



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109061132 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201810565955.X

(22)申请日 2014.02.26

(30)优先权数据

13/836,256 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据

201480012817.9 2014.02.26

(71)申请人 沃拉克有限公司

地址 芬兰图尔库

(72)发明人 P·胡尔斯凯宁 T·科尔皮迈基

H·库鲁 M·赛拉宁

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 刘锋

(51)Int.Cl.

G01N 33/532(2006.01)

权利要求书4页 说明书14页 附图9页

(54)发明名称

用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法,所述方法包括测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括至少sTNFR1中的;对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和响应于所述鉴别,确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

1. 一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病GDM风险的方法,所述方法包含:  
测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;  
通过计算装置的处理器对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和  
响应于所述鉴别,通过所述处理器确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述怀孕个体先前尚未被诊断患有糖尿病。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述差异包含阈值差异和百分比差异中的至少一者。
4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述预测部分地基于所述怀孕个体的至少一种母体历史因素。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述至少一种母体历史因素包含孕龄、重量、BMI、家族史状态、人种和吸烟状态中的一者。
6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含PAI-2,并且所述鉴别步骤包含通过所述计算装置的所述处理器鉴别所测量的PAI-2水平与预定对照PAI-2水平的差异是否至少是对应阈值量。
7. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含PAI-2,并且所述鉴别步骤包含通过所述计算装置的所述处理器鉴别至少部分地基于所测量的PAI-2水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。
8. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述鉴别步骤包含通过所述计算装置的所述处理器鉴别所测量的sTNFR1水平与预定对照sTNFR1水平的差异是否至少是对应阈值量。
9. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述鉴别步骤包含通过所述计算装置的所述处理器鉴别至少部分地基于所测量的sTNFR1水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。
10. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含PAI-2,并且所述鉴别步骤包含:通过所述计算装置的所述处理器鉴别(i)到(iii)中的至少一者:
  - (i) 所测量的PAI-2水平与预定对照PAI-2水平的差异是否至少是对应阈值量;
  - (ii) 所测量的sTNFR1水平与预定对照sTNFR1水平的差异是否至少是对应阈值量;和
  - (iii) 基于至少所述所测量的PAI-2水平和所述sTNFR1水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。
11. 根据权利要求1或2所述的方法,其中确定所述预测包含计算风险评估得分。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述风险评估得分包含比例风险值。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中所述风险评估得分包含按等级分配的数值风险得分。
14. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物标记的第二生物化学标记是PAI-2,并且所述预测至少部分地基于鉴别出PAI-2水平与相应对照水平相比反映统计显著的减少而呈阳性。

15. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述预测至少部分地基于鉴别出sTNFR1水平与相应对照水平相比反映统计显著的增加而呈阳性。

16. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在获得所述血液样本时,所述怀孕个体处于怀孕的妊娠早期阶段内。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述妊娠早期阶段在受孕后42天到受孕后97天范围内。

18. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述血液样本包含血浆样本和血清样本中的一者。

19. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含进行免疫分析。

20. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含应用质谱分析。

21. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含测定每一种相应生物化学标记的浓度。

22. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含测定每一种相应生物化学标记的量。

23. 一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病GDM风险的系统,其包含:

活体外诊断试剂盒,所述试剂盒包含用于测试从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记的测试仪器,其中所述一或多种生物化学标记包含至少sTNFR1;和

其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器:

检索一或多种生物标记水平,其中所述一或多种生物标记水平中的每一种生物标记水平对应于使用所述活体外诊断试剂盒测试的生物化学标记,并且其中所检索的一或多种生物标记水平包含至少sTNFR1的生物标记水平,和

计算对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

24. 根据权利要求23所述的系统,其中所述指令使所述处理器在计算所述风险评估得分之前存取所述怀孕个体的至少一种母体历史因素。

25. 根据权利要求24所述的系统,其中存取所述怀孕个体的所述至少一种母体历史因素包含使显示装置呈现图形用户接口,其中所述图形用户接口包含一或多个用于提交关于所述怀孕个体的母体历史因素信息的输入栏。

26. 根据权利要求24或25所述的系统,其中存取所述怀孕个体的所述至少一种母体历史因素包含从电子医学记录中导入所述至少一种母体历史因素。

27. 根据权利要求23到25中任一权利要求所述的系统,其中所述指令使所述处理器在计算所述风险评估得分之后使显示装置呈现所述风险评估得分。

28. 根据权利要求27所述的系统,其中使之呈现所述风险评估得分包含使之呈现风险评估信息。

29. 根据权利要求23到25中任一权利要求所述的系统,其中所述测试仪器包含抗PAI-2抗体和抗sTNFR1抗体中的至少一者。

30. 根据权利要求23到25中任一权利要求所述的系统,其中所述测试仪器包含分析缓冲液、经涂布的板、跟踪器和校准器中的一或多个者。

31. 一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病GDM风险的方法,所述方法包含:

测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;和

通过计算装置的处理器的处理器计算对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含应用质谱分析。

33. 根据权利要求31或32所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包含进行免疫分析。

34. 根据权利要求31或32所述的方法,其中计算所述风险评估得分包含对所述生物标记水平与基于一或多种母体人口统计学值的所述对应预定对照水平的比较进行正规化。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中对所述比较进行正规化包含应用平均值倍数统计分析。

36. 根据权利要求31或32所述的方法,其中计算所述风险评估得分包含对所述生物标记水平与基于一或多种母体生物物理学特质的所述对应预定对照水平的比较进行正规化。

37. 一种其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器:

存取一或多种生物标记的测量值,其中

所述测量值通过测试从怀孕个体获得的血液样本中的生物化学标记水平来获得,并且所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;和

计算对应于所述怀孕个体患有或出现妊娠期糖尿病GDM的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

38. 一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病(GDM)风险的系统,其包含:

活体外诊断试剂盒,所述试剂盒包含用于测试从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记的测试仪器,其中所述一或多种生物化学标记包含至少sTNFR1;和

其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器:

检索一或多种生物标记水平,其中所述一或多种生物标记水平中的每一种生物标记水平对应于使用所述活体外诊断试剂盒测试的生物化学标记,并且其中所检索的一或多种生物标记水平包含至少sTNFR1的生物标记水平,和

对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和

响应于所述鉴别,确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

39. 一种其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器:

存取一或多种生物标记的测量值,其中

所述测量值通过测试从怀孕个体获得的血液样本中的生物化学标记水平来获得,并且所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;

对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和

响应于所述鉴别,确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

40. 一种用于预测个体中2型糖尿病风险的方法,所述方法包含:

测量从所述个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;和

通过计算装置的处理器的处理器计算对应于所述个体患有或出现2型糖尿病的风险的相对风险的评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

41. 一种用于预测个体中2型糖尿病风险的方法,所述方法包含:

测量从所述个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少sTNFR1;

通过计算装置的处理器的处理器对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和

响应于所述鉴别,通过所述处理器确定对应于所述个体患有或出现2型糖尿病的风险的预测。

42. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含PAI-2。

43. 根据权利要求23所述的系统,其中:

所述一或多种所测量的生物化学标记包含PAI-2,并且

所检索的一或多种生物标记水平包含PAI-2每一者的生物标记水平。

44. 根据权利要求31所述的方法,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包含至少PAI-2。

45. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包括进行免疫分析,所述免疫分析是选自酶免疫分析(EIA)、毛细管电泳免疫分析(CEIA)、放射免疫分析(RIA)、免疫放射分析(IRMA)、荧光偏振免疫分析(FPIA)、解离增强型镧系荧光免疫分析(DELFIA)和化学发光分析(CL)组成的群组。

46. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包括进行免疫分析,其中所述免疫分析是酶免疫分析,所述酶免疫分析选自酶倍增免疫分析技术(EMIT)、酶联免疫吸附分析(ELISA)、IgM抗体捕获ELISA(MAC ELISA)和微粒酶免疫分析(MEIA)组成的群组。

47. 根据权利要求1或2所述的方法,其中测量所述一或多种生物化学标记包括应用质谱分析,其中所述质谱分析选自相对定量质谱或绝对定量质谱。

48. 根据权利要求31所述的方法,其中所述生物样本选自血液、纯化的血液制品、尿液、羊膜液、绒毛膜绒毛活检、胎盘活检和子宫颈阴道液组成的群组。

## 用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法

[0001] 本申请是申请日为2014年2月26日,申请号为201480012817.9,发明名称为“用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请主张2013年3月15日提交的名称为“用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法(System and Method for Determining Risk of Diabetes Based on Biochemical Marker Analysis)”的美国申请第13/836,256号的权益和优先权,其内容由此以全文引用的方式并入。

### 技术领域

[0004] 本申请涉及用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法。

### 背景技术

[0005] 妊娠期糖尿病(GDM)影响大约5%-12%的孕妇。在不进行治疗的情况下,GDM的影响对母体和孩子两者都可能是重度的。患有GDM的母亲在怀孕期间对先兆子痫更敏感并且在怀孕之后出现2型糖尿病,并且儿童具有增加的出生重量较高、分娩并发症、出生时低血糖或黄疸的风险以及更大的出现2型糖尿病和肥胖的可能性。如果较早诊断,那么GDM能够得到治疗;然而,因为GDM外在可能无症状,所以其常常无法检测,直到在怀孕的妊娠中期或晚期开始之后进行传统测试(例如血糖水平)为止。需要用于在怀孕期间预测出现GDM的风险的测试、系统和方法。

### 发明内容

[0006] 本发明是针对适用于确定怀孕个体将出现妊娠期糖尿病(GDM)的风险的方法、设备、医学概况和试剂盒。如所描述的,此风险可以基于存在于从怀孕个体取得的生物样本中的生物化学标记纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2(PAI-2)和可溶性肿瘤坏死因子受体1(sTNFR1)中一或多者的量来确定。当根据本文所描述的方法确定GDM风险时,也可以使用额外生物化学标记、生物物理学标记、母体历史参数、母体人口统计学参数和/或母体生物物理学测量值。

[0007] 本文还描述适用于确定个体患有或将出现2型糖尿病的风险的方法、设备、医学概况和试剂盒。如所描述的,此风险可以基于存在于从个体取得的生物样本中的生物化学标记PAI-2和sTNFR1中一或多者的量来确定。当根据本文所描述的方法确定2型糖尿病风险时,也可以使用额外生物化学标记、生物物理学标记、患者历史参数、患者人口统计学参数和/或患者生物物理学测量值。

