(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2009 年5 月7 日 (07.05.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/055979 A1

(51) 国际专利分类号:
C12Q 1/68 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/003463

(22) 国际申请日: 2007 年12 月6 日 (06.12.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710134620.4
2007 年11 月2 日 (02.11.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **江苏命码生物科技有限公司(JIANGSU MINGMA BIOTECH CO., LTD)** [CN/CN]; 中国江苏省泰州市药城大道1号208室, Jiangsu 225300 (CN)。

(72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **张辰宇(ZHANG, Chenyu)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **张峻峰(ZHANG, Junfeng)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **陈熹(CHEN, Xi)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **巴一(BA, Yi)** [CN/CN]; 中国天津市河西区环湖西道体院北, Tianjin 300060 (CN)。 **陈江宁(CHEN, Jiangning)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **王进(WANG, Jin)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **曾科(ZENG, Ke)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。 **张红杰(ZHANG, Hongjie)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市汉口路22号, Jiangsu 210093 (CN)。

(74) 代理人: **北京泛华伟业知识产权代理有限公司(PANAWELL & PARTNERS, LLC)**; 中国北京市西城区西直门外大街1号西环广场2号楼18层5-6号, Beijing 100044 (CN)。

[见续页]

(54) **Title:** MICRORNAS IN SERUM/BLOOD PLASMA AND THEIR USES

(54) **发明名称:** 血清/血浆微小核糖核酸及其应用

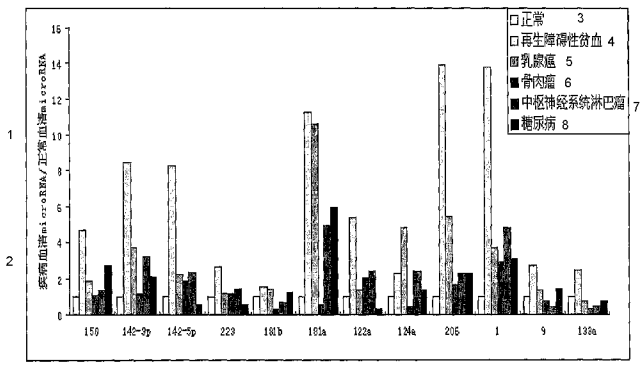


图 4 / Fig. 4

1 MICRORNA OF ILL SERUM
2 MICRORNA OF NORMAL SERUM
3 NORMAL
4 APLASTIC ANEMIA
5 MAMMARY CANCER
6 OSTEOSARCOMA
7 CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA
8 DIABETES

(57) Abstract: The invention claims a combination and a biochip. The combination comprises all mature microRNAs in human serum/blood plasma. The biochip comprises probes of all mature microRNAs in human serum/blood plasma. The combination and the biochip are useful for evaluating physiological state and/or pathological state of subjects and can be used for diagnosing diseases.

(57) 摘要:

本发明提供一种组合和一种生物芯片，所述组合包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸，所述芯片包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的探针。所述组合和生物芯片用于评价受试者生理和/或病理状态，能够用于疾病的诊断。

WO 2009/055979 A1

(81) **指定国**（除另有指明，要求每一种可提供的国家保护）：AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国**（除另有指明，要求每一种可提供的地区保护）：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告。

血清/血浆微小核糖核酸及其应用

技术领域

本发明涉及微小核糖核酸及其应用，具体涉及血清/血浆微小核糖核酸及其在疾病的诊断与鉴别诊断、疾病并发症的发生和恶性疾病复发的预测、疗效评价、药物活性成分的筛选、药效评价以及司法鉴定和违禁药品检测等方面的应用。

背景技术

寻找疾病标记物并对其进行准确检测已经成为对各种临床疾病（包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性疾病：病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 等，细菌性疾病：结核、细菌性肺炎等，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病）诊断和治疗的重要前提条件。尽管越来越多的疾病标记物已经被发现并应用于临床疾病的普查、诊断和疗效的监控，但是它们的临床应用效果还存在着明显不足。例如，肿瘤标记物甲胎蛋白，乳酸脱氢酶，癌胚抗原等已被广泛应用于临床，但是这些疾病标记物还远远不能满足对癌症早期诊断的需要，其主要原因有两个方面：（1）上述疾病标记物的灵敏度和特异性相对较低，它们的检测结果还不能作为疾病确诊的指标；（2）疾病的早期诊断率应与治疗的效果呈现正相关，而上述任何一种疾病标记物还难以满足疾病的早期诊断的这种要求。以癌症为例，由于存在着肿瘤分化类别特异性过强、肿瘤整体敏感性较低、送检标本难以反复采取、标本保存要求条件高等缺陷，同时价格昂贵，因此在现有条件下难以广泛推广应用现有的肿瘤标记物。而一些传统医学手段，如组织细胞检测存在着其固有的缺陷，取材位置不当、组织细胞标本材料不足或人为经验的不足等都将导致误诊。其它技术例如影像学虽然已被广泛应用于疾病的检查和诊断，但其在疾病程度的定性上仍存在着很大的局限性。因此目前非常有必要寻找能够弥补现有标记物的上述缺陷的新型、灵敏并且应用方便的疾病检测标记物。

微小核糖核酸，英文名为 microRNA，是一类长约 19 至 23 个核苷酸的非编码单链小核糖核酸分子。它们在进化上高度保守，并与动物的许多

正常生理活动，如生物个体发育、组织分化、细胞调亡以及能量代谢等密切相关，同时也与许多疾病的发生及发展存在着紧密的联系。最近的研究发现慢性淋巴细胞性白血病以及 Burkitt 淋巴瘤中的几种微小核糖核酸的表达水平均有不同程度的下调；分析比较人肺癌、乳腺癌组织中的微小核糖核酸表达时，发现有若干组织特异性微小核糖核酸的表达水平相对于正常组织发生了变化。也有研究证明微小核糖核酸影响了心肌肥厚、心衰、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展，并且与 II 型糖尿病等代谢性疾病有密切关联。这些实验结果提示微小核糖核酸表达及特异性变化与疾病发生和发展之间存在着必然联系。

由于微小核糖核酸在基因转录后的表达调控中起着超乎想象的重要作用，因此它与疾病存在以下的关联性：首先，微小核糖核酸的变化可能是病因，这是因为疾病的抑制因子以及促进因子都可能是微小核糖核酸的靶位点，当微小核糖核酸本身先发生了紊乱表达，比如本来抑制疾病促进因子的微小核糖核酸表达量降低了，或者抑制疾病抑制因子的微小核糖核酸表达量升高了，其最终结果都会导致下游一系列基因表达的变化以及某些通路的整体紊乱，进而诱发疾病发生；其次，微小核糖核酸的变化也可能是疾病的结果，这是因为当疾病（如癌症）发生时，会导致染色体片段的丢失、基因的突变或者染色体片段的剧烈扩增，若微小核糖核酸正好位于这一变化区段内，那么其表达量将发生极其显著的变化。因此，理论上微小核糖核酸分子完全可以作为一类新的疾病标志物，它的特异性变化必然与疾病产生发展相关联。同时微小核糖核酸还可以作为潜在的药物作用靶点，通过抑制疾病过程中上调的微小核糖核酸和过表达下调的微小核糖核酸，将有可能极大地缓解疾病的发生和发展。

本发明人已经开展了以微小核糖核酸作为疾病标志物的相关领域的研究，例如选取占恶性肿瘤发病率第 4 位的结肠癌作为研究对象，经研究发现，在结肠良性息肉发展成恶性肿瘤期间，一些微小核糖核酸分子都存在着特异性变化，并据此通过测定微小核糖核酸的特异性变化已经建立起一种更敏感、更精确的早期确诊结肠癌的方法。然而由于组织标本的取材不容易使这种方法在临床上的广泛应用受到了限制。

发明内容

本发明人将研究目光投向较易获得，甚至常规体检中就可以收集到的血液。由于血液会循环至全身所有组织，并向细胞输送营养并清除废物，

因此血液能够反映出整个机体的生理病理状况，其检测结果对人体健康具有指导意义。已知血清/血浆中存在着多种蛋白，如总蛋白、白蛋白、球蛋白等，多种脂质，如 HDL 胆固醇、三甘油脂等，多种糖质，色素，电解质和无机盐，多种酶，如淀粉酶、碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、胆素脂酶、醛缩酶等，同时还汇集了来自全身组织器官的多种信号分子，如细胞因子，激素等。目前，对疾病的诊断仅仅局限于血清/血浆中的上述生化指标，还没有关于血清/血浆微小核糖核酸的任何报道。人们传统观念中认为血清/血浆中没有核糖核酸分子，即使有也会很快被核糖核酸酶降解为小分子片段而检测不到。但是，由于微小核糖核酸分子是 19 至 23 个核苷酸单元组成，具有结构上的特殊性和相对稳定性，它们极有可能存在于血清/血浆中，同时由于微小核糖核酸分子是一类新型疾病标志物，因此希望通过对血清/血浆微小核糖核酸是否存在，能否被检测及其与疾病的相关性的研究，建立一种利用血清/血浆中稳定存在的微小核糖核酸及其特异性变化来进行各种疾病的早期诊断，疾病鉴定和病程监控，恶性疾病复发及预后、并发症发生的预测，药效判定，用药指南，个体化治疗，中药有效成份筛选，种群分类等研究的新技术。

本发明提供一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的微小核糖核酸的组合，所述组合包含受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸。

本发明还提供一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的方法，该方法包括测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸。

在上述组合或方法中，所述受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸可以为人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸，具体包括 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、

miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、

miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b。

上述测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的方法选自：RT-PCR 方法、Real-time PCR 方法、Northern blotting 方法、RNase protection assay、Solexa sequencing technology 以及生物芯片方法中的一种或几种。

其中所述 RT-PCR 方法包括以下步骤：

（1）提取受试者的血清/血浆总 RNA，通过 RNA 逆转录反应得到 cDNA 样品；或者收集受试者的血清/血浆样本，以血清/血浆作为缓冲液进行逆转录反应来制备 cDNA 样品；

（2）用微小核糖核酸设计引物进行 PCR 反应；

（3）进行 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳；

（4）EB 染色后在紫外灯下观察结果。

所述 Real-time PCR 方法包括以下步骤:

（1）提取受试者的血清/血浆总 RNA，通过 RNA 逆转录反应得到 cDNA 样品；或者收集受试者的血清/血浆样本，以血清/血浆作为缓冲液进行逆转录反应来制备 cDNA 样品;

（2）用微小核糖核酸设计引物;

（3）加入荧光探针进行 PCR 反应;

（4）检测并比较血清/血浆样本相对于正常血清/血浆中微小核糖核酸的量的变化。

本发明还提供一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的试剂盒，该试剂盒包含测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的工具。所述试剂盒可以包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的引物，具体包括 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、

miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、

miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b 的引物。

本发明还提供一种评价受试者的生理或病理状态的生物芯片，该生物芯片包含测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的元件。所述生物芯片可以包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的探针，所述探针具体包括表 1 所示的探针：

表 1 人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的探针

探针	对应 microRNA	探针序列
probe-let-7a	let-7a	AACTATACAACCTACTACCTCA
probe-let-7b	let-7b	AACCACACAACCTACTACCTCA
probe-let-7c	let-7c	AACCATACAACCTACTACCTCA
probe-let-7d	let-7d	ACTATGCAACCTACTACCTCT
probe-let-7e	let-7e	ACTATACAACCTCCTACCTCA
probe-let-7f	let-7f	AACTATACAATCTACTACCTCA
probe-let-7g	let-7g	ACTGTACAAACTACTACCTCA
probe-let-7i	let-7i	ACAGCACAAACTACTACCTCA
probe-miR-1	miR-1	TACATACTTCTTTACATTCCA
probe-miR-100	miR-100	CACAAGTTCGGATCTACGGGTT
probe-miR-101	miR-101	CTTCAGTTATCACAGTACTGTA
probe-miR-103	miR-103	TCATAGCCCTGTACAATGCTGCT
probe-miR-105	miR-105	ACAGGAGTCTGAGCATTTGA
probe-miR-106a	miR-106a	GCTACCTGCACTGTAAGCACTTTT
probe-miR-106b	miR-106b	ATCTGCACTGTCAGCACTTTA
probe-miR-107	miR-107	TGATAGCCCTGTACAATGCTGCT
probe-miR-10a	miR-10a	CACAAATTCGGATCTACAGGGTA
probe-miR-10b	miR-10b	ACAAATTCGGTTCTACAGGGTA

probe-miR-122a	miR-122a	ACAAACACCATTGTCACACTCCA
probe-miR-124a	miR-124a	TGGCATTCACCGCGTGCCTTAA
probe-miR-125a	miR-125a	CACAGGTTAAAGGGTCTCAGGGA
probe-miR-125b	miR-125b	TCACAAGTTAGGGTCTCAGGGA
probe-miR-126	miR-126	GCATTATTACTCACGGTACGA
probe-miR-126*	miR-126*	CGCGTACCAAAAGTAATAATG
probe-miR-127	miR-127	AGCCAAGCTCAGACGGATCCGA
probe-miR-128a	miR-128a	AAAAGAGACCGGTTCACTGTGA
probe-miR-128b	miR-128b	GAAAGAGACCGGTTCACTGTGA
probe-miR-129	miR-129	GCAAGCCCAGACCGCAAAAAG
probe-miR-130a	miR-130a	ATGCCCTTTTAACATTGCACTG
probe-miR-130b	miR-130b	ATGCCCTTTCATCATTGCACTG
probe-miR-132	miR-132	CGACCATGGCTGTAGACTGTTA
probe-miR-133a	miR-133a	ACAGCTGGTTGAAGGGGACCAA
probe-miR-133b	miR-133b	TAGCTGGTTGAAGGGGACCAA
probe-miR-134	miR-134	CCCTCTGGTCAACCAGTCACA
probe-miR-135a	miR-135a	TCACATAGGAATAAAAAGCCATA
probe-miR-135b	miR-135b	CACATAGGAATGAAAAGCCATA
probe-miR-136	miR-136	TCCATCATCAAAACAAATGGAGT
probe-miR-137	miR-137	CTACGCGTATTCTTAAGCAATA
probe-miR-138	miR-138	GATTCACAACACCAGCT
probe-miR-139	miR-139	AGACACGTGCACTGTAGA
probe-miR-140	miR-140	CTACCATAGGGTAAAACCACT
probe-miR-141	miR-141	CCATCTTTACCAGACAGTGTTA
probe-miR-142-3p	miR-142-3p	TCCATAAAGTAGGAAACACTACA
probe-miR-142-5p	miR-142-5p	GTAGTGCTTTCTACTTTATG
probe-miR-143	miR-143	TGAGCTACAGTGCTTCATCTCA
probe-miR-144	miR-144	CTAGTACATCATCTATACTGTA
probe-miR-145	miR-145	AAGGGATTCCTGGGAAAACTGGAC
probe-miR-146a	miR-146a	AACCCATGGAATTCAGTTCTCA
probe-miR-146b	miR-146b	AGCCTATGGAATTCAGTTCTCA
probe-miR-147	miR-147	GCAGAAGCATTTCCACACAC
probe-miR-148a	miR-148a	ACAAAGTTCTGTAGTGCACTGA
probe-miR-148b	miR-148b	ACAAAGTTCTGTGATGCACTGA
probe-miR-149	miR-149	GGAGTGAAGACACGGAGCCAGA
probe-miR-150	miR-150	CACTGGTACAAGGGTTGGGAGA
probe-miR-151	miR-151	CCTCAAGGAGCTTCAGTCTAGT

probe-miR-152	miR-152	CCCAAGTTCTGTCATGCACTGA
probe-miR-153	miR-153	TCACTTTTGTGACTATGCAA
probe-miR-154	miR-154	CGAAGGCAACACGGATAACCTA
probe-miR-154*	miR-154*	AATAGGTCAACCGTGTATGATT
probe-miR-155	miR-155	CCCCTATCACGATTAGCATTAA
probe-miR-15a	miR-15a	CACAAACCATTATGTGCTGCTA
probe-miR-15b	miR-15b	TGTAAACCATGATGTGCTGCTA
probe-miR-16	miR-16	CGCCAATATTTACGTGCTGCTA
probe-miR-17-3p	miR-17-3p	ACAAGTGCCTTCACTGCAGT
probe-miR-17-5p	miR-17-5p	ACTACCTGCACTGTAAGCACTTTG
probe-miR-181a	miR-181a	ACTCACCGACAGCGTTGAATGTT
probe-miR-181b	miR-181b	CCCACCGACAGCAATGAATGTT
probe-miR-181c	miR-181c	ACTCACCGACAGGTTGAATGTT
probe-miR-181d	miR-181d	AACCCACCGACAACAATGAATGTT
probe-miR-182	miR-182	TGTGAGTTCTACCATTGCCAAA
probe-miR-182*	miR-182*	TAGTTGGCAAGTCTAGAACCA
probe-miR-183	miR-183	CAGTGAATTCTACCAGTGCCATA
probe-miR-184	miR-184	ACCCTTATCAGTTCTCCGTCCA
probe-miR-185	miR-185	GAACTGCCTTTCTCTCCA
probe-miR-186	miR-186	AAGCCCAAAAGGAGAATTCTTTG
probe-miR-187	miR-187	CGGCTGCAACACAAGACACGA
probe-miR-188	miR-188	ACCCTCCACCATGCAAGGGATG
probe-miR-189	miR-189	ACTGATATCAGCTCAGTAGGCAC
probe-miR-18a	miR-18a	TATCTGCACTAGATGCACCTTA
probe-miR-18a*	miR-18a*	AGAAGGAGCACTTAGGGCAGT
probe-miR-18b	miR-18b	TAACTGCACTAGATGCACCTTA
probe-miR-190	miR-190	ACCTAATATATCAAACATATCA
probe-miR-191	miR-191	AGCTGCTTTTGGGATTCCGTTG
probe-miR-191*	miR-191*	GGGGACGAAATCCAAGCGCAGC
probe-miR-192	miR-192	GGCTGTCAATTCATAGGTCAG
probe-miR-193a	miR-193a	CTGGGACTTTGTAGGCCAGTT
probe-miR-193b	miR-193b	AAAGCGGGACTTTGAGGGCCAGTT
probe-miR-194	miR-194	TCCACATGGAGTTGCTGTTACA
probe-miR-195	miR-195	GCCAATATTTCTGTGCTGCTA
probe-miR-196a	miR-196a	CCAACAACATGAAACTACCTA
probe-miR-196b	miR-196b	CCAACAACAGGAAACTACCTA
probe-miR-197	miR-197	GCTGGGTGGAGAAGGTGGTGAA

