,其具有最接近的人口统计数据 and 地点类型(例如城市、乡村地区)。通过应用在本次流行内收集的数据,模型可以被不断精化,以逐步变得更好。

[0100] 接近图2的顶部,从左至右的流量以 P_i 、 S_i 、 $E1_i$ 、 $E2_i$ 、 $I1_i$ 、 $I2_i$ 、 R_i 和 D_i 行突出显示。这些状态表示疾病传播模型包含的预防性处理状态例如用抗病毒药预防性处理(P_i)、易感个体(S_i)、早期暴露个体($E1_i$)、后期暴露个体($E2_i$)、早期有症状的感染个体($I1_i$)、后期有症状的感染个体($I2_i$)、康复一并因此潜在地免疫一的个体(R_i),和死者(D_i)。个体可以从状态 $E2_i$ 转化成状态 A_i ,状态 A_i 表示目前社区中的无症状感染亚群。个体也可以转化成状态 V_i ,其表示疫苗接种。从接种过疫苗的状态,个体可以转化成清除的免疫状态 C_i ,或转化成失效的暴露状态 $E1_i$ 。通过考虑任何数量的个体 i ,模型可以采集流行传播的群体表示。延迟标准 $E2_i$ 和 $I2_i$ 适应疾病的时间依赖性传播。疾病传播模型上面的部分表示治疗政策的影响以及其对群体健康和疾病传播的作用,而疾病特异性传播下面的部分表示检疫缓解策略。模型纳入了主动的、用户定义的监测策略和用户定义的缓解策略与成本效益矩阵,以帮助制定决策。在一些实施方案中,模型考虑次优的疾病缓解。例如,甚至当发展中的疾病热点已定位时,在让该区域获得治疗剂和实施检疫方面可能存在后勤延迟。这些延迟可能使流行进一步发展而不缓解。模型可以考虑此类次优缓解。

[0101] 模型方程构成常微分方程组(ODE),该ODE具有如图2中的箭头所限定的适当参数化的流量系数。模型的基本形式由以下矢量ODE给出:

$$[0102] \quad dX/dt=f(X,t)$$

[0103] 其中 X 是维度化矢量,而函数 $f(X,t)$ 由如附图中所定义的混合参数和函数交互作用的矩阵来表示。在图中的模型里,对于维度化矢量有超过80个维度。本领域技术人员将意识到,函数 f 的矩阵的格式和分量可从图2和本文的说明推导出来。

[0104] 如本文所述,将上述方程组复制用于各个年龄组中的每一个。考虑一个具有七个年龄组的实例。在该实例中,针对给定的地理区域中的每一个,对七个集合的聚合模型加以复制。该模型继而可以被广义化,以考虑疾病在更大地区中的更广泛传播。例如,通过对混合矩阵和资源/成本表进行参数化,可以考虑跨地区旅行以及全国监测与缓解策略。

[0105] 在表1中,示出了由OS建模且呈现在图1和2中的各种状态:

[0106] 表1:对用于描述爆发的状态的描述和命名

[0107]

变量名	描述
S	易感个体
E1	早期暴露个体
E2	后期暴露个体
I1	早期感染个体
I2	后期感染个体
R	康复个体
D	死于感染及相关并发症的个体
A	无症状个体
T	用抗病毒药治疗的个体
T _q	用抗病毒药治疗并检疫的个体
P	用抗病毒药预防性处理的个体
V	接种过疫苗的个体
C	因疫苗接种而受保护的个体
H1	住院的早期感染个体
H2	住院的后期感染个体
QS	居家检疫的易感个体
QE1	居家检疫的早期暴露个体
QE2	居家检疫的后期暴露个体
QI1	居家检疫的早期感染个体
QI2	居家检疫的后期感染个体
QA	居家检疫的无症状者
QS _{iso}	在整个邻近地区检疫的易感者
QE1 _{iso}	在整个邻近地区检疫的早期暴露个体
QE2 _{iso}	在整个邻近地区检疫的后期暴露个体

[0108]

QI1_iso	在整个邻近地区检疫的早期感染个体
QI2_iso	在整个邻近地区检疫的后期感染个体
QA_iso	在整个邻近地区检疫的无症状者
Dv	可得到的药物剂量的量
Da	可得到的抗病毒药的量
Q1v	居家检疫的接种过疫苗的个体
Q1c	居家检疫的因疫苗接种而受保护的个体
Qr	居家检疫的康复的个体
Sm	根据缓解政策进行标记以便采取行动的易感者
E1m	根据缓解政策进行标记以便采取行动的早期暴露个体
E2m	根据缓解政策进行标记以便采取行动的后期暴露个体
Am	根据缓解政策进行标记以便采取行动的无症状者
I1m	根据缓解政策进行标记以便采取行动的早期感染个体
I2m	根据缓解政策进行标记以便采取行动的后期感染个体
Pm	根据缓解政策进行标记以便采取行动的预防性处理的个体
Vm	根据缓解政策进行标记以便采取行动的接种过疫苗的个体
Cm	根据缓解政策进行标记以便采取行动的受保护的个体
Rm	根据缓解政策进行标记以便采取行动的康复个体
St	标记以使用抗病毒药治疗的易感者
E1t	标记以使用抗病毒药治疗的早期暴露个体
E2t	标记以使用抗病毒药治疗的后期暴露个体
At	标记以使用抗病毒药治疗的无症状者
I1t	标记以使用抗病毒药治疗的早期感染个体
I2t	标记以使用抗病毒药治疗的后期感染个体
Ss	标记以进行监测的易感者
E1s	标记以进行监测的早期暴露个体
E2s	标记以进行监测的后期暴露个体
As	标记以进行监测的无症状者
I1s	标记以进行监测的早期感染个体

[0109]

I2s	标记以进行监测的后期感染个体
Ps	标记以进行监测的预防个体
Vs	标记以进行监测的接种过疫苗的个体
Cs	标记以进行监测的受保护的个体
Sm_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的易感者
E1m_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的早期暴露个体
E2m_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的后期暴露个体
Am_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的无症状者
I1m_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的早期感染个体
I2m_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫中的后期感染个体
Pm_iso	根据缓解政策进行标记以便采取行动的整个邻近地区检疫个体中的预防性处理的个体
N_Dv	施用的药物剂量的累积数目
N_Da	施用的抗病毒药的累积数目
N_QA	居家检疫的无症状者的累积数目
N_QS	居家检疫的有症状者的累积数目
N_TI	总感染个体的累积数目
N_I	未检疫的感染个体的累积数目
N_Idet	采取了一些行动的感染个体的累积数目
N_H	住院个体的累积数目
N_D	死亡的累积数目

[0110] 本发明的模型可以被配置为用以考虑所监控的个体、群体和疾病的许多特征。在一些实施方案中，在模型中考虑传染性。传染性，也叫做传播率，是指现有的感染个体向易感个体传播疾病的速率。在一些实施方案中，给予各个感染个体两个属性：基于个体年龄的年龄组 j ，和基于个体在社会中的混合模式的混合组 k 。混合模式包括但不限于例如在学校

或工作场所与社会上的其他个体自由混合,由于因生病导致的离职休假而造成的混合降低,等等。年龄组j的所有群体对群体年龄组i施加的传染力可以如下计算:

$$[0111] \quad \Lambda_i = \rho_i \beta \sum_k \sum_j \varphi_j \left(\Delta_{ij}^k \theta \frac{I_j^k}{N_j^k} + (1 - \theta) \frac{I_j^k}{N_i} \right)$$

[0112] 其中,

[0113] β 是传播率(每易感个体/感染个体/天)

[0114] θ 是限定不同年龄组之间混合的随机性的参数:如果 $\theta=1$,相互作用是完全相配的,如果 $\theta=0$,相互作用是完全随机的

[0115] ρ_i 是年龄组i中的个体的相对易感性

[0116] φ_j 是年龄组j的感染个体的相对传染性

[0117] Δ_{ij}^k 是权重因数,其计入了年龄组i的个体与年龄组j的个体和混合组k的个体之间潜在地引起传播的相互作用的相对程度的差异

[0118] I_j^k 是年龄组j的感染个体数目

[0119] N_j^k 是群体中年龄组j和混合组k的个体总数

[0120] N_i 是群体中所有年龄组的个体总数

[0121] 在传染力方程中,相互作用加权 Δ_{ij}^k 基于以下进行计算的:

[0122] 1. 年龄组i的个体在诸如工作场所、学校、家庭等不同地点与年龄组j和混合组k的个体在一起的时间

[0123] 2. 与年龄组i的个体发生潜在导致传播的接触的年龄组j和混合组k的个体的数目

[0124] 作为流行发展、或缓解政策的实施或流行发展和缓解政策实施的结果,以上参数中, ρ_j 、 φ_j 、 Δ_{ij}^k 、 I_j^k 、 N_j^k 可随时间动态变化。

[0125] OS模型可以包括许多缓解政策,当面对爆发时其指导医疗决策制定政策。这些政策可以针对例如地理位置和疾病或传染源之类的每个特定设置而建模,以最好地利用可得到的资源。各政策能够以可从历史数据中估算的现实功效/顺应性而实行。模型可以预测执行各种缓解政策的结果,从而向适当个体建议应对。在表2中,列出了示例性的非限制性缓解政策:

[0126] 表2:模型中表示的缓解政策

[0127]

社区/公共健康措施	<ol style="list-style-type: none"> 1. 个体卫生：洗手液、面罩等； 2. 扩大社交距离； 3. 医院卫生； 4. 学校/日托所关闭； 5. 关闭工作场所； 6. 关闭公共交通； 7. 居家检疫； 8. 地理区域检疫：例如邻近地区、村庄、城镇、城市； 9. 个体检疫；或 10. 限制旅行
药物预防	<ol style="list-style-type: none"> 1. 针对性预防，例如抗病毒 <ol style="list-style-type: none"> (a) 感染个体的家庭； (b) 感染个体的工作场所； (c) 针对性的条件：具有原发病症的个体；或 (d) 治疗感染个体的医疗工作者 2. 全体预防，例如抗病毒； 3. 针对性疫苗接种：单 或多个剂量；

[0128]

	<p>(a) 1-4 岁的儿童; (b) 5-14 岁的儿童; (c) 孕妇; (d) 15-30 岁的年轻成人; (e) 一线医疗应对人员; (f) 被识别为具有高死亡率风险的个体; (g) 老年人; 或 (h) 30-60 岁的中年个体。</p> <p>或</p> <p>4. 全体疫苗接种: 单一或多个剂量</p>
<p>处理</p>	<p>1. 治疗性给药, 例如抗病毒; 2. 住院(抗生素、抗发热剂、盐水等); 或 3. 检疫个体的抗生素处理</p>

[0129] 除了缓解政策以外, 当用多种不同技术进行监测时, OS模型可以纳入现场获得的结果。这些技术包括本文描述的盒系统、快速抗原检测、免疫荧光、免疫测定、实时PCR、病毒培养检测、生理学测量、尿和血液检查等。模型包括各种检测对来自无症状个体和有症状个体的样品的灵敏度和特异性的表达。另外, 不同检测的周转时间可以包括在模型中。

[0130] 取决于各个特定的系统, 各种形式的监测策略可以包括在模型中。在一个实施方案中, 监测包含对报告进行自愿检测的个体的检测。监测也可以对群体组进行, 所述群体组包括但不限于以下:

- [0131] • 1-4岁的儿童
- [0132] • 5-14岁的儿童
- [0133] • 孕妇
- [0134] • 15-30岁的年轻成人
- [0135] • 一线医疗应对工作者
- [0136] • 识别为高死亡率风险的个体
- [0137] • 老年人
- [0138] • 30-60岁的中年个体

[0139] 这些群体组中的每一个都可以使用任意检测方法或其组合来检测。为自愿检测而报告的无症状个体和有症状个体的不同比例也可以计入模型中。

[0140] 在另一个实施方案中, 监测包括以如终端用户所定义的任意监测政策的实施为基础的检测。模型采集的监测政策的类别包括但不限于以下:

- [0141] • 家庭监测: 基于指示确认的病例对整个家庭的检测
- [0142] • 学校监测: 基于指示确认的病例对学校儿童的检测

[0143] • 工作场所监测:基于指示确认的病例对员工的检测对于作为监测检测的结果而识别的确认病例,可以采取适当的检疫、预防或住院行动。

[0144] 在一些实施方案中,HS允许使用这些用于选择、参数化和/或探讨适当的流行模型的方法进行自动化分析,以提供最佳筛查和遏制策略。可以根据成本有效性健康经济学模型对该模型进行修正。在一些实施方案中,模型被配置为预测传染性病原体在各种各样的人类群体中的传播。模型可以考虑地区人口统计数据 and 个体风险因素。如下面更详细描述,在一个实施方案中,模型能够评估医疗缓解政策,包括但不限于:a)监测/检测策略;b)住院、在家隔离和检疫政策;c)预防性疫苗接种和治疗政策,例如抗病毒治疗;和d)扩大社交距离措施例如关闭学校和工作场所。

[0145] 除了传染爆发动力学以外,通过比较可替代的缓解方法,模型可以提供成本评估以及估计省出的质量修正生命年(QALY)。模型可以被配置为考虑非经济成本措施。模型可以被配置为基于经济成本、时间成本或其它因素调节不同错误的关联成本,以令模型产生的错误的成本最小化。例如,模型可以赋予误诊感染个体很高的成本,使得缓解策略没有付诸实施。然后可以调节模型,以有利地避免此类错误。类似地,慢性病症的误诊可能具有较小的成本,因为该个体可能在疾病还没有进展严重之前被再次检测。在流行情况下,预测可能不仅与个体的情况相关,而且与不同地区的人的群体相关。基于大的人口统计数据集,HS分析系统可以被配置为同时预测进行治疗和检测的风险和优化成本。例如,具有较低预期风险的地点可能比具有较高预期风险的地点采样要少。

[0146] OS具有内建的行动,当检测到某些事件时,该内建行动被触发。例如,当检测到感染个体时,警报可以传送给政府官员。可以设置规则,以在检测到病例时自动通过电话、电子邮件或传真通知临床医师。也可以通知受测个体及接触者,例如家庭成员、同事,或在过去数天、数周、数月或数年中曾与该个体接触的任何人。触发行动的规则可以在部署前或在监控期间定制,这取决于情况的需求。

[0147] OS模型也对从FS接收的数据进行合理性检查和异常检查。在一些实施方案中,当在数据中识别到变异或噪音时,采取行动。在一些实施方案中,检测到异常值时,对个体重复检测。

[0148] 在一些实施方案中,OS模型可以为个体和群体预测后果。在一些实施方案中,模型将预测与实际历史数据进行匹配—例如对感染的应答、对个体或群体的最佳治疗方案和预计的病毒传播与例如来自春季流感季的数据进行匹配。在一些实施方案中,模型考虑所提议的干预策略对个体和群体的功效,包括使用超前的抗病毒药治疗、反应性的抗病毒治疗、检疫、住院、针对性关闭以及在关键的旅馆、餐馆、学校、制造工厂和其它地点建立“安全区”。模型也可以量化所推荐的干预在各个情况时将会具有的社会经济效应(以现款支付的支出、拯救的生命、生产力的丧失天数等形式量化)。

[0149] 在一些实施方案中,也定制现场系统和OS,以对各种设置提供解决方案,其中系统可以改善后果并降低医疗成本。例如,FS和OS可以为制药和生物技术公司以及为消费者提供健康监控解决方案。

[0150] II. 健康保护的部署

[0151] 在一些实施方案中,健康保护包含完全集成的诊断/患者健康记录/电子医疗记录平台。部署的现场系统装置可以被配置为便携式的,并因此可以部署在多种监护点,包括但

不限于诊所、社区点(例如学校、社区中心)、医院、医生办公室或个体的家。如本文描述的,便携式FS装置可以被配置为与网络无线连接,仅需要任选电源线。在一些实施方案中,与测定试数据实时发送到的门户网站进行网络连接。FS系统可以部署在靠近看护中心的城市环境中,而且相同的装置可以以远程设置部署,例如,即使患者住处离最近的医疗诊所也很远。

[0152] FS测定的执行将在测定之间不同,但所有测定的开发目标都是高准确性,例如高特异性和灵敏度。在一些实施方案中,特异性大于约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或大于约99%。在一些实施方案中,特异性接近100%。在一些实施方案中,灵敏度大于约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或大于约99%。在一些实施方案中,灵敏度接近100%。测定的精确性能可以取决于许多因素,包括但不限于被检测的标记的性能,用户的技能和装置内在的测定性能。在一些实施方案中,FS系统被设计为对用户高度友好的,而且需要最低程度的技能即可操作。测定性能需要的时间也将基于部署的使用情况而异。各个系统是全定制的,以最佳地实现部署目标,所以所有的规格都被相应地设置。在一些实施方案中,测定以分钟级别运行,例如少于约30min、25min、20min、15min、10min、9min、8min、7min、6min、5min、4min、3min、2min或少于约1分钟。在一些实施方案中,HS在宽检验范围上优于当前集中的实验室检验分析。

[0153] 本发明的测定可以方便地检测一组标记。在一些实施方案中,本发明的测定将检测抗体和病毒载量,以提供对独立个体的状况的加强评估。测定也可以设计为检测感染的其它标记和对感染的应答,例如细胞因子产生水平,并因此将提供关于疾病严重程度的额外信息,建议个性化的治疗,而且还可以指出什么时候对阴性的初始筛选再进行确证试验是适当的。

[0154] 系统也可以被配置为检测至今尚未表征的突变型或其它株的感染。在识别这些株之前,炎症性标记的峰值可以提示个体感染了尚未被识别的株,从而允许潜在地快速遏制和识别病毒突变事件。然后可以相应更新防御措施(例如投资于疫苗接种)。

[0155] HS技术可配置得简单易用,并消除数据采样分析在现有情况下会出现的多个步骤(例如样品收集、运送、远程分析、决策制定)。结果,通过向中央监控点例如政府机构的中央监控点提供实时现场数据,HS可以提供更高的准确性和更快的决策。系统从而为最佳的医疗支持和指导提供了机会。例如,FS系统可以位于社区友好的位置,例如药店、学校、诊所或娱乐中心,使得市民可以如期望地容易接受检测和/或治疗,例如监控传染病例如流感。另外,因为装置可以是便携式的,社区工作者可以访问老年人和其它不能走动的人,或者在疑似感染例如流感时进行家庭访问。在一些实施方案中,对个体和群体的情况均分析所收集的数据。提供者、政府官员、医院等可以获得由部署的FS装置收集的测定数据。

[0156] 当HS被部署在目标地区例如地方、区域或全国的学校、社区中心、商业中心时,HS可以用来开发用于监控潜在的不良事件和卫生方面大流行的安全系统。FS装置也可以在高级筛查策略中使用,其中对大量个体例如每个有风险或疑似有风险的人可以以预防方式进行常规检测或因应对爆发而检测。由FS收集的数据在OS累积,OS然后汇集和管理集合的数据。在一些实施方案中,系统仅需要小份体液样品,例如指尖采血的血液、唾液或痰,由抽血引起的典型安全问题被极大地降低或消除。在一些实施方案中,实时数据用来帮助选择对

于指定情况的最佳生物标记测定。在一些实施方案中,预期性地选择大的测定菜单下的一个亚集作为分析物组。因此,适合流行早期(其可能注重抗原检测)的理想测定组可能在流行后期有变化,例如,寻找提供关于社区免疫的可能阶段的信息的抗体,该阶段可能与随后的流行病管理相关。

[0157] 监控传染病时,健康保护部署策略可以对源自最小数目预期初始爆发的有风险群体进行筛查和采样。在一些实施方案中,系统假设已发生的病例范围相同,以提供实际经验数据用于将疾病传播建模。

[0158] 指示病例可以潜在地传染任何数量的二次个体。二次个体的数目可以取决于指示病例的许多因素,包括但不限于年龄、活动性、生活状况、工作环境、社会化和地理位置。HS可以将这些因素及其它因素建模,以估计指定爆发的潜在传播。在非限制性的实例中,实际数据提示,典型指示病例可能感染50名其他个体。示例性的传染模式可包含4或5个家庭成员以及45或46名同事、朋友和感染者已接触到的其他人。在HS快速反应模型中,各个指示病例将需要25至50次二次筛选(与年龄组无关),以阻止与指示病例接触的人被感染并传播病毒。取决于指示病例和传染源的特征,可能需要5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100次二次筛选。在一些实施方案中,对指示病例超过100次二次筛选可能是必要的。

[0159] 在一些实施方案中,HS配备了初始量的FS装置盒,例如指示病例预期数量的约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。在一些实施方案中,系统针对每个预期指示病例数目提供约50倍的盒。如本文所述,每个盒可以用来测定一个体液样品。盒的充足程度提供了所需的主动遏制以缓解大流行。一旦基础设施激活,HS根据需要提供额外的按需运送。这一方案足以覆盖指示病例周围的有风险群体的筛查和采样。

[0160] 可以通过任何常见方法,例如在药店,获得药物处方,向个体提供装置。可以在学校、工作场所或其它目标区域将装置给予个体。装置也可以由医疗工作者手动分发。当装置被分发给个体时,个体的联系信息,包括但不限于手机、电子邮件地址、短信地址或其它无线通讯手段,可以在当时被输入OS组件的数据库并在其中与个体关联。OS系统可以包括脚本或其它程序,该脚本或其它程序可以检测出从检测装置生成的信号尚未送达OS系统,例如在指定时间内尚未送达,而且OS系统然后可以发送警报通知个体测定体液样品。

[0161] 因为健康保护的FS组件的便携性和大小,HS可以成为管理疾病和潜在健康危险的每日生活方式的一部分。在一些实施方案中,系统放置在家中和可容易得到的地点。实时数据收集和数据分析提供了快速主动的医疗系统,以应对突然的爆发。

[0162] HS系统可以预测疾病管理的最佳监测措施。HS系统可以尽可能早地识别爆发,以追踪和控制传播,从而使适当的快速缓解策略能够付诸实施。用于指定设置的模型可以被优化,从而考虑各种因素以提供最佳的监测和缓解策略。一个因素包括基于风险因素和症状的优先级测试,包括婴儿、儿童、孕妇、医疗人员、高危个体和老年人的优先级测试。另一个因素包括检测指示病例的密切接触者,例如在其中有确认或疑似病例的家庭、学校和工作场所的针对性检测。另外,系统基于各种因素例如灵敏度、特异性、周转时间(即,直至从试验得到结果的时间)来评估可替代的诊断试验的影响。在一些实施方案中,进行的测定包括盒测定、实时PCR、快速抗原检测、病毒培养和免疫测定中的一个或多个。在一些实施方案中,比较便宜的测定可以用于大量的二次测定以令费用最小化。基于这些数据,较小数目的

更昂贵但更敏感和特异性的试验可以用来检测挑选出来的个体。

[0163] 当HS检测到疑似感染个体时,不管个体有症状还是无症状,都可以用FS现场进行检测,而且结果和该个体的地点可以转发给OS,例如在中央监控点的中央服务器。在监控点,结果可以被显示,而且如果合适的话显示警报,以便可以开始遏制努力,包括FS组件的进一步部署和测试。在一些实施方案中,软件中包含的模型将自动建议疾病可能向哪里传播和资源将需要部署到哪里以控制疾病和进行进一步的现场监控。系统可以联系监测中涉及的个体,例如政府或医疗工作者,例如通过电话、传呼机、传真、电子邮件、短信或其它快速通讯形式。在一些实施方案中,HS提供的数据和分析被提供给官员和医疗专家,而不是个体用户。这帮助确保适当地进行医疗决策制定。

[0164] 本文描述的健康保护的一个优点是来自现场系统的测定结果可以基本上立即通讯传送给任何可能受益于该结果的第三方。例如,一旦FS装置取得的测量结果被通讯传送给OS,可以在操作系统组件上检测分析物浓度并将其传送给个体或可能需要采取进一步行动的医疗人员。这可能包括指示病例的识别。向第三方的通讯步骤可以如本文所述无线进行,而且通过将数据传送到第三方的手持装置,第三方可以实际上在任何时间和任何地点被通知测定结果。因此,在对时间敏感的情景下,如果可能需要紧急医疗行动,可在任何地点立即联系患者。

[0165] 本发明的系统可以被设计为连接不同的电子健康记录(EHR)系统和其它任何相关数据库的任意组合接口。此外,系统可以被配置为自动将目前以不同格式存在的数据翻译成一种标准格式。一旦系统输入并翻译了数据,其可以把信息集中到一个或多个存储库中,并让输入的数据通过预测性模型处理。以这一方式,系统可以编译和利用多种数据来源,以对爆发进行最佳建模并预测适当的遏制反应。那些模型从每个新数据点中学习,随时间而变得预测性越来越强。在一些实施方案中,模型识别出预测指定个体的疾病可能如何进展的模式。

[0166] 试行计划可以用来帮助精炼系统参数。在一些实施方案中,开发了初始筛查和遏制策略。然后在目标地区,例如镇区、邻近地区、医院或商业区,部署HS以试用该模型。利用该试行计划,可以测试作为建模工作基础的假设的稳固性,而且可以微调遏制策略。在一些实施方案中,微调由OS的学习算法自动进行。例如,建模软件包含模式识别技术,该技术允许不断地用发送到软件门户的每个新数据点对预测疾病传播的算法进行精炼。这样,系统随时间而变得预测性越来越强。在一些实施方案中,这些精炼甚至持续到试验阶段后的系统部署后。

[0167] 使用历史数据、归档样品甚至以及试验阶段开发了系统后,该系统可以放置在战略地点,以开始阻止任何爆发的传播。因为各个仪器可以处理为指定目标疾病定制的不同盒,例如所关注的特定流感株,相同系统可以用来控制和阻止病毒的传播,即使病毒发生突变。在一些实施方案中,盒包含基于蛋白质的试验,该试验测定炎症和对感染的响应,允许官员识别出严重感染,即使病毒突变,而且可以立即开发对新病毒株的特异性试验,并通过现存的基础设施和仪器进行部署。另外,为了监控传染病而部署的相同仪器之后可以用来监控其它健康相关问题,例如糖尿病、肥胖、心血管疾病和肿瘤例如癌症治疗。不同的盒和软件的其他模型可以围绕已经就位的HS系统定制。对于各个应用的数据的验证可以在部署前进行,而且通过学习输入数据来预先调整。

[0168] 对推荐的治疗的不顺应性可以破坏本发明的遏制策略的功效。这样,在一些实施方案中,本发明的系统可以用来监控患者的顺应性,并通知患者或其它医疗人员此类不顺应性。例如,服用作为医学治疗计划的一部分的药剂的患者,可以取体液样品,如本文所述对其进行测定,但是与指示已服用了多个剂量的药剂的已知特征相比,例如由系统检测到的代谢物浓度可能处于升高的水平。可以通过任何本文讨论的方法向患者或医疗人员通知此类不顺应性,包括但不限于通过手持装置例如PDA或手机通知,或通过也接收到不顺应性通讯的第三方例如医疗工作者来通知。此类已知的特征可以位于或存储在本文描述的外部装置中。

[0169] 在一个实施方案中,系统可以用来识别受益于治疗或被治疗损害的患者亚群。以这一方式,具有潜在毒性的药物可以仅对将受益于它的那些人施用。

[0170] 依据药物相关的不良事件,健康保护系统可以被放置在个体的住宅中。在一些实施方案中,HS用来监控急性状况(例如虚弱的或威胁生命的疾病)或慢性状况的治疗的安全性和功效。FS组件也可以被放置在中心位置例如药店,使得填写处方时可以检查个体。

[0171] 考虑到政府疾病管理系统和医疗公司的需求,已对糖尿病、感染和肿瘤学进行了病例研究。一种这样的研究的目的在于用于预防和逆转糖尿病的模式。建模数据证明了显著的成本节省,该成本节省与取消用于健康信息的血液和数据分析的集中基础设施而代之以使用包含放在各种监护点(包括家庭环境)的FS系统的本发明系统相关。本发明系统部分地通过限制运送成本、减少与运行分析相关的人员成本、减少与假阳性相关的成本、减少与等待结果相关的时间,从而实现成本节省。在各种建模环境中,除了在获得相关数据中节省的时间价值以外,HS系统会使与常规试验相关的成本降低大于估算的50%。

[0172] 5. 监控流感爆发

[0173] 一方面,本发明的系统被部署以监控和控制疾病爆发。HS在流感设置中是特别有益的,因为最初依赖于大量疫苗接种计划的遏制策略可能不足以有效控制爆发。流感A病毒株是根据在病毒表面上发现的两种蛋白质—血凝素(H)和神经氨酸酶(N)—分类的。所有流感A病毒都包含这两种表面蛋白,但由于病毒基因组中的快速基因突变,这些蛋白质的结构在病毒株之间有差别。已知在鸟中有16H和9N亚型,但在人类中通常仅发现一个亚组,例如H1、2和3以及N1和2。病毒株的致病性在亚型之间不同。例如通常称作“禽流感”或“鸟流感”的H5N1株最常影响鸟类,但最近该株在亚洲在人类中的爆发导致多达60%的感染者死亡。

[0174] 尽管流感疫苗可以帮助阻止传播,但变化中的流感亚型和突变令疫苗接种仅部分解决方案。例如,通常被称作猪流感的H1N1流感病毒是2009年大流行的原因。像H5N1一样,H1N1可以在人类中致病。美国疾病控制和预防中心(CDC)在www.cdc.gov/H1N1FLU/保留了关于2009年H1N1大流行的信息。CDC担心新的H1N1流感病毒可能在2009年导致特别严重的流感季,例如通过疾病广泛播散、看医生、住院和死亡。第一支H1N1疫苗最早可在十月中旬得到,而且可能直到秋季的更晚些时候,疫苗供给都还不足以治疗甚至最有风险的群体。因此,阻止广泛流行和公众恐慌的最佳方式是通过阻止病毒传播,特别是向有最高风险的那些人的传播,来控制病毒。

[0175] 一些政府已尝试了对严重急性呼吸系统综合征(SARS)有效的流感遏制方法,包括筛查发热或呼吸症状。但是,这些方法不足以针对性控制H1N1。一个问题是在发热或其它症状出现前至少一天,流感受害者可能已经接触了传染。在一些实施方案中,本发明的健康保

护不仅系统地检测有症状的那些人,而且检测其家庭成员和密切接触的工作伙伴。因此,感染的个体可以在他们有机会广泛传播感染之前得到治疗和隔离,从而降低流感的实际和心理影响。

[0176] 在2009年秋天,流感的传播和死亡率应该会通过阻止患者涌进急诊室进行检验和治疗而得到缓解。通过减少昂贵的急诊室和医院访问,通过适当地使用药物,以及通过降低医院中的病毒传播,潜在地可节省数亿美元。本发明的HS模型可以确定最佳干预策略和适当药物例如特敏福的施用时机。这些步骤可以减少医院和急诊室访问,并使人们能够更迅速地恢复工作。消除此类不必要的急诊室访问可以帮助阻止病毒的传播,并且降低住院和急诊室开销。

[0177] 流感例如H1N1和H5N1,可以使用FS监护点仪器由体液例如指尖采血的血液、痰、唾液或其组合检测。这些仪器可以放置在适当地点(例如家、学校、餐馆、初级监护室、牲畜设施等),而且可以在许多情况下部署,除电源以外无需当地的支持性基础设施。检测可以快速完成,例如在少于约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分钟内完成。在一些实施方案中,FS的结果被实时报告给OS中央监控点。基于血液或唾液的试验可以通过数种方法检测流感,包括使用病毒自身的特异性表位(例如血凝素和/或神经氨酸酶)的敏感抗体进行免疫检测。该试验可以区分各种类型的已识别的流感株,例如甲型流感、乙型流感、H5N1、H1N1等。该试验甚至在不同的株或遗传变异体的背景下可以检测特定病毒株的单独颗粒。该试验可以检测生物标记、病毒蛋白、外壳蛋白等。

[0178] 在一些实施方案中,该试验检测炎症标记和免疫应答标记,例如细胞因子,这允许临床医师确定感染的严重程度、个体的急性期和/或炎症性反应的程度。这可以例如帮助确定个体的合适治疗方案。检测对感染应答的能力使得可以表征感染,甚至是那些尚未被表征的病毒株感染。随着这样的病毒株被表征,可以定制特异性检验并添加到盒中。取决于所需的试验,新的检验可以立即、在数天内、数周内或大约数月内部署。

[0179] 目前有超过100种细胞因子/趋化因子,其调节是否协调具有临床意义。可以在本发明的系统和方法中使用的示例性的细胞因子包括但不限于BDNF、CREB pS133、总CREB、DR-5、EGF、ENA-78、嗜酸性粒细胞趋化因子、脂肪酸结合蛋白、FGF-碱性、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、GCP-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子GM-CSF(GM-CSF)、生长相关的致癌基因-角质形成细胞(GRO-KC)、HGF、ICAM-1、IFN- α 、IFN- γ 、白细胞介素IL-10、IL-11、IL-12、IL-12p40、IL-12p40/p70、IL-12p70、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-1ra/IL-1F3、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、干扰素可诱导的蛋白(10IP-10)、JE/MCP-1、角质形成细胞(KC)、KC/GRO α 、LIF、Lymphotoxin、M-CSF、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、MCP-1(MCAF)、MCP-3、MCP-5、MDC、MIG、巨噬细胞炎性(MIP-1 α)、MIP-1 β 、MIP-1 γ 、MIP-2、MIP-3 β 、OSM、PDGF-BB、激活时调节,正常T细胞表达和分泌(RANTES)、Rb(pT821)、Rb(总)、Rb pSpT249/252、Tau(pS214)、Tau(pS396)、Tau(总)、组织因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TNF- β 、TNF-RI、TNF-RII、VCAM-1和VEGF。在一些实施方案中,细胞因子是IL-12p70、IL-10、IL-1 α 、IL-3、IL-12p40、IL-1ra、IL-12、IL-6、IL-4、IL-18、IL-10、IL-5、嗜酸性粒细胞趋化因子、IL-16、MIG、IL-8、IL-17、IL-7、IL-15、IL-13、IL-2R(可溶性)、IL-2、LIF/HILDA、IL-1 β 、Fas/CD95/Apo-1和MCP-1。

[0180] 可以与本发明的系统和方法一起使用的炎症标记包括ICAM-1、RANTES、MIP-2、

MIP-1- β 、MIP-1- α 和MMP-3。更多的炎症标记包括粘附分子例如整合素 α 1 β 1、 α 2 β 1、 α 3 β 1、 α 4 β 1、 α 5 β 1、 α 6 β 1、 α 7 β 1、 α 8 β 1、 α 9 β 1、 α V β 7、 α 4 β 7、 α 6 β 4、 α D β 2、 α L β 2、 α M β 2、 α V β 3、 α V β 5、 α V β 6、 α V β 8、 α X β 2、 α II β 3、 α IELb β 7、 β -2整合素、 β -3整合素、 β -2整合素、 β -4整合素、 β -5整合素、 β -6整合素、 β -7整合素、 β -8整合素、 α -1整合素、 α -2整合素、 α -3整合素、 α -4整合素、 α -5整合素、 α -6整合素、 α -7整合素、 α -8整合素、 α -9整合素、 α -D整合素、 α -L整合素、 α -M整合素、 α -V整合素、 α -X整合素、 α -IIb整合素、 α IELb整合素；整合素相关分子例如 β IG-H3、Melusin、CD47、MEPE、CD151、骨桥蛋白、IBSP/涎蛋白II、RAGE、IGSF8；选择素例如E-选择素、P-选择素、L-选择素；和配体例如CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、PSGL-1、vitronectin、玻连蛋白受体、纤连蛋白、玻连蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白、ICAM-1、ICAM-3、BL-CAM、LFA-2、VCAM-1、NCAM和PECAM。更多的炎症标记包括细胞因子例如IFN- α 、IFN- β 、IFN- ϵ 、 κ 、 τ 和 ζ 、IFN- ω 、IFN- γ 、IL29、IL28A和IL28B、IL-1、IL-1 α 和 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30和TCCR/WSX-1。更多的炎症标记包括细胞因子受体例如常见 β 链、IL-3R α 、IL-3R β 、GM-CSF R、IL-5R α 、常见 γ 链/IL-2R γ 、IL-2R α 、IL-9R、IL-2R β 、IL-4R、IL-21R、IL-15R α 、IL-7R α /CD127、IL-1ra/IL-1F3、IL-1R8、IL-1RI、IL-1R9、IL-1RII、IL-18R α /IL-1R5、IL-1R3/IL-1R AcP、IL-18R β /IL-1R7、IL-1R4/ST2SIGIRR、IL-1R6/IL-1R rp2、IL-11R α 、IL-31RA、CNTF R α 、瘦素R、G-CSF R、LIF R α 、IL-6R、OSM R β 、IFN- α / β R1、IFN- α / β R2、IFN- γ R1、IFN- γ R2、IL-10R α 、IL-10R β 、IL-20R α 、IL-20R β 、IL-22R、IL-17R、IL-17RD、IL-17RC、IL-17B R、IL-13R α 2、IL-23R、IL-12R β 1、IL-12R β 2、TCCR/WSX-1和IL-13R α 1。更多的炎症标记包括趋化因子例如CCL-1、CCL-2、CCL-3、CCL-4、CCL-5、CCL-6、CCL-7、CCL-8、CCL-9、CCL-10、CCL-11、CCL-12、CCL-13、CCL-14、CCL-15、CCL-16、CCL-17、CCL-18、CCL-19、CCL-20、CCL-21、CCL-22、CCL-23、CCL-24、CCL-25、CCL-26、CCL-27、CCL-28、MCK-2、MIP-2、CINC-1、CINC-2、KC、CINC-3、LIX、GRO、胸腺趋化因子-1、CXCL-1、CXCL-2、CXCL-3、CXCL-4、CXCL-5、CXCL-6、CXCL-7、CXCL-8、CXCL-9、CXCL-10、CXCL-11、CXCL-12、CXCL-13、CXCL-14、CXCL-15、CXCL-16、CXCL-17、XCL1、XCL2和趋化素。更多的炎症标记包括趋化因子受体例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9、CCR-10、CXCR3、CXCR6、CXCR4、CXCR1、CXCR5、CXCR2、Chem R23。更多的炎症标记包括肿瘤坏死因子(TNF)例如TNF α 、4-1BB配体/TNFSF9、LIGHT/TNFSF14、APRIL/TNFSF13、淋巴毒素、BAFF/TNFSF13B、淋巴毒素 β /TNFSF3、CD27配体/TNFSF7、OX40配体/TNFSF4、CD30配体/TNFSF8、TL1A/TNFSF15、CD40配体/TNFSF5、TNF- α /TNFSF1A、EDA、TNF- β /TNFSF1B、EDA-A2、TRAIL/TNFSF10、Fas配体/TNFSF6、TRANCE/TNFSF11、GITR配体/TNFSF18和TWEAK/TNFSF12。更多的炎症标记包括TNF超家族受体例如4-1BB/TNFRSF9、NGF R/TNFRSF16、BAFFR/TNFRSF13C、骨保护素/TNFRSF11B、BCMA/TNFRSF17、OX40/TNFRSF4、CD27/TNFRSF7、RANK/TNFRSF11A、CD30/TNFRSF8、RELT/TNFRSF19L、CD40/TNFRSF5、TACI/TNFRSF13B、DcR3/TNFRSF6B、TNF RI/TNFRSF1A、DcTRAIL R1/TNFRSF23、TNF RII/TNFRSF1B、DcTRAILR2/TNFRSF22、TRAIL R1/TNFRSF10A、DR3/TNFRSF25、TRAIL R2/TNFRSF10B、DR6/TNFRSF21、TRAIL R3/TNFRSF10C、EDAR、TRAIL R4/TNFRSF10D、Fas/TNFRSF6、TROY/TNFRSF19、GITR/TNFRSF18、TWEAK R/TNFRSF12、HVEM/TNFRSF14和XEDAR。更多的炎症标记包括TNF超家族调节剂例如FADD、TRAF-2、RIP1、TRAF-3、TRADD、TRAF-4、TRAF-1和TRAF-6。更多的炎症标记包括急性期反应物和急

性期蛋白。更多的炎症标记包括TGF- β 超家族配体例如激活素、激活素A、激活素B、激活素AB、激活素C、BMP(骨形态发生蛋白)、BMP-2、BMP-7、BMP-3、BMP-8、BMP-3b/GDF-10、BMP-9、BMP-4、BMP-10、BMP-5、BMP-15/GDF-9B、BMP-6、Decapentaplegic、生长/分化因子(GDF)、GDF-1、GDF-8、GDF-3、GDF-9、GDF-5、GDF-11、GDF-6、GDF-15、GDF-7、GDNF家族配体、Artemin、Neurturin、GDNF、Persephin、TGF- β 、TGF- β 、TGF- β 3、TGF- β 1、TGF- β 5、LAP(TGF- β 1)、潜在性TGF- β bp1、潜在性TGF- β 1、潜在性TGF- β bp2、TGF- β 1.2、潜在性TGF- β bp4、TGF- β 2、Lefty、MIS/AMH、Lefty-1、Nodal、Lefty-A、激活素RIA/ALK-2、GFR α -1/GDNF R α -1、激活素RIB/ALK-4、GFR α -2/GDNF R α -2、激活素RIIA、GFR α -3/GDNF R α -3、激活素RIIB、GFR α -4/GDNF R α -4、ALK-1、MIS RII、ALK-7、Ret、BMPR-IA/ALK-3、TGF- β RI/ALK-5、BMPR-IB/ALK-6、TGF- β RII、BMPR-II、TGF- β RIIb、内皮因子/CD105和TGF- β RIII。更多的炎症标记包括TGF- β 超家族调节剂例如无羊膜(Amionless)、NCAM-1/CD56、BAMBI/NMA、Noggin、BMP-1/PCP、NOMO、Caronte、PRDC、Cerberus 1、SKI、腱蛋白、Smad1、腱蛋白样1、Smad2、腱蛋白样2、Smad3、COCO、Smad4、CRIM1、Smad5、Cripto、Smad7、翅上横脉缺失-2、Smad8、Cryptic、SOST、DAN、潜在性TGF- β bp1、核心蛋白聚糖、潜在性TGF- β bp2、FLRG、潜在性TGF- β bp4、卵泡抑素、TMEFF1/脑肿瘤抑癌蛋白-1、卵泡抑素样1、TMEFF2、GASP-1/WFIKKNRP、TSG、GASP-2/WFIKKN、TSK、Gremlin和Vasorin。更多的炎症标记包括EGF配体例如双调蛋白、LRIG3、乙胞素、神经调节蛋白-1/NRG1、EGF、神经调节蛋白-3/NRG3、Epigen、TGF- α 、表皮调节素、TMEFF1/脑肿瘤抑癌蛋白-1、HB-EGF、TMEFF2和LRIG1。更多的炎症标记包括EGF R/ErbB受体家族,例如EGF R、ErbB3、ErbB2和ErbB4。更多的炎症标记包括纤维蛋白原。更多的炎症标记包括SAA。更多的炎症标记包括神经胶质标记,例如 α .1-抗胰蛋白酶、C-反应蛋白(CRP)、 α 2-巨球蛋白、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、Mac-1和F4/80。更多的炎症标记包括髓过氧化物酶。更多的炎症标记包括补体标记例如C3d、C1q、C5、C4d、C4bp和C5a-C9。更多的炎症标记包括主要组织相容性复合体(MHC)糖蛋白,例如HLA-DR和HLA-A、D、C。更多的炎症标记包括小神经胶质标记,例如CR3受体、MHC I、MHC II、CD31、CD11a、CD11b、CD11c、CD68、CD45RO、CD45RD、CD18、CD59、CR4、CD45、CD64和CD44。更多的炎症标记包括 α .2巨球蛋白受体、成纤维细胞生长因子、Fc γ RI、Fc γ RII、CD8、LCA(CD45)、CD18、CD59、Apo J、凝聚素、2型纤溶酶原激活物抑制剂、CD44、巨噬细胞集落刺激因子受体、MRP14、27E10、4-羟基壬烯醛-蛋白偶联物、I κ B、NF κ B、cPLA₂、COX-2、基质金属蛋白酶、膜脂过氧化和ATP酶活性。HSPC228、EMP1、CDC42、TLE3、SPRY2、p40BBP、HSPC060和NAB2,或HSPA1A、HSPA1B、MAPRE2和OAS1表达的下调、TACE/ADAM17、 α -1-酸性糖蛋白、血管生成素-1、MIF、血管生成素-2、CD14、 β -防御素2、MMP-2、ECF-L/CHI3L3、MMP-7、EGF、MMP-9、EMAP-II、MSP、EN-RAGE、一氧化氮、内皮素-1、骨激活素/GPNMB、FPR1、PDGF、FPRL1、穿透素3/TSG-14、FPRL2、Gas6、PLUNC、GM-CSF、RAGE、S100A10、S100A8、S100A9、HIF-1 α 、P物质、TFPI、TGF- β 1、TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4、TLR4、LBP、TREM-1、白三烯A4、水解酶TSG-6、脂笼蛋白-1、uPA、M-CSF和VEGF。

[0181] 也可以测量每个个体的生理学数据并由FS仪器或监护点通讯传送给OS。此类数据可以包括但不限于体温、心率/脉搏、血压、血氧计信号、体重、水份潴留、体积描记信号、呼吸频率、脂肪含量、水含量、血液灌注、活动性、体位、生物电阻抗、心电图(ECG)或皮肤电反应。

[0182] 在一些实施方案中,所述试验用于检测针对特定病原体或标记的宿主抗体。检测

此类抗体时一个潜在的问题是干扰,这可以在过去曾经接种流感疫苗的个体中发生。在此类情况下,血液中的高滴度流感抗体可能干扰测定。流感病毒主要在肺中复制,并因此可以在例如痰、鼻灌洗液和唾液中检测到。因此,基于唾液的样品也可以在监护点处理以供验证。据信流感颗粒表面上的血凝素(H抗原)抗原帮助病毒进入靶细胞。血凝素可以结合红细胞而且在适当条件下引起红细胞凝集。因此,血液中的红细胞可以充当病毒的富集剂。这一现象可以在针对病毒的试验中利用,因为红细胞可以在分析血样前富集。此外可以在测定盒中在适当表面上收集(并富集)红细胞,从而呈递大量病毒以供分析和检测。

[0183] 任何医学筛查或诊断试验的两个关键的评价标准是灵敏度和特异性,毫无例外地使用这些标准来衡量该试验是否能准确检测所有受影响的个体,并且没有错误地包括未患有目标疾病的个体(预测价值)。

