



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113744876 A

(43) 申请公布日 2021.12.03

(21) 申请号 202110788282.6

G16H 10/60 (2018.01)

(22) 申请日 2015.01.09

G16B 40/00 (2019.01)

(30) 优先权数据

61/925,877 2014.01.10 US

(62) 分案原申请数据

201580011650.9 2015.01.09

(71) 申请人 重症监护诊断股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J.V.斯奈德 R.W.格威恩

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int.Cl.

G16H 50/30 (2018.01)

G16H 50/20 (2018.01)

权利要求书2页 说明书48页

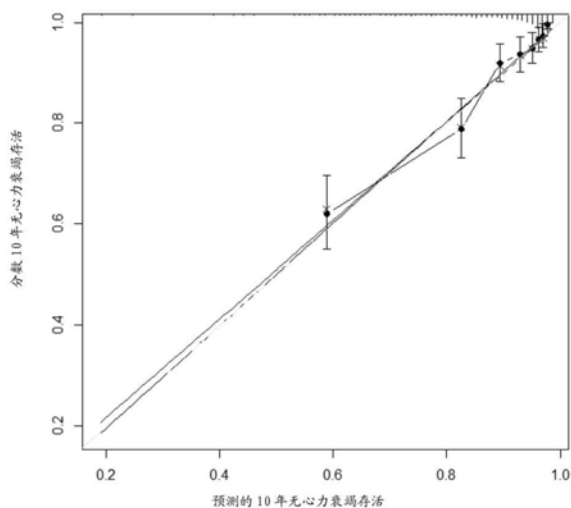
序列表6页 附图31页

(54) 发明名称

用于测定心力衰竭风险的方法和系统

(57) 摘要

提供了可以用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中准确测定在特定的时间段内形成心力衰竭的风险的方法、算法、列线图 and 计算机/软件系统。还提供了用于为受试者选择治疗并且测定用于降低受试者中的心力衰竭风险的治疗的效力的方法、算法、列线图、计算机/软件系统。



1. 用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定的时间段内形成心力衰竭的风险的计算机系统,其包含处理器和存储器,其中所述存储器含有一组计算机可读指令,并且所述计算可读指令的执行使所述处理器进行以下步骤:

(a) 测定提供的因素中每个的各自的分数值,所述因素由以下组成:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数(BMI)、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

(b) 将(a)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;并

(c) 基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的因素组,通过将(b)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联。

2. 权利要求1的计算机系统,其中(a)中提供的因素是从所述受试者的记录临床信息获得的因素。

3. 权利要求2的计算机系统,其中所述获得的因素是经由计算机软件程序获得的因素。

4. 权利要求1的计算机系统,其中受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140$ mm Hg的收缩压和 $\geq 90$ mm Hg的舒张压之一或两者。

5. 权利要求1的计算机系统,其进一步包括将所述受试者的测定风险记录到所述受试者的医学文件或记录中。

6. 权利要求5的计算机系统,其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。

7. 权利要求1的计算机系统,其中使用列线图实施(a)中的测定和(c)中的关联之一或两者。

8. 权利要求1的计算机系统,其中使用软件程序实施(a)中的测定、(b)中的相加和(c)中的关联中的一个或多个。

9. 权利要求8的计算机系统,其中所述特定的时间段介于约1年和约10年之间。

10. 权利要求9的计算机系统,其中所述特定的时间段是5年或10年。

11. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定年龄的各自的分数值:年龄45=100分;年龄50=95分;年龄55=90分;年龄60=84分;年龄65=76分;年龄70=66分;年龄75=55分;年龄80=44分;年龄85=33分;年龄90=22分;年龄95=11分;年龄100=0分,其中所述受试者的年龄近似到最近的5年。

12. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定高血压的各自的分数值:高血压的存在=0分;高血压的缺乏=9分。

13. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定ST2血清水平的各自的分数值:ST2 0ng/mL=40分;ST2 10ng/mL=37分;ST2 20ng/mL=34分;ST2 30ng/mL=30分;ST2 40ng/mL=27分;ST2 50ng/mL=24分;ST2 60ng/mL=20分;ST2 70ng/mL=17分;ST2 80ng/mL=13分;ST2 90ng/mL=10分;ST2 100ng/mL=7分;ST2 110ng/mL=3分;ST2 120ng/mL=0分,其中所述受试者的ST2血清水平近似到最近的10ng/mL。

14. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定BMI的各自的分数值: BMI 10mg/kg<sup>2</sup>=40分; BMI 15mg/kg<sup>2</sup>=44分; BMI 20mg/kg<sup>2</sup>=48分; BMI 25mg/kg<sup>2</sup>=52分; BMI 30mg/kg<sup>2</sup>=51分; BMI 35mg/kg<sup>2</sup>=44分; BMI 40mg/kg<sup>2</sup>=35分; BMI 45mg/kg<sup>2</sup>=26分; BMI 50mg/kg<sup>2</sup>=

17分;BMI  $55\text{mg}/\text{kg}^2=9$ 分;BMI  $60\text{mg}/\text{kg}^2=0$ 分,其中所述受试者的BMI近似到最近的 $5\text{mg}/\text{kg}^2$ 。

15. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定吸烟的各自的分数值:吸烟=0分;不吸烟=9分。

16. 权利要求1的计算机系统,其中根据以下量表测定糖尿病的各自的分数值:糖尿病=0分;无糖尿病=18分。

17. 权利要求10的计算机系统,其中根据以下预测器量表测定5年内形成心力衰竭的风险:总计分数112=40%5年无心力衰竭存活;总计分数118=50%5年无心力衰竭存活;总计分数125=60%5年无心力衰竭存活;总计分数132=70%5年无心力衰竭存活;总计分数143=80%5年无心力衰竭存活;总计分数159=90%5年无心力衰竭存活;总计分数174=95%5年无心力衰竭存活。

18. 权利要求10的计算机系统,其中根据以下预测器量表测定10年内形成心力衰竭的风险:总计分数111=10%10年无心力衰竭存活;总计分数118=20%10年无心力衰竭存活;总计分数125=30%10年无心力衰竭存活;总计分数131=40%10年无心力衰竭存活;总计分数137=50%10年无心力衰竭存活;总计分数143=60%10年无心力衰竭存活;总计分数151=70%10年无心力衰竭存活;总计分数161=80%10年无心力衰竭存活;总计分数178=90%10年无心力衰竭存活;总计分数193=95%10年无心力衰竭存活。

## 用于测定心力衰竭风险的方法和系统

[0001] 本申请是申请日:2015年1月9日,申请号:201580011650.9,发明名称“用于测定心力衰竭风险的方法和系统”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请要求2014年1月10日提交的美国临时申请61/925,877的权益,并且通过提及完整并入本文。

### 技术领域

[0004] 本文中描述了用于测定受试者的形成心力衰竭的风险的方法、系统和列线图,以及基于其测定风险治疗受试者的方法。本发明涉及心血管医学和分子生物学领域。

[0005] 发明背景

[0006] 当心脏不能泵送足够的血液和氧以支持其它器官时发生心力衰竭。在美国570万左右的人具有心力衰竭(Roger等,Circulation 125:e2-e220,2013),并且心力衰竭是每年超过55,000例死亡的主要原因(Kochanek等,National Vital Statistics Reports 60(3),2011)。心力衰竭也被提及为2008年超过280,000例死亡中的促成原因(9例死亡中的1例)(Roger等,Circulation 125:e2-e220,2013)。心力衰竭每年花费344亿美元(Heidenrieck等,Circulation123:933-944,2011)。早期诊断和治疗可以改善具有心力衰竭的人的生活质量和预期寿命。心力衰竭的治疗通常牵涉服用药物、降低饮食中的盐、和做出其它生活方式调节,如参与定期身体活动。

[0007] 生长刺激表达基因2(ST2),又称为白介素1受体样1(IL1RL1)是有跨膜(ST2L)和可溶性(sST2或可溶性ST2)两种亚型的白介素-1受体家族成员(Iwahana等,Eur.J.Biochem.264:397-406,1999)。在几篇出版物中描述了ST2与炎症性疾病的关系(Arend等,Immunol.Rev.223:20-38,2008;Kakkar等,Nat.Rev.Drug Discov.7:827-840,2008;Hayakawa等,J.Biol.Chem.282:26369-26380,2007;Trajkovic等,Cytokine Growth Factor Rev.15:87-95,2004)。人可溶性ST2的循环浓度在患有与异常2型辅助T细胞(Th2)应答相关的多种疾病(包括系统性红斑狼疮和哮喘)的患者中以及基本独立于Th2应答的炎症状况(比如感染性休克或外伤)中升高(Trajkovic等,Cytokine Growth Factor Rev.15:87-95,2004;Brunner等,Intensive Care Med.30:1468-1473,2004)。而且,白介素33/ST2L信号传导代表了机械超荷情况时的一种关键心脏保护机制(Seki等,Circulation Heart Fail.2:684-691,2009;Kakkar等,Nat.Rev.Drug Discov.7:827-40,2008;Sanada等,J.Clin.Invest.117:1538-1549,2007)。人可溶性ST2的升高还预示了心力衰竭(HF)和心肌梗塞患者的更差预后(Kakkar等,Nat.Rev.Drug Discov.7:827-40,2008;Weinberg等,Circulation 107:721-726,2003;Shimpo等,Circulation 109:2186-2190,2004;Januzzi等,J.Am.Coll.Cardiol.50:607-613,2007;Mueller等,Clin.Chem.54:752-756,2008;Rehman等,J.Am.Coll.Cardiol.52:1458-65,2008;Sabatine等,Circulation 117:1936-1944,2008)。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明至少部分基于可以用于准确测定受试者(例如未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者)中在特定时间段内(例如在5年内或在10年内)形成心力衰竭的风险的新方法、算法、列线图 and 计算机/软件系统的开发。下文描述了一般发明的一些具体的实施方案,但是并不意图是一般限制性的。

[0010] 在一些实施方案中,新的方法、算法、列线图 and 计算机/软件系统可以包括下列一项或多项或全部:如下测定受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险的步骤:提供选自下组的与所述受试者的健康相关的三个或更多个因素(例如4、5、6、7、或8)的组:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者的体重指数、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;测定提供的因素中每个的各自的分数值;将提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;并且基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体(例如未诊断出、没有或未呈现出如本文中描述的任何其它疾病的受试者的群体)获得的所述因素组,通过将所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。在本文中描述的任何方法、算法、列线图、和计算机/软件系统中,与受试者的健康相关的因素组可以包括、组成为(consist of)、或组成基本上为(consist essentially of)下列一项、两项、三项或所有四项:(i)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;(ii)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;(iii)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(N-terminal pro-brain利尿钠肽,NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;和/或(iv)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏。

[0011] 考虑到提供的方法、算法、列线图 and 计算机/软件系统,本文中还提供了测定用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的治疗的效力的方法、用于选择用于未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的治疗的方法、用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图、和用于测定受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险、用于选择用于受试者的治疗、和用于测定用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的治疗的效力的计算机系统/程序。

[0012] 本文中提供了用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,其可以包括下列一项或多项:(a)提供与受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括下列一些或全部:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受

试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(b)测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值；(c)将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；和/或(d)基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。还提供了用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,其可以包括下列一项或多项:(a)提供与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(b)测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值；(c)将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；和/或(d)基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0013] 还提供了用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,所述方法可以包括下列一项或多项:(a)提供与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括下列一些或全部:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(b)测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值；(c)将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；和/或(d)基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0014] 还提供了用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,所述方法可以包括下列一项或多项:(a)提供与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括下列一些或全部:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(b)测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值；(c)将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；和/或(d)基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0015] 在本文中描述的任何方法的一些实施方案中,(a)中的所述提供包括从所述受试者的记录临床信息获得所述因素组,例如,其中经由计算机软件程序实施所述获得。在本文

中描述的任何方法的一些实施方案中, (a) 中的所述提供步骤包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序, 例如其中由所述受试者或健康护理专业人员实施所述手动输入。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括在受试者中测定 (a) 中的因素组中的一个或多个。

[0016] 在本文中描述的任何方法的一些实施方案中, 受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140$ mm Hg的收缩压和 $\geq 90$ mm Hg的舒张压之一或两者。本文中描述的任何方法的一些实施方案包括将所述受试者的测定风险记录到所述受试者的医学文件或记录中, 例如其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中, 使用列线图实施 (b) 和 (d) 之一或两者中的所述测定。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中, 使用软件程序实施 (b) 中的所述测定、(c) 中的所述添加和 (d) 中的所述测定中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中, 所述特定的时间段介于约1年和约10年之间, 例如5年或10年。

[0017] 本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括: (e) 将所述特定的时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值比较; (f) 鉴定下述受试者, 所述受试者在所述特定的时间段内形成心力衰竭的测定风险与所述预先确定的风险值相比升高; 并且 (g) 对鉴定的受试者施用用于降低形成心力衰竭的风险的治疗, 例如其中使用软件程序实施 (e) 中的所述比较和 (f) 中的所述鉴定之一或两者。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中, 用于降低形成心力衰竭的风险的治疗选自下组: 抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂。

[0018] 还提供了用于测定用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的治疗的效力的方法, 其可以包括下列一项或多项: (a) 提供第一时间点时与所述受试者的健康相关的因素组, 所述因素组包括下列一些或全部: 所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏; (b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值; (c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值; (d) 测定所述受试者在所述第一时间点时在特定时间段内形成心力衰竭的风险, 其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组, 通过将 (c) 中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行; (e) 提供第二时间点时与所述受试者的健康相关的因素组, 所述因素组包括: 所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏; (f) 测定 (e) 中的提供的因素中每个的各自的分数值; (g) 将 (f) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值; (h) 测定所述受试者在所述第二时间点时在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险, 其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组, 通过将 (g) 中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行, 其中所述第二时间点在所述第一时间点后, 并且所述受试者在所述第一时间点后且在所述第二时间点前已经接受至少

两剂治疗；(i) 比较在所述第二时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险；和/或 (j) 将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比，对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的降低的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险是有效的，或将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比，对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的升高或大致相同的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险不是有效的。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括从受试者的记录临床信息获得所述因素组，例如经由计算机软件程序实施所述获得。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序中，例如其中所述手动输入由所述受试者或由健康护理专业人员实施。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括在所述第一和第二时间点之一或两者时测定所述受试者中的所述因素组中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，受试者中的高血压的存在表征为  $\geq 140$  mm Hg 的收缩压和  $\geq 90$  mm Hg 的舒张压之一或两者。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括将测定的治疗效力记录到所述受试者的医学文件或记录中，例如在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用列线图实施 (b) 和 (d) 之一或两者中的所述测定，和/或 (f) 和 (h) 之一或两者中的所述测定。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用软件程序实施 (b) 中的所述测定、(c) 中的所述添加、和 (d) 中的所述测定中的一个或多个和/或使用软件程序实施 (f) 中的所述测定、(g) 中的所述添加、和 (h) 中的所述测定中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用软件程序实施 (i) 中的所述比较和 (j) 中的所述鉴定之一或两者。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，所述特定时间段介于约1年至约10年之间，例如5年或10年。一些实施方案进一步包括在所述第一时间点后且所述第二时间点前对鉴定的受试者施用用于降低形成心力衰竭的风险的治疗。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，所述治疗是施用至少两剂选自下组的药剂：抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂、和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂。

[0019] 在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，所述RAAS抑制剂选自下组：血管紧张肽-转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张肽II受体阻断剂 (ARB)、醛固酮拮抗剂、血管紧张肽II受体拮抗剂、活化血管紧张肽II的分解代谢的药剂、和防止血管紧张肽I合成的药剂。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，降脂剂选自下组：吉非贝齐 (gemfibrozil)、考来烯胺 (cholestyramine)、考来替泊 (colestipol)、烟酸、普罗布考 (probucol)、洛伐他汀 (lovastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、和西立伐他汀 (cerivastatin)。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，治疗选自运动疗法、戒烟疗法、和营养咨询。

[0020] 还提供了用于选择用于未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的治疗的方法，其可以包括下列一项或多项：(a) 提供第一时间点时与所述受试者的健康相关的因素组，所述因



素组包括下列一些或全部：所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；(c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的各自分开的分数值加在一起以产生总计分数值；(d) 测定所述受试者在所述第一时间点时在特定时间段内形成心力衰竭的风险，其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (c) 中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行；(e) 提供第二时间点时与所述受试者的健康相关的因素组，所述因素组包括：所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；(f) 测定 (e) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；(g) 将 (f) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；(h) 测定所述受试者在所述第二时间点时在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险，其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (g) 中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行，其中所述第二时间点在所述第一时间点后，并且所述受试者在所述第一时间点后且在所述第二时间点前已经接受治疗；(i) 比较在所述第二时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险；和/或 (j) 鉴定与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比，具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的升高或大致相同的风险的受试者，并且为所述受试者选择替换治疗，或者鉴定与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比，具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的降低的风险的受试者，并且为所述受试者选择相同治疗。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括从受试者的记录临床信息获得所述因素组，例如其中经由计算机软件程序实施所述获得。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序，例如其中由所述受试者或由健康护理专业人员实施所述手动输入。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括测定在所述第一时间点和所述第二时间点之一或两者时测定受试者中的所述因素组中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140$ mm Hg的收缩压和 $\geq 90$ mm Hg的舒张压之一或两者。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括将选择的治疗记录到所述受试者的医学文件或记录中，例如其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用列线图实施 (b) 和 (d) 中的所述测定之一或两者，和/或 (f) 和 (h) 中的所述测定之一或两者。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用软件程序实施 (b) 中的所述测定、(c) 中的所述添加、和 (d) 中的所述测定中的一个或多个和/或使用软件程序实施 (f) 中的所述测定、(g) 中的所述添加、和 (h) 中的所述测定中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，使用软件程序实施 (i) 中的所述比较、(j) 中的所述鉴定和 (j) 中的所述选择中的一个或多个。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中，

所述特定时间段介于约1年至10年之间,例如5年或10年。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括在所述第二时间点后对鉴定的受试者施用选择的治疗。

[0021] 还提供了用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c): (a) 多个量表,包括高血压存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表; (b) 分数量表; 和(c) 预测器量表,其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值联系起来,并且所述预测器量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率联系起来的信息。

[0022] 还提供了用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c): (a) 多个量表,包括高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表; (b) 分数量表; 和(c) 预测器量表,其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值联系起来,并且所述预测器量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率联系起来的信息。

[0023] 还提供了用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c): (a) 多个量表,包括高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表; (b) 分数量表; 和(c) 预测器量表,其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值联系起来,并且风险量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率联系起来的信息。

[0024] 还提供了用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其可以包括二维支持物上描绘的一些或全部以下要素:(a) 多个量表,包括高血压存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表; (b) 分数量表; 和(c) 预测器量表,其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值联系起来,并且风险量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率联系起来的信息。

[0025] 在本文中描述的任何列线图中,二维支持物可以是卡片或纸张,或可视化屏幕或显示器。在本文中描述的任何列线图中,特定时间段可以介于约1年和约10年之间,例如,1

个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、或10年。还提供了测定未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的方法,包括使用本文中描述的任何列线图。

[0026] 还提供了计算机执行的方法,其包括:访问与受试者的健康相关的因素组,所述因素组代表下列一项或多项:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;使用处理器测定所述因素组中的每个因素的各自的分数值;以所述各自的分数值的函数测定总计分数值;并且测定所述受试者在特定时间段内形成心力衰竭的所述受试者的风险,其通过将所述总计分数值分别与在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值联系起来进行,其中所述预测器量表基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的因素组。本文中描述的任何方法的一些实施方案包括在用户界面上呈现所述受试者的形成心力衰竭的测定风险。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中,访问所述因素组进一步包括从所述受试者的记录临床信息获得所述因素组。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中,访问所述因素组进一步包括经由用户界面接收所述因素中的一个或多个。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括在计算机可读存储装置上存储所述受试者的测定风险。本文中描述的任何方法的一些实施方案进一步包括将所述受试者的在所述特定时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值比较;并且提供指示所述比较的输出。

[0027] 术语“可溶性ST2”意味着含有这样序列的可溶性蛋白,所述序列与NCBI登录号NP\_003847.2 (SEQ ID NO:1) 至少90%相同(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同);或者含有这样序列的核酸,所述序列与NCBI登录号NM\_003856.2 (SEQ ID NO:2) 至少90%相同(例如,至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同)。

[0028] 术语“升高”或“增加”意指与参照水平(例如没有心血管疾病,不呈现心血管疾病的一种或多种症状,未诊断出心血管疾病,并且没有与心力衰竭的形成或增加的风险有关的一种或多种因素,例如本文中描述的任何因素的受试者群体中形成心力衰竭的风险)相比,测定或测量水平(例如形成心力衰竭的风险)的差异,例如统计学显著差异(例如增加)。

[0029] 术语“医疗机构”意味着受试者可以接受医护人员(例如护士、医师或医师助理)的医疗护理的地方。医疗机构的非限制性例子包括医院、诊所和辅助护理机构(例如,养老院)。

[0030] 术语“住院病人”意味着被收入医疗机构(例如,医院或辅助护理机构)的受试者。

[0031] 术语“住院治疗”意味着对收入医疗机构(例如,医院或辅助护理机构)的受试者实施的监测和/或医疗。例如,接受住院治疗的受试者可能被医护人员给予一或多种治疗剂或者经受医学程序(例如,手术(例如,器官移植、心脏搭桥术),血管成形术、成像(例如,磁共振成像、超声成像和电脑断层扫描))。在其他实施例中,可以由医护人员周期性地测量疾病或状况严重程度的一或多种标志物从而评估疾病或者受试者的状况的严重程度或进展。

[0032] 术语“用于降低形成心力衰竭的风险的治疗”意指为了预防受试者中的心力衰竭的形成,降低受试者中的心力衰竭的一种或多种症状的频率、严重性或持续时间,治疗受试

者中的心力衰竭,或者降低与受试者中形成心力衰竭的风险有关的一种或多种(例如本文中描述的与形成心力衰竭的风险有关的任何因素)的目的对受试者施用一种或多种药剂或在受试者的身体上实施医学程序(例如手术,诸如器官移植或心脏手术)。可以给予受试者的药剂的非限制性例子包括硝酸盐、钙通道阻滞剂、利尿剂、血栓溶解剂、毛地黄、肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)调理剂(例如, $\beta$ -肾上腺素能阻断剂、血管收缩素转化酶抑制剂、醛固酮拮抗剂、肾素抑制剂和血管紧张素II受体阻断剂)和胆固醇降低剂(例如,他汀类(statin))。术语治疗性处理还包括调节(例如,增加或减少)受试者使用的一或多种药剂的剂量或频率、给予受试者一或多种新的药剂,或者从受试者的治疗方案中去掉一或多种药剂。用于降低形成心力衰竭的风险的治疗的其它例子包括运动疗法、戒烟疗法、和营养咨询。

[0033] 用于本文,“受试者”是哺乳动物,例如人。

[0034] 用于本文,“生物样品”包括血液、血清、血浆、尿和身体组织中的一或多种。一般来说,生物样品是含有血清、血液或血浆的样品。

[0035] 用于本文,术语“抗体”是指结合抗原并且通常含有重链多肽和轻链多肽的蛋白质。抗原识别和结合发生在重链和轻链的可变区。给定抗体包含被称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 和 $\mu$ 的五种不同类型重链中的一种,其分类基于重链恒定区的氨基酸序列。这些不同类型的重链形成了五类抗体,分别是IgA(包括IgA1和IgA2)、IgD、IgE、IgG(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)和IgM。如本文中使用的,术语抗体涵盖单域抗体、缀合抗体(例如,与可检测标记物缀合的抗体,例如颗粒(诸如金属纳米颗粒,例如金纳米颗粒)、酶、荧光团、染料、或放射性同位素)、和抗原结合抗体片段。

[0036] 用于本文,术语“Th2相关疾病”是指与异常2型辅助性T细胞(Th2)应答相关的疾病。

[0037] 用于本文,术语“心血管疾病”是指心脏和血管的病症,包括动脉、静脉、小动脉、小静脉和毛细血管的病症。

[0038] 术语“冠状动脉疾病”是本领域已知的术语,并且指以沿着动脉(例如心脏动脉)的内部的斑块建立(plaque build-up)为特征的心血管状况,其使动脉变窄并且限制动脉的血流量。冠状动脉疾病在本领域中又称作“动脉粥样硬化性心脏病”。本文中描述了用于测定冠状动脉疾病的存在的例示性方法。用于测定冠状动脉疾病的存在的其它方法是本领域中已知的。

[0039] 术语“糖尿病”是本领域中已知的术语,并且指其中由于胰腺不产生足够的胰岛素或者由于身体中的细胞不响应由胰腺产生的胰岛素(一种在本领域中描述为胰岛素抗性的现象),受试者具有升高的血糖水平的一组代谢性疾病。如本文中使用的,糖尿病指I型糖尿病(在本领域中又称为糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病(IDD)、和青少年糖尿病)和II型糖尿病(在本领域中又称为非胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)或成年型糖尿病)两者。本文中描述了诊断受试者为具有糖尿病的非限制性方法。诊断受试者为具有糖尿病的其它方法是本领域中已知的。

[0040] 术语“其他标记物”意味着能够诊断或预后特定疾病(例如心力衰竭)的存在的蛋白、核酸、脂类或碳水化合物或者它们的组合(例如,两种或以上)。本文描述的方法可以进一步包括检测来自受试者的样品中的至少一种其他标记物的水平。可以用于心力衰竭诊断

或预后的几个其他标记物是本领域已知的(例如, proANP、NT-proANP、ANP、proBNP、NT-proBNP、BNP、肌钙蛋白、CRP、肌酐、血尿酸(BUN)、肝功能酶、白蛋白和细菌内毒素;以及美国专利申请2007/0248981、2011/0053170、2010/0009356、2010/0055683、2009/0264779中描述的那些标记物,这些专利申请均通过引用并入本文)。

[0041] 术语“高甘油三酯血症”意味着大于或者等于180ng/mL的甘油三酯水平(例如,大于或等于200ng/mL)。

[0042] 术语“高胆固醇血症”意味着受试者中的至少一种胆固醇形式或者总胆固醇的水平增加。例如,有高胆固醇血症的受试者可以有 $\geq 40\text{mg/dL}$ (例如, $\geq 50\text{mg/dL}$ 或 $\geq 60\text{mg/dL}$ )的高密度脂蛋白(HDL)水平, $\geq 130\text{mg/dL}$ (例如, $\geq 160\text{mg/dL}$ 或 $\geq 200\text{mg/dL}$ )的低密度脂蛋白(LDL)水平,和/或 $\geq 200\text{mg/dL}$ (例如,240mg/dL)的总胆固醇水平。

[0043] 术语“高血压”意味着升高的收缩和/或舒张压水平。例如,患有高血压的受试者可能具有收缩压 $\geq 120\text{mmHg}$ (例如, $\geq 140\text{mmHg}$ 或 $\geq 160\text{mmHg}$ )和/或舒张压 $\geq 80\text{mmHg}$ (例如, $\geq 90\text{mmHg}$ 或 $\geq 100\text{mmHg}$ )。

[0044] 术语“健康受试者”意味着受试者未患有疾病(例如,心血管疾病或肺病)。例如,健康受试者未被诊断为患有疾病,和未呈现疾病状态的一或多种(例如,两种、三种、四种或五种)症状。

[0045] 术语“预测器量表”是本领域已知的术语,并且意指二维(例如,在纸张、屏幕(例如计算机或个人手持式电子装置的屏幕)上呈现),或三维图形计算装置(例如投影全息图(projected hologram)),其提供任何特定的总计分数得分(例如作为对与受试者的健康相关的三个或更多个因素(例如4、5、6或7)测定的个别分数得分的总和的总计分数得分(例如选自下组的三个或更多个因素:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者的体重指数、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏)和受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险之间的关联。预测器量表可以是列线图(例如本文中描述的任何例示性列线图)的部分。本文中描述了预测器量表的例示性类型。

[0046] 术语“列线图”意指图形计算装置,其是二维(例如纸张、计算机或个人手持式电子装置的屏幕)或三维(例如投影全息图)图形计算装置,该图形计算装置提供用于测定与受试者的健康相关的三种或更多种(例如,4、5、6或7)因素(例如选自下组的三个或更多个因素:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者的体重指数、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏)中每种的因素得分的量表,和提供总计分数得分(例如作为对与受试者的健康相关的三个或更多个因素测定的个别分数得分的总和的总计分数得分)和受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险之间的关联的预测器量表。

[0047] 本发明提供以下内容:

[0048] 1. 用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定的时间段内形成心力衰竭的风险的方法,所述方法包括:

[0049] (a) 提供与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括:所述受试者中的高

血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；

[0050] (b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；

[0051] (c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；并

[0052] (d) 基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (c) 中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联，来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0053] 2. 用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法，所述方法包括：

[0054] (a) 提供与所述受试者的健康相关的因素组，所述因素组包括：所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；

