

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 11 月 30 日 (30.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/201748 A1

(51) 国际专利分类号:
G01N 33/68 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/083719

(22) 国际申请日: 2016 年 5 月 27 日 (27.05.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 曾启瑞 (TZENG, Chii-ruey) [CN/CN]; 中国台湾省台北市北投区行义路 124 巷 4 号三楼, Taiwan 112 (CN)。

(72) 发明人: 陈郁雯 (CHEN, Yu-wen); 中国台湾省基隆市中正区新丰街 490 之 3 号三楼, Taiwan 202 (CN)。 陈惠文 (CHEN, Huei-wen); 中国台湾省台北市中正区林森南路 105 号 5 楼, Taiwan 100 (CN)。

(74) 代理人: 隆天知识产权代理有限公司 (LUNG TIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路 5 号远大中心 B 座 18 层, Beijing 100101 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。
- 包括经修改的权利要求及声明 (条约第 19 条 (1))。

(54) Title: METHOD FOR DETECTING ENDOMETRIOSIS AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种检测子宫内膜异位症之方法与其应用

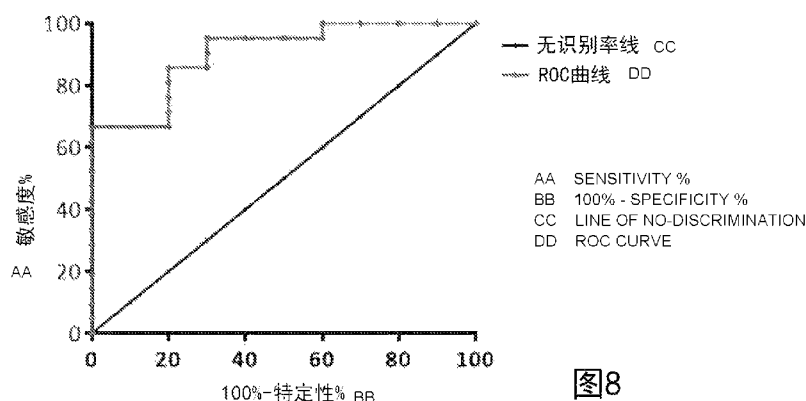


图8

(57) Abstract: A method for detecting endometriosis. The method comprises: detecting and acquiring a measurement of the levels of serum superoxide dismutase 1 or human CD34 antigen, and comparing the measurement with a preset standard concentration of the serum superoxide dismutase or human CD34 antigen. The invention provides a supplementary standard for the diagnosis of endometriosis.

(57) 摘要: 一种检测子宫内膜异位症的方法, 利用检知血清中的超氧化物歧化酶1或人类CD34抗原的含量, 再与血清中预设的超氧化物歧化酶1或人类CD34抗原基准浓度比较, 作为诊断子宫内膜异位症的一种辅助标准。

WO 2017/201748 A1

一种检测子宫内膜异位症之方法与其应用

5

【技术领域】

本发明是关于一种子宫内膜异位症之检测方法以及检测套件，特别是关于一种利用超氧化物歧化酶 1(SOD1)或 CD34 抗原(CD34)作为生化指标(biochemical marker)之子宫内膜异位症检测方法以及检测套件。

10

【现有技术】

子宫内膜异位症(endometriosis)是目前最常发于生殖年龄妇女的一种妇科疾病，全世界有 10 ~ 15%的妇女受到子宫内膜异位症影响，且有 35 ~ 50% 经痛及不孕的妇女为其所苦。子宫内膜异位症顾名思义即是原本应该在子宫内生长的子宫内膜层的腺体(Gland)与间质细胞(Stroma cell)在子宫之外的其他部分生长，并且与正常之子宫内膜具有相同的生理型态称之。人体子宫壁可以分为三层，由内而外分别是：子宫内膜层(Endometrium)、肌肉层(Myometrium)与浆膜层(Serous layer)。异位的子宫内膜细胞同样受到生理激素的变化而受到影响，有周期性的改变，例如：增生(Proliferation)、崩解(Degradation)、出血(Bleeding)等等。内膜异位的病灶(Lesion)若发生在子宫肌肉层(Myometrium)，则称之为子宫肌腺症(Adenomyosis)；内膜异位的病灶(Lesion)若发生在子宫之外的其他位置，例如发生在卵巢或骨盆腔，则称为子宫内膜异位症。

其中，子宫内膜异位症之病灶可能会发生在卵巢的表面而形成植入物(implants)、入侵(invade)卵巢而形成一种称之为巧克力囊肿(Chocolate cyst)的充血的囊肿(blood-filled cyst)、发生在骨盆腔(Pelvic cavity)而被称为骨盆腔性子宫内膜异位(Pelvic endometriosis)、或发生在子宫以外的其他位置。

美国生殖医学会(American Society of Reproductive Medicine,ASRM)利用疾病的严重程度将子宫内膜异位症定义为四级，即轻微内膜异位(minimal; stage I)、轻度内膜异位(mild; stage II)、中度内膜异位(moderate; stage III)、

以及重度内膜异位(severe; stage IV)。

1986 年 Barbieri 首次提出子宫内膜异位症病患血清中癌抗原-125 (cancer antigen 125; 即 CA-125)会升高, 后续更被应用为检测子宫内膜异位症的生化指标。然而, CA-125 抗原用于检测子宫内膜异位症时之敏感度(sensitivity)只有 18.6%、特定性(specificity)只有 19.10%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)只有 19.55%、阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 80.40%, 且早期的子宫内膜异位症病患血清中的 CA-125 抗原几乎都不升高。因此, 目前临床上只能将血清中的 CA-125 抗原含量当作检测严重内膜异位(advanced endometriosis; Stage III-IV)的生化指标。轻度或中度内膜异位(mild and moderate endometriosis; stage I-II)仅能透过腹腔内视镜(invasiveness laparoscopy)进行检测, 缺乏透过血清检体检测轻度或中度内膜异位的简便方法。

因此, 有必要寻找一种生化指标, 可以有效检测出早期、轻度、或中度的子宫内膜异位症。此外, 有必要建立一种利用血清检体检测子宫内膜异位症之方法, 其具有高敏感度(sensitivity)、高特定性(specificity)、高阳性预测值、以及高阴性预测值。

【发明内容】

本发明之目的在于提供一种可以有效检测出早期子宫内膜异位症之检测方法。

本发明之次一目的在于提供一种可以有效检测出轻度或中度子宫内膜异位症之检测方法。

本发明之另一目的在于提供一种具有高敏感度以及高特定性的子宫内膜异位症之检测方法。

本发明之再一目的在于提供一种具有高阳性预测值以及高阴性预测值的子宫内膜异位症之检测方法。

本发明之更一目的在于提供一种用于检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效的方法。

本发明之又一目的在于提供一种用于检测一病患之子宫内膜异位症是否复发的方法。

本发明进一步之目的在于提供一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件。

本发明提供一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

5 (a1) 取得该个体之一检体(Specimen)，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b1) 检测超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该检体中的含量；以及

10 (c1)当该检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于一第一基准含量，则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症；

其中，该第一基准含量系大于或等于 36 ng/mL。

根据上述发明，该个体为人类。

根据上述发明，步骤(c1)中，该第一基准含量为 40 ng/mL。

根据上述发明，步骤(c1)中，该第一基准含量为 58 ng/mL。

15 根据上述发明，步骤(c1)中，该第一基准含量为 86.45 ng/mL。

根据上述发明，该检测方法之敏感度(sensitivity)大于 65%，且特异性(specificity)为 100%。

根据上述发明，该检测方法之阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 100%，且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于 85%。

20 根据上述发明，步骤(b1)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(Western Blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法
25 (Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶 1 在该检体中的含量。

30 本发明提供一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

(a2) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b2) 检测超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1; SOD 1) 在该检体中的含量；以及

- 5 (c2) 当该检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于 86.45 ng/mL，且小于或等于 132 ng/mL，则诊断为该个体罹患中度子宫内膜异位症；当该检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于 132 ng/mL，则诊断为该个体罹患重度子宫内膜异位症。

10 本发明提供一种检测方法，用于检测一子宫内膜异位症疗法(treatment for endometriosis)对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效，包含下列步骤：

(a3) 于治疗前之第一时间点，取得该子宫内膜异位症病患之第一检体，其中，该第一检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

15 (b3) 检测超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1; SOD 1) 在该第一检体中的含量；

(c3) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程；

(d3) 于第二时间点取得该子宫内膜异位症病患之第二检体，其中，该第二检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；以及

20 (e3) 检测超氧化物歧化酶 1 在该第二检体中的含量；
当该第二检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于一第二基准含量，则诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效。

根据上述发明，较佳者，该第二检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于该第一检体中的超氧化物歧化酶 1 含量。

25 根据上述发明，步骤(e3)中，该第二基准含量小于或等于 132 ng/mL。

根据上述发明，步骤(e3)中，该第二基准含量小于或等于 78 ng/mL。

根据上述发明，步骤(b3)或(e3)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片
30 (protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流

式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法 (Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法 (immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪 (mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪 (high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶 1 在该检体中的含量。

根据上述发明，该子宫内膜异位症疗法为使用性腺激素释放素抑制剂 (GnRH agonist)治疗之方法以及其他子宫内膜异位症疗法之至少一者或其组合。

10 本发明提供一种检测方法,用于检测一病患之子宫内膜异位症是否复发,包含下列步骤:

(a4) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程后,于第三时间点,取得该病患之第三检体,其中,该第三检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

15 (b4) 检测超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该第三检体中的含量;

(c4) 经过复数天后;

(d4) 于第四时间点取得该病患之第四检体,其中,该第四检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合; 以及

20 (e4) 检测超氧化物歧化酶 1 在该第四检体中的含量;

当该第四检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于一第三基准含量,则诊断为该病患之子宫内膜异位症复发。

根据上述发明,较佳者,该第四检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于该第三检体中的超氧化物歧化酶 1 含量。

25 根据上述发明,步骤(e4)中,该第三基准含量大于或等于 78 ng/mL。

根据上述发明,步骤(e4)中,该第三基准含量大于或等于 132 ng/mL。

根据上述发明,该检测方法之敏感度(sensitivity)大于 50%,且特异性 (specificity)为 90%。

根据上述发明,该检测方法之阳性预测值(positive predictive value; PPV)

30 大于 70%,且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于 75%。

根据上述发明，步骤(b4)或(e4)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流
5 式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、超微量分光亮度计是(NanoDrop)检测超氧化物歧化
10 酶 1 在该检体中的含量。

本发明提供一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

(A) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

15 (B) 检测 CD34 抗原 (Hematopoietic progenitor cell antigen CD34; CD34 antigen)在该检体中的含量；以及

(C) 当该检体中的 CD34 抗原含量大于一 CD34 抗原基准含量，则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症；

其中，该 CD34 抗原基准含量系大于或等于 0.56 ng/mL。

20 根据上述发明，该个体为人类。

根据上述发明，步骤(C)中，该 CD34 抗原基准含量为 0.60 ng/mL。

根据上述发明，步骤(C)中，该 CD34 抗原基准含量为 1.23 ng/mL。

根据上述发明，步骤(C)中，该 CD34 抗原基准含量为 0.8023 ng/mL。

25 根据上述发明，该检测方法之敏感度(sensitivity)大于 70%，且特异性(specificity)为 75%。

根据上述发明，该检测方法之阳性预测值(positive predictive value; PPV)大于 85%，且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于 45%。

根据上述发明，步骤(B)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western
30 blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray

or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、
5 高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测 CD34 抗原在该检体中的含量。

本发明提供一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检
10 体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之超氧化物歧化酶 1 之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量；以及

15 一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

其中，当该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量大于一基准含量时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量小于或等于该基准含量时，该信号读取位置显示代表未罹患
20 子宫内膜异位症之该第二信号；

而且，该基准含量系大于或等于 36 ng/mL。

根据上述发明，该基准含量为 40 ng/mL。

根据上述发明，该基准含量为 58 ng/mL。

根据上述发明，该基准含量为 86.45 ng/mL。

25 根据上述发明，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

根据上述发明，该载体中更包含 CA125 抗原之抗体以及 CD34 抗原之抗
30 体之至少一者，且该载体分析该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量之过程中，

系同时分析该检体中之 CA125 抗原或 CD34 抗原之含量。

本发明提供一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检
5 体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之 CD34 抗原之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的 CD34 抗原之含量；以及

10 一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

其中，当该检体中的 CD34 抗原之含量大于一基准含量时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的 CD34 抗原之含量小于或等于该基准含量时，该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位
15 症之该第二信号；

而且，该基准含量系大于或等于 0.56 ng/mL。

根据上述发明，该基准含量为 1.23 ng/mL。

根据上述发明，该基准含量为 0.8023 ng/mL。

根据上述发明，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测
20 棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

