



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102762743 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号 201080063521. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 09

C12Q 1/68 (2006. 01)

(30) 优先权数据

G06F 19/18 (2006. 01)

61/285, 121 2009. 12. 09 US

G01N 33/68 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/059781 2010. 12. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02011/072177 EN 2011. 06. 16

(71) 申请人 阿维埃尔公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 道格·哈林顿

艾万格罗斯·海托普洛斯

布鲁斯·菲尔普斯

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强

权利要求书 4 页 说明书 70 页

序列表 95 页 附图 8 页

(54) 发明名称

用于心血管疾病的诊断和分类的生物标记物
检验

(57) 摘要

本文公开的方法、检验和试剂盒可以鉴定用于评价人的心血管健康的生物标记物,特别是 miRNA 和 / 或蛋白生物标记物人的心血管健康。在某些实施方式、方法、检验和试剂盒中,鉴定了循环 miRNA 和 / 或蛋白生物标记物,用于评价人的心血管健康。

1. 用于评价人的心血管健康的方法,其包括:
 - a) 从人获得生物样品;
 - b) 测定生物样品中的选自表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平;
 - c) 获得包括每种 miRNA 标记物水平的数据集;
 - d) 将所述数据输入分析分类程序,所述程序使用所述数据对生物样品分类,其中分类选自动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组;和
 - e) 基于步骤 (d) 中的分类确定针对所述人的治疗方案;
其中所述人的心血管健康被评价。
2. 根据权利要求 1 方法,其中所述至少 2 种 miRNA 标记物选自下述组:miR-378、miR-497、miR-21、miR-15b、miR-99a、miR-29a、miR-24、miR-30b、miR-29c、miR-331. 3p、miR-19a、miR-22、miR-126、let-7b、miR-502. 3 和 miR-652。
3. 根据权利要求 2 的方法,其中所述至少 2 种 miRNA 标记物选自下述组:miR-378、miR-497、miR-21、miR-15b、miR-99a 和 miR-652。
4. 根据权利要求 1 的方法,其中所述动脉粥样硬化心血管疾病分类选自下述组:冠状动脉疾病、心肌梗塞和不稳定型心绞痛。
5. 根据权利要求 1 的方法,还包括使用所述分类用于测定动脉粥样硬化诊断、动脉粥样硬化分期、动脉粥样硬化预后、血管炎症水平、动脉粥样硬化发展程度、监测治疗响应、预测冠状动脉钙化评分、将动脉粥样硬化疾病的稳定与不稳定表现区分开、和它们的组合。
6. 根据权利要求 1 的方法,其中所述数据集还包括一个或多个临床指标的数据。
7. 根据权利要求 6 的方法,其中所述一个或多个临床指标选自下述组:年龄、性别、LDL 浓度、HDL 浓度、甘油三酯浓度、血压、体重指数、CRP 浓度、冠状动脉钙化评分、腰围、吸烟状况、心血管疾病的过去病史、心血管疾病的家族史、心率、空腹胰岛素浓度、空腹葡萄糖浓度、糖尿病状况、使用的高血压药物及其组合。
8. 根据权利要求 7 的方法,其中选择的所述临床指标是年龄、性别、糖尿病和 MI 家族史。
9. 根据权利要求 1 的方法,其中所述生物样品包含血液、血清、血浆、唾液、尿、汗液、母乳及其组合。
10. 根据权利要求 1 的方法,还包括测定所述生物样品中的至少一种蛋白生物标记物水平。
11. 根据权利要求 10 的方法,其中所述至少一种蛋白生物标记物选自下述组:IL-16、sfas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF。
12. 根据权利要求 11 的方法,其中所述至少一种蛋白生物标记物选自下述组:IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、Fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFAS。
13. 根据权利要求 11 的方法,其中测定了三种或更多种蛋白生物标记物水平。
14. 根据权利要求 1 的方法,其中所述分析分类程序包括使用预测模型。
15. 根据权利要求 1 的方法,其中所述分析分类程序包括将获得的数据集与参照数据集比较。

16. 根据权利要求 13 的方法,其中所述预测模型包括用于分类的至少 0.68 的至少一个质量度量。

17. 根据权利要求 15 的方法,其中所述质量度量是选自 AUC 和准确度。

18. 根据权利要求 1 的方法,其中所述分析分类程序包括使用选自下述组的一种或多种:线性判别分析模型、支持向量机器分类算法、递归特征去除模型、微阵列模型的预测分析、逻辑回归模型、CART 算法、flex tree 算法、LART 算法、随机森林算法、MART 算法、机器学习算法、惩罚回归方法及其组合。

19. 根据权利要求 18 的方法,其中所述分析分类程序包括选择的项目以提供至少 0.68 的质量度量。

20. 根据权利要求 18 的方法,其中所述分析分类程序包括选择的项目以提供 0.70 的质量度量。

21. 根据权利要求 18 的方法,其中所述分析分类程序包括用于分类的至少 0.70 的至少一个质量度量。

22. 根据权利要求 1 的方法,其中所述治疗方案包括选自下述组的一种或多种:进一步测试、药理学干预、不治疗及其组合。

23. 用于评价人的心血管健康的方法,其包括:

a) 从人获得生物样品;

b) 测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白标记物水平:IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF;

c) 获得包括每种蛋白标记物水平的数据集;

d) 将所述数据输进分析分类程序,所述程序使用所述数据对生物样品分类,其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组;和

e) 基于步骤 (d) 中的分类确定针对所述人的治疗方案;

其中所述人的心血管健康被评价。

24. 根据权利要求 23 的方法,其中所述至少 3 种蛋白标记物选自下述组:IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、Fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFAS。

25. 根据权利要求 23 的方法,其中所述数据集还包括选自下述组的一个或多个临床指标的数据:年龄、性别、LDL 浓度、HDL 浓度、甘油三酯浓度、血压、体重指数、CRP 浓度、冠状动脉钙化评分、腰围、吸烟状况、心血管疾病的过去病史、心血管疾病的家族史、心率、空腹胰岛素浓度、空腹葡萄糖浓度、糖尿病状况、使用的高血压药物及其组合。

26. 用于评价人的心血管健康以测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的方法,其包括:

从人获得生物样品;

测定生物样品中的选自表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平;

测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白生物标记物水平:IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF;

获得包括各个 miRNA 标记物和蛋白生物标记物水平的数据集；

将所述数据输入分析分类程序，所述程序使用所述数据对生物样品分类，其中分类选自动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组；和

根据分类程序的输出对生物样品分类并基于所述分类确定针对所述人的治疗方案。

27. 根据权利要求 26 的方法，其中所述 miRNA 标记物选自下述组：miR-378、miR-497、miR-21、miR-15b、miR-99a、miR-29a、miR-24、miR-30b、miR-29c、miR-331.3p、miR-19a、miR-22、miR-126、let-7b、miR-502.3 和 miR-652。

28. 根据权利要求 26 的方法，其中所述蛋白生物标记物选自下述组：IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、Fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFAS。

29. 用于评价人的心血管健康以测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的试剂盒，其包含：

检验装置，用于测定生物样品中的选自表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平；

说明书，用于获得包括各个 miRNA 标记物水平的数据集，将所述数据输入分析分类程序，所述程序使用所述数据对生物样品分类，其中分类选自动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组；和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对人的治疗方案。

30. 根据权利要求 29 的试剂盒，还包括：检验装置，用于测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白生物标记物水平：IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF；和说明书，用于获得包括各个蛋白标记物水平的数据集，将 miRNA 和蛋白标记物的数据输入分析分类程序，所述程序使用所述数据对生物样品分类，其中分类是选自下述组：动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类；和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于所述分类确定针对人的治疗方案。

31. 用于评价人的心血管事件风险的方法，其包括：

- a) 从人获得生物样品；
 - b) 测定生物样品中的选自表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平；
 - c) 获得包括每种 miRNA 标记物水平的数据集；
 - d) 将所述数据输入风险预测分析程序以基于所述数据集测定心血管事件风险；和
 - e) 基于步骤 (d) 中预测的心血管事件风险确定针对所述人的治疗方案；
- 其中评价了人的心血管事件风险。

32. 根据权利要求 31 的方法，其中针对选自下述组的时期测定所述心血管事件风险：从获得样品的日期起约 1 年、约 2 年、约 3 年、约 4 年和约 5 年。

33. 根据权利要求 31 的方法，还包括测定所述生物样品中的 3 种或更多种蛋白生物标记物水平。

34. 根据权利要求 33 的方法，其中所述 3 种或更多种蛋白生物标记物选自下述组：IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF。

35. 根据权利要求 34 的方法,其中所述三种或更多种蛋白生物标记物选自下述组:IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、Fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFAS。

36. 评价人的心血管事件风险的方法,其包括:

a) 从人获得生物样品;

b) 测定样品中的选自下述组的多种蛋白生物标记物水平:IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF;

c) 获得包括每一蛋白生物标记物水平的数据集;

d) 将所述数据输入风险预测分析程序以基于所述数据集测定心血管事件风险;和

e) 基于步骤(d)中的心血管事件预测风险确定针对所述人的治疗方案;

其中评价了人的心血管事件风险。

37. 根据权利要求 36 的方法,其中针对选自下述组的时期测定心血管事件风险:从获得样品的日期起约 1 年、约 2 年、约 3 年、约 4 年和约 5 年。

用于心血管疾病的诊断和分类的生物标记物检验

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2009 年 12 月 9 日提交的美国临时专利申请 No. 61/285, 121 的权益, 以其整体通过引用并入。

[0003] 发明背景

[0004] 动脉粥样硬化心血管疾病 (ASCVD) 是全球范围的发病率和死亡率的主因。几乎 60% 的心肌梗塞 (MI) 在具有 0 或 1 风险因子的人们中发生。即, 经历心脏事件的大多数人们处于通过目前方法评价的低 - 中级或中级危险类。

[0005] 遗传和环境因素的组合是造成疾病开始和发展 (develop) 的主要原因。动脉粥样硬化通常是无症状的并通过目前的诊断方法检测不出。事实上, 对于许多人来讲, 动脉粥样硬化心血管疾病的第一个症状是心脏病发作和心脏性猝死。

[0006] 可正确预测并诊断心血管疾病及发展的检验和方法是非常令人期望的。

发明内容

[0007] 本公开提供了用于评价人的心血管健康的方法、检验和试剂盒。在一种实施方式中, 提供了用于评价人的心血管健康的方法, 其包括 :a) 从人获得生物样品 ;b) 测定生物样品中的选自于表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物的水平 ;c) 获得包括每种 miRNA 标记物水平的数据集 ;d) 将所述数据输进分析分类程序, 所述程序使用所述数据对生物样品分类, 其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组 ;以及 e) 基于步骤 d) 的分类确定针对所述人的治疗方案 ;其中评价了所述人的心血管健康。

[0008] 一种用于评价人的心血管健康的方法, 其包括 :a) 从人获得生物样品 ;b) 测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白标记物水平 :IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子 (EOTAXIN)、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF ;c) 获得包括每种蛋白标记物水平的数据集 ;d) 将所述数据输进分析分类程序, 所述程序使用所述数据对生物样品分类, 其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组 ;以及 e) 基于步骤 d) 的分类确定针对所述人的治疗方案 ;其中评价了所述人的心血管健康。

[0009] 一种用于评价人的心血管健康从而确定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的方法, 其包括 :从人获得生物样品 ;测定生物样品中的选自于表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平 ;测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白标记物水平 : IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF ;获得包括各个 miRNA 标记物和蛋白标记物的水平的数据集 ;将所述数据输进分析分类程序, 所述程序使用所述数据对生物样品分类, 其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组 ;并按照分类程序的输出对生物样品分类 ;并基于分类确定针对所述人的治疗方案。

[0010] 还在另一实施方式中, 提供了用于评价人的心血管健康以确定是否需要治疗方案

或治疗方案的有效性的试剂盒,所述试剂盒包括:检验装置,用于测定生物样品中的选自于表 20 中列出的 miRNA 的至少 2 种 miRNA 标记物水平和 / 或用于测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白标记物水平:IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF;说明书,用于(1)获得包括每一种 miRNA 和 / 或蛋白标记物水平的数据集,(2)将所述数据输进分析分类程序,所述程序使用所述数据对生物样品分类,其中分类选自动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组;以及(3)基于分类确定针对人的治疗方案。

[0011] 还在另一实施方式中,用于评价人的心血管事件的风险,其包括:a)从人获得生物样品;b)测定样品中的选自 IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF 组成的组的三种或更多种蛋白标记物水平和 / 或表 20 中的 2 种或更多种 miRNA 水平;c)获得包括每种蛋白和 / 或 miRNA 生物标记物水平的数据集;d)将所述数据输进风险预测分析程序,以基于所述数据集测定心血管事件的风险;以及 e) 基于步骤 d) 中预测的心血管事件风险,确定针对所述人的治疗方案;其中评价了人的心血管事件风险。

[0012] 附图简述

[0013] 图 1 是描绘了基于逻辑回归方法的 52 个样品(26 个病例和 26 个对照)集的分类性能的图。期望的 AUC 和对应的 95% 置信区间从 52 个独立或合并样品的分类集的 500 个模拟中获得。误差棒上的开环表示使用合并的样品(每一合并中 5 个样品)的期望值和置信区间,所述样品具有假设服从对数 - 正态分布的生物标记物浓度或评分值。实线误差棒上的开环表示使用来自相同分布的独立样品的期望值和置信区间。实心黑圆点表示理论结果。x- 轴表示病例和对照生物标记物或评分分布的均值差异。

[0014] 图 2 是描绘了基于逻辑回归方法的 52 个样品(26 个病例和 26 个对照)集的分类性能的图。期望 AUC 和对应的 95% 置信区间从 52 个独立或合并样品的分类集的 500 个模拟中获得。虚线误差棒上的开环表示使用合并的样品(每一合并中 5 样品)的期望值和置信区间,所述样品具有假设服从正态分布的生物标记物浓度或评分值。实线误差棒上的开环表示使用来自相同分布的独立样品的期望值和置信区间。实心黑圆点表示理论结果。x- 轴表示病例和对照生物标记物或评分分布的均值差异。

[0015] 图 3 是基于从 44 个 miR 物质的集中选择协变量的模型,对合并的样品分类的 AUC 值分布的图。AUC 值的计算基于通过惩罚逻辑回归模型(具有 L1 惩罚)与数据拟合获得的 100 个预验证的分类评分向量。x- 轴表示 AUC 和 y- 轴表示频率。如所显示的,平均 AUC 值是 0.68。

[0016] 图 4 是基于从 44 个 miR 物种的集中选择的协变量的模型对独立样品分类的 AUC 值分布的图。AUC 值的计算基于通过使惩罚逻辑回归模型(具有 L1 惩罚)与数据拟合获得的 100 个预验证的分类评分向量。如所显示的,平均 AUC 值是 0.78。

[0017] 图 5 是基于 44 个 miR 物质和 47 个蛋白生物标记物的集中选择的协变量的模型对独立样品分类的 AUC 值分布的图。AUC 值的计算基于通过使惩罚逻辑回归模型(具有 L1 惩罚)与拟合数据获得的 100 个预验证的分类评分向量。如所显示的,平均 AUC 值是 0.75。

[0018] 图 6 是显示 miR 和蛋白之间相关性的分布的图,所述相关性包括通过垂直线指示的最高负相关性和最高正相关性。

[0019] 图 7 是显示仅单独的 miR 之间的相关性分布的图。

[0020] 图 8 是显示了以基于单独的蛋白生物标记物数据计算的预验证评分 (500 次重复) 为基础的 AUC 分布的图。

[0021] 图 9 是显示了相对于对照的均值和标准偏差标准化的蛋白生物标记物的单变量危险比。

[0022] 图 10 是显示了蛋白生物标记物的调整危险比 (HR) 的图。调整基于传统风险因子 (TRF): 年龄、性别、心收缩血压 (BP)、心舒张 BP、胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、高血压、使用高血压药品、高脂血症、糖尿病和吸烟状况。

[0023] 图 11A 和 B 是显示了最多 5 年随访的具有最高时间依赖性 AUC 和对应的值的标记物图。sFas、NT. proBNP、MIG、IL. 16、MIG 和 ANG2 的 AUC 在图 11A 中显示, Fas 配体、SCD40L、脂联素、MCP. 3、瘦素和调节活化蛋白 (rantes) 在图 11B 中显示。

[0024] 图 12 是偏差下降的绝对值和标准误差作为 Cox 成比例危险回归模型中项的数目的函数的图。使用 1- 标准误差规则选择将包括在模型中的标记物的最佳数目。

[0025] 图 13A 和 B 是分别显示了对照和病例的在 Marshfield 样品集上的从 4 个 Cox PH 模型中获得的线性预测值的核密度估计图。

[0026] 图 14A 和 B 是分别显示了对照和病例的在 MES 样品集上的从 4 个 Cox PH 模型中获得的线性预测值的核密度估计图。

[0027] 发明详述

[0028] 本公开提供了用于评价人的心血管健康, 和特别是预测、诊断和监测人类中的动脉粥样硬化心血管疾病 (ASCVD) 的方法、检验和试剂盒。公开的方法、检验和试剂盒鉴定循环微核糖核酸 (miRNA) 生物标记物和 / 或蛋白生物标记物, 用于评价人的心血管健康。在方法、检验和试剂盒的某些实施方式中, 循环 miRNA 和 / 或蛋白生物标记物被鉴定用于评价人的心血管健康。

[0029] 在一种实施方式中, 本公开提供了用于评价人的心血管健康以测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的方法, 所述方法包括: 从人获得生物样品; 测定生物样品中的选自表 20 水平列表的组的至少 2 种 miRNA 标记物; 获得包括每一种 miRNA 标记物水平的数据集; 将所述数据输进分析分类程序, 所述程序使用所述数据对生物样品分类, 其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组; 和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对所述人的治疗方案。

[0030] 在某些实施方式中, 公开了用于评价人的心血管健康以测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的方法, 所述方法包括: 从人获得生物样品; 测定生物样品中的选自下述组的至少 3 种蛋白生物标记物水平: IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF; 获得包括每种蛋白标记物水平的数据集; 将所述数据输进分析分类程序, 所述程序使用所述数据对生物样品分类, 其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组; 和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对所述人的治疗方案。

[0031] 在另一实施方式中, 提供了用于评价人的心血管健康的方法。在某些实施方式中, 评价可用来测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性。方法包括: 从人获得生物样品;

测定生物样品中的选自表 20 中列出的 miRNA 的至少两种 miRNA 标记物水平；测定生物样品中的选自下述组的至少三种蛋白生物标记物水平：IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF；获得包括各个 miRNA 标记物和蛋白生物标记物水平的数据集；将所述数据输入分析分类程序，所述程序使用所述数据对生物样品分类，其中分类选自由动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组；和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对所述人的治疗方案。

[0032] 还在另一实施方式中，公开了用于评价人的心血管事件风险的方法。方法包括：从人获得生物样品；和测定样品中的 (1) 选自下述组的三种或更多种蛋白生物标记物：IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF 和 / 或 (2) 表 20 中的两种或更多种 miRNA 的水平。在所述方法中，获得了包括每一种蛋白和 / 或 miRNA 生物标记物水平的数据集。数据被输入风险预测分析程序以基于数据集来预测心血管事件风险；和基于心血管事件预测风险确定针对所述人的治疗方案。可预测从获得和 / 或分析样品的日期起约 1 年、约 2 年、约 3 年、约 4 年、约 5 年或更多年的心血管事件风险。如下文描述的，预测的心血管事件可以是动脉粥样硬化疾病、MI 等等的发展。

[0033] 本公开通篇中术语“标记物”和“生物标记物”互换使用。

[0034] 在公开的方法中，被检测的且其水平被测定的 miRNA 标记物的数目可以是 1 或更多于 1，比如 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多。在某些实施方式中，检测的 miRNA 标记物的数目是 3 或 5 或更多。被检测的且其水平被测定的蛋白生物标记物的数目可以是 1 或更多于 1，比如 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多。在某些实施方式中，1、2、3 或 5 或更多种 miRNA 标记物被检测并且其水平被测定和 1、2、3 或 5 或更多种蛋白生物标记物被检测并且其水平被测定。

[0035] 该公开的方法用于诊断和监测动脉粥样硬化疾病。动脉粥样硬化疾病也称为动脉粥样硬化、动脉硬化、动脉粥样化血管疾病、动脉闭塞疾病或心血管疾病，其特征是在血管壁上的斑块累积和血管炎症。血管炎症是活动的动脉粥样硬化疾病、不稳定的斑块或易损斑块的标志。斑块由累积的胞内和胞外脂类、平滑肌细胞、结缔组织、炎症细胞和糖胺聚糖组成。某些斑块还含有钙。不稳定的或活动的或易损斑块富集有炎症细胞。

[0036] 通过例子的方式，本公开包括通过下述步骤产生在诊断和监测动脉粥样硬化疾病中有用的结果的方法：获得与样品关联的数据集，其中所述数据集至少包括关于单独的已被鉴定能预示动脉粥样硬化疾病的 miRNA 标记物或与蛋白生物标记物组合的 miRNA 标记物的定量数据；并将数据集输入分析程序，所述分析程序使用数据集来产生在诊断和监测动脉粥样硬化疾病中有用的结果。该定量数据可包括 DNA、RNA、蛋白表达水平及其组合。

[0037] 所公开的方法、检验和试剂盒还用于诊断和监测心血管疾病并发症，所述并发症包括心肌梗塞 (MI)、急性冠脉综合征、中风、心力衰竭和心绞痛。常见并发症的例子是 MI，其是指通常由流至心肌部分的冠状动脉血流量突然减少而导致的缺血性心肌坏死。在患有急性 MI 的大多数患者中，通常与斑块破裂关联的急性血栓，使供应损坏区域的动脉堵塞。斑块破裂通常在先前被炎症细胞富集的动脉粥样硬化斑块部分阻塞的动脉中发生。常见动脉粥样硬化并发症的另一例子是心绞痛——由流至心脏的血流量不足而导致的具有胸痛或不舒服的症状的病 (condition)。

[0038] 本公开鉴定了炎症的生物标记物谱,所述生物标记物谱可用于对动脉粥样硬化心血管疾病诊断和分类以及在从给定个体抽取血液起的具体时期内对心血管事件(例如,MI)风险预测。本公开中检验的miRNA和蛋白生物标记物是使用学习算法鉴定的那些,所述学习算法能在不同的动脉粥样硬化分类(例如诊断、分期、预后、监测、治疗反应)之间区分和预测假性-冠状动脉钙化评分。用于动脉粥样硬化分类的其他数据,比如临床指标(例如,传统风险因子)也可以是用来产生用于动脉粥样硬化分类的结果的数据集的一部分。

[0039] 含有单独的或组合的本文公开的各种miRNA和蛋白生物标记物的定量数据和其他数据集组件(例如,DNA、RNA、临床指标的测量)的定量数据的数据集可被输入分析程序并用来产生结果。分析程序可以是具有确定参数的任何类型的学习算法,或换句话说,预测模型。通过将学习算法应用至适当类型的参照或对照数据,可开发针对多种动脉粥样硬化分类或风险预测的预测模型。通过适当个体采取适当行动方针,分析程序/预测模型的结果可被使用。例如,如果分类是“健康的”或“动脉粥样硬化心血管疾病”,那么结果可用来确定个体的适当临床疗程。

[0040] 微RNA(本文中也称为miRNA、 μ RNA、mi-R)是长度约17-27个核苷酸的单链RNA分子形式,其调节基因表达。miRNA由来自转录它们但miRNA未被翻译成蛋白的DNA的基因编码(即它们是非编码RNA);代替地,每个初级转录物(初级-miRNA)被加工为称为前-miRNA的短的茎-环结构并最终加工成功能miRNA。

[0041] 与炎症关联并用于评价人的心血管健康的miRNA标记物包括但不限于,miR-26a、miR-16、miR-222、miR-10b、miR-93、miR-192、miR-15a、miR-125-a.5p、miR-130a、miR-92a、miR-378、miR-20a、miR-20b、miR-107、miR-186、hsa.let.7f、miR-19a、miR-150、miR-106b、miR-30c和let7b的一种或多种。在某些实施方式中,miRNA标记物包括miR-26a、miR-16、miR-222、miR-10b、miR-93、miR-192、miR-15a、miR-125-a.5p、miR-130a、miR-92a、miR-378和let7b的一种或多种。特别地,表20中列出的miRNA用于评价人的心血管健康。

[0042] 与炎症关联并用于评价人的心血管健康的蛋白生物标记物包括但不限于,调节活化蛋白(RANTES)、TIMP1、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin)、IP-10、M-CSF、IL-3、TNF α 、Ang-2、IL-5、IL-7、IGF-1、sVCAM、sICAM-1、E-选择素、P-选择素、白细胞介素-6、白细胞介素-18、肌酸激酶、LDL、oxLDL、LDL颗粒尺寸、脂蛋白(a)、肌钙蛋白I、肌钙蛋白T、LPPLA2、CRP、HDL、甘油三酯、胰岛素、BNP、趋化因子(fractalkine)、骨桥蛋白、骨保护素、制瘤素-M、髓过氧化物酶、ADMA、PAI-1(纤溶酶原激活物抑制剂)、SAA(循环的淀粉样蛋白A)、t-PA(组织型纤溶酶原激活物抑制剂)、sCD40配体、纤维蛋白原、高半胱氨酸、D-二聚物、白细胞计数、心脏型脂肪酸结合蛋白、MMP1、纤维蛋白溶酶原、叶酸、维生素B6、瘦素(leptin)、可溶性血栓调节蛋白、PAPP-A、MMP9、MMP2、VEGF、PIGF、HGF、vWF和胱抑素C的一种或多种。在某些实施方式中,蛋白生物标记物包括IL-16、sFas、Fas配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素(adiponectin)、IL-18、TIMP.4、TIMP.1、CRP、VEGF和EGF的一种或多种。除了特殊的生物标记物之外,本公开还包括与示例的序列约90%、约95%或约97%同一的生物标记物变体。本文中使用的变体,包括多态性、剪接变体、突变等等。

[0043] 蛋白生物标记物可以多种方式检测。例如,可利用体内成像来检测心脏组织中动脉粥样硬化-关联的蛋白的存在。此类方法可使用,例如,对此类蛋白特异性的标记的抗体

或配体。在这些实施方式中,对多肽特异性的可检测-标记的成分,例如,抗体、配体等等被施用给个体(例如,通过注射)并使用标准成像技术对标记的细胞定位,所述标准成像技术包括但不限于,磁共振成像、计算机断层扫描等等。检测可使用一种显像剂或显像剂的混合物(cocktail)。

[0044] 其他标记物可选自一种或多种临床指标,包括但不限于,年龄、性别、LDL 浓度、HDL 浓度、甘油三酯浓度、血压、体重指数、CRP 浓度、冠状动脉钙化评分、腰围、吸烟状况、心血管疾病的过去病史、心血管疾病的家族史、心率、空腹胰岛素浓度、空腹葡萄糖浓度、糖尿病状况和使用的高血压药物。可使用本领域中已知的学习算法,比如线性判别分析、支持向量机器分类、递归特征去除、微阵列的预测分析、逻辑回归、CART、FlexTree、LART、随机森林、MART 和 / 或存活分析回归(这些对本领域技术人员而言是已知的并在本文中进一步描述)鉴定用于使得动脉粥样硬化分类的其他临床指标。

[0045] 本文公开的分析分类可包括使用预测模型。预测模型还包括用于分类的至少约 0.68 或更高的质量度量(quality metric)。在某些实施方式中,用于分类的质量度量是至少约 0.70 或更高。在某些实施方式中,质量度量选自曲线下面积(AUC)、危险比(HR)、相对风险度(RR)、再分类、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、准确度、敏感性和特异性、净重新分类指数、临床净重新分类指数。如本文中描述的可使用这些和其他度量。另外,可选择各种项目来提供质量度量。

[0046] 获得数据集的每个组件(component)的定量数据并输入具有预先确定参数的分析程序(预测模型)并接着用来产生结果。

[0047] 通过导致个体接收与样品关联的数据的任何技术,可获得数据。例如,通过由对本领域技术人员而言已知的方法产生个体自身的数据集,个体可获得数据集。可选择地,通过接收来自另一个体或实体的数据集或一种或多种数据值,可获得数据集。例如,实验室专业人员可产生某些数据值而其他个体,比如医学专业人员可将所有或部分数据集输入分析程序以产生结果。

[0048] 技术人员应当理解尽管本公开通篇中提到“样品”但定量数据可从许多特征(比如取得方法、取得时间、组织来源等等)变化的多个样品中获得。

[0049] 在产生用于动脉粥样硬化分类的结果的方法中,获得了本文中提供的蛋白标记物的血液、血清等等中的表达模式。与感兴趣的蛋白标记物关联的定量数据可以是允许用于动脉粥样硬化分类的结果产生的任何数据,所述数据包括与标记物关联的 DNA 或 RNA 水平的测量,但典型地是蛋白表达模式。可通过本领域技术人员而言已知的任何方法测量作为表达谱部分的蛋白水平,所述方法单独或经高通量方法产生定量测量。例如,得自血液的患者样品,例如血液、血浆、血清等等可被应用至特异性结合试剂或特异性结合试剂的组以测定感兴趣的蛋白标记物的存在与否和量。

[0050] 针对存在感兴趣的单独的 miRNA 标记物或与蛋白标记物组合的 miRNA 标记物的表达水平,检验血液样品或源自血液的样品例如血浆、血清等等。典型地,抽取血液样品并测试衍生产物比如血浆或血清。另外,样品可源自其他体液,比如唾液、尿、精液、奶或汗液。样品还可源自组织,比如来自血管,比如动脉、静脉、毛细血管等等。另外,当 miRNA 和蛋白生物标记物二者都被检验时,它们可源自相同或不同的样品。即,例如,miRNA 生物标记物可在源自血液的样品中检验,而蛋白生物标记物可在组织样品中检验。

[0051] 典型地,与感兴趣的 miRNA 和蛋白标记物关联的定量数据得到表达谱形式。表达谱组成了对应于评估的许多标记物的许多 miRNA 或蛋白产物的相对或绝对表达值的集。在多种实施方式中,产生了至少约 2、3、4、5、6、7 或更多种标记物的含有表达模式的表达谱。表达谱的每个差异表达组件成员的表达模式可提供关于用于例如诊断、预后、监测治疗等等的预测值的特别的特异性和敏感性。

[0052] 获得表达数据的许多方法是已知的并且这些技术的任何一种或多种单独地或组合地适于测定本公开的上下文中的表达模式和表达谱。

[0053] 例如,可通过 northern 分析、PCR、RT-PCR、Taq Man 分析、FRET 检测、监测一种或多种分子信标、与寡核苷酸阵列杂交、与 cDNA 阵列杂交、与多核苷酸阵列杂交、与液体微阵列杂交、与微电子阵列杂交、cDNA 测序、克隆杂交、cDN 片段指纹、基因表达系列分析 (SAGE)、差减杂交、差异显示和 / 或差异筛选来评估 DNA 和 RNA (mRNA、初级 -miRNA、前 -miRNA、miRNA、前体发夹结构 RNA、微 RNP 等等) 的表达模式。这些和其他技术对本领域技术人员而言是熟知的。

[0054] 本公开包括核酸分子,优选地以分离的形式存在的核酸分子。当在本文中使用时,当核酸分子实质上与编码其他多肽的污染核酸分子分开时,核酸分子是将被“分离的”。术语“核酸”被定义为编码和非编码 RNA 或 DNA。在适当严格条件下与分子互补(即杂交)的并与分子保持稳定结合的核酸包括在本公开的范围。此类序列展示了与本文公开的 RNA 至少 50%、60%、70% 或 75%、优选地至少约 80-90%、更优选地至少约 92-94% 和甚至更优选地至少约 95%、98%、99% 或更多核苷酸序列同一性并包括插入、缺失、摆动碱基、置换等等。其他考虑的序列是与本文公开的蛋白生物标记物序列共有至少约 50%、60%、70% 或 75%、优选地至少约 80-90%、更优选地至少约 92-94% 和最优选地至少约 95%、98%、99% 或更多同一性的序列。

[0055] 不管源自天然来源或是合成的,本公开的范围特别考虑的是基因组 DNA、cDNA、RNA (mRNA、初级 -miRNA、前 -miRNA、miRNA、发夹结构前体 RNA、RNP, 等等) 分子以及基于可选主链或包括可选碱基的核酸。

[0056] 使用适于序列相似性搜索的程序 blastp、blastn、blastx、tblastn 和 tblastx 利用的算法、通过 BLAST (Basic Local 比对 Search Tool) 分析,测定核苷酸或氨基酸序列水平的同源性或同一性。通过 BLAST 程序使用的方法首先考虑在查询序列和数据库序列之间有和没有缺口的相似段,然后评估被鉴定的所有匹配的统计学显著性并最后仅总结满足预选的显著性阈值的那些匹配。直方图、摹状、比对、期望值(即,报告的对数据库序列匹配的统计学显著性阈值)、截止值、矩阵和滤器(低复杂度)的搜索参数在缺省设置下。柱状图、描述、比对、期望(即,数据库序列报告匹配的统计学显著性阈值)、截断值、矩阵和过滤值(低复杂度)的搜索参数为默认设置。通过 blastp、blastx、tblastn 和 tblastx 使用的缺省评分矩阵是 BLOSUM62 矩阵,推荐用于长度超过 85 个核苷酸或氨基酸的查询序列。

[0057] 对于 blastn,评分矩阵是通过 M(即,一对匹配残基的奖励分)与 N(即,错配残基的罚分)的比率设置的,其中 M 和 N 的缺省值分别是 5 和 -4。四个 blastn 参数被如下调整:Q = 10(缺口产生惩罚);R = 10(缺口延伸惩罚);wink(字长增加量) = 1(沿着查询在每个字长增加量的位置产生字击中);和缺口 w = 16(设置产生缺口比对的窗口宽度)。等同的 Blastp 参数设置是 Q = 9;R = 2;wink = 1;和缺口 w = 32。GCG 包版本 10.0 中可

得到的序列之间的最佳拟合比较使用 DNA 参数缺口 = 50 (缺口产生惩罚) 和字长 = 3 (缺口延伸惩罚) 和蛋白比较中的等同设置是缺口 = 8 和字长 = 2。

[0058] “严格条件”是下述那些 (1) 利用低离子强度和高洗涤温度, 例如, 在 50°C 下 0.015M NaCl/0.0015M 柠檬酸钠 /0.1% SDS 或 (2) 杂交期间利用变性试剂, 比如甲酰胺, 例如, 42°C 下, 50% (vol/vol) 甲酰胺, 具有 0.1% 牛血清白蛋白 /0.1% Ficoll/0.1% 聚维酮 /50mM 磷酸钠缓冲液 (pH 6.5), 具有 750mM NaCl、75mM 柠檬酸钠。另一个例子是 42°C 下在 50% 甲酰胺、5×SSC (0.75M NaCl、0.075M 柠檬酸钠)、50mM 磷酸钠 (pH 6.8)、0.1% 焦磷酸钠、5×Denhardt' s 溶液、超声处理的鲑精 DNA (50pg/ml)、0.1% SDS 和 10% 硫酸葡聚糖中杂交, 42°C 在 0.2×SSC 和 0.1% SDS 中洗涤多次。技术人员可容易地测定并适当改变严格条件以获得清楚的可检测的杂交信号。

[0059] 本公开还提供了公开的核酸分子的片段。如本文中使用的, 核酸分子的片段是指编码或非编码序列的一小部分。通过期望的用途测定片段大小。例如, 如果为了编码蛋白的活性部分而选择片段, 片段需要足够大以编码蛋白的功能区 (多个)。例如, 编码对应于预测的抗原区的肽的片段可被制备。如果片段将被用作核酸探针或 PCR 引物, 那么为了在探查 / 引发期间获得相对小数目的假阳性而选择片段长度。

[0060] 可通过提供定量测量并适于评估从样品中提取的多种标记物的对本领域技术人员而言已知的任何方法, 评估蛋白表达模式, 所述方法比如下述方法的一种或多种: ELISA 三明治 (sandwich) 检验、流式细胞计数、质谱检测、量热检验、结合蛋白阵列 (例如, 抗体阵列) 或荧光活化细胞分选 (FACS)。

[0061] 在一种实施方式中, 方法包括在 ELISA、抗体 - 标记的荧光珠阵列、抗体阵列或 FACS 筛选中使用标记的亲试剂 (例如, 抗体、小分子等等), 所述亲试剂识别一种或多种蛋白产物的表位。用于产生和评估抗体的方法是本领域中熟知的。

[0062] 存在用于评估公开的生物标记物的表达模式和谱的许多合适的高通量格式 (format)。典型地, 术语“高通量”是指每天进行至少约 100 次检验或至少约 500 次检验或至少约 1000 次检验或至少约 5000 次检验或至少约 10,000 次检验或更多次检验的格式。当对检验计数时, 检验的样品数目或标记物数目可被考虑。

[0063] 进行高通量表达分析的许多技术平台是已知的。通常, 此类方法包括受试者样品或蛋白标记物或二者的逻辑或物理阵列。通常的阵列格式包括液相和固相阵列二者。例如, 利用液相阵列, 例如用于核酸杂交、抗体或其他受体与配体结合等等的检验, 可在多孔或微量滴定板中进行。具有 96、384 或 1536 个孔的微量滴定板是广泛可得到的, 具有甚至更多数目的孔, 例如 3456 和 9600 个孔的微量滴定板可被使用。通常, 通过用于样品制备和分析的方法和装置例如机器人操作和加载系统, 确定微量滴定板的选择。示例性的系统包括, 例如, 来自 Luminex (Austin, TX) 的 xMAP® 技术、来自 Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) 的具有 MULTI-ARRAY® 和 MULTI-SPOT® 技术的 SECTOR® 图像仪、来自 Beckman-Coulter, Inc. (Fullerton, Calif.) 的 ORCA™ 系统和来自 Zymark Corporation (Hopkinton, MA) 的 ZYMATE™ 系统、miRCURY LNA™ 微 RNA 阵列 (Exiq on, Woburn, MA)。

[0064] 或者, 可有利地利用多种固相阵列, 来测定在公开的方法、检验和试剂盒上下文中的表达模式。示例性格式包括膜或滤器阵列 (例如, 硝酸纤维素, 尼龙)、插针阵列和珠阵列 (例如, 在液体“浆体”中)。典型地, 对应于核酸或蛋白试剂的探针可被固定化, 所述核酸或

蛋白试剂与对应于候选库成员的表达产物特异性相互作用（例如与之杂交或与之结合），所述固定化例如通过与固体载体直接或间接交联来实现。可耐受进行具体的表达检验必要的试剂和条件的基本上任何固体载体都可以使用。例如，功能化玻璃、硅、二氧化硅、改良的硅、多种聚合物比如（聚）四氟乙烯、（聚）偏氟乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯的任何一种或其组合都可用作固相阵列的底物。

[0065] 在一种实施方式中，阵列是“芯片”，芯片由例如上述提到的材料之一组成。与候选库的各个组件的表达产物特异性相互作用的多核苷酸探针（例如 RNA 或 DNA 比如 cDNA）、合成的寡核苷酸等等或结合蛋白比如抗体或抗原 - 结合片段或其衍生物以逻辑顺序方式附着到芯片上，即在阵列中。另外，具有对标记物核苷酸序列（取决于标记的样品的设计）的有义或反义序列特异性亲和性的任何分子可被固定在阵列表面上而不会丧失对标记物的特异性亲和性，并且所述分子可被获得并产生，用于以阵列方式生产，例如，特异性识别标记物的特异性核酸序列的蛋白、核酶、肽核酸（PNA）或具有特异性亲和性的其他化学品或分子。

[0066] 可通过用多种基于激光或 CCD 的扫描仪扫描微阵列并用很多软件包例如 IMAGEGENE™ (Biodiscovery)、特征提取软件 (Agilent)、扫描 LYZE™ (Stanford Univ., Stanford, CA.)、GENEPIX™ (Axon Instruments) 提取特征来检测微阵列表达。

[0067] 高通量蛋白系统包括从 CIPHERGEN Biosystem, Inc. (Fremont, Calif.) 商购的系统，比如 PROTEIN CHIP™ 阵列和 FASTQUANT™ 人类趋化因子蛋白微点阵列 (S&S Biosciences Inc., Keene, N. H., US)。

[0068] 可通过对本领域技术人员而言已知的方法，测定关于其他数据集组件比如临床指标、代谢测量和遗传检验的定量数据。

[0069] 由此获得的关于 miRNA、蛋白标记物和其他数据集组件（即，临床指标等等）的定量数据经受具有先前使用学习算法测定的参数的分析程序，即，输入预测模型。分析程序的参数可以是本文公开的那些或使用本文中描述的指导得到的那些。学习算法比如线性判别分析、递归特征去除、微阵列的预测分析、逻辑回归、CART、FlexTree、LART、随机森林、MART 或另一机器学习算法被应用至适当参照或训练数据以测定适于多种动脉粥样硬化分类的分析程序的参数。

