(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104198709 A
(43)申请公布日 2014.12.10

(21)申请号 201410477840.7
(22)申请日 2009.09.09
(30)优先权数据
61/095,593 2008.09.09 US
61/152,837 2009.02.16 US
(62)分案原申请数据
200980144620.X 2009.09.09
(71)申请人 私募蛋白质体公司
地址 美国科罗拉多州
(72)发明人 L·戈尔德 M·斯坦顿
E·N·布罗迪 R·M·奥斯特罗夫
D·济奇 A·A·E·斯图尔特
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 王健
(51)Int.Cl.
G01N 33/574(2006.01)

权利要求书2页 说明书206页 附图22页

(54)发明名称

肺癌生物标记及其用途

(57)摘要

本申请包括检测和诊断肺癌的生物标记、方法、装置、试剂、系统和试剂盒。在一方面，本申请提供了生物标记，其可以单独使用或以各种组合使用来诊断肺癌或允许区分诊断肺小结为良性或恶性的。在另一方面，本申请提供了诊断个体的肺癌的方法，其中所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少一个生物标记值，所述至少一个生物标记值对应于选自表1第2列提供的生物标记的组的至少一个生物标记，其中基于所述至少一个生物标记值，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性。

CN 104198709 A

1. 特异于表 1 所列的生物标记蛋白的捕获剂在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于通过如下方法诊断或确定个体患有或者不患有肺癌的似然性，所述方法包括：

提供包含表 1 所列的 N 个生物标记蛋白的生物标记组；和

在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于所述组中的所述生物标记蛋白之一，其中所述生物标记值提供所述个体患有或不患有肺癌的似然性的指示，其中 N 是任选的整数，使得所述生物标记组的灵敏性 + 特异性值为 1.65 或更大。

2. 权利要求 1 的用途，其中 N = 2 - 61。

3. 权利要求 1 的用途，其中 N = 3 - 61。

4. 权利要求 1 的用途，其中 N = 4 - 61。

5. 权利要求 1 的用途，其中 N = 5 - 61。

6. 特异于表 1 所列的生物标记蛋白的捕获剂在制备试剂盒中的用途，所述试剂盒用于通过如下方法诊断或确定个体患有或者不患有肺癌的似然性，所述方法包括：

提供包含表 1 所列的 N 个生物标记蛋白的生物标记组；和

在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于所述组中的所述生物标记蛋白之一，其中所述生物标记值提供所述个体患有或不患有肺癌的似然性的指示，并且其中 N = 2 - 61。

7. 权利要求 6 的用途，其中 N = 3 - 61。

8. 权利要求 6 的用途，其中 N = 4 - 61。

9. 权利要求 6 的用途，其中 N = 5 - 61。

10. 权利要求 6-9 中任一项的用途，其中所述生物标记组的灵敏性 + 特异性值为 1.65 或更大。

11. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述生物标记组的灵敏性 + 特异性值为 1.70 或更大。

12. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中检测所述生物标记值包括进行体外测定。

13. 权利要求 12 的用途，其中所述体外测定包括对应于每个所述生物标记的至少一种捕获剂，并且还包括从由适配体、抗体和核酸探针组成的组中选择所述至少一种捕获剂。

14. 权利要求 12 的用途，其中所述体外测定选自免疫测定、基于适配体的测定、组织学或细胞学测定以及 mRNA 表达水平测定。

15. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中每个生物标记值基于预定值或值的预定范围评价。

16. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述生物学样品是肺组织，并且其中所述生物标记值源自所述肺组织的组织学或细胞学分析。

17. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述个体是人。

18. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述个体是吸烟者。

19. 权利要求 18 的用途，其中所述生物标记蛋白选自表 1 第 6 列。

20. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述个体具有肺小结。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述生物标记选自表 1 第 5 列。

22. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

23. 一种指示肺癌的似然性的装置，所述装置包括：

检索归因于来自个体的生物学样品的数据的模块，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表 1 的至少 N 个生物标记之一，其中所述生物标记在所述生物学样品中检测；以及

执行分类方法的模块，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体的肺疾病状态；其中 N = 2 - 61。

24. 权利要求 23 的装置，其中 N = 3 - 61。

25. 权利要求 23 的装置，其中 N = 4 - 61。

26. 权利要求 23 的装置，其中 N = 5 - 61。

27. 权利要求 23 的装置，其中所述分类方法使用类别依赖性概率密度函数。

28. 权利要求 27 的装置，其中所述分类方法使用两种或更多种类别。

肺癌生物标记及其用途

[0001] 本申请是2009年9月9日提交的题为“肺癌生物标记及其用途”的中国专利申请200980144620.X的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2008年9月9日提交的美国临时申请第61/095,593号以及于2009年2月16日提交的美国临时申请第61/152,837号的权益，这两个临时申请的题目均为“肺癌样品的多重分析”并且这两个临时申请的全文通过引用的方式并入本文以用于所有目的。

发明领域

[0004] 本申请一般地涉及个体中生物标记的检测及癌症的诊断，更具体地涉及用于诊断个体的癌症，更特别是肺癌的一种或多种生物标记、方法、装置、试剂、系统和试剂盒。

背景技术

[0005] 下面的描述提供了本申请相关信息的概述，并非承认本文提供的信息或者引用的出版物是本申请的现有技术。

[0006] 更多的人死于肺癌而非其他癌症类型。这对于男性和女性都是如此。2005年在美国（目前有统计数字的最近年份），肺癌死亡比乳腺癌、前列腺癌和结肠癌死亡的组合还多。在那一年，107,416名男性和89,271名女性诊断患有肺癌，并且90,139名男性和69,078女性死于肺癌。在美国男性中，肺癌是白人男性、黑人男性、亚裔/太平洋岛男性、美国印第安男性/阿拉斯加土著男性以及西班牙裔男性中第二常见的癌症。在美国女性中，肺癌是白人女性、黑人女性、美国印第安女性/阿拉斯加土著女性中第二常见的癌症，并且是亚裔/太平洋岛女性和西班牙裔女性中第三常见的癌症。对于不戒烟的人，肺癌死亡率为15％，甚至对于50-59岁的戒烟的人仍为5％以上。仅美国在肺癌上每年保健费用就为950亿美元。

[0007] 91％由吸烟所致的肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)，其占所有肺癌的约87％。所有肺癌中剩余的13％是小细胞肺癌，虽然混合细胞肺癌确有发生。因为小细胞肺癌罕见且迅速致死，所以早期检测机会不大。

[0008] NSCLC有三种主要类型：鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌。腺癌是最常见形式的肺癌(30％-40％，且据报道高达50％)，并且是在吸烟者和非吸烟者中最常发现的肺癌。鳞状细胞癌占所有肺癌的25-30％，并且通常在近端支气管中发现。早期NSCLC倾向于局部化，如果早期检测到，其通常可以手术治疗，并且结果有利且存活率改善。其他治疗选择包括放疗、药物疗法和这些方法的组合。

[0009] NSCLC根据肿瘤大小及其在包括淋巴结在内的其他组织中的存在来分期。在隐藏期，癌细胞在痰样品或灌洗样品中发现，在肺中检测不到肿瘤。在0期，仅肺最深的内衬(lining)表现出癌细胞，肿瘤没有生长通过内衬。在IA期，癌症被认为是侵袭性的，并且已生长深入肺组织，但是肿瘤横向(across)小于3cm。在这个时期，在支气管或淋巴结中未发

现肿瘤。在 IB 期，肿瘤横向大于 3cm 或者已生长入支气管或胸膜，但是尚未生长入淋巴结。在 IIA 期，肿瘤横向大于 3cm，并且已生长入淋巴结。在 IIB 期，肿瘤在淋巴结中发现并且横向大于 3cm，或者已生长入支气管或胸膜；或者癌症不在淋巴结中但是在胸壁、膈、胸膜、支气管或围绕心脏的组织中发现。在 IIIA 期，癌细胞在肺和支气管附近的淋巴结中以及肺之间的淋巴结中，不在在肿瘤所位于的胸的一侧上。在 IIIB 期，癌细胞位于胸的肿瘤的对侧及在颈中。肺附近的其他器官也可以具有癌细胞，并且在一个肺叶中可以发现多个肿瘤。在 IV 期，肿瘤在相同肺或两个肺多于一个的肺叶中发现，并且癌细胞在身体其他部分发现。

[0010] 目前肺癌诊断方法包括测试痰的癌细胞、胸部 X- 射线、呼吸道的纤维光学评价和低剂量螺旋计算机断层扫描 (CT)。痰细胞学的灵敏性非常低。胸 X- 射线也较不灵敏，而且要求病灶的大小大于 1cm 以可见。支气管镜检查要求肿瘤在支气管镜可及的呼吸道内可见。最广泛认可的诊断方法是 CT，但是常与 X- 射线一起，CT 的应用涉及电离辐射，其本身可以导致癌症。CT 还有明显的限制：扫描需要高技术水平以解释，并且许多观测的异常事实上不是肺癌，在跟踪 CT 发现中产生很大保健花费。最常见伴随发现是良性肺小结。

[0011] 肺小结是较圆的病灶或异常组织区域，其位于肺中且大小可变。肺小结可以是良性或癌性的，但是大多数是良性的。如果小结小于 4mm，则发病率仅为 1.5％，如果小结为 4-8mm，则发病率为约 6％，如果超过 20mm，则发病率为约 20％。对于小和中等大小的小结，建议患者在 3 个月至 1 年内重复扫描。对于许多大小结，患者接受生物活检（其是侵入性的并且可能导致并发症），即使大部分小结是良性的。

[0012] 因此，亟需可以替代或补充 CT 的诊断方法以减少进行的手术数量及降低手术并发症的风险。另外，甚至当不存在或未知肺小结时，需要在早期检测肺癌的方法以改善患者的结局。仅 16％的肺癌病例诊断为局部早期癌症，其中 5 年存活率为 46％，相比之下，在晚期诊断的为 84％，其中 5 年存活率仅为 13％。这证实依赖于症状诊断是无用的，因为它们中的许多是其他肺疾病常见的。这些症状包括久咳、血痰、胸痛和复发性支气管炎或肺炎。

[0013] 当存在癌症早期诊断方法时，益处通常是医疗行业所接受的。广泛使用筛查方案的癌症具有最高 5 年的存活率，如乳腺癌 (88％) 和结肠癌 (65％)，相比之下肺癌为 16％。但是，如果癌症在 1 期通过筛查诊断，则 88％的肺癌患者存活 10 年或更长。这证实明显亟需可以可靠地检测早期 NSCLC 的诊断方法。

[0014] 特定疾病状态的生物标记的选择首先涉及鉴定标记，该标记对特定医疗应用在疾病群体中具有与对照群体相比可测量且统计学显著的差异。生物标记可以包括分泌或脱落 (shed) 的分子，其与疾病发展或进程平行，并且容易从肺组织或远端组织对病灶响应而扩散入血流。鉴定的生物标记或生物标记的集合 (set) 通常临床上进行验证，或者证实为对其所选的原始预期用途是可靠的指示物。生物标记可以包括小分子、肽、蛋白和核酸。影响生物标记鉴定的一些关键问题包括可用数据的过拟合 (over-fitting) 及数据偏差。

[0015] 已使用各种方法来试图鉴定生物标记及诊断疾病。对于基于蛋白的标记，这些方法包括二维电泳、质谱和免疫测定方法。对于核酸标记，这些方法包括 mRNA 表达谱、微 RNA 谱、FISH、基因表达系列分析 (SAGE) 和大规模基因表达阵列。

[0016] 二维电泳的应用由于如下问题而受限：低检测灵敏度；与蛋白溶解性、电荷及疏水性相关的问题；凝胶再现性；以及单个斑点代表多个蛋白的可能性。对于质谱，取决于所用形式，限制围绕样品加工和分离、对低丰度蛋白的灵敏性、信噪比考虑及不能立即鉴定检

测的蛋白而出现。免疫测定方法发现生物标记的限制集中在基于抗体的多重测定不能测量大量分析物。可以简单地印刷高质量抗体的阵列，并且无需夹心而测量与这些抗体结合的分析物。（这会使用全基因组核酸序列经杂交测量有机体或细胞中的全部 DNA 或 RNA 序列的方式上的等同物。因为杂交可以是同一性的严紧测试，所以杂交实验可行。甚至非常好的抗体在选择它们的结合配偶体中也并非足够严紧来在血液或甚至是细胞提取物环境中工作，因为那些基质中的蛋白总体 (ensemble) 具有极其不同的丰度。）因此，必须使用不同的基于免疫测定的方法以发现生物标记—需要使用多重 ELISA 测定（即夹心）以获得足够严紧性来同时测量许多分析物从而决定哪些分析物确实是生物标记。夹心免疫测定不放大到高含量，因此使用标准阵列形式不能用严紧夹心免疫测定发现生物标记。最后，抗体试剂容易产生相当大的批次差异和试剂不稳定性。本发明的蛋白生物标记发现平台克服了这个问题。

[0017] 许多这些方法依赖或需要在分析前一些类型的样品的分级。因此进行设计为在一系列良好限定的样品群体中鉴定 / 发现统计学相关生物标记的足够有效的研究所需样品制备是极其困难、昂贵和耗时的。在分级期间，大范围的各种变异性可能被引入各种样品。例如，一个潜在的标记可能对于方法是不稳定的，标记的浓度可能变化，不合适的聚集或解聚可能发生，无意的样品污染可能发生，并因此掩盖预期在早期疾病中的微小变化。

[0018] 广泛接受的是使用这些技术的生物标记发现和检测方法对于鉴定诊断性生物标记具有严重限制。这些限制包括不能检测低丰度生物标记，不能持续覆盖蛋白质组的完整动态范围，样品加工和分级中的不可再现性，以及方法的整体不可再现性和缺乏稳健性 (robustness)。另外，这些研究在数据中引入了偏差，针对鉴定和验证靶疾病群体内的生物标记所需的分布和随机化方面，没有充分解决包括合适的对照在内的样品群的复杂性，。

[0019] 尽管意图发现有效的新生物标记的努力已进行了几十年，但是这些努力大部分是不成功的。针对各种疾病的生物标记通常在实验室中鉴定，通常通过进行一些疾病过程的基础研究时偶然发现。基于所述发现及少量临床数据，发表的论文提示鉴定了新的生物标记。然而大多数这些建议的生物标记未证实是真实或有用的生物标记，这主要是因为测试的少量临床样品对于已确实发现有效的生物标记仅提供弱统计学证据。也就是说，最初的鉴定对于统计学基本元素是不严格的。在 1994-2003 年的每一年中，检索科学文献表明公开了上千篇关于生物标记的参考文献。然而，在同时期内，FDA 一年最多批准 3 种新蛋白生物标记的诊断应用，并且在若干年中没有批准新的蛋白生物标记。

[0020] 基于失败的生物标记发现努力的历史，已建议了数学理论以进一步促进通常理解，即针对疾病的生物标记很少且难以发现。基于 2D 凝胶或质谱的生物标记研究支持这些观点。通过这些方法鉴定了非常少的有用生物标记。然而，通常忽视 2D 凝胶和质谱测量血液中存在的约 1nM 或更高浓度的蛋白，这种蛋白的总体很可能是最不可能随疾病变化的。除了本发明的生物标记发现系统，尚不存在能够精确测量低得多的浓度的蛋白表达水平的蛋白质组生物标记发现平台。

[0021] 关于复杂的人生物学的生物化学途径已知许多。许多生物化学途径以在病理学内局部发挥作用的分泌的蛋白达到顶点或开始，例如分泌生长因子以刺激病理学中其他细胞的复制，分泌其他因子以避开免疫系统等。尽管许多这些分泌的蛋白以旁分泌方式发挥作用，但是一些在身体的远端运行。具有生物化学途径基本了解的本领域技术人员会理解，许

多病理学特异性蛋白应当以低于（甚至远低于）2D凝胶和质谱检测极限的浓度存在于血液中。在这种相对丰富数目的疾病生物标记的鉴定之前必须有一种蛋白质组平台，其可以分析低于 2D 凝胶或质谱可以检测的浓度的蛋白。

[0022] 因此，亟需生物标记、方法、装置、试剂、系统和试剂盒，其允许 (a) 区分良性肺小结与恶性肺小结 ；(b) 检测肺癌生物标记 ；和 (c) 诊断肺癌。

[0023] 发明概述

[0024] 本申请包括用于检测和诊断癌症，更特别是肺癌的生物标记、方法、试剂、装置、系统和试剂盒。本申请的生物标记使用实施例 1 详述的基于多重适配体的测定鉴定。通过使用本文所述的基于适配体的生物标记鉴定方法，本申请描述了可用于检测和诊断肺癌的惊人的大量肺癌生物标记。在鉴定这些生物标记中，测量了来自几百个个体样品的超过 800 种蛋白，其中一些的浓度为低毫微微摩尔 (femtomolar) 范围。这比用 2D 凝胶和 / 或质谱进行的生物标记发现实验低约 4 个数量级。

[0025] 尽管一些所述肺癌生物标记可单独用于检测和诊断肺癌，但是本文所述的方法用于分组用作一组生物标记的肺癌生物标记的多个子集。一旦鉴定了单独的生物标记或生物标记的子集，则个体中肺癌的检测或诊断可以用能够测量生物学样品中所选生物标记或多个生物标记的水平差异的任何测定平台或者形式完成。

[0026] 然而，仅仅通过使用本文所述的基于适配体的生物标记鉴定方法，其中超过 800 个单独的潜在生物标记值从先前已经诊断为患有或不患有肺癌的大量个体中逐个进行了筛查，才可能鉴定本文公开的肺癌生物标记。这种发现方法与从条件培养基或裂解的细胞发现生物标记截然相反，因为其询问无需翻译为人病理学的更加患者相关的系统。

[0027] 因此，本申请一方面提供了一种或多种生物标记以用于单独或以各种组合来诊断肺癌或者允许将肺小结区分诊断为良性或恶性。示例性实施方案包括表 1 第 2 列提供的生物标记，如上所述，这些生物标记用实施例 2 所述的基于多重适配体的测定鉴定。表 1 第 5 列提供的标记可以用于区分良性小节与癌性小结。表 1 第 6 列提供的标记可以用于区分无症状吸烟者与患有肺癌的吸烟者。

[0028] 尽管一些所述肺癌生物标记可以单独用于检测和诊断肺癌，但是本文所述的方法也用于分组肺癌生物标记的多个子集，其各自用作三个或更多个生物标记的组。因此，本申请各个实施方案提供了包含 N 个生物标记的组合，其中 N 是至少 2 个生物标记。在其他实施方案中，N 选自 2-61 个生物标记的任意数。

[0029] 仍然在其他实施方案中，N 选自 2-7、2-10、2-15、2-20、2-25、2-30、2-35、2-40、2-45、2-50、2-55 或 2-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 3-7、3-10、3-15、3-20、3-25、3-30、3-35、3-40、3-45、3-50、3-55 或 3-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 4-7、4-10、4-15、4-20、4-25、4-30、4-35、4-40、4-45、4-50、4-55 或 4-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 5-7、5-10、5-15、5-20、5-25、5-30、5-35、5-40、5-45、5-50、5-55 或 5-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 6-10、6-15、6-20、6-25、6-30、6-35、6-40、6-45、6-50、6-55 或 6-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 7-10、7-15、7-20、7-25、7-30、7-35、7-40、7-45、7-50、7-55 或 7-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 8-10、8-15、8-20、8-25、8-30、8-35、8-40、8-45、8-50、8-55 或 8-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 9-15、9-20、9-25、9-30、9-35、9-40、9-45、9-50、9-55 或 9-61 中的任意数。在其他实施

方案中，N选自10-15、10-20、10-25、10-30、10-35、10-40、10-45、10-50、10-55或10-61中的任意数。应理解N可以选自包含类似但更高级(order)的范围。

[0030] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体的肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少一个生物标记值，所述至少一个生物标记值对应于选自表1第2列提供的生物标记的组的至少一个生物标记，其中所述个体基于所述至少一个生物标记值分类为患有肺癌。

[0031] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体的肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表1第2列所列的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中所述个体患有肺癌的似然性(likelihood)基于所述生物标记值确定。

[0032] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体的肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表1第2列所列的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中所述个体基于所述生物标记值分类为患有肺癌，其中N＝2-10。

[0033] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体的肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表1第2列所列的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中所述个体患有肺癌的似然性基于所述生物标记值确定，其中N＝2-10。

[0034] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少一个生物标记值，所述至少一个生物标记值对应于选自表1第5列所列的生物标记的组的至少一个生物标记，其中基于所述至少一个生物标记值，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性。

[0035] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表1第5列所列的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性，其中N＝2-10。

[0036] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测至少一个生物标记值，所述至少一个生物标记值对应于选自表1第6列所列的生物标记的组的至少一个生物标记，其中基于所述至少一个生物标记值，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性。

[0037] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表1第6列所列的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性，其中N＝2-10。

[0038] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体不患有肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少一个生物标记值，所述至少一个生物标记值对应于选自表1第2列所列的生物标记的组的至少一个生物标记，其中基于所述至少一个生物标记值，所

述个体分类为不患有肺癌。

[0039] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体不患有肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为不患有肺癌，其中 N = 2-10。

[0040] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组，其中所述生物标记值的分类指示所述个体患有肺癌，其中 N = 3-10。

[0041] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组，其中所述生物标记值的分类指示所述个体患有肺癌，其中 N = 3-15。

[0042] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表 2-27 所列组的集合的一组生物标记中的生物标记，其中所述生物标记值的分类指示所述个体患有肺癌。

[0043] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 5 列所列的生物标记的组，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性，其中 N = 3-10。

[0044] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 5 列所列的生物标记的组，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性，其中 N = 3-15。

[0045] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 6 列所列的生物标记的组，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性，其中 N = 3-10。

[0046] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 6 列所列的生物标记的组，其中基于所述生物标记值，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性，其中 N = 3-15。

[0047] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌不存在的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组，其中所述生物标记值的分

类指示所述个体中不存在肺癌，其中 N = 3-10。

[0048] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌不存在的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组，其中所述生物标记值的分类指示所述个体中不存在肺癌，其中 N = 3-15。

[0049] 在另一方面，本发明提供了一种诊断肺癌不存在的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表 2-27 提供的组的集合的一组生物标记中的生物标记，其中所述生物标记值的分类指示所述个体中不存在肺癌。

[0050] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体的肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值对应于选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为患有肺癌，其中 N = 2-10。

[0051] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 5 列所列的生物标记的组，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性，其中 N = 3-10。

[0052] 在另一方面，本发明提供了一种区分具有良性小结的个体与具有恶性小结的个体的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 5 列所列的生物标记的组，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为具有恶性小结，或者确定所述个体具有恶性小结的似然性，其中 N = 3-15。

[0053] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 6 列所列的生物标记的组，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性，其中 N = 3-10。

[0054] 在另一方面，本发明提供了一种筛查吸烟者的肺癌的方法，所述方法包括在来自吸烟者个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于一组 N 个生物标记中的生物标记，其中所述生物标记选自表 1 第 6 列所列的生物标记的组，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为患有肺癌，或者确定所述个体患有肺癌的似然性，其中 N = 3-15。

[0055] 在另一方面，本发明提供了一种诊断个体中不存在肺癌的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测生物标记值，所述生物标记值对应于选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一，其中基于偏离预定阈值的分类评分，所述个体分类为不患有肺癌，其中 N = 2-10。

[0056] 在另一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机执行方法。所述方法包括：在计算机上检索个体的生物标记信息，其中所述生物标记信息包括生物标记值，所述

生物标记值每个对应于选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一，其中 N 如上定义；用计算机对每个所述生物标记值进行分类；以及基于多个分类指示所述个体患有肺癌的似然性。

[0057] 在另一方面，本发明提供了一种将个体分类为患有或不患有肺癌的计算机执行方法。所述方法包括：在计算机上检索个体的生物标记信息，其中所述生物标记信息包括生物标记值，所述生物标记值每个对应于选自表 1 第 2 列提供的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一；用计算机对每个所述生物标记值进行分类；以及基于多个分类指示所述个体是否患有肺癌。

[0058] 在另一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括：检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值每个对应于所述生物学样品中选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一，其中 N 如上定义；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体患有肺癌的似然性。

[0059] 在另一方面，本发明提供了一种指示个体的肺癌状态的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括：检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值每个对应于所述生物学样品中选自表 1 第 2 列提供的生物标记的组的至少 N 个生物标记之一；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体的肺癌状态。

[0060] 在另一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机执行方法。所述方法包括：在计算机上检索个体的生物标记信息，其中所述生物标记信息包括生物标记值，所述生物标记值对应于选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的生物标记；用计算机对所述生物标记值进行分类；以及基于所述分类指示所述个体患有肺癌的似然性。

[0061] 在另一方面，本发明提供了一种将个体分类为患有或不患有肺癌的计算机执行方法。所述方法包括：从计算机检索个体的生物标记信息，其中所述生物标记信息包括生物标记值，所述生物标记值对应于选自表 1 第 2 列提供的生物标记的组的生物标记；用计算机对所述生物标记值进行分类；以及基于所述分类指示所述个体是否患有肺癌。

[0062] 在另一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括：检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值对应于所述生物学样品中选自表 1 第 2 列所列的生物标记的组的生物标记；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体患有肺癌的似然性。

[0063] 在另一方面，本发明提供了一种指示个体的肺癌状态的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括：检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值对应于所述生物学样品中选自表 1 第 2 列提供的生物标记的组的生物标记；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物

标记值的函数的所述个体的肺癌状态。

附图说明

[0064] 图 1A 是检测生物学样品中的肺癌的示例方法的流程图。

[0065] 图 1B 是用朴素贝叶斯（naïve Bayes）分类方法检测生物学样品中的肺癌的示例方法的流程图。

[0066] 图 2 示出单个生物标记 SCFsR 的 ROC 曲线，其使用用于检测无症状吸烟者中的肺癌的测试的朴素贝叶斯分类器（classifier）。

[0067] 图 3 示出 1 至 10 个生物标记的生物标记组的 ROC 曲线，其使用用于检测无症状吸烟者中的肺癌的测试的朴素贝叶斯分类器。

[0068] 图 4 示出随生物标记的数目从 1 增加到 10 的分类评分（特异性 + 灵敏性）的增加，其使用用于良性小结 - 肺癌组的朴素贝叶斯分类。

[0069] 图 5 示出对于良性小结对照组（实线）和肺癌疾病组（虚线），作为 log 转化的 RFU 形式的累积分布函数（cdf）的 SCFsR 的测量的生物标记分布，以及它们的曲线拟合为正态 cdf（短划线），以用于训练（train）朴素贝叶斯分类器。

[0070] 图 6 示出与本文所述的各种计算机执行方法一起使用的示例计算机系统。

[0071] 图 7 是一实施方案的指示个体患有肺癌的似然性的方法的流程图。

[0072] 图 8 是一实施方案的指示个体患有肺癌的似然性的方法的流程图。

[0073] 图 9 示出可以用于检测生物学样品中一个或多个肺癌生物标记的示例适配体测定。

[0074] 图 10 示出从聚集的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与良性小结的频率的柱状图。

[0075] 图 11 示出从聚集的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与无症状吸烟者的频率的柱状图。

[0076] 图 12 示出从位点一致（site-consistent）的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与良性小结的频率的柱状图。

[0077] 图 13 示出从位点一致的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与无症状吸烟者的频率的柱状图。

[0078] 图 14 示出从得自聚集和位点一致的标记组合的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与良性小结的频率的柱状图。

[0079] 图 15 示出从得自聚集和位点一致的标记组合的潜在生物标记的集合使用哪些生物标记来构建分类器以区分 NSCLC 与无症状吸烟者的频率的柱状图。

[0080] 图 16 示出得自 pull-down 实验的凝胶图像，其示出作为蛋白 LBP、C9 和 IgM 的捕获剂的适配体的特异性。对于每个凝胶，泳道 1 是来自链霉抗生物素蛋白 - 琼脂糖珠的洗脱物，泳道 2 是最终洗脱物，泳道是 MW 标记泳道（主要条带从上至下是 110、50、30、15 和 3.5kDa）。

[0081] 图 17A 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 5 列（实线）所列的生物标记和随机标记的集合（虚线）的所有可能的单蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性 + 特异性）。

[0082] 图 17B 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 5 列（实线）所列的生物标记和随

机标记的集合（虚线）的所有可能的二蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性+特异性）。

[0083] 图 17C 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 5 列（实线）所列的生物标记和随机标记的集合（虚线）的所有可能的三蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性+特异性）。

[0084] 图 18A 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 6 列（实线）所列的生物标记和随机标记的集合（虚线）的所有可能的单蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性+特异性）。

[0085] 图 18B 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 6 列（实线）所列的生物标记和随机标记的集合（虚线）的所有可能的二蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性+特异性）。

[0086] 图 18C 示出一对柱状图，其总结了使用表 1 第 6 列（实线）所列的生物标记和随机标记的集合（虚线）的所有可能的三蛋白朴素贝叶斯分类器评分（灵敏性+特异性）。

[0087] 图 19A 示出使用选自完全组（◆）的 2-10 个标记的朴素贝叶斯分类器的灵敏性+特异性评分，以及通过在用于良性小结对照组的分类器产生期间放弃最好的 5 个（■）、10 个（▲）和 15 个（x）标记获得的评分。

[0088] 图 19B 示出使用选自完全组（◆）的 2-10 个标记的朴素贝叶斯分类器的灵敏性+特异性评分，以及通过在用于吸烟者对照组的分类器产生期间放弃最好的 5 个（■）、10 个（▲）和 15 个（x）标记获得的评分。

[0089] 图 20A 示出一组 ROC 曲线，其从表 38 和 39 中的数据对 1 至 5 个标记的组建模。

[0090] 图 20B 示出一组 ROC 曲线，其从对图 19A 的 1 至 5 个标记的组训练数据计算。

[0091] 发明详述

[0092] 现在详细描述本发明的代表性实施方案。虽然本发明结合列举的实施方案进行描述，但是应理解本发明并不限于这些实施方案。相反，本发明旨在涵盖可包含在如权利要求书所限定的本发明范围内的所有替代、修饰和等价物。

[0093] 本领域技术人员应意识到与本文所述的方法和材料相似或等价的许多方法和材料可用于或在本发明的范围内。本发明决不限于本文描述的方法和材料。

[0094] 除非特别说明，本文所用技术和学术术语具有本发明所属领域技术人员通常了解的相同含义。尽管与本文所述的方法、装置和材料相似或等价的任何方法、装置和材料可用于实施或测试本发明，但是现在描述一些优选的方法、装置和材料。

[0095] 本申请书中列举的所有出版物、公开的专利文件和专利申请均表示本申请所属领域技术人员的水平。本文列举的所有出版物、公开的专利文件和专利申请在此以如同每个单独的出版物、公开的专利文件或专利申请特别且单独指示相同的程度并入本文作参考。

[0096] 如在包括所附权利要求书在内的本申请中所用，除非特别说明，单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“这个(the)”包括复数形式，且与“至少一个”和“一个或多个”可以互换使用。因此，提及的“一个适配体”包括适配体的混合物，提及的“探针”包括探针的混合物等。

[0097] 如本文所用，术语“约”表示数值的不明显更改或变化，由此该数值所涉及的项目的基本功能未改变。

[0098] 如本文所用，术语“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“含有(contains)”、“含有(containing)”及它们的任何变体意图覆盖非排他的包含，由此包含、包括或含有一个元件或者一系列元件的过程、方法、方法限定产品或组成(composition of matter)不仅包括这些元件，而且可以包括未明

确列举或这样的过程、方法、方法限定产品或组成固有的其他元件。

[0099] 本发明包括用于检测和诊断肺癌的生物标记、方法、装置、试剂、系统和试剂盒。

[0100] 在一方面，本发明提供了一种或多种生物标记，其单独或以各种组合用于诊断肺癌，允许区分诊断肺小结是良性或恶性的，监测肺癌复发或寻址 (address) 其他临床指征。如下文详细描述，示例性实施方案包括表 1 第 2 列提供的生物标记，这些生物标记使用基于多重适配体的测定来鉴定，所述测定在实施例 1 中，更特别是在实施例 2 中描述。

[0101] 表 1 第 2 列列出得自以下分析的发现 ：来自 NSCLC 癌症病例的几百个个体血液样品以及来自吸烟者和来自诊断为具有良性肺小结的个体的几百个等价个体血液样品。吸烟者和良性小结组的设计使得肺癌诊断测试与群体匹配可以具有最大益处。（这些病例和对照得自多个临床场所以模拟这样的测试可以应用的真实世界条件的范围）。潜在的生物标记在单独的样品而不是在混合疾病和对照血液中测量 ；这允许更好地理解与疾病（在这种情况下是肺癌）的存在和不存在相关的表型中个体和组的变化。由于对每个样品进行 800 个以上的蛋白测量，并且单独测量来自每个疾病和对照群体的几百个样品，所以表 1 第 2 列得自非常大的数据集合的分析。使用本文“生物标记的分类和疾病评分计算”章节中描述的方法分析测量结果。

[0102] 表 1 第 2 列列出了发现可用于区分得自 NSCLC 个体的样品与得自吸烟者和良性肺小结个体的“对照”样品的生物标记。使用本文所述的多重适配体测定，发现了 38 个生物标记，其区分得自患有肺癌的个体的样品与得自吸烟者对照组中个体的样品（见表 1 第 6 列）。相似地，使用多重适配体测定，发现了 40 个生物标记，其区分得自 NSCLC 个体的样品与得自具有良性肺小结的人的样品（见表 1 第 5 列）。总之，这两列 38 和 40 个生物标记由 61 个独特的生物标记组成，因为区分 NSCLC 与良性小结的生物标记的列表与区分 NSCLC 与不患有肺癌的吸烟者的生物标记的列表之间有相当大的重叠。

[0103] 虽然某些所述肺癌生物标记可单独用于检测和诊断肺癌，但是本文还描述了肺癌生物标记的多个子集的分组，其中每个分组或者子集选择可作为一组三个或更多个生物标记使用，这在本文中互换地称为“生物标记组”和一组。因此，本申请的各种实施方案提供了包含 N 个生物标记的组合，其中 N 是至少两个生物标记。在其他实施方案中，N 选自 2-61 个生物标记。

[0104] 仍然在其他实施方案中，N 选自 2-7、2-10、2-15、2-20、2-25、2-30、2-35、2-40、2-45、2-50、2-55 或 2-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 3-7、3-10、3-15、3-20、3-25、3-30、3-35、3-40、3-45、3-50、3-55 或 3-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 4-7、4-10、4-15、4-20、4-25、4-30、4-35、4-40、4-45、4-50、4-55 或 4-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 5-7、5-10、5-15、5-20、5-25、5-30、5-35、5-40、5-45、5-50、5-55 或 5-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 6-10、6-15、6-20、6-25、6-30、6-35、6-40、6-45、6-50、6-55 或 6-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 7-10、7-15、7-20、7-25、7-30、7-35、7-40、7-45、7-50、7-55 或 7-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 8-10、8-15、8-20、8-25、8-30、8-35、8-40、8-45、8-50、8-55 或 8-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 9-15、9-20、9-25、9-30、9-35、9-40、9-45、9-50、9-55 或 9-61 中的任意数。在其他实施方案中，N 选自 10-15、10-20、10-25、10-30、10-35、10-40、10-45、10-50、10-55 或 10-61 中的任意数。应理解 N 可以选自包含类似但更高级的范围。

[0105] 在一实施方案中，可用于生物标记子集或者组的生物标记的数目基于生物标记值特定组合的灵敏性和特异性值。本文所用术语“灵敏性”和“特异性”是关于基于在个体的生物学样品中检测的一个或多个生物标记值来正确分类个体患有肺癌或不患有肺癌的能力。“灵敏性”指生物标记或多个生物标记关于正确分类患有肺癌的个体的性能。“特异性”指生物标记或多个生物标记关于正确分类不患有肺癌的个体的性能。例如，用于测试一组对照样品和肺癌样品的一组标记的85％特异性和90％灵敏性指85％的对照样品由该组正确分类为对照样品，并且90％的肺癌样品由该组正确分类为肺癌样品。期望或优选的最小值可以如实施例3所述确定。代表性标记组在表2-27中示出，其列出了一系列100个不同的3-15个生物标记的组，其具有每组的特异性和灵敏性的标示水平。这些组中每一个的每个标记出现的总数在每个表的底部示出。

[0106] 在一方面，在个体中通过以下方法检测或诊断肺癌：对来自所述个体的生物学样品进行测定，并检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于生物标记ERBB1、LRIG3或SCFsR的至少一个和选自表1第2列的生物标记列表的至少N个额外的生物标记，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在另一方面，在个体中通过以下方法检测或诊断肺癌：对来自所述个体的生物学样品进行测定，并检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于生物标记ERBB1、LRIG3和SCFsR和选自表1第2列的生物标记列表的至少N个额外的生物标记之一，其中N等于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13。在另一方面，在个体中通过以下方法检测或诊断肺癌，对来自所述个体的生物学样品进行测定，并检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于生物标记ERBB1和选自表1第2列的生物标记列表的至少N个额外的生物标记之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在另一方面，在个体中通过以下方法检测或诊断肺癌：对来自所述个体的生物学样品进行测定，并检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于生物标记LRIG3和选自表1第2列的生物标记列表的至少N个额外的生物标记之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在另一方面，在个体中通过以下方法检测或诊断肺癌：对来自所述个体的生物学样品进行测定，并检测生物标记值，所述生物标记值每个对应于生物标记SCFsR和选自表1第2列的生物标记列表的至少N个额外的生物标记之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0107] 本文鉴定的肺癌生物标记表示较大数目的可用于有效检测或诊断肺癌的生物标记的子集或组的选择。期望数目的这类生物标记的选择取决于所选生物标记的特定组合。重要的是记住：用于检测或诊断肺癌的生物标记的组也可以包含在表1第2列中未发现的生物标记，并且包含在表1第2列中未发现的额外的生物标记可以减少选自表1第2列的特定子集或组中生物标记的数目。如果额外的生物医学信息与生物标记值联合用于建立对于给定测定可接受的灵敏性和特异性值，则用于子集或组的来自表1第2列的生物标记的数目也可以减少。

[0108] 可能影响用于生物标记的子集或组的生物标记数目的另一因素是用于从进行肺癌诊断的个体中获得生物学样品的方法。在精心控制的样品获取环境中，符合期望的灵敏性和特异性值必需的生物标记的数目会低于在样品收集、处理和贮存中可以存在更多变化的情况中的数目。在研究表1第2列所列的生物标记列表中，利用多个样品收集位点来收集数据以进行分类器训练。这提供了更稳健的生物标记，其对于样品收集、处理和贮存中的

变化较不敏感，但是如果训练数据都在非常相似条件下获得，则还可以要求子集或组中更大的生物标记数目。

[0109] 本申请的一方面可以参考图 1A 和 B 来一般性描述。生物学样品获得自所关注的一个或多个个体。然后测定该生物学样品以检测所关注的一个或多个 (N 个）生物标记的存在，并确定所述 N 个生物标记的每一个的生物标记值（在图 1B 中称为标记 RFU)。一旦检测生物标记并指定生物标记值，则如本文详细描述地对每个标记进行评分或者分类。然后组合标记评分以提供总诊断评分，其表示获取样品的个体患有肺癌的似然性。

[0110] 如本文所用，“肺 (lung)”与“肺 (pulmonary)”可互换使用。

[0111] 如本文所用，“吸烟者”指具有吸烟历史的个体。

[0112] “生物学样品”、“样品”和“测试样品”在本文可互换使用，指获得自或以另外的方式源自个体的任何材料、生物液体、组织或者细胞。这包括血液（包括全血、白细胞、外周血单核细胞、血沉棕黄层 (buffy coat)、血浆和血清）、痰液、泪液、粘液、洗鼻液 (wash)、鼻抽吸物 (aspirate)、呼吸物 (breath)、尿液、精液、唾液、脑膜液 (meningeal fluid)、羊水、腺体液 (glandular fluid)、淋巴液、乳头抽吸物、支气管抽吸物、滑液、关节抽吸物、细胞、细胞提取物和脑脊液。其还包括上述所有材料的实验分离级分。例如，血液样品可以分级分离为血清或含有诸如红细胞或白细胞（淋巴细胞）的特定类型血细胞的级分。如果需要，样品可以是来自个体的样品的组合，如组织与液体样品的组合。术语“生物学样品”也包括含有均质固体材料的材料，如来自粪便样品、组织样品或组织活检样品的材料。术语“生物学样品”也包括源自组织培养或者细胞培养的材料。可以使用获得生物学样品的任何合适方法；示例性方法包括如静脉切开放血术、拭子（如口腔拭子）以及细针抽吸活检方法。易受细针抽吸影响的示例性组织包括淋巴结、肺、肺洗液、BAL（支气管肺泡灌洗液）、甲状腺、乳腺和肝。样品也可以通过显微切割（如激光捕获显微切割 (LCM) 或激光显微切割 (LMD))、膀胱冲洗、涂片（如 PAP 涂片）或导管灌洗收集。获得自或源自个体的“生物学样品”包括在获得自所述个体之后已经通过任何合适方式处理的任何此类样品。

[0113] 此外，应认识到生物学样品可以通过从多个体中取得生物学样品并将它们混合或混合每个个体的生物学样品的等份而获得。混合的样品可以作为来自单个个体的样品进行处理，并且如果在混合的样品中确定癌症的存在，则可以将每个个体的生物学样品再进行测试以确定哪个 / 哪些个体患有肺癌。

[0114] 对于本说明书的目的，短语“归因于来自个体的生物学样品的数据”指所述数据以某种形式源自所述个体的生物学样品或利用所述个体的生物学样品产生。数据在产生后可以被重新格式化、修改或以数学方式改变至某种程度，例如通过从一种测量系统中的单位转变为另一测量系统中的单位；但是应理解，数据源自所述生物学样品或利用所述生物学样品产生。

[0115] “靶标”、“靶分子”和“分析物”在本文可互换使用，指可能存在于生物学样品中的任何所关注的分子。“所关注的分子”包括特定分子的任何微小变化，如在蛋白的情况下，例如氨基酸序列的微小变化、二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或者任何其他操作或修饰，如与基本不改变分子同一性的标记组分偶联。“靶分子”、“靶标”或“分析物”是一种类型或种类的分子或多分子结构的一组拷贝。“靶分子”、“靶标”和“分析物”指一组以上这样的分子。示例性靶分子包括蛋白、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、多糖、糖蛋白、激素、受

体、抗原、抗体、affybodies、抗体模拟物 (mimic)、病毒、病原体、毒性物质、底物、代谢物、过渡态类似物、辅因子、抑制剂、药物、染料、营养素、生长因子、细胞、组织以及前述物质的任何片段或部分。

[0116] 如本文所用，“多肽”、“肽”和“蛋白”在本文可互换使用，指任何长度的氨基酸聚合物。聚合物可以是线性或支化的，其可以包含修饰的氨基酸，并且其可以被非氨基酸中断。该术语还涵盖已经被天然修饰或者通过干预修饰的氨基酸聚合物；例如，二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作或修饰，如与标记组分偶联。该定义还包括例如含有一个或多个氨基酸类似物（包括例如非天然氨基酸等）以及本领域已知的其他修饰的多肽。多肽可以是单链或缔合 (associated) 链。该定义还包括前蛋白和完整的成熟蛋白；源生自成熟蛋白的肽或多肽；蛋白的片段；剪接变体；蛋白的重组形式；具有氨基酸修饰、缺失或取代的蛋白变体；消化；以及翻译后修饰，如糖基化、乙酰化、磷酸化等。

[0117] 如本文所用，“标记”和“生物标记”可互换使用，指指示个体中正常或异常过程或者个体中疾病或其他病症的迹象或者是个体中正常或异常过程或者个体中疾病或其他病症的迹象的的靶分子。更具体地，“标记”或“生物标记”是与无论正常与否的特定生理状态或过程的存在相关的解剖学、生理学、生物化学或分子参数，并且如果是异常的，则无论是慢性或急性的。生物标记可以通过各种方法检测和测量，包括实验室测定和医学成像。当生物标记是蛋白时，也可以使用对应基因的表达作为生物学样品中对应蛋白生物标记的量或存在或不存在或者编码该生物标记的基因或控制该生物标记表达的蛋白的甲基化状态的替代测量。

[0118] 如本文所用，“生物标记值”、“值”、“生物标记水平”和“水平”在本文可互换使用，指使用任何分析方法来检测生物学样品中的生物标记而进行的测量，其示出所述生物学样品中的生物标记、对于所述生物标记或对应于所述生物标记的存在、不存在、绝对量或浓度、相对量或浓度、效价、水平、表达水平、测量水平的比率等。所述“值”或“水平”的确切性质取决于用于检测生物标记的特定分析方法的具体设计和组分。

[0119] 当生物标记表示个体中异常过程或疾病或其他病症或者是个体中异常过程或疾病或其他病症的迹象时，该生物标记通常描述为与表示个体中正常过程或不存在疾病或其他病症或者是个体中正常过程或不存在疾病或其他病症的迹象的生物标记的表达水平或值相比时是过表达或低表达的。“上调”、“上调的”、“过表达”、“过表达的”及其任何变体在本文可互换使用，指生物学样品中生物标记的值或水平高于通常在来自健康或正常个体的相似生物学样品中检测的所述生物标记的值或水平（或者值或水平的范围）。该术语也可以指生物学样品中生物标记的值或水平高于在特定疾病的不同阶段检测的生物标记的值或水平（或者值或水平的范围）。

[0120] “下调”、“下调的”、“低表达”或“表达低的”及其任何变体在本文可互换使用，指生物学样品中生物标记的值或水平低于通常在来自健康或正常个体的相似生物学样品中检测的生物标记的值或水平（或者值或水平的范围）。该术语也指生物学样品中生物标记的值或水平低于在特定疾病的不同阶段检测的所述生物标记的值或水平（或者值或水平的范围）。

[0121] 此外，过表达的或低表达的生物标记也可以指与所述生物标记的“正常”表达水平或值相比是“差异表达的”或具有“不同水平”或“不同值”，所述“正常”表达水平或值表示

个体中正常过程或不存在疾病或其他病症或者是个体中正常过程或不存在疾病或其他病症的迹象。因此，生物标记的“差异表达”也可以指与所述生物标记的“正常”表达水平不同。

[0122] 术语“不同的基因表达”和“差异表达”在本文可互换使用，指在患有指定疾病的对象中基因（或其对应蛋白表达产物）的表达被激活至相对于其在正常或对照对象中的表达较高或较低的水平。该术语还包括基因（或其对应的蛋白表达产物）的表达在相同疾病的不同各阶段被激活至较高或较低水平。也应理解差异表达的基因可以在核酸水平或蛋白水平激活或抑制，或者可以进行可变剪接以获得不同的多肽产物。这样的差异可以通过许多改变证实，包括多肽的mRNA水平、表面表达、分泌或其他分配(partitioning)。不同的基因表达可以包括比较两个或更多个基因或者它们的基因产物之间的表达；或者比较两个或更多个基因或者它们的基因产物之间的表达的比率；或者甚至比较相同基因的两种不同的加工产物，其在正常对象与患病对象之间或者在相同疾病的不同阶段之间是不同的。差异表达包括在例如正常和患病细胞或者经历不同疾病事件或疾病阶段的细胞中的基因或其表达产物在时间或细胞表达模式中的定量以及定性的差异。

[0123] 如本文所用，“个体”指测试对象或患者。个体可以是哺乳动物或非哺乳动物。在一些实施方案中，个体是哺乳动物。哺乳动物个体可以是人或非人。在一些实施方案中，个体是人。健康或正常个体是其中通过常规诊断方法未检测出所关注的疾病或病症（包括例如肺疾病、肺相关疾病或其他肺病症）的个体。

[0124] “诊断(Diagnose)”、“诊断(diagnosing)”、“诊断(diagnosis)”及其变体指基于个体相关的一种或多种迹象、症状、数据或其他信息对所述个体的健康状况或病症的检测、确定或识别。个体的健康状况可以诊断为健康/正常（即诊断为不存在疾病或病症）或者诊断为患病/异常（即诊断为存在疾病或病症或者对疾病或者病症的特性的评价）。对于特定疾病或病症，术语“诊断(Diagnose)”、“诊断(diagnosing)”、“诊断(diagnosis)”等涵盖对疾病的初始检测；对疾病的表征或分类；疾病进展、缓解或复发的检测；以及在给予个体治疗或疗法后疾病应答的检测。肺癌的诊断包括区分患有癌症与不患有癌症的个体，包括吸烟者和非吸烟者。其还包括区分良性肺小结与癌性肺小结。

[0125] “预后(Prognose)”、“预后(prognosing)”、“预后(prognosis)”及其变体指预测患有疾病或病症的个体中所述疾病或病症的未来进程（如预测患者存活），这个术语涵盖在给予个体治疗或疗法后评价疾病的应答。

[0126] “评价(Evaluate)”、“评价(evaluating)”、“评价(evaluation)”及其变体涵盖“诊断”和“预后”，也涵盖对不患病个体的疾病或病症的未来进程的确定或预测以及确定或者预测在表面上已经治愈疾病的个体中所述疾病或病症复发的似然性。术语“评价”还包括评价个体对疗法的应答，例如预测个体是否可能对治疗剂顺利地应答，或者不大可能对治疗剂应答（或者会例如经历毒性或其他不期望的副作用）；选择给予个体的治疗剂；或者监测或确定个体对已经给予该个体的疗法的应答。因此，“评价”肺癌可以包括例如以下任何方面：预后个体中肺癌的未来进程；预测表面上已经治愈肺癌的个体中肺癌的复发；或者确定或预测个体对于肺癌治疗的应答；或者基于确定源自个体生物学样品的生物标记值来选择给予该个体的肺癌治疗。

[0127] 任何如下实例均可以称作“诊断”或“评价”肺癌：最初检测肺癌的存在或不存在；

确定肺癌的具体阶段、类型或亚型或者其他分类或特性；确定肺小结是良性病变或恶性肺肿瘤；或者检测 / 监测肺癌进展（如监测肺肿瘤生长或转移扩散）、缓解或复发。

[0128] 如本文所用，“额外的生物医学信息”指除了使用本文所述任何生物标记之外的对个体所做的与肺癌风险相关的一个或多个评价。“额外的生物医学信息”包括如下任何方面：个体的物理描述 (physical descriptor)、通过 CT 成像观察到的肺小结的物理描述、个体的身高和 / 或体重、个体的性别、个体的种族、吸烟史、职业史、暴露于已知致癌物（如暴露于任何石棉、氡气、化学品、来自火的烟以及空气污染，这可包括来自静止或移动来源的排放物，如工业 / 工厂或汽车 / 海运 / 飞机排放物）、暴露于二手烟、肺癌（或其他癌症）家族史、肺小结的存在、小结的大小、小结的部位、小结的形态学（如通过 CT 成像、磨玻璃影 (GGO) 观察，实体、非实体）、小结的边界特点（如平滑、分叶、锐利及光滑、针状、浸润）等。吸烟史通常以术语“包年 (pack year)”量化，其指一个人吸烟的年数乘以每天吸烟的平均包数。例如，平均每天吸一包烟共 35 年的人称作吸烟史为 35 包年。额外的生物医学信息可以通过使用本领域已知的常规技术得自个体，如通过使用常规患者问卷调查或健康史问卷调查等得自个体自身，或者得自医学从业人员等。或者，额外的生物医学信息可以得自常规成像技术，包括 CT 成像（如低剂量 CT 成像）和 X- 射线检查。生物标记水平的测试联合任何额外的生物医学信息的评价与单独测试生物标记或单独评价额外的生物医学信息的任何特定项目（如单独的 CT 成像）相比，可以例如改善检测肺癌（或其他肺癌相关用途）的灵敏性、特异性和 / 或 AUC。

[0129] 术语“曲线下面积”或“AUC”指接受者操作特性 (ROC) 曲线下的面积，这两个术语均为本领域所熟知。AUC 测量可以用于比较完整数据范围内的分类器的精确性。具有较大 AUC 的分类器具有较大的能力来正确分类两个所关注的组（如肺癌样品与正常或对照样品）之间的未知情况。ROC 曲线可以用于对特定特征的性能作图（如本文描述的任何生物标记和 / 或任何额外的生物医学信息项目），以在两个群体之间进行区分（如患有肺癌的病例与无肺癌的对照）。通常，整个群体（如病例与对照）的特征数据基于单个特征的值递增分类。然后，对于该特征的每个值，计算数据的真阳性率和假阳性率。真阳性率通过计数高于该特征值的病例数，然后除以病例总数而确定。假阳性率通过计数高于该特征值的对照数，然后除以对照总数而确定。尽管这个定义指其中特征在病例中与在对照中相比升高的情况，但是这个定义也适用于其中特征在病例中与在对照中相比降低的情况（在这种情况下，计数低于该特征值的样品）。ROC 曲线可以对单个特征以及其他单个输出产生，例如两个或更多个特征的组合可以是数学组合（如加、减、乘等）以提供单个的和值，该单个的和值可以在 ROC 曲线中绘制。此外，其中组合产生单个输出值的多个特征的任意组合可以在 ROC 曲线中绘制。这些特征的组合可以包括测试。ROC 曲线是测试的真阳性率（灵敏性）对测试的假阳性率 (1- 特异性）的作图。

[0130] 如本文所用，“检测”或者“确定”生物标记值包括使用观察和记录对应于生物标记值的信号所需的设备以及产生该信号所需的材料。在一些实施方案中，生物标记值使用任何合适方法检测，包括荧光、化学发光、表面等离子共振、表面声波、质谱、红外线光谱、拉曼光谱、原子力显微术、扫描隧道显微术、电子化学检测方法、核磁共振、量子点等。

[0131] “固体支持物”在本文指具有分子可以直接或间接，通过共价键或非共价键附着的表面的任何支持物。“固体支持物”可以具有各种物理形式，可以包括例如膜；芯片（如蛋白

芯片）；玻片（如载玻片或盖玻片）；柱；空心、固体、半固体、有孔或有腔的颗粒，例如珠；凝胶；纤维，包括光学纤维材料；基质；及样品容器。示例性样品容器包括样品孔、管、毛细管、小瓶及能够容纳样品的任何其他容器、沟槽或凹陷。样品容器可以包含于多样品平台上，如微量滴定板、玻片、微流体装置等。支持物可以由天然或合成材料、有机或无机材料组成。其上附着捕获剂的固体支持物的成分通常取决于附着方法（如共价附着）。其他示例性容器包括微滴和微流体控制的或大量的油／水性乳液，在其中可以进行测定和相关操作。合适的固体支持物包括例如塑料、树脂、多糖、硅石或基于硅石的材料、官能化玻璃、改性的硅、碳、金属、无机玻璃、膜、尼龙、天然纤维（例如丝、羊毛和棉）、聚合物等。包含固体支持物的材料可以包含反应基团，例如羧基、氨基或羟基以用于捕获剂的附着。聚合固体支持物可以包括如聚苯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯腈、聚甲基丙烯酸甲酯、聚四氟乙烯、丁基橡胶、苯乙烯丁二烯橡胶、天然橡胶、聚乙烯、聚丙烯、（聚）四氟乙烯、（聚）偏氟乙烯、聚碳酸酯和聚甲基戊烯。可以使用的合适固体支持物颗粒包括如编码的颗粒，如Luminex® - 型编码的颗粒、磁性颗粒以及玻璃颗粒。

[0132] 生物标记的示例性用途

[0133] 在一些示例性实施方案中，本发明提供了诊断个体的肺癌的方法，所述方法通过检测对应于个体循环如血清或血浆中存在的一个或多个生物标记的一个或多个生物标记值进行，并且通过任何数目的分析方法进行，包括本文所述任何分析方法。这些生物标记例如在肺癌个体中与在无肺癌个体中差异表达。生物标记在个体中的差异表达的检测可以用于例如早期诊断肺癌、区分良性与恶性肺小结（例如在计算机断层（CT）扫描上观察到的小结）、监测肺癌复发或者用于其他临床指征。

[0134] 本文所述的任何生物标记可以用于肺癌的各种临床指征，包括如下任何方面：检测肺癌（如在高危个体或人群中）；表征肺癌（如确定肺癌类型、亚型或阶段），如通过区分非小细胞肺癌（NSCLC）与小细胞肺癌（SCLC）和／或区分腺癌与鳞状细胞癌（或者促进组织病理学）；确定肺小结是良性小结或恶性肺肿瘤；确定肺癌预后；监测肺癌进展或缓解；监测肺癌复发；监测转移；治疗选择；监测对治疗剂或其他治疗的应答；对个体的计算机断层扫描（CT）筛查进行分层（stratification）（如鉴定面临较高肺癌风险的那些个体，从而更可能得益于螺旋CT筛查，因此增加CT的阳性预测值）；将生物标记测试与诸如吸烟史等的额外的生物医学信息组合，或者与小结大小、形态学等组合（如提供与单独的CT测试或生物标记测试相比具有增加的诊断性能的测定）；促进诊断肺小结为恶性或良性；促进在CT上观察到肺小结就做出临床决定（例如，如果小结被视为低风险的，例如如果基于生物标记的测试是阴性的，有或无小结大小的归类，则要求重复CT扫描；或者，如果小结被视为中等至高风险的，例如如果基于生物标记的测试是阳性的，有或无小结大小的归类，则考虑进行活组织检查）；以及促进决定临床后续处理（如在CT上观察到未钙化小结后是否实施重复CT扫描、细针活组织检查或胸廓切开术）。生物标记测试可以改善单独的CT筛查的阳性预测值（PPV）。除了联合CT筛查之外，本文所述的生物标记也可以与用于与肺癌的任何其他成像方式如胸部X-射线检查联合使用。此外，所述生物标记也可以用于在通过成像方式或其他临床相关性检测肺癌指征之前或者在症状出现之前允许这些应用的某一些。

[0135] 本文所述的生物标记可以用于诊断肺癌的示例性方式是：未知患有肺癌的个体中一个或多个所述生物标记的差异表达可以表明该个体患有肺癌，从而使得可以在治疗最

有效的疾病早期检测肺癌，也许在通过其他方式检测肺癌之前或者在症状出现之前检测肺癌。肺癌期间一个或多个生物标记的过表达可以指示肺癌的进展，如肺肿瘤生长和 / 或转移（因此表示不良预后）；而一个或多个生物标记差异表达程度的降低（即在随后的生物标记测试中，个体中的表达水平趋向或接近“正常”表达水平）可以指示肺癌的缓解，如肺肿瘤缩小（因此提示良好或较好的预后）。相似地，在肺癌治疗期间一个或多个生物标记差异表达的程度增加（即在随后的生物标记测试中，个体中的表达水平进一步远离“正常”表达水平）可以指示肺癌的进展，并因此表示所述治疗是无效的；而在肺癌治疗期间一个或多个生物标记的差异表达降低可以指示肺癌的缓解，并因此表示该治疗是成功的。此外，在个体看起来已经治愈肺癌之后一个或多个生物标记的差异表达增加或降低可指示肺癌的复发。在这种情况下，例如可以在早期对个体重新启动治疗（或者如果个体维持治疗，则修改治疗方案以增加剂量和 / 或频率），否则直至晚期还未检测到肺癌的复发。此外，个体中一个或多个生物标记的差异表达水平可以预测个体对特定治疗剂的应答。在监测肺癌复发或进展中，生物标记表达水平的改变可以指示需要重复成像（如重复 CT 扫描），例如来确定肺癌活性或确定需要改变治疗方案。

[0136] 本文所述的任何生物标记的检测可以在肺癌治疗后使用或者与肺癌治疗联合使用，如评价治疗的成功或者监测治疗后肺癌的缓解、复发和 / 或进展（包括转移）。肺癌治疗可以包括例如给予个体治疗剂、进行手术（如手术切除至少一部分肺肿瘤）、给予放疗或本领域所用的任何其他类型肺癌治疗方法以及这些治疗的任意组合。例如，任何生物标记可以在治疗后检测至少一次，或者在治疗后检测多次（如定期检测），或者可以在治疗之前和之后检测。个体中任何生物标记随时间的差异表达水平可以指示肺癌的进展、缓解或复发，其实例包括如下方面：生物标记的表达水平在治疗后与治疗前相比增加或降低；生物标记的表达水平在治疗后较晚时间点与治疗后较早时间点相比增加或降低；以及生物标记的表达水平在治疗后的一个时间点与该生物标记的正常水平相比不同。

[0137] 作为具体的实例，本文所述的任何生物标记的生物标记水平可以在手术前和手术后（例如手术后 2-4 周）的血清样品中确定。手术后样品与手术前样品相比生物标记表达水平的增加可以指示肺癌的进展（如不成功的手术）；而手术后样品与手术前样品相比生物标记表达水平的降低可以指示肺癌的消退（如成功除去肺肿瘤的手术）。生物标记水平的类似分析可以在其他形式治疗之前和之后进行，如在放疗或者给予治疗剂或癌症疫苗之前和之后进行。

[0138] 除了作为独立运行的诊断测试的生物标记水平测试之外，生物标记水平也可以联合 SNP 或者指示疾病易感性风险增加的其他遗传病变或变异性的确定进行（见例如 Amos et al.,Nature Genetics 40,616-622(2009)）。

[0139] 除了作为独立运行的诊断测试的生物标记水平测试之外，生物标记水平也可以联合 CT 筛查进行。例如，生物标记可以促进实施 CT 筛查的医学和经济理由，例如筛查面临肺癌风险的大量无临床症状群体（如吸烟者）。例如，生物标记水平的“CT 前”测试可以用于分类 CT 筛查的高危个体，如基于个体生物标记水平来鉴定面临肺癌最高危险并且应当优先进行 CT 筛查的那些个体。如果实施 CT 测试，则可以测量一个或多个生物标记的生物标记水平（如通过血清或血浆样品的适配体测定确定），并且可以联合额外的生物医学信息来评价诊断评分（如通过 CT 测试确定肿瘤参数），以增强单独的 CT 或生物标记测试的阳性

预测值 (PPV)。确定生物标记水平的“CT 后”适配体组可以用于确定通过 CT(或其他成像方式) 观察到的肺小结是恶性或良性的似然性。

[0140] 本文所述的任何生物标记的检测可以用于 CT 后测试。例如,生物标记测试可以显著消除或降低单独 CT 的测试假阳性数目。此外,生物标记检测可以促进患者的治疗。例如,如果肺小结的大小小于 5mm,则生物标记测试的结果可以使患者在更早的时间从“观察和等待”进展至活组织检查 ;如果肺小结为 5-9mm,则生物标记测试可以排除对假阳性扫描使用活组织检查或胸廓切开术 ;以及如果肺小结大于 10mm,则生物标记测试可以排除具有良性小结的这些患者亚群的手术。基于生物标记测试在一些患者中排除活组织检查的需求是有益的,因为存在与小结活组织检查相关的显著发病率以及难以根据小结的位置获得小结组织。相似地,在一些患者中排除手术的需要,如其小结实际上是良性的那些患者,会避免与手术相关的不必要风险和花费。

[0141] 除了联合 CT 筛查测试生物标记水平之外 (如联合在 CT 扫描上观察到的肺小结的大小或其他特征评价生物标记水平),关于生物标记的信息也可以联合其他类型数据进行评价,特别是指示个体患有肺癌风险的数据 (如患者临床史、症状、癌症家族史、诸如个体是否是吸烟者的风险因素和 / 或其他生物标记的状况等)。这些不同数据可以通过自动化方法评价,如计算机程序 / 软件,其可以在计算机或其他设备 / 装置中实施。

[0142] 任何所述的生物标记也可以用于成像测试中。例如,显像剂可以与任何所述生物标记偶联,这可以用于辅助肺癌诊断、监测疾病进展 / 缓解或转移、监测疾病复发或者监测对治疗的应答等。

[0143] 生物标记和生物标记值的检测和确定

[0144] 本文所述的生物标记的生物标记值可以使用任何已知的分析方法检测。在一实施方案中,生物标记值使用捕获试剂 (capture agent) 检测。如本文所用,“捕获剂 (capture reagent)”或“捕获试剂”指能够特异性结合生物标记的分子。在一些实施方案中,捕获剂可以在溶液中暴露于生物标记,或者可以暴露于生物标记,同时该捕获剂固定在固体支持物上。在其他实施方案中,捕获剂含有与固体支持物上的第二特征反应的特征。在这些实施方案中,捕获剂可以在溶液中暴露于生物标记,然后该捕获剂上的特征可以联合固体支持物上的第二特征来将所述生物标记固定在固体支持物上。捕获剂基于进行的分析类型加以选择。捕获剂包括但不限于适配体、抗体、adnectin、锚蛋白、其他抗体模拟物 (mimetic) 及其他蛋白支架、自身抗体、嵌合物、小分子、$F(ab')_2$ 片段、单链抗体片段、Fv 片段、单链 Fv 片段、核酸、凝集素、配体 - 结合受体、affybodies、纳米抗体 (nanobodies)、印迹聚合物 (imprinted polymer)、高亲合性多聚体 (avimer)、肽模拟物 (peptidomimetic)、激素受体、细胞因子受体及合成受体以及这些物质的修饰物和片段。

[0145] 在一些实施方案中,生物标记值使用生物标记 / 捕获剂复合物来检测。

[0146] 在其他实施方案中,生物标记值得自生物标记 / 捕获剂复合物,并且例如作为生物标记 / 捕获剂相互作用随后的反应结果间接检测,但是依赖于生物标记 / 捕获剂复合物的形成。

[0147] 在一些实施方案中,生物标记值从生物学样品中的生物学标记直接检测。

[0148] 在一实施方案中,生物标记使用多重形式检测,这允许在生物学样品中同时检测两个或更多个生物标记。在多重形式的一实施方案中,捕获剂直接或间接、共价或非共价地

固定在固体支持物上分散的位置。在另一实施方案中，多重形式使用分离的固体支持物，其中每个固体支持物具有与该固体支持物相关的独特捕获剂，例如量子点。在另一实施方案中，单独的装置用于检测生物学样品中待检测的多个生物标记的每一个。可以配置单独的装置以允许同时处理生物学样品中的每个生物标记。例如，可以使用微量滴定板，由此该板中的每个孔用于独特地分析生物学样品中待检测的多个生物标记之一。

[0149] 在一个或多个前述实施方案中，可以使用荧光标签 (tag) 来标记生物标记 / 捕获复合物的组分以允许检测生物标记值。在一些实施方案中，使用已知技术可以将荧光标记 (fluorescent label) 与对本文所述的任何生物标记特异性的捕获剂偶联，然后该荧光标记可以用于检测对应的生物标记值。合适的荧光标记包括稀土元素螯合物、荧光素及其衍生物、罗丹明及其衍生物、丹磺酰、别藻蓝蛋白、PBXL-3、Qdot 605、丽丝胺 (Lissamine)、藻红蛋白、德克萨斯红及其他这样的化合物。

[0150] 在一实施方案中，荧光标记是荧光染料分子。在一些实施方案中，荧光染料分子包含至少一个取代的吲哚环 (indolium ring) 体系，其中吲哚环的 3- 碳上的取代基含有化学反应性基团或偶联的物质。在一些实施方案中，染料分子包括 AlexFluor 分子，例如 AlexaFluor 488、AlexaFluor 532、AlexaFluor 647、AlexaFluor 680 或 AlexaFluor 700。在其他实施方案中，染料分子包括第一类型和第二类型的染料分子，如两种不同的 AlexaFluor 分子。在其他实施方案中，染料分子包括第一类型和第二类型的染料分子，并且两种染料分子具有不同的发射光谱。

[0151] 荧光可以用与大范围的测定形式相容的许多仪器测量。例如，已经设计了分光荧光计来分析微量滴定板、显微镜载玻片、印刷阵列 (printed array)、小杯等。见 Principles of Fluorescence Spectroscopy, by J.R. Lakowicz, Springer Science+Business Media, Inc., 2004。 见 Bioluminescence&Chemiluminescence: Progress&Current Applications; Philip E. Stanley and Larry J. Kricka editors, World Scientific Publishing Company, January 2002。

[0152] 在一个或多个前述实施方案中，化学发光标签可以任选地用于标记生物标记 / 捕获复合物的组分以允许检测生物标记值。合适的化学发光材料包括任何草酰氯、Rodamin 6G、$Ru(bipy)_3^{2+}$、TMAE(四三 (二甲胺基) 乙烯 (tetrakis(dimethylamino)ethylene))、连苯三酚 (1,2,3- 三羟基苯 (1,2,3-trihydroxibenzene))、光泽精、过氧草酸酯 (peroxyoxalate)、芳基草酸酯、吖啶酯 (Acridinium ester)、二氧杂环丁烷 (dioxetane) 等。

[0153] 仍然在其他实施方案中，检测方法包括酶 / 底物组合，其产生对应于生物标记值的可检测信号。通常，酶催化生色底物的化学改变，这种改变可以使用多种技术测量，包括分光光度法、荧光及化学发光。合适的酶包括例如萤光素酶、萤光素、苹果酸脱氢酶、脲酶、辣根过氧化物酶 (HRPO)、碱性磷酸酶、β - 半乳糖苷酶、葡糖淀粉酶、溶菌酶、葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶、尿酸氧化酶、黄嘌呤氧化酶、乳过氧化物酶、微过氧化物酶等。

[0154] 仍然在其他实施方案中，检测方法可以是产生可测量信号的荧光、化学发光、放射性核素或酶 / 底物组合的组合。多种方式的信号在生物标记测定形式中可以具有独特且有利的特性。

[0155] 更特别地，本文所述的生物标记的生物标记值可以使用已知的分析方法来检测，包括单重适配体测定、多重适配体测定、单重或多重免疫测定、mRNA 表达谱、miRNA 表达谱、质谱分析、组织学 / 细胞学方法等，这在下文中详细地描述。

[0156] 使用基于适配体的测定确定生物标记值

[0157] 检测和定量生物学样品及其他样品中生理学上有意义的分子的测定在科学研究和卫生保健领域是重要的工具。一类这样的测定包括使用包含固定在固体支持物上的一个或多个适配体的微阵列。所述适配体各自能够以高特异性方式和非常高的亲和力结合靶分子。见例如题为“核酸配体”的美国专利第 5,475,096 号，还见例如美国专利第 6,242,246 号、美国专利第 6,458,543 号和美国专利第 6,503,715 号，这些专利的题目均是“核酸配体诊断生物芯片”。一旦使微阵列与样品接触，则适配体结合所述样品中存在的它们各自的靶分子，从而允许确定对应于生物标记的生物标记值。

[0158] 如本文所用，“适配体”指对靶分子具有特异性结合亲和力的核酸。技术人员应当了解到亲和力相互作用的问题关键程度；然而在本文中，适配体对其靶标的“特异性结合亲和力”指适配体通常以与其结合测试样品中其他组分的亲和力相比更高程度的亲和力结合其靶标。“适配体”是一种类型或物种的核酸分子的一系列拷贝，其具有特定的核苷酸序列。适配体可包含任何合适数目的核苷酸，包括任何数目的化学修饰的核苷酸。“适配体”指多于一个的这种系列的分子。不同的适配体可以具有相同或不同数目的核苷酸。适配体可以是 DNA 或 RNA 或化学修饰的核酸，并且可以是单链、双链的或者含有双链区，以及可以包含较高级别的结构。适配体也可以是光适配体 (photoaptamer)，其中该适配体中包含光反应性或化学反应性官能团以允许其与其对应靶标共价连接。本文公开的任何适配体方法可以包括使用特异性结合相同靶分子的两种或更多种适配体。如下文进一步描述，适配体可以包含标签。如果适配体包含标签，则该适配体的所有拷贝不需要具有相同的标签。此外，如果不同的适配体各自包含标签，则这些不同的适配体可以具有相同的标签或者不同的标签。

[0159] 适配体可以使用任何已知方法鉴定，包括 SELEX 方法。一旦鉴定，则可以根据任何已知方法制备或合成适配体，这些已知方法包括化学合成方法和酶促合成方法。

[0160] 术语“SELEX”和“SELEX 方法”在本文可互换使用，通常指 (1) 与 (2) 的组合，其中 (1) 是选择以期望的方式与靶分子相互作用的适配体，例如以高亲和力结合蛋白，(2) 是扩增那些选择的核酸。SELEX 方法可用于鉴定对特定靶标或生物标记具有高亲和力的适配体。

[0161] SELEX 通常包括制备核酸的候选混合物；使所述候选混合物与期望的靶分子结合以形成亲和力复合物；分离所述亲和力复合物与未结合的候选核酸；使核酸与所述亲和力复合物分开并分离所述核酸；纯化所述核酸；以及鉴定特异性适配体序列。所述方法可以包括多次循环以进一步精制所选适配体的亲和力。所述方法可以包括在该方法的一个或多个点处的扩增步骤。见例如题为“核酸配体”的美国专利第 5,475,096 号。SELEX 方法可以用于产生与适配体的靶标共价结合的适配体，以及与适配体的靶标非共价结合的适配体。见例如题为“通过指数富集的核酸配体的系统进化：Chemi-SELEX”的美国专利第 5,705,337 号。

[0162] SELEX 方法可以用于鉴定含有修饰的核苷酸的高亲和力适配体，所述修饰的核苷酸赋予该适配体改善的特性，例如改善的体内稳定性或改善的递送特性。此类修饰的实例

包括核糖和/或磷酸和/或碱基位置的化学取代。通过SELEX方法鉴定的含有修饰的核苷酸的适配体描述于题为“含有修饰的核苷酸的高亲和力核酸配体”的美国专利第5,660,985号，其描述了含有在嘧啶的5'-和2'-位置处经化学修饰的核苷酸衍生物的寡核苷酸。见上文，美国专利第5,580,737号描述了高特异性适配体，其含有由2'-氨基(2'-NH2)、2'-氟(2'-F)和/或2'-O-甲基(2'-OMe)修饰的一个或多个核苷酸。还见题为“SELEX和PHOTOSELEX”的美国专利申请公开20090098549，其描述了具有扩展的物理和化学性质的核酸文库及其在SELEX和photoSELEX中的用途。

[0163] SELEX也可用于鉴定具有期望的解离速率(off-rate)特性的适配体。见题为“产生具有改善的解离速率的适配体的方法”的美国专利申请公开20090004667，其描述了产生可以结合靶分子的适配体的改进SELEX方法。描述了产生与各自的靶分子具有较慢解离速率的适配体和光适配体的方法。所述方法包括使候选混合物与靶分子接触；允许形成核酸-靶标复合物；以及进行缓慢解离速率富集过程，其中具有快解离速率的核酸-靶标复合物解离并不再形成，而具有慢解离速率的复合物会保持完整。此外，所述方法包括在产生候选核酸混合物中使用修饰的核苷酸，以产生具有改善的解离速率性能的适配体。

[0164] 许多这样的测定使用包含光反应性官能团的适配体，这允许适配体与其靶分子共价结合或“光交联”。见例如题为“核酸配体诊断生物芯片”的美国专利第6,544,776号。这些光反应性适配体也称作光适配体。见例如美国专利第5,763,177号、美国专利第6,001,577号和美国专利第6,291,184号，所述专利的题目均是“通过指数富集的核酸配体的系统进化：核酸配体的光选择和溶液SELEX”；还见例如题为“核酸配体的光选择”的美国专利第6,458,539号。在使微阵列与样品接触并使光适配体具有结合其靶分子的机会之后，将该光适配体光激活并洗涤固体支持物以除去任何非特异性结合的分子。可以使用严格洗涤条件，因为结合光适配体的靶分子由于该光适配体上光激活的官能团所产生的共价键而通常未被除去。在这种方式中，测定允许检测对应于测试样品中生物标记的生物标记值。

[0165] 在这两种测定形式中，适配体在与样品接触之前固定在固体支持物上。然而，在某些情况下，在与样品接触之前固定适配体也许无法提供最佳的测定。例如，预固定适配体可能导致适配体与靶分子在固体支持物表面上的无效混合，这可能导致漫长的反应时间及因此的延长的孵育时间以允许适配体与其靶分子有效结合。此外，当光适配体用于测定并且取决于用作固体支持物的材料时，该固体支持物可能趋于分散或吸收用于实现光适配体与其靶分子之间的共价键形成的光。此外，取决于所用的方法，结合适配体的靶分子的检测可能不准确，因为固体支持物的表面也可能暴露于且受所用的任何标记剂的影响。最后，适配体固定在固体支持物上通常包括在适配体暴露于样品之前的适配体制备步骤(即固定)，这个制备步骤可能影响适配体的活性或功能性。

[0166] 还描述了适配体测定，其允许适配体在溶液中捕获其靶标，然后在检测之前使用设计为除去适配体-靶标混合物中特定组分的分离步骤(见题为“测试样品的多重分析”的美国专利申请公开20090042206)。所述适配体测定方法允许检测和定量测试样品中的非核酸靶标(如蛋白靶标)，这通过检测和定量核酸(即适配体)进行。所述方法产生核酸替代物(surrogate)(即适配体)以检测和定量非核酸靶标，由此允许包括扩增在内的许多核酸技术用于包括蛋白靶标在内的更大范围的期望靶标。

[0167] 可以构建适配体以促进从适配体生物标记复合物（或光适配体生物标记共价复合物）分离测定组分，以及允许分离适配体以进行检测和/或定量。在一实施方案中，这些构建体可以包含适配体序列中可裂解或可释放的元件。在其他实施方案中，可以在适配体中引入额外的官能性，例如标记的或可检测的组分、间隔组分或者特异性结合标签或固定元件。例如，适配体可以包含通过可裂解部分与适配体连接的标签、标记、分隔标记与可裂解部分的间隔组分。在一实施方案中，可裂解元件是光可裂解接头（linker）。光可裂解接头可以连接至生物素部分和间隔区段，可以包含 NHS 基团以用于胺的衍生化，以及可以用于在适配体中引入生物素基团，从而允许适配体在测定方法中较晚地释放。

[0168] 用溶液中所有测定组分进行的均质测定在检测信号之前不需要分离样品与试剂。这些方法是快速且易于使用的。这些方法基于分子捕获或与特异性靶标反应的结合试剂产生信号。对于肺癌，分子捕获剂是适配体或抗体等，特异性靶标是表 1 第 2 列的肺癌生物标记。

[0169] 在一实施方案中，一种信号产生方法利用由于荧光团标记的捕获剂与其特异性生物标记靶标的相互作用而导致的各向异性信号改变。当标记的捕获剂与其靶标反应时，增加的分子量导致附着于该复合物的荧光团的旋转运动变得更慢，从而改变各向异性值。通过监测各向异性改变，结合事件可以用于定量测量溶液中的生物标记。其他方法包括荧光偏振测定、分子信标方法、时间分辨荧光猝灭法、化学发光、荧光共振能量转移等。

[0170] 可以用于检测对应于生物学样品中生物标记的生物标记值的基于溶液的示例性适配体测定包括如下步骤：(a) 通过使所述生物学样品与适配体接触来制备混合物，所述适配体包含第一标签并具有对所述生物标记的特异性亲和力，其中当所述样品中存在所述生物标记时形成适配体亲和力复合物；(b) 使所述混合物暴露于包含第一捕获元件的第一固体支持物，并且允许所述第一标签与所述第一捕获元件结合；(c) 除去未与所述第一固体支持物结合的混合物的任何组分；(d) 使第二标签附着于所述适配体亲和力复合物的生物标记组分；(e) 从所述第一固体支持物释放所述适配体亲和力复合物；(f) 使释放的适配体亲和力复合物暴露于包含第二捕获元件的第二固体支持物，并且允许所述第二标签与所述第二捕获元件结合；(g) 通过分离未复合的适配体与所述适配体亲和力复合物从所述混合物除去任何未复合的适配体；(h) 从固体支持物洗脱适配体；以及 (i) 通过检测所述适配体亲和力复合物的适配体组分来检测所述生物标记。

[0171] 使用免疫测定确定生物标记值

[0172] 免疫测定方法基于抗体与其对应靶标或分析物的反应，并且根据特定测定形式可以检测样品中的分析物。为了改进基于免疫反应性的测定方法的特异性和灵敏性，通常由于单克隆抗体的特异性表位识别而使用单克隆抗体。多克隆抗体由于其与单克隆抗体相比增加的靶标亲和力而成功地用于各种免疫测定中。免疫测定已经设计为用于大范围生物学样品基质。免疫测定形式已经设计为提供定性、半定量及定量结果。

[0173] 定量结果通过使用已知浓度的待检测的特定分析物产生的标准曲线来产生。将来自未知样品的应答或信号在标准曲线上作图，并确定该未知样品中对应于靶标的量或值。

[0174] 已经设计了许多免疫测定形式。ELISA 或 EIA 可以定量检测分析物。这种方法依赖于标记对分析物或抗体的附着，标记组分直接或者间接包括酶。ELISA 测试可以设计为直接、间接、竞争性或者夹心检测分析物。其他方法依赖于标记，如放射性同位素（I^{125}）或荧

光。其他技术包括例如凝集反应、浊度测定法、比浊法、蛋白印迹、免疫沉淀、免疫细胞化学、免疫组织化学、流式细胞术、Luminex 测定等（见 ImmunoAssay:A Practical Guide,edited by Brian Law,published by Taylor&Francis,Ltd.,2005edition）。

[0175] 示例性测定形式包括酶联免疫吸附测定 (ELISA)、放射性免疫测定、荧光、化学发光以及荧光共振能量转移 (FRET) 或时间分辨的 -FRET(TR-FRET) 免疫测定。检测生物标记的方法的实例包括生物标记免疫沉淀及随后允许辨别大小和肽水平的定量方法，如凝胶电泳、毛细管电泳、平面电色谱等。

[0176] 检测和 / 或定量可检测标记或信号产生材料的方法取决于所述标记的性质。由合适的酶催化的反应产物（其中所述可检测标记是酶，见上文）可以是但不限于荧光、发光或放射性的，或者它们可以吸收可见光或紫外光。适合于检测这样的可检测标记的检测仪的实例包括但不限于 X 光照片、放射性计数器、闪烁计数器、分光光度计、比色计、荧光计、发光计和光密度计。

[0177] 可以通过允许适当准备、处理和分析反应的任何方式来进行任何检测方法。这可以例如在多孔测定板（如 96 孔或者 386 孔平板）中进行，或者使用任何合适的阵列或者微阵列进行。可以人工或自动化制备各种试剂的储液，使用能够检测可检测标记的可商购的分析软件、机器人技术和检测仪器自动化进行所有随后的移液、稀释、混合、分配、洗涤、孵育、样品读取、数据收集和分析。

[0178] 使用基因表达谱确定生物标记值

[0179] 测量生物学样品中的 mRNA 可以用作检测该生物学样品中对应的蛋白水平的替代。因此，本文所述的任何生物标记或生物标记的组还可以通过检测适当的 RNA 来检测。

[0180] mRNA 表达水平通过逆转录定量聚合酶链式反应 (RT-PCR 及随后的 qPCR) 测量。RT-PCR 用于从 mRNA 产生 cDNA。cDNA 可用于 qPCR 测定以随 DNA 扩增过程的进展而产生荧光。通过与标准曲线比较，qPCR 可以产生绝对测量度，如每细胞的 mRNA 拷贝数。RNA 印迹、微阵列、Invader 测定以及与毛细管电泳组合的 RT-PCR 已经用于测量样品中 mRNA 的表达水平。见 Gene Expression Profiling:Methods and Protocols,Richard A.Shimkets,editor,Humana Press,2004。

[0181] miRNA 分子是小 RNA，其不编码但是可以调节基因表达。适合于测量 mRNA 表达水平的任何方法均可以用于对应的 miRNA。最近，许多实验室已经研究了 miRNA 作为疾病的生物标记的用途。许多疾病涉及广泛的转录调节，并且毫不意外地发现 miRNA 可以作为生物标记。miRNA 浓度与疾病之间的关联通常不如蛋白水平与疾病之间的关联明确，但是 miRNA 生物标记值可能是重要的。当然，随着疾病期间任何 RNA 的不同表达，开发体外诊断产品所面临的问题包括需要 miRNA 在患病细胞中存活及易于提取以进行分析，或者 miRNA 被释放进入血液或其他基质中，在此它们必须存活足够长的时间以进行测量。蛋白生物标记具有类似的要求，尽管许多潜在的蛋白生物标记以旁分泌方式在疾病期间于病变和功能部位有意地分泌。许多潜在的蛋白生物标记设计为在合成那些蛋白的细胞外起作用。

[0182] 使用体内分子成像技术检测分子标记

[0183] 任何所述的生物标记（见表 1 第 2 列）也可以用于分子成像测试。例如，显像剂可以与任何所述生物标记偶联，这可以用于辅助肺癌诊断、监测疾病进展 / 缓解或转移、监测疾病复发或者监测对治疗的应答等。

[0184] 体内成像技术提供了用于确定个体体内特定疾病状况的非侵入性方法。例如，身体的所有部分或者甚至整个身体均可以作为三维图像观察，从而提供关于身体内形态学和结构的有价值的信息。这样的技术可以与检测本文所述的生物标记组合以提供关于个体的癌症状态，特别是肺癌状态的信息。

[0185] 体内分子成像技术的应用由于该技术的各种进展而得以扩展。这些进展包括新造影剂或标记的开发，如放射性标记和 / 或荧光标记，其可以在身体内提供强信号；以及开发更强的新成像技术，其可以从身体外部检测和分析这些信号，并且具有足够的灵敏性和精确度以提供有用的信息。造影剂可以在适当的成像系统中观察，从而提供所述造影剂所处位置的身体部分或多个部分的图像。造影剂可以与捕获剂结合或缔合，例如适配体或抗体，例如和 / 或结合或缔合肽或蛋白，或寡核苷酸（例如为了检测基因表达），或者复合物，所述复合物含有任何这些物质和一种或多种大分子和 / 或其他颗粒形式。

[0186] 造影剂也是可以用于成像的放射性原子的特征。对于闪烁照相研究合适的放射性原子包括锝 -99m 或碘 -123。其他易于检测的部分包括例如磁共振成像 (MRI) 的自旋标记物，如碘 -123、碘 -131、铟 -111、氟 -19、碳 -13、氮 -15、氧 -17、钆、锰或铁。这样的标记为本领域熟知，并且可以由本领域技术人员容易地选择。

[0187] 标准成像技术包括但不限于磁共振成像、计算机断层扫描、正电子发射断层扫描 (PET)、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 等。对于诊断性体内成像，可用的检测设备的类型是选择指定造影剂的主要因素，如用于靶标（蛋白、mRNA 等）的指定放射性核素和特定生物标记。所选的放射性核素通常具有通过指定类型设备可检测的衰变类型。此外，当选择用于体内诊断的放射性核素时，其半衰期应当足够长以允许在靶组织最大吸收时进行检测，但是也应当足够短，以减小宿主所受到的有害辐射。

[0188] 示例性成像技术包括但不限于 PET 和 SPECT，这是将放射性核素全身 (synthetically) 或局部地给予个体的成像技术。随后，随时间测量放射性示踪剂的吸收，并用于获得关于靶向的组织与生物标记的信息。由于所用的特定同位素的高能（γ - 射线）发射以及用于检测它们的设备的灵敏性和完善 (sophistication)，可以从身体外部推导出放射性的二维分布。

[0189] PET 中常用的正电子发射核素包括例如碳 -11、氮 -13、氧 -15 和氟 -18。通过电子捕获和 / 或 γ - 发射衰变的同位素用于 SPECT 中，并且包括例如碘 -123 和锝 -99m。用锝 -99m 标记氨基酸的示例性方法是在螯合前体的存在下还原高锝酸盐离子以形成不稳定的锝 -99m- 前体配合物，其又与双官能修饰的趋化肽的金属结合基团反应，形成锝 -99m- 趋化肽偶联物。

[0190] 抗体常用于这样的体内成像诊断方法。用于体内诊断的抗体的制备和用途为本领域熟知。特异性结合表 1 第 2 列的任何生物标记的标记的抗体可以注入疑似患有某种类型癌症（如肺癌）的个体，并根据所用的特定生物标记的可检测性来诊断或评价所述个体的疾病状况。如上文所述，使用的标记根据所用的成像形式选择。标记的定位允许确定癌症的扩散。器官或组织内标记的量也允许确定该器官或组织中癌症的存在与否。

[0191] 相似地，适配体可以用于这样的体内成像诊断方法。例如，用于鉴定表 1 第 2 列所述的特定生物标记的适配体（并且因此特异性结合该特定生物标记）可以适当地进行标记并注入疑似患有肺癌的个体，并根据该特定生物标记的可检测性来诊断或评价所述个体的

肺癌状态。如上文所述，使用的标记根据所用的成像形式选择。标记的定位允许确定癌症的扩散。器官或组织内标记的量也允许确定该器官或组织中癌症的存在与否。适配体定向的显像剂与其他显像剂相比可以具有关于组织渗透、组织分布、动力学、消除、效力和选择性方面独特且有利的特性。

[0192] 这样的技术也可以任选地用标记的寡核苷酸进行，例如通过用反义寡核苷酸成像检测基因表达。这些方法用于原位杂交，例如用荧光分子或放射性核素作为标记。检测基因表达的其他方法包括例如检测报道基因的活性。

[0193] 另一种常见类型的成像技术是光学成像，其中对象体内的荧光信号通过所述对象体外的光学设备检测。这些信号可以是由于实际的荧光和 / 或生物发光。光学检测设备灵敏性的改进增加了光学成像在体内诊断测定中的应用。

[0194] 体内分子生物标记的用途日益增加，包括临床试验，例如在新癌症疗法临床试验中更快速地测量临床效力，和 / 或避免对诸如多发性硬化的那些疾病的长期安慰剂治疗，其中这样的长期治疗可能被认为是存在伦理问题。

[0195] 关于其他技术，见 N.Blow,Nature Methods,6,465-469,2009。

[0196] 使用组织学 / 细胞学方法确定生物标记值

[0197] 对于肺癌的评价，许多组织样品可用于组织学或细胞学方法。样品选择取决于原发肿瘤位置和转移的部位。例如，支气管内和经支气管活组织检查、细针抽吸、切割针及核心活组织检查可以用于组织学。支气管洗涤 (washing) 和刷检 (brushing)、胸膜抽吸和痰可用于细胞学。虽然细胞学分析仍用于诊断肺癌，但是已知组织学方法提供癌症检测更好的灵敏性。本文鉴定的在肺癌个体中表现出上调的任何生物标记 (见表 37) 可以用于染色组织学样本作为疾病的指征。

[0198] 在一实施方案中，对于对应的一种或多种生物标记是特异性的一种或多种捕获剂用于肺细胞样品的细胞学评价，并且可以包括如下一个或多个方面 :收集细胞样品、固定细胞样品、脱水、透明 (clearing)、将细胞样品固定在显微镜载玻片上、使细胞样品透化、分析物检索处理、染色、脱色、洗涤、封闭以及在缓冲溶液中与一种或多种捕获剂反应。在另一实施方案中，细胞样品从细胞块 (cell block) 中产生。

[0199] 在另一实施方案中，对于对应生物标记是特异性的一种或多种捕获剂用于肺组织样品的组织学评价中，并且可以包括如下一个或多个方面 :收集组织样本、固定组织样品、脱水、透明、将组织样品固定在显微镜载玻片上、使组织样品透化、分析物检索处理、染色、脱色、洗涤、封闭、再水合以及在缓冲溶液中与一种或多种捕获剂反应。在另一实施方案中，固定和脱水用冷冻代替。

[0200] 在另一实施方案中，对于对应的一种或多种生物标记是特异性的一种或多种适配体与组织学或细胞学样品反应，并且可以作为核酸扩增方法中的核酸靶标。合适的核酸扩增方法包括例如 PCR、q-β 复制酶、滚环扩增、链置换、解旋酶依赖性扩增、环介导的等温扩增、连接酶链式反应以及限制和环化辅助的滚环扩增。

[0201] 在一实施方案中，将对于用于组织学或细胞学评价的对应生物标记是特异性的一种或多种捕获剂在缓冲溶液中混合，所述缓冲溶液可以包含任何如下成分 :封闭材料、竞争剂、去污剂、稳定剂、载体核酸、聚阴离子材料等。

[0202] “细胞学方案”通常包括样品收集、样品固定 (fixation)、样品固定

(immobilization) 和染色。“细胞制备”可以包括样品收集后的一些处理步骤，包括使用一种或多种慢解离速率的适配体来染色制备的细胞。.