[0055] (b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；

[0056] (c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；并

[0057] (d) 基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (c) 中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联，来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0058] 3. 用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法，所述方法包括：

[0059] (a) 提供与所述受试者的健康相关的因素组，所述因素组包括：所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；

[0060] (b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；

[0061] (c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；并

[0062] (d) 基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (c) 中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联，来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0063] 4. 用于在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法，所述方法包括：

[0064] (a) 提供与所述受试者的健康相关的因素组，所述因素组包括：所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏；

- [0065] (b) 测定 (a) 中的提供的因素中每个的各自的分数值；
- [0066] (c) 将 (b) 中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值；并
- [0067] (d) 基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组，通过将 (c) 中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联，来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。
- [0068] 5. 项1-4中任一项的方法，其中 (a) 中的所述提供包括从所述受试者的记录临床信息获得所述因素组。
- [0069] 6. 项5的方法，其中经由计算机软件程序实施所述获得。
- [0070] 7. 项1-4中任一项的方法，其中 (a) 中的所述提供步骤包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序。
- [0071] 8. 项7的方法，其中由所述受试者实施所述手动输入。
- [0072] 9. 项7的方法，其中由健康护理专业人员实施所述手动输入。
- [0073] 10. 项1-4中任一项的方法，其进一步包括在受试者中测定 (a) 中的因素组中的一个或多个。
- [0074] 11. 项1-4中任一项的方法，其中受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140\text{mm Hg}$ 的收缩压和 $\geq 90\text{mm Hg}$ 的舒张压之一或两者。
- [0075] 12. 项1-4中任一项的方法，其进一步包括将所述受试者的测定风险记录到所述受试者的医学文件或记录中。
- [0076] 13. 项12的方法，其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。
- [0077] 14. 项1-4中任一项的方法，其中使用列线图实施 (b) 和 (d) 之一或两者中的所述测定。
- [0078] 15. 项1-4中任一项的方法，其中使用软件程序实施 (b) 中的所述测定、(c) 中的所述添加和 (d) 中的所述测定中的一个或多个。
- [0079] 16. 项15的方法，其中所述特定的时间段介于约1年和约10年之间。
- [0080] 17. 项16的方法，其中所述特定的时间段是5年或10年。
- [0081] 18. 项1-4中任一项的方法，其进一步包括：
- [0082] (e) 将所述特定的时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值比较；
- [0083] (f) 鉴定下述受试者，所述受试者在所述特定的时间段内形成心力衰竭的测定风险与所述预先确定的风险值相比升高；并且
- [0084] (g) 对鉴定的受试者施用用于降低形成心力衰竭的风险的治疗。
- [0085] 19. 项18的方法，其中使用软件程序实施 (e) 中的所述比较和 (f) 中的所述鉴定之一或两者。
- [0086] 20. 项18的方法，其中所述治疗选自下组：抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂。
- [0087] 21. 项20的方法，其中所述RAAS抑制剂选自下组：血管紧张肽转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张肽II受体阻断剂 (ARB)、醛固酮拮抗剂、血管紧张肽II受体拮抗剂、活化血管紧张

肽II的分解代谢的药剂、和阻止血管紧张肽I的合成的药剂。

[0088] 22. 项20的方法, 其中所述降脂剂选自下组: 吉非贝齐(gemfibrozil)、考来烯胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、烟酸、普罗布考(probucol)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、和西立伐他汀(cerivastatin)。

[0089] 23. 项18的方法, 其中所述治疗选自: 运动疗法、戒烟疗法、和营养咨询(nutritional consultation)。

[0090] 24. 用于测定用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的治疗的效力的方法, 所述方法包括:

[0091] (a) 提供第一时间点时与所述受试者的健康相关的因素组, 所述因素组包括: 所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

[0092] (b) 测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值;

[0093] (c) 将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;

[0094] (d) 测定所述受试者在所述第一时间点时在特定时间段内形成心力衰竭的风险, 其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组, 通过将(c)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行;

[0095] (e) 提供第二时间点时与所述受试者的健康相关的因素组, 所述因素组包括: 所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

[0096] (f) 测定(e)中的提供的因素中每个的各自的分数值;

[0097] (g) 将(f)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;

[0098] (h) 测定所述受试者在所述第二时间点时在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险, 其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组, 通过将(g)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行, 其中所述第二时间点在所述第一时间点后, 并且所述受试者在所述第一时间点后且在所述第二时间点前已经接受至少两剂治疗;

[0099] (i) 比较在所述第二时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险; 并且

[0100] (j) 将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比, 对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的降低的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险是有效的, 或者

[0101] 将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭



的风险相比,对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的升高或大致相同的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险不是有效的。

[0102] 25. 项24的方法,其中(a)中的所述提供和(e)中的所述提供之一或两者包括从受试者的记录临床信息获得所述因素组。

[0103] 26. 项25的方法,其中经由计算机软件程序实施所述获得。

[0104] 27. 项24的方法,其中(a)中的所述提供和(e)中的所述提供之一或两者包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序中。

[0105] 28. 项27的方法,其中所述手动输入由所述受试者实施。

[0106] 29. 项27的方法,其中所述手动输入由健康护理专业人员实施。

[0107] 30. 项24的方法,其进一步包括在所述第一和第二时间点之一或两者时测定所述受试者中的所述因素组中的一个或多个。

[0108] 31. 项24的方法,其中受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140$ mm Hg的收缩压和 $\geq 90$ mm Hg的舒张压之一或两者。

[0109] 32. 项24的方法,其进一步包括将测定的治疗效力记录到所述受试者的医学文件或记录中。

[0110] 33. 项32的方法,其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。

[0111] 34. 项24的方法,其中使用列线图实施(b)和(d)之一或两者中的所述测定,和/或(f)和(h)之一或两者中的所述测定。

[0112] 35. 项24的方法,其中使用软件程序实施(b)中的所述测定、(c)中的所述添加、和(d)中的所述测定中的一个或多个和/或使用软件程序实施(f)中的所述测定、(g)中的所述添加、和(h)中的所述测定中的一个或多个。

[0113] 36. 项35的方法,其中使用软件程序实施(i)中的所述比较和(j)中的所述鉴定之一或两者。

[0114] 37. 项24的方法,其中所述特定时间段介于约1年至约10年之间。

[0115] 38. 项37的方法,其中所述特定时间段是5年或10年。

[0116] 39. 项24的方法,其进一步包括在所述第一时间点后且所述第二时间点前对鉴定的受试者施用用于降低形成心力衰竭的风险的治疗。

[0117] 40. 项39的方法,其中所述治疗是施用至少两剂选自下组的药剂:抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂、和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统(RAAS)抑制剂。

[0118] 41. 项40的方法,其中所述RAAS抑制剂选自下组:血管紧张肽-转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张肽II受体阻断剂(ARB)、醛固酮拮抗剂、血管紧张肽II受体拮抗剂、活化血管紧张肽II的分解代谢的药剂、和防止血管紧张肽I合成的药剂。

[0119] 42. 项40的方法,其中所述降脂剂选自下组:吉非贝齐、考来烯胺、考来替泊、烟酸、普罗布考、洛伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、和西立伐他汀。

[0120] 43. 项39的方法,其中所述治疗选自运动疗法、戒烟疗法、和营养咨询。

[0121] 44. 用于选择用于未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的治疗的方法,所述方法包括:

[0122] (a) 提供第一时间点时与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

[0123] (b) 测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值;

[0124] (c) 将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;

[0125] (d) 测定所述受试者在所述第一时间点时在特定时间段内形成心力衰竭的风险,其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行;

[0126] (e) 提供第二时间点时与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包括:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

[0127] (f) 测定(e)中的提供的因素中每个的各自的分数值;

[0128] (g) 将(f)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;

[0129] (h) 测定所述受试者在所述第二时间点时在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险,其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(g)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行,其中所述第二时间点在所述第一时间点后,并且所述受试者在所述第一时间点后且在所述第二时间点前已经接受治疗;

[0130] (i) 比较在所述第二时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险;并且

[0131] (j) 鉴定与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的升高或大致相同的风险的受试者,并且为所述受试者选择替换治疗,或者

[0132] 鉴定与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的降低的风险的受试者,并且为所述受试者选择相同治疗。

[0133] 45. 项44的方法,其中(a)中的所述提供和(e)中的所述提供之一或两者包括从受试者的记录临床信息获得所述因素组。

[0134] 46. 项45的方法,其中经由计算机软件程序实施所述获得。

[0135] 47. 项44的方法,其中(a)中的所述提供和(e)中的所述提供之一或两者包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序。

[0136] 48. 项47的方法,其中由所述受试者实施所述手动输入。

[0137] 49. 项47的方法,其中由健康护理专业人员实施所述手动输入。

[0138] 50. 项44的方法,其进一步包括测定在所述第一时间点和所述第二时间点之一或两者时测定受试者中的所述因素组中的一个或多个。

[0139] 51. 项44的方法,其中受试者中的高血压的存在表征为 $\geq 140$ mm Hg的收缩压和 $\geq 90$ mm Hg的舒张压之一或两者。

[0140] 52. 项44的方法,其进一步包括将选择的治疗记录到所述受试者的医学文件或记录中。

[0141] 53. 项52的方法,其中在计算机可读介质中存储所述受试者的医学文件或记录。

[0142] 54. 项44的方法,其中使用列线图实施(b)和(d)中的所述测定之一或两者,和/或(f)和(h)中的所述测定之一或两者。

[0143] 55. 项44的方法,其中使用软件程序实施(b)中的所述测定、(c)中的所述添加、和(d)中的所述测定中的一个或多个和/或使用软件程序实施(f)中的所述测定、(g)中的所述添加、和(h)中的所述测定中的一个或多个。

[0144] 56. 项55的方法,其中使用软件程序实施(i)中的所述比较、(j)中的所述鉴定和(j)中的所述选择中的一个或多个。

[0145] 57. 项44的方法,其中所述特定时间段介于约1年至10年之间。

[0146] 58. 项57的方法,其中所述特定时间段是5年或10年。

[0147] 59. 项44的方法,其进一步包括在所述第二时间点后对鉴定的受试者施用选择的治疗。

[0148] 60. 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c):

[0149] (a) 多个量表,包括高血压存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表;

[0150] (b) 分数量表;和

[0151] (c) 预测器量表,

[0152] 其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值关联起来,并且所述预测器量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率关联起来的信息。

[0153] 61. 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c):

[0154] (a) 多个量表,包括高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表;

[0155] (b) 分数量表;和

[0156] (c) 预测器量表,

[0157] 其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值关联起来,并且所述预测器量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概

率关联起来的信息。

[0158] 62. 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c):

[0159] (a) 多个量表,包括高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表;

[0160] (b) 分数量表;和

[0161] (c) 预测器量表,

[0162] 其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值关联起来,并且风险量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率关联起来的信息。

[0163] 63. 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图,其包括二维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c):

[0164] (a) 多个量表,包括高血压存在量表、吸烟行为存在量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表;

[0165] (b) 分数量表;和

[0166] (c) 预测器量表,

[0167] 其中(a)的所述多个量表中的每个具有数值,(a)的所述多个量表相对于(b)中的所述分数量表在所述二维支持物上描绘,使得所述多个量表中的每个上的数值可以与所述分数量表上的数值关联起来,并且风险量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率关联起来的信息。

[0168] 64. 项60-63中任一项的列线图,其中所述二维支持物是卡片或纸张。

[0169] 65. 项60-63中任一项的列线图,其中所述二维支持物是可视化屏幕或显示器。

[0170] 66. 项60-63中任一项的列线图,其中所述特定时间段介于约1年和约10年之间。

[0171] 67. 项66的列线图,其中所述特定时间段是1年或10年。

[0172] 68. 测定未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的方法,其包括使用项60-63中任一项的列线图。

[0173] 69. 计算机执行的方法,其包括:

[0174] 访问与受试者的健康相关的因素组,所述因素组代表下列一项或多项:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;

[0175] 使用处理器测定所述因素组中的每个因素的各自的分数值;

[0176] 以所述各自的分数值的函数测定总计分数值;并且

[0177] 测定所述受试者在特定时间段内形成心力衰竭的所述受试者的风险,其通过将所述总计分数值分别与在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行,其中所述预测器量表基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的因素组。

[0178] 70.项69的方法,其进一步包括在用户界面上呈现所述受试者的形成心力衰竭的测定风险。

[0179] 71.项69的方法,其中访问所述因素组进一步包括从所述受试者的记录临床信息获得所述因素组。

[0180] 72.项69的方法,其中访问所述因素组进一步包括经由用户界面接收所述因素中的一个或多个。

[0181] 73.项69的方法,其进一步包括在计算机可读存储装置上存储所述受试者的测定风险。

[0182] 74.项69的方法,其进一步包括将所述受试者的在所述特定时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值比较;并且

[0183] 提供指示所述比较的输出。

[0184] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。文中描述了本发明使用的方法和材料。也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。所述材料、方法和实施例仅用于阐述,不是对发明的限制。文中提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库录入项和其他参考均通过引用全部并入本文。在冲突的情况下,本说明书包括定义优先。

[0185] 从以下详述和附图,以及权利要求可以清楚看出本发明的其他特征和优点。

[0186] 附图简述

[0187] 图1是对例示性7参数模型,即模型1的分析的汇总。

[0188] 图2是一组图,其显示了可溶性ST2、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、吸烟的存在或缺乏、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏中的每种对无心力衰竭存活的影响。

[0189] 图3的图显示了可溶性ST2、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、吸烟的存在或缺乏、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏与响应的联系的部分 $\chi^2$ 统计学。

[0190] 图4的图显示了例示性7参数模型(模型1)的校正曲线的自展验证(bootstrap validation)。

[0191] 图5是基于例示性7参数模型(模型1)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活的概率的例示性的列线图。

[0192] 图6是基于例示性7参数模型(模型1)的例示性列线图的汇总。

[0193] 图7是对例示性6参数模型,即模型2的分析的汇总。

[0194] 图8是一组图,其显示了高血压的存在或缺乏、吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、年龄、体重指数、和糖尿病的存在或缺乏中的每种对无心力衰竭存活的影响。

[0195] 图9的图显示了高血压的存在或缺乏、吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、年龄、体重指数、和糖尿病的存在或缺乏与响应的联系的部分 $\chi^2$ 统计学。

[0196] 图10的图显示了例示性6参数模型(模型2)的校正曲线的自展验证。

[0197] 图11是基于例示性6参数模型(模型2)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活概率的例示性的列线图。

[0198] 图12是基于例示性6参数模型(模型2)的例示性列线图的汇总。

[0199] 图13是对例示性8参数模型,即模型3的分析的汇总。

[0200] 图14是一组例示性图,其显示了吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏中的每种对无心力衰竭存活的影响。

[0201] 图15的例示性图显示了吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏与响应的联系的部分 $x^2$ 统计学。

[0202] 图16的图显示了例示性8参数模型(模型3)的校正曲线的自展验证。

[0203] 图17是基于例示性8参数模型(模型3)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活概率的例示性的列线图。

[0204] 图18是基于例示性8参数模型(模型3)的例示性列线图的汇总。

[0205] 图19是对例示性7参数模型(模型4)的分析的汇总。

[0206] 图20是一组例示性图,其显示了血清可溶性ST2水平的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、吸烟行为的存在或缺乏、年龄、BMI、和糖尿病的存在或缺乏中的每种对无心力衰竭存活的影响。

[0207] 图21的图显示了血清可溶性ST2水平的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、吸烟行为的存在或缺乏、年龄、BMI、和糖尿病的存在或缺乏与响应的联系的部分 $x^2$ 统计学。

[0208] 图22的图显示了例示性7参数模型(模型4)的校正曲线的自展验证。

[0209] 图23是基于例示性7参数模型(模型4)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活概率的例示性的列线图。

[0210] 图24是基于例示性7参数模型(模型4)的例示性列线图的汇总。

[0211] 图25的图表提供了例示性模型1-4中的每个的准确性的比较。

[0212] 图26A是可以用于执行本文中描述的任何方法的例示性系统的框图。

[0213] 图26B和26C代表例示性的用户界面。

[0214] 图27是用于执行本文中描述的任何方法的例示性环境的示意图。

[0215] 图28的流程图显示了使用本文中描述的任何方法测定形成心力衰竭的风险的操作的例示性顺序。

[0216] 图29是例示性计算机系统的框图。

[0217] 发明详述

[0218] 本文中描述了用于测定受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,选择用于受试者的治疗的方法,用于治疗受试者的方法,和测定用于降低受试者中的心力衰竭风险的治疗的效力的方法。还提供了用于实施本文中描述的任何方法的列线图、算法和系统,例如计算机系统/软件。本文中描述的方法、列线图、算法和系统,例如计算机系统/软件可用于各种各样的临床背景。例如,此类方法、列线图、算法和系统可以用于一般群体筛选,包括由医生筛选,例如在医院和门诊部以及急诊室中。

[0219] 一般地,本文中提供的方法包括如下测定受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险的步骤:提供选自下组的与受试者的健康相关的三种或更多种(例如,6、7或8)因素的组合:所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者的体重指数、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;测定提供的因素中每个的各自的分数值;将提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;并且基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0220] 在本文中描述的任何方法、算法、列线图、和计算机/软件系统中,与受试者的健康相关的因素组包括、组成为(consist of)、或组成基本上为(consist essentially of)下列一项、两项、三项或所有四项:(i)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;(ii)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;(iii)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏;和/或(iv)所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在一些实施方案中,因素组包括、组成为、或组成基本上为所述受试者中的高血压的存在或缺乏、所述受试者的吸烟或非吸烟行为、所述受试者中的可溶性ST2的血清水平、所述受试者的年龄、所述受试者的体重指数、和所述受试者中的糖尿病的存在或缺乏,任选包括受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏和/或N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平的因素。

[0221] 下文描述了这些方法、算法、列线图、和系统的各个非限制性方面。

[0222] ST2

[0223] ST2基因是白介素-1受体家族的成员,其蛋白产物以跨膜形式以及可以在血清中检测到的可溶性受体存在(Kieser等,FEBS Lett.372(2-3):189-193,1995;Kumar等,J.Biol.Chem.270(46):27905-27913,1995;Yanagisawa等,FEBS Lett.302(1):51-53,1992;Kuroiwa等,Hybridoma 19(2):151-159,2000)。可溶性ST2据描述在心力衰竭试验模型中被显著地上调(Weinberg等,Circulation 106(23):2961-2966,2002),并且数据表明人可溶性ST2浓度在那些患有慢性严重心力衰竭(Weinberg等,Circulation 107(5):721-726,2003)和患有急性心肌梗塞(Shimpo等,Circulation 109(18):2186-2190,2004)的人中也有升高。

[0224] 在不希望被理论约束的情况下,跨膜形式的ST2被认为在调节辅助性2型T细胞的

应答中有重要作用(Lohning等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.95(12):6930-6935,1998;Schmitz等,Immunity 23(5):479-490,2005),且可能在严重或慢性炎症状态下耐受性的形成中发挥作用(Brint等,Nat.Immunol.5(4):373-379,2004),而可溶性形式的ST2在生长刺激成纤维细胞中被上调(Yanagisawa等,1992,同前)。试验数据表明ST2基因在心肌牵张状态下被显著上调(Weinberg等,2002,同前),上调的方式与BNP基因的诱导类似(Bruneau等,Cardiovasc.Res.28(10):1519-1525,1994)。

[0225] Tominaga等(FEBS Lett.258:301-304,1989)分离到在BALB/c-3T3细胞内受生长刺激特异表达的鼠基因。Haga等(Eur.J.Biochem.270:163-170,2003)描述了ST2基因基于其被生长刺激所诱导命名。ST2基因编码两种蛋白产物:可溶的分泌形式ST2或sST2;和与白介素-1受体非常相似的跨膜受体形式ST2L。HUGO Nomenclature Committee将ST2的人同源物(其克隆在Tominaga等,Biochim.Biophys.Acta.1171:215-218,1992中有描述)命名为白介素1受体样1(Interleukin 1Receptor-Like)1(IL1RL1)。这两个术语在本文中可交换使用。

[0226] 人ST2的较短可溶性亚型的mRNA序列可以在GenBank登录号NM\_003856.2(SEQ ID NO:2)找到,多肽序列是GenBank登录号NP\_003847.2(SEQ ID NO:1)。人ST2的较长形式的mRNA序列是GenBank登录号NM\_016232.4(SEQ ID NO:4),多肽序列是GenBank登录号NP\_057316.3(SEQ ID NO:3)。其他信息在公共数据库GeneID:9173,MIM ID#601203和UniGene No.Hs.66可获得。总的来说,在本文中描述的方法中,测量人ST2多肽的可溶性形式。

[0227] 可以使用本领域中已知的方法,例如使用美国专利No.8,420,785,美国专利申请公开文本No.2013/0177931,和WO 2011/127412中描述的抗可溶性人ST2抗体测定受试者样品(例如本文中描述的任何样品)中的可溶性ST2的水平。特异性结合可溶性ST2的其它抗体是本领域中已知的。可以通过测定可溶性ST2的血清水平(例如通过对来自受试者的血清的样品实施测定法以测定可溶性ST2的水平,例如本文中描述的任何测定法)或者从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得可溶性ST2的血清水平提供受试者的可溶性ST2的水平。在含有来自受试者的血清的样品中测定可溶性ST2的血清水平的一些例子中,该方法进一步包括获得或提供含有来自受试者的血清的样品的步骤。

[0228] 例如,对照健康受试者中的可溶性ST2的水平可以是约18.8ng/mL或以下。在一些实施方案中,健康对照受试者中的可溶性ST2的水平是约14.5至约25.3ng/mL的范围或约18.1至约19.9ng/mL的范围。健康对照女性受试者中的可溶性ST2水平的水平可以是例如约16.2ng/mL或在表1中列出的任何范围内。健康对照男性受试者的可溶性ST2的水平可以是例如约23.6ng/mL或在表1中列出的任何范围内。健康对照受试者(例如男性或女性受试者)中的可溶性ST2的水平可以是多达约25.3ng/mL,或19.9ng/mL(对于女性)或30.6ng/mL(对于男性)。如本领域技术人员可以领会,可溶性ST2的血清水平会随如何测定可溶性ST2的血清水平(例如随在测定法中使用哪种抗体或抗体对进行检测而变化)。

[0229] 表1:美国自身报告健康分组(U.S.Self-Reported Healthy Cohort)中的可溶性ST2浓度



百分位数	整个分组		男性		女性	
	ST2 (ng/mL)	95% CI	ST2 (ng/mL)	95% CI	ST2 (ng/mL)	95% CI
2.5	8.0	7.1 to 8.6	8.6	7.7 to 11.8	7.3	5.5 to 8.4
5	9.3	8.4 to 10.2	11.8	8.6 to 12.7	8.5	7.3 to 9.4
10	11.5	10.3 to 11.9	13.7	12.2 to 14.8	10.2	9.0 to 11.2
25	14.5	13.7 to 15.2	17.6	16.8 to 18.7	12.4	11.9 to 13.5
中值	18.8	18.2 to 19.9	23.6	21.3 to 25.1	16.2	15.4 to 17.4
75	25.3	23.8 to 26.9	30.6	28.7 to 33.3	19.9	18.8 to 20.8
90	34.3	32.4 to 35.6	37.2	35.5 to 40.9	23.7	22.2 to 25.8
95	37.9	35.9 to 41.3	45.4	39.4 to 48.6	29.0	24.6 to 33.2
97.5	45.6	40.1 to 48.7	48.5	45.8 to 58.5	33.1	29.6 to 39.9

[0231] NT-proBNP

[0232] N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 是脑利尿钠肽的76个氨基酸的N端片段。BNP作为134个氨基酸的前激素原 (pre-pro-BNP) 合成。26个残基的N端信号肽的除去产生激素原 proBNP。随后, ProBNP由特异性转化酶在精氨酸102和丝氨酸103之间切割成NT-proBNP。以下提供了人NT-proBNP的序列。

[0233] NT-ProBNP (SEQ ID NO:5)

[0234] hplgspgsasdletsqqlqeqrnhlqgklseqlqveqtsleplqesprptgvwksrevategirghrkmvlytlrapr

[0235] 可以使用本领域中已知的测定法,例如Stratus®CS Acu=e Care™ NT-proBNP测定法,和Immulite®2500NT-proBNP测定法测定NT-proBNP的水平。用于测定NT-proBNP水平的商品化测定法的其它例子是本领域中已知的。

[0236] 可以通过测定受试者中的NT-proBNP水平(例如,在对来自受试者的血清的样品实施测定法以测定NT-proBNP的水平)提供受试者中的NT-proBNP的血清水平。在实施测定法以测定NT-proBNP的血清水平的一些例子中,该方法进一步包括获得或提供含有来自受试者的血清的生物学样品的步骤。在其它例子中,可以通过从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得NT-proBNP的血清水平提供受试者中的NT-proBNP的血清水平。如本领域技术人员可以领会,可溶性NT-proBNP的血清水平会随如何测定可溶性NT-proBNP的血清水平(例如随在测定法中使用哪种抗体或抗体对进行检测而变化)。

[0237] 糖尿病

[0238] 可以通过例如评估受试者的临床文件和/或检测受试者中的糖尿病的一个或多个症状测定受试者中的糖尿病的存在。糖尿病症状的非限制性例子包括例如过度口渴和食欲、增加的排尿、不寻常的重量减轻或增加、疲劳、恶心、呕吐、视力模糊、阴道感染、酵母感染、口干燥、溃疡或伤口的流愈合(flow-healing of sores or cuts)、瘙痒皮肤(例如在腹股沟或阴道区中)、酮酸中毒、升高的空腹血液葡萄糖水平、升高的随机血糖水平、降低的口服葡萄糖耐受性、和升高的糖血红蛋白A1c(例如,升高的糖化血红蛋白水平(HbA1C))。测定

受试者中的糖尿病的存在或诊断受试者为具有糖尿病的其他方法是本领域中已知的。

[0239] 在一些实施方案中,提供关于受试者中的糖尿病的存在或缺乏的因素包括鉴定、测定或诊断受试者为具有糖尿病,从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者中的糖尿病的存在或缺乏的信息,或者采访受试者以请求受试者提供关于他或她是否具有糖尿病的信息。

[0240] 高血压

[0241] 高血压意为升高的收缩和/或舒张血压水平。例如,具有高血压的受试者可以具有 $\geq 120\text{mmHg}$ (例如 $\geq 140\text{mmHg}$ 或 $\geq 160\text{mmHg}$ )的收缩血压和/或 $\geq 80\text{mmHg}$ (例如 $\geq 90\text{mmHg}$ 或 $\geq 100\text{mmHg}$ )的舒张血压水平。用于测定收缩和/或舒张血压的方法是本领域技术人员公知的。

[0242] 在一些实施方案中,提供关于受试者中的高血压的存在或缺乏的因素的信息包括鉴定或测定受试者具有高血压,从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者中的高血压的存在或缺乏的信息,或者采访受试者以请求受试者提供关于他或她是否具有高血压或者服用抗高血压药物的信息。

[0243] 冠状动脉疾病

[0244] 冠状动脉疾病是一种本领域已知的术语,并且指以沿着动脉(例如心脏动脉)的内壁的斑块建立为特征的一类心血管疾病,其使动脉变窄并且限制动脉的血流量。可以在受试者中测定冠状动脉疾病,例如通过观察受试者中的冠状动脉疾病的一种或多种症状。冠状动脉疾病的非限制性症状包括:胸痛、在锻炼时或者在其它剧烈活动期间呼吸急促、快速心跳、虚弱、头晕、恶心和出汗增多。如本领域中公知,也可以通过身体检查(例如,使用听诊器检测杂音)、血液测试(例如测定受试者中的胆固醇、甘油三酯和葡萄糖中的一种或多种的水平血液测试),测定受试者的踝/臂指数,和对受试者实施心电图、超声波心动描记法、计算机断层摄影术扫描(computed tomography scanning)、压力测试(stress testing)、和/或血管造影术测定冠状动脉疾病。用于测定受试者中的冠状动脉疾病的存在其它例示性方法是本领域中公知的。

[0245] 在一些实施方案中,提供关于受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏的因素包括鉴定、诊断或测定受试者具有冠状动脉疾病,从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏的信息,或者采访受试者以请求受试者提供关于他或她是否具有冠状动脉疾病的信息。

[0246] 体重指数

[0247] 如本领域中公知,使用公式 $\text{BMI} = \text{质量}(\text{kg}) / (\text{高度}(\text{m}))^2$ 测定受试者的体重指数。可以通过测定受试者的质量(有时又称为重量)和高度,并且计算受试者的BMI对受试者测定BMI。也可以通过从受试者的临床文件获得受试者的质量和高度,并且计算受试者的BMI对受试者测定BMI。受试者也可以通过评估他或她自身的质量和高度,并且计算他或她自身的BMI确定他或她的自身BMI。受试者也可以提供(例如口头)关于他或她的质量和高度的医学专业信息,并且内科医生可以测定受试者的BMI。用于测定受试者的BMI的其它方法是本领域中已知的。

