



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108445241 B

(45) 授权公告日 2021.11.02

(21) 申请号 201711362402.6

(22) 申请日 2011.06.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108445241 A

(43) 申请公布日 2018.08.24

(30) 优先权数据
10006399.9 2010.06.20 EP
61/356,675 2010.06.21 US

(62) 分案原申请数据
201180035877.9 2011.06.20

(73) 专利权人 佐拉生物科学公司
地址 芬兰埃斯波

(72) 发明人 R·拉克松恩 K·埃克罗斯
R·霍尔姆 M·詹尼斯
R·卡塔恩 K·塔拉索夫

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int.Cl.
G01N 33/92 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102971633 A, 2013.03.13
WO 2007127192 A2, 2007.11.08
WO 2007050318 A2, 2007.05.03
WO 2007144467 A1, 2007.12.21

审查员 胡晓佳

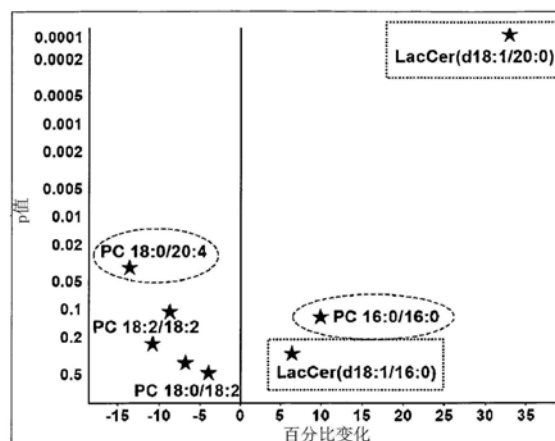
权利要求书10页 说明书67页 附图1页

(54) 发明名称

用于鉴定高风险冠状动脉疾病患者的脂质组学标志

(57) 摘要

本发明涉及用于鉴定高风险冠状动脉疾病患者的脂质组学标志。具体而言,本发明涉及试剂在制备用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症的药物或试剂盒中的应用,所述应用通过检测生物样品中的脂质浓度或脂质比率并将其与对照进行比较来预测严重的CVD并发症,例如AMI或CVD死亡,本发明还鉴定出了特异性脂质标志,所述脂质标志在预测这些CVD并发症时比目前采用的临床标志具有更高的特异性和灵敏度。本发明还涉及用于预测和/或诊断CVD并发症的包含脂质和/或其抗体的试剂盒。



1. 以下试剂在制备用于确定冠状动脉疾病受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症的试剂中的应用,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质浓度表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1) 和总Cer;

且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:0/22:0) 和Cer (d18:0/24:0);

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/26:0)/PC 0-40:0、Cer (d18:1/24:1)/总PC、总Cer/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/20:0)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) 和Cer (d18:1/24:1)/总CE;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:0)/总CE和Cer (d18:0/24:1)/总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/16:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/18:0)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0)/总胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0)/总胆固醇、Cer (d18:1/20:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:1)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1)/总胆固醇、Cer (d18:1/24:1)/甘油三酯、总Cer/载脂蛋白A-I、总Cer/总胆固醇和总Cer/甘油三酯;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:0/22:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇、Cer (d18:0/24:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/总-c/HDL-c和Cer (d18:0/24:0)/LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

2. 以下试剂在制备用于评估对冠状动脉疾病受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症的治疗的有效性的试剂中的应用,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,

所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质浓度表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1) 和总Cer;

且其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:0/22:0) 和Cer (d18:0/24:0);

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/26:0)/PC 0-40:0、Cer (d18:1/24:1)/总PC、总Cer/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/20:0)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/总LPC、Cer (d18:1/

24:1)/SM(d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) 和Cer (d18:1/24:1)/总CE;

且其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:0)/总CE和Cer (d18:0/24:1)/总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/16:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/18:0)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0)/总胆固醇、Cer (d18:1/18:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0)/总胆固醇、Cer (d18:1/20:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0)/甘油三酯、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:1)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1)/总胆固醇、Cer (d18:1/24:1)/甘油三酯、总Cer/载脂蛋白A-I、总Cer/总胆固醇和总Cer/甘油三酯;

且其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:0/22:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇、Cer (d18:0/24:0)/HDL胆固醇、Cer (d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/总-c/HDL-c和Cer (d18:0/24:0)/LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

3. 以下试剂在制备用于为冠状动脉疾病受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症选择适合的治疗的试剂中的应用,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质浓度表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:1/24:1) 和总Cer;

且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:0/22:0) 和Cer (d18:0/24:0);

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/22:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/26:0) /PC 0-40:0、Cer (d18:1/24:1) /总PC、总Cer/总PC、Cer (d18:1/18:0) /LPC 16:0、Cer (d18:1/16:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:1、Cer (d18:1/22:0) /LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:2、Cer (d18:1/18:0) /总LPC、Cer (d18:1/20:0) /总LPC、Cer (d18:1/24:1) /总LPC、Cer (d18:1/24:1) /SM(d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) 和Cer (d18:1/24:1) /总CE;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/16:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /LacCer (d18:1/24:0) 、Cer (d18:0/24:0) /LacCer (d18:1/24:0) 、Cer (d18:0/24:0) /SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH) 、Cer (d18:0/22:0) /总CE、Cer (d18:0/24:0) /总Cer、Cer (d18:0/24:0) /总CE和Cer (d18:0/24:1) /总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/18:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0) /HDL胆固醇、Cer (d18:1/18:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/20:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:1) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯、总Cer/载脂蛋白A-I、总Cer/总胆固醇和总Cer/甘油三酯;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/22:0) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:0/24:0) /HDL胆固醇、Cer (d18:0/24:0) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0) /总-c/HDL-c和Cer (d18:0/24:0) /LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

4.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,使用测定来分别确定所述脂质浓度、所述脂质-脂质比率或所述脂质-临床浓度比率。

5.如权利要求2或3所述的应用,其中,所述治疗是调脂治疗。

6.如权利要求1或3所述的应用,其中,

a.与所述对照相比浓度升高的脂质选自:

Cer (d18:1/18:0) 和Cer (d18:1/24:1);

b.与所述对照相比浓度下降的脂质选自:

Cer (d18:0/22:0) 和Cer (d18:0/24:0);

c.与所述对照相比升高的脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /LPC 16:0、Cer (d18:1/16:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:2和PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4;

d.与所述对照相比下降的脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/16:0) 和Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/20:0);

e.与所述对照相比升高的脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B和Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯;

f.与所述对照相比下降的脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:0/24:0) /HDL胆固醇和Cer (d18:0/24:0) /LDL胆固醇。

7.如权利要求2所述的应用,其中,

a.与所述对照相比浓度下降的脂质选自:

Cer (d18:1/18:0) 和Cer (d18:1/24:1);

b.与所述对照相比浓度升高的脂质选自:

Cer (d18:0/22:0) 和Cer (d18:0/24:0);

c.与所述对照相比下降的脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /LPC 16:0、Cer (d18:1/16:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:2和PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4;

d. 与所述对照相比升高的脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/16:0) 和Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/20:0) ;

e. 与所述对照相比下降的脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B和Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯;

f. 与所述对照相比升高的脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:0/22:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:0/24:0) /HDL胆固醇和Cer (d18:0/24:0) /LDL胆固醇。

8. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,所述应用包括分别确定至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种或至少8种脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合。

9. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,

a. 所述CVD的特征在于冠状动脉疾病、外周动脉疾病、卒中和/或CVD死亡;

b. 所述CVD是动脉粥样硬化所诱导的;

c. 所述受试对象具有动脉粥样硬化;或

d. 所述受试对象不具有动脉粥样硬化。

10. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,

a. 所述应用还包括确定所述样品中的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 、载脂蛋白B (ApoB) 和/或载脂蛋白C-III (ApoC-III) 的血清水平;和/或

b. 所述受试对象不具有血清水平升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 、载脂蛋白C-III (ApoC-III) 或载脂蛋白B (ApoB) 中的一种或多种或血清水平下降的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 。

11. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,所述受试对象

a. 正在用或已经用一种或多种抑制素和/或任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂治疗;或

b. 尚未经抑制素疗法或用任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂进行的疗法。

12. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,所述脂质浓度、所述脂质-脂质比率或所述脂质-临床浓度比率通过使用下述方法来确定:质谱法,核磁共振谱法,荧光光谱法或双偏振极化干涉法,高效分离方法,免疫测定,和/或用能够特异性地结合分析物的结合性

部分。

13. 如权利要求12所述的应用,其中,所述高效分离方法是HPLC或UPLC。

14. 如权利要求12所述的应用,其中,所述免疫测定是ELISA。

15. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,所述应用用于确定患者发展CVD并发症的风险,所述CVD并发症包括死亡和心肌梗死。

16. 如权利要求11所述的应用,其中,所述抑制素选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、氟伐他汀XL、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和/或辛伐他汀组成的组。

17. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中,所述受试对象有风险发展或已患有一种或多种CVD并发症。

18. 一种试剂盒,所述试剂盒用于在冠状动脉疾病受试对象中预测CVD并发症或者用于执行前述权利要求中任一项所述的应用,其中,所述试剂盒包含:脂质标准物,所述脂质标准物选自权利要求1~3或6中任一项所定义的脂质;一种或多种对照脂质组学标志和对照样品,其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

19. 一种或多种以下试剂在制备用于在冠状动脉疾病受试对象中预测或检测动脉粥样硬化或CVD的试剂盒中的应用:选自权利要求1~3或6中任一项所定义的脂质;和一种或多种对照脂质组学标志,其中,通过使用质谱法来确定来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率,并与对照样品进行比较,其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

20. 如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,所述一种或多种CVD并发症是严重的CVD并发症。

21. 一种或多种试剂在制备用于确定来自冠状动脉疾病受试对象的样品中的以下脂质的浓度并用于确定所述冠状动脉疾病受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症的试剂或试剂盒中的应用: Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1) 和 Cer (d18:1/16:0),

所述样品中与对照样品相比时升高的脂质浓度表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比浓度升高的脂质是:

Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1) 和 Cer (d18:1/16:0),

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

22. 以下试剂在制备用于确定冠状动脉疾病受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症的试剂或试剂盒中的应用,其中所述受试对象未经历他汀治疗,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质浓度表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:1/22:0) 和 Cer (d18:1/26:1);

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质-脂质比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:2、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 0-40:3、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/17:2-OH)、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/18:1)、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/17:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) 和Cer (d18:1/18:0) /总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症的风险增大,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/16:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/22:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /HDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /LDL-c/HDL-c、总Cer/载脂蛋白B和总Cer/LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

23. 以下试剂在制备用于评估对冠状动脉疾病受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症的治疗的有效性的试剂或试剂盒中的应用,其中所述受试对象未经历他汀治疗,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,

所述样品中与对照样品相比时下降的脂质浓度表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:1/22:0) 和Cer (d18:1/26:1);

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时下降的脂质-脂质比率表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:2、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 0-40:3、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/17:2-OH)、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/18:1)、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/17:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) 和Cer (d18:1/18:0) /总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其

中,所述样品中与对照样品相比时下降的脂质-临床浓度比率表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/16:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/22:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /HDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /LDL-c/HDL-c、总Cer/载脂蛋白B和总Cer/LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

24. 以下试剂在制备用于为冠状动脉疾病受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症选择适合的治疗的试剂或试剂盒中的应用,其中所述受试对象未经历他汀治疗,所述应用包括:

a. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质浓度表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

Cer (d18:1/16:0) 、Cer (d18:1/22:0) 和Cer (d18:1/26:1) ;

或

b. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质-脂质比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:2、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 0-40:3、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/17:2-OH) 、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/18:1) 、Cer (d18:1/18:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH) 、Cer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH) 、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/17:1-OH) 、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/18:0) 、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) 和Cer (d18:1/18:0) /总CE;

或

c. 用于确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer (d18:1/16:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/16:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/22:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白A-I、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白B、Cer (d18:1/24:0) /LDL胆固醇、Cer (d18:1/24:0) /总胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /HDL胆固醇、Cer (d18:1/24:1) /LDL-c/HDL-c、总Cer/载脂蛋白B和总Cer/LDL胆固醇,

其中所述对照样品来自一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群。

25. 如权利要求17所述的应用,其中所述一种或多种CVD并发症包括急性心肌梗死和/或心脏血管疾病死亡。

26. 如权利要求18所述的试剂盒,其中所述试剂盒包括用于执行所述应用的试剂。

27. 如权利要求1至3中任一项所述的应用,其中所述样品包括血液样品或血清样品。

28. 如权利要求20所述的应用,其中所述严重的CVD并发症包括CVD死亡。

用于鉴定高风险冠状动脉疾病患者的脂质组学标志

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的国际申请号为PCT/EP2011/060253,中国国家申请号为201180035877.9,申请日为2011年6月20日,发明名称为“用于鉴定高风险冠状动脉疾病患者的脂质组学标志”。

技术领域

[0002] 本发明涉及利用脂质水平来预测和预防严重的与心脏血管疾病相关的致命性并发症的方法和应用。本发明因此提供了一种用于鉴定和治疗高风险冠状动脉疾病患者的手段。这些方法包括分析生物样品的脂质水平并将其与对照进行比较。

背景技术

[0003] 在全世界范围内,心脏血管疾病(CVD)是死亡率和发病率的最主要的原因之一,且流行程度一直在增加。CVD用来对影响人体的心脏、心脏瓣膜、血液和脉管系统的多种病况进行分类。这种病况之一是冠状动脉疾病(CAD)。在早期有目的的开始对CVD相关的致命并发症(例如急性心肌梗死(AMI)和死亡)采取预防措施将非常有益,并且能够在降低CVD患者的死亡率和发病率方面提供巨大契机。出于此目的,关键的是准确地鉴定出具有发展CVD并发症的风险的个体。然而,传统的风险评估未能意识到相当大比例的高风险患者,而是将很大比例的个体归类为中度风险,从而使患者管理不可靠。因此,非常需要可以进一步改进对高风险CVD的风险评估的其他方案。出于此目的,本发明人已评估了新颖的脂质组学(lipidomic)生物标志作为CVD患者的致命心脏血管疾病事件的预后工具的作用。

[0004] 已使用血浆或血清总胆固醇浓度、LDL-胆固醇浓度或HDL-胆固醇浓度作为用于CVD/CAD风险预测的金标准生物标志。然而,很多冠状动脉疾病(CAD)或急性心肌梗死(AMI)患者的LDL-C水平在推荐范围内,这说明需要对剩余风险采取额外诊断措施。之前的大规模群体研究可明显看出,这些测量值与CAD风险和CAD终点(例如AMI或心脏血管性死亡)有关。因此,到目前为止提出的预防性治疗方案是降低LDL-C浓度(主要通过抑制素(statin)治疗),且最近还尝试了升高HDL-C(例如,通过CETP抑制剂)。另一方面,还观察到,一半的AMI患者实际上确实具有正常的LDL胆固醇水平,而且在经抑制素治疗的患者中,尽管LDL-C有所下降,但仍有较高的剩余风险。此外,最近的出版文献已证明,作为LDL颗粒上主要表面蛋白的载脂蛋白B(apB)的血浆水平与LDL-C的血浆水平(所述颗粒中胆固醇的量)相关,并且认为其各自为正风险因素。作为HDL颗粒上主要表面蛋白的载脂蛋白A1的血浆水平与HDL-C的血浆水平(所述颗粒中胆固醇的量)彼此相关,并且认为其各自为负风险因素。重要的是,对于给定的正常apoB,已观察到较低的LDL-C与较高的AMI风险相关,这支持了以下观点:平均每个颗粒胆固醇含量低的LDL颗粒(小而致密的LDL颗粒)特别危险。因此,看上去可能的是,LDL-C与LDL颗粒所携带的更危险的分子直接相关,LDL-C仅是间接的风险度量。因此,寻找与危险的(例如,致命的)心脏血管疾病事件直接相关的分子(例如,某些脂质物质(lipid species))非常重要。

[0005] 脂质代谢物失衡是血脂异常和随后的动脉粥样硬化(其最严重的表现形式是易损

的动脉粥样硬化斑块)的很可能的原因。动脉粥样硬化斑块是包含多种脂质的复杂的分子形成物。然而,除富含脂质的斑块或LDL胆固醇以外,还有其他因素使得脂质成为CVD研究中引人注目的一类分子。脂质受到严密调控,这使得在所研究的有机体的当前状态下脂质组学数据具有鲁棒性且富含信息。此外,脂质是生物学系统的终点(culmination point)之一,与预报因子相比,其更多地是实际的结果。将脂质组学数据与适合的生物数据库临床资料组合在一起为生物标志的发掘提供了良好机遇。另外,脂质组学能够用作药物开发和正在兴起的治疗诊断学中的功效和安全性的计量工具。脂质组学生物标志是CVD领域中真正的伴随诊断的首要候选物,并且还为进一步的转译医学提供了很多契机。

[0006] 斑块组成部分和脂蛋白组分(认为其将脂质运载至损伤形成部位)现在可以用脂质组学研究来解决,所述研究将脂质的结构和组成与功能关联起来,并由此与疾病发病机制关联起来。虽然人体内的脂质媒介物数量巨大,但它们的鉴定和定量测定因质谱法和脂质生物化学的进步而变得便捷,如今,质谱法和脂质生物化学能够对若干个脂质类别的数百种分子脂质物质(总称为脂质组(lipidome))同时进行高通量的鉴定和定量测定(Ejsing CS等:Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry.Proc Natl Acad Sci U S A 2009,106:2136-2141;Stahlman M等:High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry.J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009;Hiukka A等:ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan.Diabetes 2009,58:2018-2026;Linden D等:Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation.FASEB J 2006,20:434-443.)。脂质组学研究鉴定脂质的细胞分布,并描述其生化机制、相互作用和动力学。重要的是,脂质组学使脂质组的确切化学组成得到了定量(Han X,Gross RW:Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry:a bridge to lipidomics.J Lipid Res 2003,44:1071-1079)。

[0007] 由于脂质组学的高灵敏度和选择性,如今甚至能够对最小的样品量进行分析。目前,本领域中的大量脂质数据将脂质以总组成(sum composition)的形式呈现,即磷脂酰胆碱(PC) 34:1(Brugger B等:Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry.Proc Natl Acad Sci U S A 1997,94:2339-2344),其中,分子脂质和所连接的脂肪酸尾仍未得到鉴定。对分子脂质物质(例如PC 16:0/18:1)的鉴定(Ekroos K等:Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation.J Lipid Res 2003,44:2181-2192)是高级脂质组学的主要特征,其产生高度解析的分子脂质物质而不是总的脂肪酸信息。例如,揭示了脂肪酸的类型以及其连接到形成特定PC分子的甘油主干的位置的信息。虽然存在诸如与气相色谱组合的薄层色谱等常规技术,但是这些技术不仅要求明显更大的样品量和费力的样品制备,而且并不能得到分子脂质物质。尽管存在能够表征脂质实体的多重质谱技术,但就绝对浓度

或接近绝对浓度而言,这些技术大部分仍不能产生可靠的高品质的定量数据。在本发明的背景下,基于电喷射离子化质谱的脂质组学是优选的技术,且能够使用鸟枪脂质组学和靶向脂质组学来进行分子脂质组的穷举解密和精确定量。当设置在正确的环境中时,鸟枪脂质组学和靶向脂质组学的优越品质和特异性将符合严格的管理标准,例如良好的实验室实践准则(GLP)。使用这些技术,可以甚至以高通量形式对最多2000种分子脂质进行定量。

