



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102971633 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201180032921.0

(22)申请日 2011.05.05

(30)优先权数据

10162066.4 2010.05.05 EP  
61/331,463 2010.05.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2012.12.31

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2011/057254 2011.05.05

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02011/138419 EN 2011.11.10

(73)专利权人 佐拉生物科学公司  
地址 芬兰埃斯波

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

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127  
代理人 丁香兰 庞东成

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

(56)对比文件

US 2009197242 A1,2009.08.06,  
WO 2004085610 A2,2004.10.07,  
WO 2007127192 A2,2007.11.08,  
CN 101523221 A,2009.09.02,  
CN 101529248 A,2009.09.09,  
CN 101522910 A,2009.09.02,  
US 2009029473 A1,2009.01.29,  
US 2004143461 A1,2004.07.22,  
Kim Ekroos等.Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis..《Current Atherosclerosis Reports》.2010,第12卷(第4期),

Rima Kaddurah-Daouk等.Lipidomic analysis of variation in response to simvastatin in the cholesterol and pharmacogenetics study..《Metabolomics》.2010,第6卷(第2期),

R.Laaksonen.Lipidomics as a tool for atherosclerosis research..《New Biotechnology》.2010,第27S卷 (续)

审查员 毕秀华

权利要求书5页 说明书55页 附图3页

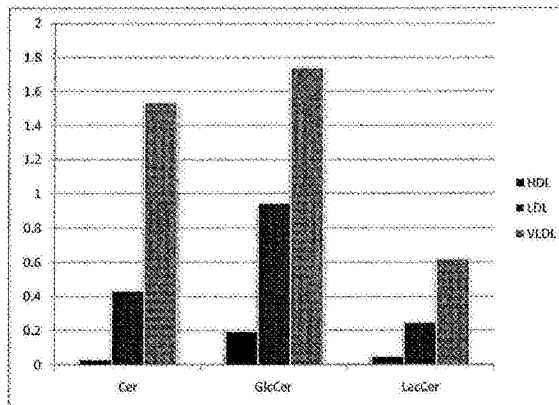
(54)发明名称

针对动脉粥样硬化和心脏血管疾病的脂质组学生物标志

(57)摘要

本发明特别提供一种方法及其应用,所述方法通过检测生物样品中的脂质浓度或脂质比率并将其与对照进行比较来诊断和/或预测动脉粥样硬化或CVD,本发明还鉴定出了特异性脂质标志,所述脂质标志在检测和预测动脉粥样硬化和CVD时比目前采用的临床标志具有更高的特异性和灵敏度。本发明还提供一种针对所述脂质的抗体,以及该抗体在预测、诊断、预防和/或治疗动脉粥样硬化或CVD中的应用。本发明还涉及用于预测和/或诊断动脉粥样硬化或CVD的包含脂质

和/或其抗体的试剂盒。



CN 102971633 B

[接上页]

(56)对比文件

Marcus Stahlman等.High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry..《Journal of Chromatography B》.2009,第2009卷

Claire L. Waterman等.Metabolomic strategies to study lipotoxicity in cardiovascular disease..《Biochimica et Biophysica Acta》.2009,第1801卷

Chunxiu Hu 等.Analytical strategies in lipidomics and applications in disease biomarker discovery..《Journal of Chromatography B》.2009,第877卷

Minna T Janis等.Metabolomic strategies to identify tissue-specific effects of cardiovascular drugs..《Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology》.2008,第4卷(第6期),

1. (a) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂、(b) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂或(c) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂在制备用于确定受试对象是否患有或有风险发展动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)和/或其一种或多种并发症的试剂盒中的应用,所述样品选自由血液;血浆;血清;动脉组织;和动脉斑块物质组成的组:

(a) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高的浓度表明所述受试对象患有或有增大的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症,

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

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

或

(b) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象患有或有增大的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)和Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0);

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1和CE 16:1/Cer(d18:1/16:0);

或

(c) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象患有或有增大的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症,

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/24:1)/HDL和Cer(d18:1/24:1)/Chol;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:0/24:0)/TG和Cer(d18:1/24:0)/TG。

2. (a) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂、(b) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂或(c) 确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂在制备用于评估对受试对象的动脉粥样

硬化或CVD和/或其一种或多种并发症的治疗的有效性的试剂盒中的应用,所述样品选自由血液;血浆;动脉组织;和动脉斑块物质组成的组:

(a)确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂,其中,所述样品中与对照样品相比时降低的浓度表明所述治疗有效,

其中,与所述对照相比浓度降低的所述一种或多种脂质选自:

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

或

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

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)和Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0);

且其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1和CE 16:1/Cer(d18:1/16:0);

或

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

其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/24:1)/HDL和Cer(d18:1/24:1)/Chol;

且其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:0/24:0)/TG和Cer(d18:1/24:0)/TG。

3.(a)确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度的试剂、(b)确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率的试剂或(c)确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率的试剂在制备用于为受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症选择适合的治疗的试剂盒中的应用,所述样品选自由血液;血浆;血清;动脉组织;和动脉斑块物质组成的组:

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

其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

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

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

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)和Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0);

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1和CE 16:1/Cer(d18:1/16:0);或

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

其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II、Cer(d18:1/24:1)/HDL和Cer(d18:1/24:1)/Chol;

且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

Cer(d18:0/24:0)/TG和Cer(d18:1/24:0)/TG。

4.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,所述样品选自由血液的组分、血浆的组分或血清的组分组成的组。

5.如权利要求2或3所述的应用,其中,所述治疗是调脂治疗。

6.如权利要求1或3所述的应用,其中,

(a)与所述对照相比浓度升高的脂质选自:

Cer(d18:1/16:0);

(c)与所述对照相比升高的脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1和Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

和/或

(d)与所述对照相比下降的脂质-脂质比率为:

CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)。

7.如权利要求2所述的应用,其中,

(a)与所述对照相比浓度降低的脂质选自:

Cer(d18:1/16:0);

(c)与所述对照相比下降的脂质-脂质比率选自:

Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1和Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

和/或

(d)与所述对照相比升高的脂质-脂质比率为:

CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)。

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

9.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,

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

(b)所述受试对象具有动脉粥样硬化;或

(c)所述受试对象不具有动脉粥样硬化。

10.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,

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

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

11.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,所述受试对象

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

(b)尚未经抑制素疗法或经历用任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂进行的疗法。

12.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,

所述脂质浓度、所述脂质-脂质比率或所述脂质-临床浓度比率通过使用下述方法来确定:质谱法,核磁共振谱法,荧光光谱法或双偏振极化干涉法,高效分离方法,免疫测定,和/或用能够特异性地结合分析物的结合性部分。

13.如权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,所述试剂盒用于:

(a)确定所述患者发展CVD的风险;

(b)确定所述患者的CVD早期示警征兆;

(c)确定或预测患者的动脉粥样硬化的发生;和/或

(d)预测和/或诊断CVD和/或CVD并发症,所述CVD并发症包括死亡、心肌梗死(MI)、急性心肌梗死(AMI)、心绞痛、短暂性脑缺血发作(TIA)和卒中。

14.一种试剂盒,所述试剂盒用于预测或检测动脉粥样硬化或CVD,或用于执行前述权利要求中任一项所述的应用,其中,所述试剂盒包含:

(a)脂质标准物,所述脂质标准物选自权利要求1~3和6(a)、(c)或(d)中所定义的脂质;

(b)一种或多种对照脂质组学标志;和可选的

(c)针对权利要求1~3和6(a)、(c)或(d)中所定义的任何一种脂质的抗体;和进一步可

选的

(d)用于执行所述应用的试剂,

所述试剂盒用于确定来自受试对象的样品中的选自权利要求1(a)、2(a)、3(a)或6(a)中的脂质的浓度、选自权利要求1(b)、2(b)、3(b)、6(c)或6(d)中的脂质-脂质比率或者选自权利要求1(c)、2(c)或3(c)中的脂质-临床浓度比率。

15. 权利要求14所定义的试剂盒在制备用于预测或检测动脉粥样硬化或CVD的药物中的应用,其中,来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率通过使用质谱法来确定。

16. 权利要求1~3中任一项所述的应用,其中,所述对照样品来自:健康个体,健康个体的一般化群体,一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者,或一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者群;其中,所述样品优选为血液样品或血清样品。

## 针对动脉粥样硬化和心脏血管疾病的脂质组学生物标志

### 技术领域

[0001] 本发明涉及围绕脂质水平来诊断、预测、预防和/或治疗动脉粥样硬化和心脏血管疾病(CVD)及其致命的和非致命的并发症(包括例如急性心肌梗死和死亡)的方法和应用。这些方法包括分析生物样品的脂质水平并将其与对照进行比较。

### 背景技术

[0002] 在全世界范围内,心脏血管疾病是死亡率和发病率的最主要的原因之一,且流行程度一直在增加。在早期有针对性地开始采取预防措施将非常有益,并且能够在降低死亡率和发病率方面提供巨大契机。出于此目的,关键的是准确地鉴定出尽管无症状但具有升高的风险的个体。然而,传统的风险评估未能意识到相当大比例的高风险患者,而是将很大比例的个体归类为中度风险,从而使患者管理不可靠。因此,非常需要可以进一步改进风险评估的其他方案。出于此目的,本发明人已评估了新颖的脂质组学(lipidomic)生物标志作为动脉粥样硬化诊断工具的作用。这些新生物标志能够用来鉴定发生CVD事件(例如心绞痛、心肌梗死、卒中和心脏血管死亡)的风险升高的个体。

[0003] 已使用血浆或血清总胆固醇浓度、LDL-胆固醇浓度或HDL-胆固醇浓度作为用于CVD/CAD风险预测的金标准生物标志。然而,很多冠状动脉疾病(CAD)或急性心肌梗死(AMI)患者的LDL-C水平在推荐范围内,这说明需要对剩余风险采取额外诊断措施。之前的大规模群体研究可明显看出,这些测量值与CAD风险和CAD终点(例如AMI或心脏血管死亡)有关。因此,到目前为止提出的预防性治疗方案是降低LDL-C浓度(主要通过抑制素(statin)治疗),而最近还尝试了升高HDL-C(例如,通过CETP抑制剂)。另一方面,还观察到一半的AMI患者实际上确实具有正常的LDL胆固醇水平,而且在经抑制素治疗的患者中,尽管LDL-C有所下降,但仍有较高的剩余风险。此外,最近的出版文献已证明,作为LDL颗粒上主要表面蛋白的载脂蛋白B(apB)的血浆水平与LDL-C的血浆水平(所述颗粒中胆固醇的量)相关,并且认为其各自为正风险因素。作为HDL颗粒上主要表面蛋白的载脂蛋白A<sub>1</sub>的血浆水平与HDL-C的血浆水平(所述颗粒中胆固醇的量)彼此相关,并且认为其各自为负风险因素。重要的是,对于给定的正常apoB,已观察到较低的LDL-C与较高的AMI风险有关,这支持了以下观点:平均每个颗粒的胆固醇含量低的LDL颗粒(小而致密的LDL颗粒)特别危险。因此,看上去可能的是,LDL-C与LDL颗粒所携带的更危险的分子直接相关,LDL-C仅是间接的风险度量。因此,寻找在CAD发展中起积极作用的分子(例如脂质物质(species))非常重要。

[0004] 脂质代谢物失衡是血脂异常和随后的动脉粥样硬化(其最严重的表现形式是易损的动脉粥样硬化斑块)的很可能的成因。动脉粥样硬化斑块是包含多种脂质的复杂的分子形成物。然而,除富含脂质的斑块或LDL胆固醇以外,还有其他因素使得脂质成为CVD研究中引人注目的一群分子。脂质受到严密调控,这使得在所研究的有机体的当前状态下脂质组学数据具有鲁棒性且富含信息。此外,脂质是生物学系统的终点(culmination point)之一,与预报因子相比,脂质更多地是实际结果。将脂质组学数据与适合的生物数据库临床资料组合在一起为生物标志的发掘提供了良好契机。另外,脂质组学能够用作药物开发和正

在兴起的治疗诊断学中的功效和安全性的计量工具。脂质组学生物标志是CVD领域中真正的伴随诊断的首要候选物,并且还改进的转译医学提供了很多契机。

[0005] 斑块组成部分和脂蛋白组分(认为其将脂质运载至损伤形成部位)现在可以用脂质组学研究来解决,所述研究将脂质的结构和组成与功能相关联,并由此与疾病发病机制相关联。虽然人体内的脂质媒介物数量巨大,但它们的鉴定和定量测定因质谱法和脂质生物化学的进步而变得便捷,如今,质谱法和脂质生物化学能够对若干个脂质类别中的数百种分子脂质物质(总称为脂质组(lipidome))同时进行高通量的鉴定和定量测定(Ejsing CS等:Global analysis of the yeast lipidome by quantitative shotgun mass spectrometry.Proc Natl Acad Sci U S A 2009,106:2136-2141;Stahlman M等:High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry.J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009 Hiukka A等:ApoCIII-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan.Diabetes 2009,58:2018-2026;Linden D等:Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation.FASEB J 2006,20:434-443.)。脂质组学研究鉴定脂质的细胞分布,并描述其生化机制、相互作用和动力学。重要的是,脂质组学使脂质组的确切化学组成得到了定量(Han X,Gross RW:Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by ESI mass spectrometry:a bridge to lipidomics.J Lipid Res 2003,44:1071-1079)。

[0006] 由于脂质组学的高灵敏度和选择性,如今甚至能够对最小的样品量进行分析。目前,本领域中的大量脂质数据将脂质以总组成(sum composition)的形式呈现,即磷脂酰胆碱(PC)34:1(Brugger B等:Quantitative analysis of biological membrane lipids at the low picomole level by nano-electrospray ionization tandem mass spectrometry.Proc Natl Acad Sci U S A 1997,94:2339-2344),其中,分子脂质和所连接的脂肪酸尾仍未得到鉴定。对分子脂质物质(例如PC 16:0/18:1)的鉴定(Ekroos K等:Charting molecular composition of phosphatidylcholines by fatty acid scanning and ion trap MS3 fragmentation.J Lipid Res 2003,44:2181-2192)是高级脂质组学的主要特征,其给出高度解析的分子脂质物质而不是总的脂肪酸信息。例如,揭示了脂肪酸的类型以及其连接到形成特定PC分子的甘油主干的位置的信息。虽然存在诸如与气相色谱组合的薄层色谱等常规技术,但是这些技术不仅要求明显更大的样品量和费力的样品制备,而且并不能给出分子脂质物质。尽管存在能够表征脂质实体的多重质谱测定技术,但就绝对浓度或接近绝对浓度而言,这些技术大部分仍不能给出可靠的高品质的定量数据。在本发明的背景下,基于电喷射离子化质谱法的脂质组学是优选的技术,且能够使用鸟枪脂质组学和靶向脂质组学来进行分子脂质组的穷举解密和精确定量。当设置在正确的环境中时,鸟枪脂质组学和靶向脂质组学的优越的品质和特异性将符合严格的管理标准,例如良好的实验室实践准则(GLP)。通过使用这些技术,可以甚至以高通量形式对最多2000种分子脂质进行定量。

[0007] 脂质组学是用于根据患者的分子脂质谱图(profile)来区分患者的工具。脂质组学能够实现个体化用药和诊断,这将便于完成使正确的个体在正确的时间以正确的剂量接受正确的药物的任务。已进行了采用由脂质、蛋白和亲水性分子等组成的分析物的若干项工作,以满足个体化用药的需要。近来,已使用了非基于假设的代谢物组学筛分来鉴定新颖的CVD生物标志。

[0008] 例如,W02004/038381公开了一种用于以代谢物组学手段促进对受试对象的疾病状态诊断或用于预测受试对象是否易患疾病状态的方法,其中,获得了受试对象的小分子谱图并与标准小分子谱图进行了比较。

[0009] 此外,Zhang等采用了超快速液相色谱与IT-TOF质谱法的组合(UFLC/MS-IT-TOF)来研究动脉粥样硬化大鼠的血浆和尿液代谢谱图(Zhang F等:Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry.Talanta 2009,79:836-844)。他们的观察说明了苯丙氨酸、色氨酸、胆汁酸和氨基酸的异常代谢可能与动脉粥样硬化发展有关。此外,Zha等鉴定出了仓鼠中21种化合物的代谢指纹,其可能是动脉粥样硬化发展的潜在标志(Zha W等:Metabonomic characterization of early atherosclerosis in hamsters with induced cholesterol.Biomarkers 2009,14:372-380)。

[0010] 更具体而言,US2008/0085939涉及特定的鞘脂(特别是植物鞘氨醇、鞘氨醇和/或二氢鞘氨醇)在预防和/或治疗与动脉粥样硬化有关的炎症反应中的应用。这是基于鞘脂具有抗炎作用这一观察结果。类似地,W02008/148857公开了一种通过从患者血样中分离出HDL组分和亚组分来评估患者的心脏血管疾病(包括动脉粥样硬化)风险的方法。待测量的HDL组分和亚组分的成分是鞘氨醇-1-磷酸(S1P)、鞘磷脂(SM)和载脂蛋白A-I(apoA-1)。

[0011] W02008/11943进一步公开了用于检测冠状动脉疾病的标志,其能够指示患者具有或发展冠状动脉疾病的风险。这些标志包括15种“第一选择”分子,他们是:C18:3胆固醇酯、C32:1磷脂酰胆碱、丙氨酸、脂质(主要为VLDL)、赖氨酸、十六酸、C36:2磷脂酰胆碱、甲酸盐、C32:2磷脂酰胆碱、C18:2(亚油酸)、胆固醇、C18:2溶血磷脂酰胆碱、C36:3磷脂酰胆碱、C34:4磷脂酰胆碱和C34:3磷脂酰胆碱。

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

[0013] 从之前的工作并不能外推得到脂质分析一定会产生CVD生物标志。先前为发现特定生物标志而进行的分析尝试(其还包括一些脂质分析物)未能产生具有临床价值的新颖的脂质生物标志结果。本发明通过对确定的分子脂质物质进行绝对定量或接近绝对定量代替对多种分析物进行信息收集而鉴定出了CVD生物标志。重要的是,虽然很多已有的生物标

志候选物是多种因子的复合指纹,但本文中的脂质组学方法显示出的值已经处于单个物质或其比率的水平。本发明是测量并定量了脂质生物标志的浓度、由此使这些发现更准确且使得基于脂质的生物标志能够得到更准确的使用的首个发明。在上述出版物中,并未将本文的脂质生物标志与CVD风险预测联系起来。通过进行谨慎的患者选择,使准确性上升到了另一层面,这是因为将可能影响所测量的脂质浓度的因素考虑在内非常重要。因此,本发明人排除了抑制素使用者、匹配的病例和apoB水平(血液中的主要脂质运载颗粒)的对照,且仅选择男性。与上文描述的之前的工作不同,本发明人使用了采用独特技术设置的特定靶向平台来对脂质物质进行特别分析。

[0014] 在本文所提出的发明性教导下,该技术及其实施方式因以下标准而与上述的本领域中的类似工作迥然有别。在样品制备中,样品受到严格的控制和相同的处理,以避免可能来自不当操作的潜在人为因素。按照本发明,在冰上小心缓慢地将样品解冻,随后直接进行用户定制的自动脂质提取,其在脂质操作中具有目前最高的精度,从而使潜在的误差最小化。另外,严格控制样品的冷冻-解冻循环,因为这可以对脂质稳定性产生巨大影响。自动脂质提取基于Folch及其合作者的方法(Folch J等:A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues.J Biol Chem1957,226(1):497-509),该方法使用氯仿和甲醇。在需要以最佳的回收率提取从极性到非极性的大范围脂质类别从而防止脂质物质损失时,上述方法是优选的。将脂质类别特异性非内源脂质在适用时用作内部标准物,以在鉴定(使假阳性最小化)和定量所监测的分子脂质物质时获得最高精度。以此方式,以当前的技术所能够取得的最高精度确定了内源分子脂质的绝对量或半绝对量。在分子脂质水平监测内源脂质和相应的标准物。以此方式,不仅使假阳性鉴定最小化,而且可以对分子脂质进行精确地鉴定和定量。使用新颖的品质控制系统来严格控制分析品质。其主要通过多个内部标准物(IS)、外部标准物(ES)、IS/ES比和设备对照样品来得到控制。通过严格控制这些要素,容易将技术和生物学异常值鉴定出并排除在进一步的分析之外。为了对每种分子脂质获得在灵敏度、选择性和定量方面的最佳精度,使用了不同的靶向平台。一些脂质使用高效液相色谱(HPLC)或超高效液相色谱(UHPLC)并组合基于质谱法的多反应监测(MRM)而得到了最佳分析,而另一些脂质则通过直接注入并组合基于质谱法的前体离子扫描和中性丢失扫描技术而得到最佳分析。

## 发明内容

[0015] 本发明提供用于预测动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)的发展的新颖脂质组学标志。具体而言,已发现本文提供的脂质分子、脂质-脂质比率和脂质-临床浓度比率当在来自动脉粥样硬化或CVD患者的样品中显示出升高的或降低的水平(视具体情况而定)时是本发明的方法和应用中的有用的脂质组学标志。与目前预测动脉粥样硬化和CVD的临床用标志相比,这些灵敏的特异性的标志经特定测试显示出优越的诊断价值和预后价值。因此,相对于目前用来诊断和/或预测动脉粥样硬化或CVD的其他标志(包括LDL-C、总血浆/血清胆固醇以及载脂蛋白B和A1),本发明具有显著的优势。所以,本文提供的脂质组学标志使得可以对发展动脉粥样硬化或CVD和/或主要的CVD并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险进行更好的诊断或评估。