本发明提供一种超氧化物歧化酶 1 之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

25 本发明提供一种 CD34 抗原之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

【附图说明】

图 1：子宫内膜组织中之超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽
30 S 转移酶 M4 的信使核糖核酸(mRNA)表现情形的 cDNA 微数组比色图(cDNA

microarray)。

图 2A: 病灶组织中超氧化物歧化酶 1 表现量的蛋白质电泳分析图。

图 2B: 病灶组织中超氧化物歧化酶 1(蛋白质)表现量的直方图。

图 3A: 病灶组织中 CD34 抗原表现量的蛋白质电泳分析图。

5 图 3B: 病灶组织中 CD34 抗原(蛋白质)表现量的直方图。

图 4A: 病灶组织中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 表现量的蛋白质电泳分析图。

图 4B: 病灶组织中超氧化物歧化酶 1(蛋白质)表现量的直方图。

10 图 5: 子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中超氧化物歧化酶 1(蛋白质)含量的数据图。

图 6: 子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中 CD34 抗原(蛋白质)含量的数据图。

图 7: 子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4(蛋白质)含量的数据图。

15 图 8: 以血清中超氧化物歧化酶 1 作为生化指标, 将子宫内膜异位组病患及对照组个体血清检体进行分类后所得的接收者操作特征曲线。

图 9: 以血清中超氧化物歧化酶 1 作为生化指标, 将子宫内膜异位组病患及 GnRHa 治疗组个体之血清检体进行分类后所得的接收者
20 操作特征曲线。

图 10: 以血清中 CD34 抗原作为生化指标, 将子宫内膜异位组病患及对照组个体血清检体进行分类后所得的接收者操作特征曲线。

图 11: 以血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 作为生化指标, 将子宫内膜异位组病患及 GnRHa 治疗组个体之血清检体进行分类后所得的
25 接收者操作特征曲线。

【实施方式】

在本文中, 「一」指的是一或大于一(也就是「至少一」)个本文所述之主体。例如, 「一子宫内膜异位症病患」意指一位子宫内膜异位症病患或大于一
30 位子宫内膜异位症病患。

「个体」(individual)指的是罹患子宫内膜异位症的脊椎动物或是被认为需要子宫内膜异位症治疗的脊椎动物。个体包括温血动物，例如哺乳动物，例如一灵长类动物，特别是一人类。非人类的灵长类动物也是这里所指的个体。个体包括家养动物(domesticated animals)，例如猫、狗...等等，也包括家畜(livestock，例如牛、马、猪、绵羊、山羊)以及实验动物(laboratory animal，例如小鼠、兔子、大鼠、沙鼠、天竺鼠...等等)。从而，兽医用途和医学制剂都包括在此预期的范畴中。

在此所有的数值也许均应被理解为以「约略」作修改。

以下本发明的具体实施例仅用于说明本发明，并非旨在以任何方式限制本发明之范围。

实施例 1：采集临床检体 (clinical Specimen)

在台北医学大学暨附属医院联合人体研究伦理委员会(Taipei Medical University - Joint Institutional Review Board, TMU-JIRB)的监督下，自 2013 年至 2015 年获得试验所需要的临床检体。其中，试验共分为三组，包括：

子宫内膜异位组：共 50 位中度内膜异位(moderate; stageIII)或重度内膜异位(severe; stageIV)病患，且该些病患未经过性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist; GnRHa)治疗。在进行腹腔镜手术(laparoscopic surgery)时，自该些病患之病灶位置取得组织检体，并抽取其血液以获得血清检体。其中，自子宫内膜异位组病患之病灶位置取得之组织检体，称为子宫内膜异位组病患之异位内膜(Ectopic endometrium)。

GnRHa 治疗组：共 50 位中度内膜异位(moderate; stageIII)或重度内膜异位(severe; stageIV)病患，该些病患在被施予手术前至少经性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist; GnRHa)治疗一个月。在进行腹腔镜手术(laparoscopic surgery)时，自该些病患之病灶位置取得组织检体，并抽取其血液以获得血清检体。其中，自 GnRHa 治疗组病患之病灶位置取得之组织检体，称为 GnRHa 治疗组病患之异位内膜(Ectopic endometrium)。

非子宫内膜异位组(以下简称对照组)：共 50 位未罹患子宫内膜异位症但患有其他良性疾病的个体，所述良性疾病指的是例如子宫肌瘤(uterine myoma)。在进行腹腔镜手术(laparoscopic surgery)时，自该些个体之子宫取得

子宫内膜组织检体，并抽取其血液以获得血清检体。其中，自对照组个体之子宫取得之子宫内膜组织检体，称为对照组个体之正位内膜(Eutopic endometrium)。

其中，依据 ASRM 对子宫内膜异位症之分级标准，中度内膜异位(moderate; stage III)以及重度内膜异位(severe; stage IV)之特征在于已形成巧克力囊肿并发生较严重的沾黏(adhesion)情形。本实验中，GnRHa 治疗组及子宫内膜异位组的病患均为中度内膜异位(moderate; stage III)或重度内膜异位的病患，且自 GnRHa 治疗组及子宫内膜异位组病患之病灶位置取得之组织检体系取自巧克力囊肿中的组织。

10

实施例 2：分析病灶组织中的基因表现

分析子宫内膜异位组病患病灶位置之组织(以下简称病灶组织)以及对照组个体之子宫内膜组织(以下简称对照组织)中的基因表现。首先，利用 RNA 纯化套组(RNA extraction kit; 产品名称为 NucleoSpin[®] RNA II Kit; 厂牌为 Macherey-Nagel, 德国)抽取上述组织中的核糖核酸(RNA)，经反转录套组(reverse transcription kits; 产品名称为 SuperScript[®] III Reverse Transcriptase; 厂牌为 Invitrogen, 美国)将抽取所得的核糖核酸反转录为互补脱氧核糖核酸(complementary DNA, cDNA)后，再利用 cDNA 微数组分析法(cDNA microarray)分析上述人类子宫内膜组织中之超氧化物歧化酶 1 (SOD1)、CD34 抗原(CD34)、以及人类谷胱甘肽 S 转移酶 M4(GSTM4)之 mRNA 表现量。其中，所述 cDNA 微数组分析法系利用商业上可获得之人类基因表现微数组芯片(human gene expression microarray)进行分析，例如自威健股份有限公司(台湾)购买所述人类基因表现微数组芯片。

请参见图 1，图 1 系子宫内膜组织中之超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 的信使核糖核酸(mRNA)表现情形的 cDNA 微数组比色图。图 1 中，左栏图式为对照组个体之正位内膜，右栏图式为子宫内膜异位组病患之异位内膜。

由图 1 可知，相较于对照组个体之正位内膜中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 的 mRNA 表现量，子宫内膜异位组病患之异位内膜中，超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 的

mRNA 表现量均比较高。其中，子宫内膜异位组病患之异位内膜中，超氧化物歧化酶 1 的 mRNA 表现量为正位内膜中的 4.1 倍；子宫内膜异位组病患之异位内膜中，CD34 抗原的 mRNA 表现量为正位内膜中的 3.9 倍；子宫内膜异位组病患之异位内膜中，谷胱甘肽 S 转移酶 M4 的 mRNA 表现量为正位内

5 膜中的 3.5 倍。

基于超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 的表现量在子宫内膜异位组及对照组间的差异，发明人将上述三种基因选为候选基因，并进行一系列实验，以评估这三种基因所表现的蛋白质是否可作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症、检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效、检测一病患之子宫内膜异位症是否复发之指标(在本发明中又称为生化指标)。

10

实施例 3：性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist)疗法对候选基因表现量之影响

性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist; GnRHa)是临床上用于压制(suppressing)子宫内膜异位症并减轻内膜异位所引发的疼痛的重要药物。已知性腺激素释放素抑制剂能使得中度内膜异位(moderate; stage III)或重度内膜异位(severe; stage IV)之子宫内膜异位症病患的病灶组织萎缩、变小，进而达到良好的治疗效果。因此，本发明利用已知具有疗效的性腺激素释放素抑制剂

15

20 (GnRH agonist)疗法，评估子宫内膜异位症病患之病灶组织萎缩、改善后，上述三种蛋白质在病灶组织中的表现量、在病患血清中的含量是否会随着病灶组织萎缩、改善之情形而发生连动关系；亦即，评估上述三种蛋白质在病灶组织中的表现量、在病患血清中的含量是否会因为子宫内膜异位病灶组织萎缩、改善而受到影响。

实施例 3-1：性腺激素释放素抑制剂对病灶组织中蛋白质表现量之影响

利用西方墨点法分析 GnRHa 治疗组及子宫内膜异位组病患之病灶组织中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 之表现量。所使用的抗体包括鼠抗人类 SOD1 单株抗体(monoclonal mouse antihuman SOD1 antibody; 购买自 abcam)、鼠抗人类 CD34 单株抗体(monoclonal mouse

25

30

anti-human CD34; 购买自 abcam)、以及鼠抗人类谷胱甘肽 S 转移酶 M4 单株抗体(monoclonal mouse anti human GSTM4 antibody; 购买自 abnova)。

请参见图 2A~4B。图 2A 是病灶组织中超氧化物歧化酶 1 表现量的蛋白质电泳分析图, 其中, 第 1~4 栏是自子宫内膜异位组中随机挑选之病患之病灶组织(即未经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(-))进行分析所获得之数据, 第 5~8 栏则是自 GnRHa 治疗组中随机挑选四位病患之病灶组织(即经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(+))进行分析所获得之数据。图 2B 则是病灶组织中超氧化物歧化酶 1 (SOD1 蛋白质)表现量的直方图。图 2B 之横轴由左至右依序为子宫内膜异位组以及 GnRHa 治疗组; 图 2B 之纵轴则为 SOD1 之表现量, 详言之, 图 2B 之纵轴为 SOD1 与 β -actin 之比值。

图 3A 是病灶组织中 CD34 抗原表现量的蛋白质电泳分析图, 其中, 左栏是自子宫内膜异位组中随机挑选一位病患之病灶组织(即未经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(-)或 Chocolate cyst cyst GnRH(-))进行分析所获得之数据, 右栏则是自 GnRHa 治疗组中随机挑选一位病患之病灶组织(即经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(+))或 Chocolate cyst cyst GnRH(+))进行分析所获得之数据。图 3B 则是病灶组织中 CD34 抗原(蛋白质)表现量的直方图。图 3B 之横轴由左至右依序为子宫内膜异位组以及 GnRHa 治疗组; 图 3B 之纵轴则为 CD34 抗原之表现量, 详言之, 图 3B 之纵轴为 CD34 与 β -actin 之比值。

图 4A 是病灶组织中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 (GSTM4)表现量的蛋白质电泳分析图, 其中, 第 1~4 栏是自子宫内膜异位组中随机挑选四位病患之病灶组织(即未经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(-)或 Chocolate cyst cyst GnRH(-))进行分析所获得之数据, 第 5~8 栏则是自 GnRHa 治疗组中随机挑选四位病患之病灶组织(即经性腺激素释放素抑制剂治疗的病患的病灶组织; 代号为 C.C. GnRH(+))或 Chocolate cyst cyst GnRH(+))进行分析所获得之数据。图 4B 则是病灶组织中谷胱甘肽 S 转移酶 M4(GSTM4 蛋白质)表现量的直方图。图 4B 之横轴由左至右依序为子宫内膜异位组以及 GnRHa 治疗组; 图 4B 之纵轴则为 GSTM4 之表现量, 详言之, 图 4B 之纵轴为 GSTM4 与 GAPDH 之比值。

由图 2A 及 2B 可知, 相较于子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体中的超氧化物歧化酶 1 表现量, GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体之超氧化物歧化酶 1 表现量并没有明显上升或下降之情形。亦即, 病灶组织中的超氧化物歧化酶 1 表现量不受性腺激素释放素抑制剂疗法之影响。

由图 3A 及 3B 可知, 相较于子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体中的 CD34 抗原表现量, GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体之 CD34 抗原表现量较少, 且两者之间具有显著差异($p=0.036$)。亦即, 病灶组织中的 CD34 抗原表现量因性腺激素释放素抑制剂疗法而显著减少。

由图 4A 及 4B 可知, 相较于子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 表现量, GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治疗)病灶检体之谷胱甘肽 S 转移酶 M4 表现量较多, 且两者之间具有显著差异($p=0.041$)。亦即, 病灶组织中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 表现量因性腺激素释放素抑制剂疗法而显著增加。

依据发明人之经验, 组织中各种蛋白质表现量的变化与血清中各种蛋白质表现量的变化未必有绝对的关联性。因此, 发明人同步评估上述三种蛋白质在病患血清中的含量是否会因为子宫内膜异位病灶组织萎缩、改善而受到影响。