probe-miR-198	miR-198	CCTATCTCCCCTCTGGACC
probe-miR-199a	miR-199a	GAACAGGTAGTCTGAACACTGGG
probe-miR-199a*	miR-199a*	AACCAATGTGCAGACTACTGTA
probe-miR-199b	miR-199b	GAACAGATAGTCTAAACACTGGG
probe-miR-19a	miR-19a	TCAGTTTTGCATAGATTTGCACA
probe-miR-19b	miR-19b	TCAGTTTTGCATGGATTTGCACA
probe-miR-200a	miR-200a	ACATCGTTACCAGACAGTGTTA
probe-miR-200a*	miR-200a*	TCCAGCACTGTCCGGTAAGATG
probe-miR-200b	miR-200b	GTCATCATTACCAGGCAGTATTA
probe-miR-200c	miR-200c	CCATCATTACCCGGCAGTATTA
probe-miR-202	miR-202	TTTTCCCATGCCCTATACCTCT
probe-miR-202*	miR-202*	AAAGAAGTATATGCATAGGAAA
probe-miR-203	miR-203	CTAGTGGTCCTAAACATTTCAC
probe-miR-204	miR-204	AGGCATAGGATGACAAAGGGAA
probe-miR-205	miR-205	CAGACTCCGGTGGAATGAAGGA
probe-miR-206	miR-206	CCACACACTTCCTTACATTCCA
probe-miR-208	miR-208	ACAAGCTTTTTGCTCGTCTTAT
probe-miR-20a	miR-20a	CTACCTGCACTATAAGCACTTTA
probe-miR-20b	miR-20b	CTACCTGCACTATGAGCACTTTG
probe-miR-21	miR-21	TCAACATCAGTCTGATAAGCTA
probe-miR-210	miR-210	TCAGCCGCTGTCACACGCACAG
probe-miR-211	miR-211	AGGCGAAGGATGACAAAGGGAA
probe-miR-212	miR-212	GGCCGTGACTGGAGACTGTTA
probe-miR-213	miR-213	GGTACAATCAACGGTCGATGGT
probe-miR-214	miR-214	CTGCCTGTCTGTGCCTGCTGT
probe-miR-215	miR-215	GTCTGTCAATTCATAGGTCAT
probe-miR-216	miR-216	CACAGTTGCCAGCTGAGATTA
probe-miR-217	miR-217	ATCCAATCAGTTCCTGATGCAGTA
probe-miR-218	miR-218	ACATGGTTAGATCAAGCACAA
probe-miR-219	miR-219	AGAATTGCGTTTGGACAATCA
probe-miR-22	miR-22	ACAGTTCTTCAACTGGCAGCTT
probe-miR-220	miR-220	AAAGTGTCAGATACGGTGTGG
probe-miR-221	miR-221	GAAACCCAGCAGACAATGTAGCT
probe-miR-222	miR-222	GAGACCCAGTAGCCAGATGTAGCT
probe-miR-223	miR-223	GGGGTATTTGACAAACTGACA
probe-miR-224	miR-224	TAAACGGAACCACTAGTGACTTG
probe-miR-23a	miR-23a	GGAAATCCCTGGCAATGTGAT

probe-miR-23b	miR-23b	GGTAATCCCTGGCAATGTGAT
probe-miR-24	miR-24	CTGTTCCTGCTGAACTGAGCCA
probe-miR-25	miR-25	TCAGACCGAGACAAGTGCAATG
probe-miR-26a	miR-26a	GCCTATCCTGGATTACTTGAA
probe-miR-26b	miR-26b	AACCTATCCTGAATTACTTGAA
probe-miR-27a	miR-27a	GCGGAACTTAGCCACTGTGAA
probe-miR-27b	miR-27b	GCAGAACTTAGCCACTGTGAA
probe-miR-28	miR-28	CTCAATAGACTGTGAGCTCCTT
probe-miR-296	miR-296	ACAGGATTGAGGGGGGGCCCT
probe-miR-299-3p	miR-299-3p	AAGCGGTTTACCATCCCACATA
probe-miR-299-5p	miR-299-5p	ATGTATGTGGGACGGTAAACCA
probe-miR-29a	miR-29a	AACCGATTTCAGATGGTGCTA
probe-miR-29b	miR-29b	AACACTGATTTCAAATGGTGCTA
probe-miR-29c	miR-29c	ACCGATTTCAAATGGTGCTA
probe-miR-301	miR-301	GCTTTGACAATACTATTGCACTG
probe-miR-302a	miR-302a	TCACCAAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302a*	miR-302a*	AAAGCAAGTACATCCACGTTTA
probe-miR-302b	miR-302b	CTACTAAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302b*	miR-302b*	AGAAAGCACTTCCATGTTAAAGT
probe-miR-302c	miR-302c	CCACTGAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302c*	miR-302c*	CAGCAGGTACCCCCATGTTAAA
probe-miR-302d	miR-302d	ACACTCAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-30a-3p	miR-30a-3p	GCTGCAAACATCCGACTGAAAG
probe-miR-30a-5p	miR-30a-5p	CTTCCAGTCGAGGATGTTTACA
probe-miR-30b	miR-30b	AGCTGAGTGTAGGATGTTTACA
probe-miR-30c	miR-30c	GCTGAGAGTGTAGGATGTTTACA
probe-miR-30d	miR-30d	CTTCCAGTCGGGGATGTTTACA
probe-miR-30e-3p	miR-30e-3p	GCTGTAAACATCCGACTGAAAG
probe-miR-30e-5p	miR-30e-5p	TCCAGTCAAGGATGTTTACA
probe-miR-31	miR-31	CAGCTATGCCAGCATCTTGCC
probe-miR-32	miR-32	GCAACTTAGTAATGTGCAATA
probe-miR-320	miR-320	TTCGCCCTCTCAACCCAGCTTTT
probe-miR-323	miR-323	AGAGGTCGACCGTGTAATGTGC
probe-miR-324-3p	miR-324-3p	CCAGCAGCACCTGGGGCAGTGG
probe-miR-324-5p	miR-324-5p	ACACCAATGCCCTAGGGGATGCG
probe-miR-325	miR-325	ACACTTACTGGACACCTACTAGG
probe-miR-326	miR-326	CTGGAGGAAGGGCCCAGAGG

probe-miR-328	miR-328	ACGGAAGGGCAGAGAGGGCCAG
probe-miR-329	miR-329	AAAGAGGTTAACCAGGTGTGTT
probe-miR-33	miR-33	CAATGCAACTACAATGCAC
probe-miR-330	miR-330	TCTCTGCAGGCCGTGTGCTTTGC
probe-miR-331	miR-331	TTCTAGGATAGGCCCAGGGGC
probe-miR-335	miR-335	ACATTTTTCGTTATTGCTCTTGA
probe-miR-337	miR-337	AAAGGCATCATATAGGAGCTGGA
probe-miR-338	miR-338	TCAACAAAATCACTGATGCTGGA
probe-miR-339	miR-339	TGAGCTCCTGGAGGACAGGGA
probe-miR-33b	miR-33b	TGCAATGCAACAGCAATGCAC
probe-miR-340	miR-340	GGCTATAAAGTAACTGAGACGGA
probe-miR-342	miR-342	GACGGGTGCGATTTCTGTGTGAGA
probe-miR-345	miR-345	GCCCTGGACTAGGAGTCAGCA
probe-miR-346	miR-346	AGAGGCAGGCATGCGGGCAGACA
probe-miR-34a	miR-34a	AACAACCAGCTAAGACACTGCCA
probe-miR-34b	miR-34b	CAATCAGCTAATGACACTGCCTA
probe-miR-34c	miR-34c	GCAATCAGCTAACTACACTGCCT
probe-miR-361	miR-361	GTACCCCTGGAGATTCTGATAA
probe-miR-362	miR-362	CTCACACCTAGGTTCCAAGGATT
probe-miR-363	miR-363	TTACAGATGGATACCGTGCAAT
probe-miR-363*	miR-363*	AAATTGCATCGTGATCCACCCG
probe-miR-365	miR-365	ATAAGGATTTTTAGGGGCATTA
probe-miR-367	miR-367	TCACCATTGCTAAAGTGCAATT
probe-miR-368	miR-368	AAACGTGGAATTTCCTCTATGT
probe-miR-369-3p	miR-369-3p	AAAGATCAACCATGTATTATT
probe-miR-369-5p	miR-369-5p	GCGAATATAACACGGTCGATCT
probe-miR-370	miR-370	CCAGGTTCCACCCCAGCAGGC
probe-miR-371	miR-371	ACACTCAAAAGATGGCGGCAC
probe-miR-372	miR-372	ACGCTCAAATGTCGCAGCACTTT
probe-miR-373	miR-373	ACACCCCAAAATCGAAGCACTTC
probe-miR-373*	miR-373*	GGAAAGCGCCCCCATTTTGAGT
probe-miR-374	miR-374	CACTTATCAGGTTGTATTATAA
probe-miR-375	miR-375	TCACGCGAGCCGAACGAACAAA
probe-miR-376a	miR-376a	ACGTGGATTTTCCTCTATGAT
probe-miR-376a*	miR-376a*	CTCATAGAAGGAGAATCTACC
probe-miR-376b	miR-376b	AACATGGATTTTCCTCTATGAT
probe-miR-377	miR-377	ACAAAAGTTGCCTTTGTGTGAT

probe-miR-378	miR-378	ACACAGGACCTGGAGTCAGGAG
probe-miR-379	miR-379	TACGTTCCATAGTCTACCA
probe-miR-380-3p	miR-380-3p	AAGATGTGGACCATATTACATA
probe-miR-380-5p	miR-380-5p	GCGCATGTTCTATGGTCAACCA
probe-miR-381	miR-381	ACAGAGAGCTTGCCCTTGTATA
probe-miR-382	miR-382	CGAATCCACCACGAACAACTTC
probe-miR-383	miR-383	AGCCACAATCACCTTCTGATCT
probe-miR-384	miR-384	TATGAACAATTTCTAGGAAT
probe-miR-409-3p	miR-409-3p	AGGGGTTCACCGAGCAACATTCG
probe-miR-409-5p	miR-409-5p	TGCAAAGTTGCTCGGGTAACCT
probe-miR-410	miR-410	AACAGGCCATCTGTGTTATATT
probe-miR-411	miR-411	CGTACGCTATACGGTCTACTA
probe-miR-412	miR-412	ACGGCTAGTGGACCAGGTGAAGT
probe-miR-421	miR-421	GCGCCCAATTAATGTCTGTTGAT
probe-miR-422a	miR-422a	GGCCTTCTGACCCTAAGTCCAG
probe-miR-422b	miR-422b	GGCCTTCTGACTCCAAGTCCAG
probe-miR-423	miR-423	CTGAGGGGCCTCAGACCGAGCT
probe-miR-424	miR-424	TTCAAAACATGAATTGCTGCTG
probe-miR-425	miR-425	GGCGGACACGACATTCCCGAT
probe-miR-425-5p	miR-425-5p	TCAACGGGAGTGATCGTGTCATT
probe-miR-429	miR-429	ACGGTTTTACCAGACAGTATTA
probe-miR-431	miR-431	TGCATGACGGCCTGCAAGACA
probe-miR-432	miR-432	CCACCCAATGACCTACTCCAAGA
probe-miR-432*	miR-432*	AGACATGGAGGAGCCATCCAG
probe-miR-433	miR-433	ACACCGAGGAGCCCATCATGAT
probe-miR-448	miR-448	ATGGGACATCCTACATATGCAA
probe-miR-449	miR-449	ACCAGCTAACAATACACTGCCA
probe-miR-450	miR-450	TATTAGGAACACATCGCAAAAA
probe-miR-451	miR-451	AAACTCAGTAATGGTAACGGTTT
probe-miR-452	miR-452	GTCTCAGTTTCCTCTGCAAACA
probe-miR-452*	miR-452*	CTTCTTTGCAGATGAGACTGA
probe-miR-453	miR-453	CGAACTCACCACGGACAACCTC
probe-miR-455	miR-455	CGATGTAGTCCAAAGGCACATA
probe-miR-483	miR-483	AGAAGACGGGAGGAGAGGAGTGA
probe-miR-484	miR-484	ATCGGGAGGGGACTGAGCCTGA
probe-miR-485-3p	miR-485-3p	AGAGGAGAGCCGTGTATGAC
probe-miR-485-5p	miR-485-5p	GAATTCATCACGGCCAGCCTCT

probe-miR-486	miR-486	CTCGGGGCAGCTCAGTACAGGA
probe-miR-487a	miR-487a	AACTGGATGTCCCTGTATGATT
probe-miR-487b	miR-487b	AAGTGGATGACCCTGTACGATT
probe-miR-488	miR-488	TTGAGAGTGCCATTATCTGGG
probe-miR-489	miR-489	GCTGCCGTATATGTGATGTCACT
probe-miR-490	miR-490	CAGCATGGAGTCCTCCAGGTTG
probe-miR-491	miR-491	TCCTCATGGAAGGGTTCCCCACT
probe-miR-492	miR-492	AAGAATCTTGTCCCGCAGGTCCT
probe-miR-493	miR-493	AATGAAAGCCTACCATGTACAA
probe-miR-493-3p	miR-493-3p	CTGGCACACAGTAGACCTTCA
probe-miR-494	miR-494	AAGAGGTTTCCCGTGTATGTTTCA
probe-miR-495	miR-495	AAAGAAGTGCACCATGTTTGTTT
probe-miR-496	miR-496	GAGATTGGCCATGTAAT
probe-miR-497	miR-497	ACAAACCACAGTGTGCTGCTG
probe-miR-498	miR-498	GAAAAACGCCCCCTGGCTTGAAA
probe-miR-499	miR-499	TTAAACATCACTGCAAGTCTTAA
probe-miR-500	miR-500	CAGAATCCTTGCCCAGGTGCAT
probe-miR-501	miR-501	TCTCACCCAGGGACAAAGGATT
probe-miR-502	miR-502	TAGCACCCAGATAGCAAGGAT
probe-miR-503	miR-503	CTGCAGAACTGTTCCCGCTGCTA
probe-miR-504	miR-504	ATAGAGTGCAGACCAGGGTCT
probe-miR-505	miR-505	GAGGAAACCAGCAAGTGTTGAC
probe-miR-506	miR-506	TCTACTCAGAAGGGTGCCTTA
probe-miR-507	miR-507	TTCACTCCAAAAGGTGCAAAA
probe-miR-508	miR-508	TCTACTCCAAAAGGCTACAATCA
probe-miR-509	miR-509	TCTACCCACAGACGTACCAATCA
probe-miR-510	miR-510	TGTGATTGCCACTCTCCTGAGTA
probe-miR-511	miR-511	TGACTGCAGAGCAAAAGACAC
probe-miR-512-3p	miR-512-3p	GACCTCAGCTATGACAGCACTT
probe-miR-512-5p	miR-512-5p	GAAAGTGCCCTCAAGGCTGAGTG
probe-miR-513	miR-513	ATAAATGACACCTCCCTGTGAA
probe-miR-514	miR-514	CTACTCACAGAAGTGTCAAT
probe-miR-515-3p	miR-515-3p	ACGCTCCAAAAGAAGGCACTC
probe-miR-515-5p	miR-515-5p	CAGAAAGTGCTTTCTTTTGGAGAA
probe-miR-516-3p	miR-516-3p	ACCCTCTGAAAGGAAGCA
probe-miR-516-5p	miR-516-5p	AAAGTGCTTCTTACCTCCAGAT
probe-miR-517*	miR-517*	AGACAGTGCTTCCATCTAGAGG