[0016] 根据本发明,本文特别公开了用于确定患者发展CVD的风险、用于确定所述患者的

CVD的早期示警征兆、用于确定或预测患者的动脉粥样硬化的发生和/或用于预测和/或诊断CVD和/或CVD并发症(包括死亡、心肌梗死(MI)、心绞痛、短暂性脑缺血发作(TIA)和卒中)的方法。

[0017] 本发明的方法通常包括以下步骤:a)提供来自动脉粥样硬化之前或期间的受试对象的生物样品;b)确定所述样品的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者相应谱图(即,确定有关本发明的脂质组学标志的信息);和c)将所确定的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者所述相应谱图与对照中的对应的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者相应谱图进行比较。

[0018] 所述对照可以是来自健康个体的样品。其也可以是代表来自健康个体的一般化群体的样品组合的样品。作为另一选择,所述对照可以是有关本发明的脂质组学标志的数据集,例如,关于从健康个体采集的样品中的或从健康个体的一般化群体采集的样品组合中的本发明的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率的信息。所述信息可以(因此对应的数据集也可以)在之前已经确定、计算或外推得到,或可以尚未确定、计算或外推得到,或还可以从文献中获得。

[0019] 如上所述,在受试对象样品和对照(或对照样品)之间进行比较的脂质组学标志可以是本文所描述和要求保护的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率中的一种或多种或者其组合(即相应谱图)。在这点上,对照或对照样品允许建立脂质组学标志基线或起点。

[0020] 根据本文所描述和要求保护的本发明的所有方面和实施方式,通常使用测定(assay)来确定脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率。从患者样品和(适用时)对应的对照样品收集关于脂质组学标志的信息(即,脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合(即相应谱图)),可以用各种化学分析技术和高分辨率分析技术来进行。适合的分析技术包括但不限于质谱法和核磁共振谱法。可以使用能够解析单个的脂质或脂质类别并提供其结构信息的任何高分辨率技术来收集关于所讨论的脂质组学标志的信息(例如,来自生物样品的脂质谱图)。用质谱法(MS)收集关于脂质组学标志的信息是本发明的优选实施方式之一。MS装置可以与直接样品注入方法(例如自动纳米流离子源设备)或与高效分离方法(例如高效液相色谱(HPLC)或超高效液相色谱(UPLC))联合。

[0021] 还根据本文所描述和要求保护的所有方面和实施方式,来自受试对象的样品和对照样品均优选为血液样品、更优选为血浆样品,或者还优选为血清样品。其还可以是血液、血浆或血清的组分,例如脂蛋白组分。可以用本领域技术人员公知的技术制备血液样品并从所述血液样品中分离出血浆或血清或其组分。作为另一选择,来自受试对象的样品和对照样品还可以是组织样品,例如动脉组织(例如颈动脉组织)或动脉斑块物质(例如颈动脉斑块物质)。

[0022] 本发明的脂质组学标志使得可以更早地预测动脉粥样硬化或CVD或者致命或非致命的CVD并发症。这将促进更早的干预、更少的症状发展和痛苦以及CVD相关的下降的发病率。因此,本文所描述和要求保护的脂质组学标志使得可以对患有或有风险发展动脉粥样硬化或CVD或其并发症的患者的药物干预进行个体定制。

[0023] 换言之,本发明公开了用于诊断或预测脉粥样硬化或CVD或其并发症(例如AMI或CVD死亡)的诊断性和/或预测性的脂质标志和脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率。本发

明使用脂质浓度、脂质-脂质比率和/或脂质-临床浓度比率的测量值来确定所述受试对象发展CVD的风险；确定所述受试对象的CVD早期示警征兆；确定或预测受试对象的动脉粥样硬化；和/或预测和/或诊断CVD。所述受试对象可以之前已患有心脏血管疾病事件(例如心绞痛、心肌梗死、卒中或心脏血管疾病死亡)。CVD可以是或可以不是动脉粥样硬化的结果。

[0024] 因此,在本发明的一个方面,提供了一种用于确定受试对象是否患有或有风险发展动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象患有或有增大的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡),其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自: Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:1)、总LacCer、LacCer(d18:1/24:0)、总Cer、GlcCer(d18:1/24:0)、总GlcCer和LacCer(d18:1/16:0);

[0025] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自: CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、PC 35:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、总CE、总GD3、总PC 0、总PC、PC 16:0/20:4、CE 18:0、Cer(d18:1/26:1)、CE 15:0、SM(d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH)、GM3-d18:1/18:0、PC 37:5(PC 0-36:5)、GM3-d18:1/21:0、PC 16:0/18:2、总PI、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:1/26:0)、PC 18:0/20:5、PI 38:3、PC 40:5、GM2-d18:1/18:0、总GM2、GD1-d18:1/16:0、PC 16:0/20:5、PC 16:0/22:5、PC 18:0/20:3、PC 16:0/22:6、PI 38:4和PC 16:0/20:4(见表2、5、8和11)。

[0026] 在一个优选实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1)。

[0027] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自: CE 16:0、CE 17:1、PC 35:3(PC 0-34:3)、CE 14:0、CE 20:3、总CE、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、总GD3和总PC(见表14和15)。

[0028] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:1/16:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1)。

[0029] 在另一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自: CE 14:0和CE 20:3(见表20)。

[0030] 在替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否患有或有风险发展动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象患有或有增大

的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡),其中,与  
所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0031] CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、  
Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:  
1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2(PC 0-34:2)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-36:3)、  
Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/  
PC36:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/18:0)、Cer  
(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)  
(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:  
0)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/总LPC、  
Cer(d18:1/16:0)/总PC、Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer  
(d18:1/22:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-  
OH)、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/24:  
1)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-  
OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:  
2、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-  
OH)、LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/  
22:0)/PC18:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、LacCer(d18:1/22:0)/PC  
36:4、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/SM  
(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/24:1)/PC16:  
0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4、LacCer(d18:  
1/24:1)/总CE、PC 38:0/PC 38:5、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG16:1/16:1/PC  
32:1、DAG 16:1/16:1/PI 38:4、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、GM3-  
d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)、GlcCer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、和  
SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、PC 18:0/20:3/  
PC33:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer  
(d18:1/24:1)/总CE、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、CE22:2/LPC 20:4、Cer(d18:1/20:0)/SM  
(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7、  
GlcCer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC 0-  
36:4)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/总CE、Cer  
(d18:1/16:0)/PC 36:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7、Cer  
(d18:1/22:0)/PC 39:0(PC 0-40:0)、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC18:1、CE 20:0/PC 40:4、  
GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2、LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2(PC0-36:2)、PC 39:7(PC 0-  
40:7)/总CE、PC 38:0/总CE、PC 38:0/PC 35:6(PC 0-36:5)、总LacCer/总PC 0、SM(d18:1/  
14:0)(d18:1/13:1-OH)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、LPC 18:1/PC 32:1、Cer(d18:  
1/24:1)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/  
PC 32:1、DAG 16:1/16:1/PC 30:0、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:1)、GM3-d18:1/24:1/  
SM(d18:1/18:1)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/  
PC 32:1、LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6、Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4、LPC 18:0/PC 32:1、

Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2、GM3-d18:1/24:2/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:2/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 36:4、GM3-d18:1/16:0/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/PC 34:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GM3-d18:1/16:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1、GM3-d18:1/18:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3、LPC16:0/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3和GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

[0032] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 16:1/总LacCer、CE22:6/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 14:0/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/总LacCer、CE18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE18:1/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0)、总CE/总LacCer、CE14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/总LacCer、CE22:6/LacCer(d18:1/24:1)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)、CE16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/CE 22:2、CE16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0)、CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 20:0、CE20:4/Cer(d18:1/16:0)、LPC 20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 20:4/总GlcCer、CE 20:4/总LacCer、CE 20:4/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE14:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE20:4/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)、CE16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/DAG 16:1/16:1、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 16:1/GM3-d18:1/24:1、CE 16:1/LPC 16:0、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE18:2/DAG 16:1/16:1、CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 18:2/GM3-d18:1/24:1、CE18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1、PC 16:0/18:2/PE 36:2、PC 32:1/PC 36:1、PC 34:1/PE36:2、PC 34:2/PE 36:2、PC 34:3/PE 36:2、PC 36:2/PE 36:2、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/18:1)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/总Cer、CE 18:2/Cer(d18:1/22:0)、PC 36:4/PC 38:0、CE 18:2/总Cer、CE 20:4/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE18:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0)、总CE/总LacCer、CE 18:1/总

LacCer、CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、LPC18:2/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/总LacCer、CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、LPC 20:4/PC 38:0、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0)、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、CE18:2/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LPC16:0、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/LPC 18:1、CE 16:1/DAG 16:1/16:1和CE16:1/LacCer(d18:1/16:0)(见表3、6、9和12)。

[0033] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、PC 38:0/PC38:5、LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/24:2-OH)(d18:1/25:1)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC0-36:4)、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG 16:1/16:1/PC32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)和GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)。

[0034] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、总CE/总LacCer、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、PC 16:0/18:2/PE36:2、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、CE 16:1/CE20:3、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)和CE 16:1/LPC 16:0(见表16和17)。

[0035] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0036] Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、CE 19:1/LPC 20:4和Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

[0037] 且与对照相比下降的脂质-脂质比率选自:

[0038] CE 20:4/Cer(18:1/24:1)(见表20)。

[0039] 在另一个替代性实施方式中,本发明涉及一种用于确定受试对象是否患有或有风险发展动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比

率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象患有或有增大的风险发展动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡),其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

[0040] Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/身体质量指数(kg/m<sup>2</sup>)、Cer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、PC 18:0/20:3/VLDL载脂蛋白B(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、DAG 16:1/16:1/HDL、GM3-d18:1/24:2/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol、Cer(d18:1/16:0)/Chol、Cer(d18:1/24:1)/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白C-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDL磷脂(mg/dL)、总LacCer/

胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL磷脂(mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总LacCer/磷脂(mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL磷脂(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和Cer(d18:1/16:0)/Chol;

[0041] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:CE 14:0/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 16:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 17:1/游离甘油(mg/dL)、CE 18:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:3/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 18:1/18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 39:0(PC 0-40:0)/游离脂肪酸(mmol/L)、PC 40:7/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、总CE/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/TG、CE 16:0/TG、CE 16:1/Chol、CE 16:1/TG、CE 18:0/TG、CE 18:2/TG、CE 18:3/TG、CE 20:4/TG、Cer(d18:0/22:0)/TG、Cer(d18:0/24:0)/TG、Cer(d18:0/24:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、Cer(d18:1/26:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、PC 16:0/16:1/TG、PC 16:0/18:1/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/20:4/TG、PC 16:0/22:5/TG、PC 16:0/22:6/TG、PC 18:0/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、PC 18:2/18:2/TG、PC 30:0/TG、PC 32:1/TG、PC 34:1/TG、PC 34:2/TG、PC 34:3/TG、PC 35:2/TG、PC 36:2/TG、PC 36:4/TG、PC 38:3/TG、PC 38:4/TG、PC 40:6/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、PI 36:2/TG、PI 38:3/TG、PI 38:4/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/TG、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、总PC0/C-反应性蛋白(mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/Chol、CE 18:0/LDL、CE 18:2/LDL、Cer(d18:1/26:0)/Chol、CE 18:2/Chol、CE 20:5/LDL、CE 18:3/Chol、CE 20:5/Chol、PE 38:5/TG、CE 17:0/TG、CE 16:1/Chol、Cer(d18:1/22:0)/TG、PE 38:4/TG、Cer(d18:1/18:0)/TG、CE 22:6/TG、CE 15:0/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:5/TG、PC 32:0/TG、CE 16:0/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、CE 20:5/TG、PC 40:6/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-

OH)/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、CE 18:3/TG、PC 35:2(PC 0-34:2)/TG、PC 16:0/20:5/TG、CE 18:2/TG、CE 18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/22:6/TG、CE 14:0/TG、PC 34:1/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、PC 36:5/TG、PC 38:3/TG、PC 18:0/20:3/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、PC 34:2/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、CE 16:1/TG、PC 18:2/18:2/TG和PC 32:1/TG。(见表4、7、10和13)。

[0042] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自: Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和GM3-d18:1/24:2/HDL。

[0043] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

[0044] LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、CE 18:2/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、PI 38:3/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、CE 16:1/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、PC 18:2/18:2/TG和CE 16:1/Chol。(见表18和19)。

[0045] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的脂质-临床浓度比率为:GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)(见表20)。

[0046] 在另一方面,在本发明涉及一种用于评估对受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自:

[0047] Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:1)、总LacCer、LacCer(d18:1/24:0)、总Cer、GlcCer(d18:1/24:0)、总GlcCer和LacCer(d18:1/16:0);

[0048] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、PC 35:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/

16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、总CE、总GD3、总PC 0、总PC、PC 16:0/20:4、CE 18:0、Cer(d18:1/26:1)、CE 15:0、SM(d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH)、GM3-d18:1/18:0、PC 37:5(PC 0-36:5)、GM3-d18:1/21:0、PC 16:0/18:2、总PI、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:1/26:0)、PC 18:0/20:5、PI 38:3、PC 40:5、GM2-d18:1/18:0、总GM2、GD1-d18:1/16:0、PC 16:0/20:5、PC 16:0/22:5、PC 18:0/20:3、PC 16:0/22:6、PI 38:4和PC 16:0/20:4(见表2、5、8和11)。

[0049] 在一个优选实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1)。

[0050] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自: CE 16:0、CE 17:1、PC 35:3(PC 0-34:3)、CE 14:0、CE 20:3、总CE、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、总GD3和总PC(见表14和15)。

[0051] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:1/16:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1);

[0052] 且与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自:

[0053] CE 14:0和CE 20:3(见表20)。

[0054] 在另一替代性实施方式中,在本发明涉及一种用于评估对受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0055] CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2(PC 0-34:2)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-36:3)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/PC36:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/总LPC、Cer(d18:1/16:0)/总PC、Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/

22:0)/PC18:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/24:1)/PC16:0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、PC 38:0/PC 38:5、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG16:1/16:1/PC 32:1、DAG 16:1/16:1/PI 38:4、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)、GlcCer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH);PC 18:0/20:3/PC33:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/24:1)/总CE、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、CE 22:2/LPC 20:4、Cer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7、GlcCer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC 0-36:4)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7、Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0(PC 0-40:0)、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC18:1、CE 20:0/PC 40:4、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2、LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2(PC0-36:2)、PC 39:7(PC 0-40:7)/总CE、PC 38:0/总CE、PC 38:0/PC 35:6(PC 0-36:5)、总LacCer/总PC 0、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、LPC 18:1/PC 32:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/PC 32:1、DAG 16:1/16:1/PC 30:0、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:1)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1、LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6、Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4、LPC 18:0/PC 32:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2、GM3-d18:1/24:2/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:2/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 36:4、GM3-d18:1/16:0/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/PC 34:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GM3-d18:1/16:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1、GM3-d18:1/18:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3、LPC16:0/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3和GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

[0056] 且其中,与所述对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0057] LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 16:1/总LacCer、CE22:6/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 14:0/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/总LacCer、CE18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE18:1/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0)、总CE/总LacCer、CE14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/总LacCer、

CE22:6/LacCer(d18:1/24:1)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)、CE16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/CE 22:2、CE16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0)、CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 20:0、CE20:4/Cer(d18:1/16:0)、LPC 20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 20:4/总GlcCer、CE 20:4/总LacCer、CE 20:4/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE14:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE20:4/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)、CE16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/DAG 16:1/16:1、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 16:1/GM3-d18:1/24:1、CE 16:1/LPC 16:0、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE18:2/DAG 16:1/16:1、CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 18:2/GM3-d18:1/24:1、CE18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1、PC 16:0/18:2/PE 36:2、PC 32:1/PC 36:1、PC 34:1/PE36:2、PC 34:2/PE 36:2、PC 34:3/PE 36:2、PC 36:2/PE 36:2、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/18:1)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/总Cer、CE 18:2/Cer(d18:1/22:0)、PC 36:4/PC 38:0、CE 18:2/总Cer、CE 20:4/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE18:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0)、总CE/总LacCer、CE 18:1/总LacCer、CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、LPC18:2/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/总LacCer、CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、LPC 20:4/PC 38:0、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0)、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、CE18:2/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LPC16:0、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/LPC 18:1、CE 16:1/DAG 16:1/16:1和CE16:1/LacCer(d18:1/16:0)(见表3和6)。

[0058] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、PC 38:0/PC38:5、LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/24:2-OH)(d18:1/25:1)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC0-36:4)、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG 16:1/16:1/PC32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)和GM3-d18:1/24:1/SM(d18:

1/18:1)。

[0059] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、总CE/总LacCer、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、PC 16:0/18:2/PE36:2、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、CE 16:1/CE20:3、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)和CE 16:1/LPC 16:0(见表16和17)。

[0060] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0061] Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、CE 19:1/LPC 20:4和Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

[0062] 且与对照相比下降的脂质-脂质比率选自:

[0063] CE 20:4/Cer(18:1/24:1)(见表20)。

[0064] 在另一替代性实施方式中,在本发明涉及一种用于评估对受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的治疗的有效性的方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述治疗有效,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自: Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/身体质量指数(kg/m<sup>2</sup>)、Cer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、

GlcCer(d18:1/26:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、PC 18:0/20:3/VLDL载脂蛋白B(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、DAG 16:1/16:1/HDL、GM3-d18:1/24:2/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol、Cer(d18:1/16:0)/Chol、Cer(d18:1/24:1)/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白C-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDL磷脂(mg/dL)、总LacCer/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL磷脂(mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总LacCer/磷脂(mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL磷脂(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和Cer(d18:1/16:0)/Chol;

[0065] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:CE 14:0/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 16:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 17:1/游离甘油(mg/dL)、CE 18:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:3/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 18:1/18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 39:0(PC 0-40:

0)/游离脂肪酸(mmol/L)、PC 40:7/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、总CE/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/TG、CE 16:0/TG、CE 16:1/Chol、CE 16:1/TG、CE 18:0/TG、CE 18:2/TG、CE 18:3/TG、CE 20:4/TG、Cer(d18:0/22:0)/TG、Cer(d18:0/24:0)/TG、Cer(d18:0/24:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、Cer(d18:1/26:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、PC 16:0/16:1/TG、PC 16:0/18:1/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/20:4/TG、PC 16:0/22:5/TG、PC 16:0/22:6/TG、PC 18:0/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、PC 18:2/18:2/TG、PC 30:0/TG、PC 32:1/TG、PC 34:1/TG、PC 34:2/TG、PC 34:3/TG、PC 35:2/TG、PC 36:2/TG、PC 36:4/TG、PC 38:3/TG、PC 38:4/TG、PC 40:6/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、PI 36:2/TG、PI 38:3/TG、PI 38:4/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/TG、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、总PC0/C-反应性蛋白(mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/Chol、CE 18:0/LDL、CE 18:2/LDL、Cer(d18:1/26:0)/Chol、CE 18:2/Chol、CE 20:5/LDL、CE 18:3/Chol、CE 20:5/Chol、PE 38:5/TG、CE 17:0/TG、CE 16:1/Chol、Cer(d18:1/22:0)/TG、PE 38:4/TG、Cer(d18:1/18:0)/TG、CE 22:6/TG、CE 15:0/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:5/TG、PC 32:0/TG、CE 16:0/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、CE 20:5/TG、PC 40:6/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、CE 18:3/TG、PC 35:2(PC 0-34:2)/TG、PC 16:0/20:5/TG、CE 18:2/TG、CE 18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/22:6/TG、CE 14:0/TG、PC 34:1/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、PC 36:5/TG、PC 38:3/TG、PC 18:0/20:3/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、PC 34:2/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、CE 16:1/TG、PC 18:2/18:2/TG和PC 32:1/TG(见表4、7、10和13)。

[0066] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自: Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和GM3-d18:1/24:2/HDL。

[0067] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

[0068] LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪

酸(mmol/L)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、CE 18:2/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、PI 38:3/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、CE 16:1/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、PC 18:2/18:2/TG和CE 16:1/Chol。(见表18和19)。

[0069] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的脂质-临床浓度比率为:GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)(见表20)。

[0070] 在另一方面,在本发明涉及一种用于为受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质的浓度,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的浓度表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比浓度升高的所述一种或多种脂质选自: Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:1)、总LacCer、LacCer(d18:1/24:0)、总Cer、GlcCer(d18:1/24:0)、总GlcCer和LacCer(d18:1/16:0);

[0071] 且其中,与所述对照相比浓度下降的所述一种或多种脂质选自:

[0072] CE 14:0、CE 16:0、CE 17:1、CE 20:3、PC 35:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、总CE、总GD3、总PC 0、总PC、PC 16:0/20:4、CE 18:0、Cer(d18:1/26:1)、CE 15:0、SM(d18:1/15:0)(d18:1/14:1-OH)、GM3-d18:1/18:0、PC 37:5(PC 0-36:5)、GM3-d18:1/21:0、PC 16:0/18:2、总PI、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)、Cer(d18:1/26:0)、PC 18:0/20:5、PI 38:3、PC 40:5、GM2-d18:1/18:0、总GM2、GD1-d18:1/16:0、PC 16:0/20:5、PC 16:0/22:5、PC 18:0/20:3、PC 16:0/22:6、PI 38:4和PC 16:0/20:4(见表2、5、8和11)。

[0073] 在一个优选实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/20:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1)。

[0074] 在另一个优选实施方式中,与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自: CE 16:0、CE 17:1、PC 35:3(PC 0-34:3)、CE 14:0、CE 20:3、总CE、Cer(d18:0/24:0)、GD3-d18:1/16:0、PC 16:0/16:1、PC 37:5(PC 0-38:5)、SM(d18:1/18:1)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、总GD3和总PC(见表14和15)。

[0075] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比浓度升高的一种或多种脂质选自: Cer(d18:1/16:0)、LacCer(d18:1/22:0)和LacCer(d18:1/24:1);

[0076] 且与对照相比浓度下降的一种或多种脂质选自:

[0077] CE 14:0和CE 20:3(见表20)。

[0078] 在一个替代性实施方式中,在本发明涉及一种用于为受试对象的动脉粥样硬化或

CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-脂质比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-脂质比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0079] CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2(PC 0-34:2)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-36:3)、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/PC36:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/总LPC、Cer(d18:1/16:0)/总PC、Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3(PC 0-34:3)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC18:0/20:4、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC 0-36:4)、LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/24:1)/PC16:0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4、LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、PC 38:0/PC 38:5、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG16:1/16:1/PC 32:1、DAG 16:1/16:1/PI 38:4、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)、GlcCer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、PC 18:0/20:3/PC33:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/24:1)/总CE、LacCer(d18:1/22:0)/总CE、CE 22:2/LPC 20:4、Cer(d18:1/20:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/22:0)/总CE、LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7、GlcCer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、Cer(d18:1/24:1)/PC35:4(PC 0-36:4)、Cer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、Cer(d18:1/20:0)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2、Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7、Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0(PC 0-40:0)、GlcCer(d18:1/18:0)/LPC18:1、CE 20:0/PC 40:4、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2、LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2(PC0-36:2)、PC 39:7(PC 0-40:7)/总CE、PC 38:0/总CE、PC 38:0/PC 35:6(PC 0-36:5)、总LacCer/总PC 0、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)、LPC 18:1/PC 32:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/PC 32:1、DAG 16:1/16:1/PC 30:0、Cer(d18:1/24:1)/SM(d18:1/18:1)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:

1)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1、LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6、Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4、LPC 18:0/PC 32:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2、GM3-d18:1/24:2/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:2/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1、GM3-d18:1/24:1/PC 36:4、GM3-d18:1/16:0/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/PC 34:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2、GM3-d18:1/16:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1、Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1、GM3-d18:1/18:0/PC 32:1、Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3、GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3、LPC16:0/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3和GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3;

[0080] 且其中,与所述对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0081] LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 16:1/总LacCer、CE22:6/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 14:0/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/总LacCer、CE18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)、CE18:1/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0)、总CE/总LacCer、CE14:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)、CE 22:6/总LacCer、CE22:6/LacCer(d18:1/24:1)、CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)、CE16:1/LacCer(d18:1/22:0)、CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0)、CE 16:1/CE 22:2、CE16:1/Cer(d18:1/24:1)、CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0)、CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/CE 20:0、CE20:4/Cer(d18:1/16:0)、LPC 20:4/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE 20:4/总GlcCer、CE 20:4/总LacCer、CE 20:4/SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)、LPC 20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、CE14:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)、CE20:4/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)、CE16:0/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:0/DAG 16:1/16:1、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 16:1/GM3-d18:1/24:1、CE 16:1/LPC 16:0、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE18:2/DAG 16:1/16:1、CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 18:2/GM3-d18:1/24:1、CE18:3/Cer(d18:1/24:1)、CE 20:4/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1、PC 16:0/18:2/PE 36:2、PC 32:1/PC 36:1、PC 34:1/PE36:2、PC 34:2/PE 36:2、PC 34:3/PE 36:2、PC 36:2/PE 36:2、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/18:1)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/

总Cer、CE 18:2/Cer(d18:1/22:0)、PC 36:4/PC 38:0、CE 18:2/总Cer、CE 20:4/Cer(d18:1/22:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0)、CE18:1/GlcCer(d18:1/18:0)、CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0)、总CE/总LacCer、CE 18:1/总LacCer、CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1)、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、LPC18:2/LacCer(d18:1/22:0)、CE 20:4/总LacCer、CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0)、CE20:4/LacCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)、LPC 20:4/PC 38:0、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0)、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、CE18:2/GlcCer(d18:1/26:1)、CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1、Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1)、CE 16:1/LPC16:0、CE 16:1/CE 20:3、CE 16:1/LPC 18:1、CE 16:1/DAG 16:1/16:1和CE16:1/LacCer(d18:1/16:0)(见表3、6、9和12)。

[0082] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、PC 38:0/PC38:5、LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4、GlcCer(d18:1/26:1)/SM(d18:1/24:2-OH)(d18:1/25:1)、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/PC18:1/18:2、Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3(PC 0-34:3)、GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2、LacCer(d18:1/22:0)/SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)、LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4(PC0-36:4)、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4、Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)、DAG 16:1/16:1/PC32:1、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)、GM3-d18:1/24:1/SM(d18:1/18:1)。

[0083] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-脂质比率选自:CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)、CE18:1/Cer(d18:1/16:0)、CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)、CE 16:1/PC 37:2(PC 0-38:2)、CE18:0/Cer(d18:1/16:0)、CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)、CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)、LPC20:4/PC 35:1(PC 0-36:1)、总CE/总LacCer、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)、CE 16:1/DAG16:1/16:1、CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)、CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)、Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)、GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)、GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)、GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1、GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)、PC 16:0/18:2/PE36:2、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/SM(d18:1/24:1)(d18:1/23:2-OH)、CE 16:1/CE20:3、CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)和CE 16:1/LPC 16:0(见表16和17)。

[0084] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-脂质比率选自:

[0085] Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、CE 19:1/LPC 20:4和Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3;

[0086] 且与对照相比下降的脂质-脂质比率为:

[0087] CE 20:4/Cer(18:1/24:1)(见表20)。

[0088] 在另一个替代性实施方式中,在本发明涉及一种用于为受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗方法,所述方法包括确定来自所述受试对象的样品中的一种或多种脂质-临床浓度比率,其中,所述样品中与对照样品相比时升高或下降的脂质-临床浓度比率表明所述受试对象需要治疗或需要对已经施用的治疗进行改变或补充,其中,与所述对照相比升高的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

[0089] Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/身体质量指数(kg/m<sup>2</sup>)、Cer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/LDL磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/磷脂(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/胆固醇酯(mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/26:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、PC 18:0/20:3/VLDL载脂蛋白B(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总Cer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-II(mg/dL)、DAG 16:1/16:1/HDL、GM3-d18:1/24:2/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol、Cer(d18:1/16:0)/Chol、Cer(d18:1/24:1)/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白E(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白C-II(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、总LacCer/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:0)/HDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/18:0)/LDL胆固

醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/20:0)/HDL磷脂(mg/dL)、总LacCer/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/LDL磷脂(mg/dL)、总GlcCer/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/LDL游离胆固醇(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白B(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总Cer/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、总LacCer/磷脂(mg/dL)、GlcCer(d18:1/20:0)/胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/HDL游离胆固醇(mg/dL)、总LacCer/载脂蛋白B(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇酯(mg/dL)、总LacCer/LDL磷脂(mg/dL)、LacCer(d18:1/16:0)/LDL胆固醇(EDTA)(mg/dL)、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/LDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和Cer(d18:1/16:0)/Chol;

[0090] 且其中,与所述对照相比下降的所述一种或多种脂质-临床浓度比率选自:CE 14:0/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 16:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 17:1/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 17:1/游离甘油(mg/dL)、CE 18:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:1/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:3/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 18:1/18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、PC 39:0(PC 0-40:0)/游离脂肪酸(mmol/L)、PC 40:7/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/23:0)(d18:1/22:1-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、总CE/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/TG、CE 16:0/TG、CE 16:1/Chol、CE 16:1/TG、CE 18:0/TG、CE 18:2/TG、CE 18:3/TG、CE 20:4/TG、Cer(d18:0/22:0)/TG、Cer(d18:0/24:0)/TG、Cer(d18:0/24:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、Cer(d18:1/26:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、PC 16:0/16:1/TG、PC 16:0/18:1/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/20:4/TG、PC 16:0/22:5/TG、PC 16:0/22:6/TG、PC 18:0/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、PC 18:2/18:2/TG、PC 30:0/TG、PC 32:1/TG、PC 34:1/TG、PC 34:2/TG、PC 34:3/TG、PC 35:2/TG、PC 36:2/TG、PC 36:4/TG、PC 38:3/TG、PC 38:4/TG、PC 40:6/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、PI 36:2/TG、PI 38:3/TG、PI 38:4/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/16:1)(d18:1/15:2-OH)/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/TG、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 14:0/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、LPC 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)、总PC0/C-反应性蛋白(mg/dL)、Cer(d18:1/24:0)/Chol、CE 18:0/LDL、CE 18:2/LDL、Cer(d18:1/26:0)/Chol、CE 18:2/Chol、CE 20:5/LDL、CE 18:3/Chol、CE 20:5/Chol、PE 38:5/TG、CE 17:0/

TG、CE 16:1/Chol、Cer(d18:1/22:0)/TG、PE 38:4/TG、Cer(d18:1/18:0)/TG、CE 22:6/TG、CE 15:0/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:5/TG、PC 32:0/TG、CE 16:0/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、CE 20:5/TG、PC 40:6/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、SM(d18:1/24:0)(d18:1/23:1-OH)/TG、PC 35:2(PC 0-36:2)/TG、CE 18:3/TG、PC 35:2(PC 0-34:2)/TG、PC 16:0/20:5/TG、CE 18:2/TG、CE 18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、PC 16:0/22:6/TG、CE 14:0/TG、PC 34:1/TG、SM(d18:1/17:0)(d18:1/16:1-OH)/TG、PC 36:5/TG、PC 38:3/TG、PC 18:0/20:3/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、PC 34:2/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、CE 16:1/TG、PC 18:2/18:2/TG和PC 32:1/TG(见表4、7、10和13)。

[0091] 在一个优选实施方式中,与对照相比升高的一种或多种脂质-临床浓度比率选自: Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/HDL胆固醇酯(mg/dL)、LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA)(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白A-II(mg/dL)、LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白A-I(mg/dL)、Cer(d18:1/16:0)/HDL、Cer(d18:1/24:1)/HDL、DAG 16:1/16:1/HDL、GlcCer(d18:1/24:1)/HDL、GlcCer(d18:1/26:1)/HDL、GM3-d18:1/16:0/HDL、GM3-d18:1/24:1/HDL、Cer(d18:1/24:1)/Chol和GM3-d18:1/24:2/HDL。

[0092] 在另一个优选实施方式中,与对照相比下降的一种或多种脂质-临床浓度比率选自:

[0093] LPC 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、SM(d18:1/25:1)(d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L)、CE 18:2/载脂蛋白C-III(mg/dL)、CE 20:4/载脂蛋白C-III(mg/dL)、Cer(d18:0/24:0)/TG、DAG 18:1/18:2/TG、PC 18:0/20:3/TG、CE 18:2/TG、SM(d18:1/18:1)/TG、Cer(d18:1/24:0)/TG、PI 38:3/TG、GD3-d18:1/16:0/TG、LacCer(d18:1/22:0)/TG、GM3-d18:1/21:0/TG、GD1-d18:1/16:0/TG、GM3-d18:1/18:0/TG、PC 16:0/18:2/TG、CE 16:1/TG、SM(d18:1/14:0)(d18:1/13:1-OH)/TG、SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)/TG、PC 18:2/18:2/TG和CE 16:1/Chol。(见表18和19)。

[0094] 在一个特别优选的实施方式中,与对照相比升高的脂质-临床浓度比率为:GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)(见表20)。

[0095] 在本发明的一个实施方式中,其有效性将按照本文所描述和要求保护的方法进行评估或者其将按照所述方法被选择为适合的治疗的治疗是调脂(lipid modifying)治疗。

[0096] 为实现本发明的目的,可以确定表2~7或14~20中的至少一种脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或其组合,从而评估所述患者是否患有或有风险发展动脉粥样硬化或心脏血管疾病(CVD)和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡);评估对受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的所述治疗的有效性;或为受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)选择适合的治疗。然而,在此方面,还可以确定至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种、至少7种或至少8种表2~7或14~20中的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度

比率或者其组合,并且这可以是有益的。如果确定了多于一种脂质组学标志且将其用于评价,可能有益的是,给予特定的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合的权重比上述评价、评估或选择中的其他标志更高。

[0097] 本发明的优选实施方式是下述方法:其中,一种或多种脂质或脂质比率或其组合包括Cer(d18:1/16:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:1)、CE 14:0、CE 20:3、Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1、LacCer(d18:1/24:1)/总CE、CE 19:1/LPC 20:4、Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3、CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)和/或GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白A-I(mg/dL)(见表20)。

[0098] 在本发明的背景下,CVD的特征通常为冠状动脉疾病、外周动脉疾病、卒中和/或CVD死亡。按照本发明分析了其样品的受试对象中的CVD可以是动脉粥样硬化诱导的。然而,本发明还体现了涉及有风险发展CVD但可以具有或不具有动脉粥样硬化的受试对象的方法。

[0099] 在另一个实施方式中,本发明的方法还可以包括确定所述受试对象的样品中的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白B(ApoB)和/或载脂蛋白C-III的血清水平。在本发明的一个实施方式中,所述受试对象不具有血清水平升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白C-III或载脂蛋白B(ApoB)中的一种或多种或血清水平下降的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

[0100] 如上所述,为了实现本发明的目的,对照样品可以采集自健康个体,或者可以从健康个体的一般化群体中产生,例如通过混合来自所述群体的多个样品。健康个体或健康个体的一般化群体的意思是这些个体都未患有严重的动脉粥样硬化或CVD。如果使用一般化群体,则将来自群体的若干种脂质谱图组合,并从该组合中产生脂质组学标志。作为其他选择,所述对照样品还可以从一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者或者从一直保持没有任何主要CVD并发症的CAD患者群体采集。将来自受试对象的样品中的单个的脂质或脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率的量的水平与对照中的脂质或脂质比率的量的水平进行比较,以确定所述受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的风险。

[0101] 本发明涵盖了对来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率和/或脂质-临床浓度比率的分析,其中所述受试对象已经或正在用一种或多种抑制素和/或任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂治疗。

[0102] 作为另一选择,本发明涵盖了对来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率和/或脂质-临床浓度比率的分析,其中所述受试对象尚未经过抑制素疗法或用任何其他HMG-CoA还原酶抑制剂的疗法。

[0103] 根据本文所描述和要求保护的本发明的各个方面及实施方式,所述抑制素选自阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、氟伐他汀XL、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀组成的组。

[0104] 从受试对象的生物样品收集关于脂质组学标志或脂质组学谱图的信息可以通过各种化学分析技术和高分辨率分析技术来进行。适合的分析技术包括但不限于质谱法和核磁共振谱法。可以使用能够解析单个的脂质或脂质类别并提供其结构信息的任何高分辨率技术来从所述生物样品收集脂质谱图。对于本发明的方法而言,脂质的水平用下述方法来

确定：质谱法，核磁共振谱法，荧光光谱法或双偏振极化干涉法，诸如HPLC或UPLC等高效分离方法，和/或诸如ELISA等免疫测定。根据替代性或其他实施方式，可以通过将样品中的分析物与能够特异性地结合该分析物的结合性部分(binding moiety)组合来检测和/或定量该分析物。所述结合性部分可以包括例如配体-受体对(即能够具有特异性结合相互作用的分子对)中的成员。所述结合性部分还可以包括例如特异性结合对(例如抗体-抗原、酶-底物、基于核酸的配体、其他蛋白配体或本领域中已知的其他特异性结合对)中的成员。在优选实施方式中，用质谱法(MS)来收集脂质组学谱图，其中，MS装置可以与直接注入方法和高效分离方法(例如HPLC或HPLC)联合。在将所收集的脂质谱图与对照进行比较时，使用的是所收集的脂质组学谱图中的单个的脂质或脂质类别的量。

[0105] 本发明的方法可以用于确定所述患者发展CVD的风险、用于确定所述患者的CVD早期示警征兆、用于确定或预测患者的动脉粥样硬化的发生和/或用于预测和/或诊断CVD和/或CVD并发症(包括死亡、心肌梗死(MI)、心绞痛、短暂性脑缺血发作(TIA)和卒中)。

[0106] 在本发明的一个实施方式中，提供了一种用于治疗或预防有需要的受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的方法。所述方法包括施用治疗有效剂量的能够调节表2~7或14~20中所述的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率中的一种或多种的药物，其中，所述剂量使得所述受试对象的样品中的所述一种或多种脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率与对照(例如对照样品)中的相应的脂质浓度、相应的脂质-脂质比率或相应的脂质-临床浓度比率相比不发生显著变化。在优选实施方式中，所述药物是抑制素或另一种HMGCoA还原酶抑制剂。在此方面，特别优选的抑制素为阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、氟伐他汀XL、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀或辛伐他汀。在另一优选实施方式中，所述药物是：尼克酸(烟酸)；胆固醇吸收抑制剂，例如依泽替米贝或SCH-48461；胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂，例如托塞曲匹(torcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib)或JTT-705；胆汁酸多价螯合剂，例如考来维仑、考来烯胺和考来替泊；贝特类药物(fibrate)，例如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝特和苯扎贝特。作为另一选择，所述药物还可以是植物固醇。

[0107] 还由本发明体现的是本文所述的脂质，例如表2、5、14、15或20中任何一个中的脂质，所述脂质用于对有风险发展或患有动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的受试对象进行预防或治疗，其中，所述脂质作为饮食补充剂或药物来服用。同样还涵盖了对应的治疗方法。同样，本发明还涵盖一种调节剂，所述调节剂用于调节有风险发展或患有动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)的受试对象中的本文所述(例如在表2~7或14~20中所述)的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率。同样还涵盖了对应的治疗方法。在另一个实施方式中，所述调节剂是小分子、反义RNA、小干扰RNA(siRNA)或天然的或经修饰的脂质。

[0108] 在本发明的一个实施方式中，将针对表2~7或14~20中任何一种脂质的抗体用于预测和/或诊断动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症(例如AMI或CVD死亡)。在本发明的另一个实施方式中，所述抗体可以用于预防或治疗受试对象的动脉粥样硬化或CVD和/或其一种或多种并发症。

[0109] 本发明的任何方法、药物、脂质或抗体都可以用于已患有心脏血管疾病事件(例如心绞痛、心肌梗死和心脏血管疾病死亡)的受试对象。

[0110] 本发明还涵盖一种试剂盒,所述试剂盒用于预测或检测动脉粥样硬化或CVD,或者用于执行本发明的任何方法或应用,其中,所述试剂盒包含:脂质标准物,所述脂质标准物选自表2或5中的脂质,或表2、5、14、15或20的脂质之一;一种或多种对照脂质组学标志;和可选的针对所述脂质之一的抗体;以及另外可选的用于执行所述方法或应用的试剂。在一个优选实施方式中,所述试剂盒用于预测或检测动脉粥样硬化或CVD,或者用于执行本发明所涵盖的任何方法,其中,来自受试对象的样品中的脂质浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率通过使用质谱法来确定。本发明的试剂盒中的一种或多种对照标志可以是例如脂质或蛋白。在一个优选实施方式中,所要求保护的试剂盒中的一种或多种对照标志是在临床环境中经常测量的分子。例如,优选以下实施方式:其中,一种或多种所述对照标志是apoA、apoB、白蛋白或总PC或者其组合。

### 附图说明

[0111] 图1.对对照受试对象和CVD患者中的分子脂质浓度及传统CVD生物标志进行的比较。X轴表示给定的脂质在病例和对照之间的百分比变化。Y轴表示与所述变化的相应的p值。传统生物标志(例如LDL胆固醇、HDL胆固醇、apoB、apoA1、总胆固醇)用实心圆标出。经定量的分子脂质用星形符号标出。该数据显示出,若干种分子脂质标志优于传统的临床标志。

[0112] 图2.源自轻度高胆固醇血症但其他方面健康的受试对象(n=18)的脂蛋白组分中的神经酰胺和脑苷脂的浓度。该数据显示出,神经酰胺和脑苷脂与血液中的载脂蛋白颗粒结合。因此,为了获得更精确的信息,可以在脂蛋白组分中也分析生物标志脂质以提供信息,因为HDL颗粒与脂质逆向转运相关而LDL颗粒则是将脂质从肝运输到外周组织。可能的是,HDL所结合的脂质的诊断/预测价值可能与LDL所结合的脂质不同。

[0113] 图3.在轻度高胆固醇血症但其他方面健康的受试对象(在每个治疗组中n=24)中研究了依泽替米贝10mg、辛伐他汀40mg或依泽替米贝10mg与辛伐他汀40mg的组合对血浆脂质组的影响。该图阐明了分子磷脂的治疗特异性变化,表明与传统临床生物化学相比,脂质组学测量可以用来更严密地表征调脂治疗的功效。