[0203] 样品收集可以包括直接将样品置于未处理的转运容器中，将样品置于含有一些类型介质的转运容器中，或者将样品直接置于玻片上（固定）而不进行任何处理或固定。

[0204] 样品固定可以通过将一部分收集的样本涂在用聚赖氨酸、明胶或硅烷处理的载玻片上而改进。玻片可以通过在玻片上涂有薄且均匀的细胞层而制备。通常采取小心操作以使减少机械扭转和干燥假象。液体样本可以通过细胞块方法处理。或者，液体样本可以与固定溶液在室温下 1:1 混合大约 10 分钟。

[0205] 细胞块可以从剩余的积液、痰、尿液沉淀、胃肠液、细胞刮取物或细针抽吸物中制备。通过离心或膜过滤浓缩或压实细胞。已经揭示了许多细胞块制备方法。代表性方法包括固定的沉淀、细菌琼脂或膜过滤方法。在固定的沉淀方法中，将细胞沉淀与诸如鲍音液 (Bouins)、苦味酸或缓冲的福尔马林的固定剂混合，然后将混合物离心以沉淀固定的细胞。除去上清，尽可能完全地干燥细胞团块 (pellet)。收集细胞团块并包在镜头纸中，然后置于组织盒 (tissue cassette) 中。将组织盒置于含其他固定剂的罐子中，作为组织样品进行处理。琼脂方法与上述方法非常相似，只是取出细胞团块并在纸巾上干燥，然后切成两半。将切面置于载玻片上一滴熔化的琼脂中，然后将该细胞团块用琼脂包被，保证琼脂中无气泡形成。使琼脂变硬，然后除去任何过多的琼脂。将其置于组织盒中，完成组织处理。或者，可以将细胞团块直接悬浮于在 65℃的 2％液体琼脂中并离心样品。使琼脂细胞团块在 4℃下固化 1 小时。可以从离心管中取出固体琼脂并切成两半。将琼脂包在滤纸中，然后置于组织盒中。从这点开始的处理与上述方法相同。在任何这些方法中可以用膜过滤低代替离心。任何这些方法均可用于产生“细胞块样品”。

[0206] 细胞块可以使用专门的树脂制备，包括 Lowicryl 树脂、LR White、LR Gold、Unicryl 和 MonoStep。这些树脂具有低粘度，并且可以在低温下及用紫外 (UV) 光聚合。包埋方法依赖于在脱水期间逐渐冷却样品，将样品转移至树脂以及于最终低温下在合适 UV 波长处聚合细胞块。

[0207] 细胞块切片可以用苏木精 - 伊红 (HE) 染色以进行细胞形态学检查，而其他切片用于特异性标记检查。

[0208] 无论方法是细胞学方法或组织学方法，可以在进一步处理之前将样品固定以防止样品降解。这种方法称作“固定”，并且描述了可以互换使用的许多材料和方法。基于待检测的靶标和待分析的特定细胞 / 组织类型，根据经验最佳地选择样品固定方案和试剂。样品固定依赖于试剂，如乙醇、聚乙二醇、甲醇、福尔马林或异丙醇。样品应当尽可能在收集及附着在玻片上后很快固定。然而，选择的固定剂可以在各种分子靶标中引入结构改变，这使得随后更难以检测。固定 (fixation) 和固定 (immobilization) 方法及其顺序可以改变细胞的外观，并且这些改变必须是由细胞学技术人员预期及认可的。固定剂可以导致某些类型细胞收缩，并且导致细胞质出现颗粒或网状物。许多固定剂通过使细胞组分交联而起作用。这可以破坏或改变特异性表位，产生新表位，导致分子缔合以及降低膜通透性。福尔马林固定是一种最常用的细胞学 / 组织学方法。福尔马林在相邻蛋白之间或在蛋白内形成甲基桥。沉淀或凝固也用于固定，乙醇常用于这种类型的固定。交联与沉淀的组合也可以用于固定。牢固的固定方法在保留形态学信息方面是最佳的，而较弱的固定方法对于保留分

子靶标方面是最佳的。

[0209] 代表性的固定剂是50％无水乙醇、2mM聚乙二醇(PEG)、1.85％甲醛。这种制剂的变化包括乙醇(50％-95％)、甲醇(20％-50％)以及仅福尔马林(甲醛)。另一种常用的固定剂是2％PEG 1500、50％乙醇以及3％甲醇。将玻片在室温下置于固定剂中约10-15分钟，然后取出并干燥。一旦玻片被固定，可以用诸如PBS的缓冲溶液对其进行漂洗。

[0210] 许多染料可以用于差异地突出和反差或“染色”细胞、亚细胞和组织特征或形态学结构。苏木精(hematoylin)用于使细胞核染色为蓝色或黑色。橘黄G-6和天青伊红(Eosin Azure)均使细胞质染色。橘黄G使含有角蛋白和糖原的细胞染成黄色。伊红Y用于使核仁、纤毛、红细胞和表面上皮扁平细胞染色。罗曼诺夫斯基(Romanowsky)染色用于空气干燥的玻片，并且可以用于增强复型及区分细胞外与细胞质内材料。

[0211] 染色方法可以包括增加细胞对于染色通透性的处理。用去污剂处理细胞可以用于增加通透性。为了增加细胞和组织的通透性，可以将固定的样品用溶剂、皂苷类或者非离子去污剂进一步处理。酶促消化也可以改进组织样品中特异性靶标的可接近性。

[0212] 染色后，使用渐增的醇浓度进行连续醇漂洗将样品脱水。最终的洗涤使用二甲苯或诸如柑桔萜的二甲苯取代物，其具有接近在载玻片上应用的盖玻片的折射率。这个最后的步骤称作透明。一旦使样品脱水及透明，应用封固剂。所选的封固剂具有接近玻璃的折射率，并且能够使盖玻片与载玻片粘合。其还抑制细胞样品另外的干燥、收缩或褪色。

[0213] 无论使用的染色或处理，对肺细胞学样本进行的最后评价通过一些类型显微镜检查进行以允许通过肉眼观察形态学并确定标记的存在与否。示例性显微镜检查方法包括明视野显微镜、相衬显微镜、荧光显微镜和微分干涉相差显微镜方法。

[0214] 如果在检查后需要对样品进行次级测试，则可以除去盖玻片并对载玻片进行脱色。脱色包括使用用于染色该载玻片的最初未加入染料的原始溶剂系统，并以与原始染色程序相反顺序进行。脱色也可以通过将该载玻片浸泡在酸醇中直至细胞无色。一旦无色，则将载玻片用水充分漂洗并进行第二染色程序。

[0215] 此外，通过使用特异性分子试剂，如抗体或者核酸探针或适配体，可以将特异性分子区分与细胞形态学分析组合。这改进了诊断细胞学的精确性。显微切割可用于分离细胞的子集以进行另外的评价，特别是用于遗传学评价异常染色体、基因表达或突变。

[0216] 制备用于组织学评价的组织样品包括固定、脱水、浸润(infiltration)、包埋和切片。用于组织学的固定试剂与用于细胞学的固定试剂非常相似或相同，并且在以诸如个体蛋白的分子为代价的情况中具有相同的保持形态学特征的问题。如果组织样品不进行固定和脱水而是代之以冷冻然后在冷冻时切片可以节省时间。这是更温和的处理程序，并且可以保留更多的个体标记。然而，冷冻对于组织样品的长期保存不可接受，因为由于冰晶体的引入引起亚细胞信息丧失。冷冻组织样品中的冰也妨碍切片过程产生极薄的切片，并且因此可以丧失一些显微镜分辨力和亚细胞结构的图像。除了福尔马林固定之外，四氧化锇也用于固定和染色磷脂(膜)。

[0217] 组织的脱水是通过用渐增浓度的醇连续洗涤而实现。透明使用的材料可以与醇和包埋材料混溶，并且包括从50:50醇:澄清剂开始至100％澄清剂(二甲苯或二甲苯取代物)的逐步处理过程。浸润包括将组织与液体形式的包埋剂(温热的蜡，硝化纤维溶液)一起孵育，首先是50:50包埋剂:澄清剂，随后是100％包埋剂。包埋通过将组织置于模具

或盒中并充填熔化的包埋剂如蜡、琼脂或明胶而完成。使包埋剂硬化。然后将硬化的组织样品切成薄切片以用于染色和随后的检查。

[0218] 在染色之前，将组织切片脱蜡并再水合。用二甲苯使切片脱蜡，可以更换一次或多次二甲苯，并通过在递减浓度的醇中连续洗涤而再水合。在脱蜡之前，可以将组织切片于约80℃下在载玻片上热固定约 20 分钟。

[0219] 激光捕获显微切割允许从组织切片分离细胞的子集以进行进一步分析。

[0220] 在细胞学中，为了增强显微特征的观察，可以将组织切片或薄片用各种染色方法染色。许多可商购的染色方法可以用于增强或鉴定特定的特征。

[0221] 为了进一步增加分子试剂与细胞学 / 组织学样品的相互作用，已经开发了许多“分析物检索 (analyte retrieval)”技术。第一种这样的技术使用高温加热固定的样品。这种方法也称作热诱导的表位检索或 HIER。已经使用了许多加热技术，包括蒸汽加热、微波、高压蒸汽、水浴以及加压蒸煮或这些加热方法的组合。分析物检索溶液包括例如水、柠檬酸盐和普通盐水缓冲液。分析物检索的关键是高温的时间，但是较低温度进行较长时间也已经成功使用。分析物检索的另一关键是加热溶液的 pH。发现低 pH 提供最佳的免疫染色，但是也产生经常需要使用第二组织切片作为阴性对照的背景。无论缓冲液组成，使用高 pH 溶液通常获得最一致的益处（增加免疫染色而不增加背景）。对特异性靶标的分析物检索方法根据经验对使用加热的靶标、时间、pH 和缓冲液组成的变量加以优化。使用微波分析物检索方法允许用抗体试剂顺序染色不同的靶标。但是在染色步骤之间获得抗体与酶复合物需要的时间也证实使细胞膜分析物降解。微波加热方法也改进原位杂交方法。

[0222] 为了开始分析物检索过程，首先将切片脱蜡并水合。然后将玻片置于平皿或罐子中的 10mM 柠檬酸钠缓冲液 pH 6.0 中。代表性的程序使用 1100W 微波，以 100％功率对玻片微波处理 2 分钟，随后在确保玻片保留覆盖于液体中之后使用 20％功率对玻片微波处理 18 分钟。然后使玻片在敞口容器中冷却，随后用蒸馏水漂洗。HIER 可以与酶促消化组合使用以改进靶标对免疫化学试剂的反应性。

[0223] 一种这样的酶促消化方案使用蛋白酶 K。20μg/ml 浓度的蛋白酶 K 在 50mM Tris 碱、1mM EDTA、0.5％ Triton X-100、pH 8.0 缓冲液中制备。该方法首先包括将切片在更换 2 次的二甲苯中脱蜡，每次 5 分钟。然后将样品在更换 2 次的 100％乙醇中水合，每次 3 分钟，在 95％和 80％乙醇中水合，每次 1 分钟，然后在蒸馏水中漂洗。将切片用蛋白酶 K 工作溶液覆盖，于 37℃下在加湿室中孵育 10-20 分钟（最佳孵育时间可以根据组织类型和固定程度而变化）。将切片在室温下冷却 10 分钟，然后在 PBS 吐温 (Tween)20 中漂洗 2 次 2 分钟。如果需要，可以将切片封闭以消除来自内源化合物和酶的潜在干扰。然后将切片用在一抗稀释缓冲液中适当稀释的一抗在室温下孵育 1 小时或者在 4℃下孵育过夜。然后将该切片用 PBS 吐温 20 漂洗 2 次 2 分钟。如果需要特定的应用，可以进行另外的封闭，随后用 PBS 吐温 20 再漂洗 3 次 2 分钟，然后最后完成免疫染色方案。

[0224] 在室温下用 1％ SDS 简单处理也已经证实改进了免疫组织化学染色。分析物检索方法已经应用于玻片固定切片 (slide mounted section) 以及自由浮动切片 (free floating section)。另一处理选择是将玻片置于 pH 6.0 的含有柠檬酸和 0.1 诺纳德 (Nonident)P40 的罐子中，并加热至 95℃。然后将该玻片用诸如 PBS 的缓冲溶液洗涤。

[0225] 对于组织的免疫学染色，可以通过将切片浸入诸如血清或脱脂奶粉的蛋白溶液中

来封闭抗体与组织蛋白的非特异性结合。

[0226] 封闭反应可包括需要降低内源生物素的水平；消除内源电荷作用；失活内源核酸酶；和/或失活内源酶如过氧化物酶和碱性磷酸酶。内源核酸酶可以通过以下方式失活：用蛋白酶K降解；热处理；使用螯合剂，如EDTA或EGTA；引入载体DNA或RNA；用离液剂处理，如尿素、硫脲、盐酸胍、硫氰酸胍、高氯酸锂等或焦碳酸二乙酯。碱性磷酸酶可以通过用0.1NHCl在室温下处理5分钟或用1mM左旋咪唑处理而失活。过氧化物酶活性可以通过用0.03％过氧化氢处理而消除。内源生物素可以通过将玻片或切片在室温下浸入抗生物素蛋白（链霉抗生物素蛋白，可以取代中性链亲和素(neutravidin)）溶液中至少15分钟而封闭。然后将玻片或切片在缓冲液中洗涤至少10分钟。这个步骤可以重复至少3次。然后将玻片或切片浸入生物素溶液中10分钟。这个步骤可以重复至少3次，每次使用新鲜的生物素溶液。重复缓冲液洗涤程序。应当减少封闭方案以防止破坏所关注的细胞或组织结构或者靶标或多个靶标，但是可以组合一种或多种这样的方案以“封闭”玻片或切片，然后与一种或多种慢解离速率适配体反应。见Basic Medical Histology:the Biology of Cells,Tissues and Organs,authored by Richard G.Kessel,Oxford University Press,1998。

[0227] 使用质谱方法确定生物标记值

[0228] 许多质谱仪的配制(configuration)可以用于检测生物标记值。一些类型的质谱仪可以获得或可以用各种配制生产。通常，质谱仪具有如下主要部件：样品入口、离子源、质量分析仪、检测仪、真空系统以及设备控制系统和数据系统。样品入口、离子源和质量分析仪的不同通常限定设备的类型及其能力。例如，入口可以是毛细管柱液体层析源，或者可以是直接探针或镜台(stage)如用于基质辅助激光解吸电离中。常用的离子源是例如电喷射，包括纳米喷射(nanospray)和微喷射(microspray)；或者基质辅助激光解吸电离。常用的质量分析仪包括四极滤质器(quadrupole mass filter)、离子阱质量分析仪和飞行时间质量分析仪。其他质谱方法为本领域熟知（见Burlingame et al.Anal.Chem.70:647R-716R(1998)；Kinter and Sherman,New York(2000)）。

[0229] 蛋白生物标记和生物标记值可以通过任何如下方式检测和测量：电喷射离子化质谱(ESI-MS)、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)n、基质辅助激光解吸离子化飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)、表面增强激光解吸/离子化飞行时间质谱分析(SELDI-TOF-MS)、硅表面解吸/离子化(DIOS)、二次离子质谱(SIMS)、四极飞行时间(Q-TOF)、称作ultraflex III TOF/TOF的串联式飞行时间(TOF/TOF)技术、大气压化学离子化质谱(APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI-$(MS)^N$、大气压光电离质谱(APPI-MS)、APPI-MS/MS和APPI-$(MS)^N$、四极质谱、傅里叶变换质谱(FTMS)、定量质谱以及离子阱质谱。

[0230] 样品制备策略用于在对蛋白生物标记进行质谱表征及确定生物标记值之前标记和富集样品。标记方法包括但不限于用于相对和绝对定量的等量异位标签(iTRAQ)和在细胞培养中用氨基酸稳定同位素标记(SILAC)。在质谱分析之前用于选择性富集候选生物标记蛋白样品的捕获剂包括但不限于适配体、抗体、核酸探针、嵌合物、小分子、$F(ab')_2$片段、单链抗体片段、Fv片段、单链Fv片段、核酸、凝集素、配体-结合受体、affybodies、纳米抗体、锚蛋白、结构域抗体、可变抗体支架（例如双抗体等）印刷的聚合物、高亲合性多聚体、肽模拟物、拟肽、肽核酸、苏糖核酸、激素受体、细胞因子受体及合成的受体以及这些物质的

修饰和片段。

[0231] 前述测定允许检测可用于诊断肺癌的方法中的生物标记值，其中所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少 N 个生物标记值，所述至少 N 个生物标记值每个对应于选自表 1 第 2 列提供的生物标记的生物标记，其中如下文所述，利用生物标记值的分类指示所述个体是否患有肺癌。虽然某些所述肺癌生物标记可以单独用于检测和诊断肺癌，但是本文所述的方法用于分组肺癌生物标记的多个子集，其各自用作三个或更多个生物标记的组。因此，本申请的各种实施方案提供了包含 N 个生物标记的组合，其中 N 是至少三个生物标记。在其他实施方案中，N 选自 2-61 个生物标记中的任意数。应当理解 N 可以选自任何上述范围以及相似但更高级范围中的任意数。根据本文所述任何方法，可以单独检测和分类生物标记值，或者可以共同检测和分类生物标记值，例如以多重测定形式。

[0232] 在另一方面，本发明提供了检测肺癌不存在的方法，所述方法包括在来自个体的生物学样品中检测至少 N 个生物标记值，所述至少 N 个生物标记值每个对应于选自表 1 第 2 列提供的生物标记的生物标记，其中如下文所述，生物标记值的分类指示所述个体中不存在肺癌。虽然某些所述肺癌生物标记可以单独用于检测和诊断不存在肺癌，但是本文所述的方法用于分组肺癌生物标记的多个子集，其各自用作三个或更多个生物标记的组。因此，本申请的各种实施方案提供了包含 N 个生物标记的组合，其中 N 是至少三个生物标记。在其他实施方案中，N 选自 2-61 个生物标记中的任意数。应当理解 N 可以选自任何上述范围以及相似但更高级范围中的任意数。根据本文所述任何方法，可以单独检测和分类生物标记值，或者可以共同检测和分类生物标记值，例如以多重测定形式。

[0233] 生物标记分类及疾病评分计算

[0234] 对于给定诊断测试的生物标记“特征”含有标记的集合，每个标记在所关注群体中具有不同水平。在此方面，不同水平可以指针对两个或更多个组中个体的标记水平的不同平均值 (mean)，或者两个或更多个组中的不同的方差，或者这两者的组合。对于最简单形式的诊断测试，这些标记可以用于将来自个体的未知样品分配到两组中的一组中，疾病组或非疾病组。将样品分配于两个或更多个组中的一组称为分类，用于实现这种分配的程序称为分类器或分类方法。分类方法也可以称为评分方法。有许多分类方法可以用于从生物标记值的集合构建诊断分类器。通常，分类方法最容易用监督学习技术进行，其中用获得自希望区分的两个（或更多个，对于多个分类状态）不同组内的个体的样品收集数据集合。因为每个样品所属类别（组或群体）事先对于每个样品均是已知的，所以可以训练分类方法以获得期望的分类应答。还可以使用无监督学习技术来产生诊断分类器。

[0235] 开发诊断分类器的常用方法包括决策树；bagging+boosting+forests；基于规则推论的学习 (rule inference based learning)；Parzen 窗方法 (Parzen Windows)；线性模型；逻辑；神经网络方法；无监督聚类；K-means；分级上升 / 下降 (hierarchical ascending/descending)；半监督学习；原型方法；近邻取样 (nearest neighbor)；核密度估计 (kernel density estimation)；支持向量机 (support vector machine)；隐马尔可夫模型 (hidden Markov model)；玻尔兹曼学习 (Boltzmann Learning)；并且分类器可以简单组合或者以减小特定目标函数的方式组合。综述参见例如 Pattern Classification, R. O. Duda, et al., editors, John Wiley&Sons, 2nd edition, 2001；还参见 The Elements of Statistical Learning-Data Mining, Inference, and Prediction, T. Hastie, et

al.,editors,Springer Science+Business Media,LLC,2nd edition,2009;它们均通过引用整体并入本文。

[0236] 为了用监督学习技术产生分类器,获得称为训练数据的样品集合。在诊断测试的情况中,训练数据包括来自未知样品稍后会被分配的不同组(类别)的样品。例如,收集自对照群体的个体和特定疾病群体的个体的样品可以组成训练数据以开发可以分类未知样品(或者,更特别地,样品所来自的个体)为患有该疾病或无该疾病的分类器。从训练数据开发分类器已知为训练该分类器。分类器训练的具体细节取决于监督学习技术的性质。作为示例,训练朴素贝叶斯(naïve Bayesian)分类器的实例在下文进行描述(参见例如Pattern Classification,R.O.Duda,et al.,editors,John Wiley&Sons,2nd edition,2001;还参见The Elements of Statistical Learning-Data Mining,Inference,and Prediction,T.Hastie,et al.,editors,Springer Science+Business Media,LLC,2nd edition,2009)。

[0237] 因为通常在训练集合中存在比样品多得多的潜在生物标记值,所以必须小心避免过拟合。当统计学模型描述随机误差或噪声而非潜在关系时发生过拟合。过拟合可以由各种方式避免,这包括例如限制开发分类器中使用的标记数目,假设标记应答互相独立,限制采用的潜在统计学模型的复杂性,以及保证潜在统计学模型符合数据。

[0238] 使用生物标记的集合开发诊断测试的示意性实例包括应用朴素贝叶斯分类器,这是一种基于贝叶斯(Bayes)定理的简单或然性分类器,具有生物标记的严格独立处理。每个生物标记由针对每种类别中测量的RFU值或logRFU(相对荧光单位)值的类别依赖性概率密度函数(pdf)描述。一个类别中的标记的集合的共同pdf(joint pdfs)假定为每个生物标记的个体类别依赖性pdf的积。在此情况中训练朴素贝叶斯分类器意味着分配参数(“参数化”)以表征类别依赖性pdf。类别依赖性pdf的任何潜在模型均可以使用,但是模型应该通常符合在训练集合中观察的数据。

[0239] 具体地,测量疾病类别中生物标记i的值x_i的类别依赖性概率写作$p(x_i|d)$,并且观察具有值$\underset{\sim}{x}=(x_1,x_2,...x_n)$的n个标记的整体朴素贝叶斯概率写作$p(\underset{\sim}{x}|d)=\prod_{i=1}^{n}p(x_i|d)$,其中各个$x_i$是以RFU或log RFU表示的测量的生物标记水平。对于未知的分类分配通过以下方法来促进:对于相同测量值,计算与不患病(对照)的概率$p(c|\underset{\sim}{x})$相比的具有测量的$\underset{\sim}{x}$的患病概率$p(d|\underset{\sim}{x})$。这些概率的比率通过应用贝叶斯定理从类别依赖性pdf计算,即$\frac{p(c|\underset{\sim}{x})}{p(d|\underset{\sim}{x})}=\frac{p(\underset{\sim}{x}|c)(1-P(d))}{p(\underset{\sim}{x}|d)P(d)}$,其中P(d)为对测试合适的群体中疾病的发病率。对这一比率的两边取对数并从以上代入朴素贝叶斯类别依赖性概率,获得$\ln\frac{p(c|\underset{\sim}{x})}{p(d|\underset{\sim}{x})}=\sum_{i=1}^{n}\ln\frac{p(x_i|c)}{p(x_i|d)}+\ln\frac{(1-P(d))}{P(d)}$这种形式已知为log似然比,并简单地表示不患有特定疾病比患有所述疾病的log似然性,并且主要由n个单独生物标记的单独log似然

比的总和组成。在其最简单的形式中，未知样品（或者，更特别地，样品所来自的个体）分类为不患有疾病，如果上述比率大于 0；而分类为患有疾病，如果所述比率小于 0。

[0240] 在一示例性实施方案中，类别依赖性生物标记 pdf $p(x_i|c)$ 和 $p(x_i|d)$ 假定为在测量的 RFU 值 x_i 中为正态分布或 log 正态分布，即 $p(x_i|c)=\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{c,i}}e^{\frac{(x_i-\mu_{c,i})^2}{2\sigma_{c,i}^2}}$，并且对于 $p(x_i|d)$，具有 $\mu_{d,i}$ 和 $\sigma_{d,i}^2$ 的类似表达。模型的参数化要求估计来自训练数据的每个类别依赖性 pdf 的两个参数，平均值 μ 和方差 δ^2。这可以通过各种方式实现，包括例如最大似然估计、最小平方以及本领域技术人员已知的任何其他方法。将 $p(x_i|c)$ 和 $p(x_i|d)$ 的正态分布代入上文所定义的 log- 似然比，获得以下表达式：

$$\ln\frac{p(c|\underset{\sim}{x})}{p(d|\underset{\sim}{x})}=\sum_{i=1}^{n}\ln\frac{\sigma_{d,i}}{\sigma_{c,i}}-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n}\left[\left(\frac{x_i-\mu_{c,i}}{\sigma_{c,i}}\right)^2-\left(\frac{x_i-\mu_{d,i}}{\sigma_{d,i}}\right)^2\right]+\ln\frac{(1-P(d))}{P(d)}$$

一旦 μ 和 δ^2 的集合已对来自训练数据的每个类别的每个 pdf 定义，并且确定群体中的疾病发病率，则贝叶斯分类器完全确定并且可以用于分类具有测量值 $\underset{\sim}{x}$ 的未知样品。

[0241] 朴素贝叶斯分类器的性能取决于用于构建和训练分类器的生物标记的数目和质量。如以下实施例 3 所定义，单个生物标记根据其 KS- 距离（柯尔莫可洛夫 - 斯米洛夫 (Kolmogorov-Smirnov)）运行。如果分类器性能度量 (metric) 定义为灵敏性（真阳性的分数，f_{TP}）和特异性 (1 减假阳性的分数，$1-f_{FP}$) 的总和，则完美分类器的评分为 2，随机分类器平均评分为 1。利用 KS- 距离的定义，最大化 cdf 函数的差异的值 x^* 可以通过对 x 求解 $\frac{\partial KS}{\partial x}=\frac{\partial(cdf_c(x)-cdf_d(x))}{\partial x}=0$ 来发现，这获得 $p(x^*|c)=p(x^*|d)$，即当类别依赖性 pdf 正交 (cross) 时产生 KS 距离。将 x^* 的这个值代入 KS- 距离的表达式，获得以下关于 KS 的定义

$$KS=cdf_c(x^*)-cdf_d(x^*)=\int_{-\infty}^{x^*}p(x|c)dx-\int_{-\infty}^{x^*}p(x|d)dx=1-\int_{x^*}^{\infty}p(x|c)dx-\int_{-\infty}^{x^*}p(x|d)dx=1-f_{FP}-f_{FN}$$

，利用具有 x^* 的截断值 (cut-off) 的检验，KS 距离为 1 减去总误差分数，基本上为单个分析物贝叶斯 (Bayesian) 分类器。因为我们定义灵敏性 + 特异性 = $2-f_{FP}-f_{FN}$ 的分数，组合 KS- 距离的上述定义，我们可以得到灵敏性 + 特异性 = 1+KS。我们选择具有固有地适合构建朴素贝叶斯分类器的统计量的生物标记。

[0242] 具有良好 KS 距离（例如 >0.3）的后续标记的加入通常会改善分类性能，如果后续加入的标记独立于第一标记。使用灵敏性加特异性作为分类器评分，用贪婪算法的变体会直接产生许多高评分分类器。（贪婪算法是那些应用了解决问题的元启发式 (metaheuristic) 算法，这些算法使得本地优化选择在每一个阶段都可以找到全方位的最优化。）

[0243] 此处使用的算法在实施例 4 中详细描述。简言之，从潜在生物标记表中产生所有单分析物分类器并加入到列表中。接下来，向每个存储的单分析物分类器进行所有可能的第二分析物的加入，在一个新列表上储存预定数目的最佳评分配对，例如一千个。用这个最

佳二－标记分类器的新列表开发所有可能的三标记分类器，再次储存其中最佳的一千个。持续这个过程直至评分进入平稳状态或开始随着额外标记的加入而变差。可以评价那些在收敛后仍保持的高评分分类器对于目标用途的期望性能。例如，在一种诊断应用中，具有高灵敏性和中等特异性的分类器可以比中等灵敏性和高特异性是更期望的。在另一诊断应用中，具有高特异性和中等灵敏性的分类器可以是更期望的。期望的性能水平通常基于在假阳性和假阴性数之间必须进行的交换（trade-off）而选择，所述假阳性和假阴性可以针对特定针对应用而各自容忍。这种交换通常取决于假阳性或假阴性误差的医学后果。

[0244] 现有技术已知各种其他技术，并且可以被采用以使用朴素贝叶斯分类器从生物标记列表产生许多潜在分类器。在一实施方案中，所谓的遗传算法可以使用上述定义的适合度评分用于组合不同的标记。遗传算法特别适于开发潜在分类器的大且多样的群体。在另一实施方案中，所谓的蚁群优化（ant colony optimization）可以用于产生分类器的集合。现有技术已知的其他策略也可以采用，包括例如其他进化策略以及模拟退火和其他随机检索方法。也可以采用元启发式方法如和声搜索（harmony search）。

[0245] 示例性实施方案使用表 1 第 2 列所列的任意数目的肺癌生物标记以各种组合来产生用于检测肺癌的诊断测试（如何鉴定这些生物标记的详细描述见实施例 2）。在一实施方案中，诊断肺癌的方法使用朴素贝叶斯分类方法联合表 1 第 2 列所列的任意数目的肺癌生物标记。在示例性实施例（实施例 3）中，用于从无症状吸烟者群体检测肺癌的最简单测试可以用诸如 SCFsR 的单个生物标记来构建，SCFsR 在肺癌中下调，KS-距离为 0.37（1+KS＝1.37）。使用来自表 41 的针对 SCFsR 的参数 $\mu_{c,i}$、$\sigma_{c,i}$、$\mu_{d,i}$ 和 $\sigma_{d,i}$ 以及上述 log-似然性的等式，可以产生具有 63％灵敏性和 73％特异性的诊断测试（灵敏性＋特异性＝1.36），见表 40。这个测试的 ROC 曲线示于图 2 并且 AUC 为 0.75。

[0246] 加入例如 KS-距离为 0.5 的生物标记 HSP90a，显著改进分类器性能至灵敏性为 76％及特异性为 0.75％（灵敏性＋特异性＝1.51）及 AUC＝0.84。注意，由两个生物标记构建的分类器的评分不是 KS-距离的简单加和；当组合生物标记时 KS-距离不是加合性时，要使用许多较弱标记来实现与强标记相同的性能水平。加入第三标记 ERBB1 例如增加分类器性能至 78％灵敏性和 83％特异性及 AUC＝0.87。加入额外的生物标记例如 PTN、BTK、CD30、激肽释放酶 7、LRIG3、LDH-H1 和 PARC 产生了一系列肺癌测试，总结在表 40 中，并在图 3 中显示为一系列 ROC 曲线。作为分类器构建中使用的分析物数目的函数的分类器评分示于图 4。这个示例性 10 标记分类器的灵敏性和特异性 >87％，AUC 为 0.91。

[0247] 表 1 第 2 列所列的标记可以许多方式组合以产生用于诊断肺癌的分类器。在一些实施方案中，取决于所选择的特定诊断性能标准，生物标记的组由不同数目的分析物组成。例如，生物标记的某些组合会产生比其他组合更灵敏（或更特异）的测试。

[0248] 一旦组限定为包括来自表 1 第 2 列的生物标记的特定集合，并且从训练数据集合构建分类器，则诊断测试的定义完整。在一实施方案中，用于分类未知样品的程序示于图 1A。在另一实施方案中，用于分类未知样品的程序示于图 1B。将生物学样品合适地稀释，然后进行一个或多个测定以产生用于分类的相关定量生物标记水平。测量的生物标记水平用作分类方法的输入，该方法输出所述样品的分类和任选的评分，这反映了类别分配的置信度。

[0249] 表 1 鉴定了用于诊断肺癌的 61 种生物标记。当与在生物标记发现的尝试中通常

的发现的相比时，这比预期令人惊讶地高，可能归因于所述研究的规模，其涵盖在几百个个体样品中测量的超过 800 种蛋白，在一些情况下浓度为低毫微微摩尔范围。据推测，发现的大量生物标记反映了在肿瘤生物学和身体对肿瘤存在的应答中涉及的不同生物化学途径；每种途径和过程均涉及许多蛋白。结果显示没有一小组蛋白的单个蛋白对于这种复杂过程独特提供信息；相反，多个蛋白包括在相关过程中，如凋亡或细胞外基质修复。

[0250] 鉴于在所述研究中鉴定的许多生物标记，可以预期能够衍生大量高性能分类器，它们可以用于各种诊断方法。为测试这个观点，用表 1 的生物标记评价了几万个分类器。如实施例 4 所述，表 1 所述生物标记的许多子集可以组合以产生有用的分类器。作为示例，提供了含有 1、2 和 3 个生物标记的分类器用于如下两种用途的每一种的描述：吸烟者的高风险肺癌筛查以及具有可由 CT 检测到的肺小结的个体的诊断。如实施例 4 所述，用表 1 的生物标记构建的所有分类器比用“非标记”构建的分类器明显更好。

[0251] 还测试了通过随机排除表 1 的一些标记获得的分类器的性能，随机排除产生了较小的子集，从这些子集来构建分类器。如实施例 4 部分 3 所述，从表 1 中标记的随机子集构建的分类器的表现类似于用表 1 中标记的完全列表构建的最佳分类器。

[0252] 还测试了通过从 10- 标记聚集中排除“最佳”单个标记而获得的 10- 标记分类器的性能。如实施例 4 部分 3 所述，未用表 1 的“最佳”标记构建的分类器也表现良好。表 1 所列生物标记的许多子集表现接近最佳，甚至在除去表中所列最好的 15 个标记之后也如此。这暗示任何特定分类器的性能特征可能不是由于生物标记的一些小核心组所致，并且疾病过程可能影响许多生物化学途径，其改变许多蛋白的表达水平。

[0253] 实施例 4 的结果提示一些可能的结论：首先，大量生物标记的鉴定允许它们聚集成巨大数目的分类器，其提供类似的高性能。第二，分类器可以这样构建：特定生物标记可以以反映冗余的方式取代其他生物标记，所述冗余无疑遍及潜在疾病过程的复杂性。也就是说，由表 1 中鉴定的任何单个生物标记贡献的有关疾病的信息与由其他生物标记贡献的信息重叠，由此表 1 中特定生物标记或生物标记的小组无需包括在任何分类器中。

[0254] 示例性实施方案使用从表 38 和 39 的数据构建的朴素贝叶斯分类器以分类未知样品。图 1A 和 B 中示出了程序。在一实施方案中，将生物学样品任选地稀释并且进行多重适配体测定。将来自所述测定的数据如实施例 3 所述正态化及校准，将所得生物标记水平用作贝叶斯分类方案的输入。对于每个测量的生物标记单独计算 log- 似然比，然后求和以产生最终分类评分，其也称为诊断评分。可以报道所得分配及总体分类评分。任选地，也可以报道对每个生物标记水平计算的个体 log- 似然性风险因子。分类评分计算的细节示于实施例 3。

[0255] 试剂盒

[0256] 表 1 第 2 列的生物标记（以及额外的生物医学信息）的任何组合可以通过使用合适的试剂盒检测，如用于进行本文公开的方法的试剂盒。此外，任何试剂盒可以含有本文所述的一种或多种可检测标记，如荧光部分等。

[0257] 如本文进一步描述，在一实施方案中，试剂盒包含：(a) 一种或多种捕获剂（如至少一种适配体或抗体），以检测生物学样品中一种或多种生物标记，其中所述生物标记包括表 1 第 2 列所列的任何生物标记，及任选存在的 (b) 一种或多种软件或计算机程序产品，以将从其中获得所述生物学样品的个体分类为患有或不患有肺癌，或者确定所述个体患有肺

癌的似然性。或者，除了一种或多种计算机程序产品之外，可以提供人工进行上述步骤的一种或多种操作指南。

[0258] 固体支持物与对应捕获剂及信号产生材料的组合在本文中称作“检测装置”或者“试剂盒”。试剂盒也可以包含使用该装置和试剂、处理样品及分析数据的使用说明书。此外，试剂盒可以与计算机系统或软件一起使用以分析和报道生物学样品的分析结果。

[0259] 试剂盒也可以含有一种或多种试剂（如增溶缓冲液、去污剂、洗涤剂或者缓冲液），以对生物学样品进行处理。本文所述的任何试剂盒可以包含例如缓冲液、封闭剂、质谱基质材料、抗体捕获剂、阳性对照样品、阴性对照样品、软件和信息如方案、指导和参考数据。

[0260] 在一方面，本发明提供了分析肺癌状态的试剂盒。试剂盒包含用于选自表 1 第 2 列的一个或多个生物标记的 PCR 引物。试剂盒还可以包含使用及生物标记与肺癌相关性的指导。试剂盒也可以包含 DNA 阵列，其含有选自表 1 第 2 列的一个或多个生物标记的补体、用于扩增或分离样品 DNA 的试剂和 / 或酶。试剂盒可以包含用于实时 PCR 的试剂，例如 TaqMan 探针和 / 或引物，以及酶。

[0261] 例如，试剂盒可以包含 :(a) 试剂，其包含至少用于定量测试样品中的一种或多种生物标记的捕获剂，其中所述生物标记包括表 1 第 2 列所列的生物标记或本文所述的任何其他生物标记或生物标记组 ;以及任选存在的 (b) 一种或多种算法或者计算机程序，以进行以下步骤 :比较所述测试样品中每个定量的生物标记的量与一个或多个预定截断值，基于所述比较分配定量的每个生物标记评分，组合每个定量的生物标记的分配评分以获得总评分，比较该总评分与预定评分，以及使用所述比较确定个体是否患有肺癌。或者，除了一种或多种算法或计算机程序之外，可以提供人工进行上述步骤的一种或多种操作指南。

[0262] 计算机方法和软件

[0263] 一旦选择生物标记或生物标记组，则诊断个体的方法可包括如下步骤 :1) 收集或以其他方式获得生物学样品 ;2) 进行分析方法以检测和测量所述生物学样品中的生物标记或生物标记组 ;3) 进行用于收集生物标记值的方法所需的任何数据正态化或标准化 ;4) 计算标记评分 ;5) 组合所述标记评分以获得总诊断评分 ;6) 报告所述个体的诊断评分。在这种方法中，诊断评分可以是从所有标记计算的总和确定的单一数值，将该数值与指示疾病存在与否的预设阈值比较。或者，诊断评分可以是一系列带 (bar)，其各自代表生物标记值，并且可以将应答模式与预设模式比较以确定疾病的存在与否。

[0264] 本文所述方法的至少一些实施方案可以使用计算机实施。示例性计算机系统 100 在图 6 中示出。参考图 6，系统 100 示出包含通过总线 108 电耦合的硬件元件，包括处理器 101、输入设备 102、输出设备 103、存储设备 104、计算机可读取存储介质读取器 105a、通讯系统 106、处理加速（如 DSP 或特定用途处理器）107 和存储器 109。计算机可读取存储介质读取器 105a 与计算机可读取存储介质 105b 进一步耦合，该组合全面地代表远程、局域、固定和 / 或可移动的存储装置加上存储介质、存储器等，以暂时和 / 或更长久地含有计算机可读取信息，这可以包括存储设备 104、存储器 109 和 / 或任何其他这样的可存储系统 100 资源。系统 100 还包含软件元件（目前位于工作内存 191 中），包括操作系统 192 及其他编码 193，如程序、数据等。

[0265] 关于图 6，系统 100 具有广泛的灵活性和可配置性。因此，例如单一计算机结构

(single architecture)可以用于完成一个或多个服务器，其可以根据目前期望的方案、方案变化、扩展等进一步配置。然而，本领域技术人员应当了解可以根据更具体的应用要求更好地利用实施方案。例如，一个或多个系统元件可以在系统100部件内作为子元件执行（如在通讯系统106中）。也可以使用定制的硬件和/或特定元件可以在硬件、软件或硬件和软件中执行。此外，虽然可以使用与其他计算机设备如网络输入/输出设备（未示出）连接，但是也应当了解也可以利用有线、无线、调制解调器和/或与其他计算机设备的其他连接或多个连接。

[0266] 在一方面，所述系统可以包含含有肺癌特征性生物标记的特征的数据库。生物标记数据（或生物标记信息）可以用作计算机的输入以用作计算机执行方法的一部分。所述生物标记数据可以包括本文所述的数据。

[0267] 在一方面，所述系统还包含一个或多个装置以将输入数据提供给一个或多个处理器。

[0268] 所述系统还包含用于存储分等级的数据元件的数据集合的存储器。

[0269] 在另一方面，用于提供输入数据的装置包括检测仪以检测数据元件的特征，如质谱仪或者基因芯片读取器。

[0270] 所述系统还可以包含数据库管理系统。用户请求或询问可以通过数据库管理系统所了解的适当语言格式化，该数据库管理系统处理所述询问以从训练集合的数据库中提取相关信息。

[0271] 所述系统可以与网络连接，所述网络连接网络服务器及一个或多个客户端。网络可以是本领域已知的局域网(LAN)或广域网(WAN)。优选地，服务器包括运行计算机程序产品（如软件）所需的硬件，以进入数据库数据来处理用户请求。

[0272] 所述系统可以包含操作系统（如UNIX或Linux），以执行来自数据库管理系统的命令。在一方面，操作系统可以在全球通讯网络上运行，如在国际互联网上运行，及利用全球通讯网络服务器来连接这样的网络。

[0273] 所述系统可以包括这样的一个或多个装置，其包含图形显示界面，该界面包括界面元件如按钮、下拉菜单、滚动条、输入文本的信息栏等，这些是本领域已知的图形用户界面的常见元件。用户界面上登录的请求可以传给系统中的应用程序以格式化从而在一个或多个系统数据库中搜寻相关信息。用户登录的请求或询问可以任何合适的数据库语言建立。

[0274] 图形用户界面可以通过作为操作系统一部分的图形用户界面编码产生，并且可以用于输入数据和/或显示输入的数据。处理的数据的结果可以在界面上显示，在与该系统通讯的打印机上打印，存储在存储装置中，和/或上传至网络或以计算机可读取介质的形式提供。

[0275] 所述系统可以与输入装置通讯，以将关于数据元件的数据提供给系统（如表达值）。在一方面，输入装置可以包括基因表达谱系统，包括如质谱仪、基因芯片或阵列读取器等。

[0276] 根据各个实施方案的分析肺癌生物标记信息的方法和设备可以通过任何合适方式执行，例如使用在计算机系统上运行的计算机程序。可以使用常规的计算机系统，其包含处理器和随机存取存储器，如可远程登录的应用服务器、网络服务器、个人电脑或工作站。

其他计算机系统部件可以包括存储装置或信息存储系统，如大量存储系统和用户界面，例如常规的监视器、键盘和跟踪装置。计算机系统可以是单机系统，或者是包含服务器和一个或多个数据库的计算机网络的一部分。

[0277] 肺癌生物标记分析系统可以提供完整数据分析的运算 (function) 和运行，如数据收集、处理、分析、报告和 / 或诊断。例如，在一实施方案中，计算机系统可以执行计算机程序，该程序可以接收、储存、搜寻、分析和报告关于肺癌生物标记的信息。计算机程序可以包含进行各种运算或运行的多个模块，如处理原始数据和产生补充数据的处理模块，以及分析原始数据和补充数据以产生肺癌状态和 / 或诊断的分析模块。诊断肺癌状态可以包括产生或收集任何其他信息，包括额外的生物医学信息、关于个体相对于疾病的状况，鉴定是否需要进一步检测，或者另外评价个体的健康状况。

[0278] 关于图 7，可以看出根据公开的实施方案的原理利用计算机方法的一个实例。在图 7 中，示出了流程图 3000。在模块 (block)3004 中，可以检索个体的生物标记信息。所述生物标记信息可以从计算机数据库中检索，例如在测试个体的生物学样品之后。生物标记信息可以包含生物标记值，所述生物标记值每个对应于由选自表 1 第 2 列提供的生物标记组成的组的至少 N 个生物标记之一，其中 N = 2-61。在模块 3008 中，计算机可以用于将每个生物标记值分类。在模块 3012 中，基于多个分类可以确定个体患有肺癌的似然性。可以将该指示输出至显示器或其他显示装置，以供人观察。因此，例如该指示可以在计算机的显示器屏幕或其他输出装置上显示。

[0279] 关于图 8，通过流程图 3200 举例说明了根据另一实施方案的利用计算机的方法。在模块 3204 中，可以利用计算机检索个体的生物标记信息。生物标记信息包含生物标记值，所述生物标记值对应于选自表 1 第 2 列提供的生物标记的组的生物标记。在模块 3208 中，可以用计算机将生物标记值进行分类。并且，在模块 3212 中，基于所述分类可以对个体患有肺癌的似然性作出指示。可以将该指示输出至显示器或其他指示装置，以供人观察。因此，例如，该指示可以在计算机的显示器屏幕或其他输出装置上显示。

[0280] 本文所述的一些实施方案可以执行以包含计算程序产品。计算机程序产品可以包括具有包含于介质中的计算机可读取程序编码的计算机可读取介质，以使得应用程序可以在具有数据库的计算机上执行。

[0281] 如本文所用，“计算机程序产品”指自然或程序设计语言语句形式的组织化的指令集合，其包含于任何性质的物理介质上 (如书写、电子、磁性、光学或者其他性质)，并且可以与计算机或其他自动化数据处理系统一起使用。这样的程序设计语言语句当由计算机或数据处理系统执行时，使得所述计算机或数据处理系统根据语句的特定内容起作用。计算机程序产品包括但不限于 :包含于计算机可读取介质中的源代码和目标码和 / 或测试或数据库中的程序。此外，允许计算系统或数据处理设备以预选方式起作用的计算机程序产品可以以多种形式提供，包括但不限于源代码 (original source code)、汇编码 (assembly code)、目标码、机器语言、前述代码的加密或压缩形式以及任何和所有等价物。

[0282] 在一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括 :检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值每个对应于所述生物学样品中选自表 1 第 2 列提供

的生物标记的组的至少N个生物标记之一，其中N = 2-61；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体的肺疾病状态。

[0283] 在另一方面，本发明提供了一种指示肺癌的似然性的计算机程序产品。所述计算机程序产品包括包含程序代码的计算机可读取介质，所述程序代码可由计算装置或系统的处理器执行，所述程序代码包括：检索归因于来自个体的生物学样品的数据的代码，其中所述数据包括生物标记值，所述生物标记值对应于所述生物学样品中选自表1第2列提供的生物标记的组的生物标记；以及执行分类方法的代码，所述分类方法指示作为所述生物标记值的函数的所述个体的肺疾病状态。

[0284] 虽然已经描述了本发明的方法或设备的各种实施方案，但是应当理解所述实施方案可以通过与计算机耦合的代码执行，如在计算机上或可由计算机登录的代码。例如，软件和数据库可以用于执行许多上述方法。因此，除了由硬件完成的实施方案之外，也应当注意到这些实施方案可以通过使用这样的产品实现，所述产品包含具有在其中包含计算机可读取程序代码的计算机可用介质，其允许行使本文公开的功能。因此，期望所述实施方案也可以被视为由本专利以其程序代码方式等保护。此外，所述实施方案可以体现为存储在实际上任何类型的计算机可读取存储器中的代码，包括但不限于RAM、ROM、磁性介质、光学介质或磁-光学介质。更通常地，所述实施方案可以在软件或硬件或者它们的任何组合中实施，包括但不限于在通用处理器、微代码、PLA或ASIC上运行的软件。

[0285] 还期望所述实施方案可以作为包含于载波中的计算机信号以及通过传送介质传送的信号（如电信号和光信号）实现。因此，上述各种类型的信息均可以在结构中格式化，如数据结构，并且作为电信号通过传送介质传送，或存储在计算机可读取介质中。

[0286] 还应当注意，本文所列举的许多结构、材料和条文可以列举为用于行使功能或行使功能的步骤的方式。因此，应当理解这样的语言有权覆盖本说明书所公开的所有的这些结构、材料或条文或它们的等价物，包括通过引用并入本文的内容。

实施例

[0287] 下述实施例仅用于示例目的而不意图限制所附权利要求限定的本申请的范围。本文描述的所有实施例用本领域技术人员公知的常规标准技术进行。下述实施例描述的常规分子生物学技术可以如标准实验室手册所述进行，如Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,3rd.ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,(2001)。

[0288] 实施例1用于肺癌生物标记选择的样品的多重适配体分析

[0289] 本实施例描述用于分析样品和对照以鉴定表1第2列所列的生物标记的多重适配体测定（见图9）。在本例中，多重分析使用825个适配体，每个均对于于一个特异的靶标是独特的。

[0290] 在这个方法中，每次添加溶液均更换移液器尖头。

[0291] 另外，除非另有说明，大多数溶液转移及洗涤添加使用Beckman Biomek Fx^P的96孔头(head)。除非另有说明，手工移液的方法步骤使用12通道P200Pipetteman(Rainin Instruments,LLC,Oakland,CA)。称为SB17的定制缓冲液由内部(in-house)制备，其包含40mM HEPES、100mM NaCl、5mM KCl、5mM $MgCl_2$、1mM EDTA，pH7.5。除非另有说明，所有步骤

均在室温下进行。

[0292] 1. 适配体储液制备

[0293] 对于不具有光可裂解生物素接头的适配体，用合适的光可裂解生物素酰化引物在 1x SB17，0.05％吐温-20 中以 8x 浓度制备用于 10％、1％和 0.03％血清的定制适配体储液，其中所得引物浓度是相关适配体浓度的 3 倍。引物与全部或部分对应适配体杂交。

[0294] 将 3 种 8x 适配体溶液的每一种分别以 1:4 稀释进 1xSB17，0.05％吐温-20(1500μL 8x 储液稀释进 4500μL 1xSB17，0.05％吐温-20) 以实现 2x 浓度。将每种稀释的适配体主混合物 (master mix) 然后分配到 4 个 2mL 螺旋盖试管中，每个试管 1500μL，并且加热至 95℃保持 5 分钟，随后在 37℃下孵育 15 分钟。孵育后，将对应于特定适配体主混合物的 4 个 2mL 试管组合进试剂槽 (trough)，将 55μL 2x 适配体混合物（对于所有三种混合物）手工移液进 96 孔 Hybaid 平板并且用箔将平板密封。最终结果是 3 个 96 孔箔密封的 Hybaid 平板。如表 28 所示，各个适配体浓度在 0.5-4nM 的范围。

[0295] 2. 测定样品制备

[0296] 将储存在-80℃的 100％血清的冷冻等份置于 25℃水浴中保持 10 分钟。将融化样品置于冰上，温和地涡漩（设为 4)8 秒钟，然后再置于冰上。

[0297] 在 4℃下，用 50μL 8 通道多通道移液器 (spanning pipettor) 将 16μL 样品转移到 96 孔 Hybaid 平板中以制备 20％样品溶液，每个孔含有 64μL 合适的样品稀释物（对于血清，0.8x SB17、0.05％吐温-20、2μM Z-block_2、0.6mM $MgCl_2$)。将这个平板保存在冰上直至开始下一个样品稀释步骤。

[0298] 为开始样品和适配体平衡，将 20％样品平板短暂离心并置于 Beckman FX 上，在此将其用 96 孔移液器上下移液而混合。然后通过将 10μL 的 20％样品稀释进 90μL 1xSB17，0.05％吐温-20 中来制备 2％样品。然后，将 6μL 所得 2％样品稀释进 194μL 1xSB17，0.05％吐温-20 中以制备 0.06％样品平板。在 Beckman Biomek FX^P 上进行稀释。每次转移后，通过上下移液将溶液混合。然后，通过将 55μL 样品加入到 55μL 合适的 2x 适配体混合物中，将 3 个样品稀释平板转移至它们各自的适配体溶液。样品和适配体溶液通过上下移液在机器人 (robot) 上混合。

[0299] 3. 样品平衡结合

[0300] 将样品 / 适配体平板用箔密封，并且置于 37℃培养箱中保持 3.5 小时，之后进行 Catch 1 步骤。

[0301] 4. 制备 Catch 2 珠平板

[0302] 将 11mL MyOne(Invitrogen Corp.，Carlsbad，CA) 链霉抗生物素蛋白 C1 珠等份用等体积的 20mM NaOH 洗涤 2 次（每次洗涤孵育 5 分钟)，用等体积 1x SB17，0.05％吐温-20 洗涤 3 次，并重悬浮于 11mL 1x SB17，0.05％吐温-20 中。用 12- 通道 (span) 多通道移液器将 50μL 该溶液手工移液进 96 孔 Hybaid 平板的每个孔中。然后将平板用箔覆盖，并保存在 4℃用于测定。

[0303] 5. 制备 Catch 1 珠平板

[0304] 将 3 个 0.45μm Millipore HV 平板 (Durapore membrane，Cat#MAHVN4550) 用 100μL 1x SB17，0.05％吐温-20 平衡至少 10 分钟。平衡缓冲液然后通过平板过滤，向每孔中加入 133.3μL 7.5％链霉抗生物素蛋白 - 琼脂糖珠浆液（于 1x SB17，0.05％吐温-20

中）。为了在将链霉抗生物素蛋白-琼脂糖珠转移进滤板时保持它们悬浮，将珠溶液用200μL，12-通道移液器手工混合15次。在将珠分配于3个滤板中之后，施加真空以除去珠上清。最后，将珠在滤板中用200μL 1x SB17，0.05％吐温-20洗涤，然后重悬浮于200μL 1x SB17，0.05％吐温-20中。将滤板的底部吸干（blot），并将平板储存以用于测定中。

[0305] 6. 装载Cytomat

[0306] 将Cytomat用所有尖头、平板、槽中的所有试剂（除了NHS-生物素试剂，其在即将加入到平板之前制备）、3个制备的catch 1滤板和1个制备的MyOne平板装载。

[0307] 7. Catch 1

[0308] 3.5小时平衡时间之后，将样品/适配体平板从培养箱中移出，离心约1分钟，除去箔，置于Beckman Biomek Fx^P平台上。开始Beckman Biomek Fx^P程序。除非另有说明，Catch 1中的所有后续步骤均由Beckman Biomek Fx^P机器人完成。在该程序内，向Catch 1滤板施加真空以除去珠上清。将100微升10％、1％及0.03％平衡结合反应的每一种加入到它们各自的Catch 1滤板，每个板用即用（on-deck）轨道摇床（orbital shaker）以800rpm混合10分钟。

[0309] 经真空过滤除去未结合的溶液。通过分配溶液并立即施加真空以使溶液通过平板过滤，将Catch 1珠用190μL的1x SB17，0.05％吐温-20中的100μM生物素洗涤，然后用190μL 1x SB17，0.05％吐温-20洗涤。

[0310] 然后，将190μL 1x SB17，0.05％吐温-20加入到Catch 1平板中。用即用吸干装置（blot station）将平板吸干以除去液滴，然后用轨道摇床在800rpm、25℃下孵育10分钟。

[0311] 机器人经真空过滤除去这个洗涤液，并用即用吸干装置吸干滤板底部以除去液滴。

[0312] 8. 标记（Tagging）

[0313] 将NHS-PEO4-生物素等份在37℃下融化6分钟，然后用标记缓冲液（pH＝7.25的SB170.05％吐温-20）以1:100稀释。将NHS-PEO4-生物素试剂在无水DMSO中溶解为100mM的浓度，并冷冻保存于-20℃。在机器人辅助下，将稀释的NHS-PEO4-生物素试剂手工加入即用槽中，手工重新启动机器人程序以将100μL NHS-PEO4-生物素分配到每个Catch 1滤板的每个孔中。将这个溶液用Catch 1珠在轨道摇床上以800rpm振荡孵育5分钟。

[0314] 9. 动力学攻击（Kinetic Challenge）及光裂解

[0315] 通过向Catch 1平板中加入150μL的1x SB17，0.05％吐温-20中的20mM甘氨酸来中止标记反应，同时仍含有NHS标签。然后将平板在轨道摇床上以800rpm孵育1分钟。经真空过滤除去NHS-标签/甘氨酸溶液。然后，将190μL 20mM甘氨酸（1x SB17，0.05％吐温-20）加入到每个平板，并在轨道摇床上以800rpm孵育1分钟，之后通过真空过滤除去。

[0316] 将190μL 1x SB17，0.05％吐温-20加入到每个平板，并通过真空过滤除去。

[0317] 然后，通过加入190μL 1x SB17，0.05％吐温-20，将平板置于轨道摇床上以800rpm保持1分钟随后真空过滤来将Catch 1平板的孔洗涤3次。最后一次洗涤后，将平板置于1mL深孔平板的顶部并从平台上移开。将Catch 1平板在1000rpm下离心1分钟以在洗脱之前从琼脂糖珠上尽可能除去无关的体积。

[0318] 将平板放回 Beckman Biomek Fx^P 上，并向滤板的每孔中加入 85μL 的 1x SB17，0.05％吐温 -20 中的 10mM $DxSO_4$。

[0319] 将滤板从平台上移开，置于 Variomag Thermoshaker(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) 上，在 BlackRay(Ted Pella, Inc., Redding, CA) 光源下，以 800rpm 振荡同时照射 10 分钟。

[0320] 通过首先将 10％ Catch 1 滤板置于 1mL 深孔平板的顶部并以 1000rpm 离心 1 分钟来将光裂解的溶液依次从每个 Catch 1 平板洗脱进同一个深孔平板。然后，将 1％和 0.03％ catch 1 平板依次离心入相同的深孔平板。

[0321] 10. Catch 2 珠捕获

[0322] 将含有合并的 catch 1 洗脱物的 1mL 深孔块 (block) 置于用于 catch 2 的 Beckman Biomek Fx^P 的平台上。

[0323] 机器人将所有光裂解洗脱物从 1mL 深孔平板转移到含有先前制备的 catch 2MyOne 磁珠的 Hybaid 平板上（经磁性分离除去 MyOne 缓冲液后）。

[0324] 将溶液在 Variomag Thermoshaker(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) 上在 25℃下以 1350rpm 振荡孵育 5 分钟。

[0325] 机器人将平板转移到即用磁性分离器。将平板在磁体上孵育 90 秒，然后除去并弃去上清。

[0326] 11. 37℃ 30％甘油洗涤

[0327] 将 catch 2 平板移到即用保温摇床上，将 75μL 1x SB17，0.05％吐温 -20 转移到每孔中。将平板在 37℃下以 1350rpm 混合 1 分钟以重悬浮并加热珠。在 37℃下，向 catch 2 平板的每个孔中转移 75μL 60％甘油，并将平板继续在 37℃下以 1350rpm 再混合 1 分钟。机器人将平板转移到 37℃磁性分离器上，在此将其在磁体上孵育 2 分钟，然后机器人除去并弃去上清。将这些洗涤再重复 2 次。

[0328] 将第三 30％甘油洗涤液从 catch 2 珠除去后，将 150μL 1x SB17，0.05％吐温 -20 加入到每孔中，并在 37℃下以 1350rpm 振荡孵育 1 分钟，然后在 37℃磁体上通过磁性分离除去。

[0329] 将 catch 2 珠用 150μL 1x SB19，0.05％吐温 -20 以 1350rpm 振荡孵育 1 分钟来进行最后洗涤一次，然后进行磁性分离。

[0330] 12. Catch 2 珠洗脱及中和

[0331] 通过向每孔加入 105μL 含 1M NaCl，0.05％吐温 -20 的 100mM CAPSO 来将适配体从 catch 2 珠洗脱。将珠用这种溶液以 1300rpm 振荡孵育 5 分钟。

[0332] 然后，将 catch 2 平板置于磁性分离器上保持 90 秒，然后将 90μL 洗脱物转移到每孔含有 10μL 的 500mM HCl、500mM HEPES、0.05％吐温 -20 的新 96 孔平板中。转移后，通过移液 90μL 上下 5 次来机器混合溶液。

[0333] 13. 杂交

[0334] Beckman Biomek Fx^P 转移 20μL 中和的 catch 2 洗脱物到新鲜的 Hybaid 平板，向每孔加入 5μL 含有 10x 峰值 (spike) 杂交对照的 10x Agilent Block。然后，将 25μL 2x Agilent Hybridization 缓冲液手工移液入含有中和的样品和封闭缓冲液的平板的每孔中，通过手工缓慢移液 25μL 上下 15 次以避免大量泡沫形成而将溶液混合。将平板以

1000rpm 离心 1 分钟。

[0335] 将 gasket slide 置于 Agilent 杂交室中，将 40μL 每种含有杂交和封闭溶液的样品手工移液进每个 gasket 中。以减少气泡形成的方式使用 8- 通道可调 (variable) 多通道移液器。将定制 Agilent 微阵列玻片 (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA) 以条形码朝上缓慢下降到 gasket slide 上 (参见 Agilent 手册的详细描述)。

[0336] 将杂交室上部置于玻片 / 背衬 (backing) 夹心结构上，将夹紧支架 (clamping bracket) 盖在整个装置上。通过旋紧螺旋来夹紧这些装置。

[0337] 目视检查每个玻片 / 背衬玻片夹心结构以保证溶液气泡可以在样品中自由活动。如果气泡不自由活动，则轻拍杂交室以释放靠近垫片 (gasket) 的气泡。

[0338] 将组装的杂交室在 Agilent 杂交炉中在 60℃下以 20rpm 旋转孵育 19 小时。

[0339] 14. 杂交后洗涤

[0340] 将约 400mL Agilent Wash Buffer 1 置于两个单独的玻璃染色皿的每一个中。将一个染色皿置于磁力搅拌板上，将玻片架和搅拌棒置于缓冲液中。

[0341] 将搅拌棒置于空玻璃染色皿中来制备用于 Agilent Wash 2 的染色皿。

[0342] 将第 4 玻璃染色皿置于一旁以用于最终乙腈洗涤。

[0343] 分解 6 个杂交室的每一个。逐个将玻片 / 背衬夹心结构从其杂交室移开并浸入含有 Wash 1 的染色皿中。用一对镊子将玻片 / 背衬夹心结构撬开，同时仍浸没微阵列玻片。将玻片快速转移进磁力搅拌板上的 Wash 1 染色皿中的玻片架中。

[0344] 将玻片架缓慢上升和降低 5 次。磁力搅拌器以低设定开启，将玻片孵育 5 分钟。

[0345] 当 Wash 1 剩余 1 分钟时，将在培养箱中预热至 37℃的 Wash Buffer 2 加入到第二制备的染色皿中。将玻片架快速转移到 Wash Buffer 2 中，通过将其在染色皿顶部刮擦来除去玻片架底部的任何过量缓冲液。将玻片架缓慢上升和降低 5 次。磁力搅拌器以低设定开启，将玻片孵育 5 分钟。

[0346] 将玻片架从 Wash 2 中缓慢取出，将玻片从溶液中取出需要约 15 秒。

[0347] 当在 Wash 2 中剩余 1 分钟时，将乙腈 (ACN) 加入到第 4 染色皿中。将玻片架转移到乙腈染色皿中。将玻片架缓慢上升和降低 5 次。磁力搅拌器以低设定开启，将玻片孵育 5 分钟。

[0348] 将玻片架缓慢从 ACN 染色皿中取出并置于吸水纸上。玻片底部边缘快速干燥，将玻片置于干净的玻片盒中。

[0349] 15. 微阵列成像

[0350] 将微阵列玻片置于 Agilent 扫描仪玻片容器中，并根据厂商指导装载到 Agilent 微阵列扫描仪中。

[0351] 将玻片在 Cy3 通道中以 5μm 分辨率在 100％ PMT 设定及 XRD 选项为 0.05 的条件下成像。所得 tiff 图像用 Agilent 特征抽取软件版本 10.5 处理。

[0352] 实施例 2 生物标记鉴定

[0353] 进行针对 3 种不同诊断应用的潜在肺癌生物标记的鉴定，即诊断来自 CT 扫描的可疑小结，筛查无症状吸烟者的肺癌及诊断患有肺癌的个体。血清样品从 4 个不同位点收集以支持这 3 种应用，并且包括 247 例 NSCLC 病例、420 例良性小结对照和 352 例无症状吸烟者对照。表 29 总结了位点样品信息。用实施例 1 所述的多重适配体亲和力测定测量和报

道这些 1019 个样品中每一个的 825 个分析物的 RFU 值。因为血清样品获得自相似但不同方案下的 4 个独立研究和位点，所以在生物标记发现分析之前进行位点差异检查。良性小结、无症状吸烟者及 NSCLC 三个群体的每一个在位点之间单独比较，这通过对 825 个分析物中的每一个产生位点内 (within-site)、类别依赖性 (class-dependent) 累积分布函数 (cdf) 而进行比较。然后对所有位点对之间的每个分析物在共同类别内应用 KS- 检验以鉴定那些不是由于类别而是由于位点而不同的分析物。在三个类别中的所有位点比较中，观察到统计学显著的位点依赖性差异。来自样品的两个集合的值之间的 KS- 距离（柯尔莫可洛夫 - 斯米洛夫统计量）是如下程度的非参数测量，即来自一个集合（集合 A) 的值的经验分布与来自另一集合（集合 B) 的值的分布的差异程度。对于阈值 T 的任何值，来自集合 A 的某些比例的值小于 T，来自集合 B 的某些比例的值小于 T。KS 距离测量对于任何 T 选择来自两个集合的值的比例之间的最大（无符号）差异。

[0354] 这种位点依赖性作用倾向于掩盖鉴定特异性对照 - 疾病差异的能力。为了减小这样的作用并鉴定关键疾病依赖性生物标记，采用三种不同策略进行生物标记发现，即 (1) 跨越位点 (across site) 的聚集类别依赖性 cdf，(2) 位点内 (within-site) 类别依赖性 cdf 的比较，及 (3) 混合方法 (1) 和 (2)。这三种方法学的细节及其结果如下。

[0355] 潜在生物标记的这三个集合可以用于构建分类器，该分类器将样品分配为对照或疾病组。事实上，许多这样的分类器是从这些生物标记集合产生，确定了任何生物标记用于良好评分分类器的频率。在顶级评分分类器中最常出现的那些生物标记对于产生诊断测试最有用的。在本实施例中，贝叶斯分类器用于开发分类空间，但是许多其他监督学习技术可以为此目的而采用。任何单独分类器的评分适合度通过在贝叶斯表面对分类器的灵敏性和特异性求和而校准，假定疾病发病率为 0.5。这个评分度量从 0 到 2 变化，2 是无误差分类器。从生物标记群体测量构建贝叶斯分类器的细节如实施例 3 所述。

[0356] 通过在方法 (1) 中聚集跨越所有位点的类别依赖性样品，那些表现出平均的大位点间 (site-to-site) 变化的分析物测量由于大位点间差异而未能显示出类别依赖性差异。这样的分析物被自动排除在进一步分析之外。但是，那些确实表现出跨越位点的类别依赖性差异的分析物是相当稳健 (robust) 的生物标记，它们对于样品收集和样品处理可变性较不敏感。用跨越所有位点的聚集类别依赖性 cdf 计算所有分析物的 KS- 距离。使用 0.3 的 KS- 距离阈值使得鉴定用于良性小结 -NSCLC 比较的 65 个潜在生物标记以及用于吸烟者 -NSCLC 比较的 83 个潜在生物标记。

[0357] 使用超过 KS- 距离阈值的 65 个分析物，发现了总共 282 个 10- 分析物分类器，用于从具有良性小结的对照组诊断 NSCLC 的评分为 1.7 或更好（平均灵敏性 >85%，并且平均特异性 >85%）。从这个分类器集合，发现在 10.0% 或更多的高评分分类器中存在总共 19 个生物标记。表 30 提供了这些潜在生物标记的列表，图 10 是鉴定的生物标记的频率图。

[0358] 为了从无症状吸烟者的组中诊断 NSCLC，使用上述鉴定的 83 个潜在生物标记，发现了评分为 1.7 或更好的总共 1249 个分类器，每个由 10 个分析物组成。总共 21 个分析物出现于这个 10.0% 或更多的分类器集合中。表 31 提供了这些生物标记的列表，图 11 是鉴定的生物标记的频率图。这完成了使用方法 (1) 的生物标记鉴定。

[0359] 方法 (2) 集中于单独的位点之间对照和病例组（小结和患有肺癌的吸烟者）之间潜在生物标记变化的一致性。对每个位点内的所有分析物分别构建类别依赖性 cdf，从这些

cdf 计算 KS- 距离以鉴定潜在生物标记。在此，分析物必需具有高于所有位点中的一些阈值的 KS- 距离以被视为潜在的生物标记。对于良性小结比 NSCLC 比较，在位点之间，0.3 的阈值产生具有病例和对照之间一致差异的 11 个分析物。对于 KS- 距离，降低阈值到 0.275 产生 19 个分析物。使用这 19 个分析物构建潜在的 10- 分析物贝叶斯分类器，有 2897 个分类器具有 1.6 或更好的评分。所有 19 个分析物均以高于 10％的频率发生，并且示于表 32 和图 12。

[0360] 对于无症状吸烟者组比 NSCLC 组，在所有位点之间，类似分析产生的 33 个分析物具有大于 0.3 的 KS- 距离。从这个潜在生物标记集合构建 10- 分析物分类器产生 19 个生物标记，它们在 1249 个分类器中具有 >10.0％的频率，评分为 1.7 或更高。这些分析物示于表 33 和图 13。

[0361] 最后，通过组合方法 (2) 鉴定的生物标记的核心组与方法 (1) 中鉴定的那些额外的潜在生物标记，从潜在生物标记的这个混合集合产生了分类器集合。对于良性小结诊断，生物标记核心组包括频率 >0.5 的那 6 个分析物。这 6 个分析物用于播种 (seed) 贝叶斯分类器，向其加入额外的标记直至总共 15 个蛋白。对于 >1.65 的分类评分，从这个核心构建总共 1316 个贝叶斯分类器。使用频率截断值 10％，从这个分类器集合鉴定了 25 个潜在生物标记。这些分析物示于表 34，图 14 是鉴定的生物标记的频率图。无症状吸烟者和 NSCLC 组的类似分析以方法 (2) 的 7 个蛋白的核心开始，从 1508 个评分 >1.7 的 15 蛋白分类器鉴定了 26 个潜在生物标记。表 35 显示了这些结果，图 15 是鉴定的生物标记的频率图。

[0362] 将图 10-15 的生物标记组合以产生表 36 的肺癌生物标记的最终列表。表 37 包括用于鉴定生物标记的适配体的解离常数，多重适配体测定中标记的定量限度以及标记相对于对照群体在疾病群体中是上调还是下调。

[0363] 实施例 3 肺癌的朴素贝叶斯分类

[0364] 从鉴定为可用于区分 NSCLC 与良性小结的生物标记列表，选择一组 10 个生物标记并构建朴素贝叶斯分类器，见表 41。将类别依赖性概率密度函数 (pdf)$p(x_i|c)$ 和 $p(x_i|d)$ 建模为正态分布函数，其中 x_i 为生物标记 i 的测量的 RFU 值的 log，c 和 d 指对照和疾病群体，该函数的特征在于平均值 μ 和方差 σ^2。10 生物标记的 pdf 的参数列于表 41，拟合为正态 pdf 的原始数据与模型的实例示于图 5。如图 5 所示，潜在的假设看起来拟合数据非常好。

[0365] 这样的模型的朴素贝叶斯分类在下述等式中给出，

$$\ln\frac{p(c|\underset{\sim}{x})}{p(d|\underset{\sim}{x})}=\sum_{i=1}^{n}\left(\ln\frac{\sigma_{d,i}}{\sigma_{c,i}}-\frac{1}{2}\left[\left(\frac{x_i-\mu_{c,i}}{\sigma_{c,i}}\right)^2-\left(\frac{x_i-\mu_{d,i}}{\sigma_{d,i}}\right)^2\right]\right)+\ln\frac{(1-P(d))}{P(d)}$$

其中 P(d) 为适合测试群体中疾病的发病率，此处 n = 10。求和中的每一项是单个标记的 log 似然比，不患有所关注疾病 (即在这一情况下是 NSCLC) 比患有该疾病的样品的总 log 似然比 $\underset{\sim}{x}$ 是这些单独项加表示疾病发病率的项的简单加和。为简便起见，我们假设 P(d) = 0.5，从而 $\ln\frac{(1-P(d))}{P(d)}=0$。

[0366] 鉴于$\underset{\sim}{x}=(3.13,4.13,4.48,4.58,3.78,2.55,3.02,3.49,2.92,4.44)$的 10 个生物标记每一个的 log(RFU) 的未知样品测量，分类的计算细节见表 42。将包含对照比疾病类别的 log 似然比的单独成分列表，并且可以从表 41 的参数和$\underset{\sim}{x}$的值计算。单个 log 似然比之和是 5.77，或者无疾病比患病的似然性是 321:1，其中似然性＝ $e^{5.77}$ ＝ 321。前两个生物标记值具有与疾病组 (log 似然性 <0) 更一致的似然性，但是其余的 8 个生物标记都一致地发现偏好 (favor) 对照组，最大倍数为 3:1。将似然性相乘给出上述相同结果；未知样品不患有疾病的似然性为 321:1。事实上，这个样品来自训练集合中的对照群体。

[0367] 实施例 4 选择用于分类器的生物标记组的贪婪算法

[0368] 部分 1

[0369] 本实施例描述了从表 1 选择生物标记以形成能够在本文所述的任何方法中用作分类器的组。表 1 的生物标记的子集被选择用于构建具有良好性能的分类器。这个方法还用于确定哪些潜在标记包括为实施例 2 中的生物标记。

[0370] 此处所用的分类器性能的测量是灵敏性和特异性之和；1.0 的性能是随机（抛硬币 (coin toss)）分类器的基线预期值，比随机差的分类器的评分在 0.0 至 1.0 之间，比随机性能好的分类器的评分在 1.0 至 2.0 之间。无误差的完美分类器具有 1.0 的灵敏性和 1.0 的特异性，因此性能为 2.0(1.0+1.0)。可以将实施例 4 的方法用于性能的其他常规测量，如 ROC 曲线下面积、F- 测量或灵敏性和特异性之积。特别地，可能想要用不同加权处理特异性和特异性，从而选择具有较高特异性而损失一些灵敏性的那些分类器，或者选择具有较高灵敏性而损失一些特异性的那些分类器。因为本文所述方法仅涉及“性能”的一个测量，因此可以使用导致单个性能测量的任何加权方案。不同应用对于真阳性和真阴性发现会有不同益处，以及与假阳性发现和假阴性发现相关的不同成本。例如，筛查无症状吸烟者以及在 CT 中发现的良性小结的差异鉴定诊断通常不具有特异性和灵敏性之间相同的最佳平衡 (trade-off)。两种测试的不同需求通常需要对阳性和阴性误分类设定不同的加权，反映在性能测量中。改变性能测量通常会改变对于给定数据集合的选自表 1 第 2 列的确切标记子集。

[0371] 对于实施例 3 所述的区分肺癌样品与对照样品的贝叶斯方法，通过生物标记在疾病和良性训练样品中的分布而将分类器完全参数化，生物标记列表选自表 1；即，给定训练数据集合，选择包括的标记子集以一对一的方式确定分类器。

[0372] 此处采用的贪婪方法用于从表 1 检索最佳标记子集。对于小数目标记或具有较少标记的分类器，列举每个可能的标记子集并评价用该特定标记集合构建的分类器的性能（见实施例 4，部分 2）。（这种方法在统计学领域公知为“最佳子集选择”，参见例如 Hastie et al，见上文）。但是，对于本文所述分类器，多个标记的组合的数目可能非常大，评价例如来自 40 个标记列表（表 39）的 10 个标记的所有可能集合（即 847,660,528 种组合）是不可行的。因为通过每个标记子集检索不切实际，所以单个最佳子集可能不能发现；但是，通过使用这种方法，发现了许多优异的子集，并且在许多情况下，任何这些子集可以代表最佳的子集。

[0373] 代替评价每个可能的标记集合，可以进行“贪婪”正向逐步方法 ("greedy"forward stepwise approach)（参见例如 Dabney AR, Storey JD(2007)Optimality Driven Nearest

Centroid Classification from Genomic Data.PLoS ONE 2(10):e1002.doi:10.1371/journal.pone.0001002)。使用这个方法，分类器以最佳的单个标记（基于各个标记的KS-距离）开始，并且在每步通过依次尝试标记列表中目前不是分类器中的标记集合的成员的每个成员而成长。将与现有分类器组合评分最佳的一个标记加入到分类器中。重复直至不再实现性能的进一步改善。不幸地，这个方法可能错过有价值的标记组合，一些单独的标记在方法终止前没有全部被选择。

[0374] 此处使用的贪婪方法是前述正向逐步方法的加工，为扩大检索，而不是在每个步骤中保持仅单个候选分类器（标记子集），保持候选分类器列表。该列表用每个单个标记子集（使用表中每个标记自身）播种。通过从目前在列表中的分类器衍生新的分类器（标记子集）并且将它们加入到列表中而扩大列表。通过加入不是该分类器的部分的来自表1的任何标记（其加入到子集不会复制现有子集）（这些称为“允许标记”）延伸目前在列表上的每个标记子集。每个现有标记子集通过来自列表的每个允许标记延伸。很明显，这种方法最终会产生每个可能的子集，该列表会用完空间。因此，所有产生的分类器仅保持到列表小于某些预定大小时（通常足以保持所有三个标记子集）。一旦列表达到预定大小限制，其变成精英(elitist)；即，仅显示一定水平性能的那些分类器保持在列表上，其他分类器跌落到列表末尾并被丢弃。这通过保持列表根据分类器性能分选而实现；插入至少与目前列表上最差分类器一样好的新的分类器，使得强制排除当前末尾的后进者。一种进一步执行细节是列表在每个产生步骤被完全置换；因此，列表上的每个分类器具有相同数目的标记，在每个步骤每个分类器的标记数目增加一个。

[0375] 因为这个方法使用不同标记组合产生候选分类器列表，所以人们会询问是否可以组合分类器以避免可能由最佳单个分类器或由最佳分类器的少数集合产生的误差。这种“总体”和“专家委员会(committee of experts)”方法是统计学及机器学习领域公知的，并且包括例如"Averaging"、"Voting"、"Stacking"、"Bagging"和"Boosting"（参见例如Hastie et al.见上文）。简单分类器的这些组合提供了通过包括一些不同分类器及因此来自生物标记表的更大的标记集合的信息来降低分类中由于任何特定标记集合中的噪声所导致的方差的方法，这有效地在分类器之间平均。这个方法的有用性的实例是其可以防止单个标记中的异常值(outlier)负面影响单个样品的分类。测量更大数目信号的需求在常规的“一次一个标记”抗体测定中可能是不切实际的，但是对于完全多重适配体测定没有下降趋势(downside)。这些技术获益于更广泛的生物标记表，并且使用有关疾病过程的多种信息来源以提供更稳健的分类。

[0376] 部分2

[0377] 表1中选择的生物标记给出的分类器表现好于用“非标记”（即具有不满足包括在表1中的标准的信号的蛋白（如实施例2所述））构建的分类器。

[0378] 对于含有仅一个、两个和三个标记的分类器，用表1的生物标记获得的所有可能的分类器被列举并且检查性能分布，与从随机选择的非标记信号的类似表构建的分类器进行比较。

[0379] 在图17和图18中，灵敏性和特异性之和用作性能测量；1.0的性能是随机（抛硬币）分类器的基线预期值。分类器性能的柱状图与来自从40个非标记信号的“非标记”表构建的分类器的类似穷举的性能的柱状图进行比较；所述40个信号随机选自400个未证实

对照与疾病群体之间差异信号的适配体 (KS- 距离 <1.4)。

[0380] 图 17 显示从表 39 的生物标记参数构建的所有可能的单标记、二标记和三标记分类器对于可以区分良性小结和 NSCLC 的生物标记的性能的柱状图，并且将这些分类器与用 40 个“非标记”适配体 RFU 信号构建的所有可能的单标记、二标记和三标记分类器进行比较。图 17A 显示单标记分类器性能的柱状图，图 17B 显示二标记分类器性能的柱状图，图 17C 显示三标记分类器性能的柱状图。

[0381] 在图 17 中，实线表示使用表 39 中良性小结和 NSCLC 的生物标记数据的所有单标记、二标记和三标记分类器的分类器性能的柱状图。虚线是使用良性小结和 NSCLC 的数据但是使用随机非标记信号集合的所有单标记、二标记和三标记分类器的分类器性能的柱状图。

[0382] 图 18 显示从表 38 的生物标记参数构建的所有可能的单标记、二标记和三标记分类器对于可以区分无症状吸烟者和 NSCLC 的生物标记的性能的柱状图，并且将它们与用 40 个“非标记”适配体 RFU 信号构建的所有可能的单标记、二标记和三标记分类器进行比较。图 18A 显示单标记分类器性能的柱状图，图 18B 显示二标记分类器性能的柱状图，图 18C 显示三标记分类器性能的柱状图。

[0383] 在图 18 中，实线表示使用表 38 中无症状吸烟者和 NSCLC 的生物标记参数的所有单标记、二标记和三标记分类器的分类器性能的柱状图。虚线是使用无症状吸烟者和 NSCLC 的数据但是使用随机非标记信号集合的所有单标记、二标记和三标记分类器的分类器性能的柱状图。

[0384] 从表 1 所列标记构建的分类器形成了独特的柱状图，对于所有单标记、二标记和三标记比较，与用来自“非标记”的信号构建的分类器分离良好。从表 1 的生物标记构建的分类器的性能和 AUC 评分随标记数增加也比从非标记构建的分类器更快，随着每个分类器标记数增加，标记和非标记分类器之间的分离增加。用表 38 和 39 中所列生物标记构建的所有分类器比用“非标记”构建的分类器表现更好。

[0385] 部分 3

[0386] 为测试是否标记的核心子集导致分类器的良好性能，将一半标记随机从表 38 和 39 的生物标记列表中放弃。如通过灵敏性加特异性所测量的，用于区分良性小结与恶性小结的分类器的性能略微下降 0.07（从 1.74 到 1.67），用于区分患有癌症的吸烟者与不患癌症的吸烟者的分类器的性能也略微降低 0.06（从 1.76 到 1.70）。生物标记表的子集的性能特征的影响是所列生物标记的多个子集有效地构建诊断测试，没有特定的核心子集标记决定分类器的性能。

[0387] 根据这些结果，测试了排除表 38 和 39 的最佳标记的分类器。图 19 比较了用表 38 和 39 中的生物标记完全列表构建的分类器的性能和用排除顶级标记的来自表 38 和 39 的生物标记集合构建的分类器的性能。

[0388] 图 19 证实未用最佳标记构建的分类器表现良好，这暗示分类器的性能不是由一些小的核心组标记所决定，并且与疾病相关的潜在过程中的变化反映在许多蛋白的活性中。表 1 中的许多生物标记子集表现接近最佳，甚至在除去表 1 的 40 个标记的最好的 15 个之后也如此。

[0389] 图 19A 显示对用 2-10 个标记构建的用于区分良性小结与 NSCLC 的分类器的作用。

甚至在放弃表 39 的 15 个顶级标记（由 KS- 距离排名）之后，良性小结比 NSCLC 性能也随选自该表的标记数增加，达到 1.65 以上（灵敏性 + 特异性）。

[0390] 图 19B 显示对用 2-10 个标记构建的用于区分无症状吸烟者与 NSCLC 的分类器的作用。甚至在放弃表 38 的 15 个顶级标记（由 KS- 距离排名）之后，无症状吸烟者比 NSCLC 性能也随选自该表的标记数增加，达到 1.7 以上（灵敏性 + 特异性），并且紧密接近选自表 38 的生物标记完全列表的最佳分类器的性能。

[0391] 最后，图 20 示出根据实施例 3 从表 38 和 39 中的参数列表构建的典型分类器的 ROC 性能。图 20A 示出来自如实施例 3 中假设标记的独立性的模型性能，图 20B 示出使用用于产生表 38 和 39 中的参数的测定数据集合的实际 ROC 曲线。可以看出给定数目的所选标记的性能在定性上是一致的，定量一致性随标记数增加而降低。（这与如下观点一致，即有关疾病过程的任何特定生物标记贡献的信息与表 38 和 39 提供的其他生物标记贡献的信息是冗余的）。图 20 由此证实表 38 和 39 联合实施例 3 所述的方法允许构建和评价用于区分 NSCLC 与良性小结及区分具有 NSCLC 的无症状吸烟者与不具有 NSCLC 的无症状吸烟者的非常多的分类器。

