



(21) 申请号 201880059114.X
 (22) 申请日 2018.09.13
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111094981 A
 (43) 申请公布日 2020.05.01
 (30) 优先权数据
 17190913.8 2017.09.13 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.03.12
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2018/074724 2018.09.13
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/053117 EN 2019.03.21
 (73) 专利权人 B.R.A.H.M.S有限公司
 地址 德国亨尼希斯多夫
 (72) 发明人 D·威尔逊
 (74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
 有限公司 11038
 专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.
 G01N 33/569 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 101790687 A, 2010.07.28
 CN 102822675 A, 2012.12.12
 WO 2009019230 A2, 2009.02.12
 CA 2907467 A1, 2014.09.25
 CN 101932572 A, 2010.12.29
 CN 103123359 A, 2013.05.29
 CN 104126125 A, 2014.10.29
 US 2017052203 A1, 2017.02.23
 WO 2010139475 A1, 2010.12.09
 SILVIA ANGELETTI 等. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections.《APMIS》.2015,第123卷第740-748页.
 雷艳梅;周潇;马建国;罗浩元.降钙素原联合肾上腺髓质素前体中段肽在脓毒症诊断中的应用.广东医学.2017,(第09期),第1383-1385页.

审查员 石维平

权利要求书2页 说明书71页

(54) 发明名称
 PCT和PRO-ADM作为监测抗生素治疗的标记物

(57) 摘要
 本发明涉及一种在患有感染性疾病并接受一种或多种抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法。特别地,该方法包括从所述患者分离第一样品,在分离所述第一样品并开始抗生素治疗后从所述患者分离第二样品,测定所述第一样品和所述第二样品中降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及测定至少第二样品中的肾上腺髓质素前体(proADM)或其片段的水平,其中在所述第一样品和第二样品中PCT或其片段的水平,以及在所述第二样品中proADM

或其片段的水平,指示是否需要改变一种或多种抗生素治疗。在本发明的优选实施例中,该方法还包括测定所述第一样品和所述第二样品中proADM或其片段的水平。在本发明的优选实施例中,所述第一样品和第二样品之间proADM和PCT水平的变化指示需要改变或维持所述抗生素治疗。此外,本发明还涉及一种用于实施本发明方法的试剂盒。

1. 用于测定患有严重脓毒症或脓毒性休克的危重患者的样品中肾上腺髓质素前体中段肽 (MR-proADM) 的水平的检测试剂在制备用于治疗监测的方法的试剂盒中的用途, 所述方法包括

提供从所述患者分离的第一样品,

提供在分离所述第一样品并开始抗生素治疗之后的时间点从所述患者分离的第二样品,

测定所述第一样品和所述第二样品中降钙素原 (PCT) 的水平, 以及

测定至少所述第二样品中的MR-proADM的水平,

其中

i. 将所述第一样品和第二样品中PCT的水平与参比水平比较和/或将所述第一样品和第二样品中PCT的水平相互比较, 以确定与所述第一样品相比, 所述第二样品中PCT的水平变化, 以及

ii. 将所述第二样品以及第一样品中MR-proADM的水平与参比水平比较和/或将所述第一样品和第二样品中MR-proADM的水平相互比较以确定与所述第一样品相比所述第二样品中MR-proADM的水平变化, 或者将至少所述第二样品中MR-proADM的水平与参比水平比较;

其中所述第一样品和第二样品中PCT的水平以及所述第二样品中MR-proADM的水平指示是否需要改变使用一种或多种抗生素的治疗,

其中:

(a) 与所述第一样品相比所述第二样品中PCT水平更低, 并且所述第二样品中MR-proADM为高严重性水平; 或者

(b) 与所述第一样品相比所述第二样品中PCT水平更低, 并且与所述第一样品相比所述第二样品中MR-proADM的严重性水平升高,

则指示需要改变使用所述一种或多种抗生素的治疗,

其中MR-proADM的低严重性水平为低于2.7nmol/l,

MR-proADM的中等严重性水平为高于2.7nmol/l且低于10.9nmol/l, 以及

MR-proADM的高严重性水平为高于10.9nmol/l。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中在确定所述患者中感染性疾病的症状时分离所述第一样品, 并且在最初确定所述症状并开始抗生素治疗后分离所述第二样品。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途, 其中所述第二样品中MR-proADM的严重性水平升高是从低严重性水平升高至中等或高严重性水平, 或从中等严重性水平升高至高严重性水平。

4. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途, 其中,

与所述第一样品相比所述第二样品中PCT的水平升高, 并且所述第二样品中MR-proADM为低严重性水平,

则指示不需要改变所述一种或多种抗生素。

5. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途, 其中,

与所述第一样品相比, 所述第二样品中PCT水平降低超过50%, 并且与所述第一样品中的MR-proADM的低严重性水平相比, 所述第二样品中的MR-proADM的中等严重性水平,

则指示需要改变所述一种或多种抗生素。

6. 根据权利要求1至2中任一项所述的用途,其中

与所述第一样品相比,所述第二样品中PCT水平降低少于50%,并且与所述第一样品中的MR-proADM的中等严重性水平相比,所述第二样品中的MR-proADM的高严重性水平,则指示需要改变所述一种或多种抗生素。

7. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途,其中所述第一样品和所述第二样品选自血液样品、血清样品、血浆样品和/或尿液样品组成的组。

8. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途,其中所述方法还包括

测定所述第一样品和所述第二样品中至少一种其他生物标记物的水平,其中所述第一样品和所述第二样品中至少一种其他生物标记物的水平,以及所述第二样品中MR-proADM的水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述其他生物标记物是乳酸和/或C反应蛋白。

10. 根据权利要求1-2中任一项所述的用途,所述方法还包括

在分离所述第一样品的时间点和分离所述第二样品的时间点确定至少一个临床评分,其中在分离所述第一样品和所述第二样品的所述时间点的所述至少一个临床评分,以及所述第二样品中MR-proADM的所述水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述至少一个临床评分为SOFA、APACHE II和/或SAPS II。

PCT和PRO-ADM作为监测抗生素治疗的标记物

[0001] 本发明涉及一种在患有感染性疾病并接受一种或多种抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法。特别地,该方法包括从所述患者分离第一样品,在分离第一样品并开始抗生素治疗后从所述患者分离第二样品,测定第一样品和第二样品中降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及测定至少第二样品中的肾上腺髓质素前体(proADM)或其片段的水平,其中在所述第一样品和第二样品中的PCT或其片段的水平,以及在第二样品中的proADM或其片段的水平,指示是否需要改变一种或多种抗生素的治疗在本发明的优选实施例中,该方法还包括测定第一样品和第二样品中proADM或其片段的水平。在本发明的优选实施例中,第一样品和第二样品之间proADM和PCT水平的变化指示需要改变或维持抗生素治疗。此外,本发明还涉及一种用于实施本发明方法的试剂盒。

背景技术

[0002] 尽管诊断和预防措施已有显著改善,但脓毒症的发病率在住院患者中仍持续快速上升(1),死亡率在10%至54%之间,这取决于疾病严重程度水平、所用器官功能不全的定义和国家特定发病率(2、3)。因此,就总体病理生理学宿主反应而言,对感染负荷和疾病严重程度两者的早期和准确评估在脓毒症的早期阶段是至关重要的,以便作出关于诊断测试和治疗策略的迅速和可靠的决定,以及在后期阶段可靠地指导患者管理、治疗监测、存在临床恢复时的出院决定。

[0003] 因此令人惊讶的是,目前尚无针对脓毒症的黄金标准诊断测试(4)。降钙素原(PCT)的使用已通过抗生素指导领域的观察和干预数据部分地满足了在感染负荷评估方面尚未满足的需求(5-7)。然而,尚未显示对疾病严重程度的准确测量。

[0004] 因此,已经提出了许多生物标记物和临床评分,包含使用严重程度评分,例如序贯器官衰竭估计(SOFA)、急性生理和慢性健康评估(APACHE) II和简化急性生理(SAPS) II评分,然而,由于与每个评分相关的相对高的复杂性和时间资源要求,这些很少每天以常规方式计算。新生物标记物的使用可以满足这种尚未满足的临床需要,然而很少(如果有)成功地将其纳入广泛的临床常规(8)。

[0005] 在这些生物标记物中,中位肾上腺髓质素前体(MR-proADM)(一种由多种组织产生的肽,以稳定微循环并防止内皮通透性和随后的器官衰竭(9-16))已经显示出相当可观的前景,特别是在脓毒症(17)、下呼吸道感染(18-21)、肺移植(22)和胸外科(23)领域。实际上,内皮和微循环被广泛认为在对脓毒症的病理生理学宿主反应中起着重要作用(24、25),其在每个重要器官内调节和分布血流(25),因此与个别器官功能不全的评分相比,其可提供关于一般宿主反应的严重程度替代指标。

[0006] 因此,本发明采用一系列生物标记物(PCT、乳酸、C反应蛋白、MR-proADM)和临床评分(SOFA、APACHE II和SAPS II),以便(i)在诊断后的短时间内,例如在诊断的24小时内,和在ICU治疗的最初十天内,进行疾病严重程度的准确评估,(ii)鉴定有资格早期ICU移出至降级环境的低危患者,以及(iii)鉴定尽管减少了感染量,但仍处于死亡率或其他不良事件的较高或不断升高的风险并且可能需要紧急的附加诊断和治疗干预的患者。

[0007] 因此,MR-proADM可用作鉴定可能需要替代诊断和治疗干预的高严重程度患者,例如抗生素治疗的改变,以及低严重程度患者,这些患者可能有资格在没有ICU特定疗法和/或继续使用相同的抗生素治疗的情况下有资格进行早期ICU移出。

[0008] 在治疗患有感染性疾病的患者(如脓毒症患者)的领域中,需要在开始治疗后用于治疗监测的其他手段,以及用于抗生素治疗指导、分层和/或控制的手段。

发明内容

[0009] 鉴于现有技术中的困难,本发明所要解决的技术问题为提供在患有感染性疾病的患者或正在接受抗生素治疗的脓毒症患者中进行治疗监测的手段,以及用于抗生素治疗指导、分层和/或控制的手段,特别是在开始治疗后的短时间内。

[0010] 因此,本发明寻求提供一种对患有感染性疾病患者进行治疗检测的方法、试剂盒和其他手段,包含用于抗生素治疗指导、分层和/或控制的手段,以及用于基于在来自患者的样品中测定的肾上腺髓质素前体(proADM)水平对此类患者健康中的后续不良事件进行预后、风险评估和/或风险分层的手段。因此,本发明的一个目的为使用生物标记物或生物标记物的组合来区分危重患者和/或患有感染性疾病或脓毒症的患者(其已接受治疗或正在接受治疗,特别是抗生素治疗,其具有不良事件的高风险)与具有不良事件的低风险的危重患者和/或患有感染性疾病或脓毒症的患者。

[0011] 在独立权利要求中提供了对本发明技术问题的解决方案。在从属权利要求中提供了本发明的优选实施例。

[0012] 本发明涉及一种在患有感染性疾病并接受一种或多种抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法,该方法包括

[0013] -从所述患者分离第一样品,

[0014] -在分离第一样品之后和开始抗生素治疗之后的时间点从所述患者分离第二样品,

[0015] -测定第一样品和第二样品中降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及

[0016] -测定至少第二样品中的proADM或其片段的水平,

[0017] -其中所述第一样品和第二样品中PCT或其片段的水平以及第二样品中proADM或其片段的水平指示是否需要改变一种或多种抗生素治疗。

[0018] 在患有感染性疾病并接受本文所述的一种或多种抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法的优选实施例中,在确定所述患者的感染性疾病症状之前、之时或之后分离第一样品。

[0019] 本发明方法的患者已被诊断出患有感染性疾病并已接受抗生素治疗。因此,本发明的方法可以用于监测用相应的一种或多种抗生素进行已经开始的抗生素治疗的成功。PCT或其片段和proADM或其片段的测定水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。换句话说,标记物PCT或其片段和proADM或其片段的水平可以用作相应抗生素治疗成功的可能性的指标,并且可以确定治疗是否应该继续,因为它可能正在发挥作用/改善患者的健康状况,或者是否应该改变。

[0020] 在本发明的上下文中,患者抗生素治疗的改变可以包括抗生素治疗的剂量、给药途径或方案或其他参数的改变,而改变后的治疗仍然可包括最初使用的相同的一种或多种

抗生素。此外,抗生素治疗的改变还可以涉及用于治疗患者的一种或多种抗生素的变化。因此,改变可以涉及添加其他抗生素或涉及用一种或多种其他药剂替换一种或多种抗生素。

[0021] 在一些实施例中,抗生素治疗的指导、分层和/或控制优选涉及正在进行的抗生素治疗的成功或功效的预后,还涉及未来不良事件的可能性。

[0022] 治疗患有感染性疾病并正在接受抗生素治疗的患者的医师或医务人员可以使用本发明的方法,优选在医院环境中,例如在护理点形式中,或在重症监护病房(ICU)中。该方法对于监测已经开始对患有感染性疾病的患者进行的治疗的效果是非常有用的,并且可以用于判断所治疗的患者是否是应当处于严格医学观察下的高危患者,其中抗生素治疗可以改变,或者患者是否是具有可能不需要改变抗生素治疗的稳定或甚至正在改善健康状况的低危患者,可能因为开始的治疗成功地改善了患者的状况。患有感染性疾病的患者的最初抗生素治疗可能对患者健康中不良事件的可能性有直接影响。因此,对未来不良事件的风险/预后的评估提供了关于所策动的治疗的功效的反馈。

[0023] 可以通过将第一样品和/或第二样品中PCT或其片段的水平和/或proADM或其片段的水平与参比水平(例如阈值或截止值和/或群体平均值)进行对比来评估后续发生不良事件的可能性,其中参比水平可对应于健康患者或已诊断出患有感染性疾病的患者中的proADM或其片段和/或PCT或其片段。

[0024] 因此,本发明的方法可以帮助预测抗生素治疗的结果和/或患者健康中后续不良事件的可能性。这意味着,本发明的方法可以将更可能患有并发症或其状况将来会变得更危险(尽管正在进行抗生素治疗)的高危患者与健康状况稳定或甚至正在改善的低危患者区分开,因此不期望他们发生不良事件(例如患者死亡或患者临床症状或体征恶化),这可能需要某些治疗措施。

[0025] 本发明方法的一个特别的优点为通过本发明的方法鉴定为低危患者的感染性疾病患者,其不需要抗生素治疗的改变或至少不需要一种或多种抗生素的改变,可以更快地从ICU中移出。而且,对于低危患者,可以降低观察患者健康状况的强度和/或频率。因此,负责患者的医院或其他医疗机构可以更有效地确定哪些患者需要加强医疗护理和观察。因此,相应的医院或机构例如可以更有效地为高危患者占用ICU床位。这将引起对高危患者的改善的医疗护理,因为医务人员可以专注于此类患者,而低危患者可以从ICU移出。这也将因避免了不必要的措施的成本而获得显著的益处,不然这些不必要的措施将施用于低危患者。

[0026] 在本发明的优选实施例中,所述第一样品和第二样品中PCT或其片段的所述水平以及第二样品中proADM或其片段的水平指示诊断和治疗开始后28天内所述患者健康中后续不良事件。在本发明进一步优选实施例中,所述第一样品和第二样品中PCT或其片段的水平以及第二样品中proADM或其片段的水平指示诊断和治疗开始后90天内所述患者健康中后续不良事件。

[0027] 本发明的一优选实施例涉及用于对患有感染性疾病并接受一种或多种抗生素治疗的患者进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法,该方法包括

[0028] -在确定所述患者中的感染性疾病症状时,从所述患者分离第一样品,

[0029] -在最初确定所述症状并开始抗生素治疗之后,从所述患者分离第二样品,

[0030] -测定第一样品和第二样品中降钙素原(PCT)或其片段的水平,以及

[0031] -测定至少第二样品中的proADM或其片段的水平,

[0032] -其中所述第一样品和第二样品中PCT或其片段的水平,以及第二样品中proADM或其片段的水平指示是否需要一种或多种抗生素治疗的改变。

[0033] 确定感染性疾病症状时的分离涉及确定感染性疾病症状后不久的分离,也可以称为确定感染性疾病症状的时间点。

[0034] 当患者被诊断为危重症时或当确定感染性疾病症状并开始第一治疗措施时的时间点被定义为第一样品的“时间点0”,其可以是后面的分离第二样品的时间点的参比。如果患者的诊断或感染性疾病症状的确定和治疗开始不同时发生,则时间点0为诊断/症状确定和开始医学治疗这两个事件中较晚发生的时间点。通常,危重患者的诊断和/或感染性疾病症状的确定紧跟着或伴随着治疗的开始。第一样品通常在此时或之前采集。

[0035] 完全令人惊讶的是,来自患者的后续样品中proADM或其片段的水平可以提供关于正在进行的抗生素治疗的成功和/或所述患者健康中后续不良事件发生的可能性的关键信息。还没有迹象表明,在患有感染性疾病的患者的症状诊断/确定和治疗开始之后,proADM或其片段的单次测量可以提供关于患者的健康状况的正在进行的治疗和预后成功的可能性的相关信息。

[0036] 特别有利的是将(第二样品中)proADM或其片段的测定与早期样品(第一样品)中PCT或其片段的测定相结合,该较早样品从所述患者分离并可用于在时间点0诊断所述患者患有感染性疾病以及在诊断/确定症状和治疗开始后的某个时间点(其也优选为测定proADM或其片段时的相同时间点)分离的第二样品中测定PCT或其片段的水平。

[0037] 这允许确定第二样品中PCT或其片段水平与第一样品中PCT或其片段水平相比的差异。如以下数据所示,测定第二样品中PCT或其片段的水平与第一样品相比的差异将附加信息添加至从第二样品中proADM或其片段的水平获得的信息中。基于该组合信息,有可能以较高可能性预测正在进行的抗生素治疗在稳定或改善患者健康状况方面是否成功。这代表了令人惊讶的发现,因为脓毒症的生物标记物通常不是协同的或互补的,而仅仅代表了替代性诊断标记物。

[0038] 无论在同一样品中还是在不同时间点获得的样品中,proADM或其片段的测定与PCT或其片段的测定相结合,提供了关于确定后续不良事件的风险的准确性和可靠性的协同作用。这些协同作用存在于proADM或其片段与其他标记物或临床评分(例如,乳酸、CRP、SOFA、SAPS II、APACHE II或其他临床评估)的组合评估中。

[0039] 在本发明的优选实施例中,在确定感染性疾病的症状并开始抗生素治疗后30分钟内,或在所述诊断和开始抗生素治疗至少30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后,从所述患者分离第二样品。在其他实施例中,在确定感染性疾病的症状并开始抗生素治疗12-36小时和/或3-5天后,从所述患者分离第二样品。

[0040] 在本发明方法的优选实施例中,在所述诊断和开始抗生素治疗约30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、30小时、36小时、42小时、48小时、60小时、72小时、84小时、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天后从所述患者分离所述样品。

[0041] 在其它实施例中,在所述诊断和开始抗生素治疗30分钟至12小时、12-36小时、3-5天、7-14天、8-12天或9-11天后的时间点分离第二样品。

[0042] 任何给定的上述值之间的范围可用于定义获得样品的时间点。

[0043] 根据本发明的优选实施例,该方法还包括测定第一样品中proADM或其片段的水平。

[0044] proADM或其片段在确定感染性疾病的症状并开始治疗短至约30分钟后的时间点的水平可以提供这样的信息这一事实是完全出乎意料的。

[0045] 通过测定第一样品和第二样品中proADM或其片段的水平,可以确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异。这允许确定在抗生素治疗过程中proADM水平的变化。

[0046] 令人惊讶的是,测定proADM或其片段的水平从诊断/确定感染性疾病症状和治疗开始的时间点到后来的时间点的变化可以提供关于抗生素治疗成功和/或患者健康中未来不良事件发生的附加信息。本发明该实施例的一大的优点为,用于在时间点0测定PCT或其片段水平的相同样品也可用于测定proADM或其片段的基线水平,其可与诊断和治疗开始后较晚时间点的proADM或其片段水平相对比。通过测定患者治疗过程中proADM或其片段水平的变化,可以进一步提高预测抗生素治疗成功和/或患者健康中不良事件发生的准确性。

[0047] 在本发明的优选实施例中,与第一样品相比,第二样品中proADM或其片段水平升高指示需要一种或多种抗生素的改变。

[0048] 根据本发明,术语“指示”在上下文“指示需要改变一种或多种抗生素”中旨在作为用相应的一种或多种抗生素进行抗生素治疗成功的可能性的量度。优选地,所需的一种或多种抗生素的改变的“指示”是指增加的可能性,即正在进行的用相应的一种或多种抗生素的抗生素治疗不能成功改善或稳定患者的健康状况。因此,应考虑改变抗生素以防止患者发生不良事件。

[0049] 在本发明的上下文中,需要改变在患有感染性疾病的患者的抗生素治疗中使用的一种或多种抗生素的指示与患者健康中未来不良事件发生的可能性增加有关。所需的一种或多种抗生素的改变的指示旨在作为抗生素治疗功效的评估,并且通常不应当以限制性方式解释为明确地指向抗生素治疗的绝对成功或失败。

[0050] 然而,记住上述内容,当使用本文公开的截止值时,关于确定是否需要抗生素改变,proADM和PCT的严重性水平的确定是非常可靠的,这样,基于评估后续不良事件的风险评估就可以可靠地使医疗专业人员采取适当的措施。

[0051] 令人惊讶的是,基于proADM或其片段水平的变化,可以可靠地预测正在进行的抗生素治疗成功的可能性和/或患者健康中不良事件的发生。从确定感染性疾病的症状和治疗开始的时间点,proADM或其片段的水平或严重测定水平升高指示可能需要改变一种或多种抗生素中的抗生素,这可能是由于可能发生不良事件。因此,基于治疗过程中proADM或其片段的变化,医师可以决定是否改变或修改患者的治疗或坚持最初的治疗。

[0052] 在本发明的上下文中,优选诊断患者患有脓毒症和/或脓毒性休克。根据本文提供的数据,这些患者组的样品中proADM的预后值在预测这些患者中不良事件的可能性和指示是否需要正在进行的抗生素治疗的改变方面特别准确。

[0053] 此外,本发明的方法优选包括测定MR-proADM的水平。测定MR-proADM的使用对于文本描述的任何给定实施例是优选的,并且因此可以在每个实施例的上下文中考虑。在优选实施例中,“ADM片段”可被认为是MR-proADM。

- [0054] 在本文所述方法的优选实施例中，
- [0055] -与第一样品相比，第二样品中PCT或其片段的水平升高，以及
- [0056] -第二样品中proADM或其片段的中等或高严重性水平指示需要改变一种或多种抗生素，
- [0057] -其中proADM或其片段的中等严重性水平为高于4nmol/l，优选高于3nmol/l，更优选高于2.7nmol/l，且低于6.5nmol/l，优选低于6.95nmol/l，更优选低于10.9nmol/l，并且
- [0058] -proADM或其片段的高严重性水平为高于6.5nmol/l，优选高于6.95nmol/l，更优选高于10.9nmol/l。
- [0059] 在本文所述方法的优选实施例中，
- [0060] -与第一样品相比，第二样品中PCT或其片段的水平更低，以及
- [0061] -第二样品中proADM或其片段的严重性水平较高，或与第一样品相比，第二样品中proADM或其片段的严重性水平升高，例如从低严重性水平升高至中等或高严重性水平，或从中等严重性水平升高至高严重性水平，
- [0062] -指示需要改变一种或多种抗生素，
- [0063] -其中proADM或其片段的低严重性水平为低于4nmol/l，优选低于3nmol/l，更优选低于2.7nmol/l，
- [0064] -proADM或其片段的中等严重性水平为高于4nmol/l，优选高于3nmol/l，更优选高于2.7nmol/l，且低于6.5nmol/l，优选低于6.95nmol/l，更优选低于10.9nmol/l，以及
- [0065] -proADM或其片段的高严重性水平为高于6.5nmol/l，优选高于6.95nmol/l，更优选高于10.9nmol/l。
- [0066] 完全令人惊讶的是，从确定症状和治疗开始的那天到治疗开始后的稍后时间点PCT水平的降低可以指示需要改变在患者的抗生素治疗中使用的抗生素。特别地，当已确定proADM或其片段的高严重性水平时，这种升高的风险是明显的。
- [0067] 据信PCT是感染性疾病如脓毒症的标记物。因此，在治疗过程中不断降低的PCT值被认为指示患者健康状况的改善。然而，如本文所公开的，已经变得明显的是，尽管PCT值不断降低，但是如果proADM或其片段的水平在稍后的时间点是高度严重程度的，或者在抗生素治疗过程中proADM或其片段的严重性水平在抗生素治疗过程中不断增加，则患者有未来发生不良事件的风险。因此，治疗医师可以在不测定proADM或片段的情况下调整未被鉴定为高危患者的这种患者的治疗。
- [0068] 完全令人惊讶的是，proADM或其片段的水平可以与抗生素治疗中使用的一种或多种抗生素的改变的需要相关。
- [0069] 来自本发明感染性疾病患者的样品中的proADM水平可以优选地指定为proADM的3种不同严重性水平。proADM的高水平表示高严重性水平，中等水平表示中等严重性水平，且低水平表示低严重性水平。确定相应严重性水平的截止值的相应浓度取决于多个参数，例如本发明方法的患者诊断和治疗开始后样品分离的时间点以及用于测定所述样品中proADM或其片段水平的方法。
- [0070] 本文公开的截止值优选是指通过Thermo Scientific BRAHMS KRYPTOR测定从患者获得的血浆样品中proADM或其片段的蛋白质水平的测量。因此，根据所采用的检测/测量方法，本文所公开的值可以在一定程度上变化，并且本文所公开的特定值也旨在读取由其

他方法确定的相应值。

[0071] 在本发明的某些实施例中,proADM或其片段的低严重性水平低于1.5nmol/l至4nmol/l范围内的截止值。对于proADM或其片段的低严重性水平,在这些范围内的任何值都可以被认为是适当的截止值。例如,1.5nmol/l、1.55nmol/l、1.6nmol/l、1.65nmol/l、1.7nmol/l、1.75nmol/l、1.8nmol/l、1.85nmol/l、1.9nmol/l、1.95nmol/l、2.0nmol/l、2.05nmol/l、2.1nmol/l、2.15nmol/l、2.2nmol/l、2.25nmol/l、2.3nmol/l、2.35nmol/l、2.4nmol/l、2.45nmol/l、2.5nmol/l、2.55nmol/l、2.6nmol/l、2.65nmol/l、2.7nmol/l、2.75nmol/l、2.8nmol/l、2.85nmol/l、2.9nmol/l、2.95nmol/l、3.0nmol/l、3.05nmol/l、3.1nmol/l、3.15nmol/l、3.2nmol/l、3.25nmol/l、3.3nmol/l、3.35nmol/l、3.4nmol/l、3.45nmol/l、3.5nmol/l、3.55nmol/l、3.6nmol/l、3.65nmol/l、3.7nmol/l、3.75nmol/l、3.8nmol/l、3.85nmol/l、3.9nmol/l、3.95nmol/l、4.0nmol/l。

[0072] 在本发明的实施例中,proADM或其片段的高严重性水平高于6.5nmol/l至12nmol/l范围内的截止值。对于proADM或其片段的高严重性水平,在这些范围内的任何值都可以被认为是适当的截止值。例如,6.5nmol/l、6.55nmol/l、6.6nmol/l、6.65nmol/l、6.7nmol/l、6.75nmol/l、6.8nmol/l、6.85nmol/l、6.9nmol/l、6.95nmol/l、7.0nmol/l、7.05nmol/l、7.1nmol/l、7.15nmol/l、7.2nmol/l、7.25nmol/l、7.3nmol/l、7.35nmol/l、7.4nmol/l、7.45nmol/l、7.5nmol/l、7.55nmol/l、7.6nmol/l、7.65nmol/l、7.7nmol/l、7.75nmol/l、7.8nmol/l、7.85nmol/l、7.9nmol/l、7.95nmol/l、8.0nmol/l、8.05nmol/l、8.1nmol/l、8.15nmol/l、8.2nmol/l、8.25nmol/l、8.3nmol/l、8.35nmol/l、8.4nmol/l、8.45nmol/l、8.5nmol/l、8.55nmol/l、8.6nmol/l、8.65nmol/l、8.7nmol/l、8.75nmol/l、8.8nmol/l、8.85nmol/l、8.9nmol/l、8.95nmol/l、9.0nmol/l、9.05nmol/l、9.1nmol/l、9.15nmol/l、9.2nmol/l、9.25nmol/l、9.3nmol/l、9.35nmol/l、9.4nmol/l、9.45nmol/l、9.5nmol/l、9.55nmol/l、9.6nmol/l、9.65nmol/l、9.7nmol/l、9.75nmol/l、9.8nmol/l、9.85nmol/l、9.9nmol/l、9.95nmol/l、10.0nmol/l、10.05nmol/l、10.1nmol/l、10.15nmol/l、10.2nmol/l、10.25nmol/l、10.3nmol/l、10.35nmol/l、10.4nmol/l、10.45nmol/l、10.5nmol/l、10.55nmol/l、10.6nmol/l、10.65nmol/l、10.7nmol/l、10.75nmol/l、10.8nmol/l、10.85nmol/l、10.9nmol/l、10.95nmol/l、11.0nmol/l、11.05nmol/l、11.1nmol/l、11.15nmol/l、11.2nmol/l、11.25nmol/l、11.3nmol/l、11.35nmol/l、11.4nmol/l、11.45nmol/l、11.5nmol/l、11.55nmol/l、11.6nmol/l、11.65nmol/l、11.7nmol/l、11.75nmol/l、11.8nmol/l、11.85nmol/l、11.9nmol/l、11.95nmol/l、12.0nmol/l。

