



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102405296 A

(43) 申请公布日 2012.04.04

(21) 申请号 201080017220.5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010.03.12

C12Q 1/68(2006.01)

(30) 优先权数据

C12N 15/12(2006.01)

12/403,369 2009.03.12 US

G01N 33/53(2006.01)

61/237,198 2009.08.26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.10.19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/027243 2010.03.12

(87) PCT申请的公布数据

W02010/105235 EN 2010.09.16

(71) 申请人 癌症预防和治疗有限公司

地址 美国印第安纳

(72) 发明人 R·T·斯特里佩 E·伊兹比卡

S·H·贝克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁泉

权利要求书 4 页 说明书 67 页

序列表 17 页 附图 31 页

(54) 发明名称

包括基于性别的疾病鉴定、评估、预防以及治疗的用于肺疾病的鉴定、评估、预防以及治疗的方法及其试剂盒

(57) 摘要

本发明提供了用于诊断肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病的生物标记物及生物标记物的组合。本发明还提供了基于生物标记物及生物标记物组合的表达程度区分肺疾病的方法,监测治疗的方法,以及预测受试者对治疗性干预的应答的方法。还提供了包含用于检测生物标记物及生物标记物组合的试剂的试剂盒。

正常群体中的荧光强度水平

生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
VEGF	-3754.00	25.15	0.04	MMP-3	18660.06	5919.30	31.79
EGF	5015.80	4417.17	88.66	IP-10	3408.51	4272.11	125.54
IL-5	-293.76	1201.87	-409.13	IL-10	-401.93	816.03	203.03
PAI-1(总)	4690.05	1273.31	27.38	MMP-8	2673.57	1392.34	52.08
凝血酶	3138.02	2234.38	71.20	MMP-2	24052.74	928.10	3.86
瘦素	8089.08	9137.49	112.96	G-CSF	-17.85	1164.65	-6525.86
sVCAM-1	1017.74	609.37	59.87	sFasL	59.40	20.11	49.00
MMP-13	0.30	4.35	2141.82	IL-8	7726.40	6653.62	86.12
SAA	1541.92	4224.24	275.96	TGF-α	3521.01	2870.52	111.88
sICAM-1	-3488.15	1784.70	-51.16	IFN-γ	347.30	1150.62	331.31
CD40配体	161.20	192.05	119.14	MPO	1960.51	4609.31	235.10
IL-7	-553.20	2222.61	-401.71	MIP-α	2579.96	3201.87	124.11
C-肽	8734.89	8388.22	96.03	IL-1ra	424.88	1771.02	213.66
HGF	650.01	413.44	63.61	VEGF	4791.40	3321.58	111.07
CRP	10243.98	8699.34	84.92	IL-13	664.75	2013.87	302.95
IL-α	6574.13	9870.69	150.14	胰岛素	1485.90	3380.72	227.52
MMP-7	309.12	88.76	28.71	IL-12(p70)	1174.46	4080.10	347.40
IL-4	2261.07	2731.85	120.82	IL-18	778.53	2716.43	382.32
脂联素	24525.83	1290.90	5.26	GLP-1(活性)	708.76	3402.64	351.69
MMP-9	28540.58	803.64	2.82	Fractalkine	916.75	2024.48	220.83
GM-CSF	103.94	973.06	936.21	IL-2	334.85	1262.10	235.97
MMP-12	-2.29	2.48	-108.31	嗜酸性粒细胞趋化因子	6342.86	6613.72	104.27
IL-15	231.98	679.37	292.85	MIP-β	1511.50	3351.71	224.67
IL-17	1680.73	4225.28	251.40	sFas	181.63	63.20	34.88
IL-12(p40)游离	171.55	1091.36	636.16	淀粉样蛋白(活性)	1447.02	4589.31	317.16
MIF	97.55	71.64	73.44	MMP-1	6010.22	4006.18	66.66
TNF-α	1188.89	3586.20	302.41	蛋白质组	1869.83	4625.13	247.89
LTAC	19.16	34.72	181.17	MCP-1	27869.05	965.91	3.47
IL-6	3557.54	5646.10	159.25	SAP	24732.42	803.37	3.25

1. 在受试者中进行生理学定性的方法,包括测定所述受试者的生理学样品中来自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病。

2. 在受试者中进行生理学定性的方法,包括测定所述受试者的生理学样品中选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的表达程度,并测定所述受试者的生理学样品中来自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种多肽和所述来自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病。

3. 在受试者中进行生理学定性的方法,包括测定所述受试者的生理学样品中 SEQ ID NO :12 的表达程度,其中所述至少一种多肽的表达程度指示肺疾病。

4. 权利要求 1 的方法,其中生理学定性是对受试者中反应性气道疾病的诊断,包括测定所述受试者的生理学样品中来自表 2、表 6、表 10、表 17 或表 21 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

5. 权利要求 1 的方法,其中生理学定性是对受试者中非小细胞肺癌的诊断,包括测定所述受试者的生理学样品中来自表 3、表 7、表 11、表 18 或表 22 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在或发展。

6. 权利要求 1 的方法,其中生理学定性是对受试者中肺疾病的诊断,包括测定所述受试者的生理学样品中来自表 4、表 8、表 12、表 19 或表 23 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度辅助诊断肺疾病。

7. 权利要求 1-2 和 4-6 中任何一项的方法,其中所述至少一种生物标记物包含大量生物标记物。

8. 权利要求 1-2 和 4-6 的方法,其中所述至少一种生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4 或所述表的组合,优选地大量生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选的是 1-10 号生物标记物。

9. 权利要求 8 的方法,进一步地其中所述至少一种生物标记物还在表 13B 和 / 或表 14B 上找到。

10. 权利要求 1-2 和 4-6 的方法,其中人为男性且所述生物标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19 或所述表的组合,优选地大量标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号标记物。

11. 权利要求 1-2 和 4-6 的方法,其中人为女性且所述至少一种生物标记物选自表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合,优选地大量标记物选自表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、

表 22、表 23 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号标记物。

12. 权利要求 10 或 11 的方法,进一步地其中所述至少一种生物标记物还在表 13A 和 / 或表 14A 上找到。

13. 根据权利要求 1-12 中任何一项的生理学定性的方法,进一步包括测定所述受试者的生理学样品中与来自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22 或表 23 的生物标记物相关的至少一种第一级相互作用子的表达程度,其中所述至少一种第一级相互作用子的表达程度指示肺疾病。

14. 权利要求 1-3 和 6-13 中任何一项的方法,其中所述肺疾病为非小细胞肺癌或反应性气道疾病。

15. 权利要求 4 或 14 的方法,其中所述反应性气道疾病为哮喘。

16. 权利要求 1-15 中任何一项的方法,其中测定表达程度包括进行定量复合免疫测定法。

17. 权利要求 1-16 中任何一项的方法,其中所述方法进一步包括获得所述受试者的生理学样品。

18. 权利要求 1-17 中任何一项的方法,其中生理学样品为生物学液体,如血清或血浆。

19. 权利要求 1-18 中任何一项的方法,其中受试者为哺乳动物,如人。

20. 对受试者进行生理学定性的方法,包括

(a) 测定受试者中 MMP-8 水平是否异常的步骤 ;以及

(b) 测定受试者中选自肝生长因子 (HGF)、可溶性 Fas 配体 (sFasL)、PAI-I、生长素 (INS)、表皮生长因子 (EGF)、髓过氧化物酶 (MPO)、巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 及其组合的生物标记水平是否异常的步骤,其中所述生物标记物的异常水平指示肺疾病。

21. 权利要求 21 的方法,进一步包括测定受试者中 MMP-1 的水平是否异常的步骤。

22. 权利要求 20 或 21 的方法,其中步骤 (b) 包括测定受试者中 HGF 的水平是否异常。

23. 受试者生理学定性的方法,包括

(a) 测量受试者的 MMP-8 或与其相关的第一级相互作用子的水平 ;以及

(b) 测量受试者中选自 HGF、sFasL、PAI-I、INS、EGF、MPO 和 MIF 的生物标记物或与其相关的第一级相互作用子的水平 ;

其中如果所述生物标记物或所述与其相关的第一级相互作用子的水平异常,则受试者患肺疾病的可能性增加。

24. 权利要求 23 的方法,进一步包括测量受试者中 MMP-1 或与其相关的第一级相互作用子的水平,其中如果所述生物标记物或所述与其相关的第一级相互作用子的水平异常,则受试者患肺疾病的可能性增加。

25. 权利要求 23 或 24 的方法,其中步骤 (b) 包括测量受试者中 HGF 的水平。

26. 男性受试者的生理学定性的方法,包括

(a) 测定所述男性受试者中 INS、MMP-7、MMP-8、抵抗素和 / 或 HGF 的至少两种生物标记物的水平 ;以及

(b) 将步骤 (a) 中测定的水平与正常受试者中所述至少两种生物标记物的水平相比较,

其中所述的比较使得能够确定各标记物在所述受试者中是上调或下调,进一步地,若其中 INS 下调,和 / 或 MMP-7、MMP-8、抵抗素和 / 或 HGF 上调,则所述男性受试者患肺疾病的可能性增加。

27. 权利要求 26 的方法,其中步骤 (a) 包括测定所述生物标记物中至少三种、优选地至少四种、更优选地至少五种的水平。

28. 女性受试者的生理学定性的方法,包括

(a) 测定所述女性受试者中 IL-8、血清淀粉样蛋白 P、血清淀粉样蛋白 A 及 C 反应蛋白中至少两种生物标记物的水平;以及

(b) 将步骤 (a) 中测定的水平与正常受试者中所述至少两种生物标记物的水平相比较,

其中所述的比较使得能够确定各标记物在所述受试者中是上调或下调,进一步地,若其中 IL-8 和 / 或血清淀粉样蛋白 P 下调,和 / 或血清淀粉样蛋白 A 和 / 或 C 反应蛋白上调,则所述女性受试者患肺疾病的可能性增加。

29. 权利要求 26 的方法,其中步骤 (a) 包括测定所述生物标记物中至少三种、优选地至少四种的水平。

30. 设计用于在受试者中诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合中选择大量生物标记物;(b) 选择测定所述生物标记物表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

31. 设计用于在受试者中诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从 SEQ ID NO:1-17 中选择至少一种多肽,以及从表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合中选择至少一种生物标记物;(b) 选择测定所述选自 SEQ ID NO:1-17 的至少一种多肽,以及选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的至少一种生物标记物表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

32. 权利要求 30 或 31 的方法,其中所述生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4,或所述表的组合,优选地所述生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号生物标记物的大量生物标记物。

33. 权利要求 30-32 中任何一项的方法,进一步包括从表 13B 和 / 或表 14B 中选择至少一种生物标记物。

34. 权利要求 30 或 31 的任何一项的方法,其中受试者为男性且所述生物标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19 或所述表的组合,优选地大量生物标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19 或所述表的组合的 1-20 号标记物,更优选地 1-10 号生物标记物。

35. 权利要求 30 或 31 的方法,其中受试者为女性且所述至少一种生物标记物选自表

9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合,优选地大量生物标记物选自表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号生物标记物。

36. 权利要求 35 或 36 的方法,进一步包括从表 13A 和 / 或表 14A 选择至少一种生物标记物。

37. 试剂盒,其包含测定大量来自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的大量生物标记物的表达程度的工具。

38. 试剂盒,其包含 (a) 测定选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的表达程度的工具,以及 (b) 测定选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的至少一种生物标记物的表达程度的工具。

39. 权利要求 37 或 38 的试剂盒,其中所述至少一种生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4 或所述表的组合,优选地所述生物标记物选自表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4,或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号生物标记物的大量生物标记物。

40. 权利要求 37-39 的任何一项的试剂盒,进一步包含测定来自表 13B 和 / 或表 14B 的至少一种生物标记物表达程度的工具。

41. 权利要求 37 或 38 的试剂盒,其中所述至少一种生物标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19 或所述表的组合,优选地所述生物标记物选自表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号生物标记物的大量生物标记物。

42. 权利要求 37 或 38 的试剂盒,其中所述至少一种生物标记物选自表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合,优选地所述生物标记物选自表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22、表 23 或所述表的组合的 1-20 号生物标记物,更优选地 1-10 号生物标记物的大量生物标记物。

43. 权利要求 41 或 42 任何一项的试剂盒,其进一步包含测定至少一种来自表 13A 和 / 或表 14A 的生物标记物的表达程度的工具。

44. 权利要求 37-43 中任何一项的试剂盒,其中所述生物标记物为多肽。

45. 权利要求 37-44 中任何一项的试剂盒,其中所述测定表达程度的工具包含检测试剂。

46. 权利要求 45 的试剂盒,其中所述检测试剂包含特异性结合所述生物标记物或所述多肽的反应剂。

47. 权利要求 46 的试剂盒,其中所述反应剂包含抗体。

包括基于性别的疾病鉴定、评估、预防以及治疗的用于肺疾病的鉴定、评估、预防以及治疗的方法及其试剂盒

[0001] 发明背景

(a) 发明领域

[0002] 本发明涉及使用生物标记物及其试剂盒对肺疾病的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理。更具体地,本发明涉及通过测量及定量特异性标记物的表达水平对非小细胞癌和反应性气道疾病的诊断。本发明还涉及对人类血清或其它生物学液体中存在的生物标记物的鉴定,当发现这些标志物的表达水平与发现于正常群体中的水平不同时则提示与人类肺组织和人类呼吸系统相关病理学状态 (pathology)。通过鉴定与这些病理学状态相关的标记物、定量这些生物标记物的表达水平以及将表达水平与通常预期存在于正常人血清中的水平相比较,有可能经过简单的血液测试在其进展早期检测到病理学状态的存在并定性所述病理学状态的进展,以及区分病理学状态。

[0003] (b) 相关领域描述

[0004] 呼吸系统的病理学状态,如哮喘和肺癌,影响了数百万的美国人。事实上,美国肺科协会 (American Lung **Association**[®]) 报道指出几乎 2,000 万美国人饱受哮喘之苦。据美国癌症协会 (American Cancer Society) 估计,仅 2007 年就有 229,400 例新发呼吸系统癌症及 164,840 例死于呼吸系统癌症。尽管当检测到癌症而其仍然为局部时的所有癌症病例的五年存活率为 46%,而肺癌病人的五年存活率仅为 13%。对应地,只有 16% 的癌症是在疾病扩散之前发现的。肺癌通常基于癌细胞的病理学状态而归类为两种主要类型。每种类型根据转化为癌性的细胞类型命名。小细胞肺癌源自人肺组织中的小细胞,而非小细胞肺癌通常包括不是小细胞类型的所有肺癌。因为对于所有非小细胞类型的处理通常相同,故将非小细胞肺癌分组到一起。综合地,非小细胞肺癌,或 NSCLC,占据所有肺癌的约 75%。

[0005] 肺癌患者低存活率的一个主要因素是基于肺癌难以在早期进行诊断这一事实。目前的诊断肺癌或鉴定其在人中的存在的方法局限于进行 X 射线、计算机断层扫描 (CT) 和类似的肺测试以从物理上确定肿瘤存在或不存在。因此,肺癌诊断经常仅仅是应答已经存在显著的一段时间的症状而进行,并且在此疾病已经在人中存在足够长时间以产生物理可检测的团块后才进行。

[0006] 类似地,目前检测哮喘的方法一般是在如反复气喘、咳嗽和胸部紧束感等症状出现已久之后进行。目前检测哮喘的方法一般局限于肺功能测试如呼吸量测量测试或激发测试 (challenge test)。此外,医师经常要求这些测试与多种其他测试一并进行以排除其他病理学状态或反应性气道疾病如慢性阻碍性肺病 (COPD)、支气管炎、肺炎和充血性心力衰竭。

[0007] 本领域不存在一种简单可靠的方法在发展早期诊断人肺组织病理学状态。进一步地,如今没有可用的能够只是具体肺组织病理学状态存在的血液测试。因此,需要开发一种

方法以在疾病进展早期确定肺癌的存在。类似地,也需要开发一种方法以在症状最早出现时诊断哮喘及非小细胞肺癌,以及将其相互之间区分并与其他肺疾病如感染进行区分。进一步需要鉴定人类血液中存在的特异性蛋白质,当其在相对表达强度上发生改变时指示非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的存在。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明已经鉴定了大量可用于定性受试者有关肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病的生理学状态的生物标记物。这些生物标记物在表 1-23 中显示。

[0010] 表 1A 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的个体中测量时其表达水平不同于正常个体中的水平。表 1B 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的个体中测量时其表达水平不同于正常个体中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表 1C 列出了这样的生物标记物,已经发现当测量时其具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的个体中的表达不同于正常个体中的水平。

[0011] 表 2 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的个体中测量时其表达不同于正常个体中的水平。表 3 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的个体中测量时其表达不同于正常个体中的水平。表 4 列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的个体之间表达水平不同。

[0012] 表 5A 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表 5B 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表 5C 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。

[0013] 表 6 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表 7 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表 8 列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的男性之间表达水平不同。

[0014] 表 9A 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平。表 9B 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表 9C 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。

[0015] 表 10 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表 11 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表 12 列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性之间表达水平不同。

[0016] 表 13A 列出了这样的生物标记物,其表达在男性和女性反应性气道疾病群体之间差异显著。表 13B 列出了生物标志物,其表达在男性和女性反应性气道疾病群体之间差异不显著。表 14A 列出了这样的生物标记物,其表达在男性和女性非小细胞肺癌群体之间差异显著。表 14B 列出了生物标志物,其表达在男性和女性非小细胞肺癌群体之间差异不显著。表 15A 列出了这样的生物标记物,其通过正常群体荧光强度的相对标准差排序。表 15B 列出了这样的生物标记物,其通过正常女性群体荧光强度的相对标准差排序。表 15C 列出了这样的生物标记物,其通过正常男性群体荧光强度的相对标准差排序。

[0017] 表 16A 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表 16B 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表 16C 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。

[0018] 表 17 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表 18 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表 19 列出了这样的生物标记物,已经发现当测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的男性之间表达水平不同。

[0019] 表 20A 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平。表 20B 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表 20C 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。

[0020] 表 21 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表 22 列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表 23 列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性之间表达水平不同。

[0021] 使用学生 t 检验 (Student's t test) 确定表 1-15 的显著性。使用 Kruskal Wallis 方法确定表 16-23 的显著性。

[0022] 包含 SEQ ID NO :1-17 的多肽为另外的生物标记物,已经发现其表达根据一种或多种肺疾病而改变。

[0023] 本发明提供多种诊断、预测及治疗的方法,其依赖于对这些生物标记物的鉴定。

[0024] 本发明提供了在受试者中进行生理学定性 (physiological characterization) 的方法,包括确定受试者的生理学样品中来自表 1-12 或 16-23 中任何编号的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或者辅助区分肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。本发明还提供了在受试者中进行生理学定性的方法,包括在受试者的生理学样品中确定来自表 13B、

14B 或 15B 并也出现在表 1-12 或 16-23 上的至少一种生物标记物的表达程度,优选地所述生物标记物为表 1-12 或 16-23 的 1-10 号生物标记物中的至少一种,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。备选地,或附加地,可以确定这些生物标记物第一级相互作用子的表达程度。

[0025] 本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括确定受试者的生理学样品中 SEQ ID NO :12 的表达程度,其中 SEQ ID NO :12 的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。

[0026] 本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括确定受试者的生理学样品中选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的表达程度,并确定来自表 1-12 或 16-23 中任何编号的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种多肽和所述的来自表 1-12 或 16-23 中任何编号的至少一种生物标志物指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。

[0027] 本发明提供了在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在受试者的生理学样品中确定来自表 2、表 6、表 10、表 17 和表 21 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0028] 本发明提供了在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在受试者的生理学样品中确定来自表 3、表 7、表 11、表 18 或表 22 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示非小细胞肺癌。

[0029] 本发明提供了辅助区分受试者有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病风险的可能性的诊断性方法,包括在具有非小细胞肺癌或反应性气道性疾病中至少一种风险的受试者的生理学样品中确定来自表 4、表 8、表 12、表 19 或表 23 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述的来自表 4、表 8、表 12、表 19 或表 23 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病风险的可能性。

[0030] 本发明提供预测患者将对治疗性干预产生应答的可能性的方法,包括确定受试者的生理学样品中本文描述的至少一种生物标记物表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度辅助预测受试者对所述治疗性干预的应答。

[0031] 本发明还提供监测受试者的方法,包括确定受试者的生理学样品中本文描述的至少一种生物标记物的第一次表达程度,确定受试者的生理学样品中所述至少一种生物标记物在所述第一次确定的后续时间的第二次表达程度,并比较所述第一次表达程度与所述第二次表达程度。

[0032] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括选择本文描述的至少一种生物标记物,选择用于确定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 (means),以及设计包含所述用于确定表达程度的工具的试剂盒。

[0033] 本发明还提供了设计试剂盒的方法,包括选择本文描述的至少一种生物标记物,选择用于检测所述至少一种生物标记物的检测试剂,以及设计包含所述用于检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0034] 本发明还提供包含本文描述的至少一种生物标记物的试剂盒。

[0035] 本发明还提供试剂盒,其包含用于确定选自 SEQ ID NO :12 的至少一种多肽的表达程度的工具。

[0036] 本发明还提供试剂盒,其包含用于检测选自 SEQ ID NO :12 的至少一种多肽的检测

试剂。

[0037] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于确定选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的表达程度的工具,以及 (b) 用于确定来自表 1-12 或表 16-23 中任何一项的至少一种生物标记物的表达程度的工具。

[0038] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于检测选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的检测试剂,以及 (b) 用于检测来自表 1-12 或表 16-23 中任何一项的至少一种生物标记物的检测试剂。

[0039] 本发明进一步提供试剂盒,其含有来自以上多个表的生物标记物和 / 或多肽。

[0040] 附图简述

[0041] 图 1A 显示来自实施例 1 的正常 (NO) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0042] 图 1B 显示来自实施例 1 的非小细胞肺癌 (LC) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0043] 图 1C 显示来自实施例 1 的哮喘 (AST) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0044] 图 1D 显示来自实施例 1 的 LC 群体相对 NO 群体、AST 群体相对 NO 群体、以及 LC 群体相对 AST 群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0045] 图 1E 显示通过比较对来自实施例 1 的群体中每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 LC 群体相对 NO 群体、AST 群体相对 NO 群体、以及 LC 群体相对 AST 群体。

[0046] 图 2A 显示来自实施例 2 的正常 (NO) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0047] 图 2B 显示来自实施例 2 的非小细胞肺癌 (LC) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0048] 图 2C 显示来自实施例 2 的哮喘 (AST) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0049] 图 2D 显示来自实施例 2 的 LC 群体相对 NO 群体、AST 群体相对 NO 群体、以及 AST 相对 LC 群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0050] 图 2E 显示通过比较对来自实施例 2 的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 LC 群体相对 NO 群体、AST 群体相对 NO 群体、以及 AST 群体相对 LC 群体。

[0051] 图 3A 显示来自实施例 3 的正常 (NO) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0052] 图 3B 显示来自实施例 3 的非小细胞肺癌 (LC) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0053] 图 3C 显示来自实施例 3 的哮喘 (AST) 群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0054] 图 3D 显示来自实施例 3 的 AST 群体相对 NO 群体、LC 群体相对 NO 群体、以及 AST 群体相对 LC 群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0055] 图 3E 显示通过比较对来自实施例 3 的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 群体相对 NO 群体、LC 群体相对 NO 群体、以及 AST 相对 LC 群体。

[0056] 图 4A 显示来自实施例 3 的正常 (NO) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0057] 图 4B 显示来自实施例 3 的非小细胞肺癌 (LC) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0058] 图 4C 显示来自实施例 3 的哮喘 (AST) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0059] 图 4D 显示来自实施例 3 的 AST 群体相对 NO 女性群体,LC 群体相对 NO 女性群体、以及 AST 群体相对 LC 女性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0060] 图 4E 显示通过比较对来自实施例 3 的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 群体相对 NO 女性群体,LC 群体相对 NO 女性群体、以及 AST 群体相对 LC 女性群体。

[0061] 图 5A 显示来自实施例 3 的正常 (NO) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0062] 图 5B 显示来自实施例 3 的非小细胞肺癌 (LC) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0063] 图 5C 显示来自实施例 3 的哮喘 (AST) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0064] 图 5D 显示来自实施例 3 的 AST 群体相对 NO 男性群体、LC 群体相对 NO 男性群体、以及 AST 群体相对 LC 男性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0065] 图 5E 显示通过比较对来自实施例 3 的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体、以及 LC 相对 AST 男性群体。

[0066] 图 6A 显示来自实施例 3 的 AST 男性群体相比与 AST 女性群体、LC 男性群体相比与 LC 女性群体、以及 NO 男性群体相比与 NO 女性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0067] 图 6B 显示通过比较对来自实施例 3 的男性和女性群体的每种生物标记物测量的平均荧光强度和差异获得的与学生 t 值相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 男性和女性群体、LC 男性和女性群体、以及 NO 男性和女性群体。

[0068] 图 7A 显示来自实施例 3 的 LC 相对 NO 女性群体、AST 相对 NO 女性群体、以及 AST 相对 LC 女性群体的每种生物标记物的平均浓度的百分比变化。

[0069] 图 7B 显示通过比较对来自实施例 3 的女性群体的每种生物标记物测量的浓度计算的 Kruskal Wallis 检验相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 相对 NO 女性群体,LC 相对 NO 女性群体、以及 AST 相对 LC 女性群体。

[0070] 图 8A 显示来自实施例 3 的 LC 相对 NO 男性群体、AST 相对 NO 男性群体、以及 AST 相对 LC 男性群体的每种生物标记物的平均浓度的百分比变化。

[0071] 图 8B 显示通过比较对来自实施例 3 的男性群体的每种生物标记物测量的浓度计

算的 Kruskal Wallis 检验相关的概率,其中要比较的群体分别是 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体、以及 AST 相对 LC 男性群体。

[0072] 图 9 显示表 16B 的生物标记物之间的关系。

[0073] 发明详述

[0074] 本发明涉及多种使用生物标记物的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理肺疾病的方法,包括基于性别的疾病的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理。这些方法涉及确定特异性生物标记物的表达程度,其改变的表达指示非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等等)。本发明还提供多种试剂盒,其包含用于检测这些生物标记物的检查试剂或用于确定这些生物标记物表达程度的工具。

[0075] 如本文所使用的,“生物标记物”或“标记物”是生物学分子,客观地对其进行测量以作为生物系统的生理学状态的特征性指示物。为了本公开的目的,生物学分子包括离子、小分子、肽、蛋白质以及具有翻译后修饰的肽和蛋白质、核苷、核苷酸和多核苷酸包括 RNA 和 DNA、糖蛋白、脂蛋白以及这些类型的分子的多种共价或非共价修饰物。生物学分子包括生物系统功能原有的、特征性的和 / 或至关重要的这些实体的任何种类。生物标记物的大多数为多肽,尽管其也可为代表表达为多肽的基因产物的翻译前形式 mRNA 或修饰的 mRNA,或其可包括所述多肽的翻译后修饰。

[0076] 如本文所使用,“受试者”指的是任何动物,但优选地为哺乳动物,例如人类。在很多实施方式中,受试者为人类患者,其具有肺疾病或有患肺疾病的风险。

[0077] 如本文所使用的,“生理学样品”包括来自生物学液体和组织的样品。生物学液体包括全血、血浆、血清、痰、尿、汗、淋巴和肺泡灌洗液。组织样品包括来自固体肺组织或其他固体组织的活组织切片、淋巴结活组织切片组织、转移灶活组织切片。获得生理学样品的方法是众所周知的。

[0078] 如本文所使用的“治疗性干预”包括施用一种或多种治疗性试剂如小分子或大分子、辐射、手术或其组合。

[0079] 如本文使用的,“检测试剂”包括特异性检测本文描述的生物标记物的反应剂和系统。检测试剂包括反应剂如抗体、核酸探针、适配子 (aptamer)、凝集素或对具体一种或多种标记物有特异性亲和力而足以区分所述具体标记物和其他可能存在于目标样品中的标记物的其他反应剂,以及系统如传感器,包括利用了如上文描述的结合的或固定的配体的传感器。

[0080] 生物标记物的鉴定

[0081] 本发明的生物标记物是使用两种方法鉴定的。第一种,通过比较来自已经诊断有分别的病理学状态的群体与来自未诊断患有所述病理学状态的群体(由医师确认)的患者血浆中 59 个所选的生物标记物所测量的表达水平对指示非小细胞肺癌和 / 或哮喘的生物标记物的作出鉴定。此方法在实施例 1-3 中详述。

[0082] 第二种,使用质谱分析法鉴定生物标记物。通过比较获自不同生理学状态的患者的样品的胰蛋白酶消化的质谱数据对指示非小细胞肺癌和 / 或哮喘的蛋白质的作出鉴定。具体而言,所述数据是肽片段的质量,是在单一维度上一段时间内表达的含有这些片段的肽和蛋白质的假的或质子化分子离子信号的强度的图形显示。比较数千种蛋白质的表达水平,结果鉴定出 17 种蛋白质,其在不患有任何诊断的肺组织病理学状态个体的群体、患

哮喘个体的群体（由医师诊断）及患有非小细胞肺癌的个体的群体（由医师诊断）之间表达强度有极大差异。此方法在实施例 6 和 7 中详述。

[0083] 第一级相互作用子

[0084] 为促进及控制维持生命必要的多种细胞及器官生理学功能，生物学分子必须相互作用。这些相互作用可被认为是一种类型的通讯。在此种通讯中，多种生物学分子被认为是信息。这些分子作为其信号转导功能的必要部分，必须与广大的靶标包括其他类型生物学分子相互作用。

[0085] 一种类型相互作用分子通常称为受体。另一种类型的直接分子间相互作用是辅助因子对酶的结合。这些分子间相互作用形成信号传导分子的网络，其一同运作以施行并控制细胞和器官的关键生命功能。本发明的具体生物标记物生理学地与其他生物标记物相连，它们的水平以与具体生物标记物水平协同的方式增加或降低。相对于本发明的具体生物标记物，这些其他生物标记物叫做“第一级相互作用子”。

[0086] “第一级相互作用子”为直接和具体生物学分子相互作用的那些分子实体。例如，药物吗啡直接与麻醉受体 (opiate receptor) 相互作用最终导致痛感消除。因此，在“第一级相互作用子”的定义下，麻醉受体为第一级相互作用子。第一级相互作用子包括所述生物标记物在它们相互作用的通讯途径中上游和下游的直接相邻者。这些实体包括蛋白质、核酸及可通过不同关系相连的小分子，所述关系包括但不限于直接（或间接）调节、表达、化学反应、分子合成、结合、启动子结合、蛋白质修饰和分子运输。其水平协同的生物标记物的群组对本领域技术人员以及生理学和细胞生物学学者是熟知的。实际上，对于具体生物标记物的第一级相互作用子在本领域已知，并可使用多种数据库及可用的生物信息学软件如 ARIADNE PATHWAY STUDIO、ExPASy Proteomics Server、Glucose Omics Explorer、Protein Prospector、PQuad、ChEMBL 以及其他找到。（见，例如，ARIADNE PATHWAY STUDIO, Ariadne, Inc., <www.ariadne.genomics.com> 或 ChEMBL Database, European Bioinformatics Institute, European Molecular Biology Laboratory, <www.ebi.ac.uk>）。

[0087] 当本发明的具体生物标记物水平异常时，其表达与所述具体生物标记物协同的第一级相互作用子生物标记物的水平也异常。因此，确定具体生物标记物水平异常可通过测量预期协同的第一级相互作用子的水平而完成。技术人员自然会确认替代或附加于具体生物标记物所使用的第一级相互作用子的水平会与所述具体生物标记物的行为一致以确定、可重现的方式变动。

[0088] 本发明为任何本文描述的方法提供下述方法，要用具体生物标记物进行的方法可备选地用那个具体生物标记物的第一级相互作用子进行。例如，本发明提供生理学定性的方法，包括确定 HGF 的表达程度。这样，本发明还提供生理学定性的方法，包括确定 HGF 的第一级相互作用子的表达程度。HGF 的第一级相互作用子包括但不限于实施例 12 中鉴定的那些。

[0089] 鉴定显著的生物标记物的表

[0090] 表 1A 列出表达水平在 AST 相对 NO 群体、LC 相对 NO 群体和 AST 相对 LC 群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的，使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0091]