[0008] 在一方面,本发明涉及一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病(GDM)风险的方法,所述方法包括测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;通过计算装置的处理对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别

在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异；和响应于所述鉴别，通过所述处理器确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

[0009] 在一些实施例中，所述怀孕个体先前尚未被诊断为糖尿病。所述差异可以包括阈值差异和百分比差异中的至少一者。所述预测可以部分地基于所述怀孕个体的至少一种母体历史因素。所述至少一种母体历史因素可以包括孕龄、重量、BMI、家族史状态、人种和吸烟状态中的一者。

[0010] 在一些实施例中，所述一或多种所测量的生物标记包括PAI-2，并且所述鉴别步骤包括通过所述计算装置的所述处理器鉴别所测量的PAI-2水平与预定对照PAI-2水平的差异是否至少是对应阈值量。所述一或多种所测量的生物标记可以包括PAI-2，并且所述鉴别步骤可以包括通过所述计算装置的所述处理器鉴别至少部分地基于所测量的PAI-2水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。

[0011] 在一些实施例中，所述一或多种所测量的生物标记包括sTNFR1，并且所述鉴别步骤包括通过所述计算装置的所述处理器鉴别所测量的sTNFR1水平与预定对照sTNFR1水平的差异是否至少是对应阈值量。所述一或多种所测量的生物标记可以包括sTNFR1，并且所述鉴别步骤可以包括通过所述计算装置的所述处理器鉴别至少部分地基于所测量的sTNFR1水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。

[0012] 在一些实施例中，所述一或多种所测量的生物标记包括PAI-2和sTNFR1，并且所述鉴别步骤包括通过所述计算装置的所述处理器鉴别(i)到(iii)中的至少一者：(i)所测量的PAI-2水平与预定对照PAI-2水平的差异是否至少是对应阈值量，(ii)所测量的sTNFR1水平与预定对照sTNFR1水平的差异是否至少是对应阈值量，和(iii)基于至少所述所测量的PAI-2水平和所述sTNFR1水平的得分是否指示所述怀孕个体患有或出现GDM的风险。

[0013] 在一些实施例中，确定所述预测包括计算风险评估得分。所述风险评估得分可以包括比例风险值。所述风险评估得分可以包括按等级分配的数值风险得分。

[0014] 在一些实施例中，所述一或多种所测量的生物标记的第一生物标记是PAI-2，并且所述预测至少部分地基于鉴别出PAI-2水平与相应对照水平相比反映统计显著的减少而呈阳性。在一些实施例中，所述一或多种所测量的生物标记的第一生物标记是sTNFR1，并且所述预测可以至少部分地基于鉴别出sTNFR1水平与相应对照水平相比反映统计显著的增加而呈阳性。

[0015] 在一些实施例中，在获得血液样本时，所述怀孕个体处于怀孕的妊娠早期阶段内。所述妊娠早期阶段可以在受孕后42天到受孕后97天范围内。所述血液样本可以包括血浆样本和血清样本中的一者。测量所述一或多种生物化学标记可以包括进行免疫分析。测量所述一或多种生物化学标记可以包括应用质谱分析。测量所述一或多种生物化学标记可以包括测定每一种相应生物化学标记的浓度。测量所述一或多种生物化学标记可以包括测定每一种相应生物化学标记的量。

[0016] 在一方面，本发明涉及一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病(GDM)风险的系统，其包括活体外诊断试剂盒，所述试剂盒包括用于测试从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记的测试仪器，其中所述一或多种生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者。所述系统可以包括其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体，其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器检索一或多种生物标记水平，其中所述一或多种生物

标记水平中的每一种生物标记水平对应于使用所述活体外诊断试剂盒测试的生物化学标记,并且其中所检索的一或多种生物标记水平包括PAI-2和sTNFR1中至少一者的生物标记水平。所述在执行时可以使所述处理器计算对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

[0017] 在一些实施例中,所述指令使所述处理器在计算所述风险评估得分之前存取所述怀孕个体的至少一种母体历史因素。存取所述怀孕个体的所述至少一种母体历史因素可以包括使显示装置呈现图形用户接口,其中所述图形用户接口包括一或多个用于提交关于所述怀孕个体的母体历史因素信息的输入栏。存取所述怀孕个体的所述至少一种母体历史因素可以包括从电子医学记录中导入所述至少一种母体历史因素。

[0018] 在一些实施例中,所述指令使所述处理器在计算所述风险评估得分之后使显示装置呈现所述风险评估得分。使之呈现所述风险评估得分可以包括使之呈现风险评估信息。所述测试仪器可以包括抗PAI-2抗体和抗sTNFR1抗体中的至少一者。所述测试仪器可以包括分析缓冲液、经涂布的板、跟踪器和校准器中的一或多个者。

[0019] 在一方面,本发明涉及一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病(GDM)风险的方法,所述方法包括测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;和通过处理器计算对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

[0020] 在一些实施例中,测量所述一或多种生物化学标记包括应用质谱分析。测量所述一或多种生物化学标记可以包括进行免疫分析。计算所述风险评估得分可以包括对所述生物标记水平与基于一或多种母体人口统计学值的所述对应预定对照水平的比较进行标准化。对所述比较进行标准化可以包括应用平均值倍数统计分析。计算所述风险评估得分可以包括对所述生物标记水平与基于一或多种母体生物物理学特质的所述对应预定对照水平的比较进行标准化。

[0021] 在一方面,本发明涉及一种其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器存取一或多种生物标记的测量值,其中所述测量值通过测试从怀孕个体获得的血液样本中的生物化学标记水平来获得,并且所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者,和计算对应于所述怀孕个体患有或出现妊娠期糖尿病(GDM)的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

[0022] 在一方面,本发明涉及一种用于预测怀孕个体中妊娠期糖尿病(GDM)风险的系统,其包括活体外诊断试剂盒,所述试剂盒包括用于测试从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记的测试仪器,其中所述一或多种生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;和其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器检索一或多种生物标记水平,其中所述一或多种生物标记水平中的每一种生物标记水平对应于使用所述活体外诊断试剂盒测试的生物化学标记,并且其中所检索的一或多种生物标记水平包括PAI-2和sTNFR1中至少一者的生物标记水平,和对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照

水平之间的差异,和响应于所述鉴别,确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

[0023] 在一方面,本发明涉及一种其上存储有指令的非暂时性计算机可读媒体,其中所述指令在由处理器执行时使所述处理器存取一或多种生物标记的测量值,其中所述测量值通过测试从怀孕个体获得的血液样本中的生物化学标记水平来获得,并且所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和响应于所述鉴别,确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。

[0024] 在一方面,本发明涉及一种用于预测个体中2型糖尿病风险的方法,所述方法包括测量从所述个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;和通过计算装置的处理器计算对应于所述个体患有或出现2型糖尿病的相对风险的风险评估得分,其中所述风险评估得分部分地基于所述生物标记水平与对应预定对照水平的比较。

[0025] 在一方面,本发明涉及一种用于预测个体中2型糖尿病风险的方法,所述方法包括测量从所述个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平,其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者;通过计算装置的处理器对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异;和响应于所述鉴别,通过所述处理器确定对应于所述个体患有或出现2型糖尿病的相对风险的预测。

## 附图说明

[0026] 通过参考结合附图进行的以下描述,本发明的前述和其它目的、方面、特征和优点将变得更显而易见并且更好理解,在附图中:

[0027] 图1是在两个怀孕结果组中PAI-2中值倍数(multiple of the median, MoM)的盒须曲线图(box-whisker plot):对照组和妊娠期糖尿病;

[0028] 图2是用于使用PAI-2生物化学标记预测妊娠期糖尿病的受试者操作特征(ROC)曲线;

[0029] 图3是用于使用sTNFR1生物化学标记预测妊娠期糖尿病的受试者操作特征(ROC)曲线;

[0030] 图4A到4D是受试者操作特征(ROC)曲线,其表明在妊娠期糖尿病的预测中PAI-2生物化学标记、sTNFR1生物化学标记和基于人口统计学的对所述PAI-2和sTNFR1生物化学标记中一或两者的评估的各种组合;

[0031] 图5是用于确定对应于怀孕个体患有或出现妊娠期糖尿病的相对风险的预测的实例方法流程图;并且

[0032] 图6是计算装置和移动计算装置的框图。

[0033] 本发明的特征和优点将从以下在结合图式时所阐述的详细描述而变得更显而易见,其中相似参考标号始终标识对应要素。在图式中,相似参考标号通常指示相同、功能上类似和/或结构上类似的要素。

## 具体实施方式

[0034] 在一些实施方案中,本发明可以是针对适用于确定怀孕个体将出现妊娠期糖尿病(GDM)的风险的方法、设备、医学概况和试剂盒。如所描述的,此风险可以基于存在于从怀孕个体取得的生物样本中的生物化学标记纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2 (PAI-2) 和可溶性肿瘤坏死因子受体1 (sTNFR1) 中一或多者的量来确定。当根据本文所描述的方法确定GDM风险时,也可以使用额外生物化学标记、生物物理学标记、母体历史参数、母体人口统计学参数和/或母体生物物理学测量值。

[0035] 本文还描述适用于确定个体患有或将出现2型糖尿病的风险的方法、设备、医学概况和试剂盒。如所描述的,此风险可以基于存在于从个体取得的生物样本中的生物化学标记PAI-2和sTNFR1中一或多者的量来确定。当根据本文所描述的方法确定2型糖尿病风险时,也可以使用额外生物化学标记、生物物理学标记、患者历史参数、患者人口统计学参数和/或患者生物物理学测量值。

[0036] 如在实例1和2中所描述的,进行临床人群的统计分析,揭示生物化学标记PAI-2和sTNFR1中的每一者对于确定GDM的风险明显有效,并且具有临床上可接受的检测率和假阳性率。如本文所用,“检测%”是以百分比表示的具有阳性结果的受感染(例如GDM阳性)个体的比例。“假阳性%”是以百分比表示的具有阳性结果的未感染个体的比例。标记或其组合的预测能力通常以给定假阳性率情况下的检测率来表示。