probe-miR-517a	miR-517a	AACACTCTAAAGGGATGCACGAT
probe-miR-517b	miR-517b	AACACTCTAAAGGGATGCACGA
probe-miR-517c	miR-517c	ACACTCTAAAAGGATGCACGAT
probe-miR-518a	miR-518a	TCCAGCAAAGGGAAGCGCTTT
probe-miR-518a-2*	miR-518a-2*	AAAGGGCTTCCCTTTGCAGA
probe-miR-518b	miR-518b	ACCTCTAAAGGGGAGCGCTTTG
probe-miR-518c	miR-518c	CACTCTAAAGAGAAGCGCTTTG
probe-miR-518c*	miR-518c*	CAGAAAGTGCTTCCCTCCAGAGA
probe-miR-518d	miR-518d	GCTCCAAAGGGAAGCGCTTTG
probe-miR-518e	miR-518e	ACACTCTGAAGGGAAGCGCTTT
probe-miR-518f	miR-518f	TCCTCTAAAGAGAAGCGCTTT
probe-miR-518f*	miR-518f*	AGAGAAAGTGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-519a	miR-519a	GTAACACTCTAAAAGGATGCACTTT
probe-miR-519b	miR-519b	AAACCTCTAAAAGGATGCACTTT
probe-miR-519c	miR-519c	ATCCTCTAAAAAGATGCACTTT
probe-miR-519d	miR-519d	ACACTCTAAAGGGAGGCACTTTG
probe-miR-519e	miR-519e	ACACTCTAAAAGGAGGCACTTT
probe-miR-519e*	miR-519e*	GAAAGTGCTCCCTTTTGGAGAA
probe-miR-520a	miR-520a	ACAGTCCAAAGGGAAGCACTTT
probe-miR-520a*	miR-520a*	AGAAAGTACTTCCCTCTGGAG
probe-miR-520b	miR-520b	CCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520c	miR-520c	AACCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520d	miR-520d	AACCCACCAAAGAGAAGCACTTT
probe-miR-520d*	miR-520d*	CAGAAAGGGCTTCCCTTTGTAGA
probe-miR-520e	miR-520e	CCCTCAAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520f	miR-520f	AACCCTCTAAAAGGAAGCACTT
probe-miR-520g	miR-520g	ACACTCTAAAGGGAAGCACTTTGT
probe-miR-520h	miR-520h	ACTCTAAAGGGAAGCACTTTGT
probe-miR-521	miR-521	ACACTCTAAAGGGAAGTGCGTT
probe-miR-522	miR-522	AACACTCTAAAGGGAACCATTTT
probe-miR-523	miR-523	CCCTCTATAGGGAAGCGCGTT
probe-miR-524	miR-524	ACTCCAAAGGGAAGCGCCTTC
probe-miR-524*	miR-524*	GAGAAAGTGCTTCCCTTTGTAG
probe-miR-525	miR-525	AGAAAGTGCATCCCTCTGGAG
probe-miR-525*	miR-525*	GCTCTAAAGGGAAGCGCCTTC
probe-miR-526a	miR-526a	AGAAAGTGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-526b	miR-526b	AACAGAAAGTGCTTCCCTCAAGAG

probe-miR-526b*	miR-526b*	GCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-526c	miR-526c	AACAGAAAGCGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-527	miR-527	AGAAAGGGCTTCCCTTTGCAG
probe-miR-532	miR-532	ACGGTCCTACACTCAAGGCATG
probe-miR-542-3p	miR-542-3p	TTTCAGTTATCAATCTGTCACA
probe-miR-542-5p	miR-542-5p	CTCGTGACATGATGATCCCCGA
probe-miR-544	miR-544	ACTTGCTAAAAATGCAGAAT
probe-miR-545	miR-545	CACACAATAAATGTTTGCTGAT
probe-miR-548a	miR-548a	GCAAAAGTAATTGCCAGTTTTG
probe-miR-548b	miR-548b	ACAAAAGCAACTGAGGTTCTTG
probe-miR-548c	miR-548c	GCAAAAGTAATTGAGATTTTTG
probe-miR-548d	miR-548d	GCAAAAGAAACTGTGGTTTTTG
probe-miR-549	miR-549	AGAGCTCATCCATAGTTGTCA
probe-miR-550	miR-550	ATGTGCCTGAGGGAGTAAGACA
probe-miR-551a	miR-551a	TGGAAACCAAGAGTGGGTCGC
probe-miR-552	miR-552	TTGTCTAACCAGTCACCTGTT
probe-miR-553	miR-553	AAAACAAAATCTCACCGTTTT
probe-miR-554	miR-554	ACTGGCTGAGTCAGGACTAGC
probe-miR-555	miR-555	ATCAGAGGTTCAGCTTACCCT
probe-miR-556	miR-556	CATATTACAATGAGCTCATC
probe-miR-557	miR-557	AGACAAGGCCCACCCGTGCAAAC
probe-miR-558	miR-558	ATTTTGGTACAGCAGCTCA
probe-miR-559	miR-559	TTTTGGTGCATATTTACTTTA
probe-miR-560	miR-560	GGCGGCCGGCCGGCGCACGC
probe-miR-561	miR-561	ACTTCAAGGATCTTAAACTTTG
probe-miR-562	miR-562	GCAAATGGTACAGCTACTTT
probe-miR-563	miR-563	GGGAAACGTATGTCAACCT
probe-miR-564	miR-564	GCCTGCTGACACCGTGCCT
probe-miR-565	miR-565	AAACAGACATCGCGAGCCAGCC
probe-miR-566	miR-566	GTTGGGATCACAGGCGCCC
probe-miR-567	miR-567	GTTCTGTCCTGGAAGAACATACT
probe-miR-568	miR-568	GTGTGTATACATTTATACAT
probe-miR-569	miR-569	ACTTTCCAGGATTCATTAACT
probe-miR-570	miR-570	TGCAAAGGTAATTGCTGTTTTC
probe-miR-571	miR-571	CTCACTCAGATGGCCAACTCA
probe-miR-572	miR-572	TGGGCCACCGCCGAGCGGAC
probe-miR-573	miR-573	CTGATCAGTTACACATCACTTCAG

probe-miR-574	miR-574	GTGGGTGTGTGCATGAGCGTG
probe-miR-575	miR-575	GCTCCTGTCCAACTGGCTC
probe-miR-576	miR-576	CAAAGACGTGGAGAAATTAGAAT
probe-miR-577	miR-577	CAGGTACCAATATTTTATCTA
probe-miR-578	miR-578	ACAATCCTAGAGCACAAGAAG
probe-miR-579	miR-579	ATCGCGGTTTATACCAAATGAAT
probe-miR-580	miR-580	CCTAATGATTCATCATTCTCAA
probe-miR-581	miR-581	ACTGATCTAGAGAACACAAGA
probe-miR-582	miR-582	AGTAACTGGTTGAACAACTGTAA
probe-miR-583	miR-583	GTAATGGGACCTTCCTCTTTG
probe-miR-584	miR-584	CTCAGTCCCAGGCAAACCATAA
probe-miR-585	miR-585	TAGCATACAGATACGCCCA
probe-miR-586	miR-586	GGACCTAAAAATACAATGCATA
probe-miR-587	miR-587	GTGACTCATCACCTATGGAAA
probe-miR-588	miR-588	GTTCTAACCCATTGTGGCCAA
probe-miR-589	miR-589	TCTGGGAACCGGCATTTGTTCTGA
probe-miR-590	miR-590	CTGCACTTTTATGAATAAGCTC
probe-miR-591	miR-591	ACAATGAGAACCCATGGTCT
probe-miR-592	miR-592	ACATCATCGCATATTGACACAA
probe-miR-593	miR-593	GCTGAGCAATGCCTGGCTGGTGCCT
probe-miR-594	miR-594	AAAGTCACAGGCCACCCCAGATGGG
probe-miR-595	miR-595	AGACACACCACGGCACACTTC
probe-miR-596	miR-596	CCCGAGGAGCCGGGCAGGCTT
probe-miR-597	miR-597	ACAGTGGTCATCGAGTGACACA
probe-miR-598	miR-598	TGACGATGACAACGATGACGTA
probe-miR-599	miR-599	GTTTGATAAACTGACACAAC
probe-miR-600	miR-600	GAGCAAGGCTCTTGTCTGTAAGT
probe-miR-601	miR-601	CTCCTCCAACAATCCTAGACCA
probe-miR-602	miR-602	GGGCCGCAGCTGTCGCCCGTGTC
probe-miR-603	miR-603	GCAAAAGTAATTGCAGTGTGTG
probe-miR-604	miR-604	GTCCTGAATTCCGCAGCCT
probe-miR-605	miR-605	AGGAGAAGGCACCATGGGATTTA
probe-miR-606	miR-606	ATCTTTGATTTTCAGTAGTTT
probe-miR-607	miR-607	GTTATAGATCTGGATTTGAAC
probe-miR-608	miR-608	ACGGAGCTGTCCCAACACCACCCCT
probe-miR-609	miR-609	AGAGATGAGAGAAACACCCT
probe-miR-610	miR-610	TCCCAGCACACATTTAGCTCA

probe-miR-611	miR-611	GTCAGACCCCGAGGGGTCCTCGC
probe-miR-612	miR-612	AAGGAGCTCAGAAGCCCTGCCCAGC
probe-miR-613	miR-613	GGCAAAGAAGGAACATTCCT
probe-miR-614	miR-614	CCACCTGGCAAGAACAGGCGTTC
probe-miR-615	miR-615	AGAGGGAGACCCAGGCTCGGA
probe-miR-616	miR-616	AAGTCACTGAAGGGTTTTGAGT
probe-miR-617	miR-617	GCCACCTTCAAATGGGAAGTCT
probe-miR-618	miR-618	ACTCAGAAGGACAAGTAGAGTTT
probe-miR-619	miR-619	ACTGGGCACAAACATGTCCAGGTC
probe-miR-620	miR-620	ATTTCTATATCTATCTCCAT
probe-miR-621	miR-621	AGGTAAGCGCTGTTGCTAGCC
probe-miR-622	miR-622	GCTCCAACCTCAGCAGACTGT
probe-miR-623	miR-623	ACCCAACAGCCCCTGCAAGGGAT
probe-miR-624	miR-624	TGAACACAAGGTACTGGTACTA
probe-miR-625	miR-625	AGGACTATAGAACTTTCCCCCT
probe-miR-626	miR-626	AAGACATTTTCAGACAGCT
probe-miR-627	miR-627	TCCTCTTTTCTTAGAGACTCAC
probe-miR-628	miR-628	CGACTGCCACTCTTACTAGA
probe-miR-629	miR-629	GCTGGGCTTACGTTGGGAGAAC
probe-miR-630	miR-630	ACCTTCCCTGGTACAGAATACT
probe-miR-631	miR-631	GCTGAGGTCTGGGCCAGGTCT
probe-miR-632	miR-632	TCCCACAGGAAGCAGACAC
probe-miR-633	miR-633	TTTATTGTGGTAGATACTATTAG
probe-miR-634	miR-634	GTCCAAAGTTGGGGTGCTGGTT
probe-miR-635	miR-635	GGACATTGTTTCAGTGCCCAAGT
probe-miR-636	miR-636	CTGCGGGCGGGACGAGCAAGCACA
probe-miR-637	miR-637	ACGCAGAGCCCGAAAGCCCCCAGT
probe-miR-638	miR-638	AGGCCGCCACCCGCCCGCGATCCCT
probe-miR-639	miR-639	ACAGCGCTCGCAACCGCAGCGAT
probe-miR-640	miR-640	AGAGGCAGGTTCCTGGATCAT
probe-miR-641	miR-641	GAGGTGACTCTATCCTATGTCTTT
probe-miR-642	miR-642	CAAGACACATTTGGAGAGGGAC
probe-miR-643	miR-643	CTACCTGAGCTAGCATACAAGT
probe-miR-644	miR-644	GCTCTAAGAAAGCCACACT
probe-miR-645	miR-645	TCAGCAGTACCAGCCTAGA
probe-miR-646	miR-646	GCCTCAGAGGCAGCTGCTT
probe-miR-647	miR-647	GAAGGAAGTGAGTGCAGCCAC

probe-miR-648	miR-648	ACCAGTGCCCTGCACACTT
probe-miR-649	miR-649	GACTCTTGAACAACACAGGTTT
probe-miR-650	miR-650	GTCCTGAGAGCGCTGCCTCCT
probe-miR-651	miR-651	CAAAAGTCAAGCTTATCCTAAA
probe-miR-652	miR-652	TGCACAACCCTAGTGGCGCCATT
probe-miR-653	miR-653	GTTCAGTAGAGATTGTTTCAA
probe-miR-654	miR-654	GCACATGTTCTGCGGCCCACCA
probe-miR-655	miR-655	AAAGAGGTTAACCATGTATTAT
probe-miR-656	miR-656	AGAGGTTGACTGTATAATATT
probe-miR-657	miR-657	CCTAGAGAGGGTGAGAACCTGCC
probe-miR-658	miR-658	ACCAACGGACCTACTTCCCTCCGCC
probe-miR-659	miR-659	TGGGGACCCTCCCTGAACCAAG
probe-miR-660	miR-660	CAACTCCGATATGCAATGGGTA
probe-miR-661	miR-661	ACGCGCAGGCCAGAGACCCAGGCA
probe-miR-662	miR-662	CTGCTGGGCCACAACGTGGGA
probe-miR-663	miR-663	GCGGTCCCGCGGCGCCCCGCCT
probe-miR-7	miR-7	CAACAAAATCACTAGTCTTCCA
probe-miR-9	miR-9	TCATACAGCTAGATAACCAAAGA
probe-miR-9*	miR-9*	ACTTTCGGTTATCTAGCTTTA
probe-miR-92	miR-92	CAGGCCGGGACAAGTGCAATA
probe-miR-93	miR-93	CTACCTGCACGAACAGCACTTT
probe-miR-95	miR-95	TGCTCAATAAATACCCGTTGAA
probe-miR-96	miR-96	GCAAAAATGTGCTAGTGCCAAA
probe-miR-98	miR-98	AACAATACAACTTACTACCTCA
probe-miR-99a	miR-99a	CACAAGATCGGATCTACGGGTT
probe-miR-99b	miR-99b	CGCAAGGTCGGTTCTACGGGTG

具体而言，在上述组合、方法、试剂盒或生物芯片中，所述评价受试者的生理和/或病理状态为测定受试者给予待测物后的生理和/或病理状态，具体用于筛选待测物的预防和/或治疗疾病的活性；所述评价受试者的生理和/或病理状态为诊断和/或鉴别诊断受试者的疾病；所述评价受试者的生理和/或病理状态为评价对受试者的疾病进行治疗的有效性；所述评价受试者的生理和/或病理状态为对受试者发生疾病进行预测，所述发生疾病具体为疾病并发症的发生和/或恶性疾病的复发；上述组合、方法、试剂盒或生物芯片还可用于检测受试者服用违禁药品的情况。

上述疾病包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性流感、病毒

性肝炎、艾滋病、SARS 的病毒性疾病，例如结核、细菌性肺炎的细菌性疾病，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病。

上述血清/血浆来源于受试者活体、组织、器官和/或尸体。

本发明需要解决的问题包括：（1）分析鉴定人及小鼠，大鼠等各种动物中血清/血浆微小核糖核酸分子及其稳定性；（2）研究各种临床疾病（包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，如病毒性疾病：病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 等，细菌性疾病：结核、细菌性肺炎等，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，例如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌代谢系统疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病）的发病过程中血清/血浆微小核糖核酸的特异性变化；（3）通过血清/血浆微小核糖核酸的生物芯片和测序技术测定不同疾病血清/血浆微小核糖核酸的变化；（4）将筛选到的在疾病及正常生理状态下差异表达程度大的一类血清/血浆微小核糖核酸分子用于血清/血浆微小核糖核酸检测技术的研制，来制备应用于疾病诊断等领域的生物芯片和诊断试剂盒。

具体而言，本发明通过 RT-PCR、Real-time PCR、Northern blotting、RNase protection assay、Solexa sequencing technology 和生物芯片等方法分析并鉴定人及小鼠、大鼠等各种动物血清/血浆中微小核糖核酸分子的存在。通过比较血清/血浆中脱氧核糖核酸酶和核糖核酸酶作用后微小核糖核酸的变化来研究血清/血浆微小核糖核酸的稳定性。通过将血清/血浆微小核糖核酸的 PCR 产物进行测序和比对，进一步验证血清/血浆微小核糖核酸分子的存在和序列的正确性。

具体的血清/血浆微小核糖核酸的制备及分析如下：

RT-PCR 方法。收集血清/血浆样本；将血清/血浆进行逆转录反应制备 cDNA 样品或使用 Trizol 试剂提取血清/血浆总 RNA 再进行逆转录反应制备 cDNA 样品；通过成熟体微小核糖核酸设计引物进行 PCR 反应；进行 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳；EB 染色后在紫外灯下观察结果并拍照。

Real-time PCR 方法。收集血清/血浆样本；将血清/血浆进行逆转录反应制备 cDNA 样品或使用 Trizol 试剂提取血清/血浆总 RNA 再进行逆转录

反应制备 cDNA 样品；通过成熟体微小核糖核酸设计 PCR 的引物并加入荧光探针 EVA GREEN 进行 PCR 反应；分析处理数据并比较结果。

Northern blotting 方法。收集血清/血浆样本；通过 Trizol 试剂提取血清/血浆总 RNA；进行变性 PAGE 电泳和膜转移实验；制备同位素标记微小核糖核酸探针；进行膜杂交反应；同位素信号检测如磷屏扫描检测结果。

RNase protection assay。首先进行反义 RNA 探针的合成，同位素标记与纯化；收集血清/血浆样本并提取 RNA；将提取后的 RNA 溶解在杂交缓冲液中并加入反义 RNA 探针进行杂交反应；加入 RNase 消化液进行反应；进行电泳与放射自显影；分析结果。

Solexa sequencing technology。收集血清/血浆样本；通过 Trizol 试剂提取血清/血浆总 RNA；进行 PAGE 电泳回收 17-27nt RNA 分子；将 adaptor prime 酶联在小 RNA 分子的 3'与 5'端；进行 RT-PCR 反应后并进行测序；数据分析与处理。