表 1A			
用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	28	MMP-12
2	I-TAC	29	PAI-1
3	MCP-1	30	淀粉样蛋白 (总)
4	MMP-1	31	IL-1 α
5	MPO	32	sFSI
6	HGF	33	IL-4
7	嗜酸细胞活化趋化因子	34	MIP-1 β
8	MMP-9	35	IL-10
9	MMP-7	36	SE-选择素
10	IP-10	37	IL-17
11	SAA	38	GM-CSF
12	抵抗素	39	G-CSF
13	IL-5	40	TGF- α
14	瘦素	41	IFN- γ
15	sVCAM-1	42	Fractalkine
16	脂联素	43	VEGF
17	CRP	44	IL-7
18	C 肽	45	IL-12 (p40)
19	MMP-3	46	Sfas
20	SAP	47	MIF
21	IL-1ra	48	IL-1 β
22	IL-15	49	IL-2
23	EGF	50	MIP-1 α
24	IL12 (p70)	51	胰岛素
25	MMP-8	52	GLP-1
26	IL-8	53	sCD40 配体
27	IL-6		

[0092]

[0093] 表 1B 列出表达水平在 AST 相对 NO 群体、LC 相对 NO 群体和 AST 相对 LC 群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0094]

表 1B	
用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	IL-13
2	I-TAC
3	MCP-1
4	MMP-1
5	MPO
6	HGF
7	嗜酸细胞活化趋化因子
8	MMP-9
9	MMP-7
10	IP-10
11	SAA
12	抵抗素
13	IL-5
14	瘦素
15	sVCAM-1
16	脂联素
17	CRP
18	C 肽
19	MMP-3
20	SAP
21	IL-1ra
22	IL-15

[0095]

[0096] 表 1C 列出表达水平在 AST 相对 NO 群体和 LC 相对 NO 群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

表 1C	
用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	EGF
2	IL12 (p70)
3	IL-8
4	IL-6
5	MMP-12
6	PAI-1
7	淀粉样蛋白 (总)
8	IL-4
9	MIP-1 β
10	IL-10
11	SE-选择素
12	IL-17
13	GM-CSF
14	G-CSF
15	TGF- α
16	IFN- γ
17	Fractalkine
18	VEGF
19	IL-12 (p40)
20	IL-7
21	胰岛素

[0097]

[0098]

[0099] 表 2 列出表达水平在 AST 相对 NO 群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的, 使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

表 2			
指示反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	24	IL-7
2	I-TAC	25	sVCAM-1
3	EGF	26	SE-选择素
4	MCP-1	27	瘦素
5	HGF	28	脂联素
6	MPO	29	IL-17
7	IL12 (p70)	30	CRP
8	MMP-9	31	GM-CSF
9	IL-8	32	MIP-1 β
10	嗜酸细胞活化趋化因子	33	TGF- α
11	IL-6	34	IL-10
12	IP-10	35	Fractalkine
13	IL-1 α	36	IFN- γ
14	PAI-1	37	C 肽
15	抵抗素	38	VEGF
16	sFSI	39	G-CSF
17	IL-5	40	IL-1ra
18	淀粉样蛋白 (总)	41	IL-15
19	MMP-1	42	MMP-3
20	MMP-12	43	IL-12 (p40)
21	IL-4	44	SAP
22	SAA	45	胰岛素
23	MMP-7		

[0100]

[0101] 表 3 列出表达水平在 LC 相对 NO 群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0102]

[0103]

表 3			
用于非小细胞肺癌 (NSCLC) 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	25	IL-5
2	EGF	26	IL-4
3	I-TAC	27	瘦素
4	MMP-1	28	SE-选择素
5	IL-12 (p70)	29	MIP-1 α
6	嗜酸细胞活化趋化因子	30	C 肽
7	MMP-8	31	IL-1ra
8	MCP-1	32	SAP
9	MPO	33	G-CSF
10	IP-10	34	IL-17
11	SAA	35	MMP-3
12	HGF	36	IFN- γ
13	MMP-9	37	TGF- α
14	MMP-12	38	sVCAM-1
15	淀粉样蛋白 (总)	39	IL-15
16	PAI-1	40	GM-CSF
17	MMP-7	41	Fractalkine
18	IL-6	42	IL-1 β
19	MIP-1 β	43	VEGF
20	脂联素	44	GLP-1
21	IL-10	45	IL-7
22	CRP	46	胰岛素
23	抵抗素	47	IL-12(p40)
24	MIF	48	IL-8

[0104] 表 4 列出表达水平在 AST 相对 LC 群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的, 使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0105]

表 4			
区分反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-7	17	MMP-3
2	MMP-1	18	IL-5
3	SAA	19	SAP
4	MMP-8	20	嗜酸细胞活化趋化因子
5	IL-8	21	MMP-9
6	MCP-1	22	CRP
7	瘦素	23	脂联素
8	IL-1 α	24	IP-10
9	HGF	25	IL-1ra
10	I-TAC	26	Sfas
11	sVACM-1	27	IL-2
12	MPO	28	IL-15
13	sFSI	29	IL12 (p70)
14	C 肽	30	IL-6
15	IL-13	31	sCD40 配体
16	抵抗素	32	VEGF

[0106]

[0107] 表 5A 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体和 AST 相对 LC 男性群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0108]

表 5A			
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	27	IL-5
2	MPO	28	抵抗素
3	HGF	29	IL-1 β
4	MMP-1	30	IL-7
5	MMP-8	31	IL-4
6	嗜酸细胞活化趋化因子	32	MIP-1 β
7	IL-8	33	瘦素
8	MMP-7	34	GM-CSF
9	PAI-1	35	G-CSF
10	IP-10	36	TGF- α
11	sVCAM-1	37	IL-17
12	IL-10	38	CRP
13	脂联素	39	IL-15
14	SAP	40	VEGF
15	IFN- γ	41	Fractalkine
16	IL-13	42	MMP-3
17	EGF	43	IL-12 (p40)
18	MCP-1	44	C 肽
19	MIF	45	IL-1ra
20	IL-12 (p70)	46	GLP-1
21	MMP-9	47	MIP-1 α
22	IL-6	48	sFSI
23	淀粉样蛋白 (总)	49	胰岛素
24	SAA	50	Sfas
25	IL-1 α	51	SE-选择素
26	TNF- α	52	MMP-12

[0109]

[0110] 表 5B 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体和 AST 相对 LC 男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0111]

表 5B	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	MPO
3	HGF
4	MMP-1
5	MMP-8
6	嗜酸细胞活化趋化因子
7	IL-8
8	MMP-7
9	PAI-1
10	IP-10
11	sVCAM-1
12	IL-10
13	脂联素
14	SAP
15	IFN- γ

[0112] 表 5C 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体之间有显著或边缘显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0113]

表 5C	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	IL-13
2	EGF

[0114]

3	MCP-1
4	MIF
5	IL-12(p70)
6	MMP-9
7	IL-6
8	TNF- α
9	IL-5
10	抵抗素
11	IL-1 β
12	IL-7
13	IL-4
14	MIP-1 β
15	瘦素
16	GM-CSF
17	G-CSF
18	TGF- α
19	IL-17
20	IL-15
21	VEGF
22	Fractalkine
23	IL-12(p40)
24	MIP-1 α

[0115] 表 6 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体之间有显著或边际显著的差异生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0116]

表 6			
男性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	23	IL-4
2	I-TAC	24	IP-10
3	MPO	25	MIP-1 β
4	HGF	26	GM-CSF
5	EGF	27	G-CSF
6	MCP-1	28	TGF- α
7	IL-8	29	瘦素
8	MIF	30	IL-17
9	IL-6	31	sVCAM-1

[0117]

10	MMP-9	32	GLP-1
11	IL-12(p70)	33	IL-15
12	嗜酸细胞活化趋化因子	34	MMP-7
13	IL-1 α	35	VEGF
14	PAI-1	36	IL-10
15	MMP-8	37	Fractalkine
16	TNF- α	38	IL-12(p40)
17	IL-5	39	IFN- γ
18	MMP-1	40	脂联素
19	IL-1 β	41	SE-选择素
20	sFSI	42	SAP
21	抵抗素	43	MIP-1 α
22	IL-7		

[0118] 表 7 列出表达水平在 LC 相对 NO 男性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0119]

表 7			
男性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	25	CRP
2	I-TAC	26	IL-10
3	EGF	27	脂联素
4	MPO	28	IL-7
5	HGF	29	IL-4
6	MMP-1	30	MMP-3
7	MMP-8	31	G-CSF
8	MIF	32	MIP-1 α
9	嗜酸细胞活化趋化因子	33	IL-17
10	IL-12(p70)	34	IFN- γ
11	MCP-1	35	IL-1ra
12	MMP-9	36	C 肽
13	PAI-1	37	TGF- α
14	SAA	38	IL-15
15	IP-10	39	Fractalkine
16	淀粉样蛋白(总)	40	IL-1 β
17	MMP-7	41	GM-CSF
18	抵抗素	42	sVCAM-1

[0120]

19	IL-6	43	SAP
20	MIP-1 β	44	VEGF
21	TNF- α	45	IL-12(p40)
22	瘦素	46	胰岛素
23	IL-8	47	MMP-12
24	IL-5		

[0121] 表 8 列出表达水平在 AST 相对 LC 男性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0122]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-1	15	SAP
2	MMP-8	16	HGF
3	MMP-7	17	C 肽
4	淀粉样蛋白 (总)	18	I-TAC
5	SAA	19	Sfas
6	IL-8	20	PAI-1
7	胰岛素	21	IL-1ra
8	IL-1 α	22	脂联素
9	sVCAM-1	23	IFN- γ
10	IP-10	24	IL-10
11	CRP	25	GLP-1
12	MPO	26	IL-6
13	MMP-3	27	IL-13
14	嗜酸细胞活化趋化因子	28	IL-15

[0123] 表 9A 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体和 AST 相对 LC 女性群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0124]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	27	G-CSF
2	瘦素	28	SAP
3	IP-10	29	MMP-3

[0125]

4	MMP-7	30	GM-CSF
5	SAA	31	sICAM-1
6	MPO	32	TNF- α
7	嗜酸细胞活化趋化因子	33	IL-10
8	MMP-9	34	MIP-1 β
9	脂联素	35	IL-1 α
10	CRP	36	sCD40 配体
11	C 肽	37	IL-6
12	sVCAM-1	38	MMP-12
13	IL-15	39	MMP-2
14	IL-1ra	40	IL-5
15	IL-13	41	IL-4
16	EGF	42	Sfas
17	IL-12(p70)	43	MMP-8
18	MCP-1	44	IL-1 β
19	MMP-1	45	IL-12(p40)
20	HGF	46	IL-2
21	IL-8	47	VEGF
22	抵抗素	48	TGF- α
23	sFSI	49	IFN- γ
24	PAI-1	50	GLP-1
25	MIF	51	淀粉样蛋白 (总)
26	SE-选择素	52	胰岛素

[0126] 表 9B 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体和 AST 相对 LC 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0127]

在女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	瘦素
3	IP-10
4	MMP-7
5	SAA
6	MPO
7	嗜酸细胞活化趋化因子

[0128]

8	MMP-9
9	脂联素
10	CRP
11	C 肽
12	sVCAM-1
13	IL-15
14	IL-1ra

[0129] 表 9C 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体和 LC 相对 NO 女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0130]

表 9C	
在女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	IL-13
2	EGF
3	IL-12(p70)
4	MCP-1
5	PAI-1
6	MIF
7	SE-选择素
8	G-CSF
9	GM-CSF
10	sICAM-1
11	IL-2
12	TGF-α

[0131] 表 10 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体之间有显著或边际显著的差异。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0132]

表 10			
在女性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	24	C 肽
2	I-TAC	25	IL-4
3	EGF	26	脂联素
4	MCP-1	27	Sfas

[0133]

5	瘦素	28	TNF- α
6	IL-12(p70)	29	G-CSF
7	IP-10	30	MIP-1 β
8	MPO	31	MMP-3
9	HGF	32	IL-15
10	MMP-9	33	IL-12(p40)
11	嗜酸细胞活化趋化因子	34	IL-2
12	SAA	35	sICAM-1
13	抵抗素	36	IL-1 β
14	sFSI	37	GM-CSF
15	PAI-1	38	IL-1ra
16	MMP-2	39	VEGF
17	MMP-7	40	GLP-1
18	CRP	41	淀粉样蛋白(总)
19	sCD40 配体	42	IL-1 α
20	MIF	43	胰岛素
21	SE-选择素	44	IL-6
22	sVCAM-1	45	TGF- α
23	IL-5		

[0134] 表 11 列出表达水平在 LC 相对 NO 女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的, 使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0135]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	17	MMP-12
2	EGF	18	MIF
3	IL-12 (p70)	19	SE-选择素
4	I-TAC	20	PAI-1
5	SAA	21	SAP
6	IP-10	22	IL-1ra
7	MMP-1	23	C 肽
8	MCP-1	24	sICAM-1
9	嗜酸细胞活化趋化因子	25	sVCAM-1
10	瘦素	26	IL-15
11	MMP-9	27	G-CSF
12	脂联素	28	GM-CSF

[0136]

13	MMP-7	29	IFN- γ
14	MPO	30	IL-2
15	IL-8	31	TGF- α
16	CRP		

[0137] 表 12 列出表达水平在 AST 相对 LC 女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0138]

表 12			
在女性群体中区分反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-7	16	MMP-8
2	MMP-1	17	IL-15
3	IL-8	18	SAP
4	IL-10	19	MMP-3
5	SAA	20	MMP-9
6	HGF	21	嗜酸细胞活化趋化因子
7	I-TAC	22	IL-1ra
8	瘦素	23	CRP
9	抵抗素	24	IP-10
10	sFS1	25	IL-6
11	MPO	26	MIP-1 β
12	C 肽	27	IL-13
13	sVCAM-1	28	IL-5
14	IL-1 α	29	PAI-1
15	脂联素	30	IFN- γ

[0139] 表 13A 列出表达水平在男性和女性 AST 群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0140]

表 13A			
在男性和女性反应性气道疾病群体间有显著差异的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-6	18	Sfas
2	IL-1 α	19	抵抗素
3	IL-5	20	I-TAC
4	G-CSF	21	IL-17
5	IL-4	22	HGF

[0141]

6	IL-7	23	MMP-9
7	瘦素	24	IP-10
8	GM-CSF	25	CRP
9	MIF	26	C 肽
10	IL-15	27	sVCAM-1
11	TGF- α	28	PAI-1
12	MIP-1 β	29	SAP
13	MMP-1	30	IL-10
14	sCD40 配体	31	Fractalkine
15	MMP-2	32	淀粉样蛋白 (总)
16	VEGF	33	MPO
17	IL-12(p40)		

[0142] 表 13B 列出表达水平在男性和女性 AST 群体之间差异不显著的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0143]

编号	生物标记物
1	脂联素
2	MMP-3
3	IL-1ra
4	IFN- γ
5	SE-选择素
6	IL-2
7	IL-13
8	SAA
9	嗜酸细胞活化趋化因子
10	sICAM-1
11	EGF
12	MMP-7
13	IL-12 (p70)
14	MMP-12
15	sFS1
16	IL-8
17	MMP-13
18	胰岛素
19	MMP-8

[0144]

20	MCP-1
21	GLP-1
22	IL-1 β
23	TNF- α
24	MIP-1 α

[0145] 表 14A 列出表达水平在男性和女性 LC 群体之间有显著或边缘显著差异的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0146]

表 14A	
在男性和女性 NSCLC 群体间有显著差异的生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-1
3	瘦素
4	PAI-1
5	抵抗素
6	IP-10
7	脂联素
8	MIF
9	IL-8
10	IL-10
11	MIP-1 α
12	SAA
13	I-TAC
14	MMP-3
15	IL-1 β

[0147] 表 14B 列出表达水平在男性和女性 LC 群体之间差异不显著的生物标记物。如实施例 1-3 显示的,使用学生 t 检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0148]

表 14B			
在男性和女性 NSCLC 群体间有显著差异的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-15	22	Sfas
2	嗜酸细胞活化趋化因子	23	IL-6
3	Fractalkine	24	SE-选择素
4	sICAM-1	25	EGF

[0149]

5	IL-1ra	26	MMP-9
6	GM-CSF	27	胰岛素
7	IL-12 (p40)	28	MMP-8
8	TGF- α	29	GLP-1
9	MPO	30	IL-5
10	IL-13	31	MMP-2
11	MMP-7	32	IL-4
12	IL-17	33	MIP-1 β
13	IL-2	34	IL-12 (p70)
14	SAP	35	sCD40 配体
15	IFN- γ	36	IL-1 α
16	sVCAM-1	37	IL-7
17	CRP	38	MMP-12
18	MCP-1	39	TNF- α
19	VEGF	40	淀粉样蛋白 (总)
20	C 肽	41	sFSI
21	G-CSF	42	MMP-13

[0150] 表 15A 列出如下生物标记物, 其以正常群体荧光强度相对标准差的降序排序。

[0151]

表 15A			
对正常人群依据荧光强度相对标准差排序的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	G-CSF	30	嗜酸细胞活化趋化因子
2	IL-15	31	PAI-1
3	Fractalkine	32	sFSI
4	TGF- α	33	瘦素
5	SAP	34	IL-6
6	IL-10	35	MMP-9
7	VEGF	36	IP-10
8	IL-12(p40), 游离	37	胰岛素
9	sVCAM-1	38	EGF
10	IL-17	39	MMP-1
11	TNF- α	40	GLP-1
12	MMP-3	41	SAA
13	IFN- γ	42	IL-1 α
14	IL-1 β	43	MIF
15	C 肽	44	MMP-12

[0152]

16	IL-7	45	淀粉样蛋白 (总)
17	GM-CSF	46	Sfas
18	MIP-1 β	47	MPO
19	sICAM-1	48	IL-8
20	MMP-7	49	sCD40 配体
21	IL-4	50	MMP-2
22	MCP-1	51	HGF
23	脂联素	52	MMP-13
24	MIP-1 α	53	IL-2
25	抵抗素	54	MMP-8
26	CRP	55	IL12p40
27	SE-选择素	56	IL-2
28	IL-1ra	57	I-TAC
29	IL-5		

[0153] 表 15B 列出如下生物标记物, 其以正常女性群体荧光强度相对标准差的降序排序。

[0154]

表 15B			
对正常女性群体依据荧光强度相对标准差排序的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	G-CSF	30	MIP-1 α
2	IL-15	31	sFSI
3	GM-CSF	32	嗜酸细胞活化趋化因子
4	IL-1ra	33	PAI-1
5	Fractalkine	34	IP-10
6	IL-10	35	IL-5
7	IL-2	36	MMP-2
8	TGF- α	37	MMP-9
9	VEGF	38	IL-6
10	IL-12(p40)	39	MMP-1
11	SAP	40	EGF
12	TNF- α	41	IL-12(p70)
13	sVCAM-1	42	MIF
14	IL-17	43	瘦素
15	MMP-3	44	sCD40 配体
16	IL-7	45	HGF
17	MIP-1 β	46	胰岛素
18	C 肽	47	MPO

[0155]

19	sICAM-1	48	SAA
20	IFN- γ	49	GLP-1
21	MMP-7	50	IL-1 α
22	IL-1 β	51	MMP-8
23	IL-4	52	I-TAC
24	脂联素	53	IL-8
25	抵抗素	54	MMP-12
26	Sfas	55	IL-13
27	MCP-1	56	淀粉样蛋白(总)
28	CRP	57	MMP-13
29	SE-选择素		

[0156] 表 15C 列出如下生物标记物, 其以正常男性群体荧光强度相对标准差的降序排序。

[0157]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-1 β	30	HGF
2	IL-15	31	瘦素
3	G-CSF	32	IL-5
4	MIP-1 α	33	嗜酸细胞活化趋化因子
5	TGF- α	34	MMP-9
6	Fractalkine	35	IL-1ra
7	SAP	36	PAI-1
8	IFN- γ	37	sFSI
9	IL-10	38	IL-6
10	sVCAM-1	39	胰岛素
11	TNF- α	40	EGF
12	VEGF	41	淀粉样蛋白(总)
13	IL-12(p40)	42	MMP-1
14	MCP-1	43	IL-8
15	MIP-1 β	44	IP-10
16	C 肽	45	SAA
17	MMP-3	46	GLP-1
18	IL-17	47	MMP-12
19	IL-7	48	IL-1 α
20	sICAM-1	49	MMP-13
21	MIF	50	sCD40 配体

[0158]

22	GM-CSF	51	MMP-2
23	MMP-7	52	Sfas
24	IL-4	53	MPO
25	脂联素	54	IL-2
26	SE-选择素	55	I-TAC
27	CRP	56	IL-12(p70)
28	抵抗素	57	IL-13
29	MMP-8		

[0159] 表 16A 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体和 AST 相对 LC 男性群体中至少一项之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0160]

表 16A			
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	19	MIP-1 α
2	MMP-8	20	MMP-13
3	I-TAC	21	G-CSF
4	EGF	22	IFN- γ
5	PAI-1	23	MMP-7
6	MMP-1	24	IP-10
7	MPO	25	CRP
8	MIF	26	胰岛素
9	嗜酸细胞活化趋化因子	27	VEGF
10	MMP-12	28	SAP
11	SAA	29	脂联素
12	抵抗素	30	sVCAM-1
13	sFS1	31	Sfas
14	瘦素	32	IL-1ra
15	C 肽	33	IL-12 (p40)
16	MMP-9	34	MIP-1 β
17	MCP-1	35	sICAM-1
18	MMP-3		

[0161] 表 16B 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体、LC 相对 NO 男性群体和 AST 相对 LC 男性群体之间有显著差异的生物标记物。

[0162] 如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0163]

表 16B	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-8
3	I-TAC
4	EGF
5	PAI-1
6	MMP-1
7	MPO
8	MIF
9	嗜酸细胞活化趋化因子
10	MMP-12
11	SAA
12	抵抗素
13	sFSI
14	瘦素
15	C 肽

[0164] 表 16C 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体和 LC 相对 NO 男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0165]

表 16C	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-8
3	I-TAC
4	MMP-9
5	EGF
6	PAI-1
7	MMP-1
8	MPO

[0166]

9	MIF
10	MCP-1
11	嗜酸细胞活化趋化因子
12	MMP-3
13	MIP-1 α
14	MMP-12
15	MMP-13
16	IP-10
17	VEGF
18	抵抗素
19	sFS1
20	C 肽
21	Sfas
22	SAA
23	胰岛素
24	SAP
25	瘦素

[0167] 表 17 列出表达水平在 AST 相对 NO 男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0168]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	16	sFSI
2	I-TAC	17	MMP-13
3	EGF	18	VEGF
4	MMP-8	19	C 肽
5	PAI-1	20	抵抗素
6	MPO	21	sVCAM-1
7	MMP-9	22	G-CSF
8	MCP-1	23	Sfas
9	MIP-1 α	24	sICAM-1
10	嗜酸细胞活化趋化因子	25	瘦素
11	MMP-1	26	SAP
12	MIF	27	胰岛素
13	MMP-3	28	IFN- γ

[0169]

14	MMP-12	29	SAA
15	IP-10		

[0170] 表 18 列出表达水平在 LC 相对 NO 男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0171]

表 18			
男性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	17	MMP-7
2	MMP-8	18	抵抗素
3	MMP-9	19	CRP
4	I-TAC	20	VEGF
5	EGF	21	SAA
6	MMP-1	22	脂联素
7	PAI-1	23	IL-1ra
8	MPO	24	Sfas
9	MIF	25	MIP-1 β
10	MMP-3	26	sFSI
11	MMP-12	27	C 肽
12	嗜酸细胞活化趋化因子	28	胰岛素
13	MMP-13	29	SAP
14	MCP-1	30	瘦素
15	MIP-1 α	31	IL-12 (p40)
16	IP-10	32	

[0172] 表 19 列出表达水平在 AST 相对 LC 男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0173]

表 19			
男性群体中用于区别反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	12	抵抗素
2	HGF	13	脂联素
3	MPO	14	MMP-12
4	sFSI	15	MMP-7

[0174]

5	PAI-1	16	CRP
6	C 肽	17	G-CSF
7	sVCAM-1	18	IFN- γ
8	嗜酸细胞活化趋化因子	19	SAA
9	EGF	20	MMP-1
10	瘦素	21	MMP-8
11	MIF	22	

[0175] 表 20A 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体和 AST 相对 LC 女性群体中至少一项之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0176]

表 20A			
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	22	MMP-1
2	PAI-1	23	Fractalkine
3	MMP-7	24	IL-1 α
4	MMP-3	25	CRP
5	IL-8	26	MIP-1 β
6	MPO	27	IP-10
7	瘦素	28	IL-1ra
8	sFS1	29	MIP-1 α
9	HGF	30	VEGF
10	抵抗素	31	IFN- γ
11	C 肽	32	脂联素
12	MMP-13	33	嗜酸细胞活化趋化因子
13	SAP	34	IL-6
14	sVCAM-1	35	MMP-12
15	MMP-8	36	sICAM-1
16	IL-10	37	MIF
17	MMP-9	38	Sfas
18	G-CSF	39	IL-12 (p40)
19	EGF	40	IL-4
20	MCP-1	41	胰岛素
21	SAA		

[0177] 表 20B 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体和 AST 相对 LC 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确

定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0178]

表 20B	
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	PAI-1
3	MMP-7
4	MMP-3
5	IL-8
6	MPO
7	瘦素
8	sFSI
9	HGF
10	抵抗素
11	C 肽
12	MMP-13
13	SAP
14	sVCAM-1
15	MMP-8

[0179] 表 20C 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体和 LC 相对 NO 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0180]

表 20C			
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	17	HGF
2	G-CSF	18	IL-8
3	I-TAC	19	抵抗素
4	EGF	20	IL-6
5	MCP-1	21	Sfas

[0181]

6	PAI-1	22	C 肽
7	SAA	23	MMP-7
8	MPO	24	sVCAM-1
9	MMP-3	25	sICAM-1
10	CRP	26	MMP-8
11	IP-10	27	MIF
12	瘦素	28	MMP-13
13	sFSI	29	SAP
14	IFN- γ	30	MIP-1 α
15	脂联素	31	VEGF
16	嗜酸细胞活化趋化因子	32	IL-1ra

[0182] 表 21 列出表达水平在 AST 相对 NO 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0183]

表 21			
女性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	18	脂联素
2	I-TAC	19	嗜酸细胞活化趋化因子
3	EGF	20	C 肽
4	PAI-1	21	IL-6
5	MCP-1	22	sVCAM-1
6	G-CSF	23	IL-4
7	IL-1 α	24	MMP-3
8	MPO	25	Sfas
9	IL-8	26	MMP-8
10	瘦素	27	sICAM-1
11	sFSI	28	MIF
12	HGF	29	MMP-13
13	IP-10	30	SAP
14	抵抗素	31	MMP-7
15	IFN- γ	32	MIP-1 α
16	SAA	33	VEGF
17	CRP	34	IL-1ra

[0184] 表 22 列出表达水平在 LC 相对 NO 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0185]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	20	IL-6
2	G-CSF	21	Sfas
3	EGF	22	sICAM-1
4	IL-10	23	抵抗素
5	MCP-1	24	MMP-8
6	SAA	25	sFS1
7	MMP-3	26	sVCAM-1
8	PAI-1	27	Fractalkine
9	I-TAC	28	HGF
10	CRP	29	MIF
11	MMP-1	30	MMP-13
12	MPO	31	C 肽
13	IP-10	32	SAP
14	脂联素	33	胰岛素
15	MMP-7	34	IL-8
16	嗜酸细胞活化趋化因子	35	MIP-1 α
17	IFN- γ	36	MIP-1 β
18	瘦素	37	VEGF
19	MMP-12	38	IL-1ra

[0186] 表 23 列出表达水平在 AST 相对 LC 女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例 4 显示的,使用 Kruskal Wallis 方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0187]

编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-8	12	MPO
2	HGF	13	MMP-8
3	sFSI	14	MMP-12
4	I-TAC	15	SAP

[0188]	5	C 肽	16	MMP-13
	6	IL-1 α	17	MIP-1 β
	7	抵抗素	18	MMP-1
	8	IL-12(p40)	19	MMP-3
	9	瘦素	20	Fractalkine
	10	sVCAM-1	21	MMP-7
	11	PAI-1	22	IL-10

[0189] 确定表达程度

[0190] 表达程度通常涉及表达产物（一般是蛋白质或多肽）的定量测量。本发明包括确定 RNA（翻译前）或蛋白质水平（可以包括翻译后修饰）的表达程度。具体而言，本发明包括确定生物标记物浓度的变化，这反映在转录、翻译、翻译后修饰的水平增加或降低或者蛋白质降解程度或度上，其中这些变化与具体疾病状态或疾病进展相关。

[0191] 收集样品以确保受试者中表达程度与样品中所述生物标记物的浓度成比例。进行测量以使测量的值与样品中所述生物标记物的浓度成比例。因此，测量值与表达程度成比例。选择适合这些要求的采样技术和测量技术在本领域技术之内。

[0192] 一般地，指示肺疾病的至少一种生物标记物的表达程度是与正常个体中平均表达水平有统计学显著程度的差异的至少一种生物标记物的水平；换言之，至少一种生物标记物与正常的有统计学偏差。统计学显著性和偏差可使用任何已知的用于比较群体平均值或比较群体的测量值和平均值的方法确定。这些方法包括对单一或多个一起考虑的标记物进行学生 t 检验，进行方差分析 (ANOVA)，等等。

[0193] 作为确定表达程度的备选或联合方式，本文描述的方法包括测定生物标记物的水平是否在正常水平（例如，范围）之内或超出正常水平（即，异常）。那些测量生理学样品中生物学分子水平的人员常规地确定具体生物标记物在其常规测量的群体中的正常水平，这一般被描述为具体实验室确定的值的正常范围。因此，技术人员将不可避免地熟悉具体生物标记物的正常水平并能够确定生物标记物水平是否超出正常水平或范围。

[0194] 更一般地，指示肺疾病的至少一种生物标记物的表达程度是还以差异的级数足够使得与正常个体中平均表达水平有分析显著性差异的至少一种生物标记物的水平，这样使得肺疾病的诊断、预测和 / 或评估可以确定。本领域技术人员知道在级数上较大的差异在辅助诊断、预测和 / 或评估肺疾病上是优选的。见 *Instrumental Methods of Analysis*, Seventh Edition, 1988。

[0195] 正常受试者表达的很多蛋白质会在或多或少的程度上表达于患有疾病或病况的受试者中，如非小细胞肺癌或哮喘。本领域技术人员会清楚大多数疾病表现出大量、不同生物标记物的变化。这样，疾病可通过大量标记物的表达模式而定性。实际上，大量生物标记物的表达形式模式可用于多种诊断和预测方法，以及监测、治疗选择和患者评估方法。本发明提供这些方法。这些方法包括测定用于具体生理学状态的多种标记物的表达模式，或确定这样的形式中与生理学状态变化相关的变化，这是通过用于合适模式识别的任何技术而定性。

[0196] 确定表达程度的大量方法在本领域已知。用于确定表达的方法包括但不限于放

射-免疫测定法、酶联免疫吸附测定法 (ELISA)、使用经由可见或紫外光吸收的放射性测量或谱测量检测的高压液相色谱、质谱测量定性和定量分析、western 印记、1 或 2 维凝胶电泳 (其通过放射性、荧光或化学发光探针或核的方式进行定量显影)、基于抗体的吸收或荧光光度测量检测、大量化学发光报告子系统中任何种的发光定量、酶测定法、免疫沉淀或免疫捕获测定法、固相和液相免疫测定法、蛋白质阵列或芯片、DNA 阵列或芯片、平板测定法、使用具有结合亲和力的分子的测定法 (其允许如适配子和分子印迹多聚物的区分), 以及任何通过任何其他合适技术、任何所描述的检测技术或仪器使用的仪器作用的其他对生物标记物浓度的定量分析。

[0197] 确定表达程度的步骤可通过任何本领域已知的确定表达的方式而进行, 尤其是本文讨论的那些方式。在优选的实施方式中, 确定表达程度的步骤包含以抗体进行免疫测定法。