[0070] 用来产生结果（分类、存活 / 事件发生时间等等）的分析程序可以是能提供用于对样品分类的结果的任何类型的程序，例如，获得的数据集与参照数据集的比较、线性算法、二次算法、决策树算法或表决算法。

[0071] 本文中描述了获得用于制造动脉粥样硬化分类结果的各种分析程序，但是，本领域技术人员容易理解任何合适类型的分析程序在本公开范围内。

[0072] 输入分析程序之前，通过通常一式两份或一式三份或多次重复测量每一标记物的值，收集每一数据集中的数据。数据可被处理，例如，使用标准曲线，原始数据可被变换，且重复测量的平均值用来计算每一患者的平均值和标准偏差。这些值在用在模型中之前可被变换，例如对数 - 变换、Box-Cox 变换等等。这些数据可接着被输入具有确定参数的分析程序。

[0073] 分析程序可设置阈值，用于测定样品属于给定种类的概率。概率优选地是至少 50% 或至少 60% 或至少 70% 或至少 80%、至少 90% 或更高。

[0074] 在其他实施方式中,分析程序测定获得的数据集和参照数据集之间的比较是否产生统计学上显著差异。假如这样的话,那么从中获得数据集的样品被归类为不属于参照数据集种类。相反地,如果该比较不是统计学上显著不同于参照数据集,那么从中获得数据集的样品被归类为属于参照数据集种类。

[0075] 通常,分析程序是通过统计学分析方法(比如下文描述的那些)产生的模型形式。此类分析程序的例子可包括线性算法、二次算法、多项式算法、决策树算法、表决算法。线性算法可具有形式:

$$[0076] \quad R = C_0 + \sum_{i=1}^N C_i x_i$$

[0077] 其中 R 是获得的有用的结果。C₀ 是可以是零的常数。C_i 和 x_i 分别是常数和可应用的生物标记物或临床指标的值并且 N 是标记物总数。

[0078] 二次算法可具有形式:

$$[0079] \quad R = C_0 + \sum_{i=1}^N C_i x_i^2$$

[0080] 其中 R 是获得的有用的结果。C₀ 是可以是零的常数。C_i 和 x_i 分别是常数和可应用的生物标记物或临床指标 d 值并且 N 是标记物总数。

[0081] 多项式算法是线性或二次算法的更为一般的形式,其可具有形式:

$$[0082] \quad R = C_0 + \sum_{i=0}^N C_i x_i^i$$

[0083] 其中 R 是获得的有用的结果。C₀ 是可以是零的常数。C_i 和 x_i 分别是常数和可应用的生物标记物或临床指标的值; y_i 是 x_i 的幂且 N 是标记物总数。

[0084] 使用任何合适的学习算法,适当的参照或训练数据集可用来测定将被用于分类的分析程序的参数,即,开发预测模型。将被使用的参照或训练数据集会取决于将被测定的期望的动脉粥样硬化分类。数据集可包括来自两个、三个、四个或更多种类的数据。例如,为了使用监督学习算法来测定用来诊断动脉粥样硬化的分析程序的参数,包含对照和疾病样品的数据集用作训练集。可选择地,如果监督学习算法将被用来开发用于动脉粥样硬化分期的预测模型,那么训练集可包括心血管疾病的各个阶段的每一阶段的数据。

[0085] 下述是本领域技术人员已知的统计学分析方法类型的例子,用以帮助所公开的方法、检验和试剂盒的实施。可针对两个任务中的一个或二者应用统计学分析。首先,这些和其他统计学方法可用来鉴定会形成优选数据集的标记物和其他指标的优选子集。另外,这些和其他统计学方法可用来产生分析程序,所述分析程序将使用数据集来产生结果。本文中列出的若干种统计学方法或本领域中以其他方式可得到的统计学方法将进行这两个任务并产生适于用作本文公开的方法实施的分析程序的模型。

[0086] 本文中鉴定了生物标记物,其对应的特征值(例如,浓度、表达水平)例如能区分健康和动脉粥样硬化。这些标记物和其对应的特征(例如,浓度、表达水平)可用来开发分析程序或多个分析程序,所述程序区分患者的种类。下文的例子阐明了数据分析算法可怎

样用来构建许多此类分析程序。在例子中描述的数据分析算法中的每一个使用贯穿包括健康和动脉粥样硬化患者的训练群的本文中鉴定的标记物子集的特征（例如，表达值）。用于建立在本文公开的受试者之间区别的分析程序或多个分析程序的具体的数据分析算法将在下文分部中描述。一旦使用这些示例性数据分析算法或本领域中已知的其他技术建立了分析程序，分析程序可用来将测试受试者归类为两种或多种表型种类（例如，健康或动脉粥样硬化患者）之一和 / 或预测存活 / 事件发生时间。这是通过将一种或多种分析程序应用至从测试受试者获得的一种或多种标记物谱实现的。此类分析程序因此具有作为诊断指标的巨大价值。

[0087] 在一个方面中，公开的方法、检验和试剂盒提供了针对从训练群获得的标记物谱对来自测试受试者的一种或多种标记物谱的评估。在一些实施方式中，从训练群的受试者以及测试受试者获得的每一标记物谱包含多种不同标记物的每一种的特征。在一些实施方式中，该比较是通过下述实现的：(i) 使用来自训练群的标记物谱开发分析程序，和 (ii) 将分析程序应用至来自测试受试者的标记物谱。像这样，在本文公开的方法的一些实施方式中应用的分析程序用来测定测试受试者是否患有动脉粥样硬化。在可选择的实施方式中，本文公开的方法测定受试者是否经历 MI 和 / 或可预测事件发生时间（例如 MI 和 / 或存活）。

[0088] 在本文公开的方法的一些实施方式中，当分析程序应用的结果表示受试者将有可能经历 MI，受试者被诊断 / 归类为“MI”受试者。或者，如果，例如，分析程序的结果表示受试者将可能发展动脉粥样硬化，受试者被诊断为“动脉粥样硬化”受试者。如果分析程序应用的结果表示受试者将不会发展开发动脉粥样硬化，受试者被诊断为健康的受试者。因此，在一些实施方式中，上述的二元决策情形的结果具有四个可能的后果：(i) 真正的动脉粥样硬化，其中分析程序表示受试者将发展动脉粥样硬化并且受试者事实上在确定时间段期间的确发展了动脉粥样硬化（真阳性，TP）；(ii) 假性动脉粥样硬化，其中分析程序表示受试者将发展动脉粥样硬化并且受试者事实上在确定时间段期间没有发展动脉粥样硬化（假阳性，FP）；(iii) 真正健康的，其中分析程序表示受试者将不会发展动脉粥样硬化并且受试者事实上在确定时间段期间没有发展动脉粥样硬化（真阴性，TN）；或 (iv) 假性健康的，其中分析程序表示受试者将不发展动脉粥样硬化并且受试者事实上在确定时间段期间的确发展了动脉粥样硬化（假阴性，FN）。

[0089] 应该意识到，可对 TP、FP、TN、FN 做其他定义。同时所有这些可选择的定义在公开的方法、检验和试剂盒的范围内，为了易于理解，除非另外指出，通过上文定义 (i) 至 (iv) 给出的 TP、FP、TN 和 FN 的定义将在本文中使用。

[0090] 如将被本领域技术人员意识到的，许多定量标准可用来传达测试标记物谱和参照标记物谱之间做出的比较（例如，分析程序应用至来自测试受试者的标记物谱）。这些包括阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)、特异性、敏感性、准确度和确定性。另外，诸如接受者操作曲线 (ROC) 的其他构建可用来评估分析程序性能。本文中使用： $PPV = TP / (TP + FP)$ 、 $NPV = TN / (TN + FN)$ 、 $特异性 = TN / (TN + FP)$ 、 $敏感性 = TP / (TP + FN)$ 和 $准确度 = 确定性 = (TP + TN) / N$ 。

[0091] 这里，N 是被比较的样品的数目（例如，寻求测定动脉粥样硬化或健康的测试样品的数目）。例如，考虑其中有十个寻求分类的受试者。针对十个测试受试者的每一个，构建

标记物谱。然后,通过应用分析程序,评估标记物谱的每一个,其中基于获得自训练群的标记物谱开发分析程序。在该例子中,来自上述方程的 N 等于 10。典型地, N 是许多样品,其中每一样品收集自群的不同成员。该群事实上是两个不同的类型。在一个类型中,群体包括其样品和表型数据(例如,受试者是否发展动脉粥样硬化的标记物和指示的特征值)用来构建或改进分析程序的受试者。该群体在本文中被称为训练群。在另一类型中,群体包括不是用来构建分析程序的受试者。该群体在本文中被称为验证群。除非另外指出,由 N 表示的群或者是排他的训练群或者是排他的验证群,这与两个群体类型的混合群相反。应当意识到,当它们基于相对验证群的训练群时,分数比如准确度会更高(接近于统一)。然而,除非在本文中另外明确指出,用来评价分析程序(或评估来自测试受试者的生物标记物谱的其他形式)的性能(包括确定性(准确度))的所有标准是指下述标准,所述标准是通过将对应于标准的分析程序或者应用至训练群或者验证群测量的。

[0092] 在一些实施方式中, N 多于 1、多于 5、多于 10、多于 20、在 10 和 100 之间、多于 100 或少于 1000 个受试者。在一些实施方式中,针对训练群或验证群,分析程序(其他比较形式)可具有至少约 99% 的确定性或甚至更高的确定性。在其他实施方式中,针对训练群或验证群,确定性至少约 97%、至少约 95%、至少约 90%、至少约 85%、至少约 80%、至少约 75%、至少约 70%、至少约 65% 或至少约 60%。取决于具体的方法,可改变有用的确定性程度。本文中使用的,“确定性”表示“准确度”。在一种实施方式中,针对训练群或验证群,敏感性和 / 或特异性是至少约 97%、至少约 95%、至少约 90%、至少约 85%、至少约 80%、至少约 75% 或至少约 70%。在一些实施方式中,这种分析程序是用来预测动脉粥样硬化的发展,具有所述的准确度。在一些实施方式中,这种分析程序用来诊断动脉粥样硬化,具有所述的准确度。在一些实施方式中,这种分析程序是用来测定动脉粥样硬化的阶段,具有所述的准确度。

[0093] 可被分析程序使用从而以足够的确定性对测试受试者分类的特征的数量是 2 个或更多个。在一些实施方式中,其是 3 个或更多个、4 个或更多个、10 个或更多个或在 10 个和 200 个之间。但是,取决于寻求的确定性程度,分析程序使用的特征数量可更多或更少,但在所有的情况下至少是 2 个。在一种实施方式中,可被分析程序使用来对测试受试者分类的特征数量被优化以允许具有高的确定性的测试受试者分类。

[0094] 在某些实施方式中,分析程序用于预测存活。存活分析包括模拟事件发生时间数据。成比例危险模型是统计学中的一类存活模型。存活模型使一些事件发生之前经过的时间与可与数量关联的一个或多个协变量相关。在成比例风险模型中,协变量中单位增加的独特作用是关于危险比倍增的。存活模型可视为由两部分组成:潜在的危险函数,通常表示为 $\Lambda_0(t)$,其描述在协变量的基线水平下危险(风险)如何随着时间变化;和效应参数,其描述危险如何响应解释协变量而变化。典型的医学例子可包括协变量比如治疗任务,以及患者特征(比如年龄、性别和存在其他疾病),以降低可变性和 / 或控制混淆。

[0095] 成比例危险假设是协变量乘危险的假设。在固定系数的最简单情况下,例如,用药物治疗可比方说,在任何给定的时间 t 下等分受试者的危险,同时基线危险可变化。但是,注意协变量不限于二元预测值;在连续协变量 x 的情况下,危险成对数响应; x 的每个单位的增加导致危险成比例增加。典型地在全常规 Cox 模型下,基线危险从考虑中“整体排除”或试探性地去除,并且剩余的偏似然(partial likelihood)被最大化。通过任何成比例的

危险模型评估的协变量的作用可因而报告为危险比。Cox 模型假设,如果成比例危险假设成立,估计效应参数而不考虑危险函数是可能的。

[0096] 开发分析程序的相关数据分析算法包括但不限于,判别分析包括线性、逻辑性和更多灵活的区别技术;基于树的算法比如分类和回归树 (CART) 和变体;广义可加模型;神经网络、惩罚回归方法等等。

[0097] 在一种实施方式中,将测试受试者的标记物谱与获得自训练群的(一个或多个)标记物谱进行比较,并包括应用分析程序。使用数据分析算法,比如计算机模式识别算法构建分析程序。构建分析程序的其他合适的数据分析算法包括但不限于,逻辑回归或非参数算法,其检测特征值分布的差异(例如, Wilcoxon 符号等级测试(未调整的和调整的))。对应于来自 1、2、3、4、5、10、20 或更多个标记物的测量的可观察量,分析程序可基于 2、3、4、5、10、20 或更多个特征。在一种实施方式中,分析程序是基于数百个特征或更多。分析程序也可使用分类树算法建立。例如,来自训练群的每个标记物谱可包含至少 3 个特征,其中特征是分类树算法中的预测值。分析程序预测群(或类)中的从属关系,准确度为至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 97%、至少约 98%、至少约 99% 或约 100%。

[0098] 本领域中已知合适的数据分析算法。在一种实施方式中,本公开的数据分析算法包括分类和回归树 (CART)、多重累计回归树 (MART)、微阵列的预测分析 (PAM) 或随机森林分析。这种算法将来自生物材料,比如血液样品的复杂谱分类,以区分受试者为正常的或具有特定疾病状态的生物标记物水平特征。在其他实施方式中,本公开的数据分析算法包括 ANOVA 和非参数化等价、线性判别分析、逻辑回归分析、最近邻分类分析、神经网络、主成分分析、二次判别分析、回归分类和支持向量机器。虽然这种算法可用于构建分析程序和/或提高分析程序应用的速度和效率并避免调查人员的偏见,但本领域普通技术人员可认识到基于计算机的算法对于执行本公开的方法不是必须的。

[0099] 不管用于产生标记物谱的方法如何,分析程序可用来评估生物标记物谱。例如,合适的分析程序可用来评估使用气相色谱产生的标记物谱、通过静态飞行时间二次离子质谱 (TOF-SIMS) 获得的谱,使用 MALDI-TOF-MS 和液相色谱-电喷雾离子化质谱 (LC/ESI-MS),通过 MALDI-TOF-MS 谱分析以高确定性 (79-89% 正确分类比率) 区分菌株,以便在复杂生物样品中对生物标记物谱分类。

[0100] 开发使用本文公开的标记物表达水平的分析程序的一种方法是最近中值距离分类器 (nearest centroid classifier)。这种技术针对每类(例如,健康的和动脉粥样硬化的)计算该类中标记物平均表达水平给出的重心,并接着将新的样品分配到最接近重心的类。除了聚类 (cluster) 被已知的类替换,该方法与 k-平均聚类相似。当使用许多标记物时,该算法可对噪声灵敏。对该技术的增强使用收缩:对于每一标记物,如果种类质心之间的差异被认为可能是由于偶然,种类质心之间的差异设为零。该方法在微阵列预测分析或 PAM 中实施。收缩被阈值控制,低于所述阈值的差异被认为是噪声。在噪声水平之上未显示差异的标记物被去除。可通过交叉验证选择阈值。随着阈值降低,更多标记物包括在内并且估计的分类错误降低,直到它们达到底部并由于噪声标记物开始再次攀升——这种现象称为“过拟合”。

[0101] 多重累计回归树 (MART) 代表构建分析程序的另一种方式,其可用于本文中公开

方法中。MART 的常规算法是：

[0102] 1. 初始化

$$[0103] \quad f_0(x) = \operatorname{argmin}_y \sum_{i=1}^N L(y_i, y)$$

[0104] 2. 对于 $m = 1$ 至 M ：

[0105] (a) 对于 $i = 1, 2, \dots, N$ 计算

[0106]

$$r_{im} = - \left| \frac{\partial L(y_i, f(x_i))}{\partial f(x_i)} \right|_{f=f_{m-1}}$$

[0107] (b) 使回归树与产生终端区域 R_{jm} , $j = 1, 2, \dots, J_m$ 的目标边缘拟合 (c) 对于 $j = 1, 2, \dots, J_m$ 计算

[0108]

$$\gamma_{jm} = \operatorname{argmin}_\gamma \sum_{i \in R_{jm}} L(y_i, f_{m-1}(x_i) + \gamma)$$

[0109]

$$(d) \text{ Update } f_m(x) = f_{m-1}(x) + \sum_{j=1}^{J_m} \gamma_{jm} I(x \in R_{jm})$$

[0110] 3. 输出 $f(x) = f_M(x)$ 。

[0111] 通过插入不同的损失标准 $L(y, f(x))$ 获得具体的算法。算法的第一行初始化来优化常数模型,其仅仅是单终端结点树。2(a) 行中计算的负梯度的分量称为广义的伪残量, r 。本领域已知通常使用的损失函数的梯度。与 MART 程序关联的协调参数是迭代 M 的数量和成分树 J . sub. m , $m = 1, 2, \dots, M$ 的每个的容量。

[0112] 在一些实施方式中,使用回归建立用来对受试者分类的分析程序。在这种实施方式中,分析程序可表征为回归分类器,优选地逻辑回归分类器。这种回归分类器包括用来构建分类器的标记物的每种(例如,每种此类标记物的表达水平)的系数。在这种实施方式中,使用例如最大似然法计算回归分类器的系数。在这种计算中,使用生物标记物的特征(例如,RT-PCR、微阵列数据)。在某些实施方式中,使用来自仅两个特征亚组(例如,健康的患者和动脉粥样硬化患者)的分子标记物数据,并且因变量是在获得标记物数据的受试者中特殊特征的缺乏或存在。

[0113] 在另一实施方式中,训练群包括多个特征亚群(例如,三个或多个特征亚群,四个或更多个具体的特征亚群,等等)。这些多重特征亚群可对应训练群中的从健康的、到轻微动脉粥样硬化至中度动脉粥样硬化等等的表型发展的不连续阶段。在这种实施方式中,处理多种类响应的逻辑回归模型的产生可用来开发下述决策,所述决策在训练群中出现的各种特征亚群之间区别。例如,选择的分子标记物的测量数据可应用至任何多种类 logit 模型,以便开发分类器,所述分类器能够在训练群中出现的任何多个特征亚群之间区别。

[0114] 在一些实施方式中,分析程序基于回归模型,优选地基于逻辑回归模型。这种回归模型包括在本文公开的选择的标记物组中的每一标记物的系数。在这种实施方式中,使用

例如,最大似然法计算回归模型的系数。在特别的实施方式中,使用来自两个组(例如,健康的和患病的)的分子标记物数据并且因变量是对应于标记物特征数据的患者状况。

[0115] 公开的方法、检验和试剂盒的一些实施方式提供了处理多种类(多叉分枝)响应的逻辑回归模型的一般化。这种实施方式可用来将生物体区别成一个或三个或多个分类。这种回归模型使用多种类 logit 模型,其同时提及所有种类对并描述在一个种类而非另一种类中的响应的几率(odds)。一旦模型指定某些(J-1)种类对的分对数(logits),剩下的则是冗余的。

[0116] 线性判别分析(LDA)试图基于某些目标性质将受试者分类成两个种类。换句话说,LDA测试了在实验中测量的目标属性是否预测目标分类。LDA典型地需要连续的自变量和二分类因变量。为使用公开的方法,贯穿训练群子集的所选择标记物组的表达值用作必要的连续自变量。训练群的每个成员的组分类用作二分类因变量。

[0117] LDA寻求变量的线性组合,其通过使用分组信息使组之间的变量与组内的变量最大化。隐含地,LDA使用的线性加权取决于贯穿训练集的标记物的表达如何在两个组(例如,具有动脉粥样硬化的组和没有动脉粥样硬化的组)中分开和该表达如何与其他标记物的表达相关。在一些实施方式中,通过本公开描述的基因组合中的K基因,LDA被应用至训练样品中的N个成员数据矩阵。接着,绘制训练群每个成员的线性判别。理想地,代表第一亚组的训练群的那些成员(例如没有动脉粥样硬化的那些受试者)将聚类成线性判别值的一个范围(例如,负的)并且代表第二亚组的训练群的那些成员(例如具有动脉粥样硬化的那些受试者)将聚类成线性判别值的第二范围(例如,正的)。当判别值聚类之间分开更大时,认为LDA更成功。

[0118] 二次判别分析(QDA)采用相同的输入参数并返回如LDA的相同的结果。QDA使用二次方程,而非线性方程来产生结果。LDA和QDA大体上可互换(尽管有与需要的受试者数目相关的差异),并且使用哪一个是支持分析的软件的偏好和/或可靠性问题。逻辑回归采用相同的输入参数并返回如LDA和QDA的相同结果。

[0119] 使用本文鉴定的标记物表达水平可构建的一类分析程序是决策树。这里,“数据分析算法”是可建立分析程序的任何技术,而最终“决策树”是分析程序。使用训练群和具体的数据分析算法构建分析程序。基于树的方法将特征空间分成矩形组并接着在每个矩形中拟合模型(如常数)。

[0120] 训练群数据包括贯穿训练集群的标记物的特征(例如,表达值或一些其他可观察量)。可用来构建分析程序的一种具体的算法是分类和回归树(CART)。其他具体的决策树算法包括但不限于ID3、C4.5、MART和随机森林。所有这些算法是本领域中已知的。

[0121] 在公开的方法、检验和试剂盒的一些实施方式中,使用选择的标记物组的表达数据,决策树用来对患者分类。决策树算法属于监督学习算法类。决策树的目的是从真实世界的例子数据归纳分析程序(树)。该树可用来对未用来推导决策树的未见过的例子分类。

[0122] 决策树是源自训练数据。其例子包含不同的属性的值以及例子属于什么类。在一种实施方式中,训练数据是贯穿训练群的本文中描述的标记物组合的表达数据。

[0123] 下列算法描述决策树推导:

[0124] 树(例子、类、属性)(Tree(Examples, Class, Attributes))

[0125] 创建根结点

[0126] 如果所有的例子具有相同的种类值,则对根标注该标记

[0127] 否则如果属性是空的,根据最常见的值标注根

[0128] 否则开始

[0129] 计算每一属性的信息增益

[0130] 选择具有最高信息增益的属性 A 并使其为根属性

[0131] 对于该属性每一可能的值, v

[0132] 在根下面添加新的分枝,对应于 $A = v$,使例子 (v) 成为 $A = v$ 的那些例子如果例子 (v) 为空,制造在例子中标记有最常见值的新的分枝的叶节点否则使新的分枝成为通过树 (例子 (v)、种类、属性 - {A}) 产生的树结束。

[0133] 信息增益计算的更详细描述显示在下面。如果例子的可能的种类 v_i 具有概率 $P(v_i)$,那么如下给出真实答案的信息量 I :

$$[0134] \quad I(P(V_1), \dots, P(V_n)) = \sum_{i=1}^n -P(v_i) \log_2 P(v_i)$$

[0135] I- 值显示需要多少信息,以便能够描述所使用的具体数据集的分类的结果。假设数据集包含 p 个阳性 (例如具有动脉粥样硬化) 和 n 个阴性 (例如健康的) 例子 (例如个体),在正确的答案中含的信息为 :

$$[0136] \quad I\left(\frac{p}{p+n}, \frac{n}{p+n}\right) = -\frac{p}{p+n} \log_2 \frac{p}{p+n} - \frac{n}{p+n} \log_2 \frac{n}{p+n}$$

[0137] 其中 \log_2 是使用 2 为底的对数。通过测试单个属性,可减少做出正确分类所需要的信息量。具体属性 A (例如标记物) 的剩余 (remainder) 显示多少信息可被减少。

$$[0138] \quad \text{Remainder}(A) = \sum_{i=1}^v \frac{p_i + n_i}{p+n} I\left(\frac{p_i}{p_i + n_i}, \frac{n_i}{p_i + n_i}\right)$$

[0139] 其中“v”是在某些数据集中属性 A 的唯一属性值的数目,“i”是某些属性值,“ p_i ”是在分类是阳性 (例如动脉粥样硬化) 的情况下属性 A 的例子的数目,“ n_i ”是在分类是阴性 (例如健康的) 的情况下属性 A 的例子的数目。

[0140] 具体属性 A 的信息增益计算为种类的信息量和属性 A 剩余之间的差异 :

$$[0141] \quad \text{Gain}(A) = I\left(\frac{p}{p+n}, \frac{n}{p+n}\right) - \text{Remainder}(A)$$

[0142] 信息增益用来评估不同的属性对于分类如何重要 (它们如何良好地分开例子) 以及具有最高信息的属性。

[0143] 通常有许多不同的决策树算法,包括但不限于,分类和回归树 (CART)、多变量决策树、ID3 和 C4.5。

[0144] 在一种实施方式中,当使用决策树时,贯穿训练群的选择的标记物组的表达数据被标准化为具有均值零和单位方差。训练群成员被随机分成训练集和测试集。例如,在一种实施方式中,三分之二的训练群成员被放在训练集中而三分之一的训练群成员被放在测试集中。针对本文中描述的标记物的选定组合的表达值用来构建分析程序。然后,测定了对测试集中的成员正确分类的分析程序的能力。在一些实施方式中,针对给定的标记物组

合,进行若干次计算。在每一次重复计算中,训练群成员被随机分配至训练集和测试集。然后,把分子标记物组合的质量作为每一次这种分析程序计算重复的平均值。

[0145] 除其中每一次分离是基于本文公开的标记物组中的对应标记物的表达水平或两个此类标记物的表达水平的单变量决策树之外,多变量决策树可作为分析程序实施。在这种多变量决策树中,一些或所有决策实际上包含多个标记物的表达水平的线性组合。可使用已知的技术比如分类上的梯度下降或通过使用误差平方和准则,这种线性组合可被训练(train)。

[0146] 为阐明此类分析程序,考虑表达 $:0.04x_1+0.16x_2 < 500$ 。这里, x_1 和 x_2 是指本文公开的标记物中的两种不同的标记物的两个不同的特征。为了轮询 (poll) 分析程序,特征值 x_1 和 x_2 获得自从未分类的受试者获得的测量。这些值接着被插入方程。如果计算的值小于 500,那么采用决策树中的第一分枝。否则,采用决策树中的第二个分枝。

[0147] 可用在本公开中的其他方法是多元适应性样条回归 (MARS)。MARS 是回归的适应性程序并很好地适于通过本文公开的方法处理的高维问题。MARS 可看做逐步线性回归的一般化或 CART 方法的修改以改进中回归设置 CART 的性能。

[0148] 在一些实施方式中,选择的标记物组的表达值用来对训练集聚类 (cluster)。例如,考虑其中使用十个标记物的情况。训练群的每一成员 m 将具有十个标记物的每一的表达值。来自训练群中的成员 m 的该值定义向量:

[0149] $X_{1m}X_{2m}X_{3m}X_{4m}X_{5m}X_{6m}X_{7m}X_{8m}X_{9m}X_{10m}$

[0150] 其中 X_{im} 是受试者 m 的第 i 个标记物的表达水平。如果在训练集中有 m 个生物体, i 标记物的选择将定义 m 向量。注意本文公开的方法不需要在向量中使用的每一个标记物的每一表达值在每一个向量 m 中表示。换句话说,来自其中第 i 个标记物之一未出现的受试者的数据仍可用于聚类。在这种情况下,遗漏的表达值被赋为“零”或一些其他标准化值。在一些实施方式中,聚类之前,表达值被是标准化为具有平均值零和单位方差。

[0151] 贯穿训练组展示相似表达模式的那些训练群成员将趋向于聚类在一起。当向量聚类为在训练群中出现的特征组时,标记物的特别组合被认为是本文公开的方法的该方面中良好的分类器。例如,如果训练群包括健康的患者和动脉粥样硬化患者,聚类分类器将群聚类为两个组,每一组唯一代表健康的患者和动脉粥样硬化患者。

[0152] 聚类问题被描述为数据集中发现的自然分组之一。为鉴定自然分组,处理了两个问题。首先,确定了测量两个样品之间相似性 (或相异性) 的方式。该度量 (相似性测量) 用来确保一个聚类中的样品比它们为在其他聚类中的样品彼此更相似。第二,使用相似性测量,测定将数据划分到聚类中的机制。

[0153] 开始聚类研究的一种方式定义距离函数并计算数据集中的所有样品对之间的距离的矩阵。如果距离是良好的相似性测量,那么相同聚类中的样品之间距离会显著小于不同聚类中的样品之间的距离。但是,聚类不需要使用距离度量。例如,非度量相似性函数 $s(x, x')$ 可用来比较两个向量 x 和 x' 。按照惯例,当 x 和 x' 某种程度上“相似”时, $s(x, x')$ 是其值大的对称函数。

[0154] 一旦已选择了测量数据集中的点之间的“相似性”或“相异性”的方法,聚类需要准则函数,所述函数测量数据任何划分的聚类质量。使准则函数极值化的数据集的划分用来对数据聚类。可与本文公开的方法使用的具体的示例性聚类技术包括但不限于,层次聚

类（使用最近邻算法、最远邻算法、平均值连接算法、重心算法或平方和算法的凝聚聚类）、k-均值聚类、模糊 k-均值聚类算法和 Jarvis-Patrick 聚类。

[0155] 主成分分析 (PCA) 已被提议来分析生物标记物数据。一般地说, PCA 可用来分析本文公开的标记物的特征值数据, 以构建将一种类患者与另一类（例如, 具有动脉粥样硬化的那些和不具有的那些）区别的分析程序。主成分分析是这样的分类技术, 其通过变换数据为总结数据特征的新的变量（主成分）集, 来减少数据集的维数。

[0156] 如下是 PCA 少数的非限制性例子。主成分 (PC) 不相关并被排序使得第 k 个 PC 具有 PC 之中的第 k 个最大方差。第 k 个 PC 可解释为使数据点的投影的变量最大化的方向, 使得其与第一个 k-1PC 垂直。开始的几个 PC 俘获了数据集中的大多数变量。相比之下, 最后的几个 PC 通常被假设仅俘获数据中的残留的“噪声”。

[0157] PCA 还可用来产生本文公开的分析程序。在这种方法中, 选择的标记物组的向量可以用于聚类的描述的方式构建。事实上, 向量集——其中每一向量表示来自训练群具体成员的选择标记物的表达值, 可被考虑做为矩阵。在一些实施方式中, 该矩阵以单体的定性二元摹状的 Free-Wilson 方法表示并使用 PCA 在最大压缩空间中分布使得第一主成分 (PC) 俘获最大量的可能的方差信息, 第二主成分 (PC) 俘获第二最大量的所有方差信息等等直到矩阵中的所有方差信息已被说明。

[0158] 然后, 每一向量（其中每一向量表示训练群成员）被标绘。许多不同的类型的标绘图是可能的。在一些实施方式中, 做一维标绘。在这种一维标绘中, 来自每一训练群成员的第一主成分的值被标绘。在这种标绘形式中, 期望第一组成员（例如健康的患者）将在第一个主成分值的一个范围中聚类和第二组成员（例如, 患有动脉粥样硬化的患者）将在第一主成分值的第二个范围中聚类（本领域技术人员会意识到, 为了有效, 标记物值的分布需要在任何变量中没有拉伸）。

[0159] 在一个例子中, 训练群包括两个组: 健康的患者和患有动脉粥样硬化的患者。使用贯穿全部训练群数据集的选择的标记物的标记物表达值, 计算第一主成分。然后, 训练集的每一成员被标绘为第一主成分值的函数。在该例子中, 其中第一主成分是正的那些训练群成员是健康的患者和其中第一主成分是负的那些训练群成员是动脉粥样硬化患者。

[0160] 在一些实施方式中, 训练群成员针对多于一个主成分标绘 (plot)。例如, 在一些实施方式中, 训练群成员在二维标绘图上标绘其中第一维是第一主成分和第二维是第二主成分。在这种二维标绘图中, 期望训练群中代表的每一亚组成员会聚类为不连续组。例如, 二维标绘图中的第一聚类成员将代表患有轻微动脉粥样硬化的受试者, 二维标绘图中的第二聚类成员将代表患有中度动脉粥样硬化的受试者等等。

[0161] 在一些实施方式中, 针对多于两个主成分标绘训练群成员, 并就训练群成员是否聚类为每一个唯一代表训练群中出现的亚组的组做测定。在一些实施方式中, 通过使用 R mvn 包（统计学分析语言）进行主成分分析, 其对本领域技术人员而言是已知的。

[0162] 最近邻分类器是基于记忆的并且不需要将被拟合的模型。给定查询点 x_0 , 与 x_0 距离最近的 k 个训练点 $x_{(r)}$, $r = 1, \dots, k$ 被鉴定并接着使用 k 最近邻对点 x_0 分类。结可被随机打破。在一些实施方式中, 特征空间中的欧几里得距离用来测定距离为:

$$[0163] \quad d_{(r)} = \|x_{(r)} - x_0\|$$

[0164] 典型地, 当使用最近邻算法时, 用来计算线性判别的表达数据被标准化为具有均

值零和方差 1。对于公开的方法,训练群成员被随机分成训练集和测试集。例如,在一种实施方式中,三分之二的训练群成员被放在训练集中和三分之一的训练群成员被放在测试集中。本文公开的选择的标记物组的谱表示测试集成员被标绘的特征空间。然后,计算训练集正确表征测试集成员的能力。在一些实施方式中,针对给定的标记物组合进行若干次最近邻计算。每一重复计算中,训练群成员是随机分配为训练集和测试集。然后,采用标记物组合质量作为最近邻计算的每一次这种重复的平均值。

[0165] 最近邻规则可被改进以处理不等种类先验 (unequal class priors)、差异性错误分类成本和特征选择的问题。许多这些改进包括用于近邻的加权投票的一些形式。

[0166] 通过生物进化过程得到灵感,进化的分类设计方法利用分析程序的随机搜索。在广泛概述中,此类方法产生若干分析程序——群——来自测量比如本文公开的数据集产生的生物标记物。每一分析程序一定程度上不同于其他的。接着,分析程序在贯穿训练数据集的数据上评分。保持与生物进化类似,产生的(标量)评分有时称为拟合度。根据它们的评分,分析程序被分等级并保留最好的分析程序(分析程序的整个群的一些部分)。再者,保持生物术语,这被称为拟合检验的生存。分析程序在下一代—孩子或后代中随机改变。一些后代分析程序会比先一代中的它们的亲代具有更高的分数,一些会具有更低的分数。针对随后的一代,接着重复全部程序:分析程序被评分并且保留最好程序,随机改变来还产生另一代,等等。部分地,由于分级,平均起来每一代比先一代具有些微更高的分数。当一代中的单个最好的分析程序具有超过期望的准则值的分数时,程序被停止。

[0167] Bagging、boosting、随机子空间方法和加性树是被称为组合技术的数据分析算法,其可用来改进弱的分析程序。这些技术被设计用于并通常应用至决策树,比如上述的决策树。另外,这种技术还可用在使用其他类型的数据分析算法比如线性判别分析开发的分析程序中。

[0168] 在 bagging 中,人们取训练数据集的样品,产生随机独立的自助 (bootstrap) 重复,在这些的每一个上构建分析程序并通过在最终分析程序中的简单的多数投票将它们聚集。在 boosting 中,分析程序是在训练集的加权版本上构建,其取决于先前分析程序结果。最初,所有对象具有相等的权重并在这些数据集上构建第一分析程序。接着,根据分析程序的性能改变权重。错误分类的对象得到较大的权重并且下一分析程序在再加权训练集上推进。以这种方式,获得了训练集的序列和分类器,其接着通过简单的多数投票或通过最终决策中的加权多数投票组合。

[0169] 为阐明 boosting,考虑其中有通过研究下的群展示的两个表型组,表型 1(例如,差预后患者)和表型 2(例如,良好预后患者)。给定分子标记物 X 的向量,采用两个值集中的类型值之一:{表型 1,表型 2},分类器 G(X) 产生预测。训练样品上的差错率是

[0170]
$$err = 1/N \sum_{i=1}^N I(y_i \neq G(x_i))$$

[0171] 其中 N 是训练集中的受试者的数目(具有表型 1 或表型 2 的受试者的总和)。例如,如果有 35 个健康的患者和 46 个硬化患者,N 是 81。

[0172] 弱的分析程序是其差错率是些微好于随机猜测的程序。在 boosting 算法中,弱的分析程序被重复应用至改良的数据版本,因而产生弱分类器 $G_m(x)$, $m = 1, 2, \dots, M$ 序列。来

自该序列中的所有分类的预测接着通过加权多数投票组合,以产生最终预测:

$$[0173] \quad G(x) = \text{sign} \left(\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x) \right)$$

[0174] 1. 初始化观测权重 $w_i = 1/N, i = 1, 2, \dots, N$

[0175] 2. 对于 $m = 1$ 至 M :

[0176] (a) 使用权重 w_i 使分析程序 $G_m(x)$ 与训练集拟合。

[0177] (b) 计算

$$[0178] \quad \text{err} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i I(y_i \neq G_m(x_i))}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

[0179] (c) 计算 $a_m = \log((1-\text{err}_m)/\text{err}_m)$ 。

[0180] (d) 设置 $w_i \leftarrow w_i \exp[a_m I(y_i \neq G_m(X_i))], i = 1, 2, \dots, N$ 。

[0181] 3. 输出

[0182] 这里 a_1, a_2, \dots, a_m 是通过 boosting 算法计算的并且其目的是权衡每一各自 $G_m(x)$ 的贡献。其作用是以序列形式对更准确的分类器给出更高的影响。

[0183] 每一 boosting 步骤下的数据改良包括将权重 w_1, w_2, \dots, w_n 应用至每一训练观测 $(x_i, y_i), i = 1, 2, \dots, N$ 。开始所有权重被设为 $w_i = 1/N$, 使得第一步骤以通常方式在数据上简单训练分析程序。对于每一连续重复 $m = 2, 3, \dots, M$, 观测权重被单独改良并且分析程序被在应用至加权观测。在茎干 (stem) $_m$ 下, 被在先前步骤下推导的分析程序 $G_{m-1}(x)$ 错误分类的那些观测具有其增加的权重, 而对于正确分类的那些, 权重减小。因而当重复进行时, 难于正确分类的观测接受不断增加的影响。每一连续分析程序因而被迫集中于被序列中先前程序遗漏的那些训练的观测。

[0184] 示例性 boosting 算法被总结如下:

[0185] 1. 初始化观测权重 $w_i = 1/N, i = 1, 2, \dots, N$ 。

[0186] 2. 对于 $m = 1$ 至 M :

[0187] (a) 使用权重 w_i , 使分析程序 $G_m(x)$ 与训练集拟合,

[0188] (b) 计算

$$[0189] \quad \text{err} = \frac{\sum_{i=1}^N w_i I(y_i \neq G_m(x_i))}{\sum_{i=1}^N w_i}$$

[0190] (c) 计算 $a_m = \log((1-\text{err}_m)/\text{err}_m)$ 。

[0191] (d) 设置 $w_i \leftarrow w_i \exp[a_m I(y_i \neq G_m(X_i))], i = 1, 2, \dots, N$ 。

[0192] 3. 输出

$$[0193] \quad G(x) = \text{sign} \left| \sum_{m=1}^M a_m G_m(x) \right|$$

[0194] 在算法 m 中, 当前分类 $G_m(x)$ 在 2a 行下的加权估测上推导。产生的加权差错率在 2b 行下计算。行 2c 计算针对在产生最终分类器 G_m (3 行) 中的 $G_m(x)$ 给出的 a_m 。每一观测的个体权重被更新用于 2d 行下的下一重复。通过 $G_m(x)$ 错误分类的观测具有通过因子 $\exp(a_m)$ 缩放的权重, 增加它们用于推导序列中的下一分类器 $G_{m+1}(x)$ 的相对影响。在一些实施方式中, 使用了 boosting 或加性 boosting 方法。

[0195] 在一些实施方式中, 使用比如非参数评分方法的技术, 进行特征预选择。特征预选择是其中在分类之间区别的标记物中维数减少形式, 选择最好的用在分类器中。接着, 使用 LogitBoost 程序而不是 boosting 程序。在一些实施方式中, boosting 和其他分类方法在公开的方法中使用。

[0196] 在随机子空间方法中, 在数据特征空间的随机子空间中构建分类器。这些分类器通常通过在最终决策规则 (即, 分析程序) 中的简单多数投票而被组合。

[0197] 如所示的, 本文中描述的统计学技术仅仅是可用来鉴定优选的标记物组的算法和模型的多类型中的例子, 以包括在数据集中并产生可使用数据集用来产生结果的分析程序。另外, 上述和别处的技术的组合可用于相同的任务或每一技术用于不同的任务。已描述了一些组合比如决策树和 boosting 组合使用。但是, 许多其他组合是可能的。通过例子的方式, 本领域中的其他统计学技术比如投影寻踪和加权投票可用来鉴定优选的标记物组以包括在数据集中并产生使用数据集用来产生结果的分析程序。