[0392] 实施例 5 在 Pull-down 测定中证实适配体特异性

[0393] 多重测定中的最终读取基于在测定中连续捕获步骤后回收的适配体的量。多重测定基于这样的前提，即在测定结束时回收的适配体的量与原始复杂混合物（例如血浆）中的蛋白的量成比例。为了证实这个信号确实来自目的分析物而非血浆中非特异性结合的蛋白，我们开发了血浆中的基于凝胶的 pull-down 测定。这个测定可以用于目视证实在用适配体平衡后期望的蛋白确实从血浆中拉出 (pull out)，以及证实与其目的蛋白靶标结合的适配体可以作为复合物幸免于测定中的动力学攻击步骤。在本实施例描述的实验中，在这个 pull-down 测定结束时蛋白的回收需要在平衡后蛋白保持非共价结合适配体几乎 2 小时。重要的是，在这个实施例中我们还提供了证据以表明在这些步骤中非特异性结合的蛋白解离并且对最终信号无显著贡献。应注意本实施例描述的 pull-down 程序包括上述多重测定中的所有关键步骤。

[0394] A. 血浆 Pull-down 测定

[0395] 通过将 50μL EDTA- 血浆在含 0.05％吐温 -20(SB18T) 和 2μM Z-Block 的 SB18 中稀释成 100μL 来制备血浆样品。将血浆溶液用 10 皮摩尔 (pmole)PBDC- 适配体在 150μL 的终体积中于 37℃下平衡 2 小时。平衡后，将复合物和未结合的适配体通过在 RT 下于 Durapore 滤板中振荡孵育 5 分钟来用 133μL 7.5％链霉抗生物素蛋白 - 琼脂糖珠浆液捕获。将与珠结合的样品如实施例 1 所述用生物素及用缓冲液在真空下洗涤。洗涤后，将结合的蛋白用生物素稀释剂中的 0.5mM NHS-S-S- 生物素、0.25mM NHS-Alexa647 在 RT 下振荡 5 分钟来进行标记。这个染色步骤允许生物素酰化用于将蛋白捕获在链霉抗生物素蛋白珠上，以及高灵敏染色用于在凝胶上检测。如实施例 1 所述，将样品用甘氨酸及用缓冲液洗涤。用 Black Ray 光源在 RT 下振荡 10 分钟，通过光裂解将适配体从珠上释放。在此时，生物素酰化的蛋白通过在 RT 下振荡 5 分钟而捕获在 0.5mg MyOne 链霉抗生物素蛋白珠上。这个步骤捕获与适配体结合的蛋白以及自从最初平衡可能与适配体解离的蛋白。如实施例 1 所述洗涤珠。通过用 SB17T 中的 50mM DTT 在 37℃下振荡孵育 25 分钟而从 MyOne 链霉抗生物素蛋白珠洗脱蛋白。然后，将洗脱物转移到用与适配体的 3’固定区互补的序列

包被的 MyOne 珠，并在 37℃下振荡孵育 25 分钟。这个步骤捕获所有剩余的适配体。将珠用 100μLSB17T 洗涤 1 分钟，进行 2 次；并用 100μL SB19T 洗涤 1 分钟，进行 1 次。通过用 45μL 20mM NaOH 振荡孵育 2 分钟以破坏杂交的链而从这些最终珠上洗脱适配体。将 40μL 这种洗脱物用 10μL 含有 0.05％吐温 -20 的 80mMHCl 中和。将相当于 5％的来自珠的第一集合的洗脱物（代表结合适配体的所有血浆蛋白）和 20％的来自珠的最后集合的洗脱物（代表在我们的临床测定结束时保持结合的所有血浆蛋白）的等份于还原和变性条件下在 NuPAGE4-12％ Bis-Tris 凝胶 (Invitrogen) 上进行电泳。将凝胶于 Alpha Innotech FluorChem Q 扫描仪上在 Cy5 通道中成像以成像蛋白。

[0396] B. 分别选择针对 LBP（～ $1x10^{-7}$M 于血浆中，多肽 MW ～ 60kDa）、C9（～ $1x10^{-6}$M 于血浆中，多肽 MW ～ 60kDa）和 IgM（～ $9x10^{-6}$M 于血浆中，MW ～ 70kDa 和 23kDa）的适配体的 Pull-down 凝胶（见图 16）。

[0397] 对于每个凝胶，泳道 1 是链霉抗生物素蛋白 - 琼脂糖珠的洗脱物，泳道 2 是最终洗脱物，泳道 3 是 MW 标记泳道（主要条带从上至下为 110、50、30、15 和 3.5kDa）。从这些凝胶可以看出在最初平衡中有少量血浆蛋白的非特异性结合，但是在进行测定的捕获步骤后仅留下靶标。很明显单个适配体试剂足以捕获其目的分析物，无需预先耗竭或者分级血浆。然后，在这些步骤后剩余的适配体的量与最初样品中的分析物的量成比例。

[0398] 上述实施方案和实施例仅作为例子示出。没有特定实施方案、实施例或者特定实施方案或实施例的要素被认为是任何权利要求关键的、需要的或必需的要素或特征。另外，本文描述的要素不是实施所附权利要求所需的，除非明确描述为“必需”或“关键的”。可以对所公开的实施方案进行各种改变、修饰、取代和其他变化而不偏离所附权利要求限定的本申请的范围。包括附图和实施例的说明书是示例性而非限制性的，所有这样的修饰和取代包括在本申请范围内。因此，本申请的范围应当由所附的权利要求及其法律等价物限定而非由上述实施例限定。例如，任何方法权利要求中列举的步骤可以任何可行顺序执行而不限于任何实施方案、实施例或权利要求中的顺序。另外，在任何上述方法中，表 1 的一个或多个生物标记可以作为单个生物标记或作为来自任何组的生物标记特别地排除。

[0399]

表1 肺癌生物标记

第1列	第2列	第3列	第4列	第5列	第6列
生物标记	生物标记名称	可选蛋白名称	基因名称 (Entrez Gene Link)	良性小结比 NSCLC	吸烟者比 NSCLC
1	AMPM2	甲硫氨酸氨肽酶2 p67eIF2 p67 起始因子2-相关67 kDa 糖蛋白肽酶M2 MetAP 2 MAP 2	METAP2		X
2	Apo A-I	脱脂载脂蛋白A-I 脱脂载脂蛋白A-I	APOA1	X	
3	b-ECGF	酸性FGF FGF1 β-ECGF β-内皮细胞生长因子	FGF1	X	

[0400]

表1（续）

4	BLC	BLC B 淋巴细胞化学吸引剂 小诱导型细胞因子B13 CXCL13 BCA-1	CXCL13	X	X
5	BMP-1	骨形态发生蛋白1 原胶原C-蛋白酶 PCP 哺乳动物tolloid蛋白 mTld	BMP1	X	X
6	BTK	酪氨酸蛋白激酶BTK 酪氨酸蛋白激酶 丙种球蛋白缺乏症酪氨酸激酶 ATK B细胞祖先激酶	BTK		X
7	C1s	补体C1s亚成分 C1s，激活的，双链形式	C1S		X
8	C9	补体成分C9	C9	X	X
9	钙粘着蛋白E	钙粘着蛋白-1 上皮钙粘着蛋白 E-钙粘着蛋白 桑椹胚粘着蛋白(uvomorulin) CAM120/80 CD_抗原=CD324	CDH1	X	
10	钙粘着蛋白-6	肾-钙粘着蛋白 K-钙粘着蛋白	CDH6	X	

[0401]

表1（续）

11	需钙蛋白酶1	需钙蛋白酶1（需钙蛋白酶-I 催化亚基与需钙蛋白酶小亚基1 的二聚体） 催化亚基的同义词 包括需钙蛋白酶-1大亚基： 钙激活中性蛋白酶1 微摩尔需钙蛋白酶 细胞增殖诱导基因30蛋白 小亚基的同义词 包括： 钙依赖性蛋白酶小亚基1 钙激活中性蛋白酶 小亚基CANP小亚基	CAPN1 CAPNS1	X
12	过氧化氢酶	过氧化氢酶	CAT	X
13	CATC	二肽基肽酶1前体 二肽基肽酶1 DPP-I DPPI 组织蛋白酶C 组织蛋白酶J 二肽基转移酶	CTSC	X
14	组织蛋白酶H	组织蛋白酶H	CTSH	X

[0402]

表1（续）

15	CD30 配体	肿瘤坏死因子配体超家族成员8 CD30-L CD153 抗原	TNFSF8	X	X
16	CDK5-p35	CDK5/p35是细胞分裂蛋白激酶5与细胞周期蛋白依赖性激酶5激活蛋白1的p35链的二聚体 细胞分裂蛋白激酶5又称为：细胞周期蛋白依赖性激酶5 Tau蛋白激酶II催化亚基 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PSSALRE 细胞周期蛋白依赖性激酶5激活剂1的p35链又称为：细胞周期蛋白依赖性激酶5调节亚基1 CDK5激活剂1 细胞周期蛋白依赖性激酶5调节亚基1 Tau蛋白激酶II调节亚基	CDK5 CDK5R1		X

[0403]

表1（续）

17	CK-MB	肌酸磷酸激酶-MB 同工酶，其是以下成分的二聚体 肌酸激酶M型与B型 肌酸激酶M与B链 M-CK与B-CK CKM与CKB	CKB CKM	X	X
18	CNDP1	β-Ala-His二肽酶 肌肽二肽酶1 CNDP二肽酶1 血清肌肽酶 谷氨酸羧肽酶样蛋白2	CNDP1	X	X
19	接触蛋白-5	神经识别分子NB-2 hNB-2	CNTN5		X
20	CSK	酪氨酸蛋白激酶CSK C-SRC激酶 蛋白酪氨酸激酶CYL	CSK	X	X
21	亲环蛋白A	亲环蛋白A 肽基脯氨酸顺反异构酶 PPIase 肽基脯氨酸异构酶 环孢菌素A结合蛋白 旋转异构酶A PPIase A	PPIA		X
22	内皮抑制素	内皮抑制素，其切割自胶原蛋白 α-1（VXIII）链	COL18A1		X

[0404]

表1（续）

23	ERBB1	表皮生长因子受体 受体酪氨酸蛋白激酶 ErbB-1 EGFR HER1	EGFR	X	X
24	FGF-17	成纤维细胞生长因子-17	FGF17	X	X
25	FYN	原癌基因酪氨酸蛋白激酶Fyn 原癌基因Syn p59-Fyn	FYN		X
26	GAPDH，肝	甘油醛-3-磷酸脱氢酶	GAPDH	X	X
27	HMG-1	高速泳动族蛋白B1 两性霉素(amphoterin) 神经突生长促进蛋白	HMGB1	X	
28	HSP 90a	热休克蛋白HSP90-α HSP 86 肾癌抗原NY-REN-38	HSP90AA1	X	X
29	HSP 90b	热休克蛋白HSP90-β HSP 90 HSP 84	HSP90AB1	X	
30	IGFBP-2	胰岛素样生长因子结合蛋白2 (IGF-结合蛋白2；IGFBP-2； IBP-2；BP2)	IGFBP2	X	X
31	IL-15 Ra	白介素-15受体亚基α	IL15RA		X

[0405]

表1（续）

32	IL-17B	白介素-17B 神经元白介素-17相关因子 白介素-20 细胞因子样蛋白ZCYTO7	IL17B	X	
33	IMB1	输入蛋白亚基β-1 核周蛋白亚基β-1 核因子p97 输入蛋白-90	KPNB1	X	
34	激肽释放酶7	激肽释放酶-7 hK7 角质层胰凝乳蛋白酶 hSCCE 丝氨酸蛋白酶6	KLK7		X
35	KPCI	蛋白激酶C ι 型 nPKC-ι 非典型蛋白激酶C-λ/ι aPKC-λ/ι PRKC-λ/ι	PRKCI	X	X
36	LDH-H 1	L-乳酸脱氢酶B链 LDH-B LDH心亚基(LDH heart subunit) LDH-H 肾癌抗原NY-REN-46	LDHB		X

[0406]

表1（续）

37	LGMN	豆荚蛋白(legumain) 蛋白酶，半胱氨酸1 天冬酰胺酶内肽酶	LGMN	X	
38	LRIG3	富亮氨酸重复序列和 免疫球蛋白样结构域蛋白3	LRIG3	X	X
39	巨噬细胞 甘露糖受体	巨噬细胞甘露糖受体1 MMR C型凝集素结构域家族13 成员D CD_抗原=CD206	MRC1	X	
40	MEK1	双特异性促分裂原活化 蛋白激酶激酶1 MAPK/ERK 激酶1 ERK激活蛋白激酶1	MAP2K1	X	X
41	METAP1	甲硫氨酸氨肽酶1 MetAP 1 MAP 1 肽酶 M1	METAP1	X	
42	中期因子	神经突增生促进蛋白 神经突增生促进因子2 妊娠中期(midgestation)和肾蛋白 双调蛋白相关蛋白 ARAP	MDK		X

[0407]

表1（续）

43	MIP-5	C-C基序趋化因子15 小诱导型细胞因子A15 巨噬细胞炎性蛋白5 趋化因子CC-2 HCC-2 NCC-3 MIP-1δ 白细胞诱素(leukotactin)-1 LKN-1 Mrp-2b	MIP5		X
44	MK13	促分裂原活化蛋白激酶13 MAP激酶p38δ 促分裂原活化蛋白激酶p38δ 应激激活蛋白激酶4	MAPK13	X	
45	MMP-7	基质溶解因子(matrilysin) Pump-1蛋白酶 子宫金属蛋白酶 基质金属蛋白酶-7 MMP-7 基质蛋白	MMP7	X	
46	NACA	新生多肽相关复合物亚基α NAC-α α-NAC 变应原=Hom s 2	NACA	X	
47	NAGK	N-乙酰葡糖胺激酶 GlcNAc激酶	NAGK	X	

[0408]

表1（续）

48	PARC	C-C基序趋化因子18 小诱导型细胞因子A18 巨噬细胞炎性蛋白4 MIP-4 肺和活化调节趋化因子 CC趋化因子PARC 交替巨噬细胞活化相关CC 趋化因子1 AMAC-1 树突细胞趋化因子1 DC-CK1	CCL18		X
49	蛋白酶-3	蛋白酶-3 PR-3 AGP7 P29 成髓细胞蛋白酶 白细胞蛋白酶3 韦格纳自身抗原(Wegener's autoantigen) 嗜中性粒细胞蛋白酶4 NP4 C-ANCA 抗原	PRTN3	X	
50	凝血酶原	凝血酶原 (凝血因子II)	F2	X	X

[0409]

表1（续）

51	PTN	多营养因子 肝素结合的生长相关分子 HB-GAM 肝素结合性生长因子8 HBGF-8 成骨细胞特异性因子1 OSF-1 肝素结合神经突增生促进 因子1 HBNF-1 肝素结合脑促分裂原 HBBM	PTN		X
52	RAC1	Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1 p21-Rac1 Ras样蛋白TC25 细胞迁移诱导基因5蛋白	RAC1		X
53	肾素	肾素 血管紧张肽原酶	REN		X
54	RGM-C	血幼素(hemojuvelin) 血色素沉着病2型蛋白 RGM结构域家族成员C	HFE2	X	
55	SCF sR	肥大/干细胞生长因子受体 (SCFR；原癌基因酪氨酸 蛋白激酶Kit；c-kit CD_抗原=CD117)	KIT	X	X

[0410]

表1（续）

56	sL-选择蛋白	sL-选择蛋白 白细胞粘附分子-1 淋巴结归巢受体 LAM-1 L-选择蛋白 L-选择蛋白，可溶性 白细胞表面抗原Leu-8 TQ1 gp90-MEL 白细胞-内皮细胞粘附分子1 LECAM1 CD62抗原样家族成员L	SELL		X
57	TCTP	翻译控制肿瘤蛋白 p23 组胺释放因子 HRF Fortilin	TPT1		X
58	UBE2N	泛素缀合酶E2 N 泛素蛋白连接酶N 泛素载体蛋白N Ubc13 Bendless-样泛素缀合酶	UBE2N		X
59	泛素+1	泛素	RPS27A		X

[0411]

表1（续）

60	VEGF	血管内皮生长因子A VEGF-A 血管通透因子	VEGFA	X
61	YES	原癌基因酪氨酸蛋白 激酶YES c-Yes p61-Yes	YES	X

[0412] 表 2

[0413] 100 组 3 良性比癌性小结生物标记

[0414]

生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	ApoA-I	LRIG3	HSP90a	0.803	0.769	1.572	0.848
2	BLC	CK-MB	METAP1	0.779	0.795	1.575	0.839
3	BMP-1	ERBB1	METAP1	0.812	0.783	1.596	0.856
4	C9	ERBB1	KPCI	0.789	0.802	1.591	0.853
5	CATC	HSP90a	ERBB1	0.779	0.776	1.556	0.832
6	CD30 配体	SCFsR	KPCI	0.784	0.793	1.577	0.839
7	CK-MB	CNDP1	HSP90a	0.779	0.795	1.575	0.851
8	CSK	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.831	0.776	1.607	0.881
9	钙粘着蛋白-6	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.756	0.812	1.568	0.851
10	需钙蛋白酶I	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.808	0.805	1.612	0.88
11	过氧化氢酶	KPCI	ERBB1	0.779	0.783	1.563	0.849
12	组织蛋白酶H	KPCI	钙粘着蛋白E	0.756	0.802	1.558	0.845
13	FGF-17	HSP90b	ERBB1	0.775	0.812	1.587	0.852
14	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	MMP-7	0.812	0.793	1.605	0.869
15	HMG-1	CK-MB	ERBB1	0.775	0.81	1.584	0.849
16	IGFBP-2	ERBB1	GAPDH, 肝	0.793	0.81	1.603	0.854
17	IL-17B	CK-MB	METAP1	0.798	0.776	1.574	0.839
18	钙粘着蛋白E	IMB1	ERBB1	0.808	0.788	1.596	0.867
19	LGMN	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.775	0.8	1.575	0.856
20	MEK1	CK-MB	ERBB1	0.751	0.829	1.58	0.83
21	CK-MB	MK13	HSP90a	0.779	0.81	1.589	0.854
22	MMR	KPCI	钙粘着蛋白E	0.803	0.81	1.612	0.86
23	NACA	钙粘着蛋白E	C9	0.789	0.79	1.579	0.835
24	MMP-7	NAGK	钙粘着蛋白E	0.793	0.793	1.586	0.857
25	蛋白酶-3	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.746	0.814	1.561	0.851
26	CK-MB	凝血酶原	HSP90a	0.803	0.762	1.565	0.857
27	RGM-C	HSP90b	ERBB1	0.784	0.819	1.603	0.854
28	VEGF	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.77	0.817	1.587	0.848
29	YES	HSP90a	ERBB1	0.817	0.776	1.593	0.872
30	b-ECGF	CK-MB	HSP90a	0.793	0.795	1.589	0.857
31	ApoA-I	KPCI	钙粘着蛋白E	0.765	0.805	1.57	0.836
32	BLC	钙粘着蛋白E	IMB1	0.803	0.769	1.572	0.847
33	CK-MB	BMP-1	METAP1	0.789	0.793	1.582	0.852
34	CATC	KPCI	ERBB1	0.789	0.76	1.548	0.831
35	CD30 配体	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.77	0.8	1.57	0.846
36	CNDP1	ERBB1	METAP1	0.808	0.767	1.574	0.854
37	CK-MB	ERBB1	CSK	0.793	0.807	1.601	0.874
38	钙粘着蛋白-6	CK-MB	ERBB1	0.732	0.826	1.559	0.827
39	MMP-7	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	0.812	0.798	1.61	0.868
40	过氧化氢酶	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.775	0.779	1.553	0.854
41	组织蛋白酶H	RGM-C	HSP90a	0.793	0.762	1.555	0.848
42	FGF-17	GAPDH, 肝	ERBB1	0.779	0.798	1.577	0.858
43	HMG-1	MMP-7	钙粘着蛋白E	0.784	0.798	1.582	0.858
44	RGM-C	IGFBP-2	HSP90a	0.803	0.774	1.577	0.853
45	IL-17B	CK-MB	GAPDH, 肝	0.784	0.786	1.57	0.842

[0415] 表 2(续)

[0416]

46	LGMN	MMP-7	钙粘着蛋白E	0.779	0.788	1.567	0.845
47	CK-MB	LRIG3	HSP90a	0.817	0.795	1.612	0.866
48	YES	MEK1	ERBB1	0.732	0.838	1.57	0.839
49	MK13	METAP1	ERBB1	0.789	0.786	1.574	0.851
50	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	MMR	0.808	0.786	1.593	0.867
51	NACA	METAP1	ERBB1	0.798	0.781	1.579	0.837
52	RGM-C	NAGK	ERBB1	0.779	0.8	1.579	0.856
53	蛋白酶-3	GAPDH, 肝	ERBB1	0.761	0.79	1.551	0.851
54	凝血酶原	CSK	ERBB1	0.812	0.752	1.565	0.847
55	钙粘着蛋白E	SCFsR	KPCI	0.789	0.805	1.593	0.865
56	VEGF	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	0.808	0.776	1.584	0.849
57	b-ECGF	METAP1	ERBB1	0.812	0.776	1.588	0.852
58	ApoA-I	ERBB1	METAP1	0.793	0.776	1.57	0.856
59	BLC	CK-MB	CSK	0.756	0.812	1.568	0.832
60	CNDP1	BMP-1	METAP1	0.779	0.793	1.572	0.838
61	钙粘着蛋白E	C9	KPCI	0.779	0.807	1.586	0.853
62	CATC	需钙蛋白酶I	ERBB1	0.793	0.755	1.548	0.835
63	CD30 配体	IMB1	ERBB1	0.789	0.779	1.567	0.848
64	钙粘着蛋白-6	HSP90a	ERBB1	0.746	0.805	1.551	0.839
65	YES	过氧化氢酶	ERBB1	0.784	0.769	1.553	0.848
66	组织蛋白酶H	ERBB1	METAP1	0.765	0.788	1.553	0.849
67	FGF-17	需钙蛋白酶I	ERBB1	0.789	0.788	1.577	0.859
68	HMG-1	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.793	0.788	1.582	0.867
69	钙粘着蛋白E	HSP90b	ERBB1	0.817	0.812	1.629	0.872
70	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	KPCI	0.775	0.8	1.575	0.863
71	IL-17B	CK-MB	HSP90a	0.789	0.779	1.567	0.839
72	LGMN	需钙蛋白酶I	ERBB1	0.761	0.802	1.563	0.838
73	CK-MB	LRIG3	HSP90b	0.779	0.814	1.594	0.836
74	MEK1	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.765	0.802	1.568	0.857
75	钙粘着蛋白E	MK13	ERBB1	0.761	0.81	1.57	0.853
76	MMR	HSP90b	钙粘着蛋白E	0.793	0.786	1.579	0.852
77	NACA	HSP90a	ERBB1	0.789	0.788	1.577	0.846
78	钙粘着蛋白E	NAGK	ERBB1	0.789	0.79	1.579	0.871
79	蛋白酶-3	IMB1	ERBB1	0.77	0.776	1.546	0.838
80	凝血酶原	METAP1	ERBB1	0.793	0.767	1.56	0.842
81	SCFsR	ERBB1	KPCI	0.784	0.805	1.589	0.854
82	VEGF	HSP90b	钙粘着蛋白E	0.793	0.788	1.582	0.84
83	b-ECGF	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	0.779	0.793	1.572	0.848
84	ApoA-I	CSK	ERBB1	0.775	0.783	1.558	0.861
85	BLC	钙粘着蛋白E	KPCI	0.779	0.783	1.563	0.852
86	BMP-1	钙粘着蛋白E	KPCI	0.784	0.783	1.567	0.849
87	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.756	0.829	1.584	0.845
88	CATC	GAPDH, 肝	ERBB1	0.779	0.767	1.546	0.843
89	CD30 配体	METAP1	ERBB1	0.793	0.769	1.562	0.851
90	CNDP1	钙粘着蛋白E	KPCI	0.77	0.8	1.57	0.856
91	钙粘着蛋白-6	HSP90b	ERBB1	0.756	0.795	1.551	0.834
92	过氧化氢酶	MK13	ERBB1	0.77	0.774	1.544	0.838
93	组织蛋白酶H	METAP1	钙粘着蛋白E	0.784	0.769	1.553	0.851

[0417] 表 2(续)

[0418]

94	FGF-17	METAP1	ERBB1	0.793	0.783	1.577	0.855
95	HMG-1	METAP1	ERBB1	0.784	0.776	1.56	0.839
96	IGFBP-2	ERBB1	METAP1	0.789	0.786	1.574	0.858
97	IL-17B	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.761	0.805	1.565	0.84
98	LGMN	METAP1	ERBB1	0.779	0.779	1.558	0.834
99	LRIG3	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.798	0.788	1.586	0.852
100	MEK1	HSP90b	ERBB1	0.761	0.795	1.556	0.841

标记	计数
ERBB1	59
钙粘着蛋白E	39
METAP1	18
CK-MB	16
KPCI	14
HSP90a	13
HSP90b	10
GAPDH,肝	7
需钙蛋白酶I	7
MMP-7	5
CSK	5
RGM-C	4
MK13	4
MEK1	4
LRIG3	4
LGMN	4
IMB1	4
IL-17B	4
IGFBP-2	4
HMG-1	4

标记	计数
FGF-17	4
组织蛋白酶H	4
过氧化氢酶	4
钙粘着蛋白-6	4
CNDP1	4
CD30 配体	4
CATC	4
C9	4
BMP-1	4
BLC	4
ApoA-I	4
b-ECGF	3
YES	3
VEGF	3
SCFsR	3
凝血酶原	3
蛋白酶-3	3
NAGK	3
NACA	3
MMR	3

[0419] 表 3

[0420] 100 组 4 良性比癌性小结生物标记

[0421]

生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	ApoA-I	KPCI	钙粘着蛋白E	MMR	0.836	0.79	1.626	0.865
2	BLC	ERBB1	CSK	CK-MB	0.808	0.821	1.629	0.859
3	CK-MB	BMP-1	METAP1	ERBB1	0.831	0.802	1.633	0.874
4	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	KPCI	0.836	0.802	1.638	0.873
5	CATC	钙粘着蛋白E	HSP90b	ERBB1	0.822	0.788	1.61	0.861
6	CD30 配体	KPCI	CK-MB	ERBB1	0.822	0.819	1.641	0.86
7	CK-MB	CNDP1	CSK	ERBB1	0.817	0.817	1.634	0.869
8	钙粘着蛋白-6	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.812	0.8	1.612	0.863
9	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	ERBB1	0.845	0.8	1.645	0.892
10	过氧化氢酶	METAP1	ERBB1	CK-MB	0.836	0.783	1.619	0.874
11	组织蛋白酶H	SCFsR	钙粘着蛋白E	KPCI	0.822	0.8	1.622	0.87
12	CK-MB	FGF-17	ERBB1	METAP1	0.85	0.793	1.643	0.874
13	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	GAPDH, 肝	CK-MB	0.831	0.807	1.638	0.886
14	HMG-1	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.812	0.812	1.624	0.869
15	YES	CK-MB	ERBB1	HSP90a	0.831	0.821	1.652	0.884
16	IL-17B	METAP1	ERBB1	CK-MB	0.84	0.795	1.636	0.87
17	IGFBP-2	MMP-7	钙粘着蛋白E	IMB1	0.854	0.776	1.631	0.875
18	LGMN	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.822	0.798	1.619	0.865
19	CK-MB	HSP90b	钙粘着蛋白E	LRIG3	0.826	0.814	1.641	0.873
20	MEK1	METAP1	ERBB1	CK-MB	0.822	0.805	1.626	0.87
21	MK13	HSP90b	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.822	0.814	1.636	0.875
22	NACA	LRIG3	HSP90a	CK-MB	0.831	0.795	1.626	0.846
23	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	NAGK	0.798	0.821	1.62	0.886
24	蛋白酶-3	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.798	0.817	1.615	0.869
25	凝血酶原	钙粘着蛋白E	MMP-7	需钙蛋白酶1	0.85	0.776	1.626	0.868
26	VEGF	CSK	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.84	0.8	1.64	0.883
27	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	MMR	b-ECGF	0.831	0.79	1.621	0.865
28	ApoA-I	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	0.845	0.779	1.624	0.882
29	BLC	SCFsR	KPCI	钙粘着蛋白E	0.831	0.79	1.621	0.867
30	BMP-1	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	0.85	0.776	1.626	0.878
31	CATC	CK-MB	KPCI	ERBB1	0.831	0.774	1.605	0.842
32	CD30 配体	METAP1	CK-MB	ERBB1	0.826	0.798	1.624	0.871
33	CNDP1	SCFsR	钙粘着蛋白E	KPCI	0.836	0.795	1.631	0.878
34	钙粘着蛋白-6	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.798	0.812	1.61	0.86
35	CK-MB	过氧化氢酶	KPCI	ERBB1	0.812	0.805	1.617	0.863
36	组织蛋白酶H	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	0.84	0.781	1.621	0.876
37	CK-MB	FGF-17	ERBB1	GAPDH, 肝	0.808	0.826	1.634	0.868
38	HMG-1	KPCI	MMP-7	钙粘着蛋白E	0.822	0.802	1.624	0.865
39	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	0.826	0.805	1.631	0.874
40	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	IMB1	0.831	0.798	1.629	0.879
41	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	LGMN	0.798	0.814	1.612	0.868
42	MEK1	钙粘着蛋白E	HSP90b	ERBB1	0.812	0.812	1.624	0.877
43	钙粘着蛋白E	MK13	MMR	KPCI	0.826	0.8	1.626	0.871

[0422] 表 3(续)

[0423]

44	NACA	钙粘着蛋白E	MMR	ERBB1	0.84	0.781	1.621	0.87
45	RGM-C	钙粘着蛋白E	MMR	NAGK	0.812	0.807	1.619	0.867
46	蛋白酶-3	KPCI	CK-MB	钙粘着蛋白E	0.789	0.824	1.613	0.861
47	凝血酶原	HSP90b	ERBB1	RGM-C	0.798	0.826	1.624	0.856
48	VEGF	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	0.817	0.817	1.634	0.877
49	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	0.812	0.807	1.619	0.876
50	ApoA-I	MMP-7	钙粘着蛋白E	KPCI	0.831	0.79	1.621	0.869
51	BLC	ERBB1	METAP1	CK-MB	0.826	0.793	1.619	0.864
52	CK-MB	BMP-1	KPCI	钙粘着蛋白E	0.808	0.814	1.622	0.869
53	C9	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	0.845	0.781	1.626	0.884
54	CD30 配体	KPCI	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.822	0.8	1.622	0.875
55	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	0.831	0.795	1.626	0.878
56	钙粘着蛋白-6	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	0.803	0.807	1.61	0.864
57	RGM-C	CK-MB	ERBB1	需钙蛋白酶I	0.808	0.829	1.636	0.88
58	过氧化氢酶	HSP90b	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.826	0.788	1.614	0.87
59	组织蛋白酶H	CSK	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.822	0.795	1.617	0.878
60	FGF-17	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90a	0.831	0.798	1.629	0.878
61	MMP-7	ERBB1	HMG-1	钙粘着蛋白E	0.803	0.81	1.612	0.874
62	IGFBP-2	MMP-7	钙粘着蛋白E	KPCI	0.869	0.779	1.647	0.874
63	IL-17B	SCFsR	KPCI	钙粘着蛋白E	0.826	0.802	1.629	0.868
64	LGMN	METAP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.831	0.774	1.605	0.865
65	LRIG3	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	0.822	0.81	1.631	0.877
66	MEK1	MMP-7	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	0.826	0.788	1.614	0.874
67	MK13	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.822	0.802	1.624	0.869
68	NACA	CSK	C9	钙粘着蛋白E	0.831	0.788	1.619	0.857
69	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	NAGK	0.798	0.819	1.617	0.873
70	蛋白酶-3	CK-MB	ERBB1	GAPDH, 肝	0.793	0.814	1.608	0.866
71	凝血酶原	钙粘着蛋白E	ERBB1	IMB1	0.831	0.786	1.617	0.866
72	VEGF	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	0.826	0.8	1.626	0.868
73	YES	RGM-C	HSP90a	ERBB1	0.836	0.807	1.643	0.887
74	b-ECGF	CK-MB	METAP1	ERBB1	0.822	0.798	1.619	0.875
75	ApoA-I	RGM-C	HSP90a	IGFBP-2	0.84	0.776	1.617	0.862
76	BLC	ERBB1	METAP1	RGM-C	0.831	0.786	1.617	0.866
77	METAP1	HSP90b	BMP-1	钙粘着蛋白E	0.817	0.802	1.619	0.862
78	CD30 配体	METAP1	ERBB1	YES	0.836	0.786	1.621	0.857
79	CNDP1	IMB1	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	0.831	0.793	1.624	0.872
80	钙粘着蛋白-6	C9	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.784	0.817	1.601	0.855
81	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	0.817	0.817	1.634	0.894
82	过氧化氢酶	钙粘着蛋白E	ERBB1	IMB1	0.84	0.774	1.614	0.866
83	组织蛋白酶H	ERBB1	HSP90b	钙粘着蛋白E	0.803	0.807	1.61	0.866
84	FGF-17	钙粘着蛋白E	ERBB1	需钙蛋白酶I	0.817	0.807	1.624	0.881
85	HMG-1	MMR	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.808	0.805	1.612	0.878
86	IL-17B	CK-MB	KPCI	ERBB1	0.817	0.805	1.622	0.856
87	LGMN	钙粘着蛋白E	ERBB1	C9	0.789	0.814	1.603	0.857
88	LRIG3	钙粘着蛋白E	HSP90a	CK-MB	0.812	0.814	1.626	0.882
89	MEK1	METAP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.822	0.788	1.61	0.875

[0424] 表 3(续)

[0425]

90	钙粘着蛋白E	MK13	KPCI	CK-MB	0.798	0.824	1.622	0.862
91	NACA	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	0.826	0.79	1.617	0.868
92	MMP-7	NAGK	钙粘着蛋白E	KPCI	0.817	0.8	1.617	0.862
93	蛋白酶-3	KPCI	ERBB1	CK-MB	0.798	0.807	1.605	0.855
94	RGM-C	凝血酶原	HSP90a	CK-MB	0.836	0.781	1.617	0.875
95	VEGF	METAP1	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.845	0.779	1.624	0.88
96	b-ECGF	KPCI	钙粘着蛋白E	C9	0.812	0.805	1.617	0.851
97	ApoA-I	BMP-1	KPCI	钙粘着蛋白E	0.817	0.795	1.612	0.857
98	BLC	IGFBP-2	KPCI	钙粘着蛋白E	0.817	0.795	1.612	0.865
99	CD30 配体	GAPDH, 肝	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.817	0.802	1.619	0.879
100	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	KPCI	0.817	0.8	1.617	0.875

标记	计数
钙粘着蛋白E	74
ERBB1	68
CK-MB	30
KPCI	29
METAP1	18
HSP90b	11
RGM-C	10
HSP90a	10
MMP-7	9
C9	7
MMR	6
IMB1	6
IGFBP-2	6
GAPDH, 肝	6
SCFsR	5
需钙蛋白酶1	5
CSK	5
CNDP1	5
CD30 配体	5
BMP-1	5

标记	计数
BLC	5
ApoA-I	5
b-ECGF	4
YES	4
VEGF	4
凝血酶原	4
蛋白酶-3	4
NAGK	4
NACA	4
MK13	4
MEK1	4
LRIG3	4
LGMN	4
IL-17B	4
HMG-1	4
FGF-17	4
组织蛋白酶H	4
过氧化氢酶	4
钙粘着蛋白-6	4
CATC	2

[0426] 表 4

[0427] 100 组 5 良性比癌性小结生物标记

[0428]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	ApoA-I	ERBB1	METAP1	RGM-C	钙粘着蛋白E	0.873	0.79	1.664	0.89
2	BLC	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	RGM-C	0.822	0.831	1.653	0.877
3	CK-MB	HSP90b	ERBB1	CSK	BMP-1	0.84	0.814	1.655	0.873
4	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	C9	KPCI	0.85	0.805	1.655	0.877
5	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	ERBB1	CATC	0.854	0.786	1.64	0.877
6	CD30 配体	RGM-C	ERBB1	需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E	0.859	0.807	1.666	0.891
7	CSK	IMB1	MMP-7	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.878	0.793	1.671	0.879
8	钙粘着蛋白-6	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	SCFsR	0.85	0.79	1.64	0.875
9	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	GAPDH, 肝	过氧化氢酶	CK-MB	0.864	0.802	1.666	0.886
10	组织蛋白酶H	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	0.864	0.795	1.659	0.892
11	CK-MB	FGF-17	ERBB1	HSP90a	YES	0.822	0.831	1.653	0.884
12	HMG-1	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	YES	0.836	0.829	1.664	0.893
13	钙粘着蛋白E	SCFsR	GAPDH, 肝	CK-MB	IL-17B	0.836	0.829	1.664	0.885
14	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90a	LGMN	0.836	0.814	1.65	0.879
15	CSK	HSP90b	钙粘着蛋白E	LRIG3	CK-MB	0.859	0.817	1.676	0.88
16	MEK1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.84	0.829	1.669	0.887
17	YES	CK-MB	HSP90a	MK13	ERBB1	0.831	0.829	1.66	0.878
18	MMR	METAP1	钙粘着蛋白E	RGM-C	ERBB1	0.873	0.795	1.668	0.901
19	NACA	钙粘着蛋白E	CK-MB	HSP90a	ERBB1	0.85	0.807	1.657	0.879
20	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	RGM-C	NAGK	0.836	0.829	1.664	0.896
21	蛋白酶-3	SCFsR	KPCI	CK-MB	钙粘着蛋白E	0.836	0.821	1.657	0.878
22	凝血酶原	钙粘着蛋白E	CK-MB	需钙蛋白酶1	ERBB1	0.854	0.812	1.666	0.895
23	VEGF	HSP90b	ERBB1	钙粘着蛋白E	RGM-C	0.854	0.817	1.671	0.886
24	b-ECGF	CK-MB	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	IGFBP-2	0.836	0.819	1.655	0.887
25	ApoA-I	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	MMP-7	0.845	0.812	1.657	0.881
26	RGM-C	BLC	HSP90a	ERBB1	YES	0.822	0.831	1.653	0.871
27	BMP-1	钙粘着蛋白E	IMB1	RGM-C	ERBB1	0.854	0.8	1.654	0.881
28	CSK	SCFsR	钙粘着蛋白E	C9	KPCI	0.854	0.8	1.654	0.879
29	CATC	METAP1	ERBB1	CK-MB	YES	0.84	0.793	1.633	0.858
30	CD30 配体	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	0.84	0.821	1.662	0.884
31	CNDP1	LRIG3	KPCI	SCFsR	钙粘着蛋白E	0.85	0.812	1.662	0.879
32	钙粘着蛋白-6	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	KPCI	0.822	0.817	1.638	0.878
33	过氧化氢酶	METAP1	MMP-7	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.878	0.776	1.654	0.886
34	组织蛋白酶H	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	RGM-C	0.873	0.781	1.654	0.89
35	CK-MB	FGF-17	ERBB1	HSP90b	钙粘着蛋白E	0.826	0.824	1.65	0.886
36	MMR	KPCI	钙粘着蛋白E	HMG-1	SCFsR	0.845	0.805	1.65	0.876
37	IL-17B	GAPDH, 肝	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	0.84	0.824	1.664	0.889
38	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	HSP90a	LGMN	0.817	0.829	1.645	0.887
39	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	MEK1	RGM-C	0.845	0.814	1.659	0.885
40	钙粘着蛋白E	MK13	KPCI	CK-MB	ERBB1	0.826	0.831	1.657	0.883
41	NACA	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	MMR	0.873	0.781	1.654	0.884
42	YES	NAGK	钙粘着蛋白E	ERBB1	CK-MB	0.84	0.821	1.662	0.895
43	蛋白酶-3	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.84	0.805	1.645	0.876
44	凝血酶原	需钙蛋白酶1	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	0.859	0.8	1.659	0.889
45	VEGF	需钙蛋白酶1	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	0.878	0.786	1.664	0.88
46	b-ECGF	CK-MB	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	MMP-7	0.854	0.8	1.654	0.883
47	需钙蛋白酶1	ERBB1	钙粘着蛋白E	ApoA-I	RGM-C	0.854	0.8	1.654	0.895
48	BLC	ERBB1	METAP1	YES	CK-MB	0.836	0.814	1.65	0.867
49	CNDP1	BMP-1	IMB1	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.845	0.807	1.652	0.879

[0429] 表 4(续)

[0430]

50	SCFsR	C9	METAP1	KPCI	钙粘着蛋白E	0.854	0.798	1.652	0.874
51	CK-MB	SCFsR	KPCI	钙粘着蛋白E	CATC	0.85	0.781	1.631	0.865
52	CD30 配体	KPCI	CK-MB	钙粘着蛋白E	SCFsR	0.845	0.817	1.662	0.882
53	钙粘着蛋白-6	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	RGM-C	0.826	0.807	1.633	0.874
54	过氧化氢酶	HSP90b	ERBB1	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.85	0.802	1.652	0.883
55	组织蛋白酶H	CSK	ERBB1	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.836	0.817	1.652	0.894
56	CK-MB	CNDP1	METAP1	ERBB1	FGF-17	0.85	0.8	1.65	0.873
57	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	HMG-1	ERBB1	0.808	0.84	1.648	0.886
58	IGFBP-2	ERBB1	需钙蛋白酶1	RGM-C	钙粘着蛋白E	0.845	0.826	1.671	0.901
59	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	RGM-C	0.84	0.824	1.664	0.881
60	LGMN	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	0.831	0.81	1.641	0.876
61	LRIG3	钙粘着蛋白E	METAP1	HSP90b	MMP-7	0.878	0.786	1.664	0.874
62	MEK1	需钙蛋白酶1	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	0.831	0.821	1.652	0.893
63	MK13	SCFsR	KPCI	钙粘着蛋白E	MMR	0.854	0.802	1.657	0.883
64	NACA	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	0.85	0.8	1.65	0.885
65	需钙蛋白酶1	ERBB1	钙粘着蛋白E	NAGK	RGM-C	0.854	0.798	1.652	0.891
66	蛋白酶-3	SCFsR	钙粘着蛋白E	KPCI	CNDP1	0.836	0.807	1.643	0.877
67	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	凝血酶原	METAP1	0.883	0.776	1.659	0.887
68	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	VEGF	ERBB1	0.869	0.793	1.661	0.897
69	SCFsR	MMP-7	METAP1	b-ECGF	钙粘着蛋白E	0.883	0.769	1.652	0.885
70	RGM-C	钙粘着蛋白E	MMR	GAPDH, 肝	ApoA-I	0.85	0.802	1.652	0.887
71	BLC	SCFsR	KPCI	钙粘着蛋白E	MMP-7	0.85	0.798	1.647	0.875
72	BMP-1	CSK	钙粘着蛋白E	HSP90b	RGM-C	0.85	0.802	1.652	0.873
73	BMP-1	钙粘着蛋白E	KPCI	C9	METAP1	0.859	0.793	1.652	0.863
74	CATC	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	RGM-C	0.831	0.793	1.624	0.866
75	CD30 配体	KPCI	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.84	0.817	1.657	0.887
76	钙粘着蛋白-6	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	0.836	0.798	1.633	0.876
77	CK-MB	过氧化氢酶	KPCI	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	0.854	0.798	1.652	0.879
78	组织蛋白酶H	IMB1	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	0.859	0.79	1.65	0.882
79	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	NAGK	FGF-17	0.826	0.821	1.648	0.888
80	HMG-1	HSP90a	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	0.836	0.812	1.648	0.886
81	YES	CK-MB	ERBB1	METAP1	IL-17B	0.845	0.814	1.659	0.871
82	LGMN	钙粘着蛋白E	ERBB1	C9	CSK	0.84	0.8	1.64	0.875
83	LRIG3	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	CK-MB	0.85	0.812	1.662	0.879
84	YES	CK-MB	ERBB1	METAP1	MEK1	0.831	0.817	1.648	0.873
85	MK13	HSP90b	MMP-7	钙粘着蛋白E	METAP1	0.859	0.793	1.652	0.871
86	NACA	CSK	MMP-7	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.873	0.776	1.649	0.883
87	蛋白酶-3	KPCI	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	0.822	0.819	1.641	0.883
88	凝血酶原	钙粘着蛋白E	ERBB1	KPCI	YES	0.845	0.807	1.652	0.872
89	VEGF	钙粘着蛋白E	HSP90a	RGM-C	ERBB1	0.84	0.817	1.657	0.89
90	b-ECGF	需钙蛋白酶1	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	0.822	0.829	1.65	0.894
91	ApoA-I	ERBB1	METAP1	RGM-C	需钙蛋白酶1	0.85	0.8	1.65	0.865
92	BLC	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	ERBB1	RGM-C	0.836	0.81	1.645	0.884
93	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90a	CATC	0.831	0.793	1.624	0.866
94	CD30 配体	CSK	ERBB1	CK-MB	YES	0.817	0.836	1.653	0.876
95	钙粘着蛋白-6	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	0.826	0.8	1.626	0.877
96	MMR	KPCI	钙粘着蛋白E	过氧化氢酶	SCFsR	0.859	0.788	1.647	0.871
97	LRIG3	钙粘着蛋白E	METAP1	HSP90b	组织蛋白酶H	0.854	0.79	1.645	0.866
98	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	FGF-17	0.826	0.821	1.648	0.888
99	HMG-1	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	MMR	0.845	0.802	1.647	0.882
100	CK-MB	IGFBP-2	CSK	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.826	0.833	1.66	0.906

[0431] 表 4(续)

[0432]

标记	计数
钙粘着蛋白E	89
ERBB1	71
CK-MB	43
RGM-C	34
KPCI	24
METAP1	19
SCFsR	15
HSP90b	14
需钙蛋白酶1	14
HSP90a	13
CSK	13
YES	11
MMP-7	11
MMR	7
GAPDH, 肝	7
CNDP1	6
LRIG3	5
IGFBP-2	5
HMG-1	5
FGF-17	5

标记	计数
组织蛋白酶H	5
过氧化氢酶	5
钙粘着蛋白-6	5
CD30 配体	5
CATC	5
C9	5
BMP-1	5
BLC	5
ApoA-I	5
b-ECGF	4
VEGF	4
凝血酶原	4
蛋白酶-3	4
NAGK	4
NACA	4
MK13	4
MEK1	4
LGMN	4
IMB1	4
IL-17B	4

[0433]

表5

100组6良性比癌性小结生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	ApoA-I	ERBB1	METAP1	RGM-C	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	0.873	0.802	1.676	0.888
2	BLC	钙粘着蛋白E	METAP1	ERBB1	CK-MB	YES	0.869	0.805	1.673	0.889
3	RGM-C	BMP-1	HSP90b	钙粘着蛋白E	METAP1	MMR	0.869	0.802	1.671	0.881
4	RGM-C	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	0.878	0.8	1.678	0.905
5	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	ERBB1	CATC	CK-MB	0.864	0.79	1.654	0.889
6	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	CSK	SCFsR	0.859	0.819	1.678	0.888
7	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.864	0.819	1.683	0.904
8	钙粘着蛋白-6	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	VEGF	0.845	0.814	1.659	0.88
9	CK-MB	IGFBP-2	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	过氧化氢酶	0.869	0.805	1.673	0.892
10	组织蛋白酶H	钙粘着蛋白E	HSP90a	ERBB1	RGM-C	IGFBP-2	0.836	0.836	1.671	0.889
11	RGM-C	FGF-17	ERBB1	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	HSP90a	0.873	0.802	1.676	0.889
12	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	GAPDH, 肝	CK-MB	0.859	0.829	1.688	0.9
13	HMG-1	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90a	YES	0.864	0.821	1.685	0.897
14	METAP1	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	IL-17B	0.878	0.81	1.687	0.882
15	MMR	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	需钙蛋白酶I	RGM-C	0.873	0.805	1.678	0.894
16	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	HSP90a	LGMN	YES	0.859	0.821	1.681	0.891
17	CK-MB	CNDP1	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	LRIG3	0.864	0.817	1.681	0.886
18	MEK1	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	CD30 配体	0.869	0.807	1.676	0.889
19	MK13	MMP-7	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	CK-MB	0.869	0.812	1.68	0.889
20	NACA	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	CK-MB	MMP-7	0.878	0.795	1.673	0.889
21	YES	NAGK	钙粘着蛋白E	ERBB1	CK-MB	HSP90a	0.878	0.814	1.692	0.897
22	蛋白酶-3	KPCI	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.859	0.821	1.681	0.885
23	CK-MB	CNDP1	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	凝血酶原	0.873	0.81	1.683	0.885
24	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	RGM-C	CK-MB	0.845	0.829	1.674	0.895
25	ApoA-I	CSK	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	RGM-C	0.85	0.824	1.674	0.907
26	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	BLC	CK-MB	0.84	0.826	1.667	0.895
27	BMP-1	钙粘着蛋白E	IMB1	CK-MB	ERBB1	LRIG3	0.859	0.81	1.669	0.883
28	SCFsR	C9	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	KPCI	MMP-7	0.869	0.807	1.676	0.884
29	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	CK-MB	ERBB1	CATC	0.864	0.79	1.654	0.889

[0434]

表5(续)

30	RGM-C	HSP90b	ERBB1	SCFsR	钙粘着蛋白E	钙粘着蛋白-6	0.859	0.8	1.659	0.885
31	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	CK-MB	过氧化氢酶	0.85	0.821	1.671	0.901
32	组织蛋白酶H	RGM-C	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.873	0.798	1.671	0.903
33	RGM-C	FGF-17	ERBB1	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	0.845	0.826	1.671	0.893
34	HMG-1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	MMP-7	CK-MB	0.85	0.833	1.683	0.896
35	IL-17B	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.864	0.817	1.681	0.898
36	LGMN	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	SCFsR	0.869	0.81	1.678	0.886
37	MEK1	GAPDH, 肝	ERBB1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	0.845	0.829	1.674	0.902
38	MK13	HSP90b	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.85	0.824	1.674	0.892
39	NACA	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	RGM-C	MMR	0.892	0.781	1.673	0.895
40	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	NAGK	METAP1	0.897	0.788	1.685	0.885
41	蛋白酶-3	KPCI	CK-MB	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	SCFsR	0.864	0.807	1.671	0.888
42	凝血酶原	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.864	0.812	1.676	0.904
43	VEGF	HSP90b	ERBB1	钙粘着蛋白E	RGM-C	YES	0.873	0.814	1.688	0.888
44	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	RGM-C	METAP1	0.873	0.8	1.673	0.884
45	LRIG3	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	ApoA-I	CNDP1	0.869	0.805	1.673	0.88
46	钙粘着蛋白E	MK13	KPCI	CK-MB	*ERBB1*	*BLC*	*0.845*	*0.819*	*1.664*	*0.879*
47	BMP-1	钙粘着蛋白E	ERBB1	KPCI	YES	SCFsR	0.864	0.805	1.669	0.888
48	CSK	钙粘着蛋白E	C9	ERBB1	CD30 配体	YES	0.859	0.812	1.671	0.883
49	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	ERBB1	CATC	IGFBP-2	0.85	0.802	1.652	0.881
50	LRIG3	KPCI	钙粘着蛋白E	SCFsR	CK-MB	钙粘着蛋白-6	0.85	0.807	1.657	0.874
51	过氧化氢酶	钙粘着蛋白E	ERBB1	KPCI	RGM-C	CK-MB	0.85	0.819	1.669	0.89
52	CSK	GAPDH, 肝	ERBB1	钙粘着蛋白E	YES	组织蛋白酶H	0.873	0.798	1.671	0.89
53	RGM-C	FGF-17	ERBB1	需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E	CD30 配体	0.859	0.812	1.671	0.884
54	HMG-1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	MMR	需钙蛋白酶I	0.859	0.819	1.678	0.901
55	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	RGM-C	VEGF	0.883	0.795	1.678	0.884
56	CSK	IMB1	MMP-7	钙粘着蛋白E	ERBB1	CK-MB	0.869	0.807	1.676	0.897
57	MMP-7	ERBB1	钙粘着蛋白E	LGMN	CSK	YES	0.864	0.81	1.673	0.884
58	需钙蛋白酶I	ERBB1	钙粘着蛋白E	NAGK	RGM-C	MEK1	0.854	0.819	1.674	0.892
59	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	NACA	METAP1	RGM-C	0.887	0.783	1.671	0.884
60	蛋白酶-3	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	需钙蛋白酶I	MMP-7	0.859	0.81	1.669	0.893
61	凝血酶原	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	METAP1	YES	0.873	0.802	1.676	0.87

[0435]

表5(续)

62	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	RGM-C	VEGF	0.873	0.8	1.673	0.886
63	ApoA-I	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	MEK1	0.845	0.826	1.671	0.89
64	BLC	ERBB1	METAP1	RGM-C	CK-MB	YES	0.859	0.805	1.664	0.881
65	RGM-C	BMP-1	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.869	0.8	1.669	0.888
66	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	HMG-1	KPCI	C9	0.854	0.814	1.669	0.88
67	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	RGM-C	HSP90a	CATC	0.84	0.81	1.65	0.882
68	钙粘着蛋白-6	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	MMR	0.836	0.814	1.65	0.885
69	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	METAP1	ERBB1	CK-MB	过氧化氢酶	0.873	0.795	1.668	0.901
70	组织蛋白酶H	钙粘着蛋白E	METAP1	ERBB1	RGM-C	NAGK	0.869	0.798	1.666	0.889
71	FGF-17	钙粘着蛋白E	KPCI	ERBB1	SCFsR	CK-MB	0.85	0.819	1.669	0.89
72	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	需钙蛋白酶I	VEGF	METAP1	0.878	0.795	1.673	0.877
73	MMR	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	RGM-C	METAP1	0.883	0.793	1.675	0.894
74	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90a	LGMN	VEGF	0.85	0.814	1.664	0.881
75	RGM-C	MK13	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	MMR	0.869	0.805	1.673	0.896
76	CNDP1	钙粘着蛋白E	CSK	ERBB1	VEGF	NACA	0.883	0.786	1.668	0.884
77	钙粘着蛋白E	HSP90b	ERBB1	蛋白酪-3	RGM-C	SCFsR	0.85	0.817	1.666	0.889
78	凝血酶原	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	RGM-C	VEGF	0.859	0.812	1.671	0.886
79	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	需钙蛋白酶I	HSP90b	CK-MB	0.845	0.826	1.671	0.887
80	ApoA-I	MMP-7	钙粘着蛋白E	KPCI	SCFsR	LRIG3	0.869	0.802	1.671	0.885
81	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	BLC	MMP-7	0.836	0.824	1.659	0.883
82	BMP-1	ERBB1	HSP90a	RGM-C	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.822	0.845	1.667	0.896
83	HMG-1	KPCI	ERBB1	钙粘着蛋白E	MMR	C9	0.859	0.81	1.669	0.884
84	RGM-C	HSP90b	ERBB1	SCFsR	钙粘着蛋白E	CATC	0.864	0.786	1.65	0.879
85	RGM-C	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	CK-MB	CD30 配体	ERBB1	0.869	0.81	1.678	0.903
86	钙粘着蛋白-6	CK-MB	钙粘着蛋白E	ERBB1	KPCI	CNDP1	0.84	0.81	1.65	0.881
87	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	GAPDH, 肝	CK-MB	MK13	过氧化氢酶	0.859	0.807	1.666	0.885
88	组织蛋白酶H	RGM-C	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	MMP-7	0.878	0.788	1.666	0.901
89	SCFsR	ERBB1	需钙蛋白酶I	FGF-17	钙粘着蛋白E	RGM-C	0.864	0.805	1.669	0.895
90	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	NAGK	CK-MB	RGM-C	0.831	0.84	1.671	0.891
91	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	RGM-C	LRIG3	0.873	0.798	1.671	0.887
92	LGMN	钙粘着蛋白E	ERBB1	C9	CSK	IGFBP-2	0.854	0.81	1.664	0.88
93	MEK1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	NAGK	0.878	0.795	1.673	0.885

[0436]

表5(续)

94	NACA	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	MMR	RGM-C	0.883	0.786	1.668	0.89
95	蛋白酶-3	SCFsR	钙粘着蛋白E	KPCI	MMP-7	CK-MB	0.854	0.812	1.666	0.885
96	CK-MB	MMP-7	钙粘着蛋白E	凝血酶原	GAPDH, 肝	SCFsR	0.869	0.802	1.671	0.897
97	b-ECGF	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.854	0.817	1.671	0.885
98	ApoA-I	RGM-C	HSP90a	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	0.869	0.802	1.671	0.897
99	BLC	钙粘着蛋白E	METAP1	ERBB1	CK-MB	RGM-C	0.854	0.805	1.659	0.898
100	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	BMP-1	0.845	0.821	1.666	0.894

标记	计数
钙粘着蛋白E	99
ERBB1	84
RGM-C	63
CK-MB	49
METAP1	24
需钙蛋白酶I	22
SCFsR	19
KPCI	19
HSP90b	16
YES	15
MMP-7	14
CSK	11
MMR	9
HSP90a	9
VEGF	8
IGFBP-2	8
GAPDH, 肝	8
CNDP1	7
NAGK	6
LRIG3	6

标记	计数
C9	6
BMP-1	6
BLC	6
ApoA-I	6
b-ECGF	5
凝血酶原	5
蛋白酶-3	5
NACA	5
MK13	5
MEK1	5
LGMN	5
IMB1	5
IL-17B	5
HMG-1	5
FGF-17	5
组织蛋白酶H	5
过氧化氢酶	5
钙粘着蛋白-6	5
CD30 配体	5
CATC	5

[0437] 表 6

[0438] 100 组 7 良性比癌性小结生物标记

[0439]

	生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	IGFBP-2	ERBB1	HSP90a	RGM-C	0.859	0.833	1.692	0.903
		钙粘着蛋白E	SCFsR	ApoA-I				
2	BLC	钙粘着蛋白E	METAP1	ERBB1	0.878	0.798	1.676	0.901
		CK-MB	RGM-C	MMP-7				
3	HSP90b	GAPDH, 肝	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.873	0.817	1.69	0.891
		CK-MB	LRIG3	BMP-1				
4	CK-MB	钙粘着蛋白E	KPCI	C9	0.892	0.807	1.699	0.891
		SCFsR	CSK	LRIG3				
5	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	0.869	0.802	1.671	0.88
		HSP90b	RGM-C	CATC				
6	CD30 配体	KPCI	ERBB1	SCFsR	0.878	0.814	1.692	0.89
		钙粘着蛋白E	CK-MB	需钙蛋白酶1				
7	YES	CNDP1	HSP90a	ERBB1	0.883	0.817	1.699	0.902
		RGM-C	钙粘着蛋白E	SCFsR				
8	MMP-7	ERBB1	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	0.85	0.831	1.681	0.895
		CK-MB	RGM-C	钙粘着蛋白-6				
9	过氧化氢酶	需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.873	0.817	1.69	0.903
		RGM-C	CK-MB	CNDP1				
10	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	0.906	0.786	1.692	0.898
		RGM-C	凝血酶原	组织蛋白酶H				
11	SCFsR	ERBB1	RGM-C	HSP90a	0.887	0.805	1.692	0.896
		钙粘着蛋白E	FGF-17	需钙蛋白酶1				
12	HMG-1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.859	0.843	1.702	0.899
		CK-MB	YES	SCFsR				
13	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	0.883	0.81	1.692	0.894
		CK-MB	HSP90b	SCFsR				
14	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	0.887	0.807	1.694	0.9
		CSK	CNDP1	CK-MB				
15	LGMN	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.873	0.807	1.68	0.886
		RGM-C	SCFsR	VEGF				
16	MEK1	RGM-C	ERBB1	钙粘着蛋白E	0.883	0.814	1.697	0.9
		CK-MB	METAP1	NAGK				
17	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	0.887	0.802	1.69	0.909
		钙粘着蛋白E	RGM-C	MK13				
18	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	0.906	0.798	1.704	0.886
		HSP90a	钙粘着蛋白E	NACA				
19	CK-MB	CNDP1	KPCI	钙粘着蛋白E	0.864	0.824	1.688	0.887
		SCFsR	蛋白酶-3	LRIG3				
20	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	0.883	0.817	1.699	0.901
		RGM-C	CK-MB	YES				
21	YES	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	0.873	0.812	1.685	0.892
		ERBB1	HSP90a	ApoA-I				
22	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	0.883	0.793	1.675	0.889
		HSP90a	钙粘着蛋白E	BLC				
23	RGM-C	KPCI	SCFsR	BMP-1	0.873	0.814	1.688	0.889
		钙粘着蛋白E	CK-MB	HSP90a				
24	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	0.878	0.817	1.695	0.89
		HSP90a	SCFsR	C9				
25	METAP1	HSP90b	钙粘着蛋白E	ERBB1	0.887	0.774	1.661	0.884
		RGM-C	SCFsR	CATC				

[0440] 表 6(续)

[0441]

26	CD30 配体	GAPDH, 肝 钙粘着蛋白E	ERBB1 RGM-C	CK-MB YES	0.864	0.826	1.69	0.905
27	RGM-C	HSP90b 钙粘着蛋白E	ERBB1 钙粘着蛋白-6	SCFsR CNDP1	0.869	0.805	1.673	0.886
28	过氧化氢酶	需钙蛋白酶1 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 KPCI	0.869	0.817	1.685	0.888
29	组织蛋白酶H	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 CK-MB	0.883	0.805	1.687	0.904
30	CK-MB	ERBB1 FGF-17	钙粘着蛋白E MMP-7	GAPDH, 肝 METAP1	0.873	0.817	1.69	0.902
31	HMG-1	CK-MB HSP90a	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 YES	0.873	0.826	1.699	0.905
32	HMG-1	CK-MB HSP90a	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 IGFBP-2	0.859	0.836	1.695	0.905
33	METAP1	HSP90b RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 IL-17B	0.892	0.8	1.692	0.892
34	SCFsR	ERBB1 IMB1	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 MMP-7	0.901	0.793	1.694	0.9
35	RGM-C	HSP90b 钙粘着蛋白E	ERBB1 MEK1	SCFsR LGMN	0.854	0.821	1.676	0.886
36	CK-MB	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E CSK	KPCI MK13	0.873	0.814	1.688	0.894
37	NACA	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 MMR	METAP1 LRIG3	0.897	0.805	1.701	0.891
38	SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E NAGK	需钙蛋白酶1 CK-MB	0.892	0.81	1.702	0.902
39	蛋白酶-3	GAPDH, 肝 CK-MB	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E SCFsR	0.854	0.829	1.683	0.901
40	RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI CD30 配体	CK-MB 凝血酶原	0.859	0.829	1.688	0.887
41	VEGF	RGM-C CK-MB	ERBB1 钙粘着蛋白E	METAP1 YES	0.892	0.802	1.694	0.905
42	b-ECGF	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 SCFsR	HSP90b METAP1	0.892	0.8	1.692	0.895
43	METAP1	GAPDH, 肝 ERBB1	MMP-7 ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	0.892	0.793	1.685	0.894
44	需钙蛋白酶1	HSP90a ERBB1	CK-MB 钙粘着蛋白E	RGM-C BLC	0.85	0.824	1.674	0.892
45	VEGF	RGM-C 钙粘着蛋白E	ERBB1 需钙蛋白酶1	METAP1 BMP-1	0.887	0.798	1.685	0.895
46	CK-MB	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI CSK	C9 MMP-7	0.897	0.795	1.692	0.896
47	KPCI	需钙蛋白酶1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E ERBB1	CK-MB CATC	0.869	0.79	1.659	0.879
48	RGM-C	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 SCFsR	IMB1 钙粘着蛋白-6	0.873	0.8	1.673	0.888
49	SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E MMR	METAP1 过氧化氢酶	0.897	0.788	1.685	0.903

[0442] 表 6(续)

[0443]

50	组织蛋白酶H	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 GAPDH, 肝	0.892	0.795	1.687	0.889
51	CK-MB	ERBB1 FGF-17	钙粘着蛋白E RGM-C	NAGK SCFsR	0.854	0.833	1.688	0.896
52	需钙蛋白酶I	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E IL-17B	NAGK RGM-C	0.869	0.819	1.688	0.898
53	VEGF	需钙蛋白酶I ERBB1	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB LGMN	0.859	0.817	1.676	0.893
54	MEK1	RGM-C METAP1	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E CK-MB	0.864	0.824	1.688	0.902
55	SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E MMR	METAP1 MK13	0.887	0.8	1.687	0.901
56	CK-MB	MMP-7 METAP1	钙粘着蛋白E RGM-C	NACA ERBB1	0.901	0.795	1.697	0.897
57	MMP-7	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	需钙蛋白酶I YES	0.859	0.824	1.683	0.894
58	MMR	ERBB1 钙粘着蛋白E	METAP1 YES	CK-MB 凝血酶原	0.901	0.786	1.687	0.9
59	b-ECGF	CK-MB 需钙蛋白酶I	NAGK ERBB1	钙粘着蛋白E CD30 配体	0.869	0.821	1.69	0.893
60	钙粘着蛋白E	IGFBP-2 ERBB1	HSP90a RGM-C	CK-MB ApoA-I	0.84	0.843	1.683	0.907
61	SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶I BLC	0.859	0.814	1.673	0.891
62	METAP1	IMB1 YES	ERBB1 BMP-1	钙粘着蛋白E RGM-C	0.901	0.783	1.685	0.886
63	钙粘着蛋白E	METAP1 ERBB1	CK-MB IGFBP-2	C9 SCFsR	0.883	0.807	1.69	0.907
64	YES	钙粘着蛋白E NAGK	ERBB1 METAP1	RGM-C CATC	0.878	0.781	1.659	0.876
65	钙粘着蛋白E	IGFBP-2 ERBB1	HSP90a RGM-C	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.845	0.826	1.671	0.891
66	过氧化氢酶	HSP90b CK-MB	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E LRIG3	0.878	0.802	1.68	0.893
67	组织蛋白酶H	CSK 钙粘着蛋白E	ERBB1 SCFsR	RGM-C IGFBP-2	0.873	0.812	1.685	0.9
68	RGM-C	CK-MB FGF-17	ERBB1 钙粘着蛋白E	METAP1 HSP90b	0.878	0.81	1.687	0.893
69	钙粘着蛋白E	HSP90b RGM-C	ERBB1 SCFsR	HMG-1 CK-MB	0.878	0.821	1.699	0.897
70	IL-17B	CK-MB ERBB1	KPCI SCFsR	钙粘着蛋白E NAGK	0.883	0.805	1.687	0.888
71	MMP-7	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E YES	LGMN CK-MB	0.859	0.817	1.676	0.894
72	MEK1	RGM-C CK-MB	ERBB1 需钙蛋白酶I	钙粘着蛋白E CSK	0.864	0.821	1.685	0.902
73	RGM-C	钙粘着蛋白E HSP90a	KPCI IGFBP-2	CK-MB MK13	0.873	0.812	1.685	0.887
74	MMP-7	ERBB1 钙粘着蛋白E	YES NACA	METAP1 CK-MB	0.897	0.793	1.69	0.89

[0444] 表 6（续）

[0445]

75	SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E MEK1	需钙蛋白酶1 蛋白酶-3	0.859	0.824	1.683	0.892
76	凝血酶原	钙粘着蛋白E YES	ERBB1 CK-MB	需钙蛋白酶1 KPCI	0.854	0.831	1.685	0.883
77	b-ECGF	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	ERBB1 CK-MB	HSP90a RGM-C	0.873	0.817	1.69	0.901
78	METAP1	HSP90b RGM-C	钙粘着蛋白E ApoA-I	ERBB1 YES	0.878	0.805	1.683	0.884
79	BLC	钙粘着蛋白E CK-MB	METAP1 RGM-C	ERBB1 SCFsR	0.869	0.805	1.673	0.899
80	RGM-C	钙粘着蛋白E BMP-1	ERBB1 CK-MB	CSK LRIG3	0.85	0.833	1.683	0.894
81	CK-MB	IGFBP-2 KPCI	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E C9	0.887	0.8	1.687	0.896
82	GAPDH, 肝	需钙蛋白酶1 CK-MB	ERBB1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E CATC	0.859	0.795	1.654	0.89
83	SCFsR	ERBB1 CD30 配体	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 HSP90b	0.883	0.807	1.69	0.894
84	b-ECGF	需钙蛋白酶1 钙粘着蛋白E	ERBB1 CK-MB	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.845	0.824	1.669	0.892
85	过氧化氢酶	钙粘着蛋白E YES	ERBB1 SCFsR	KPCI CNDP1	0.883	0.798	1.68	0.891
86	RGM-C	钙粘着蛋白E HSP90a	KPCI SCFsR	CK-MB 组织蛋白酶H	0.883	0.802	1.685	0.887
87	RGM-C	CK-MB FGF-17	ERBB1 钙粘着蛋白E	METAP1 NAGK	0.883	0.805	1.687	0.898
88	RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI ERBB1	CK-MB HMG-I	0.869	0.819	1.688	0.893
89	IL-17B	GAPDH, 肝 钙粘着蛋白E	ERBB1 RGM-C	CK-MB YES	0.854	0.831	1.685	0.898
90	RGM-C	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 SCFsR	IMB1 CNDP1	0.878	0.814	1.692	0.898
91	CNDP1	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E YES	KPCI LGMN	0.873	0.802	1.676	0.885
92	钙粘着蛋白E	MK13 MMR	KPCI ERBB1	CK-MB CSK	0.883	0.8	1.683	0.897
93	NACA	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 RGM-C	METAP1 SCFsR	0.915	0.774	1.689	0.896
94	CD30 配体	KPCI 钙粘着蛋白E	ERBB1 CK-MB	SCFsR 蛋白酶-3	0.864	0.817	1.681	0.889
95	钙粘着蛋白E	METAP1 ERBB1	CK-MB YES	HSP90b 凝血酶原	0.869	0.817	1.685	0.884
96	YES	钙粘着蛋白E VEGF	ERBB1 CK-MB	CSK RGM-C	0.864	0.829	1.692	0.906
97	METAP1	HSP90b RGM-C	钙粘着蛋白E ApoA-I	ERBB1 IGFBP-2	0.878	0.805	1.683	0.895
98	RGM-C	METAP1 CK-MB	SCFsR 钙粘着蛋白E	ERBB1 BLC	0.869	0.805	1.673	0.899
99	LRIG3	钙粘着蛋白E CK-MB	METAP1 BMP-1	HSP90b SCFsR	0.873	0.81	1.683	0.892
100	SCFsR	MMP-7 钙粘着蛋白E	METAP1 C9	b-ECGF CK-MB	0.892	0.795	1.687	0.901

[0446] 表 6（续）

[0447]

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
ERBB1	87
CK-MB	71
RGM-C	68
SCFsR	50
METAP1	38
YES	26
KPCI	21
需钙蛋白酶1	21
HSP90b	17
HSP90a	16
MMP-7	12
IGFBP-2	11
CSK	11
GAPDH,肝	9
NAGK	8
MMR	8
CNDP1	8
LRIG3	7
b-ECGF	6

标记	计数
CD30配体	6
C9	6
BMP-1	6
BLC	6
ApoA-I	6
VEGF	5
凝血酶原	5
蛋白酶-3	5
NACA	5
MK13	5
MEK1	5
LGMN	5
IMB1	5
IL-17B	5
HMG-1	5
FGF-17	5
组织蛋白酶H	5
过氧化氢酶	5
钙粘着蛋白-6	5
CATC	5

[0448] 表 7

[0449] 100 组 8 良性比癌性小结生物标记

[0450]

	生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	钙粘着蛋白E ERBB1	IGFBP-2 RGM-C	HSP90a ApoA-I	CK-MB CSK	0.892	0.819	1.711	0.914
2	RGM-C HSP90a	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR BLC	ERBB1 CK-MB	0.883	0.812	1.695	0.897
3	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CK-MB	ERBB1 BMP-1	0.892	0.81	1.702	0.909
4	SCFsR METAP1	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI C9	0.906	0.802	1.708	0.897
5	CK-MB RGM-C	IGFBP-2 ERBB1	CSK YES	钙粘着蛋白E CATC	0.869	0.812	1.68	0.892
6	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CD30配体	ERBB1 CK-MB	0.915	0.805	1.72	0.909
7	SCFsR 钙粘着蛋白E	ERBB1 IMB1	HSP90a RGM-C	YES CNDP1	0.911	0.798	1.708	0.899
8	b-ECGF RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 HSP90a	HSP90b 钙粘着蛋白-6	0.878	0.802	1.68	0.885
9	RGM-C HSP90a	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI 需钙蛋白酶1	CK-MB SCFsR	0.901	0.812	1.713	0.893
10	CK-MB METAP1	IGFBP-2 SCFsR	KPCI CNDP1	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	0.897	0.8	1.697	0.891
11	组织蛋白酶H 钙粘着蛋白E	CSK SCFsR	ERBB1 KPCI	RGM-C CK-MB	0.906	0.8	1.706	0.898
12	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 YES	CK-MB FGF-17	HSP90b b-ECGF	0.892	0.817	1.709	0.889
13	CSK ERBB1	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB YES	GAPDH, 肝 RGM-C	0.901	0.821	1.723	0.916
14	钙粘着蛋白E ERBB1	IGFBP-2 RGM-C	HSP90a ApoA-I	CK-MB HMG-1	0.873	0.831	1.704	0.907
15	IL-17B CK-MB	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 YES	METAP1 SCFsR	0.901	0.805	1.706	0.903
16	RGM-C 钙粘着蛋白E	HSP90b CK-MB	ERBB1 LRIG3	SCFsR LGMN	0.864	0.821	1.685	0.895
17	SCFsR RGM-C	ERBB1 NAGK	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 MEK1	0.878	0.829	1.707	0.902
18	IGFBP-2 SCFsR	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E MK13	METAP1 CK-MB	0.897	0.81	1.706	0.908
19	MMP-7 钙粘着蛋白E	ERBB1 RGM-C	YES NACA	CSK SCFsR	0.93	0.779	1.708	0.899
20	RGM-C SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 蛋白酶-3	GAPDH, 肝 YES	0.873	0.829	1.702	0.906
21	钙粘着蛋白E CK-MB	SCFsR RGM-C	GAPDH, 肝 组织蛋白酶H	MEK1 凝血酶原	0.901	0.802	1.704	0.901
22	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CK-MB	ERBB1 VEGF	0.906	0.812	1.718	0.908
23	RGM-C FGF-17	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 NAGK	METAP1 BLC	0.892	0.802	1.694	0.893
24	RGM-C 钙粘着蛋白E	BMP-1 HSP90b	ERBB1 SCFsR	METAP1 IMB1	0.883	0.817	1.699	0.888

[0451] 表 7（续）

[0452]

25	CSK C9	IGFBP-2 NAGK	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 YES	0.878	0.829	1.707	0.903
26	CK-MB 钙粘着蛋白E	MMP-7 MK13	METAP1 ERBB1	RGM-C CATC	0.873	0.805	1.678	0.893
27	CD30 配体 钙粘着蛋白E	RGM-C CK-MB	ERBB1 SCFsR	KPCI 需钙蛋白酶1	0.897	0.814	1.711	0.897
28	CD30 配体 钙粘着蛋白E	RGM-C CK-MB	ERBB1 SCFsR	KPCI 钙粘着蛋白-6	0.869	0.81	1.678	0.89
29	MEK1 METAP1	RGM-C YES	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	0.883	0.81	1.692	0.899
30	b-ECGF 钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1 HMG-1	ERBB1 CK-MB	RGM-C SCFsR	0.883	0.821	1.704	0.902
31	RGM-C 钙粘着蛋白E	CK-MB SCFsR	ERBB1 CNDP1	IMB1 IL-17B	0.887	0.817	1.704	0.898
32	HSP90b RGM-C	KPCI SCFsR	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E LGMN	0.869	0.814	1.683	0.885
33	SCFsR RGM-C	ERBB1 HSP90a	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 LRIG3	0.892	0.814	1.706	0.905
34	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR MMP-7	ERBB1 NACA	0.915	0.788	1.704	0.897
35	钙粘着蛋白E ERBB1	GAPDH, 肝 RGM-C	HSP90a IGFBP-2	SCFsR 蛋白酶-3	0.878	0.819	1.697	0.901
36	SCFsR 凝血酶原	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI HSP90a	0.906	0.798	1.704	0.894
37	CK-MB CSK	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E RGM-C	NAGK VEGF	0.887	0.819	1.706	0.907
38	MMR RGM-C	CSK ERBB1	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	CK-MB ApoA-I	0.892	0.814	1.706	0.919
39	BLC CK-MB	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 MMP-7	ERBB1 GAPDH, 肝	0.897	0.798	1.694	0.903
40	YES ERBB1	钙粘着蛋白E CK-MB	MMP-7 KPCI	HMG-1 BMP-1	0.873	0.824	1.697	0.893
41	YES CK-MB	C9 钙粘着蛋白E	ERBB1 NAGK	CSK FGF-17	0.873	0.831	1.704	0.901
42	RGM-C FGF-17	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 NAGK	METAP1 CATC	0.887	0.79	1.678	0.888
43	CNDP1 SCFsR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI 钙粘着蛋白-6	0.869	0.81	1.678	0.891
44	YES CSK	HSP90b RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 过氧化氢酶	0.887	0.805	1.692	0.897
45	组织蛋白酶H 钙粘着蛋白E	RGM-C ERBB1	METAP1 SCFsR	CK-MB YES	0.901	0.8	1.701	0.907
46	METAP1 RGM-C	HSP90b IL-17B	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 SCFsR	0.892	0.81	1.702	0.9
47	SCFsR RGM-C	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E HSP90b	METAP1 LGMN	0.887	0.795	1.683	0.892
48	YES GAPDH, 肝	CK-MB LRIG3	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E CSK	0.883	0.814	1.697	0.907
49	YES RGM-C	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 MK13	METAP1 MMR	0.897	0.807	1.704	0.907
50	SCFsR RGM-C	ERBB1 HSP90a	钙粘着蛋白E b-ECGF	需钙蛋白酶1 NACA	0.901	0.8	1.701	0.885

[0453] 表 7(续)

[0454]

51	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 RGM-C	CK-MB SCFsR	HSP90b 蛋白酶-3	0.892	0.802	1.694	0.897
52	YES CK-MB	NAGK MMP-7	钙粘着蛋白E METAP1	ERBB1 凝血酶原	0.906	0.795	1.701	0.898
53	VEGF 钙粘着蛋白E	METAP1 CK-MB	ERBB1 NAGK	YES RGM-C	0.906	0.798	1.704	0.902
54	钙粘着蛋白E RGM-C	IGFBP-2 HSP90a	METAP1 CK-MB	ERBB1 ApoA-I	0.906	0.793	1.699	0.911
55	RGM-C SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 CSK	GAPDH,肝 BLC	0.873	0.819	1.692	0.904
56	CK-MB METAP1	IGFBP-2 SCFsR	KPCI CNDP1	钙粘着蛋白E BMP-1	0.892	0.805	1.697	0.895
57	CSK ERBB1	SCFsR IGFBP-2	钙粘着蛋白E CK-MB	C9 IMB1	0.901	0.802	1.704	0.904
58	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CK-MB	ERBB1 CATC	0.897	0.781	1.678	0.895
59	CD30 配体 钙粘着蛋白E	RGM-C CK-MB	ERBB1 SCFsR	KPCI YES	0.887	0.819	1.706	0.899
60	MMR 钙粘着蛋白E	ERBB1 RGM-C	METAP1 MK13	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.864	0.81	1.673	0.891
61	钙粘着蛋白E CK-MB	IGFBP-2 过氧化氢酶	METAP1 RGM-C	ERBB1 KPCI	0.892	0.8	1.692	0.894
62	CSK SCFsR	KPCI YES	ERBB1 CNDP1	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	0.897	0.802	1.699	0.892
63	MMR ERBB1	SCFsR RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 HMG-1	0.878	0.821	1.699	0.908
64	SCFsR IMB1	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E MMP-7	METAP1 IL-17B	0.906	0.795	1.701	0.897
65	YES GAPDH,肝	CK-MB VEGF	ERBB1 BMP-1	钙粘着蛋白E LGMN	0.85	0.831	1.681	0.893
66	钙粘着蛋白E SCFsR	IGFBP-2 GAPDH,肝	KPCI CK-MB	MMR LRIG3	0.887	0.81	1.697	0.894
67	METAP1 ERBB1	GAPDH,肝 CK-MB	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E MEK1	0.892	0.812	1.704	0.908
68	NACA RGM-C	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 YES	CSK SCFsR	0.92	0.781	1.701	0.899
69	蛋白酶-3 ERBB1	SCFsR RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI 组织蛋白酶H	0.878	0.814	1.692	0.891
70	RGM-C ERBB1	钙粘着蛋白E CD30 配体	需钙蛋白酶1 CK-MB	VEGF 凝血酶原	0.883	0.817	1.699	0.903
71	IGFBP-2 钙粘着蛋白E	ERBB1 SCFsR	HSP90a ApoA-I	RGM-C CSK	0.892	0.805	1.697	0.908
72	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 IGFBP-2	CK-MB SCFsR	C9 BLC	0.878	0.814	1.692	0.896
73	MMR RGM-C	ERBB1 CSK	GAPDH,肝 SCFsR	钙粘着蛋白E CATC	0.901	0.776	1.678	0.895
74	RGM-C 钙粘着蛋白E	HSP90b CK-MB	ERBB1 LRIG3	SCFsR 钙粘着蛋白-6	0.869	0.805	1.673	0.895
75	钙粘着蛋白E CK-MB	IGFBP-2 过氧化氢酶	METAP1 RGM-C	ERBB1 HSP90b	0.892	0.8	1.692	0.9
76	RGM-C 钙粘着蛋白E	FGF-17 CK-MB	ERBB1 SCFsR	需钙蛋白酶1 NAGK	0.892	0.812	1.704	0.901

[0455] 表 7(续)

[0456]

77	IIMG-1 CK-MB	需钙蛋白酶1 RGM-C	ERBB1 MMP-7	钙粘着蛋白E SCFsR	0.873	0.824	1.697	0.908
78	IL-17B 钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 需钙蛋白酶1	CK-MB SCFsR	0.883	0.817	1.699	0.901
79	YES LGMN	钙粘着蛋白E HSP90a	ERBB1 ApoA-I	RGM-C CK-MB	0.869	0.812	1.68	0.897
80	MEK1 METAP1	RGM-C YES	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E SCFsR	0.897	0.807	1.704	0.905
81	CK-MB 钙粘着蛋白E	MMP-7 MK13	METAP1 ERBB1	RGM-C IGFBP-2	0.883	0.819	1.702	0.909
82	NACA CK-MB	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 RGM-C	METAP1 凝血酶原	0.892	0.807	1.699	0.896
83	蛋白酶-3 CK-MB	GAPDH, 肝 YES	ERBB1 MEK1	钙粘着蛋白E C9	0.845	0.845	1.69	0.896
84	b-ECGF RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 HSP90b	METAP1 SCFsR	0.906	0.807	1.713	0.902
85	钙粘着蛋白E CK-MB	IGFBP-2 过氧化氢酶	METAP1 RGM-C	ERBB1 BLC	0.892	0.798	1.69	0.9
86	RGM-C 钙粘着蛋白E	KPCI CK-MB	SCFsR GAPDH, 肝	BMP-1 HSP90a	0.878	0.817	1.695	0.888
87	MMP-7 钙粘着蛋白E	ERBB1 NACA	YES CK-MB	METAP1 CATC	0.906	0.769	1.675	0.88
88	CD30配体 钙粘着蛋白E	KPCI CK-MB	ERBB1 CSK	SCFsR YES	0.901	0.805	1.706	0.897
89	RGM-C HSP90a	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI C9	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.869	0.8	1.669	0.881
90	CK-MB SCFsR	CNDP1 CSK	KPCI 组织蛋白酶H	钙粘着蛋白E LRIG3	0.897	0.8	1.697	0.891
91	RGM-C FGF-17	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 NAGK	METAP1 SCFsR	0.906	0.798	1.704	0.904
92	MK13 MMR	需钙蛋白酶1 RGM-C	钙粘着蛋白E HMG-1	ERBB1 CK-MB	0.873	0.824	1.697	0.904
93	CK-MB SCFsR	CNDP1 凝血酶原	KPCI IL-17B	钙粘着蛋白E YES	0.887	0.812	1.699	0.886
94	IMB1 RGM-C	HSP90a SCFsR	ERBB1 KPCI	钙粘着蛋白E CK-MB	0.887	0.817	1.704	0.888
95	YES CK-MB	C9 钙粘着蛋白E	ERBB1 LGMN	CSK HSP90a	0.873	0.807	1.68	0.892
96	MMR ERBB1	SCFsR RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 蛋白酶-3	0.869	0.821	1.69	0.902
97	RGM-C SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 需钙蛋白酶1	GAPDH, 肝 VEGF	0.873	0.826	1.699	0.905
98	CK-MB MMP-7	SCFsR HSP90b	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E RGM-C	0.915	0.79	1.706	0.9
99	RGM-C YES	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR MMP-7	ERBB1 ApoA-I	0.901	0.795	1.697	0.909
100	CSK ERBB1	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 BLC	0.873	0.812	1.685	0.901

[0457] 表 7（续）

[0458]

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
ERBB1	88
CK-MB	85
RGM-C	81
SCFsR	64
METAP1	41
YES	36
KPCI	22
CSK	21
IGFBP-2	17
HSP90a	17
GAPDH,肝	17
MMP-7	16
MMR	14
需钙蛋白酶1	14
HSP90b	13
NAGK	10
CNDP1	8
C9	8
BLC	7

标记	计数
ApoA-I	7
b-ECGF	6
VEGF	6
凝血酶原	6
蛋白酶-3	6
NACA	6
MK13	6
MEK1	6
LRIG3	6
LGMN	6
IMB1	6
IL-17B	6
HMG-1	6
FGF-17	6
组织蛋白酶H	6
过氧化氢酶	6
钙粘着蛋白-6	6
CD30配体	6
CATC	6
BMP-1	6