实施例 3-2: 性腺激素释放素抑制剂对子宫内膜异位症病患血清中蛋白质含量之影响

利用免疫酵素测定法(ELISA)分析子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量。本实施例所使用的商业套组包括人类超氧化物歧化酶 1 免疫酵素测定法套组(Human SOD1 ELISA kit; ebioscience Cat#: CSB-EL025164HU)、人类 CD34 抗原免疫酵素测定法套组(Human CD34 ELISA kit; Cusabio Cat#: CSB-EL002837HU)、以及人类谷胱甘肽 S 转移酶 M4 免疫酵素测定法套组(Human GSTM4 ELISA kit; cusbio Cat#: ELH-NGFR-001),

但不以此为限。依据各个套组的说明书分别测定血清检体中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、以及谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量。

请参见图 5~7。图 5 是子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中超氧化物歧化酶 1 含量的数据图，图中由左至右依序为
5 子宫内膜异位组(ENDO-GnRH(-))、GnRHa 治疗组(ENDO-GnRH(+))、以及对照组(Non-ENDO)。图 6 是子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个体血清中 CD34 抗原含量的数据图，图中由左至右依序为子宫内膜异位组(ENDO-GnRH(-))、GnRHa 治疗组(ENDO-GnRH(+))、以及对照组(Non-ENDO)。图 7 是子宫内膜异位组、GnRHa 治疗组、及对照组个
10 体血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量的数据图，图中由左至右依序为子宫内膜异位组(ENDO-GnRH(-))、GnRHa 治疗组(ENDO-GnRH(+))、以及对照组(Non-ENDO)。

由图 5 可知，相较于对照组个体血清中的超氧化物歧化酶 1 含量，子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的超氧化物歧化酶
15 1 含量明显较多($p < 0.01$)。据此，发明人认为血清中的超氧化物歧化酶 1 含量可能可以作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症之指标，但仍需要经过接收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估其作为指标之可能性。

此外，相较于子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的超氧化物歧化酶 1 含量，GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治
20 疗)病患血清中的超氧化物歧化酶 1 含量明显下降，使得 GnRHa 治疗组病患血清中的超氧化物歧化酶 1 含量介于对照组与子宫内膜异位组之间，且与两组之间均有显著差异。亦即，本实施例依据子宫内膜异位症的严重程度将个体分为非子宫内膜异位病患、经治疗而降低严重程度之子宫内膜异位病患、
25 重度子宫内膜异位病患，发现上述三组个体的血清中的超氧化物歧化酶 1 含量会呈现依序递增的三个级距。

据此，发明人认为血清中的超氧化物歧化酶 1 含量可能可以作为下列指标：

30 1. 区分非子宫内膜异位个体、中度子宫内膜异位症病患、以及重度子宫

内膜异位症病患的指标;

2. 检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效的指标; 以及

3. 检测一病患之子宫内膜异位症是否复发之指标。

5 发明人虽初步认为血清中的超氧化物歧化酶 1 含量可能可以作为上述指标, 但仍需要经过接收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估其作为指标之可能性。

由图 6 可知, 相较于对照组个体血清中的 CD34 抗原含量, 子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的抗原含量明显较多
10 ($p<0.05$)。据此, 发明人认为血清中的 CD34 含量可能可以作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症之指标, 但仍需要经过接收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估其作为指标之可能性。

子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)与 GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的 CD34 含量则无显著差异。

15 由图 7 可知, 对照组个体与子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量无明显差异。

然而, 相较于子宫内膜异位组(未经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量, GnRHa 治疗组(经性腺激素释放素抑制剂治疗)病患血清中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量明显上升。据此, 发
20 明人认为血清中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量可能可以作为检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效、以及检测一病患之子宫内膜异位症是否复发之指标。

发明人虽初步认为血清中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量可能可以作为上述指标, 但仍需要经过接收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic
25 curve, ROC)评估其作为指标之可能性。

实施例 4: 接收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析

利用统计软件 GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software, Inc) 以及
30 MedCalc 15.2(MedCalc Software bvba)分析实施例 3-2 中各组数据, 绘制出接

收者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)。

以下以本案检测是否罹患子宫内膜异位症为例, 简要说明绘制接收者操作特征曲线之原理, 若有不足之处, 请参阅统计学教科书。

以超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、或谷胱甘肽 S 转移酶 M4 作为生化指标, 依序设定不同的生化指标浓度作为分类的阈值(或称为截止值, 即 cut-off value)。血清检体中的生化指标含量高于阈值时, 将此血清检体分类为阳性; 血清检体中的生化指标含量低于阈值时, 将此血清检体分类为阴性。

其中, 若子宫内膜异位症病患之检体被分类为阳性时, 定义为真阳性之分类结果。若子宫内膜异位病患之检体被分类为阴性时, 定义为伪阴性之分类结果。

若非子宫内膜异位个体之检体被分类为阳性时, 定义为伪阳性之分类结果。若非子宫内膜异位个体之检体被分类为阴性时, 定义为真阴性之分类结果。

利用单一阈值将所有的血清检体一一作分类后, 统计真阳性分类结果之比例(TPR)以及伪阳性分类结果之比例(FPR)。以伪阳性分类结果之比例(FPR)作为横坐标, 并以真阳性分类结果之比例(TPR)作为纵坐标, 得到接收者操作特征曲线中的一个坐标点。例如, 以第 n 个阈值作为分类依据, 将所有的血清检体一一作分类后, 统计出的真阳性比例为 TPR_n , 伪阳性比例为 FPR_n , 得到接收者操作特征曲线中的一个坐标点(FPR_n, TPR_n)。

将(FPR_1, TPR_1)、(FPR_2, TPR_2)、(FPR_3, TPR_3)...(FPR_n, TPR_n)等坐标点依序画在坐标轴上, 即可绘制出接收者操作特征曲线图。

将接收者操作特征曲线进行积分, 以求得接收者操作特征曲线下面积 (Area under the curve, AUC), 进而评估以血清检体中的生化指标含量作为检测方法时, 得到正确的检测结果之机率。因为是在 1×1 的方格里求面积, 因此 AUC 必定在 0~1 之间。

AUC 数值越接近 1 者, 代表正确率越高, 越接近 0 者, 代表正确率越低。若 AUC 数值为 1, 表示至少存在一个阈值, 以此阈值进行检测时之正确率为 100%。若 AUC 数值为 0, 表示检测之正确率为 0%。一般被市场采用之检测方法, AUC 均大于 0.5。

请参见图 8，图 8 是以血清中超氧化物歧化酶 1 作为生化指标，将子宫内膜异位组病患及对照组个体血清检体进行分类后所得的接收者操作特征曲线。

由图 8 可知，以血清中超氧化物歧化酶 1 作为评估个体是否罹患子宫内膜异位症之分类指标时，接收者操作特征曲线下面积(Area under the curve, AUC) 为 0.9048，且 p 值<0.001，显示此接收者操作特征曲线下面积为 0.9048 之分析结果足以相信。基于 AUC 大于 0.5 且接近 1 之分析结果，血清中的超氧化物歧化酶 1 含量确实适合作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症的指标。

因此，我们利用上述 GraphPad Prism 6.01 以及 MedCalc 15.2 统计软件进一步分析较佳之阈值及以该阈值进行检测时之敏感度(sensitivity)、特定性(specificity)、阳性预测值(positive predictive value; PPV)、及阴性预测值(negative predictive value; NPV)。

请参见表一，系利用血清中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、或谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症之数个阈值之分析结果。

由表一可知，利用血清中的超氧化物歧化酶 1 含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症之最佳阈值(cut-off value)为 86.45229 ng/mL。亦即，个体血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量超过 86.45229 ng/mL 时，即诊断为罹患子宫内膜异位症，若小于或等于 86.45229 ng/mL 时，诊断为未罹患子宫内膜异位症。利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为 66.67%、特定性(specificity)为 100%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 100%、阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 86.302533%。亦即，利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，具有高灵敏度、高特定性、高阳性预测值、以及高阴性预测值之优点。

由表一可知，利用血清中的超氧化物歧化酶 1 含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症之次佳阈值为 58.31347 ng/mL。亦即，个体血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量超过 58.31347 ng/mL 时，即诊断为罹患子宫内膜异位症，若小于或等于 58.31347 ng/mL 时，诊断为未罹患子宫内膜异位症。利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为

85.71%、特异性(specificity)为 80%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 67.11303%、阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 92.160831%。亦即，利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，亦具有高灵敏度、高特异性、高阳性预测值、以及高阴性预测值之优点。

- 5 较佳者，利用血清中的超氧化物歧化酶 1 含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症时，基准浓度(阈值)系大于或等于 36 ng/mL。较佳者，基准浓度为 40 ng/mL。较佳者，基准浓度为 58 ng/mL。较佳者，基准浓度为 86.45 ng/mL。较佳者，基准浓度介于 36 ~159.5334 ng/mL 之间。

10 请参见图 9，图 9 是以血清中超氧化物歧化酶 1 作为生化指标，将子宫内膜异位组病患及 GnRHa 治疗组个体之血清检体进行分类后所得的接收者操作特征曲线。

发明人认为，图 9 适合作为评估「利用血清中超氧化物歧化酶 1 当作子宫内膜异位症复发之指标」是否适当之依据。

15 由图 9 可知，以血清中超氧化物歧化酶 1 作为评估个体是否复发子宫内膜异位症之分类指标时，接收者操作特征曲线下面积(Area under the curve, AUC)为 0.695，且 p 值<0.05，显示此接收者操作特征曲线下面积为 0.695 之分析结果足以相信。基于 AUC 大于 0.5 之分析结果，血清中的超氧化物歧化酶 1 含量确实适合用以检测病患是否复发子宫内膜异位症。

20 因此，我们利用上述 GraphPad Prism 6.01 以及 MedCalc 15.2 统计软件进一步分析较佳之阈值及以该阈值进行检测时之敏感度(sensitivity)、特异性(specificity)、阳性预测值(positive predictive value; PPV)、及阴性预测值(negative predictive value; NPV)。

25 请参见表二，系利用血清中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、或谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量作为检测子宫内膜异位症是否复发之数个阈值之分析结果。

30 由表二可知，利用血清中的超氧化物歧化酶 1 含量作为检测病患之子宫内膜异位症是否复发之最佳阈值为 132 ng/mL。亦即，治疗后，病患血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量再度上升，且超过 132 ng/mL 时，即诊断为子宫内膜异位症复发，若小于或等于 132 ng/mL 时，诊断为子

宫内膜异位症未复发。利用此阈值检测是否复发子宫内
膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为 52.38%、特定性(specificity)为 90%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 71.38188%、阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 79.874879%。亦即，利用此阈值检测是否复发子宫内
5 膜异位症时，具有高灵敏度、高特异性、高阳性预测值、以及高阴性预测值之优点。

由表二可知，利用血清中的超氧化物歧化酶 1 含量作为检测病患
之子宫内
膜异位症是否复发之次佳阈值为 78.06242 ng/mL。亦即，治
疗后，病患血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量再度上升，且超过
78.06242 ng/mL 时，即诊断为子宫内
膜异位症复发，若小于或等于 78.06242
10 ng/mL 时，诊断为子宫内
膜异位症未复发。利用此阈值检测是否复发子宫内
膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为 71.43%、特定性(specificity)为 70%、阳
性预测值(positive predictive value; PPV)为 53.1355%、阴性预测值(negative
predictive value; NPV)为 83.727266%。亦即，利用此阈值检测是否复发子宫
内
膜异位症时，具有高灵敏度、高特异性、高阳性预测值、以及高阴性预测
15 值之优点。

请参见图 10，图 10 是以血清中 CD34 抗原作为生化指标，将子宫
内
膜异位组病患及对照组个体血清检体进行分类后所得的接收者
操作特征曲线。

由图 10 可知，以血清中 CD34 抗原作为评估个体是否罹患子宫
20 内
膜异位症之分类指标时，接收者操作特征曲线下面积(Area under the curve, AUC)为 0.7286，且 p 值<0.05，显示此接收者操作特征曲线下面积为 0.7286
之分析结果足以相信。基于 AUC 大于 0.5 且接近 1 之分析结果，血清中的
CD34 含量确实适合作为检测个体是否罹患子宫内
膜异位症的指
标。

25 因此，我们利用上述 GraphPad Prism 6.01 以及 MedCalc 15.2 统计软
件进一步分析较佳之阈值及以该阈值进行检测时之敏感度
(sensitivity)、特定性(specificity)、阳性预测值(positive predictive value; PPV)、
及阴性预测值(negative predictive value; NPV)。