[0198] 可测定将在分析程序中将被评估的数据集组件的最佳数目。当时使用上述学习算法来开发预测模型时, 本领域技术人员可选择标记物的子集, 即标记物的至少个 3、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、最多全部的组, 来定义分析程序。通常选择下述标记物子集, 其提供了定量样品分析, 例如试剂可利用性、定量便利性等等需要, 同时保持高准确预测模型。

[0199] 用于建立分类模型的许多提供信息的标记物的选择需要定义性能度量 and 使用者定义的阈值, 用于产生基于该度量具有有用的预测能力的模型。例如, 性能度量可以是 AUC、预测的敏感性和 / 或特异性以及预测模型的总体上的准确度。

[0200] 模型的预测能力可根据其提供的质量度量 (例如 AUC 或准确度) 的具体值或值的范围的能力来评估。在一些实施方式中, 期望的质量阈值是下述预测模型, 所述预测模型有至少约 0.7、至少约 0.75、至少约 0.8、至少约 0.85、至少约 0.9、至少约 0.95 或更高的准确度对样品分类。作为可选择的测量, 期望的质量阈值可以指下述预测模型, 所述预测模型有至少约 0.7、至少约 0.75、至少约 0.8、至少约 0.85、至少约 0.9 或更高的 AUC 对样品分类。

[0201] 如本领域中已知的, 预测模型的相对敏感性和特异性可以被“调谐”以利于选择性度量或敏感性度量, 其中两个度量具有反向关系。如上所述的, 取决于正在进行的测试的特殊需要, 可调整模型中的限制来提供选择的敏感性或特异性水平。敏感性和特异性之一或二者可以是至少约 0.7、至少约 0.75、至少约 0.8、至少约 0.85、至少约 0.9 或更高。

[0202] 在训练模型中使用了各种方法。通过向前选择或向后选择标记物子集, 选择标记物子集。将被选择的标记物的数目是会优化模型性能的那些而不使用所有标记物。确定项目的最佳数目的一种方式选择产生具有期望的预测能力 (例如 $AUC > 0.75$ 或等同的敏

感性 / 特异性的测量值) 的模型的项目数目, 其相对于使用针对给定的算法的任何数目的项目和项目组合所获得的针对该度量的最大值具有不多于一个标准误差的差异。

[0203] 如上所述的, 数据集组件的定量数据被输入分析程序并用来产生结果。结果可以是用于制造动脉粥样硬化分类的任何类型的信息, 例如分类、连续变量或向量。例如, 连续变量或向量的值可被用来测定样品与特别的分类关联的可能性。

[0204] 动脉粥样硬化分类是指与动脉粥样硬化病关联的任何类型的信息或任何类型的信息的产生, 例如, 诊断、分期、评价动脉粥样硬化发展程度、预后、监测、对治疗的治疗响应, 对鉴定通过与已知的动脉粥样硬化治疗类似机制起作用的化合物的筛选、假性 - 冠状动脉钙化评分预测、稳定的 (即, 心绞痛) 对不稳定的 (即, 心肌梗塞)、鉴定动脉粥样硬化疾病的并发症等等。

[0205] 在优选的实施方式中, 结果用于诊断或检测动脉粥样硬化 (特别其中此类动脉粥样硬化指示心肌梗塞、心力衰竭等等的倾向) 出现。在这种实施方式中, 含有“健康的”和“动脉粥样硬化”样品的参照集或训练集用来开发预测模型。数据集, 优选地含有指示动脉粥样硬化的标记物的蛋白表达水平的数据集接着被输入预测模型, 以产生结果。结果可将样品分类为“健康的”或“动脉粥样硬化”。在其他实施方式中, 结果是提供用于对样品分类的信息的连续变量, 例如, 其中高的值表示为“动脉粥样硬化”样品的高概率和低的值表示为“健康的”样品的低概率。

[0206] 在其他实施方式中, 结果用于动脉粥样硬化分期。在这种实施方式中, 含有来自不同阶段下患有疾病的个体样品的参照或训练数据集用来开发预测模型。模型可以是个体数据集与获得自己知阶段的疾病样品的一个或多个数据集的简单比较或更复杂的多元分类模型。在某些实施方式中, 将数据集输入模型会产生分类结果, 将从其产生数据集的样品分类为正处于指定的心血管疾病阶段。类似方法可用来提供动脉粥样硬化预后, 但是参照或训练集将包括获得自发展疾病个体和在稍后时间未能发展疾病的那些个体的数据。

[0207] 在其他实施方式中, 结果是用来测定对动脉粥样硬化疾病治疗的响应。在这种实施方式中, 参照或训练数据集和预测模型与用来诊断动脉粥样硬化的那些相同 (样品来自患有疾病的个体和不患有疾病的那些个体)。但是, 代替输入由来自有未知诊断个体的样品组成的数据集, 数据集由已被施予特别治疗的患有已知的疾病个体组成, 并且其测定样品是否趋于或属于正常、健康的分类, 而不是进行动脉粥样硬化疾病分类。

[0208] 本文中使用的治疗可包括但不限于, 在 3、6 或 12 个月中的随访检查; 药理学干预比如 β -阻滞剂、钙通道阻滞剂、阿司匹林、降胆固醇剂等等; 和 / 或进一步测试以测定心血管病 / 疾病存在或程度。在某些情况中, 不需要立即治疗。

[0209] 在另一实施方式中, 结果用于药品筛选, 即, 鉴定通过与已知的动脉粥样硬化药品治疗类似机制起作用的化合物。在这种实施方式中, 含有用已知的动脉粥样硬化药品治疗的个体和未被特别治疗的那些个体的参照或训练集用来开发预测模型。来自用具有未知机制的化合物治疗的个体的数据集被输入模型。如果结果表示样品可被归类为来自服用已知的动脉粥样硬化药品治疗的受试者, 那么新化合物可能通过相同机制起作用。

[0210] 在优选的实施方式中, 结果用来测定“假性 - 冠状动脉钙化评分”, 其是与冠状动脉钙化评分 (CCS) 相互关联的定量测量。CCS 是临床心血管疾病筛选技术, 其测量全部的动脉粥样硬化斑块负荷。各种不同的类型的成像技术可用来对动脉粥样硬化斑块钙化面积和

密度定量。当使用电子束 CT 和多元检测器 CT 时,CCS 是 x- 线衰减系数和钙沉积面积的函数。典型地,分数 0 被认为表示没有动脉粥样硬化斑块负荷, > 0 至 10 被认为表示极微的斑块负荷征兆,11 至 100 被认为表示至少轻微斑块负荷征兆,101 至 400 被认为表示至少中等斑块负荷征兆,超过 400 被认为是大的斑块负荷征兆。与传统风险因子共同使用的 CCS 改进了心血管疾病并发症的预测能力。另外,CCS 还能作为心血管疾病并发症的独立的预测值。

[0211] 含有具有高和低冠状动脉钙化评分个体的参照或训练集可用来开发用于预测个体的假性 - 冠状动脉钙化评分的模型。预测的假性 - 冠状动脉钙化评分用于诊断和监测动脉粥样硬化。在一些实施方式中,假性 - 冠状动脉钙化评分与其他已知的心血管诊断和监测方法,比如源自成像技术的实际冠状动脉钙化评分共同使用以诊断和监测心血管疾病。

[0212] 技术人员还会意识到使用这些方法产生结果可与对本领域技术人员而言已知的任何数目的各种其他方法共同使用用于诊断和监测心血管疾病。

[0213] 还提供了用于实施一种或多种上述方法的试剂及其试剂盒。本发明的试剂及其试剂盒可以大不相同。感兴趣的试剂包括下述试剂,所述试剂特别设计用于产生与动脉粥样硬化病关联的循环 miRNA 标记物、蛋白生物标记物或 miRNA 和蛋白标记物的组合的上述表达谱。

[0214] 在一种实施方式中,提供了用于评价人的心血管健康以测定是否需要治疗方案或治疗方案的有效性的试剂盒,其包括:检验装置,用于测定生物样品中的选自表 20 中的 miRNA 的至少两种 miRNA 标记物水平;说明书,用于获得包括每一种 miRNA 标记物水平的数据集、将所述数据输入分析分类程序,所述程序使用所述数据对生物样品分类,其中分类选自动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康分类、药物暴露分类、非药物暴露分类组成的组;和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对人的治疗方案。

[0215] 在某些实施方式中,试剂盒还包括:检验装置,用于测定生物样品中的选自下述组的至少三种蛋白生物标记物水平:IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF;和说明书,用于获得包括各个蛋白标记物水平的数据集,将 miRNA 和蛋白标记物的数据输入分析分类程序中,所述程序使用数据以对生物样品分类,其中分类是选自下述组:动脉粥样硬化心血管疾病分类、健康的分类、药物暴露分类、非药物暴露分类;和按照分类程序的输出对生物样品分类并基于分类确定针对人的治疗方案。

[0216] 此类试剂的一个类型是与感兴趣的标记物集结合的抗体的阵列或试剂盒。多种不同的阵列格式是本领域中已知的,其具有多种多样不同的探针结构、底物组成和附加技术。感兴趣的代表性阵列或试剂盒组成包括用于对或者单独的或者与蛋白标记物组合的至少 2 种、至少 3 种、至少 4 种、至少 5 或更多种的 miRNA 标记物进行定量的试剂,或由此类试剂组成。在这一点上,试剂可对选自表 1 中列出的 miRNA 和优选地表 20 中列出的 miRNA 的至少 1 种、至少 2 种、至少 3 种、至少 4 种、至少 5 种 miRNA 标记物进行定量。

[0217] 表 1

[0218]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-155*	CUCCUACAUUUAGCAUUAACA	1	MIMAT0004658
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	2	MIMAT0002177
hsa-miR-596	AAGCCUGCCCGGCUCCUCGGG	3	MIMAT0003264
hsa-miR-532-3p	CCUCCCACACCCAAGGCUUGCA	4	MIMAT0004780
hsa-miR-1238	CUUCCUCGUCUGUCUGCCCC	5	MIMAT0005593
hsa-miR-34b	CAAUCACUAACUCCACUGCCAU	6	MIMAT0004676
hsa-miR-151-5p	UCGAGGAGCUCACAGUCUAGU	7	MIMAT0004697
hsa-miR-361-3p	UCCCCAGGUGUGAUUCUGAUUU	8	MIMAT0004682
hsa-miR-211	UUCCCUUUUGUCAUCCUUCGCCU	9	MIMAT0000268
hsa-miR-217	UACUGCAUCAGGAACUGAUUGGA	10	MIMAT0000274
hsa-miR-370	GCCUGCUGGGGUGGAACCUGGU	11	MIMAT0000722
hsa-miR-483-3p	UCACUCCUCUCCUCCCGUCUU	12	MIMAT0002173
hsa-miR-520e	AAAGUGCUUCCUUUUUGAGGG	13	MIMAT0002825
hsa-miR-409-5p	AGGUUACCCGAGCAACUUUGCAU	14	MIMAT0001638
hsa-miR-186	CAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCU	15	MIMAT0000456
hsa-miR-519c-3p	AAAGUGCAUCUUUUUJAGAGGAU	16	MIMAT0002832
hsa-miR-330-3p	GCAAAGCACACGGCCUCAGAGA	17	MIMAT0000751
hsa-miR-187	UCGUGUCUUGUGUUUCAGCCGG	18	MIMAT0000262
hsa-miR-623	AUCCCUUGCAGGGGCGUUGGGU	19	MIMAT0003292
hsa-miR-106b*	CCGCACUGUGGGUACUUGCUGC	20	MIMAT0004672
hsa-miR-583	CAAAGAGGAAGGUCCCAUUAAC	21	MIMAT0003248
hsa-miR-135a*	UAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCG	22	MIMAT0004595
hsa-miR-30d*	CUUUCAGUCAGAUGUUUGCUGC	23	MIMAT0004551
hsa-miR-671-3p	UCCGGUUCUCAGGGCUCACC	24	MIMAT0004819
hsa-miR-1270	CUGGAGAUUUGGAAGAGCUGUGU	25	MIMAT0005924
hsa-miR-129-3p	AAGCCCUUACCCCAAAAAGCAU	26	MIMAT0004605
hsa-miR-647	GUGGCUGCACUCACUCCUUC	27	MIMAT0003317
hsa-miR-934	UGUCUACUACUGGAGACACUGG	28	MIMAT0004977
hsa-miR-519e*	UUCUCCAAAAGGGAGCACUUUC	29	MIMAT0002828
hsa-miR-524-3p	GAAGGGCGCUUCCCUUUGGAGU	30	MIMAT0002850
hsa-miR-25*	AGGCGGAGACUUGGGCAAUUG	31	MIMAT0004498
hsa-miR-221*	ACCUGGCAUACAUGUAGAUUU	32	MIMAT0004568
hsa-miR-302d*	ACUUUAACAUGGAGGCACUUGC	33	MIMAT0004685
hsa-miR-455-3p	GCAGUCCAUGGGCAUUAACAC	34	MIMAT0004784
hsa-miR-433	AUCAUGAUGGGCUCUCCGUGU	35	MIMAT0001627
hsa-miR-139-5p	UCUACAGUGCACGUGUCUCCAG	36	MIMAT0000250
hsa-miR-425*	AUCGGGAAUGUCGUGUCCGCC	37	MIMAT0001343
hsa-miR-30a	UGUAAACAUCCUCGACUGGAAG	38	MIMAT0000087
hsa-miR-520d-3p	AAAGUGCUUCUCUUUGGUGGGU	39	MIMAT0002856
hsa-miR-611	GCGAGGACCCUCGGGUCUGAC	40	MIMAT0003279
hsa-miR-410	AAUAUAACACAGAUGGCCUGU	41	MIMAT0002171
hsa-miR-502-3p	AAUGCACCUUGGCAAGGAUUA	42	MIMAT0004775
hsa-miR-1200	CUCCUGAGCCAUUCUGAGCCUC	43	MIMAT0005863
hsa-miR-1224-3p	CCCACCUCUCUCUCCUCAG	44	MIMAT0005459
hsa-miR-511	GUGUCUUUUGCUCUGCAGUCA	45	MIMAT0002808
hsa-miR-148b	UCAGUGCAUCACAGAACUUUGU	46	MIMAT0000759
hsa-miR-127-3p	UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCU	47	MIMAT0000446
hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU	48	MIMAT0002176
hsa-miR-1181	CCGUCGCCGCCACCCGAGCCG	49	MIMAT0005826
hsa-miR-518e	AAAGCGCUUCCCUUCAGAGUG	50	MIMAT0002861
hsa-miR-20a*	ACUGCAUUAUGAGCACUUAAG	51	MIMAT0004493

[0219]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-492	AGGACCUGCGGGACAAGAUUCUU	52	MIMAT0002812
hsa-miR-654-3p	UAUGUCUGCUGACCAUCACCUU	53	MIMAT0004814
hsa-miR-520g	ACAAAGUGCUUCCCUUUAGAGUGU	54	MIMAT0002858
hsa-miR-1264	CAAGUCUUAUUUGAGCACCUGUU	55	MIMAT0005791
hsa-miR-324-5p	CGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGU	56	MIMAT0000761
hsa-miR-129*	AAGCCCUUACCCCAAAAAGUAU	57	MIMAT0004548
hsa-miR-1256	AGGCAUUGACUUCUCACUAGCU	58	MIMAT0005907
hsa-miR-937	AUCCGCGCUCUGACUCUCUGCC	59	MIMAT0004980
hsa-miR-369-5p	AGAUCGACCGUGUUAUUAUUCGC	60	MIMAT0001621
hsa-miR-519d	CAAAGUGCCUCCCUUUAGAGUG	61	MIMAT0002853
hsa-miR-103	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	62	MIMAT0000101
hsa-miR-99b*	CAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCG	63	MIMAT0004678
hsa-miR-193b*	CGGGGUUUUGAGGGCGAGAUGA	64	MIMAT0004767
hsa-miR-15a	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG	65	MIMAT0000068
hsa-miR-551b	GCGACCAUACUUGGUUUCAG	66	MIMAT0003233
	GCUGGGCAGGGCUUCUGAGCUCC		
	UU	67	MIMAT0003280
hsa-miR-612	UCCUUCUGCUCGUCGCCCCAG	68	MIMAT0005592
hsa-miR-1237	GAAGUGUGCCGUGGUGUGUCU	69	MIMAT0003263
hsa-miR-595	UGGAGGAGAAGGAAGGUGAUG	70	MIMAT0003945
hsa-miR-765	UACUGGUUGAACAACUGAACC	71	MIMAT0004797
hsa-miR-582-3p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	72	MIMAT0000063
hsa-let-7b	AAAGUGCUUCCCUUUUGGACUGU	73	MIMAT0002834
hsa-miR-520a-3p	AGGCUGCGGAAUUCAGGAC	74	MIMAT0003272
hsa-miR-604	ACUUACAGACAAGAGCCUUGCUC	75	MIMAT0003268
hsa-miR-600	UACUCCAGAGGGCGUCACUCAUG	76	MIMAT0004778
hsa-miR-508-5p	UUCACAGUGGCUAAGUUCGCG	77	MIMAT0000084
hsa-miR-27a	UGCUAUGCCAACAUAUUGCCAU	78	MIMAT0004504
hsa-miR-31*	UGUAACAGCAACUCCAUGUGGA	79	MIMAT0000460
hsa-miR-194	CCAUGGAUCUCCAGGUGGGU	80	MIMAT0004764
hsa-miR-490-5p	CAGGAUGUGGUCAAGUGUUGUU	81	MIMAT0005918
hsa-miR-1265	UGUCUCUGCUGGGGUUUCU	82	MIMAT0004802
hsa-miR-593	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAG	83	MIMAT0001412
hsa-miR-18b	AGGUGGUCGUGGGCGGUUCGC	84	MIMAT0004696
hsa-miR-323-5p	CAAUGUUUCCACAGUGCAUCAC	85	MIMAT0004506
hsa-miR-33a*	AGGGGCUGGCUUCCUCUGGUC	86	MIMAT0004611
hsa-miR-185*	UCUCGCUGGGGCCUCCA	87	MIMAT0005954
hsa-miR-720	UGCCCUAAAUGCCCUUCUGGC	88	MIMAT0004751
hsa-miR-18b*	UGGAGUGUGACAAUGGUGUUUG	89	MIMAT0000421
hsa-miR-122	UUGCUCACUGUUCUCCUAG	90	MIMAT0005823
hsa-miR-892a	CACUGUGUCCUUCUGCGUAG	91	MIMAT0004907
hsa-miR-149*	AGGGAGGGACGGGGCUGUGC	92	MIMAT0004609
hsa-miR-940	AAGGCAGGGCCCCCGCUCCCC	93	MIMAT0004983
hsa-let-7f-2*	CUAUACAGUCUACUGUCUUUC	94	MIMAT0004487
hsa-miR-154*	AAUCAUACACGGUUGACCUAUU	95	MIMAT0000453
	ACUGGGGGCUUUCGGGCUCUGCG	96	
	U		MIMAT0003307
hsa-miR-637	UGGUUCUAGACUUGCCAACUA	97	MIMAT0000260
hsa-miR-182*	CUGACCUAUGAAUUGACAGCC	98	MIMAT0000222
hsa-miR-192,			
hsa-miR-519a*, hsa-			
miR-518e*, hsa-miR-			
519b-5p, hsa-miR-519c-	CUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUG	99	MIMAT0005452
5p, hsa-miR-522* & hsa-			

[0220]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
miR-523*			
hsa-miR-202	AGAGGUUAUAGGGCAUGGGAA	100	MIMAT0002811
hsa-miR-499-5p	UUAAGACUUGCAGUGAUGUUU	101	MIMAT0002870
hsa-miR-548i	AAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCC	102	MIMAT0005935
hsa-miR-769-3p	CUGGGAUUCUCCGGGGUCUUGGUU	103	MIMAT0003887
hsa-miR-337-3p	CUCCUAUAUGAUGCCUUUCUUC	104	MIMAT0000754
hsa-miR-522	AAAUGGUUCCCUUAGAGUGU	105	MIMAT0002868
hsa-miR-486-3p	CGGGGCAGCUCAGUACAGGAU	106	MIMAT0004762
hsa-miR-17	CAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG	107	MIMAT0000070
hsa-miR-891b	UGCAACUACCUGAGUCAUUGA	108	MIMAT0004913
hsa-miR-181a*	ACCAUCGACCGUUGAUUGUACC	109	MIMAT0000270
hsa-miR-525-3p	GAAGGCGCUUCCCUUAGAGCG	110	MIMAT0002839
hsa-miR-603	CACACACUGCAAUACUUUUGC	111	MIMAT0003271
hsa-miR-889	UAAUAUCGGACAACCAUUGU	112	MIMAT0004921
hsa-miR-338-5p	AACAAUAUCCUGGUGCUGAGUG	113	MIMAT0004701
	AGCAGAAGCAGGGAGGUUCUCCA	114	
hsa-miR-298			MIMAT0004901
hsa-miR-616	AGUCAUUGGAGGGUUUGAGCAG	115	MIMAT0004805
hsa-miR-26b*	CCUGUUCUCCAUAUACUUGGCUC	116	MIMAT0004500
	AAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCAC	117	
hsa-miR-541*	U		MIMAT0004919
hsa-miR-28-3p	CACUAGAUUGUGAGCUCCUGGA	118	MIMAT0004502
	GACCUGGACAUGUUUGUGCCCAGU	119	
hsa-miR-619			MIMAT0003288
hsa-miR-148a	UCAGUGCACUACAGAACUUUGU	120	MIMAT0000243
hsa-miR-1249	ACGCCUUCUCCCCCUUCUUA	121	MIMAT0005901
hsa-miR-1204	UCGUGGCCUGGUCUCCAUAU	122	MIMAT0005868
hsa-let-7d	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	123	MIMAT0000065
hsa-miR-429	UAAUACUGUCUGGUAAAACCGU	124	MIMAT0001536
hsa-miR-453	AGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCA	125	MIMAT0001630
hsa-miR-195*	CCAUAUUGGCUGUGCUGCUCC	126	MIMAT0004615
hsa-miR-132	UACAGUCUACAGCCAUGGUCG	127	MIMAT0000426
hsa-miR-135b	UAUGGCUUUUCAUCCUAUGUGA	128	MIMAT0000758
hsa-miR-32	UAUUGCACAUUACUAAGUUGCA	129	MIMAT0000090
hsa-miR-29c*	UGACCGAUUUCUCCUGGUGUUC	130	MIMAT0004673
hsa-miR-100	AACCCGUAUCCGAACUUGUG	131	MIMAT0000098
hsa-miR-512-5p	CACUCAGCCUUGAGGGCACUUUC	132	MIMAT0002822
hsa-miR-524-5p	CUACAAAGGGAAGCAUUUCUC	133	MIMAT0002849
hsa-miR-885-3p	AGGCAGCGGGGUGUAGUGGAUA	134	MIMAT0004948
hsa-miR-372	AAAGUGCUGCGACAUUUGAGCGU	135	MIMAT0000724
hsa-miR-518a-5p, hsa-miR-527,	CUGCAAAGGGAAGCCCUUUC	136	MIMAT0005457
hsa-miR-1185	AGAGGAUACCCUUUGUAUGUU	137	MIMAT0005798
hsa-miR-518f	GAAAGCGCUUCUCUUUAGAGG	138	MIMAT0002842
hsa-miR-627	GUGAGUCUCUAAGAAAAGAGGA	139	MIMAT0003296
hsa-miR-181a-2*	ACCACUGACCGUUGACUGUACC	140	MIMAT0004558
hsa-miR-1205	UCUGCAGGGUUUGCUUUGAG	141	MIMAT0005869
hsa-miR-200b*	CAUCUUACUGGGCAGCAUUGGA	142	MIMAT0004571
hsa-miR-645	UCUAGGCUGGUACUGCUGA	143	MIMAT0003315
hsa-miR-649	AAACCUGUGUUGUUCAAGAGUC	144	MIMAT0003319
hsa-miR-1206	UGUUCAUGUAGAUGUUUAAGC	145	MIMAT0005870
hsa-miR-1255b	CGGAUGAGCAAAGAAAGUGGUU	146	MIMAT0005945
hsa-miR-329	AACACACCUGGUUAACCUCUUU	147	MIMAT0001629

[0221]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-498	UUUCAAGCCAGGGGGCGUUUUUC	148	MIMAT0002824
hsa-miR-335	UCAAGAGCAAUAACGAAAAAUGU	149	MIMAT0000765
hsa-miR-199b-5p	CCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUC	150	MIMAT0000263
hsa-miR-339-5p	UCCUGUCCUCCAGGAGCUCACG	151	MIMAT0000764
hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	152	MIMAT0000510
hsa-miR-181d	AACAUUCAUUGUUGUCGGUGGGU	153	MIMAT0002821
hsa-miR-331-3p	GCCCCUGGGCCUAUCCUAGAA	154	MIMAT0000760
hsa-miR-302a	UAAGUGCUCUCCAUGUUUUGGUGA	155	MIMAT0000684
hsa-miR-548k	AAAAGUACUUGCGGAUUUUGCU	156	MIMAT0005882
hsa-miR-924	AGAGUCUUGUGAUGUCUUGC	157	MIMAT0004974
hsa-miR-339-3p	UGAGCGCCUCGACGACAGAGCCG	158	MIMAT0004702
hsa-miR-127-5p	CUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAU	159	MIMAT0004604
hsa-miR-133b	UUUGGUCCCCUUAACCAGCUA	160	MIMAT0000770
hsa-miR-220a	CCACACCGUAUCUGACACUUU	161	MIMAT0000277
hsa-miR-422a	ACUGGACUUGAGGUCAGAAAGGC	162	MIMAT0001339
hsa-miR-567	AGUAUGUUCUCCAGGACAGAAC	163	MIMAT0003231
hsa-miR-493*	UUGUACAUGGUAGGCUUUCAUU	164	MIMAT0002813
hsa-miR-216a	UAAUCUCAGCUGGCAACUGUGA	165	MIMAT0000273
hsa-miR-589	UGAGAACCACGUCUGCUCUGAG	166	MIMAT0004799
hsa-miR-382	GAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCG	167	MIMAT0000737
hsa-miR-212	UACAGUCUCCAGUCACGGCC	168	MIMAT0000269
hsa-miR-26b	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	169	MIMAT0000083
hsa-miR-363*	CGGGUGGAUCACGAUGCAAUUU	170	MIMAT0003385
hsa-miR-1263	AUGGUACCCUGGCAUACUGAGU	171	MIMAT0005915
hsa-miR-873	GCAGGAACUUGUGAGUCUCCU	172	MIMAT0004953
	CACUGUAGGUGAUGGUGAGAGUG	173	
hsa-miR-1183	GGCA		MIMAT0005828
hsa-miR-517c	AUCGUGCAUCCUUUAGAGUGU	174	MIMAT0002866
hsa-miR-501-3p	AAUGCACCCGGGCAAGGAUUCU	175	MIMAT0004774
hsa-miR-378	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	176	MIMAT0000732
hsa-miR-662	UCCCACGUUGUGGCCAGCAG	177	MIMAT0003325
hsa-miR-552	AACAGGUGACUGGUUAGACAA	178	MIMAT0003215
hsa-miR-134	UGUGACUGGUUGACCAGAGGGG	179	MIMAT0000447
hsa-miR-591	AGACCAUGGGUUCUCAUUGU	180	MIMAT0003259
hsa-miR-26a-1*	CCUAUUCUUGGUUACUUGCACG	181	MIMAT0004499
hsa-miR-936	ACAGUAGAGGGAGAAUUGCAG	182	MIMAT0004979
hsa-miR-195	UAGCAGCACAGAAAUUUGGC	183	MIMAT0000461
hsa-miR-24-2*	UGCCUACUGAGCUGAAACACAG	184	MIMAT0004497
hsa-miR-148a*	AAAGUUCUGAGACACUCCGACU	185	MIMAT0004549
hsa-miR-450b-5p	UUUUGCAAUAUGUUCUGAAUA	186	MIMAT0004909
hsa-miR-143	UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC	187	MIMAT0000435
hsa-miR-145*	GGAUUCCUGGAAAUACUGUUCU	188	MIMAT0004601
hsa-miR-105*	ACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUA	189	MIMAT0004516
hsa-miR-302c*	UUUAACAUGGGGGUACCUGCUG	190	MIMAT0000716
hsa-miR-576-3p	AAGAUGUGGAAAAAUUGGAAUC	191	MIMAT0004796
hsa-miR-191*	GCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCC	192	MIMAT0001618
hsa-miR-770-5p	UCCAGUACCACGUGUCAGGGCCA	193	MIMAT0003948
hsa-miR-542-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA	194	MIMAT0003340
hsa-miR-659	CUUGGUUCAGGGAGGGUCCCCA	195	MIMAT0003337
hsa-miR-1227	CGUGCCACCCUUUCCCCAG	196	MIMAT0005580
hsa-miR-452*	CUCAUCUGCAAAGAAGUAAGUG	197	MIMAT0001636
hsa-miR-491-3p	CUUAUGCAAGAUUCCUUCUAC	198	MIMAT0004765
hsa-miR-380*	UGGUUGACCAUAGAACAUGCGC	199	MIMAT0000734

[0222]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-194*	CCAGUGGGGCUGCUGUUAUCUG	200	MIMAT0004671
hsa-miR-586	UAUGCAUUGUAUUUUUAGGUCC	201	MIMAT0003252
hsa-miR-668	UGUCACUCGGCUCGGCCACUAC	202	MIMAT0003881
hsa-miR-18a	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAG	203	MIMAT0000072
hsa-miR-29b-2*	CUGGUUUCACAUGGUGGCUUAG	204	MIMAT0004515
hsa-let-7b*	CUAUACAACCUACUGCCUUCCC	205	MIMAT0004482
hsa-miR-629*	GUUCUCCCAACGUAAGCCCAGC	206	MIMAT0003298
hsa-miR-1243	AACUGGAUCAUUUAUAGGAGUG	207	MIMAT0005894
hsa-miR-933	UGUGCGCAGGGAGACCUCUCCC	208	MIMAT0004976
hsa-miR-181c*	AACCAUCGACCGUUGAGUGGAC	209	MIMAT0004559
hsa-miR-505	CGUCAACACUUGCUGGUUUCU	210	MIMAT0002876
hsa-miR-562	AAAGUAGCUGUACCAUUUGC	211	MIMAT0003226
	CUGAAGUGAUGUGUAACUGAUCAG	212	
hsa-miR-573			MIMAT0003238
hsa-let-7a*	CUAUACAUCUACUGUCUUUC	213	MIMAT0004481
hsa-miR-376b	AUCAUAGAGGAAAUCUUAUGUU	214	MIMAT0002172
hsa-miR-27b*	AGAGCUUAGCUGAUUGGUGAAC	215	MIMAT0004588
hsa-miR-891a	UGCAACGAACCUGAGCCACUGA	216	MIMAT0004902
hsa-miR-532-5p	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU	217	MIMAT0002888
hsa-miR-590-5p	GAGCUUAUUCAUAAAAGUGCAG	218	MIMAT0003258
hsa-miR-302b	UAAGUGCUUCCAUGUUUUAGUAG	219	MIMAT0000715
hsa-miR-589*	UCAGAACAAGGCCGGUCCCAGA	220	MIMAT0003256
hsa-miR-558	UGAGCUGCUGUACCAAAAU	221	MIMAT0003222
hsa-miR-193b	AACUGGCCCUCAAAGUCCCGCU	222	MIMAT0002819
hsa-miR-126	UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCG	223	MIMAT0000445
hsa-miR-634	AACCAGCACCCCAACUUUGGAC	224	MIMAT0003304
hsa-miR-1245	AAGUGAUCUAAAGGCCUACAU	225	MIMAT0005897
hsa-miR-21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	226	MIMAT0000076
hsa-miR-875-3p	CCUGGAAACACUAGAGGUUGUG	227	MIMAT0004923
hsa-miR-556-3p	AUAUUACCAUUAGCUCUUCUU	228	MIMAT0004793
hsa-miR-650	AGGAGGCAGCGCUCUCAGGAC	229	MIMAT0003320
	AGGGAUCGCGGGCGGGUGGCGGC	230	
hsa-miR-638	CU		MIMAT0003308
hsa-miR-518a-3p	GAAAGCGCUUCCCUUUGCUGGA	231	MIMAT0002863
hsa-miR-31	AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU	232	MIMAT0000089
hsa-miR-1258	AGUUAGGAUUAGGUCGUGGAA	233	MIMAT0005909
hsa-miR-767-5p	UGCACCAUGGUUGUCUGAGCAUG	234	MIMAT0003882
hsa-miR-188-5p	CAUCCCUUGCAUGGUGGAGGG	235	MIMAT0000457
hsa-miR-556-5p	GAUGAGCUCAUUGUAAUAUGAG	236	MIMAT0003220
hsa-miR-361-5p	UUAUCAGAAUCUCCAGGGUAC	237	MIMAT0000703
	GAUGAUGAUGGCAGCAAUUCUGA	238	
hsa-miR-1272	AA		MIMAT0005925
hsa-miR-15b	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA	239	MIMAT0000417
	AAGUAGUUGGUUUGUAUGAGAUGG		
hsa-miR-1244	UU	240	MIMAT0005896
hsa-miR-767-3p	UCUGCUCAUACCCCAUGGUUUCU	241	MIMAT0003883
hsa-let-7i*	CUGCGCAAGCUACUGCCUUGCU	242	MIMAT0004585
hsa-miR-920	GGGGAGCUGUGGAAGCAGUA	243	MIMAT0004970
hsa-miR-587	UUUCCAUGGUGAUGAGUCAC	244	MIMAT0003253
hsa-miR-340*	UCCGUCUCAGUUACUUUAUAGC	245	MIMAT0000750
hsa-miR-875-5p	UAUACCUCAGUUUAUCAGGUG	246	MIMAT0004922
hsa-miR-27b	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	247	MIMAT0000419
hsa-miR-1248	ACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGCU	248	MIMAT0005900

[0223]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
	AAA		
hsa-miR-582-5p	UUACAGUUGUUCAACCAGUUACU	249	MIMAT0003247
hsa-miR-22*	AGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUA	250	MIMAT0004495
hsa-miR-223	UGUCAGUUUGUCAAAUACCCCA	251	MIMAT0000280
hsa-miR-548c-5p	AAAAGUAAUUGCGUUUUUGCC	252	MIMAT0004806
hsa-miR-92a	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	253	MIMAT0000092
hsa-miR-526b	CUCUUGAGGGAAGCACUUUCUGU	254	MIMAT0002835
hsa-miR-24	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG	255	MIMAT0000080
	GCUGGUUUCUAUUGGUGGUUUAGA	256	
hsa-miR-29b-1*			MIMAT0004514
hsa-miR-526b*	GAAAGUGCUUCCUUUUAGAGGC	257	MIMAT0002836
hsa-miR-877*	UCCUCUUCUCCCUCCUCCAG	258	MIMAT0004950
hsa-miR-182	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	259	MIMAT0000259
hsa-miR-133a	UUUGGUCCCUUCAACCAGCUG	260	MIMAT0000427
hsa-miR-124*	CGUUCACACGGACCUUGAU	261	MIMAT0004591
hsa-miR-1236	CCUCUCCCCUUGUCUCUCCAG	262	MIMAT0005591
hsa-miR-578	CUUCUUGUGCUCUAGGAUUGU	263	MIMAT0003243
hsa-miR-769-5p	UGAGACCUCUGGGUUCUGAGCU	264	MIMAT0003886
hsa-miR-599	GUUGUGUCAGUUUAUCAAC	265	MIMAT0003267
hsa-miR-192*	CUGCCAAUCCAUAAGGUCACAG	266	MIMAT0004543
hsa-miR-614	GAACGCCUGUUCUUGCCAGGUGG	267	MIMAT0003282
hsa-miR-643	ACUUGUAUGCUCAGCUCAGGUAG	268	MIMAT0003313
hsa-miR-541	UGGUGGGCACAGAAUCUGGACU	269	MIMAT0004920
hsa-miR-92a-2*	GGGUGGGGAUUUGUUGCAUUAC	270	MIMAT0004508
hsa-miR-323-3p	CACAUUACACGGUCGACCUCU	271	MIMAT0000755
hsa-miR-454*	ACCCUAUCAAUUUGUCUCUGC	272	MIMAT0003884
hsa-miR-518c*	UCUCUGGAGGGAAGCACUUUCUG	273	MIMAT0002847
	CUAGUGAGGGACAGAACCAGGAUU	274	
hsa-miR-921	C		MIMAT0004971
hsa-miR-566	GGGCGCCUGUGAUCCCAAC	275	MIMAT0003230
hsa-miR-520f	AAGUGCUUCCUUUUAGAGGGUU	276	MIMAT0002830
hsa-miR-663	AGGCGGGGCGCCGCGGGACCGC	277	MIMAT0003326
hsa-miR-203	GUGAAAUGUUUAGGACCACUAG	278	MIMAT0000264
	AGGGGUGGUGUUGGGACAGCUC	279	
hsa-miR-608	GU		MIMAT0003276
hsa-miR-513c	UUCUCAAGGAGGUGUCGUUUAU	280	MIMAT0005789
hsa-miR-95	UUCAACGGGUUUUUUAGAGCA	281	MIMAT0000094
hsa-miR-216b	AAAUUCUCUGCAGGCAAUGUGA	282	MIMAT0004959
hsa-let-7d*	CUAUACGACCUCGUCUUUCU	283	MIMAT0004484
hsa-miR-142-3p	UGUAGUGUUCCUACUUUAUGGA	284	MIMAT0000434
hsa-miR-20a	UAAAGUGCUUUAUGUGCAGGUAG	285	MIMAT0000075
hsa-miR-505*	GGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGU	286	MIMAT0004776
hsa-miR-152	UCAGUGCAUGACAGAACUUGG	287	MIMAT0000438
hsa-miR-125b-2*	UCACAAGUCAGGCUCUUGGGAC	288	MIMAT0004603
hsa-miR-379	UGGUAGACUAUGGAACGUAGG	289	MIMAT0000733
hsa-miR-20b	CAAAGUGCUCAUAGUGCAGGUAG	290	MIMAT0001413
hsa-miR-636	UGUGCUUGCUCGUCCCGCCGCA	291	MIMAT0003306
hsa-miR-371-3p	AAGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGU	292	MIMAT0000723
hsa-miR-302e	UAAGUGCUUCCAUGCUU	293	MIMAT0005931
hsa-miR-452	AACUGUUUGCAGAGGAAACUGA	294	MIMAT0001635
hsa-miR-21*	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU	295	MIMAT0004494
hsa-miR-324-3p	ACUGCCCCAGGUGCUCUGG	296	MIMAT0000762
hsa-miR-140-3p	UACCACAGGGUAGAACCACGG	297	MIMAT0004597