[0459] 表 8

[0460] 100 组 9 良性比癌性小结生物标记

[0461]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	CSK	IMB1 MMR	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E CK-MB	RGM-C ApoA-I	0.906	0.807	1.713	0.905
2	METAP1	需钙蛋白酶1 RGM-C	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E SCFsR	MMP-7 BLC	0.906	0.802	1.708	0.901
3	CSK	钙粘着蛋白E YES	CK-MB BMP-1	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 MMR	0.883	0.831	1.714	0.914
4	RGM-C	C9 YES	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E MMP-7	METAP1 SCFsR	0.906	0.812	1.718	0.913
5	组织蛋白酶H	RGM-C ERBB1	METAP1 SCFsR	CK-MB YES	钙粘着蛋白E CATC	0.906	0.793	1.699	0.895
6	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	GAPDH, 肝 RGM-C	MMP-7 CSK	SCFsR CD30 配体	0.897	0.814	1.711	0.906
7	YES	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 需钙蛋白酶1	CSK CNDP1	VEGF MMP-7	0.906	0.807	1.713	0.901
8	CSK	KPCI RGM-C	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.883	0.805	1.687	0.893
9	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CK-MB	ERBB1 过氧化氢酶	YES MMP-7	0.911	0.798	1.708	0.912
10	SCFsR	MMP-7 CK-MB	钙粘着蛋白E YES	KPCI ERBB1	METAP1 FGF-17	0.911	0.817	1.727	0.897
11	CSK	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB YES	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 HMG-1	0.887	0.826	1.714	0.908
12	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 KPCI	HSP90a CK-MB	0.915	0.814	1.73	0.898
13	钙粘着蛋白E	METAP1 YES	CK-MB SCFsR	HSP90b RGM-C	ERBB1 HSP90a	0.906	0.812	1.718	0.897
14	IL-17B	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 MMP-7	CK-MB YES	0.906	0.81	1.716	0.904
15	YES	钙粘着蛋白E RGM-C	需钙蛋白酶1 SCFsR	ERBB1 CD30 配体	CK-MB LGMN	0.878	0.817	1.695	0.895
16	CK-MB	SCFsR HSP90b	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E LRIG3	MMP-7 b-ECGF	0.915	0.8	1.715	0.901
17	b-ECGF	CK-MB ERBB1	NAGK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	需钙蛋白酶1 MEK1	0.883	0.831	1.714	0.901
18	CK-MB	MMP-7 MK13	METAP1 ERBB1	RGM-C SCFsR	钙粘着蛋白E IGFBP-2	0.892	0.824	1.716	0.912
19	MMP-7	ERBB1 NACA	YES CK-MB	METAP1 SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	0.915	0.8	1.715	0.902
20	SCFsR	MMP-7 CK-MB	钙粘着蛋白E YES	KPCI ERBB1	METAP1 蛋白酶-3	0.906	0.805	1.711	0.895
21	CSK	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB YES	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 凝血酶原	0.901	0.814	1.716	0.913
22	MMR	ERBB1 CSK	GAPDH, 肝 SCFsR	钙粘着蛋白E YES	RGM-C ApoA-I	0.906	0.807	1.713	0.913
23	CK-MB	SCFsR IGFBP-2	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E NAGK	ERBB1 BLC	0.892	0.81	1.702	0.901
24	SCFsR	MMP-7 HSP90b	METAP1 RGM-C	b-ECGF GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E BMP-1	0.915	0.798	1.713	0.895
25	RGM-C	C9 SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E NAGK	METAP1 YES	0.92	0.795	1.715	0.908
26	CK-MB	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E RGM-C	NAGK IGFBP-2	CSK CATC	0.887	0.807	1.694	0.896

[0462] 表 8(续)

[0463]

27	SCFsR	ERBB1 IMB1	HSP90a RGM-C	YES CNDP1	钙粘着蛋白E HMG-1	0.911	0.802	1.713	0.896
28	b-ECGF	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 HSP90b	METAP1 SCFsR	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.897	0.79	1.687	0.892
29	组织蛋白酶H	CSK SCFsR	ERBB1 KPCI	RGM-C 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E YES	0.92	0.788	1.708	0.893
30	METAP1	GAPDH, 肝 RGM-C	MMP-7 FGF-17	钙粘着蛋白E ERBB1	CK-MB SCFsR	0.915	0.812	1.727	0.913
31	IL-17B	CK-MB 需钙蛋白酶1	KPCI SCFsR	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 RGM-C	0.892	0.819	1.711	0.896
32	YES	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 MMP-7	CSK GAPDH, 肝	SCFsR LGMN	0.897	0.798	1.694	0.901
33	RGM-C	HSP90b YES	ERBB1 CK-MB	SCFsR CSK	钙粘着蛋白E LRIG3	0.911	0.8	1.711	0.906
34	RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 CSK	GAPDH, 肝 MEK1	SCFsR VEGF	0.887	0.826	1.714	0.909
35	SCFsR	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E MK13	METAP1 IGFBP-2	RGM-C CK-MB	0.892	0.817	1.709	0.911
36	RGM-C	NACA METAP1	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E YES	HSP90a SCFsR	0.915	0.8	1.715	0.895
37	MMP-7	ERBB1 NACA	YES CK-MB	METAP1 SCFsR	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	0.911	0.798	1.708	0.895
38	组织蛋白酶H	CSK SCFsR	ERBB1 KPCI	RGM-C CK-MB	钙粘着蛋白E 凝血酶原	0.901	0.812	1.713	0.898
39	MMR	CSK ERBB1	钙粘着蛋白E KPCI	CK-MB ApoA-I	RGM-C YES	0.897	0.812	1.709	0.901
40	RGM-C	CK-MB 钙粘着蛋白E	ERBB1 NAGK	METAP1 BLC	FGF-17 SCFsR	0.897	0.805	1.701	0.897
41	RGM-C	BMP-1 HSP90b	ERBB1 SCFsR	METAP1 CK-MB	钙粘着蛋白E YES	0.915	0.795	1.711	0.904
42	RGM-C	C9 SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E NAGK	METAP1 IGFBP-2	0.906	0.807	1.713	0.912
43	VEGF	RGM-C 钙粘着蛋白E	ERBB1 需钙蛋白酶1	METAP1 SCFsR	CK-MB CATC	0.911	0.781	1.692	0.895
44	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR CK-MB	ERBB1 b-ECGF	YES CD30 配体	0.897	0.814	1.711	0.905
45	IMB1	HSP90a SCFsR	ERBB1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E CK-MB	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.887	0.798	1.685	0.893
46	CSK	KPCI YES	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB 过氧化氢酶	0.911	0.795	1.706	0.899
47	RGM-C	MMP-7 SCFsR	HSP90b ERBB1	METAP1 HMG-1	钙粘着蛋白E CK-MB	0.897	0.814	1.711	0.903
48	CNDP1	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E NACA	METAP1 IL-17B	CK-MB SCFsR	0.911	0.8	1.711	0.893
49	SCFsR	ERBB1 HSP90a	钙粘着蛋白E b-ECGF	需钙蛋白酶1 IGFBP-2	RGM-C LGMN	0.878	0.814	1.692	0.891
50	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 LRIG3	RGM-C GAPDH, 肝	CSK MMR	0.892	0.817	1.709	0.912
51	CK-MB	SCFsR IGFBP-2	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	ERBB1 MEK1	0.906	0.807	1.713	0.907
52	RGM-C	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	IMB1 MMR	钙粘着蛋白E MK13	0.901	0.807	1.709	0.901
53	RGM-C	FGF-17 CK-MB	ERBB1 SCFsR	需钙蛋白酶1 NAGK	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	0.883	0.821	1.704	0.898
54	NACA	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 RGM-C	METAP1 凝血酶原	CK-MB IGFBP-2	0.906	0.805	1.711	0.9
55	CK-MB	MMP-7 钙粘着蛋白E	METAP1 HSP90a	RGM-C ApoA-I	ERBB1 SCFsR	0.901	0.807	1.709	0.912

[0464] 表 8(续)

[0465]

56	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR BLC	ERBB1 CK-MB	HSP90a MMP-7	0.883	0.817	1.699	0.9
57	RGM-C	BMP-1 HSP90b	ERBB1 SCFsR	METAP1 GAPDH,肝	钙粘着蛋白E YES	0.911	0.798	1.708	0.894
58	CSK	钙粘着蛋白E RGM-C	MMP-7 CK-MB	KPCI C9	SCFsR GAPDH,肝	0.911	0.8	1.711	0.898
59	b-ECGF	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 HSP90b	METAP1 SCFsR	RGM-C CATC	0.911	0.781	1.692	0.893
60	MMR	ERBB1 YES	METAP1 RGM-C	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E CD30 配体	0.901	0.81	1.711	0.907
61	RGM-C	钙粘着蛋白E METAP1	KPCI MMR	CK-MB SCFsR	ERBB1 钙粘着蛋白-6	0.887	0.793	1.68	0.89
62	CK-MB	IGFBP-2 SCFsR	KPCI MMR	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 过氧化氢酶	0.915	0.79	1.706	0.896
63	组织蛋白酶H	CSK YES	ERBB1 SCFsR	RGM-C KPCI	钙粘着蛋白E CNDP1	0.911	0.8	1.711	0.899
64	MMR	SCFsR RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 HMG-1	ERBB1 YES	0.892	0.817	1.709	0.906
65	SCFsR	NAGK ERBB1	钙粘着蛋白E IL-17B	CK-MB KPCI	RGM-C 需钙蛋白酶1	0.901	0.807	1.709	0.89
66	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 MMP-7	CSK KPCI	SCFsR LGMN	0.892	0.8	1.692	0.894
67	CNDP1	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI CSK	SCFsR LRIG3	0.901	0.807	1.709	0.901
68	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 MMP-7	CSK GAPDH,肝	SCFsR MEK1	0.887	0.824	1.711	0.908
69	RGM-C	钙粘着蛋白E METAP1	KPCI MMR	CK-MB SCFsR	ERBB1 MK13	0.901	0.805	1.706	0.902
70	YES	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 MMP-7	CSK KPCI	SCFsR 蛋白酶-3	0.906	0.798	1.704	0.896
71	CK-MB	MMP-7 钙粘着蛋白E	METAP1 b-ECGF	RGM-C HSP90a	SCFsR 凝血酶原	0.92	0.79	1.711	0.903
72	SCFsR	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI VEGF	METAP1 YES	0.92	0.793	1.713	0.896
73	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR VEGF	ERBB1 CK-MB	HSP90a ApoA-I	0.901	0.807	1.709	0.909
74	CK-MB	MMP-7 MK13	METAP1 ERBB1	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E BLC	0.873	0.824	1.697	0.898
75	YES	CK-MB VEGF	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E MMP-7	GAPDH,肝 BMP-1	0.887	0.819	1.706	0.906
76	CK-MB	MMP-7 NAGK	METAP1 SCFsR	RGM-C C9	钙粘着蛋白E ERBB1	0.892	0.817	1.709	0.913
77	CD30 配体	METAP1 YES	CK-MB NAGK	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E CATC	0.892	0.798	1.69	0.887
78	RGM-C	KPCI CK-MB	SCFsR ERBB1	BMP-1 CSK	钙粘着蛋白E 钙粘着蛋白-6	0.873	0.805	1.678	0.889
79	b-ECGF	钙粘着蛋白E YES	ERBB1 METAP1	HSP90b CK-MB	RGM-C 过氧化氢酶	0.897	0.807	1.704	0.894
80	组织蛋白酶H	RGM-C ERBB1	METAP1 SCFsR	CK-MB YES	钙粘着蛋白E MMP-7	0.887	0.821	1.709	0.909
81	MMR	ERBB1 CK-MB	GAPDH,肝 METAP1	钙粘着蛋白E SCFsR	RGM-C FGF-17	0.915	0.81	1.725	0.912
82	HSP90b	KPCI SCFsR	ERBB1 MMR	钙粘着蛋白E CSK	RGM-C HMG-1	0.892	0.817	1.709	0.888
83	SCFsR	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI IL-17B	METAP1 HSP90b	0.906	0.802	1.708	0.89
84	RGM-C	钙粘着蛋白E ERBB1	HSP90a SCFsR	CK-MB IMB1	YES METAP1	0.911	0.8	1.711	0.896

[0466] 表 8(续)

[0467]

85	RGM-C	CK-MB SCFsR	ERBB1 CNDP1	IMB1 HSP90a	钙粘着蛋白E LGMN	0.883	0.805	1.687	0.895
86	CK-MB	IGFBP-2 SCFsR	KPCI MMR	钙粘着蛋白E LRIG3	METAP1 YES	0.906	0.802	1.708	0.893
87	METAP1	GAPDH, 肝 CK-MB	MMP-7 RGM-C	钙粘着蛋白E MEK1	ERBB1 SCFsR	0.897	0.812	1.709	0.912
88	YES	钙粘着蛋白E CNDP1	KPCI 蛋白酶-3	CK-MB SCFsR	ERBB1 过氧化氢酶	0.887	0.814	1.702	0.897
89	凝血酶原	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 CK-MB	METAP1 SCFsR	YES KPCI	0.906	0.802	1.708	0.896
90	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR MMP-7	ERBB1 ApoA-I	YES HSP90a	0.92	0.788	1.708	0.906
91	YES	CK-MB MMP-7	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E CSK	GAPDH, 肝 BLC	0.887	0.81	1.697	0.904
92	SCFsR	ERBB1 CNDP1	钙粘着蛋白E CK-MB	IMB1 YES	CSK C9	0.901	0.807	1.709	0.903
93	CK-MB	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	NAGK YES	CSK CATC	0.892	0.798	1.69	0.895
94	CD30 配体	KPCI CK-MB	ERBB1 CSK	SCFsR YES	钙粘着蛋白E CNDP1	0.901	0.81	1.711	0.898
95	YES	钙粘着蛋白E METAP1	KPCI MMP-7	CK-MB CNDP1	ERBB1 钙粘着蛋白-6	0.892	0.786	1.678	0.885
96	RGM-C	METAP1 钙粘着蛋白E	SCFsR MMR	ERBB1 组织蛋白酶H	YES CK-MB	0.901	0.807	1.709	0.909
97	CK-MB	MMP-7 NAGK	METAP1 SCFsR	RGM-C FGF-17	钙粘着蛋白E ERBB1	0.906	0.814	1.72	0.91
98	RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	KPCI NAGK	MMP-7 SCFsR	ERBB1 HMG-1	0.892	0.812	1.704	0.895
99	HSP90b	GAPDH, 肝 IL-17B	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	RGM-C YES	0.892	0.814	1.706	0.898
100	YES	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI HSP90a	CK-MB CNDP1	SCFsR LGMN	0.883	0.805	1.687	0.892

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
ERBB1	93
RGM-C	86
CK-MB	86
SCFsR	82
YES	56
METAP1	55
MMP-7	36
CSK	30
KPCI	29
MMR	21
GAPDH, 肝	19
IGFBP-2	14
HSP90a	14
NAGK	13
HSP90b	13
CNDP1	12
需钙蛋白酶I	11
b-ECGF	9
IMB1	7

标记	计数
VEGF	6
LGMN	6
IL-17B	6
HMG-1	6
FGF-17	6
组织蛋白酶H	6
过氧化氢酶	6
钙粘着蛋白-6	6
CD30 配体	6
CATC	6
C9	6
BMP-1	6
BLC	6
ApoA-I	6
凝血酶原	5
蛋白酶-3	5
NACA	5
MK13	5
MEK1	5
LRIG3	5

[0468] 表 9

[0469] 100 组 10 良性比癌性小结生物标记

[0470]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 SCFsR	METAP1 ApoA-I	RGM-C YES	0.915	0.819	1.735	0.912
2	CK-MB IGFBP-2	SCFsR RGM-C	METAP1 CD30 配体	钙粘着蛋白E MK13	ERBB1 BLC	0.883	0.829	1.711	0.896
3	b-ECGF YES	钙粘着蛋白E METAP1	ERBB1 SCFsR	HSP90b CK-MB	RGM-C BMP-1	0.915	0.807	1.723	0.904
4	CD30 配体 YES	METAP1 NAGK	CK-MB RGM-C	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E C9	0.911	0.812	1.723	0.907
5	YES RGM-C	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK CK-MB	SCFsR CATC	0.901	0.807	1.709	0.905
6	RGM-C METAP1	钙粘着蛋白E MMR	KPCI SCFsR	CK-MB MK13	ERBB1 CNDP1	0.911	0.819	1.73	0.904
7	SCFsR HSP90a	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E CK-MB	需钙蛋白酶1 C9	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.873	0.819	1.692	0.894
8	CSK YES	KPCI MMR	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	CK-MB ApoA-I	0.911	0.807	1.718	0.9
9	CK-MB MK13	MMP-7 ERBB1	METAP1 SCFsR	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	0.897	0.824	1.721	0.907
10	METAP1 YES	GAPDH, 肝 CK-MB	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E FGF-17	ERBB1 RGM-C	0.934	0.812	1.746	0.912
11	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E HSP90b	ERBB1 SCFsR	METAP1 MMR	RGM-C HMG-1	0.911	0.81	1.72	0.903
12	钙粘着蛋白E YES	METAP1 SCFsR	CK-MB RGM-C	HSP90b IGFBP-2	ERBB1 IL-17B	0.92	0.807	1.727	0.901
13	CK-MB YES	CNDP1 METAP1	IMB1 SCFsR	钙粘着蛋白E HSP90a	ERBB1 RGM-C	0.92	0.805	1.725	0.9
14	CNDP1 RGM-C	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	KPCI LRIG3	SCFsR LGMN	0.892	0.812	1.704	0.892
15	CSK MMR	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 MEK1	ERBB1 SCFsR	0.906	0.821	1.728	0.912
16	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 b-ECGF	SCFsR NACA	ERBB1 CK-MB	HSP90a YES	0.92	0.802	1.723	0.895
17	RGM-C CNDP1	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	CSK KPCI	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	0.901	0.812	1.713	0.901
18	CK-MB 钙粘着蛋白E	MMP-7 b-ECGF	METAP1 YES	RGM-C 凝血酶原	SCFsR ERBB1	0.92	0.807	1.727	0.911
19	VEGF CK-MB	METAP1 NACA	ERBB1 HSP90a	YES SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	0.925	0.793	1.718	0.896
20	RGM-C CK-MB	钙粘着蛋白E CSK	ERBB1 MEK1	GAPDH, 肝 YES	SCFsR BLC	0.897	0.814	1.711	0.901
21	MMR YES	ERBB1 RGM-C	METAP1 GAPDH, 肝	CK-MB BMP-1	钙粘着蛋白E IGFBP-2	0.906	0.812	1.718	0.912
22	CSK YES	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB SCFsR	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 CATC	0.901	0.8	1.701	0.902
23	RGM-C METAP1	钙粘着蛋白E MMR	KPCI SCFsR	CK-MB MK13	ERBB1 钙粘着蛋白-6	0.897	0.793	1.69	0.891
24	RGM-C SCFsR	C9 CK-MB	ERBB1 NAGK	钙粘着蛋白E IGFBP-2	METAP1 过氧化氢酶	0.901	0.814	1.716	0.911
25	钙粘着蛋白E YES	METAP1 SCFsR	CK-MB RGM-C	HSP90b HSP90a	ERBB1 组织蛋白酶H	0.915	0.8	1.715	0.898
26	RGM-C CK-MB	钙粘着蛋白E CSK	ERBB1 MMR	GAPDH, 肝 FGF-17	SCFsR YES	0.906	0.824	1.73	0.914
27	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CK-MB	SCFsR BMP-1	ERBB1 HMG-1	YES HSP90b	0.901	0.814	1.716	0.9
28	SCFsR ERBB1	NAGK IL-17B	钙粘着蛋白E METAP1	CK-MB MMP-7	RGM-C KPCI	0.911	0.812	1.723	0.897
29	CK-MB IGFBP-2	SCFsR YES	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E IMB1	ERBB1 IL-17B	0.93	0.793	1.722	0.9
30	CSK MMP-7	需钙蛋白酶1 CK-MB	ERBB1 BMP-1	RGM-C YES	钙粘着蛋白E LGMN	0.887	0.812	1.699	0.9

[0471] 表 9(续)

[0472]

31	MMR YES	ERBB1 LRIG3	METAP1 RGM-C	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	0.911	0.807	1.718	0.91
32	SCFsR RGM-C	MMP-7 ERBB1	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	KPCI CK-MB	METAP1 YES	0.911	0.8	1.711	0.9
33	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI ERBB1	CK-MB 凝血酶原	HSP90a METAP1	0.915	0.805	1.72	0.896
34	MMR CSK	ERBB1 VEGF	GAPDH, 肝 YES	钙粘着蛋白E CNDP1	RGM-C BMP-1	0.901	0.814	1.716	0.906
35	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CK-MB	SCFsR ApoA-I	ERBB1 YES	HSP90a MMP-7	0.915	0.802	1.718	0.912
36	YES CK-MB	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 KPCI	CSK RGM-C	SCFsR BLC	0.906	0.805	1.711	0.897
37	RGM-C CNDP1	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	CSK GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E CATC	0.901	0.8	1.701	0.903
38	RGM-C CNDP1	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	CSK KPCI	钙粘着蛋白E CD30 配体	0.92	0.805	1.725	0.902
39	CSK YES	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB C9	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 钙粘着蛋白-6	0.878	0.81	1.687	0.898
40	YES CK-MB	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 KPCI	CSK CNDP1	SCFsR 过氧化氢酶	0.915	0.8	1.715	0.901
41	RGM-C CK-MB	KPCI 钙粘着蛋白E	SCFsR METAP1	ERBB1 IGFBP-2	过氧化氢酶 组织蛋白酶H	0.911	0.802	1.713	0.9
42	MMR YES	ERBB1 RGM-C	METAP1 GAPDH, 肝	CK-MB FGF-17	钙粘着蛋白E SCFsR	0.925	0.805	1.73	0.91
43	SCFsR CK-MB	MMP-7 YES	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI HMG-1	METAP1 RGM-C	0.906	0.81	1.716	0.899
44	SCFsR RGM-C	ERBB1 MMP-7	钙粘着蛋白E CK-MB	METAP1 IL-17B	IMB1 YES	0.93	0.788	1.718	0.902
45	YES RGM-C	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK KPCI	SCFsR LGMN	0.897	0.802	1.699	0.891
46	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 MMP-7	SCFsR CK-MB	ERBB1 LRIG3	YES HSP90b	0.915	0.802	1.718	0.907
47	RGM-C CK-MB	钙粘着蛋白E CSK	ERBB1 MEK1	GAPDH, 肝 YES	SCFsR MMP-7	0.906	0.819	1.725	0.914
48	RGM-C CNDP1	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	CSK HSP90a	钙粘着蛋白E NACA	0.915	0.802	1.718	0.902
49	RGM-C CNDP1	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 凝血酶原	GAPDH, 肝 YES	SCFsR 蛋白酶-3	0.887	0.821	1.709	0.908
50	VEGF 钙粘着蛋白E	RGM-C MMR	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 SCFsR	CK-MB C9	0.92	0.795	1.715	0.915
51	CK-MB 钙粘着蛋白E	MMP-7 b-ECGF	METAP1 HSP90a	RGM-C ApoA-I	SCFsR 凝血酶原	0.925	0.793	1.718	0.906
52	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 IGFBP-2	SCFsR KPCI	ERBB1 CK-MB	HSP90a BLC	0.915	0.795	1.711	0.892
53	METAP1 YES	GAPDH, 肝 CK-MB	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 CATC	0.911	0.79	1.701	0.905
54	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CD30 配体	SCFsR CK-MB	ERBB1 MMR	YES KPCI	0.925	0.795	1.72	0.901
55	SCFsR CNDP1	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E b-ECGF	IMB1 RGM-C	CSK 钙粘着蛋白-6	0.883	0.805	1.687	0.895
56	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 需钙蛋白酶1	SCFsR CK-MB	ERBB1 b-ECGF	HSP90a NAGK	0.915	0.805	1.72	0.896
57	METAP1 SCFsR	HSP90a YES	钙粘着蛋白E NAGK	ERBB1 RGM-C	CK-MB 组织蛋白酶H	0.911	0.802	1.713	0.902
58	FGF-17 RGM-C	钙粘着蛋白E METAP1	ERBB1 CK-MB	HSP90b IGFBP-2	SCFsR YES	0.906	0.817	1.723	0.904
59	YES CK-MB	钙粘着蛋白E RGM-C	MMP-7 SCFsR	HMG-1 凝血酶原	ERBB1 HSP90b	0.892	0.821	1.713	0.907
60	CNDP1 RGM-C	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E MMP-7	KPCI YES	SCFsR LGMN	0.906	0.793	1.699	0.895

[0473] 表 9（续）

[0474]

61	YES LRIG3	CK-MB MMR	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E IGFBP-2	GAPDH, 肝 RGM-C	0.901	0.814	1.716	0.912
62	钙粘着蛋白E YES	METAP1 SCFsR	CK-MB RGM-C	HSP90b IGFBP-2	ERBB1 MEK1	0.906	0.812	1.718	0.904
63	MMP-7 NACA	ERBB1 CK-MB	YES SCFsR	METAP1 CNDP1	钙粘着蛋白E FGF-17	0.915	0.802	1.718	0.9
64	MMR CK-MB	ERBB1 METAP1	GAPDH, 肝 SCFsR	钙粘着蛋白E FGF-17	RGM-C 蛋白酶-3	0.901	0.807	1.709	0.907
65	METAP1 SCFsR	HSP90a YES	钙粘着蛋白E NAGK	ERBB1 RGM-C	CK-MB VEGF	0.92	0.795	1.715	0.903
66	YES MMP-7	CK-MB RGM-C	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E ApoA-I	GAPDH, 肝 SCFsR	0.901	0.814	1.716	0.916
67	RGM-C CK-MB	钙粘着蛋白E CSK	ERBB1 MMR	GAPDH, 肝 IGFBP-2	SCFsR BLC	0.878	0.831	1.709	0.906
68	SCFsR CK-MB	MMP-7 YES	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI RGM-C	METAP1 CATC	0.906	0.79	1.697	0.894
69	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CD30 配体	SCFsR CK-MB	ERBB1 MMR	YES GAPDH, 肝	0.925	0.795	1.72	0.911
70	LRIG3 CK-MB	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 YES	需钙蛋白酶I CD30 配体	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.878	0.807	1.685	0.893
71	RGM-C CK-MB	KPCI 钙粘着蛋白E	SCFsR METAP1	ERBB1 IGFBP-2	过氧化氢酶 CNDP1	0.906	0.807	1.713	0.903
72	CSK MMR	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 组织蛋白酶H	ERBB1 SCFsR	0.901	0.81	1.711	0.912
73	SCFsR RGM-C	MMP-7 ERBB1	钙粘着蛋白E IL-17B	KPCI CK-MB	METAP1 HMG-1	0.901	0.812	1.713	0.897
74	钙粘着蛋白E RGM-C	MK13 SCFsR	MMR METAP1	IMB1 CNDP1	ERBB1 CK-MB	0.906	0.81	1.716	0.908
75	YES RGM-C	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK CK-MB	SCFsR LGMN	0.883	0.814	1.697	0.907
76	SCFsR NAGK	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶I	METAP1 MEK1	RGM-C b-ECGF	0.911	0.805	1.716	0.9
77	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 b-ECGF	SCFsR NACA	ERBB1 CK-MB	HSP90a IGFBP-2	0.92	0.798	1.718	0.899
78	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CK-MB	SCFsR CNDP1	ERBB1 NACA	YES 蛋白酶-3	0.925	0.783	1.708	0.898
79	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 YES	SCFsR NACA	ERBB1 BMP-1	HSP90a VEGF	0.925	0.79	1.715	0.894
80	MMR ERBB1	CSK GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB YES	RGM-C IGFBP-2	0.901	0.814	1.716	0.917
81	YES MMP-7	CK-MB RGM-C	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E BLC	GAPDH, 肝 SCFsR	0.883	0.824	1.706	0.905
82	RGM-C YES	C9 CK-MB	ERBB1 MMP-7	钙粘着蛋白E NAGK	METAP1 SCFsR	0.915	0.805	1.72	0.912
83	YES ERBB1	METAP1 CK-MB	MMP-7 凝血酶原	钙粘着蛋白E SCFsR	RGM-C CATC	0.911	0.786	1.697	0.902
84	MMR CK-MB	ERBB1 METAP1	GAPDH, 肝 C9	钙粘着蛋白E SCFsR	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.892	0.793	1.685	0.9
85	CSK IGFBP-2	SCFsR CK-MB	钙粘着蛋白E KPCI	C9 CNDP1	ERBB1 过氧化氢酶	0.906	0.807	1.713	0.903
86	SCFsR RGM-C	MMP-7 ERBB1	钙粘着蛋白E IL-17B	KPCI CK-MB	METAP1 组织蛋白酶H	0.906	0.805	1.711	0.897
87	CSK MMR	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 HMG-1	ERBB1 SCFsR	0.892	0.819	1.711	0.911
88	METAP1 IL-17B	HSP90b CK-MB	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 IGFBP-2	RGM-C IMB1	0.911	0.805	1.716	0.896
89	CNDP1 RGM-C	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E HSP90a	KPCI CK-MB	SCFsR LGMN	0.892	0.805	1.697	0.895
90	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 CK-MB	SCFsR ApoA-I	ERBB1 YES	HSP90a LRIG3	0.906	0.81	1.716	0.908
91	METAP1 YES	GAPDH, 肝 CK-MB	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E MEK1	ERBB1 RGM-C	0.915	0.8	1.715	0.912

[0475] 表 9（续）

[0476]

92	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 IGFBP-2	SCFsR KPCI	ERBB1 CK-MB	HSP90a MK13	0.911	0.812	1.723	0.898
93	YES CNDP1	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	KPCI SCFsR	CK-MB 过氧化氢酶	ERBB1 b-ECGF	0.897	0.81	1.706	0.894
94	RGM-C CD30 配体	CK-MB YES	ERBB1 SCFsR	CSK GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E VEGF	0.897	0.817	1.713	0.911
95	CK-MB GAPDH, 肝	SCFsR RGM-C	METAP1 ERBB1	钙粘着蛋白E BLC	MMP-7 FGF-17	0.906	0.8	1.706	0.904
96	CSK YES	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB C9	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 CATC	0.901	0.793	1.694	0.9
97	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI ERBB1	CK-MB 凝血酶原	HSP90a 钙粘着蛋白-6	0.883	0.8	1.683	0.892
98	SCFsR HSP90a	ERBB1 KPCI	钙粘着蛋白E 凝血酶原	需钙蛋白酶I CK-MB	RGM-C MMR	0.911	0.807	1.718	0.895
99	RGM-C 钙粘着蛋白E	METAP1 IGFBP-2	SCFsR KPCI	ERBB1 CK-MB	HSP90a 组织蛋白酶H	0.906	0.805	1.711	0.897
100	HMG-1 RGM-C	需钙蛋白酶I MMP-7	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB CSK	0.901	0.81	1.711	0.906

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
ERBB1	99
RGM-C	96
CK-MB	96
SCFsR	91
YES	67
METAP1	60
MMP-7	34
GAPDH, 肝	32
CSK	31
KPCI	28
MMR	22
IGFBP-2	22
HSP90a	21
CNDP1	19
b-ECGF	13
HSP90b	10
C9	9
凝血酶原	8
NAGK	8

标记	计数
需钙蛋白酶I	8
NACA	7
IL-17B	7
HMG-1	7
FGF-17	7
组织蛋白酶H	7
过氧化氢酶	7
钙粘着蛋白-6	7
CD30 配体	7
CATC	7
BMP-1	7
BLC	7
ApoA-I	7
VEGF	6
蛋白酶-3	6
MK13	6
MEK1	6
LRIG3	6
LGMN	6
IMB1	6

[0477]

表10

100组11良性比癌性小结生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.925	0.8	1.725	0.911
		CK-MB	过氧化氢酶	MMP-7	b-ECGF	ApoA-1				
2	CD30 配体	METAP1	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	YES	0.901	0.812	1.713	0.896
		RGM-C	IGFBP-2	SCFsR	b-ECGF	BLC				
3	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.92	0.812	1.732	0.911
		CK-MB	CNDP1	GAPDH, 肝	b-ECGF	BMP-1				
4	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	MMR	0.897	0.826	1.723	0.912
		YES	RGM-C	C9	SCFsR	MEK1				
5	MMR	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	RGM-C	ERBB1	0.92	0.802	1.723	0.904
		GAPDH, 肝	ApoA-I	YES	IGFBP-2	CATC				
6	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	YES	0.878	0.817	1.695	0.902
		SCFsR	CNDP1	RGM-C	IGFBP-2	钙粘着蛋白-6				
7	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	RGM-C	CK-MB	0.915	0.81	1.725	0.905
		MMP-7	SCFsR	NAGK	需钙蛋白酶1	FGF-17				
8	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.911	0.812	1.723	0.901
		CK-MB	BMP-1	HMG-1	HSP90b	组织蛋白酶H				
9	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	YES	0.934	0.795	1.73	0.901
		NACA	IL-17B	IGFBP-2	RGM-C	SCFsR				
10	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	IMB1	RGM-C	0.92	0.807	1.727	0.9
		CNDP1	CK-MB	HSP90a	b-ECGF	YES				
11	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.93	0.805	1.734	0.903
		CK-MB	CNDP1	KPCI	IGFBP-2	CD30 配体				
12	YES	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	SCFsR	ERBB1	0.915	0.79	1.706	0.891
		HSP90a	CNDP1	METAP1	RGM-C	LGMN				
13	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	HSP90b	ERBB1	YES	0.92	0.805	1.725	0.905
		SCFsR	RGM-C	MMR	LRIG3	MK13				
14	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.925	0.795	1.72	0.901
		CK-MB	NACA	CNDP1	b-ECGF	蛋白酶-3				

[0478]

表10(续)

15	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	MMP-7	0.915	0.81	1.725	0.915
		RGM-C	CSK	MEK1	凝血酶原	SCFsR				
16	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	VEGF	0.911	0.819	1.73	0.913
		RGM-C	CSK	BMP-1	MMR	SCFsR				
17	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.892	0.819	1.711	0.9
		CK-MB	MMR	GAPDH, 肝	BLC	MEK1				
18	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CK-MB	0.901	0.821	1.723	0.913
		CSK	MMR	FGF-17	C9	YES				
19	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	0.911	0.8	1.711	0.897
		RGM-C	GAPDH, 肝	FGF-17	IGFBP-2	CA1C				
20	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.887	0.807	1.694	0.896
		YES	SCFsR	KPCI	MMR	钙粘着蛋白-6				
21	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	0.915	0.81	1.725	0.897
		IL-17B	SCFsR	IGFBP-2	需钙蛋白酶1	CNDP1				
22	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	0.925	0.8	1.725	0.904
		MMR	SCFsR	YES	过氧化氢酶	IGFBP-2				
23	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	HSP90b	ERBB1	YES	0.925	0.798	1.723	0.904
		SCFsR	RGM-C	MMR	LRIG3	组织蛋白酶H				
24	CD30 配体	METAP1	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	YES	0.915	0.812	1.727	0.897
		RGM-C	IGFBP-2	SCFsR	KPCI	HMG-1				
25	CK-MB	CNDP1	IMB1	钙粘着蛋白E	ERBB1	YES	0.925	0.802	1.727	0.901
		METAP1	SCFsR	HSP90a	VEGF	RGM-C				
26	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	KPCI	SCFsR	RGM-C	0.892	0.812	1.704	0.89
		CK-MB	需钙蛋白酶1	CD30 配体	b-ECGF	LGMN				
27	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.925	0.807	1.732	0.904
		CK-MB	CNDP1	KPCI	MMR	MK13				
28	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	NAGK	需钙蛋白酶1	0.925	0.8	1.725	0.896
		SCFsR	CK-MB	IL-17B	METAP1	b-ECGF				
29	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	VEGF	0.897	0.819	1.716	0.908
		RGM-C	CSK	CNDP1	SCFsR	蛋白酶-3				

[0479]

表10(续)

30	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	CK-MB	0.901	0.821	1.723	0.914
		MMP-7	GAPDH, 肝	凝血酶原	RGM-C	FGF-17				
31	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.892	0.831	1.723	0.913
		MMP-7	GAPDH, 肝	MEK1	ApoA-1	CK-MB				
32	MMR	ERBB1	GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E	RGM-C	CK-MB	0.901	0.81	1.711	0.907
		METAP1	C9	SCFsR	IGFBP-2	BLC				
33	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.906	0.802	1.708	0.906
		IGFBP-2	CK-MB	GAPDH, 肝	MMP-7	CATC				
34	RGM-C	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	SCFsR	0.892	0.8	1.692	0.895
		CK-MB	NAGK	IGFBP-2	过氧化氢酶	钙粘着蛋白-6				
35	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CK-MB	0.901	0.819	1.72	0.908
		CSK	MEK1	YES	BMP-1	组织蛋白酶H				
36	RGM-C	BMP-1	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	HSP90b	0.906	0.814	1.72	0.902
		SCFsR	CK-MB	YES	VEGF	HMG-1				
37	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	IMB1	CSK	CNDP1	0.925	0.802	1.727	0.905
		CK-MB	b-ECGF	RGM-C	YES	VEGF				
38	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	YES	0.878	0.824	1.702	0.905
		SCFsR	CNDP1	RGM-C	IGFBP-2	LGMN				
39	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	LRIG3	0.901	0.821	1.723	0.914
		MMR	CSK	IGFBP-2	RGM-C	SCFsR				
40	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	0.925	0.805	1.73	0.903
		RGM-C	IGFBP-2	MK13	SCFsR	KPCI				
41	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	MMP-7	0.934	0.798	1.732	0.903
		IGFBP-2	RGM-C	SCFsR	NACA	HSP90a				
42	METAP1	GAPDH, 肝	MMP-7	钙粘着蛋白E	ERBB1	YES	0.901	0.814	1.716	0.907
		CK-MB	SCFsR	MEK1	RGM-C	蛋白酶-3				
43	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.906	0.817	1.723	0.911
		YES	GAPDH, 肝	MMR	VEGF	凝血酶原				
44	CK-MB	IGFBP-2	CSK	钙粘着蛋白E	RGM-C	ERBB1	0.901	0.821	1.723	0.914
		YES	FGF-17	GAPDH, 肝	MMR	ApoA-1				

[0480]

表10(续)

45	RGM-C	钙粘着蛋白E CSK	ERBB1 MMR	GAPDH, 肝 IGFBP-2	SCFsR BLC	CK-MB ApoA-I	0.883	0.826	1.709	0.908
46	YES	CK-MB IGFBP-2	ERBB1 RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	METAP1 GAPDH, 肝	MMP-7 CATC	0.915	0.793	1.708	0.906
47	CNDP1	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	KPCI CD30 配体	SCFsR b-ECGF	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.878	0.812	1.69	0.89
48	CNDP1	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	KPCI 过氧化氢酶	SCFsR IGFBP-2	RGM-C CSK	0.906	0.817	1.723	0.902
49	MMR	ERBB1 HSP90b	GAPDH, 肝 SCFsR	钙粘着蛋白E YES	RGM-C LRIG3	CK-MB 组织蛋白酶H	0.911	0.81	1.72	0.902
50	CSK	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 HMG-1	ERBB1 SCFsR	MMR FGF-17	0.887	0.831	1.718	0.91
51	RGM-C	METAP1 CK-MB	SCFsR CNDP1	ERBB1 KPCI	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E IL-17B	0.93	0.798	1.727	0.901
52	SCFsR	ERBB1 CK-MB	HSP90a GAPDH, 肝	YES RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	IMB1 b-ECGF	0.915	0.81	1.725	0.9
53	METAP1	GAPDH, 肝 CK-MB	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E MEK1	ERBB1 RGM-C	YES LGMN	0.901	0.8	1.701	0.903
54	YES	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 CK-MB	RGM-C SCFsR	METAP1 MK13	NACA IGFBP-2	0.93	0.793	1.722	0.903
55	RGM-C	METAP1 NAGK	SCFsR MMP-7	ERBB1 CK-MB	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E ApoA-I	0.911	0.81	1.72	0.91
56	CD30 配体	METAP1 RGM-C	CK-MB IGFBP-2	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E KPCI	YES 蛋白酶-3	0.92	0.795	1.715	0.898
57	CSK	KPCI YES	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E ApoA-I	RGM-C CNDP1	MMR 凝血酶原	0.915	0.807	1.723	0.901
58	CSK	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 CD30 配体	ERBB1 SCFsR	YES BLC	0.892	0.817	1.709	0.903
59	CSK	钙粘着蛋白E YES	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 C9	ERBB1 SCFsR	MMR LRIG3	0.906	0.817	1.723	0.913
60	FGF-17	钙粘着蛋白E METAP1	ERBB1 CK-MB	HSP90b IGFBP-2	SCFsR YES	RGM-C CATC	0.915	0.79	1.706	0.894

[0481]

表10(续)

61	CNDP1	需钙蛋白酶1 SCFsR	ERBB1 IMB1	钙粘着蛋白E b-ECGF	RGM-C IL-17B	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.883	0.807	1.69	0.89
62	RGM-C	METAP1 需钙蛋白酶1	SCFsR CK-MB	ERBB1 b-ECGF	HSP90a NAGK	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	0.915	0.805	1.72	0.896
63	MMR	CSK GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB YES	RGM-C IGFBP-2	ERBB1 HMG-1	0.897	0.821	1.718	0.912
64	CK-MB	SCFsR RGM-C	METAP1 ERBB1	钙粘着蛋白E HSP90a	MMP-7 YES	GAPDH, 肝 LGMN	0.911	0.79	1.701	0.9
65	CNDP1	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E HSP90a	KPCI CK-MB	SCFsR IMB1	RGM-C MK13	0.906	0.814	1.72	0.894
66	CK-MB	SCFsR YES	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E HSP90a	ERBB1 CNDP1	IGFBP-2 NACA	0.93	0.798	1.727	0.902
67	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 MMR	CSK GAPDH, 肝	SCFsR 蛋白酶-3	RGM-C IGFBP-2	0.892	0.821	1.713	0.912
68	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 VEGF	CSK GAPDH, 肝	SCFsR 凝血酶原	RGM-C MMR	0.92	0.802	1.723	0.914
69	CK-MB	SCFsR RGM-C	METAP1 ERBB1	钙粘着蛋白E BLC	MMP-7 FGF-17	GAPDH, 肝 NAGK	0.897	0.812	1.709	0.902
70	CSK	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB SCFsR	GAPDH, 肝 RGM-C	ERBB1 CNDP1	YES VEGF	0.906	0.821	1.728	0.914
71	YES	钙粘着蛋白E RGM-C	GAPDH, 肝 CSK	MMP-7 LRIG3	SCFsR CNDP1	CK-MB C9	0.911	0.812	1.723	0.91
72	MMR	ERBB1 SCFsR	METAP1 KPCI	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E RGM-C	YES CATC	0.92	0.786	1.706	0.895
73	YES	钙粘着蛋白E IGFBP-2	ERBB1 CK-MB	CSK GAPDH, 肝	SCFsR MMP-7	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.883	0.805	1.687	0.904
74	RGM-C	钙粘着蛋白E IL-17B	KPCI SCFsR	CK-MB IGFBP-2	ERBB1 NAGK	METAP1 过氧化氢酶	0.915	0.805	1.72	0.895
75	RGM-C	METAP1 CK-MB	SCFsR CNDP1	ERBB1 IMB1	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	0.92	0.8	1.72	0.903
76	SCFsR	MMP-7 YES	钙粘着蛋白E ERBB1	KPCI IL-17B	METAP1 HMG-1	CK-MB RGM-C	0.906	0.812	1.718	0.897

[0482]

表10(续)

77	RGM-C	钙粘着蛋白E	HSP90a	CK-MB	YES	ERBB1	0.883	0.817	1.699	0.902
		SCFsR	GAPDH, 肝	BMP-1	VEGF	LGMN				
78	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	RGM-C	MMR	0.906	0.814	1.72	0.909
		MK13	CK-MB	HSP90b	IGFBP-2	LRIG3				
79	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	0.915	0.81	1.725	0.892
		IL-17B	SCFsR	CNDP1	NACA	IGFBP-2				
80	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	CK-MB	0.901	0.81	1.711	0.899
		MMP-7	KPCI	CNDP1	凝血酶原	蛋白酶-3				
81	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.901	0.807	1.709	0.902
		CK-MB	MMR	GAPDH, 肝	BLC	VEGF				
82	钙粘着蛋白E	IGFBP-2	METAP1	ERBB1	RGM-C	HSP90a	0.915	0.807	1.723	0.907
		CK-MB	C9	SCFsR	YES	b-ECGF				
83	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.897	0.807	1.704	0.905
		MMP-7	GAPDH, 肝	CK-MB	CATC	ApoA-1				
84	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	0.911	0.776	1.687	0.889
		IGFBP-2	NACA	VEGF	CK-MB	钙粘着蛋白-6				
85	MMP-7	ERBB1	YES	METAP1	钙粘着蛋白E	NACA	0.93	0.79	1.72	0.899
		CK-MB	SCFsR	CNDP1	b-ECGF	过氧化氢酶				
86	CK-MB	SCFsR	METAP1	钙粘着蛋白E	MMP-7	GAPDH, 肝	0.925	0.795	1.72	0.91
		RGM-C	ERBB1	C9	YES	组织蛋白酶H				
87	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.906	0.812	1.718	0.904
		CK-MB	BMP-1	HMG-1	HSP90b	MMR				
88	MMR	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	RGM-C	ERBB1	0.883	0.817	1.699	0.907
		GAPDH, 肝	ApoA-I	YES	IGFBP-2	LGMN				
89	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	0.911	0.81	1.72	0.905
		MMR	SCFsR	MK13	CNDP1	BMP-1				
90	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.915	0.795	1.711	0.901
		CK-MB	CNDP1	KPCI	IGFBP-2	蛋白酶-3				
91	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	0.906	0.814	1.72	0.898
		MMR	SCFsR	IGFBP-2	凝血酶原	需钙蛋白酶1				
92	CD30 配体	METAP1	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	YES	0.915	0.793	1.708	0.894
		RGM-C	IGFBP-2	SCFsR	KPCI	BLC				

[0483]

表10(续)

93	CK-MB	IGFBP-2	CSK	钙粘着蛋白E	RGM-C	ERBB1	0.897	0.807	1.704	0.898
	YES	FGF-17	GAPDH, 肝	MMR	CATC					
94	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.892	0.793	1.685	0.895
	YES	SCFsR	KPCI	BMP-1	钙粘着蛋白-6					
95	RGM-C	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	SCFsR	0.901	0.817	1.718	0.909
	CK-MB	NAGK	IGFBP-2	b-ECGF	过氧化氢酶					
96	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.911	0.807	1.718	0.899
	MMP-7	GAPDH, 肝	KPCI	ApoA-I	组织蛋白酶H					
97	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.911	0.807	1.718	0.899
	CK-MB	BMP-1	HMG-1	KPCI	IGFBP-2					
98	CK-MB	SCFsR	METAP1	钙粘着蛋白E	ERBB1	IGFBP-2	0.925	0.8	1.725	0.904
	YES	RGM-C	IMB1	BMP-1	b-ECGF					
99	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	KPCI	SCFsR	RGM-C	0.887	0.812	1.699	0.893
	CK-MB	需钙蛋白酶1	过氧化氢酶	b-ECGF	LGMN					
100	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	MMR	0.906	0.814	1.72	0.907
	YES	RGM-C	CD30 配体	LRIG3	CNDP1					

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
ERBB1	99
RGM-C	98
CK-MB	98
SCFsR	92
YES	81
METAP1	53
GAPDH, 肝	44
IGFBP-2	43
CSK	37
CNDP1	35
MMR	34
KPCI	28
MMP-7	21

标记	计数
b-ECGF	19
HSP90a	14
BMP-1	12
VEGF	11
ApoA-I	11
需钙蛋白酶1	10
FGF-17	9
过氧化氢酶	9
CD30 配体	9
C9	9
NAGK	8
NACA	8
LRIG3	8

标记	计数
LGMN	8
IMB1	8
IL-17B	8
HSP90b	8
HMG-1	8
组织蛋白酶H	8
钙粘着蛋白-6	8
CATC	8
BLC	8
凝血酶原	7
蛋白酶-3	7
MK13	7
MEK1	7

[0484]

表11

100组12良性比癌性小结生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	MMR	ERBB1	GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E	RGM-C	CK-MB	0.92	0.81	1.73	0.914
	METAP1	SCFsR	FGF-17	ApoA-I	YES	IGFBP-2				
2	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	0.892	0.821	1.713	0.903
	CK-MB	MMR	GAPDH, 肝	BLC	VEGF	IGFBP-2				
3	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.901	0.829	1.73	0.914
	YES	GAPDH, 肝	MMR	SCFsR	BMP-1	HMG-1				
4	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.925	0.807	1.732	0.906
	CK-MB	过氧化氢酶	NAGK	b-ECGF	C9	IGFBP-2				
5	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	0.925	0.795	1.72	0.902
	RGM-C	GAPDH, 肝	FGF-17	IGFBP-2	CATC	SCFsR				
6	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.915	0.814	1.73	0.911
	CD30 配体	CK-MB	FGF-17	GAPDH, 肝	MMR	IGFBP-2				
7	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.892	0.807	1.699	0.9
	YES	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	LRIG3	钙粘着蛋白-6				
8	CNDP1	ERBB1	钙粘着蛋白E	KPCI	SCFsR	RGM-C	0.915	0.812	1.727	0.899
	CK-MB	CSK	b-ECGF	需钙蛋白酶1	IGFBP-2	CD30 配体				
9	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.915	0.81	1.725	0.899
	CK-MB	BMP-1	HMG-1	KPCI	IGFBP-2	组织蛋白酶H				
10	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	HSP90a	钙粘着蛋白E	0.925	0.805	1.73	0.9
	IGFBP-2	KPCI	CK-MB	CNDP1	MK13	YES				
11	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CNDP1	0.915	0.807	1.723	0.904
	CSK	CK-MB	HSP90b	YES	b-ECGF	过氧化氢酶				
12	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	0.906	0.824	1.73	0.908
	YES	SCFsR	GAPDH, 肝	FGF-17	IGFBP-2	IL-17B				
13	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	IMB1	RGM-C	0.925	0.807	1.732	0.906
	MMR	CK-MB	IGFBP-2	MK13	YES	MEK1				
14	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	0.92	0.793	1.713	0.893
	CK-MB	CNDP1	NACA	HSP90a	b-ECGF	LGMN				
15	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	CK-MB	RGM-C	0.925	0.805	1.73	0.913
	YES	SCFsR	GAPDH, 肝	MMP-7	ApoA-I	IGFBP-2				

[0485]

表11(续)

16	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 b-ECGF	YES BMP-1	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	0.925	0.798	1.723	0.902
17	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 IGFBP-2	CSK KPCI	钙粘着蛋白E 凝血酶原	CD30 配体 CNDP1	0.92	0.81	1.73	0.903
18	MMR GAPDH,肝	CSK ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	CK-MB SCFsR	RGM-C LRIG3	ERBB1 BLC	0.897	0.817	1.713	0.904
19	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 IGFBP-2	YES MK13	钙粘着蛋白E CATC	0.92	0.79	1.711	0.897
20	SCFsR CK-MB	ERBB1 GAPDH,肝	HSP90a RGM-C	YES CNDP1	钙粘着蛋白E b-ECGF	iMB1 钙粘着蛋白-6	0.901	0.795	1.697	0.894
21	MMR CK-MB	SCFsR CSK	钙粘着蛋白E GAPDH,肝	需钙蛋白酶I b-ECGF	ERBB1 ApoA-I	RGM-C LRIG3	0.92	0.807	1.727	0.91
22	组织蛋白酶H KPCI	CSK 过氧化氢酶	ERBB1 YES	RGM-C CNDP1	钙粘着蛋白E CK-MB	SCFsR 凝血酶原	0.92	0.802	1.723	0.902
23	b-ECGF METAP1	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 CK-MB	HSP90b 过氧化氢酶	RGM-C CNDP1	YES IGFBP-2	0.92	0.802	1.723	0.906
24	CK-MB YES	SCFsR RGM-C	METAP1 HSP90a	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 NACA	IGFBP-2 LGMN	0.915	0.79	1.706	0.896
25	钙粘着蛋白E SCFsR	IGFBP-2 MEK1	METAP1 RGM-C	ERBB1 NACA	MK13 YES	CK-MB CNDP1	0.93	0.81	1.739	0.904
26	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES GAPDH,肝	钙粘着蛋白E IL-17B	0.925	0.805	1.73	0.901
27	RGM-C CK-MB	C9 NAGK	ERBB1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E b-ECGF	METAP1 过氧化氢酶	SCFsR VEGF	0.911	0.814	1.725	0.907
28	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 组织蛋白酶H	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	0.925	0.793	1.718	0.9
29	MMR METAP1	ERBB1 C9	GAPDH,肝 SCFsR	钙粘着蛋白E IGFBP-2	RGM-C BLC	CK-MB YES	0.906	0.805	1.711	0.904
30	YES IGFBP-2	CK-MB RGM-C	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E GAPDH,肝	METAP1 FGF-17	MMP-7 CATC	0.911	0.798	1.708	0.904
31	CSK YES	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB C9	GAPDH,肝 SCFsR	ERBB1 LRIG3	MMR 钙粘着蛋白-8	0.887	0.807	1.694	0.901
32	RGM-C MMR	METAP1 CK-MB	SCFsR 需钙蛋白酶I	ERBB1 MK13	YES CNDP1	钙粘着蛋白E GAPDH,肝	0.911	0.814	1.725	0.905

[0486]

表11(续)

33	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 HSP90a	YES HMG-1	钙粘着蛋白E b-ECGF	0.925	0.805	1.73	0.896
34	RGM-C SCFsR	BMP-1 CK-MB	ERBB1 YES	METAP1 IMB1	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	HSP90b VEGF	0.906	0.814	1.72	0.896
35	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E SCFsR	CK-MB RGM-C	GAPDH,肝 VEGF	ERBB1 CD30 配体	YES LGMN	0.887	0.817	1.704	0.902
36	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 IGFBP-2	YES MEK1	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	0.925	0.805	1.73	0.904
37	MMR KPCI	CSK NAGK	钙粘着蛋白E SCFsR	CK-MB 需钙蛋白酶1	RGM-C LRIG3	ERBB1 IGFBP-2	0.92	0.805	1.725	0.899
38	RGM-C IL-17B	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI CNDP1	CK-MB NACA	ERBB1 IGFBP-2	METAP1 蛋白酶-3	0.906	0.81	1.716	0.89
39	MMP-7 CK-MB	ERBB1 SCFsR	YES CNDP1	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E 凝血酶原	NACA RGM-C	0.934	0.795	1.73	0.904
40	RGM-C CK-MB	METAP1 过氧化氢酶	SCFsR NAGK	ERBB1 b-ECGF	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E BLC	0.906	0.805	1.711	0.899
41	METAP1 CK-MB	GAPDH, 肝 SCFsR	MMP-7 FGF-17	钙粘着蛋白E RGM-C	ERBB1 过氧化氢酶	YES CATC	0.906	0.8	1.706	0.901
42	SCFsR MMR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E IGFBP-2	METAP1 MK13	IMB1 CNDP1	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.892	0.802	1.694	0.9
43	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 组织蛋白酶H	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E MEK1	0.92	0.802	1.723	0.9
44	CNDP1 NACA	ERBB1 IL-17B	钙粘着蛋白E IGFBP-2	METAP1 RGM-C	CK-MB SCFsR	YES HMG-1	0.93	0.798	1.727	0.898
45	MMR HSP90b	ERBB1 SCFsR	GAPDH, 肝 YES	钙粘着蛋白E LRIG3	RGM-C FGF-17	CK-MB ApoA-I	0.906	0.814	1.72	0.905
46	MMR GAPDH, 肝	CSK ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	CK-MB b-ECGF	RGM-C IGFBP-2	ERBB1 LGMN	0.887	0.814	1.702	0.904
47	CK-MB IGFBP-2	MMR SCFsR	GAPDH, 肝 FGF-17	钙粘着蛋白E ERBB1	RGM-C YES	METAP1 蛋白酶-3	0.906	0.81	1.716	0.909
48	CK-MB b-ECGF	MMP-7 YES	METAP1 GAPDH, 肝	RGM-C CNDP1	SCFsR 凝血酶原	钙粘着蛋白E HSP90a	0.93	0.798	1.727	0.901
49	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E BLC	0.92	0.79	1.711	0.897

[0487]

表11(续)

50	RGM-C IGFBP-2	CK-MB YES	ERBB1 MMR	METAP1 SCFsR	FGF-17 IMB1	钙粘着蛋白E CATC	0.915	0.79	1.706	0.897
51	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 IGFBP-2	YES MFK1	钙粘着蛋白E CD30.配体	0.92	0.807	1.727	0.903
52	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 KPCI	CSK MMR	钙粘着蛋白E FGF-17	CNDP1 钙粘着蛋白-6	0.883	0.81	1.692	0.894
53	CNDP1 CK-MB	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E b-ECGF	KPCI 需钙蛋白酶1	SCFsR IL-17B	RGM-C BMP-1	0.915	0.81	1.725	0.897
54	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 组织蛋白酶H	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	0.93	0.793	1.722	0.9
55	YES MMR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 SCFsR	RGM-C MK13	METAP1 CNDP1	NACA HMG-1	0.92	0.802	1.723	0.902
56	b-ECGF METAP1	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 CK-MB	HSP90b HSP90a	RGM-C CNDP1	YES HMG-1	0.911	0.81	1.72	0.897
57	SCFsR CK-MB	ERBB1 GAPDH,肝	HSP90a RGM-C	YES CNDP1	钙粘着蛋白E b-ECGF	IMB1 LGMN	0.892	0.81	1.702	0.896
58	RGM-C IGFBP-2	CK-MB YES	ERBB1 MMR	METAP1 NAGK	FGF-17 KPCI	钙粘着蛋白E SCFsR	0.92	0.805	1.725	0.9
59	CK-MB CNDP1	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 MK13	SCFsR 蛋白酶-3	0.911	0.805	1.716	0.896
60	YES IGFBP-2	CK-MB RGM-C	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E GAPDH,肝	METAP1 MEK1	MMP-7 凝血酶原	0.92	0.805	1.725	0.913
61	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR GAPDH,肝	ERBB1 b-ECGF	YES MMR	钙粘着蛋白E VEGF	0.93	0.805	1.734	0.911
62	RGM-C CSK	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH,肝 BLC	SCFsR ApoA-I	CK-MB VEGF	0.873	0.836	1.709	0.906
63	MMR RGM-C	ERBB1 GAPDH,肝	METAP1 FGF-17	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E C9	YES SCFsR	0.915	0.81	1.725	0.913
64	CK-MB CNDP1	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 MK13	SCFsR CATC	0.915	0.79	1.706	0.891
65	CD30.配体 RGM-C	METAP1 IGFBP-2	CK-MB SCFsR	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E CNDP1	YES NACA	0.93	0.798	1.727	0.903
66	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 KPCI	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E b-ECGF	CNDP1 钙粘着蛋白-6	0.897	0.795	1.692	0.894

[0488]

表11(续)

67	RGM-C IGFBP-2	METAP1 KPCI	SCFsR CK-MB	ERBB1 CNDP1	HSP90a 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E b-ECGF	0.92	0.805	1.725	0.895
68	MMR RGM-C	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 BMP-1	CK-MB SCFsR	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	YES MEK1	0.906	0.814	1.72	0.908
69	b-ECGF METAP1	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 CK-MB	HSP90b 过氧化氢酶	RGM-C CNDP1	YES HMG-1	0.915	0.805	1.72	0.9
70	CNDP1 CK-MB	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E b-ECGF	KPCI 需钙蛋白酶1	SCFsR 过氧化氢酶	RGM-C LGMN	0.897	0.805	1.701	0.892
71	RGM-C CK-MB	METAP1 FGF-17	SCFsR NAGK	ERBB1 MMP-7	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E KPCI	0.92	0.805	1.725	0.902
72	MMP-7 CK-MB	ERBB1 SCFsR	YES RGM-C	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E CNDP1	NACA 蛋白酶-3	0.925	0.79	1.715	0.904
73	RGM-C MMR	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI IGFBP-2	CK-MB 凝血酶原	ERBB1 MK13	METAP1 GAPDH, 肝	0.906	0.817	1.723	0.9
74	RGM-C CSK	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH, 肝 BLC	SCFsR ApoA-I	CK-MB MEK1	0.873	0.836	1.709	0.904
75	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK C9	钙粘着蛋白E NACA	CNDP1 CD30 配体	0.92	0.805	1.725	0.902
76	RGM-C CK-MB	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E CATC	0.92	0.786	1.706	0.897
77	CK-MB CNDP1	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 FGF-17	SCFsR 钙粘着蛋白-6	0.897	0.795	1.692	0.889
78	CK-MB CNDP1	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 FGF-17	SCFsR 组织蛋白酶H	0.915	0.805	1.72	0.898
79	b-ECGF METAP1	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBD1 CK-MB	HSP90b BMP-1	RGM-C CSK	YES MMP-7	0.925	0.795	1.72	0.906
80	SCFsR CNDP1	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E VEGF	METAP1 YES	IMB1 IL-17B	RGM-C 过氧化氢酶	0.93	0.798	1.727	0.901
81	MMP-7 CK-MB	ERBB1 SCFsR	YES HSP90a	METAP1 CNDP1	钙粘着蛋白E RGM-C	NACA LGMN	0.92	0.781	1.701	0.897
82	MMR GAPDH, 肝	CSK ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	CK-MB SCFsR	RGM-C LRIG3	ERBB1 IGFBP-2	0.901	0.824	1.725	0.917
83	SCFsR IL-17B	NAGK METAP1	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB YES	RGM-C IMB1	ERBB1 b-ECGF	0.93	0.795	1.725	0.899

[0489]

表11(续)

84	MMR RGM-C	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 FGF-17	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E ApoA-I	YES 蛋白酶-3	0.901	0.812	1.713	0.906
85	CSK IGFBP-2	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB 凝血酶原	GAPDH, 肝 MMP-7	ERBB1 SCFsR	YES MEK1	0.906	0.817	1.723	0.916
86	钙粘着蛋白E CK-MB	IGFBP-2 ApoA-I	METAP1 YES	ERBB1 b-ECGF	RGM-C SCFsR	HSP90a BLC	0.897	0.812	1.709	0.901
87	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK C9	钙粘着蛋白E NACA	CNDP1 MEK1	0.92	0.805	1.725	0.903
88	RGM-C YES	CK-MB SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK FGF-17	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CNDP1 CATC	0.892	0.812	1.704	0.903
89	CSK IGFBP-2	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CD30 配体	GAPDH, 肝 ApoA-I	ERBB1 MEK1	YES SCFsR	0.901	0.824	1.725	0.913
90	YES CK-MB	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK b-ECGF	SCFsR 组织蛋白酶H	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.906	0.786	1.692	0.894
91	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB MMR	GAPDH, 肝 需钙蛋白酶I	ERBB1 ApoA-I	YES SCFsR	0.911	0.812	1.723	0.911
92	RGM-C MMP-7	METAP1 NACA	SCFsR IL-17B	ERBB1 CK-MB	YES HMG-1	钙粘着蛋白E IGFBP-2	0.934	0.788	1.722	0.9
93	CK-MB RGM-C	SCFsR 凝血酶原	METAP1 HSP90b	钙粘着蛋白E b-ECGF	MMP-7 NACA	ERBB1 HSP90a	0.911	0.807	1.718	0.892
94	VEGF CNDP1	METAP1 RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 MEK1	CK-MB GAPDH, 肝	需钙蛋白酶I LGMN	0.892	0.807	1.699	0.895
95	YES RGM-C	钙粘着蛋白E CSK	GAPDH, 肝 IGFBP-2	MMP-7 MMR	SCFsR LRIG3	CK-MB ApoA-I	0.906	0.817	1.723	0.912
96	SCFsR IL-17B	NAGK METAP1	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB 需钙蛋白酶I	RGM-C ApoA-I	ERBB1 b-ECGF	0.911	0.812	1.723	0.904
97	YES CK-MB	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK b-ECGF	SCFsR CD30 配体	RGM-C 蛋白酶-3	0.906	0.807	1.713	0.899
98	CD30 配体 RGM-C	METAP1 IGFBP-2	CK-MB SCFsR	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E BLC	YES GAPDH, 肝	0.901	0.807	1.709	0.9
99	MMR METAP1	ERBB1 C9	GAPDH, 肝 SCFsR	钙粘着蛋白E IGFBP-2	RGM-C 过氧化氢酶	CK-MB FGF-17	0.92	0.805	1.725	0.913
100	MMR RGM-C	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 FGF-17	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E CATC	YES ApoA-I	0.901	0.802	1.704	0.899

[0490]

表11(续)

标记	计数
HSP90a	12
MK13	10
IL-17B	10
需钙蛋白酶1	10
CD30 配体	10
BMP-1	10
CATC	9
C9	9
BLC	9
VEGF	8
凝血酶原	8
蛋白酶-3	8
NAGK	8
LRIG3	8
LGMN	8
IMB1	8
HSP90b	8
HMG-1	8
组织蛋白酶H	8
钙粘着蛋白-6	8

标记	计数
钙粘着蛋白E	100
CK-MB	100
ERBB1	98
SCFsR	97
RGM-C	96
YES	84
METAP1	67
CNDP1	54
IGFBP-2	53
GAPDH, 肝	46
b-ECGF	35
MMR	32
CSK	31
NACA	27
MMP-7	19
KPCI	19
FGF-17	19
过氧化氢酶	18
ApoA-I	16
MEK1	12

[0491]

表12

100组13良性比癌性小结生物标记

	生物标记							灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.92	0.812	1.732	0.908
		CNDP1	GAPDH, 肝	b-ECGF	BMP-1	IL-17B	ApoA-I				
2	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.925	0.79	1.715	0.897
		CNDP1	NACA	b-ECGF	IGFBP-2	过氧化氢酶	BLC				
3	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.925	0.802	1.727	0.911
		CNDP1	GAPDH, 肝	b-ECGF	IGFBP-2	C9	过氧化氢酶				
4	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.92	0.798	1.718	0.898
		MMR	GAPDH, 肝	NACA	CNDP1	MK13	CATC				
5	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CK-MB	CSK	0.915	0.812	1.727	0.904
		MEK1	YES	CNDP1	IGFBP-2	NACA	CD30 配体				
6	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.911	0.795	1.706	0.894
		过氧化氢酶	NAGK	b-ECGF	C9	IGFBP-2	钙粘着蛋白-6				
7	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	CK-MB	0.901	0.824	1.725	0.904
		CSK	IGFBP-2	KPCI	MK13	CNDP1	凝血酶原				
8	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.925	0.8	1.725	0.902
		CNDP1	NACA	MMP-7	GAPDH, 肝	组织蛋白酶H	b-ECGF				
9	MMR	ERBB1	GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E	RGM-C	CK-MB	METAP1	0.92	0.81	1.73	0.911
		SCFsR	FGF-17	ApoA-I	YES	b-ECGF	IGFBP-2				
10	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	RGM-C	0.92	0.81	1.73	0.911
		GAPDH, 肝	BMP-1	SCFsR	CNDP1	VEGF	HMG-1				
11	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CK-MB	CSK	0.906	0.824	1.73	0.911
		MMR	IGFBP-2	CNDP1	YES	HSP90a	BMP-1				
12	钙粘着蛋白E	METAP1	CK-MB	HSP90b	ERBB1	YES	SCFsR	0.925	0.8	1.725	0.904
		RGM-C	IGFBP-2	BMP-1	GAPDH, 肝	过氧化氢酶	b-ECGF				
13	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	IMB1	RGM-C	CNDP1	0.93	0.8	1.73	0.902
		CK-MB	HSP90a	b-ECGF	YES	ApoA-I	VEGF				
14	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	0.897	0.812	1.709	0.902
		SCFsR	RGM-C	VEGF	CD30 配体	CNDP1	LGMN				
15	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	RGM-C	CSK	CK-MB	LRIG3	0.897	0.826	1.723	0.912
		GAPDH, 肝	MMR	BMP-1	SCFsR	ApoA-I	VEGF				

[0492]

表12(续)

16	RGM-C	METAP1 过氧化氢酶	SCFsR NAGK	ERBB1 b-ECGF	YES C9	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB 蛋白酶-3	0.911	0.812	1.723	0.903
17	MMP-7	ERBB1 SCFsR	YES CNDP1	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	NACA RGM-C	CK-MB BLC	0.925	0.79	1.715	0.898
18	MMR	CSK ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	CK-MB SCFsR	RGM-C LRIG3	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH, 肝 CATC	0.911	0.805	1.716	0.904
19	RGM-C	CK-MB SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CNDP1 BMP-1	YES 钙粘着蛋白-6	0.892	0.812	1.704	0.902
20	RGM-C	CK-MB GAPDH, 肝	ERBB1 MMR	CSK b-ECGF	钙粘着蛋白E SCFsR	CNDP1 BMP-1	YES 需钙蛋白酶1	0.906	0.819	1.725	0.91
21	组织蛋白酶H	CSK 过氧化氢酶	ERBB1 YES	RGM-C CNDP1	钙粘着蛋白E CK-MB	SCFsR 凝血酶原	KPCI HMG-1	0.92	0.802	1.723	0.9
22	MMR	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 FGF-17	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E CNDP1	YES SCFsR	RGM-C MK13	0.92	0.81	1.73	0.912
23	RGM-C	CK-MB SCFsR	ERBB1 IGFBP-2	CSK KPCI	钙粘着蛋白E 凝血酶原	CD30 配体 CNDP1	YES HSP90b	0.911	0.812	1.723	0.898
24	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 b-ECGF	YES BMP-1	钙粘着蛋白E IL-17B	CK-MB NACA	0.92	0.805	1.725	0.899
25	RGM-C	CK-MB YES	ERBB1 MMR	METAP1 SCFsR	FGF-17 IMB1	钙粘着蛋白E CNDP1	IGFBP-2 b-ECGF	0.92	0.805	1.725	0.908
26	SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E VEGF	METAP1 YES	IMB1 BMP-1	RGM-C MK13	CNDP1 LGMN	0.906	0.802	1.708	0.9
27	RGM-C	钙粘着蛋白E MEK1	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 CNDP1	SCFsR IGFBP-2	CK-MB ApoA-I	CSK 过氧化氢酶	0.92	0.812	1.732	0.914
28	MMP-7	ERBB1 SCFsR	YES CNDP1	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E 凝血酶原	NACA ApoA-I	CK-MB 蛋白酶-3	0.925	0.795	1.72	0.9
29	YES	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK BLC	SCFsR VEGF	RGM-C IGFBP-2	CK-MB ApoA-I	0.892	0.821	1.713	0.904
30	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK MMP-7	SCFsR ApoA-I	RGM-C LRIG3	IGFBP-2 CATC	0.901	0.812	1.713	0.906
31	CD30 配体	METAP1 IGFBP-2	CK-MB SCFsR	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E CNDP1	YES NACA	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.911	0.786	1.697	0.894
32	SCFsR	ERBB1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E CK-MB	METAP1 NACA	RGM-C ApoA-I	MMR 需钙蛋白酶1	MK13 VEGF	0.925	0.8	1.725	0.903

[0493]

表12(续)

33	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 IGFBP-2	YES MEK1	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB 过氧化氢酶	0.925	0.798	1.723	0.903
34	CK-MB	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 RGM-C	SCFsR MEK1	CNDP1 HMG-1	0.911	0.814	1.725	0.9
35	RGM-C	CK-MB SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK FGF-17	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CNDP1 HSP90a	YES ApoA-I	0.915	0.812	1.727	0.912
36	MMR	ERBB1 SCFsR	GAPDH, 肝 YES	钙粘着蛋白E LRIG3	RGM-C BMP-1	CK-MB FGF-17	HSP90b METAP1	0.915	0.805	1.72	0.905
37	RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI IGFBP-2	CK-MB 需钙蛋白酶I	ERBB1 CNDP1	METAP1 凝血酶原	IL-17B ApoA-I	0.906	0.817	1.723	0.897
38	CNDP1	ERBB1 CSK	钙粘着蛋白E b-ECGF	KPCI 需钙蛋白酶I	SCFsR MMR	RGM-C BMP-1	CK-MB LGMN	0.897	0.81	1.706	0.897
39	MMP-7	ERBB1 SCFsR	YES RGM-C	METAP1 FGF-17	钙粘着蛋白E NAGK	NACA IGFBP-2	CK-MB CNDP1	0.93	0.8	1.73	0.905
40	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 b-ECGF	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	CK-MB 蛋白酶-3	0.925	0.795	1.72	0.902
41	RGM-C	METAP1 过氧化氢酶	SCFsR MMP-7	ERBB1 GAPDH, 肝	YES CNDP1	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB BLC	0.911	0.802	1.713	0.904
42	YES	NAGK CK-MB	ERBB1 b-ECGF	HSP90a SCFsR	RGM-C C9	钙粘着蛋白E IGFBP-2	METAP1 ApoA-I	0.925	0.8	1.725	0.906
43	MMR	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 FGF-17	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E CATC	YES SCFsR	RGM-C 过氧化氢酶	0.915	0.798	1.713	0.9
44	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 b-ECGF	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.915	0.781	1.696	0.895
45	SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	METAP1 b-ECGF	IMB1 YES	RGM-C 组织蛋白酶H	CNDP1 MEK1	0.925	0.798	1.723	0.901
46	RGM-C	钙粘着蛋白E SCFsR	KPCI MK13	CK-MB HMG-1	ERBB1 CNDP1	METAP1 BMP-1	MMR YES	0.911	0.814	1.725	0.903
47	RGM-C	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 HSP90b	GAPDH, 肝 YES	SCFsR HSP90a	CNDP1 LRIG3	CSK b-ECGF	0.906	0.812	1.718	0.902
48	IL-17B	钙粘着蛋白E SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	METAP1 CNDP1	CK-MB b-ECGF	RGM-C NACA	YES MMP-7	0.915	0.807	1.723	0.901
49	CD30 配体	KPCI YES	ERBB1 CNDP1	SCFsR 凝血酶原	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB RGM-C	CSK LGMN	0.906	0.8	1.706	0.895

[0494]

表12(续)

50	MMP-7	ERBB1	YES	METAP1	钙粘着蛋白E	NACA	CK-MB	0.92	0.798	1.718	0.897
		SCFsR	CNDP1	b-ECGF	凝血酶原	FGF-17	蛋白酶-3				
51	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	RGM-C	CK-MB	MMP-7	0.911	0.802	1.713	0.907
		SCFsR	ApoA-I	YES	GAPDH, 肝	IGFBP-2	BLC				
52	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.901	0.821	1.723	0.909
		VEGF	GAPDH, 肝	MMR	IGFBP-2	HSP90a	C9				
53	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	RGM-C	0.915	0.795	1.711	0.904
		GAPDH, 肝	FGF-17	IGFBP-2	CATC	SCFsR	ApoA-I				
54	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	0.892	0.802	1.694	0.898
		SCFsR	GAPDH, 肝	b-ECGF	需钙蛋白酶1	BMP-1	钙粘着蛋白-6				
55	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.81	1.725	0.901
		BMP-1	HMG-1	KPCI	IGFBP-2	CNDP1	凝血酶原				
56	RGM-C	BMP-1	ERBB1	METAP1	钙粘着蛋白E	HSP90b	SCFsR	0.906	0.812	1.718	0.895
		CK-MB	YES	IMB1	过氧化氢酶	VEGF	凝血酶原				
57	IL-17B	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	CK-MB	RGM-C	YES	0.92	0.802	1.723	0.903
		SCFsR	GAPDH, 肝	MMP-7	IGFBP-2	NACA	CNDP1				
58	MMR	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	RGM-C	ERBB1	GAPDH, 肝	0.892	0.812	1.704	0.904
		ApoA-I	BMP-1	YES	IGFBP-2	b-ECGF	LGMN				
59	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.93	0.798	1.727	0.904
		CNDP1	NACA	b-ECGF	BMP-1	NAGK	MMP-7				
60	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.8	1.715	0.901
		CNDP1	NACA	IGFBP-2	MEK1	b-ECGF	蛋白酶-3				
61	RGM-C	C9	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	SCFsR	CK-MB	0.901	0.81	1.711	0.899
		NAGK	IGFBP-2	b-ECGF	过氧化氢酶	VEGF	BLC				
62	MMR	ERBB1	GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E	RGM-C	CK-MB	METAP1	0.915	0.795	1.711	0.904
		SCFsR	FGF-17	ApoA-I	YES	IGFBP-2	CATC				
63	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	0.906	0.817	1.723	0.907
		SCFsR	GAPDH, 肝	b-ECGF	需钙蛋白酶1	BMP-1	CD30 配体				
64	CD30 配体	KPCI	ERBB1	SCFsR	钙粘着蛋白E	CK-MB	CSK	0.897	0.798	1.694	0.893
		YES	CNDP1	凝血酶原	组织蛋白酶H	RGM-C	钙粘着蛋白-6				
65	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.807	1.723	0.902
		CNDP1	KPCI	IGFBP-2	FGF-17	BMP-1	HMG-1				
66	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.911	0.807	1.718	0.908
		CNDP1	GAPDH, 肝	b-ECGF	BMP-1	MMP-7	HSP90b				

[0495]

表12(续)

67	CNDP1	ERBB1 IL-17B	钙粘着蛋白E IGFBP-2	METAP1 RGM-C	CK-MB SCFsR	YES HMG-1	NACA MEK1	0.92	0.802	1.723	0.898
68	MMR	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 BMP-1	钙粘着蛋白E CNDP1	RGM-C VEGF	CSK IMB1	SCFsR CK-MB	0.92	0.805	1.725	0.91
69	VEGF	RGM-C GAPDH, 肝	ERBB1 SCFsR	METAP1 IGFBP-2	CK-MB YES	钙粘着蛋白E ApoA-I	MMR LGMN	0.901	0.802	1.704	0.905
70	MMR	CSK ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	CK-MB SCFsR	RGM-C LRIG3	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH, 肝 MEK1	0.901	0.821	1.723	0.912
71	RGM-C	METAP1 NACA	SCFsR CK-MB	ERBB1 CNDP1	HSP90a b-ECGF	钙粘着蛋白E YES	IGFBP-2 蛋白酶-3	0.92	0.795	1.715	0.899
72	RGM-C	METAP1 NACA	SCFsR CK-MB	ERBB1 NAGK	HSP90a MMP-7	钙粘着蛋白E 凝血酶原	b-ECGF BLC	0.92	0.79	1.711	0.891
73	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 b-ECGF	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E MEK1	CK-MB C9	0.906	0.817	1.723	0.91
74	CK-MB	IGFBP-2 FGF-17	CSK GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMR	RGM-C ApoA-I	ERBB1 SCFsR	YES CATC	0.897	0.812	1.709	0.903
75	YES	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	ERBB1 NACA	CSK CNDP1	SCFsR CK-MB	RGM-C b-ECGF	MMP-7 钙粘着蛋白-6	0.906	0.788	1.694	0.898
76	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 组织蛋白酶H	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	CK-MB KPCI	0.925	0.798	1.723	0.891
77	CK-MB	MMP-7 YES	METAP1 GAPDH, 肝	RGM-C CNDP1	SCFsR ERBB1	钙粘着蛋白E HSP90b	b-ECGF 凝血酶原	0.911	0.807	1.718	0.905
78	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB IL-17B	0.93	0.793	1.722	0.902
79	SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E VEGF	METAP1 YES	IMB1 BMP-1	RGM-C MMR	CNDP1 MK13	0.911	0.812	1.723	0.908
80	YES	NAGK CK-MB	ERBB1 b-ECGF	HSP90a SCFsR	RGM-C C9	钙粘着蛋白E ApoA-I	METAP1 LGMN	0.906	0.798	1.704	0.896
81	MMR	ERBB1 C9	GAPDH, 肝 SCFsR	钙粘着蛋白E YES	RGM-C LRIG3	CK-MB ApoA-I	METAP1 IGFBP-2	0.92	0.802	1.723	0.914
82	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK MMR	SCFsR 过氧化氢酶	RGM-C ApoA-I	IGFBP-2 蛋白酶-3	0.901	0.812	1.713	0.91
83	CK-MB	IGFBP-2 过氧化氢酶	KPCI YES	钙粘着蛋白E ERBB1	METAP1 MK13	SCFsR RGM-C	CNDP1 BLC	0.915	0.793	1.708	0.897

[0496]

表12(续)

84	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB CATC	0.925	0.783	1.708	0.896
85	RGM-C	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH, 肝 CNDP1	SCFsR YES	CK-MB KPCI	CSK CD30 配体	0.911	0.812	1.723	0.906
86	MMR	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 BMP-1	钙粘着蛋白E CNDP1	RGM-C 过氧化氢酶	CSK CK-MB	SCFsR 钙粘着蛋白-6	0.878	0.814	1.692	0.902
87	RGM-C	钙粘着蛋白E MEK1	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 BMP-1	SCFsR 需钙蛋白酶1	CK-MB CNDP1	CSK b-ECGF	0.897	0.824	1.721	0.907
88	RGM-C	METAP1 NACA	SCFsR IL-17B	ERBB1 CK-MB	YES HMG-1	钙粘着蛋白E CNDP1	MMP-7 IGFBP-2	0.92	0.8	1.72	0.902
89	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 b-ECGF	YES BMP-1	钙粘着蛋白E IL-17B	CK-MB HSP90b	0.915	0.802	1.718	0.901
90	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 MMP-7	YES IMB1	钙粘着蛋白E HSP90a	CK-MB ApoA-I	0.911	0.812	1.723	0.895
91	MMR	ERBB1 SCFsR	GAPDH, 肝 FGF-17	钙粘着蛋白E ApoA-I	RGM-C YES	CK-MB IGFBP-2	METAP1 LGMN	0.892	0.81	1.702	0.905
92	YES	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 GAPDH, 肝	CSK MMP-7	SCFsR ApoA-I	RGM-C LRIG3	IGFBP-2 BMP-1	0.892	0.829	1.721	0.915
93	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR 需钙蛋白酶1	ERBB1 b-ECGF	YES BMP-1	钙粘着蛋白E VEGF	CK-MB 蛋白酶-3	0.901	0.812	1.713	0.904
94	YES	CK-MB RGM-C	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	METAP1 NAGK	MMP-7 凝血酶原	IGFBP-2 BLC	0.915	0.793	1.708	0.902
95	MMP-7	ERBB1 SCFsR	YES RGM-C	METAP1 b-ECGF	钙粘着蛋白E CNDP1	NACA IGFBP-2	CK-MB CATC	0.93	0.779	1.708	0.899
96	METAP1	GAPDH, 肝 ERBB1	MMP-7 SCFsR	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB YES	RGM-C 凝血酶原	FGF-17 CD30 配体	0.915	0.807	1.723	0.907
97	RGM-C	METAP1 CNDP1	SCFsR NACA	ERBB1 b-ECGF	YES MMR	钙粘着蛋白E FGF-17	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.901	0.79	1.692	0.895
98	CSK	钙粘着蛋白E SCFsR	CK-MB RGM-C	GAPDH, 肝 KPCI	ERBB1 CNDP1	YES 组织蛋白酶H	BMP-1 过氧化氢酶	0.93	0.793	1.722	0.903
99	SCFsR	ERBB1 CK-MB	钙粘着蛋白E VEGF	METAP1 YES	IMB1 IGFBP-2	RGM-C HMG-1	CNDP1 BMP-1	0.92	0.8	1.72	0.906
100	RGM-C	BMP-1 CK-MB	ERBB1 YES	METAP1 VEGF	钙粘着蛋白E CSK	HSP90b 过氧化氢酶	SCFsR GAPDH, 肝	0.915	0.802	1.718	0.898

[0497]

表12(续)

标记	计数
ERBB1	100
钙粘蛋白E	100
CK-MB	100
SCFsR	99
RGM-C	98
YES	94
CNDP1	69
METAP1	67
GAPDH, 肝	56
IGFBP-2	54
b-ECGF	45
CSK	34
MMR	31
BMP-1	31
NACA	29
ApoA-I	27
MMP-7	23
过氧化氢酶	23
VEGF	16
KPCI	15

标记	计数
FGF-17	15
凝血酶原	14
MEK1	10
HSP90a	10
NAGK	9
IMB1	9
IL-17B	9
HSP90b	9
HMG-1	9
组织蛋白酶H	9
需钙蛋白酶1	9
钙粘着蛋白-6	9
CD30 配体	9
CATC	9
C9	9
BLC	9
蛋白酶-3	8
MK13	8
LRIG3	8
LGMN	8

[0498]

表13

100组14良性比癌性小结生物标记

	生物标记							灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	RGM-C	0.93	0.802	1.732	0.915
	GAPDH, 肝	BMP-1	SCFsR	CNDP1	VEGF	过氧化氢酶	ApoA-I				
2	MMR	ERBB1	METAP1	CK-MB	钙粘着蛋白E	YES	LRIG3	0.911	0.805	1.716	0.904
	RGM-C	IGFBP-2	FGF-17	GAPDH, 肝	SCFsR	ApoA-I	BLC				
3	YES	CK-MB	ERBB1	钙粘着蛋白E	GAPDH, 肝	VEGF	RGM-C	0.906	0.819	1.725	0.91
	CSK	CNDP1	MEK1	SCFsR	C9	过氧化氢酶	IGFBP-2				
4	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.93	0.79	1.72	0.896
	CNDP1	NACA	MMP-7	GAPDH, 肝	组织蛋白酶H	b-ECGF	CATC				
5	RGM-C	钙粘着蛋白E	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	CK-MB	CSK	0.925	0.807	1.732	0.905
	MMR	IGFBP-2	CNDP1	YES	KPCI	MEK1	CD30 配体				
6	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	0.897	0.814	1.711	0.902
	SCFsR	RGM-C	CNDP1	VEGF	过氧化氢酶	IGFBP-2	钙粘着蛋白-6				
7	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	0.925	0.81	1.734	0.909
	SCFsR	RGM-C	CNDP1	VEGF	凝血酶原	需钙蛋白酶1	b-ECGF				
8	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	0.915	0.821	1.737	0.913
	SCFsR	RGM-C	CNDP1	VEGF	过氧化氢酶	IGFBP-2	HMG-1				
9	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.93	0.795	1.725	0.904
	CNDP1	NACA	HSP90a	ApoA-I	MMP-7	凝血酶原	b-ECGF				
10	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.925	0.802	1.727	0.897
	CNDP1	KPCI	b-ECGF	BMP-1	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90b				
11	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	ERBB1	RGM-C	CK-MB	0.92	0.805	1.725	0.9
	CSK	GAPDH, 肝	b-ECGF	IGFBP-2	NACA	IL-17B	ApoA-I				
12	RGM-C	CK-MB	ERBB1	IMB1	钙粘着蛋白E	YES	SCFsR	0.911	0.819	1.73	0.902
	MMR	CSK	CNDP1	MK13	凝血酶原	IGFBP-2	KPCI				
13	SCFsR	ERBB1	钙粘着蛋白E	METAP1	IMB1	RGM-C	CNDP1	0.915	0.795	1.711	0.901
	CK-MB	过氧化氢酶	b-ECGF	VEGF	YES	BMP-1	LGMN				
14	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.92	0.807	1.727	0.901
	NACA	CNDP1	b-ECGF	CD30 配体	MEK1	IGFBP-2	NAGK				
15	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.925	0.795	1.72	0.904
	过氧化氢酶	MMP-7	GAPDH, 肝	CNDP1	IGFBP-2	NACA	蛋白酶-3				

[0499]

表13(续)

16	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CNDP1	GAPDH, 肝 VEGF	ERBB1 过氧化氢酶	YES IGFBP-2	BMP-1 BLC	0.883	0.831	1.714	0.903
17	CK-MB SCFsR	MMR YES	GAPDH, 肝 ERBB1	钙粘着蛋白E b-ECGF	RGM-C ApoA-I	METAP1 C9	IGFBP-2 FGF-17	0.92	0.805	1.725	0.911
18	CK-MB SCFsR	MMR YES	GAPDH, 肝 ERBB1	钙粘着蛋白E b-ECGF	RGM-C ApoA-I	METAP1 C9	IGFBP-2 CATC	0.911	0.8	1.711	0.903
19	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB MMR	ERBB1 b-ECGF	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 需钙蛋白酶1	YES 钙粘着蛋白-6	0.887	0.814	1.702	0.9
20	CK-MB 过氧化氢酶	IGFBP-2 YES	KPCI ERBB1	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 BMP-1	SCFsR 需钙蛋白酶1	CNDP1 组织蛋白酶H	0.92	0.81	1.73	0.9
21	RGM-C BMP-1	METAP1 HMG-1	SCFsR KPCI	ERBB1 IGFBP-2	YES CNDP1	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	CK-MB MMR	0.92	0.81	1.73	0.903
22	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR VEGF	ERBB1 IL-17B	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB HSP90a	0.92	0.802	1.723	0.894
23	RGM-C 过氧化氢酶	METAP1 MMP-7	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 CNDP1	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E NAGK	CK-MB HSP90b	0.92	0.802	1.723	0.903
24	SCFsR CK-MB	ERBB1 VEGF	钙粘着蛋白E YES	METAP1 BMP-1	IMB1 MK13	RGM-C LRIG3	CNDP1 LGMN	0.901	0.807	1.709	0.899
25	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 MEK1	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E 蛋白酶-3	CK-MB b-ECGF	0.915	0.802	1.718	0.901
26	CNDP1 CSK	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	KPCI IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	RGM-C 凝血酶原	CK-MB BLC	0.911	0.802	1.713	0.891
27	MMR SCFsR	ERBB1 FGF-17	GAPDH, 肝 ApoA-I	钙粘着蛋白E YES	RGM-C IGFBP-2	CK-MB CATC	METAP1 LRIG3	0.906	0.802	1.708	0.902
28	YES CSK	CK-MB CNDP1	ERBB1 MEK1	钙粘着蛋白E SCFsR	GAPDH, 肝 BMP-1	VEGF IGFBP-2	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.873	0.826	1.699	0.899
29	RGM-C CNDP1	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	ERBB1 BMP-1	YES KPCI	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB 过氧化氢酶	0.93	0.795	1.725	0.899
30	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CNDP1	GAPDH, 肝 VEGF	ERBB1 HMG-1	YES IGFBP-2	BMP-1 b-ECGF	0.897	0.831	1.728	0.91
31	MMR GAPDH, 肝	ERBB1 BMP-1	METAP1 SCFsR	CK-MB KPCI	钙粘着蛋白E IGFBP-2	YES CNDP1	RGM-C HSP90a	0.92	0.802	1.723	0.902
32	RGM-C CNDP1	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E HSP90b	CK-MB C9	0.925	0.798	1.723	0.905