[0073] 本文公开的涉及标记物或生物标记物(例如proADM或PCT)水平的所有截止值应理解为“等于或高于”某个截止值或“等于或低于”某个截止值。例如,涉及proADM或其片段水平低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l的实施例应理解为涉及proADM或其片段水平等于或低于4nmol/l,优选等于或低于3nmol/l,更优选等于或低于2.7nmol/l。相反,涉及proADM或其片段水平高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l的实施例应理解为涉及proADM或其片段水平等于或高于6.5nmol/l,优选等于或高于6.95nmol/l,更优选等于或高于10.9nmol/l。

[0074] 在本文描述的实施例中,严重性水平优选地由表示低、中等或高严重性水平之间的边界的截止值来定义。因此,呈现截止值的任何实施例可使用单个截止值的格式作为两

个严重性水平之间的边界,或每个严重性水平的单个截止值水平。

[0075] 在一些实施例中,低和中等严重性水平之间的proADM截止值为:

[0076] 2.7nmol/l \pm 20%,或2.7nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%,

[0077] 以及中等和高严重性水平之间的proADM截止值为:

[0078] 10.9nmol/l \pm 20%,或10.9nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%。

[0079] 这些截止值优选地与基线,即诊断和/或治疗开始和/或住院时的proADM严重性水平的评估相关。

[0080] 在一些实施例中,低和中等严重性水平之间的proADM截止值为:

[0081] 2.80nmol/l \pm 20%,或2.80nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%,

[0082] 以及中等和高严重性水平之间的proADM截止值为:

[0083] 9.5nmol/l \pm 20%,或9.5nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%。

[0084] 这些截止值优选地与1天后,即在基线后约24小时,即在诊断和/或治疗开始和/或住院后约1天的proADM严重性水平的评估相关。例如,在治疗开始一天后测量proADM的实施例中,可以采用第1天的截止值。从上面可以明显看出,中等和高等之间的截止值略低于基线,即随着时间的进展,甚至稍微较低(但仍然相对较高)的水平与高风险相关并被分类为高严重性水平。

[0085] 在一些实施例中,低和中等严重性水平之间的proADM截止值为:

[0086] 2.80nmol/l \pm 20%或2.80nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%,

[0087] 以及中等和高严重性水平之间的proADM截止值为:

[0088] 7.7nmol/l \pm 20%或7.7nmol/l \pm 15%,或 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%,或 \pm 5%。

[0089] 这些截止值优选地与4天后,即在基线后约4天,即在诊断和/或治疗开始和/或住院后约4天的proADM严重性水平的评估相关。例如,在治疗开始4天后测量proADM的实施例中,可以采用第4天的截止值。从上面可以明显看出,中等和高等之间的截止值稍微低于基线或第1天,即随着时间的进展,甚至稍微较低(但仍然相对较高)的水平与高风险相关,并且被分类为高严重性水平。

[0090] 在一些实施例中,上述实施例中采用的截止值水平可以根据进行测量的日期根据适当的水平进行调整。每个截止值由于技术人员可能期望的共同方差而经受一些变化。如下所述,相关截止值水平是基于大量数据确定的,但并非旨在所有可能的实施例中都是最终或精确值。通过使用与所列举的那些相似的截止值,即在本领域技术人员可以确定的 \pm 20%、 \pm 15%、 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%或 \pm 5%内,可以预期相似的结果。

[0091] 列举给定截止值的 \pm 20%的任何实施例可被认为也公开了 \pm 15%、 \pm 12%、 \pm 10%、 \pm 8%或 \pm 5%。

[0092] 列举基线,第1天或第4天的特定截止值的任何实施例可被认为也公开其他天的相应截止值,例如列举基线截止值的实施例可被认为也涉及列举第1天或第4天截止值的相同实施例。

[0093] 根据本发明方法的优选实施例,

[0094] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段水平降低超过50%,并且

[0095] -与第一样品中的proADM或其片段的低严重性水平相比,第二样品中的proADM或其片段的中等严重性水平指示需要改变一种或多种抗生素。

[0096] 完全令人惊讶的是,第一样品与第二样品中PCT水平的相对变化程度可以增加关于正在进行的抗生素治疗的功效和成功可能性的预测值。如以下数据所示,从时间点0到分离第二样品的时间点,PCT水平降低超过50%,以及proADM或其片段的严重性水平从低升高至中等严重性水平可能与正在进行的抗生素治疗失败有关。因此,治疗医师或医务人员应考虑改变一种或多种目前使用的抗生素。这是特别令人惊讶的,因为甚至PCT水平的强烈/急剧降低超过50%也可能与治疗失败有关。

[0097] 在本发明方法的优选实施例中,

[0098] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段水平降低少于50%,并且

[0099] -与第一样品中的proADM或其片段的中等严重性水平相比,第二样品中的proADM或其片段的高严重性水平指示需要改变一种或多种抗生素。

[0100] 令人惊讶的是,如果PCT或其片段的严重性水平从低或中等严重性水平升高到高严重性水平,PCT或其片段水平的降低少于50%指示抗生素治疗失败。

[0101] 此外,在本发明方法的上下文中,优选的是,与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平升高,以及第二样品中proADM或其片段的中等或高严重性水平指示需要改变一种或多种抗生素。

[0102] 令人惊讶地,如果PCT水平在抗生素治疗过程中不断升高,且如果第二样品中proADM或其片段的严重性水平为中等或高,则可能仅指示改变所用抗生素。在proADM的严重性水平低的情况下,负责抗生素治疗的人应当考虑一种或多种抗生素有效稳定或改善患者状况的可能性,尽管PCT水平不断升高。相反,应当考虑改变剂量、给药途径或抗生素治疗的其他改变而不改变所用的一种或多种抗生素的组合。

[0103] 优选地,本发明方法的第一样品和第二样品选自由血液样品、血清样品、血浆样品和/或尿液样品组成的组。

[0104] 在一实施例中,本发明还包括将本文所述的诊断方法的结果告知患者。

[0105] 本发明方法的其他优选实施例还包括

[0106] -测定所述第一样品和所述第二样品中至少一种其他生物标记物或其片段的水平,其中所述至少一种其他生物标记物优选是乳酸和/或C反应蛋白,

[0107] -其中所述第一样品和第二样品中至少一种其他生物标记物的水平,以及第二样品中proADM或其片段的水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。

[0108] 本文所述的用于对患有感染性疾病并接受抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、治疗分层和/或控制的方法的优选实施例还包括

[0109] -在分离第一样品的时间点和分离第二样品的时间点测定至少一个临床评分,其中所述至少一个临床评分优选为SOFA、APACHE II和/或SAPS II,

[0110] -其中在分离第一样品和第二样品的时间点的至少一个临床评分,以及第二样品中proADM或其片段的水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。

[0111] 在本文所述方法的其他实施例中,该方法还包括对来自所述患者的样品进行分子分析以检测感染。用于检测感染的分子分析的样品优选是血液样品。在优选实施例中,分子分析是旨在检测源自病原体的一种或多种生物分子的方法。所述一种或多种生物分子可为核酸、蛋白质、糖、碳水化合物、脂质和/或其组合,例如,糖基化蛋白质,优选核酸。所述生物分子优选对一种或多种病原体具有特异性。根据优选实施例,通过一种或多种用于分析生

物分子的方法检测这些生物分子,该方法选自核酸扩增方法(如PCR、qPCR、RT-PCR、qRT-PCR或等温扩增)、质谱、酶活性检测和基于免疫测定的检测方法组成的组。分子分析的其他方法是本领域技术人员已知的,并且包括在本发明的方法中。

[0112] 本发明还涉及一种在患有感染性疾病并接受抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、治疗分层和/或控制的方法,其包括

[0113] -在确定感染性疾病症状(时间点0)时从所述患者分离第一样品,并且在最初确定所述症状并开始治疗之后从所述患者分离第二样品,

[0114] -测定所述第一样品和所述第二样品中的至少一种生物标记物或其片段的水平,和/或在分离第一样品的时间点和分离第二样品的时间点确定至少一个临床评分,其中该至少一种生物标记物为降钙素原(PCT)、乳酸和/或C反应蛋白,且该至少一个临床评分为SOFA、APACHE II和/或SAPS II,

[0115] -测定至少第二样品中的proADM或其片段的水平,

[0116] -其中所述第一样品和第二样品之间的至少一种生物标记物的水平和/或至少一种临床评分的变化,以及所述第二样品中的proADM或其片段的水平指示是否需要改变正在进行的抗生素治疗。

[0117] 本发明还涉及一种在患有感染性疾病并接受所述抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、治疗分层和/或控制的方法的试剂盒,其中该试剂盒包括

[0118] -检测试剂,其用于测定来自受试者的样品中的proADM或其片段的水平,并且可选地还用于测定所述样品中PCT或其片段的水平,以及

[0119] -参比数据,例如参比水平,其对应于proADM严重性水平,以及可选地PCT水平,其中所述参比数据优选地存储在计算机可读介质上和/或以计算机可执行代码的形式使用,所述计算机可执行代码被配置用于将所测定的proADM或其片段的水平,以及可选地另外的所测定的PCT或其片段的水平与所述参比数据进行对比。

[0120] 用于测定proADM或其片段水平和任选用于测定PCT或其片段水平的检测试剂优选选自进行该方法所必需的那些,例如针对proADM的抗体,合适的标记如荧光标签,优选适用于KRYPTOR测定的两种单独的荧光标记,样品收集管。

[0121] 在本文所述方法的一实施例中,proADM或其片段和任选的PCT或其片段的水平通过使用选自以下组成的组的方法测定:质谱(MS)、发光免疫测定(LIA)、放射免疫测定(RIA)、化学发光和荧光免疫测定、酶免疫测定(EIA)、酶联免疫测定(ELISA)、基于发光的珠阵列、基于磁珠的阵列、蛋白质微阵列分析、快速检测形式(例如免疫层析试条测试)、稀有穴状化合物测定和自动化系统/分析仪。

[0122] 根据本发明的方法还可以体现为均相方法,其中由一种或多种抗体和待检测的标记物(例如,proADM或其片段)形成的夹心复合物保持悬浮于液相中。在这种情况下,优选的是,当使用两种抗体时,两种抗体都用检测系统的部分标记,如果两种抗体整合至一个夹心物中,这导致信号的产生或信号的触发。

[0123] 这些技术具体体现为荧光增强或荧光猝灭检测方法。特别优选的方面涉及成对使用的检测试剂的使用,例如US 4 882 733 A、EP-B1 0 180 492或EP-B1 0 539 477以及其中引用的现有技术中描述的那些。以这种方式,仅在反应混合物中检测在单个免疫复合物中直接包括两种标记组分的反应产物的测量成为可能。

[0124] 例如,这些技术以商标名 **TRACE®** (时间分辨放大穴状化合物发射) 或 **KRYPTOR®** 提供,实现以上引用的申请的教导。因此,在特别优选的方面,诊断装置用于实施本文提供的方法。例如,测定proADM蛋白或其片段的水平,和/或本文提供的方法的任何其他标记物的水平。在特别优选的方面,诊断装置为 **KRYPTOR®**。

[0125] 在本文所述方法的一实施例中,该方法为免疫测定法,并且其中所述测定在均相或非均相中进行。

[0126] 在本文所述方法的一实施例中,第一抗体和第二抗体分散存在于液体反应混合物中,并且其中作为基于荧光或化学发光消除或扩增的标记系统的一部分的第一标记组分与第一抗体结合,并且所述标记系统的第二标记组分与第二抗体结合,使得在两种抗体与待测的所述proADM或其片段结合之后,产生可检测的信号,其允许在测量溶液中检测所得夹心复合物。

[0127] 在本文所述方法的一实施例中,标记系统包括稀土穴状化合物或螯合物以及荧光或化学发光染料,特别是花青类型的染料

[0128] 在本文所述方法的一实施例中,该方法还包括将所测定的proADM或其片段的水平与参比水平、阈值和/或对应于已被诊断为危重症/患有感染性疾病且正在接受医学治疗的患者中的proADM或其片段的群体平均值进行对比,其中所述对比在计算机处理器中使用计算机可执行代码进行。

[0129] 本发明的方法可部分地是计算机实现的。例如,可以在计算机系统中执行将检测到的标记物(例如proADM或其片段)的水平与参比水平进行对比的步骤。在计算机系统中,所测定的标记物水平可以与受试者的其他标记物水平和/或参数组合,以便计算评分,其指示诊断、预后、风险评估和/或风险分层。例如,可以将所测定的值输入到计算机系统中(或者由健康专家手动输入,或者从已确定了相应标记物水平的装置自动输入)。该计算机系统可以直接位于护理点(例如,ICU或ED),或者其可以位于经由计算机网络(例如,经由因特网或专用医疗云系统,可选地可与诸如医院信息系统(HIS)的其他IT系统或平台组合)连接的远程位置。通常,计算机系统将在计算机可读介质上存储值(例如,标记物水平或参数,例如年龄、血压、体重、性别等,或临床评分系统,例如SOFA、qSOFA、BMI等),并基于预定义和/或预先存储的参比水平或参比值计算评分。将为用户(通常为诸如医师的健康专家)显示和/或打印所得评分。可替换地或附加地,相关的预后、诊断、评估、治疗指导、患者管理指导或分层将被显示和/或打印给用户(通常是诸如医师的健康专家)。

[0130] 在本发明的一实施例中,可以使用软件系统,其中机器学习算法是明显的,优选地使用来自电子健康记录(EHR)的数据来鉴定处于脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克风险中的住院患者。可以使用来自患者的EHR数据(例如实验室、生物标记物表达,生命体征和人口统计)在随机森林分类器上训练机器学习方法。机器学习是一种人工智能类型,与更简单的基于规则的系统不同,它向计算机提供学习数据中复杂模式的能力而无需显式编程。早期的研究通常使用电子健康记录数据来触发警报以检测总体上的临床恶化在本发明的一实施例中,proADM水平的处理可以结合到适当的软件中,用于与现有数据集进行对比,例如proADM水平也可以在机器学习软件中处理,以帮助诊断或预测不良事件的发生。

[0131] proADM或其片段与另一种生物标记物(如PCT或CRP)的组合应用可以在单一多重测定中实现,或者在对来自患者的样品进行的两种单独测定中实现。样品可以涉及相同的

样品,或者涉及不同的样品。用于检测和测定proADM和例如PCT的测定法也可以相同或不同,例如免疫测定法可以用于测定上述标记物之一。下面提供合适的测定的更详细说明。

[0132] 被诊断为危重症并处于治疗中的患者中的proADM或其片段的截止值和其它参比水平可以通过前述方法测定。例如,为了建立参比值和/或截止值,本领域技术人员已知使用变异系数来评估定量测定的可变性的方法(George F.Reed等人,《临床和诊断实验室免疫学(Clin Diagn Lab Immunol.)》2002;9(6):1235-1239)。

[0133] 另外,可以根据已建立的技术测定功能性测定灵敏度,以指示用作参比水平或截止值的统计学显著值。实验室能够通过临床相关方案独立地建立测定的功能灵敏度。“功能灵敏度”可以认为是导致变异系数(CV)为20%(或一些其他预定的%CV)的浓度,因此是在低分析物水平下测定精度的量度。因此CV是标准偏差(SD)的标准化,其允许对比变异性估计值,而与分析物浓度的大小无关,至少在整个测定工作范围内都是如此。

[0134] 此外,基于ROC分析的方法可用于确定两个临床患者组之间的统计学显著差异。接受者工作特征(ROC)曲线测量模型的拟合可能性的分类效率以对响应水平进行分类。ROC曲线还有助于在诊断测试中设置标准点。从对角线开始的曲线越高,拟合越好。如果逻辑拟合具有两个以上的反应水平,则其产生广义ROC曲线。在这样的图中,存在每个反应水平的曲线,该曲线是该水平相对于所有其他水平的ROC曲线。能够实现这种分析以便建立适当的参比水平和截止值的软件是可用的,例如来自SAS的JMP12、JMP13、Statistical Discovery。

[0135] 可以类似地确定PCT的截止值。本领域技术人员可获得用于确定适当截止值的文献,例如Philip Schuetz等人(《BMC医药(BMC Medicine)》2011;9:107)描述了在临界值为0.1ng/mL时,PCT具有非常高的敏感性来排除感染。Terrence Chan等人(《分子诊断学专家评论(Expert Rev.Mol.Diagn)》2011;11(5),487.496)描述了基于灵敏度和特异性计算的诸如阳性和阴性似然比的指标也可用于评估诊断测试的强度。通常将多个截止值(CV)的值绘制为接受者工作特征曲线。曲线值下的面积用于确定最佳诊断相关CV。该文献描述了CV的变化(截止值,其取决于测定和研究设计)以及用于测定截止值的合适方法。

[0136] proADM或其片段的总体平均值也可以用作参比值,例如平均proADM总体值,由此诊断为危重症的患者可以与对照群体进行对比,其中对照组优选包括多于10,20,30,40,50或更多个受试者。

[0137] 在本发明的一实施例中,当使用例如Luminex MAC Pix E-Bioscience Assay或BRAHMS PCT-kryptor Assay时,血清样品中PCT的截止水平可以为0.01-100.00ng/mL的值。在优选实施例中,PCT的截止水平可以为0.01-100,0.05-50,0.1-20或0.1-2ng/mL,且最优选>0.05-0.5ng/mL。在这些范围内的任何值可以被认为是适当的截止值。例如,可以使用0.01,0.05,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1.0,1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,1.6,1.7,1.8,1.9,2.0,3,4,5,6,7,8,9,10,15,20,25,30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95或100ng/mL。在一些实施例中,健康受试者的PCT水平为约0.05ng/mL。

[0138] 本发明还涉及用于本文所述医学适应症的治疗方法,其中使用本文所述方法鉴定、分层、监测、预后、诊断或评估待治疗的患者群体。本文公开了用于所述方法的合适治疗。因此,本发明特别有利于鉴定具有增加的发生不良事件的风险的患者,并开始预防性或降低风险的治疗,或开始治疗以解决任何给定医学病症的存在,优选那些被理解为危重症的病症。

[0139] 本发明的实施例涉及测定危重患者(例如脓毒症患者)的一个或多个样品中proADM或其片段的水平

[0140] 此外,本发明涉及一种用于治疗监测的方法,其包括患者健康中后续不良事件的预后、风险评估和/或风险分层,其包括

[0141] -提供所述患者的样品,其中所述患者已被诊断为危重症并已开始医学治疗,其中在诊断和治疗开始之后从所述患者分离所述样品,

[0142] -测定所述样品中proADM或其片段的水平,

[0143] -其中所述proADM或其片段的水平与所述患者健康中后续不良事件的可能性相关。

[0144] 本发明方法的患者已被诊断为危重症并已接受治疗。因此,本发明的方法可用于在确定后续不良事件的可能性的基础上监测已经开始的治疗或疗法的成功。治疗监测优选地涉及不良事件的预后和/或患者关于未来不良事件的风险分层或风险评估,其中该风险评估和所述风险的确定被认为是监测所开始的治疗的手段。

[0145] 在本发明的实施例中,术语危重症可以与患有感染性疾病的患者互换使用。

[0146] 在本发明的实施例中,使用proADM或其片段作为单一参数优于使用其他单一参数,如生物标记物或临床评分,因为与其他标记物如PCT、CRP、乳酸或临床评分如SOFA、SAPS II或

[0147] APACHE II相比,proADM在不良事件的预测中更为精确。在某些实施例中,本发明包括测定其他参数,例如标记物、生物标记物、临床评分等。在本发明的另一优选实施例中,使用至少一种生物标记物降钙素原(PCT)、乳酸和C反应蛋白和/或至少一种临床评分SOFA、APACHE II和SAPS II来诊断患者。

[0148] 在本发明的一实施例中,危重患者为诊断为患有感染性疾病的患者、诊断为患有感染性疾病和一种或多种现有器官衰竭的患者、诊断为患有脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克的患者和/或创伤后或手术后患者。根据本文提供的数据,proADM在这些患者组的样品中的预后值在预测这些患者中不良事件的可能性方面特别准确。

[0149] 在本发明的优选实施例中,所述患者健康中的不良事件为死亡(优选在诊断和治疗开始后28-90天内死亡)、新感染、器官衰竭和/或需要病灶清除程序、血液制品输注、胶体输注、紧急手术、有创机械通气和/或肾脏或肝脏替代的临床症状恶化。

[0150] 在本发明的优选实施例中,所述proADM或其片段的水平与诊断和治疗开始后28天内所述患者健康中后续不良事件的可能性相关。在本发明进一步优选的实施例中,所述proADM或其片段的水平与诊断和治疗开始后90天内所述患者健康中后续不良事件的可能性相关。

[0151] 在本发明的某些实施例中,患者接受的治疗包括抗生素治疗、有创机械通气、无创机械通气、肾脏替代治疗、血管加压药(vasopressor)使用、液体治疗、分离术(apheresis)和/或器官保护中的一种或多种。

[0152] 在本发明的优选实施例中,样品选自由血液样品、血清样品、血浆样品和/或尿液样品组成的组。

[0153] 优选地,在一些实施例中,该方法通过测定proADM或其片段的水平来进行,其中所述proADM的测定包括测定样品中MR-proADM的水平测定MR-proADM的使用对于文本描述的

任何给定实施例是优选的,并且因此可以在每个实施例的上下文中考虑。在优选实施例中,“ADM片段”可被认为是MR-proADM。

[0154] 在本发明的其他实施例中,proADM或其片段的水平与所述患者健康中后续不良事件的可能性相关。在优选实施例中,proADM或其片段的水平与所述患者健康中后续不良事件的可能性正相关。换句话说,测定的proADM水平越高,后续发生事件的可能性越大。

[0155] 根据本发明的优选实施例,

[0156] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,或指示后续不良事件的低风险,其中低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,或

[0157] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,或指示后续不良事件的高风险,其中高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l。

[0158] 根据本发明的优选实施例,

[0159] -proADM或其片段的水平低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,指示不存在后续不良事件,或指示后续不良事件的低风险,或

[0160] -proADM或其片段的水平高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,指示后续不良事件,或指示后续不良事件的高风险。

[0161] 根据本发明的优选实施例,

[0162] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平为低于2.7nmol/l,或,

[0163] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于10.9nmol/l。

[0164] 当在患者的诊断和治疗开始当天,特别是在诊断和治疗开始约30分钟后分离的样品中测定proADM或其片段的水平时,本发明的该实施例是特别有利的。从实施例3中提供的分析中可以明显看出这一点。

[0165] 根据本发明的优选实施例,

[0166] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平为低于2.7nmol/l,或,

[0167] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于10.9nmol/l,

[0168] -其中,优选在诊断和治疗开始当天分离的样品中测定proADM或其片段的水平。

[0169] 根据本发明的优选实施例,

[0170] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平为低于2.8nmol/l,或,

[0171] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于9.5nmol/l。

[0172] 如表12所示,当在所述诊断和治疗开始1天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平时,本发明的该实施例是特别有利的。

[0173] 根据本发明的优选实施例,

[0174] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平

为低于2.8nmol/l,或,

[0175] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于9.5nmol/l,

[0176] -其中在诊断和治疗开始1天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平。

[0177] 根据本发明的优选实施例,

[0178] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平为低于2.25nmol/l。

[0179] 该低严重性水平的截止值是特别有利的,因为在一些实施例中,当在所述诊断和治疗开始后的第4天、第7天或第10天从患者分离样品时,已将其确定为proADM或其片段的低和中等严重性水平之间的最佳截止值。从表12中提供的分析中可以明显看出这一点。

[0180] 根据本发明的优选实施例,

[0181] -proADM或其片段的低严重性水平指示不存在后续不良事件,其中低严重性水平为低于2.25nmol/l,

[0182] -其中在诊断和治疗开始4或7天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平。

[0183] 根据本发明的优选实施例,

[0184] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于7.7nmol/l。

[0185] 该高严重性水平的截止值是特别有利的,因为在一些实施例中,当在所述诊断和治疗开始后第4天从患者分离样品时,已将其确定为proADM或其片段的中等和高严重性水平之间的最佳截止值。从表12中提供的分析中可以明显看出这一点。

[0186] 根据本发明的优选实施例,

[0187] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于7.7nmol/l,

[0188] -其中在诊断和治疗开始4天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平。

[0189] 根据本发明的优选实施例,

[0190] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于6.95nmol/l。

[0191] 该高严重性水平的截止值是特别有利的,因为在一些实施例中,当样品在所述诊断和治疗开始后的第7天从患者分离时,已将其确定为proADM或其片段的中等和高严重性水平之间的最佳截止值。从表12中提供的分析中可以明显看出这一点。

[0192] 根据本发明的优选实施例,

[0193] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于6.95nmol/l,

[0194] -其中在诊断和治疗开始7天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平

[0195] 根据本发明的优选实施例,

[0196] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件,其中高严重性水平为高于7.45nmol/l。

[0197] 该高严重性水平的截止值是特别有利的,因为当在所述诊断和治疗开始后的第10天从患者分离样品时,已将其确定为proADM或其片段的中等和高严重性水平之间的最佳截

止值从表12中提供的分析中可以明显看出这一点。

[0198] 根据本发明的优选实施例，

[0199] -proADM或其片段的高严重性水平指示后续不良事件，其中高严重性水平为高于7.45nmol/l，

[0200] -其中在诊断和治疗开始10天后分离的样品中测定proADM或其片段的水平。

[0201] 优选地，本发明的患者为重症监护病房 (ICU) 患者，其中：

[0202] -proADM或其片段的低严重性水平指示所述患者从ICU移出，或

[0203] -proADM或其片段的高严重性水平指示改变了ICU中患者的治疗。

[0204] 本发明的一个特别的优势为，基于所确定的proADM或其片段水平的分类，有可能评估ICU患者健康中未来不良事件发生的可能性。基于该评估，可以调整下一个治疗方案和决定。

[0205] 例如，如果proADM或其片段的水平属于proADM的低严重性水平的类别，则治疗医师可以更有信心地决定将所述患者从ICU中移出，因为优选在接下来的28天内，更优选在接下来的90天内，所述患者健康中的不良事件不太可能发生。因此，可能没有必要将该患者留在ICU。通过对不良事件的风险进行评估，还可以得出结论，正在进行治疗正在成功改善患者的健康状况。

[0206] 相反，如果测定所述ICU患者的proADM或其片段的水平表明proADM或其片段的严重程度高，则治疗医师应将患者留在ICU。另外，应该考虑调整患者的治疗，因为当前的治疗可能无法改善患者的健康状况，这就是为什么患者将来更可能遭受不良事件的原因。

[0207] 本发明意义上的治疗修改将包含但不限于调整正在进行的药物的剂量或给药方案。将正在进行治疗更改为不同的治疗，向正在进行治疗中添加其他治疗方案或停止正在进行治疗。在本发明的上下文中可以应用于患者的不同治疗已经在本专利申请的具体实施方式中公开。

[0208] 根据本发明特别优选的实施例，低严重性水平低于2.25nmol/l，所述样品在所述诊断和治疗开始1天或多天后从ICU患者分离，并且proADM或其片段的低严重性水平指示所述患者从ICU移出。