[0184] 真阳性(TP)结果表示试验是阳性的而且存在病症的情况。假阳性(FP)结果表示试验是阳性的但不存在病症的情况。真阴性(TN)结果表示试验是阴性的而且不存在病症的情况。假阴性(FN)结果表示试验是阴性的但存在病症的情况。在这里:灵敏度 = $TP/(TP+FN)$; 特异性 = $TN/(FP+TN)$; 而且阳性预测值 = $TP/(TP+FP)$ 。

[0185] 灵敏度是一种试验在被检测的个体中正确检测出目标疾病的能力的指标。灵敏度差的试验产生高比率的假阴性,即,患有疾病但被错误识别为未患有该特定疾病的个体。假阴性的潜在危险是患病个体将在一段时间内保持未被诊断和未治疗,在此期间疾病可能进展到更晚期,此时治疗(如果有的话)的效果较差。灵敏度低的试验的一个实例是针对HIV的基于蛋白质的血液试验。这一类型的试验显示差的灵敏度,因为它在疾病完全确立而且病毒已大量入侵血流之前不能检测出病毒的存在。相反,灵敏度高的试验的一个实例是使用聚合酶链反应(PCR)检测病毒载量。灵敏度高是因为这一类型的试验可以检测到非常少量的病毒。当错过诊断的后果很严重时,高灵敏度是特别重要的。

[0186] 另一方面,特异性是一种试验准确识别没有疾病状态的患者的能力的指标。特异性差的试验产生高比例的假阳性,即,被错误识别为患有疾病的个体。假阳性的一个缺点是它们强制患者经历不必要的医学治疗及其伴随的风险、情感和财务压力,而且这对患者的健康会有不利影响。当与进一步的诊断程序或进一步的医疗干预相关的成本或风险非常高时,特异性是重要的。

[0187] 在一些实施方案中,HS进行多个测定,以改善测定的灵敏度和/或特异性。例如,疾病监控的灵敏度和特异性可以得到增强。在一些实施方案中,对一个个体测定多个身体样品。例如,对先前已接种过流感疫苗者,基于唾液和血液(指尖采血)的试验可以同时进行。检测多个样品可以增加识别感染的机会。另外,控制假阴性以让遏制最大化也是重要的。在一些实施方案中,本发明通过在每个检测盒内包括对炎症和感染标记二者的检测来解决假阴性。当流感检测为阴性但这些其它标记强烈提示流感时,可以包括针对该特殊患者亚集的确证试验。本文中对于各种疾病设置披露了多种示例性的标记组,也被称作检测菜单。技术人员将意识到,使用多个测定和/或生理学参数以改善灵敏度和/或特异性并不限于这些示例性的实施方案,只要是可以有效监控许多疾病和障碍的技术就可以。

[0188] 在一些实施方案中,由FS单元提供的HS的分散检测能力可以早期识别已确认患有流感病例的人,即“指示病例”,然后询问这些识别的个体的所有密切接触者。考虑到这样的接触网络,控制流行传播理想地需要快速部署、识别,以及在暴露的和/或无症状的感染群

体中超前行动。HS提供一种用来进行这些操作和阻止疾病传播的系统。

[0189] 可以部署健康保护系统以监测和遏制流感的爆发。HS可以以多种设置部署,例如以当地、地区或国家水平部署。对于指定设置,OS可以使用计算机建模,以模拟各种部署策略,来最佳地控制流感或其它病症,而且可以针对每个设置进行优化。在一些实施方案中,该模型包含流行病学模型,其包括多种适当的参数,用以将预期的和/或控制的爆发建模。在一些实施方案中,该系统使用蒙特卡洛模拟来检测筛查和遏制策略范围,然后针对成本/收益比等对其进行分析。例如,该系统可以计划在哪里和如何部署有限的资源,例如医疗人员、治疗性处理和疫苗。OS模型可以针对将被监控的设置预先加载群体和个体的特定信息。这些因素包括但不限于潜伏期、易感群体的连接性、感染方式、病毒的毒力、死亡率和住院率、疾病发病率、传播方式、感染率、治疗干预结果、疫苗功效以及抗病毒治疗(例如特敏福)的有效性或对它的抗性。被监控个体的参数包括但不限于年龄、性别、社会接触(居住安排、家庭、同事等)、既往病史、一般健康(例如其它已存在的病症)等。一旦系统被部署,模型参数可以不断更新。

[0190] FS仪器被部署为与配置的OS联合运行。在一些实施方案中,来自FS的数据通过软件门户提供给OS。远程OS然后可以进行所需计算。通常,FS系统被部署在选择热点。在一些实施方案中,OS模型用于指导FS仪器的最佳部署。最佳和热点位置包括但不限于人们聚集的区域,例如购物区、学校和工作场所。也针对病人聚集的地点,包括但不限于诊所、药店和医院。在一些实施方案中,如本文所述,FS装置部署在家中。

[0191] 一旦部署,FS系统被用于检测个体。在一些实施方案中,这包括检测疾病抗原例如病毒外壳蛋白。分析物也包括作为疾病标记的宿主蛋白质,例如免疫标记,包括细胞因子,和指示感染仍在进行的炎症性标记。在传染病源检测和状态评估以及患者预后中,可能希望能够同时测定多个分析物。例如,这增加了检测到疾病的机会,因为任一单一分析物可能不被发现处于异常水平。多个分析物的测定也降低了噪声值,而且在疾病监控中可以让系统更精确。

[0192] 下表介绍了用于检测H1N1病毒的实例菜单,H1N1病毒也称作猪流感:

[0193] 表3

[0194]

标记	样品	指征
H1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染
N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染
H1:N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染
IgM 抗-H1	血液	对感染的初次应答
IgM 抗-N1	血液	对感染的初次应答
IgG 抗-H1	血液	先前感染
IgG 抗-N1	血液	先前感染
IgA 抗-H1	痰/唾液/鼻灌洗液	先前感染
IgA 抗-N1	痰/唾液/鼻灌洗液	先前感染
IgG 抗-H1:H1	血液	先前感染+当前感染

[0195]

IgG 抗-N1:N1	血液	先前感染+当前感染
细胞因子	血液	急性过程
C-反应蛋白	血液	急性过程

[0196] 在上表中,“Ab:Ag”表示抗体(Ab)和抗原(Ag)之间形成的复合物。例如,“IgG抗-H1:H1”表示宿主IgG抗-H1抗体和流感血凝素H1抗原之间的复合物。监控不同的流感株时,菜单将相应调整。例如,用于监控H1N5病毒的菜单将包含N5抗原和抗N5抗体的检测。

[0197] IgM对比IgG或IgA抗体的检测可以用来确定个体是否之前暴露于目标流感颗粒。IgM抗体在首次暴露于免疫原感染后的数天内快速生成。当先前已经暴露过的个体遭遇具有类似或相同抗原特征的第二传染源时,非常迅速地产生IgG和IgA抗体。该二次应答一般比原始IgM应答强得多而且更具特异性。在初次感染和在非常严重的感染中,活跃的病毒更可能存在于血液中而且可直接检测。在存在抗体的继发感染中,抗体通常比抗原过量,而且对于免疫测定方法而言抗原可能被掩蔽。在一些实施方案中,抗原和抗体形成的复合物使用夹心免疫测定来检测,其中一种试剂针对抗原而另一种针对IgG。一旦个体产生IgG和IgA抗体,它们可能在感染已消除后仍在血液中被检测到。

[0198] 如表3中所示,菜单也可以包括作为免疫应答和/或炎症的标记的一种或多种细胞因子。目标细胞因子包括但不限于IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10和TNF α 。例如上述这些细胞因子可能在病毒感染的早期大量产生。在一些情况下,这些标记的水平将快速升高和下降。关于患者状态和预后的有价值的信息可以通过对一种或多种细胞因子进行连续测定而获得。例如,起源于病毒和细菌的发热可以通过测定细胞因子水平的变化而加以区分。一项最近的研究发现“CRP速率”(CRP_v)(定义为急诊室就诊时的血液C-反应蛋白和发热发作以来的小

时数之间的比率)可以用来区分急性细菌性和非细菌性发热性疾病。Paran等,C-reactive protein velocity to distinguish febrile bacterial infections from non-bacterial febrile illnesses in the emergency department,Crit Care.2009;13(2):R50。该研究也发现其它急性期蛋白例如IL-1、IL-6和TNF- α 的血液水平与CRPv相关。

[0199] 流感标记的检测水平在表4中显示:

[0200] 表4:流感生物标记的阈值或行动水平

[0201]

标记	样品	水平
H1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	ng/mL
N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	ng/mL
H1:N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	ng/mL
IgM 抗-H1	血液	ug/mL
IgM 抗-N1	血液	ug/mL
IgG 抗-H1	血液	ug/mL
IgG 抗-N1	血液	ug/mL
IgA 抗-H1	痰/唾液/鼻灌洗液	ug/mL
IgA 抗-N1	痰/唾液/鼻灌洗液	ug/mL
IgG 抗-H1:H1	血液	ug/mL
IgG 抗-N1:N1	血液	ug/mL

[0202]

细胞因子	血液	10 x 增加
C-反应蛋白	血液	10 x 增加

[0203] 表3和4中的示例性标记对应于检测H1N1的菜单。检测特定标记的阈值水平在表4中显示。当在时间进程内进行测定时,可以检测到例如细胞因子或C-反应蛋白等标记的倍增。在这里,10x变化被认为是事件的指示。当无法得到个体的时间进程数据时,倍数变化可以通过与参考阈值进行比较来确定。例如,指定标记的检测水平可以与一般健康群体中该标记的平均水平进行比较。将意识到,不同的流感株例如H5N1、H3N2等,可以使用适当的分析方法检测。

[0204] 当检测到指定标记时,OS推荐的针对流感的行动过程在表5中显示。

[0205] 表5:疑似猪流感行动矩阵

[0206]

标记	样品	指征	行动
H1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染	检疫
N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染	检疫
H1:N1	血液/痰/唾液/鼻灌洗液	感染	检疫
IgM 抗-H1	血液	对感染的低应答	检疫
IgM 抗-N1	血液	对感染的低应答	检疫
IgG 抗-H1	血液	先前感染	无
IgG 抗-N1	血液	先前感染	无
IgA 抗-H1	痰/唾液/鼻灌洗液	先前感染	无
IgA 抗-N1	痰/唾液/鼻灌洗液	先前感染	无

[0207]

IgG 抗-H1:H1	血液	先前感染+当前感染	检疫
IgG 抗-N1:N1	血液	先前感染+当前感染	检疫
细胞因子	血液	急性过程	检疫
C-反应蛋白	血液	急性过程	检疫
药物抗性	任意	病毒突变	特殊
毒力基因	任意	危险病毒株	特殊
温度升高	NA	感染	检疫

[0208] 如上,表5中的实例强调了H1N1猪流感。将意识到,不同流感株例如H5N1、H3N2等,可以使用适当的分析方法检测。进一步地,行动将取决于许多因素,包括但不限于预期的毒力、传播、治疗成本等。例如,对强毒株可能需要检疫,但对不那么严重的爆发就不需要。对药物抗性的推荐行动方案可以取决于药物。在流感设置中,对奥司他韦(Tamiflu®)的抗性可能是特别重要的。奥司他韦是口服的活性抗病毒药物,充当神经氨酸酶抑制剂。该药物通过制止化学切割与新生成的病毒与其宿主细胞的连结,在身体中减缓了流行性感(流感)病毒在细胞间的传播。它可以用于甲型和乙型流感两种。抗性可以通过许多方法检测,例如,功能测定(培养)或遗传标记的识别。扎那米韦也用于治疗流感感染。

[0209] 具体的流感病毒株可以使用夹心测定形式检测。可以使用许多测定配置。图3阐述了对H1N1抗原的测定,阐述了四个不同测定类型的夹心复合物。技术人员将理解,类似方法可以用来检测其它病毒株,例如H5N1、H2N3等。显示的是用于检测H1N1病毒(病毒颗粒上各具有数个拷贝)的四个测定配置的终反应产物。该测定包括:1)向含有针对一种病毒表面抗原(H1,N1)的抗体的捕获表面加入样品,例如血液、血清、唾液或鼻灌洗液;2)加入酶标记的

针对一种表面抗原的抗体；和3)洗涤该表面，以除去未结合的病毒颗粒。不同的测定配置可以检测各种颗粒。配置 α -H1/ α -N1和 α -N1/ α -H1将检测H1N1病毒，配置 α -H1/ α -H1检测任意具有H1抗原的病毒，而配置 α -N1/ α -N1检测任意具有N1抗原的病毒。用来检测该试验的盒系统在2007年5月9日提交的题为“REAL-TIME DETECTION OF INFLUENZA VIRUS”的美国专利申请11/746,535中描述。

[0210] 夹心试验也可以用来检测针对流感株的宿主抗体，例如，针对H1N1猪流感的人抗体。此类试验的第一实施方案在图4A中显示。在该图中，测定捕获相具有附着在固相上的针对病毒抗原的抗体。病毒颗粒(抗原)可以被固相捕获，而检测试剂，例如碱性磷酸酶标记的针对病毒抗原的抗体，可以用来检测宿主抗体。该试验被配置为抗原测定。通过将病毒抗原加入到样品例如体液例如血液或血浆中，并比较添加和未添加抗原的试验响应，来检测抗体。抗病毒抗体可以通过向患者样品中加入(掺加)已知的、固定量的病毒或病毒抗原而测定。孵育后，掺加的样品在针对病毒抗原的试验中使用。如果存在抗体，试验将显示测定的抗原下降(低掺加回收)。可以滴定稀释的样品或掺加抗原的水平，以给出抗体的定量值。当存在针对病毒抗原的抗体时，不添加抗原时有极少或没有信号生成。与掺加了抗原的抗原阴性对照样品的响应比较，添加抗原时存在抗体的样品的响应降低(或零)。也就是说，抗原“掺加回收”低或为零。如果“掺加回收”大于零，可以由掺加回收推断抗体量。也可以通过使用渐增的抗原掺加直到获得试验响应来滴定样品中的抗体。技术人员将意识到，该试验适合于检测针对其它病毒株例如H5N1的宿主抗体。该方法也适合于检测针对任何适当抗原例如其它微生物的宿主抗体。

[0211] 用来检测针对流感病毒颗粒的宿主抗体的另一种配置在图4B中图解显示。这是一种直接检测方法。在这一实施方案中，试验捕获相具有附着在固相上的病毒抗原，而且使用包含碱性磷酸酶标记的抗人免疫球蛋白抗体的检测试剂。如本文所述，理想的宿主抗体模式(ideotype)可以确定宿主是以前未接触过该抗原(检测到IgM抗体)还是具有先前暴露(检测到IgG或IgA抗体)。通过使用对免疫球蛋白种类(例如IgM、IgG、IgA等)特异性的抗体，可以确定抗体类型。该试验包括：1)将样品和结合了病毒和/或病毒抗原的捕获表面一起孵育；2)洗涤该表面，以除去未结合的IgG，然后3)和酶标记的对IgG或IgM特异性的抗人免疫球蛋白一起孵育；4)洗涤以除去未结合的酶标记的抗体；和4)和底物一起孵育。图4B显示了第四步骤后的试验状态。

[0212] FS系统用于随时间监控分析物和其它个体参数(血压、体温、体重等)。在一些实施方案中，按设置时间表对个体进行检测，例如，可以至少每1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、13h、14h、15h、16h、17h、18h、19h、20h、21h、22h、23h、24h、36h、2天、3天、4天、5天、6天、1周、10天、2周、3周、4周、1个月、5周、6周、7周、8周、2个月、9周、10周、11周、12周、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或至少每年进行一个或多个试验。在个体之间和在不同疾病之间，检测频率可能不同。例如，认为有风险的那些人，例如学校儿童、老年人、医疗工作者和医生，可以更频繁地检测。在一些实施方案中，OS指导检测频率。例如，OS可以识别有风险的那些人，并安排更频繁的检测。检测也可以实时或半实时地安排。例如，一旦识别出指示病例，可以立即检测与指示病例有社会接触的其他个体并在此后更频繁地检测。在一些实施方案中，在风险增加的热点中增加检测频率。在一些实施方案中，检测频率随风险缓解而降低，从而节省资源。

[0213] 如提到的,多种现场装置可以与本发明的系统和方法一起使用。OS可以指导FS装置的最佳部署。在一些实施方案中,随着威胁的变化,试验类型随时间而调整,例如,以监控不同的分析物。在一些实施方案中,随着威胁的变化,一种或多种样品类型随时间而调整。另外,已使用PCR技术例如实时PCR检测血液中的病毒核酸。在一些实施方案中,使用如本文描述的多样品类型的盒。这些盒能够对超过一种样品类型进行处理和分析有限数目的分析物,例如,处理并分析血液、富集的红细胞、痰、唾液、鼻灌洗液或其它体液中的一种或多种。在一些实施方案中,使用如本文描述的多分析物盒。这些盒可以分析单一类型样品中的多种分析物。当在指定设置中认为最佳时,可以在指定设置中使用这两种类型的盒。

[0214] 如本文所述,部署的FS系统用于使用选择的试验来检测选择的样品类型,而且将结果报告回OS系统。在评估个体可能的流感感染中,随时间进行一系列测定是有利的。基于早期测定,理想的分析物组可以改变,以优化测定系统收集的信息。使用此类纵向测定允许计算分析物水平的变化趋势,该趋势提示疾病进程趋势。在一些实施方案中,本发明的纵向测定考虑来自特定个体的动态数据和在先前流行中收集的群体信息。在一些实施方案中,也针对来自暴露于当前流行的个体群组的数据对模型进行调整。

[0215] 遭遇感染时,OS监控感染发病率的输入数据,并且提供评估和遏制建议。观察到感染时,通知适当的关系人,例如个体、其社会接触者、医疗工作者和政府官员。在一些实施方案中,使用OS推荐的行动方案来控制病毒的传播。在一些实施方案中,行动方案包括对感染个体提供治疗性处理。在一些实施方案中,对与感染个体接触的那些人施用预防性处理。可以包括疫苗接种。在一些实施方案中,取决于爆发的严重程度,感染个体可以被检疫。与感染个体有接触的那些人也可以被检疫。

[0216] FS和OS自始至终持续监控,而且用输入信息不断更新OS数据库。在一些实施方案中,OS响应现实世界的测量调整推荐的行动方案。以这一方式,本发明的健康保护提供对检测到的爆发的动态响应。一旦爆发已被控制,系统的FS组件可以迁往其他热点等。

[0217] 6. 监控传染病

[0218] 应当意识到,如上所述的本发明的系统除流感以外还可以用于监控许多传染病的发病率。例如,可以部署HS以在资源有限的区域例如乡村或偏远地区或发展中国家监控和阻止传染病的传播。在一些实施方案中,HS用来监控获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、结核(TB)和/或疟疾。AIDS是由人免疫缺陷病毒(HIV)引起的人免疫系统的疾病。HIV通过粘膜或血流与包含HIV的体液例如血液、精液、阴道分泌物、尿道球腺液和母乳的直接接触而传播。该疾病也因为分享用来注射违禁药物的已被污染的注射器而传播。AIDS逐步降低免疫系统效力并且使个体对机会性感染和肿瘤易感。免疫系统的这一弱化加剧了TB和疟疾的风险。结核是由分枝杆菌例如结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的常见且经常致命的传染病。结核主要存在于肺中,当感染个体咳嗽、打喷嚏或吐痰时通过空气传播。疟疾是原生动植物寄生虫引起的媒介携带的传染病,通过传染性的雌性按蚊(*Anopheles*)的叮咬传播。AIDS、TB和疟疾每年各导致超过一百万人死亡,主要在发展中国家。可以获得对这些传染源的治疗,但是治疗花费变化很大。TB和疟疾治疗相对便宜,但AIDS治疗可能是昂贵的。对于所有这些病原体,药物抗性可能是一个问题。

[0219] 在一些实施方案中,部署HS系统以监控和限制包括AIDS、TB和疟疾在内的传染病的传播。在一些实施方案中,健康保护的这一配置在发展中国家部署。一般基础设施可以是

类似于上面对流感描述的方式。输入模型的数据可以包括对疾病施用的各种药物和药物组合的药代动力学和药效学(PK/PD)数据。FS系统也可以包括药物抗性的试验。该系统也可以收集个体药物治疗顺应性的信息。系统从而可以估计各个个体的最佳治疗方案。考虑到个体的特征,一个人可以用目的是积极治愈或停止疾病发展的药物方案进行治疗。另一个个体可能被给予一种治疗,该治疗对于达到快速治愈来说不是最佳的,但将具有更好的顺应性(例如较少的治疗,例如每天较少粒药丸),而且最终达到对于该个体来说较好的长期结果。

[0220] FS系统可以位于发展中的热点。热点可以包括,例如,具有大量传染性蚊子的区域,或其中个体保护自身免于蚊子叮咬的能力较差的区域。在一些实施方案中,中央检测区可以建造在热点内。在一些实施方案中,无法使用电的个体可以在具有必要资源的中央实验室设置中取血样和/或分析。这些实验室可以位于热点或热点附近。在一些实施方案中,中央实验室包含在移动单元中,该移动单元可以移动到个体所在地。

[0221] 可以配置本发明的HS系统以提供用于控制疾病传播的策略和建议。可以对热点或监控区域中的个体和组织进行关于疾病例如病因、治疗和避免传播的方法的教育。在一些实施方案中,OS模型建议主动的保护性措施。例如,如果系统识别了TB的新兴热点,在该区域可以部署额外的蚊帐、灭虫喷雾、杀虫剂或抗杀虫剂。也可以施用疫苗接种或预防性处理。在一些实施方案中,该模型预测感染最可能传播的区域,因此允许在那些区域中进行早期或超前疫苗接种,以预防疾病。可以监视或检疫感染的个体或个体组。在一些实施方案中,个体在其家、医院或其它医疗设施内检疫。此外,感染个体的接触者,例如朋友、家庭和同事,可以被检疫或置于密切监控或监测下。在一些实施方案中,HS系统识别携带者,即携带疾病但没有症状的个体。例如,非洲约80%的人口为结核试验阳性。在一些实施方案中,采取步骤来降低通过携带者的传播。例如,可以治疗携带者,教育携带者关于降低传播的方法例如避免体液交换或卫生方法,或酌情检疫携带者。OS系统可以估算将要采取的各种行动的总收益和成本收益分析。

[0222] FS系统的测定可以设计为用来检测对于疾病或所监控的疾病具有特异性的分析物。监控AIDS、TB和疟疾时,测定的分析物的非限制性实例包括HIV病毒、HIV病毒RNA、抗HIV的IgM抗体、抗HIV的IgG抗体、CD4、CD8和/或药物治疗。监控TB时,测定的分析物的非限制性实例包括TB抗原、抗TB抗体、分枝杆菌抗体和干扰素 γ ,它们可以在感染时上升。监控疟疾时,测定的分析物的非限制性实例包括疟疾抗原和抗疟疾抗体。检测AIDS分析物时可以采取的各种行动包括但不限于表6中列出的那些行动。

[0223] 表6:AIDS的分析物和行动矩阵

[0224]

分析物或分析的指征	判读	行动	社区行动
病毒RNA	当前感染	治疗	联系委员会
低的辅助型T细胞[CD4](#)	当前感染	治疗	联系委员会
低的CD4/CD8比率	当前感染	治疗	联系委员会
抗病毒的IgM抗体	新近感染	开始治疗	接触者追踪
抗病毒的IgG抗体	确立的感染	治疗	联系委员会
保护性抗体	提交研究		无

抗CMV的抗体	失明风险	监控/治疗	无
对疱疹病毒的抗体	严重疱疹风险	监控/治疗	无
病毒对药物的抗性	病毒突变	改变药物	联系委员会
病毒对药物组合的抗性	病毒突变	改变组合	联系委员会
药物水平不是最佳的		调整	无
病毒RNA水平增加	病毒爆发	积极治疗	无
CD4下降	病毒爆发	积极治疗	无
CD4/CD8下降	病毒爆发	积极治疗	无

[0225] 在一些实施方案中,本发明的系统用于监控慢性的、无法治愈的传染病。此类疾病通过与感染的血液和其它体液接触而蔓延。AIDS目前是无法治愈的,但患有HIV的个体通过使用抗病毒治疗有时可以存活数十年。通过适当使用避孕套、限制性伴侣和节欲,传播可以被降低超过80%。乙型肝炎和丙型肝炎是分别由乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染而导致的慢性肝病。本发明的健康保护可以以与本文描述的其它传染病类似的方式用于监控肝炎患者的健康状态。例如,可以在热点实施遏制方法,例如,教育和分发避孕套用来中止可以通过性接触传播的丙型肝炎的传播。在个体水平上,可以给予感染个体适当的教育,如果状况恶化,对感染个体进行治疗或干预。例如,酒精滥用可使肝炎晚期中的肝损伤恶化。可以教育感染个体关于酒精的不利影响。监控肝炎时测定的分析物的非限制性实例包括乙型肝炎病毒抗原、丙型肝炎病毒抗原、乙型肝炎病毒DNA、丙型肝炎病毒DNA、抗乙型肝炎表面抗原抗体、抗丙型肝炎表面抗原抗体、抗乙型肝炎核心蛋白抗体、抗丙型肝炎核心蛋白抗原抗体。监控肝功能时测定的分析物的非限制性实例包括天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT)。肝酶升高时,AST/ALT比率有时候对区分肝损伤的起因是有用的。例如,大于2.0的比率更可能与酒精性肝炎相关,而低于1.0的比率更可能与病毒性肝炎相关。

[0226] 本领域技术人员将意识到,健康保护系统可以被配置和适合用于如本文描述的类似方法,以监控和遏制任何数量的传染源。本发明包括监控以下非限制性传染源及其分析物:腺病毒、百日咳杆菌(*Bordetella pertussis*)、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、霍乱毒素、霍乱毒素 β 、空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)、巨细胞病毒、白喉毒素、EB病毒NA、EB病毒EA、EB病毒VCA、幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*)、乙型肝炎病毒(HBV)核心、乙型肝炎病毒(HBV)包膜、乙型肝炎病毒(HBV)表面(Ay)、丙型肝炎病毒(HCV)核心、丙型肝炎病毒(HCV)NS3、丙型肝炎病毒(HCV)NS4、丙型肝炎病毒(HCV)NS5、甲型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 3KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf2 6KD、戊型肝炎病毒(HEV)orf3 3KD、人免疫缺陷病毒(HIV)-1p24、人免疫缺陷病毒(HIV)-1gp41、人免疫缺陷病毒(HIV)-1gp120、人乳头瘤病毒(HPV)、单纯疱疹病毒HSV-1/2、单纯疱疹病毒HSV-1gD、单纯疱疹病毒HSV-2gG、人T细胞白血病病毒(HTLV)-1/2、流感病毒A、流感病毒A H3N2、流感病毒B、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、莱姆病、流行性腮腺炎、肺炎支原体(*M. pneumoniae*)、结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)、副流感病毒1、副流感病毒2、副流感病毒3、脊髓灰质炎病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、风疹、麻疹、链球菌溶血素O、破伤风毒素、梅毒螺旋体(*T. pallidum*)15kd、梅毒螺旋体(*T. pallidum*)p47、克氏锥虫(*T. cruzi*)、弓形虫和水痘带状疱疹病毒(*Varicella Zoster*)。

[0227] 7. 监控慢性疾病和治疗效果

[0228] 除了监控传染病以外,健康保护使得理解个体的疾病轨迹和他/她对治疗的响应变得可能。同时考虑到人类物种中固有的遗传变异和个体环境的不同,在疾病过程中监控和追踪以提供最具信息性的病理生理因素的能力允许我们确定治疗是否是有效的。此类监控可以帮助确保医疗费用花在了有效的治疗和药物上。对于传统的实验室系统,多达50%的个体不能遵守实验室检测的指令,而且多达60%的治疗处方不具有预期的效果。HS通过居家部署提供更大的顺应性,而且通过实时监控效果提供更高的药物有效性。因为HS提供监护点检测,它帮助促进了对实验室检测指令的顺应性。

[0229] 在一些实施方案中,本发明的集成技术用于管理慢性疾病,如充血性心力衰竭。此类监控可以通过超前行动帮助改善生活质量和避免昂贵的住院。对于糖尿病个体,系统可以提供自动化建议,以帮助协调和管理生活方式变化,逆转疾病的发展,和阻止(及预测)并发症。通过改善后果和允许更早的干预,可以显著地节省医疗成本。在一些实施方案中,相同的系统可以用来监控采取多种治疗的慢性疾病患者的药物间相互作用。这一能力不仅阻止了不良药物反应和降低相关并发症的花费,还允许可能拯救生命的药物在慢性疾病群体中更广泛地使用。

[0230] 糖尿病(diabetes)是身体不能适当产生胰岛素或对胰岛素不能适当响应的病症,胰岛素是胰腺中产生的一种激素,它使细胞能够吸收葡萄糖,以将其转化成能量。在糖尿病中,身体要么不能对胰岛素适当响应,要么不能产生足够的胰岛素,或二者同时发生。这导致葡萄糖在血液中累积,引起各种并发症。如果疾病没有得到适当控制,可能发生急性并发症,包括低血糖、糖尿病酮症酸中毒或非酮症高渗性昏迷。严重的长期并发症包括心血管疾病、慢性肾衰竭、视网膜损害和失明、多种类型的神经损害和微血管损害,这可能导致勃起功能障碍和不良的伤口愈合。不良的伤口愈合,特别是在脚上,可以引起坏疽和可能的截肢。在1型糖尿病或青少年糖尿病中,身体不能产生胰岛素。目前几乎所有患有1型糖尿病的人都必须采取胰岛素注射。2型糖尿病,也称作成人发作性或迟发性糖尿病,起因于胰岛素抗性—细胞不能适当使用胰岛素,有时合并胰岛素相对缺乏。约90%的诊断糖尿病的美国人患有2型糖尿病。许多注定要发展为2型糖尿病的人在前驱糖尿病的状态度过许多年,前驱糖尿病是当一个人的血糖水平高于正常但没有高到诊断为2型糖尿病的程度时出现的一种状况。截至2009年,有5700万美国人患有前驱糖尿病。

[0231] 前驱糖尿病曾被称做“美国最大的医疗保健流行病”。Handelsman, Yehuda, MD. A Doctor's Diagnosis: Prediabetes. Power of Prevention, 第1卷, 第2期, 2009。高糖和高脂饮食引起了肥胖和糖尿病的较早发作,特别是在富有的国家中。年轻人享用高糖和高脂肪的饮食,而且变得肥胖,这可以发展为严重的疾病和障碍,包括但不限于前驱糖尿病、糖尿病、心脏病。在许多环境中,容易得到的包含高浓度糖的碳酸饮料和富含脂肪的快餐促进了这一过程。

[0232] 本发明的HS系统可以用来帮助对糖尿病的传播作出响应。在一些实施方案中,该系统用来识别高危个体。在一些实施方案中,该系统可以识别发展为疾病的风险最高的地点,例如地理位置、社区、学校系统或学校。在一个非限制性实例中,考虑将HS部署在学校内。FS系统会以上面对传染病描述的类似方式部署到学校。在一些实施方案中,学校员工例如学校护士可以对所有学生或对一部分学生例如有风险的学生进行检测。检测可以定期进行,例如至少一学年一次、至少一学期一次、至少半学期一次、至少每月、至少每三周、至少

每两周或至少每周一次。在一些实施方案中,部分学生可以以不同间隔检测。例如,整个学生群体可能以第一个频率检测,而一部分学生群体,例如由各种因素例如肥胖或先前检测结果识别为有风险的那些学生,可以以第二个频率监控。在一个非限制性实例中,第一个频率可能是至少一学年一次,而第二个频率可能是至少一学期一次,至少半学期一次,或至少每月一次。其中更频繁地检测有风险的那些人的任何类似方案都可以使用。

[0233] 部署在学校中的FS系统可以用来监控多种提示风险或疾病的分析物,例如激素水平和葡萄糖水平。在一些实施方案中,此类分析物在血液中测定。可以由FS系统测定的适当分析物的非限制性实例包括葡萄糖、血红蛋白A1c、胰岛素、胰高血糖素、胰高血糖素样肽1 (GLP-1)、胰岛素前体肽-C、瘦素、脂联素、胆固醇、HDL胆固醇、LDL胆固醇和甘油三酯。其它生理学数据例如体重也可以输入用于HS的OS组件的系统,以计算个体和组的风险。通过将方案输入个体的健康档案,或通过用FS直接检测药物水平,系统也可以监控药物治疗。在一些实施方案中,系统监控这些变量中的任一个或全部随时间的发展。

[0234] 当HS识别出患有前驱糖尿病或糖尿病或具有发展为糖尿病风险的个体例如学生或群体例如学生群体时,系统可以推荐行动方案。在群体情况下,如果群体的发病率或风险增加到阈值水平以上,系统可能发布警告和/或推荐行动方案。在一些实施方案中,行动方案包括劝告个体、监护者或可以影响该个体生活方式的其它个体来缓解疾病或其风险。例如,可以通知父母或学校官员。系统也可以推荐治疗或干预,包括锻炼、减肥、改变饮食习惯等。对于群体,推荐可能包括群体控制措施,包括但不限于从学校的设施中去除含糖软饮料、更健康的自助餐菜单和改进的体育课。

[0235] 对II型糖尿病的易感性不仅归因于不良生活方式的选择,而且受其它因素例如遗传因素的影响。在美国,这样的变异,例如在印第安群体和具有显著原住民血统的群体例如西班牙裔群体中,潜在地有升高的风险。环境因素也是潜在因素。OS模型可以扩展,以考虑额外的因素,包括但不限于遗传和环境因素。例如,模型可以被配置为包括基于非测定的风险测量指标的适应性采样。此类风险测指标包括但不限于体重、病史、血压、家族史、活动水平、遗传变异和酒精使用。模型也可以被配置为基于FS测定数据连同地理、家庭、人口统计、工作、医疗提供者和其它数据的适应性采样。类似地,基于结果,对经分析系统确定就最佳指示风险的变量而言是类似的个体和群体系统可以将适应性的治疗性处理建模。系统也可以包括帮助医生向用户解释和阐明其风险因素的可视化,和缓解风险的适当行动,例如治疗性和/或预防性处理和/或干预、减肥、改变饮食、锻炼和其它生活方式变化。此类可视化可以包括例如决策树或热图。在一些实施方案中,可视化显示来自额外因素的累积风险。决策树在糖尿病中的一个示例性的应用在实施例4中介绍。这些方法中的每一个可以应用于糖尿病和其它慢性或传染性疾病的模型。

[0236] 在另一个实施方案中,HS的监护点和实时监控能力可以用来改善临床试验的功效。健康保护对时间节省影响已被制药公司量化,其仅次于常规检测和数据分析。建模研究显示,HS可能使临床试验过程缩短若干年并且每个计划节省1亿美元。另外,生成的数据通过定义患者群体和以预测方式识别可能的不良事件,可以为监控的药物提供更好的成功和结果。

[0237] 在一个单独的实施方案中,提供一种方法,该方法监控超过一种可以用于评估治疗剂的功效和/或毒性的药理学参数。例如,治疗剂可以包括任何具有治疗效用和/或潜能

的物质。此类物质包括但不限于生物化合物或化学化合物例如简单或复杂的有机或无机分子、肽、蛋白质(例如抗体)或多核苷酸(例如反义)。可以合成大阵列的化合物,例如聚合物例如多肽和多核苷酸,和基于各种核心结构的合成有机化合物,它们也可以作为治疗剂被包括在内。另外,各种自然来源可以提供治疗用途的化合物,例如植物或动物提取物等。虽然没有一直明确说明但应当理解,药剂可以单独使用,或与通过本发明的筛选所识别的药剂具有相同或不同生物活性的另一种药剂联合使用。药剂和方法也可以与其它治疗组合。例如,小分子药物经常通过质谱法测定,其可能是不精确的。ELISA(基于抗体)测定可能准确和精确得多。

[0238] 根据本发明的生理学参数包括但不限于例如体温、心率/脉搏、血压和呼吸频率等参数。药效学参数包括生物标记例如蛋白质、核酸、细胞和细胞标记的浓度。生物标记可以提示疾病,或可以是药物作用的结果。根据本发明的药代动力学(PK)参数包括但不限于药物和药物代谢物的浓度。对于药物的适当安全性和功效而言,实时识别和量化来自样品体积的PK参数是非常必要的。如果药物和代谢物的浓度超过了所需范围和/或由于药物的意外反应生成了意外的代谢物,为保证患者安全,立即行动可能是必要的。类似地,如果任何药效学(PD)参数在治疗方案期间落在所需范围之外,也可能必须采取立即行动。

[0239] 能够在一段时间内监控单一个体中的分析物浓度或者PD或PK参数的变化率,或分析浓度、PD或PK参数的趋势,不管它们是药物浓度还是其代谢物浓度,可以帮助阻止潜在的危险情况。例如,如果葡萄糖是目标分析物,在指定时间,样品中的葡萄糖浓度和在指定时间段内葡萄糖浓度的变化率,对预测和避免例如低血糖事件中可以是非常有用的。此类趋势分析在药物给药方案中具有广泛有益的启示。当关注多种药物及其代谢物时,经常需要的是发现趋势并采取主动措施的能力。

[0240] 可以使用本文描述的HS系统和方法监控许多其它疾病和状况。例如,该系统可以用来监控和控制微生物、病毒或衣原体科的传播。示例性的微生物包括但不限于细菌、病毒、真菌和原生动物。可以由本发明的方法检测的分析物也包括血液携带的病原体,选自但不限于表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、甲氧西林抗性的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(MSRA)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、头葡萄球菌(*Staphylococcus capitis*)、沃氏葡萄球菌(*Staphylococcus warneri*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、模仿葡萄球菌(*Staphylococcus simulans*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)。

[0241] 可以由本发明的方法检测的其它微生物也包括多种性传播疾病,选自以下:淋病(淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*))、梅毒(梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*))、沙眼(沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*))、非淋菌性尿道炎(解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*))、酵母感染(白色念珠菌(*Candida albicans*))、软下疳(杜克雷嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*))、滴虫病(阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*))、生殖器疱疹(I和II型HSV)、HIV I、HIV II,和甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、庚型肝炎以及TTV引起的肝炎。

[0242] 可以由本发明的方法检测的其它微生物包括多种呼吸病原体,包括但不限于绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、甲氧西林抗性的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) (MSRA)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilis influenzae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilis parainfluenzae*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、副溶血嗜血杆菌(*Haemophilis parahaemolyticus*)、阴沟肠球菌(*Enterococcus cloacae*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、卡他莫拉菌(*Moraxiella catarrhalis*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、尿肠球菌(*Enterococcus faecium*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsella oxytoca*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、脑膜炎奈瑟氏球菌(*Neisseria meningitidis*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsella pneumoniae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)和结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)。

[0243] 部署的健康保护可以检测任何数量的生物标记。下面列出的是根据本发明的其他示例性标记:茶碱、CRP、CKMB、PSA、肌红蛋白、CA125、孕酮、TxB2、6-酮基-PGF-1- α 、和茶碱、雌二醇、促黄体激素、甘油三酯、类胰蛋白酶、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、胆固醇、IGFR。

[0244] 示例性肝脏标记包括但不限于LDH、(LD5)、(ALT)、精氨酸酶1(肝型)、甲胎蛋白(AFP)、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶和胆红素。

[0245] 示例性肾脏标记包括但不限于TNF α 受体、胱抑素C、脂笼蛋白型尿前列腺素D合成酶(LPGDS)、肝细胞生长因子受体、多囊蛋白2、多囊蛋白1、Fibrocystin、尿调节素、丙氨酸、氨肽酶、N-乙酰基-B-D-氨基葡萄糖苷酶、白蛋白和视黄醇结合蛋白(RBP)。

[0246] 示例性心脏标记包括但不限于肌钙蛋白I(TnI)、肌钙蛋白T(TnT)、CK、CKMB、肌红蛋白、脂肪酸结合蛋白(FABP)、CRP、D-二聚体、S-100蛋白、BNP、NT-proBNP、PAPP-A、髓过氧化物酶(MPO)、糖原磷酸化酶同功酶BB(GPBB)、凝血酶可激活的纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)、纤维蛋白原、缺血修饰白蛋白(IMA)、心肌营养素-1和MLC-I(肌球蛋白轻链-I)。

[0247] 示例性胰腺标记包括但不限于淀粉酶、胰腺炎相关蛋白(PAP-1)和再生蛋白(REG)。

[0248] 示例性肌肉组织标记包括但不限于肌肉生长抑制素(Myostatin)。

[0249] 示例性血液标记包括但不限于促红细胞生成素(EPO)。

[0250] 示例性骨标记包括但不限于骨I型胶原蛋白的交联的N-端肽(NTx)、骨胶原蛋白的羧基末端交联的端肽、赖氨酰-吡啶啉(脱氧吡啶啉)、吡啶啉、酒石酸盐抗性的酸性磷酸酶、前胶原I型C前肽、前胶原I型N前肽、骨钙素(骨gl-a-蛋白)、碱性磷酸酶、组织蛋白酶K、COMP(软骨寡聚基质蛋白)、骨织素、骨保护素(OPG)、RANKL、sRANK、TRAP 5(TRACP 5)、成骨细胞特异性因子1(OSF-1,多营养因子)、可溶性细胞粘附分子、sTfR、sCD4、sCD8、sCD44和成骨细胞特异性因子2(OSF-2,骨膜蛋白)。

[0251] 在一些实施方案中,根据本发明的标记是疾病特异性的。示例性癌症标记包括但不限于PSA(总前列腺特异性抗原)、肌酸酐、前列腺酸性磷酸酶、PSA复合物、前列腺特异性

基因-1、CA 12-5、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、hCG(人绒毛膜促性腺激素)、抑制素、CAA卵巢C1824、CA 27.29、CA 15-3、CAA乳腺C1924、Her-2、胰腺、CA 19-9、CAA胰腺、神经元特异性烯醇化酶、血管抑素DcR3(可溶性诱饵受体3)、内皮抑素、Ep-CAM(MK-1)、游离免疫球蛋白轻链 κ 、游离免疫球蛋白轻链 λ 、Herstatin、嗜铬粒蛋白A、肾上腺髓质素、整合素、表皮生长因子受体、表皮生长因子受体-酪氨酸激酶、肾上腺髓质素原N末端20肽、血管内皮生长因子、血管内皮生长因子受体、干细胞因子受体、c-kit/KDR、KDR和中期因子。

[0252] 示例性的传染病病症包括但不限于：病毒血症、菌血症、脓毒症、以及标记：PMN弹性蛋白酶、PMN弹性蛋白酶/ α 1-PI复合物、表面活性蛋白D(SP-D)、HBVc抗原、HBVs抗原、抗-HBVc、抗-HIV、T抑制细胞抗原、T细胞抗原比、T辅助细胞抗原、抗-HCV、致热原、p24抗原、胞壁酰-二肽。

[0253] 示例性的糖尿病标记包括但不限于C-肽、血红蛋白A1c、糖化白蛋白、高级糖基化终产物(AGE)、1,5-脱水葡萄糖醇、肠抑胃肽、葡萄糖、血红蛋白、ANGPTL3和4。

[0254] 示例性的炎症标记包括但不限于TNF- α 、IL-6、IL1 β 、类风湿因子(RF)、抗核抗体(ANA)、急性期标记,包括C-反应蛋白(CRP)、Clara细胞蛋白(子宫珠蛋白)。

[0255] 示例性的变态反应标记包括但不限于总IgE和特异性IgE。

[0256] 示例性的孤独症标记包括但不限于血浆铜蓝蛋白、金属硫蛋白、锌、铜、B6、B12、谷胱甘肽、碱性磷酸酶和apo-碱性磷酸酶的激活。

[0257] 示例性的凝血障碍标记包括但不限于b-血小板球蛋白、血小板因子4、Von Willebrand因子。

[0258] 在一些实施方案中,标记可以是治疗特异性的。COX抑制剂包括但不限于TxB2(Cox-1)、6-酮基-PGF-1- α (Cox 2)、11-脱氢-TxB-1a(Cox-1)。

[0259] 其它本发明的标记包括但不限于瘦素、瘦素受体和降钙素原、脑S100蛋白、P物质、8-异-PGF-2a。

[0260] 示例性的老年病标记包括但不限于神经元特异性烯醇化酶、GFAP和S100B。

[0261] 示例性的营养状况标记包括但不限于前白蛋白、白蛋白、视黄醇结合蛋白(RBP)、转铁蛋白、酰化刺激蛋白(ASP)、脂联素、刺鼠相关蛋白(AgRP)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4, FIAF)、C-肽、AFABP(脂肪细胞脂肪酸结合蛋白, FABP4)、酰化刺激蛋白(ASP)、EFABP(表皮脂肪酸结合蛋白, FABP5)、肠高血糖素、胰高血糖素、胰高血糖素样肽-1、胰高血糖素样肽-2、生长素释放肽、胰岛素、瘦素、瘦素受体、PYY、RELMs、抵抗素和sTfR(可溶性转铁蛋白受体)。

[0262] 示例性的脂质代谢标记包括但不限于Apo-脂蛋白(数种)、Apo-A1、Apo-B、Apo-C-CII、Apo-D、Apo-E。

[0263] 示例性的凝血状态标记包括但不限于因子I:纤维蛋白原,因子II:凝血酶原,因子III:组织因子,因子IV:钙,因子V:促凝血球蛋白原,因子VI,因子VII:前转化素,因子VIII:抗溶血因子,因子IX:Christmas因子,因子X:Stuart-Prower因子,因子XI:血浆凝血激活酶先质,因子XII:Hageman因子,因子XIII:血纤维蛋白稳定因子,前激肽释放酶、高分子量激肽原、蛋白C、蛋白S、D-二聚体、组织纤溶酶原激活物、纤溶酶原、 α 2-抗纤溶酶、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI1)。

[0264] 示例性的单克隆抗体包括EGFR、ErbB2和IGF1R的单克隆抗体。

[0265] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于Ab1、Kit、PDGFR、Src、ErbB2、ErbB 4、EGFR、EphB、VEGFR1-4、PDGFRb、FLt3、FGFR、PKC、Met、Tie2、RAF和TrkA。

[0266] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于AKT、Aurora A/B/B、CDK、CDK (pan)、CDK1-2、VEGFR2、PDGFRb、CDK4/6、MEK1-2、mTOR和PKC- β 。