[0198] 选择生物标记物用于测定

[0199] 本领域技术人员很容易能够选择恰当的抗体用于本发明。所选择的抗体优选地对于目标抗原是选择性的, 具有对所述抗原的高结合特异性, 且与其他抗原有最小的交叉反应性。抗体结合目标抗原的能力可例如通过已知方法如酶联免疫吸附测定法 (ELISA)、流式细胞术和免疫组化进行确定。优选地, 所述抗体结合的目标抗原在取自生病患者的细胞或生物学样品中相对在取自健康患者的细胞或生物学样品中差异性存在。抗原在不同群体中的差异性存在可通过比较抗体对取自各个目标群体 (例如, 生病群体相对健康群体) 的样品的结合而测定。见, 例如, 实施例 1-4; 另见图 1-8。例如, 可确定目标抗原在癌细胞中比非癌细胞中表达水平更高。见, 例如, 实施例 1-4; 另见图 1-8。进一步地, 抗体应当具有对于目标抗原的相对高的结合特异性。抗体的结合特异性可通过已知方法如免疫沉淀或通过体外结合测定法如放射免疫测定法 (RIA) 或 ELISA 而测定。用于选择能够以高结合特异性和最小交叉反应性结合目标抗原的抗体的方法的公开提供于例如, 美国专利号 7, 288, 249, 其在此以其全文并入本文作为参考。

[0200] 本发明提供了多种方法, 包含测定本文描述的一种或多种生物标记物的表达程度的步骤。在一个实施方式中, 所述方法包括测定来自表 1-14 或 16-23 中任何编号的任何生物标记物的表达程度。表 1-14 和 16-23 中的生物标记物通常以表达程度的降序列出。接近这些表上部的生物标记物显示更高的敏感性 (例如, 在更低水平检测到差异)。使用这些生物标记物可辅助区别疾病病况。表 15 中的生物标记物以基于荧光强度相对标准差降序列出。由于疾病状态存在导致的更低的方差度而不是方差, 靠近表 15 上部的生物标记物通常也更加敏感。具体而言, 这些生物标记物具有较少的总体变异性, 因此在比较生病个体的表达程度与正常个体的表达程度时有助于减少背景噪音。

[0201] 这样, 优选的方法包括测定具体表中 1-20 号生物标记物 (或当表含有少于 20 个时为全部列出的生物标记物) 的表达程度。备选地, 此模式包含测定 1-10 号生物标记物、更优选地 1-8 号生物标记物、甚至更优选地 1-6 号生物标记物、最优选地 1-4 号生物标记物, 或这些组的任何组中生物标记物的亚组的表达程度。在另一个实施方式中, 所述方法包括测定来自具体表的生物标记物的任何组合的表达程度。在另一个实施方式中, 所述方法包括测定以下标记物的表达程度: 来自具体表中 1-20 号生物标记物 (或当少于 20 个时为最多列出的生物标记物) 中大量生物标记为的任何组合, 优选地为来自 1-10 号生物标记物的

大量生物标记物的任何组合、更优选地为来自 1-8 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合、甚至更优选地为来自 1-6 号生物标记物的生物标记物的任何组合、最优选地为来自 1-4 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,或这些组的任何组中的生物标记物的亚组。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自具体表中 1-6、1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表中 1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的 4、5、6 或 7 种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表中 1-15 或 1-20 号生物标记物的 8、9、10、11、12 或 13 种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时测定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0202] 对于大量生物标记物的表达水平的测定促使人们观察到表达的变化模式,这些模式比检测个体生物标记物提供了更敏感且更精确的诊断。例如,变化模式会包括大量以异常水平同时表达的具体生物标记物。变化模式还可包含一些具体生物标记物的异常提高同时在其他具体生物标记物中有异常减少。技术人员会在本文包括的附图中呈现的数据中观察到这些模式(见下文实施例 4 中讨论)。可以复合的或基于基质(matrix-based)的形式如复合免疫测定法进行这种测定。

[0203] 在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自至少两个表(例如,表 2 和表 3)的任何生物标记物的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定具体表的 1-20 号生物标记物(或当少于 20 时为最多列出的生物标记物)以及来自不同表的 1-20 号生物标记物(或当少于 20 时为最多列出的生物标记物)的表达程度,优选地为来自其中一个或两个表的 1-10 号生物标记物,更优选地为来自其中一个或两个表的 1-8 号生物标记物,甚至更优选地为来自其中一个或两个表的 1-6 号生物标记物,最优选地为来自其中一个或两个表的 1-4 号生物标记物,或这些组的任何项中的生物标记物亚组。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自一个具体表和一个不同的表的大量生物标记物的任何组合的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自具体表的 1-20 号生物标记物(或当少于 20 时为最多列出的生物标记物)的大量生物标记物的任何组合以及来自一个不同表的 1-20 号生物标记物(或当少于 20 时为最多列出的生物标记物)的大量生物标记物的任何组合的表达程度,优选地为来自其中一个或两个表的 1-10 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,更优选地为来自其中一个或两个表的 1-8 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,甚至更优选地为来自其中一个或两个表的 1-6 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,最优选的为来自其中一个或两个表的 1-4 号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,或这些组中任何项的生物标记物亚组。在另一个实施方式中,来自一个表的所述大量生物标记物不存在任何其他表中。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自具体表的 1-6、1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的 1-6、1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表的 1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的 4、5、6 或 7 种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的 1-8、1-10、1-15 或 1-20 号生物标记物的 4、5、6 或 7 种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表的 1-15 或 1-20 号生物标记物的 8、9、10、11、12 或 13 种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的 1-15 或 1-20 号生物标记物的 8、9、10、11、12 或 13 种生

物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时确定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0204] 会理解的是当所述方法包括测定来自至少三个不同的表(例如,表2、表3和表4)的任何生物标记物的表达程度时,可应用相同的组合类型。例如,在一个实施方式中,所述方法包括测定来自第一个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的大量生物标记物的任何组合,来自第二个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的大量生物标记物的任何组合以及来自第三个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的大量生物标记物的任何组合的表达程度,优选地为来自每个表的1-10号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,更优选地为来自每个表的1-8号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,甚至更优选地为来自每个表的1-6号生物标记物的大量生物标记物的任何组合,最优选地为来自每个表的1-4号生物标记物的大量生物标记物的任何组合。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自第一个表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自第一个表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自第一个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时确定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0205] 对于大量生物标记物表达水平的测定促使人们观察到表达的变化模式,这些模式比检测个体生物标记物提供了更敏感且更精确的诊断。这种测定可以复合的或基于基质的形式如复合免疫测定法的方式进行。

[0206] 在其他实施方式中,确定了不超过5、10、15、20、25、30、35或40个标记物的表达程度。

[0207] 使用具体生物标记物和其第一级相互作用子之间的已知关系可促进选择生物标记物用于诊断性或预测性测定法。本发明人鉴定的很多(如果不是全部)生物标记物(见表1-23)参与细胞或器官的多种通讯途径。预期通讯途径的一个组分与正常的偏差伴随有所述通讯途径中其他成员的相关偏差。本领域技术工作者可容易地使用多种数据库和可用生物信息学软件将通讯途径的成员联系起来(见,例如ARIADNE PATHWAY STUDIO, Ariadne, Inc., <www.ariadne.genomics.com> 或 ChEMBL Database, European Bioinformatics Institute, European Molecular Biology Laboratory, <www.ebi.ac.uk>)。诊断性方法很可能使通过测量生物标记物水平收集的信息最大化,所述诊断性方法基于确定大量生物标记物是否异常,其中所述大量生物标记物包括一些与所述大量生物标记物中其他标记物不

在相同通讯途径中的生物标记物。

[0208] 还要理解的是前文讨论的多种生物标记物组合还可应用于设计试剂盒的方法及本文描述的试剂盒。

[0209] 要清楚的是上文讨论的选择标准,包括对于标记物具体亚组的选择偏好可参考那些与具体方法相关的表而在本文描述的任何方法中采用。

[0210] 生理学定性

[0211] 本发明针对如下文描述的用于对多种群体中个体的生理学定性的方法。如本文所使用的,根据本发明的方法的生理学定性方法包括诊断具体疾病的方法、预测个体对治疗性干预的应答可能性的方法、监测个体对治疗性干预反应的方法、确定个体是否有个体疾病风险的方法、确定对于具体疾病的风险程度的方法、将患者的疾病严重度分级的方法以及用于区分具有一些相同症状的疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定如上文所描述的具体生物标记物的表达程度。

[0212] A、一般群体

[0213] 本发明提供在受试者中生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在受试者中进行生理学定性的一个方法,包括测定受试者的生理学样品中来自表 1A 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表 1B 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表 1C 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0214] 在另一个实施方式中,所述方法包括测定 SEQ ID NO :12 的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定 SEQ ID NO :12 以及 SEQ ID NO :1-11 和 13-17 中任一项的表达程度。

[0215] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表 1A 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表 1A 的大量生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道性疾病,或辅助区分反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述大量生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例 1 中计算的学生 t 值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表 1A 的生物标记物的表达模式与受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一个更优选的实施方式中,测定来自表 1A 的大量生物标记物的表达程度的方法检测到受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道性疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 1A 的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0216] 本发明还提供在受试者中进行生理学定性的一个方法,包括测定受试者的生理学样品中 SEQ ID NO :12 的表达程度,其中 SEQ ID NO :12 的表达程度指示肺疾病如反应性气

道性疾病或非小细胞肺癌。在一个优选的实施方式中,SEQ ID NO:12 以及 SEQ ID NO:1-11 和 13-17 中任何一项的大量标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0217] 在另一个方面,本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括 (a) 获得受试者的生理学样品;(b) 测定选自 SEQ ID NO:1-17 的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及 (c) 测定来自表 1A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表 1A 的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17 的大量标记物以及来自表 1A 的大量生物标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0218] 在一个实施方式中,受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者包括那些无症状但由于个人或家族史、行为、接触疾病诱发试剂(例如,致癌剂)或一些其他原因比大多数人去更可能发展此疾病的个体。常规地通过汇集对所述个体确定的风险因素而鉴定“有风险”的个体。本发明提供通过确定相关生物标记物的表达程度对“有风险”的个体进行的增强检测。在一个实施方式中,对个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表 2 或表 3 的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学与正常有偏差的相关生物标记物(来自表 2 或表 3,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0219] 上文描述的实施方式指的是表 1A 的生物标记物。然而,要清楚的是表 1B 或 1C 的生物标记物可以在所描述的任何实施方式中置换表 1A 的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0220] B、男性群体

[0221] 本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括从所述男性受试者获得样品、以及测定男性受试者的生理学样品中来自表 5A 或 16A 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表 5B 或 16B 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表 5C 或 16C 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0222] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或辅助区分反应性气道疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述大量生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例中计算的学生 t 值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表 5A 或 16A 的生物标记物的表达模式与男性受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一

个更优选的实施方式中,确定来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达程度的方法检测到男性受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 5A 或 16A 的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0223] 在另一个方面,本发明提供者男性受试者中进行生理学定性的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;(b)测定选自 SEQ ID NO:1-17 的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及(c)测定来自表 5A 或 16A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表 5A 或 16A 的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17 的大量标记物以及来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达程度如本文描述的进行测定和使用。

[0224] 在一个实施方式中,男性受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者和个体在上文已经有所讨论。在一个实施方式中,对男性个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表 6、7、17 或 18 的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此男性个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学上与正常有偏差的相关生物标记物(来自表 6、7、17 或 18,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0225] 上文描述的实施方式指的是表 5A 或 16A 的生物标记物。然而,要清楚的是在所描述的任何实施方式中表 5B 或 5C 的生物标记物可以置换表 5A 的生物标记物,表 16B 或 16C 的生物标记物可以置换表 16A 的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0226] C、女性群体

[0227] 本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括从所述女性受试者获得样品、以及测定女性受试者的生理学样品中来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表 9B 或 20B 的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定至来自表 9C 或 20C 的少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0228] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括在女性受试者的生理学样品中确定来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或辅助区分反应性气道疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述大量生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例计算的 t 值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表 9A 或 20A 的大量

生物标记物的表达模式与女性受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一个更优选的实施方式中,确定来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达程度的方法检测到女性受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 9A 或 20A 的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0229] 在另一个方面,本发明提供者女性受试者中进行生理学定性的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;(b)测定选自 SEQ ID NO:1-17 的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及(c)测定来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表 9A 或 20A 的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17 的大量标记物以及来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0230] 在一个实施方式中,女性受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者和个体在上文已经有所讨论。在一个实施方式中,对女性个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表 10、11、21 或 22 的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此女性个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学上与正常有偏差的相关生物标记物(来自表 10、11、21 或 22,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0231] 上文描述的实施方式指的是表 9A 或 20A 的生物标记物。然而,要清楚的是在所描述的任何实施方式中表 9B 或 9C 的生物标记物可以置换表 9A 的生物标记物,表 20B 或 20C 的生物标记物可以置换表 9A 的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0232] 肺疾病

[0233] 本发明提供用于肺疾病的多种诊断性和预测性方法。具体而言,本发明提供诊断反应性气道疾病,具体而言是与过度反应性的 TH2 和 TH17 细胞相关的疾病的方法。反应性气道疾病包括哮喘、慢性障碍性肺病、过敏性鼻炎、囊性纤维化、支气管炎或者其他表现了对多种生理学和/或环境刺激产生超反应性的疾病。具体而言,本发明提供诊断哮喘和慢性障碍性肺病,更具体而言是诊断哮喘的方法。

[0234] 本发明还提供了诊断非小细胞肺癌的方法。这些方法包括测定本文描述的至少一种生物标记物的表达程度,其中生物标记物指示非小细胞肺癌的存在或发展。例如,本文描述的生物标记物的表达程度可用于确定非小细胞肺癌的进展度、癌前病变的存在情况或非小细胞肺癌的分期。

[0235] 在具体实施方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。症状可包括咳嗽、呼吸急促、气喘、胸痛和咳血;从手臂外侧下移的肩痛或声带麻痹导致声音嘶哑;食管侵染(invasion of the esophagus)可能导致吞咽困难。如果大的气道受到阻碍,可能发生肺的部分萎陷并引起感染而导致脓肿或肺炎。转移到骨可产生极痛。转移至脑可引起神经学症状包括目昏头痛、痉挛或通常与中风相关的症状如无力或身体部分丧失感觉。肺癌经常产生肿瘤细胞产生激素样物质所导致的症状。NSCLC

中常见的副肿瘤综合征是副甲状腺激素样物质的产生,其引起血流中钙升高。哮喘一般产生症状如咳嗽(尤其是夜间)、气喘、呼吸急促和胸部紧束感、胸痛或胸压。因此,哮喘症状中很多都显然与 NSCLC 共有。

[0236] 诊断反应性气道疾病的方法

[0237] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断反应性气道疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定如本文描述的具体生物标记物的表达程度。

[0238] A、一般群体

[0239] 本发明提供在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括(a)获得受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表2的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0240] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表2的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表2的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0241] 在一个实施方式中,受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学上的偏差的来自表2的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种的症状的那些个体。

[0242] 在上文任何实施方式中,在此方法中使用的优选的生物标记物包含来自表13B的至少一种生物标记物。更优选地,此实施方式中所有生物标记物可在表13B中找到。

[0243] B、男性群体

[0244] 本发明提供在男性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表6或17的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0245] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表6或17的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表6或17的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0246] 在一个实施方式中,男性受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定男性个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常男性群体所预期有

差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表 6 的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0247] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含至少一种来自表 13A 的生物标记物。

[0248] C、女性群体

[0249] 本发明提供在女性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括 (a) 获得女性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 10 或 21 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0250] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在女性受试者的生理学样品中测定来自表 10 或 21 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 10 或 21 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0251] 在一个实施方式中,女性受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定女性个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常女性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表 10 或 21 的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0252] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含至少一种来自表 13A 的生物标记物。

[0253] 诊断非小细胞肺癌的方法

[0254] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断非小细胞肺癌的方法。通常地,这些方法依赖于测定如本文描述的具体生物标记物的表达程度。

[0255] A、一般群体

[0256] 本发明提供在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括 (a) 获得受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 3 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在或发展。

[0257] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表 3 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(即,临床或诊断阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 3 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在

这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0258] 在一个实施方式中,受试者有患非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表 3 的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风险。在另一个实施方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0259] 在上文任何实施方式中,在此方法中使用的优选的生物标记物包含来自表 14B 的至少一种生物标记物。更优选地,此实施方式中所有生物标记物可在表 14B 中找到。

[0260] B、男性群体

[0261] 本发明也提供在男性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 7 或 18 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在与发展。

[0262] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表 7 或 18 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(例如,各个阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 7 或 18 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0263] 在一个实施方式中,男性受试者有患非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定男性个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常男性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表 7 的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0264] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含来自表 14A 的至少一种生物标记物。

[0265] C、女性群体

[0266] 本发明也提供在女性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括 (a) 获得女性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 11 或 22 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在或发展。

[0267] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在女性受试者的生理学样品中测定来自表 11 或 22 的大量生物标记物的表达程度,其中所述大量标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(例如,各个阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 11 或 22 的上文描述的生物标记物的任何组合。

实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0268] 在一个实施方式中,女性受试者有非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定女性个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常女性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表 11 或 22 的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0269] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含来自表 14A 的至少一种生物标记物。

[0270] 区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的方法

[0271] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断肺疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的具体生物标记物的表达程度。

[0272] A、一般群体

[0273] 本发明还提供在受试者中诊断肺疾病的方法,包括测定来自表 4 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表 4 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中,所述受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。例如,已经通过受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。

[0274] 本发明还提供在受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 4 的至少一种生物标记物、来自表 2 的至少一种生物标记物和来自表 3 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述来自表 2、表 3 和表 4 中每项的至少一种生物标记物不是相同的,(ii) 所述来自表 2 和表 3 的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌;和 (iii) 所述来自表 4 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0275] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 4 的大量生物标记物,优选地还有来自表 2 的大量生物标记物,以及来自表 3 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 2、表 3 和表 4 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0276] 在一个实施方式中,受试者有患非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0277] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括 (a) 获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风

险的受试者的生理学样品；以及 (b) 测定来自表 4 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度，其中所述来自表 4 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0278] 在一个优选的实施方式中，所述方法包括测定来自表 4 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中，表达模式与受试者患有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 4 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上，要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0279] 在一个实施方式中，受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述，而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0280] B、男性群体

[0281] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法，包括测定来自表 8 或 19 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度，其中所述来自表 8 或 19 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中，所述男性受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。例如，已经通过男性受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断，其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。

[0282] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法，包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品；以及 (b) 测定来自表 8 的至少一种生物标记物、来自表 6 的至少一种生物标记物和来自表 7 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度，其中 (i) 所述来自表 6、表 7 和表 8 中每项的至少一种生物标记物不是相同的，(ii) 所述来自表 6 和表 7 的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌；(iii) 所述来自表 8 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地，此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0283] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法，包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品；以及 (b) 测定来自表 19 的至少一种生物标记物、来自表 18 的至少一种生物标记物和来自表 17 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度，其中 (i) 所述来自表 17、表 18 和表 19 中每项的至少一种生物标记物不是相同的，(ii) 所述来自表 17 和表 18 的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌；(iii) 所述来自表 19 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地，此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0284] 在一个优选的实施方式中，所述方法包括测定来自表 8 的大量生物标记物，优选地还有来自表 6 的大量生物标记物，以及来自表 7 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中，表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 6、表 7 和表 8 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上，要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”

一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0285] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 19 的大量生物标记物,优选地还有来自表 17 的大量生物标记物,以及来自表 18 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 17、表 18 和表 19 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0286] 在一个实施方式中,男性受试者有患非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0287] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分男性受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括 (a) 获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的男性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 8 或 19 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表 8 或 19 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0288] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 8 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 8 或 19 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0289] 在一个实施方式中,男性受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述,而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0290] C、女性群体

[0291] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括测定来自表 12 或 23 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表 12 或 23 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中,所述女性受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。例如,已经通过女性受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和 / 或非小细胞肺癌。

[0292] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得女性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 12 的至少一种生物标记物、来自表 10 的至少一种生物标记物和来自表 11 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述来自表 10、表 11 和表 12 中每项的至少一种生物标记物不是相同的,(ii) 所述来自表 10 和表 11 的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌;(iii) 所述来自表 12 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0293] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得女性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 23 的至少一种生物标记物、来自表 21 的至少一种生物标记物和来自表 22 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述自表 21、表 22 和表 23 中每项的至少一种来生物标记物不是相同的,(ii) 所述来自表 21 和表 22 的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌;(iii) 所述来自表 23 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0294] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 12 的大量生物标记物,优选地还有来自表 10 的大量生物标记物,以及来自表 11 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 10、表 11 和表 12 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0295] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 23 的大量生物标记物,优选地还有来自表 21 的大量生物标记物,以及来自表 22 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 21、表 22 和表 23 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0296] 在一个实施方式中,女性受试者有患非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出非小细胞肺癌和 / 或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0297] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分女性受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括 (a) 获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的女性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表 12 或 23 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表 12 或 23 的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0298] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 12 或 23 的大量生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述大量生物标记物可包含参考表 12 或 23 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0299] 在一个实施方式中,女性受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述,而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0300] 在本文描述的、任何使用选自超过一个表的生物标记物以区分例如不同疾病状态

或不同群体的方法中,对来自个体的生物标记物结果分析可同时或顺序进行。

[0301] 监测治疗的方法

[0302] 本发明针对在下文描述的多种群体的个体中监测治疗的方法。通常地,这些方法依赖于测定具体生物标记物的表达程度。

[0303] A、一般群体

[0304] 本发明还提供监测受试者方法,包括 (a) 在获自受试者的样品中测定来自表 1A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的第一次表达程度;(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自受试者的第二份样品,测定所述来自表 1A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的第二次表达程度。;以及 (d) 比较所述第一次表达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经对受试者在第一次和第二次样品获得的时间之间进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效果。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0305] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 1A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量标记物可包含的参考表 1A 的上文描述生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0306] 上文描述的实施方式指的是表 1A 的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表 1B、表 1C、表 2、表 3 或表 4 的生物标记物可置换表 1A 的生物标记物。

[0307] B、男性群体

[0308] 本发明还提供监测男性受试者的方法,包括 (a) 在获自男性受试者的样品中测定来自表 5A 或 16A 的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的第一次表达程度;(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自男性受试者的第二份样品,测定所述来自表 1A 或 16A 的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的第二次表达程度;以及 (d) 比较所述第一次表达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经在第一次和第二次样品获得的时间之间对男性受试者进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效果。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0309] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量标记物可包含上文描述的参考表 5A 或 16A 的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0310] 上文描述的实施方式指的是表 5A 或 16A 的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8 或表 16B、表 16C、表 17、表 18 或表 19 的生物标记物可置换表 5A 或 16A 的生物标记物。

[0311] C、女性群体

[0312] 本发明还提供监测女性受试者的方法,包括 (a) 在获自女性受试者的样品中测定来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物所述女性受试者中的第一次表达程度;(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自女性受试者的第二份样品,测定所述来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物在所述女性受试者中的第二次表达程度;以及 (d) 比较所述第一次表

达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经在第一次和第二次样品获得的时间之间对性受试者进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效应。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0313] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量标记物可包含参考表 9A 或 20A 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0314] 上文描述的实施方式指的是表 9A 或 20A 的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12 或表 20B、表 20C、表 21、表 22 或表 23 的生物标记物可置换表 9A 或 20A 的生物标记物。

[0315] 预测受试者对治疗性干预的应答的方法

[0316] 本发明针对在下文描述的多种群体的个体中预测受试者对治疗性干预的应答的方法。通常地,这些方法依赖于测定具体生物标记物的表达程度。

[0317] A、一般群体

[0318] 本发明还提供预测受试者对治疗性干预的应答的方法,包括 (a) 获得受试者的生理学样品 ;和 (b) 测定来自表 1A 的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表 1A 的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更可能对治疗应答的患者。

[0319] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 1A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量生物标记物可包含参考表 1A 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0320] 上文描述的实施方式指的是表 1A 的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表 1B、表 1C、表 2、表 3 或表 4 的生物标记物可置换表 1A 的生物标记物。

[0321] B、男性群体

[0322] 本发明还提供预测男性受试者对治疗性干预的应答的方法,包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品 ;和 (b) 测定来自表 5A 或 16A 的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的表达程度,其中所述来自表 5A 或 16A 的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测男性受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测男性受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更可能对治疗应答的男性患者。

[0323] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 5A 或 16A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量生物标记物可包含参考表 5A 或 16A 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0324] 上文描述的实施方式指的是表 5A 或 16A 的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 16B、表 16C、表 17、表 18 或表 19 的生

物标记物可置换表 5A 或 16A 的生物标记物。

[0325] C、女性群体

[0326] 本发明还提供预测女性受试者对治疗性干预的应答的方法,包括 (a) 获得女性受试者的生理学样品 ;和 (b) 测定来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物在所述女性受试者中的表达程度,其中所述来自表 9A 或 20A 的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测女性受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测女性受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更可能对治疗应答的女性患者。

[0327] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表 9A 或 20A 的大量生物标记物的表达程度。所述大量生物标记物可包含参考表 9A 或 20A 的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0328] 上文描述的实施方式指的是表 9A 或 20A 的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 20B、表 20C、表 21、表 22 或表 23 的生物标记物可置换表 9A 或 20A 的生物标记物。

[0329] 设计试剂盒的方法

[0330] A、一般群体

[0331] 本发明还提供设计用于在受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 1A 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0332] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 1B 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0333] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 1C 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0334] 本发明还提供设计用于诊断受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 2 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0335] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 3 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0336] 本发明还提供设计用于在受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 4 选择至少一种生物标记物 ;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具 ;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0337] 在上文的方法中,步骤 (b) 和 (c) 可备选地通过下述步骤而进行 : (b) 选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及 (c) 设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0338] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记

物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 2 选择至少一种生物标记物且从表 3 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 2 选择至少一种生物标记物,从表 3 选择至少一种生物标记物且从表 4 选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤 (b) 和 (c)。

[0339] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0340] B、男性群体

[0341] 本发明还提供设计用于在男性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 5A 或 16A 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0342] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 5B 或 16B 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0343] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 5C 或 16C 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0344] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 6 或 17 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0345] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 7 或 18 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0346] 本发明还提供设计用于在男性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括 (a) 从表 8 或 19 选择至少一种生物标记物;(b) 选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及 (c) 设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0347] 在上文的方法中,步骤 (b) 和 (c) 可备选地通过下述步骤而进行:(b) 选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及 (c) 设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0348] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 6 选择至少一种生物标记物且从表 7 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 6 选择至少一种生物标记物,从表 7 选择至少一种生物标记物且从表 8 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 17 选择至少一种生物标记物且从表 18 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 17 选择至少一种生物标记物,从表 18 选择至少一种生物标记物且从表 19 选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤 (b) 和 (c)。

[0349] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生

物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0350] C、女性群体

[0351] 本发明还提供设计用于在女性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表 9A 或 20A 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0352] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表 9B 或 20B 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0353] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表 9C 或 20C 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0354] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表 10 或 21 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0355] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括(a)从表 11 或 22 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0356] 本发明还提供设计用于在女性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表 12 或 23 选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0357] 在上文的方法中,步骤(b)和(c)可备选地通过下述步骤而进行:(b)选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及(c)设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0358] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 10 选择至少一种生物标记物且从表 11 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 10 选择至少一种生物标记物,从表 11 选择至少一种生物标记物且从表 12 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 21 选择至少一种生物标记物且从表 22 选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表 21 选择至少一种生物标记物,从表 22 选择至少一种生物标记物且从表 23 选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤(b)和(c)。

[0359] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0360] 试剂盒

[0361] 本发明提供包括测定本文描述的至少一种生物标记物的表达程度的方法的试剂盒。本发明还提供包含检测本文描述的至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0362] 本发明提供包括测定来自表 1A 的至少一种生物标记物的表达程度的工具的试剂

盒。本发明还提供包含检测来自表 1A 的至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0363] 本发明还提供包括测定 SEQ ID NO :12 的表达程度的方法的试剂盒。在一个实施方式中,所述试剂盒包括测定 SEQ ID NO :12 及 SEQ ID NO :1-11 和 13-17 的任何组合的表达程度的工具。

[0364] 本发明还提供包含检测 SEQ ID NO :12 的检测试剂的试剂盒。在一个实施方式中,所述试剂盒包含检测 SEQ ID NO :12 及 SEQ ID NO :1-11 和 13-17 的任何组合的检测试剂。

[0365] 本发明还提供试剂盒,其包含测定选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的表达程度的工具以及用于测定来自表 1A 的至少一种生物标记物的表达程度的工具。

[0366] 本发明还提供试剂盒,其包含用于检测选自 SEQ ID NO :1-17 的至少一种多肽的检测试剂以及用于检测来自表 1A 的至少一种生物标记物的检测试剂。

[0367] 上文描述的实施方式指的是表 1A 的生物标记物。然而要清楚的是,可在任何所描述的试剂盒中以表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5A、表 5B、表 5C、表 6、表 7、表 8、表 9A、表 9B、表 9C、表 10、表 11、表 12、表 16A、表 16B、表 16C、表 17、表 18、表 19、表 20A、表 20B、表 20C、表 21、表 22 或表 23 的生物标记物置换表 1A 的生物标记物。

[0368] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于测定来自表 2 的至少一种生物标记物的表达程度的第一种工具;以及 (b) 用于测定来自表 3 的至少一种生物标记物的表达程度的第二种工具,来自表 2 和表 3 的其中所述至少一种生物标记物不是相同的。

[0369] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于检测来自表 2 的至少一种生物标记物的检测试剂;以及 (b) 用于检测来自表 3 的至少一种生物标记物的检测试剂,其中所述来自表 2 和表 3 的至少一种生物标记物不是相同的。

[0370] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于测定来自表 2 的至少一种生物标记物的表达程度的第一种工具;(b) 用于测定来自表 3 的至少一种生物标记物的表达程度的第二种工具;以及 (c) 用于测定来自表 4 的至少一种生物标记物的表达程度的第三种工具,其中所述来自表 2、表 3 和表 4 的至少一种生物标记物不是相同的。

[0371] 本发明还提供试剂盒,其包含 (a) 用于检测来自表 2 的至少一种生物标记物的检测试剂;(b) 用于检测来自表 3 的至少一种生物标记物的检测试剂;以及 (c) 用于检测来自表 4 的至少一种生物标记物的检测试剂,其中所述来自表 2、表 3 和表 4 的至少一种生物标记物不是相同的。

[0372] 上文描述的实施方式指的是表 2、表 3 和表 4 的生物标记物。然而要清楚的是,可在任何所描述的试剂盒分别以表 6、表 7、表 8、表 17、表 18 或表 19 的生物标记物置换表 2、表 3 和表 4 的生物标记物。进一步地,要清楚的是,可在任何所描述的试剂盒分别以表 10、表 11、表 12、表 21、表 22 或表 23 的生物标记物置换表 2、表 3 和表 4 的生物标记物。甚至更进一步地,技术人员会理解的是,对于任何要求检测具体大量生物标记物的方法,本发明预期有试剂盒,其包含检测上文描述的用于任何生物标记物的任何组合的方式。还要清楚的是这些具体试剂盒中所述的要确定的大量生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0373] 提供以下实施例以示例本文公开的本发明多种模式,但是其不意欲以任何方式限制本发明。

[0374] 实施例 1

[0375] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集 30 份样品。这 30 份样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为为此的个体收集 28 份血液样品。这 28 份样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为为此的个体收集 30 份血液样品。这 30 份样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0376] 进行研究以选择据认为其改变的表达水平会与肺癌或哮喘相关的生物标记物。如本文使用的，“肺癌”意欲包括已知为非小细胞肺癌的那些肺癌。选择以下 59 种生物标记物进行测试：CD40、肝生长因子（“HGF”）、I-TAC（“CXCL11”；“趋化因子（C-X-C 基序）配体 11，”“干扰素诱导 T 细胞 α 化学引诱物”）、瘦素（“LEP”）、基质金属蛋白酶（“MMP”）1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP12、MMP13、CD40 可溶性配体（“CD40 配体”）、表皮生长因子（“EGF”）、嗜酸细胞活化趋化因子（“CCL11”）、Fractalkine、粒细胞集落刺激因子（“G-CSF”）、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（“GM-CSF”）、干扰素 γ （“IFN γ ”）、白介素（“IL”）1 α 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、单核细胞趋化蛋白 1（“MCP-1”）、巨噬细胞炎性蛋白（“MIP”）1 α 、MIP-1 β 、转化生长因子 α （“TGF α ”）、肿瘤坏死因子 α （“TNF α ”）、血管内皮生长因子（“VEGF”）、生长素（“Ins”）、C-肽、胰高糖素样蛋白质-1/淀粉不溶素（“GLP-1/amylin”）、淀粉不溶素（总）、胰高糖素、脂联素、血纤维蛋白溶解酶原激活物抑制子 1（“PAI-1”；“丝氨酸蛋白酶抑制剂”）（活性/总）、抵抗素（“RETN”；“xcp1”）、sFas、可溶性 Fas 配体（“sFasL”）、巨噬细胞迁移抑制因子（“MIF”）、sE-选择素、可溶性血管细胞粘附分子（“sVCAM”）、可溶性细胞内粘附分子（“sICAM”）、髓过氧化物酶（“MPO”）、C-反应性蛋白质（“CRP”）、血清淀粉样蛋白 A（“SAA”；“SAA1”）以及血清淀粉样蛋白 P（“SAP”）。