[0248] 在一些实施方案中,提供受试者的BMI包括测定受试者的BMI,从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者的BMI的信息,或者采访受试者以请求受试者提供与BMI测定相关的信息(例如,受试者的重量和高度)。如本文中使用的,“采访受试者”可以

包括口头或以书面(例如经由纸或数字问卷)对受试者提问。

[0249] 年龄

[0250] 可以确定受试者的年龄,例如通过审阅受试者的临床文件中的信息和/或采访受试者。受试者还可以对医学专业人员口头提供关于他或她的年龄的信息。也可以通过采访家庭成员或检查政府记录确定受试者的年龄。

[0251] 在一些实施方案中,提供关于受试者的年龄的因素包括从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者的年龄的信息,或者采访受试者或受试者的家庭成员以提供关于受试者的年龄的信息。

[0252] 吸烟

[0253] 可以通过采访(例如口头询问或者通过问卷或计算机)受试者或者通过审阅受试者的临床文件确定受试者的吸烟行为。将已经吸烟大于1个月(例如,大于2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、12年、13年、14年、15年、16年、17年、18年、19年、20年、25年、30年、35年、40年、45年、50年、55年、或60年)的时段的受试者鉴定为具有吸烟行为(例如即使受试者在采访时已经停止吸烟)。例如,具有吸烟行为的受试者可以已经吸入至少0.1包年(pack-year),0.5包年、0.75包年、1.0包年、1.5包年、2.0包年、2.5包年、3.0包年、3.5包年、4.0包年、4.5包年、5.0包年、5.5包年、6.0包年、7.0包年、7.5包年、8.0包年、8.5包年、9.0包年、9.5包年、10包年、11包年、12包年、13包年、14包年、15包年、16包年、17包年、18包年、19包年、20包年、21包年、22包年、23包年、24包年、25包年、30包年、35包年、40包年、45包年、50包年、55包年、60包年、65包年、70包年、75包年、或80包年的当量(equivalent)。可以基于受试者自身鉴定吸烟者,将受试者确定为具有目前的吸烟行为。

[0254] 在一些实施方案中,提供关于受试者中的吸烟行为的存在或缺乏的因素包括确定受试者中的吸烟行为的存在或缺乏,从受试者的医学文件(例如计算机可读介质)获得关于受试者中的吸烟行为的存在或缺乏或程度的信息,或者关于受试者中的吸烟行为的存在或缺乏或程度采访受试者或受试者的家庭成员。

[0255] 列线图

[0256] 本文中提供了用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内(例如在1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、或10年内)形成心力衰竭的定量概率的列线图。在第一个例子中,此类列线图可以包括二维或三维支持物上描绘的以下要素:(a) 多个量表,其包括或组成为高血压存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表、和糖尿病存在量表;(b) 分数量表;和(c) 预测器量表。图11中显示了一个此类列线图的一个例子。

[0257] 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内(例如在1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、或10年内)形成心力衰竭的定量概率的列线图的另一个例子包括二维或三维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c)中的一些或全部:(a) 多个量表,其包括或组成为高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表和糖尿病存在量表;(b) 分数量表;和(c) 预

测器量表。图5中显示了一个此类列线图的一个例子。

[0258] 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内(例如在1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、或10年内)形成心力衰竭的定量概率的列线图的一个另外的例子包括二维或三维支持物上描绘的以下要素(a)、(b)、和(c)中的一些或全部:(a)多个量表,其包括或组成为高血压存在量表、冠状动脉疾病存在量表、吸烟行为量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表和糖尿病存在量表;(b)分数量表;和(c)预测器量表。图17中显示了一个此类列线图的一个例子。

[0259] 用于图解表示未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的列线图的另一个例子包括二维或三维支持物上描绘的一些或所有下述要素:(a)多个量表,其包括或组成为高血压存在量表、吸烟行为存在量表、可溶性ST2的血清水平量表、N端脑利钠肽原(NT-proBNP)血清水平量表、受试者年龄量表、体重指数量表和糖尿病存在量表;(b)分数量表;和(c)预测器量表。图23中显示了一个此类列线图的一个例子。

[0260] 在一些实施方案中,本文中提供的每个列线图设计为使得(a)中列出的多个量表中的每个具有数值,(a)中列出的多个量表相对于(b)中的分数量表在二维或三维支持物上描绘,使得多个量表中的每个上的数值可以与分数量表上的数值联系起来,并且预测器量表含有将所述分数量表上的每个关联数值的总和与未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率联系起来的信息。

[0261] 在一些实施方案中,受试者进一步先前尚未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)。在一些实施方案中,受试者进一步尚未诊断为具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)和/或没有呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种症状。ST2相关疾病的非限制性例子包括但不限于心血管疾病、肺疾病、败血症、川崎病(Kawasaki disease)、和Th2关联疾病。在一些实施方案中,受试者呈现出一种或多种非特异性症状,包括但不限于胸痛或不适、呼吸急促、恶心、呕吐、暖气、发汗、心悸、头昏目眩(lightheadedness)、疲劳和昏厥。在一些实施方案中,受试者先前已经鉴定为有形成心力衰竭的风险。在一些实施方案中,受试者进一步具有高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症。

[0262] 在本文中描述的任何列线图中,二维支持物可以是例如卡片、纸张或纸板、或可视化屏幕或显示器(例如手持式装置上的显示器)。可以如实施例中的例示性列线图中显示设计本文中描述的任何列线图。如本领域技术人员可以领会,可以以几种不同方式设计列线图。可以用于现在提供的列线图的设计的非限制性例子记载于美国专利No.6,409,664和5,993,388。

[0263] 在本文中提供的任何列线图中,时间段介于约1年和约10年之间(例如,介于约1年和9年之间,介于约1年和8年之间,介于约1年和7年之间,介于约1年和6年之间,介于约1年和5年之间,介于约1年和4年之间,介于约1年和3年之间,介于约1年和2年之间,介于约2年和10年之间,介于约2年和9年之间,介于约2年和8年之间,介于约2年和7年之间,介于约2年

和6年之间,介于约2年和5年之间,介于约2年和4年之间,介于约3年和10年之间,介于约3年和9年之间,介于约3年和8年之间,介于约3年和7年之间,介于约3年和6年之间,介于约3年和5年之间,介于约4年和10年之间,介于约4年和9年之间,介于约4年和8年之间,介于约4年和7年之间,介于约4年和6年之间,介于约5年和约10年之间,介于约5年和约9年之间,介于约5年和约8年之间,介于约5年和约7年之间,介于约6年和约10年之间,介于约6年和约9年之间,介于约6年和约8年之间,介于约7年和约10年之间,介于约7年和9年,或介于约8年和约10年之间)。在列线图的一些实施方案中,时间段是1年、18个月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年、8年、8.5年、9年、9.5年、或10年。

[0264] 还提供了测定未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者会在特定时间段内形成心力衰竭的定量概率的方法,其包括使用本文中描述的任何列线图。

[0265] 测定形成心力衰竭的风险的方法

[0266] 还提供了在未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者中测定在特定时间段内形成心力衰竭的风险的方法,其包括:(a)提供与所述受试者的健康相关的因素组,所述因素组包含或组成为下列一项或多项(例如2、3、4、5、6、7、或8):受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者的体重指数、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、受试者的年龄、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏;(b)测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值;(c)将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;并(d)基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来测定所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险。

[0267] 在一些实施方案中,因素组包括或组成为:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在一些实施方案中,因素组包括或组成为:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在其它实施方案中,因素组包括或组成为:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在一些实施方案中,因素组包括或组成为:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。

[0268] 在一些实施方案中,预测器量表可以基于从进一步自身鉴定为健康的受试者的群体获得的因素组。在一些实施方案中,预测器量表可以基于从受试者群体获得的因素组,所述受试者先前未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病),未诊断处具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病),和/或未呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种

症状。

[0269] 在一些实施方案中,受试者进一步先前尚未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)。在一些实施方案中,受试者进一步尚未诊断为具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)和/或没有呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种症状。ST2相关疾病的非限制性例子包括但不限于心血管疾病、肺疾病、败血症、川崎病、和Th2关联疾病。在一些实施方案中,受试者呈现出一种或多种非特异性症状,包括但不限于胸痛或不适、呼吸急促、恶心、呕吐、暖气、发汗、心悸、头昏目眩、疲劳和昏厥。在一些实施方案中,受试者先前已经被鉴定为有风险形成心力衰竭。在一些实施方案中,受试者进一步具有高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症。

[0270] 在本文中描述的方法的一些实施方案中,(a)中的提供包括从受试者的记录临床信息获得因素组。在本文中描述的方法的一些实施方案中,经由计算机软件程序实施获得。在一些例子中,(a)中的提供步骤包括将因素组手动输入万维网站界面或软件程序。例如,可以由受试者实施或可以由健康护理专业人员实施手动输入。本文中描述了可以如何提供任何因素的其它例子。用于提供本文中描述的任何因素的任何方法可以以任何组合(不受限制)在这些方法中使用。

[0271] 在本文中描述的任何方法中,时间段是介于约1年和约10年(例如,介于约1年和9年之间,介于约1年和8年之间,介于约1年和7年之间,介于约1年和6年之间,介于约1年和5年之间,介于约1年和4年之间,介于约1年和3年之间,介于约1年和2年之间,介于约2年和10年之间,介于约2年和9年之间,介于约2年和8年之间,介于约2年和7年之间,介于约2年和6年之间,介于约2年和5年之间,介于约2年和4年之间,介于约3年和10年之间,介于约3年和9年之间,介于约3年和8年之间,介于约3年和7年之间,介于约3年和6年之间,介于约3年和5年之间,介于约4年和10年之间,介于约4年和9年之间,介于约4年和8年之间,介于约4年和7年之间,介于约4年和6年之间,介于约5年和约10年之间,介于约5年和约9年之间,介于约5年和约8年之间,介于约5年和约7年之间,介于约6年和约10年之间,介于约6年和约9年之间,介于约6年和约8年之间,介于约7年和约10年之间,介于约7年和9年之间,或介于约8年和约10年之前)。在本文中描述的任何方法的一些实施方案中,时间段是1年、18个月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年、8年、8.5年、9年、9.5年、或10年。

[0272] 一些实施方案进一步包括在受试者中测定(a)中的因素组中的一种或多种(例如,使用本文中描述或本领域中已知的用于提供或测定受试者中的高血压的存在或缺乏、吸烟或非吸烟行为、可溶性ST2的血清水平、年龄、体重指数、糖尿病的存在或缺乏、冠状动脉疾病的存在或缺乏和NT-proBNP的血清水平中的一项或多项的方法的任何组合)。例如,可以通过从受试者获得生物样品(例如含有血清的生物学样品),并且测定样品中的可溶性ST2的水平(例如,通过使用特异性结合可溶性ST2的抗体实施测定法)测定受试者中的可溶性ST2的血清水平。在一些实施方案中,样品含有血液、血清或血浆。受试者中的高血压的存在可以例如表征为收缩压 $\geq 140$ mmHg和舒张压 $\geq 90$ mmHg之一或两者。

[0273] 一些实施方案进一步包括将受试者的测定风险记录到受试者的医学文件或记录

(例如,计算机可读介质上存储的医学文件或记录)中。一些实施方案进一步包括对一名或多名家庭成员或一名或多名受试者的健康护理提供者提供关于受试者的测定风险的信息。

[0274] 例如,可以使用列线图(例如,本文中描述的任何例示性的列线图),或者使用基于计算机的系统,例如软件程序或应用(app)实施本文中描述的任何方法。在一些实施方案中,使用软件程序实施(b)中的所述测定、(c)中的所述添加和(d)中的所述测定中的一个或多个。

[0275] 一些实施方案进一步包括比较在特定时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值,鉴定在特定时间段内形成心力衰竭的测定风险与预先确定的风险值相比升高的受试者,并且对鉴定的受试者施用用于降低形成心力衰竭的风险的治疗。在这些方法的一些实施方案中,使用软件程序实施(e)中的比较和(f)中的鉴定。本文中描述了用于降低形成心力衰竭的风险的例示性治疗。例如,治疗可以选自下组:抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂、和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统(RAAS)抑制剂。RAAS抑制剂的非限制性例子包括血管紧张肽-转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张肽II受体阻断剂(ARB)、醛固酮拮抗剂、血管紧张肽II受体拮抗剂、活化血管紧张肽II的分解代谢的药剂和防止血管紧张肽I合成的药剂。降脂剂的非限制性例子包括吉非贝齐、考来烯胺、考来替泊、烟酸、普罗布考、洛伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、和西立伐他汀。用于降低形成心力衰竭的风险的其它例子是运动疗法、戒烟疗法和营养咨询。用于降低形成心力衰竭的风险的其它例子包括临床评估的延长的周期,例如心血管疾病的临床评估(例如心脏测试)。

[0276] 选择用于受试者的治疗的方法

[0277] 还提供了选择用于受试者的治疗性处理的方法,其包括测定受试者在特定时间段内形成心力衰竭的风险(例如,使用本文中描述的任何方法、列线图、或计算机方法/程序),鉴定确定为在特定时间段内具有升高的形成心力衰竭的风险的受试者(例如,与健康对照受试者或健康对照受试者群体相比),并且为受试者选择用于降低形成心力衰竭的风险的治疗。一些实施方案进一步包括对受试者施用选择的治疗。

[0278] 在一些实施方案中,受试者进一步先前尚未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)。在一些实施方案中,受试者进一步尚未诊断为具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)和/或没有呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种症状。ST2相关疾病的非限制性例子包括但不限于心血管疾病、肺疾病、败血症、川崎病、和Th2关联疾病。在一些实施方案中,受试者呈现出一种或多种非特异性症状,包括但不限于胸痛或不适、呼吸急促、恶心、呕吐、暖气、发汗、心悸、头昏目眩、疲劳和昏厥。在一些实施方案中,受试者先前已经鉴定为有形成心力衰竭的风险。在一些实施方案中,受试者进一步具有高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症。

[0279] 例如用于降低心力衰竭的风险的治疗可以选自:亚硝酸盐、钙通道阻断剂、利尿剂、血栓溶解剂、洋地黄、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)调节剂(例如 $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂(例如阿普洛尔(alprenolol)、布新洛尔(bucindolol)、卡替洛尔(cartelol)、卡维

地洛(carvedilol)、拉贝洛尔(labetalol)、纳多洛尔(nadolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propranolol) (inderal)、索他洛尔(sotalol)、噻吗洛尔(timolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、比索洛尔(bisoprolol)、塞利洛尔(ceiprolol)、艾司洛尔(esmolol)、美托洛尔(metoprolol)和萘必洛尔(nebivolol)、血管紧张素转化酶抑制剂(例如贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、莫昔普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quiapril)、雷米普利(ramipril)和群多普利(trandolapril)),醛甾酮拮抗剂(例如螺内酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone) (canrenoate potassium)、prorenone (prorenoate potassium)和mexrenone (mexrenoate potassium))、肾素抑制剂(例如阿利吉仑(aliskiren)、瑞米吉仑(remikiren)和依那吉仑(enalkiren))、和血管紧张素II受体阻滞剂(例如缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、氯沙坦(losartan)、厄贝沙坦(irbesartan)和奥美沙坦(olmesartan))、和降胆固醇剂(例如抑制素)。其它用于治疗的方法在本领域中也是已知的,例如Braunwald's Heart Disease:A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 9th Edition。选定的治疗亦可为向受试者施用至少一种或多种新的治疗剂,改变(例如增加或减少)向受试者施用的一种或多种治疗剂的频率、剂量或时间长短,或从患者的治疗方案中去除至少一种或多种治疗剂。选定的治疗亦可为受试者的住院护理(例如将受试者收容或重新收容至医院(例如重症监护或危症监护单元)或辅助护理机构)。在一些实施方案中,选择的治疗是手术(例如,器官或组织移植或血管成形术)。在一些实施方案中,选择的治疗可以包括受试者中的增加的监测。在例子中,选择的治疗可以包括使用下列一项或多项技术的评估:心电图、穿戴事件监测仪、心脏压力测试(cardiac stress testing)、超声波心动描记法、心血管磁共振成像、脑室造影术、心导管插入术、冠状动脉导管插入术、心脏正电子发射断层摄影术、心脏计算机断层摄影术、心血管造影术和电生理学研究。在一些实施方案中,选择的治疗是积极医学治疗,其可以包括例如住院患者治疗(例如,在医院、急性或重大护理部、或辅助护理机构中)。在其它例子中,积极医学治疗包括临床评估的增加的周期,例如,心血管疾病的临床评估(例如心脏测试)。在一些实施方案中,选择的治疗可以是运动疗法、戒烟疗法和营养咨询。

#### [0280] 测定治疗效力的方法

[0281] 本文中还提供用于测定用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的治疗的效力的方法。这些方法可以包括下列全部或一些:(a) 提供第一时间点时与受试者的健康相关的因素组(例如,本文中描述的任何因素组);(b) 测定(a)中的提供的因素中每个的各自的分数值;(c) 将(b)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;(d) 测定所述受试者在所述第一时间点时在特定时间段内形成心力衰竭的风险,其基于从未诊断出或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(c)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行;(e) 提供第二时间点时与受试者的健康相关的因素组(例如,本文中描述的任何因素组或与(a)中的相同因素组);(f) 测定(e)中的提供的因素中每个的各自的分数值;(g) 将(f)中的提供的因素中每个的所述各自的分数值加在一起以产生总计分数值;(h) 测定所述受试者在所述第二时间点时在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险,其基于从未诊断出或



呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的所述因素组,通过将(g)中的所述总计分数值与所述特定时间段内形成心力衰竭的风险的预测器量表上的数值关联起来进行,其中所述第二时间点与所述第一时间点后,并且所述受试者在所述第一时间点后且在所述第二时间点前已经接受治疗(例如,至少两剂治疗);(i)比较在所述第二时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险;和/或(j)将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比,对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的降低的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险是有效的,或者将与在所述第一时间点时测定的所述受试者在所述特定时间段内形成心力衰竭的风险相比,对具有在所述第二时间点时测定的所述特定时间段内形成心力衰竭的升高的风险的受试者施用的治疗鉴定为对于降低形成心力衰竭的风险不是有效的。

[0282] 在一些实施方案中,预测器量表可以基于从进一步自身鉴定为健康的受试者的群体获得的因素组。在一些实施方案中,预测器量表可以基于从受试者群体获得的因素组,所述受试者先前未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病),未诊断为具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病),和/或未呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种症状。

[0283] 在一些实施方案中,受试者进一步先前尚未鉴定为有风险形成疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)。在一些实施方案中,受试者进一步尚未诊断为具有疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)和/或没有呈现出疾病(例如,任何心血管疾病、肺疾病、肾功能不全、中风、或本文中描述的任何ST2相关疾病)的一种或多种症状。ST2相关状况的非限制性例子包括但不限于心血管疾病、肺疾病、败血症、川崎病、和Th2关联疾病。在一些实施方案中,受试者呈现出一种或多种非特异性症状,包括但不限于胸痛或不适、呼吸急促、恶心、呕吐、暖气、发汗、心悸、头昏目眩、疲劳和昏厥。在一些实施方案中,受试者先前已经被鉴定为有风险形成心力衰竭。在一些实施方案中,受试者进一步具有高甘油三酯血症和/或高胆固醇血症。在一些实施方案中,受试者先前已经用于降低形成心力衰竭的风险的药剂治疗。在其它例子中,先前已经对受试者施用用于降低心力衰竭的风险的治疗,并且确定先前的治疗在受试者中无效。

[0284] 在一些实施方案中,(a)和/或(e)中的因素组包括或组成为受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在一些实施方案中,(a)和/或(e)中的因素组包括或组成为受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。在其它实施方案中,(a)和/或(e)中的因素组包括或组成为受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原(NT-proBNP)的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者

中的糖尿病的存在或缺乏。在一些实施方案中，(a) 和/或 (e) 中的因素组包括或组成为受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。

[0285] 在本文中描述的任何方法中，时间段介于约1年和约10年之间 (例如介于约1年和9年之间，介于约1年和8年之间，介于约1年和7年之间，介于约1年和6年之间，介于约1年和5年之间，介于约1年和4年之间，介于约1年和3年之间，介于约1年和2年之间，介于约2年和10年之间，介于约2年和9年之间，介于约2年和8年之间，介于约2年和7年之间，介于约2年和6年之间，介于约2年和5年之间，介于约2年和4年之间，介于约3年和10年之间，介于约3年和9年之间，介于约3年和8年之间，介于约3年和7年之间，介于约3年和6年之间，介于约3年和5年之间，介于约4年和10年之间，介于约4年和9年之间，介于约4年和8年之间，介于约4年和7年之间，介于约4年和6年之间，介于约5年和约10年之间，介于约5年和约9年之间，介于约5年和约8年之间，介于约5年和约7年之间，介于约6年和约10年之间，介于约6年和约9年之间，介于约6年和约8年之间，介于约7年和约10年之间，介于约7年和9年之间，或介于约8年和约10年之间)。在本文中描述的方法的一些实施方案中，时间段是1年、18个月、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年、8年、8.5年、9年、9.5年、或10年。

[0286] 在一些例子中，第一和第二时间段之间的时间差是至少1周、至少2周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、或至少12个月。在一些实施方案中，在第一时间点和第二时间点之间对所述受试者施用至少3剂、至少4剂、至少5剂、至少6剂、至少7剂、至少8剂、至少9剂、至少10剂、至少12剂、至少14剂、至少16剂、至少18剂、至少20剂、至少25剂、至少30剂、至少40剂、至少50剂、至少60剂、至少70剂、至少80剂、至少90剂、或至少100剂治疗。

[0287] 在这些方法之任一的一些实施方案中，(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括从受试者的记录临床信息 (例如，受试者的临床文件) 获得所述因素组。例如，可以经由计算机软件程序实施所述获得。(a) 中的所述提供和 (e) 中的所述提供之一或两者包括将所述因素组手动输入万维网站界面或软件程序中。例如，所述手动输入可以由所述受试者或健康护理专业人员实施。

[0288] 在一些实施方案中，提供一种或多种因素包括在第一和第二时间点之一或两者测定因素组中的一个或多个。本文中描述了如何测定和提供受试者中的因素组中的每个因素的非限制性例子。如何测定或提供因素组中的每个因素的其它例子是本领域中已知的。在一些实施方案中，受试者中的高血压的存在表征为收缩压 $\geq 140$ mm Hg和舒张压 $\geq 90$ mm Hg之一或两者。

[0289] 一些实施方案进一步包括将测定的治疗效力记录到受试者的医学文件或记录中。在一些实施方案中，在计算机可读介质中存储受试者的医学文件或记录，并且任选地，计算机可读介质修改为包括关于在受试者中测定的治疗效力的信息。在一些实施方案中，使用列线图 (例如，本文中描述的任何列线图) 实施 (b) 和 (d) 之一或两者中的所述测定，和/或 (f) 和 (h) 之一或两者中的所述测定。在一些实施方案中，使用软件程序实施 (b) 中的所述测定、(c) 中的所述添加、和 (d) 中的所述测定中的一个或多个和/或使用软件程序实施 (f) 中

的所述测定、(g)中的所述添加、和(h)中的所述测定中的一个或多个。在一些实施方案中,使用软件程序实施(i)中的所述比较和(j)中的所述鉴定之一或两者。

[0290] 一些实施方案进一步包括在第一时间点后且第二时间点前对鉴定的受试者施用于降低形成心力衰竭的风险的治疗(例如,至少两剂用于降低形成心力衰竭的风险的治疗)。在一些实施方案中,治疗是施用选自下组的药剂:抗炎剂、抗血栓剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂、糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂、钙通道阻断剂、beta-肾上腺素能受体阻断剂、环加氧酶-2抑制剂和肾素-血管紧张肽-醛固酮系统(RAAS)抑制剂。例如,RAAS抑制剂可以是下列任一项:血管紧张肽-转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张肽II受体阻断剂(ARB)、醛固酮拮抗剂、血管紧张肽II受体拮抗剂、活化血管紧张肽II的分解代谢的药剂和防止血管紧张肽I合成的药剂。降脂剂的非限制性例子是吉非贝齐、考来烯胺、考来替泊、烟酸、普罗布考、洛伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、和西立伐他汀。治疗也可以是运动疗法、戒烟疗法和营养咨询。可以在第一时间点后且第二时间点前对受试者施用本文中描述且本领域中已知的用于降低形成心力衰竭的风险的治疗的其它例子。

[0291] 在一些实施方案中,在发现施用的治疗有效的情况下,对受试者施用相同的治疗。在一些实施方案中,在发现施用的治疗无效的情况下,对受试者施用不同治疗(例如,用于降低形成心力衰竭的风险的不同治疗,例如本文中描述的任何治疗)或不同剂量(例如更高的剂量或更频率的给药)的相同治疗(对于药理学治疗)。

[0292] 选择受试者以参与临床试验的方法

[0293] 本文中还提供了选择受试者以参与临床试验(例如用于降低受试者中形成心力衰竭的风险的临床试验)的方法。这些方法可以包括使用本文中描述的任何方法、列线图、或计算机系统/程序测定受试者的形成心力衰竭的风险,将受试者鉴定为在特定时间段内具有升高的形成心力衰竭的风险(例如与健康对照受试者或健康对照受试者群体相比),并且选择受试者以参与临床研究(例如临床研究以测试用于降低形成心力衰竭的风险的候选治疗的步骤)。一些实施方案进一步包括对选择的受试者施用于降低形成心力衰竭的风险的候选治疗的步骤。可以选择本文中描述的任何受试者以参与临床试验(例如用于降低心力衰竭的风险的候选治疗的临床试验)。在一些实施方案中,确定为没有升高的形成心力衰竭的风险的受试者不被选择参与临床试验或者选择为临床试验中的对照群体。

[0294] 系统

[0295] 可以在如图26A中显示的系统2600中执行本文中描述的任何方法和列线图;也可以使用如本领域中已知的其它系统和装置。在一些实施方案中,可以在台式或膝上型计算机,或者移动装置,诸如便携式电话、平板装置、或电子阅读器(e-reader)上具体化系统2600。例示性的系统2600包括处理器2610、存储器2620、和存储装置2630;在一些实施方案中,系统不包含存储器和/或存储装置之一或两者。存储器2620包括操作系统(OS)2640,诸如Linux、UNIX、或Windows®XP,用于与网络(未显示)通信的TCP/IP栈(stack)2650,和用于根据本文件中描述的技术分析数据的进程2660。在一些实施方案中,系统2600还包括与输入/输出(I/O)装置2670的连接以对用户显示图形用户界面(GUI)2680。

[0296] 在一些实施方案中,GUI 2680可以包括输入界面。图26B中显示了输入界面2685的例子。输入界面2685可以允许用户手动输入风险计算中使用的因素组中的一个或多个。在

图26B中显示的例子中,输入界面2685允许用户使用可调滑动器量表 (adjustable slider scales) 2686输入例如,用户的年龄、ST2的水平、BMI、和NT-proBNP的水平。输入界面2685还包括用户可选择图形开关 (user selectable graphical switches) 2687,其允许用户输入二元信息,如用户是否是吸烟者,以及用户是否具有糖尿病。也可以在输入界面2685上使用其它输入形式,诸如数据进入字段 (data entry fields),或者可选择按钮。在一些实施方案中,输入界面可以包括控制器,其在激活后可以允许从远程数据源输入数据。例如,输入界面2685可以包含控制器,其使用户能够允许访问远程数据库,从所述远程数据库中可输入因素组中的一个或多个。输入界面还可以包括控制器2690,其引起基于使用输入界面2685输入的因素的风险计算。

[0297] 在一些实施方案中,控制器2690的激活可以引起输出界面的显示。图26C中显示了此类输出界面2695的例子。输出界面2695可以包括例如显示从因素组计算的总计分数,5年无心力衰竭存活概率、和10年无心力衰竭存活概率。输出界面可以包括例如显示从因素组计算的总计分数,在5年的时间段内形成心力衰竭的风险,和在10年的时间段内形成心力衰竭的风险。输出界面2695还可以包括例如与风险计算相关的图形表示。在一些实施方案中,可以使输出界面2695中的图形表示为交互式的。

[0298] 在一些实施方案中,也可以在网络环境内执行本文中描述的风险分析功能性。图27中显示了此类网络环境2700的例子。如图27的例子中显示,连网环境2700给用户(例如,个人,诸如临床医生、护士、内科医生助理、临床实验室工作人员、患者、或患者的家庭成员)提供对由风险分析模块2710收集、产生和/或存储的信息的访问。例如,风险分析模块可以是采用一个或多个计算装置(例如服务器、计算机系统等)处理与因素组相关的信息的实体(或多个实体)。风险分析模块可以包括如参考图26描述的系统2600。在一些实施方案中,风险分析模块2710可以执行根据本文件中描述的任何方法测定受试者在时间段内形成心力衰竭风险的一个或多个进程。