[0008] 脂质组学是用于根据患者的分子脂质谱图(profile)来区分患者的工具。脂质组学能够实现个体化用药和诊断,这将便于完成使正确的个体在正确的时间以正确的剂量接受正确的药物的任务。已进行了采用由脂质、蛋白和亲水性分子等组成的分析物的若干项工作,以满足个体化用药的需要。近来,已使用了非基于假设的代谢物组学筛分来鉴定新颖的CVD生物标志。

[0009] 例如,W02004/038381公开了一种用于以代谢物组学手段促进对受试对象的疾病状态诊断或用于预测受试对象是否易患疾病状态的方法,其中,获得了受试对象的小分子谱图并与标准小分子谱图进行了比较。

[0010] W02008/148857公开了一种通过从患者血样中分离出HDL组分和亚组分来评估患者的心脏血管疾病(包括动脉粥样硬化)风险的方法。待测量的HDL组分和亚组分的成分是鞘氨醇-1-磷酸(S1P)、鞘磷脂(SM)和载脂蛋白A-I(apoA-1)。

[0011] W02008/11943进一步公开了用于检测冠状动脉疾病的标志,其能够指示患者具有或发展冠状动脉疾病的风险。这些包括15种“首选”分子,他们是:C18:3胆固醇酯、C32:1磷脂酰胆碱、丙氨酸、脂质(主要为VLDL)、赖氨酸、十六酸、C36:2磷脂酰胆碱、甲酸盐、C32:2磷脂酰胆碱、C18:2(亚油酸)、胆固醇、C18:2溶血磷脂酰胆碱、C36:3磷脂酰胆碱、C34:4磷脂酰胆碱和C34:3磷脂酰胆碱。

[0012] 此外,US2007/0099242描述了一种确定受试对象是否患有心脏血管疾病或具有发展心脏血管疾病的风险的方法。该方法包括确定生物样品或其HDL亚组分中的生物标志的量相对于对照样品的变化,其中,所述生物标志是载脂蛋白C-IV(“ApoC-IV”)、对氧磷酶1(“PON-1”)、补体因子3(“C3”)、载脂蛋白A-IV(“ApoA-IV”)、载脂蛋白E(“ApoE”)、载脂蛋白LI(“ApoL1”)、补体因子C4(“C4”)、补体因子C4B1(“C4B1”)、组蛋白H2A、载脂蛋白C-II(“ApoC-II”)、载脂蛋白M(“ApoM”)、玻连蛋白、触珠蛋白相关蛋白和簇连蛋白中的至少一种。该文献还公开了一种用于检测一种或多种粥样硬化病变的存在的方法,其中,检测了生物样品或其HDL亚组分中的生物标志的量相对于对照样品的变化,且其中,所述生物标志选自PON-1、C3、C4、ApoE、ApoM和C4B1。该文献中提及的所有生物标志都是蛋白或脂蛋白生物标志。

[0013] 从之前的工作并不能外推得到脂质分析一定会产生预测与CVD/CAD相关的致命后果的CVD生物标志。本发明通过对确定的分子脂质物质进行绝对定量或接近绝对定量代替对多种分析物进行信息收集而鉴定出了高风险CVD的生物标志。重要的是,虽然很多已有的生物标志候选是多种因子的复合指纹,但本文中的脂质组学方法显示出的值已经处于单一物质或其比率的水平。

[0014] 在本文的本发明中,已经为在随访期(3年)间未显示出致命后果的CAD患者和在随访期间死于因心脏血管疾病事件的高风险CAD患者测量并定量了脂质标志浓度。因此本发明使得能够准确地使用基于脂质的生物标志来鉴定高风险CVD/CAD患者。通过进行谨慎的患者选择,使准确性上升到了另一层面,这是因为控制可能影响脂质浓度读数的因子非常

重要。与上文描述的之前的工作不同,本发明人使用了采用特别的技术设置的特定靶向平台来对脂质物质进行特别分析。

[0015] 在本文所呈现的发明性教导下,该技术及其实施方式因以下标准而与上述的本领域的类似工作迥然有别。在样品制备中,样品受到严格的控制和相同的处理,以避免可能来自不当操作的潜在人为因素。在本发明中,在冰上小心缓慢地解冻样品,随后直接进行用户定制的自动脂质提取,其在脂质操作中具有目前最高的精度,从而使潜在的误差最小化。另外,严格控制样品的冷冻-解冻循环,因为这可以对脂质稳定性产生巨大影响。自动脂质提取基于Folch及其合作者的方法(Folch J等:A simple method for the isolation and purification of总lipids from animal tissues.J Biol Chem 1957,226(1):497-509),该方法使用氯仿和甲醇。在需要以最佳的回收率提取从极性到非极性的大范围脂质类别从而防止脂质物质损失时,上述方法是优选的。脂质类别特定的非内源脂质在适用时被用作内部标准物,以在鉴定(使假阳性最小化)和定量测定所监测的分子脂质物质时获得最高精度。以此方式,以当前的技术所能够取得的最高精度确定了内源分子脂质的绝对量或半绝对量。在分子脂质水平监视内源脂质和相应的标准。以此方式,不仅使假阳性鉴定最小化,而且可以对分子脂质进行精确地鉴定和定量。使用新颖的品质控制系统来严格控制分析品质。其主要通过多个内部标准物(IS)、外部标准物(ES)、IS/ES比和设备对照样品来得到控制。通过严格控制这些要素,容易地将技术和生物学异常值鉴定出并排除在进一步的分析之外。为了在灵敏度、选择性和定量方面获得最佳精度,对每种分子脂质使用了不同的靶向平台。一些脂质使用高效液相色谱(HPLC)或超高效液相色谱(UHPLC)并组合基于质谱的多反应监测(MRM)而得到了最佳分析,而另一些脂质则通过直接注入并组合基于质谱的前体离子扫描和中性丢失扫描技术而得到最佳分析。

发明内容

[0016] 本发明提供用于预测和预防严重的CVD/CAD相关并发症(包括AMI和死亡)的新颖脂质组学标志。这些标志因此提供了一种用于鉴定和治疗高风险冠状动脉疾病患者的手段。具体而言,已发现本发明所提供的脂质分子、脂质-脂质比率和脂质-临床浓度比率当在来自CAD患者的样品中显示出升高的或降低的水平(视具体情况而定)时是本发明的方法和应用中的有用的脂质组学标志。与目前预测CVD/CAD后果的临床使用的标志相比,这些灵敏的特异性的标志经特定测试显示出优越的诊断价值和预后价值。实际上,目前可用的生物标志(例如LDL-C或HDL-C)在预测CAD患者的CVD死亡风险时仅具有非常有限的价值或没有价值。因此,相对于目前用来诊断和/或预测CVD或CVD并发症的其他标志(包括LDL-C、总血浆/血清胆固醇以及载脂蛋白B和A1),本发明具有显著的优势。所以,本文提供的脂质组学标志使得可以对发展主要的CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险进行更好的诊断或评估。

[0017] 根据本发明,本文特别公开了用于确定患者发展CVD并发症的风险、用于确定所述患者的CVD风险(包括死亡、心肌梗死(MI)、心绞痛、短暂性脑缺血发作(TIA)和卒中)的示警征兆的方法。

[0018] 本发明的方法通常包括以下步骤:a)提供来自CAD受试对象的生物样品;b)确定所述样品的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者相应谱图(即,确定有关本发

明的脂质组学标志的信息) ;和c) 将所确定的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者所述相应谱图与对照中的对应的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者相应谱图进行比较。

[0019] 所述对照可以是来自无主要CVD事件病史的CAD患者的样品。其也可以是代表来自无主要CVD事件病史的CAD患者群体的样品组合的样品。作为另一选择,所述对照可以是有关本发明的脂质组学标志的数据集,例如,从无主要CVD事件病史的CAD患者采集的样品中的或者从无主要CVD事件病史的CAD患者群体采集的样品组合中的本发明的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率的有关信息。所述信息可以(因此对应的数据集也可以)在之前已经确定、计算或外推得到,或可以尚未确定、计算或外推得到,或还可以从文献中获得。

[0020] 如上所述,在受试对象样品和对照(或对照样品)之间进行比较的脂质组学标志可以是本文所描述和要求保护的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率中的一种或多种或者其组合(即相应谱图)。在这点上,对照或对照样品允许建立脂质组学标志基线或起点。

[0021] 根据本文所描述和要求保护的本发明的所有方面和实施方式,通常使用测定(assay)来进行确定脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率。从患者样品和(适用时)对应的对照样品收集关于脂质组学标志的信息(即,脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合(即相应谱图))可以用多种化学分析技术和高分辨率分析技术来进行。适合的分析技术包括但不限于质谱法和核磁共振谱测定法。可以使用能够解析单个的脂质或脂质类别并提供其结构信息的任何高分辨率技术来收集关于所讨论的脂质组学标志的信息(例如,来自生物样品的脂质谱图)。用质谱法(MS)收集关于脂质组学标志的信息是本发明的优选实施方式之一。MS装置可以与直接样品注入方法(例如自动纳米流离子源设备)或与高效分离方法(例如高效液相色谱(HPLC)或超高效液相色谱(UPLC))联合。

[0022] 还根据本文所描述和要求保护的所有方面和实施方式,来自受试对象的样品和对照样品均优选为血液样品、更优选为血浆样品,或还优选为血清样品。其还可以是血液、血浆或血清的组分,例如脂蛋白组分。可以制备血液样品,并可以用本领域技术人员公知的技术从所述血液样品中分离出血浆或血清或其组分。作为另一选择,来自受试对象的样品和对照样品还可以是组织样品,例如动脉组织(例如颈动脉组织)或动脉斑物质(例如颈动脉斑物质)。

[0023] 本发明的脂质组学标志使得可以预测和预防致命的CVD并发症。这将促进更早的干预,更少的症状发展和痛苦,以及下降的与CVD相关的发病率/死亡率。因此,本文所描述和要求保护的脂质组学标志使得可以对有风险发展主要CVD并发症的患者的药物干预进行个体定制。

[0024] 换言之,本发明公开了用于预测CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的诊断性和/或预测性脂质标志及脂质-脂质或脂质-临床浓度比率。本发明使用脂质浓度、脂质-脂质和/或脂质-临床浓度比率的测量值来确定所述受试对象发展CVD并发症(例如AMI和/或CVD死亡)的风险。受试对象可以之前已患有心脏血管疾病事件(例如心绞痛、心肌梗死或卒中)。CVD可以是或可以不是动脉粥样硬化的结果。

[0025] 项目1(注意项目仅含有优选实施方式)因此,在本发明的一个方面,提供了一种用

于确定受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):

[0026] Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC 0-32:0(KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基(alkenyl)、PS 0-16:1/18:2-烷基(alkyl)、PS 0-18:0/18:2-烯基(PS 0-18:1/18:2-烷基)、PS 0-18:2/16:0-烯基和总LacCer;

[0027] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、总CE、总LPC和总PC。

[0028] 在一个特定实施方式中,提供了一种用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,且其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):

[0029] Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC 0-32:0(KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、PS 0-18:2/16:0-烯基、总Cer、总DAG和总LacCer;

[0030] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):

[0031] CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC 0-40:3、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、总LPC和总PC。

[0032] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经历抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表10):

[0033] Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS 0-18:2/16:0-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、总Cer、总LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)和Cer(d18:1/18:0)。

[0034] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自(表10):

[0035] 总PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、总LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1和Cer(d18:0/22:0)。

[0036] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表13):Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)和Cer(d18:1/18:0)。

[0037] 在另一个特别优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自(表13):PC 16:0/20:4和Cer (d18:0/24:0)。

[0038] 在一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5a和表8a):

[0039] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer (d18:0/22:0)、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/18:0)/总PC、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/总PC、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer (d18:1/24:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/总PC、Cer (d18:1/26:0)/PC 0-40:0、GlcCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer (d18:1/20:0)/总PC、GlcCer (d18:1/26:0)/总CE、LacCer (d18:1/16:0)/总LPC、LacCer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/18:0)/总LPC、LacCer (d18:1/18:0)/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer (d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer (d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer (d18:1/20:0)/总LPC、LacCer (d18:1/20:0)/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/总SM、LacCer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer (d18:1/22:0)/总LPC、LacCer (d18:1/22:0)/总PC、LacCer (d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/24:0)/总LPC、LacCer (d18:1/24:1)/总LPC、LacCer (d18:1/24:1)/总PC、LacCer (d18:1/24:1)/总PC 0、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 16:0/18:2/总PC、PC 0-18:0/18:2-烷基/PC 0-36:5、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/PC 0-38:5、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:0/18:2-烯基 (PS 0-18:1/18:2-烷基)/总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、总Cer/总PC、总LacCer/总PC和总LacCer/总PC 0;

[0040] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5a和表8a):

[0041] CE 14:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer (d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer (d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer (d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer (d18:1/18:0)、CE 18:1/总LacCer、CE 18:3/Cer (d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer (d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:1-烯基(PS 0-16:1/18:1-烷基)、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/GlcCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:1)/总CE、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:1)、LPC 16:0/总LacCer、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、LPC 18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总Cer和总LPC/总LacCer。

[0042] 在一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b):

[0043] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer

(d18:1/18:0)/SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/17:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/18:1)、Cer(d18:1/18:0)/总CE、Cer(d18:1/18:0)/总LPC、Cer(d18:1/18:0)/总PC、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/总LPC、Cer(d18:1/20:0)/总PC、Cer(d18:1/20:0)/总PC 0、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/22:0)/总PC、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 0-40:3、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/17:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/24:1)/总LPC、Cer(d18:1/24:1)/总PC、GlcCer(d18:1/26:0)/总CE、GlcCer(d18:1/26:1)/总CE、LacCer(d18:1/18:0)/总PC、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/17:1-OH)、LacCer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)/总CE、LacCer(d18:1/20:0)/总LPC、LacCer(d18:1/20:0)/总PC、LacCer(d18:1/20:0)/总SM、LacCer(d18:1/24:0)/总LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 0-32:0(KDdiA-PC)/总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PC 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/总PC 0、总Cer/总PC、总DAG/总LPC、总DAG/总PC、总DAG/总PC 0和总LacCer/总PC；

[0044] 且其中，与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b)：

[0045] CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 14:0/总DAG、CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:

2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总DAG、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer (d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer (d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer (d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/22:0)/总DAG、Cer (d18:0/22:0)/总GlcCer、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、DAG 16:0/18:1/总DAG、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/总DAG、PC 18:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:0/20:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/总Cer、PC 0-40:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/总DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总Cer、总CE/总DAG和总LPC/总LacCer。

[0046] 在一个优选实施方式 (针对正在经历或未经历抑制素治疗的受试对象) 中, 与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自 (表11):

[0047] GlcCer (d18:1/26:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、总Cer/总PC、总LacCer/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/总LPC和LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4。

[0048] 在另一个优选实施方式中, 与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自 (表11):

[0049] Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、总LPC/总LacCer和GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)。

[0050] 在一个特别优选的实施方式中, 与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自 (表13):

[0051] Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS 0-16:

0/18:2-烯基/总PS 0和Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4;

[0052] 且与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自(表13):

[0053] GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、总LPC/总LacCer、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基和Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0);

[0054] 在又一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6a和表9a):

[0055] Cer (d18:1/16:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/16:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/18:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/22:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、

LacCer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:1-烯基 (PS 0-16:1/18:1-烷基)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总GlcCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总LacCer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) ;

[0056] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6a和表9a) :

[0057] CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 14:0/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 16:1/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/dL)、CE 18:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:5/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/总-c/HDL-c、LPC 18:2/apoA1/apoB、LPC 18:2/载脂蛋白B (mg/dL)、LPC 18:2/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/总-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、总LPC/LDL-c/HDL-c、总LPC/总-c/HDL-c、总PC/载脂蛋白B (mg/dL)、总PC/LDL-c/HDL-c、总PC/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总PC/总-c/HDL-c。

[0058] 在另一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否有风险发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象发展一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险增大,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b) :

[0059] Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/16:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、Cer (d18:1/18:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/18:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、Cer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/22:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/22:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、GlcCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、GlcCer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、GlcCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL) 、GlcCer (d18:1/26:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、LacCer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/22:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL) 、LacCer (d18:1/22:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/22:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL) 、LacCer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、LacCer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、PC 0-34:1/载脂蛋白B (mg/dL) 、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL) 、总Cer/载脂蛋白B (mg/dL) 、总Cer/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 、总DAG/载脂蛋白A-I (mg/dL) 、总DAG/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) 、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL) 、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL) 、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL) 和总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) ；

[0060] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b)：

[0061] CE 14:0/apoA1/apoB、CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL) 、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/apoA1/apoB、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/

dL)、CE 18:3/载脂蛋白B(mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/甘油三酯(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、PC 0-38:6/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LPC/apoA1/apoB和总PC/载脂蛋白A-I(mg/dL)。

[0062] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表12):

[0063] Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)和Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白B(mg/dL)。

[0064] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表12):

[0065] Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B(mg/dL)和Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)。

[0066] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的脂质-临床浓度比率选自(表13):Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/20:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)和Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)。

[0067] 为了实现本发明的目的,且特别针对脂质-临床浓度比率,载脂蛋白A-I测量可以替换为载脂蛋白A-II测量。

[0068] 项目2(注意项目仅含有优选实施方式)在另一方面,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):

[0069] Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC 0-32:0(KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、PS 0-18:0/18:2-烯基(PS 0-18:1/18:2-烷基)、PS 0-18:2/16:0-烯基和总LacCer;且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、总CE、总LPC和总PC。

[0070] 在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,其中,所述受试对象未经抑制

制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:1/26:1)、GlcCer (d18:1/18:0)、GlcCer (d18:1/20:0)、GlcCer (d18:1/24:1)、GlcCer (d18:1/26:1)、LacCer (d18:1/18:0)、LacCer (d18:1/20:0)、LacCer (d18:1/22:0)、LacCer (d18:1/24:0)、LacCer (d18:1/24:1)、PC 0-32:0 (KDDiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、PS 0-18:2/16:0-烯基、总Cer、总DAG和总LacCer;

[0071] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):

[0072] CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer (d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC 0-40:3、SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、总LPC和总PC。

[0073] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表10):

[0074] Cer (d18:1/20:0)、LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/24:1)、PS 0-18:2/16:0-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、总Cer、总LacCer、GlcCer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/22:0) 和 Cer (d18:1/18:0)。

[0075] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自(表10):总PC、PC 16:0/20:4、Cer (d18:0/24:0)、总LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1 和 Cer (d18:0/22:0)。

[0076] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表13):

[0077] Cer (d18:1/20:0)、LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/22:0) 和 Cer (d18:1/18:0);

[0078] 且与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自(表13):PC 16:0/20:4 和 Cer (d18:0/24:0)。

[0079] 在另一替代性实施方式中,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5a和表8a):

[0080] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer (d18:0/22:0)、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/18:0)/总PC、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/总PC、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:

0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) 、Cer (d18:1/24:1) /总CE、Cer (d18:1/24:1) /总LPC、Cer (d18:1/24:1) /总PC、Cer (d18:1/26:0) /PC 0-40:0、GlcCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:4、GlcCer (d18:1/20:0) /总PC、GlcCer (d18:1/26:0) /总CE、LacCer (d18:1/16:0) /总LPC、LacCer (d18:1/18:0) /PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0) /PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0) /PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0) /PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/18:0) /PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/18:0) /总LPC、LacCer (d18:1/18:0) /总PC、LacCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:3 LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:2/18:2、LacCer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/17:1-OH) 、LacCer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/18:0) 、LacCer (d18:1/20:0) /总LPC、LacCer (d18:1/20:0) /总PC、LacCer (d18:1/20:0) /总SM、LacCer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/22:0) /PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0) /SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH) 、LacCer (d18:1/22:0) /总LPC、LacCer (d18:1/22:0) /总PC、LacCer (d18:1/24:0) /PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/24:0) /总LPC、LacCer (d18:1/24:1) /总LPC、LacCer (d18:1/24:1) /总PC、LacCer (d18:1/24:1) /总PC 0、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 16:0/18:2/总PC、PC 0-18:0/18:2-烷基/PC 0-36:5、PC 0-32:0 (KDiA-PC) /PC 0-38:5、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:0/18:2-烯基 (PS 0-18:1/18:2-烷基) /总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、总Cer/总PC、总LacCer/总PC和总LacCer/总PC 0;

[0081] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5a和表8a):CE 14:0/Cer (d18:1/24:1) 、CE 16:0/Cer (d18:1/24:1) 、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer (d18:1/18:0) 、CE 16:1/Cer (d18:1/20:0) 、CE 16:1/Cer (d18:1/24:1) 、CE 16:1/GlcCer (d18:1/18:0) 、CE 16:1/GlcCer (d18:1/20:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/16:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/18:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/20:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/22:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/24:0) 、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer (d18:1/24:1) 、CE 17:1/GlcCer (d18:1/24:1) 、CE 17:1/LacCer (d18:1/18:0) 、CE 18:1/总LacCer、CE 18:3/Cer (d18:1/16:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/18:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/22:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/24:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/24:1) 、CE 18:3/GlcCer (d18:1/18:0) 、CE 18:3/GlcCer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/18:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/22:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/24:0) 、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:1-烯基 (PS 0-16:1/18:1-烷基) 、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1) 、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/22:0) /LacCer (d18:1/24:0) 、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0) /总CE、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/

16:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/GlcCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:1)/总CE、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:1)、LPC 16:0/总LacCer、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、LPC 18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总Cer和总LPC/总LacCer。

[0082] 在另一替代性实施方式中,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b):

[0083] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)、Cer (d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)、Cer (d18:1/18:0)/总CE、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/18:0)/总PC、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/20:0)/总LPC、Cer (d18:1/20:0)/总PC、Cer (d18:1/20:0)/总PC 0、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 0-40:3、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer (d18:1/24:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/总PC、GlcCer (d18:1/26:0)/总CE、GlcCer (d18:1/26:1)/总CE、LacCer (d18:1/18:0)/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/

20:3、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/17:1-OH) 、LacCer (d18:1/20:0) /SM (d18:1/18:0) 、LacCer (d18:1/20:0) /总CE、LacCer (d18:1/20:0) /总LPC、LacCer (d18:1/20:0) /总PC、LacCer (d18:1/20:0) /总SM、LacCer (d18:1/24:0) /总LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 0-32:0 (KDdiA-PC) /总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PC 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH) /总PC 0、总Cer/总PC、总DAG/总LPC、总DAG/总PC、总DAG/总PC 0和总LacCer/总PC；且其中，与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b)：CE 14:0/Cer (d18:1/18:0) 、CE 14:0/Cer (d18:1/24:1) 、CE 14:0/总DAG、CE 15:0/Cer (d18:1/20:0) 、CE 16:0/Cer (d18:1/18:0) 、CE 16:0/Cer (d18:1/24:1) 、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer (d18:1/18:0) 、CE 16:1/Cer (d18:1/20:0) 、CE 16:1/Cer (d18:1/24:1) 、CE 16:1/GlcCer (d18:1/24:1) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/18:0) 、CE 16:1/LacCer (d18:1/24:0) 、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer (d18:1/18:0) 、CE 17:1/Cer (d18:1/24:1) 、CE 18:2/Cer (d18:1/20:0) 、CE 18:2/Cer (d18:1/24:1) 、CE 18:3/Cer (d18:1/16:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/18:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/22:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/24:0) 、CE 18:3/Cer (d18:1/24:1) 、CE 18:3/GlcCer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/20:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/22:0) 、CE 18:3/LacCer (d18:1/24:0) 、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总DAG、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1) 、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0) 、CE 20:4/Cer (d18:1/18:0) 、CE 20:4/Cer (d18:1/24:1) 、CE 20:4/GlcCer (d18:1/20:0) 、CE 20:4/GlcCer (d18:1/24:1) 、CE 20:4/LacCer (d18:1/20:0) 、CE 20:5/LacCer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/22:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0) /总CE、Cer (d18:0/22:0) /总DAG、Cer (d18:0/22:0) /总GlcCer、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/20:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/24:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0) /总CE、Cer (d18:0/24:0) /总Cer、DAG 16:0/18:1/总DAG、GlcCer (d18:1/26:0) /LacCer (d18:1/20:0) 、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:0) 、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0) 、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0) 、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/总DAG、PC 18:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:0/20:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/总Cer、PC 0-40:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) /总DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) /总Cer、总CE/总DAG和总LPC/总LacCer。

[0084] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经历抑制素治疗的受试对象)中，与对照

相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自(表11):

[0085] GlcCer (d18:1/26:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、总Cer/总PC、总LacCer/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/总LPC和LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4。

[0086] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自(表11):

[0087] Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、总LPC/总LacCer和GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)。

[0088] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自(表13):

[0089] Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0和Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4;

[0090] 且与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自(表13):

[0091] GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、总LPC/总LacCer、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基和Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)。

[0092] 在另一替代性实施方式中,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6a和表9a):Cer (d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白

A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/16:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/18:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/22:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:1-烯基 (PS 0-16:1/18:1-烷基)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总GlcCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总LacCer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) ;

[0093] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自表6a和表9a:CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 14:0/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 16:1/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/dL)、CE 18:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:5/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇

(EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /总-c/HDL-c、LPC 18:2/apoA1/apoB、LPC 18:2/载脂蛋白B (mg/dL)、LPC 18:2/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/总-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、总LPC/LDL-c/HDL-c、总LPC/总-c/HDL-c、总PC/载脂蛋白B (mg/dL)、总PC/LDL-c/HDL-c、总PC/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总PC/总-c/HDL-c。

[0094] 在另一替代性实施方式中,本发明涉及一种用于评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b):

[0095] Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/16:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、GlcCer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL)、GlcCer (d18:1/26:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /总胆固醇

(EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/载脂蛋白B (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白B (mg/dL)、总Cer/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总DAG/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总DAG/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL) 和总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) ;

[0096] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b) :

[0097] CE 14:0/apoA1/apoB、CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/apoA1/apoB、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/dL)、CE 18:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、PC 0-38:6/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LPC/apoA1/apoB和总PC/载脂蛋白A-I (mg/dL) 。

[0098] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表12) :

[0099] Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL) 。

[0100] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表12) :

[0101] Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B (mg/dL) 和Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 。

[0102] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的脂质-临床浓度比率选自(表13) :

[0103] Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 。

[0104] 为了实现本发明的目的,且特别针对脂质-临床浓度比率,载脂蛋白A-I测量可以

替换为载脂蛋白A-II测量。

[0105] 项目3(注意项目仅含有优选实施方式)在另一方面,本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):

[0106] Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、PC 0-32:0(KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、PS 0-18:0/18:2-烯基(PS 0-18:1/18:2-烷基)、PS 0-18:2/16:0-烯基和总LacCer;且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4a和表7a):CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/18:2、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 16:0/22:6、PC 18:0/18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/20:4、PC 18:1/18:2、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、总CE、总LPC和总PC。

[0107] 在另一方面,本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):

[0108] Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/18:0)、GlcCer(d18:1/20:0)、GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:1)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、LacCer(d18:1/24:1)、PC 0-32:0(KDdiA-PC)、PS 0-16:0/18:2-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、PS 0-18:2/16:0-烯基、总Cer、总DAG和总LacCer;

[0109] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自(表4b和表7b):

[0110] CE 14:0、CE 17:1、CE 20:3、Cer(d18:0/24:0)、LPC 18:1、PC 16:0/20:3、PC 16:0/20:4、PC 18:0/20:4、PC 0-40:3、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、总LPC和总PC。

[0111] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表10):

[0112] Cer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/24:1)、PS 0-18:2/16:0-烯基、PS 0-16:1/18:2-烷基、总Cer、总LacCer、GlcCer(d18:1/24:1)、LacCer(d18:1/22:0)和Cer(d18:1/18:0)。

[0113] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自(表10):总PC、PC 16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)、总LPC、CE 14:0、CE 20:3、CE 17:1、PC 16:0/20:3、LPC 18:1、PC 18:0/20:3、PC 18:0/18:1和Cer(d18:0/22:0)。

[0114] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自(表13):

[0115] Cer (d18:1/20:0)、LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/22:0) 和 Cer (d18:1/18:0) ;

[0116] 且与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自 (表13): PC 16:0/20:4 和 Cer (d18:0/24:0) 。

[0117] 在一个替代性实施方式中, 本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症 (例如AMI或CVD死亡) 选择适合的治疗的方法, 所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率, 其中, 所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充, 其中, 与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自 (表5a和表8a) :

[0118] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、CE 19:1/Cer (d18:0/22:0)、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 16:0、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0)/总LPC、Cer (d18:1/18:0)/总PC、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0)/总PC、Cer (d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer (d18:1/24:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总LPC、Cer (d18:1/24:1)/总PC、Cer (d18:1/26:0)/PC 0-40:0、GlcCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、GlcCer (d18:1/20:0)/总PC、GlcCer (d18:1/26:0)/总CE、LacCer (d18:1/16:0)/总LPC、LacCer (d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/18:0)/总LPC、LacCer (d18:1/18:0)/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2、LacCer (d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)、LacCer (d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)、LacCer (d18:1/20:0)/总LPC、LacCer (d18:1/20:0)/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/总SM、LacCer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、LacCer (d18:1/22:0)/总LPC、LacCer (d18:1/22:0)/总PC、LacCer (d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/24:0)/总LPC、LacCer (d18:1/24:1)/总LPC、LacCer (d18:1/24:1)/总PC、LacCer (d18:1/24:1)/总PC 0、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 16:0/18:2/总PC、PC 0-18:0/18:2-烷基/PC 0-36:5、PC 0-32:0 (KDdiA-PC)/PC 0-38:5、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:0/18:2-烯基 (PS 0-18:1/18:2-烷基)/总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、总Cer/总PC、总LacCer/总PC和总LacCer/总PC 0;

[0119] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5a和表8a):

[0120] CE 14:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer (d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer (d18:1/18:0)、CE 16:1/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/16:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/20:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/22:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/24:0)、CE 16:1/PC 16:0/16:0、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 17:1/GlcCer (d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer (d18:1/18:0)、CE 18:1/总LacCer、CE 18:3/Cer (d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer (d18:1/18:0)、CE 18:3/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/18:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/24:0)、CE 18:3/PC 16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:1-烯基(PS 0-16:1/18:1-烷基)、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/16:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/GlcCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:1)/总CE、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/22:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:1)、LPC 16:0/总LacCer、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、LPC 18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总Cer和总LPC/总LacCer。

[0121] 在一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b):

[0122] CE 16:0/CE 18:3、CE 18:0/CE 18:3、CE 18:2/CE 18:3、Cer (d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/16:0)/总PC、Cer (d18:1/18:0)/LPC 18:1、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/

18:1、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/18:0) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/18:0) /SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/18:0) /SM(d18:1/17:2-OH)、Cer (d18:1/18:0) /SM(d18:1/18:1)、Cer (d18:1/18:0) /总CE、Cer (d18:1/18:0) /总LPC、Cer (d18:1/18:0) /总PC、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/20:0) /SM(d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)、Cer (d18:1/20:0) /总LPC、Cer (d18:1/20:0) /总PC、Cer (d18:1/20:0) /总PC 0、Cer (d18:1/22:0) /LPC 18:2、Cer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/22:0) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/22:0) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/22:0) /总PC、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:1、Cer (d18:1/24:1) /LPC 18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:3、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:0/20:4、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:1、Cer (d18:1/24:1) /PC 18:1/18:2、Cer (d18:1/24:1) /PC 0-40:3、Cer (d18:1/24:1) /SM(d18:1/17:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM(d18:1/18:0)、Cer (d18:1/24:1) /SM(d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /SM(d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)、Cer (d18:1/24:1) /总CE、Cer (d18:1/24:1) /总LPC、Cer (d18:1/24:1) /总PC、GlcCer (d18:1/26:0) /总CE、GlcCer (d18:1/26:1) /总CE、LacCer (d18:1/18:0) /总PC、LacCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/18:1、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:3、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0) /PC 18:1/18:2、LacCer (d18:1/20:0) /SM(d18:1/17:1-OH)、LacCer (d18:1/20:0) /SM(d18:1/18:0)、LacCer (d18:1/20:0) /总CE、LacCer (d18:1/20:0) /总LPC、LacCer (d18:1/20:0) /总PC、LacCer (d18:1/20:0) /总SM、LacCer (d18:1/24:0) /总LPC、PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4、PC 16:0/16:0/总PC、PC 0-32:0 (KDdiA-PC) /总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PC 0、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PC 0、PS 0-16:1/18:2-烷基/总PS 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PC 0、PS 0-18:2/16:0-烯基/总PS 0、SM(d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH) /总PC 0、总Cer/总PC、总DAG/总LPC、总DAG/总PC、总DAG/总PC 0和总LacCer/总PC；且其中，与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自(表5b和表8b)：

[0123] CE 14:0/Cer (d18:1/18:0)、CE 14:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 14:0/总DAG、CE 15:0/Cer (d18:1/20:0)、CE 16:0/Cer (d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 19:1、CE 16:1/Cer (d18:1/18:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/20:0)、CE 16:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer (d18:1/24:1)、CE 16:1/LacCer (d18:1/18:0)、CE 16:1/LacCer (d18:1/24:0)、CE 16:1/总LacCer、CE 17:1/Cer (d18:1/18:0)、CE 17:1/Cer (d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer (d18:1/20:0)、CE 18:2/Cer (d18:1/24:1)、CE 18:3/Cer (d18:1/16:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/18:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/20:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/22:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:0)、CE 18:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 18:3/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/20:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/22:0)、CE 18:3/LacCer (d18:1/24:0)、CE 18:3/PC

16:0/16:0、CE 18:3/PC 0-34:1、CE 18:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、CE 18:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、CE 18:3/总CE、CE 18:3/总Cer、CE 18:3/总DAG、CE 18:3/总LacCer、CE 20:3/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:3/LacCer (d18:1/20:0)、CE 20:4/Cer (d18:1/18:0)、CE 20:4/Cer (d18:1/24:1)、CE 20:4/GlcCer (d18:1/20:0)、CE 20:4/GlcCer (d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer (d18:1/20:0)、CE 20:5/LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/22:0)/总CE、Cer (d18:0/22:0)/总DAG、Cer (d18:0/22:0)/总GlcCer、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、DAG 16:0/18:1/总DAG、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 16:0/LacCer (d18:1/24:0)、LPC 18:1/LacCer (d18:1/20:0)、LPC 18:2/LacCer (d18:1/20:0)、PC 16:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 16:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 16:0/20:4/总DAG、PC 18:0/20:3/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:3/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:0/20:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:0/20:4/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:0/18:2-烯基、PC 18:1/18:2/PS 0-16:1/18:2-烷基、PC 18:1/18:2/总Cer、PC 0-40:3/PS 0-18:2/16:0-烯基、SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/总DAG、SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总Cer、总CE/总DAG和总LPC/总LacCer。

[0124] 在一个优选实施方式(针对正在经历或未经历抑制素治疗的受试对象)中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自(表11):

[0125] GlcCer (d18:1/26:1)/总CE、Cer (d18:1/24:1)/总PC、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、Cer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3、总Cer/总PC、总LacCer/总PC、LacCer (d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、Cer (d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/总LPC和LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4。

[0126] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自(表11):

[0127] Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/24:1)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0)/总CE、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0)/总Cer、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0)/LacCer (d18:1/24:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0)/Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0)/Cer (d18:1/20:0)、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0)/PS 0-16:1/18:2-烷基、GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/20:0)、总LPC/总LacCer和GlcCer (d18:1/26:0)/LacCer (d18:1/22:0)。

[0128] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自(表13):

[0129] Cer (d18:1/24:1) /PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0) /PC 16:0/20:3、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0和Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4;

[0130] 且与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自(表13):

[0131] GlcCer (d18:1/26:0) /LacCer (d18:1/20:0)、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0) /总Cer、总LPC/总LacCer、GlcCer (d18:1/26:0) /LacCer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1)、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0)、Cer (d18:0/24:0) /PS0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/22:0)、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基和Cer (d18:0/24:0) /LacCer (d18:1/24:0)。

[0132] 在另一个替代性实施方式中,在本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6a和表9a):

[0133] Cer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1) /总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/16:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0) /总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/18:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0) /总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0) /总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/22:0) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:0) /apoA1/apoB、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、

LacCer (d18:1/24:1) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 0-32:0 (KDdiA-PC) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:1-烯基 (PS 0-16:1/18:1-烷基) /甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-18:2/16:0-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总GlcCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总LacCer/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL) ;

[0134] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6a和表9a) :

[0135] CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 14:0/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 16:1/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 16:1/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 17:1/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/dL)、CE 18:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:3/LDL-c/HDL-c、CE 20:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 20:5/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 20:5/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/22:0) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/22:0) /总-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /LDL-c/HDL-c、Cer (d18:0/24:0) /总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0) /总-c/HDL-c、LPC 18:2/apoA1/apoB、LPC 18:2/载脂蛋白B (mg/dL)、LPC 18:2/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LPC 18:2/LDL-c/HDL-c、LPC 18:2/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/载脂蛋白A-I (mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c、PC 16:0/20:4/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、PC 16:0/20:4/总-c/HDL-c、PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c、PC 18:0/20:3/总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、总LPC/LDL-c/HDL-c、总LPC/总-c/HDL-c、总PC/载脂蛋白B (mg/dL)、总PC/LDL-c/HDL-c、总PC/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和总PC/总-c/HDL-c。

[0136] 在另一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗的方法,其中,所述受试对象未经历抑制素治疗,且其中,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率;其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b):Cer (d18:1/16:0) /载脂蛋白A-I

(mg/dL)、Cer (d18:1/16:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/16:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/18:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/20:0)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/20:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/22:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/总-c/HDL-c、Cer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、GlcCer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、GlcCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、GlcCer (d18:1/26:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/16:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/18:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/总-c/HDL-c、LacCer (d18:1/20:0)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/apoA1/apoB、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、LacCer (d18:1/24:1)/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PC 0-34:1/载脂蛋白B (mg/dL)、PS 0-16:0/18:2-烯基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、PS 0-16:1/18:2-烷基/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白B (mg/dL)、总Cer/LDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总Cer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、总DAG/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总DAG/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白B (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B (mg/dL) 和总LacCer/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL) ;

[0137] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自(表6b和表9b) :

[0138] CE 14:0/apoA1/apoB、CE 14:0/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 14:0/LDL-c/HDL-c、CE 14:0/总-c/HDL-c、CE 16:1/apoA1/apoB、CE 18:3/apoA1/apoB、CE 18:3/载脂蛋白A-I (mg/dL)、CE 18:3/载脂蛋白B (mg/dL)、CE 18:3/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL胆固醇

(EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/LDL-c/HDL-c、CE 18:3/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、CE 18:3/总-c/HDL-c、CE 20:5/甘油三酯 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/总-c/HDL-c、PC 18:0/20:4/apoA1/apoB、PC 0-38:6/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LPC/apoA1/apoB和总PC/载脂蛋白A-I (mg/dL)。