生物芯片方法。将全部五百多个成熟体微小核糖核酸库点阵并制备生物芯片；收集血清/血浆样本；提取血清/血浆总 RNA；通过柱分离来分离微小核糖核酸；利用 T4 RNA 连接酶进行微小核糖核酸荧光标记；与生物芯片进行杂交反应；数据检测与分析。

通过上述的 RT-PCR，Real-time PCR, Northern blotting, RNase protection assay, Solexa sequencing technology 和生物芯片等技术分析在不同疾病发生中血清/血浆微小核糖核酸的变化趋势及变化量，以及它们与不同疾病的相关性。其中，首先检测分析 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、

miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、

miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b 在各种临床疾病（包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，如病毒性疾病：病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 等，细菌性疾病：结核、细菌性肺炎等，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，例如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病）中的变化，制备血清/血浆微小核糖核酸生物芯片测定不同疾病中血清/血浆微小核糖核酸的变化，同时对不同疾病血清/血浆中微小核糖核酸进行 Solexa 测序分析。

疾病相关的血清/血浆微小核糖核酸检测技术的研制。具体地说，将疾病相关的特异性变化的微小核糖核酸筛选出来，将它们的引物收集到 PCR 试剂盒（RT-PCR 或 Real-time PCR）中制备疾病诊断试剂盒，或将其反向互补序列作为探针点在芯片，就制成了专门针对某种疾病的血清/血浆微小核糖核酸检测生物芯片。

目前对疾病进行临床诊断的传统生物化学及分子生物学技术还比较繁琐和粗糙。近年来发展起来的有可能用于疾病诊断的新型技术有基因芯片和蛋白质(抗体)芯片技术等。基因芯片所测量的 mRNA 水平变化并不能完全反映真正的蛋白质水平的改变。因为蛋白质的生物活性与转录后修饰如糖基化，磷酸化等密切相关。并且，对于许多疾病检测而言，基因芯片技术无法检测体液和血液中标志物分子。蛋白质(抗体)芯片技术和蛋白质组学技术也有其局限性。人体内特别是血清/血浆中含有数以万计的蛋白和多肽片断，它们浓度分布广，明确报道的蛋白很少，定量化的就更少了。在这数量庞大的蛋白质组中找寻与特定疾病有密切关联的蛋白质，并理解其在组织病变中的作用仍然是一项极其艰巨的工作，而且，缺乏完善的抗体资源将会是制约抗体芯片技术发展的一个瓶颈问题。血清/血浆微小核糖核酸检测技术，基于血清/血浆微小核糖核酸的生物芯片和诊断试剂盒巧妙地将血清/血浆微小核糖核酸的独特性质和常规分子生物学检测技术结合为一体，它们可以快速地高通量地分析各种病人血清/血浆中微小核糖核酸的组成，临床适用性极强。由于器官组织的生理状态变化会引起血清/血浆微小核糖核酸组成的改变，因此血清/血浆微小核糖核酸可以作为“疾病指纹”，实现疾病的早期诊断。

血清/血浆微小核糖核酸检测技术的优越性:

（1）血清/血浆微小核糖核酸作为新型的疾病标志物，具有检出谱系广、灵敏度高、检测成本低、取材方便、样本易存放（血清/血浆-20℃存放即可）等优点，该方法可广泛用于疾病普查等相关工作，成为早期诊断疾病的有效手段。

（2）血清/血浆微小核糖核酸作为新的疾病标记物将改进单一的标记物所难以克服的个体差异所带来的低特异性和低灵敏度，显著提高疾病的临床检出率和实现疾病的早期诊疗。

（3）血清/血浆微小核糖核酸检测技术的优势在于其检测的是一系列疾病相关标记物，因而能够克服病人个体之间的差异(即年龄、性别、种族、饮食和环境等)，而这正是单一疾病标记物所无法逾越的一个主要问题。

总之，使用血清/血浆微小核糖核酸检测技术可以早期确诊组织病变，这种新的血清/血浆疾病标记物不仅为人们在分子水平上全面了解组织病变的机理提供了物质基础，也加速了临床疾病诊断学和治疗学的进步。当然，早期检测疾病的绝大多数分子诊断技术还正处于初步的实验阶段，其有效性有待进一步的验证和提高。况且，每一种疾病都有自己的特征，需

要自己独特的检测方法，不可能通过一种或少数种类的检测方法检测出所有的疾病。但是，基于血清/血浆微小核糖核酸的优越性，相信不久的将来，对重症疾病如癌症的血清/血浆微小核糖核酸诊断技术将会成为常规体检的一部分，而且微小核糖核酸相关的基因治疗也会广泛地应用，征服这些疾病不再是梦想。

附图的简要说明

以下，结合附图来详细说明本发明的实施例，其中：

图 1 显示正常人血清中直接检测到的部分微小核糖核酸的 RT-PCR 结果。

图 2 显示提取正常人血清中 RNA 并检测其中微小核糖核酸的 RT-PCR 结果。

图 1 和图 2 中 U6 是分子量为 100bp 的 snRNA，作为微小核糖核酸实验的内参照分子，其余的 12 个代号分别代表血细胞特异性的微小核糖核酸 miR-181a（181a）、miR-181b（181b）、miR-223（223）、miR-142-3p（142-3p）、miR-142-5p（142-5p）、miR-150（150），来自心肌及骨骼肌的微小核糖核酸 miR-1（1）、miR-133a（133a）、miR-206（206），来自脑组织的微小核糖核酸 miR-9（9）、miR-124a（124a），以及来自肝脏的微小核糖核酸 miR-122a（122a）。

图 3 分别显示小鼠、大鼠、胎牛、小牛和马血清中直接检测到的部分微小核糖核酸 RT-PCR 结果。

图 4 显示患有所示疾病的病人血清中部分微小核糖核酸相对于正常人血清中微小核糖核酸的变化量。

图 5 显示大分子核糖核酸和微小核糖核酸在血细胞与血清中的比率。

图 6 显示大分子核糖核酸及微小核糖核酸的酶切效果。

实施发明的最佳方式

实施例 1　血清/血浆中微小核糖核酸的 RT-PCR 实验

使用 RT-PCR 技术发现并证明人和动物血清/血浆中稳定存在各种微小核糖核酸，而且其表达量相当丰富。具体步骤为：

（1）收集小鼠、大鼠、正常人及某些病人的血清/血浆；

（2）制备 cDNA 样品。该操作有两种方案，一种方案为将 10μl 血清/血浆直接进行逆转录反应，另一种为使用 Trizol 试剂(Invitrogen 公司)先提

取血清/血浆总 RNA（10ml 血清/血浆通常能富集约 10μg 左右的 RNA），然后通过 RNA 逆转录反应得到 cDNA。逆转录的反应体系包括 4μl 5×AMV buffer、2μl 10mM each dNTP mixture（Takara 公司）、0.5μl RNase Inhibitor（Takara 公司）、2μl AMV（Takara 公司）以及 1.5μl 基因特异性反向引物混和物。反应步骤为 16℃孵育 15 分钟，42℃反应 1 小时，85℃孵育 5 分钟；

（3）PCR 及电泳观察。将 cDNA 按 1/50 稀释，取 1μl 稀释后的 cDNA，加入 0.3μl Taq 酶（Takara 公司），0.2μl 10μM 正向引物，0.2μl 10μM 通用反向引物，1.2μl 25mM $MgCl_2$，1.6μl 2.5mM each dNTP mixture（Takara 公司），2μl 10×PCR buffer，13.5μlH_2O，20μl 体系进行 PCR。PCR 的反应条件是：95℃、5 分钟进行 1 个循环→ 95℃、15 秒，60℃、1 分钟进行 40 个循环。PCR 产物取 10μl 进行 3%琼脂糖凝胶电泳，EB 染色后在紫外灯下观察。

具体实验结果见图 1。图 1 是以正常人血清为研究对象，将血清直接进行 RT-PCR 的实验结果。选用人全部五百多个成熟体微小核糖核酸进行 PCR 反应，图 1 显示其中的 12 种微小核糖核酸，它们分别是血细胞特异性的微小核糖核酸 miR-181a、miR-181b、miR-223、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-150，来自心肌及骨骼肌的微小核糖核酸 miR-1、miR-133a、miR-206，来自脑组织的微小核糖核酸 miR-9、miR-124a，以及来自肝脏的微小核糖核酸 miR-122a。从结果可以看出上述四种组织来源的微小核糖核酸在血液中都能检测到，并非全部五百多个成熟体微小核糖核酸在血清/血浆中都有高丰度表达，有些微小核糖核酸是很微量的，甚至不能正常检测到。

为了进一步验证血清/血浆中稳定存在这些微小核糖核酸，先提取正常人血清中的 RNA，然后选用人全部五百多个成熟体微小核糖核酸进行 PCR 实验，结果如图 2 所示。图 2 的结果与图 1 的结果很吻合，PCR 产物单一，表明这两种实验方法都能检测到人血清/血浆微小核糖核酸的表达和丰度，证明在人血清/血浆中稳定地存在多种组织来源微小核糖核酸。此外，用同样的方法检测了小鼠、大鼠、胎牛、小牛和马血清中五百多个微小核糖核酸的表达和丰度，同样发现不同组织来源的微小核糖核酸在小鼠、大鼠、胎牛、小牛和马血清中有稳定表达（见图 3）。

实施例 2　血清/血浆中微小核糖核酸的 real-time PCR 实验

为了研究各种疾病，包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，如病毒性疾病：病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 等，细菌性疾病：结核、细菌性肺炎等，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，例如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病过程中血清/血浆微小核糖核酸的特异变化，进行了血清/血浆微小核糖核酸的定量 PCR 实验。定量 PCR 实验原理及实验步骤同 RT-PCR 一样，唯一不同是在 PCR 的时候加入了荧光染料 EVA GREEN。仪器使用的是 ABI Prism 7300 荧光定量 PCR 仪，反应条件为 95℃、5 分钟进行 1 个循环→ 95℃、15 秒，60℃、1 分钟进行 40 个循环。数据处理方法为 ΔΔCT 法，CT 设为反应达到域值时的循环数，则每个微小核糖核酸相对于标准内参的表达量可以用方程 2-ΔCT 表示，其中 ΔCT = CT $_{样品}$-CT $_{内参}$。将病人血清/血浆样本与正常人血清/血浆样本直接进行逆转录反应，通过定量 PCR 反应比较其中所含微小核糖核酸的量。

选取再生障碍性贫血、乳腺癌、骨肉瘤、中枢神经系统淋巴瘤、糖尿病病人血清样品，同时用人全部五百多个成熟体微小核糖核酸进行 PCR 实验。图 4 是上述提及的血细胞特异性 miR-181a、miR-181b、miR-223、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-150，心肌及骨骼肌的微小核糖核酸 miR-1、miR-133a、miR-206，来自脑组织的微小核糖核酸 miR-9、miR-124a，以及来自肝脏的微小核糖核酸 miR-122a 在正常人和病人血清中进行定量 PCR 的实验结果。再生障碍性贫血、乳腺癌、骨肉瘤、中枢神经系统淋巴瘤、糖尿病病人血清中微小核糖核酸的量相对于正常人的量的比值分别有上调和下调，而且同一组织来源微小核糖核酸在不同疾病中变化程度不同，表明血清/血浆微小核糖核酸在不同疾病中有特异性变化，它们可以作为一类新的疾病诊断的标志物。

实施例 3　血清/血浆微小核糖核酸作为疾病标志物的优越性

通过检测血清及血细胞中微小核糖核酸和大分子核糖核酸的量，发现血清中微小核糖核酸的含量是很丰富的。见图 5，以分子量为 100bp 的 U6 分子、分子量分别为 18S 和 28S 的核糖体核糖核酸分子为代表，血细胞中大分子核糖核酸的量至少是血清中的数十倍，但除了血细胞特异性的微小核糖核酸外，血清中微小核糖核酸的量和血细胞中的量是持平的。所以，

血清/血浆中会特异性富集小分子核糖核酸特别是微小核糖核酸。

还发现微小核糖核酸能一定程度上对抗内切核酸酶的作用，这可能是血清/血浆中微小核糖核酸能稳定存在的一个原因。如图 6 所示，将培养细胞系中提取的总核糖核酸用内切核酸酶 RNase A 处理，然后检测大分子核糖核酸和微小核糖核酸的剩余量，发现微小核糖核酸能一定程度上对抗内切核酸酶的降解作用，而大分子核糖核酸基本上被完全切断了，所以血清/血浆中微小核糖核酸可以稳定存在。

基于血清/血浆中微小核糖核酸含量丰富并且稳定这两个性质，它可以很好地应用于临床检验。

实施例 4　用于诊断疾病的血清/血浆微小核糖核酸芯片的制作

为了验证通过定量 PCR 筛选出的与疾病相关的一类血清/血浆微小核糖核酸探针的可靠性，制作了血清/血浆微小核糖核酸的生物芯片。该芯片包含了人血清/血浆中能正常检测到的全部微小核糖核酸的探针，构成了一个探针库，见表 1。

当具体应用到某种疾病诊断或药效筛查时，此探针库中的某些探针构成一个探针集，就可以定量检测这种具体情况中微小核糖核酸的变化。比如，在诊断结肠癌时，使用的是与编号为 17-5p、21、103、106a、107、126*、143、145、150、155、210 的微小核糖核酸相互作用的探针的集合。又如，在诊断心肌肥厚及慢性心衰时，使用的是与编号为 21、23a、23b、24、27a、27b、125b、195、199a、214、217、133a 的微小核糖核酸相互作用的探针的集合。此外，芯片能高通量地筛选血清/血浆中稳定变化的微小核糖核酸探针，同时通过血清/血浆中微小核糖核酸的整体变化预测和诊断疾病。

首先通过测序的方法或定量 PCR 方法确定血清/血浆中有一个以上拷贝的微小核糖核酸，然后合成这些微小核糖核酸的反向互补探针，再把这些探针用芯片点样仪 SmartArray TM 点制在一张 75 × 25 mm 经过化学修饰的载玻片上。点制在芯片上的样品还包括作为内标的 U6、tRNA，人工制备的 30 个碱基长度的外标，阳性对照 Hex 等。整个点阵分成 4 个亚阵，每个亚阵有 23 行，21 列，点间距为 185μm，点的直径约为 130μm，每条探针重复三次。

芯片操作流程为：（1）提取血清/血浆中总 RNA，甲醛变性胶电泳检测总 RNA 的质量；（2）微小核糖核酸的分离：取 50-100μg 总 RNA 用

Ambion's miRNA Isolation Kit（Cat #. 1560）分离微小核糖核酸；（3）微小核糖核酸样品的荧光标记: 利用 T4 RNA 连接酶标记方法进行荧光标记，然后再用无水乙醇沉淀，吹干后用于芯片杂交；（4）杂交与清洗: 将 RNA 溶于 16μL 杂交液中（15%甲酰胺；0.2% SDS；3×SSC；50 × Denhardt's solution），于 42℃杂交过夜。杂交结束后，先在 42℃左右含 0.2% SDS，2×SSC 的液体中洗 4 分钟，而后在 0.2×SSC 液体中室温洗 4 分钟，玻片甩干后即可用于扫描；（5）芯片扫描: 芯片用 LuxScan 10K/A 双通道激光扫描仪进行扫描；（6）数据提取及分析: 采用 LuxScan3.0 图像分析软件对芯片图像进行分析，把图像信号转化为数字信号，最后用 SAM 分析挑选差异表达基因。

将定量 PCR 技术和生物芯片技术双重验证的在疾病及正常生理状态下差异表达程度大的一类血清/血浆微小核糖核酸探针，用于制备生物芯片，方法同上。此芯片与传统芯片相比，制作工艺和操作流程没有很大改进，但是此芯片简化了探针库，由此将大大减少芯片的制作成本和生产时间，易于制备。同时也增加了芯片的针对性和实用性。将此芯片投入实践，仅仅需要病人的血清/血浆而不需要任何其它组织就可以在早期发现疾病，帮助指导诊断和治疗。

实施例 5 用于疾病诊断与预测的微小核糖核酸试剂盒的制作

用于所有疾病，包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，如病毒性疾病: 病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 等，细菌性疾病: 结核、细菌性肺炎等，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，例如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病的诊断、疾病并发症的发生和恶性疾病复发的预测，疗效评价，以及药物活性成分的筛选、药效评价以及司法鉴定和违禁药品检测等方面的微小核糖核酸试剂盒的制作工艺和操作流程是基于定量和半定量 PCR 技术和生物芯片技术。

首先通过测序的方法或 PCR 方法确定正常血清/血浆中有一个以上拷贝的微小核糖核酸。然后通过定量 PCR 技术和生物芯片技术筛选在疾病及正常生理状态下表达量和差异程度大的一类血清/血浆微小核糖核酸，作为预测是否发生癌变或其它疾病以及诊断病变程度的指标。最后筛选出的对应每种疾病的血清/血浆微小核糖核酸的数量控制在十几至几十条，这

是在芯片探针库的基础上做出的最优化的精简。此试剂盒包括一批血清/血浆微小核糖核酸引物，Taq 酶、dNTP 等试剂。此试剂盒的价值在于只需要血清/血浆而不需要其它组织样品，通过最精简的探针库检测微小核糖核酸的变化趋势，再通过该变化趋势预测疾病发生的可能性或诊断疾病的病理阶段。因此将此试剂盒投入实践，可以增加在早期发现病变的可能，帮助指导诊断和治疗。