### 具体实施方式

[0114] 定义:

[0115] 冠状血管疾病/心脏血管疾病(CVD)具有其在本领域的通常意义,且用来对影响人体的心脏、心脏瓣膜、血液和脉管系统的多种病况进行分类。心脏血管疾病包括内皮功能障碍、冠状动脉疾病、心绞痛、心肌梗死、动脉粥样硬化、充血性心力衰竭、高血压、脑血管疾病、卒中、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓形成、外周动脉疾病、心肌病、心律不齐、主动脉狭窄和动脉瘤。此类疾病经常涉及动脉粥样硬化。在本发明的优选实施方式中,心脏血管疾病是与动脉粥样硬化相关的心脏血管疾病。

[0116] CAD为冠状动脉疾病,AMI为急性心肌梗死,ACS为急性冠脉综合征,CAC为冠状动脉钙化,RCT为胆固醇逆向转运,LDL为低密度脂蛋白,HDL为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,ApoA为载脂蛋白A,ApoB为载脂蛋白B,ApoC为载脂蛋白C,MS为质谱法,HPLC为高效液相色谱,UPLC为超高效液相色谱。

[0117] 本文所用的“受试对象”包括所有哺乳动物,包括但不限于人,以及非人灵长类动

物、犬、猫、马、羊、山羊、母牛、兔、猪和啮齿类动物。

[0118] “样品”的定义为从受试对象或受试对象群体获得的任何生物样品。为实现本发明的目的,所述生物样品可以是全血、血清或血浆。其还可以是组织样品。然而,在优选实施方式中,所述生物样品是血浆或血清。采集患者的血液样品属于常规临床实践。可以连同例如测量患者的胆固醇水平来采集血液样品。可以用本领域技术人员公知的技术制备所采集血液样品并分离出血浆或血清。静脉血液样品可以使用针和BD Vacutainer®塑料管或 Vacutainer® Plus塑料管(BD Vacutainer® SST™管包含喷涂的二氧化硅和用于血清分离的聚合物凝胶)从患者采集。可以通过在室温下以1300RCF离心10分钟来分离出血清,并将其储存在-80℃的小塑料管中。

[0119] 为了实现本发明的目的,根据以下命名法来命名来自脂质组学分析的脂质:CE为胆固醇酯,Cer为神经酰胺,DAG为二酰甘油,PC 0为醚连接的PC,GD为二唾液酸神经节苷酯,GlcCer为半乳糖基和葡萄糖基神经酰胺,GM为单唾液酸神经节苷酯,LacCer为乳糖基酰基神经酰胺(lactosylceramide),LPC为溶血磷脂酰胆碱,PC为磷脂酰胆碱,PE为磷脂酰乙醇胺,PI为磷脂酰肌醇,SM为鞘磷脂,S1P为鞘氨醇-1-磷酸。

[0120] 命名法X:Y表示:X为分子的脂肪酸部分中的碳原子总数,Y为分子的脂肪酸部分中的双键总数。

[0121] 命名法A/B表示:对于DAG和PC的分子,A和B为与分子的甘油主干连接的脂肪酸部分的类型。

[0122] 命名法(dC/A)表示:对于Cer、GD、GlcCer、GM、LacCer和SM的分子,C为连接有酰胺的长链碱(long-chain base)的类型,A为脂肪酸部分。

[0123] 对于GD和GM的分子,其后的数字(例如GM2和GM3)表征了碳水化合物的次序。

[0124] 本文所用的表述“与对照样品相比”应理解为包括以下实施方式:其中,实际上针对感兴趣的脂质组学标志来分析对照样品,即,针对在本文中连同本发明的各种方面和实施方式而特别描述的一种或多种脂质的浓度、脂质-脂质比率或脂质-临床浓度比率或者其组合。然而,应意识到的是,上述表述还包括以下实施方式:其中,关于所述样品中的所述脂质组学标志的对应信息仅从文献中取得,或者之前已确定、计算或外推得到,或者待确定、计算或外推得到。

[0125] 本文所用的术语“抗体”包括显示出与所述脂质的特异性结合的单克隆抗体与多克隆抗体、完整抗体、抗体片段和抗体亚片段。因此,适合的“抗体”可以是任何类别的完整免疫球蛋白(例如IgG、IgM、IgA、IgD、IgE、具有双重或多重抗原或表位特异性的嵌合抗体或杂交抗体)或片段(例如F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fab等,包括杂交片段),且还包括任何免疫球蛋白或通过结合特异性抗原形成复合物而像抗体一样起作用的任何天然的、合成的或遗传改造的蛋白。术语“抗体”涵盖了抗体的抗原结合片段(例如单链抗体、Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>、Fd片段、Fv片段和dAb片段)以及完全的抗体。例如,Fab分子可以在经遗传转化的宿主(如大肠杆菌)中表达和组装。因此λ载体系统可以用来表达潜在多样性等于或超过产生其前驱抗体的受试对象的Fab'群体。参见Huse WD等,Science 1989,246:1275-81。此类Fab'包含在“抗体”的定义中。给定的分子(包括抗体片段或亚片段)像抗体一样起作用并特异性地结合特定抗原的能力可以用本领域已知的结合测定来确定,例如,使用感兴趣的抗原作为结合伴侣(binding partner)。

[0126] 针对本发明的脂质的抗体可以用本领域技术人员公知的方法来制备。例如,可以用脂质和佐剂来对小鼠免疫。以两周为间隔对小鼠实施3次免疫化,并每隔一周进行试验采血以获得血清抗体效价,随后从这些小鼠收获并汇集脾细胞。将脾细胞制备成3个等分部分,这些等分部分或者立即用于融合实验,或者储存在液氮中供将来融合使用。

[0127] 随后按照Stewart和Fuller, J. Immunol. Methods 1989, 123: 45-53中的程序进行融合实验。在包被有所述脂质的96孔ELISA平板上,用酶联免疫吸附测定(ELISA)对具有正在生长的杂交细胞的孔中的上清液进行单克隆抗体(MAb)分泌者筛选。通过有限稀释来克隆ELISA阳性培养物,通常在2个连续的克隆实验后从单集落建立杂交瘤。

[0128] 实施例

[0129] 实施例1

[0130] 材料和方法

[0131] 1)路德维希港(Ludwigshafen)风险与心脏血管健康(LURIC)研究是一项进行中的对目前已超过3800位德裔个体的前瞻性研究,在这些个体中,心脏血管和代谢表型CAD、MI、血脂异常、高血压、代谢综合征和糖尿病已在所有的研究参与者中使用标准化方法而得到了确定或排除。

[0132] 从1997年至2002年,位于Ludwigshafen的心脏中心已招募了约3800位患者。

[0133] LURIC的入选标准为:

[0134] -德裔(限制遗传异质性)

[0135] -临床稳定性(除了急性冠脉综合征ACS)

[0136] -可以进行冠状动脉造影

[0137] 排除标准为:

[0138] -任何除ACS之外的急性病况

[0139] -其中非心脏疾病为主导的任何慢性疾病

[0140] -在过去5年内有恶性病史

[0141] 在书面签署了知情同意书后,进行了基线检查,所述检查由标准化的个体及家族史调查问卷和在清晨对禁食后的静脉血的大量抽样组成。向没有已知的糖尿病及胰岛素治疗的所有个体提供口服的葡萄糖耐受量试验。来自患者的血液样品已经且将用于生物化学及分子遗传学分析。

[0142] LURIC研究的目的在于为对环境和遗传风险因子及其相互作用的研究以及对基因变异和生物化学表型之间的功能联系(功能基因组学)或对药物疗法的反应(药物基因组学)的研究提供定义明确的资源。进行中的对临床事件的长期随访使得可以研究普通遗传变体(多态现象)和血浆生物标志的预后重要性。

[0143] 在目前的生物标志研究中,本发明人将极端病例与对照进行了比较,共58位受试对象。将在血管造影中动脉粥样硬化程度最小且在随访中无心脏血管疾病事件的受试对象用作对照;而病例组则基于基线处的血管造影术具有严重的动脉粥样硬化,此外,他们因急性心脏血管疾病事件而在随访期间死亡。为了在这两组之间进行无偏见的脂质组学比较,将降脂药物使用者从这两组中排除。LURIC研究使得可以对不具有升高的血清水平的已知脂质标志(包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和/或载脂蛋白B(ApoB))的受试对象进行比较。受试对象选择描述于表1中。

[0144] 表1.经脂质组学分析的LURIC患者的背景特性

| 变量                   | 对照(n=40) | 病例(n=18) |
|----------------------|----------|----------|
| 年龄(平均)               | 64.5     | 65.2     |
| LDL-C (mg/dL)        | 123      | 114      |
| [0145] HDL-C (mg/dL) | 42       | 37       |
| DM2 患者               | 7        | 10       |
| 吸烟者(仍吸烟或在采样前戒烟不到3年)  | 5        | 4        |

[0146] 病例定义:所有病例都在冠状动脉造影中具有显著的两种血管疾病(n=3)或三种血管疾病(n=15)(>50%狭窄),且他们在随访期间全部因CVD而死亡。

[0147] 对照定义:在冠状动脉造影中无临床显著的动脉粥样硬化(狭窄最高百分比≤10%)。在随访期间无CVD事件。

[0148] 2)在Sahlgrenska医院动脉粥样硬化斑块研究(SHAPS)中,对12个用外科手术移除的颈动脉斑块和从同一个体获得的血浆样品进行了分析。将来自无临床动脉粥样硬化疾病的对照受试对象的血浆样品作为对照样品进行分析。

[0149] 实施例2

[0150] 分析方法

[0151] 质谱法驱动的脂质组学

[0152] 使用了直接注入联用串联质谱法(即,鸟枪脂质组学)和两个液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法(即,神经酰胺与脑苷脂脂质组学和神经节苷脂质谱组学),通过分析人血清、血浆和颈动脉斑块中的分子脂质物质,来鉴定出针对冠状动脉疾病(CVD)的脂质标志。所采用的方法特别针对以下物质的定量进行了优化:分子胆固醇酯(CE),磷脂酰胆碱(PC),溶血磷脂酰胆碱(LPC)及其他溶血磷脂(LPL),醚连接的磷脂酰胆碱(PC 0)及其他醚连接的磷脂(PL 0),磷脂酰丝氨酸(PS),磷脂酰乙醇胺(PE),磷脂酰甘油(PG),磷脂酰肌醇(PI),磷脂酸(PA),二酰甘油(DAG),神经酰胺(Cer),葡萄糖基神经酰胺(GlcCer),乳糖基酰基神经酰胺(LacCer),单唾液酸神经节苷酯(GM),二唾液酸神经节苷酯(GD),三唾液酸神经节苷酯(GT),和四唾液酸神经节苷酯(GQ)。

[0153] 根据所述方法使用以下物质。HPLC或LC-MS级的氯仿、甲醇、水、乙腈、甲酸、甲醇、异丙醇、乙酸铵、乙酸、氯化钾和二丁基羟基甲苯(BHT)购自Sigma-Aldrich(St.Louis,MO,USA)。

[0154] HPLC柱(Acquity BEH C18,2.1×50mm id.1.7μm)购自Waters(Milford,MA,USA)。HPLC前置柱(Widepore C18 4×2.0mm)购自Phenomenex(Torrance,CA,USA)。所有用于提取的实验室器具都是耐氯仿的。抗浮质过滤枪头(Molecular BioProducts)和2ml安全锁Eppendorf管、96孔twin.tec PCR平板及Pierce-it-lite热密封箔购自VWRInternational(West Chester,PA,USA)。CO-RE过滤枪头和96孔2ml Whatman Uniplate购自Hamilton Robotics(Bonaduz,Switzerland)。合成脂质标准物购自Avanti Polar Lipids(Alabaster,AL,USA)和Matreya(Pleasant Gap,PA,USA)。

[0155] 根据以下操作规程,将脂质提取在氯仿:甲醇中。将已知量的非内源的合成内部标准物掺入样品中以进行数据归一化和内源脂质定量。在鸟枪脂质组学分析中,使用LPC 17:0、PC 17:0/17:0、PA 17:0/17:0、PE 17:0/17:0、PG 17:0/17:0、PS 17:0/17:0、DAG 17:0/

17:0、D6-CE 18:0作为内部标准物;在神经酰胺与脑苷脂脂质组学中,使用Cer d18:1/17:0、D3-LacCer d18:1/16:0和D3-GlcCer d18:1/16:0作为内部标准物;在神经节苷脂脂质组学中,使用D3-GM1 d18:1/18:0作为内部标准物。将提取后掺入的非内源的合成外部标准物用于品质控制。标准物的原液通过以下方法来制备:将适量称取的每种标准物溶解在氯仿:甲醇(2:1,v:v)中,以达到500 $\mu$ M的最终浓度。制作包含每种标准物原液的内部标准物混合物,并用于脂质提取。

[0156] 使每个提取批次的样品和品质控制样品在冰上解冻。使用冷冻盒在冰上称取颈动脉斑块样品,并在冰冷的70%甲醇水溶液中进行均质化。使Mixer Mill 301 Teflon®转接器保持在-20℃。用Mixer Mill 301(Retch GmbH,Germany)以15~25Hz进行2~15分钟的均质化。

[0157] 使用Hamilton MICROLAB STAR系统(Hamilton Robotics,Switzerland),以自动方式对人样品进行脂质提取。将充分混合的样品等分添加到含有冰冷甲醇和0.1%BHT的96孔2ml Whatman Uniplate中。将5 $\mu$ l血清和血浆以及30 $\mu$ l颈动脉斑块用于鸟枪脂质组学和神经酰胺与脑苷脂脂质组学;将100 $\mu$ l血清和血浆以及200 $\mu$ l颈动脉斑块用于神经节苷脂脂质组学。在提取操作的每个步骤之后都充分混合样品。通过添加适当体积的内部标准物混合物和氯仿,并在神经节苷脂脂质组学的情况下添加甲醇和水,从而在室温下进行提取。在鸟枪脂质组学和神经酰胺与脑苷脂脂质组学中,通过添加20mM乙酸并在500g下离心平板5分钟来促进有机相的分离。将有机相转移至新的96孔2ml Whatman Uniplate中。通过添加适当体积的氯仿并随后离心来清洗剩余的含水相。将两个有机相合并,并在N<sub>2</sub>下蒸发至干燥。随后将脂质提取物重新溶解在氯仿:甲醇(1:2,v:v)中,并添加合成外部标准物。在神经节苷脂脂质组学中,在充分混合后,在2000g下离心30分钟,之后收集上清液。用适当体积的水和氯仿:甲醇(1:2,v:v)对剩余的球团(pellet)进行再提取,并用上述同样的方式收集上清液。通过添加水并翻转样品管,对合并的上清液进行溶剂分配。在2000g下离心30分钟后收集上部相。用氯化钾对下部相进行充分的再提取,并如上所述收集所产生的上部相。将上部相合并,并在N<sub>2</sub>下蒸发至干燥。随后将脂质提取物重新溶解在氯仿:甲醇(1:2,v:v)中。在进行MS分析前,将提取物储存在-20℃的2ml安全锁Eppendorf管中。将所需体积的脂质提取物等分添加至Eppendorf96孔twin.tec PCR平板中,并用铝箔将平板热密封以避免蒸发。

[0158] 在鸟枪脂质组学中,在配备有自动纳米流离子源(NanoMate HD,Advion Biosciences)的混合三重四级杆/线性离子阱质谱仪(QTRAP 5500,AB Sciex)上分析了脂质提取物。该设备在正离子模式和负离子模式下运行。在正离子模式下,将喷射电压设为1.0~1.4kV;在负离子模式下,设为-1.0~-1.4kV。使用了0.3~0.8psi的气压,并将界面加热器设为60℃。使用合成标准物,为每个脂质类别优化了碰撞能量(CE)和去簇电压(DP)。在使用200Da/s的扫描速度的单位分辨模式下操作质谱仪。使用由Stahlman及其合作者所描述的多前体离子扫描(MPIS)和中性丢失扫描(NLS)(Stahlman等,High-throughput shotgun lipidomics by quadrupole time-of-flight mass spectrometry.J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009),在正离子模式和负离子模式下分析了分子脂质。

[0159] 在神经酰胺与脑苷脂脂质组学和神经节苷脂脂质组学中,按下述方式进行了高效液相色谱(HPLC)分析。色谱装置由CTC HTC PAL自动采样器(CTC Analytics AG,

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

[0160] 在神经节苷脂脂质组学中,利用以下溶剂使用了梯度来进行脂质分析物的分离:溶剂A包含在含有0.1%甲酸的甲醇中的10mM乙酸铵,溶剂B为在含有0.1%甲酸的异丙醇中的10mM乙酸铵,溶剂C为在含有0.1%甲酸的水中的10mM乙酸铵。以下述方式来构建该梯度:0分钟-45%A,15%B,40%C;3分钟-45%A,15%B,40%C;3.5分钟-55%A,25%B,20%C;18.5分钟-55%A,35%B,10%C;18.6分钟-60%A,40%B,0%C;28.6分钟-60%A,40%B,0%C;29分钟-45%A,15%B,40%C。在每批样品之间用异丙醇/甲醇清洗注入针、注入环和注入注射器。

[0161] 通过HPLC-MS/MS分析了脂质提取物。在配备有Turbo V™离子源(4000QTRAP,AB Sciex)的混合三重四级杆/线性离子阱质谱仪上进行了MS分析。该设备在正离子模式和负离子模式下运行。对于神经酰胺与脑苷脂脂质组学,将离子源电压设为5500V;对于神经节苷脂脂质组学,将离子源电压设为-4500V;并将源温度设为400℃。使用合成标准物,为每个脂质类别优化了碰撞能量(CE)和去簇电压(DP)。每次扫描所使用的驻留时间为20秒。使用了多反应监测(MRM)扫描模式,该模式基于Sullards及其合作者的描述(Sullards MC等:Structure-specific,quantitative methods for analysis of sphingolipids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry:"inside-out" sphingolipidomics.Methods Enzymol 2007)。

[0162] 以下述方式来进行数据处理。首先,通过使用内源标准物并在适用时通过信息依赖性采集(IDA)实验来确定保留时间(在LC模式下)并鉴定每个峰。根据所检测到的峰和保留时间(在LC模式下),以自动方式处理原始数据。施加严格的截断值,从而将背景噪音与实际的脂质峰分开。控制每个样品,且仅在满足严格接受标准时接受样品。将所检测到的峰的峰面积计数(cps)转化为对应的脂质名称列表。将脂质归一化至其相应的内部标准物和样品体积或组织重量,以获得其浓度。

[0163] 在脂质组学分析中,使用了若干种品质对照物。在进行样品分析前,获得了采用合成标准物或分离的标准物的校准线。基于应用选择了合成标准物,其具有与内源脂质或感兴趣的分析物相似的性质。校准线由覆盖了预期的定量范围的最少五个标准点构成。该校准线中包含了在不用标准物时提取的样品和在不用基质时提取的标准物。

[0164] 该校准线用来确定所监测的每个脂质类别的动态定量范围,例如,线性定量限制。由于内部标准物的行为方式与内源脂质相同,因此将其用于定量内源脂质物质。校准线基于用于定量内源脂质的相同的内部标准物。

[0165] 在针对脂质而提取的每个样品中,确定了合成内部标准物(IS)与相应的提取后掺入的外部标准物(ES)的比率。将内部标准物与外部标准物的峰面积(cps)比(IS/ES)用于计算覆盖所有样品的变异系数(CV)。IS/ES比使得能够计算脂质提取的回收率。

[0166] 在每次运行的开始、中间和结尾都包含了设备对照(IC)。所分析的IC样品是提取出的参照血浆样品和标准物集,以监测设备的性能,即,测定内和测定间的变动。

[0167] 对于每个平台,采用严格的截断值,从而将背景噪音与实际的脂质峰分开。控制每个样品,且仅在满足严格接受标准时接受样品。将所检测到的峰的质量和计数转化为对应的脂质名称列表。将脂质归一化至其相应的内部标准物和样品体积,以获得其浓度。

[0168] 统计学分析

[0169] 对照组和病例组之间的脂质浓度百分比变化按如下方法计算:

[0170]  $100 \times (\text{病例组的AVG}[C] - \text{对照组的AVG}[C]) / \text{对照组的AVG}[C]$

[0171] 基于标准t检验的p值来界定统计学显著性。

[0172] 此外,使用了ROC曲线来找到将最佳病例与对照分开的脂质分子和浓度截断值。选择性按照正确鉴定的病例数除以病例总数来计算。特异性按照正确鉴定的对照数除以对照总数来计算。针对每个脂质浓度、脂质-脂质比率和脂质-临床浓度比率都计算了选择性和特异性。

[0173] 实施例3

[0174] 伦理

[0175] LURIC研究得到了“Landesärztekammer Rheinland-Pfalz”的伦理审查委员会(Mainz, Germany)的许可。从每个参与者获得了书面知情同意书。