[0299] 可以执行各种技术和方法学以在用户和风险分析模块2710之间交换信息。例如,可以采用一个或多个网络(例如因特网2720)与用户装置交换信息。如图27中显示,可以采用各种类型的计算装置和显示器装置进行信息交换。例如,手持式计算装置(例如,移动电话2730,平板计算装置2740等)可以经由一个或多个网络(例如因特网2720)与风险分析模块2710交换信息。其它类型的计算装置,诸如膝上型计算机2750和其它计算机系统也可以用于与风险分析模块2710交换信息。显示器装置,诸如液晶显示器(LCD)电视2770或其它显示器装置也可以呈现来自风险分析模块2710的信息。一类或多类信息方案(例如文件转移方案等)可以是执行的交换信息。用户装置也可以呈现一类或多类界面(例如,输入或输出用户界面)以在用户和风险分析模块2710之间交换信息。例如,可以通过用户装置执行网络浏览器以建立与风险分析模块2710的万维网站(或网页)的连接,并且提供用于交换信息的媒介物。风险分析模块2710可以包括软件和硬件,其配置为根据本文件中提供的说明从因素组实施风险计算。

[0300] 图28描绘了流程图2800,其显示了用于测定受试者在规定的时间内形成心力衰竭风险的操作的示例顺序。流程图2800中描绘的操作可以例如由分别参考图26A和27描述的处理器2600或风险分析模块2710实施。操作可以包括访问与受试者的健康相关的因素组(2802)。因素组可以包括例如下列一项或多项:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者

的吸烟或非吸烟行为、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 的血清水平、受试者的年龄、受试者的体重指数、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。可以从各种来源,包括例如从存储受试者的记录临床信息的数据库访问因素组。访问因素组还可以包括经由用户界面,诸如例如上文参考图26B描述的输入界面接收因素中的一个或多个。

[0301] 操作还可以包括测定因素中每个的分数值 (2804)。可以基于将因素与数值联系起来的一个或多个量表测定因素中每个的分数值。例如,可以对下述因素中的每个分配数值:受试者中的高血压的存在或缺乏、受试者中的冠状动脉疾病的存在或缺乏、受试者的吸烟或非吸烟行为、受试者的体重指数、受试者中的可溶性ST2的血清水平、受试者中的N端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 的血清水平、受试者的年龄、和受试者中的糖尿病的存在或缺乏。

[0302] 操作还可以包括作为单独的分数值的函数测定总分数 (2806)。在一些实施方案中,总计分数可以是单独分数值的和。在一些实施方案中,总计分数可以是更复杂的函数,诸如加权和,其中特定分数值的权取决于相应的因素。

[0303] 操作进一步包括测定受试者在规定的时间内形成心力衰竭的风险 (2808)。例如,可以通过总计分数值与预测器量表上的数值关联起来测定风险。预测器量表可以基于从未诊断或呈现出心力衰竭的受试者的群体获得的因素组。可以经由用户界面,诸如参考图26C描述的输出界面对用户呈现测定的风险。也可以在计算机可读存储装置上存储测定风险,例如,作为受试者的医学记录的一部分。也可以比较测定风险与预先确定的阈值,并且可以对用户提供指示比较的输出。例如,若计算的风险确定为高于阈值数值,则可以例如经由用户界面通知用户,以联系健康护理提供者和/或采取一些行动来减轻风险。在一些实施方案中,用户可以是健康护理提供者(例如临床医生),并且可以通知健康护理提供者应当对受试者施用治疗以降低形成心力衰竭的风险(例如,本文中描述或本领域中已知的用于降低心力衰竭风险的任何例示性治疗)。在一些实施方案中,其中用户是健康护理提供者(例如,内科医生),并且通知健康护理提供者对受试者施用的治疗对于降低受试者的形成心力衰竭的风险是有效的或者对于降低受试者的形成心力衰竭的风险无效(例如根据本文中描述的任何方法)。

[0304] 图29显示了可以用于执行本文中描述的技术的示例计算机装置2900和示例移动计算机装置2950的例子。例如,风险分析模块2710的操作的部分或全部可以由计算机装置2900和/或由移动计算机装置2950(其可以由终端用户操作)执行。计算装置2900意图代表各种形式的数字计算机,包括例如膝上型、台式、工作站、个人数字助手、服务器、刀片服务器、主机、和其它合适的计算机。计算装置2950意图代表各种形式的移动装置,包括例如个人数字助手、移动电话、智能电话和其它类似的计算装置。本文中显示的组件、其连接和关系、及其功能意图是例子,并且并不意图限制本文件中描述和/或要求保护的技术的执行。

[0305] 计算装置2900包括处理器2902、存储器2904、存储装置2906、与存储器2904和高速扩展端口2910连接的高速界面2908、和与低速总线2914和存储装置2906连接的低速界面2912。使用各个总线互连组件2902、2904、2906、2908、2910和2912中的每个,并且可以在共同的母板上或以其它方式(在适当时)安装。处理器2902可以处理用于在计算装置2900内执行的指令,包括存储器2904中或存储装置2906上存储的指令以在外部输入/输出装置,包括例如与高速界面2908偶联的显示器2916上显示GUI的图形数据。在其它实施方案中,在适当

时,可以使用多个处理器和/或多个总线,以及多个存储器和存储器类型。还有,可以连接多个计算装置2900,每个装置提供必要操作的部分(例如,作为服务器库、刀片服务器组、或多个处理器系统)。

[0306] 存储器2904在计算装置2900内存储数据。在一个实施方案中,存储器2904是一个或多个易失性存储器单元。在另一个实施方案中,存储器2904是一个或多个非易失性存储器单元。存储器2904也可以是另一种形式的非暂时性计算机可读介质,包括例如磁盘或光盘。

[0307] 存储装置2906能够为计算装置2900提供海量存储器。在一个实施方案中,存储装置2906可以是或含有非暂时性计算机可读介质,包括例如软盘装置、硬盘装置、光盘装置、或磁带装置、闪速存储器、或其它类似的固态存储器装置、或装置的阵列,包括存储区域网络或其它构造中的装置。计算机程序产品可以在数据载体中有形体现。计算机程序产品还可以含有指令,该指令在执行时实施一种或多种方法,包括例如上文描述的那些方法。数据载体是计算机或机器可读介质,包括例如存储器2904、存储装置2906、处理器2902上的存储器,等等。

[0308] 高速控制器2908管理计算装置2900的带宽密集操作,而低速控制器2912管理较低的带宽密集操作。功能的此类分配仅仅是一个例子。在一个实施方案中,高速控制器2908与存储器2904,显示器2916(例如,经由图形处理器或加速器),和与高速扩展端口2910(其可以接受各个扩展卡(未显示)偶联。在实施方案中,低速控制器2912与存储装置2906和低速扩展端口2914偶联。低速扩展端口(其可以包括各个通信端口(例如USB、Bluetooth®、以太网、无线以太网)可以与一个或多个输入/输出装置,包括例如键盘、点击装置、扫描仪,或联网装置,包括例如开关或路由器,例如经由网络适配器偶联。

[0309] 可以以多种不同形式执行计算装置2900,如图中显示。例如,它可以作为标准服务器2920执行,或者在此类服务器的组中执行多次。它也可以作为个人计算机的一部分执行,所述个人计算机包括例如膝上计算机2922。在一些例子中,来自计算装置2900的构件可以与移动装置(未显示),包括例如装置2950中的其它构件组合。此类装置中的每种可以含有计算装置2900,2950中的一个或多个,并且整个系统可以由彼此通信的多个计算装置2900,2950构成。

[0310] 计算装置2950包括处理器2952、存储器2964、输入/输出装置,包括例如显示器2954、通信界面2966、和收发器2968等等。也可以给装置2950提供存储装置,包括例如微驱动器或其它装置,以提供额外的存储。使用各种总线互连构件2950、2952、2964、2954、2966和2968中的每个,并且可以在共同的母板上或以其它方式(在适当时)安装构件中的几个。

[0311] 处理器2952可以执行计算装置2950内的指令,包括存储器2964中存储的指令。处理器可以以芯片的芯片集执行,所述芯片包括分开的且多个的类似物和数字处理器。处理器可以提供例如装置2950的其它构件的协调,包括例如控制用户界面,由装置2950运行的应用,和通过装置2950的无线通信。

[0312] 处理器2952可以经由与显示器2954偶联的控制界面2958和显示器界面2956与用户通信。显示器2954可以是例如TFT LCD(薄膜晶体管液晶显示器)或OLED(有机电致发光二极管)显示器,或其它合适的显示器技术。显示器界面2956可以包含适合于驱动显示器2954以将图形和其它数据呈现给用户的电路。控制界面2958可以从用户接受命令,并且转化它

们以提交给处理器2952。另外,外部界面2962可以与处理器2942通信,从而实现装置2950与其它装置的近区域通信。外部界面2962在一些实施方案中可以提供例如有线通信,或者在其它实施方案中提供无线通信,并且也可以使用多个界面。

[0313] 存储器2964在计算装置2950内存储数据。存储器2964可以作为一个或多个计算机可读介质、一个或多个易失存储器单元、或一个或多个非易失存储器单元中的一个或多个执行。还可以提供扩增存储器2974,并且经由扩展界面2972与装置2950连接,所述扩展界面2972可以包括例如,SIMM(单列直插式存储器模块)卡界面。此类扩展存储器2974可以为装置2950提供额外的存储空间,或者还可以为装置2950存储应用或其它数据。具体地,扩展存储器2974可以包括指令以实施或补充上文描述的进程,并且还可以包括安全数据。因此,例如,扩展存储器2974可以作为装置2950的安全模块提供,并且可以编程为具有允许装置2950的安全使用的指令。另外,可以经由SIMM卡提供安全应用,以及另外的数据,包括例如以不能非法侵入(non-hackable)的方式在SIMM卡上放置辨识数据。

[0314] 例如,存储器可以包括快速存储器和/或NVRAM存储器,如下文讨论。在一个实施方案中,计算机程序产品在数据载体中有形体现。计算机程序产品含有指令,该指令在执行时实施一种或多种方法,包括例如本文中描述的任何方法。数据载体是计算机或机器可读介质,包括例如存储器2964、扩展存储器2974、和/或处理器2952上的存储器,其可以例如经由收发器2968或外部界面2962被接收。

[0315] 装置2950可以经由通信界面2966无线通信,所述通信界面2966在必要时或在期望时可以包括数字信号处理电路。通信界面2966可以在各种模式或方案,包括例如GSM声音呼叫、SMS、EMS或MMS电报、CDMA、TDMA、PDC、WCDMA、CDMA2000或GPRS等下提供通信。例如,可以经由射频收发器2968发生此类通信。另外,可以发生短程通信,包括例如使用Bluetooth®、WiFi、或其它此类收发器(未显示)。另外,GPS(全球定位系统)收发器模块2970可以对装置2950提供额外的导航和位置相关无线数据,其可以在适当时由装置2950上运行的应用使用。

[0316] 装置2950也可以使用音频编解码器(audio codec) 2960以听得见的方式通信,所述音频编解码器2960可以从用户接收口头数据,并且将它转化为可用的数字数据。同样地,音频编解码器2960可以为用户产生听得见的声音,包括例如经由扬声器,例如在装置2950的听筒中。此类声音可以包括来自声音电话呼叫的声音,可以包括记录的声音(例如声音信息、音乐文件等),并且还可以包括由装置2950上运行的应用产生的声音。

[0317] 计算装置2950可以以多种不同形式实施,如图中显示。例如,它可以作为移动电话2980实施。它也可以作为智能电话2982、个人数字助手、或其它类似的移动装置的一部分实施。

[0318] 本文中描述的系统和方法的各种执行可以在数字电子电路、集合电路,尤其是设计的ASIC(应用专用集成电路)、计算机硬件、固件、软件、和/或其组合中实现。这些各种执行可以包括在一个或多个计算机程序中的执行,所述计算机程序在可编程的系统上可执行和/或可解读,所述可编程系统包含至少一个可编程处理器(其可以是特殊或一般目的)、至少一个输入装置和至少一个输出装置,所述可编程处理器经偶联以从存储系统接受数据和指令,并且将数据和指令传输到存储系统。

[0319] 这些计算机程序(又称为程序、软件、软件应用或代码)包括用于可编程处理器的

机器指令,并且可以在高水平程序和/或面向对象编程语言中,和/或在汇编/机器语言中执行。如本文中使用的,术语机器可读介质和计算机可读介质指用于对可编程处理器提供机器指令和/或数据的计算机程序产品、装置和/或装置(例如磁盘、光盘、存储器、可编程逻辑装置(PLD)),包括接受机器指令的机器可读介质。

[0320] 为了提供与用户的相互作用,可以在计算机上执行本文描述的系统和技术,所述计算机具有用于对用户显示数据的显示器装置(例如,CRT(阴极射线管)或LCD(液晶显示器)监视器)和键盘和点击设备(例如鼠标或跟踪球),用户可以藉此对计算机提供输入。也可以使用其它种类的装置提供与用户的相互作用;例如,对用户提供的反馈可以是感觉反馈(例如,视觉反馈、听觉反馈、或触觉反馈)的形式;并且从用户的输入可以以包括声学、语音或触觉输入的形式接受。

[0321] 本文描述的系统和技术可以在计算系统中执行,所述计算系统包括后端构件(例如作为数据服务器),或者包括中间件构件(例如应用服务器),或者包括前端构件(例如,客户计算机,其包含用户界面或网络浏览器,用户可以藉此与本文描述的系统和技术执行相互作用),或者此类后端、中间件或前端构件的组合。系统的组件可以通过数字数据通信的形式或介质(例如,通信网络)互连。通信网络的例子包括:局域网(LAN)、广域网(WAN)、和因特网。

[0322] 计算系统可以包括客户机和服务器。客户机和服务器一般彼此是远程的,并且通常经由通信网络相互作用。客户机和服务器的关系依靠计算机程序引起,所述计算机程序在相应的计算机上运行,并且彼此具有客户机-服务器关系。

[0323] 本发明在以下实施例中进一步描述,所述实施例不限制权利要求书中描述的发明范围。

## 实施例

[0324] 本发明在以下实施例中进一步描述,所述实施例不限制权利要求书中描述的发明范围。

[0325] 实施例1:心力衰竭形成列线图

[0326] 产生4种不同的用于测定受试者在特定时间段内的无心力衰竭存活的可能性的列线图,并且包括选自下组的一种或多种因素:年龄、BMI、高血压、糖尿病、冠状动脉综合征、吸烟、可溶性ST2的血清水平和NT-proBNP的血清水平。

[0327] 肥胖因素(BMI)可以如下文表2中限定的那样定义。高血压因素可以定义为收缩压 $\geq 140$ mmHg和/或舒张压 $\geq 90$ mmHg。

[0328] 表2:基于BMI的肥胖评估

BMI	重量状态
18.5以下	重量不足
18.5-24.9	正常
25.0-29.9	超重
30.0以上	肥胖

[0330] 本实施例中描述的4个列线图允许临床医生和患者对受试者实施风险分级(stratification),并且提供给患者以做出生活方式改变和可能使用药物疗法来减轻其风



险水平,并且因此降低心力衰竭的进展或形成(基于其在特定时间段内测定的无心力衰竭存活的可能性)。如本领域完全理解的,医学专业人员可以使用列线图,基于受试者的一个或多个风险因素的积累效应确定受试者的总计风险得分。

[0331] 本文中描述的4个例示性的列线图基于01msted分组(自身报告健康患者的数据集)。比较了用于评估受试者在特定的时间段内的无心力衰竭存活的可能性的列线图的4种不同模式:7参数模型(模型1)、7参数模型减CAD(模型2)、7参数模型加NT-proBNP(模型3)、和7参数模型减CAD和加NT-proBNP(模型4)。除了结果外,输入缺少的数据。在第0天时检查一名受试者(即,从研究中除去她)。对4种列线图模型(模型1-4)中的每种产生参数存活模型(威布尔(Weibull)分布)。在相同的数据集上使用自展统计学分析(bootstrap statistical analyses)评估验证和校正。

[0332] 结果

[0333] 图1中显示了对模型1的分析的汇总。图2中显示了可溶性ST2、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、吸烟的存在或缺乏、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏中的每种因素的影响。图3中显示了图,该图显示可溶性ST2、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、吸烟的存在或缺乏、年龄、BMI、和冠状动脉疾病的存在或缺乏与响应的关联的部分 $\chi^2$ 统计学,针对df处罚(penalized for df)。图4是校正曲线的自展验证。图5是用于基于7参数模型(模型1)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活的可能性的列线图。图6是基于7参数模型(模型1)的列线图的汇总。

[0334] 图7中显示了模型2的分析的汇总。图8中显示了高血压的存在或缺乏、吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、年龄、体重指数和糖尿病的存在或缺乏中每种因素的影响。图9中显示了图,该图显示高血压的存在或缺乏、吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、年龄、体重指数、和糖尿病的存在或缺乏与响应的关联的部分 $\chi^2$ 统计学,针对df处罚。图10是校正曲线的自展验证。图11是用于基于7参数模型(模型2)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活的可能性的列线图。图12是基于此6参数模型(模型2)的列线图的汇总。

[0335] 图13中显示了模型3的分析的汇总。图14中显示了吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、年龄、BMI和冠状动脉疾病的存在或缺乏中每种因素的影响。图15中显示了图,该图显示吸烟行为的存在或缺乏、血清可溶性ST2水平、糖尿病的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、年龄、BMI和冠状动脉疾病的存在或缺乏与响应的关联的部分 $\chi^2$ 统计学,针对df处罚。图16是校正曲线的自展验证。图17是用于基于8参数模型(模型3)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭存活的可能性的列线图。图18是基于此8参数模型(模型3)的列线图的汇总。

[0336] 图19中显示了模型4的分析的汇总。图20中显示了血清可溶性ST2水平的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、吸烟行为的存在或缺乏、年龄、BMI、和糖尿病的存在或缺乏中每种因素的影响。图21中显示了图,该图显示血清可溶性ST2水平的存在或缺乏、高血压的存在或缺乏、血清NT-proBNP水平、吸烟行为的存在或缺乏、年龄、BMI、和糖尿病的存在或缺乏与响应的关联的部分 $\chi^2$ 统计学,针对df处罚。图22是校正曲线的自展验证。图23是用于基于8参数模型(模型4)测定受试者在5年或10年的时段内的无心力衰竭

存活的可能性的列线图。图24是基于此7参数模型(模型4)的列线图的汇总。

[0337] 图25的图表提供了模型1-4(本实施例中描述)的每种的准确性的比较。数据显示了模型3是本文中描述的4种模型中最准确的。

[0338] 下文列出了基于模型2如何使用列线图的一个例子。

[0339] 模型1:7参数模型

[0340] 1. 确定年龄并且近似到最近的5岁,并且从下表评估分数数目。

[0341] 年龄        分数

[0342] 45            100

[0343] 50            96

[0344] 55            92

[0345] 60            87

[0346] 65            79

[0347] 70            69

[0348] 75            58

[0349] 80            46

[0350] 85            35

[0351] 90            23

[0352] 95            12

[0353] 100          0

[0354] 2. 受试者是否具有高血压?若否,则增加12分。

[0355] 3. 评估受试者的ST2浓度到最近的10ng/mL,并且从下表评估分数数目。

[0356] ST2        分数

[0357] 0            45

[0358] 10          41

[0359] 20          37

[0360] 30          34

[0361] 40          30

[0362] 50          26

[0363] 60          22

[0364] 70          19

[0365] 80          15

[0366] 90          11

[0367] 100        7

[0368] 110        4

[0369] 120        0

[0370] 4. 受试者是否具有心血管疾病?若否,则增加13分。

[0371] 5. 确定BMI并且近似到最近的5mg/kg<sup>2</sup>并且从下表评估分数数目。

[0372] BMI        分数

[0373] 10          42

[0374]	15	47
[0375]	20	52
[0376]	25	57
[0377]	30	57
[0378]	35	48
[0379]	40	39
[0380]	45	29
[0381]	50	19
[0382]	55	10
[0383]	60	0

[0384] 6. 受试者是否吸烟?若否,增加8分。

[0385] 7. 受试者是否具有糖尿病?若否,增加17分

[0386] 8. 将分数的总数加起来,并且可以从下表测定5年无心力衰竭的存活。

[0387]	总计分数	5年无HF存活
[0388]	128	0.40
[0389]	135	0.50
[0390]	142	0.60
[0391]	150	0.70
[0392]	160	0.80
[0393]	177	0.90
[0394]	194	0.95

[0395] 9. 可以从下表测定10年无心力衰竭的存活。

[0396]	总计分数	10年无HF存活
[0397]	127	0.10
[0398]	135	0.20
[0399]	142	0.30
[0400]	148	0.40
[0401]	154	0.50
[0402]	161	0.60
[0403]	169	0.70
[0404]	180	0.80
[0405]	197	0.90
[0406]	214	0.95

[0407] 实施例:具有高血压但是没有心血管疾病的证据的54岁龄吸烟者过来进行检查。测定受试者的BMI是32mg/kg<sup>2</sup>,并且测量ST2浓度为42ng/dL。此外,此受试者没有糖尿病的证据。此受试者的5年和10年无心力衰竭存活概率如何?

[0408] 回答:

[0409] 1) 年龄分数=92

[0410] 2) 吸烟分数=0

[0411] 3) 高血压分数=0

[0412] 4) 心血管疾病分数=13

[0413] 5) BMI分数=57

[0414] 6) ST2分数=30

[0415] 7) 糖尿病分数=17

[0416] 总计分数=209

[0417] 受试者的5年无心力衰竭存活概率是>95%，并且10年无心力衰竭存活概率是90%-95%。

[0418] 下文列出了如何使用基于模型2的列线图的例子。

[0419] 模型2:6参数模型

[0420] 1. 确定年龄并且近似到最近的5岁，并且从下表评估分数数目。

[0421] 年龄            分数

[0422] 45                100

[0423] 50                95

[0424] 55                90

[0425] 60                84

[0426] 65                76

[0427] 70                66

[0428] 75                55

[0429] 80                44

[0430] 85                33

[0431] 90                22

[0432] 95                11

[0433] 100               0

[0434] 2. 受试者是否具有高血压?若否,则增加9分。

[0435] 3. 评估受试者的ST2浓度到最近的10ng/mL,并且从下表评估分数数目。

[0436] ST2            分数

[0437] 0                40

[0438] 10               37

[0439] 20               34

[0440] 30               30

[0441] 40               27

[0442] 50               24

[0443] 60               20

[0444] 70               17

[0445] 80               13

[0446] 90               10

[0447] 100              7

[0448] 110              3

[0449]	120	0
[0450]	4. 测定BMI并且近似到最近的5mg/kg <sup>2</sup> ,并且从下表评估点数目。	
[0451]	BMI	分数
[0452]	10	40
[0453]	15	44
[0454]	20	48
[0455]	25	52
[0456]	30	51
[0457]	35	44
[0458]	40	35
[0459]	45	26
[0460]	50	17
[0461]	55	9
[0462]	60	0
[0463]	5. 受试者是否吸烟?若否,增加9分。	
[0464]	6. 受试者是否具有糖尿病?若否,增加18分。	
[0465]	7. 将分数的总数加起来,并且可以从下表测定5年无心力衰竭的存活。	
[0466]	总计分数	5年无HF存活
[0467]	112	0.40
[0468]	118	0.50
[0469]	125	0.60
[0470]	132	0.70
[0471]	143	0.80
[0472]	159	0.90
[0473]	174	0.95
[0474]	8. 可以从下表测定10年无心力衰竭的存活。	
[0475]	总计分数	10年无HF存活
[0476]	111	0.10
[0477]	118	0.20
[0478]	125	0.30
[0479]	131	0.40
[0480]	137	0.50
[0481]	143	0.60
[0482]	151	0.70
[0483]	161	0.80
[0484]	178	0.90
[0485]	193	0.95
[0486]	实施例:具有高血压但是没有心血管疾病的证据的54岁龄吸烟者过来进行检查。测定受试者的BMI是32mg/kg <sup>2</sup> ,并且测量ST2浓度为42ng/dL。此外,此受试者没有糖尿病的	

证据。此受试者的5年和10年无心力衰竭存活概率如何？

[0487] 回答：

[0488] 1) 年龄分数=95

[0489] 2) 吸烟分数=0

[0490] 3) 高血压分数=0

[0491] 4) BMI分数=51

[0492] 5) ST2分数=27

[0493] 6) 糖尿病分数=18

[0494] 总计分数=191

[0495] 受试者的5年无心力衰竭存活概率是>95%，并且10年无心力衰竭存活概率是90%-95%。

[0496] 实施例：具有高血压的65岁龄糖尿病非吸烟者过来进行检查。测定受试者的BMI是36mg/kg<sup>2</sup>，并且测量ST2浓度为56ng/dL。此外，此受试者没有糖尿病的证据。此受试者的5年和10年无心力衰竭存活概率如何？

[0497] 回答：

[0498] 1) 年龄分数=76

[0499] 2) 糖尿病分数=0

[0500] 3) 吸烟分数=9

[0501] 4) 高血压分数=0

[0502] 5) BMI分数=44

[0503] 6) ST2分数=20

[0504] 总计分数=149

[0505] 此受试者的5年无心力衰竭存活概率是80%-90%，并且10年无心力衰竭存活概率是60%-70%。

[0506] 下文列出了如何使用基于模型3的列线图例子。

[0507] 模型3:8参数模型

[0508] 1. 确定年龄并且近似到最近的5岁，并且从下表评估分数数目。

[0509] 年龄            分数

[0510] 45                84

[0511] 50                80

[0512] 55                77

[0513] 60                72

[0514] 65                66

[0515] 70                58

[0516] 75                49

[0517] 80                39

[0518] 85                29

[0519] 90                19

[0520] 95                10

[0521]	100	0
[0522]	2. 受试者是否具有高血压?若否,增加5分。	
[0523]	3. 评估受试者的ST2浓度到最近的10ng/mL,并且从下表评估分数数目。	
[0524]	ST2	分数
[0525]	0	56
[0526]	10	52
[0527]	20	47
[0528]	30	42
[0529]	40	38
[0530]	50	33
[0531]	60	28
[0532]	70	23
[0533]	80	19
[0534]	90	14
[0535]	100	9
[0536]	110	5
[0537]	120	0
[0538]	4. 受试者是否具有心血管疾病?若否,增加12分。	
[0539]	5. 确定BMI并且近似到最近的5mg/kg <sup>2</sup> 并且从下表评估分数数目。	
[0540]	BMI	分数
[0541]	10	52
[0542]	15	56
[0543]	20	60
[0544]	25	64
[0545]	30	62
[0546]	35	53
[0547]	40	42
[0548]	45	32
[0549]	50	21
[0550]	55	11
[0551]	60	0
[0552]	6. 确定NT-proBNP并且近似到最近的200pg/mL并且从下表评估分数数目。	
[0553]	NT-proBNP	分数
[0554]	0	100
[0555]	200	65
[0556]	400	58
[0557]	600	53
[0558]	800	47
[0559]	1000	41

[0560]	1200	35
[0561]	1400	29
[0562]	1600	23
[0563]	1800	18
[0564]	2000	12
[0565]	2200	6
[0566]	2400	0

[0567] 7. 受试者是否吸烟?若否,增加13分。

[0568] 8. 受试者是否具有糖尿病?若否,增加22分。

[0569] 9. 将分数的总数加起来,并且可以从下表测定5年无心力衰竭的存活。

[0570] 总计分数      5年无HF存活

[0571]	158	0.05
[0572]	165	0.10
[0573]	175	0.20
[0574]	184	0.30
[0575]	192	0.40
[0576]	200	0.50
[0577]	208	0.60
[0578]	219	0.70
[0579]	232	0.80
[0580]	254	0.90
[0581]	274	0.95
[0582]	275	

[0583] 10. 可以从下表测定10年无心力衰竭的存活。

[0584] 总计分数      10年无HF存活

[0585]	184	0.05
[0586]	191	0.10
[0587]	202	0.20
[0588]	210	0.30
[0589]	218	0.40
[0590]	226	0.50
[0591]	235	0.60
[0592]	245	0.70
[0593]	258	0.80
[0594]	280	0.90
[0595]	300	0.95

[0596] 实施例:具有高血压但是没有心血管疾病的证据的54岁龄吸烟者过来进行检查。测定受试者的BMI是32mg/kg<sup>2</sup>,并且测量ST2浓度为42ng/dL,并且NT-proBNP测量为1600pg/mL。此外,此受试者没有糖尿病的证据。此受试者的5年和10年无心力衰竭存活概率如何?