[0500]

表13(续)

33	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR VEGF	ERBB1 IL-17B	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB ApoA-I	0.925	0.8	1.725	0.903
34	CK-MB SCFsR	MMR YES	GAPDH, 肝 ERBB1	钙粘着蛋白E b-ECGF	RGM-C ApoA-I	METAP1 C9	IGFBP-2 LGMN	0.911	0.798	1.708	0.905
35	YES CSK	CK-MB CNDP1	ERBB1 MEK1	钙粘着蛋白E SCFsR	GAPDH, 肝 BMP-1	VEGF MK13	RGM-C IGFBP-2	0.887	0.843	1.73	0.908
36	RGM-C 过氧化氢酶	METAP1 MMP-7	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 CNDP1	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E NAGK	CK-MB FGF-17	0.925	0.802	1.727	0.909
37	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CNDP1	GAPDH, 肝 VEGF	ERBB1 组织蛋白酶H	YES IGFBP-2	BMP-1 蛋白酶-3	0.883	0.833	1.716	0.907
38	RGM-C 过氧化氢酶	METAP1 MMP-7	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 CNDP1	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E BLC	CK-MB IGFBP-2	0.901	0.81	1.711	0.905
39	MMR C9	ERBB1 SCFsR	GAPDH, 肝 YES	钙粘着蛋白E LRIG3	RGM-C ApoA-I	CK-MB IGFBP-2	METAP1 CATC	0.915	0.793	1.708	0.904
40	RGM-C 过氧化氢酶	METAP1 MMP-7	SCFsR GAPDH, 肝	ERBB1 CNDP1	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB CD30 配体	0.925	0.805	1.73	0.911
41	RGM-C SCFsR	CK-MB GAPDH, 肝	ERBB1 过氧化氢酶	CSK IGFBP-2	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 FGF-17	YES 钙粘着蛋白-6	0.883	0.814	1.697	0.9
42	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CNDP1	GAPDH, 肝 VEGF	ERBB1 HMG-1	YES IGFBP-2	BMP-1 MEK1	0.892	0.833	1.725	0.91
43	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR HSP90a	ERBB1 ApoA-I	YES VEGF	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB GAPDH, 肝	0.925	0.798	1.723	0.898
44	b-ECGF SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 BMP-1	HSP90b CNDP1	RGM-C GAPDH, 肝	YES 过氧化氢酶	METAP1 VEGF	0.925	0.798	1.723	0.905
45	MMP-7 SCFsR	ERBB1 RGM-C	YES FGF-17	METAP1 NAGK	钙粘着蛋白E IGFBP-2	NACA IL-17B	CK-MB CNDP1	0.93	0.795	1.725	0.902
46	RGM-C CNDP1	METAP1 KPCI	SCFsR b-ECGF	ERBB1 BMP-1	YES 凝血酶原	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB IMB1	0.92	0.81	1.73	0.897
47	RGM-C METAP1	钙粘着蛋白E VEGF	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 HSP90a	SCFsR b-ECGF	CNDP1 ApoA-I	CK-MB LGMN	0.915	0.793	1.708	0.899
48	RGM-C CNDP1	METAP1 KPCI	SCFsR MMR	ERBB1 MK13	YES 凝血酶原	钙粘着蛋白E MEK1	CK-MB IGFBP-2	0.925	0.805	1.73	0.904
49	YES CSK	CK-MB CNDP1	ERBB1 MEK1	钙粘着蛋白E SCFsR	GAPDH, 肝 BMP-1	VEGF IGFBP-2	RGM-C 蛋白酶-3	0.883	0.833	1.716	0.907

[0501]

表13(续)

50	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E BLC	CK-MB CD30 配体	0.915	0.795	1.711	0.895
51	MMR YES	ERBB1 BMP-1	GAPDH, 肝 CNDP1	钙粘着蛋白E VEGF	RGM-C IMB1	CSK ApoA-I	SCFsR CATC	0.92	0.788	1.708	0.898
52	YES NACA	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 b-ECGF	CSK CD30 配体	SCFsR MEK1	RGM-C IGFBP-2	CK-MB 钙粘着蛋白-6	0.897	0.8	1.697	0.893
53	CK-MB 过氧化氢酶	IGFBP-2 YES	KPCI ERBB1	钙粘着蛋白E RGM-C	METAP1 BMP-1	SCFsR GAPDH, 肝	CNDP1 组织蛋白酶H	0.93	0.795	1.725	0.902
54	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB MMR	ERBB1 SCFsR	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E HMG-1	CNDP1 KPCI	YES IGFBP-2	0.915	0.807	1.723	0.906
55	b-ECGF SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 过氧化氢酶	HSP90b CNDP1	RGM-C HMG-1	YES IGFBP-2	METAP1 C9	0.925	0.795	1.72	0.905
56	RGM-C CNDP1	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	ERBB1 BMP-1	YES IL-17B	钙粘着蛋白E IMB1	CK-MB CD30 配体	0.925	0.798	1.723	0.899
57	CSK SCFsR	钙粘着蛋白E RGM-C	CK-MB CNDP1	GAPDH, 肝 VEGF	ERBB1 过氧化氢酶	YES IGFBP-2	BMP-1 LGMN	0.892	0.814	1.706	0.907
58	RGM-C SCFsR	CK-MB GAPDH, 肝	ERBB1 b-ECGF	CSK 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 LRIG3	YES ApoA-I	0.911	0.814	1.725	0.909
59	CK-MB 过氧化氢酶	IGFBP-2 YES	KPCI ERBB1	钙粘着蛋白E MK13	METAP1 RGM-C	SCFsR MMR	CNDP1 IMB1	0.92	0.807	1.727	0.9
60	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR MMP-7	ERBB1 NAGK	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB FGF-17	0.925	0.802	1.727	0.905
61	RGM-C NAGK	C9 IGFBP-2	ERBB1 b-ECGF	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	METAP1 VEGF	SCFsR 蛋白酶-3	CK-MB ApoA-I	0.901	0.814	1.716	0.905
62	CK-MB RGM-C	SCFsR HSP90a	METAP1 CNDP1	钙粘着蛋白E ApoA-I	ERBB1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 FGF-17	YES BLC	0.915	0.795	1.711	0.901
63	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB MMR	ERBB1 SCFsR	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E MK13	CNDP1 IMB1	YES CATC	0.911	0.795	1.706	0.901
64	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB 需钙蛋白酶1	GAPDH, 肝 ApoA-I	ERBB1 SCFsR	YES CNDP1	BMP-1 钙粘着蛋白-6	0.883	0.812	1.695	0.901
65	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 MEK1	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E HMG-1	CK-MB 组织蛋白酶H	0.925	0.798	1.723	0.901
66	MMR SCFsR	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 LRIG3	钙粘着蛋白E BMP-1	RGM-C FGF-17	CK-MB ApoA-I	HSP90b METAP1	0.915	0.802	1.718	0.906

[0502]

表13(续)

67	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	0.911	0.81	1.72	0.909
	SCFsR	GAPDH, 肝	过氧化氢酶	IGFBP-2	MMP-7	凝血酶原	IL-17B				
68	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.897	0.81	1.706	0.9
	MMR	KPCI	MEK1	GAPDH, 肝	CNDP1	BMP-1	LGMN				
69	MMP-7	ERBB1	YES	METAP1	钙粘着蛋白E	NACA	CK-MB	0.915	0.8	1.715	0.904
	SCFsR	RGM-C	b-ECGF	CNDP1	IGFBP-2	凝血酶原	蛋白酶-3				
70	RGM-C	钙粘着蛋白E	MMR	GAPDH, 肝	IGFBP-2	ERBB1	METAP1	0.92	0.79	1.711	0.892
	CK-MB	SCFsR	NACA	HSP90a	b-ECGF	凝血酶原	BLC				
71	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.79	1.706	0.905
	过氧化氢酶	MMP-7	GAPDH, 肝	CNDP1	IGFBP-2	FGF-17	CATC				
72	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.883	0.812	1.695	0.897
	MMR	KPCI	MEK1	GAPDH, 肝	CNDP1	BMP-1	钙粘着蛋白-6				
73	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	0.887	0.833	1.721	0.907
	SCFsR	RGM-C	VEGF	CD30 配体	组织蛋白酶H	IGFBP-2	CNDP1				
74	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.92	0.798	1.718	0.906
	CNDP1	GAPDH, 肝	b-ECGF	IGFBP-2	过氧化氢酶	HSP90b	BMP-1				
75	RGM-C	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	IL-17B	0.911	0.81	1.72	0.898
	SCFsR	IGFBP-2	需钙蛋白酶1	CNDP1	凝血酶原	ApoA-I	BMP-1				
76	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	0.906	0.8	1.706	0.901
	GAPDH, 肝	MMR	SCFsR	FGF-17	KPCI	BMP-1	LGMN				
77	YES	钙粘着蛋白E	ERBB1	CSK	SCFsR	RGM-C	CK-MB	0.915	0.81	1.725	0.905
	MMR	GAPDH, 肝	NACA	CNDP1	MK13	MEK1	LRIG3				
78	YES	钙粘着蛋白E	KPCI	CK-MB	ERBB1	METAP1	MMP-7	0.925	0.802	1.727	0.902
	CNDP1	SCFsR	MK13	RGM-C	凝血酶原	IGFBP-2	NAGK				
79	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.8	1.715	0.904
	CNDP1	NACA	MMP-7	MEK1	IGFBP-2	凝血酶原	蛋白酶-3				
80	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.92	0.79	1.711	0.896
	CNDP1	NACA	b-ECGF	IGFBP-2	过氧化氢酶	BLC	HMG-1				
81	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶1	ERBB1	RGM-C	CK-MB	0.915	0.79	1.706	0.896
	CSK	GAPDH, 肝	b-ECGF	IGFBP-2	NACA	CNDP1	CATC				
82	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	0.901	0.793	1.694	0.9
	GAPDH, 肝	MMR	b-ECGF	SCFsR	IMB1	BMP-1	钙粘着蛋白-6				
83	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	0.915	0.805	1.72	0.901
	CNDP1	NACA	MMP-7	GAPDH, 肝	组织蛋白酶H	凝血酶原	b-ECGF				

[0503]

表13(续)

84	RGM-C NACA	METAP1 CK-MB	SCFsR ApoA-I	ERBB1 MMR	HSP90a NAGK	钙粘着蛋白E b-ECGF	IGFBP-2 LRIG3	0.925	0.798	1.723	0.901
85	b-ECGF SCFsR	钙粘着蛋白E CK-MB	ERBB1 BMP-1	HSP90b CNDP1	RGM-C GAPDH, 肝	YES 过氧化氢酶	METAP1 NAGK	0.92	0.798	1.718	0.901
86	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR VEGF	ERBB1 IL-17B	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E b-ECGF	CK-MB BMP-1	0.92	0.8	1.72	0.9
87	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR HSP90a	ERBB1 ApoA-I	YES MMP-7	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	CK-MB LGMN	0.911	0.795	1.706	0.896
88	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB 蛋白酶-3	0.925	0.79	1.715	0.904
89	RGM-C CNDP1	METAP1 NACA	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E BLC	CK-MB CSK	0.93	0.781	1.711	0.895
90	RGM-C CNDP1	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES C9	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB 过氧化氢酶	0.93	0.795	1.725	0.913
91	MMP-7 SCFsR	ERBB1 CNDP1	YES b-ECGF	METAP1 FGF-17	钙粘着蛋白E IGFBP-2	NACA GAPDH, 肝	CK-MB CATC	0.92	0.786	1.706	0.894
92	RGM-C MEK1	钙粘着蛋白E YES	ERBB1 CNDP1	GAPDH, 肝 IGFBP-2	SCFsR NACA	CK-MB MMR	CSK CD30 配体	0.92	0.807	1.727	0.904
93	MMR IGFBP-2	ERBB1 MK13	METAP1 SCFsR	CK-MB KPCI	钙粘着蛋白E CNDP1	YES 凝血酶原	RGM-C 钙粘着蛋白-6	0.901	0.793	1.694	0.895
94	RGM-C CK-MB	METAP1 YES	SCFsR BMP-1	ERBB1 NACA	HSP90a ApoA-I	钙粘着蛋白E 凝血酶原	VEGF 组织蛋白酶H	0.92	0.8	1.72	0.901
95	RGM-C CNDP1	METAP1 KPCI	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 FGF-17	YES BMP-1	钙粘着蛋白E HMG-1	CK-MB NAGK	0.915	0.807	1.723	0.899
96	RGM-C CNDP1	METAP1 需钙蛋白酶1	SCFsR b-ECGF	ERBB1 BMP-1	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E VEGF	CK-MB HSP90b	0.906	0.81	1.716	0.899
97	RGM-C SCFsR	钙粘着蛋白E CNDP1	KPCI IGFBP-2	CK-MB IMB1	ERBB1 MMR	METAP1 YES	IL-17B 过氧化氢酶	0.92	0.8	1.72	0.897
98	RGM-C SCFsR	CK-MB GAPDH, 肝	ERBB1 过氧化氢酶	CSK IGFBP-2	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 b-ECGF	YES LGMN	0.887	0.817	1.704	0.905
99	MMR RGM-C	ERBB1 IGFBP-2	METAP1 FGF-17	CK-MB GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E SCFsR	YES ApoA-I	LRIG3 C9	0.92	0.802	1.723	0.912
100	RGM-C SCFsR	CK-MB GAPDH, 肝	ERBB1 过氧化氢酶	CSK MEK1	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CNDP1 C9	YES 蛋白酶-3	0.897	0.817	1.713	0.907

[0504]

表13(续)

标记	计数
SCFsR	100
ERBB1	100
钙粘着蛋白E	100
RGM-C	99
CK-MB	99
YES	93
CNDP1	87
GAPDH, 肝	69
IGFBP-2	67
METAP1	64
b-ECGF	48
BMP-1	45
CSK	37
过氧化氢酶	35
MMR	32
NACA	29
VEGF	26
ApoA-I	24
KPCI	21
MMP-7	19

标记	计数
MEK1	17
凝血酶原	16
FGF-17	14
C9	11
NAGK	10
IMB1	10
HSP90a	10
需钙蛋白酶1	10
蛋白酶-3	9
MK13	9
LRIG3	9
LGMN	9
IL-17B	9
HSP90b	9
HMG-1	9
组织蛋白酶H	9
钙粘着蛋白-6	9
CD30 配体	9
CATC	9
BLC	9

[0505]

表14

100组15良性比癌性小结生物标记

	生物标记								灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	METAP1	RGM-C	CK-MB	MMP-7	SCFsR	0.93	0.805	1.734	0.914
	ApoA-I	YES	GAPDH, 肝	IGFBP-2	CNDP1	凝血酶原	过氧化氢酶					
2	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	SCFsR	0.883	0.829	1.711	0.9
	RGM-C	CNDP1	VEGF	HMG-1	IGFBP-2	b-ECGF	BLC					
3	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	过氧化氢酶	0.93	0.798	1.727	0.912
	MMP-7	GAPDH, 肝	CNDP1	b-ECGF	ApoA-I	凝血酶原	C9					
4	b-ECGF	钙粘着蛋白E	ERBB1	HSP90b	RGM-C	YES	METAP1	SCFsR	0.92	0.79	1.711	0.898
	CK-MB	BMP-1	CNDP1	GAPDH, 肝	过氧化氢酶	VEGF	CATC					
5	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	MMP-7	NACA	0.92	0.805	1.725	0.9
	CD30配体	CK-MB	NAGK	IGFBP-2	凝血酶原	CNDP1	GAPDH, 肝					
6	MMP-7	ERBB1	YES	METAP1	钙粘着蛋白E	NACA	CK-MB	SCFsR	0.911	0.795	1.706	0.899
	RGM-C	b-ECGF	CNDP1	IGFBP-2	凝血酶原	ApoA-I	钙粘着蛋白-6					
7	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	CK-MB	CSK	0.911	0.821	1.732	0.906
	IGFBP-2	KPCI	MK13	ApoA-I	CNDP1	GAPDH, 肝	BMP-1					
8	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	CNDP1	0.93	0.802	1.732	0.901
	NACA	MMP-7	GAPDH, 肝	组胺蛋白酶H	过氧化氢酶	b-ECGF	凝血酶原					
9	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	GAPDH, 肝	0.93	0.8	1.73	0.907
	MMR	b-ECGF	SCFsR	IMB1	BMP-1	FGF-17	ApoA-I					
10	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	CNDP1	0.934	0.798	1.732	0.9
	NACA	HSP90a	ApoA-I	MMP-7	凝血酶原	b-ECGF	NAGK					
11	MMR	SCFsR	钙粘着蛋白E	需钙蛋白酶I	ERBB1	RGM-C	CK-MB	CSK	0.925	0.805	1.73	0.899
	GAPDH, 肝	b-ECGF	IGFBP-2	NACA	CNDP1	LRIG3	IL-17B					
12	CSK	钙粘着蛋白E	CK-MB	GAPDH, 肝	ERBB1	YES	BMP-1	SCFsR	0.897	0.819	1.716	0.907
	RGM-C	CNDP1	VEGF	过氧化氢酶	ApoA-I	C9	LGMN					
13	RGM-C	CK-MB	ERBB1	CSK	钙粘着蛋白E	CNDP1	YES	GAPDH, 肝	0.915	0.814	1.73	0.904
	MMR	SCFsR	BMP-1	MK13	KPCI	凝血酶原	MEK1					
14	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	CNDP1	0.915	0.81	1.725	0.904
	NACA	b-ECGF	MMR	GAPDH, 肝	IGFBP-2	BMP-1	蛋白酶-3					
15	MMR	ERBB1	GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E	RGM-C	CK-MB	METAP1	C9	0.906	0.805	1.711	0.899
	SCFsR	IGFBP-2	过氧化氢酶	FGF-17	b-ECGF	YES	BLC					
16	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	CNDP1	0.925	0.786	1.711	0.895
	NACA	CD30配体	凝血酶原	MMP-7	b-ECGF	GAPDH, 肝	CATC					
17	RGM-C	METAP1	SCFsR	ERBB1	YES	钙粘着蛋白E	CK-MB	CNDP1	0.911	0.795	1.706	0.899
	NACA	b-ECGF	MMR	GAPDH, 肝	IGFBP-2	BMP-1	钙粘着蛋白-6					

[0506]

表14(续)

18	RGM-C NACA	METAP1 b-ECGF	SCFsR BMP-1	ERBB1 GAPDH, 肝	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB ApoA-I	CNDP1	0.93	0.795	1.725	0.902
19	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	CK-MB VEGF	GAPDH, 肝 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	YES FGF-17	BMP-1 HMG-1	SCFsR	0.906	0.819	1.725	0.91
20	MMP-7 RGM-C	ERBB1 b-ECGF	YES CNDP1	METAP1 IGFBP-2	钙粘着蛋白E 凝血酶原	NACA ApoA-I	CK-MB HSP90a	SCFsR	0.92	0.802	1.723	0.905
21	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E BMP-1	ERBB1 CNDP1	HSP90b GAPDH, 肝	RGM-C 过氧化氢酶	YES ApoA-I	METAP1 IGFBP-2	SCFsR	0.92	0.802	1.723	0.908
22	IL-17B GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMP-7	ERBB1 IGFBP-2	METAP1 NACA	CK-MB ApoA-I	RGM-C MK13	YES MEK1	SCFsR	0.93	0.798	1.727	0.901
23	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR BMP-1	ERBB1 MEK1	YES MMR	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB IMB1	CNDP1	0.92	0.807	1.727	0.906
24	CK-MB YES	MMR ERBB1	GAPDH, 肝 b-ECGF	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	RGM-C ApoA-I	METAP1 BMP-1	IGFBP-2 LGMN	SCFsR	0.915	0.798	1.713	0.907
25	MMR GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	钙粘着蛋白E IGFBP-2	需钙蛋白酶1 NACA	ERBB1 CNDP1	RGM-C LRIG3	CK-MB MEK1	CSK	0.92	0.807	1.727	0.901
26	RGM-C NACA	METAP1 b-ECGF	SCFsR MMR	ERBB1 GAPDH, 肝	YES BMP-1	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB 蛋白酶-3	CNDP1	0.915	0.805	1.72	0.905
27	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	CK-MB VEGF	GAPDH, 肝 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	YES BLC	BMP-1 HMG-1	SCFsR	0.892	0.817	1.709	0.903
28	RGM-C MMP-7	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES NACA	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB CATC	过氧化氢酶	0.925	0.783	1.708	0.899
29	CSK b-ECGF	KPCI 需钙蛋白酶1	ERBB1 ApoA-I	钙粘着蛋白E BMP-1	RGM-C YES	MMR GAPDH, 肝	CNDP1 CD30 配体	SCFsR	0.92	0.805	1.725	0.897
30	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E ApoA-I	CNDP1 VEGF	YES 钙粘着蛋白-6	SCFsR	0.883	0.819	1.702	0.903
31	RGM-C NACA	METAP1 组织蛋白酶H	SCFsR b-ECGF	ERBB1 IGFBP-2	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E MEK1	CK-MB GAPDH, 肝	CNDP1	0.925	0.798	1.723	0.901
32	钙粘着蛋白E RGM-C	IGFBP-2 NACA	METAP1 YES	ERBB1 CNDP1	MK13 HSP90a	CK-MB ApoA-I	SCFsR 凝血酶原	MEK1	0.92	0.802	1.723	0.902
33	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E HSP90a	ERBB1 MMP-7	HSP90b GAPDH, 肝	RGM-C CNDP1	YES ApoA-I	METAP1 LRIG3	SCFsR	0.915	0.805	1.72	0.905
34	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR BMP-1	ERBB1 IL-17B	YES 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB VEGF	CNDP1	0.911	0.814	1.725	0.904
35	RGM-C MMR	CK-MB SCFsR	ERBB1 BMP-1	CSK MK13	钙粘着蛋白E IMB1	CNDP1 FGF-17	YES 凝血酶原	GAPDH, 肝	0.915	0.81	1.725	0.907
36	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 过氧化氢酶	CSK ApoA-I	SCFsR MEK1	RGM-C C9	IGFBP-2 LGMN	CK-MB	0.897	0.814	1.711	0.903

[0507]

表14(续)

37	RGM-C KPCI	METAP1 MMR	SCFsR MK13	ERBB1 凝血酶原	YES NAGK	钙粘着蛋白E MEK1	CK-MB IGFBP-2	CNDP1	0.92	0.81	1.73	0.901
38	YES GAPDH,肝	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK MK13	SCFsR MEK1	RGM-C LRIG3	CK-MB 蛋白酶-3	MMR	0.901	0.817	1.718	0.902
39	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	CK-MB VEGF	GAPDH,肝 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	YES HMG-1	BMP-1 BLC	SCFsR	0.892	0.817	1.709	0.903
40	RGM-C NACA	METAP1 MMP-7	SCFsR GAPDH,肝	ERBB1 组织蛋白酶H	YES 凝血酶原	钙粘着蛋白E C9	CK-MB CATC	CNDP1	0.925	0.783	1.708	0.898
41	MMP-7 CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES 凝血酶原	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E CD30配体	NACA NAGK	CK-MB RGM-C	SCFsR	0.93	0.795	1.725	0.902
42	RGM-C NACA	METAP1 b-ECGF	SCFsR MMR	ERBB1 GAPDH,肝	YES BMP-1	钙粘着蛋白E 凝血酶原	CK-MB 钙粘着蛋白-6	CNDP1	0.911	0.79	1.701	0.896
43	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E HSP90a	ERBB1 MMP-7	BSP90b GAPDH,肝	RGM-C CNDP1	YES ApoA-I	METAP1 CSK	SCFsR	0.915	0.805	1.72	0.9
44	RGM-C GAPDH,肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR BMP-1	ERBB1 IL-17B	YES IMB1	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB VEGF	CNDP1	0.92	0.805	1.725	0.902
45	CNDP1 b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E MMR	KPCI BMP-1	SCFsR GAPDH,肝	RGM-C IGFBP-2	CK-MB LGMN	CSK	0.906	0.805	1.711	0.898
46	MMP-7 CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES 过氧化氢酶	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E IGFBP-2	NACA RGM-C	CK-MB 蛋白酶-3	SCFsR	0.915	0.802	1.718	0.906
47	MMR FGF-17	ERBB1 RGM-C	METAP1 CNDP1	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E 过氧化氢酶	YES GAPDH,肝	SCFsR BLC	KPCI	0.915	0.793	1.708	0.897
48	RGM-C MMR	CK-MB b-ECGF	ERBB1 SCFsR	CSK IMB1	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 需钙蛋白酶1	YES CATC	GAPDH,肝	0.911	0.795	1.706	0.896
49	RGM-C GAPDH,肝	CK-MB b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E CD30配体	CNDP1 ApoA-I	YES VEGF	SCFsR	0.906	0.817	1.723	0.907
50	RGM-C GAPDH,肝	CK-MB b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E C9	CNDP1 MMR	YES 钙粘着蛋白-6	SCFsR	0.892	0.807	1.699	0.9
51	RGM-C NACA	METAP1 MMP-7	SCFsR NAGK	ERBB1 过氧化氢酶	YES 凝血酶原	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB ApoA-I	CNDP1	0.925	0.798	1.723	0.903
52	RGM-C GAPDH,肝	CK-MB 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E ApoA-I	CNDP1 HMG-1	YES VEGF	SCFsR	0.915	0.81	1.725	0.914
53	CK-MB YES	IGFBP-2 ERBB1	KPCI RGM-C	钙粘着蛋白E BMP-1	METAP1 需钙蛋白酶1	SCFsR b-ECGF	CNDP1 HSP90b	过氧化氢酶	0.906	0.812	1.718	0.895
54	CNDP1 b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E MMR	KPCI BMP-1	SCFsR GAPDH,肝	RGM-C IL-17B	CK-MB IGFBP-2	CSK	0.911	0.812	1.723	0.9
55	MMP-7 CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES 过氧化氢酶	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E IGFBP-2	NACA RGM-C	CK-MB LGMN	SCFsR	0.92	0.79	1.711	0.903

[0508]

表14(续)

56	MMR BMP-1	ERBB1 SCFsR	METAP1 CNDP1	CK-MB VEGF	钙粘着蛋白E 需钙蛋白酶1	YES MK13	RGM-C LRIG3	GAPDH, 肝	0.911	0.812	1.723	0.908
57	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 C9	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB 蛋白酶-3	CNDP1	0.915	0.802	1.718	0.909
58	MMP-7 CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES 过氧化氢酶	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E IGFBP-2	NACA RGM-C	CK-MB BLC	SCFsR	0.92	0.788	1.708	0.9
59	MMR GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	钙粘着蛋白E IGFBP-2	需钙蛋白酶1 NACA	ERBB1 CNDP1	RGM-C ApoA-I	CK-MB CATC	CSK	0.915	0.79	1.706	0.897
60	RGM-C YES	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 IGFBP-2	GAPDH, 肝 凝血酶原	SCFsR NACA	CK-MB CD30 配体	CSK MMP-7	MEK1	0.911	0.812	1.723	0.905
61	RGM-C MMR	CK-MB b-ECGF	ERBB1 SCFsR	CSK IMB1	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 需钙蛋白酶1	YES 钙粘着蛋白-6	GAPDH, 肝	0.897	0.802	1.699	0.896
62	CK-MB YES	IGFBP-2 ERBB1	KPCI RGM-C	钙粘着蛋白E BMP-1	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR FGF-17	CNDP1 组织蛋白酶H	过氧化氢酶	0.925	0.798	1.723	0.902
63	MMR BMP-1	ERBB1 SCFsR	METAP1 KPCI	CK-MB 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E b-ECGF	YES CNDP1	RGM-C IMG-1	GAPDH, 肝	0.92	0.805	1.725	0.901
64	MMR BMP-1	ERBB1 SCFsR	METAP1 KPCI	CK-MB IGFBP-2	钙粘着蛋白E CNDP1	YES HSP90a	RGM-C IMB1	GAPDH, 肝	0.92	0.802	1.723	0.896
65	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 过氧化氢酶	YES HSP90b	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB 需钙蛋白酶1	CNDP1	0.911	0.807	1.718	0.901
66	RGM-C NACA	METAP1 VEGF	SCFsR IL-17B	ERBB1 BMP-1	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E ApoA-I	CK-MB b-ECGF	CNDP1	0.92	0.802	1.723	0.901
67	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB FGF-17	ERBB1 IGFBP-2	CSK HSP90a	钙粘着蛋白E ApoA-I	CNDP1 C9	YES LGMN	SCFsR	0.892	0.817	1.709	0.905
68	RGM-C MMR	CK-MB b-ECGF	ERBB1 SCFsR	CSK IMB1	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 需钙蛋白酶1	YES LRIG3	GAPDH, 肝	0.911	0.812	1.723	0.903
69	RGM-C NACA	METAP1 MMP-7	SCFsR NAGK	ERBB1 b-ECGF	YES IGFBP-2	钙粘着蛋白E MEK1	CK-MB 凝血酶原	CNDP1	0.925	0.802	1.727	0.902
70	YES CNDP1	CK-MB MEK1	ERBB1 SCFsR	钙粘着蛋白E BMP-1	GAPDH, 肝 IGFBP-2	VEGF 蛋白酶-3	RGM-C MK13	CSK	0.883	0.833	1.716	0.904
71	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 KPCI	SCFsR MK13	CK-MB ApoA-I	CSK BLC	MMR	0.897	0.81	1.706	0.9
72	MMR GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	钙粘着蛋白E IGFBP-2	需钙蛋白酶1 NACA	ERBB1 CNDP1	RGM-C FGF-17	CK-MB CATC	CSK	0.915	0.79	1.706	0.895
73	RGM-C MMR	CK-MB b-ECGF	ERBB1 SCFsR	CSK IMB1	钙粘着蛋白E BMP-1	CNDP1 CD30 配体	YES ApoA-I	GAPDH, 肝	0.92	0.802	1.723	0.907
74	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK MK13	SCFsR MEK1	RGM-C LRIG3	CK-MB 钙粘着蛋白-6	MMR	0.883	0.814	1.697	0.896

[0509]

表14(续)

75	RGM-C NACA	METAP1 IGFBP-2	SCFsR MEK1	ERBB1 过氧化氢酶	YES ApoA-I	钙粘着蛋白E 凝血酶原	CK-MB 组织蛋白酶H	CNDP1	0.925	0.798	1.723	0.903
76	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMR	ERBB1 IGFBP-2	CSK ApoA-I	SCFsR BMP-1	RGM-C HMG-1	CK-MB CNDP1	VEGF	0.897	0.826	1.723	0.914
77	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 过氧化氢酶	YES HSP90b	钙粘着蛋白E BMP-1	CK-MB MEK1	CNDP1	0.911	0.807	1.718	0.905
78	SCFsR VEGF	ERBB1 YES	钙粘着蛋白E IL-17B	METAP1 BMP-1	IMB1 GAPDH, 肝	RGM-C IGFBP-2	CNDP1 ApoA-I	CK-MB	0.915	0.805	1.72	0.905
79	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	CK-MB VEGF	GAPDH, 肝 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	YES HMG-1	BMP-1 LGMN	SCFsR	0.892	0.817	1.709	0.904
80	MMR IGFBP-2	SCFsR KPCI	钙粘着蛋白E MK13	需钙蛋白酶1 CNDP1	ERBB1 凝血酶原	RGM-C NAGK	CK-MB ApoA-I	CSK	0.911	0.814	1.725	0.902
81	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB 过氧化氢酶	ERBB1 MEK1	CSK IGFBP-2	钙粘着蛋白E C9	CNDP1 蛋白酶-3	YES ApoA-I	SCFsR	0.897	0.819	1.716	0.908
82	MMR FGF-17	ERBB1 ApoA-I	GAPDH, 肝 YES	钙粘着蛋白E b-ECGF	RGM-C IGFBP-2	CK-MB 凝血酶原	METAP1 BLC	SCFsR	0.901	0.805	1.706	0.902
83	RGM-C HMG-1	METAP1 KPCI	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 CNDP1	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E MMR	CK-MB CATC	BMP-1	0.915	0.79	1.706	0.896
84	CSK RGM-C	钙粘着蛋白E CNDP1	CK-MB VEGF	GAPDH, 肝 过氧化氢酶	ERBB1 IGFBP-2	YES NACA	BMP-1 CD30 配体	SCFsR	0.92	0.802	1.723	0.905
85	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK MK13	SCFsR BMP-1	RGM-C ApoA-I	CK-MB 钙粘着蛋白-6	MMR	0.892	0.805	1.697	0.899
86	RGM-C NACA	METAP1 b-ECGF	SCFsR BMP-1	ERBB1 GAPDH, 肝	YES 过氧化氢酶	钙粘着蛋白E 组织蛋白酶H	CK-MB VEGF	CNDP1	0.925	0.798	1.723	0.902
87	CK-MB HSP90a	SCFsR CNDP1	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E GAPDH, 肝	ERBB1 b-ECGF	IGFBP-2 MMP-7	YES 凝血酶原	RGM-C	0.93	0.793	1.722	0.911
88	b-ECGF CK-MB	钙粘着蛋白E BMP-1	ERBB1 CNDP1	HSP90b GAPDH, 肝	RGM-C 过氧化氢酶	YES NAGK	METAP1 VEGF	SCFsR	0.915	0.802	1.718	0.902
89	RGM-C NACA	METAP1 VEGF	SCFsR IL-17B	ERBB1 GAPDH, 肝	YES b-ECGF	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB HMG-1	CNDP1	0.915	0.805	1.72	0.899
90	RGM-C GAPDH, 肝	CK-MB b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	CSK BMP-1	钙粘着蛋白E C9	CNDP1 MMR	YES LGMN	SCFsR	0.897	0.812	1.709	0.904
91	CNDP1 b-ECGF	ERBB1 需钙蛋白酶1	钙粘着蛋白E MMR	KPCI BMP-1	SCFsR GAPDH, 肝	RGM-C IGFBP-2	CK-MB LRIG3	CSK	0.911	0.812	1.723	0.902
92	MMR GAPDH, 肝	SCFsR b-ECGF	钙粘着蛋白E IGFBP-2	需钙蛋白酶1 NACA	ERBB1 CNDP1	RGM-C FGF-17	CK-MB 蛋白酶-3	CSK	0.901	0.814	1.716	0.9
93	RGM-C MMP-7	METAP1 GAPDH, 肝	SCFsR CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES ApoA-I	钙粘着蛋白E IGFBP-2	CK-MB BLC	过氧化氢酶	0.901	0.805	1.706	0.907

[0510]

表14(续)

94	MMR FGF-17	ERBB1 IGFBP-2	METAP1 CNDP1	CK-MB SCFsR	钙粘着蛋白E MK13	YES NACA	RGM-C CATC	GAPDH, 肝	0.911	0.793	1.704	0.898
95	YES GAPDH, 肝	钙粘着蛋白E NACA	ERBB1 CNDP1	CSK MK13	SCFsR MEK1	RGM-C CD30 配体	CK-MB IGFBP-2	MMR	0.906	0.814	1.72	0.905
96	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 KPCI	SCFsR 凝血酶原	CK-MB BMP-1	CSK 钙粘着蛋白-6	MMR	0.897	0.8	1.697	0.898
97	CK-MB YES	IGFBP-2 ERBB1	KPCI RGM-C	钙粘着蛋白E BMP-1	METAP1 ApoA-I	SCFsR 组织蛋白酶H	CNDP1 雷钙蛋白酶1	过氧化氢酶	0.911	0.81	1.72	0.902
98	RGM-C IGFBP-2	钙粘着蛋白E CNDP1	ERBB1 YES	GAPDH, 肝 HSP90a	SCFsR BMP-1	CK-MB VEGF	CSK ApoA-I	MMR	0.897	0.824	1.721	0.911
99	RGM-C GAPDH, 肝	METAP1 b-ECGF	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 过氧化氢酶	YES HSP90b	钙粘着蛋白E MMP-7	CK-MB HMG-1	CNDP1	0.92	0.798	1.718	0.906
100	MMP-7 CNDP1	ERBB1 b-ECGF	YES 凝血酶原	METAP1 ApoA-I	钙粘着蛋白E RGM-C	NACA GAPDH, 肝	CK-MB IL-17B	SCFsR	0.92	0.8	1.72	0.902

标记	计数
SCFsR	100
RGM-C	100
ERBB1	100
钙粘着蛋白E	100
CK-MB	99
CNDP1	95
YES	90
GAPDH, 肝	85
IGFBP-2	62
b-ECGF	60
METAP1	57
BMP-1	54
ApoA-I	46
MMR	44
CSK	44
NACA	39
过氧化氢酶	37
MMP-7	25
凝血酶原	24
VEGF	22

标记	计数
雷钙蛋白酶1	22
MEK1	17
KPCI	17
MK13	15
HMG-1	11
FGF-17	11
IMB1	10
C9	10
IL-17B	9
HSP90b	9
HSP90a	9
组织蛋白酶H	9
钙粘着蛋白-6	9
CD30 配体	9
CATC	9
BLC	9
蛋白酶-3	8
NAGK	8
LRIG3	8
LGMN	8

[0511] 表 15

[0512] 100 组 3 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0513]

	生物标记			灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	CK-MB	C9	AMPM2	0.789	0.812	1.601	0.852
2	BLC	SCFsR	亲环蛋白A	0.77	0.824	1.594	0.859
3	PTN	BMP-1	HSP90a	0.784	0.821	1.605	0.875
4	BTK	激肽释放酶7	ERBB1	0.803	0.821	1.624	0.862
5	C1s	亲环蛋白A	ERBB1	0.789	0.798	1.587	0.862
6	CD30 配体	GAPDH, 肝	ERBB1	0.779	0.83	1.609	0.87
7	CDK5-p35	HSP90a	ERBB1	0.793	0.804	1.597	0.876
8	PTN	CNDP1	HSP90a	0.77	0.835	1.605	0.876
9	激肽释放酶7	CSK	ERBB1	0.808	0.804	1.611	0.862
10	接触蛋白-5	PTN	HSP90a	0.789	0.801	1.59	0.869
11	sL-选择蛋白	内皮抑制素	HSP90a	0.798	0.81	1.608	0.851
12	FGF-17	HSP90a	ERBB1	0.798	0.804	1.602	0.868
13	FYN	PTN	HSP90a	0.812	0.79	1.602	0.853
14	IGFBP-2	ERBB1	RAC1	0.779	0.841	1.62	0.875
15	IL-15Ra	PTN	HSP90a	0.793	0.812	1.606	0.866
16	CK-MB	ERBB1	KPCI	0.803	0.81	1.612	0.853
17	LDH-H1	PTN	HSP90a	0.793	0.807	1.6	0.853
18	PTN	LRIG3	HSP90a	0.798	0.83	1.628	0.88
19	MEK1	PTN	HSP90a	0.775	0.804	1.579	0.847
20	MIP-5	GAPDH, 肝	ERBB1	0.784	0.804	1.588	0.855
21	中期因子	PTN	HSP90a	0.793	0.793	1.586	0.858
22	CK-MB	PARC	HSP90a	0.812	0.815	1.628	0.864
23	凝血酶原	PTN	HSP90a	0.836	0.801	1.637	0.865
24	肾素	PTN	HSP90a	0.779	0.812	1.592	0.866
25	CK-MB	TCTP	ERBB1	0.817	0.793	1.61	0.869
26	UBE2N	PTN	IGFBP-2	0.793	0.807	1.6	0.867
27	泛素+1	PTN	CD30 配体	0.845	0.744	1.589	0.852
28	激肽释放酶7	BMP-1	AMPM2	0.775	0.818	1.593	0.835
29	BLC	C9	AMPM2	0.756	0.818	1.574	0.849
30	BTK	IGFBP-2	ERBB1	0.77	0.827	1.597	0.863
31	C1s	UBE2N	PTN	0.798	0.776	1.574	0.864
32	CDK5-p35	KPCI	ERBB1	0.779	0.815	1.595	0.86
33	CNDP1	SCFsR	HSP90a	0.784	0.81	1.594	0.853
34	CK-MB	ERBB1	CSK	0.808	0.795	1.603	0.87
35	接触蛋白-5	CK-MB	AMPM2	0.746	0.83	1.576	0.84
36	内皮抑制素	PTN	HSP90a	0.779	0.821	1.6	0.872
37	FGF-17	PTN	HSP90a	0.812	0.79	1.602	0.861
38	IL-15Ra	PTN	RAC1	0.817	0.787	1.604	0.858
39	LDH-H1	BTK	ERBB1	0.784	0.807	1.591	0.857
40	CK-MB	LRIG3	HSP90a	0.817	0.81	1.627	0.865
41	MEK1	激肽释放酶7	ERBB1	0.751	0.824	1.575	0.84
42	PTN	GAPDH, 肝	MIP-5	0.784	0.798	1.582	0.857
43	PARC	RAC1	ERBB1	0.793	0.827	1.62	0.867

[0514] 表 15(续)

[0515]

44	凝血酶原	内皮抑制素	HSP90a	0.808	0.784	1.592	0.854
45	激肽释放酶7	TCTP	ERBB1	0.822	0.787	1.609	0.862
46	泛素+1	PTN	IGFBP-2	0.784	0.787	1.571	0.856
47	sL-选择蛋白	PTN	HSP90a	0.798	0.801	1.599	0.87
48	TCTP	BMP-1	ERBB1	0.803	0.795	1.598	0.862
49	C1s	RAC1	PTN	0.808	0.764	1.572	0.859
50	C9	ERBB1	亲环蛋白A	0.798	0.818	1.616	0.872
51	PTN	GAPDH, 肝	CD30 配体	0.803	0.801	1.604	0.861
52	CDK5-p35	PTN	HSP90a	0.793	0.801	1.595	0.863
53	CNDP1	SCFsR	KPCI	0.789	0.804	1.593	0.854
54	CSK	IGFBP-2	PTN	0.784	0.812	1.597	0.856
55	FGF-17	GAPDH, 肝	ERBB1	0.775	0.815	1.59	0.864
56	CK-MB	IL-15Ra	RAC1	0.793	0.798	1.592	0.85
57	LDH-H1	CSK	ERBB1	0.789	0.793	1.581	0.856
58	LRIG3	SCFsR	HSP90a	0.808	0.787	1.594	0.863
59	MEK1	RAC1	ERBB1	0.77	0.804	1.574	0.86
60	MIP-5	UBE2N	PTN	0.793	0.784	1.578	0.855
61	PARC	亲环蛋白A	ERBB1	0.775	0.821	1.596	0.869
62	凝血酶原	ERBB1	HSP90a	0.784	0.798	1.582	0.87
63	sL-选择蛋白	亲环蛋白A	ERBB1	0.789	0.798	1.587	0.865
64	SCFsR	BMP-1	HSP90a	0.789	0.807	1.596	0.855
65	BTK	CK-MB	ERBB1	0.765	0.827	1.592	0.867
66	C9	ERBB1	RAC1	0.779	0.821	1.6	0.869
67	CD30 配体	亲环蛋白A	ERBB1	0.789	0.798	1.587	0.866
68	CDK5-p35	RAC1	ERBB1	0.803	0.79	1.593	0.87
69	CNDP1	ERBB1	HSP90a	0.77	0.812	1.582	0.862
70	CK-MB	内皮抑制素	HSP90a	0.789	0.807	1.596	0.856
71	FGF-17	RAC1	ERBB1	0.789	0.798	1.587	0.868
72	BTK	IL-15Ra	PTN	0.793	0.795	1.589	0.858
73	SCFsR	ERBB1	KPCI	0.789	0.815	1.604	0.862
74	LDH-H1	LRIG3	ERBB1	0.765	0.815	1.581	0.849
75	MIP-5	RAC1	ERBB1	0.775	0.801	1.576	0.865
76	PARC	RAC1	BMP-1	0.765	0.83	1.595	0.867
77	凝血酶原	BMP-1	HSP90a	0.789	0.793	1.581	0.85
78	PTN	ERBB1	TCTP	0.798	0.793	1.591	0.871
79	UBE2N	IGFBP-2	ERBB1	0.77	0.83	1.599	0.872
80	sL-选择蛋白	RAC1	ERBB1	0.779	0.804	1.583	0.862
81	PTN	IGFBP-2	AMPM2	0.775	0.818	1.593	0.856
82	SCFsR	C9	KPCI	0.789	0.81	1.598	0.861
83	CD30 配体	KPCI	ERBB1	0.765	0.818	1.583	0.867
84	CDK5-p35	BTK	ERBB1	0.793	0.79	1.583	0.862
85	CK-MB	CNDP1	AMPM2	0.765	0.81	1.575	0.842
86	CK-MB	C9	CSK	0.793	0.801	1.595	0.857
87	内皮抑制素	LRIG3	HSP90a	0.798	0.793	1.591	0.859
88	FGF-17	内皮抑制素	HSP90a	0.793	0.793	1.586	0.853

[0516] 表 15(续)

[0517]

89	PTN	LRIG3	IL-15Ra	0.775	0.81	1.584	0.848
90	LDH-H1	亲环蛋白A	ERBB1	0.775	0.804	1.579	0.858
91	MIP-5	RAC1	PTN	0.817	0.759	1.575	0.866
92	PARC	CSK	ERBB1	0.775	0.818	1.593	0.862
93	凝血酶原	亲环蛋白A	ERBB1	0.817	0.764	1.581	0.851
94	IGFBP-2	TCTP	PTN	0.803	0.787	1.59	0.858
95	UBE2N	PTN	ERBB1	0.765	0.824	1.589	0.87
96	sL-选择蛋白	BMP-1	AMPM2	0.761	0.821	1.582	0.847
97	CD30 配体	PARC	GAPDH, 肝	0.742	0.841	1.583	0.846
98	CDK5-p35	AMPM2	ERBB1	0.756	0.824	1.58	0.864
99	CNDP1	BMP-1	KPCI	0.77	0.804	1.574	0.848
100	FGF-17	UBE2N	ERBB1	0.775	0.807	1.581	0.865

标记	计数
ERBB1	45
PTN	32
HSP90a	30
RAC1	13
CK-MB	12
IGFBP-2	8
亲环蛋白A	8
BMP-1	8
AMPM2	8
SCFsR	7
KPCI	7
UBE2N	6
PARC	6
LRIG3	6
GAPDH, 肝	6
FGF-17	6
内皮抑制素	6
CSK	6
CNDP1	6
CDK5-p35	6

标记	计数
CD30 配体	6
C9	6
BTK	6
sL-选择蛋白	5
TCTP	5
凝血酶原	5
MIP-5	5
LDH-H1	5
激肽释放酶7	5
IL-15Ra	5
MEK1	3
C1s	3
泛素+1	2
接触蛋白-5	2
BLC	2
肾素	1
中期因子	1
FYN	1

[0518] 表 16

[0519] 100 组 4 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0520]

	生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	激肽释放酶7	SCFsR	AMPM2	C9	0.826	0.827	1.653	0.874
2	CK-MB	BLC	CSK	ERBB1	0.822	0.824	1.645	0.87
3	CNDP1	BMP-1	RAC1	PTN	0.822	0.835	1.657	0.886
4	BTK	KPCI	ERBB1	CK-MB	0.822	0.827	1.648	0.872
5	IGFBP-2	SCFsR	RAC1	C1s	0.812	0.844	1.656	0.886
6	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	GAPDH, 肝	0.826	0.827	1.653	0.885
7	CDK5-p35	SCFsR	HSP90a	ERBB1	0.817	0.844	1.661	0.889
8	接触蛋白-5	CSK	CK-MB	ERBB1	0.812	0.832	1.645	0.871
9	IGFBP-2	亲环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	0.826	0.832	1.659	0.882
10	FGF-17	激肽释放酶7	HSP90a	内皮抑制素	0.822	0.824	1.645	0.871
11	CK-MB	PARC	HSP90a	FYN	0.822	0.807	1.628	0.864
12	IL-15Ra	亲环蛋白A	C9	SCFsR	0.812	0.835	1.647	0.881
13	LDH-H1	PTN	ERBB1	HSP90a	0.793	0.852	1.646	0.882
14	LRIG3	SCFsR	HSP90a	PTN	0.84	0.835	1.676	0.896
15	LDH-H1	激肽释放酶7	ERBB1	MEK1	0.817	0.815	1.632	0.857
16	MIP-5	PTN	ERBB1	RAC1	0.817	0.83	1.646	0.89
17	中期因子	PTN	HSP90a	IGFBP-2	0.798	0.838	1.636	0.877
18	PTN	CNDP1	HSP90a	凝血酶原	0.826	0.827	1.653	0.88
19	肾素	激肽释放酶7	HSP90a	LRIG3	0.84	0.81	1.65	0.866
20	CK-MB	PARC	TCTP	ERBB1	0.812	0.83	1.642	0.882
21	UBE2N	激肽释放酶7	ERBB1	IGFBP-2	0.812	0.838	1.65	0.883
22	泛素+1	BTK	ERBB1	PARC	0.803	0.818	1.621	0.874
23	sL-选择蛋白	亲环蛋白A	ERBB1	PTN	0.817	0.835	1.652	0.879
24	LRIG3	IGFBP-2	AMPM2	SCFsR	0.831	0.821	1.652	0.873
25	BLC	C9	亲环蛋白A	SCFsR	0.793	0.849	1.643	0.882
26	PARC	BMP-1	CSK	激肽释放酶7	0.808	0.841	1.648	0.866
27	C1s	IGFBP-2	PTN	RAC1	0.822	0.818	1.64	0.894
28	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	0.822	0.83	1.651	0.887
29	CDK5-p35	激肽释放酶7	HSP90a	ERBB1	0.831	0.818	1.649	0.885
30	接触蛋白-5	亲环蛋白A	ERBB1	CK-MB	0.789	0.849	1.638	0.874
31	内皮抑制素	GAPDH, 肝	HSP90a	CK-MB	0.817	0.824	1.641	0.866
32	FGF-17	SCFsR	ERBB1	亲环蛋白A	0.803	0.838	1.641	0.888
33	FYN	GAPDH, 肝	ERBB1	CD30 配体	0.798	0.827	1.625	0.871
34	IL-15Ra	sL-选择蛋白	HSP90a	PTN	0.803	0.838	1.641	0.876
35	BTK	KPCI	SCFsR	ERBB1	0.826	0.821	1.647	0.877
36	MEK1	HSP90a	ERBB1	PTN	0.77	0.855	1.625	0.875
37	MIP-5	KPCI	PTN	激肽释放酶7	0.826	0.818	1.644	0.86
38	中期因子	亲环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	0.817	0.807	1.624	0.869
39	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90a	PTN	0.822	0.821	1.643	0.887
40	PARC	PTN	HSP90a	肾素	0.817	0.821	1.638	0.879
41	BLC	ERBB1	TCTP	CK-MB	0.822	0.818	1.64	0.87
42	PTN	SCFsR	UBE2N	IGFBP-2	0.817	0.83	1.646	0.89
43	CDK5-p35	泛素+1	ERBB1	IGFBP-2	0.793	0.827	1.62	0.879

[0521] 表 16(续)

[0522]

44	sL-选择蛋白	IGFBP-2	AMPM2	PTN	0.826	0.818	1.644	0.865
45	BMP-1	ERBB1	RAC1	激肽释放酶7	0.812	0.832	1.645	0.878
46	C1s	C9	亲环蛋白A	SCFsR	0.822	0.815	1.637	0.878
47	激肽释放酶7	CNDP1	HSP90a	ERBB1	0.812	0.841	1.653	0.872
48	接触蛋白-5	CK-MB	HSP90a	GAPDH, 肝	0.812	0.824	1.636	0.86
49	内皮抑制素	激肽释放酶7	HSP90a	CK-MB	0.822	0.815	1.637	0.874
50	FGF-17	激肽释放酶7	HSP90a	ERBB1	0.826	0.81	1.636	0.881
51	FYN	CK-MB	ERBB1	KPCI	0.808	0.815	1.623	0.857
52	IL-15Ra	亲环蛋白A	PTN	ERBB1	0.793	0.841	1.634	0.885
53	LDH-H1	PTN	ERBB1	BTK	0.808	0.835	1.643	0.878
54	MEK1	HSP90a	ERBB1	激肽释放酶7	0.803	0.818	1.621	0.864
55	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	MIP-5	0.817	0.824	1.641	0.875
56	中期因子	ERBB1	HSP90a	PTN	0.77	0.852	1.622	0.886
57	凝血酶原	LRIG3	HSP90a	PTN	0.826	0.815	1.642	0.881
58	肾素	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	0.803	0.83	1.632	0.879
59	PTN	ERBB1	TCTP	激肽释放酶7	0.812	0.827	1.639	0.881
60	PTN	ERBB1	IGFBP-2	UBE2N	0.793	0.849	1.643	0.887
61	泛素+1	PTN	IGFBP-2	sL-选择蛋白	0.779	0.838	1.617	0.861
62	CDK5-p35	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	0.803	0.835	1.638	0.875
63	BLC	SCFsR	KPCI	IGFBP-2	0.812	0.815	1.628	0.871
64	BMP-1	ERBB1	RAC1	CDK5-p35	0.812	0.832	1.645	0.884
65	C1s	PTN	ERBB1	HSP90a	0.784	0.852	1.636	0.887
66	CD30 配体	激肽释放酶7	RAC1	ERBB1	0.836	0.812	1.648	0.886
67	激肽释放酶7	CNDP1	HSP90a	PTN	0.798	0.852	1.65	0.885
68	CK-MB	PARC	CSK	ERBB1	0.817	0.827	1.644	0.884
69	接触蛋白-5	BTK	ERBB1	CK-MB	0.775	0.861	1.635	0.868
70	内皮抑制素	激肽释放酶7	RAC1	CD30 配体	0.836	0.801	1.637	0.873
71	FGF-17	SCFsR	ERBB1	UBE2N	0.793	0.841	1.634	0.886
72	FYN	KPCI	ERBB1	C9	0.808	0.815	1.623	0.861
73	IL-15Ra	CSK	PTN	IGFBP-2	0.808	0.827	1.634	0.87
74	LDH-H1	PTN	ERBB1	亲环蛋白A	0.812	0.827	1.639	0.876
75	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	MEK1	0.793	0.824	1.617	0.861
76	MIP-5	UBE2N	ERBB1	PTN	0.784	0.847	1.631	0.883
77	中期因子	SCFsR	HSP90a	PTN	0.798	0.824	1.622	0.877
78	凝血酶原	CK-MB	HSP90a	PARC	0.831	0.81	1.641	0.881
79	肾素	PTN	HSP90a	GAPDH, 肝	0.826	0.804	1.63	0.869
80	GAPDH, 肝	TCTP	ERBB1	IGFBP-2	0.817	0.818	1.635	0.872
81	泛素+1	BTK	ERBB1	IGFBP-2	0.812	0.804	1.616	0.875
82	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	0.803	0.832	1.635	0.879
83	BLC	SCFsR	TCTP	ERBB1	0.817	0.81	1.627	0.873
84	CDK5-p35	SCFsR	HSP90a	BMP-1	0.817	0.824	1.641	0.872
85	C1s	激肽释放酶7	ERBB1	亲环蛋白A	0.817	0.818	1.635	0.875
86	sL-选择蛋白	CNDP1	HSP90a	PTN	0.798	0.844	1.642	0.881
87	IGFBP-2	ERBB1	RAC1	接触蛋白-5	0.779	0.852	1.632	0.879
88	内皮抑制素	LRIG3	HSP90a	PTN	0.798	0.838	1.636	0.892
89	FGF-17	内皮抑制素	HSP90a	凝血酶原	0.831	0.801	1.632	0.865

[0523] 表 16(续)

[0524]

90	激肽释放酶7	ERBB1	HSP90a	FYN	0.808	0.812	1.62	0.872
91	IL-15Ra	LRIG3	HSP90a	PTN	0.798	0.835	1.633	0.886
92	SCFsR	ERBB1	LDH-H1	HSP90a	0.789	0.847	1.635	0.869
93	MEK1	亲环蛋白A	ERBB1	PTN	0.798	0.818	1.616	0.866
94	BTK	ERBB1	MIP-5	PTN	0.789	0.841	1.63	0.879
95	中期因子	RAC1	ERBB1	PARC	0.798	0.821	1.619	0.866
96	IGFBP-2	HSP90a	肾素	PTN	0.793	0.835	1.629	0.885
97	PTN	ERBB1	IGFBP-2	泛素+1	0.765	0.849	1.615	0.876
98	PTN	LRIG3	AMPM2	CD30 配体	0.798	0.835	1.633	0.868
99	BLC	SCFsR	TCTP	C9	0.817	0.807	1.624	0.876
100	UBE2N	PARC	SCFsR	BMP-1	0.793	0.844	1.637	0.88

标记	计数
ERBB1	51
PTN	42
HSP90a	35
IGFBP-2	24
SCFsR	22
激肽释放酶7	22
CK-MB	14
亲环蛋白A	12
RAC1	11
PARC	9
GAPDH, 肝	8
LRIG3	7
C9	7
BTK	7
UBE2N	6
TCTP	6
KPCI	6
内皮抑制素	6
CDK5-p35	6
CD30 配体	6

标记	计数
BMP-1	6
BLC	6
AMPM2	6
sL- 选择蛋白	5
泛素+1	5
肾素	5
凝血酶原	5
中期因子	5
MIP-5	5
MEK1	5
LDH-H1	5
IL-15Ra	5
FYN	5
FGF-17	5
接触蛋白-5	5
CSK	5
CNDP1	5
C1s	5

[0525] 表 17

[0526] 100 组 5 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0527]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	sL-选择蛋白	AMPM2	0.845	0.83	1.675	0.883
2	KPCI	TCTP	ERBB1	CK-MB	BLC	0.84	0.821	1.661	0.877
3	CNDP1	BMP-1	RAC1	PTN	LRIG3	0.826	0.855	1.681	0.891
4	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	BTK	0.854	0.838	1.693	0.899
5	UBE2N	IGFBP-2	SCFsR	C1s	PTN	0.822	0.861	1.682	0.906
6	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	C9	0.845	0.838	1.683	0.889
7	CDK5-p35	KPCI	ERBB1	HSP90a	SCFsR	0.84	0.841	1.681	0.886
8	PARC	CSK	ERBB1	激肽释放酶7	CK-MB	0.836	0.852	1.688	0.897
9	接触蛋白-5	CSK	ERBB1	PARC	CK-MB	0.812	0.861	1.673	0.882
10	内皮抑制素	LRIG3	HSP90a	CK-MB	PTN	0.812	0.872	1.684	0.903
11	IGFBP-2	SCFsR	RAC1	ERBB1	FGF-17	0.812	0.866	1.679	0.9
12	激肽释放酶7	RAC1	IGFBP-2	ERBB1	FYN	0.84	0.83	1.67	0.886
13	凝血酶原	PTN	HSP90a	IL-15Ra	sL-选择蛋白	0.85	0.827	1.676	0.887
14	LDH-H1	CK-MB	ERBB1	亲环蛋白A	激肽释放酶7	0.85	0.835	1.685	0.888
15	MEK1	HSP90a	ERBB1	激肽释放酶7	PTN	0.817	0.849	1.666	0.887
16	MIP-5	SCFsR	RAC1	C9	PTN	0.826	0.847	1.673	0.898
17	中期因子	ERBB1	HSP90a	激肽释放酶7	CK-MB	0.817	0.852	1.669	0.886
18	CK-MB	激肽释放酶7	HSP90a	LRIG3	肾素	0.84	0.827	1.667	0.885
19	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	sL-选择蛋白	泛素+1	0.84	0.849	1.69	0.889
20	CSK	AMPM2	IGFBP-2	ERBB1	激肽释放酶7	0.84	0.832	1.673	0.876
21	BLC	SCFsR	CSK	ERBB1	KPCI	0.84	0.818	1.659	0.883
22	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	BMP-1	0.836	0.835	1.671	0.875
23	BTK	HSP90a	ERBB1	PTN	SCFsR	0.84	0.844	1.684	0.902
24	C1s	PTN	ERBB1	UBE2N	LDH-H1	0.826	0.855	1.681	0.891
25	CDK5-p35	CK-MB	HSP90a	ERBB1	激肽释放酶7	0.831	0.849	1.68	0.898
26	激肽释放酶7	LRIG3	HSP90a	PTN	CNDP1	0.826	0.852	1.679	0.893
27	接触蛋白-5	CK-MB	HSP90a	LRIG3	PTN	0.808	0.861	1.668	0.9
28	SCFsR	C9	CSK	激肽释放酶7	内皮抑制素	0.859	0.821	1.68	0.89
29	PTN	ERBB1	IGFBP-2	UBE2N	FGF-17	0.822	0.852	1.674	0.892
30	激肽释放酶7	ERBB1	HSP90a	FYN	CK-MB	0.831	0.835	1.666	0.889
31	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	CD30 配体	0.836	0.852	1.688	0.906
32	IL-15Ra	亲环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	CK-MB	0.808	0.866	1.674	0.887
33	PARC	GAPDH, 肝	SCFsR	BMP-1	MEK1	0.803	0.858	1.661	0.875
34	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	MIP-5	0.817	0.855	1.672	0.894
35	中期因子	SCFsR	HSP90a	PTN	LRIG3	0.831	0.838	1.669	0.893
36	凝血酶原	CK-MB	HSP90a	LRIG3	PTN	0.845	0.844	1.689	0.9
37	肾素	PTN	HSP90a	ERBB1	BTK	0.831	0.835	1.666	0.891
38	IGFBP-2	TCTP	SCFsR	ERBB1	激肽释放酶7	0.845	0.827	1.672	0.891
39	LRIG3	SCFsR	HSP90a	PTN	泛素+1	0.854	0.81	1.664	0.894
40	CK-MB	AMPM2	ERBB1	BTK	CDK5-p35	0.84	0.83	1.67	0.886
41	CDK5-p35	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	BLC	0.822	0.835	1.657	0.885
42	C1s	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	ERBB1	0.826	0.849	1.676	0.896
43	CNDP1	ERBB1	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	0.817	0.855	1.672	0.897
44	IGFBP-2	亲环蛋白A	ERBB1	接触蛋白-5	激肽释放酶7	0.808	0.858	1.665	0.882
45	内皮抑制素	激肽释放酶7	亲环蛋白A	ERBB1	IGFBP-2	0.822	0.852	1.674	0.88
46	SCFsR	C9	亲环蛋白A	FGF-17	ERBB1	0.817	0.855	1.672	0.897
47	MIP-5	PTN	ERBB1	RAC1	FYN	0.836	0.83	1.665	0.889
48	sL-选择蛋白	LRIG3	HSP90a	PTN	IL-15Ra	0.831	0.841	1.672	0.894
49	LDH-H1	激肽释放酶7	ERBB1	HSP90a	PTN	0.822	0.858	1.68	0.891
50	激肽释放酶7	BMP-1	亲环蛋白A	ERBB1	MEK1	0.808	0.844	1.651	0.872

[0528] 表 17(续)

[0529]

51	PARC	LRIG3	HSP90a	CK-MB	中期因子	0.826	0.838	1.664	0.881
52	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90a	ERBB1	PTN	0.822	0.858	1.68	0.898
53	IGFBP-2	HSP90a	肾素	PTN	激肽释放酶7	0.822	0.844	1.665	0.896
54	CK-MB	PARC	TCTP	ERBB1	GAPDH, 肝	0.831	0.838	1.669	0.886
55	CK-MB	CD30 配体	KPCI	ERBB1	泛素+1	0.831	0.83	1.661	0.875
56	BLC	SCFsR	CSK	ERBB1	PARC	0.822	0.832	1.654	0.879
57	PTN	SCFsR	RAC1	C1s	C9	0.817	0.858	1.675	0.902
58	CNDP1	KPCI	ERBB1	CK-MB	HSP90a	0.845	0.827	1.672	0.878
59	激肽释放酶7	PTN	HSP90a	C9	接触蛋白-5	0.812	0.849	1.662	0.884
60	内皮抑制素	ERBB1	CSK	激肽释放酶7	SCFsR	0.85	0.824	1.674	0.887
61	FGF-17	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	0.817	0.855	1.672	0.903
62	FYN	PTN	HSP90a	ERBB1	SCFsR	0.798	0.866	1.665	0.895
63	sL-选择蛋白	IGFBP-2	亲环蛋白A	PTN	IL-15Ra	0.822	0.849	1.671	0.879
64	PTN	ERBB1	IGFBP-2	UBE2N	LDH-H1	0.822	0.858	1.68	0.887
65	内皮抑制素	激肽释放酶7	亲环蛋白A	ERBB1	MEK1	0.822	0.83	1.651	0.875
66	MIP-5	PTN	ERBB1	RAC1	PARC	0.817	0.855	1.672	0.892
67	CK-MB	PTN	HSP90a	LRIG3	中期因子	0.808	0.855	1.663	0.895
68	凝血酶原	CK-MB	HSP90a	激肽释放酶7	ERBB1	0.826	0.847	1.673	0.897
69	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	SCFsR	肾素	0.845	0.818	1.663	0.875
70	激肽释放酶7	C9	ERBB1	TCTP	LDH-H1	0.845	0.824	1.669	0.881
71	泛素+1	BTK	ERBB1	IGFBP-2	激肽释放酶7	0.845	0.815	1.66	0.888
72	C9	ERBB1	AMPM2	BTK	激肽释放酶7	0.822	0.847	1.668	0.88
73	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	BLC	0.836	0.818	1.654	0.879
74	PTN	CNDP1	亲环蛋白A	SCFsR	BMP-1	0.812	0.858	1.67	0.9
75	C1s	激肽释放酶7	ERBB1	GAPDH, 肝	BTK	0.85	0.824	1.674	0.881
76	IGFBP-2	SCFsR	RAC1	ERBB1	CDK5-p35	0.826	0.849	1.676	0.902
77	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	PTN	接触蛋白-5	0.831	0.83	1.661	0.88
78	FGF-17	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	ERBB1	0.817	0.852	1.669	0.901
79	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	FYN	0.831	0.832	1.663	0.881
80	IL-15Ra	PTN	RAC1	激肽释放酶7	LRIG3	0.845	0.824	1.669	0.886
81	MEK1	亲环蛋白A	ERBB1	PTN	激肽释放酶7	0.812	0.838	1.65	0.88
82	MIP-5	亲环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	CK-MB	0.822	0.849	1.671	0.884
83	BTK	SCFsR	C9	激肽释放酶7	中期因子	0.826	0.835	1.662	0.879
84	LRIG3	CNDP1	HSP90a	PTN	凝血酶原	0.84	0.83	1.67	0.89
85	CSK	C9	ERBB1	CK-MB	肾素	0.836	0.824	1.66	0.884
86	CD30 配体	PTN	ERBB1	TCTP	激肽释放酶7	0.84	0.827	1.667	0.895
87	PTN	SCFsR	UBE2N	IGFBP-2	LRIG3	0.822	0.855	1.677	0.901
88	CD30 配体	SCFsR	ERBB1	亲环蛋白A	泛素+1	0.836	0.824	1.66	0.888
89	SCFsR	ERBB1	AMPM2	IGFBP-2	CDK5-p35	0.826	0.838	1.664	0.891
90	CDK5-p35	CK-MB	ERBB1	CSK	BLC	0.822	0.83	1.651	0.88
91	SCFsR	BMP-1	HSP90a	PTN	CDK5-p35	0.826	0.844	1.67	0.896
92	CK-MB	激肽释放酶7	CSK	ERBB1	接触蛋白-5	0.822	0.838	1.66	0.883
93	内皮抑制素	激肽释放酶7	KPCI	CD30 配体	SCFsR	0.854	0.818	1.673	0.877
94	激肽释放酶7	IGFBP-2	KPCI	SCFsR	FGF-17	0.845	0.824	1.669	0.877
95	PTN	LRIG3	HSP90a	FYN	SCFsR	0.822	0.841	1.663	0.893
96	KPCI	TCTP	ERBB1	SCFsR	IL-15Ra	0.845	0.821	1.666	0.876
97	LDH-H1	CK-MB	ERBB1	CSK	激肽释放酶7	0.85	0.827	1.676	0.887
98	MEK1	HSP90a	ERBB1	激肽释放酶7	C9	0.812	0.838	1.65	0.874
99	BTK	MIP-5	PTN	GAPDH, 肝	ERBB1	0.826	0.841	1.667	0.894
100	sL-选择蛋白	PARC	HSP90a	PTN	中期因子	0.84	0.821	1.661	0.884

[0530] 表 17(续)

[0531]

标记	计数
ERBB1	59
PTN	48
激肽释放酶7	42
HSP90a	35
SCFsR	34
IGFBP-2	25
CK-MB	25
LRIG3	15
亲环蛋白A	13
KPCI	12
CSK	12
C9	12
RAC1	10
PARC	9
CD30 配体	9
BTK	9
CDK5-p35	8
GAPDH, 肝	7
sL-选择蛋白	6

标记	计数
TCTP	6
中期因子	6
MIP-5	6
MEK1	6
LDH-H1	6
IL-15Ra	6
FYN	6
FGF-17	6
内皮抑制素	6
接触蛋白-5	6
CNDP1	6
C1s	6
BMP-1	6
BLC	6
AMPM2	6
泛素+1	5
UBE2N	5
肾素	5
凝血酶原	5

[0532]

表18

100组6无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	SCFsR	ERBB1	AMPM2	IGFBP-2	CDK5-p35	PARC	0.84	0.858	1.698	0.897
2	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	BLC	SCFsR	0.859	0.824	1.683	0.887
3	PARC	BMP-1	CSK	ERBB1	CK-MB	GAPDH, 肝	0.84	0.858	1.698	0.897
4	BTK	HSP90a	ERBB1	激肽释放酶7	CK-MB	PTN	0.85	0.861	1.711	0.913
5	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	C1s	0.869	0.838	1.707	0.883
6	CD30 配体	SCFsR	KPCI	C9	BTK	PTN	0.869	0.835	1.704	0.898
7	LRIG3	CNDP1	HSP90a	CK-MB	PTN	激肽释放酶7	0.84	0.878	1.718	0.903
8	接触蛋白-5	BTK	ERBB1	CK-MB	GAPDH, 肝	PARC	0.817	0.878	1.695	0.895
9	LDH-H1	PTN	ERBB1	亲环蛋白A	CD30 配体	激肽释放酶7	0.854	0.855	1.71	0.901
10	CD30 配体	RAC1	PTN	sL- 选择蛋白	激肽释放酶7	内皮抑制素	0.859	0.844	1.703	0.898
11	LDH-H1	PTN	ERBB1	HSP90a	FGF-17	激肽释放酶7	0.85	0.849	1.699	0.898
12	PTN	SCFsR	RAC1	IGFBP-2	FYN	CD30 配体	0.873	0.835	1.708	0.908
13	CD30 配体	KPCI	PTN	LRIG3	激肽释放酶7	IL-15Ra	0.85	0.844	1.694	0.879
14	CD30 配体	PTN	ERBB1	RAC1	激肽释放酶7	MEK1	0.836	0.855	1.691	0.893
15	MIP-5	RAC1	PTN	IGFBP-2	ERBB1	LDH-H1	0.826	0.866	1.693	0.892
16	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	ERBB1	CDK5-p35	中期因子	0.85	0.847	1.696	0.897
17	LRIG3	IGFBP-2	HSP90a	PTN	凝血酶原	CK-MB	0.85	0.861	1.711	0.91
18	CK-MB	激肽释放酶7	HSP90a	LRIG3	肾素	凝血酶原	0.864	0.827	1.691	0.891
19	IGFBP-2	TCTP	SCFsR	ERBB1	激肽释放酶7	CDK5-p35	0.864	0.841	1.705	0.896
20	PTN	SCFsR	UBE2N	IGFBP-2	CD30 配体	LDH-H1	0.85	0.861	1.711	0.903
21	CD30 配体	SCFsR	ERBB1	亲环蛋白A	泛素+1	PTN	0.85	0.852	1.702	0.91
22	CD30 配体	IGFBP-2	AMPM2	PTN	SCFsR	CDK5-p35	0.845	0.849	1.695	0.898
23	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	BLC	接触蛋白-5	0.854	0.824	1.678	0.879
24	IGFBP-2	BMP-1	RAC1	PTN	SCFsR	CDK5-p35	0.831	0.864	1.695	0.906
25	C1s	PTN	ERBB1	UBE2N	激肽释放酶7	LDH-H1	0.845	0.858	1.703	0.9
26	激肽释放酶7	RAC1	SCFsR	C9	IGFBP-2	PARC	0.831	0.872	1.703	0.904
27	PTN	CNDP1	亲环蛋白A	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	0.864	0.838	1.702	0.906
28	内皮抑制素	LRIG3	HSP90a	CK-MB	PARC	激肽释放酶7	0.836	0.861	1.696	0.902

[0533]

表18(续)

29	BTK	FGF-17	ERBB1	GAPDH, 肝	SCFsR	PARC	0.826	0.872	1.698	0.906
30	CK-MB	激肽释放酶7	HSP90a	PARC	LRIG3	FYN	0.845	0.852	1.697	0.896
31	sL-选择蛋白	LRIG3	HSP90a	PTN	凝血酶原	IL-15Ra	0.859	0.832	1.692	0.9
32	激肽释放酶7	RAC1	SCFsR	ERBB1	IGFBP-2	MEK1	0.845	0.841	1.686	0.896
33	激肽释放酶7	IGFBP-2	KPCI	SCFsR	MIP-5	CDK5-p35	0.878	0.81	1.688	0.884
34	中期因子	亲环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	IGFBP-2	SCFsR	0.85	0.841	1.691	0.893
35	CD30 配体	RAC1	PTN	sL-选择蛋白	激肽释放酶7	肾素	0.854	0.83	1.684	0.895
36	CD30 配体	PTN	ERBB1	TCTP	IGFBP-2	激肽释放酶7	0.845	0.847	1.692	0.9
37	泛素+1	BTK	ERBB1	IGFBP-2	激肽释放酶7	PARC	0.85	0.849	1.699	0.901
38	BTK	AMPM2	C9	SCFsR	激肽释放酶7	FGF-17	0.85	0.841	1.691	0.89
39	CDK5-p35	CSK	ERBB1	PARC	CK-MB	BLC	0.817	0.861	1.678	0.89
40	LDH-H1	激肽释放酶7	ERBB1	HSP90a	PTN	BMP-1	0.831	0.861	1.692	0.895
41	CNDP1	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	BTK	0.831	0.869	1.7	0.903
42	CK-MB	SCFsR	CSK	ERBB1	KPCI	类胰蛋白-5	0.869	0.824	1.692	0.879
43	内皮抑制素	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	CK-MB	LRIG3	0.826	0.869	1.696	0.908
44	激肽释放酶7	亲环蛋白A	ERBB1	FYN	IGFBP-2	SCFsR	0.854	0.835	1.69	0.892
45	IGFBP-2	SCFsR	RAC1	IL-15Ra	PTN	HSP90a	0.831	0.858	1.689	0.898
46	CK-MB	SCFsR	亲环蛋白A	ERBB1	KPCI	MEK1	0.85	0.832	1.682	0.874
47	CD30 配体	KPCI	PTN	LRIG3	激肽释放酶7	MIP-5	0.854	0.832	1.687	0.88
48	中期因子	ERBB1	HSP90a	激肽释放酶7	CK-MB	CDK5-p35	0.836	0.852	1.688	0.898
49	肾素	LRIG3	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	0.836	0.847	1.682	0.903
50	CK-MB	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	ERBB1	TCTP	0.85	0.841	1.691	0.905
51	BTK	IGFBP-2	ERBB1	激肽释放酶7	UBE2N	PARC	0.85	0.849	1.699	0.899
52	PTN	C9	CSK	CD30 配体	SCFsR	泛素+1	0.854	0.844	1.698	0.9
53	CK-MB	IGFBP-2	AMPM2	LRIG3	PTN	CD30 配体	0.845	0.844	1.689	0.898
54	CK-MB	IGFBP-2	AMPM2	LRIG3	SCFsR	BLC	0.84	0.835	1.676	0.89
55	C1s	PTN	ERBB1	BTK	激肽释放酶7	BMP-1	0.812	0.878	1.69	0.892
56	LRIG3	CNDP1	HSP90a	IGFBP-2	PTN	SCFsR	0.826	0.872	1.698	0.904
57	类胰蛋白-5	CK-MB	RAC1	ERBB1	CD30 配体	激肽释放酶7	0.822	0.866	1.688	0.895
58	内皮抑制素	LRIG3	HSP90a	CK-MB	激肽释放酶7	CDK5-p35	0.845	0.849	1.695	0.898
59	亲环蛋白A	GAPDH, 肝	ERBB1	PARC	SCFsR	FGF-17	0.831	0.864	1.695	0.904

[0534]

表18(续)

60	PTN	SCFsR	RAC1	C1s	C9	FYN	0.831	0.858	1.689	0.901
61	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	BTK	IL-15Ra	0.84	0.847	1.687	0.901
62	C1s	激肽释放酶7	ERBB1	RAC1	PTN	MEK1	0.826	0.855	1.681	0.893
63	MIP-5	SCFsR	RAC1	C9	PTN	GAPDH, 肝	0.845	0.841	1.686	0.901
64	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	中期因子	0.85	0.838	1.688	0.911
65	LRIG3	IGFBP-2	HSP90a	PTN	凝血酶原	PARC	0.854	0.849	1.704	0.904
66	C1s	KPCI	ERBB1	CK-MB	BTK	肾素	0.864	0.818	1.682	0.882
67	CD30 配体	KPCI	PTN	SCFsR	C9	TCTP	0.864	0.827	1.691	0.891
68	PARC	LRIG3	SCFsR	HSP90a	PTN	UBE2N	0.854	0.844	1.698	0.906
69	IGFBP-2	表环蛋白A	ERBB1	激肽释放酶7	泛素+1	SCFsR	0.864	0.83	1.693	0.899
70	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	HSP90a	sL- 选择蛋白	0.854	0.852	1.707	0.902
71	CDK5-p35	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	BLC	PARC	0.845	0.83	1.675	0.891
72	PTN	RAC1	ERBB1	BMP-1	激肽释放酶7	C1s	0.826	0.864	1.69	0.901
73	CNDP1	ERBB1	HSP90a	CDK5-p35	PTN	激肽释放酶7	0.84	0.855	1.695	0.903
74	C1s	PTN	ERBB1	UBE2N	LDH-H1	接触蛋白-5	0.836	0.852	1.688	0.891
75	内皮抑制素	激肽释放酶7	HSP90a	CK-MB	ERBB1	BTK	0.859	0.832	1.692	0.898
76	PARC	LRIG3	HSP90a	CK-MB	FGF-17	激肽释放酶7	0.836	0.858	1.694	0.896
77	激肽释放酶7	RAC1	SCFsR	ERBB1	IGFBP-2	FYN	0.85	0.838	1.688	0.898
78	IL-15Ra	UBE2N	PTN	LRIG3	激肽释放酶7	CK-MB	0.831	0.855	1.686	0.898
79	激肽释放酶7	GAPDH, 肝	ERBB1	CD30 配体	PTN	MEK1	0.831	0.849	1.68	0.894
80	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	激肽释放酶7	MIP-5	UBE2N	0.845	0.838	1.683	0.891
81	BTK	KPCI	SCFsR	ERBB1	中期因子	CDK5-p35	0.859	0.827	1.686	0.888
82	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	CD30 配体	凝血酶原	0.864	0.838	1.702	0.908
83	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	SCFsR	肾素	HSP90a	0.854	0.827	1.681	0.881
84	CK-MB	ERBB1	HSP90a	SCFsR	KPCI	TCTP	0.869	0.821	1.69	0.88
85	泛素+1	BTK	ERBB1	IGFBP-2	激肽释放酶7	SCFsR	0.859	0.832	1.692	0.899
86	CD30 配体	RAC1	PTN	sL- 选择蛋白	激肽释放酶7	IGFBP-2	0.859	0.847	1.706	0.905
87	PARC	AMPM2	ERBB1	CSK	CK-MB	BLC	0.84	0.832	1.673	0.891
88	C1s	PTN	ERBB1	表环蛋白A	激肽释放酶7	BMP-1	0.826	0.864	1.69	0.901
89	PTN	SCFsR	GAPDH, 肝	HSP90a	LRIG3	CNDP1	0.84	0.855	1.695	0.905
90	C1s	激肽释放酶7	ERBB1	RAC1	PTN	接触蛋白-5	0.831	0.855	1.686	0.896

[0535]

表18(续)

91	SCFsR	C9	CSK	激肽释放酶7	内皮抑制素	凝血酶原	0.859	0.832	1.692	0.896
92	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	C9	凝血酶原	FGF-17	0.864	0.83	1.693	0.893
93	IGFBP-2	SCFsR	RAC1	ERBB1	CDK5-p35	FYN	0.84	0.847	1.687	0.9
94	IL-15Ra	PTN	RAC1	sL-选择蛋白	C1s	LRIG3	0.859	0.827	1.686	0.902
95	SCFsR	ERBB1	LDH-H1	亲环蛋白A	激肽释放酶7	MEK1	0.845	0.835	1.68	0.884
96	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	MIP-5	RAC1	0.845	0.838	1.683	0.904
97	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	C9	中期因子	0.836	0.849	1.685	0.888
98	PARC	IGFBP-2	HSP90a	PTN	凝血酶原	肾素	0.831	0.849	1.68	0.896
99	IGFBP-2	TCTP	SCFsR	ERBB1	PARC	CDK5-p35	0.822	0.866	1.688	0.898
100	PTN	SCFsR	BTK	IGFBP-2	C1s	泛素+1	0.85	0.841	1.691	0.909

标记	计数
PTN	56
激肽释放酶7	52
SCFsR	49
ERBB1	49
IGFBP-2	39
HSP90a	30
CK-MB	26
RAC1	21
LRIG3	21
CD30配体	21
PARC	18
BTK	15
KPCI	14
CDK5-p35	14
GAPDH, 肝	13
C1s	13
亲环蛋白A	11
C9	10
凝血酶原	8

标记	计数
LDH-H1	8
CSK	8
UBE2N	7
AMPM2	7
sL-选择蛋白	6
泛素+1	6
TCTP	6
肾素	6
中期因子	6
MIP-5	6
MEK1	6
IL-15Ra	6
FYN	6
FGF-17	6
内皮抑制素	6
接触蛋白-5	6
CNDP1	6
BMP-1	6
BLC	6

[0536] 表 19

[0537] 100 组 7 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0538]

	生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	LRIG3	IGFBP-2	AMPM2	SCFsR	0.878	0.844	1.722	0.897
		激肽释放酶7	PARC	CD30 配体				
2	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	0.864	0.838	1.702	0.893
		BLC	SCFsR	PARC				
3	GAPDH, 肝	HSP90a	BMP-1	PTN	0.85	0.869	1.719	0.905
		PARC	LRIG3	激肽释放酶7				
4	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	0.887	0.844	1.731	0.898
		SCFsR	KPCI	CD30 配体				
5	C1s	PTN	ERBB1	UBE2N	0.845	0.881	1.726	0.91
		激肽释放酶7	LDH-H1	CK-MB				
6	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	0.873	0.855	1.728	0.907
		PTN	LRIG3	HSP90a				
7	CK-MB	激肽释放酶7	HSP90a	PARC	0.859	肝 0.869	1.728	0.907
		CDK5-p35	LRIG3	内皮抑制素				
8	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	0.854	0.866	1.721	0.911
		SCFsR	HSP90a	CNDP1				
9	LDH-H1	激肽释放酶7	ERBB1	HSP90a	0.836	0.881	1.716	0.904
		PTN	CK-MB	接触蛋白-5				
10	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	0.859	0.866	1.726	0.916
		CD30 配体	PTN	PARC				
11	内皮抑制素	激肽释放酶7	HSP90a	CK-MB	0.85	0.872	1.722	0.902
		FGF-17	LRIG3	PARC				
12	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	0.883	0.832	1.715	0.894
		PTN	FYN	激肽释放酶7				
13	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	0.85	0.858	1.708	0.905
		SCFsR	IL-15Ra	激肽释放酶7				
14	激肽释放酶7	RAC1	SCFsR	ERBB1	0.854	0.858	1.712	0.901
		IGFBP-2	MEK1	CDK5-p35				
15	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	0.878	0.841	1.719	0.894
		KPCI	IGFBP-2	MIP-5				
16	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	0.873	0.844	1.717	0.892
		KPCI	IGFBP-2	中期因子				
17	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90a	PTN	0.869	0.861	1.729	0.912
		GAPDH, 肝	PARC	SCFsR				
18	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	0.878	0.835	1.713	0.893
		激肽释放酶7	CSK	肾素				
19	CD30 配体	sL-选择蛋白	GAPDH, 肝	PTN	0.869	0.847	1.715	0.894
		IGFBP-2	激肽释放酶7	TCTP				
20	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	0.864	0.852	1.716	0.913
		SCFsR	CD30 配体	泛素+1				
21	SCFsR	ERBB1	BTK	IGFBP-2	0.878	0.844	1.722	0.899
		CDK5-p35	激肽释放酶7	AMPM2				
22	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	0.878	0.824	1.702	0.896
		BLC	SCFsR	C9				
23	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90a	PTN	0.85	0.864	1.713	0.907
		GAPDH, 肝	SCFsR	BMP-1				
24	CD30 配体	RAC1	PTN	sL-选择蛋白	0.854	0.866	1.721	0.913
		激肽释放酶7	ERBB1	C1s				
25	LRIG3	KPCI	IGFBP-2	SCFsR	0.864	0.855	1.719	0.9
		CNDP1	HSP90a	PTN				

[0539] 表 19(续)

[0540]

26	IGFBP-2	KPCI 接触蛋白-5	CD30 配体 SCFsR	PTN BTK	0.883	0.83	1.712	0.898
27	CD30 配体	亲环蛋白A IGFBP-2	PTN 激肽释放酶7	sL-选择蛋白 GAPDH, 肝	0.873	0.852	1.726	0.898
28	SCFsR	ERBB1 激肽释放酶7	LDH-H1 FGF-17	亲环蛋白A C9	0.873	0.847	1.72	0.904
29	IGFBP-2	SCFsR PTN	RAC1 FGF-17	ERBB1 FYN	0.845	0.869	1.714	0.909
30	IL-15Ra	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	sL-选择蛋白 LRIG3	0.854	0.852	1.707	0.905
31	CD30 配体	激肽释放酶7 IGFBP-2	KPCI SCFsR	PTN MEK1	0.873	0.838	1.711	0.889
32	CD30 配体	激肽释放酶7 IGFBP-2	KPCI SCFsR	PTN MIP-5	0.892	0.827	1.719	0.897
33	CD30 配体	IGFBP-2 RAC1	PTN 中期因子	sL-选择蛋白 激肽释放酶7	0.864	0.852	1.716	0.906
34	CD30 配体	亲环蛋白A 激肽释放酶7	PTN 肾素	sL-选择蛋白 IGFBP-2	0.859	肝 0.852	1.711	0.902
35	IGFBP-2	SCFsR TCTP	KPCI CD30 配体	PTN 激肽释放酶7	0.873	0.841	1.714	0.893
36	PTN	SCFsR CD30 配体	UBE2N 激肽释放酶7	IGFBP-2 KPCI	0.887	0.849	1.737	0.896
37	泛素+1	BTK 激肽释放酶7	ERBB1 SCFsR	IGFBP-2 中期因子	0.864	0.852	1.716	0.899
38	PTN	SCFsR 激肽释放酶7	AMPM2 CD30 配体	IGFBP-2 KPCI	0.873	0.847	1.72	0.889
39	CD30 配体	SCFsR KPCI	ERBB1 PTN	CSK BLC	0.869	0.83	1.698	0.898
40	PTN	RAC1 SCFsR	IGFBP-2 HSP90a	PARC BMP-1	0.836	0.875	1.711	0.913
41	PTN	KPCI HSP90a	IGFBP-2 SCFsR	凝血酶原 C1s	0.859	0.858	1.717	0.894
42	CK-MB	激肽释放酶7 PTN	HSP90a LDH-H1	LRIG3 CNDP1	0.854	0.861	1.715	0.902
43	CD30 配体	IGFBP-2 RAC1	PTN 接触蛋白-5	sL-选择蛋白 PARC	0.836	0.875	1.711	0.91
44	CD30 配体	sL-选择蛋白 BTK	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN 内皮抑制素	0.873	0.844	1.717	0.9
45	激肽释放酶7	RAC1 IGFBP-2	SCFsR FYN	ERBB1 CD30 配体	0.859	0.855	1.714	0.904
46	CD30 配体	IGFBP-2 RAC1	PTN IL-15Ra	sL-选择蛋白 PARC	0.831	0.875	1.706	0.901
47	BTK	KPCI PTN	ERBB1 SCFsR	CD30 配体 MEK1	0.859	0.847	1.706	0.891
48	SCFsR	C9 内皮抑制素	CSK 凝血酶原	激肽释放酶7 MIP-5	0.878	0.827	1.705	0.896
49	激肽释放酶7	亲环蛋白A CD30 配体	SCFsR PTN	IGFBP-2 肾素	0.85	0.858	1.708	0.908
50	IGFBP-2	TCTP 激肽释放酶7	SCFsR CDK5-p35	ERBB1 AMPM2	0.873	0.838	1.711	0.894
51	UBE2N	HSP90a 激肽释放酶7	ERBB1 CK-MB	PTN CDK5-p35	0.864	0.855	1.719	0.914