[0176] SHAPS得到了Sahlgrenska大学医院的伦理委员会的许可,并且从所有患者都获得了知情同意书。

[0177] 结果

[0178] 在LURIC研究中,LDL胆固醇的浓度实际在两个组中相等,因此,该传统使用的脂质标志不能预测或诊断此研究群体中的动脉粥样硬化疾病。基线HDL胆固醇浓度预测了心脏血管疾病事件;如在先前的研究中所确定的,更高的水平与更好的结果相关,低水平则与心脏血管疾病事件的存在相关。对照组中的HDL胆固醇水平高于病例组,但是其差异不具有统计学显著性。

[0179] 多个脂质组学标志看上去是动脉粥样硬化疾病的显著预测物(表2~表20)。对总共289种分子脂质进行了定量。基于每个类别的排在前50位的候选物(如果存在)选出了显著预测物。基于分子脂质浓度的生物标志候选物示于表2、5、8和11中。这些候选物根据以下标准来选择:t检验p值 $\leq 0.05$ 或灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 70\%$ 。注意传统的临床化学量度都未达到风险预测的统计学显著性。新脂质组学生物标志的预测价值在其水平表现为独特的脂质-脂质比率或脂质-临床化学量度比率(例如LDL-C或HDL-C)时增加。基于比率的生物标志候选物在表3、4、6、7、9、10、12和13中列出。将排在前5位的生物标志候选物示于表20中。从每个类别中选择了排在前5位的候选物(如果存在)。选择标准:t检验p值 $\leq 0.05$ 且灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 70\%$ 。将排在前5位的生物标志候选物示于表20中。

[0180] 表2. LURIC研究中的显著脂质。示出了负相关的脂质名称、p值和%变化。

| 脂质名称                      | p 值         | 百分比变化 |
|---------------------------|-------------|-------|
| 正相关                       |             |       |
| Cer(d18:0/22:0)           | 0.014687562 | 43.8  |
| Cer(d18:0/24:0)           | 0.03339923  | 37.3  |
| Cer(d18:0/24:1)           | 0.010517368 | 55.2  |
| Cer(d18:1/16:0)           | 0.001269262 | 38.5  |
| Cer(d18:1/18:0)           | 0.038490767 | 31.9  |
| Cer(d18:1/20:0)           | 0.045662261 | 23.7  |
| Cer(d18:1/24:1)           | 0.014565589 | 25.8  |
| GlcCer(d18:1/16:0)        | 0.035689877 | 22.5  |
| GlcCer(d18:1/18:0)        | 0.046657262 | 22.2  |
| [0181] LacCer(d18:1/18:0) | 0.046016525 | 28.5  |
| LacCer(d18:1/20:0)        | 0.044453103 | 28.2  |
| LacCer(d18:1/22:0)        | 0.017297489 | 23.2  |
| LacCer(d18:1/24:1)        | 0.024132839 | 24.9  |
| 总 LacCer                  | 0.049400032 | 18.8  |
| 负相关                       |             |       |
| CE 14:0                   | 0.0305898   | -25.7 |
| CE 16:0                   | 0.018719781 | -21.2 |
| CE 17:1                   | 0.018922863 | -25.0 |
| CE 20:3                   | 0.043641037 | -21.5 |
| PC 35:3 (PC O-34:3)       | 0.049613882 | -23.9 |
| 总 CE                      | 0.028926956 | -21.2 |

[0182] 在表3中示出了计算得到的第二独特分子脂质比率和最有预测性的分子脂质比率,表4示出了脂质-临床比率。

[0183] 表3.LURIC中的显著的脂质-脂质比率列表。同时示出了正相关和负相关的脂质名称、p值和%变化。

| 脂质名称                                | p 值         | 百分比变化       |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| 正相关                                 |             |             |
| CE 19:1/LPC 20:4                    | 0.000471528 | 90.35934685 |
| Cer(d18:1/16:0)/LPC 16:0            | 0.000467595 | 49.36747677 |
| Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1            | 0.000199612 | 56.03521777 |
| Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2            | 0.000118204 | 90.10795901 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 16:0/20:4        | 0.000499877 | 83.81924555 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2        | 0.000244291 | 66.68678964 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 33:2 (PC O-34:2) | 0.000655229 | 66.24801848 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-36:3) | 0.000418086 | 64.92705203 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 35:4 (PC O-36:4) | 0.000353999 | 68.34396351 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3             | 0.000834057 | 60.10383676 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 36:4             | 0.00071284  | 68.85058536 |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 33:3 (PC O-34:3) | 0.000252735 | 119.7334815 |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/18:0)     | 0.000664844 | 57.71839776 |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/23:0)     |             |             |
| (d18:1/22:1-OH)                     | 0.00077468  | 72.84650523 |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0)     |             |             |
| (d18:1/23:1-OH)                     | 0.000233605 | 76.04913286 |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1)     |             |             |
| (d18:1/23:2-OH)                     | 0.000193486 | 65.5335903  |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/25:1)     |             |             |
| (d18:1/24:2-OH)                     | 0.000645822 | 76.30000298 |
| Cer(d18:1/16:0)/总 CE                | 0.000222044 | 83.61322653 |
| Cer(d18:1/16:0)/总 LPC               | 5.25E-05    | 56.40298751 |
| Cer(d18:1/16:0)/总 PC                | 0.000567032 | 53.98721906 |
| Cer(d18:1/20:0)/LPC 18:2            | 0.000700606 | 65.16225255 |
| Cer(d18:1/22:0)/LPC 18:2            | 0.000224484 | 66.03962762 |
| Cer(d18:1/22:0)/PC 33:3 (PC O-34:3) | 0.000752028 | 103.4190831 |
| Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)     |             |             |
| (d18:1/23:1-OH)                     | 0.000679158 | 61.18198803 |
| Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2            | 8.77E-05    | 72.81688737 |
| Cer(d18:1/24:1)/PC 33:3 (PC O-34:3) | 0.000787728 | 110.0822885 |
| Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:0)     |             |             |
| (d18:1/22:1-OH)                     | 0.000692488 | 61.73982957 |
| Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/24:0)     |             |             |
| (d18:1/23:1-OH)                     | 0.000394736 | 67.04594956 |
| Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/25:1)     |             |             |
| (d18:1/24:2-OH)                     | 0.000647979 | 64.08153764 |
| GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2         | 0.000318577 | 76.07058679 |
| GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:2         | 0.000169434 | 77.26486553 |
| GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/25:1)  | 0.000178336 | 63.26864438 |

[0184]

|        |  |             |              |
|--------|--|-------------|--------------|
|        | (d18:1/24:2-OH)                        |             |              |
|        | LacCer(d18:1/18:0)/PC 36:4             | 0.000817473 | 59.93586644  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4        | 0.00049939  | 64.33099382  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/PC 18:0/20:4        | 0.000668645 | 56.7328978   |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4) | 0.000474923 | 58.48665386  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/PC 36:4             | 0.000641968 | 56.20286668  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0)     |             |              |
|        | (d18:1/23:1-OH)                        | 0.000383032 | 55.50328917  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/25:1)     |             |              |
|        | (d18:1/24:2-OH)                        | 0.000498406 | 67.63916268  |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/总 CE                | 0.000217583 | 61.14858395  |
|        | LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4        | 0.000169903 | 71.04956344  |
|        | LacCer(d18:1/24:1)/PC 18:0/20:4        | 0.000131686 | 63.66473081  |
|        | LacCer(d18:1/24:1)/PC 36:4             | 0.000846325 | 61.12325433  |
|        | LacCer(d18:1/24:1)/总 CE                | 0.00033074  | 64.00805641  |
|        | PC 38:0/PC 38:5                        | 0.000118576 | 49.99526445  |
|        | 负相关                                    |             |              |
|        | LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1)           | 0.005469186 | -42.92988466 |
|        | CE 20:4/GlcCer(d18:1/26:1)             | 0.003370299 | -41.21294541 |
|        | CE 16:1/总 LacCer                       | 0.004341879 | -49.78676787 |
|        | CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0)             | 0.001791919 | -35.98982311 |
|        | CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)            | 0.001932003 | -50.19239309 |
| [0185] | CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)             | 0.002507744 | -37.19500497 |
|        | CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)                | 0.001805802 | -40.38963291 |
|        | CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2)            | 0.00389603  | -47.2207302  |
|        | CE 16:0/总 LacCer                       | 0.003381303 | -36.75585926 |
|        | CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)                | 0.001220921 | -43.8001271  |
|        | CE 16:0/LacCer(d18:1/22:0)             | 0.004788276 | -36.68953669 |
|        | CE 20:4/GlcCer(d18:1/24:1)             | 0.005069721 | -42.14059744 |
|        | CE 18:1/GlcCer(d18:1/16:0)             | 0.002524358 | -37.23085101 |
|        | CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)             | 0.001477545 | -41.83985223 |
|        | CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)                | 0.002075144 | -42.03051749 |
|        | LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2)           | 0.005821932 | -47.30224648 |
|        | CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)                | 0.002978992 | -37.07053992 |
|        | CE 17:1/LacCer(d18:1/22:0)             | 0.00525151  | -40.9476074  |
|        | CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)             | 0.002154967 | -36.22537162 |
|        | CE 22:6/GlcCer(d18:1/16:0)             | 0.003132181 | -34.94277238 |
|        | CE 14:0/PC 37:2 (PC O-38:2)            | 0.00389603  | -47.2207302  |
|        | 总 CE/总 LacCer                          | 0.004077513 | -36.83803507 |
|        | CE 14:0/Cer(d18:1/24:1)                | 0.003928017 | -42.19201662 |
|        | CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)             | 0.003899791 | -38.26867017 |
|        | CE 22:6/总 LacCer                       | 0.00254002  | -34.08992839 |
|        | CE 22:6/LacCer(d18:1/24:1)             | 0.003438579 | -37.09419772 |
|        | CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)                | 0.001789273 | -45.01233662 |
|        | CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)                | 0.004672328 | -55.68777226 |
|        | CE 16:1/LacCer(d18:1/22:0)             | 0.004046272 | -49.73838349 |
|        | CE 16:0/LacCer(d18:1/16:0)             | 0.005173921 | -34.17652183 |

|        |  |             |              |
|--------|--|-------------|--------------|
|        | CE 16:1/CE 22:2                            | 0.00374579  | -52.31993179 |
|        | CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)                    | 0.004187338 | -50.43425055 |
|        | CE 22:6/LacCer(d18:1/18:0)                 | 0.002952058 | -38.17114019 |
|        | CE 22:6/LacCer(d18:1/20:0)                 | 0.004327851 | -38.50191326 |
|        | CE 20:4/LacCer(d18:1/22:0)                 | 0.003517591 | -41.06206866 |
|        | CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)                    | 0.002608289 | -40.26726712 |
|        | CE 16:1/CE 20:0                            | 0.00482513  | -61.11065611 |
|        | CE 20:4/Cer(d18:1/16:0)                    | 0.00355192  | -48.24976193 |
|        | LPC 20:4/PC 37:2 (PC O-38:2)               | 0.005821932 | -47.30224648 |
|        | CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)                | 0.001932003 | -50.19239309 |
| [0186] | CE 20:4/总 GlcCer                           | 0.00495873  | -40.61979833 |
|        | CE 20:4/总 LacCer                           | 0.003017988 | -40.88586792 |
|        | CE 20:4/SM (d18:1/14:0)<br>(d18:1/13:1-OH) | 0.004440771 | -26.86787737 |
|        | LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1)               | 0.005469186 | -42.92988466 |
|        | CE 14:0/Cer(d18:1/16:0)                    | 0.004068889 | -49.34846012 |
|        | CE 17:1/Cer(d18:1/16:0)                    | 0.00265453  | -48.06011055 |
|        | CE 17:1/Cer(d18:1/24:1)                    | 0.005136678 | -41.02641962 |
|        | CE 20:4/GlcCer(d18:1/18:0)                 | 0.004173616 | -38.62660227 |
|        | CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)                    | 0.001040603 | -43.89062683 |
|        | CE 18:1/Cer(d18:1/24:1)                    | 0.003643091 | -37.90614466 |

[0187] 表4.LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。同时示出了正相关和负相关的脂质名称与临床测量、p值和百分比变化。

|        | 脂质名称/临床测量                                  | p 值         | 百分比变化       |
|--------|--|-------------|-------------|
|        | 正相关  |             |             |
|        | Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0.002678941 | 62.12399702 |
|        | Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)          | 0.001252968 | 63.54933064 |
|        | Cer(d18:0/22:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)            | 0.002928701 | 73.44340777 |
|        | Cer(d18:0/24:1)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)          | 0.00299459  | 77.0624651  |
|        | Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)                | 0.003754861 | 66.37295698 |
|        | Cer(d18:0/24:1)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)            | 0.002469902 | 87.68140707 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0.000367724 | 61.54836937 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)          | 0.000292416 | 67.12282079 |
| [0188] | Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 B (mg/dL)             | 0.003188845 | 42.31501975 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 E (mg/dL)             | 0.003166915 | 58.84301337 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 0.000384355 | 47.60031056 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)                | 0.000629969 | 57.36345926 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/游离胆固醇(mg/dL)               | 0.001778521 | 40.30056332 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)      | 0.00208774  | 62.8262521  |
|        | Cer(d18:1/16:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)            | 0.001929489 | 74.51017169 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/HDL 磷脂(mg/dL)              | 0.001737827 | 52.36019336 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/LDL 磷脂(mg/dL)              | 0.003014691 | 45.0838551  |
|        | Cer(d18:1/16:0)/磷脂(mg/dL)                  | 0.001238176 | 45.16946746 |
|        | Cer(d18:1/16:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)         | 0.000785706 | 51.6957508  |
|        | Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0.003465037 | 39.8359832  |

|  |             |             |
|--|-------------|-------------|
| Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)          | 0.002247731 | 43.7098503  |
| Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0.000839091 | 45.11297635 |
| Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)          | 0.000752316 | 48.43414591 |
| Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)                | 0.000997776 | 39.02062567 |
| Cer(d18:1/24:1)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)            | 0.002160218 | 54.64058021 |
| Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)         | 0.001944642 | 34.55989651 |
| GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)        | 0.001747609 | 40.95349137 |
| GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)       | 0.001655128 | 45.26221529 |
| GlcCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)             | 0.001953793 | 38.03805769 |
| GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)        | 0.002507768 | 39.77171523 |
| GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)       | 0.002967567 | 44.79796668 |
| GlcCer(d18:1/18:0)/胆固醇酯(mg/dL)             | 0.003526205 | 35.94104407 |
| GlcCer(d18:1/26:1)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)       | 0.002173729 | 42.55461531 |
| GlcCer(d18:1/26:1)/胆固醇酯(mg/dL)             | 0.002872778 | 38.12528668 |
| LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)        | 0.000803998 | 44.38027847 |
| LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)       | 0.000931383 | 49.8603015  |
| LacCer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)             | 0.00171361  | 44.28362356 |
| LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)   | 0.00224985  | 43.63098656 |
| LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)         | 0.001926216 | 52.8411569  |
| LacCer(d18:1/22:0)/LDL 游离胆固醇(mg/dL)        | 0.001966002 | 37.49255249 |
| LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)      | 0.003159661 | 39.0400307  |
| [0189] LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL) | 0.001170615 | 43.77660659 |
| LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)       | 0.001134222 | 49.89326123 |
| LacCer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)             | 0.002564795 | 44.0445289  |
| LacCer(d18:1/24:1)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)         | 0.003076171 | 48.23813315 |
| PC 18:0/20:3/VLDL 载脂蛋白 B (mg/dL)           | 0.003169362 | 95.78859327 |
| 总 Cer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)                     | 0.002336548 | 37.51217992 |
| 总 Cer/载脂蛋白 A-II (mg/dL)                    | 0.001690797 | 41.27094891 |
| 总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)                  | 0.001634669 | 37.50538776 |
| 总 LacCer/载脂蛋白 A-II (mg/dL)                 | 0.001838827 | 42.21287876 |
| 负相关  |             |             |
| CE 14:0/游离脂肪酸(mmol/L)                      | 0.022047397 | -51.0       |
| CE 16:0/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.014736844 | -31.5       |
| CE 17:1/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.017520913 | -32.9       |
| CE 17:1/游离脂肪酸(mmol/L)                      | 0.014911081 | -51.9       |
| CE 17:1/游离甘油 (mg/dL)                       | 0.011000139 | -44.7       |
| CE 18:0/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.018524136 | -31.0       |
| CE 18:1/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.013940569 | -31.7       |
| CE 18:2/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.011128685 | -32.8       |
| CE 20:3/游离脂肪酸(mmol/L)                      | 0.018108486 | -48.7       |
| CE 20:4/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                 | 0.012992834 | -34.4       |
| CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)                      | 0.012353504 | -45.6       |
| LPC 18:2/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                | 0.009297628 | -37.0       |

|        |  |             |              |
|--------|--|-------------|--------------|
|        | PC 18:1/18:2/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                    | 0.01355363  | -30.8        |
|        | PC 39:0 (PC O-40:0)/游离脂肪酸(mmol/L)                  | 0.011590189 | -43.3863065  |
|        | PC 40:7/游离脂肪酸(mmol/L)                              | 0.011590189 | -43.4        |
| [0190] | SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/载脂蛋白 C-III (mg/dL) | 0.020396809 | -31.6        |
|        | SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/游离脂肪酸 (mmol/L)     | 0.015883723 | -41.5        |
|        | SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸 (mmol/L)     | 0.009794403 | -50.98880228 |
|        | 总 CE/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                            | 0.011184808 | -31.9        |

[0191] SHAPS研究的结果符合LURIC研究的观察结果。SHAPS数据示于表5~7中。

[0192] 表5. SHAPS研究中的显著的脂质列表。同时示出了正相关和负相关的脂质名称、p值和%变化。

|        | 脂质名称                            | p 值         | 百分比变化 |
|--------|---------------------------------|-------------|-------|
|        | 负相关                             |             |       |
|        | CE 16:0                         | 0.009455261 | -19.5 |
|        | Cer(d18:0/24:0)                 | 0.00727472  | -35.5 |
|        | GD3-d18:1/16:0                  | 0.011308821 | -25.6 |
|        | PC 16:0/16:1                    | 0.009571408 | -36.8 |
| [0193] | PC 37:5 (PC O-38:5)             | 0.013821916 | -24.5 |
|        | SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH) | 0.008131702 | -28.1 |
|        | SM (d18:1/18:1)                 | 0.00468767  | -31.0 |
|        | SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH) | 0.000416109 | -32.7 |
|        | 总 CE                            | 0.013196365 | -20.6 |
|        | 总 GD3                           | 0.011308821 | -25.6 |
|        | 总 PC O                          | 0.002332179 | -29.4 |
|        | 总 PC                            | 0.002012004 | -26.6 |

[0194] 表6. SHAPS中的显著的脂质-脂质比率列表。同时示出了正相关和负相关的脂质名称、p值和百分比变化。

|        | 脂质比率名称  | p 值         | 百分比变化        |
|--------|---|-------------|--------------|
|        | 正相关   |             |              |
|        | Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)                                 | 0.000462142 | 37.01057987  |
|        | DAG 16:1/16:1/PC 32:1   | 0.000164297 | 82.69222747  |
|        | DAG 16:1/16:1/PI 38:4   | 0.000169401 | 59.75577881  |
| [0195] | GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)                  | 0.000220977 | 55.99413212  |
|        | GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)                                  | 0.000235142 | 57.78999778  |
|        | GlcCer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)              | 0.000442436 | 84.60158129  |
|        | SM (d18:1/16:0) (d18:1/15:1-OH)/SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH) | 0.000197947 | 27.33578644  |
|        | 负相关   |             |              |
|        | CE 16:0/Cer(d18:1/24:1)   | 0.001360084 | -27.64153039 |

|        |   |             |              |
|--------|---|-------------|--------------|
|        | CE 16:0/DAG 16:1/16:1   | 0.001578991 | -28.95840866 |
|        | CE 16:1/CE 20:3   | 0.003773885 | -33.87140598 |
|        | CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)   | 0.0050017   | -40.55114395 |
|        | CE 16:1/Cer(d18:1/24:1)   | 0.001196265 | -42.1521372  |
|        | CE 16:1/DAG 16:1/16:1   | 0.000417254 | -41.20191943 |
|        | CE 16:1/GM3-d18:1/24:1  | 0.005651103 | -46.81904893 |
|        | CE 16:1/LPC 16:0  | 0.004834796 | -33.21631623 |
|        | CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)   | 0.001278722 | -27.54230998 |
|        | CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)   | 0.000880725 | -31.80274825 |
|        | CE 18:2/DAG 16:1/16:1   | 0.003603789 | -32.1700757  |
|        | CE 18:2/GlcCer(d18:1/24:1)                                      | 0.003812422 | -34.69951322 |
|        | CE 18:2/GM3-d18:1/24:1  | 0.002042845 | -33.86056889 |
|        | CE 18:3/Cer(d18:1/24:1)   | 0.002389841 | -32.25076456 |
|        | CE 20:4/DAG 16:1/16:1   | 0.005203443 | -33.54106819 |
|        | Cer(d18:0/22:0)/PE 36:2   | 0.004999648 | -38.84047621 |
|        | Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)                                 | 0.005651061 | -40.35096815 |
|        | Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1                                   | 0.002910156 | -42.26869994 |
|        | Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)                                 | 0.002299011 | -24.76608144 |
| [0196] | GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)                               | 0.004342032 | -32.0002382  |
|        | GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)                           | 0.00262958  | -24.97108611 |
|        | GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)                               | 0.003743069 | -27.07575879 |
|        | GM3-d18:1/18:0/GM3-d18:1/24:1                                   | 0.000109712 | -23.84051852 |
|        | GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1                                   | 4.05E-05    | -25.790617   |
|        | GM3-d18:1/21:0/GM3-d18:1/24:1                                   | 0.00025679  | -29.69734028 |
|        | GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1                                   | 2.27E-05    | -22.64333818 |
|        | GM3-d18:1/23:0/GM3-d18:1/24:1                                   | 0.001796684 | -21.51709432 |
|        | PC 16:0/18:2/PE 36:2  | 0.003018726 | -33.0252666  |
|        | PC 32:1/PC 36:1   | 0.005258614 | -32.73307243 |
|        | PC 34:1/PE 36:2   | 0.004286691 | -36.87050262 |
|        | PC 34:2/PE 36:2   | 7.75E-05    | -39.56681037 |
|        | PC 34:3/PE 36:2   | 0.00093778  | -35.97189686 |
|        | PC 36:2/PE 36:2   | 0.004881243 | -38.02507206 |
|        | SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH) | 0.003253011 | -25.08641399 |
|        | SM (d18:1/18:1)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)                 | 0.004081104 | -27.14819795 |
|        | SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH) | 0.002697803 | -30.33837495 |

