



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102725632 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080048520. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 08. 27

G01N 33/48 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/237, 972 2009. 08. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/046916 2010. 08. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02011/025919 EN 2011. 03. 03

(71) 申请人 奥斯瑞根公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 E. 马姆博 D. 布朗 A. T. 阿达伊

T. 桑福德 S. 沃尔兹 A. 乔达里

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 史悦

权利要求书 2 页 说明书 143 页

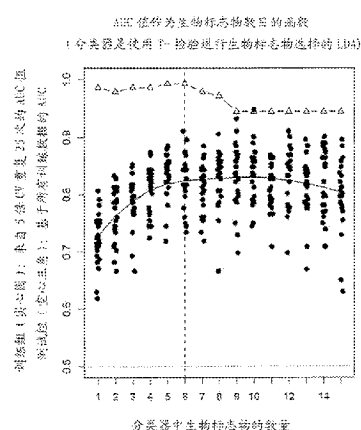
序列表 63 页 附图 26 页

(54) 发明名称

肺病的 miRNA 生物标志物

(57) 摘要

本发明描述可用作表征患者肺部疾病的血清或血浆生物标志物的 miRNA。这些 miRNA 生物标志物可以单独使用或者与其它用于疾病如肺癌的诊断、预后或监测的其它标志物组合使用。在一个实施方案中,用于表征有肺部肿瘤或损伤的患者中的肺癌的方法,所述方法包括如下步骤:测量血清样本中 miRNA 的水平,和确定样本中 miRNA 下降或上升的水平,从而表征所述患者中的肺癌。



1. 用于表征有肺部肿瘤或损伤的患者中的肺癌的方法,所述方法包括如下步骤:

a. 测量血清样本中 miRNA 的水平,其中所述 miRNA 选自 let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、miR-10a、miR-10b、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-139、miR-143、miR-152、miR-155、miR-15b、miR-17-5p、miR-193、miR-194、miR-195、miR-196b、miR-199a*、miR-19b、miR-202、miR-204、miR-205、miR-206、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-214、miR-221、miR-27a、miR-27b、miR-296、miR-29a、miR-301、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-339、miR-346、miR-365、miR-378、miR-422a、miR-432、miR-485-3p、miR-496、miR-497、miR-505、miR-518b、miR-525、miR-566、miR-605、miR-638、miR-660 和 miR-93 ;和

b. 确定样本中 miRNA 下降或上升的水平,从而表征所述患者中的肺癌。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述肺癌是小细胞或非小细胞肺癌。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中所述患者先前经过肺病的筛选。

4. 根据权利要求 1 的方法,其中所述患者怀疑患有肺癌或者有发生肺癌的风险。

5. 根据权利要求 3 的方法,其中所述筛选通过 CT 扫描或胸部 x- 射线进行。

6. 根据权利要求 1 的方法,其进一步包括扩增所述 miRNA。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中所述扩增通过定量反转录酶聚合酶链式反应进行。

8. 根据权利要求 1 的方法,其进一步包括扩增、测量并确定第二 miRNA 下降或上升的水平。

9. 用于表征患者中的肺病的方法,所述方法包括如下步骤:

a. 测量血清样本中第一 miRNA 和第二 miRNA 的水平,其中第一 miRNA 选自 let-7a、let-7b、let-7d、let-7f、let-7g、let-7i、miR-101、miR-106a、miR-106b、miR-125a、miR-126、miR-126*、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-140、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-148b、miR-150、miR-151、miR-15a、miR-15b、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-185、miR-186、miR-190、miR-191、miR-193a、miR-199a*、miR-202、miR-210、miR-214、miR-222、miR-23a、miR-24、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-29b、miR-301、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-5p、miR-320、miR-324-3p、miR-326、miR-335、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-374、miR-375、miR-378、miR-422a、miR-422b、miR-425、miR-486、miR-496、miR-518b、miR-660、miR-7、miR-92、miR-93、miR-98、miR-99a 和 miR-99b ;和

b. 检测所述样本中第一和第二 miRNA 下降或上升的水平,从而表征患者中的肺病。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中所述第一 miRNA 选自 let-7g、miR-106b、miR-126、miR-126*、miR-132、miR-140、miR-142-3p、miR-146a、miR-150、miR-15a、miR-15b、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-214、miR-24、miR-30a-5p、miR-320、miR-342、miR-345、miR-374、miR-422a、miR-422b、miR-486 和 miR-92。

11. 根据权利要求 9 的方法,其中所述第一和第二 miRNA 是选自表 3 的对。

12. 根据权利要求 9 的方法,其中所述肺病是癌症。

13. 根据权利要求 9 的方法,其中所述患者有肺部肿瘤或损伤。

14. 根据权利要求 9 的方法,其中所述患者先前经过肺病的筛选。

15. 根据权利要求 12 的方法,其中所述癌症是小细胞或非小细胞肺癌。

16. 根据权利要求 9 的方法,其进一步包括扩增第一 miRNA 和第二 miRNA。

17. 根据权利要求 16 的方法,其中所述扩增通过定量反转录酶聚合酶链式反应进行。
18. 根据权利要求 9 的方法,其中所述患者为男性。
19. 根据权利要求 9 的方法,其中所述患者为女性。

肺病的 miRNA 生物标志物

[0001] 本发明要求于 2009 年 8 月 28 日提交的美国临时申请 No. 61/237,972 的优先权,所述文件通过提述并入本文。

[0002] 本申请所述工作部分由联邦政府根据美国癌症研究所 /NIH Grant No. 1R43CA141786-01 资助。因此,联邦政府对本发明可享有一定权利。

[0003] 在美国,肺癌在所有癌症中具有最高的发生率和致死率 (<http://seer.cancer.gov/statistics/>)。肺癌分为两个主要类型:小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC),前者感染 20% 的患者而后者感染 80% 的患者。NSCLC 由三种主要亚型组成:腺癌、鳞状细胞癌 (SCC) 和大细胞癌,其中腺癌和鳞状细胞癌占大多数 (Sekido 等, Biochim Biophys Acta, 1378 :F21-59 ;Forgacs 等, Pathol Oncol Res, 7 :6-13(2001))。据估计 2008 年美国发生 215,000 例肺癌新病例,肺癌患者死亡约 162,000 人 (Jemal 等, J Natl Cancer Inst, 100 :1672-94(2008))。肺癌的高致死率一部分是由于超过 75% 的肺癌患者在刚刚出现症状时即诊断为局部或远端转移,还有一部分是由于缺乏针对肺癌的高效治疗方法。尽管目前对于肺癌的治疗选择有限,但是已经显示,最早期得到诊断的患者的 5 年存活率 (50%) 优于晚期诊断的患者 (< 10%) (参见,例如, <http://seer.cancer.gov/statistics>; Horner 等 (编). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD)。因此,已经有更多研究致力于检测早期肺癌,使医疗干预可以提高存活率。

[0004] 肺癌的风险因素包括年龄和通过吸烟 (一手和二手) 的烟草消耗。全部肺癌案例中约 90% 出现在吸烟者中。此外,男性和女性之间肺癌的发病率和致死率存在显著差异,表明两种性别之间存在遗传生物过程的可能性。肺癌中的最一贯报道的显著风险因素中都存在这些差异 (Visbal 等, Ann Thorac Surg, 78 :209-15(2004))。

[0005] 已经进行了几项筛选研究,所述研究经设计用于检测早期肺癌。这些研究中很多使用两种主要的成像技术:胸部 X-射线和计算机断层扫描 (CT)。胸部 X-射线可以显示肺内块状物质 (mass),其可以通过活检而对肺癌进行确证和分类。成像技术的改进,最明显的是螺旋计算机断层扫描 (螺旋 CT) 的发展,使临床医生可以检测未出现症状的个体中的较小肺部肿瘤。早期肺癌行动项目 (ELCAP),使用胸部 X-射线和低剂量 CT,设计用于筛选无症状高风险吸烟者,这显示 CT 大大改进了对较小的、潜在可治愈损伤的检测 (Henschke 等, Lancet, 354 :99-105(1999))。然而,主要的缺点是假阳性率和高成本 (平均 600 美元),难以证明其可作为筛选范例 (也参见 Henschke 等, N Engl J Med, 255 :1763-71(2006))。

[0006] 这些研究在科学界引发了激烈的讨论,讨论集中于研究的设计上,特别是研究设计缺乏随机性,和考虑到高成本和高假阳性率而得出的结论 (Henschke 等, 1999 ;Gould 等, N Engl J Med, 356 :743-747(2007))。吸烟者和曾经的吸烟者的螺旋 CT 扫描中 25-60% 表现出良性的异常 (Swensen 等, Am J Respir Crit Care Med, 165 :508-13(2002))。无症状患者的成像筛选不能将良性与早期恶性损伤相区别。也有报道称重复暴露于低剂量 CT 扫描可使患者暴露于潜在的有害水平的辐射 (Brenner 等, Radiology, 231 :440-5(2004))。

[0007] 目前,仍然需要用于肺病 (包括癌症) 的非侵入性检测,监测对疗法的响应,或者

检测肺癌复发的临床相关标志物。同样明确的是,这种试验必须具备高度特异性和合理的灵敏度,并且以合理的成本容易使用。循环的生物标志物提供了一种成像的替换方案,其具有下述优势:1) 它们在最小侵入、易于收集的样品类型(血液或血液来源流体)中发现,2) 它们可在受试者中随时间频繁监测以建立精确的基线,使其易于检测随时间的变化,3) 它们能以合理的低成本提供,4) 它们可以限制正在进行重复的昂贵并且可能有害的 CT 扫描的患者的数目,和 / 或 5) 不同于 CT 扫描,生物标志物可能区别无害的肺部损伤和更具侵略性的肺部损伤(参见,例如,Greenberg 和 Lee, *Opin Pulm Med*, 13 :249-55 (2007))。

[0008] 现有的生物标志物测定法包括几种血清蛋白标志物如 CEA(Okada 等, *Ann Thorac Surg*, 78 :216-21 (2004)), CYFRA 21-1(Schneider, *Adv Clin Chem*, 42 :1-41 (2006)), CRP(Siemes 等, *J Clin Oncol*, 24 :5216-22 (2006)), CA-125(Schneider, 2006) 和神经元特异性烯醇化酶和鳞状细胞癌抗原(Siemes 等, 2006)。低灵敏度和特异性,以及由于良性肺病产生的显著数量的假阳性结果限制了这些测定法的应用。

[0009] 也已经评价了循环的核酸如 DNA 和 mRNA 作为肺癌的可能的诊断标志物的作用。这些研究基于这样的观察:循环的核酸显示出可指示癌症的差异表达(参见,例如, Bremnes 等, *Lung Cancer*, 49 :1-12 (2005); Johnson 等, *Cell*, 120 :635-47 (2005); Yanaihara 等, *Cancer Cell*, 9 :189-98 (2006); Chen 等, *Cell Res*, 18 :997-1006 (2008); Fabbri 等, *Cancer J*, 14 :1-6 (2008); Garofalo 等, *Oncogene*, 27 :3845-55 (2008); Mitchell 等, *Proc Natl Acad Sci*, 105 :10513-8 (2008); Schickel 等, *Oncogene*, 27 :5959-74 (2008); Weiss 等, *Ann Oncol*, 19 :1053-9 (2008); 和 Yu 等, *Cancer Cell*, 13 :48-57 (2008))。循环中游离 DNA 的来源还未完全了解,但是认为它们代表来自受损(凋亡、坏死)肿瘤细胞的稳定残余部分(Jahr 等, *Cancer Res*, 61 :1659-65 (2001); Bianchi, *Placenta*, 25 Suppl A :S93-S101 (2004))。

[0010] 我们在本文描述了通过测量血清或血浆中的 miRNA 而检测、诊断或监测肺病的方法。

[0011] 在一些实施方案中,本发明涉及通过检测血清或血浆中的 miRNA 而检测或监测肺病如小细胞肺癌或非小细胞肺癌。本发明的方法包括生物标志物的检测,所述生物标志物能用于诊断疾病和 / 或评价肺病的预后或侵略性。进一步地,所述方法可以用于表征肺病的进程。在某些实施方案中,本发明的方法可以用于确定患者中的肺部肿瘤或损伤是否为癌或良性。使用本发明的方法进行测试的患者也可以使用本领域其它已知方法进行测试。

[0012] 在本发明的某些实施方案中,可以通过测量患肺病的受试者血清或血浆中以上升或下降的水平存在的 miRNA 量而实现诊断或预后。在一些实例中,可以检测(例如,扩增并测量)一种血清或血浆 miRNA 以表征肺病,而在其它实施方案中,检测来自血清或血浆的两种或多种 miRNA。一些实施方案包括检测 miRNA 对。在一些实例中,对中的一个 miRNA 在肺病或肺癌患者的血清或血浆中上升,而对中的另一个 miRNA 下降。在其它实例中,对中的两个 miRNA 均上升或下降。在某些实施方案中,也可以检测非 miRNA 生物标志物如蛋白标志物。本发明的一些实施方案涉及肺癌的诊断或预后,或者确定患者中的肺癌的类型。在一些实施方案中,所述患者先前进行了肺病的筛选。

[0013] 本申请中讨论了本发明的其它实施方案。本发明的其它目的、特性和优势由下述详细描述显而易见。关于本发明的一个方面讨论的任何实施方案也适用于本发明的其它方

面,反之亦然。实施例部分的实施方案应理解为可应用于本发明所有方面的本发明的实施方案。

[0014] 然而,应理解的是,详细描述和特定的实施例,虽然指示了本发明的特定实施方案,仅通过阐述方式给出,因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修饰由本申请对于本领域的技术人员显而易见。

[0015] 附图简述

[0016] 下述图形成本说明书的一部分,并且包括在本文中进一步说明本发明的某些方面。通过提述这些图中的一个或多个,结合本文所述的特定实施方案的详细描述,可以更好地理解本发明。

[0017] 图 1 是用于肺癌小鼠模型研究设计的示意概图。对一百一十五只 A/J 小鼠在时间(0) 和第一次强饲后 10 周以所示剂量口服强饲苯并芘。十只对照小鼠在第 0 周 / 天接受不含致癌物的 200 μ l 棉籽油的口服强饲。每个时间点处死的小鼠数量示于箭头下方。剩余的小鼠每两周取血一次,直至 18 周,之后每四周取血一次。在 34 周末期,处死所有剩余小鼠。

[0018] 图 2A 和图 2B 显示在发生肺部肿瘤的小鼠和对照小鼠中 miR-183 和 miR-182(图 2A) 和 miR-365 和 miR-141(图 2B) 血浆 miRNA 表达的瞬时变化。

[0019] 图 3 显示线性判别分析(LDA) 分类器的曲线下面积(AUC) 数值的分布作为生物标志物数量的函数,如实施例 5 中所述。这个过程确定了用于分类器的生物标志物的最优数量。实心黑色圆形代表来自训练组的结果;空心三角形代表来自测试组的结果。垂直虚线是性能水平降低处。最大平均 AUC 为特征数=9 处。

[0020] 图 4 显示实施例 5 的线性判别分析中训练和测试数据的性能估计。SENS,灵敏度;SPEC,特异性;NPV,阴性预测值;PPV,阳性预测值。使用六对不同的 miRNA 对:miR-142-5p 和 miR181d;miR-142-3p 和 miR181d;miR-142-3p 和 miR-422a;miR-142-5p 和 miR-422a;miR-92 和 miR-27b;和 miR-24 和 miR-27a。

[0021] 图 5 显示人类前体 miRNA(前-miRNA) 序列(按照出现的顺序,分别为 SEQID NO 1-323),由 miRBase::Sequences Database 的 13.0 版(<http://microrna.sanger.ac.uk>; Griffiths-Jones 等, Nucleic Acids Research, 2008, 36, Database Issue, D154-D158; Griffiths-Jones 等, Nucleic Acids Research, 2006, 34, Database Issue, D140-D144; Griffiths-Jones, Nucleic Acids Research, 2004, 32, Database Issue, D109-D111) 提供。也提供了表 1-5 中成熟 miRNA 的名称。

[0022] 示例实施方案

[0023] 在某些方面,本发明的方法提供扩增并测量血清或血浆样本中 miRNA 量的测定法,从而表征肺病。

[0024] 为了帮助理解本发明,首先定义某些术语。其它定义在本申请全文中提供。

[0025] 如本文所使用的,术语“microRNA”(miRNA 或 miR) 包括人 miRNA、成熟单链 miRNA、前体 miRNA(前-miR) 和它们的变体,所述 miRNA 可以天然存在。在一些实例中,术语“miRNA”还包括初级 miRNA 转录物和双链体 miRNA。除非另外指出,否则在本文中使用,特定 miRNA 的名称指前体 miRNA 的成熟 miRNA。例如,miR-122a 指源自前-miR-122 的成熟 miRNA 序列。miRBase::Sequences Database(<http://microrna.sanger.ac.uk>) (2010 年

4 月发布的版本 15) ;Griffiths-Jones 等, Nucleic Acids Research、2008、36、Database Issue、D154-D158 ;Griffiths-Jones 等, Nucleic Acids Research、2006、34、Database Issue、D140-D144 ;Griffiths-Jones、Nucleic Acids Research、2004、32、Database Issue、D109-D111) 中报道了特定 miRNA 的序列, 包括人成熟和前体序列。对于某些 miRNA, 单个前体包含多于一个成熟 miRNA 序列。在其它实例中, 多个前体 miRNA 包含相同的成熟序列。在一些实例中, 已经根据新的科学一致性重新命名了成熟 miRNA。例如, 如本文所使用的, miR-213 指来自前-miR-181a-1 的成熟 miRNA, 也称作 miR-181a*。已经重新命名的其它 miRNA 包括 miR-189(也称作 miR-24*), 其来自前-miR-24-1 ;miR-368(也称作 miR-376c) ;和 miR-422b(也称作 miR-378*)。技术人员理解对于给定 miRNA, 特别是对于 miRNA 的成熟形式, 关于精确核苷酸序列的科学一致性可以随时间改变。通过本申请的测定法检测的 miRNA 包括 miRNA 的天然存在的序列。

[0026] 术语“表征”在本文中使用以涵盖检测和预后, 并且包括检测 miRNA 以做出诊断或预后确定或疾病预测。在一些实例中, 表征将鉴定受试者是否有肺病如癌症, 或者确定疾病状态。此外, 根据本文方法检测 miRNA 包括测量 miRNA 的量, 所述 miRNA 可以用于区分肺癌患者和其它肺部疾病患者, 或者确定有肺部肿瘤的患者是否患癌症。在其它实例中, “表征”包括检测 miRNA 以确定疾病状态如肺癌的阶段或侵略性, 或者确定肺病的适当治疗方法。

[0027] 在权利要求和 / 或正文中与术语“包含”组合使用时, “一个”或“这个”可以表示“一个”, 但是也可以与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多个”的意义一致。

[0028] I. 样本

[0029] 血清通常为凝结血液的流体、非细胞部分。血浆也是非细胞血液样本, 但是不同于血清, 血浆包含凝血因子。在一些实施方案中, 血清或血浆样本获得自先前使用另一种诊断方法进行肺病筛选的人类患者。在多个实施方案中, 血清或血浆样本获得自经测试对肿瘤或肺部损伤呈阳性的患者。在某些实施方案中, 患者进行成像检测, 例如, 通过胸部 X-射线或 CT 扫描。在其它实施方案中, 所述方法涉及检测肺病成像结果为阳性的患者中的 miRNA。在一些实例中, 样本获得自有肺部肿瘤或损伤的患者。可以通过胸部 X-射线或 CT 扫描, 或者通过本领域已知的其它成像或检测方法检测肿瘤或损伤。其它实施方案包括测量来自先前或目前正进行肺病治疗的患者的样本中的 miRNA。在其它实施方案中, 所述样本来自怀疑患有肺癌或有发生肺癌的风险的患者。获得并用于所述测定法的血浆或血清的体积可以根据临床目的而变化。

[0030] 本领域的技术人员将可以识别现有用于获得和制备血清样本的很多方法。通常地, 使用标准方法将血液引入收集管并使其凝结。然后由凝结血液的细胞部分分离血清。在一些方法中, 向血液收集管中加入凝结激活剂如二氧化硅颗粒。在其它方法中, 不对血液进行处理以加速凝结。血液收集管可由很多来源商业上得到, 并且有多种形式 (例如, Becton Dickinson Vacutainer®管 -SST™、玻璃血清管或塑料血清管)。

[0031] 在一些方法中, 通过静脉穿刺收集血液并在抽血后三小时内处理以将溶血现象降至最低, 并将 miRNA 由完整细胞到血液的释放降至最低。在一些方法中, 在冰上保存血液直至使用。可以通过离心将血液分级以去除细胞成分。在一些实施方案中, 制备血清的离心可以在至少 500、1000、2000、3000、4000 或 5000X G 的速度进行。在某些实施方案中, 可以将血液温育至少 10、20、30、40、50、60、90、120 或 150 分钟以使其凝结。在其它实施方案中,

血液温育至多 3 小时。在使用血浆时,分离细胞和非细胞成分之前不使血液凝结。可以在从血液的细胞部分分离之后冷冻血清或血浆,直至进一步试验。

[0032] 分析前,可以从血清或血浆提取 RNA 并使用本领域已知的方法纯化。已知很多方法用于分离总 RNA,或者专门提取小 RNA,包括 miRNA。可以使用商业上可得到的试剂盒(例如 Perfect RNA Total RNA Isolation Kit, FivePrime-Three Prime, Inc.; mir Vana™ 试剂盒, Ambion, Inc.) 提取 RNA。可替换地,可以改编用于提取哺乳动物胞内 RNA 或病毒 RNA 的 RNA 提取方法,按照发表的方法或者经过修改,用于从血浆或血清提取 RNA。可以使用二氧化硅颗粒、玻璃珠或硅藻(diatom)从血浆或血清提取 RNA,如美国公开 No. 2008/0057502 中所述的方法或其改编形式。

[0033] II. 肺病的 miRNA 标志物

[0034] 本发明的某些实施方案提供血清或血浆 miRNA 作为肺病的标志物。在一些实施方案中,使用肺病患者的血清和 / 或血浆中以上升水平存在的 miRNA 作为标志物。在其它实施方案中,使用水平下降的 miRNA 作为标志物。在一些实施方案中,使用来自血清或血浆的多于一个 miRNA 作为标志物。当使用多于一个 miRNA 生物标志物时,miRNA 可全部具有上升的水平,全部具有下降的水平,或者可以使用水平上升和下降的 miRNA 的混合物。

[0035] 术语“下降水平”或“上升水平”指患者血清或血浆样本中 miRNA 的量与未患有测试患者所患肺病的群体的血清或血浆中 miRNA 的量相比较。例如,肺癌患者血清中水平下降的 miRNA 在肺癌患者中存在的量低于未患肺癌供体(例如有良性肿瘤的患者或正常患者)的血清中的量。对于某些 miRNA,患者血清或血浆样本中水平的上升表明肺病存在或预后。其它 miRNA 以下降的水平存在于肺病患者中。

[0036] 肺病包括癌症和良性病症。肺癌指肺部的恶性肿瘤,并且可以分为小细胞或非小细胞肺癌。在一些实施方案中,非小细胞肺癌可以进一步表征为腺癌、鳞状细胞癌(SCC)和大细胞癌。此外,可以根据 X-射线或 CT 扫描结果、侵略性、病理学和非 miRNA 生物标志物的检测,以及本领域已知的其它方法将癌症分类。在某些方面,通过 TNM 原理(T- 原发肿瘤、N- 局部淋巴结、M- 远端转移)和 / 或 0、IA、IB、IIA、IIB、IIIA、IIIB 或 IV 期将肺癌分类(参见,例如,Lababede 等, Chest, 115 :233-235(1999))。在一些实施方案中,本文所述方法可以用于以至少 75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98 或 99% 灵敏度表征患者中的肺病。灵敏度的程度指示阳性表征为患有疾病的患病患者的百分比。在其它实施方案中,所述方法具有至少 75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98 或 99% 的特异性(例如,正确表征的非患病患者的百分比)。可以调整测定参数以同时优化灵敏度和特异性。

[0037] 在一些实例中,将 miRNA 标志物的水平与对照相比较以确定水平是否下降或上升。对照可以是外部对照,如来自已知没有肺病的受试者的血清或血浆样本中的 miRNA。外部对照可以是来自正常(非患病)受试者或者患有良性肺病的患者的样本。在其它情况中,外部对照可以是来自非血清样本如组织样本的 miRNA 或已知量的合成 RNA。外部对照可以是汇集的、平均或个体样本;可以与测量的 miRNA 相同或不同。内部对照是来自与测试样本相同的血浆或血清样本的标志物,如 miRNA 对照。参见,例如,美国公开 No. US2009/0075258,其通过提述全文并入本文。

[0038] 表 1 列出了肺病患者血清中水平上升或下降的 miRNA。可以根据本发明使用这些 miRNA。一些 miRNA 可用于表征肺癌,包括区别癌症类型和 / 或区分癌症与良性肺病。此外,

一些 miRNA 可以用于预测肺癌的侵略性或结果。

[0039] 表 1. 肺癌患者血清中水平上升或下降的 miRNA。水平为肺癌患者中 miRNA 与良性肿瘤或损伤患者相比较的结果。

[0040]

miRNA	水平	miRNA	水平	miRNA	水平
let-7a	下降	miR-181a	上升	miR-30b	下降
let-7b	下降	miR-181b	上升	miR-30c	下降
let-7c	下降	miR-181d	上升	miR-30d	上升
let-7d	下降	miR-185	下降	miR-30e-3p	下降
let-7e	下降	miR-186	上升	miR-30e-5p	下降
let-7f	下降	miR-18a	下降	miR-320	上升
let-7g	下降	miR-190	下降	miR-324-3p	上升
let-7i	下降	miR-191	上升	miR-324-5p	上升
miR-100	下降	miR-192	下降	miR-328	上升
miR-101	下降	miR-193b	上升	miR-335	上升
miR-103	上升	miR-194	上升	miR-339	下降
miR-106a	下降	miR-195	下降	miR-340	下降
miR-106b	下降	miR-196b	下降	miR-342	上升
miR-10a	下降	miR-197	上升	miR-345	上升
miR-10b	下降	miR-199a *	下降	miR-346	下降
miR-125a	上升	miR-19a	下降	miR-361	上升
miR-126	下降	miR-19b	上升	miR-365	上升
miR-126 *	下降	miR-202	上升	miR-374a	下降
miR-130a	下降	miR-204	上升	miR-375	上升
miR-130b	上升	miR-205	下降	miR-378	上升

miR-132	上升	miR-206	下降	miR-382	上升
miR-133a	上升	miR-20a	下降	miR-422a	上升
miR-133b	下降	miR-20b	上升	miR-423	上升
miR-134	上升	miR-21	下降	miR-432	下降
miR-139	下降	miR-210	上升	miR-433	上升
miR-140	下降	miR-214	下降	miR-483	上升
miR-142-3p	下降	miR-22	上升	miR-485-3p	下降
miR-142-5p	下降	miR-221	上升	miR-486-5p	上升
miR-143	下降	miR-222	上升	miR-496	下降
miR-145	上升	miR-223	上升	miR-497	下降
miR-146a	上升	miR-23a	上升	miR-501	上升
miR-146b	下降	miR-24	上升	miR-502	上升
miR-148a	下降	miR-25	上升	miR-505	上升
miR-150	上升	miR-26a	下降	miR-518b	上升
miR-151	上升	miR-26b	下降	miR-525	下降
miR-152	下降	miR-27a	下降	miR-566	上升
miR-155	上升	miR-27b	下降	miR-584	上升
miR-15a	下降	miR-296	上升	miR-605	上升
miR-15b	下降	miR-29a	下降	miR-638	下降
miR-16	下降	miR-29c	下降	miR-660	下降
miR-17-5p	上升	miR-301	上升	miR-92	上升
		miR-30a-5p	上升	miR-93	上升
		miR-98	下降	miR-99a	上升