[0597] 问答:

[0598] 1) 年龄分数=77

[0599] 2) 吸烟分数=0

[0600] 3) 高血压分数=0

[0601] 4) BMI分数=62

[0602] 5) ST2分数=38

[0603] 6) NT-proBNP分数=23

[0604] 7) 糖尿病分数=22

[0605] 总计分数=222

[0606] 此受试者的5年无心力衰竭存活概率是70%-80%，并且10年无心力衰竭存活概率是40%-50%。

[0607] 下文列出了如何使用基于模型4的列线图的例子。

[0608] 模型4:7参数模型(包括NT-proBNP)

[0609] 1. 确定年龄并且近似到最近的5岁,并且从下表评估分数数目。

年龄	分数
[0610] 45	82
[0611] 50	78
[0612] 55	74
[0613] 60	69
[0614] 65	62
[0615] 70	54
[0616] 75	45
[0617] 80	36
[0618] 85	27
[0619] 90	18
[0620] 95	9
[0621] 100	0

[0610] 年龄

分数

[0611] 45

82

[0612] 50

78

[0613] 55

74

[0614] 60

69

[0615] 65

62

[0616] 70

54

[0617] 75

45

[0618] 80

36

[0619] 85

27

[0620] 90

18

[0621] 95

9

[0622] 100

0

[0623] 2. 受试者是否具有高血压?若否,增加5分。

[0624] 3. 评估受试者的ST2浓度到最近的10ng/mL,并且从下表评估分数数目。

ST2	分数
[0625] 0	53
[0626] 10	48
[0627] 20	44
[0628] 30	40
[0629] 40	35
[0630] 50	31
[0631] 60	26
[0632] 70	22
[0633] 80	18

[0625] ST2

分数

[0626] 0

53

[0627] 10

48

[0628] 20

44

[0629] 30

40

[0630] 40

35

[0631] 50

31

[0632] 60

26

[0633] 70

22

[0634] 80

18

[0635] 90 13

[0636] 100 9

[0637] 110 4

[0638] 120 0

[0639] 4. 确定BMI并且近似到最近的5mg/kg<sup>2</sup>并且从下表评估分数数目。

[0640] BMI 分数

[0641] 10 48

[0642] 15 52

[0643] 20 55

[0644] 25 58

[0645] 30 57

[0646] 35 48

[0647] 40 39

[0648] 45 29

[0649] 50 19

[0650] 55 10

[0651] 60 0

[0652] 5. 确定NT-proBNP并且近似到最近的200pg/mL并且从下表评估分数数目。

[0653] NT-proBNP 分数

[0654] 0 100

[0655] 200 65

[0656] 400 58

[0657] 600 52

[0658] 800 47

[0659] 1000 41

[0660] 1200 35

[0661] 1400 29

[0662] 1600 23

[0663] 1800 17

[0664] 2000 12

[0665] 2200 6

[0666] 2400 0

[0667] 6. 受试者是否吸烟?若否,增加14分。

[0668] 7. 受试者是否具有糖尿病?若否,增加23分。

[0669] 8. 将分数的总数加起来,并且可以从下表测定5年无心力衰竭的存活。

[0670] 总计分数 5年无HF存活

[0671] 143 0.05

[0672] 150 0.10

[0673] 160 0.20

[0674]	168	0.30
[0675]	176	0.40
[0676]	183	0.50
[0677]	192	0.60
[0678]	202	0.70
[0679]	215	0.80
[0680]	235	0.90
[0681]	255	0.95

[0682] 9. 可以从下表测定10年无心力衰竭的存活。

[0683]	总计分数	10年无HF存活
[0684]	168	0.05
[0685]	175	0.10
[0686]	185	0.20
[0687]	193	0.30
[0688]	201	0.40
[0689]	208	0.50
[0690]	217	0.60
[0691]	227	0.70
[0692]	239	0.80
[0693]	260	0.90
[0694]	280	0.95

[0695] 实施例：具有高血压但是没有心血管疾病的证据的54岁龄吸烟者过来进行检查。测定受试者的BMI是32mg/kg<sup>2</sup>，并且测量ST2浓度为42ng/dL，并且NT-proBNP测量为1600pg/mL。此外，此受试者没有糖尿病的证据。此受试者的5年和10年无心力衰竭存活概率如何？

[0696] 问答：

[0697] 1) 年龄分数=74

[0698] 2) 吸烟分数=0

[0699] 3) 高血压分数=0

[0700] 4) BMI分数=57

[0701] 5) ST2分数=35

[0702] 6) NT-proBNP分数=23

[0703] 7) 糖尿病分数=23

[0704] 总计分数=212

[0705] 此受试者的5年无心力衰竭存活概率是70%-80%，并且10年无心力衰竭存活概率是50%-60%。

[0706] 其它实施方案

[0707] 应当理解，虽然本发明结合其详细描述进行了描述，但是前述描述意图例示而不限制本发明的范围，其以所附权利要求书限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求书的范围内。

## 序列表

- <110> 重症监护诊断股份有限公司  
 <120> 用于测定心力衰竭风险的方法和系统  
 <130> 20060-0031W01  
 <150> US 61/925,877  
 <151> 2014-01-10  
 <160> 5  
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0  
 <210> 1  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> 人  
 <400> 1

```

Met Gly Phe Trp Ile Leu Ala Ile Leu Thr Ile Leu Met Tyr Ser Thr
1           5           10           15
Ala Ala Lys Phe Ser Lys Gln Ser Trp Gly Leu Glu Asn Glu Ala Leu
           20           25           30
Ile Val Arg Cys Pro Arg Gln Gly Lys Pro Ser Tyr Thr Val Asp Trp
           35           40           45
Tyr Tyr Ser Gln Thr Asn Lys Ser Ile Pro Thr Gln Glu Arg Asn Arg
           50           55           60
Val Phe Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala
65           70           75           80
Asp Ser Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg
           85           90           95
Thr Gly Tyr Ala Asn Val Thr Ile Tyr Lys Lys Gln Ser Asp Cys Asn
           100          105          110
Val Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn
           115          120          125
Ser Lys Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro
           130          135          140
Leu Glu Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg
145           150          155          160
Ala His Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala
           165          170          175
Gly Asp Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr
           180          185          190
Ser Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe

```

195	200	205
Ser Leu Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu		
210	215	220
Val Glu Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly		
225	230	235
Lys Gly Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr		
	245	250
Lys Ile Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln		
	260	270
Asn Gln Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg		
	275	285
Ile Ala Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu		
	290	300
Ala Leu Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg		
305	310	315
Lys Asn Pro Ser Lys Glu Cys Phe		
	325	

<210> 2

<211> 2542

<212> DNA

<213> 人

<400> 2

```

gaggagggac ctacaaagac tggaaactat tcttagctcc gtcactgact ccaagttcat 60
cccctctgtc tttcagtttg gttgagatat aggctactct tcccaactca gtcttgaaga 120
gtatcaccaa ctgcctcatg tgtggtgacc ttcactgtcg tatgccagtg actcatctgg 180
agtaatctca acaacgagtt accaatactt gctcttgatt gataaacaga atggggtttt 240
ggatcttagc aattctcaca attctcatgt attccacagc agcaaagttt agtaaacaat 300
catggggcct ggaaaatgag gctttaattg taagatgtcc tagacaagga aaacctagtt 360
acaccgtgga ttggtattac tcacaaaca acaaaagtat tcccactcag gaaagaaatc 420
gtgtgtttgc ctcaggccaa cttctgaagt ttctaccagc tgcagttgct gattctggta 480
tttataacctg tattgtcaga agtcccacat tcaataggac tggatatgcg aatgtcacca 540
tatataaaaa acaatcagat tgcaatgttc cagattattt gatgtattca acagtatctg 600
gatcagaaaa aaattccaaa atttattgtc ctaccattga cctctacaac tggacagcac 660
ctcttgagtg gtttaagaat tgtcaggtc ttcaaggatc aaggtacagg gcgcacaagt 720
catttttggc cattgataat gtgatgactg aggacgcagg tgattacacc tgtaaattta 780
tacacaatga aaatggagcc aattatagtg tgacggcgac caggtccttc acggtcaagg 840
atgagcaagg cttttctctg tttccagtaa tcggagcccc tgcacaaaat gaaataaagg 900
aagtggaaat tggaaaaaac gcaaacctaa cttgctctgc ttgttttggg aaaggcactc 960
agttcttggc tgccgtcctg tggcagctta atggaacaaa aattacagac tttggtgaac 1020

```

caagaattca acaagaggaa gggcaaaatc aaagtttcag caatgggctg gcttgtctag 1080  
 acatgggtttt aagaatagct gacgtgaagg aagaggattt attgctgcag tacgactgtc 1140  
 tggccctgaa tttgcatggc ttgagaaggc acaccgtaag actaagtagg aaaaatccaa 1200  
 gtaaggagtg tttctgagac tttgatcacc tgaactttct ctagcaagtg taagcagaat 1260  
 ggagtgtggt tccaagagat ccatcaagac aatgggaatg gcctgtgcca taaaatgtgc 1320  
 ttctcttctt cgggatgttg tttgctgtct gatctttgta gactgttcct gtttgctggg 1380  
 agcttctctg ctgcttaaat tgttcgtcct cccccactcc ctctatcgt tggtttctct 1440  
 agaaactca gctgcttctt tggtcatect tgttttctaa ctttatgaac tccctctgtg 1500  
 tcaactgatg tgaaagggaa tgcaccaaca accgtaaact gaacgtgttc ttttgctgc 1560  
 ttttataact tgcattacat gttgtaagca tggtecgttc tatacctttt tctggtcata 1620  
 atgaaacctc attttgtag cgagggtggt aaagtgaaca aaaaggggaa gtatcaaact 1680  
 actgccattt cagtgaagaa atcctaggtg ctactttata ataagacatt tgttaggcca 1740  
 ttcttgcatt gatataaaga aatacctgag actgggtgat ttatatgaaa agaggtttaa 1800  
 ttggctcaca gttctgcagg ctgtatggga agcatggcgg catctgcttc tggggacacc 1860  
 tcaggagctt tactcatggc agaaggcaaa gcaaggcag gcacttcaca cagtaaaagc 1920  
 aggagcgaga gagagggtcc aactgaaac agccagatct catgagaagt cactcactat 1980  
 tgcaaggaca gcatcaaaga gatggtgcta aaccattcat gatgaactca ccccatgat 2040  
 ccaatcacct cccaccaggc tccacctcga atactgggga ttaccattca gcatgagatt 2100  
 tgggcaggaa cacagacca aaccatacca cacacattat cattgttaa ctttgtaaag 2160  
 tatttaaggt acatggaaca cacgggaagt ctggtagctc agccatttc tttattgcat 2220  
 ctgttattca ccatgtaatt caggtaccac gtattccagg gagcctttct tggccctcag 2280  
 tttgcagtat acacacttc caagtactct tgtagcatcc tgtttgtatc atagcactgg 2340  
 tcacattgcc ttacctaaat ctgtttgaca gtctgctcaa cacgactgca agctccatga 2400  
 gggcagggac atcatctctt ccatctttgg gtcttagtg caatacctgg cagctagcca 2460  
 gtgctcagct aatatattgt tgactgaata aatgaatgca caacaaaaa aaaaaaaaaa 2520  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2542

<210> 3

<211> 556

<212> PRT

<213> 人

<400> 3

Met	Gly	Phe	Trp	Ile	Leu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Leu	Met	Tyr	Ser	Thr
1				5					10					15	
Ala	Ala	Lys	Phe	Ser	Lys	Gln	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Asn	Glu	Ala	Leu
			20					25					30		
Ile	Val	Arg	Cys	Pro	Arg	Gln	Gly	Lys	Pro	Ser	Tyr	Thr	Val	Asp	Trp
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Ser	Gln	Thr	Asn	Lys	Ser	Ile	Pro	Thr	Gln	Glu	Arg	Asn	Arg
	50					55					60				

Val Phe Ala Ser Gly Gln Leu Leu Lys Phe Leu Pro Ala Ala Val Ala																			
65					70					75									80
Asp Ser Gly Ile Tyr Thr Cys Ile Val Arg Ser Pro Thr Phe Asn Arg																			
					85					90									95
Thr Gly Tyr Ala Asn Val Thr Ile Tyr Lys Lys Gln Ser Asp Cys Asn																			
					100					105									110
Val Pro Asp Tyr Leu Met Tyr Ser Thr Val Ser Gly Ser Glu Lys Asn																			
					115					120									125
Ser Lys Ile Tyr Cys Pro Thr Ile Asp Leu Tyr Asn Trp Thr Ala Pro																			
					130					135									140
Leu Glu Trp Phe Lys Asn Cys Gln Ala Leu Gln Gly Ser Arg Tyr Arg																			
145					150					155									160
Ala His Lys Ser Phe Leu Val Ile Asp Asn Val Met Thr Glu Asp Ala																			
					165					170									175
Gly Asp Tyr Thr Cys Lys Phe Ile His Asn Glu Asn Gly Ala Asn Tyr																			
					180					185									190
Ser Val Thr Ala Thr Arg Ser Phe Thr Val Lys Asp Glu Gln Gly Phe																			
					195					200									205
Ser Leu Phe Pro Val Ile Gly Ala Pro Ala Gln Asn Glu Ile Lys Glu																			
					210					215									220
Val Glu Ile Gly Lys Asn Ala Asn Leu Thr Cys Ser Ala Cys Phe Gly																			
225					230					235									240
Lys Gly Thr Gln Phe Leu Ala Ala Val Leu Trp Gln Leu Asn Gly Thr																			
					245					250									255
Lys Ile Thr Asp Phe Gly Glu Pro Arg Ile Gln Gln Glu Glu Gly Gln																			
					260					265									270
Asn Gln Ser Phe Ser Asn Gly Leu Ala Cys Leu Asp Met Val Leu Arg																			
					275					280									285
Ile Ala Asp Val Lys Glu Glu Asp Leu Leu Leu Gln Tyr Asp Cys Leu																			
					290					295									300
Ala Leu Asn Leu His Gly Leu Arg Arg His Thr Val Arg Leu Ser Arg																			
305					310					315									320
Lys Asn Pro Ile Asp His His Ser Ile Tyr Cys Ile Ile Ala Val Cys																			
					325					330									335
Ser Val Phe Leu Met Leu Ile Asn Val Leu Val Ile Ile Leu Lys Met																			
					340					345									350
Phe Trp Ile Glu Ala Thr Leu Leu Trp Arg Asp Ile Ala Lys Pro Tyr																			
					355					360									365
Lys Thr Arg Asn Asp Gly Lys Leu Tyr Asp Ala Tyr Val Val Tyr Pro																			

370	375	380
Arg Asn Tyr Lys Ser Ser Thr Asp Gly Ala Ser Arg Val Glu His Phe		
385	390	395
Val His Gln Ile Leu Pro Asp Val Leu Glu Asn Lys Cys Gly Tyr Thr		400
	405	410
Leu Cys Ile Tyr Gly Arg Asp Met Leu Pro Gly Glu Asp Val Val Thr		415
	420	425
Ala Val Glu Thr Asn Ile Arg Lys Ser Arg Arg His Ile Phe Ile Leu		430
	435	440
Thr Pro Gln Ile Thr His Asn Lys Glu Phe Ala Tyr Glu Gln Glu Val		445
	450	455
Ala Leu His Cys Ala Leu Ile Gln Asn Asp Ala Lys Val Ile Leu Ile		460
465	470	475
Glu Met Glu Ala Leu Ser Glu Leu Asp Met Leu Gln Ala Glu Ala Leu		480
	485	490
Gln Asp Ser Leu Gln His Leu Met Lys Val Gln Gly Thr Ile Lys Trp		495
	500	505
Arg Glu Asp His Ile Ala Asn Lys Arg Ser Leu Asn Ser Lys Phe Trp		510
	515	520
Lys His Val Arg Tyr Gln Met Pro Val Pro Ser Lys Ile Pro Arg Lys		525
	530	535
Ala Ser Ser Leu Thr Pro Leu Ala Ala Gln Lys Gln		540
545	550	555

<210> 4

<211> 2058

<212> DNA

<213> 人

<400> 4

```

aaagagaggc tggctgttgt atttagtaaa gctataaagc tgtaagagaa attggccttc 60
tgagttgtga aactgtgggc agaaagttga ggaagaaaga actcaagtac aaccaatga 120
ggttgagata taggctactc ttccaactc agtcttgaag agtatcacca actgcctcat 180
gtgtggtgac cttcaactgc gtatgccagt gactcatctg gagtaatctc aacaacgagt 240
taccaatact tgctcttgat tgataaacag aatggggttt tggatcttag caattctcac 300
aattctcatg tattccacag cagcaaagtt tagtaaaaa tcatggggcc tggaaaatga 360
ggctttaatt gtaagatgtc ctagacaagg aaaacctagt tacaccgtgg attggtatta 420
ctcacaacaa aacaaaagta ttccaactca ggaagaaat cgtgtgtttg cctcaggcca 480
acttctgaag tttctaccag ctgcagttgc tgattctggt atttatacct gtattgtcag 540
aagtcacaca ttcaatagga ctggatatgc gaatgtcacc atatataaaa aacaatcaga 600
ttgcaatggt ccagattatt tgatgtattc aacagtatct ggatcagaaa aaaattccaa 660

```



aatttattgt cctaccattg acctctacaa ctggacagca cctcttgagt ggtttaagaa 720  
ttgtcaggct cttcaaggat caaggtacag ggcgacaaag tcatttttgg tcattgataa 780  
tgtgatgact gaggacgcag gtgattacac ctgtaaattt atacacaatg aaaatggagc 840  
caattatagt gtgacggcga ccaggtcctt cacggtaag gatgagcaag gcttttctct 900  
gtttccagta atcggagccc ctgcacaaaa tgaaataaag gaagtggaaa ttggaaaaaa 960  
cgcaaaccta acttgctctg cttgttttgg aaaaggcact cagttcttgg ctgccgtcct 1020  
gtggcagctt aatggaacaa aaattacaga ctttggtgaa ccaagaattc aacaagagga 1080  
agggcaaaaat caaagtttca gcaatgggct ggcttgtcta gacatggttt taagaatagc 1140  
tgacgtgaag gaagaggatt tattgctgca gtacgactgt ctggccctga atttgcatgg 1200  
cttgagaagg cacaccgtaa gactaagtag gaaaaatcca attgatcatc atagcatcta 1260  
ctgcataatt gcagtatgta gtgtattttt aatgctaate aatgtcttgg ttatcatcct 1320  
aaaaatgttc tggattgagg ccactctgct ctggagagac atagctaaac cttacaagac 1380  
taggaatgat ggaaagctct atgatgetta tgttgtctac ccacggaact acaaatccag 1440  
tacagatggg gccagtcgtg tagagcaact tgttcaccag attctgctg atgttcttga 1500  
aaataaatgt ggctatacct tatgcattta tgggagagat atgctacctg gagaagatgt 1560  
agtcactgca gtggaaacca acatacgaag gagcaggcgg cacattttca tctgacccc 1620  
tcagatcact cacaataagg agtttgcta cgagcaggag gttgccctgc actgtgcctt 1680  
catccagaac gacgccaagg tgatacttat tgagatggag gctctgagcg agctggacat 1740  
gctgcaggct gaggcgcttc aggactcctt ccagcatctt atgaaagtac aggggacat 1800  
caagtggagg gaggaccaca ttgccaataa aaggtcctg aattctaat tctggaagca 1860  
cgtgaggtag caaatgcctg tgccaagcaa aattcccaga aaggcctcta gtttgactcc 1920  
cttggctgcc cagaagcaat agtgctgct gtgatgtgca aaggcatctg agtttgaagc 1980  
tttctgact tctctagct ggcttatgcc cctgactga agtgtgagga gcaggaatat 2040  
taaagggatt caggcctc 2058

<210> 5

<211> 76

<212> PRT

<213> 人

<400> 5

His	Pro	Leu	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Asp	Ser	Asp	Leu	Glu	Thr	Ser	Gly
1				5					10					15	
Leu	Gln	Glu	Gln	Arg	Asn	His	Leu	Gln	Gly	Lys	Leu	Ser	Glu	Leu	Gln
				20					25					30	
Val	Glu	Gln	Thr	Ser	Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Glu	Ser	Pro	Arg	Pro	Thr
				35					40					45	
Gly	Val	Trp	Lys	Ser	Arg	Glu	Val	Ala	Thr	Glu	Gly	Ile	Arg	Gly	His
				50					55					60	
Arg	Lys	Met	Val	Leu	Tyr	Thr	Leu	Arg	Ala	Pro	Arg				
65					70										75

模型 1: 7 参数模型

表1.1 初始模型的分析

参数存活模型: 维泊尔分布

psm(公式 = Surv(CHE\_YRS, CHE) ~ rcs(年龄, 3) + HTN + ST2 + CAD + rcs(BMI, 3) + 吸烟者 + 糖尿病, 数据 = 数据, 分布 = "维泊尔")

			模型概率 比率测试		区分 指数
Obs	1757	LR chi2	218.94	R2	0.169
事件	190	d.f.	9	Dxy	0.580
sigma	0.7964	Pr(> chi2)	<0.0001	g	0.043
				gr	0.882

	系数	S.E.	Wald Z	Pr(> Z )
(截取)	6.1996	1.3892	4.46	<0.0001
年龄	-0.0274	0.0203	-1.35	0.1774
年龄	-0.0403	0.0203	-1.98	0.0474
HTN=是	-0.2839	0.1233	-2.30	0.0213
ST2	-0.0131	0.0041	-3.17	0.0015
CAD=是	-0.4704	0.1450	-3.24	0.0012
BMI	0.0366	0.0285	1.28	0.1993
BMI'	-0.0850	0.0316	-2.69	0.0072
吸烟者=是	-0.2758	0.1217	-2.27	0.0234
糖尿病=是	-0.5832	0.1628	-3.58	0.0003
对数(量表)	-0.2276	0.0666	-3.42	0.0006

沃尔德统计学

响应: Surv(CHE\_YRS, CHE)

因素	卡方	d.f.	P
年龄	93.33	2	<.0001
非线性	3.93	1	0.0474
HTN	5.30	1	0.0213
ST2	10.08	1	0.0015
CAD	10.52	1	0.0012
BMI	20.57	2	<.0001
非线性	7.23	1	0.0072
吸烟者	5.14	1	0.0234
糖尿病	12.83	1	0.0003
总计非线性	12.05	2	0.0024
总计	132.21	9	<.0001

初始模型的 AIC

[1] 1880.7

初始模型的验证

	指数. 初始	训练	测试	乐观	指数. 校正	n
Dxy	0.5802	0.5880	0.5719	0.0161	0.5641	200
R2	0.1689	0.1771	0.1627	0.0145	0.1545	200
截取	0.0000	0.0000	0.1467	-0.1467	0.1467	200
斜率	1.0000	1.0000	0.9662	0.0338	0.9662	200
D	0.1049	0.1105	0.1007	0.0098	0.0951	200
U	-0.0010	-0.0010	-0.0038	0.0028	-0.0038	200
Q	0.1059	0.1115	0.1045	0.0069	0.0989	200
g	0.8823	0.9042	0.8647	0.0395	0.8427	200