[0377] 通过 Luminex's xMAP 技术（一种使用自动化基于珠子的技术的定量复合免疫测定法）对血浆样品进行分析从而就所述 59 种生物标记物中的每种标记物对正常、哮喘和肺癌群体每类群体的血浆样品进行筛选。

[0378] 数种不同的测定法试剂盒与 Luminex xMAP 技术一起使用以筛选生物标记物，即 Millipore's Human Cytokine/Chemokine (Cat#MPXHCYT0-60K)、Human Endocrine (Cat#HEND0-65K)、Human Serum Adipokines (Cat#HADKI-61K)、Human Sepsis/Apoptosis (Cat#HSEP-63K)、Human Cardiovascular Panel 1 (Cat#HCVD1-67AK) 和 Human Cardiovascular Panel 2 (HCVD2-67BK)、R&D Systems, Inc.'s Human Fluorokine MAP Profiling Base Kit B (Cat# LUB00) 和 Human Fluorokine MAP MMP Profiling Base Kit (Cat# LMP000)。对各群体的每份血浆样品记录所述 59 种生物标记物中每种通过复合免疫测定法得到荧光强度水平。所记录的荧光强度与样品中对应生物标记物的浓度成比例，并与其在此个体中的表达程度成比例。计算每种群体的每种生物标记物相关的荧光强度水平的平均值、标准差和相对标准差。图 1A-1C 显示正常 (NO)、非小细胞肺癌 (LC) 以及哮喘 (AST) 群体中每种生物标记物的平均值、标准差和相对标准差。

[0379] 然后使用学生 t 检验对每种具体生物标记物在各群体之间的病理学状态间 (inter-pathology) 的差异进行定性。将来自正常患者样品的每种生物标记物的平均荧光强度测量值与来自患有肺癌的患者的样品的那些值相比较，并且也与衍生自患有哮喘的病

人的样品的那些值相比较。图 1D 显示了每种标记物在多种群体间的差异。此外,将肺癌患者的平均荧光强度测量值与哮喘患者的平均荧光强度测量值相比较,使用学生 t 统计估计显著性。

[0380] 对每种生物标记物在正常、哮喘和肺癌群体之间的统计学差异进行进一步分析。为了对每种生物标记物平均表达水平在各个群体之间的差异进行定性,使用 Microsoft EXCEL 软件包中可用的 t 检验函数计算学生 t 值。假定双尾分配有相等方差的条件下,使用 EXCEL t 检验函数计算与学生 t 值相关的概率。

[0381] 群体之间表达水平差异的显著性通过以下标准而确定:认为任何具有小于 0.05 的相关概率的学生 t 值为显著的而指示给定病理学状态的存在,不论是哮喘或肺癌。使用 0.05 或更低的标准在科学界中为普遍接受的。认为任何具有大于 0.1 的相关概率的学生 t 值是不显著的而不能指示给定病理学状态的存在。进一步地,确定任何具有 0.051-0.1 之间的相关概率的学生 t 值为边际显著。

[0382] 参考图 1E,显示了具有比较各群体每种生物标记物而计算的相关概率的学生 t 值。应当注意的是具有图 1E 显示的相关概率的学生 t 值是基于哮喘、正常以及肺癌群体有单一平均值及正态分布而计算的。

[0383] 生物标记物表达水平的差异的显著性用来排序生物标记物的相对重要性。将那些被发现在各个病理学状态之间显著差异的生物标记物分类为相对更重要。检查平均荧光强度的测量值,并且将所有强度与其他群体试样的平均强度没有显著偏差的生物标记物的数据从进一步分析中排除。将那些具有相对低的相对标准差的生物标记物分类为比那些具有相对高标准差的生物标记物更显著。

[0384] 不用偏差的方向(即,具体标记物的平均水平在任何病理学状态中相对于任何其他病理学状态是增加或降低)来评价具体标记物的相对显著性。用这种方式,集合了一组在各个病理学状态之间显示出高可变性、相对低的相对标准差以及好的仪器可检测性(定义为非零不修正平均荧光强度)的生物标记物。将那些计算结果用于测试免疫测定法效力并经分析以确定在正常群体表达水平间显示了表达水平上显著差异的生物标记物,还用来确定与肺癌和/或哮喘病理学状态特征性或相关的参考范围。

[0385] 仍然参考图 1E,计算与学生 t 值相关的概率以比较哮喘群体和正常群体。从生物标记物 sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、MMP-13、CD40 配体 sVCAM-1、HGF、C-肽、sICAM-1、MMP-7、脂联素、GM-CSF 和 MIF 的学生 t 概率确定哮喘群体和正常群体之间的显著差异。此项确定是基于当使用本文描述的学生 t 函数比较来自哮喘群体的 28 个试样与来自正常群体的 30 个试样时,这些生物标记物中每种的学生 t 值相关概率小于 0.05 而做出的。当哮喘群体和正常群体间生物标记物 CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 α 、SAA、IL-7 及 IL-6 中每种的学生 t 概率显著大于 0.05 时,差异被确定为不显著的。

[0386] 如也在图 1E 中显示的,计算与学生 t 值相关的概率以比较肺癌群体与正常群体。从生物标记物 sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 α 、SAA、IL-7、CD40 配体、MMP-7 和 MMP-12 的学生 t 概率确定肺癌群体和正常群体之间的显著差异。再一次地,此项确定是基于当使用本文描述的学生 t 函数比较来自肺癌群体的 30 个试样与来自正常群体的 30 个试样时,这些生物标记物中每种的学生 t 值相关概率小于 0.05 而做出的。当肺癌群体和正常群体间生物标记物 MMP-13、HGF、C-肽、sICAM、脂联素、GM-CSF、

IL-17、TNF α 、ITAC 及 MIF 中每种的学生 t 概率显著大于 0.05 时,差异被确定为不显著的。

[0387] 三种标记物在肺癌和正常群体之间与学生 t 值相关的概率只略大于 0.05。具体地,当将肺癌群体和正常群体相比较时,IL-6 的学生 t 概率为 0.076195528、sVCAM-1 的学生 t 概率为 0.08869949,IL-15 的学生 t 概率为 0.086324372。将这些生物标记物认为在肺癌群体和正常群体之间差异不显著。然而,由于这三种生物标记物的学生 t 概率接近 0.05 这一事实,有可能每种标记物在正常和肺癌群体中变化显著。

[0388] 最后,如图 1E 显示的,通过计算学生 t 值相关的概率比较肺癌群体和哮喘群体。从生物标记物 sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 α 、SAA、IL-7、IL-6、MMP-13、sVCAM、HGF、C-肽、sICAM、脂联素、GM-CSF、IL-17、IL-15、TNF α 及 I-TAC 的学生 t 概率确定肺癌群体和哮喘群体之间的显著差异。此项确定是基于当使用本文描述的学生 t 函数比较来自肺癌群体的 30 个试样与来自哮喘群体的 28 个试样时,这些生物标记物中每种的学生 t 值相关概率小于 0.05 而做出的。当肺癌群体和哮喘群体间生物标记物 CD40 配体、MMP-7、MMP-12 和 MIF 中每种的学生 t 概率显著大于 0.05 时,差异被确定为不显著的。

[0389] 实施例 2

[0390] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集 142 份样品。这些样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集 108 份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集 146 份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0391] 进行相同于实施例 1 中所描述的方法。图 2A-2E 显示了所获得的结果。这些结果提供了选择合适的用于本发明方法的生物标记物的指导。具体而言,具体标记物的概率值在这一点上有用。

[0392] 图 2E 显示了与多种用于区分不同群体生理学状态的与生物标记物有效性相关的概率。在此表上高亮显示在 0.1 或以下的概率值以鉴定目标生物标记物。用于本发明优选的方法的生物标记物概率值为 0.05 或以下,更优选地 0.01,甚至更优选地 0.001 或以下。

[0393] 实施例 3

[0394] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集 288 份样品。这些样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集 180 份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集 360 份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0395] 进行相同于实施例 1 中所描述的方法。还使用了 Panomics' Procarta Cytokine kit (Cat# PC1017)。使用来自两个不同试剂盒的 PAI-1 和瘦素的抗体。PAI-1^A 和瘦素¹ 的抗体由 Millipore 生产。PAI-1^B 的抗体由 Panomics 生产。图 3A-3E 显示所获得的结果。这些结果为选择适合于本发明方法的生物标记物提供指导。具体而言,具体标记物的概率值在这点上有用。

[0396] 图 3E 显示了与用于区分不同群体生理学状态的多种生物标记物有效性相关的概率。在此表上高亮显示在 0.1 或以下的概率值以鉴定目标生物标记物。用于本发明优选的

方法的生物标记物概率值为 0.05 或以下,更优选地 0.01,甚至更优选地 0.001 或以下。

[0397] 然后汇集数据并通过性别进行分析。

[0398] 图 4A-4C 显示了正常 (NO)、非小细胞肺癌 (LC) 以及哮喘 (AST) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平。图 4D 显示 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体以及 AST 相对 LC 女性群体中各生物标记物的平均值的百分比变化。图 4E 显示与通过比较所测量的各生物标记物的平均荧光强度而计算的学生 t 值相关的概率,其中要比较的平均值分别是 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体、以及 AST 相对 LC 女性群体。

[0399] 关于男性群体的相同信息显示于图 5A-5E。

[0400] 接下来,比较女性和男性群体数据。图 6A 显示 AST 男性群体相比于 AST 女性群体、LC 男性群体相比于 LC 女性群体以及 NO 男性群体相比于 NO 女性群体,各生物标记物的平均值的百分比变化。图 6B 显示了与通过比较来自实施例 3 的男性和女性群体中测量的各生物标记物平均荧光强度而计算的学生 t 值相关的概率,其中要比较的平均值分别为 AST 男性和女性群体、LC 男性和女性群体以及 NO 男性和女性群体。

[0401] 实施例 4

[0402] Kruskal Wallis 检验是熟知的非参数统计方法。根据性别汇集获自实施例 3 的数据并使用 Kruskal Wallis (U 检验) 进行分析。概率值为 0.05 或以下的标记物被认为是显著的。弃去显示边际显著差异 (概率为 0.051-0.10 之间) 和不显著差异 (概率在 0.10 以上) 的标记物。所保留的标记物的结果显示于图 7-8。

[0403] 图 7A 显示 LC 相对 NO 女性群体、AST 相对 NO 女性群体、AST 相对 LC 女性群体,各生物标记物的平均浓度的百分比变化。还提供了纯量和 (即,所有三个比较中百分比变化绝对值的和) 并用于排序生物标记物。图 7B 显示了与通过比较各生物标记物的浓度而计算的 Kruskal Wallis 检验相关的概率,其中要比较的群体分别 AST 相对 NO 女性群体、LC 相对 NO 女性群体、AST 相对 LC 女性群体。

[0404] 关于男性群体的相同信息显示于图 8A 和 8B。

[0405] 生物标记物显示了独特的性别和疾病特异性模式。对 LC 进行单性别分析时,鉴定出 36 种标记物具有绝对变化为至少 25% 的截止阈值,32 种标记物具有至少 50% 的截止阈值。对于女性,找到了 32 种具有至少 25% 截止的标记物以及 30 种具有至少 50% 截止的标记物。对于男性,找到了 39 种具有至少 25% 截止的标记物以及 37 种具有至少 50% 截止的标记物。对于女性有四种标记物的表达在 LC 相比于 NO 上是独特的:IL-8 与血清淀粉样蛋白 P (下调)、血清淀粉样蛋白 A 和 C- 反应性蛋白质 (皆上调)。对于男性有五种标记物的表达在 LC 相比于 NO 上是独特的:生长素 (下调)、基质金属蛋白酶 -7 和 -8、抵抗素和肝生长因子 (皆上调)。三种标记物显示相反的表达模式:(i) LC 相比于 NO 上 VEGF 在女性中下调在男性中上调;(ii) 瘦素在女性中上调在男性中下调;(iii) 在 LC 相对 NO 中,MIP-1a 在男性中上调在女性中下调。

[0406] 本发明提供多种基于性别鉴定疾病状态的方法。例如,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括确定生长素是否下调,和/或基质金属蛋白酶 -7 和 -8、抵抗素和肝生长因子是否上调。这些模式指示疾病。本发明所包括的测定法包括在男性受试者中检测这些生物标记物中三种、四种或五种的异常上/下调情况。

[0407] 在另一个实例中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括确定

IL-8 和 / 或血清淀粉样蛋白 P 是否下调, 和 / 或血清淀粉样蛋白 A 和 C- 反应性蛋白质是否上调。这些形式指示疾病。本发明所包括的测定法包括在女性受试者中检测这些生物标记物中三种或四种的异常上 / 下调控情况。

[0408] 实施例 5

[0409] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集 30 份样品。不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的这些个体包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集 28 份血液样品。已知患有哮喘的个体包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集 30 份血液样品。已知患有非小细胞肺癌的个体包含并在本文中称为“肺癌群体”。通常地, 如本文所使用的, 术语“肺癌”或“多种肺癌”意指非小细胞肺癌。

[0410] 随机选择来自哮喘群体、正常群体和肺癌群体中每种 8-10 个血浆试样进行测试。来自各群体的各个试样进行蛋白酶或消化试剂作用。胰蛋白酶作为蛋白酶使用, 而且由于其产生高度特异性及高度可预测的切口 (这是由于已知胰蛋白酶能在赖氨酸和精氨酸羧基端水解肽链, 除非那里紧随这赖氨酸或精氨酸有脯氨酸存在) 的能力很需要将其用作蛋白酶。尽管使用了胰蛋白酶, 也可能使用其他蛋白酶或消化试剂。希望使用至少如胰蛋白酶般特异水解的蛋白酶或蛋白酶混合物。

[0411] 然后通过对试样进行离心和毛细管液相色谱将胰蛋白酶肽 (胰蛋白酶切割后形成的肽) 与不可溶物质分离, 色谱使用 0.1% 甲酸的水乙腈梯度液进行, 使用 0.375X180mm Supelcosil ABZ+ 柱子在 Eksigent 2D 毛细管 HPLC 上进行所生产的胰蛋白酶肽的色谱分辨率。对肽的分离是必要的, 因为电喷雾离子化过程受到离子共抑制 (ionco-suppression), 其中当同时从电喷雾发射器洗脱时具有较高质子亲和力的离子类型会抑制具有较低质子亲和力的离子的离子形成, 在该情况下电喷雾发射器与 HPLC 柱的末端共终端 (co-terminal)。

[0412] 此方法学使得能够对胰蛋白酶消化中产生的大量肽进行色谱分离并帮助最小化共抑制问题, 这样最大化假分子性离子共抑制 (pseudo-molecular ion co-suppression) 形成的几率, 由此最大化离子采样。每个试样的胰蛋白酶肽然后进行 LC-ESIMS。LC-ESIMS 及时地通过传递各试样中的肽通过如上文描述的由水、乙腈和甲酸构成的溶剂系统的柱子而分离各试样中的各个肽。

[0413] 所述肽然后用电喷雾离子源进行喷射以使所述肽离子化并且产生如上所述的肽假分子离子。使所述肽通过在 LC-ESIMS 中的质谱分析仪, 其中分子质量就各肽假分子离子进行测量。在通过 LC-ESIMS 之后, 对于各样品中存在的肽从质谱数据, 即所述肽的强度、分子量和洗脱时间产生质谱读数。质谱读数通常为通过 LC-ESIMS 记录的肽假分子离子信号的图解说明, 其中 x 轴为测量的质荷比, y 轴为所述假分子离子信号的信号强度。然后通过控制 LC-ESIMS 的软件系统处理这些数据并且获得和贮存所得数据。

[0414] 一旦获得质谱数据并将其置于质谱读数上, 便进行比较分析, 其中病理学状态之间地 (interpathologically) 和病理学状态之内地 (intrapathologically) 对于各个群体进行在 LC-ESIMS 中测试的各血清试样的质谱读数。在正常群体中测试的各个试样之间比较质谱峰。然后在哮喘群体和肺癌群体中测试的各个试样之间比较质谱峰。进行病理学状态之内地比较后, 则进行病理学状态之间地比较, 其中将对于哮喘群体在 LC-ESIMS 中测试

的各个试样的质谱读数与在正常群体中测试的各个试样进行比较。同样地,将对于肺癌群体在 LC-ESIMS 中测试的各个试样的质谱读数与在正常群体中测试的各个试样进行比较。

[0415] 将具有如下质谱读数的肽确定为不显著地并且排除:当将哮喘群体或肺癌群体与正常群体比较时,所述质谱读数指示肽强度不一致地差异性地病理学状态之内的表达或基本上不改变(在强度上低于 10 倍方差(variance))。通常,所用的排除标准包括:对于给定蛋白质,将至少一半所鉴定的特征肽的肽峰强度在源自来自各病理学状态的个体患者血清的分析的至少 10 个数据组上做比较。如果源自给定蛋白质的大多数肽峰的强度在强度上对于 80% 的血清数据组是至少 10 倍高,将所述蛋白质分类为在两种病理学状态类别之间差异性地调节。

[0416] 然而,产生经观察被差异性调节的肽的蛋白质的特征是未知的并且需要鉴定。为了进行所述蛋白质的鉴定,将肽假分子离子信号强度在整个已知数据库上比较,所述已知数据库包含已知蛋白质和肽以及可疑蛋白质和肽的文库。

[0417] 将来自各个正常、肺癌和哮喘群体的各个试样的胰蛋白酶消化物的质谱读数输入已知的称为 Mascot 的搜索引擎。Mascot 为本领域已知的搜索引擎,其使用质谱数据以从四个主要测序数据库,即 MSDB、NCBIInr、SwissProt 和 dbEST 数据库鉴定蛋白质。这些数据库包含已知序列的所有蛋白和基于源自基因序列的特征性蛋白质转录起始区域的观察的所有推定蛋白方面的信息。对这些数据库就精度和冗余进行连续地检查并且进行连续的添加作为新的蛋白质和基因序列在科学和专利文献中鉴定和出版。

[0418] 将搜索标准和参数输入 Mascot 程序,并且使来自各个群体质谱读数的质谱数据通过 Mascot 程序运行。输入 Mascot 程序的质谱数据用于各病理学状态的所有试样。Mascot 程序然后针对测序数据库运行输入的肽的质谱数据,将各肽的峰强度和质量与已知肽和蛋白质的质量和峰强度进行比较。Mascot 然后产生搜索结果,其返回可能的蛋白质鉴定匹配(对于分析的各样品通常称为“显著匹配”)的候选物列表。

[0419] 显著匹配通过 Mascot 程序通过对于测试的各个试样指派称为“Mowse 得分”的得分来确定。Mowse 得分为一种算法,其中所述得分为 $-10 * \text{LOG}_{10}(P)$,其中 P 是所观察的匹配为随机事件的概率,其与其中 p 小于 0.05 的显著性 p 值相关,其在科学界为通常承认的标准。约 55 至约 66 或以上的 Mowse 得分通常认为是显著的。由于特定搜索考虑和数据库参数导致显著性水平稍微变化。对于各肽运行返回所述显著匹配,产生蛋白质的候选物列表。

[0420] 接下来,使用与 US 20090069189 中描述的相同方法进行比较分析,其以全文并入本文作为参考。

[0421] 使来自质谱读数的数据与所述显著匹配进行交互检查以验证原始数据、峰特性、电荷多重性、同位素分布和侧翼电荷状态。然后进行逆检索以将肽添加至候选物列表,其可能被 Mascot 程序的自动搜索所错过。添加的肽通过以下来鉴定:选择表示与所比较的肽的各参数基本上匹配的单一蛋白质的“最佳匹配”,进行计算机消化,其中所述胰蛋白酶肽和其各自的分子质量基于蛋白质的已知氨基酸或基因序列进行计算。然后针对原始质谱数据搜索这些预测的肽质量,并且使鉴定的任何峰如上所述进行检查和具有资格。然后,使包括通过 Mascot 自动鉴定的和通过手工检查鉴定的所有的肽进入由 Mascot 使用的质量列表。如本文下面所述,然后将细化的匹配用于推导出细化的 Mowse 得分。

[0422] 作为鉴定过程的结果,蛋白质精氨酸酶 -1 确定为在哮喘群体、肺癌群体和 / 或正常群体之间有显著差异的表达。其他使用此方法鉴定的蛋白质为 BAC04615、Q6NSC8、CAF17350、Q6ZUD4、Q8N7P1、CAC69571、包含 FERM 结构域的蛋白质 4、JCC1445 蛋白酶体肽链内切酶复合物链 C2 长剪接形式 (JCC1445 proteasome endopeptidase complex chain C2 long splice form)、突触融合蛋白 11、AAK13083 和 AAK130490。见 US 20090069189 中描述的进行相同方法比较分析,其以全文并入本文作为参考。

[0423] 已经鉴定了在哮喘和肺癌患者中持续差异性表达的特异蛋白质,因此有可能在疾病进展早期通过使得患者血浆中蛋白质进行胰蛋白酶消化并通过 LC-ESIMS 分析,获得质谱数据,并确定质谱数据是否包括精氨酸酶 -1、BAC04615、Q6NSC8、CAF17350、Q6ZUD4、Q8N7P1、CAC69571、包含 FERM 结构域的蛋白质 4、JCC1445 蛋白酶体肽链内切酶复合物链 C2 长剪接形式、突触融合蛋白 11、AAK13083 和 AAK130490 中一种或多种的峰而诊断这些病理学状态。然后将患者样品中发现的任何蛋白质水平与正常群体中发现的水平相比较。

[0424] 在 SEQ ID NO :1 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 BAC04615 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :2 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 Q6NSC8 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :3 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 CAF17350 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :4 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 Q6ZUD4 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :5 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的包含 FERM 结构域的蛋白质 4 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :6 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 AAK13083 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :7 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 Q8N7P1 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :8 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 CAC69571 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :9 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 JCC1445 蛋白酶体肽链内切酶复合物链 C2 长剪接的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :10 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质突触融合蛋白 11 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :11 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质 AAK13049 的一级氨基酸序列。在 SEQ ID NO :12 中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质精氨酸酶 -1 的一级氨基酸序列。

[0425] 实施例 6

[0426] 对所选择的来自哮喘患者的组织试样进行实施例 5 中描述的进行相同方法。另见申请号 61/176,437,其以全文并入本文作为参考。

[0427] 作为鉴定过程的结果,确定以下蛋白质为在哮喘患者中显著地差异性表达:

[0428]

登记号	基因或蛋白	来自文献的建议功能	质量	Mowse 得分	SEQ ID NO:
Q6ZR64 (人类)	FLJ46603	假设的蛋白质 HBVpreS1- 转录激活蛋白质 1	23397	51	13
Q8WUX6 (人类)	AAH19232	表达于肺组织中	12347	49	14
Q5YA4	CCDC52 蛋白质 片段	在 RhoA GTPase 调控中有 潜在作用	11748	51	15
Q5T2Z1 (人类)	DDA3	受 p53 激活	25035	56	16
OSHU7C	细胞色素氧化酶 VIIc 链前体	线粒体呼吸链复合体的终 端组分; 将氧化还原能量 转换为 ATP	7241	46	17

[0429] 已经鉴定了在哮喘患者中持续差异性表达的五种特定蛋白质,因此有可能在疾病进展早期通过使得患者组织血浆中蛋白质进行胰蛋白酶消化并通过 LC-ESIMS 分析,获得质谱数据,并确定质谱数据是否包括 SEQ ID NO:13-17 中一种或多种的峰而诊断这些病理学状态。然后将患者样品中发现的任何蛋白质的水平与正常群体中发现的水平相比较。

[0430] 实施例 7

[0431] 非小细胞肺癌的诊断性测试

[0432] 生物学液体样品获自需要对其获取诊断性信息的患者。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下 14 种生物标记物的 7 种的浓度:IL-13、I-TAC、MCP-1、MMP-1、MPO、HGF、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-9、MMP-7、IP-10、SAA、抵抗素、IL-5 和 sVACM-1。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体、诊断患有哮喘的个体的群体、诊断患有哮喘的个体的群体和诊断患有 NSCLC 的个体的群体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。对正常范围的偏差指示肺疾病,对患有哮喘个体的群体的范围偏差指示 NSCLC。使用来自相同的 14 标记物的组的生物标记物对患者的测试可用于类似步骤用于哮喘或其它反应性气道疾病的诊断。

[0433] 实施例 8

[0434] 监测对非小细胞肺癌的治疗

[0435] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有 NSCLS 的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下 24 种生物标记物的 8 种的浓度:IL-13、EGF、I-TAC、MMP-1、IL-12(p70)、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-8、MCP-1、MPO、IP-10、SAA、HGF、MMP-9、MMP-12、淀粉不溶素(总)、MMP-7、IL-6、MIL-1 β 、脂联素、IL-10、IL-5、IL-4、SE-选择素和 MIP-1 α 。来自样品的对各生物标记物所测量的浓度可与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中相同的 8 种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。

[0436] 实施例 9

[0437] 选择预测性生物标记物

[0438] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有 NSCLS 的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下 24 种生物标记物的浓度：IL-13、EGF、I-TAC、MMP-1、IL-12 (p70)、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-8、MCP-1、MPO、IP-10、SAA、HGF、MMP-9、MMP-12、淀粉不溶素（总）、MMP-7、IL-6、MIL-1 β 、脂联素、IL-10、IL-5、IL-4、SE-选择素和 MIP-1 α 。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后，患者经受治疗性干预，包含手术，之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中这 24 种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。鉴定所有在治疗后其水平变化的生物标记物。

[0439] 实施例 10**[0440] 选择疑似患者**

[0441] 从已经诊断患有 NSCLS 的患者获得生物学液体的样品。样品优选地为血清或血浆。确定前文实施例中鉴定的各生物标记物在样品中在的浓度，并且选择显示偏离于正常的值为最大数量的生物标记物的患者进行治疗。

[0442] 实施例 11**[0443] 男性受试者中对非小细胞肺癌的诊断性测试**

[0444] 从需要其诊断信息的男性患者获得生物学液体的样品。样品优选地是血清或血浆。在样品中确定以下 14 种生物标记物的 7 种的浓度：I-TAC、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-8、MMP-7、IP-10、sVACM-1、IL-10、脂联素、SAP 和 IFN- γ 。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人男性个体、诊断患有哮喘的男性个体的群体以及诊断患有 NSCLC 的男性个体的群体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。对正常范围的偏差指示肺疾病，对患有哮喘个体的群体的范围偏差指示 NSCLC。使用来自 14 的相同组的生物标记物对患者的测试可用于类似步骤用于哮喘或其它反应性气道疾病的诊断。

[0445] 实施例 12**[0446] 男性受试者中备选的非小细胞肺癌测试**

[0447] 表 1-15 中鉴定的生物标记物中有很多（如果不是全部）参与了上文描述的通讯途径。这些生物标记物中的一些作为第一级相互作用子相互相关。使用具体生物标记物和其第一级相互作用子之间已知的关系促进对用于诊断性或预测性测定法的标记物的选择。表 16B 列出的生物标记物间已知的通讯关系可见于图 9，其是通过 Ariadne 系统生成的。图 9 显示出 HGF（肝生长因子）的第一级相互作用子，包括 sFasL（可溶性 Fas 配体）、PAI-1（丝氨酸蛋白酶抑制剂 1）（活性 / 总）、Ins（生长素；其还包括 C 肽）、EGF（表皮生长因子）、MPO（髓过氧化物酶）以及 MIF（巨噬细胞迁移抑制因子）。其他相互作用子（非第一级）包括 RETN（抵抗素，xcp1）、SAA1（血清淀粉样蛋白 A，SAA）、CCL11（嗜酸细胞活化趋化因子）、LEP（瘦素）和 CXCL11（趋化因子（C-X-C 结构域）配体 11，干扰素诱导 T 细胞 α 化学引诱物（I-TAC）或干扰素 γ 诱导蛋白 9（IP-9））。此外，图 9 显示出 2 种生物标记物 MMP1 和 MMP-8（基质金属蛋白酶 1 和 8）不在 HGF 同一条通讯途径。

[0448] 一种最大化通过测量生物标记物的选定集而收集的信息的方式是选择大量的生

物标记物,使得集合中包括不在相同通讯途径中的生物标记物。使用表 16B 的一系列生物标记物,似乎如果至少有 HGF 或 HGF 第一级相互作用子的另一种生物标记物和 MMP-8 的水平在男性受试者中异常,则此受试者患有肺癌的可能性会高很多。如果 MMP-1 的水平也异常,则可能性甚至更高。因此,用于在男性受试者中诊断生肺癌的根据本发明的方法是测定至少 HGF 或 HGF 第一级相互作用子的另一种生物标记物和 MMP-8 的水平,并相比于对正常群体预期的范围以查看这些生物标记物的水平是否异常。在一个优选的模式中,诊断性方法还包括测定 MMP-1 的水平是否正常。更优选地,还要测定 CXCL11、LEP、SAA1 和 / 或 RETN 中一种或多种,其水平相比于对正常个体群体预期的范围。越多这些生物标记物以异常水平存在则此受试者越可能患有肺癌。

[0449] 实施例 13

[0450] 在男性中监测对非小细胞肺癌的治疗

[0451] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有 NSCLS 的男性患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下 24 种生物标记物的 8 种的浓度:IL-13、I-TAC、EGF、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、MIF、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-12(p70)、MCP-1、MMP-9、SAA、IP-10、淀粉不溶素(总)、MMP-7、抵抗素、IL-6、MIP-1 β 、TNF α 、IL-8、IL-5、CRP 和 IL-10。来自样品的对各生物标记物所测量的浓度可与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中相同的 8 种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。

[0452] 实施例 14

[0453] 选择预测性生物标记物

[0454] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有 NSCLS 的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下 24 种生物标记物的浓度:IL-13、I-TAC、EGF、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、MIF、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-12(p70)、MCP-1、MMP-9、SAA、IP-10、淀粉不溶素(总)、MMP-7、抵抗素、IL-6、MIP-1 β 、TNF- α 、IL-8、IL-5、CRP 和 IL-10。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中这 24 种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。鉴定所有在治疗后其水平变化的生物标记物。

[0455] 实施例 15

[0456] 选择疑似患者

[0457] 生物学液体的样品获自己已经诊断患有 NSCLS 的患者。样品优选地为血清或血浆。确定样品中在前文实施例中鉴定的各生物标记物的浓度,并且选择显示偏离于正常的值为最大数量的生物标记物的患者进行治疗。

[0001]

序列表

<110> CANCER PREVENTION AND CURE, LTD.
STREEPER, Robert T.
IZBICKA, Elzbieta
BAEK, Sung H.