[0041]

[0042] 在某些实施方案中,使用一种血清 miRNA 检测、诊断、表征或监测肺病和 / 或肺癌。在其它实施方案中,使用多于一种 miRNA 作为标志物。在其它实施方案中,使用两种或多种 miRNA 表征肺病。在某些实施方案中,在本发明的方法中检测至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 种 miRNA。在某些实施方案中,使用肺病患者血清或血浆中水平下降的 miRNA 作为生物标志物。在其它实施方案中,可以使用血清或血浆中水平上升的 miRNA 作为生物标志物。在某些实施方案中,患者有肺部肿瘤或损伤。在其它实施方案中,患者先前经过肺病的筛选。

[0043] 在一些实施方案中,用于诊断肺癌的 miRNA 选自 miR-375、miR-499、miR-22、miR-122a、miR-206、miR-103、miR-24、miR-26a、miR-498、miR-205、miR-222 和 let-7c。

[0044] 在某些实施方案中,miRNA 选自 let-7a、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f、let-7g、miR-106a、miR-106b、miR-125a、miR-126、miR-130b、miR-132、miR-133a、miR-133b、miR-140、miR-142-3p、miR-143、miR-146a、miR-150、miR-151、miR-155、miR-15a、miR-15b、miR-16、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-186、miR-18a、miR-190、miR-191、miR-195、miR-197、miR-19b、miR-202、miR-206、miR-20a、miR-210、miR-214、miR-22、miR-221、miR-222、miR-223、miR-23a、miR-24、miR-25、miR-26a、miR-26b、miR-27b、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p、miR-320、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-335、miR-342、miR-345、miR-346、miR-361、miR-365、miR-374、miR-378、miR-382、miR-422a、miR-432、miR-485-3p、miR-486、miR-496、miR-502、miR-584、miR-638、miR-660、miR-92 和 miR-93。

[0045] 在其它实施方案中,miRNA 选自 let-7f、let-7g、let-7i、miR-106b、miR-126、miR-126*、miR-140、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-143、miR-145、miR-150、miR-15a、miR-15b、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-202、miR-214、miR-27a、miR-27b、miR-30e-5p、miR-320、miR-324-3p、miR-340、miR-342、miR-345、miR-374、miR-378、miR-422a、miR-486、miR-518b 和 miR-92。

[0046] 在其它实施方案中,至少一种 miRNA 选自 let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、miR-10a、miR-10b、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-139、miR-143、miR-152、miR-155、miR-15b、miR-17-5p、miR-193、miR-194、miR-195、miR-196b、miR-199a*、miR-19b、miR-202、miR-204、miR-205、miR-206、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-214、miR-221、miR-27a、miR-27b、miR-296、miR-29a、miR-301、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-339、miR-346、miR-365、miR-378、miR-422a、miR-432、miR-485-3p、miR-496、miR-497、miR-505、miR-518b、miR-525、miR-566、miR-605、miR-638、miR-660 和 miR-93。

[0047] 在其它实施方案中,miRNA 选自 miR-106a、miR-106b、miR-126*、miR-142-3p、miR-15b、miR-181c、miR-182、miR-26b、miR-30b、miR-30e-5p、miR-422b、let-7i 和 let-7g。

[0048] 在进一步的实施方案中,miRNA 选自 miR-24、miR-92、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-181d、miR-27a、miR-27b、miR-422a、miR-29b、miR-15a、miR-106b、miR-126、miR-140 和 miR-202。在一些实施方案中,可以使用这些 miR 中的 2、3、4、5、6、7 或 8 个区别肺癌患者与良性肺部肿瘤或损伤患者。在其它实施方案中,2、3、4、5、6、7 或 8 个 miRNA 选自 miR-24、miR-92、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-181d、miR-27a、miR-27b 和 miR-422a。

[0049] 在某些实施方案中,表征肺癌相对于非癌症样本的 miRNA 选自 miR-15b、miR-182、miR-15a、miR-30b、miR-26b、miR-106b、let-7g、miR-142-3p、miR-301、miR-181c、miR-126、miR-346、miR-422b 和 miR-92。非癌样本包括来自有良性肺部肿瘤或损伤的受试者或来自正常受试者的样本。

[0050] 某些实施方案包括用于表征患者中的肺病和 / 或肺癌的方法,所述方法包括测量血清样本中 miRNA 水平,其中 miRNA 选自 let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、miR-10a、miR-10b、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-139、miR-143、miR-152、miR-155、miR-15b、miR-17-5p、miR-193、miR-194、miR-195、miR-196b、miR-199a*、miR-19b、miR-202、miR-204、miR-205、miR-206、miR-20b、miR-21、miR-210、miR-214、miR-221、miR-27a、miR-27b、miR-296、miR-29a、miR-301、miR-324-3p、miR-324-5p、miR-339、miR-346、miR-365、miR-378、miR-422a、miR-432、miR-485-3p、miR-496、miR-497、miR-505、miR-518b、miR-525、miR-566、miR-605、miR-638、miR-660 和 miR-93;并确定所述样本中 miRNA 的下降或上升水平,从而表征肺病或肺癌的步骤。

[0051] 表 2 列出了在肺病患者血浆中水平上升或下降的 miRNA。可以根据本发明使用这些 miRNA。

[0052] 表 2. 在肺病患者血浆中水平上升或下降的 miRNA。水平为肺癌患者中的 miRNA 与无肺癌患者相比较的结果。

[0053]

miRNA	水平	miRNA	水平
let-7c	上升	let-7a	下降
miR-100	上升	let-7d	下降
miR-10a	上升	let-7e	下降
miR-10b	上升	let-7g	下降
miR-122a	上升	let-7i	下降
miR-125b	上升	miR-1	下降
miR-129	上升	miR-103	下降
miR-148a	上升	miR-106a	下降
miR-150	上升	miR-125a	下降
miR-17-5p	上升	miR-130a	下降
miR-183	上升	miR-130b	下降
miR-18a*	上升	miR-133a	下降

miR-18b	上升	miR-145	下降
miR-190	上升	miR-148b	下降
miR-192	上升	miR-15a	下降
miR-193a	上升	miR-15b	下降
miR-196b	上升	miR-17-3p	下降
miR-197	上升	miR-181d	下降
miR-19a	上升	miR-18a	下降
miR-19b	上升	miR-196a	下降
miR-200c	上升	miR-198	下降
miR-203	上升	miR-199a	下降
miR-206	上升	miR-199a*	下降
miR-20b	上升	miR-212	下降
miR-210	上升	miR-22	下降
miR-214	上升	miR-221	下降
miR-218	上升	miR-23a	下降
miR-296	上升	miR-23b	下降
miR-30a-3p	上升	miR-26a	下降
miR-31	上升	miR-27a	下降
miR-346	上升	miR-27b	下降
miR-34c	上升	miR-29b	下降
miR-375	上升	miR-30b	下降
miR-383	上升	miR-30d	下降
miR-422a	上升	miR-30e-3p	下降
miR-429	上升	miR-320	下降
miR-448	上升	miR-323	下降

miR-449	上升	miR-326	下降
miR-452	上升	miR-331	下降
miR-483	上升	miR-335	下降
miR-486	上升	miR-339	下降
miR-489	上升	miR-374	下降
miR-497	上升	miR-377	下降
miR-500	上升	miR-379	下降
miR-501	上升	miR-410	下降
miR-507	上升	miR-423	下降
miR-511	上升	miR-433	下降
miR-514	上升	miR-485-3p	下降
miR-516-3p	上升	miR-485-5p	下降
miR-520d	上升	miR-487b	下降
miR-527	上升	miR-490	下降
miR-7	上升	miR-491	下降
miR-92	上升	miR-493	下降
miR-93	上升	miR-493-3p	下降
miR-99a	上升	miR-494	下降
		miR-496	下降
		miR-502	下降
		miR-505	下降
		miR-519d	下降
		miR-539	下降
		miR-542-3p	下降
		miR-98	下降

[0054]

[0055] 在一些实施方案中,可以使用单个血浆 miRNA 表征肺癌。在其它实施方案中,可以使用来自表 2 的 miRNA 之一表征肺癌,其可以单独或与一种或多种其它 miRNA 标志物组合使用。

[0056] 在某些实施方案中,所述方法可以区分肺癌与良性肺病。在一些实例中,与良性病症或无病患者相比,肺癌患者的血清或血浆中至少一种测量的 miRNA 上升。在一些实例中,至少一种测量的 miRNA 下降。在某些实施方案中,至少一种测量的 miRNA 上升并且至少一种 miRNA 下降。在其它实施方案中,测量至少两种上升的 miRNA 或至少两种下降的 miRNA。

[0057] 在某些实施方案中,下述 miRNA 之一与至少一种其它 miRNA 生物标志物组合使用以确定患者是否患有肺癌:let-7a、let-7b、let-7d、let-7f、let-7g、let-7i、miR-101、miR-106a、miR-106b、miR-125a、miR-126、miR-126*、miR-130b、miR-132、miR-133b、miR-140、miR-142-3p、miR-142-5p、miR-145、miR-146a、miR-146b、miR-148b、miR-150、miR-151、miR-15a、miR-15b、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-185、miR-186、miR-190、miR-191、miR-193a、miR-199a*、miR-202、miR-210、miR-214、miR-222、miR-23a、miR-24、miR-26a、miR-26b、miR-27a、miR-27b、miR-29b、miR-301、miR-30a-5p、miR-30b、miR-30c、miR-30d、miR-30e-5p、miR-320、miR-324-3p、miR-326、miR-335、miR-340、miR-342、miR-345、miR-346、miR-34a、miR-374、miR-375、miR-378、miR-422a、miR-422b、miR-425、miR-486、miR-496、miR-518b、miR-660、miR-7、miR-92、miR-93、miR-98、miR-99a 或 miR-99b。

[0058] 在其它实施方案中,下述 miRNA 之一与至少一种其它 miRNA 生物标志物组合使用,以确定患者是否患有肺癌或区分肺癌与良性肺病:miR-422a、miR-29b、miR-92、miR-142-5p、miR-142-3p、miR-181d、miR-27b、miR-378、miR-27a、miR-30e-5p、miR-181a、miR-126、miR-342、miR-140、miR-15a、miR-324-3p、miR-374、miR-486、miR-518b、miR-106b、miR-145、miR-150、miR-191、miR-345、miR-126*、miR-148b、miR-214、miR-320、let-7g、let-7i、miR-146a、miR-15b、miR-185、miR-186、miR-23a、miR-24、miR-30a-5p、miR-340、miR-34a、miR-101、miR-132、miR-181b、miR-199a*、miR-202、miR-222、miR-422b、miR-660、miR-7 或 miR-93。

[0059] 在其它实施方案中,下述 miRNA 之一与至少一种其它 miRNA 生物标志物组合使用,以确定患者是否患有肺癌:let-7g、miR-106b、miR-126、miR-126*、miR-132、miR-140、miR-142-3p、miR-146a、miR-150、miR-15a、miR-15b、miR-181a、miR-181b、miR-181d、miR-214、miR-24、miR-30a-5p、miR-320、miR-342、miR-345、miR-374、miR-422a、miR-422b、miR-486 或 miR-92。

[0060] 本发明的一些实施方案涉及扩增并测量来自血清的至少一对 miRNA。表 3 包括可以用于表征肺病的对。这些对可以与其它肺病生物标志物组合使用。

[0061] 表 3. 在血清样本中测量的 miRNA 对。

[0062]

miRNA 对		
miR-202,miR-29b	miR-324-5p,miR-422a	miR-101,miR-92
miR-142-5p,miR-422a	miR-374,miR-422a	miR-126,miR-92
miR-24,miR-27a	miR-140,miR-345	miR-126*,miR-422a
miR-27b,miR-422a	miR-23a,miR-27a	miR-126*,miR-92
miR-140,miR-422a	miR-29b,miR-378	miR-150,miR-29a
miR-185,miR-93	miR-30e-5p,miR-422a	miR-15a,miR-92
miR-126,miR-181d	miR-30e-5p,miR-92	miR-30e-5p,miR-324-3p
miR-142-3p,miR-422a	miR-660,miR-92	miR-126,miR-378
miR-30e-5p,miR-345	miR-106b,miR-422a	miR-126,miR-422a
miR-29b,miR-422a	let-7g,miR-422a	miR-132,miR-29b
miR-26a,miR-422a	miR-148b,miR-92	miR-142-3p,miR-181a
miR-15a,miR-422a	miR-181b,miR-29b	miR-142-3p,miR-378
miR-146a,miR-27b	let-7f,miR-422a	miR-29b,miR-518b
miR-148b,miR-422a	miR-181a,miR-27b	miR-142-5p,miR-181d
let-7i,miR-422a	miR-29b,miR-324-3p	miR-193b,miR-29b
miR-340,miR-422a	miR-132,miR-30e-5p	miR-146b,miR-422a
miR-143,miR-150	miR-214,miR-422b	miR-15b,miR-92
miR-15a,miR-378	miR-140,miR-378	miR-142-5p,miR-23a
miR-15b,miR-422a	miR-29b,miR-30a-5p	miR-27a,miR-378
miR-27b,miR-92	let-7a,miR-422a	miR-197,miR-29b
miR-30e-3p,miR-422a	miR-142-5p,miR-191	miR-342,miR-374
miR-30b,miR-422a	miR-24,miR-27b	miR-422a,miR-487b
miR-142-3p,miR-92	miR-126*,miR-181d	miR-142-3p,miR-99b
miR-27a,miR-422a	miR-181d,miR-30e-5p	miR-29b,miR-320
miR-142-5p,miR-342	miR-142-3p,miR-191	miR-340,miR-378
miR-142-5p,miR-223	miR-181c,miR-29b	miR-29b,miR-486
miR-27b,miR-378	miR-181d,miR-27a	miR-23a,miR-422a
miR-186,miR-27a	miR-148b,miR-378	miR-222,miR-27b
miR-106b,miR-324-3p	miR-15a,miR-320	miR-142-5p,miR-24
miR-34a,miR-518b	miR-199a*,miR-422a	miR-148b,miR-181d
miR-27a,miR-92	miR-146a,miR-27a	miR-29b,miR-342
miR-30a-3p,miR-422a	miR-142-5p,miR-181a	miR-152,miR-422a

[0063]

miRNA 对		
miR-181d,miR-29b	miR-15a,miR-486	miR-7,miR-92
miR-15b,miR-191	miR-27b,miR-342	miR-210,miR-422a
miR-192,miR-422a	miR-181a,miR-27a	let-7c,miR-422a
miR-422a,miR-576	let-7g,miR-342	miR-27b,miR-518b
miR-30c,miR-422a	miR-29b,miR-345	miR-145,miR-374
miR-142-3p,miR-145	let-7c,miR-422a	miR-27a,miR-324-3p
miR-142-3p,miR-181d	miR-29b,miR-422b	miR-140,miR-186
miR-181d,miR-27b	miR-142-3p,miR-202	miR-185,miR-486
miR-142-5p,miR-186	miR-214,miR-422a	miR-422a,miR-496
miR-150,miR-29c	miR-142-5p,miR-145	miR-181a,miR-199a*
miR-200c,miR-422a	miR-422a,miR-497	miR-422a,miR-432
miR-185,miR-92	miR-29b,miR-433	miR-181d,miR-23b
miR-148a,miR-422a	miR-140,miR-92	miR-125b,miR-422a
miR-34a,miR-422a	miR-142-5p,miR-92	miR-145,miR-29b
miR-32,miR-422a	miR-142-3p,miR-181b	miR-142-5p,miR-146a
miR-214,miR-566	miR-30e-5p,miR-486	miR-126,miR-320
miR-206,miR-422a	miR-196b,miR-422a	miR-191,miR-374
miR-214,miR-518b	miR-222,miR-29b	miR-126,miR-145
miR-142-3p,miR-320	miR-142-3p,miR-518b	miR-150,miR-29b
miR-331,miR-422a	miR-29b,miR-30d	miR-133b,miR-422a
miR-26b,miR-422a	miR-29b,miR-361	miR-142-5p,miR-324-3p
miR-142-5p,miR-345	miR-342,miR-34a	miR-27b,miR-345
miR-27b,miR-324-3p	miR-106b,miR-181d	miR-374,miR-378
miR-30a-5p,miR-30e-5p	miR-340,miR-92	let-7b,miR-422a
miR-29b,miR-92	miR-486,miR-7	miR-346,miR-432*
miR-191,miR-27a	miR-21,miR-422a	miR-142-5p,miR-518b
miR-140,miR-181d	miR-106b,miR-92	miR-142-3p,miR-328
miR-422a,miR-660	let-7i,miR-92	miR-181a,miR-374
miR-126,miR-181a	miR-101,miR-486	let-7g,miR-181d
miR-126*,miR-378	miR-181a,miR-29b	miR-106b,miR-378
miR-15a,miR-181d	miR-142-5p,miR-150	miR-30a-5p,miR-422a
miR-224,miR-422a	miR-142-3p,miR-342	miR-339,miR-422a
miR-346,miR-92	miR-142-5p,miR-93	let-7i,miR-378
miR-146a,miR-374	miR-181a,miR-346	miR-146b,miR-374
miR-181d,miR-346	miR-15a,miR-425	miR-181b,miR-346
let-7f,miR-146a	let-7g,miR-146a	let-7d,miR-92
miR-106a,miR-15b	let-7a,miR-92	miR-146a,miR-15b
miR-106a、miR-422b	miR-126*、miR-26b	miR-106a、miR-26b
miR-15b、miR-30a-5p	let-7i、miR-26b	let-7g、miR-106a
miR-126*、miR-15b	miR-126*、miR-30b	miR-106a、miR-106b

[0064]

miRNA 对		
miR-15b、miR-27b	miR-126、miR-15b	miR-126*、miR-15a
miR-15b、miR-27a	miR-106b、miR-30a-5p	miR-15b、miR-30d
miR-15a、miR-30a-5p	miR-15a、miR-27b	miR-15b、miR-30b
miR-126、miR-15a	miR-15a、miR-30d	miR-15b、miR-26b
miR-106b、miR-30d	miR-106b、miR-126*	miR-15a、miR-422a
miR-106a、miR-30a-5p	miR-106a、miR-30d	miR-15b、miR-30l
miR-26b、miR-27b	miR-182、miR-27b	miR-106b、miR-27b

[0065] 在某些实施方案中,miRNA 对选自 miR-202 和 miR-29b ;miR-142-5p 和 miR-422a ; miR-24 和 miR-27a ;miR-27b 和 miR-422a ;miR-140 和 miR-422a ;miR-185 和 miR-93 ; miR-126 和 miR-181d ;miR-142-3p 和 miR-422a ;miR-30e-5p 和 miR-345 ;miR-29b 和 miR-422a ;miR-324-5p 和 miR-422a ;miR-374 和 miR-422a ;miR-140 和 miR-345 ;miR-23a 和 miR-27a ;miR-29b 和 miR-378 ;miR-30e-5p 和 miR-422a ;miR-30e-5p 和 miR-92 ;miR-660 和 miR-92 ;miR-106b 和 miR-422a ;let-7g 和 miR-422a ;miR-101 和 miR-92 ;miR-126 和 miR-92 ;miR-126* 和 miR-422a ;miR-126* 和 miR-92 ;miR-150 和 miR-29a ;miR-15a 和 miR-92 ;miR-30e-5p 和 miR-324-3p ;miR-126 和 miR-378 ;miR-126 和 miR-422a ;miR-132 和 miR-29b ;miR-142-3p 和 miR-181a ;miR-142-3p 和 miR-378 ;miR-148b 和 miR-92 ; miR-181b 和 miR-29b ;miR-26a 和 miR-422a ;miR-15a 和 miR-422a ;miR-146a 和 miR-27b ; miR-148b 和 miR-422a ;let-7i 和 miR-422a ;miR-340 和 miR-422a ;miR-143 和 miR-150 ; miR-15a 和 miR-378 ;miR-15b 和 miR-422a ;miR-27b 和 miR-92 ;miR-30e-3p 和 miR-422a ; miR-30b 和 miR-422a ;miR-142-3p 和 miR-92 ;miR-27a 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-342 ;miR-142-5p 和 miR-223 ;miR-27b 和 miR-378 ;miR-186 和 miR-27a ;miR-106b 和 miR-324-3p ;miR-34a 和 miR-518b ;miR-27a 和 miR-92 ;miR-30a-3p 和 miR-422a ; miR-181d 和 miR-29b ;miR-15b 和 miR-191 ;miR-192 和 miR-422a ;miR-422a 和 miR-576 ; miR-30c 和 miR-422a ;miR-142-3p 和 miR-145 ;miR-142-3p 和 miR-181d ;miR-181d 和 miR-27b ;miR-142-5p 和 miR-186 ;miR-150 和 miR-29c ;miR-200c 和 miR-422a ;miR-185 和 miR-92 ;miR-148a 和 miR-422a ;miR-34a 和 miR-422a ;miR-32 和 miR-422a ;miR-214 和 miR-566 ;miR-206 和 miR-422a ;miR-214 和 miR-518b ;miR-142-3p 和 miR-320 ;miR-331 和 miR-422a ;miR-26b 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-345 ;miR-27b 和 miR-324-3p ; miR-30a-5p 和 miR-30e-5p ;miR-29b 和 miR-92 ;miR-191 和 miR-27a ;miR-140 和 miR-181d ;miR-422a 和 miR-660 ;miR-126 和 miR-181a ;miR-126* 和 miR-378 ;miR-15a 和 miR-181d ;let-7f 和 miR-422a ;miR-181a 和 miR-27b ;miR-29b 和 miR-324-3p ;miR-132 和 miR-30e-5p ;miR-214 和 miR-422b ;miR-140 和 miR-378 ;miR-29b 和 miR-30a-5p ;let-7a 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-191 ;miR-24 和 miR-27b ;miR-126* 和 miR-181d ;miR-181d 和 miR-30e-5p ;miR-142-3p 和 miR-191 ;miR-181c 和 miR-29b ;miR-181d 和 miR-27a ; miR-148b 和 miR-378 ;miR-15a 和 miR-320 ;miR-199a* 和 miR-422a ;miR-146a 和 miR-27a ; miR-142-5p 和 miR-181a ;miR-15a 和 miR-486 ;miR-27b 和 miR-342 ;miR-181a 和 miR-27a ; let-7g 和 miR-342 ;miR-29b 和 miR-345 ;let-7e 和 miR-422a ;miR-29b 和 miR-422b ; miR-142-3p 和 miR-202 ;miR-214 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-145 ;miR-422a 和

miR-497 ;miR-29b 和 miR-433 ;miR-140 和 miR-92 ;miR-142-5p 和 miR-92 ;miR-142-3p 和 miR-181b ;miR-30e-5p 和 miR-486 ;miR-196b 和 miR-422a ;miR-222 和 miR-29b ; miR-142-3p 和 miR-518b ;miR-29b 和 miR-30d ;miR-29b 和 miR-361 ;miR-342 和 miR-34a ; miR-106b 和 miR-181d ;miR-340 和 miR-92 ;miR-486 和 miR-7 ;miR-21 和 miR-422a ; miR-106b 和 miR-92 ;let-7i 和 miR-92 ;miR-101 和 miR-486 ;miR-181a 和 miR-29b ; miR-142-5p 和 miR-150 ;miR-142-3p 和 miR-342 ;miR-29b 和 miR-518b ;miR-142-5p 和 miR-181d ;miR-193b 和 miR-29b ;miR-146b 和 miR-422a ;miR-15b 和 miR-92 ;miR-142-5p 和 miR-23a ;miR-27a 和 miR-378 ;miR-197 和 miR-29b ;miR-342 和 miR-374 ;miR-422a 和 miR-487b ;miR-142-3p 和 miR-99b ;miR-29b 和 miR-320 ;miR-340 和 miR-378 ;miR-29b 和 miR-486 ;miR-23a 和 miR-422a ;miR-222 和 miR-27b ;miR-142-5p 和 miR-24 ;miR-148b 和 miR-181d ;miR-29b 和 miR-342 ;miR-152 和 miR-422a ;miR-7 和 miR-92 ;miR-210 和 miR-422a ;let-7c 和 miR-422a ;miR-27b 和 miR-518b ;miR-145 和 miR-374 ;miR-27a 和 miR-324-3p ;miR-140 和 miR-186 ;miR-185 和 miR-486 ;miR-422a 和 miR-496 ;miR-181a 和 miR-199a* ;miR-422a 和 miR-432 ;miR-181d 和 miR-23b ;miR-125b 和 miR-422a ;miR-145 和 miR-29b ;miR-142-5p 和 miR-146a ;miR-126 和 miR-320 ;miR-191 和 miR-374 ;miR-126 和 miR-145 ;miR-150 和 miR-29b ;miR-133b 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-324-3p ;miR-27b 和 miR-345 ;miR-374 和 miR-378 ;let-7b 和 miR-422a ;miR-346 和 miR-432* ;miR-142-5p 和 miR-518b ;miR-142-3p 和 miR-328 ;miR-181a 和 miR-374 ;let-7g 和 miR-181d ;miR-106b 和 miR-378 ;miR-30a-5p 和 miR-422a ;miR-339 和 miR-422a ;let-7i 和 miR-378 ;miR-142-5p 和 miR-93 ;和 miR-224 和 miR-422a。