[0139] 在一个优选实施方式 (针对正在经历或未经抑制素治疗的受试对象) 中, 与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自 (表12):

[0140] Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白B (mg/dL)。

[0141] 在另一个优选实施方式中, 与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自 (表12):

[0142] Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/总胆固醇 (EDTA) (mg/dL)、Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白B (mg/dL)、PC 16:0/20:4/载脂蛋白B (mg/dL) 和Cer (d18:0/24:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)。

[0143] 在一个特别优选的实施方式中, 与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自 (表13):

[0144] Cer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、Cer (d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL)、LacCer (d18:1/20:0)/HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和Cer (d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I (mg/dL)。

[0145] 为了实现本发明的目的, 且特别针对脂质-临床浓度比率, 载脂蛋白A-I测量可以替换为载脂蛋白A-II测量。

[0146] 项目5在本发明的一个实施方式中, 其有效性将按照本文所描述和要求保护的方法进行评估或其将按照所述方法被选择为适合的治疗的治疗是调脂 (lipid modifying) 治疗。

[0147] 项目7为实现本发明的目的, 可以确定表4~13中的至少一种脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合, 从而评估所述患者是否有风险发展一种或多种CVD并发症 (例如AMI或CVD死亡); 评估对受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症 (例如AMI或CVD死亡) 的治疗的有效性; 或为受试对象的CVD和/或其一种或多种并发症 (例如AMI或CVD死亡) 选择适合的治疗。然而, 在此方面, 还可以确定至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种或至少8种表4~13中的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合, 这可以是有益的。如果确定了多于一种脂质组学标志且将其用于评价, 可以有益的是, 相对于上述评价、评估或选择中的其他标志, 给予特定的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合更高的权重。

[0148] 本发明的优选实施方式是一种或多种脂质或脂质比率或者其组合包含下述物 (特别优选项目6中的脂质物质和比率) 的方法: Cer (d18:1/20:0)、LacCer (d18:1/20:0)、Cer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/24:1)、LacCer (d18:1/22:0)、Cer (d18:1/18:0)、PC 16:0/20:4、Cer (d18:0/24:0)、Cer (d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、LacCer (d18:1/20:0)/PC 16:0/

20:3、PS 0-16:0/18:2-烯基/总PS 0、Cer (d18:1/18:0) /PC 16:0/20:4、GlcCer (d18:1/26:0) /LacCer (d18:1/20:0) 、DAG 16:0/18:1/总DAG、Cer (d18:0/24:0) /总Cer、总LPC/总LacCer、GlcCer (d18:1/26:0) /LacCer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/24:1) 、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/18:0) 、Cer (d18:0/24:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/24:0) /Cer (d18:1/22:0) 、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:0/18:2-烯基、Cer (d18:0/22:0) /PS 0-16:1/18:2-烷基、Cer (d18:0/24:0) /LacCer (d18:1/24:0) 、Cer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、Cer (d18:1/24:1) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 、总LacCer/载脂蛋白A-I (mg/dL) 、LacCer (d18:1/20:0) /HDL胆固醇 (EDTA) (mg/dL) 和Cer (d18:1/18:0) /载脂蛋白A-I (mg/dL) 。

[0149] 在本发明的背景下,CVD的特征通常为冠状动脉疾病、外周动脉疾病、卒中和/或CVD死亡。按照本发明分析了其样品的受试对象中的CVD可以是动脉粥样硬化诱导的。然而,本发明还体现了涉及有发展CVD的风险但可以具有或不具有动脉粥样硬化的受试对象的方法。

[0150] 在另一个实施方式中,本发明的方法还包括确定所述受试对象的样品中的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白B (ApoB) 和/或载脂蛋白C-III的血清水平。在本发明的一个实施方式中,所述受试对象不具有血清水平升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白C-III或载脂蛋白B (ApoB) 中的一种或多种或血清水平下降的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 。

[0151] 如上所述,为了实现本发明的目的,对样品可以从一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或CAD患者群获得,例如通过将来自所述群体的大量样品混合。如果使用CAD患者群,则将来自群体的若干种脂质谱图组合,并从该组合中产生脂质组学标志。将来自受试对象的样品中的单个的脂质或脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率的量的水平与对照中的脂质或脂质比率的量的水平进行比较,从而确定所述受试对象的一种或多种CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险。

[0152] 本发明涵盖了对来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率和/或脂质-临床浓度比率的分析,其中所述受试对象已经或正在用一种或多种抑制素和/或任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂治疗。

[0153] 作为另一选择,本发明涵盖了对来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率和/或脂质-临床浓度比率的分析,其中所述受试对象尚未经历抑制素疗法或用任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂的疗法。

[0154] 根据本文所描述和要求保护的本发明的各个方面及实施方式,所述抑制素选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、氟伐他汀XL、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀组成的组。

[0155] 从受试对象的生物样品收集关于脂质组学标志或脂质组学谱图的信息可以通过各种化学分析技术和高分辨率分析技术来进行。适合的分析技术包括但不限于质谱法和核磁共振谱法。可以使用能够解析单个的脂质或脂质类别并提供其结构信息的任何高分辨率技术来从所述生物样品收集脂质谱图。对于本发明的方法而言,脂质的水平用下述方法来确定:质谱法,核磁共振谱法,荧光光谱法或双偏振极化干涉法,诸如HPLC或UPLC等高效分离方法,和/或诸如ELISA等免疫测定。根据替代性或其他实施方式,可以通过将样品中的分

析物与能够特异性地结合该分析物的结合性部分 (binding moiety) 组合来检测和/或定量该分析物。所述结合性部分可以包括例如配体-受体对 (即能够具有特异性结合相互作用的分子对) 中的成员。所述结合性部分还可以包括例如特异性结合对 (例如抗体-抗原、酶-底物、基于核酸的配体、其他蛋白配体或本领域中已知的其他特异性结合对) 中的成员。在优选实施方式中, 用质谱法 (MS) 来收集脂质组学谱图, 其中, MS装置可以与直接注入方法和高效分离方法 (例如HPLC或HPLC) 联合。在将所收集的脂质谱图与对照进行比较时, 使用所收集的脂质组学谱图中的单个的脂质或脂质类别的量。

[0156] 本发明的方法可以用来确定所述患者发展CVD并发症的风险, 特别是严重的CVD并发症, 例如死亡和心肌梗死 (MI), 包括急性心肌梗死 (AMI)。

[0157] 在本发明的一个实施方式中, 提供了一种用于治疗或预防有需要的受试对象的CVD并发症 (例如AMI或CVD死亡) 的方法。所述方法包括施用治疗有效剂量的能够调节表4~13中所述的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率中的一种或多种的药物, 其中, 所述剂量使得所述受试对象的样品中的所述一种或多种脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率与对照 (例如对照样品) 中的相应的脂质浓度、相应的脂质-脂质比率或相应的脂质-临床浓度比率相比时不发生显著变化。在优选实施方式中, 所述药物是抑制素或另一种HMG CoA还原酶抑制剂。在此方面, 特别优选的抑制素为阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、氟伐他汀XL、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀或辛伐他汀。在另一优选实施方式中, 所述药物是: 尼克酸 (烟酸); 胆固醇吸收抑制剂, 例如依泽替米贝或SCH-48461; 胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂, 例如托塞曲匹 (torcetrapib)、安塞曲匹 (anacetrapib) 或JTT-705; 胆汁酸多价螯合剂, 例如考来维仑、考来烯胺和考来替泊; 贝特类物质 (fibrate), 例如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝特和苯扎贝特。作为另一选择, 所述药物还可以是植物固醇。

[0158] 本发明的另一实施方式是本文所述的脂质, 例如表4、7、10或13中任何一个中的脂质, 所述脂质用于对有风险发展CVD并发症 (例如AMI或CVD死亡) 的受试对象进行预防或治疗, 其中, 所述脂质作为饮食补充剂或药物来服用。同样还涵盖了对应的治疗方法。同样, 本发明还涵盖一种调节剂, 所述调节剂用于调节有风险发展CVD和/或其一种或多种并发症 (例如AMI或CVD死亡) 的受试对象中的本文所述 (例如在表4~13中所述) 的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率。同样还涵盖了对应的治疗方法。在另一个实施方式中, 所述调节剂是小分子、反义RNA、小干扰RNA (siRNA) 或天然的或经修饰的脂质。

[0159] 在本发明的一个实施方式中, 使用针对表4~13中任何一种脂质的抗体来预测一种或多种CVD并发症 (例如AMI或CVD死亡)。在本发明的另一个实施方式中, 所述抗体可以用于预防或治疗受试对象的一种或多种上述并发症。

[0160] 本发明的任何方法、药物、脂质或抗体都可以用于有风险发展或已患有一种或多种CVD并发症 (例如急性心肌梗死和/或心脏血管疾病死亡) 的受试对象。为实现本发明的目的, CVD并发症包括严重的CVD并发症, 特别是死亡。

[0161] 本发明还涵盖一种试剂盒, 所述试剂盒用于预测CVD并发症, 或者用于执行本发明的任何方法或应用, 其中, 所述试剂盒包含: 脂质标准物, 所述脂质标准物选自表4、7、10或13中的脂质; 一种或多种对照脂质组学标志; 针对所述脂质之一的抗体; 以及用于执行所述方法的试剂。

附图说明

[0162] 图1.

[0163] 该图展示了分子脂质测量的重要性。该图中给出了两个实例以阐明两种非常接近的分子脂质对CVD并发症的效果可能相差很大或甚至相反。第一个实例用四边形来指示两种乳糖基酰基神经酰胺(LacCer)。LacCer(18:1/20:0)是显著的CVD死亡预测因子,而与其非常接近的LacCer(18:1/16:0)作为风险预测因子仅具有有限的价值或无价值。第二个实例证实了来自同一脂质类别的两种脂质物质对CVD事件的效果甚至可能相反。PC(18:0/20:4)证实是一种抵御CVD死亡的保护性脂质,而PC(16:0/16:0)则似乎增加CVD并发症。

具体实施方式

[0164] 定义:

[0165] 冠状血管疾病/心脏血管疾病(CVD)具有其在本领域的通常意义,且用来对影响人体的心脏、心脏瓣膜、血液和脉管系统的多种病况(包括CAD)进行分类。在本发明中,术语CVD和CAD可以互换使用。心脏血管疾病包括内皮功能障碍、冠状动脉疾病、心绞痛、心肌梗死、动脉粥样硬化、充血性心力衰竭、高血压、脑血管疾病、卒中、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓形成、外周动脉疾病、心肌病、心律不齐、主动脉狭窄和动脉瘤。此类疾病经常涉及动脉粥样硬化。在本发明的优选实施方式中,心脏血管疾病是与动脉粥样硬化相关的心脏血管疾病。

[0166] CAD为冠状动脉疾病,AMI为急性心肌梗死,ACS为急性冠脉综合征,CAC为冠状动脉钙化,RCT为胆固醇逆向转运,LDL为低密度脂蛋白,HDL为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,ApoA为载脂蛋白A,ApoB为载脂蛋白B,ApoC为载脂蛋白C,MS为质谱法,HPLC为高效液相色谱,UPLC为超高效液相色谱。

[0167] 本文所用的“受试对象”包括所有哺乳动物,包括但不限于人,以及非人灵长类动物、犬、猫、马、羊、山羊、母牛、兔、猪和啮齿类动物。

[0168] “样品”的定义为从受试对象或受试对象群体获得的任何生物样品。为实现本发明的目的,所述生物样品可以是全血、血清或血浆。其还可以是组织样品。然而,在优选实施方式中,所述生物样品是血浆或血清。采集患者的血液样品属于常规临床实践。可以连同例如测量患者的胆固醇水平来采集血液样品。可以用本领域技术人员公知的技术制备所采集血液样品并分离出血浆或血清。静脉血液样品可以使用针和BD Vacutainer®塑料管或Vacutainer®Plus塑料管(BD Vacutainer®SST™管包含喷涂的二氧化硅和用于血清分离的聚合物凝胶)从患者采集。可以通过在室温下以1300RCF离心10分钟来分离出血清,并将其储存在-80℃的小塑料管中。

[0169] 为了实现本发明的目的,根据以下命名法来命名来自脂质组学分析的脂质:CE为胆固醇酯,Cer为神经酰胺,DAG为二酰甘油,PC 0为醚连接的PC,GD为二唾液酸神经节苷酯,GlcCer为半乳糖基和葡萄糖基神经酰胺,GM为单唾液酸神经节苷酯,LacCer为乳糖基酰基神经酰胺,LPC为溶血磷脂酰胆碱,PC为磷脂酰胆碱,PE为磷脂酰乙醇胺,PI为磷脂酰肌醇,SM为鞘磷脂,S1P为鞘氨醇-1-磷酸。

[0170] 命名法X:Y表示:X为分子的脂肪酸部分中的碳原子总数,Y为分子的脂肪酸部分中的双键总数。

[0171] 命名法A/B表示:对于DAG和PC的分子,A和B为与分子的甘油主干连接的脂肪酸部分的类型。

[0172] 命名法(dC/A)表示:对于Cer、GlcCer、LacCer和SM的分子,C为带有通过酰胺连接的脂肪酸部分A的长链基底(long-chain base)的类型。

[0173] 本文所用的表述“与对照样品相比”应理解为包括以下实施方式:其中,实际上针对感兴趣的脂质组学标志来分析对照样品,即,针对连同本发明的各种方面和实施方式在本文中特别描述的一种或多种脂质的浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合。然而,应意识到的是,上述表述还包括以下实施方式:其中,关于所述样品中的所述脂质组学标志的对应信息仅从文献中取得,或者之前已确定、计算或外推得到,或者待确定、计算或外推得到。

[0174] 本文所用的术语“抗体”包括显示出与所述脂质的特异性结合的单克隆抗体与多克隆抗体、完整抗体、抗体片段和抗体亚片段。因此,适合的“抗体”可以是任何类别的完整免疫球蛋白(例如IgG、IgM、IgA、IgD、IgE、具有双重或多重抗原或表位特异性的嵌合抗体或杂交抗体)或片段(例如F(ab')₂、Fab'、Fab等,包括杂交片段),且还包括任何免疫球蛋白或通过结合特异性抗原形成复合物而具有像抗体一样起作用的任何天然的、合成的或遗传改造的蛋白。术语“抗体”涵盖了抗体的抗原结合片段(例如单链抗体、Fab片段、F(ab')₂、Fd片段、Fv片段和dAb片段)以及完全的抗体。例如,Fab分子可以在经遗传转化的宿主(如大肠杆菌)中表达和组装。因此λ载体系统可以用来表达潜在多样性等于或超过产生其前驱抗体的受试对象的一群Fab'。参见Huse WD等,Science 1989,246:1275-81。此类Fab'包含在“抗体”的定义中。给定的分子(包括抗体片段或亚片段)的像抗体一样起作用并特异性地结合特定抗原的能力可以用本领域已知的结合测定来确定,例如,使用感兴趣的抗原作为结合伴侣(binding partner)。

[0175] 针对本发明的脂质的抗体可以用本领域技术人员公知的方法来制备。例如,可以用脂质和佐剂来对小鼠免疫。以两周为间隔对小鼠实施3次免疫化,并每隔一周进行测试采血以获得血清抗体效价,随后从这些小鼠采集并汇集脾细胞。将脾细胞制备成3个等分部分,这些等分部分或者立即用于融合实验,或者储存在液氮中供今后融合使用。

[0176] 随后按照Stewart和Fuller,J.Immunol.Methods 1989,123:45-53中的程序进行融合实验。在包被有所述脂质的96孔ELISA平板上,用酶联免疫吸附测定(ELISA)对具有正在生长的杂交细胞的孔中的上清液进行单克隆抗体(MAb)分泌者筛选。通过有限稀释来克隆ELISA阳性培养物,通常在2个连续的克隆实验后从单集落建立杂交瘤。

[0177] 实施例

[0178] 实施例1

[0179] 材料和方法

[0180] 本研究是LURIC研究的子项(sub-cohort),LURIC研究是针对心脏血管疾病流行病学的大规模前瞻性研究。LURIC数据库包含了超过3000位患者的临床信息,其中包括基线冠状血管造影、临床使用的生物标志数据和例如随访期(3年)间的CVD死亡率数据。在此生物标志研究中,本发明人对在随访期间死于CVD的CAD病例(n=62)和具有稳定CAD的患者(n=173)进行了比较。将在血管造影中动脉粥样硬化水平显著但在随访期间无心CVD相关死亡的受试对象用作对照;而病例组在基线处类似地具有显著的动脉粥样硬化(基于血管造影

术),此外,他们在随访期间因急性心脏血管事件而死亡。还对未用抑制素治疗的对照(n=和124)和病例(n=48)分别进行了统计学分析。临床特性描述于表1中。

[0181] 表1.经脂质组学分析的LURIC患者的背景特性

变量	对照(n=173)	病例(n=62)
年龄(平均)	60	67
LDL-C (mg/dL)	122	117.5
HDL-C (mg/dL)	37.2	35.3
[0182] DM2 患者	62 (36%)	36 (58%)
高血压患者	101 (58%)	39 (63%)
降脂措施使用者	49 (28%)	14 (23%)
吸烟者(仍吸烟或在采样前戒烟不到3年)	46 (27%)	8 (13%)

[0183] 病例定义:所有病例都在冠状血管造影中具有显著的血管疾病(>20%狭窄),且他们在随访期间全部因CVD而死亡。

[0184] 对照定义:所有对照都在冠状血管造影中具有显著的血管疾病(>20%狭窄),但他们在随访期间未因CVD而死亡。

[0185] 实施例2

[0186] 分析方法

[0187] 质谱法驱动的脂质组学

[0188] 使用了直接注入联用串联质谱法(即,鸟枪脂质组学)和两个液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法(即,神经酰胺与脑苷脂脂质组学和神经节苷脂质谱组学),通过分析人血清、血浆和颈动脉斑块中的分子脂质物质,从而鉴定出针对冠状动脉疾病(CVD)的脂质标志。所施用的方法特别针对以下物质的定量进行了优化:分子胆固醇酯(CE),磷脂酰胆碱(PC),溶血磷脂酰胆碱(LPC)及其他溶血磷脂(LPL),醚连接的磷脂酰胆碱(PC O)及其他醚连接的磷脂(PL O),磷脂酰丝氨酸(PS),磷脂酰乙醇胺(PE),磷脂酰甘油(PG),磷脂酰肌醇(PI),磷脂酸(PA),二酰甘油(DAG),神经酰胺(Cer),葡萄糖基神经酰胺(GlcCer),和乳糖基酰基神经酰胺(LacCer)。

[0189] 根据所述方法使用以下物质。HPLC或LC-MS级的氯仿、甲醇、水、乙腈、甲酸、甲醇、异丙醇、乙酸铵、乙酸、氯化钾和二丁基羟基甲苯(BHT)购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO,USA)。

[0190] HPLC柱(Acquity BEH C18,2.1×50mm id.1.7μm)购自Waters(Milford,MA,USA)。HPLC前置柱(Widepore C18 4×2.0mm)购自Phenomenex(Torrance,CA,USA)。所有用于提取的实验室器具都是耐氯仿的。抗浮质过滤枪头(Molecular BioProducts)和2ml安全锁Eppendorf管、96孔twin.tec PCR平板及Pierce-it-lite热密封箔购自VWR International(West Chester,PA,USA)。CO-RE过滤枪头和96孔2ml Whatman Uniplate购自Hamilton Robotics(Bonaduz,Switzerland)。合成脂质标准物购自Avanti Polar Lipids(Alabaster,AL,USA)和Matreya(Pleasant Gap,PA,USA)。