[0037] 为了改进风险评估,在一些实施方案中,可以与个体生物化学标记水平的评估组合考虑多种风险相关因素。举例来说,用于预测患有或出现GDM的风险的算法可以涉及额外生物化学标记、患者历史参数、患者人口统计学参数和/或患者生物物理学测量值中的一或多者。在一些实例中,患者历史参数可以包括产次 (parity)、吸烟史、过往医学病况、和家族妊娠期和/或2型糖尿病史。在一些实例中,患者人口统计学参数可以包括年龄、种族、目前药物治疗和素食主义。在一些实例中,患者生物物理学测量值可以包括重量、身体质量指数 (BMI)、血压、心跳速率、胆固醇水平、甘油三酯水平、医学病状(例如代谢症候群、胰岛素抗性、动脉粥样硬化、肾病、心脏病、黑色棘皮病、多囊性卵巢症候群) 和孕龄。

[0038] 待用于临床或其它实验室环境 (laboratory setting) 中的生物化学标记PAI-2和sTNFR1中一或两者的选择可以取决于多种实际考虑因素,包括在特定环境中可获得的医学设备和生物化学标记测试试剂。

[0039] 如本文所用,术语“妊娠期糖尿病”是指怀孕个体中以葡萄糖耐受不良和/或胰岛素活性降低为特征的病状。

[0040] 在使用如本文所描述的方法确定怀孕个体具有增加的出现GDM的风险的情况下,所述个体可以从卫生保健提供者接受治疗或生活方式建议。举例来说,卫生保健提供者可以开出药物治疗处方,所述药物治疗处方包括以下中的一或多者:美格替耐 (meglitinide) (例如瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide))、磺酰脲(例如格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride)、格列本脲 (glyburide))、二肽基肽酶-4抑制剂(例如沙格列汀 (saxagliptin)、西他列汀 (sitagliptin)、利拉利汀 (linagliptin))、双胍(例如,二甲双胍 (metformin))、噻唑烷二酮(例如罗格列酮 (rosiglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone))、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol))、

胰岛淀粉样多肽模拟剂(例如普兰林肽(pramlintide))、肠促胰岛素(incretin)模拟剂(例如艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide))和胰岛素。另外或替代性地,卫生保健提供者可以推荐饮食变化或活动水平增加。

[0041] 实例1和2描述GDM的风险可以使用特定生物化学标记,使用在怀孕早期(例如妊娠最多14周)内采集的血液样本来确定。因此,用于检测GDM的方法中,可以在约9与37周妊娠(包括第9周和第37周)之间,包括在约9与14周(包括第9周和第14周)之间,并且更一般而言在约14周之前,在约9周后的妊娠早期内,在妊娠中期内和在妊娠晚期内采集样本。尽管从公共健康角度看,较早的测试常是有益的策略,但应理解样本采集有时可能受实际考虑因素影响,例如女性将其对卫生保健提供者的拜访时间延迟到相对较晚的妊娠周。

[0042] 在某些情形中,可以在超过一个场合下从怀孕个体采集生物样本,例如当她的风险评估得分由于先验风险、呈现症状和/或其它因素而需要监测GDM的出现时。本文所描述的用于确定GDM风险的方法也可以用于监测正进行前驱糖尿病(pre-diabetic)病状疗法或治疗的怀孕个体。如果需要,生物化学标记的测试可以在家庭环境(home setting)中进行,例如通过使用家用的试纸生物化学测试形式和用于解释结果的个人计算装置。

[0043] 用于确定怀孕个体中GDM风险的方法涉及测定一或多种选自PAI-2和sTNFR1的生物化学标记的量。

[0044] 用于确定怀孕个体中GDM风险的方法涉及使用来自所述怀孕个体的生物样本。生物样本可以是含有所选择的生物化学标记的任何体液或组织样本。实例1和2描述使用血浆形式的母体血液。生物样本的选择常常可以取决于在特定临床实验室中可获得的用于测试标记量的分析形式。举例来说,一些分析形式缺乏分析全血所需的敏感性,使得临床实验室选择测试血液的一部分(例如血清)或使用干血。适用于本文所描述的方法的例示性生物样本包括血液、纯化的血液制品(例如血清、血浆等)、尿液、羊膜液、绒毛膜绒毛活检、胎盘活检和子宫颈阴道液。存在于生物样本中的生物化学标记量可以使用适合于测量生物样本中蛋白质的任何分析形式来测定。常用于此目的的分析形式是免疫分析,包括例如酶免疫分析(EIA),例如酶倍增免疫分析技术(EMIT)、酶联免疫吸附分析(ELISA)、IgM抗体捕获ELISA(MAC ELISA)和微粒酶免疫分析(MEIA);毛细管电泳免疫分析(CEIA);放射免疫分析(RIA);免疫放射分析(IRMA);荧光偏振免疫分析(FPIA);解离增强型镧系荧光免疫分析(DELFIA)和化学发光分析(CL)。存在于生物样本中的生物化学标记量也可以通过质谱,例如通过使用标记或未标记蛋白质的相对或绝对定量质谱来测量。

[0045] 为了确定生物化学标记量是大于还是小于正常,测定存在于来自相关人群母体生物样本中的正常生物化学标记量。相关人群可以基于可能影响正常(未感染)标记量的任何特征来界定。为了确定GDM的风险,相关人群可以基于较低GDM风险来建立。一旦正常标记量已知,那么可以使用标准统计学方法来比较所测定(determine)的标记量并且确定(determine)差异的显著性。当在所测定的标记量与正常量之间存在统计显著的差异时,测试个体将出现GDM的风险明显。

[0046] 怀孕个体出现GDM的风险可以使用基于在患者人群研究中所采集的临床数据的统计分析来由生物化学标记量确定。实例1和2展示来自此类研究的结果。存在多种用于组合表征怀孕个体的参数(例如生物化学标记量)以获得风险估计值的统计学方法。似然法(帕洛玛基(Palomaki)和黑德(Haddow),1987)和线性判别函数法(诺加德-佩德森等人临床遗

传学(Clin.Genet.) 37,35-43(1990)) 常用于此目的。似然法的基本原理是一个参数(例如生物化学标记量)对于‘未感染’和‘受感染’组的人群分布是已知的。因此,对于任何给定参数(例如标记量),可以计算‘未感染’和‘受感染’组的成员似然性。似然性计算为基于人群平均值和标准差的参数高斯高度(Gaussian height)。**‘似然比’**是使用‘未感染’和‘受感染’人群参数计算的高度的比率,并且是相对于先前风险患有病症的风险增加的表示。

[0047] 以下是根据本文所描述的方法确定风险的概述。在目前的染色体异常筛选实践中,将生物化学标记值相对于平滑的中值进行比较以产生调整的中值倍数(MoM)值,以使例如分析、妊娠、母体重量、吸烟状态等等的因素标准化。举例来说,这么做是因为个体身体中的生物化学标记量随妊娠而变化,为了计算风险,将生物化学标记值调整为不受孕龄影响。样本的MoM值是生物化学标记值与相同孕龄下的人群中值(或其它参数)的比率。确定‘未感染’和‘受感染’人群参数的生物化学标记结果的高斯高度。确定‘未感染’曲线上高度与‘受感染’曲线上高度的比率。将先前机率乘以此比率。

[0048] 在概念上,使用两种或两种以上生物化学标记计算风险需要首先对标记中的每一者定义个体似然比(首先针对一或多种因素,例如一或多种生物物理学标记、母体的历史参数、母体人口统计学参数和/或母体生物物理学测量值进行校正)并且随后将其组合(例如相乘)在一起。在一些实施方案中,在计算中引入额外因子以考虑所述两种或两种以上个体生物化学标记的信息重叠程度(相关性)。举例来说,r值可以用于表示在参数之间的相关性,例如我们的两种个体生物化学标记的实例。

[0049] 转向图4A到4D,一系列受试者操作特征(ROC)曲线展现与例如相关于图2的ROC曲线200和图3的ROC曲线300而绘制的结果相比的协同益处,所述协同益处可以通过在妊娠期糖尿病的预测中使用PAI-2生物化学标记、sTNFR1生物化学标记和基于人口统计学的对所述PAI-2和sTNFR1生物化学标记中一或两者的评估的各种组合来获得。如以下表1中所说明,ROC曲线200(例如PAI-2单独)下的面积是0.65,而ROC曲线300(例如sTNFR1)下的面积是0.62。人口统计资料单独(例如孕龄、患者重量和吸烟状态)的ROC曲线(未图解说明)的曲线下面积是0.78。

[0050] 相比之下,转向图4A,ROC曲线400表明分析sTNFR1生物化学标记加统计分析母体人口统计学信息(包括孕龄、患者重量和吸烟状态(例如是或否))的组合的性能。ROC曲线400下的面积是0.81。转向图4B,ROC曲线420表明分析PAI-2生物化学标记加统计分析母体人口统计学信息(包括孕龄、患者重量和吸烟状态(例如是或否))的组合的性能。ROC曲线420下的面积是0.78。转向图4C,ROC曲线440表明分析sTNFR1生物化学标记和PAI-2生物化学标记两者的组合的性能。ROC曲线440的曲线下面积是0.69。最后,转向图4D,ROC曲线460表明分析sTNFR1生物化学标记和PAI-2生物化学标记两者加统计分析母体人口统计学信息(包括孕龄、患者重量和吸烟状态(例如是或否))的组合的性能。ROC曲线460的曲线下面积是0.81。

[0051] 表1:各种组合(PAI-2、sTNFR1、人口统计资料)的ROC分析的比较

[0052]

测试	面积
PAI-2	0.65
sTNFR1	0.62
人口统计资料	0.78

[0053]

sTNFR1 + 人口统计资料	0.81
PAI-2 + 人口统计资料	0.78
sTNFR1 + PAI-2	0.69
sTNFR1 + PAI-2 + 人口统计资料	0.81

[0054] 如在实例1中所描述的,进行临床数据(包括生物化学标记PAI-2量)的统计学分析以确定怀孕个体出现GDM的风险。根据实例1,对于生物化学标记PAI-2,计算MoM。随后基于每一个样本的包括孕龄、患者重量和吸烟状态的参数来调整MoM。

[0055] 转向图5,流程图图解说明用于使用生物标记水平测量值来确定怀孕个体中GDM的风险预测的实例方法500。举例来说,所述方法500可以按适用于GDM生物化学标记测试的软件算法(例如与GDM诊断测试试剂盒一起包装和/或捆绑)的形式提供。