[0066] 在某些实施方案中, miRNA 对选自 let-7a 和 miR-181a ;let-7a 和 miR-181d ; let-7b 和 miR-150 ;let-7b 和 miR-181d ;let-7b 和 miR-92 ;let-7c 和 miR-150 ;let-7c 和 miR-181d ;let-7c 和 miR-92 ;let-7e 和 miR-378 ;let-7f 和 miR-181a ;let-7f 和 miR-181d ;let-7f 和 miR-342 ;let-7f 和 miR-92 ;let-7g 和 miR-150 ;let-7g 和 miR-181a ; let-7g 和 miR-181d ;let-7g 和 miR-342 ;let-7g 和 miR-92 ;let-7i 和 miR-486 ;let-7i 和 miR-92 ;miR-106b 和 miR-150 ;miR-106b 和 miR-181d ;miR-106b 和 miR-92 ;miR-125a 和 miR-142-3p ;miR-125a 和 miR-374 ;miR-126* 和 miR-181d ;miR-126* 和 miR-30a-5p ; miR-126* 和 miR-92 ;miR-126 和 miR-146a ;miR-126 和 miR-150 ;miR-126 和 miR-181a ; miR-126 和 miR-181d ;miR-126 和 miR-342 ;miR-126 和 miR-92 ;miR-130b 和 miR-142-3p ; miR-132 和 miR-142-3p ;miR-132 和 miR-214 ;miR-140 和 miR-150 ;miR-140 和 miR-30a-5p ; miR-140 和 miR-345 ;miR-140 和 miR-92 ;miR-142-3p 和 miR-146a ;miR-142-3p 和 miR-150 ; miR-142-3p 和 miR-151 ;miR-142-3p 和 miR-181a ;miR-142-3p 和 miR-181b ;miR-142-3p 和 miR-181d ;miR-142-3p 和 miR-186 ;miR-142-3p 和 miR-210 ;miR-142-3p 和 miR-22 ; miR-142-3p 和 miR-23a ;miR-142-3p 和 miR-24 ;miR-142-3p 和 miR-30a-5p ;miR-142-3p 和 miR-342 ;miR-142-3p 和 miR-345 ;miR-142-3p 和 miR-425 ;miR-142-3p 和 miR-486 ; miR-142-3p 和 miR-92 ;miR-142-3p 和 miR-99b ;miR-142-5p 和 miR-30a-5p ;miR-143 和 miR-223 ;miR-143 和 miR-486 ;miR-150 和 miR-15b ;miR-150 和 miR-214 ;miR-150 和 miR-29b ;miR-150 和 miR-374 ;miR-150 和 miR-576 ;miR-15a 和 miR-181a ;miR-15a 和 miR-181b ;miR-15a 和 miR-181d ;miR-15a 和 miR-210 ;miR-15a 和 miR-30a-5p ;miR-15a

和 miR-342 ;miR-15a 和 miR-345 ;miR-15a 和 miR-486 ;miR-15a 和 miR-92 ;miR-15b 和 miR-17-5p ;miR-15b 和 miR-181a ;miR-15b 和 miR-181d ;miR-15b 和 miR-24 ;miR-15b 和 miR-342 ;miR-15b 和 miR-92 ;miR-16 和 miR-486 ;miR-16 和 miR-92 ;miR-181a 和 miR-214 ;miR-181a 和 miR-26a ;miR-181a 和 miR-26b ;miR-181a 和 miR-30b ;miR-181a 和 miR-30c ;miR-181a 和 miR-374 ;miR-181a 和 miR-98 ;miR-181b 和 miR-214 ;miR-181b 和 miR-374 ;miR-181d 和 miR-214 ;miR-181d 和 miR-26b ;miR-181d 和 miR-30b ;miR-181d 和 miR-30c ;miR-181d 和 miR-374 ;miR-181d 和 miR-432 ;miR-181d 和 miR-496 ;miR-181d 和 miR-638 ;miR-181d 和 miR-98 ;miR-193a 和 miR-422a ;miR-195 和 miR-486 ;miR-199a* 和 miR-92 ;miR-20a 和 miR-92 ;miR-214 和 miR-342 ;miR-214 和 miR-422b ;miR-214 和 miR-92 ;miR-24 和 miR-374 ;miR-26a 和 miR-342 ;miR-26a 和 miR-92 ;miR-26b 和 miR-342 ;miR-26b 和 miR-92 ;miR-27a 和 miR-30a-5p ;miR-27b 和 miR-30d ;miR-29b 和 miR-30a-5p ;miR-30b 和 miR-342 ;miR-30b 和 miR-92 ;miR-30c 和 miR-342 ;miR-30c 和 miR-92 ;miR-320 和 miR-98 ;miR-342 和 miR-374 ;miR-346 和 miR-422a ;miR-346 和 miR-518b ;miR-346 和 miR-566 ;miR-374 和 miR-92 ;miR-422a 和 miR-496 ;miR-422a 和 miR-638 ;miR-422a 和 miR-98 ;miR-432 和 miR-92 ;miR-496 和 miR-92 ;和 miR-7 和 miR-92。

[0067] 在其它实施方案中,miRNA 对选自 miR-142-5p 和 miR181d ;miR-142-3p 和 miR181d ;miR-142-3p 和 miR-422a ;miR-142-5p 和 miR-422a ;miR-92 和 miR-27b ; 和 miR-24 和 miR-27a。在其它实施方案中,miRNAs 对选自 miR-106a 和 miR-422b ;miR-126* 和 miR-26b ;miR-106a 和 miR-26b ;miR-15b 和 miR-30a-5p ;let-7a 和 miR-26b ;let-7g 和 miR-106a ;miR-126* 和 miR-15b ;miR-126* 和 miR-30b ;和 miR-106a 和 miR-106b。

[0068] 在一些实施方案中,在血清样本中测量所述对。任选地,测量一个或多个其它 miRNA。

[0069] 在其它实施方案中,可以使用某些 miRNA 对表征女性或男性患者中的肺病(表4)。在某些实施方案中,所述方法检测性别特异性的 miRNA 生物标志物。

[0070] 表4:用于表征女性或男性患者中的肺病的 miRNA 对

[0071]

miRNA 生物标志物对(女性)	miRNA 生物标志物对(男性)
miR-15a, miR-422a	miR-185, miR-93
miR-181d, miR-27b	miR-30e-5p, miR-433
miR-27b, miR-422a	miR-126, miR-378
miR-15b, miR-191	miR-342, miR-497
miR-181d, miR-29b	let-7f, miR-342
miR-142-3p, miR-422a	miR-142-5p, miR-422a
miR-23a, miR-27a	miR-145, miR-200c
miR-222, miR-27a	miR-148a, miR-19b
miR-126, miR-422a	miR-191, miR-340

[0072]

miRNA 生物标志物对 (女性)	miRNA 生物标志物对 (男性)
miR-142-5p, miR-145	miR-200b, miR-422a
miR-142-3p, miR-145	miR-340, miR-378
miR-143, miR-223	
miR-324-5p, miR-422a	
miR-30e-5p, miR-422a	
miR-27a, miR-422a	
miR-126*, miR-222	
miR-140, miR-422a	
miR-101, miR-92	
miR-202, miR-29b	
miR-29b, miR-422a	
miR-30e-5p, miR-324-3p	
miR-181b, miR-29b	
miR-142-5p, miR-181a	
miR-126*, miR-422a	
miR-195, miR-93	
miR-140, miR-222	
miR-126, miR-181d	
miR-142-5p, miR-422a	
miR-24, miR-27a	
miR-27a, miR-361	
miR-346, miR-518b	

miR-222, miR-27b	
miR-15b, miR-181a	
miR-142-5p, miR-191	
miR-433, miR-487b	
miR-29b, miR-518b	
miR-106b, miR-422a	
miR-21, miR-422a	
miR-15b, miR-422a	
miR-181a, miR-27a	
miR-142-5p, miR-345	
miR-32, miR-422a	
miR-30e-5p, miR-92	
miR-148b, miR-422a	
miR-192, miR-422a	
let-7i, miR-422a	
miR-19b, miR-486	
miR-15a, miR-181d	
miR-142-3p, miR-26a	

[0073]

miRNA 生物标志物对 (女性)	miRNA 生物标志物对 (男性)
miR-142-3p, miR-181a	
miR-29b, miR-378	
miR-15a, miR-181b	
miR-142-3p, miR-342	
miR-195, miR-20b	
miR-145, miR-27a	
miR-374, miR-422a	
miR-27b, miR-361	
miR-142-3p, miR-518b	
miR-140, miR-181d	
miR-27b, miR-326	
miR-139, miR-422a	
let-7g, miR-422a	
miR-140, miR-345	
miR-148b, miR-326	
miR-20a, miR-92	
miR-133b, miR-181b	
miR-132, miR-30e-5p	
miR-19b, miR-92	
miR-181a, miR-30c	
miR-197, miR-422a	
miR-142-5p, miR-222	
miR-148a, miR-422a	

let-7g, miR-181d	
miR-197, miR-29b	
miR-331, miR-422a	
miR-15a, miR-181a	
miR-339, miR-422a	
miR-181b, miR-215	
miR-145, miR-374	
miR-206, miR-518b	
miR-106b, miR-486	
miR-126*, miR-181a	
miR-422a, miR-576	
miR-17-5p, miR-422a	
miR-106b, miR-345	
miR-126, miR-342	
miR-139, miR-181d	
miR-140, miR-30a-5p	
miR-142-3p, miR-26b	
miR-142-3p, miR-361	
miR-19a, miR-92	
miR-222, miR-422a	
miR-296, miR-422a	
miR-29b, miR-382	

[0074]

[0075] 本发明的一些实施方案涉及扩增并测量来自血浆的两种或多种 miRNA。下述 miRNA 血浆生物标志物中的一种可以与至少一种其它 miRNA 组合使用：miR-10b、miR-192、

miR-206、miR-101、miR-205、miR-16、miR-151、miR-137、miR-215、miR-181a、miR-218、miR-126*、miR-125b、miR-326、miR-100、miR-31、miR-197、miR-222、miR-191、miR-200c、miR-186、miR-145、miR-155、miR-29c、let-7c、miR-181c、miR-125a、miR-134、miR-181d、let-7b、miR-127、miR-146a、miR-139、miR-152、miR-190、miR-30e-5p、miR-106b、miR-10a、miR-132、miR-148a、miR-213、miR-29a、miR-375、miR-133b、miR-15a、miR-107、miR-148b、miR-19a、miR-106a、miR-130a、miR-17-3p、miR-18a*、miR-195、miR-20b、miR-301、miR-339、miR-410、miR-188、miR-193a、let-7g、let-7i、miR-140、miR-181b、miR-25、miR-328、miR-133a、miR-150、miR-17-5p、miR-21、miR-214、miR-370、miR-383、miR-130b、miR-199a、miR-212、miR-221、miR-27b、miR-30e-3p、miR-338、miR-361、miR-141、miR-142-5p、miR-30a-3p、miR-30a-5p、miR-451、miR-142-3p、miR-146b、miR-15b、miR-18a、miR-210、miR-296、miR-323、miR-362、let-7a、miR-196b、miR-223、miR-29b、miR-324-5p、miR-376a、miR-379、miR-491、let-7d、miR-126、miR-182、miR-185、miR-204、miR-23a、miR-27a、miR-324-3p、miR-342、miR-34c、miR-382、miR-425、miR-432*、miR-103、miR-193b、miR-196a、miR-199a*、miR-199b、miR-28、miR-30d、miR-330、miR-423、miR-433、miR-485-5p、miR-20a、miR-23b、miR-26a、miR-30b、miR-30c、miR-320、miR-345、miR-422b、miR-335、miR-365、miR-486、miR-24、miR-26b、miR-331、miR-340、miR-34a、miR-374、miR-452、miR-483、miR-512-5p、let-7e、miR-32、miR-422a、miR-424、miR-432、miR-485-3p、miR-487b、miR-496、miR-505、miR-7、miR-202、miR-369-3p、miR-495、miR-502、miR-511、miR-516-3p、miR-517c、miR-92、miR-93、miR-99a 或 miR-99b。

[0076] 表 5 包括来自血浆样本的可用于表征肺癌的 miRNA 对。任选地，测量一种或多种其它 miRNA。

[0077] 表 5. 在血浆样本中测量的 miRNA 对

miRNA 对		
let-7c:miR-326	miR-330:miR-375	miR-181a:miR-218
miR-326:miR-7	miR-134:miR-206	miR-151:miR-218
miR-206:miR-491	miR-432*:miR-491	miR-491:miR-512-5p
miR-339:miR-375	miR-181d:miR-375	miR-326:miR-375
miR-30a-3p:miR-326	miR-191:miR-200c	miR-200c:miR-326
miR-151:miR-206	miR-23a:miR-326	miR-20b:miR-30b
miR-10b:miR-30b	miR-125b:miR-146a	miR-491:miR-516-3p
miR-16,miR-487b	let-7i,miR-206	miR-192,miR-339
miR-326,miR-345	miR-200c,miR-339	miR-192,miR-196b
miR-140,miR-192	miR-16,miR-191	miR-7,miR-99b
miR-383,miR-491	miR-15a,miR-375	miR-213,miR-31
miR-339,miR-7	miR-17-5p,miR-30b	miR-16,miR-30b
miR-375,miR-99b	miR-206,miR-212	miR-137,miR-151
miR-199a,miR-375	miR-192,miR-30b	miR-218,miR-361
miR-206,miR-376a	miR-148b,miR-192	miR-190,miR-326
[0078] miR-375,miR-505	miR-16,miR-24	miR-204,miR-375
miR-200c,miR-301	miR-206,miR-320	miR-10b,miR-191
miR-451,miR-487b	miR-326,miR-34c	miR-125b,miR-30d
miR-218,miR-326	miR-191,miR-7	miR-126*,miR-375
miR-206,miR-213	miR-218,miR-410	miR-17-3p,miR-326
miR-206,miR-422b	miR-181a,miR-206	miR-31,miR-326
miR-192,miR-326	miR-206,miR-370	miR-151,miR-31
miR-205,miR-326	miR-222,miR-30a-3p	miR-125b,miR-326
miR-218,miR-491	miR-326,miR-423	miR-375,miR-433
miR-206,miR-361	miR-137,miR-491	miR-361,miR-432*
miR-206,miR-410	miR-192,miR-342	miR-142-5p,miR-375
miR-30a-3p,miR-99b	miR-206,miR-382	miR-126*,miR-192
miR-151,miR-383	miR-375,miR-423	miR-502,miR-512-5p
miR-218,miR-338	miR-17-5p,miR-487b	miR-326,miR-451
miR-212,miR-512-5p	miR-326,miR-511	miR-192,miR-324-3p
miR-375,miR-496	miR-155,miR-218	miR-200c,miR-222
		miR-191,miR-19b

[0079] 可在本发明的方法中使用的其它 miRNA 和 miRNA 组由本文所述实施例显而易见。

[0080] III. 测量 miRNA 水平的方法

[0081] 涵盖很多测量 miRNA 水平或量的方法。可以使用任何可靠、灵敏并特异性的方法。在一些实施方案中,在测量前扩增 miRNA。在其它实施方案中,在扩增过程中测量 miRNA 的水平。在其它方法中,测量前不扩增 miRNA。

[0082] A. 扩增反应

[0083] 存在很多方法扩增 miRNA 核苷酸序列如成熟 miRNA、前体 miRNA 和初级 miRNA。合适的核酸聚合和扩增技术包括反转录 (RT)、聚合酶链式反应 (PCR)、实时 PCR (定量 PCR (q-PCR))、基于核酸序列的扩增 (NASBA)、连接酶链式反应、多重可连接探针扩增、侵染技术 (Third Wave)、滚环扩增、体外转录 (IVT)、链置换扩增、转录介导的扩增 (TMA)、RNA (Eberwine) 扩增和本领域技术人员已知的其它方法。在某些实施方案中,使用多于一种扩增方法,如反转录之后进行实时定量 PCR (qRT-PCR) (Chen 等, *Nucleic Acids Research*, 33(20):e179(2005))。

[0084] 典型的 PCR 反应包括多个扩增步骤,或者循环,其选择性扩增靶核酸:变性步骤,其中将靶核酸变性;退火步骤,其中将一组 PCR 引物(正向和反向引物)与互补 DNA 链退火;和延伸步骤,其中热稳定的 DNA 聚合酶将引物延伸。通过多次重复这些步骤,扩增 DNA 片段而产生扩增子,与靶 DNA 序列相对应。典型的 PCR 反应包括变性、退火和延伸的 20 或更多个循环。在很多情况下,退火和延伸步骤可以同时进行,此时循环仅包含两个步骤。因为成熟 miRNA 是单链,所以可以在 PCR 反应前进行反转录反应(产生互补 cDNA 序列)。反转录反应包括使用,例如,基于 RNA 的 DNA 聚合酶(反转录酶)和引物。

[0085] 在 PCR 和 q-PCR 方法中,例如,对每个靶序列使用一组引物。在某些实施方案中,引物的长度依赖于很多因素,包括,但不限于,引物之间理想的杂交温度、靶核酸序列和待扩增的不同靶核酸序列的复杂程度。在某些实施方案中,引物长约 15-约 35 个核苷酸。在其它实施方案中,引物的长度等于或小于 15、20、25、30 或 35 个核苷酸。在其它实施方案中,引物至少长 35 个核苷酸。

[0086] 在进一步的方面,正向引物可以包含至少一个与 miRNA 生物标记物退火的序列,并且可替换地可以包含额外的 5' 非互补区。在另一个方面,可以设计反向引物使其与反转录 miRNA 的互补序列退火。反向引物可以独立于 miRNA 生物标志物序列,并且可以使用相同的反向引物扩增多个 miRNA 生物标志物。可替换地,反向引物可以对 miRNA 生物标志物具有特异性。

[0087] 在一些实施方案中,在一个反应体积中扩增两个或多个 miRNA。一个方面包括多重 q-PCR,如 qRT-PCR,其可以通过使用多于一对引物和/或多于一个探针,同时扩增并定量一个反应体积中的至少两个目的 miRNA。引物对包含至少一个独特结合各 miRNA 的扩增引物,并且标记探针使它们可以彼此区分,从而同时定量多个 miRNA。多重 qRT-PCR 具有研究和诊断用途,包括但不限于检测 miRNA 以进行诊断、预后和治疗应用。

[0088] 可以通过同时包括反转录酶和基于 DNA 的热稳定 DNA 聚合酶而将 qRT-PCR 反应进一步与反转录反应组合。当使用两种聚合酶时,可以使用“热启动”方法使测定法性能最大化(美国专利 No. 5,411,876 和 5,985,619)。例如,反转录酶反应和 PCR 反应的成分可以使用一种或多种热激活方法或化学改变分隔以改进聚合效率(美国专利 No. 5,550,044、5,413,924 和 6,403,341)。

[0089] B. miRNA 的检测

[0090] 在某些实施方案中,可以使用标记、染料或标记的探针和/或引物检测扩增或未扩增的 miRNA。技术人员可以根据检测方法的灵敏度和靶的丰度识别哪种检测方法合适。依赖于检测方法的灵敏度和靶的丰度,在检测前可以或者可以不需要扩增。本领域的技术人员可以识别优选 miRNA 扩增的检测方法。

[0091] 探针或引物可包括 Watson-Crick 碱基或修饰的碱基。修饰的碱基包括,但不限于, AEGIS 碱基 (来自 Eragen Biosciences), 其已在例如, 美国专利 No. 5, 432, 272、5, 965, 364 和 6, 001, 983 中描述。在某些实施方案中, 碱基通过天然磷酸二酯键或不同的化学连接相结合。不同的化学连接包括, 但不限于, 肽键或锁核酸 (LNA) 连接, 其已在例如美国专利 No. 7, 060, 809 中描述。

[0092] 在进一步的方面, 扩增反应中存在的寡核苷酸探针或引物适合于监测产生的扩增产物的量作为时间的函数。在某些方面, 使用具有相对于双链不同的单链性质的探针检测核酸。探针包括, 但不限于, 5' - 外切核酸酶测定法 (例如 TaqMan™) 探针 (参见美国专利 No. 5, 538, 848)、茎环分子信标 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 103, 476 和 5, 925, 517)、无茎或线性信标 (参见, 例如, W09921881、美国专利 No. 6, 485, 901 和 6, 649, 349)、肽核酸 (PNA) 分子信标 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 355, 421 和 6, 593, 091)、线性 PNA 信标 (参见, 例如美国专利 No. 6, 329, 144)、非 -FRET 探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 150, 097)、Sunrise™/AmplifluorB™ 探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 548, 250)、茎环和双重 Scorpion™ 探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 589, 743)、凸环探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 590, 091)、伪结探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 548, 250)、Cyclicons (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 383, 752)、MGB Eclipse™ 探针 (Epoch Biosciences)、发夹探针 (参见, 例如, 美国专利 No. 6, 596, 490)、PNA Light-up 探针、拮抗引物淬灭探针 (Li 等, Clin. Chem. 53 : 624-633 (2006))、自组装纳米颗粒探针和例如在美国专利 No. 6, 485, 901 中所述的二茂铁 - 修饰探针。

[0093] 在某些实施方案中, 扩增反应中的一个或多个引物包括标记。在进一步的实施方案中, 不同的探针或引物包含彼此相区别的可检测标记。在一些实施方案中, 可以用两种或多种可区分的标记来标记核酸, 如探针或引物。

[0094] 在一些方面, 将标记附接于一个或多个探针, 并且标记具有一种或多种下述性质 : (i) 提供可检测信号 ; (ii) 与第二标记相互作用以修饰由第二标记, 例如, FRET (荧光共振能量转移) 提供的可检测信号 ; (iii) 稳定杂交, 例如, 双链体的形成 ; 和 (iv) 提供多个结合复合物或亲和组, 例如, 亲和性, 抗体 - 抗原, 离子复合物、半抗原 - 配体 (例如, 生物素 - 亲和素)。在其它方面, 可以使用采用已知标记、连接、连接基团、试剂、反应条件和分析及纯化方法的大量已知技术中的任一种来实现标记的用途。

[0095] 可以通过直接或间接方法检测 miRNA。在直接检测方法中, 通过与核酸分子连接的可检测标记检测一种或多种 miRNA。在这种方法中, 可以在结合探针前标记 miRNA。因此, 通过筛选与探针结合的标记 miRNA 而检测结合。探针任选地与反应体积中的珠连接。

[0096] 在某些实施方案中, 通过直接结合标记探针, 然后检测探针而检测核酸。在本发明的一个实施方案中, 使用与探针缀合的 FlexMAP 微球 (Luminex) 捕获所需的核酸从而检测核酸, 如扩增的 miRNA。一些方法可涉及用多核苷酸探针检测, 所述探针用例如荧光标记或支链 DNA (bDNA) 修饰。

[0097] 在其它实施方案中, 通过间接检测方法检测核酸。例如, 生物素化的探针可以与缀合链霉亲和素的染料组合以检测结合的核酸。链霉亲和素分子结合扩增 miRNA 上的生物素标记, 并且通过检测附接于链霉亲和素分子的染料分子而检测结合的 miRNA。在一个实施方案中, 缀合链霉亲和素的染料分子包含 Phycolink® 链霉亲和素 R- 藻红蛋白 (PROzyme)。

本领域技术人员已知其它缀合的染料分子。

[0098] 标记包括,但不限于:产生或淬灭可检测荧光、化学发光或生物发光信号的光发射、光散射和光吸收化合物(参见,例如,Kricka,L.,*Nonisotopic DNA Probe Techniques*, Academic Press, San Diego(1992) 和 Garman A., *Non-Radioactive Labeling*, Academic Press(1997))。可用作标记的荧光报告染料包括,但不限于,荧光素(参见,例如,美国专利 No. 5, 188, 934、6, 008, 379 和 6, 020, 481), 罗丹明(参见,例如,美国专利 No. 5, 366, 860、5, 847, 162、5, 936, 087、6, 051, 719 和 6, 191, 278), 苯并吩噁嗪(benzophenoxazine)(参见,例如,美国专利 No. 6, 140, 500), 能量-转移荧光染料,其包含供体和受体对(参见,例如,美国专利 No. 5, 863, 727、5, 800, 996 和 5, 945, 526) 和青色素(cyanine)(参见,例如, WO 9745539), 丽丝胺, 藻红蛋白, Cy2, Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, FluorX(Amersham), Alexa 350, Alexa 430, AMCA, BODIPY630/650, BODIPY 650/665, BODIPY-FL, BODIPY-R6G, BODIPY-TMR, BODIPY-TRX, Cascade Blue, Cy3, Cy5, 6-FAM, 异硫氰酸(酯)荧光素, HEX, 6-JOE, 俄勒冈绿 488, 俄勒冈绿 500, 俄勒冈绿 514, 太平洋蓝, REG, 罗丹明绿, 罗丹明红, Renographin, ROX, SYPRO, TAMRA, 四甲基罗丹明, 和/或德克萨斯红, 以及能产生可检测信号的任何其它荧光分子。荧光染料的实例包括,但不限于,6-羧基荧光素;2',4',1,4-四氯荧光素;和2',4',5',7',1,4-六氯荧光素。在某些方面,荧光标记选自 SYBR-绿,6-羧基荧光素("FAM"), TET, ROX, VICTM 和 JOE。例如,在某些实施方案中,标记是能在不同的、可解析的波长发射光的不同荧光团(例如,4种不同的彩色荧光团);某些这种标记探针在本领域中已知并如上文和美国专利 No. 6, 140, 054 中所述。在一些实施方案中使用包括报告荧光团和淬灭荧光团的双重标记荧光探针。应了解的是,选择具有不同发射谱的荧光团对,使它们能轻易地相互区分。

[0099] 在进一步的方面,标记是杂交-稳定部分,可用于双链体的增强、稳定或影响双链体的杂交,例如,嵌入剂和嵌入染料(包括,但不限于,溴化乙锭和 SYBR-绿),小沟结合物,和交联官能团(参见,例如,Blackburn 等编,“DNA and RNA Structure”于 *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*(1996))。

[0100] 在进一步的方面,可以使用依赖杂交和/或连接而定量 miRNA 的方法,包括寡核苷酸连接(OLA)方法和允许与靶核酸序列杂交的可识别探针与未结合探针相分离的方法。作为实例,如美国公开 No. 2006/0078894 中披露的,HARP-类探针,可以用于测量 miRNA 的量。在这种方法中,探针和靶核酸之间杂交后,修饰探针以区分杂交探针和未杂交探针。然后,可以扩增和/或检测探针。通常地,探针失活区包含探针的靶杂交区中的核苷酸子集。为了降低或防止未与其靶核酸杂交的 HARP 探针的扩增和检测,并且从而检测靶核酸,使用能区分与其靶核酸序列杂交的 HARP 探针和相应的未杂交 HARP 探针的试剂进行杂交后探针失活步骤。所述试剂能失活或修饰未杂交探针,使其不能扩增。

[0101] 在本方法的其它实施方案中,可以使用探针连接反应定量 miRNA。在多重连接-依赖型探针扩增(MLPA)技术(Schouten 等, *Nucleic Acids Research* 30:e57(2002))中,仅存在靶核酸的情况下,靶分子上彼此紧邻杂交的探针对相互连接。在一些方面,MLPA 探针具有侧翼 PCR 引物结合位点。如果已经连接,MLPA 探针只能扩增,从而检测和扩增 miRNA 生物标志物。