[0209] 本发明进一步涉及一种用于治疗监测的方法，其包括患者健康中后续不良事件的预后、风险评估和/或风险分层，其包括

[0210] -提供所述患者的样品，其中该患者为重症监护病房 (ICU) - 患者并且已经开始医学治疗，其中该样品在进入ICU并且开始治疗之后从该患者分离，

[0211] -测定所述样品中肾上腺髓质素 (ADM) 或其片段的水平，

[0212] -其中所述proADM或其片段的水平与所述患者健康中后续不良事件的可能性相关。

[0213] 在涉及ICU患者 (而不是已被诊断为危重症的患者) 的本发明的方法的背景下，用于测定proADM或其片段的分离样品的时间点的参比是患者进入ICU并开始第一治疗措施的时间点 (时间点0)。该时间点对应于本发明方法中诊断和治疗开始的时间点，该时间点涉及已被诊断为危重症的患者。

[0214] 在与ICU患者有关的本发明方法的背景下，还公开了与已被诊断为危重症的患者有关的本发明方法的所有优选实施例。

[0215] 本发明的实施例涉及在危重患者中另外测定第一样品和第二样品中(或在分离第一样品和第二样品的时间点)的PCT和/或其他生物标记物的水平(或临床评分)

[0216] 本发明的优选实施例还包括测定从患者分离的样品中PCT或其片段的水平。在优选的实施例中,用于测定PCT或其片段水平的样品在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后分离。

[0217] 特别有利的是将样品中proADM或其片段的测定与PCT或其片段的测定相结合,其中用于测定proADM的样品可与用于检测PCT的样品相同或不同。

[0218] 无论在同一样品中还是在不同时间点获得的样品中,proADM或其片段的测定与PCT或其片段的测定相结合,提供了关于确定后续不良事件的风险的准确性和可靠性的协同作用。这些协同作用存在于proADM或其片段与其他标记物或临床评分(例如,乳酸、CRP、SOFA、SAPS II、APACHE II或其他临床评估)的组合评估中。

[0219] 根据本发明的另一优选实施例,本文所述的方法还包括

[0220] -测定从患者分离的第一样品中PCT或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后分离,

[0221] -测定从所述患者分离的第二样品中PCT或其片段的水平,其中该第二样品是在该第一样品之后,优选在该第一样品分离后30分钟内或在该第一样品分离30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后分离,以及

[0222] -确定第二样品中PCT或其片段水平与第一样品中PCT或其片段水平的差异。

[0223] 特别有利的是将从患者分离的样品中proADM或其片段的测定与第一样品中PCT或其片段的测定以及在第一样品后分离的第二样品中的PCT或其片段的水平的测定相结合,其中用于测定proADM或其片段的样品可与用于测定PCT或其片段的第一样品或第二样品相同或不同。

[0224] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0225] -测定从患者分离的第一样品中PCT或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前分离,

[0226] -测定在诊断和治疗开始后,优选在所述诊断和治疗开始后30分钟内或在所述诊断和治疗开始30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后从所述患者分离的第二样品(权利要求1的样品)中PCT或其片段的水平,以及

[0227] -确定第二样品中PCT或其片段水平与第一样品中PCT或其片段水平的差异。

[0228] 特别有利的是将proADM或其片段(在第二样品中)的测定与较早样品(第一样品)中PCT或其片段的测定(该较早样品是从所述患者分离的,并可用于在时间点0诊断所述患者为危重症)以及在诊断和治疗开始后的某个时间点分离的第二样品中的PCT或其片段的水平的测定相结合,该时间点也优选与测定proADM或其片段的时间点相同。如以下数据所示,测定第二样品中PCT或其片段的水平与第一样品相比的差异将附加信息添加至从第二样品中proADM或其片段的水平获得的信息中。与仅基于关于第二样品中proADM或其片段水平的信息预测不良事件的可能性相比,基于该组合信息,有可能以更高可能性预测所述患者健康中的不良事件是否将发生。这代表了令人惊讶的发现,因为脓毒症的生物标记物通常不是协同的或互补的,而仅仅代表了替代性诊断标记物。

[0229] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0230] -测定从患者分离的第一样品中的乳酸水平,其中所述第一样品是在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前分离的,

[0231] -测定在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后从所述患者分离的第二样品中的乳酸的水平,以及

[0232] -确定第二样品中乳酸水平与第一样品中乳酸水平的差异。

[0233] 本发明的优选实施例还包括测定从患者分离的样品中CRP或其片段的水平。在优选实施例中,用于测定CRP或其片段水平的样品在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后分离。

[0234] 特别有利的是将proADM或其片段的测定与样品中CRP或其片段的测定相结合,其中用于测定proADM的样品可与用于检测CRP或其片段的样品相同或不同。

[0235] 根据本发明的另一优选实施例,本文所述的方法还包括

[0236] -测定从患者分离的第一样品中CRP或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后分离,

[0237] -测定从所述患者分离的第二样品中CRP或其片段的水平,其中所述第二样品已在该第一样品之后,优选在该第一样品分离后30分钟内或在该第一样品分离30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后分离,以及

[0238] -确定第二样品中CRP或其片段水平与第一样品中乳酸水平的差异。

[0239] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0240] -测定从患者分离的第一样品中CRP或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前分离,

[0241] -测定在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后从所述患者分离的第二样品中的CRP或其片段的水平,以及

[0242] -确定第二样品中CRP或其片段的水平与第一样品中CRP或其片段的水平相比的差异。

[0243] 本发明的优选实施例还包括测定SOFA。在优选的实施例中,在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后测定SOFA。

[0244] 特别有利的是将proADM或其片段的测定与SOFA测定相结合,其中用于测定proADM的样品分离的时间点可与测定SOFA的时间点相同或不同。

[0245] 根据本发明的另一优选实施例,本文所述的方法还包括

[0246] -在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后测定第一SOFA,

[0247] -在测定第一SOFA后30分钟内或在测定第一SOFA30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定第二SOFA,以及

[0248] -确定这两种测定的SOFA的差异。

[0249] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0250] -在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前测定SOFA,

[0251] -在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定

SOFA,以及

[0252] -确定在所述诊断和治疗开始之后测定的SOFA和在时间点0测定的SOFA的差异。

[0253] 本发明的优选实施例还包括测定SAPS II。在优选的实施例中,在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后测定SAPS II。

[0254] 特别有利的是将proADM或其片段的测定与SAPS II测定相结合,其中用于测定proADM的样品分离的时间点可与测定SAPS II的时间点相同或不同。

[0255] 根据本发明的另一优选实施例,本文所述的方法还包括

[0256] -在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后测定第一SAPS II,

[0257] -在测定第一SOFA后30分钟内或在测定第一SAPS II 30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定第二SAPS II,以及

[0258] -确定这两种测定的SAPS II的差异。

[0259] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0260] -在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前测定SAPS II,

[0261] -在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定SAPS II,以及

[0262] -确定在所述诊断和治疗开始后测定的SAPS II和在时间点0测定的SAPS II的差异。

[0263] 本发明的优选实施例还包括测定APACHE II。在优选实施例中,在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后确定APACHE II。

[0264] 特别有利的是将proADM或其片段的测定与APACHE II测定相结合,其中用于测定proADM的样品分离的时间点可与测定APACHE II的时间点相同或不同。

[0265] 根据本发明的另一优选实施例,本文所述的方法还包括

[0266] -在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后测定第一APACHE II,

[0267] -在测定第一APACHE II后30分钟内或在测定第一APACHE II 30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定第二APACHE II,以及

[0268] -确定这两种测定APACHE II的差异。

[0269] 在本文所述方法的优选实施例中,还包括:

[0270] -在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前测定APACHE II,

[0271] -在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后测定APACHE II,以及

[0272] -确定在所述诊断和治疗开始后测定的APACHE II与在时间点0测定的APACHE II之间的差异。

[0273] 在本发明的优选实施例中,

[0274] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平更低,以及proADM或其片段的低严重性水平,其中该低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,指示不存在后续不良事件,或

[0275] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平更低,以及proADM或其片段的

高严重性水平,其中该高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,指示后续不良事件。

[0276] 在本发明的上下文中,与第一样品相比,测定第二样品中标记物的更低水平可以指示在开始治疗的过程中患者中相应标记物的水平不断降低。相反,与第一样品相比,第二样品中的水平升高可能表明治疗过程中标记物水平不断升高。

[0277] 据信PCT是患者(特别是脓毒症患者)的危重症的标记物。因此,在治疗过程中不断降低的PCT值被认为指示患者健康状况的改善。然而,如本文所公开的,显而易见的是,如果proADM或其片段的水平在稍后的时间点是高严重性水平,PCT值的降低可能指示未来不良事件的发生。因此,在不测定第二样品中的proADM或其片段的情况下,治疗医师可以调整尚未被鉴定为高危患者的这种患者的治疗。

[0278] 另一方面,医师可以确信,当PCT水平在治疗过程中降低而第二样品中proADM或其片段的水平为proADM或其片段的低严重性水平时,不良事件不太可能发生。因此,这类患者可被鉴定为低危患者。完全令人惊讶的是,在危重患者的治疗过程中测定PCT水平的变化与在稍后时间点测定proADM水平相结合,可改善治疗监测、预后和患者健康中未来不良事件发生的风险评估。

[0279] 根据本文所述方法的另一优选实施例,

[0280] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平升高,以及proADM或其片段的低严重性水平,其中低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,指示不存在后续不良事件,或

[0281] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平升高,以及proADM或其片段的高严重性水平,其中高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,指示后续不良事件。

[0282] 在一实施例中,本发明还包括将本文所述的诊断方法的结果告知患者。

[0283] 本发明的实施例涉及测定危重患者的第一样品和第二样品中proADM或其片段的水平

[0284] 本发明方法的优选实施例还包括

[0285] -测定从该患者分离的第一样品中的proADM或其片段的水平,其中所述第一样品是在诊断和治疗开始的时间点之前、之时或之后分离的,以及

[0286] -测定从所述患者分离的第二样品中的proADM或其片段的水平,其中所述第二样品已经在该第一样品之后并且在诊断和治疗开始的时间点之后,优选在分离该第一样品之后30分钟内或在分离该第一样品30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后分离,以及

[0287] -确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异是否明显。

[0288] 用于测定proADM或其片段水平的第一样品和第二样品可与用于测定PCT或其片段水平的第一样品和第二样品相同或不同。

[0289] 本发明方法的优选实施例还包括

[0290] -测定从该患者分离的第一样品中的proADM或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前分离,以及

[0291] -测定在诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或30分钟后,在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后分离的第二样品中的proADM或其片段的水平,以及

[0292] -确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异是否明显。

[0293] 本发明方法的优选实施例还包括

[0294] -测定从患者分离的第一样品中的proADM或其片段的水平,其中所述第一样品用于将所述患者诊断为危重症(时间点0),以及

[0295] -测定在诊断和治疗开始后,优选在30分钟内,或30分钟后,所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后分离的第二样品中的proADM或其片段的水平,以及

[0296] -确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异。

[0297] 本发明方法的另一优选实施例还包括

[0298] -测定从患者分离的第一样品中的proADM或其片段以及可选地PCT或其片段的水平,其中所述第一样品在诊断和治疗开始的时间点(时间点0)或之前分离,以及

[0299] -测定在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后从所述患者分离的第二样品中的proADM或其片段和可选地PCT或其片段的水平,以及

[0300] -确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异。

[0301] 本发明方法的另一优选实施例还包括

[0302] -测定从患者分离的第一样品中的proADM或其片段以及可选地PCT或其片段的水平,其中所述第一样品用于将所述患者诊断为危重症(时间点0),以及

[0303] -测定在所述诊断和治疗开始后,优选在诊断和治疗开始后30分钟内或至少30分钟内,优选在所述诊断和治疗开始1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、4天、7天或10天后从所述患者分离的第二样品中的proADM或其片段和可选地PCT或其片段的水平,以及

[0304] 确定第二样品中proADM或其片段水平与第一样品中proADM或其片段水平的差异。在本文所述方法的一实施例中,与第一样品相比,第二样品中proADM或其片段水平升高指示后续不良事件。

[0305] 在本发明方法的优选实施例中

[0306] -与第一样品相比,第二样品中proADM或其片段的水平升高和PCT或其片段的水平升高指示后续不良事件,和/或

[0307] -与第一样品相比,第二样品中proADM或其片段的水平升高和PCT或其片段的水平降低指示后续不良事件。

[0308] 在本发明的优选实施例中,与第一样品相比,第二样品中proADM或其片段的水平升高涉及proADM或其片段的严重性水平升高。相反,在本发明的优选实施例中,与第一样品相比,第二样品中的proADM或其片段的水平更低是指与第一样品相比,第二样品中的proADM或其片段的严重性水平更低。

[0309] 本发明在危重患者中的其他实施例

[0310] 根据本发明的优选实施例,这些患者为重症监护病房(ICU)患者,并且

[0311] -与第一样品相比,第二样品中的PCT或其片段的水平更低,以及proADM或其片段的低严重性水平,其中该低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,指示所述患者从ICU移出;

[0312] -与第一样品相比,第二样品中的PCT或其片段的水平更低,以及proADM或其片段的高严重性水平,其中该高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,指示修改ICU中患者的治疗;

[0313] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平升高,以及proADM或其片段的低严重性水平,其中该低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,指示所述患者从ICU移出;或者

[0314] -与第一样品相比,第二样品中PCT或其片段的水平升高,以及proADM或其片段的高严重性水平,其中该高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,指示修改ICU中患者的治疗。

[0315] 在另一实施例中,本发明涉及一种用于实施本发明方法的试剂盒,其中该试剂盒包括

[0316] -检测试剂,其用于测定来自受试者的样品中proADM或其片段的水平,并且可选地还用于测定所述样品中PCT、乳酸和/或C反应蛋白或其片段的水平,以及

[0317] -参比数据,例如参比水平,其对应于proADM的高和/或低严重性水平,以及可选地PCT、乳酸和/或C反应蛋白水平,其中低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,且高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,其中所述参比数据优选地存储于计算机可读介质上和/或以计算机可执行代码的形式使用,所述计算机可执行代码被配置用于将所测定的proADM或其片段的水平,以及可选地另外的所测定的PCT、乳酸和/或C反应蛋白或其片段的水平与所述参比数据进行对比。

[0318] 在另一实施例中,本发明涉及一种用于实施本发明方法的试剂盒,其中该试剂盒包括

[0319] -检测试剂,其用于测定来自受试者的样品中的proADM或其片段的水平,并且可选地还用于测定所述样品中PCT或其片段的水平,以及

[0320] -参比数据,例如参比水平,对应于proADM的高和/或低严重性水平,以及可选地PCT水平,其中低严重性水平为低于4nmol/l,优选低于3nmol/l,更优选低于2.7nmol/l,高严重性水平为高于6.5nmol/l,优选高于6.95nmol/l,更优选高于10.9nmol/l,其中所述参比数据优选地存储在计算机可读介质上和/或以计算机可执行代码的形式使用,所述计算机可执行代码被配置用于将所测定的proADM或其片段的水平,以及可选地另外的所测定的PCT或其片段的水平与所述参比数据进行对比。

具体实施方式

[0321] 本发明涉及一种在患有感染性疾病并接受一种或多种抗生素治疗的患者中进行抗生素治疗指导、分层和/或控制的方法。从本文提供的数据显而易见,患者健康中存在或

不存在不良事件的可能性由proADM或其片段的水平指示,其提供有关可能改变抗生素治疗的信息。

[0322] 本发明与常规方法相比具有以下优势:本发明的方法和试剂盒快速、客观、易于使用并且精确地用于危重患者的治疗监测。本发明的方法和试剂盒涉及在医院常规方法中易于测量的标记物和临床评分,因为proADM、PCT、乳酸、C反应蛋白、SOFA、APACHE II、SAPS II的水平可以在常规获得的血液样品或其他生物液体或从受试者获得的样品中测定。

[0323] 如本文所用,“患者”或“受试者”可为脊椎动物。在本发明的上下文中,术语“受试者”包含人和动物,特别是哺乳动物和其他生物。

[0324] 在本发明的上下文中,“患者健康中的不良事件”涉及指示患者健康状况的并发症或恶化的事件。这种不良事件包含但不限于患者死亡、诊断和治疗开始后28-90天内患者死亡、感染或新感染的发生、器官衰竭以及患者一般临床体征或症状的恶化,例如低血压或高血压、心动过速或心动过缓。此外,不良事件的实例包含临床症状恶化表明需要治疗措施的情况,例如病灶清除程序、血液制品输注、胶体输注、有创机械通气、无创机械通气、紧急手术、器官替代治疗(例如肾脏或肝脏替代)和血管加压药治疗。

[0325] 本文所述的已被诊断为“危重症”的患者可被诊断为重症监护病房(ICU)患者、需要持续和/或密集观察其健康状况的患者、诊断为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克的患者、诊断为感染性疾病以及一种或多种现有器官衰竭的患者、手术前或手术后患者、创伤后患者、创伤患者(如事故患者、烧伤患者、具有一种或多种开放性损伤的患者)。本文所述的受试者可以在急诊科或重症监护病房,或在其他护理环境点,例如在紧急运输装置(例如救护车),或在面对具有所述症状的患者的全科医师处。疑似患有SIRS的患者不一定被认为是危重症。

[0326] 术语“ICU患者”患者涉及但不限于已被送往重症监护病房的患者。重症监护病房也可以称为重症治疗病房或重症处理病房(ITU)或危症监护病房(CCU),是提供重症治疗医学的医院或卫生保健设施的特殊科室。ICU患者通常患有严重且危及生命的疾病和损伤,为了确保正常的身体功能,其需要来自专业设备和药物的持续、密切的监测和支持。在ICU内治疗的常见病症包含但不限于急性或成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、创伤、器官衰竭和脓毒症。

[0327] 如本文所用,本发明上下文中,“诊断”涉及识别和(早期)检测与感染性疾病相关的受试者的临床状况。术语“诊断”也包括对感染性疾病严重程度的评估。

[0328] “预后”涉及基于感染性疾病预测受试者的结果或特定风险。这还可以包含对所述受试者的恢复机会或不良结果机会的估计。

[0329] 本发明的方法也可用于监测。“监测”涉及跟踪已经诊断的感染性疾病、病症、并发症或风险,例如分析疾病的进展或特定处理或治疗对危重患者的疾病或患者的感染性疾病的疾病进展的影响。

[0330] 在本发明的上下文中,术语“治疗监测”或“治疗控制”是指监测和/或调节所述受试者的治疗性处理,例如通过获得关于治疗功效的反馈。

[0331] 在本发明中,术语“风险评估”和“风险分层”涉及根据受试者的进一步预后将其分组为不同的风险组。风险评估还涉及应用预防和/或治疗措施的分层。风险分层的实例是本文公开的低、中等和高风险水平。

[0332] 如本文所用,术语“治疗指导”是指基于一种或多种生物标记物和/或临床参数和/或临床评分的值应用某些治疗或医学干预。

[0333] 应当理解,在本发明的上下文中,“测定proADM或其片段的水平”等是指测定proADM或其片段的任何手段。该片段可以具有任何长度,例如至少约5个、10个、20个、30个、40个、50个或100个氨基酸,只要该片段允许明确测定proADM或其片段的水平。在本发明特别优选的方面,“测定proADM的水平”是指测定中位肾上腺髓质素前体(MR-proADM)的水平。MR-proADM是proADM的片段和/或区域。

[0334] 发现肾上腺髓质素(ADM)肽为包括52个氨基酸的降血压肽,其分离自人嗜铬细胞瘤(Kitamura等人,1993)。肾上腺髓质素(ADM)被编码为包括185个氨基酸的前体肽(“前肾上腺髓质素前体”或“前proADM”)。ADM的示例性氨基酸序列在SEQ ID NO:1中给出。

[0335] SEQ ID NO:1:前pro-ADM的氨基酸序列:

[0336] 1MKLVSVALLY LGSLAFLGAD TARLDVASEF RKKWKNWALS RGKRELRMSS

[0337] 51SYPTGLADV K AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RVKRYRQSMN

[0338] 101NFQGLRSFGC RFGTCTVQKL AHQIYQFTDK DKDNVAPRSK ISPQGYGRRR

[0339] 151RRSLPEAGPG RTLVS SKPQA HGAPAPPSGS APHFL

[0340] ADM包括前proADM氨基酸序列的95-146位,且为其剪接产物。“肾上腺髓质素前体”(“proADM”)是指没有信号序列(1-21位氨基酸)的前proADM,即前proADM的22-185位氨基酸残基。“中位肾上腺髓质素前体”(“MR-proADM”)指前proADM的42-95位氨基酸。MR-proADM的示例性氨基酸序列在SEQ ID NO:2中给出。

[0341] SEQ ID NO:2:MR-pro-ADM的氨基酸序列(前pro-ADM的AS 45-92):

[0342] ELRMSSSYPT GLADV KAGPA QTLIRPQDMK GASRSPEDSS PDAARIRV

[0343] 本文还设想前proADM或MR-proADM的肽及其片段可用于本文所述的方法。例如,该肽或其片段可包括前proADM(PAMP肽)的22-41位氨基酸或前proADM的95-146位氨基酸(成熟的肾上腺髓质素,包含生物活性形式,也称为bio-ADM)。proADM的C端片段(前proADM的153-185位氨基酸)称为肾上腺升压素。proADM肽的片段或MR-proADM的片段可包括例如至少约5个、10个、20个、30个或更多个氨基酸。因此,proADM的片段可以例如选自由MR-proADM、PAMP、肾上腺升压素和成熟肾上腺髓质素组成的组,优选地,本文所述片段为MR-proADM。

[0344] 测定这些各种形式的ADM或proADM及其片段还包括测量和/或检测这些分子的特定亚区域,例如通过使用针对分子的特定部分的抗体或其他亲和试剂,或者通过使用质谱法测量蛋白质的一部分来确定分子的存在和/或量。

[0345] 本文所述的任何一种或多种“ADM肽或片段”可用于本发明。因此,除了proADM之外,本发明的方法和试剂盒还可以包括测定至少一种其他生物标记物、标记物、临床评分和/或参数。

[0346] 如本文所用,参数是有助于定义特定系统的特性、特征或可测量因素。参数是健康和生理学相关评估的重要元素,例如疾病/病症/临床状况风险,优选器官功能不全。此外,将参数定义为客观测量并评估为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药理反应的指标的特征。示例性参数可选自由急性生理学和慢性健康评估II(APACHE II)、简化的急性生理学评分(SAPSII评分)、快速序贯器官衰竭估计评分(qSOFA)、序贯器官衰竭估计评分(SOFA

评分)、身体质量指数、体重、年龄、性别、IGS II、液体摄入、白细胞计数、钠、钾、体温、血压、多巴胺、胆红素、呼吸率、氧分压、世界神经外科联合会(WFNS)分级和格拉斯哥昏迷量表(GCS)组成的组。

[0347] 如本文所用,术语例如“标记物”、“替代物”、“预后标记物”、“因子”或“生物标记物(biomarker)”或“生物标记物(biological marker)”可互换使用,且涉及可测量且可定量的生物标记物(例如,特定蛋白质或酶浓度或其片段,特定激素浓度或其片段或生物物质或其片段的存在),其用作健康和生理学相关评估的指标,例如疾病/病症/临床状况风险,优选不良事件。标记物或生物标记物定义为可以客观测量和评价为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药理学反应的指标的特征。生物标记物可在样品(如血液、血浆、尿液或组织试验)中测量。

[0348] 所述受试者的至少一种其他标记物和/或参数可以选自由以下组成的组:所述样品中的乳酸水平、所述样品中降钙素原(PCT)的水平、所述受试者的序贯器官衰竭估计评分(SOFA评分)、所述受试者的简化急性生理学评分(SAPSII)、所述受试者的急性生理学和慢性健康评估II(APACHE II)评分和可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)水平、组蛋白H2A、组蛋白H2B、组蛋白H3、组蛋白H4、降钙素、内皮素-1(ET-1)、精氨酸加压素(AVP)、心房利钠肽(ANP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肌钙蛋白、脑钠肽(BNP)、C反应蛋白(CRP)、胰石蛋白(PSP)、髓样细胞表达的触发受体1(TREM1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1、白细胞介素-24(IL-24)、白细胞介素-22(IL-22)、白细胞介素(IL-20)、其他IL、Presepsin(sCD14-ST)、脂多糖结合蛋白(LBP)、 α -1-抗胰蛋白酶、基质金属蛋白酶2(MMP2)、金属蛋白酶2(MMP8)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、基质金属蛋白酶7(MMP7)、胎盘生长因子(PlGF)、嗜铬粒蛋白A、S100A蛋白、S100B蛋白和肿瘤坏死因子 α (TNF α)、新喋呤、 α -1-抗胰蛋白酶、前精氨酸加压素(AVP、前AVP或Copeptin)、降钙素原、心房利钠肽(ANP、Pro-ANP)、内皮素-1、CCL1/TCA3、CCL11、CCL12/MCP-5、CCL13/MCP-4、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17/TARC、CCL18、CCL19、CCL2/MCP-1、CCL20、CCL21、CCL22/MDC、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL3L3、CCL4、CCL4L1/LAG-1、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9、CX3CL1、CXCL1、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、CXCL2/MIP-2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7/Ppbbp、CXCL9、IL8/CXCL8、XCL1、XCL2、FAM19A1、FAM19A2、FAM19A3、FAM19A4、FAM19A5、CLCF1、CNTF、IL11、IL31、IL6、瘦蛋白、LIF、OSM、IFNA1、IFNA10、IFNA13、IFNA14、IFNA2、IFNA4、IFNA7、IFNB1、IFNE、IFNG、IFNZ、IFNA8、IFNA5/IFNaG、IFN ω /IFNW1、BAFF、4-1BBL、TNFSF8、CD40LG、CD70、CD95L/CD178、EDA-A1、TNFSF14、LTA/TNFB、LTB、TNFa、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF12、TNFSF13、TNFSF15、TNFSF4、IL18、IL18BP、IL1A、IL1B、IL1F10、IL1F3/IL1RA、IL1F5、IL1F6、IL1F7、IL1F8、IL1RL2、IL1F9、IL33或其片段。

[0349] 如本文所用,“降钙素原”或“PCT”涉及跨越降钙素原肽的1-116位、2-116位、3-116位氨基酸残基或其片段的肽。PCT是激素降钙素的肽前体。因此降钙素原片段的长度为至少12个氨基酸,优选超过50个氨基酸,更优选超过110个氨基酸。PCT可包括翻译后修饰,如糖基化、脂化或衍生化。降钙素原是降钙素和下钙素的前体。因此,在正常条件下,循环中的PCT水平非常低($<$ 约0.05ng/ml)。

[0350] 受试者样品中PCT的水平可以通过本文所述的免疫测定来测定。如本文所用,也可以测定编码“降钙素原”或“PCT”的核糖核酸或脱氧核糖核酸的水平。PCT的测定方法是本领域

域技术人员已知的,例如通过使用从Thermo Fisher Scientific/B·R·A·H·M·S GmbH获得的产品。

[0351] 乳酸(lactate或lactic acid)是一种具有式 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ 的有机化合物,其存在于包含血液的体液中。进行乳酸的血液试验以确定体内酸碱稳态的状态。乳酸是细胞代谢的产物,当细胞缺乏足够的氧(缺氧)并且必须转变为较低效的能量产生方式时,或者当病症导致乳酸过量产生或清除能力受损时,乳酸就会累积。乳酸酸中毒可由细胞和组织中氧的量不足(缺氧)引起,例如如果某人具有可导致递送至细胞和组织的氧的量降低的病症,例如休克、脓毒性休克或充血性心力衰竭,则乳酸试验可用于帮助检测和评估缺氧和乳酸酸中毒的严重程度。

[0352] C反应蛋白(CRP)为一种五聚体蛋白,其可以在体液(如血浆)中发现。CRP水平可响应炎症而升高。测量和绘制CRP值可证明对确定疾病进展或治疗效果有帮助。

[0353] 如本文所用,“序贯器官衰竭估计评分”或“SOFA评分”是用于跟踪患者在重症监护病房(ICU)中停留期间的状态的一个评分。SOFA评分是一种确定人器官功能程度或失败率的评分系统。该评分基于六个不同的评分,每个评分分别针对呼吸、心血管、肝脏、凝血、肾脏和神经系统。平均和最高SOFA评分都是结果的预测指标。ICU中最初24至48小时期间,SOFA评分的升高预测死亡率为至少50%,最高达约95%。评分低于9时可预测的死亡率为33%,高于14时可接近或高于95%。

[0354] 如本文所用,快速SOFA评分(qSOFA)是一种指示患者器官功能不全或死亡风险的评分系统。该评分基于三个标准:1)精神状态的改变,2)收缩压的降低小于100mmHg,3)呼吸率大于每分钟22次呼吸。患有两种或更多种这些病症的患者具有更大的器官功能不全或死亡的风险。