[0541] 表 19(续)

[0542]

52	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI 泛素+1	PTN	0.887	0.827	1.714	0.897
53	CSK BLC	KPCI SCFsR	ERBB1 LRIG3	CK-MB	0.873	0.821	1.694	0.893
54	C1s 激肽释放酶7	PTN BMP-1	ERBB1 sL-选择蛋白	亲环蛋白A	0.836	0.875	1.711	0.907
55	CK-MB KPCI	SCFsR CSK	CNDP1	ERBB1 FGF-17	0.883	0.832	1.715	0.891
56	CK-MB C9	SCFsR CSK	KPCI	ERBB1 接触蛋白-5	0.878	0.832	1.71	0.889
57	凝血酶原 GAPDH, 肝	IGFBP-2 SCFsR	HSP90a	PTN FYN	0.864	0.849	1.713	0.901
58	SCFsR CDK5-p35	ERBB1 IGFBP-2	CSK	PARC IL-15Ra	0.822	0.884	1.705	0.9
59	激肽释放酶7 LRIG3	SCFsR IGFBP-2	HSP90a	PTN MEK1	0.836	0.869	1.705	0.897
60	LRIG3 MIP-5	KPCI PTN	CNDP1	SCFsR IGFBP-2	0.869	0.835	1.704	0.897
61	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 中期因子	PTN	RAC1 LDH-H1	0.859	0.852	1.711	0.905
62	PTN 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	AMPM2	IGFBP-2 肾素	0.873	0.832	1.706	0.901
63	CD30 配体 IGFBP-2	PTN 激肽释放酶7	ERBB1	TCTP 接触蛋白-5	0.85	0.858	1.708	0.9
64	PTN SCFsR	GAPDH, 肝 CD30 配体	IGFBP-2	LRIG3 UBE2N	0.859	0.858	1.717	0.915
65	C1s SCFsR	PTN PARC	ERBB1	亲环蛋白A 泛素+1	0.84	0.872	1.713	0.909
66	CDK5-p35 CK-MB	CSK SCFsR	ERBB1	PARC BLC	0.831	0.861	1.692	0.897
67	KPCI IGFBP-2	HSP90a BMP-1	PTN	激肽释放酶7 SCFsR	0.854	0.855	1.71	0.896
68	CD30 配体 BTK	SCFsR PTN	KPCI	C9 内皮抑制素	0.859	0.855	1.714	0.901
69	PARC 激肽释放酶7	LRIG3 CK-MB	SCFsR	HSP90a FGF-17	0.845	0.872	1.717	0.905
70	凝血酶原 ERBB1	IGFBP-2 激肽释放酶7	HSP90a	SCFsR FYN	0.859	0.852	1.711	0.901
71	sL-选择蛋白 凝血酶原	LRIG3 IL-15Ra	HSP90a	PTN PARC	0.85	0.855	1.705	0.908
72	激肽释放酶7 PTN	GAPDH, 肝 MEK1	ERBB1	CD30 配体 BTK	0.85	0.855	1.705	0.896
73	IGFBP-2 MIP-5	SCFsR RAC1	GAPDH, 肝	PTN PARC	0.845	0.858	1.703	0.912
74	激肽释放酶7 LRIG3	SCFsR IGFBP-2	HSP90a	PTN 中期因子	0.836	0.875	1.711	0.906
75	凝血酶原 内皮抑制素	CK-MB 激肽释放酶7	HSP90a	LRIG3 肾素	0.859	0.844	1.703	0.899
76	CK-MB KPCI	ERBB1 TCTP	HSP90a	SCFsR PARC	0.869	0.838	1.707	0.887
77	PTN CD30 配体	SCFsR LDH-H1	UBE2N	IGFBP-2 CDK5-p35	0.864	0.852	1.716	0.904

[0543] 表 19(续)

[0544]

78	LRIG3	SCFsR 泛素+1	HSP90a CD30 配体	PTN IGFBP-2	0.854	0.858	1.712	0.905
79	SCFsR	ERBB1 CDK5-p35	AMPM2 PARC	IGFBP-2 BTK	0.854	0.861	1.715	0.902
80	CSK	KPCI BLC	ERBB1 SCFsR	CK-MB FGF-17	0.859	0.832	1.692	0.89
81	CD30 配体	IGFBP-2 SCFsR	PTN KPCI	亲环蛋白A BMP-1	0.869	0.841	1.709	0.898
82	激肽释放酶7	亲环蛋白A C1s	SCFsR PARC	IGFBP-2 PTN	0.84	0.875	1.715	0.918
83	CNDP1	SCFsR ERBB1	HSP90a GAPDH, 肝	PTN BTK	0.859	0.855	1.714	0.906
84	CK-MB	SCFsR KPCI	CSK PARC	ERBB1 接触蛋白-5	0.864	0.844	1.708	0.886
85	IGFBP-2	SCFsR CDK5-p35	RAC1 FYN	ERBB1 激肽释放酶7	0.859	0.852	1.711	0.905
86	BTK	KPCI PTN	ERBB1 SCFsR	CD30 配体 IL-15Ra	0.864	0.841	1.705	0.899
87	IGFBP-2	SCFsR C1s	KPCI 激肽释放酶7	PTN MEK1	0.864	0.841	1.705	0.887
88	KPCI	HSP90a PTN	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR MIP-5	0.859	0.844	1.703	0.895
89	LRIG3	CNDP1 PTN	HSP90a 激肽释放酶7	CK-MB 中期因子	0.831	0.878	1.709	0.903
90	PTN	KPCI HSP90a	IGFBP-2 SCFsR	凝血酶原 肾素	0.878	0.824	1.702	0.891
91	CK-MB	SCFsR CD30 配体	TCTP PARC	ERBB1 GAPDH、肝	0.845	0.861	1.706	0.902
92	PTN	LRIG3 SCFsR	HSP90a IGFBP-2	UBE2N CD30 配体	0.854	0.861	1.715	0.906
93	激肽释放酶7	C9 SCFsR	ERBB1 泛素+1	亲环蛋白A IGFBP-2	0.869	0.844	1.712	0.905
94	PTN	LRIG3 凝血酶原	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 激肽释放酶7	0.869	0.847	1.715	0.888
95	CK-MB	SCFsR KPCI	CSK FGF-17	ERBB1 BLC	0.859	0.832	1.692	0.89
96	CNDP1	SCFsR GAPDH, 肝	BTK BMP-1	PTN sL-选择蛋白	0.85	0.858	1.708	0.908
97	CD30 配体	SCFsR CK-MB	ERBB1 BTK	KPCI 接触蛋白-5	0.864	0.841	1.705	0.891
98	内皮抑制素	SCFsR PTN	HSP90a 凝血酶原	LRIG3 CDK5-p35	0.864	0.849	1.713	0.911
99	LRIG3	CNDP1 PTN	HSP90a 激肽释放酶7	CK-MB FYN	0.836	0.875	1.711	0.902
100	BTK	GAPDH, 肝 CK-MB	ERBB1 IL-15Ra	PARC LRIG3	0.84	0.864	1.704	0.901

[0545] 表 19（续）

[0546]

标记	计数
SCFsR	75
PTN	69
IGFBP-2	58
激肽释放酶7	53
CD30 配体	39
ERBB1	38
KPCI	33
HSP90a	33
LRIG3	28
CK-MB	23
PARC	22
GAPDH, 肝	17
BTK	14
sL- 选择蛋白	13
RAC1	13
CSK	13
凝血酶原	11
CDK5-p35	11
亲环蛋白A	10

标记	计数
CNDP1	9
IL-15Ra	7
FYN	7
FGF-17	7
内皮抑制素	7
接触蛋白-5	7
C9	7
C1s	7
BMP-1	7
BLC	7
AMPM2	7
泛素+1	6
UBE2N	6
TCTP	6
肾素	6
中期因子	6
MIP-5	6
MEK1	6
LDH-H1	6

[0547] 表 20

[0548] 100 组 8 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0549]

	生物标记				灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	LRIG3 激肽释放酶7	IGFBP-2 PARC	AMPM2 CD30 配体	SCFsR CK-MB	0.869	0.866	1.735	0.907
2	CD30 配体 GAPDH, 肝	亲环蛋白A SCFsR	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 BLC	0.85	0.869	1.719	0.914
3	PTN 激肽释放酶7	亲环蛋白A GAPDH, 肝	BMP-1 SCFsR	ERBB1 CD30 配体	0.854	0.875	1.729	0.917
4	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI C9	PTN BTK	0.897	0.855	1.752	0.904
5	IGFBP-2 C1s	SCFsR CD30 配体	KPCI 泛素+1	PTN 激肽释放酶7	0.892	0.849	1.741	0.901
6	CDK5-p35 SCFsR	IGFBP-2 KPCI	HSP90a 激肽释放酶7	PTN CD30 配体	0.873	0.861	1.734	0.902
7	内皮抑制素 CNDP1	LRIG3 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN BTK	0.869	0.872	1.741	0.912
8	CK-MB KPCI	SCFsR CDK5-p35	CSK HSP90a	ERBB1 PARC	0.887	0.847	1.734	0.893
9	IGFBP-2 接触蛋白-5	KPCI SCFsR	CD30 配体 激肽释放酶7	PTN BTK	0.901	0.83	1.731	0.901
10	IGFBP-2 PTN	SCFsR FGF-17	GAPDH, 肝 PARC	HSP90a 凝血酶原	0.869	0.869	1.738	0.917
11	PTN SCFsR	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 CD30 配体	PARC FYN	0.873	0.864	1.737	0.92
12	BTK SCFsR	IGFBP-2 KPCI	PTN IL-15Ra	激肽释放酶7 CD30 配体	0.897	0.835	1.732	0.898
13	激肽释放酶7 CD30 配体	亲环蛋白A PTN	SCFsR 肾素	IGFBP-2 LDH-H1	0.883	0.858	1.741	0.91
14	CD30 配体 GAPDH, 肝	亲环蛋白A SCFsR	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 MEK1	0.864	0.861	1.725	0.907
15	IGFBP-2 MIP-5	SCFsR RAC1	GAPDH, 肝 PARC	PTN C1s	0.859	0.875	1.734	0.914
16	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MIP-5	PTN 中期因子	0.906	0.821	1.727	0.897
17	CD30 配体 C9	KPCI TCTP	PTN 激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	0.887	0.849	1.737	0.9
18	SCFsR PTN	C9 KPCI	UBE2N 激肽释放酶7	CD30 配体 IGFBP-2	0.892	0.852	1.744	0.902
19	PARC IGFBP-2	GAPDH, 肝 LRIG3	HSP90a sL-选择蛋白	PTN 凝血酶原	0.869	0.866	1.735	0.912
20	激肽释放酶7 BTK	ERBB1 SCFsR	AMPM2 C9	IGFBP-2 CDK5-p35	0.873	0.861	1.734	0.903
21	CSK BLC	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB 肾素	0.873	0.844	1.717	0.894
22	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI BMP-1	PTN UBE2N	0.887	0.841	1.728	0.9
23	CNDP1 ERBB1	SCFsR GAPDH, 肝	HSP90a BTK	PTN CDK5-p35	0.878	0.855	1.733	0.911
24	KPCI PTN	HSP90a LRIG3	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR 接触蛋白-5	0.878	0.852	1.73	0.899
25	PARC 激肽释放酶7	LRIG3 CK-MB	SCFsR 内皮抑制素	HSP90a FGF-17	0.854	0.881	1.735	0.908

[0550] 表 20（续）

[0551]

26	IGFBP-2 PTN	KPCI FYN	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR ERBB1	0.883	0.849	1.732	0.903
27	PTN C1s	SCFsR 激肽释放酶7	BTK KPCI	IGFBP-2 IL-15Ra	0.878	0.847	1.725	0.897
28	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 C9	PTN LRIG3	RAC1 LDH-H1	0.864	0.875	1.739	0.915
29	PTN IGFBP-2	SCFsR LDH-H1	RAC1 MEK1	C1s PARC	0.845	0.875	1.72	0.902
30	PTN 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	AMPM2 LRIG3	IGFBP-2 中期因子	0.869	0.858	1.726	0.902
31	IGFBP-2 PARC	TCTP CDK5-p35	SCFsR 激肽释放酶7	ERBB1 CK-MB	0.85	0.881	1.73	0.912
32	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI 泛素+1	PTN LRIG3	0.892	0.841	1.733	0.901
33	CD30 配体 激肽释放酶7	RAC1 IGFBP-2	PTN C1s	sL-选择蛋白 PARC	0.864	0.869	1.733	0.92
34	CSK BLC	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB AMPM2	0.873	0.841	1.714	0.892
35	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI BMP-1	PTN HSP90a	0.878	0.849	1.727	0.899
36	PTN HSP90a	KPCI SCFsR	IGFBP-2 CNDP1	凝血酶原 LRIG3	0.878	0.852	1.73	0.899
37	PARC 激肽释放酶7	LRIG3 CK-MB	SCFsR 内皮抑制素	HSP90a 接触蛋白-5	0.84	0.889	1.73	0.903
38	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 FGF-17	PTN LDH-H1	RAC1 PARC	0.859	0.878	1.737	0.915
39	KPCI IGFBP-2	HSP90a CD30 配体	PTN ERBB1	激肽释放酶7 FYN	0.873	0.858	1.731	0.898
40	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 激肽释放酶7	PTN KPCI	RAC1 IL-15Ra	0.883	0.841	1.724	0.897
41	IGFBP-2 泛素+1	亲环蛋白A SCFsR	ERBB1 MEK1	激肽释放酶7 C9	0.873	0.847	1.72	0.899
42	LRIG3 MIP-5	KPCI PTN	CNDP1 IGFBP-2	SCFsR CDK5-p35	0.883	0.847	1.729	0.901
43	SCFsR CDK5-p35	ERBB1 激肽释放酶7	BTK 泛素+1	IGFBP-2 中期因子	0.883	0.844	1.726	0.907
44	BTK SCFsR	IGFBP-2 KPCI	PTN CD30 配体	激肽释放酶7 肾素	0.897	0.841	1.738	0.903
45	LRIG3 激肽释放酶7	ERBB1 TCTP	HSP90a PTN	SCFsR LDH-H1	0.873	0.852	1.726	0.905
46	C1s 激肽释放酶7	IGFBP-2 SCFsR	PTN KPCI	UBE2N CD30 配体	0.887	0.849	1.737	0.9
47	PTN sL-选择蛋白	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 激肽释放酶7	PARC FGF-17	0.854	0.878	1.732	0.913
48	CDK5-p35 CK-MB	CSK SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	PARC BLC	0.859	0.852	1.711	0.908
49	SCFsR PARC	BMP-1 BTK	HSP90a KPCI	PTN ERBB1	0.864	0.861	1.725	0.899
50	IGFBP-2 接触蛋白-5	KPCI SCFsR	CD30 配体 激肽释放酶7	PTN UBE2N	0.883	0.847	1.729	0.898
51	PTN 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	AMPM2 LRIG3	IGFBP-2 内皮抑制素	0.873	0.858	1.731	0.903
52	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI C9	PTN FYN	0.887	0.844	1.731	0.901

[0552] 表 20(续)

[0553]

53	激肽释放酶7 CD30 配体	亲环蛋白A PTN	SCFsR KPCI	IGFBP-2 IL-15Ra	0.878	0.844	1.722	0.896
54	激肽释放酶7 IGFBP-2	RAC1 CDK5-p35	SCFsR 中期因子	ERBB1 MEK1	0.859	0.858	1.717	0.902
55	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MIP-5	PTN RAC1	0.897	0.832	1.729	0.901
56	CD30 配体 ERBB1	SCFsR HSP90a	KPCI 凝血酶原	C9 激肽释放酶7	0.887	0.855	1.742	0.899
57	激肽释放酶7 KPCI	SCFsR CD30 配体	HSP90a IGFBP-2	PTN 肾素	0.892	0.841	1.733	0.902
58	PTN SCFsR	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 CD30 配体	PARC TCTP	0.887	0.838	1.725	0.912
59	PTN SCFsR	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 sL- 选择蛋白	PARC CD30 配体	0.864	0.866	1.73	0.922
60	CSK BLC	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB LRIG3	0.873	0.838	1.711	0.898
61	激肽释放酶7 LRIG3	BMP-1 PARC	HSP90a RAC1	PTN IGFBP-2	0.878	0.847	1.725	0.91
62	LRIG3 PTN	CNDP1 GAPDH, 肝	HSP90a 激肽释放酶7	CK-MB PARC	0.859	0.869	1.728	0.913
63	凝血酶原 内皮抑制素	CK-MB 激肽释放酶7	HSP90a SCFsR	LRIG3 接触蛋白-5	0.864	0.864	1.727	0.902
64	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 FGF-17	PTN GAPDH, 肝	RAC1 PARC	0.864	0.872	1.736	0.921
65	PARC IGFBP-2	激肽释放酶7 FYN	HSP90a SCFsR	ERBB1 CDK5-p35	0.864	0.866	1.73	0.911
66	激肽释放酶7 KPCI	SCFsR CD30 配体	HSP90a IGFBP-2	PTN IL-15Ra	0.869	0.852	1.721	0.896
67	激肽释放酶7 C9	RAC1 BTK	SCFsR IGFBP-2	ERBB1 MEK1	0.859	0.858	1.717	0.901
68	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MIP-5	PTN UBE2N	0.901	0.827	1.728	0.898
69	IGFBP-2 PTN	KPCI GAPDH, 肝	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 中期因子	0.883	0.844	1.726	0.896
70	IGFBP-2 C1s	SCFsR 激肽释放酶7	KPCI HSP90a	PTN 肾素	0.878	0.852	1.73	0.9
71	FGF-17 C9	激肽释放酶7 SCFsR	ERBB1 TCTP	GAPDH, 肝 PTN	0.878	0.847	1.725	0.912
72	SCFsR CDK5-p35	ERBB1 激肽释放酶7	BTK 泛素+1	IGFBP-2 PARC	0.854	0.878	1.732	0.914
73	CD30配体 IGFBP-2	sL- 选择蛋白 RAC1	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN LRIG3	0.878	0.852	1.73	0.906
74	PTN 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	AMPM2 KPCI	IGFBP-2 BTK	0.887	0.847	1.734	0.892
75	CSK BLC	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB GAPDH, 肝	0.873	0.838	1.711	0.894
76	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI BMP-1	PTN 亲环蛋白A	0.883	0.841	1.724	0.901
77	内皮抑制素 CNDP1	LRIG3 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN LDH-H1	0.85	0.878	1.728	0.905
78	IGFBP-2 C1s	SCFsR 激肽释放酶7	KPCI HSP90a	PTN 接触蛋白-5	0.869	0.855	1.724	0.896
79	激肽释放酶7 CD30配体	亲环蛋白A PTN	SCFsR PARC	IGFBP-2 FYN	0.864	0.866	1.73	0.913

[0554] 表 20（续）

[0555]

80	PTN SCFsR	GAPDH, 肝 IL-15Ra	IGFBP-2 HSP90a	LRIG3 PARC	0.845	0.875	1.72	0.916
81	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MEK1	PTN LRIG3	0.873	0.844	1.717	0.893
82	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MIP-5	PTN GAPDH, 肝	0.897	0.83	1.726	0.9
83	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 LRIG3	KPCI SCFsR	PTN 中期因子	0.878	0.847	1.725	0.9
84	凝血酶原 GAPDH, 肝	IGFBP-2 SCFsR	HSP90a CD30 配体	PTN LRIG3	0.873	0.866	1.74	0.911
85	PTN C1s	SCFsR 激肽释放酶7	BTK KPCI	IGFBP-2 肾素	0.887	0.838	1.725	0.902
86	CDK5-p35 CK-MB	KPCI PARC	ERBB1 SCFsR	HSP90a TCTP	0.883	0.841	1.724	0.892
87	PTN SCFsR	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 CD30 配体	PARC UBE2N	0.887	0.849	1.737	0.92
88	PTN SCFsR	GAPDH, 肝 PARC	IGFBP-2 CD30 配体	LRIG3 泛素+1	0.864	0.861	1.725	0.921
89	sL-选择蛋白 CD30 配体	亲环蛋白A PTN	ERBB1 C1s	激肽释放酶7 GAPDH, 肝	0.859	0.869	1.728	0.914
90	PTN 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	AMPM2 LRIG3	IGFBP-2 KPCI	0.878	0.852	1.73	0.894
91	激肽释放酶7 CD30 配体	亲环蛋白A ERBB1	SCFsR RAC1	IGFBP-2 BLC	0.85	0.861	1.711	0.905
92	激肽释放酶7 LRIG3	BMP-1 PARC	HSP90a UBE2N	PTN IGFBP-2	0.864	0.858	1.722	0.91
93	LRIG3 凝血酶原	CNDP1 GAPDH, 肝	HSP90a SCFsR	PTN IGFBP-2	0.864	0.864	1.727	0.911
94	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI C9	PTN CSK	0.887	0.844	1.731	0.902
95	IGFBP-2 接触蛋白-5	KPCI SCFsR	CD30 配体 激肽释放酶7	PTN LRIG3	0.887	0.835	1.723	0.9
96	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 LRIG3	KPCI SCFsR	PTN 内皮抑制素	0.878	0.852	1.73	0.901
97	激肽释放酶7 FGF-17	SCFsR IGFBP-2	KPCI PTN	HSP90a PARC	0.878	0.858	1.736	0.904
98	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 C9	PTN LDH-H1	RAC1 FYN	0.869	0.861	1.729	0.91
99	BTK SCFsR	IGFBP-2 KPCI	PTN IL-15Ra	激肽释放酶7 C9	0.873	0.847	1.72	0.898
100	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MEK1	PTN BTK	0.873	0.844	1.717	0.891

[0556] 表 20(续)

[0557]

标记	计数
SCFsR	89
PTN	79
IGFBP-2	78
激肽释放酶7	77
CD30 配体	58
KPCI	51
PARC	33
HSP90a	30
LRIG3	29
ERBB1	27
GAPDH, 肝	20
RAC1	19
BTK	16
CK-MB	15
C9	13
CDK5-p35	12
亲环蛋白A	10
C1s	10
UBE2N	7

标记	计数
凝血酶原	7
MEK1	7
LDH-H1	7
IL-15Ra	7
FYN	7
FGF-17	7
内皮抑制素	7
接触蛋白-5	7
CSK	7
CNDP1	7
BMP-1	7
BLC	7
AMPM2	7
sL-选择蛋白	6
泛素+1	6
TCTP	6
肾素	6
中期因子	6
MIP-5	6

[0558] 表 21

[0559] 100 组 9 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0560]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	ERBB1	CDK5-p35	0.887	0.858	1.745	0.905
		IGFBP-2	AMPM2	PARC	FYN				
2	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	BLC	0.883	0.847	1.729	0.9
		SCFsR	PARC	肾素	CDK5-p35				
3	激肽释放酶7	BMP-1	HSP90a	PTN	LRIG3	0.883	0.861	1.743	0.917
		PARC	RAC1	IGFBP-2	肾素				
4	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	0.878	0.881	1.759	0.922
		激肽释放酶7	CD30 配体	BTK	肾素				
5	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	0.897	0.855	1.752	0.914
		凝血酶原	CD30 配体	激肽释放酶7	UBE2N				
6	激肽释放酶7	LRIG3	HSP90a	PTN	IGFBP-2	0.873	0.872	1.745	0.912
		CK-MB	LDH-H1	CNDP1	SCFsR				
7	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	PTN	接触蛋白-5	0.906	0.844	1.75	0.902
		SCFsR	激肽释放酶7	RAC1	MIP-5				
8	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	0.869	0.889	1.758	0.925
		亲环蛋白A	IGFBP-2	CK-MB	PARC				
9	CK-MB	LRIG3	HSP90a	SCFsR	PARC	0.873	0.875	1.748	0.915
		凝血酶原	内皮抑制素	激肽释放酶7	BTK				
10	CDK5-p35	IGFBP-2	HSP90a	PTN	SCFsR	0.878	0.872	1.75	0.906
		KPCI	激肽释放酶7	PARC	FGF-17				
11	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	0.883	0.852	1.735	0.9
		KPCI	IL-15Ra	C9	HSP90a				
12	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.883	0.852	1.735	0.893
		SCFsR	MEK1	LRIG3	中期因子				
13	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.883	0.864	1.746	0.903
		SCFsR	C9	LRIG3	TCTP				
14	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.901	0.849	1.751	0.904
		SCFsR	泛素+1	BTK	C9				
15	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	0.883	0.869	1.752	0.922
		激肽释放酶7	sL-选择蛋白	FYN	CD30 配体				
16	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	0.878	0.858	1.736	0.898
		CD30 配体	LRIG3	CDK5-p35	KPCI				
17	CD30 配体	SCFsR	ERBB1	亲环蛋白A	PTN	0.864	0.864	1.727	0.916
		IGFBP-2	RAC1	激肽释放酶7	BLC				
18	亲环蛋白A	HSP90a	ERBB1	SCFsR	PARC	0.873	0.869	1.743	0.913
		IGFBP-2	激肽释放酶7	BMP-1	CDK5-p35				
19	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	0.906	0.844	1.75	0.906
		激肽释放酶7	KPCI	肾素	C1s				
20	LRIG3	CNDP1	HSP90a	CK-MB	PTN	0.854	0.889	1.744	0.911
		GAPDH, 肝	激肽释放酶7	内皮抑制素	C1s				
21	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.887	0.858	1.745	0.903
		SCFsR	C9	CSK	LRIG3				
22	PTN	SCFsR	BTK	IGFBP-2	C1s	0.897	0.849	1.746	0.902
		激肽释放酶7	KPCI	C9	接触蛋白-5				
23	CK-MB	LRIG3	HSP90a	SCFsR	PARC	0.864	0.884	1.747	0.914
		凝血酶原	内皮抑制素	激肽释放酶7	FGF-17				
24	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	0.883	0.852	1.735	0.898
		KPCI	HSP90a	BMP-1	IL-15Ra				
25	凝血酶原	IGFBP-2	HSP90a	PTN	GAPDH, 肝	0.878	0.866	1.744	0.907
		SCFsR	CD30 配体	LRIG3	LDH-H1				
26	CD30 配体	亲环蛋白A	PTN	ERBB1	GAPDH, 肝	0.864	0.869	1.733	0.91
		IGFBP-2	激肽释放酶7	SCFsR	MEK1				
27	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.901	0.838	1.739	0.904
		SCFsR	CDK5-p35	MIP-5	RAC1				
28	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	0.897	0.849	1.746	0.905
		SCFsR	C9	BTK	中期因子				

[0561] 表 21（续）

[0562]

29	LRIG3	ERBB1 TCTP	HSP90a PTN	SCFsR C9	激肽释放酶7 LDH-H1	0.883	0.861	1.743	0.908
30	PARC	激肽释放酶7 LRIG3	HSP90a SCFsR	PTN C9	IGFBP-2 UBE2N	0.878	0.872	1.75	0.92
31	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI CDK5-p35	PTN C1s	IGFBP-2 泛素+1	0.892	0.847	1.739	0.905
32	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PARC sL-选择蛋白	SCFsR 激肽释放酶7	0.883	0.864	1.746	0.923
33	激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	HSP90a AMPM2	ERBB1 PARC	CDK5-p35 BTK	0.878	0.858	1.736	0.905
34	CSK	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB 肾素	BLC 接触蛋白-5	0.869	0.855	1.724	0.894
35	内皮抑制素	LRIG3 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN LDH-H1	CNDP1 接触蛋白-5	0.854	0.886	1.741	0.906
36	凝血酶原	IGFBP-2 SCFsR	HSP90a FYN	PTN PARC	GAPDH, 肝 FGF-17	0.878	0.866	1.744	0.914
37	CDK5-p35	LRIG3 GAPDH, 肝	HSP90a SCFsR	PTN PARC	IGFBP-2 IL-15Ra	0.859	0.875	1.734	0.918
38	BTK	RAC1 PTN	ERBB1 SCFsR	激肽释放酶7 PARC	IGFBP-2 MEK1	0.864	0.869	1.733	0.911
39	IGFBP-2	KPCI FYN	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR MIP-5	PTN 中期因子	0.911	0.827	1.738	0.897
40	CD30 配体	KPCI TCTP	PTN 激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	C9 凝血酶原	0.897	0.838	1.735	0.898
41	BTK	IGFBP-2 KPCI	PTN CD30 配体	激肽释放酶7 UBE2N	SCFsR C9	0.901	0.844	1.745	0.902
42	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	KPCI 激肽释放酶7	PTN 中期因子	C1s 泛素+1	0.901	0.835	1.737	0.9
43	PTN	LRIG3 HSP90a	CD30 配体 SCFsR	GAPDH, 肝 凝血酶原	PARC sL-选择蛋白	0.878	0.866	1.744	0.918
44	PTN	SCFsR CD30 配体	AMPM2 LRIG3	IGFBP-2 内皮抑制素	激肽释放酶7 FYN	0.878	0.858	1.736	0.903
45	CSK	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB 肾素	BLC PTN	0.869	0.852	1.721	0.9
46	BTK	IGFBP-2 KPCI	PTN HSP90a	激肽释放酶7 PARC	SCFsR BMP-1	0.878	0.864	1.742	0.904
47	LRIG3	CNDP1 激肽释放酶7	HSP90a 亲环蛋白A	CK-MB 内皮抑制素	PTN C1s	0.869	0.872	1.741	0.912
48	FGF-17	SCFsR 激肽释放酶7	ERBB1 PARC	BTK RAC1	IGFBP-2 PTN	0.869	0.875	1.744	0.923
49	PTN	GAPDH,肝 IL-15Ra	IGFBP-2 HSP90a	LRIG3 PARC	SCFsR sL-选择蛋白	0.859	0.875	1.734	0.919
50	激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	HSP90a 凝血酶原	PTN PARC	LRIG3 MEK1	0.854	0.878	1.732	0.908
51	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI CDK5-p35	PTN MIP-5	IGFBP-2 UBE2N	0.901	0.835	1.737	0.901
52	IGFBP-2	TCTP CDK5-p35	SCFsR 激肽释放酶7	ERBB1 CK-MB	PARC UBE2N	0.864	0.866	1.73	0.913
53	IGFBP-2	亲环蛋白A SCFsR	ERBB1 PARC	激肽释放酶7 CK-MB	泛素+1 CD30 配体	0.854	0.881	1.735	0.918
54	PTN	SCFsR CD30 配体	AMPM2 CDK5-p35	IGFBP-2 ERBB1	激肽释放酶7 BTK	0.873	0.861	1.734	0.911
55	PTN	SCFsR CD30 配体	AMPM2 UBE2N	IGFBP-2 LRIG3	激肽释放酶7 BLC	0.864	0.855	1.719	0.907
56	PTN	亲环蛋白A GAPDH, 肝	BMP-1 SCFsR	ERBB1 CD30 配体	激肽释放酶7 FYN	0.873	0.864	1.737	0.914
57	内皮抑制素	LRIG3 GAPDH, 肝	HSP90a 激肽释放酶7	CK-MB CNDP1	PARC PTN	0.864	0.875	1.739	0.914
58	LRIG3	ERBB1 CSK	HSP90a PTN	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 CDK5-p35	0.892	0.849	1.741	0.906

[0563] 表 21（续）

[0564]

59	CK-MB	LRIG3 凝血酶原	HSP90a 内皮抑制素	SCFsR 激肽释放酶7	PARC 接触蛋白-5	0.864	0.881	1.745	0.91
60	CD30 配体	IGFBP-2 FGF-17	PTN GAPDH, 肝	RAC1 LRIG3	SCFsR PARC	0.864	0.878	1.742	0.922
61	BTK	IGFBP-2 KPCI	PTN IL-15Ra	激肽释放酶7 C9	SCFsR FYN	0.887	0.847	1.734	0.896
62	CD30 配体	亲环蛋白A SCFsR	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 MEK1	GAPDH, 肝 CDK5-p35	0.873	0.858	1.731	0.908
63	IGFBP-2	SCFsR PARC	RAC1 GAPDH, 肝	C1s PTN	激肽释放酶7 MIP-5	0.864	0.872	1.736	0.921
64	PTN	GAPDH, 肝 HSP90a	IGFBP-2 中期因子	LRIG3 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	0.873	0.866	1.74	0.911
65	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	KPCI 激肽释放酶7	PTN TCTP	C1s C9	0.878	0.852	1.73	0.902
66	IGFBP-2	亲环蛋白A SCFsR	ERBB1 PARC	激肽释放酶7 CK-MB	泛素+1 FGF-17	0.864	0.869	1.733	0.92
67	CD30 配体	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PTN KPCI	RAC1 激肽释放酶7	SCFsR C1s	0.897	0.847	1.743	0.907
68	CSK	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB 肾素	BLC 中期因子	0.878	0.841	1.719	0.894
69	IGFBP-2	SCFsR FGF-17	GAPDH, 肝 PARC	HSP90a 凝血酶原	PTN BMP-1	0.85	0.886	1.736	0.918
70	PTN	GAPDH, 肝 HSP90a	IGFBP-2 激肽释放酶7	LRIG3 CNDP1	SCFsR 接触蛋白-5	0.864	0.875	1.739	0.912
71	BTK	IGFBP-2 KPCI	PTN IL-15Ra	激肽释放酶7 CD30 配体	SCFsR 中期因子	0.883	0.849	1.732	0.899
72	CD30配体	IGFBP-2 SCFsR	PTN LDH-H1	RAC1 PARC	LRIG3 激肽释放酶7	0.864	0.878	1.742	0.921
73	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MEK1	PTN LRIG3	IGFBP-2 UBE2N	0.887	0.844	1.731	0.893
74	CD30 配体	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PTN KPCI	RAC1 激肽释放酶7	SCFsR MIP-5	0.906	0.83	1.736	0.905
75	CD30 配体	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 SCFsR	TCTP GAPDH, 肝	IGFBP-2 sL-选择蛋白	0.873	0.855	1.728	0.914
76	CDK5-p35	IGFBP-2 GAPDH, 肝	HSP90a CNDP1	PTN LRIG3	SCFsR 泛素+1	0.878	0.855	1.733	0.91
77	PTN	SCFsR CD30 配体	AMPM2 LRIG3	IGFBP-2 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	0.864	0.869	1.733	0.91
78	CD30 配体	亲环蛋白A SCFsR	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 BLC	GAPDH, 肝 UBE2N	0.864	0.852	1.716	0.915
79	PTN	RAC1 HSP90a	IGFBP-2 激肽释放酶7	PARC LRIG3	SCFsR BMP-1	0.864	0.872	1.736	0.92
80	PTN	C9 KPCI	CSK IGFBP-2	CD30 配体 ERBB1	SCFsR 激肽释放酶7	0.887	0.852	1.74	0.909
81	PTN	LRIG3 LDH-H1	ERBB1 PARC	HSP90a CK-MB	激肽释放酶7 接触蛋白-5	0.854	0.886	1.741	0.915
82	CD30 配体	亲环蛋白A IGFBP-2	PTN 激肽释放酶7	ERBB1 IL-15Ra	GAPDH, 肝 SCFsR	0.859	0.872	1.731	0.915
83	C1s	CSK SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	激肽释放酶7 LDH-H1	PTN MEK1	0.887	0.844	1.731	0.9
84	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI CDK5-p35	PTN MIP-5	IGFBP-2 HSP90a	0.883	0.852	1.735	0.9
85	CD30 配体	KPCI TCTP	PTN 激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	C9 BTK	0.887	0.841	1.728	0.898
86	激肽释放酶7	ERBB1 SCFsR	AMPM2 C9	IGFBP-2 CDK5-p35	BTK 泛素+1	0.878	0.855	1.733	0.904
87	CSK	KPCI SCFsR	ERBB1 PARC	CK-MB 肾素	BLC FGF-17	0.878	0.838	1.716	0.899
88	LDH-H1	激肽释放酶7 LRIG3	ERBB1 BTK	HSP90a PTN	SCFsR BMP-1	0.873	0.861	1.734	0.908
89	LRIG3	CNDP1 GAPDH, 肝	HSP90a 激肽释放酶7	CK-MB 内皮抑制素	PTN CD30 配体	0.859	0.878	1.737	0.909

[0565] 表 21（续）

[0566]

90	IGFBP-2	KPCI SCFsR	CD30 配体 激肽释放酶7	PTN RAC1	接触蛋白-5 C1s	0.892	0.847	1.739	0.903
91	IGFBP-2	KPCI FYN	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR BTK	PTN C9	0.897	0.849	1.746	0.902
92	SCFsR	ERBB1 激肽释放酶7	BTK AMPM2	IGFBP-2 IL-15Ra	CDK5-p35 PARC	0.859	0.872	1.731	0.906
93	sL-选择蛋白	亲环蛋白A PTN	ERBB1 GAPDH, 肝	激肽释放酶7 MEK1	CD30 配体 C1s	0.864	0.866	1.73	0.904
94	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI MIP-5	PTN RAC1	IGFBP-2 CK-MB	0.887	0.847	1.734	0.907
95	PTN	GAPDH,肝 HSP90a	IGFBP-2 中期因子	LRIG3 CD30 配体	SCFsR CDK5-p35	0.864	0.872	1.736	0.913
96	LRIG3	ERBB1 TCTP	HSP90a PTN	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 CNDP1	0.878	0.849	1.727	0.906
97	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI BTK	sL-选择蛋白 C9	PTN 泛素+1	0.906	0.827	1.733	0.902
98	CK-MB	SCFsR PARC	CSK HSP90a	ERBB1 凝血酶原	KPCI BLC	0.878	0.838	1.716	0.897
99	激肽释放酶7	BMP-1 PARC	HSP90a RAC1	PTN IGFBP-2	LRIG3 FGF-17	0.873	0.861	1.734	0.909
100	IGFBP-2	KPCI SCFsR	CD30 配体 激肽释放酶7	PTN BTK	接触蛋白-5 C9	0.883	0.855	1.738	0.906

标记	计数
SCFsR	91
PTN	84
激肽释放酶7	84
IGFBP-2	73
CD30 配体	52
KPCI	40
PARC	39
HSP90a	39
LRIG3	37
ERBB1	33
GAPDH,肝	25
BTK	22
CK-MB	21
CDK5-p35	20
C9	20
RAC1	19
C1s	13
凝血酶原	12
亲环蛋白A	12

标记	计数
LDH-H1	10
CSK	10
sL-选择蛋白	9
FGF-17	9
内皮抑制素	9
接触蛋白-5	9
CNDP1	9
BMP-1	9
BLC	9
AMPM2	9
泛素+1	8
UBE2N	8
TCTP	8
肾素	8
中期因子	8
MIP-5	8
MEK1	8
IL-15Ra	8
FYN	8

[0567] 表 22

[0568] 100 组 10 无症状吸烟者比癌症生物标记

[0569]

	生物标记					灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN CD30 配体	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 CK-MB	0.883	0.864	1.746	0.917
2	CSK SCFsR	KPCI PARC	ERBB1 肾素	CK-MB CDK5-p35	BLC HSP90a	0.892	0.844	1.736	0.901
3	PARC 凝血酶原	SCFsR LRIG3	HSP90a RAC1	PTN BMP-1	IGFBP-2 激肽释放酶7	0.887	0.866	1.754	0.92
4	BTK PTN	RAC1 SCFsR	ERBB1 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 C1s	IGFBP-2 PARC	0.873	0.886	1.76	0.925
5	LRIG3 GAPDH, 肝	CNDP1 激肽释放酶7	HSP90a 内皮抑制素	CK-MB C1s	PTN BTK	0.878	0.875	1.753	0.914
6	BTK KPCI	IGFBP-2 HSP90a	PTN PARC	激肽释放酶7 C9	SCFsR 接触蛋白-5	0.892	0.861	1.753	0.906
7	激肽释放酶7 PTN	亲环蛋白A PARC	SCFsR 中期因子	IGFBP-2 sL-选择蛋白	CD30 配体 RAC1	0.892	0.864	1.756	0.923
8	PTN 激肽释放酶7	RAC1 FGF-17	IGFBP-2 BTK	PARC 肾素	SCFsR CD30 配体	0.883	0.881	1.763	0.925
9	PARC CNDP1	GAPDH, 肝 LRIG3	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a IL-15Ra	PTN FYN	0.883	0.869	1.752	0.915
10	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC 肾素	SCFsR LDH-H1	0.887	0.869	1.757	0.92
11	IGFBP-2 BTK	SCFsR sL-选择蛋白	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN PARC	CD30 配体 MEK1	0.854	0.892	1.747	0.914
12	IGFBP-2 PARC	SCFsR GAPDH, 肝	RAC1 PTN	C1s MIP-5	激肽释放酶7 LRIG3	0.869	0.878	1.746	0.923
13	C1s 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	C9 TCTP	PTN LRIG3	0.892	0.852	1.744	0.91
14	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR 凝血酶原	KPCI CD30 配体	PTN 肾素	C1s UBE2N	0.906	0.847	1.753	0.905
15	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 IGFBP-2	KPCI BTK	SCFsR PTN	LRIG3 泛素+1	0.901	0.849	1.751	0.906
16	BTK PTN	AMPM2 IGFBP-2	C9 CD30 配体	SCFsR ERBB1	激肽释放酶7 CDK5-p35	0.883	0.864	1.746	0.914
17	亲环蛋白A IGFBP-2	HSP90a 激肽释放酶7	ERBB1 CDK5-p35	SCFsR CK-MB	PARC BLC	0.84	0.892	1.732	0.917
18	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC 肾素	SCFsR BMP-1	0.864	0.886	1.75	0.925
19	SCFsR 激肽释放酶7	ERBB1 CNDP1	CSK C9	PTN GAPDH, 肝	IGFBP-2 泛素+1	0.887	0.858	1.745	0.916
20	CD30 配体 BTK	IGFBP-2 ERBB1	PTN 激肽释放酶7	RAC1 接触蛋白-5	SCFsR PARC	0.859	0.886	1.746	0.923
21	激肽释放酶7 CNDP1	SCFsR IGFBP-2	HSP90a 内皮抑制素	PTN BTK	LRIG3 CK-MB	0.864	0.886	1.75	0.917
22	PTN 激肽释放酶7	RAC1 FGF-17	IGFBP-2 CD30 配体	PARC GAPDH, 肝	SCFsR sL-选择蛋白	0.883	0.869	1.752	0.926
23	PARC LRIG3	激肽释放酶7 SCFsR	HSP90a C9	PTN UBE2N	IGFBP-2 FYN	0.883	0.869	1.752	0.919
24	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI CSK	PTN 凝血酶原	IGFBP-2 IL-15Ra	0.897	0.847	1.743	0.9
25	LDH-H1 LRIG3	激肽释放酶7 BTK	ERBB1 PTN	HSP90a GAPDH, 肝	SCFsR CNDP1	0.897	0.855	1.752	0.91
26	CD30 配体 SCFsR	亲环蛋白A 激肽释放酶7	PTN MEK1	ERBB1 CDK5-p35	GAPDH, 肝 IGFBP-2	0.883	0.864	1.746	0.912
27	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI MIP-5	PTN RAC1	IGFBP-2 LRIG3	0.897	0.849	1.746	0.906
28	IGFBP-2 BTK	SCFsR sL-选择蛋白	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN PARC	CD30 配体 中期因子	0.873	0.878	1.751	0.924
29	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI LRIG3	PTN sL-选择蛋白	IGFBP-2 TCTP	0.892	0.852	1.744	0.906

[0570] 表 22(续)

[0571]

30	PTN CD30 配体	SCFsR 肾素	AMPM2 BTK	IGFBP-2 CK-MB	激肽释放酶7 PARC	0.873	0.872	1.745	0.919
31	PTN C1s	SCFsR CDK5-p35	RAC1 ERBB1	HSP90a 激肽释放酶7	IGFBP-2 BLC	0.864	0.866	1.73	0.918
32	PARC LRIG3	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	HSP90a 凝血酶原	PTN SCFsR	IGFBP-2 BMP-1	0.859	0.889	1.748	0.92
33	IGFBP-2 SCFsR	KPCI 激肽释放酶7	CD30 配体 BTK	PTN C9	接触蛋白-5 泛素+1	0.887	0.858	1.745	0.905
34	CD30 配体 PTN	SCFsR 激肽释放酶7	KPCI 凝血酶原	C9 内皮抑制素	BTK IGFBP-2	0.901	0.847	1.748	0.904
35	PARC LRIG3	GAPDH, 肝 sL-选择蛋白	HSP90a 凝血酶原	PTN FGF-17	IGFBP-2 SCFsR	0.869	0.881	1.749	0.919
36	激肽释放酶7 IGFBP-2	SCFsR FYN	HSP90a CD30 配体	PTN 肾素	KPCI PARC	0.897	0.855	1.752	0.906
37	CD30 配体 LRIG3	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI IL-15Ra	PTN BTK	IGFBP-2 C9	0.887	0.855	1.742	0.906
38	PTN CD30 配体	RAC1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PARC C1s	SCFsR LDH-H1	0.873	0.878	1.751	0.92
39	CD30 配体 SCFsR	IGFBP-2 LDH-H1	PTN 肾素	RAC1 激肽释放酶7	LRIG3 MEK1	0.873	0.869	1.743	0.909
40	CD30 配体 MIP-5	KPCI SCFsR	PTN IGFBP-2	LRIG3 GAPDH, 肝	激肽释放酶7 FGF-17	0.901	0.844	1.745	0.903
41	PTN 激肽释放酶7	RAC1 中期因子	IGFBP-2 CD30 配体	PARC BTK	SCFsR 肾素	0.878	0.872	1.75	0.922
42	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI LRIG3	PTN TCTP	IGFBP-2 肾素	0.887	0.855	1.742	0.908
43	激肽释放酶7 CK-MB	LRIG3 SCFsR	HSP90a UBE2N	PTN PARC	IGFBP-2 肾素	0.859	0.889	1.748	0.926
44	PTN CD30 配体	SCFsR 肾素	AMPM2 BTK	IGFBP-2 中期因子	激肽释放酶7 CK-MB	0.883	0.861	1.743	0.915
45	CD30 配体 IGFBP-2	SCFsR RAC1	ERBB1 激肽释放酶7	蒺环蛋白A BLC	PTN sL-选择蛋白	0.864	0.861	1.725	0.916
46	PTN HSP90a	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 LRIG3	PARC FGF-17	SCFsR BMP-1	0.873	0.872	1.745	0.92
47	C1s 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 泛素+1	C9 激肽释放酶7	PTN CSK	0.901	0.844	1.745	0.909
48	FGF-17 激肽释放酶7	SCFsR PARC	ERBB1 RAC1	BTK PTN	IGFBP-2 接触蛋白-5	0.864	0.881	1.745	0.921
49	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC 内皮抑制素	SCFsR sL-选择蛋白	0.869	0.878	1.746	0.923
50	PTN CD30 配体	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 中期因子	PARC FYN	sL-选择蛋白 SCFsR	0.873	0.875	1.748	0.922
51	CD30 配体 LRIG3	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI FGF-17	PTN 蒺环蛋白A	IGFBP-2 IL-15Ra	0.887	0.855	1.742	0.9
52	LDH-H1 LRIG3	激肽释放酶7 BTK	ERBB1 PTN	HSP90a GAPDH, 肝	SCFsR MEK1	0.892	0.849	1.741	0.901
53	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI CSK	PTN MIP-5	IGFBP-2 CDK5-p35	0.892	0.852	1.744	0.904
54	激肽释放酶7 PARC	BMP-1 ERBB1	HSP90a LDH-H1	PTN SCFsR	LRIG3 TCTP	0.869	0.872	1.741	0.912
55	PTN LDH-H1	SCFsR CD30 配体	UBE2N 激肽释放酶7	IGFBP-2 GAPDH, 肝	LRIG3 FGF-17	0.873	0.875	1.748	0.912
56	SCFsR 激肽释放酶7	ERBB1 CD30 配体	CSK C9	PTN AMPM2	IGFBP-2 CDK5-p35	0.887	0.852	1.74	0.912
57	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PTN ERBB1	RAC1 BTK	SCFsR BLC	0.864	0.861	1.725	0.918
58	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI C1s	PTN RAC1	IGFBP-2 接触蛋白-5	0.892	0.852	1.744	0.906
59	IGFBP-2 PTN	KPCI BTK	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 内皮抑制素	LRIG3 C9	0.883	0.864	1.746	0.908
60	PTN LRIG3	SCFsR IGFBP-2	GAPDH, 肝 FYN	HSP90a 激肽释放酶7	C9 PARC	0.878	0.869	1.747	0.921
61	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI CSK	PTN LRIG3	IGFBP-2 IL-15Ra	0.887	0.855	1.742	0.904

[0572] 表 22(续)

[0573]

62	KPCI 凝血酶原	HSP90a C1s	PTN SCFsR	激肽释放酶7 肾素	IGFBP-2 MEK1	0.878	0.861	1.739	0.897
63	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI RAC1	PTN BTK	IGFBP-2 MIP-5	0.901	0.841	1.742	0.906
64	C1s 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	C9 TCTP	PTN 接触蛋白-5	0.897	0.844	1.74	0.911
65	C1s 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	C9 UBE2N	PTN FGF-17	0.901	0.847	1.748	0.913
66	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR LRIG3	KPCI 凝血酶原	PTN CD30 配体	C1s 泛素+1	0.892	0.858	1.75	0.903
67	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR LRIG3	KPCI 凝血酶原	PTN CD30 配体	C1s AMPM2	0.878	0.861	1.739	0.896
68	激肽释放酶7 FGF-17	GAPDH, 肝 亲环蛋白A	ERBB1 SCFsR	CD30 配体 LDH-H1	PTN BLC	0.869	0.855	1.724	0.913
69	激肽释放酶7 PARC	BMP-1 ERBB1	HSP90a LDH-H1	PTN SCFsR	LRIG3 UBE2N	0.864	0.881	1.745	0.915
70	CD30 配体 FGF-17	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PTN LRIG3	RAC1 CNDP1	SCFsR 激肽释放酶7	0.873	0.875	1.748	0.916
71	CK-MB 激肽释放酶7	ERBB1 内皮抑制素	HSP90a 凝血酶原	PARC LRIG3	BTK SCFsR	0.873	0.872	1.745	0.915
72	CD30 配体 IGFBP-2	亲环蛋白A 激肽释放酶7	PTN SCFsR	ERBB1 FYN	GAPDH, 肝 sL-选择蛋白	0.883	0.864	1.746	0.915
73	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PTN ERBB1	RAC1 BTK	SCFsR IL-15Ra	0.873	0.866	1.74	0.918
74	激肽释放酶7 IGFBP-2	SCFsR 凝血酶原	HSP90a KPCI	PTN CD30 配体	LRIG3 MEK1	0.883	0.855	1.738	0.894
75	激肽释放酶7 IGFBP-2	SCFsR 凝血酶原	HSP90a KPCI	PTN MIP-5	LRIG3 CK-MB	0.892	0.849	1.741	0.908
76	PTN SCFsR	KPCI CD30 配体	IGFBP-2 LRIG3	凝血酶原 中期因子	HSP90a PARC	0.883	0.866	1.749	0.904
77	LRIG3 TCTP	ERBB1 PTN	HSP90a C9	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 CD30 配体	0.873	0.866	1.74	0.909
78	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 泛素+1	KPCI BTK	PTN C9	IGFBP-2 CDK5-p35	0.901	0.847	1.748	0.905
79	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 BTK	KPCI C9	sL-选择蛋白 IGFBP-2	PTN AMPM2	0.892	0.847	1.739	0.902
80	CD30 配体 IGFBP-2	SCFsR RAC1	ERBB1 激肽释放酶7	亲环蛋白A BLC	PTN 中期因子	0.859	0.861	1.72	0.916
81	亲环蛋白A IGFBP-2	HSP90a 激肽释放酶7	ERBB1 BMP-1	SCFsR PTN	PARC C1s	0.854	0.889	1.744	0.918
82	CD30 配体 RAC1	激肽释放酶7 SCFsR	ERBB1 GAPDH, 肝	BTK FGF-17	PTN CNDP1	0.887	0.861	1.748	0.918
83	IGFBP-2 SCFsR	亲环蛋白A PARC	ERBB1 CK-MB	激肽释放酶7 CD30 配体	泛素+1 接触蛋白-5	0.854	0.889	1.744	0.915
84	CK-MB ERBB1	激肽释放酶7 BTK	HSP90a 内皮抑制素	PARC SCFsR	CDK5-p35 凝血酶原	0.873	0.872	1.745	0.918
85	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR 凝血酶原	KPCI CD30 配体	PTN 肾素	C1s FYN	0.911	0.835	1.746	0.905
86	PARC CNDP1	GAPDH, 肝 LRIG3	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a IL-15Ra	PTN 亲环蛋白A	0.887	0.852	1.74	0.915
87	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 MEK1	KPCI LRIG3	PTN 中期因子	IGFBP-2 C9	0.878	0.858	1.736	0.898
88	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 KPCI	PTN 肾素	RAC1 MIP-5	SCFsR 凝血酶原	0.906	0.835	1.741	0.904

[0574] 表 22(续)

[0575]

89	CD30 配体 TCTP	KPCI 激肽释放酶7	PTN IGFBP-2	SCFsR FGF-17	C9 HSP90a	0.887	0.852	1.74	0.9
90	PTN LDH-H1	SCFsR CD30 配体	UBE2N GAPDH, 肝	IGFBP-2 C1s	LRIG3 凝血酶原	0.892	0.855	1.747	0.911
91	PTN CD30 配体	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 PARC	0.873	0.864	1.737	0.915
92	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 亲环蛋白A	PARC 肾素	SCFsR BLC	0.85	0.869	1.719	0.921
93	LRIG3 激肽释放酶7	CNDP1 RAC1	HSP90a 内皮抑制素	CK-MB BMP-1	PTN 凝血酶原	0.869	0.875	1.744	0.915
94	CD30 配体 SCFsR	激肽释放酶7 C9	KPCI CSK	PTN sL-选择蛋白	IGFBP-2 LRIG3	0.892	0.852	1.744	0.907
95	PTN 激肽释放酶7	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC 肾素	SCFsR 接触蛋白-5	0.869	0.875	1.744	0.922
96	IGFBP-2 SCFsR	亲环蛋白A PARC	ERBB1 CK-MB	激肽释放酶7 FYN	泛素+1 CD30配体	0.859	0.886	1.746	0.918
97	CD30 配体 KPCI	IGFBP-2 LRIG3	PTN 激肽释放酶7	亲环蛋白A C9	SCFsR IL-15Ra	0.887	0.852	1.74	0.905
98	CD30 配体 KPCI	IGFBP-2 LRIG3	PTN 激肽释放酶7	亲环蛋白A C9	SCFsR MEK1	0.878	0.858	1.736	0.898
99	BTK PTN	RAC1 SCFsR	ERBB1 PARC	激肽释放酶7 MIP-5	IGFBP-2 CDK5-p35	0.873	0.866	1.74	0.923
100	LRIG3 TCTP	ERBB1 PTN	HSP90a C9	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 FGF-17	0.887	0.852	1.74	0.91

标记	计数
SCFsR	98
激肽释放酶7	95
PTN	94
IGFBP-2	81
CD30 配体	69
LRIG3	45
PARC	41
BTK	35
KPCI	34
C9	32
RAC1	31
HSP90a	31
ERBB1	29
GAPDH, 肝	27
凝血酶原	22
肾素	17
C1s	17
sL-选择蛋白	15
亲环蛋白A	15

标记	计数
FGF-17	14
CK-MB	14
LDH-H1	12
CDK5-p35	12
CNDP1	9
泛素+1	8
TCTP	8
中期因子	8
MIP-5	8
MEK1	8
IL-15Ra	8
FYN	8
内皮抑制素	8
接触蛋白-5	8
CSK	8
BMP-1	8
BLC	8
AMPM2	8
UBE2N	7

[0576]

表23

100组11无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	0.892	0.858	1.75	0.912
		LRIG3	C9	BTK	sL-选择蛋白	GAPDH, 肝				
2	CSK	KPCI	ERBB1	CK-MB	BLC	SCFsR	0.892	0.847	1.739	0.9
		PARC	肾素	CDK5-p35	HSP90a	BTK				
3	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	0.878	0.875	1.753	0.921
		sL-选择蛋白	凝血酶原	SCFsR	BMP-1	BTK				
4	LRIG3	CNDP1	HSP90a	CK-MB	PTN	GAPDH, 肝	0.892	0.872	1.764	0.916
		激肽释放酶7	内皮抑制素	C1s	sL-选择蛋白	BTK				
5	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	0.892	0.861	1.753	0.918
		PARC	C9	激肽释放酶7	UBE2N	接触蛋白-6				
6	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	CD30 配体	PTN	0.887	0.872	1.759	0.921
		肾素	HSP90a	PARC	CK-MB	LDH-H1				
7	LRIG3	CNDP1	HSP90a	CK-MB	PTN	GAPDH, 肝	0.892	0.869	1.761	0.912
		激肽释放酶7	内皮抑制素	FGF-17	BTK	sL-选择蛋白				
8	BTK	RAC1	ERBB1	激肽释放酶7	IGFBP-2	PTN	0.878	0.886	1.764	0.922
		SCFsR	sL-选择蛋白	CD30 配体	PARC	FYN				
9	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	0.897	0.855	1.752	0.907
		C9	CSK	LRIG3	IL-15Ra	sL-选择蛋白				
10	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	0.887	0.869	1.757	0.909
		LDH-H1	肾素	激肽释放酶7	BTK	MEK1				
11	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	0.901	0.849	1.751	0.916
		GAPDH, 肝	激肽释放酶7	凝血酶原	MIP-5	CDK5-p35				
12	BTK	RAC1	ERBB1	激肽释放酶7	IGFBP-2	PTN	0.869	0.889	1.758	0.924
		SCFsR	PARC	中期因子	sL-选择蛋白	CD30 配体				
13	激肽释放酶7	BMP-1	HSP90a	PTN	LRIG3	PARC	0.878	0.872	1.75	0.912
		ERBB1	LDH-H1	SCFsR	TCTP	内皮抑制素				
14	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	KPCI	0.901	0.852	1.754	0.91
		CD30 配体	肾素	C9	CDK5-p35	泛素+1				

[0577]

表23(续)

15	LRIG3	IGFBP-2 SCFsR	HSP90a 激肽释放酶7	PARC CNDP1	PTN AMPM2	BTK 肾素	0.887	0.861	1.748	0.915
16	CSK	KPCI PARC	ERBB1 肾素	CK-MB CDK5-p35	BLC HSP90a	SCFsR TCTP	0.897	0.841	1.738	0.896
17	FGF-17	激肽释放酶7 SCFsR	ERBB1 BTK	RAC1 IGFBP-2	C9 PARC	LDH-H1 接触蛋白-5	0.873	0.878	1.751	0.915
18	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 亲环蛋白A	PARC 肾素	SCFsR C1s	激肽释放酶7 FGF-17	0.878	0.881	1.759	0.926
19	IGFBP-2	SCFsR 凝血酶原	KPCI CD30 配体	PTN C9	C1s PARC	激肽释放酶7 FYN	0.887	0.872	1.759	0.907
20	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 亲环蛋白A	PARC sL-选择蛋白	SCFsR IL-15Ra	激肽释放酶7 CK-MB	0.873	0.875	1.748	0.925
21	CD30 配体	SCFsR GAPDH, 肝	RAC1 激肽释放酶7	C9 凝血酶原	PTN MIP-5	C1s MEK1	0.897	0.852	1.749	0.907
22	PTN	RAC1 中期因子	IGFBP-2 CD30 配体	PARC BTK	SCFsR sL-选择蛋白	激肽释放酶7 内皮抑制素	0.873	0.884	1.757	0.923
23	IGFBP-2	SCFsR PARC	GAPDH, 肝 C9	PTN 激肽释放酶7	C1s UBE2N	RAC1 CD30 配体	0.892	0.869	1.761	0.923
24	CD30 配体	激肽释放酶7 C9	KPCI CDK5-p35	PTN LRIG3	IGFBP-2 泛素+1	SCFsR BTK	0.906	0.847	1.753	0.908
25	PTN	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 内皮抑制素	CD30 配体 CK-MB	0.869	0.878	1.746	0.918
26	CSK	KPCI PARC	ERBB1 肾素	CK-MB CDK5-p35	BLC HSP90a	SCFsR 亲环蛋白A	0.887	0.847	1.734	0.899
27	PTN	RAC1 sL-选择蛋白	IGFBP-2 FYN	PARC C1s	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 BMP-1	0.869	0.884	1.752	0.923
28	CD30 配体	IGFBP-2 ERBB1	PTN 激肽释放酶7	RAC1 接触蛋白-5	SCFsR PARC	BTK 凝血酶原	0.864	0.886	1.75	0.921
29	CD30 配体	IGFBP-2 LRIG3	PTN 激肽释放酶7	亲环蛋白A C9	SCFsR IL-15Ra	KPCI CDK5-p35	0.901	0.847	1.748	0.906
30	CD30 配体	激肽释放酶7 IGFBP-2	KPCI BTK	SCFsR PTN	LRIG3 MEK1	C9 接触蛋白-5	0.887	0.861	1.748	0.9

[0578]

表23(续)

31	CD30 配体	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI MIP-5	PTN RAC1	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR C9	0.897	0.852	1.749	0.909
32	激肽释放酶7	亲环蛋白A 肾素	SCFsR C1s	IGFBP-2 KPCI	CD30 配体 CK-MB	PTN 中期因子	0.901	0.855	1.757	0.912
33	IGFBP-2	SCFsR 凝血酶原	KPCI CD30 配体	PTN C9	C1s PARC	激肽释放酶7 TCTP	0.892	0.858	1.75	0.906
34	CD30 配体	激肽释放酶7 BTK	KPCI C9	sL- 选择蛋白 IGFBP-2	PTN UBE2N	SCFsR C1s	0.901	0.855	1.757	0.909
35	BTK	GAPDH, 肝 C1s	ERBB1 SCFsR	IGFBP-2 CDK5-p35	激肽释放酶7 泛素+1	PTN LDH-H1	0.897	0.855	1.752	0.918
36	PTN	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 sL- 选择蛋白	CD30 配体 PARC	0.883	0.864	1.746	0.918
37	PARC	SCFsR LRIG3	HSP90a RAC1	PTN BMP-1	IGFBP-2 激肽释放酶7	凝血酶原 BLC	0.864	0.869	1.733	0.921
38	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC CNDP1	SCFsR 肾素	激肽释放酶7 FYN	0.883	0.875	1.758	0.918
39	BTK	RAC1 SCFsR	ERBB1 PARC	激肽释放酶7 LDH-H1	IGFBP-2 FGF-17	PTN 中期因子	0.878	0.878	1.756	0.921
40	CD30 配体	IGFBP-2 LRIG3	PTN 激肽释放酶7	亲环蛋白A C9	SCFsR IL-15Ra	KPCI sL- 选择蛋白	0.897	0.849	1.746	0.908
41	激肽释放酶7	亲环蛋白A 肾素	SCFsR C1s	IGFBP-2 LDH-H1	CD30 配体 sL- 选择蛋白	PTN MEK1	0.878	0.869	1.747	0.906
42	IGFBP-2	KPCI 激肽释放酶7	CD30 配体 RAC1	PTN MIP-5	接触蛋白-6 C1s	SCFsR 凝血酶原	0.901	0.847	1.748	0.904
43	CD30 配体	激肽释放酶7 C9	KPCI CDK5-p35	PTN LRIG3	IGFBP-2 TCTP	SCFsR 内皮抑制素	0.887	0.861	1.748	0.906
44	C1s	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	C9 UBE2N	PTN sL- 选择蛋白	凝血酶原 内皮抑制素	0.883	0.872	1.755	0.92
45	IGFBP-2	SCFsR LRIG3	KPCI 凝血酶原	PTN CD30 配体	C1s CK-MB	激肽释放酶7 泛素+1	0.897	0.852	1.749	0.91
46	PTN	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 sL- 选择蛋白	CD30 配体 KPCI	0.897	0.849	1.746	0.905

[0579]

表23(续)

47	LRIG3	IGFBP-2	HSP90a	PARC	PTN	BTK	0.854	0.878	1.732	0.916
		SCFsR	激肽释放酶7	ERBB1	LDH-H1	BLC				
48	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	0.869	0.884	1.752	0.921
		激肽释放酶7	LRIG3	BMP-1	肾素	FYN				
49	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	0.901	0.852	1.754	0.919
		GAPDH, 肝	激肽释放酶7	CNDP1	BTK	sL-选择蛋白				
50	IGFBP-2	SCFsR	KPCI	PTN	C1s	激肽释放酶7	0.897	0.864	1.76	0.907
		凝血酶原	CD30 配体	C9	CSK	PARC				
51	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	0.869	0.886	1.755	0.924
		FGF-17	CD30 配体	GAPDH, 肝	sL-选择蛋白	内皮抑制素				
52	PTN	SCFsR	RAC1	HSP90a	IGFBP-2	C1s	0.864	0.881	1.745	0.923
		CDK5-p35	ERBB1	激肽释放酶7	PARC	IL-15Ra				
53	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	SCFsR	LRIG3	C9	0.887	0.855	1.742	0.898
		IGFBP-2	BTK	PTN	MEK1	UBE2N				
54	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	0.901	0.847	1.748	0.914
		GAPDH, 肝	激肽释放酶7	凝血酶原	MIP-5	FGF-17				
55	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	sL-选择蛋白	CD30 配体	0.873	0.881	1.754	0.919
		激肽释放酶7	凝血酶原	SCFsR	中期因子	内皮抑制素				
56	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	0.883	0.861	1.743	0.91
		C9	CDK5-p35	LRIG3	TCTP	肾素				
57	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	SCFsR	LRIG3	C9	0.897	0.852	1.749	0.909
		IGFBP-2	BTK	PTN	泛素+1	CNDP1				
58	BTK	AMPM2	C9	SCFsR	激肽释放酶7	PTN	0.873	0.872	1.745	0.918
		IGFBP-2	CD30 配体	ERBB1	CDK5-p35	PARC				
59	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	0.883	0.849	1.732	0.912
		LRIG3	C9	BTK	sL-选择蛋白	BLC				
60	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	0.883	0.869	1.752	0.919
		凝血酶原	FGF-17	激肽释放酶7	LRIG3	BMP-1				
61	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	0.915	0.841	1.756	0.906
		C9	CDK5-p35	CSK	凝血酶原	肾素				
62	CD30 配体	SCFsR	ERBB1	亲环蛋白A	PTN	IGFBP-2	0.883	0.866	1.749	0.92
		RAC1	激肽释放酶7	接触蛋白-5	PARC	凝血酶原				

[0580]

表23(续)

63	PTN	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	IGFBP-2 CD30 配体	LRIG3 PARC	SCFsR FYN	HSP90a C9	0.878	0.881	1.759	0.922
64	亲环蛋白A	HSP90a 激肽释放酶7	ERBB1 CDK5-p35	SCFsR sL-选择蛋白	PARC CK-MB	IGFBP-2 IL-15Ra	0.864	0.881	1.745	0.917
65	CD30 配体	激肽释放酶7 IGFBP-2	KPCI BTK	SCFsR PTN	LRIG3 MEK1	C9 泛素+1	0.887	0.855	1.742	0.9
66	IGFBP-2	SCFsR GAPDH, 肝	RAC1 PTN	C1s MIP-5	激肽释放酶7 LRIG3	PARC 凝血酶原	0.878	0.869	1.747	0.923
67	FGF-17	SCFsR PARC	ERBB1 RAC1	BTK sL-选择蛋白	IGFBP-2 中期因子	激肽释放酶7 PTN	0.873	0.878	1.751	0.922
68	LRIG3	ERBB1 PTN	HSP90a C9	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 CD30 配体	TCTP 凝血酶原	0.883	0.861	1.743	0.911
69	CD30 配体	sL-选择蛋白 PARC	GAPDH, 肝 SCFsR	PTN UBE2N	IGFBP-2 C1s	激肽释放酶7 CDK5-p35	0.883	0.872	1.755	0.929
70	CSK	KPCI PARC	ERBB1 肾素	CK-MB CDK5-p35	BLC HSP90a	SCFsR 凝血酶原	0.883	0.849	1.732	0.903
71	激肽释放酶7	BMP-1 ERBB1	HSP90a LDH-H1	PTN SCFsR	LRIG3 FYN	PARC C9	0.859	0.892	1.751	0.914
72	CD30 配体	SCFsR GAPDH, 肝	RAC1 激肽释放酶7	C9 CNDP1	PTN BTK	C1s IGFBP-2	0.892	0.861	1.753	0.919
73	BTK	IGFBP-2 CD30 配体	PTN 肾素	激肽释放酶7 CK-MB	SCFsR HSP90a	KPCI 接触蛋白-5	0.883	0.866	1.749	0.911
74	CD30 配体	激肽释放酶7 C9	KPCI RAC1	PTN BTK	IGFBP-2 CDK5-p35	SCFsR IL-15Ra	0.892	0.852	1.744	0.905
75	CD30 配体	IGFBP-2 LDH-H1	PTN 肾素	RAC1 激肽释放酶7	LRIG3 HSP90a	SCFsR MEK1	0.887	0.855	1.742	0.906
76	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN LDH-H1	C1s 凝血酶原	RAC1 MIP-5	0.892	0.855	1.747	0.913
77	IGFBP-2	SCFsR PARC	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN FYN	CD30 配体 sL-选择蛋白	BTK 中期因子	0.873	0.878	1.751	0.921
78	CD30 配体	激肽释放酶7 C9	KPCI CDK5-p35	PTN LRIG3	IGFBP-2 TCTP	SCFsR sL-选择蛋白	0.892	0.849	1.741	0.907
79	PTN	SCFsR CD30 配体	UBE2N 激肽释放酶7	IGFBP-2 C9	LRIG3 凝血酶原	LDH-H1 PARC	0.878	0.875	1.753	0.919

[0581]

表23(续)

80	IGFBP-2	KPCI 凝血酶原	CD30 配体 C9	SCFsR 激肽释放酶7	PTN 泛素+1	BTK LRIG3	0.901	0.847	1.748	0.902
81	BTK	AMPM2 IGFBP-2	C9 CD30 配体	SCFsR ERBB1	激肽释放酶7 CDK5-p35	PTN 亲环蛋白A	0.887	0.858	1.745	0.912
82	LRIG3	ERBB1 PARC	HSP90a PTN	SCFsR CK-MB	激肽释放酶7 GAPDH, 肝	亲环蛋白A BLC	0.859	0.872	1.731	0.923
83	激肽释放酶7	BMP-1 ERBB1	HSP90a LDH-H1	PTN SCFsR	LRIG3 UBE2N	PARC CDK5-p35	0.873	0.878	1.751	0.917
84	CD30 配体	SCFsR CDK5-p35	ERBB1 PTN	亲环蛋白A C1s	激肽释放酶7 UBE2N	GAPDH, 肝 CNDP1	0.883	0.869	1.752	0.918
85	LRIG3	ERBB1 C9	HSP90a PARC	SCFsR sL- 选择蛋白	激肽释放酶7 PTN	CSK CNDP1	0.873	0.875	1.748	0.916
86	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN LDH-H1	C1s 凝血酶原	UBE2N 接触蛋白-5	0.887	0.861	1.748	0.914
87	CD30 配体	IGFBP-2 KPCI	PTN 激肽释放酶7	RAC1 LRIG3	SCFsR IL-15Ra	sL- 选择蛋白 C9	0.892	0.852	1.744	0.91
88	BTK	GAPDH, 肝 IGFBP-2	ERBB1 激肽释放酶7	CD30 配体 UBE2N	PTN CDK5-p35	SCFsR MEK1	0.878	0.864	1.742	0.913
89	CD30 配体	SCFsR GAPDH, 肝	RAC1 激肽释放酶7	C9 凝血酶原	PTN MIP-5	C1s sL- 选择蛋白	0.883	0.864	1.746	0.919
90	LRIG3	IGFBP-2 CK-MB	HSP90a LDH-H1	PTN PARC	凝血酶原 肾素	SCFsR 中期因子	0.873	0.878	1.751	0.919
91	IGFBP-2	SCFsR 激肽释放酶7	KPCI TCTP	PTN C9	C1s sL- 选择蛋白	CD30 配体 PARC	0.883	0.858	1.741	0.91
92	CD30 配体	激肽释放酶7 泛素+1	KPCI BTK	PTN C9	IGFBP-2 FGF-17	SCFsR LRIG3	0.892	0.855	1.747	0.907
93	PTN	SCFsR LRIG3	AMPM2 C9	IGFBP-2 BTK	激肽释放酶7 sL- 选择蛋白	CD30 配体 CNDP1	0.883	0.861	1.743	0.911
94	CSK	KPCI PARC	ERBB1 肾素	CK-MB CDK5-p35	BLC HSP90a	SCFsR PTN	0.887	0.844	1.731	0.908

[0582]

表23(续)

95	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 BTK	PARC CNDP1	SCFsR BMP-1	激肽释放酶7 肾素	0.864	0.886	1.75	0.923
96	BTK	IGFBP-2 HSP90a	PTN PARC	激肽释放酶7 CDK5-p35	SCFsR C9	KPCI 接触蛋白-6	0.887	0.861	1.748	0.908
97	PTN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 HSP90a	PARC LRIG3	SCFsR C9	激肽释放酶7 FYN	0.883	0.875	1.758	0.919
98	CD30 配体	激肽释放酶7 SCFsR	KPCI IL-15Ra	PTN BTK	IGFBP-2 C9	LRIG3 RAC1	0.892	0.852	1.744	0.905
99	LDH-H1	激肽释放酶7 BTK	ERBB1 PTN	HSP90a GAPDH, 肝	SCFsR MEK1	LRIG3 CDK5-p35	0.892	0.849	1.741	0.904
100	CD30 配体	激肽释放酶7 MIP-5	KPCI GAPDH, 肝	PTN C9	IGFBP-2 FYN	SCFsR sL-选择蛋白	0.897	0.849	1.746	0.908

标记	计数
SCFsR	98
PTN	94
激肽释放酶7	94
IGFBP-2	79
CD30 配体	70
PARC	50
C9	50
LRIG3	45
BTK	43
RAC1	37
KPCI	36
sL-选择蛋白	31
HSP90a	29
C1s	28
ERBB1	27
凝血酶原	26
CDK5-p35	26
GAPDH, 肝	25
肾素	20

标记	计数
LDH-H1	17
CK-MB	16
蒂环蛋白A	13
UBE2N	11
CNDP1	11
FYN	10
MIP-5	9
MEK1	9
IL-15Ra	9
FGF-17	9
内皮抑制素	9
接触蛋白-5	9
CSK	9
BMP-1	9
BLC	9
AMPM2	9
泛素+1	8
TCTP	8
中期因子	8

[0583]

表24

100组12无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记						灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	0.883	0.878	1.76	0.922
	LRIG3	C9	BTK	PARC	CK-MB	C1s				
2	激肽释放酶7	BMP-1	HSP90a	PTN	LRIG3	PARC	0.859	0.884	1.743	0.916
	ERBB1	LDH-H1	SCFsR	UBE2N	CDK5-p35	BLC				
3	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	0.897	0.866	1.763	0.915
	LDH-H1	肾素	激肽释放酶7	BTK	CNDP1	凝血酶原				
4	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	0.887	0.869	1.757	0.925
	LDH-H1	LRIG3	CK-MB	PARC	肾素	CSK				
5	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	0.906	0.855	1.761	0.913
	CD30 配体	激肽释放酶7	LDH-H1	凝血酶原	MIP-5	接触蛋白-6				
6	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	素环蛋白A	0.873	0.889	1.762	0.924
	IGFBP-2	CK-MB	PARC	LDH-H1	LRIG3	C1s				
7	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	0.897	0.869	1.766	0.919
	CD30 配体	激肽释放酶7	UBE2N	sL-选择蛋白	内皮抑制素	FYN				
8	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	0.897	0.864	1.76	0.922
	FGF-17	CD30 配体	LDH-H1	肾素	BTK	GAPDH, 肝				
9	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	sL-选择蛋白	PTN	SCFsR	0.897	0.858	1.755	0.908
	BTK	C9	IGFBP-2	UBE2N	LRIG3	IL-15Ra				
10	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	KPCI	0.911	0.847	1.757	0.901
	CD30 配体	HSP90a	C9	凝血酶原	肾素	MEK1				
11	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	0.883	0.881	1.763	0.92
	sL-选择蛋白	凝血酶原	SCFsR	BMP-1	BTK	中期因子				
12	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	0.897	0.855	1.752	0.91
	C9	CDK5-p35	LRIG3	TCTP	肾素	泛素+1				
13	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	0.883	0.872	1.755	0.921
	LRIG3	C9	BTK	PARC	CK-MB	中期因子				
14	SCFsR	C9	UBE2N	CD30 配体	PTN	KPCI	0.901	0.841	1.742	0.905
	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	BTK	LRIG3	BLC				
15	IGFBP-2	SCFsR	KPCI	PTN	C1s	CD30 配体	0.897	0.864	1.76	0.909
	激肽释放酶7	RAC1	CNDP1	LRIG3	内皮抑制素	凝血酶原				

[0584]

表24(续)

16	PTN 激肽释放酶7	C9 LRIG3	CSK IGFBP-2	CD30 配体 肾素	SCFsR FGF-17	GAPDH, 肝 凝血酶原	0.887	0.869	1.757	0.916
17	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR C1s	KPCI IGFBP-2	C9 sL-选择蛋白	BTK RAC1	PTN 接触蛋白-5	0.906	0.855	1.761	0.91
18	BTK CD30 配体	IGFBP-2 肾素	PTN C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	SCFsR 亲环蛋白A	KPCI LRIG3	0.901	0.861	1.762	0.909
19	CD30 配体 LDH-H1	IGFBP-2 肾素	PTN 激肽释放酶7	RAC1 C1s	LRIG3 FYN	SCFsR 凝血酶原	0.883	0.878	1.76	0.916
20	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI LRIG3	PTN BTK	IGFBP-2 IL-15Ra	SCFsR sL-选择蛋白	0.897	0.858	1.755	0.91
21	CD30 配体 LDH-H1	IGFBP-2 肾素	PTN 激肽释放酶7	RAC1 C1s	LRIG3 凝血酶原	SCFsR MEK1	0.873	0.881	1.754	0.91
22	CD30 配体 GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 凝血酶原	C9 MIP-5	PTN sL-选择蛋白	C1s FYN	0.897	0.858	1.755	0.917
23	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI LRIG3	PTN TCTP	IGFBP-2 肾素	SCFsR BTK	0.892	0.858	1.75	0.907
24	IGFBP-2 PARC	SCFsR C9	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN LRIG3	C1s sL-选择蛋白	RAC1 泛素+1	0.897	0.869	1.766	0.927
25	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 PARC	CD30 配体 C1s	0.883	0.872	1.755	0.918
26	IGFBP-2 凝血酶原	KPCI C9	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 泛素+1	PTN LRIG3	BTK BLC	0.897	0.841	1.738	0.907
27	KPCI C1s	HSP90a SCFsR	PTN BMP-1	激肽释放酶7 肾素	IGFBP-2 RAC1	凝血酶原 CD30 配体	0.915	0.858	1.773	0.908
28	PTN 凝血酶原	RAC1 FGF-17	IGFBP-2 C1s	PARC GAPDH, 肝	SCFsR 肾素	HSP90a CNDP1	0.901	0.858	1.759	0.919
29	PTN 激肽释放酶7	C9 LRIG3	CSK IGFBP-2	CD30 配体 肾素	SCFsR sL-选择蛋白	GAPDH, 肝 凝血酶原	0.901	0.855	1.757	0.917
30	PARC SCFsR	激肽释放酶7 C9	HSP90a UBE2N	PTN RAC1	IGFBP-2 CD30 配体	LRIG3 接触蛋白-6	0.887	0.869	1.757	0.918
31	激肽释放酶7 GAPDH, 肝	亲环蛋白A PARC	SCFsR PTN	IGFBP-2 LDH-H1	C1s LRIG3	C9 sL-选择蛋白	0.883	0.878	1.76	0.922
32	BTK SCFsR	RAC1 PARC	ERBB1 C1s	激肽释放酶7 CD30 配体	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PTN 凝血酶原	0.869	0.889	1.758	0.926

[0585]

表24(续)

33	凝血酶原 激肽释放酶7	IGFBP-2 FGF-17	HSP90a PARC	PTN FYN	GAPDH, 肝 内皮抑制素	SCFsR sL-选择蛋白	0.887	0.872	1.759	0.92
34	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI CSK	PTN LRIG3	IGFBP-2 IL-15Ra	SCFsR sL-选择蛋白	0.901	0.852	1.754	0.908
35	KPCI C1s	HSP90a SCFsR	PTN 肾素	激肽释放酶7 BTK	IGFBP-2 C9	凝血酶原 MEK1	0.906	0.847	1.753	0.9
36	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 RAC1	KPCI BTK	PTN MIP-5	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR CDK5-p35	0.901	0.852	1.754	0.908
37	PTN 激肽释放酶7	RAC1 凝血酶原	IGFBP-2 SCFsR	PARC FYN	sL-选择蛋白 中期因子	CD30 配体 内皮抑制素	0.878	0.881	1.759	0.919
38	IGFBP-2 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	KPCI C9	PTN PARC	C1s TCTP	激肽释放酶7 LRIG3	0.887	0.861	1.748	0.907
39	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 LDH-H1	激肽释放酶7 凝血酶原	CD30 配体 CK-MB	0.901	0.852	1.754	0.915
40	PTN FGF-17	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PARC 肾素	SCFsR 表环蛋白A	激肽释放酶7 BLC	0.869	0.866	1.735	0.924
41	KPCI C1s	HSP90a SCFsR	PTN BMP-1	激肽释放酶7 肾素	IGFBP-2 BTK	凝血酶原 CDK5-p35	0.901	0.858	1.759	0.909
42	PTN CD30 配体	RAC1 FYN	IGFBP-2 肾素	PARC BTK	SCFsR BMP-1	激肽释放酶7 CNDP1	0.873	0.884	1.757	0.921
43	激肽释放酶7 IGFBP-2	SCFsR 肾素	HSP90a CDK5-p35	PTN BTK	KPCI BMP-1	CD30 配体 接触蛋白-5	0.897	0.858	1.755	0.91
44	BTK SCFsR	RAC1 PARC	ERBB1 中期因子	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	IGFBP-2 C1s	PTN CDK5-p35	0.873	0.884	1.757	0.926
45	CD30 配体 LRIG3	IGFBP-2 激肽释放酶7	PTN C9	表环蛋白A IL-15Ra	SCFsR sL-选择蛋白	KPCI BTK	0.901	0.852	1.754	0.907
46	CD30 配体 GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 凝血酶原	C9 LRIG3	PTN sL-选择蛋白	C1s MEK1	0.897	0.855	1.752	0.91
47	IGFBP-2 UBE2N	KPCI 激肽释放酶7	CD30 配体 C9	SCFsR CDK5-p35	LRIG3 sL-选择蛋白	PTN MIP-5	0.901	0.852	1.754	0.911
48	LRIG3 PTN	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP 接触蛋白-5	0.883	0.864	1.746	0.91
49	BTK IGFBP-2	GAPDH, 肝 PTN	C9 CD30 配体	SCFsR LRIG3	激肽释放酶7 泛素+1	PARC LDH-H1	0.887	0.869	1.757	0.923

[0586]

表24(续)

50	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 内皮抑制素	0.869	0.884	1.752	0.922
51	激肽释放酶7 ERBB1	BMP-1 LDH-H1	HSP90a CSK	PTN 内皮抑制素	LRIG3 SCFsR	PARC BLC	0.869	0.866	1.735	0.912
52	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR IGFBP-2	RAC1 LDH-H1	C9 BTK	PTN 内皮抑制素	LRIG3 CNDP1	0.887	0.869	1.757	0.914
53	CD30 配体 LRIG3	IGFBP-2 激肽释放酶7	PTN C9	亲环蛋白A IL-15Ra	SCFsR sL-选择蛋白	KPCI CDK5-p35	0.901	0.852	1.754	0.909
54	C1s CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 UBE2N	C9 IGFBP-2	PTN PARC	凝血酶原 MEK1	0.887	0.864	1.751	0.916
55	CD30 配体 CDK5-p35	激肽释放酶7 C1s	KPCI RAC1	PTN MIP-5	IGFBP-2 C9	SCFsR FYN	0.906	0.847	1.753	0.906
56	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 PARC	PTN FYN	RAC1 肾素	SCFsR HSP90a	CDK5-p35 中期因子	0.897	0.861	1.758	0.921
57	LRIG3 PTN	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP KPCI	0.897	0.849	1.746	0.904
58	IGFBP-2 PTN	KPCI C1s	CD30 配体 C9	SCFsR CDK5-p35	激肽释放酶7 泛素+1	CSK 肾素	0.901	0.855	1.757	0.911
59	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 肾素	CD30 配体 PARC	0.883	0.869	1.752	0.92
60	PTN CD30 配体	RAC1 亲环蛋白A	IGFBP-2 肾素	PARC C1s	SCFsR 中期因子	激肽释放酶7 BLC	0.859	0.875	1.734	0.921
61	PTN FGF-17	RAC1 BTK	IGFBP-2 肾素	PARC CD30 配体	SCFsR 泛素+1	激肽释放酶7 CNDP1	0.892	0.864	1.756	0.924
62	PTN CD30 配体	RAC1 亲环蛋白A	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PARC ERBB1	SCFsR CDK5-p35	激肽释放酶7 接触蛋白-6	0.878	0.875	1.753	0.924
63	CD30 配体 KPCI	IGFBP-2 激肽释放酶7	PTN LRIG3	RAC1 IL-15Ra	SCFsR C9	sL-选择蛋白 BTK	0.897	0.855	1.752	0.908
64	PTN CD30 配体	RAC1 C1s	IGFBP-2 LDH-H1	PARC C9	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 MEK1	0.878	0.872	1.75	0.912
65	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 RAC1	KPCI BTK	PTN MIP-5	IGFBP-2 sL-选择蛋白	SCFsR C1s	0.906	0.847	1.753	0.909
66	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI LRIG3	PTN TCTP	IGFBP-2 内皮抑制素	SCFsR FYN	0.887	0.858	1.745	0.904

[0587]

表24(续)