[0224]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-516b*, hsa-miR-516a-3p,	UGCUUCCUUUCAGAGGGU	298	MIMAT0002860
hsa-miR-191	CAACGGAAUCCCAAAGCAGCUG	299	MIMAT0000440
hsa-miR-621	GGCUAGCAACAGCGCUUACCU	300	MIMAT0003290
hsa-miR-155	UUAAUGCUAAUCGUGAUAGGGGU	301	MIMAT0000646
hsa-miR-16-2*	CCAUAUUACUGUGCGUCUUUA	302	MIMAT0004518
hsa-miR-19b-1*	AGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGC	303	MIMAT0004491
hsa-miR-302d	UAAGUGCUUCCAUGUUUGAGUGU	304	MIMAT0000718
hsa-miR-631	AGACCUGGCCAGACCUCAGC	305	MIMAT0003300
hsa-miR-550*	UGUCUUACUCCUCAGGCACAU	306	MIMAT0003257
hsa-miR-222*	CUCAGUAGCCAGUGUAGAUCU	307	MIMAT0004569
hsa-let-7g*	CUGUACAGGCCACUGCCUUGC	308	MIMAT0004584
hsa-miR-602	GACACGGGCGACAGCUGCGGCC	309	MIMAT0003270
hsa-miR-130b	CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU	310	MIMAT0000691
hsa-miR-34a*	CAAUCAGCAAGUAUCUGCCU	311	MIMAT0004557
hsa-miR-124	UAAGGCACGCGUGAAUGCC	312	MIMAT0000422
hsa-miR-598	UACGUCAUCGUUGUCAUCGUCA	313	MIMAT0003266
hsa-miR-149	UCUGGCUCGUGUCUUCACUCCC	314	MIMAT0000450
hsa-miR-28-5p	AAGGAGCUCACAGUCUAUUGAG	315	MIMAT0000085
hsa-let-7f-1*	CUAUACAUCUAUUGCCUCCCC	316	MIMAT0004486
hsa-miR-19b-2*	AGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCA	317	MIMAT0004492
hsa-miR-135a	UAUGGCUUUUUAUUCUAUGUGA	318	MIMAT0000428
hsa-let-7a	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	319	MIMAT0000062
hsa-miR-106b	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	320	MIMAT0000680
hsa-miR-2110	UUGGGGAAACGGCCGCUGAGUG	321	MIMAT0010133
hsa-miR-130a*	UUCACAUUGUGCUCUGUCUGC	322	MIMAT0004593
hsa-miR-1184	CCUGCAGCGACUUGAUGGCUUCC	323	MIMAT0005829
hsa-miR-551a	GCGACCCACUCUUGGUUUCCA	324	MIMAT0003214
hsa-miR-519b-3p	AAAGUGCAUCCUUUUGAGAGUU	325	MIMAT0002837
hsa-miR-210	CUGUGCGUGUGACAGCGGCUGA	326	MIMAT0000267
hsa-miR-503	UAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAG	327	MIMAT0002874
hsa-miR-549	UGACAACUAUGGAUGAGCUCU	328	MIMAT0003333
hsa-miR-517*	CCUCUAGAUGGAAGCACUGUCU	329	MIMAT0002851
hsa-miR-425	AAUGACACGAUCACUCCCGUUGA	330	MIMAT0003393
hsa-miR-153	UUGCAUAGUCACAAAAGUGAUC	331	MIMAT0000439
hsa-miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUGUGA	332	MIMAT0000443
hsa-miR-520a-5p	CUCCAGAGGGAAGUACUUUCU	333	MIMAT0002833
hsa-miR-198	GGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUC	334	MIMAT0000228
hsa-miR-571	UGAGUUGGCCAUCUGAGUGAG	335	MIMAT0003236
hsa-miR-30b	UGUAAACAUCCUACACUCAGCU	336	MIMAT0000420
hsa-miR-1	UGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAU	337	MIMAT0000416
hsa-miR-379*	UAUGUAACAUGGUCCACUAACU	338	MIMAT0004690
hsa-miR-557	GUUUGCACGGGUGGGCCUUGUCU	339	MIMAT0003221
hsa-miR-378*	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU	340	MIMAT0000731
hsa-miR-490-3p	CAACCUGGAGGACUCCAUGCUG	341	MIMAT0002806
hsa-miR-510	UACUCAGGAGAGUGGCAAUCAC	342	MIMAT0002882
hsa-miR-1201	AGCCUGAUUAAACACAUGCUCUGA	343	MIMAT0005864
hsa-miR-1271	CUUGGCACCUAGCAAGCACUCA	344	MIMAT0005796
hsa-miR-200a*	CAUCUUACCGGACAGUGCUGGA	345	MIMAT0001620
hsa-miR-758	UUUGUGACCUGGUCCACUAACC	346	MIMAT0003879
hsa-miR-497	CAGCAGCACACUGUGGUUUGU	347	MIMAT0002820
hsa-miR-525-5p	CUCCAGAGGGAUGCACUUUCU	348	MIMAT0002838
hsa-miR-220c	ACACAGGGCUGUUGUGAAGACU	349	MIMAT0004915

[0225]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-24-1*	UGCCUACUGAGCUGAUUUCAGU	350	MIMAT0000079
hsa-miR-409-3p	GAAUGUUGCUCGGUGAACCCCU	351	MIMAT0001639
hsa-let-7f	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	352	MIMAT0000067
hsa-miR-675*	CUGUAUAGCCUCACCGCUCA	353	MIMAT0006790
hsa-miR-25	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	354	MIMAT0000081
hsa-miR-375	UUUGUUCGUUCGGUCUCGCGUGA	355	MIMAT0000728
hsa-miR-455-5p	UAUGUGCCUUUGGACUACAUCG	356	MIMAT0003150
hsa-miR-328	CUGGCCUCUCUGCCCUUCCGU	357	MIMAT0000752
hsa-miR-574-3p	CACGCUCAUGCACACACCACA	358	MIMAT0003239
hsa-miR-671-5p	AGGAAGCCUGGAGGGGCUUGAG	359	MIMAT0003880
hsa-miR-99b	CACCCGUAGAACCACCGACCUUGCG	360	MIMAT0000689
hsa-miR-147b	GUGUGCGGAAUUGCUUCUGCUA	361	MIMAT0004928
hsa-miR-450b-3p	UUGGGAUCAUUUGCAUCCAUA	362	MIMAT0004910
hsa-miR-629	UGGGUUUACGUUGGGGAGAACU	363	MIMAT0004810
hsa-miR-663b	GGUGGCCCGCCGUGGAGGAGG	364	MIMAT0005867
hsa-miR-330-5p	UCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGC	365	MIMAT0004693
hsa-miR-34c-3p	AAUCACUAACCACACGGCCAGG	366	MIMAT0004677
hsa-miR-146b-3p	UGCCUUGUGGACUCAGUUCUGG	367	MIMAT0004766
hsa-miR-592	UUGUGUCAAUUUGCGAUGAUGU	368	MIMAT0003260
hsa-miR-30d	UGUAAACAUCCCGACUGGAAG	369	MIMAT0000245
hsa-miR-555	AGGGUAAGCUGAACCCUCUGAU	370	MIMAT0003219
hsa-miR-23a	AUCACAUUGCCAGGGAUUUC	371	MIMAT0000078
hsa-miR-101*	CAGUUAUCACAGUGCUGAUGCU	372	MIMAT0004513
hsa-miR-197	UUCACCACCUUCUCCACCCAGC	373	MIMAT0000227
hsa-miR-487a	AAUCAUACAGGGACAUCAGUU	374	MIMAT0002178
hsa-miR-512-3p	AAGUGCUGUCAUAGCUGAGGUC	375	MIMAT0002823
hsa-miR-520h	ACAAAGUGCUCUCCUUUAGAGU	376	MIMAT0002867
hsa-miR-92b	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	377	MIMAT0003218
hsa-miR-138	AGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCG	378	MIMAT0000430
hsa-miR-196a	UAGGUAGUUUCAUGUUGUUGG	379	MIMAT0000226
hsa-miR-652	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUG	380	MIMAT0003322
hsa-let-7a-2*	CUGUACAGCCUCCUAGCUUCC	381	MIMAT0010195
hsa-miR-105	UCAAUUGCUCAGACUCCUGUGGU	382	MIMAT0000102
hsa-miR-301b	CAGUGCAAUGAUUUGUCAAAAGC	383	MIMAT0004958
hsa-miR-337-5p	GAACGGCUUCAUACAGGAGUU	384	MIMAT0004695
hsa-miR-630	AGUAUUCUGUACCAGGGGAAGGU	385	MIMAT0003299
hsa-miR-296-3p	GAGGUUGGGUGGAGGCUCUCC	386	MIMAT0004679
hsa-let-7i	UGAGGUAGUAGUUUGUCUGUU	387	MIMAT0000415
hsa-miR-489	GUGACAUCACAUUACGGCAGC	388	MIMAT0002805
hsa-miR-504	AGACCCUGGUCUGCACUCUAUC	389	MIMAT0002875
hsa-miR-15b*	CGAAUCAUUUUUGCUGCUCUA	390	MIMAT0004586
hsa-miR-147	GUGUGUGGAAUUGCUUCUGC	391	MIMAT0000251
hsa-miR-376a*	GUAGAUUCUCCUUCUAUGAGUA	392	MIMAT0003386
hsa-miR-125b-1*	ACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCU	393	MIMAT0004592
hsa-miR-146a*	CCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAG	394	MIMAT0004608
hsa-miR-187*	GGCUACAACACAGGACCCGGGC	395	MIMAT0004561
hsa-miR-302c	UAAGUGCUCUCCAUGUUUCAGUGG	396	MIMAT0000717
hsa-miR-520b	AAAGUGCUCUCCUUUUAGAGGG	397	MIMAT0002843
hsa-miR-518b	CAAAGCGCUCUCCUUUAGAGGU	398	MIMAT0002844
hsa-miR-886-5p	CGGGUCGGAGUUAGCUCUAGCGG	399	MIMAT0004905
hsa-miR-34c-5p	AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC	400	MIMAT0000686
hsa-miR-16	UAGCAGCACGUAAUUAUUGGCG	401	MIMAT0000069
hsa-miR-30e*	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	402	MIMAT0000693

[0226]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-641	AAAGACAUAGGAUAGAGUCACCUC	403	MIMAT0003311
hsa-miR-188-3p	CUCCACAUGCAGGGUUUGCA	404	MIMAT0004613
hsa-miR-1203	CCCGGAGCCAGGAUGCAGCUC	405	MIMAT0005866
hsa-miR-92b*	AGGGACGGGACGCGGUGCAGUG	406	MIMAT0004792
hsa-miR-548a-5p	AAAAGUAAUUGCGAGUUUUACC	407	MIMAT0004803
hsa-miR-96	UUUGGCACUAGCACAUUUUUGCU	408	MIMAT0000095
hsa-miR-23b	AUCACAUUGCCAGGGAUUACC	409	MIMAT0000418
hsa-miR-219-1-3p	AGAGUUGAGUCUGGACGUCCCG	410	MIMAT0004567
hsa-miR-1266	CCUCAGGGCUGUAGAACAGGGCU	411	MIMAT0005920
hsa-miR-548j	AAAAGUAAUUGCGGUCUUUGGU	412	MIMAT0005875
hsa-miR-495	AAACAAACAUGGUGCACUUCUU	413	MIMAT0002817
hsa-miR-331-5p	CUAGGUUAGGUCCCAGGGAUCC	414	MIMAT0004700
hsa-miR-34b*	UAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUG	415	MIMAT0000685
hsa-miR-500	UAAUCCUUGCUACCUUGGGUGAGA	416	MIMAT0004773
hsa-miR-601	UGGUCUAGGAUUGUUGGAGGAG	417	MIMAT0003269
hsa-miR-135b*	AUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGG	418	MIMAT0004698
hsa-let-7e	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU	419	MIMAT0000066
hsa-miR-876-3p	UGGUGGUUUACAAAGUAAUUCA	420	MIMAT0004925
hsa-miR-29a*	ACUGAUUUUUUGGUGUUCAG	421	MIMAT0004503
hsa-miR-515-5p	UUCUCCAAAAGAAAGCACUUUCUG	422	MIMAT0002826
hsa-miR-96*	AAUCAUGUGCAGUGCCAAUUG	423	MIMAT0004510
hsa-miR-411*	UAUGUAACACGGUCCACUAACC	424	MIMAT0004813
hsa-miR-15a*	CAGGCCAUUUUGUGCUGCCUCA	425	MIMAT0004488
hsa-miR-296-5p	AGGGCCCCCCCUCAAUCCUGU	426	MIMAT0000690
hsa-miR-122*	AACGCCAUUAUCACACUAAAUA	427	MIMAT0004590
hsa-miR-499-3p	AACAUCACAGCAAGUCUGUGCU	428	MIMAT0004772
hsa-miR-654-5p	UGGUGGGCCGCAGAACAUGUGC	429	MIMAT0003330
hsa-miR-942	UCUUCUCUGUUUUGGCCAUGUG	430	MIMAT0004985
hsa-miR-496	UGAGUAUUACAUGGCCAAUCUC	431	MIMAT0002818
hsa-miR-376c	AACAUAGAGGAAAUUCCACGU	432	MIMAT0000720
hsa-miR-106a*	CUGCAAUGUAAGCACUUCUAC	433	MIMAT0004517
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	434	MIMAT0000064
hsa-miR-615-5p	GGGGGUCCCCGGUGCUCGGAUC	435	MIMAT0004804
hsa-miR-125a-3p	ACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCC	436	MIMAT0004602
hsa-miR-543	AAACAUUCGCGGUGCACUUCUU	437	MIMAT0004954
hsa-miR-484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCCGAU	438	MIMAT0002174
hsa-miR-502-5p	AUCCUUGCUAUCUGGGUGCUA	439	MIMAT0002873
hsa-miR-19b	UGUGCAAUCCAUGCAAACUGA	440	MIMAT0000074
hsa-miR-523	GAACGCGCUUCCCUAUGAGGGU	441	MIMAT0002840
hsa-miR-615-3p	UCCGAGCCUGGGUCUCCUCUU	442	MIMAT0003283
hsa-miR-564	AGGCACGGUGUCAGCAGGC	443	MIMAT0003228
hsa-miR-1269	CUGGACUGAGCCGUGCUACUGG	444	MIMAT0005923
hsa-miR-130b*	ACUCUUUCCCUGUUGCACUAC	445	MIMAT0004680
hsa-miR-30a*	CUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGC	446	MIMAT0000088
hsa-miR-509-3p	UGAUUGGUACGUCUGUGGGUAG	447	MIMAT0002881
hsa-miR-412	ACUUCACCUGGUCCACUAGCCGU	448	MIMAT0002170
hsa-miR-526a, hsa-miR-518d-5p & hsa-miR-520c-5p	CUCUAGAGGGAAGCACUUUCUG	449	MIMAT0002845
hsa-miR-33b*	CAGUGCCUCGGCAGUGCAGCCC	450	MIMAT0004811
hsa-miR-877	GUAGAGGAGAUGGCGCAGGG	451	MIMAT0004949
hsa-miR-325	CCUAGUAGGUGUCCAGUAAGUGU	452	MIMAT0000771
hsa-miR-125b	UCCUGAGACCCUAACUUGUGA	453	MIMAT0000423

[0227]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-1182	GAGGGUCUUGGGAGGGAUGUGAC	454	MIMAT0005827
hsa-miR-107	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCA	455	MIMAT0000104
hsa-miR-488	UUGAAAGGCUAUUUCUUGGUC	456	MIMAT0004763
hsa-miR-93*	ACUGCUGAGCUAGCACUCCCG	457	MIMAT0004509
hsa-miR-516a-5p	UUCUCGAGGAAAGAAGCACUUUC	458	MIMAT0004770
hsa-miR-887	GUGAACGGGCGCCAUCCCGAGG	459	MIMAT0004951
hsa-miR-885-5p	UCCAUUACACUACCCUGCCUCU	460	MIMAT0004947
hsa-miR-888*	GACUGACACCUCUUUGGGUGAA	461	MIMAT0004917
hsa-miR-185	UGGAGAGAAAGGCAGUUCUGA	462	MIMAT0000455
hsa-miR-138-2*	GCUAUUUCACGACACCAGGGUU	463	MIMAT0004596
hsa-miR-922	GCAGCAGAGAAUAGGACUACGUC	464	MIMAT0004972
hsa-miR-200c*	CGUCUUACCCAGCAGUGUUUGG	465	MIMAT0004657
hsa-miR-508-3p	UGAUUGUAGCCUUUUGGAGUAGA	466	MIMAT0002880
hsa-miR-449a	UGGCAGUGUAUUGUAGCUGGU	467	MIMAT0001541
hsa-miR-200c	UAAUACUGCCGGGUAAGUAUGGA	468	MIMAT0000617
hsa-miR-145	GUCCAGUUUCCGAGGAUCCCU	469	MIMAT0000437
hsa-miR-218	UUGUGCUUGAUCUAACCAUGU	470	MIMAT0000275
hsa-miR-548b-3p	CAAGAACCUCAGUUGCUUUUGU	471	MIMAT0003254
hsa-miR-34a	UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU	472	MIMAT0000255
hsa-miR-205	UCCUUCAUUCCACCGGAGUCUG	473	MIMAT0000266
hsa-miR-423-3p	AGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGU	474	MIMAT0001340
hsa-miR-487b	AAUCGUACAGGGUCAUCCACUU	475	MIMAT0003180
hsa-miR-708	AAGGAGCUUACAAUCUAGCUGGG	476	MIMAT0004926
hsa-miR-519e	AAGUGCCUCCUUUUAGAGUGUU	477	MIMAT0002829
hsa-miR-610	UGAGCUAAAUGUGUGCUGGGA	478	MIMAT0003278
hsa-miR-371-5p	ACUCAAACUGUGGGGGCACU	479	MIMAT0004687
hsa-miR-199a-5p	CCCAGUGUUCAGACUACCUGUUC	480	MIMAT0000231
hsa-miR-488*	CCCAGAUAAUGGCACUCUCA	481	MIMAT0002804
hsa-miR-1260	AUCCCACCUCUGCCACCA	482	MIMAT0005911
hsa-miR-520c-3p	AAAGUGCUUCCUUUAGAGGGU	483	MIMAT0002846
hsa-miR-616*	ACUCAAAACCCUUCAGUGACUU	484	MIMAT0003284
hsa-miR-766	ACUCCAGCCCCACAGCCUCAGC	485	MIMAT0003888
hsa-miR-141*	CAUCUUCAGUACAGUGUUGGA	486	MIMAT0004598
hsa-miR-622	ACAGUCUGCUGAGGUUGGAGC	487	MIMAT0003291
hsa-miR-17*	ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAG	488	MIMAT0000071
hsa-miR-509-3-5p	UACUGCAGACGUGGCAAUCAUG	489	MIMAT0004975
hsa-miR-141	UACACUGUCUGGUAAGAUGG	490	MIMAT0000432
hsa-miR-580	UUGAGAAUGAUGAAUCAUAGG	491	MIMAT0003245
hsa-miR-517a	AUCGUGCAUCCUUUAGAGUGU	492	MIMAT0002852
hsa-miR-204	UUCCCUUUGUCAUCCUAUGCCU	493	MIMAT0000265
hsa-miR-376a	AUCAUAGAGGAAAUCCACGU	494	MIMAT0000729
hsa-miR-335*	UUUUUCAUUAUUGCUCUCCUGACC	495	MIMAT0004703
hsa-miR-214	ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU	496	MIMAT0000271
hsa-miR-342-3p	UCUCACACAGAAUCCGACCCGU	497	MIMAT0000753
hsa-miR-326	CCUCUGGGCCCUUCCUCCAG	498	MIMAT0000756
hsa-miR-9	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA	499	MIMAT0000441
hsa-miR-10b*	ACAGAUUCGAUUCUAGGGGAAU	500	MIMAT0004556
hsa-miR-23b*	UGGGUUCUGGCAUGCUGAUUU	501	MIMAT0004587
hsa-miR-342-5p	AGGGGUGCUAUCUGUGAUUGA	502	MIMAT0004694
hsa-miR-449b	AGGCAGUGUAUUGUAGCUGGC	503	MIMAT0003327
hsa-miR-154	UAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCG	504	MIMAT0000452
hsa-miR-450a	UUUUGCGAUGUGUCCUAUAU	505	MIMAT0001545
hsa-miR-99a*	CAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUG	506	MIMAT0004511

[0228]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-99a	AACCCGUAGAUCCGAUCUUGUG GGCGGAGGGAAGUAGGUCCGUUG	507 508	MIMAT0000097
hsa-miR-658	GU		MIMAT0003336
hsa-miR-18a*	ACUGCCCUAAGUGCUCUUCUGG	509	MIMAT0002891
hsa-miR-320b	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCAA	510	MIMAT0005792
hsa-miR-1253	AGAGAAGAAGAUCAAGCCUGCA	511	MIMAT0005904
hsa-miR-1296	UUAGGGCCCUGGCUCUCCAUCC	512	MIMAT0005794
hsa-miR-876-5p	UGGAUUUCUUUGUGAAUCACCA	513	MIMAT0004924
hsa-miR-744*	CUGUUGCCACUAACCUCUACCU	514	MIMAT0004946
hsa-miR-223*	CGUGUAUUUGACAAGCUGAGUU	515	MIMAT0004570
hsa-miR-181b	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	516	MIMAT0000257
hsa-miR-411	UAGUAGACCGUAUAGCGUACG	517	MIMAT0003329
hsa-miR-221	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	518	MIMAT0000278
hsa-miR-640	AUGAUCCAGGAACCUGCCUCU	519	MIMAT0003310
hsa-miR-129-5p	CUUUUUGCGGUCUGGGCUUGC	520	MIMAT0000242
hsa-miR-100*	CAAGCUUGUAUCUAUAGGUAUG	521	MIMAT0004512
hsa-miR-199a-3p & hsa-miR-199b-3p	ACAGUAGUCUGCACAUUGGUUA	522	MIMAT0000232
hsa-miR-1208	UCACUGUUCAGACAGGCGGA	523	MIMAT0005873
hsa-miR-346	UGUCUGCCCUGCAUGCCUGCCUCU	524	MIMAT0000773
hsa-miR-506	UAAGGCACCCUUCUGAGUAGA	525	MIMAT0002878
hsa-miR-140-5p	CAGUGGUUUUACCCUAUGGUAG	526	MIMAT0000431
hsa-miR-424*	CAAACGUGAGGGCGCUGCUAU	527	MIMAT0004749
hsa-miR-632	GUGUCUGCUUCCUGUGGGA	528	MIMAT0003302
hsa-miR-1267	CCUGUUGAAGUGUAAUCCCCA	529	MIMAT0005921
hsa-miR-299-5p	UGGUUUACCGUCCACAUAACAU	530	MIMAT0002890
hsa-miR-943	CUGACUGUUGCCGUCUCCAG	531	MIMAT0004986
hsa-miR-646	AAGCAGCUGCCUCUGAGGC	532	MIMAT0003316
hsa-miR-517b	UCGUGCAUCCUUUAGAGUGUU	533	MIMAT0002857
hsa-miR-760	CGGCUCUGGGUCUGUGGGGA AGGCACCAGCCAGGCAUUGCUCAG C	534 535	MIMAT0004957
hsa-miR-593*	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	536	MIMAT0003261
hsa-miR-222	ACCGUGGCUUUCGAUUGUUACU	537	MIMAT0000279
hsa-miR-132*	UGAGAACUGAAUCCAAGGCU	538	MIMAT0004594
hsa-miR-146b-5p	CAAAGCGCUUCUCUUAGAGUGU	539	MIMAT0002809
hsa-miR-518c	UAGGUAGUUCCUGUUGUUGGG	540	MIMAT0002848
hsa-miR-196b	GCUAGUCCUGACUCAGCCAGU	541	MIMAT0001080
hsa-miR-554	UGAAGGUUCUACUGUGGCCAGG	542	MIMAT0003217
hsa-miR-493	AUCUGGAGGUAAGAAGCACUUU	543	MIMAT0003161
hsa-miR-516b	GGGGUUCUGGGGAUGGGAUUU	544	MIMAT0002859
hsa-miR-23a*	AGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCU	545	MIMAT0004496
hsa-miR-92a-1*	CUUAGCAGGUUGUAUUAUCAUU	546	MIMAT0004507
hsa-miR-374b*	GCUACUUCACAACACCAGGGCC	547	MIMAT0004956
hsa-miR-138-1*	AAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG	548	MIMAT0004607
hsa-miR-106a	AGACUCCCAUUUGAAGGUGGC	549	MIMAT0000103
hsa-miR-617	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	550	MIMAT0003286
hsa-let-7g	AACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU	551	MIMAT0000414
hsa-miR-181a	CAGGUCGUCUUGCAGGGCUUCU	552	MIMAT0000256
hsa-miR-431*	UUAUGGUUUGCCUGGGACUGAG	553	MIMAT0004757
hsa-miR-584	ACUGUAGUAUGGGCACUUCAG	554	MIMAT0003249
hsa-miR-20b*	GGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGU	555	MIMAT0004752
hsa-miR-143*	CGCGGGUGCUUACUGACCCUU	556	MIMAT0004599
hsa-miR-886-3p			MIMAT0004906

[0229]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-let-7c*	UAGAGUUACACCCUGGGAGUUA	557	MIMAT0004483
hsa-miR-941	CACCCGGCUGUGUGCACAUGUGC	558	MIMAT0004984
hsa-miR-214*	UGCCUGUCUACACUUGCUGUGC	559	MIMAT0004564
hsa-miR-151-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG	560	MIMAT0000757
hsa-miR-1468	CUCCGUUUGCCUGUUUCGCGU	561	MIMAT0006789
hsa-miR-639	AUCGCUGCGGUUGCGAGCGCUGU	562	MIMAT0003309
hsa-miR-494	UGAAACAUACACGGGAAACCUC	563	MIMAT0002816
hsa-miR-183*	GUGAAUUACCGAAGGGCCAUA	564	MIMAT0004560
hsa-miR-7-2*	CAACAAUCCAGUCUACCUAA	565	MIMAT0004554
hsa-miR-454	UAGUGCAAUAUUGCUUAUAGGGU	566	MIMAT0003885
hsa-miR-548o	CAAAACUGCAGUUACUUUUGC	567	MIMAT0005919
hsa-miR-126*	CAUUUUUACUUUUGGUACGCG	568	MIMAT0000444
hsa-miR-938	UGCCCUUAAAGGUGAACCCAGU	569	MIMAT0004981
hsa-miR-380	UAUGUAAUAUGGUGCCACAUCUU	570	MIMAT0000735
hsa-miR-1908	CGGCGGGGACGGCGAUUGGUC	571	MIMAT0007881
hsa-miR-345	GCUGACUCCUAGUCCAGGGCUC	572	MIMAT0000772
hsa-miR-548h	AAAAGUAAUCGCGUUUUUGUC	573	MIMAT0005928
hsa-miR-193a-3p	AACUGGCCUACAAGUCCAGU	574	MIMAT0000459
hsa-miR-7	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU	575	MIMAT0000252
hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU	576	MIMAT0004748
hsa-miR-1259	AUAUAUGAUGACUUAGCUUUU	577	MIMAT0005910
hsa-miR-1911	UGAGUACCGCCAUGUCUGUUGGG	578	MIMAT0007885
hsa-miR-605	UAAUCCCAUGGUGCCUUCUCCU	579	MIMAT0003273
hsa-miR-513a-3p	UAAUUUACCCUUUCUGAGAAGG	580	MIMAT0004777
hsa-miR-215	AUGACCUAUGAAUUGACAGAC	581	MIMAT0000272
hsa-miR-1911*	CACCAGGCAUUGUGGUCUCC	582	MIMAT0007886
hsa-miR-10a	UACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUG	583	MIMAT0000253
hsa-miR-184	UGGACGGAGAACUGAUAAAGGU	584	MIMAT0000454
hsa-miR-576-5p	AUUCUAAUUUCUCCACGUCUUU	585	MIMAT0003241
hsa-miR-421	AUCAACAGACAUUAAUUGGGCGC	586	MIMAT0003339
hsa-miR-373	GAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUGU	587	MIMAT0000726
hsa-miR-2053	GUGUUAAUUAACCUCUAUUUAC	588	MIMAT0009978
hsa-miR-22	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	589	MIMAT0000077
hsa-miR-30c	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC	590	MIMAT0000244
hsa-miR-374b	AUAUAUAACAACCUGCUAAGUG	591	MIMAT0004955
hsa-miR-103-2*	AGCUUCUUACAGUCGUCUCCUUG	592	MIMAT0009196
hsa-miR-10b	UACCCUGUAGAACCGAAUUUGUG	593	MIMAT0000254
hsa-miR-519a	AAAGUGCAUCCUUUJAGAGUGU	594	MIMAT0002869
hsa-miR-553	AAAACGGUGAGAUUUUGUUUU	595	MIMAT0003216
hsa-miR-609	AGGGUGUUUCUCUCAUCUCU	596	MIMAT0003277
hsa-miR-628-5p	AUGCUGACAUUUUACUAGAGG	597	MIMAT0004809
hsa-miR-1538	CGGCCCGGGCUGCUGCUGUUCU	598	MIMAT0007400
hsa-miR-206	UGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGG	599	MIMAT0000462
hsa-miR-19a	UGUGCAAUUCUAUGCAAACUGA	600	MIMAT0000073
	AAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGU	601	
hsa-miR-362-5p			MIMAT0000705
hsa-miR-196b*	UCGACAGCACGACACUGCCUUC	602	MIMAT0009201
hsa-miR-9*	AUAAAGCUAGAUACCGAAAGU	603	MIMAT0000442
hsa-miR-220b	CCACCACCGUGUCUGACACUU	604	MIMAT0004908
hsa-miR-365	UAAUGCCCUAAAAUCCUUAU	605	MIMAT0000710
hsa-miR-1471	GCCCGCGUGUGGAGCCAGGUGU	606	MIMAT0007349
hsa-miR-1179	AAGCAUUCUUUCAUUGGUUGG	607	MIMAT0005824
hsa-miR-624*	UAGUACCAGUACCUUGUGUUA	608	MIMAT0003293

[0230]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-128	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU	609	MIMAT0000424
hsa-miR-579	UUCAUUUGGUUAAAACCGCGAUU	610	MIMAT0003244
hsa-miR-518d-3p	CAAAGCGCUUCCCUUUGGAGC	611	MIMAT0002864
hsa-miR-224*	AAA AUGGUGCCCUAGUGACUACA	612	MIMAT0009198
hsa-miR-551b*	GAAAUCAAGCGUGGGUGAGACC	613	MIMAT0004794
hsa-miR-449b*	CAGCCACAACUACCCUGCCACU	614	MIMAT0009203
hsa-miR-33a	GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA	615	MIMAT0000091
hsa-miR-10a*	CAAUUCGUUUCUAGGGGAAUA	616	MIMAT0004555
hsa-miR-890	UACUUGGAAAGGCAUCAGUUG	617	MIMAT0004912
hsa-miR-802	CAGUAACAAAGAUUCAUCCUUGU	618	MIMAT0004185
hsa-miR-208b	AUAAGACGAACAAAAGGUUUGU	619	MIMAT0004960
hsa-miR-620	AUGGAGAUAGAUUAGAAAU	620	MIMAT0003289
hsa-miR-550	AGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCC	621	MIMAT0004800
hsa-miR-628-3p	UCUAGUAAGAGUGGCAGUCGA	622	MIMAT0003297
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAGUUGUUAUUGUU	623	MIMAT0000096
hsa-miR-224	CAAGUCACUAGUGGUUCCGUU	624	MIMAT0000281
hsa-miR-30c-2*	CUGGGAGAAGGCUGUUUACUCU	625	MIMAT0004550
hsa-miR-448	UUGCAUAUGUAGGAUGUCCCAU	626	MIMAT0001532
hsa-miR-1914*	GGAGGGGUCCCGCACUGGGAGG	627	MIMAT0007890
hsa-miR-514	AUUGACACUUCUGUGAGUAGA	628	MIMAT0002883
hsa-miR-544	AUUCUGCAUUUUUAGCAAGUUC	629	MIMAT0003164
hsa-miR-625*	GACUAUAGAACUUUCCCCUCA	630	MIMAT0004808
hsa-miR-501-5p	AAUCCUUUGUCCUGGGUGAGA	631	MIMAT0002872
hsa-miR-607	GUUCAAAUCCAGAUCUAUAAC	632	MIMAT0003275
hsa-miR-200b	UAAUACUGCCUGGUAAUGAUGA	633	MIMAT0000318
hsa-miR-515-3p	GAGUGCCUUCUUUUGGAGCGUU	634	MIMAT0002827
hsa-miR-183	UAUGGCACUGGUAGAAUUCACU	635	MIMAT0000261
hsa-miR-297	AUGUAUGUGUGCAUGUGCAUG	636	MIMAT0004450
hsa-miR-365*	AGGGACUUUCAGGGGCAGCUGU	637	MIMAT0009199
hsa-miR-137	UUAUUGCUAAGAAUACGCGUAG	638	MIMAT0000429
hsa-miR-588	UUGGCCACAAUGGGUUGAAC UGCCUGGGUCUCUGGCCUGCGCG	639 640	MIMAT0003255
hsa-miR-661	U		MIMAT0003324
hsa-miR-130a	CAGUGCAAUGUAAAAGGGCAU	641	MIMAT0000425
hsa-miR-340	UUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUU	642	MIMAT0004692
hsa-miR-150	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG	643	MIMAT0000451
hsa-miR-1974	UGGUUGUAGUCCGUGCGAGAAUA	644	MIMAT0009449
hsa-miR-744	UGCGGGGCUAGGGCUAACAGCA	645	MIMAT0004945
hsa-miR-1979	CUCCCACUGCUUCACUUGACUA	646	MIMAT0009454
hsa-miR-193a-5p	UGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGA	647	MIMAT0004614
hsa-miR-577	UAGAUAAAUAUUGGUACCUG	648	MIMAT0003242
hsa-miR-190b	UGAUUUGUUUGAUUUGGGUU	649	MIMAT0004929
hsa-miR-30b*	CUGGGAGGUGGAUGUUUACUUC	650	MIMAT0004589
hsa-miR-653	GUGUUGAAACAAUCUCUACUG	651	MIMAT0003328
hsa-miR-144*	GGAUUAUCAUCAUACUGUAAG	652	MIMAT0004600
hsa-miR-518f*	CUCUAGAGGGAAGCACUUUCUC	653	MIMAT0002841
hsa-miR-1914	CCCUGUGCCCGGCCACUUCUG	654	MIMAT0007889
hsa-miR-1913	UCUGCCCCUCCGUCUGCCA	655	MIMAT0007888
hsa-miR-219-2-3p	AGAAUUGUGGCUGGACAUCUGU	656	MIMAT0004675
hsa-miR-539	GGAGAAAUAUCCUUGGUGUGU	657	MIMAT0003163
hsa-miR-26a-2*	CCUAUUCUUGAUUACUUGUUUC	658	MIMAT0004681
hsa-miR-888	UACUCAAAAAGCUGUCAGUCA	659	MIMAT0004916
hsa-miR-545	UCAGCAAACAUUUAUUGUGUGC	660	MIMAT0003165

[0231]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-29b	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	661	MIMAT0000100
hsa-miR-208a	AUAAGACGAGCAAAAAGCUUGU	662	MIMAT0000241
hsa-miR-708*	CAACUAGACUGUGAGCUUCUAG	663	MIMAT0004927
hsa-miR-1539	UCCUGCGCGUCCCAGAUGCCC	664	MIMAT0007401
hsa-miR-181c	ACAUUCAACCUUGUCGGUGAGU	665	MIMAT0000258
hsa-miR-520d-5p	CUACAAAGGGAAGCCCUUUC	666	MIMAT0002855
	AGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGU	667	
hsa-miR-1254			MIMAT0005905
hsa-miR-2113	AUUUGUGCUUGGCUCUGUCAC	668	MIMAT0009206
hsa-miR-301a	CAGUGCAAUAGUUAUUGUCAAGC	669	MIMAT0000688
hsa-miR-146a	UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU	670	MIMAT0000449
hsa-miR-548d-5p	AAAAGUAAUUGUGGUUUUUGCC	671	MIMAT0004812
hsa-miR-381	UAUACAAGGGCAAGCUCUCUGU	672	MIMAT0000736
hsa-miR-218-1*	AUGGUUCCGUCAAGCACC AUGG	673	MIMAT0004565
hsa-miR-1912	UACCCAGAGCAUGCAGUGUGAA	674	MIMAT0007887
hsa-miR-1207-5p	UGGCAGGGAGGCUGGGAGGGG	675	MIMAT0005871
hsa-miR-570	CGAAAACAGCAAUUACCUUUGC	676	MIMAT0003235
hsa-miR-491-5p	AGUGGGGAACCCUCCAUGAGG	677	MIMAT0002807
hsa-miR-572	GUCCGCUCGGCGGUGGCCCA	678	MIMAT0003237
hsa-miR-548c-3p	CAAAAUCUCAAUUACUUUUGC	679	MIMAT0003285
hsa-miR-29a	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	680	MIMAT0000086
hsa-miR-302a*	ACUUAACGUGGAUGUACUUGCU	681	MIMAT0000683
hsa-miR-1909	CGCAGGGGCCGGGUGCUCACCG	682	MIMAT0007883
hsa-miR-1252	AGAAGGAAAUUGAAUUCAUUUA	683	MIMAT0005944
hsa-miR-299-3p	UAUGUGGGAUGGUAAACCGCUU	684	MIMAT0000687
hsa-miR-373*	ACUCAAAUUGGGGGCGCUUCC	685	MIMAT0000725
hsa-miR-362-3p	AACACACCUAUUCAAGGAUUCA	686	MIMAT0004683
hsa-miR-521	AACGCACUCCCUUUAGAGUGU	687	MIMAT0002854
hsa-miR-200a	UAACACUGUCUGGUAACGAUGU	688	MIMAT0000682
hsa-miR-1972	UCAGGCCAGGCACAGUGGCUCA	689	MIMAT0009447
hsa-miR-665	ACCAGGAGGCUGAGGCCCCU	690	MIMAT0004952
hsa-miR-548m	CAAAGGUAAUUGUGGUUUUUG	691	MIMAT0005917
hsa-miR-626	AGCUGUCUGAAAUGUCUU	692	MIMAT0003295
hsa-miR-384	AUJCCUAGAAUUGUUCUAU	693	MIMAT0001075
hsa-miR-30e	UGUAAACAUCUUGACUGGAAG	694	MIMAT0000692
hsa-miR-93	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	695	MIMAT0000093
hsa-miR-383	AGAUCAGAAGGUGAUUGUGGCU	696	MIMAT0000738
hsa-miR-1537	AAAACCGUCUAGUUACAGUUGU	697	MIMAT0007399
hsa-miR-548l	AAAAGUAAUUGCGGUUUUUGUC	698	MIMAT0005889
hsa-miR-338-3p	UCCAGCAUCAGUGAUUUUGUUG	699	MIMAT0000763
hsa-miR-642	GUCCCUCUCCAAUUGUGUCUUG	700	MIMAT0003312
hsa-miR-30c-1*	CUGGGAGAGGGUUGUUUACUCC	701	MIMAT0004674
hsa-miR-142-5p	CAUAAAGUAGAAAGCACUACU	702	MIMAT0000433
hsa-miR-7-1*	CAACAAAUCACAGUCUGCCAUA	703	MIMAT0004553
hsa-miR-26a	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	704	MIMAT0000082
hsa-miR-664	UAUUCAUUUAUCCCCAGCCUACA	705	MIMAT0005949
hsa-miR-363	AAUUGCACGGUAUCCAUCUGUA	706	MIMAT0000707
hsa-miR-660	UACCCAUUGCAUAUCGGAGUUG	707	MIMAT0003338
hsa-miR-561	CAAAGUUUAAGAUCUUGAAGU	708	MIMAT0003225
hsa-miR-29c	UAGCACCAUUUGAAAUCGGUUA	709	MIMAT0000681
hsa-miR-202*	UCCUAUGCAUAUACUUCUUUG	710	MIMAT0002810
hsa-miR-432*	CUGGAUGGCUCUCAUGUCU	711	MIMAT0002815
hsa-miR-675*	CUGUAUGCCCUCACCGCUCA	712	MIMAT0006790

[0232]

覆盖人微RNA	靶序列	SEQ ID No:	靶序列编号
hsa-miR-377	AUCACACAAAGGCAACUUUUGU	713	MIMAT0000730
hsa-miR-451	AAACCGUUACCAUACUGAGUU	714	MIMAT0001631
hsa-miR-148b*	AAGUUCUGUUUAUACACUCAGGC	715	MIMAT0004699
hsa-miR-424	CAGCAGCAAUUC AUGUUUUGAA	716	MIMAT0001341
hsa-miR-431	UGUCUUGCAGGCCGUC AUGCA	717	MIMAT0001625
hsa-miR-1247	ACCCGUCCCGUUCGUCCCGGA	718	MIMAT0005899
hsa-miR-651	UUUAGGAUAAGCUUGACUUUUG	719	MIMAT0003321
hsa-miR-103-as	UCAUAGCCCGUACA AUGCUGCU	720	MIMAT0007402

[0233] 替代地或另外,试剂可对选自表 2 的至少 1 种、至少 2 种、至少 3 种、至少 4 种、至少 5 种、至少 6 种、至少 7 种、至少 8 种,至少 9 种或至少 10 种蛋白生物标记物定量。

[0234] 表 2

[0235]

	蛋白	基因
1	a2-巨球蛋白	A2M
2	a-辅肌动蛋白-1	ACTN1
3	ABC 运载体	ABCG1
4	脂联素	PPARG, NR1C3
5	肾上腺髓质素	ADM
6	CD166 抗原	ALCAM
7	ANG-2,血管生成素-2	TEK, TIE2
8	膜联蛋白-2	ANXA2, ANX2
9	利钠肽前体 A	ANP
10	载脂蛋白 A1	APOA1
11	载脂蛋白 A2	APOA2
12	载脂蛋白 B	APOB
13	载脂蛋白 C1	APOC1
14	载脂蛋白 C3	APOC3
15	载脂蛋白 E	APOE
16	载脂蛋白 H (β -2-糖蛋白 I)	APOH
17	聚集素, ApoJ	CLU
18	抗凝血酶 III	SERPINC1, AT3
19	B 细胞吸引趋化因子 (chemokine) 1	CXCL13, BCA-1
20	神经生长因子, β 多肽	NGFB
21	补体蛋白 C1Q	C1QA
22	Caspase 4	CASP1
23	CCL1	CCL1
24	CCL14	CCL14
25	CCL15	CCL15
26	CCL18	CCL18
27	CCL21	CCL21

[0236]