[0355] 如本文所用,“APACHE II”或“急性生理学和慢性健康评估II”是一种疾病严重程度分类评分系统(Knaus等人,1985)。它可以在患者进入重症监护病房(ICU)的24小时内使用,并且可以基于12个不同的生理参数确定:AaDO₂或PaO₂(取决于FiO₂)、体温(直肠)、平均动脉压、动脉pH、心率、呼吸率、钠(血清)、钾(血清)、肌酸酐、血细胞比容、白细胞计数和格拉斯哥昏迷量表。

[0356] 如本文所用,“SAPS II”或“简化急性生理学评分II”涉及用于基于欧洲/北美多中心研究对疾病或病症的严重程度进行分类的系统(参见Le Gall JR等人,一项基于欧洲/北美多中心研究的新的简化急性生理学评分(SAPS II)。《美国医学协会杂志(JAMA)》1993;270(24):2957-63.)。SAPS II评分由12个生理变量和3个疾病相关变量组成。根据12个常规生理测量、关于先前健康状况的信息和在进入ICU时获得的一些信息来计算出评分。SAPS II评分可以在任何时间确定,优选在第2天。“最差”测量定义为与最高分数相关的测量。SAPS II评分为0至163分。分类系统包含以下参数:年龄、心率、收缩压、体温、格拉斯哥昏迷量表、机械通气或CPAP、PaO₂、FiO₂、尿量、血尿素氮、钠、钾、碳酸氢盐、胆红素、白细胞、慢性病和住院类型。死亡率和总SAPS II评分之间存在S形关系。SAPS II评分为29分时,受试者的死亡率为10%,SAPS II评分为40分时,死亡率为25%,SAPS II评分为52分时,死亡率为50%,SAPS II评分为64分时,死亡率为75%,SAPS II评分为77分时,死亡率为90%(Le Gall引用如上)。

[0357] 如本文所用,术语“样品”是从患者或受试者获得或分离的生物样品。本文所用的

“样品”可以例如是指为了诊断、预后或评估相关受试者(例如患者)而获得的体液或组织的样品。优选地,在本文中,样品为体液样品,例如血液、血清、血浆、脑脊液、尿液、唾液、痰、胸腔积液、细胞、细胞提取物、组织样品、组织活检、粪便样品等。特别地,样品为血液、血浆、血清或尿液。

[0358] 本发明的实施例涉及第一样品的分离和第二样品的分离。在本发明方法的上下文中,术语“第一样品”和“第二样品”涉及本发明方法中使用的样品分离顺序的相对确定。当术语第一样品和第二样品用于具体说明本方法时,这些样品不被认为是取样数目的绝对确定。因此,可以在分离第一和/或第二样品之前、之时或之后,或在第一或第二样品之间从患者分离其他样品,其中这些其他样品可以或不可以用于本发明的方法中。因此,第一样品可以被认为是任何先前获得的样品。第二样品可以被认为是任何其他或后续的样品。

[0359] 本发明上下文中,“血浆”是离心后获得的含有抗凝剂的血液的几乎无细胞的上清液。示例性的抗凝剂包含钙离子结合化合物如EDTA或柠檬酸盐和凝血酶抑制剂如肝素盐或水蛭素。无细胞血浆可以通过将抗凝血液(例如柠檬酸化、EDTA或肝素化血液)离心(例如在2000至3000g离心至少15分钟)来获得。

[0360] 本发明上下文中,“血清”是在血液凝结后收集的全血的液体部分。当将凝结的血液(coagulated blood)(凝结的血液(clotted blood))离心时,可以获得血清作为上清液。

[0361] 如本文所用,“尿液”是由肾脏通过称为排尿(urination)(或排尿(micturition))的过程分泌并通过尿道排泄的身体的液体产物。

[0362] 在本发明的优选实施例中,患者已被诊断患有脓毒症。更具体地,患者可能已被诊断患有严重脓毒症和/或脓毒性休克。

[0363] 本发明上下文中,“脓毒症”是指对感染的全身反应。或者,脓毒症可视为SIRS与确认的感染过程或感染的组合。脓毒症可以表征为由感染和全身炎症反应两者的存在所定义的临床综合征(Levy MM等人2001SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS国际脓毒症定义会议。《重症护理医学(Crit Care Med)》2003年4月;31(4):1250-6)。本文所用的术语“脓毒症”包括但不限于脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克。

[0364] 本文所用的术语“脓毒症”包括但不限于脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克。严重脓毒症是指与器官功能不全、低灌注异常或脓毒症诱导的低血压相关的脓毒症。低灌注异常包含乳酸酸中毒、少尿症和精神状态的急性改变。脓毒症诱导的低血压定义为在没有其他低血压原因(例如心源性休克)的情况下存在小于约90mmHg的收缩压或其从基线降低约40mmHg或更多。脓毒性休克定义为严重脓毒症,尽管有足够的液体复苏,脓毒症诱导的低血压仍持续存在,以及存在低灌注异常或器官功能不全(Bone等人,《胸科(CHEST)》101(6):1644-55,1992)。

[0365] 术语脓毒症也可替代地定义为由宿主对感染的失调反应引起的威胁生命的器官功能不全。对于临床操作,器官功能不全可以优选地表示为序贯器官衰竭估计(SOFA)评分升高2分或更多,这与大于10%的住院死亡率有关。脓毒性休克可被定义为脓毒症的子集,其中与单独的脓毒症相比,特别严重的循环、细胞和代谢异常与更高的死亡风险相关。脓毒性休克的患者可以通过在没有低血容量的情况下维持65mmHg或更高的平均动脉压以及大于2mmol/L(>18mg/dL)的血清乳酸水平的血管加压药要求来临床鉴定。

[0366] 本文所用的术语“脓毒症”涉及脓毒症发展的所有可能阶段。

[0367] 术语“脓毒症”还包含基于SEPSIS-2定义的严重脓毒症或脓毒性休克(Bone等人, 2009)。术语“脓毒症”还包含属于SEPSIS-3定义的受试者(Singer等人, 2016)。本文所用的术语“脓毒症”涉及脓毒症发展的所有可能阶段。

[0368] 如本文所用,本发明范围内的“感染”是指由致病或潜在致病体/病原体、生物和/或微生物侵入正常无菌组织或液体引起的病理过程,并且优选涉及细菌、病毒、真菌和/或寄生虫的感染。因此,感染可以是细菌感染、病毒感染和/或真菌感染。感染可以是局部或全身感染。为了本发明的目的,病毒感染可以被认为是微生物的感染。

[0369] 此外,遭受感染的受试者可同时患有一种以上的感染源。例如,遭受感染的受试者可能遭受细菌感染和病毒感染;病毒感染和真菌感染;细菌和真菌感染,以及细菌感染、真菌感染和病毒感染,或遭受包括本文列出的一种或多种感染的混合感染,包含潜在的重复感染,例如一种或多种细菌感染以及一种或多种病毒感染和/或一种或多种真菌感染。

[0370] 如本文所用,“感染性疾病”包括与细菌和/或病毒和/或真菌感染相关的所有疾病或病症。

[0371] 在一实施例中,待检测或待测试的感染可选自由以下物种:博代氏杆菌(例如百日咳博代氏杆菌)、疏螺旋体(例如伯氏疏螺旋体)、布鲁氏菌(例如流产布鲁氏菌、犬布鲁氏菌、羊布鲁氏菌或猪布鲁氏菌)、弯曲杆菌(例如空肠弯曲杆菌)、衣原体和嗜衣原体(例如肺炎衣原体、沙眼衣原体、鹦鹉热衣原体)、梭菌(例如肉毒梭菌、艰难梭菌、产气荚膜梭菌、破伤风梭菌)、棒状杆菌(例如白喉棒状杆菌)、肠球菌(例如粪肠球菌、屎肠球菌)、埃希氏菌(例如大肠杆菌)、弗朗西斯氏菌(例如土拉热弗朗西斯氏菌)、嗜血杆菌(例如流感嗜血杆菌)、螺杆菌(例如幽门螺杆菌)、军团菌(例如嗜肺军团菌)、钩端螺旋体(例如问号钩端螺旋体)、利斯特氏菌(例如单核细胞增生利斯特氏菌)、分枝杆菌(例如麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌、溃疡分枝杆菌)、支原体(例如肺炎支原体)、奈瑟氏菌(例如淋病奈瑟氏菌、脑膜炎奈瑟氏菌)、假单胞菌(例如绿脓杆菌)、立克次氏体(例如Rickettsia rickettsia)、沙门氏菌(例如伤寒沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌)、志贺氏菌(例如宋内志贺氏菌)、葡萄球菌(例如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌)、链球菌(例如无乳链球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌)、密螺旋体(例如梅毒密螺旋体)、弧菌(例如霍乱弧菌)、耶尔森氏菌(例如鼠疫耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌或假结核耶尔森氏菌)。

[0372] 致病性真菌是导致人类或其他生物疾病的真菌。念珠菌物种是重要的人类病原体,最著名的是其在免疫功能低下的宿主(例如移植患者、AIDS患者、癌症患者)中引起机会性感染。感染难以治疗并且可能非常严重:30-40%的全身感染导致死亡。曲霉病是另一种潜在的真菌病原体。曲霉可通过三种主要途径引起疾病:通过产生真菌毒素;通过诱导变应原反应;以及通过局部或全身感染。对于后两类,宿主的免疫状态至关重要。最常见的致病物种为烟曲霉和黄曲霉。黄曲霉会产生黄曲霉毒素,黄曲霉毒素既是毒素又是致癌物,并且可污染食物。烟曲霉和棒曲霉可引起疾病。新型隐球菌可引起人类疾病。新型隐球菌是人类和动物的主要病原体。已知罗伦特隐球菌和浅白隐球菌偶尔在免疫力低下的人类患者中引起中度至重度疾病。格特隐球菌是非洲和澳大利亚大陆的热带地区特有的,可引起疾病。荚膜组织胞浆菌可引起人、狗和猫的组织胞浆菌病。吉氏肺孢子虫(或卡氏肺孢子虫)可在免疫系统减弱的人群(如早产儿、老年人和AIDS患者)中引起某种形式的肺炎。葡萄穗霉或“黑霉”可引起呼吸损伤和严重的头痛。

[0373] 在一实施例中,待检测或待测试的感染可选自以下内容:鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、鲁氏不动杆菌、单核细胞增生李斯特菌、豚鼠气单胞菌、摩氏摩根菌、嗜水气单胞菌、淋病奈瑟氏菌、黄曲霉、脑膜炎奈瑟氏菌、构巢曲霉、多杀巴斯德氏菌、黑曲霉、嗜肺巴斯德氏菌、土曲霉、痤疮丙酸杆菌、炭疽芽孢杆菌、奇异变形杆菌、蜡状芽孢杆菌、雷氏普罗威登斯菌、枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌、脆弱拟杆菌、猪霍乱沙门氏菌、羊布鲁氏菌、液化沙雷氏菌、洋葱伯克霍尔德菌、粘质沙雷氏菌、白色念珠菌、金黄色葡萄球菌、都柏林假丝酵母、表皮葡萄球菌、光滑假丝酵母、溶血葡萄球菌、克鲁斯假丝酵母、人型葡萄球菌、近平滑假丝酵母、糖酵解葡萄球菌、热带假丝酵母、华纳葡萄球菌、犬咬嗜二氧化碳菌、嗜麦芽窄食单胞菌、布氏柠檬酸杆菌、无乳链球菌、弗氏柠檬酸杆菌、咽峡炎链球菌、产气荚膜梭菌、牛链球菌)、杰氏棒杆菌、星座链球菌、产气肠杆菌、停乳链球菌、阴沟肠杆菌、变形链球菌、阪崎肠杆菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、酿脓链球菌、尿肠球菌、唾液链球菌、大肠杆菌、血链球菌、志贺氏菌、猪链球菌、溶血孪生球菌、创伤弧菌、麻疹孪生球菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、流感嗜血杆菌、鼠疫耶尔森氏菌、金格杆菌、假结核耶尔森氏菌以及产酸克雷伯氏菌。

[0374] 根据本发明,对于生命功能和/或器官保护的监测,危重患者,例如脓毒症患者,可能需要非常严格的控制,并且可能正在接受医学治疗。

[0375] 在本发明的上下文中,术语“医学治疗”或“治疗”包括各种治疗和治疗策略,其包括但不限于抗炎策略、施用ADM拮抗剂(如治疗性抗体、si-RNA或DNA)、体外血液净化或通过血液分离、透析、吸附剂除去有害物质以防止细胞因子风暴、除去炎性介质、血浆单采、施用维生素(如维生素C)、通气(如机械通气和非机械通气)以给身体提供足够的氧,例如,病灶清除程序、血液制品输注、胶体输注、肾脏或肝脏替代、抗生素治疗、有创机械通气、无创机械通气、肾脏替代治疗、血管加压药使用、液体治疗、单采和器官保护措施。

[0376] 本发明的进一步治疗包括施用细胞或细胞制品,如干细胞、血液或血浆,以及稳定患者循环和保护内皮糖萼,例如通过最佳的液体管理策略,例如达到正常血容量和预防或治疗高血容量或低血容量。此外,血管加压药或例如儿茶酚胺以及白蛋白或乙酰肝素酶通过未分级肝素或N-脱硫酸-N-乙酰化肝素的抑制是支持循环和内皮细胞层的有用治疗。

[0377] 另外,本发明的医学治疗包括但不限于血液凝固的稳定、iNOS抑制剂、抗炎剂(如氢化可的松)、镇静剂和镇痛剂以及胰岛素。

[0378] “肾脏替代治疗”(RRT)涉及用于替代肾脏的正常血液过滤功能的治疗。肾脏替代治疗可以指透析(例如血液透析或腹膜透析)、血液过滤和血液透析过滤。这些技术是将血液转移到机器中,清洁血液,然后将血液返回身体的各种方式。肾脏替代治疗也可以指肾脏移植,其是替代的最终形式,其中旧肾脏被供体肾脏替代。血液透析、血液过滤和血液透析过滤可以是连续的或间歇的,并且可以使用动静脉途径(其中血液从动脉离开并且经由静脉返回)或静脉途径(其中血液从静脉离开并且经由静脉返回)。这会导致各种类型的RRT。例如,肾脏替代治疗可选自以下组成的组,但不限于:连续性肾脏替代治疗(CRRT)、连续性血液透析(CHD)、连续性动静脉血液透析(CAVHD)、连续性静脉血液透析(CVVHD)、连续性血液过滤(CHF)、连续性动静脉血液过滤(CAVH或CAVHF)、连续性静脉血液过滤(CVVH或CVVHF)、连续性血液透析过滤(CHDF)、连续性动静脉血液透析过滤(CAVHDF)、连续性静脉血液透析过滤(CVVHDF)、间歇性肾脏替代治疗(IRRT)、间歇性血液透析(IHD)、间歇性静脉血液透析(IVVHD)、间歇性血液过滤(IHF)、间歇性静脉血液过滤(IVVH或IVVHF)、间歇性血液

透析过滤 (IHDF) 和间歇性静脉血液透析过滤 (IVVHDF)。

[0379] 人工和机械通气是加强适当的气体交换和通气的有效方法,旨在在严重低氧血症期间挽救生命。人工通气涉及辅助或刺激受试者的呼吸。人工通气可选自由机械通气、手动通气、体外膜氧合 (ECMO) 和无创通气 (NIV) 组成的组。机械通气涉及一种机械辅助或替代自发呼吸的方法。这可能涉及称为呼吸机的机器。机械通气可以是高频振荡通气或部分液体通气。

[0380] “液体管理”是指通过例如口服、肠内或静脉内液体施用来监测和控制受试者的液体状态和施用液体以稳定循环或器官活力。其包括稳定液体和电解质平衡或预防或校正高或低血容量以及提供血液制品。

[0381] 如果受试者具有医学紧急情况,则需要外科紧急情况/紧急手术,并且可能需要立即进行外科干预以保持存活或健康状况。需要紧急手术的受试者可选自由经历急性创伤、主动失控感染、器官移植、器官预防或器官稳定手术或癌症的受试者组成的组。

[0382] 清洁程序是防止受试者感染,特别是医院内感染的卫生方法,包括对可能与患者接触的所有有机和无机表面的消毒,例如皮肤、患者房间内的物体、医疗装置、诊断装置或室内空气。清洁程序包含使用防护服和装备,例如口罩、隔离衣、手套或卫生锁,以及采取诸如限制患者探望的动作。此外,清洁程序包括对患者自身以及衣服或患者的清洁。

[0383] 在危重症(如脓毒症或严重感染)的情况下,对患者的结果进行早期诊断以及预后和风险评估以找到最佳治疗和管理是非常重要的。治疗方法需要是非常个体化,并且根据具体情况而不同。治疗监测是最佳实践治疗所需要的,并且受治疗时机、联合治疗的使用和药物剂量优化的影响。错误的或省略的治疗或管理将升高每小时死亡率。

[0384] 本发明的医学治疗可以是抗生素治疗,其中如果已诊断出感染或已经确定感染性疾病的症状,则可以施用一种或多种“抗生素 (antibiotics)”或“抗生素 (antibiotics)”。

[0385] 根据本发明的抗生素 (antibiotics) 或抗生素 (antibiotics) 还潜在地包括用于治疗诊断的感染或脓毒症的抗真菌或抗病毒化合物。分为以下病原体类别的用于通常治疗任何给定感染的抗生素是:

[0386] 革兰氏阳性覆盖范围:青霉素(氨苄青霉素、阿莫西林)、青霉素酶拮抗剂(双氯西林、苯唑西林)、头孢菌素(第1代和第2代)、大环内酯(红霉素、克拉霉素、阿奇霉素)、喹诺酮(加替沙星、莫西沙星、左氧氟沙星)、万古霉素、磺胺/甲氧苄啶,克林霉素、四环素、氯霉素、利奈唑胺、达福普汀。

[0387] 革兰氏阴性覆盖范围:广谱青霉素(替卡西林、克拉维酸、哌拉西林、他唑巴坦)、头孢菌素(第2代、第3代和第4代)、氨基糖苷、大环内酯、阿奇霉素、喹诺酮(环丙沙星)、单内酰胺(氨基曲南)、磺胺/甲氧苄啶、碳青霉烯(亚胺培南)、氯霉素。

[0388] 假单胞菌覆盖范围:环丙沙星、氨基糖苷、一些第3代头孢菌素、第4代头孢菌素、广谱青霉素、碳青霉烯。

[0389] 真菌治疗:烯丙胺、两性霉素B、氟康唑和其他唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、棘白菌素、氟胞嘧啶、sordarins、几丁质合成酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、脂肽、普拉霉素、脂质体制霉菌素、伏立康唑、Echinocandins、咪唑、三唑、噻唑、多烯。

[0390] 抗病毒治疗:阿巴卡韦、阿昔洛韦 (Aciclovir)、活化的半胱天冬酶寡聚物、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦 (Agenerase)、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、立普妥、Balavir、西

多福韦、可比韦、度鲁特韦、地瑞那韦、地拉韦啉、地达诺新、双链RNA、二十二烷醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、Ecoliever、泛昔洛韦、固定剂量组合(抗逆转录病毒药物)、福米韦生、膦沙那韦、膦甲酸、Fosfonet、融合抑制剂、更昔洛韦、伊巴他滨、Imunovir、疱疹净、咪喹莫特、茛地那韦、肌苷、整合酶抑制剂、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、甲吡喃、吗啉类化合物、奈非那韦、那韦拉平、奈沙韦、硝唑尼特、核苷类似物、Novir、奥司他韦(特敏福)、聚乙二醇干扰素 α -2a、喷昔他韦、帕拉米韦、普拉康纳利、鬼臼毒素、蛋白酶抑制剂(药理学)、雷特格韦、逆转录酶抑制剂、利巴韦林、核糖酶、利福平、金刚烷乙胺、利托那韦、核糖核酸酶H、蛋白酶抑制剂、Pyrimidine、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、协同增效剂(抗逆转录病毒)、特拉匹韦、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、特鲁瓦达、伐昔洛韦(维德思)、缬更昔洛韦、Vicriviroc、阿糖腺苷、Viramidine、扎西他滨、扎那米韦(瑞乐沙)、齐多夫定。

[0391] 此外, 抗生素包括用于治疗细菌感染的噬菌体、合成的抗微生物肽或铁拮抗剂/铁螯合剂。此外, 针对致病结构的治疗性抗体或拮抗剂(如抗VAP抗体)、抗耐药性克隆疫苗接种、免疫细胞(如体外引发或调节的T效应细胞)的施用是代表危重患者(如脓毒症患者)的治疗方案的抗生素。抗感染或预防新感染的其他抗生素/治疗或治疗策略包含使用防腐剂、净化产品、抗毒性剂(如脂质体)、卫生设施、伤口护理、手术。

[0392] 也可以将几种前述抗生素或治疗策略组合。

[0393] 根据本发明, proADM和可选地PCT和/或其他标记物或临床评分被用作治疗监测的标记物, 包括已被诊断为危重症的患者健康中后续不良事件的预后、预后、风险评估和风险分层。

[0394] 本领域技术人员能够根据标准分子生物学实践获得或开发用于鉴定、测量、测定和/或定量任何一种上述proADM分子, 或其片段或变体, 以及本发明的其他标记物的手段。

[0395] proADM或其片段的水平以及本发明的其他标记物的水平可以通过可靠地测定标记物浓度的任何测定来确定。特别地, 如所附实施例中所举例说明的, 可以采用质谱(MS)和/或免疫测定。如本文所用, 免疫测定是一种通过使用抗体或抗体结合片段或免疫球蛋白测量溶液中高分子/多肽的存在或浓度的生物化学试验。

[0396] 在本发明的上下文中使用的测定proADM或其他标记物如PCT的方法也包括在本发明中。例如, 可以使用选自由以下组成的组的方法: 质谱(MS)、发光免疫测定(LIA)、放射免疫测定(RIA)、化学发光免疫测定和荧光免疫测定、酶免疫测定(EIA)、酶联免疫测定(ELISA)、基于发光的珠阵列、基于磁珠的阵列、蛋白质微阵列分析、快速测试形式例如免疫层析条测试、稀有穴状化合物测定和自动化系统/分析仪。

[0397] 基于抗体识别测定proADM和可选地其他标记物是本发明的优选实施例。如本文所用, 术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子的免疫活性部分, 即, 含有与抗原特异性结合(免疫反应)的抗原结合位点的分子。根据本发明, 抗体可以是单克隆抗体以及多克隆抗体。特别地, 使用与至少proADM或其片段特异性结合的抗体。

[0398] 如果抗体对相关分子例如ADM或其片段的亲和力比对包括在含有相关分子的样品中的其它分子高至少50倍, 优选高100倍, 最优选高至少1000倍, 则认为该抗体是特异性的。如何开发和选择具有给定特异性的抗体是本领域众所周知的。在本发明的上下文中, 优选

单克隆抗体。抗体或抗体结合片段特异性结合本文定义的标记物或其片段。特别地,抗体或抗体结合片段与本文定义的ADM或proADM肽结合。因此,本文定义的肽也可以是抗体特异性结合的表位。此外,在本发明的方法和试剂盒中使用特异性结合ADM或proADM,特别是MR-proADM的抗体或抗体结合片段。

[0399] 此外,抗体或抗体结合片段用于本发明的方法和试剂盒中,其特异性结合proADM或其片段以及可选地结合本发明的其他标记物,例如PCT。示例性免疫测定可以是发光免疫测定(LIA)、放射免疫测定(RIA)、化学发光免疫测定和荧光免疫测定、酶免疫测定(EIA)、酶联免疫测定(ELISA)、基于发光的珠阵列、基于磁珠的阵列、蛋白质微阵列分析、快速测试形式、稀有穴状化合物测定。此外,可以使用适于即时测试和快速测试形式(例如免疫层析试条测试)的测定。也打算进行自动免疫测定,例如KRYPTOR测定。

[0400] 或者,代替抗体、特异性和/或选择性识别proADM的其他捕获分子或分子支架也包括在本发明的范围内。本文中,术语“捕获分子”或“分子支架”包括可用于结合来自样品的靶分子或相关分子,即分析物(例如proADM、 μ -proADM、MR-proADM和PCT)的分子。因此,捕获分子必须在空间和表面特征(例如表面电荷、疏水性、亲水性、是否存在路易斯供体和/或受体)方面充分成形,以特异性结合靶分子或相关分子。因此,结合可以例如通过离子、范德华、 π - π 、 σ - π 、疏水或氢键相互作用或捕获分子或分子支架与靶分子或相关分子之间的两种或更多种前述相互作用或共价相互作用的组合介导。在本发明的上下文中,捕获分子或分子支架可以例如选自由以下组成的组:核酸分子、碳水化合物分子、PNA分子、蛋白质、肽和糖蛋白。捕获分子或分子支架包含例如适体、DARpin(设计的锚蛋白重复蛋白)。包含Affimer等。

[0401] 在本发明的某些方面,该方法为免疫测定,其包括以下步骤:

[0402] a) 使样品与以下接触

[0403] i. 对所述proADM的第一表位具有特异性的第一抗体或其抗原结合片段或衍生物,以及

[0404] ii. 对所述proADM的第二表位具有特异性的第二抗体或其抗原结合片段或衍生物;以及

[0405] b) 检测两种抗体或其抗原结合片段或衍生物与所述proADM的结合。

[0406] 优选地,抗体之一可以被标记,而另一种抗体可以与固相结合或者可以选择性地与固相结合。在该测定的一个特别优选的方面,抗体之一被标记,而另一种或者与固相结合或者可以选择性地与固相结合。第一抗体和第二抗体可以分散存在于液体反应混合物中,并且其中作为基于荧光或化学发光消除或扩增的标记系统的一部分的第一标记组分与第一抗体结合,以及所述标记系统的第二标记组分与第二抗体结合,使得在两种抗体与待检测的所述proADM或其片段结合之后,产生可测量的信号,其允许检测测量溶液中的所得夹心复合物。标记系统可以包括稀土穴状化合物或螯合物以及荧光或化学发光染料,特别是花青类型的染料。

[0407] 在优选实施例中,该方法作为异质夹心免疫测定进行,其中抗体之一固定在任意选择的固相上,例如固定在包被的试管(例如聚苯乙烯试管;包被管;CT)或微量滴定板(例如由聚苯乙烯组成)的壁上,或固定在颗粒(例如磁性颗粒)上,而另一种抗体具有类似可检测标签或能够选择性附着于标签的基团,且其用于检测形成的夹心结构。使用合适的固相

的暂时延迟或随后的固定也是可能的。

[0408] 根据本发明的方法还可以体现为均相方法,其中由抗体和待检测的标记物proADM或其片段形成的夹心复合物保持悬浮在液相中。在这种情况下,优选的是,当使用两种抗体时,两种抗体都用检测系统的部分标记,如果两种抗体都整合到一个夹心中,则会导致信号的产生或信号的触发。这些技术具体体现为荧光增强或荧光猝灭检测方法。特别优选的方面涉及成对使用的检测试剂的用途,例如US4882733、EP0180492或EP0539477以及其中引用的现有技术中描述的那些。以这种方式,仅在反应混合物中检测在单个免疫复合物中直接包括两种标记组分的反应产物的测量成为可能。例如,这些技术以商标名**TRACE**[®](时间分辨放大穴状化合物发射)或**KRYPTOR**[®]提供,实现以上引用的申请的教导。因此,在特别优选的方面,诊断装置用于实施本文提供的方法。例如,测定proADM或其片的水平和/或本文提供的方法的任何其他标记物(如PCT)的水平。在特别优选的方面,诊断装置为**KRYPTOR**[®]。

[0409] 本发明的标记物,例如proADM或其片段、PCT或其片段,或其他标记物的水平也可通过基于质谱(MS)的方法测定。这样的方法可以包括检测所述生物样品中或来自所述样品的蛋白质消化物(例如胰蛋白酶消化物)中一种或多种修饰的或未修饰的片段肽(例如proADM或PCT)的存在、量或浓度,以及可选地用色谱法分离样品,并将制备的和任选分离的样品进行MS分析。例如,选择的反应监测(SRM)、多重反应监测(MRM)或平行反应监测(PRM)质谱可以用于MS分析,特别是测定proADM或其片的量。

[0410] 本文中,术语“质谱”或“MS”是指通过其质量鉴定化合物的分析技术。为了增强质谱的质量分辨和质量测定能力,可以在MS分析之前处理样品。因此,本发明涉及可与免疫富集技术组合的MS检测方法,涉及样品制备的方法和/或色谱方法,优选液相色谱(LC),更优选高效液相色谱(HPLC)或超高效液相色谱(UHPLC)。样品制备方法包括用于裂解、分级分离、将样品消化成肽、耗尽、富集、透析、脱盐、烷基化和/或肽还原的技术。然而,这些步骤是任选的。分析物离子的选择性检测可以用串联质谱(MS/MS)进行。串联质谱的特征在于质量选择步骤(如本文所用,术语“质量选择”表示分离具有特定 m/z 或窄范围的 m/z 's的离子),随后将所选离子碎裂并对所得产物(碎片)离子进行质量分析。