67	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 CNDP1	CD30 配体 PARC	0.883	0.869	1.752	0.917
68	BTK IGFBP-2	GAPDH, 肝 PTN	C9 CD30 配体	SCFsR LRIG3	激肽释放酶7 CK-MB	PARC BLC	0.836	0.898	1.733	0.924
69	IGFBP-2 PTN	KPCI 肾素	CD30 配体 CK-MB	SCFsR C1s	激肽释放酶7 凝血酶原	CSK PARC	0.901	0.855	1.757	0.915
70	PTN 激肽释放酶7	RAC1 LRIG3	IGFBP-2 BMP-1	PARC 肾素	SCFsR 凝血酶原	HSP90a 接触蛋白-5	0.878	0.875	1.753	0.922
71	PTN 凝血酶原	RAC1 FGF-17	IGFBP-2 C1s	PARC GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a C9	0.901	0.855	1.757	0.92
72	IGFBP-2 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	KPCI C9	PTN CSK	C1s PARC	激肽释放酶7 IL-15Ra	0.892	0.858	1.75	0.906
73	CD30 配体 泛素+1	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	KPCI C9	PTN BTK	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR MEK1	0.897	0.852	1.749	0.904
74	PTN FGF-17	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PARC 肾素	SCFsR MIP-5	激肽释放酶7 FYN	0.883	0.869	1.752	0.923
75	PTN 激肽释放酶7	RAC1 LRIG3	IGFBP-2 BMP-1	PARC 肾素	SCFsR 中期因子	HSP90a CD30 配体	0.873	0.884	1.757	0.919
76	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI LRIG3	PTN TCTP	IGFBP-2 sL-选择蛋白	SCFsR C1s	0.883	0.861	1.743	0.909
77	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR AMPM2	KPCI BTK	PTN 凝血酶原	C1s 肾素	CD30 配体 CK-MB	0.897	0.855	1.752	0.908
78	LDH-H1 BTK	激肽释放酶7 PTN	ERBB1 GAPDH, 肝	HSP90a CNDP1	SCFsR PARC	LRIG3 BLC	0.864	0.869	1.733	0.915
79	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR RAC1	KPCI CNDP1	PTN LRIG3	C1s 凝血酶原	CD30 配体 接触蛋白-5	0.906	0.847	1.753	0.906
80	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI LRIG3	PTN BTK	IGFBP-2 IL-15Ra	SCFsR 接触蛋白-5	0.883	0.866	1.749	0.908
81	PTN CD30 配体	RAC1 BTK	IGFBP-2 肾素	PARC C9	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 MEK1	0.873	0.875	1.748	0.915
82	CD30 配体 GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 凝血酶原	C9 MIP-5	PTN ERBB1	C1s 亲环蛋白A	0.897	0.855	1.752	0.918
83	PTN CD30 配体	RAC1 亲环蛋白A	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PARC C9	SCFsR C1s	激肽释放酶7 中期因子	0.878	0.878	1.756	0.926

[0588]

表24(续)

84	LRIG3 PTN	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP 内皮抑制素	0.883	0.861	1.743	0.911
85	CD30 配体 PARC	sL-选择蛋白 SCFsR	GAPDH, 肝 UBE2N	PTN LRIG3	IGFBP-2 C9	激肽释放酶7 HSP90a	0.892	0.872	1.764	0.924
86	激肽释放酶7 凝血酶原	SCFsR PARC	HSP90a GAPDH, 肝	PTN C1s	LRIG3 CDK5-p35	IGFBP-2 泛素+1	0.892	0.864	1.756	0.92
87	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 FGF-17	CD30 配体 内皮抑制素	0.873	0.878	1.751	0.916
88	IGFBP-2 CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 LDH-H1	PTN sL-选择蛋白	C1s 凝血酶原	RAC1 BLC	0.883	0.847	1.729	0.917
89	KPCI C1s	HSP90a SCFsR	PTN BMP-1	激肽释放酶7 肾素	IGFBP-2 CDK5-p35	凝血酶原 CSK	0.911	0.844	1.755	0.907
90	PTN 激肽释放酶7	C9 LRIG3	CSK IGFBP-2	CD30 配体 肾素	SCFsR 凝血酶原	GAPDH, 肝 IL-15Ra	0.883	0.866	1.749	0.916
91	CD30 配体 IGFBP-2	激肽释放酶7 BTK	KPCI PTN	SCFsR MEK1	LRIG3 泛素+1	C9 CDK5-p35	0.901	0.847	1.748	0.902
92	CD30 配体 GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 凝血酶原	C9 MIP-5	PTN CDK5-p35	C1s 中期因子	0.911	0.841	1.752	0.915
93	LRIG3 PTN	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP GAPDH, 肝	0.897	0.847	1.743	0.91
94	SCFsR CD30 配体	C9 IGFBP-2	UBE2N 激肽释放酶7	C1s GAPDH, 肝	PTN sL-选择蛋白	RAC1 PARC	0.901	0.861	1.762	0.927
95	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 LDH-H1	激肽释放酶7 凝血酶原	CD30 配体 sL-选择蛋白	0.901	0.849	1.751	0.91
96	LDH-H1 LRIG3	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN UBE2N	ERBB1 IGFBP-2	PARC BLC	0.845	0.884	1.729	0.923
97	CD30 配体 GAPDH, 肝	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 CNDP1	C9 BTK	PTN sL-选择蛋白	C1s FGF-17	0.892	0.864	1.756	0.919
98	PTN CD30 配体	RAC1 亲环蛋白A	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PARC ERBB1	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 接触蛋白-5	0.883	0.869	1.752	0.922
99	IGFBP-2 UBE2N	KPCI 激肽释放酶7	CD30 配体 C9	SCFsR CDK5-p35	LRIG3 sL-选择蛋白	PTN IL-15Ra	0.897	0.852	1.749	0.91
100	PTN LRIG3	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 PARC	CD30 配体 MEK1	0.878	0.869	1.747	0.911

[0589]

表24(续)

标记	计数
SCF&R	100
PTN	100
激肽释放酶7	100
IGFBP-2	87
CD30 配体	83
C9	63
LRIG3	60
PARC	47
凝血酶原	43
RAC1	42
BTK	42
C1s	40
KPCI	36
sL- 选择蛋白	35
肾素	30
GAPDH, 肝	27
HSP90a	25
CDK5-p35	24
LDH-H1	23

标记	计数
ERBB1	14
UBE2N	11
亲环蛋白A	11
AMPM2	11
MEK1	10
IL-15Ra	10
FYN	10
FGF-17	10
内皮抑制素	10
接触蛋白-5	10
CSK	10
CNDP1	10
CK-MB	10
BMP-1	10
BLC	10
泛素+1	9
TCTP	9
中期因子	9
MIP-5	9

[0590]

表25

100组13无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记							灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	0.887	0.875	1.762	0.919
		C9	BTK	sL-选择蛋白	PARC	CDK5-p35	C1s				
2	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	CD30 配体	GAPDH, 肝	0.883	0.869	1.752	0.923
		sL-选择蛋白	C1s	LDH-H1	凝血酶原	激肽释放酶7	BLC				
3	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	C1s	0.915	0.849	1.765	0.907
		SCFsR	BMP-1	肾素	RAC1	CD30 配体	FYN				
4	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	0.887	0.881	1.768	0.926
		表环蛋白A	肾素	C1s	CK-MB	中期因子	LDH-H1				
5	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	0.906	0.861	1.767	0.917
		激肽释放酶7	CNDP1	BTK	sL-选择蛋白	凝血酶原	LRIG3				
6	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	激肽释放酶7	CSK	PTN	0.901	0.858	1.759	0.915
		肾素	CK-MB	C1s	凝血酶原	PARC	中期因子				
7	CD30 配体	C9	GAPDH, 肝	SCFsR	PTN	表环蛋白A	C1s	0.901	0.861	1.762	0.916
		sL-选择蛋白	激肽释放酶7	UBE2N	内皮抑制素	凝血酶原	接触蛋白-5				
8	BTK	RAC1	ERBB1	激肽释放酶7	IGFBP-2	PTN	SCFsR	0.897	0.875	1.772	0.925
		sL-选择蛋白	C1s	PARC	C9	HSP90a	LRIG3				
9	PTN	LRIG3	CD30 配体	GAPDH, 肝	PARC	HSP90a	SCFsR	0.901	0.866	1.768	0.92
		凝血酶原	IGFBP-2	RAC1	C9	激肽释放酶7	FGF-17				
10	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	FGF-17	0.887	0.869	1.757	0.921
		CD30 配体	GAPDH,肝	肾素	BTK	凝血酶原	IL-15Ra				
11	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	C1s	0.901	0.858	1.759	0.902
		SCFsR	BMP-1	肾素	RAC1	MEK1	CD30 配体				
12	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	0.911	0.849	1.76	0.916
		激肽释放酶7	凝血酶原	MIP-5	ERBB1	FYN	表环蛋白A				
13	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	0.897	0.852	1.749	0.906
		C9	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	IGFBP-2				
14	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	CD30 配体	BTK	sL-选择蛋白	0.901	0.861	1.762	0.924
		激肽释放酶7	PARC	C1s	C9	泛素+1	LDH-H1				
15	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	肾素	0.883	0.878	1.76	0.92
		BTK	中期因子	CK-MB	PARC	C1s	LRIG3				

[0591]

表25 (续)

16	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	FGF-17	0.873	0.872	1.745	0.927
		CD30 配体	GAPDH, 肝	肾素	亲环蛋白A	C1s	BLC				
17	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	sL- 选择蛋白	0.897	0.875	1.772	0.922
		凝血酶原	C1s	SCFsR	亲环蛋白A	C9	CDK5-p35				
18	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	0.915	0.849	1.765	0.92
		激肽释放酶7	CNDP1	BTK	sL- 选择蛋白	凝血酶原	肾素				
19	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	C9	0.906	0.852	1.758	0.916
		CDK5-p35	CSK	凝血酶原	肾素	C1s	CK-MB				
20	LRIG3	CNDP1	HSP90a	CK-MB	PTN	GAPDH, 肝	激肽释放酶7	0.883	0.878	1.76	0.918
		内皮抑制素	FGF-17	BTK	sL- 选择蛋白	PARC	接触蛋白-5				
21	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	sL- 选择蛋白	KPCI	0.906	0.849	1.756	0.909
		激肽释放酶7	LRIG3	IL-15Ra	C9	CDK5-p35	FYN				
22	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	GAPDH, 肝	FYN	SCFsR	RAC1	0.901	0.858	1.759	0.915
		C9	C1s	激肽释放酶7	凝血酶原	PARC	MEK1				
23	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	0.901	0.855	1.757	0.922
		激肽释放酶7	凝血酶原	MIP-5	ERBB1	亲环蛋白A	PARC				
24	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	0.906	0.841	1.747	0.902
		C9	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	泛素+1				
25	CD30 配体	sL- 选择蛋白	GAPDH, 肝	PTN	IGFBP-2	激肽释放酶7	PARC	0.901	0.875	1.776	0.928
		SCFsR	UBE2N	LRIG3	C9	RAC1	C1s				
26	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	0.887	0.872	1.759	0.921
		C9	BTK	PARC	CK-MB	FGF-17	中期因子				
27	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.864	0.881	1.745	0.921
		LRIG3	C1s	BMP-1	CDK5-p35	凝血酶原	BLC				
28	PTN	C9	CSK	CD30 配体	SCFsR	GAPDH, 肝	激肽释放酶7	0.883	0.875	1.758	0.918
		LRIG3	IGFBP-2	肾素	CDK5-p35	C1s	凝血酶原				
29	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	KPCI	HSP90a	0.892	0.866	1.758	0.911
		PARC	肾素	CD30 配体	BMP-1	凝血酶原	接触蛋白-5				
30	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	sL- 选择蛋白	PTN	SCFsR	BTK	0.906	0.855	1.761	0.911
		C9	IGFBP-2	UBE2N	LRIG3	内皮抑制素	CDK5-p35				
31	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.878	0.875	1.753	0.923
		LRIG3	BMP-1	肾素	凝血酶原	IL-15Ra	CDK5-p35				
32	SCFsR	C9	UBE2N	C1s	PTN	RAC1	CD30 配体	0.906	0.849	1.756	0.912
		IGFBP-2	激肽释放酶7	PARC	凝血酶原	泛素+1	MFK1				

[0592]

表25(续)

33	CD30 配体	激肽释放酶7 RAC1	KPCI BTK	PTN MIP-5	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR CDK5-p35	C9 CNDP1	0.901	0.855	1.757	0.91
34	LRIG3	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP KPCI	PTN BMP-1	0.897	0.849	1.746	0.905
35	PTN	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 中期因子	LRIG3 FYN	0.887	0.872	1.759	0.92
36	IGFBP-2	SCFsR PARC	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN CK-MB	CD30 配体 C1s	BTK 泛素+1	肾素 BLC	0.869	0.875	1.744	0.927
37	SCFsR	ERBB1 C9	CSK GAPDH, 肝	PTN 泛素+1	IGFBP-2 FGF-17	激肽释放酶7 LDH-H1	CNDP1 接触蛋白-5	0.897	0.861	1.758	0.916
38	PTN	RAC1 BTK	IGFBP-2 内皮抑制素	PARC C9	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 sL- 选择蛋白	CD30 配体 LDH-H1	0.887	0.872	1.759	0.92
39	PTN	C9 LRIG3	CSK IGFBP-2	CD30 配体 肾素	SCFsR 凝血酶原	GAPDH, 肝 IL-15Ra	激肽释放酶7 CDK5-p35	0.878	0.875	1.753	0.917
40	PTN	RAC1 LRIG3	IGFBP-2 C1s	PARC 凝血酶原	SCFsR sL- 选择蛋白	HSP90a C9	激肽释放酶7 MEK1	0.883	0.872	1.755	0.915
41	CD30 配体	激肽释放酶7 RAC1	KPCI BTK	PTN MIP-5	IGFBP-2 sL- 选择蛋白	SCFsR 凝血酶原	C9 LRIG3	0.911	0.844	1.755	0.909
42	KPCI	HSP90a SCFsR	PTN BMP-1	激肽释放酶7 肾素	IGFBP-2 RAC1	凝血酶原 CD30 配体	C1s TCTP	0.911	0.835	1.746	0.904
43	PTN	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL- 选择蛋白	激肽释放酶7 PARC	CD30 配体 C1s	LRIG3 CK-MB	0.887	0.872	1.759	0.924
44	CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	FRBB1 PARC	茶环蛋白A LDH-H1	PTN 凝血酶原	IGFBP-2 CK-MB	RAC1 BLC	0.859	0.884	1.743	0.925
45	KPCI	HSP90a SCFsR	PTN CD30 配体	激肽释放酶7 CK-MB	IGFBP-2 肾素	凝血酶原 BTK	C1s 接触蛋白-6	0.892	0.866	1.758	0.912
46	LRIG3	CNDP1 内皮抑制素	HSP90a C1s	CK-MB sL- 选择蛋白	PTN FGF-17	激肽释放酶7 IGFBP-2	RAC1 SCFsR	0.878	0.881	1.759	0.923
47	CD30 配体	激肽释放酶7 C1s	KPCI RAC1	PTN C9	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR IL-15Ra	CDK5-p35 sL- 选择蛋白	0.892	0.861	1.753	0.912
48	CD30 配体	激肽释放酶7 LRIG3	KPCI sL- 选择蛋白	PTN BTK	IGFBP-2 HSP90a	SCFsR 凝血酶原	C9 MEK1	0.901	0.852	1.754	0.901
49	PTN	RAC1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 C1s	PARC LRIG3	SCFsR LDH-H1	CD30 配体 激肽释放酶7	凝血酶原 MIP-5	0.892	0.861	1.753	0.918

[0593]

表25(续)

50	CD30 配体	IGFBP-2 LRIG3	PTN CK-MB	RAC1 PARC	SCFsR 肾素	激肽释放酶7 C1s	LDH-H1 TCTP	0.873	0.872	1.745	0.925
51	PARC	激肽释放酶7 C9	HSP90a UBE2N	PTN RAC1	IGFBP-2 C1s	LRIG3 sL-选择蛋白	SCFsR 凝血酶原	0.901	0.866	1.768	0.923
52	PTN	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 肾素	CD30 配体 凝血酶原	LRIG3 CK-MB	0.901	0.858	1.759	0.92
53	CD30 配体	IGFBP-2 LRIG3	PTN CK-MB	RAC1 PARC	SCFsR 肾素	激肽释放酶7 CSK	LDH-H1 BLC	0.878	0.864	1.742	0.924
54	PTN	RAC1 HSP90a	IGFBP-2 LRIG3	PARC C9	SCFsR FYN	激肽释放酶7 接触蛋白-5	CD30 配体 UBE2N	0.897	0.861	1.758	0.916
55	CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 CNDP1	C9 BTK	PTN sL-选择蛋白	C1s 内皮抑制素	GAPDH, 肝 LRIG3	0.892	0.866	1.758	0.922
56	CD30 配体	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	KPCI C9	PTN BTK	IGFBP-2 LRIG3	SCFsR CDK5-p35	泛素+1 IL-15Ra	0.906	0.847	1.753	0.91
57	PTN	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 PARC	CD30 配体 CDK5-p35	LRIG3 MEK1	0.878	0.875	1.753	0.912
58	PTN	C9 LRIG3	CSK IGFBP-2	CD30 配体 肾素	SCFsR 凝血酶原	GAPDH, 肝 MIP-5	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	0.892	0.861	1.753	0.918
59	CD30 配体	IGFBP-2 肾素	PTN 激肽释放酶7	RAC1 HSP90a	LRIG3 中期因子	SCFsR CK-MB	LDH-H1 PARC	0.892	0.872	1.764	0.923
60	LRIG3	ERBB1 C9	HSP90a LDH-H1	SCFsR CD30 配体	激肽释放酶7 凝血酶原	TCTP KPCI	PTN PARC	0.887	0.858	1.745	0.908
61	IGFBP-2	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 PARC	PTN C1s	CD30 配体 C9	BTK FYN	sL-选择蛋白 BLC	0.845	0.895	1.74	0.92
62	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	KPCI 肾素	PTN RAC1	C1s HSP90a	激肽释放酶7 接触蛋白-5	凝血酶原 BMP-1	0.897	0.861	1.758	0.908
63	SCFsR	C9 IGFBP-2	UBE2N 凝血酶原	CD30 配体 BTK	PTN C1s	KPCI sL-选择蛋白	激肽释放酶7 内皮抑制素	0.906	0.852	1.758	0.909
64	CD30 配体	激肽释放酶7 CDK5-p35	KPCI 亲环蛋白A	PTN LRIG3	IGFBP-2 C1s	SCFsR IL-15Ra	C9 sL-选择蛋白	0.897	0.855	1.752	0.91
65	IGFBP-2	SCFsR PARC	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN CK-MB	CD30 配体 C1s	BTK 泛素+1	肾素 MEK1	0.873	0.878	1.751	0.922
66	IGFBP-2	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 LDH-H1	PTN CDK5-p35	C1s 凝血酶原	RAC1 MIP-5	CD30 配体 LRIG3	0.897	0.855	1.752	0.915

[0594]

表25(续)

67	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	0.869	0.895	1.763	0.931
		亲环蛋白A	sL-选择蛋白	C9	C1s	中期因子	CK-MB				
68	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	0.901	0.844	1.745	0.905
		C9	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	MIP-5				
69	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	0.883	0.875	1.758	0.92
		C9	BTK	PARC	FGF-17	sL-选择蛋白	肾素				
70	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	CD30 配体	PTN	肾素	0.859	0.881	1.74	0.922
		LDH-H1	LRIG3	CK-MB	PARC	HSP90a	BLC				
71	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	0.878	0.886	1.764	0.923
		C9	BTK	sL-选择蛋白	CNDP1	C1s	GAPDH, 肝				
72	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	激肽释放酶7	CSK	PTN	0.901	0.855	1.757	0.913
		肾素	CK-MB	C1s	凝血酶原	PARC	泛素+1				
73	BTK	GAPDH, 肝	C9	SCFsR	激肽释放酶7	PARC	IGFBP-2	0.911	0.847	1.757	0.924
		PTN	CD30 配体	RAC1	接触蛋白-5	sL-选择蛋白	泛素+1				
74	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.883	0.875	1.758	0.922
		LRIG3	C9	C1s	凝血酶原	内皮抑制素	FYN				
75	BTK	IGFBP-2	PTN	激肽释放酶7	SCFsR	KPCI	HSP90a	0.887	0.864	1.751	0.91
		PARC	肾素	CD30 配体	LRIG3	BMP-1	IL-15Ra				
76	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	CD30 配体	0.887	0.864	1.751	0.912
		激肽释放酶7	LDH-H1	凝血酶原	肾素	LRIG3	MEK1				
77	激肽释放酶7	LRIG3	HSP90a	PTN	IGFBP-2	CK-MB	SCFsR	0.883	0.881	1.763	0.921
		UBE2N	PARC	肾素	CD30 配体	中期因子	LDH-H1				
78	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	C9	0.892	0.852	1.744	0.908
		CDK5-p35	LRIG3	TCTP	肾素	泛素+1	IL-15Ra				
79	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	0.897	0.861	1.758	0.919
		C9	BTK	sL-选择蛋白	肾素	凝血酶原	PARC				
80	BTK	GAPDH, 肝	ERBB1	IGFBP-2	激肽释放酶7	PTN	C1s	0.873	0.866	1.74	0.928
		SCFsR	CDK5-p35	PARC	RAC1	sL-选择蛋白	BLC				
81	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	0.906	0.858	1.764	0.92
		肾素	激肽释放酶7	BTK	CNDP1	凝血酶原	CK-MB				
82	激肽释放酶7	BMP-1	HSP90a	PTN	LRIG3	PARC	ERBB1	0.878	0.878	1.756	0.914
		LDH-H1	CSK	内皮抑制素	SCFsR	C1s	凝血酶原				
83	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.873	0.884	1.757	0.92
		LRIG3	BMP-1	肾素	中期因子	CDK5-p35	接触蛋白-5				

[0595]

表25(续)

84	PTN	RAC1 FGF-17	IGFBP-2 激肽释放酶7	PARC LRIG3	SCFsR C9	HSP90a CK-MB	凝血酶原 FYN	0.887	0.875	1.762	0.925
85	C1s	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 UBE2N	C9 IGFBP-2	PTN PARC	凝血酶原 MEK1	CD30 配体 RAC1	0.901	0.849	1.751	0.914
86	CD30 配体	激肽释放酶7 RAC1	KPCI BTK	PTN MIP-5	IGFBP-2 sL- 选择蛋白	SCFsR 凝血酶原	C9 FGF-17	0.911	0.841	1.752	0.906
87	PTN	RAC1 LRIG3	IGFBP-2 BMP-1	PARC 肾素	SCFsR 中期因子	HSP90a CD30 配体	激肽释放酶7 TCTP	0.883	0.861	1.743	0.915
88	PARC	激肽释放酶7 C9	HSP90a BTK	PTN sL- 选择蛋白	IGFBP-2 CNDP1	LRIG3 C1s	SCFsR AMPM2	0.892	0.864	1.756	0.916
89	IGFBP-2	SCFsR CD30 配体	KPCI C9	PTN 亲环蛋白A	C1s sL- 选择蛋白	激肽释放酶7 HSP90a	凝血酶原 BLC	0.887	0.852	1.74	0.908
90	LDH-H1	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN CSK	ERBB1 C1s	PARC IGFBP-2	LRIG3 泛素+1	0.883	0.872	1.755	0.922
91	IGFBP-2	SCFsR C9	GAPDH, 肝 激肽释放酶7	PTN LRIG3	C1s sL- 选择蛋白	RAC1 接触蛋白-5	PARC 泛素+1	0.887	0.869	1.757	0.925
92	IGFBP-2	SCFsR LRIG3	GAPDH, 肝 LDH-H1	PTN 凝血酶原	C1s 激肽释放酶7	RAC1 CNDP1	CD30 配体 内皮抑制素	0.883	0.875	1.758	0.916
93	激肽释放酶7	SCFsR PARC	HSP90a FYN	PTN C1s	LRIG3 RAC1	IGFBP-2 C9	凝血酶原 sL- 选择蛋白	0.892	0.878	1.77	0.924
94	IGFBP-2	KPCI 激肽释放酶7	CD30 配体 C9	SCFsR CDK5-p35	LRIG3 sL- 选择蛋白	PTN IL-15Ra	UBE2N BTK	0.901	0.849	1.751	0.909
95	PTN	KPCI 激肽释放酶7	IGFBP-2 CD30 配体	凝血酶原 FYN	HSP90a C9	SCFsR BTK	肾素 MEK1	0.901	0.849	1.751	0.9
96	PTN	GAPDH, 肝 RAC1	IGFBP-2 PARC	LRIG3 sL- 选择蛋白	SCFsR C9	CD30 配体 MIP-5	激肽释放酶7 HSP90a	0.887	0.864	1.751	0.923
97	CD30 配体	KPCI IGFBP-2	PTN CK-MB	SCFsR 肾素	HSP90a 激肽释放酶7	LRIG3 C1s	PARC TCTP	0.887	0.855	1.742	0.912
98	PTN	SCFsR C9	AMPM2 BTK	IGFBP-2 sL- 选择蛋白	激肽释放酶7 肾素	CD30 配体 PARC	LRIG3 FYN	0.892	0.864	1.756	0.919
99	LDH-H1	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN UBE2N	ERBB1 IGFBP-2	PARC FYN	LRIG3 BLC	0.85	0.889	1.739	0.923
100	LRIG3	IGFBP-2 LDH-H1	HSP90a PARC	PTN 肾素	凝血酶原 C1s	SCFsR CSK	CK-MB 激肽释放酶7	0.883	0.872	1.755	0.923

[0596]

表25(续)

标记	计数
PTN	100
激肽释放酶7	100
SCFsR	99
IGFBP-2	88
CD30 配体	79
LRIG3	66
PARC	61
C9	61
C1s	55
凝血酶原	53
RAC1	50
sL-选择蛋白	42
HSP90a	41
肾素	38
BTK	38
GAPDH,肝	31
KPCI	30
CK-MB	27
LDH-H1	25

标记	计数
CDK5-p35	19
ERBB1	14
FYN	13
泛素+1	12
BMP-1	12
UBE2N	11
亲环蛋白A	11
CSK	11
CNDP1	11
BLC	11
AMPM2	11
TCTP	10
中期因子	10
MIP-5	10
MEK1	10
IL-15Ra	10
FGF-17	10
肉皮抑酶素	10
接蛋白-5	10

[0597]

表26

100组14无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记								灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	肾素		0.887	0.875	1.762	0.921
	BTK	中期因子	CK-MB	PARC	C1s	sL-选择蛋白	FYN					
2	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体		0.878	0.872	1.75	0.927
	亲环蛋白A	肾素	C1s	凝血酶原	LDH-H1	CK-MB	BLC					
3	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	CDK5-p35		0.915	0.849	1.765	0.909
	C1s	RAC1	肾素	HSP90a	BMP-1	FYN	凝血酶原					
4	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7		0.897	0.881	1.777	0.923
	LRIG3	C9	C1s	FYN	sL-选择蛋白	CDK5-p35	凝血酶原					
5	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝		0.901	0.866	1.768	0.921
	激肽释放酶7	CNDP1	BTK	sL-选择蛋白	内皮抑制素	凝血酶原	LRIG3					
6	PTN	C9	CSK	CD30 配体	SCFsR	GAPDH, 肝	激肽释放酶7		0.897	0.866	1.763	0.919
	LRIG3	IGFBP-2	肾素	CDK5-p35	C1s	凝血酶原	RAC1					
7	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	PARC		0.901	0.864	1.765	0.924
	C9	激肽释放酶7	LRIG3	sL-选择蛋白	泛素+1	FYN	接触蛋白-5					
8	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR		0.887	0.886	1.774	0.925
	C9	BTK	sL-选择蛋白	ERBB1	FYN	GAPDH, 肝	C1s					
9	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	凝血酶原		0.897	0.869	1.766	0.919
	FGF-17	激肽释放酶7	LRIG3	C9	C1s	CDK5-p35	FYN					
10	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	CD30 配体		0.906	0.858	1.764	0.918
	激肽释放酶7	UBE2N	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	IL-15Ra					
11	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝		0.892	0.866	1.758	0.908
	激肽释放酶7	凝血酶原	LRIG3	PARC	FGF-17	BTK	MEK1					
12	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	CD30 配体		0.901	0.861	1.762	0.921
	激肽释放酶7	LDH-H1	CDK5-p35	凝血酶原	MIP-5	LRIG3	CK-MB					
13	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	C1s		0.906	0.847	1.753	0.905
	SCFsR	BMP-1	肾素	RAC1	CD30 配体	TCTP	FGF-17					
14	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3		0.892	0.869	1.761	0.919
	C9	BTK	sL-选择蛋白	肾素	PARC	亲环蛋白A	BMP-1					
15	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	CD30 配体	GAPDH, 肝		0.887	0.861	1.748	0.922
	sL-选择蛋白	C1s	LDH-H1	凝血酶原	激肽释放酶7	BLC	FYN					
16	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	激肽释放酶7	CSK	PTN		0.906	0.855	1.761	0.915
	肾素	CK-MB	C1s	凝血酶原	PARC	LDH-H1	中期因子					
17	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	BTK	ERBB1		0.897	0.866	1.763	0.922
	PARC	CDK5-p35	激肽释放酶7	sL-选择蛋白	LDH-H1	GAPDH, 肝	接触蛋白-5					

[0598]

表26(续)

18	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.897	0.872	1.769	0.922
	LRIG3	C9	C1s	凝血酶原	内皮抑制素	CDK5-p35	FYN				
19	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	CD30 配体	BTK	sL-选择蛋白	0.887	0.875	1.762	0.924
	激肽释放酶7	PARC	C1s	C9	泛素+1	凝血酶原	IL-15Ra				
20	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	LDH-H1	0.873	0.884	1.757	0.92
	LRIG3	CK-MB	PARC	肾素	C1s	UBE2N	MEK1				
21	PARC	SCFsR	HSP90a	PTN	IGFBP-2	凝血酶原	LRIG3	0.897	0.864	1.76	0.923
	RAC1	CD30 配体	激肽释放酶7	CK-MB	C9	亲环蛋白A	MIP-5				
22	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	0.897	0.855	1.752	0.908
	C9	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	IGFBP-2	CDK5-p35				
23	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	肾素	0.892	0.869	1.761	0.922
	BTK	中期因子	CK-MB	PARC	C1s	LRIG3	凝血酶原				
24	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	CD30 配体	GAPDH, 肝	0.864	0.884	1.747	0.928
	sL-选择蛋白	C1s	激肽释放酶7	凝血酶原	C9	CDK5-p35	BLC				
25	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	0.887	0.878	1.765	0.918
	LRIG3	C9	C1s	FGF-17	BTK	CNDP1	凝血酶原				
26	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	C9	0.892	0.866	1.758	0.914
	CDK5-p35	CSK	LRIG3	肾素	泛素+1	PARC	C1s				
27	BTK	RAC1	ERBB1	激肽释放酶7	IGFBP-2	PTN	SCFsR	0.869	0.892	1.761	0.928
	PARC	C1s	CK-MB	LDH-H1	FGF-17	C9	连接蛋白-5				
28	CD30 配体	亲环蛋白A	C9	SCFsR	PTN	激肽释放酶7	C1s	0.906	0.858	1.764	0.919
	凝血酶原	GAPDH, 肝	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	内皮抑制素				
29	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	PARC	0.906	0.855	1.761	0.919
	C9	激肽释放酶7	LRIG3	凝血酶原	HSP90a	IL-15Ra	FYN				
30	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	LDH-H1	0.869	0.886	1.755	0.92
	LRIG3	CK-MB	PARC	肾素	C1s	亲环蛋白A	MEK1				
31	CD30 配体	亲环蛋白A	C9	SCFsR	PTN	激肽释放酶7	C1s	0.901	0.858	1.759	0.918
	凝血酶原	GAPDH, 肝	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	MIP-5				
32	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	0.897	0.852	1.749	0.915
	激肽释放酶7	CNDP1	LRIG3	sL-选择蛋白	IGFBP-2	凝血酶原	TCTP				
33	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	亲环蛋白A	IGFBP-2	0.883	0.886	1.769	0.925
	CK-MB	PARC	LDH-H1	LRIG3	C1s	UBE2N	C9				
34	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	0.92	0.841	1.761	0.905
	C9	BTK	sL-选择蛋白	KPCI	凝血酶原	CDK5-p35	中期因子				
35	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	CD30 配体	0.864	0.884	1.747	0.924
	激肽释放酶7	UBE2N	IGFBP-2	PARC	FYN	sL-选择蛋白	BLC				
36	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	0.878	0.886	1.764	0.93
	亲环蛋白A	sL-选择蛋白	BMP-1	C1s	中期因子	肾素	CK-MB				

[0599]

表26(续)

37	PTN LRIG3	C9 IGFBP-2	CSK 肾素	CD30 配体 凝血酶原	SCFsR C1s	GAPDH, 肝 FGF-17	激肽释放酶7 BTK	0.892	0.866	1.758	0.913
38	PARC C9	激肽释放酶7 BTK	HSP90a sL-选择蛋白	PTN ERBB1	IGFBP-2 FYN	LRIG3 GAPDH, 肝	SCFsR 接触蛋白-5	0.883	0.878	1.76	0.923
39	CD30 配体 C1s	SCFsR IGFBP-2	KPCI sL-选择蛋白	C9 RAC1	BTK CDK5-p35	PTN 内皮抑制素	激肽释放酶7 LRIG3	0.897	0.866	1.763	0.914
40	PTN IGFBP-2	SCFsR 凝血酶原	RAC1 激肽释放酶7	HSP90a 肾素	LRIG3 BTK	PARC FGF-17	C9 IL-15Ra	0.887	0.872	1.759	0.922
41	CD30 配体 IGFBP-2	SCFsR LDH-H1	RAC1 BTK	C9 肾素	PTN 凝血酶原	LRIG3 sL-选择蛋白	激肽释放酶7 MEK1	0.897	0.858	1.755	0.911
42	PTN RAC1	GAPDH, 肝 PARC	IGFBP-2 sL-选择蛋白	LRIG3 C9	SCFsR MIP-5	CD30 配体 HSP90a	激肽释放酶7 凝血酶原	0.892	0.866	1.758	0.923
43	KPCI SCFsR	HSP90a BMP-1	PTN 肾素	激肽释放酶7 RAC1	IGFBP-2 CD30 配体	凝血酶原 TCTP	C1s PARC	0.901	0.847	1.748	0.907
44	CD30 配体 IGFBP-2	SCFsR LDH-H1	RAC1 BTK	C9 肾素	PTN 凝血酶原	LRIG3 PARC	激肽释放酶7 泛素+1	0.906	0.864	1.77	0.922
45	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 C1s	CD30 配体 FYN	LRIG3 CK-MB	0.887	0.872	1.759	0.923
46	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 C1s	CD30 配体 内皮抑制素	LRIG3 BLC	0.869	0.875	1.744	0.917
47	LRIG3 LDH-H1	IGFBP-2 PARC	HSP90a 肾素	PTN C1s	凝血酶原 CSK	SCFsR 激肽释放酶7	CK-MB 中期因子	0.892	0.866	1.758	0.922
48	激肽释放酶7 肾素	SCFsR CDK5-p35	HSP90a BTK	PTN BMP-1	KPCI 凝血酶原	CD30 配体 接触蛋白-5	IGFBP-2 PARC	0.897	0.864	1.76	0.913
49	IGFBP-2 C9	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 LRIG3	PTN sL-选择蛋白	C1s HSP90a	RAC1 CDK5-p35	PARC IL-15Ra	0.901	0.858	1.759	0.924
50	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR LDH-H1	GAPDH, 肝 凝血酶原	PTN 肾素	C1s LRIG3	RAC1 MEK1	CD30 配体 CNDP1	0.887	0.866	1.754	0.912
51	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR LDH-H1	GAPDH, 肝 凝血酶原	PTN 肾素	C1s LRIG3	RAC1 CDK5-p35	CD30 配体 MIP-5	0.892	0.866	1.758	0.918
52	LRIG3 C9	ERBB1 LDH-H1	HSP90a CD30 配体	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 KPCI	TCTP IGFBP-2	PTN FYN	0.901	0.847	1.748	0.904
53	PTN LRIG3	RAC1 C9	IGFBP-2 C1s	PARC 凝血酶原	SCFsR CD30 配体	HSP90a UBE2N	激肽释放酶7 FGF-17	0.892	0.872	1.764	0.918
54	IGFBP-2 C9	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 LRIG3	PTN sL-选择蛋白	C1s 泛素+1	RAC1 FYN	PARC CD30 配体	0.901	0.864	1.765	0.928
55	PTN FYN	RAC1 CD30 配体	IGFBP-2 GAPDH, 肝	PARC C1s	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 C9	sL-选择蛋白 BLC	0.869	0.875	1.744	0.926

[0600]

表26(续)

56	IGFBP-2 肾素	KPCI CK-MB	CD30 配体 C1s	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 PARC	CSK AMPM2	PTN 中期因子	0.906	0.852	1.758	0.911
57	PARC C9	激肽释放酶7 UBE2N	HSP90a RAC1	PTN CD30 配体	IGFBP-2 sL-选择蛋白	LRIG3 接触蛋白-5	SCFsR CK-MB	0.873	0.886	1.76	0.928
58	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR CNDP1	RAC1 LRIG3	C9 sL-选择蛋白	PTN IGFBP-2	C1s BTK	GAPDH, 肝 内皮抑制素	0.887	0.875	1.762	0.922
59	CD30 配体 sL-选择蛋白	C9 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 IGFBP-2	SCFsR PARC	PTN LRIG3	亲环蛋白A RAC1	C1s IL-15Ra	0.892	0.866	1.758	0.926
60	PTN LRIG3	RAC1 C1s	IGFBP-2 凝血酶原	PARC sL-选择蛋白	SCFsR C9	HSP90a CK-MB	激肽释放酶7 MEK1	0.873	0.878	1.751	0.92
61	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 凝血酶原	RAC1 MIP-5	C9 CNDP1	PTN UBE2N	C1s 内皮抑制素	GAPDH, 肝 sL-选择蛋白	0.892	0.864	1.756	0.919
62	CD30配体 IGFBP-2	KPCI CK-MB	PTN 肾素	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a C1s	LRIG3 凝血酶原	PARC TCTP	0.887	0.858	1.745	0.913
63	PTN CD30 配体	RAC1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 肾素	PARC BTK	SCFsR C9	激肽释放酶7 LRIG3	FGF-17 泛素+1	0.901	0.861	1.762	0.926
64	PTN 亲环蛋白A	RAC1 肾素	IGFBP-2 C1s	PARC CK-MB	SCFsR 中期因子	激肽释放酶7 LDH-H1	CD30配体 BLC	0.869	0.875	1.744	0.925
65	PTN LRIG3	RAC1 BMP-1	IGFBP-2 肾素	PARC CD30 配体	SCFsR 亲环蛋白A	HSP90a CDK5-p35	激肽释放酶7 中期因子	0.892	0.872	1.764	0.921
66	PTN LRIG3	C9 IGFBP-2	CSK 肾素	CD30 配体 CDK5-p35	SCFsR 凝血酶原	GAPDH, 肝 泛素+1	激肽释放酶7 C1s	0.883	0.875	1.758	0.921
67	BTK PARC	IGFBP-2 肾素	PTN CD30 配体	激肽释放酶7 BMP-1	SCFsR 凝血酶原	KPCI 接触蛋白-5	HSP90a 内皮抑制素	0.887	0.872	1.759	0.912
68	PTN sL-选择蛋白	RAC1 C1s	IGFBP-2 激肽释放酶7	PARC 凝血酶原	SCFsR C9	CD30 配体 BTK	GAPDH, 肝 IL-15Ra	0.892	0.866	1.758	0.926
69	PTN 凝血酶原	RAC1 SCFsR	IGFBP-2 C1s	PARC LRIG3	sL-选择蛋白 GAPDH, 肝	CD30 配体 C9	激肽释放酶7 MEK1	0.873	0.878	1.751	0.92
70	PTN CD30 配体	RAC1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 肾素	PARC BTK	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 LDH-H1	FGF-17 MIP-5	0.892	0.864	1.756	0.919
71	LRIG3 C9	ERBB1 LDH-H1	HSP90a CD30 配体	SCFsR 凝血酶原	激肽释放酶7 KPCI	TCTP IGFBP-2	PTN 接触蛋白-5	0.892	0.852	1.744	0.907
72	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 CNDP1	激肽释放酶7 C1s	CD30 配体 CK-MB	LRIG3 中期因子	0.892	0.866	1.758	0.919
73	BTK 肾素	IGFBP-2 CK-MB	PTN C1s	激肽释放酶7 泛素+1	SCFsR PARC	KPCI 凝血酶原	CD30 配体 BLC	0.883	0.861	1.743	0.918
74	IGFBP-2 CD30 配体	SCFsR C9	KPCI CSK	PTN PARC	C1s LRIG3	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	凝血酶原 GAPDH, 肝	0.897	0.861	1.758	0.913

[0601]

表26(续)

75	CD30 配体 C1s	激肽释放酶7 RAC1	KPCI 肾素	PTN HSP90a	IGFBP-2 BMP-1	SCFsR BTK	CDK5-p35 IL-15Ra	0.906	0.852	1.758	0.907
76	CD30 配体 肾素	IGFBP-2 激肽释放酶7	PTN BTK	RAC1 CNDP1	LRIG3 泛素+1	SCFsR C9	LDH-H1 MEK1	0.901	0.849	1.751	0.913
77	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 凝血酶原	RAC1 MIP-5	C9 CNDP1	PTN UBE2N	C1s 内皮抑制素	GAPDH, 肝 BTK	0.911	0.844	1.755	0.916
78	PTN LRIG3	RAC1 BMP-1	IGFBP-2 肾素	PARC CD30 配体	SCFsR KPCI	HSP90a CDK5-p35	激肽释放酶7 TCTP	0.892	0.852	1.744	0.91
79	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 C1s	CD30 配体 CK-MB	LRIG3 凝血酶原	0.892	0.866	1.758	0.924
80	PTN sL-选择蛋白	RAC1 C1s	IGFBP-2 LDH-H1	PARC 凝血酶原	SCFsR 激肽释放酶7	CD30 配体 BLC	GAPDH, 肝 中期因子	0.873	0.869	1.743	0.923
81	CD30 配体 CDK5-p35	激肽释放酶7 CSK	KPCI 凝血酶原	PTN 肾素	IGFBP-2 C1s	SCFsR RAC1	C9 LRIG3	0.911	0.847	1.757	0.908
82	CD30 配体 sL-选择蛋白	C9 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 IGFBP-2	SCFsR RAC1	PTN PARC	亲环蛋白A 凝血酶原	C1s 接触蛋白-5	0.901	0.858	1.759	0.923
83	激肽释放酶7 PARC	SCFsR FYN	HSP90a C1s	PTN RAC1	LRIG3 C9	IGFBP-2 ERBB1	凝血酶原 sL-选择蛋白	0.878	0.889	1.767	0.926
84	激肽释放酶7 PARC	SCFsR BTK	HSP90a CDK5-p35	PTN C1s	LRIG3 C9	IGFBP-2 RAC1	凝血酶原 IL-15Ra	0.897	0.861	1.758	0.919
85	IGFBP-2 PARC	SCFsR 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 CK-MB	PTN C1s	CD30 配体 泛素+1	BTK MEK1	肾素 中期因子	0.878	0.872	1.75	0.92
86	CD30 配体 激肽释放酶7	SCFsR 凝血酶原	RAC1 MIP-5	C9 ERBB1	PTN 亲环蛋白A	C1s PARC	GAPDH, 肝 BTK	0.911	0.844	1.755	0.919
87	IGFBP-2 CD30 配体	SCFsR 肾素	KPCI 泛素+1	PTN LRIG3	C1s HSP90a	激肽释放酶7 PARC	凝血酶原 TCTP	0.897	0.847	1.743	0.906
88	SCFsR IGFBP-2	C9 激肽释放酶7	UBE2N PARC	C1s 凝血酶原	PTN CDK5-p35	RAC1 HSP90a	CD30 配体 sL-选择蛋白	0.897	0.866	1.763	0.924
89	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 sL-选择蛋白	IGFBP-2 PARC	激肽释放酶7 CDK5-p35	CD30 配体 肾素	LRIG3 FYN	0.883	0.875	1.758	0.92
90	CD30 配体 sL-选择蛋白	C9 激肽释放酶7	GAPDH, 肝 UBE2N	SCFsR 内皮抑制素	PTN CNDP1	亲环蛋白A LRIG3	C1s BLC	0.873	0.869	1.743	0.92
91	CD30 配体 CDK5-p35	激肽释放酶7 CSK	KPCI 凝血酶原	PTN 肾素	IGFBP-2 C1s	SCFsR UBE2N	C9 LRIG3	0.901	0.855	1.757	0.908
92	PARC C9	激肽释放酶7 BTK	HSP90a sL-选择蛋白	PTN ERBB1	IGFBP-2 GAPDH, 肝	LRIG3 C1s	SCFsR 接触蛋白-5	0.864	0.895	1.759	0.924
93	PTN LRIG3	RAC1 BMP-1	IGFBP-2 肾素	PARC 凝血酶原	SCFsR IL-15Ra	HSP90a CDK5-p35	激肽释放酶7 BTK	0.887	0.869	1.757	0.921

[0602]

表26(续)

94	PTN LRIG3	RAC1 C1s	IGFBP-2 凝血酶原	PARC sL-选择蛋白	SCFsR C9	HSP90a MEK1	激肽释放酶7 FYN	0.878	0.872	1.75	0.913
95	LRIG3 LDH-H1	IGFBP-2 PARC	HSP90a 肾素	PTN FYN	凝血酶原 BMP-1	SCFsR RAC1	CK-MB MIP-5	0.878	0.875	1.753	0.92
96	KPCI SCFsR	HSP90a BMP-1	PTN 肾素	激肽释放酶7 RAC1	IGFBP-2 CD30 配体	凝血酶原 TCTP	C1s CDK5-p35	0.911	0.832	1.743	0.906
97	PTN C9	SCFsR BTK	AMPM2 LDH-H1	IGFBP-2 凝血酶原	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 CNDP1	LRIG3 RAC1	0.897	0.861	1.758	0.914
98	BTK PARC	RAC1 C1s	ERBB1 BMP-1	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	IGFBP-2 CD30 配体	PTN UBE2N	SCFsR BLC	0.864	0.878	1.742	0.923
99	CD30 配体 CDK5-p35	激肽释放酶7 CSK	KPCI 凝血酶原	PTN 肾素	IGFBP-2 C1s	SCFsR CK-MB	C9 中期因子	0.901	0.855	1.757	0.917
100	PTN RAC1	GAPDH, 肝 PARC	IGFBP-2 sL-选择蛋白	LRIG3 C9	SCFsR BTK	CD30 配体 C1s	激肽释放酶7 接触蛋白-5	0.878	0.881	1.759	0.927

标记	计数
SCFsR	100
PTN	100
激肽释放酶7	99
IGFBP-2	91
CD30 配体	80
C1s	76
PARC	69
LRIG3	68
凝血酶原	67
C9	67
RAC1	66
sL-选择蛋白	46
肾素	42
GAPDH, 肝	41
BTK	40
HSP90a	37
CDK5-p35	27
CK-MB	25
LDH-H1	23

标记	计数
KPCI	23
FYN	19
亲环蛋白A	14
CNDP1	14
BMP-1	14
中期因子	13
UBE2N	12
ERBB1	12
泛素+1	11
接触蛋白-5	11
CSK	11
BLC	11
AMPM2	11
TCTP	10
MIP-5	10
MEK1	10
IL-1SRa	10
FGF-17	10
内皮抑制素	10

[0603]

表27

100组15无症状吸烟者比癌症生物标记

	生物标记							灵敏性	特异性	灵敏性+特异性	AUC
1	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.906	0.858	1.764	0.916
	BTK	LDH-H1	凝血酶原	CK-MB	CNDP1	RAC1	C1s					
2	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	sL-选择蛋白	FYN	0.883	0.878	1.76	0.927
	CD30 配体	GAPDH, 肝	C1s	凝血酶原	C9	CDK5-p35	BLC					
3	CD30 配体	亲环蛋白A	C9	SCFsR	PTN	激肽释放酶7	C1s	凝血酶原	0.911	0.861	1.772	0.919
	GAPDH, 肝	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	内皮抑制素	BMP-1					
4	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.887	0.884	1.771	0.925
	激肽释放酶7	C1s	CSK	PARC	CK-MB	BMP-1	凝血酶原					
5	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	C9	0.878	0.895	1.773	0.924
	BTK	sL-选择蛋白	ERBB1	GAPDH, 肝	C1s	接触蛋白-5	FYN					
6	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	BTK	0.878	0.892	1.77	0.927
	肾素	C1s	CK-MB	LDH-H1	BMP-1	LRIG3	FGF-17					
7	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	CD30 配体	激肽释放酶7	RAC1	0.897	0.869	1.766	0.925
	PARC	sL-选择蛋白	C9	BTK	IL-15Ra	肾素	凝血酶原					
8	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	C1s	SCFsR	0.906	0.864	1.77	0.913
	BMP-1	肾素	RAC1	CD30 配体	内皮抑制素	CDK5-p35	PARC					
9	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	LDH-H1	LRIG3	0.883	0.884	1.766	0.92
	CK-MB	PARC	肾素	C1s	UBE2N	MEK1	BTK					
10	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	CD30 配体	激肽释放酶7	0.901	0.861	1.762	0.921
	UBE2N	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	MIP-3	内皮抑制素					
11	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	sL-选择蛋白	凝血酶原	0.892	0.881	1.773	0.925
	C1s	SCFsR	亲环蛋白A	ERBB1	C9	GAPDH, 肝	中期因子					
12	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	C9	0.901	0.855	1.757	0.906
	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	IGFBP-2	CDK5-p35	FYN					
13	CD30 配体	SCFsR	RAC1	C9	PTN	C1s	GAPDH, 肝	激肽释放酶7	0.915	0.858	1.773	0.921
	CNDP1	BTK	sL-选择蛋白	内皮抑制素	LRIG3	泛素+1	凝血酶原					
14	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.897	0.866	1.763	0.915
	BTK	LDH-H1	凝血酶原	CK-MB	CNDP1	UBE2N	C1s					
15	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	BTK	0.873	0.886	1.76	0.931
	肾素	CK-MB	中期因子	C1s	sL-选择蛋白	GAPDH, 肝	BLC					
16	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.878	0.892	1.77	0.925
	激肽释放酶7	C1s	CSK	PARC	CK-MB	BMP-1	FGF-17					
17	LRIG3	IGFBP-2	HSP90a	PARC	PTN	BTK	SCFsR	激肽释放酶7	0.887	0.878	1.765	0.923
	ERBB1	LDH-H1	CK-MB	GAPDH, 肝	C1s	接触蛋白-5	UBE2N					
18	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	CD30 配体	激肽释放酶7	0.901	0.864	1.765	0.923
	UBE2N	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	IL-15Ra	PARC					

[0604]

表27(续)

19	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.887	0.875	1.762	0.912
	BTK	sL-选择蛋白	PARC	CDK5-p35	C1s	凝血酶原	MEK1					
20	PTN	LRIG3	CD30 配体	GAPDH, 肝	PARC	HSP90a	SCFsR	凝血酶原	0.906	0.855	1.761	0.918
	IGFBP-2	RAC1	C9	激肽释放酶7	FGF-17	MIP-5	泛素+1					
21	KPCI	HSP90a	PTN	激肽释放酶7	IGFBP-2	凝血酶原	C1s	SCFsR	0.906	0.849	1.756	0.909
	BMP-1	肾素	RAC1	PARC	CD30 配体	CDK5-p35	TCTP					
22	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	CD30 配体	亲环蛋白A	0.878	0.875	1.753	0.927
	肾素	C1s	CK-MB	中期因子	LDH-H1	凝血酶原	BLC					
23	LRIG3	IGFBP-2	HSP90a	PTN	凝血酶原	SCFsR	CK-MB	LDH-H1	0.892	0.869	1.761	0.922
	PARC	肾素	C1s	CSK	激肽释放酶7	CD30 配体	GAPDH, 肝					
24	IGFBP-2	SCFsR	KPCI	PTN	C1s	激肽释放酶7	凝血酶原	CD30 配体	0.901	0.864	1.765	0.908
	肾素	RAC1	HSP90a	接触蛋白-5	BMP-1	内皮抑制素	BTK					
25	PTN	LRIG3	CD30 配体	GAPDH, 肝	PARC	HSP90a	SCFsR	凝血酶原	0.897	0.866	1.763	0.917
	IGFBP-2	RAC1	C9	激肽释放酶7	FGF-17	IL-15Ra	FYN					
26	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	LDH-H1	LRIG3	0.878	0.884	1.761	0.921
	CK-MB	PARC	肾素	C1s	UBE2N	MEK1	凝血酶原					
27	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	CD30 配体	激肽释放酶7	0.892	0.866	1.758	0.918
	LDH-H1	凝血酶原	肾素	LRIG3	CDK5-p35	MIP-5	中期因子					
28	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	HSP90a	激肽释放酶7	LRIG3	0.892	0.861	1.753	0.921
	BMP-1	肾素	CD30 配体	LDH-H1	CK-MB	凝血酶原	TCTP					
29	CD30 配体	亲环蛋白A	C9	SCFsR	PTN	激肽释放酶7	C1s	凝血酶原	0.915	0.852	1.768	0.919
	GAPDH, 肝	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	泛素+1	BTK	内皮抑制素					
30	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.887	0.875	1.762	0.924
	BTK	sL-选择蛋白	PARC	CDK5-p35	C1s	中期因子	CK-MB					
31	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	LDH-H1	LRIG3	0.869	0.884	1.752	0.925
	CK-MB	PARC	肾素	C1s	亲环蛋白A	中期因子	BLC					
32	PTN	C9	CSK	CD30 配体	SCFsR	GAPDH, 肝	激肽释放酶7	LRIG3	0.892	0.869	1.761	0.922
	IGFBP-2	肾素	CDK5-p35	凝血酶原	泛素+1	C1s	sL-选择蛋白					
33	PARC	激肽释放酶7	HSP90a	PTN	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	C9	0.878	0.886	1.764	0.925
	BTK	sL-选择蛋白	ERBB1	GAPDH, 肝	C1s	接触蛋白-5	凝血酶原					
34	PTN	LRIG3	CD30 配体	GAPDH, 肝	PARC	HSP90a	SCFsR	凝血酶原	0.897	0.866	1.763	0.921
	IGFBP-2	RAC1	C9	激肽释放酶7	C1s	IL-15Ra	CDK5-p35					
35	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	LRIG3	PTN	凝血酶原	激肽释放酶7	0.906	0.855	1.761	0.905
	C9	BTK	肾素	CDK5-p35	RAC1	C1s	MEK1					
36	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	CD30 配体	激肽释放酶7	RAC1	0.883	0.875	1.758	0.926
	PARC	sL-选择蛋白	C9	BTK	肾素	凝血酶原	MIP-5					
37	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.906	0.847	1.753	0.914
	激肽释放酶7	BTK	CNDP1	泛素+1	C9	sL-选择蛋白	TCTP					
38	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.892	0.869	1.761	0.922
	BTK	sL-选择蛋白	PARC	C1s	CK-MB	中期因子	FYN					

[0605]

表27(续)

39	PTN 肾素	RAC1 LDH-H1	IGFBP-2 C1s	PARC 中期因子	SCFsR CDK5-p35	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 BLC	亲环蛋白A	0.883	0.869	1.752	0.927
40	LRIG3 PARC	IGFBP-2 肾素	HSP90a C1s	PTN CSK	凝血酶原 激肽释放酶7	SCFsR CD30 配体	CK-MB AMPM2	LDH-H1	0.901	0.858	1.759	0.916
41	PTN CD30 配体	RAC1 GAPDH, 肝	IGFBP-2 C1s	PARC 凝血酶原	SCFsR C9	激肽释放酶7 接触蛋白-5	sL-选择蛋白 中期因子	FYN	0.892	0.872	1.764	0.926
42	PARC CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a sL-选择蛋白	PTN C9	IGFBP-2 C1s	凝血酶原 UBE2N	LRIG3 FGF-17	RAC1	0.892	0.875	1.767	0.922
43	激肽释放酶7 CDK5-p35	SCFsR PARC	HSP90a 凝血酶原	PTN 肾素	LRIG3 亲环蛋白A	IGFBP-2 IL-15Ra	RAC1 FGF-17	C9	0.901	0.861	1.762	0.921
44	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 BTK	PTN CNDP1	RAC1 BMP-1	LRIG3 凝血酶原	SCFsR GAPDH, 肝	LDH-H1 MEK1	肾素	0.897	0.864	1.76	0.912
45	CD30 配体 GAPDH, 肝	亲环蛋白A LRIG3	C9 sL-选择蛋白	SCFsR CNDP1	PTN RAC1	激肽释放酶7 MIP-5	C1s CDK5-p35	凝血酶原	0.911	0.847	1.757	0.918
46	KPCI BMP-1	HSP90a 肾素	PTN RAC1	激肽释放酶7 CD30 配体	IGFBP-2 中期因子	凝血酶原 CDK5-p35	C1s TCTP	SCFsR	0.911	0.841	1.752	0.906
47	PTN BTK	SCFsR sL-选择蛋白	AMPM2 PARC	IGFBP-2 C1s	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 凝血酶原	LRIG3 BLC	C9	0.873	0.878	1.751	0.923
48	PTN IGFBP-2	C9 肾素	CSK CDK5-p35	CD30 配体 凝血酶原	SCFsR 泛素+1	GAPDH, 肝 C1s	激肽释放酶7 PARC	LRIG3	0.878	0.881	1.759	0.925
49	LRIG3 PARC	IGFBP-2 肾素	HSP90a C1s	PTN GAPDH, 肝	凝血酶原 激肽释放酶7	SCFsR BTK	CK-MB 接触蛋白-5	LDH-H1	0.892	0.872	1.764	0.926
50	PARC BTK	激肽释放酶7 sL-选择蛋白	HSP90a ERBB1	PTN GAPDH, 肝	IGFBP-2 C1s	LRIG3 CNDP1	SCFsR RAC1	C9	0.897	0.872	1.769	0.925
51	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR LRIG3	GAPDH, 肝 凝血酶原	PTN HSP90a	C1s IL-15Ra	RAC1 sL-选择蛋白	PARC CDK5-p35	C9	0.906	0.855	1.761	0.924
52	BTK 肾素	IGFBP-2 CD30 配体	PTN BMP-1	激肽释放酶7 凝血酶原	SCFsR 接触蛋白-5	KPCI RAC1	HSP90a MEK1	PARC	0.901	0.858	1.759	0.905
53	PARC CD30 配体	SCFsR 激肽释放酶7	HSP90a CK-MB	PTN C9	IGFBP-2 亲环蛋白A	凝血酶原 FGF-17	LRIG3 MIP-5	RAC1	0.887	0.869	1.757	0.923
54	CD30 配体 CNDP1	SCFsR LRIG3	RAC1 sL-选择蛋白	C9 IGFBP-2	PTN 凝血酶原	C1s 泛素+1	GAPDH, 肝 TCTP	激肽释放酶7	0.906	0.844	1.75	0.914
55	IGFBP-2 激肽释放酶7	SCFsR CK-MB	GAPDH, 肝 C1s	PTN 泛素+1	CD30 配体 FGF-17	BTK 凝血酶原	肾素 BLC	PARC	0.854	0.895	1.749	0.929
56	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 C1s	PTN CSK	RAC1 PARC	LRIG3 CK-MB	SCFsR C9	LDH-H1 CDK5-p35	肾素	0.883	0.875	1.758	0.928
57	亲环蛋白A C9	HSP90a LRIG3	ERBB1 sL-选择蛋白	SCFsR FYN	PARC C1s	IGFBP-2 GAPDH, 肝	激肽释放酶7 CNDP1	PTN	0.897	0.872	1.769	0.923
58	CD30 配体 CNDP1	SCFsR BTK	RAC1 sL-选择蛋白	C9 凝血酶原	PTN LRIG3	C1s UBE2N	GAPDH, 肝 内皮抑制素	激肽释放酶7	0.92	0.858	1.778	0.919

[0606]

表27(续)

59	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.883	0.878	1.76	0.922
	BTK	sL-选择蛋白	PARC	C1s	CK-MB	凝血酶原	IL-15Ra					
60	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.883	0.875	1.758	0.921
	激肽释放酶7	C1s	GAPDH, 肝	PARC	CK-MB	BTK	MEK1					
61	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	FGF-17	CD30 配体	0.887	0.869	1.757	0.919
	GAPDH, 肝	肾素	BTK	凝血酶原	LDH-H1	MIP-5	LRIG3					
62	LRIG3	ERBB1	HSP90a	SCFsR	激肽释放酶7	TCTP	PTN	C9	0.883	0.864	1.746	0.911
	LDH-H1	CD30 配体	凝血酶原	KPCI	IGFBP-2	CDK5-p35	PARC					
63	激肽释放酶7	亲环蛋白A	SCFsR	IGFBP-2	CD30 配体	PTN	肾素	LDH-H1	0.873	0.875	1.748	0.922
	LRIG3	CK-MB	PARC	HSP90a	C9	FYN	BLC					
64	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	C9	CDK5-p35	0.897	0.861	1.758	0.912
	CSK	凝血酶原	肾素	C1s	RAC1	LRIG3	PARC					
65	C1s	SCFsR	GAPDH, 肝	C9	PTN	凝血酶原	CD30 配体	激肽释放酶7	0.887	0.875	1.762	0.919
	UBE2N	LRIG3	sL-选择蛋白	CNDP1	RAC1	内皮抑制素	接触蛋白-5					
66	PTN	LRIG3	CD30 配体	GAPDH, 肝	PARC	HSP90a	SCFsR	凝血酶原	0.897	0.864	1.76	0.917
	IGFBP-2	RAC1	C9	激肽释放酶7	FGF-17	IL-15Ra	BTK					
67	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.892	0.864	1.756	0.914
	激肽释放酶7	BTK	CNDP1	C9	GAPDH, 肝	C1s	MEK1					
68	IGFBP-2	KPCI	CD30 配体	SCFsR	LRIG3	PTN	凝血酶原	激肽释放酶7	0.915	0.841	1.756	0.908
	C9	BTK	肾素	CDK5-p35	RAC1	MIP-5	FYN					
69	CD30 配体	KPCI	PTN	SCFsR	HSP90a	LRIG3	PARC	IGFBP-2	0.897	0.849	1.746	0.911
	CK-MB	肾素	激肽释放酶7	C1s	凝血酶原	RAC1	TCTP					
70	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.883	0.878	1.76	0.925
	BTK	sL-选择蛋白	CNDP1	C1s	PARC	CK-MB	RAC1					
71	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	SCFsR	激肽释放酶7	KPCI	肾素	0.887	0.861	1.748	0.919
	C1s	CK-MB	PARC	BTK	中期因子	凝血酶原	BLC					
72	CD30 配体	激肽释放酶7	KPCI	PTN	IGFBP-2	SCFsR	C9	CDK5-p35	0.901	0.855	1.757	0.91
	CSK	凝血酶原	肾素	C1s	泛素+1	FGF-17	LRIG3					
73	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	LRIG3	IGFBP-2	凝血酶原	PARC	0.883	0.878	1.76	0.919
	BTK	CDK5-p35	C1s	C9	RAC1	接触蛋白-5	CNDP1					
74	激肽释放酶7	SCFsR	HSP90a	PTN	ERBB1	亲环蛋白A	IGFBP-2	CK-MB	0.883	0.884	1.766	0.924
	PARC	LDH-H1	LRIG3	C1s	C9	FYN	UBE2N					
75	CD30 配体	IGFBP-2	PTN	RAC1	LRIG3	SCFsR	LDH-H1	肾素	0.906	0.866	1.773	0.918
	激肽释放酶7	BTK	CNDP1	凝血酶原	C1s	GAPDH, 肝	内皮抑制素					
76	IGFBP-2	SCFsR	GAPDH, 肝	PTN	C1s	RAC1	PARC	C9	0.911	0.849	1.76	0.923
	激肽释放酶7	LRIG3	sL-选择蛋白	HSP90a	CDK5-p35	IL-15Ra	BTK					
77	PTN	RAC1	IGFBP-2	PARC	SCFsR	激肽释放酶7	FGF-17	CD30 配体	0.892	0.864	1.756	0.919
	GAPDH, 肝	肾素	BTK	C9	LRIG3	泛素+1	MEK1					
78	PTN	GAPDH, 肝	IGFBP-2	LRIG3	SCFsR	CD30 配体	激肽释放酶7	RAC1	0.878	0.878	1.756	0.927
	PARC	sL-选择蛋白	C9	BTK	中期因子	肾素	MIP-5					

[0607]

表27(续)

79	LRIG3 LDH-H1	ERBB1 CD30 配体	HSP90a 凝血酶原	SCFsR KPCI	激肽释放酶7 IGFBP-2	TCTP CDK5-p35	PTN BTK	C9	0.901	0.844	1.745	0.905
80	PTN BTK	SCFsR sL-选择蛋白	AMPM2 PARC	IGFBP-2 CDK5-p35	激肽释放酶7 C1s	CD30 配体 LDH-H1	LRIG3 凝血酶原	C9	0.897	0.864	1.76	0.919
81	激肽释放酶7 PARC	LRIG3 肾素	HSP90a CD30 配体	PTN LDH-H1	IGFBP-2 BMP-1	CK-MB 凝血酶原	SCFsR BLC	UBE2N	0.864	0.884	1.747	0.923
82	LRIG3 PARC	IGFBP-2 肾素	HSP90a C1s	PTN CSK	凝血酶原 激肽释放酶7	SCFsR CDK5-p35	CK-MB BMP-1	LDH-H1	0.878	0.878	1.756	0.923
83	激肽释放酶7 FYN	SCFsR C1s	HSP90a RAC1	PTN C9	LRIG3 CDK5-p35	IGFBP-2 接触蛋白-5	凝血酶原 CD30 配体	PARC	0.873	0.886	1.76	0.919
84	CD30 配体 LDH-H1	SCFsR BTK	RAC1 内皮抑制素	C9 CNDP1	PTN sL-选择蛋白	LRIG3 UBE2N	激肽释放酶7 FGF-17	IGFBP-2	0.892	0.875	1.767	0.917
85	PTN C1s	RAC1 激肽释放酶7	IGFBP-2 凝血酶原	PARC C9	SCFsR BTK	CD30 配体 IL-15Ra	GAPDH, 肝 CDK5-p35	sL-选择蛋白	0.887	0.872	1.759	0.926
86	CD30 配体 CK-MB	IGFBP-2 PARC	PTN 肾素	RAC1 C1s	SCFsR 亲环蛋白A	激肽释放酶7 MEK1	LDH-H1 凝血酶原	LRIG3	0.883	0.872	1.755	0.921
87	CD30 配体 LDH-H1	SCFsR BTK	RAC1 肾素	C9 凝血酶原	PTN CK-MB	LRIG3 FGF-17	激肽释放酶7 MIP-5	IGFBP-2	0.892	0.864	1.756	0.923
88	LRIG3 LDH-H1	ERBB1 CD30 配体	HSP90a 凝血酶原	SCFsR KPCI	激肽释放酶7 IGFBP-2	TCTP CDK5-p35	PTN 中期因子	C9	0.892	0.852	1.744	0.908
89	PTN BTK	SCFsR sL-选择蛋白	AMPM2 CNDP1	IGFBP-2 C1s	激肽释放酶7 CK-MB	CD30 配体 亲环蛋白A	LRIG3 中期因子	C9	0.897	0.864	1.76	0.918
90	PTN 肾素	RAC1 CK-MB	IGFBP-2 中期因子	PARC C1s	SCFsR 泛素+1	激肽释放酶7 LDH-H1	CD30 配体 BLC	BTK	0.878	0.869	1.747	0.925
91	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 BTK	PTN CNDP1	RAC1 凝血酶原	LRIG3 C1s	SCFsR CK-MB	LDH-H1 CSK	肾素	0.892	0.864	1.756	0.918
92	PTN 肾素	RAC1 C1s	IGFBP-2 sL-选择蛋白	PARC GAPDH, 肝	SCFsR LDH-H1	激肽释放酶7 接触蛋白-5	CD30 配体 CDK5-p35	BTK	0.887	0.872	1.759	0.926
93	CD30 配体 CNDP1	SCFsR BTK	RAC1 sL-选择蛋白	C9 内皮抑制素	PTN LRIG3	C1s 泛素+1	GAPDH, 肝 PARC	激肽释放酶7	0.897	0.869	1.766	0.926
94	PTN 凝血酶原	SCFsR 激肽释放酶7	RAC1 肾素	HSP90a BTK	LRIG3 FGF-17	PARC IL-15Ra	C9 FYN	IGFBP-2	0.892	0.866	1.758	0.92
95	PARC UBE2N	激肽释放酶7 RAC1	HSP90a C1s	PTN sL-选择蛋白	IGFBP-2 凝血酶原	LRIG3 MEK1	SCFsR CDK5-p35	C9	0.897	0.858	1.755	0.915
96	CD30 配体 凝血酶原	SCFsR MIP-5	RAC1 CNDP1	C9 UBE2N	PTN 内皮抑制素	C1s BTK	GAPDH, 肝 FGF-17	激肽释放酶7	0.906	0.849	1.756	0.916
97	CD30 配体 激肽释放酶7	IGFBP-2 BTK	PTN CNDP1	RAC1 凝血酶原	LRIG3 C1s	SCFsR CK-MB	LDH-H1 TCTP	肾素	0.892	0.852	1.744	0.919
98	PTN 中期因子	SCFsR CK-MB	AMPM2 PARC	IGFBP-2 C1s	激肽释放酶7 LRIG3	CD30 配体 凝血酶原	肾素 FYN	BTK	0.897	0.864	1.76	0.921

[0608]

表27(续)

99	PTN	SCFsR	AMPM2	IGFBP-2	激肽释放酶7	CD30 配体	LRIG3	C9	0.869	0.878	1.746	0.922
	BTK	sL-选择蛋白	PARC	C1s	FYN	CK-MB	BLC	IGFBP-2				
100	CD30 配体	KPCI	PTN	SCFsR	HSP90a	LRIG3	PARC		0.897	0.858	1.755	0.912
	CK-MB	肾素	激肽释放酶7	C1s	凝血酶原	RAC1	CSK					

标记	计数
SCFsR	100
PTN	100
激肽释放酶7	100
IGFBP-2	90
CD30 配体	85
LRIG3	84
C1s	76
凝血酶原	72
PARC	70
RAC1	69
C9	64
BTK	53
肾素	52
GAPDH, 肝	43
CK-MB	40
sL-选择蛋白	39
LDH-H1	39
HSP90a	38
CDK5-p35	31

标记	计数
CNDP1	25
中期因子	16
KPCI	16
FGF-17	16
UBE2N	14
FYN	14
亲环蛋白A	14
BMP-1	13
AMPM2	13
泛素+1	12
内皮抑制素	12
CSK	12
BLC	12
TCTP	11
MIP-5	11
MEK1	11
IL-15Ra	11
ERBB1	11
接触蛋白-5	11

[0609] 表 28 适配体浓度

[0610]

靶标	最终适配体浓度（nM）	靶标	最终适配体浓度（nM）
AMPM2	0.5	IMB1	1
Apo A-I	0.25	激肽释放酶7	0.5
b-ECGF	2	KPCI	0.25
BLC	0.25	LDH-H 1	0.5
BMP-1	1	LGMN	0.5
BTK	0.25	LRIG3	0.25
C1s	0.25	巨噬细胞甘露糖受体	2
C9	1	MEK1	0.5
钙粘着蛋白E	0.25	METAP1	0.25
钙粘着蛋白-6	0.5	中期因子	0.5
需钙蛋白酶I	0.5	MIP-5	1
过氧化氢酶	0.5	MK13	1
CATC	0.5	MMP-7	0.25
组织蛋白酶H	0.5	NACA	0.5
CD30 配体	0.5	NAGK	0.5
CDK5/p35	0.5	PARC	0.5
CK-MB	1	蛋白酶-3	1
CNDP1	0.5	凝血酶原	0.5
接触蛋白-5	1	PTN	0.25
CSK		RAC1	0.5
亲环蛋白A	0.5	肾素	0.25
内皮抑制素	1	RGM-C	0.5
ERBB1	0.5	SCF sR	1
FYN	0.25	sL-选择蛋白	0.5
GAPDH,肝	0.25	TCTP	0.5
HMG-1	0.5	UBE2N	0.5
HSP 90a	0.5	泛素+1	0.5
HSP 90b	0.5	VEGF	1
IGFBP-2	1	YES	0.5
IL-15 Ra	0.5		
IL-17B	0.5		

[0611] 表 29

[0612]

位点	NSCLC	良性小结	无症状吸烟者
1	32	0	47
2	63	176	128
3	70	195	94
4	54	49	83
总和	213	420	352
男性	51%	46%	49%
女性	49%	54%	51%
中值年龄	68	60	57
中值包年	40	42	34
中值FEV1	1.94	2.43	2.58
中值FEV 1%	74	88	90
中值FEV1/FVC	70	72	73

[0613] 表 30 聚集数据的良性小结 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0614]

SCF sR	CNDP1	应激诱导的磷蛋白 1
RGM-C	MEK1	LRIG3
ERBB1	MDHC	ERK-1
钙粘着蛋白 E	过氧化氢酶	亲环蛋白 A
CK-MB	BMP-1	胱天蛋白酶 -3
METAP1	ART	UFM1
HSP90a	C9	RAC1
IGFBP-2	TCPTP	过氧化物氧还蛋白 -1
需钙蛋白酶 I	RPS6KA3	PAFAHβ 亚基
KPCI	IMB1	MKO1
MMP-7	UBC9	整合蛋白 a1b1
β-ECGF	泛素 +1	IDE
HSP90b	组织蛋白酶 H	CAMK2A
NAGK	CSK21	BLC

FGF-17	BTK	BARK1
巨噬细胞甘露糖受体	凝血酶	eIF-5
MK13	LYN	UFC1
NACA	HSP70	RS7
GAPDH	UBE2N	PRKACA
CSK	TCTP	AMPM2
激活蛋白 A	RabGDP 解离抑制剂 β	应激诱导的磷蛋白 1
凝血酶原	MAPKAPK3	

[0615] 表 31 聚集数据的吸烟者 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0616]

SCF sR	肾素	胱天蛋白酶 -3
PTN	CSK	AMPM2
HSP90a	接触蛋白 -5	RS7
激肽释放酶 7	UBE2N	OCAD1
LRIG3	MPIF-1	HSP70
IGFBP-2	PRKACA	GSK-3α
PARC	粒酶 A	FSTL3
CD30 配体	泛素 +1	PAFAHβ 亚基
凝血酶原	NAGK	整合蛋白 a1b1
ERBB1	组织蛋白酶 S	ERK-1
KPC1	TCTP	CSK21
BTK	UBC9	CATC
GAPDH,肝	MK13	MKO1
CK-MB	半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C	pTEN

LDH-H1	RPS6KA3	b2- 微球蛋白
CNDP1	IL-15Ra	UFM1
RAC1	需钙蛋白酶 1	UFC1
C9	MAPKAPK3	过氧化物氧还蛋白 -1
FGF-17	IMB1	PKB
内皮抑制素	BARK1	IDE
亲环蛋白 A	组织蛋白酶 H	HSP90b
C1s	巨噬细胞甘露糖受体	BGH3
CD30	Dtk	BLC
BMP-1	NACA	XPNPEP1
SBDS	RabGDP 解离抑制剂 β	TNFsR-I
MIP-5	LYN	DUS3
CCL28	METAP1	
MMP-7	MK12	

[0617] 表 32 通过位点在良性小结 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0618]

ERBB1	FGF-17
LRIG3	CD30 配体
HMG-1	LGMN
YES	蛋白酶 -3
C9	MEK1
MK13	BLC
巨噬细胞甘露糖受体	IL-17B
ApoA-I	CATC

CNDP1	钙粘着蛋白 -6
BMP-1	

[0619] 表 33 通过位点在吸烟者 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0620]

激肽释放酶 7	CSK	天青杀素
SCF sR	FYN	b2- 微球蛋白
ERBB1	BLC	OCAD1
C9	TCTP	LGMN
LRIG3	中期因子	PKB
AMPM2	FGF-17	XPNPEP1
HSP90a	MEK1	钙粘着蛋白 -6
sL- 选择蛋白	BMP-1	pTEN
BTK	LYN	LYNB
CNDP1	整合蛋白 a1b1	DUS3
CDK5-p35	PKB γ	碳酸酐酶 XIII

[0621] 表 34 混合数据集合的良性小结 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0622]

YES	过氧化氢酶	PAFAH β亚基	eIF-5
MK13	凝血酶原	AMPM2	TNFsR-I
LRIG3	BTK	TCPTP	BLC
HMG-1	DRG-1	BGH3	MAPKAPK3
ERBB1	UBE2N	泛素+1	b2- 微球蛋白
钙粘着蛋白E	激活蛋白A	BARK1	SOD
CK-MB	TCTP	LYN	GSK-3 α
C9	UBC9	PRKACA	纤维蛋白原
SCFsR	NAGK	LGMN	ERK-1
CNDP1	需钙蛋白酶I	整合蛋白a1b1	钙粘着蛋白-6
RGM-C	GAPDH	HSP70	IDE
METAP1	UFM1	XPNPEP1	UFC1
巨噬细胞甘露糖受体	胱天蛋白酶-3	应激诱导的磷蛋白1	PSA-ACT
BMP-1	b-ECGF	RPS6KA3	CATC
KPCI	RAC1	SHP-2	pTEN
IGFBP-2	MDHC	CEA	PSA
CSK	蛋白酶-3	OCAD1	CATE
NACA	MK01	亲环蛋白A	过氧化物氧还蛋白-1
IMB1	MEK1	RabGDP 解离抑制剂β	SBDS
组织蛋白酶H	HSP90a	DUS3	RS7
MMP-7	凝血酶	CAMK2A	碳酸酐酶 XIII
VEGF	FGF-17	CaMKK α	
HSP90b	ART	CSK21	

[0623] 表 35 混合数据集合的吸烟者 -NSCLC 中所鉴定的生物标记

[0624]

SCFsR	*UBE2N*	半胱氨酸蛋白酶抑制剂C	*GSK-3* α
LRIG3	MIP-5	LYN	CATC
HSP90a	接触蛋白-5	MPIF-1	SBDS
ERBB1	泛素+1	GCP-2	PAFAH β亚基
C9	巨噬细胞甘露糖受体	KPCI	IMB1
AMPM2	PRKACA	MK12	CSK21
激肽释放酶7	组织蛋白酶S	MAPKAPK3	PKB
PTN	BMP-1	整合蛋白a1b1	Dtk
PARC	亲环蛋白A	HSP70	DUS3
CD30 配体	CCL28	RPS6KA3	需钙蛋白酶I
凝血酶原	内皮抑制素	NACA	TNFsR-I
CSK	组织蛋白酶H	RS7	PTP-1B
CK-MB	粒酶A	过氧化物氧还蛋白-1	IDE
BTK	GAPDH, 肝	MMP-7	HSP90b
C1s	FGF-17	pTEN	纤维蛋白原
IGFBP-2	BARK1	UFM1	胱天蛋白酶-3
LDH-H1	BLC	UBC9	PSA-ACT
RAC1	RabGDP 解离抑制剂β	FSTL3	OCAD1
肾素	CD30	BGH3	SOD
CNDP1	MK13	UFC1	METAP1
TCTP	NAGK	MK01	PSA
IL-15Ra	b2- 微球蛋白	ERK-1	

[0625] 表 36

[0626]

肺癌的生物标记	良性小结	吸烟者
AMPM2	YES	SCFsR
BMP-1	MK13	LRIG3
BTK	LRIG3	HSP90a
C1s	HMG-1	ERBB1
C9	ERBB1	C9
钙粘着蛋白 E	钙粘着蛋白 E	AMPM2
过氧化氢酶	CK-MB	激肽释放酶 7
组织蛋白酶 H	C9	PTN
CD30 配体	SCFsR	PARC
CK-MB	CNDP1	CD30 配体
CNDP1	RGM-C	凝血酶原
接触蛋白 -5	METAP1	CSK
CSK	巨噬细胞甘露糖受体	CK-MB
ERBB1	BMP-1	BTK
HMG-1	KPCI	C1s

[0627] 表 36(续)

[0628]

HSP90a	IGFBP-2	IGFBP-2
HSP90b	CSK	LDH-H1
IGFBP-2	NACA	RAC1
IL-15Ra	IMB1	肾素
IMB1	组织蛋白酶 H	CNDP1
激肽释放酶 7	MMP-7	TCTP

KPCI	VEGF	IL-15Ra
LDH-H1	HSP90b	UBE2N
LRIG3	过氧化氢酶	MIP-5
巨噬细胞甘露糖受体	凝血酶原	接触蛋白 -5
METAP1	ApoA-I	泛素 +1
MIP-5	b-ECGF	BLC
MK13	BLC	BMP-1
MMP-7	钙粘着蛋白 -6	CDK5-p35
NACA	需钙蛋白酶 I	亲环蛋白 A
PARC	CATC	内皮抑制素
凝血酶原	CD30 配体	FGF-17
PTN	FGF-17	FYN
RAC1	GAPDH	GAPDH
肾素	HSP90a	KPCI
RGM-C	IL-17B	MEK1
SCF sR	LGMN	中期因子
TCTP	MEK1	sL- 选择蛋白
UBE2N	NAGK	
泛素 +1	蛋白酶 -3	
VEGF		
YES		
ApoA-I		
b-ECGF		
BLC		

钙粘着蛋白 -6		
需钙蛋白酶 I		
CATC		
CDK5-p35		
亲环蛋白 A		
内皮抑制素		
FYN		
FGF-17		
GAPDH		
IL-17B		
LGMN		
MEK1		
中期因子		
NAGK		

[0629] 表 36(续)

[0630]

蛋白酶 -3		
sL- 选择蛋白		

[0631] 表 37

[0632]

指定生物标记的适配体	溶液 K_d (M)	测定 LLOQ (M)	上调或下调
AMPM2	$3x10^{-10}$	NM	上
Apo A-I	$9x10^{-09}$	$2x10^{-11}$	下
β-ECGF	$1x10^{-10}$ (pool)	NM	上
BLC	$5x10^{-10}$ (pool)	$7x10^{-14}$	上
BMP-1	$2x10^{-10}$	$9x10^{-13}$	下
BTK	$8x10^{-10}$ (pool)	$2x10^{-13}$	上
C1s	$8x10^{-09}$	$7x10^{-12}$	上
C9	$1x10^{-11}$	$1x10^{-14}$	下
钙粘着蛋白E	$3x10^{-10}$	$2x10^{-12}$	下
钙粘着蛋白-6	$2x10^{-09}$	$2x10^{-12}$	上
需钙蛋白酶I	$2x10^{-11}$	$7x10^{-14}$	上
过氧化氢酶	$7x10^{-10}$ (pool)	$8x10^{-14}$	上
CATC	$8x10^{-08}$	NM	上
组织蛋白酶H	$1x10^{-09}$ (pool)	$8x10^{-13}$	上
CD30 配体	$2x10^{-09}$ (pool)	$7x10^{-13}$	上
CDK5/p35	$2x10^{-10}$	NM	上
CK-MB	$1x10^{-08}$ (pool)	NM	下
CNDP1	$3x10^{-08}$	NM	下
接触蛋白-5	$3x10^{-11}$	NM	下
CSK	$3x10^{-10}$	$5x10^{-13}$	上
亲环蛋白A	$1x10^{-09}$ (pool)	$2x10^{-13}$	上
内皮抑制素	$5x10^{-10}$	$1x10^{-13}$	上
ERBB1	$1x10^{-10}$	$4x10^{-14}$	下
FGF-17	$5x10^{-10}$ (pool)	NM	上
FYN	$3x10^{-09}$ (pool)	NM	上

[0633] 表 37

[0634]

指定生物标记的适配体	溶液 K_d (M)	测定 LLOQ (M)	上调或下调
GAPDH	$8x10^{-12}$	$4x10^{-13}$	上
HMG-1	$2x10^{-10}$	$1x10^{-12}$	上
HSP 90α	$1x10^{-10}$	$1x10^{-12}$	上
HSP90β	$2x10^{-10}$	$4x10^{-12}$	上
IGFBP-2	$6x10^{-10}$	$9x10^{-13}$	上
IL-15 Rα	$4x10^{-11}$ (pool)	$1x10^{-13}$	上
IL-17B	$3x10^{-11}$ (pool)	$4x10^{-13}$	上
IMB1	$8x10^{-08}$ (pool)	NM	上
激肽释放酶7	$6x10^{-11}$	$2x10^{-12}$	下
KPCI	$9x10^{-09}$	NM	上
LDH-H1	$1x10^{-09}$	$8x10^{-13}$	上
LGMN	$7x10^{-09}$	NM	上
LRIG3	$3x10^{-11}$	$8x10^{-14}$	下
巨噬细胞甘露糖受体	$1x10^{-09}$	$1x10^{-11}$	上
MEK1	$6x10^{-10}$	NM	上
METAP1	$7x10^{-11}$	$9x10^{-13}$	上
中期因子	$2x10^{-10}$	$4x10^{-11}$	上
MIP-5	$9x10^{-09}$ (pool)	$2x10^{-13}$	上
MK13	$2x10^{-09}$	NM	上
MMP-7	$7x10^{-11}$	$3x10^{-13}$	上
NACA	$2x10^{-11}$	NM	上
NAGK	$2x10^{-09}$ (pool)	NM	上
PARC	$9x10^{-11}$	$1x10^{-13}$	上
蛋白酶-3	$5x10^{-09}$ (pool)	$4x10^{-12}$	上
凝血酶原	$5x10^{-09}$	$1x10^{-12}$	下
PTN	$4x10^{-11}$	$5x10^{-12}$	上
RAC1	$7x10^{-11}$	NM	上
肾素	$3x10^{-11}$	$3x10^{-13}$	上
RGM-C	$3x10^{-11}$	NM	下
SCF sR	$5x10^{-11}$	$3x10^{-12}$	下
sL-选择蛋白	$2x10^{-10}$ (pool)	$2x10^{-13}$	下

[0635] 表 37（续）

[0636]

指定生物标记的适配体	溶液 K_d (M)	测定 LLOQ (M)	上调或下调
TCTP	$2x10^{-11}$ (pool)	NM	上
UBE2N	6x10-11 (pool)	NM	上
泛素+1	$2x10^{-10}$	$1x10^{-12}$	上
VEGF	$4x10^{-10}$	$9x10^{-14}$	上
YES	$2x10^{-09}$	NM	上

[0637] 表 38 吸烟者对照组的参数

[0638]