[0267] GPCR靶标包括但不限于组胺受体、血清素受体、血管紧张肽受体、肾上腺素受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受体、GnRH受体、多巴胺受体、前列腺素受体和ADP受体。

[0268] 因为HS包含可以快速调试进行额外测定的一系列集成技术,该系统提供与目前可得到的其它系统不同的可定制的技术包。例如,只关注特定技术/应用的系统将难以广泛应用于所有疾病以改善结果和降低医疗开支。

[0269] 8.现场系统盒系统

[0270] (a)现场系统装置

[0271] 和本发明的FS一起使用的定制的盒装置在2006年3月24日提交的题为“POINT-OF-CARE-FLUIDIC SYSTEMS AND USES THEREOF”的美国专利申请号11/389,409、2007年5月9日提交的题为“REAL-TIME DETECTION OF INFLUENZA VIRUS”的美国专利申请号11/746,535和2008年10月2日提交的题为“MODULAR POINT-OF-CARE DEVICES, SYSTEMS, AND USES THEREOF”的美国专利申请号12/244,723中描述。更多细节在本文中提供。

[0272] 在一个实施方案中,本发明使用的FS装置包含一种用于自动化检测体液样品中的分析物的装置,其包含进行化学反应的可寻址的测定单元阵列,该化学反应产生提示分析物的存在或缺乏的可检测信号。在一些实施方案中,该装置进一步包含可寻址的试剂单元阵列,其中每一个单元的地址对应于所述装置中的一个或多个可寻址的测定单元,使得个体试剂单元在该阵列装配到装置上之前可以参照相应的测定单元校准。在一些实施方案中,至少一个测定单元和至少一个试剂单元在装置内是相对彼此可移动的,使得供进行化学反应的试剂自动与测定单元中的体液样品接触。测定单元或试剂单元的阵列可以根据配置的测定单元将要进行的化学反应来寻址。

[0273] 在一个实施方案中,装置是自包含的,而且包含平行进行多个测定所需的所有试剂—液相和固相试剂。需要时,装置被配置为进行至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、100、200、500、1000或更多次测定。如果需要的话,一个或多个对照测定也可以纳入到装置中平行进行。

[0274] 测定可以是定量免疫测定,而且可以在短时间段中进行。其它可以用本发明的装置进行的测定类型包括但不限于核酸序列的测定和代谢物例如胆固醇和酶例如丙氨酸转氨酶的测定。在一些实施方案中,测定在不超过一小时内完成,优选地少于30、15、10或5分钟。在其它实施方案中,测定在少于5分钟内完成。根据用本发明的装置进行的测定类型,可以调整测定检测的持续时间。例如,如果需要较高的灵敏度,测定可以孵育超过一小时或多达超过一天。在一些实例中,持续时间长的测定在其它POC应用例如居家使用中可能比在临床POC设置中更实用。

[0275] 疑似包含目标分析物的任何体液都可以和本发明的系统或装置一起使用。通常使用的体液包括但不限于血液、血清、唾液、尿、胃液和消化液、眼泪、粪便、精液、阴道分泌物、源自肿瘤组织的间隙液和脑脊液。

[0276] 体液可以从患者抽取并以多种方式提供给装置,包括但不限于喷射、注射或移液。

本文使用的术语“个体”和“患者”在本文中可交换使用,指脊椎动物,优选地是哺乳动物,更优选地是人类。哺乳动物包括但不限于鼠科动物、猿猴、人类、家畜、运动动物和宠物。在一个实施方案中,刺血针刺穿皮肤,并且使用例如重力、毛细管作用、吸入或真空力收集样品。刺血针可以是装置的一部分,或系统的一部分,或独立组件。需要时,刺血针可以通过多种机械的、电的、电动机械的或任何其它已知的激活机构或此类方法的任意组合激活。在不需要激活机构的另一个实施方案中,患者可以简单地向装置提供体液,例如,如使用唾液样品时。收集的流体可以放置在装置内的样品收集单元中。在又一个实施方案中,装置包含至少一根刺穿皮肤的微针。

[0277] 装置使用的体液体积一般少于约500微升,典型地约1到100微升之间。需要时,1到50微升、1到40微升、1到30微升、1到10微升或甚至1到3微升的样品可以用于使用装置检测分析物。

[0278] 在一个实施方案中,使用本发明的装置或系统检测分析物的体液体积是一滴流体。例如,来自刺破的手指的一滴血液可以提供将要用本文描述的装置、系统或方法分析的体液样品。

[0279] 体液样品可以从个体收集并递送到本发明的装置,如下文所述。

[0280] 在一个实施方案中,测定和试剂单元阵列被配置为一组混合并匹配的组件。测定单元可以包含至少一个能够与来自体液样品的分析物反应的捕获表面。测定单元可以是管状尖端,尖端内具有捕获表面。本发明的尖端的实例在本文中描述。试剂单元典型地储存有检测给定分析物所必需的液体或固体试剂。各个独立的测定和试剂单元可以独立地针对测定功能配置。为了装配装置,单元可以以恰好够用的方式装配,以供在集成的盒中使用。

[0281] 可以制造独立的液相和固相组件,然后测试性能并储存。在一个实施方案中,装置的装配以需要的方式在制造地点进行。装置可以是模块,而且包括组件,例如对所有测定通用的外壳、测定单元例如尖端,和试剂单元例如各种易碎的或仪器可操作的封装液体试剂的容器。在一些实例中,测试装配的装置以进行定义和/或验证校正(系统响应与已知的分析物水平的关系)。测定装置可以由一组预先制造的和校准的元件按需装配。在一些实施方案中,装置内的流体途径可以是简单的,而且排除了任何产生气泡的机会,而且在试剂过量的测定例如ELISA中提供有效的洗去过量的标记试剂的方式。

[0282] 本发明的FS装置的外壳可以由聚苯乙烯或另一种可模塑或可机器加工的塑料制造,而且可以具有确定的位置来放置测定单元和试剂单元。在一个实施方案中,外壳具有用于吸干尖端或测定单元的手段,以除去过量的液体。吸干的手段可以是多孔膜例如醋酸纤维素,或一块吸水材料例如滤纸。

[0283] 在一些实施方案中,装置的至少一个组件可以用聚合物材料构成。聚合材料的非限制性实例包括聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚丙烯、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚氨酯、聚氯乙烯(PVC)、聚砜、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)和玻璃。

[0284] 装置或装置的子部件可以通过多种方法制造,包括但不限于冲压、注塑成型、浮雕、铸造、吹塑、机械加工、焊接、超声波焊接和热粘合法。在一个实施方案中,装置通过注塑成型、热粘合法和超声波焊接制造。装置的子部件的彼此粘附可以通过热粘合法、超声波焊接、摩擦装配(压力装配)、粘合剂实现,或者,在某些基底例如玻璃或半刚性和非刚性聚合基底的情况下,通过两个组件之间的自然粘附实现。

[0285] 如本文描述的示例性的装置在图5中阐明。装置100在本文中有时也称作盒100。装置100包含外壳130,外壳130具有容纳测定单元121和试剂单元103、122、124、125的位置。在图5的示例性实施方案中,测定单元121占据了装置100的外壳130的中心一行。测定单元121可以任选地包括至少一个校正单元126。在一个实例中,测定单元121类似于移液管尖端,被称作测定尖端121,而校正单元126在本文中被称作校正尖端126,但是,测定单元121可以具有任何形状和大小,只要能被如本文描述的装置100基本容纳。测定单元121和校正单元126是示例性的测定单元121,并且在本文中被更详细地描述。图5中的测定单元121可以包含捕获表面,而且能够例如进行化学反应例如核酸测定和免疫测定。测定单元121可以根据指令或用户希望对样品进行的测定而装配到外壳中。

[0286] 如图5中所示,装置100的外壳可以包含配置为容纳样品的样品收集单元110。样品例如血样可以放置到样品收集单元110中。样品尖端111(例如与流体转移装置连接的移液管尖端,如本文更详细地描述的)可以占据外壳130的另一部分。当欲运行测定时,样品尖端111可以把样品分配给预处理试剂单元或预处理单元103、104、105、106、107,或测定单元121。示例性的预处理单元103、104、105、106、107包括但不限于:混合单元107,稀释剂或稀释单元103、104,以及,如果样品是血样,血浆移除或回收单元105、106。预处理单元103、104、105、106、107可以是相同类型的单元或不同类型的单元。其它预处理单元103、104、105、106、107,如是运行化学反应所必要的,可以纳入到装置100中,如对于了解本公开内容的本领域技术人员而言显而易见的。单元103、104、105、106、107可以包含各种量的试剂或稀释剂,对于在该盒100上运行测定所需要的试剂来说是灵活的。

[0287] 通常,测定单元121可以与外壳130分开制造,然后用拾取-放置方法插入到外壳130中。测定单元121可以紧密嵌入外壳130或可以松散嵌入外壳130。在一些实施方案中,制造外壳130使得它将试剂单元103、122、124、125和/或测定单元121紧密地固定在适当的位置,例如在运送或操纵盒期间。试剂单元103、122、124、125在图5中示出,其包含偶联试剂122(例如供免疫测定使用)、洗涤试剂125(例如从捕获表面上洗去所述偶联物)和底物124(例如酶底物)。装置100的其它实施方案和图5实例中的组件在本文中描述。试剂单元103、122、124、125可以与外壳130分开制造并填充,然后放置到外壳130中。这样,盒100可以以模块方式建造,因此增加了盒100用于多种测定的灵活性。试剂单元103、122、124、125中的试剂可以根据将要运行的测定来选择。示例性的试剂和测定在本文中描述。

[0288] 装置,例如图5中显示的实例,也可以包含其它特征,如运行化学反应可能需要的特征。例如,如果测定单元121是如本文描述的测定尖端121,装置可以包含尖端接触-脱离垫112,以在流体转移后,例如通过如本文描述的系统,从测定尖端121或样品尖端111除去过量的样品或试剂。外壳130也可以在装置100内包含单元或区域101、102,用于放置用过的尖端或单元,例如,为了避免样品尖端111或测定单元121的交叉污染。在图5中,装置100包含用于在装置100的单元之间转移样品的样品尖端111。如图5所示的装置100也包含预处理尖端113,后者用于将已在装置100的单元中预处理的样品转移到装置100的其它单元,以进行化学反应。例如,样品尖端111可以用来将血样从样品收集单元110中移走并把血样转移到所述的预处理单元103、104、105、106、107。红细胞可以从预处理单元103、104、105、106、107中的血样中移除,而且预处理尖端113然后可以用来从预处理单元103、104、105、106、107收集血浆,并将血浆转移到另一个预处理单元(例如稀释剂单元)103、104、105、106、107

和/或至少一个测定单元121。在一个实施方案中,样品尖端111是样品收集单元110。在另一个实施方案中,样品收集单元110类似于一个孔,而且被配置为容纳用户接收的样品。

[0289] 如图5中所示的测定单元121和试剂单元103、122、124、125,可以是可寻址的,以指示盒100上的单元的位置。例如,如图5中所示的盒100的一列可以包含测定单元121,用以运行检测C-反应蛋白的测定,而且该列在同一列中可以包含该测定的相应试剂单元103、122、124、125,其中单元的地址彼此对应。例如,可以将地址输入计算机系统并存储在其中,而且可以给予盒100一个标签,例如条形码。当盒100的条形码扫描使用时,计算机系统可以将单元的地址发送到系统,例如本文描述的那些,以根据输入计算机的地址转移流体和进行反应。地址可以是系统操作程序的一部分。地址可以处于任何配置,而且如果需要改变运行测定的程序,地址可以改变,其然后可以向盒的用户提供测定程序或步骤的改变,这在现有技术的POC装置中一般无法获得。在一些实施方案中,外壳130和单元被配置为6乘8单元阵列,如图5所示。单元的布置可以是任何形式,例如矩形阵列或随机布置。盒100可以包含任何数目的单元,例如1到约500个之间的单元。在一些实施方案中,盒100含有5-100个单元。作为如图5所示的实例,盒100含有48个单元。

[0290] 图5的示例性装置200的两个侧剖视图在图6A和6B中显示。腔可以成形于装置的外壳220中,以垂直方向(外壳为水平)容纳测定单元(例如测定尖端)201,其凸起部分朝向装置200顶部。如图6所示,腔也可以成形以容纳试剂单元210、212或样品收集单元或尖端202。外壳220可能具有精确捕获单元并将其牢固固定的特征。此类特征也可以设计用于移动尖端(例如尖端的提起和下降)的机构操作。在另一个实施方案中,样品收集单元包含可弯曲的或易碎的元件,该元件用于在运输期间保护小的收集管并将活塞装置保持在毛细管内适当的位置。图6A中也显示了试剂单元210、212的两种示例性实施方案,如本文所述。外壳220的底部可以被配置为收集废液,例如,使用后的洗涤试剂通过外壳220中的孔移送至底部。外壳220可以包含吸收垫以收集废液。测定单元201和样品单元202可以定位为通过装置200的外壳220的腔安装并延伸到内部支撑结构以外。试剂单元210、212如图6所示紧密嵌入外壳,而且未延伸到内部支撑结构以外。其中保持和定位测定单元201和试剂单元210、212的外壳220和区域可以采取多种模式。

[0291] 在一些实施方案中,为每一个测定提供尖端,而且可以与适当试剂配对或对应,例如运行指定测定所需的试剂。一些尖端提供给对照测定单元,而且在制造过程中或在测定进行期间已知量的分析物已经结合到其捕获表面上。在对照测定单元情况下,单元被配置为运行用于对比的对照测定。对照测定单元可以包含例如捕获表面和固态或液态的分析物。

[0292] 在许多实施方案中,装置容纳了测定所需的所有试剂和液体。例如,对于致发光的ELISA测定,装置内的试剂可以包括样品稀释剂、捕获表面(例如三种捕获抗体)、检测偶联物(例如三种酶标记的抗体)、洗涤溶液和酶底物。根据需要可以提供其他试剂。

[0293] 在一些实施方案中,试剂可以纳入到装置中以提供样品的预处理。预处理试剂的实例包括但不限于白细胞裂解试剂、红细胞裂解试剂、红细胞去除试剂、用于将分析物从样品中的结合因子上释放的试剂、酶和去污剂。预处理试剂也可以加入到包含在装置内的稀释剂中。

[0294] 单个试剂单元可以被配置为接收可移动的测定单元。在一些实施方案中,单个测

定单元包含开放的中空圆柱形元件,该元件包含捕获表面和反应池。圆柱形测定单元在本文中可以被称作测定尖端。在一些实施方案中,单个测定单元被配置为进行免疫测定。包含小尖端或管状构造的测定单元301在图7A中显示。在一些实例中,尖端301被配置为提供内部圆柱形捕获表面311和能够与装置外壳接合的凸出部321。在一些实例中,凸出部321和尖端301被配置为与用于移动尖端301的机构(例如,如本文描述的系统,或例如流体转移装置)接合。如图7A所示的测定尖端301在尖端底部可以包含开口331。开口331可以用于转移流体或试剂进出测定单元301。在一个实施方案中,所述的测定单元301是或类似于移液管尖端,具有以下改动:测定单元301包含用于检测样品中的分析物的捕获表面311。

[0295] 尖端301可以通过注塑成型制造。在一个实施方案中,尖端301由供化学发光测定使用的透明的聚苯乙烯制造。如图7A所示,示例性的尖端301包含凸出部(显示为尖端301的较大的上半部),它可以与外壳接合而且可以与例如流体转移装置和/或移液装置的锥形元件接合,以便形成压力密闭的密封。也如图7A所示,示例性的尖端301包含较小的圆柱形部分。在许多实施方案中,测定捕获表面包含在较小的圆柱形部分内。测定捕获表面可以位于尖端301内的任何地方或在尖端301的外面。尖端301的表面可以具有多种几何结构,包括但不限于管状、立方形或锥体。在基于化学发光和荧光的测定中,尖端301可以充当将测定产品展示给测定光学器件的方便的手段。

[0296] 图7B展示了示例性的样品收集单元302,其包含样品尖端302。如图7B中显示的样品尖端302也可以与样品收集单元302分开,用于将样品从样品收集单元转移到如本文所述的装置上的其它单元。如图7B所示的样品尖端包含如本文所述的凸出部322,用以将尖端302与装置外壳和流体转移装置接合。样品尖端302也包含开口332,以允许转移流体或样品进出样品尖端。在一些实施方案中,样品尖端302与测定尖端301具有相同的形状。在其它实施方案(例如图7A和7B中显示的那些)中,样品尖端302与测定尖端301具有不同的形状。

[0297] 在一个实施方案中,尖端的一个功能是让样品和液体试剂能够与测定单元的捕获表面接触。可以通过多种手段进行移动,包括但不限于毛细管作用、吸引和受控的泵送。尖端的小尺寸使得能够快速控制化学反应的所需温度。热转移和/或保持可以通过简单地将尖端放置在温度控制块或室中进行。

[0298] 在一些实施方案中,尖端能够包含约1到40微升流体。在一个进一步的实施方案中,尖端能够包含约5到25微升流体。在一个实施方案中,尖端包含20微升流体。在一些实例中,尖端可以包含1微升或更少的流体。在其它实例中,尖端可以包含多达100微升。

[0299] 需要时,在进入下一测定组件前,尖端的末端可以在吸收性材料(例如纳入到一次性的盒中)上吸干,以避免被少量样品和/或试剂污染。由于物理力,即使保持在垂直方向时,任何吸入尖端的液体可以保持在任意所需位置,具有最小的液体流出风险。

[0300] 在使用前,测定单元(例如测定尖端)可以使用与测定中类似的射流技术(例如,受控的毛细管或机械吸引)用测定捕获试剂涂覆。

[0301] 通过结合抗体或其它共价结合的捕获试剂或通过吸附于测定单元,可以形成捕获表面(在本文中也称作反应位点)。然后可以干燥表面并保持在干燥条件下直到在测定中使用。在一个实施方案中,针对待测的每个分析物都有一个反应位点。

[0302] 在一个实施方案中,测定单元可以移动至与试剂单元和/或样品收集单元流体连通,使得试剂或样品可以与反应位点相互作用,结合的探针可以检测体液样品中的目标分

析物。反应位点然后可以提供指示目标分析物的存在或浓度的信号,该信号然后可以被本文描述的检测装置检测。

[0303] 在一些实施方案中,反应位点的位置和配置是测定装置中的重要元素。大多数(如果不是全部)一次性免疫测定装置已经配置了作为该装置不可分割的一部分的捕获表面。

[0304] 在一个实施方案中,模制的塑料测定单元是市场有售的或可以通过注塑成型制造的,具有精确的形状和大小。例如,特征尺寸可以是直径0.05-3mm或可以是长度3-30mm。单元可以用捕获试剂包被,使用的方法类似于包被微量滴定板的方法,但具有以下优点:通过将它们放置在大的容器中,加入包被试剂并使用筛子、固定器等加工以回收并根据需要洗涤,可以成批处理这些单元。

[0305] 测定单元可以提供刚性支持物使反应物可以固定在其上。也选择测定单元以提供与光相互作用的适当特征。例如,测定单元可以由以下材料制造,例如功能化玻璃、Si、Ge、GaAs、GaP、SiO₂、SiN₄、改性硅,或众多凝胶或聚合物中的任一种,例如(聚)四氟乙烯、(聚)偏二氯乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚丙烯、PMMA、ABS或其组合。在一个实施方案中,测定单元包含聚苯乙烯。根据本发明可以使用其它的适当材料。透明的反应位点可能是有利的。另外,在具有允许光到达光学检测器的光学透射性窗的情况下,表面可以有利地是不透明的和/或优选是光散射的。

[0306] 固定在捕获表面上的反应物可以是对检测液体样品中的目标分析物有用的任何东西。例如,此类反应物包括但不限于核酸探针、抗体、细胞膜受体、单克隆抗体和与特定分析物反应的抗血清。可以使用各种市场有售的反应物,例如为特定分析物特别开发的多种多克隆和单克隆抗体。

[0307] 本领域技术人员将意识到,有许多方式将各种反应物固定到支持物上,在该支持物上可以发生反应。固定可以是共价的或非共价的,通过连接体部分固定,或将其束缚在固定的部分上。用于将核酸或蛋白质分子例如抗体附着在固体支持物上的非限制性的示例性结合部分包括链霉亲和素或抗生物素蛋白/生物素连接、氨基甲酸酯连接、酯键、酰胺、硫酯、(N)-官能化的硫脲、官能化的马来酰亚胺、氨基、二硫化物、酰胺、腙连接等等。另外,使用本领域已知的方法,甲硅烷基部分可以使核酸直接附着于基底例如玻璃上。表面固定也可以通过聚L-赖氨酸链实现,其提供与表面的电荷-电荷耦合。

[0308] 纳入捕获表面的最后一个步骤后,测定单元可以被干燥。例如,通过被动暴露于干燥空气,或通过使用真空歧管,和/或通过歧管应用洁净的干燥空气,可以进行干燥。

[0309] 在许多实施方案中,测定单元设计为让单元能够在高通量快速制造过程中制造。例如,尖端可以安装为大规模阵列,用于将捕获表面分批涂覆到尖端之中或之上。在另一个实例中,尖端可以放置到传送带或旋转台中被连续加工。在又一个实例中,尖端大阵列可以连接到真空和/或压力歧管上被简单加工。

[0310] 在一个实施方案中,测定单元可以与流体转移装置可操作地耦连。流体转移装置可以在自动控制下操作,无需与人互动。在包含尖端的测定单元中,一次性液体尖端的安装高度的控制依赖于尖端对液体分配器的锥形干扰附接(interference attachment)。流体转移装置可以与尖端啮合。在一些实例中,尖端在欲转移的液体中的浸入长度必须是已知的,以最小化液体与尖端外部的接触,该接触可能是不受控的。为了让尖端耦连或附接到流体转移装置上,在啮合分配器喷嘴的锥形连接器的底部可以模塑一个挡板(hard stop)。可

以通过O型环形成气密密封，O型环位于锥形一半高的地方或在喷嘴的平底中。通过让尖端的密封功能与尖端的控制高度分离，二者可以被分别地调节。模块装置和流体转移装置可以让许多测定能够平行进行。

[0311] 装置的试剂单元可以储存为了检测指定目标分析物而进行给定化学反应所需的试剂。液体试剂可以分配到由多种材料制造的小胶囊中，所述材料包括但不限于塑料，例如聚苯乙烯、聚乙烯或聚丙烯。在一些实施方案中，试剂单元是圆柱形杯。包含杯的试剂单元401、402的两个实例在图8A和8B中显示。需要时，单元401、402紧密嵌入装置外壳内的腔中。单元401、402可以在开放表面上密封，以避免试剂411、412溢出到板上。在一些实施方案中，密封是镀铝的塑料，而且可以通过热粘合法密封到杯上。单元可以具有任何形状，如包含试剂所必需的。例如，圆柱形形状的试剂单元401在图8A中显示，而且该试剂单元包含液体试剂411。不同形状的试剂单元402在图8B中阐述，也包含有液体试剂412。两种示例性的试剂单元401、402包含任意的接近顶部表面的微小改动，该改动允许单元401、402紧密嵌入装置外壳内，如本文所述。

[0312] 在本发明的许多实施方案中，试剂单元是模块。试剂单元可以设计为让单元能够在高通量快速制造过程中制造。例如，许多试剂单元可以在大规模工艺中同时填充和密封。试剂单元可以根据装置将要运行的一个或多个测定的类型来填充。例如，如果一名用户想要进行与另一名用户不同的测定，可以根据各个用户的偏好制造试剂单元，而不需要制造整个装置。在另一个实例中，试剂单元可以放置到传送带或旋转台中以供连续加工。

[0313] 在另一个实施方案中，试剂单元直接容纳到装置外壳中的腔中。在这一实施方案中，可以对围绕单元的外壳区域进行密封。

[0314] 根据本发明的试剂包括但不限于洗涤缓冲液、酶底物、稀释缓冲液、偶联物、酶标记的偶联物、DNA扩增剂、样品稀释剂、洗涤溶液、样品预处理试剂，包括添加剂例如去污剂、聚合物、螯合剂、白蛋白结合试剂、酶抑制剂、酶、抗凝血剂、红细胞凝集剂、抗体，或在装置上运行测定必需的其它材料。酶标记的偶联物可以是酶标记的多克隆抗体或单克隆抗体，当其与适当底物反应时可以产生可检测的信号。此类酶的非限制性实例是碱性磷酸酶和辣根过氧化物酶。在一些实施方案中，试剂包含免疫测定试剂。通常，试剂，特别是当与液体混合时相对不稳定的那些试剂，分别被限制在装置内的限定区域(例如试剂单元)。

[0315] 在一些实施方案中，试剂单元包含大概约5微升到约1毫升液体。在一些实施方案中，单元可能包含约20-200微升液体。在一个进一步的实施方案中，试剂单元包含100微升流体。在一个实施方案中，试剂单元包含约40微升流体。试剂单元中的液体体积可以根据运行的测定的类型或提供的体液样品而不同。在一个实施方案中，试剂体积不必要是预定的，但必须超过已知的最小值。在一些实施方案中，试剂起初干燥储存，并当测定开始在装置上运行时溶解。

[0316] 在一个实施方案中，试剂单元可以使用虹吸管、漏斗、移液管、注射器、针或其组合填充。试剂单元可以使用填充通道和真空抽吸通道用液体填充。试剂单元可以单独填充或作为成批制造过程的一部分填充。

[0317] 在一个实施方案中，单个试剂单元包含不同的试剂作为使试剂彼此隔离的手段。试剂单元也可以用来包含洗涤溶液或底物。另外，试剂单元可以用来包含致发光的底物。在另一个实施方案中，多种试剂包含在一个试剂单元内。

[0318] 在一些实例中,装置的设置能够在装配本装置的可处理物之前对测定单元和试剂单元进行预校准。

[0319] 一方面,本发明的FS系统包含一种装置,该装置包含测定单元和包含试剂(液相和固相试剂)的试剂单元。在一些实施方案中,整个装置、测定单元、试剂单元或其组合的至少之一是一次性使用的。在本发明的系统中,用装置检测分析物是通过仪器操作的。在大部分实施方案中,所述仪器、装置和方法提供自动化检测系统。自动化检测系统可以基于确定的程序或用户提供给系统的程序而自动化。

[0320] 一方面,用于自动化检测体液样品中的分析物的系统包含装置或盒,以及用于检测指示分析物的存在或缺乏的可检测信号的检测组件或检测器。

[0321] 在一个实施方案中,用户将样品(例如测量或未测量的血样)加载至装置并将装置插入到仪器中。所有的后续步骤都是自动的,由仪器(硬件连接)、用户、远程用户或系统编程,或根据标识符(例如装置上的条形码或RFID)修改仪器操作。

[0322] 使用本发明的系统可以进行的不同功能的实例包括但不限于样品稀释、除去样品中的一部分(例如红细胞(RBC))、让样品在测定单元中反应、向样品和测定单元加入液体试剂、从样品和测定单元中洗去试剂,以及在装置使用期间和之后容纳液体。试剂可以在试剂单元中装载到装置上,或者在试剂单元中以装配到装置上。

[0323] 自动化系统可以通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测生物样品(例如血液)中的特定分析物。该系统能够多路复用(multiplexing),而且特别适合检测小体积全血样品(例如20微升或更少)中存在的目标分析物。需要时,该系统也可以检测单一样品的不同稀释液中的分析物,从而允许在同一装置上检测不同的敏感度。所有的试剂、供给和废料可以被包含在系统的装置上。

[0324] 在使用中,来自个体的样品应用于装配的装置,而且装置插入到仪器中。在一个实施方案中,仪器可以通过去除红细胞(血样)、稀释样品和将样品移动到测定单元的一些组合开始处理样品。在具有多路复用测定的一个实施方案中,使用多个测定单元,而且一部分样品依次或平行地移动到单个测定单元中。然后通过孵育和对捕获表面应用试剂的受控顺序进行测定。

[0325] 示例性的流体转移装置由能够精确且准确移动流体的任何组件组成。组件的实例包括但不限于从装置的孔或单元准确吸入和喷射已知流体体积的泵、至少一个用于改善系统内移动的精确度和准确性的平移台。系统也包含检测器,用以检测测定单元中信号发生剂(例如与其底物接触的酶)生成的信号。检测器包括PMT、二极管、CCD等。在基于吸光度或荧光的测定中,使用光源。对基于发光的测定,系统仪器中不需要光源,而且可以使用PMT或雪崩光电二极管检测器。需要时,仪器具有温度调节,从而为测定的孵育提供调节的温度环境。在本发明的一个实施方案中,仪器控制装置的温度。在一个进一步的实施方案中,温度范围是约30-40摄氏度。在一些实施方案中,系统的温控可以包括主动冷却。在一些实例中,温度范围是约0-100摄氏度。例如,对于核酸测定,可以达到高达100摄氏度的温度。在一个实施方案中,温度范围是约15-50摄氏度。系统的温控单元可以包含热电装置,例如Peltier装置。

[0326] 如本文描述的盒、装置和系统可以提供现有的POC系统或集成的分析系统无法得到的许多特征。例如,许多POC盒依赖于封闭的流体系统或回路,从而以有效的方式处理小

体积液体。本文描述的盒和流体装置可以在盒的单元之间具有开放的流体移动。例如，试剂可以储存在单元中，样品在样品收集单元中，稀释剂在稀释剂单元中，而且捕获表面可以在测定单元中，其中在盒的一个状态，没有一个单元与任一其它单元处于流体连通。使用如本文描述的流体转移装置或系统，测定单元不必要彼此处于流体连通。在一些设置中这可能是有利的，因为各个测定的化学反应不与其它反应发生物理或化学相互作用，以避免因测定串扰带来的干扰。单元可以是相对彼此可移动的，以使一些单元流体连通。例如，流体转移装置可以包含啮合测定单元并移动测定单元至与试剂单元流体连通的头部。

[0327] 本文的装置和系统可以为高通量实时检测个体体液中存在的分析物提供有效的手段。检测方法可以在众多的情况下使用，包括识别和量化与特定生物过程、生理条件、病症或病症阶段相关的分析物。这样，系统可以广泛应用于例如药物筛查、疾病诊断、系统分类、亲代和法医鉴定、疾病发作和复发、相对于群体对治疗响应的个体对治疗的响应、和治疗监控。对于促进治疗剂开发的临床前和临床阶段、改善患者顺应性、监控与处方药物关联的ADR、开发个性化的药物、将血液检测从中央实验室外包至居家、或在处方基础上外包血液检测、以及在监管批准后或临床试验期间监控治疗剂，本装置和系统也特别有用。装置和系统可以提供用于个性化药物的灵活的系统。使用相同的系统，但可以改变或交换装置以及系统可编程处理器的程序或指令，以进行所述的多种类测定。本文的系统和装置在台式或较小尺寸的自动化仪器中提供了实验室设置的许多特征。因为这些特征，装置特别好地适合作为本发明HS系统的FS装置进行部署。

[0328] 在一些实施方案中，向HS监控的个体提供用于检测多种分析物的多个装置。个体可以例如在一周的不同天使用不同的流体装置。在一些实施方案中，将标识符与程序关联的外部装置上的软件可以包括比较的过程，该过程基于例如临床试验将当日与使用流体装置的那日进行比较。在另一个实施方案中，向个体提供可交换地嵌入装置外壳中的不同的试剂单元和测定单元。在又一个实施方案中，如描述的，个体不需要在检测的每一天都使用新装置，而是，通过从例如外部装置例如服务器下载新指令，系统可以被编程或重新编程。如果例如，一周中的两天不一致，外部装置可以使用任何本文描述的或本领域已知的方法，通过无线发送给个体，以通知他们系统的正确装置和/或正确指令。这一实例仅是说明性的，而且可以容易地扩展为例如通知个体流体装置未在一天的正确时间使用。使用这些方法，FS装置可以随监控的疾病快速调整。例如，OS可指导FS立即测定与指示病例接触的个体。

[0329] 在一个实施方案中，如图5所示的盒包含多个测定单元和试剂单元。测定单元可以根据欲检测的分析物包含捕获表面。测定单元然后可以以及时的方式与装置的其余部分装配。在许多现有技术的POC装置中，捕获表面与装置是不可分割的，而且如果捕获表面是错误的或未适当形成，整个装置可能不当运行。使用如本文描述的装置，捕获表面和/或测定单元可以独立地进行质量控制而且独立于试剂单元和装置外壳来定制。

[0330] 试剂单元可以以类似的及时方式用多种试剂填充。这提供了可定制的装置的灵活性。另外，试剂单元可以用不同体积的试剂填充，而不影响装置的稳定性或装置内运行的化学反应。与具有流体转移装置的所述系统结合，本文描述的装置和单元提供了将要运行的测定的方法和程序中的灵活性。例如，可以将包含相同试剂的一批类似装置给予HS监控的社区。一段时间的监控后，OS确定可以通过改变样品稀释度和向测定单元提供的试剂量而

对测定进行优化。如本文提供的,通过仅改变流体转移装置的可编程处理器的指令,可以改变或优化测定。例如,该批盒在患者库中具有加载到盒上的过量稀释剂。新程序需要差不多四倍于先前方案的稀释剂。因为本文提供的方法和系统,程序可以在中央OS服务器改变并发送给所有系统,以供用装置进行该方法,而不必向患者库提供新装置。也就是说,如本文描述的POC装置和系统可以很大程度上提供标准实验室的灵活性,在标准实验室中通常可以获得过量的试剂和过量的样品。可以获得这样的灵活性,而不损害POC检测的优点或损害测定小样品体积的能力。

[0331] 在一些实例中,盒的单元是独立的,装置和系统提供构建本文描述的系统的灵活性。例如,盒可以被配置为使用测定单元阵列和试剂单元阵列运行8种测定。由于如本文描述的盒的特征,相同外壳或相同设计的外壳可以用来制造比先前的盒具有最多达8种不同测定的盒。由于封闭的系统和流体通道,这一灵活性在许多其它POC装置设计中是难以达到的,因为其他装置可能不是模块化的或像描述的那样容易装配。

[0332] 目前,存在检测超过一种分析物的需求,其中分析物以各种不同的浓度范围存在,例如,一种分析物处于pg/ml浓度范围,而另一种处于ug/ml浓度范围。在一个非限制性的实例中,病毒抗原可以以pg/ml范围检测,而对该抗原的宿主抗体以ug/ml范围检测。参见表4。如本文描述的系统有能力同时测定相同样品中不同浓度范围存在的分析物。能够检测以不同浓度范围存在的不同分析物的另一个优点是将这些分析物的浓度与向患者施用的多种药物的安全性和功效相关联的能力。例如,意外的药物-药物相互作用可以是不良药物反应的常见原因。用于检测不同分析物的实时且同时的检测技术将帮助避免不良的药物-药物相互作用的潜在灾难性后果。这在快速部署药物以控制爆发时可能是有用的。

[0333] 能够在单一个体中在一段时间内监控分析物浓度和/或药效浓度(PD)或药代动力学(PK)标记的变化率,或对浓度或者PD或PK标记进行趋势分析,不管它们是药物浓度还是其代谢物浓度,都可以帮助阻止潜在的危险情况。例如,如果HS被用来监控糖尿病而且葡萄糖是目标分析物,指定时间点样品中的葡萄糖浓度和指定时间段内葡萄糖浓度的变化率,对于预测和避免例如低血糖事件可以是非常有用的。此类趋势分析在药物给药方案中具有广泛的有益启示。当关注多种药物及其代谢物时,通常需要发现趋势并采取主动措施的能力。

[0334] 因此,使用本流体装置和系统生成的数据可以用来对个体中分析物的浓度进行趋势分析。

[0335] 经常,相同盒上的多个测定可能需要进行不同的稀释或预处理。稀释范围在各测定之间可以是独立的。许多当前POC装置提供有限的稀释范围,因此潜在可以在POC装置上进行的测定数目是有限的。但是,因为系统连续稀释样品的能力,如本文描述的系统 and/或盒可以提供大范围的稀释,例如1:2-1:10,000。因此,在单一盒或多个盒上潜在可以进行大量测定,无需为测定修改检测器或读取仪器。

[0336] 在一个实例中,如本文提供的系统被配置为运行多个(例如五个或更多)不同目标分析物的检测测定。为了使预期分析物浓度落到如本文描述且通常在POC领域使用的免疫测定的检测范围内,样品必须稀释,例如3:1、8:1、10:1、100:1和2200:1稀释,来运行五个测定中的每一个。因为流体转移装置能够在装置内容纳和移动流体,可以用如本文描述的系统进行连续稀释,以达到这五个不同的稀释,并检测所有五种不同的目标分析物。如上所

述,用于进行测定的程序也能够被调整,无需动改装置或系统。

[0337] 在具有传统移液的实验室设置中,典型地,使用的样品体积比POC设置中更大。例如,实验室可能分析从患者的手臂抽取的毫升范围内体积的血样。在POC设置中,许多装置和用户需要快速、容易和/或微创的过程,因此,小样品(大约是微升范围内的体积)(例如通过指尖采血获得的)典型地用POC装置分析。因为样品差异,当前POC装置在运行测定中可能失去实验室设置所能达到的灵活性。例如,为了对样品运行多个测定,每个测定可能需要某一最小体积,以允许准确检测分析物,因此在POC设置中对装置设置一些限制。

[0338] 在另一个实例中,如本文描述的系统 and/或流体转移装置提供很大的灵活性。例如,流体转移装置可以自动化地将测定单元、测定尖端或空的移液管从装置的一个单元移动到装置的一个单独的没有彼此流体连通的单元。在一些实例中,这可以避免所述装置单元的交叉污染。在其它实例中,这允许根据程序或指令如所述地在装置内移动数种流体以使彼此接触的灵活性。例如,在8个不同试剂单元中包含8种不同试剂组的盒可以被定位并被流体转移装置如程序指示以任何次序或组合接合。因此,对于在装置上运行的任意化学反应,可以运行许多不同的顺序。在不改变盒中试剂的体积或盒中试剂类型的情况下,测定程序可以是不同的或修改的,而不需要第二个盒或第二个系统。

[0339] 例如,FS工作者订购了具有特定类型捕获表面和特定试剂的盒,以运行检测样品中的分析物(例如C-反应蛋白(CRP))的试验。FS工作者起初计划的程序可能需要2个洗涤步骤和3个稀释步骤。在FS工作者收到装置和系统后,在OS点负责部署FS装置的那些人决定该程序应当具有5个洗涤步骤和仅1个稀释步骤。本文的装置和系统可以允许程序中这一改变的灵活性,而不必要重新配置装置或系统。在这一实例中,仅需要从OS组件发送新程序或指令组给FS系统或流体转移装置的可编程处理器。

[0340] 在另一个实例中,如本文提供的系统被配置为运行五个不同目标分析物的检测测定,其中每个测定需要在不同的温度孵育。在许多现有技术的POC装置中,多个测定在不同温度孵育是一个困难的任務,因为多个测定不是模块化的而且捕获表面不能相对于加热装置移动。在一个如本文描述的系统,其中一个测定单元被配置为运行一个化学反应,一个测定单元可以放置在一个单独的加热单元中。在一些实施方案中,系统包含多个加热单元。在一些实例中,系统包含至少和测定单元一样多的加热单元。因此,多个测定可以在多个温度下运行。

[0341] 如本文描述的系统 and 装置也可以提供许多现有技术POC装置无法获得的多种质量控制措施。例如,因为装置的模块性,测定单元和试剂单元可以彼此独立地和/或与外壳独立地和/或与系统或流体转移装置独立地进行质量控制。描述了本文的系统 and 装置提供的质量控制的示例性方法和系统。

[0342] 与本发明一起使用的所述FS系统可以运行多个测定,不管检测的分析物是否来自体液样品。依赖于装置身份的程序可以从存储该程序的外部OS组件被转移到阅读器组件,以使阅读器组件能够在装置上执行该特定程序。在一些实施方案中,装置具有标识符(ID),其被本文描述的标识符检测器检测或读取。标识符检测器通过将标识符传送到外部装置的控制单元,可以与通讯组件通讯。需要时,外部装置基于标识符将存储在外部装置上的程序发送给通讯组件。将在系统上运行的程序可以包含对系统的控制器的指令,以执行该程序,包括但不限于欲运行的特定测定和欲进行的检测方法。一旦系统进行测定,即生成指示体液

样品中的分析物的信号,并由系统的检测组件检测。检测的信号然后可以传送给通讯组件,在那里它可以传送到外部装置以供处理,包括但不限于计算样品中的分析物浓度。

[0343] 在一些实施方案中,标识符可以是具有一系列黑色和白色的或反射性的线或块的条形码标识符,其可以被标识符检测器例如条形码阅读器读取,它们是公知的或是具有适当检测器射频识别(RFID)标签。其它标识符可以是一系列字母数字值、颜色、凸出的隆起或可以位于装置上并由标识符检测器检测或读取的任何其它标识符。标识符检测器也可以是LED,其发射光线,该光线可以与反射光线的标识符相互作用并且被标识符检测器测量,以确定装置的身份。在一些实施方案中,标识符可以包含存储或记忆装置,而且可以传送信息给识别检测器。在一些实施方案中,可以使用技术组合。在一些实施方案中,检测器通过使用光源例如LED来校准。

[0344] 在一个实例中,可以向装置提供体液样品,而且装置可以插入到系统中。在一些实施方案中,装置部分手动地插入,然后阅读器组件中的机械开关自动将装置适当地安置在系统内部。本领域已知的任何用于将盘或盒插入到系统中的机构都可以使用。在一些实施方案中,可能需要手动插入。

[0345] 在一些实施方案中,自动选择系统上运行的程序的方法包括:提供包含标识符检测器和标识符的装置;检测标识符;转移所述标识符到本发明系统的外部OS组件中;和从与所述标识符关联的外部OS组件上的多种程序中选择在系统上运行的程序。

[0346] 在一个实施方案中,用于自动化检测体液样品中多种分析物的本发明的FS系统包含:流体装置(例如本文描述的那些),其包含:配置为容纳体液样品的样品收集单元;测定单元阵列,其中所述测定单元阵列中的单个测定单元被配置为运行化学反应,该化学反应产生指示所检测的多种分析物中的每个分析物的信号;和试剂单元阵列,其中所述试剂单元阵列中的单个试剂单元包含试剂。系统进一步包含含有多个头部的流体转移装置,其中多个头部中的单个头部被配置为啮合单个测定单元,并且其中所述流体转移装置包含可编程处理器,可编程处理器被配置为指导体液样品从样品收集单元和试剂从单个试剂单元进入单个测定单元的流体转移。例如,单个测定单元包含试剂,并且被配置为使用该试剂运行化学反应。

[0347] 在一些实例中,指导流体转移的处理器配置影响体液样品在测定单元阵列中的稀释度,以使指示被检测的多种分析物的信号在可检测范围内,使得所述多种分析物用所述系统可检测到。在一个实例中,体液样品包含至少两种分析物,其存在的浓度相差至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、50或100个数量级。在一个实例中,体液样品是一滴血液。在一个实施方案中,样品中存在的至少两种分析物的浓度相差高达10个数量级(例如,第一分析物以0.1pg/mL存在,而第二分析物以500ug/mL存在)。在另一个实例中,发现一些蛋白质分析物的浓度大于100mg/mL,这可以扩展目标范围至约12个数量级。

[0348] 体液样品的稀释程度可以使指示至少两种分析物的信号在可检测范围内。在许多实例中,系统进一步包含检测器,例如光电倍增管(PMT)。使用光电倍增管,例如,检测器的可检测范围可以是约10到约1000万次计数/秒。每次计数对应于单个光子。在一些实例中,PMT不是100%有效的,而且观察到的计数率可能比每单位时间到达检测器的实际光子数稍低,但仍然接近。在一些实例中,计数是在大约10个约1秒的间隔中测量的,而且结果取平均。在一些实施方案中,当使用PMT作为检测器时,测定范围是1000-1,000,000次计数/秒。

在一些实例中, 低至100次/秒的计数率和高达10,000,000的计数率是可测量的。PMT的线性响应范围(例如, 计数率与每单位时间的光子数成正比的范围)可以是约1000-3,000,000次计数/秒。在一个实例中, 测定约200-1000次计数/秒的低限和约10,000-2,000,000次计数/秒的高限之间具有可检测的信号。在一些针对蛋白质生物标记的实例中, 计数率和与捕获表面结合的碱性磷酸酶成正比, 也和分析物浓度成正比。其它示例性的检测器包括雪崩光电二极管、雪崩光电二极管阵列、CCD阵列、过冷CCD阵列。许多其它检测器具有一般与到达检测器的光子成比例的数字化输出。示例性的检测器的可检测范围可以适合使用的检测器。

[0349] 流体转移装置的单个头部可以被配置为附着于单个测定单元。流体转移装置可以是移液管, 例如排气移液管。流体转移装置可以是自动化的。例如, 流体转移装置可以进一步包含与可编程处理器通讯的马达, 而且马达可以基于来自可编程处理器的程序移动多个头部。如所述的, 单个测定单元可以是移液管尖端, 例如, 具有捕获表面或反应位点的移液管尖端。

[0350] 通常, 在POC装置例如本文描述的系统 and 装置中, 稀释系数必须被合理精确地估算。例如, 在非专家用户操作系统的环境中, 需要确保准确稀释样品的方法。

[0351] 如本文所描述的, 流体转移装置可以影响样品的稀释程度, 以提供准确的测定结果。例如, 可编程的流体转移装置可以是多头部的, 以稀释或连续稀释样品, 以及提供样品和稀释剂的混合。流体转移装置也可以提供POC装置中的流体移动。

[0352] 如所描述的, 本文的系统 and 装置可以使实验室设置的灵活性的许多特征在POC环境中成为可能。例如, 样品可以在台式大小或更小的装置或系统中自动收集和操作。POC装置中的常见问题是当进行多个测定时如何达到不同的稀释范围, 其中测定可能具有显著不同的灵敏度或特异性。例如, 样品中可能有两种分析物, 但样品中的一种分析物具有高浓度, 而另一种分析物具有非常低的浓度。如提供的, 本文的系统 and 装置可以稀释样品到显著不同的水平以便检测两种分析物。例如, 如果分析物处于高浓度, 样品可以连续稀释至适当检测范围并提供到捕获表面以供检测。在相同的系统 or 装置中, 含有低浓度的分析物的样品可能不需要稀释。以这一方式, 本文提供的POC装置 and 系统的测定范围比许多当前POC装置可能都要大。