[0102] IV. 实施例

[0103] 下述实施例阐述本发明的各个实施方案,并且不意欲限制本发明的范畴。

[0104] 本文所述实施例包括 qRT-PCR 的用途,其包括在指数期实时监测 PCR 产物,替代终点测量。实施例中的阈值循环 (C_t) 测量指达到荧光信号预定点所需的循环数。

[0105] 实施例还描述了受试者操作特性 (ROC) 分析的用途。受试者操作特性曲线是二元分类器系统随着其判别阈值变化的灵敏度对特异性的图线。ROC 分析提供工具,选择可能的优化模型和抛弃独立于类型分布 (并且在详明之前) 的次优化模型。文献中存在大量 ROC 分析的实例,包括在选择和应用生物标志物以诊断疾病中的应用 (Pepe 等, *Biometrics* 62 :221-229 (2006) ;Dodd 等, *Biometrics* 59 :614-623 (2003))。ROC 分析捕获灵敏度和特异性的连续组,但是能概括为单个数量,即,ROC 的曲线下面积 (AUC)。AUC 与非参数 Wilcoxon 测试密切相关并且总结了跨越所有阈值的类型的分离。ROC 技术的优势包括 (1) 不按照逻辑回归方法的要求假设类型概率的参数形式, (2) 适合于输出依赖的取样,例如,案例 - 控制设计,其广泛应用于医药研究中,和 (3) 相对直接地将不同“成本”分配给假阳性和假阴性 (Dodd 2003 ;Pepe 2006)。

[0106] 实施例 1. 用于肺癌早期检测的小鼠模型

[0107] 使用 A/J 小鼠模型化学诱导肺部肿瘤并监测血浆中的 miRNA 表达谱。使用苯并芘 (benzo[a]pyrene) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA ;目录号 48564) 作为致癌物化学诱导小鼠中的肺部肿瘤。A/J 小鼠 (67 只雄性和 68 只雌性) 购自 The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA ;货号 000646) 并送至 Perry Scientific Inc. (San Diego, CA, USA), 小鼠年龄为六周。Perry Scientific 进行所有动物相关试验,包括致癌物施用、动物监测、抽血和血浆处理。

[0108] 为了获得基线数据,在施用致癌物前两周,将 125 只小鼠通过眼窝取血,并通过异氟烷吸入而处死 10 只小鼠并通过心脏穿刺而取血。在第 0 天,通过口服强饲以相当于 20 μ M 的 200 μ l (250mg/kg 体重) 棉籽油 (Sigma-Aldrich, 目录号 C7767) 的剂量给实验组的小鼠服用致癌物。十只对照小鼠 (5 只雄性和 5 只雌性) 接受不含致癌物的 200 μ l 棉籽油的口服强饲。在第一次强饲后 10 周给测试组服用第二次致癌物 (250mg/kg 体重),对照动物如上所述接受第二次棉籽油强饲。在特定时间点处死小鼠 (图 1),并对剩余小鼠每两周取一次血 (图 1)。结束时,对动物称重,通过心脏穿刺取血,并收集肺叶。在研究过程中为对照小鼠取血,并在施用致癌物后 34 周处死对照小鼠。

[0109] 将血液样本单独加工成血浆。对于血浆制备,将血液样本收集在 BD Vacutainer® K2EDTA 管 (Becton, Dickinson and Company ;Franklin Lakes, NJ, USA ;目录号 367841) 中。以 2,000xg 将血液离心 10 分钟,然后向血浆层吹入空气并放在新管中,以 2,500xg 离心 10 分钟。通过加入来自 mirVana™ 分离试剂盒 (Ambion Inc., Austin, TX, USA ;目录号 AM1560) 的 2X 变性缓冲液至终浓度为 1X,立即稳定得到的血浆。通过涡旋震荡混合血浆和缓冲液并立即冷冻于 -80°C 直至在干冰上运至 Asuragen。细胞团也冷冻于 -80°C 并与血浆样本一起运至 Asuragen。

[0110] 使用 mirVana PARIS™ 试剂盒 (Ambion, Inc. ;编号 AM1556) 的有机提取纯化血浆 RNA,过程经过下述修正。加入酸性酚:氯仿并涡旋震荡后,在冰上温育样本 5 分钟,然后以 13,000xg 于 4°C 离心 10 分钟。去除含水层,用氯仿提取,并再次离心。从第二次提取物去除含水层,并向样本加入 3M NaOAc (1/10 体积)、糖原 (5mg/ml) 和 100% 乙醇 (1.5 体积)。

使裂解物 / 乙醇混合物通过 mirVana PARIS™ 滤柱,并用 650 μ l Wash 1 缓冲液洗涤一次,用 650 μ l Wash 2/3 缓冲液洗涤两次。用两等份不含核酸酶的水 (50 μ l) 洗脱 RNA 并保存于 -80℃。

[0111] 将来自每只小鼠的半个肺叶在 10% 缓冲福尔马林中过夜固定,包埋在石蜡 (FFPE) 中,并处理成用苏木紫和伊红 (H&E) 染色的切片。另外半个肺叶急冻于 -80℃。每隔 5mm 将 FFPE 肺部分切片。使用下述切片方式:如果肺中不存在可见肿瘤,从每个肺各取三个随机的 5x5x5mm 切片急冻并用于 FFPE 制备。如果存在可见肿瘤,从每个肺的一个肿瘤取一个 5x5x5mm 切片急冻并将另一半制备用于 FFPE。如果只有一个肺有肿瘤,将来自无关肺的随机区急冻并制备 FFPE。对于组织病理学,将保存在福尔马林中的肺叶送至 Pacific Pathology Inc. (San Diego, CA, USA),在那里包埋在石蜡中,切片,用苏木紫和伊红染色,并制备成切片。

[0112] 将 H&E- 染色的切片送至 Asuragen 并由董事会 (board) 认可的病理学家分析,并按照肺的正常、增生、腺瘤或腺癌分类。表 6 显示每只处死动物中观察到的可见肿瘤数量,和每个肺叶中的病理诊断。

[0113] 表 6. 来自实验和对照小鼠的肺部肿瘤和病理诊断。SCC,鳞状细胞癌。

[0114]

小鼠 编号	性别	基于病理学的诊断 右叶	基于病理学的诊断 左叶	可见肿瘤 数	结束周
实验动物					
8864	F	正常	正常	0	0
8865	F	正常	正常	0	0
8866	F	正常	正常	0	0
8867	F	正常	正常	0	0
8868	F	正常	正常	0	0
8931	M	正常	正常	0	0
8932	M	正常	正常	0	0
8933	M	正常	正常	0	0
8934	M	正常	正常	0	0
8935	M	正常	正常	0	0
8858	F	正常	正常	0	2
8859	F	正常	腺瘤	0	2
8860	F	正常	正常	0	2
8861	F	正常	正常	0	2
8862	F	正常	正常	0	2
8926	M	正常	正常	0	2
8927	M	正常	正常	0	2
8928	M	正常	正常	0	2
8929	M	正常	正常	0	2
8930	M	正常	正常	0	2
8853	F	正常	正常	0	4
8854	F	正常	正常	0	4
8855	F	正常	正常	0	4
8856	F	正常	正常	0	4
8857	F	正常	正常	0	4
8921	M	正常	正常	0	4
8922	M	正常	正常	0	4

[0115]

小鼠 编号	性别	基于病理学的诊断 右叶	基于病理学的诊断 左叶	可见肿瘤 数	结束周
8923	M	正常	正常	0	4
8924	M	正常	正常	0	4
8925	M	正常	正常	0	4
8509	M	正常	正常	0	6
8847	F	正常	正常	0	6
8848	F	正常	正常	0	6
8850	F	正常	正常	0	6
8851	F	正常	正常	0	6
8852	F	正常	正常	0	6
8917	M	正常	正常	0	6
8918	M	正常	正常	0	6
8919	M	正常	正常	0	6
8920	M	正常	正常	0	6
8507	M	正常	正常	0	8
8508	M	正常	正常	0	8
8841	F	正常	正常	0	8
8842	F	正常	正常	0	8
8843	F	正常	正常	0	8
8845	F	正常	正常	0	8
8846	F	正常	正常	0	8
8912	M	正常	正常	0	8
8915	M	正常	正常	0	8
8941	M	正常	正常	0	8
8838	F	正常	正常	0	10
8839	F	正常	正常	0	10
8840	F	正常	正常	0	10
8907	M	正常	正常	0	10
8908	M	正常	正常	0	10
8909	M	正常	正常	0	10
8506	M	正常	正常	0	12
8833	F	正常	正常	0	12
8834	F	正常	正常	0	12
8835	F	正常	正常	0	12
8836	F	正常	正常	0	12
8837	F	正常	正常	0	12
8902	M	正常	正常	0	12
8903	M	正常	正常	0	12
8904	M	正常	正常	0	12
8940	M	正常	正常	0	12

[0116]

小鼠 编号	性别	基于病理学的诊断 右叶	基于病理学的诊断 左叶	可见肿瘤 数	结束周
8505	M	正常	正常	4	14
8828	F	正常	增生	0	14
8830	F	正常	正常		14
8831	F	腺瘤 乳头状 (2)	增生	3	14
8832	F	增生	腺癌	1	14
8899	M	正常	正常	1	14
8900	M	正常	正常	0	14
8816	F	正常	正常	0	16
8825	F	腺癌 在腺瘤中	增生		16
8826	F	增生	腺瘤	2	16
8827	F	正常	正常	2	16
8829	F	正常	正常	2	16
8895	M	正常	正常	2	16
8896	M	正常	正常	1	16
8897	M	腺癌	正常	5	16
8898	M	腺瘤	正常	2	16
8939	M	正常	正常	0	16
8822	F	增生	正常	2	18
8823	F	腺癌 在腺瘤中	增生	1	18
8824	F	腺瘤	增生	2	18
8890	M	腺癌 (2)	增生	2	18
8892	M	腺癌	增生	4	18
8893	M	腺癌 (2)	增生	8	18
8938	M	正常	正常	3	18
8808	F	正常	正常	0	22
8820	F	腺瘤 乳头状(2)	增生	3	22
8821	F	正常	正常	2	22
8886	M	腺癌	增生	1	22
8887	M	正常	正常	0	22
8888	M	腺瘤	增生	4	22
8889	M	增生	正常	1	22
8811	F	正常	正常	2	26
8812	F	腺癌	正常	4	26

[0117]

小鼠 编号	性别	基于病理学的诊断 右叶	基于病理学的诊断 左叶	可见肿瘤 数	结束周
		在腺瘤中			
8813	F	腺癌	腺瘤 乳头状	8	26
8814	F	增生	粘液 腺癌	6	26
8885	M	正常	正常	1	26
8936	M	腺癌 在腺瘤中	正常	4	26
8937	M	腺癌 在腺瘤中	腺瘤	2	26
8504	M	腺瘤, 乳头状	正常	3	30
8806	F	腺癌	正常	6	30
8815	F	增生	腺瘤	3	30
8819	F	腺癌 在腺瘤中	腺瘤	3	30
8874	M	腺癌	腺癌	11	30
8883	M	腺癌	腺癌	6	30
8884	M	腺癌 (2)	正常	5	30
8805	F	正常	正常	0	34
8807	F	腺癌	正常	2	34
8810	F	增生	腺癌 乳头状	6	34
8875	M	SCC	腺瘤	3	34
8878	M	腺癌	腺瘤 乳头状	8	34
8880	M	腺瘤 乳头状 (2)	增生	6	34
对照动物					
8870	M	增生	正常	0	34
8873	M	正常	正常	1	34
8502	M	腺癌 在腺瘤中	正常	0	34
8501	F	正常	正常	0	34
8503	M	正常	正常	0	34
8801	F	正常	正常	0	34
8802	F	正常	正常	0	34
8803	F	正常	正常	0	34
8805	F	正常	正常	0	34

[0118] 评价经过病理学确认患有肺部腺癌的小鼠和未接受致癌物的对照小鼠的血浆样本中 miRNA 的表达。对照小鼠的年龄与患腺癌小鼠相匹配。通过 qRT-PCR, 使用对每个

miRNA 特异性的TaqMan® MicroRNA Assays(Applied Biosystems),评价 329 个 miRNA 的表达水平。一个 miRNA 的子集 (170) 具有在小鼠和人类体内均相同的成熟序列,其余则是相应人类 miRNA 的小鼠同源物。在加入 RNA 模版前在冰上组装反转录 (RT) 反应成分 (表 7),每 10 μ l 反应包括~ 1ng 血浆 RNA。在 384 孔GeneAmp® PCR System 9700(Applied Biosystems) 中将 RT 反应于 16℃温育 30 分钟,然后 42℃ 30 分钟,然后 85℃ 5 分钟。然后将 RT 反应物冷冻于 -20℃。

[0119] 表 7. 反转录反应成分

[0120]

RT 试剂	终浓度
10X RT 缓冲液(Asuragen, Inc.)	1X
dNTPs (各 2.5 mM) (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA; 目录号 28-4065-53)	1 mM
5X TaqMan MicroRNA RT 引物(Applied Biosystems, Inc.)	0.25X
RNasin plus Rnase 抑制剂(40 U/mL) (Promega, Corp., Madison, WI, USA; 目录号 N251X)	0.4U/ μ l
莫洛尼氏鼠白血病毒反转录酶(MMLV-RT), (200U/ μ L) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA; 目录号 28025-021)	1U/ μ l
小鼠血浆 RNA	~1 ng

[0121] 在加入 RT 反应的 cDNA (2 μ l) 之前在冰上组装 PCR 成分 (表 8)。在 ABI PRISM™ 7900HT Fast Real-Time PCR 系统 (Applied Biosystems) 中如下温育反应: 95℃ 1 分钟, 然后共 50 个循环, 每个循环为 95℃ 5 秒和 60℃ 30 秒。用 7900HT Fast Real-Time PCR 系统 SDS V2.3 软件 (Applied Biosystems) 分析结果。

[0122] 表 8. PCR 成分

[0123]

qPCR 试剂	终浓度
MgCl ₂ (50mM)	5mM
10X Platinum PCR 缓冲液, 不含 MgCl ₂ (Invitrogen; 目录号 53286)	1X
dNTPs (各 2.5mM) (GE Healthcare; 目录号 28-4065-53)	1mM
20X TaqMan miRNA 引物 / 探针混合物 (Applied Biosystems)	0.4X
50X ROX (Asuragen, Inc.)	1X
Platinum Taq DNA 聚合酶 (5U/ μ l) (Invitrogen, Corp.; 目录号 10966-083)	0.033U/ μ l
来自 RT 反应的 cDNA	2 μ l

[0124] 表 9 显示来自 qRT-PCR 试验的癌症相对对照小鼠的平均 Ct 数据和 ddCt 值。显示 p- 值为 0.1 或更小的 miRNA。

[0125] 表 9. 来自经病理学确认的肺腺癌的小鼠和未接受致癌物的对照小鼠的血浆样本

中的 miRNA 表达
[0126]

	正常	正常	癌症	癌症	癌症 - 正常	t- 检验
miR- ID	平均 dCT	SD	平均 dCT	SD	ddCT	p- 值
miR-124a	5.024	0.207	1.823	0.400	-3.201	0.009745
miR-141	-2.319	1.108	-4.446	1.887	-2.127	0.011532
miR-183	1.025	1.294	-1.054	1.848	-2.080	0.02066
miR-182	-2.074	1.340	-3.989	1.711	-1.915	0.020695
mmu-miR-718	5.556	0.220	3.416	0.997	-2.140	0.030195
miR-27b	-1.343	1.872	-3.049	0.996	-1.705	0.036353
miR-452	1.601	0.674	-0.313	1.708	-1.914	0.040553
miR-379	3.021	0.764	1.287	0.988	-1.735	0.041625
mmu-miR-429	-4.873	0.781	-6.663	1.970	-1.790	0.042703
mmu-miR-83	3.704	1.371	1.304	0.781	-2.400	0.043659
miR-433	2.504	1.310	0.867	1.784	-1.636	0.046172
mmu-miR-715	3.353	1.520	1.169	1.327	-2.185	0.050614
miR-200a	-4.099	1.544	-5.861	1.901	-1.762	0.052236
mmu-miR-694	-0.132	3.124	2.744	2.058	2.875	0.059031
miR-205	-3.726	1.365	-5.323	1.875	-1.597	0.060958
miR-423	-3.359	6.935	-12.157	11.792	-8.797	0.076461
mmu-miR-706	0.017	1.072	-1.309	1.650	-1.327	0.077327
miR-422b	-0.914	1.839	-2.576	1.930	-1.662	0.089258
miR-324-5p	0.864	1.571	-0.388	0.503	-1.252	0.089557
miR-200c	-5.662	1.485	-7.159	1.966	-1.497	0.09453
miR-378	-0.322	2.275	-1.960	0.738	-1.638	0.095018
miR-365	-3.013	1.678	-4.707	2.275	-1.694	0.098461
mmu-miR-542-5p	2.291	1.603	0.917	0.836	-1.374	0.099749

[0127] 此外,进行短期研究以检查已经诊断患肺腺癌的动物中的 miRNA 表达。图 2A 和 2B 显示在检测肿瘤之前,所选 miRNA 的表达随时间的变化。这张图显示早在施用致癌物后 10 周 - 至少在检测肿瘤前 6 周,可以检测 miRNA 的差异表达。这些结果证明 miRNA 可以用于检测早期肺癌并且适合肺癌的筛选。

[0128] 实施例 2. 用于检测肺癌的 miRNA 生物标志物的 qRT-PCR 鉴定

[0129] 评价八名肺癌患者和八名正常患者的血清样本中 12 种 miRNA 的表达。将来自肺癌患者和正常供体的血液收集在 BD Vacutainer® Plus 塑料血清管中。在进行诊断但尚未进行任何药物干预如肿瘤切除或治疗时收集所有血液。在 1,000xg 将血液离心 10 分钟,并将血清转移至新管中并立即冷冻于 -80°C。使用 mirVana PARIS™ 试剂盒 (Ambion, Inc., Austin, TX, USA; 编号 AM1556) 的有机提取提取血清 RNA, 过程经过下述修正。加入酸性酚: 氯仿并涡旋震荡后,在冰上温育样本 5 分钟,然后在 4°C 以 13,000xg 离心 10 分钟。去除含水层,用氯仿提取,并再次离心。从第二次提取去除含水层,并向样本加入 3M NaOAc (1/10 体积)、糖原 (5mg/ml) 和 100% 乙醇 (1.5 体积)。使裂解物/乙醇混合物通过 mirVana PARIS™ 滤柱,并用 650 μ l Wash 1 缓冲液洗涤一次,并用 650 μ l Wash 2/3 缓冲液洗涤两次。用两份不含核酸酶的水 (50 μ l) 洗脱 RNA 并保存于 -80°C。

[0130] 通过 qRT-PCR, 使用对每个 miRNA 有特异性的 TaqMan® MicroRNA Assays (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA), 确定 miRNA 的表达水平。使用 TaqMan® MicroRNA 反转录试剂盒 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA; 目录号 4366597) 进行反转录 (RT) 反应。在加入 RNA 模板前在冰上组装表 10 中所列反应成分。所有反应成分由生产商 (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA) 作为多成分试剂盒提供。加入血清 RNA (1ng 总 RNA 每反应) 并混合。在 384 孔 GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems) 中将 RT 反应于 16°C 温育 30 分钟, 然后 42°C 30 分钟, 然后 85°C 5 分钟。然后将 RT 反应物冷冻于 -20°C。

[0131] 表 10. 反转录反应成分。

[0132]

RT 试剂	终浓度
10XRT 缓冲液	1X
dNTPs (100mM)	1mM
5X TaqMan MicroRNA RT 引物	0.25X
Rnase 抑制剂 (20U/ μ l)	0.26U/ μ l
Multiscribe MML V-RT 酶 (50U/ μ l)	3.35U/ μ l
人血清 RNA	~ 1ng

[0133] 在加入 RT 反应的 cDNA (4 μ l) 之前在冰上组装 PCR 成分 (表 11)。在 ABI PRISM™ 7900HT Fast Real-Time PCR 系统 (Applied Biosystems) 中如下温育反应: 95°C 1 分钟, 然后为 50 个循环, 每个循环 95°C 5 秒和 60°C 30 秒。用 7900HT Fast Real-Time PCR system

SDS V2.3 软件 (Applied Biosystems) 分析结果。

[0134] 表 11. PCR 成分

[0135]

qPCR 试剂	终浓度
MgCl ₂ (50mM) (Invitrogen, Corp. ; 目录号 52723)	5mM
10X Platinum PCR 缓冲液, 不含 Mg (Invitrogen Corp. ; 目录号 53286)	1X
dNTPs (各 2.5mM) (GE Healthcare ; 目录号 28-4065-53)	1mM
20X TaqMan miRNA 引物 / 探针混合物 (Applied Biosystems)	0.4X
50X ROX 内部标志物 (Asuragen, Inc.)	1X
Platinum Taq DNA 聚合酶 (5U/μl) (Invitrogen, Corp. ; 目录号 10966-083)	0.033U/μl

[0136]

[0137] 表 12 提供每种 miRNA 的癌症和正常样本的平均 dCt 值。此外, ddCt 值代表癌症和正常样本之间表达的差异。

[0138] 表 12 : 患肺癌和未患肺癌的患者血清中 miRNA 的表达

[0139]

	正常	正常	癌症	癌症	癌症 - 正常	t- 检验
miR-ID	平均 dCT	SD	评价 dCT	SD	ddCT	p- 值
miR-375	2.595	1.470	-0.284	1.624	-2.878	0.002304
miR-499	9.492	2.276	13.093	1.348	3.600	0.022561
miR-22	-1.705	1.115	-2.715	0.787	-1.010	0.055164
miR-122a	2.547	1.088	3.925	1.642	1.378	0.067827
miR-206	1.039	1.870	2.816	1.781	1.777	0.071915
miR-103	-5.317	1.051	-4.264	1.195	1.053	0.08225
miR-24	-6.105	0.998	-6.920	1.020	-0.815	0.12848
miR-26a	-7.577	1.080	-6.754	1.316	0.823	0.193305

miR-498	9.488	2.253	10.945	3.831	1.457	0.439918
miR-205	5.380	1.864	6.265	2.862	0.886	0.497533
miR-222	-4.169	1.014	-4.005	0.888	0.164	0.735768
let7c	-1.414	1.090	-1.300	0.688	0.114	0.805489

[0140] 在扩展研究中,评价来自十六名肺癌患者和十二名患良性肺部病症的个体的血清样本中 180 种 miRNA 的表达 (表 13)。在表 13 中, Diff 代表肿瘤的差异状态;MOD 代表适中;AC 代表腺癌;SCC 代表鳞状细胞癌;R 代表右;RUL 代表右上叶;RML 代表右中叶;RLL 代表右下叶;LUL 代表左上叶;而 LLL 代表左下叶。

[0141] 表 13. 肺癌和良性样本的组织病理学和患者信息

[0142]

年龄	性别	肿瘤大小 (cm)	诊断	细胞类型	Diff	叶
69	M	5.5	癌症	SCC	MOD	LLL
69	M	3.0	癌症	腺癌	差	RUL
63	M	2.0	癌症	腺癌	差	RUL
60	M	3.3	癌症	腺癌	MOD/差	RUL
56	M	3.0	癌症	SCC	MOD	RUL
64	F	2.5	癌症	腺癌	MOD	LUL
72	F	6.0	癌症	SCC	MOD/差	LLL

[0143]

年龄	性别	肿瘤大小 (cm)	诊断	细胞类型	Diff	叶
73	F	7.5	癌症	SCC	MOD	RLL
71	M	3.0	癌症	SCC	好	LUL
72	M	2.8	癌症	腺癌	MOD	RLL
59	F	3.5 & 2.6	癌症	腺癌	差/好	RUL
69	M	3.8	癌症	SCC	差	LUL
66	F	3.2	癌症	腺癌	差	RUL
66	F	3.5	癌症	SCC	差	RUL
66	M	3.5	癌症	SCC	好	LLL
73	F	5.5	癌症	SCC	差	RLL
71	M	NA	良性	梗塞	NA	LLL 楔形
64	F	NA	良性	肉芽肿瘤	NA	楔形
59	F	NA	良性	淋巴浆细胞	NA	LLL
60	M	NA	良性	坏死 肉芽肿瘤	NA	RML
58	M	NA	良性	去皮质	NA	LLL 去皮质
60	F	NA	良性	肉芽肿瘤		楔形
73	F	NA	良性	肉芽肿瘤	NA	RML
77	F	2.0	良性	错构瘤	NA	楔形
69	F	2.3	良性	错构瘤	NA	LUL
71	F	NA	良性	错构瘤	NA	楔形
56	M	0.5	良性	鉴定无异常	WELL	R
69	M	0.7 结节	良性	肉芽肿瘤	NA	RUL 楔形

[0144] 将来自肺癌患者和参比供体的血液收集在 BD Vacutainer® Plus 塑料血清管中，并如前所述对初始人样本的方法进行处理。

[0145] 表 14 以癌症和良性样本平均 dCt 值的形式提供 miRNA 的差异表达数据。此外，ddCt 值代表癌症和良性样本之间表达的差异。

[0146] 表 14. 肺癌和良性肺部病症患者的血清中 miRNA 的表达

[0147]

miR-ID	良性 平均 dCT	良性 SD	癌症 平均 dCT	癌症 SD	癌症 - 良性 ddCT	T 检验 P-值
miR-422a	2.6793	0.3602	1.0741	0.9172	-1.6052	5.10E-06
miR-27b	0.7835	0.4918	1.7571	0.5307	0.9735	4.94E-05
miR-181d	0.8962	0.6161	-0.1954	0.7101	-1.0916	2.40E-04
miR-126	-4.0254	0.3338	-3.2872	0.5391	0.7382	2.99E-04
miR-142-3p	-4.6372	0.3449	-3.6120	0.8137	1.0252	3.76E-04