图1

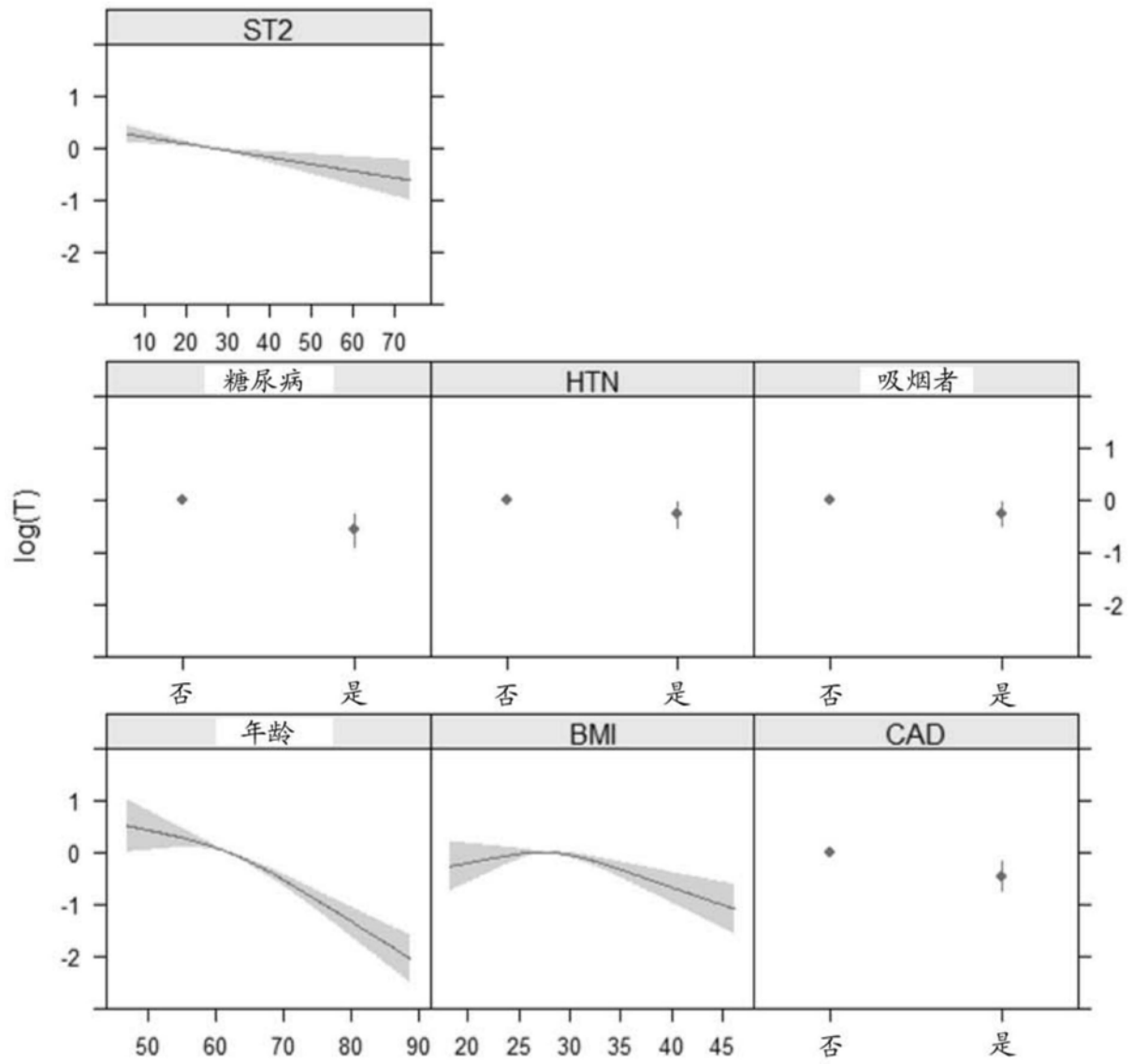


图2

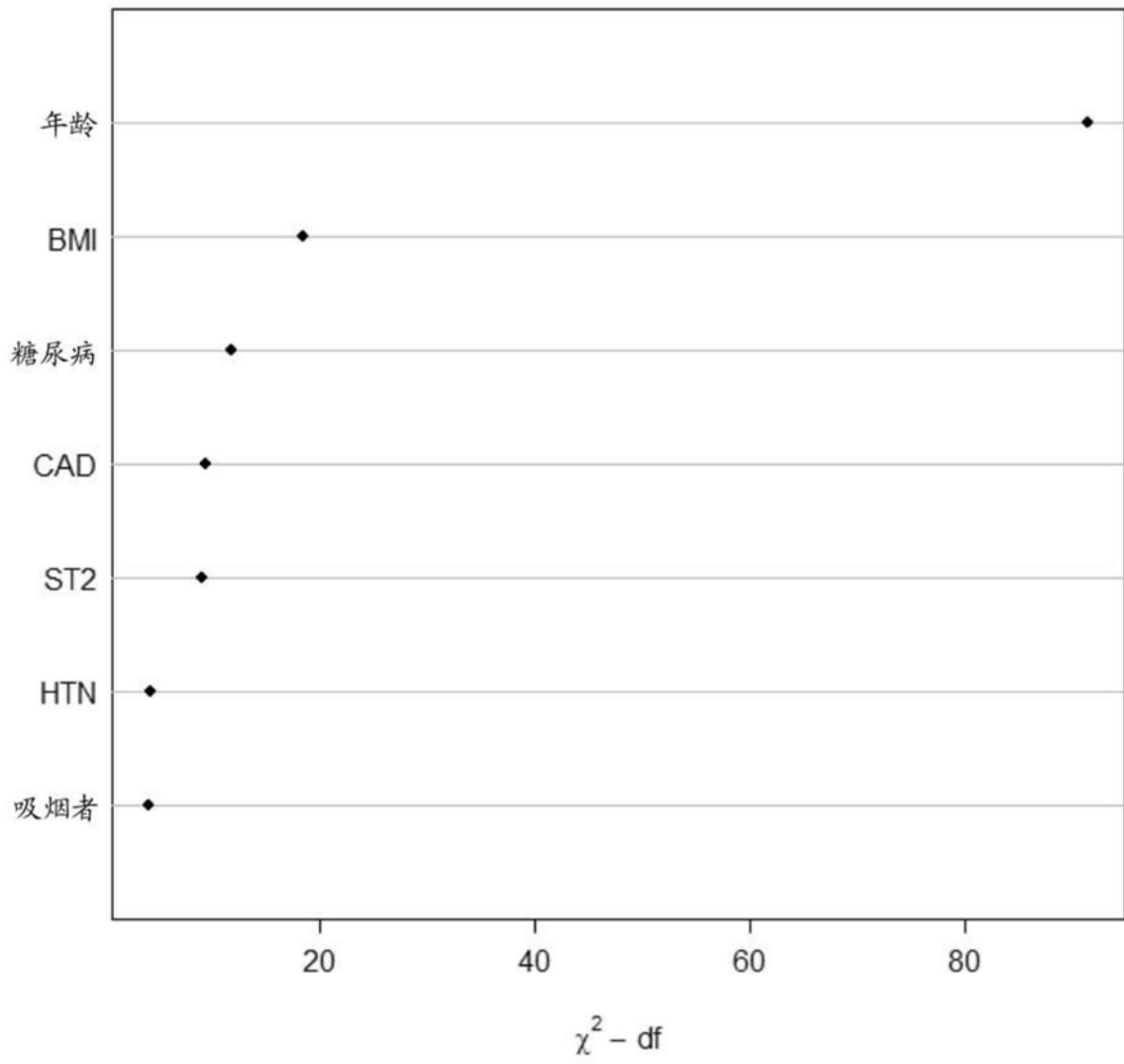


图3

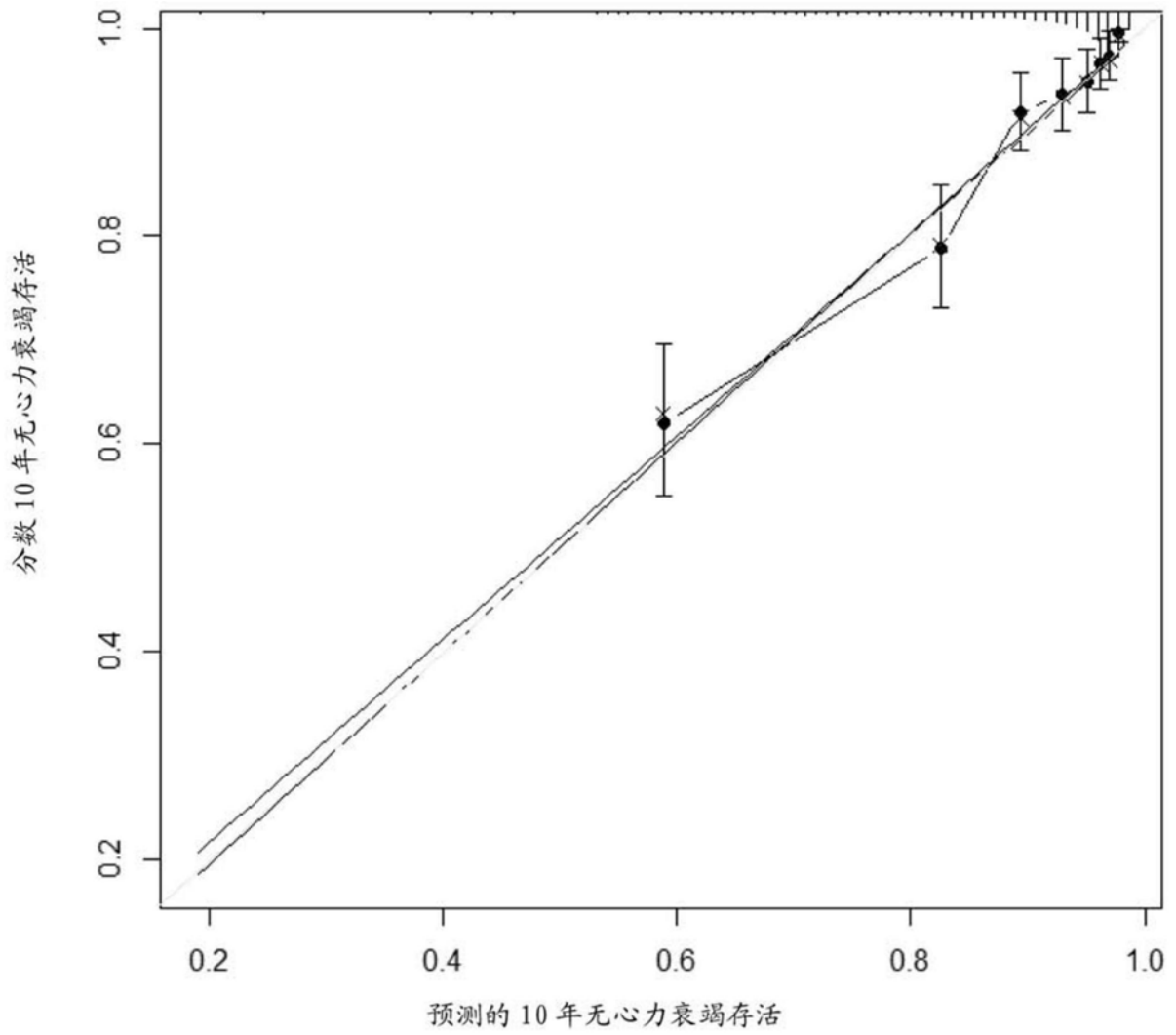


图4

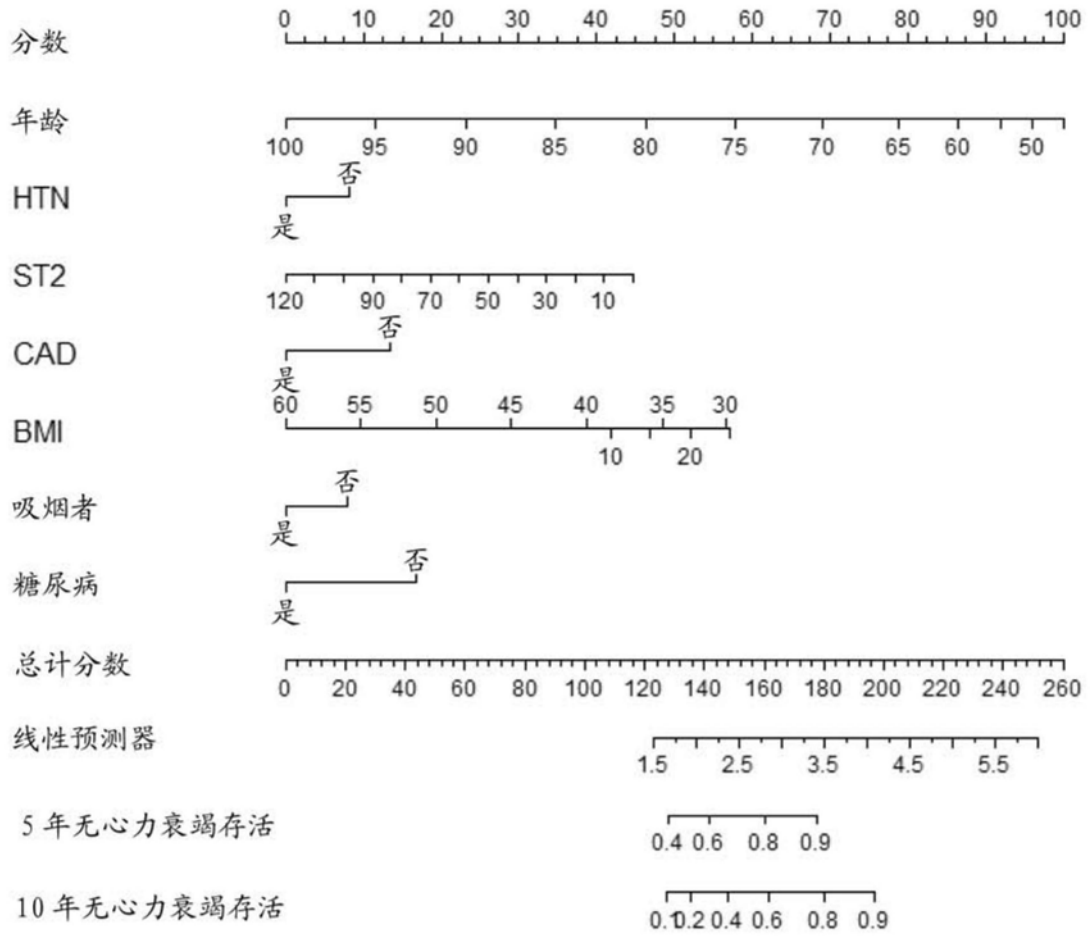


图5

7 参数模型的列线图  
 每个线性预测器单位的分数  
 预测器 **28.54**  
 每个分数的线性预测器单位  
 : **0.035038**

糖尿病 分数  
 否 17  
 是 0

年龄 分数  
 45 100  
 50 96  
 55 92  
 60 87  
 65 79  
 70 69  
 75 58  
 80 46  
 85 35  
 90 23  
 95 12  
 100 0

总计分数 存活	5 年无 HF 存活
128	0.40
135	0.50
142	0.60
150	0.70
160	0.80
177	0.90
194	0.95

HTN 分数  
 否 8  
 是 0

总计分数 存活	10 年无 HF 存活
127	0.10
135	0.20
142	0.30
148	0.40
154	0.50
161	0.60
169	0.70
180	0.80
197	0.90
214	0.95

ST2 分数  
 0 45  
 10 41  
 20 37  
 30 34  
 40 30  
 50 26  
 60 22  
 70 19  
 80 15  
 90 11  
 100 7  
 110 4  
 120 0

CAD 分数  
 否 13  
 是 0

BMI 分数  
 10 42  
 15 47  
 20 52  
 25 57  
 30 57  
 35 48  
 40 39  
 45 29  
 50 19  
 55 10  
 60 0

吸烟者 分数  
 否 8  
 是 0

图6

模型 2: 6 参数模型

表 1.2 除去 CAD 的初始模型的分析

参数存活模型: 维泊尔分布

```
psm( 公式 = Surv(CHF_YRS, CHF) ~ rcs(年龄, 3) + HTN + ST2 +
      rcs(BMI, 3) + 吸烟者 + 糖尿病, 数据 = 数据, 分布 = "维泊尔")
```

			模型概率 比率测试		区分 指数
Obs	1757	LR chi2	208.86	R2	0.162
事件	190	d.f.	8	Dxy	0.569
sigma	0.8004	Pr(> chi2)	<0.0001	g	0.043
				gr	0.885

	系数	S.E.	Wald Z	Pr(> Z )
(截取)	6.8439	1.3932	4.91	<0.0001
年龄	-0.0362	0.0204	-1.78	0.0759
年龄	-0.0343	0.0203	-1.69	0.0920
HTN=是	-0.3262	0.1232	-2.65	0.0081
ST2	-0.0124	0.0041	-3.00	0.0027
BMI	0.0306	0.0285	1.07	0.2828
BMI'	-0.0773	0.0316	-2.45	0.0143
吸烟者=是	-0.3430	0.1211	-2.83	0.0046
糖尿病=是	-0.6553	0.1624	-4.04	<0.0001
对数(量表)	-0.2226	0.0668	-3.33	0.0009

沃尔德统计学

响应: Surv(CHF\_YRS, CHF)

因素	卡方	d.f.	P
年龄	99.12	2	<.0001
非线性	2.84	1	0.0920
HTN	7.01	1	0.0081
ST2	8.99	1	0.0027
BMI	18.87	2	0.0001
非线性	6.00	1	0.0143
吸烟者	8.02	1	0.0046
糖尿病	16.28	1	0.0001
总计非线性	9.70	2	0.0078
总计	127.88	8	<.0001

除去 CAD 的初始模型的 AIC

[1] 1888.8

除去 CAD 的初始模型的验证

	指数. 初始	训练	测试	乐观	指数. 校正	n
Dxy	0.5692	0.5768	0.5623	0.0145	0.5546	200
R2	0.1616	0.1689	0.1560	0.0129	0.1488	200
截取	0.0000	0.0000	0.1398	-0.1398	0.1398	200
斜率	1.0000	1.0000	0.9680	0.0320	0.9680	200
D	0.1000	0.1050	0.0964	0.0086	0.0914	200
U	-0.0010	-0.0010	-0.0039	0.0029	-0.0039	200
Q	0.1010	0.1060	0.1002	0.0058	0.0952	200
g	0.8851	0.9063	0.8685	0.0377	0.8474	200

图7



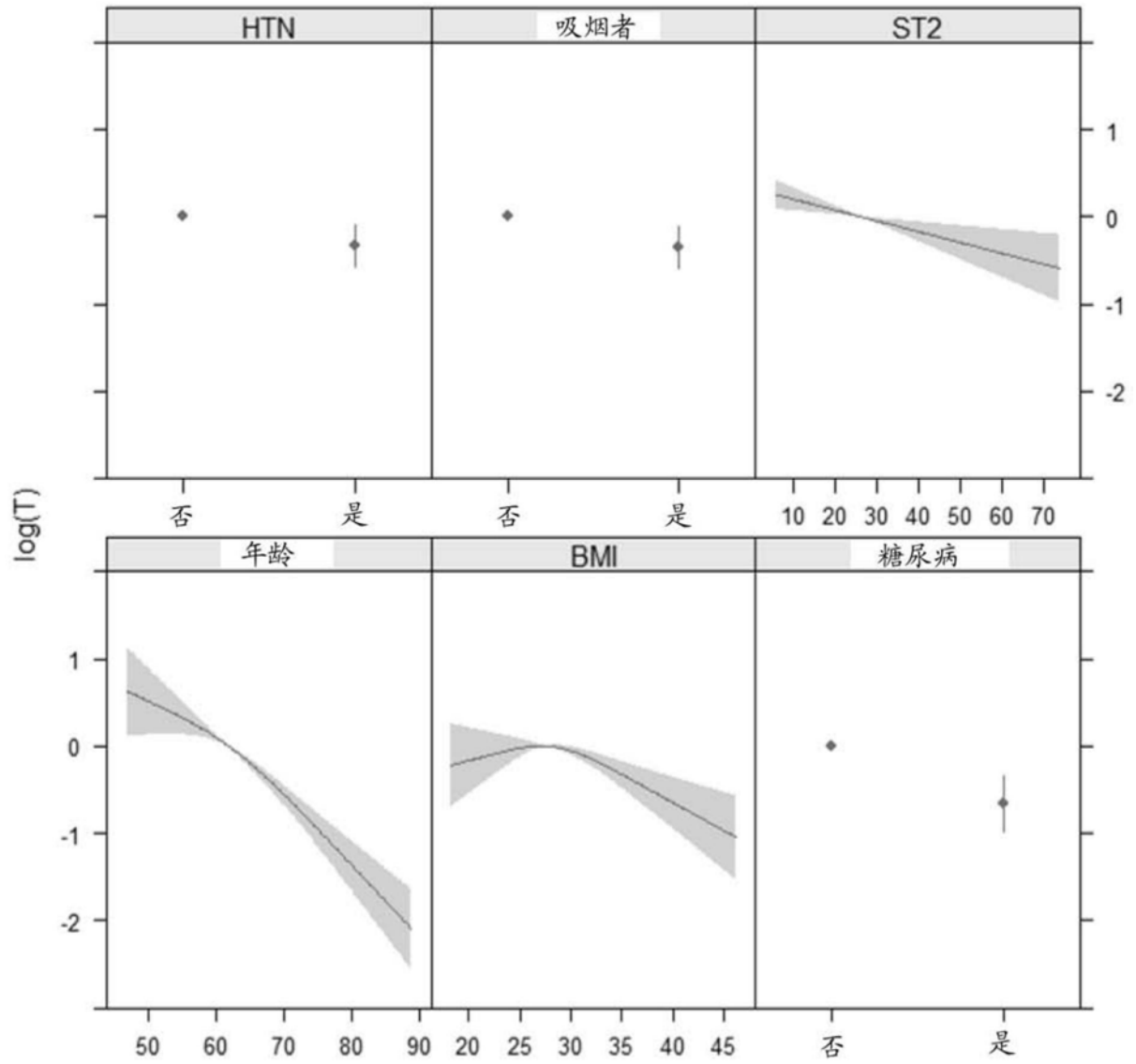


图8

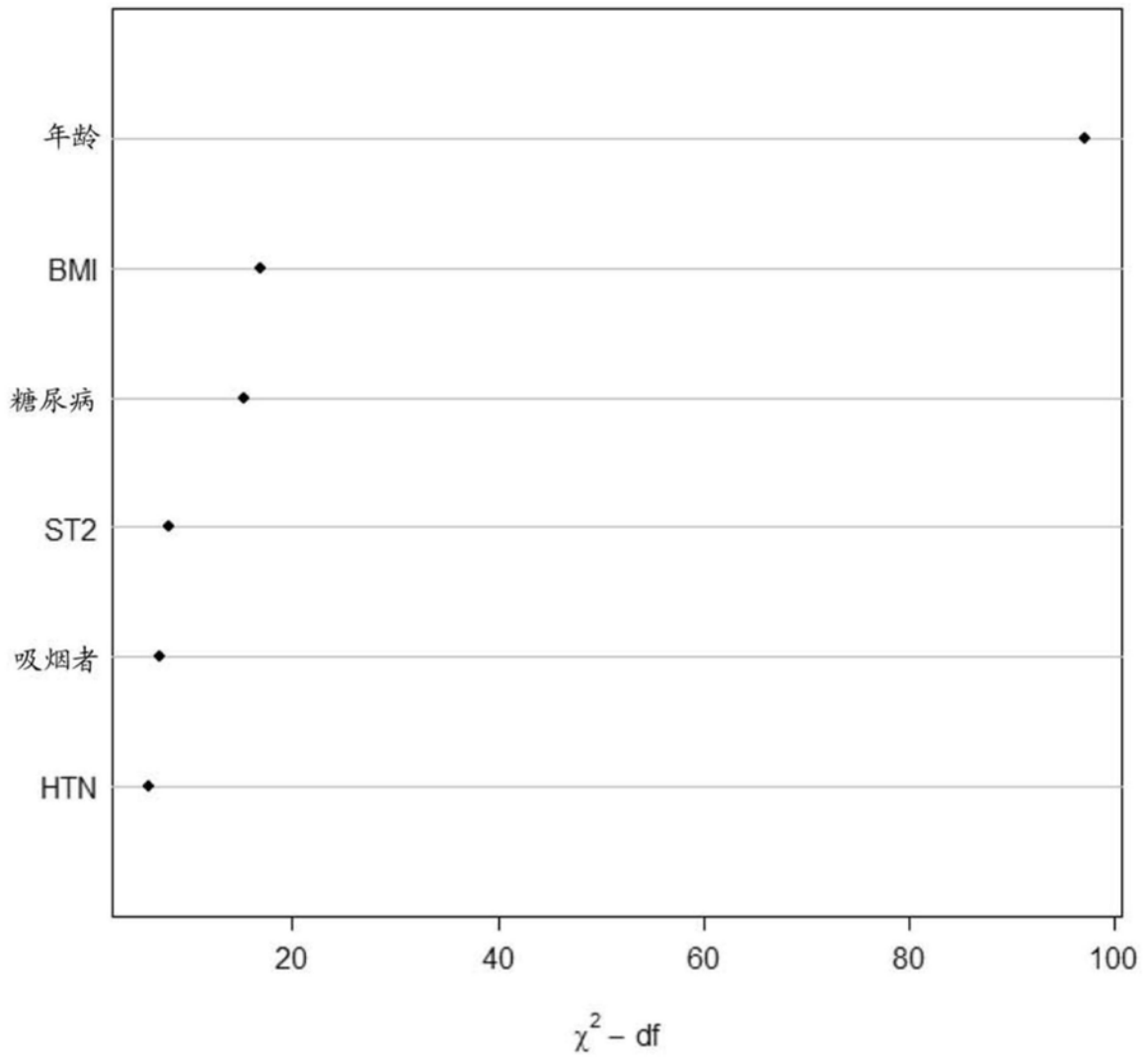


图9

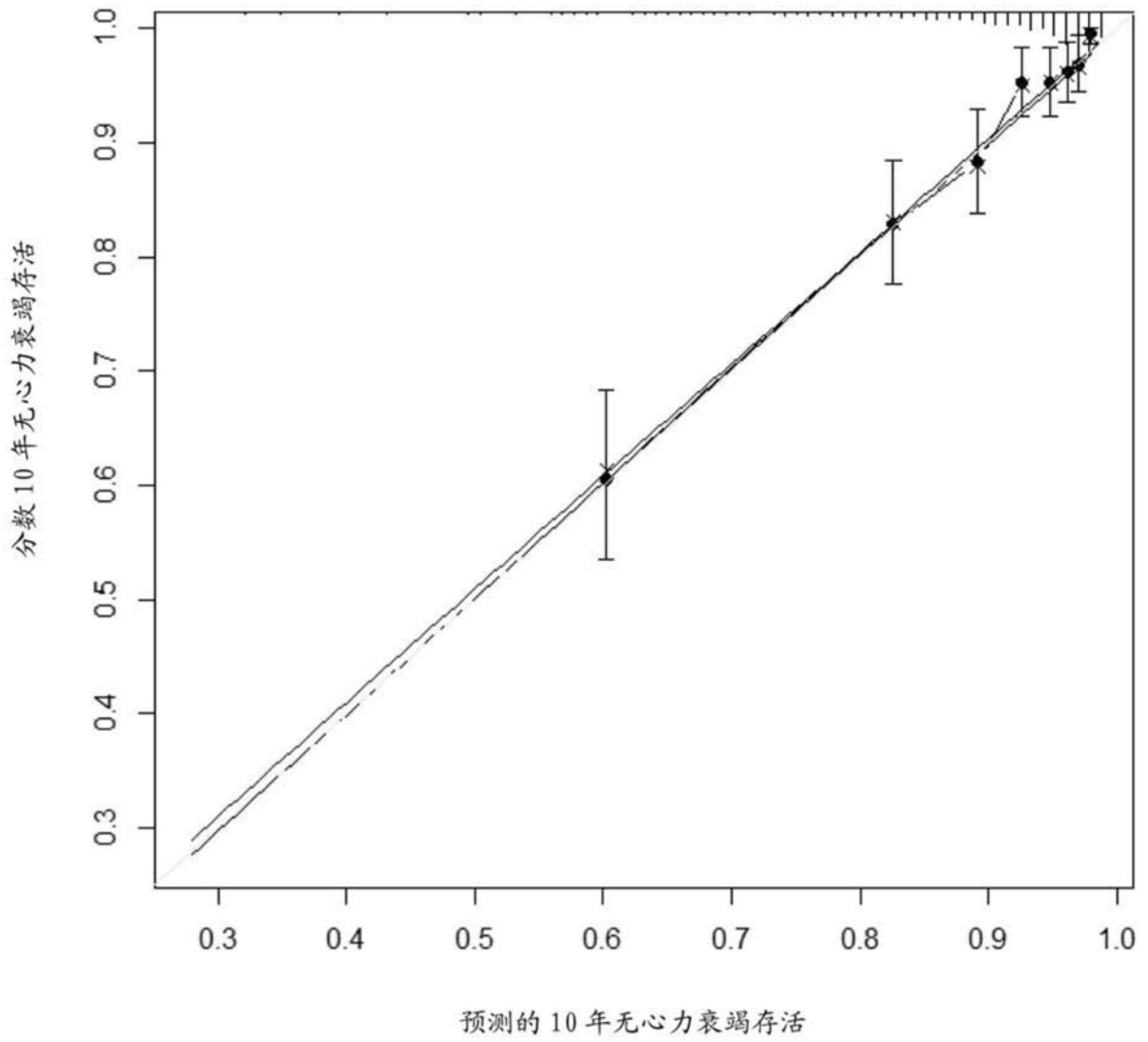


图10

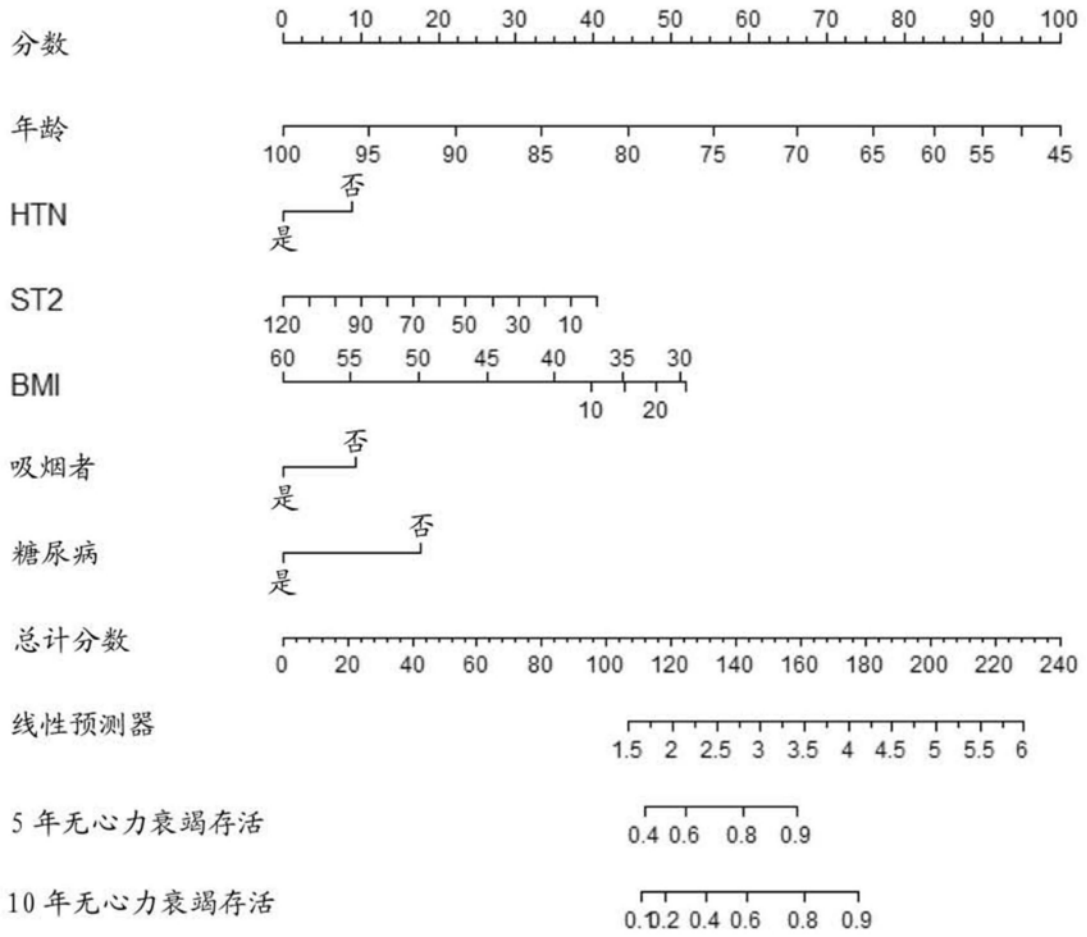


图11

6 参数模型的列线图  
 每个线性预测器单位的分数  
 预测器 27.127  
 每个分数的线性预测器单位  
 : 0.036864

糖尿病 分数  
 否 18  
 是 0

年龄 分数  
 45 100  
 50 95  
 55 90  
 60 84  
 65 76  
 70 66  
 75 55  
 80 44  
 85 33  
 90 22  
 95 11  
 100 0

HTN 分数  
 否 9  
 是 0

ST2 分数  
 0 40  
 10 37  
 20 34  
 30 30  
 40 27  
 50 24  
 60 20  
 70 17  
 80 13  
 90 10  
 100 7  
 110 3  
 120 0

BMI 分数  
 10 40  
 15 44  
 20 48  
 25 52  
 30 51  
 35 44  
 40 35  
 45 26  
 50 17  
 55 9  
 60 0

吸烟者 分数  
 否 9  
 是 0

总计分数 存活	5 年无 HF 存活
112	0.40
118	0.50
125	0.60
132	0.70
143	0.80
159	0.90
174	0.95

总计分数 存活	10 年无 HF 存活
111	0.10
118	0.20
125	0.30
131	0.40
137	0.50
143	0.60
151	0.70
161	0.80
178	0.90
193	0.95

图12

模型 3: 8 参数模型

表 1.3 初始模型 + NT-proBNP 的分析

参数存活模型: 维泊尔分布

psm(公式 = Surv(CHF\_YRS, CHF) ~ rcs(年龄, 3) + HTN + ST2 + CAD + rcs(BMI, 3) + rcs(NT-proBNP, 3) + 吸烟者 + 糖尿病, 数据 = 数据, 分布 = "维泊尔")

Obs	1757	LR chi2	262.72	R2	0.200
事件	190	d.f.	11	Dxy	0.613
sigma	0.7616	Pr(> chi2)	<0.0001	g	0.043
				gr	0.898