<120> 包括基于性别的疾病鉴定、评估、预防以及治疗的用于肺疾病的鉴定、评估、预防以及治疗的方法及其试剂盒

<130> 75398.000014

<140> PCT/US2010/27243

<141> 2010-03-12

<150> 61/237,198

<151> 2009-08-26

<150> 12/403,369

<151> 2009-03-12

<160> 17

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 319

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

```

Met Val Leu Ser Glu Leu Ala Ala Arg Leu Asn Cys Ala Glu Tyr
      5                               10                    15

Lys Asn Trp Val Lys Ala Gly His Cys Leu Leu Leu Arg Ser
      20                               25                    30

Cys Leu Gln Gly Phe Val Gly Arg Glu Val Leu Ser Phe His Arg
      35                               40                    45

Gly Leu Leu Ala Ala Ala Pro Gly Leu Gly Pro Arg Ala Val Cys
      50                               55                    60

Arg Gly Gly Ser Arg Cys Ser Pro Arg Ala Arg Gln Phe Gln Pro
      65                               70                    75

Gln Cys Gln Val Cys Ala Glu Trp Lys Arg Glu Ile Leu Arg His
      80                               85                    90

His Val Asn Arg Asn Gly Asp Val His Trp Gly Asn Cys Arg Pro
      95                               100                   105

Gly Arg Trp Pro Val Asp Ala Trp Glu Val Ala Lys Ala Phe Met
      110                              115                   120

Pro Arg Gly Leu Ala Asp Lys Gln Gly Pro Glu Glu Cys Asp Ala
      125                              130                   135

Val Ala Leu Leu Ser Leu Ile Asn Ser Cys Asp His Phe Val Val
      140                              145                   150

Asp Arg Lys Lys Val Thr Glu Val Ile Lys Cys Arg Asn Glu Ile
      155                              160                   165

Met His Ser Ser Glu Met Lys Val Ser Ser Thr Trp Leu Arg Asp
      170                              175                   180

Phe Gln Met Lys Ile Gln Asn Phe Leu Asn Glu Phe Lys Asn Ile
      185                              190                   195

Pro Glu Ile Val Ala Val Tyr Ser Arg Ile Glu Gln Leu Leu Thr
      200                              205                   210

Ser Asp Trp Ala Val His Ile Pro Glu Glu Asp Gln Arg Asp Gly
      215                              220                   225

```

[0002]

Cys Glu Cys Glu Met Gly Thr Tyr Leu Ser Glu Ser Gln Val Asn
 230 235 240
 Glu Ile Glu Met Gln Leu Leu Lys Glu Lys Leu Gln Glu Ile Tyr
 245 250
 Leu Gln Ala Glu Glu Gln Glu Val Leu Pro Glu Glu Leu Ser Asn
 260 265 270
 Arg Leu Glu Val Val Lys Glu Phe Leu Arg Asn Asn Glu Asp Leu
 275 280 285
 Arg Asn Gly Leu Thr Glu Asp Met Gln Lys Leu Asp Ser Leu Cys
 290 295 300
 Leu His Gln Lys Leu Asp Ser Gln Glu Pro Gly Arg Gln Thr Pro
 305 310 315
 Asp Arg Lys Ala

<210> 2
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 62
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 3

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

Leu Asn

<210> 4
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 4

Met Val Gln Gly Met Cys Ser Pro Ser Pro Phe Gly Thr Ser Arg
 5 10 15
 Ala Cys Thr Val Gly Thr Gln Val Asp Ser Arg Ser Leu Pro Trp
 20 25 30
 Ala Leu Gly Ala Ser Ala Gln Arg Gly Asn Ile Pro Thr Ala Thr

[0003]

	35		40		45
Cys Ala Arg Thr	Ala Gly Thr Leu Arg	Arg Gly Leu Gln Pro	Gly		Gly
	50		55		60
Trp Gly Trp Glu	Asp Phe Leu Asp Glu	Gly Gln Pro Gly Phe	Ser		
	65		70		75
Ser Arg Met Ser	Trp Ser Arg Pro Pro	Ala Gln Glu Gln Gly	Ala		
	80		85		90
Gly Arg Gly Pro	Ser Trp Val Arg Gly	Leu Gly Gln Pro Thr	Ala		
	95		100		105
Ala Phe Glu Gln	Gly Pro Arg Ser Ser	Val Ser Pro Gln Trp	Glu		
	110		115		120
Gly Gly Gly Gln	Gly Pro Gly Glu Leu	Gly Arg Lys His Leu	Leu		
	125		130		135
Gly Pro Ser Gln	His His Pro Thr Asp	Arg His			
	140		145		
<210> 5					
<211> 1039					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 5					
Met Ala Val Gln	Leu Val Pro Asp Ser	Ala Leu Gly Leu Leu	Met		
	5		10		15
Met Thr Glu Gly	Arg Arg Cys Gln Val	His Leu Leu Asp Asp	Arg		
	20		25		30
Lys Leu Glu Leu	Leu Val Gln Pro Lys	Leu Leu Ala Lys Glu	Leu		
	35		40		45
Leu Asp Leu Val	Ala Ser His Phe Asn	Leu Lys Glu Lys Glu	Tyr		
	50		55		60
Phe Gly Ile Ala	Phe Thr Asp Glu Thr	Gly His Leu Asn Trp	Leu		
	65		70		75
Gln Leu Asp Arg	Arg Val Leu Glu His	Asp Phe Pro Lys Lys	Ser		
	80		85		90
Gly Pro Val Val	Leu Tyr Phe Cys Val	Arg Phe Tyr Ile Glu	Ser		
	95		100		105
Ile Ser Tyr Leu	Lys Asp Asn Ala Thr	Ile Glu Leu Phe Phe	Leu		
	110		115		120
Asn Ala Lys Ser	Cys Ile Tyr Lys Glu	Leu Ile Asp Val Asp	Ser		
	125		130		135
Glu Val Val Phe	Glu Leu Ala Ser Tyr	Ile Leu Gln Glu Ala	Lys		
	140		145		150
Gly Asp Phe Ser	Ser Asn Glu Val Val	Arg Ser Asp Leu Lys	Lys		
	155		160		165
Leu Pro Ala Leu	Pro Thr Gln Ala Leu	Lys Glu His Pro Ser	Leu		
	170		175		180
Ala Tyr Cys Glu	Asp Arg Val Ile Glu	His Tyr Lys Lys Leu	Asn		
	185		190		195
Gly Gln Thr Arg	Gly Gln Ala Ile Val	Asn Tyr Met Ser Ile	Val		
	200		205		210
Glu Ser Leu Pro	Thr Tyr Gly Val His	Tyr Tyr Ala Val Lys	Asp		
	215		220		225

[0004]

Lys Gln Gly Ile Pro Trp Trp Leu Gly Leu Ser Tyr Lys Gly Ile
 230 235 240
 Phe Gln Tyr Asp Tyr His Asp Lys Val Lys Pro Arg Lys Ile Phe
 245 250 255
 Gln Trp Arg Gln Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Arg Glu Lys Lys Phe
 260 265 270
 Ser Val Glu Val His Asp Pro Arg Arg Ala Ser Val Thr Arg Arg
 275 280 285
 Thr Phe Gly His Ser Gly Ile Ala Val His Thr Trp Tyr Ala Cys
 290 295 300
 Pro Ala Leu Ile Lys Ser Ile Trp Ala Met Ala Ile Ser Gln His
 305 310 315
 Gln Phe Tyr Leu Asp Arg Lys Gln Ser Lys Ser Lys Ile His Ala
 320 325 330
 Ala Arg Ser Leu Ser Glu Ile Ala Ile Asp Leu Thr Glu Thr Gly
 335 340 345
 Thr Leu Lys Thr Ser Lys Leu Ala Asn Met Gly Ser Lys Gly Lys
 350 355 360
 Ile Ile Ser Gly Ser Ser Gly Ser Leu Leu Ser Ser Gly Ser Gln
 365 370 375
 Glu Ser Asp Ser Ser Gln Ser Ala Lys Lys Asp Met Leu Ala Ala
 380 385 390
 Leu Lys Ser Arg Gln Glu Ala Leu Glu Glu Thr Leu Arg Gln Arg
 395 400 405
 Leu Glu Glu Leu Lys Lys Leu Cys Leu Arg Glu Ala Glu Leu Thr
 410 415 420
 Gly Lys Leu Pro Val Glu Tyr Pro Leu Asp Pro Gly Glu Glu Pro
 425 430 435
 Pro Ile Val Arg Arg Arg Ile Gly Thr Ala Phe Lys Leu Asp Glu
 440 445 450
 Gln Lys Ile Leu Pro Lys Gly Glu Glu Ala Glu Leu Glu Arg Leu
 455 460 465
 Glu Arg Glu Phe Ala Ile Gln Ser Gln Ile Thr Glu Ala Ala Arg
 470 475 480
 Arg Leu Ala Ser Asp Pro Asn Val Ser Lys Lys Leu Lys Lys Gln
 485 490 495
 Arg Lys Thr Ser Tyr Leu Asn Ala Leu Lys Lys Leu Gln Glu Ile
 500 505 510
 Glu Asn Ala Ile Asn Glu Asn Arg Ile Lys Ser Gly Lys Lys Pro
 515 520 525
 Thr Gln Arg Ala Ser Leu Ile Ile Asp Asp Gly Asn Ile Ala Ser
 530 535 540
 Glu Asp Ser Ser Leu Ser Asp Ala Leu Val Leu Glu Asp Glu Asp
 545 550 555
 Ser Gln Val Thr Ser Thr Ile Ser Pro Leu His Ser Pro His Lys
 560 565 570
 Gly Leu Pro Pro Arg Pro Pro Ser His Asn Arg Pro Pro Pro Pro
 575 580 585
 Gln Ser Leu Glu Gly Leu Arg Gln Met His Tyr His Arg Asn Asp
 590 595 600
 Tyr Asp Lys Ser Pro Ile Lys Pro Lys Met Trp Ser Glu Ser Ser

[0005]

	605	610	615
Leu Asp Glu Pro Tyr Glu Lys Val Lys Lys Arg Ser Ser His Ser	620	625	630
His Ser Ser Ser His Lys Arg Phe Pro Ser Thr Gly Ser Cys Ala	635	640	645
Glu Ala Gly Gly Gly Ser Asn Ser Leu Gln Asn Ser Pro Ile Arg	650	655	660
Gly Leu Pro His Trp Asn Ser Gln Ser Ser Met Pro Ser Thr Pro	665	670	675
Asp Leu Arg Val Arg Ser Pro His Tyr Val His Ser Thr Arg Ser	680	685	690
Val Asp Ile Ser Pro Thr Arg Leu His Ser Leu Ala Leu His Phe	695	700	705
Arg His Arg Ser Ser Ser Leu Glu Ser Gln Gly Lys Leu Leu Gly	710	715	720
Ser Glu Asn Asp Thr Gly Ser Pro Asp Phe Tyr Thr Pro Arg Thr	725	730	735
Arg Ser Ser Asn Gly Ser Asp Pro Met Asp Asp Cys Ser Ser Cys	740	745	750
Thr Ser His Ser Ser Ser Glu His Tyr Tyr Pro Ala Gln Met Asn	755	760	765
Ala Asn Tyr Ser Thr Leu Ala Glu Asp Ser Pro Ser Lys Ala Arg	770	775	780
Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Ala Ala Gly Ala Leu Gly Ser	785	790	795
Ala Ser Ser Gly Ser Met Pro Asn Leu Ala Ala Arg Gly Gly Ala	800	805	810
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Val Tyr Leu His Ser Gln	815	820	825
Ser Gln Pro Ser Ser Gln Tyr Arg Ile Lys Glu Tyr Pro Leu Tyr	830	835	840
Ile Glu Gly Gly Ala Thr Pro Val Val Val Arg Ser Leu Glu Ser	845	850	855
Asp Gln Glu Gly His Tyr Ser Val Lys Ala Gln Phe Lys Thr Ser	860	865	870
Asn Ser Tyr Thr Ala Gly Gly Leu Phe Lys Glu Ser Trp Arg Gly	875	880	885
Gly Gly Gly Asp Glu Gly Asp Thr Gly Arg Leu Thr Pro Ser Arg	890	895	900
Ser Gln Ile Leu Arg Thr Pro Ser Leu Gly Arg Glu Gly Ala His	905	910	915
Asp Lys Gly Ala Gly Arg Ala Ala Val Ser Asp Glu Leu Arg Gln	920	925	930
Trp Tyr Gln Arg Ser Thr Ala Ser His Lys Glu His Ser Arg Leu	935	940	945
Ser His Thr Ser Ser Thr Ser Ser Asp Ser Gly Ser Gln Tyr Ser	950	955	960
Thr Ser Ser Gln Ser Thr Phe Val Ala His Ser Arg Val Thr Arg	965	970	975
Met Pro Gln Met Cys Lys Ala Thr Ser Ala Ala Leu Pro Gln Ser	980	985	990

[0006]

Gln Arg Ser Ser Thr Pro Ser Ser Glu Ile Gly Ala Thr Pro Pro
 995 1000 1005
 Ser Ser Pro His His Ile Leu Thr Trp Gln Thr Gly Glu Ala Thr
 1010 1015 1020
 Glu Asn Ser Pro Ile Leu Asp Gly Ser Glu Ser Pro Pro His Gln
 1025 1030 1035
 Ser Thr Asp Glu
 <210> 6
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 6
 Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Ala Ile Leu Pro Arg Leu Ala Ile
 5 10 15
 Leu Pro Tyr Leu Leu Phe Asp Trp Ser Gly Thr Gly Arg Ala Asp
 20 25 30
 Ala His Ser Leu Trp Tyr Asn Phe Thr Ile Ile His Leu Pro Arg
 35 40 45
 His Gly Gln Gln Trp Cys Glu Val Gln Ser Gln Val Asp Gln Lys
 50 55 60
 Asn Phe Leu Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Asp Lys Val Leu Ser Met
 65 70 75
 Gly His Leu Glu Glu Gln Leu Tyr Ala Thr Asp Ala Trp Gly Lys
 80 85 90
 Gln Leu Glu Met Leu Arg Glu Val Gly Gln Arg Leu Arg Leu Glu
 95 100 105
 Leu Ala Asp Thr Glu Leu Glu Asp Phe Thr Pro Ser Gly Pro Leu
 110 115 120
 Thr Leu Gln Val Arg Met Ser Cys Glu Cys Glu Ala Asp Gly Tyr
 125 130 135
 Ile Arg Gly Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Arg Lys Phe Leu
 140 145 150
 Leu Phe Asp Ser Asn Asn Arg Lys Trp Thr Val Val His Ala Gly
 155 160 165
 Ala Arg Arg Met Lys Glu Lys Trp Glu Lys Asp Ser Gly Leu Thr
 170 175 180
 Thr Phe Phe Lys Met Val Ser Met Arg Asp Cys Lys Ser Trp Leu
 185 190 195
 Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg Leu Glu Pro Thr Ala
 200 205 210
 Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro Lys Ala Ile Ala
 215 220 225
 Thr Thr Leu Ser Pro Trp Ser Phe Leu Ile Ile Leu Cys Phe Ile
 230 235 240
 Leu Pro Gly Ile
 <210> 7
 <211> 536
 <212> PRT
 <213> 智人

[0007]

<400> 7

Met Glu Ile Arg Gln His Glu Trp Leu Ser Ala Ser Pro His Glu
 5 10 15
 Gly Phe Glu Gln Met Arg Leu Lys Ser Arg Pro Lys Glu Pro Ser
 20 25 30
 Pro Ser Leu Thr Arg Val Gly Ala Asn Phe Tyr Ser Ser Val Lys
 35 40 45
 Gln Gln Asp Tyr Ser Ala Ser Val Trp Leu Arg Arg Lys Asp Lys
 50 55 60
 Leu Glu His Ser Gln Gln Lys Cys Ile Val Ile Phe Ala Leu Val
 65 70 75
 Cys Cys Phe Ala Ile Leu Val Ala Leu Ile Phe Ser Ala Val Asp
 80 85 90
 Ile Met Gly Glu Asp Glu Asp Gly Leu Ser Glu Lys Asn Cys Gln
 95 100 105
 Asn Lys Cys Arg Ile Ala Leu Val Glu Asn Ile Pro Glu Gly Leu
 110 115 120
 Asn Tyr Ser Glu Asn Ala Pro Phe His Leu Ser Leu Phe Gln Gly
 125 130 135
 Trp Met Asn Leu Leu Asn Met Ala Lys Lys Ser Val Asp Ile Val
 140 145 150
 Ser Ser His Trp Asp Leu Asn His Thr His Pro Ser Ala Cys Gln
 155 160 165
 Gly Gln Arg Leu Phe Glu Lys Leu Leu Gln Leu Thr Ser Gln Asn
 170 175 180
 Ile Glu Ile Lys Leu Val Ser Asp Val Thr Ala Asp Ser Lys Val
 185 190 195
 Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Gly Ala Glu Val Thr Tyr Met Asn
 200 205 210
 Met Thr Ala Tyr Asn Lys Gly Arg Leu Gln Ser Ser Phe Trp Ile
 215 220 225
 Val Asp Lys Gln His Val Tyr Ile Gly Ser Ala Gly Leu Asp Trp
 230 235 240
 Gln Ser Leu Gly Gln Met Lys Glu Leu Gly Val Ile Phe Tyr Asn
 245 250 255
 Cys Ser Cys Leu Val Leu Asp Leu Gln Arg Ile Phe Ala Leu Tyr
 260 265 270
 Ser Ser Leu Lys Phe Lys Ser Arg Val Pro Gln Thr Trp Ser Lys
 275 280 285
 Arg Leu Tyr Gly Val Tyr Asp Asn Glu Lys Lys Leu Gln Leu Gln
 290 295 300
 Leu Asn Glu Thr Lys Ser Gln Ala Phe Val Ser Asn Ser Pro Lys
 305 310 315
 Leu Phe Cys Pro Lys Asn Arg Ser Phe Asp Ile Asp Ala Ile Tyr
 320 325 330
 Ser Val Ile Asp Asp Ala Lys Gln Tyr Val Tyr Ile Ala Val Met
 335 340 345
 Asp Tyr Leu Pro Ile Ser Ser Thr Ser Thr Lys Arg Thr Tyr Trp
 350 355 360
 Pro Asp Leu Asp Ala Lys Ile Arg Glu Ala Leu Val Leu Arg Ser
 365 370 375

[0008]

Val Arg Val Arg Leu Leu Leu Ser Phe Trp Lys Glu Thr Asp Pro
380 385 390

Leu Thr Phe Asn Phe Ile Ser Ser Leu Lys Ala Ile Cys Thr Glu
395 400 405

Ile Ala Asn Cys Ser Leu Lys Val Lys Phe Phe Asp Leu Glu Arg
410 415 420

Glu Asn Ala Cys Ala Thr Lys Glu Gln Lys Asn His Thr Phe Pro
425 430 435

Arg Leu Asn Arg Asn Lys Tyr Met Val Thr Asp Gly Ala Ala Tyr
440 445 450

Ile Gly Asn Phe Asp Trp Val Gly Asn Asp Phe Thr Gln Asn Ala
455 460 465

Gly Thr Gly Leu Val Ile Asn Gln Ala Asp Val Arg Asn Asn Arg
470 475 480

Ser Ile Ile Lys Gln Leu Lys Asp Val Phe Glu Arg Asp Trp Tyr
485 490 495

Ser Pro Tyr Ala Lys Thr Leu Gln Pro Thr Lys Gln Pro Asn Cys
500 505 510

Ser Ser Leu Phe Lys Leu Lys Pro Leu Ser Asn Lys Thr Ala Thr
515 520 525

Asp Asp Thr Gly Gly Lys Asp Pro Arg Asn Val
530 535

<210> 8
<211> 344
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Gln Asn Leu Pro Ser Ser Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly
5 10 15

Gly Phe Arg His Gly Ser Leu Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr
20 25 30

Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu
35 40 45

Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr His Ser Leu Glu Ile Cys
50 55 60

Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly Glu Glu Lys Lys Lys
65 70 75

Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Arg Ser
80 85 90

Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn Thr Val Asp
95 100 105

Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro Ala Gln
110 115 120

Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly Thr
125 130 135

Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Ser Leu Ala
140 145 150

Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His
155 160 165

Pro Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln

[0009]

	170	175	180
Ser Asn Gly Glu	Leu Thr Val Arg Ala	Lys Leu Val Leu Pro	Ser
	185	190	195
Arg Pro Arg Lys	Leu Gln Glu Ala Gln	Glu Gly Thr Asp Gln	Pro
	200	205	210
Ser Leu His Gly	Gln Leu Cys Leu Val	Val Leu Gly Ala Lys	Asn
	215	220	225
Leu Pro Val Arg	Pro Asp Gly Thr Leu	Asn Ser Phe Val Lys	Gly
	230	235	240
Cys Leu Thr Leu	Pro Asp Gln Gln Lys	Leu Arg Leu Lys Ser	Pro
	245	250	255
Val Leu Arg Lys	Gln Ala Cys Pro Gln	Trp Lys His Ser Phe	Val
	260	265	270
Phe Ser Gly Val	Thr Pro Ala Gln Leu	Arg Gln Ser Ser Leu	Glu
	275	280	285
Leu Thr Val Trp	Asp Gln Ala Leu Phe	Gly Met Asn Asp Arg	Leu
	290	295	300
Leu Gly Gly Thr	Arg Leu Gly Ser Lys	Gly Asp Thr Ala Val	Gly
	305	310	315
Gly Asp Ala Cys	Ser Leu Ser Lys Leu	Gln Trp Gln Lys Val	Leu
	320	325	330
Ser Ser Pro Asn	Leu Trp Thr Asp Met	Thr Leu Val Leu His	
<210>	9		
<211>	263		
<212>	PRT		
<213>	智人		
<400>	9		
Met Phe Arg Asn	Gln Tyr Asp Asn Asp	Val Thr Val Trp Ser	Pro
	5	10	15
Gln Gly Arg Ile	His Gln Ile Glu Tyr	Ala Met Glu Ala Val	Lys
	20	25	30
Gln Gly Ser Ala	Thr Val Gly Leu Lys	Ser Lys Thr His Ala	Val
	35	40	45
Leu Val Ala Leu	Lys Arg Ala Gln Ser	Glu Leu Ala Ala His	Gln
	50	55	60
Lys Lys Ile Leu	His Val Asp Asn His	Ile Gly Ile Ser Ile	Ala
	65	70	75
Gly Leu Thr Ala	Asp Ala Arg Leu Leu	Cys Asn Phe Met Arg	Gln
	80	85	90
Glu Cys Leu Asp	Ser Arg Phe Val Phe	Asp Arg Pro Leu Pro	Val
	95	100	105
Ser Arg Leu Val	Ser Leu Ile Gly Ser	Lys Thr Gln Ile Pro	Thr
	110	115	120
Gln Arg Tyr Gly	Arg Arg Pro Tyr Gly	Val Gly Leu Leu Ile	Ala
	125	130	135
Gly Tyr Asp Asp	Met Gly Pro His Ile	Phe Gln Thr Cys Pro	Ser
	140	145	150
Ala Asn Tyr Phe	Asp Cys Arg Ala Met	Ser Ile Gly Ala Arg	Ser
	155	160	165
Gln Ser Ala Arg	Thr Tyr Leu Glu Arg	His Met Ser Glu Phe	Met

[0010]

	170		175		180
Glu Cys Asn Leu	Asn Glu Leu Val Lys	His Gly Leu Arg Ala Leu			
	185		190		195
Arg Glu Thr Leu	Pro Ala Glu Gln Asp	Leu Thr Thr Lys Asn Val			
	200		205		210
Ser Ile Gly Ile	Val Gly Lys Asp Leu	Glu Phe Thr Ile Tyr Asp			
	215		220		225
Asp Asp Asp Val	Ser Pro Phe Leu Glu	Gly Leu Glu Glu Arg Pro			
	230		235		240
Gln Arg Lys Ala	Gln Pro Ala Gln Pro	Ala Asp Glu Pro Ala Glu			
	245		250		255
Lys Ala Asp Glu	Pro Met Glu His				
	260				
<210>	10				
<211>	287				
<212>	PRT				
<213>	智人				
<400>	10				
Met Lys Asp Arg	Leu Ala Glu Leu Leu	Asp Leu Ser Lys Gln Tyr			
	5		10		15
Asp Gln Gln Phe	Pro Asp Gly Asp Asp	Glu Phe Asp Ser Pro His			
	20		25		30
Glu Asp Ile Val	Phe Glu Thr Asp His	Ile Leu Glu Ser Leu Tyr			
	35		40		45
Arg Asp Ile Arg	Asp Ile Gln Asp Glu	Asn Gln Leu Leu Val Ala			
	50		55		60
Asp Val Lys Arg	Leu Gly Lys Gln Asn	Ala Arg Phe Leu Thr Ser			
	65		70		75
Met Arg Arg Leu	Ser Ser Ile Lys Arg	Asp Thr Asn Ser Ile Ala			
	80		85		90
Lys Ala Ile Lys	Ala Arg Gly Glu Val	Ile His Cys Lys Leu Arg			
	95		100		105
Ala Met Lys Glu	Leu Ser Glu Ala Ala	Glu Ala Gln His Gly Pro			
	110		115		120
His Ser Ala Val	Ala Arg Ile Ser Arg	Ala Gln Tyr Asn Ala Leu			
	125		130		135
Thr Leu Thr Phe	Gln Arg Ala Met His	Asp Tyr Asn Gln Ala Glu			
	140		145		150
Met Lys Gln Arg	Asp Asn Cys Lys Ile	Arg Ile Gln Arg Gln Leu			
	155		160		165
Glu Ile Met Gly	Lys Glu Val Ser Gly	Asp Gln Ile Glu Asp Met			
	170		175		180
Phe Glu Gln Gly	Lys Trp Asp Val Phe	Ser Glu Asn Leu Leu Ala			
	185		190		195
Asp Val Lys Gly	Ala Arg Ala Ala Leu	Asn Glu Ile Glu Ser Arg			
	200		205		210
His Arg Glu Leu	Leu Arg Leu Glu Ser	Arg Ile Arg Asp Val His			
	215		220		225
Glu Leu Phe Leu	Gln Met Ala Val Leu	Val Glu Lys Gln Ala Asp			
	230		235		240

[0011]

Thr Leu Asn Val Ile Glu Leu Asn Val Gln Lys Thr Val Asp Tyr
 245 250 255
 Thr Gly Gln Ala Lys Ala Gln Val Arg Lys Ala Val Gln Tyr Glu
 260 265 270
 Glu Lys Asn Pro Cys Arg Thr Leu Cys Cys Phe Cys Cys Pro Cys
 275 280 285

Leu Lys

<210> 11
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 11

Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Ala Ile Leu Pro Arg Leu Ala Ile
 5 10 15
 Leu Pro Tyr Leu Leu Phe Asp Trp Ser Gly Thr Gly Arg Ala Asp
 20 25 30
 Ala His Ser Leu Trp Tyr Asn Phe Thr Ile Ile His Leu Pro Arg
 35 40 45
 His Gly Gln Gln Trp Cys Glu Val Gln Ser Gln Val Asp Gln Lys
 50 55 60
 Asn Phe Leu Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Asp Lys Val Leu Ser Met
 65 70 75
 Gly His Leu Glu Glu Gln Leu Tyr Ala Thr Asp Ala Trp Gly Lys
 80 85 90
 Gln Leu Glu Met Leu Arg Glu Val Gly Gln Arg Leu Arg Leu Glu
 95 100 105
 Leu Ala Asp Thr Glu Leu Glu Asp Phe Thr Pro Ser Gly Pro Leu
 110 115 120
 Thr Leu Gln Val Arg Met Ser Cys Glu Cys Glu Ala Asp Gly Tyr
 125 130 135
 Ile Arg Gly Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Arg Lys Phe Leu
 140 145 150
 Leu Phe Asp Ser Asn Asn Arg Lys Trp Thr Val Val His Ala Gly
 155 160 165
 Ala Arg Arg Met Lys Glu Lys Trp Glu Lys Asp Ser Gly Leu Thr
 170 175 180
 Thr Phe Phe Lys Met Val Ser Met Arg Asp Cys Lys Ser Trp Leu
 185 190 195
 Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg Leu Glu Pro Thr Ala
 200 205 210
 Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro Lys Ala Ile Ala
 215 220 225
 Thr Thr Leu Ser Pro Trp Ser Phe Leu Ile Ile Leu Cys Phe Ile
 230 235 240

Leu Pro Gly Ile

<210> 12
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 12

[0012]

Met Ser Ala Lys Ser Arg Thr Ile Gly Ile Ile Gly Ala Pro Phe Ser
 1 5 10 15
 Lys Gly Gln Pro Arg Gly Gly Val Glu Glu Gly Pro Thr Val Leu Arg
 20 25 30
 Lys Ala Gly Leu Leu Glu Lys Leu Lys Glu Gln Glu Cys Asp Val Lys
 35 40 45
 Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Ala Asp Ile Pro Asn Asp Ser Pro Phe
 50 55 60
 Gln Ile Val Lys Asn Pro Arg Ser Val Gly Lys Ala Ser Glu Gln Leu
 65 70 75 80
 Ala Gly Lys Val Ala Glu Val Lys Lys Asn Gly Arg Ile Ser Leu Val
 85 90 95
 Leu Gly Gly Asp His Ser Leu Ala Ile Gly Ser Ile Ser Gly His Ala
 100 105 110
 Arg Val His Pro Asp Leu Gly Val Ile Trp Val Asp Ala His Thr Asp
 115 120 125
 Ile Asn Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ser Gly Asn Leu His Gly Gln Pro
 130 135 140
 Val Ser Phe Leu Leu Lys Glu Leu Lys Gly Lys Ile Pro Asp Val Pro
 145 150 155 160
 Gly Phe Ser Trp Val Thr Pro Cys Ile Ser Ala Lys Asp Ile Val Tyr
 165 170 175
 Ile Gly Leu Arg Asp Val Asp Pro Gly Glu His Tyr Ile Leu Lys Thr
 180 185 190
 Leu Gly Ile Lys Tyr Phe Ser Met Thr Glu Val Asp Arg Leu Gly Ile
 195 200 205
 Gly Lys Val Met Glu Glu Thr Leu Ser Tyr Leu Leu Gly Arg Lys Lys
 210 215 220
 Arg Pro Ile His Leu Ser Phe Asp Val Asp Gly Leu Asp Pro Ser Phe
 225 230 235 240
 Thr Pro Ala Thr Gly Thr Pro Val Val Gly Gly Leu Thr Tyr Arg Glu
 245 250 255
 Gly Leu Tyr Ile Thr Glu Glu Ile Tyr Lys Thr Gly Leu Leu Ser Gly
 260 265 270
 Leu Asp Ile Met Glu Val Asn Pro Ser Leu Gly Lys Thr Pro Glu Glu
 275 280 285
 Val Thr Arg Thr Val Asn Thr Ala Val Ala Ile Thr Leu Ala Cys Phe
 290 295 300
 Gly Leu Ala Arg Glu Gly Asn His Lys Pro Ile Asp Tyr Leu Asn Pro
 305 310 315 320

Pro Lys

<210> 13
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 13

Met Asp Thr Glu Arg Val Gly Asp Gly Lys Gln His Arg Arg Lys Gln
 1 5 10 15
 Ser Gln Arg Leu Arg Trp Pro Cys Cys Leu Ala Leu Val Pro Asp Arg
 20 25 30

[0013]

His Pro Ser Gln Leu Ser Ser Cys Thr Leu Cys Leu Leu Ala Ala Ala
 35 40 45
 Ser Gln Trp Glu Ser Trp Ala His Phe Ser Lys Trp His Thr Glu Ala
 50 55 60
 Ser Thr Gly Thr His Leu Gly Lys Ala Lys Ala Glu Gly Leu Gly Cys
 65 70 75 80
 Thr Val Lys Asn Thr Pro Gln Leu Ser Ile Cys Glu Pro Ser His Phe
 85 90 95
 Gly Pro Ser Phe Val His Ser Pro His Leu Leu Val Asp His Asp His
 100 105 110
 Arg Ala Gly Ala Ala Thr Gly Arg Gly Gln Ala Gly Pro Ser Arg Ala
 115 120 125
 Ser Ser Val Ser Pro Thr Phe Cys Pro Pro Thr Thr Ser His His Pro
 130 135 140
 Val Cys Ala Lys Gly Thr Asp Pro Val Leu Val Leu Gln Glu Glu Glu
 145 150 155 160
 Gln Asp Leu Asp Gly Glu Lys Gly Pro Ser Ser Glu Gly Pro Glu Glu
 165 170 175
 Glu Asp Gly Glu Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Ser Pro Gly Lys Leu Arg
 180 185 190
 Gly Asn Gln Tyr Lys Lys Met Met Thr Lys Glu Glu Leu Glu Glu Glu
 195 200 205
 Gln Arg Thr Glu Glu
 210

<210> 14
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 14

Gly Glu Ala Arg Gly Lys Leu Leu Gln Leu Ile Glu Gln Gln Lys Leu
 1 5 10 15
 Val Gly Leu Asn Leu Ser Pro Pro Met Ser Pro Val Gln Leu Pro Leu
 20 25 30
 Arg Ala Trp Thr Glu Gly Ala Lys Arg Thr Ile Glu Val Ser Ile Pro
 35 40 45
 Gly Ala Glu Ala Pro Glu Ser Ser Lys Cys Ser Thr Val Ser Pro Val
 50 55 60
 Ser Gly Ile Asn Thr Arg Arg Ser Ser Gly Ala Thr Gly Asn Ser Cys
 65 70 75 80
 Ser Pro Leu Asn Ala Thr Ser Gly Ser Gly Arg Phe Thr Pro Leu Asn
 85 90 95
 Pro Arg Ala Lys Ile Glu Lys Gln Asn Glu Glu Gly Trp Phe Ala Leu
 100 105 110
 Ser Thr His Val Ser
 115

<210> 15
 <211> 1046
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 15

[0014]