[0197] 表7. SHAPS中的显著的脂质-临床比率列表。同时示出了正相关和负相关的脂质名称、p值和百分比变化。

|        | 脂质名称/临床测量              | p 值         | 百分比变化 |
|--------|------------------------|-------------|-------|
|        | 正相关                    |             |       |
| [0198] | DAG 16:1/16:1/HDL      | 0.01291686  | 53.8  |
|        | GM3-d18:1/24:2/HDL     | 0.015381289 | 31.6  |
|        | GlcCer(d18:1/26:1)/HDL | 0.043858869 | 49.4  |
|        | Cer(d18:1/24:1)/LDL    | 0.026096231 | 31.1  |
|        | GM3-d18:1/16:0/HDL     | 0.038988537 | 25.8  |

|        |                        |             |              |
|--------|------------------------|-------------|--------------|
|        | Cer(d18:1/24:1)/Chol   | 0.00527498  | 26.8         |
|        | Cer(d18:1/16:0)/Chol   | 0.019503081 | 18.2         |
|        | Cer(d18:1/24:1)/HDL    | 0.016111238 | 59.0         |
|        | GM3-d18:1/24:1/HDL     | 0.00267968  | 51.0         |
|        | GlcCer(d18:1/24:1)/HDL | 0.013244877 | 63.3         |
|        | Cer(d18:1/16:0)/HDL    | 0.036889394 | 45.8         |
|        | 负相关                    |             |              |
|        | CE 14:0/TG             | 0.012590071 | -42.13588123 |
|        | CE 16:0/TG             | 0.002583829 | -36.7334504  |
|        | CE 16:1/Chol           | 0.008389535 | -28.33597812 |
|        | CE 16:1/TG             | 0.002007089 | -48.39087067 |
|        | CE 18:0/TG             | 0.016144113 | -41.13616053 |
|        | CE 18:2/TG             | 0.002102339 | -41.06062212 |
|        | CE 18:3/TG             | 0.010621463 | -40.40096544 |
|        | CE 20:4/TG             | 0.022172682 | -34.03007693 |
|        | Cer(d18:0/22:0)/TG     | 0.000430556 | -47.22783762 |
|        | Cer(d18:0/24:0)/TG     | 0.000169562 | -50.81345375 |
|        | Cer(d18:0/24:1)/TG     | 0.004718764 | -44.02645803 |
|        | Cer(d18:1/24:0)/TG     | 0.006103094 | -37.69337481 |
|        | Cer(d18:1/26:0)/TG     | 0.011760588 | -43.11323904 |
|        | DAG 18:1/18:2/TG       | 0.001478738 | -31.57202102 |
|        | GD1-d18:1/16:0/TG      | 0.024026839 | -48.92359261 |
|        | GD3-d18:1/16:0/TG      | 0.008681266 | -43.54025662 |
|        | GM3-d18:1/18:0/TG      | 0.02443951  | -35.77082537 |
| [0199] | GM3-d18:1/21:0/TG      | 0.014997258 | -39.62591911 |
|        | LacCer(d18:1/22:0)/TG  | 0.012167842 | -41.61161247 |
|        | PC 16:0/16:1/TG        | 0.010587549 | -48.72854121 |
|        | PC 16:0/18:1/TG        | 0.012957457 | -38.82817743 |
|        | PC 16:0/18:2/TG        | 0.001990548 | -41.45635691 |
|        | PC 16:0/20:4/TG        | 0.010350168 | -41.16690299 |
|        | PC 16:0/22:5/TG        | 0.021056239 | -40.06186395 |
|        | PC 16:0/22:6/TG        | 0.007844831 | -41.90415263 |
|        | PC 18:0/18:2/TG        | 0.014544147 | -35.55584409 |
|        | PC 18:0/20:3/TG        | 0.001935253 | -44.80069954 |
|        | PC 18:2/18:2/TG        | 0.009380936 | -50.91970106 |
|        | PC 30:0/TG             | 0.006982736 | -45.07219763 |
|        | PC 32:1/TG             | 0.01388029  | -58.98862014 |
|        | PC 34:1/TG             | 0.004027785 | -42.82259496 |
|        | PC 34:2/TG             | 0.002207437 | -46.73076262 |
|        | PC 34:3/TG             | 0.008706198 | -42.28782691 |
|        | PC 35:2/TG             | 0.016839779 | -40.08953521 |
|        | PC 36:2/TG             | 0.025577365 | -44.56055525 |
|        | PC 36:4/TG             | 0.010955026 | -40.93262531 |
|        | PC 38:3/TG             | 0.009115348 | -43.20405649 |
|        | PC 38:4/TG             | 0.022099265 | -40.71964271 |
|        | PC 40:6/TG             | 0.016443829 | -39.33010265 |
|        | PC 35:2 (PC O-36:2)/TG | 0.016839779 | -40.08953521 |
|        | PI 36:2/TG             | 0.018414068 | -33.26578536 |
|        | PI 38:3/TG             | 0.00646278  | -41.87676619 |

|        |                                    |             |              |
|--------|------------------------------------|-------------|--------------|
|        | PI 38:4/TG                         | 0.01586346  | -36.68247363 |
|        | SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/TG | 0.008912455 | -44.8243579  |
|        | SM (d18:1/16:1) (d18:1/15:2-OH)/TG | 0.009812465 | -43.3695667  |
| [0200] | SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH)/TG | 0.016419545 | -42.86279216 |
|        | SM (d18:1/18:1)/TG                 | 0.005568449 | -44.15754076 |
|        | SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH)/TG | 0.005429528 | -47.70207646 |
|        | SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH)/TG | 0.015686293 | -39.71612874 |

[0201] 还通过计算每种脂质的灵敏度和特异性值以及其与其他脂质或经典生物标志(例如LDL-C和载脂蛋白)的比率来评估了所测量的脂质的生物标志能力。该ROC曲线分析揭示了在预测CVD风险时具有等于或高于75%的灵敏度和特异性的大量生物标志候选物(表8~表13)。

[0202] 表8.LURIC研究中的显著脂质。脂质按照最高灵敏度和特异性来排序。

| 脂质名称                      | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |  |
|---------------------------|------|------|-------|--|
| 正相关                       |      |      |       |  |
|                           | 0,61 | 0,78 | 38,5  |  |
| Cer(d18:1/16:0)           | 0,61 | 0,78 | 24,9  |  |
| LacCer(d18:1/24:1)        | 0,72 | 0,70 | 23,2  |  |
| LacCer(d18:1/22:0)        | 0,61 | 0,73 | 20,7  |  |
| LacCer(d18:1/24:0)        | 0,61 | 0,70 | 19,6  |  |
| 总 Cer                     | 0,78 | 0,70 | 18,8  |  |
| 总 LacCer                  | 0,61 | 0,70 | 15,9  |  |
| [0203] GlcCer(d18:1/24:0) | 0,61 | 0,70 | 15,0  |  |
| 总 GlcCer                  | 0,61 | 0,70 | 14,7  |  |
| LacCer(d18:1/16:0)        | 负相关  |      |       |  |
|                           | 0,67 | 0,70 | -12,4 |  |
| PC 16:0/20:4              | 0,67 | 0,73 | -17,9 |  |
| CE 18:0                   | 0,61 | 0,70 | -21,2 |  |
| 总 CE                      | 0,61 | 0,73 | -21,5 |  |
| CE 20:3                   | 0,61 | 0,75 | -25,7 |  |
| CE 14:0                   |      |      |       |  |

[0204] 表9.LURIC研究中的显著的脂质-脂质比率列表。脂质比率按照最高灵敏度和特异性来排序。

| 脂质比率名称  | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |
|---|------|------|-------|
| 正相关   |      |      |       |
|   | 0,87 | 0,70 | 104,1 |
| PC 18:0/20:3/PC 33:3 (PC O-34:3)                | 0,83 | 0,70 | 90,4  |
| CE 19:1/LPC 20:4                                | 0,78 | 0,70 | 72,7  |
| GlcCer(d18:1/26:1)/LPC 18:2                     | 0,83 | 0,73 | 64,0  |
| [0205] LacCer(d18:1/24:1)/总 CE                  | 0,78 | 0,73 | 63,1  |
| Cer(d18:1/24:1)/总 CE                            | 0,78 | 0,73 | 61,1  |
| LacCer(d18:1/22:0)/总 CE                         | 0,78 | 0,78 | 60,1  |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3                         | 0,83 | 0,71 | 59,7  |
| CE 22:2/LPC 20:4                                | 0,78 | 0,72 | 56,8  |
| Cer(d18:1/20:0)/SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) |      |      |       |

|        |  |      |      |       |
|--------|--|------|------|-------|
|        | Cer(d18:1/22:0)/总 CE   | 0,83 | 0,70 | 55,7  |
|        | LacCer(d18:1/18:0)/PC 40:7   | 0,82 | 0,70 | 55,4  |
|        | GlcCer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:0)<br>(d18:1/23:1-OH)              | 0,78 | 0,70 | 54,9  |
|        | Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1   | 0,78 | 0,71 | 53,5  |
|        | Cer(d18:1/24:1)/PC 35:4 (PC O-36:4)                                | 0,78 | 0,73 | 53,3  |
|        | Cer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/23:0)<br>(d18:1/22:1-OH)                 | 0,78 | 0,82 | 52,1  |
|        | Cer(d18:1/20:0)/总 CE   | 0,78 | 0,70 | 49,9  |
|        | Cer(d18:1/16:0)/PC 36:2  | 0,78 | 0,73 | 49,5  |
|        | Cer(d18:1/16:0)/PC 18:0/18:2                                       | 0,83 | 0,70 | 48,7  |
|        | Cer(d18:1/22:0)/PC 40:7  | 0,76 | 0,76 | 48,1  |
|        | Cer(d18:1/22:0)/PC 39:0 (PC O-40:0)                                | 0,76 | 0,76 | 48,1  |
|        | GlcCer(d18:1/18:0)/LPC 18:1  | 0,78 | 0,72 | 42,5  |
|        | CE 20:0/PC 40:4  | 0,80 | 0,73 | 40,5  |
|        | GlcCer(d18:1/16:0)/PC 36:2   | 0,78 | 0,70 | 37,5  |
|        | LacCer(d18:1/16:0)/PC 35:2 (PC O-36:2)                             | 0,78 | 0,70 | 28,6  |
|        | PC 39:7 (PC O-40:7)/总 CE   | 0,80 | 0,71 | 26,7  |
|        | PC 38:0/总 CE   | 0,79 | 0,71 | 25,8  |
|        | PC 38:0/PC 35:6 (PC O-36:5)  | 0,79 | 0,71 | 23,9  |
|        | 总 LacCer/总 PC O  | 0,78 | 0,70 | 23,4  |
| [0206] | SM (d18:1/14:0) (d18:1/13:1-OH)/SM<br>(d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH) | 0,83 | 0,71 | 21,8  |
|        | 负相关  |      |      |       |
|        | SM (d18:1/23:0) (d18:1/22:1-OH)/总 Cer                              | 0,78 | 0,72 | -24,9 |
|        | CE 18:2/Cer(d18:1/22:0)  | 0,83 | 0,75 | -28,0 |
|        | PC 36:4/PC 38:0  | 0,79 | 0,74 | -29,3 |
|        | CE 18:2/总 Cer  | 0,78 | 0,70 | -29,6 |
|        | CE 20:4/Cer(d18:1/22:0)  | 0,78 | 0,70 | -32,0 |
|        | CE 18:1/LacCer(d18:1/16:0)   | 0,78 | 0,70 | -34,4 |
|        | CE 18:1/GlcCer(d18:1/18:0)   | 0,78 | 0,70 | -34,5 |
|        | CE 18:1/LacCer(d18:1/22:0)   | 0,78 | 0,70 | -35,5 |
|        | CE 22:6/LacCer(d18:1/22:0)   | 0,78 | 0,74 | -36,0 |
|        | 总 CE/总 LacCer  | 0,83 | 0,73 | -36,8 |
|        | CE 18:1/总 LacCer   | 0,78 | 0,70 | -36,9 |
|        | CE 20:4/LacCer(d18:1/16:0)   | 0,78 | 0,70 | -38,3 |
|        | CE 18:1/LacCer(d18:1/24:1)   | 0,83 | 0,70 | -39,1 |
|        | CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)  | 0,78 | 0,70 | -40,3 |
|        | LPC 18:2/LacCer(d18:1/22:0)  | 0,78 | 0,75 | -40,9 |
|        | CE 20:4/总 LacCer   | 0,78 | 0,70 | -40,9 |
|        | CE 17:1/LacCer(d18:1/20:0)   | 0,76 | 0,72 | -42,7 |
|        | CE 20:4/LacCer(d18:1/24:1)   | 0,83 | 0,70 | -43,0 |
|        | CE 16:1/GlcCer(d18:1/18:0)   | 0,78 | 0,73 | -46,2 |
|        | LPC 20:4/PC 38:0   | 0,82 | 0,73 | -47,1 |

[0207] 表10. LURIC研究中的显著的脂质-临床比率列表。脂质比率按照最高灵敏度和特异性来排序。

[0208]

| 脂质名称/临床测量                                | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |
|--|------|------|-------|
| 正相关                                      |      |      |       |
| Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)        | 0,72 | 0,73 | 67,1  |
| LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 E (mg/dL)        | 0,72 | 0,70 | 55,1  |
| Cer(d18:1/24:1)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)          | 0,72 | 0,73 | 54,6  |
| LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,72 | 0,73 | 52,8  |
| LacCer(d18:1/24:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,72 | 0,70 | 47,7  |
| LacCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白 C-II (mg/dL)     | 0,76 | 0,70 | 47,5  |
| GlcCer(d18:1/16:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,72 | 0,70 | 47,3  |
| LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)      | 0,72 | 0,75 | 43,8  |
| 总 LacCer/HDL 胆固醇酯(mg/dL)                 | 0,72 | 0,73 | 43,8  |
| Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)        | 0,72 | 0,70 | 43,7  |
| LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL) | 0,72 | 0,78 | 43,6  |
| Cer(d18:1/20:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)         | 0,72 | 0,70 | 42,7  |
| LacCer(d18:1/24:0)/HDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL) | 0,72 | 0,70 | 40,7  |
| LacCer(d18:1/18:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL) | 0,72 | 0,70 | 40,4  |
| Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)         | 0,72 | 0,73 | 39,8  |
| GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)      | 0,72 | 0,70 | 39,8  |
| LacCer(d18:1/16:0)/HDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,72 | 0,73 | 39,6  |
| Cer(d18:1/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)              | 0,72 | 0,70 | 39,0  |
| 总 LacCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)                | 0,72 | 0,73 | 37,5  |
| Cer(d18:1/20:0)/HDL 磷脂(mg/dL)            | 0,72 | 0,70 | 35,6  |
| 总 LacCer/胆固醇酯(mg/dL)                     | 0,78 | 0,70 | 35,6  |
| LacCer(d18:1/24:1)/LDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,78 | 0,70 | 35,4  |
| Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)       | 0,72 | 0,70 | 34,6  |
| GlcCer(d18:1/24:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)      | 0,72 | 0,70 | 33,9  |
| LacCer(d18:1/24:1)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL) | 0,78 | 0,70 | 33,7  |
| Cer(d18:1/24:1)/LDL 磷脂(mg/dL)            | 0,72 | 0,70 | 33,2  |
| 总 GlcCer/载脂蛋白 A-I (mg/dL)                | 0,72 | 0,83 | 32,9  |
| LacCer(d18:1/24:1)/LDL 游离胆固醇(mg/dL)      | 0,72 | 0,80 | 32,8  |
| Cer(d18:1/22:0)/胆固醇酯(mg/dL)              | 0,78 | 0,73 | 32,6  |
| LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 B (mg/dL)        | 0,72 | 0,73 | 31,5  |
| Cer(d18:1/22:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)    | 0,72 | 0,70 | 31,4  |
| 总 Cer/胆固醇酯(mg/dL)                        | 0,78 | 0,70 | 30,5  |
| LacCer(d18:1/16:0)/胆固醇酯(mg/dL)           | 0,72 | 0,75 | 29,8  |
| Cer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)       | 0,72 | 0,70 | 28,7  |
| LacCer(d18:1/24:1)/HDL 游离胆固醇(mg/dL)      | 0,72 | 0,70 | 27,9  |
| 总 LacCer/LDL 胆固醇酯(mg/dL)                 | 0,78 | 0,75 | 27,7  |
| 总 LacCer/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL)           | 0,78 | 0,75 | 26,7  |
| 总 Cer/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)                 | 0,72 | 0,73 | 26,6  |
| 总 LacCer/磷脂(mg/dL)                       | 0,72 | 0,75 | 25,4  |
| GlcCer(d18:1/20:0)/胆固醇酯(mg/dL)           | 0,72 | 0,73 | 23,8  |
| 总 LacCer/HDL 游离胆固醇(mg/dL)                | 0,72 | 0,75 | 23,7  |

[0209]

|  |      |      |       |
|--|------|------|-------|
| 总 LacCer/载脂蛋白 B (mg/dL)                  | 0,72 | 0,78 | 22,6  |
| LacCer(d18:1/16:0)/LDL 胆固醇酯(mg/dL)       | 0,72 | 0,78 | 22,1  |
| 总 LacCer/LDL 磷脂(mg/dL)                   | 0,78 | 0,70 | 21,8  |
| LacCer(d18:1/16:0)/LDL 胆固醇(EDTA) (mg/dL) | 0,72 | 0,73 | 21,4  |
| 负相关                                      |      |      |       |
| CE 20:4/载脂蛋白 C-III (mg/dL)               | 0,72 | 0,75 | -34,4 |
| CE 14:0/载脂蛋白 C-III (mg/dL)               | 0,72 | 0,75 | -36,1 |
| CE 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)                    | 0,72 | 0,70 | -45,6 |
| LPC 20:4/游离脂肪酸(mmol/L)                   | 0,77 | 0,79 | -51,3 |
| 总 PC O/C-反应性蛋白(mg/dL)                    | 0,72 | 0,78 | -63,9 |

[0210] 表11. SHAPS研究中的显著的脂质列表。脂质按照最高灵敏度和特异性来排序。

| 脂质名称                            | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |
|---------------------------------|------|------|-------|
| 负相关                             |      |      |       |
| Cer(d18:1/26:1)                 | 0,67 | 0,80 | -4,1  |
| CE 15:0                         | 0,73 | 0,73 | -12,4 |
| SM (d18:1/15:0) (d18:1/14:1-OH) | 0,75 | 0,73 | -15,5 |
| GM3-d18:1/18:0                  | 0,67 | 0,73 | -16,6 |
| PC 37:5 (PC O-36:5)             | 0,75 | 0,73 | -19,0 |
| CE 16:0                         | 0,83 | 0,80 | -19,5 |
| 总 CE                            | 0,75 | 0,93 | -20,6 |
| GM3-d18:1/21:0                  | 0,75 | 0,73 | -21,1 |
| PC 16:0/18:2                    | 0,67 | 0,80 | -22,6 |
| 总 PI                            | 0,83 | 0,80 | -23,6 |
| SM (d18:1/17:0) (d18:1/16:1-OH) | 0,70 | 0,92 | -23,8 |
| GD3-d18:1/16:0                  | 0,83 | 0,71 | -25,6 |
| 总 GD3                           | 0,83 | 0,71 | -25,6 |
| [0211] Cer(d18:1/26:0)          | 0,75 | 0,73 | -25,6 |
| PC 18:0/20:5                    | 0,82 | 0,85 | -26,6 |
| 总 PC                            | 0,83 | 0,80 | -26,6 |
| PI 38:3                         | 0,83 | 0,73 | -26,8 |
| PC 40:5                         | 0,75 | 0,73 | -27,3 |
| GM2-d18:1/18:0                  | 0,73 | 0,87 | -27,6 |
| 总 GM2                           | 0,73 | 0,87 | -27,6 |
| GD1-d18:1/16:0                  | 0,92 | 0,77 | -28,1 |
| PC 16:0/20:5                    | 0,83 | 0,87 | -28,1 |
| PC 16:0/22:5                    | 0,75 | 0,73 | -28,5 |
| PC 18:0/20:3                    | 0,75 | 0,79 | -28,7 |
| PC 16:0/22:6                    | 0,83 | 0,73 | -29,3 |
| 总 PC O                          | 0,83 | 0,80 | -29,4 |
| PI 38:4                         | 0,83 | 0,80 | -29,5 |
| SM (d18:1/18:1)                 | 0,83 | 0,87 | -31,0 |
| PC 16:0/20:4                    | 0,67 | 0,73 | -31,7 |
| SM (d18:1/23:1) (d18:1/22:2-OH) | 0,83 | 0,73 | -32,7 |