	系数	S.E.	Wald Z	Pr(> Z )
(截取)	6.2406	1.3482	4.63	<0.0001
年龄	-0.0170	0.0206	-0.82	0.4094
年龄	-0.0259	0.0205	-1.26	0.2066
HTN=是	-0.1301	0.1217	-1.07	0.2852
ST2	-0.0124	0.0040	-3.14	0.0017
CAD=是	-0.3111	0.1391	-2.24	0.0253
BMI	0.0217	0.0269	0.80	0.4209
BMI'	-0.0635	0.0300	-2.12	0.0341
NTproBNP	-0.0071	0.0020	-3.62	0.0003
NTproBNP'	0.0103	0.0033	3.15	0.0016
吸烟者=是	-0.3324	0.1191	-2.79	0.0052
糖尿病=是	-0.5867	0.1559	-3.76	0.0002
对数(量表)	-0.2723	0.0661	-4.12	<0.0001

沃尔德统计学

响应: Surv(CHF\_YRS, CHF)

因素	卡方	d.f.	P
年龄	37.26	2	<.0001
非线性	1.60	1	0.2066
HTN	1.14	1	0.2852
ST2	9.83	1	0.0017
CAD	5.00	1	0.0253
BMI	16.39	2	0.0003
非线性	4.49	1	0.0341
NTproBNP	43.63	2	<.0001
非线性	9.95	1	0.0016
吸烟者	7.79	1	0.0052
糖尿病	14.15	1	0.0002
总计非线性	16.13	3	0.0011
总计	166.70	11	<.0001

初始模型 + NT-proBNP 的 AIC

[1] 1840.9

初始模型 + NT-proBNP 的验证

	指数. 初始	训练	测试	乐观	指数. 校正	n
Dxy	0.6125	0.6207	0.6036	0.0171	0.5955	200
R2	0.2003	0.2091	0.1924	0.0167	0.1836	200
截取	0.0000	0.0000	0.1390	-0.1390	0.1390	200
斜率	1.0000	1.0000	0.9683	0.0317	0.9683	200
D	0.1260	0.1322	0.1206	0.0116	0.1144	200
U	-0.0010	-0.0010	-0.0043	0.0033	-0.0043	200
Q	0.1269	0.1332	0.1249	0.0083	0.1186	200
g	0.8980	0.9206	0.8832	0.0374	0.8606	200

图13

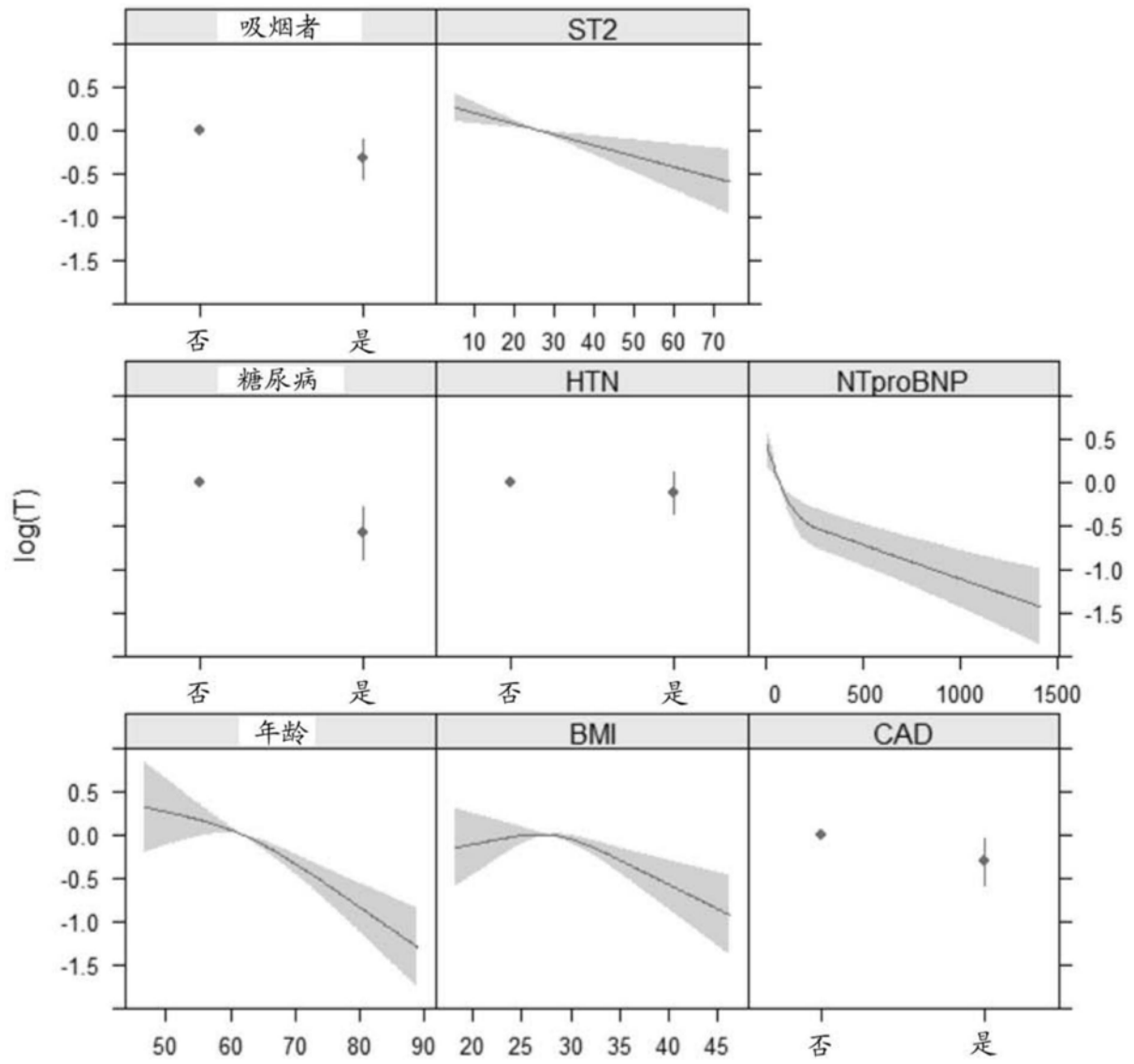


图14

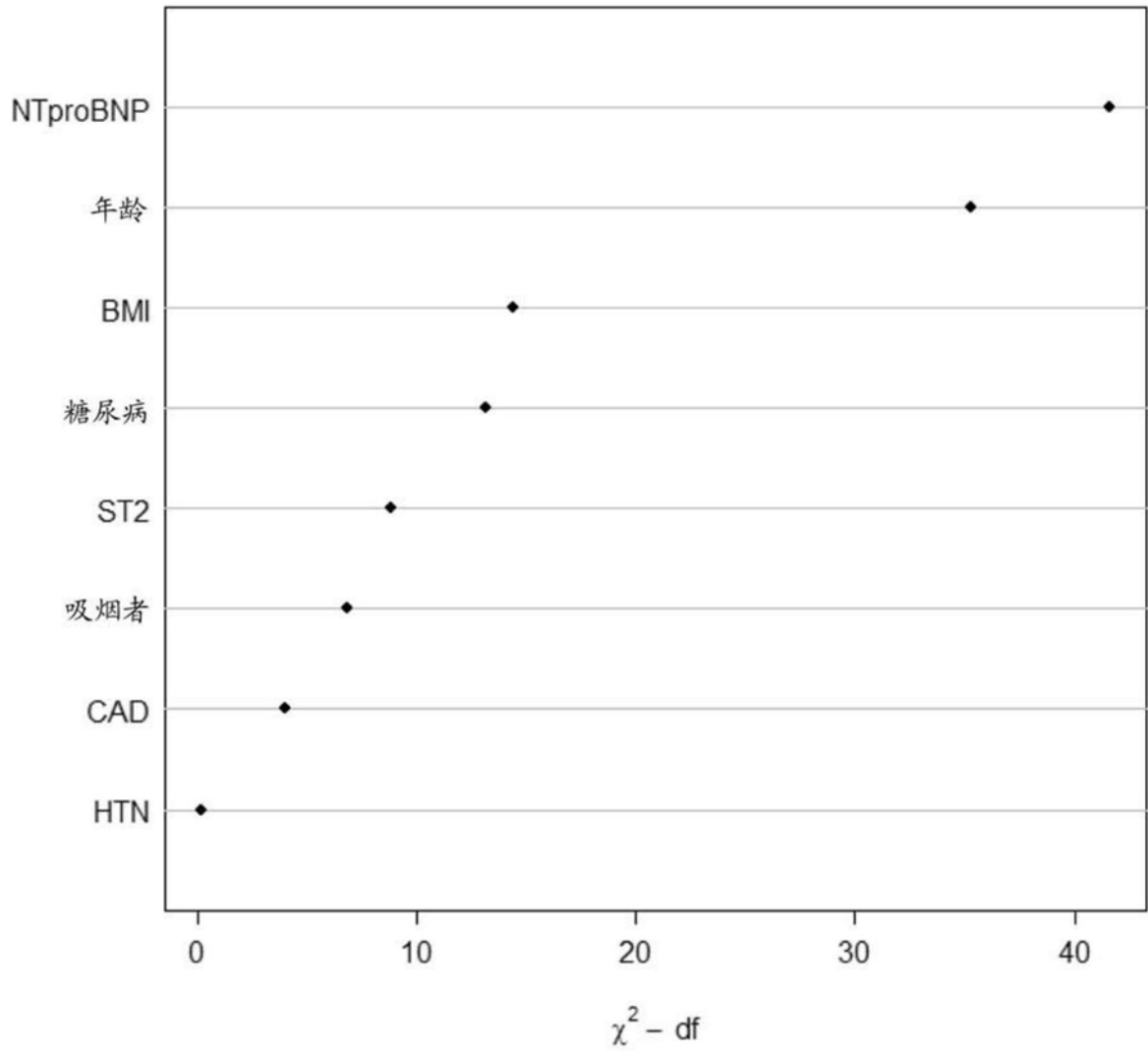


图15



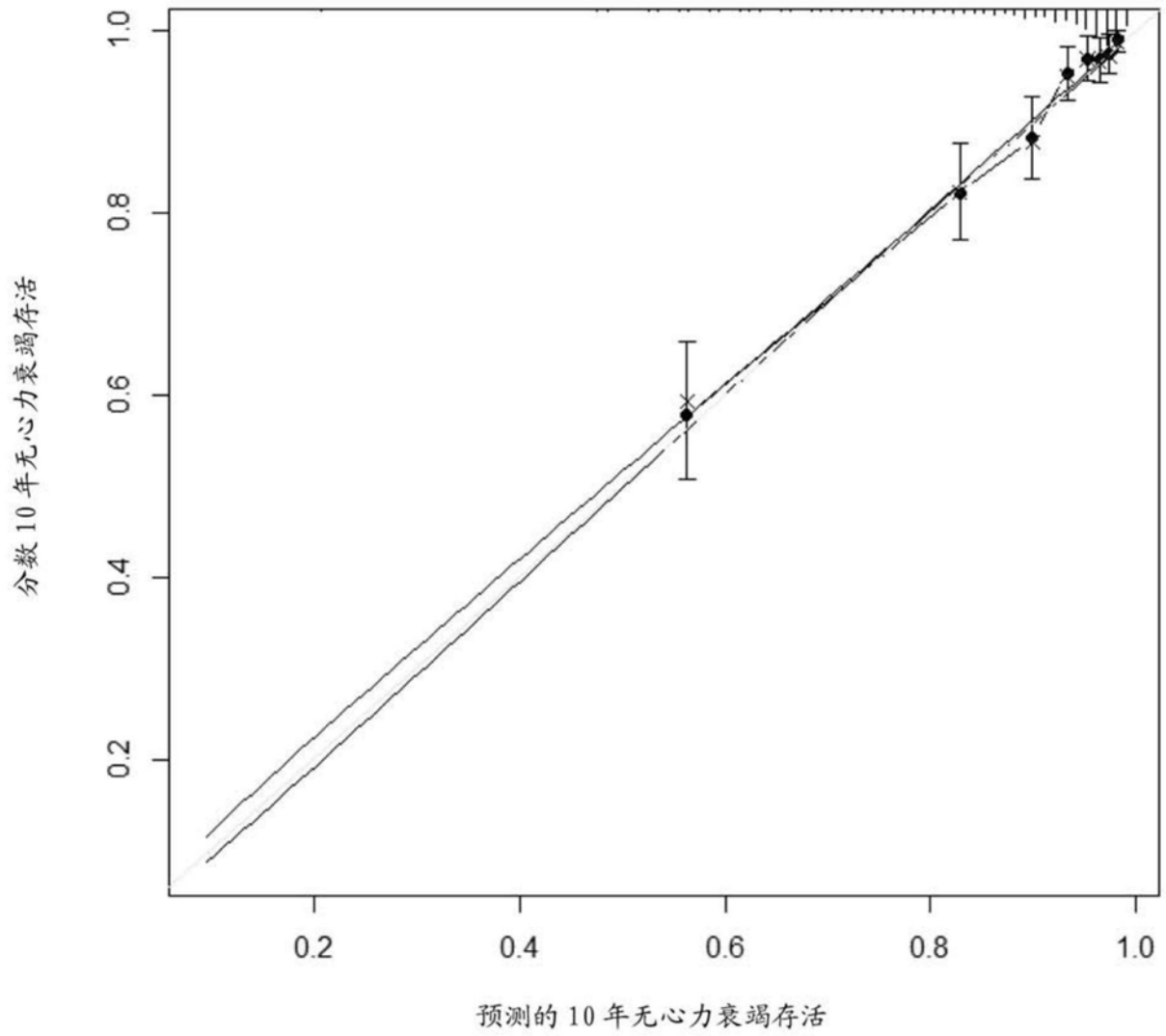


图16

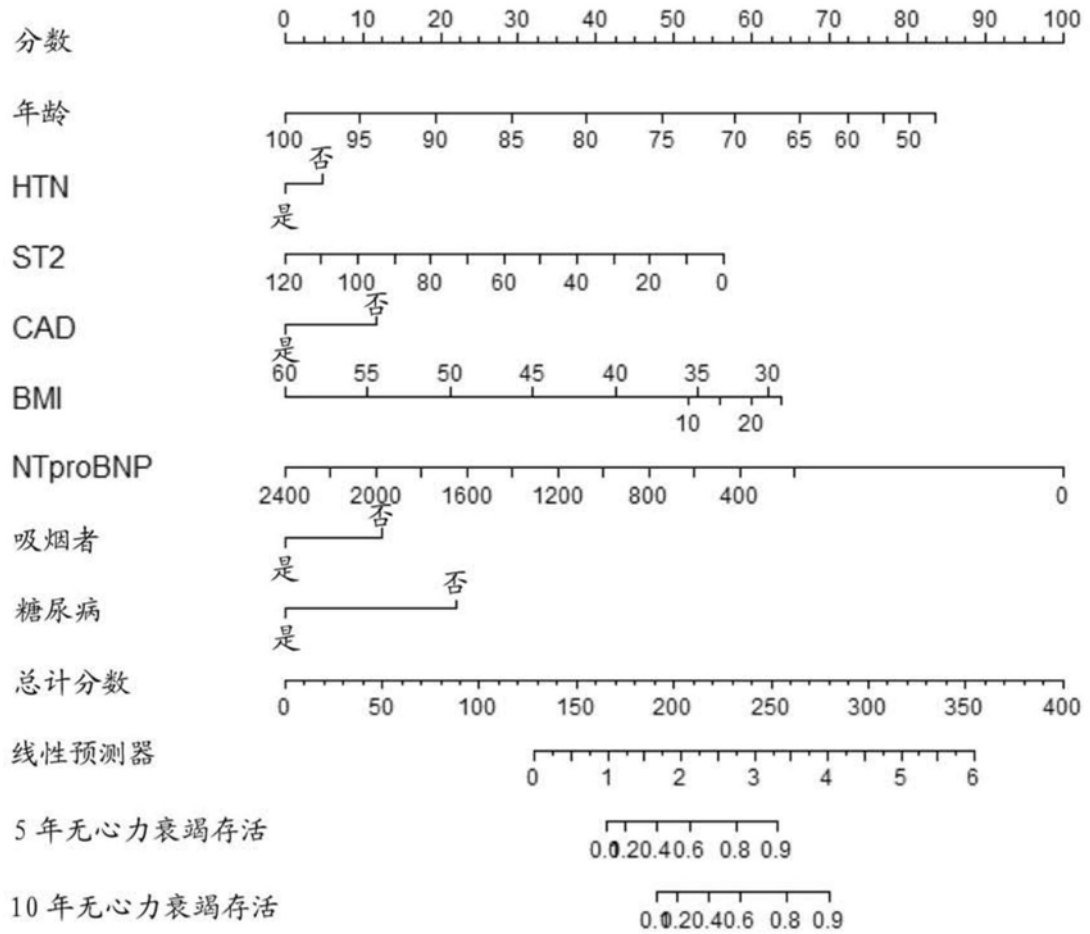


图17

8 参数模型的列线图

每个线性预测器单位的分数: 37.685

每个分数的线性预测器单位:  
0.026536

年龄	分数
45	84
50	80
55	77
60	72
65	66
70	58
75	49
80	39
85	29
90	19
95	10
100	0

HTN	分数
否	5
是	0

ST2	分数
0	56
10	52
20	47
30	42
40	38
50	33
60	28
70	23
80	19
90	14
100	9
110	5
120	0

CAD	分数
否	12
是	0

BMI	分数
10	52
15	56
20	60
25	64
30	62
35	53
40	42
45	32
50	21
55	11
60	0

NT-proBNP	分数
0	100
200	65
400	58
600	53
800	47
1000	41
1200	35
1400	29
1600	23
1800	18
2000	12
2200	6
2400	0

吸烟者	分数
否	13
是	0

糖尿病	分数
否	22
是	0

总计分数	5 年无 HF 存活
158	0.05
165	0.10
175	0.20
184	0.30
192	0.40
200	0.50
208	0.60
219	0.70
232	0.80
254	0.90
274	0.95

总计分数	10 年无 HF 存活
184	0.05
191	0.10
202	0.20
210	0.30
218	0.40
226	0.50
235	0.60
245	0.70
258	0.80
280	0.90
300	0.95

图18

模型 4:7 参数模型 (包括 NT-proBNP)

表 1.3 初始模型除去 CAD+ NT-proBNP 的分析

参数存活模型: 维泊尔分布

psm(公式 = Surv(CHF\_YRS, CHF) ~ rcs(年龄, 3) + HTN + ST2 + rcs(BMI, 3) + rcs(NT-proBNP, 3) + 吸烟者 + 糖尿病, 数据 = 数据, 分布 = "维泊尔")

			模型概率 比率测试		区分 指数
Obs	1757	LR chi2	257.86	R2	0.197
事件	190	d.f.	10	Dxy	0.605
sigma	0.7624	Pr(> chi2)	<0.0001	g	0.043
				gr	0.904

	系数	S.E.	Wald Z	Pr(> Z )
(截取)	6.6408	1.3474	4.93	<0.0001
年龄	-0.0224	0.0206	-1.09	0.2756
年龄'	-0.0211	0.0204	-1.03	0.3013
HTN=是	-0.1458	0.1217	-1.20	0.2309
ST2	-0.0122	0.0040	-3.08	0.0021
BMI	0.0188	0.0270	0.70	0.4856
BMI'	-0.0590	0.0300	-1.97	0.0492
NTproBNP	-0.0075	0.0019	-3.85	0.0001
NTproBNP'	0.0109	0.0033	3.35	0.0008
吸烟者 = 是	-0.3822	0.1176	-3.25	0.0011
糖尿病 = 是	-0.6353	0.1543	-4.12	<0.0001
对数(量表)	-0.2713	0.0662	-4.10	<0.0001

沃尔德 (Wald) 统计学

响应: Surv(CHF\_YRS, CHF)

因素	卡方	d.f.	P
年龄	38.54	2	<.0001
非线性	1.07	1	0.3013
HTN	1.44	1	0.2309
ST2	9.48	1	0.0021
BMI	15.16	2	0.0005
非线性	3.87	1	0.0492
NTproBNP	48.19	2	<.0001
非线性	11.25	1	0.0008
吸烟者	10.57	1	0.0011
糖尿病	16.94	1	<.0001
总计非线性	16.37	3	0.0010
总计	165.55	10	<.0001

初始模型除去 CAD + NT-proBNP 的 AIC

[1] 1843.8

初始模型除去 CAD+ NT-proBNP 的验证

	指数. 初始	训练	测试	乐观	指数. 校正	n
Dxy	0.6047	0.6123	0.5969	0.0155	0.5892	200
R2	0.1968	0.2047	0.1897	0.0150	0.1818	200
截取	0.0000	0.0000	0.1264	-0.1264	0.1264	200
斜率	1.0000	1.0000	0.9715	0.0285	0.9715	200
D	0.1236	0.1292	0.1188	0.0104	0.1132	200
U	-0.0010	-0.0010	-0.0042	0.0032	-0.0042	200
Q	0.1246	0.1302	0.1230	0.0072	0.1174	200
g	0.9043	0.9259	0.8917	0.0342	0.8701	200