Arg Gln Gly Gly Arg Pro Ser Ser Pro Gln Ala Ser Arg Ala Arg Gln
 1 5 10 15
 Leu Pro Ser Ile Glu Ile Gln Gln Trp Glu Gln Asn Leu Glu Lys Phe
 20 25 30
 His Met Asp Leu Phe Arg Met Arg Cys Tyr Leu Ala Ser Leu Gln Gly
 35 40 45
 Gly Glu Leu Pro Asn Pro Lys Ser Leu Leu Ala Ala Ala Ser Arg Pro
 50 55 60
 Ser Lys Leu Ala Leu Gly Arg Leu Gly Ile Leu Ser Val Ser Ser Phe
 65 70 75 80
 His Ala Leu Val Cys Ser Arg Asp Asp Ser Ala Leu Arg Lys Arg Thr
 85 90 95
 Leu Ser Leu Thr Gln Arg Gly Arg Asn Lys Lys Gly Ile Phe Ser Ser
 100 105 110
 Leu Lys Gly Leu Asp Thr Leu Ala Arg Lys Gly Lys Glu Lys Arg Pro
 115 120 125
 Ser Ile Thr Gln Val Asp Glu Leu Leu His Ile Tyr Gly Ser Thr Val
 130 135 140
 Asp Gly Val Pro Arg Asp Asn Ala Trp Glu Ile Gln Thr Tyr Val His
 145 150 155 160
 Phe Gln Asp Asn His Gly Val Thr Val Gly Ile Lys Pro Glu His Arg
 165 170 175
 Val Glu Asp Ile Leu Thr Leu Ala Cys Lys Met Arg Gln Leu Glu Pro
 180 185 190
 Ser His Tyr Gly Leu Gln Leu Arg Lys Leu Val Asp Asp Asn Val Glu
 195 200 205
 Tyr Cys Ile Pro Ala Pro Tyr Glu Tyr Met Gln Gln Gln Val Tyr Asp
 210 215 220
 Glu Ile Glu Val Phe Pro Leu Asn Val Tyr Asp Val Gln Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 Thr Gly Ser Val Cys Asp Phe Gly Phe Ala Val Thr Ala Gln Val Asp
 245 250 255
 Glu Arg Gln His Leu Ser Arg Ile Phe Ile Ser Asp Val Leu Pro Asp
 260 265 270
 Gly Leu Ala Tyr Gly Glu Gly Leu Arg Lys Gly Asn Glu Ile Met Thr
 275 280 285
 Leu Asn Gly Glu Ala Val Ser Asp Leu Asp Leu Lys Gln Met Glu Ala
 290 295 300
 Leu Phe Ser Glu Lys Ser Val Gly Leu Thr Leu Ile Ala Arg Pro Pro
 305 310 315 320
 Asp Thr Lys Ala Thr Leu Cys Thr Ser Trp Ser Asp Ser Asp Leu Phe
 325 330 335
 Ser Arg Asp Gln Lys Ser Leu Leu Pro Pro Pro Asn Gln Ser Gln Leu
 340 345 350
 Leu Glu Glu Phe Leu Asp Asn Phe Lys Lys Asn Thr Ala Asn Asp Phe
 355 360 365
 Ser Asn Val Pro Asp Ile Thr Thr Gly Leu Lys Arg Ser Gln Thr Asp
 370 375 380
 Gly Thr Leu Asp Gln Val Ser His Arg Glu Lys Met Glu Gln Thr Phe
 385 390 395 400

[0015]

Arg Ser Ala Glu Gln Ile Thr Ala Leu Cys Arg Ser Phe Asn Asp Ser
 405 410 415
 Gln Ala Asn Gly Met Glu Gly Pro Arg Glu Asn Gln Asp Pro Pro Pro
 420 425 430
 Arg Ser Leu Ala Arg His Leu Ser Asp Ala Asp Arg Leu Arg Lys Val
 435 440 445
 Ile Gln Glu Leu Val Asp Thr Glu Lys Ser Tyr Val Lys Asp Leu Ser
 450 455 460
 Cys Leu Phe Glu Leu Tyr Leu Glu Pro Leu Gln Asn Glu Thr Phe Leu
 465 470 475 480
 Thr Gln Asp Glu Met Glu Ser Leu Phe Gly Ser Leu Pro Glu Met Leu
 485 490 495
 Glu Phe Gln Lys Val Phe Leu Glu Thr Leu Glu Asp Gly Ile Ser Ala
 500 505 510
 Ser Ser Asp Phe Asn Thr Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Arg Lys Leu
 515 520 525
 Leu Phe Ser Leu Gly Gly Ser Phe Leu Tyr Tyr Ala Asp His Phe Lys
 530 535 540
 Leu Tyr Ser Gly Phe Cys Ala Asn His Ile Lys Val Gln Lys Val Leu
 545 550 555 560
 Glu Arg Ala Lys Thr Asp Lys Ala Phe Lys Ala Phe Leu Asp Ala Arg
 565 570 575
 Asn Pro Thr Lys Gln His Ser Ser Thr Leu Glu Ser Tyr Leu Ile Lys
 580 585 590
 Pro Val Gln Arg Val Leu Lys Tyr Pro Leu Leu Leu Lys Glu Leu Val
 595 600 605
 Ser Leu Thr Asp Gln Glu Ser Glu Glu His Tyr His Leu Thr Glu Ala
 610 615 620
 Leu Lys Ala Met Glu Lys Val Ala Ser His Ile Asn Glu Met Gln Lys
 625 630 635 640
 Ile Tyr Glu Asp Tyr Gly Thr Val Phe Asp Gln Leu Val Ala Glu Gln
 645 650 655
 Ser Gly Thr Glu Lys Glu Val Thr Glu Leu Ser Met Gly Glu Leu Leu
 660 665 670
 Met His Ser Thr Val Ser Trp Leu Asn Pro Phe Leu Ser Leu Gly Lys
 675 680 685
 Ala Arg Lys Asp Leu Glu Leu Thr Val Phe Val Phe Lys Arg Ala Val
 690 695 700
 Ile Leu Val Tyr Lys Glu Asn Cys Lys Leu Lys Lys Lys Leu Pro Ser
 705 710 715 720
 Asn Ser Arg Pro Ala His Asn Ser Thr Asp Leu Asp Pro Phe Lys Phe
 725 730 735
 Arg Trp Leu Ile Pro Ile Ser Ala Leu Gln Val Arg Leu Gly Asn Pro
 740 745 750
 Ala Gly Thr Glu Asn Asn Ser Ile Trp Glu Leu Ile His Thr Lys Ser
 755 760 765
 Glu Ile Glu Gly Arg Pro Glu Thr Ile Phe Gln Leu Cys Cys Ser Asp
 770 775 780
 Ser Glu Ser Lys Thr Asn Ile Val Lys Val Ile Arg Ser Ile Leu Arg
 785 790 795 800
 Glu Asn Phe Arg Arg His Ile Lys Cys Glu Leu Pro Leu Glu Lys Thr

[0016]

805	810	815
Cys Lys Asp Arg Leu Val Pro Leu Lys Asn Arg Val Pro Val Ser Ala 820	825	830
Lys Leu Ala Ser Ser Arg Ser Leu Lys Val Leu Lys Asn Ser Ser Ser 835	840	845
Asn Glu Trp Thr Gly Glu Thr Gly Lys Gly Thr Leu Leu Asp Ser Asp 850	855	860
Glu Gly Ser Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ser Ser Gly Cys Pro Thr Ala 865	870	875
Glu Gly Arg Gln Asp Ser Lys Ser Thr Ser Pro Gly Lys Tyr Pro His 885	890	895
Pro Gly Leu Ala Asp Phe Ala Asp Asn Leu Ile Lys Glu Ser Asp Ile 900	905	910
Leu Ser Asp Glu Asp Asp Asp His Arg Gln Thr Val Lys Gln Gly Ser 915	920	925
Pro Thr Lys Asp Ile Glu Ile Gln Phe Gln Arg Leu Arg Ile Ser Glu 930	935	940
Asp Pro Asp Val His Pro Glu Ala Glu Gln Gln Pro Gly Pro Glu Ser 945	950	955
Gly Glu Gly Gln Lys Gly Gly Glu Gln Pro Lys Leu Val Arg Gly His 965	970	975
Phe Cys Pro Ile Lys Arg Lys Ala Asn Ser Thr Lys Arg Asp Arg Gly 980	985	990
Thr Leu Leu Lys Ala Gln Ile Arg His Gln Ser Leu Asp Ser Gln Ser 995	1000	1005
Glu Asn Ala Thr Ile Asp Leu Asn Ser Val Leu Glu Arg Glu Phe 1010	1015	1020
Ser Val Gln Ser Leu Thr Ser Val Val Ser Glu Glu Cys Phe Tyr 1025	1030	1035
Glu Thr Glu Ser His Gly Lys Ser 1040	1045	
<210> 16		
<211> 232		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 16		
Met Glu Asp Leu Glu Glu Asp Val Arg Phe Ile Val Asp Glu Thr Leu 1	5	10
Asp Phe Gly Gly Leu Ser Pro Ser Asp Ser Arg Glu Glu Glu Asp Ile 20	25	30
Thr Val Leu Val Thr Pro Glu Lys Pro Leu Arg Arg Gly Leu Ser His 35	40	45
Arg Ser Asp Pro Asn Ala Val Ala Pro Ala Pro Gln Gly Val Arg Leu 50	55	60
Ser Leu Gly Pro Leu Ser Pro Glu Lys Leu Glu Glu Ile Leu Asp Glu 65	70	75
Ala Asn Arg Leu Ala Ala Gln Leu Glu Gln Cys Ala Leu Gln Asp Arg 85	90	95
Glu Ser Ala Gly Glu Gly Leu Gly Pro Arg Arg Val Lys Pro Ser Pro 100	105	110

[0017]

Arg Arg Glu Thr Phe Val Leu Lys Asp Ser Pro Val Arg Asp Leu Leu
 115 120 125
 Pro Thr Val Asn Ser Leu Thr Arg Ser Thr Pro Ser Pro Ser Ser Leu
 130 135 140
 Thr Pro Arg Leu Arg Ser Asn Asp Arg Lys Gly Ser Val Arg Ala Leu
 145 150 155 160
 Arg Ala Thr Ser Gly Lys Arg Pro Ser Asn Met Lys Arg Glu Ser Pro
 165 170 175
 Thr Cys Asn Leu Phe Pro Ala Ser Lys Ser Pro Ala Ser Ser Pro Leu
 180 185 190
 Thr Arg Ser Thr Pro Pro Val Arg Gly Arg Ala Gly Pro Ser Gly Arg
 195 200 205
 Ala Ala Ala Ser Pro Pro Thr Pro Ile Arg Ser Val Leu Ala Pro Gln
 210 215 220
 Pro Ser Thr Ser Asn Ser Gln Arg
 225 230

<210> 17
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 17

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

正常群体中的荧光强度水平						
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	R.S.D.
sE-选择素	-3754.00	35.15	-0.94	MMP-3	15660.06	5918.30
EGF	5015.80	4447.17	88.66	IP-10	3408.61	4279.11
IL-5	-293.76	1201.87	-409.13	IL-10	401.93	816.03
PAI-1(总)	4650.05	1273.31	27.38	MMP-8	2673.57	1392.34
抵抗素	3138.02	2234.38	71.20	MMP-2	24052.74	928.10
瘦素	8089.08	9137.49	112.96	G-CSF	-17.85	1164.65
sVCAM-1	1017.74	609.37	59.87	sFasL	59.40	29.11
MMP-13	0.30	6.35	2141.82	IL-8	7726.40	6653.62
SAA	1541.92	4224.24	273.96	TGF- α	2521.01	2820.52
sICAM-1	-3488.15	1784.70	-51.16	IFN- γ	347.30	1150.62
CD40配体	161.20	192.05	119.14	MPO	1960.51	4609.11
IL-7	-553.29	2222.61	-401.71	MIP- α	2579.96	3201.87
C-肽	8734.89	8388.22	96.03	IL-1ra	828.88	1771.02
HGF	650.01	413.44	63.61	VEGF	4791.40	5321.58
CRP	10243.98	8699.54	84.92	IL-13	664.75	2013.87
IL- α	6574.13	9870.69	150.14	胰岛素	1485.90	3380.72
MMP-7	309.12	88.76	28.71	IL-12(p70)	1174.46	4080.10
IL-4	2261.07	2731.85	120.82	IL-1B	778.53	2976.43
脂联素	24525.83	1290.90	5.26	GLP-1(活性)	708.76	2492.64
MMP-9	28540.58	803.64	2.82	Fractalkine	916.75	2024.48
GM-CSF	103.94	973.06	936.21	IL-2	534.85	1262.10
MMP-12	-2.29	2.48	-108.31	嗜酸细胞活化趋化因子	6342.86	6613.72
IL-15	231.98	679.37	292.85	MIP- β	1513.50	3551.71
IL-17	1680.73	4225.28	251.40	sFas	181.43	63.29
IL-12(p40),游离	171.55	1091.36	636.16	淀粉样蛋白(活性)	1447.02	4589.31
MIF	97.55	71.64	73.44	MMP-1	6010.22	4006.18
TNF- α	1185.89	3586.20	302.41	高血糖素	1869.83	4635.13
I-TAC	19.16	34.72	181.17	MCP-1	27869.05	965.91
IL-6	3557.94	5666.10	159.25	SAP	24732.42	803.37
						3.25

图 1A

肺癌群体中的荧光强度水平						
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	R.S.D.
sE-选择素	-3710.76	26.27	-0.71	MMP-3	15470.68	5795.86
EGF	12471.39	9397.19	75.35	IP-10	5641.16	6148.52
IL-5	-947.96	859.85	-90.70	IL-10	1053.38	2430.64
PAI-1(总)	3776.85	1098.08	29.07	MMP-8	2845.20	1305.16
抵抗素	2084.83	853.26	40.93	MMP-2	23768.35	1272.05
瘦素	24.05	8538.62	35503.61	G-CSF	-209.22	896.64
sVCAM-1	1364.62	912.59	66.88	sFasL	487.48	2434.79
MMP-13	-1.10	3.81	-345.47	IL-8	7258.97	8912.30
SAA	7712.92	10706.73	138.82	TGF- α	1859.04	4739.54
sICAM-1	-2484.13	3305.66	-133.07	IFN- γ	248.91	1141.12
CD40配体	539.63	495.14	91.76	MPO	2899.33	5179.23
IL-7	-1723.03	869.90	-50.49	MIP-1 α	4869.60	7669.88
C-肽	10380.92	8201.68	79.01	IL-1ra	298.27	535.27
HGF	560.93	421.36	75.12	VEGF	7222.50	6074.27
CRP	20810.52	6683.21	32.11	IL-13	373.67	713.36
IL-1 α	404.89	5992.97	1480.15	胰岛素	1758.20	3177.46
MMP-7	583.63	674.48	115.57	IL-12(p70)	208.66	701.87
IL-4	422.10	1652.03	391.38	IL-1B	1278.97	3946.61
脂联素	24462.63	1616.93	6.61	GLP-1(活性)	229.15	437.88
MMP-9	27269.90	1233.41	4.52	Fractalkine	279.20	747.82
GM-CSF	-188.48	771.98	-409.58	IL-2	178.31	421.41
MMP-12	-0.65	2.25	-345.94	嗜酸细胞活化趋化因子	6982.76	6113.93
IL-15	19.63	139.23	709.13	MIP- β	924.40	2438.49
IL-17	265.67	812.81	305.94	sFas	214.14	140.95
IL-12(p40),游离	-115.91	847.03	-730.77	淀粉样蛋白(活性)	889.30	1721.49
MIF	331.60	1019.01	307.30	MMP-1	7517.19	6016.10
TNF- α	379.20	644.19	169.88	高血糖素	2319.96	3302.68
I-TAC	7.90	24.12	305.44	MCP-1	27622.58	1394.00
IL-6	1581.59	3261.99	206.25	SAP	24537.83	742.40
						3.03

图 1B

哮喘群体中的荧光强度水平							
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
sE-选择素	106.77	49.48	46.35	MMP-3	12561.00	6374.02	50.74
EGF	1891.44	2231.32	117.97	IP-10	2936.55	4067.24	138.50
IL-5	1652.42	2751.18	166.49	IL-10	230.17	601.55	261.35
PAI-1(总)	-2816.18	1591.94	-56.53	MMP-8	2134.40	1521.23	71.27
抵抗素	1113.54	1337.70	120.13	MMP-2	24772.42	2488.88	10.05
瘦素	17523.57	8823.12	50.35	G-CSF	164.26	1467.85	893.59
sVCAM-1	3784.43	856.94	22.64	sFasL	49.41	80.27	162.46
MMP-13	3.94	4.58	116.10	IL-8	5297.59	6465.20	122.04
SAA	1415.16	1503.12	106.22	TGF- α	3565.40	4963.06	139.20
sICAM-1	5039.72	2494.41	49.49	IPN- γ	66.13	170.57	257.94
CD40 配体	703.27	459.33	65.31	MPO	2477.35	3110.70	125.57
IL-7	-634.33	1674.74	-264.02	MIP- α	3104.09	3288.61	105.94
C-肽	21354.00	5055.31	23.67	IL-1ra	573.51	893.00	155.71
HGF	904.47	455.18	50.33	VEGF	5570.03	4663.60	83.73
CRP	12052.08	8985.63	74.56	IL-13	541.10	816.76	150.94
IL-1 α	5722.73	9910.91	173.19	胰岛素	2948.06	4584.49	155.51
MMP-7	385.99	137.37	35.59	IL-12(p70)	444.58	651.36	146.51
IL-4	2366.17	4127.72	174.45	IL-1B	166.73	367.22	220.25
脂联素	21241.91	3183.07	14.98	GLP-1(活性)	273.07	539.24	197.47
MMP-9	28559.72	916.63	3.21	Fractalkine	318.34	752.30	236.32
GM-CSF	574.11	1081.15	188.32	IL-2	386.20	561.42	145.37
MMP-12	-0.88	3.26	-372.85	嗜酸细胞活化趋化因子	6985.59	4047.59	57.94
IL-15	193.73	294.67	152.10	MIP- β	550.53	1038.97	188.72
IL-17	1267.20	2096.39	165.44	sFas	238.89	184.67	77.30
IL-12(p40) ₂ 游离	361.39	899.35	248.86	淀粉样蛋白(活性)	995.40	2621.90	263.40
MIF	143.50	79.27	55.24	MMP-1	6968.82	5642.31	80.97
TNF- α	917.00	878.85	95.84	高血糖素	1598.53	3655.30	228.67
I-TAC	20.77	12.07	58.12	MCP-1	27601.89	2359.19	8.55
IL-6	4559.95	6199.94	135.97	SAP	24394.42	1810.34	7.42

图 1C

平均荧光强度的百分比变化

生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs ASI	生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs ASI
sE-选择素	-1.15	-102.84	-3600.09	MMP-3	-1.21	-19.79	-51.45
EGF	148.64	-62.29	1255.02	IP-10	65.50	-13.85	709.83
IL-5	222.70	-662.50	-104.99	IL-10	162.08	-42.73	-10.72
PAI-1(总)	-18.78	-160.56	-222.72	MMP-8	6.42	-20.17	122.89
抵抗素	-33.56	-64.51	186.59	MMP-2	-1.18	2.99	-7.54
瘦素	-99.70	116.63	-129.48	G-CSF	1072.30	-1020.42	293.76
sVCAM-1	34.08	271.85	-65.45	sFasL	720.72	-16.82	-14.38
MMP-13	-471.91	1229.05	-8.70	IL-8	-6.05	-31.44	339.52
SAA	400.22	-8.22	524.17	TGF- α	-26.26	41.43	300.77
sICAM-1	-28.78	-244.48	-215.09	IFN- γ	-28.33	-80.96	232.69
CD40配体	234.76	336.27	-60.21	MPO	47.89	26.36	-218.24
IL-7	211.41	14.65	70.89	MIP- α	88.75	20.32	147.13
C-肽	18.84	144.47	-58.39	IL-1ra	-64.02	-30.81	137.89
HGF	-13.70	39.15	-129.39	VEGF	50.74	16.25	115.00
CRP	103.15	17.65	117.23	IL-13	-43.79	-18.60	-101.85
IL- α	-93.84	-12.95	-27.14	胰岛素	18.33	98.40	-82.50
MMP-7	88.80	24.87	-27.90	IL-12(p70)	-82.23	-62.15	-46.85
IL-4	-81.33	4.65	-65.13	IL-1B	64.28	-78.58	10.66
脂联素	-0.26	-13.39	12.60	GLP-1(活性)	-67.67	-61.47	70.47
MMP-9	-4.45	0.07	-3.87	Fractalkine	-69.54	-65.28	-43.21
GM-CSF	-281.34	452.37	-140.55	IL-2	-66.66	-27.79	14.84
MMP-12	-71.66	-61.85	-100.00	嗜酸细胞活化趋化因子	10.09	10.13	-64.76
IL-15	-91.54	-16.49	-8.38	MIP- β	-38.92	-63.63	7.17
IL-17	-84.19	-24.60	-94.81	sFas	18.03	31.67	-54.25
IL-12(p40),游离	-167.56	110.66	-297.38	淀粉样蛋白(活性)	-38.54	-31.21	18.55
MIF	239.94	47.11	267.31	MMP-1	25.07	15.95	-23.61
TNF- α	-68.02	-22.67	-7.11	高血糖素	24.07	-14.51	-24.79
I-TAC	-58.79	8.37	-38.37	MCP-1	-0.88	-0.96	-0.24
IL-6	-55.55	28.16	-54.85	SAP	-0.79	-1.37	-2.51

图 1D

以學生t值的概率表示的群体差异的显著性						
生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs NO	LC vs AST	生物标记物	LC vs AST
sE-选择素	0.000	0.000	0.000	0.000	MMP-3	0.060
EGF	0.000	0.001	0.000	0.000	IP-10	0.669
IL-5	0.018	0.001	0.000	0.000	IL-10	0.368
PAI-1(总)	0.006	0.000	0.000	0.000	MMP-8	0.164
抵抗素	0.019	0.000	0.002	0.002	MMP-2	0.145
瘦素	0.001	0.000	0.000	0.000	G-CSF	0.602
sVCAM-1	0.009	0.000	0.000	0.000	sFasL	0.526
MMP-13	0.305	0.016	0.000	0.000	IL-8	0.165
SAA	0.005	0.881	0.003	0.003	TGF- α	0.325
sICAM-1	0.149	0.000	0.000	0.000	IFN- γ	0.206
CD40配体	0.000	0.000	0.198	0.198	MPO	0.621
IL-7	0.009	0.877	0.003	0.003	MIP- α	0.541
C-肽	0.467	0.000	0.000	0.000	IL-1ra	0.496
HGF	0.412	0.030	0.004	0.004	VEGF	0.557
CRP	0.000	0.440	0.000	0.000	IL-13	0.764
IL- α	0.005	0.744	0.016	0.016	胰岛素	0.170
MMP-7	0.031	0.014	0.134	0.134	IL-12(p70)	0.354
IL-4	0.003	0.909	0.021	0.021	IL-1B	0.285
脂联素	0.868	0.000	0.000	0.000	GLP-1(活性)	0.369
MMP-9	0.000	0.933	0.000	0.000	Fractalkine	0.147
GM-CSF	0.202	0.007	0.003	0.003	IL-2	0.569
MMP-12	0.009	0.007	0.760	0.760	嗜酸细胞活化趋化因子	0.660
IL-15	0.009	0.785	0.005	0.005	MIP- β	0.173
IL-17	0.007	0.642	0.018	0.018	sFas	0.114
IL-12(p40),游离	0.259	0.475	0.042	0.042	淀粉样蛋白(活性)	0.650
MIF	0.215	0.024	0.335	0.335	MMP-1	0.456
TNF- α	0.230	0.701	0.010	0.010	高血糖素	0.806
I-TAC	0.150	0.818	0.014	0.014	MCP-1	0.570
IL-6	0.103	0.523	0.025	0.025	SAP	0.357

图 1E

正常群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	2339.70	1601.88	68.46
抵抗素	114.63	91.26	79.61
PAI-1	366.00	424.13	115.88
sE-选择素	63.11	49.58	78.55
sVCAM-1	1634.10	408.80	25.02
sICAM-1	3541.68	1752.76	49.49
MPO	717.62	1645.83	229.35
CRP	8839.73	6391.84	72.31
SAA	1970.35	3668.84	186.20
SAP	2160.88	597.89	27.67
瘦素	2638.03	3025.87	114.70
GLP-1	57.77	100.58	174.10
淀粉样蛋白(总)	120.65	256.04	212.21
C-肽	5015.95	2022.03	40.31
胰岛素	322.77	436.71	135.30
Sfas	49.72	183.17	368.37
sFSI	13.17	12.32	93.54
MIF	61.95	113.33	182.95
IL-1 β	23.50	11.80	50.24
IL-2	13.13	55.39	421.85
IL-1ra	22.32	24.11	108.02
IL-4	112.05	66.15	59.03
IL-5	17.40	19.03	109.38
IL-6	36.69	50.08	136.52
IL-7	14.32	5.44	37.95
TGF- α	32.10	8.07	25.13
Fractalkine	12.69	3.15	24.80
IL-8	280.43	703.76	250.96
IL-10	12.55	3.87	30.82
IL-15	24.21	4.43	18.28
IL-17	36.44	13.75	37.74
IL-1 α	83.74	148.45	177.27
IFN- γ	21.75	5.92	27.23
G-CSF	23.75	4.58	19.27
GM-CSF	27.98	14.45	51.65
TNF- α	39.67	17.41	43.88
MCP-1	49.72	34.31	69.02
IL-12 (p40) _{游离}	24.17	7.86	32.54
MIP-1 α	39.78	27.14	68.22
MIP-1 β	20.27	9.77	48.19
VEGF	41.55	13.17	31.71

图 2A

肺癌群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	2534.09	1827.31	72.11
抵抗素	149.61	142.26	95.09
PAI-1	629.60	307.11	48.78
sE-选择素	36.61	58.58	160.04
sVCAM-1	1599.09	586.93	36.70
sICAM-1	3079.69	1607.64	52.20
MPO	3000.57	2145.32	71.50
CRP	12563.08	6483.62	51.61
SAA	7173.28	7659.62	106.78
SAP	1161.51	897.26	77.25
瘦素	802.52	1210.97	150.90
GLP-1	135.12	727.35	538.29
淀粉样蛋白(总)	301.16	1096.20	363.99
C-肽	2820.47	1931.78	68.49
胰岛素	231.23	704.98	304.88
Sfas	42.69	32.34	75.77
sFSI	8.88	5.26	59.19
MIF	126.13	225.30	178.62
IL-1 β	25.60	3.06	11.94
IL-2	9.61	3.44	35.78
IL-1ra	26.67	6.50	24.39
IL-4	90.91	45.70	50.27
IL-5	14.17	4.90	34.60
IL-6	56.88	201.09	353.57
IL-7	27.30	115.37	422.52
TGF- α	32.23	8.82	27.38
Fractalkine	13.29	3.05	22.97
IL-8	98.68	120.57	122.19
IL-10	22.46	74.90	333.47
IL-15	24.30	2.82	11.61
IL-17	50.64	39.88	78.76
IL-1 α	48.51	23.72	48.91
IFN- γ	23.99	6.93	28.87
G-CSF	24.96	16.23	65.03
GM-CSF	28.98	3.60	12.43
TNF- α	90.78	565.51	622.96
MCP-1	149.53	230.71	154.29
IL-12(p40), 游离	21.72	8.15	37.51
MIP-1 α	63.94	150.25	235.00
MIP-1 β	38.30	127.37	332.54
VEGF	40.73	22.15	54.38

图 2B

肺癌群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	3035.92	2008.84	66.17
抵抗素	265.24	189.24	71.35
PAI-1	788.76	267.12	33.87
sE-选择素	38.80	30.29	78.07
sVCAM-1	2988.12	948.06	31.73
sICAM-1	3466.48	1326.54	38.27
MPO	4005.47	2572.12	64.22
CRP	10609.85	6186.73	58.31
SAA	3862.88	4256.70	110.19
SAP	2558.42	654.11	25.57
瘦素	2901.26	3238.21	111.61
GLP-1	133.45	627.72	470.36
淀粉样蛋白(总)	347.48	1257.27	361.82
C-肽	5798.84	2767.02	47.72
胰岛素	493.28	1468.20	297.64
Sfas	82.05	41.68	50.80
sFSI	33.56	50.68	151.01
MIF	69.89	48.66	69.62
IL-1 β	41.58	151.82	365.11
IL-2	12.75	3.63	28.46
IL-1ra	27.03	5.07	18.78
IL-4	216.14	368.04	170.28
IL-5	42.86	89.64	209.14
IL-6	174.63	694.85	397.90
IL-7	28.25	15.68	55.53
TGF- α	43.24	13.20	30.54
Fractalkine	16.13	3.54	21.96
IL-8	1123.79	2876.50	255.96
IL-10	15.80	3.81	24.10
IL-15	30.22	8.18	27.08
IL-17	57.59	27.56	47.86
IL-1 α	294.98	854.12	289.55
IFN- γ	26.60	5.96	22.40
G-CSF	32.29	14.01	43.40
GM-CSF	40.62	33.59	82.70
TNF- α	88.03	350.87	398.57
MCP-1	555.77	2390.21	430.08
IL-12(p40), 游离	29.45	8.77	29.77
MIP-1 α	136.92	834.62	609.56
MIP-1 β	30.17	41.55	137.72
VEGF	54.31	19.95	36.73

图 2C

平均荧光的百分比荧光变化			
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
脂联素	8.308023	29.756609	16.5298599
抵抗素	30.52113	131.39591	43.5940182
PAI-1	72.02467	115.509824	20.1778046
sE-选择素	-41.9987	-38.524081	5.65196398
sVCAM-1	-2.14221	82.8602657	46.4849324
sICAM-1	-13.0445	-2.1233592	11.1580584
MPO	318.1283	458.159543	25.0880246
CRP	42.12063	20.02461	-18.409577
SAA	264.0607	96.0500618	-85.697828
SAP	-46.2484	18.3969983	54.6005061
瘦素	-69.579	9.97796417	72.3390188
GLP-1	133.9041	131.013935	-1.2510585
淀粉样蛋白(总)	149.6069	188.001524	13.3314104
C-肽	-43.77	15.6079318	51.3614645
胰岛素	-28.3602	52.8249719	53.1230023
Sfas	-14.1487	65.0120998	47.972753
sFSI	-32.5859	154.781105	73.5403963
MIF	103.6145	12.821492	-80.474883
IL-1 β	8.95437	76.9673003	38.4324848
IL-2	-26.8184	-2.8675535	24.6579321
IL-1ra	19.49224	21.1124424	1.33776455
IL-4	-18.8655	92.8892423	57.9372345
IL-5	-18.5965	146.294659	66.9487515
IL-6	55.02707	375.999006	67.4312203
IL-7	90.62035	97.1867053	3.33001776
TGF- α	0.411397	34.7028941	25.4571344
Fractalkine	4.789211	27.1132799	17.5623423
IL-8	-64.8117	300.737772	91.2191083
IL-10	79.03757	25.9054886	-42.199971
IL-15	0.349499	24.7932651	19.5874082
IL-17	38.98752	58.0586958	12.0658817
IL-1 α	-42.0762	252.257187	83.5563807
IFN- γ	10.33321	22.3173905	9.79761046
G-CSF	5.06491	35.9358549	22.7099358
GM-CSF	3.606656	45.1976606	28.6444042
TNF- α	128.8153	121.889912	-3.1211056
MCP-1	200.7569	1017.85782	73.0952475
IL-12 (p40),游离	-10.1185	21.8436008	26.2320627
MIP-1 α	60.73545	244.225273	53.3051572
MIP-1 β	88.94775	48.82232	-26.96197
VEGF	-1.96318	30.7326781	25.0097033