[0148]

miR-ID	良性 平均 dCT	良性 SD	癌症 平均 dCT	癌症 SD	癌症 - 良性 ddCT	T 检验 P-值
miR-27a	-2.2922	0.6007	-1.3131	0.6512	0.9791	3.92E-04
miR-142-5p	-0.4216	0.7273	0.7481	0.8222	1.1697	5.91E-04
miR-126*	-3.5995	0.2867	-3.0059	0.4729	0.5935	7.08E-04
miR-92	-6.8925	0.6114	-8.1185	0.9946	-1.2260	8.70E-04
miR-378	-1.3378	0.4795	-2.2688	0.7699	-0.9310	1.07E-03
miR-374	-1.0404	0.3363	-0.3476	0.6435	0.6928	2.25E-03
miR-15b	-1.3417	0.4185	-0.8038	0.4658	0.5379	4.02E-03
miR-30e-5p	-2.5626	0.7111	-1.7810	0.6035	0.7816	4.15E-03
miR-140	-0.6399	0.5506	0.0188	0.5949	0.6587	6.01E-03
miR-181a	1.7785	0.9882	0.8296	0.6985	-0.9489	6.16E-03
miR-15a	1.7754	0.5195	2.4577	0.6611	0.6822	6.62E-03
miR-486	-6.1701	1.0226	-7.4543	1.2676	-1.2842	7.98E-03
miR-340	-1.0291	0.5294	-0.3092	0.7436	0.7199	8.45E-03
miR-518b	5.7505	1.1729	4.3957	1.3343	-1.3548	9.58E-03
miR-342	0.8380	0.5664	0.0741	0.8180	-0.7639	1.02E-02
miR-145	1.5007	0.7105	0.7670	0.6990	-0.7337	1.12E-02
let-7i	-1.8912	0.5005	-1.4026	0.5160	0.4886	1.86E-02
miR-150	-2.5234	0.8088	-3.7092	1.5066	-1.1858	2.06E-02
miR-320	-4.9158	0.7410	-5.7428	1.0027	-0.8270	2.37E-02
miR-345	0.2934	0.9660	-0.4029	0.5695	-0.6963	2.44E-02
miR-214	2.3882	1.1670	3.8445	1.9139	1.4563	2.94E-02
let-7f	0.2969	0.6481	0.9345	0.7784	0.6376	2.98E-02
miR-324-3p	1.3654	0.6871	0.7783	0.6976	-0.5871	3.55E-02
miR-106b	-2.0518	0.7547	-1.5215	0.5235	0.5302	3.71E-02
miR-143	0.9101	1.0014	1.8296	1.2023	0.9195	4.13E-02
let-7g	-2.8322	0.3171	-2.3913	0.6574	0.4410	4.21E-02
miR-181b	1.1157	0.6983	0.4448	0.9198	-0.6708	4.48E-02
miR-202	1.3920	0.8357	0.6625	0.9352	-0.7295	4.51E-02
miR-191	-2.5784	0.6352	-2.9762	0.4085	-0.3978	5.42E-02
miR-199a*	-1.5205	0.5713	-1.0752	0.6451	0.4453	6.91E-02
miR-193b	2.3794	0.7481	1.5532	1.3659	-0.8262	7.02E-02
miR-496	4.3400	1.0930	5.3754	1.6993	1.0353	7.72E-02
miR-132	1.6586	1.1201	1.0688	0.6675	-0.5899	9.36E-02
miR-328	0.8189	0.8011	0.2829	0.8614	-0.5361	1.05E-01
miR-29a	-2.3257	0.6459	-1.6683	1.2372	0.6574	1.06E-01
miR-26a	-3.1762	0.4130	-2.8524	0.5688	0.3238	1.08E-01

[0149]

miR-ID	良性 平均 dCT	良性 SD	癌症 平均 dCT	癌症 SD	癌症 - 良性 ddCT	T 检验 P-值
miR-30b	-2.2309	0.5773	-1.9028	0.5152	0.3281	1.25E-01
miR-222	-1.9205	0.6562	-2.2670	0.4896	-0.3466	1.28E-01
miR-433	3.8847	1.0349	3.2175	1.1667	-0.6673	1.28E-01
miR-148a	-0.9623	0.8328	-0.5361	0.6067	0.4262	1.29E-01
miR-24	-3.1600	0.5440	-3.4913	0.5632	-0.3313	1.30E-01
miR-185	-0.4549	0.9216	0.1325	1.0365	0.5874	1.32E-01
let-7e	-2.6734	0.4214	-2.2989	0.7579	0.3745	1.36E-01
miR-29c	-0.5739	0.7037	-0.0001	1.1417	0.5737	1.38E-01
miR-566	2.4771	1.1749	1.7666	1.2689	-0.7104	1.42E-01
miR-432	2.3089	0.9280	2.9279	1.2706	0.6190	1.66E-01
let-7c	1.2401	0.5373	1.6456	0.8681	0.4055	1.67E-01
miR-26b	-3.6560	0.4932	-3.3775	0.5238	0.2785	1.71E-01
miR-186	-1.2855	0.6674	-1.6027	0.5389	-0.3172	1.76E-01
miR-30c	-2.3656	0.5170	-2.0711	0.5893	0.2945	1.80E-01
miR-21	-4.6211	0.6501	-4.2927	0.5931	0.3284	1.83E-01
miR-196b	3.5790	0.8693	4.1100	1.1353	0.5310	1.89E-01
miR-206	3.3545	1.2404	4.0606	1.5185	0.7062	2.00E-01
miR-133b	3.0461	1.0602	3.6031	1.1841	0.5570	2.09E-01
miR-101	-0.1229	1.0697	0.3882	1.0225	0.5111	2.11E-01
miR-30d	-2.3000	0.4638	-2.6151	0.7742	-0.3152	2.23E-01
miR-125a	0.9380	0.7768	0.5229	0.9426	-0.4151	2.26E-01
miR-423	2.3856	0.7807	1.9988	0.8556	-0.3869	2.30E-01
miR-98	2.3292	0.6178	2.7845	1.1810	0.4553	2.36E-01
miR-30a-5p	-3.5098	0.4451	-3.7597	0.6011	-0.2499	2.37E-01
miR-382	3.0718	1.3008	2.5268	1.1063	-0.5449	2.42E-01
miR-146a	-3.3154	0.7922	-3.6180	0.5646	-0.3026	2.48E-01
miR-210	0.9449	0.6478	0.5916	0.8745	-0.3533	2.50E-01
miR-10b	1.8909	0.8881	2.3531	1.1545	0.4622	2.60E-01
miR-501	4.2875	1.8588	3.5968	1.3891	-0.6907	2.70E-01
miR-16	-9.0423	1.1022	-8.5257	1.3039	0.5165	2.79E-01
miR-195	-3.3951	1.2516	-2.8590	1.3747	0.5361	2.99E-01
miR-93	-3.5061	0.9429	-3.8992	1.0384	-0.3931	3.12E-01
let-7a	-1.5300	0.4402	-1.2614	0.8211	0.2686	3.15E-01
miR-497	2.2971	1.0066	2.6427	0.8125	0.3456	3.24E-01
let-7b	-2.3849	0.6326	-2.1077	0.7862	0.2772	3.26E-01
miR-130a	-2.1333	1.1347	-1.7624	0.8643	0.3709	3.35E-01

[0150]

miR-ID	良性 平均 dCT	良性 SD	癌症 平均 dCT	癌症 SD	癌症 - 良性 ddCT	T 检验 P-值
miR-346	2.9259	1.0873	3.5397	1.9410	0.6138	3.35E-01
miR-192	-0.1533	0.7412	0.1308	0.9346	0.2841	3.94E-01
miR-130b	-0.4571	0.8988	-0.7298	0.7741	-0.2727	3.97E-01
miR-133a	2.1153	1.5110	1.2847	3.0632	-0.8307	3.97E-01
miR-17-5p	-0.6945	0.6588	-0.9188	0.7430	-0.2243	4.15E-01
miR-20a	-4.6339	0.9997	-4.2700	1.2843	0.3640	4.29E-01
miR-483	2.9376	1.2951	2.5331	1.3943	-0.4045	4.41E-01
miR-660	-1.6504	0.5269	-1.4526	0.8660	0.1978	4.91E-01
miR-30e-3p	3.9566	0.8947	4.1763	0.7757	0.2197	4.93E-01
miR-22	-0.4382	0.7316	-0.6420	0.8160	-0.2038	5.06E-01
miR-301	1.9104	0.7844	1.7216	0.7036	-0.1888	5.09E-01
miR-296	2.8720	0.3686	2.7212	0.8082	-0.1508	5.54E-01
let-7d	-0.2621	0.4927	-0.1031	0.8485	0.1591	5.68E-01
miR-335	0.6203	0.9959	0.4327	0.7237	-0.1876	5.68E-01
miR-99a	2.0535	0.9928	1.8082	1.2768	-0.2453	5.86E-01
miR-151	-0.0065	0.6454	-0.1485	0.7022	-0.1419	5.89E-01
miR-197	-0.2610	0.5401	-0.3910	0.7156	-0.1300	6.03E-01
miR-139	2.4268	0.8325	2.5865	0.8012	0.1598	6.12E-01
miR-638	0.5473	1.1720	0.7616	1.0756	0.2143	6.20E-01
miR-25	-2.6351	1.1161	-2.8617	1.2709	-0.2267	6.31E-01
miR-223	-7.0503	0.9827	-7.2432	1.0912	-0.1930	6.33E-01
miR-19b	-5.0280	0.7599	-5.1783	0.8950	-0.1504	6.43E-01
miR-134	3.4474	1.2533	3.2173	1.4493	-0.2300	6.64E-01
miR-525	5.3500	1.2998	5.5719	1.3734	0.2220	6.69E-01
miR-194	3.2777	0.9298	3.1344	0.8584	-0.1432	6.77E-01
miR-23a	0.1782	0.5417	0.0918	0.5748	-0.0865	6.90E-01
miR-584	2.1971	1.6012	2.0072	0.8763	-0.1899	6.91E-01
miR-10a	2.3596	0.8173	2.4861	0.9602	0.1266	7.16E-01
miR-605	3.1671	1.0273	2.9048	2.4778	-0.2622	7.34E-01
miR-152	1.2288	0.7870	1.3077	0.5498	0.0789	7.57E-01
miR-361	1.4327	0.7048	1.3446	0.9835	-0.0881	7.94E-01
miR-339	1.7024	0.6148	1.7631	0.6041	0.0607	7.96E-01
miR-18a	0.1604	0.5327	0.2132	0.7051	0.0528	8.30E-01
miR-365	1.4310	0.9063	1.3636	1.0200	-0.0674	8.58E-01
miR-100	2.5049	1.3365	2.5891	1.3062	0.0842	8.69E-01
miR-103	0.0781	0.9976	0.0383	0.7868	-0.0398	9.07E-01

[0151]

miR-ID	良性 平均 dCT	良性 SD	癌症 平均 dCT	癌症 SD	癌症 - 良性 ddCT	T 检验 P-值
miR-146b	-1.4331	0.5367	-1.4051	0.6798	0.0280	9.07E-01
miR-19a	-3.9132	0.7972	-3.8742	0.9759	0.0390	9.11E-01
miR-505	3.1605	1.3641	3.1189	0.9145	-0.0415	9.24E-01
miR-204	4.9078	1.2588	4.8708	1.1407	-0.0369	9.37E-01
miR-221	-1.9235	0.8297	-1.9439	0.8326	-0.0204	9.49E-01
miR-324-5p	2.4533	0.4286	2.4384	0.8683	-0.0149	9.57E-01
miR-485-3p	3.7173	1.7214	3.7477	1.3047	0.0303	9.58E-01
miR-155	1.7078	0.7514	1.7018	1.0942	-0.0061	9.87E-01
miR-20b	-1.2419	0.9574	-1.2497	1.4402	-0.0078	9.87E-01
miR-190	2.6134	0.7303	2.6156	0.9347	0.0022	9.95E-01
miR-502	3.8339	1.1577	3.8302	1.7387	-0.0038	9.95E-01
miR-106a	-3.8355	0.7495	-3.8341	0.9729	0.0014	9.97E-01

[0152] 还评价了 miRNA 生物标志物对的区别患者血清和这些样本的能力。使用未标准化的 qRT-PCR 数据计算评价的每个 miRNA 对的 dCt 值。使用受试者工作操作特性 (ROC) 分析方法分析多个 miRNA 对的 dCt 值, 鉴定肺癌的诊断 miRNA 对。在这个实例中, 使用 ROC 曲线评价生物标志物候选者的个体和组合区分患者类别的能力。测量生物标志物候选者的丰度, 并使用测量结果开发分类器, 在 ROC 曲线上标出所述分类器的真阳性和假阳性率。然后计算每种分类器的 AUC。理想的分类器的 ROC AUC 值为 1, 并且根据它们的 ROCAUC 接近于 1 的程度将分类器排名。

[0153] 表 15 包括可区分癌症患者和良性肺部病症患者的 miRNA 对。表 15 中的 miRNA 对按照 ROCAUC 的降序排列。给出了用于将癌症患者与良性肺部病症患者分类的血清 miRNA 生物标志物对。平均值代表 miRNA 对中两个 miRNA 的 Ct 值之间的平均差异。在表 15 中, “良性均值”代表来自 12 个良性肺部病症受试者的数据的平均值; “癌症均值”是来自 16 名肺癌患者的数据的平均值; “良性 SD”是来自良性肺部病症患者的数据的标准偏差; “癌症 SD”是来自肺癌患者的数据的标准偏差; “良性对癌症相关性”指与良性 / 肺癌诊断相关的 p- 值; ROC 代表受试者操作特性; 而 AUS 是曲线下面积。

[0154] 表 15. microRNA 生物标志物对 - 良性肺和肺癌患者血清。

[0155]

[0156]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-202,miR-29b	2.33	-1.53	0.64	-3.86	1.09	0.99	5.74E-07
miR-142-5p,miR-422a	-2.77	-3.10	0.92	-0.33	1.31	0.98	1.34E-06
miR-24,miR-27a	1.31	-0.87	0.41	-2.18	0.56	0.98	2.71E-07
miR-27b,miR-422a	-2.57	-1.90	0.51	0.67	1.09	0.98	4.84E-08
miR-140,miR-422a	-2.26	-3.32	0.63	-1.06	1.10	0.97	9.36E-07
miR-185,miR-93	-0.98	3.05	0.39	4.03	0.48	0.97	4.03E-06
miR-126,miR-181d	-1.83	-4.92	0.63	-3.09	0.85	0.97	1.27E-06
miR-142-3p,miR-422a	-2.63	-7.32	0.56	-4.69	1.09	0.97	4.07E-08
miR-30e-5p,miR-345	-1.48	-2.86	0.81	-1.38	0.68	0.97	1.85E-05
miR-29b,miR-422a	-3.10	0.18	1.00	3.27	1.43	0.96	8.31E-07
miR-324-5p,miR-422a	-1.59	-0.23	0.58	1.37	0.81	0.96	4.37E-06
miR-374,miR-422a	-2.30	-3.72	0.56	-1.42	1.23	0.96	2.35E-06
miR-140,miR-345	-1.36	-0.93	0.75	0.42	0.78	0.96	3.97E-05
miR-23a,miR-27a	1.06	2.47	0.37	1.41	0.56	0.96	5.10E-06
miR-29b,miR-378	-2.42	4.30	1.00	6.72	1.21	0.96	6.22E-06
miR-30e-5p,miR-422a	-2.39	-5.24	0.85	-2.86	1.19	0.96	3.23E-06
miR-30e-5p,miR-92	-2.01	4.33	0.68	6.34	0.97	0.96	1.83E-06
miR-660,miR-92	-1.42	5.24	0.71	6.67	0.55	0.96	2.80E-06
miR-106b,miR-422a	-2.13	-4.73	0.93	-2.60	0.95	0.96	2.91E-06
let-7g,miR-422a	-2.05	-5.51	0.46	-3.47	1.31	0.95	2.24E-05
miR-101,miR-92	-1.74	6.77	0.69	8.51	0.83	0.95	3.63E-06
miR-126,miR-92	-1.96	2.87	0.73	4.83	1.18	0.95	2.77E-05
miR-126*,miR-422a	-2.20	-6.28	0.42	-4.08	1.17	0.95	1.42E-06
miR-126*,miR-92	-1.82	3.29	0.59	5.11	1.11	0.95	2.37E-05
miR-150,miR-29a	1.84	-0.20	0.86	-2.04	0.80	0.95	3.74E-06
miR-15a,miR-92	-1.91	8.67	0.58	10.58	0.92	0.95	1.10E-06
miR-30e-5p,miR-324-3p	-1.37	-3.93	0.78	-2.56	0.58	0.95	1.33E-05
miR-126,miR-378	-1.67	-2.69	0.58	-1.02	0.92	0.95	9.56E-06
miR-126,miR-422a	-2.34	-6.70	0.49	-4.36	1.06	0.95	1.47E-07
miR-132,miR-29b	2.22	-1.20	1.23	-3.42	1.13	0.95	3.82E-05
miR-142-3p,miR-181a	-1.97	-6.42	0.85	-4.44	0.94	0.95	5.06E-06
miR-142-3p,miR-378	-1.96	-3.30	0.60	-1.34	1.06	0.95	5.05E-06
miR-148b,miR-92	-1.76	7.75	0.70	9.51	0.86	0.95	4.27E-06
miR-181b,miR-29b	2.31	-1.82	0.98	-4.13	1.16	0.95	7.59E-06
miR-26a,miR-422a	-1.93	-5.85	0.62	-3.93	1.08	0.95	8.71E-06

[0157]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-15a,miR-422a	-2.29	-0.90	0.62	1.38	1.05	0.94	4.15E-07
miR-146a,miR-27b	1.24	-4.10	0.66	-5.34	0.45	0.94	3.44E-06
miR-148b,miR-422a	-2.02	-1.82	0.64	0.20	1.06	0.94	3.75E-06
let-7i,miR-422a	-2.09	-4.57	0.74	-2.48	1.07	0.94	3.99E-06
miR-340,miR-422a	-2.32	-3.71	0.70	-1.38	1.25	0.94	4.28E-06
miR-143,miR-150	-2.11	3.43	1.09	5.54	0.91	0.94	7.44E-06
miR-15a,miR-378	-1.61	3.12	0.70	4.73	0.82	0.94	9.88E-06
miR-15b,miR-422a	-2.14	-4.02	0.64	-1.88	1.25	0.94	1.13E-05
miR-27b,miR-92	-2.18	7.68	0.77	9.86	1.27	0.94	1.66E-05
miR-30e-3p,miR-422a	-1.83	1.28	0.83	3.10	1.08	0.94	4.76E-05
miR-30b,miR-422a	-1.93	-4.91	0.80	-2.98	1.20	0.94	5.37E-05
miR-142-3p,miR-92	-2.25	2.26	0.87	4.51	1.44	0.94	5.77E-05
miR-27a,miR-422a	-2.58	-4.97	0.68	-2.39	1.38	0.94	2.89E-06
miR-142-5p,miR-342	-1.93	-1.26	0.91	0.67	0.86	0.94	4.69E-06
miR-142-5p,miR-223	-1.36	6.63	0.48	7.99	0.71	0.94	5.23E-06
miR-27b,miR-378	-1.91	2.12	0.77	4.03	1.02	0.94	1.15E-05
miR-186,miR-27a	1.30	1.01	0.43	-0.29	0.75	0.94	1.35E-05
miR-106b,miR-324-3p	-1.12	-3.42	0.73	-2.30	0.40	0.94	2.00E-05
miR-34a,miR-518b	-2.55	-3.39	1.40	-0.84	1.21	0.94	2.14E-05
miR-27a,miR-92	-2.20	4.60	0.74	6.80	1.42	0.94	4.48E-05
miR-30a-3p,miR-422a	-1.73	0.70	0.66	2.43	1.09	0.94	5.00E-05
miR-181d,miR-29b	2.55	-2.09	1.08	-4.63	0.95	0.93	5.26E-07
miR-15b,miR-191	-0.93	1.24	0.35	2.17	0.47	0.93	4.61E-06
miR-192,miR-422a	-1.89	-2.83	0.79	-0.94	1.09	0.93	2.82E-05
miR-422a,miR-576	2.39	-1.56	0.78	-3.95	1.64	0.93	8.46E-05
miR-30c,miR-422a	-1.90	-5.04	0.77	-3.14	1.25	0.93	8.81E-05
miR-142-3p,miR-145	-1.76	-6.14	0.57	-4.38	0.92	0.93	4.05E-06
miR-142-3p,miR-181d	-2.12	-5.53	0.75	-3.42	1.06	0.93	3.17E-06
miR-181d,miR-27b	2.09	0.11	0.84	-1.98	1.00	0.93	3.56E-06
miR-142-5p,miR-186	-1.49	0.86	0.65	2.35	0.77	0.93	1.10E-05
miR-150,miR-29c	1.76	-1.95	0.85	-3.71	0.88	0.93	1.55E-05
miR-200c,miR-422a	-2.20	-0.58	1.17	1.62	1.04	0.93	1.71E-05
miR-185,miR-92	-1.81	6.44	0.69	8.25	1.07	0.93	2.49E-05
miR-148a,miR-422a	-2.03	-3.64	0.93	-1.61	1.16	0.93	3.45E-05
miR-34a,miR-422a	-2.77	-0.32	1.74	2.46	1.23	0.93	3.79E-05

[0158]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-32,miR-422a	-2.56	1.56	1.20	4.12	1.51	0.93	5.27E-05
miR-214,miR-566	-2.28	-0.09	1.19	2.19	1.29	0.93	5.85E-05
miR-206,miR-422a	-2.31	0.68	1.17	2.99	1.33	0.93	6.05E-05
miR-214,miR-518b	-2.84	-3.36	1.54	-0.52	1.65	0.93	8.68E-05
miR-142-3p,miR-320	-1.85	0.28	0.77	2.13	1.23	0.93	1.04E-04
miR-331,miR-422a	-1.61	-1.29	0.67	0.33	1.48	0.93	1.41E-04
miR-26b,miR-422a	-1.86	-6.33	0.76	-4.48	1.07	0.92	2.36E-05
miR-142-5p,miR-345	-1.86	-0.71	1.01	1.15	0.91	0.92	2.44E-05
miR-27b,miR-324-3p	-1.55	-0.58	0.80	0.97	0.86	0.92	5.10E-05
miR-30a-5p,miR-30e-5p	1.03	-0.95	0.52	-1.98	0.48	0.92	1.13E-05
miR-29b,miR-92	-2.78	9.83	1.08	12.60	1.56	0.92	1.64E-05
miR-191,miR-27a	1.38	-0.29	0.71	-1.66	0.67	0.92	1.72E-05
miR-140,miR-181d	-1.75	-1.54	0.74	0.22	1.04	0.92	3.67E-05
miR-422a,miR-660	1.80	4.33	0.57	2.53	1.15	0.92	3.75E-05
miR-126,miR-181a	-1.69	-5.80	1.08	-4.12	0.74	0.92	4.09E-05
miR-126*,miR-378	-1.52	-2.26	0.58	-0.74	0.97	0.92	5.24E-05
miR-15a,miR-181d	-1.77	0.88	0.89	2.65	1.02	0.92	5.46E-05
let-7f,miR-422a	-2.24	-2.38	0.84	-0.14	1.44	0.92	5.53E-05
miR-181a,miR-27b	1.91	1.00	1.12	-0.92	1.01	0.92	6.84E-05
miR-29b,miR-324-3p	-2.12	1.59	1.14	3.70	1.24	0.92	8.87E-05
miR-132,miR-30e-5p	1.37	4.22	0.92	2.85	0.66	0.92	9.53E-05
miR-214,miR-422b	-2.22	0.40	0.91	2.61	1.48	0.92	1.07E-04
miR-140,miR-378	-1.59	0.70	0.75	2.29	1.03	0.92	1.17E-04
miR-29b,miR-30a-5p	-1.83	6.52	0.79	8.35	1.22	0.92	1.18E-04
let-7a,miR-422a	-1.87	-4.21	0.60	-2.34	1.57	0.92	1.70E-04
miR-142-5p,miR-191	-1.57	2.16	0.47	3.73	0.89	0.92	8.01E-06
miR-24,miR-27b	1.24	-3.94	0.45	-5.19	0.78	0.92	3.87E-05
miR-126*,miR-181d	-1.69	-4.50	0.67	-2.81	0.98	0.92	2.63E-05
miR-181d,miR-30e-5p	1.88	3.46	0.92	1.59	1.02	0.92	3.03E-05
miR-142-3p,miR-191	-1.42	-2.06	0.52	-0.64	0.87	0.92	3.24E-05
miR-181c,miR-29b	2.34	1.31	1.43	-1.03	1.09	0.92	3.99E-05
miR-181d,miR-27a	2.07	3.19	0.98	1.12	1.19	0.92	4.24E-05
miR-148b,miR-378	-1.46	2.14	0.69	3.61	0.84	0.92	4.39E-05
miR-15a,miR-320	-1.51	6.69	0.74	8.20	0.89	0.92	6.22E-05
miR-199a*,miR-422a	-2.05	-4.20	0.81	-2.15	1.32	0.92	6.35E-05

[0159]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-146a,miR-27a	1.28	-1.02	0.92	-2.30	0.49	0.92	6.63E-05
miR-142-5p,miR-181a	-2.12	-2.20	1.02	-0.08	1.27	0.92	6.83E-05
miR-15a,miR-486	-1.97	7.95	0.94	9.91	1.19	0.92	6.85E-05
miR-27b,miR-342	-1.70	-0.06	0.81	1.64	1.03	0.92	7.00E-05
miR-181a,miR-27a	1.93	4.07	1.11	2.14	1.07	0.92	8.57E-05
let-7g,miR-342	-1.21	-3.67	0.45	-2.47	0.81	0.92	9.17E-05
miR-29b,miR-345	-2.02	2.90	0.98	4.92	1.27	0.92	1.00E-04
let-7e,miR-422a	-1.98	-5.35	0.65	-3.37	1.47	0.92	1.91E-04
miR-29b,miR-422b	-2.15	1.00	0.80	3.15	1.25	0.91	1.89E-05
miR-142-3p,miR-202	-1.70	-6.03	0.93	-4.33	0.82	0.91	2.31E-05
miR-214,miR-422a	-3.10	-0.29	1.16	2.81	1.86	0.91	2.84E-05
miR-142-5p,miR-145	-1.90	-1.92	0.65	-0.02	1.18	0.91	3.02E-05
miR-422a,miR-497	1.95	0.38	0.91	-1.57	1.11	0.91	3.66E-05
miR-29b,miR-433	-2.37	-0.95	1.31	1.42	1.20	0.91	3.72E-05
miR-140,miR-92	-1.89	6.25	0.75	8.14	1.21	0.91	6.62E-05
miR-142-5p,miR-92	-2.40	6.47	0.93	8.87	1.55	0.91	6.67E-05
miR-142-3p,miR-181b	-1.70	-5.75	0.74	-4.06	1.07	0.91	7.16E-05
miR-30e-5p,miR-486	-2.07	3.61	1.02	5.67	1.24	0.91	7.27E-05
miR-196b,miR-422a	-2.13	0.90	0.95	3.04	1.37	0.91	9.10E-05
miR-222,miR-29b	1.83	-4.92	0.83	-6.75	1.18	0.91	1.01E-04
miR-142-3p,miR-518b	-2.38	-10.39	1.09	-8.01	1.55	0.91	1.13E-04
miR-29b,miR-30d	-1.93	5.34	0.85	7.27	1.30	0.91	1.37E-04
miR-29b,miR-361	-1.82	1.55	1.01	3.37	1.13	0.91	1.60E-04
miR-342,miR-34a	2.05	-1.52	1.40	-3.58	1.14	0.91	2.16E-04
miR-106b,miR-181d	-1.62	-2.95	1.31	-1.33	0.94	0.91	2.45E-04
miR-340,miR-92	-1.95	5.86	0.84	7.81	1.34	0.91	1.59E-04
miR-486,miR-7	1.41	-8.20	0.66	-9.61	0.96	0.91	1.82E-04
miR-21,miR-422a	-1.95	-7.30	0.73	-5.35	1.15	0.91	2.33E-05
miR-106b,miR-92	-1.76	4.84	0.84	6.60	0.95	0.91	2.59E-05
let-7i,miR-92	-1.71	5.00	0.71	6.72	0.99	0.91	2.73E-05
miR-101,miR-486	-1.80	6.05	0.89	7.84	0.96	0.91	3.00E-05
miR-181a,miR-29b	2.16	-1.41	1.11	-3.57	1.13	0.91	3.14E-05
miR-142-5p,miR-150	-2.36	2.10	1.05	4.46	1.35	0.91	3.42E-05
miR-142-3p,miR-342	-1.79	-5.48	0.47	-3.69	1.17	0.91	3.57E-05
miR-29b,miR-518b	-2.85	-2.74	1.36	0.11	1.71	0.91	6.39E-05