[0411] 本领域技术人员知道如何通过质谱方法定量样品中标记物的水平。例如,可以如上所述采用相对定量“rSRM”或绝对定量。

[0412] 此外,水平(包含参比水平)可以通过基于质谱的方法测定,例如测定相关蛋白或其片段的相对定量或绝对定量的方法。

[0413] 相对定量“rSRM”可以通过以下方式实现:

[0414] 1. 通过对比样品中检测到的给定靶片段肽的SRM(选择的反应监测)特征峰面积与至少第二、第三、第四或更多个生物样品中的靶片段肽的相同SRM特征峰面积来确定靶蛋白的升高或降低的存在。

[0415] 2. 通过将样品中检测到的来自给定靶肽的SRM特征峰面积与在来自不同和分开的生物来源的其他样品中来自其他蛋白的片段肽产生的SRM特征峰面积进行对比,来确定靶蛋白的升高或降低的存在,其中肽片的两个样品之间的SRM特征峰面积对比对于例如每个样品中分析的蛋白质的量进行标准化。

[0416] 3. 通过将给定靶肽的SRM特征峰面积与来自相同生物样品内不同蛋白衍生的其他片段肽的SRM特征峰面积进行对比,以将组蛋白水平的变化标准化为在各种细胞条件下不改变其表达水平的其他蛋白水平,从而确定靶蛋白的升高或降低的存在

[0417] 4. 这些测定可应用于靶蛋白的未修饰片段肽和修饰片段肽,其中修饰包含但不限于磷酸化和/或糖基化、乙酰化、甲基化(单、二、三)、瓜氨酸化、泛素化,并且其中修饰肽的相对水平以与测定未修饰肽的相对量相同的方式测定。

[0418] 给定肽的绝对定量可以通过以下方式实现:

[0419] 1. 将来自单个生物样品中靶蛋白的给定片段肽的SRM/MRM特征峰面积与掺入来自生物样品的蛋白裂解物中的内部片段肽标准物的SRM/MRM特征峰面积进行对比。内部标准物可为来自待研究的靶蛋白或标记的重组蛋白的片段肽的标记的合成形式。在消化之前(对于重组蛋白是必需的)或之后,将该标准物以已知量掺入样品中,并且可以分别测定生物样品中内部片段肽标准物和天然片段肽的SRM/MRM特征峰面积,随后对比两个峰面积。这可以应用于未修饰的片段肽和修饰的片段肽,其中修饰包含但不限于磷酸化和/或糖基化、乙酰化、甲基化(例如单、二或三甲基化)、瓜氨酸化、泛素化,并且其中修饰的肽的绝对水平可以以与测定未修饰的肽的绝对水平相同的方式测定。

[0420] 2. 还可以使用外部校准曲线定量肽。正态曲线方法使用恒定量的重肽作为内部标准物,并将不同量的轻合成肽掺入样品中。需要使用类似于测试样品的代表性基质来构建标准曲线以说明基质效应。此外,反向曲线方法避免了基质中内源分析物的问题,其中恒定量的轻肽被掺入内源分析物的顶部以产生内部标准物,并且不同量的重肽被掺入以产生一组浓度标准物。待与正常或反向曲线比较的测试样品掺有与掺入用于产生校准曲线的基质中的内部标准物相同量的标准肽。

[0421] 本发明还涉及试剂盒、该试剂盒的用途和其中使用该试剂盒的方法。本发明涉及用于实施上文和下文提供的方法的试剂盒。本文提供的定义,例如关于方法提供的定义,也适用于本发明的试剂盒。特别地,本发明涉及用于治疗监测的试剂盒,其包括患者健康中后续不良事件的预后、风险评估或风险分层,其中所述试剂盒包括

[0422] -检测试剂,其用于测定来自受试者的样品中proADM或其片段的水平,并且可选地还用于测定所述样品中PCT、乳酸和/或C反应蛋白或其片段的水平,和检测试剂,其用于测定所述受试者的所述样品中proADM的所述水平,以及

[0423] -参比数据,例如参比水平,其对应于proADM的高和/或低严重性水平,以及可选地PCT、乳酸和/或C反应蛋白水平,其中低严重性水平为低于 4nmol/l ,优选低于 3nmol/l ,更优选低于 2.7nmol/l ,且高严重性水平为高于 6.5nmol/l ,优选高于 6.95nmol/l ,更优选高于 10.9nmol/l ,其中所述参比数据优选地存储于计算机可读介质上和/或以计算机可执行代码的形式使用,所述计算机可执行代码被配置用于将所测定的proADM或其片段的水平,以及可选地另外的所测定的PCT、乳酸和/或C反应蛋白或其片段的水平与所述参比数据进行对比。

[0424] 如本文所用,“参比数据”包括proADM和可选地PCT、乳酸和/或C反应蛋白的参比水平。受试者样品中proADM和可选地PCT、乳酸和/或C反应蛋白的水平可以与试剂盒参比数据中包括的参比水平进行对比。参比水平如上所述并在所附实施例中举例说明。参比数据还可以包含与proADM和可选地PCT、乳酸和/或C反应蛋白的水平进行对比的参比样品。参比数

据还可以包含如何使用本发明试剂盒的说明手册。

[0425] 该试剂盒可另外包括用于获得样品(例如血液样品)的物品,例如该试剂盒可包括容器,其中所述容器包括用于将所述容器附接至套管或注射器的装置,其为适于血液分离的注射器,其内部压力小于大气压,例如适于将预定体积的样品吸入所述容器中,和/或还包括清洁剂、高离液盐、核糖核酸酶抑制剂、螯合剂(例如异硫氰酸胍、盐酸胍、十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯)、RNase抑制剂蛋白及其混合物,和/或过滤系统,其含有硝基纤维素、二氧化硅基质、铁磁性球体、cup retrieve spill over、海藻糖、果糖、乳糖、甘露糖、聚乙二醇、甘油、EDTA、TRIS、柠檬烯、二甲苯、苯甲酰、苯酚、矿物油、苯胺、裂解物、柠檬酸盐及其混合物。

[0426] 如本文所用,“检测试剂”等是适于测定本文所述标记物(例如proADM、PCT、乳酸和/或C反应蛋白)的试剂。这样的示例性检测试剂是例如配体,例如抗体或其片段,其特异性结合本文所述标记物的肽或表位。这些配体可用于如上所述的免疫测定中。用于免疫测定以测定标记物水平的其他试剂也可以包括在试剂盒中,并且在本文中被视为检测试剂。检测试剂还可以涉及用于通过基于MS的方法检测标记物或其片段的试剂。这样的检测试剂因此也可以是用于制备用于MS分析的样品的试剂,例如酶、化学品、缓冲液等。质谱仪也可以被认为是检测试剂。根据本发明的检测试剂也可以是校准溶液,例如其可以用于测定和对比标记物的水平。

[0427] 诊断和/或预后测试的灵敏度和特异性不仅仅取决于测试的分析“质量”,还取决于构成异常结果的定义。实际上,接受者操作特征曲线(ROC曲线)通常是通过绘制在“正常”即没有感染的明显健康的个体和“疾病”群体(例如具有感染的受试者)中变量值与其相对频率的关系来计算的。对于任何特定标记物(如ADM),患有和未患有疾病/病症的受试者的标记物水平分布将可能重叠。在这样的条件下,测试不能以100%的准确度绝对区分正常和疾病,且重叠区域可能指示测试不能区分正常和疾病的位置。选择阈值,低于该阈值测试被认为是异常的,高于该阈值测试被认为是正常的,或者低于或高于该阈值测试指示特定的状况,例如感染。ROC曲线下的面积是感知测量将允许正确鉴定病症的可能性的量度。即使当测试结果不一定给出准确的数值时,也可以使用ROC曲线。只要可以对结果进行分级,就可以创建ROC曲线。例如,对“疾病”样品的测试结果可以根据程度进行分级(例如1=低,2=正常,3=高)。该等级可以与“正常”群体中的结果相关联,且可以创建ROC曲线。这些方法是本领域众所周知的;参见例如Hanley等人1982年《放射学(Radiology)》143:29-36。优选地,选择阈值以提供大于约0.5,更优选大于约0.7,还更优选大于约0.8,甚至更优选大于约0.85,最优选大于约0.9的ROC曲线面积。在本上下文中,术语“约”是指给定测量值的 $\pm 5\%$ 。

[0428] ROC曲线的水平轴代表(1-特异性),其随着假阳性率而升高。曲线的垂直轴表示灵敏度,其随着真阳性率而升高。因此,对于所选择的特定截止值,可以确定(1-特异性)的值,并且可以获得相应的灵敏度。ROC曲线下的面积是测得的标记物水平将允许正确鉴定疾病或病症的可能性的量度。因此,ROC曲线下的面积可用于确定测试的有效性。

[0429] 因此,本发明包括基于通过本文所述方法获得的信息施用适于治疗的抗生素。

[0430] 如本文所用,术语“包括”和“包含”或其语法变体被视为指定所陈述的特征、整数、步骤或组分,但不排除添加一个或多个附加特征、整数、步骤、组分或其组。该术语包括术语

“由……组成”和“基本上由……组成”。

[0431] 因此,术语“包括”/“包含”/“具有”意指可以存在任何其他组分(或同样地特征、整数、步骤等)。术语“由……组成”是指不存在其他组分(或同样地特征、整数、步骤等)。

[0432] 当在本文中使用时,术语“基本上由……组成”或其语法变体应被理解为指定所陈述的特征、整数、步骤或组分,但不排除添加一个或多个附加特征、整数、步骤、组分或其组,但仅在附加特征、整数、步骤、组分或其组未实质上改变所要求保护的组合物、装置或方法的基本和新颖特征的情况下。

[0433] 因此,术语“基本上由……组成”是指可以存在的那些具体的其他组分(或同样地特征、整数、步骤等),即不实质上影响组合物、装置或方法的基本特征的那些。换言之,术语“基本上由……组成”(其在本文中可与术语“基本上包括”互换使用)允许组合物、装置或方法中除了强制性组分(或同样地特征、整数、步骤等)之外还存在其他组分,条件是该装置或方法的基本特征不受其他组分的存在的实质影响。

[0434] 术语“方法”是指用于完成给定任务的方式、手段、技术和程序,包含但不限于化学、生物和生物物理领域的从业者已知的或容易从已知的方式、手段、技术和程序开发的那些方式、手段、技术和程序。

[0435] 参比以下非限制性实施例进一步描述本发明。

[0436] 实例

[0437] 实例的方法:

[0438] 研究设计和患者:

[0439] 本研究是亚硒酸钠和降钙素原指导的抗微生物治疗严重脓毒症(SISPCT)的安慰剂对照试验的二级分析,该试验从2009年11月至2013年2月在德国各地的33个多学科重症监护病房(ICU)中进行(26)。根据ACCP/SCCM共识会议委员会的SEPSIS-1定义,合格标准包含 ≥ 18 岁的成年患者,其表现出新发作的严重脓毒症或脓毒性休克(≤ 24 小时),并且进一步根据2016定义分类(脓毒症-3和脓毒性休克-3)(4)。先前描述了研究设计、数据收集和管理(26)。耶拿大学医院和所有其他中心的伦理委员会批准该研究,并在必要时获得了书面知情同意书。

[0440] 生物标记物测量:

[0441] 在诊断严重脓毒症或脓毒性休克至多24小时后登记患者,此后立即测量PCT、CRP和乳酸。在测量范围为0.02-5000ng/ml,功能分析灵敏度和检测下限分别为至少0.06ng/ml和0.02ng/ml的装置上测量PCT。收集来自所有患者的其他血液样品并在耶拿的中央研究实验室储存在 -80°C 。回顾性测量MR-proADM血浆浓度(Kryptor[®], Thermo Fisher Scientific, Germany),检测极限为0.05nmol/l。在研究登记时,进行了临床严重程度评分,包含序贯器官衰竭估计(SOFA)、急性生理和慢性健康评估(APACHE) II和简化急性生理(SAPS) II评分。

[0442] 统计分析:

[0443] 使用分类变量的 χ^2 检验和连续变量的学生t检验或曼-惠特尼U检验评估关于28天死亡率的人口统计学和临床特征的差异,这取决于分布正常性。正态分布和非正态分布变量分别表示为平均值(标准偏差)和中值[第一四分位-第三四分位]。使用接受者操作特征曲线下面积(AUROC)和Cox回归分析评估在所有时间点死亡率与每种生物标记物和临床评

分之间的相关性,其中多变量分析针对年龄以及合并症和脓毒性休克的存在进行校正。基于计算每个时间点每个生物标记物和临床评分在整个人群中的两个AUROC截止值,将患者进一步分为三个严重程度亚组(低、中等和高),预定义的灵敏度和特异性接近90%。随后鉴定亚临床稳定的患者,没有任何ICU相关程序或并发症(包含病灶清除程序、紧急手术、新感染的出现、血液制品输注、胶体输注、有创机械通气、肾脏/肝脏替代或血管加压药治疗以及患者一般临床体征和症状的恶化),而另一组鉴定为相应的低MR-proADM浓度,其自先前测量以来未显示出任何升高。计算两组的死亡率和平均住院时间,并与在每个特定时间点出院的患者组进行对比。

[0444] 最后,构建两个将PCT变化为20%(基线至第1天,基于在该时间段观察到的平均PCT降低)和50%(基线至第四天,基于先前构建的模型(26))的患者分层的模型。随后根据MR-proADM严重性水平确定患者亚组,并计算各自的死亡率。通过Cox回归分析计算每个亚组的死亡风险,并通过Kaplan-Meier曲线说明。随后在基线至第4天模型中研究在第4天至第7天期间发生新感染的预测风险以及对病灶清除程序和紧急手术的需求。使用统计软件R(版本3.1.2)分析所有数据。

[0445] 实例1:患者特征

[0446] 表1总结了研究登记时的患者特征。

[0447] 共分析1089名严重脓毒症(13.0%)或脓毒性休克(87.0%)患者,其中445名(41.3%)和633名(58.7%)患者也分别满足脓毒-3和脓毒性休克-3的标准。登记患者的平均年龄为65.7(13.7)岁,平均SOFA评分为10.0(3.3)分。28天全因死亡率(N=1076)为26.9%(脓毒症-3:20.0%;脓毒性休克-3:32.1%),住院病死率33.4%(脓毒症-3:24.4%;脓毒性休克-3:40.4%)。836名患者(77.7%)发现了源自单一病灶的感染,其中,肺部(N=324;30.1%)、腹内(N=252;23.4%)、泌尿生殖器(N=57;5.3%)和骨/软组织(N=50;4.6%)起源最普遍。相应死亡率分别为26.5%、24.6%、22.8%和28.0%。240名(22.3%)患者中发现多种感染源。死亡的最常见原因包含脓毒症诱发的多器官衰竭(N=132;45.7%)、难治性脓毒性休克(N=54;18.7%)、因既往疾病导致死亡(N=35;12.1%)和急性呼吸功能不全(N=17;5.9%)。其他原因,如心源性和出血性休克、肺栓塞、脑水肿、心肌梗死和心律失常,占总死亡率的8.6%。3.4%的患者接受了有限的治疗。

[0448] 实例2:基线生物标记物和临床评分与死亡率的关系

[0449] 单变量和多变量Cox回归分析发现MR-proADM在整个患者群体以及脓毒症-3和脓毒性休克-3亚组中与28天死亡率相关性最强(表2)。相应的AUROC分析发现,除了APACHE II(脓毒症-3患者亚组)之外,与MR-proADM相比,所有生物标记物和临床评分均存在显著差异。

[0450] 对于7天、90天、ICU和住院死亡率预测也发现了类似的结果(表3),向所有潜在的生物标记物和临床评分组合(N=63)中加入MR-proADM显著提高了预后能力(表4)。

[0451] 实例3:高危患者鉴定

[0452] 根据现有SOFA严重性水平,以及在预测每个亚组中评估的28天死亡率中的生物标记物和临床评分表现,进一步将总患者群体分层。MR-proADM在低(SOFA \leq 7)和中等(8 \leq SOFA \leq 13)严重程度SOFA亚组(表5;表6)显示了所有参数的最高准确性。

[0453] 随后计算两个相应的MR-proADM截止值以鉴定基线处的低(\leq 2.7nmol/l)和高($>$

10.9nmol/l) 严重程度亚组。与SOFA相比,可以在低(MR-proADM/SOFA:N=265/232;9.8%/13.8%死亡率)和高(MR-proADM/SOFA:N=161/155;55.9%/41.3%)严重程度截止值(表7)下进行更精确的再分类。

[0454] 具有高MR-proADM浓度和相应的低或中等SOFA的94名患者的亚组(9.3%) 在28天和90天的死亡率分别为57.4%和68.9%,而具有低和中等SOFA值的其余患者群体的死亡率分别为19.8%和30.8%。对于SAPS II、APACHE II和乳酸,可以分别发现类似的模式(表8-10)。

[0455] 实例4:ICU住院期间低危患者的鉴定

[0456] 研究小组包括未面临ICU相关程序或并发症的临床稳定患者的亚组,例如病灶清除程序、紧急手术、新感染、血液制品输注、胶体输注、有创机械通气、肾脏/肝脏替代、患者的一般临床体征和症状恶化。

[0457] 该组临床上稳定的患者被归类为低危患者。

[0458] MR-proADM在所有随后的时间点显示出与28天死亡率的最强关联(表11),并且可以在鉴定低危患者群体中提供 ≤ 2.25 nmol/l的稳定截止值,从而与其他生物标记物和临床评分相比,导致更多的患者分类,死亡率更低(表12)。因此,在第4天可以鉴定出290名MR-proADM严重程度低的患者,其中79名(27.2%)是临床稳定的,并且从最后一次测量起MR-proADM浓度未升高(表13)。在51名(64.6%)患者中可发现持续低的MR-proADM浓度,而在28名(35.4%)患者中可观察到从中等至低水平的严重性水平的降低。平均ICU住院时间为8[7-10]天,28天和90天的死亡率分别为0.0%和1.4%。相比之下,实际上在第4天只有43名患者从ICU移出,28天和90天的死亡率分别为2.3%和10.0%。该组患者中MR-proADM浓度的分析显示了一系列值,分别为20名(52.6%)、16名(42.1%)和2名(5.3%)患者具有低、中等和高严重程度浓度。对于在第7天和第10天仍留在ICU中的患者,发现了类似的结果。

[0459] 与其他生物标记物和临床评分相比,具有 ≤ 2.25 nmol/l的稳定截止值的MR-proADM可以鉴定更大数量的具有较低死亡率的低危患者。基于该发现,与不使用ADM的分类相比,可以从ICU移出更多的患者。通过移出更多的患者,医院可以更有效地占用ICU床位,并从避免的费用中受益。

[0460] 实例5:MR-proADM对降钙素原指导治疗的附加影响

[0461] 时间相关Cox回归分析显示,在第1天可以观察到MR-proADM基线值的预后信息的最早显著额外升高,随后的单次或累积测量导致与28天死亡率显著更强的关联(表14)。因此,构建两个PCT指导的算法模型,研究从基线到第1天或第4天的PCT变化,并基于MR-proADM严重程度分类进行相应的亚组分析。

[0462] 发现PCT浓度从基线到第1天(表15和表16)降低 $\geq 20\%$ 或从基线到第4天(表17和表18)降低 $\geq 50\%$ 的患者分别具有18.3%(N=458)和17.1%(N=557)的28天死亡率。当患者具有持续低水平的MR-proADM时,这降低至5.6%(N=125)和1.8%(N=111),尽管在具有持续高MR-proADM值(HR[95%CI]:19.1[8.0-45.9]和43.1[10.1-184.0])的患者中升高至66.7%(N=27)和52.8%(N=39)。

[0463] 此外,PCT值降低 $\geq 50\%$ (基线至第4天),但MR-proADM浓度持续高或中等的患者具有发生随后的医院内感染的显著更大的风险(HR[95%CI]:高浓度:3.9[1.5-10.5];中等浓度:2.4[1.1-5.1]/持续低浓度的患者;中等浓度:2.9[1.2-6.8]/由中等浓度降低至低浓

度)或需要紧急手术(HR[95%CI]:中等浓度:2.0[1.1-3.7]/由中等浓度降低至低浓度)。相反地,与具有持续中等(HR[95%CI]:3.2[1.3-7.6])的或降低(HR[95%CI]:中等至低:8.7[3.1-24.8];高至中等:4.6[1.4-14.5])值的患者相比,由中等升至高浓度的患者更可能需要清洁感染源。当PCT水平未能降低 $\geq 50\%$ 时,如果MR-proADM浓度持续处于高(HR[95%CI]:5.7[1.5-21.9])或中等(HR[95%CI]:4.2[1.3-13.2])水平,而不是持续低水平,则观察到需要紧急手术的风险显著升高。

[0464] 实例6:基线生物标记物和临床评分与死亡率的关系

[0465] 无论感染源如何,MR-proADM在肺部和腹内感染患者以及革兰氏阳性感染患者中显示出最强的相关性(表19-20)。当根据导致入住ICU的手术急诊、非手术急诊和择期手术史将患者分组时,在所有组中,MR-proADM与28天死亡率之间的关联最强、最平衡(表21)。

[0466] 实例7:基线和第1天生物标记物和临床评分与SOFA的相关性

[0467] MR-proADM在所有生物标记物中与基线SOFA评分具有最大相关性,当基线值与第1天SOFA评分相关时,其显著升高。在第10天MR-proADM和SOFA之间可以发现最大的相关性,且在整个过程中发现各个SOFA子评分之间存在差异(表22-24)。

[0468] 实例8:高危患者鉴定

[0469] 在具有高MR-proADM浓度和低或中等SAPS II值(高MR-proADM亚组:[54.8%和65.6%死亡率];剩余的SAPS II群体[19.7%和30.0%死亡率])的124位患者(12.0%)的亚组中,以及具有低或中等APACHE II值(高MR-proADM亚组:[56.9%和66.7%死亡率];剩余的APACHE II群体:[19.5%和30.3%死亡率])的109名患者(10.6%)中可以发现类似的结果。

[0470] 实例9:通过联合PCT和ADM,改进的降钙素原(PCT)指导治疗

[0471] 构建两个PCT指导的算法模型,研究从基线到第1天或第4天的PCT变化,其中相应的亚组分析基于MR-proADM严重程度分类(表25-30)。

[0472] 前述实例显示了在PCT降低 $< 20\%$ 或 $< 50\%$ 的患者以及PCT降低 $\geq 20\%$ 或 $\geq 50\%$ 的患者中ADM的附加值。然而,其他分析证明,ADM可以是附加的,而与PCT的降低或甚至升高的%无关。不断降低的PCT值可以反映出抗生素治疗似乎起作用的患者,因此临床医生认为他们处于良好的存活方式(即消除脓毒症的根本原因-细菌-应会使患者好转)。

[0473] 例如,一些患者的PCT水平从基线(住院当天)到第1天降低,28天的死亡率为19%。通过另外测量ADM,您可以从具有低ADM的患者推断存活机会高得多或死亡可能性低得多(表25;对比仅PCT降低的19%的死亡率与PCT+低ADM的5%的死亡率)。通过降低死亡风险,患者可以更可靠地从ICU中移出,或者需要更少的诊断测试(即,您知道他们处于良好的康复)。

[0474] 另一方面,对于ADM值高的人,需要考虑采取新措施。他们在死亡率方面具有高得多的风险(对比仅PCT降低的19%的死亡率与PCT+高ADM的58.8%的死亡率)。医师认为患者由于PCT值的降低,患者正在好转,但事实上ADM浓度保持不变。因此可以得出结论,治疗ISNT起作用,并且需要尽快进行调整。

[0475] 以类似的方式,ADM可以帮助对那些PCT值不断升高的患者进行分层(表25)。

[0476] 新感染的发生

[0477] 在两种模型中分析PCT和MR-proADM变化,从基线到第1天,或从基线到第4天。根据

总体PCT变化和MR-proADM严重性水平将患者分组。

[0478] 随后分别在第1天或第4天出现的每名患者中计算第1天、第2天、第3天和第4天(表26)和第4天、第5天、第6天和第7天(表27)的新感染数。在一些情况下,患者在观察期间出院。假定出院后没有产生新的感染。在观察期内患有多种感染的患者被计数为一次新感染。

[0479] 作为临床结果,具有高MR-proADM浓度的患者应该潜在地在ICU入住时用广谱抗生素与其他抗生素联合治疗,以阻止新感染的发生。由于这些患者对新感染的易感性很高,因此应该特别注意这些患者。

[0480] 病灶清除要求

[0481] 在两种模型中分析PCT和MR-proADM变化,从基线到第1天,或从基线到第4天。根据总体PCT变化和MR-proADM严重性水平将患者分组。

[0482] 随后分别在第1天或第4天出现的每名患者中计算第1天、第2天、第3天和第4天(表28)和第4天、第5天、第6天和第7天(表29)的病灶清除事件的数目。在一些情况下,患者在观察期间出院。

[0483] 紧急手术要求

[0484] 在两种模型中分析PCT和MR-proADM变化,从基线到第1天,或从基线到第4天。根据总体PCT变化和MR-proADM严重性水平将患者分组。

[0485] 随后在第1天出现的每名患者中计算第1天、第2天、第3天和第4天的紧急手术要求/事件的数目(表30)。在一些情况下,患者在观察期间出院。

[0486] 实例10:抗生素改变或修改的要求

[0487] 当在PCT指导的抗生素算法中组合时,MR-proADM可以将那些在抗生素治疗中需要将来改变或修改的患者与那些不需要将来改变或修改的患者进行分层。

[0488] 在两种模型中分析PCT和MR-proADM变化,从基线到第1天,或从基线到第4天。根据总体PCT变化和MR-proADM严重性水平将患者分组。

[0489] 随后计算每个患者组所需的第4天抗生素变化的百分比(表31和32)

[0490] 在PCT值降低 $\geq 50\%$ 的患者中

[0491] 在第4天,MR-proADM浓度从低至中等严重性水平升高的患者比持续低水平的患者更可能需要抗生素治疗的修改(优势比[95%CI]:1.5[0.6-4.1])。

[0492] 在PCT值降低 $< 50\%$ 的患者中

[0493] 在第4天,与持续低MR-proADM浓度的患者相比,MR-proADM浓度从中等到高的严重程度升高或持续高浓度的患者也更有可能需要抗生素治疗的修改(优势比分别为[95%CI]:5.9[1.9-18.1]和2.9[0.8-10.4])。

[0494] 结论

[0495] 尽管从基线到第1天或基线到第4天,PCT浓度不断升高,但MR-proADM浓度持续低的患者对其处方抗生素治疗的修改显著低于具有持续中等或高浓度的患者。

[0496] 作为临床结果,当面对不断升高的PCT浓度时,医师应当在决定改变抗生素之前检查患者的MR-proADM水平。在考虑改变之前,应该考虑对MR-proADM浓度低的患者使用相同抗生素升高剂量或升高强度。MR-proADM浓度高的患者应该被考虑进行较早抗生素改变(即在第1天至第3天,而不是第4天)。

[0497] 实例讨论

[0498] 为了尽早开始最合适的治疗,准确、快速地评估疾病的严重程度至关重要。实际上,延迟或不充分的治疗可能导致患者临床状况的总体恶化,导致进一步的治疗变得不太有效,总体结果较差的可能性更大(8、27)。因此,已提出了许多生物标记物和临床严重程度评分来满足这种未满足的临床需要,其中序贯器官衰竭估计(SOFA)评分目前被突出显示为最合适的工具,导致其在2016脓毒症-3定义中的核心作用(4)。这项对SISPCT试验的二级分析(26)首次在患有严重脓毒症和脓毒性休克的大量患者中,将常规生物标记物和临床评分(例如乳酸、降钙素原(PCT)和SOFA)的连续测量结果与微循环功能不全标记物MR-proADM的连续测量结果进行对比。

[0499] 我们的结果表明,与所有其他生物标记物或评分相比,在脓毒症诊断后最初24小时内最初使用MR-proADM导致与短期、中期和长期死亡率的相关性最强。先前的研究很大程度上证实了我们的发现(17、28、29),然而矛盾的结果(30)可部分是由于所分析的样品量较小,以及本研究中强调的其他因素,例如微生物物种、感染源和脓毒症发生之前的既往手术史,所有这些因素都可以影响生物标记物性能,因此升高了小研究群体中结果的潜在可变性。此外,我们的研究还密切证实了先前研究(17)的结果,突出了MR-proADM在低和中等器官功能不全严重程度患者中的优异性能。实际上,Andaluz-Ojeda等人(17)重视低水平器官功能不全的患者组,因为“该组代表临床过程中最早出现脓毒症和/或疾病的较不严重形式”。然而,在死亡率预测方面,可以在所有严重程度组中维持合理的性能,这也是根据脓毒症-3和脓毒性休克-3标准定义的两个患者组的情况。