[0056] 在一些实施方案中,所述方法500以从生物样本获得一或多种对应于一或多种生物化学标记的一或多种生物标记水平的测量值开始(502)。所述生物化学标记包括PAI-2和sTNFR1中的至少一者。测量值可以相关于上文所描述的用于测量血液样本(例如血浆样本或血清样本)中PAI-2和sTNFR1中一或两者的水平的方法而获得。举例来说,血液样本可以在怀孕早期期间采集。在一些实施方案中,临床医生或其它医学专业人员将测量值输入到用于鉴别怀孕个体患有或出现GDM的风险的软件应用程序的图形用户接口对话框中。举例来说,图形用户接口对话框可以包括一或多个下拉菜单、数据输入框、单选按钮、复选框等等,其用于输入与一或多种生物标记水平有关的测量值以及在一些实施例中,关于怀孕个体的信息。

[0057] 在一些实施方案中,对于一或多种生物标记水平中的每一者,鉴别在生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异(504)。在一些实例中,所述差异可以包括在测量值与对照值之间的阈值差异或百分比差异。在一些实施方案中,预定对照水平至少部分地取决于相关于怀孕个体而获得的概况数据,例如一或多种人口统计学值和/或一或多种生物物理学值。在一个特定实例中,至少部分地基于怀孕个体的年龄、重量(BMI)、种族和吸烟状态中的一或多者来鉴别预定对照水平。在另一个实例中,至少部分地基于怀孕个体胎儿的孕龄来鉴别预定对照水平。

[0058] 在一些实施方案中,存取与怀孕个体相关联的一或多种人口统计学值(506)。在一些实例中,人口统计学值可以包括年龄、种族、目前药物治疗和素食主义中的一或多者。在一些实施方案中,人口统计学值可以另外包括患者历史参数,例如在一些实例中,吸烟史、过往医学病状和家族妊娠期和/或2型糖尿病史。在一些实施方案中,经由对话接口存取人口统计学值。举例来说,可以将图形用户接口呈现给医生或临床医生以用于输入与怀孕个体有关的一或多种人口统计学值。在一些实施方案中,经由医学记录系统存取人口统计学值。举例来说,可以将人口统计学值从独立(例如医疗机构)计算系统导入到软件中。

[0059] 在一些实施方案中,存取与怀孕个体相关联的一或多种生物物理学值(508)。在一

些实例中,患者生物物理学测量值可以包括重量、身体质量指数(BMI)、医学病状和孕龄。在一些实施方案中,经由对话接口存取患者生物物理学值。举例来说,可以将图形用户接口呈现给医生或临床医生以用于输入与怀孕个体有关的一或多种生物物理学值。在一些实施方案中,经由医学记录系统存取患者生物物理学值。举例来说,可以将患者生物物理学值从独立(例如医疗机构)计算系统导入到软件中。

[0060] 在一些实施方案中,确定对应于怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的风险评估得分(510)。风险评估得分部分地基于生物标记水平(例如实际水平和/或在所述水平与预定对照水平之间的差异)。在一些实施方案中,风险评估得分部分地基于额外因素,例如人口统计学值和/或生物物理学值。在一些实施方案中,风险评估得分包括对应于怀孕个体患有或出现GDM的比例风险的数值。在一些实施方案中,风险评估得分包括怀孕个体患有或出现GDM的相对风险按等级(例如1到10,1到100等)的排行。在一些实施方案中,风险评估得分包括怀孕个体患有或出现GDM的可能性百分比。

[0061] 在一些实施方案中,将风险评估得分呈现在用户计算装置的显示器上(512)。在一些实施方案中,将风险评估得分呈现在计算装置的显示器上,所述计算装置执行软件应用程序以用于确定怀孕个体中GDM的风险。在一些实施方案中,风险评估得分呈现为专业计算装置(例如测试试剂盒分析装置)的显示部分上的读数。风险评估得分可以呈现为表示怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的数值、条形图、饼图或其它图解说明。

[0062] 尽管相关于怀孕个体描述,但方法500可以用于鉴别与个体患有或出现2型糖尿病相关联的风险。在一些实施方案中,在方法500中包括更多或更少的步骤,或所述方法500的步骤中的一或多者可以按不同次序进行。举例来说,在一些实施方案中,不存取人口统计学值(506)和/或生物物理学值(508)。在一些实施方案中,并非鉴别在生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异(504),而是将在步骤502中所获得的生物标记水平与人口统计学值和生物物理学值中的一或两者组合以确定风险评估得分(510)。在其它实施方案中,在生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异(504)用于确定患有或出现GDM的风险的预测(未图解说明),而不生成与在步骤506和508中所列的额外概况值相关的风险得分。在一些实施方案中,并非将风险评估得分呈现在计算装置的显示器上,而是可以提供图形(例如“+”用于阳性,“-”用于阴性等)、颜色编码(例如红色用于阳性,黄色用于不确定,绿色用于阴性等)或口头指示(例如经由与处理器通信的扬声器装置发布)作为分析结果。所述方法500的其它修改是可能的。

[0063] 应理解数值对于不同研究人群可以不同,尽管下文展示的那些数值提供可接受的风险计算开始点。举例来说,对于进行患者风险分析的特定临床中心已经观察到,因为服务区中的人群随时间变化,所以风险算法中的数值可以随时间浮动。

[0064] 本发明还提供用于确定怀孕个体将出现GDM的风险的商业包装或试剂盒。此类试剂盒可以包括一或多种用于检测来自怀孕个体的生物样本中至少一种生物化学标记量的试剂,其中所述至少一种生物化学标记选自PAI-2和sTNFR1以及在一些实施方案中,经涂布的板、跟踪器、校准器、用于进行测试的指令和用于分析相关于特定怀孕个体的生物标记水平测量结果的软件中的一或多者。

[0065] 实例1:使用纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2(PAI-2)生物化学标记用于确定怀孕个体中妊娠期糖尿病风险的病例-对照组研究

[0066] 此实例展示使用PAI-2生物化学标记用于确定怀孕个体中GDM的风险。

[0067] 使用残余妊娠早期母体血浆样本进行回顾性病例-对照组研究。数据集包括449个对照样本和30个GDM结果病例。使用夹心免疫分析试剂盒测量来自这些样本的PAI-2生物化学标记。

[0068] 对于本文所描述的分析,通过考虑与每一个血浆样本相关联的怀孕个体的孕龄、母体重量和吸烟状态来将测量结果转换为中值倍数 (MoM)。

[0069] 如图1中所说明,在对照怀孕结果组和妊娠期糖尿病怀孕结果组中的PAI-2中值倍数 (MoM) 盒须曲线图100图解说明,当怀孕个体在怀孕中具有GDM结果时,来自所述个体的生物样本中的PAI-2量较低。病例研究鉴别出GDM结果人群的PAI-2水平与对照人群相比降低大约-0.59 ( $\log_{10}$ MoM中对照人群标准差的倍数)。用所述研究结果进行的威尔科克森秩和检验 (Wilcoxon rank-sum test) 展示,与对照组相比,PAI-2在病例结果中具有统计显著的差异 ( $p = 0.01$ )。在对照怀孕结果组与妊娠期糖尿病怀孕结果组之间的马氏距离 (Mahalanobis distance) 计算为0.7。

[0070] 相关于图2的曲线200而图解说明的病例研究结果的受试者操作特征 (ROC) 分析表明使用PAI-2生物化学标记预测妊娠期糖尿病的性能。表2说明从曲线200获得的数据。如下文相关于表2呈现的,ROC曲线下的面积是0.65 (95%的置信区间 (CI),  $p = 0.0017$ )。

[0071] 表2:对照组对比GDM组中的PAI-2含量的ROC分析

[0072]

测试	面积	95% CI	SE	Z	p	来自血浆数据的 ROC GDM =对胰岛素的 GDM
----	----	--------	----	---	---	-------------------------------

[0073]

PAI-2	0.65	0.55 到 0.76	0.053	2.94	0.0017	具有较低值
-------	------	-------------	-------	------	--------	-------

[0074] 因此,此实例展示,在针对GDM进行筛选中,存在来自母体血液PAI-2的明显非依赖性贡献。举例来说,估计单独通过PAI-2筛选在假阳性率为约20%的情况下鉴别约35%的出现GDM的个体。在另一个实例中,估计通过PAI-2筛选在假阳性率为约30%的情况下鉴别约55%的出现GDM的个体。

[0075] 实例2:使用可溶性TNF受体1 (sTNFR1) 生物化学标记用于确定怀孕个体中妊娠期糖尿病风险的病例-对照组研究

[0076] 此实例展示使用sTNFR1生物化学标记用于确定怀孕个体中GDM的风险。

[0077] 如相关于以上实例1的病例-对照组研究所描述的,使用残余妊娠早期母体血浆样本进行第二回顾性病例-对照组研究。使用夹心免疫分析试剂盒测量来自这些样本的sTNFR1生物化学标记。

[0078] 对于本文所描述的分析,通过考虑与每一个血浆样本相关联的怀孕个体的孕龄、母体重量和吸烟状态来将测量结果转换为中值倍数 (MoM)。

[0079] 在对照怀孕结果组和妊娠期糖尿病怀孕结果组中sTNFR1中值倍数 (MoM) 的计算确定,当怀孕个体在怀孕中具有GDM结果时,来自所述个体的生物样本中的sTNFR1量较高。病例研究鉴别出GDM结果人群的sTNFR1水平与对照人群相比增加大约0.58 ( $\log_{10}$ MoM中对照人群标准差的倍数)。用所述研究结果进行的威尔科克森秩和检验展示,与对照组相比,sTNFR1在病例结果中具有统计显著的差异。在对照怀孕结果组与妊娠期糖尿病怀孕结果组

之间的马氏距离计算为0.57。

[0080] 相关于图3的曲线300而图解说明的病例研究结果的受试者操作特征 (ROC) 分析表明使用sTNFR1生物化学标记预测妊娠期糖尿病的性能。表3说明从曲线300获得的数据。如下文相关于表3呈现的,ROC曲线下的面积是0.61 (95%的置信区间 (CI),  $p=0.0213$ )。

[0081] 表3:对照组对比GDM组中的sTNFR1含量的ROC分析

[0082]

测试	面积	95% CI	SE	Z	p	来自血浆数据的 ROC GDM =对胰岛素的 GDM 具有较高值
sTNFR1	0.61	0.50 到 0.73	0.057	2.03	0.00213	

[0083] 因此,此实例展示,在针对GDM进行筛选中,存在来自母体血液sTNFR1的明显非依赖性贡献。举例来说,估计单独通过sTNFR1筛选在假阳性率为约20%的情况下鉴别约35%的出现GDM的个体。在另一个实例中,估计通过sTNFR1筛选在假阳性率为约30%的情况下鉴别约50%的出现GDM的个体。