权 利 要 求

1. 一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的微小核糖核酸的组合，其特征在于，所述组合包含受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸。

2. 根据权利要求 1 所述的组合，其特征在于，所述受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸为人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合，其特征在于，所述受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸为 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、

miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、

miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的组合，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为测定受试者给予待测物后的生理和/或病理状态。

5. 根据权利要求 4 所述的组合，其特征在于，所述组合用于筛选待测物的预防和/或治疗疾病的活性。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的组合，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为诊断和/或鉴别诊断受试者的疾病。

7. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的组合，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为评价对受试者的疾病进行治疗的有效性。

8. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的组合，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为对受试者发生疾病进行预测。

9. 根据权利要求 8 所述的组合，其特征在于，所述发生疾病为疾病并发症的发生和/或恶性疾病的复发。

10. 根据权利要求 5 至 9 中任一项所述的组合，其特征在于，所述疾病包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 的病毒性疾病，例如结核、细菌性肺炎的细菌性疾病，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病。

11. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的组合，其特征在于，所述组合用于检测受试者服用违禁药品的情况。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的组合，其特征在于，所述受试者血清/血浆来源于受试者的活体、组织、器官和/或尸体。

13. 一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的方法，其特征在于，

所述方法包括测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于，所述受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸为人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法，其特征在于，所述受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸为 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、

miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、

miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b。

16. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为测定受试者给予待测物后的生理和/或病理状态。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其特征在于，所述方法用于筛选待测物的预防和/或治疗疾病的活性。

18. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为诊断和/或鉴别诊断受试者的疾病。

19. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为评价对受试者的疾病进行治疗的有效性。

20. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为对受试者发生疾病进行预测。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其特征在于，所述发生疾病为疾病并发症的发生和/或恶性疾病的复发。

22. 根据权利要求 17 至 21 中任一项所述的方法，其特征在于，所述疾病包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 的病毒性疾病，例如结核、细菌性肺炎的细菌性疾病，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病。

23. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法用于检测受试者服用违禁药品的情况。

24. 根据权利要求 13 至 23 中任一项所述的方法，其特征在于，所述测定受试者的血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的方法选自：RT-PCR 方法、Real-time PCR 方法、Northern blotting 方法、RNase protection assay、Solexa sequencing technology 以及生物芯片方法中的一种

或几种。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其特征在于，所述方法为 RT-PCR 方法且包括以下步骤：

（1）提取受试者的血清/血浆总 RNA，通过 RNA 逆转录反应得到 cDNA 样品；或者收集受试者的血清/血浆样本，以血清/血浆作为缓冲液进行逆转录反应来制备 cDNA 样品；

（2）用微小核糖核酸设计引物进行 PCR 反应；

（3）进行 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳；

（4）EB 染色后在紫外灯下观察结果。

26. 根据权利要求 24 所述的方法，其特征在于，所述方法为 Real-time PCR 方法且包括以下步骤：

（1）提取受试者的血清/血浆总 RNA，通过 RNA 逆转录反应得到 cDNA 样品；或者收集受试者的血清/血浆样本，以血清/血浆作为缓冲液进行逆转录反应来制备 cDNA 样品；

（2）用微小核糖核酸设计引物；

（3）加入荧光探针进行 PCR 反应；

（4）检测并比较血清/血浆样本相对于正常血清/血浆中微小核糖核酸的量的变化。

27. 根据权利要求 13 至 26 中任一项所述的方法，其特征在于，所述血清/血浆来源于受试者活体、组织、器官和/或尸体。

28. 一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的工具。

29. 根据权利要求 28 所述的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的引物。

30. 根据权利要求 28 或 29 所述的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包含 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、let-7i、miR-1、miR-100、miR-101、miR-103、miR-105、miR-106a、miR-106b、miR-107、miR-10a、miR-10b、miR-122a、miR-124a、miR-125a、miR-125b、miR-126、miR-126*、miR-127、miR-128a、miR-128b、miR-129、miR-130a、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-134、miR-135a、miR-135b、miR-136、miR-137、miR-138、miR-139、miR-140、miR-141、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-144、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-147、miR-148a、

miR-148b、miR-149、miR-150、miR-151、miR-152、miR-153、miR-154、miR-154*、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-17-3p、miR-17-5p、miR-181a、miR-181b、miR-181c、miR-181d、miR-182、miR-182*、miR-183、miR-184、miR-185、miR-186、miR-187、miR-188、miR-189、miR-18a、miR-18a*、miR-18b、miR-190、miR-191、miR-191*、miR-192、miR-193a、miR-193b、miR-194、miR-195、miR-196a、miR-196b、miR-197、miR-198、miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-19a、miR-19b、miR-200a、miR-200a*、miR-200b、miR-200c、miR-202、miR-202*、miR-203、miR-204、miR-205、miR-206、miR-208、miR-20a、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-211、miR-212、miR-213、miR-214、miR-215、miR-216、miR-217、miR-218、miR-219、miR-22、miR-220、miR-221、miR-222、miR-223、miR-224、miR-23a、miR-23b、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-28、miR-296、miR-299-3p、miR-299-5p、miR-29a、miR-29b、miR-29c、miR-301、miR-302a、miR-302a*、miR-302b、miR-302b*、miR-302c、miR-302c*、miR-302d、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-30e-5p、miR-31、miR-32、miR-320、miR-323、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-325、miR-326、miR-328、miR-329、miR-33、miR-330、miR-331、miR-335、miR-337、miR-338、miR-339、miR-33b、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-34b、miR-34c、miR-361、miR-362、miR-363、miR-363*、miR-365、miR-367、miR-368、miR-369-3p、miR-369-5p、miR-370、miR-371、miR-372、miR-373、miR-373*、miR-374、miR-375、miR-376a、miR-376a*、miR-376b、miR-377、miR-378、miR-379、miR-380-3p、miR-380-5p、miR-381、miR-382、miR-383、miR-384、miR-409-3p、miR-409-5p、miR-410、miR-411、miR-412、miR-421、miR-422a、miR-422b、miR-423、miR-424、miR-425、miR-425-5p、miR-429、miR-431、miR-432、miR-432*、miR-433、miR-448、miR-449、miR-450、miR-451、miR-452、miR-452*、miR-453、miR-455、miR-483、miR-484、miR-485-3p、miR-485-5p、miR-486、miR-487a、miR-487b、miR-488、miR-489、miR-490、miR-491、miR-492、miR-493、miR-493-3p、miR-494、miR-495、miR-496、miR-497、miR-498、miR-499、miR-500、miR-501、miR-502、miR-503、miR-504、miR-505、miR-506、miR-507、miR-508、miR-509、miR-510、miR-511、miR-512-3p、miR-512-5p、miR-513、miR-514、miR-515-3p、miR-515-5p、miR-516-3p、miR-516-5p、miR-517*、miR-517a、miR-517b、

miR-517c、miR-518a、miR-518a-2*、miR-518b、miR-518c、miR-518c*、miR-518d、miR-518e、miR-518f、miR-518f*、miR-519a、miR-519b、miR-519c、miR-519d、miR-519e、miR-519e*、miR-520a、miR-520a*、miR-520b、miR-520c、miR-520d、miR-520d*、miR-520e、miR-520f、miR-520g、miR-520h、miR-521、miR-522、miR-523、miR-524、miR-524*、miR-525、miR-525*、miR-526a、miR-526b、miR-526b*、miR-526c、miR-527、miR-532、miR-542-3p、miR-542-5p、miR-544、miR-545、miR-548a、miR-548b、miR-548c、miR-548d、miR-549、miR-550、miR-551a、miR-552、miR-553、miR-554、miR-555、miR-556、miR-557、miR-558、miR-559、miR-560、miR-561、miR-562、miR-563、miR-564、miR-565、miR-566、miR-567、miR-568、miR-569、miR-570、miR-571、miR-572、miR-573、miR-574、miR-575、miR-576、miR-577、miR-578、miR-579、miR-580、miR-581、miR-582、miR-583、miR-584、miR-585、miR-586、miR-587、miR-588、miR-589、miR-590、miR-591、miR-592、miR-593、miR-594、miR-595、miR-596、miR-597、miR-598、miR-599、miR-600、miR-601、miR-602、miR-603、miR-604、miR-605、miR-606、miR-607、miR-608、miR-609、miR-610、miR-611、miR-612、miR-613、miR-614、miR-615、miR-616、miR-617、miR-618、miR-619、miR-620、miR-621、miR-622、miR-623、miR-624、miR-625、miR-626、miR-627、miR-628、miR-629、miR-630、miR-631、miR-632、miR-633、miR-634、miR-635、miR-636、miR-637、miR-638、miR-639、miR-640、miR-641、miR-642、miR-643、miR-644、miR-645、miR-646、miR-647、miR-648、miR-649、miR-650、miR-651、miR-652、miR-653、miR-654、miR-655、miR-656、miR-657、miR-658、miR-659、miR-660、miR-661、miR-662、miR-663、miR-7、miR-9、miR-9*、miR-92、miR-93、miR-95、miR-96、miR-98、miR-99a 和 miR-99b 的引物。

31. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为测定受试者给予待测物后的生理和/或病理状态。

32. 根据权利要求 31 所述的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒用于筛选待测物的预防和/或治疗疾病的活性。

33. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为诊断和/或鉴别诊断受试者的疾病。

34. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为评价对受试者的疾病进行治疗的有效性。

35. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为对受试者发生疾病进行预测。

36. 根据权利要求 35 所述的试剂盒，其特征在于，所述发生疾病为疾病并发症的发生和/或恶性疾病的复发。

37. 根据权利要求 32 至 36 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述疾病包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 的病毒性疾病，例如结核、细菌性肺炎的细菌性疾病，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病。

38. 根据权利要求 28 至 30 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述试剂盒用于检测受试者服用违禁药品的情况。

39. 根据权利要求 28 至 38 中任一项所述的试剂盒，其特征在于，所述受试者血清/血浆来源于受试者的活体、组织、器官和/或尸体。

40. 一种用于评价受试者的生理和/或病理状态的生物芯片，其特征在于，所述生物芯片包含测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的元件。

41. 根据权利要求 40 所述的生物芯片，其特征在于，所述生物芯片包含人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的探针。

42. 根据权利要求 40 或 41 所述的生物芯片，其特征在于，所述生物芯片包含下列探针:

探针	对应 microRNA	探针序列
probe-let-7a	let-7a	AACTATACAACCTACTACCTCA
probe-let-7b	let-7b	AACCACACAACCTACTACCTCA
probe-let-7c	let-7c	AACCATACAACCTACTACCTCA
probe-let-7d	let-7d	ACTATGCAACCTACTACCTCT
probe-let-7e	let-7e	ACTATACAACCTCCTACCTCA
probe-let-7f	let-7f	AACTATACAATCTACTACCTCA
probe-let-7g	let-7g	ACTGTACAAACTACTACCTCA
probe-let-7i	let-7i	ACAGCACAAACTACTACCTCA

probe-miR-1	miR-1	TACATACTTCTTTACATTCCA
probe-miR-100	miR-100	CACAAGTTCGGATCTACGGGTT
probe-miR-101	miR-101	CTTCAGTTATCACAGTACTGTA
probe-miR-103	miR-103	TCATAGCCCTGTACAATGCTGCT
probe-miR-105	miR-105	ACAGGAGTCTGAGCATTTGA
probe-miR-106a	miR-106a	GCTACCTGCACTGTAAGCACTTTT
probe-miR-106b	miR-106b	ATCTGCACTGTCAGCACTTTA
probe-miR-107	miR-107	TGATAGCCCTGTACAATGCTGCT
probe-miR-10a	miR-10a	CACAAATTCGGATCTACAGGGTA
probe-miR-10b	miR-10b	ACAAATTCGGTTCTACAGGGTA
probe-miR-122a	miR-122a	ACAAACACCATTGTCACACTCCA
probe-miR-124a	miR-124a	TGGCATTCACCGCGTGCCTTAA
probe-miR-125a	miR-125a	CACAGGTTAAAGGGTCTCAGGGA
probe-miR-125b	miR-125b	TCACAAGTTAGGGTCTCAGGGA
probe-miR-126	miR-126	GCATTATTACTCACGGTACGA
probe-miR-126*	miR-126*	CGCGTACCAAAAGTAATAATG
probe-miR-127	miR-127	AGCCAAGCTCAGACGGATCCGA
probe-miR-128a	miR-128a	AAAAGAGACCGGTTCACTGTGA
probe-miR-128b	miR-128b	GAAAGAGACCGGTTCACTGTGA
probe-miR-129	miR-129	GCAAGCCCAGACCGCAAAAAG
probe-miR-130a	miR-130a	ATGCCCTTTTAACATTGCACTG
probe-miR-130b	miR-130b	ATGCCCTTTCATCATTGCACTG
probe-miR-132	miR-132	CGACCATGGCTGTAGACTGTTA
probe-miR-133a	miR-133a	ACAGCTGGTTGAAGGGGACCAA
probe-miR-133b	miR-133b	TAGCTGGTTGAAGGGGACCAA
probe-miR-134	miR-134	CCCTCTGGTCAACCAGTCACA
probe-miR-135a	miR-135a	TCACATAGGAATAAAAAGCCATA
probe-miR-135b	miR-135b	CACATAGGAATGAAAAGCCATA
probe-miR-136	miR-136	TCCATCATCAAAACAAATGGAGT
probe-miR-137	miR-137	CTACGCGTATTCTTAAGCAATA
probe-miR-138	miR-138	GATTCACAACACCAGCT
probe-miR-139	miR-139	AGACACGTGCACTGTAGA
probe-miR-140	miR-140	CTACCATAGGGTAAAACCACT
probe-miR-141	miR-141	CCATCTTTACCAGACAGTGTTA
probe-miR-142-3p	miR-142-3p	TCCATAAAGTAGGAAACACTACA
probe-miR-142-5p	miR-142-5p	GTAGTGCTTTCTACTTTATG
probe-miR-143	miR-143	TGAGCTACAGTGCTTCATCTCA

probe-miR-144	miR-144	CTAGTACATCATCTATACTGTA
probe-miR-145	miR-145	AAGGGATTCCTGGGAAAACTGGAC
probe-miR-146a	miR-146a	AACCCATGGAATTCAGTTCTCA
probe-miR-146b	miR-146b	AGCCTATGGAATTCAGTTCTCA
probe-miR-147	miR-147	GCAGAAGCATTTCCACACAC
probe-miR-148a	miR-148a	ACAAAGTTCTGTAGTGCACTGA
probe-miR-148b	miR-148b	ACAAAGTTCTGTGATGCACTGA
probe-miR-149	miR-149	GGAGTGAAGACACGGAGCCAGA
probe-miR-150	miR-150	CACTGGTACAAGGGTTGGGAGA
probe-miR-151	miR-151	CCTCAAGGAGCTTCAGTCTAGT
probe-miR-152	miR-152	CCCAAGTTCTGTCATGCACTGA
probe-miR-153	miR-153	TCACTTTTGTGACTATGCAA
probe-miR-154	miR-154	CGAAGGCAACACGGATAACCTA
probe-miR-154*	miR-154*	AATAGGTCAACCGTGTATGATT
probe-miR-155	miR-155	CCCCTATCACGATTAGCATTAA
probe-miR-15a	miR-15a	CACAAACCATTATGTGCTGCTA
probe-miR-15b	miR-15b	TGTAAACCATGATGTGCTGCTA
probe-miR-16	miR-16	CGCCAATATTTACGTGCTGCTA
probe-miR-17-3p	miR-17-3p	ACAAGTGCCTTCACTGCAGT
probe-miR-17-5p	miR-17-5p	ACTACCTGCACTGTAAGCACTTTG
probe-miR-181a	miR-181a	ACTCACCGACAGCGTTGAATGTT
probe-miR-181b	miR-181b	CCCACCGACAGCAATGAATGTT
probe-miR-181c	miR-181c	ACTCACCGACAGGTTGAATGTT
probe-miR-181d	miR-181d	AACCCACCGACAACAATGAATGTT
probe-miR-182	miR-182	TGTGAGTTCTACCATTGCCAAA
probe-miR-182*	miR-182*	TAGTTGGCAAGTCTAGAACCA
probe-miR-183	miR-183	CAGTGAATTCTACCAGTGCCATA
probe-miR-184	miR-184	ACCCTTATCAGTTCTCCGTCCA
probe-miR-185	miR-185	GAACTGCCTTTCTCTCCA
probe-miR-186	miR-186	AAGCCCAAAAGGAGAATTCTTTG
probe-miR-187	miR-187	CGGCTGCAACACAAGACACGA
probe-miR-188	miR-188	ACCCTCCACCATGCAAGGGATG
probe-miR-189	miR-189	ACTGATATCAGCTCAGTAGGCAC
probe-miR-18a	miR-18a	TATCTGCACTAGATGCACCTTA
probe-miR-18a*	miR-18a*	AGAAGGAGCACTTAGGGCAGT
probe-miR-18b	miR-18b	TAACTGCACTAGATGCACCTTA
probe-miR-190	miR-190	ACCTAATATATCAAACATATCA