[0212] 表12. SHAPS研究中的显著的脂质-脂质比率列表。脂质比率按照最高灵敏度和特

异性来排序。

| 脂质比率名称   | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |
|--|------|------|-------|
| 正相关  |      |      |       |
| LPC 18:1/PC 32:1   | 0,92 | 0,77 | 81,5  |
| Cer(d18:1/24:1)/PC 32:1                                  | 1    | 0,73 | 75,1  |
| GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/23:1)<br>(d18:1/22:2-OH)        | 1    | 0,73 | 73,6  |
| GM3-d18:1/24:1/PC 32:1                                   | 0,92 | 0,73 | 62,5  |
| DAG 16:1/16:1/PC 30:0                                    | 0,92 | 0,79 | 62,0  |
| Cer(d18:1/24:1)/SM (d18:1/18:1)                          | 0,92 | 0,73 | 60,9  |
| GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)                           | 0,92 | 0,93 | 57,8  |
| GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1)<br>(d18:1/15:2-OH)        | 0,92 | 0,73 | 56,0  |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 32:1                                  | 0,92 | 0,73 | 55,4  |
| LacCer(d18:1/16:0)/PC 40:6                               | 0,92 | 0,80 | 55,1  |
| Cer(d18:1/24:1)/PC 38:4                                  | 0,92 | 0,73 | 54,2  |
| LPC 18:0/PC 32:1   | 0,92 | 0,79 | 53,8  |
| Cer(d18:1/24:1)/PC 34:2                                  | 0,92 | 0,80 | 51,8  |
| GM3-d18:1/24:2/SM (d18:1/23:1)<br>(d18:1/22:2-OH)        | 0,92 | 0,80 | 50,2  |
| GM3-d18:1/24:2/PC 32:1                                   | 0,92 | 0,73 | 49,5  |
| GM3-d18:1/24:1/PC 34:2                                   | 0,92 | 0,73 | 49,4  |
| GlcCer(d18:1/16:0)/PC 32:1                               | 0,92 | 0,73 | 46,9  |
| GM3-d18:1/24:1/PC 36:4                                   | 0,92 | 0,73 | 45,9  |
| [0213] GM3-d18:1/16:0/SM (d18:1/23:1)<br>(d18:1/22:2-OH) | 0,92 | 0,87 | 44,8  |
| GM3-d18:1/24:1/PC 34:1                                   | 0,92 | 0,73 | 42,8  |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 34:2                                  | 0,92 | 0,73 | 40,4  |
| GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:2                               | 0,92 | 0,73 | 38,4  |
| GM3-d18:1/16:0/PC 32:1                                   | 1    | 0,73 | 38,3  |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 34:1                                  | 0,92 | 0,73 | 35,0  |
| Cer(d18:1/24:1)/PC 34:3                                  | 0,92 | 0,73 | 34,4  |
| GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:1                               | 1    | 0,73 | 29,6  |
| GM3-d18:1/18:0/PC 32:1                                   | 0,92 | 0,73 | 25,8  |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 34:3                                  | 1    | 0,73 | 20,0  |
| GlcCer(d18:1/16:0)/PC 34:3                               | 1    | 0,73 | 17,7  |
| LPC 16:0/SM (d18:1/14:0)<br>(d18:1/13:1-OH)              | 0,92 | 0,80 | 16,6  |
| GlcCer(d18:1/20:0)/PC 34:3                               | 1    | 0,73 | 9,7   |
| GlcCer(d18:1/18:0)/PC 34:3                               | 0,92 | 0,73 | 5,5   |
| 负相关  |      |      |       |
| GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/22:0                            | 0,92 | 0,73 | -11,2 |
| GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1                            | 0,92 | 0,93 | -22,6 |
| Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/16:0)                       | 0,92 | 0,73 | -23,4 |
| GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1                            | 1    | 0,73 | -25,8 |
| CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)                                  | 0,92 | 0,80 | -27,5 |
| CE 18:2/GlcCer(d18:1/26:1)                               | 0,92 | 0,73 | -29,5 |
| CE 18:3/Cer(d18:1/16:0)                                  | 0,92 | 0,80 | -30,0 |

|        |                                    |      |      |       |
|--------|------------------------------------|------|------|-------|
|        | CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)            | 0,92 | 0,87 | -31,8 |
|        | GD3-d18:1/16:0/GM3-d18:1/24:1      | 0,92 | 0,79 | -32,0 |
|        | Cer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/24:1) | 0,92 | 0,73 | -33,3 |
|        | CE 16:1/LPC 16:0                   | 0,92 | 0,73 | -33,5 |
| [0214] | CE 16:1/CE 20:3                    | 0,92 | 0,80 | -33,9 |
|        | CE 16:1/LPC 18:1                   | 0,92 | 0,73 | -40,0 |
|        | CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)            | 0,92 | 0,73 | -40,6 |
|        | CE 16:1/DAG 16:1/16:1              | 0,92 | 0,93 | -41,2 |
|        | CE 16:1/LacCer(d18:1/16:0)         | 0,92 | 0,73 | -41,7 |

[0215] 表13. SHAPS研究中的显著的脂质-临床比率列表。脂质比率按照最高灵敏度和特异性来排序。

| 脂质名称/临床测量              | 灵敏度  | 特异性  | 百分比变化 |
|------------------------|------|------|-------|
| 正相关                    |      |      |       |
| GlcCer(d18:1/24:1)/HDL | 0,83 | 0,80 | 63,3  |
| DAG 16:1/16:1/HDL      | 0,67 | 0,79 | 53,8  |
| Cer(d18:1/24:1)/LDL    | 0,67 | 0,80 | 31,1  |
| Cer(d18:1/24:1)/Chol   | 0,92 | 0,73 | 26,8  |
| Cer(d18:1/16:0)/Chol   | 0,75 | 0,73 | 18,2  |
| 负相关                    |      |      |       |
| Cer(d18:1/24:0)/Chol   | 0,67 | 0,73 | -3,6  |
| CE 18:0/LDL            | 0,83 | 0,71 | -7,8  |
| CE 18:2/LDL            | 0,75 | 0,73 | -10,9 |
| Cer(d18:1/26:0)/Chol   | 0,75 | 0,73 | -13,8 |
| CE 18:2/Chol           | 0,67 | 0,87 | -14,0 |
| CE 20:5/LDL            | 0,67 | 0,73 | -15,8 |
| CE 18:3/Chol           | 0,92 | 0,80 | -16,4 |
| CE 20:5/Chol           | 0,75 | 0,73 | -22,5 |
| PE 38:5/TG             | 0,73 | 0,70 | -24,3 |
| [0216] CE 17:0/TG      | 0,67 | 0,80 | -25,1 |
| CE 16:1/Chol           | 0,67 | 0,80 | -28,3 |
| Cer(d18:1/22:0)/TG     | 0,67 | 0,80 | -28,8 |
| PE 38:4/TG             | 0,75 | 0,73 | -29,2 |
| Cer(d18:1/18:0)/TG     | 0,67 | 0,73 | -29,3 |
| CE 22:6/TG             | 0,67 | 0,73 | -30,4 |
| CE 15:0/TG             | 0,73 | 0,73 | -30,4 |
| DAG 18:1/18:2/TG       | 1    | 0,79 | -31,6 |
| PC 18:0/20:5/TG        | 0,73 | 0,77 | -34,3 |
| PC 32:0/TG             | 0,83 | 0,73 | -36,0 |
| CE 16:0/TG             | 0,83 | 0,73 | -36,7 |
| Cer(d18:1/24:0)/TG     | 0,83 | 0,80 | -37,7 |
| CE 20:5/TG             | 0,67 | 0,80 | -38,8 |
| PC 40:6/TG             | 0,83 | 0,73 | -39,3 |
| GM3-d18:1/21:0/TG      | 0,75 | 0,73 | -39,6 |
| SM (d18:1/24:0)        |      |      |       |
| (d18:1/23:1-OH)/TG     | 0,83 | 0,73 | -39,7 |
| PC 35:2 (PC O-36:2)/TG | 0,83 | 0,73 | -40,1 |
| CE 18:3/TG             | 0,92 | 0,73 | -40,4 |

|        |                        |      |      |       |
|--------|------------------------|------|------|-------|
|        | PC 35:2 (PC O-34:2)/TG | 0,75 | 0,73 | -40,9 |
|        | PC 16:0/20:5/TG        | 0,75 | 0,80 | -41,0 |
|        | CE 18:2/TG             | 0,83 | 0,73 | -41,1 |
|        | CE 18:0/TG             | 0,83 | 0,86 | -41,1 |
|        | PC 16:0/18:2/TG        | 0,92 | 0,73 | -41,5 |
|        | PC 16:0/22:6/TG        | 0,83 | 0,73 | -41,9 |
|        | CE 14:0/TG             | 0,83 | 0,73 | -42,1 |
|        | PC 34:1/TG             | 0,83 | 0,73 | -42,8 |
|        | SM (d18:1/17:0)        |      |      |       |
|        | (d18:1/16:1-OH)/TG     | 0,70 | 0,75 | -42,9 |
| [0217] | PC 36:5/TG             | 0,75 | 0,73 | -43,1 |
|        | PC 38:3/TG             | 0,75 | 0,73 | -43,2 |
|        | PC 18:0/20:3/TG        | 0,83 | 0,71 | -44,8 |
|        | SM (d18:1/14:0)        |      |      |       |
|        | (d18:1/13:1-OH)/TG     | 0,83 | 0,73 | -44,8 |
|        | PC 34:2/TG             | 0,92 | 0,73 | -46,7 |
|        | SM (d18:1/23:1)        |      |      |       |
|        | (d18:1/22:2-OH)/TG     | 0,75 | 0,73 | -47,7 |
|        | CE 16:1/TG             | 0,92 | 0,80 | -48,4 |
|        | PC 18:2/18:2/TG        | 0,75 | 0,73 | -50,9 |
|        | PC 32:1/TG             | 0,83 | 0,80 | -59,0 |

[0218] 本发明的优选实施方式选自以下大范围的发现。使用最高的p值并主观地保证所有脂质类别的均衡代表性(balanced representation),选出了各自具有正CVD相关性或负CVD相关性的约15种脂质或脂质比率。灵敏度和特异性在分别达到60和70的阈值的情况下,将其注释出。将优选实施方式的脂质、脂质-脂质比率和脂质-临床比率示于表14~表19中。

[0219] 表14. 选自从LURIC样品组中检测到的显著的脂质的优选实施方式的脂质。

| 脂质名称   | p 值                | 百分比变化    | 灵敏度   | 特异性       |
|--------|--------------------|----------|-------|-----------|
| 正相关    |                    |          |       |           |
|        | Cer(d18:0/22:0)    | 0,014688 | 43,8  |           |
|        | Cer(d18:0/24:0)    | 0,033399 | 37,3  |           |
|        | Cer(d18:0/24:1)    | 0,010517 | 55,2  |           |
|        | Cer(d18:1/16:0)    | 0,001269 | 38,5  | 0,6111111 |
|        | Cer(d18:1/18:0)    | 0,038491 | 31,9  | 0,775     |
|        | Cer(d18:1/24:1)    | 0,014566 | 25,8  |           |
| [0220] | GlcCer(d18:1/16:0) | 0,03569  | 22,5  |           |
|        | GlcCer(d18:1/18:0) | 0,046657 | 22,2  |           |
|        | LacCer(d18:1/18:0) | 0,046017 | 28,5  |           |
|        | LacCer(d18:1/20:0) | 0,044453 | 28,2  |           |
|        | LacCer(d18:1/22:0) | 0,017297 | 23,2  | 0,7222222 |
|        | LacCer(d18:1/24:1) | 0,024133 | 24,9  | 0,7       |
| 负相关    |                    |          |       |           |
|        | CE 16:0            | 0,01872  | -21,2 |           |
|        | CE 17:1            | 0,018923 | -25,0 |           |
|        | PC 35:3 (PC        | 0,049614 | -23,9 |           |

|        |         |          |       |           |       |
|--------|---------|----------|-------|-----------|-------|
|        | O-34:3) |          |       |           |       |
| [0221] | CE 14:0 | 0,03059  | -25,7 | 0,6111111 | 0,75  |
|        | CE 20:3 | 0,043641 | -21,5 | 0,6111111 | 0,725 |
|        | 总 CE    | 0,028927 | -21,2 | 0,6111111 | 0,7   |

[0222] 表15. 来自从SHAPS样品组中检测到的显著的脂质的优选实施方式的脂质。

| 脂质名称                   | p 值      | 百分比变化 | 灵敏度       | 特异性        |
|------------------------|----------|-------|-----------|------------|
| 负相关                    |          |       |           |            |
| Cer(d18:0/24:0)        | 0,007275 | -35,5 |           |            |
| GD3-d18:1/16:0         | 0,011309 | -25,6 | 0,8333333 | 0,71428571 |
| PC 16:0/16:1           | 0,009571 | -36,8 |           |            |
| PC 37:5 (PC O-38:5)    | 0,013822 | -24,5 | 0,75      | 0,73333333 |
| SM (d18:1/18:1)        | 0,004688 | -31,0 | 0,8333333 | 0,86666667 |
| [0223] SM (d18:1/23:1) |          |       |           |            |
| (d18:1/22:2-OH)        | 0,000416 | -32,7 | 0,8333333 | 0,73333333 |
| SM (d18:1/16:1)        |          |       |           |            |
| (d18:1/15:2-OH)        | 0,008132 | -28,1 |           |            |
| 总 GD3                  | 0,011309 | -25,6 | 0,8333333 | 0,71428571 |
| CE 16:0                | 0,009455 | -19,5 | 0,8333333 | 0,8        |
| 总 CE                   | 0,013196 | -20,6 | 0,75      | 0,93333333 |
| 总 PC                   | 0,002012 | -26,6 | 0,8333333 | 0,8        |

[0224] 表16. 来自从LURIC样品组中检测到的显著的脂质-脂质比率的优选实施方式。

[0225]

| 脂质比率名称   | p 值      | 百分比变化       | 灵敏度       | 特异性        |
|--|----------|-------------|-----------|------------|
| 正相关  |          |             |           |            |
| CE 19:1/LPC 20:4                                   | 0,000472 | 90,35934685 | 0,8333333 | 0,7        |
| Cer(d18:1/24:1)/LPC 18:2                           | 8,77E-05 | 72,81688737 |           |            |
| Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:2                           | 0,000118 | 90,10795901 |           |            |
| PC 38:0/PC 38:5                                    | 0,000119 | 49,99526445 |           |            |
| LacCer(d18:1/24:1)/PC 16:0/20:4                    | 0,00017  | 71,04956344 |           |            |
| GlcCer(d18:1/26:1)/SM (d18:1/24:2-OH) (d18:1/25:1) | 0,000178 | 63,26864438 |           |            |
| Cer(d18:1/16:0)/SM (d18:1/24:1) (d18:1/23:2-OH)    | 0,000193 | 65,5335903  |           |            |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 18:1/18:2                       | 0,000244 | 66,68678964 |           |            |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 35:3 (PC O-34:3)                | 0,000253 | 119,7334815 |           |            |
| GlcCer(d18:1/16:0)/LPC 18:2                        | 0,000319 | 76,07058679 |           |            |
| LacCer(d18:1/22:0)/SM (d18:1/24:0) (d18:1/23:1-OH) | 0,000383 | 55,50328917 |           |            |
| LacCer(d18:1/22:0)/PC 35:4 (PC O-36:4)             | 0,000475 | 58,48665386 |           |            |
| LacCer(d18:1/24:1)/总 CE                            | 0,000331 | 64,00805641 | 0,8333333 | 0,725      |
| Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3                            | 0,000834 | 60,10383676 | 0,7777778 | 0,775      |
| Cer(d18:1/16:0)/LPC 18:1                           | 0,0002   | 56,03521777 | 0,7777778 | 0,71052632 |
| LacCer(d18:1/22:0)/PC 16:0/20:4                    | 0,000499 | 64,33099382 |           |            |

[0226]

| 负相关                          |          |              |            |       |
|------------------------------|----------|--------------|------------|-------|
| CE 16:0/Cer(d18:1/16:0)      | 0,001041 | -43,89062683 |            |       |
| CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)      | 0,001221 | -43,8001271  |            |       |
| CE 20:4/GlcCer(d18:1/16:0)   | 0,001478 | -41,83985223 |            |       |
| CE 18:1/Cer(d18:1/16:0)      | 0,001789 | -45,01233662 |            |       |
| CE 22:6/Cer(d18:1/16:0)      | 0,001806 | -40,38963291 |            |       |
| CE 16:1/PC 37:2 (PC O-38:2)  | 0,001932 | -50,19239309 |            |       |
| CE 18:0/Cer(d18:1/16:0)      | 0,002075 | -42,03051749 |            |       |
| CE 18:2/GlcCer(d18:1/16:0)   | 0,002155 | -36,22537162 |            |       |
| CE 16:0/GlcCer(d18:1/16:0)   | 0,002508 | -37,19500497 |            |       |
| LPC 20:4/PC 35:1 (PC O-36:1) | 0,005469 | -42,92988466 |            |       |
| 总 CE/总 LacCer                | 0,004078 | -36,83803507 | 0,83333333 | 0,725 |
| CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)      | 0,002608 | -40,26726712 | 0,77777778 | 0,7   |

[0227] 表17. 来自从SHAPS样品组中检测到的显著的脂质-脂质比率的优选实施方式。

[0228]

| 脂质比率名称  | p 值      | 百分比变化        | 灵敏度       | 特异性        |
|---|----------|--------------|-----------|------------|
| 正相关   |          |              |           |            |
| Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/26:0)   | 0,000462 | 37,01057987  |           |            |
| DAG 16:1/16:1/PC 32:1   | 0,000164 | 82,69222747  |           |            |
| GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/16:1)<br>(d18:1/15:2-OH)   | 0,000221 | 55,99413212  | 0,9166667 | 0,73333333 |
| GM3-d18:1/24:1/SM (d18:1/18:1)  | 0,000235 | 57,78999778  | 0,9166667 | 0,93333333 |
| 负相关   |          |              |           |            |
| CE 16:1/DAG 16:1/16:1   | 0,000417 | -41,20191943 | 0,9166667 | 0,92857143 |
| CE 18:2/Cer(d18:1/24:1)   | 0,000881 | -31,80274825 | 0,9166667 | 0,86666667 |
| CE 18:2/Cer(d18:1/16:0)   | 0,001279 | -27,54230998 | 0,9166667 | 0,8        |
| Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)   | 0,002299 | -24,76608144 |           |            |
| Cer(d18:0/24:0)/DAG 16:1/16:1   | 0,00291  | -42,26869994 |           |            |
| Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/16:0)   | 0,005651 | -40,35096815 |           |            |
| GD3-d18:1/16:0/GlcCer(d18:1/24:1)   | 0,004342 | -32,0002382  |           |            |
| GlcCer(d18:1/26:0)/GlcCer(d18:1/26:1)   | 0,00263  | -24,97108611 |           |            |
| GM3-d18:1/22:1/GM3-d18:1/24:1   | 2,27E-05 | -22,64333818 | 0,9166667 | 0,93333333 |
| GM3-d18:1/20:0/GM3-d18:1/24:1   | 4,05E-05 | -25,790617   | 1         | 0,73333333 |
| GM3-d18:1/18:0/GlcCer(d18:1/24:1)   | 0,003743 | -27,07575879 |           |            |
| PC 16:0/18:2/PE 36:2<br>SM (d18:1/23:1)<br>(d18:1/22:2-OH)/SM (d18:1/24:1)<br>(d18:1/23:2-OH) | 0,003019 | -33,0252666  |           |            |
| CE 16:1/CE 20:3   | 0,003774 | -33,87140598 | 0,9166667 | 0,8        |
| CE 16:1/Cer(d18:1/16:0)   | 0,005002 | -40,55114395 | 0,9166667 | 0,73333333 |
| CE 16:1/LPC 16:0  | 0,004835 | -33,21631623 | 0,9166667 | 0,73333333 |

[0229] 表18. 来自从LURIC样品组中检测到的显著的脂质-临床比率的优选实施方式。

[0230]

| 脂质名称/临床测量 | p 值 | 百分比变化 | 灵敏度 | 特异性 |
|-----------|-----|-------|-----|-----|
| 正相关       |     |       |     |     |