[0084] 图6展示可以用于实施本发明中所描述的技术的计算装置600和移动计算装置650的一个实例。计算装置600意图代表各种形式的数字计算机,例如膝上型计算机、桌上型计算机、工作站、个人数字助理、服务器、刀片服务器、大型计算机和其它适当计算机。移动计算装置650意图代表各种形式的移动装置,例如个人数字助理、蜂窝式电话、智能电话和其它类似计算装置。此处展示的组件、其连接和关系以及其功能有意仅作为实例,并且并不有意作为限制。

[0085] 计算装置600包括处理器602、存储器604、存储装置606、连接到存储器604和多个高速扩展端口610的高速接口608,以及连接到低速扩展端口614和存储装置606的低速接口612。处理器602、存储器604、存储装置606、高速接口608、高速扩展端口610和低速接口612中的每一者使用各种总线互连,并且可以安装在共同母板上或按需要用其它方式安装。处理器602可以处理用于在计算装置600内执行的指令(包括存储于存储器604中或存储装置606上的指令)以在外部输入/输出装置(例如耦接到高速接口608的显示器616)上显示GUI图形信息。在其它实施方案中,可以按需要使用多个处理器和/或多个总线,以及多个存储器和存储器类型。并且,可以连接多个计算装置,其中每一装置提供必要操作的部分(例如作为服务器组、刀片服务器群组或多处理器系统)。

[0086] 存储器604在计算装置600内存储信息。在一些实施方案中,存储器604是一或多个易失性存储器单元。在一些实施方案中,存储器604是一或多个非易失性存储器单元。存储器604也可以是另一种形式的计算机可读媒体,例如磁盘或光盘。

[0087] 存储装置606能够为计算装置600提供大容量存储。在一些实施方案中,存储装置606可以是或含有计算机可读媒体,例如软盘装置、硬盘装置、光盘装置或磁带装置、快闪存储器或其它类似固态存储器装置,或装置阵列,包括存储区域网络中的装置或其它配置。指令可以存储于信息载体中。所述指令在由一或多个处理装置(例如处理器602)执行时进行例如上文所描述的那些方法的一或多种方法。指令也可以由一或多个存储装置存储,所述存储装置例如计算机或机器可读媒体(例如存储器604、存储装置606或处理器602上的存储器)。

[0088] 高速接口608管理用于计算装置600的带宽密集操作,而低速接口612管理较低带

宽密集操作。此类功能的分配仅是一个实例。在一些实施方案中,高速接口608耦接到存储器604、显示器616(例如通过图形处理器或加速器)和高速扩展端口610,所述高速扩展端口可以接纳各种扩展卡(未图示)。在实施方案中,低速接口612耦接到存储装置606和低速扩展端口614。低速扩展端口614可以包括各种通信端口(例如USB、蓝牙®(Bluetooth®)、以太网、无线以太网),所述低速扩展端口可以耦接到一或多种输入/输出装置,例如键盘、指向装置、扫描仪或例如通过网卡的联网装置,例如交换机或路由器。

[0089] 如图中所示,计算装置600可以按许多不同形式实施。举例来说,其可以按标准服务器620的形式实施,或在此类服务器的群组中多次实施。另外,其可以在例如膝上型计算机622的个人计算机中实施。其也可以按机架服务器系统624的部分的形式实施。或者,来自计算装置600的组件可以与例如移动计算装置650的移动装置(未图示)中的其它组件组合。此类装置中的每一者可以含有计算装置600和移动计算装置650中的一或多者,并且整个系统可以由彼此通信的多个计算装置组成。

[0090] 移动计算装置650包括处理器652、存储器664、例如显示器654的输入/输出装置、通信接口666和收发器668以及其它组件。移动计算装置650也可以具备例如微型驱动器或其它装置的存储装置以提供额外存储。处理器652、存储器664、显示器654、通信接口666和收发器668中的每一者使用各种总线互连,并且所述组件中的若干者可以安装在共同母板上或按需要用其它方式安装。

[0091] 处理器652可以在移动计算装置650内执行指令,包括存储于存储器664中的指令。处理器652可以按包括单独和多个模拟和数字处理器的芯片的芯片组形式实施。处理器652可以提供例如移动计算装置650的其它组件(例如用户接口的控件)、由移动计算装置650运行的应用程序和移动计算装置650的无线通信的协调。

[0092] 处理器652可以通过耦接到显示器654的控制接口658和显示接口656与用户通信。显示器654可以是例如TFT(薄膜晶体管液晶显示器)显示器或OLED(有机发光二极管)显示器或其它适当的显示器技术。显示器接口656可以包括用于驱动显示器654以向用户呈现图形和其它信息的适当电路。控制接口658可以从用户接收命令并且将其转换以用于提交到处理器652。另外,外部接口662可以提供与处理器652的通信,以便实现移动计算装置650与其它装置的近区域通信。外部接口662可以例如在一些实施方案中用于有线通信或在其它实施方案中用于无线通信,并且也可以使用多个接口。

[0093] 存储器664在移动计算装置650内存储信息。存储器664可以按一或多个计算机可读媒体、一或多个易失性存储器单元或一或多个非易失性存储器单元中的一或多者的形式实施。也可以提供扩展存储器674并且通过扩展接口672连接到移动计算装置650,所述扩展接口可以包括例如SIMM(单列直插存储器模块)卡接口。扩展存储器674可以为移动计算装置650提供额外存储空间,或还可以存储用于移动计算装置650的应用程序或其它信息。具体来说,扩展存储器674可以包括用以进行或补充上文所描述的方法的指令,并且还可以包括安全信息。因此,举例来说,扩展存储器674可以按用于移动计算装置650的安全性模块形式提供,并且可以用允许安全使用所述移动计算装置650的指令编程。另外,可以连同额外信息一起经由SIMM卡提供安全应用程序,例如以不可侵入方式在SIMM卡上安置鉴别信息。

[0094] 存储器可以包括例如快闪存储器和/或NVRAM存储器(非易失性随机存取存储器),如下文所述。在一些实施方案中,指令存储于信息载体中。所述指令在由一或多个处理装

置(例如处理器652)执行时进行例如上文所描述的那些方法的一或多种方法。指令也可以由一或多个存储装置存储,例如一或多个计算机或机器可读媒体(例如存储器664、扩展存储器674、或处理器652上的存储器)。在一些实施方案中,指令可以例如经由收发器668或外部接口662在传播信号中接收。

[0095] 移动计算装置650可以通过通信接口666无线通信,所述通信接口必要时可以包括数字信号处理电路。通信接口666可以提供在各种模式或协议下的通信,例如GSM话音呼叫(全球移动通信系统)、SMS(短消息服务)、EMS(增强型消息接发服务)、或MMS消息接发(多媒体消息接发服务)、CDMA(码分多址)、TDMA(时分多址)、PDC(个人数字蜂窝式)、WCDMA(宽带码分多址)、CDMA2000或GPRS(通用包无线电服务)以及其它。此类通信可以例如使用射频通过收发器668发生。另外,短程通信可以例如使用蓝牙®、Wi-Fi™或其它此类收发器(未图示)而发生。另外,GPS(全球定位系统)接收器模块670可以向移动计算装置650提供额外的导航和位置相关无线数据,所述数据可以在适当时由移动计算装置650上运行的应用程序使用。

[0096] 移动计算装置650还可以使用音频编解码器660以音频方式通信,所述音频编解码器660可以接收来自用户的口头信息并且将其转换为可用的数字信息。音频编解码器660可以同样例如通过例如在移动计算装置650的手持机中的扬声器为用户生成可听声音。此类声音可以包括来自话音电话呼叫的声音,可以包括记录的声音(例如话音消息、音乐文件等)并且还可以包括由在移动计算装置650上操作的应用程序生成的声音。

[0097] 如图中所示,移动计算装置650可以按许多不同形式实施。举例来说,其可以按蜂窝式电话680的形式实施。其也可以按智能电话682、个人数字助理或其它相似移动装置的部分的形式实施。

[0098] 此处所描述的系统和技术各种实施方案可以在数字电子电路、集成电路、专门设计的ASIC(专用集成电路)、计算机硬件、固件、软件和/或其组合中实现。这些各种实施方案可以包括一或多个计算机程序中的实施方案,所述计算机程序可在可编程系统上执行和/或解译,所述可编程系统包括至少一个可编程处理器,其可以是专用的或通用的,经耦接以从存储系统、至少一个输入装置以和至少一个输出装置接收数据和指令,并且向所述存储系统、至少一个输入装置和至少一个输出装置发送数据和指令。

[0099] 这些计算机程序(也被称作程序、软件、软件应用程序或代码)包括用于可编程处理器的机器指令,并且可以用高级程序和/或目标定向的编程语言和/或用汇编/机器语言实施。如本文所用,术语机器可读媒体和计算机可读媒体是指用于向可编程处理器提供机器指令和/或数据的任何计算机程序产品、设备和/或装置(例如磁盘、光盘、存储器、可编程逻辑装置(PLD)),包括接收机器指令作为机器可读信号的机器可读媒体。术语机器可读信号是指用于向可编程处理器提供机器指令和/或数据的任何信号。

[0100] 为了提供与用户的交互,此处所描述的系统和技术可以在计算机上实施,所述计算机具有用于向用户显示信息的显示装置(例如CRT(阴极射线管)或LCD(液晶显示器)监视器)以及用户可以用来向计算机提供输入的键盘和指向装置(例如鼠标或轨迹球)。其它种类的装置同样可以用于提供与用户的交互;举例来说,向用户提供的反馈可以是任何形式的感觉反馈(例如视觉反馈、听觉反馈或触感反馈);并且来自用户的输入可以按任何形式接收,包括声学、语音或触感输入。

[0101] 此处所描述的系统和技术可以在计算系统中实施,所述计算系统包括后端组件(例如呈数据服务器形式)或包括中间件组件(例如应用程序服务器)或包括前端组件(例如具有图形用户接口或网络浏览器的客户端计算机,用户可以通过所述图形用户接口或网络浏览器与此处所描述的系统和技术实施方案交互),或所述后端、中间件或前端组件的任何组合。所述系统的组件可以通过任何形式或媒体的数字数据通信(例如通信网络)互连。通信网络的实例包括局域网(LAN)、广域网(WAN)和因特网。