[0353] 流体转移装置可以是台式仪器的系统的一部分。流体转移装置可以包含多个头部。为本发明的流体转移装置设想了任何数量的头部, 如检测样品中的多种分析物所必需的。在一个实例中, 流体转移装置具有列成一行安装并相隔一定距离的约八个头部。在一个实施方案中, 头部具有通过压力装配与多个尖端例如本文描述的测定单元或样品收集单元相啮合的锥形喷嘴。尖端可以具有使其能够在使用后被仪器自动除去并弃置到如所述的装置外壳中的特征。在一个实施方案中, 测定尖端是清晰透明的, 并可以类似于比色杯, 在其内运行可以通过光学检测器例如光电倍增管检测的测定。

[0354] 在一个实例中, FS系统的可编程处理器可以包含指令或命令, 并可以根据指令操作流体转移装置, 以通过收回(用于吸入液体)或延伸(用于排出液体)活塞到封闭的气室中来转移液体样品。可以精确控制移动的空气体积和移动速度, 例如通过可编程处理器进行控制。

[0355] 通过将欲混合的成分吸入公共管然后将大部分合并的液体体积在到尖端中, 可以

混合样品(或试剂)与稀释剂(或其它试剂)。可以用类似方式溶解在管中干燥的试剂。液体样品和试剂与上面结合了捕获试剂(例如抗体)的捕获表面进行孵育,这可以通过吸取适当液体到尖端中并保留在那里预定的时间而实现。样品和试剂的移除可以通过将液体排放到如描述的装置中的储液器或吸收垫中而实现。然后根据可编程处理器的指令或程序,将另一种试剂吸取到尖端中。

[0356] 在如图9中阐述的一个实例中,先前在尖端1101中的液体1111在排出时会在尖端1101内留下薄膜1113。因此,系统可以通过使用下一种液体1112的前面(例如最上)部分,将先前存在的液体1111冲洗出尖端1101。被先前存在的液体1113污染的随后的液体部分可以保留在尖端1101的顶部内,在此它不继续与捕获表面1102相互作用。捕获表面1102可以处于尖端1101的限定区域内,使得先前液体1111不与捕获表面1102反应,例如如图9中所示,捕获表面1102占据尖端1101的圆柱形部分的限定部分,没有一直延伸达到尖端的凸出部。在许多实例中,孵育时间短(例如10分钟),而且液体污染区的间隔相对较大(>1mm),因此在孵育期间,液体1113污染部分的扩散或活性成分不会快速出现病与捕获表面1102反应。对于许多高灵敏性测定,需要移除一种试剂或洗涤捕获表面(例如,被测定信号发生剂标记的检测剂抗体)。在一个实例中,本文描述的系统的流体转移装置可以通过增加流体转移(例如使用洗涤试剂)的进一步移除和吸取循环来提供洗涤。在一个实例中,四个洗涤步骤证明,与捕获表面接触的未结合的检测剂抗体降低了多于 10^6 倍的系数。非特异性结合到捕获表面的任何检测剂抗体(非常不希望有的)也可以在这一洗涤过程期间被移除。

[0357] 测定范围的扩大可以通过稀释样品实现。在使用包含稀释剂的一次性盒的POC测定系统中,经常有稀释程度的实际极限。例如,如果小血样是通过指尖采血获得的(例如约20微升),其将被稀释,而且可以放置到管中的稀释剂的最大体积是250微升,整个样品的稀释的实际极限是约10倍。在本文的一个实例中,系统可以吸取较小体积的样品(例如约2微升),使得最大稀释系数为约100倍。对于许多测定,这样的稀释系数是可接受的,但对于像CRP那样的测定(如本文中的实施例描述的),需要更高地稀释样品。基于分离的ELISA测定在捕获表面结合分析物的能力上可具有固有限度(例如对于典型的蛋白质分析物,在稀释样品中相当于约数百ng/ml)。一些分析物以数百微克/ml在血液中存在。即使当稀释100倍时,分析物浓度可能在校正范围之外。在本文的系统、装置和流体转移装置的一个示例性的实施方案中,通过将稀释剂向单个测定单元或样品收集单元中进行多次流体转移,可以达到多重稀释。例如,如果分析物的浓度如上所述在样品中非常高,样品可以被多次稀释直到分析物的浓度在可接受的检测范围内。本文的系统和方法可以准确测量或估计稀释度,以计算分析物的原始浓度。

[0358] 在一个实施方案中,如本文描述的FS系统可以移动液体样品和移动测定单元。系统可以包含加热块和检测器。为了移动液体样品,系统可以提供吸引、注射器或移液管类型的操作。在一个示例性的实施方案中,用于移动液体样品的流体转移装置是移液管和移液管头部系统。系统所需的移液管装置数目可以根据检测的分析物类型和运行的测定数目而调整。由移液管系统执行的操作可以是自动化的或由用户手动操作。

[0359] 图10展示了如本文所述的流体转移装置520和系统500的实例。流体转移装置系统使用八个不同的头部522,可以同时移动八种不同或相同体积的液体。例如,盒(或如本文描述的装置)510包含八个测定单元501。单个测定单元501是根据单元501内运行的测定类型

配置的。单个测定单元501可能需要某一体积的样品。单个头部522可以用来分配适当量的样品到单个测定单元501中。在这一实例中,每个头部522对应一个地址确定的单个测定单元501。

[0360] 流体转移装置机构520也可以用来从试剂单元分配试剂。不同类型的试剂包括偶联溶液、洗涤溶液和底物溶液。在一个自动化系统中,其上放置装置510的平台530可以移动,以相对于测定单元501和头部522的位置并根据完成如图10中展示的测定所需的步骤移动装置510。或者,头部522和尖端501或流体转移装置520可以相对于装置510的位置移动。

[0361] 在一些实施方案中,试剂以干燥形式提供,并在测定期间再水化和/或溶解。干燥形式包括冻干的材料,以及包覆在和附着于表面上的薄膜。

[0362] FS系统可以包含用于移动测定单元或尖端的支持器或接合器。接合器可以包含真空组件或设计为紧密嵌入测定单元尖端凸出部的组件。例如,移动尖端的装置可以是以类似于流体转移装置头部的方式被移动。装置也可以根据接合器或支持器的位置在平台上移动。

[0363] 在一个实施方案中,用于移动尖端的仪器与用于移动一定量样品的仪器是相同的,例如如本文描述的流体转移装置。例如,样品收集尖端可以基于收集尖端上的凸出部安装到移液管头部上。然后收集尖端可以用来将液体分配到整个装置和系统中。液体分配后,收集尖端可以被处理,而且移液管头部可以基于测定单元上的凸出部被安装到测定单元上。然后测定单元尖端可以从试剂单元移动到试剂单元,试剂可以根据移液管头部提供的吸引或移液管类型的操作分配到测定单元。移液管头部也可以通过吸引或注射器类型的操作在收集尖端、测定单元或试剂单元内进行混合。

[0364] FS系统可以包含用于加热试验或测定单元和/或用于控制试验温度的加热块。加热可以在测定反应的孵育步骤中使用,以促进反应并缩短孵育步骤所必需的时间。系统可以包含用于接收测定单元的加热块。加热块可以被配置为接收来自如本文描述的装置的多个测定单元。例如,如果想要在装置上运行8个测定,加热块可以被配置为接收8个测定单元。在一些实施方案中,使用移动测定单元的装置,测定单元可以移动到与加热块热接触。加热可以通过本领域已知的加热手段进行。

[0365] 如本文描述的示例性的FS系统600在图11中展示。系统600包含平移平台630,装置610(或该实例中为盒)被手动或自动或同时手动和自动地放置在平移平台630上。系统600也包含加热块640,加热块640可以与装置610的测定单元611对齐。如图11所示,装置610包含一系列8个测定单元611和多个相应的试剂单元612,而且加热块640也包含将同时加热至少8个单元的区域641。各个加热区域641可以根据运行的测定类型或检测的分析物的类型,为每个测定单元611提供相同或不同的温度。系统600也包含用于检测来自测定单元611的信号的检测器(例如光电倍增管)650,该信号代表样品中分析物的检测。

[0366] 在一个实施方案中,提供传感器,以当检测测定时相对于检测器定位测定单元。

[0367] 在一个实施方案中,检测器是封装有检测组件的阅读器组件,用于检测装置上至少一个测定所产生的信号。基于例如进行测定的类型和使用的检测机制,检测组件可以在装置上方或与装置在不同方向上。检测组件可以移动至与测定单元连通,或测定单元可以移动至与检测组件连通。

[0368] 在许多实例中,提供光学检测器并将其用作检测装置。非限制性的实例包括光电

二极管、光电倍增管(PMT)、光子计数检测器、雪崩光电二极管或电荷耦合器件(CCD)。在一些实施方案中,可以使用pin二极管。在一些实施方案中,pin二极管可以与放大器耦合,以产生灵敏性可与PMT相比的检测装置。一些测定可能生成如本文描述的发光。在一些实施方案中,检测化学发光。在一些实施方案中,检测组件可以包括与CCD检测器或PMT阵列连接的多个光纤束。光纤束可以由离散纤维构造或由许多小纤维熔合在一起形成固体束。此类固体束市场有售,而且容易接口连接到CCD检测器。

[0369] 检测器也可以包含光源,例如灯泡或发光二极管(LED)。光源可以照亮试验以便检测结果。例如,测定可以是荧光测定或吸光度测定,如核酸测定常用的。检测器也可以包含将光源递送至试验的光学器件,例如透镜或光纤。

[0370] 在一些实施方案中,检测系统可以包含用于检测个体特定参数的非光学检测器或传感器。此类传感器可以包括温度、传导性、电势测量信号和电流测量信号传感器,用于氧化或还原的化合物,例如 O_2 、 H_2O_2 和 I_2 ,或可氧化/可还原的有机化合物。

[0371] 制造后,装置和系统可以一起或单独运送至最终用户。本发明的装置或系统可以和用户手册或使用说明书一起包装。在一个实施方案中,本发明的系统对不同装置上运行的测定类型通用。因为装置的组件可以模块化,用户可以仅需要一个系统和多种装置或测定单元或试剂单元,以在监护点环境中运行众多的测定。关于这点,系统可以与多个装置一起反复使用,而且若有必要可以在装置和系统上具有传感器,以检测例如在运送期间的此类改变。在运送期间,压强或温度改变可以影响本系统的许多组件的性能,位于装置或系统上的传感器可以将这些改变转发到例如外部装置,以便可以在校正期间或数据处理期间在外部装置上做出调整。例如,如果流体装置的温度在运送期间改变为某一水平,当装置被用户插入到系统中时,位于装置上的传感器可以检测到这一改变并将这一信息传送给系统。系统中可以有其他检测装置来执行这些任务,或者这样的装置可以纳入到另一种系统组件中。在一些实施方案中,信息可以传送到系统或外部装置,例如本发明的OS组件,或当地安装的个人计算机。传送可以包含有线和/或无线连接。同样地,系统中的传感器可以检测类似的改变。在一些实施方案中,可能需要在运送的包装中也含有传感器,而不是在系统组件中或另外附加。例如,将使测定盒或系统失效的可以感测的不利条件可以包括暴露于高于容许最大值的温度或盒的完整性的破坏例如水分渗透。

[0372] 在一个实施方案中,系统包含能够从外部装置例如本发明的OS组件无线传送和接收信息的通讯组件。此类无线通讯可以无限制地使用Wifi、蓝牙、Zigbee、卫星、蜂窝或RTM技术。各种通讯方法都可以使用,例如带调制解调器的拨号有线连接,直接连接例如T1、ISDN或电缆线路。在一些实施方案中,使用示例性的无线网络建立无线连接,例如蜂窝、卫星,或传呼机网络、GPRS或局部数据传输系统例如以太网或局域网内的令牌环网。在一些实施方案中,信息在传送前被加密。在一些实施方案中,通讯组件可以包含用于发送和接收信息的无线红外通讯组件。系统可以包括集成显卡,以方便信息的显示。

[0373] 在一些实施方案中,通讯组件可以具有记忆或存储装置,例如本地化的RAM,收集的信息可以存储在其中。如果因为例如暂时不能与网络无线连接,信息不能在指定时间传送,存储装置可能是必需的。信息可以与存储装置中的装置标识符相关联。在一些实施方案中,通讯组件在一定的时间后可以重试发送存储的信息。

[0374] 在一些实施方案中,外部装置例如本发明的OS门户组件,与阅读器组件内的通讯

组件通讯。外部装置可以无线地或物理地与FS系统通讯,但也可以与第三方通讯,第三方包括但不限于个体、医疗人员、临床医师、实验室人员或医疗业中的其他人。

[0375] 示例性的方法和系统在图12中展示。在图12的实例中,患者递送血样到如本文描述的装置,然后将装置插入到阅读器中,其中阅读器可以是能够阅读血样中的分析物的桌面系统。阅读器可以是如本文描述的系统。阅读器可以是台式或桌面系统,而且能够阅读大量如本文描述的不同装置。阅读器或系统能够进行化学反应并检测或阅读化学反应的结果。在图12中的实例中,阅读器是根据发送自外部装置(例如,包含用户界面的服务器)的程序自动化的。阅读器也可以发送化学反应检测结果到服务器和用户界面。在一个示例性的系统中,用户(例如医疗人员,例如医生或研究人员)可以查看和分析结果以及决定或开发用于自动化系统的程序。结果也可以本地(在阅读器上)存储或在服务器系统上存储。服务器也可以作为患者记录、患者日志和患者群体数据库的主机。

[0376] 图13阐述了根据本文公开的HS系统的实施方案,建立用于评估个体医疗状况的系统的工序流程。患者将个人数据和/或来自如本文描述的装置、阅读器和/或系统的测定值输入到如可以存在于服务器例如OS组件上的数据库中。FS系统可以被配置为用来在患者站显示器上显示个人数据。在一些实施方案中,FS站显示器是交互式的,而且个体可以修改输入的数据。OS数据库包含被健康保护监控的其他个体的数据。HS数据库也可以包括历史上从公共或私人机构收集的其他个体的数据。在一些实施方案中,其他个体的数据是来自临床研究的内部数据。

[0377] 图13也阐述了从包括个体数据的阅读器收集数据到公共网络上连接的服务器的数据流。服务器可以操作数据或仅可以提供数据给用户站。患者数据也可以与数据库中存储的身体状况数据分开输入服务器。图13也展示了用户站显示器和向医疗人员或用户的信息流。例如,使用图13的示例性的工序流程,患者在家中可以将体液样品输入如本文描述的本发明的盒中并将其放置在如本文描述的系统或阅读器中。患者可以在患者站显示器上查看来自系统的数据和/或修改或输入新数据到工序流程中。然后来自患者的数据可以在公共网络例如互联网上,例如以加密格式,传送到包含网络界面和处理器的服务器中,其中服务器位于中央计算中心或临床试验中心中。服务器可以使用医疗状况数据来操作和理解来自用户的数据,然后在所述的公共网络上发送结果到用户站。用户站可以在医疗办公室或实验室中,而且具有用户站显示器以向医疗人员显示测定结果和患者数据的操作。在这一实例中,医疗人员可以接收来自患者的样品的结果和分析,其来自患者在其他地点例如患者的家中进行的检测。系统和系统组件的其它实施方案和实例在本文中描述。

[0378] HS系统的OS组件可以存储将要在FS系统上运行的程序。在OS已接收到表明何种装置已插入到FS系统中的标识符后,程序可以传送到FS系统的通讯组件。在一些实施方案中,程序可以依赖于装置标识符。在一些实施方案中,OS组件为每个现场装置存储超过一种程序。在其它实施方案中,外部装置上的患者信息包括超过一种程序。在一些实例中,OS组件存储数学算法,以处理发送自通讯组件的光子计数,而且在一些实施方案中,计算体液样品中的分析物浓度。

[0379] 将系统的FS和OS组件集成在网络连接上,这提供了许多优点。例如,可以从操作系统将信息传送给不仅是FS阅读器组件,还传送给其它部分或其它外部装置,例如但不限于PDA或手机。此类通讯可以通过如本文公开的无线网络完成。在一些实施方案中,计算的分

析物浓度或其它患者信息可以发送给例如但不限于医疗人员或患者。在一个非限制性的实例中,检疫通知可以发送给感染个体和将实施检疫的医疗人员。

[0380] 在一些实施方案中,使用本装置和系统生成的数据可以用来对个体中分析物的浓度进行趋势分析。

[0381] 如本文描述的另一个优点是,测定结果可以基本上立即发送给任何可能受益于获得结果的第三方。例如,一旦在操作系统组件上确定分析物浓度,它可以被传送给患者或可能需要采取进一步行动的医疗人员。这可能包括指示病例的识别。对第三方的通讯步骤可以如本文描述的无线进行,可以通过将数据传送到第三方的手持装置上进行,实际上可以在任何时间和任何地点将测定结果通知第三方。因此,在时间敏感的情景,如果可能需要紧急医疗行动,可以在任何地点立即联系患者。

[0382] 通过在流体装置插入FS系统后基于与其相关的标识符来检测装置,系统允许从外部装置例如OS组件下载和运行流体装置特异性程序。在一些实施方案中,OS组件可以存储多个与系统相关或者与一个特定个体或一组个体相关的程序。例如,当标识符传送到OS组件时,OS组件上的软件,例如数据库,可以使用标识符来识别存储在数据库中的与标识符相关的程序。如果仅有一个程序与标识符相关,举例来说,数据库可以选择该程序,外部装置上的软件然后将该程序传送到系统的通讯组件。使用与装置特定相关的程序的能力允许本发明装置的任何组件与单一系统一起使用,因此实际上任何目标分析物都可以用单一系统检测。

[0383] 在一些实施方案中,多个程序可以与单一标识符相关。例如,如果来自同一个体的一种分析物每周检测一次而另一种分析物每周检测两次是有益的,外部装置上与标识符相关的程序也可以分别与一周中的不同天相关,以便当检测标识符时,外部装置上的软件可以选择与一周中的该天相关的特定程序。此类优化的检测通过仅根据优化的时间表进行测定,可以降低HS系统的成本。

[0384] 在一些实施方案中,向个体提供用来检测多种分析物的多个装置。个体可以例如在一周的不同天使用不同的装置。在一些实施方案中,将标识符与程序关联的操作系统上的软件可以包括比较的过程,该过程基于例如临床试验将当前日与使用装置的那日进行比较。如果例如,一周的两天不一致,操作系统可以使用任何本文描述的或本领域已知的方法将通知无线发送给个体,通知他们系统中的错误装置以及那天应使用的正确装置。这一实例仅是说明性的,而且可以容易地扩展为例如通知个体装置未在一天的正确时间被使用。

[0385] 系统也可以使用网络方法评估个体的医疗状况。通讯信息的系统可能包括或可能不包括用于读取个体数据的阅读器。例如,如果生物标记数据通过微流体监护点装置获得,分配给不同个体生物标记的值可以被装置自身或单独的装置读取。阅读器的另一个实例是条形码系统,用以扫描已输入电子医疗记录或医生图表的个体数据。阅读器的一个进一步的实例由电子患者记录数据库组成,个体数据可以通过通讯网络从该数据库直接获得。以这一方式,可以实时确定特定药物的功效,从而帮助确定是否应当实施不同的缓解策略。

[0386] (b)现场系统方法

[0387] 本文描述的FS装置提供用于实时检测个体体液中存在的分析物的有效手段。因此,在一个实施方案中,本发明使用检测体液样品中的分析物的方法,包括向FS装置提供血

样,允许样品在装置的至少一个测定单元内反应,和检测血样中的分析物生成的可检测信号。

[0388] 图5展示了FS装置的一个示例性实施方案,其包含至少一个测定单元和至少一个试剂单元。测定单元(例如,在图5中称为样品尖端和校准器尖端)可以包含捕获表面,而试剂单元可以包含例如偶联物、洗涤剂 and 底物等物质。图5中示例的装置也包含全血样品收集尖端、血浆样品收集尖端、血液输入孔、珠孔或血浆分离孔、尖端接触-脱离垫或吸干垫、稀释孔、稀释的血浆样品孔或血浆稀释剂孔、收集尖端的弃置区域。

[0389] 在一个实施方案中,方法包括进行酶联免疫吸附测定(ELISA)。在一个实例中,将样品提供到如本文描述的装置的样品收集单元。然后将装置插入到阅读器系统中,其中阅读器系统检测插入的盒或装置的类型。然后阅读器系统可以与外部装置例如HS系统的OS组件通讯,以接收允许阅读器系统进行所需的一项或多项盒测定的一组指令或程序。可将程序发送到阅读器系统的流体转移装置的可编程处理器。在一个实例中,流体转移装置啮合盒的样品尖端,并且从样品收集单元吸取一定体积的样品,并将其移动到预处理单元,在那里去除红细胞。然后样品的血浆可以根据程序被流体转移装置吸入血浆尖端或任何测定尖端中。如所运行的测定需要,包含血浆的尖端然后可以吸取稀释剂以稀释样品。通过对样品连续稀释,可以实现许多不同的稀释。例如,各个测定尖端或测定单元可以包含不同稀释度的样品。在样品被流体转移装置吸入测定单元后,测定单元然后可以和样品一起孵育,以使存在的任何靶标分析物附着到捕获表面上。这一实例中描述的孵育可以是在系统温度或室温下进行任意时间段,例如10分钟,或可以是在如本文描述的系统的加热装置中进行。测定单元可以啮合定址的试剂单元,该试剂单元含有的试剂对应于将在每一个测定单元中运行的测定,其中每个测定单元具有用于该测定的捕获表面。在这一实例中,第一试剂是ELISA的检测剂溶液,例如,包含检测剂抗体例如标记的抗蛋白质抗体,该抗体与捕获表面上的抗体不同。然后将检测剂溶液被吸出测定单元,然后可以将洗涤溶液吸入测定单元以移除任何过量的检测剂溶液。可以使用多次洗涤步骤。添加的最终试剂是酶的底物,其导致已结合的检测剂溶液化学发光。在一些实施方案中,在尖端仍包含测定产物时,测定结果由系统的检测器读取。在其它实施方案中,酶的底物被排出测定单元,测定结果由系统的检测器读取。在所述的各步骤中,如本文所述,必要时可以进行孵育。在这一实例中,将盒放入系统后的整个过程是自动化的,而且按照可编程系统的程序或一组指令进行。

[0390] 一个示例性的方法如下进行:将血样递送到血液输入孔中。然后样品可以被收集尖端吸取,并插入到血浆分离孔中。或者,血液可以直接存放到包含血液分离剂的孔中。例如,血浆分离可以通过如本文描述的各种方法进行。在这一实例中,使用磁珠和抗体去除非血浆的血液成分来分离血浆。然后血浆可以由血浆收集尖端携带,以免全血收集尖端污染样品。在这一实例中,血浆收集尖端可以吸取预定量的稀释剂并稀释血浆样品。然后稀释的血浆样品分配到测定单元(样品尖端)以与捕获表面结合。可以孵育测定单元,以允许进行捕获反应。然后可以用测定单元收集偶联物以与测定单元中的反应物结合。偶联物可以包含允许检测器例如光学检测器检测目标分析物的部分。一旦偶联物已加入到测定单元中,可以孵育反应。在一个使用图5示例性装置的示例性方法中,测定单元(样品尖端)然后进入包含偶联物洗涤剂的试剂单元以移除可以干扰分析物检测的任意过量偶联物。洗去过量偶联物后,可以将底物添加到测定单元中以供检测。另外,在图5的实例和方法中,校准器尖端

测定单元可以用来进行除样品收集和分配外的本段中描述的所有方法。使用校准器尖端测定单元的检测和测量可以用来校准样品分析物的检测和测量。其它与本实例中使用的过程和方法类似的过程和方法在下文中描述。

[0391] 任何疑似包含目标分析物的体液都可以与本发明的系统或装置共同使用。例如，在图5的实例中，输入孔或样品收集单元可以收集包含任何类型的常用体液，包括但不限于血液、血清、唾液、尿、胃液和消化液、眼泪、粪便、精液、阴道分泌物、提取自组织样品的肿瘤组织液的间隙液、以及脑脊液。在一个实施方案中，体液是血液，可以通过指尖采血获得。在一个实施方案中，体液样品是血浆样品。在另一个实施方案中，体液样品是未处理的血样。

[0392] 可以以多种方式从患者抽取体液并分配到装置，包括但不限于喷射、注射或移液。在一个实施方案中，刺血针刺穿皮肤，使用例如重力、毛细管作用、吸入或真空力将样品递送到装置中。刺血针可以装载到装置上，或是作为阅读器组件的一部分，或是独立组件。需要时，刺血针可以通过多种机械的、电的、电动机械的或任何其它已知的驱动机构或此类方法的任意组合来驱动。在不需要驱动机构的另一个实施方案中，个体可以向装置提供体液，例如，使用唾液样品时。收集的流体可以放置在装置的收集孔或单元中。在一些实施方案中，装置内有用户驱动的刺血针和样品收集毛细管。

[0393] 与本文描述的方法或装置一起使用的体液体积一般少于约500微升，进一步地可以在约1到100微升之间。需要时，1到50微升、1到40微升、1到30微升、1到10微升或甚至1到3微升的样品可以用于使用个体流体装置检测分析物。在一个实施方案中，样品是20微升。可以收集相对于测定所需量稍微过量的样品，例如，额外收集1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%或100%。在一些实施方案中，额外收集超过100%的样品体积。例如，当测定所需的样品体积是例如15uL时，系统可以使用16-50uL范围内的体积。

[0394] 在一个实施方案中，用于现场检测分析物的体液体积是一滴流体。例如，来自刺破的手指的一滴血液可以提供根据本发明分析的体液样品。

[0395] 在一些实施方案中，体液直接用于检测体液中存在的分析物，无需进一步处理。但是，需要时，体液可以在进行分析前用装置预处理。预处理的选择将取决于使用的体液类型和/或所研究的分析物的性质。例如，分析物在体液样品中以低水平存在时，样品可以通过任何常规手段浓缩以富集分析物。浓缩分析物的方法包括但不限于干燥、蒸发、离心、沉降、沉淀和扩增。分析物是核酸时，可以使用各种裂解酶或化学溶液，或使用核酸结合树脂遵循制造商提供的附属说明书对其进行提取。对于血液或血浆样品，样品可以与抗凝剂例如EDTA或肝素混合。这些试剂可以方便地以干燥形式加入。分析物是细胞之上或之内存在的分子时，可以使用裂解剂进行提取，裂解剂包括但不限于抗凝剂例如EDTA或肝素、变性去污剂例如SDS或非变性去污剂例如Thesit®、脱氧胆酸钠、triton X-100和tween-20。

[0396] 在一个实施方案中，用户用注射器收集体液样品。样品可以通过毛细管进入注射器。在一个检测血样中的分析物的实施方案中，个体进行指尖采血，并让玻璃毛细管的外端接触血液，使得血液通过毛细作用被抽吸，并以一定体积填充毛细管。在一些实例中，样品体积是已知的。在一些实施方案中，样品体积范围是约5-20微升或如本文描述的其它体积范围。

[0397] 在另一个实施方案中，提供方法和系统，以从血样获得基本不含红细胞的血浆样

品。进行测定时,分析物通常包含在血浆中,而且红细胞可能干扰反应。

[0398] 通常,在检测血样时,目标分析物在血清或血浆中。为了临床目的,多重血液检验的最终报告浓度通常需要关联稀释的样品中的血清或血浆浓度。在许多情况下,血清或血浆是实验室中选择的检测介质。两个操作在运行测定前可能是必需的:稀释和去除红细胞。血样在红细胞占据的样品体积比例(红细胞压积,在约20-60%之间不等)上显著不同。此外,在由非专家人员操作测定系统的监护点环境中,例如部署在健康保护监控的个体家的装置中,获得的样品的体积可能不是预期的体积。如果未识别体积的改变,可导致报告的分析物浓度的误差。

[0399] 在相关但独立的实施方案中,本发明使用一种从血样中回收血浆的方法,其包括在样品收集单元中在可磁化颗粒的存在下混合血样,其中可磁化颗粒包含与血样的非血浆部分结合的抗体捕获表面,在血浆收集区域上方对混合的血样应用磁场,造成血样的非血浆部分在血浆收集区域的顶部悬浮,从而从血样中回收血浆。

[0400] 为了处理血样,本发明的装置或系统可以包括磁性试剂或物体,该试剂或物体与红细胞结合并使得红细胞能够从血浆中磁性去除。试剂可以以冻干形式提供,但也可以作为液体分散剂存在。由可磁化颗粒(例如大小约1微米)组成的试剂可以用针对红细胞抗原或一些接合分子的抗体包被。在一些实施方案中,试剂也包含未结合的抗红细胞表面抗原的抗体,该抗体可以未被标记或用接合部分(例如生物素、地高辛配基或荧光素)标记。在一个分析血样的实施方案中,稀释的样品中的红细胞与溶液相抗体辅助的可磁化颗粒共凝集。或者,识别红细胞表面碳水化合物的凝集素可以用作共凝集剂。有时,使用红细胞凝集剂的组合。或者,本发明的装置可以包含血液过滤器,例如玻璃纤维垫,以帮助从样品分离红细胞。

[0401] 当血液与磁性试剂混合时,可以发生共凝集,其中许多红细胞,如果不是全部的话,与可磁化颗粒形成混合的凝集物。通过使用本发明的尖端或收集尖端或移液管样尖端反复吹吸驱动试剂溶解和混合过程。可磁化团形成后,通过使用磁铁将团保持在适当位置而使血浆离开尖端,以此可以将团与血浆分离。在一个实施方案中,血浆通过垂直方向的重力离开尖端,而磁铁将团保持在适当位置。在另一个实施方案中,血浆通过真空或压力手段离开尖端,而团保持在尖端内。血浆可以存放在孔、另一个收集尖端或如本文所述的测定单元中。

[0402] 本发明的血浆分离方法的一个实例在图14A到14E中展示。在图14A中,全血样品901已被吸入如本文所述的样品尖端910,例如以约20微升的量。然后全血样品901被存放在实例装置的分离孔920(例如,包含磁珠或颗粒的孔)中。图14B阐述了在分离孔中在全血样品902中悬浮和混合磁性试剂(例如,磁珠颗粒和自由结合分子)的方法。图14C展示了可以用来阻止从尖端910损失的10微升空气段930。混合的全血样品和磁性试剂902孵育数秒(例如,60到180秒)以允许凝集反应发生。

[0403] 图14D展示了向全血细胞和磁性试剂混合物902应用磁场940。可以通过与系统合并的磁性环942或使用本领域已知的任何磁性装置应用磁场940。磁场940吸引任何已经附着到磁性试剂上的颗粒。这样,不附着于磁性试剂的血浆903可以与全血样品的非血浆部分分离。

[0404] 图14E展示了将通过本文描述的磁性试剂分离的血浆样品903分配到如本文描述

的装置的孔或单元950中的方法。血浆样品903也可以分配到收集尖端或测定单元,以及对本领域技术人员显而易见的任何其它种类的测定装置中。在图14E中,显示磁场940与分配血浆样品903的尖端910一起移动。在这一实例中,5到8微升血浆已从20微升全血样品中移除。1-99%的全血样品可以使用本文描述的方法分离血浆。在一个实施方案中,全血样品体积的25-60%是可以分离的血浆。

[0405] 所述方法的其它示例性步骤可以完成。为了将血浆样品移动到另一个孔或单元,毛细管血浆收集尖端(可以由机器人系统或本发明的任何其它系统操作)通过毛细管和吸引力收集血浆样品。另一个步骤可以包括将血浆样品分配到稀释剂中,然后样品可以被稀释剂稀释。稀释的血浆样品然后可以被收集尖端以预定的体积收集。然后稀释的血浆样品可以被混合并分配到装置的孔或单元中,以分配到本发明的装置的一个或多个测定单元中。样品也可以被分配到任何其它类型的装置中,例如微量滴定板,这对本领域技术人员将是显而易见的。

[0406] 图14A到14E中展示的实例过程可以与其它装置和系统一起使用,例如任意本文描述的FS装置。例如,流体转移尖端可以包含凝集的团,而且血浆可以存放到微量滴定板中。其它装置和系统,如对本领域技术人员将显而易见的,可以用来进行如本文公开的血浆分离的实例。

[0407] 体液样品也可以用其它多种方式稀释,例如使用能够稀释的样品收集装置。样品收集装置的外壳可以包含管。在管中,两个可移动的密封可以包含一定体积的稀释剂。在一个优选的实施方案中,稀释剂的体积是预定的,例如,约50微升到1毫升,优选地约100微升到500微升。

[0408] 在一个实施方案中,本发明的FS装置在用于自动化检测体液样品中的多种分析物的方法中使用,该方法包括:提供体液样品到流体装置中,其中流体装置包含:配置为容纳体液样品的样品收集单元;测定单元阵列,其中所述测定单元阵列中的单个测定单元被配置为运行化学反应,该化学反应产生指示所检测的所述多种分析物中的个体分析物的信号;和试剂单元阵列,其中所述试剂单元阵列中的个体试剂单元包含试剂。该方法也可以包括使用流体转移装置啮合单个测定单元。继续该方法,可以使用流体转移装置将体液样品从样品收集单元转移到单个测定单元,而且可以将试剂从个体试剂单元转移到单个测定单元,从而让试剂与体液样品反应,以生成指示所检测的多种分析物中的个体分析物的信号。在一些实施方案中,流体转移装置包含多个头部,其中多个头部中的个体头部被配置为啮合单个测定单元;而且其中所述流体转移装置包含可编程处理器,该处理器被配置为指导体液样品从样品收集单元和试剂从单个试剂单元到单个测定单元中的流体转移。

[0409] 在一些实例中,指令由例如用户、个体或制造商提供给可编程处理器。指令可以从外部装置例如个人电子装置提供,或者优选地从健康保护系统的OS组件提供。指令可以指导将体液样品转移到单个测定单元的步骤。例如,转移体液样品的步骤可以影响单个测定单元中的体液样品的稀释程度,以使指示所检测的多种分析物中的个体分析物的信号落在可检测范围内。在一些实例中,体液样品的稀释程度使得指示至少两种个体分析物的信号落在如本文所述的可检测范围内。

[0410] 模式识别技术可以用来确定通过如本文描述的方法对一种分析物或多种分析物的检测是否在特定范围之内或之外。例如,可以拒绝在可报告范围外的可检测信号。特定范

围可以在流体装置试剂和测定单元的校准期间建立。例如,该范围在装置以恰好够用方式装配时建立。

[0411] 在一些实例中,如果用较低稀释系数或稀释度检测的分析物的可检测信号超过用较高稀释系数检测的信号,较低稀释的结果可以被识别为不足以计算定量结果。在大部分实例中,由来自不同稀释度的样品的信号推导的样品中分析物的浓度随稀释度的变大而降低。如果这确实发生,测定结果可以得到验证。本文描述的FS装置提供质量控制规则的灵活性,例如描述的那些,这是许多POC装置不能提供的。描述的FS装置提供许多如实验室设置中预期的质量控制特征。

[0412] 在一个实施方案中,以同时满足高灵敏度和低灵敏度测定的比例稀释样品。例如,样品与稀释剂的稀释比例范围可以是约1:10,000-1:1。装置可以让样品能够稀释到单独的位置或程度。装置也可以让样品能够进行连续稀释。连续稀释和用PMT检测发光的宽动态范围的组合使用提供了约1000,000,000倍范围的分析物定量。例如,对于蛋白质生物标记,范围可以从约1pg/mL到1000ug/mL。

[0413] 在实施方案中,待检测的包含分析物的样品,通过吸入、注射器或移液管类型的动作,可以从第一位置移动到第二位置。样品可以通过毛细管作用或降低的大气压抽吸到反应尖端中。在一些实施方案中,样品移动到多个位置,包括本发明的装置的测定单元阵列和本发明的装置的外壳中的不同孔。如本文所述,移动样品的过程可以由本发明的系统自动化。

[0414] 包含样品的测定单元和/或收集尖端也可以从第一位置移动到第二位置。移动测定单元或收集尖端的过程可以是自动化的,并通过用户定义的程序进行。

[0415] 在一个实施方案中,移动测定单元,以从本发明的试剂单元收集试剂。在许多实施方案中,测定单元的移动是自动化的。可以使用吸入、注射器或移液管类型的动作将试剂从试剂单元收集到测定单元中。

[0416] 一旦样品已加入到包含捕获表面的测定单元中,整个单元可以孵育一段时间,以允许样品和测定单元的捕获表面之间反应。孵育反应需要的时间长度通常依赖于运行的测定类型。该过程可以由本发明的系统自动化。在一个实施方案中,孵育时间在30秒和60分钟之间。在另一个实施方案中,孵育时间是10分钟。

[0417] 测定单元也可以在升高的温度下孵育。在一个实施方案中,测定单元在约20到70摄氏度的温度下孵育。测定单元可以插入到加热块中,以提升测定单元和/或测定单元内容物的温度。

[0418] 在本发明的FS方法的一个实施方案中,在样品已加入到单元中之后,将偶联物加入到测定单元中。偶联物可以包含用于标记被测定单元中的捕获表面捕获的分析物的分子。偶联物和捕获表面的实例在下文中描述。偶联物可以是试剂单元内包含的试剂。偶联物可以通过吸入、注射器或移液管类型的动作分配到测定单元中。一旦偶联物已分配到测定单元中,可以孵育测定单元,以允许偶联物与测定单元内的分析物反应。孵育时间可取决于测定类型或待检测的分析物。孵育温度可以是任何适合该反应的温度。

[0419] 在另一个实施方案中,用于自动化检测体液样品中的分析物的装置的校准方法与本发明的FS装置一起使用。装置可以包含可寻址的测定单元阵列,该测定单元被配置为运行化学反应,该化学反应产生指示分析物的存在或缺乏的可检测信号;还包含可寻址的试

剂单元阵列,该试剂单元各自定位为对应于所述装置中的一个或多个可寻址的测定单元,使得参照纳入到完整测定装置中的相应的测定单元校准个体试剂单元。最终的多路化装置然后可以使用校准的组件装配,制造装置,和利用装置的方法和系统,模块组件。在一些实施方案中,对多路化测定的校准在多路化测定装置中同时使用所有测定如上进行。

[0420] 在测定单元和试剂单元装配到本发明的装置中之前,通过测量测定试剂例如偶联物的性能,可以预建立校准。校准信息和算法可以存储在与测定系统无线连接的服务器上。通过在单独地点在复制系统中进行的测定,或通过采用在使用测定系统时获得的信息,校准可以预先或回顾地进行。

[0421] 一方面,对照材料可以在装置或系统中使用,以测量或验证体液样品的稀释度。例如,基于固相的测定例如ELISA的另一个问题是测定使用了固相试剂,固相试剂难以在不破坏其功能的情况下进行质量控制。本文的系统和方法提供用来确定使用带有自动化混合和/或稀释的一次性装置在POC系统中达到的稀释度的方法。

[0422] 在一个实施方案中,一种方法在报告结果前例如通过使用OS组件实时地分析数据来提供回顾分析。例如,可以进行测定,并且对照测定可以与该测定平行运行。对照测定提供对样品的预期稀释度的测量。在一些实例中,对照测定可以验证样品的稀释度,因此,

[0423] 用于在系统内运行的测定或多个测定的样品稀释度可以被认为是准确的。

[0424] 测量液体样品体积的方法可以包括:让液体样品中已知量的对照分析物与试剂反应,以产生指示对照分析物的可检测信号;和将所述可检测信号的强度与所述可检测信号的预期强度进行比较,其中所述信号的预期强度指示液体样品的预期体积,而且其中所述比较提供了所测定的所述液体样品的所述体积的测量值。在许多实例中,对照分析物不以可检测量存在于所述液体样品中。

[0425] 在一个实施方案中,一种方法可以进一步包括:当样品体积的测量值在液体样品的预期体积的约50%以内时,验证所述液体样品的体积。

[0426] 例如,利用本文描述的FS装置的方法可以进一步包括:让包含目标分析物的体液样品与试剂反应,以产生指示目标分析物的可检测信号;和使用指示目标分析物的所述可检测信号的强度和所述液体样品的所述体积的测量值,测定体液样品中的目标分析物的量。液体样品和体液样品可以是相同的样品。在一些实施方案中,对照分析物不与体液样品中的目标分析物反应,因此不提供与目标分析物的检测的相互作用。

[0427] 在一些实例中,液体样品(用作对照)和体液样品是包含目标分析物的不同液体样品。举例来说,对照液体例如对照溶液包含已知的对照分析物水平。这一类型的对照验证了测定化学是适当操作的。

[0428] 用于验证样品的正确稀释的对照分析物可以是,而不限于,荧光素标记的白蛋白、荧光素标记的IgG、抗荧光素、抗地高辛配基、地高辛配基标记的白蛋白、地高辛配基标记的IgG、生物素化的蛋白质、非人IgG。其它示例性的对照分析物对本领域技术人员可以是显而易见的。在一个实施方案中,对照分析物不存在于人类体液样品中。在一些实施方案中,对照分析物作为液体或以干燥形式加入到样品中。

[0429] 在如本文描述的配置为用于检测样品内的多种分析物的POC系统中,该系统可以具有稀释和混合液体的能力。在许多实例中,自动化系统或用户可以使用对照试验来测定实际达到的稀释度和稀释到系统校准的系数。例如,对照分析物可以根本不存在于目标样

品中,而且干燥地进入试剂单元。干燥的对照分析物的量可以是已知的,并且在试剂单元中与样品混合。可以测定分析物的浓度,以指示样品的体积和对样品进行的任何稀释。

[0430] 用于免疫测定的对照分析物的实例包括但不限于:荧光素标记的蛋白质、生物素化的蛋白质、荧光素标记的、Axlexa™-标记的、若丹明标记的、德克萨斯红标记的免疫球蛋白。例如,可以通过每分子蛋白质具有至少两个连接的半抗原来实现标记。在一些实施方案中,每分子蛋白质连接有1-20个半抗原。在一个进一步的实施方案中,每分子蛋白质连接有4-10个半抗原。许多蛋白质具有大量的自由氨基,半抗原可以附着在其上。在许多实例中,半抗原修饰的蛋白质稳定且可溶。另外,例如荧光素和德克萨斯红等半抗原足够大且刚性,可以制备具有高亲和力的抗体(例如,半抗原大到足以充满抗体结合位点)。在一些实施方案中,使用例如异硫氰酸荧光素和荧光素羧酸NHS酯等试剂,半抗原可以附着在蛋白质上,从而创造出其中被测定系统识别的部分是半抗原的对照分析物。

[0431] 在一些实施方案中,一种方法利用干燥的对照分析物。在一些实例中,干燥的对照分析物避免了样品的稀释,并且可以使对照分析物更稳定。干燥的对照分析物可以被配制,使得它在暴露于液体样品时快速和/或完全溶解。在一些实施方案中,对照分析物可以是抗体对其具有高亲和力的分析物。在一些实例中,对照分析物可以是与任何内源性样品成分都没有交叉反应的分析物。此外,例如,分析物可以是便宜的和/或易于制备的。在一些实施方案中,对照分析物在本文描述的装置或系统的使用寿命内是稳定的。用于创建带有共价连接的半抗原的分析物的示例性载体包括蛋白质,例如但不限于:白蛋白、IgG和酪蛋白。用于创建带有共价连接的半抗原的新型分析物的示例性聚合物载体包括但不限于:葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮。用于配制和稳定对照分析物的示例性的赋形剂包括但不限于:蔗糖、盐和缓冲液(例如磷酸钠和tris氯化物)。

[0432] 如本文描述的对照分析物和方法可以以多种方式使用,包括本文描述的实例。例如,一种方法可以测量样品的体积。在一些实施方案中,一种方法测定样品的稀释或稀释系数或稀释度。在一些实例中,一种方法提供样品中的对照分析物的浓度。在本文描述的用于检测多种分析物的系统或装置中,本文使用对照分析物的方法获得的测定值可以用来验证或描述目标分析物的测定值。例如,带有多个头部的流体转移装置可以用来将液体分配到多个测定单元中,包括对照单元。在一些实例中,可以假设,分配到多个单元中的液体量在个体单元之间是相同或类似的。在一些实施方案中,本文描述的含有对照分析物的方法可以用来证实装置或系统内已收集或利用了正确体积的样品。在另一个实施方案中,已向样品提供了验证稀释剂的正确体积的方法。另外,也可以验证稀释系数或稀释度。在又一个实施方案中,使用对照分析物的方法证实了正确体积的稀释样品已分配到多个单元。

[0433] 图15展示了如本文描述的对照测定的示例性方法,其包含已知量的对照分析物。单元1010在装配到盒中之前可以填充有包含已知质量的对照分析物1002的溶液1001。该溶液的液体可以被干燥,以在单元1010中留下对照分析物1002。然后单元1010可以插入到装置中并运输以供使用。当单元1010被使用和接收样品或稀释剂1003时,样品1003可以以预期体积递送并在单元1010内与干燥的对照分析物1002混合,从而生成具有预期浓度的对照溶液1004。对照溶液1004可以任意地稀释。在一个实施方案中,对照分析物1002可以利用与装置中的目标分析物相同的方式进行检测。测定对照溶液1004中的对照分析物浓度。浓度的测定值可以用来计算为生成对照溶液1004而加入的样品1003的体积。以这一方式,用户

可以比较样品1003的测量体积和样品1003的预期体积。

[0434] 在一个实例中,可以从血样中去除红细胞。但是,如果保留了一些红细胞,或红细胞未从血样中去除,使用对照分析物可以用来校正血样中的红细胞的影响。因为红细胞压积可以显著不同(例如,样品总体积的20%-60%),固定或预期体积(v)的血液中的分析物的量可以是红细胞压积的函数(H 此处以小数表示)。例如,血浆中浓度为 C 的分析物的量是 $C*v*(1-H)$ 。因此红细胞压积为0.3的样品的量是红细胞压积为0.5的样品的1.4倍。在一个示例性的实施方案中,未稀释的血液可以如所述地分配到装置中,并且可以去除红细胞。然后测定血浆部分中的对照分析物浓度,以估算样品血浆体积并确定红细胞压积。

[0435] 在一些实施方案中,可能需要从反应位点洗掉未结合的偶联物,以防止未结合的偶联物导致不准确的检测。许多免疫测定的限制性步骤是洗涤步骤。最小遗留和高灵敏度的平衡依赖于洗涤去除未结合的偶联物。因为从孔中移除洗涤液体(例如通过自动方式)比较困难,洗涤步骤在微量滴定板形式中严重受限。测定单元装置在处理液体的方式上可以具有许多优点。一个优点可以是改善测定的信噪比。