[0500] 脓毒症发作后进行的连续测量的分析允许基于疾病严重程度鉴定特定患者组。低危和高危患者的鉴定在我们的分析中都具有重要意义。在许多ICU中,对ICU床位的需求可能周期性地超过可用性,这可能导致不充分的分诊、资源的定量分配以及随后正确入住ICU可能性的降低(32-35)。因此,对可能有资格较早从ICU移出至降级病房的、具有较低住院死亡风险的患者进行准确评估可能会带来巨大的好处。在我们的研究中测量的每个时间点,MR-proADM可以鉴定更多ICU、医院和28天死亡率最低的低严重程度患者。对具有低严重程度且没有进一步ICU特异性治疗的患者组的进一步分析指示,在进行生物标记物测量后的每个时间点观察到另外4天的ICU住院时间。当与在每个时间点实际出院的患者群体相比时,准确鉴定低严重程度患者的生物标记物驱动方法导致28天和90天死亡率降低。实际上,出院的患者具有各种低、中等和高严重程度的MR-proADM浓度,其随后反映为较高的死亡率。然而,尚不清楚该组中的许多患者是否仍需要进一步的ICU治疗以应对非微循环、无生命威胁的问题,或是否有降级病房中可用的床位。然而,除了临床医生判断之外,这种生物标记物驱动的ICU移出方法也可以改善患者的正确分层,并伴随临床益处和潜在成本节约。

[0501] 相反,鉴定可能需要早期和靶向治疗以预防随后的临床恶化的高危患者可能具有更大的临床相关性。按照PCT指导的算法,在SISPCT研究和其他试验(26、36、37)中,已观察到显著的成本节约和抗生素使用的减少,然而即使当PCT值看起来稳定地减少时,仍然可以观察到相对高的死亡率。我们的研究揭示,在随后的ICU住院期内在PCT降低模型中添加MR-proADM允许鉴定低、中等和高危患者组,从基线到第1天不断升高和降低的MR-proADM严重性水平提供了关于治疗成功的敏感和早期指示。此外,对未来病灶清除或紧急手术的需求以及对新感染发生的易感性的预测在启动其他治疗和介入策略方面可能是相当有益的,从而试图在早期预防任何未来的临床并发症。

[0502] 我们的研究优势包含从随机试验数据库中彻底检查具有低和高疾病严重程度的几个不同亚组,调整潜在的混杂因素,并包含脓毒症患者的最大样品量,其特征为SEPSIS 1和3定义,以及有关MR-proADM动力学的信息。

[0503] 总之,在初步诊断和ICU治疗过程中,MR-proADM在鉴定脓症患者死亡风险的能力方面优于其他生物标记物和临床严重程度评分。因此,MR-proADM可用作鉴定可能需要替代诊断和治疗干预的高严重程度患者和可能有资格结合ICU特异性治疗的缺乏进行早期移出ICU的低严重程度患者的工具。

[0504] 表格

[0505] 表1.患者在基线存活达28天的特征

[0506]

	总计 (N=1076)	存活者 (N=787)	未存活者 (N=289)	<i>P</i> 值
年龄 (岁) (平均值, 标准偏差)	65.7 (13.7)	64.3 (14.0)	69.5 (12.0)	<0.0001
男性 (n, %)	681 (63.3%)	510 (64.8%)	171 (59.2%)	0.0907
脓毒症和住院时间的定义				
严重脓毒症 (n, %)	139 (12.9%)	109 (13.9%)	30 (10.4%)	0.1251
脓毒性休克 (n, %)	937 (87.1%)	678 (86.2%)	259 (89.6%)	0.1251
脓毒症-3 (n, %)	444 (41.3%)	356 (45.4%)	88 (30.4%)	<0.0001
脓毒性休克-3 (n, %)	630 (58.7%)	429 (54.6%)	201 (69.6%)	<0.0001
ICU 住院时间 (天) (中值, IQR)	12 [6 - 23]	13 [7 - 26]	8 [4 - 15]	<0.0001
住院天数 (天) (中值, IQR)	28 [17 - 45]	34 [22 - 51]	14 [7 - 23]	<0.0001
既往合并症				
糖尿病史 (n, %)	280 (26.0%)	188 (23.9%)	92 (31.8%)	0.0094
心力衰竭 (n, %)	230 (21.4%)	150 (19.1%)	80 (27.7%)	0.0027
肾功能不全 (n, %)	217 (20.2%)	135 (17.2%)	82 (28.4%)	<0.0001
COPD (n, %)	131 (12.2%)	90 (11.4%)	41 (14.2%)	0.2277
肝硬化 (n, %)	50 (4.7%)	27 (3.4%)	23 (8.0%)	0.0030
癌症史 (n, %)	319 (29.7%)	224 (28.5%)	95 (32.9%)	0.1630
免疫抑制 (n, %)	46 (4.3%)	30 (3.8%)	16 (5.5%)	0.2271
微生物学				
革兰氏阳性 (n, %)	146 (13.6%)	113 (14.4%)	33 (11.4%)	0.2050
革兰氏阴性 (n, %)	132 (12.3%)	95 (12.1%)	37 (12.8%)	0.7467
真菌 (n, %)	51 (4.7%)	37 (4.7%)	14 (4.8%)	0.9223
革兰氏阳性和阴性 (n, %)	183 (17.0%)	133 (16.9%)	50 (17.3%)	0.8767

[0507]

革兰氏阳性和真菌 (n, %)	92 (8.6%)	68 (8.6%)	24 (8.3%)	0.8610
革兰氏阴性和真菌 (n, %)	51 (4.7%)	35 (4.5%)	16 (5.5%)	0.4631
革兰氏阳性、阴性和真菌 (n, %)	115 (10.7%)	81 (10.3%)	34 (11.8%)	0.4922
感染源				
肺炎 (n, %)	453 (43.7%)	327 (42.9%)	126 (46.0%)	0.3798
上呼吸道或下呼吸道 (n, %)	44 (4.3%)	29 (3.8%)	15 (5.5%)	0.2523
胸腔 (n, %)	44 (4.3%)	35 (4.6%)	9 (3.3%)	0.3444
骨/软组织 (n, %)	78 (7.5%)	56 (7.4%)	22 (8.0%)	0.7161
胃肠 (n, %)	80 (7.7%)	68 (8.9%)	12 (4.4%)	0.0107
导管相关 (n, %)	30 (2.9%)	18 (2.4%)	12 (4.4%)	0.1015
外科伤口 (n, %)	41 (4.0%)	31 (4.1%)	10 (3.7%)	0.7586
腹内 (n, %)	375 (36.2%)	276 (36.2%)	99 (36.1%)	0.9790
心血管 (n, %)	6 (0.6%)	4 (0.5%)	2 (0.7%)	0.7082
泌尿生殖器 (n, %)	99 (9.6%)	70 (9.2%)	29 (10.6%)	0.5039
中枢神经系统 (n, %)	3 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.4%)	0.7916
细菌血症 (n, %)	31 (3.0%)	20 (2.6%)	11 (4.0%)	0.2611
器官功能不全				
神经 (n, %)	348 (32.3%)	240 (30.5%)	108 (37.4%)	0.0340
呼吸 (n, %)	486 (45.2%)	350 (44.5%)	136 (47.1%)	0.4502
心血管 (n, %)	829 (77.0%)	584 (74.2%)	245 (84.8%)	0.0002
肾功能不全 (n, %)	382 (35.5%)	249 (31.6%)	133 (46.0%)	<0.0001
血液学 (n, %)	156 (14.5%)	89 (11.3%)	67 (23.2%)	<0.0001
胃肠 (n, %)	387 (36.0%)	271 (34.4%)	116 (40.1%)	0.0855
代谢功能不全 (n, %)	718 (66.7%)	504 (64.0%)	214 (74.1%)	0.0017
其他器官功能不全 (n, %)	499 (46.4%)	380 (48.3%)	119 (41.2%)	0.0378

入住 ICU 时的治疗				
有创机械通气 (n, %)	789 (73.3%)	567 (72.1%)	222 (76.8%)	0.1133
无创机械通气 (n, %)	64 (5.9%)	46 (5.8%)	18 (6.2%)	0.8145
肾脏替代治疗 (n, %)	326 (30.8%)	158 (20.5%)	168 (58.1%)	<0.0001
血管加压药使用 (n, %)	980 (91.1%)	712 (90.5%)	268 (92.7%)	0.2391
生物标记物和严重程度评分				
MR-proADM (nmol/l) (中值, IQR)	5.0 [2.6-8.8]	4.0 [2.3-7.2]	8.2 [5.2-12.6]	<0.0001
PCT (ng/mL) (中值, IQR)	7.4 [1.6-26.9]	6.6 [1.4-25.1]	9.3 [2.6-31.8]	0.0325
乳酸 (mmol/L) (中值, IQR)	2.7 [1.6-4.7]	2.4 [1.5-4.0]	3.7 [2.1-7.2]	<0.0001
CRP (mg/L) (中值, IQR)	188 [120.9-282]	189 [120.5-277.4]	188 [122 - 287]	0.7727
SOFA (分数) (平均值, S.D.)	10.02 (3.33)	9.58 (3.18)	11.22 (3.43)	<0.0001
SAPS II (分数) (平均值, S.D.)	63.27 (14.18)	61.08 (13.71)	69.24 (13.74)	<0.0001
APACHE II (分数) (平均值, S.D.)	24.24 (7.60)	23.05 (7.37)	27.49 (7.28)	<0.0001

[0509] ICU:重症监护病房;COPD:慢性阻塞性肺病;MR-proADM,中位肾上腺髓质素前体;PCT:降钙素原;CRP:C反应蛋白;SOFA:序贯器官衰竭估计;SAPS II:简化急性生理学评分;APACHE II:急性生理和慢性健康评估。数据以括号中的绝对数字和百分比表示,表明在28天时存活和未存活患者的比例。

[0510] 表2.脓毒症诊断28天后死亡率的预测

		单变量							多变量		
		N	事件	AUROC	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%]	p	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%]
[0511] 所有患者	MR-proADM	1030	275	0.73	142.7	0.71	3.2 [2.6-3.9]	<0.0001	161.69	0.72	2.9 [2.4-3.6]
	PCT	1031	275	0.56	12.2	0.56	1.4 [1.2-1.7]	0.0005	70.28	0.64	1.4 [1.1-1.7]
	CRP	936	251	0.49	0.12	0.51	1.0 [0.9-1.2]	0.7304	50.54	0.62	1.1 [0.9-1.2]
	乳酸	1066	289	0.65	78.3	0.64	2.2 [1.8-2.5]	<0.0001	122.72	0.69	2.1 [1.7-2.5]

[0512]	脓毒症-3	SOFA	1051	282	0.64	47.3	0.62	1.6 [1.4-1.8]	<0.0001	96.05	0.67	1.6 [1.4-1.8]
		SAPS II	1076	289	0.67	70.5	0.65	1.8 [1.6-2.0]	<0.0001	100.3	0.67	1.6 [1.4-1.9]
		APACHE II	1076	289	0.67	69.9	0.65	1.9 [1.6-2.2]	<0.0001	99.21	0.67	1.7 [1.4-2.0]
	脓毒性休克-3	MR-proADM	425	83	0.73	40.9	0.71	2.8 [2.0-3.8]	<0.0001	61.4	0.74	2.6 [1.8-3.7]
		PCT	425	83	0.56	4.6	0.56	1.4 [1.0-1.9]	0.0312	40.6	0.70	1.5 [1.1-2.1]
		CRP	382	81	0.55	2.1	0.54	0.9 [0.7-1.1]	0.1505	36.7	0.69	0.9 [0.7-1.1]
		乳酸	439	88	0.57	7.7	0.56	1.3 [1.1-1.6]	0.0057	45.0	0.69	1.3 [1.1-1.7]
		SOFA	428	86	0.58	3.2	0.56	1.2 [1.0-1.5]	0.0745	40.8	0.69	1.2 [1.0-1.5]
		SAPS II	439	88	0.62	14.5	0.61	1.7 [1.3-2.3]	0.0001	45.0	0.69	1.5 [1.1-2.0]
		APACHE II	439	88	0.70	30.8	0.68	2.1 [1.6-2.6]	<0.0001	52.6	0.71	1.7 [1.3-2.3]
	脓毒性休克-3	MR-proADM	597	192	0.72	77.4	0.69	2.4 [2.0-3.0]	<0.0001	93.5	0.71	2.3 [1.8-2.9]
		PCT	597	192	0.50	0.4	0.51	1.1 [0.9-1.3]	0.5264	35.7	0.62	1.1 [0.9-1.4]
		CRP	545	170	0.53	2.1	0.53	1.1 [1.0-1.3]	0.1498	31.7	0.63	1.1 [1.0-1.4]
		乳酸	627	201	0.64	52.2	0.64	2.0 [1.7-2.4]	<0.0001	79.4	0.68	2.0 [1.7-2.4]
SOFA		616	196	0.65	31.1	0.62	1.6 [1.4-1.9]	<0.0001	56.5	0.66	1.6 [1.3-1.9]	
SAPS II		627	201	0.67	42.2	0.65	1.7 [1.4-1.9]	<0.0001	59.8	0.66	1.6 [1.3-1.8]	
APACHE II		627	201	0.63	28.3	0.61	1.6 [1.3-1.9]	<0.0001	50.7	0.65	1.5 [1.3-1.8]	

[0513] N:数目;AUROC:接受者操作曲线下面积;LR χ^2 :HR:危险比;IQR:四分位数间范围。所有多变量分析与p<0.0001的28天死亡率相关。

[0514] 表3.7天、90天、ICU和医院死亡率的生存分析

[0515]			单变量					多变量		
	患者 (N)	死亡率 (N)	AUROC	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%

[0516]

							CI]				CI]
7天	MR-proADM	1037	131	0.72	71.6	0.71	3.3 [2.4-4.3]	<0.0001	82.1	0.73	3.4 [2.5-4.6]
	PCT	1038	131	0.58	9.7	0.58	1.5 [1.2-2.0]	0.0019	28.4	0.64	1.6 [1.2-2.1]
	CRP	943	111	0.55	1.2	0.55	1.1 [0.9-1.4]	0.2843	16.6	0.62	1.2 [0.9-1.4]
	乳酸	1074	135	0.72	86.0	0.71	3.1 [2.4-3.9]	<0.0001	99.1	0.73	3.1 [2.4-4.0]
	SOFA	1059	130	0.63	25.5	0.63	1.7 [1.4-2.0]	<0.0001	41.0	0.67	1.7 [1.4-2.1]
	SAPS II	1085	135	0.66	38.5	0.66	1.8 [1.5-2.2]	<0.0001	50.1	0.67	1.8 [1.5-2.2]
	APACHE II	1085	135	0.63	24.4	0.63	1.7 [1.4-2.1]	<0.0001	37.8	0.65	1.7 [1.4-2.1]
90天	MR-proADM	1000	379	0.71	146.2	0.68	2.7 [2.3-3.2]	<0.0001	194.1	0.71	2.4 [2.0-2.8]
	PCT	1000	379	0.55	11.8	0.55	1.3 [1.1-1.5]	0.0006	113.5	0.65	1.3 [1.1-1.5]
	CRP	909	348	0.51	0.2	0.51	1.0 [0.9-1.2]	0.6641	92.3	0.64	1.1 [0.9-1.2]
	乳酸	1037	399	0.64	83.2	0.63	2.0 [1.7-2.3]	<0.0001	168.8	0.68	1.9 [1.6-2.2]
	SOFA	1021	388	0.62	48.1	0.61	1.5 [1.4-1.7]	<0.0001	143.7	0.67	1.5 [1.3-1.7]
	SAPS II	1045	399	0.66	81.1	0.64	1.7 [1.5-1.9]	<0.0001	144.4	0.67	1.5 [1.3-1.7]
	APACHE II	1045	399	0.67	86.4	0.64	1.8 [1.6-2.1]	<0.0001	146.8	0.67	1.6 [1.4-1.8]
ICU	MR-proADM	1023	264	0.73	136.4	0.73	4.0 [3.1-5.2]	<0.0001	158.3	0.75	3.7 [2.8-4.9]
	PCT	1024	264	0.58	18.0	0.58	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001	73.0	0.67	1.6 [1.3-2.1]
	CRP	928	237	0.54	2.5	0.54	1.1 [1.0-1.3]	0.1108	51.4	0.65	1.2 [1.0-1.4]
	乳酸	1059	277	0.66	75.2	0.66	2.4 [2.0-3.0]	<0.0001	115.5	0.71	2.4 [1.9-2.9]
	SOFA	1044	270	0.64	48.6	0.64	1.8 [1.5-2.2]	<0.0001	95.2	0.69	1.8 [1.5-2.2]
	SAPS II	1070	277	0.65	58.7	0.65	1.9 [1.6-2.3]	<0.0001	91.2	0.68	1.8 [1.5-2.2]
	APACHE II	1070	277	0.66	62.5	0.66	2.1 [1.7-2.6]	<0.0001	91.6	0.69	1.9 [1.5-2.3]
医	MR-	980	323	0.73	152.0	0.74	4.0 [3.1-	<0.0001	186.8	0.76	3.6 [2.7-

[0517]	proADM						5.2]				4.6]
	PCT	981	323	0.57	15.0	0.57	1.5 [1.2-1.9]	0.0001	96.2	0.68	1.5 [1.2-1.9]
	CRP	891	299	0.52	0.9	0.52	1.1 [0.9-1.3]	0.3480	76.0	0.67	1.1 [1.0-1.3]
	乳酸	1016	342	0.66	77.8	0.66	2.4 [2.0-2.9]	<0.0001	146.2	0.72	2.3 [1.9-2.9]
	SOFA	1001	333	0.63	41.3	0.63	1.7 [1.4-2.0]	<0.0001	118.9	0.70	1.7 [1.4-2.0]
	SAPS II	1027	342	0.65	59.1	0.65	1.9 [1.6-2.2]	<0.0001	115.9	0.69	1.7 [1.4-2.0]
	APACHE II	1027	342	0.67	76.7	0.67	2.2 [1.9-2.7]	<0.0001	127.1	0.71	1.9 [1.6-2.4]

[0518] 除PCT和CRP外,7天死亡率的所有多变量p值<0.0001 (分别为0.0015和0.0843)

[0519] 表4. 当添加到个体生物标记物或临床评分中时,MR-proADM的生存分析

		双变量				附加值		多变量			附加值			
		患者(N)	死亡率(N)	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	LR χ^2	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	LR χ^2	p 值	
[0520]	7天	PCT	1037	131	76.5	0.72	4.0 [2.9-5.6]	66.8	<0.0001	86.2	0.73	4.2 [2.9-6.1]	57.8	<0.0001
	CRP	904	108	56.9	0.71	3.2 [2.3-4.3]	55.0	<0.0001	67.7	0.73	3.3 [2.3-4.7]	49.4	<0.0001	
	乳酸	1029	131	112.5	0.75	2.3 [1.7-3.1]	28.1	<0.0001	125.1	0.76	2.4 [1.7-3.3]	26.4	<0.0001	
	SOFA	1014	126	77.8	0.72	3.3 [2.3-4.6]	53.5	<0.0001	86.9	0.74	3.3 [2.3-4.7]	46.6	<0.0001	
	SAPS II	1037	131	83.1	0.73	2.8 [2.0-3.7]	48.1	<0.0001	93.5	0.74	2.9 [2.1-4.0]	46.7	<0.0001	
	APACHE II	1037	131	73.3	0.71	3.0 [2.2-4.1]	50.9	<0.0001	84.5	0.73	3.1 [2.2-4.2]	48.6	<0.0001	
28天	PCT	1030	275	163.0	0.73	4.3 [3.4-5.5]	150.7	<0.0001	174.9	0.73	3.9 [3.0-5.1]	105.0	<0.0001	
	CRP	898	239	114.4	0.70	3.0 [2.5-3.8]	114.2	<0.0001	132.4	0.72	2.8 [2.2-3.6]	80.5	<0.0001	
	乳酸	1022	275	163.8	0.72	2.7 [2.2-3.3]	85.9	<0.0001	184.5	0.73	2.5 [2.0-3.1]	61.4	<0.0001	
	SOFA	1007	268	150.6	0.72	3.1 [2.5-3.9]	104.1	<0.0001	169.9	0.73	2.8 [2.2-3.6]	74.4	<0.0001	
	SAPS II	1030	275	163.4	0.72	2.7 [2.2-	97.1	<0.0001	176.5	0.73	2.6 [2.1-	79.1	<0.0001	

						3.3]					3.3]		
	APACHE II	1030	275	153.6	0.72	2.7 [2.2-3.4]	88.8	<0.0001	169.1	0.73	2.6 [2.1-3.3]	74.1	<0.0001
90 天	PCT	1000	379	170.8	0.70	3.6 [3.0-4.4]	159.0	<0.0001	208.2	0.71	3.1 [2.5-3.9]	94.8	<0.0001
	CRP	872	331	116.0	0.68	2.6 [2.2-3.1]	116.0	<0.0001	160.3	0.70	2.3 [1.9-2.8]	68.8	<0.0001
	乳酸	993	379	169.4	0.69	2.3 [1.9-2.7]	86.6	<0.0001	217.5	0.71	2.0 [1.7-2.4]	50.2	<0.0001
	SOFA	977	368	151.0	0.69	2.6 [2.1-3.1]	103.1	<0.0001	200.6	0.71	2.2 [1.8-2.7]	59.9	<0.0001
	SAPS II	1000	379	173.7	0.70	2.3 [1.9-2.7]	94.7	<0.0001	208.4	0.71	2.2 [1.8-2.6]	67.6	<0.0001
	APACHE II	1000	379	165.0	0.70	2.3 [1.9-2.7]	83.3	<0.0001	202.9	0.71	2.1 [1.8-2.6]	62.5	<0.0001
ICU	PCT	1023	264	149.5	0.75	5.7 [4.1-7.9]	131.4	<0.0001	165.3	0.76	4.9 [3.5-7.0]	92.6	<0.0001
	CRP	889	226	104.6	0.72	3.7 [2.8-4.8]	102.5	<0.0001	127.4	0.74	3.4 [2.5-4.6]	75.6	<0.0001
	乳酸	1015	264	153.5	0.74	3.2 [2.4-4.2]	78.9	<0.0001	175.6	0.76	2.9 [2.2-3.9]	57.5	<0.0001
	SOFA	1000	257	140.7	0.74	3.6 [2.7-4.8]	91.8	<0.0001	163.8	0.76	3.2 [2.4-4.4]	65.8	<0.0001
	SAPS II	1023	264	152.5	0.75	3.4 [2.6-4.4]	94.4	<0.0001	169.2	0.76	3.3 [2.5-4.3]	77.7	<0.0001
	APACHE II	1023	264	148.2	0.74	3.3 [2.5-4.4]	87.9	<0.0001	165.7	0.76	3.3 [2.5-4.3]	75.6	<0.0001
医院	PCT	980	323	174.7	0.76	6.4 [4.6-8.8]	159.5	<0.0001	198.9	0.77	5.2 [3.6-7.3]	103.2	<0.0001
	CRP	852	283	117.9	0.72	3.7 [2.9-4.8]	117.3	<0.0001	150.1	0.75	3.3 [2.5-4.3]	77.7	<0.0001
	乳酸	972	323	167.4	0.75	3.3 [2.5-4.3]	89.2	<0.0001	202.5	0.76	2.8 [2.1-3.8]	57.6	<0.0001
	SOFA	957	314	155.5	0.74	3.9 [3.0-5.2]	113.7	<0.0001	191.3	0.76	3.4 [2.5-4.5]	74.6	<0.0001
	SAPS II	980	323	165.8	0.75	3.5 [2.7-4.5]	107.7	<0.0001	194.2	0.76	3.2 [2.4-4.2]	81.3	<0.0001
	APACHE II	980	323	169.7	0.75	3.3 [2.6-4.3]	95.4	<0.0001	197.2	0.76	3.1 [2.4-4.1]	75.1	<0.0001

[0521] HR IQR[95%CI]表示在每个双变量或多变量模型中MR-proADM的危险比。每个双变量模型的自由度为2,而每个多变量模型的自由度为11。

[0522] 表5. 基于SOFA严重性水平的28天死亡率AUROC分析

		N	事件	AUROC	单变量				多变量				
					LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%]	p	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95%]	p	
[0524]	SOFA ≤ 7	MR-proADM	232	32	0.74	25.1	0.72	3.6 [2.2-6.0]	<0.0001	37.6	0.77	3.1 [1.7-5.6]	<0.0001
		PCT	232	32	0.55	0.9	0.55	1.3 [0.8-2.2]	0.3519	22.4	0.72	1.2 [0.7-2.1]	0.0134
		CRP	210	32	0.45	1.1	0.55	1.3 [0.8-2.0]	0.2881	17.5	0.69	1.3 [0.8-2.1]	0.0647
		乳酸	236	35	0.62	5.5	0.61	1.8 [1.1-3.0]	0.0186	24.3	0.71	1.7 [1.0-2.8]	0.0069
		SAPS II	240	35	0.65	9.3	0.50	2.0 [1.3-3.0]	0.0023	22.5	0.71	1.4 [0.8-2.5]	0.013
		APACHE II	240	35	0.69	14.3	0.64	2.4 [1.5-3.9]	0.0002	24.6	0.71	1.7 [1.0-3.0]	0.0061
[0524]	SOFA 8 - 13	MR-proADM	620	172	0.72	74.3	0.70	2.7 [2.1-3.3]	<0.0001	89.3	0.72	2.3 [1.8-3.0]	<0.0001
		PCT	620	172	0.54	3.9	0.54	1.3 [1.0-1.6]	0.0482	46.3	0.65	1.3 [1.0-1.6]	<0.0001
		CRP	572	161	0.51	0.1	0.52	1.0 [0.9-1.2]	0.7932	39.3	0.64	1.0 [0.9-1.2]	<0.0001
		乳酸	650	181	0.61	26.9	0.61	1.7 [1.4-2.0]	<0.0001	61.6	0.67	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001
		SAPS II	653	181	0.64	27.7	0.57	1.6 [1.3-1.9]	0.0014	53.9	0.64	1.4 [1.2-1.7]	<0.0001
		APACHE II	653	181	0.63	22.1	0.62	1.5 [1.3-1.8]	<0.0001	49.3	0.65	1.3 [1.1-1.6]	<0.0001
[0524]	SOFA ≥ 14	MR-proADM	155	64	0.67	14.9	0.65	2.0 [1.4-3.0]	0.0001	25.6	0.69	2.2 [1.4-3.3]	0.0043
		PCT	155	64	0.49	0.2	0.52	1.1 [0.8-1.5]	0.6944	11.5	0.62	1.2 [0.8-1.7]	0.3169
		CRP	136	53	0.57	2.0	0.55	0.9 [0.7-1.1]	0.1569	14.9	0.64	2.6 [1.7-3.8]	0.0004
		乳酸	158	66	0.69	22.6	0.68	2.5 [1.7-3.6]	<0.0001	32.3	0.71	0.9 [0.7-1.1]	0.1370
		SAPS II	158	66	0.54	2.8	0.56	1.3 [0.9-1.8]	0.0930	15.3	0.63	1.2 [0.8-1.7]	0.2958
		APACHE II	158	66	0.54	1.8	0.54	1.3 [0.9-1.7]	0.1754	11.8	0.62	1.2 [0.9-1.7]	0.2487