28	CCL28	CCL28
29	CCL9	CCL9
30	CD40 配体	CD40LG
31	CD44	CD44
32	CD52	CD52
33	CD53	CD53
34	细胞因子受体样因子 1	CRLF1
35	CRP	CRP
36	集落刺激因子 2 受体, α , 低亲和性(粒细胞-巨噬细胞)	CSF2RA
37	CTACK	CCL27
38	CXCL11	CXCL11
39	CXCL14	CXCL14
40	CXCL16	CXCL16
41	胱抑素 C	CST3
42	D-二聚体, 纤维蛋白降解产物	FGG, FGA, FGB
43	表皮生长因子	EGF
44	内皮素-1	EDN1
45	En-RAGE, S100 钙结合蛋白 A12	S100A12
46	嗜酸细胞活化趋化因子	CCL11
47	E-选择素, 内皮黏附分子 1	SELE
48	脂肪酸结合蛋白 3	FABP3
49	因子 II, 凝血酶	F2
50	因子 V	F5
51	因子 VII	F7
52	因子 VIII	F8
53	Fas, TNF 受体超家族, 成员 6	FAS
54	Fas-配体, TNF 超家族, 成员 6	FASLG
55	IgE 的 Fc 片段	FCER1G
56	胎球蛋白 A, α -2-HS-糖蛋白	AHSG
57	FGF-碱性, 纤维原生长因子 2 (碱性)	FGF2
58	纤维蛋白原	FGG, FGA, FGB
59	纤维结合素 1	FN1
60	趋化因子	CX3CL1
61	卷曲相关蛋白	FRZB
62	半乳糖凝集素-3	LGALS3
63	集落刺激因子 3 (granulocyte)	CSF3
64	生长分化因子 15	GDF-15
65	颗粒体蛋白	GRN
66	GRO α	CXCL1
67	触珠蛋白	HP
68	脂肪酸结合蛋白 3	FABP3
69	肝细胞生长因子	HGF
70	Hsp-27, 热击 27kDa 蛋白 1	HSPB1

[0237]

71	整联蛋白结合唾液蛋白	IBSP
72	ICAM-1, 胞间黏附分子 1 (CD54)	ICAM1
73	干扰素, $\alpha 2$	IFNA2
74	干扰素, γ	IFNG
75	干扰素 γ 受体 1	IFNGR1
76	IGF-1, 胰岛素样生长因子 1 (生长调节素 C)	IGF1
77	胰岛素样生长因子结合蛋白 1	IGFBP1
78	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	IGFBP3
79	胰岛素样生长因子结合蛋白 4	IGFBP4
80	胰岛素样生长因子结合蛋白 6	IGFBP6
81	白介素 10	IL10
82	白介素 12b, IL-12(p40)	IL12B
83	白介素 16	IL16
84	白介素 18	IL18
85	白介素 1 α	IL1A
86	白介素 1 β	IL1B
87	白介素 1 受体样 4	IL1RL1
88	白介素 2 受体 α	IL2RA
89	白介素 3	IL3
90	白介素 5	IL5
91	白介素 6	IL6
92	白介素 7	IL7
93	白介素 8	IL8
94	IP-10	CXCL10
95	I-TAC	CXCL11
96	白细胞细胞溶质蛋白 1	LCP1
97	低密度脂蛋白受体	LDLR
98	瘦素	LEP
99	凝集素, 结合半乳糖苷的, 可溶的, 3 结合蛋白	LGALS3BP
100	白血病抑制因子	LIF
101	氧化的低密度脂蛋白(凝集素样)受体 1	OLR1
102	脂蛋白, Lp(a)	LPA
103	LpPLA2, 脂蛋白相关磷脂酶 A2	PLA2G7
104	L-选择素, 白细胞黏连分子 1	SELL
105	溶菌酶	LYZ
106	MCP-1	CCL2
107	MCP-2	CCL8
108	MCP-3	CCL7
109	MCP-4	CCL13
110	MCP-5	CCL12
111	M-CSF, 集落刺激因子 1 (巨噬细胞)	CSF1
112	MDC, CCL22	CCL22
113	基质 Gla 蛋白	MGP

[0238]

114	巨噬细胞迁移抑制因子	MIF
115	MIG	CXCL9
116	MIP-1a, 巨噬细胞炎症蛋白 1- α	CCL3
117	MIP-1 α P	CCL3L 1
118	MIP-1b	CXCL4
119	MIP-2a, GROb	CXCL2
120	MIP-2b, GROg	CXCL3
121	MIP-3B, 巨噬细胞炎症蛋白 3 β	CCL19
122	MMP-10, 基质金属蛋白酶 10	MMP10
123	MMP-2, 基质金属肽酶 2	MMP2
124	MMP-9, 基质金属肽酶 9	MMP9
125	MPO, 髓过氧化物酶	MPO
126	髓磷脂蛋白零样蛋白 1	MPZL1
127	主要组织相容性复合体, I 类相关的	MR1
128	氨基末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)	NPPB
129	抑瘤素 M	OSM
130	骨桥蛋白	SPP1
131	骨保护素, 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	TNFRSF11B
132	Ox-LDL 受体	OLR1
133	PAI-1, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 型	SERPINE1
134	PAI-1 (总的)	SERPINE1
135	妊娠相关血浆蛋白 A	PAPPA
136	前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 型 9	PCSK9
137	源于血小板的生长因子 β	PDGFB
138	源于血小板的生长因子 C	PDGFC
139	血小板/内皮细胞黏附分子, CD31 抗原	PECAM1
140	磷脂酶 A2, VII 组	PLA2G7
141	P-选择素	SELP
142	前列腺素 D2 合酶	PTGDS
143	肾癌抗原	RAGE
144	RANTES	CCL5
145	肾素, 血管紧张素原酶	REN
146	抵抗素(Resistin)	RETN
147	Rho GDP 解离抑制因子(GDI) β	ARHGDI3
148	G-蛋白信号转导调节子 1	RGS1
149	G-蛋白信号转导调节子 10	RGS10
150	S100 钙结合蛋白 A8	S100A8
151	S100 钙结合蛋白 A9	S100A9
152	血清淀粉样蛋白 A1	SAA
153	SAP, SH2 结构域蛋白 1A	SH2D1A
154	SCF, KIT 配体	KITLG
155	SCGFb	CLEC11A
156	SDF-1	CXCL12

[0239]

157	SDF-1a	CXCL12
158	IID 组分泌磷脂酶 A2 (sPLA2)	PLA2G2D
159	卷曲相关的蛋白	FRZB
160	溶质载体蛋白家族 11	SLC11A1
161	细胞因子信号抑制因子 3	SOCS3
162	血栓调节蛋白	THBD
163	凝血酶敏感素 R, CD36 分子(凝血酶敏感素受体)	CD36
164	凝血酶敏感素-1	THBS1
165	TIMP-1, 金属肽酶抑制因子 1	TIMP1
166	TIMP-2, 金属肽酶抑制因子 2	TIMP2
167	TIMP-3, 金属肽酶抑制因子 3	TIMP3
168	TIMP-4, 金属肽酶抑制因子 3	TIMP4
169	腱糖蛋白 C	TNC
170	TNF α , 肿瘤坏死因子 (TNF 超家族, 成员 2)	TNFA
171	肿瘤坏死因子, α 诱导的蛋白 2	TNFAIP2
172	肿瘤坏死因子, α 诱导的蛋白 6	TNFAIP6
173	TNF β , 淋巴毒素 α (TNF 超家族, 成员 1)	LTA
174	肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 1A, TNF-RI	TNFRSF1A
175	肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 1B, TNF-RII	TNFRSF1B
176	肿瘤坏死因子 (配体)超家族, 成员 11, TRANCE, RANKL	TNFSF11
177	TRAIL, 肿瘤坏死因子 (配体)超家族, 成员 10	TNFSF10
178	胞浆素原活化体, 血栓溶解剂	PLAU
179	加压素-神经垂体激素运载蛋白 2-和肽素	AVP
180	脉管细胞黏附分子 1	VCAM1
181	脉管内皮生长因子	VEGF
182	von Willebrand 因子	VWF
183	WARS, 色氨酰基-tRNA 合成酶	WARS
184	WNT1 可诱导传导通路蛋白 1	WISP1
185	无翼型 MMTV 整合位点家族, 成员 4	WNT4

[0240] 在某些实施方式中, 蛋白生物标记物选自 IL-16、sFas、Fas 配体、MCP-3、HGF、CTACK、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、脂联素、IL-18、TIMP. 4、TIMP. 1、CRP、VEGF 和 EGF。

[0241] 试剂盒还可包括用于对一种或多种表型进行统计学分析的软件包, 且可包括用于计算分类概率的参照数据库。试剂盒可包括在各种方法中利用的反应物, 比如用于抽取并处理血液样品的器件、第二阶段抗体、ELISA 试剂、管、离心柱 (spin columns) 等等。

[0242] 除了上述组件外, 本发明的试剂盒还包括用于实施本发明的方法的说明书。这些说明书可以各种形式存在于本发明的试剂盒中, 一个或多个说明书可存在于试剂盒中。这些说明书可存在的一种形式是在试剂盒的包装中、在包装插入物中等等作为在合适的介质或底物上的打印的信息, 所述介质或底物例如其上信息被打印的一片或多片纸。别的手段还会是在其上信息被记录的计算机可读介质, 例如, 磁盘、CD 等等。还可存在的别的手段是网站地址, 其可用于通过因特网访问位于远方地点的信息。任何便利的手段可存在于试剂

盒中。

[0243] 在另外的实施方式中,本文中公开的方法检验和试剂盒可用于检测合并样品中的生物标记物。当仅少量多个样品可得到时(例如,存档的临床样品组),该方法是特别地有用的和/或产生与疾病或对照群有关的有用的数据集。在这一点上,等量(例如,约 10 μ L、约 15 μ L、约 20 μ L、约 30 μ L、约 40 μ L、约 50 μ L 或更多)的样品可获得自多个(约 2、5、10、15、20、30、50、100 或更多)个体。个体可通过各种指标匹配。指标可包括年龄、性别、疾病史、事件发生时间等等。获得自每个个体的等量样品可被合并针对一种或多种生物标记物的存在进行分析。结果可用于产生参照集、制造预测、测定与给定病关联的生物标记物等等,其通过使用本文中描述的预测和分类模型来实现。本领域技术人员将容易地意识到该方法的许多用途并且其绝不限制本文中公开的 miRNA、蛋白和疾病状态。事实上,该方法可用于检测与多种疾病和病关联的 DNA、RNA (mRNA、miRNA、发卡结构前体 RNA、RNP)、蛋白等等。

[0244] 定义

[0245] 除非另外指出,本文中使用的术语如下文阐明的定义。

[0246] 本文中使用的术语“监测”是指使用从数据集产生的结果来提供关于个体或个体健康或疾病状况的有用的信息。“监测”可包括,例如预后测定、危险分层、药物疗法选择、正在进行的药物疗法评价、有效性或治疗的测定、结果预测、对疗法的响应测定、疾病或疾病并发症诊断、疾病发展追踪或提供随着时间发展与患者健康状况相关的任何信息、从具有已知的分子作用机制的实验疗法中选择最可能获益的患者、从具有已知分子机制的批准药物中选择最可能获益的患者(其中所述药物机制可在药物可能不具有标记的小的疾病亚组中是重要的)、筛选患者群以帮助在更为侵入性/昂贵的测试上做决定(例如从非侵入性血液测试到诸如活组织检查的更为侵入性的选择的级联测试)或评价用来治疗另一适应症的药物的副作用的测试。特别地,术语“监测”可指动脉粥样硬化分期、动脉粥样硬化预后、动脉炎症水平、评价动脉粥样硬化发展的程度、监测治疗响应、预测冠状动脉钙化评分或将动脉粥样硬化疾病的稳定表现与不稳定表现区分开。

[0247] 本文中使用的术语“定量数据”是指与可被赋予数值的任何数据集组件(例如 miRNA 标记物、蛋白标记物、临床标记(指标)、代谢测量或遗传检验)相关联的数据。定量数据可以是标记物的 DNA、RNA 或蛋白水平的测量,并以测量单位比如摩尔浓度、以重量计的浓度等等表示。例如,如果标记物是蛋白,标记物的定量数据可以是使用对本领域技术人员而言已知的方法测量的蛋白表达水平并以 mM 或 mg/dL 浓度单位表示。

[0248] 本文中使用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类二者并包括但不限于人类、非人类灵长类、犬科、猫科、鼠科、牛科、马科和猪。

[0249] 本文中使用的术语“假性冠状动脉钙化评分”是指使用本文公开的方法而不是通过成像手段产生的冠状动脉钙化评分。本领域技术人将意识到假性冠状动脉钙化评分可与通过成像手段测量产生的冠状动脉钙化评分互换使用。

[0250] 在上下文中两个或多个核酸或多肽序列的百分比“同一性”是指如使用下文描述的序列比较算法(例如 BLASTP 和 BLASTN 或对技术人员而言可得到的其他算法)之一或通过目视检查测量的,当为了最大相似性而比较或比对时,两个或多个序列或亚序列具有规定百分比的相同的核苷酸或氨基酸残基。取决于应用,百分比“同一性”可在比较的序列的

一个区域上（例如功能区域上）存在，或替代地在将被比较的两个序列的全长上存在。

[0251] 在某些实施方式中，测定了治疗方案的“有效性”。基于改进、改善、风险降低或病或疾病的发展变慢，治疗方案可被认为是有效的。此类测定容易由本领域技术人员进行。

[0252] 实施例 1

[0253] 合并样品中 miRNA 分析

[0254] 在该研究中使用的合并方法实现了两个目标：a) 调查 Exiqon 锁核酸 (LNA™) 技术鉴定血清中 miRNA 的能力，和 b) 利用来自珍贵的存档临床样品的最小体积来用于测试。

[0255] 为了评估 LNA™ 技术鉴定血清中 miRNA 的能力，使用来自有希望的研究的存档血清样品创建了 52 个库 (Marshfield Clinical Personalized Medicine Research Project (PMRP), Personalized Medicine, 2(1):49-79 (2005))。26 个库代表病例（下文有时也称作“案例”），26 个库代表对照。每个库含有来自针对年龄（选自 40 和 80 岁大之间个体的八个 5- 年范围）、性别和病例事件的时间（即，0-6mos 内的 MI, 6-12mos 内的 MI 等等）匹配的 5 个个体的每一个的相等体积 (50 μ L) 的血清样品。后一个的匹配是近似的。病例是来自抽血的五年内患有 MI 或住院的不稳定型心绞痛的受试者。对照是来自抽血的五年内不具有这些事件的任一种的受试者。样品被评估为分类问题并且使用曲线下面积 (AUC) 判断测试性能。

[0256] 以 AUC 方式的测试性能取决于在实验设计时未知的测量值的分布（针对各标记物）或评分分布。为了用实际的实验设计（26 个病例和 26 个对照）估计相似样本量的组的期望的测试性能，使用变量的不同的假设的分布和库中的样品数目，进行多次模拟。使用的假设分布是：a) 正态、b) 卡方 (chisq) 和 c) 对数正态。针对每一分布和库中的样品数目，随机选择“对照”的适当数目并从具有平均值中已知偏移的分布中选择相应的病例数目，以表示群之间的差异。因此，对于容量 M 的库，选择 26*M 个对照并选择 26*M 个病例，并通过将 M 个样品的值平均化产生每一合并的样品。过程重复 500 次并针对给定合并的样品数目和群距离，估计期望的 AUC 的分布。

[0257] 图 1 显示了使用独立样品（开环和实线误差棒）和合并样品（每个库 5 个独立样品）（开环和虚线误差棒），假设对数正态分布的生物标记物浓度或评分的结果。实心黑圆点表示独立测量的理论答案。人们观察到期望的 AUC 一贯低估独立样品的真实的和期望的 AUC，但是合并的样品不确定性范围较小。图 2 显示了假设的正态分布的测量结果。在这种情况下，合并的样品结果与理论和独立样品结果极好地一致。再一次，合并的样品不确定性小于对应的人类样品不确定性。假设的卡方 - 分布提供了模拟的结果，所述结果与获得自对数正态分布的那些更为一致。这些模拟表明，如果人类样品分布服从正态分布，合并的样品的结果将提供期望的 AUC 的非常好的估计，否则计算的 AUC 将被低估。

[0258] 使用 EXIQON UniRT®LNA 技术分析 52 个合并的样品上的三十八个 miRNA。使用具有些微改良的方案的 QIAGEN RNEASY®迷你试剂盒方案 (QIAGEN, Valenica, CA)，从（上述）供应的血清样品提取总 RNA。

[0259] 使用 QIAGEN RNEASY®迷你试剂盒从血清提取总 RNA。血清在冰上解冻并在 4°C 微量离心机中 1000x g 下离心 5 分钟。每个样品的 200 μ L 等分部分的血清被转移至新的微量离心管和含有 0.94 μ g/ μ L MS2 抗菌素的 750 μ L Qiazol 混合物被添加至血清。管被混合并孵育 5 分钟随后添加 200 μ L 氯仿。管被混合，孵育 2 分钟并在 4°C 微量离心机中在

12,000x g 下离心 15 分钟。上部水相被收集至新的微量离心管并添加 1.5 体积的 100% 乙醇。管被充分混合,750 μ L 的样品被转移至在收集管中的 QIAGEN RNEASY®迷你离心柱中,随后在室温下在 15,000x g 下离心 30 秒。重复过程直到剩余的样品被进样。用 700 μ L QIAGEN RWT 缓冲液清洗 QIAGEN RNEASY®迷你离心柱并在室温下在 15,000x g 下离心 1 分钟,随后用 500 μ L QIAGEN RPE 缓冲液进行另一次清洗并在室温下在 15,000x g 下离心 1 分钟。用 500 μ L QIAGEN RPE 缓冲液重复清洗 2 次。QIAGEN RNEASY®迷你离心柱被转移至新的收集管并在室温下在 15,000x g 下离心 2 分钟。QIAGEN RNEASY®迷你离心柱被转移至新的微量离心管,盖子被打开 1 分钟至干燥。通过添加 50 μ L 的无 RNase 的水至 QIAGEN RNEASY®迷你离心柱的膜上,洗脱 RNA 并孵育 1 分钟之后在室温下在 15,000x g 离心 1 分钟。RNA 被存储在 -70°C 冷冻器中直到在干冰上装运。选择三十八种 miRNA 用于分析 (表 3)。

[0260] 表 3

[0261]

	miRNA		miRNA
1	hsa-let-7a	21	hsa-mir-20b
2	hsa-let-7b	22	hsa-mir-21
3	hsa-let-7d	23	hsa-mir-212
4	hsa-mir-1	24	hsa-mir-218
5	hsa-mir-106b	25	hsa-mir-221
6	hsa-mir-10b	26	hsa-mir-222
7	hsa-mir-125b	27	hsa-mir-23a
8	hsa-mir-126	28	hsa-mir-23b
9	hsa-mir-146b-5p	29	hsa-mir-24
10	hsa-mir-148a	30	hsa-mir-26a
11	hsa-mir-155	31	hsa-mir-27a
12	hsa-mir-15a	32	hsa-mir-32
13	hsa-mir-16	33	hsa-mir-342-5p
14	hsa-mir-17	34	hsa-mir-429
15	hsa-mir-182	35	hsa-mir-451
16	hsa-mir-18a	36	hsa-mir-9
17	hsa-mir-192	37	hsa-mir-103
18	hsa-mir-200c	38	hsa-mir-93
19	hsa-mir-205		
20	hsa-mir-20a		

[0262] 每一 RNA 样品在三个独立的反转录 (RT) 反应中被反转录为 cDNA 并作为单次实时 PCR 或 qPCR 反应运行。

[0263] 每个 384 孔平板含有 2 个 miRNA 检验的所有样品的反应。阴性对照包括在实验中: 在 RT 步骤中没有模板对照 (用水替换 RNA) 并且在 RT 步骤中没有酶对照 (合并的 RNA 作为模板)。所有检验通过了质量控制步骤,其中无模板的对照和无酶的对照是阴性的。

[0264] 通过产生每一反应的熔融曲线,进行实时 PCR 分析中的其他步骤以评估检验的特异性。熔融曲线分析期间单峰的出现表明 qPCR 过程期间扩增了单种具体的产物。多熔融曲线峰的出现相应表明多 qPCR 扩增产物,并表明缺乏特异性。显示多峰的任何检验已从数据集中排除。使用 LIGHTCYCLER® (Roche, Indianapolis, IN) 软件分析扩增曲线,既用于测定 Cp (交叉点,即,其中测量的信号在预设的阈值上交叉的点,其表示靶序列的可测量的浓度) (通过第 2 种衍生的方法) 又用于熔融曲线分析。

[0265] 用LIN REG®软件 (Open Source Software),通过PCR扩增曲线分析,还评价了PCR效率。五个管家 miRNA (miR-16、miR-93、miR-103、miR-192 & miR-451) 的性能被用来评估从供应的血清样品提取的 RNA 的质量。

[0266] 38 个 miRNA 靶序列的二十四在样品中检测。五十个样品 (26 个病例和 24 个对照) 用来在这些样品上评估期望的分类分析的性能并选择能预测状况的 miRNA。使用 (L1 惩罚 -lasso),利用下述方法建立模型 :a) 逻辑回归方法和 b) 罚逻辑回归方法。在模型中提供了最好分类的项目的选择通过下述完成 :a) 使用不惩罚逻辑回归方法的 Bayesian 信息准则进行正向选择和 b) 基于惩罚方法的最佳惩罚选择的交叉验证。后者中,鉴于惩罚参数推动可得到的参数系数向零变化,产生的模型仅含有减少的预测 miRNA 数目。为了评估性能的客观测量,使用预验证评分计算 AUC。预验证与交叉验证方法非常相似,其中“评分”与给定的结果的关联基于已从拟合的模型预测的给定受试者的值,而不使用训练集中的具体受试者。对于该分析,预验证分数基于两种方法计算 :a) k- 倍交叉验证和 b) 留一法交叉验证。预验证重复已重复 N 次 (其中 N 通常等于 100-1000)。分析的全部顺序如下 :

[0267] 1) 在训练集中使用用于模型选择的 BIC 的逻辑回归或通过嵌套交叉验证估计惩罚函数的惩罚逻辑回归,使模型在数据的子集上拟合 ;

[0268] 2) 对于 k- 倍交叉验证,模型在样品的 k-1 组上是拟合的 ;

[0269] 3) 对于留一法交叉验证,模型在 M-1 样品中拟合,其中这里 M = 50 ;

[0270] 4) 使用拟合的模型,预测留下的样品的分数 (交叉验证的组 k 和留一法交叉验证的单一留下的样品) ;

[0271] 5) 一旦已预测所有样品的所有分数,计算分类问题的 AUC ;

[0272] 6) 重复步骤 1-3N 次以评估 AUC 的变化性。

[0273] 图 3 表示用预验证评分计算的 100 次重复,使用惩罚逻辑回归模型 (L1 惩罚 -lasso) 获得的 AUC 值的分布。表 4 列出模型选择过程期间选择的并使用惩罚逻辑回归 (L1 惩罚 -lasso) 预验证的评分计算的 10- 倍交叉验证拟合的最高 miRNA。在该运行中可被选择的标记物的最大数目的次数是 1000 次 (评分预验证的 100 次重复 × 每一次重复期间的 10- 倍交叉验证)。

[0274] 表 4

[0275]

miR	计数
miR. 16	999
miR. 26a	998
miR. 130a	981
miR. 150	917
miR. 222	856
miR. 106b	836

miR. 93	801
miR. 10b	771
miR. 30c	722
miR. 192	717
let. 7b	579
miR. 20a	436
miR. 107	313
miR. 20b	239
hsa. let. 7f	225
miR. 186	208
miR. 92a	157

[0276] 表 5 列出了使用留一法 (LOOV) 交叉验证与 L1 惩罚逻辑回归方法组合选择的生物标记物的计数。两种方法提供了在近似相同顺序下选择的高度重叠的生物标记物集。计数中的差异是由于在集中的样品数目。对应的 AUC 是 0.66。

[0277] 表 5

[0278]

miR	计数
miR. 26a	51
miR. 16	51
miR. 130a	51
miR. 150	51
miR. 106b	50
miR. 93	50
miR. 222	48
miR. 192	47
miR. 30c	47

miR. 10b	40
let. 7b	32
miR. 20a	26
miR. 20b	16
miR. 107	16
hsa. let. 7f	15
miR. 186	14
miR. 92a	12
miR. 19a	3

[0279] 实施例 2

[0280] 独立样品中 miRNA 的评估

[0281] 随访实验集中于使用实施例 1 中描述的 EXIQON LNA™ 技术评估独立血清样品 (26 个病例和 26 个对照) 中 miRNA 的检测和性能。总共筛选 90 个 miRNA (见表 6), 其包括在合并的样品中筛选的 miRNA。在独立血清样品中检测到 90 个 miRNA 靶序列中的 44 个。在合并的样品检测到的 24 个 miR 也在独立样品中检测到, 并且在独立样品中检测到 20 个其他 miRNA。5 个 miRNA 用于数据标准化并从分析中去除。

[0282] 表 6

[0283]

	miRNA	样品 1-52	样品 53-104		miRNA	样品 1-52	样品 53-104
1	hsa-let-7a	是*	是**	46	hsa-mir-130a	是**	是**
2	hsa-let-7b	是*	是**	47	hsa-mir-130b	否**	否**
3	hsa-let-7d	是*	是**	48	hsa-mir-132	否**	否**
4	hsa-mir-1	否*	否**	49	hsa-mir-135a	否**	否**
5	hsa-mir-106b	是*	是**	50	hsa-mir-136	否**	否**
6	hsa-mir-10b	是*	是**	51	hsa-mir-146a	是**	是**
7	hsa-mir-125b	否*	否**	52	hsa-mir-146b-3p	否**	否**
8	hsa-mir-126	是*	是**	53	hsa-mir-150	是**	是**
9	hsa-mir-146b-5p	否*	否**	54	hsa-mir-181a	否**	否**

[0284]

	miRNA	样品 1-52	样品 53-104		miRNA	样品 1-52	样品 53-104
10	hsa-mir-148a	是*	是**	55	hsa-mir-186	是**	是**
11	hsa-mir-155	否*	否**	56	hsa-mir-195	否**	否**
12	hsa-mir-15a	是*	是**	57	hsa-mir-196a	否**	否**
13	hsa-mir-16	是*	是**	58	hsa-mir-199a-3p	是**	是**
14	hsa-mir-17	是*	是**	59	hsa-mir-199a-5p	是**	是**
15	hsa-mir-182	否*	否**	60	hsa-mir-19a	是**	是**
16	hsa-mir-18a	否*	否**	61	hsa-mir-19b	是**	是**
17	hsa-mir-192	是*	是**	62	hsa-mir-208a	否**	否**
18	hsa-mir-200c	否*	否**	63	hsa-mir-208b	否**	否**
19	hsa-mir-205	否*	否**	64	hsa-mir-210	否**	否**
20	hsa-mir-20a	是*	是**	65	hsa-mir-211	否**	否**
21	hsa-mir-20b	是*	是**	66	hsa-mir-214	否**	否**
22	hsa-mir-21	是*	是**	67	hsa-mir-215	否**	否**
23	hsa-mir-212	否*	否**	68	hsa-mir-22	是**	是**
24	hsa-mir-218	否*	否**	69	hsa-mir-27b	否**	否**
25	hsa-mir-221	是*	是**	70	hsa-mir-28-5p	否**	否**
26	hsa-mir-222	是*	是**	71	hsa-mir-296-3p	否**	否**
27	hsa-mir-23a	是*	是**	72	hsa-mir-296-5p	否**	否**
28	hsa-mir-23b	是*	是**	73	hsa-mir-299-3p	否**	否**

	miRNA	样品 1-52	样品 53-104		miRNA	样品 1-52	样品 53-104
29	hsa-mir-24	是*	是**	74	hsa-mir-299-5p	否**	否**
30	hsa-mir-26a	是*	是**	75	hsa-mir-302a	否**	否**
31	hsa-mir-27a	是*	是**	76	hsa-mir-302b	否**	否**
32	hsa-mir-32	否*	否**	77	hsa-mir-302c	否**	否**
33	hsa-mir-342-5p	否*	否**	78	hsa-mir-30a	是**	是**
34	hsa-mir-429	否*	否**	79	hsa-mir-30c	是**	是**
35	hsa-mir-451	是*	是**	80	hsa-mir-30e	是**	是**
36	hsa-mir-9	否*	否**	81	hsa-mir-325	否**	否**
37	hsa-mir-103	是*	是**	82	hsa-mir-330-3p	否**	否**
38	hsa-mir-93	是*	是**	83	hsa-mir-330-5p	否**	否**
39	hsa-let-7c	是**	是**	84	hsa-mir-331-3p	是**	是**
40	hsa-let-7f	是**	是**	85	hsa-mir-331-5p	否**	否**
41	hsa-mir-107	是**	是**	86	hsa-mir-340	否**	否**
42	hsa-mir-125a-3p	否**	否**	87	hsa-mir-342-3p	是**	是**
43	hsa-mir-125a-5p	是**	是**	88	hsa-mir-34b	否**	否**
44	hsa-mir-129-3p	否**	否**	89	hsa-mir-378	是**	是**
45	hsa-mir-129-5p	否**	否**	90	hsa-mir-92a	是**	是**

[0285]

[0286] * 如实施例 1 部分评定的, ** 如实施例 2 部分评定的

[0287] 利用实施例 1 中描述的相同方法分析这些数据集。使用具有留一交叉验证的惩罚逻辑性回归, 产生 AUC 等于 0.778。表 7 显示了在验证前评分计算中使用的模型中选择的各 miRNA 的次数 (因为有 50 个样品, 总共 50 个模型)。平均模型容量为 ~ 8 个项目 (顶端 8 个 miRNA 用 “*” 表示)。期望的值高于合并的数据获得的对应值。

[0288] 表 7

[0289]

MiR	计数
miR. 378*	50
miR. 92a*	50
miR. 26a*	50
miR. 130a*	48
miR. 222*	41
miR. 15a*	38
miR. 125a. 5p*	33
let. 7b*	28
miR. 331. 3p	25
miR. 221	18
miR. 30e	9
miR. 199a. 3p	1
miR. 22	1
miR. 199a. 5p	1
miR. 20a	1
let. 7a	1

[0290] 表 8 提供了当有 4 倍交叉验证的 L1 惩罚逻辑性回归方法应用至 50 个样品时所选择的 miRNA。再一次,在两个方法之间观察到标记物和顺序中相当大的重叠。图 4 显示从该分析中获得的 AUC 的分布。

[0291] 表 8

[0292]

miR	计数
miR. 378	400
miR. 92a	396

miR. 26a	366
miR. 130a	233
miR. 125a. 5p	172
miR. 222	152
miR. 15a	146

[0293] 实施例 3

[0294] 蛋白生物标记物的分析

[0295] 开发仅仅包括蛋白数据（来自实施例 1 和 2 中使用的 Marshfield 群）的模型。总共分析 47 个独立的蛋白生物标记物（表 9）。收集血清样品并在 -80°C 下保持冷冻，接着在使用前立即解冻。使用两个不同的检测技术：来自 Luminex (Austin, TX) 的 xMAP[®]技术和来自 Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, MD) 具有 MULTI-SPOT[®]技术的 SECTOR[®]成像仪，一式两份分析每个样品。

[0296] 表 9

蛋白生物标记物				
脂联素	IFN- α 2	LIF	MPO	sE-选择素
ANG-2	IL-12p40	MCP-1	NTproBNP	sFas
b-NGF	IL-16	MCP-2	PAI-1	sICAM-1
CRP	IL-18	MCP-3	RANTES	sP-Selectin
CTACK	IL-1a	MCP-4	抵抗素	TIMP-1
EGF	IL-2Ra	M-CSF	SCD40L	TIMP-4
嗜酸性粒细胞 活化趋化因子	IL-3	MIF	SCF	TNF-b
FAS配体	IP-10	MIG	SCGF-b	TRAIL
GRO α	I-TAC	MIP-1a	SDF-1a	VEGF
HGF	瘦素			

[0297]

[0298] Luminex xMAP 技术利用预先包被到编码颜色的微粒上的分析物特异性抗体。微粒、标准物和样品被移液管吸至孔中并且固化的抗体结合感兴趣的分析物。适当的孵育时间后，粒子被多次再悬浮在冲洗缓冲液中以去除任何未结合的物质。对感兴趣的分析物特异性的生物素酰化抗体混合物被添加至每一个孔。第二孵育时间和冲洗去除任何未结合的生物素酰化抗体后，结合生物素酰化检测抗体的链霉亲和素-藻红蛋白共轭物（链霉亲和素-PE）添加至每一个孔。最后冲洗去除链霉亲和素-PE 并且微粒再悬浮在缓冲液中并使用 Luminex 分析仪读取。分析仪使用流式细胞以引导微粒经过多-激光检测系统。一个激光是微粒特异性的并测定哪个分析物被检测。其他激光测定源自藻红蛋白的信号的数量级，其与结合的分析物的数量直接成正比。使用通过标准品产生的信号构建曲线并且从每条曲线读取样品的蛋白生物标记物的浓度。表 10 显示了 47 个 Luminex 蛋白生物标记物检验的敏感性（检出限，LOD）和精确度（检验内和检验间% CV）。

[0299] 表 10

蛋白生物 标记物	LOD (pg/mL)	平均检验 内 %CV	平均检验 间 %CV
脂联素	682	9%	11%
ANG-2	18	4%	7%
b-NGF	1	7%	13%
CRP	525	7%	9%
CTACK	25	10%	10%
EGF	9	5%	14%
嗜酸性粒细胞 活化趋化因子	1	15%	16%
FAS配体	1	9%	12%
GROa	31	3%	6%
HGF	28	4%	11%
IFN-a2	13	2%	9%
IL-12p40	144	5%	9%
IL-16	15	4%	8%
IL-18	3	5%	6%
IL-1a	1	5%	19%
IL-2Ra	13	4%	10%
IL-3	31	4%	4%
IP-10	0	5%	11%
I-TAC	2	10%	17%
瘦素	28	6%	8%
LIF	66	28%	31%
MCP-1	6	3%	8%
MCP-2	1	7%	10%
MCP-3	19	6%	12%
MCP-4	2	4%	11%
M-CSF	8	4%	7%
MIF	24	5%	12%
MIG	6	7%	7%
MIP-1a	54	7%	13%
MPO	156	7%	12%
NTproBNP	96	7%	55%
PAI-1	9	5%	6%

[0300]

[0301]

蛋白生物 标记物	LOD (pg/mL)	平均检验 内 %CV	平均检验 间 %CV
RANTES	4	7%	6%
抵抗素	9	5%	8%
SCD40L	115	4%	11%
SCF	9	4%	7%
SCGF-b	1017	4%	9%
SDF-1a	23	8%	10%
sE-选择素	7	3%	7%
sFas	6	5%	6%
sICAM-1	70	6%	7%
sP-选择素	218	4%	9%
TIMP-1	17	5%	6%
TIMP-4	27	5%	41%
TNF-b	8	5%	13%
TRAIL	24	3%	8%
VEGF	5	7%	9%

[0302] 在MSD平台上用10-plex检验分析45个独特蛋白生物标记物中的10个(表11)。

[0303] 表11

[0304]

蛋白生物 标记物
CTACK
HGF
IL-16
IL-18
MCP-3
M-CSF
MIF
MIG
NTproBNP
TRAIL

[0305] MSD技术利用了在每个板底部上用碳表面构建的专用96孔微量滴定板。在微量滴定板的每个孔的底部上在空间阵列中认出对每个蛋白生物标记物特异性的抗体。标准品和样品被吸至预先包被的板孔中并且固化的抗体结合感兴趣的分析物。适当的孵育时间后,多次冲洗板以去除任何未结合的物质。标记有SULFO-TAG™的分析物特异性二级抗体的混合物添加至每个孔。第二孵育时间后,再次多次冲洗板以去除任何未结合的材料并且添加专用读取缓冲液至每个孔。板接着放入SECTOR®成像器,其中电流施加至微量滴定板底部的碳电极上。当该电化学刺激时,结合至特异性第二抗体的SULFO-TAG™标签在每个点发光,这使用灵敏CCD相机检测。使用通过标准物产生的信号构建曲线并且从每条曲线读取样品的蛋白生物标记物浓度。表12显示了10个MSD蛋白生物标记物检验的敏感性(检出限, LOD)和精确度(检验内和检验间% CV)。

[0306] 表12

[0307]

蛋白生物 标记物	% 检测的 >LOD (pg/mL)	平均检验 内 %CV (FI)	平均检验 间 %CV (对照)
CTACK	99%	9%	23%
HGF	99%	7%	15%
IL-16	99%	9%	11%
IL-18	99%	6%	8%
MCP-3	69%	6%	11%
M-CSF	99%	13%	34%
MIF	99%	5%	9%
MIG	99%	8%	14%
NTproBNP	99%	6%	27%
TRAIL	99%	9%	179%

[0308] 构建模型并使用如上述的用于计算预先验证评分的有 LOOV 或 k- 倍交叉验证的逻辑性回归方法评估性能。图 8 提供了仅使用预测预先验证的评分的 k- 倍交叉验证方法基于蛋白从模型获得的 AUC 值的分布。表 13 提供了在任何交叉验证模型中的蛋白标记物的选择频率。更高的计数表示标记物具有从对照中对病例分类的一致性能力。使用计算预先验证评分的 LOOV 方法的 AUC 被计算为 0.698, 并且表 14 提供了使用 LOOV 方法在构建的任何模型中的标记物的选择频率。后一 AUC 在 k- 倍交叉验证方法计算的不确定性限度内。两个方法选择相同的最高标记物。

[0309] 表 13

[0310]

标记物	计数
sP-选择素	717
MPO	692
Eotaxin	536
IL-16	361
抵抗素	249
VEGF	205
CRP	204
HGF	113

[0311] 表 14

[0312]

标记物	计数
sP-选择素	41
MPO	41
Eotaxin	38
IL-16	38

[0313] 实施例 4

[0314] miRNA 和蛋白生物标记物的联合分析

[0315] 开发了包括蛋白和 miRNA 数据二者的模型 (来自实施例 1 和 2)。使用两个不同的检测技术 :Luminex (Luminex Corp, Austin, TX) 和 Mesoscale Discovery 系统获得贯穿 47 个生物标记物 (来自实施例 3) 的蛋白数据。因为蛋白和 miRNA 数据是组合的, 候选解释变量的数目超过样品的数目。在该情形下, 使用不惩罚方法是不适当的, 因而使用如上述的 LOOV 惩罚逻辑性回归或计算预先验证评分的 k- 倍交叉验证构建模型并评估性能。图 5 基

于 miRNA 和蛋白二者提供了模型的 AUC 分布。AUC 与仅针对 miRNA 获得的那些是统计学等同的,但在模型中两种 miRNA 被一贯选择(见表 15)。图 6 显示了 miRNA 和蛋白相关性的分布,而图 7 仅显示 miRNA 的分布。图 6 中两条垂直线代表蛋白和 miRNA 之间的最高和最低相关性。不期望被任何具体的理论束缚,这些相关性可能与目前未研究的调节影响对应。这两个图的比较表明蛋白在这些数据集中产生更高数目的正相关。

[0316] 表 15

miR	计数
miR.378	50
miR.26a	50
MPO	50
SP 选择素	50
VEGF	50
[0317] EOTAXIN	48
M. HGF	44
miR.92a	32
抵抗素	29
miR.125a.5p	25
M. IL. 16	18
I. TAC	17

[0318] 实施例 5

[0319] 使用 miRNA 生物标记物的存活分析

[0320] 在该研究中, miRNA 的水平描述了随着时间过去发生事件(这里 MI) 的风险。进行了 112 个候选 miRNA 标记物的单变量和多变量分类和存活分析。基于实施例 2 和 3 中描述的方法获得分类结果。使用 Cox 成比例危险回归方法进行存活分析。用于稍后分析的响应变量包括事件发生的时间或研究结束的时间和表示时间是否与事件或研究结束(截尾)相关的指数。对于在实施例中描述的 52 个样品,事件时间或随访结束时间是已知的。对于在研究结束前已发生事件的 26 名受试者,事件的指示变量被设为 1 和对于在研究期间没有发生事件的 26 名受试者,指示变量被设为 0。分析中包括的解释变量有:a) 单独的蛋白水平、b) 单独的 miRNA 水平和 c) miRNA 和 / 或蛋白水平。使用 Cox 成比例危险模型的惩罚和不惩罚版本二者,实现模型拟合。每当应用模型的惩罚版本时,使用 L1- 惩罚(Lasso)。使用实施例 1 中描述的方法,即,使用 a) 具有模型的不惩罚版本正向选择的 Bayesian 信息准则和 b) 基于惩罚方法的选择最佳惩罚的交叉验证,进行每一模型的变量选择。为了以客观的方式评估这些模型的性能,利用了以与实施例 1 中描述的方式类似的方式获得的预验证评分的计算。