[0436] 如果例如没有使用过量的洗涤溶液,偶联物会粘附在装置测定单元的边缘,移除偶联物可能是困难的。通过从上方冲下洗涤溶液或者向上吸引洗涤溶液并排出液体(类似于加样),可以洗涤偶联物。洗涤可以重复必需的次数。

[0437] 当在测定中使用洗涤缓冲液时,装置可以在试剂单元中储存洗涤缓冲液,测定单元可以与洗涤液流体连通。在一个实施方案中,通过洗涤,洗涤剂能够从测定单元中移除约99%、99.9%或99.999%的未结合试剂。通常,优选使不希望的背景信号明显下降的高洗涤效率的。洗涤效率通常定义为来自指定测定的信号与不含洗涤步骤的测定所生成的信号总量的比值,并且可以通过常规实验容易地确定。通常优选增加洗涤溶液的体积和孵育时间但不损害来自指定测定的信号。在一些实施方案中,用约50u1到约5000u1洗涤缓冲液,优选用约50u1到约500u1洗涤缓冲液,洗涤约10秒到约300秒。

[0438] 此外,使用小体积洗涤溶液的数次循环—这些循环被不使用洗涤溶液的时间段隔开—可能是有利的。这一顺序允许扩散性洗涤,其中标记的抗体随时间从该该抗体松散结合的测定单元受保护部分例如边缘或表面扩散到本体洗涤溶液中,然后可以在洗涤溶液从反应位点移开时移除该抗体。

[0439] 在许多实施方案中,最后的步骤是分配酶的底物,以通过光学或电学手段检测偶联物。底物的实例在下文中描述。

[0440] 例如,本文装置单个试剂单元中的试剂可以是用于免疫测定的酶底物。在另一个实施方案中,从单个试剂单元转移底物试剂的步骤可以在捕获位点反应后重复进行。例如,酶的底物被转移到反应位点并孵育。测量产生的测定信号后,移除用过的底物并用新鲜底物代替,重新测量测定信号。对底物的第一次应用和第二次应用都可以使用如本文描述的系统检测指示个体分析物的信号。第二底物通常与原始底物相同。在一个实施方案中,第二底物从本文装置的第二试剂单元转移到反应位点。在另一个实施方案中,第二底物从与原始底物相同的试剂单元转移到反应位点。转移第二底物从而产生第二反应,以形成指示个体分析物的第二信号。原始信号的强度和第二信号的第二强度可以进行比较,以计算指示个体分析物的信号的最终强度以及测定是否被适当地进行。

[0441] 在一个实施方案中,可以用多个信号的强度对测定进行质量控制。例如,如果信号

相差20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多,可以忽略测定结果。

[0442] 在一个实施方案中,如本文描述的方法包括重新加载样品和/或检测剂-偶联物(酶标记的抗体)和/或酶底物和样品,以校正或确认测定信号,或用作内部控制。例如,可以重新使用所述测定尖端或单元,以验证功能和/或加入进一步的样品或对照材料获得第二信号。

[0443] 在一些实例中,本文所述系统将液体样品和试剂自动转移到测定单元中的能力使得向酶单元重新加载底物的方法是可行的。一些测定不需要系统立即或按预定时间递送结果,因此,所述对照方法提供了可以提高结果可靠性的机会。可以用反复添加酶底物后观察到的响应来验证初始响应或计算加标回收率。

[0444] 实验已显示,通过向测定单元添加第二份酶底物,可以保持结果的再现性。在一些实施方案中,对照方法提供使用测定单元的重复分析,得到显著低于预期的响应。

[0445] 对于本文描述的任何对照方法,在实施对照方法时需要说明或假定多种可能的误差。示例性的测定误差包括但不限于测定单元或装置的不当制造,样品和/或一种或多种试剂的不当吸入,检测期间测定单元未相对于光电倍增管正确放置,以及装置或系统中缺失测定单元。

[0446] 在一些实施方案中,使用FS装置提供了用本装置或系统自动监控个体对医学治疗的顺应性的方法。该方法包括以下步骤:使体液样品与装置中的测定试剂反应,产生指示所述样品中存在分析物的可检测信号;用所述装置检测所述信号;比较所述信号和与所述医学治疗相关的已知特征,以确定个体是否依从所述医学治疗;和将所述顺应性或不顺应性通知给个体或相关个体,例如当地医疗代理。这对本发明的HS系统可能是重要的,因为如果不遵循推荐的治疗,缓解政策将不会那么有效。在一些实施方案中,不顺应性事件被报告给OS系统。模型可以被更新,以计入不顺应性。监控OS建模结果的官员也可以联系当地官员以采取行动。

[0447] 在另一个实施方案中,本发明的系统和方法可以随时间识别生物标记水平的趋势和每日患者的日志信息,该趋势和信息可以用来调整特定患者的药物剂量以达到最佳水平(例如,适应性的剂量范围调整)。

[0448] 在一些实施方案中,不顺应可以包括摄入不当剂量的药剂,包括但不限于多剂量或无剂量,或者可以包括不适当地混合药剂。在优选的实施方案中,将信号与已知特征比较后,基本上立即通知患者。

[0449] 通过健康保护监控的个体可能忘记采集体液样品以供如本文描述的分析。在一些实施方案中,提醒个体使用如本文描述的装置检测体液样品的方法包括:提供将在所述装置上运行的程序,所述程序从OS组件通讯并与所述个体相关,并包含检测所述体液样品的时间和日期;如果所述样品未被检测,通知个体在所述日期和时间检测所述体液。在一些实施方案中,可以如本文描述的那样通知个体,例如通过无线连接通知。通过在显示器上进行提示和从患者处获得回应(例如通过触摸屏),对治疗方案的顺应性可以得到改善。

[0450] 在一个实施方案中,系统包括以方便的形式用运输安全形式包装多个复杂测定所需的FS元件。例如,测定元件卡嵌入外壳中。

[0451] (c)现场系统测定

[0452] 可以在本文描述的流体装置上进行多种测定,以检测样品中的目标分析物。广泛

多样的标记是本领域可得到的,其可以用来进行本测定。在一些实施方案中,标记是通过光谱、光化学、生物化学、电化学、免疫化学或其它化学手段可检测的。例如,有用的核酸标记包括放射性同位素 ^{32}P 、 ^{35}S 、 C^{14} 、 H^3 、 I^{125} 和 I^{131} ,荧光染料,电子致密试剂和酶。适合标记生物成分的很多种类标记是已知的,在科学和专利文献中均广泛报道,一般可应用于本发明来标记生物成分。合适的标记包括放射性核苷酸、酶、底物、辅因子、抑制剂、荧光部分、化学发光部分、生物发光标记、比色标记或氧化还原标记。限定测定特异性的试剂任选地包括例如单克隆抗体、多克隆抗体、蛋白质、核酸探针,或其它聚合物例如亲和基质、碳水化合物或脂质。检测可以通过多种已知方法中的任一种进行,包括放射性、荧光或发光标记的分光光度或光学追踪,或基于大小、电荷或亲和力追踪分子的其它方法。可检测部分可以是具有可检测的物理或化学性质的任何材料。此类可检测标记已在凝胶电泳、柱色谱、固体底物、光谱技术等领域被充分开发,通常在那些方法中有用的标记可以应用于本发明。因此,标记包括但不限于通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、基于核酸探针的、电的、光热的或其它化学手段可检测的任何组成。

[0453] 在一些实施方案中,依照本领域熟知的方法,将标记直接或间接地与待检测分子例如产物、底物或酶偶联。如上面指出的,使用广泛种类的标记,标记的选择取决于所需的灵敏度、化合物偶联的容易度、稳定性要求、可得到的仪器和处理规定。非放射性标记经常通过间接方式连接。一般地,分析物的特异性受体与信号生成部分连接。有时分析物受体与接合分子(例如生物素或抗生物素蛋白)连接,测定试剂组包括与接合分子和分析物结合的结合部分(例如生物素化的试剂或抗生物素蛋白)。分析物与反应位点上的特异性受体结合。标记的试剂可以形成夹心复合物,其中分析物在中间。试剂也可以与分析物竞争反应位点上的受体或与反应位点上的未被分析物占据的空受体结合。标记或者是固有可检测的,或者与信号系统结合,例如可检测的酶、荧光化合物、化学发光化合物或致化学发光部分例如具有致发光底物的酶。可以使用许多配体和抗配体。配体具有天然抗配体时,它可以与标记的抗配体联合使用。示例性的配体-抗配体对包括但不限于生物素-抗生物素蛋白、甲状腺素-抗t4,地高辛配基-抗地高辛,和皮质醇-抗皮质醇。或者,任何半抗原或抗原化合物都可以与抗体联合使用。

[0454] 在一些实施方案中,标记也可以直接与信号生成化合物偶联,例如,与酶或荧光团偶联。作为标记的目标酶将主要是水解酶,特别是磷酸酶、酯酶和糖苷酶,或氧化还原酶,特别是过氧化物酶。荧光化合物包括荧光素及其衍生物、若丹明及其衍生物、丹酰基和伞形酮。化学发光化合物包括二氧杂环丁烷、吡啶酯、萤光素和2,3-二氢酞嗪二酮例如鲁米诺。

[0455] 检测标记的方法是本领域技术人员熟知的。因此,例如,当标记是放射性标记时,检测手段包括闪烁计数或放射自显影中的照相胶片。在标记是荧光时,可以如下检测:用适当波长的光激发荧光染料,通过例如显微镜检查、目测检查、照相胶片、电子检测器例如数码相机、电荷耦合器件(CCD)或光电倍增管和光电管或其它检测装置,检测得到的荧光。类似地,通过为酶提供适当底物并检测得到的反应产物,来检测酶标记。最后,简单的比色标记通常通过观察与标记相关的颜色(即吸光度)来检测。例如,偶联的金经常显示粉红色,而各种偶联的珠子显示为珠子的颜色。

[0456] 在一些实施方案中,可检测的信号可以由发光源提供。术语发光通常指任何原因(温度上升除外)从物质发射光线。通常,原子或分子发射电磁能的光子(例如光),然后从激

发态移到较低能态(通常为基态)。如果激发原因是光子,发光过程被称作光致发光。如果激发原因是电子,发光过程可以被称作电致发光。更具体地,电子的直接射入和移除形成了电子空穴对,电子空穴对的随后重组发射了光子,从而引起电致发光。化学反应引起的发光通常被称作化学发光。活生物体产生的发光通常被称作生物发光。如果光致发光是自旋容许跃迁(例如,单重态-单重态跃迁、三重态-三重态跃迁)的结果,光致发光过程通常被称作荧光。典型地,作为通过自旋容许跃迁快速缓和的短暂激发状态的结果,荧光发射在激发原因移除后不再持续。如果光致发光是自旋禁阻跃迁(例如三重态-单重态跃迁)的结果,光致发光过程通常被称作磷光。典型地,作为仅通过自旋禁阻跃迁缓和的长久激发状态的结果,磷光发射在激发原因移除后长时间仍持续。发光标记可以具有上述性质中的任何一种。

[0457] 合适的化学发光源包括化合物,该化合物通过化学反应被电子激发,然后可以发射光充当可检测信号或给荧光受体贡献能量。已发现许多不同的化合物家族在多种条件下提供化学发光。一个化合物家族是2,3-二氢-1,4-酞嗪二酮。经常使用的化合物是鲁米诺,它是5-氨基化合物。该家族的其它成员包括5-氨基-6,7,8-三甲氧基-和二甲基氨基[ca]苯类似物。可以用碱性过氧化氢或次氯酸钙和碱使这些化合物发光。另一化合物家族是2,4,5-三苯基咪唑,洛芬碱是其母体产品的通用名称。化学发光类似物包括对-二甲基氨基和-甲氧基取代基。也可以用草酸酯,通常是草酰活化酯,例如对硝基苯基,和过氧化物例如过氧化氢,在碱性条件下获得化学发光。其它已知的可用化学发光化合物包括-N-烷基吡啶酯和二氧杂环丁烷。或者,萤光素可以与荧光素酶或光泽精联合使用,以提供生物发光。

[0458] 本文使用的术语分析物包括但不限于药物、前药、药剂、药物代谢物,生物标记例如表达的蛋白质和细胞标记、抗体、血清蛋白质、胆固醇和其它代谢物、多糖、核酸、生物分析物、生物标记、基因、蛋白质或激素,或其任意组合。分析物可以是多肽、糖蛋白、多糖、脂质和核酸的组合。

[0459] 特别感兴趣的是与特定疾病或特定疾病阶段相关的生物标记。此类分析物包括但不限于与传染病、自身免疫疾病、肥胖、高血压、糖尿病、神经元和/或肌肉退行性疾病、心脏病、内分泌紊乱、代谢紊乱、炎症、心血管疾病、脓毒症、血管生成、癌症、阿尔茨海默病、运动并发症及其任意组合相关的那些分析物。

[0460] 同样感兴趣的是以不同丰度存在于一个或多个身体组织中的生物标记,身体组织包括心脏、肝脏、前列腺、肺、肾脏、骨髓、血液、皮肤、膀胱、脑、肌肉、神经和选择的被各种疾病影响的组织,例如不同类型的癌症(恶性或非转移性)、自身免疫疾病、炎症性或退行性疾病。

[0461] 参考文献

[0462] Brandeau, M.L., G.S. Zaric, and A. Richter. 2003. Resource Allocation for Control of Infectious Disease in Multiple Independent Populations: Beyond Cost-Effectiveness Analysis. *J. Health Econ* 22:575-598

[0463] Chiang, C.L. 1978. *An Introduction to Stochastic Processes and Their Applications*. Kreiger. 517 pgs.

[0464] Choi, BCK and AWP Pak. 2003. A simple approximate mathematical model to predict the number of severe acute respiratory syndrome cases and deaths. *J. Epidemiol Community Health*. 57(10):831-5

- [0465] D’Onofrio,A.2002.Stability Properties of Pulse Vaccination Strategy in SEIR Epidemic Model.Math.Biosci.179:52-72.
- [0466] Dwyer,G.J.S.Elkinton,and J.P.Buonaccorsi.1997.Host heterogeneity in Susceptibility and Disease Dynamics:Tests of a mathematical Model.Am Naturalist.150:685-707
- [0467] FitzGibbon,W.E.,M.E.Parrot,and G.F.Webb.1995.Diffusion Epidemic Models with Incubation and Crisscross Dynamics.Math.Biosci.128:131-155.
- [0468] Gibson,G.J.1997.Investigating mechanisms of Spatiotemporal Epidemic Spread Using Stochastic Models.Am Phytopathological Society.87:139-146
- [0469] Inaba,H.1990.Threshold and Stability Results for an Age-structured Epidemic Model.J Math Biol.28:411-434.
- [0470] Longini,I.M.,S.K.Seaholm,E Ackerman,J.S.Koopman,and A.S.Monto.1984.Simulation Studies of Influenza Epidemics:Assessment of Parameter Estimation and Sensitivity.Int J Epidemiology.13:496-501
- [0471] McKendrick,A.1926.Applications of Mathematics to Medical Problems.Proc Edin.Math.Soc.44:98-130.
- [0472] O’Neill,P.D.2002.A Tutorial Introduction to Bayesian Inference for Stochastic Models Using Markov Chain Monte Carlo Methods.Math Biosci.180:103-114.
- [0473] Stilianakis,A.I,A.S.Perelson,and F.G.Hayden.Emergence of Drug resistance During an Influenza Epidemic:Insights From a Mathematical Model.J.Infect Dis.177:863-873.
- [0474] Timpka,T.,M.Morin,J.Jenvald,H.Eriksson,and E.A.Gursky.2005.Towards a Simulation Environment for Modeling Local Influenza Outbreaks.AMIA 2005 Symposium Proc.729-733
- [0475] 实施例
- [0476] 实施例1.国家流感健康监控系统
- [0477] 在本实施例中,为国家疾病控制机构定制了健康保护系统,并作为国家健康保护进行了部署。该计划的主要目的是定制用于控制和主动管理可引起流行的疾病例如流感的系统。该系统设计为用来在感染的最初阶段识别、追踪和控制流感爆发的传播和重要的“突变”株(例如对抗病毒药物具有抗性的“突变”株或毒力更强的“突变”株),从而改善疾病预防和响应。向操作系统(OS)建模进行投入以确定针对流感的最佳采样和控制策略。
- [0478] 本系统的第二个目的是以糖尿病作为开端,通过更好地管理和预防慢性疾病的进展来改善结果和降低医疗成本。仅仅通过预防和逆转糖尿病来改善结果和显著降低医疗成本,就可使每年减少数十亿美元的健康花费。也可以将针对流感和糖尿病部署的HS系统加以定制,用于预防和更好地管理其它慢性疾病,例如充血性心力衰竭(CHF)。
- [0479] 在全国范围内部署现场系统组件,最初的部署集中在认为处于危险中的地理位置和/或群体。在某种程度上,FS系统作为在中心实验室运行的机器人自动化测定来部署。该系统具有自动化在线控制,以改善结果的可靠性。移动现场系统也部署在多个监护点,包括

医院、诊所、医生办公室和公共区域,例如学校、药房、机场等。FS组件也可部署在医疗基础设施有限的农村地区以供家庭使用,使这些地区的个体能够得到远程检测,并根据需要与医疗专家无线通信,而无需远行至诊所或医院。

[0480] 对于H1N1流感(“猪流感”)监控,FS检测血样和唾液中的抗原和抗H1N1抗体。血液和唾液样品在两个分别的盒上检验。血液检验以及针对衡量机体感染应答的细胞因子组合的检验多路进行。

[0481] 对于H1N1,定制FS盒以运行六个测定和两个对照,包括针对H1N1的抗体、H1N1抗原和衡量机体感染应答的四种细胞因子的测定。多路测定在少于90分钟或少于30分钟内运行,这取决于具体的FS配置。用于血液和唾液的盒分开或一起处理,这取决于具体的FS配置。当新病毒株出现时,向现有组合中增加额外的测定。例如,H1N1测定进一步与针对H5N1(禽流感或鸟流感)的抗体和抗原的测定多路进行。除了单样品阅读器以外还提供大体积阅读器系统。大体积阅读器是可配置的,以同时运行数十个样品。

[0482] 将检验结果连同通过仪器触摸屏或通过从患者记录中提取信息的OS网络门户软件所收集的其它患者临床相关数据一起,通过安全高速网络实时传送给集中的政府操作系统。集成的数据集通过模式识别算法,以评估个体的疾病状态以及检查其它异常。集成的分析系统具有内置的对照,以检查和鉴别数据中变异性的来源。基于部署前为政府机构设定的定制规则,将一旦鉴别出数据中的变异性或噪声时所应采取的行动被、内置于该系统的报警能力中。该规则规定了当检测到可触发行动的事件时,何时以及如何通过电话、电子邮件或类似的电子通信自动通知医生、患者和/或患者接触者。

[0483] 在实施流感控制策略中,设置系统的参数以控制假阴性。相对于不确定性权衡部署策略。用蒙特卡洛建模通过量化不确定性来估计策略的可靠性。

[0484] 下面的表7详细列出了用于首次实施流感监控阶段的配置和试行计划。表中的任务可以平行进行以适应较快的时间线。

[0485] 表7:流感监控阶段的展示

[0486]

配置和部署任务	动机/注释
A. 用测试样本对测定进行验证并校准，以建立测试性能的金标准水平	
A.1 为了开发试验，获取已收集的血液/血清样品	验证用于检测病毒载量/病毒暴露的关键测量值的高度精确的方法
	在观察到病毒暴露存在的情况下，了解全身炎症应答的程度
	开发统计学模型和了解与疾病传播有关的炎症测量值
B. 建立合适的管理证书和验证	
C. 建立最佳控制策略	
C.1 开发流行传播的数学模型和模拟系统	
C.1.1 使用疾病传播的现有模型来估计接触率、连接性、孵育期、传染潜力(即，传染性)等	
C.1.2 针对未受干扰的流行传播建立蒙特卡洛模拟系统	
C.1.3 鉴别候选的采样策略(例如，在学校或工作场所筛查，在医院或诊所陈述后对近亲属/朋友的快速追踪，等等)及选择最具战略性的部署位置	

[0487]

C.1.4 鉴别候选的控制策略(例如, 密切接触者的物理检疫、提前抗病毒药治疗, 等等)	
C.1.5 与医疗经济学家合作, 在每个控制策略条件下评价每个筛查策略	
C.1.6 强调模型假设并研究这些假设对最终部署策略的定量影响	
D. 在政府指定的用于系统验证的试验地点部署和试行系统	
D.1 基于以上生成的控制方法的文库, 使采样/控制策略适用于实际观察结果	当数据出现时, 重新建模并持续更新, 以评估该控制策略是否仍然是最佳的
D.2 使采样和控制策略适应于每个地区/国家的现有后勤限制	
D.3. 鉴别和评估每个可选的适应性策略的成本/效益	

[0488] 针对该计划的两个部署场景如下:

[0489] 场景A: 小试行计划, 在数个位置部署进行多次测量的健康保护(在每个受控区域高危位置的5-7个中心监控的人和/或动物中, 100,000次测定测量)。该计划持续6个月。步骤如下:

[0490] a. 根据政府要求定制健康保护

[0491] b. 运行试行计划, 具有100,000次测定和100个阅读器

[0492] c. 培训5-7个中心/高危位置

[0493] d. 建模和模拟, 以确定在结果和医疗成本方面最有效的控制和预防策略

[0494] e. 建模和模拟, 以基于不同的检验结果确定最有效的警报和推荐采取的行动

[0495] 场景B: 为受控区域和周围高危位置配备对流感传播的控制和预防, 同时改善那些感染者的治疗。证明了健康保护通过综合性计划在局部区域及其周围有效地控制了流感爆发并且阻止了病毒的传播, 所用的测定和位置数目大于场景A(每个高危位置25-30个中心的人和/或动物, 500,000次测定)。该计划持续6个月。步骤如下:

[0496] a. 根据政府要求定制健康保护

- [0497] b. 试行计划,具有500,000次测定和500个阅读器
- [0498] c. 培训受控区域及周围25-30个中心
- [0499] d. 建模和模拟,以确定在结果和医疗成本方面最有效的控制和预防策略
- [0500] e. 建模和模拟,以基于各种检验结果确定最有效的警报和推荐采取的行动
- [0501] f. 激活阅读器运行,用于任何流感爆发的疾病控制和其它慢性疾病的管理
- [0502] 为FS系统和OS系统开发了集成的软件组件,其用户界面在图16和17中显示。集成的软件组件由两个应用程序组成。图16所示的一个应用程序主要在地区性和当地的分类中心使用以收集个体患者数据,基于收集自患者的信息和FS收集的测定数据给出具体的治疗建议。存在中心办公室组件,其中加载数据以向OS模型提供说明当前流行状态的国家和地区数据。该定期更新的数据用来精化该模型以提高预测的准确性。对收集的数据和在当地中心采取的行动生成报告。
- [0503] 图17所示的应用程序在中心或国家办公室使用。该应用程序是用于运行模型及产生作为模型输出的报告的用户界面。在此用户可以进入“假设状况”场景,以确定对流行的合适行动和缓解策略。
- [0504] 检测和主动控制突变流感株传播的能力提供了使用现有方法尚无法满足的挽救生命、保护经济的能力。这些益处不易获得最佳医疗的分散和偏远的地区特别重要。据估计,与目前花费相比,针对慢性疾病的主动健康管理策略使医疗费用减少三分之一到一半,
- [0505] 并且确保所有个体获得一致的和同样的高水平医疗。
- [0506] 实施例2. 使用和不使用缓解政策对La Gloria爆发的模拟
- [0507] 图18显示了2009年二月至五月之间在墨西哥La Gloria发生的流感爆发的实际结果与模拟结果的对比。La Gloria是墨西哥Velacruz州一个约3,000人的小镇。数百名居民被诊断出呼吸系统问题,包括猪流感(H1N1)和更常见的H2N3流感变体检验阳性。图18显示了实际爆发数据(圆形)与没有HS缓解的模型(实线)的对比。没有缓解的模型与实际数据非常一致。具有HS监测和缓解政策的模型以虚线示出。该模型是通过将实际爆发与图2的模型反复拟合直到达到最佳拟合而确定的。适当地使用HS,预计会显著降低爆发的严重程度和速度。基于针对未缓解的爆发而确定的模型参数,和假定使用HS系统监测并在家隔离已发现的感染者的情况下使用该模型预测结果,预计会改善。
- [0508] 关键的模型参数:
- [0509] 基本传染数 $R_0=2.2$
- [0510] 平均每代时间(天) $T_g=2.0$
- [0511] 潜伏的(未传染的)每代时间的分数 $f_L=1/3$;
- [0512] 对于未缓解的爆发
- [0513] • 不进行监测
- [0514] • 对感染群体不采取行动。
- [0515] 对于所阐明的缓解
- [0516] • 报告60%的有症状者(怀疑传染)自愿检测
- [0517] • 具有阳性结果的个体(基于0.8的测定灵敏度)(80%)居家检疫。
- [0518] 实施例3. 预防和逆转糖尿病
- [0519] 对于糖尿病及其并发症(例如,肾脏和心血管疾病),通过政府和私人计划量化了

健康保护的成成本-效益关系。该计划设计为使用HS系统通过个性化的和远程提供的生活方式来改变治疗,通过预防、延迟和逆转疾病的进展,显著降低2型糖尿病(T2DM)的花费。

[0520] T2DM和通常相关的肥胖(创造的新词“糖胖流行病”)导致频发的心血管、代谢、眼、神经和肾并发症以及增高的心血管发病率和死亡率。T2DM给医疗系统带来了严重的经济负担。在美国,13%的成人患有糖尿病,每年诊断出160万新病例。2007年美国估计的糖尿病总花费达1740亿美元,2007年有284,000例死于糖尿病。参见American Diabetes Association,Diabetes Care 31,596(2008年3月1日)。

[0521] 美国武装部队也没能避免糖胖流行病。例如,有140,000名糖尿病患者由USAF医护。平均起来,每年每名糖尿病患者导致超过6,649美元的花费。因此,哪怕只有20%糖尿病患者的疾病得到延迟或逆转,每年就能节省高达186,172,000美元。仅5年中,就预计就能节省高达10亿美元。延迟昂贵的微血管并发症和大血管并发症发作的花费预计将产生甚至更大的回报。同上。

[0522] 有证据表明,生活方式干预使发展为糖尿病的风险降低了多达58%。J.Tuomilehto等,N Engl J Med 344,1343(May 3,2001);W.C.Knowler等,N Engl J Med 346,393(Feb 7,2002)。大的流行病学群体研究已经证明,胰岛素抗性和代谢综合征参数的存在识别出具有发展为T2DM以及心血管和脑事件的较高风险的个体。P.W.Wilson,R.B.D'Agostino,H.Parise,L.Sullivan,J.B.Meigs,Circulation 112,3066(Nov 15,2005);C.Lorenzo,M.Okoloise,K.Williams,M.P.Stern,S.M.Haffner,Diabetes Care 26,3153(Nov,2003)。心血管健康研究证明,65岁及以上个体中,10个糖尿病新病例中的9个可归因于5种生活方式因素,改善这些因素可以使糖尿病风险显著降低达89%。D.Mozaffarian等,Arch Intern Med 169,798(2009年4月27日)。这些因素包括身体活动、饮食、吸烟、酒精使用和肥胖。在糖尿病预防计划(DPP)中,估计生活方式干预使T2DM发展延迟了11年,并且使糖尿病的绝对发病率降低了20%。P.Lindgren等,Int J Technol Assess Health Care 23,177(2007年春季刊)。

[0523] 因此,用来改善国民健康的一项有希望的抢先策略包括早期干预具有发展为T2DM的高风险的个体。用降低的空腹葡萄糖(IFG)水平和/或降低的葡萄糖耐量(IGT)定义的前驱糖尿病群体发展为T2DM的风险高于血糖正常的相对应群体。但是,难以在个体水平预测转换率和时间。依据这些显著的流行病学发现,通过动态收集和分析生理学指标,健康保护提供了关注于个体对象的新型诊断和治疗方案。该方法较早期地检测和预测个体发展为T2DM和后续心血管、代谢、眼、神经和肾脏事件的风险和轨迹。同时,健康保护为每一患者提供个性化工具和策略以对生活方式进行必要的改变。通过提供关于这些生活方式改变在每一个体/家庭基础上的影响的生理学相关信息,HS加强了传送给用户的相关健康信息。

[0524] T2DM患者的管理由包括医生、执业护士、医生助理、护士、营养师、药师和心理保健人员的综合保健医疗小组(HCT)进行。此外,糖尿病患者在其医护中承担积极作用,并且接受要遵守的综合糖尿病自我管理教育。健康保护通过灵活的监护点检验(POCT)和反馈技术帮助教育和管理。

[0525] 对于糖尿病及其并发症,在每个时间点运行6项检验,运行时间不到30分钟。针对肾脏和心血管疾病提供额外的盒,每一个都具有另外6项检验,它们在15分钟或更短的时间内进行,以检测心血管事件或肾衰竭发作的风险,并评估是否需要去医院。这允许患者在疾

病进展到需要发生昂贵的急诊室救治之前就得到治疗。

[0526] POCT被定义为近患者检测系统,已经存在多年,其依赖于台式和手持式装置。作为诊断工具和临床决策辅助工具,POCT现在是非卧床护理、初级护理、急诊护理和手术室医疗的不可或缺的一部分。一个重要的例子是妊娠糖尿病期间血糖监控,其减少母亲和婴儿并发症的比率。

[0527] 通过提供例如以下项目,健康保护将POCT资源扩展到前驱糖尿病群体:

[0528] 1. 监护点系统,它连续而方便地实时评估以动态方式最佳量化胰岛素抗性、代谢综合征、炎症和心血管风险的多种循环血液标记。该装置也用作与移动医疗系统(以下第3项)的接口。

[0529] 2. 数学/统计学学习引擎,它早期表征和量化给定个体发展为T2DM和相关并发症的风险。该学习引擎的工作产品将是一组最佳预测糖尿病发作的生物标记以及加入该预测能力的模型。一般围绕Kaplan-Meier统计值定义的竞争存活曲线,以及在Cox比例危害分析的情况下,在统计模型建立练习期间开发这一类型分析。本文所述的学习引擎通过以足够高的频率采样对概率分布加以利用,从而以最节俭的标记亚组建立可提供最多信息的标记模式,从中得出组中每个受试个体的动态危害/风险空间。模型中考虑的互补协变量包括年龄、吸烟状态、酒精使用、人体质量指数(BMI)、饮食习惯、运动水平、葡萄糖、血压和脂质水平。当该模型可以获得另外的数据时,系统改进概率模式,从而更全面地学习每个个体组并适当地自身调整。

[0530] 3. 移动医疗系统,它使用上述集成的数据、算法和模型并结合与个体的互动,以帮助改变行为及提高对饮食、锻炼和治疗的坚持。通过装置的触摸屏或网络集成的移动装置例如手机或PDA与个体互动,该系统进行以下操作:

[0531] • 评估个体调查背后的状况和情绪

[0532] • 通过问问题获得关键指标

[0533] • 将真正个性化的和环境特定的内容发送到装置的触摸屏或移动装置/电话,以帮助用户改变行为

[0534] 个性化的内容通过以下步骤确定:将人工智能技术如基于规则的推理应用于来自装置的个体检测数据以及其它提供的数据,向该个体提出的问题的答案,以及如果适用的话,机载GPS提供的发起呼叫的地理位置。

[0535] 通过集成和分析响应数据,学习引擎将从库中选择与个体的情绪、环境和位置相关的特定项目,提供个体特异性的反馈。提出的项目包括营养建议、锻炼建议、一般生活方式建议、心理咨询、个体附近的餐馆选择,以及餐馆内推荐的菜单项、食品和生活方式产品的电子优惠券、营养或锻炼数据的收集,以及实现健康目的过程中的加强/鼓励。

[0536] 使用这些工具和发送给医生的数据可帮助HCT为每个受试个体提供订制的早期治疗性生活方式改变,以预防T2DM的发展及其致命的并发症。

[0537] 实施例4. 糖尿病风险预测可视化和模型

[0538] 在对不知患糖尿病的187人的研究中,受试者经历口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。当进行OGTT时,个体提前禁食最多14个小时,只摄入水。在试验开始时,对个体进行血糖检测以确定基线数值。然后口服糖溶液。然后在时间过程中再次检测血液。对于糖尿病,将在2小时内检测到重要的数值。对于血糖过低个体,在4-6小时内血糖可能不下降。

[0539] 更多信息可以从 diabetes-diagnosis.suite101.com/article.cfm/the_glucose_tolerance_test#ixzz0SWaqWbQr 在线获得。

[0540] 然后在摄入葡萄糖后的几个时间点,从空腹葡萄糖水平开始,对葡萄糖和激素 GLP-1 进行一系列测定。测定的变量包括:

[0541] • 服用葡萄糖溶液前5分钟和10、20、30、60、90和120分钟后的活性GLP和总GLP at。

[0542] • 基本概况数据:年龄、身高、体重、性别、体脂%。

[0543] • 肌酸酐浓度。

[0544] • 遗传标记:针对12个不同的SNP位置,鉴定单核苷酸多态性变异(SNP)

[0545] • 空腹和试验后葡萄糖耐量诊断(正常的或降低的空腹葡萄糖;正常的或降低的葡萄糖耐量或糖尿病)

[0546] 葡萄糖耐量试验显示许多受试者患有糖尿病或葡萄糖耐量减低(IGT)。其余的具有正常的葡萄糖耐量(NGT)。GLP-1结果与人口统计信息(年龄、性别、身高)和12个SNP的检测一起用分类和回归树(CART)的递归分割进行了评估,生成图19所示的递归分割树。该树设计为与葡萄糖耐量相关和/或预测葡萄糖耐量。Breiman, Friedman, Olshen和Stone在 *Classification and Regression Trees*, Chapman&Hall/CRC; 第1版(1984年1月1日)中描述了CART。根据最准确分离数据的指标,该技术和类似的技术通过递归分割数据开发了一个模型。例如,在本实施例中,问题在于对患者的葡萄糖耐量状态进行分类。在许多预测指标中,检验标准为66.5岁的变量“年龄”(即,是否是67岁或更老的老人?) 在描述该研究的模型中提供了分类误差最小的划分。对于在每个分区中得到的每个亚群,确定了下一个最有效的划分。通过仅使用一部分数据进行模型拟合和用其余数据进行检验,该算法避免了过度拟合“训练”数据。

[0547] 该分析揭示,在群体研究中,5个因素产生了最佳个体分类:(1)年龄;(2)在施用葡萄糖后120分钟确定的GLP-1(活性)水平;(3)身高;(4)体脂(由身高和体重计算);和(5)一个SNP:rs10305420。

[0548] 可视化具有多个目的。例如,医生可以使用该树来向患者解释其糖尿病危险系数。例如,从左到右计数叶(终端)节点,医生可以向患者解释他们目前处于叶节点#4(“IGT(2/11/1)”),并且随着他们衰老,他们将终止于叶节点#1或#2,这取决于他们的身高。对于较矮的患者,这可能表示极严重的发展为糖尿病的风险,可以建议他们采取治疗性干预,例如改变生活方式和/或治疗性处理。

[0549] 该树也可以用来研究具有糖尿病风险的不同群体。每个划分标准表示不同类型的风险和将较大群体分为亚群的不同机制。结果,可以检查每个划分标准的效果的因果关系。另外,被错误划分为糖尿病的患者是由于可能促进其疾病的显著危险因素而被这样划分的。结果,值得研究该组以确定哪些其它因素可以缓解其风险。对于长期纵向研究发展,该树可以用来研究疾病进展。通过选择仍然是NGT或IGT状态但是风险升高(例如分别被错误分类为IGT或DM)的患者,研究人员可以随时对他们进行随访,以观察该亚群中的哪些成员恶化,以及哪些没有恶化,从而理解危险因素葡萄糖耐量受损的效果和原因。类似地,该树可以用于患者亚群比较性分析。

[0550] 可以给较大样本的群体指定体重(或群体计数),以评估可能由于不同采样策略而

变化的风险。对于此类递归分割模型,可以评估不同地理区域的风险,并且可以计算SIR参数,该计算使用这样的树或使用CART组合(分类和回归树)和其它方法,例如涉及相似性检测、广义线性模型、各种非参数的kernel法和其它方法,以及参数Bayesian法及更多的方法。

[0551] 实施例5.成本-矩阵调整的混淆矩阵

[0552] 本发明的模型可以基于经济成本、时间成本或其它因素,针对与不同误差相关的成本进行调整,以最小化该模型造成的误差成本。本实施例使用以上实施例提供的数据进行了成本分析。结果示于表8中。

[0553] 表8

[0554]

预测	真 - OGTT DM (22)	IGT (104)	NGT (61)
DM	12	10	6
IGT	9	82	21
NGT	1	12	34

[0555] 在该表中,将预测的患者类别与基于OGTT的诊断进行了比较。该表的构建没有考虑误差成本。

[0556] 下面描述了当基于本领域专家建议的误分类成本开发在模型的开发中引入加权时的一个类似的预测矩阵。在此,规则说明了当DM是患者的正确状态时预测NGT更昂贵。原理是,某些类型的误差远比其它的误差更糟糕,例如以一纸健康证明书将糖尿病患者送回家的最终成本,相对于对误分类为糖尿病的患者进行随访检查的成本。

[0557] 表9

[0558]

预测	真 - OGTT DM (22)	IGT (104)	NGT (61)
DM	19	11	14
IGT	3	90	32
NGT	0	3	15

[0559] 使用为了生成表9而发生的成本,此类权重的例子在下面的表10中给出。如果预测糖尿病患者是NGT,估计罚分为100,而预测IGT患者是糖尿病则估计低得多的罚分10:二次检验和生活方式改变的成本将不会象糖尿病医护成本那样高。为了优化针对其它情况的预测模型,可以改变这些成本。

[0560] 表10

[0561]

预测的	正确的DM	IGT	NGT
DM	0	10	30

IGT	50	0	20
NGT	100	75	0

[0562] 实施例6. 预测感染和脓毒症的发作以及允许早期治疗

[0563] 对于感染, 平民和军事群体中的健康保护计划的一个焦点已经指向改善创伤/烧伤/重病群体的后果以及量化早期干预/治疗(约36-24小时)对他们生存率的影响。

[0564] 通过更频繁的采样(由于可以使用小体积从而可以做到)和无线集成的分析建模引擎, 健康保护系统可以用来在临床诊断前最多36小时预测脓毒症的发病。

[0565] 在该实施例中, 监控经历急性髓样白血病化疗的住院患者的炎症标记IL-6、IL-1和蛋白-C——一种参与凝血控制的蛋白质。在脓毒症患者(N=4)中, 发生了在未发展为脓毒症的患者(N=11)中没有发生的一系列事件。这些事件包括: 1) 温度突升到 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; 2) 在快速突升过程中IL-6升高至 $>5\text{ng/mL}$ (以 <12 小时的间隔发生); 3) 蛋白-C降至 $<1\mu\text{g/mL}$; 和4) IL-1 β 升高至 $>100\text{pg/mL}$ 。每个事件提示发生脓毒症。在所有成为脓毒症的个体中, IL-6峰值大于约 $10,000\text{pg/mL}$ (图36A)。在所有成为脓毒症的个体中, 蛋白-C降至最低约 $1.3\mu\text{g/mL}$ (图36B)。

[0566] 但是, 突发发热不能预测脓毒症。组合信息(温度、IL-6、蛋白-C和IL-1 β) 在脓毒症的预测中有效。

[0567] 事件的组合是: IF温度 >38 或蛋白-C下降 $>30\%$, 且随后IL-6 $>5\text{ng/mL}$ 或IL-1 β $>100\text{pg/mL}$, 患者进展为脓毒症。

[0568] 表11显示了从如上所述指示向脓毒症进展到诊断那些已发展为脓毒症的患者所经过的时间。该件组合在诊断前提供了可以开始治疗的明显的窗口。

[0569] 表11

患者	标准	标记识别与诊断之间经过的时间(天)		
[0570]	1	IL-6	2.2	
	1	蛋白-C 下降	0.8	
	1	发热	0.0	
	4	IL-6	0.2	
	4	蛋白-C	1.1	
	4	IL-1 β	0.9	
	4	发热	0.0	
	12	蛋白-C + 发热	2.0	
	12	发热	2.0	
	[0571]	15	IL-6	0.5
		15	发热	0.1

[0572] 脓毒症是一种全身炎症性状态, 包含血液感染。脓毒症可以导致脓毒性休克, 这在大约50%的病例中是致死性的。脓毒症和脓毒性休克代表了急救护理医学中的一个富有挑

战性的问题,并且是重症监护室中主要的死亡原因。在美国,每年有750,000名患者发生脓毒症,脓毒性休克每年导致约215,000例死亡。血流感染的增量成本(BSI)据计算接近20,000美元。M.Kilgore,S.Brossette,Am J Infect Control 36,S172 e1(Dec,2008)。与没有ICU获得性BSI的患者相比,具有重症监护室(ICU)获得性BSI的患者的平均ICU停留时间长度显著变长(15.5天,相比于12天),医院治疗费用中值(85,137美元,相比于67,879美元)显著增加。同上。

[0573] 早期开始治疗可降低脓毒性休克相关的死亡率。HS提供的灵活、方便且智能的工具组使得能够以较低的成本开展更好的和更早的医护。该系统的显著特征是易于使用以及个体患者和HCT的直接且积极的参与。在挽救生命的数目方面提高25%与否则将会死亡的患者医护费用下降25%有关。除了费用节省以外,那些存活但是需要长期昂贵治疗的患者医护成本降低,使用HS系统能够更快速地治疗,因此给健康中心造成的成本压力较低。在美国,估计在感染管理中与HS相关的总费用降低超过50%或超过每年75亿美元。

[0574] HS可以识别患者中感染和脓毒症发作的预测性指征。类似的指征可以用于在各种流感株感染的个人中检测是否存在感染和机体对感染的响应,从而可以类似地定制治疗并更早地开展治疗。

[0575] 实施例6. 流感监测:疾病检测试验

[0576] 病毒颗粒检测。图20A显示响应于H1:N1颗粒的H1抗原的检测。H1抗原的检测如2008年10月2日提交的、题为“MODULAR POINT-OF-CARE DEVICES AND USES THEREOF”PCT专利公开W0/2009/046227所述进行。包含已知浓度的H1N1抗原的样品与检测剂抗体混合,并且混合物在捕获抗体包被的384孔微量滴定板中孵育30分钟。反复吸取缓冲液洗孔,然后加入酶底物。10分钟后,在M5发光计中读取微量滴定板。捕获抗体是与底物连接的单克隆抗-H1抗体。检测剂抗体是APase标记的多克隆抗-H1抗体。分析物是具有H1和N1抗原的颗粒制品。加入缓冲液中的不同量的分析物在图20中的X-轴上显示。

[0577] 鼻样品中H1N1的测定。使用拭子获得的鼻样品用可商购的试剂盒(Quickvue)试剂和方案提取。根据上述方案测定缓冲液溶液和加有及不加H1N1抗原的鼻提取物(四次重复测定/样品),结果如下:

[0578] 表12

[0579]

分析物	添加的分析物 ng/mL	信号平均值 计数	信号 CV %
实验缓冲液	0	611	14
鼻拭子提取物	0	324	72
实验缓冲液	500	29602	5
鼻拭子提取物	500	18595	7

[0580] 该试验对未添加抗原样品的响应基本上是阴性的,并且在添加抗原的样品与未添加抗原的样品之间观察到清楚的区别。

[0581] 在使用临床样品的类似实施例中,在每个多路化盒上运行两个测定,对于H1的每个测定使用双份“尖端”。结果在图20B中示出。在该图中,“尖端1,2”给出了一个抗体对的平均信号(计数),而“尖端3,4”给出了不同测定对的计数。使用PCR方法测定了来自8个甲型流感阴性样品和11个2009年流感阳性(H1N1)样品的鼻拭子样品。通过使用来自两个测定的数据,使用点线作为鉴别(界限),对于呈递的样品,在阳性和阴性样品之间观察到良好的辨别。使用该阈值,有8个真阴性,2个假阴性,9个真阳性,没有假阳性。灵敏度($TP/TP+FN$)是81%,而特异性($TN/TN+FP$)是100%。单独使用任一测定的辨别的有效性都低于两个测定联合的结果。

[0582] 宿主抗体。针对流感颗粒的宿主抗体可以按照本发明检测。此类抗体的存在可以表明个体具有导致疾病的活动性感染的可能性降低。图21显示了设计用来在FS盒中检测宿主抗体的试验。在本实施例中,捕获试剂是与固相结合包含待测抗体的抗基因型的代用抗原。检测试剂是用碱性磷酸酶标记的抗人IgG抗体。向人血清中加入如X轴所示的已知浓度的纯化人源化单克隆抗体(分析物)。抗病毒抗原H1抗体包被的微量滴定板孔与混合了碱性磷酸酶标记的抗H1抗体的稀释样品(人血液、血浆或血清)一起在室温下孵育30分钟。用缓冲液洗孔,并暴露于致化学发光的碱性磷酸酶底物10分钟,之后用M5光度计(Molecular Devices)读取光子的产生速率。可以通过相同的方法使用结合到固相上的流感抗原测定流感抗体。

[0583] 在另一组实验中,直接检测抗H1N1宿主抗体。捕获表面用病毒抗原包被。将抗体阳性血清样品稀释10倍,并与捕获表面孵育10分钟,随后与APase标记的抗人IgG孵育10分钟。洗涤捕获表面后,加入酶底物,并在10分钟后测量试验信号(光子产生)。结果示于图22A中。如图中所见,信号随表面上的抗原载量而增强,并且在约1000ng/mL抗原时达到平台水平。

[0584] 图22B显示使用以不同程度稀释的抗体阳性样品如上所述进行的测定的结果。如图中所见,在约10倍稀释时试验响应被滴定到最高水平。作为特异性对照,在0和500ng/mL的包被病毒抗原包被浓度平行地进行测定。在不存在抗原时,任何样品稀释度下基本上都没有响应。

[0585] 炎症标记。炎症标记例如免疫标记例如细胞因子的突然升高可以表明个体感染了通过现有的抗原测定无法鉴定的流感株,或者正在经受另一个需要医疗支持的急性过程。图23显示使用本发明的FS盒装置测定人细胞因子IL-6的结果。在该实施例中,捕获试剂是人IL-6的单克隆抗体,而检测试剂是用碱性磷酸酶标记的多克隆抗-人IL-6抗体。按照如图23的X-轴所示的不同的量,将纯化的IL-6添加到最初基本不含IL-6的人血浆中。在FS系统中测定血浆样品,并显示结果。