由表一可知，利用血清中的 CD34 含量作为检测是否罹患子宫内
30 膜异位症之最佳阈值为 0.802379 ng/mL。亦即，个体血清检体中的 CD34

抗原含量超过 0.802379 ng/mL 时，即诊断为罹患子宫内膜异位症，若小于或等于 0.802379 ng/mL 时，诊断为未罹患子宫内膜异位症。利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为 71.43%、特定性(specificity)为 75%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 87.41282%、
5 阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 45.653395%。亦即，利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，具有高灵敏度、高特定性、以及高阳性预测值之优点。

利用血清中的 CD34 抗原含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症之次佳阈值为 1.232634 ng/mL。亦即，个体血清检体中的 CD34 抗原
10 含量超过 1.232634 ng/mL 时，即诊断为罹患子宫内膜异位症，若小于或等于 1.232634 ng/mL 时，诊断为未罹患子宫内膜异位症。利用此阈值检测是否罹患子宫内膜异位症时，其敏感度(sensitivity)为 42.86%、特定性(specificity)为 83.33%、阳性预测值(positive predictive value; PPV)为 88.23392%、阴性预测值(negative predictive value; NPV)为 33.333538%。亦即，利用此阈值检测
15 是否罹患子宫内膜异位症时，亦具有高特定性、以及高阳性预测值之优点。

较佳者，利用血清中的 CD34 抗原含量作为检测是否罹患子宫内膜异位症时，基准浓度(阈值)系大于或等于 0.56 ng/mL。较佳者，基准浓度为 0.60 ng/mL。较佳者，基准浓度为 1.23 ng/mL。较佳者，基准浓度为 0.8023 ng/mL。较佳者，基准浓度介于 0.3666374 ~2.051715 ng/mL 之间。

20 请参见图 11，图 11 是以血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 作为生化指标，将子宫内膜异位组病患及 GnRHa 治疗组个体之血清检体进行分类后所得的接收者操作特征曲线。

发明人认为，图 11 适合作为评估「利用血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 当作子宫内膜异位症复发之指标」是否适当之依据。

25 由图 11 可知，以血清中谷胱甘肽 S 转移酶 M4 作为评估个体是否复发子宫内膜异位症之分类指标时，接收者操作特征曲线下面积(Area under the curve, AUC)为 0.6418，但 p 值为 0.137 (>0.05)，显示此接收者操作特征曲线下面积为 0.6418 之分析结果不足以相信。

此结果显示，虽然图 7 显示子宫内膜异位组及 GnRHa 治疗组间，血清
30 检体中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量具有显著差异，但经过接收者操作

特征曲线分析后，却得到血清检体中的谷胱甘肽 S 转移酶 M4 含量不适合作为评估指标之结果。显示实验中具有统计差异与可作为评估指标之间，不具有必然的关连性。

由本发明实施例 3 之结果可知，子宫内膜异位症病患血清中的超氧化物歧化酶 1 含量会显著提升。实施例 4 之接收者操作特征曲线则进一步指出，血清中的超氧化物歧化酶 1 可作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症之依据，且具有高灵敏度、高特定性、高阳性预测值、以及高阴性预测值之优点。因此，血清中的超氧化物歧化酶 1 含量是检测个体是否罹患子宫内膜异位症的良好指标，检测效果比目前临床上使用的 CA-125 检测方法更好。

此外，本发明依据子宫内膜异位症的严重程度将个体分为非子宫内膜异位病患、经治疗而降低严重程度之子宫内膜异位病患、以及重度子宫内膜异位病患，发现血清中的超氧化物歧化酶 1 含量会依据上述三种严重程度而呈现依序递增的三个级距。进一步经过图 8 以及图 9 之接收者操作特征曲线分析后证明，血清中的超氧化物歧化酶 1 含量确实可作为检测个体是属于上述哪一种严重程度(非子宫内膜异位病患、经治疗而降低严重程度之子宫内膜异位病患、或是重度子宫内膜异位病患)之依据。

由此可知，血清中的超氧化物歧化酶 1 含量至少还可以作为下列三种指标：

1. 区分非子宫内膜异位个体、中度子宫内膜异位症病患、以及重度子宫内膜异位症病患的指标。当血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于或等于 86.45 ng/mL 时，诊断为非子宫内膜异位症个体；当血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于 86.45 ng/mL，且小于或等于 132 ng/mL 时，诊断为中度子宫内膜异位症病患；当血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于 132 ng/mL 时，诊断重度子宫内膜异位症病患。

较佳者，所述中度子宫内膜异位症病患指的是内膜异位程度小于或等于中度内膜异位(moderate)之子宫内膜异位症病患。较佳者，所述中度子宫内膜异位症患者指的是轻微内膜异位(minimal)之子宫内膜异位症病患或轻度内膜异位(mild)之子宫内膜异位症病患。

2. 检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效的指标。该子宫内膜异位症疗法为使用性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist)

治疗之方法以及其他子宫内膜异位症疗法之至少一者或其组合。检测方法为：在病患被施予子宫内膜异位症疗法前之第一时间点，取得该病患之血清检体(即第一血清检体)；检测第一血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量；等待至该病患被施予该子宫内膜异位症疗法之全部疗程后之第二时间点，取得该病患之血清检体(即第二血清检体)；以及检测第二血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量。当该第二血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于该第一血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量，且该第二血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于一第二基准浓度时，诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效；其中，该第二基准浓度系小于或等于 132 ng/mL。较佳者，该第二基准浓度系小于或等于 78 ng/mL。

其中，「血清中的超氧化物歧化酶 1 含量可作为子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效的指标」之发明内容，在本发明中亦经过接收者操作特征曲线分析，且分析结果同表二中超氧化物歧化酶 1 栏位之各个数值，唯一不同之处在于，阈值(cut-off)中的大于(>)符号需改为小于(<)符号。亦即，较佳者，治疗后，病患血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于 78.06242 ng/mL 时，诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效。较佳者，治疗后，病患血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量小于 132 ng/mL 时，诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效。

3. 检测一病患之子宫内膜异位症是否复发之指标。检测方法为：在病患被施予子宫内膜异位症疗法之全部疗程后之一时间点(即第三时间点)，取得该病患之血清检体(即第三血清检体)；检测第三血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量；经过复数天后之另一时间点(即第四时间点)，取得该病患之血清检体(即第四血清检体)；以及检测第四血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量。当该第四血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于该第三血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量，且该第四血清检体中的超氧化物歧化酶 1 含量大于一第三基准浓度时，诊断为该病患之子宫内膜异位症复发；其中，该第三基准浓度系大于或等于 78 ng/mL。较佳者，该第三基准浓度系大于或等于 132 ng/mL。

较佳者，复数天为例如一周、一个月、一年、二年、三年、五年、或其

他复数天。

由本发明实施例 3 之结果可知，子宫内膜异位症病患血清中的 CD34 抗原含量会显著提升。实施例 4 之接收者操作特征曲线则进一步指出，血清中的 CD34 抗原可作为检测个体是否罹患子宫内膜异位症之依据，且具有高灵敏度、高特异性、高阳性预测值、以及高阴性预测值之优点。因此，血清中的 CD34 抗原含量是检测个体是否罹患子宫内膜异位症的良好指标，检测效果比目前临床上使用的 CA-125 检测方法更好。

根据本发明之各种实施例，本发明提供一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之超氧化物歧化酶 1 之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量；以及

一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

其中，当该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量大于或等于一基准浓度时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量小于该基准浓度时，该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号；

而且，该基准浓度系大于或等于 36 ng/mL。

较佳者，该基准浓度为 40 ng/mL。较佳者，该基准浓度为 58 ng/mL。较佳者，该基准浓度为 86.45 ng/mL。

较佳者，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一筛选套组、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一模型测定平台、一试剂试纸、一检验试剂、一酵素免疫检验试剂、一抗血清筛选平台、一特异性鉴定平台、一临床生化检验平台、一快速检验试剂平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

较佳者，该载体中更包含 CA-125 抗原之抗体以及 CD34 抗原之抗体之至少一者，且该载体分析该检体中的超氧化物歧化酶 1 之含量之过程中，系同时分析该检体中之 CA-125 抗原或 CD34 抗原之含量。

5 本发明又提供另一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

10 一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之 CD34 抗原之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的 CD34 抗原之含量；以及

一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

15 其中，当该检体中的 CD34 抗原之含量大于或等于一基准浓度时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的 CD34 抗原之含量小于该基准浓度时，该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号；

而且，该基准浓度系大于或等于 0.56 ng/mL。

较佳者，该基准浓度为 1.23 ng/mL。较佳者，该基准浓度为 0.8023 ng/mL。

20 较佳者，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一筛选套组、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一模型测定平台、一试剂试纸、一检验试剂、一酵素免疫检验试剂、一抗血清筛选平台、一特异性鉴定平台、一临床生化检验平台、一快速检验试剂平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套
25 件。

本发明更提供一种超氧化物歧化酶 1 之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

本发明再提供一种 CD34 抗原之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

30 虽然本发明的特定面向已经被描述和说明，这样的面向应视为仅仅是本

发明的例示，并非用以在解释所附申请专利范围时限制本发明之范围。所有本说明书引用的出版文献及专利申请案之整体为所有之目的皆于此被纳入参考，如同任一被特别或个别指出之出版文献或专利申请案为所有目的而被纳入参考。尽管为了达到清楚理解的目的，前述发明已透过举例说明和实施例的方式，在一定程度上被详细描述，但对于一位本技术领域具有通常知识的技术人员而言，在不脱离所附申请专利范围的精神和范围的情况下，根据本发明的教导而作的某些变化和修改，都是显而易见的。

表一、利用血清中的超氧化物歧化酶1、CD34抗原、或谷胱甘肽S轉移酶M4含量作為檢測是否罹患子宮內膜異位症之數個閾值之分析結果

(serum) Marker	cut-off (ng/mL)	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	AUC	P-value	PPV	95% CI	NPV	95% CI	
SOD1	>86.45229	66.67	43.0 - 85.4	100	69.2 - 100.0	0.9048	<0.001	100	57.50469 to 100	86.302533	66.34152 to 96.74003	最佳點
	>36.21438	85.71	63.7 - 97.0	70	34.8 - 93.3			57.63571	30.10465 to 82.05193	91.140169	66.38976 to 99.41907	
	>58.31347	85.71	63.7 - 97.0	80	44.4 - 97.5			67.11303	36.30564 to 89.8103	92.160831	69.74571 to 99.48663	次佳點
	>101.479	61.9	38.4 - 81.9	100	69.2 - 100.0			100	55.10437 to 100	84.643268	64.58577 to 95.83352	
	>137.7499	47.62	25.7 - 70.2	100	69.2 - 100.0			100	46.08658 to 100	80.036562	59.92754 to 92.95557	
	>159.5334	28.57	11.3 - 52.2	100	69.2 - 100.0			100	27.49486 to 100	74.61888	54.77582 to 89.01493	
CD34	>0.802379	71.43	53.7 - 85.4	75	42.8 - 94.5	0.7286	<0.05	87.41282	69.66047 to 96.781	45.653395	22.71822 to 70.03118	最佳點
	>0.3666374	88.57	73.3 - 96.8	25	5.5 - 57.2			77.49381	61.539416 to 89.1571864	42.789902	9.8812617 to 81.5246987	
	>0.5696333	82.86	66.4 - 93.4	50	21.1 - 78.9			82.85764	66.35104 to 93.43802	50.004147	21.0965 to 78.90972	
	>1.232634	42.86	26.3 - 60.6	83.33	51.6 - 97.9			88.23392	63.55871 to 98.54143	33.333538	17.28725 to 52.81271	次佳點
	>2.051715	25.71	12.5 - 43.3	100	73.5 - 100.0			100	66.3687535 to 100	31.577701	17.5017889 to 48.6510443	
GSTM4	>2.998997	68.75	50.0 - 83.9	77.78	40.0 - 97.2	0.701	0.054	91.4168	72.312 to 98.94	39.7513	17.75 to 65.301	