[0525] N:数目;AUROC:接受者操作曲线下面积;LR χ^2 :HR:危险比;IQR:四分位数间范围。

[0526] 表6. 与单独的生物标记物或临床评分结合使用时,对不同器官功能不全严重程度组内的MR-proADM进行的生存分析

		单变量						多变量				
		患者 (N)	死亡率 (N)	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	
[0527]	SOFA ≤ 7	PCT	232	32	30.0	0.75	5.3 [2.8-10.1]	<0.0001	41.8	0.78	5.0 [2.3-10.8]	<0.0001
		CRP	204	29	20.1	0.71	3.1 [1.8-5.3]	<0.0001	30.5	0.75	2.7 [1.4-5.0]	0.0013
		乳酸	229	32	25.1	0.72	3.5 [2.0-5.9]	<0.0001	37.2	0.77	3.1 [1.7-5.7]	0.0001
		SOFA	232	32	27.3	0.73	3.9 [2.3-6.7]	<0.0001	40.4	0.78	3.5 [1.9-6.5]	<0.0001
		SAPS II	232	32	28.9	0.74	3.2 [1.9-5.4]	<0.0001	38.4	0.78	3.1 [1.7-5.5]	0.0001
		APACHE II	232	32	34.2	0.77	2.9 [1.7-4.9]	<0.0001	41.4	0.79	3.0 [1.7-5.5]	<0.0001
[0527]	SOFA 8-13	PCT	620	172	90.4	0.72	3.8 [2.8-5.0]	<0.0001	98.0	0.72	3.2 [2.3-4.4]	<0.0001
		CRP	544	153	63.1	0.69	2.6 [2.0-3.3]	<0.0001	78.6	0.71	2.4 [1.7-2.9]	<0.0001
		乳酸	617	172	81.4	0.70	2.4 [1.9-3.1]	<0.0001	97.0	0.72	2.1 [1.6-2.7]	<0.0001
		SOFA	620	172	76.2	0.70	2.6 [2.0-3.2]	<0.0001	90.7	0.72	2.3 [1.8-2.9]	<0.0001
		SAPS II	620	172	87.2	0.71	2.4 [1.9-3.1]	<0.0001	97.2	0.72	2.3 [1.8-2.9]	<0.0001
		APACHE II	620	172	79.0	0.70	2.5 [1.9-3.1]	<0.0001	90.9	0.72	2.3 [1.8-2.9]	<0.0001
[0527]	SOFA ≥ 14	PCT	155	64	16.3	0.66	2.2 [1.5-3.2]	0.0001	27.1	0.69	2.4 [1.5-3.9]	0.0001
		CRP	134	52	13.4	0.65	1.9 [1.3-2.9]	0.0007	26.9	0.70	2.1 [1.3-3.3]	0.0007
		乳酸	155	64	28.9	0.69	1.7 [1.1-2.5]	0.0063	38.1	0.71	1.8 [1.1-2.8]	0.0068
		SOFA	155	64	15.3	0.65	2.0 [1.3-2.9]	0.0004	26.7	0.69	2.1 [1.3-3.2]	0.0004
		SAPS II	155	64	17.0	0.65	2.1 [1.4-3.1]	0.0001	26.2	0.69	2.2 [1.4-3.3]	0.0001
		APACHE	155	64	15.1	0.64	2.0 [1.3-	0.0002	25.7	0.69	2.1 [1.4-	0.0002
[0528]		II				2.9]				3.3]		

[0529] 表7. 相应的28天SOFA和MR-proADM疾病严重程度组

		SOFA 严重程度组			
		低严重程度 (≤7分) N=232, 死亡率 13.8%	中等严重程度 (≤8分且≤13分) N=620, 死亡率 27.7%	高严重程度 (≥14分) N=155, 死亡率 41.3%	
[0530]	MR-proADM 严重程度组	低严重程度 (≤2.7 nmol/l) N=265, 死亡率 9.8%	N=111 (41.9%) 死亡率 7.2%	N=139 (52.8%) 死亡率 10.8%	N=15 (5.7%) 死亡率 20.0%
		中等严重程度 (<2.7 nmol/l 且≤10.9 nmol/l) N=581, 死亡率 26.2%	N=114 (19.6%) 死亡率 15.8%	N=394 (68.0%) 死亡率 27.7%	N=73 (12.6%) 死亡率 34.2%
		高严重程度 (>10.9 nmol/l) N=161 死亡率 55.9%	N=7 (4.3%) 死亡率 85.7%	N=87 (53.4%) 死亡率 55.2%	N=67 (41.6%) 死亡率 53.7%

[0531] MR-proADM:中位肾上腺髓质素前体;SOFA:序贯器官衰竭估计

[0532] 表8. 相应的28天SAPS II和MR-proADM疾病严重程度组

		SAPS II 严重程度组			
		低严重程度 (≤53分) N=235, 死亡率 11.5%	中等严重程度 (≤54分且≤79分) N=656, 死亡率 29.3%	高严重程度 (≥80分) N=139, 死亡率 40.3%	
[0533]	MR-proADM 严重程度组	低严重程度 (≤2.7 nmol/l) N=271, 死亡率 10.3%	N=108 (39.9%) 死亡率 7.4%	N=143 (52.8%) 死亡率 11.2%	N=20 (7.4%) 死亡率 20.0%
		中等严重程度 (<2.7 nmol/l 且≤10.9 nmol/l) N=594, 死亡率 26.4%	N=118 (19.9%) 死亡率 13.6%	N=398 (67.0%) 死亡率 27.9%	N=78 (13.1%) 死亡率 38.5%
		高严重程度 (>10.9 nmol/l) N=165, 死亡率 54.5%	N=9 (5.5%) 死亡率 33.3%	N=115 (69.7%) 死亡率 56.5%	N=41 (24.8%) 死亡率 53.7%

[0534]		高严重程度 (>10.9 nmol/l) N=165, 死亡率 54.5%	N=9 (5.5%) 死亡率 33.3%	N=115 (69.7%) 死亡率 56.5%	N=41 (24.8%) 死亡率 53.7%
--------	--	--	-------------------------	----------------------------	---------------------------

[0535] MR-proADM:中位肾上腺髓质素前体;SAPS II:简化急性生理学II

[0536] 表9. 相应的28天APACHE II和MR-proADM疾病严重程度组

		APACHE II 严重程度组			
		低严重程度 (≤19分) N=287, 死亡率 11.5%	中等严重程度 (≤20分且≤32分) N=591, 死亡率 30.3%	高严重程度 (≥33分) N=152, 死亡率 41.4%	
[0537]	MR-proADM 严重程度组	低严重程度 (≤2.7 nmol/l) N=271, 死亡率 10.3%	N=122 (45.0%) 死亡率 7.4%	N=137 (50.6%) 死亡率 10.9%	N=12 (4.4%) 死亡率 33.3%
		中等严重程度 (<2.7 nmol/l 且 ≤10.9 nmol/l) N=594, 死亡率 26.4%	N=154 (25.9%) 死亡率 12.3%	N=356 (59.9%) 死亡率 30.1%	N=84 (14.1%) 死亡率 36.9%
		高严重程度 (>10.9 nmol/l) N=165, 死亡率 54.5%	N=11 (6.7%) 死亡率 45.5%	N=98 (59.4%) 死亡率 58.2%	N=56 (33.9%) 死亡率为 50.0%

[0538] MR-proADM:中位肾上腺髓质素前体;APACHE II:急性生理和慢性健康评估II

[0539] 表10. 相应的28天乳酸和MR-proADM疾病严重程度组

		乳酸严重程度组			
		低严重程度 (≤1.4mmol/L) N=196, 死亡率 15.8%	中等严重程度 (<1.4 mmol/L 且≤6.4 mmol/L) N=668, 死亡率 24.1%	高严重程度 (>6.4 mmol/L) N=158, 死亡率 52.5%	
[0540]	MR-proADM 严重程度组	低严重程度 (≤2.7 nmol/l) N=267, 死亡率 10.5%	N=99 (37.1%) 死亡率 8.1%	N=154 (57.7%) 死亡率 9.1%	N=14 (5.2%) 死亡率 42.9%
		中等严重程度 (<2.7 nmol/l 且≤10.9 nmol/l) N=591, 死亡率 26.6%	N=90 (15.2%) 死亡率 21.1%	N=421 (71.2%) 死亡率 25.2%	N=80 (13.5%) 死亡率 40.0%
[0541]		高严重程度 (>10.9 nmol/l) N=164, 死亡率 54.9%	N=7 (4.3%) 死亡率 57.1%	N=93 (56.7%) 死亡率 44.1%	N=64 (39.0%) 死亡率 70.3%

[0542] MR-proADM:中位肾上腺髓质素前体

[0543] 表11. 在第1天、第4天、第7天和第10天生物标记物和SOFA与28天死亡率有关

		患者 (N)	死亡 率 (N)	AUROC	LR χ^2	C 指 数	HR IQR [95% CI]	p 值	LR χ^2	C 指 数	HR IQR [95% CI]	p 值	
[0544]	第1天	MR-proADM	993	242	0.76	152.5	0.73	3.3 [2.8-4.0]	<0.0001	173.2	0.74	3.2 [2.6-4.0]	<0.0001
		PCT	993	242	0.59	23.1	0.59	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001	74.6	0.65	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001
		CRP	919	226	0.54	6.2	0.54	0.9 [0.8-1.0]	0.0128	61.2	0.65	0.9 [0.8-1.0]	<0.0001
		乳酸	1041	265	0.73	206.4	0.72	2.4 [2.2-2.7]	<0.0001	253.9	0.75	2.5 [2.2-2.8]	<0.0001
		SOFA	1011	260	0.74	143.8	0.72	2.5 [2.2-2.9]	<0.0001	192.8	0.75	2.6 [2.2-3.0]	<0.0001
[0544]	第4天	MR-proADM	777	158	0.76	100.5	0.73	3.2 [2.5-4.0]	<0.0001	123.7	0.75	3.0 [2.3-3.8]	<0.0001
		PCT	777	158	0.62	22.6	0.61	1.7 [1.4-2.1]	<0.0001	69.3	0.68	1.8 [1.4-2.2]	<0.0001
		CRP	708	146	0.48	0.7	0.52	1.1 [0.9-1.3]	0.3925	45.8	0.65	1.1 [0.9-1.4]	<0.0001
		乳酸	803	166	0.69	60.6	0.68	1.8 [1.6-2.0]	<0.0001	100.9	0.71	1.7 [1.5-2.0]	<0.0001
		SOFA	767	162	0.75	111.5	0.72	3.0 [2.4-3.6]	<0.0001	155.9	0.76	3.1 [2.5-3.8]	<0.0001
[0544]	第7天	MR-proADM	630	127	0.78	93.7	0.76	3.4 [2.6-4.3]	<0.0001	117.8	0.76	3.3 [2.5-4.3]	<0.0001
		PCT	631	128	0.72	62.3	0.70	2.6 [2.1-3.3]	<0.0001	101.6	0.74	2.7 [2.1-3.4]	<0.0001
		CRP	583	121	0.56	3.5	0.55	1.3 [1.0-1.6]	0.0606	47.1	0.67	1.3 [1.0-1.7]	<0.0001
		乳酸	658	138	0.68	69.4	0.68	2.0 [1.7-2.3]	<0.0001	112.2	0.73	2.0 [1.7-2.4]	<0.0001
		SOFA	617	128	0.75	107.7	0.73	2.7 [2.3-3.3]	<0.0001	140.2	0.77	2.8 [2.3-3.4]	<0.0001
[0544]	第10天	MR-proADM	503	82	0.78	72.6	0.76	4.3 [3.0-6.1]	<0.0001	90.9	0.78	3.8 [2.6-5.5]	<0.0001
		PCT	503	82	0.75	52.0	0.74	2.8 [2.2-3.7]	<0.0001	90.4	0.78	3.1 [2.3-4.2]	<0.0001
		CRP	457	80	0.61	10.0	0.60	1.6 [1.2-2.2]	<0.0001	51.2	0.71	1.8 [1.3-2.6]	<0.0001
[0545]		乳酸	516	88	0.61	19.8	0.61	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001	54.7	0.70	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001
		SOFA	490	84	0.76	85.8	0.75	3.3 [2.6-4.3]	<0.0001	107.8	0.78	3.1 [2.4-4.1]	<0.0001

[0546] 表12. 低和高危严重程度组以及整个ICU治疗中的相应死亡率

		低严重程度患者人群					高严重程度患者人群					
		患者 (N)	死亡率 (N, %)	最佳 截止 值	灵敏度	特异性	患者 (N)	死亡率 (N, %)	最佳 截止 值	灵敏度	特异性	
[0547]	第1天	MR-proADM	304	24 (7.9%)	2.80	0.90	0.37	162	87 (53.7%)	9.5	0.36	0.90
		PCT	203	25 (12.3%)	1.02	0.90	0.24	115	40 (34.8%)	47.6	0.17	0.90
		CRP	101	32 (31.7%)	99	0.90	0.14	88	18 (4.8%)	373	0.08	0.90
		乳酸	310	33 (10.6%)	1.22	0.88	0.36	185	109 (58.9%)	3.5	0.43	0.89
		SOFA	435	49 (11.3%)	8.0	0.88	0.40	165	87 (52.7%)	14	0.33	0.90
[0547]	第4天	MR-proADM	290	16 (5.5%)	2.25	0.90	0.44	120	58 (48.3%)	7.7	0.37	0.90
		PCT	147	16 (10.9%)	0.33	0.90	0.21	87	25 (28.7%)	14.08	0.16	0.90
		CRP	65	9 (13.8%)	32.7	0.90	0.06	51	15 (29.4%)	276.5	0.06	0.90
		乳酸	124	15 (12.1%)	0.89	0.91	0.17	136	65 (47.8%)	2.15	0.39	0.89
		SOFA	213	15 (7.0%)	5.5	0.91	0.33	137	67 (48.9%)	12.75	0.41	0.88
[0547]	第7天	MR-proADM	252	14 (5.6%)	2.25	0.89	0.47	104	54 (51.9%)	6.95	0.43	0.90
		PCT	184	14 (7.6%)	0.31	0.89	0.34	85	35 (41.2%)	4.67	0.27	0.90
		CRP	62	12 (19.4%)	27.4	0.90	0.11	69	23 (37.7%)	207	0.19	0.90
		乳酸	104	15 (14.4%)	0.84	0.89	0.17	102	51 (50.0%)	2.10	0.37	0.90
		SOFA	207	16 (7.7%)	5.5	0.88	0.39	91	48 (52.7%)	12.5	0.38	0.91
[0548]	第10天	MR-proADM	213	8 (3.8%)	2.25	0.90	0.49	78	35 (44.9%)	7.45	0.43	0.90
		PCT	177	9 (5.1%)	0.30	0.89	0.40	74	32 (43.2%)	2.845	0.39	0.90
		CRP	69	8 (11.6%)	32.1	0.90	0.16	52	14 (26.9%)	204	0.18	0.90
		乳酸	47	7 (14.9%)	0.68	0.92	0.09	65	24 (36.9%)	2.15	0.27	0.90
		SOFA	116	9 (7.8%)	4.5	0.89	0.26	85	42 (49.4%)	11.5	0.50	0.89

[0549] 表13. 基于MR-proADM浓度和ICU特异性治疗的ICU治疗的死亡率和持续时间

	患者严重程度组	N	SOFA	住院时间 (天)	28 天死亡率 (N, %)	90 天死亡率 (N, %)
第 4 天	总患者人数	777	8.4 (4.3)	16 [10 - 27]	158 (20.3%)	256 (33.9%)
	临床稳定	145	4.5 (2.4)	8 [6 - 11]	10 (6.9%)	22 (15.8%)
	临床稳定且 MR- proADM 低	79	3.6 (1.5)	8 [7 - 10]	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	实际第 4 天移出*	43	3.6 (2.1)	-	1 (2.3%)	4 (10.0%)
第 7 天	总患者人数	630	8.0 (4.2)	19 [13 - 31]	127 (20.2%)	214 (34.9%)
	临床稳定	124	3.9 (1.7)	11.5 [9 - 16]	9 (7.3%)	17 (13.9%)
	临床稳定且 MR- proADM 低	78	3.4 (1.6)	11 [9 - 14]	1 (1.3%)	4 (5.3%)
	实际第 7 天移出*	36	3.6 (2.6)	-	2 (5.6%)	5 (13.9%)
第 10 天	总患者人数	503	7.6 (4.0)	23.5 [17-34.25]	82 (16.3%)	159 (32.6%)
	临床稳定	85	3.5 (1.8)	15 [13 - 22]	9 (10.6%)	14 (17.3%)
	临床稳定且 MR- proADM 低	57	3.2 (1.3)	14 [12.25-19]	1 (1.8%)	2 (3.8%)
	实际第 10 天移出*	29	4.0 (2.6)	-	5 (17.2%)	7 (24.1%)

[0551] *不包括当日或次日的死亡率

[0552] 表14.MR-proADM的单个和累积添加的时间相关Cox回归

[0553]

基线值单天的添加	单变量模型					多变量模型				
	LR χ^2	DF	添加的 LR χ^2	添加的 DF	p 值	LR χ^2	DF	添加的 LR χ^2	添加的 DF	p 值
MR-proADM 基线	144.2	1	参比			163.0	10	参比		
+第 1 天	169.8	2	25.6	1	<0.001	190.6	11	27.6	1	<0.001
+第 4 天	161.9	2	17.7	1	<0.001	180.4	11	17.4	1	<0.001
+第 7 天	175.7	2	31.5	1	<0.001	195.1	11	32.1	1	<0.001
+第 10 天	179.8	2	35.6	1	<0.001	197.9	11	34.9	1	<0.001
基线值连续多天的添加										
MR-proADM 基线	144.2	1	参比			163.0	10	参比		
+第 1 天	169.8	2	25.6	1	<0.001	190.6	11	27.6	1	<0.001
+第 1 天+第 4 天	174.9	3	5.1	1	0.0243	195.4	12	4.8	1	0.0280
+第 1 天+第 4 天+第 7 天	188.7	4	13.9	1	<0.001	210.4	13	15.0	1	<0.001
+第 1 天+第 4 天+第 7 天+第 10 天	195.2	5	6.5	1	0.0111	216.6	14	6.2	1	0.0134

[0554] MR-proADM:中位肾上腺髓质素前体;DF:自由度

[0555] 表15.遵循PCT和MR-proADM动力学的28天和90天死亡率

[0556]

	生物标记物动力学		28 天死亡率			90 天死亡率		
	基线	第 1 天	N	%	HR IQR [95% CI]	N	%	HR IQR [95% CI]
PCT 降低 \geq 20%			458	18.3%		447	28.2%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	125	5.6%	3.6 [1.6-8.1]*	121	13.2%	2.7 [1.6-4.8]*
	中等	中等	204	19.1%	5.3 [3.0-9.3]**	201	32.3%	3.8 [2.3 - 6.3]**
	高	高	27	66.7%	19.1 [8.0-45.9]***	27	70.4%	10.4 [5.3-20.2]***
	升高							
	低	中等	2	50.0%	-	2	50.0%	-
	中等	高	10	40.0%	2.5 [0.9-7.0]††	10	50.0%	1.9 [0.8-4.8]††
	降低							
	高	中等	30	36.7%	0.4 [0.2-0.9]‡	29	44.8%	0.5 [0.2-0.9]‡

[0557]

	高	低	-	-	-	-	-	-
	中等	低	60	8.3%	0.4 [0.2-1.0]‡‡	57	12.3%	0.3 [0.2-0.7]‡‡
PCT 降低<20%			522	29.7%		508	42.5%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	106	10.4%	3.1 [1.7-5.9]*	105	16.2%	3.2 [1.9-5.3]*
	中等	中等	229	29.7%	2.0 [1.3-2.9]**	221	43.4%	1.9 [1.3-2.6]**
	高	高	77	49.4%	6.2 [3.2-12.2]***	75	64.0%	5.9 [3.4-10.3]***
	升高							
	低	中等	29	17.2%	1.8 [0.6-5.2]†	27	44.4%	3.2 [1.5-6.7]†
	中等	高	45	53.3%	2.3 [1.4-3.6]††	45	68.9%	2.1 [1.4-3.2]††
	降低							
	高	中等	11	54.5%	-	11	72.7%	-
	高	低	1	0.0%	-	1	100.0%	-
	中等	低	24	12.5%	0.4 [0.1-1.2]‡‡	23	13.0%	0.2 [0.1-0.8]‡‡

[0558] 具有以下特征的患者的危险比:*持续中等值/低值;**持续高值/中等值;***持续高值/低值;†从低值升高至中等值/持续低值;††从中等值升高至高值/持续中等值;‡从高危降低至中等值/持续高值;‡‡从中等值降低至低值/从中等值升高至高值。Kaplan Meier 图说明个体患者亚组,或分组的不断升高或降低的亚组。

[0559] 表16.PCT浓度和MR-proADM严重性水平变化后的死亡率

[0560]

	基线	第 1 天	7 天死亡率			ICU 死亡率			医院死亡率		
			N	%	HR IQR [95% CI]	N	%	HR IQR [95% CI]	N	%	HR IQR [95% CI]
PCT 降低≥20%			461	6.1%		456	16.7%		439	24.1%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	126	2.4%	1.9 [0.5 - 6.9]*	126	4.8%	3.9 [1.6 - 9.6]*	123	7.3%	4.9 [2.3-10.3]*
	中等	中等	205	4.4%	8.2 [3.4-21.2]**	202	16.3%	8.7 [3.7-20.7]**	194	27.8%	6.2 [2.5-14.9]**
	高	高	27	29.6%	15.2 [4.0-57.3]***	27	63.0%	34.0 [11.0-105.5]***	27	70.4%	30.1 [10.3-87.6]***
	升高										
	低	中等	3	0.0%	-	2	0.0%	-	2	0.0%	-
	中等	高	10	20.0%	4.7 [1.0-21.6]††	10	30.0%	2.2 [0.5 - 8.9]††	10	50.0%	2.6 [0.7-9.3]††
	降低										
	高	中等	30	16.7%	0.5 [0.2-1.6]‡	29	37.9%	0.4 [0.1-1.1]‡	28	46.4%	0.4 [0.1-1.1]‡
中等	低	60	1.7%	0.4 [0.0-3.0]‡‡	59	10.2%	0.6 [0.1 - 1.5]‡‡	55	10.9%	0.3 [0.1-0.8]‡‡	

		PCT 降低<20%			517 30.2%			493 36.9%		
[0561]	MR-proADM 严重性水平	低	低	107 5.6%	2.0 [0.8-4.9]*	107 10.3%	3.4 [1.7-6.8]*	102 13.7%	3.6 [1.9-6.8]*	
		中等	中等	230 10.9%	2.6 [1.5-4.7]**	225 28.0%	3.0 [1.8-5.2]**	216 36.6%	2.4 [1.4-4.2]**	
		高	高	77 26.0%	5.3 [2.1-13.2]***	74 54.1%	10.3 [4.7-22.3]***	72 58.3%	8.8 [4.2-18.3]***	
		升高								
		低	中等	30 13.3%	2.5 [0.7-8.9]†	29 31.0%	3.9 [1.4-10.7]†	27 37.0%	3.7 [1.4-9.7]†	
		中等	高	46 28.3%	3.0 [1.5-5.8]††	45 57.8%	3.3 [1.7-6.4]††	43 65.1%	3.2 [1.6-6.4]††	
		降低								
		高	中等	11 36.6%	0.5 [0.2-1.6]‡	11 54.5%	1.0 [0.3-3.7]‡	10 80.0%	-	
		高	低	1 0.0%	-	1 0.0%	-	1 0.0%	-	
		中等	低	24 0.0%	?	24 4.2%	0.1 [0.0-0.8]‡‡	22 4.5%	0.1 [0.0-0.6]‡‡	

[0562] 具有以下特征的患者的危险比:*持续中等值/低值;**持续高值/中等值;***持续高值/低值;†从低值升高至中等值/持续低值;††从中等值升高至高值/持续中等值;‡从高值降低至中等值/持续高值;‡‡从中等值降低至低值/持续中等值。

[0563] 表17. PCT浓度和MR-proADM严重性水平发生变化后28天和90天的死亡率

		生物标记物动力学		28 天死亡率			90 天死亡率		
		基线	第 4 天	N	%	HR IQR [95% CI]	N	%	HR IQR [95% CI]
		PCT 降低≥50%		557	17.1%		542	29.3%	
[0564]	MR-proADM 严重性水平	低	低	111	1.8%	11.2 [2.7-46.4]*	107	7.5%	5.3 [2.5-10.9]*
		中等	中等	209	18.7%	3.8 [2.3-6.5]**	206	33.5%	3.3 [2.1-5.1]**
		高	高	39	53.8%	43.1 [10.1-184.0]***	39	71.8%	17.4 [7.9-38.2]***
		升高							
		低	中等	24	25.0%	15.6 [3.1-77.2]†	24	41.7%	7.1 [2.8-17.9]†
		中等	高	23	43.5%	2.6 [1.3-5.3]††	23	65.2%	2.6 [1.5-4.5]††
		降低							
		高	中等	42	21.4%	0.3 [0.1-0.7]‡	41	36.6%	0.3 [0.2-0.6]‡

[0565]	MR-proADM 严重 程度水平	高	低	3	0.0%	-	2	50.0%	-
		中等	低	105	7.6%	0.4 [0.2-0.8]‡‡	100	13.0%	0.3 [0.2-0.6]‡‡
		PCT 降低<50%		210	29.5%		203	45.5%	
		低	低	56	7.1%	6.3 [2.2-18.1]*	55	12.7%	6.2 [2.8-13.9]*
		中等	中等	70	38.6%	1.5 [0.8-3.0]**	68	57.4%	1.3 [0.7-2.3]**
		高	高	23	52.2%	9.5 [3.1-29.5]***	22	63.6%	7.9 [3.2-19.5]***
		升高							
		低	中等	17	17.6%	2.8 [0.6-12.5]†	15	53.3%	5.5 [2.0-15.2]†
		低	高	4	0.0%	-	4	25.0%	-
		中等	高	30	46.7%	1.4 [0.7-2.6]††	30	66.7%	1.3 [0.8-2.2]††
		降低							
		高	中等	-	-	-	-	-	-
		高	低	-	-	-	-	-	-
中等	低	10	20.0%	-	9	33.4%	-		

[0566] 具有以下特征的患者危险比:*持续中等值/低值;**持续高值/中等值;***持续高值/低值;†从低值升高至中等值/持续低值;††从中等值升高至高值/持续中等值;‡从高值降低至中等值/持续高值;‡‡从中等值降低至低值/持续中等值。

[0567] 表18. PCT浓度和MR-proADM严重性水平发生变化后的ICU和医院死亡率

	基线	第4天	ICU 死亡率			医院死亡率			
			N	%	HR IQR [95% CI]	N	%	HR IQR [95% CI]	
PCT 降低≥50%			555	16.8%		532	24.1%		
[0568]	MR-proADM 严重性水平	低	低	114	2.6%	6.9 [2.1-23.1]*	109	2.8%	13.3 [4.1-43.8]*
		中等	中等	208	15.9%	8.1 [3.8-17.2]**	197	27.4%	5.1 [2.4-10.7]**
		高	高	38	60.5%	56.2 [15.0-210.2]***	38	65.8%	67.9 [18.0-256.6]***
		低	中等	24	29.2%	15.1 [3.6-64.1]†	24	33.3%	17.7 [4.2-73.6]†
		中等	高	23	43.5%	4.1 [1.7-10.0]††	23	56.5%	3.4 [1.4-8.3]††
		高	中等	41	22.0%	0.2 [0.1-0.5]‡	39	33.3%	1.3 [0.6-2.7]‡
		高	低	3	0.0%	-	2	50.0%	-
		中等	低	103	8.7%	0.5 [0.2-1.0]‡‡	99	11.1%	0.3 [0.2-0.7]‡‡
PCT 降低<50%			204	28.9%		194	30.4%		

[0569]	MR-proADM 严重性水平	低	低	56	1.8%	28.1 [3.7-216.3]*	54	7.4%	10.1 [3.3-31.2]*
		中等	中等	68	33.8%	1.8 [0.7-4.8]**	65	44.6%	1.9 [0.7-5.2]**
		高	高	21	47.6%	50.0 [5.8-431.5]***	20	60.0%	18.8 [4.8-72.7]***
		低	中等	16	43.7%	42.8 [4.7-390.2]†	14	57.1%	16.7 [3.8-72.4]†
		低	高	4	0.0%	-	4	25.0%	-
		中等	高	29	58.6%	2.8 [1.1-6.8]††	28	64.3%	2.2 [0.9-5.6]††
		高	中等	-	-	-	-	-	-
		高	低	-	-	-	-	-	-
		中等	低	10	10.0%	-	9	33.3%	-

[0570] 具有以下特征的患者的危险比:*持续中等值/低值;**持续高值/中等值;***持续高值/低值;†从低值升高至中等值/持续低值;††从中等值升高至高值/持续中等值;‡从高值降低至中等值/持续高值;‡‡从中等值降低至低值/持续中等值。