[0102] 计算系统可以包括客户端和服务端。客户端和服务端一般远离彼此并且通常通过通信网络交互。客户端与服务端的关系借助于在各别计算机上运行并且彼此具有客户端-服务端关系的计算机程序来产生。

[0103] 鉴于此处所描述的系统和方法的结构、功能和设备,在一些实施方案中,提供用于鉴别怀孕个体患有或出现GDM的风险和鉴别个体患有或出现2型糖尿病的风险的系统、方法和设备。在已经描述用于支持对怀孕个体患有或出现GDM的风险评估和用于鉴别个体患有或出现2型糖尿病的风险的方法、系统和设备的某些实施方案的情况下,对所属领域的技术人员现将变得显而易见的是可以使用并入有本发明概念的其它实施方案。因此,本发明不应限于某些实施方案,而是应仅由以下权利要求书的精神和范围限制。

100 ↷

纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂2. log中值倍数

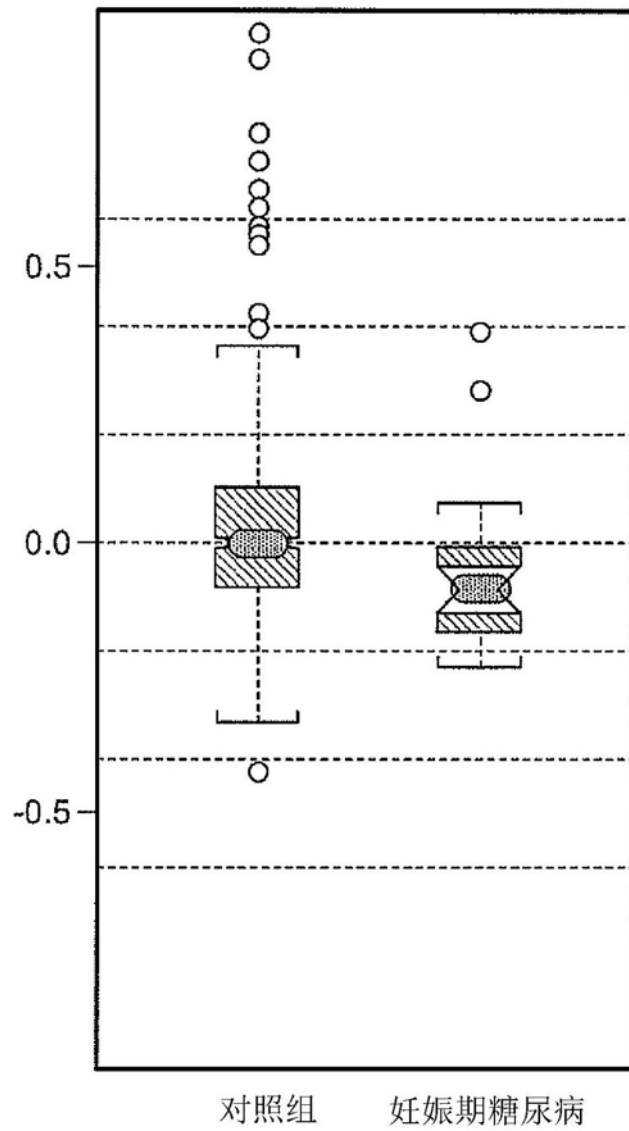


图1

200

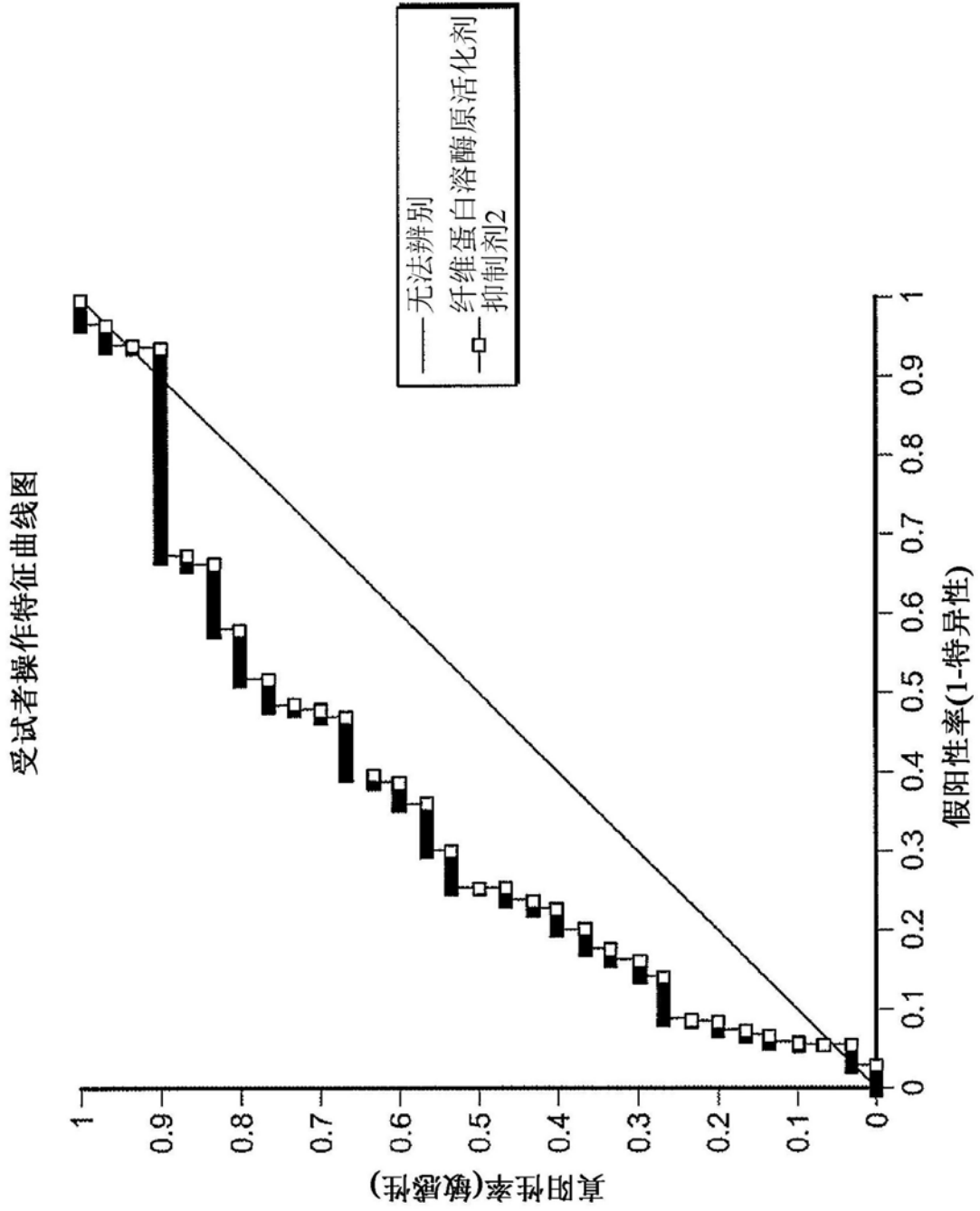