[0191] 根据以下操作规程,将脂质提取在氯仿:甲醇中。将已知量的非内源合成内部标准物掺入样品中以进行数据归一化和内源脂质定量。在鸟枪脂质组学分析中,使用LPC 17:0、PC 17:0/17:0、PA 17:0/17:0、PE 17:0/17:0、PG 17:0/17:0、PS 17:0/17:0、DAG 17:0/17:

0、D6-CE 18:0作为内部标准物；在神经酰胺与脑苷脂脂质组学中，使用Cer d18:1/17:0、D3-LacCer d18:1/16:0和D3-GlcCer d18:1/16:0作为内部标准物。将提取后掺入的非内源性合成外部标准物用于品质控制。标准物的原液通过以下方法来制备：将适量称取的每种标准物溶解在氯仿：甲醇（2:1，v:v）中，以达到500 μ M的最终浓度。制作包含每种标准物原液的内部标准物混合物，并用于脂质提取。

[0192] 使每个提取批次的样品和品质控制样品在冰上解冻。使用冷冻盒在冰上称取颈动脉斑块样品，并在冰冷的70%甲醇水溶液中进行均质化。使Mixer Mill 301Teflon转接器保持在-20℃。用Mixer Mill 301 (Retch GmbH, Germany) 以15~25Hz进行2~15分钟的均质化。

[0193] 使用Hamilton MICROLAB STAR系统 (Hamilton Robotics, Switzerland)，以自动方式进行人样品的脂质提取。将充分混合的样品等分添加到含有冰冷甲醇和0.1%BHT的96孔2ml Whatman Uniplate中。将5 μ l血清和血浆以及30 μ l颈动脉斑块用于鸟枪脂质组学和神经酰胺与脑苷脂脂质组学将100 μ l血清和血浆以及200 μ l颈动脉斑块用于神经节苷脂脂质组学。在提取操作的每个步骤之后都充分混合样品。通过添加适当体积的内部标准物混合物和氯仿，并在神经节苷脂脂质组学的情况下添加甲醇和水，从而在室温下进行提取。在鸟枪脂质组学和神经酰胺与脑苷脂脂质组学中，通过添加20mM乙酸并在500g下离心平板5分钟来促进有机相的分离。将有机相转移至新的96孔2ml Whatman Uniplate中。通过添加适当体积的氯仿并随后离心来清洗剩余的含水相。将两个有机相合并，并在N₂下蒸发至干燥。随后将脂质提取物重新溶解在氯仿：甲醇（1:2，v:v）中，并添加合成外部标准物。在神经节苷脂脂质组学中，在充分混合后，在2000g下离心30分钟，之后收集上清液。用适当体积的水和氯仿：甲醇（1:2，v:v）对剩余的球团（pellet）进行再抽提，并用上述同样的方式收集上清液。通过添加水并翻转样品管，对合并的上清液进行溶剂分配。在2000g下离心30分钟后收集上部相。用氯化钾对下部相进行充分地再提取，并用上述同样的方式收集所产生的上部相。将上部相合并，并在N₂下蒸发至干燥。随后将脂质提取物重新溶解在氯仿：甲醇（1:2，v:v）中。在进行MS分析前，将提取物储存在-20℃的2ml安全锁Eppendorf管中。将所需体积的脂质提取物等分添加至Eppendorf 96孔twin.tec PCR平板中，并用铝箔将平板热密封以避免蒸发。

[0194] 在鸟枪脂质组学中，在配备有自动纳米流离子源 (NanoMate HD, Advion Biosciences) 的混合三重四级杆/线性离子阱质谱仪 (QTRAP 5500, AB Sciex) 上分析了脂质提取物。该设备在正离子模式和负离子模式下运行。在正离子模式下，将喷射电压设为1.0~1.4kV；在负离子模式下，设为-1.0~-1.4kV。使用了0.3~0.8psi的气压，并将界面加热器设为60℃。使用合成标准物，为每个脂质类别优化了碰撞能量 (CE) 和去簇电压 (DP)。在使用200Da/s的扫描速度的单位分辨模式下操作质谱仪。使用多前体离子扫描 (MPIS) 和中性丢失扫描 (NLS) 在正离子模式和负离子模式下分析了分子脂质。在正模式和负模式下所用的前体离子和中性丢失扫描总结于表2中。

[0195] 表2. 鸟枪脂质组学。

	脂质类别	特征片段	PIS 或 NL [M+H] ⁺ (m/z)
[0196]	PC/SM/LPC	磷酸胆碱	184.1
	DAG	FA 14:1	283.25
	DAG	FA 14:0	285.25
	DAG	FA 16:2	309.25
	DAG	FA 16:1	311.25
	DAG	FA 16:0	313.25
	DAG	FA 17:0	327.25
	DAG	FA 18:3	335.25
	DAG	FA 18:2	337.25
	DAG	FA 18:1	339.25
	DAG	FA 18:0	341.25
	DAG	FA 20:5	359.25
	DAG	FA 20:4	361.25
	DAG	FA 20:3	363.25
	DAG	FA 20:2	365.25
	DAG	FA 20:1	367.25
	CE	胆甾二烯	369.35
	d6-CE	d6-胆甾二烯	375.35
	DAG	FA 22:6	385.30
	DAG	FA 22:5	387.30
	DAG	FA 22:4	389.30
	DAG	FA 22:3	391.30
	PE/PE-O	磷酸乙醇胺	NL 141.0
	PS	磷酸丝氨酸	NL 185.0
	PG	磷酸甘油+NH ₄	NL 189.0

PI	磷酸肌醇+NH ₄	NL 277.1
	特征片段	PIS 或 NL [M+H] ⁺ (m/z)
脂质类别		
PA/PG/PS/PI	甘油磷酸酯 -H ₂ O	153.000
PC/LPC	磷酸胆碱	168.000
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:1	169.100
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 10:0	171.100
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:1	183.100
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 11:0	185.200
PE	双溶血 PE -H ₂ O	196.000
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:1	197.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 12:0	199.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:1	211.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 13:0	213.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:2	223.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:1	225.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 14:0	227.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:2、O-16:2	237.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:1、O-16:1	239.200
PI	PI-H ₂ O	241.000
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 15:0	241.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:2	251.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:1	253.200
PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 16:0	255.200
[0197]	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5-CO ₂
	PC/LPC	D3-FA 16:0
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4-CO ₂
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:2
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	O-18:2
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:1
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 17:0
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:3
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:2
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:1
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 18:0
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5-CO ₂
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4-CO ₂
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:2
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:1
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 19:0
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:5
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:4
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:3
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:2
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:1
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 20:0
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:6
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:5
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:4

[0198]	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:3	333.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:2	335.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:1	337.300
	PA/PG/PS/PI/PC/LPC	FA 22:0	339.300
	SGalCer	HSO ₄	96.9
	PS	丝氨酸 -H ₂ O	NL 87.1

[0199] 在神经酰胺与脑苷脂脂质组学中,按下述方式进行了高效液相色谱 (HPLC) 分析。色谱装置由CTC HTC PAL自动采样器 (CTC Analytics AG,Switzerland)、Rheos Allegro UHPLC泵 (Flux Instruments AG,Switzerland)、外部柱加热器 (设为60℃用于神经酰胺与脑苷脂脂质组学;设为45℃用于神经节苷脂脂质组学) 和带有串联的前置柱的Acquity BEH C18柱组成。将提取的样品 (每种10μl) 注射至前置柱中,随后进入分析柱中,并以500μl/分钟的流速传递至质谱仪。在神经酰胺与脑苷脂脂质组学中,利用以下溶剂使用了梯度来进行脂质分析物的分离:溶剂A包含在含有0.1%甲酸的HPLC级水中的10mM乙酸铵,溶剂B为在含有0.1%甲酸的乙腈:异丙醇 (4:3,v:v) 中的10mM乙酸铵。以下述方式来构建梯度:0分钟—65%B;2分钟—65%B;2.5分钟—75%B;17.5分钟—100%B;22.5分钟—100%B;22.6分钟—65%B;25分钟—65%B。

[0200] 通过HPLC-MS/MS分析了脂质提取物。在配备有Turbo VTM离子源 (4000QTRAP,AB Sciex) 的混合三重四级杆/线性离子阱质谱仪上进行了MS分析。该设备在正离子模式和负离子模式下运行。对于神经酰胺与脑苷脂脂质组学,将离子源电压设为5500V;对于神经节苷脂脂质组学,将离子源电压设为-4500V;并将源温度设为400℃。使用合成标准物,为每个脂质类别优化了碰撞能量 (CE) 和去簇电压 (DP)。每次扫描所使用的采样时间为20秒。使用了多反应监测 (MRM) 扫描模式。将每种脂质物质的MRM转换总结于表3中。

[0201] 表3. 神经酰胺与脑苷脂脂质组学。

[0202]	脂质	[M+H] ⁺ (m/z)	产物[M+H] ⁺ (m/z)
	Cer(d18:0/16:0)	540.5	266.25
	Cer(d18:0/18:0)	568.6	266.25
	Cer(d18:0/20:0)	596.6	266.25
	Cer(d18:0/22:0)	624.6	266.25
	Cer(d18:0/24:0)	652.7	266.25
	Cer(d18:0/24:1)	650.6	266.25
	Cer(d18:0/26:0)	680.7	266.25
	Cer(d18:0/26:1)	678.7	266.25
	Cer(d18:1/16:0)	538.5	264.25
	Cer(d18:1/18:0)	566.5	264.25

	Cer(d18:1/20:0)	594.6	264.25
	Cer(d18:1/22:0)	622.6	264.25
	Cer(d18:1/24:0)	650.6	264.25
	Cer(d18:1/24:1)	648.6	264.25
	Cer(d18:1/26:0)	678.7	264.25
	Cer(d18:1/26:1)	676.7	264.25
	GlcCer(d18:0/16:0)	702.6	266.25
	GlcCer(d18:0/18:0)	730.6	266.25
	GlcCer(d18:0/20:0)	758.6	266.25
	GlcCer(d18:0/22:0)	786.7	266.25
	GlcCer(d18:0/24:0)	814.7	266.25
	GlcCer(d18:0/24:1)	812.7	266.25
	GlcCer(d18:0/26:0)	842.7	266.25
	GlcCer(d18:0/26:1)	840.7	266.25
	GlcCer(d18:1/16:0)	700.6	264.25
	GlcCer(d18:1/18:0)	728.6	264.25
	GlcCer(d18:1/20:0)	756.6	264.25
	GlcCer(d18:1/22:0)	784.7	264.25
	GlcCer(d18:1/24:0)	812.7	264.25
	GlcCer(d18:1/24:1)	810.7	264.25
	GlcCer(d18:1/26:0)	840.7	264.25
	GlcCer(d18:1/26:1)	838.7	264.25
	LacCer(d18:1/16:0)	862.6	264.25
	LacCer(d18:1/18:0)	890.7	264.25
[0203]	LacCer(d18:1/20:0)	918.7	264.25
	LacCer(d18:1/22:0)	946.7	264.25
	LacCer(d18:1/24:0)	974.7	264.25
	LacCer(d18:1/24:1)	972.7	264.25
	LacCer(d18:1/26:0)	1002.8	264.25
	LacCer(d18:1/26:1)	1000.8	264.25
	LacCer(d18:0/16:0)	864.6	266.25
	LacCer(d18:0/18:0)	892.7	266.25
	LacCer(d18:0/20:0)	920.7	266.25
	LacCer(d18:0/22:0)	948.7	266.25
	LacCer(d18:0/24:0)	976.7	266.25
	LacCer(d18:0/24:1)	974.7	266.25
	LacCer(d18:0/26:0)	1004.8	266.25
	LacCer(d18:0/26:1)	1002.8	266.25
	Cer(d18:1/16:0)-OH	554.5	264.25
	Cer(d18:1/18:0)-OH	582.5	264.25
	Cer(d18:1/20:0)-OH	610.6	264.25
	Cer(d18:1/22:0)-OH	638.6	264.25
	Cer(d18:1/24:0)-OH	666.6	264.25
	Cer(d18:1/24:1)-OH	664.6	264.25
	Cer(d18:1/26:0)-OH	694.7	264.25
	Cer(d18:1/26:1)-OH	692.7	264.25
	IS D3-LacCer d18:1/16:0	865.6	264.25
	IS D3-GluCer d18:1/16:0	703.7	264.25
	IS Cer d18:1/17:0	552.5	264.25
[0204]	ES Cer d17:1/18:0	552.5	250.25

[0205] 以下述方式来进行数据处理。首先,通过使用内源标准物并在适用时用信息依赖性采集(IDA)实验来确定保留时间(在LC模式下)并鉴定每个峰。根据所检测到的峰和保留时间(在LC模式下),以自动方式处理原始数据。施加严格的截断值,从而将背景噪音与实际的脂质峰分开。控制每个样品,且仅在满足严格接受标准时接受样品。将所检测到的峰的峰面积计数(cps)转化为对应的脂质名称列表。将脂质归一化至其相应的内部标准物和样品体积或组织重量,以获得其浓度。

[0206] 在脂质组学分析中,使用了若干种品质控制物。在进行样品分析前,获得了采用合成标准物或分离的标准物的校准线。基于应用选择了合成标准物,其具有与内源脂质或感兴趣的分析物的相似性质。校准线由覆盖了预期的定量范围的最少五个标准点构成。该校准线中包含了在不用标准物时提取的样品和在不用基质时提取的标准物。

[0207] 该校准线用来确定所监测的每个脂质类别的动态定量范围,例如,线性定量限制。由于内部标准物的行为方式与内源脂质相同,将其用于定量内源脂质物质。校准线基于用于定量内源脂质的相同的内部标准物。

[0208] 在针对脂质而提取的每个样品中,确定了合成内部标准物(IS)与相应的提取后掺入的外部标准物(ES)的比率。将内部标准物与外部标准物的峰面积(cps)比(IS/ES)用于计算覆盖所有样品的变异系数(CV)。IS/ES比使得能够计算脂质提取回收率。

[0209] 在每次运行的开始、中间和结尾都包含了设备控制物(IC)。所分析的IC样品是提取出的参照血浆样品和标准物集,以监测设备的性能,即,检测内和检测间的变动。

[0210] 对于每个平台,施加严格的截断值,从而将背景噪音与实际的脂质峰分开。控制每个样品,且仅在满足严格接受标准时接受样品。将所检测到的峰的质量和计数转化为对应的脂质名称列表。将脂质归一化至其相应的内部标准物和样品体积,以获得其浓度。

[0211] 统计学分析

[0212] 对照组和病例组之间的脂质浓度百分比变化按如下方法计算:

[0213] $100 \times (\text{病例组的AVG}[C] - \text{对照组的AVG}[C]) / \text{对照组的AVG}[C]$

[0214] 基于标准t检验的p值来界定统计学显著性。

[0215] 此外,使用了ROC曲线来找到将最佳病例与对照分开的脂质分子和浓度截阈值。选择性按照正确鉴定的病例数除以病例总数来计算。特异性按照正确鉴定的对照数除以对照总数来计算。针对每个脂质浓度、脂质-脂质比率和脂质-临床浓度比率都计算了选择性和特异性。

[0216] 实施例3

[0217] 伦理

[0218] LURIC研究得到了“Landesärztekammer Rheinland-Pfalz”的伦理审查委员会(Mainz,德国)的许可。从每个参与者都获得了书面的知情同意书。

[0219] 结果

[0220] 在该LURIC研究子项中,包括LDL-胆固醇和HDL-胆固醇浓度在内的传统生物标志在两组中均实际上相等,因此在本研究中这些生物标志不能预测CVD相关的死亡率。

[0221] 多个脂质组学标志看上去是CVD死亡的重要预测物(表4~表13)。对总共151种分子脂质进行了定量。基于每个类别的排在前50位的候选物(如果存在)选择了显著预测物。基于分子脂质浓度的生物标志候选物示于表4、7、10和13中。这些候选物根据以下标准来选

择： t 检验 p 值 ≤ 0.05 或灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 60\%$ 。在传统临床化学中，只有载脂蛋白A1和总胆固醇达到了统计学显著性（ p 值低于0.05），但对照和病例之间的%变化小于10%，其他临床值则未显示出任何统计学显著性。新脂质组学生物标志的预测价值在其水平表现为独特的脂质-脂质比率或脂质-临床比率（例如LDL-C或HDL-C）时增加。将最佳的生物标志候选物示于表13中。来自每个类别的最佳候选物（如果存在）根据以下标准来选择： t 检验 p 值 ≤ 0.05 且灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 60\%$ 。

[0222] 详细的分子脂质分析的重要性

[0223] 最近发展的质谱驱动的脂质分析方法，使得可以以分析临床同组人群所需的高通量和高品质将复杂的脂质组学解析至其分子脂质物质水平。由于这些方法的高灵敏度和选择性，对微小样品量的脂质组学进行广泛分析变得可行。虽然目前的技术能够鉴定出具有不同的总组成的脂质（即磷脂酰胆碱（PC）34:1），但更重要的是对分子脂质物质（例如PC 16:0/18:1）的鉴定。在后一种分析中，获得了关于脂肪酸的类型以及其连接到甘油主干以形成特定PC分子的连接位置的信息。

[0224] Shinzawa-Itoh及合作者的奠基性工作通过高度完善的实验显示出，细胞色素c氧化酶的氧转移机制需要特定的磷脂酰甘油分子脂质，该磷脂酰甘油分子脂质在甘油主干的sn-1位和sn-2位分别具有棕榈酸酯和异油酸酯（Shinzawa-Itoh K, Aoyama H, Muramoto K等: Structures and physiological roles of 13 integral lipids of bovine heart cytochrome c oxidase. EMBO J 2007, 26:1713-1725）。与其他研究一致，这毫无疑问地表明脂质结构是生物学效应的必不可少的决定因素。因此，分子脂质组学对于生物标志的发掘而言必不可少。通过对两种PC和LacCer分子在预测LURIC同组人群CVD死亡率中的生物标志的值进行比较，图1阐明了分子脂质数据的重要性。这些数据揭示出，LacCer (d18:1/20:0) 是显著的CVD预测物，而LacCer (d18:1/18:16:0) 的生物标志潜力则较低。此外，两种PC分子PC (18:0/20:4) 和PC (18:0/16:0) 对CVD并发症的效果甚至相反。因此，始终有必要对感兴趣的脂质类别中的所有脂质物质进行鉴定和定量，包括但不限于胆固醇酯、不同的磷脂类别、神经酰胺、脑苷脂（乳糖基酰基神经酰胺、葡萄糖基神经酰胺）和神经节苷脂。

[0225] 表4. 按 p 值排列的LURIC研究中的显著脂质。示出了负相关的脂质名称、 p 值和%变化。表4a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表4b列出了来自未经历抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0226] 4a) 来自所有研究受试对象的按 p 值排列的LURIC研究中的显著脂质。