[0321] 在第一次分析(分类)中,不管事件发生时间,存活时间被忽略且所有病例被相同处理。表 16 显示单变量分类分析的结果。该表中的标记物已通过预测的 AUC 排序。表 18 显示了多变量分类模型中的 miRNA 的选择频率。多逻辑回归模型在通过提供留下样品的评分的 LOOV 方法获得的训练集上在预验证过程期间建立。通过使用 Bayesian 信息准则测定模型大小。平均分类性能基于预验证分类分数的向量并等于 0.7。

[0322] 表 16

[0323]

	估计值	标准误差	Z 值	$\text{Pr}(> z)$	AUC
hsa.miR.378	-1.40	0.42	-3.33	0.00	0.84
hsa.miR.1974	0.68	0.30	2.29	0.02	0.76
hsa.miR.26a	0.74	0.28	2.61	0.01	0.76
hsa.miR.30b	0.95	0.35	2.75	0.01	0.74
hsa.miR.29c	-0.71	0.30	-2.34	0.02	0.74
hsa.miR.34a	-0.62	0.29	-2.11	0.03	0.73
hsa.miR.30c	0.71	0.31	2.28	0.02	0.72
hsa.miR.221	0.86	0.33	2.63	0.01	0.72
hsa.miR.192	-0.87	0.33	-2.60	0.01	0.72
hsa.miR.122	-0.76	0.30	-2.51	0.01	0.71
hsa.miR.19a	-0.54	0.29	-1.86	0.06	0.71
hsa.let.7a	0.67	0.31	2.15	0.03	0.71
hsa.miR.21	-0.77	0.33	-2.34	0.02	0.7
hsa.miR.497	-0.78	0.32	-2.45	0.01	0.7
hsa.miR.19b	-0.52	0.29	-1.79	0.07	0.7
hsa.miR.148a	-0.69	0.30	-2.29	0.02	0.7
hsa.miR.15b.	-0.53	0.27	-1.94	0.05	0.69
hsa.miR.331.3p	0.65	0.30	2.19	0.03	0.69
hsa.miR.24	0.68	0.30	2.30	0.02	0.69
hsa.miR.142.5p	0.68	0.35	1.95	0.05	0.69
hsa.miR.99a	-0.76	0.31	-2.42	0.02	0.69
hsa.miR.25	-0.47	0.29	-1.62	0.11	0.69
hsa.miR.29a	-0.86	0.36	-2.41	0.02	0.69

hsa.miR.22	-0.54	0.30	-1.77	0.08	0.68
hsa.miR.652	0.67	0.34	1.94	0.05	0.68
hsa.miR.92a	-0.40	0.28	-1.41	0.16	0.68
hsa.miR.140.3p	-0.48	0.29	-1.63	0.10	0.68

[0324] 表 17

[0325]

生物标记物	计数
hsa.miR.378	47
hsa.miR.497	47
hsa.miR.24	45
hsa.miR.126	45
hsa.miR.21	42
hsa.miR.15b	38
hsa.miR.652	33
hsa.miR.29a	26
hsa.miR.99a	17
hsa.miR.30b	10
hsa.miR.29c	6
hsa.miR.331.3p	4
hsa.miR.19a	4

[0326] 表 18 显示来自单变量存活分析的结果。再一次,该表中标记物已通过预测的 AUC 排序。最高选择的标记物与获得自分类分析的那些几乎是等同的,并且如通过时间依赖性 AUC 测量的总性能与从分类途径获得的性能相当。表 19 显示了使用 Cox 成比例危险回归方法在多变量存活分析中的 miRNA 标记物的选择频率。使用预验证 (AUC = 0.78) 估计仅基于模型的 miRNA 的期望性能。通过留一法方法构建训练集,每一倍内的模型大小是基于 Bayesian 信息准则测定的。平均模型大小为 8。

[0327] 表 18

[0328]

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	AUC
hsa.miR.378	-0.5	0.61	0.13	-3.68	0	0.82
hsa.m iR.1974	0.24	1.27	0.15	1.62	0.11	0.74
hsa.miR.29c	-0.45	0.64	0.19	-2.4	0.02	0.74
hsa.miR.26a	0.36	1.44	0.17	2.09	0.04	0.74
hsa.miR.30b	0.42	1.52	0.19	2.2	0.03	0.72
hsa.miR.30c	0.33	1.39	0.19	1.76	0.08	0.72
hsa.m iR.34a	-0.3	0.74	0.16	-1.85	0.06	0.71
hsa.m iR.192	-0.4	0.67	0.19	-2.13	0.03	0.7
hsa.miR.122	-0.4	0.67	0.18	-2.23	0.03	0.7
hsa.miR.221	0.27	1.31	0.12	2.24	0.03	0.7
hsa.miR.331.3p	0.41	1.51	0.18	2.33	0.02	0.7
hsa.miR.497	-0.44	0.65	0.18	-2.44	0.01	0.7
hsa.miR.652	0.41	1.51	0.19	2.12	0.03	0.7
hsa.miR.21	-0.48	0.62	0.21	-2.3	0.02	0.7
hsa.let.7a	0.32	1.38	0.2	1.64	0.1	0.69
hsa.miR.148a	-0.29	0.75	0.15	-1.91	0.06	0.69
hsa.miR.29a	-0.58	0.56	0.21	-2.75	0.01	0.69
hsa.miR.19a	-0.26	0.77	0.18	-1.47	0.14	0.68
hsa.miR.19b	-0.19	0.83	0.17	-1.09	0.28	0.68
hsa.miR.15b.	-0.34	0.71	0.17	-2.01	0.04	0.68

[0329] 表 19

[0330]

生物标记物	计数
hsa.miR.21	47
hsa.miR.378	47

hsa. miR. 652	47
hsa. miR. 497	47
hsa. miR. 15b	47
hsa. miR. 99a	41
hsa. miR. 22	24
hsa. miR. 126	13
hsa. miR. 29a	7
hsa. let. 7b	5
hsa. miR. 502. 3p	5

[0331] 实施例 6

[0332] 扩展的 miRNA 筛选

[0333] 为了进一步研究 miRNA 生物标记物区分病例与对照的能力,使用当前更新至 miRBASE 13 的 Exiqon' s mercury LIMA™ Universal RT 微 RNA PCR 阵列技术平台,针对表 1 中所示的存在的 720 个 miRNA 靶序列,筛选从实施例 2 的五十二个血清样品中先前获得的 RNA 提取物。

[0334] 组合许多分析以提供每一 miRNA 生物标记物的总显著性。单变量分类和存活分析提供了每一个体 miRNA 靶序列的 AUC 值,其用来以显著性的顺序对每一靶序列分级。进行多变量分析以产生 47 个多变量模型。miRNA 靶序列是通过其被选择的模型数目分级的。还进行了将病例和对照群中的针对每一 miRNA 靶序列测量的 Cp 值比较的 t- 测试分析(1- 尾的)。最后,针对数据集进行四分位分析。对于每一 miRNA 靶序列,所有的样品(病例和对照群组合的)按照 Cp 值(低至高)被分级。分级的群接着被分成四个四分位,每一个含有总群的 25%。接着记录每一四分位中的病例和对照受试者的数目。如果 26 个病例总数目的大于 65%或小于 35%被分级在“低”四分位中,那么其 miRNA 靶序列被认为是显著的。

[0335] 基于扩展的 720 个 miRNA 生物标记物集的分析,最终全部等级评分被分配,其描述了全部显著性评分的产生,通过所述评分全部的 miRNA 靶序列集被分级。表 20 显示最高的 50 个评分的 miRNA。

[0336] 表 20

[0337]

生物标记物	评分	等级
miR-378	437	1
miR-497	411	2
miR-21	392	3
miR-15b	359	4
miR-99a	357	5
miR-652	356	6
miR-30b	345	7
miR-26a	335	8
miR-29a	329	9
miR-1974	327	10
miR-30c	325	11
miR-122	322	12
miR-29c	321	13
miR-192	321	14
miR-34a	319	15
miR-24	318	16
miR-221	317	17
miR-126	314	18
miR-331-3p	307	19
let-7a	299	20
miR-148a	296	21
let-7g	288	22
miR-19a	287	23
miR-142-5p	284	24
miR-22	283	25
miR-19b	272	26
miR-151-5p	262	27
miR-215	261	28
miR-25	258	29
let-7f	255	30
miR-10b	252	31
miR-423-3p	251	32
miR-502-3p	246	33
miR-140.3p	238	34
miR-92a	235	35
miR-660	233	36
miR-142-3p	229	37
miR-130a	218	38
miR-185	217	39
let-7c	215	40
miR-18a	210	41
miR-365	203	42
miR-26b	194	43
miR-125b	178	44
miR-297	171	45
miR-146a	151	46
miR-99b	104	47
miR-424	76	48
miR-93	60	49
let-7b	14	50

[0338] 实施例 7

[0339] 基于蛋白生物标记物的心血管风险评分开发

[0340] 心血管风险评分的开发基于来自 PMRP 的 1123 个个体的样品 Personalized Medicine, 2(1):49-79 (2005)。基于病例-群组设计选择集。如果受试者来自基线抽血时间下的 40-80 岁受试者并且如果他们具有伴随的 MI 或在随访的 5 年期间已由于不稳定型心绞痛 (UA) 住院, 则来自 PMRP 群组的受试者被认为是“病例”。有 385 个总病例 (164 个

患有初期 MI 的受试者和 221 个患有 UA 的受试者) 和 838 个对照。可得到的数据包括针对每一个体测量的 59 种 (47 种独特的) 蛋白生物标记物和 107 个临床特征, 所述特征包括人口统计的 (年龄、性别, 种族、糖尿病状况、MI 家族史、吸烟等等) 和实验室的测量 (总胆固醇、HDL、LDL 等等) 和药物使用 (抑制素、抗高血压药物、降血糖药物等等)。

[0341] 单变量分析: 使用 Heagerty 等人的 Kaplan-Meier 方法, 使用 Cox 成比例危险回归和时间依赖曲线下面积 (AUC), 评估每一生物标记物与患者后果的关联 (Survival Model Predictive Accuracy 和 ROC Curves Biometrics, 61:92-105 (2005))。为了在通常的标度上列出贯穿所有具有不同的浓度范围的蛋白生物标记物的危险比 (HR), 通过减去对照对数 - 变换数据后被对照的标准偏差除的对照浓度的平均值, 使所有受试者的值标准化。危险比因而被表示为每一标准偏差单位。图 9 显示了用作开发多变量风险模型候选的 35 个生物标记物的未调整的危险比和标准误差。二十二个生物标记物具有统计学上显著的 HR。

[0342] 重复相同分析同时针对下述传统风险因子 (TRFs) 调整每一生物标记物: 年龄、性别、心脏收缩 BP、心脏舒张 BP、胆固醇、HDL、高血压、高血压药品使用、高脂血症、糖尿病、吸烟 (图 10)。调整之后, 仅 11 个生物标记物保持统计学显著性, 这不是令人吃惊的, 因为这些选择的 TRF 已知与心血管疾病关联。图 11A 和 B 显示了最多 5 年随访中具有最高时间依赖性 AUC 和对应的值的标记物。除了显示随时间减小的两个 NT-proBNP 检验版本外, 所有标记物的 AUC 随着时间保持稳定。

[0343] 多变量分析: 开发 MI 和 / 或 UA 的预后评分。预后评分开发基于包括 TRF 以及蛋白生物标记物。假设已知的年龄、性别、糖尿病和家族史与心血管事件关联, 这四个参数包括在模型中。通过运行多种向前标记物选择算法, 确认包括这些 4 个参数。所有算法选择在最终多变量算法中的四个变量。最佳模型大小的测定基于下述标准的使用: (a) Akaike 信息准则、(b) Bayesian 信息准则、(c) 偏差下降准则。最初 2 个是已知的样品中误差估计值和第三个利用交叉验证环以估计拟合优度。在所有三个病例中, 针对最佳拟合数据的模型选择模型大小, 避免过拟合。模型选择的典型的偏差下降曲线 (数量绝对值的标绘) 显示在图 12 中。基于使用 1 标准误差规则, 选择模型大小, 即, 曲线的极大值被鉴定出, 并接着从极大值下的 1 个标准误差点画一条线。选择蛋白生物标记物的最佳数目作为超过上述线的其对应的平均绝对偏差值的最小数目。数目对应于 7 种蛋白生物标记物, 即, 最佳风险评分因此由 4 种 TRF 和 7 种蛋白生物标记物组成 (图 12)。所有三个方法选择 5 种和 7 种之间的生物标记物作为模型中的生物标记物的最佳数目。较小的生物标记物组总是较大的组的子集。表 21 显示了年龄、性别、糖尿病和 MI 家族史已被插入模型后的选择的生物标记物的频率和分级。这些计数和等级获得自不同的模型, 所述模型在交叉验证过程期间建立; 建立每个训练的一个模型, 所述模型大小是通过上述提到的模型选择方法之一选择的。重复交叉验证过程以便使被每一受试者的成员分配关系引入的变化性被平均。

[0344] 表 21

[0345]

生物标记物	计数 (20内)	平均等级	最小等级	最大等级
嗜中性粒细胞 活化趋化因子	20	3.7	2	7
IL.16	20	1.05	1	2
MCP.3	20	4.4	2	7
CTACK	17	2.9	2	5
脂联素	16	5.4	2	9
HGF	12	5.1	1	9
FAS配体	10	6.0	2	8
SFAS	10	6.6	5	8
IL.18	9	7.7	4	12
TIMP.4	7	7.0	3	11
TIMP.1	5	8.4	5	12
CRP	4	6.3	4	9
HGF	4	7.5	3	11
VEGF	3	7.7	7	8
EGF	1	6.0	6	6

[0346] 表 21 显示了 5- 倍预验证 (交叉验证一种形式) 过程的 4 次重复上每一生物标记物的频率选择、平均、最小和最大等级。4 个 TRF 包括在每一模型中。

[0347] 使用通过偏差下降方法预测的最佳模型大小, Cox 成比例危险模型与所有可得到的数据拟合, 以获得可用于在不同的群上验证的模型。该最终基于蛋白的模型含有下述选择的顺序的蛋白生物标记物: IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子 (eotaxin)、fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFas。

[0348] 实施例 8

[0349] 蛋白模型与其他标准预测模型比较

[0350] 在从年龄 45-84 岁的美国群体中选择的第二个多民族群组中评价用于预测心血管事件 (即, MI 或 UA) 风险公开的模型的可移植性 (动脉粥样硬化群组的多民族研究) [Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR, Jr., Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O' Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. Am J Epidemiol. 2002 ;156(9) :871-881]。

[0351] 为了在与开发使用的样品相似的不同样品上建立期望的模型性能, 再次使用预验证方法, 之后应用模型至第二个群。使用了两个性能度量: 净重新分类指数 (NRI) 和临床净重新分类指数 (CNRI)。净重新分类指数的定义通过下述方程给出:

[0352]

$$NRI = \frac{\text{病例上升-病例下降}}{\text{风险分类中的病例数目}} - \frac{\text{对照上升-对照下降}}{\text{风险分类中的对照数目}}$$

[0353] 方程以百分比的方式分别测量病例和对照的改进并将结果组合成为单个数值。病例的正百分比和对照的负百分比表示通过公开的模型引入性能的改进。通过建立由现有的

和公开的模型预测的风险分数的适当阈值,来定义风险分类。以相同方式定义 CNRI 但其应用至可从鉴定组内真实风险的改进方法中增益的群的子集中。对于心血管疾病,如通过例如 Framingham 评分定义的,在中级风险群中 NRI 度量的应用满足该准则。计算的值表示中间风险类的 CNRI 性能。

[0354] 传统上,如通过 Framingham 评分计算的 10 年风险的中级风险类,已被定义为具有在 10% 和 20% 之间的风险评分的那些个体。这里列出的结果基于定义中级风险类的下述截止值: $< 3.5\%$ 、 $> 7.5\%$ 。这些较低截止值的使用是合理的,因为:a) 公开的模型集中于 5 年的时间范围和 b) 当开发 Framingham 评分时,当前群体中的事件比率比观察到的更低。

[0355] 再分类比较需要计算针对给定的受试者的来自每一模型的绝对风险。使用 Cox 成比例危险 (Cox PH) 模型计算每一个体的绝对风险需要计算基于他们的特征的这些个体的相对危险度和估计基线危险。设计 Cox PH 模型来预测相对危险度但不需要危险函数的规范描述 (specification)。为了从 Cox PH 模型产生绝对风险估计值,我们需要任何个体或“平均”个体的绝对风险;然后使用相对于该个体或平均个体的风险估计值,计算任何个体的绝对风险。平均个体是具有每一预测值的群体平均值的假定个体。考虑到群体的真实基线危险和对应的“平均”人是未知的(因为计算心血管事件风险的正确的模型未知的),需要提供估计值。R 语言 [R:A Language and Environment for Statistical Computing, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2010]survfit 函数用来计算平均个体的基线危险。survfit 函数使用权重用于计算:群体的每一成员接受取决于相对于平均值的他们的估计的风险评分的权重,然后加权的危险估计值被用于基线危险。基线危险的估计取决于使用的模型并因而还取决于预测的相对危险度。为了对公开的模型与基于 FRS 和 TRF 的模型的再分类性能做出公正的比较。需要适当的基线危险估计,所述估计不会过分偏好任何一个模型。下文描述了计算基线危险的优选的方法,其使用了是来自正比较的两个模型的平均评分的风险评分。另外,survfit 函数应用了两个可选择的估计:Kaplan-Meier 和 Aalen。测试了这两个估计值并且观察到的差异是可忽略的。为了延伸我们对群体的结论,使用研究的病例-群组权重,在协变量的群体均值下评估基线生存函数。

[0356] 用于比较两个模型的绝对风险评分的基线危险估计的选择是一个困难的问题并且在文献中没有处理所述问题。因为群体的真实基线危险是未知的,使用通过每一模型的不同估计可对比较结果具有显著作用。为了研究基线危险估计的作用,使用两个不同的方法进行所有计算:1.) 使用通过每一模型计算的线性预测分数,每一模型的绝对风险评分基于个体基线生存估计;和 2.) 绝对风险评分基于共同的基线生存估计,所述估计通过以群的平均值为中心的两个分数来计算平均值线性预测值获得。

[0357] 表 22、23 和 24 列出了对照下述三个可选择的模型的含有生物标记物的预验证模型的 NRI 和 CNRI 的期望性能:1.) Framingham 风险评分 (“FRS”);2.) 使用 4 个 TRF (“4-TRF”:年龄、性别、糖尿病和 MI 家族史) 作为协变量在 Marshfield 数据上拟合的模型;和 3.) 使用 9 个 TRF (“9-TRF”:年龄、性别、糖尿病、MI 家族史、吸烟、总胆固醇、HDL、高血压药物和心脏收缩压) 作为协变量在 Marshfield 数据上拟合的可选模型。

[0358] 总的来说,包括蛋白生物标记物的模型在心血管事件的 5 年风险的 3.5-7.5% 和 3.5-10% 两个范围内都提供了比基于 FRS 或 TRF 的模型更好的再分类。表 22 显示了基于预

验证 (Marshfield 数据集) 的针对校准 FRS 评分的所公开的模型评分的期望再分类性能。表 23 和 24 显示了基于预验证 (Marshfield 数据集) 的分别对照 4-TRF 和 9-TRF 模型评分的期望的再分类评分。

[0359] 使用计算基线生存函数的两种方法的任一种,总的再分类就 NRI 和 CNRI 二者而言是相当的。但是,有在两种方法之间补足总 NRI 或 CNRI 的病例和对照的再分类平衡的差异。通常的基线生存函数方法的确提供了更平衡的再分类。该结果与模型的相对风险预测获得的结果一致。图 13A-B 列出了按照 FRS、公开的模型 (从预验证方法的多次重复中获得)、4-TRF 和 9-TRF 模型的线性分数的核密度估计的这种比较。公开的模型评分提供了比任何模型更高的病例相对危险度。就较之其他分数的表示上升和下降的风险对照的平衡的公开的分数的,对照分布也较宽。这些结果提供了强烈暗示,公开的模型评分相对于其他评分对病例正确地向上分类。

[0360] 通常的基线生存函数方法 (使用平均评分) 也与使用投票方案 (即加权平均) 用于改进预测准确度许多统计学方法一致。

[0361] 表 22

[0362]

	范围	基线 危险计算	NRI(sd)	NRI 案例	NRI 对照	CNRI(sd)	CNRI 案例	CNRI 对照
FRS	3.5-7.5 %	个体	10.34% [1.85%]	6.1% [2.11%]	-4.24% [0.66%]	44.52% [4.5%]	2.95% [4.8%]	-41.56% [1.83%]
		平均	15.18% [2.26%]	23.23% [1.45%]	8.05% [1.42%]	48.51% [5.42%]	27.33% [3.31%]	-21.19% [4.05%]
	3.5-10.0 %	个体	9.39% [2.1%]	5.41% [1.46%]	-3.98% [0.8%]	42.19% [4.92%]	1.74% [3.41%]	-40.45% [2.76%]
		平均	15.94% [1.2%]	24.23% [1.69%]	8.28% [0.88%]	44.07% [2.05%]	21.31% [3.06%]	-22.76% [2.59%]

[0363] 基于预验证 (Marshfield 数据集) 针对校准 Framingham 评分的 Avair 评分的期望的再分类性能。

[0364] 表 23

[0365]

	范围	基线 危险计算	NRI(sd)	NRI 案例	NRI 对照	CNRI(sd)	CNRI 案例	CNRI 对照
4-TRF	3.5-7.5 %	个体	6.92% [1.39%]	5.3% [1.71%]	-1.62% [0.69%]	33.42% [3.58%]	11.38% [3.99%]	-22.04% [3.12%]
		平均	13.24% [2.2%]	24.39% [1.86%]	11.15% [0.72%]	31.52% [4.72%]	34.64% [3.71%]	3.12% [3.04%]
	3.5-10.0 %	个体	9.56% [2.4%]	7.32% [2.04%]	-2.24% [0.76%]	29.83% [3.84%]	6.61% [2.79%]	-23.22% [2.31%]
		平均	15.23% [1.86%]	25.91% [1.76%]	10.68% [0.48%]	31.86% [3.76%]	29.07% [3.27%]	-2.78% [1.7%]

[0366] 基于预验证 (Marshfield 数据集) 的针对 4-TRF 模型评分的 Avair 评分的期望再分类性能

[0367] 表 24

[0368]

	范围	基线 危险计算	NRI(sd)	NRI 案例	NRI 对照	CNRI(sd)	CNRI 案例	CNRI 对照
9-TRF	3.5-7.5 %	个体	-0.1% [1.52%]	-1.23% [1.69%]	-1.12% [0.81%]	29.86% [4.23%]	4.94% [3.53%]	-24.93% [2.73%]
		平均	3.95% [1.81%]	9.78% [1.77%]	5.83% [0.66%]	28.77% [3.78%]	19.95% [3.68%]	-8.82% [1.86%]
	3.5-10.0 %	个体	1.9% [1.7%]	0.73% [1.71%]	-1.17% [0.73%]	28.25% [3.8%]	1.95% [2.67%]	-26.3% [2.46%]
		平均	7.19% [1.84%]	12.65% [1.54%]	5.46% [0.76%]	28.35% [3.83%]	16.32% [2.94%]	-12.03% [2.05%]

[0369] 基于预验证 (Marshfield 数据集) 的针对 9-TRF 模型评分的期望的 Avair 评分的再分类性能

[0370] 实施例 9

[0371] 公开的模型对第二群的可移植性

[0372] 贯穿多个群的预后模型的可移植性问题提供了对预测模型的最终有效性测试。模型的统计学和临床有效性是模型可移植性同样重要的方面。为新的测试提出了三步验证方法：1) 内部验证，2) 时间验证和 3) 外部验证。上文描述了通过使用预验证方法（交叉验证形式）完成第一步骤以验证模拟方法。第二步骤需要在来自相同群或临床中心的不同患者组上测试算法。假设在 Marshfield 研究中上次事件发生的时间和本次之间仅有短的时间周期（约 2 年），随后事件的数目对于相同群中的验证太小。因此，通过在 MES 样品组上测试公开的蛋白模型进行外部验证步骤，作为表明公开的蛋白模型的可移植性。

[0373] 为在 MESA 群组上评估模型的性能，使用实施例 7 中描述的蛋白生物标记物组（IL-16、嗜酸性粒细胞活化趋化因子、fas 配体、CTACK、MCP-3、HGF 和 sFas）检验 824 个样品（222 个病例和 602 个对照）。

[0374] Marshfield 训练的模型用来预测具有标记物选择的 MES 样品的每一受试者，和在 Marshfield 群上进行的模型拟合，而没有来自 MES 结果的任何知识或输入。

[0375] 所有模型的绝对风险分数的计算是基于上述方法。由于一些风险因子和生物标记物的一些遗漏的值，修改对于每个比较中状况和性别的组合的群组权重。再分类的计算也考虑相同修改的权重，因为男性和女性病例的再分类或对照不具有相同的权重。假设丢失的值是随机丢失，这样做试图将结果适当地延伸至整个群。

[0376] 表 25 和 26 显示公开的模型与先前按照 NRI 和 CNRI 列出的 3 个其他模型比较，以及针对 Reynolds 评分的比较 [Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score JAMA 2007; 297: 611-619]。该比较与来自 Marshfield 组的预测的性能一致。公开的模型提供了比这里列出的任何其他转运模型更好的纯的临床再分类。当与使用个体估计的方法比较时，使用分数平均值的评估基线生存函数的方法也提供了病例和对照之间再分类的更好的平衡。这再次与 MESA 样品上的这些模型的相对风险预测一致（图 14A 和 B）。这些结果清楚地支持针对 MESA 组中低中级 / 中级风险群的公开的模型的临床有效性和可移植性。按照 NRI 和 CNRI 在非糖尿病群中的模型预测能力显示在表 27 中。基于参照模型，后者的中级风险区域设为 3.5 至 7.5% 区间。在基线处的患有诊断的糖尿病的受试者已被从比较中排除。结果再次显示该模型对于非糖尿病受试者中级风险分类的临床效用。

[0377] 表 25

[0378]

		NRI	NRI pval	NRI 案例	NRI 对照	CNRI	CNRI pval	CNRI 案例	CNRI 对照
FRS	个体	1.906%	0.3425	-3.568%	-5.474%	31.931%	0.0000	2.076%	-29.855%
	平均	2.706%	0.2895	7.130%	4.424%	30.254%	0.0000	12.311%	-17.943%
4-TRFs	个体	6.071%	0.0650	-0.611%	-6.682%	23.566%	0.0000	2.198%	-21.368%
	平均	12.266%	0.0025	19.505%	7.238%	23.932%	0.0000	20.426%	-3.505%
9-TRFs	个体	-0.289%	0.5269	-3.324%	-3.035%	20.211%	0.0002	2.407%	-17.804%
	平均	2.257%	0.3033	4.479%	2.222%	18.404%	0.0012	8.400%	-10.004%
Reynolds	个体	-5.045%	0.8436	-6.102%	-1.057%	26.697%	0.0001	9.231%	-17.466%
	平均	-8.490%	0.9606	-15.562%	-7.072%	25.202%	0.0003	3.380%	-21.822%

[0379] 比较对 FRS、4-TRF、9-TRF 和 Reynolds 评分模型的 Avair 评分的 MESA 数据集的 NRI 和 CNRI 结果。CNRI 基于参照模型 3.5-10% 的风险的基线范围。具有遗漏的生物标记物数据的受试者已经被从比较中排除。

[0380] 表 26

[0381]

	基线 危险计算	NRI	NRI pval	NRI_案例	NRI_对照	CNRI	CNRI pval	CNRI_案例	CNRI_对照
FRS-个体	个体	0.247%	0.4805	-9.878%	-10.125%	46.363%	0.0000	12.836%	-33.527%
FRS-平均	平均	0.657%	0.4477	4.875%	4.218%	39.596%	0.0000	24.328%	-15.268%
TRF4-个体	个体	2.703%	0.2660	-7.622%	-10.325%	30.501%	0.0000	4.666%	-25.834%
TRF4-平均	平均	2.902%	0.2520	10.940%	8.038%	anal	0.0269	19.772%	4.296%
TRFext-个体	个体	-3.249%	0.7582	-9.115%	-5.866%	32.157%	0.0001	11.602%	-20.556%
TRFext-平均	平均	-1.072%	0.5895	2.162%	3.234%	27.144%	0.0017	23.674%	-3.470%
Reynold-个体	个体	-3.951%	0.7919	-3.172%	0.779%	33.933%	0.0008	19.294%	-14.639%
Reynold-平均	平均	-6.377%	0.9229	-11.151%	-4.774%	22.063%	0.0257	2.718%	-19.345%

[0382] 比较对 FRS、4-TRF、9-TRF 和 Reynolds 评分模型的 Avair 评分的 MESA 数据集的 NRI 和 CNRI 结果。CNRI 是基于参照模型 3.5-7.5% 的风险的基线范围。具有遗漏的生物标记物数据的受试者已经被从比较中排除。

[0383] 表 27

[0384]

	范围	基线 危险计算	NRI	NRI p-val	NRI_案例	NRI_对照	CNRI	CNRI p-val	CNRI_案例	CNRI_对照
FRS	3.5-7.5%	个体	0.42%	0.472	-1.23%	-1.65%	38.42%	0.000	13.94%	-24.47%
		平均	4.64%	0.211	9.84%	5.21%	42.31%	0.000	23.28%	-19.02%
4-TRFs	3.5-7.5%	个体	2.31%	0.324	-1.20%	-3.51%	23.48%	0.006	5.06%	-18.42%
		平均	9.44%	0.034	20.11%	10.67%	29.63%	0.001	34.91%	5.28%
9-TRFs	3.5-7.5%	个体	3.69%	0.256	3.24%	-0.45%	30.17%	0.001	17.81%	-12.36%
		平均	6.78%	0.111	12.03%	5.25%	28.88%	0.003	26.59%	-2.29%

[0385] 比较 MESA 集中非糖尿病个体的 FRS、4-TRF、9-TRF 模型的 Avair 评分的 MESA 数据集的 NRI 和 CNRI 结果。CNRI 是基于参照模型 3.5-7.5% 的风险的基线范围。具有遗漏的生物标记物数据的受试者已经被从比较中排除。

[0386] 实施例 10

[0387] 杂种生物标记物预后 / 诊断模型

[0388] 除了蛋白生物标记物 /TRF, miRNA 可在人的体液比如血液中测量, 并用来预测受试者的未来心血管事件。

[0389] 通过使用病例 - 群组研究设计, 建立具有选自表 28 中列出的 miRNA 集的协变量的杂种预后模型和所公开的作为单个评分的蛋白生物标记物模型 (见实施例 7-9), 测定杂种 miRNA/ 蛋白生物标记物集的预后能力。群组含有感兴趣的时间帧内发展 MI 的所有病例 (n = 200) 和 200 个对照。为了有效利用较小的群组, 除非 miRNA 生物标记物的单变量关联比蛋白生物标记物或 TRF 观察到的更强, TRF 和蛋白预测值按照单个计算的评分 (单变量)。在后者情况中, 基于使用从所有可得到的生物标记物 (TRF、蛋白生物标记物、miRNA) 选择变量的惩罚回归方法, 建立多元模型。在前者的情况中, 使用上文描述的在较大群组上先前估计的系数, 进行评分计算。交叉验证和惩罚回归方法是用来选择下述三个模型类型的模型大小和 miRNA 标记物 :a) 仅 miRNA 的模型 ;b) 基于 TRF+miRNA 的模型 ;和 c) 基于 TRF+ 蛋

白 +miRNA 生物标记物的模型。基于对比 FRS 以及先前公开的基于 TRF+ 蛋白的模型的混合模型的时间依赖性 AUC、NRI 和 CNRI 特征, 评估拟合的模型的期望性能 (见实施例 8-9)。

[0390] 表 28

[0391]

miRNAs	
miR-378	miR-19b
miR-497	miR-151-5p
miR-21	miR-215
miR-15b	miR-25
miR-99a	let-7f
miR-652	miR-10b
miR-30b	miR-423-3p
miR-26a	miR-502-3p
miR-29a	miR-140.3p
miR-1974	miR-92a
miR-30c	miR-660
miR-122	miR-142-3p
miR-29c	miR-130a
miR-192	miR-185
miR-34a	let-7c
miR-24	miR-18a
miR-221	miR-365
miR-126	miR-26b
miR-331-3p	miR-125b
let-7a	miR-297
miR-148a	miR-146a
let-7g	miR-99b
miR-19a	miR-424
miR-142-5p	miR-93
miR-22	let-7b

[0392] 除非另有说明, 用于说明书和权利要求书中的表达成分数量、如分子量的性质、反应条件的所有数字等应理解为在所有情况下由术语“约”修饰。因此, 除非指出反例, 以下说明书和附加的权利要求书中公开的数量参数是近似值, 其可根据本发明想要获得的所需性质而变化。至少, 并不企图限制将等同原则应用于权利要求书的范围, 每个数量参数至少应按照经报导的有效数字的位数并通过应用常规约数技术解释。尽管定义本发明广大范围的数量范围和参数为约数, 但特定实施例中公开的数量值则是尽可能精确地报导的。然而, 任何数量值固有地包含误差, 这是从它们各自检测测量中发现的标准差必然地产生的。

[0393] 除非在本文另有说明或同上下文明显抵触, 描述本发明的上下文中 (特别是在以下的权利要求书上下文中) 使用的术语“一个” (“ a ”, “ an ”) 和“所述” (“ the ”) 和类似的指代被解释为包括单数和复数。对本文数值范围的叙述仅意图用作为引用落入该范围的每个单独的值的速记方法 (shorthand method)。除非本文另有说明, 每个单独的值都被并入说明书, 就像其被单独地并入本文一样。除非在本文另有说明或与上下文明显抵触, 本文所述的所有方法可以以任何合适的顺序进行。本文所提供的任何和所有实例或举例文字 (例如“诸如”) 的使用仅意欲用来更好地阐述本发明, 而非对本发明所要求保护的设定限制。说明书中任何语言不应被解释为表示对于实施本发明必需的而不要求保护的元素。

[0394] 本文公开的备选元素或实施方式的分组不应解释为限制。各组成员可被单独提到或要求保护或与本文发现的组的其它成员或其它元素任意组合。应当理解, 由于便利和 / 或专利的原因, 一组的一种或多种成员可以被包括进一组中或从该组删除。当任何这类包

括或删除发生时,本申请文件被认为含有经改写的组,以满足对附加的权利要求书中所用的所有马库什组的书面描述。

[0395] 本文描述了根据本发明的某些实施方式,包括本发明的发明人已知地实现本发明的最佳模式。当然,本领域常规技术人员阅读上述描述后会明白这些实施方式的变更。本发明人预期熟练的技术人员能适当地采用这类变更,且本发明人意欲使得本发明以与本文特定描述不同的方式应用。因此,至少可适用的法律允许,本发明包括附加的权利要求书中所述的本发明的内容的所有修饰和等价物。另外,除非本文另有说明或与上下文明显抵触,在其所有可能变化中,上述元件的任何组合由本发明所包括。

[0396] 本文公开的详细实施方式可使用语言“由…组成”或“基本由…组成”在权利要求中进一步限制。当在权利要求中使用,无论作为提交的或每次修改添加的,转换术语“由…组成”排除未在权利要求中指定的任何元素、步骤或成分。转换术语“基本由…组成”将权利要求的范围限制在指定的材料或步骤和实质上不影响基础的和新颖的特征的那些。如此要求保护的发明的实施方式在本文中被隐含地或清楚地描述,并使得技术人员能够实施。

[0397] 另外,在本申请文件中,引用了大量专利和印刷出版物作为参考文献。上述各参考文献和印刷出版物通过引用其整体单独并入本文。

[0398] 最后,应理解本文公开的本发明的实施方式仅用于阐述本发明的原则。其它可使用的修饰也在本发明的范围内。因此,通过示例而非限制的方式,可根据本文的教导利用本发明的备选形式。因此,本发明并非被限制为如说明书精确地所示和所述的。

[0399] 本文公开的详细实施方式可使用语言“由…组成”或“基本由…组成”在权利要求中进一步限制。当在权利要求中使用,无论作为提交的或每次修改添加的,转换术语“由…组成”排除未在权利要求中指定的任何元素、步骤或成分。转换术语“基本由…组成”将权利要求的范围限制在指定的材料或步骤和实质上不影响基础的和新颖的特征的那些。如此要求保护的发明的实施方式在本文中被隐含地或清楚地描述,并使得技术人员能够实施。

[0001]

序列表

<110> Aviiir, Inc.
 Harrington, Doug
 Hytopoulos, Vangelis
 Phelps, Bruce

<120> 用于心血管疾病的诊断和分类的生物标记物检验
 <130> 1958464-00005

<150> 61/285,121
 <151> 2009-12-09

<160> 720

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 1
 cuccuacaua uuagcauuaa ca 22

<210> 2
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 2
 uccuguacug agcugccccg ag 22

<210> 3
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 3
 aagccugccc ggcuccucgg g 21

<210> 4
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 4
 ccucccacac ccaagguug ca 22

<210> 5
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 5
 cuuccucguc ugucugcccc 20

<210> 6
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> 智人

<400> 6
 caaucacuaa cuccacugcc au 22

[0002]

<210> 7	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 7	
ucgaggagcu cacagucuag u	21
<210> 8	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 8	
ucccccaggu gugauucuga uuu	23
<210> 9	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 9	
uucccuuugu cauccuucgc cu	22
<210> 10	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 10	
uacugcauca ggaacugauu gga	23
<210> 11	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 11	
gccugcuggg guggaaccug gu	22
<210> 12	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 12	
ucacuccucu ccucccgucu u	21
<210> 13	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 13	
aaagugcuuc cuuuugagg g	21
<210> 14	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0003]

<400> 14 agguuacccg agcaacuuug cau	23
<210> 15 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 15 caaagaauc uccuuuuggg cu	22
<210> 16 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 16 aaagugcauc uuuuuagagg au	22
<210> 17 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 17 gcaaagcaca cggccugcag aga	23
<210> 18 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 18 ucgugucuug uguugcagcc gg	22
<210> 19 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 19 aucccuugca ggggcuguug ggu	23
<210> 20 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 20 ccgcacugug gguacuugcu gc	22
<210> 21 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 21 caaagaggaa ggucccaua c	21
<210> 22	

[0004]

<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 22	
uauagggauu ggagccgugg cg	22
<210> 23	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 23	
cuucaguca gauguugcu gc	22
<210> 24	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 24	
uccgguucuc agggcuccac c	21
<210> 25	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 25	
cuggagauau ggaagagcug ugu	23
<210> 26	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 26	
aagccuuac ccaaaaagc au	22
<210> 27	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 27	
guggcugcac ucacuuccu c	21
<210> 28	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 28	
ugucuacuac uggagacacu gg	22
<210> 29	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 29	
uucuccaaa gggagcacuu uc	22

[0005]

<210> 30	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 30	
gaaggcgcuu cccuuuggag u	21
<210> 31	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 31	
aggcggagac uugggcaauu g	21
<210> 32	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 32	
accuggcaua caauguagau uu	22
<210> 33	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 33	
acuuuaacau ggaggcacuu gc	22
<210> 34	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 34	
gcaguccaug ggcauauaca c	21
<210> 35	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 35	
aucaugaugg gcuccucggu gu	22
<210> 36	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 36	
ucuacagugc acgugucucc ag	22
<210> 37	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0006]

<400> 37 aucgggaaug ucgugccgc cc	22
<210> 38 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 38 uguaaacauc cucgacugga ag	22
<210> 39 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 39 aaagugcuuc ucuuuggugg gu	22
<210> 40 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 40 gcgaggaccc cucggggucu gac	23
<210> 41 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 41 aauaauaacac agauggccug u	21
<210> 42 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 42 aaugcaccug ggcaaggauu ca	22
<210> 43 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 43 cuccugagcc auucugagcc uc	22
<210> 44 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 44 ccccaccucc ucucuccuca g	21
<210> 45	

[0007]

<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 45		
gugucuuuug cucugcaguc a		21
<210> 46		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 46		
ucagugcauc acagaacuuu gu		22
<210> 47		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 47		
ucggauccgu cugagcuugg cu		22
<210> 48		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 48		
gucauacacg gcucuccucu cu		22
<210> 49		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 49		
ccgucgccgc cacccgagcc g		21
<210> 50		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 50		
aaagcguuc ccuucagagu g		21
<210> 51		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 51		
acugcauuau gagcacuuua ag		22
<210> 52		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 52		
aggaccugcg ggacaagauu cuu		23

[0008]