[0586] 在另一实施例中,使用HS系统监控疑似患有猪流感的住院病人。对于从病人采集的系列鼻样品,使用两种不同的盒类型。一种盒类型具有三个不同的针对H1N1抗原的多路测定(使用不同的抗体对),另一种类型盒具有针对炎症标记IL-6和TNF- α 的测定。如图37所见,抗原水平(通过该试验的计数率确定)在监控期的第6-10天提高数倍。在相同的时间间隔上,两种细胞因子水平突升,从而提示急性炎症过程。

[0587] 实施例8. 脓毒症标记测定

[0588] 脓毒症是以全身炎症状态和存在已知或疑似感染为特征的严重的医学病症。脓毒症可以导致脓毒性休克、多器官障碍综合征和死亡。蛋白C是主要的生理学抗凝剂。蛋白C途

径的关键酶—活化的蛋白C,提供生理抗血栓形成活性并且展示出抗炎和抗凋亡活性。Drotrecogin(活化的)是在重度脓毒症和脓毒性休克的治疗中使用的重组的活化蛋白C。C-反应蛋白(CRP)是在血液中发现的一种蛋白质,其水平在急性炎症时升高。CRP主要用作炎症的标记,并且可以用来检测疾病进展或治疗效果。

[0589] 图24显示随时间推移的脓毒症监控结果。针对蛋白-C和C-反应蛋白(CRP)的试剂被装配到多路化的现场系统盒中。测定系统用来检测经历了化学治疗的病人血样中的这些分析物。将结果相对于从开始治疗起的时间作图。患者在大约第6天被诊断为脓毒症并且给予重症监护。在恢复并离开ICU后,患者在大约第18天再次发生脓毒症。蛋白-C的下降比诊断脓毒症早大约一天。CRP的大幅增加表明对脓毒症的炎症应答很严重。

[0590] 实施例9. 糖尿病监测:GLP-1和C-肽测定

[0591] 图25显示使用根据本发明的FS盒系统对GLP-1进行的测定,GLP-1是一种参与调节葡萄糖代谢的激素。在本实施例中,捕获试剂是抗GLP-1的单克隆抗体,而检测试剂是用碱性磷酸酶标记的单克隆抗人GLP-1抗体。样品是不含GLP-1的人血浆,其中加入如图25中的Y轴所示的各种浓度的GLP-1。

[0592] 图26显示对C-肽的测定,C-肽是在胰岛素原被分解为胰岛素和C-肽时形成的。胰岛素的量与生成的C-肽量的比例为1:1。在本实施例中,捕获试剂是抗C-肽的单克隆抗体,而检测试剂是用碱性磷酸酶标记的单克隆抗人C-肽抗体。样品包含以图26中的X-轴所示的各种浓度加到缓冲液中的C-肽。

[0593] 图27说明了使用本发明FS盒系统测定C-肽与使用参照方法测定C-肽获得的结果相比的相关性。在本实施例中,使用FS盒系统和参照方法(Linco)分析血浆样品。对来自这两个试验的结果进行了比较,在试验的整个可报告范围内具有良好的相关性。

[0594] 血液中GLP-1和C-肽的浓度响应热量摄入而变化。图28显示这些分析物对食物应激的应答的临床研究结果。在本研究中,监控人类受试者约一天。三名受试者在时间点0后进食。在图上所示的时间点将血样采集到装有GLP-1蛋白水解抑制剂的收集管中。在配置为同时测定GLP-1(图28A)和C-肽(图28B)的多路测定盒的系统中分析来自这些样品的血浆。如图28所示,受试者在GLP-1和C-肽的动力学和激素应答程度方面表现出非常不同的应答。

[0595] 实施例10. 临床试验过程中的费用节省

[0596] 临床试验的要求极具挑战性,因为分析的成本极高并且管理要求严格。来自我们的临床试验经验的反馈(许多实践在实际临床中甚至更严格(例如,等效试验需要较高的费用))提示,使用本发明的健康保护极大地节省了费用。

[0597] 所述节省是经一系列步骤积累的,包括:

[0598] 1)样品采集。

[0599] 2)样品运输。

[0600] 3)样品分析。

[0601] 4)数据收集。

[0602] 5)数据集成。

[0603] 6)结果传送。

[0604] 7)随访检验和再次经历该循环。

[0605] 步骤1至4均由HS系统进行,从而消除了许多潜在的人为错误相。进一步的费用减

少通过减少基础设施来实现。健康保护系统中试剂的成本与体积成比例,当以较大体积进行给定试验时,试剂的成本显著降低。以下列出的成本是基于HS系统的已知成本和常规试验的典型成本。

[0606]

健康保护		对比	常规基础设施	
使用Theranos, 每个试验的成本			使用常规基础设施, 每个试验的成本	
抽血	\$0		抽血	\$5
样品制备	\$0		样品制备	\$10
运输/贮存	\$0		运输/贮存	\$7
测定试剂	\$59		测定试剂	\$10
实验室技术	\$0		实验室技术	\$25
数据分析	\$0		数据分析	\$10
受试者补偿	\$0		受试者补偿	\$10
间接费用	0%		间接费用	25%
总计	\$59		总计	\$96

[0607] 实施例11.数据通讯

[0608] 本实施例显示了部署的健康保护系统的数据通讯的有效性和可靠性。如本文所述,本发明的健康保护系统包含两个组件——现场系统(FS)和操作系统(OS)。FS单元部署在现场,并且可以使用尤其是无线通讯与位于中央的OS系统通讯。通讯通道可以提供双向通讯。例如,测定程序可以从OS发送至FS仪器,而测定结果从FS仪器发送至OS,用于(1)使用校准算法进行解释,和(2)将分析物的值和进一步的分析发送给指定的人,包括药物公司职员、医生、患者。为了评估通讯系统的可靠性,将FS仪器部署在几个位置并记录从FS仪器传送到OS服务器的数据。仪器位于四个不同的国家和实验室和患者的家中。分析了数百个样品,获得100%成功通讯的结果。在某些情况下,仪器在第一次尝试时无法通讯(总共92%成功),但是在再次尝试仪器通讯时发生通讯。继续尝试直到通讯成功。

[0609] 表13.数据通讯的有效性和可靠性

[0610]

试验	地点类型和位置	测定的样品	传送的数据 GSM ¹ 字节	通讯尝试	重试	首次成功 %
1	家(N = 22) + 实验室#1, USA	121	3.5E+08	471	22	95.3
2	实验室#2, UK	38	4.6E+07	158	3	98.1
3	实验室#3, UK	435	3.8E+09	29,274	2,449	91.6
4	实验室#4, UK	79	3.5E+08	344	1	99.7
5	实验室#5-7 NL, IT	32	3.7E+07	120	3	97.5
全部		705	4.5E+09	30,367	2,478	91.8

[0611] 实施例12. VEGFR2测定

[0612] 在本实施例中,使用现场系统盒装置对人可溶性VEGFR2进行测定。本实施例证明了一种可以在监护点进行的用于监控癌症治疗的测定类型。一类重要的新的抗癌药是干扰VEGF对细胞表面VEGFR2作用的血管发生抑制剂。对VEGF及其受体VEGFR2的测定因此是有意义的。如下所述,测定单元的捕获表面用捕获试剂包被。通过吸引和气动排出,由注塑成型的聚苯乙烯制成的测定单元内表面暴露于一系列包被试剂。各20微升包被试剂被吸到测定单元中,并在室温下孵育10分钟。本实施例中连续使用的包被试剂是碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液(pH 9)中的Neutravidin(20ug/mL),Tris缓冲盐水(pH 8)中的生物素化的“捕获抗体”(20ug/mL的抗VEGFR2单克隆抗体),和在Tris缓冲盐水中包含3%牛血清白蛋白的“固定”试剂。连续包被后,测定单元通过暴露于干空气中干燥,并且干燥贮存。测定单元和其它试剂装配在外壳中,用于在该系统的仪器中进行样品分析。

¹全球移动通讯系统

[0613] 用于分析的样品在包含牛血清白蛋白和等渗蔗糖的50mM tris-缓冲液(pH 8)溶液中稀释,分配到测定单元中20分钟。在包含偶联物的试剂单元中,将250ng/mL的碱性磷酸酶(牛肠)-标记的抗VEGFR2单克隆抗体(与捕获表面抗体相比结合不同的表位)在来自Biostab的稳定剂试剂中的溶液提供到测定单元中10分钟。在使偶联物与结合到捕获表面的分析物的复合物结合后,用包含在试剂单元中的溶液(可商购的来自Assay Designs的洗涤缓冲液)清洗测定单元。清洗测定单元5次。然后移动测定单元以收集并混合包含在不同试剂中的另一试剂——可商购的碱性磷酸酶致发光底物的溶液(KPL Phosphaglo),并孵育10分钟。测定单元中的测定反应通过本发明的检测器组件进行检测。

[0614] 图29证明了使用本实施例方法的VEGFR2试验响应。x轴的标度是VEGFR2浓度(pg/mL);y轴的标度是相对发光(计数)。该曲线用来校准模块化的测定单元和试剂单元。

[0615] 实施例13.血浆中分析物的检测

[0616] 可磁化珠是来自Bangs Laboratories的直径为1.3 μ m的BioMag磁性颗粒。珠子(由厂商)用抗兔IgG包被。珠子以14mg/mL分散在tris缓冲的蔗糖(或者tris缓冲的盐水)中,后者包含3%牛血清白蛋白和 ≥ 1.15 mg/mL的来自CedarLane的兔抗人红细胞IgG。将等份(10 μ L)该分散液)分散到锥形管中并冻干(在液氮中冷冻并在-70 $^{\circ}$ C冻干大约24小时),之后插入盒外壳的槽中。兔抗体既结合红细胞又结合抗兔IgG包被的珠子,并且形成珠子和红细胞的共凝集物。

[0617] 通过加入20 μ L全血,然后将其在锥形管中吸出并分配8次(1.5min内),以重悬浮冻干的磁化珠球团。

[0618] 通过将尖端(以垂直方向)置于水平方向的强磁场中以分离血液。一般来说,从20 μ L血样中回收8 μ L没有可观察到的溶血、基本不含红细胞的血浆(70%血浆收率)。对于蛋白-C、VEGF、PlGF、胰岛素、GIP和GIP-1,分析物的回收率(与未暴露于磁性分离的血浆相比)接近100%。

[0619] 实施例14.C-反应蛋白

[0620] 为了对分析物进行分析,可以在本文描述的系统中对样品进行系列稀释。C-反应蛋白(CRP)是一种急性相标记。正常水平是在高ng/mL到低 μ g/mL范围内。在任何急性疾病过程中,人肝产生CRP,并且血液中的水平可以升高到数百 μ g/mL。由于待测分析物的动态范围宽($>10^5$ 倍),CRP已经提出关于现有技术POC分析系统的问题。

[0621] 开发了本文描述的FS盒系统,其包括流体输送装置和具有测定单元阵列和试剂单元阵列的盒或装置。盒内安装了具有与其内表面结合的单克隆抗CRP抗体的测定尖端,以及检测剂-抗体溶液(碱性磷酸酶标记的单克隆抗CRP抗体(具有与尖端上不同的表位特异性))、洗涤溶液和来自KPL的致化学发光碱性磷酸酶(PhosphaGLOTM)底物。

[0622] 为了测定CRP,向盒中装载可以直接使用的预先稀释的CRP溶液,而无需进一步稀释。该盒用FS装置处理。接着,将CRP溶液(10 μ L)、检测剂抗体(12 μ L)吸到尖端内,于34 $^{\circ}$ C孵育10分钟,然后弃去。通过吸取20 μ L洗涤溶液四次清洗尖端,之后将15 μ L底物吸到尖端内。37 $^{\circ}$ C 10分钟后,用仪器测量光发射5秒。将CRP浓度对测定信号(光子计数)作图,并将数据拟合到如下所示的5项多项式函数,从而生成如图30所示的校准函数。

[0623] 使用包含高度浓缩的分析物的样品系列稀释液进行实验,在本文描述的系统和装置中获得清楚的测定响应。将CRP溶液(20 μ L)装在盒中,并用仪器系列稀释(分别稀释1:50、250、750和1500倍)。稀释的溶液如上所述处理。当稀释的CRP的浓度超过该试验的校准范围的上限(300ng/mL)时,观察到向下的响应(如下所示;数据来自两个仪器)。

[0624] 如图31所示的响应可以采用修改的Scatchard结合等温线($S/S_{max} = C/(C+C_{0.5})$)进行建模。该修改假定测定的响应与检测剂抗体的浓度成线性比例,如本实施例中的情况(数据未示出)。稀释样品携带到下一试剂(检测剂抗体)中的任何CRP遗留物将与该试剂快速地反应,使其不能结合到与固相抗体结合的抗原。有效浓度的降低与CRP遗留物成比例,并且可以用因式 $(D-C*f)/D$ 说明。

[0625] 因此, $S = S_{max} * (C/(C+C_{0.5})) * (D-C*f)/D$,其中S是测定信号, S_{max} 是最大信号(对应于零遗留),C是分析物的浓度, $C_{0.5}$ 是半数最大信号的浓度(无遗留),D是检测剂抗体的浓度,而f是遗留分数。

[0626] 用来拟合数据的数值,是使用数据与模型拟合之间的最小平方差的最小化技术对以下四个参数中的每一个进行优化而导出的。如图31可见,实现了出色的拟合,并且参数 S_{max} 、 $C_{0.5}$ 和 D 的数值(见表14)接近可以从所达到的最大信号、观察到的 $C_{0.5}$ 和已知的检测剂抗体浓度估算出的数值。该模型估算遗留程度为0.034%(小数 $3.83E-04$)。

[0627] 表14:描述双相CRP测定响应的模型的最佳拟合参数

[0628]

参数	值	单位
S_{max}	7.24E+05	计数
$C_{0.5}$	5.02E+01	ng/mL
D	5.72E+00	ng/mL
f	3.83E-04	

[0629] 然后可以依照用来在每个测定尖端达到最终浓度的稀释度来检查数据,并且对于各个稀释水平,该响应与相同的响应拟合,表明稀释度是准确和精确的,如图32所示。

[0630] 本文描述的模型可以用来计算对任何给定稀释和设置算法的响应,以确保仅由校准范围内的尖端计算分析物浓度。代表该数据的图形平均值示于图33中,其中归一化的测定响应(B/B_{max})相对于以下相对稀释度的 \log 归一化浓度($C/C_{0.5}$)作图:1:1(实线),5:1(虚线),和25:1(点线)。图34和35说明了在不同归一化浓度下的类似于图33的实施例。简单的模式识别算法可以用来识别高浓度样品的数据。例如,对于大部分剂量-响应,信号随着稀释增强而降低。当任何稀释度的信号等于或超过下一个更高稀释度的信号时,拒绝较低稀释度的结果。在另一个实施例中,使用以上所示的校准函数得到的浓度应当在一定的系统不精确性范围内对应已知稀释度。如果低稀释度计算的浓度低于较高稀释度对应的浓度,可以拒绝较低稀释度的结果。

[0631] 当试验的剂量-响应接近最大值时,浓度($\Delta C/\Delta S$)相对于信号的斜率增大。对于其中信号的相对变化($\Delta S/S$)基本不变的试验(例如,所述系统的某些例子),这被解释为在较高浓度时计算浓度结果的较大变化。如本文所提供的,样品的稀释或系列稀释可以在显著高于(例如,>10倍)空白(零分析物)信号但是不接近最大信号(例如<0.3*最大信号)的信号水平上提供所需的浓度精度(例如<10%CV)。系列稀释使得对于任何相关样品浓度,测定信号能够被移动到该范围内。

[0632] 通过从不同的稀释度对分析物的浓度进行数次评估,可以获得平均值。平均值也可以通过在一个稀释水平上进行重复测定而获得。在某些情况中,如本文所述的方法、系统和装置提供的系列稀释法通常可以消除由于(例如)样品的基质效应引起的非线性稀释导致的误差。

[0633] 尽管本文已经显示和描述了本发明的优选实施方案,但是本领域技术人员将理解这些实施方案仅作为举例提供。本领域技术人员在不背离本发明的情况下将会想到大量的变化、改变和替换。应当理解,在本发明的实践中可以使用本文描述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在用以下的权利要求书来限定本发明的范围,从而涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同方案。