图2

300

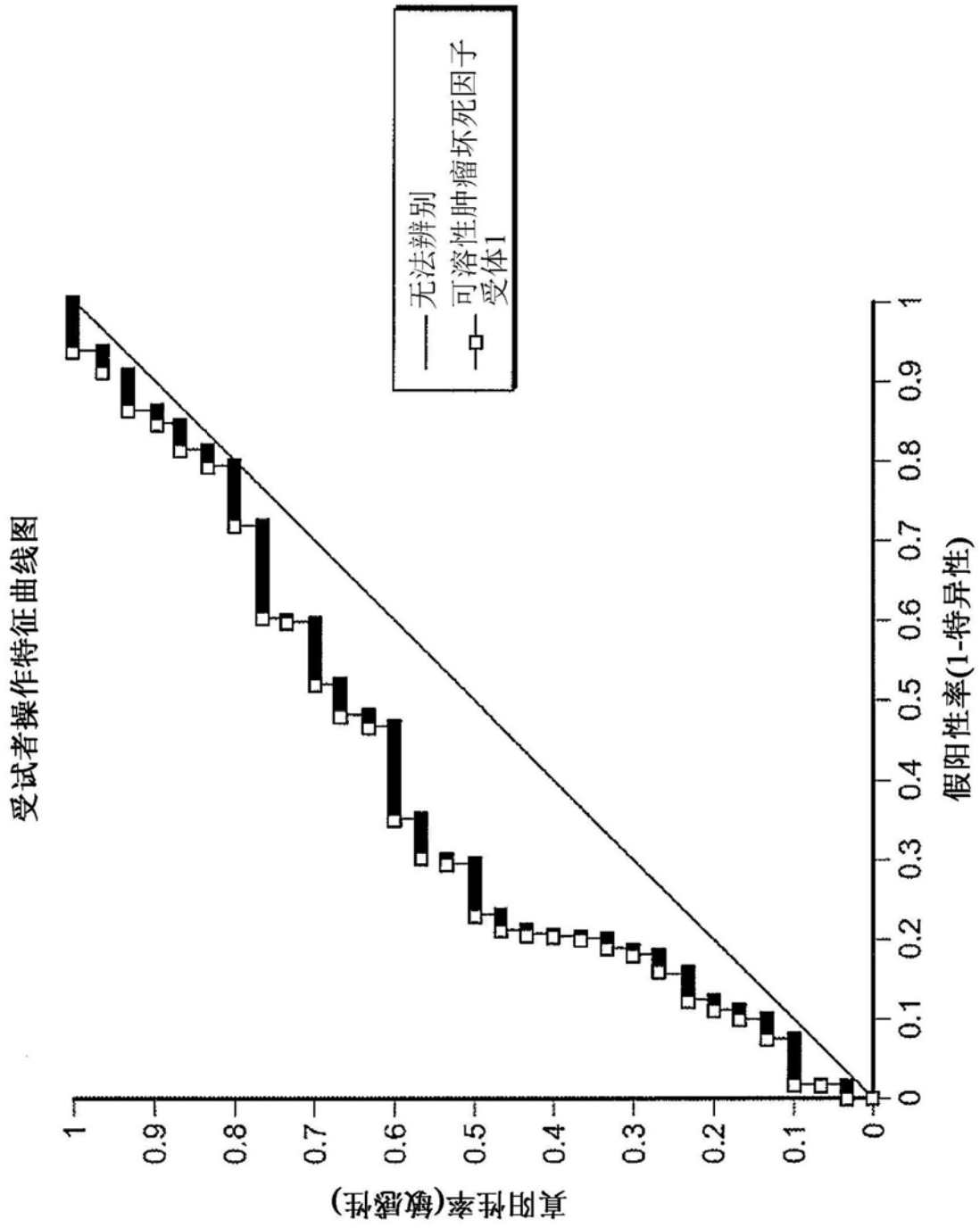


图3

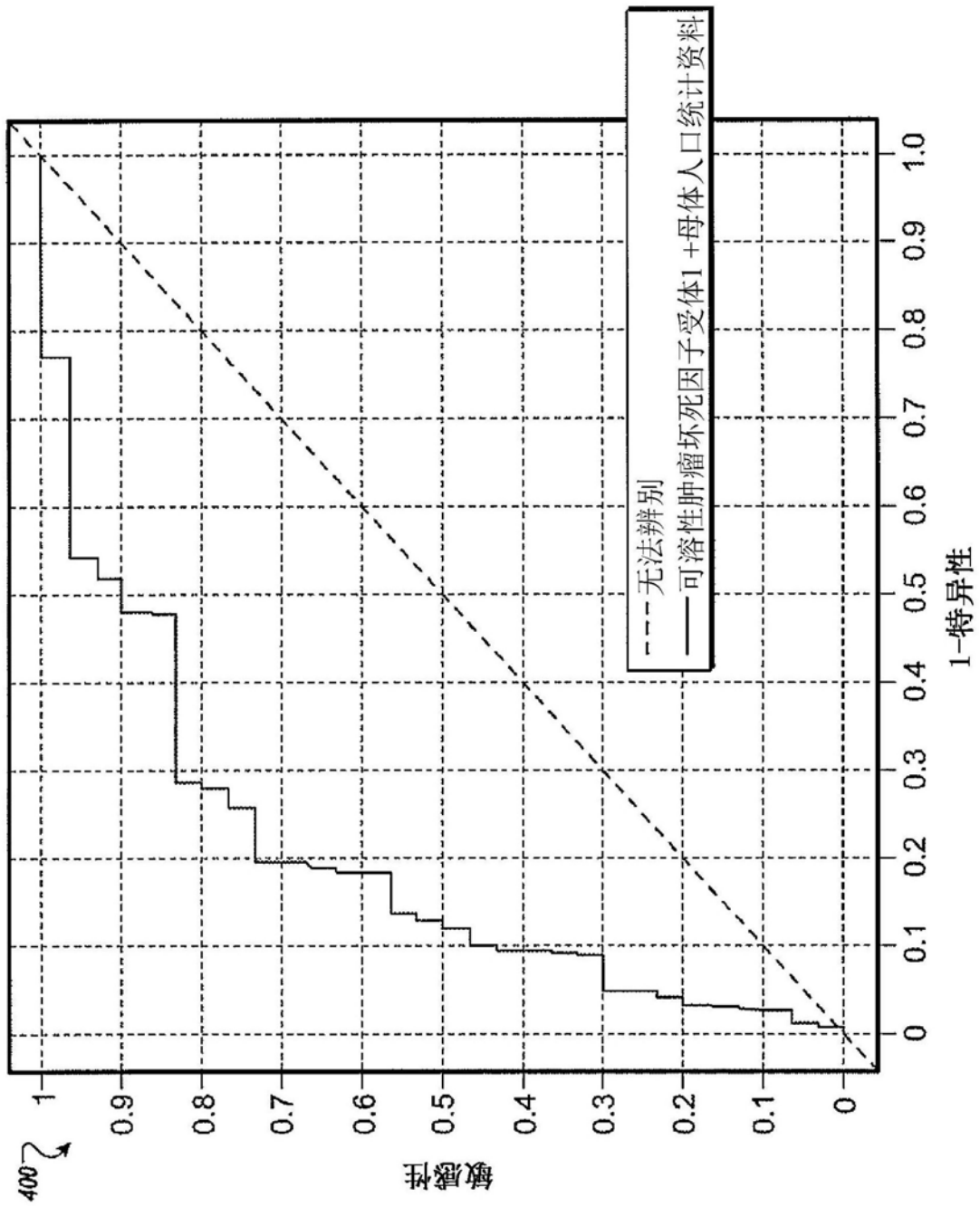


图4A

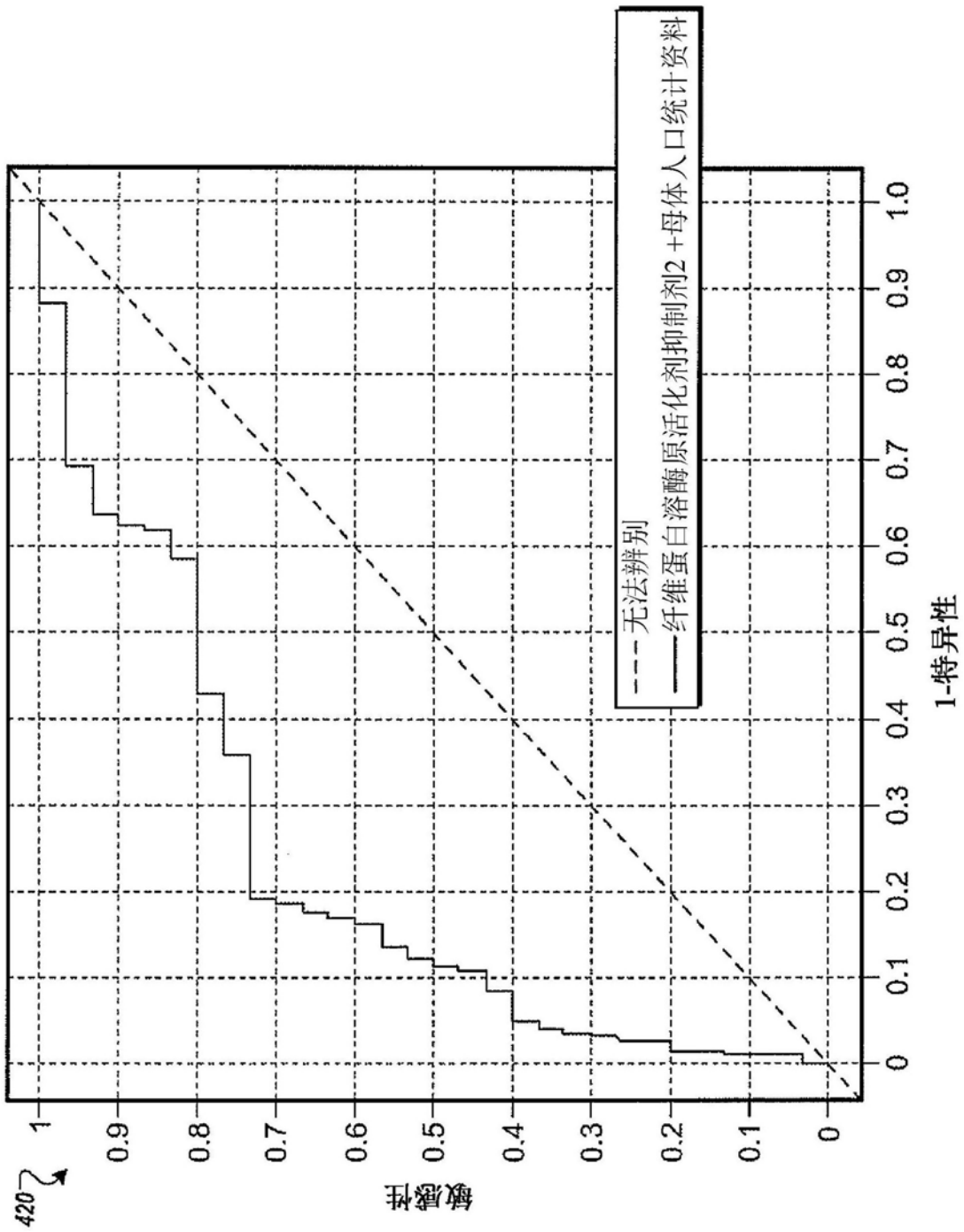


图4B

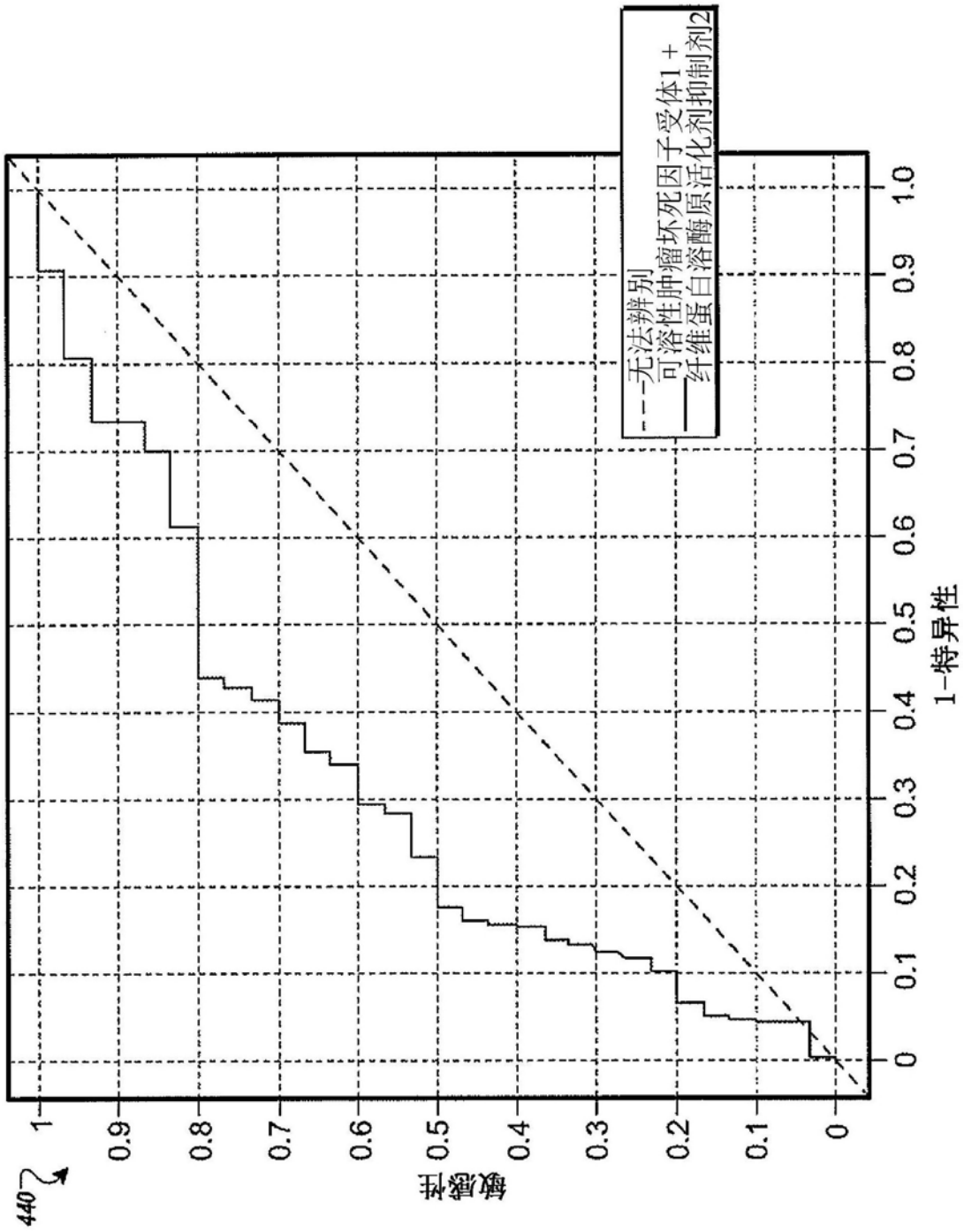


图4C

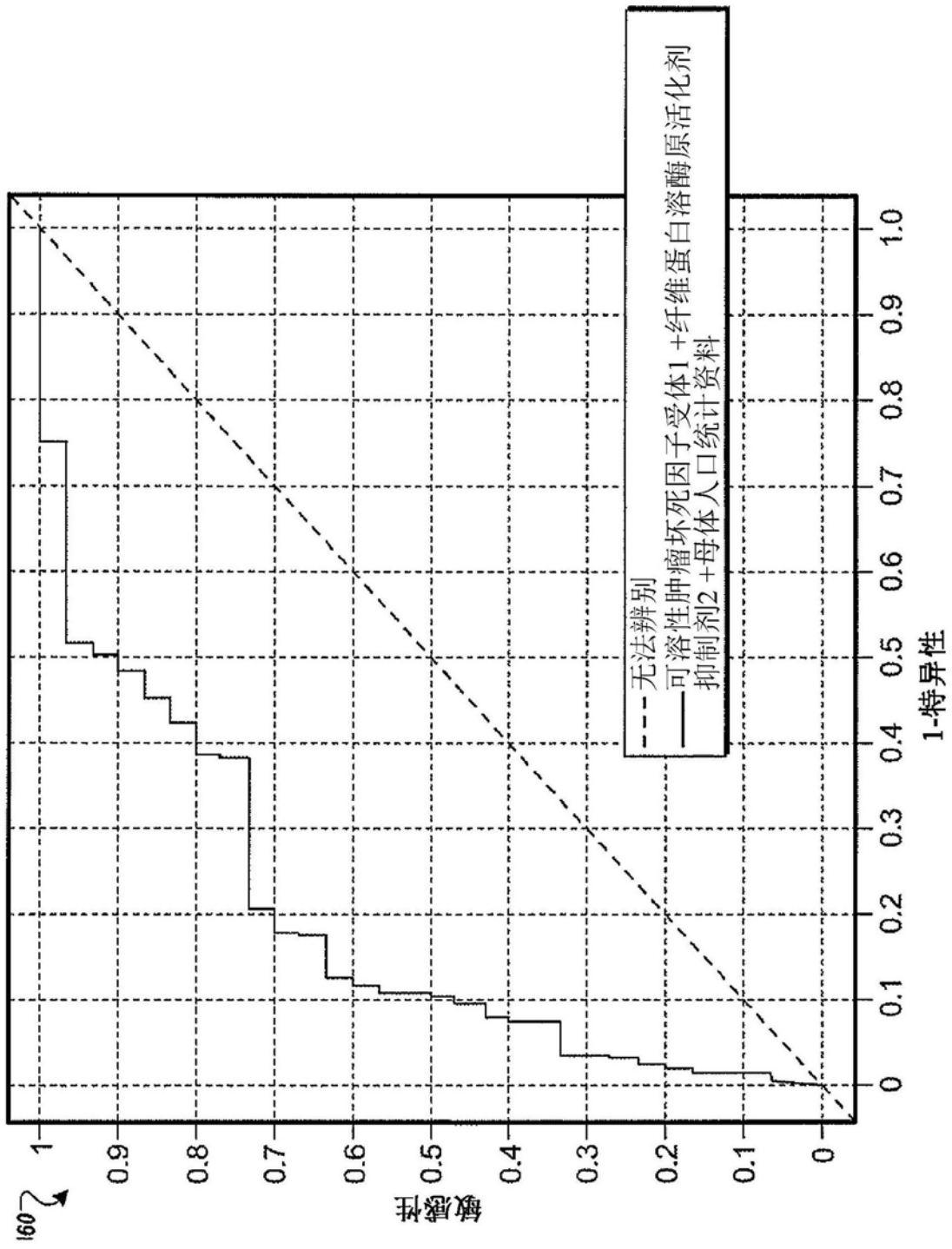


图4D

500 ↘

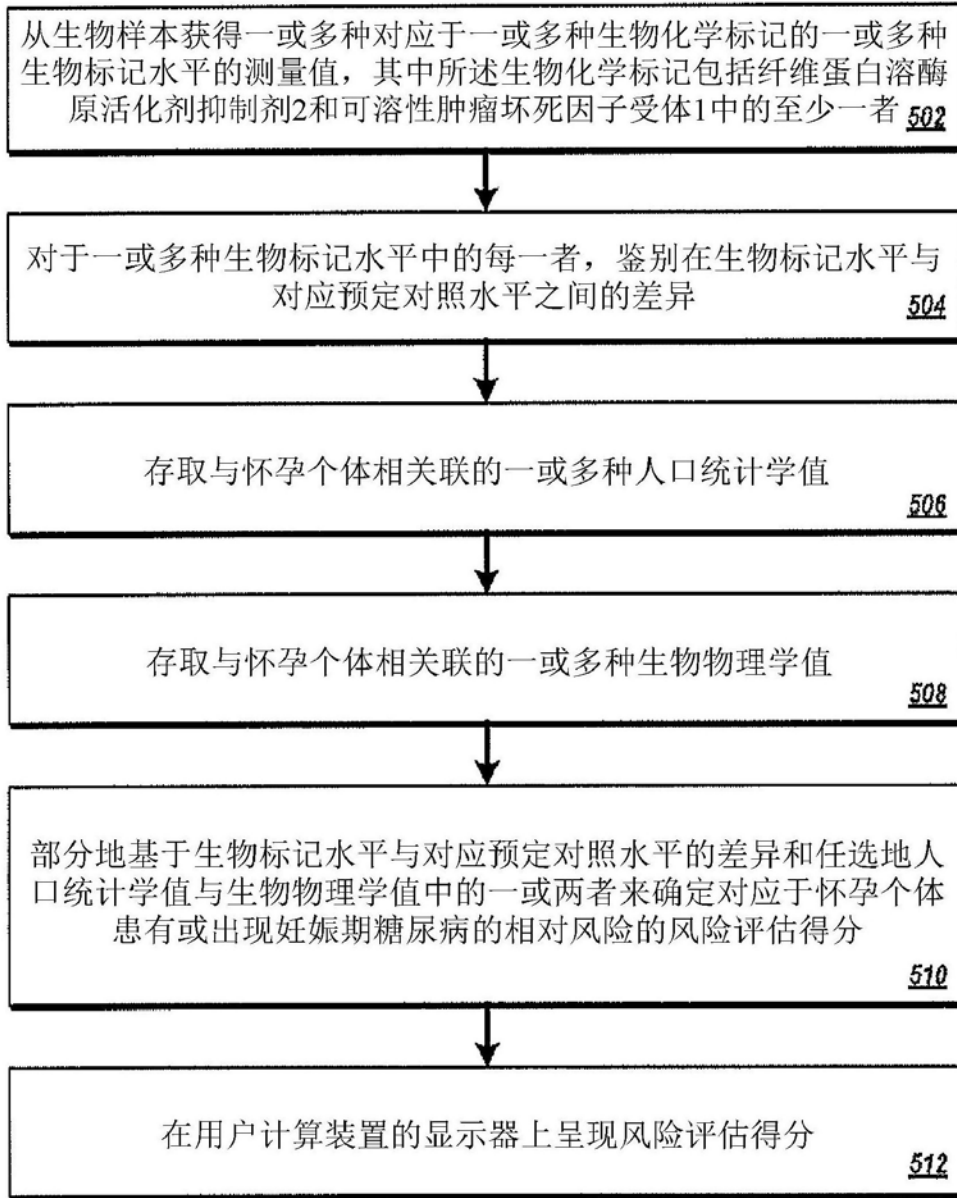


图5



专利名称(译)	用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN109061132A</a>	公开(公告)日	2018-12-21
申请号	CN201810565955.X	申请日	2014-02-26
[标]申请(专利权)人(译)	沃拉克有限公司		
申请(专利权)人(译)	沃拉克有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	沃拉克有限公司		
[标]发明人	P胡尔斯凯宁 T科尔皮迈基 H库鲁 M赛拉宁		
发明人	P·胡尔斯凯宁 T·科尔皮迈基 H·库鲁 M·赛拉宁		
IPC分类号	G01N33/532		
CPC分类号	G01N33/689 G01N2333/7151 G01N2333/8132 G01N2800/042 G01N2800/368 G01N2800/54		
代理人(译)	刘锋		
优先权	13/836256 2013-03-15 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种用于基于生物化学标记分析确定糖尿病风险的系统和方法，所述方法包括测量从所述怀孕个体获得的血液样本中的一或多种生物化学标记以测定一或多种生物标记水平，其中所述一或多种所测量的生物化学标记包括至少sTNFR1中的；对所述一或多种所测量的生物化学标记中的每一者鉴别在所测量的生物标记水平与对应预定对照水平之间的差异；和响应于所述鉴别，确定对应于所述怀孕个体患有或出现GDM的相对风险的预测。