[0160]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-142-5p,miR-181d	-2.26	-1.32	1.23	0.94	1.28	0.91	7.39E-05
miR-193b,miR-29b	2.23	-0.61	0.99	-2.84	1.42	0.91	8.62E-05
miR-146b,miR-422a	-1.63	-4.11	0.45	-2.48	1.17	0.91	9.89E-05
miR-15b,miR-92	-1.76	5.55	0.66	7.31	1.20	0.91	1.03E-04
miR-142-5p,miR-23a	-1.26	-0.60	0.81	0.66	0.65	0.91	1.10E-04
miR-27a,miR-378	-1.91	-0.95	0.86	0.95	1.24	0.91	1.11E-04
miR-197,miR-29b	1.78	-3.13	0.89	-4.91	1.31	0.91	2.93E-04
miR-342,miR-374	1.46	1.88	0.58	0.42	1.16	0.91	2.93E-04
miR-422a,miR-487b	1.83	-1.05	0.92	-2.88	1.32	0.91	2.93E-04
miR-142-3p,miR-99b	-1.45	-7.52	0.62	-6.08	1.25	0.91	2.93E-04
miR-29b,miR-320	-2.31	7.94	1.09	10.24	1.66	0.91	2.93E-04
miR-340,miR-378	-1.65	0.31	0.82	1.96	1.22	0.91	2.93E-04
miR-29b,miR-486	-2.80	9.10	1.25	11.90	1.89	0.90	1.40E-04
miR-23a,miR-422a	-1.52	-2.50	0.55	-0.98	1.17	0.90	3.13E-04
miR-222,miR-27b	1.24	-2.70	0.88	-3.95	0.89	0.90	3.20E-04
miR-142-5p,miR-24	-1.50	2.74	0.79	4.24	0.81	0.90	4.46E-05
miR-148b,miR-181d	-1.63	-0.09	0.83	1.54	0.93	0.90	5.60E-05
miR-29b,miR-342	-2.26	2.07	1.00	4.33	1.38	0.90	5.67E-05
miR-152,miR-422a	-1.68	-1.45	0.78	0.23	1.02	0.90	6.17E-05
miR-7,miR-92	-1.32	8.96	0.65	10.28	0.80	0.90	8.09E-05
miR-210,miR-422a	-1.25	-1.73	0.61	-0.48	0.80	0.90	1.26E-04
let-7c,miR-422a	-2.01	-1.44	0.80	0.57	1.38	0.90	1.27E-04
miR-27b,miR-518b	-2.37	-4.97	1.30	-2.60	1.49	0.90	1.66E-04
miR-145,miR-374	1.43	2.54	0.67	1.12	0.96	0.90	1.70E-04
miR-27a,miR-324-3p	-1.57	-3.66	0.73	-2.09	1.06	0.90	1.72E-04
miR-140,miR-186	-0.98	0.64	0.59	1.62	0.60	0.90	1.99E-04
miR-185,miR-486	-1.87	5.72	1.00	7.59	1.23	0.90	2.13E-04
miR-422a,miR-496	2.64	-1.66	1.16	-4.30	1.93	0.90	2.83E-04
miR-181a,miR-199a*	1.40	3.30	0.75	1.90	0.99	0.90	3.49E-04
miR-422a,miR-432	2.22	0.37	1.04	-1.85	1.70	0.90	3.51E-04
miR-181d,miR-23b	1.40	-2.13	0.50	-3.53	0.92	0.90	6.23E-05
miR-125b,miR-422a	-2.10	-0.93	1.09	1.17	1.30	0.90	1.23E-04
miR-145,miR-29b	2.08	-1.56	0.93	-3.63	1.39	0.90	1.38E-04
miR-142-5p,miR-146a	-1.47	2.90	1.12	4.37	0.71	0.90	2.51E-04
miR-126,miR-320	-1.57	0.89	0.84	2.46	1.10	0.90	3.57E-04

[0161]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-191,miR-374	1.09	-1.54	0.53	-2.63	0.59	0.90	2.81E-05
miR-126,miR-145	-1.47	-5.53	0.95	-4.06	0.72	0.90	7.71E-05
miR-150,miR-29b	2.66	-5.54	1.25	-8.19	1.72	0.90	1.20E-04
miR-133b,miR-422a	-2.16	0.37	1.13	2.53	1.34	0.90	1.22E-04
miR-142-5p,miR-324-3p	-1.76	-1.79	0.94	-0.03	1.09	0.90	1.42E-04
miR-27b,miR-345	-1.69	0.49	1.14	2.18	0.88	0.90	1.50E-04
miR-374,miR-378	-1.62	0.30	0.60	1.92	1.17	0.90	1.73E-04
let-7b,miR-422a	-1.88	-5.06	0.82	-3.18	1.31	0.90	1.75E-04
miR-346,miR-432*	-1.63	-2.73	1.11	-1.09	0.91	0.90	2.34E-04
miR-142-5p,miR-518b	-2.52	-6.17	1.57	-3.65	1.54	0.90	2.37E-04
miR-142-3p,miR-328	-1.56	-5.46	0.71	-3.90	1.14	0.90	3.07E-04
miR-181a,miR-374	1.64	2.82	0.91	1.18	1.12	0.90	3.08E-04
let-7g,miR-181d	-1.53	-3.73	0.75	-2.20	1.10	0.90	3.15E-04
miR-106b,miR-378	-1.46	-0.71	1.09	0.75	0.81	0.90	3.79E-04
miR-30a-5p,miR-422a	-1.36	-6.19	0.55	-4.83	1.11	0.90	4.17E-04
miR-339,miR-422a	-1.67	-0.98	0.67	0.69	1.30	0.90	4.18E-04
let-7i,miR-378	-1.42	-0.55	0.87	0.87	0.96	0.90	4.18E-04
miR-142-5p,miR-93	-1.56	3.09	0.85	4.65	1.21	0.90	4.18E-04
miR-224,miR-422a	-1.44	0.66	0.73	2.10	1.27	0.90	4.18E-04
miR-30e-5p,miR-378	-1.71	-1.23	0.95	0.49	1.03	0.89	1.22E-04
miR-576,miR-92	-2.05	11.01	1.14	13.06	1.33	0.89	2.22E-04
miR-142-5p,miR-423	-1.56	-2.81	0.88	-1.25	1.19	0.89	4.54E-04
miR-320,miR-660	1.03	-3.27	0.53	-4.29	0.88	0.89	4.55E-04
miR-181a,miR-340	1.67	2.81	0.74	1.14	1.03	0.89	6.15E-05
miR-23a,miR-27b	1.05	-0.60	0.62	-1.65	0.59	0.89	1.12E-04
miR-30a-5p,miR-92	-0.98	3.38	0.56	4.36	0.58	0.89	1.30E-04
miR-27a,miR-345	-1.67	-2.59	0.96	-0.91	1.00	0.89	1.41E-04
miR-29b,miR-382	-2.17	-0.25	1.35	1.92	1.24	0.89	1.55E-04
miR-182,miR-422a	-1.65	1.67	1.10	3.32	0.92	0.89	1.94E-04
miR-132,miR-27a	1.57	3.95	1.04	2.38	0.89	0.89	2.18E-04
miR-374,miR-92	-1.92	5.85	0.79	7.77	1.39	0.89	2.19E-04
miR-145,miR-340	1.45	2.53	0.71	1.08	1.00	0.89	2.33E-04
miR-142-5p,miR-301	-1.36	-2.33	0.48	-0.97	1.03	0.89	2.53E-04
miR-185,miR-422a	-2.19	-3.13	1.04	-0.94	1.56	0.89	2.66E-04
miR-132,miR-27b	1.54	0.87	1.06	-0.66	0.87	0.89	2.73E-04

[0162]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-126,miR-342	-1.50	-4.86	0.71	-3.36	1.08	0.89	2.91E-04
let-7i,miR-181d	-1.58	-2.79	1.05	-1.21	0.95	0.89	2.98E-04
miR-15b,miR-181d	-1.63	-2.24	0.96	-0.61	1.08	0.89	3.21E-04
miR-15b,miR-181a	-1.49	-3.12	0.91	-1.63	0.99	0.89	3.97E-04
miR-197,miR-422a	-1.47	-2.94	0.53	-1.46	1.18	0.89	4.47E-04
miR-142-3p,miR-486	-2.31	1.54	1.28	3.84	1.66	0.89	4.62E-04
miR-181a,miR-26a	1.27	4.95	0.74	3.68	0.97	0.89	4.97E-04
miR-130a,miR-320	-1.20	2.78	0.57	3.98	0.97	0.89	4.98E-04
miR-19a,miR-92	-1.26	2.98	0.47	4.24	1.10	0.89	4.98E-04
miR-143,miR-422a	-2.52	-1.77	1.16	0.76	1.68	0.89	1.39E-04
miR-191,miR-30b	0.73	-0.35	0.44	-1.07	0.45	0.89	2.37E-04
miR-126,miR-486	-2.02	2.15	1.13	4.17	1.39	0.89	3.39E-04
miR-422a,miR-98	2.06	0.35	0.77	-1.71	1.67	0.89	5.23E-04
miR-126*,miR-222	-0.94	-1.68	0.71	-0.74	0.70	0.89	5.41E-04
miR-191,miR-27b	1.36	-3.36	0.75	-4.72	0.71	0.89	4.19E-05
miR-181d,miR-340	1.81	1.93	0.86	0.11	1.07	0.89	5.66E-05
miR-151,miR-27b	1.09	-0.79	0.49	-1.88	0.71	0.89	9.90E-05
miR-29c,miR-422a	-2.18	-3.25	0.81	-1.07	1.52	0.89	1.33E-04
miR-21,miR-92	-1.57	2.27	0.68	3.84	1.07	0.89	1.48E-04
miR-29b,miR-326	-2.36	-2.27	1.32	0.09	1.45	0.89	1.56E-04
miR-142-5p,miR-378	-2.10	0.92	1.10	3.02	1.38	0.89	1.95E-04
miR-181a,miR-26b	1.20	5.43	0.61	4.24	0.80	0.89	2.06E-04
miR-145,miR-27b	1.68	0.72	1.05	-0.96	1.00	0.89	2.13E-04
miR-27b,miR-422b	-1.51	-1.21	0.89	0.30	0.95	0.89	2.17E-04
miR-186,miR-30e-5p	1.10	1.28	0.79	0.18	0.57	0.89	2.21E-04
miR-190,miR-422a	-1.61	-0.06	0.86	1.54	1.14	0.89	3.79E-04
miR-140,miR-222	-1.03	1.28	0.63	2.31	0.73	0.89	5.68E-04
miR-23b,miR-422a	-1.75	0.48	0.67	2.23	1.54	0.89	5.87E-04
miR-181d,miR-496	2.13	-3.44	1.14	-5.57	1.67	0.89	5.91E-04
miR-199a*,miR-92	-1.67	5.37	0.90	7.04	1.35	0.89	5.91E-04
miR-185,miR-324-3p	-1.17	-1.82	0.73	-0.64	0.87	0.89	5.92E-04
miR-222,miR-422a	-1.26	-4.60	0.78	-3.34	1.02	0.89	5.92E-04
miR-296,miR-422a	-1.45	0.19	0.37	1.65	1.35	0.89	5.92E-04
miR-142-5p,miR-222	-1.51	1.50	1.07	3.01	0.75	0.88	1.62E-04
miR-24,miR-374	1.02	-2.12	0.66	-3.14	0.69	0.88	5.41E-04

[0163]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-125a,miR-142-3p	1.44	5.58	0.66	4.14	1.22	0.88	6.43E-04
miR-20a,miR-92	-1.61	2.26	0.72	3.86	1.32	0.88	6.43E-04
miR-27a,miR-93	-1.37	1.21	0.63	2.58	1.22	0.88	6.43E-04
miR-27a,miR-342	-1.74	-3.13	0.92	-1.39	1.05	0.88	1.07E-04
miR-145,miR-27a	1.71	3.79	0.98	2.08	1.06	0.88	1.78E-04
miR-29b,miR-328	-2.13	2.21	1.11	4.35	1.39	0.88	1.78E-04
miR-29a,miR-422a	-2.26	-5.00	0.77	-2.74	1.67	0.88	1.93E-04
miR-130a,miR-422a	-1.98	-4.81	1.10	-2.84	1.27	0.88	2.05E-04
miR-18a,miR-422a	-1.66	-2.52	0.63	-0.86	1.21	0.88	2.08E-04
miR-148b,miR-486	-1.82	7.07	1.14	8.89	1.11	0.88	2.39E-04
let-7f,miR-181d	-1.73	-0.60	0.86	1.13	1.20	0.88	2.49E-04
miR-214,miR-378	-2.44	3.73	1.08	6.16	1.75	0.88	2.52E-04
miR-126*,miR-181a	-1.54	-5.38	1.06	-3.84	0.90	0.88	2.98E-04
miR-142-3p,miR-26b	-0.76	-0.98	0.37	-0.22	0.55	0.88	3.26E-04
miR-126*,miR-24	-0.92	-0.44	0.52	0.49	0.63	0.88	3.42E-04
let-7f,miR-181a	-1.59	-1.48	0.70	0.11	1.19	0.88	3.44E-04
miR-150,miR-27a	2.17	-0.23	1.16	-2.40	1.52	0.88	3.58E-04
miR-181d,miR-199a*	1.54	2.42	0.75	0.88	1.12	0.88	3.63E-04
miR-142-3p,miR-345	-1.72	-4.93	1.19	-3.21	1.05	0.88	3.91E-04
miR-378,miR-497	1.28	-3.64	0.80	-4.91	0.84	0.88	3.98E-04
miR-181d,miR-497	1.44	-1.40	0.62	-2.84	1.11	0.88	4.16E-04
miR-32,miR-486	-2.52	10.43	1.32	12.94	1.84	0.88	4.60E-04
miR-191,miR-340	1.12	-1.55	0.59	-2.67	0.83	0.88	5.18E-04
miR-181d,miR-21	1.45	5.52	0.77	4.06	1.09	0.88	5.49E-04
miR-126,miR-202	-1.45	-5.42	0.86	-3.97	1.04	0.88	5.71E-04
miR-142-3p,miR-26a	-0.70	-1.46	0.17	-0.76	0.60	0.88	6.00E-04
miR-130b,miR-29b	1.92	-3.50	1.11	-5.41	1.40	0.88	6.01E-04
miR-148a,miR-181d	-1.52	-1.86	0.97	-0.34	1.09	0.88	7.00E-04
miR-15b,miR-24	-0.87	1.82	0.61	2.69	0.62	0.88	7.00E-04
miR-20a,miR-93	-0.75	-1.13	0.36	-0.37	0.75	0.88	7.00E-04
miR-142-5p,miR-193b	-2.00	-2.80	1.09	-0.81	1.61	0.88	7.02E-04
miR-148b,miR-30d	-0.90	3.19	0.55	4.09	0.70	0.88	7.02E-04
miR-346,miR-518b	-1.97	-2.83	1.17	-0.86	1.51	0.88	7.02E-04
miR-192,miR-92	-1.51	6.74	0.69	8.25	1.07	0.88	2.30E-04
miR-126*,miR-486	-1.88	2.57	1.01	4.45	1.27	0.88	2.70E-04

[0164]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-194,miR-29b	1.64	0.30	1.13	-1.34	1.50	0.88	7.62E-04
miR-146a,miR-29b	1.78	-6.36	1.28	-8.14	0.84	0.88	1.39E-04
miR-181d,miR-374	1.79	1.94	0.79	0.15	1.25	0.88	1.93E-04
miR-378,miR-660	1.13	0.31	0.57	-0.82	0.77	0.88	2.23E-04
miR-29b,miR-566	-2.28	0.49	1.32	2.78	1.49	0.88	2.69E-04
miR-10a,miR-422a	-1.73	-0.32	0.86	1.41	1.22	0.88	2.80E-04
miR-148a,miR-345	-1.12	-1.26	0.73	-0.13	0.68	0.88	2.83E-04
miR-142-3p,miR-222	-1.33	-2.72	0.82	-1.39	0.85	0.88	3.12E-04
miR-101,miR-422a	-2.12	-2.80	1.06	-0.69	1.52	0.88	3.40E-04
miR-422a,miR-638	1.82	2.13	1.20	0.31	1.12	0.88	3.52E-04
miR-140,miR-150	-1.85	1.88	1.01	3.73	1.30	0.88	3.81E-04
miR-27b,miR-486	-2.24	6.96	1.22	9.19	1.60	0.88	4.24E-04
miR-27a,miR-486	-2.26	3.88	1.20	6.14	1.65	0.88	4.43E-04
miR-210,miR-29b	1.90	-2.04	1.03	-3.93	1.36	0.88	4.44E-04
miR-185,miR-25	-0.74	2.18	0.45	2.92	0.51	0.88	4.54E-04
miR-126,miR-181b	-1.41	-5.14	0.59	-3.73	1.10	0.88	4.54E-04
miR-142-5p,miR-486	-2.45	5.75	1.28	8.20	1.81	0.88	4.75E-04
miR-145,miR-199a*	1.18	3.02	0.63	1.84	0.87	0.88	5.03E-04
miR-139,miR-422a	-1.77	-0.25	0.94	1.51	1.30	0.88	5.08E-04
let-7i,miR-324-3p	-1.08	-3.26	0.69	-2.18	0.73	0.88	5.50E-04
miR-193b,miR-214	2.36	-0.01	1.20	-2.37	1.80	0.88	5.83E-04
miR-340,miR-342	-1.48	-1.87	0.86	-0.38	1.12	0.88	7.46E-04
miR-15a,miR-210	-1.04	0.83	0.59	1.87	0.80	0.88	8.13E-04
miR-130b,miR-422a	-1.33	-3.14	0.87	-1.80	1.04	0.88	8.29E-04
miR-27a,miR-30a-5p	-1.23	1.22	0.77	2.44	0.99	0.88	8.29E-04
miR-16,miR-422a	-2.12	-11.72	1.15	-9.60	1.84	0.88	8.30E-04
miR-19a,miR-422a	-1.64	-6.59	0.81	-4.95	1.42	0.88	8.30E-04
miR-32,miR-92	-2.29	11.04	1.43	13.33	1.72	0.88	8.30E-04
miR-34a,miR-422b	-1.92	0.37	1.60	2.29	1.16	0.88	8.30E-04
miR-15a,miR-181a	-1.63	0.00	1.14	1.63	0.98	0.87	3.99E-04
miR-27a,miR-301	-1.17	-4.20	0.54	-3.04	0.89	0.87	4.40E-04
miR-15b,miR-378	-1.47	0.00	0.81	1.46	1.08	0.87	5.26E-04
miR-34a,miR-566	-1.95	-0.12	1.34	1.83	1.31	0.87	6.89E-04
let-7f,miR-518b	-1.99	-5.45	1.12	-3.46	1.52	0.87	7.38E-04
miR-126*,miR-320	-1.42	1.32	0.82	2.74	1.08	0.87	7.97E-04

[0165]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-222,miR-30e-5p	1.13	0.64	0.62	-0.48	0.70	0.87	1.61E-04
miR-433,miR-487b	1.41	0.21	0.76	-1.20	0.94	0.87	2.34E-04
miR-186,miR-29b	1.73	-4.36	1.05	-6.09	1.10	0.87	2.75E-04
miR-27b,miR-326	-1.54	-4.50	0.89	-2.97	1.01	0.87	2.79E-04
miR-181d,miR-214	2.71	-1.49	1.26	-4.20	2.00	0.87	3.53E-04
miR-17-5p,miR-27a	1.20	1.60	0.52	0.39	0.93	0.87	4.28E-04
let-7d,miR-422a	-1.76	-2.94	0.73	-1.18	1.39	0.87	4.84E-04
miR-27a,miR-518b	-2.33	-8.04	1.36	-5.71	1.68	0.87	5.44E-04
miR-27b,miR-320	-1.79	5.70	1.01	7.49	1.31	0.87	5.51E-04
miR-27b,miR-301	-1.17	-1.13	0.74	0.04	0.83	0.87	6.40E-04
miR-106b,miR-486	-1.81	4.12	1.11	5.93	1.31	0.87	6.68E-04
miR-22,miR-422a	-1.40	-3.12	0.82	-1.72	1.04	0.87	6.77E-04
miR-143,miR-181d	-2.01	0.01	1.45	2.03	1.32	0.87	7.39E-04
miR-181d,miR-576	2.13	-2.75	1.35	-4.88	1.75	0.87	9.79E-04
miR-142-5p,miR-30a-5p	-1.42	3.09	0.93	4.51	1.07	0.87	9.80E-04
miR-19b,miR-92	-1.08	1.86	0.53	2.94	1.02	0.87	9.80E-04
miR-214,miR-483	-1.93	-0.55	1.07	1.38	1.76	0.87	9.80E-04
miR-361,miR-422a	-1.52	-1.25	0.76	0.27	1.53	0.87	9.80E-04
miR-181a,miR-30b	1.28	4.01	0.71	2.73	0.78	0.87	1.44E-04
miR-486,miR-576	2.15	-10.17	1.36	-12.32	1.35	0.87	3.08E-04
miR-146a,miR-340	1.02	-2.29	0.70	-3.31	0.63	0.87	4.14E-04
miR-10b,miR-181a	-1.41	0.11	0.87	1.52	0.98	0.87	5.35E-04
miR-195,miR-92	-1.76	3.50	0.80	5.26	1.44	0.87	7.73E-04
miR-27a,miR-423	-1.36	-4.68	0.71	-3.31	1.16	0.87	1.06E-03
miR-32,miR-378	-1.98	5.56	1.14	7.54	1.60	0.87	1.06E-03
miR-140,miR-324-3p	-1.25	-2.01	0.89	-0.76	0.66	0.86	2.34E-04
miR-132,miR-140	1.25	2.30	1.07	1.05	0.46	0.86	2.73E-04
miR-125b,miR-145	-1.22	0.25	0.96	1.47	0.63	0.86	3.65E-04
let-7i,miR-191	-0.89	0.69	0.38	1.57	0.69	0.86	4.60E-04
let-7g,miR-150	-1.63	-0.31	0.68	1.32	1.30	0.86	5.51E-04
miR-132,miR-142-5p	1.76	2.08	1.40	0.32	0.97	0.86	5.54E-04
miR-142-3p,miR-24	-1.36	-1.48	0.72	-0.12	1.03	0.86	6.24E-04
miR-145,miR-15b	1.27	2.84	0.68	1.57	0.97	0.86	6.72E-04
miR-15b,miR-486	-1.82	4.83	1.11	6.65	1.34	0.86	7.28E-04
miR-340,miR-518b	-2.08	-6.78	1.14	-4.70	1.61	0.86	7.77E-04

[0166]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-34a,miR-378	-2.16	3.70	1.62	5.86	1.39	0.86	8.17E-04
miR-10b,miR-422a	-2.07	-0.79	1.08	1.28	1.66	0.86	9.05E-04
miR-200c,miR-202	-1.35	0.72	0.52	2.07	1.18	0.86	1.07E-03
miR-126,miR-324-3p	-1.32	-5.39	0.74	-4.07	1.07	0.86	1.09E-03
miR-143,miR-186	-1.24	2.20	0.67	3.43	1.07	0.86	1.15E-03
miR-181d,miR-29a	1.75	3.22	1.03	1.47	1.45	0.86	1.15E-03
miR-125a,miR-126	1.15	4.96	0.77	3.81	0.92	0.86	1.16E-03
miR-126*,miR-422b	-1.19	-5.59	0.69	-4.40	0.98	0.86	1.16E-03
miR-146b,miR-27b	0.89	-2.22	0.51	-3.11	0.75	0.86	1.16E-03
miR-148b,miR-210	-0.97	-0.23	0.52	0.74	0.87	0.86	1.16E-03
miR-32,miR-320	-1.89	9.16	0.90	11.05	1.81	0.86	1.16E-03
miR-422a,miR-550	1.83	-1.65	1.21	-3.49	1.43	0.86	1.16E-03
miR-486,miR-660	1.48	-4.52	0.90	-6.00	0.90	0.86	2.10E-04
miR-142-3p,miR-422b	-1.62	-6.63	0.77	-5.01	1.17	0.86	3.09E-04
miR-30d,miR-92	-0.91	4.59	0.58	5.50	0.64	0.86	6.24E-04
miR-140,miR-30a-5p	-0.91	2.87	0.47	3.78	0.73	0.86	8.56E-04
miR-30e-5p,miR-422b	-1.45	-4.56	0.93	-3.10	1.08	0.86	8.94E-04
miR-142-3p,miR-193b	-1.85	-7.02	0.83	-5.17	1.60	0.86	1.20E-03
miR-24,miR-422a	-1.27	-5.84	0.61	-4.57	1.26	0.86	1.25E-03
miR-320,miR-340	1.55	-3.89	0.91	-5.43	1.40	0.86	1.25E-03
miR-140,miR-342	-1.42	-1.48	0.83	-0.06	0.90	0.86	2.27E-04
miR-126,miR-191	-1.14	-1.45	0.84	-0.31	0.60	0.86	3.02E-04
miR-126*,miR-191	-0.99	-1.02	0.76	-0.03	0.52	0.86	3.80E-04
miR-145,miR-26b	0.98	5.16	0.58	4.17	0.68	0.86	4.15E-04
miR-195,miR-486	-1.82	2.78	0.77	4.60	1.41	0.86	4.23E-04
miR-181a,miR-30c	1.25	4.15	0.75	2.90	0.85	0.86	4.38E-04
miR-145,miR-15a	1.42	-0.28	0.83	-1.69	1.00	0.86	4.89E-04
miR-145,miR-30c	1.03	3.87	0.57	2.84	0.75	0.86	5.02E-04
miR-125b,miR-181d	-1.58	0.85	1.19	2.44	0.94	0.86	5.61E-04
miR-10a,miR-181d	-1.22	1.46	0.86	2.68	0.77	0.86	5.67E-04
miR-181d,miR-200c	1.65	-1.24	1.01	-2.89	1.17	0.86	5.91E-04
let-7i,miR-181a	-1.44	-3.67	0.92	-2.23	1.02	0.86	6.99E-04
miR-194,miR-422a	-1.46	0.60	1.13	2.06	0.90	0.86	7.72E-04
miR-181c,miR-27b	1.63	3.48	0.91	1.85	1.26	0.86	7.80E-04
miR-30e-5p,miR-342	-1.55	-3.40	1.14	-1.86	1.02	0.86	8.35E-04