图 2D

以学生t值的概率表示的群体差异的显著性			
生物标记物	TLC vs. NO	TAST vs. NO	TAST vs. LC
脂联素	0.306	0.001	0.039
抵抗素	0.007	0.000	0.000
PAI-1	0.000	0.000	0.000
sE-选择素	0.000	0.000	0.723
sVCAM-1	0.526	0.000	0.000
sICAM-1	0.014	0.700	0.043
MPO	0.000	0.000	0.001
CRP	0.000	0.022	0.016
SAA	0.000	0.000	0.000
SAP	0.000	0.000	0.000
瘦素	0.000	0.486	0.000
GLP-1	0.157	0.112	0.985
淀粉样蛋白(总)	0.032	0.019	0.755
C-肽	0.000	0.006	0.000
胰岛素	0.151	0.145	0.061
Sfas	0.647	0.072	0.000
sFSI	0.000	0.000	0.000
MIF	0.001	0.490	0.011
IL-1 β	0.037	0.111	0.204
IL-2	0.444	0.944	0.000
IL-1ra	0.035	0.046	0.632
IL-4	0.001	0.000	0.000
IL-5	0.046	0.000	0.000
IL-6	0.193	0.008	0.033
IL-7	0.130	0.000	0.933
TGF- α	0.888	0.000	0.000
Fractalkine	0.079	0.000	0.000
IL-8	0.002	0.000	0.000
IL-10	0.075	0.000	0.357
IL-15	0.841	0.000	0.000
IL-17	0.000	0.000	0.121
IL-1 α	0.005	0.001	0.001
IFN- γ	0.002	0.000	0.002
G-CSF	0.341	0.000	0.000
GM-CSF	0.411	0.000	0.000
TNF- α	0.224	0.063	0.965
MCP-1	0.000	0.005	0.042
IL-12 (p40) ₂ 游离	0.006	0.000	0.000
MIP-1 α	0.034	0.117	0.302
MIP-1 β	0.056	0.002	0.524
VEGF	0.679	0.000	0.000

图 2E

正常群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2259.55	1504.98	66.61	IL-17	37.60	13.52	35.95
抵抗素	124.37	90.22	72.55	IL-1 α	95.36	185.32	194.33
PAI-1 ^A	335.10	371.63	110.90	IFN- γ	23.30	9.28	39.81
sE-选择素	60.34	47.58	78.85	G-CSF	23.84	4.12	17.29
sVCAM-1	1753.31	513.04	29.26	GM-CSF	28.60	12.57	43.94
sICAM-1	3295.75	1574.35	47.77	TNF- α	43.52	15.71	36.10
MPO	592.73	1503.40	253.64	MCP-1	46.39	29.47	63.51
CRP	8384.00	6292.94	75.06	IL-12 (p40)	24.93	7.26	29.11
SAA	2202.71	4017.36	182.38	MIP-1 α	41.04	27.61	67.27
SAP	2200.71	570.75	25.93	MIP-1 β	21.28	9.86	46.35
瘦素 ¹	2204.67	2771.37	125.70	VEGF	40.80	11.45	28.07
GLP-1	56.21	102.46	182.27	IL12 (p70)	7.66	36.69	479.00
淀粉样蛋白(总)	142.47	339.44	238.25	IL-13	11.41	57.04	499.86
C-肽	4748.58	1971.09	41.51	MMP-2	155.73	439.49	282.21
胰岛素	278.12	424.50	152.63	MMP-1	103.52	179.41	173.31
Sfas	58.81	148.38	252.31	MMP-3	6668.81	2442.77	36.63
sFSI	15.13	16.89	111.59	嗜酸细胞活化趋化因子	196.78	208.46	105.94
MIF	52.08	112.39	215.81	瘦素 ²	3767.80	3885.08	103.11
IL-1 β	23.71	9.52	40.16	IP-10	543.43	820.15	150.92
IL-2	12.26	44.02	358.99	MMP-9	1090.51	1599.16	146.64
IL-1ra	23.11	19.35	83.77	MMP-13	9.95	35.67	358.67
IL-4	114.39	72.33	63.23	PAI-1 ^B	38.94	98.35	252.58
IL-5	18.37	18.35	99.90	I-TAC	30.16	154.83	513.40
IL-6	40.99	56.56	137.98	MMP-12	12.41	27.69	223.09
IL-7	15.82	6.61	41.79	HGF	206.22	619.73	300.52
TGF- α	31.46	8.00	25.44	MMP-7	1004.07	577.62	57.53
Fractalkine	13.36	3.35	25.09	EGF	30.91	49.02	158.60
IL-8	239.47	629.22	262.76	sCD40 配体	155.50	434.04	279.12
IL-10	13.06	3.63	27.82	MMP-8	70.26	318.85	453.80
IL-15	24.53	4.27	17.42				

图 3A

正常群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	3563.76	2288.94	64.23	IL-17	46.36	29.90	64.51
抵抗素	191.29	136.17	71.19	IL-1 α	122.68	394.79	321.80
PAI-1 ^A	787.03	389.14	49.44	IFN- γ	28.31	9.99	35.29
sE-选择素	41.71	45.85	109.94	G-CSF	29.55	19.35	65.51
sVCAM-1	1422.20	548.56	38.57	GM-CSF	33.26	10.06	30.23
sICAM-1	3121.73	1440.47	46.14	TNF- α	75.33	359.82	477.69
MPO	2188.38	1952.85	89.24	MCP-1	183.83	210.11	114.29
CRP	12951.79	5490.37	42.39	IL-12 (p40)	26.01	8.07	31.01
SAA	7383.07	6685.22	90.55	MIP-1 α	53.41	97.52	182.57
SAP	1663.82	907.73	54.56	MIP-1 β	33.74	81.49	241.55
瘦素 ¹	1441.00	1806.76	125.38	VEGF	43.93	17.22	39.19
GLP-1	130.29	700.99	538.03	IL-12(p70)	46.82	92.35	197.24
淀粉样蛋白(总)	337.43	1028.44	304.79	IL-13	401.00	520.85	129.89
C-肽	3431.59	2603.38	75.87	MMP-2	165.31	320.62	193.95
胰岛素	373.06	777.90	208.52	MMP-1	744.40	766.38	102.95
Sfas	68.60	41.26	60.15	MMP-3	8137.21	3111.85	38.24
sFSI	18.15	58.41	321.91	嗜酸细胞活化趋化因子	818.65	576.64	70.44
MIF	76.00	155.45	204.54	瘦素 ²	3214.92	3305.20	102.81
IL-1 β	27.08	4.32	15.94	IP-10	1846.73	1381.81	74.82
IL-2	11.66	5.89	50.57	MMP-9	3141.11	2616.52	83.30
IL-1ra	29.38	9.12	31.04	MMP-13	21.06	189.11	898.16
IL-4	154.43	214.60	138.96	PAI-1 ^B	268.11	201.13	75.02
IL-5	26.12	43.27	165.65	I-TAC	429.48	315.35	73.43
IL-6	74.67	185.61	248.58	MMP-12	32.74	168.74	515.37
IL-7	23.67	73.58	310.88	HGF	678.43	787.38	116.06
TGF- α	37.56	12.62	33.59	MMP-7	2070.90	1166.98	56.35
Fractalkine	15.27	4.37	28.58	EGF	455.13	462.40	101.60
IL-8	168.26	286.40	170.21	sCD40配体	120.25	367.11	305.30
IL-10	20.28	47.88	236.16	MMP-8	284.02	494.63	174.15
IL-15	28.90	7.04	24.37				

图 3B

哮喘群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D	R.S.D.
脂联素	2963.37	1855.21	62.60	IL-17	48.31	24.48	50.68
抵抗素	290.12	347.80	119.88	IL-1 α	250.35	734.45	293.38
PAI-1 ^A	791.20	259.58	32.81	IFN- γ	27.57	6.28	22.79
sE-选择素	37.42	26.25	70.14	G-CSF	27.42	12.61	45.98
sVCAM-1	2580.30	1000.17	38.76	GM-CSF	35.60	26.94	75.67
sICAM-1	3202.40	1322.66	41.30	TNF- α	69.25	272.27	393.15
MPO	3799.80	2433.44	64.04	MCP-1	436.56	1969.47	451.13
CRP	10529.32	5894.42	55.98	IL-12 (p40)	26.81	8.15	30.41
SAA	3637.04	3965.44	109.03	MIP-1 α	97.63	647.11	662.84
SAP	2336.72	646.89	27.68	MIP-1 β	26.41	32.51	123.10
瘦素 ¹	3009.58	2925.20	97.20	VEGF	46.98	18.08	38.48
GLP-1	106.06	513.75	484.39	IL12 (p70)	32.48	54.69	168.40
淀粉样蛋白(总)	274.00	1007.69	367.77	IL-13	297.79	362.17	121.62
C-肽	5509.05	2653.46	48.17	MMP-2	184.87	248.32	134.32
胰岛素	407.57	1178.79	289.22	MMP-1	192.84	280.81	145.61
Sfas	76.93	40.19	52.24	MMP-3	6150.32	2828.47	45.99
sFSI	31.20	48.27	154.71	嗜酸细胞活化趋化因子	652.21	484.14	74.23
MIF	61.77	80.34	130.06	瘦素 ²	4322.85	3756.93	86.91
IL-1 β	34.22	117.74	344.13	IP-10	1575.99	1241.02	78.75
IL-2	12.75	3.38	26.52	MMP-9	4097.20	2679.44	65.40
IL-1ra	26.25	5.19	19.76	MMP-13	9.37	38.54	411.12
IL-4	190.65	318.74	167.19	PAI-1 ^B	461.47	358.67	77.72
IL-5	36.72	75.10	204.50	I-TAC	783.04	637.12	81.36
IL-6	132.01	548.69	415.63	MMP-12	20.79	42.60	204.89
IL-7	23.30	13.78	59.16	HGF	1381.06	921.98	66.76
TGF- α	38.36	16.97	44.25	MMP-7	487.07	493.70	101.36
Fractalkine	15.87	3.41	21.51	EGF	419.64	417.55	99.50
IL-8	829.39	2332.42	281.22	sCD40 配体	175.32	259.04	147.75
IL-10	15.64	4.29	27.42	MMP-8	140.35	889.83	634.00
IL-15	27.01	7.96	29.47				

图 3C

平均荧光强度的百分比变化

生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
脂联素	31.15	57.72	-20.26	IL-17	28.48	23.29	4.04
抵抗素	133.28	53.81	34.07	IL-1 α	162.52	28.65	51.00
PAI-1 ^A	136.11	134.86	0.53	IFN- γ	18.31	21.46	-2.67
sE-选择素	-37.99	-30.88	-11.46	G-CSF	15.02	23.95	-7.76
sVCAM-1	47.17	-18.89	44.88	GM-CSF	24.45	16.28	6.57
sICAM-1	-2.83	-5.28	2.52	TNF- α	59.14	73.10	-8.77
MPO	541.07	269.21	42.41	MCP-1	841.00	296.25	57.89
CRP	25.59	54.48	-23.01	IL-12 (p40)	7.53	4.30	3.00
SAA	65.12	235.18	-103.00	MIP-1 α	137.86	30.14	45.29
SAP	6.18	-24.40	28.80	MIP-1 β	24.09	58.53	-27.75
瘦素 ¹	36.51	-34.64	52.12	VEGF	15.13	7.67	6.48
GLP-1	88.68	131.77	-22.84	IL12 (p70)	324.00	511.21	-44.15
淀粉样蛋白 (总)	92.32	136.84	-23.15	IL-13	2509.42	3413.77	-34.66
C-肽	16.01	-27.73	37.71	MMP-2	18.71	6.15	10.58
胰岛素	46.55	34.14	8.47	MMP-1	86.29	619.10	-286.01
Sfas	30.81	16.64	10.83	MMP-3	-7.77	22.02	-32.31
sFSI	106.17	19.89	41.85	嗜酸细胞活化趋化因子	231.44	316.02	-25.52
MIF	18.62	45.93	-23.03	瘦素 ²	14.73	-14.67	25.63
IL-1 β	44.28	14.18	20.86	IP-10	190.01	239.83	-17.18
IL-2	3.97	-4.95	8.58	MMP-9	275.71	188.04	23.34
IL-1ra	13.62	27.16	-11.92	MMP-13	-5.75	111.71	-124.61
IL-4	66.67	35.00	19.00	PAI-1 ^B	1085.19	588.59	41.90
IL-5	99.90	42.20	28.87	I-TAC	2496.41	1324.07	45.15
IL-6	222.04	82.15	43.44	MMP-12	67.51	163.78	-57.47
IL-7	47.25	49.61	-1.60	HGF	569.70	228.98	50.88
TGF- α	21.95	19.41	2.08	MMP-7	-51.49	106.25	-325.18
Fractalkine	18.84	14.34	3.78	EGF	1257.75	1372.57	-8.46
IL-8	246.35	-29.74	79.71	sCD40配体	12.74	-22.67	31.41
IL-10	19.70	55.21	-29.66	MMP-8	99.75	304.23	-102.36
IL-15	10.11	17.84	-7.02				

图 3D

以学生t值的概率表示的群体差异的显著性

生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC
脂联素	0.000	0.000	0.002	IL-17	0.000	0.000	0.449
抵抗素	0.000	0.000	0.000	IL-1 α	0.001	0.279	0.009
PAI-1 ^A	0.000	0.000	0.896	IFN- γ	0.000	0.000	0.367
sE-选择素	0.000	0.000	0.246	G-CSF	0.000	0.000	0.181
sVCAM-1	0.000	0.000	0.000	GM-CSF	0.000	0.000	0.146
sICAM-1	0.508	0.143	0.529	TNF- α	0.110	0.134	0.842
MPO	0.000	0.000	0.000	MCP-1	0.001	0.000	0.016
CRP	0.000	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.010	0.079	0.277
SAA	0.000	0.000	0.000	MIP-1 α	0.139	0.037	0.205
SAP	0.018	0.000	0.000	MIP-1 β	0.013	0.010	0.246
瘦素 ¹	0.003	0.000	0.000	VEGF	0.000	0.008	0.057
GLP-1	0.111	0.076	0.681	IL12 (p70)	0.000	0.000	0.053
淀粉样蛋白 (总)	0.042	0.002	0.497	IL-13	0.000	0.000	0.017
C-肽	0.000	0.000	0.000	MMP-2	0.417	0.749	0.473
胰岛素	0.020	0.063	0.685	MMP-1	0.000	0.000	0.000
Sfas	0.110	0.232	0.026	MMP-3	0.036	0.000	0.000
sFSI	0.000	0.397	0.010	嗜酸细胞活化趋化因子	0.000	0.000	0.001
MIF	0.314	0.029	0.250	瘦素 ²	0.129	0.031	0.000
IL-1 β	0.133	0.000	0.251	IP-10	0.000	0.000	0.027
IL-2	0.882	0.796	0.021	MMP-9	0.000	0.000	0.000
IL-1ra	0.033	0.000	0.000	MMP-13	0.870	0.326	0.413
IL-4	0.000	0.003	0.119	PAI-1 ^B	0.000	0.000	0.000
IL-5	0.000	0.005	0.038	I-TAC	0.000	0.000	0.000
IL-6	0.005	0.003	0.074	MMP-12	0.010	0.044	0.350
IL-7	0.000	0.072	0.946	HGF	0.000	0.000	0.000
TGF- α	0.000	0.000	0.539	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.000	0.000	0.107	EGF	0.000	0.000	0.386
IL-8	0.000	0.056	0.000	sCD40配体	0.580	0.263	0.072
IL-10	0.000	0.011	0.195	MMP-8	0.224	0.000	0.016
IL-15	0.000	0.000	0.005				

图 3E

正常女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2116.17	1225.14	57.89	IL-17	41.58	12.84	30.88
抵抗素	158.01	95.09	60.18	IL-1 α	83.31	155.36	186.48
PAI-1 ^A	499.52	438.77	87.84	IFN- γ	26.73	11.79	44.13
sE-选择素	75.37	56.07	74.40	G-CSF	26.24	3.43	13.09
sVCAM-1	1658.49	448.12	27.02	GM-CSF	30.93	4.43	14.32
sICAM-1	3520.37	1512.81	42.97	TNF- α	54.88	13.94	25.40
MPO	1269.64	2084.74	164.20	MCP-1	59.33	39.47	66.53
CRP	7532.14	5561.16	73.83	IL-12 (p40)	27.09	6.13	22.64
SAA	1773.59	3197.93	180.31	MIP-1 α	50.13	39.77	79.34
SAP	2238.83	555.16	24.80	MIP-1 β	26.92	11.02	40.96
瘦素 ¹	860.83	1311.22	152.32	VEGF	43.79	9.56	21.83
GLP-1	54.12	99.58	184.01	IL-12(p70)	7.87	11.21	142.41
淀粉样蛋白(总)	161.50	469.30	290.59	IL-13	27.17	74.25	273.33
C-肽	4048.15	1725.03	42.61	MMP-2	132.15	148.40	112.30
胰岛素	287.45	463.63	161.29	MMP-1	182.66	242.24	132.62
Sfas	63.98	42.36	66.21	MMP-3	7467.26	2419.60	32.40
sFSI	13.35	10.94	81.94	嗜酸细胞活化趋化因子	289.67	253.39	87.48
MIF	105.73	157.68	149.14	瘦素 ²	2169.69	2831.50	130.50
IL-1 β	26.63	13.82	51.90	IP-10	452.58	410.35	90.67
IL-2	11.04	2.32	21.05	MMP-9	1713.45	2162.04	126.18
IL-1ra	24.48	3.85	15.71	MMP-13	14.07	51.00	362.52
IL-4	105.32	60.09	57.05	PAI-1 ^B	66.22	113.55	171.47
IL-5	18.93	19.27	101.80	I-TAC	92.89	207.98	223.91
IL-6	43.44	57.12	131.50	MMP-12	15.55	36.33	233.59
IL-7	17.80	6.28	35.26	HGF	538.75	846.22	157.07
TGF- α	34.76	7.54	21.70	MMP-7	1163.17	547.69	47.09
Fractalkine	14.96	2.95	19.71	EGF	48.56	64.54	132.92
IL-8	401.98	915.65	227.79	sCD40配体	139.86	213.56	152.69
IL-10	14.76	3.07	20.81	MMP-8	222.46	446.02	200.50
IL-15	26.97	3.76	13.93				

图 4A

患肺癌的女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	4041.07	2456.96	60.80	IL-17	45.15	20.95	46.40
抵抗素	165.14	104.34	63.18	IL-1 α	101.95	454.84	446.12
PAI-1 ^A	680.06	281.74	41.43	IFN- γ	29.47	10.86	36.86
sE-选择素	39.28	24.76	63.02	G-CSF	28.03	7.27	25.95
sVCAM-1	1486.20	580.24	39.04	GM-CSF	33.00	6.80	20.61
sICAM-1	3129.94	1388.46	44.36	TNF- α	113.63	639.16	562.50
MPO	2236.00	2021.46	90.41	MCP-1	175.20	224.24	127.99
CRP	12373.56	6171.04	49.87	IL-12 (p40)	25.63	9.73	37.96
SAA	6407.43	6756.26	105.44	MIP-1 α	67.31	169.37	251.61
SAP	1610.90	912.77	56.66	MIP-1 β	41.90	143.28	341.91
瘦素 ¹	1836.07	2086.83	113.66	VEGF	41.74	11.81	28.30
GLP-1	112.59	751.23	667.22	IL-12(p70)	58.24	142.89	245.35
淀粉样蛋白(总)	252.51	919.35	364.09	IL-13	410.97	510.37	124.18
C-肽	3270.49	2492.50	76.21	MMP-2	139.64	205.55	147.20
胰岛素	338.74	801.56	236.63	MMP-1	602.07	546.07	90.70
Sfas	64.72	36.09	55.76	MMP-3	7690.73	3309.64	43.03
sFSI	13.51	21.88	161.99	嗜酸细胞活化趋化因子	814.32	573.07	70.37
MIF	55.10	97.46	176.88	瘦素 ²	3933.88	3864.56	98.24
IL-1 β	27.70	4.44	16.03	IP-10	1631.25	1066.13	65.36
IL-2	12.03	5.77	47.98	MMP-9	3423.98	2497.43	72.94
IL-1ra	29.50	8.33	28.23	MMP-13	11.66	33.41	286.54
IL-4	130.02	173.21	133.21	PAI-1 ^B	244.76	206.20	84.24
IL-5	22.15	44.14	199.26	I-TAC	387.53	314.80	81.23
IL-6	70.54	257.76	365.41	MMP-12	24.93	36.33	145.74
IL-7	31.77	130.07	409.42	HGF	537.31	620.75	115.53
TGF- α	36.97	12.35	33.42	MMP-7	2122.99	1114.85	52.51
Fractalkine	15.30	4.82	31.48	EGF	422.32	483.79	114.56
IL-8	126.83	168.86	133.13	sCD40配体	99.65	261.62	262.55
IL-10	27.03	84.44	312.39	MMP-8	247.64	364.87	147.34
IL-15	28.91	6.61	22.86				

图 4B

患哮喘的女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2944.64	1614.58	54.83	IL-17	43.39	21.49	49.53
抵抗素	332.29	416.68	125.40	IL-1 α	164.86	441.25	267.64
PAI-1 ^A	841.92	266.60	31.67	IFN- γ	27.88	6.03	21.64
sE-选择素	36.85	25.26	68.56	G-CSF	21.06	4.35	20.67
sVCAM-1	2435.16	971.17	39.88	GM-CSF	28.29	5.43	19.20
sICAM-1	3084.39	1425.90	46.23	TNF- α	43.88	8.91	20.30
MPO	4056.85	2406.72	59.32	MCP-1	337.96	1126.34	333.28
CRP	11504.22	6148.46	53.45	IL-12 (p40)	23.53	5.49	23.34
SAA	3764.05	3808.32	101.18	MIP-1 α	47.70	29.11	61.04
SAP	2216.83	576.86	26.02	MIP-1 β	22.11	6.60	29.87
瘦素 ¹	4148.56	3054.11	73.62	VEGF	40.46	9.69	23.95
GLP-1	153.82	647.05	420.66	IL-12(p70)	30.32	53.08	175.08
淀粉样蛋白(总)	377.66	1265.49	335.09	IL-13	307.87	373.66	121.37
C-肽	5897.41	2865.27	48.59	MMP-2	222.30	297.87	134.00
胰岛素	521.74	1464.79	280.75	MMP-1	239.58	326.58	136.31
Sfas	88.02	45.72	51.94	MMP-3	6158.26	2312.49	37.55
sFSI	26.67	43.10	161.59	嗜酸细胞活化趋化因子	676.90	441.51	65.23
MIF	50.56	92.56	183.07	瘦素 ²	5870.26	3702.57	63.07
IL-1 β	23.81	4.81	20.19	IP-10	1698.22	1212.85	71.42
IL-2	12.46	3.21	25.76	MMP-9	4522.52	2746.21	60.72
IL-1ra	26.42	5.68	21.51	MMP-13	11.59	48.42	417.84
IL-4	147.54	195.73	132.66	PAI-1 ^B	512.32	379.29	74.03
IL-5	27.72	42.32	152.66	I-TAC	890.86	677.56	76.06
IL-6	69.69	142.44	204.39	MMP-12	24.82	51.96	209.35
IL-7	18.13	7.94	43.80	HGF	1549.14	858.93	55.45
TGF- α	32.08	15.94	49.69	MMP-7	517.14	462.20	89.38
Fractalkine	15.25	2.85	18.70	EGF	405.07	357.97	88.37
IL-8	704.24	1718.95	244.09	sCD40配体	213.58	312.95	146.52
IL-10	14.95	4.15	27.78	MMP-8	192.74	1107.98	574.85
IL-15	22.54	4.34	19.27				

图 4C

女性群体中平均荧光强度的百分比变化							
生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
脂联素	39.15	90.96	-37.23	IL-17	4.37	8.59	-4.04
抵抗素	110.29	4.51	50.30	IL-1 α	97.89	22.38	38.16
PAI-1 ^A	68.55	36.14	19.23	IFN- γ	4.32	102.6	6570
sE-选择素	-51.10	-47.88	-6.59	G-CSF	-19.75	6.81	-33.10
sVCAM-1	46.83	-10.39	38.97	GM-CSF	-8.54	6.71	-16.67
sICAM-1	-12.38	-11.09	-1.48	TNF- α	-20.04	107.06	-158.93
MPO	219.53	76.11	44.88	MCP-1	469.66	195.31	48.16
CRP	52.74	64.28	-7.56	IL-12 (p40)	-13.17	-5.40	-8.95
SAAs	112.23	261.27	-70.23	MIP-1 α	-4.86	34.27	-41.12
SAP	-0.98	-28.05	27.33	MIP-1 β	-17.86	55.68	5954
瘦素 ¹	381.92	113.29	55.74	VEGF	-7.61	-4.67	-3.18
GLP-1	164.92	108.05	26.80	IL-12 (p70)	285.01	639.61	-92.10
淀粉样蛋白 (总)	133.65	56.35	33.14	IL-13	1033.27	1412.81	63349
C-肽	45.68	-19.21	44.54	MMP-2	68.22	5.67	37.18
胰岛素	81.51	17.85	35.07	MMP-1	31.16	229.61	-151.30
Sfas	37.56	1.15	26.47	MMP-3	-17.53	2.99	-24.88
sFSI	99.73	1.15	49.36	嗜酸细胞活化因子	133.68	181.12	-20.30
MIF	-52.18	-47.89	-8.98	瘦素 ²	170.56	81.31	32.99
IL-1 β	-10.60	3.99	-16.33	IP-10	275.23	260.44	3.94
IL-2	12.92	8.99	3.48	MMP-9	163.94	99.83	24.29
IL-1ru	7.92	20.47	-11.63	MMP-13	-17.64	-17.11	-0.64
IL-4	40.08	23.45	11.87	PAI-1 ^B	673.63	269.60	52.23
IL-5	46.45	17.02	20.10	I-TAC	859.07	317.20	56.50
IL-6	60.91	62.39	-1.22	MMP-12	59.60	60.26	-0.42
IL-7	1.86	78.45	-75.19	HGF	187.55	-0.27	65.32
TGF- α	257.71	637	-15.26	MMP-7	-55.54	82.52	-310.52
Fractalkine	1.99	2.30	-0.31	EGF	734.23	769.75	-4.26
IL-8	55.19	-68.45	81.99	sCD40 配体	52.72	-28.75	53.35
IL-10	1.34	83.17	-80.75	MMP-8	-13.36	11.32	-28.48
IL-15	-16.41	7.20	-28.25				

图 4D

对于女性群体，以学生t值的概率表示的群体差异的显著性

生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC
脂联素	0.000	0.000	0.000	IL-17	0.429	0.113	0.768
抵抗素	0.000	0.583	0.000	IL-1 α	0.057	0.670	0.010
PAI-1 ^A	0.000	0.000	0.073	IFN- γ	0.354	0.035	0.054
sE-选择素	0.000	0.000	0.179	G-CSF	0.000	0.016	0.150
sVCAM-1	0.000	0.011	0.000	GM-CSF	0.000	0.006	0.253
sICAM-1	0.025	0.040	0.658	TNF- α	0.000	0.311	0.451
MPO	0.000	0.000	0.000	MCP-1	0.007	0.000	0.148
CRP	0.000	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.000	0.166	0.553
SAA	0.000	0.000	0.000	MIP-1 α	0.596	0.277	0.208
SAP	0.767	0.000	0.000	MIP-1 β	0.000	0.251	0.098
瘦素 ¹	0.000	0.000	0.000	VEGF	0.009	0.144	0.163
GLP-1	0.024	0.395	0.248	IL-12(p70)	0.000	0.000	0.142
淀粉样蛋白(总)	0.030	0.335	0.147	IL-13	0.000	0.000	0.073
C-肽	0.000	0.006	0.000	MMP-2	0.003	0.747	0.564
胰岛素	0.025	0.545	0.608	MMP-1	0.129	0.000	0.000
Sfas	0.000	0.886	0.797	MMP-3	0.000	0.553	0.000
sFSI	0.001	0.945	0.017	嗜酸细胞活化趋化因子	0.000	0.000	0.007
MIF	0.001	0.004	0.303	瘦素 ²	0.000	0.000	0.021
IL-1 β	0.041	0.433	0.278	IP-10	0.000	0.000	0.001
IL-2	0.000	0.021	0.136	MMP-9	0.000	0.000	0.003
IL-1ra	0.002	0.000	0.000	MMP-13	0.704	0.671	0.416
IL-4	0.024	0.140	0.147	PAI-1 ^B	0.000	0.000	0.000
IL-5	0.039	0.463	0.024	I-TAC	0.000	0.000	0.000
IL-6	0.032	0.259	0.046	MMP-12	0.113	0.049	0.380
IL-7	0.723	0.237	0.798	HGF	0.000	0.988	0.000
TGF- α	0.027	0.026	0.724	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.435	0.505	0.631	EGF	0.000	0.000	0.690
IL-8	0.021	0.002	0.001	sCD40配体	0.035	0.196	0.106
IL-10	0.677	0.110	0.000	MMP-8	0.785	0.637	0.000
IL-15	0.000	0.006	0.001				

图 4E

正常男性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2375.01	1677.13	70.62	IL-17	34.68	13.33	38.44
抵抗素	99.39	78.12	78.60	IL-1 α	104.49	205.17	196.36
PAI-1 ^A	213.37	254.21	119.14	IFN- γ	20.78	5.73	27.58
sE-选择素	49.28	36.75	74.57	G-CSF	22.05	3.68	16.68
sVCAM-1	1822.54	548.47	30.09	GM-CSF	26.91	15.97	59.33
sICAM-1	3128.49	1607.19	51.37	TNF- α	35.13	11.03	31.38
MPO	95.40	396.70	415.85	MCP-1	36.83	12.40	33.66
CRP	8947.58	6700.43	74.89	IL-12 (p40)	23.35	7.64	32.74
SAA	2444.04	4420.98	180.89	MIP-1 α	34.36	7.76	22.58
SAP	2170.66	583.20	26.87	MIP-1 β	17.13	6.29	36.73
瘦素 ¹	3159.85	3108.95	98.39	VEGF	38.60	12.27	31.79
GLP-1	57.97	105.08	181.26	IL-12(p70)	7.53	47.57	631.42
淀粉样蛋白(总)	127.91	196.50	153.63	IL-13	-0.07	36.12	-48855.51
C-肽	5243.25	1975.58	37.68	MMP-2	173.98	566.49	325.61
胰岛素	269.95	395.42	146.48	MMP-1	45.54	70.31	154.37
Sfas	54.83	192.79	351.58	MMP-3	6075.64	2300.75	37.87
sFSI	16.47	20.16	122.40	嗜酸细胞活化趋化因子	127.35	132.34	103.92
MIF	12.66	6.60	52.09	瘦素 ²	4899.58	4110.65	83.90
IL-1 β	21.56	2.60	12.05	IP-10	612.33	1020.53	166.66
IL-2	13.17	58.19	441.69	MMP-9	635.66	724.02	113.90
IL-1ra	22.06	25.34	114.88	MMP-13	6.92	16.91	244.36
IL-4	121.09	79.91	65.99	PAI-1 ^B	13.51	73.47	543.75
IL-5	17.97	17.75	98.78	I-TAC	-15.62	70.30	-450.19
IL-6	-39.17	56.42	144.04	MMP-12	-10.06	-18.84	187.30
IL-7	14.36	6.51	45.31	HGF	-38.01	32.84	-86.39
TGF- α	29.04	7.49	25.78	MMP-7	892.29	570.49	63.94
Fractalkine	12.16	3.14	25.82	EGF	17.96	27.01	150.43
IL-8	120.31	200.43	166.59	sCD40 配体	167.64	543.74	324.35
IL-10	11.81	3.52	29.85	MMP-8	-41.37	35.20	-85.08
IL-15	22.73	3.72	16.36				