<210> 53	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 53	
uaugucugcu gaccaucacc uu	22
<210> 54	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 54	
acaaagugcu ucccuuaga gugu	24
<210> 55	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 55	
caagucuuau uugagcaccu guu	23
<210> 56	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 56	
cgcaucccu agggcauugg ugu	23
<210> 57	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 57	
aagccuuac cccaaaagu au	22
<210> 58	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 58	
aggcauugac uucucacuag cu	22
<210> 59	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 59	
aucegcgcuc ugacucucug cc	22
<210> 60	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0009]

<400> 60 agaucgaccg uguuauauuc gc	22
<210> 61 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 61 caaagugccu cccuuuagag ug	22
<210> 62 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 62 agcagcauug uacaggcua uga	23
<210> 63 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 63 caagcucgug ucugugguc cg	22
<210> 64 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 64 cgggguuuug agggcgagau ga	22
<210> 65 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 65 uagcagcaca uaaugguuug ug	22
<210> 66 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 66 gcgacccaua cuugguuua g	21
<210> 67 <211> 25 <212> RNA <213> 智人	
<400> 67 gcugggcagg gcuucugagc uccuu	25
<210> 68	

[0010]

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 68	
uccuucugcu ccgucceca g	21
<210> 69	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 69	
gaagugugcc gugguguguc u	21
<210> 70	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 70	
uggaggagaa ggaaggugau g	21
<210> 71	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 71	
uaacugguug aacaacugaa cc	22
<210> 72	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 72	
ugagguagua gguugugugg uu	22
<210> 73	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 73	
aaagugcuuc ccuuggacu gu	22
<210> 74	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 74	
aggcugcgga auucaggac	19
<210> 75	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 75	
acuuacagac aagagccuug cuc	23

[0011]

<210> 76	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 76	
uacuccagag ggcgucacuc aug	23
<210> 77	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 77	
uucacagugg cuaaguuccg c	21
<210> 78	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 78	
ugcuaugcca acauauugcc au	22
<210> 79	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 79	
uguaacagca acuccaugug ga	22
<210> 80	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 80	
ccauggaucu ccaggugggu	20
<210> 81	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 81	
caggaugugg ucaaguguug uu	22
<210> 82	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 82	
ugucucugcu gggguuucu	19
<210> 83	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0012]

<400> 83 uaaggugcau cuagugcagu uag	23
<210> 84 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 84 aggugguccg uggcgcguuc gc	22
<210> 85 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 85 caauguuucc acagugcauc ac	22
<210> 86 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 86 aggggcuggc uuuccucugg uc	22
<210> 87 <211> 17 <212> RNA <213> 智人	
<400> 87 ucucgcuggg gccucca	17
<210> 88 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 88 ugcccuaaa gcccuucug gc	22
<210> 89 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 89 uggaguguga caaugguguu ug	22
<210> 90 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 90 uugcucacug uucuuccua g	21
<210> 91	

[0013]

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 91	
cacugugucc uuucugcgua g	21
<210> 92	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 92	
agggagggac gggggcugug c	21
<210> 93	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 93	
aaggcagggc cccgcuccc c	21
<210> 94	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 94	
cuaauacaguc uacugucuuu cc	22
<210> 95	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 95	
aaucauacac gguugaccua uu	22
<210> 96	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 96	
acugggggcu uucgggcucu gcgu	24
<210> 97	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 97	
ugguucuaga cuugccaacu a	21
<210> 98	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 98	
cugaccuaug aaugacagc c	21

[0014]

<210> 99	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 99	
cucuagaggg aagcgcuuuc ug	22
<210> 100	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 100	
agagguauag ggcaugggaa	20
<210> 101	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 101	
uuagacuug cagugauguu u	21
<210> 102	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 102	
aaaaguaauu gcggauuuug cc	22
<210> 103	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 103	
cugggaucuc cggggucuug guu	23
<210> 104	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 104	
cuccuauaug augccuuucu uc	22
<210> 105	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 105	
aaauggguuc ccuuuagagu gu	22
<210> 106	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0015]

<400> 106 cggggcagcu caguacagga u	21
<210> 107 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 107 caaagugcuu acagugcagg uag	23
<210> 108 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 108 ugcaacuuac cugagucuu ga	22
<210> 109 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 109 accaucgacc guugauugua cc	22
<210> 110 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 110 gaaggcgcuu cccuuuagag cg	22
<210> 111 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 111 cacacacugc aauuacuuuu gc	22
<210> 112 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 112 uuuauaucgg acaaccuug u	21
<210> 113 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 113 aacaauaucc uggugcugag ug	22
<210> 114	

[0016]

<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 114	
agcagaagca gggagguucu ccca	24
<210> 115	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 115	
agucauugga ggguuugagc ag	22
<210> 116	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 116	
ccuguucucc auuacuuggc uc	22
<210> 117	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 117	
aaaggauucu gcugucgguc ccacu	25
<210> 118	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 118	
cacuagauug ugagcuccug ga	22
<210> 119	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 119	
gaccuggaca uguuugugcc cagu	24
<210> 120	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 120	
ucagugcacu acagaacuuu gu	22
<210> 121	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 121	
acgcccucc ccccucuuu ca	22

[0017]

<210> 122	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 122	
ucguggccug gucuccauua u	21
<210> 123	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 123	
agagguagua gguugcauag uu	22
<210> 124	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 124	
uaauacuguc ugguaaaacc gu	22
<210> 125	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 125	
agguuguccg uggugaguuc gca	23
<210> 126	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 126	
ccaauauugg cugugcugcu cc	22
<210> 127	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 127	
uaacagucua cagccauggu cg	22
<210> 128	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 128	
uauggcuuuu cauuccuauug uga	23
<210> 129	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0018]

<400> 129 uauugcacau uacuaaguug ca	22
<210> 130 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 130 ugaccgauuu cuccuggugu uc	22
<210> 131 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 131 aaccgcuaga uccgaacuug ug	22
<210> 132 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 132 cacucagccu ugagggcacu uuc	23
<210> 133 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 133 cuacaaaggg aagcacuuuc uc	22
<210> 134 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 134 aggcagcggg guguagugga ua	22
<210> 135 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 135 aaagucugc gacauuugag cgu	23
<210> 136 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 136 cugcaaggg aagccuuuc	20
<210> 137	

[0019]

<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 137		
agaggauacc cuuuguaugu u		21
<210> 138		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 138		
gaaagcgcuu cucuuuagag g		21
<210> 139		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 139		
gugagucucu aagaaaagag ga		22
<210> 140		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 140		
accacugacc guugacugua cc		22
<210> 141		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 141		
ucugcaggg uugcuuugag		20
<210> 142		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 142		
caucuacug ggcagcauug ga		22
<210> 143		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 143		
ucuaggcugg uacugcuga		19
<210> 144		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 144		
aaaccugugu uguucaagag uc		22

[0020]

<210> 145	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 145	
uguucaugua gauguuaag c	21
<210> 146	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 146	
cggaugagca aagaaagugg uu	22
<210> 147	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 147	
aacacaccug guuaaccucu uu	22
<210> 148	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 148	
uuucaagcca gggggcguuu uuc	23
<210> 149	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 149	
ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu	23
<210> 150	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 150	
cccaguuuu agacuaucug uuc	23
<210> 151	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 151	
ucccuguccu ccaggagcuc acg	23
<210> 152	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0021]

<400> 152 aaaagcuggg uugagaggc ga	22
<210> 153 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 153 aacaucauu guugucggug ggu	23
<210> 154 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 154 gccccugggc cuauccuaga a	21
<210> 155 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 155 uaagugcuuc cauguuuugg uga	23
<210> 156 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 156 aaaaguacuu gcggauuuug cu	22
<210> 157 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 157 agagucuugu gaugucuugc	20
<210> 158 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 158 ugagcgcuc gacgacagag ccg	23
<210> 159 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 159 cugaagcuca gagggcucug au	22
<210> 160	

[0022]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 160		
uuuggucccc uucaaccagc ua		22
<210> 161		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 161		
ccacaccgua ucugacacuu u		21
<210> 162		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 162		
acuggacuua gggucagaag gc		22
<210> 163		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 163		
aguauguucu uccaggacag aac		23
<210> 164		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 164		
uuguacaugg uaggcuuua uu		22
<210> 165		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 165		
uaaucucagc uggcaacugu ga		22
<210> 166		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 166		
ugagaaccac gucugcucug ag		22
<210> 167		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 167		
gaaguuguuc gugguggauu cg		22

[0023]

<210> 168	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 168	
uaacagucuc cagucacggc c	21
<210> 169	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 169	
uucaaguaau ucaggauagg u	21
<210> 170	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 170	
cggguggauc acgaugcaau uu	22
<210> 171	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 171	
augguaccu ggcauacuga gu	22
<210> 172	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 172	
gcaggaacuu gugagucucc u	21
<210> 173	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 173	
cacuguaggu gauggugaga gugggca	27
<210> 174	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 174	
aucgugcauc cuuuuagagu gu	22
<210> 175	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0024]

<400> 175 aaugcacccg ggcaaggauu cu	22
<210> 176 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 176 acuggacuug gagucagaag g	21
<210> 177 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 177 ucccacguug uggcccagca g	21
<210> 178 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 178 aacaggugac ugguuagaca a	21
<210> 179 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 179 ugugacuggu ugaccagagg gg	22
<210> 180 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 180 agaccauggg uucucuugu	20
<210> 181 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 181 ccuauucuug guuacuugca cg	22
<210> 182 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 182 acaguagagg gaggaaucg ag	22
<210> 183	

[0025]

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 183	
uagcagcaca gaaauauugg c	21
<210> 184	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 184	
ugccuacuga gcugaaacac ag	22
<210> 185	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 185	
aaaguucuga gacacuccga cu	22
<210> 186	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 186	
uuuugcaaua uguuccugaa ua	22
<210> 187	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 187	
ugagaugaag cacuguagcu c	21
<210> 188	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 188	
ggauuccugg aaauacuguu cu	22
<210> 189	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 189	
acggauuuu gagcaugugc ua	22
<210> 190	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 190	
uuuaacaugg gguaccugc ug	22

[0026]

<210> 191	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 191	
aagaugugga aaaauuggaa uc	22
<210> 192	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 192	
gcugcgcuug gauuucgucc cc	22
<210> 193	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 193	
uccaguacca cgugucaggg cca	23
<210> 194	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 194	
ucggggauca ucaugucacg aga	23
<210> 195	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 195	
cuugguucag ggagggucc ca	22
<210> 196	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 196	
cgugccacc uuuucccag	20
<210> 197	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 197	
cucaucugca aagaaguaag ug	22
<210> 198	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0027]

<400> 198 cuuaugcaag auucccuucu ac	22
<210> 199 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 199 ugguugacca uagaacaugc gc	22
<210> 200 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 200 ccaguggggc ugcuguuauuc ug	22
<210> 201 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 201 uaugcauugu auuuuuaggu cc	22
<210> 202 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 202 ugucacucgg cucggcccac uac	23
<210> 203 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 203 uaaggugcau cuagugcaga uag	23
<210> 204 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 204 cugguuucac augguggcuu ag	22
<210> 205 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 205 cuauacaacc uacugccuuc cc	22
<210> 206	

[0028]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 206		
guucucccaa cguaagccca gc		22
<210> 207		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 207		
aacuggauca auuauaggag ug		22
<210> 208		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 208		
ugugcgcagg gagaccucuc cc		22
<210> 209		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 209		
aaccaucgac cguugagugg ac		22
<210> 210		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 210		
cgucaaacacu ugcugguuuc cu		22
<210> 211		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 211		
aaaguagcug uaccuuugc		20
<210> 212		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 212		
cugaagugau guguaacuga ucag		24
<210> 213		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 213		
cuauacaauc uacugucuuu c		21

[0029]

<210>	214	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	214	
	aucauagagg aaaauccaug uu	22
<210>	215	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	215	
	agagcuuagc uguuugguga ac	22
<210>	216	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	216	
	ugcaacgaac cugagccacu ga	22
<210>	217	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	217	
	caugccuuga guguaggacc gu	22
<210>	218	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	218	
	gagcuuauuc auaaaagugc ag	22
<210>	219	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	219	
	uaagugcuuc cauguuuuag uag	23
<210>	220	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	220	
	ucagaacaaa ugccgguucc caga	24
<210>	221	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0030]

<400> 221 ugagcugcug uaccaaaaau	19
<210> 222 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 222 aacuggcccu caaagucccg cu	22
<210> 223 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 223 ucguaccgug aguaauaauug cg	22
<210> 224 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 224 aaccagcacc ccaacuuugg ac	22
<210> 225 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 225 aagugaucua aaggccuaca u	21
<210> 226 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 226 uagcuuauca gacugauguu ga	22
<210> 227 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 227 ccuggaaaca cugagguugu g	21
<210> 228 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 228 auauuaccau uagcucaucu uu	22
<210> 229	

[0031]

<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 229		
aggaggcagc gcucucagga c		21
<210> 230		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 230		
agggaucgcg ggcggguggc ggccu		25
<210> 231		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 231		
gaaagcgcuu cccuuugcug ga		22
<210> 232		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 232		
aggcaagaug cuggcauagc u		21
<210> 233		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 233		
aguuaggauu aggucgugga a		21
<210> 234		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 234		
ugcaccaugg uugucugagc aug		23
<210> 235		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 235		
caucccuugc augguggagg g		21
<210> 236		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 236		
gaugagcuca uuguauaug ag		22

[0032]

<210> 237	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 237	
uuaucagaau cuccaggggu ac	22
<210> 238	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 238	
gaugaugaug gcagcaauu cugaaa	26
<210> 239	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 239	
uagcagcaca ucaugguua ca	22
<210> 240	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 240	
aaguaguugg uuugaugag augguu	26
<210> 241	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 241	
ucugcucua cccaugguu ucu	23
<210> 242	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 242	
cugcgcaagc uacugccuug cu	22
<210> 243	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 243	
ggggagcugu ggaagcagua	20
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0033]

<400> 244 uuuccauagg ugauagauca c	21
<210> 245 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 245 uccgucucag uuacuuuaua gc	22
<210> 246 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 246 uauaccucag uuuuaucaagg ug	22
<210> 247 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 247 uucacagugg cuaaguucug c	21
<210> 248 <211> 27 <212> RNA <213> 智人	
<400> 248 accuucuugu auaagcacug ugcuaaa	27
<210> 249 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 249 uuacaguugu ucaaccaguu acu	23
<210> 250 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 250 aguucuucag uggcaagcuu ua	22
<210> 251 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 251 ugucaguug ucaaaauacc ca	22
<210> 252	

[0034]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 252	aaaaguaauu gcgguuuuug cc	22
<210> 253		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 253	uauugcacuu gucccggccu gu	22
<210> 254		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 254	cucuugaggg aagcacuuuc ugu	23
<210> 255		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 255	uggcucaguu cagcaggaac ag	22
<210> 256		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 256	gcugguuuca uauugguguu uaga	24
<210> 257		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 257	gaaagugcuu ccuuuuagag gc	22
<210> 258		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 258	uccucuucuc ccuccucca g	21
<210> 259		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 259	uuuggcaaug guagaacuca cacu	24

[0035]

<210>	260	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	260	
	uuuggucccc uucaaccagc ug	22
<210>	261	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	261	
	cguguucaca gcggaccuug au	22
<210>	262	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	262	
	ccucuucucc uuugucucc ag	22
<210>	263	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	263	
	cuucuugugc ucuaggauug u	21
<210>	264	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	264	
	ugagaccucu gguucugag cu	22
<210>	265	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	265	
	guugugucag uuuaucac	20
<210>	266	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	266	
	cugccaauc cauaggucac ag	22
<210>	267	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0036]

<400> 267 gaacgccugu ucuugccagg ugg	23
<210> 268 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 268 acuuguauugc uagcucaggu ag	22
<210> 269 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 269 uggugggcac agaaucugga cu	22
<210> 270 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 270 ggguggggau uuguugcauu ac	22
<210> 271 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 271 cacauuacac ggucgaccuc u	21
<210> 272 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 272 accuaucaa uauugucucu gc	22
<210> 273 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 273 ucucuggagg gaagcacuuu cug	23
<210> 274 <211> 25 <212> RNA <213> 智人	
<400> 274 cuagugaggg acagaaccag gauuc	25
<210> 275	

[0037]

<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 275		
gggcgccugu gaucccaac		19
<210> 276		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 276		
aagugcuucc uuuuagaggg uu		22
<210> 277		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 277		
aggcggggcg ccgcgggacc gc		22
<210> 278		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 278		
gugaaauguu uaggaccacu ag		22
<210> 279		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 279		
agggguggug uugggacagc uccgu		25
<210> 280		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 280		
uucucaagga ggugucguuu au		22
<210> 281		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 281		
uucaacgggu auuuauugag ca		22
<210> 282		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 282		
aaaucucugc aggcaaaugu ga		22

[0038]

<210>	283	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	283	
	cuauacgacc ugcugccuuu cu	22
<210>	284	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	284	
	uguaguuuu ccuacuuuau gga	23
<210>	285	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	285	
	uaaagugcuu auagucagg uag	23
<210>	286	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	286	
	gggagccagg aaguauugau gu	22
<210>	287	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	287	
	ucagugcaug acagaacuug g	21
<210>	288	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	288	
	ucacaaguca ggcucuuggg ac	22
<210>	289	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	289	
	ugguagacua uggaacguag g	21
<210>	290	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0039]

<400> 290 caaagugcuc auagucagg uag	23
<210> 291 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 291 ugugcuugcu cgucccgccc gca	23
<210> 292 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 292 aagugccgcc aucuuuugag ugu	23
<210> 293 <211> 17 <212> RNA <213> 智人	
<400> 293 uaagugcuuc caugcuu	17
<210> 294 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 294 aacuguuugc agaggaaacu ga	22
<210> 295 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 295 caacaccagu cgaugggcug u	21
<210> 296 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 296 acugccccag gugcugcugg	20
<210> 297 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 297 uaccacaggg uagaaccacg g	21
<210> 298	

[0040]

<211> 18	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 298	
ugcuuccuuu cagaggggu	18
<210> 299	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 299	
caacggaauc ccaaaagcag cug	23
<210> 300	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 300	
ggcuagcaac agcgcuuacc u	21
<210> 301	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 301	
uuaaugcuaa ucgugauagg ggu	23
<210> 302	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 302	
ccaauuuac ugugcugcuu ua	22
<210> 303	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 303	
aguuuugcag guuugcaucc agc	23
<210> 304	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 304	
uaagugcuuc cauguuugag ugu	23
<210> 305	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 305	
agaccuggcc cagaccucag c	21

[0041]

<210> 306		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 306		
ugucuuacuc ccucaggcac au		22
<210> 307		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 307		
cucaguagcc aguguagauc cu		22
<210> 308		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 308		
cuguacaggc cacugccuug c		21
<210> 309		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 309		
gacacgggcg acagcugcgg ccc		23
<210> 310		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 310		
cagugcaaug augaaaggc au		22
<210> 311		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 311		
caaucagcaa guauacugcc cu		22
<210> 312		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 312		
uaaggcacgc ggugaaugcc		20
<210> 313		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		

[0042]

<400> 313 uacgucaucg uugucaucgu ca	22
<210> 314 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 314 ucuggcuccg ugucuucacu ccc	23
<210> 315 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 315 aaggagcuca cagucuauug ag	22
<210> 316 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 316 cuauacaauc uauugccuuc cc	22
<210> 317 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 317 aguuuugcag guuugcauuu ca	22
<210> 318 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 318 uauggcuuuu uauuccuauug uga	23
<210> 319 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 319 ugagguagua gguuguauag uu	22
<210> 320 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 320 uaaagugcug acagugcaga u	21
<210> 321	

[0043]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 321		
uuggggaaac ggccgcugag ug		22
<210> 322		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 322		
uucacauugu gcuacugucu gc		22
<210> 323		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 323		
ccugcagcga cuugauggcu ucc		23
<210> 324		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 324		
gcgaccacac cuuguuucc a		21
<210> 325		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 325		
aaagugcauc cuuuuagagg uu		22
<210> 326		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 326		
cugugcgugu gacagcggcu ga		22
<210> 327		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 327		
uagcagcggg aacaguucug cag		23
<210> 328		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 328		
ugacaacuau ggaugagcuc u		21

[0044]

<210>	329	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	329	
	ccucuagaug gaagcacugu cu	22
<210>	330	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	330	
	aaugacacga ucacuccgu uga	23
<210>	331	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	331	
	uugcauaguc acaaaaguga uc	22
<210>	332	
<211>	24	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	332	
	ucccugagac ccuuuaaccu guga	24
<210>	333	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	333	
	cuccagaggg aaguacuuuc u	21
<210>	334	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	334	
	gguccagagg ggagauaggu uc	22
<210>	335	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	335	
	ugaguuggcc aucugaguga g	21
<210>	336	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0045]

<400> 336 uguaaacauc cuacacucag cu	22
<210> 337 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 337 uggaauguaa agaaguaugu au	22
<210> 338 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 338 uauguaacau gguccacuaa cu	22
<210> 339 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 339 guuugcacgg gugggccuug ucu	23
<210> 340 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 340 cuccugacuc cagguccugu gu	22
<210> 341 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 341 caaccuggag gacuccaugc ug	22
<210> 342 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 342 uacucaggag aguggcaauc ac	22
<210> 343 <211> 24 <212> RNA <213> 智人	
<400> 343 agccugauua aacacaugcu cuga	24
<210> 344	

[0046]

<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 344	
cuuggcaccu agcaagcacu ca	22
<210> 345	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 345	
caucuuaccg gacagucgug ga	22
<210> 346	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 346	
uuugugaccu gguccacuaa cc	22
<210> 347	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 347	
cagcagcaca cugugguuug u	21
<210> 348	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 348	
cuccagaggg augcacuuuc u	21
<210> 349	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 349	
acacagggcu guugugaaga cu	22
<210> 350	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 350	
ugccuacuga gcugauauca gu	22
<210> 351	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 351	
gaauguugcu cggugaaccc cu	22

[0047]

<210>	352	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	352	
	ugagguagua gauuguauag uu	22
<210>	353	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	353	
	cuguaugccc ucaccgcuca	20
<210>	354	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	354	
	cauugcacuu gucucggucu ga	22
<210>	355	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	355	
	uuuguucguu cggcucgcgu ga	22
<210>	356	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	356	
	uaugugccuu uggacuacau cg	22
<210>	357	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	357	
	cuggcccucu cugcccuucc gu	22
<210>	358	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	358	
	cacgcucaug cacacacca ca	22
<210>	359	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0048]

<400> 359 aggaagcccu ggaggggcug gag	23
<210> 360 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 360 caccgguaga accgaccuug cg	22
<210> 361 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 361 gugugcggaa augcuucugc ua	22
<210> 362 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 362 uugggaucau uuugcaucca ua	22
<210> 363 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 363 uggguuuacg uugggagaac u	21
<210> 364 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 364 gguggcccg ccgugccuga gg	22
<210> 365 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 365 ucucugggcc ugugucuuag gc	22
<210> 366 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 366 aaucauaac cacacggcca gg	22
<210> 367	

[0049]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 367		
ugcccugugg acucaguucu gg		22
<210> 368		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 368		
uugugucaau augcgaugau gu		22
<210> 369		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 369		
uguaaacauc cccgacugga ag		22
<210> 370		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 370		
aggguaagcu gaaccucuga u		21
<210> 371		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 371		
aucacauugc caggauuuc c		21
<210> 372		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 372		
caguuauacac agugcugaug cu		22
<210> 373		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 373		
uucaccaccu ucuccacca gc		22
<210> 374		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 374		
aaucauacag ggacauccag uu		22

[0050]

<210>	375	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	375	
	aagugcuguc auagcugagg uc	22
<210>	376	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	376	
	acaaagugcu uccuuuaga gu	22
<210>	377	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	377	
	uauugcacuc gucccggccu cc	22
<210>	378	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	378	
	agcugguguu gugaaucagg ccg	23
<210>	379	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	379	
	uagguaguuu cauguuguug gg	22
<210>	380	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	380	
	aauggcgcca cuagguugu g	21
<210>	381	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	381	
	cuguacagcc uccuagcuuu cc	22
<210>	382	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0051]

<400> 382 ucaaaugcuc agacuccugu ggu	23
<210> 383 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 383 cagugcaaug auauugucua agc	23
<210> 384 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 384 gaacggcuuc auacaggagu u	21
<210> 385 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 385 aguauucugu accagggaag gu	22
<210> 386 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 386 gagggauuggg uggaggcucu cc	22
<210> 387 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 387 ugagguagua guuugucug uu	22
<210> 388 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 388 gugacaucac auauacggca gc	22
<210> 389 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 389 agaccuuggu cugcacucua uc	22
<210> 390	

[0052]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 390		
cgaaucauua uuugcugcuc ua		22
<210> 391		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 391		
guguguggaa augcuucugc		20
<210> 392		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 392		
guagauucuc cuucuaugag ua		22
<210> 393		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 393		
acggguuagg cucuugggag cu		22
<210> 394		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 394		
ccucugaaau ucaguucuuc ag		22
<210> 395		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 395		
ggcuacaaca caggacccgg gc		22
<210> 396		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 396		
uaagugcuuc cauguuucag ugg		23
<210> 397		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 397		
aaagugcuuc cuuuuagagg g		21

[0053]

<210> 398		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 398		
caaagcguc cccuuuagag gu		22
<210> 399		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 399		
cgggucggag uuagcucaag cgg		23
<210> 400		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 400		
aggcagugua guuagcugau ugc		23
<210> 401		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 401		
uagcagcacg uaaauauugg cg		22
<210> 402		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 402		
cuuucagucg gauguuuaca gc		22
<210> 403		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 403		
aaagacauag gauagaguca ccuc		24
<210> 404		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 404		
cucccacaug caggguuugc a		21
<210> 405		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		

[0054]

<400> 405 cccggagcca ggaugcagcu c	21
<210> 406 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 406 agggacggga cgcggugcag ug	22
<210> 407 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 407 aaaaguaauu gcgaguuuua cc	22
<210> 408 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 408 uuuggcacua gcacauuuuu gcu	23
<210> 409 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 409 aucacauugc cagggauuac c	21
<210> 410 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 410 agaguugagu cuggacgucc cg	22
<210> 411 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 411 ccucagggcu guagaacagg gcu	23
<210> 412 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 412 aaaaguaauu gcggucuuug gu	22
<210> 413	

[0055]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 413		
aaacaaacau ggugcacuuc uu		22
<210> 414		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 414		
cuagguaugg ucccagggau cc		22
<210> 415		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 415		
uaggcagugu cauuagcuga uug		23
<210> 416		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 416		
uaauccuugc uaccugggug aga		23
<210> 417		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 417		
uggucuagga uuguuggagg ag		22
<210> 418		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 418		
anguagggcu aaaagccaug gg		22
<210> 419		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 419		
ugagguagga gguuguauag uu		22
<210> 420		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 420		
ugguguuua caaagaaau ca		22

[0056]

<210> 421	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 421	
acugauuucu uuugguguuc ag	22
<210> 422	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 422	
uucuccaaaa gaaagcacuu ucug	24
<210> 423	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 423	
aaucaugugc agugccaaua ug	22
<210> 424	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 424	
uauguaacac gguccacuaa cc	22
<210> 425	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 425	
caggccauau ugugcugccu ca	22
<210> 426	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 426	
agggccccc cucauccug u	21
<210> 427	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 427	
aacgccauua ucacacuaaa ua	22
<210> 428	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0057]

<400> 428 aacaucacag caagucugug cu	22
<210> 429 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 429 uggugggccg cagaacaugu gc	22
<210> 430 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 430 ucuucucugu uuuggccaug ug	22
<210> 431 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 431 ugaguauuac auggccauc uc	22
<210> 432 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 432 aacauagagg aaauuccag u	21
<210> 433 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 433 cugcaaugua agcacuucu ac	22
<210> 434 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 434 ugagguagua gguuguauagg uu	22
<210> 435 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 435 gggggucucc ggugcucgga uc	22
<210> 436	

[0058]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 436		
acaggugagg uucuugggag cc		22
<210> 437		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 437		
aaacauucgc ggugcacuuc uu		22
<210> 438		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 438		
ucaggcucag uccccuccg au		22
<210> 439		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 439		
auccuugcua ucugggugcu a		21
<210> 440		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 440		
ugugcaaauc caugcaaaac uga		23
<210> 441		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 441		
gaacgcgcuu cccuauagag ggu		23
<210> 442		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 442		
uccgagccug ggucuccuc uu		22
<210> 443		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 443		
aggcacggug ucagcaggc		19

[0059]

<210> 444		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 444		
cuggacugag ccgugcuacu gg		22
<210> 445		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 445		
acucuuccc ugugcacua c		21
<210> 446		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 446		
cuucagucg gauguugca gc		22
<210> 447		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 447		
ugauugguac gucuguggu ag		22
<210> 448		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 448		
acuucaccug guccacuagc cgu		23
<210> 449		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 449		
cucuagaggg aagcacuuc ug		22
<210> 450		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 450		
cagugccucg gcagugcagc cc		22
<210> 451		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		

[0060]

<400> 451 guagaggaga uggcgcaggg	20
<210> 452 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 452 ccuaguaggu guccaguaag ugu	23
<210> 453 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 453 uccugagac ccuaacuugu ga	22
<210> 454 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 454 gagggucuug ggagggangu gac	23
<210> 455 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 455 agcagcauug uacagggcua uca	23
<210> 456 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 456 uugaaaggcu auuucuuggu c	21
<210> 457 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 457 acugcugagc uagcacuucc cg	22
<210> 458 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 458 uucucgagga aagaagcacu uuc	23
<210> 459	

[0061]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 459		
gugaacgggc gccaucccga gg		22
<210> 460		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 460		
uccauuacac uaccugccu cu		22
<210> 461		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 461		
gacugacacc ucuuugggug aa		22
<210> 462		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 462		
uggagagaaa ggcaguuccu ga		22
<210> 463		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 463		
gcuauuucac gacaccaggg uu		22
<210> 464		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 464		
gcagcagaga auaggacuac guc		23
<210> 465		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 465		
cgucuuacc agcaguguuu gg		22
<210> 466		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 466		
ugauuguagc cuuuggagu aga		23

[0062]

<210> 467	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 467	
uggcagugua uuguuagcug gu	22
<210> 468	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 468	
uaauacugcc ggguaaugau gga	23
<210> 469	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 469	
guccaguuuu cccaggauc ccu	23
<210> 470	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 470	
uugugcuuga ucuaaccaug u	21
<210> 471	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 471	
caagaaccuc aguugcuuuu gu	22
<210> 472	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 472	
uggcaguguc uuagcugguu gu	22
<210> 473	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 473	
uccuucuuuc caccggaguc ug	22
<210> 474	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0063]

<400> 474 agcucggucu gaggccccuc agu	23
<210> 475 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 475 aaucguacag ggucauccac uu	22
<210> 476 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 476 aaggagcuua caaucuagcu ggg	23
<210> 477 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 477 aagugccucc uuuuagagug uu	22
<210> 478 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 478 ugagcuaaaau gugucuggg a	21
<210> 479 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 479 acucaaacug ugggggcacu	20
<210> 480 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 480 cccaguguuc agacuaccug uuc	23
<210> 481 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 481 cccagauaaau ggcacucuca a	21
<210> 482	

[0064]

<211> 18		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 482		
aucccaccuc ugccacca		18
<210> 483		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 483		
aaagugcuuc cuuuuagagg gu		22
<210> 484		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 484		
acucaaaacc cuucagugac uu		22
<210> 485		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 485		
acuccagccc cacagccuca gc		22
<210> 486		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 486		
caucuuccag uacaguguug ga		22
<210> 487		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 487		
acagucugcu gagguuggag c		21
<210> 488		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 488		
acugcaguga aggcacuugu ag		22
<210> 489		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 489		
uacugcagac guggcaauca ug		22

[0065]

<210> 490	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 490	
uaacacuguc ugguaagau gg	22
<210> 491	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 491	
uugagaauga ugaaucauuu gg	22
<210> 492	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 492	
aucgugcauc ccuuuagagu gu	22
<210> 493	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 493	
uuccuuugu cauccuau gc cu	22
<210> 494	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 494	
aucauagagg aaaauccacg u	21
<210> 495	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 495	
uuuuucauuu uugcuccuga cc	22
<210> 496	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 496	
acagcaggca cagacaggca gu	22
<210> 497	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0066]

<400> 497 ucucacacag aaaucgcacc cgu	23
<210> 498 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 498 ccucugggcc cuuccuccag	20
<210> 499 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 499 ucuuugguua ucuagcugua uga	23
<210> 500 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 500 acagauucga uucuagggga au	22
<210> 501 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 501 uggguuccug gcaugcugau uu	22
<210> 502 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 502 aggggugcua ucugugauug a	21
<210> 503 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 503 aggcagugua uuguuagcug gc	22
<210> 504 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 504 uagguuaucc guguugccuu cg	22
<210> 505	

[0067]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 505		
uuuugcgaug uguuccuaau au		22
<210> 506		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 506		
caagcucgcu ucuauagguc ug		22
<210> 507		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 507		
aaccguaga uccgaucuug ug		22
<210> 508		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 508		
ggcggagga aguaggucg uuggu		25
<210> 509		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 509		
acugccuaa gucuccuuc ugg		23
<210> 510		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 510		
aaaagcuggg uugagaggc aa		22
<210> 511		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 511		
agagaagaag aucagccugc a		21
<210> 512		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 512		
uuaggcccu ggcuccaucu cc		22

[0068]

<210> 513	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 513	
uggauuucuu ugugaaucac ca	22
<210> 514	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 514	
cuguugccac uaaccucaac cu	22
<210> 515	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 515	
cguguauuug acaagcugag uu	22
<210> 516	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 516	
aacauucuu gcugucggug ggu	23
<210> 517	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 517	
uaguagaccg uauagcguac g	21
<210> 518	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 518	
agcuacauug ucugcugggu uuc	23
<210> 519	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 519	
augauccagg aaccugccuc u	21
<210> 520	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0069]

<400> 520 cuuuuugcgg ucugggcuug c	21
<210> 521 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 521 caagcuugua ucuauaggua ug	22
<210> 522 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 522 acaguagucu gcacauuggu ua	22
<210> 523 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 523 ucacuguuca gacaggcgga	20
<210> 524 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 524 ugucugcccg caugccugcc ucu	23
<210> 525 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 525 uaaggcaccc uucugaguag a	21
<210> 526 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 526 cagugguuuu acccuauggu ag	22
<210> 527 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 527 caaaacguga ggcgcugcua u	21
<210> 528	

[0070]

<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 528		
gugucugcuu ccuguggga		19
<210> 529		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 529		
ccuguugaag uguaaucucc a		21
<210> 530		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 530		
ugguuuaccg ucccacauac au		22
<210> 531		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 531		
cugacuguug ccguccucca g		21
<210> 532		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 532		
aagcagcugc cucugaggc		19
<210> 533		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 533		
ucgugcaucc cuuuagagug uu		22
<210> 534		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 534		
cggcucuggg ucugugggga		20
<210> 535		
<211> 25		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 535		
aggcaccagc caggcauugc ucagc		25

[0071]

<210> 536	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 536	
agcuacaucu ggcucacuggg u	21
<210> 537	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 537	
accguggcuu ucgauuguua cu	22
<210> 538	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 538	
ugagaacuga auuccauagg cu	22
<210> 539	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 539	
caaagcgcuu cucuuuagag ugu	23
<210> 540	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 540	
uagguaguuu ccuguuguug gg	22
<210> 541	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 541	
gcuaguccug acucagccag u	21
<210> 542	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 542	
ugaaggucua cugugugcca gg	22
<210> 543	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0072]

<400> 543 aucuggaggu aagaagcacu uu	22
<210> 544 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 544 ggguuccug gggauaggau uu	22
<210> 545 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 545 agguugggau cgguugcaau gcu	23
<210> 546 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 546 cuuagcaggu uguauuauca uu	22
<210> 547 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 547 gcuacuucac aacaccaggg cc	22
<210> 548 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 548 aaaagugcuu acagugcagg uag	23
<210> 549 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 549 agacuuccca uuugaaggug gc	22
<210> 550 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 550 ugagguagua guuuguacag uu	22
<210> 551	

[0073]

<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 551		
aacauucaac gcugucggug agu		23
<210> 552		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 552		
caggucgucu ugcagggcuu cu		22
<210> 553		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 553		
uuauaguuug ccugggacug ag		22
<210> 554		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 554		
acuguaguau gggcacuucc ag		22
<210> 555		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 555		
ggucgaguc ugcaucucug gu		22
<210> 556		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 556		
cgcgggugcu uacugaccu u		21
<210> 557		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 557		
uagaguuaca ccuaggagu ua		22
<210> 558		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 558		
caccggcug ugucacaug ugc		23

[0074]

<210>	559	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	559	
	ugccugucua cacuugcugu gc	22
<210>	560	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	560	
	cuagacugaa gcuccuugag g	21
<210>	561	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	561	
	cuccguuugc cuguuucgu g	21
<210>	562	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	562	
	aucgcugcgg uugcgagcgc ugu	23
<210>	563	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	563	
	ugaaacauac acgggaaacc uc	22
<210>	564	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	564	
	gugaauuacc gaaggccau aa	22
<210>	565	
<211>	22	
<212>	RNA	
<213>	智人	
<400>	565	
	caacaaaucc cagucuaccu aa	22
<210>	566	
<211>	23	
<212>	RNA	
<213>	智人	

[0075]

<400> 566 uagugcaaua uugcuuauag ggu	23
<210> 567 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 567 ccaaaacugc aguuacuuuu gc	22
<210> 568 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 568 cauuuuuacu uuugguacgc g	21
<210> 569 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 569 ugccuuuaaa ggugaacca gu	22
<210> 570 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 570 uauguaauau gguccacauc uu	22
<210> 571 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 571 cggcggggac ggcgauuggu c	21
<210> 572 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 572 gcugacuccu aguccagggc uc	22
<210> 573 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 573 aaaaguauc gcgguuuuug uc	22
<210> 574	

[0076]

<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 574	
aacuggccua caaaguccca gu	22
<210> 575	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 575	
uggaagacua gugauuuugu ugu	23
<210> 576	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 576	
ugaggggcag agagcgagac uuu	23
<210> 577	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 577	
auauaugaug acuuagcuu u	21
<210> 578	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 578	
ugaguaccgc caugucuguu ggg	23
<210> 579	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 579	
uaaaucccau ggugccuucu ccu	23
<210> 580	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 580	
uaaaauucac cuuucugaga agg	23
<210> 581	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 581	
augaccuaug aauugacaga c	21

[0077]

<210> 582	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 582	
caccaggcau uguggucucc	20
<210> 583	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 583	
uaccuguag auccgaauu gug	23
<210> 584	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 584	
uggacggaga acugauaagg gu	22
<210> 585	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 585	
auucuaauu cuccacgucu uu	22
<210> 586	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 586	
aucaacagac auuaauuggg cgc	23
<210> 587	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 587	
gaagugcuuc gauuuugggg ugu	23
<210> 588	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 588	
guguuaaua aaccucuauu uac	23
<210> 589	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0078]

<400> 589 aagcugccag uugaagaacu gu	22
<210> 590 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 590 uguaaacauc cuacacucuc agc	23
<210> 591 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 591 auauaaauaca accugcuaag ug	22
<210> 592 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 592 agcuucuuua cagugcugcc uug	23
<210> 593 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 593 uaccuguag aaccgaauuu gug	23
<210> 594 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 594 aaagugcauc cuuuuagagu gu	22
<210> 595 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 595 aaaacgguga gauuuuguuu u	21
<210> 596 <211> 20 <212> RNA <213> 智人	
<400> 596 agguguuuc ucucaucucu	20
<210> 597	

[0079]

<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 597	
augcugacau auuuacuaga gg	22
<210> 598	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 598	
cggcccgggc ugcugcuguu ccu	23
<210> 599	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 599	
uggaauguaa ggaagugugu gg	22
<210> 600	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 600	
ugugcaaauc uaugcaaaac uga	23
<210> 601	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 601	
aauccuugga accuaggugu gagu	24
<210> 602	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 602	
ucgacagcac gacacugccu uc	22
<210> 603	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 603	
auaaagcuag auaaccgaaa gu	22
<210> 604	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 604	
ccaccaccgu gucugacacu u	21

[0080]

<210> 605	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 605	
uaaugccccu aaaaauccuu au	22
<210> 606	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 606	
gccccgcgugu ggagccaggu gu	22
<210> 607	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 607	
aagcauucuu ucauugguug g	21
<210> 608	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 608	
uaguaccagu accuuguguu ca	22
<210> 609	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 609	
ucacagugaa ccggucucuu u	21
<210> 610	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 610	
uucuuuuggu auaaaccgcg auu	23
<210> 611	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 611	
caaagegcuu cccuuuggag c	21
<210> 612	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0081]