probe-miR-191	miR-191	AGCTGCTTTTGGGATTCCGTTG
probe-miR-191*	miR-191*	GGGGACGAAATCCAAGCGCAGC
probe-miR-192	miR-192	GGCTGTCAATTCATAGGTCAG
probe-miR-193a	miR-193a	CTGGGACTTTGTAGGCCAGTT
probe-miR-193b	miR-193b	AAAGCGGGACTTTGAGGGCCAGTT
probe-miR-194	miR-194	TCCACATGGAGTTGCTGTTACA
probe-miR-195	miR-195	GCCAATATTTCTGTGCTGCTA
probe-miR-196a	miR-196a	CCAACAACATGAAACTACCTA
probe-miR-196b	miR-196b	CCAACAACAGGAAACTACCTA
probe-miR-197	miR-197	GCTGGGTGGAGAAGGTGGTGAA
probe-miR-198	miR-198	CCTATCTCCCCTCTGGACC
probe-miR-199a	miR-199a	GAACAGGTAGTCTGAACACTGGG
probe-miR-199a*	miR-199a*	AACCAATGTGCAGACTACTGTA
probe-miR-199b	miR-199b	GAACAGATAGTCTAAACACTGGG
probe-miR-19a	miR-19a	TCAGTTTTGCATAGATTTGCACA
probe-miR-19b	miR-19b	TCAGTTTTGCATGGATTTGCACA
probe-miR-200a	miR-200a	ACATCGTTACCAGACAGTGTTA
probe-miR-200a*	miR-200a*	TCCAGCACTGTCCGGTAAGATG
probe-miR-200b	miR-200b	GTCATCATTACCAGGCAGTATTA
probe-miR-200c	miR-200c	CCATCATTACCCGGCAGTATTA
probe-miR-202	miR-202	TTTTCCCATGCCCTATACCTCT
probe-miR-202*	miR-202*	AAAGAAGTATATGCATAGGAAA
probe-miR-203	miR-203	CTAGTGGTCCTAAACATTTCAC
probe-miR-204	miR-204	AGGCATAGGATGACAAAGGGAA
probe-miR-205	miR-205	CAGACTCCGGTGGAATGAAGGA
probe-miR-206	miR-206	CCACACACTTCCTTACATTCCA
probe-miR-208	miR-208	ACAAGCTTTTTGCTCGTCTTAT
probe-miR-20a	miR-20a	CTACCTGCACTATAAGCACTTTA
probe-miR-20b	miR-20b	CTACCTGCACTATGAGCACTTTG
probe-miR-21	miR-21	TCAACATCAGTCTGATAAGCTA
probe-miR-210	miR-210	TCAGCCGCTGTCACACGCACAG
probe-miR-211	miR-211	AGGCGAAGGATGACAAAGGGAA
probe-miR-212	miR-212	GGCCGTGACTGGAGACTGTTA
probe-miR-213	miR-213	GGTACAATCAACGGTCGATGGT
probe-miR-214	miR-214	CTGCCTGTCTGTGCCTGCTGT
probe-miR-215	miR-215	GTCTGTCAATTCATAGGTCAT
probe-miR-216	miR-216	CACAGTTGCCAGCTGAGATTA

probe-miR-217	miR-217	ATCCAATCAGTTCCTGATGCAGTA
probe-miR-218	miR-218	ACATGGTTAGATCAAGCACAA
probe-miR-219	miR-219	AGAATTGCGTTTGGACAATCA
probe-miR-22	miR-22	ACAGTTCTTCAACTGGCAGCTT
probe-miR-220	miR-220	AAAGTGTCAGATACGGTGTGG
probe-miR-221	miR-221	GAAACCCAGCAGACAATGTAGCT
probe-miR-222	miR-222	GAGACCCAGTAGCCAGATGTAGCT
probe-miR-223	miR-223	GGGGTATTTGACAAACTGACA
probe-miR-224	miR-224	TAAACGGAACCACTAGTGACTTG
probe-miR-23a	miR-23a	GGAAATCCCTGGCAATGTGAT
probe-miR-23b	miR-23b	GGTAATCCCTGGCAATGTGAT
probe-miR-24	miR-24	CTGTTCCTGCTGAACTGAGCCA
probe-miR-25	miR-25	TCAGACCGAGACAAGTGCAATG
probe-miR-26a	miR-26a	GCCTATCCTGGATTACTTGAA
probe-miR-26b	miR-26b	AACCTATCCTGAATTACTTGAA
probe-miR-27a	miR-27a	GCGGAACTTAGCCACTGTGAA
probe-miR-27b	miR-27b	GCAGAACTTAGCCACTGTGAA
probe-miR-28	miR-28	CTCAATAGACTGTGAGCTCCTT
probe-miR-296	miR-296	ACAGGATTGAGGGGGGGCCCT
probe-miR-299-3p	miR-299-3p	AAGCGGTTTACCATCCCACATA
probe-miR-299-5p	miR-299-5p	ATGTATGTGGGACGGTAAACCA
probe-miR-29a	miR-29a	AACCGATTTCAGATGGTGCTA
probe-miR-29b	miR-29b	AACACTGATTTCAAATGGTGCTA
probe-miR-29c	miR-29c	ACCGATTTCAAATGGTGCTA
probe-miR-301	miR-301	GCTTTGACAATACTATTGCACTG
probe-miR-302a	miR-302a	TCACCAAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302a*	miR-302a*	AAAGCAAGTACATCCACGTTTA
probe-miR-302b	miR-302b	CTACTAAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302b*	miR-302b*	AGAAAGCACTTCCATGTTAAAGT
probe-miR-302c	miR-302c	CCACTGAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-302c*	miR-302c*	CAGCAGGTACCCCCATGTTAAA
probe-miR-302d	miR-302d	ACACTCAAACATGGAAGCACTTA
probe-miR-30a-3p	miR-30a-3p	GCTGCAAACATCCGACTGAAAG
probe-miR-30a-5p	miR-30a-5p	CTTCCAGTCGAGGATGTTTACA
probe-miR-30b	miR-30b	AGCTGAGTGTAGGATGTTTACA
probe-miR-30c	miR-30c	GCTGAGAGTGTAGGATGTTTACA
probe-miR-30d	miR-30d	CTTCCAGTCGGGGATGTTTACA

probe-miR-30e-3p	miR-30e-3p	GCTGTAAACATCCGACTGAAAG
probe-miR-30e-5p	miR-30e-5p	TCCAGTCAAGGATGTTTACA
probe-miR-31	miR-31	CAGCTATGCCAGCATCTTGCC
probe-miR-32	miR-32	GCAACTTAGTAATGTGCAATA
probe-miR-320	miR-320	TTCGCCCTCTCAACCCAGCTTTT
probe-miR-323	miR-323	AGAGGTCGACCGTGTAATGTGC
probe-miR-324-3p	miR-324-3p	CCAGCAGCACCTGGGGCAGTGG
probe-miR-324-5p	miR-324-5p	ACACCAATGCCCTAGGGGATGCG
probe-miR-325	miR-325	ACACTTACTGGACACCTACTAGG
probe-miR-326	miR-326	CTGGAGGAAGGGCCCAGAGG
probe-miR-328	miR-328	ACGGAAGGGCAGAGAGGGCCAG
probe-miR-329	miR-329	AAAGAGGTTAACCAGGTGTGTT
probe-miR-33	miR-33	CAATGCAACTACAATGCAC
probe-miR-330	miR-330	TCTCTGCAGGCCGTGTGCTTTGC
probe-miR-331	miR-331	TTCTAGGATAGGCCCAGGGGC
probe-miR-335	miR-335	ACATTTTTCGTTATTGCTCTTGA
probe-miR-337	miR-337	AAAGGCATCATATAGGAGCTGGA
probe-miR-338	miR-338	TCAACAAAATCACTGATGCTGGA
probe-miR-339	miR-339	TGAGCTCCTGGAGGACAGGGA
probe-miR-33b	miR-33b	TGCAATGCAACAGCAATGCAC
probe-miR-340	miR-340	GGCTATAAAGTAACTGAGACGGA
probe-miR-342	miR-342	GACGGGTGCGATTTCTGTGTGAGA
probe-miR-345	miR-345	GCCCTGGACTAGGAGTCAGCA
probe-miR-346	miR-346	AGAGGCAGGCATGCGGGCAGACA
probe-miR-34a	miR-34a	AACAACCAGCTAAGACACTGCCA
probe-miR-34b	miR-34b	CAATCAGCTAATGACACTGCCTA
probe-miR-34c	miR-34c	GCAATCAGCTAACTACACTGCCT
probe-miR-361	miR-361	GTACCCCTGGAGATTCTGATAA
probe-miR-362	miR-362	CTCACACCTAGGTTCCAAGGATT
probe-miR-363	miR-363	TTACAGATGGATACCGTGCAAT
probe-miR-363*	miR-363*	AAATTGCATCGTGATCCACCCG
probe-miR-365	miR-365	ATAAGGATTTTTAGGGGCATTA
probe-miR-367	miR-367	TCACCATTGCTAAAGTGCAATT
probe-miR-368	miR-368	AAACGTGGAATTTCCTCTATGT
probe-miR-369-3p	miR-369-3p	AAAGATCAACCATGTATTATT
probe-miR-369-5p	miR-369-5p	GCGAATATAACACGGTCGATCT
probe-miR-370	miR-370	CCAGGTTCCACCCCAGCAGGC

probe-miR-371	miR-371	ACACTCAAAAGATGGCGGCAC
probe-miR-372	miR-372	ACGCTCAAATGTCGCAGCACTTT
probe-miR-373	miR-373	ACACCCCAAAATCGAAGCACTTC
probe-miR-373*	miR-373*	GGAAAGCGCCCCCATTTTGAGT
probe-miR-374	miR-374	CACTTATCAGGTTGTATTATAA
probe-miR-375	miR-375	TCACGCGAGCCGAACGAACAAA
probe-miR-376a	miR-376a	ACGTGGATTTTCCTCTATGAT
probe-miR-376a*	miR-376a*	CTCATAGAAGGAGAATCTACC
probe-miR-376b	miR-376b	AACATGGATTTTCCTCTATGAT
probe-miR-377	miR-377	ACAAAAGTTGCCTTTGTGTGAT
probe-miR-378	miR-378	ACACAGGACCTGGAGTCAGGAG
probe-miR-379	miR-379	TACGTTCCATAGTCTACCA
probe-miR-380-3p	miR-380-3p	AAGATGTGGACCATATTACATA
probe-miR-380-5p	miR-380-5p	GCGCATGTTCTATGGTCAACCA
probe-miR-381	miR-381	ACAGAGAGCTTGCCCTTGTATA
probe-miR-382	miR-382	CGAATCCACCACGAACAACTTC
probe-miR-383	miR-383	AGCCACAATCACCTTCTGATCT
probe-miR-384	miR-384	TATGAACAATTTCTAGGAAT
probe-miR-409-3p	miR-409-3p	AGGGGTTCACCGAGCAACATTCG
probe-miR-409-5p	miR-409-5p	TGCAAAGTTGCTCGGGTAACCT
probe-miR-410	miR-410	AACAGGCCATCTGTGTTATATT
probe-miR-411	miR-411	CGTACGCTATACGGTCTACTA
probe-miR-412	miR-412	ACGGCTAGTGGACCAGGTGAAGT
probe-miR-421	miR-421	GCGCCCAATTAATGTCTGTTGAT
probe-miR-422a	miR-422a	GGCCTTCTGACCCTAAGTCCAG
probe-miR-422b	miR-422b	GGCCTTCTGACTCCAAGTCCAG
probe-miR-423	miR-423	CTGAGGGGCCTCAGACCGAGCT
probe-miR-424	miR-424	TTCAAAACATGAATTGCTGCTG
probe-miR-425	miR-425	GGCGGACACGACATTCCCGAT
probe-miR-425-5p	miR-425-5p	TCAACGGGAGTGATCGTGTCATT
probe-miR-429	miR-429	ACGGTTTTACCAGACAGTATTA
probe-miR-431	miR-431	TGCATGACGGCCTGCAAGACA
probe-miR-432	miR-432	CCACCCAATGACCTACTCCAAGA
probe-miR-432*	miR-432*	AGACATGGAGGAGCCATCCAG
probe-miR-433	miR-433	ACACCGAGGAGCCCATCATGAT
probe-miR-448	miR-448	ATGGGACATCCTACATATGCAA
probe-miR-449	miR-449	ACCAGCTAACAATACACTGCCA

probe-miR-450	miR-450	TATTAGGAACACATCGCAAAAA
probe-miR-451	miR-451	AAACTCAGTAATGGTAACGGTTT
probe-miR-452	miR-452	GTCTCAGTTTCCTCTGCAAACA
probe-miR-452*	miR-452*	CTTCTTTGCAGATGAGACTGA
probe-miR-453	miR-453	CGAACTCACCACGGACAACCTC
probe-miR-455	miR-455	CGATGTAGTCCAAAGGCACATA
probe-miR-483	miR-483	AGAAGACGGGAGGAGAGGAGTGA
probe-miR-484	miR-484	ATCGGGAGGGGACTGAGCCTGA
probe-miR-485-3p	miR-485-3p	AGAGGAGAGCCGTGTATGAC
probe-miR-485-5p	miR-485-5p	GAATTCATCACGGCCAGCCTCT
probe-miR-486	miR-486	CTCGGGGCAGCTCAGTACAGGA
probe-miR-487a	miR-487a	AACTGGATGTCCCTGTATGATT
probe-miR-487b	miR-487b	AAGTGGATGACCCTGTACGATT
probe-miR-488	miR-488	TTGAGAGTGCCATTATCTGGG
probe-miR-489	miR-489	GCTGCCGTATATGTGATGTCACT
probe-miR-490	miR-490	CAGCATGGAGTCCTCCAGGTTG
probe-miR-491	miR-491	TCCTCATGGAAGGGTTCCCCACT
probe-miR-492	miR-492	AAGAATCTTGTCCCGCAGGTCCT
probe-miR-493	miR-493	AATGAAAGCCTACCATGTACAA
probe-miR-493-3p	miR-493-3p	CTGGCACACAGTAGACCTTCA
probe-miR-494	miR-494	AAGAGGTTTCCCGTGTATGTTTCA
probe-miR-495	miR-495	AAAGAAGTGCACCATGTTTGTTT
probe-miR-496	miR-496	GAGATTGGCCATGTAAT
probe-miR-497	miR-497	ACAAACCACAGTGTGCTGCTG
probe-miR-498	miR-498	GAAAAACGCCCCCTGGCTTGAAA
probe-miR-499	miR-499	TTAAACATCACTGCAAGTCTTAA
probe-miR-500	miR-500	CAGAATCCTTGCCCAGGTGCAT
probe-miR-501	miR-501	TCTCACCCAGGGACAAAGGATT
probe-miR-502	miR-502	TAGCACCCAGATAGCAAGGAT
probe-miR-503	miR-503	CTGCAGAACTGTTCCCGCTGCTA
probe-miR-504	miR-504	ATAGAGTGCAGACCAGGGTCT
probe-miR-505	miR-505	GAGGAAACCAGCAAGTGTTGAC
probe-miR-506	miR-506	TCTACTCAGAAGGGTGCCTTA
probe-miR-507	miR-507	TTCACTCCAAAAGGTGCAAAA
probe-miR-508	miR-508	TCTACTCCAAAAGGCTACAATCA
probe-miR-509	miR-509	TCTACCCACAGACGTACCAATCA
probe-miR-510	miR-510	TGTGATTGCCACTCTCCTGAGTA

probe-miR-511	miR-511	TGACTGCAGAGCAAAAGACAC
probe-miR-512-3p	miR-512-3p	GACCTCAGCTATGACAGCACTT
probe-miR-512-5p	miR-512-5p	GAAAGTGCCCTCAAGGCTGAGTG
probe-miR-513	miR-513	ATAAATGACACCTCCCTGTGAA
probe-miR-514	miR-514	CTACTCACAGAAGTGTCAAT
probe-miR-515-3p	miR-515-3p	ACGCTCCAAAAGAAGGCACTC
probe-miR-515-5p	miR-515-5p	CAGAAAGTGCTTTCTTTTGGAGAA
probe-miR-516-3p	miR-516-3p	ACCCTCTGAAAGGAAGCA
probe-miR-516-5p	miR-516-5p	AAAGTGCTTCTTACCTCCAGAT
probe-miR-517*	miR-517*	AGACAGTGCTTCCATCTAGAGG
probe-miR-517a	miR-517a	AACACTCTAAAGGGATGCACGAT
probe-miR-517b	miR-517b	AACACTCTAAAGGGATGCACGA
probe-miR-517c	miR-517c	ACACTCTAAAAGGATGCACGAT
probe-miR-518a	miR-518a	TCCAGCAAAGGGAAGCGCTTT
probe-miR-518a-2*	miR-518a-2*	AAAGGGCTTCCCTTTGCAGA
probe-miR-518b	miR-518b	ACCTCTAAAGGGGAGCGCTTTG
probe-miR-518c	miR-518c	CACTCTAAAGAGAAGCGCTTTG
probe-miR-518c*	miR-518c*	CAGAAAGTGCTTCCCTCCAGAGA
probe-miR-518d	miR-518d	GCTCCAAAGGGAAGCGCTTTG
probe-miR-518e	miR-518e	ACACTCTGAAGGGAAGCGCTTT
probe-miR-518f	miR-518f	TCCTCTAAAGAGAAGCGCTTT
probe-miR-518f*	miR-518f*	AGAGAAAGTGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-519a	miR-519a	GTAACACTCTAAAAGGATGCACTTT
probe-miR-519b	miR-519b	AAACCTCTAAAAGGATGCACTTT
probe-miR-519c	miR-519c	ATCCTCTAAAAAGATGCACTTT
probe-miR-519d	miR-519d	ACACTCTAAAGGGAGGCACTTTG
probe-miR-519e	miR-519e	ACACTCTAAAAGGAGGCACTTT
probe-miR-519e*	miR-519e*	GAAAGTGCTCCCTTTTGGAGAA
probe-miR-520a	miR-520a	ACAGTCCAAAGGGAAGCACTTT
probe-miR-520a*	miR-520a*	AGAAAGTACTTCCCTCTGGAG
probe-miR-520b	miR-520b	CCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520c	miR-520c	AACCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520d	miR-520d	AACCCACCAAAGAGAAGCACTTT
probe-miR-520d*	miR-520d*	CAGAAAGGGCTTCCCTTTGTAGA
probe-miR-520e	miR-520e	CCCTCAAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-520f	miR-520f	AACCCTCTAAAAGGAAGCACTT
probe-miR-520g	miR-520g	ACACTCTAAAGGGAAGCACTTTGT