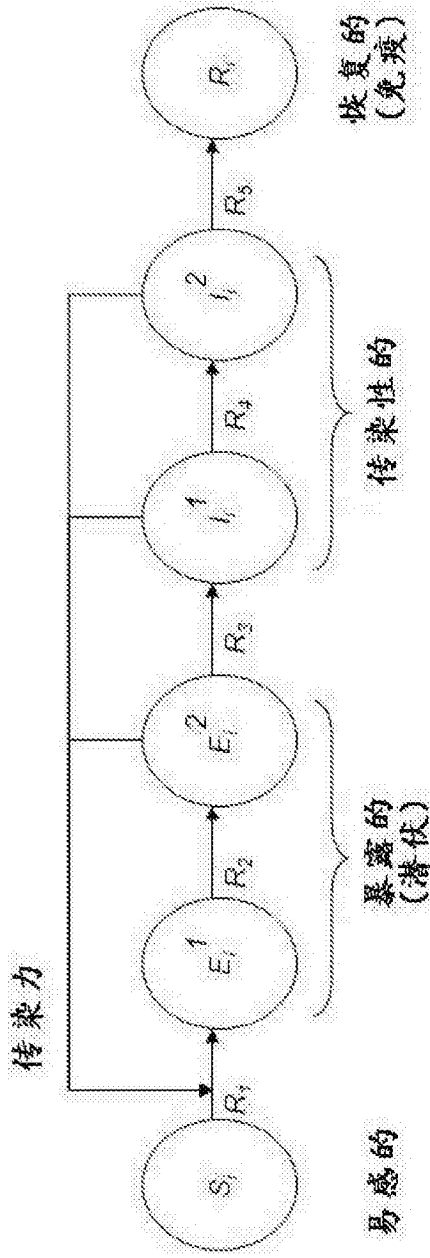


图1

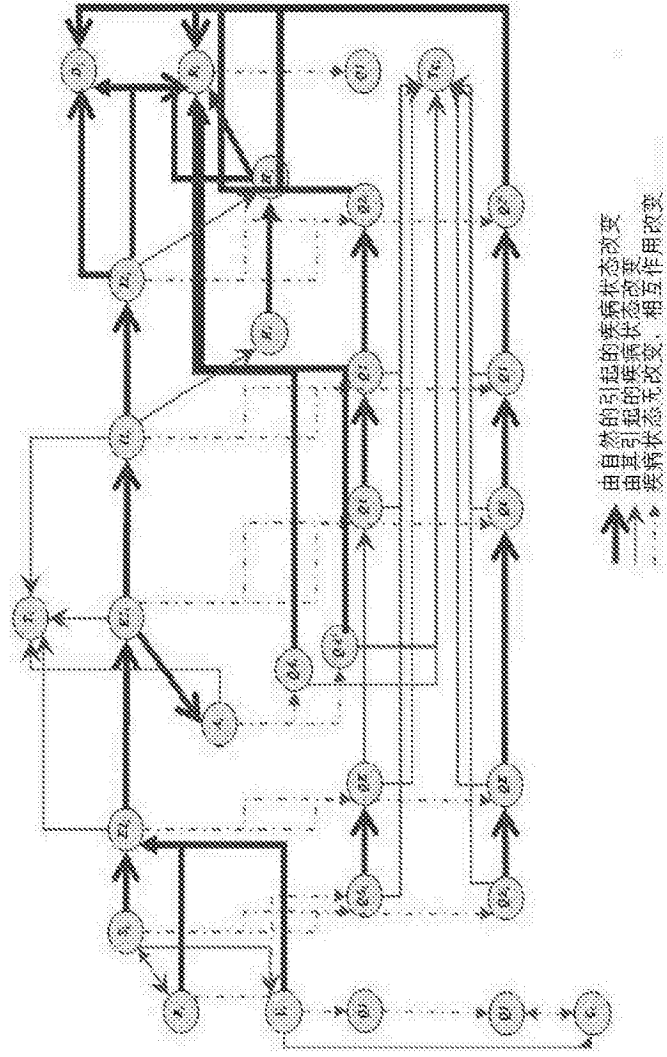


图2

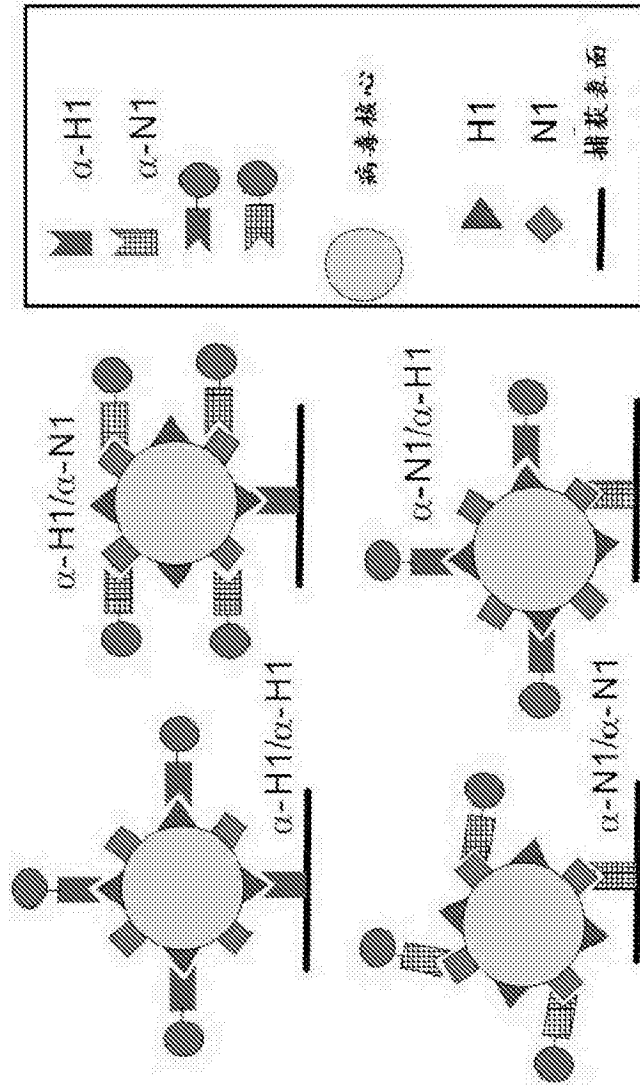


图3

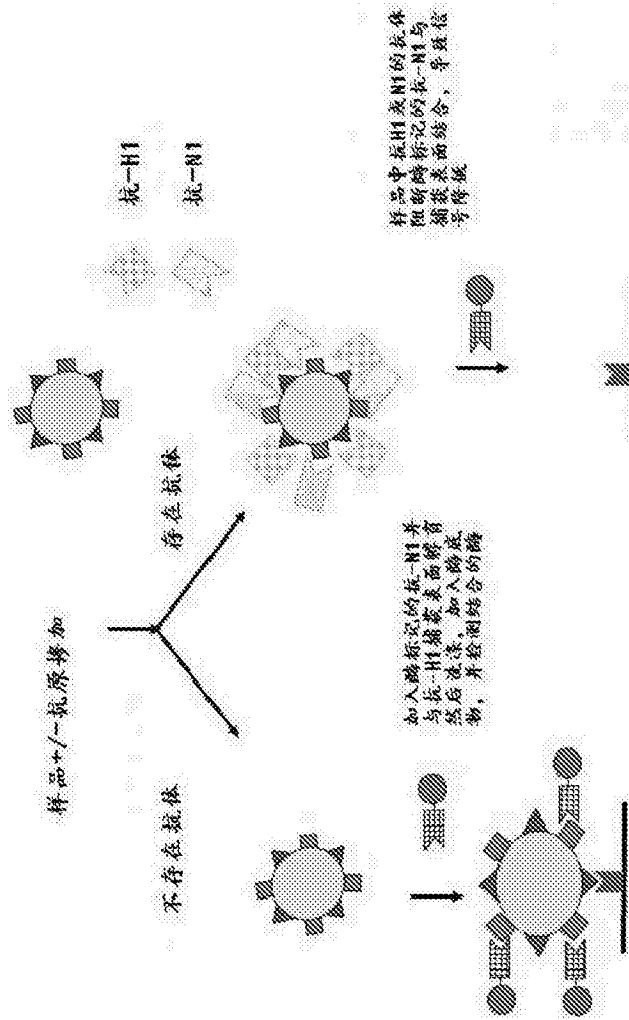


图4A

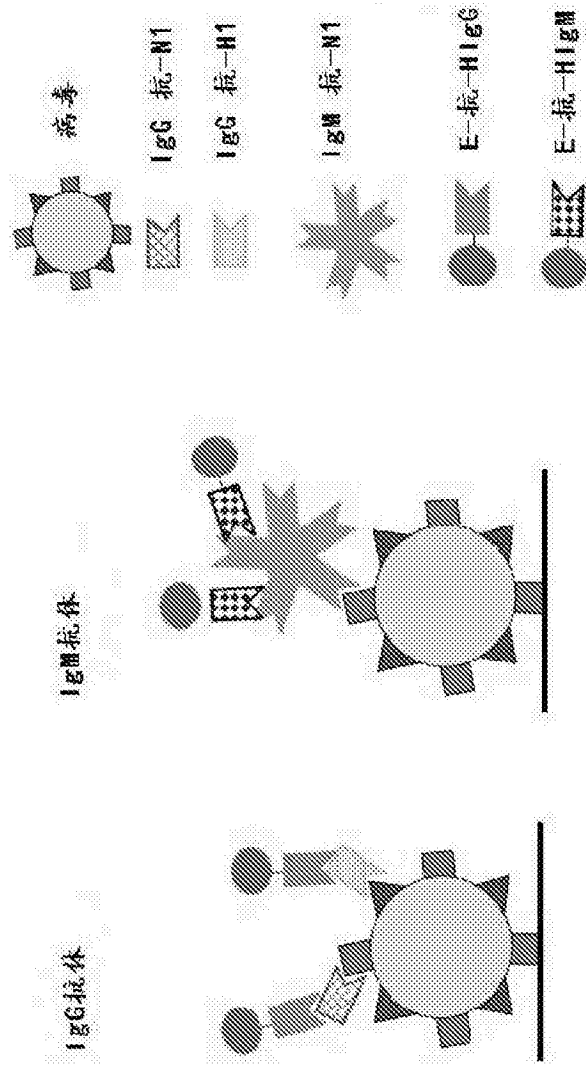


图4B

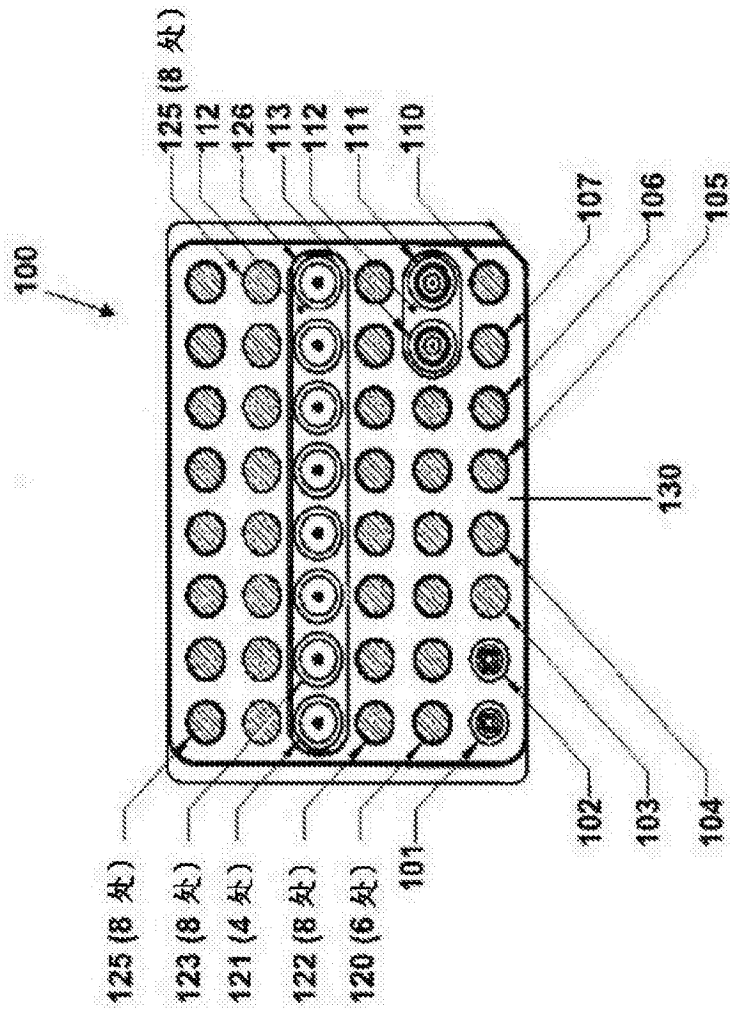


图5

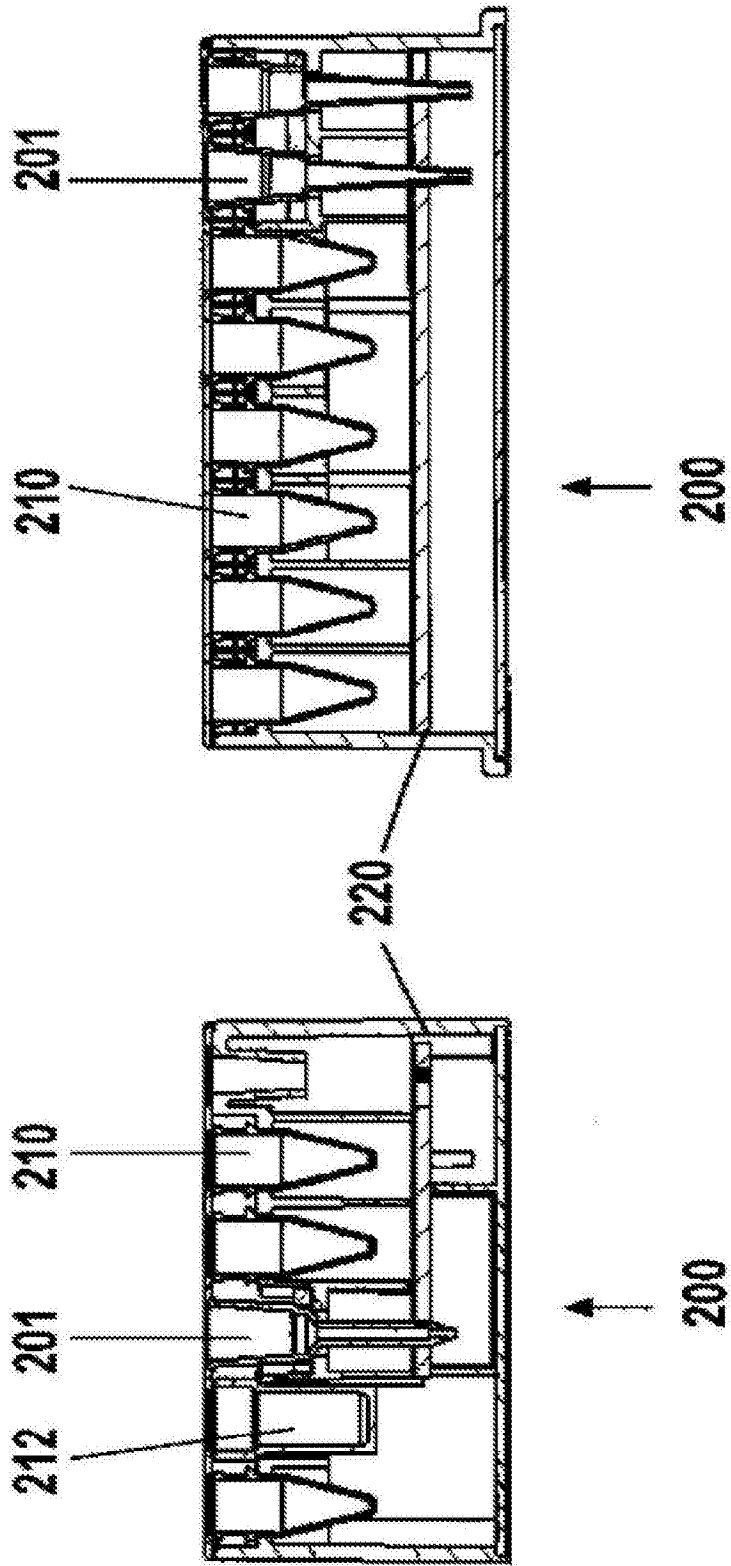


图6

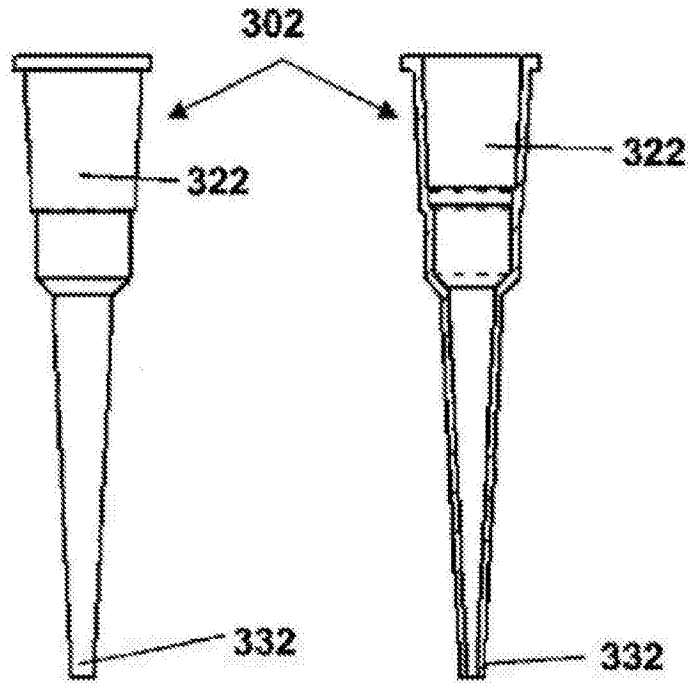


图7A

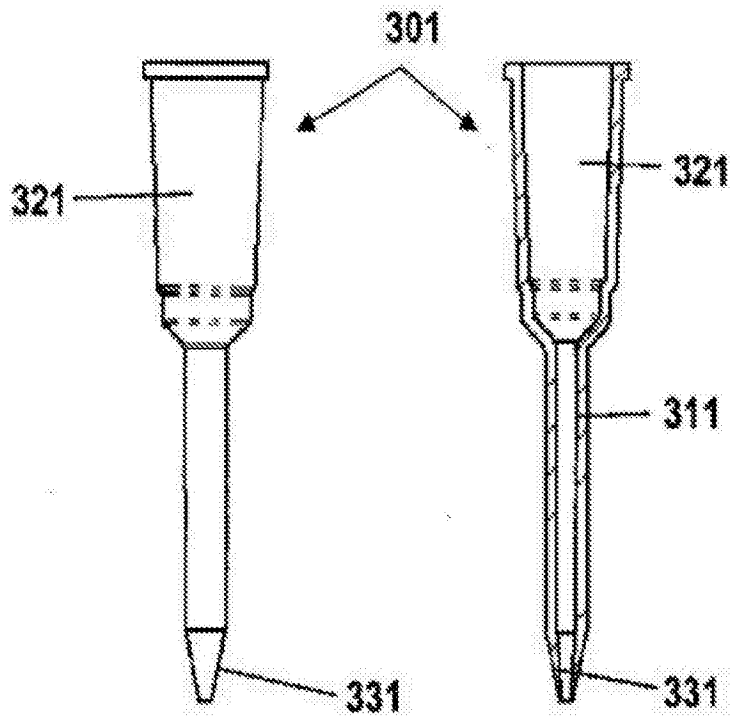


图7B

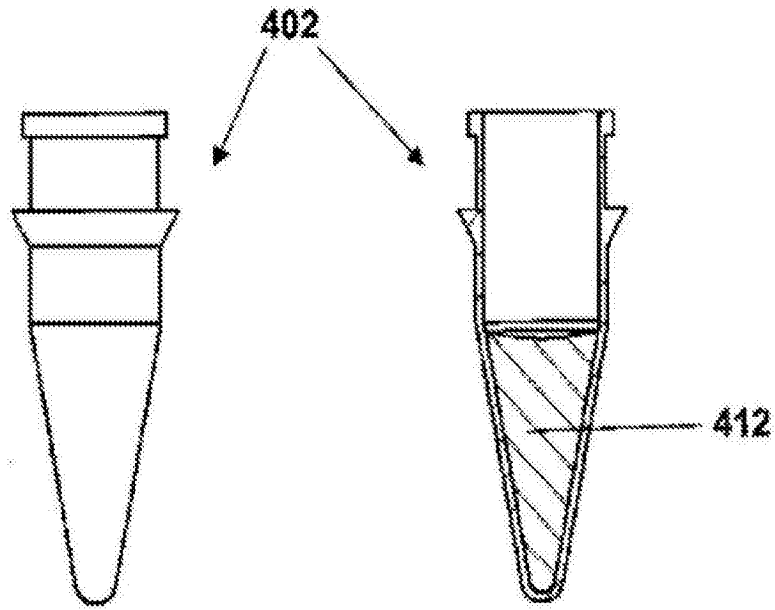


图8A

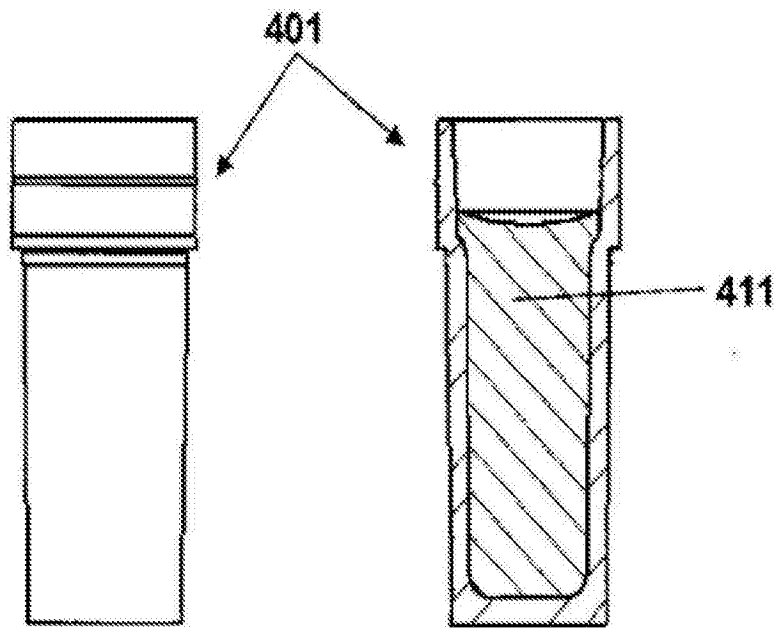


图8B

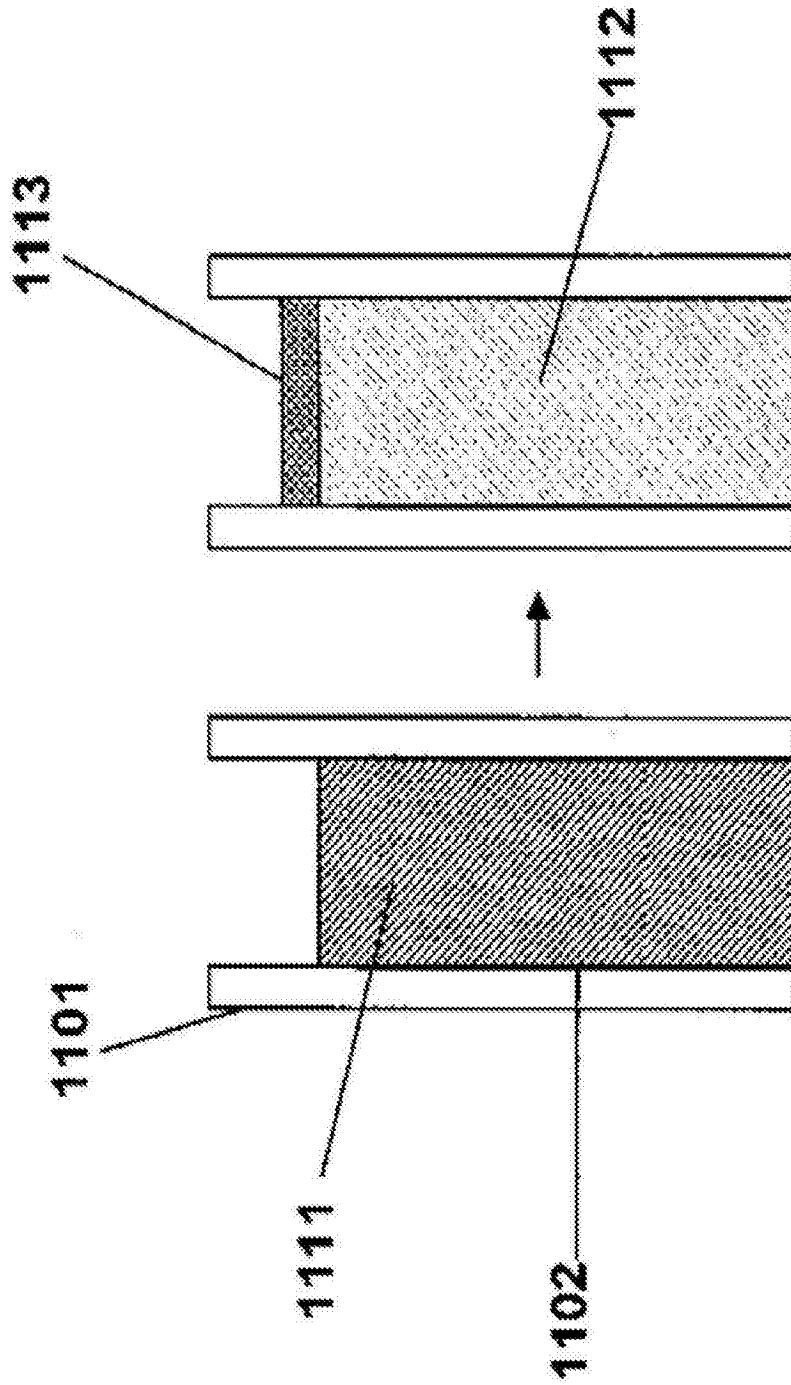


图9

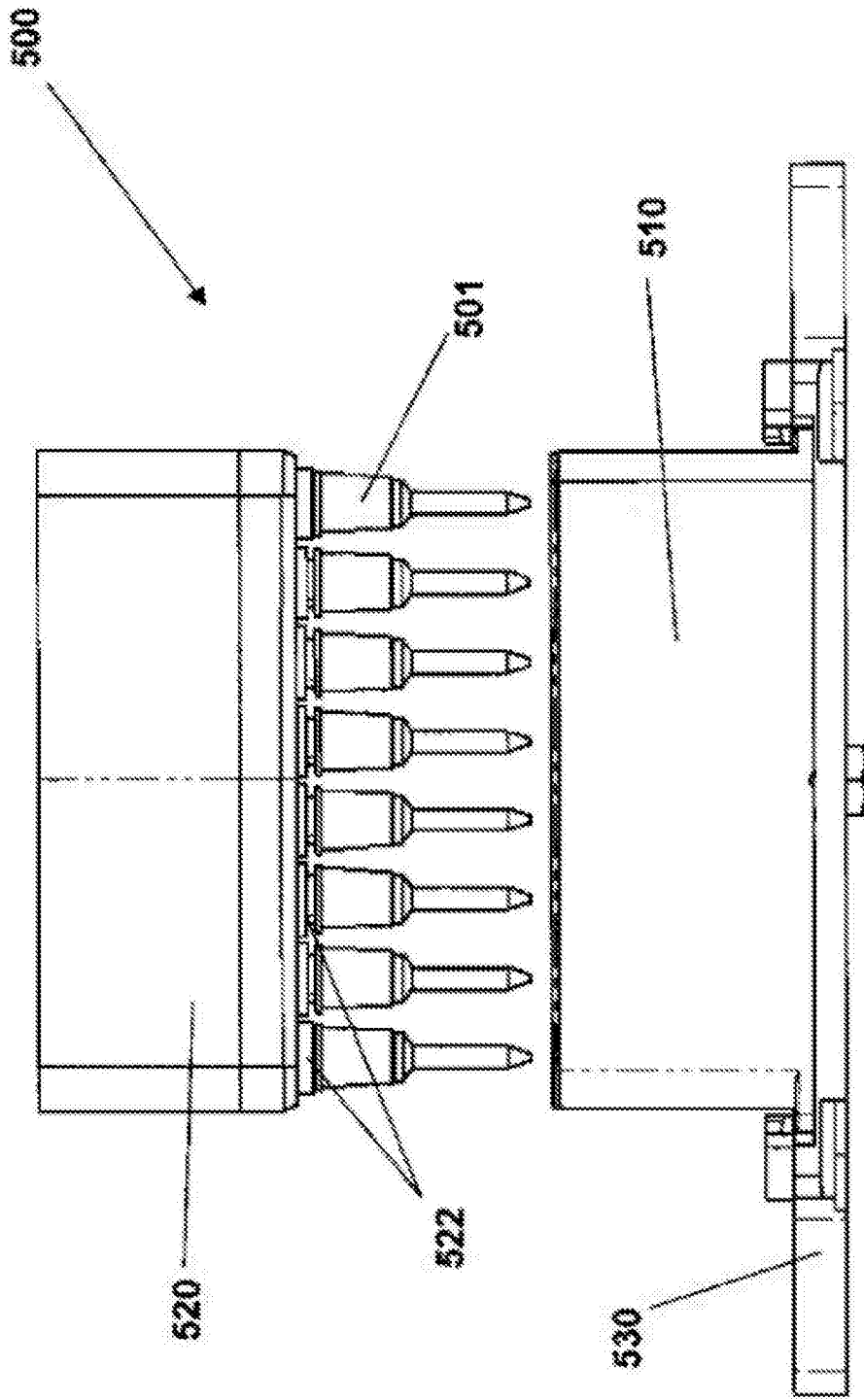


图10

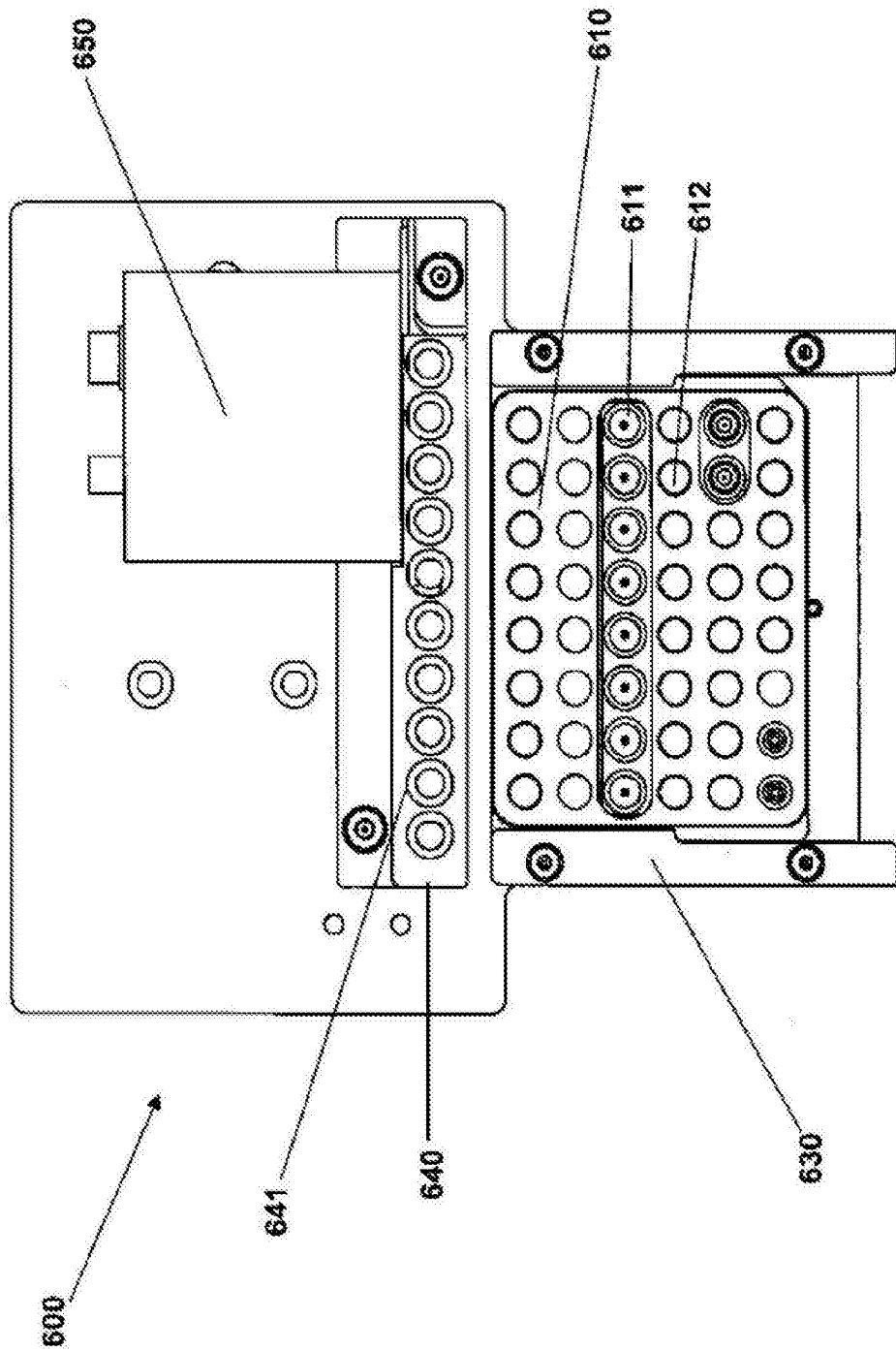


图11

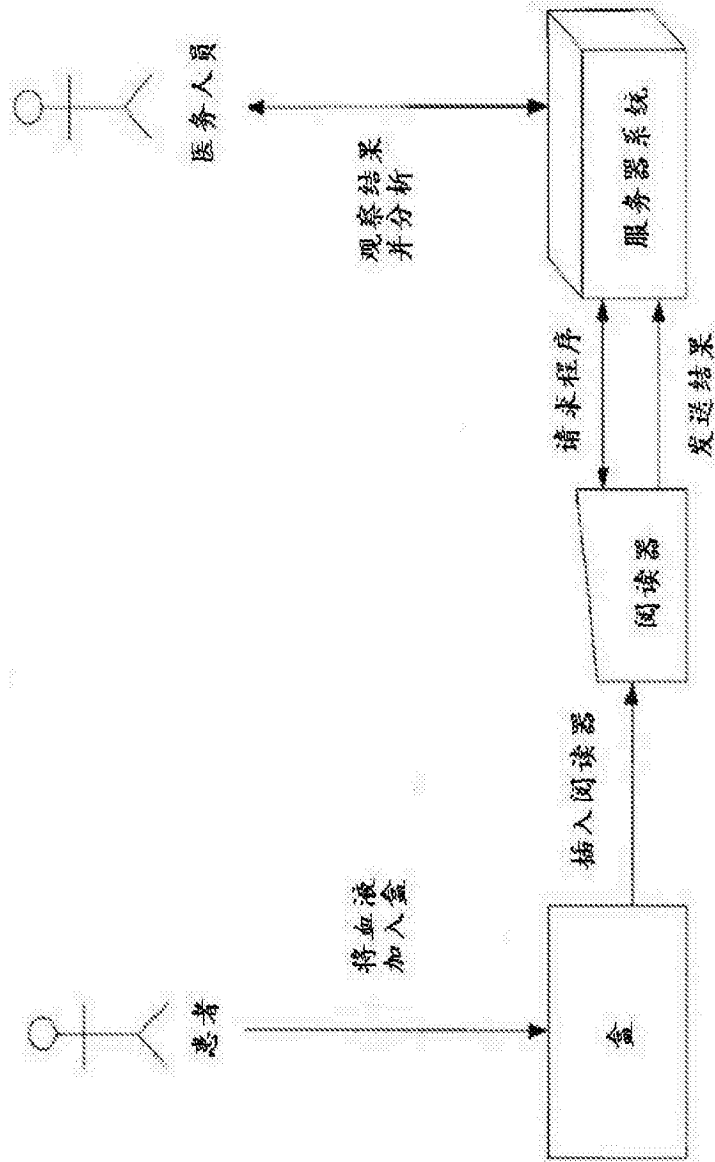


图12

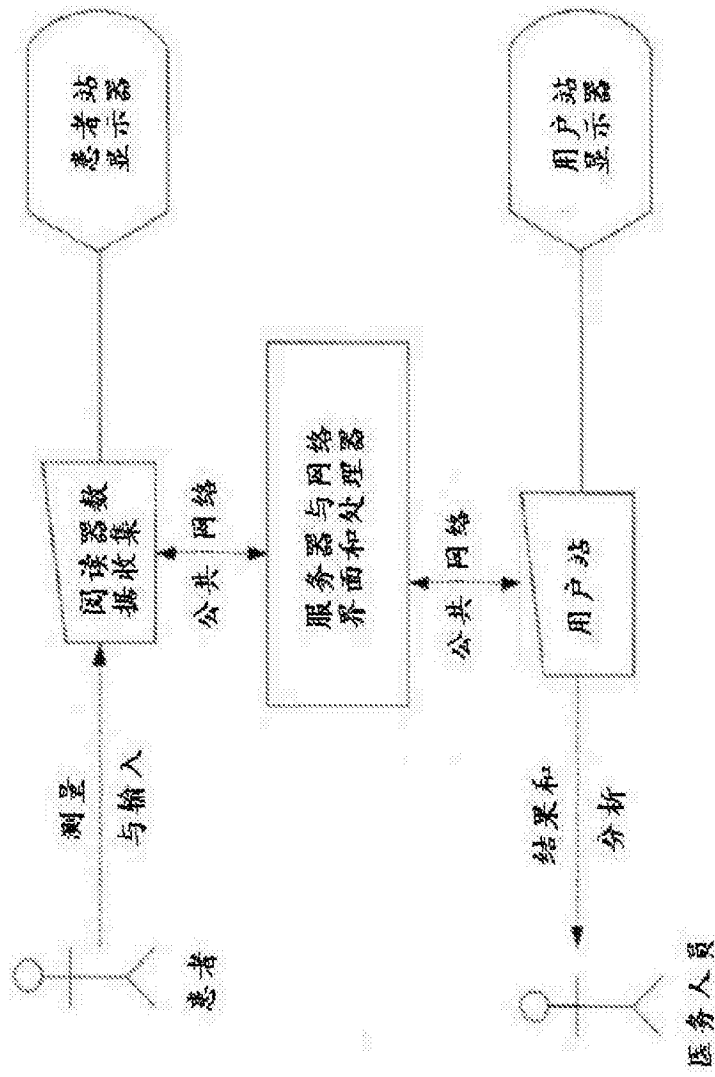


图13

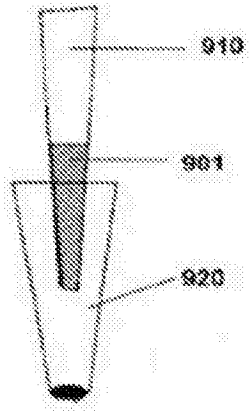


图14A

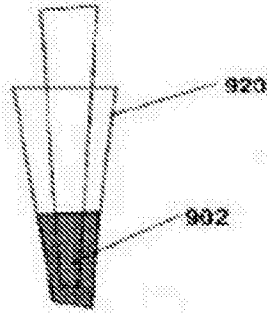


图14B

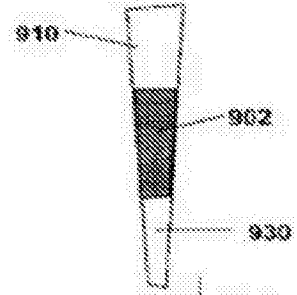


图14C

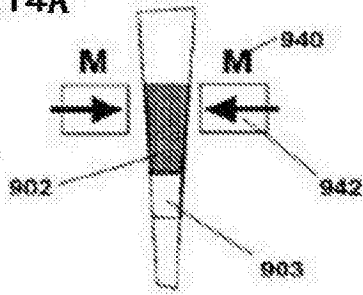


图14D

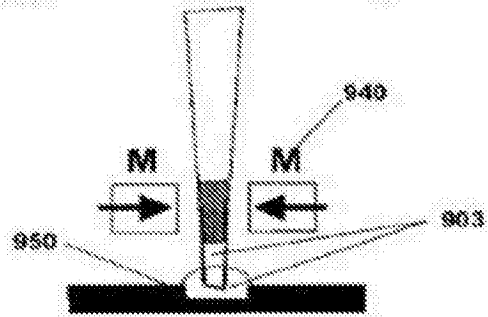


图14E

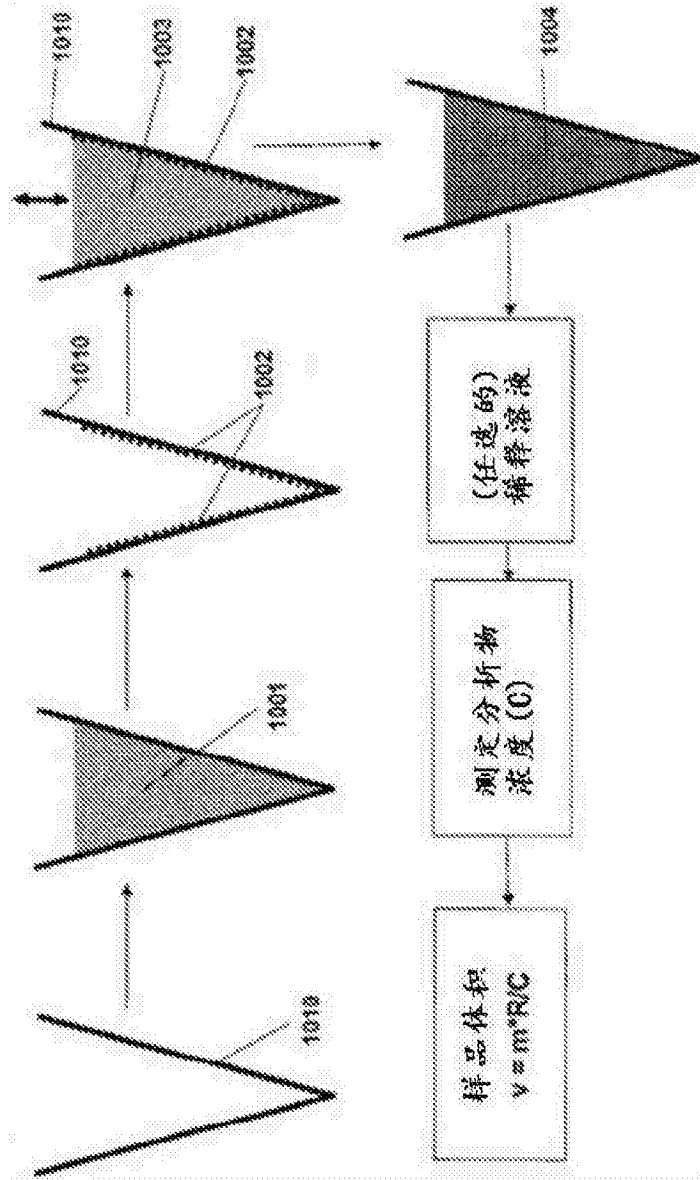


图15