[0571] 表19. 感染源对28天死亡率预测的影响

		单变量							多变量				
		患者(N)	死亡率(N)	AUROC	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	
[0572]	肺部	MR-proADM	313	83	0.72	37.9	0.69	2.7 [2.0-3.7]	<0.0001	45.1	0.71	2.5 [1.7-3.6]	<0.0001
		PCT	313	83	0.59	6.4	0.58	1.6 [1.1-2.2]	0.0112	26.0	0.66	1.5 [1.1-2.2]	0.0038
		CRP	267	65	0.46	0.8	0.53	0.9 [0.7-1.1]	0.3754	14.7	0.63	0.9 [0.7-1.1]	0.1422
		乳酸	322	86	0.61	12.6	0.61	1.6 [1.2-2.1]	0.0004	30.1	0.67	1.5 [1.1-2.0]	0.0008
		SOFA	315	83	0.63	12.4	0.62	1.7 [1.3-2.3]	0.0004	29.6	0.68	1.6 [1.1-2.2]	0.0010
		SAPS II	324	86	0.63	13.2	0.62	1.6 [1.3-2.1]	0.0003	28.8	0.67	1.5 [1.1-1.9]	0.0014
		APACHE II	324	86	0.63	19.5	0.64	1.9 [1.4-2.5]	<0.0001	33.4	0.68	1.7 [1.3-2.3]	0.0002
腹内		MR-proADM	238	58	0.78	47.4	0.75	4.5 [2.9-7.1]	<0.0001	55.7	0.76	4.8 [2.9-8.0]	<0.0001
		PCT	238	58	0.52	0.4	0.52	1.1 [0.8-1.7]	0.5249	15.0	0.64	1.2 [0.8-1.9]	0.1312
		CRP	233	59	0.48	0.1	0.53	1.0 [0.8-1.3]	0.7807	12.0	0.62	1.1 [0.8-1.4]	0.2864

[0573]	乳酸	249	62	0.67	18.0	0.66	2.2 [1.5-3.0]	<0.0001	28.2	0.70	2.1 [1.5-3.0]	0.0017
	SOFA	248	62	0.66	8.9	0.63	1.5 [1.2-2.0]	0.0029	18.3	0.64	1.5 [1.1-2.0]	0.0494
	SAPS II	252	62	0.68	17.9	0.66	1.9 [1.4-2.6]	<0.0001	24.3	0.67	1.9 [1.3-2.6]	0.0069
	APACHE II	252	62	0.68	14.6	0.65	1.8 [1.3-2.3]	0.0001	20.6	0.66	1.6 [1.2-2.2]	0.0241

[0574] MR-proADM AUROC值在肺部感染源方面明显高于除APACHE II以外的所有其他参数。

[0575] 表20. 微生物物种对28天死亡率预测的影响

[0576]

					单变量				多变量			
		患者(N)	死亡率(N)	AUROC	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值
革兰氏阳性	MR-proADM	141	33	0.82	37.2	0.81	5.0 [2.9-8.6]	<0.0001	50.0	0.84	5.0 [2.7-9.2]	<0.0001
	PCT	142	33	0.64	7.9	0.64	2.4 [1.3-4.4]	0.0050	30.3	0.76	3.0 [1.5-5.7]	0.0008
	CRP	131	31	0.54	0.2	0.51	0.9 [0.7-1.3]	0.6561	19.8	0.71	1.0 [0.7-1.4]	0.0309
	乳酸	143	33	0.75	28.9	0.74	4.6 [2.6-8.1]	<0.0001	44.9	0.83	5.0 [2.6-9.7]	<0.0001
	SOFA	143	32	0.66	8.8	0.65	1.9 [1.3-2.8]	0.0031	31.8	0.76	2.7 [1.6-4.6]	0.0004
	SAPS II	146	33	0.72	16.8	0.71	2.9 [1.7-4.7]	<0.0001	28.4	0.76	2.7 [1.5-4.9]	0.0016
	APACHE II	146	33	0.73	17.3	0.71	2.4 [1.6-3.5]	<0.0001	33.1	0.77	2.8 [1.7-4.7]	0.0003
革兰氏阴性	MR-proADM	124	35	0.69	12.1	0.68	2.3 [1.4-3.8]	0.0005	26.0	0.75	2.2 [1.2-3.8]	0.0037
	PCT	124	35	0.54	0.6	0.54	1.2 [0.7-2.1]	0.4580	17.8	0.67	1.2 [0.7-2.3]	0.0580
	CRP	110	30	0.57	0.4	0.56	1.2 [0.7-1.8]	0.5255	17.1	0.68	1.4 [0.9-2.2]	0.0727
	乳酸	131	37	0.65	10.0	0.64	1.9 [1.3-2.8]	0.0016	23.4	0.71	1.7 [1.1-2.7]	0.0093
	SOFA	129	37	0.65	9.0	0.64	1.8 [1.2-2.7]	0.0027	25.5	0.72	1.9 [1.2-2.9]	0.0045
	SAPS II	132	37	0.67	9.9	0.65	1.9 [1.3-	0.0017	25.1	0.71	1.9 [1.2-	0.0051

[0577]

真菌	APACHE II	132	37	0.69	7.9	0.66	1.7 [1.2-2.4]	0.0049	22.3	0.70	1.7 [1.1-2.6]	0.0139
	MR-proADM	50	14	0.74	7.9	0.69	2.5 [1.3-4.9]	0.0051	14.4	0.78	3.4 [1.1-10.7]	0.1548
	PCT	50	14	0.46	0.3	0.52	1.3 [0.5-3.0]	0.6104	8.5	0.72	1.1 [0.4-3.0]	0.5792
	CRP	43	12	0.65	0.6	0.65	0.8 [0.5-1.3]	0.4404	14.7	0.81	0.5 [0.2-1.2]	0.1427
	乳酸	51	14	0.60	2.7	0.59	2.0 [0.9-4.7]	0.1032	13.2	0.74	3.3 [1.0-11.0]	0.2128
	SOFA	49	12	0.54	0.8	0.54	1.4 [0.7-2.8]	0.3668	7.1	0.73	1.1 [0.5-2.8]	0.7164
	SAPS II	51	14	0.60	2.2	0.60	1.5 [0.9-2.6]	0.1412	10.0	0.75	1.4 [0.7-2.8]	0.4427
APACHE II	51	14	0.62	1.6	0.62	1.6 [0.8-3.3]	0.2053	10.1	0.76	1.7 [0.7-4.4]	0.4321	

[0578] 表21. ICU进入方式对28天死亡率预测的影响

				单变量					多变量				
		患者(N)	死亡率(N)	AUROC	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	LR χ^2	C 指数	HR IQR [95% CI]	p 值	
[0579]	手术	MR-proADM	466	113	0.77	87.4	0.75	4.1 [3.0-5.6]	<0.0001	106.4	0.77	3.8 [2.8-5.3]	<0.0001
		PCT	466	113	0.60	11.8	0.59	1.6 [1.2-2.2]	0.0006	53.1	0.70	1.7 [1.3-2.4]	<0.0001
		CRP	421	106	0.48	1.2	0.52	1.1 [0.9-1.4]	0.2696	39.7	0.68	1.2 [0.9-1.4]	<0.0001
		乳酸	483	120	0.68	46.4	0.67	2.4 [1.9-3.1]	<0.0001	73.7	0.71	2.3 [1.8-3.0]	<0.0001
		SOFA	482	118	0.68	34.9	0.65	2.0 [1.6-2.4]	<0.0001	65.7	0.71	2.0 [1.6-2.5]	<0.0001
		SAPS II	489	120	0.71	50.5	0.68	2.2 [1.8-2.7]	<0.0001	65.9	0.70	2.0 [1.6-2.5]	<0.0001
		APACHE II	489	120	0.71	47.8	0.68	2.3 [1.8-2.8]	<0.0001	64.8	0.71	2.0 [1.6-2.5]	<0.0001
非手术	MR-proADM	448	132	0.70	48.6	0.68	2.6 [2.0-3.4]	<0.0001	56.5	0.69	2.4 [1.8-3.3]	<0.0001	
	PCT	449	132	0.52	0.8	0.52	1.1 [0.9-1.5]	0.3644	24.4	0.62	1.1 [0.8-1.4]	0.0066	
	CRP	424	121	0.50	0.2	0.49	1.0 [0.8-	0.6280	23.6	0.62	1.0 [0.8-	0.0088	

[0580]							1.2]				1.2]		
		乳酸	462	137	0.62	24.5	0.62	1.9 [1.5-2.4]	<0.0001	43.7	0.67	1.8 [1.4-2.3]	<0.0001
		SOFA	450	132	0.62	15.9	0.61	1.7 [1.3-2.1]	0.0001	39.5	0.66	1.7 [1.3-2.2]	<0.0001
		SAPS II	466	137	0.65	25.4	0.64	1.6 [1.3-1.9]	<0.0001	43.4	0.66	1.5 [1.3-1.8]	<0.0001
	APACHE II	466	137	0.64	23.9	0.63	1.7 [1.4-2.1]	<0.0001	40.2	0.66	1.6 [1.3-2.0]	<0.0001	
	择期手术	MR-proADM	116	30	0.71	12.1	0.69	2.8 [1.6-5.2]	0.0005	17.3	0.72	2.3 [1.2-4.5]	0.0440
		PCT	116	30	0.59	3.3	0.59	1.6 [1.0-2.6]	0.0675	15.1	0.70	1.7 [1.0-2.8]	0.0873
		CRP	91	24	0.51	0.0	0.50	1.0 [0.7-1.4]	0.8650	11.5	0.70	0.8 [0.5-1.3]	0.3219
		乳酸	121	32	0.63	9.5	0.63	2.2 [1.4-3.6]	0.0020	21.0	0.72	2.2 [1.3-3.6]	0.0211
		SOFA	119	32	0.58	0.9	0.56	1.2 [0.9-1.6]	0.3476	13.7	0.69	1.0 [0.7-1.3]	0.1860
		SAPS II	121	32	0.60	1.4	0.59	1.3 [0.9-1.9]	0.2333	13.1	0.68	0.9 [0.6-1.5]	0.2177
		APACHE II	121	32	0.57	1.1	0.57	1.3 [0.8-1.9]	0.2945	13.1	0.69	0.9 [0.6-1.5]	0.2164

[0581] 表22. 基线和第1天基线生物标记物和临床评分与SOFA的相关性

	基线 SOFA			第 1 天 SOFA		
	患者 (N)	相关性 [95% CI]	p 值	患者 (N)	相关性 [95% CI]	p 值
[0582] MR-proADM	1007	0.46 [0.41-0.51]	<0.0001			
MR-proADM*	969	0.47 [0.41-0.51]	<0.0001	969	0.57 [0.52-0.61]	<0.0001
PCT	1007	0.23 [0.17-0.29]	<0.0001	969	0.22 [0.16-0.28]	<0.0001
CRP	918	0.06 [0.00-0.13]	0.0059	885	0.04 [0.00-0.12]	0.2709
乳酸	1044	0.33 [0.27-0.38]	<0.0001	1005	0.40 [0.35-0.45]	<0.0001
SAPS II	1051	0.60 [0.56-0.64]	<0.0001	1011	0.50 [0.45-0.54]	<0.0001
APACHE II	1051	0.62 [0.58-0.65]	<0.0001	1011	0.53 [0.48-0.57]	<0.0001

[0583] *在基线使用与第1天相同的患者

[0584] 表23. 基线和第1天基线MR-proADM与SOFA评分的相关性

SOFA 子评分	基线 SOFA			第 1 天 SOFA		
	患者 (N)	相关性 [95% CI]	p 值	患者 (N)	相关性 [95% CI]	p 值
[0585] 循环	1022	0.18 [0.12-0.23]	<0.0001	995	0.23 [0.17-0.29]	<0.0001
肺	1025	0.12 [0.06-0.18]	<0.0001	994	0.15 [0.09-0.21]	<0.0001
凝血	1028	0.30 [0.25-0.36]	<0.0001	1002	0.40 [0.35-0.45]	<0.0001
肾脏	1030	0.50 [0.45-0.54]	<0.0001	1001	0.62 [0.58-0.66]	<0.0001
肝脏	1014	0.20 [0.14-0.26]	<0.0001	993	0.36 [0.30-0.40]	<0.0001
CNS	1030	0.03 [-0.03-0.09]	0.3856	1003	0.08 [0.02-0.14]	0.0089

[0586] 表24. ICU治疗期间生物标记物与SOFA评分的相关性

		MR-proADM	PCT	CRP	乳酸
第 1 天	患者 (N)	960	960	894	1008
	相关性[95% CI]	0.51 [0.46-0.55]	0.24 [0.18-0.30]	-0.04 [-0.10-0.03]	0.48 [0.43-0.53]
	p 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
第 4 天	患者 (N)	729	729	667	754
	相关性[95% CI]	0.58 [0.53-0.63]	0.13 [0.06-0.20]	0.14 [0.06-0.21]	0.36 [0.29-0.42]
	p 值	<0.0001	0.0003	0.0004	<0.0001
第 7 天	患者 (N)	580	581	547	612
	相关性[95% CI]	0.58 [0.53-0.64]	0.05 [-0.03-0.13]	0.15 [0.07-0.23]	0.43 [0.37-0.50]
	p 值	<0.0001	0.2368	0.0004	<0.0001
第 10 天	患者 (N)	473	473	429	483
	相关性[95% CI]	0.65 [0.59-0.70]	0.28 [0.20-0.37]	0.13 [0.03-0.22]	0.34 [0.26-0.42]
	p 值	<0.0001	<0.0001	0.0076	<0.0001

[0588] 表25. 基于MR-proADM^{重症}程度和PCT浓度不断升高或降低的死亡率-基线至第1天

[0589]

	基线	第 1 天	28 天死亡率		90 天死亡率		7 天死亡率		ICU 死亡率		医院死亡率	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PCT 降低			657	19.0%	636	28.9%	657	6.4%	650	11.6%	623	25.2
MR-proADM 严重程度 水平	低	低	161	5.0%	157	14.0%	163	2.5%	162	5.6%	157	8.3%
	中等	中等	314	19.1%	308	31.8%	316	4.7%	310	17.1%	299	27.8%
	高	高	51	58.8%	50	64.0%	51	23.5%	51	54.9%	49	63.3%
	升高											
	低	中等	10	20.0%	10	30.0%	11	0.0%	11	18.2%	10	20.0%
	中等	高	17	35.3%	17	41.2%	17	17.6%	17	29.4%	17	41.2%
	降低											
	高	中等	35	40.0%	34	47.1%	35	20.0%	34	41.2%	32	50.0%
	高	低	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中等	低	63	7.9%	60	10.0%	63	1.6%	63	7.9%	58	8.6%
PCT 升高			329	35.0%	319	46.6%	331	17.5%	324	35.8%	31	42.3%
MR-proADM 严重性水平	低	低	66	13.6%	65	15.4%	66	7.6%	66	10.6%	64	14.1%
	中等	中等	131	36.6%	126	51.6%	131	14.5%	128	35.2%	122	42.6%
	高	高	53	49.1%	52	67.3%	53	20.2%	50	58.0%	50	60.0%
	升高											
	低	中等	25	20.0%	23	47.8%	26	15.4%	25	32.0%	23	39.1%
	低	高	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中等	高	38	57.9%	38	76.3%	39	30.8%	39	61.5%	36	72.2%
	降低											
	高	中等	6	50.0%	6	66.7%	6	33.3%	6	50.0%	6	83.3%
	高	低	1	0.0%	1	100.0%	1	0.0%	1	0.0%	1	0.0%
中等	低	9	22.2%	8	25.0%	9	0.0%	9	0.0%	8	0.0%	

[0590] 表26. 从基线到第1天的PCT动力学-在第1天、第2天、第3天、第4天新感染的发生

[0591]

				第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天发生的新感染		
		基线	第 1 天	N	%	
		PCT 降低		652	9.7%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	低	161	6.8%	
	中等	中等	中等	315	11.7%	
	高	高	高	51	11.8%	
	升高					
	低	中等	中等	10	0.0%	
	中等	高	高	17	5.9%	
	降低					
	高	中等	中等	34	8.8%	
	高	低	低	-	-	
中等	低	低	63	7.9%		
		PCT 升高		329	18.5%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	低	66	9.1%	
	中等	中等	中等	131	18.3%	
	高	高	高	53	22.6%	
	升高					
	低	中等	中等	25	24.0%	
	低	高	高	-	-	
	中等	高	高	38	18.4%	
	降低					
	高	中等	中等	6	50.0%	
高	低	低	1	0.0%		
中等	低	低	9	33.3%		

[0592] 表27. 从基线到第4天的PCT动力学-在第4天、第5天、第6天、第7天新感染的发生

[0593]

				第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天发生的新感染		
		基线	第 4 天	N	%	
		PCT 降低		681	14.5%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	低	144	8.3%	
	中等	中等	中等	256	17.6%	
	高	高	高	57	28.1%	
	升高					
	低	中等	中等	31	22.6%	
	中等	高	高	36	13.9%	
	降低					
	高	中等	中等	42	11.9%	
	高	低	低	3	0.0%	
中等	低	低	111	8.1%		

[0594] 表28. 从基线到第1天的PCT动力学-在第1天、第2天、第3天、第4天进行病灶清除的需求

[0595]

				在第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天的病灶清除事件		
		基线	第 1 天	N	%	
		PCT 升高		329	21.0%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	低	57	10.5%	
	中等	中等	中等	113	20.4%	
	高	高	高	58	19.0%	
			升高			
	低	中等	中等	31	32.3%	
	低	高	高	3	33.3%	
	中等	高	高	59	28.8%	
			降低			
	高	中等	中等	1	0.0%	
	高	低	低	1	100.0%	
中等	低	低	6	0.0%		

[0596] 表29. 从基线到第4天的PCT动力学-在第4天、第5天、第6天、第7天进行病灶清除的需求

[0597]

				在第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天的病灶清除事件		
		基线	第 4 天	N	%	
		PCT 降低		681	22.0%	
MR-proADM 严重性水平	低	低	低	144	16.7%	
	中等	中等	中等	256	24.2%	
	高	高	高	57	31.6%	
			升高			
	低	中等	中等	31	32.3%	
	中等	高	高	36	50.0%	
			降低			
	高	中等	中等	42	16.7%	
	高	低	低	3	0.0%	
	中等	低	低	111	9.9%	

[0598] 表30. 从基线到第1天的PCT动力学-第1天、第2天、第3天、第4天进行紧急手术的需求

				第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天的紧急手术需求	
		基线	第 1 天	N	%
[0599]	MR-proADM 严重性水平	PCT 升高		329	23.7%
		低	低	66	18.2%
		中等	中等	131	26.0%
		高	高	53	28.3%
		升高			
		低	中等	25	16.0%
		低	高	-	-
		中等	高	38	31.6%
		降低			
		高	中等	6	0.0%
		高	低	1	100.0%
中等	低	9	0.0%		

[0600] 表31. 从基线到第1天PCT升高-第4天改变抗生素

		PCT 升高		259	21.6%
[0601]	MR-proADM 严重性水平	低	低	55	5.5%
		中等	中等	106	27.4%
		高	高	39	25.6%
		升高			
		低	中等	20	25.0%
		中等	高	26	26.9%
		降低			
		高	中等	5	20.0%
		高	低	1	100.0%
		中等	低	7	0.0%

[0602] 表32. 从基线到第4天PCT升高-第4天改变抗生素

		PCT 升高		85	23.5%
[0603]	MR-proADM 严重性水平	低	低	23	8.7%
		中等	中等	22	36.4%
		高	高	5	20.0%
		升高			
		低	中等	10	20.0%
		中等	高	17	41.2%
		低	高	4	0.0%
		降低			
		高	中等	-	-
		高	低	-	-
		中等	低	4	0.0%

[0604] 参考文献

[0605] 1.Martin GS、Mannino DM、Eaton S、Moss M 1979年至2000年美国脓毒症流行病学调查。《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》2003年4月17日;348(16):1546-1554。

[0606] 2.Kaukonen KM、Bailey M、Suzuki S、Pilcher D、Bellomo R 2000年至2012年澳大利亚和新西兰重症患者中与严重脓毒症和脓毒性休克相关的死亡率。《美国医学协会杂

志(JAMA)》2014年4月2日;311(13):1308-1316。

[0607] 3.Vincent JL、Sakr Y、Sprung CL等人欧洲重症监护病房脓毒症:SOAP研究结果。《重症护理医学(Crit Care Med)》2006年2月;34(2):344-353。

[0608] 4.Singer M、Deutschman CS、Seymour CW等人脓毒症和脓毒性休克的第三个国际共识定义(脓毒症-3)。《美国医学协会杂志(JAMA)》2016年2月23日;315(8):801-810。

[0609] 5.Kopterides P、Siempos II、Tsangaris I、Tsantes A、Armaganidis A重症监护病房抗生素治疗的降钙素原指导算法:随机对照试验的系统评价和Meta分析。《重症护理医学(Crit Care Med)》2010年11月;38(11):2229-2241。

[0610] 6.de Jong E、van Oers JA、Beishuizen A等人降钙素原指导减少危重患者抗生素治疗时间的有效性和安全性:一项随机、对照、开放标签的试验。《柳叶刀感染性疾病(Lancet Infect Dis)》2016年7月;16(7):819-827。

[0611] 7.Harbarth S、Holeckova K、Froidevaux C等人降钙素原、白细胞介素-6、白细胞介素-8在住院的疑有危重脓症患者中的诊断价值。《美国呼吸与重症护理医学(Am J Respir Crit Care Med)》2001年8月1日;164(3):396-402。

[0612] 8.Andriolo BN、Andriolo RB、Salomao R、Atallah AN降钙素原评估降低脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克成人死亡率的有效性和安全性。《考克兰系统评价数据库(Cochrane Database Syst Rev)》2017年1月18日;1:CD010959。

[0613] 9.Temmesfeld-Wollbruck B、Brell B、David I等人肾上腺髓质素降低脓毒性休克大鼠血管通透性过高并提高其存活率。《重症监护医学(Intensive Care Med)》2007年4月;33(4):703-710。

[0614] 10.Muller-Redetzky HC、Will D、Hellwig K等人机械通气促使小鼠肺炎球菌肺炎发生肺损伤和脓毒症:肾上腺髓质素的保护作用。《重症护理(Crit Care)》2014;18(2):R73。

[0615] 11.Vallet B内皮细胞功能不全与组织灌注异常。《重症护理医学(Crit Care Med)》2002年5月;30(5Suppl):S229-234。

[0616] 12.Gonzalez-Rey E、Chorny A、Varela N、Robledo G、Delgado M尿皮素和肾上腺髓质素通过下调炎症反应预防致死性内毒素血症。《美国病理学杂志(Am J Pathol)》2006年6月;168(6):1921-1930。

[0617] 13.Carrizo GJ、Wu R、Cui X、Dwivedi AJ、Simms HH、Wang P肾上腺髓质素和肾上腺髓质素结合蛋白-1下调肠缺血再灌注后炎症细胞因子并减轻组织损伤。《外科(Surgery)》2007年2月;141(2):245-253。

[0618] 14.Brell B、Hippenstiel S、David I等人肾上腺髓质素治疗消除金黄色葡萄球菌 α 毒素诱导的回肠粘膜低灌注—分离大鼠回肠的活体显微研究。《重症护理医学(Crit Care Med)》2005年12月;33(12):2810-2016。

[0619] 15.Brell B、Temmesfeld-Wollbruck B、Altzschner I等人肾上腺髓质素降低金黄色葡萄球菌 α 毒素诱导大鼠回肠微循环损伤。《重症护理医学(Crit Care Med)》2005年4月;33(4):819-826。

[0620] 16.Vigue B、Leblanc PE、Moati F等人中位肾上腺髓质素前体(MR-proADM)是危重患者体内液体平衡阳性的标记物:ENVOL研究的结果。《重症护理(Crit Care)》2016年11

月9日;20(1):363。

[0621] 17.Andaluz-Ojeda D、Cicuendez R、Calvo D等人肾上腺髓质素作为严重脓毒症死亡率预测指标的持续价值。《感染性疾病杂志(J Infect)》2015年7月;71(1):136-139。

[0622] 18.Hartmann O、Schuetz P、Albrich WC、Anker SD、Mueller B、Schmidt T时间相关Cox回归:系列测定心血管生物标记物肾上腺髓质素前体改善下呼吸道感染患者生存预测。《国际心脏病学杂志(Int J Cardiol)》2012年11月29日;161(3):166-173。

[0623] 19.Albrich WC、Dusemund F、Ruegger K等人提高用肾上腺髓质素前体(CURB65-A)预测下呼吸道感染的结果的CURB65评分:临床算法的推导。《生物医学中心-感染性疾病(BMC Infect Dis)》2011;11:112。

[0624] 20.Albrich WC、Ruegger K、Dusemund F等人在Kanton Aargau(OPTIMA I)中使用创新的多学科评估来优化患者转移:下呼吸道感染的观察性调查。《瑞士医学周刊(Swiss Med Wkly)》2011;141:w13237。

[0625] 21.Albrich WC、Ruegger K、Dusemund F等人呼吸道感染中生物标记物增强分诊:概念验证可行性试验。《欧洲呼吸杂志(Eur Respir J)》2013年10月;42(4):1064-1075。

[0626] 22.Riera J、Senna A、Cubero M、Roman A、Rello J、Study Group Investigators TV肺移植后的主要移植物功能不全和死亡率:肾上腺髓质素前体血浆水平的作用。《美国移植杂志(Am J Transplant)》2015年10月13日。

[0627] 23.Schoe A、Schippers EF、Struck J等人术后肾上腺髓质素前体水平预测胸外科患者的死亡率:与急性生理学和慢性健康评估IV评分的比较*。《重症护理医学(Crit Care Med)》2015年2月;43(2):373-381。

[0628] 24.Tyagi A、Sethi AK、Girotra G、Mohta M脓毒症的微循环。《印度麻醉学杂志(Indian J Anaesth)》2009年6月;53(3):281-293。

[0629] 25.Hernandez G、Bruhn A、Ince C脓毒症中的微循环:新观点。《现代血管药理学(Curr Vasc Pharmacol)》2013年3月1日;11(2):161-169。

[0630] 26.Bloos F、Trips E、Nierhaus A等人亚硒酸钠给药与降钙素原指导治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者死亡率的影响:一项随机临床试验。《美国医学学会杂志内科学(JAMA Intern Med)》2016年9月1日;176(9):1266-1276。

[0631] 27.Bloos F、Ruddel H、Thomas-Ruddel D等人抗感染措施的多方面教育干预对脓毒症死亡率的影响:一项组群随机试验。《重症监护医学(Intensive Care Med)》2017年5月2日。

[0632] 28.Enguix-Armada A、Escobar-Conesa R、La Torre AG、De La Torre-Prados MV几种生物标记物在脓症患者管理中的有用性:C反应蛋白、降钙素原、presepsin和中位肾上腺髓质素前体。《临床化学和实验室医学(Clin Chem Lab Med)》2015年6月17日。

[0633] 29.Christ-Crain M、Morgenthaler NG、Struck J、Harbarth S、Bergmann A、Muller B中位肾上腺髓质素前体作为脓毒症的预后标记物:一项观察性研究。《重症护理(Crit Care)》2005;9(6):R816-824。

[0634] 30.Suberviola B、Castellanos-Ortega A、Ruiz Ruiz A、Lopez-Hoyos M、Santibanez M使用新的生物标记物suPAR和proADM对脓毒症的住院死亡率进行预后,可单次确定ICU入住率。《重症监护医学(Intensive Care Med)》2013年11月;39(11):1945-

1952。

[0635] 31.Gillmann HJ、Meinders A、Larmann J等人肾上腺髓质素与血管外科患者手术创伤及肾功能损害相关。《重症监护医学杂志(J Intensive Care Med)》2017年1月1日:885066616689554。

[0636] 32.Garrouste-Orgeas M、Montuclard L、Timsit JF、Misset B、Christias M、Carlet J将患者分诊到ICU:影响住院决策和患者结果的因素的初步研究。《重症监护医学(Intensive Care Med)》2003年5月;29(5):774-781。

[0637] 33.Garrouste-Orgeas M、Montuclard L、Timsit JF等人法国重症监护病房拒绝重症监护病房的预测因素:多中心研究。《重症护理医学(Crit Care Med)》2005年4月;33(4):750-755。

[0638] 34.Mery E、Kahn JM空间会浪费吗?ICU床位容量对住院决定的影响。《重症护理(Crit Care)》2013年5月8日;17(3):315。

[0639] 35.Orsini J、Blaak C、Yeh A等人ICU床位短缺时ICU入住患者的分诊。《临床医学研究杂志(J Clin Med Res)》2014年12月;6(6):463-468。

[0640] 36.Kip MM、Kusters R、MJ IJ、Steuten LM中断抗生素治疗的PCT算法是降低脓毒症成人重症监护患者中抗生素应用的具有成本效益的方法。《医学经济学杂志(J Med Econ)》2015;18(11):944-953。

[0641] 37.Wilke MH、Grube RF、Bodmann KF标准化PCT算法的使用降低脓毒症患者的重症监护成本-基于DRG的仿真模型。《欧洲医学研究杂志(Eur J Med Res)》2011年12月2日;16(12):543-548。