[0167]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-142-3p,miR-425	-1.25	-6.75	0.93	-5.50	0.82	0.86	8.45E-04
let-7g,miR-191	-0.84	-0.25	0.58	0.59	0.58	0.86	8.47E-04
miR-142-5p,miR-181b	-1.84	-1.54	1.32	0.30	1.26	0.86	9.02E-04
miR-145,miR-26a	1.06	4.68	0.61	3.62	0.83	0.86	9.27E-04
miR-155,miR-422a	-1.60	-0.97	0.78	0.63	1.32	0.86	9.60E-04
miR-346,miR-422a	-2.22	0.25	1.09	2.47	1.84	0.86	9.85E-04
miR-22,miR-29b	1.73	-3.47	1.05	-5.21	1.34	0.86	1.02E-03
miR-148a,miR-222	-0.80	0.96	0.53	1.76	0.60	0.86	1.05E-03
miR-142-3p,miR-324-3p	-1.61	-6.00	0.87	-4.39	1.31	0.86	1.07E-03
miR-320,miR-374	1.52	-3.88	0.90	-5.40	1.20	0.86	1.09E-03
miR-296,miR-29b	1.67	-0.07	0.81	-1.74	1.41	0.86	1.09E-03
miR-15b,miR-342	-1.30	-2.18	0.67	-0.88	1.08	0.86	1.12E-03
miR-32,miR-342	-2.08	3.48	1.29	5.56	1.62	0.86	1.13E-03
let-7c,miR-92	-1.63	8.13	0.72	9.76	1.42	0.86	1.25E-03
miR-346,miR-566	-1.33	0.45	0.73	1.77	1.11	0.86	1.31E-03
miR-422a,miR-425	1.18	0.57	0.95	-0.61	0.78	0.86	1.33E-03
let-7f,miR-342	-1.40	-0.54	0.80	0.86	1.29	0.86	1.36E-03
miR-143,miR-223	-1.11	7.96	0.44	9.07	1.03	0.86	1.36E-03
miR-185,miR-186	-0.90	0.83	0.56	1.74	0.76	0.86	1.36E-03
miR-195,miR-422a	-2.14	-6.07	1.32	-3.93	1.82	0.86	1.36E-03
miR-16,miR-92	-1.74	-2.15	0.62	-0.41	1.47	0.86	7.20E-04
miR-142-5p,miR-422b	-1.76	-2.42	1.21	-0.66	1.20	0.86	7.25E-04
let-7b,miR-92	-1.50	4.51	0.74	6.01	1.20	0.86	7.65E-04
let-7e,miR-92	-1.60	4.22	0.87	5.82	1.44	0.86	1.47E-03
miR-27b,miR-296	-1.10	-2.09	0.44	-0.99	1.01	0.86	1.47E-03
miR-30d,miR-30e-5p	1.10	0.26	0.72	-0.83	0.64	0.85	2.38E-04
miR-125a,miR-29b	1.92	-1.94	0.92	-3.87	1.48	0.85	5.28E-04
miR-202,miR-27b	1.68	0.61	1.19	-1.07	1.06	0.85	5.50E-04
miR-143,miR-342	-1.68	0.07	1.12	1.76	1.12	0.85	5.52E-04
miR-140,miR-486	-1.94	5.53	1.09	7.47	1.43	0.85	5.57E-04
miR-202,miR-30e-5p	1.47	3.96	0.87	2.49	1.06	0.85	5.68E-04
miR-181b,miR-27b	1.60	0.33	0.87	-1.26	1.22	0.85	7.06E-04
miR-155,miR-29b	1.69	-1.11	1.17	-2.79	1.15	0.85	7.32E-04
let-7f,miR-191	-1.04	2.88	0.63	3.91	0.76	0.85	7.35E-04
miR-126,miR-518b	-2.09	-9.78	1.20	-7.68	1.58	0.85	7.38E-04

[0168]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-150,miR-27b	2.13	-3.31	1.00	-5.44	1.73	0.85	7.68E-04
miR-191,miR-30c	0.69	-0.21	0.44	-0.91	0.52	0.85	9.28E-04
miR-196b,miR-342	-1.29	2.74	0.88	4.04	0.94	0.85	1.02E-03
miR-181d,miR-660	1.29	2.55	0.53	1.26	1.11	0.85	1.03E-03
miR-148a,miR-92	-1.65	5.93	0.88	7.58	1.36	0.85	1.11E-03
miR-193b,miR-34a	2.14	0.02	1.56	-2.12	1.50	0.85	1.11E-03
miR-496,miR-518b	-2.39	-1.41	1.42	0.98	1.94	0.85	1.32E-03
miR-23a,miR-29b	1.55	-2.78	0.96	-4.33	1.24	0.85	1.33E-03
miR-142-5p,miR-30d	-1.49	1.88	0.93	3.36	1.18	0.85	1.34E-03
let-7f,miR-92	-1.86	7.19	1.02	9.05	1.56	0.85	1.36E-03
miR-140,miR-145	-1.39	-2.14	0.89	-0.75	1.12	0.85	1.52E-03
miR-106a,miR-92	-1.23	3.06	0.66	4.28	1.10	0.85	1.59E-03
miR-17-5p,miR-422a	-1.38	-3.37	0.67	-1.99	1.41	0.85	1.59E-03
miR-210,miR-30e-5p	1.14	3.51	0.71	2.37	0.96	0.85	1.59E-03
miR-151,miR-422a	-1.46	-2.68	0.73	-1.22	1.29	0.85	1.59E-03
miR-193b,miR-30e-5p	1.61	4.94	1.05	3.34	1.50	0.85	1.59E-03
miR-21,miR-486	-1.62	1.55	1.10	3.17	1.36	0.85	1.59E-03
miR-221,miR-422a	-1.58	-4.60	0.85	-3.02	1.52	0.85	1.59E-03
miR-27b,miR-423	-1.34	-1.60	0.79	-0.27	1.22	0.85	1.59E-03
miR-21,miR-378	-1.30	-3.28	0.82	-1.98	1.08	0.85	1.72E-03
miR-106b,miR-150	-1.72	0.47	1.00	2.19	1.50	0.85	1.72E-03
miR-126,miR-150	-1.92	-1.50	0.84	0.42	1.80	0.85	1.72E-03
miR-186,miR-27b	1.25	-2.07	0.68	-3.32	0.82	0.85	2.24E-04
miR-145,miR-30b	1.06	3.73	0.64	2.67	0.70	0.85	3.39E-04
miR-150,miR-30e-5p	1.97	0.04	1.03	-1.93	1.40	0.85	3.44E-04
miR-126,miR-422b	-1.35	-6.02	0.62	-4.67	1.01	0.85	3.99E-04
miR-142-3p,miR-146a	-1.33	-1.32	0.81	0.01	0.97	0.85	7.42E-04
miR-29a,miR-342	-1.42	-3.16	0.93	-1.74	1.01	0.85	7.53E-04
miR-20a,miR-486	-1.67	1.54	0.98	3.21	1.27	0.85	7.84E-04
miR-140,miR-24	-0.99	2.52	0.60	3.51	0.74	0.85	8.03E-04
miR-15a,miR-191	-1.08	4.36	0.71	5.44	0.78	0.85	8.29E-04
miR-374,miR-518b	-2.05	-6.79	1.15	-4.74	1.62	0.85	9.49E-04
miR-21,miR-345	-1.07	-4.91	0.73	-3.85	0.76	0.85	9.58E-04
miR-139,miR-181d	-1.25	1.53	0.92	2.78	0.86	0.85	9.92E-04
miR-125b,miR-150	-1.68	4.27	1.04	5.95	1.30	0.85	1.08E-03

[0169]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-126*,miR-342	-1.36	-4.44	0.76	-3.08	1.09	0.85	1.10E-03
let-7c,miR-181d	-1.50	0.34	1.01	1.84	1.11	0.85	1.10E-03
miR-193b,miR-27b	1.80	1.60	1.12	-0.21	1.41	0.85	1.16E-03
miR-30b,miR-92	-1.55	4.66	0.96	6.22	1.22	0.85	1.16E-03
miR-181a,miR-30e-5p	1.73	4.34	1.46	2.61	1.08	0.85	1.29E-03
miR-17-5p,miR-29b	1.70	-3.74	1.26	-5.44	1.22	0.85	1.30E-03
miR-140,miR-202	-1.38	-2.03	0.89	-0.66	1.08	0.85	1.36E-03
miR-142-3p,miR-301	-1.21	-6.55	0.76	-5.33	0.98	0.85	1.44E-03
miR-181b,miR-27a	1.65	3.41	1.08	1.76	1.33	0.85	1.67E-03
miR-142-5p,miR-181c	-1.75	-4.60	1.17	-2.85	1.43	0.85	1.86E-03
miR-148b,miR-320	-1.31	5.76	0.80	7.07	1.15	0.85	1.87E-03
let-7f,miR-145	-1.37	-1.20	0.81	0.17	1.22	0.85	1.87E-03
miR-126*,miR-296	-0.74	-6.47	0.29	-5.73	0.81	0.85	1.87E-03
miR-181d,miR-339	1.15	-0.81	0.76	-1.96	1.07	0.85	1.87E-03
miR-20a,miR-422a	-1.94	-7.31	0.98	-5.37	1.81	0.85	1.87E-03
miR-26a,miR-92	-1.55	3.72	0.91	5.27	1.37	0.85	1.87E-03
miR-432,miR-92	-1.85	9.20	1.20	11.05	1.55	0.85	1.87E-03
miR-487b,miR-92	-1.84	10.59	1.11	12.43	1.77	0.85	1.87E-03
let-7g,miR-92	-1.67	4.06	0.80	5.73	1.40	0.85	1.07E-03
miR-497,miR-518b	-1.70	-3.45	0.77	-1.75	1.46	0.85	1.13E-03
miR-301,miR-340	0.91	2.94	0.44	2.03	0.87	0.85	2.02E-03
miR-27b,miR-30a-5p	-1.23	4.29	0.74	5.52	0.90	0.84	6.98E-04
miR-34a,miR-433	-1.92	-1.52	1.36	0.40	1.28	0.84	7.42E-04
miR-17-5p,miR-27b	1.17	-1.48	0.58	-2.65	0.94	0.84	7.66E-04
miR-10b,miR-181d	-1.55	1.00	0.97	2.55	1.19	0.84	1.01E-03
miR-27a,miR-422b	-1.59	-4.29	1.06	-2.69	1.19	0.84	1.07E-03
miR-148b,miR-191	-0.94	3.43	0.73	4.37	0.63	0.84	1.13E-03
miR-181d,miR-34a	2.21	-1.47	1.58	-3.68	1.60	0.84	1.19E-03
miR-29b,miR-301	-1.69	1.25	1.17	2.94	1.25	0.84	1.19E-03
let-7e,miR-181d	-1.47	-3.57	0.82	-2.10	1.20	0.84	1.22E-03
miR-191,miR-26a	0.72	0.60	0.53	-0.13	0.52	0.84	1.30E-03
miR-142-5p,miR-328	-1.71	-1.24	1.14	0.47	1.32	0.84	1.38E-03
miR-143,miR-92	-2.15	7.80	1.23	9.95	1.82	0.84	1.61E-03
miR-142-5p,miR-197	-1.30	-0.16	0.92	1.14	1.00	0.84	1.64E-03
let-7c,miR-486	-1.69	7.41	0.96	9.10	1.47	0.84	1.85E-03

[0170]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
let-7c,miR-150	-1.59	3.76	0.97	5.36	1.35	0.84	1.90E-03
miR-27a,miR-30d	-1.29	0.01	0.71	1.30	1.15	0.84	1.98E-03
miR-30b,miR-378	-1.26	-0.89	0.84	0.37	1.04	0.84	2.02E-03
miR-181b,miR-200c	1.28	-0.97	0.79	-2.25	1.10	0.84	2.11E-03
miR-29c,miR-92	-1.80	6.32	0.78	8.12	1.69	0.84	2.13E-03
miR-30e-5p,miR-320	-1.61	2.35	1.24	3.96	1.23	0.84	2.14E-03
miR-186,miR-29c	0.89	-0.71	0.44	-1.60	0.83	0.84	2.18E-03
miR-193a,miR-29b	1.30	1.57	0.54	0.27	1.32	0.84	2.18E-03
miR-142-3p,miR-197	-1.16	-4.38	0.66	-3.22	1.19	0.84	2.18E-03
miR-27b,miR-361	-1.06	-0.65	0.74	0.41	0.99	0.84	2.18E-03
miR-28,miR-422a	-1.72	0.32	0.82	2.04	1.69	0.84	2.18E-03
let-7g,miR-378	-1.37	-1.49	0.59	-0.12	1.31	0.84	2.18E-03
miR-125b,miR-92	-1.72	8.64	1.28	10.36	1.47	0.84	2.18E-03
miR-140,miR-181b	-1.33	-1.76	0.97	-0.43	1.09	0.84	2.18E-03
miR-142-3p,miR-181c	-1.59	-8.81	0.89	-7.21	1.45	0.84	2.18E-03
miR-19a,miR-486	-1.32	2.26	0.76	3.58	1.18	0.84	2.18E-03
miR-26a,miR-342	-1.09	-4.01	0.58	-2.93	0.99	0.84	2.18E-03
miR-26b,miR-378	-1.18	-2.32	0.84	-1.14	1.08	0.84	2.18E-03
miR-30b,miR-342	-1.09	-3.07	0.66	-1.98	1.00	0.84	2.18E-03
miR-30d,miR-422a	-1.29	-4.98	0.56	-3.69	1.33	0.84	2.18E-03
miR-331,miR-92	-1.25	8.27	0.54	9.52	1.25	0.84	2.18E-03
miR-376a,miR-422a	-1.94	1.11	1.34	3.05	1.71	0.84	2.18E-03
miR-24,miR-29b	1.72	-6.30	1.00	-8.02	1.30	0.84	7.91E-04
miR-26a,miR-518b	-1.68	-8.93	1.04	-7.25	1.43	0.84	1.95E-03
miR-126,miR-99b	-1.13	-6.88	0.83	-5.75	0.97	0.84	2.35E-03
miR-142-5p,miR-202	-1.85	-1.81	1.36	0.04	1.08	0.84	4.28E-04
miR-27b,miR-433	-1.63	-3.10	1.20	-1.47	0.99	0.84	5.25E-04
let-7i,miR-486	-1.77	4.28	1.09	6.05	1.27	0.84	6.39E-04
miR-16,miR-486	-1.80	-2.87	0.88	-1.07	1.42	0.84	6.99E-04
miR-29b,miR-331	-1.70	1.58	1.02	3.28	1.27	0.84	7.68E-04
miR-15a,miR-202	-1.35	0.38	0.99	1.74	0.88	0.84	7.78E-04
miR-27b,miR-328	-1.53	-0.04	1.00	1.49	1.10	0.84	8.21E-04
miR-126,miR-24	-1.07	-0.87	0.63	0.20	0.81	0.84	8.50E-04
miR-328,miR-34a	1.83	-1.54	1.24	-3.38	1.31	0.84	8.93E-04
miR-142-3p,miR-566	-1.74	-7.11	1.18	-5.38	1.24	0.84	9.17E-04

[0171]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-29b,miR-324-5p	-1.77	0.43	0.96	2.20	1.42	0.84	9.66E-04
miR-222,miR-27a	1.26	0.37	0.90	-0.89	0.92	0.84	1.17E-03
miR-142-5p,miR-326	-1.82	-5.73	1.44	-3.91	1.20	0.84	1.19E-03
miR-142-3p,miR-150	-2.21	-2.11	0.90	0.10	1.95	0.84	1.19E-03
miR-181d,miR-26b	1.34	4.55	0.97	3.22	0.96	0.84	1.22E-03
miR-27a,miR-328	-1.51	-3.11	1.08	-1.60	1.12	0.84	1.36E-03
miR-151,miR-27a	1.12	2.29	0.66	1.17	0.92	0.84	1.37E-03
miR-142-5p,miR-320	-2.00	4.49	1.23	6.49	1.61	0.84	1.39E-03
miR-214,miR-92	-2.78	9.28	1.53	12.06	2.35	0.84	1.45E-03
miR-29c,miR-342	-1.34	-1.41	0.99	-0.07	1.00	0.84	1.67E-03
miR-210,miR-27b	1.30	0.16	0.93	-1.14	1.00	0.84	1.69E-03
miR-181d,miR-29c	1.67	1.47	1.04	-0.20	1.40	0.84	1.87E-03
miR-126*,miR-186	-0.91	-2.31	0.69	-1.40	0.70	0.84	1.99E-03
miR-150,miR-214	2.68	-4.91	1.17	-7.59	2.50	0.84	2.06E-03
miR-214,miR-328	-2.03	1.57	1.54	3.60	1.56	0.84	2.07E-03
miR-214,miR-324-3p	-2.11	1.02	1.23	3.13	1.85	0.84	2.12E-03
miR-15a,miR-181b	-1.35	0.66	0.96	2.01	1.10	0.84	2.13E-03
miR-152,miR-181d	-1.17	0.33	0.85	1.50	0.95	0.84	2.39E-03
miR-32,miR-518b	-2.48	-1.43	1.48	1.05	2.21	0.84	2.46E-03
miR-342,miR-576	1.51	-3.51	1.01	-5.02	1.30	0.84	2.53E-03
miR-16,miR-93	-0.91	-5.54	0.72	-4.63	0.73	0.84	2.54E-03
miR-181d,miR-30a-3p	1.36	-2.34	0.82	-3.70	1.34	0.84	2.54E-03
miR-185,miR-345	-1.28	-0.75	0.93	0.54	1.07	0.84	2.54E-03
miR-378,miR-422a	-0.67	-4.02	0.35	-3.34	0.67	0.84	2.54E-03
let-7a,miR-518b	-1.62	-7.28	1.02	-5.66	1.55	0.84	2.55E-03
let-7f,miR-328	-1.17	-0.52	0.81	0.65	1.08	0.84	2.55E-03
miR-146a,miR-422a	-1.30	-5.99	0.77	-4.69	1.25	0.84	2.55E-03
miR-148a,miR-518b	-1.78	-6.71	1.34	-4.93	1.44	0.84	2.55E-03
miR-15a,miR-328	-1.22	0.96	0.85	2.18	1.04	0.84	2.55E-03
miR-197,miR-27a	1.11	2.03	0.71	0.92	1.04	0.84	2.55E-03
miR-27a,miR-361	-1.07	-3.73	0.70	-2.66	0.99	0.84	2.55E-03
miR-181d,miR-26a	1.42	4.07	0.76	2.66	1.10	0.84	7.63E-04
miR-126,miR-132	-1.33	-5.68	1.04	-4.36	0.90	0.84	1.25E-03
miR-374,miR-486	-1.98	5.13	1.26	7.11	1.54	0.84	1.26E-03
miR-224,miR-92	-1.18	10.05	0.64	11.23	1.10	0.84	2.75E-03

[0172]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-143,miR-145	-1.65	-0.59	0.97	1.06	1.13	0.83	3.86E-04
miR-181d,miR-30b	1.42	3.13	0.97	1.71	0.95	0.83	6.41E-04
miR-340,miR-345	-1.42	-1.32	0.89	0.09	1.00	0.83	6.54E-04
miR-126,miR-345	-1.43	-4.32	1.09	-2.89	0.92	0.83	8.68E-04
miR-126*,miR-145	-1.33	-5.10	0.95	-3.77	0.91	0.83	9.06E-04
miR-126,miR-222	-1.06	-2.11	0.72	-1.05	0.79	0.83	1.16E-03
miR-29b,miR-99b	-1.85	0.05	0.96	1.90	1.56	0.83	1.24E-03
let-7a,miR-181d	-1.36	-2.43	0.69	-1.07	1.16	0.83	1.29E-03
let-7f,miR-378	-1.57	1.64	0.84	3.20	1.33	0.83	1.41E-03
miR-139,miR-29b	1.32	-0.58	0.94	-1.90	1.00	0.83	1.48E-03
miR-27a,miR-320	-1.81	2.62	1.14	4.43	1.47	0.83	1.60E-03
miR-130b,miR-142-3p	1.30	4.18	0.87	2.88	1.03	0.83	1.67E-03
miR-210,miR-92	-0.87	7.84	0.54	8.71	0.73	0.83	1.82E-03
miR-30c,miR-92	-1.52	4.53	0.96	6.05	1.27	0.83	1.83E-03
miR-32,miR-433	-1.79	0.23	1.24	2.01	1.44	0.83	1.92E-03
miR-340,miR-486	-2.00	5.14	1.28	7.15	1.68	0.83	1.97E-03
let-7i,miR-145	-1.22	-3.39	0.62	-2.17	1.11	0.83	2.00E-03
miR-148b,miR-181a	-1.15	-0.67	0.93	0.49	0.85	0.83	2.06E-03
let-7b,miR-324-3p	-0.86	-3.75	0.44	-2.89	0.80	0.83	2.41E-03
miR-29b,miR-423	-1.80	0.68	1.33	2.48	1.49	0.83	2.69E-03
miR-30c,miR-378	-1.23	-1.03	0.79	0.20	1.09	0.83	2.80E-03
miR-19b,miR-27a	1.13	-2.74	0.63	-3.86	1.06	0.83	2.96E-03
miR-126,miR-186	-1.06	-2.74	0.79	-1.69	0.90	0.83	2.97E-03
miR-214,miR-605	-1.70	-0.78	1.31	0.93	1.46	0.83	2.97E-03
miR-301,miR-422a	-1.42	-0.77	0.90	0.65	1.34	0.83	2.97E-03
miR-496,miR-92	-2.26	11.23	1.57	13.49	2.13	0.83	2.97E-03
miR-15a,miR-324-3p	-1.27	0.41	0.90	1.68	0.91	0.83	1.11E-03
miR-126*,miR-345	-1.29	-3.89	1.02	-2.60	0.85	0.83	1.15E-03
miR-200c,miR-518b	-1.93	-3.63	1.37	-1.70	1.41	0.83	1.25E-03
miR-26a,miR-378	-1.25	-1.84	0.65	-0.58	1.09	0.83	1.58E-03
miR-192,miR-324-3p	-0.87	-1.52	0.61	-0.65	0.68	0.83	1.62E-03
miR-142-3p,miR-210	-1.38	-5.58	0.85	-4.20	1.19	0.83	2.15E-03
miR-29a,miR-92	-1.88	4.57	0.77	6.45	1.79	0.83	2.18E-03
miR-125a,miR-374	1.11	1.98	0.63	0.87	1.14	0.83	3.19E-03
miR-126*,miR-181b	-1.26	-4.71	0.70	-3.45	1.25	0.83	3.20E-03

[0173]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-26b,miR-342	-1.00	-4.49	0.74	-3.50	0.87	0.83	3.20E-03
miR-422a,miR-525	1.83	-2.67	1.28	-4.50	1.28	0.83	9.28E-04
miR-142-5p,miR-361	-1.26	-1.85	1.02	-0.60	0.80	0.83	1.14E-03
miR-140,miR-422b	-1.28	-2.64	0.82	-1.35	0.99	0.83	1.17E-03
miR-24,miR-340	1.05	-2.13	0.42	-3.18	0.93	0.83	1.17E-03
miR-145,miR-30e-5p	1.52	4.07	1.08	2.55	1.12	0.83	1.28E-03
miR-27b,miR-30d	-1.29	3.08	0.70	4.38	1.08	0.83	1.31E-03
miR-181b,miR-30e-5p	1.45	3.68	0.94	2.23	1.14	0.83	1.34E-03
miR-193a,miR-422a	-1.74	1.89	0.82	3.62	1.51	0.83	1.37E-03
miR-148b,miR-326	-1.24	-4.49	0.96	-3.24	0.88	0.83	1.47E-03
miR-151,miR-340	0.86	1.02	0.40	0.16	0.77	0.83	1.50E-03
miR-320,miR-34a	2.08	-7.28	1.46	-9.36	1.62	0.83	1.66E-03
miR-106b,miR-145	-1.26	-3.55	0.82	-2.29	1.03	0.83	1.67E-03
miR-199a*,miR-378	-1.38	-0.18	0.79	1.19	1.18	0.83	1.78E-03
miR-126*,miR-518b	-1.95	-9.35	1.27	-7.40	1.63	0.83	2.06E-03
miR-126,miR-146a	-1.04	-0.71	0.79	0.33	0.80	0.83	2.09E-03
miR-142-3p,miR-382	-1.57	-7.71	1.30	-6.14	1.13	0.83	2.15E-03
miR-181d,miR-185	1.68	1.35	1.33	-0.33	1.27	0.83	2.20E-03
miR-130a,miR-92	-1.60	4.76	1.30	6.36	1.19	0.83	2.32E-03
miR-15b,miR-324-3p	-1.12	-2.71	0.79	-1.58	0.94	0.83	2.44E-03
miR-106b,miR-191	-0.93	0.53	0.59	1.46	0.82	0.83	2.77E-03
miR-142-3p,miR-190	-1.02	-7.25	0.64	-6.23	0.92	0.83	2.92E-03
miR-126*,miR-150	-1.78	-1.08	0.89	0.70	1.72	0.83	3.14E-03
miR-145,miR-496	1.77	-2.84	1.17	-4.61	1.59	0.83	3.17E-03
miR-202,miR-374	1.39	2.43	0.94	1.04	1.26	0.83	3.39E-03
miR-27b,miR-93	-1.34	4.29	0.89	5.63	1.21	0.83	3.40E-03
miR-155,miR-27b	1.12	0.92	0.80	-0.20	0.99	0.83	3.44E-03
miR-143,miR-486	-2.20	7.08	1.42	9.29	2.04	0.83	3.45E-03
miR-148a,miR-378	-1.36	0.38	1.02	1.73	1.17	0.83	3.45E-03
miR-150,miR-374	1.88	-1.48	0.99	-3.36	1.83	0.83	3.45E-03
miR-181b,miR-374	1.36	2.16	0.67	0.79	1.36	0.83	3.45E-03
miR-222,miR-340	1.05	-0.89	0.67	-1.94	0.99	0.83	3.45E-03
miR-320,miR-576	1.68	-8.98	0.99	-10.65	1.59	0.83	3.45E-03
miR-126*,miR-324-3p	-1.18	-4.96	0.68	-3.78	0.96	0.83	1.19E-03
miR-143,miR-518b	-2.28	-4.84	1.74	-2.56	1.66	0.83	1.67E-03