	脂质名称	p 值	百分比变化
	正相关		
	LacCer(d18:1/20:0)	0,00008	29,52421
	LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541
	LacCer(d18:1/18:0)	0,00094	26,78692
	Cer(d18:1/18:0)	0,00177	23,30373
	Cer(d18:1/20:0)	0,00302	17,32385
	LacCer(d18:1/24:1)	0,00361	24,72456
	PS O-18:2/16:0-烯基	0,00571	49,89286
	PS O-16:0/18:2-烯基	0,00670	49,99084
	PS O-16:1/18:2-烷基	0,00670	49,99084
	Cer(d18:1/24:1)	0,01142	14,88898
	总 LacCer	0,01669	13,83938
	PS O-18:0/18:2-烯基 (PS O-18:1/18:2-烷基)	0,02899	40,93773
	LacCer(d18:1/24:0)	0,04425	15,80958
	PC O-32:0 (KDdiA-PC)	0,04546	17,40815
	GlcCer(d18:1/18:0)	0,04913	12,83156
	负相关		
[0227]	总 PC	0,00011	-16,07367
	PC 16:0/20:4	0,00077	-18,06547
	总 LPC	0,00126	-17,02070
	CE 14:0	0,00181	-22,73309
	PC 16:0/20:3	0,00191	-18,78110
	Cer(d18:0/24:0)	0,00254	-27,27562
	PC 18:0/20:4	0,00303	-16,02110
	CE 20:3	0,00312	-19,02446
	CE 17:1	0,00694	-16,90145
	PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664
	PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002
	Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263
	PC 16:0/22:6	0,01180	-16,65050
	LPC 18:1	0,01457	-14,45827
	SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	0,01920	-14,02360
	CE 16:0	0,02427	-10,63490
	总 CE	0,02745	-11,83333
	SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	0,02784	-13,83715
	PC 18:1/18:2	0,03666	-10,83371

[0228] 4b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按p值排列的LURIC研究中的显著脂质。

	脂质名称	p 值	百分比变化
	正相关		
[0229]	Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357
	Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550
	LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154
	Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606
	LacCer(d18:1/22:0)	0,00048	25,61851
	LacCer(d18:1/18:0)	0,00144	29,19850
	LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279
	PS O-18:2/16:0-烯基	0,00432	33,81177
	Cer(d18:1/22:0)	0,00473	18,32126
	PS O-16:0/18:2-烯基	0,00590	32,17190
	PS O-16:1/18:2-烷基	0,00590	32,17190
	总 DAG	0,00794	31,67365
	Cer(d18:1/16:0)	0,00952	16,71359
	总 Cer	0,00932	15,44601
	总 LacCer	0,01105	16,00541
	LacCer(d18:1/24:0)	0,01989	19,85622
	GlcCer(d18:1/20:0)	0,02288	17,74772
	PC O-32:0 (KDdiA-PC)	0,02467	22,23265
	GlcCer(d18:1/18:0)	0,02584	16,12961
	GlcCer(d18:1/24:1)	0,03290	18,89331
	GlcCer(d18:1/26:1)	0,04702	17,52675
	Cer(d18:1/26:1)	0,04802	13,59618
	负相关		
	总 PC	0,00921	-12,44220
	CE 14:0	0,01090	-21,01258
	CE 20:3	0,02157	-16,03606
	CE 17:1	0,02204	-15,93952
	PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966
	PC 18:0/20:4	0,03376	-13,60917
	Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004
	总 LPC	0,03443	-12,91576
	PC 16:0/20:3	0,04337	-13,43056

[0230] 表5. 按p值排列的LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率列表。示出了正相关与负相关的脂质名称、p值和%变化。表5a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表5b列出了来自未经历抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0231] 5a) 来自所有研究受试对象的按p值排列的LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率。

	脂质名称/脂质名称	p 值	百分比变化
	正相关		
[0232]	GlcCer(d18:1/26:0)/总 CE	0,0000000	12,8050228
	GlcCer(d18:1/26:1)/总 CE	0,0000000	29,5576923
	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O	0,0000000	26,0723978
	PS O-16:1/18:2-烷基/总 PS O	0,0000000	26,0723978
	PS O-18:2/16:0-烯基/总 PS O	0,0000000	28,7826715
	Cer(d18:1/24:1)/总 PC	0,0000000	38,6612692
	PC 16:0/16:0/总 PC	0,0000000	26,1328496
	LacCer(d18:1/20:0)/总 PC	0,0000000	55,3076855
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,0000000	52,6701270
	Cer(d18:1/20:0)/总 PC	0,0000000	40,0940286
	LacCer(d18:1/18:0)/总 PC	0,0000000	53,5855166
	Cer(d18:1/18:0)/总 PC	0,0000000	48,2586905
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,0000000	65,7060860
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,0000000	34,2415459
	PS O-18:0/18:2-烯基 (PS O-18:1/18:2-烷基)/总 PS O	0,0000000	18,7146206
	总 LacCer/总 PC	0,0000001	40,0389043
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,0000001	39,6033049
	Cer(d18:1/22:0)/总 PC	0,0000001	31,3604924
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,0000001	55,6619154
	LacCer(d18:1/22:0)/总 PC	0,0000001	48,7385500
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000001	57,2475183
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000002	53,4975004
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	56,3125345
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:3	0,0000002	58,4642532
	Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000002	42,5755107
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,0000004	50,6042672
	Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,0000004	37,9852355
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	46,3528827
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000004	49,6378601
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000004	42,1348344
	Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,0000005	55,4207048
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,0000005	40,7129933
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,0000005	44,8451813
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,0000006	50,0860210
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,0000006	35,2897482
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,0000007	47,4807020
	Cer(d18:1/24:1)/总 LPC	0,0000007	37,5873387
	总 Cer/总 PC	0,0000007	28,8638001
	Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,0000007	46,2204972
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,0000007	47,3110220

	LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,0000007	55,5925567
	LacCer(d18:1/24:1)/总 PC	0,0000008	56,5726916
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,0000008	38,3563305
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,0000013	39,6802706
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,0000013	57,8428560
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,0000014	45,2070855
	LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:3	0,0000014	50,7183795
	Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,0000016	40,1833717
	LacCer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:2	0,0000017	46,5169450
	Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,0000018	33,7513783
	负相关		
	Cer(d18:0/22:0)/总 CE	0,0000000	-11,7767698
	Cer(d18:0/24:0)/总 CE	0,0000000	-18,9531828
	Cer(d18:0/24:1)/总 CE	0,0000000	-1,2444181
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000000	-35,9591235
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	-36,1288066
	CE 18:3/总 Cer	0,0000021	-30,3105704
	CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,0000028	-30,4716021
	CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000028	-44,3063424
	CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,0000034	-28,1216690
	CE 18:3/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000036	-38,5094276
	CE 18:3/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000036	-38,5094276
	CE 18:3/总 LacCer	0,0000037	-34,1308012
[0233]	CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,0000037	-33,6203392
	LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000040	-41,6604394
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer	0,0000049	-31,4531758
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000059	-40,8329837
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000059	-40,8329837
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000064	-32,1886967
	Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	-36,5400374
	CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000076	-29,9054883
	CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,0000079	-32,5598715
	CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,0000082	-38,1543108
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000087	-35,4631184
	CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,0000087	-36,4665498
	CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,0000101	-30,6595286
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000114	-37,4226868
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000114	-37,4226868
	CE 18:3/PC O-34:1	0,0000122	-33,4941413
	CE 18:3/总 CE	0,0000151	-20,2882080
	PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000154	-29,5280580
	PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000154	-29,5280580
	PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000155	-23,7129392
	PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000155	-23,7129392

	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149
	CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	0,0000174	-37,1525849
	LPC 18:2/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000175	-30,3450779
	LPC 18:2/PS O-16:1/18:2-烷基	0,0000175	-30,3450779
	CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,0000186	-24,8594478
	CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,0000188	-19,2509390
	CE 18:3/GlcCer(d18:1/18:0)	0,0000221	-35,5601491
[0234]	CE 18:3/LacCer(d18:1/18:0)	0,0000326	-37,4416706
	CE 18:3/PS O-16:0/18:1-烯基 (PS O-16:1/18:1-烷基)	0,0000326	-34,1672013
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	0,0000331	-27,4645341
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000377	-28,0899033
	LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	0,0000391	-35,6188222
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)	0,0000446	-34,6695918
	总 LPC/总 LacCer	0,0000469	-26,0881987

[0235] 5b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按p值排列的LURIC研究中的显著脂质-脂质比率。

	脂质名称/脂质名称 正相关	p 值	百分比变化
	GlcCer(d18:1/26:0)/总 CE	0,000000	13,329316
	GlcCer(d18:1/26:1)/总 CE	0,000000	35,356592
	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O	0,000000	26,426208
	PS O-16:1/18:2-烷基/总 PS O	0,000000	26,426208
	PS O-18:2/16:0-烯基/总 PS O	0,000000	29,590682
	Cer(d18:1/24:1)/总 PC	0,000000	43,040800
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4	0,000000	46,504629
	Cer(d18:1/20:0)/总 PC	0,000000	46,216544
	PC 16:0/16:0/总 PC	0,000000	28,139641
	总 DAG/总 LPC	0,000000	57,426180
[0236]	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704
	Cer(d18:1/18:0)/总 PC	0,000000	53,769121
	Cer(d18:1/22:0)/总 PC	0,000000	34,704834
	Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	47,860118
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788
	LacCer(d18:1/20:0)/总 PC	0,000000	55,686130
	Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	61,943925
	Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000000	53,941480
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:1	0,000000	35,646899
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:3	0,000000	44,382440
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	61,224227
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000001	52,891307
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:1	0,000001	42,115354
	Cer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4	0,000001	36,949978
	Cer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	0,000004	47,396000

[0237]	SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/总 PC O	0,000004	39,660537
	PC O-32:0 (KDdiA-PC)/总 PC O	0,000005	46,418572
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	0,000005	37,704904
	Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:1	0,000005	40,092181
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:1	0,000005	38,720001
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/18:1	0,000006	44,307054
	LacCer(d18:1/18:0)/总 PC	0,000006	50,539560
	Cer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:1	0,000006	44,664936
	Cer(d18:1/18:0)/PC 18:0/18:1	0,000006	54,563687
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:4	0,000007	66,072520
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:3	0,000007	44,320399
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652
	Cer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	37,291136
	PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	0,000009	42,512740
	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PC	0,000009	53,059092
	PS O-16:1/18:2-烷基/总 PC	0,000009	53,059092
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	0,000009	55,403274
	总 Cer/总 PC	0,000011	29,949121
	总 LacCer/总 PC	0,000012	37,815865
	总 DAG/总 PC	0,000012	57,897424
	Cer(d18:1/18:0)/PC 18:1/18:1	0,000012	49,427440
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788
	总 DAG/总 PC O	0,000014	52,258466
	Cer(d18:1/24:1)/总 LPC	0,000014	38,684740
	负相关	p 值	百分比变化
	Cer(d18:0/22:0)/总 CE	0,000000	-6,628640
	Cer(d18:0/24:0)/总 CE	0,000000	-13,307278
	DAG 16:0/18:1/总 DAG	0,000000	-17,305276
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000000	-37,975733
	CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000001	-23,257135
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563
	CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)	0,000004	-28,636879
	CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	0,000007	-30,787067
	CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)	0,000008	-32,409429
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	-34,086320
	CE 20:4/Cer(d18:1/18:0)	0,000017	-31,313949
	CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	0,000017	-45,652383
	CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	0,000019	-34,938575
	CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)	0,000020	-27,626744
	CE 18:3/Cer(d18:1/18:0)	0,000022	-39,797182
	CE 18:3/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000023	-40,724368
	CE 18:3/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000023	-40,724368
	CE 18:3/PC O-34:1	0,000025	-36,379680
	CE 18:3/总 DAG	0,000025	-40,454303
	CE 18:3/PC 16:0/16:0	0,000026	-31,169278
	CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)	0,000027	-23,500781
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000031	-38,447200

[0238]	CE 18:3/总 Cer	0,000034	-30,424215
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000045	-37,930990
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000045	-37,930990
	LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	0,000045	-40,925010
	PC 18:0/20:4/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000046	-31,467609
	PC 18:0/20:4/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000046	-31,467609
	PC 16:0/20:4/总 DAG	0,000046	-36,637600
	CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000047	-26,423623
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000051	-32,923442
	PC 16:0/20:3/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000051	-30,612669
	PC 16:0/20:3/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000051	-30,612669
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,000052	-41,966868
	CE 17:1/Cer(d18:1/18:0)	0,000062	-30,441023
	CE 20:4/LacCer(d18:1/20:0)	0,000062	-34,937892
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,000077	-36,424116
	CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	0,000078	-38,775015
	PC 16:0/20:4/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000079	-31,649115
	PC 16:0/20:4/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000079	-31,649115
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000082	-40,069396
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000082	-40,069396
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer	0,000091	-30,775984
	Cer(d18:0/22:0)/总 DAG	0,000096	-39,183597
	CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	0,000101	-32,942871
	PC 18:1/18:2/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000106	-24,667433
	PC 18:1/18:2/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000106	-24,667433
	CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	0,000109	-30,876034
	CE 14:0/Cer(d18:1/18:0)	0,000117	-35,001327
	PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000119	-29,825217

[0239] 表6. 按p值排列的LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。示出了正相关与负相关的脂质名称与临床测量、p值和百分比变化。表6a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表6b列出了来自未经抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0240] 6a) 来自所有研究受试对象的按p值排列的LURIC研究中的显著的脂质-临床比率。

	脂质名称/临床测量	p 值	百分比变化
	正相关		
[0241]	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	43,04967
	LacCer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00000	41,46919
	LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00000	32,24669
	LacCer(d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00001	54,05564
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	32,96039
	Cer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00001	40,06643
	Cer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00002	31,56099

[0242]	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00002	37,03057
	Cer(d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00003	34,46408
	Cer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00003	25,23403
	LacCer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00004	52,60972
	LacCer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00004	60,79934
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00004	29,83861
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00004	31,35691
	LacCer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00005	38,87517
	Cer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00005	32,27486
	LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00006	39,32664
	LacCer(d18:1/22:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00006	49,54525
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00007	41,61371
	LacCer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00007	36,35465
	总 LacCer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00008	23,69633
	Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00008	37,38237
	Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00011	21,94547
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00011	27,12684
	Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00017	27,27914
	LacCer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	0,00018	33,48550
	LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00018	36,33201
	总 LacCer/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00022	38,52220
	LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00022	33,98045
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00022	33,69302
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00024	29,19905
	总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00025	25,87122
	PC O-32:0 (KDdiA-PC)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00029	48,31010
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00031	31,95659
	Cer(d18:1/22:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00037	28,23304
	总 Cer/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00043	26,80115
	LacCer(d18:1/22:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00050	24,24011
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00052	20,79615
	LacCer(d18:1/22:0)/总-c/HDL-c	0,00061	27,84411
	总 LacCer/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00065	20,63257
	PC O-34:1/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00066	38,80785
	PC O-32:0 (KDdiA-PC)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00066	36,57664
	Cer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00067	30,67863
	LacCer(d18:1/18:0)/总-c/HDL-c	0,00073	30,67436
	PS O-18:2/16:0-烯基/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00073	57,54661
	LacCer(d18:1/18:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00079	38,04132
	Cer(d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00083	28,51323
	Cer(d18:1/18:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00085	36,16483
	Cer(d18:1/18:0)/总-c/HDL-c	0,00087	21,75165
	LacCer(d18:1/20:0)/apoA1/apoB	0,00090	32,36387
	负相关		

	CE 18:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00016	-25,31907
	CE 18:3/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00026	-23,67665
	CE 18:3/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00052	-27,21759
	CE 18:3/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00054	-23,09816
	CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,00060	-31,33346
	CE 18:3/apoA1/apoB	0,00068	-27,55825
	CE 18:3/总-c/HDL-c	0,00070	-27,28733
	CE 18:3/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00072	-24,04060
	Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00181	-26,25271
	CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,00241	-27,07756
	Cer(d18:0/24:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00281	-24,73116
	Cer(d18:0/24:0)/总-c/HDL-c	0,00347	-27,84469
	CE 14:0/总-c/HDL-c	0,00356	-23,22809
	PC 16:0/20:3/总-c/HDL-c	0,00364	-19,07121
	CE 14:0/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00375	-19,76414
	总 PC/LDL-c/HDL-c	0,00402	-21,24583
	Cer(d18:0/24:0)/LDL-c/HDL-c	0,00502	-33,76759
	总 PC/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00513	-12,91145
	总 PC/总-c/HDL-c	0,00535	-16,13350
	CE 20:3/LDL-c/HDL-c	0,00547	-21,16631
	PC 16:0/20:4/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00576	-15,39247
	PC 16:0/20:4/总-c/HDL-c	0,00682	-18,06323
[0243]	Cer(d18:0/22:0)/LDL-c/HDL-c	0,00748	-29,05891
	总 PC/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00760	-10,60231
	Cer(d18:0/22:0)/总-c/HDL-c	0,00765	-23,72182
	PC 16:0/20:3/LDL-c/HDL-c	0,00784	-22,56336
	PC 18:0/20:3/总-c/HDL-c	0,00794	-17,83335
	CE 14:0/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00816	-17,44260
	CE 20:3/总-c/HDL-c	0,00819	-17,34055
	PC 16:0/20:4/LDL-c/HDL-c	0,00828	-21,49898
	CE 17:1/LDL-c/HDL-c	0,00832	-21,33179
	CE 14:0/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00832	-20,55966
	Cer(d18:0/24:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00848	-30,08563
	LPC 18:2/LDL-c/HDL-c	0,00873	-21,70580
	总 LPC/LDL-c/HDL-c	0,00881	-20,39287
	PC 18:0/20:3/LDL-c/HDL-c	0,00947	-22,19538
	Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,01052	-22,39254
	Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,01094	-21,02661
	CE 20:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,01105	-15,18746
	PC 16:0/20:4/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01131	-13,37554
	总 LPC/总-c/HDL-c	0,01183	-16,82334
	LPC 18:2/apoA1/apoB	0,01189	-19,23316
	PC 16:0/20:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,01273	-15,11848
	CE 16:1/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,01456	-26,99397
	Cer(d18:0/24:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01507	-23,10073

[0244]	CE 16:1/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01581	-29,68280
	PC 18:0/18:1/LDL-c/HDL-c	0,01581	-25,72002
	CE 20:5/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01584	-23,45029
	CE 20:5/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,01619	-27,03163
	LPC 18:2/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01648	-17,26480

[0245] 6b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按p值排列的LURIC研究中的显著脂质-临床比率。

脂质名称/临床测量		p 值	百分比变化
正相关			
[0246]	Cer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00000	38,78716
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00000	35,29473
	Cer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00000	44,87416
	Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00000	31,81230
	Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00000	41,46939
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491
	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465
	Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693
	LacCer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00001	47,43498
	Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00001	26,21569
	LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00001	36,57029
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00001	29,03655
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	35,92744
	Cer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00002	45,88769
	Cer(d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00002	41,38147
	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00002	43,58427
	总 Cer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00002	22,69184
	总 DAG/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,61436
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00003	42,53680
	Cer(d18:1/18:0)/总-c/HDL-c	0,00003	32,87649
	Cer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00004	37,38060
	Cer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00004	44,64484
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00004	35,19942
	Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00005	24,23877
	LacCer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00006	43,51653
	LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00006	45,00931
	总 LacCer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00007	27,38505
	Cer(d18:1/18:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00008	50,71310
	Cer(d18:1/24:1)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00008	36,69128
	LacCer(d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00009	53,20068
	LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00009	42,74199
	Cer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	0,00010	26,38965
	LacCer(d18:1/22:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00010	31,99739

	Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00011	28,85911
	LacCer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00013	64,74061
	总 Cer/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00015	21,06506
	总 Cer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811
	Cer(d18:1/16:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00016	27,48182
	LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00017	41,35186
	Cer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00018	35,64759
	LacCer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00019	42,30922
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00020	33,63345
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00022	44,38352
	Cer(d18:1/18:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00023	42,34532
	总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057
	总 LacCer/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00035	24,82894
	Cer(d18:1/22:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	0,00039	32,11726
	LacCer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	0,00040	37,19117
	Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00042	30,73655
[0247]	负相关		
	CE 18:3/apoA1/apoB	0,00213	-27,06449
	CE 18:3/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00385	-21,63982
	CE 18:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00576	-21,66212
	CE 18:3/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00593	-20,58905
	CE 18:3/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,00621	-21,44255
	CE 18:3/总-c/HDL-c	0,01166	-23,94433
	CE 18:3/LDL-c/HDL-c	0,01395	-25,96634
	CE 18:3/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,01410	-22,13225
	CE 14:0/总-c/HDL-c	0,02379	-20,97683
	CE 14:0/LDL-c/HDL-c	0,03038	-22,86773
	Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,03428	-21,10483
	CE 14:0/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,03640	-16,53355
	Cer(d18:0/24:0)/总-c/HDL-c	0,04122	-23,22174
	Cer(d18:0/24:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,04309	-19,71324
	CE 14:0/apoA1/apoB	0,04354	-18,62921
	CE 16:1/apoA1/apoB	0,04511	-23,73367

[0248] 还通过计算每种脂质的灵敏度和特异性值以及脂质与其他脂质或经典生物标志(例如LDL-C和载脂蛋白)之比来评估了所测量的脂质的生物标志能力。该ROC曲线分析揭示了对于预测CVD并发症而言具有60%以上的灵敏度和特异性的大量生物标志候选物(表7~表9)。

[0249] 表7. 按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著脂质。表7a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表7b列出了来自未经历抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0250] 7a) 来自所有研究受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著脂质。

	脂质名称	灵敏度	特异性	百分比变化
[0251]	正相关			
	LacCer(d18:1/20:0)	66,03774	63,70370	29,52421
	总 LacCer	63,15789	60,12270	13,83938
	Cer(d18:1/24:1)	61,40351	60,12270	14,88898
	负相关			
	总 PC	71,92982	63,29114	-16,07367
	PC 16:0/20:3	71,42857	60,75949	-18,78110
	总 LPC	70,17544	60,75949	-17,02070
	PC 18:0/20:3	66,03774	63,05732	-17,20664
	LPC 18:1	64,91228	60,12658	-14,45827
	SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,79310	60,50955	-10,49341
	Cer(d18:0/22:0)	61,40351	61,34969	-22,37263
	PC 16:0/18:2	61,40351	60,12658	-8,30551
	PC 16:0/22:6	60,37736	61,14650	-16,65050

[0252] 7b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著脂质。

	脂质名称	灵敏度	特异性	百分比变化
[0253]	正相关			
	LacCer(d18:1/20:0)	70,45455	60,00000	29,52421
	Cer(d18:1/24:1)	69,56522	60,34483	14,88898
	Cer(d18:1/20:0)	65,21739	64,65517	17,32385
	Cer(d18:1/22:0)	60,86957	62,93103	10,65433
	GlcCer(d18:1/24:1)	60,86957	62,06897	12,75066
	LacCer(d18:1/22:0)	60,00000	61,76471	22,75541
	负相关			
	总 PC	69,56522	61,60714	-16,07367
	PC 16:0/20:3	64,44444	60,71429	-18,78110
	SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	63,82979	60,71429	-10,49341
	LPC 18:1	63,04348	60,71429	-14,45827
	总 LPC	63,04348	60,71429	-17,02070
	PC O-40:3	60,97561	60,43956	-1,88354
	PC 16:0/20:4	60,86957	60,71429	-18,06547

[0254] 表8. 按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率列表。表8a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表8b列出了来自未经历抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0255] 8a) 来自所有研究受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率列表。

脂质名称/脂质名称	灵敏度	特异性	百分比变化
正相关			
PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-16:1/18:2-烷基/总 PS O	98,24561	63,92405	26,07240
PS O-18:2/16:0-烯基/总 PS O	85,45455	70,66667	28,78267
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	80,39216	65,11628	57,24752
CE 18:2/CE 18:3	79,31034	60,37736	26,34366
LacCer(d18:1/20:0)/总 LPC	78,84615	61,24031	53,68111
LacCer(d18:1/20:0)/总 PC	78,84615	64,34109	55,30769
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	77,08333	60,15625	56,31253
Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	75,92593	63,69427	48,79017
CE 16:0/CE 18:3	75,86207	60,37736	25,64615
LacCer(d18:1/20:0)/总 SM	75,47170	60,60606	29,12486
Cer(d18:1/16:0)/总 PC	75,00000	61,14650	32,91697
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	75,00000	63,05732	65,70609
Cer(d18:1/18:0)/总 LPC	75,00000	61,14650	45,10211
Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0)	75,00000	62,42038	36,77357
(d18:1/23:1-OH)			
Cer(d18:1/24:1)/总 LPC	75,00000	63,05732	37,58734
Cer(d18:1/24:1)/总 PC	75,00000	60,50955	38,66127
LacCer(d18:1/18:0)/总 LPC	75,00000	60,13072	55,13308
[0256] LacCer(d18:1/20:0)/SM	75,00000	62,60163	36,30844
(d18:1/17:1-OH)			
LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	75,00000	62,60163	36,30844
总 Cer/总 PC	75,00000	63,92405	28,86380
LacCer(d18:1/24:0)/总 LPC	74,54545	61,94030	36,27249
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:2/18:2	74,46809	60,31746	47,81762
PC 16:0/16:0/总 PC	73,68421	65,18987	26,13285
Cer(d18:1/22:0)/总 PC	73,21429	61,78344	31,36049
GlcCer(d18:1/20:0)/总 PC	73,21429	60,50955	36,81380
LacCer(d18:1/16:0)/总 LPC	73,21429	60,50955	26,35547
LacCer(d18:1/18:0)/总 PC	73,21429	61,43791	53,58552
LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/14:0)	73,21429	60,00000	30,07361
(d18:1/13:1-OH)			
总 LacCer/总 PC	73,21429	60,50955	40,03890
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/18:1	73,07692	62,01550	46,35288
LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	73,07692	60,46512	47,48070
Cer(d18:1/26:0)/PC O-40:0	72,72727	62,22222	9,97951
LacCer(d18:1/22:0)/总 LPC	72,72727	64,92537	41,61463
LacCer(d18:1/24:1)/总 LPC	72,72727	60,44776	45,29327
PC O-18:0/18:2-烷基/PC O-36:5	72,72727	61,18421	25,99402
PC O-32:0 (KDdiA-PC)/PC O-38:5	72,54902	61,36364	34,00112
Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	72,22222	61,78344	41,72749

	LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	66,41791	51,38070
	LacCer(d18:1/24:0)/PC 16:0/20:3	72,22222	61,19403	39,48118
	Cer(d18:1/24:1)/总 CE	71,92982	61,39241	31,32927
	PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	71,92982	61,39241	38,61464
	PC 16:0/18:2/总 PC	71,92982	60,75949	8,88941
	总 LacCer/总 PC O	71,92982	60,24845	17,49430
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	71,42857	63,69427	30,55279
	Cer(d18:1/18:0)/LPC 16:0	71,42857	61,14650	40,41256
	Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	71,42857	61,78344	45,33865
	GlcCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	71,42857	60,50955	46,04915
	LacCer(d18:1/24:1)/总 PC O	71,42857	60,14493	21,09716
	CE 19:1/Cer(d18:0/22:0)	71,15385	60,14493	39,21301
	负相关			
	CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	84,90566	62,87879	-44,30634
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	80,70175	60,12658	-35,95912
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer	80,70175	60,12270	-31,45318
	LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	80,00000	64,34109	-41,66044
	CE 18:3/总 CE	79,31034	61,00629	-20,28821
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	79,16667	61,40351	-23,71130
	CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	78,94737	61,39241	-33,84979
	CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	77,19298	61,39241	-36,17234
	CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	77,19298	60,38961	-37,93756
	CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	77,19298	60,75949	-33,62034
[0257]	LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,92308	63,56589	-34,40451
	CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	76,78571	61,02941	-37,15258
	CE 16:1/CE 19:1	75,47170	60,86957	-66,77151
	CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	75,43860	61,39241	-39,42716
	CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)	75,43860	60,12658	-30,53235
	CE 16:1/总 LacCer	75,43860	60,75949	-34,87060
	CE 18:3/PC 16:0/16:0	75,43860	60,00000	-30,47160
	CE 18:3/PS O-16:0/18:2-烯基	75,43860	60,64516	-38,50943
	CE 18:3/PS O-16:1/18:2-烷基	75,43860	60,64516	-38,50943
	CE 18:3/总 LacCer	75,43860	63,29114	-34,13080
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	75,43860	66,25767	-32,40867
	CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	61,02941	-37,29505
	CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,29412	-36,84318
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	75,00000	60,86957	-20,64622
	LPC 16:0/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,24031	-35,61882
	总 LPC/总 LacCer	75,00000	61,78344	-26,08820
	LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:1)	74,54545	60,44776	-24,61533
	CE 17:1/GlcCer(d18:1/24:1)	74,07407	60,25641	-24,94421
	CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)	73,68421	60,12658	-36,48698
	CE 16:1/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,75949	-38,30453
	CE 16:1/PC 16:0/16:0	73,68421	60,64516	-29,10430
	CE 18:1/总 LacCer	73,68421	60,12658	-20,87773
	CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)	73,68421	67,08861	-32,55987
	CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	73,68421	61,39241	-30,65953

	CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,39241	-28,12167
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	61,96319	-32,18870
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	73,68421	63,80368	-40,29603
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	73,68421	65,64417	-36,12881
	Cer(d18:0/24:0)/GlcCer(d18:1/20:0)	73,68421	60,73620	-40,34621
	CE 16:1/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	-39,47654
	CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	73,58491	62,12121	-35,94789
	CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,50000	-35,91095
[0258]	CE 18:3/PS O-16:0/18:1-烯基 (PS O-16:1/18:1-烷基)	73,21429	60,64516	-34,16720
	Cer(d18:0/22:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	60,00000	-31,24173
	Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	73,21429	62,85714	-37,02872
	LPC 16:0/总 LacCer	73,21429	61,78344	-24,37341
	SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总 Cer	73,21429	61,14650	-13,97590
	Cer(d18:0/24:0)/SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)	72,91667	60,00000	-44,87505
	LPC 16:0/LacCer(d18:1/22:0)	72,72727	67,16418	-27,47521
	CE 17:1/LacCer(d18:1/18:0)	72,22222	60,52632	-27,90709

[0259] 8b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的 LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率列表。

	脂质名称/脂质名称	灵敏度	特异性	百分比变化
[0260]	正相关			
	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O	97,82609	62,50000	26,42621
	PS O-16:1/18:2-烷基/总 PS O	97,82609	62,50000	26,42621
	PS O-18:2/16:0-烯基/总 PS O	88,63636	72,64151	29,59068
	Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2	81,39535	62,16216	51,68188
	CE 18:2/CE 18:3	80,85106	60,52632	24,84398
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	80,00000	62,16216	73,07370
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/18:2	80,00000	60,36036	27,45405
	Cer(d18:1/24:1)/总 LPC	80,00000	62,16216	38,68474
	Cer(d18:1/24:1)/总 PC	80,00000	62,16216	43,04080
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	79,06977	68,42105	82,44735
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	78,57143	64,21053	56,97265
	Cer(d18:1/16:0)/总 PC	77,77778	60,36036	34,07762
	Cer(d18:1/18:0)/LPC 18:1	77,77778	60,36036	45,52166
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)	77,77778	60,17699	32,27927
	Cer(d18:1/24:1)/PC O-40:3	77,50000	60,43956	20,46959
	LacCer(d18:1/20:0)/总 LPC	76,74419	60,00000	49,56627
	LacCer(d18:1/20:0)/总 PC	76,74419	63,15789	55,68613
	Cer(d18:1/18:0)/总 CE	76,08696	60,17699	49,43112
	Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	76,08696	60,71429	28,98221
	Cer(d18:1/20:0)/总 PC O	76,08696	60,86957	29,01076
	Cer(d18:1/24:1)/总 CE	76,08696	60,17699	39,34990

[0261]	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PC O	76,08696	61,60714	20,69456
	PS O-16:1/18:2-烷基/总 PC O	76,08696	61,60714	20,69456
	Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1	75,55556	60,36036	26,36925
	Cer(d18:1/18:0)/总 LPC	75,55556	63,06306	44,40414
	Cer(d18:1/22:0)/总 PC	75,55556	63,06306	34,70483
	总 Cer/总 PC	75,55556	61,60714	29,94912
	LacCer(d18:1/20:0)/总 SM	75,00000	61,61616	27,48798
	LacCer(d18:1/24:0)/总 LPC	75,00000	67,01031	34,46432
	PS O-18:2/16:0-烯基/总 PC O	75,00000	60,37736	21,65448
	CE 16:0/CE 18:3	74,46809	61,40351	25,51627
	CE 18:0/CE 18:3	74,46809	65,13761	29,77017
	Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2	74,41860	60,36036	44,40272
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	74,41860	64,21053	48,43279
	LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/17:1-OH)	74,41860	60,86957	34,96305
	LacCer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/18:0)	74,41860	60,86957	34,96305
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/20:3	74,35897	62,76596	55,40327
	Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)	73,91304	74,10714	34,95249
	Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/17:2-OH)	73,91304	60,00000	25,13954
	Cer(d18:1/18:0)/SM (d18:1/18:1)	73,91304	60,00000	25,13954
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)	73,91304	60,71429	29,95139
	PC 16:0/16:0/PC 16:0/20:4	73,91304	60,71429	42,51274
	Cer(d18:1/20:0)/总 LPC	73,33333	61,26126	36,63159
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	73,33333	62,16216	59,87613
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:0/18:2	73,33333	62,16216	29,37710
	Cer(d18:1/24:1)/PC 18:1/18:2	73,33333	61,26126	36,88389
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/17:1-OH)	73,33333	64,42308	23,41916
	Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:0)	73,33333	64,42308	23,41916
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:0/18:1	73,17073	62,10526	50,18761
	LacCer(d18:1/20:0)/总 CE	72,72727	62,62626	53,71776
	负相关			
	DAG 16:0/18:1/总 DAG	88,88889	61,16505	-17,30528
	CE 18:3/LacCer(d18:1/20:0)	86,36364	66,66667	-45,65238
	LPC 18:2/LacCer(d18:1/20:0)	82,92683	62,10526	-40,92501
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)	82,60870	61,06195	-37,97573
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)	80,48780	64,77273	-26,83109
	CE 14:0/总 DAG	80,00000	61,16505	-39,38279
	CE 18:3/总 CE	78,72340	62,28070	-19,58872
	PC 18:0/20:3/PS O-16:0/18:2-烯基	78,57143	60,36036	-29,82522
	PC 18:0/20:3/PS O-16:1/18:2-烷基	78,57143	60,36036	-29,82522
	CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)	78,26087	61,06195	-37,53854
	CE 18:3/PS O-16:0/18:2-烯基	78,26087	60,90909	-40,72437
	CE 18:3/PS O-16:1/18:2-烷基	78,26087	60,90909	-40,72437
	CE 18:3/总 LacCer	78,26087	60,17699	-32,64187
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer	78,26087	62,06897	-30,77598

	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)	78,04878	61,79775	-21,27116
	CE 18:3/LacCer(d18:1/22:0)	77,77778	63,63636	-34,76187
	CE 20:3/LacCer(d18:1/20:0)	77,27273	60,60606	-36,58675
	PC O-40:3/PS O-18:2/16:0-烯基	76,92308	62,79070	-28,59638
	LPC 18:1/LacCer(d18:1/20:0)	76,74419	60,00000	-33,84809
	CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,06195	-23,25713
	CE 16:1/Cer(d18:1/18:0)	76,08696	63,71681	-41,11023
	CE 16:1/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	66,37168	-34,98271
	CE 16:1/GlcCer(d18:1/24:1)	76,08696	60,17699	-39,81218
	CE 16:1/LacCer(d18:1/18:0)	76,08696	60,36036	-37,28535
	CE 18:3/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	63,71681	-34,93858
	CE 18:3/Cer(d18:1/22:0)	76,08696	61,94690	-30,87603
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	76,08696	61,20690	-34,08632
	Cer(d18:0/22:0)/总 GlcCer	76,08696	60,34483	-28,95910
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/20:0)	76,08696	60,34483	-36,42412
	PC 18:0/20:3/PS O-18:2/16:0-烯基	75,60976	60,95238	-29,83126
	CE 16:1/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	-36,83943
	CE 18:3/LacCer(d18:1/24:0)	75,55556	60,60606	-37,84417
	PC 18:1/18:2/总 Cer	75,55556	60,71429	-19,58862
[0262]	SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/总 DAG	75,55556	63,10680	-37,45206
	SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/总 Cer	75,55556	61,94690	-11,07113
	总 CE/总 DAG	75,55556	66,01942	-31,35698
	总 LPC/总 LacCer	75,55556	69,36937	-23,44706
	CE 16:1/CE 19:1	75,00000	60,82474	-56,18741
	CE 20:5/LacCer(d18:1/20:0)	75,00000	61,61616	-37,54401
	LPC 16:0/LacCer(d18:1/24:0)	75,00000	60,82474	-25,29458
	CE 15:0/Cer(d18:1/20:0)	74,41860	60,57692	-21,94830
	CE 16:0/Cer(d18:1/18:0)	73,91304	61,06195	-26,42362
	CE 16:1/总 LacCer	73,91304	63,71681	-33,50629
	CE 18:2/Cer(d18:1/20:0)	73,91304	61,94690	-19,85408
	CE 18:3/Cer(d18:1/24:0)	73,91304	61,40351	-28,00256
	CE 18:3/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	65,48673	-38,77502
	CE 18:3/PC 16:0/16:0	73,91304	63,63636	-31,16928
	CE 20:3/Cer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	-30,78707
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/20:0)	73,91304	62,83186	-30,95570
	CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)	73,91304	61,06195	-28,82844

[0263] 表9. 按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。表9a显示出了来自所有研究受试对象的显著脂质。表9b列出了来自未经历抑制素治疗的受试对象的显著脂质。

[0264] 9a) 来自所有研究受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。

	脂质名称/临床测量	灵敏度	特异性	百分比变化
	正相关			
[0265]	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	75,47170	61,48148	43,04967
	Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,73620	21,94547
	Cer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	70,17544	60,12270	32,27486
	LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	69,81132	62,22222	39,32664
	LacCer(d18:1/20:0)/apoA1/apoB	67,92453	61,48148	32,36387
	LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	67,85714	60,00000	29,19905
	Cer(d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	66,66667	61,34969	28,51323
	Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	66,66667	60,12270	14,20773
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	66,66667	62,57669	18,05222
	总 Cer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	66,66667	65,85366	15,12131
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	66,03774	60,74074	23,54484
	LacCer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	66,03774	62,96296	41,46919
	LacCer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	66,03774	60,00000	33,48550
	Cer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,73620	40,06643
	Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,34969	17,20335
	Cer(d18:1/24:1)/总-c/HDL-c	64,91228	61,34969	13,34657
	GlcCer(d18:1/24:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,96319	17,04608
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	64,91228	60,37736	41,61371
	LacCer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,91228	61,00629	38,87517
	总 LacCer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,91228	65,03067	23,69633
	LacCer(d18:1/22:0)/apoA1/apoB	64,28571	62,85714	24,17423
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	64,28571	62,85714	32,96039
	LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,28571	60,00000	32,24669
	LacCer(d18:1/24:0)/apoA1/apoB	64,28571	62,14286	15,23336
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,15094	61,48148	31,95659
	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	64,15094	60,00000	37,03057
	PS O-18:2/16:0-烯基/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	63,63636	63,33333	99,88127
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	63,15789	60,12270	20,79615
	Cer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,15789	61,96319	25,23403
	Cer(d18:1/22:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	11,30545
	Cer(d18:1/24:1)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,12270	14,20759
	PS O-16:0/18:2-烯基/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
	PS O-16:1/18:2-烷基/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	63,15789	63,29114	97,78843
	总 GlcCer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,15789	60,73620	17,56924
	总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	63,15789	61,34969	25,87122
	总 LacCer/载脂蛋白 B (mg/dL)	63,15789	61,96319	20,63257
	LacCer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,14286	60,79934
	PS O-16:0/18:1-烯基 (PS O-16:1/18:1-烷基)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	62,50000	61,39241	65,88734