probe-miR-520h	miR-520h	ACTCTAAAGGGAAGCACTTTGT
probe-miR-521	miR-521	ACACTCTAAAGGGAAGTGCGTT
probe-miR-522	miR-522	AACACTCTAAAGGGAACCATTTT
probe-miR-523	miR-523	CCCTCTATAGGGAAGCGCGTT
probe-miR-524	miR-524	ACTCCAAAGGGAAGCGCCTTC
probe-miR-524*	miR-524*	GAGAAAGTGCTTCCCTTTGTAG
probe-miR-525	miR-525	AGAAAGTGCATCCCTCTGGAG
probe-miR-525*	miR-525*	GCTCTAAAGGGAAGCGCCTTC
probe-miR-526a	miR-526a	AGAAAGTGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-526b	miR-526b	AACAGAAAGTGCTTCCCTCAAGAG
probe-miR-526b*	miR-526b*	GCCTCTAAAAGGAAGCACTTT
probe-miR-526c	miR-526c	AACAGAAAGCGCTTCCCTCTAGAG
probe-miR-527	miR-527	AGAAAGGGCTTCCCTTTGCAG
probe-miR-532	miR-532	ACGGTCCTACACTCAAGGCATG
probe-miR-542-3p	miR-542-3p	TTTCAGTTATCAATCTGTCACA
probe-miR-542-5p	miR-542-5p	CTCGTGACATGATGATCCCCGA
probe-miR-544	miR-544	ACTTGCTAAAAATGCAGAAT
probe-miR-545	miR-545	CACACAATAAATGTTTGCTGAT
probe-miR-548a	miR-548a	GCAAAAGTAATTGCCAGTTTTG
probe-miR-548b	miR-548b	ACAAAAGCAACTGAGGTTCTTG
probe-miR-548c	miR-548c	GCAAAAGTAATTGAGATTTTTG
probe-miR-548d	miR-548d	GCAAAAGAAACTGTGGTTTTTG
probe-miR-549	miR-549	AGAGCTCATCCATAGTTGTCA
probe-miR-550	miR-550	ATGTGCCTGAGGGAGTAAGACA
probe-miR-551a	miR-551a	TGGAAACCAAGAGTGGGTCGC
probe-miR-552	miR-552	TTGTCTAACCAGTCACCTGTT
probe-miR-553	miR-553	AAAACAAAATCTCACCGTTTT
probe-miR-554	miR-554	ACTGGCTGAGTCAGGACTAGC
probe-miR-555	miR-555	ATCAGAGGTTCAGCTTACCCT
probe-miR-556	miR-556	CATATTACAATGAGCTCATC
probe-miR-557	miR-557	AGACAAGGCCCACCCGTGCAAAC
probe-miR-558	miR-558	ATTTTGGTACAGCAGCTCA
probe-miR-559	miR-559	TTTTGGTGCATATTTACTTTA
probe-miR-560	miR-560	GGCGGCCGGCCGGCGCACGC
probe-miR-561	miR-561	ACTTCAAGGATCTTAAACTTTG
probe-miR-562	miR-562	GCAAATGGTACAGCTACTTT
probe-miR-563	miR-563	GGGAAACGTATGTCAACCT

probe-miR-564	miR-564	GCCTGCTGACACCGTGCCT
probe-miR-565	miR-565	AAACAGACATCGCGAGCCAGCC
probe-miR-566	miR-566	GTTGGGATCACAGGCGCCC
probe-miR-567	miR-567	GTTCTGTCCTGGAAGAACATACT
probe-miR-568	miR-568	GTGTGTATACATTTATACAT
probe-miR-569	miR-569	ACTTTCCAGGATTCATTAACT
probe-miR-570	miR-570	TGCAAAGGTAATTGCTGTTTTC
probe-miR-571	miR-571	CTCACTCAGATGGCCAACTCA
probe-miR-572	miR-572	TGGGCCACCGCCGAGCGGAC
probe-miR-573	miR-573	CTGATCAGTTACACATCACTTCAG
probe-miR-574	miR-574	GTGGGTGTGTGCATGAGCGTG
probe-miR-575	miR-575	GCTCCTGTCCAACTGGCTC
probe-miR-576	miR-576	CAAAGACGTGGAGAAATTAGAAT
probe-miR-577	miR-577	CAGGTACCAATATTTTATCTA
probe-miR-578	miR-578	ACAATCCTAGAGCACAAGAAG
probe-miR-579	miR-579	ATCGCGGTTTATACCAAATGAAT
probe-miR-580	miR-580	CCTAATGATTCATCATTCTCAA
probe-miR-581	miR-581	ACTGATCTAGAGAACACAAGA
probe-miR-582	miR-582	AGTAACTGGTTGAACAACTGTAA
probe-miR-583	miR-583	GTAATGGGACCTTCCTCTTTG
probe-miR-584	miR-584	CTCAGTCCCAGGCAAACCATAA
probe-miR-585	miR-585	TAGCATACAGATACGCCCA
probe-miR-586	miR-586	GGACCTAAAAATACAATGCATA
probe-miR-587	miR-587	GTGACTCATCACCTATGGAAA
probe-miR-588	miR-588	GTTCTAACCCATTGTGGCCAA
probe-miR-589	miR-589	TCTGGGAACCGGCATTTGTTCTGA
probe-miR-590	miR-590	CTGCACTTTTATGAATAAGCTC
probe-miR-591	miR-591	ACAATGAGAACCCATGGTCT
probe-miR-592	miR-592	ACATCATCGCATATTGACACAA
probe-miR-593	miR-593	GCTGAGCAATGCCTGGCTGGTGCCT
probe-miR-594	miR-594	AAAGTCACAGGCCACCCCAGATGGG
probe-miR-595	miR-595	AGACACACCACGGCACACTTC
probe-miR-596	miR-596	CCCGAGGAGCCGGGCAGGCTT
probe-miR-597	miR-597	ACAGTGGTCATCGAGTGACACA
probe-miR-598	miR-598	TGACGATGACAACGATGACGTA
probe-miR-599	miR-599	GTTTGATAAACTGACACAAC
probe-miR-600	miR-600	GAGCAAGGCTCTTGTCTGTAAGT

probe-miR-601	miR-601	CTCCTCCAACAATCCTAGACCA
probe-miR-602	miR-602	GGGCCGCAGCTGTCGCCCGTGTC
probe-miR-603	miR-603	GCAAAAGTAATTGCAGTGTGTG
probe-miR-604	miR-604	GTCCTGAATTCCGCAGCCT
probe-miR-605	miR-605	AGGAGAAGGCACCATGGGATTTA
probe-miR-606	miR-606	ATCTTTGATTTTCAGTAGTTT
probe-miR-607	miR-607	GTTATAGATCTGGATTTGAAC
probe-miR-608	miR-608	ACGGAGCTGTCCCAACACCACCCCT
probe-miR-609	miR-609	AGAGATGAGAGAAACACCCT
probe-miR-610	miR-610	TCCCAGCACACATTTAGCTCA
probe-miR-611	miR-611	GTCAGACCCCGAGGGGTCCTCGC
probe-miR-612	miR-612	AAGGAGCTCAGAAGCCCTGCCCAGC
probe-miR-613	miR-613	GGCAAAGAAGGAACATTCCT
probe-miR-614	miR-614	CCACCTGGCAAGAACAGGCGTTC
probe-miR-615	miR-615	AGAGGGAGACCCAGGCTCGGA
probe-miR-616	miR-616	AAGTCACTGAAGGGTTTTGAGT
probe-miR-617	miR-617	GCCACCTTCAAATGGGAAGTCT
probe-miR-618	miR-618	ACTCAGAAGGACAAGTAGAGTTT
probe-miR-619	miR-619	ACTGGGCACAAACATGTCCAGGTC
probe-miR-620	miR-620	ATTTCTATATCTATCTCCAT
probe-miR-621	miR-621	AGGTAAGCGCTGTTGCTAGCC
probe-miR-622	miR-622	GCTCCAACCTCAGCAGACTGT
probe-miR-623	miR-623	ACCCAACAGCCCCTGCAAGGGAT
probe-miR-624	miR-624	TGAACACAAGGTACTGGTACTA
probe-miR-625	miR-625	AGGACTATAGAACTTTCCCCCT
probe-miR-626	miR-626	AAGACATTTTCAGACAGCT
probe-miR-627	miR-627	TCCTCTTTTCTTAGAGACTCAC
probe-miR-628	miR-628	CGACTGCCACTCTTACTAGA
probe-miR-629	miR-629	GCTGGGCTTACGTTGGGAGAAC
probe-miR-630	miR-630	ACCTTCCCTGGTACAGAATACT
probe-miR-631	miR-631	GCTGAGGTCTGGGCCAGGTCT
probe-miR-632	miR-632	TCCCACAGGAAGCAGACAC
probe-miR-633	miR-633	TTTATTGTGGTAGATACTATTAG
probe-miR-634	miR-634	GTCCAAAGTTGGGGTGCTGGTT
probe-miR-635	miR-635	GGACATTGTTTCAGTGCCCAAGT
probe-miR-636	miR-636	CTGCGGGCGGGACGAGCAAGCACA
probe-miR-637	miR-637	ACGCAGAGCCCGAAAGCCCCCAGT

probe-miR-638	miR-638	AGGCCGCCACCCGCCCGCGATCCCT
probe-miR-639	miR-639	ACAGCGCTCGCAACCGCAGCGAT
probe-miR-640	miR-640	AGAGGCAGGTTCCTGGATCAT
probe-miR-641	miR-641	GAGGTGACTCTATCCTATGTCTTT
probe-miR-642	miR-642	CAAGACACATTTGGAGAGGGAC
probe-miR-643	miR-643	CTACCTGAGCTAGCATACAAGT
probe-miR-644	miR-644	GCTCTAAGAAAGCCACACT
probe-miR-645	miR-645	TCAGCAGTACCAGCCTAGA
probe-miR-646	miR-646	GCCTCAGAGGCAGCTGCTT
probe-miR-647	miR-647	GAAGGAAGTGAGTGCAGCCAC
probe-miR-648	miR-648	ACCAGTGCCCTGCACACTT
probe-miR-649	miR-649	GACTCTTGAACAACACAGGTTT
probe-miR-650	miR-650	GTCCTGAGAGCGCTGCCTCCT
probe-miR-651	miR-651	CAAAAGTCAAGCTTATCCTAAA
probe-miR-652	miR-652	TGCACAACCCTAGTGGCGCCATT
probe-miR-653	miR-653	GTTCAGTAGAGATTGTTTCAA
probe-miR-654	miR-654	GCACATGTTCTGCGGCCCACCA
probe-miR-655	miR-655	AAAGAGGTTAACCATGTATTAT
probe-miR-656	miR-656	AGAGGTTGACTGTATAATATT
probe-miR-657	miR-657	CCTAGAGAGGGTGAGAACCTGCC
probe-miR-658	miR-658	ACCAACGGACCTACTTCCCTCCGCC
probe-miR-659	miR-659	TGGGGACCCTCCCTGAACCAAG
probe-miR-660	miR-660	CAACTCCGATATGCAATGGGTA
probe-miR-661	miR-661	ACGCGCAGGCCAGAGACCCAGGCA
probe-miR-662	miR-662	CTGCTGGGCCACAACGTGGGA
probe-miR-663	miR-663	GCGGTCCCGCGGCGCCCCGCCT
probe-miR-7	miR-7	CAACAAAATCACTAGTCTTCCA
probe-miR-9	miR-9	TCATACAGCTAGATAACCAAAGA
probe-miR-9*	miR-9*	ACTTTCGGTTATCTAGCTTTA
probe-miR-92	miR-92	CAGGCCGGGACAAGTGCAATA
probe-miR-93	miR-93	CTACCTGCACGAACAGCACTTT
probe-miR-95	miR-95	TGCTCAATAAATACCCGTTGAA
probe-miR-96	miR-96	GCAAAAATGTGCTAGTGCCAAA
probe-miR-98	miR-98	AACAATACAACTTACTACCTCA
probe-miR-99a	miR-99a	CACAAGATCGGATCTACGGGTT
probe-miR-99b	miR-99b	CGCAAGGTCGGTTCTACGGGTG

43. 根据权利要求 40 至 42 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为测定受试者给予待测物后的生理和/或病理状态。

44. 根据权利要求 43 所述的生物芯片，其特征在于，所述生物芯片用于筛选待测物的预防和/或治疗疾病的活性。

45. 根据权利要求 40 至 42 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为诊断和/或鉴别诊断受试者的疾病。

46. 根据权利要求 40 至 42 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为评价对受试者的疾病进行治疗的有效性。

47. 根据权利要求 40 至 42 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述评价受试者的生理和/或病理状态为对受试者发生疾病进行预测。

48. 根据权利要求 47 所述的生物芯片，其特征在于，所述发生疾病为疾病并发症的发生和/或恶性疾病的复发。

49. 根据权利要求 44 至 48 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述疾病包括各种肿瘤；各种急慢性传染病，例如病毒性流感、病毒性肝炎、艾滋病、SARS 的病毒性疾病，例如结核、细菌性肺炎的细菌性疾病，以及其它各种病原微生物导致的急慢性传染病；其它急慢性疾病，例如呼吸系统疾病，免疫系统疾病，血液与造血系统疾病，如心脑血管疾病的循环系统疾病，内分泌系统代谢性疾病，消化系统疾病，神经系统疾病，泌尿系统疾病，生殖系统疾病和运动系统疾病。

50. 根据权利要求 40 至 42 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述生物芯片用于检测受试者服用违禁药品的情况。