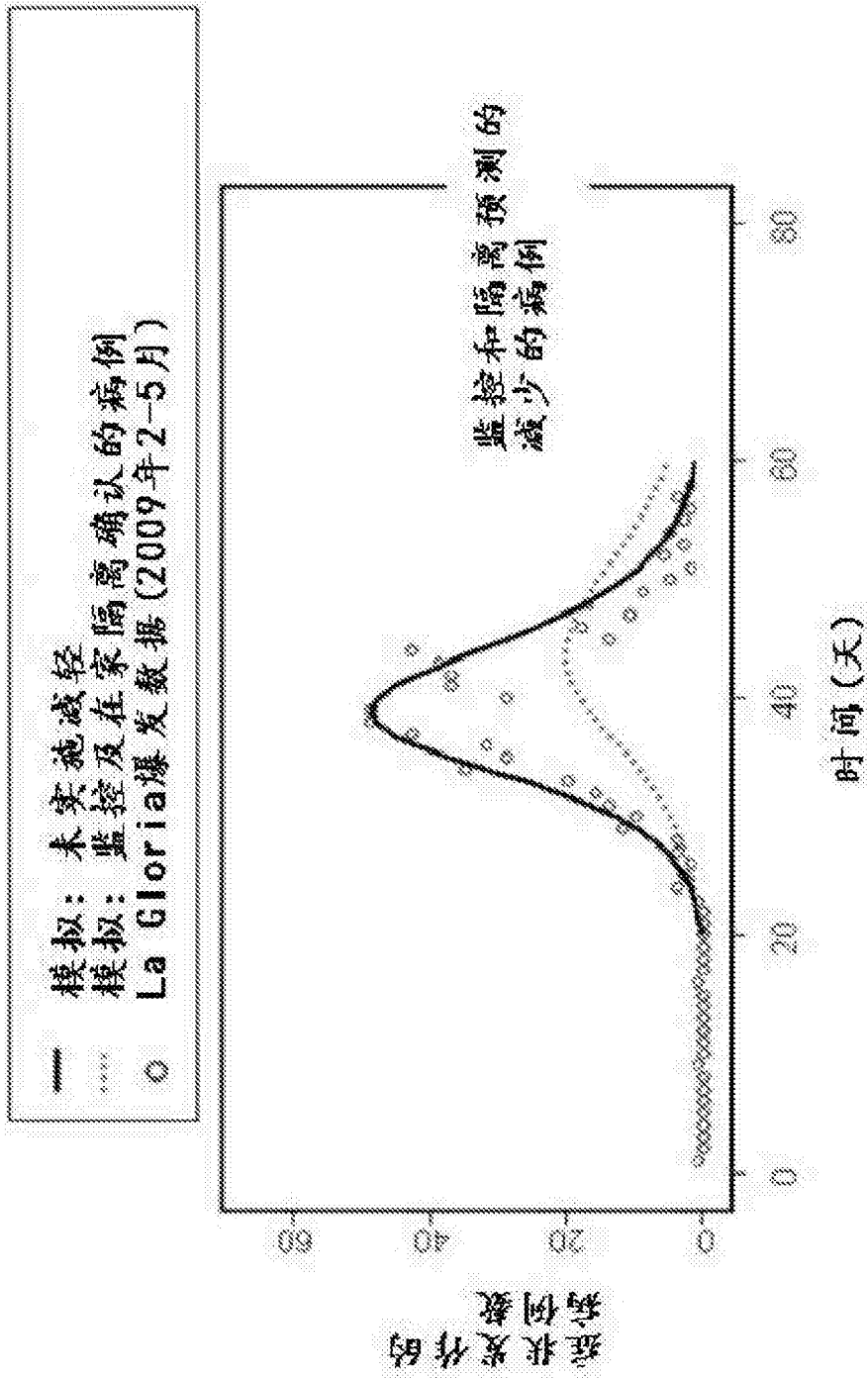


图18

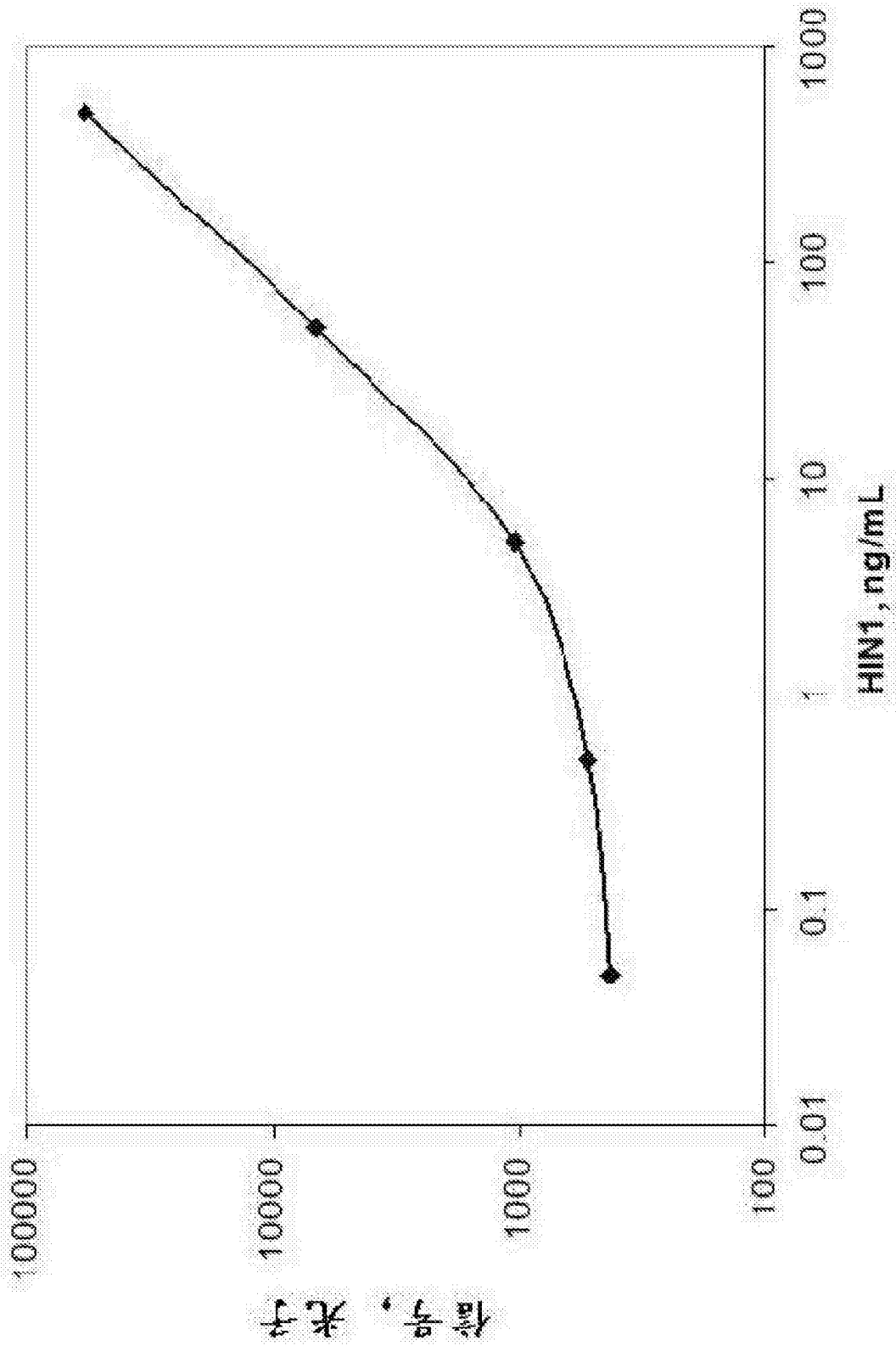


图20A

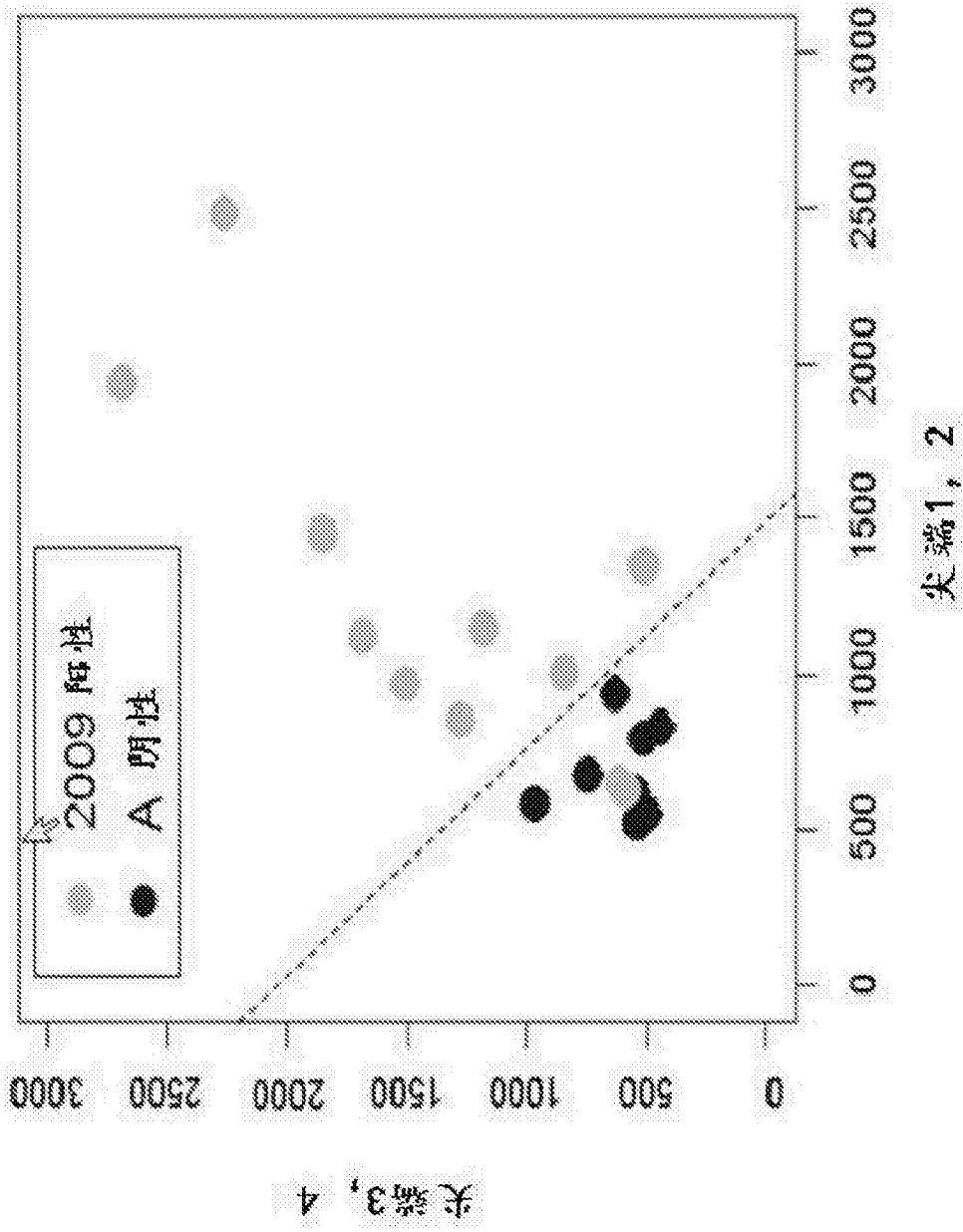


图20B

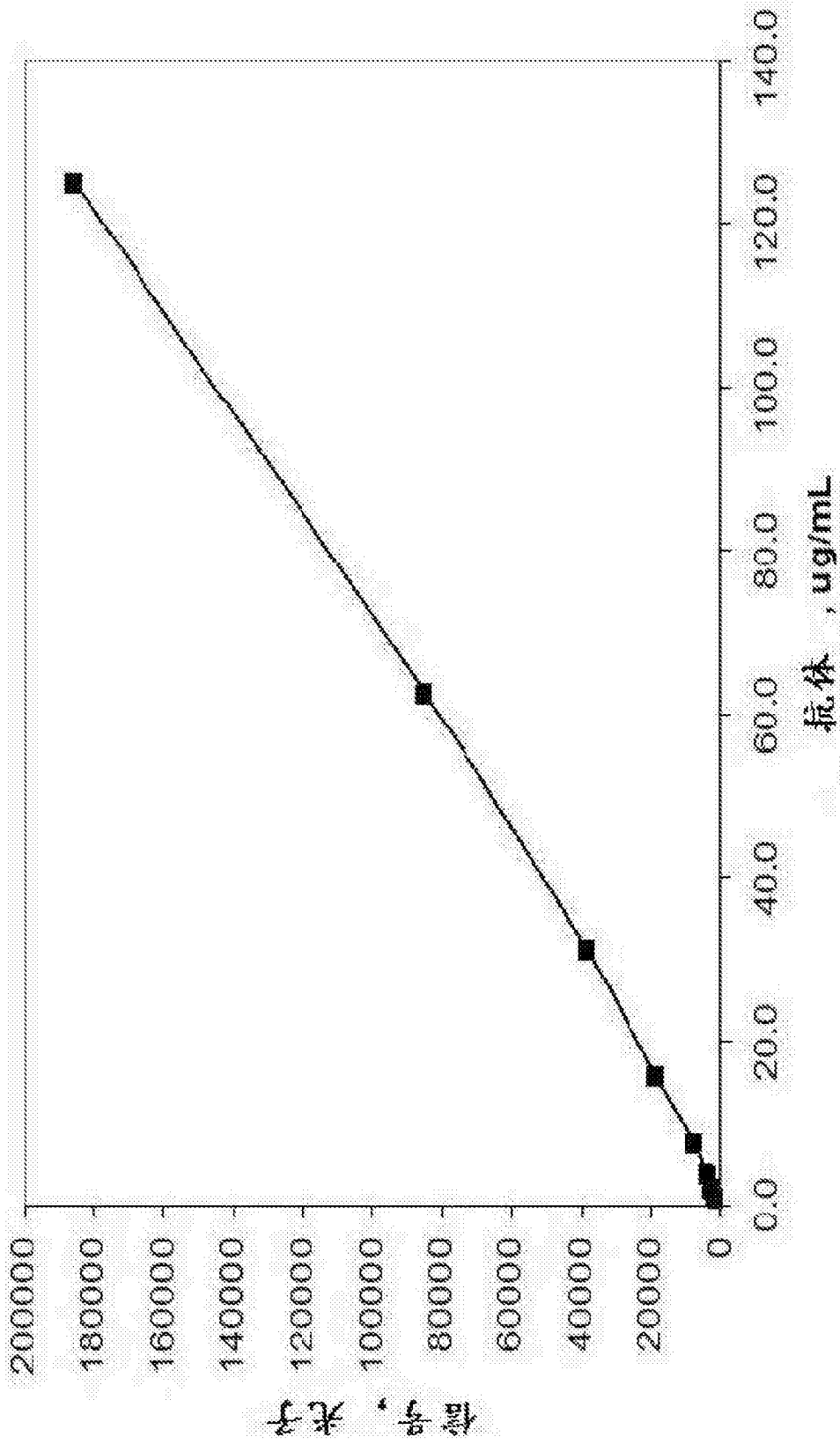


图21

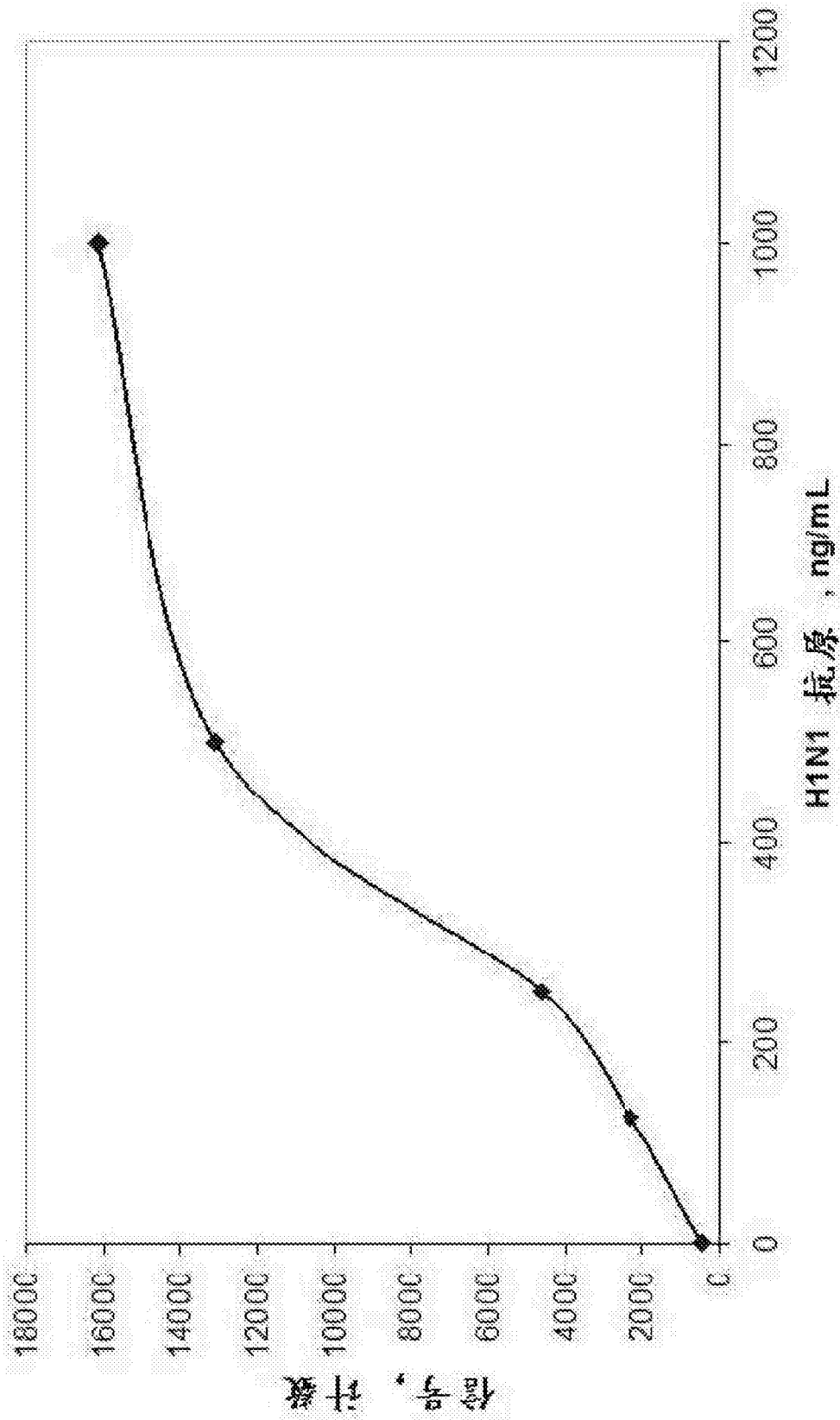


图22A

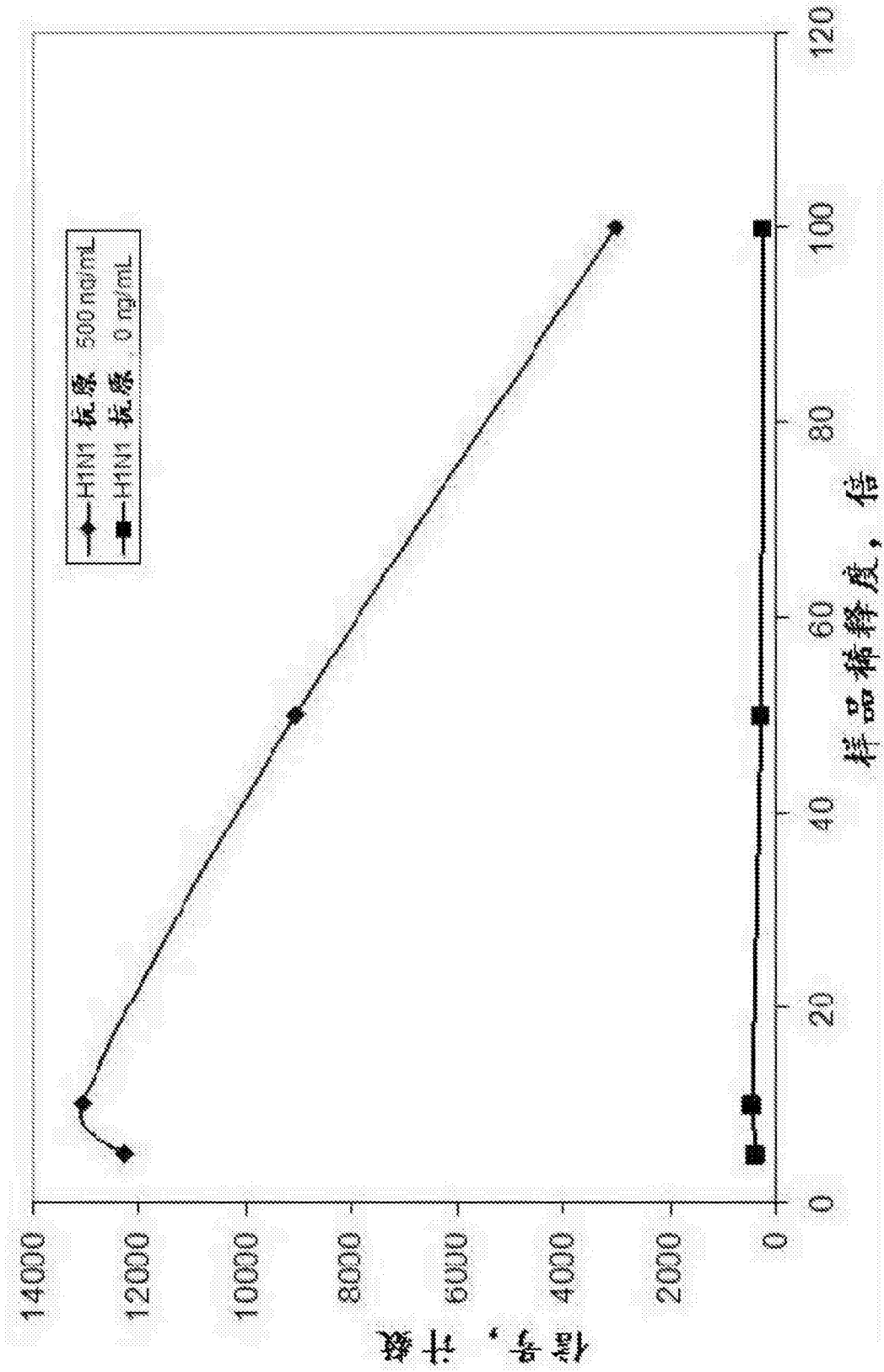


图22B

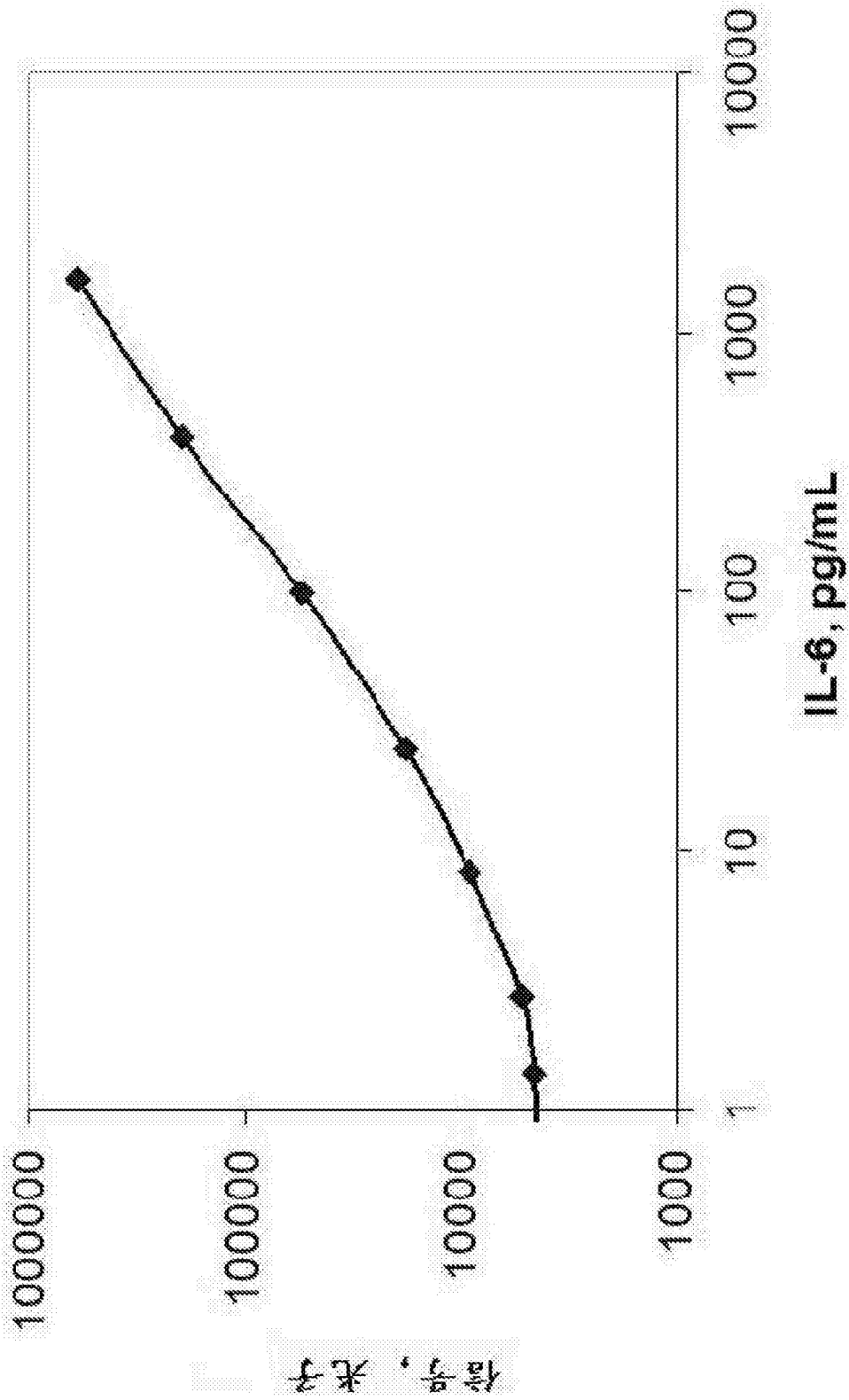


图23

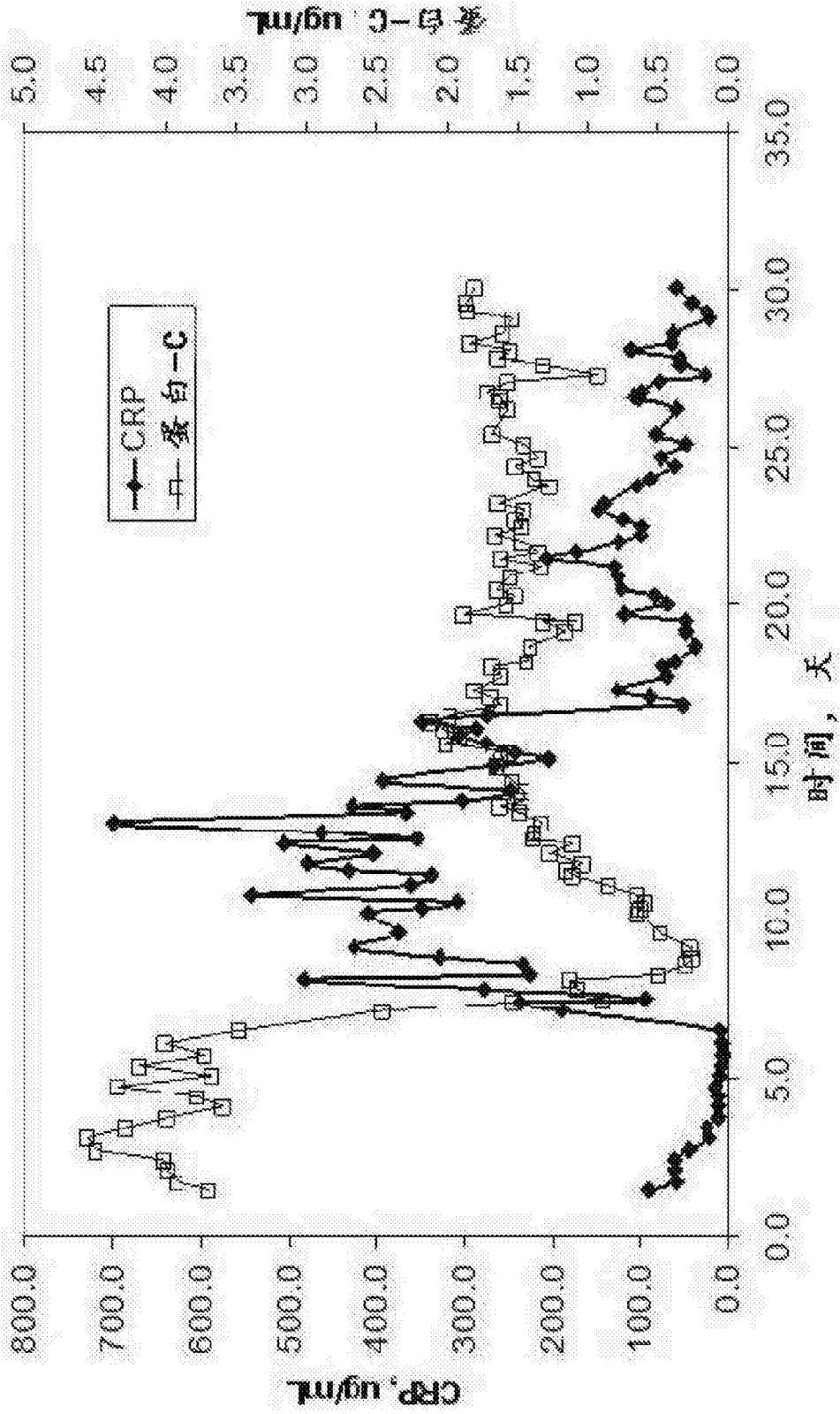


图24

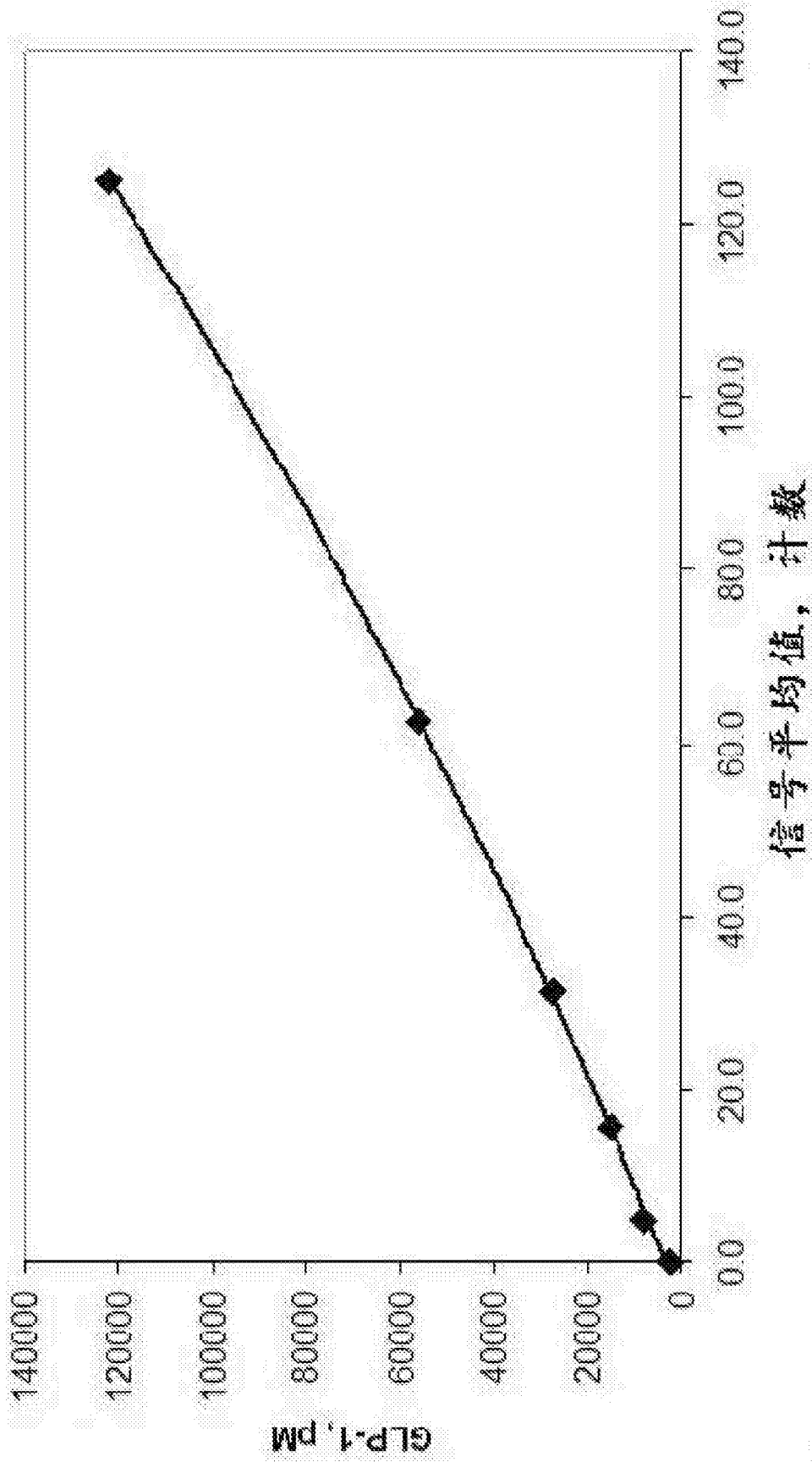


图25

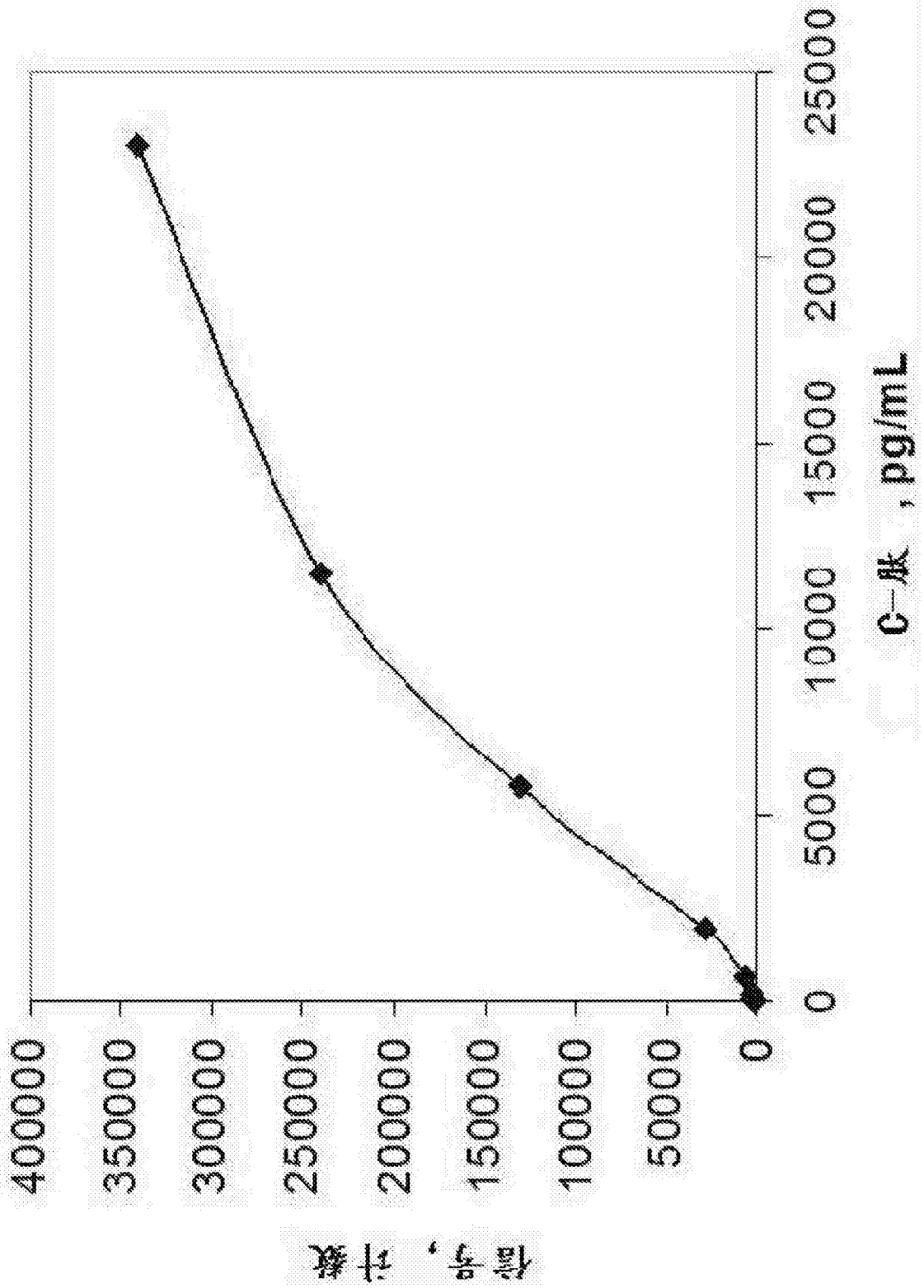


图26

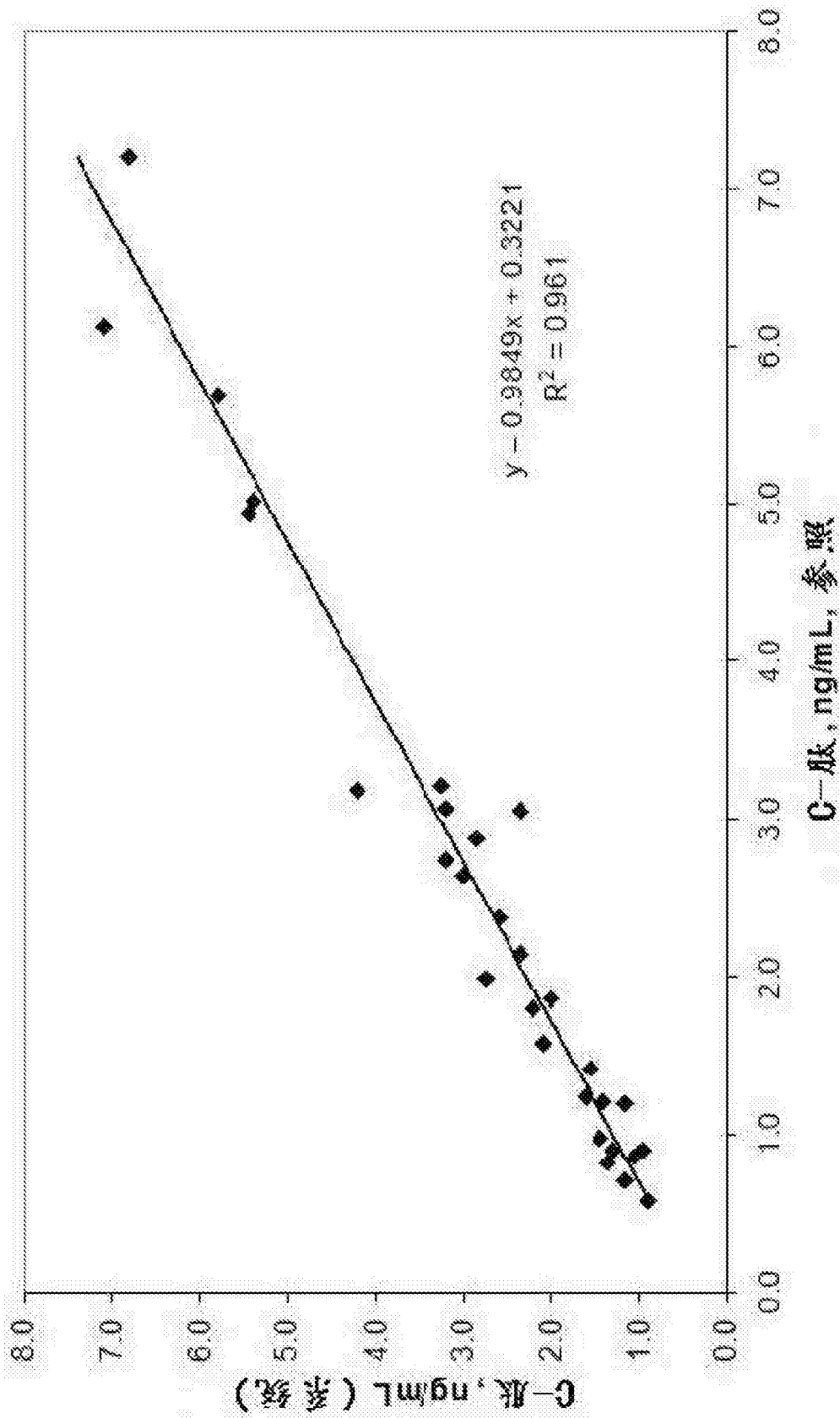


图27

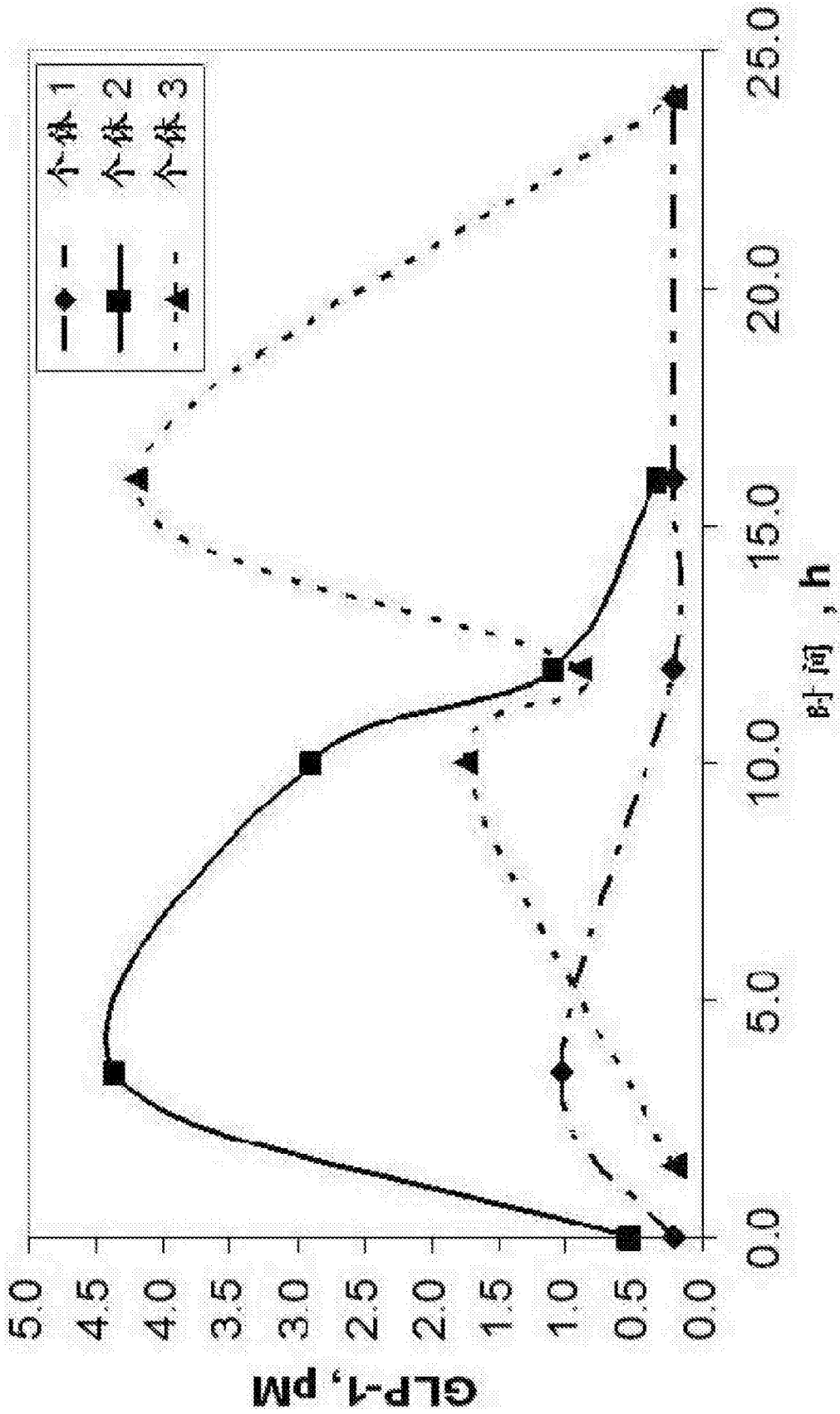


图28A

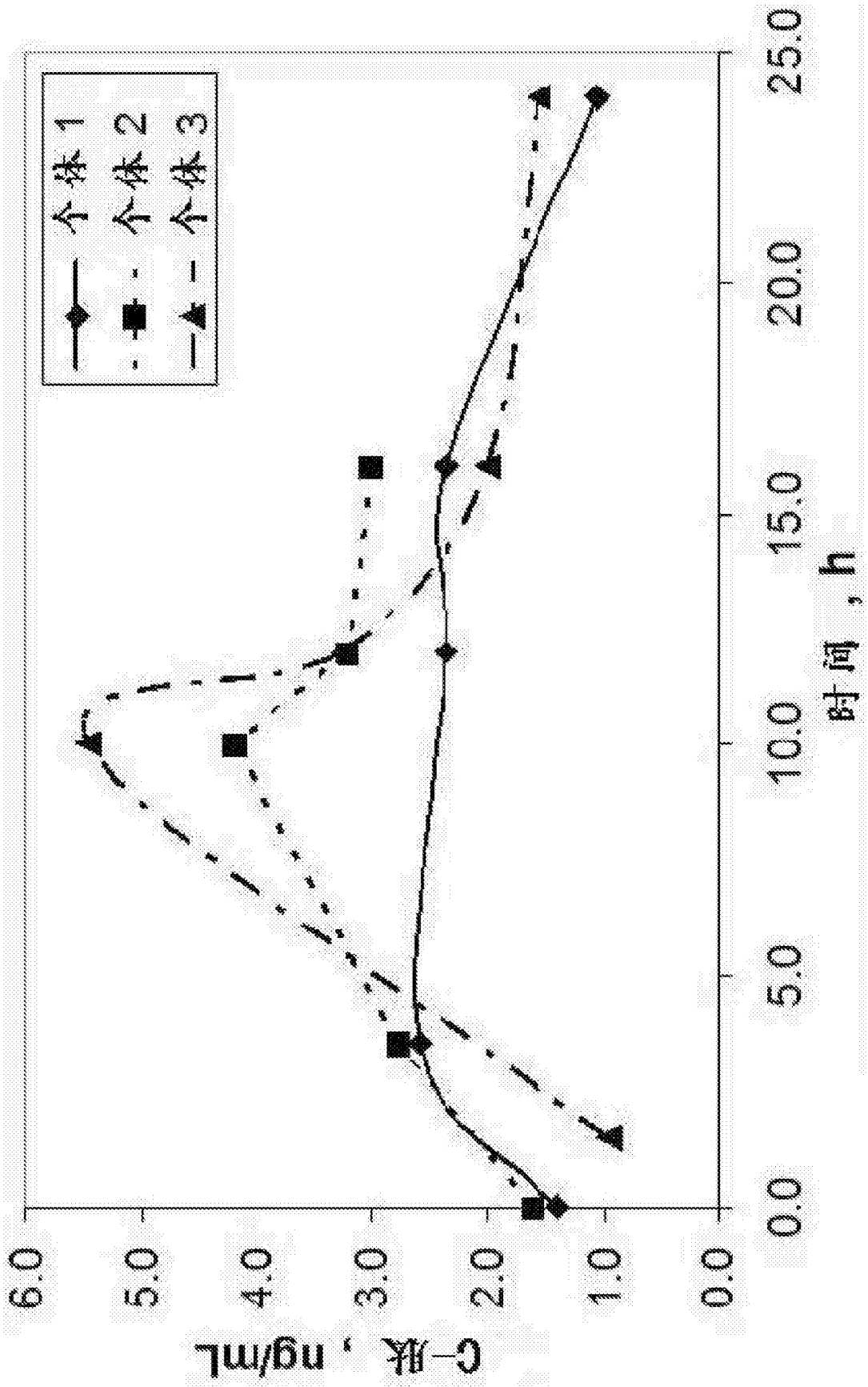


图28B

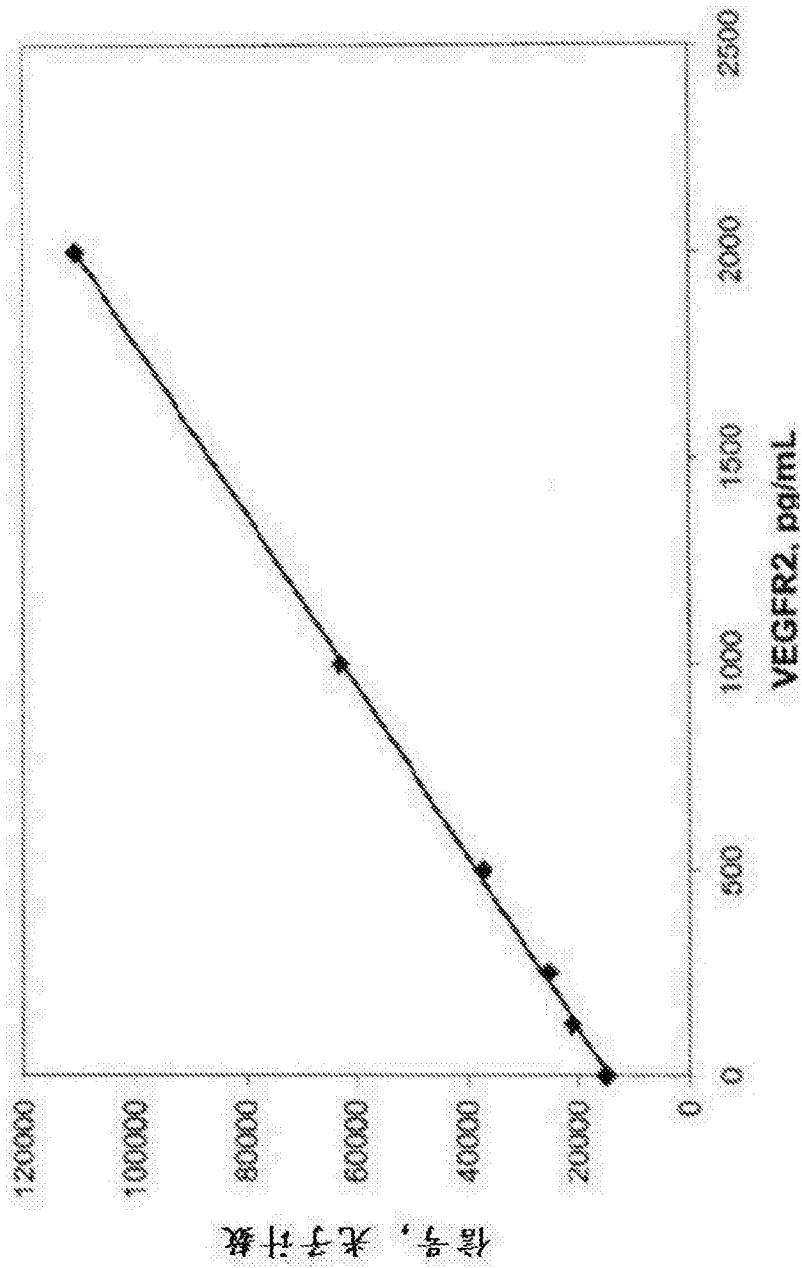


图29

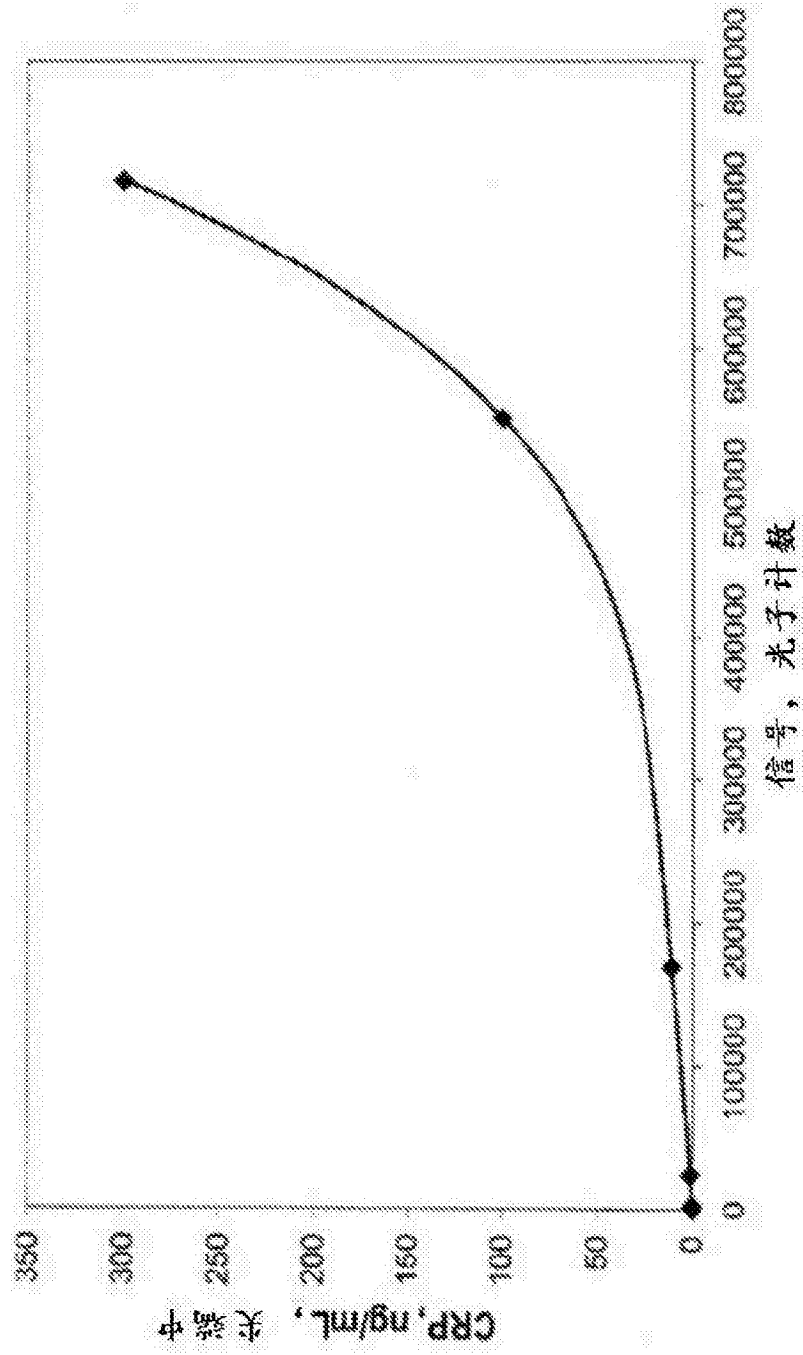


图30

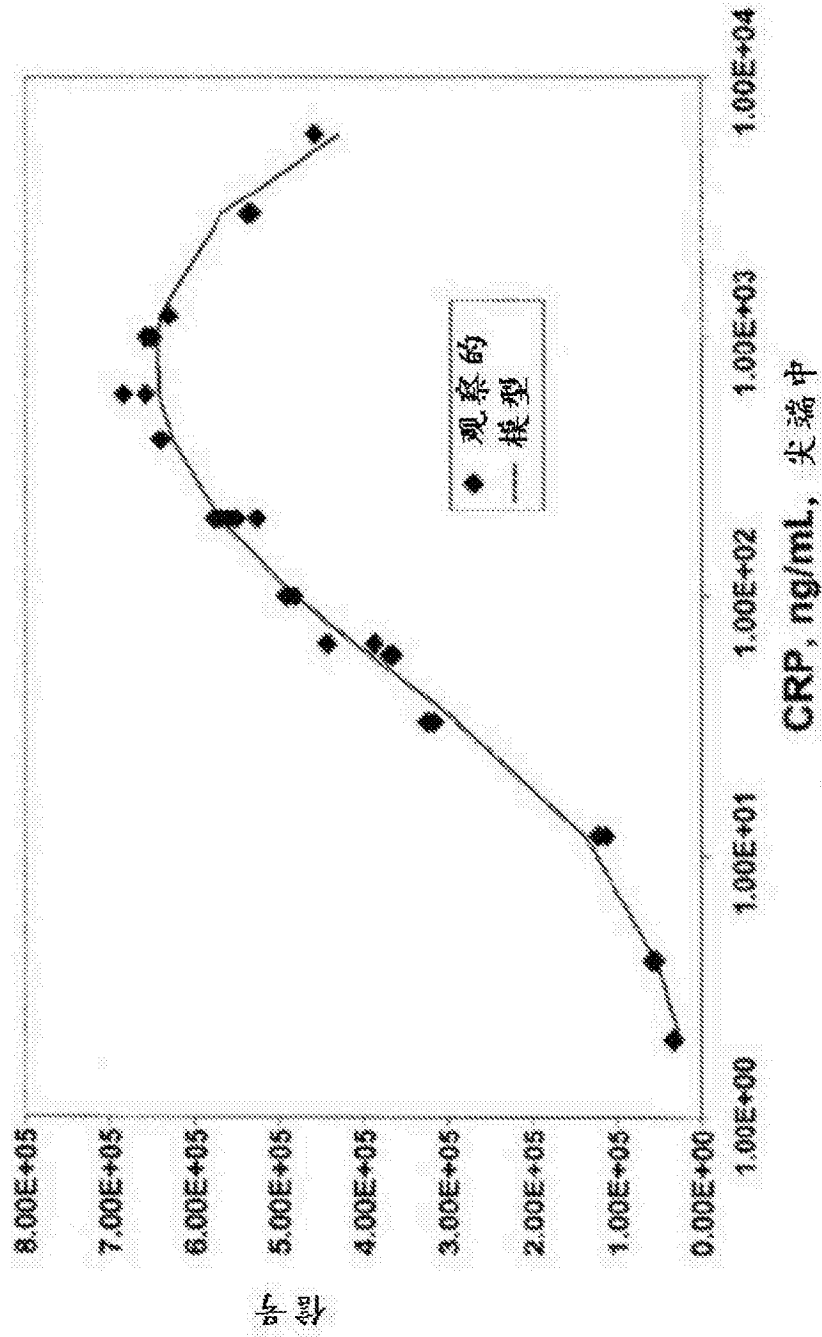


图31

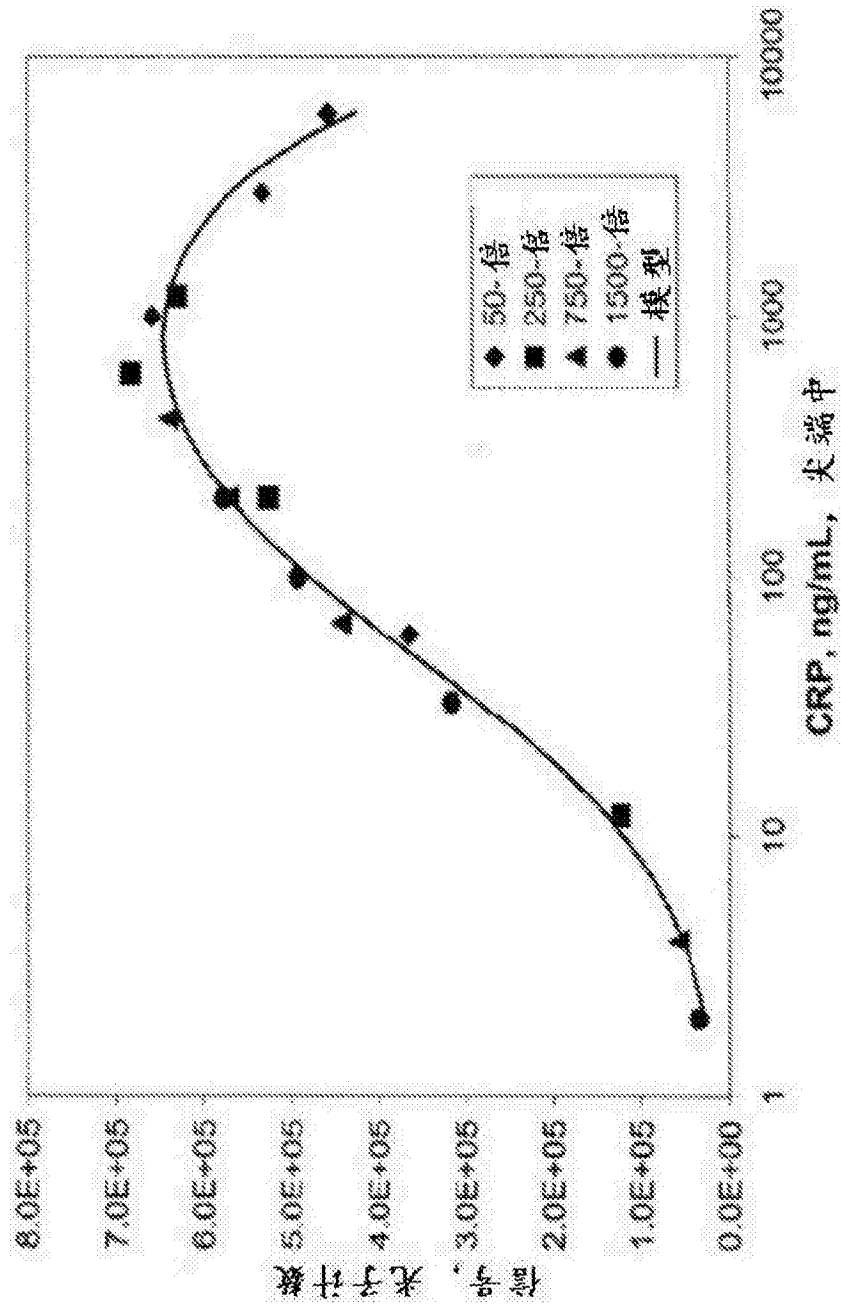


图32

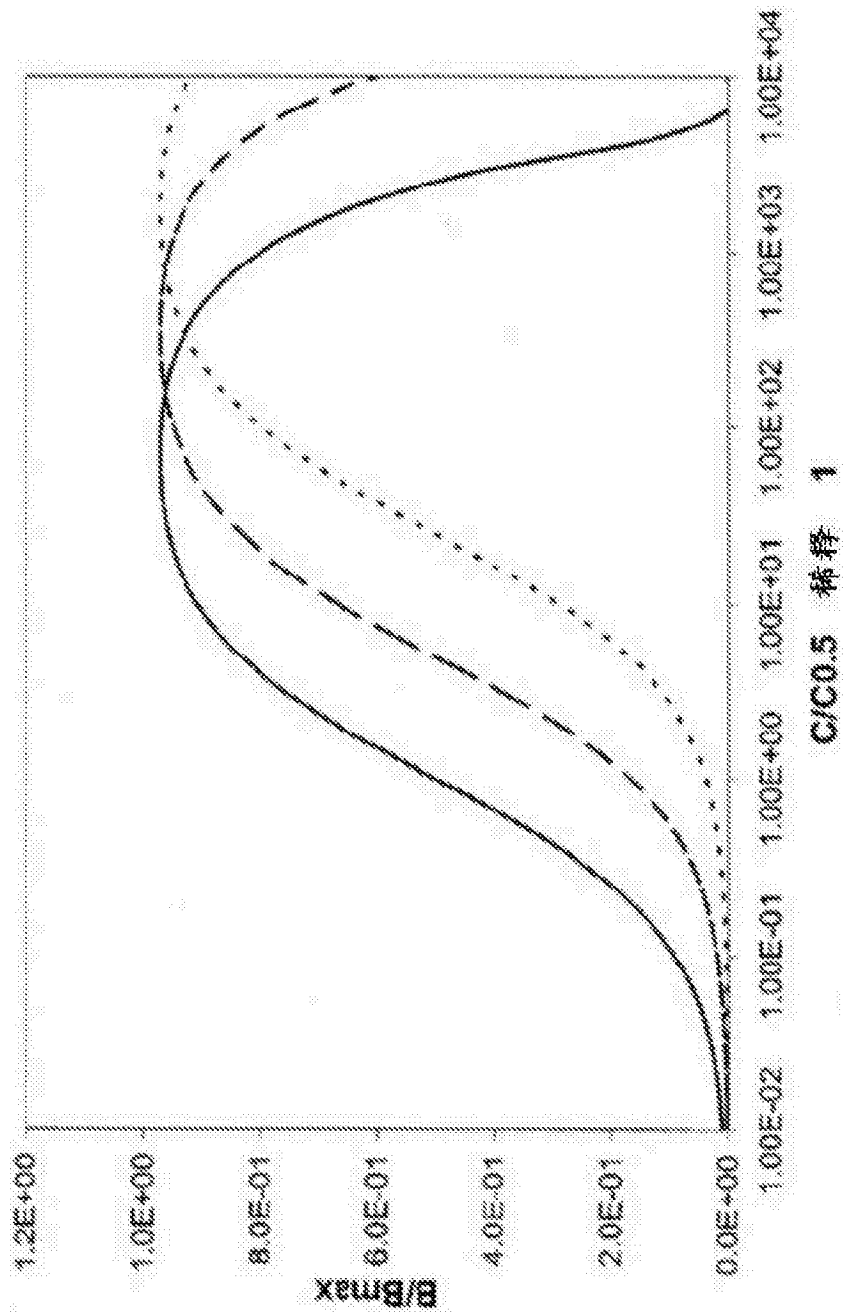


图33

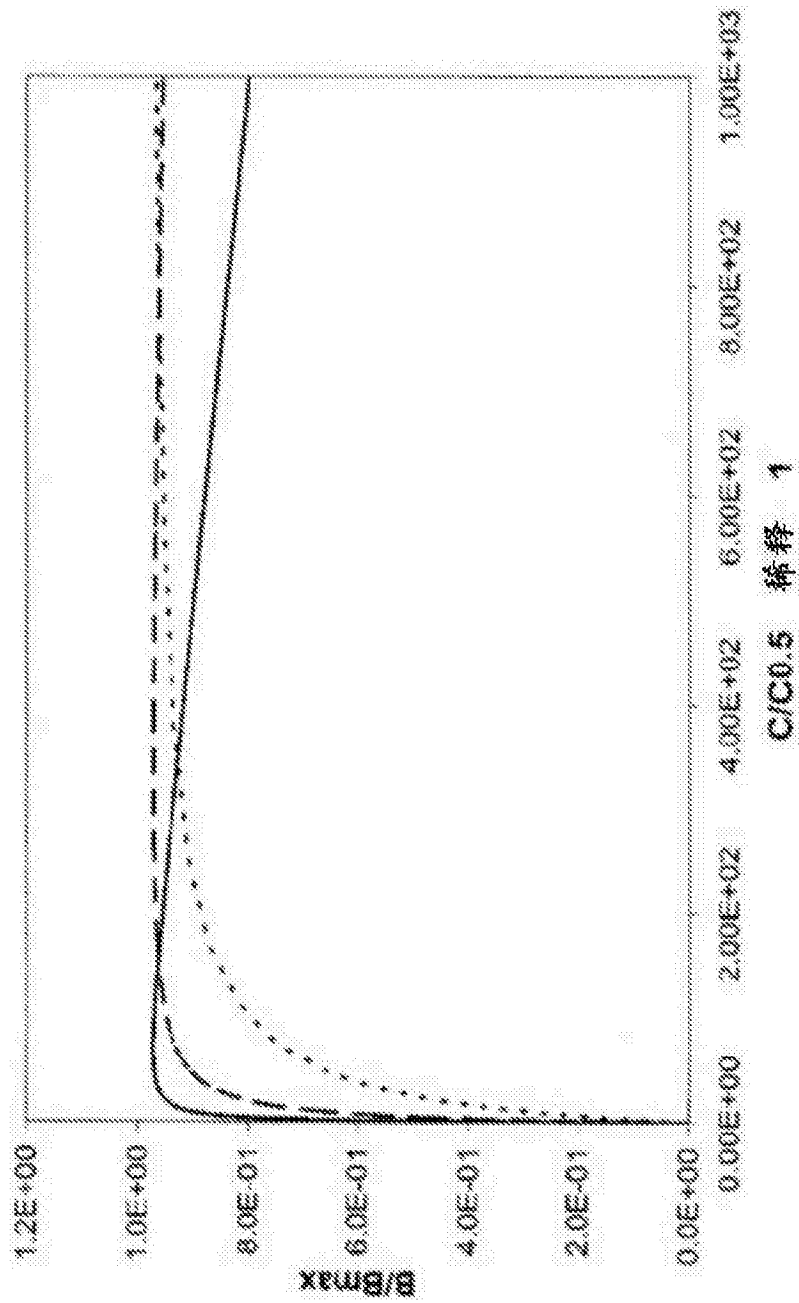


图34

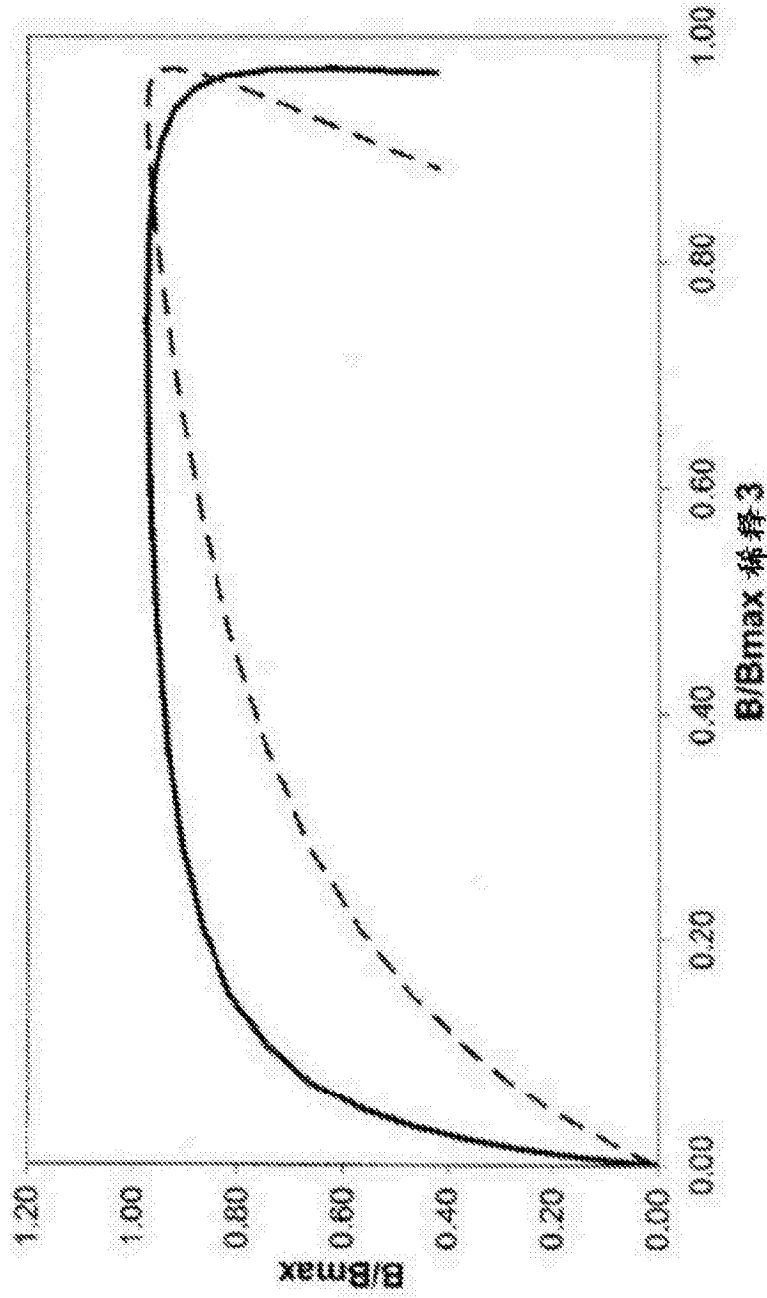


图35

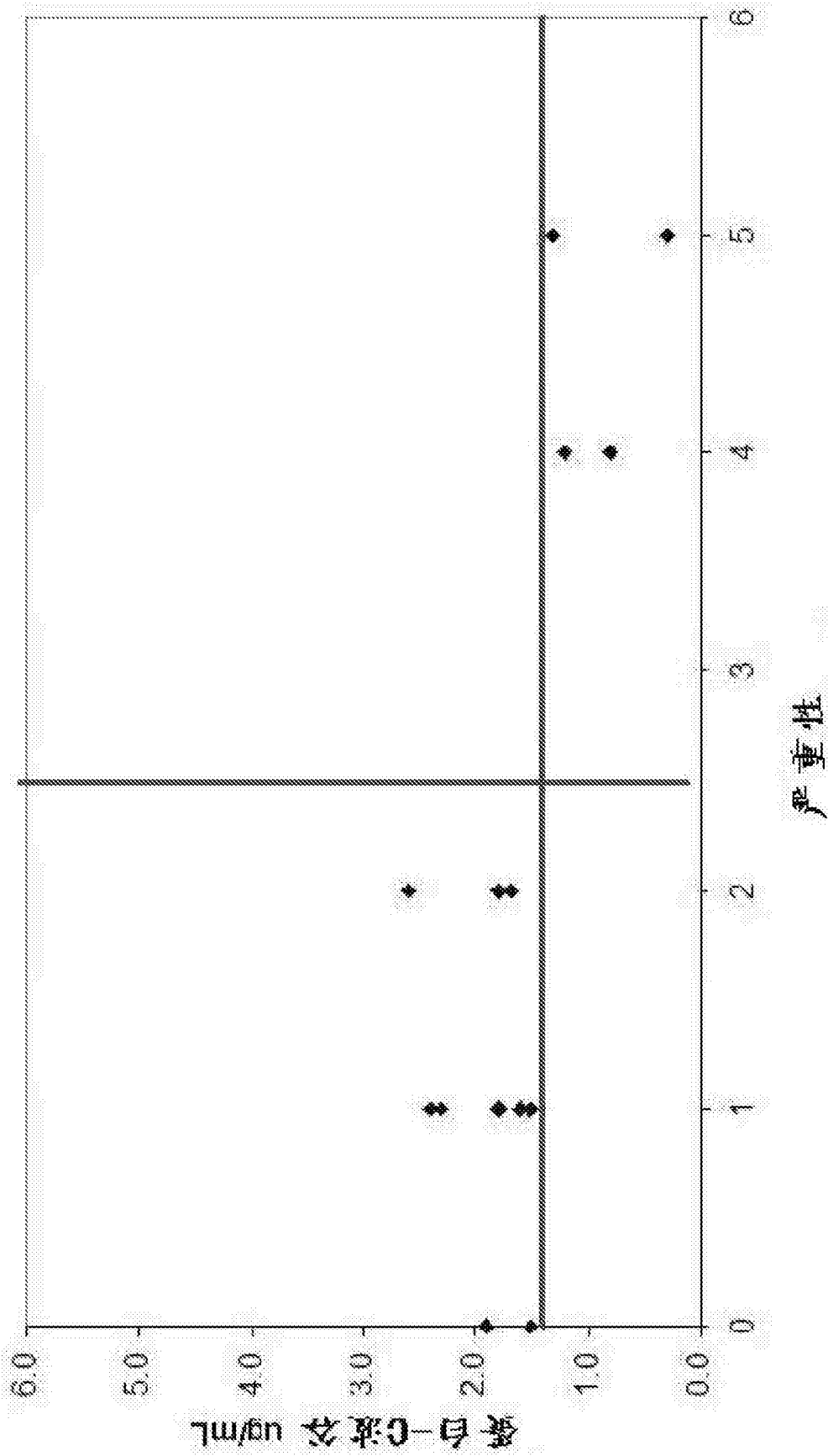


图36B

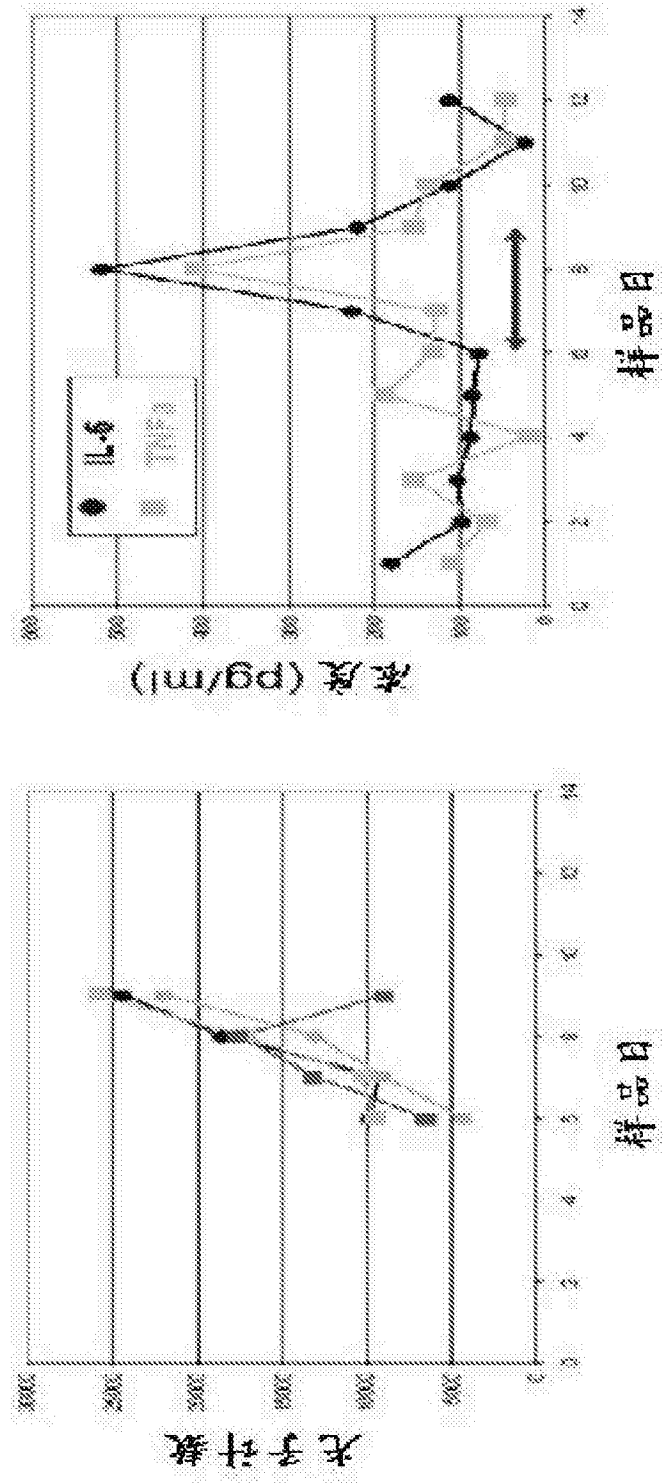


图37