	Cer(d18:1/20:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,73620	34,46408
	Cer(d18:1/22:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,40351	63,19018	28,23304
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	61,40351	65,03067	27,12684
	LacCer(d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,41718	25,01312
	LacCer(d18:1/18:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,37736	38,04132
	LacCer(d18:1/18:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	61,40351	64,15094	28,50180
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	61,40351	61,00629	33,69302
	LacCer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,26415	52,60972
	总 Cer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	61,40351	63,41463	19,09944
	总 GlcCer/载脂蛋白 B (mg/dL)	61,40351	60,12270	14,92180
	总 LacCer/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,40351	62,57669	38,52220
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	60,71429	65,00000	29,83861
	负相关			
	CE 18:3/总-c/HDL-c	67,24138	62,89308	-27,28733
	LPC 18:2/载脂蛋白 B (mg/dL)	65,45455	60,12658	-16,19596
	总 PC/载脂蛋白 B (mg/dL)	64,91228	61,39241	-12,91145
	总 PC/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	64,91228	60,75949	-10,60231
	CE 16:1/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,79310	61,63522	-22,01197
	CE 18:3/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-24,04060
	CE 18:3/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	63,79310	62,26415	-27,21759
[0266]	LPC 18:2/LDL-c/HDL-c	63,63636	61,39241	-21,70580
	总 PC/总-c/HDL-c	63,15789	60,12658	-16,13350
	PC 16:0/20:3/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	62,50000	62,65823	-11,45558
	PC 16:0/20:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	62,50000	60,12658	-15,11848
	CE 16:1/载脂蛋白 B (mg/dL)	62,06897	62,26415	-26,99397
	CE 16:1/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	62,06897	60,37736	-24,28770
	CE 18:3/LDL-c/HDL-c	62,06897	62,89308	-31,33346
	CE 18:3/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	62,06897	60,37736	-23,09816
	LPC 18:2/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	61,81818	60,75949	-16,07209
	LPC 18:2/apoA1/apoB	61,81818	63,92405	-19,23316
	PC 16:0/20:4/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	61,40351	60,12658	-15,98292
	PC 16:0/20:4/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	61,40351	60,75949	-12,23661
	PC 16:0/20:4/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	61,40351	61,39241	-13,37554
	总 PC/LDL-c/HDL-c	61,40351	62,65823	-21,24583
	PC 16:0/20:3/总-c/HDL-c	60,71429	61,39241	-19,07121
	PC 18:0/20:4/apoA1/apoB	60,71429	62,02532	-13,36540
	CE 18:3/apoA1/apoB	60,34483	60,37736	-27,55825
	CE 18:3/载脂蛋白 B (mg/dL)	60,34483	61,00629	-25,31907
	CE 20:5/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-23,45029
	CE 20:5/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	60,34483	60,37736	-25,93288
	LPC 18:2/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,02532	-17,26480
	LPC 18:2/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	60,00000	62,65823	-14,92954

[0267] 9b) 来自未经历抑制素治疗的受试对象的按照最高的灵敏度和特异性排列的 LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。

	脂质名称/临床测量	灵敏度	特异性	百分比变化
	正相关			
[0268]	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	82,60870	62,06897	18,05222
	Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	80,43478	61,20690	21,94547
	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	77,27273	67,00000	43,04967
	Cer(d18:1/22:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	73,91304	60,34483	11,30545
	总 Cer/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	73,91304	62,39316	8,25598
	总 Cer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	73,91304	70,08547	15,12131
	LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	72,72727	61,00000	39,32664
	LacCer(d18:1/20:0)/apoA1/apoB	72,72727	60,00000	32,36387
	Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	17,20335
	Cer(d18:1/24:1)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	71,73913	61,20690	14,20759
	Cer(d18:1/24:1)/总-c/HDL-c	71,73913	60,34483	13,34657
	总 Cer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	71,73913	61,53846	19,09944
	总 Cer/载脂蛋白 B (mg/dL)	71,73913	61,53846	12,34421
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	70,45455	61,00000	31,95659
	LacCer(d18:1/20:0)/LDL-c/HDL-c	70,45455	61,00000	23,54484
	Cer(d18:1/20:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,34483	18,51094
	Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	69,56522	68,10345	20,79615
	Cer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	69,56522	71,55172	25,23403
	Cer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	69,56522	60,34483	14,96816
	Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	69,56522	65,51724	14,20773
	Cer(d18:1/24:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	69,56522	60,68376	11,30123
	Cer(d18:1/24:1)/LDL-c/HDL-c	69,56522	62,93103	5,34922
	Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	69,56522	60,34483	27,12684
	Cer(d18:1/24:1)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	69,56522	63,79310	32,27486
	GlcCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)	69,56522	61,20690	17,03707
	总 DAG/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	68,88889	60,19417	15,46034
	LacCer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	68,18182	61,00000	41,46919
	PC O-34:1/载脂蛋白 B (mg/dL)	68,18182	60,00000	22,73127
	Cer(d18:1/16:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,06897	10,42412
	Cer(d18:1/18:0)/总-c/HDL-c	67,39130	61,20690	21,75165
	Cer(d18:1/18:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	67,39130	64,65517	40,06643
	Cer(d18:1/24:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,39316	4,69599
	Cer(d18:1/24:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	67,39130	61,53846	14,67208
	GlcCer(d18:1/20:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	67,39130	60,34483	20,60005
	总 GlcCer/载脂蛋白 B (mg/dL)	67,39130	60,34483	14,92180
	总 LacCer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	67,39130	62,93103	23,69633
	LacCer(d18:1/22:0)/apoA1/apoB	66,66667	61,76471	24,17423
	LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	66,66667	60,78431	32,96039
	LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	65,90909	61,00000	37,03057
	LacCer(d18:1/20:0)/总-c/HDL-c	65,90909	62,00000	33,48550

[0269]	Cer(d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,06897	28,51323
	Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	65,21739	66,37931	21,04730
	Cer(d18:1/24:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	65,21739	62,39316	9,26738
	GlcCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	65,21739	60,34483	17,00627
	GlcCer(d18:1/26:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	65,21739	61,60714	21,90520
	LacCer(d18:1/16:0)/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	65,21739	60,34483	25,01312
	LacCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	65,21739	61,40351	33,69302
	LacCer(d18:1/18:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	65,21739	62,28070	38,87517
	PS O-16:0/18:2-烯基/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843
	PS O-16:1/18:2-烷基/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	65,21739	61,60714	97,78843
	负相关			
	CE 18:3/总-c/HDL-c	68,08511	62,28070	-27,28733
	CE 18:3/LDL-c/HDL-c	63,82979	60,52632	-31,33346
	CE 18:3/apoA1/apoB	61,70213	64,03509	-27,55825
	CE 20:5/甘油三酯(EDTA) (mg/dL)	61,70213	60,52632	-15,26342
	PC O-38:6/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	60,86957	62,03704	-3,87776
	总 LPC/apoA1/apoB	60,86957	60,71429	-14,81039
	总 PC/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	60,86957	62,50000	-8,50761
	PC 18:0/20:4/apoA1/apoB	60,00000	64,28571	-13,36540

[0270] 本发明的优选脂质分子按如下条件进行选择:a) 其可能具有生物学意义,b) 其优选属于行为相似的脂质家族,c) 其以有意义且可测量的浓度表达,d) 其具有非常显著的p值或良好的AUC值(>0.65),且多数情况下%变化也很明显(>20%),和e) 其在不同的试验中看上去都具有显著性。基于最高p值以及最佳灵敏度和特异性,并主观地保证所有脂质类别平衡呈现,从而选出了各自具有正CVD相关性或负CVD相关性的约15种脂质或脂质比率。在灵敏度阈值和特异性阈值分别达到60和70的情况下,注释出了这些阈值。将优选实施方式的脂质、脂质-脂质比率和脂质-临床比率示于表10~表13中。

[0271] 表10. 选自在LURIC样品集中检测到的显著脂质的优选实施方式的脂质。

	脂质名称	p 值	百分比变化	灵敏度	特异性
	正相关				
[0272]	Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357		
	LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154	70,45455	60,00000
	Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606	69,56522	60,34483
	LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279		
	PS O-18:2/16:0-烯基	0,00432	33,81177		
	PS O-16:1/18:2-烷基	0,00590	32,17190		
	总 Cer	0,00932	15,44601		
	总 LacCer	0,01105	16,00541		
	GlcCer(d18:1/24:1)		12,75066	60,86957	62,06897
	LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541		

	Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550		
	负相关				
	总 PC	0,00921	-12,44220		
	PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966		
	Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004		
	总 LPC	0,03443	-12,91576		
[0273]	CE 14:0	0,01090	-21,01258		
	CE 20:3	0,02157	-16,03606		
	CE 17:1	0,02204	-15,93952		
	PC 16:0/20:3		-18,78110	64,44444	60,71429
	LPC 18:1		-14,45827	63,04348	60,71429
	PC 18:0/20:3	0,00726	-17,20664		
	PC 18:0/18:1	0,00765	-18,18002		
	Cer(d18:0/22:0)	0,01158	-22,37263		

[0274] 表11. 来自在LURIC样品集中检测到的显著的脂质-脂质比率的优选实施方式。

	脂质名称/脂质名称	p 值	百分比变化	灵敏度	特异性
	正相关				
	GlcCer(d18:1/26:1)/总 CE	0,000000	35,356592		
	Cer(d18:1/24:1)/总 PC	0,000000	43,040800		
	Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132		
	Cer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	64,045788		
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652	80,39216	65,11628
	总 Cer/总 PC	0,000011	29,949121		
	总 LacCer/总 PC	0,000012	37,815865		
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 18:1/18:2	0,000013	48,432788		
	PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O		26,42621	97,82609	62,50000
	Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4		73,07370	80,00000	62,16216
	LacCer(d18:1/20:0)/总 LPC		53,68111	78,84615	61,24031
	LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:4		82,44735	79,06977	68,42105
	负相关				
[0275]	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000011	-34,086320		
	DAG 16:0/18:1/总 DAG		-17,30528	88,88889	61,16505
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)		-32,40867	75,43860	66,25767
	Cer(d18:0/24:0)/总 CE	0,0000000	-18,9531828		
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,000003	-36,760563		
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer	0,0000049	-31,4531758		
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344		
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000059	-40,8329837		
	Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234		
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000071	-36,5400374		
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711		
	Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/20:0)	0,0000165	-31,5266149		
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000045	-37,930990		
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000045	-37,930990		
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109	80,48780	64,77273
[0276]	总 LPC/总 LacCer	0,0000469	-26,08820		
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116	78,04878	61,79775

[0277] 表12. 来自在LURIC样品集中检测到的显著的脂质-临床比率的优选实施方式。

脂质名称/临床测量	p 值	百分比变化	灵敏度	特异性
正相关				
Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923		
Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491	69,56522	60,34483
LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465	77,27273	67,00000
总 Cer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00016	25,36811		
总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057	71,73913	61,53846
Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693		
LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	35,92744		
LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇 (EDTA) (mg/dL)		39,32664	72,72727	61,00000
Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)		18,05222	82,60870	62,06897
负相关				
Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,03428	-21,10483		
Cer(d18:0/24:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)	0,04309	-19,71324		
Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00181	-26,25271		
PC 16:0/20:4/载脂蛋白 B (mg/dL)	0,00576	-15,39247		
Cer(d18:0/24:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,01052	-22,39254		

[0279] 表13. 列出了来自每个类别的最佳候选物(如果存在)。最佳候选物基于以下标准来选择: t检验p值 ≤ 0.05 且灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 60\%$ 。

测量名称	p 值	百分比变化
正相关		
Cer(d18:1/20:0)	0,00004	28,00357
LacCer(d18:1/20:0)	0,00010	32,91154
Cer(d18:1/24:1)	0,00039	23,37606
LacCer(d18:1/24:1)	0,00199	29,83279
LacCer(d18:1/22:0)	0,00046	22,75541
Cer(d18:1/18:0)	0,00009	34,32550
Cer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4	0,000000	59,876132
LacCer(d18:1/20:0)/PC 16:0/20:3	0,000008	56,972652
PS O-16:0/18:2-烯基/总 PS O		26,42621
Cer(d18:1/18:0)/PC 16:0/20:4	0,000000	73,073704
Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	43,22923
Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00000	36,15491
LacCer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	47,52465
总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00031	28,05057
LacCer(d18:1/20:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)		39,32664

	Cer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)	0,00001	49,43693
	负相关		
	PC 16:0/20:4	0,02256	-14,96966
	Cer(d18:0/24:0)	0,03376	-21,87004
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/20:0)		-26,83109
	DAG 16:0/18:1/总 DAG		-17,30528
	Cer(d18:0/24:0)/总 Cer		-31,45318
[0281]	总 LPC/总 LacCer		-26,08820
	GlcCer(d18:1/26:0)/LacCer(d18:1/22:0)		-21,27116
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/24:1)	0,0000004	-36,1288066
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)	0,0000052	-40,2960344
	Cer(d18:0/24:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,0000059	-40,8329837
	Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/22:0)	0,0000105	-32,4086711
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:0/18:2-烯基	0,000045	-37,930990
	Cer(d18:0/22:0)/PS O-16:1/18:2-烷基	0,000045	-37,930990
	Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)	0,0000067	-37,0287234

[0282] 证实脂质组学分析可有效地鉴定CVD并发症的新颖血浆生物标志。

[0283] 分子脂质与分子脂质比率可以是细胞脂质代谢(包括例如脂质代谢途径中的酶活性)的重要指标。因此,与单独的分子脂质的绝对血浆浓度相比,这些比率可以提供更多的信息。由于通常健康个体和动脉粥样硬化患者之间的绝对分子脂质血浆浓度差看似在30%到70%之间,所以计算并使用不同的比率来代替单独的绝对浓度可以是合理的。由于脂蛋白颗粒(例如LDL、HDL和VLDL)充当血流中大多数脂质的载体,将分子脂质浓度与脂蛋白数据相关联是适合的。因此,计算了分子脂质与HDL-胆固醇、LDL-胆固醇、载脂蛋白A-I和载脂蛋白B的比率。事实上,作为CVD患者的疾病生物标志,不同分子脂质的许多浓度比率优于绝对血浆浓度。

[0284] 由于所检测的脂质携带在脂蛋白颗粒(LDL、VLDL和HDL)中,从对所有血清/血浆样品的本研究的结果看,明显的是,对应的脂蛋白组分浓度将提高分子脂质的预测潜力。

[0285] 到目前为止,降脂药物的功效测量一直基于LDL-C和HDL-C检测。由于在本文中本发明人已观察到了在预测高风险CVD并发症的发展方面比这些经典分析物更具潜力的生物标志,未来的药物效率信息采集应当基于与严重CVD相关并发症风险的联系比LDL-C更直接的新的灵敏的特异性生物标志。

[0286] 本领域的技术人员将知晓或仅使用惯用实验手段就能够确定本文在实施例和整个专利说明书正文中所述的具体实施方式的多种等价实施方式。认为此类等价实施方式在本发明的范围内并被权利要求所覆盖。

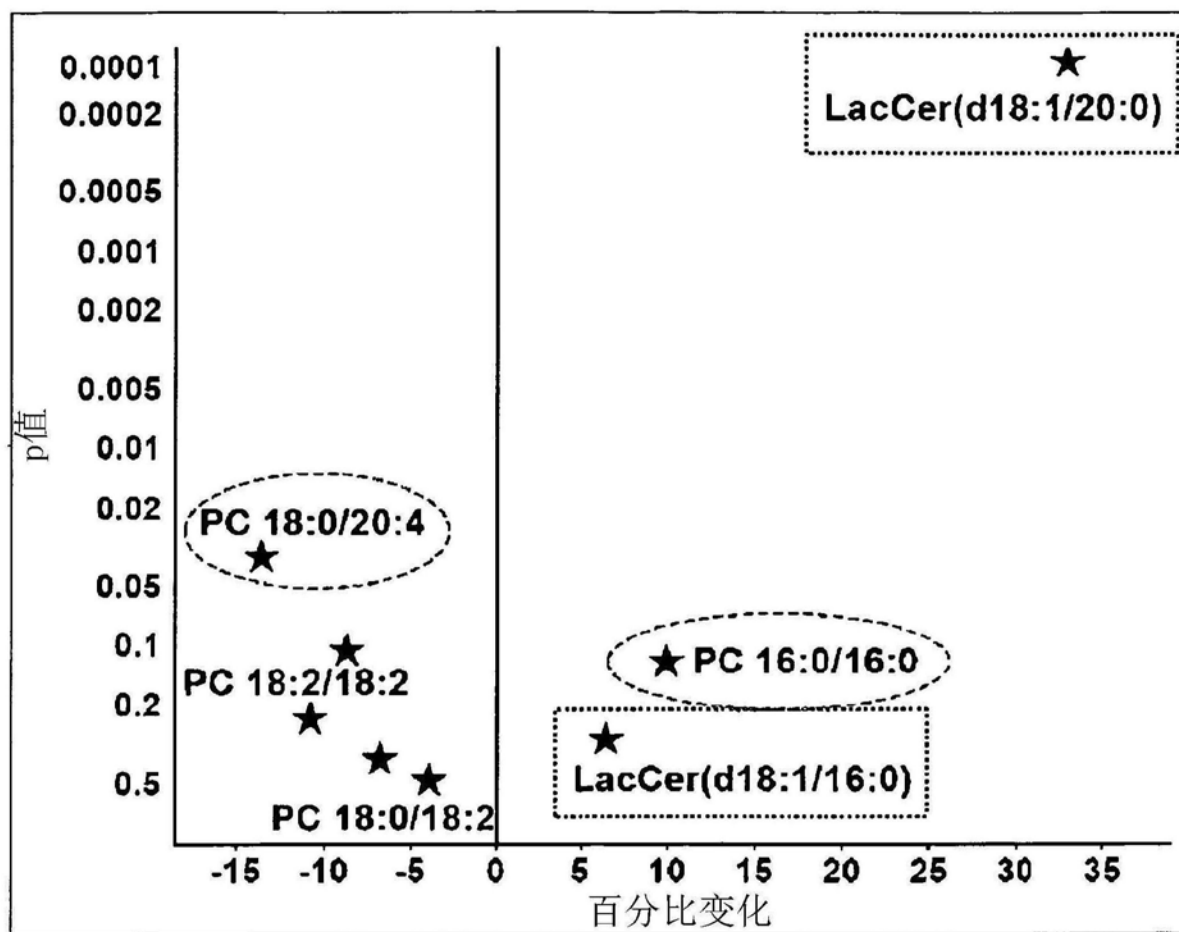


图1