图 5A

男性肺癌群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	3308.09	2112.68	63.86	IL-17	46.93	33.34	71.03
抵抗素	203.24	147.53	72.59	IL-1 α	132.63	364.95	275.17
PAI-1 ^A	837.56	421.88	50.37	IFN- γ	27.78	9.55	34.39
sE-选择素	42.79	52.96	123.79	G-CSF	30.21	22.90	75.83
sVCAM-1	1392.31	532.93	38.28	GM-CSF	33.37	11.28	33.81
sICAM-1	3120.40	1469.20	47.08	TNF- α	57.62	17.36	30.13
MPO	2172.28	1925.67	88.65	MCP-1	187.93	203.98	108.54
CRP	13265.74	5095.50	38.41	IL-12 (p40)	26.17	7.19	27.49
SAA	7854.70	6623.56	84.33	MIP-1 α	47.00	23.96	50.98
SAP	1689.28	907.93	53.75	MIP-1 β	30.00	14.79	49.29
瘦素 ¹	1241.43	1616.24	130.19	VEGF	44.89	19.17	42.71
GLP-1	138.75	679.26	489.56	IL-12(p70)	41.57	54.79	131.80
淀粉样蛋白(总)	377.72	1076.85	285.09	IL-13	397.79	527.21	132.54
C-肽	3518.32	2653.51	75.42	MMP-2	177.06	362.25	204.59
胰岛素	388.05	769.26	198.24	MMP-1	811.18	843.83	104.03
Sfas	70.28	43.45	61.83	MMP-3	8324.20	2990.06	35.92
sFSI	20.35	69.16	339.84	嗜酸细胞活化趋化因子	815.97	575.92	70.58
MIF	85.95	175.61	204.33	瘦素 ²	2860.57	2948.31	103.07
IL-1 β	26.79	4.24	15.84	IP-10	1949.78	1499.56	76.91
IL-2	11.49	5.97	51.93	MMP-9	3017.93	2667.24	88.38
IL-1 α	29.34	9.50	32.36	MMP-13	25.44	228.13	896.89
IL-4	165.98	231.18	139.28	PAI-1 ^B	279.67	198.30	70.91
IL-5	28.01	42.91	153.18	I-TAC	450.09	314.46	69.87
IL-6	76.81	141.04	183.63	MMP-12	36.42	203.07	557.58
IL-7	19.93	9.24	46.38	HGF	746.89	847.21	113.43
TGF- α	37.83	12.78	33.77	MMP-7	2049.58	1193.44	58.23
Fractalkine	15.26	4.16	27.25	EGF	471.66	452.79	96.00
IL-8	187.89	325.97	173.49	sCD40 配体	129.51	407.77	314.85
IL-10	17.14	6.35	37.07	MMP-8	300.58	545.34	181.43
IL-15	28.87	7.24	25.09				

图 5B

男性哮喘群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2947.72	2190.78	74.32	IL-17	56.69	27.10	47.81
抵抗素	221.87	167.29	75.40	IL-1a	396.04	1049.31	264.95
PAI-1 ^A	711.75	224.74	31.58	IFN- γ	27.11	6.72	24.79
sE-选择素	38.26	28.16	73.59	G-CSF	38.02	14.71	38.68
sVCAM-1	2829.19	1012.66	35.79	GM-CSF	47.83	40.94	85.59
sICAM-1	3394.91	1123.56	33.10	TNF- α	111.92	444.94	397.55
MPO	3403.65	2428.77	71.36	MCP-1	606.76	2887.62	475.91
CRP	8963.97	5125.42	57.18	IL-12 (p40)	32.29	8.99	27.84
SAA	3443.76	4262.10	123.76	MIP-1a	182.01	1059.60	582.15
SAP	2535.86	714.51	28.18	MIP-1 β	33.66	52.04	154.58
瘦素 ¹	1141.66	1299.27	113.81	VEGF	57.87	23.15	40.00
GLP-1	27.56	38.25	138.81	IL-12(p70)	36.55	57.75	158.03
淀粉样蛋白(总)	104.12	110.92	106.53	IL-13	284.25	346.16	121.78
C-肽	4893.34	2138.06	43.69	MMP-2	124.45	107.75	86.58
胰岛素	222.02	317.93	143.20	MMP-1	117.09	156.76	133.88
Sfas	58.05	16.92	29.15	MMP-3	6119.28	3561.09	58.19
sFSI	38.99	55.65	142.74	嗜酸细胞活化趋化因子	610.56	552.32	90.46
MIF	80.03	50.32	62.87	瘦素 ²	1764.32	2112.24	119.72
IL-1 β	51.76	192.52	371.97	IP-10	1300.30	1119.80	86.12
IL-2	13.27	3.63	27.33	MMP-9	3405.05	2443.42	71.76
IL-1ra	26.01	4.29	16.50	MMP-13	5.81	7.96	136.94
IL-4	263.83	449.92	170.54	PAI-1 ^B	381.16	307.44	80.66
IL-5	52.10	109.08	209.37	I-TAC	610.84	524.00	85.78
IL-6	237.79	874.22	367.65	MMP-12	14.41	17.40	120.78
IL-7	32.02	16.91	52.81	HGF	1109.68	967.32	87.17
TGF- α	48.84	13.25	27.13	MMP-7	437.39	545.63	124.75
Fractalkine	16.93	4.02	23.75	EGF	447.62	505.26	112.88
IL-8	1050.01	3114.51	296.62	sCD40 配体	111.41	103.15	92.58
IL-10	16.83	4.30	25.53	MMP-8	55.11	265.37	481.49
IL-15	34.44	7.08	20.56				

图 5C

男性群体中平均荧光强度的百分比变化

生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
脂联素	24.11	39.29	-12.23	IL-17	63.48	35.35	17.21
抵抗素	123.24	104.49	8.40	IL-1 α	279.04	26.93	66.51
PAI-1 ^A	233.58	292.55	-17.68	IFN- γ	30.48	33.66	-2.44
sE-选择素	-22.36	-13.18	-11.82	G-CSF	72.41	36.96	20.56
sVCAM-1	55.23	-23.61	50.79	GM-CSF	77.75	24.02	30.22
sICAM-1	8.52	-0.26	8.09	TNF- α	218.55	64.00	48.52
MPO	34(67.91)	2177.11	36.18	MCP-1	1547.33	410.23	69.03
CRP	0.18	48.26	-47.99	IL-12 (p40)	38.29	12.09	18.95
SAA	40.90	221.38	-128.09	MIP-1 α	429.73	36.79	74.18
SAP	16.82	-22.18	33.38	MIP-1 β	96.57	75.16	10.89
瘦素 ¹	-63.87	-60.71	-8.74	VEGF	49.91	16.29	22.42
GLP-1	-52.47	139.34	-93.53	IL-12(p70)	385.11	451.75	-13.74
淀粉样蛋白(总)	-18.59	195.31	-262.76	IL-13	-33459.50	-33009.98	-39.94
C-肽	-6.67	-32.90	28.10	MMP-2	-28.47	1.77	-42.28
胰岛素	-17.76	43.75	-74.78	MMP-1	157409	1681.05	-592.77
Sfas	5.87	28.17	-21.07	MMP-3	0.72	37.01	-36.03
sFSI	136.67	23.54	47.80	嗜酸细胞活化趋化因子	379.44	540.73	-33.64
MIF	532.08	578.78	-7.39	瘦素 ²	-63.99	-41.62	-62.13
IL-1 β	140.10	24.29	48.24	IP-10	112.35	218.42	-49.95
IL-2	0.73	-12.80	13.44	MMP-9	435.68	374.77	11.37
IL-1ra	17.94	33.04	-12.81	MMP-13	-16.01	267.66	-337.75
IL-4	117.87	37.07	37.09	PAI-1 ^B	2721.13	1969.94	26.63
IL-5	189.94	55.89	46.23	I-TAC	-4011.55	-2982.15	26.32
IL-6	507.08	96.10	62.70	MMP-12	43.25	2692.07	-152.76
IL-7	122.93	38.77	37.75	HGF	-3019.71	-2065.16	32.69
TGF- α	68.18	30.25	22.55	MMP-7	-50.98	129.70	-368.60
Fractalkine	39.18	25.49	9.83	EGF	2392.73	2526.60	-5.37
IL-8	772.73	56.17	82.11	sCD40配体	-33.54	-22.74	-16.25
IL-10	42.52	45.16	-1.85	MMP-8	-233.23	-826.58	-445.37
IL-15	51.52	27.02	16.17				

图 5D

对于男性群体，以学生t值的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	TAST vs. NO	TLC vs. NO	TAST vs. LC	生物标记物	TAST vs. NO	TLC vs. NO	TAST vs. LC
脂联素	0.033	0.000	0.000	IL-17	0.000	0.000	0.256
抵抗素	0.000	0.000	0.157	IL-1 α	0.001	0.369	0.035
PAI-1 ^A	0.000	0.000	0.000	IFN- γ	0.000	0.000	0.042
sE-选择素	0.029	0.172	0.206	G-CSF	0.000	0.000	0.381
sVCAM-1	0.000	0.000	0.000	GM-CSF	0.000	0.000	0.112
sICAM-1	0.217	0.958	0.454	TNF- α	0.027	0.000	0.390
MPO	0.000	0.000	0.016	MCP-1	0.012	0.000	0.213
CRP	0.986	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.000	0.000	0.302
SAA	0.116	0.000	0.000	MIP-1 α	0.074	0.000	0.174
SAP	0.000	0.000	0.000	MIP-1 β	0.000	0.000	0.157
瘦素 ¹	0.000	0.000	0.695	VEGF	0.000	0.000	0.519
GLP-1	0.022	0.131	0.055	IL-12(p70)	0.000	0.000	0.207
淀粉样蛋白 (总)	0.353	0.003	0.003	IL-13	0.000	0.000	0.079
C-肽	0.234	0.000	0.003	MMP-2	0.479	0.946	0.626
胰岛素	0.378	0.070	0.012	MMP-1	0.000	0.000	0.000
Sfas	0.892	0.227	0.000	MMP-3	0.912	0.000	0.000
sFSI	0.000	0.484	0.149	嗜酸性粒细胞活化因子	0.000	0.000	0.002
MIF	0.000	0.000	0.795	瘦素 ¹	0.000	0.000	0.147
IL-1 β	0.044	0.000	0.199	IP-10	0.000	0.000	0.000
IL-2	0.989	0.653	0.371	MMP-9	0.000	0.000	0.530
IL-1ra	0.206	0.000	0.000	MMP-13	0.608	0.299	0.309
IL-4	0.000	0.017	0.317	PAI-1 ^B	0.000	0.000	0.002
IL-5	0.000	0.005	0.211	I-TAC	0.000	0.000	0.008
IL-6	0.004	0.001	0.036	MMP-12	0.105	0.037	0.229
IL-7	0.000	0.000	0.114	HGF	0.000	0.000	0.000
TGF- α	0.000	0.000	0.547	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.000	0.000	0.869	EGF	0.000	0.000	0.615
IL-8	0.000	0.018	0.019	sCD40配体	0.402	0.418	0.155
IL-10	0.000	0.000	0.001	MMP-8	0.000	0.000	0.007
IL-15	0.000	0.000	0.057				

图 5E

男性和女性群体中平均荧光强度的百分比变化比较							
生物标记物	AST男性 vs. 女性	LC男性 vs. 女性	NO男性 vs. 女性	生物标记物	AST男性 vs. 女性	LC男性 vs. 女性	NO男性 vs. 女性
脂联素	0.10	-18.14	-10.90	IL-17	30.64	3.96	19.90
抵抗素	-33.23	23.07	58.99	IL-1 α	140.22	30.08	-20.27
PAI-1 ^A	-15.46	23.16	134.12	IFN- γ	-2.75	-5.75	28.62
sE-选择素	3.83	8.93	52.93	G-CSF	80.57	7.77	18.99
sVCAM-1	16.18	-6.32	-9.00	GM-CSF	69.08	1.12	14.94
sICAM-1	10.07	-0.30	12.59	TNF- α	155.04	-49.29	56.20
MPO	16.10	-2.85	1230.91	MCP-1	79.54	7.27	61.07
CRP	-22.08	7.21	15.82	IL-12 (p40)	37.24	2.10	16.05
SAA	-8.51	22.59	-27.43	MIP-1 α	281.59	30.18	45.91
SAP	14.39	4.87	3.14	MIP-1 β	52.27	-28.41	57.17
瘦素 ¹	-72.48	-32.39	-72.76	VEGF	43.04	7.55	13.44
GLP-1	-82.09	23.23	-6.65	IL-12(p70)	20.55	-28.63	4.52
淀粉样蛋白(总)	-72.43	49.59	26.27	IL-13	-7.67	-3.21	-368.143
C-肽	-17.03	7.58	-22.79	MMP-2	-44.02	26.80	-24.04
胰岛素	-57.45	14.56	6.48	MMP-1	-51.13	34.73	301.06
Sfas	-34.05	8.59	16.69	MMP-3	-0.63	8.24	22.90
sFSI	46.15	50.64	-18.92	肿瘤坏死因子超家族成员1	-9.80	0.20	127.46
MIF	58.30	53.93	735.03	瘦素 ²	-69.94	-27.28	-55.72
IL-1 β	117.39	33.26	23.55	IP-10	-23.43	19.53	-26.09
IL-2	6.47	-4.51	-16.22	MMP-9	-24.71	-11.86	169.56
IL-1ra	-1.56	-0.52	11.01	MMP-13	-49.86	118.12	105336
IL-4	78.82	27.65	1502	PAI-1 ^B	-25.60	14.26	390.15
IL-5	87.95	26.47	5.34	I-TAC	-31.43	16.14	-694.81
IL-6	241.21	8.89	10.90	MMP-12	-41.95	46.11	54.62
IL-7	76.56	-37.27	23.96	HGF	-28.37	39.00	-1517.50
TGF- α	52.28	2.33	19.67	MMP-7	-15.42	-3.46	30.36
Fractalkine	10.96	-0.26	22.99	EGF	10.50	11.68	170.40
IL-8	49.10	49.14	234.11	sCD40配体	-17.84	29.97	-16.57
IL-10	12.51	-36.60	25.00	MMP-8	-71.41	21.38	-637.74
IL-15	52.75	-0.16	18.67				

图 6A

以学生L值的概率表示的男性和女性群体差异的显著性

生物标记物	TAST 男性 vs. 女性	ILC 男性 vs. 女性	TNO 男性 vs. 女性	生物标记物	TAST 男性 vs. 女性	TIC 男性 vs. 女性	TNO 男性 vs. 女性
脂联素	0.991	0.004	0.150	IL-17	0.000	0.599	0.000
抵抗素	0.040	0.014	0.000	IL-1 α	0.042	0.495	0.340
PAI-1 ^A	0.001	0.000	0.000	IFN- γ	0.431	0.135	0.000
sE-选择素	0.729	0.501	0.000	G-CSF	0.000	0.322	0.000
sVCAM-1	0.011	0.132	0.007	GM-CSF	0.000	0.746	0.007
sICAM-1	0.130	0.954	0.057	TNF- α	0.107	0.171	0.000
MPO	0.032	0.774	0.000	MCP-1	0.380	0.594	0.000
CRP	0.005	0.150	0.059	IL-12 (p40)	0.000	0.556	0.000
SAA	0.603	0.056	0.156	MIP-1 α	0.181	0.066	0.000
SAP	0.001	0.448	0.319	MIP-1 β	0.021	0.199	0.000
瘦素 ¹	0.000	0.003	0.000	VEGF	0.000	0.107	0.000
GLP-1	0.113	0.743	0.754	IL-12(p70)	0.463	0.112	0.938
淀粉样蛋白(总)	0.080	0.284	0.409	IL-13	0.675	0.824	0.000
C-肽	0.014	0.402	0.000	MMP-2	0.010	0.305	0.427
胰岛素	0.101	0.577	0.731	MMP-1	0.005	0.016	0.000
Sfas	0.000	0.235	0.607	MMP-3	0.929	0.072	0.000
sFSI	0.100	0.303	0.123	嗜酸细胞活化趋化因子	0.378	0.980	0.000
MIF	0.017	0.030	0.000	瘦素 ¹	0.000	0.004	0.000
IL-1 β	0.126	0.065	0.000	IP-10	0.030	0.042	0.103
IL-2	0.124	0.418	0.686	MMP-9	0.007	0.172	0.000
IL-1ra	0.610	0.883	0.295	MMP-13	0.334	0.522	0.029
IL-4	0.018	0.140	0.068	PAI-1 ^B	0.018	0.126	0.000
IL-5	0.036	0.233	0.663	I-TAC	0.004	0.030	0.000
IL-6	0.048	0.766	0.529	MMP-12	0.114	0.549	0.027
IL-7	0.000	0.157	0.000	HGF	0.002	0.019	0.000
TGF- α	0.000	0.549	0.000	MMP-7	0.298	0.580	0.000
Fractalkine	0.001	0.936	0.000	EGF	0.512	0.348	0.000
IL-8	0.340	0.030	0.000	sCD40配体	0.010	0.474	0.593
IL-10	0.004	0.069	0.000	MMP-8	0.319	0.346	0.000
IL-15	0.000	0.954	0.000				

图 6B

女性群体中平均浓度的百分比变化

生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和
I-TAC	232.54	808.32	63.39	1104.24	MMP-1	211.09	-0.40	-212.35	423.84					
PAI-1	236.98	331.62	21.93	590.52	Fractalkine	-19.66	-80.00	-301.66	401.32					
MMP-7	84.44	-63.12	-400.06	547.62	IL-1 α	71.64	260.31	52.36	384.32					
MMP-3	296.73	24.09	-219.71	540.53	CRP	212.05	85.24	-68.45	365.74					
IL-8	-82.05	205.35	94.12	381.53	MIP-1 β	-94.59	-97.96	-164.40	356.96					
MPO	146.60	208.72	20.12	375.44	IP-10	137.95	151.54	5.40	294.88					
瘦素	66.76	199.02	44.23	310.02	IL-1ra	-99.93	-99.96	-67.00	266.89					
sFSI	-11.14	188.58	69.21	268.93	MIP-1 α	-85.14	-90.57	-57.53	233.24					
HGF	-25.19	161.40	71.38	257.97	VEGF	-97.45	-97.90	-21.17	216.52					
抵抗素	5.74	110.38	49.74	165.86	IFN- γ	69.14	100.91	15.81	185.87					
C-肽	-34.06	58.58	58.42	151.06	脂联素	90.42	79.52	-6.07	176.01					
MMP-13	-33.46	-57.79	-57.65	148.91	糖皮质激素受体活化因子	79.43	65.79	-8.23	153.45					
SAP	-37.39	-58.12	-49.49	145.01	IL-6	31.65	52.43	13.63	97.71					
sVCAM-1	-14.50	30.75	34.61	79.87	MMP-12	49.48	5.90	-41.14	96.52					
MMP-8	-6.98	-3.33	3.78	14.08	sICAM-1	19.75	-13.48	-38.41	71.64					
IL-10	607.39	-88.77	-6198.42	6894.58	MIF	-33.32	-32.99	0.49	66.79					
MMP-9	1467.27	3385.22	55.03	4907.52	Sfas	22.05	18.36	-3.12	43.53					
G-CSF	793.53	263.78	-145.62	1202.93	IL-12 (p40)	75.26	219.85	45.21	340.31					
EGF	627.08	408.97	-42.85	1078.90	IL-4	-37.26	26.12	50.25	113.63					
MCP-1	477.55	324.18	-36.16	837.89	胰岛素	-42.14	-18.85	28.70	89.70					
SAA	453.90	100.01	-176.94	730.85										

图 7A

对于女性群体，以Kruskal-wallis的概率表示的群体差异的显著性						
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO
I-TAC	1.31E-19	2.50E-30	1.19E-11	MMP-1	1.81E-13	0.143
PAI-1	1.01E-17	1.64E-21	0.030	Fractalkine	2.82E-49	0.008
MMP-7	1.04E-12	9.55E-23	2.83E-29	IL-1 α	0.218	1.67E-05
MMP-3	0.041	9.37E-07	2.16E-06	CRP	8.76E-47	1.78E-07
IL-8	4.82E-32	0.004	0.004	MIP-1 β	0.027	0.812
MPO	5.92E-36	3.36E-14	0.004	IP-10	1.05E-19	4.53E-20
瘦素	1.48E-15	1.02E-15	4.03E-09	IL-1ra	2.09E-55	1.35E-09
sFSI	7.36E-35	1.77E-11	1.23E-19	MIP-1 α	0.004	1.29E-04
HGF	0.001	7.52E-15	1.52E-19	VEGF	1.43E-05	6.72E-04
抵抗素	8.18E-14	1.19E-12	3.57E-10	IFN- γ	3.77E-05	3.77E-05
C-肽	7.34E-40	0.004	4.76E-10	脂联素	2.00E-42	1.08E-11
MMP-13	0.024	9.50E-08	1.11E-05	增殖细胞活化因子	3.41E-09	1.59E-09
SAP	8.57E-42	6.46E-07	0.031	IL-6	1.94E-32	0.009
sVCAM-1	6.40E-03	5.43E-07	2.43E-13	MMP-12	2.05E-05	0.528
MMP-8	0.015	2.79E-04	1.12E-11	sICAM-1	5.58E-44	0.009
IL-10	3.35E-38	0.251	8.52E-06	MIF	1.16E-46	9.67E-04
MMP-9	2.57E-13	2.35E-13	0.704	Sfas	8.55E-28	1.32E-07
G-CSF	2.31E-05	3.38E-04	0.363	IL-12 (p40)	0.19	0.007
EGF	1.43E-24	2.10E-24	0.298	IL-4	0.252	0.003
MCP-1	5.11E-19	6.55E-22	0.361	胰岛素	1.73E-25	0.753
SAAs	3.15E-40	4.84E-14	0.093			

图 7B

男性群体中平均浓度的百分比变化

生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和
HGF	31570.67	70709.80	55.27	102335.75	MIP-1 α	167.51	556.86	59.27	783.64					
MMP-8	24387.41	3673.65	-548.91	28609.97	MMP-13	253.63	75.96	-100.97	430.56					
I-TAC	5284.92	20195.93	73.47	25554.31	G-CSF	218.18	11.35	-185.74	415.28					
EGF	3182.66	3895.15	17.83	7095.65	IFN- γ	66.22	-57.48	-290.89	414.58					
PAI-1	1766.61	2974.80	39.29	4780.71	MMP-7	161.73	-3.44	-171.96	336.23					
MMP-1	2657.85	496.02	-362.71	3516.58	IP-10	165.05	158.57	-2.51	326.13					
MPO	858.94	1804.89	49.66	2713.49	CRP	81.49	-35.15	-179.84	296.48					
MIF	687.69	491.62	-33.14	1212.44	胰岛素	-24.90	-56.95	-74.46	156.32					
嗜中性粒细胞活化因子	365.15	522.18	25.24	912.57	VEGF	72.02	51.88	-13.26	137.15					
MMP-12	399.62	158.80	-93.05	651.48	SAP	-39.69	-53.58	-29.91	123.18					
SAA	49.02	-62.23	-294.54	405.78	脂联素	43.04	-9.06	-57.29	109.39					
抵抗素	90.46	29.15	-47.46	167.07	sVCAM-1	-15.22	16.68	27.34	59.24					
sFSI	-0.87	78.86	44.58	124.31	Sfas	13.76	6.21	-7.11	27.08					
瘦素	-51.27	-49.51	3.49	104.26	IL-1 α	24.34	-42.18	-115.05	181.57					
C-肽	-7.14	29.77	28.45	65.36	IL-12 (p40)	-72.67	4.72	73.90	151.30					
MMP-9	10857.07	1705.79	-506.77	13069.63	MIP-1 β	4.75	64.53	36.34	105.61					
MCP-1	235.25	829.77	63.94	1128.96	sICAM-1	9.18	-31.45	-59.29	99.93					
MMP-3	515.02	216.75	-94.17	825.93										

图 8A

对男性群体，以Kruskal-wallis的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
HGF	5.68718E-58	1.25E-44	1.44E-10	MIP-1 α	1.23E-09	9.06E-04	0.582
MMP-8	7.13597E-36	0.003	4.08E-13	MMP-13	4.07E-12	0.002	0.377
I-TAC	1.904E-63	1.22E-44	3.22E-08	G-CSF	0.119	0.002	6.22E-05
EGF	4.54971E-61	3.00E-31	0.006	IFN- γ	0.992	0.014	0.018
PAI-1	9.65123E-52	3.91E-32	0.032	MMP-7	2.98033E-28	0.213	4.52E-18
MMP-1	2.591E-52	1.34E-09	2.27E-16	IP-10	1.04E-31	1.87E-18	0.725
MPO	3.30E-47	3.03E-32	4.17E-11	CRP	1.04E-11	0.758	1.87E-9
MIF	3.05E-27	2.20E-29	0.006	胰岛素	4.18E-04	3.54E-05	0.219
嗜酸细胞活化因子	2.54E-43	5.55E-28	0.001	VEGF	6.046E-13	2.61E-09	0.699
MMP-12	7.21087E-32	1.39E-04	0.002	SAP	3.30E-07	1.22E-05	0.739
SAAs	4.51E-19	0.002	1.23E-06	脂联素	6.95E-11	0.285	4.39E-08
抵抗素	5.26E-16	0.011	3.40E-04	sVCAM-1	0.674	9.79E-10	1.45E-15
sFSI	3.39E-21	0.019	3.88E-17	Sfas	2.65E-15	4.94E-08	0.245
瘦素	1.08E-10	0.013	8.32E-04	IL-1ra	6.40E-09	0.088	0.009
C-肽	9.13E-11	1.72E-02	1.07E-08	IL-12 (p40)	0.001	0.335	0.180
MMP-9	6.48556E-33	4.61E-20	0.759	MIP-1 β	3.79E-05	0.066	0.434
MCP-1	2.78E-39	3.91E-21	0.186	sICAM-1	0.723	2.17E-05	0.218
MMP-3	5.09E-15	2.29E-05	0.170				

图 8B

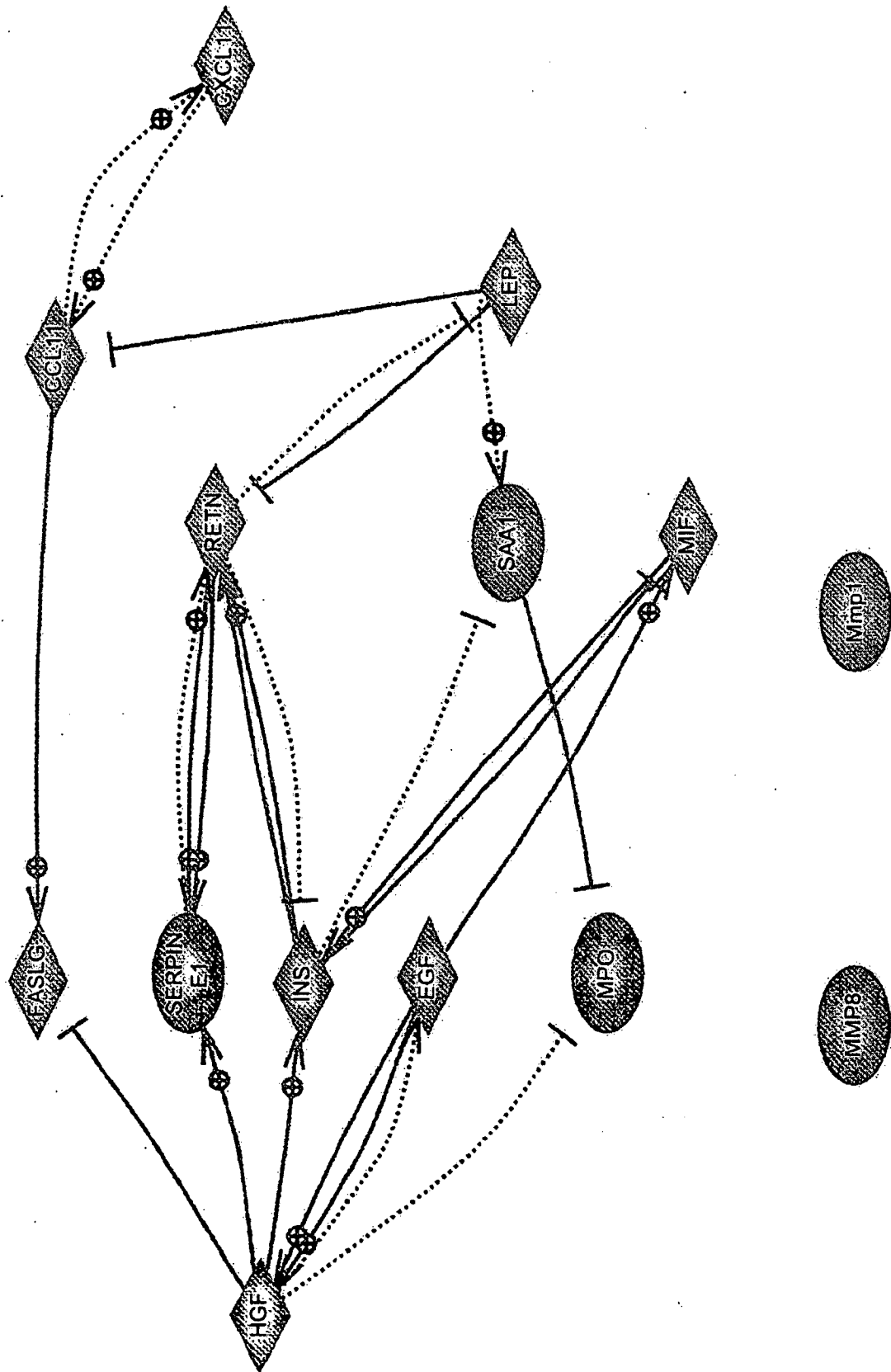


图 9

专利名称(译)	包括基于性别的疾病鉴定、评估、预防以及治疗的用于肺疾病的鉴定、评估、预防以及治疗的方法及其试剂盒		
公开(公告)号	CN102405296A	公开(公告)日	2012-04-04
申请号	CN201080017220.5	申请日	2010-03-12
[标]申请(专利权)人(译)	癌症预防和治疗有限公司		
申请(专利权)人(译)	癌症预防和治疗有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	癌症预防和治疗有限公司		
[标]发明人	RT斯特里佩 E伊兹比卡 SH贝克		
发明人	R·T·斯特里佩 E·伊兹比卡 S·H·贝克		
IPC分类号	C12Q1/68 C12N15/12 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/57423 G01N2800/12 G01N33/6893 G01N2800/52		
代理人(译)	袁泉		
优先权	12/403369 2009-03-12 US 61/237198 2009-08-26 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了用于诊断肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病的生物标记物及生物标记物的组合。本发明还提供了基于生物标记物及生物标记物组合的表达程度区分肺疾病的方法，监测治疗的方法，以及预测受试者对治疗性干预的应答的方法。还提供了包含用于检测生物标记物及生物标记物组合的试剂的试剂盒。

生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
sE-选择素	-3754.00	35.15	-0.94	MMP-3	15660.06	5918.30	37.79
EGF	5015.80	4447.17	88.66	IP-10	3408.61	4279.11	125.54
IL-5	-293.76	1201.87	-409.13	IL-10	401.93	816.03	203.03
PAI-1(总)	4650.05	1273.31	27.38	MMP-8	2673.57	1392.34	52.08
抵抗素	3138.02	2234.38	71.20	MMP-2	24052.74	928.10	3.86
瘦素	8089.08	9137.49	112.96	G-CSF	-17.85	1164.65	-6525.86
sVCAM-1	1017.74	609.37	59.87	sFasL	59.40	29.11	-49.00
MMP-13	0.30	6.35	2141.82	IL-8	7726.40	6655.62	86.12
SAA	1541.92	4224.24	273.96	TGF-α	2521.01	2820.52	111.88
sICAM-1	-3488.15	1784.70	-51.16	IFN-γ	347.30	1150.62	331.31
CD40配体	161.20	192.05	119.14	MPO	1960.51	4609.11	235.10
IL-7	-553.29	2222.61	-401.71	MIP-α	2579.96	3201.87	124.11
C-肽	8734.89	8388.22	96.03	IL-1ra	828.88	1771.02	213.66
HGF	650.01	413.44	63.61	VEGF	4791.40	5321.58	111.07
CRP	10243.98	8699.54	84.92	IL-13	664.75	2013.87	302.95
IL-α	6574.13	9870.69	150.14	胰高素	1485.90	3380.72	227.52
MMP-7	309.12	88.76	28.71	IL-12(p70)	1174.46	4080.10	347.40
IL-4	2261.07	2731.85	120.82	IL-1β	778.53	2976.43	382.32
脂联素	24525.83	1290.90	5.26	GLP-1(活性)	708.76	2492.64	351.69
hMMP-9	28540.58	803.64	2.82	Proctakine	916.75	2024.48	220.83
GM-CSF	103.94	973.06	936.21	IL-2	534.85	1262.10	235.97
MMP-12	-2.29	2.48	-108.31	嗜酸细胞活化因子	6342.86	6613.72	104.27
IL-15	231.98	679.37	292.85	MIP-β	1513.50	3551.71	234.67
IL-17	1680.73	4225.28	251.40	sFas	181.43	63.29	34.88
IL-12(p40) _{游离}	171.55	1091.36	636.16	淀粉样蛋白(活性)	1447.02	4589.31	317.16
MIF	97.55	71.64	73.44	MMP-1	6010.22	4006.18	66.66
TNF-α	1185.89	3586.20	302.41	高血糖素	1869.83	4635.13	247.89
I-TAC	19.16	34.72	181.17	MCP-1	27869.05	965.91	3.47
IL-6	3557.94	5666.10	159.25	SAP	24732.42	803.37	3.25