[0231]

|   |          |             |           |       |
|---|----------|-------------|-----------|-------|
| Cer(d18:0/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)              | 0,002679 | 62,12399702 |           |       |
| Cer(d18:0/24:1)/胆固醇酯(mg/dL)                   | 0,003755 | 66,37295698 |           |       |
| Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)              | 0,000368 | 61,54836937 |           |       |
| Cer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)              | 0,000839 | 45,11297635 |           |       |
| GlcCer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0,001748 | 40,95349137 |           |       |
| GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0,002508 | 39,77171523 | 0,7222222 | 0,7   |
| LacCer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0,000804 | 44,38027847 |           |       |
| LacCer(d18:1/22:0)/HDL 胆固醇酯 (mg/dL)           | 0,001926 | 52,8411569  |           |       |
| Cer(d18:1/24:1)/HDL 胆固醇酯 (mg/dL)              | 0,00216  | 54,64058021 | 0,7222222 | 0,725 |
| LacCer(d18:1/22:0)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)         | 0,00316  | 39,0400307  |           |       |
| Cer(d18:1/24:1)/总胆固醇(EDTA) (mg/dL)            | 0,001945 | 34,55989651 | 0,7222222 | 0,7   |
| Cer(d18:1/16:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)             | 0,000292 | 67,12282079 | 0,7222222 | 0,725 |
| Cer(d18:1/22:0)/载脂蛋白 A-II (mg/dL)             | 0,002248 | 43,7098503  | 0,7222222 | 0,7   |
| LacCer(d18:1/24:1)/载脂蛋白 A-I (mg/dL)           | 0,001171 | 43,77660659 |           |       |
| 负相关   |          |             |           |       |
| LPC 18:2/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                   | 0,009298 | -37,0       |           |       |
| SM (d18:1/25:1) (d18:1/24:2-OH)/游离脂肪酸(mmol/L) | 0,009794 | -51,0       | 0,7222222 | 0,75  |
| CE 18:2/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                    | 0,011129 | -32,8       |           |       |
| CE 20:4/载脂蛋白 C-III (mg/dL)                    | 0,012993 | -34,4       |           |       |

[0232] 表19. 来自从SHAPS样品组中检测到的显著的脂质-临床比率的优选实施方式。

|        | 脂质名称/临床测量              | p 值      | 百分比变化        | 灵敏度        | 特异性        |
|--------|------------------------|----------|--------------|------------|------------|
|        | 正相关                    |          |              |            |            |
|        | Cer(d18:1/16:0)/HDL    | 0,036889 | 45,8         |            |            |
|        | Cer(d18:1/24:1)/HDL    | 0,016111 | 59,0         | 0,83333333 | 0,8        |
| [0233] | DAG 16:1/16:1/HDL      | 0,012917 | 53,8         | 0,6666667  | 0,78571429 |
|        | GlcCer(d18:1/24:1)/HDL | 0,013245 | 63,3         | 0,83333333 | 0,8        |
|        | GlcCer(d18:1/26:1)/HDL | 0,043859 | 49,4         |            |            |
|        | GM3-d18:1/16:0/HDL     | 0,038989 | 25,8         |            |            |
|        | GM3-d18:1/24:1/HDL     | 0,00268  | 51,0         |            |            |
|        | Cer(d18:1/24:1)/Chol   | 0,005275 | 26,8         | 0,9166667  | 0,73333333 |
|        | GM3-d18:1/24:2/HDL     | 0,015381 | 31,6         |            |            |
|        | 负相关                    |          |              |            |            |
|        | Cer(d18:0/24:0)/TG     | 0,00017  | -50,81345375 |            |            |
|        | DAG 18:1/18:2/TG       | 0,001479 | -31,57202102 | 1          | 0,78571429 |
|        | PC 18:0/20:3/TG        | 0,001935 | -44,80069954 | 0,83333333 | 0,71428571 |
|        | CE 18:2/TG             | 0,002102 | -41,06062212 | 0,83333333 | 0,73333333 |
|        | SM (d18:1/18:1)/TG     | 0,005568 | -44,15754076 |            |            |
|        | Cer(d18:1/24:0)/TG     | 0,006103 | -37,69337481 | 0,83333333 | 0,8        |
|        | PI 38:3/TG             | 0,006463 | -41,87676619 |            |            |
|        | GD3-d18:1/16:0/TG      | 0,008681 | -43,54025662 |            |            |
| [0234] | LacCer(d18:1/22:0)/TG  | 0,012168 | -41,61161247 |            |            |
|        | GM3-d18:1/21:0/TG      | 0,014997 | -39,62591911 | 0,75       | 0,73333333 |
|        | GD1-d18:1/16:0/TG      | 0,024027 | -48,92359261 |            |            |
|        | GM3-d18:1/18:0/TG      | 0,02444  | -35,77082537 |            |            |
|        | PC 16:0/18:2/TG        | 0,001991 | -41,45635691 | 0,9166667  | 0,73333333 |
|        | CE 16:1/TG             | 0,002007 | -48,39087067 | 0,9166667  | 0,8        |
|        | SM (d18:1/14:0)        |          |              |            |            |
|        | (d18:1/13:1-OH)/TG     | 0,008912 | -44,8243579  | 0,83333333 | 0,73333333 |
|        | SM (d18:1/23:1)        |          |              |            |            |
|        | (d18:1/22:2-OH)/TG     | 0,00543  | -47,70207646 | 0,75       | 0,73333333 |
|        | PC 18:2/18:2/TG        | 0,009381 | -50,91970106 | 0,75       | 0,72727273 |
|        | CE 16:1/Chol           | 0,00839  | -28,33597812 |            |            |

[0235] 表20. 列出了来自每个类别的排在前5位的候选物(如果存在)。最佳候选物根据以下标准来选择:t检验p值 $\leq 0.05$ 且灵敏度 $\geq 60\%$ 且特异性 $\geq 70\%$ 。

[0236]

| 测量类型    | 测量名称                               | P 值   | 百分比变化 | 灵敏度  | 特异性  | 阈值            | 变化方向 |
|---------|------------------------------------|-------|-------|------|------|---------------|------|
| 脂质浓度    | Cer(d18:1/16:0)                    | 0.001 | 38.5  | 0.61 | 0,78 | 0.336 $\mu$ M | 升高   |
| 脂质浓度    | LacCer(d18:1/22:0)                 | 0.017 | 23.2  | 0.72 | 0,70 | 0.879 $\mu$ M | 升高   |
| 脂质浓度    | LacCer(d18:1/24:1)                 | 0.024 | 24.9  | 0.61 | 0,78 | 3.389 $\mu$ M | 升高   |
| 脂质浓度    | CE 14:0                            | 0.031 | -25.7 | 0.61 | 0,75 | 29.43 $\mu$ M | 下降   |
| 脂质浓度    | CE 20:3                            | 0.044 | -21.5 | 0.61 | 0,73 | 42.63 $\mu$ M | 下降   |
| 脂质比率    | Cer(d18:1/16:0) / LPC 18:1         | 0.000 | 56.0  | 0.78 | 0,71 | 0.01          | 升高   |
| 脂质比率    | LacCer(d18:1/24:1) / 总 CE          | 0.000 | 64.0  | 0.83 | 0,73 | 0.0006        | 升高   |
| 脂质比率    | CE 19:1/LPC 20:4                   | 0.000 | 90.4  | 0.83 | 0,70 | 9.5           | 升高   |
| 脂质比率    | Cer(d18:1/16:0)/PC 36:3            | 0.001 | 60.1  | 0.78 | 0,78 | 0.0008        | 升高   |
| 脂质比率    | CE 20:4/Cer(d18:1/24:1)            | 0.003 | -40.3 | 0.78 | 0,70 | 141.50        | 下降   |
| 脂质-临床比率 | GlcCer(d18:1/18:0)/载脂蛋白 A-I(mg/dL) | 0.003 | 39.8  | 0.72 | 0,70 | 0.0018        | 升高   |

[0237] 证明脂质组学分析可有效地鉴定动脉粥样硬化疾病的新颖血浆生物标志。图1阐明了脂质组学标志的巨大潜力,且表明了新的潜在标志相对于已知的临床用标志(例如LDL胆固醇)的优越性。

[0238] 由于通常健康个体和动脉粥样硬化患者之间绝对分子脂质血浆浓度差似乎为30%~70%,所以计算并使用不同的比率来代替单独的绝对浓度可以是合理的。由于脂蛋白颗粒(例如LDL、HDL和VLDL)充当血流中大多数脂质的载体,将分子脂质浓度与脂蛋白数据联系起来是适合的。因此,计算出了分子脂质与HDL胆固醇、与LDL胆固醇、与载脂蛋白A-I和载脂蛋白B的比率,事实上最终发现这些比率是比单独的绝对血浆浓度更好的生物标志。

[0239] 斑块数据显示出人动脉粥样硬化斑块富集有脂质(例如神经酰胺和脑苷脂)。因此,通过减少这些脂质在原位或在其他组织(例如肝)中的合成、阻断这些脂质向血管壁的输送(例如通过LDL或巨噬细胞的输送)或增加这些脂质从动脉壁的输送来降低这些脂质在动脉壁中的含量,将会抑制斑块和动脉粥样硬化的发展,并因此降低CVD风险。抑制素和影响脂质代谢的其他药物可以用来改变神经酰胺和脑苷脂在人动脉粥样硬化斑块中的积累。生物标志脂质与载脂蛋白(ApoA1、ApoA2和ApoB)显著相关,且先前的数据显示这些脂质(例如神经酰胺和脑苷脂)与脂蛋白颗粒(VLDL、LDL和HDL)结合(图2),明显的是,在脂蛋白组分中进行生物标志脂质的直接测量要比在总血浆或血清中更准确。因此,不同脂蛋白组分中的分子脂质水平可以用作CVD风险的显著生物标志。

[0240] 脂质组学测量还可以用来表征例如血浆调脂化合物(例如抑制素和依泽替米贝)的功效(图3)。现在,还可以将这些数据与个体的脂质生物标志浓度/谱图联系起来,并因此为每位患者选择正确的/理想的/最佳的/靶向的治疗。

[0241] 分子脂质与分子脂质的比率可以是细胞脂质代谢(包括例如脂质代谢途径中的酶活性)的重要指标。因此,与单独的分子脂质的绝对血浆浓度相比,这些比率可以提供更多的信息。事实上,作为CVD患者的疾病生物标志,不同分子脂质的多种浓度比率优于绝对血

浆浓度。

[0242] 由于所检测的脂质携带在脂蛋白颗粒(LDL、VLDL和HDL)中,从对所有血清/血浆样品的本研究的结果看,明显的是,对应的脂蛋白组分浓度将提高分子脂质的预测潜力。

[0243] 到目前为止,降脂药物的功效测量一直基于LDL-C和HDL-C检测。由于在本文中本发明人已观察到了在预测CVD风险方面比这些经典分析物更好的更具潜力的生物标志,未来的药物效率信息采集应当基于与心脏血管疾病风险的联系比LDL-C更直接的新的灵敏的特异性生物标志。

[0244] 本领域的技术人员将知晓或仅使用惯用实验手段就能够确定本文在实施例和整个专利说明书全文中所述的具体实施方式的多种等价实施方式。认为此类等价实施方式在本发明的范围内并被本申请的权利要求所覆盖。

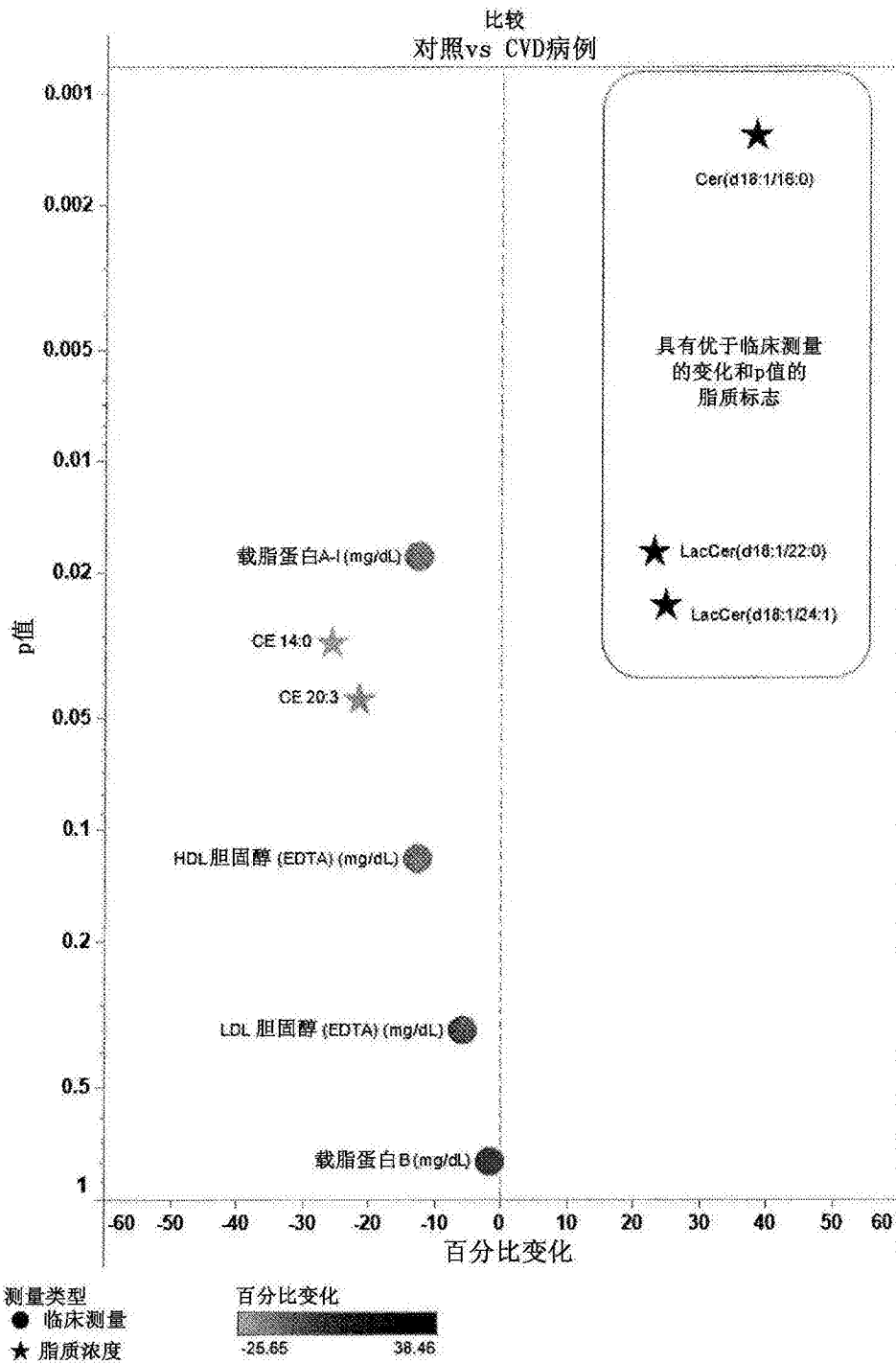


图1

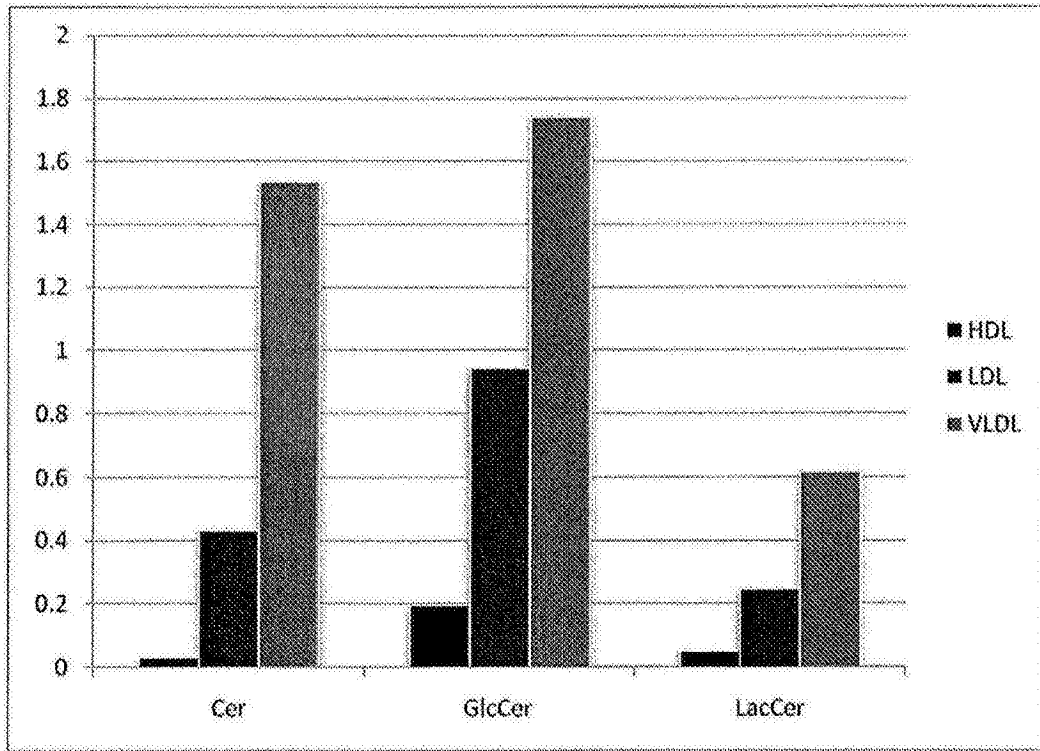


图2

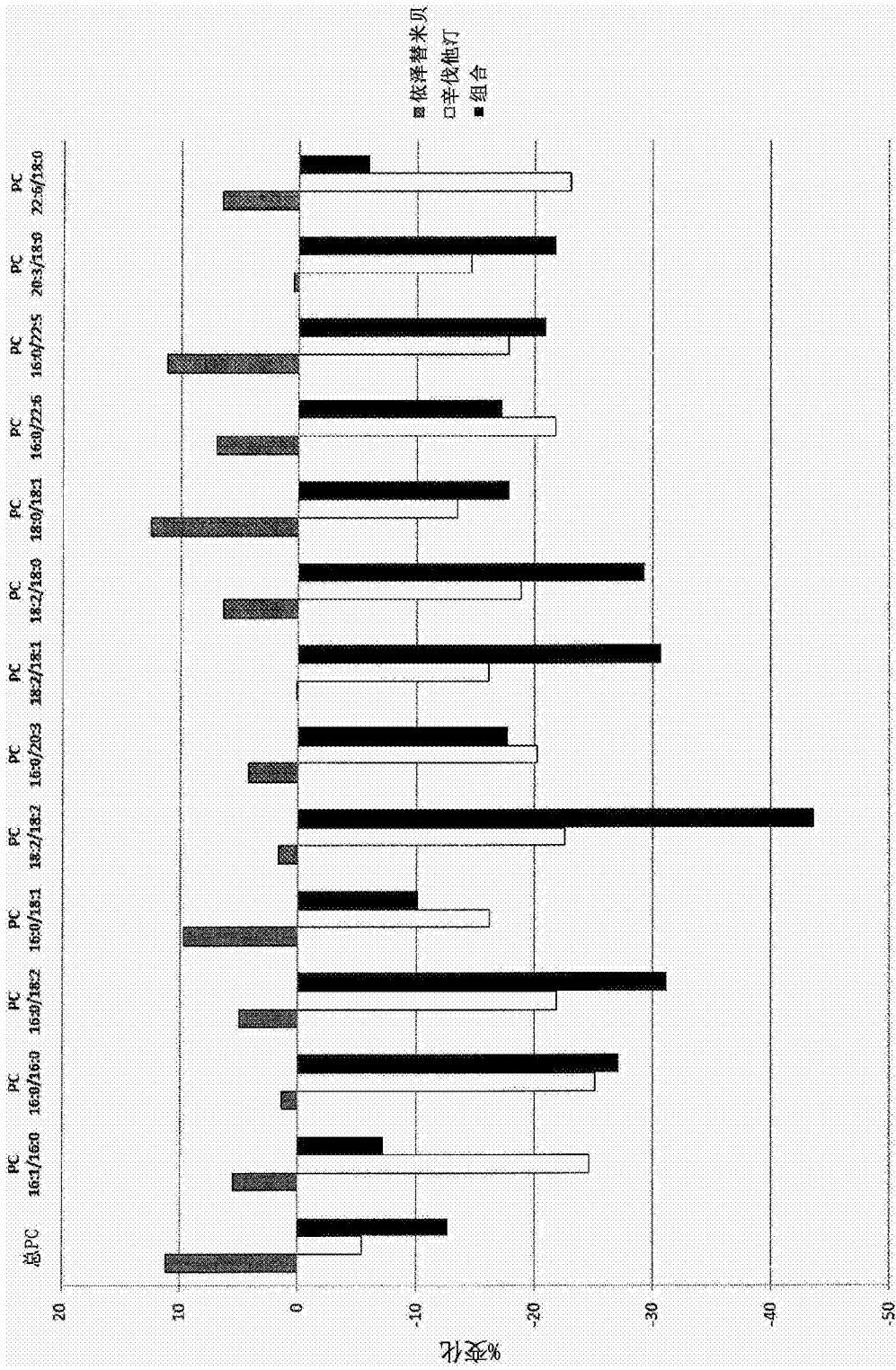


图3