图19

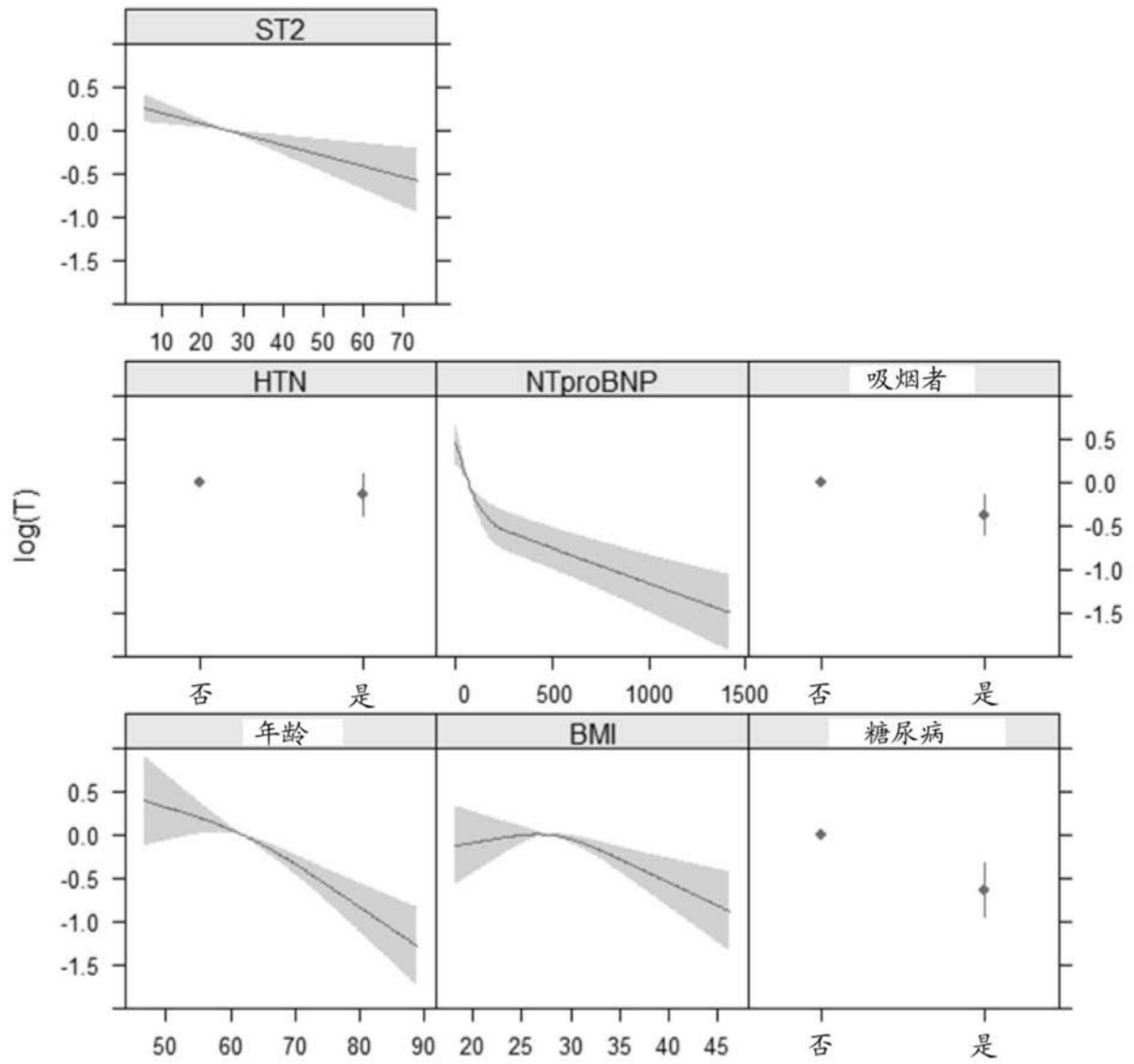


图20

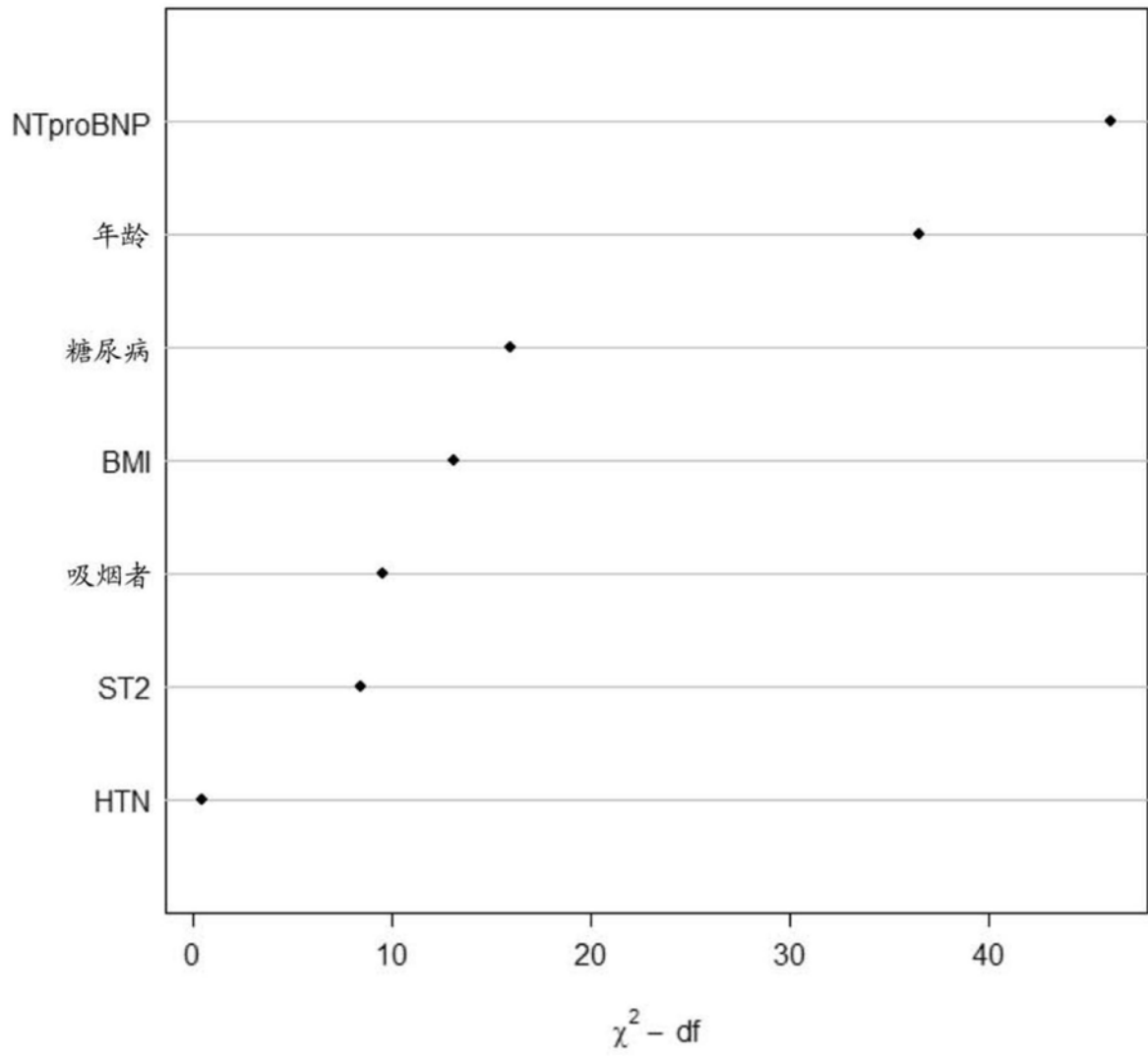


图21

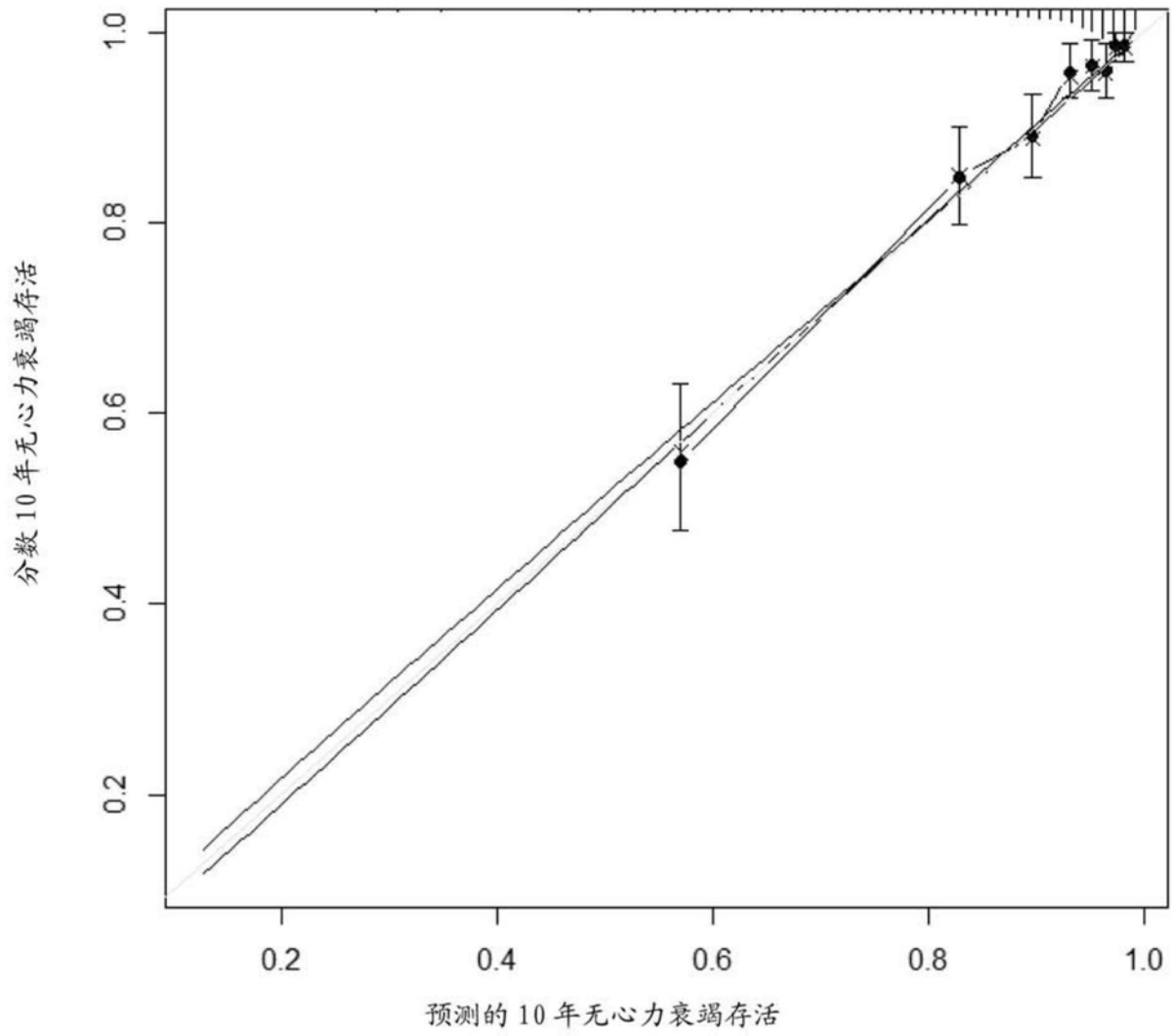


图22

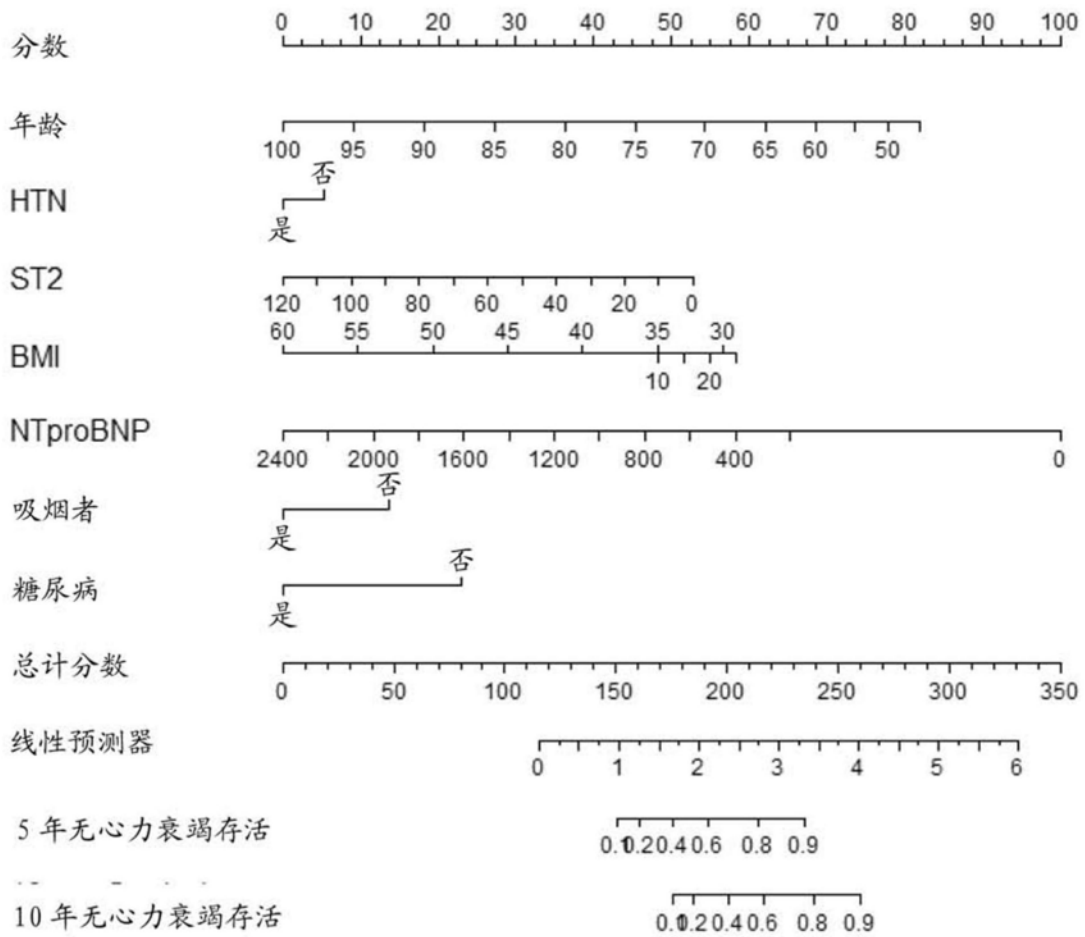


图23



初始模型除去 CAD + NT-proBNP 的列线图

每个线性预测器单位的分数：35.988  
 每个分数的线性预测器单位：  
 0.027787

年龄分数

45 82  
 50 78  
 55 74  
 60 69  
 65 62  
 70 54  
 75 45  
 80 36  
 85 27  
 90 18  
 95 9  
 100 0

HTN 分数

否 5  
 是 0

ST2 分数

0 53  
 10 48  
 20 44  
 30 40  
 40 35  
 50 31  
 60 26  
 70 22  
 80 18  
 90 13  
 100 9  
 110 4  
 120 0

BMI 分数

10 48  
 15 52  
 20 55  
 25 58  
 30 57  
 35 48  
 40 39  
 45 29  
 50 19  
 55 10  
 60 0

NT-proBNP 分数

0 100  
 200 65  
 400 58  
 600 52  
 800 47  
 1000 41  
 1200 35  
 1400 29  
 1600 23  
 1800 17  
 2000 12  
 2200 6  
 2400 0

吸烟者分数

否 14  
 是 0

糖尿病 分数

否 23  
 是 0

总计分数

143  
 150  
 160  
 168  
 176  
 183  
 192  
 202  
 215  
 235  
 255

5 年无 HF 存活

0.05  
 0.10  
 0.20  
 0.30  
 0.40  
 0.50  
 0.60  
 0.70  
 0.80  
 0.90  
 0.95

总计分数

168  
 175  
 185  
 193  
 201  
 208  
 217  
 227  
 239  
 260  
 280

10 年无 HF 存活

0.05  
 0.10  
 0.20  
 0.30  
 0.40  
 0.50  
 0.60  
 0.70  
 0.80  
 0.90  
 0.95

图24

模型比较

模型	K	年龄	HTN	ST2	CAD	BMI	吸烟	糖尿病	NT-proBNP	模型拟合 (AIC)	Sommer 的 DXY (乐观校正)	R2 (乐观校正)	自展 AUC (中值 [IQR])
1	7	X	X	X	X	X	X	X		1880.7	0.5641	0.1545	0.767 [0.750-0.785]
2	6	X	X	X	X	X	X	X		1888.8	0.5546	0.1488	0.763 [0.748-0.779]
<b>3</b>	<b>8</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>1840.9</b>	<b>0.5955</b>	<b>0.1836</b>	<b>0.783 [0.763-0.799]</b>
4	7	X	X	X	X	X	X	X	X	1843.8	0.5892	0.1818	0.781 [0.762-0.797]

图25

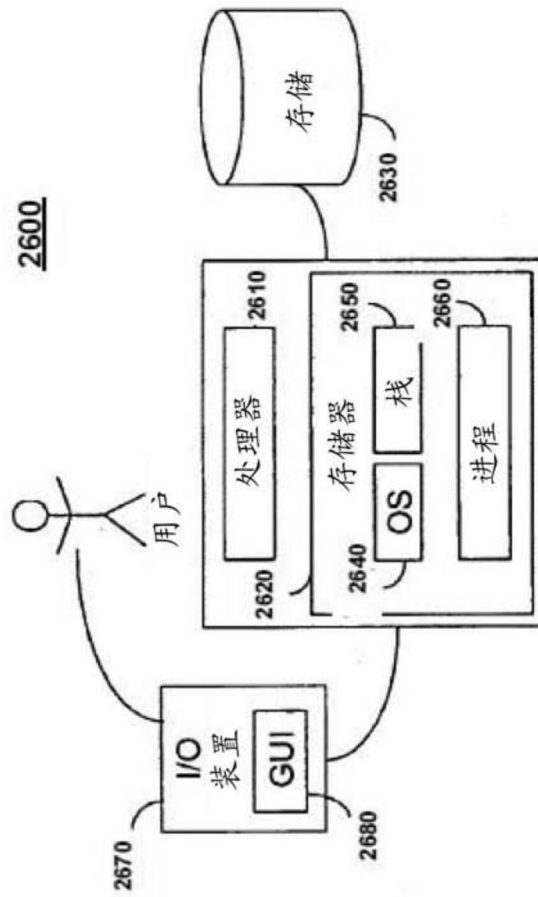


图26A

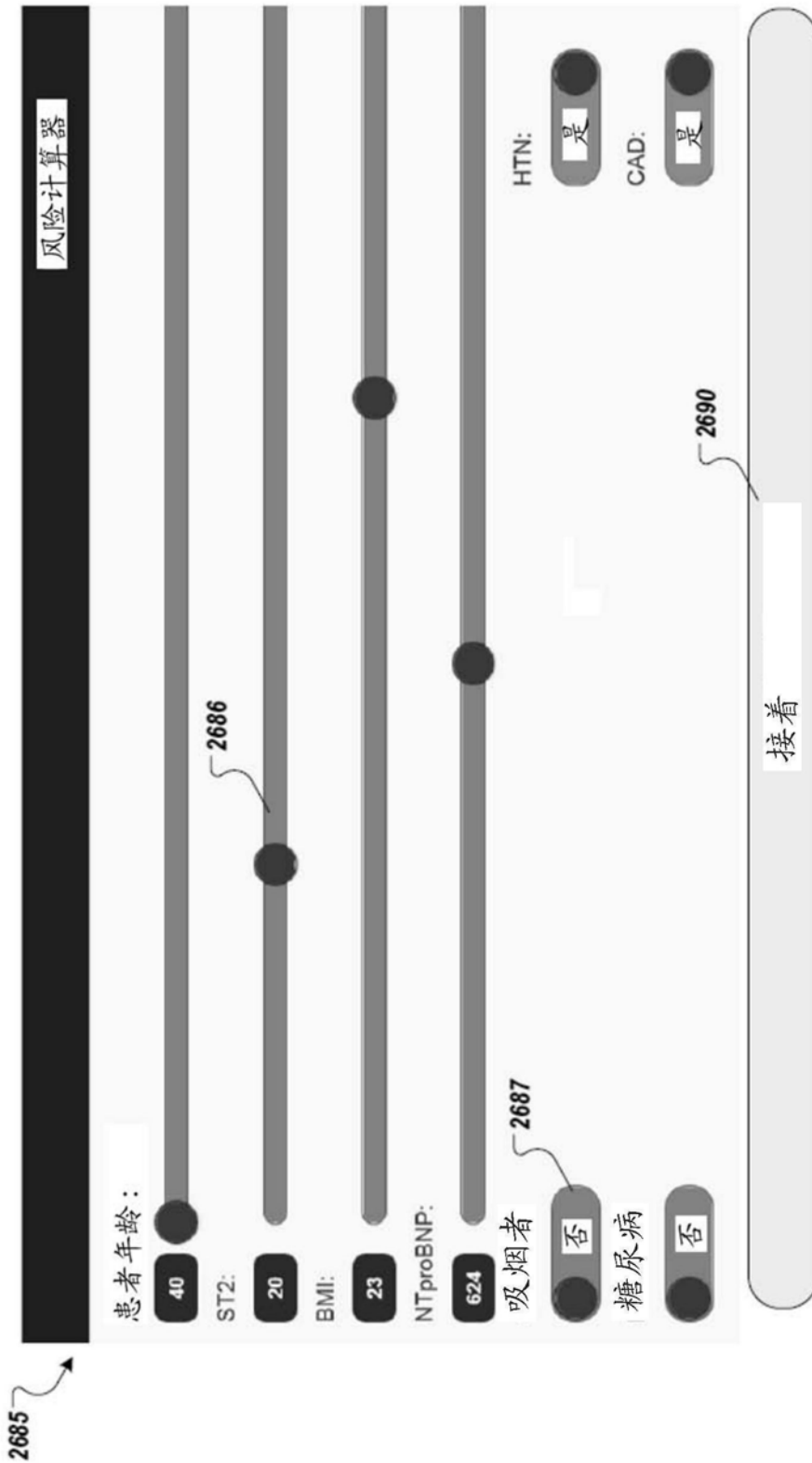


图26B

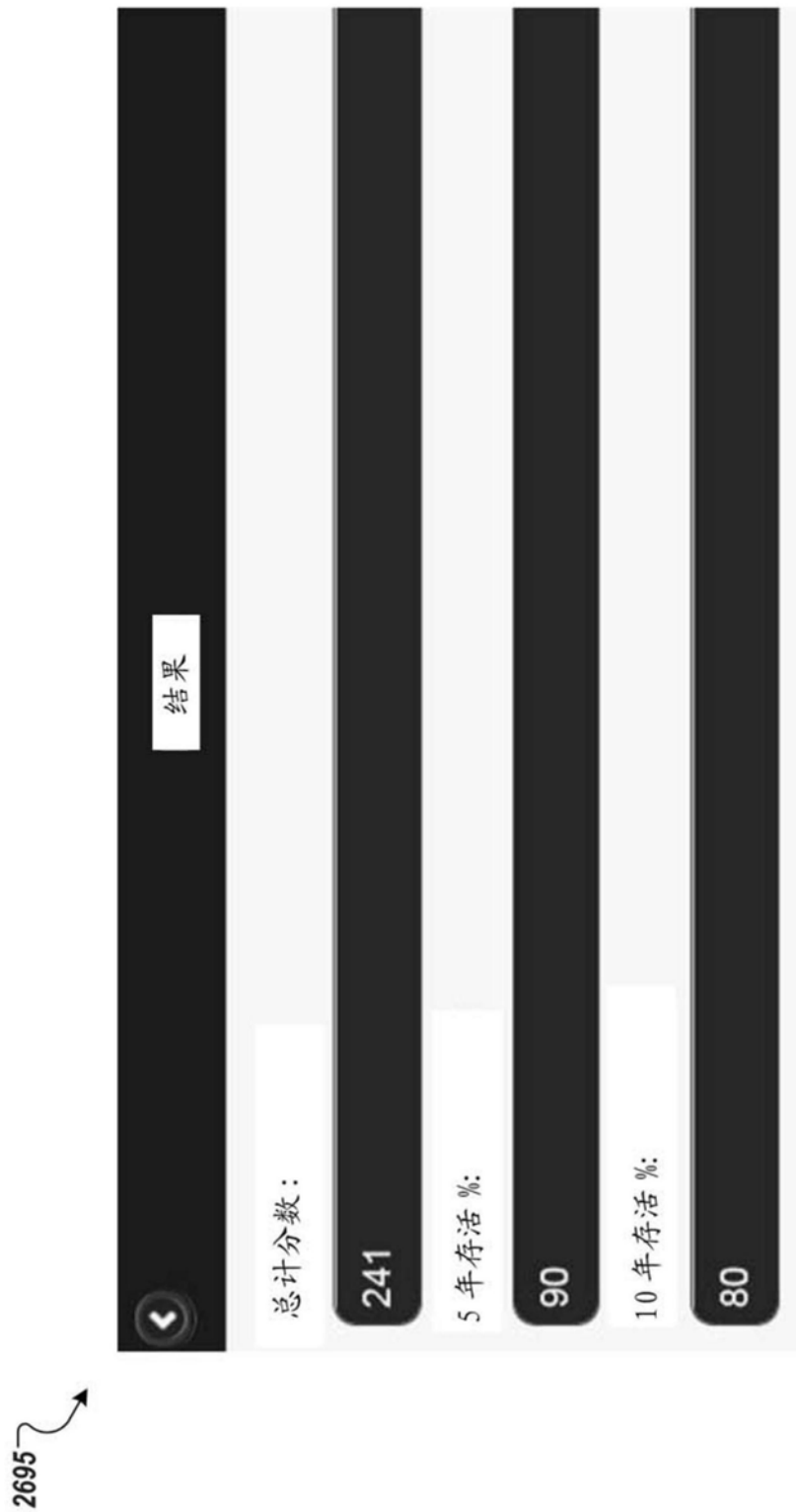


图26C

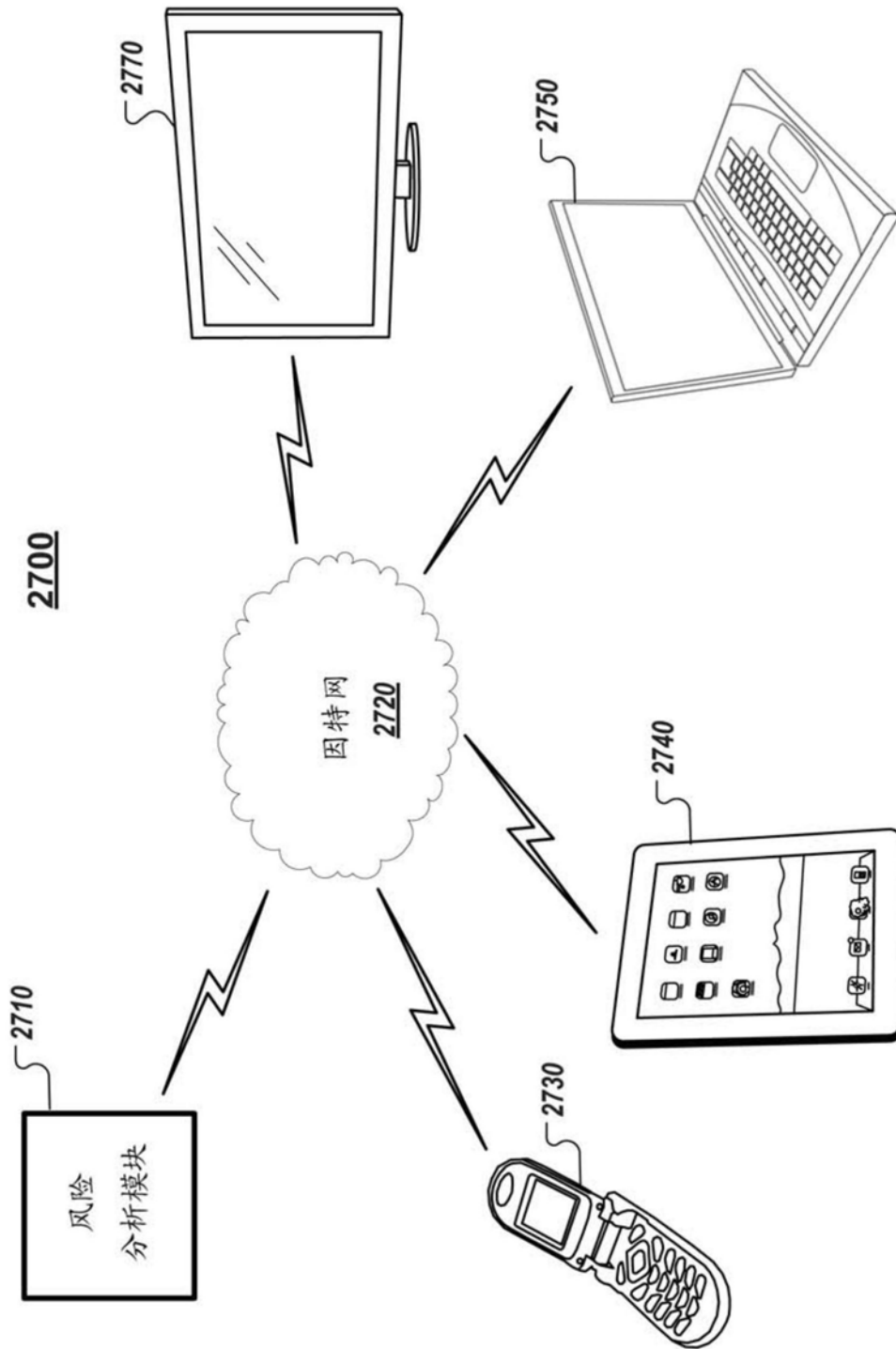


图27

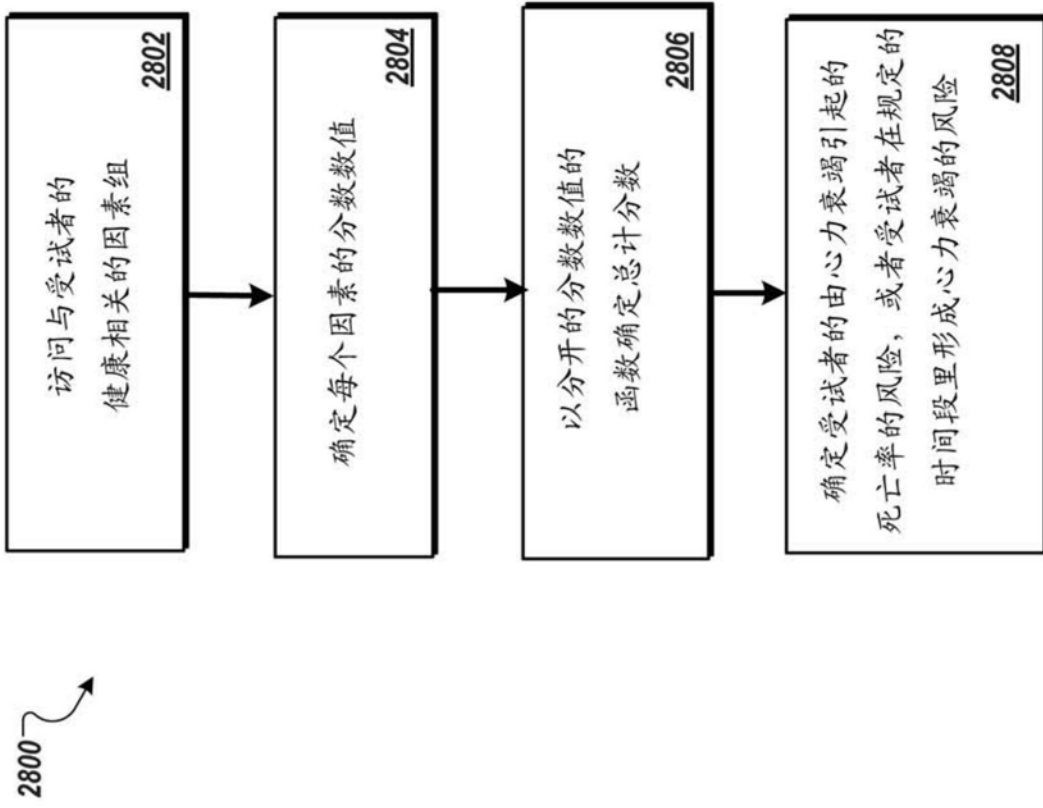


图28

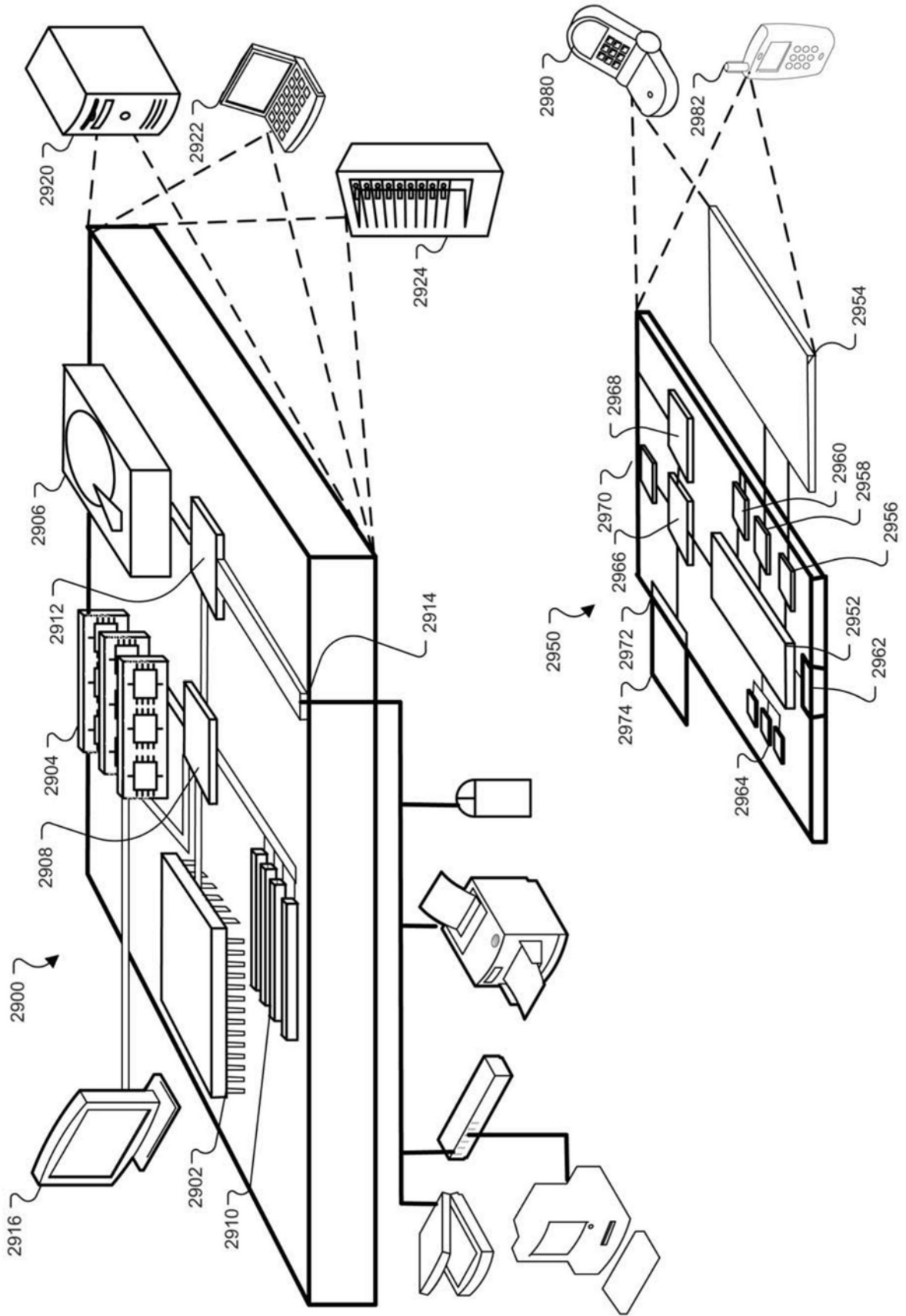


图29