表二、利用血清中的超氧化物歧化酶 1、CD34 抗原、或谷胱甘肽 S 轉移酶 M4 含量作為檢測子宮內膜異位症是否復發之數個閾值之分析結果

(serum) Marker	cut-off (ng/mL)	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	AUC	P-value	PPV	95% CI	NPV	95% CI	
SOD1	>132	52.38	29.8 - 74.3	90.00	55.5 - 99.7	0.6952	<0.05	71.38188	29.97098 to 96.02916	79.874879	58.46255 to 93.3643	最佳點
	>36.92202	85.71	63.7 - 97.0	0.00	0.0 - 30.8			31.20021	15.03256 to 51.60249	59.506903	8.94108 to 97.23062	
	>58.85852	80.95	58.1 - 94.6	30.00	6.7 - 65.2			53.1355	25.00832 to 79.85615	83.727266	58.65523 to 96.69604	
	>78.06242	71.43	47.8 - 88.7	70.00	34.8 - 93.3			53.1355	25.00832 to 79.85615	83.727266	58.65523 to 96.69604	次佳點
	>157.9187	33.33	14.6 - 57.0	100.00	69.2 - 100.0			100	33.06241 to 100	75.90267	55.96917 to 89.99642	
CD34	>0.6057493	82.86	66.4 - 93.4	45	23.1 - 68.5	0.587	0.3117	46.26204	28.1665 to 65.1082	82.125375	55.72679 to 96.25097	最佳點
	>0.3666374	88.57	73.3 - 96.8	30	11.9 - 54.3			41.96234	25.78542 to 59.51004	82.121093	48.41604 to 97.84023	
	>0.8893012	62.86	44.9 - 78.5	55	31.5 - 76.9			80.29269	60.7327266 to 92.9049964	33.675188	14.2762865 to 58.1963191	
	>1.557379	31.43	16.9 - 49.3	70	45.7 - 88.1			37.44784	14.13457 to 66.07262	64.112665	45.49483 to 80.06444	
	>3.048742	11.43	3.2 - 26.7	85	62.1 - 96.8			35.2491	6.18484 to 76.39215	63.443694	46.76174 to 78.05832	
GSTM4	≤4.204305	50	31.9 - 68.1	69.23	38.6 - 90.9	0.642	0.137	81.7373	59.615 to 94.772	39.2589	19.813 to 61.573	

权利要求

1、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

5 (a1) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b1) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该检体中的含量；以及

10 (c1)当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于一第一基准浓度，则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症；

其中，该第一基准浓度系大于或等于36 ng/mL。

2、如权利要求1所述之方法，该个体为人类。

3、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为40 ng/mL。

4、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为58 ng/mL。

15 5、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为86.45 ng/mL。

6、如权利要求5所述之方法，该检测方法之敏感度(sensitivity)大于65%，且特定性(specificity)为100%。

7、如权利要求5所述之方法，该检测方法之阳性预测值(positive predictive value; PPV)为100%，且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于85%。

20 8、如权利要求1所述之方法，步骤(b1)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、
25 免疫荧光染色法 (Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法 (immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

30 9、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

(a2) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b2) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该检体中的含量；以及

- 5 (c2)当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于86.45 ng/mL，且小于或等于132 ng/mL，则诊断为该个体罹患中度子宫内膜异位症；当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于132 ng/mL，则诊断为该个体罹患重度子宫内膜异位症；

10 10、一种检测方法，用于检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效，包含下列步骤：

- 10 (a3) 于治疗前之第一时间点，取得该子宫内膜异位症病患之第一检体，其中，该第一检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

 (b3) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该第一检体中的含量；

- 15 (c3) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程；

 (d3) 于第二时间点取得该子宫内膜异位症病患之第二检体，其中，该第二检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；以及

 (e3) 检测超氧化物歧化酶1在该第二检体中的含量；

- 20 当该第二检体中的超氧化物歧化酶1含量小于一第二基准浓度，且该第二检体中的超氧化物歧化酶1含量小于该第一检体中的超氧化物歧化酶1含量，则诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效。

 11、如权利要求10所述之方法，步骤(e3)中，该第二基准浓度小于或等于132 ng/mL。

- 25 12、如权利要求11所述之方法，步骤(e3)中，该第二基准浓度小于或等于78 ng/mL。

- 13、如权利要求10所述之方法，步骤(b3)或(e3)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity
- 30

assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

14、如权利要求10所述之方法,该子宫内膜异位症疗法为使用性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist)治疗之方法以及其他子宫内膜异位症疗法之至少一者或其组合。

15、一种检测方法,用于检测一病患之子宫内膜异位症是否复发,包含下列步骤:

(a4) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程后,于第三时间点,取得该病患之第三检体,其中,该第三检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

(b4) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该第三检体中的含量;

(c4) 经过复数天后;

(d4) 于第四时间点取得该病患之第四检体,其中,该第四检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;以及

(e4) 检测超氧化物歧化酶1在该第四检体中的含量;

当该第四检体中的超氧化物歧化酶1含量大于一第三基准浓度,且该第四检体中的超氧化物歧化酶1含量大于该第三检体中的超氧化物歧化酶1含量,则诊断为该病患之子宫内膜异位症复发。

16、如权利要求15所述之方法,步骤(e4)中,该第三基准浓度大于或等于78 ng/mL。

17、如权利要求16所述之方法,步骤(e4)中,该第三基准浓度大于或等于132 ng/mL。

18、如权利要求17所述之方法,该检测方法之敏感度(sensitivity)大于50%,且特定性(specificity)为90%。

19、如权利要求17所述之方法,该检测方法之阳性预测值(positive

predictive value; PPV)大于70%, 且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于75%。

20、如权利要求15所述之方法, 步骤(b4)或(e4)中, 系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

21、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法, 包含下列步骤:

(A) 取得该个体之一检体, 其中, 该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

(B) 检测CD34抗原 (Hematopoietic progenitor cell antigen CD34; CD34 antigen)在该检体中的含量; 以及

(C)当该检体中的CD34抗原含量大于一CD34抗原基准浓度, 则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症;

其中, 该CD34抗原基准浓度系大于或等于0.56 ng/mL。

22、如权利要求21所述之方法, 该个体为人类。

23、如权利要求21所述之方法, 步骤(C)中, 该CD34抗原基准浓度为0.60 ng/mL。

24、如权利要求21所述之方法, 步骤(C)中, 该CD34抗原基准浓度为1.23 ng/mL。

25、如权利要求21所述之方法, 步骤(C)中, 该CD34抗原基准浓度为0.8023 ng/mL。

26、如权利要求25所述之方法, 该检测方法之敏感度(sensitivity)大于70%, 且特定性(specificity)为75%。

27、如权利要求25所述之方法, 该检测方法之阳性预测值(positive

predictive value; PPV)大于85%,且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于45%。

28、如权利要求21所述之方法,步骤(B)中,系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测CD34抗原在该检体中的含量。

29、一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件,包含:

一检体输入位置,用以供用户将一检体输入至该检测套件,其中,该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

一载体,其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之超氧化物歧化酶1之抗体,且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的超氧化物歧化酶1之含量;以及

一信号读取位置,用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号;

其中,当该检体中的超氧化物歧化酶1之含量大于一基准浓度时,该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号,当该检体中的超氧化物歧化酶1之含量小于或等于该基准浓度时,该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号;

而且,该基准浓度系大于或等于36 ng/mL。

30、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为40 ng/mL。

31、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为58 ng/mL。

32、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为86.45 ng/mL。

33、如权利要求29所述之检测套件,该检测套件为一生物芯片(biochip)、

一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

34、如权利要求29所述之检测套件，该载体中更包含CA-125抗原之抗体以及CD34抗原之抗体之至少一者，且该载体分析该检体中的超氧化物歧化酶1之含量之过程中，系同时分析该检体中之CA-125抗原或CD34抗原之含量。

35、一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之CD34抗原之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的CD34抗原之含量；以及

一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

其中，当该检体中的CD34抗原之含量大于一基准浓度时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的CD34抗原之含量小于或等于该基准浓度时，该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号；

而且，该基准浓度系大于或等于0.56 ng/mL。

36、如权利要求35所述之检测套件，该基准浓度为1.23 ng/mL。

37、如权利要求35所述之检测套件，该基准浓度为0.8023 ng/mL。

38、如权利要求35所述之检测套件，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

39、一种超氧化物歧化酶1之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

40、一种CD34抗原之抗体之用途，系用于制备子宫内膜异位症之检测套件。

经修改的权利要求

国际局收到日：2017年7月27日（27.07.2017）

1、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

5 (a1) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b1) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该检体中的含量；以及

10 (c1)当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于一第一基准浓度，则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症；

其中，该第一基准浓度系大于或等于36 ng/mL。

2、如权利要求1所述之方法，该个体为人类。

3、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为40 ng/mL。

4、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为58 ng/mL。

15 5、如权利要求1所述之方法，步骤(c1)中，该第一基准浓度为86.45 ng/mL。

6、如权利要求5所述之方法，该检测方法之敏感度(sensitivity)大于65%，且特定性(specificity)为100%。

7、如权利要求5所述之方法，该检测方法之阳性预测值(positive predictive value; PPV)为100%，且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于85%。

20 8、如权利要求1所述之方法，步骤(b1)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、
25 免疫荧光染色法 (Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法 (immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

30 9、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法，包含下列步骤：

(a2) 取得该个体之一检体，其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b2) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该检体中的含量；以及

- 5 (c2)当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于86.45 ng/mL，且小于或等于132 ng/mL，则诊断为该个体罹患中度子宫内膜异位症；当该检体中的超氧化物歧化酶1含量大于132 ng/mL，则诊断为该个体罹患重度子宫内膜异位症；

10 10、一种检测方法，用于检测一子宫内膜异位症疗法对一子宫内膜异位症病患是否具有疗效，包含下列步骤：

- 10 (a3) 于治疗前之第一时间点，取得该子宫内膜异位症病患之第一检体，其中，该第一检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

(b3) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该第一检体中的含量；

- 15 (c3) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程；

(d3) 于第二时间点取得该子宫内膜异位症病患之第二检体，其中，该第二检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；以及

(e3) 检测超氧化物歧化酶1在该第二检体中的含量；

- 20 当该第二检体中的超氧化物歧化酶1含量小于一第二基准浓度，且该第二检体中的超氧化物歧化酶1含量小于该第一检体中的超氧化物歧化酶1含量，则诊断为该子宫内膜异位症疗法对该子宫内膜异位症病患具有疗效。

11、如权利要求10所述之方法，步骤(e3)中，该第二基准浓度小于或等于132 ng/mL。

- 25 12、如权利要求11所述之方法，步骤(e3)中，该第二基准浓度小于或等于78 ng/mL。

- 13、如权利要求10所述之方法，步骤(b3)或(e3)中，系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity
- 30

assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

14、如权利要求10所述之方法,该子宫内膜异位症疗法为使用性腺激素释放素抑制剂(GnRH agonist)治疗之方法以及其他子宫内膜异位症疗法之至少一者或其组合。

15、一种检测方法,用于检测一病患之子宫内膜异位症是否复发,包含下列步骤:

(a4) 等待至该子宫内膜异位症病患完成该子宫内膜异位症疗法之疗程后,于第三时间点,取得该病患之第三检体,其中,该第三检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

(b4) 检测超氧化物歧化酶1 (superoxide dismutase 1; SOD 1)在该第三检体中的含量;

(c4) 经过复数天后;

(d4) 于第四时间点取得该病患之第四检体,其中,该第四检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;以及

(e4) 检测超氧化物歧化酶1在该第四检体中的含量;

当该第四检体中的超氧化物歧化酶1含量大于一第三基准浓度,且该第四检体中的超氧化物歧化酶1含量大于该第三检体中的超氧化物歧化酶1含量,则诊断为该病患之子宫内膜异位症复发。

16、如权利要求15所述之方法,步骤(e4)中,该第三基准浓度大于或等于78 ng/mL。

17、如权利要求16所述之方法,步骤(e4)中,该第三基准浓度大于或等于132 ng/mL。

18、如权利要求17所述之方法,该检测方法之敏感度(sensitivity)大于50%,且特定性(specificity)为90%。

19、如权利要求17所述之方法,该检测方法之阳性预测值(positive

predictive value; PPV)大于70%,且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于75%。

20、如权利要求15所述之方法,步骤(b4)或(e4)中,系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测超氧化物歧化酶1在该检体中的含量。

21、一种检测个体是否罹患子宫内膜异位症之方法,包含下列步骤:

(A) 取得该个体之一检体,其中,该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

(B) 检测CD34抗原(Hematopoietic progenitor cell antigen CD34; CD34 antigen)在该检体中的含量;以及

(C)当该检体中的CD34抗原含量大于一CD34抗原基准浓度,则诊断为该个体罹患子宫内膜异位症;

其中,该CD34抗原基准浓度系大于或等于0.56 ng/mL。

22、如权利要求21所述之方法,该个体为人类。

23、如权利要求21所述之方法,步骤(C)中,该CD34抗原基准浓度为0.60 ng/mL。

24、如权利要求21所述之方法,步骤(C)中,该CD34抗原基准浓度为1.23 ng/mL。

25、如权利要求21所述之方法,步骤(C)中,该CD34抗原基准浓度为0.8023 ng/mL。

26、如权利要求25所述之方法,该检测方法之敏感度(sensitivity)大于70%,且特定性(specificity)为75%。

27、如权利要求25所述之方法,该检测方法之阳性预测值(positive

predictive value; PPV)大于85%,且阴性预测值(negative predictive value; NPV)大于45%。

28、如权利要求21所述之方法,步骤(B)中,系利用免疫酵素测定法(Enzyme immunoassay, ELISA)、多重免疫酵素测定数组(Multiplex ELISA Array)、西方墨点法(western blot)、点墨迹实验(Dot blot hybridization)、蛋白质分子芯片(protein microarray or protein chip)、酵素活性测定(enzyme activity assay)、流式细胞分析技术(flow cytometry)、免疫染色法(Immunohistochemistry, IHC)、免疫荧光染色法(Immunofluorescence, IF)、免疫细胞化学染色法(immunocytochemistry, ICC)、液相层析串联式质谱仪(LC/MS/MS)、质谱仪(mass spectrometry, MS)、高效液相层析仪(high performance liquid chromatography, HPLC)、或超微量分光亮度计(NanoDrop)检测CD34抗原在该检体中的含量。