51. 根据权利要求 40 至 50 中任一项所述的生物芯片，其特征在于，所述受试者血清/血浆来源于受试者的活体、组织、器官和/或尸体。

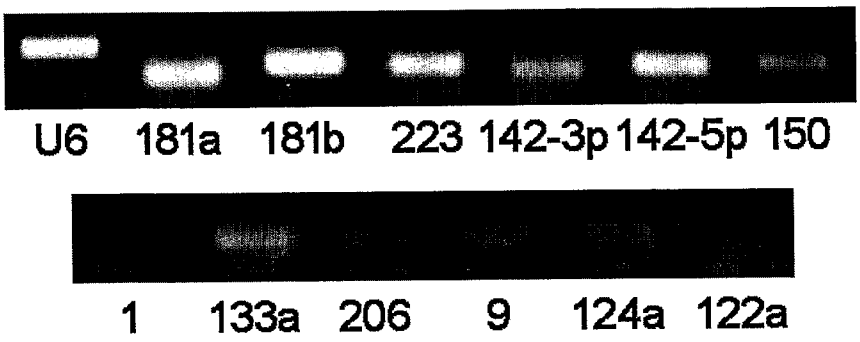

U6 181a 181b 223 142-3p 142-5p 150
1 133a 206 9 124a 122a

图 1

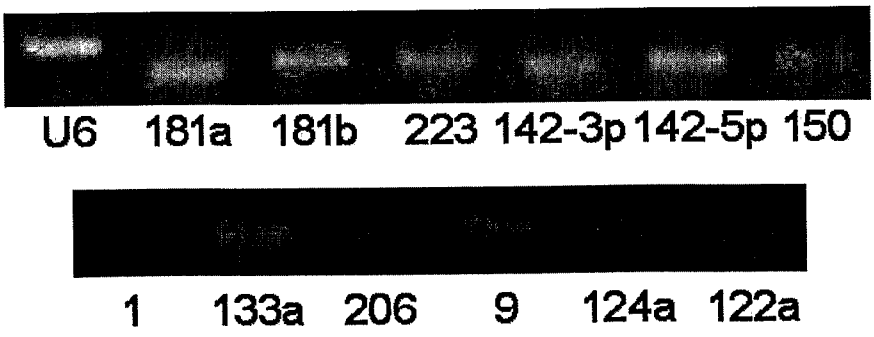

U6 181a 181b 223 142-3p 142-5p 150
1 133a 206 9 124a 122a

图 2

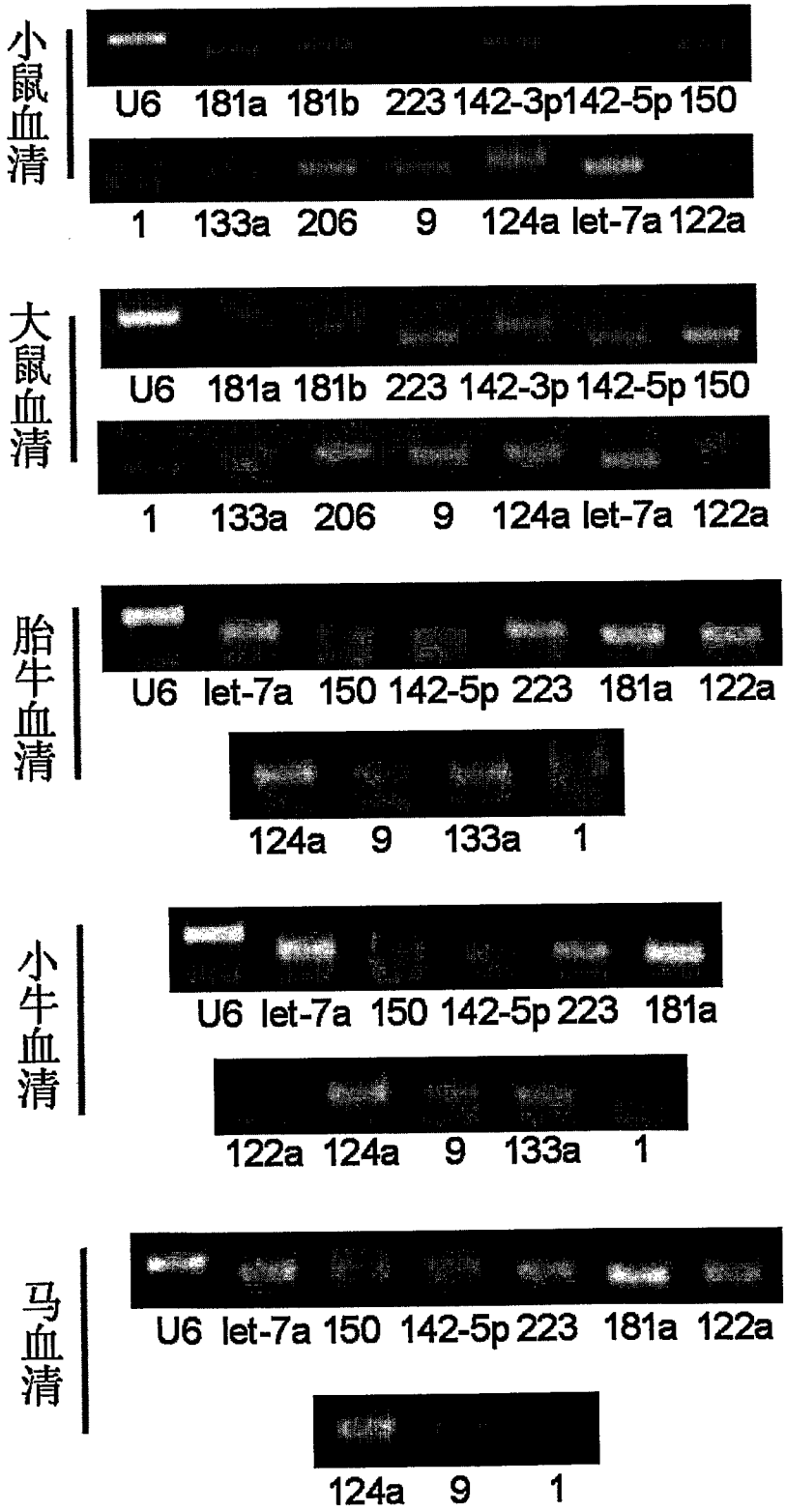

小鼠血清
U6 181a 181b 223 142-3p 142-5p 150
1 133a 206 9 124a let-7a 122a
大鼠血清
U6 181a 181b 223 142-3p 142-5p 150
1 133a 206 9 124a let-7a 122a
胎牛血清
U6 let-7a 150 142-5p 223 181a 122a
124a 9 133a 1
小牛血清
U6 let-7a 150 142-5p 223 181a
122a 124a 9 133a 1
马血清
U6 let-7a 150 142-5p 223 181a 122a
124a 9 1

图 3

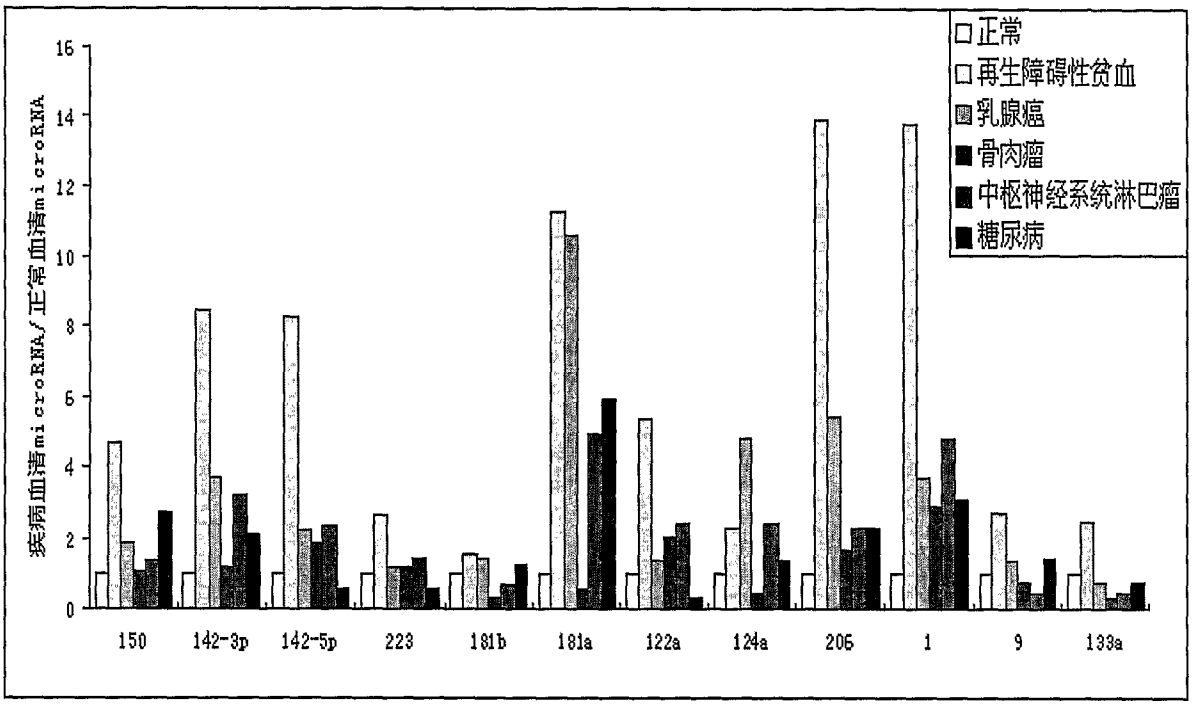

疾病血清microRNA/正常血清microRNA
16
14
12
10
8
6
4
2
0
150
142-3p
142-5p
223
181b
181a
122a
124a
205
1
9
133a
正常
再生障碍性贫血
乳腺癌
骨肉瘤
中枢神经系统淋巴瘤
糖尿病

图 4

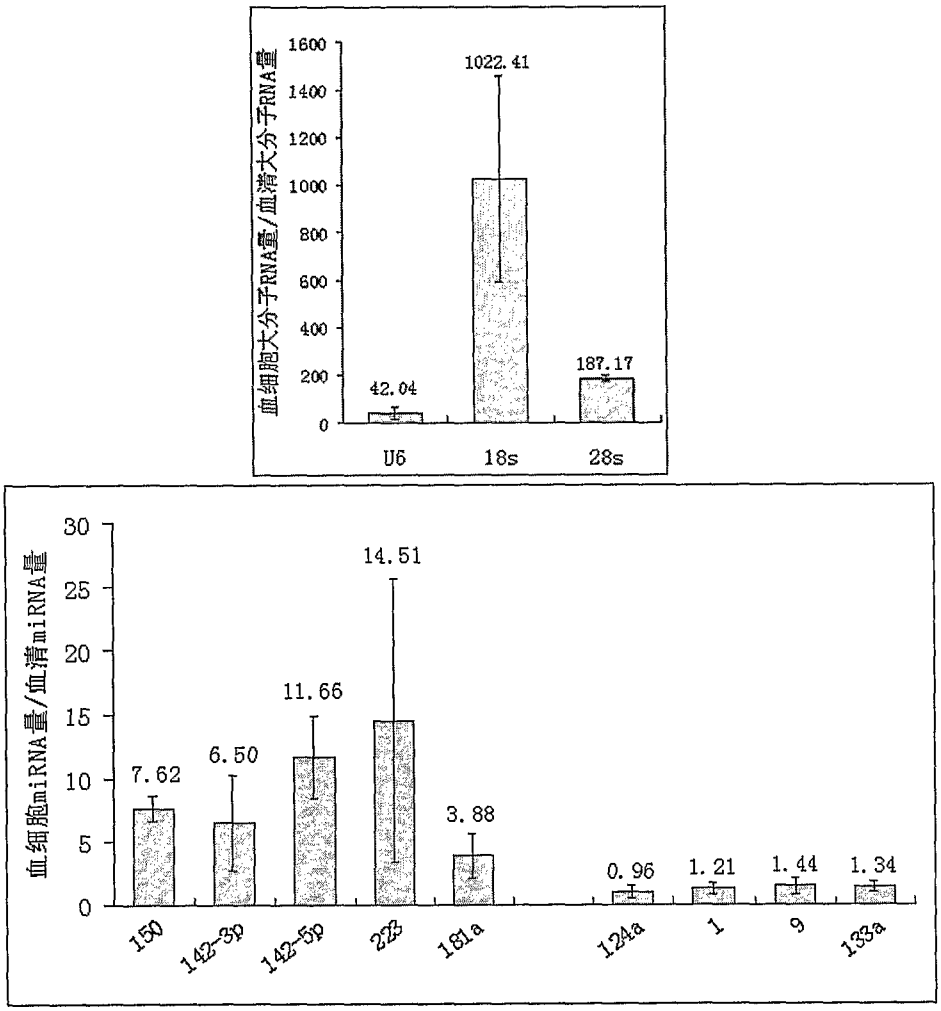

血细胞大分子RNA量/血清大分子RNA量
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
42.04
1022.41
187.17
U6
18s
28s
血细胞miRNA量/血清miRNA量
30
25
20
15
10
5
0
7.62
6.50
11.66
14.51
3.88
0.96
1.21
1.44
1.34
150
142-3p
142-5p
223
181a
124a
1
9
133a

图 5

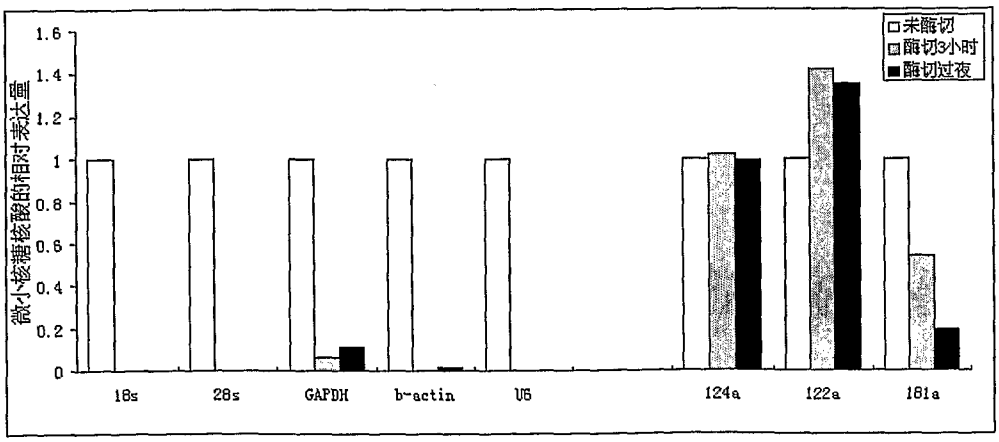

微小核糖核酸的相对表达量
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
未酶切
酶切3小时
酶切过夜
18s
28s
GAPDH
b-actin
U6
124a
122a
181a

图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/003463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/68 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNPAT, CNKI, SANGER MIRBASE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, EMBASE, SCIENCEDIRECT, SANGER MIRBASE

MICRORIBONUCLEIC ACID+, MIRNA, MIRNAS, MICRORNA, MICRORNAS, COMBINATION, KIT, COMPOUND, COMPOSITION, CHIP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	ZHANG Zhuoyuan, "The analysis of the expression of some miRNAs in different tumor cells", CNKI, October 2005, No.6, see whole document, specially see pages 30-49	3-12 42-51
X A	CN 100999765A (UNIV NANJING (CN)) 17 August 2007 (17. 08. 2007), see whole document, specially see examples	42-51 3-12
X A	LUO Mingyong et al., "Construction and application of a microarray for profiling microRNA expression", Progress in Biochemistry and Biophysics, March 2007, 34 (1): 31-41	42-51 3-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 July 2008 (30. 07. 2008)	**21 Aug. 2008 (21.08.2008)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer PEI, Ying Telephone No. (86-10)62411045

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/003463

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-27 relate to methods for treatment of the human or animal body by diagnosis.

2. ☒ Claims Nos.: 1-2, 28-41
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
"All microRNAs existing stably in serum/blood plasma of subjects which can be detected" mentioned in claim 1, "all mature microRNAs in human serum/blood plasma" mentioned in claim 2, "tools which can detect all microRNAs existing stably in serum/blood plasma of subjects which can be detected" mentioned in claim 28, "primers of all mature microRNAs in human serum/blood plasma" mentioned in claim 29, "element which can detect all microRNAs existing stably in serum/blood plasma of subjects which can be detected" mentioned in claim 40, and "probes of all mature microRNAs in human serum/blood plasma" mentioned in claim 41 are not sufficiently clear, so claims 1-2, 28-29, 40-41 are not sufficiently clear.
Kits disclosed essentially in the description are kits which comprise some probes of microRNAs in serum/blood plasma (see example 5), so claims 30-39 are not supported by the description.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claim 3 and claims 4-12 (part referring to claim 3) claim a combination which comprises microRNAs let-7a, let-7b,.....,miR-99a and miR-99b.

Claim 42 and claims 43-51 (part referring to claim 42) claim a biochip which comprises probes probe-let-7a, probe-let-7b,....., probe-miR-99a and probe-miR-99b.

Because microRNAs let-7a, let-7b,.....,miR-99a and miR-99b are known (see http://microrna.sanger.ac.uk/sequences), the above two group claims do not contain the same or corresponding special technical features which make the claimed inventions technically interrelated. The claims do not meet the requirement of Rule.13.1 PCT, Rule.13.2 PCT and Rule.13.3 PCT.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/003463

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 100999765A	18.07.2007	NONE	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/003463

A. 主题的分类

C12Q 1/68 (2006.01) i

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C12Q

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CNPAT, CNKI, SANGER MIRBASE

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)
WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, EMBASE, SCIENCEDIRECT, SANGER MIRBASE
微小核糖核酸，小核糖核酸，细小核糖核酸，微核糖核酸，组合，试剂盒，芯片，生物芯片
MICRORIBONUCLEIC ACID+, MIRNA, MIRNAS, MICRORNA, MICRORNAS, COMBINATION, KIT, COMPOUND, COMPOSITION, CHIP

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	张卓远，“相关 miRNA 分子在不同肿瘤细胞中的表达分析”，	3-12
A	CNKI，2005 年 10 月，第 06 期，见全文，特别见 30-49 页	42-51
X	CN 100999765A（南京大学 (CN)）	42-51
A	18.7 月 2007（18.07.2007），见全文，特别见实施例	3-12
X	骆明勇 等，“一种检测 microRNA 表达的微阵列芯片的研制及应用”，	42-51
A	生物化学与生物物理进展，2007 年 3 月，第 34 卷第 1 期，第 31-41 页	3-12

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
30.7 月 2008（30.07.2008）	**21.8 月 2008 (21.08.2008)**
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：(86-10)62019451	受权官员 裴颖 电话号码：(86-10) **62411045**

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/003463

第II栏　关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第 1 页第 2 项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：13-27

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题，即：

权利要求 13-27 涉及对人体或者动物体的诊断方法。

2. ☒ 权利要求：1-2，28-41

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

权利要求 1 中记载的“受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸”，权利要求 2 中记载的“人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸”，权利要求 28 中记载的“测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的工具”，权利要求 29 中记载的“人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的引物”，权利要求 40 中记载的“测定受试者血清/血浆中稳定存在且可检测的全部微小核糖核酸的元件”和权利要求 41 中记载的“人血清/血浆中的全部成熟体微小核糖核酸的探针”均是不清楚，因此权利要求 1-2，28-29，40-41 是不清楚的。

本说明书中实质上公开的试剂盒为包括一批血清/血浆微小核糖核酸探针的试剂盒（见实施例 5），因此权利要求 30-39 得不到说明书的充分支持。

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　关于缺乏发明单一性时的意见(接第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

权利要求 3 和权利要求 4-12（引用权利要求 3 的部分）请求保护一种包含微小核糖核酸 let-7a、let-7b、……、miR-99a 和 miR-99b 的组合。

权利要求 42 和权利要求 43-51（引用权利要求 42 的部分）请求保护一种包含探针 probe-let-7a、probe-let-7b、……、probe-miR-99a 和 probe-miR-99b 的生物芯片。

由于上述微小核糖核酸 let-7a、let-7b、……、miR-99a 和 miR-99b 均为已知序列的核糖核酸（见 http://microrna.sanger.ac.uk/sequences），因此上述 2 组权利要求之间没有相同或者相应的特定技术特征，技术上无相互关联，未满足发明单一性的要求，不符合 PCT 细则 13.1、13.2 和 13.3 的规定。

1. ☒ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/003463

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 100999765A	18.07.2007	无	