<400> 612 aaaauaggugc ccuagugacu aca	23
<210> 613 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 613 gaaaucaagc gugggugaga cc	22
<210> 614 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 614 cagccacaac uaccugcca cu	22
<210> 615 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 615 gugcauugua guugcauugc a	21
<210> 616 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 616 caaaauucgua ucuaggggaa ua	22
<210> 617 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 617 uacuuggaaa ggcaucaguu g	21
<210> 618 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 618 caguaacaaa gauucauccu ugu	23
<210> 619 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 619 auaagacgaa caaaagguuu gu	22
<210> 620	

[0082]

<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 620	
auaggagauag auauagaaau	20
<210> 621	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 621	
agugccugag ggaguaagag ccc	23
<210> 622	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 622	
ucuaguaaga guggcagucg a	21
<210> 623	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 623	
ugagguagua aguuguauug uu	22
<210> 624	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 624	
caagucacua gugguuccgu u	21
<210> 625	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 625	
cugggagaag gcuguuuacu cu	22
<210> 626	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 626	
uugcauangu aggaugucc au	22
<210> 627	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 627	
ggaggggucc cgcacuggga gg	22

[0083]

<210> 628	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 628	
auugacacuu cugugaguag a	21
<210> 629	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 629	
auucugcauu uuuagcaagu uc	22
<210> 630	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 630	
gacuaauagaa cuuucccccu ca	22
<210> 631	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 631	
aauccuuugu cccuggguga ga	22
<210> 632	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 632	
guucaaaucc agaucuaaua c	21
<210> 633	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 633	
uaauacugcc ugguaaugau ga	22
<210> 634	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 634	
gagugccuuc uuuuggagcg uu	22
<210> 635	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0084]

<400> 635 uauggcacug guagaauuca cu	22
<210> 636 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 636 auguauugugu gcaugugcau g	21
<210> 637 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 637 agggacuuuc aggggcagcu gu	22
<210> 638 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 638 uuauugcuua agaauacgcg uag	23
<210> 639 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 639 uuggccacaa ugguuagaa c	21
<210> 640 <211> 24 <212> RNA <213> 智人	
<400> 640 ugccuggguc ucuggccugc gcgu	24
<210> 641 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 641 cagugcaaug uaaaaagggc au	22
<210> 642 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 642 uuauaaagca augagacuga uu	22
<210> 643	

[0085]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 643		
ucucccaacc cuuguaccag ug		22
<210> 644		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 644		
ugguuguagu ccgugcgaga aua		23
<210> 645		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 645		
ugcggggcua gggcuaacag ca		22
<210> 646		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 646		
cucccacugc uucacuugac ua		22
<210> 647		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 647		
ugggucuuug cgggcgagau ga		22
<210> 648		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 648		
uagauaaaau auugguaccu g		21
<210> 649		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 649		
ugauauguuu gauauugggu u		21
<210> 650		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 650		
cugggaggug gauguuuacu uc		22

[0086]

<210> 651	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 651	
guguugaaac aaucucuacu g	21
<210> 652	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 652	
ggauaucauc auauacugua ag	22
<210> 653	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 653	
cucuagaggg aagcacuuuc uc	22
<210> 654	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 654	
cccugugccc ggcccacuuc ug	22
<210> 655	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 655	
ucugccccc ccgcugcugc ca	22
<210> 656	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 656	
agaauugugg cuggacaucu gu	22
<210> 657	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 657	
ggagaaaaua uccuuggugu gu	22
<210> 658	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0087]

<400> 658 ccuauucuug auuacuuguu uc	22
<210> 659 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 659 uacucaaaaa gcugucaguc a	21
<210> 660 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 660 ucagcaaaca uuuauugugu gc	22
<210> 661 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 661 uagcaccauu ugaaaucagu guu	23
<210> 662 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 662 auaagacgag caaaaagcuu gu	22
<210> 663 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 663 caacuagacu gugagcuucu ag	22
<210> 664 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 664 uccugcgcgu cccagaugcc c	21
<210> 665 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 665 aacauucaac cugucgguga gu	22
<210> 666	

[0088]

<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 666		
cuacaaaggg aagccuuuc		20
<210> 667		
<211> 24		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 667		
agccuggaag cuggagccug cagu		24
<210> 668		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 668		
auuugugcuu ggcucuguca c		21
<210> 669		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 669		
cagugcaaua guauugucua agc		23
<210> 670		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 670		
ugagaacuga auuccauggg uu		22
<210> 671		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 671		
aaaaguaauu gugguuuuug cc		22
<210> 672		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 672		
uauacaaggg caagcucucu gu		22
<210> 673		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 673		
augguccgu caagcaccu gg		22

[0089]

<210> 674	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 674	
uaccagagc augcagugug aa	22
<210> 675	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 675	
uggcagggag gcugggaggg g	21
<210> 676	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 676	
cgaaaacagc aauuacuuu gc	22
<210> 677	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 677	
aguggggaac ccuuccauga gg	22
<210> 678	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 678	
guccgcucgg cgguggccca	20
<210> 679	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 679	
caaaaaucuc aauuacuuuu gc	22
<210> 680	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 680	
uagcaccauc ugaaaucggu ua	22
<210> 681	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0090]

<400> 681 acuuaaacgu ggauquacuu gcu	23
<210> 682 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 682 cgcaggggcc gggugcucac cg	22
<210> 683 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 683 agaaggaau ugaaucuu ua	22
<210> 684 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 684 uauguggau gguaaccgc uu	22
<210> 685 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 685 acuaaaaug gggcgcuuu cc	22
<210> 686 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 686 aacacaccua uucaaggau ca	22
<210> 687 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 687 aacgcacuuc ccuuagagu gu	22
<210> 688 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 688 uaacacuguc ugguaacgau gu	22
<210> 689	

[0091]

<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 689		
ucagggcagg cacaguggcu ca		22
<210> 690		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 690		
accaggaggc ugaggcccu		20
<210> 691		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 691		
caaagguauu ugugguuuu g		21
<210> 692		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 692		
agcugucuga aaaugucuu		19
<210> 693		
<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 693		
auccuagaa auugucaua		20
<210> 694		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 694		
uguaaacauc cuugacugga ag		22
<210> 695		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 695		
caaagugcug uucgucagg uag		23
<210> 696		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 696		
agaucagaag gugauugg cu		22

[0092]

<210> 697	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 697	
aaaaccgucu aguuacaguu gu	22
<210> 698	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 698	
aaaaguauuu gcggguuuug uc	22
<210> 699	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 699	
uccagcauca gugauuuugu ug	22
<210> 700	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 700	
guccucucc aaaugugucu ug	22
<210> 701	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 701	
cugggagagg guuguuuacu cc	22
<210> 702	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 702	
cauaaaguag aaagcacuac u	21
<210> 703	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	
<400> 703	
caacaaauca cagucugcca ua	22
<210> 704	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> 智人	

[0093]

<400> 704 uucaaguaau ccaggauagg cu	22
<210> 705 <211> 23 <212> RNA <213> 智人	
<400> 705 uauucauuua uccccagccu aca	23
<210> 706 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 706 aauugcacgg uauccaucug ua	22
<210> 707 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 707 uacccauugc auaucggagu ug	22
<210> 708 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 708 caaaguuuua gauccuugaa gu	22
<210> 709 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 709 uagcaccauu ugaaaucggu ua	22
<210> 710 <211> 22 <212> RNA <213> 智人	
<400> 710 uuccuaugca uauacuucuu ug	22
<210> 711 <211> 21 <212> RNA <213> 智人	
<400> 711 cuggauggcu ccuccauguc u	21
<210> 712	

[0094]

<211> 20		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 712		
cuguaugecc ucaccgcuca		20
<210> 713		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 713		
aucacacaaa ggcaacuuuu gu		22
<210> 714		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 714		
aaaccguuac cauucugag uu		22
<210> 715		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 715		
aaguucuguu auacacucag gc		22
<210> 716		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 716		
cagcagcaau ucauguuuug aa		22
<210> 717		
<211> 21		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 717		
ugucuugcag gccgucaugc a		21
<210> 718		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 718		
acccgucccg uucgucccga ga		22
<210> 719		
<211> 22		
<212> RNA		
<213> 智人		
<400> 719		
uuuaggauaa gcuugacuuu ug		22

[0095]

<210> 720
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 720
ucauagcccu guacaaugcu gcu

23

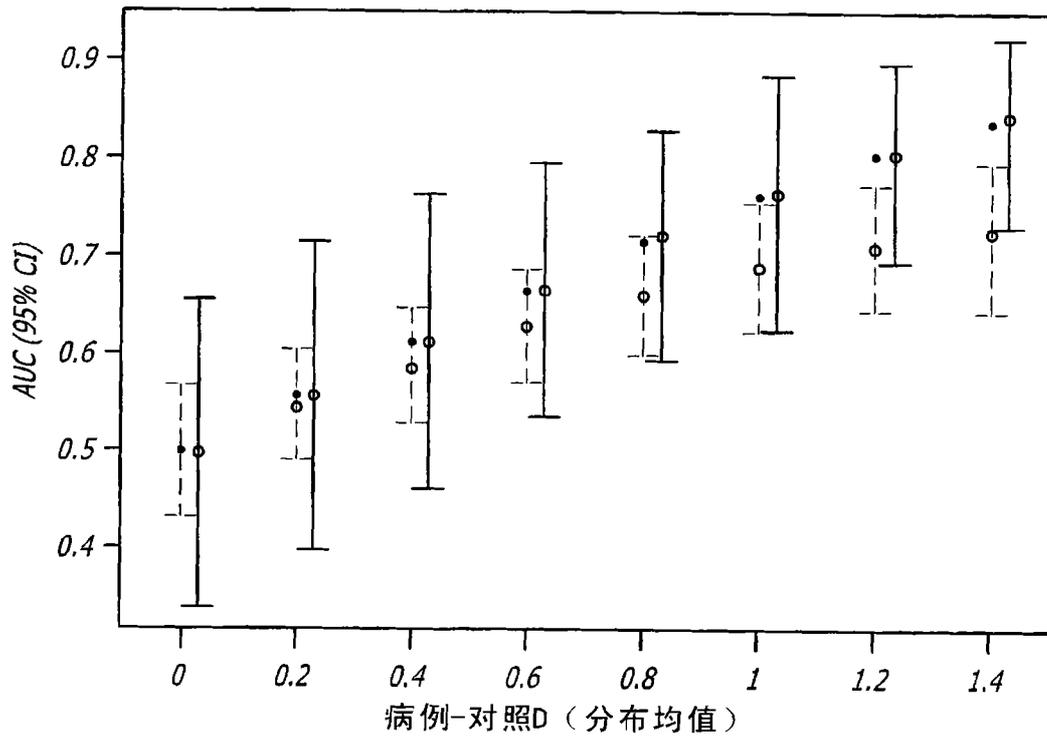


图 1

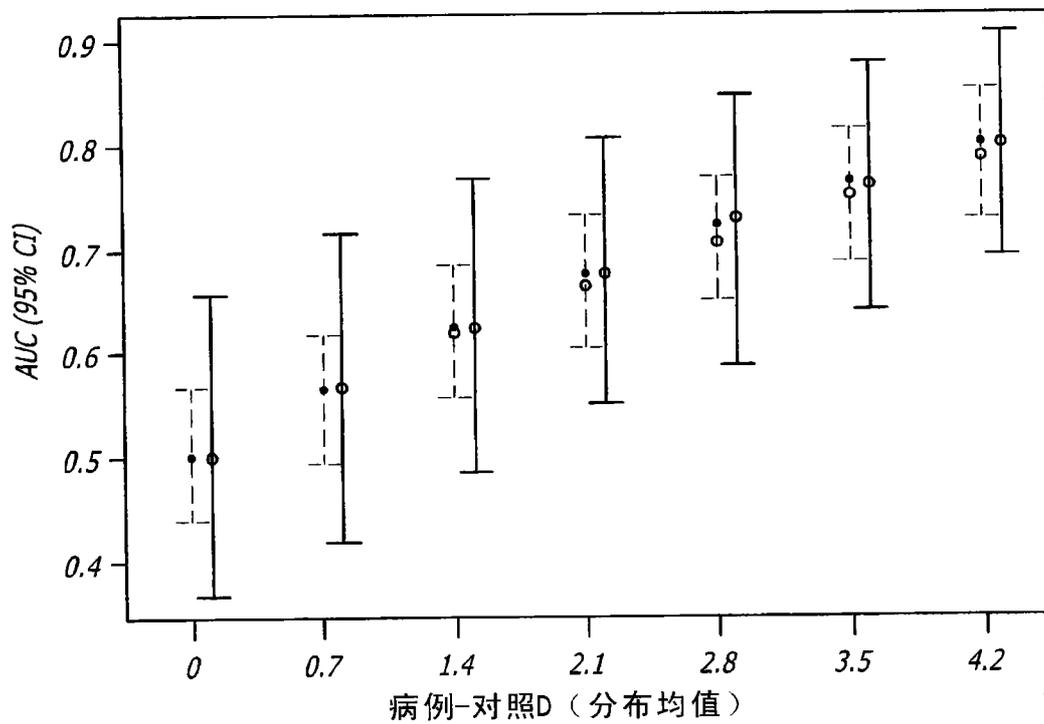


图 2

AUC分布和期望均值=0.68

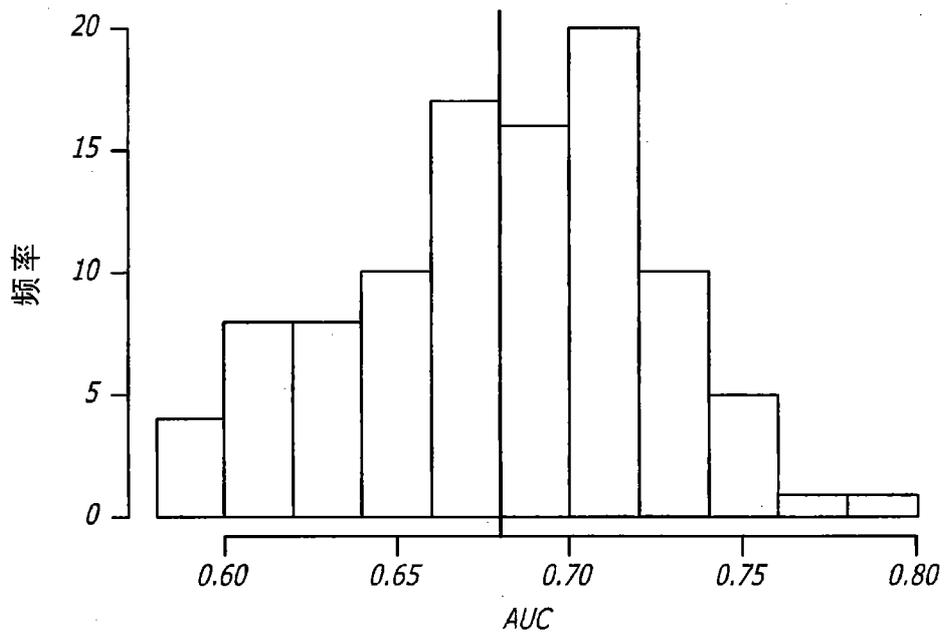


图 3

AUC分布和期望均值=0.78

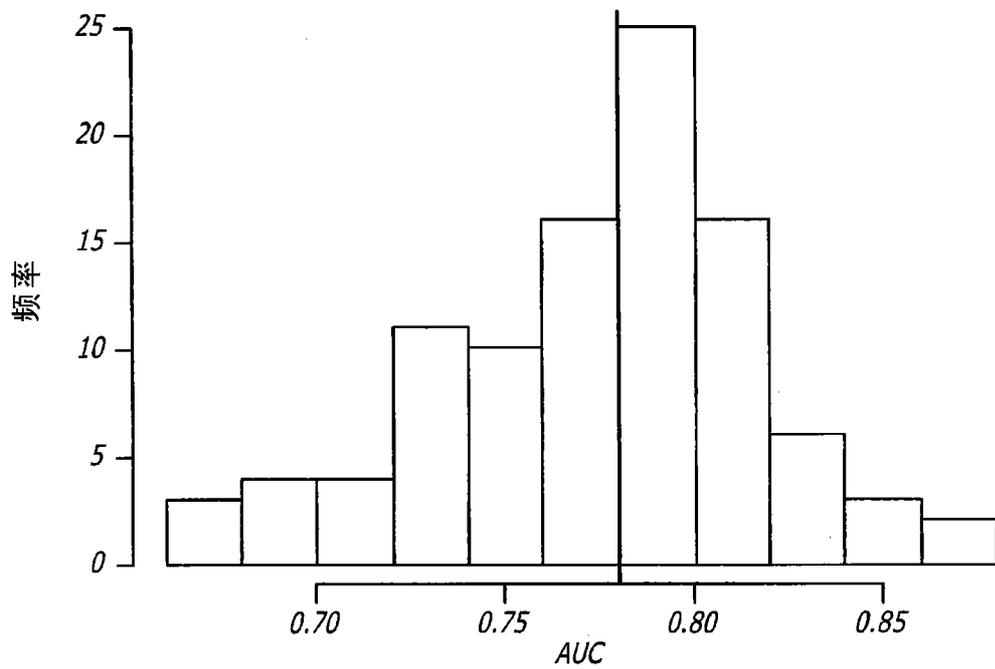


图 4

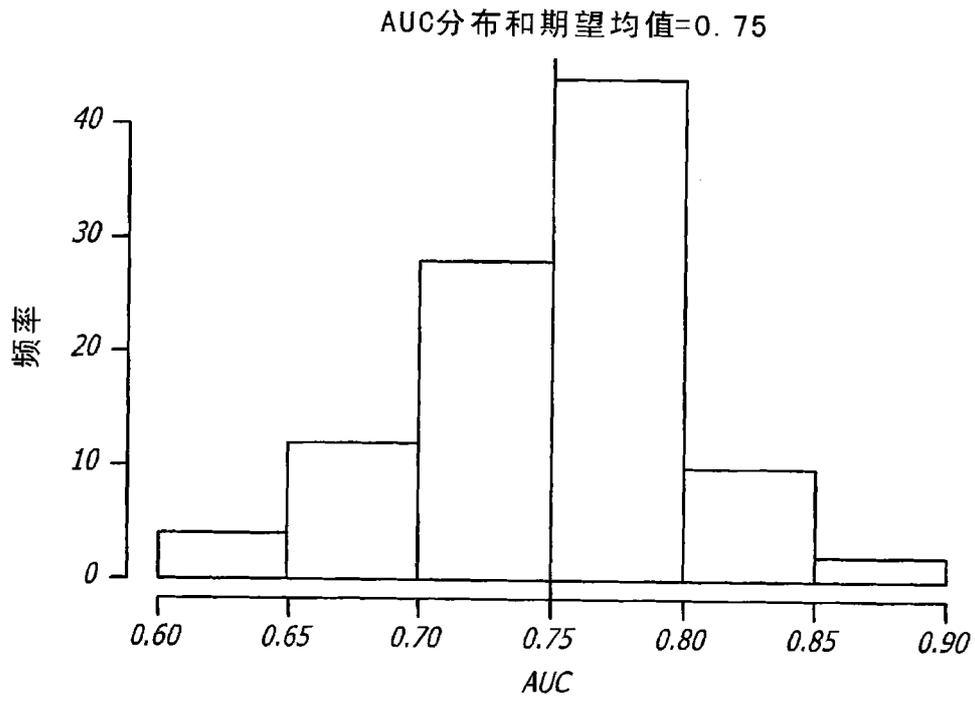


图 5

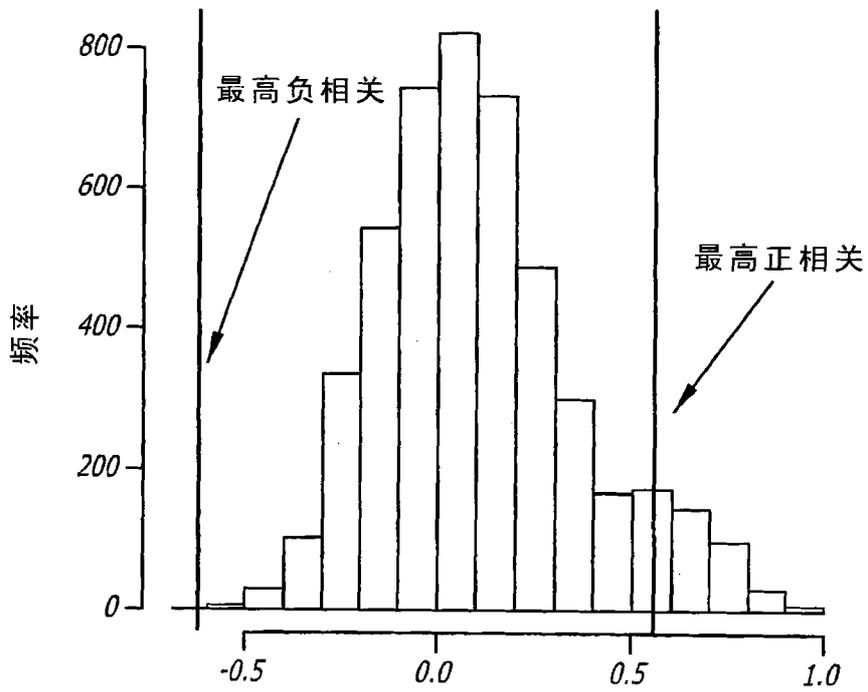


图 6

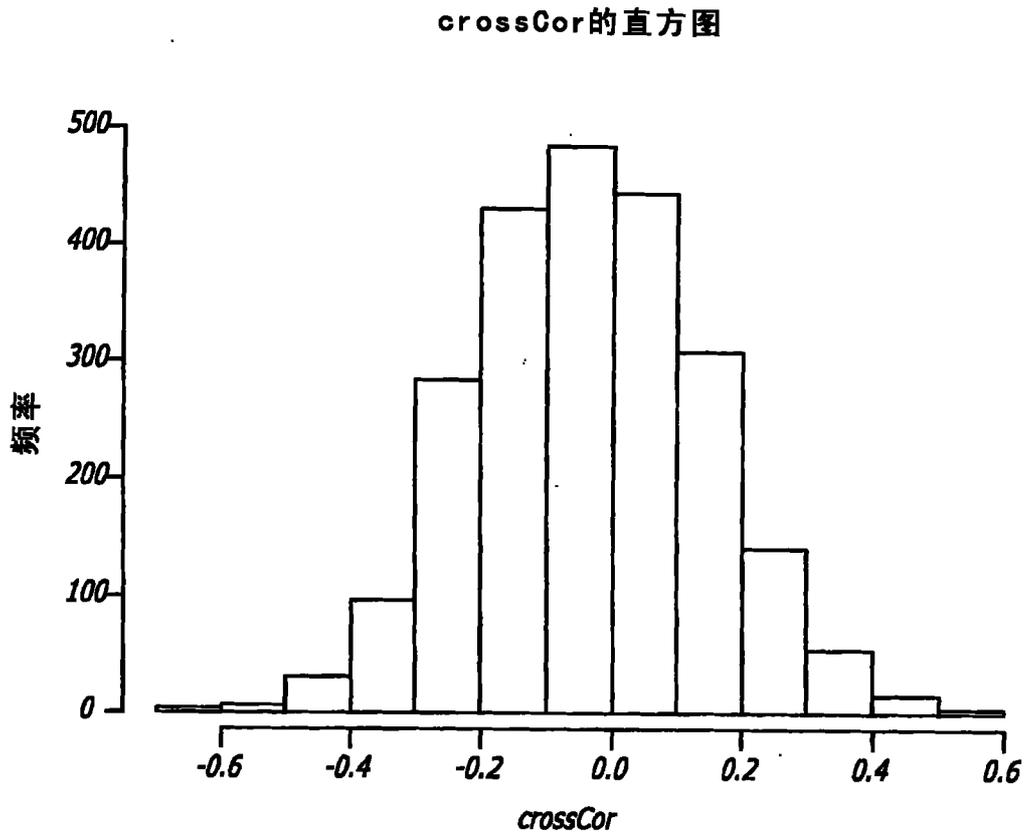


图 7

AUC分布和期望均值=0.66

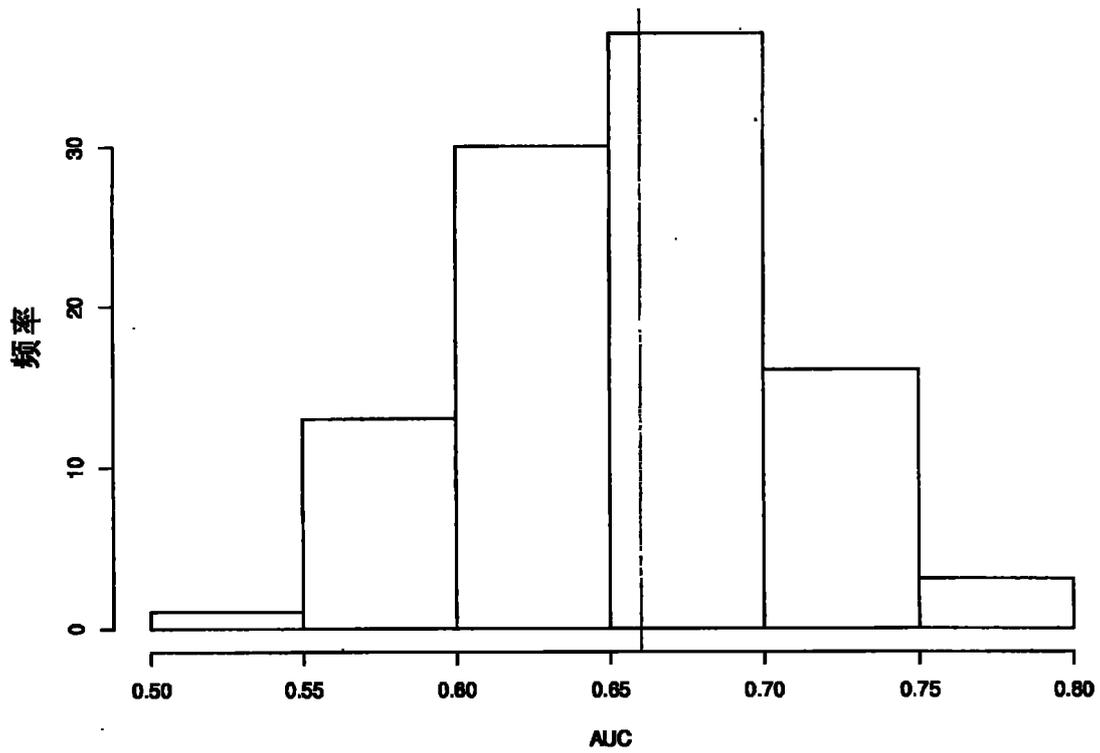


图 8

Marshfield研究的单变量分析

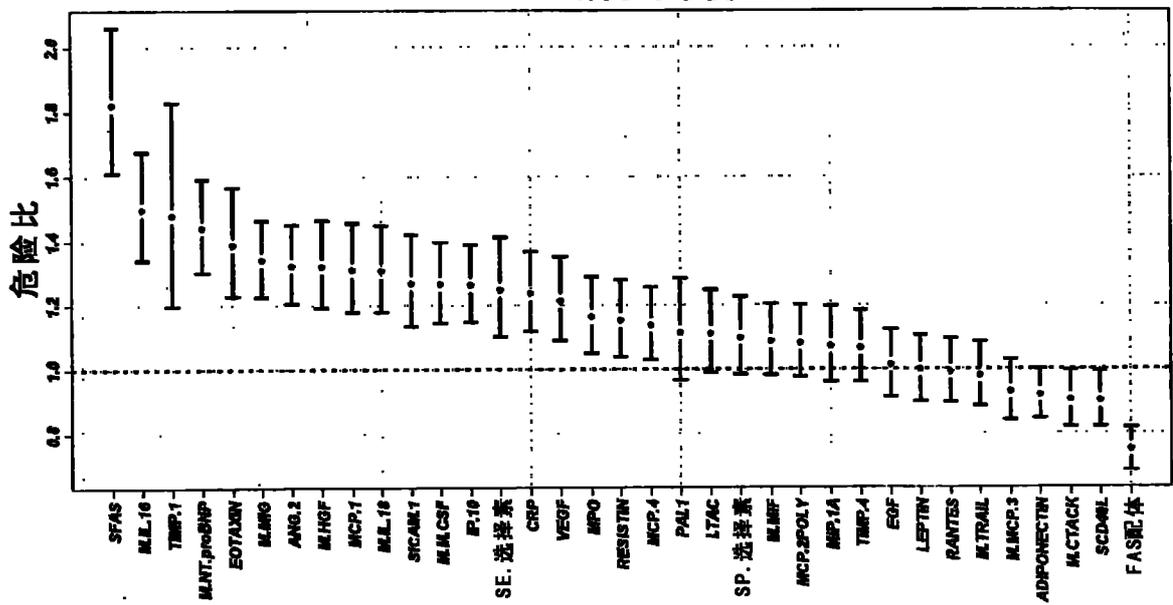


图 9

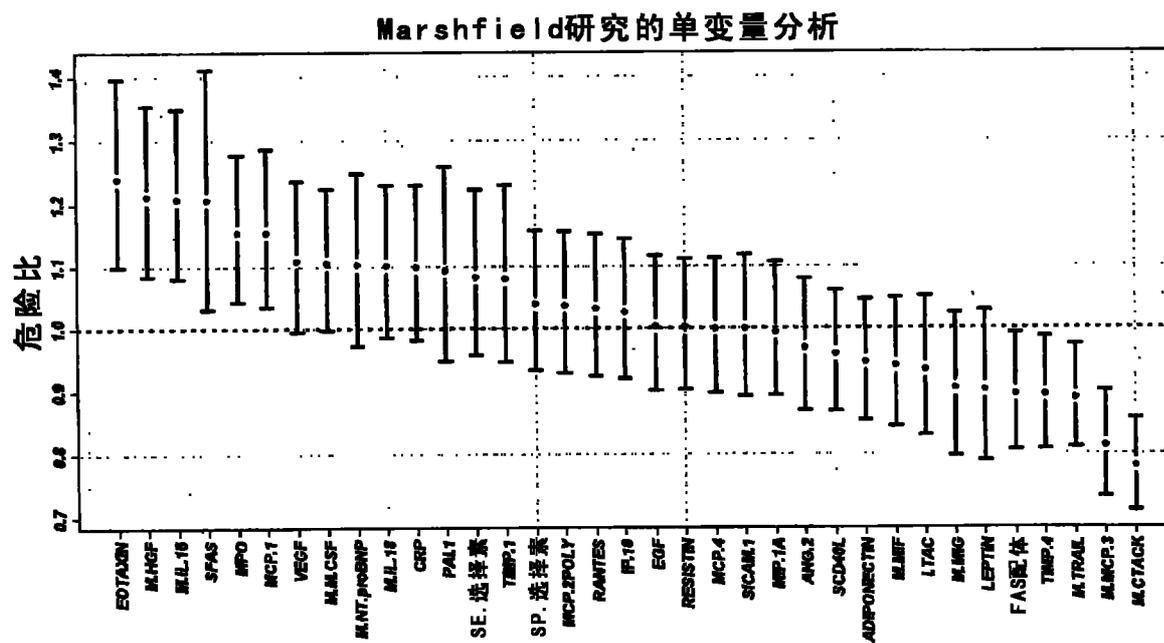


图 10

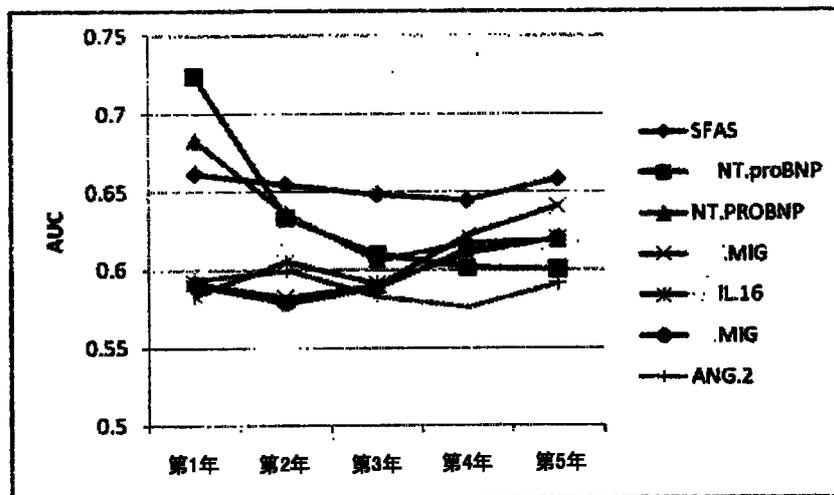


图 11A

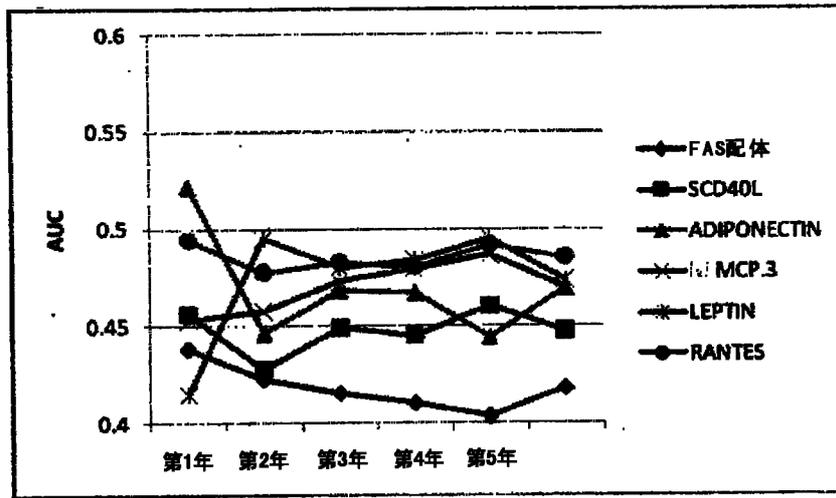


图 11B

Marshfield模型的CV向前选择

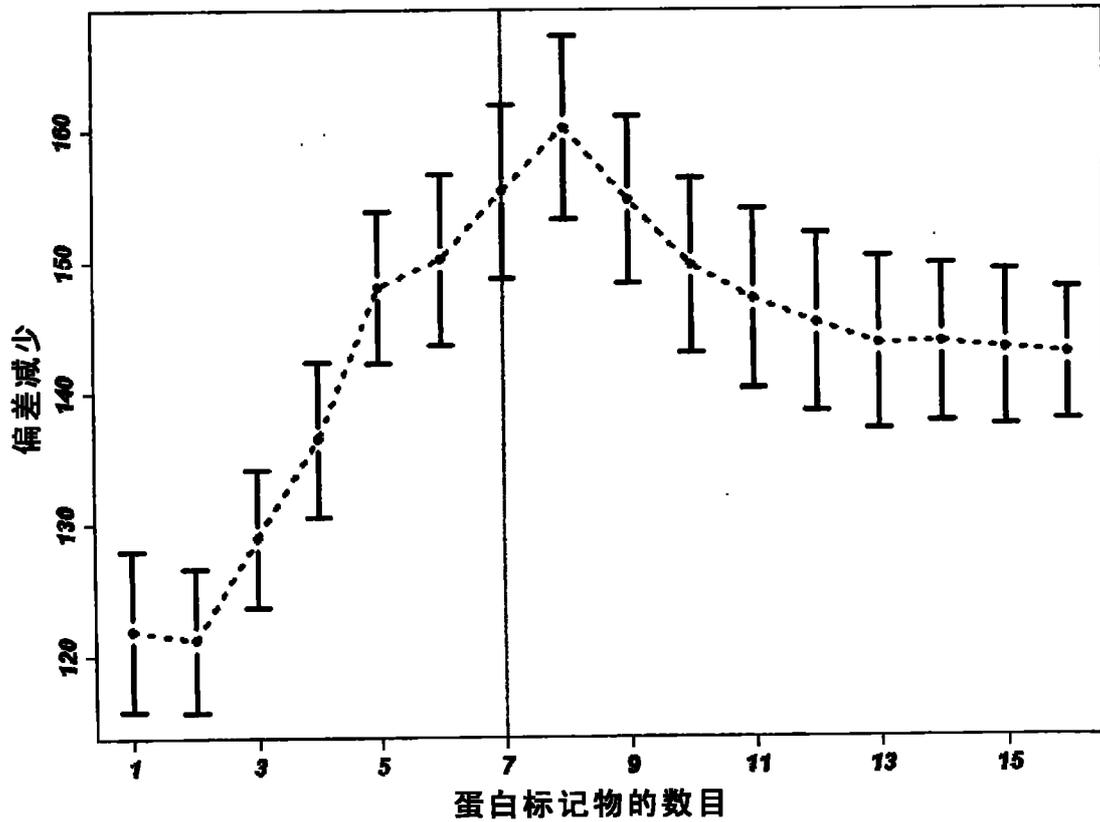


图 12

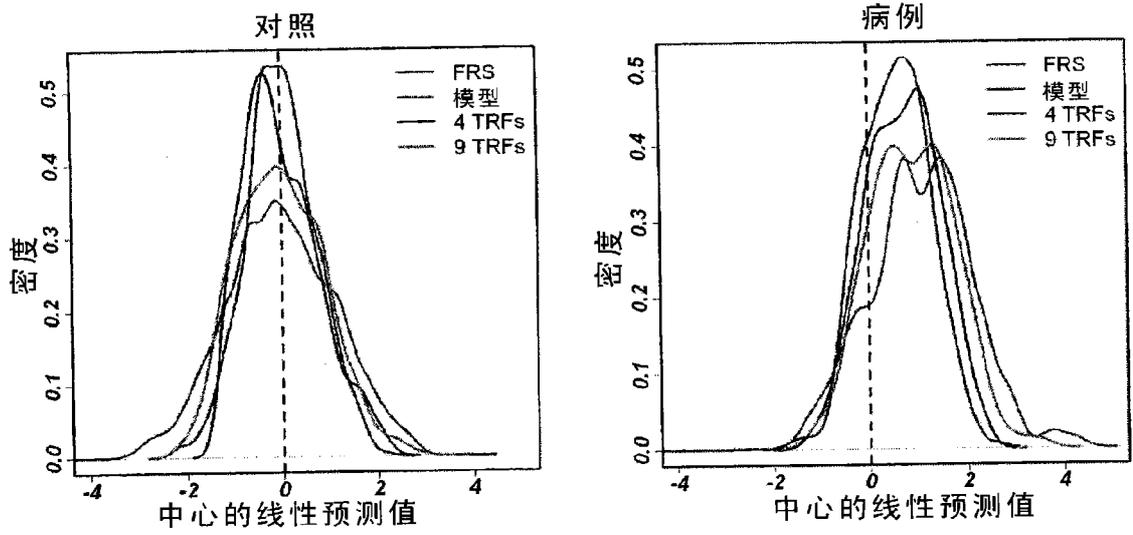


图 13A 和 B

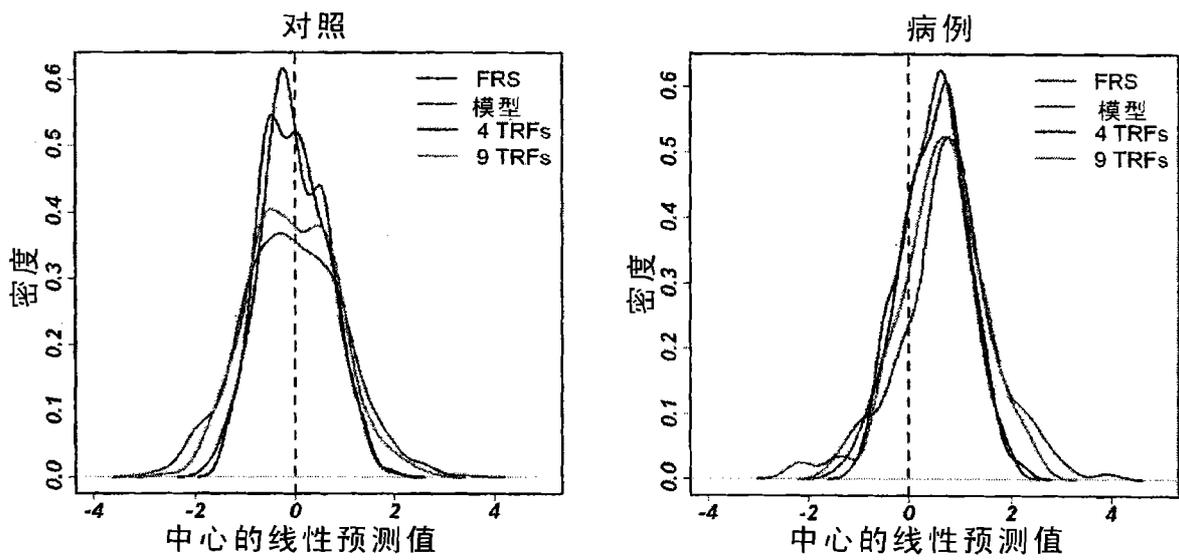


图 14A 和 B