29、一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件,包含:

一检体输入位置,用以供用户将一检体输入至该检测套件,其中,该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合;

一载体,其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之超氧化物歧化酶1之抗体,且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的超氧化物歧化酶1之含量;以及

一信号读取位置,用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号;

其中,当该检体中的超氧化物歧化酶1之含量大于一基准浓度时,该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号,当该检体中的超氧化物歧化酶1之含量小于或等于该基准浓度时,该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号;

而且,该基准浓度系大于或等于36 ng/mL。

30、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为40 ng/mL。

31、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为58 ng/mL。

32、如权利要求29所述之检测套件,该基准浓度为86.45 ng/mL。

33、如权利要求29所述之检测套件,该检测套件为一生物芯片(biochip)、

一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

34、如权利要求29所述之检测套件，该载体中更包含CA-125抗原之抗体以及CD34抗原之抗体之至少一者，且该载体分析该检体中的超氧化物歧化酶1之含量之过程中，系同时分析该检体中之CA-125抗原或CD34抗原之含量。

35、一种用于检测个体是否罹患子宫内膜异位症之检测套件，包含：

一检体输入位置，用以供用户将一检体输入至该检测套件，其中，该检体为该个体之一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者或其组合；

一载体，其上藉共价结合、物理吸附、或其他方式承载一个以上之CD34抗原之抗体，且该载体系用以自该检体输入位置获得该检体并分析该检体中的CD34抗原之含量；以及

一信号读取位置，用以显示代表罹患子宫内膜异位症之一第一信号或代表未罹患子宫内膜异位症之一第二信号；

其中，当该检体中的CD34抗原之含量大于一基准浓度时，该信号读取位置显示代表罹患子宫内膜异位症之该第一信号，当该检体中的CD34抗原之含量小于或等于该基准浓度时，该信号读取位置显示代表未罹患子宫内膜异位症之该第二信号；

而且，该基准浓度系大于或等于0.56 ng/mL。

36、如权利要求35所述之检测套件，该基准浓度为1.23 ng/mL。

37、如权利要求35所述之检测套件，该基准浓度为0.8023 ng/mL。

38、如权利要求35所述之检测套件，该检测套件为一生物芯片(biochip)、一检测片、一检测棒、一检测盘、一生化分析仪、一检验套组、一鉴定套组、一分析套组、一体外诊断医疗器材、一检验试剂、一酵素免疫检验套组(ELISA kit)、一临床生化检验平台、一蛋白质芯片(protein array)、或其他检测套件。

39、一种超氧化物歧化酶1之抗体之用途，系用于制备供检测个体的检体中的超氧化物歧化酶1含量的子宫内膜异位症之检测套件；

其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者

或其组合。

40、一种CD34抗原之抗体之用途，系用于制备供检测个体的检体中的CD34抗原含量的子宫内膜异位症之检测套件；

其中，该检体为一血清检体、一血浆检体、及一血液检体中之至少一者

5 或其组合。

根据条约第 19 条(1)所作的声明

对于权利要求 39，申请人认为，D2 未公开“子宫内膜异位症患者的血清、血浆、或血液中的 SOD1 含量会上升”这一技术特征。D2 仅公开患者的卵巢组织中的细胞会大量表达 SOD1，未公开或提示患者的血清、血浆或血液中的 SOD1 含量会上升。据此，基于 D2 所得的检测套件，须透过“开刀”采集个体的“卵巢组织检体”，再测量卵巢组织检体中的 SOD1 含量，才能诊断个体是否罹患子宫内膜异位症。这对个体而言，具有“较高的风险”及“高度侵入性”。

相比之下，本申请权利要求 39 的检测套件，是通过“抽血”取得个体之“血清、血浆、或血液检体”，再测量血清、血浆、或血液检体中的 SOD1 含量，而诊断个体是否罹患子宫内膜异位症，这具有“低风险”及“低侵入性”之优势。

因此，申请人认为本申请修改后的权利要求 39 具有创造性。

对于权利要求 40，申请人认为，D3 未公开“子宫内膜异位症患者的血清、血浆、或血液中的 CD34 抗原含量会上升”这一技术特征。D3 仅公开了 CD34 在异位内膜组织中明显高于正常内膜，未公开或提示患者的血清、血浆、或血液中的 CD34 抗原含量会上升。据此，基于 D3 所制得的检测套件，须透过“开刀”采取个体之“内膜组织”，再测量内膜组织中的 CD34 抗原含量，才能诊断个体是否罹患子宫内膜异位症。这对个体而言，具有“较高的风险”及“高度侵入性”。

相比之下，本申请权利要求 40 的检测套件，是通过“抽血”取得个体之“血清、血浆、或血液检体”，再测量血清、血浆、或血液检体中的 CD34 抗原含量，而诊断个体是否罹患子宫内膜异位症，这具有“低风险”及“低侵入性”之优势。