表1的生物标记编号	生物标记	μ_c	σ_c^2	μ_d	σ_d^2	KS	p-值	AUC
1	AMPM2	3.05	1.07E-02	3.20	3.62E-02	0.45	5.55E-24	0.75
4	BLC	2.58	1.23E-02	2.72	3.97E-02	0.37	8.72E-17	0.74
5	BMP-1	4.13	1.32E-02	4.00	2.01E-02	0.38	1.21E-17	0.75
6	BTK	3.12	2.44E-01	3.51	2.45E-01	0.35	3.25E-15	0.72
7	C1s	4.01	3.47E-03	4.06	4.23E-03	0.31	4.68E-12	0.69
8	C9	5.31	3.54E-03	5.38	5.37E-03	0.43	3.49E-22	0.75
15	CD30 配体	3.21	2.86E-03	3.26	4.42E-03	0.31	1.08E-11	0.70
16	CDK5-p35	2.98	3.48E-03	3.02	4.75E-03	0.25	1.63E-07	0.67
17	CK-MB	3.25	5.18E-02	3.07	4.89E-02	0.33	1.42E-13	0.71
18	CNDP1	3.65	1.97E-02	3.52	3.07E-02	0.36	4.14E-16	0.73
19	接触蛋白-5	3.66	9.35E-03	3.59	1.33E-02	0.31	1.67E-11	0.68
20	CSK	3.25	6.59E-02	3.54	1.10E-01	0.41	1.33E-20	0.76
21	亲环蛋白A	4.42	6.04E-02	4.65	6.80E-02	0.38	2.17E-17	0.73
22	内皮抑制素	4.61	4.29E-03	4.67	1.07E-02	0.32	1.42E-12	0.69
23	ERBB1	4.17	2.25E-03	4.10	5.18E-03	0.47	9.39E-27	0.78
24	FGF-17	3.08	1.12E-03	3.11	1.31E-03	0.32	1.07E-12	0.71
25	FYN	3.18	6.88E-02	3.24	7.99E-02	0.13	1.53E-02	0.58
26	GAPDH	3.26	7.32E-02	3.51	1.62E-01	0.40	2.02E-19	0.68
28	HSP90a	4.45	1.86E-02	4.61	1.86E-02	0.50	3.09E-30	0.80
30	IGFBP-2	4.30	3.42E-02	4.48	4.17E-02	0.37	5.40E-17	0.74
31	IL-15 Ra	3.03	9.74E-03	3.12	2.10E-02	0.31	7.31E-12	0.69
34	激肽释放酶7	3.52	8.67E-03	3.44	1.21E-02	0.36	2.47E-15	0.70
35	KPCI	2.58	2.92E-03	2.66	1.01E-02	0.40	2.30E-19	0.74
36	LDH-H1	3.60	8.03E-03	3.67	1.45E-02	0.32	3.70E-12	0.68
38	LRIG3	3.55	3.10E-03	3.50	3.60E-03	0.36	1.39E-15	0.72
40	MEK1	2.81	1.54E-03	2.84	2.75E-03	0.28	1.96E-09	0.67
42	中期因子	3.21	3.13E-02	3.24	5.58E-02	0.13	1.90E-02	0.56
43	MIP-5	3.60	3.65E-02	3.77	5.88E-02	0.34	8.40E-14	0.70
48	PARC	4.90	1.94E-02	5.01	2.13E-02	0.34	7.01E-14	0.71
50	凝血酶原	4.68	5.37E-02	4.53	4.31E-02	0.32	1.09E-12	0.68
51	PTN	3.73	7.08E-03	3.80	7.36E-03	0.34	3.97E-14	0.72
52	RAC1	3.85	6.13E-02	4.09	7.31E-02	0.40	4.60E-19	0.72
53	肾素	3.25	2.52E-02	3.39	6.36E-02	0.30	4.23E-11	0.68
55	SCF sR	3.79	1.11E-02	3.68	1.48E-02	0.37	9.90E-17	0.75
56	sL-选择蛋白	4.46	5.63E-03	4.40	9.30E-03	0.30	6.24E-11	0.69
57	TCTP	4.19	4.69E-02	4.44	7.43E-02	0.43	9.69E-22	0.76
58	UBE2N	4.42	9.30E-02	4.67	9.53E-02	0.34	6.56E-14	0.72
59	泛素+1	4.25	1.75E-02	4.34	1.43E-02	0.31	1.55E-11	0.68

[0639] 表 39 良性小结对照组的参数

[0640]

表1的生物标记编号	生物标记	μ_c	σ_c^2	μ_d	σ_d^2	KS	p-值	AUC
2	ApoA-I	3.83	1.04E-02	3.77	1.56E-02	0.24	1.67E-07	0.65
3	b-ECGF	3.03	1.27E-03	3.06	1.53E-03	0.30	7.50E-12	0.68
4	BLC	2.60	1.50E-02	2.72	3.97E-02	0.31	1.77E-12	0.70
5	BMP-1	4.11	1.39E-02	4.00	2.01E-02	0.32	2.00E-13	0.72
8	C9	5.31	4.84E-03	5.38	5.37E-03	0.39	9.42E-20	0.75
9	钙粘着蛋白E	4.51	5.91E-03	4.43	9.86E-03	0.37	1.93E-17	0.74
10	钙粘着蛋白-6	2.91	3.79E-03	2.98	1.12E-02	0.36	1.42E-16	0.72
11	需钙蛋白酶I	4.37	1.33E-02	4.50	2.32E-02	0.40	7.63E-21	0.75
12	过氧化氢酶	4.27	2.09E-02	4.37	1.30E-02	0.34	4.30E-15	0.72
13	CATC	2.80	5.83E-03	2.86	7.63E-03	0.31	8.55E-13	0.69
14	组织蛋白酶H	4.59	3.24E-03	4.63	7.54E-03	0.30	4.29E-12	0.66
15	CD30 配体	3.21	4.19E-03	3.26	4.42E-03	0.26	4.70E-09	0.68
17	CK-MB	3.23	4.47E-02	3.07	4.89E-02	0.32	2.76E-13	0.70
18	CNDP1	3.65	2.03E-02	3.52	3.07E-02	0.35	2.04E-15	0.72
20	CSK	3.25	7.98E-02	3.54	1.10E-01	0.41	2.35E-21	0.76
23	ERBB1	4.17	2.76E-03	4.10	5.18E-03	0.46	1.22E-26	0.77
24	FGF-17	3.08	1.26E-03	3.11	1.31E-03	0.31	9.59E-13	0.71
26	GAPDH	3.22	7.96E-02	3.51	1.62E-01	0.40	7.88E-21	0.69
27	HMG-1	4.01	4.57E-02	4.19	7.55E-02	0.30	1.99E-11	0.70
28	HSP90a	4.43	2.23E-02	4.61	1.86E-02	0.51	1.26E-33	0.81
29	HSP90b	3.06	3.70E-03	3.14	9.67E-03	0.42	2.73E-22	0.75
30	IGFBP-2	4.32	3.57E-02	4.48	4.17E-02	0.35	2.30E-15	0.73
32	IL-17B	2.19	3.73E-03	2.23	4.16E-03	0.28	3.65E-10	0.68
33	IMB1	3.47	2.21E-02	3.67	5.45E-02	0.42	2.04E-22	0.75
35	KPCI	2.57	3.26E-03	2.66	1.01E-02	0.43	3.57E-23	0.75
37	LGMN	3.13	2.03E-03	3.17	4.15E-03	0.30	1.15E-11	0.69
38	LRIG3	3.55	3.59E-03	3.50	3.60E-03	0.33	9.00E-14	0.71
39	巨噬细胞甘露糖受体	4.10	1.51E-02	4.22	2.48E-02	0.36	7.24E-17	0.72
40	MEK1	2.81	1.77E-03	2.84	2.75E-03	0.31	3.79E-12	0.69
41	METAP1	2.67	2.45E-02	2.89	5.83E-02	0.44	2.99E-24	0.75
44	MK13	2.79	3.38E-03	2.85	4.88E-03	0.36	6.16E-17	0.74
45	MMP-7	3.64	3.24E-02	3.82	4.85E-02	0.37	1.89E-17	0.73
46	NACA	3.11	8.28E-03	3.21	2.63E-02	0.34	4.91E-15	0.70
47	NAGK	3.71	2.04E-02	3.84	2.63E-02	0.38	7.50E-19	0.73
49	蛋白酶-3	3.95	9.09E-02	4.18	1.23E-01	0.30	2.22E-11	0.69
50	凝血酶原	4.67	4.19E-02	4.53	4.31E-02	0.32	2.17E-13	0.68
54	RGM-C	4.44	4.85E-03	4.38	6.13E-03	0.30	1.00E-11	0.69
55	SCF sR	3.77	9.71E-03	3.68	1.48E-02	0.35	1.96E-15	0.72
60	VEGF	3.55	8.80E-03	3.62	1.14E-02	0.30	1.27E-11	0.69
61	YES	2.97	9.54E-04	3.00	1.73E-03	0.29	7.59E-11	0.67

[0641]

表40 生物标记的示例性组合的灵敏性+特异性

#																					AUC
1	SCF sR																				0.75
2	SCF sR		HSP90a																		0.84
3	SCF sR		HSP90a	ERBB1																	0.87
4	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN																0.89
5	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK															0.9
6	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK	CD30 配体														0.9
7	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK	CD30 配体	激肽释放酶 7													0.91
8	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK	CD30 配体	激肽释放酶 7	LRIG3												0.91
9	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK	CD30 配体	激肽释放酶 7	LRIG3	LDH-H1											0.91
10	SCF sR		HSP90a	ERBB1	PTN	BTK	CD30 配体	激肽释放酶 7	LRIG3	LDH-H1	PARC										0.91

灵敏性	特异性	灵敏性+特异性
0.629	0.727	1.356
0.761	0.753	1.514
0.775	0.827	1.602
0.784	0.861	1.645
0.84	0.844	1.684
0.822	0.869	1.691
0.845	0.875	1.72
0.859	0.864	1.723
0.869	0.872	1.741
0.873	0.878	1.751

[0642] 表 41 源自朴素贝叶斯分类器的训练组的参数

[0643]

生物标记	μ_c	σ_c^2	μ_d	σ_d^2
HSP90b	3.06	3.70E-03	3.14	9.67E-03
ERBB1	4.17	2.76E-03	4.10	5.18E-03
RGM-C	4.44	4.85E-03	4.38	6.13E-03
钙粘着蛋白E	4.51	5.91E-03	4.43	9.86E-03
SCFsR	3.77	9.71E-03	3.68	1.48E-02
METAP1	2.67	2.45E-02	2.89	5.83E-02
b-ECGF	3.03	1.27E-03	3.06	1.53E-03
CK-MB	3.23	4.47E-02	3.07	4.89E-02
ART	2.93	1.92E-03	2.97	2.98E-03
HSP90a	4.43	2.23E-02	4.61	1.86E-02

[0644] 表 42 朴素贝叶斯分类器的计算细节

[0645]

生物标记	Log(RFU)	$-\frac{1}{2}\left(\frac{x_i-\mu_{c,i}}{\sigma_{c,i}}\right)^2$	$-\frac{1}{2}\left(\frac{x_i-\mu_{d,i}}{\sigma_{d,i}}\right)^2$	$\ln\frac{\sigma_{d,i}}{\sigma_{c,i}}$	Ln（可能性）	可能性
HSP90b	3.133	-0.797	-0.002	0.480	-0.315	0.730
ERBB1	4.127	-0.374	-0.050	0.315	-0.009	0.991
RGM-C	4.476	-0.175	-0.727	0.117	0.669	1.952
钙粘着蛋白E	4.575	-0.358	-1.071	0.256	0.969	2.636
SCFsR	3.783	-0.007	-0.362	0.209	0.565	1.759
METAP1	2.548	-0.318	-0.975	0.434	1.091	2.977
b-FCGF	3.022	-0.037	-0.389	0.096	0.448	1.565
CK-MB	3.494	-0.754	-1.823	0.044	1.113	3.044
ART	2.918	-0.041	-0.401	0.218	0.578	1.783
HSP90a	4.444	-0.004	-0.757	-0.090	0.664	1.942

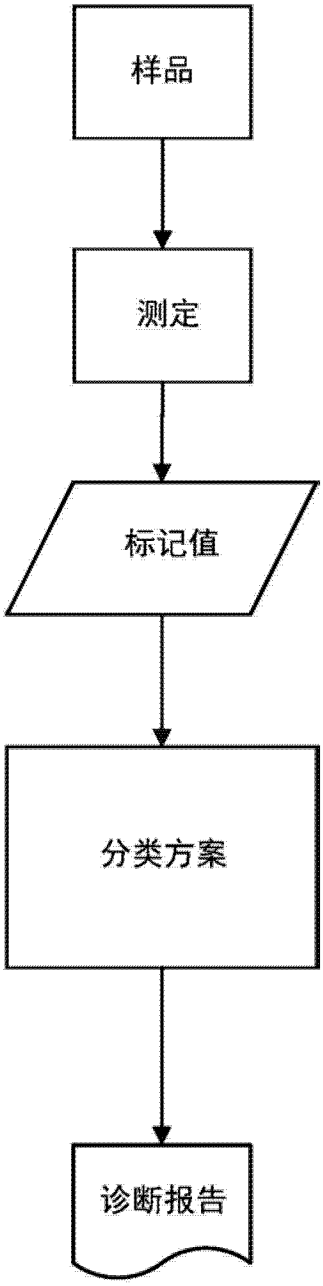

图 1A

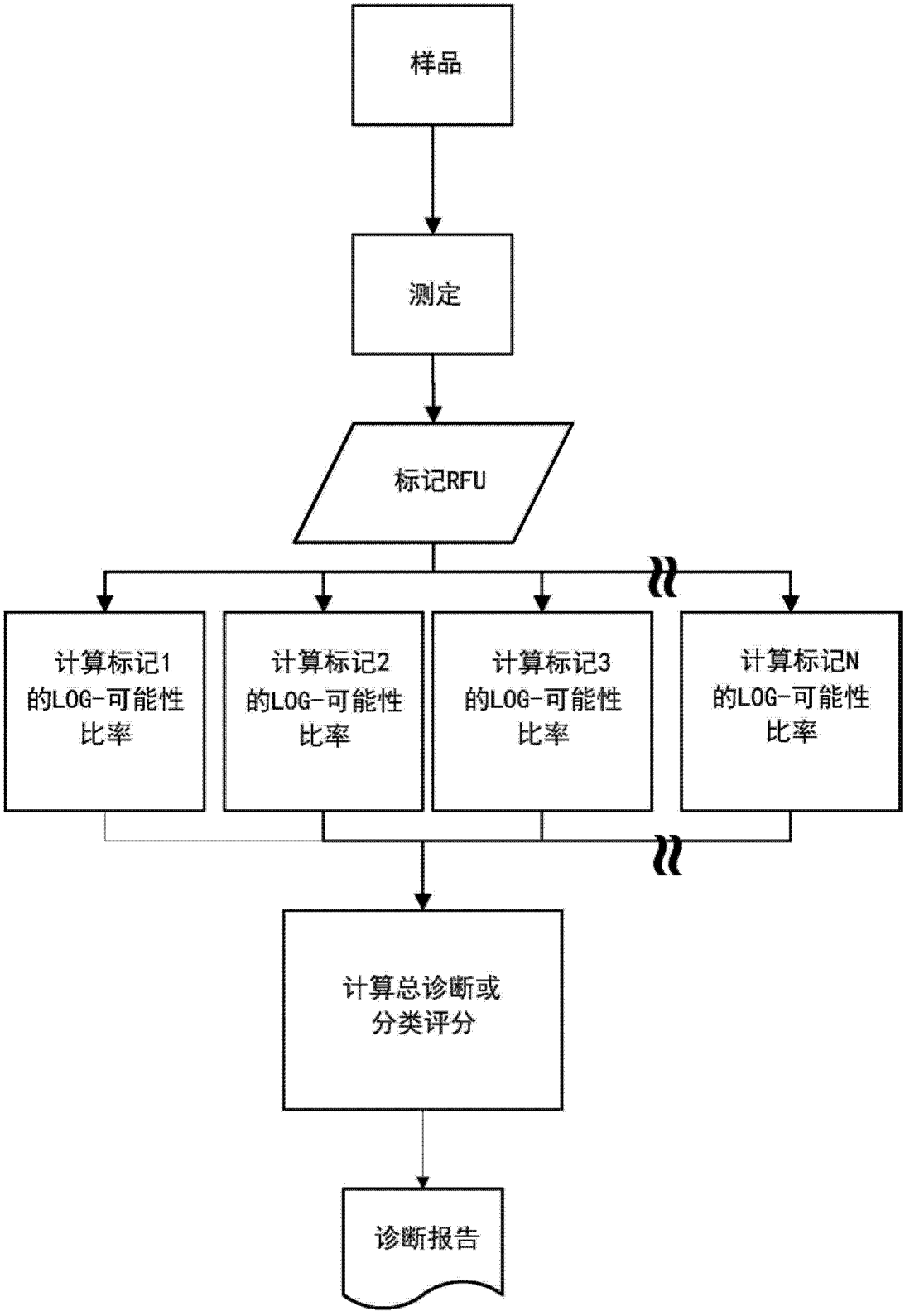
样品
测定
标记RFU
计算标记1的LOG-可能性比率
计算标记2的LOG-可能性比率
计算标记3的LOG-可能性比率
计算标记N的LOG-可能性比率
计算总诊断或分类评分
诊断报告

图 1B

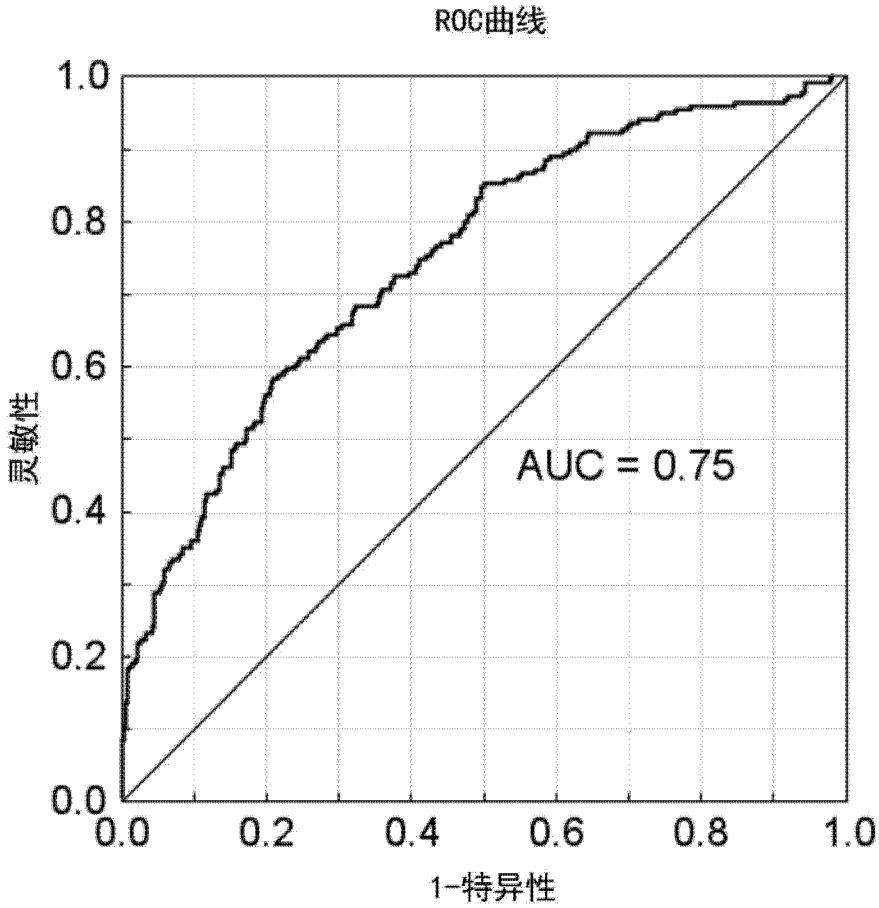

图 2

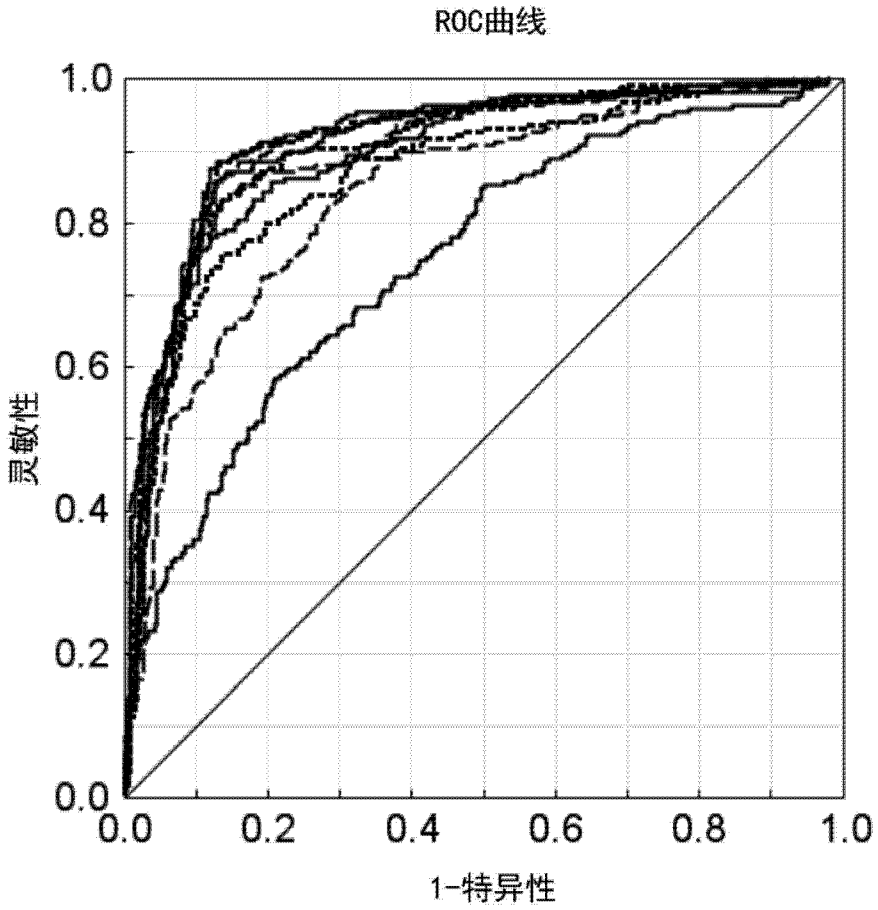

图 3

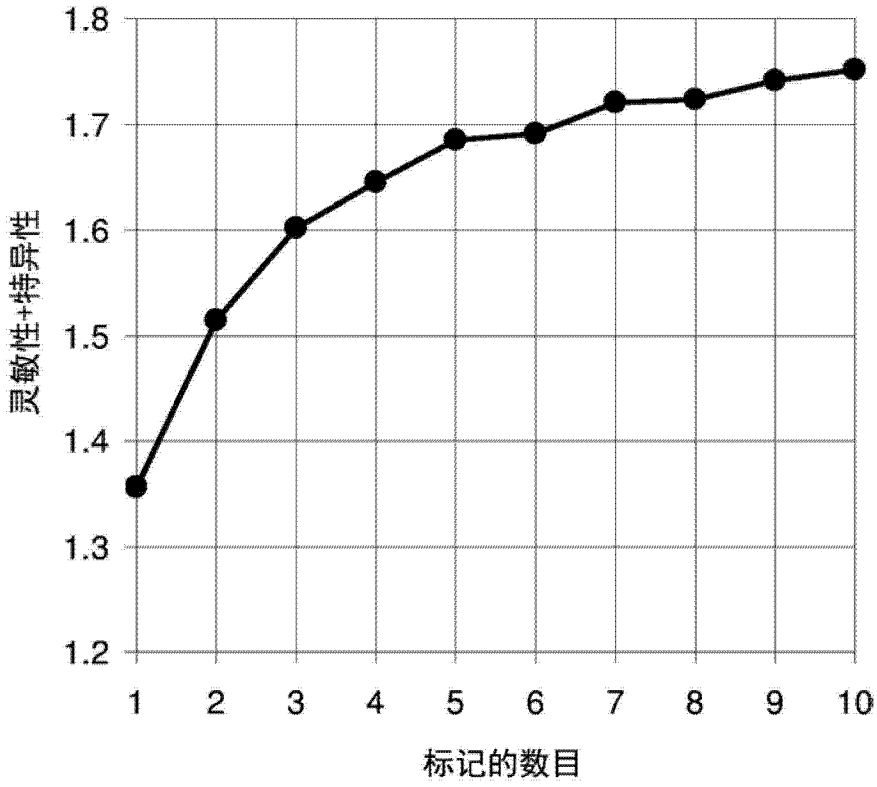

图 4

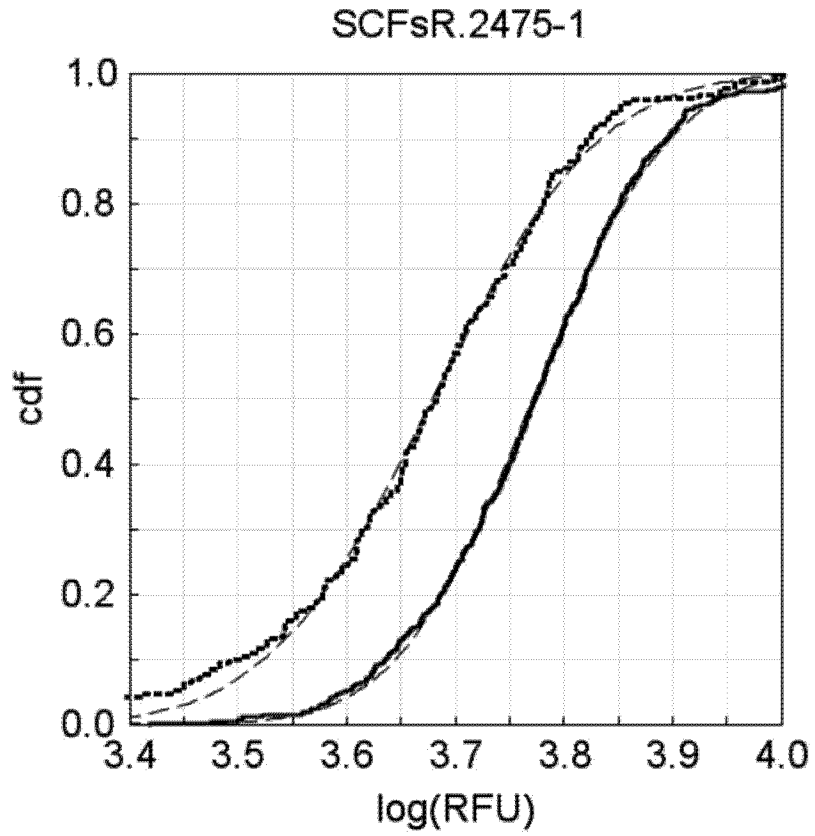

图 5

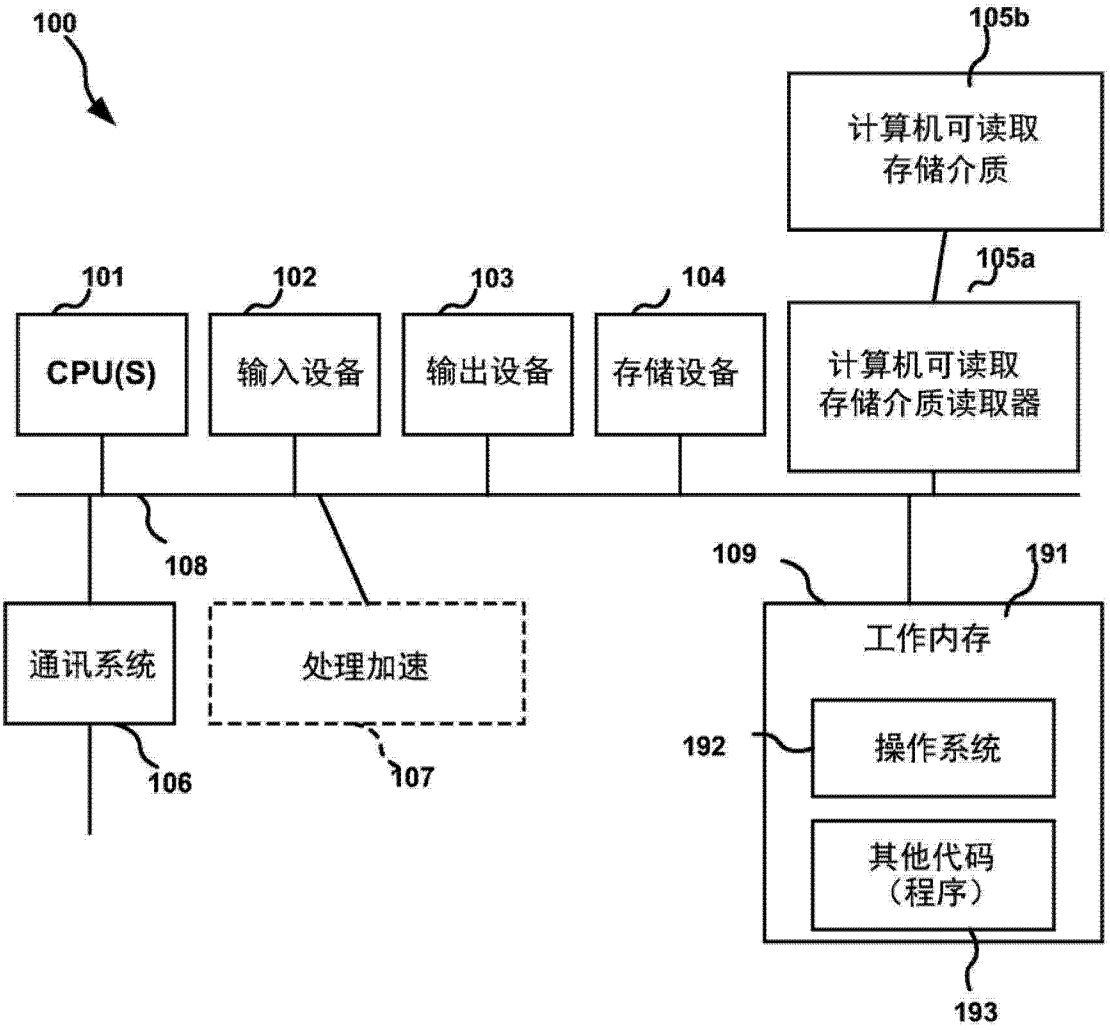
100
105b
计算机可读取
存储介质
105a
101
102
103
104
CPU(S)
输入设备
输出设备
存储设备
计算机可读取
存储介质读取器
108
109
191
通讯系统
处理加速
工作内存
192
操作系统
其他代码
（程序）
106
107
193

图 6

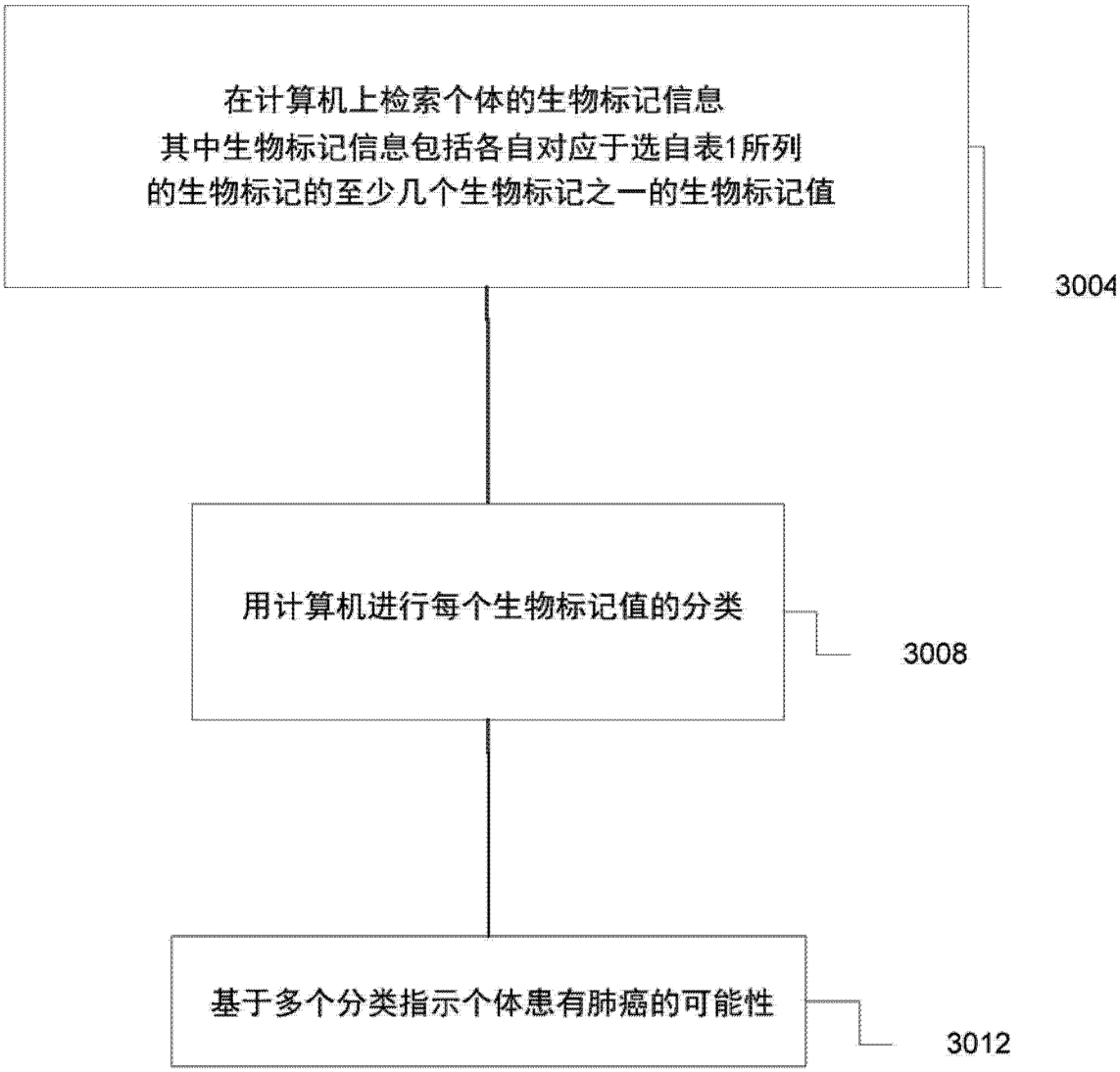
在计算机上检索个体的生物标记信息
其中生物标记信息包括各自对应于选自表1所列
的生物标记的至少几个生物标记之一的生物标记值
3004
用计算机进行每个生物标记值的分类
3008
基于多个分类指示个体患有肺癌的可能性
3012
3000

图 7

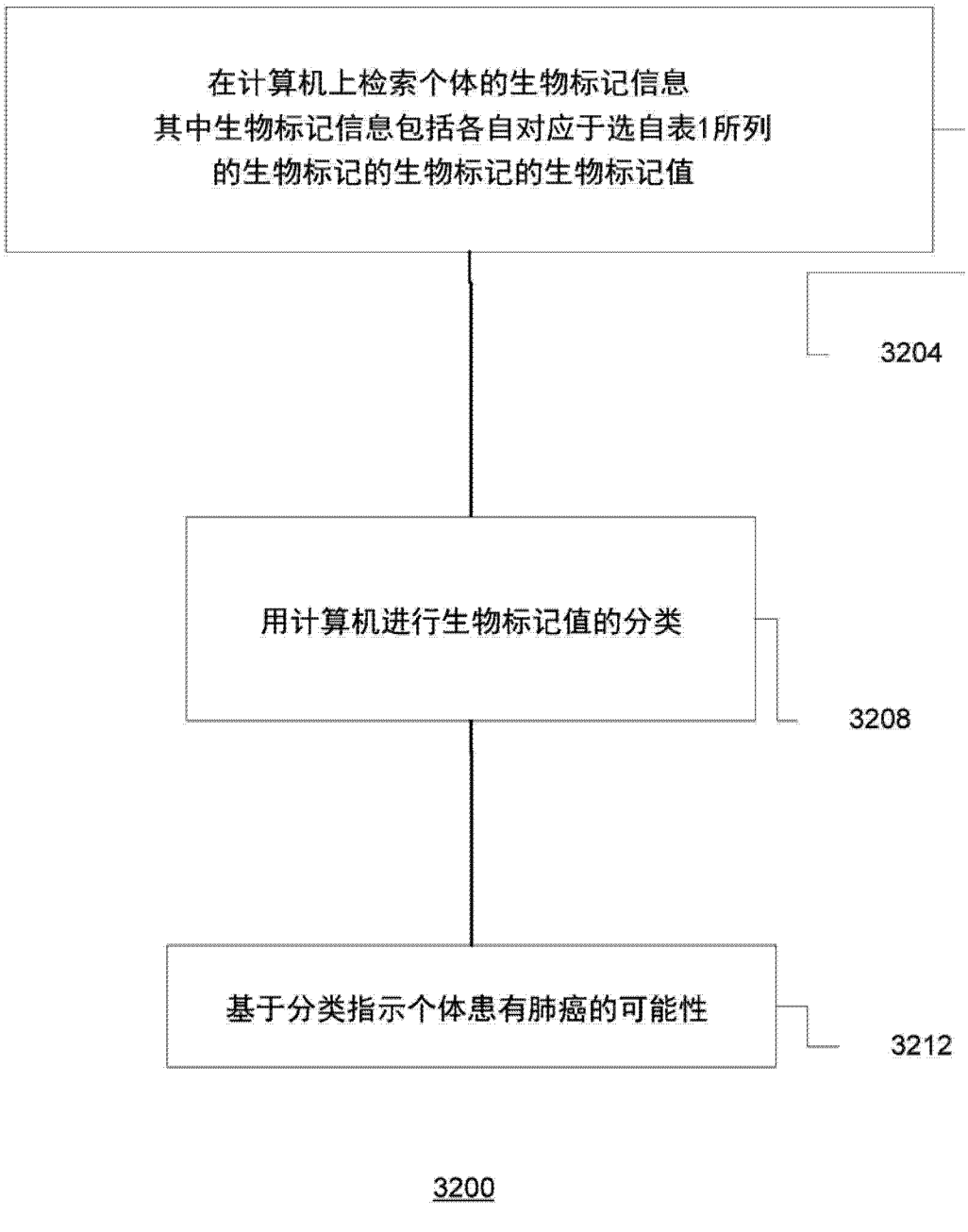
在计算机上检索个体的生物标记信息
其中生物标记信息包括各自对应于选自表1所列
的生物标记的生物标记的生物标记值
3204
用计算机进行生物标记值的分类
3208
基于分类指示个体患有肺癌的可能性
3212
3200

图 8

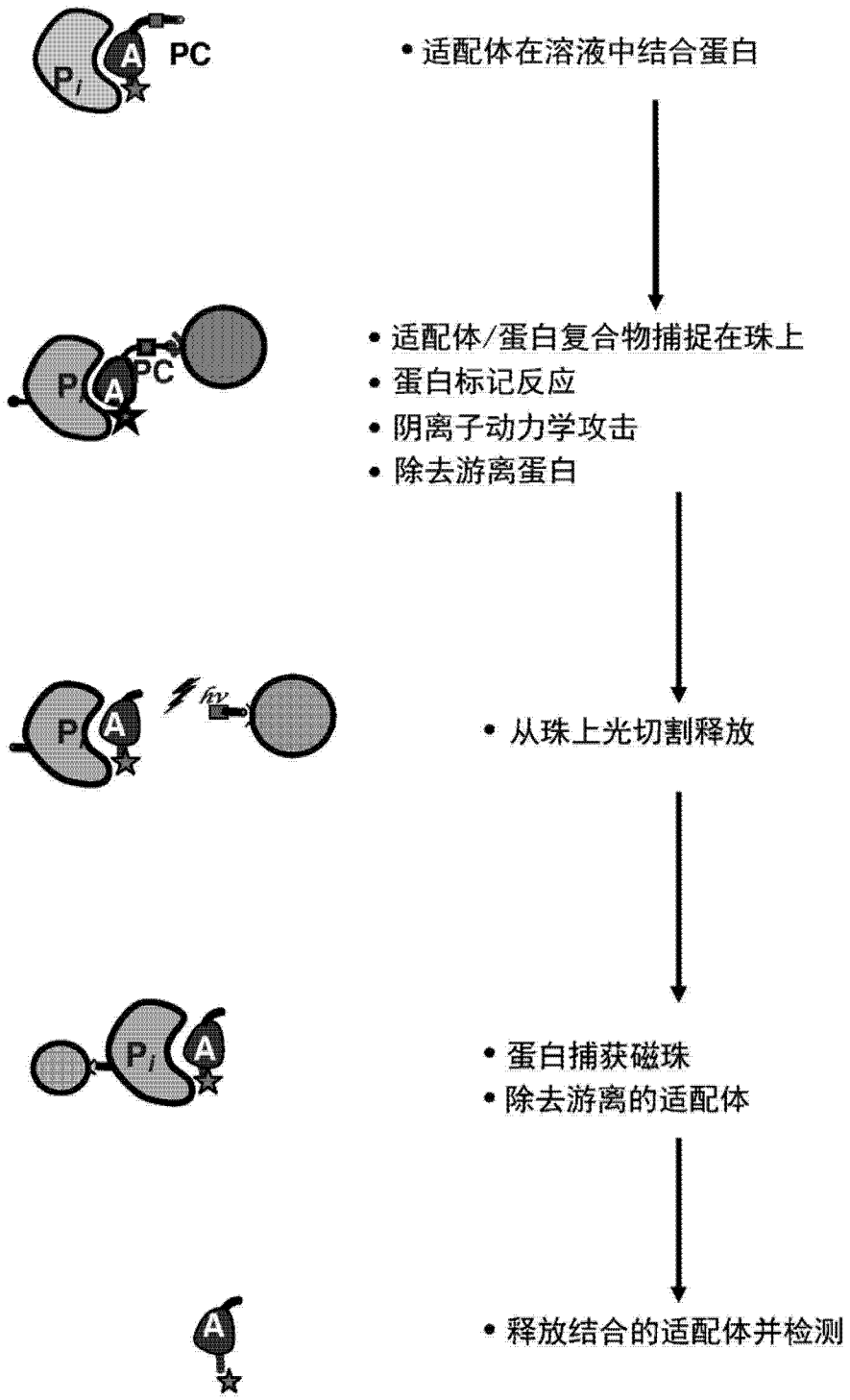
PC
• 适配体在溶液中结合蛋白
PC
• 适配体/蛋白复合物捕捉在珠上
• 蛋白标记反应
• 阴离子动力学攻击
• 除去游离蛋白
• 从珠上光切割释放
• 蛋白捕获磁珠
• 除去游离的适配体
• 释放结合的适配体并检测

图 9

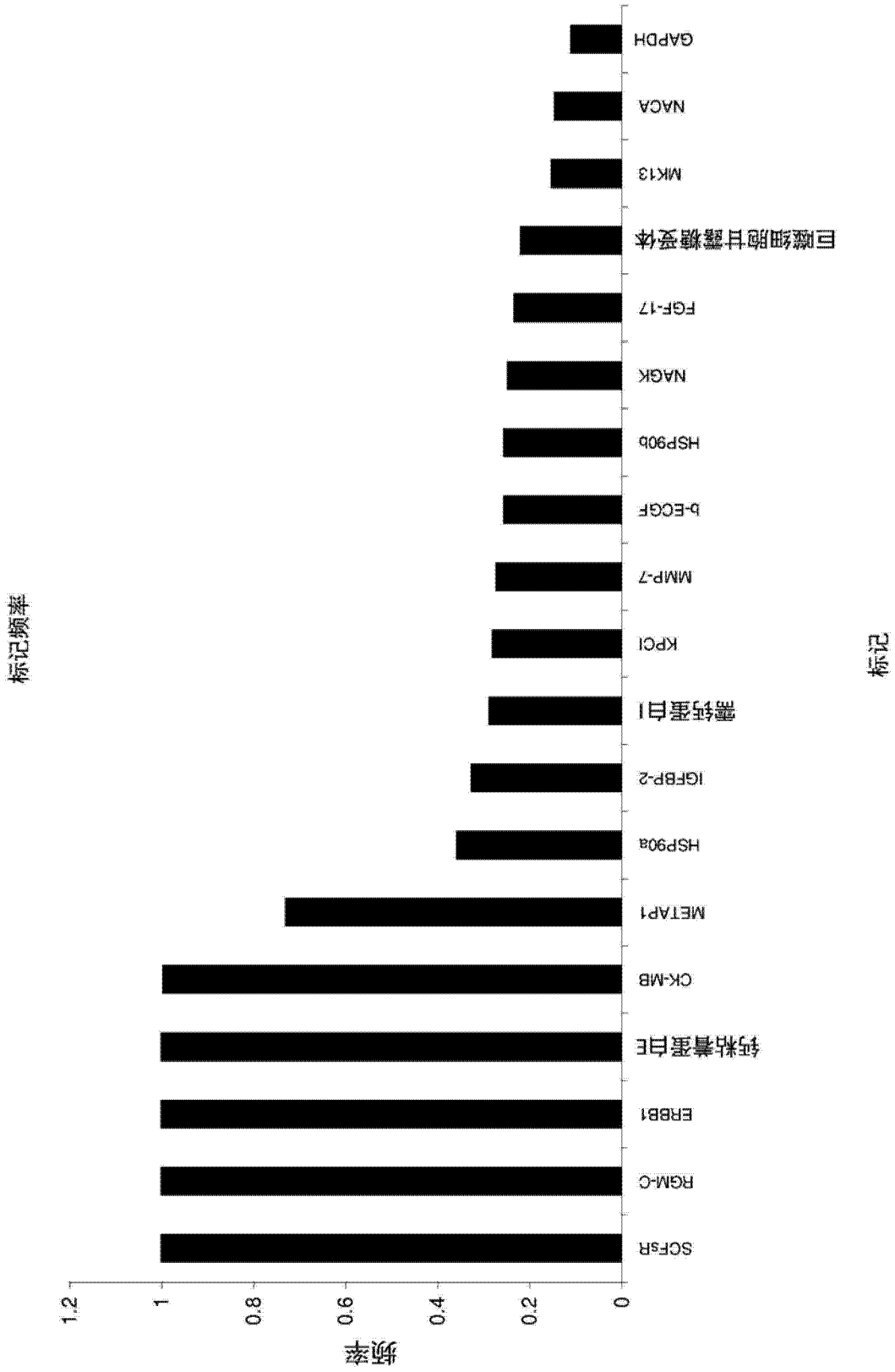
标记频率
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
SCFSR
RGM-C
ERBB1
钙粘着蛋白E
CK-MB
METAP1
HSP90a
IGFBP-2
露钙蛋白I
KPCI
MMP-7
b-ECGF
HSP90b
NAGK
FGF-17
巨噬细胞甘露糖受体
MK13
NACA
GAPDH
标记

图 10

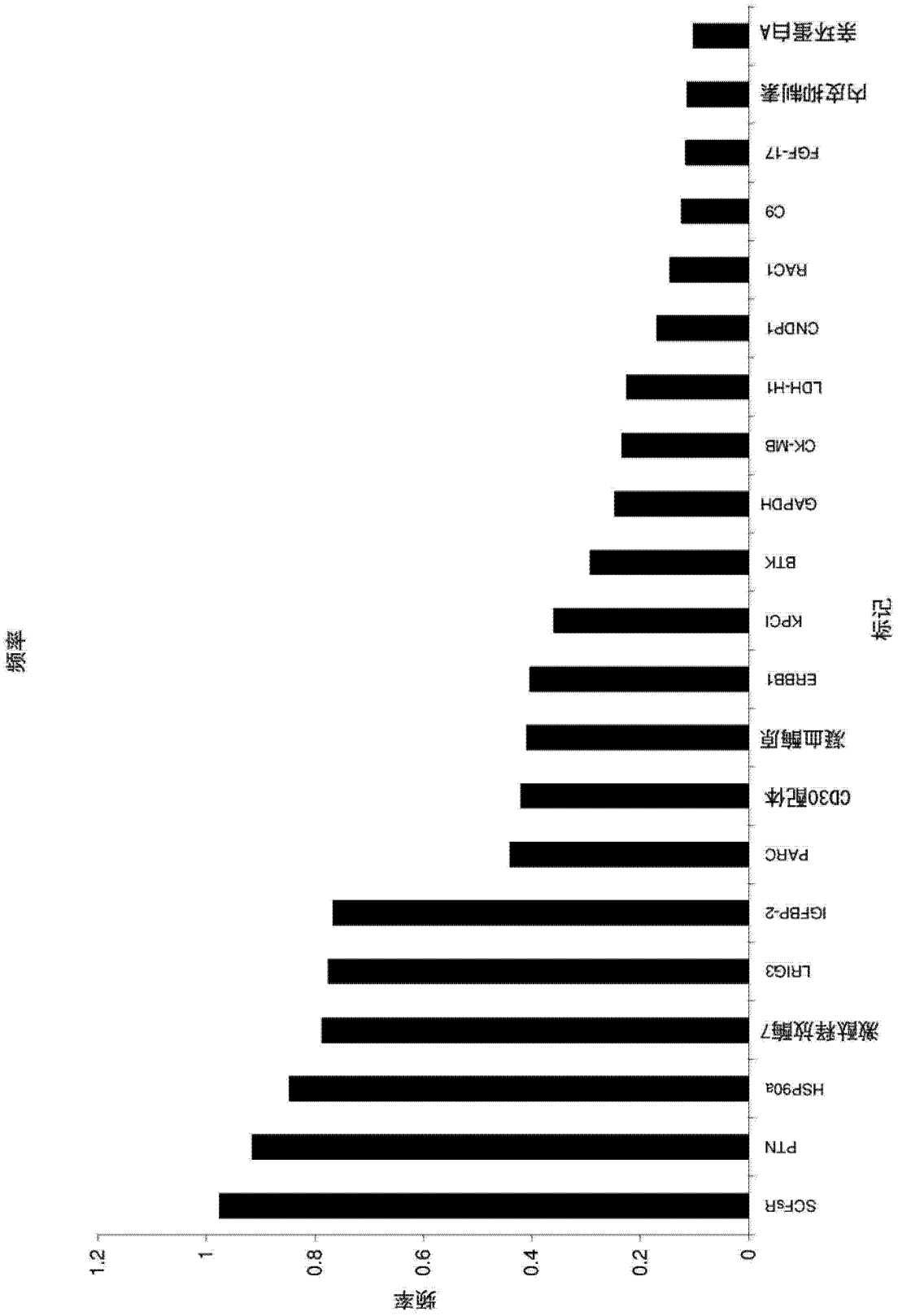
SCFsR
PTN
HSP90a
激酶释放酶7
LRIG3
IGFBP-2
PARC
CD30配体
凝血酶原
ERBB1
KPCI
BTK
GAPDH
CK-MB
LDH-H1
CNDP1
RAC1
C9
FGF-17
内皮抑制素
亲环蛋白A
标记
频率
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
频率

图 11

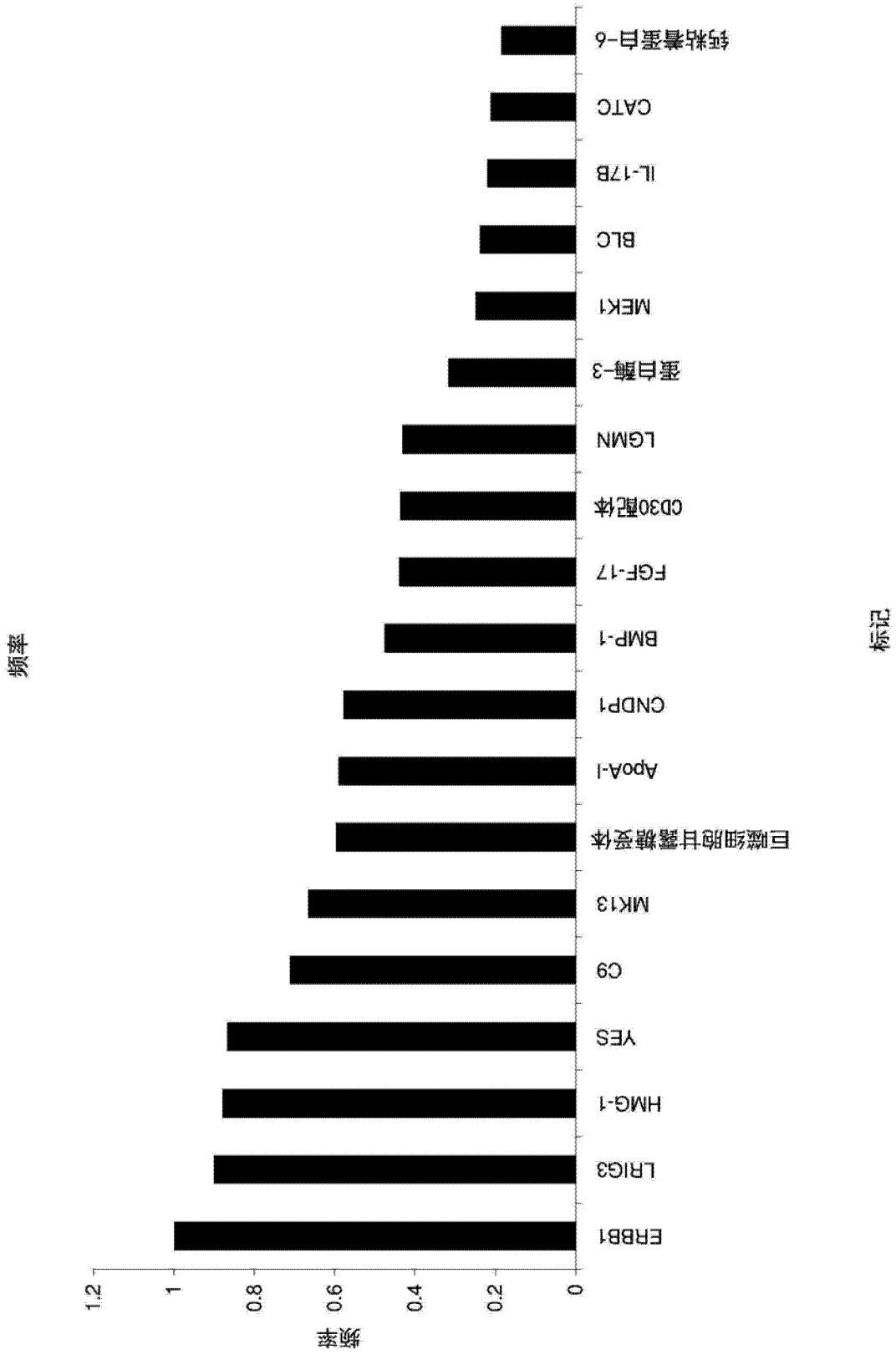
钙粘着蛋白-6
CATC
IL-17B
BLC
MEK1
蛋白酶-3
LGMN
CD30配体
FGF-17
BMP-1
CNDP1
ApoA-I
巨噬细胞甘露糖受体
MK13
C9
YES
HMG-1
LRIG3
ERBB1
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
频率
标记
频率

图 12

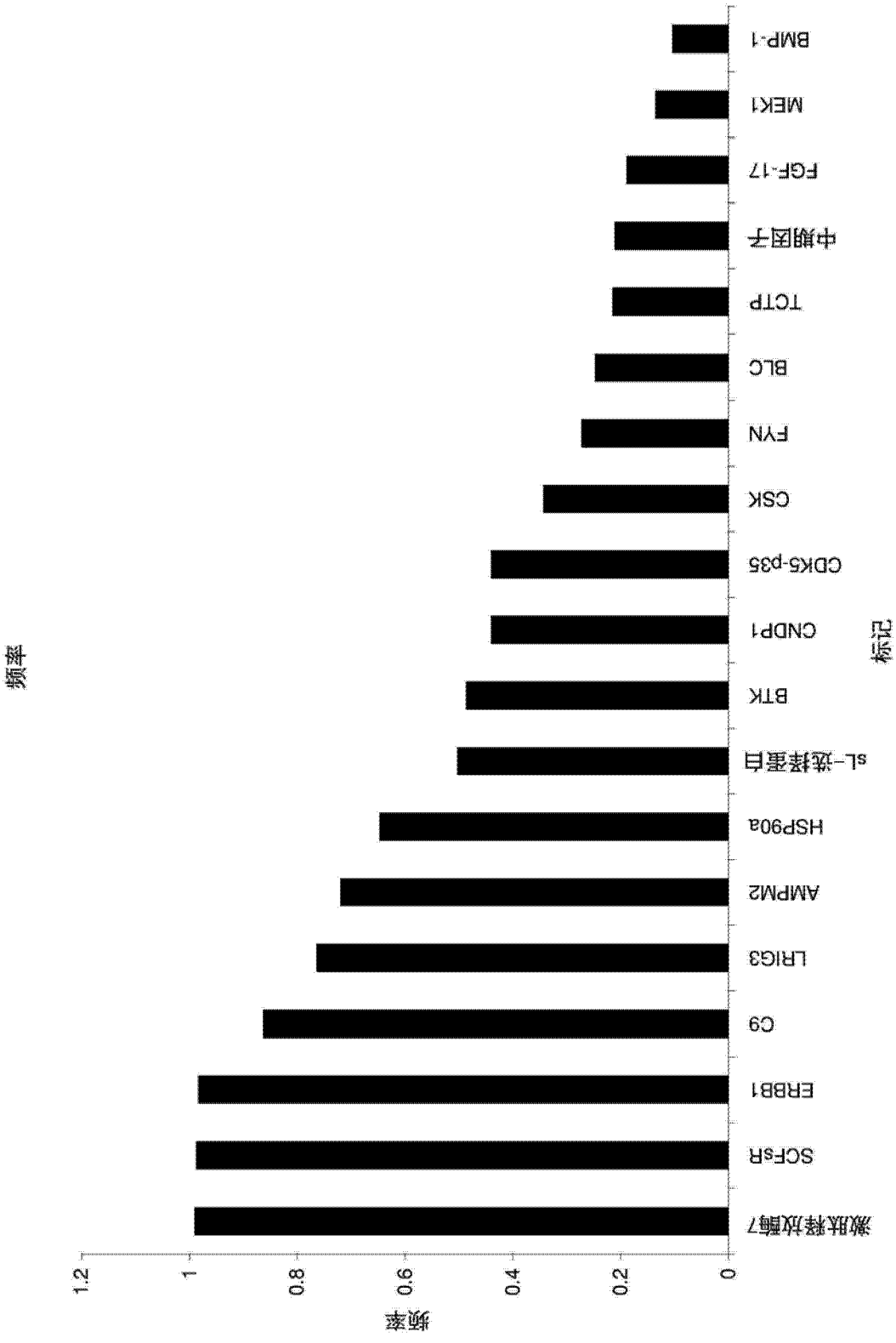
激肽释放酶7
SCFsR
ERBB1
C9
LRIG3
AMPM2
HSP90a
sL-选择蛋白
BTK
CNDP1
CDK5-p35
CSK
FYN
BLC
TCTP
中期因子
FGF-17
MEK1
BMP-1
标记
频率
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
频率

图 13

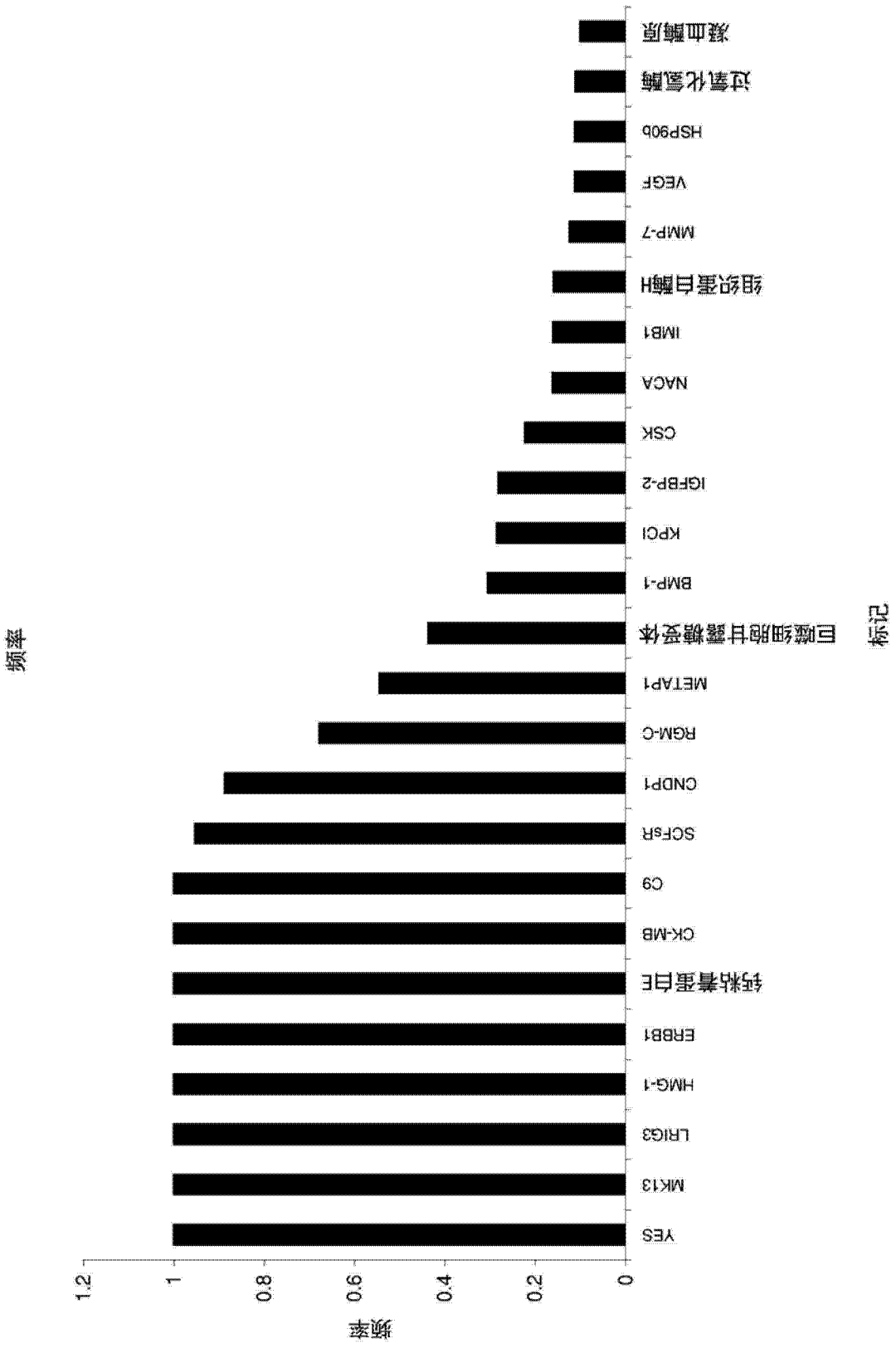
凝血酶原
过氧化氢酶
HSP90b
VEGF
MMP-7
组织蛋白酶H
IMB1
NACA
CSK
IGFBP-2
KPCI
BMP-1
巨噬细胞甘露糖受体
METAP1
RGM-C
CNDP1
SCFsR
C9
CK-MB
钙粘着蛋白E
ERBB1
HMG-1
LRIG3
MK13
YES
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
频率
标记
表频

图 14

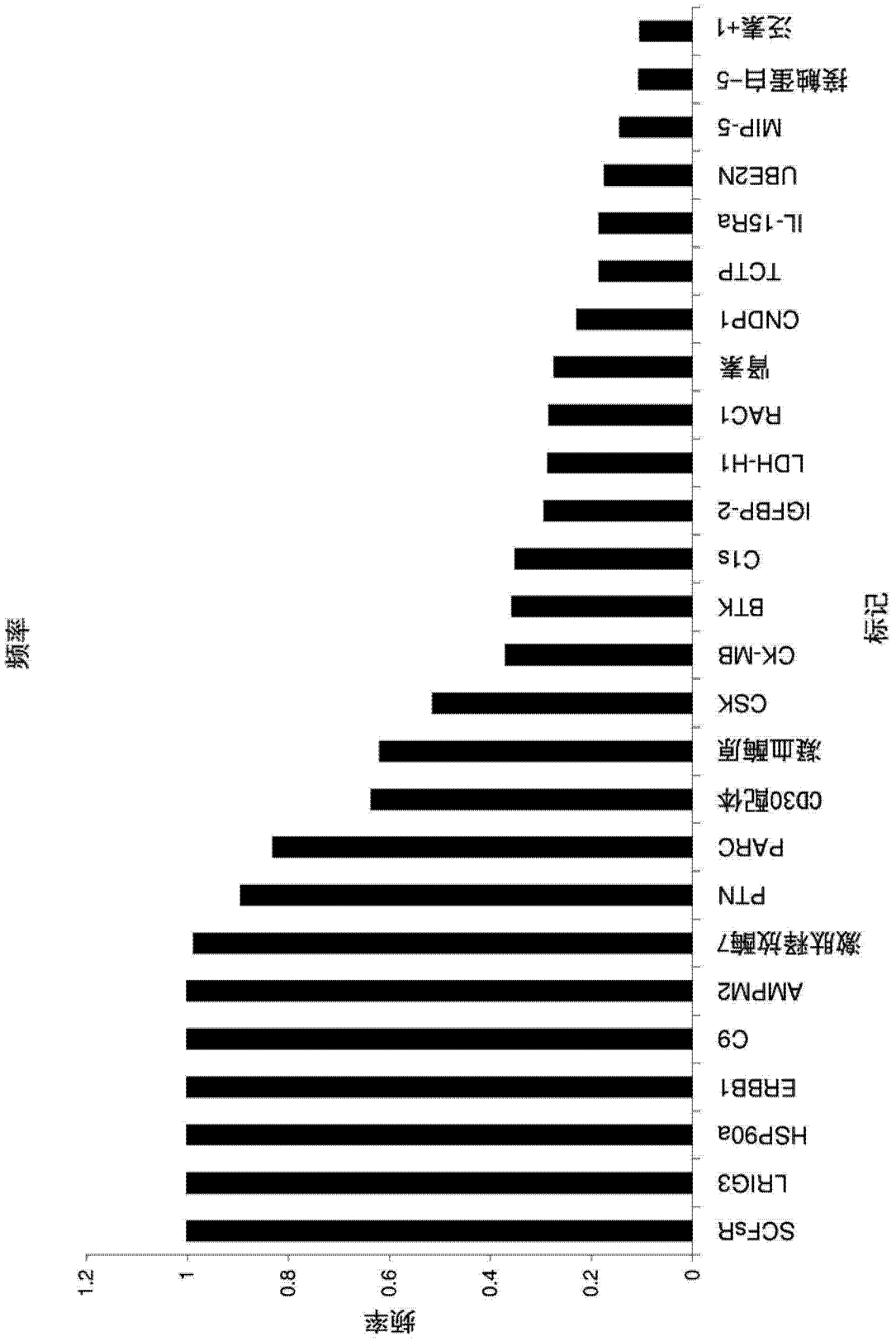
SCFsR
LRIG3
HSP90a
ERBB1
C9
AMPM2
激肽释放酶7
PTN
PARC
CD30配体
凝血酶原
CSK
CK-MB
BTK
C1s
IGFBP-2
LDH-H1
RAC1
肾素
CNDP1
TCTP
IL-15Ra
UBE2N
MIP-5
接触蛋白-5
泛素+1
标记
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
频率
频率

图 15

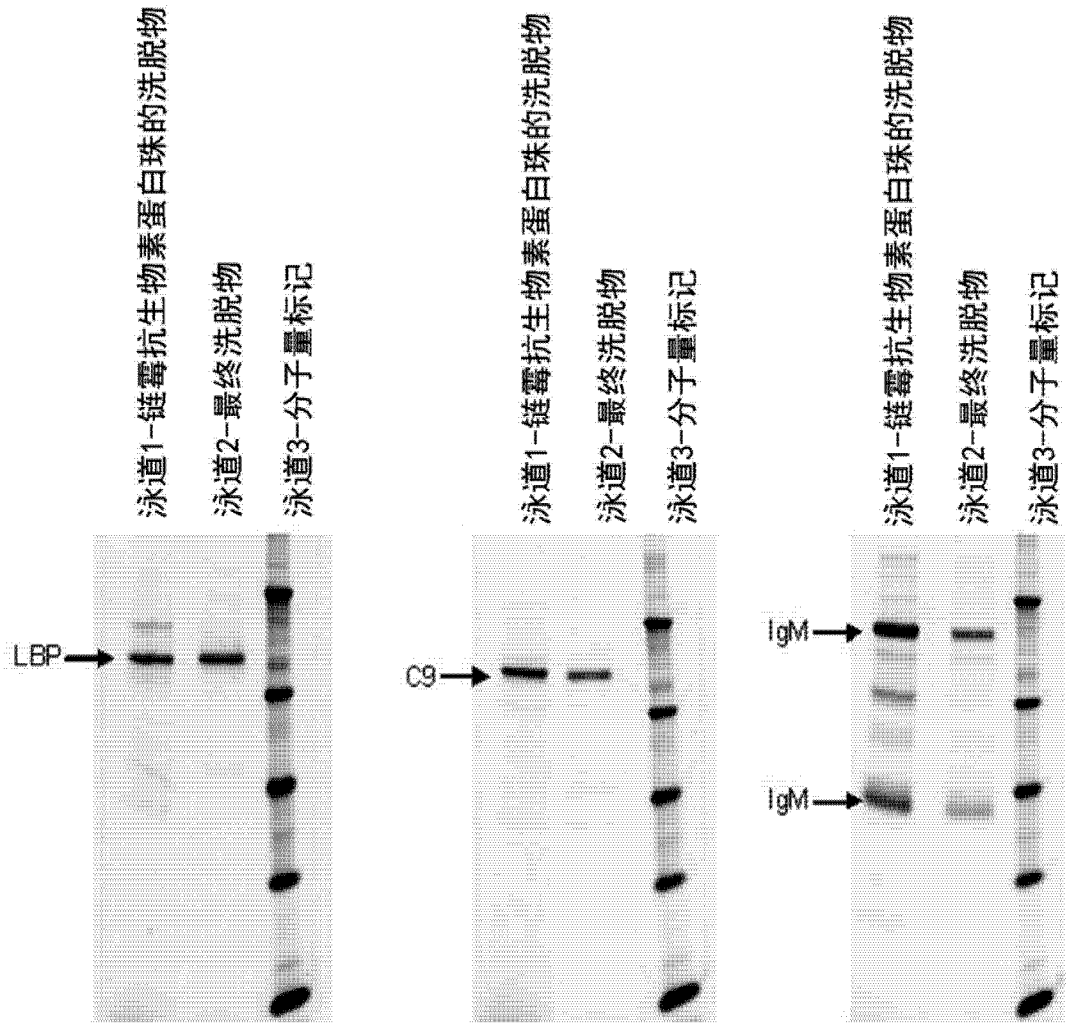

图 16

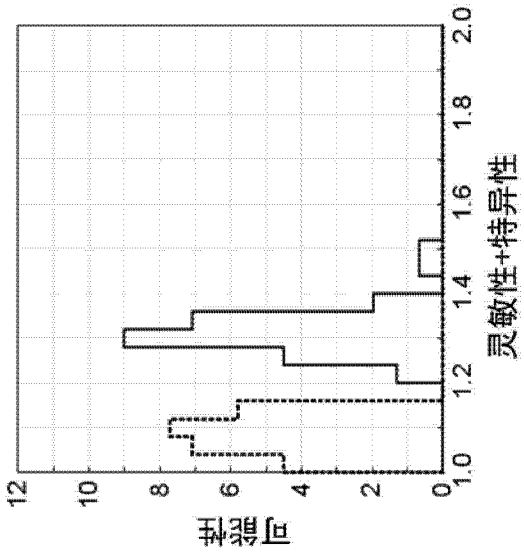

图 17A

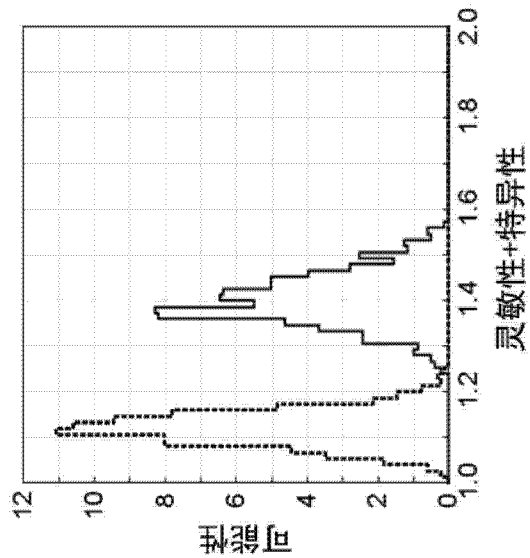

图 17B

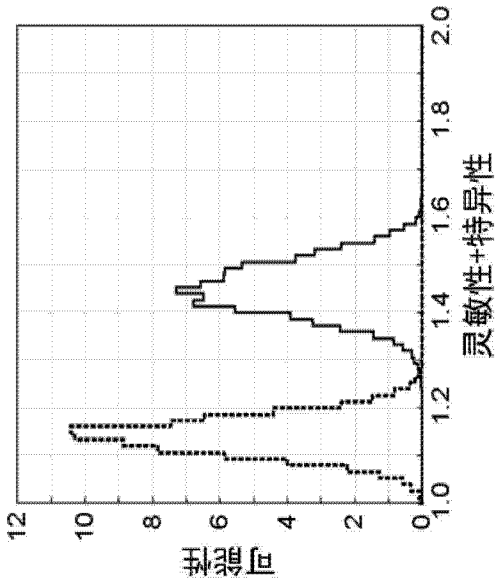

图 17C

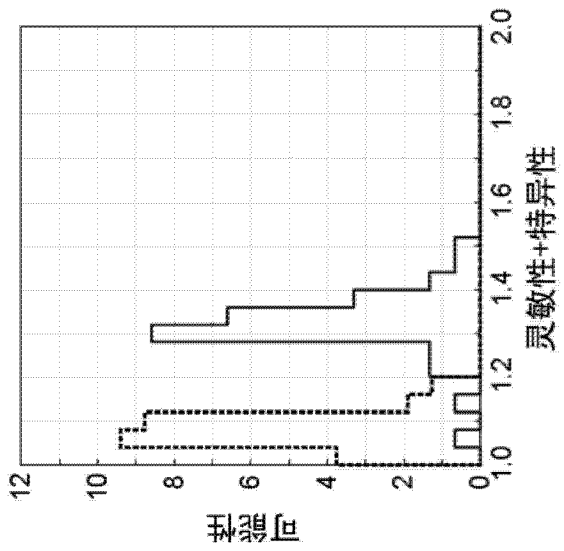

图 18A

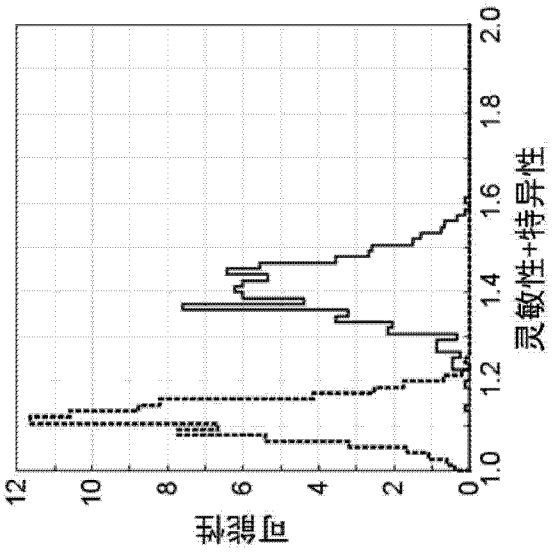

图 18B

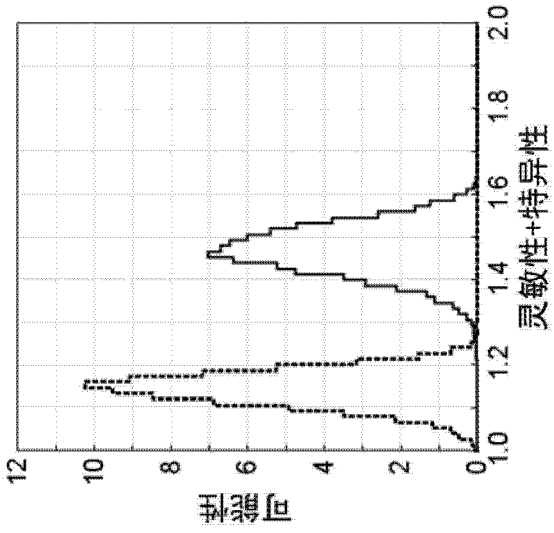

图 18C

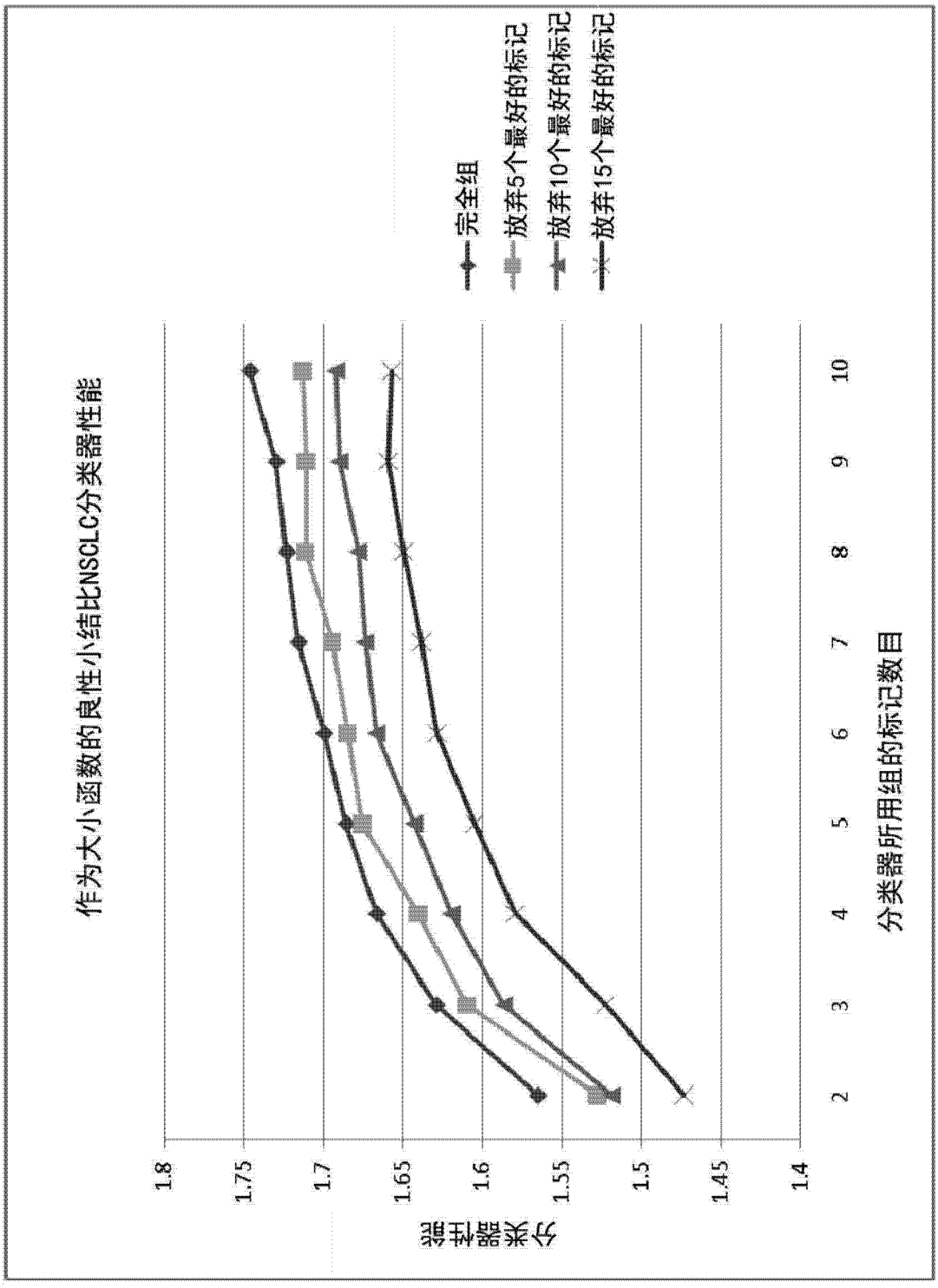
作为大小函数的良性小结比NSCLC分类器性能
完全组
放弃5个最好的标记
放弃10个最好的标记
放弃15个最好的标记
分类器性能
1.8
1.75
1.7
1.65
1.6
1.55
1.5
1.45
1.4
2
3
4
5
6
7
8
9
10
分类器所用组的标记数目

图 19A

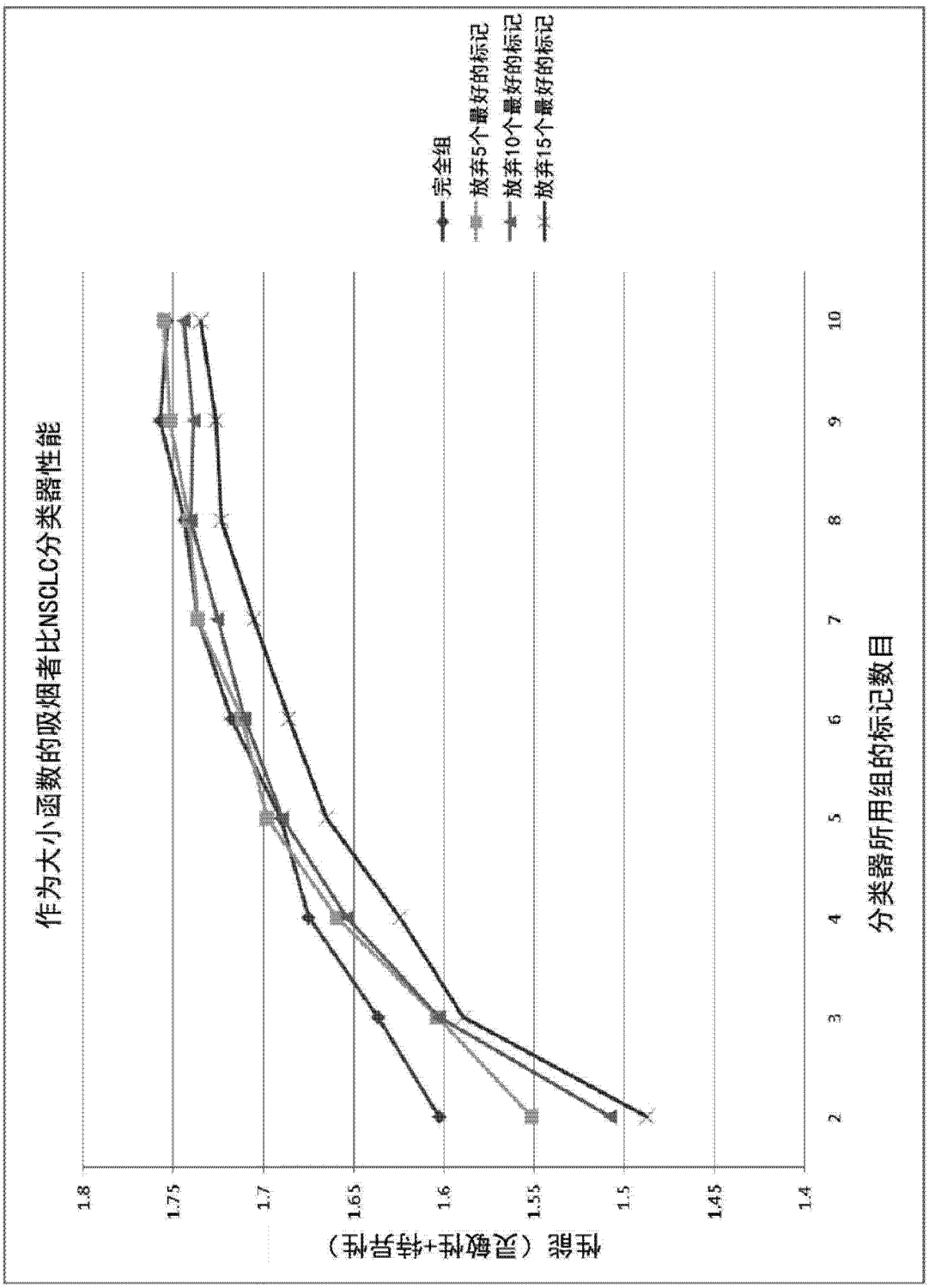
作为大小函数的吸烟者比NSCLC分类器性能
完全组
放弃5个最好的标记
放弃10个最好的标记
放弃15个最好的标记
性能（灵敏性+特异性）
1.8
1.75
1.7
1.65
1.6
1.55
1.5
1.45
1.4
2
3
4
5
6
7
8
9
10
分类器所用组的标记数目

图 19B

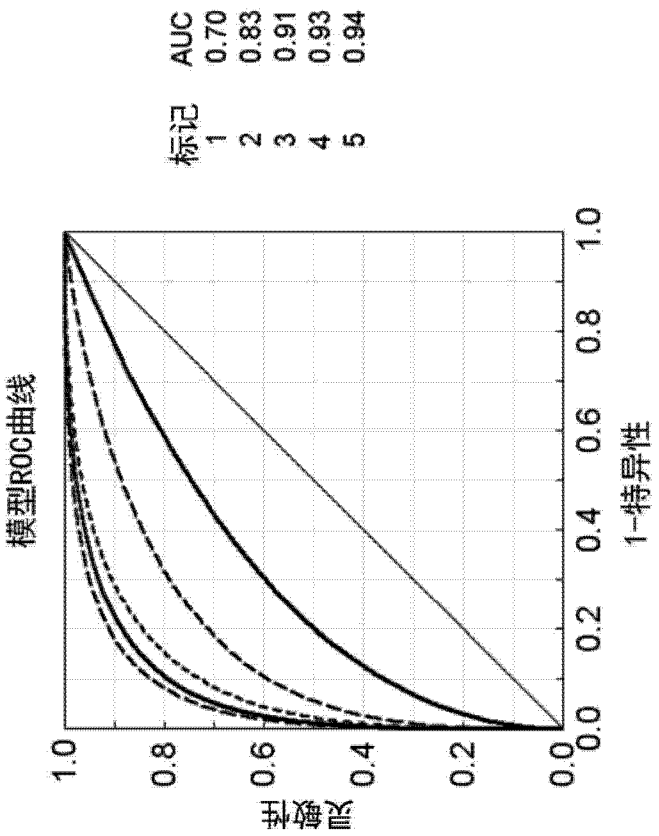
模型ROC曲线
灵敏性
1-特异性
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
标记 AUC
1 0.70
2 0.83
3 0.91
4 0.93
5 0.94

图 20A

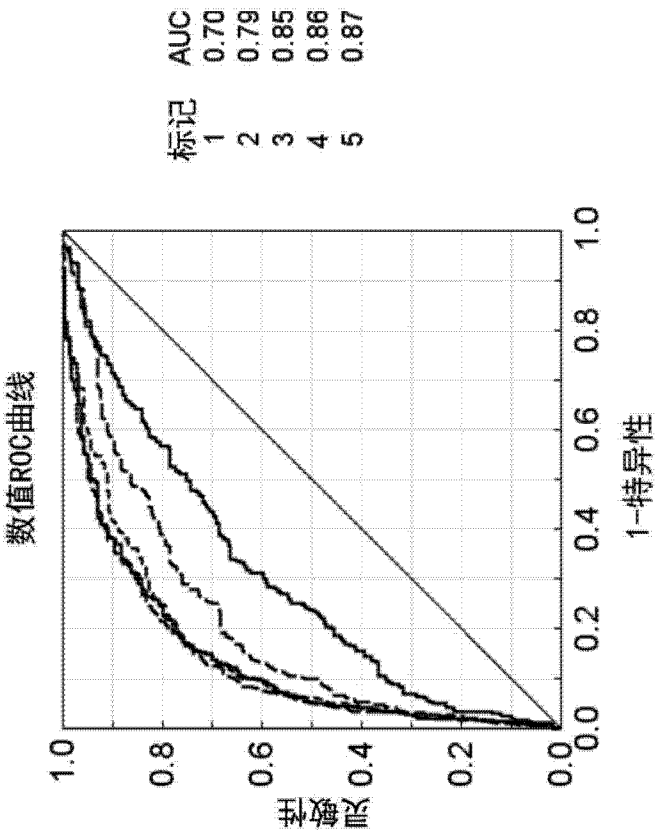
数值ROC曲线
灵敏性
1-特异性
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
标记 AUC
1 0.70
2 0.79
3 0.85
4 0.86
5 0.87

图 20B

Abstract

The present application includes biomarkers, methods, devices, reagents, systems, and kits for the detection and diagnosis of lung cancer. In one aspect, the application provides biomarkers that can be used alone or in various combinations to diagnose lung cancer or permit the differential diagnosis of pulmonary nodules as benign or malignant. In another aspect, methods are provided for diagnosing lung cancer in an individual, where the methods include detecting, in a biological sample from an individual, at least one biomarker value corresponding to at least one biomarker selected from the group of biomarkers provided in Table 1, Col. 2, wherein the individual is classified as having lung cancer, or the likelihood of the individual having lung cancer is determined, based on the at least one biomarker value.