因此，本申请权利要求 40 具备创造性。

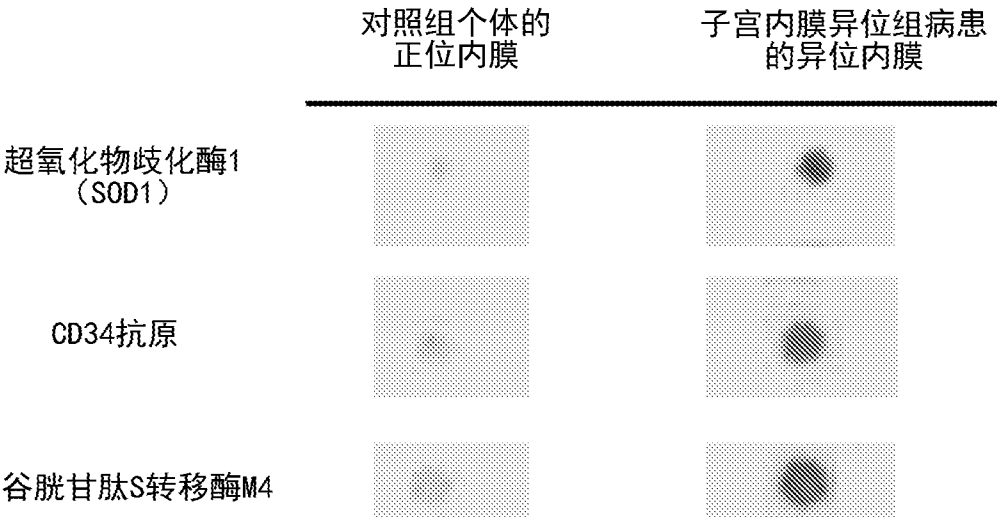


图1

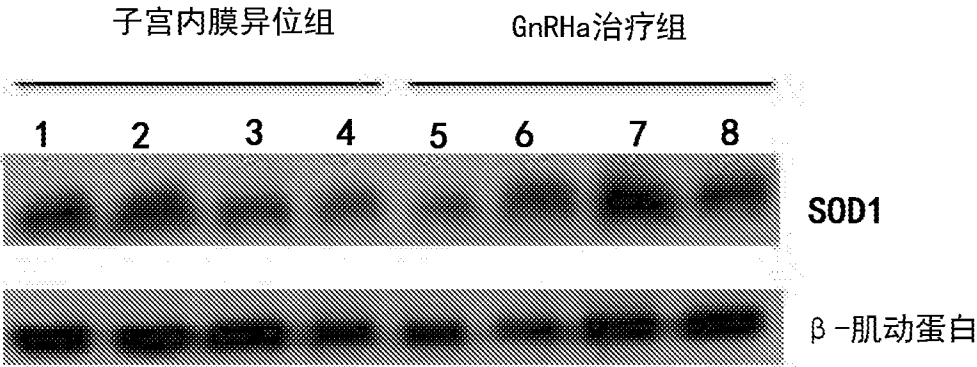


图2A

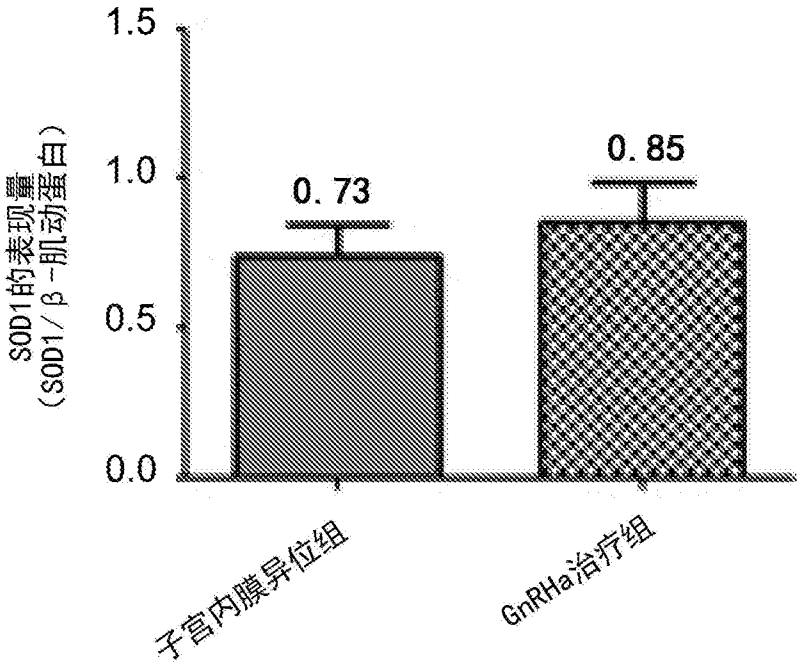


图2B

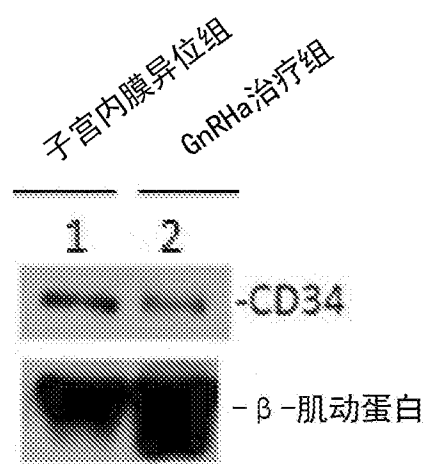


图3A

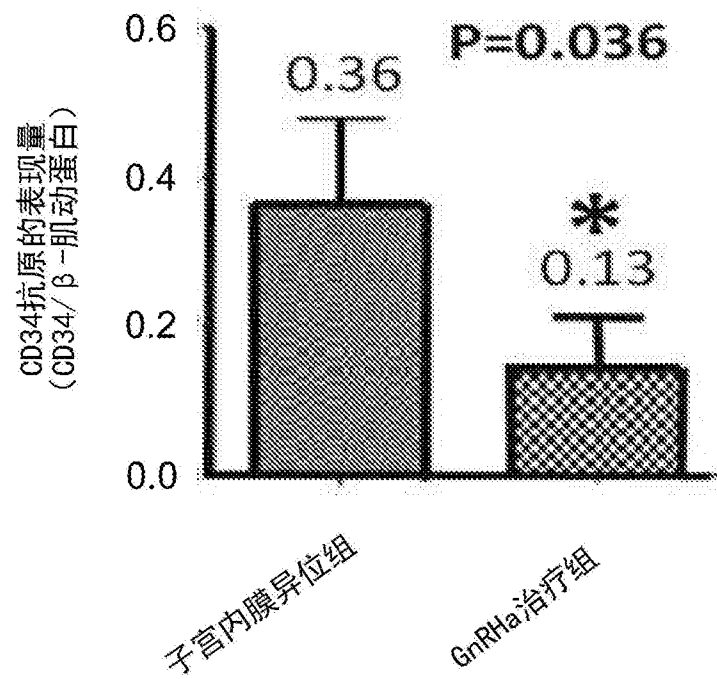


图3B

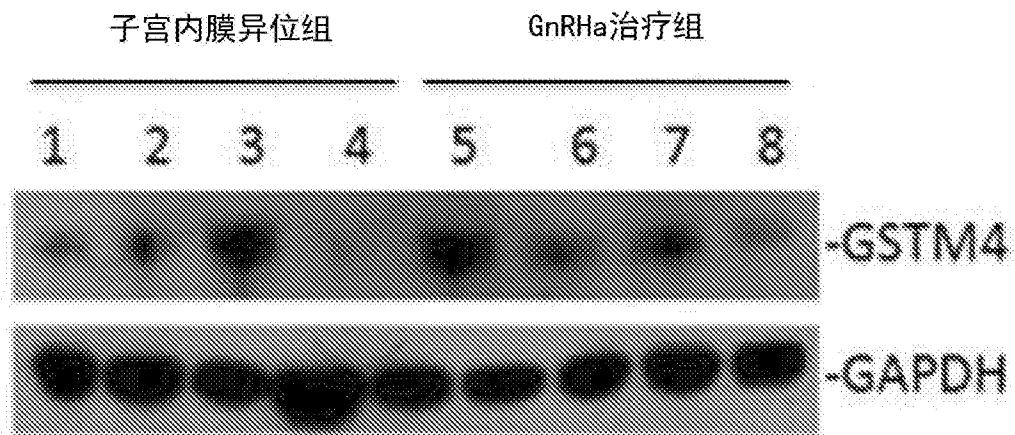


图4A

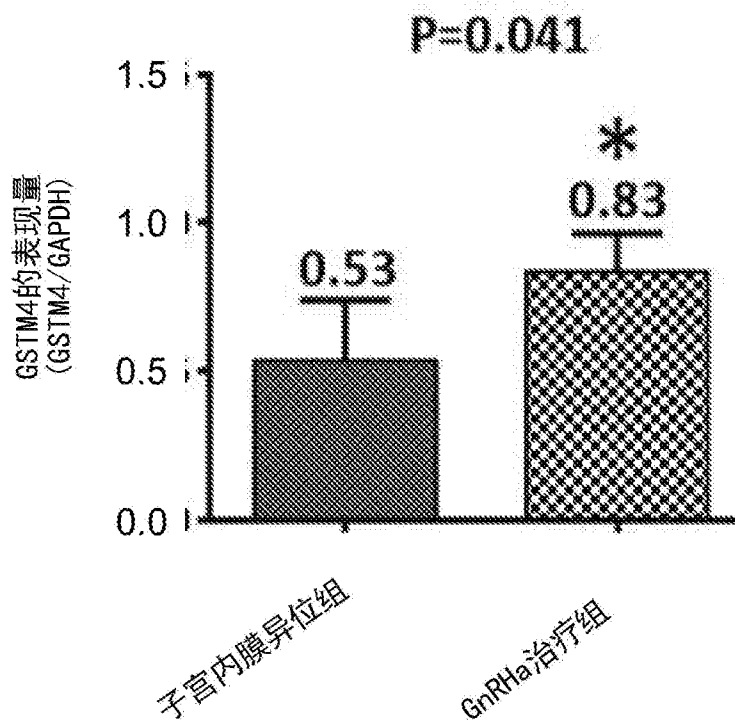


图4B

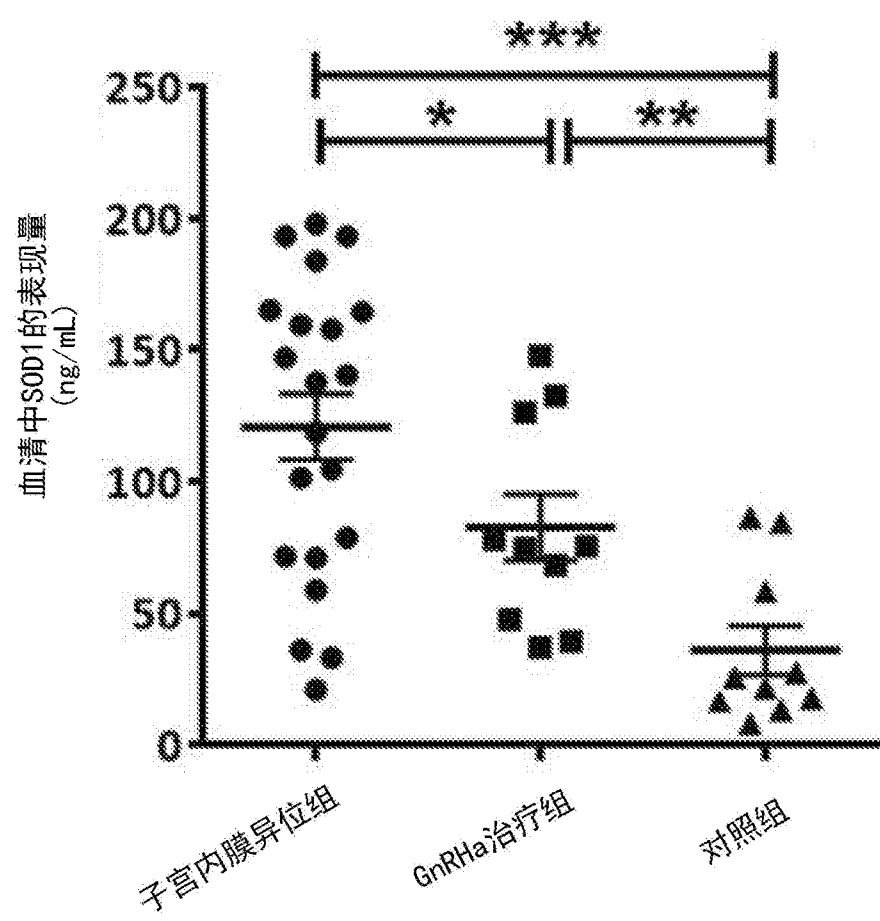


图5

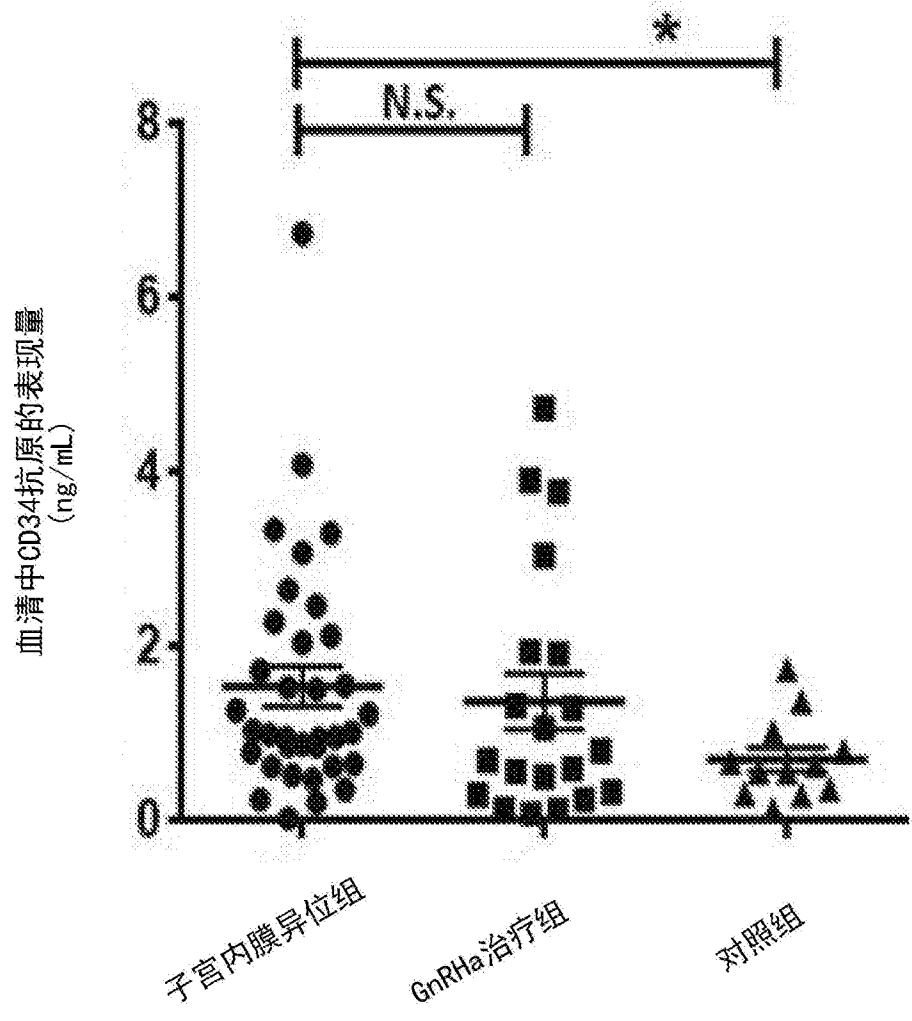


图6

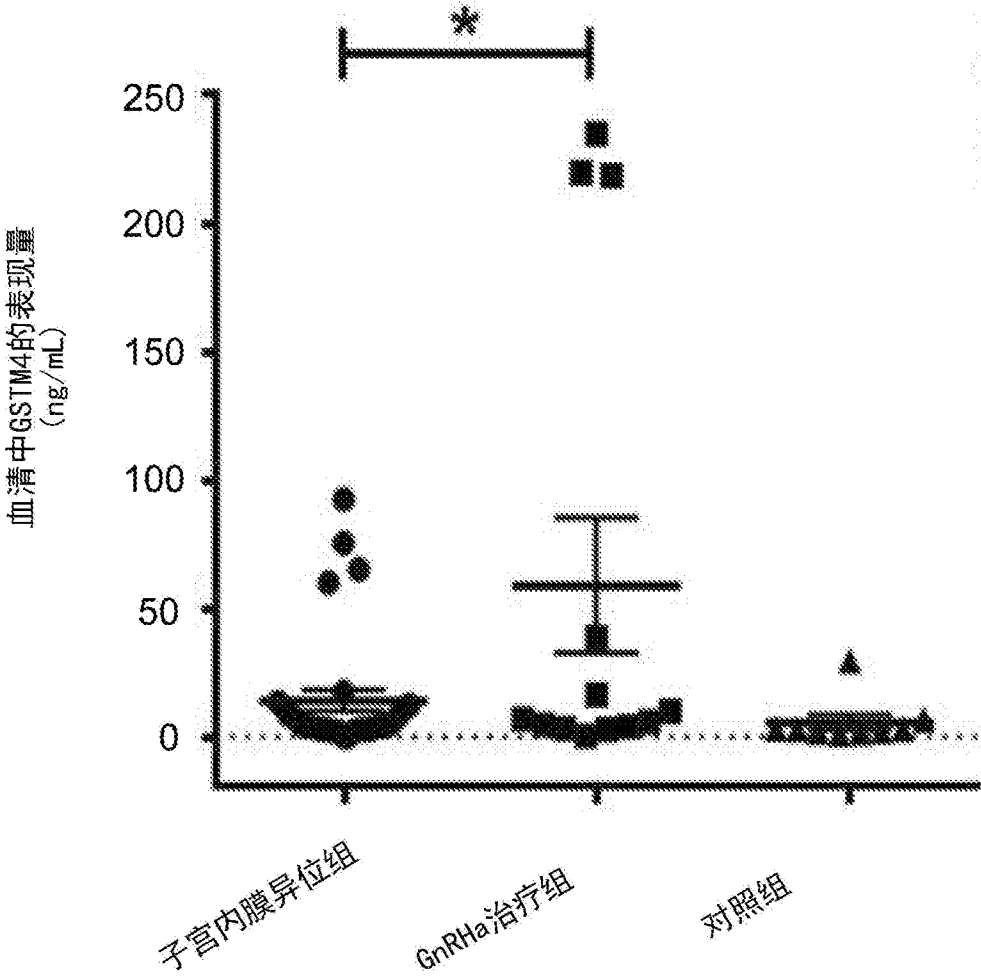


图7

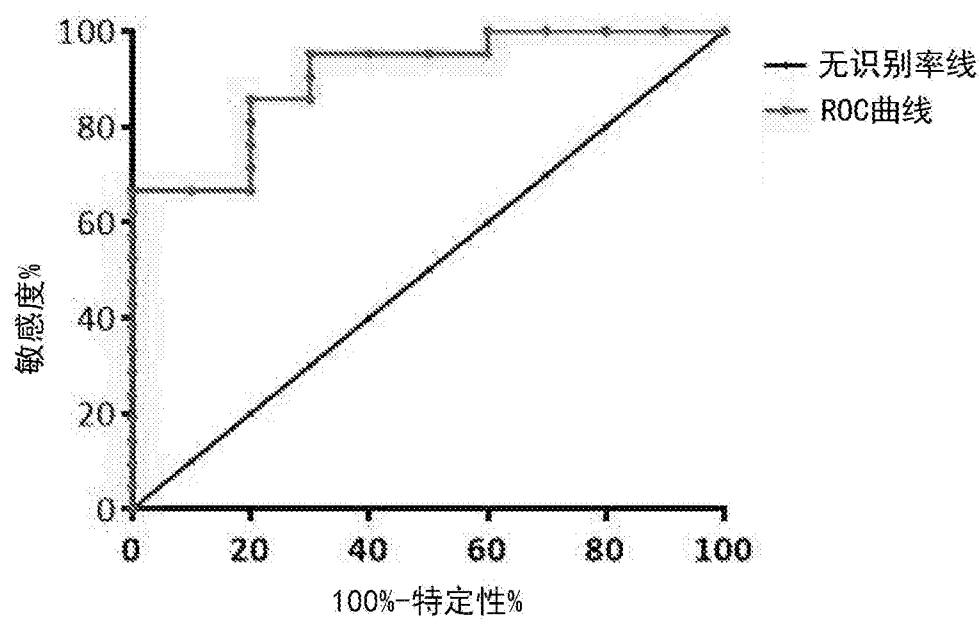


图8

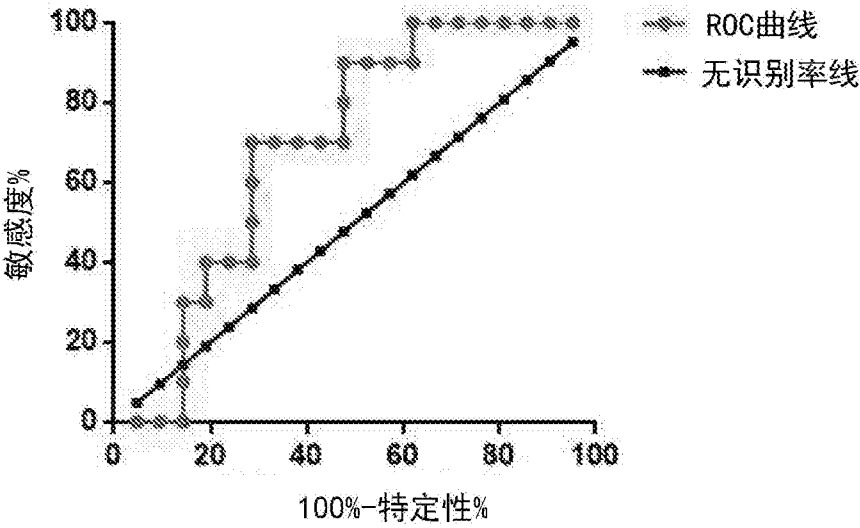


图9

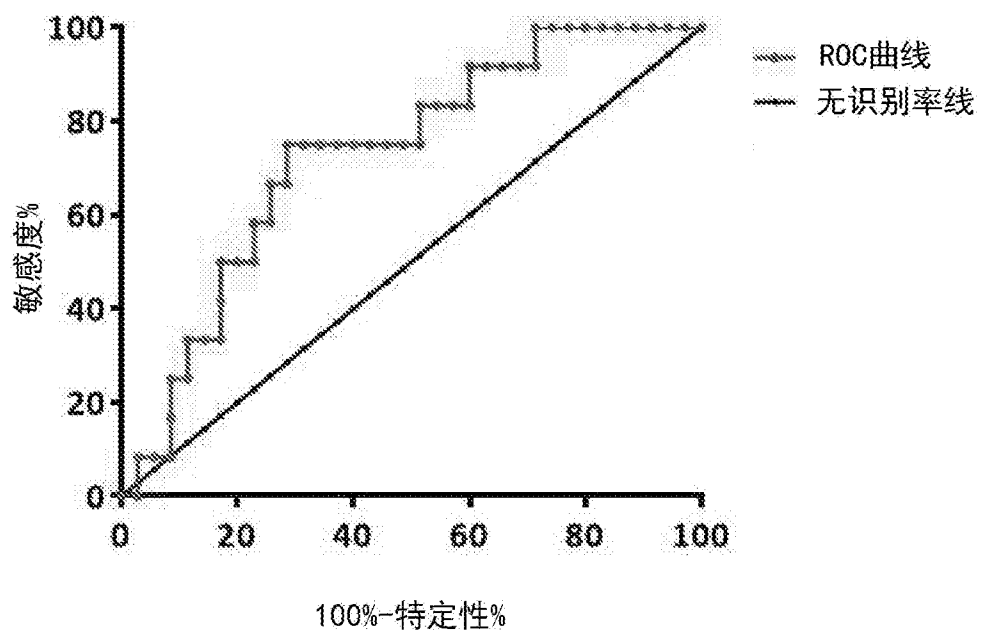


图10

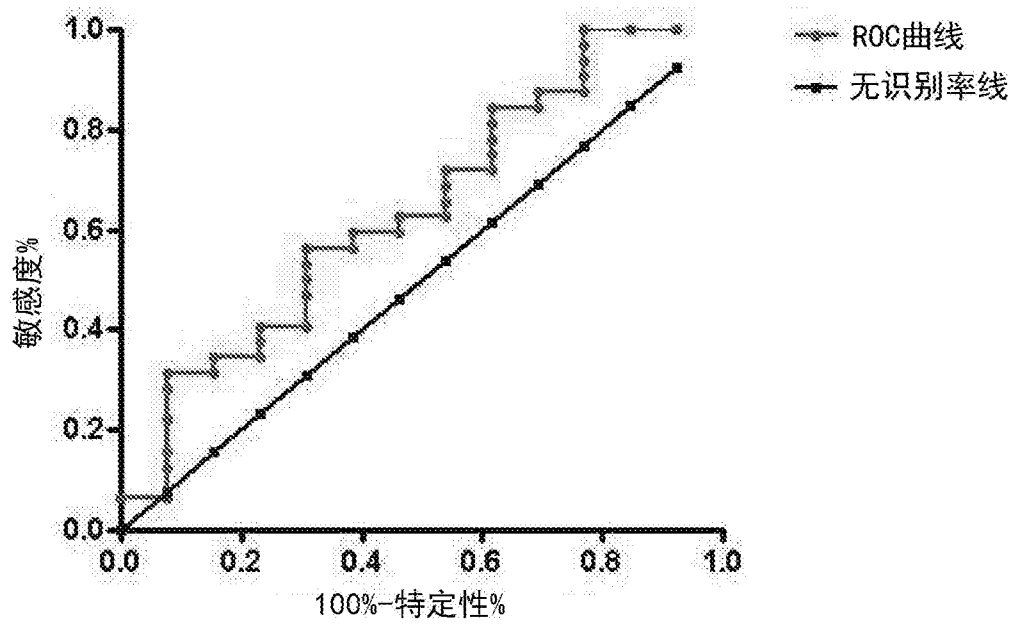


图11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/083719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 33/68 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 33/-

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

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

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, Web of Knowledge: ZENG, Qirui; CHEN, Yuwen; CHEN, Huiwen; endometriosis, superoxide dismutase, CD34, antibody, reagent kit, detect, superoxide, EMS, antigen, uterine, dismutase, endometrium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG, Yang et al., "Oxidative Stress and Endometriosis", MATERNAL AND CHILD HEALTH CARE OF CHINA, vol. 31, no. 3, 29 February 2016 (29.02.2016), page 664	39
X	WANG, Xiaojuan et al., "Expression and Significance of eNOS, VEGF and CD34 in Endometriosis", JOURNAL OF ZHENGZHOU UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCES), vol. 43, no. 5, 30 September 2008 (30.09.2008), page 897	40
A	CN 101210929 A (BEIJING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES), 02 July 2008 (02.07.2008), description, pages 6-7	29-38
A	CN 101334410 A (SHA, Guihua et al.), 31 December 2008 (31.12.2008), the whole document	29-38
A	US 2006057584 A1 (BABAN, S. et al.), 16 March 2006 (16.03.2006), the whole document	29-38
A	JP 2003183176 A (WELLNESS MOVEMENT K. K. et al.), 03 July 2003 (03.07.2003), the whole document	29-38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 February 2017 (04.02.2017)	Date of mailing of the international search report 21 February 2017 (21.02.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Shuxin Telephone No.: (86-10) 62413984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/083719

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

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

1. ☒ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The method related in claims 1-9 and 21-28, detecting the amount of S0D1 or CD34 antigens in an individual for diagnosing whether the individual has endometriosis, falls within the diagnosis method which is carried out on living human bodies, and falls within the subject matter for which an international search is not required as defined in PCT Rule 39.1.

[2] The method related in claims 10-20, detecting the amount of S0D1 in a subject in different time periods for diagnosing whether there is a therapeutic effect or a disease recurrence, falls within the diagnosis method which is carried out on living human bodies, and falls within the subject matter for which an international search is not required as defined in PCT Rule 39.1.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/083719

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101210929 A	02 July 2008	None	
CN 101334410 A	31 December 2008	CN 101334410 B	27 March 2013
US 2006057584 A1	16 March 2006	US 6777182 B2	17 August 2004
		DE 60129018 T2	21 February 2008
		EP 1290218 B1	20 June 2007
		ES 2287100 T3	16 December 2007
		AU 3717801 A	03 September 2001
		US 8541173 B2	24 September 2013
		US 8148061 B2	03 April 2012
		DE 60140580 D1	31 December 2009
		JP 2003531580 A	28 October 2003
		ES 2336817 T3	16 April 2010
		US 2012208869 A1	16 August 2012
		EP 1290218 A2	12 March 2003
		DE 60129018 D1	02 August 2007
		EP 1290218 B8	03 October 2007
		AT 365227 T	15 July 2007
		WO 0162959 A2	30 August 2001
		CA 2399259 A1	30 August 2001
		US 2002127555 A1	12 September 2002
		BR 0108685 A	30 December 2003
JP 2003183176 A	03 July 2003	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/083719

A. 主题的分类

G01N 33/68(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

G01N33/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, Web of Knowledge: 曾启瑞, 陈郁雯, 陈惠文, 子宫内膜异位症, 超氧化物歧化酶, CD34, 抗原, 抗体, 试剂盒, 检测, superoxide, EMS, antigen, uterine, dismutase, endometrium

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	张阳 等. "氧化应激和子宫内膜异位症" 中国妇幼保健, 第31卷, 第3期, 2016年 2月 29日 (2016 - 02 - 29), 第664页	39
X	王晓娟 等. "子宫内膜异位症异位内膜组织中内皮型一氧化氮合成酶、血管内皮生长因子和CD34的表达" 郑州大学学报(医学版), 第43卷, 第5期, 2008年 9月 30日 (2008 - 09 - 30), 第897页	40
A	CN 101210929 A (中国医学科学院北京协和医院) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 说明书第6页至第7页	29-38
A	CN 101334410 A (沙桂华 等) 2008年 12月 31日 (2008 - 12 - 31) 全文	29-38
A	US 2006057584 A1 (BABAN, SOHEYL 等) 2006年 3月 16日 (2006 - 03 - 16) 全文	29-38
A	JP 2003183176 A (WELLNESS MOVEMENT K.K. 等) 2003年 7月 3日 (2003 - 07 - 03) 全文	29-38

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2017年 2月 4日

国际检索报告邮寄日期

2017年 2月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李澍歆

电话号码 (86-10)62413984

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 1-28
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
 - [1] 权利要求1-9， 21-28涉及的方法，检测个体中的SOD1或CD34抗原的含量，用于诊断是否罹患子宫内膜异位症，属于对有生命的人体实施的诊断方法，属于细则第39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题。
 - [2] 权利要求10-20涉及的方法，检测SOD1在被检体不同时间段的含量，用于诊断对子宫异位症患者是否具有疗效或病症是否复发，属于对有生命的人体实施的诊断方法，属于细则第39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求， 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083719

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101210929	A	2008年 7月 2日	无			
CN	101334410	A	2008年 12月 31日	CN	101334410	B	2013年 3月 27日
US	2006057584	A1	2006年 3月 16日	US	6777182	B2	2004年 8月 17日
				DE	60129018	T2	2008年 2月 21日
				EP	1290218	B1	2007年 6月 20日
				ES	2287100	T3	2007年 12月 16日
				AU	3717801	A	2001年 9月 3日
				US	8541173	B2	2013年 9月 24日
				US	8148061	B2	2012年 4月 3日
				DE	60140580	D1	2009年 12月 31日
				JP	2003531580	A	2003年 10月 28日
				ES	2336817	T3	2010年 4月 16日
				US	2012208869	A1	2012年 8月 16日
				EP	1290218	A2	2003年 3月 12日
				DE	60129018	D1	2007年 8月 2日
				EP	1290218	B8	2007年 10月 3日
				AT	365227	T	2007年 7月 15日
				WO	0162959	A2	2001年 8月 30日
				CA	2399259	A1	2001年 8月 30日
				US	2002127555	A1	2002年 9月 12日
				BR	0108685	A	2003年 12月 30日
JP	2003183176	A	2003年 7月 3日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)