[0174]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-223,miR-27a	1.17	-4.76	0.64	-5.93	1.06	0.83	2.20E-03
miR-29b,miR-638	-1.39	2.34	1.08	3.73	1.09	0.83	2.52E-03
miR-26b,miR-518b	-1.61	-9.41	1.25	-7.80	1.32	0.83	3.04E-03
miR-186,miR-422a	-1.29	-3.96	0.74	-2.68	1.21	0.83	3.26E-03
miR-19b,miR-422a	-1.45	-7.71	0.75	-6.25	1.42	0.83	3.50E-03
miR-193b,miR-27a	1.80	4.67	1.15	2.87	1.75	0.83	3.70E-03
miR-181d,miR-30c	1.39	3.26	0.93	1.87	1.03	0.82	1.05E-03
miR-143,miR-181a	-1.87	-0.87	1.40	1.00	1.28	0.82	1.09E-03
miR-143,miR-345	-1.62	0.62	1.12	2.23	1.20	0.82	1.27E-03
miR-186,miR-29a	0.98	1.04	0.39	0.07	0.89	0.82	1.57E-03
miR-142-5p,miR-17-5p	-1.40	0.27	0.74	1.67	1.21	0.82	1.59E-03
miR-15a,miR-345	-1.38	1.48	1.17	2.86	0.90	0.82	1.62E-03
miR-30e-5p,miR-518b	-2.14	-8.31	1.64	-6.18	1.58	0.82	1.74E-03
miR-29b,miR-335	-1.56	2.64	1.05	4.20	1.26	0.82	1.81E-03
miR-202,miR-27a	1.68	3.69	1.28	2.01	1.26	0.82	1.87E-03
miR-193b,miR-200c	1.42	0.28	1.05	-1.14	1.11	0.82	1.98E-03
miR-145,miR-34a	1.81	-0.86	1.44	-2.67	1.34	0.82	2.03E-03
miR-148b,miR-30a-5p	-0.81	4.35	0.63	5.16	0.62	0.82	2.08E-03
miR-142-5p,miR-324-5p	-1.18	-2.87	0.83	-1.69	0.96	0.82	2.15E-03
miR-142-5p,miR-19b	-1.32	4.61	0.89	5.93	1.12	0.82	2.48E-03
miR-200c,miR-92	-1.82	8.99	1.40	10.81	1.44	0.82	2.53E-03
miR-142-3p,miR-30b	-0.70	-2.41	0.32	-1.71	0.67	0.82	2.54E-03
miR-378,miR-496	1.97	-5.68	1.12	-7.64	1.79	0.82	2.56E-03
miR-324-3p,miR-340	1.31	2.39	0.94	1.09	1.08	0.82	2.57E-03
miR-142-5p,miR-210	-1.52	-1.37	1.05	0.16	1.29	0.82	2.57E-03
miR-23a,miR-340	0.81	1.21	0.59	0.40	0.67	0.82	2.75E-03
miR-26b,miR-92	-1.48	3.24	0.91	4.72	1.34	0.82	2.83E-03
miR-150,miR-15b	1.72	-1.18	0.91	-2.91	1.63	0.82	2.84E-03
miR-422b,miR-576	1.68	-1.80	0.75	-3.48	1.66	0.82	3.08E-03
miR-155,miR-181d	-1.09	0.81	0.84	1.90	0.91	0.82	3.27E-03
miR-101,miR-324-3p	-1.10	-1.49	0.82	-0.39	0.96	0.82	3.68E-03
miR-181a,miR-98	1.41	-0.55	0.90	-1.96	1.31	0.82	3.72E-03
miR-142-3p,miR-22	-1.20	-4.20	0.81	-3.00	1.10	0.82	3.72E-03
miR-132,miR-214	2.21	-0.73	1.38	-2.94	2.09	0.82	3.86E-03
let-7e,miR-486	-1.66	3.50	1.24	5.16	1.46	0.82	3.89E-03

[0175]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-126,miR-328	-1.27	-4.84	0.95	-3.57	1.13	0.82	3.98E-03
miR-126,miR-30a-5p	-0.99	-0.52	0.59	0.47	0.98	0.82	3.99E-03
miR-106a,miR-422a	-1.61	-6.51	0.83	-4.91	1.64	0.82	4.00E-03
miR-210,miR-27a	1.33	3.24	0.88	1.91	1.30	0.82	4.00E-03
miR-30c,miR-342	-1.06	-3.20	0.60	-2.14	1.08	0.82	4.00E-03
miR-15b,miR-320	-1.37	3.57	0.91	4.94	1.12	0.82	1.98E-03
miR-15b,miR-17-5p	-0.76	-0.65	0.56	0.12	0.60	0.82	1.99E-03
miR-106b,miR-342	-1.29	-2.89	0.99	-1.60	1.01	0.82	2.23E-03
miR-15b,miR-518b	-1.89	-7.09	1.39	-5.20	1.52	0.82	2.30E-03
miR-200c,miR-378	-1.46	3.51	1.11	4.96	0.97	0.82	1.04E-03
miR-150,miR-34a	2.38	-4.89	1.81	-7.27	1.64	0.82	1.22E-03
miR-181d,miR-432	1.71	-1.41	1.03	-3.12	1.37	0.82	1.27E-03
miR-140,miR-181a	-1.61	-2.42	1.31	-0.81	1.06	0.82	1.30E-03
miR-142-3p,miR-433	-1.69	-8.52	1.00	-6.83	1.40	0.82	1.46E-03
miR-148b,miR-24	-0.84	4.01	0.47	4.85	0.75	0.82	2.12E-03
miR-132,miR-142-3p	1.61	6.29	1.34	4.68	1.17	0.82	2.22E-03
miR-133b,miR-145	-1.29	1.55	1.05	2.84	0.96	0.82	2.28E-03
miR-15a,miR-342	-1.45	0.94	0.76	2.38	1.33	0.82	2.32E-03
miR-324-3p,miR-374	1.28	2.41	0.68	1.13	1.17	0.82	2.35E-03
miR-200c,miR-422b	-1.27	0.04	0.84	1.31	1.08	0.82	2.36E-03
let-7g,miR-518b	-1.80	-8.58	1.23	-6.79	1.51	0.82	2.36E-03
miR-339,miR-92	-1.29	8.60	0.78	9.88	1.14	0.82	2.49E-03
miR-133b,miR-518b	-1.91	-2.70	1.38	-0.79	1.58	0.82	2.53E-03
let-7b,miR-486	-1.56	3.79	1.09	5.35	1.33	0.82	2.67E-03
miR-29a,miR-345	-1.35	-2.62	0.85	-1.27	1.20	0.82	2.70E-03
miR-133b,miR-181d	-1.65	2.15	1.18	3.80	1.40	0.82	2.90E-03
miR-142-5p,miR-335	-1.36	-1.04	1.09	0.31	1.07	0.82	2.91E-03
miR-192,miR-486	-1.57	6.02	0.95	7.59	1.43	0.82	2.92E-03
miR-185,miR-19b	-0.74	4.58	0.52	5.31	0.63	0.82	2.93E-03
let-7i,miR-320	-1.32	3.02	1.01	4.34	1.09	0.82	3.14E-03
miR-214,miR-320	-2.25	7.30	1.48	9.55	2.03	0.82	3.24E-03
miR-328,miR-374	1.23	1.86	0.86	0.63	1.08	0.82	3.24E-03
miR-191,miR-26b	0.60	1.08	0.40	0.48	0.54	0.82	3.52E-03
let-7i,miR-181c	-1.20	-6.20	0.79	-5.00	1.10	0.82	3.59E-03
miR-29b,miR-93	-1.81	6.56	1.38	8.37	1.55	0.82	3.59E-03

[0176]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-222,miR-374	1.04	-0.88	0.80	-1.92	0.89	0.82	3.66E-03
miR-126,miR-433	-1.40	-7.91	1.02	-6.51	1.27	0.82	4.19E-03
miR-142-3p,miR-151	-1.17	-4.63	0.60	-3.46	1.24	0.82	4.62E-03
miR-30a-3p,miR-378	-1.15	4.62	0.62	5.78	1.18	0.82	4.63E-03
miR-15a,miR-30a-5p	-0.93	5.29	0.65	6.22	0.81	0.82	3.03E-03
miR-410,miR-422a	-2.01	-0.02	1.36	2.00	1.82	0.82	3.53E-03
miR-142-3p,miR-30c	-0.73	-2.27	0.26	-1.54	0.68	0.81	1.61E-03
miR-140,miR-518b	-2.02	-6.39	1.26	-4.38	1.65	0.81	1.62E-03
miR-146b,miR-181d	-1.12	-2.33	0.66	-1.21	0.95	0.81	1.68E-03
miR-134,miR-29b	1.91	0.50	1.56	-1.41	1.34	0.81	1.79E-03
miR-142-5p,miR-194	-1.31	-3.70	0.92	-2.39	1.06	0.81	2.04E-03
miR-18a,miR-27b	0.93	-0.62	0.50	-1.55	0.83	0.81	2.07E-03
miR-142-3p,miR-186	-1.34	-3.35	0.90	-2.01	1.11	0.81	2.10E-03
miR-148b,miR-342	-1.37	-0.02	0.90	1.35	1.17	0.81	2.36E-03
let-7e,miR-518b	-1.73	-8.42	1.18	-6.69	1.47	0.81	2.46E-03
miR-142-5p,miR-339	-1.11	-2.12	0.88	-1.02	0.87	0.81	2.60E-03
miR-150,miR-576	1.76	-6.91	1.35	-8.66	1.41	0.81	2.61E-03
miR-181d,miR-98	1.55	-1.43	0.81	-2.98	1.45	0.81	2.67E-03
miR-145,miR-576	1.81	-2.18	1.32	-3.98	1.50	0.81	2.72E-03
let-7i,miR-342	-1.25	-2.73	0.84	-1.48	1.09	0.81	2.80E-03
miR-29c,miR-345	-1.27	-0.86	0.87	0.40	1.10	0.81	2.86E-03
let-7g,miR-181a	-1.39	-4.61	1.06	-3.22	1.14	0.81	2.91E-03
miR-181d,miR-192	1.38	1.05	1.12	-0.33	1.09	0.81	2.98E-03
miR-150,miR-32	2.52	-6.66	1.48	-9.18	2.34	0.81	3.05E-03
miR-143,miR-378	-1.85	2.25	1.35	4.10	1.59	0.81	3.17E-03
let-7g,miR-486	-1.73	3.34	1.24	5.06	1.51	0.81	3.39E-03
let-7f,miR-320	-1.47	5.21	0.90	6.68	1.37	0.81	3.40E-03
miR-15a,miR-422b	-1.30	-0.22	0.95	1.08	1.13	0.81	3.42E-03
miR-15a,miR-30d	-1.00	4.08	0.67	5.07	0.91	0.81	3.65E-03
miR-125b,miR-378	-1.42	3.09	1.09	4.51	1.22	0.81	3.71E-03
miR-142-3p,miR-23a	-1.11	-4.82	0.76	-3.71	1.02	0.81	3.94E-03
miR-29c,miR-324-3p	-1.16	-1.94	0.74	-0.78	1.10	0.81	4.09E-03
miR-29b,miR-339	-1.42	1.33	1.03	2.75	1.28	0.81	4.13E-03
let-7g,miR-324-3p	-1.03	-4.20	0.69	-3.17	0.98	0.81	4.63E-03
miR-19b,miR-27b	1.11	-5.81	0.73	-6.92	1.08	0.81	4.99E-03

[0177]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
let-7e,miR-378	-1.31	-1.34	0.72	-0.03	1.36	0.81	5.34E-03
miR-378,miR-432	1.55	-3.65	1.00	-5.20	1.54	0.81	5.35E-03
let-7b,miR-181d	-1.37	-3.28	1.14	-1.91	0.96	0.81	1.91E-03
miR-24,miR-30e-5p	1.11	-0.60	0.91	-1.71	0.85	0.81	2.65E-03
miR-365,miR-422a	-1.54	-1.25	1.07	0.29	1.32	0.81	2.80E-03
miR-320,miR-98	1.28	-7.24	0.71	-8.53	1.34	0.81	5.73E-03
miR-181d,miR-638	1.31	0.35	1.08	-0.96	0.87	0.81	1.44E-03
miR-15a,miR-518b	-2.04	-3.97	1.43	-1.94	1.57	0.81	1.58E-03
miR-106b,miR-181a	-1.48	-3.83	1.25	-2.35	1.02	0.81	1.93E-03
miR-181a,miR-576	1.83	-2.35	1.49	-4.18	1.35	0.81	2.20E-03
miR-199a*,miR-518b	-1.80	-7.27	1.07	-5.47	1.58	0.81	2.23E-03
miR-181a,miR-214	2.53	-0.61	1.86	-3.14	2.03	0.81	2.35E-03
let-7a,miR-181a	-1.22	-3.31	0.84	-2.09	1.02	0.81	2.37E-03
miR-125b,miR-342	-1.25	0.91	0.99	2.17	0.97	0.81	2.47E-03
miR-181b,miR-340	1.39	2.14	1.03	0.75	1.20	0.81	3.33E-03
miR-186,miR-340	1.04	-0.26	0.69	-1.29	0.95	0.81	3.57E-03
miR-422a,miR-7	1.63	0.55	1.07	-1.08	1.50	0.81	3.58E-03
miR-29b,miR-365	-1.51	1.55	1.00	3.06	1.38	0.81	3.58E-03
miR-142-3p,miR-30a-5p	-1.27	-1.13	0.70	0.15	1.24	0.81	3.71E-03
miR-30c,miR-518b	-1.65	-8.12	1.24	-6.47	1.44	0.81	3.74E-03
miR-150,miR-185	1.77	-2.07	1.17	-3.84	1.65	0.81	3.93E-03
let-7e,miR-320	-1.20	2.24	0.73	3.44	1.16	0.81	4.05E-03
let-7b,miR-150	-1.46	0.14	0.90	1.60	1.40	0.81	4.06E-03
miR-142-3p,miR-30d	-1.34	-2.34	0.68	-1.00	1.36	0.81	4.26E-03
miR-126,miR-193b	-1.56	-6.41	0.81	-4.84	1.60	0.81	4.80E-03
miR-202,miR-576	1.83	-2.26	1.07	-4.09	1.88	0.81	5.53E-03
miR-18a,miR-92	-1.28	7.05	0.73	8.33	1.18	0.80	2.81E-03
miR-214,miR-342	-2.19	1.55	1.04	3.74	2.14	0.80	3.05E-03
miR-126*,miR-30a-5p	-0.84	-0.09	0.53	0.75	0.80	0.80	3.88E-03
miR-133b,miR-378	-1.49	4.39	1.06	5.87	1.26	0.80	2.79E-03
miR-126*,miR-146a	-0.89	-0.28	0.72	0.61	0.70	0.80	2.81E-03
miR-422a,miR-422b	0.94	0.68	0.63	-0.25	0.83	0.80	2.99E-03
miR-30b,miR-518b	-1.68	-7.98	1.25	-6.30	1.43	0.80	3.22E-03
miR-148b,miR-181b	-1.27	-0.40	0.94	0.87	1.10	0.80	3.34E-03
miR-221,miR-27b	0.93	-2.71	0.72	-3.64	0.79	0.80	3.45E-03

[0178]

miRNA 生物标志物对	良性均值- 癌症均值	良性 均值	良性 SD	癌症 均值	癌症 SD	AUC ROC	良性对癌 症 相关性
miR-142-5p,miR-26b	-0.93	3.23	0.62	4.16	0.84	0.80	3.50E-03
miR-142-5p,miR-151	-1.31	-0.42	0.76	0.90	1.27	0.80	3.90E-03
let-7d,miR-142-3p	0.87	4.38	0.26	3.51	0.93	0.80	4.56E-03
miR-328,miR-340	1.26	1.85	0.82	0.59	1.24	0.80	5.31E-03
miR-296,miR-92	-1.08	9.76	0.64	10.84	1.10	0.80	5.60E-03
miR-140,miR-23a	-0.75	-0.82	0.38	-0.07	0.79	0.80	5.74E-03
miR-142-3p,miR-331	-0.99	-6.00	0.58	-5.01	1.02	0.80	5.84E-03
miR-181b,miR-214	2.25	-1.27	0.85	-3.52	2.12	0.80	1.92E-03
miR-326,miR-340	1.35	6.32	1.04	4.97	1.16	0.80	3.67E-03
let-7e,miR-191	-0.77	-0.10	0.60	0.68	0.62	0.80	2.59E-03
miR-30b,miR-320	-1.16	2.68	0.84	3.84	1.02	0.80	3.64E-03
miR-145,miR-214	2.31	-0.89	1.47	-3.20	2.17	0.80	3.85E-03
miR-140,miR-320	-1.49	4.27	1.04	5.76	1.37	0.80	4.15E-03
miR-496,miR-566	-1.75	1.86	1.17	3.61	1.66	0.80	4.64E-03
miR-23b,miR-92	-1.50	9.89	0.98	11.39	1.45	0.80	4.65E-03

[0179] 表 15 的成对分析中血清生物标志物的普遍性 (prevalence) 示于表 16 中。

[0180] 表 16 :血清生物标志物在标志物对中的普遍性

[0181]

miRNA	成对出现	miRNA	成对出现	miRNA	成对出现
miR-422a	55	miR-486	6	miR-23a	3
miR-29b	25	miR-518b	6	miR-24	3
miR-92	19	miR-106b	5	miR-30a-5p	3
miR-142-5p	17	miR-145	5	miR-340	3
miR-142-3p	14	miR-150	5	miR-34a	3
miR-181d	14	miR-191	5	miR-101	2
miR-27b	12	miR-345	5	miR-132	2
miR-378	12	miR-126*	4	miR-181b	2
miR-27a	11	miR-148b	4	miR-199a*	2
miR-30e-5p	9	miR-214	4	miR-202	2
miR-181a	8	miR-320	4	miR-222	2
miR-126	7	let-7g	3	miR-422b	2
miR-342	7	let-7i	3	miR-660	2
miR-140	6	miR-146a	3	miR-7	2
miR-15a	6	miR-15b	3	miR-93	2
miR-324-3p	6	miR-185	3		
miR-374	6	miR-186	3		

[0182] 表 15 和 16 中的数据显示血清中能区分肺部良性病症患者和肺癌患者的 miRNA 和 miRNA 生物标志物对,其与患者性别或癌症类型无关。这些 miRNA 可用于肺癌的诊断。癌症患者的血清样本来自早期 I 期至 III 期肺癌的患者。这些结果显示 miRNA 适合检测早期肺癌,并且可有效筛选患者并区分良性肺部病症患者和肺癌患者。

[0183] 实施例 3. 男性和女性肺癌患者血清中的差异表达的 miRNA

[0184] 尽管表 15 和 16 中的血清 miRNA 能区分良性肺部病症和肺癌患者,对来自实施例 2 的数据的进一步分析表明某些 miRNA 对能更好地区分特定性别的患者群。具体地,一些 miRNA 对的 AUC ROC 为 1.00 (表 17)。在区分女性良性肺部病症患者和女性肺癌患者时,这些对的 ROC AUC 得到显著改善。相似地,在区分良性肺部病症男性患者和肺癌男性患者时,特定 miRNA 对也观察到了 AUC 的改进 (表 18)。表 17 和 18 中的 miRNA 和 miRNA 对可用于分别诊断女性和男性患者的肺癌。这些 miRNA 能以两个或多个的组合使用。

[0185] 表 17. 与女性肺癌患者相比,良性肺部病症女性患者的血清中差异表达的 microRNA 对。

[0186]

miRNA 生物标志物对	良性均值-癌症均值	良性均值	良性SD	癌症均值	癌症SD	AUC ROC	女性良性对女性癌症相关性
miR-15a,miR-422a	-2.47	-0.93	0.69	1.53	0.25	1.00	1.26E-06
miR-181d,miR-27b	2.42	0.41	0.67	-2.01	0.39	1.00	2.81E-06
miR-27b,miR-422a	-2.83	-1.85	0.42	0.98	0.85	1.00	4.16E-06
miR-15b,miR-191	-1.27	1.22	0.35	2.49	0.25	1.00	4.79E-06
miR-181d,miR-29b	3.10	-1.87	0.63	-4.97	0.87	1.00	6.28E-06
miR-142-3p,miR-422a	-2.76	-7.16	0.58	-4.40	0.84	1.00	1.13E-05
miR-23a,miR-27a	1.30	2.53	0.40	1.24	0.27	1.00	1.22E-05
miR-222,miR-27a	1.94	0.69	0.54	-1.25	0.50	1.00	1.54E-05
miR-126,miR-422a	-2.50	-6.52	0.30	-4.03	0.92	1.00	1.91E-05
miR-142-5p,miR-145	-2.27	-2.07	0.59	0.20	0.67	1.00	2.04E-05
miR-142-3p,miR-145	-1.85	-6.12	0.64	-4.27	0.39	1.00	2.61E-05
miR-143,miR-223	-1.58	7.88	0.50	9.46	0.41	1.00	2.93E-05
miR-324-5p,miR-422a	-1.64	-0.12	0.59	1.53	0.33	1.00	3.27E-05
miR-30e-5p,miR-422a	-2.59	-5.10	0.83	-2.51	0.68	1.00	3.40E-05
miR-27a,miR-422a	-3.08	-4.90	0.86	-1.82	0.94	1.00	3.56E-05
miR-126*,miR-222	-1.39	-1.95	0.33	-0.56	0.48	1.00	4.02E-05

[0187]

miRNA 生物标志物对	良性均值-癌症均值	良性均值	良性SD	癌症均值	癌症SD	AUC ROC	女性良性对女性癌症相关性
miR-140,miR-422a	-2.63	-3.25	0.70	-0.62	0.86	1.00	4.13E-05
miR-101,miR-92	-2.39	6.57	0.86	8.97	0.54	1.00	4.24E-05
miR-202,miR-29b	3.08	-1.42	0.55	-4.50	1.18	1.00	4.36E-05
miR-29b,miR-422a	-3.40	0.62	0.81	4.02	1.21	1.00	4.83E-05
miR-30e-5p,miR-324-3p	-1.38	-3.89	0.39	-2.51	0.46	1.00	5.23E-05
miR-181b,miR-29b	3.29	-1.41	0.56	-4.71	1.32	1.00	5.65E-05
miR-142-5p,miR-181a	-2.69	-2.70	1.05	-0.01	0.56	1.00	6.22E-05
miR-126*,miR-422a	-2.52	-6.16	0.37	-3.64	1.06	1.00	6.52E-05
miR-195,miR-93	-1.23	-0.12	0.48	1.11	0.27	1.00	7.27E-05
miR-140,miR-222	-1.49	0.96	0.54	2.46	0.41	1.00	7.76E-05
miR-126,miR-181d	-2.00	-5.08	0.47	-3.08	0.78	1.00	8.18E-05
miR-142-5p,miR-422a	-3.17	-3.11	1.24	0.07	0.74	1.00	8.18E-05
miR-24,miR-27a	1.45	-0.82	0.47	-2.27	0.48	1.00	9.51E-05
miR-27a,miR-361	-1.91	-3.91	0.58	-2.00	0.68	1.00	1.03E-04
miR-346,miR-518b	-3.12	-3.23	1.35	-0.11	0.61	1.00	1.18E-04
miR-222,miR-27b	1.69	-2.36	0.17	-4.05	0.78	1.00	1.21E-04
miR-15b,miR-181a	-2.08	-3.58	0.87	-1.50	0.47	1.00	1.24E-04
miR-142-5p,miR-191	-1.88	2.10	0.57	3.97	0.69	1.00	1.25E-04
miR-433,miR-487b	1.86	0.03	0.80	-1.83	0.39	1.00	1.28E-04
miR-29b,miR-518b	-3.68	-3.01	1.17	0.67	1.34	1.00	1.40E-04
miR-106b,miR-422a	-2.78	-4.93	1.21	-2.15	0.61	1.00	1.50E-04
miR-21,miR-422a	-1.98	-7.01	0.73	-5.03	0.64	1.00	1.52E-04
miR-15b,miR-422a	-2.56	-3.99	0.77	-1.42	0.98	1.00	1.53E-04
miR-181a,miR-27a	2.60	4.49	1.22	1.90	0.35	1.00	1.58E-04
miR-142-5p,miR-345	-2.27	-1.00	0.82	1.27	0.75	1.00	1.61E-04
miR-32,miR-422a	-2.32	1.49	1.06	3.81	0.45	1.00	1.73E-04
miR-30e-5p,miR-92	-2.12	4.44	0.61	6.56	0.86	1.00	1.93E-04
miR-148b,miR-422a	-2.37	-1.65	0.91	0.73	0.77	1.00	2.02E-04
miR-192,miR-422a	-2.57	-2.91	0.89	-0.34	0.94	1.00	2.02E-04
let-7i,miR-422a	-2.32	-4.52	0.97	-2.20	0.66	1.00	2.10E-04
miR-19b,miR-486	-1.55	1.22	0.67	2.77	0.42	1.00	2.16E-04
miR-15a,miR-181d	-1.97	0.51	0.87	2.48	0.51	1.00	2.30E-04
miR-142-3p,miR-26a	-0.97	-1.55	0.16	-0.58	0.47	1.00	2.36E-04
miR-142-3p,miR-181a	-2.28	-6.76	1.00	-4.48	0.62	1.00	2.44E-04
miR-29b,miR-378	-2.72	4.28	0.58	7.00	1.34	1.00	3.51E-04
miR-15a,miR-181b	-1.93	0.29	0.95	2.22	0.42	1.00	3.58E-04

[0188]

miRNA 生物标志物对	良性均值-癌症均值	良性均值	良性SD	癌症均值	癌症SD	AUC ROC	女性良性对女性癌症相关性
miR-142-3p,miR-342	-1.82	-5.31	0.53	-3.49	0.83	1.00	3.83E-04
miR-195,miR-20b	-0.89	-2.27	0.37	-1.39	0.32	1.00	4.08E-04
miR-145,miR-27a	2.17	3.86	0.99	1.69	0.67	1.00	4.11E-04
miR-374,miR-422a	-2.43	-3.55	0.58	-1.11	1.20	1.00	4.24E-04
miR-27b,miR-361	-1.64	-0.86	0.55	0.77	0.71	1.00	4.32E-04
miR-142-3p,miR-518b	-3.02	-10.77	1.19	-7.75	1.17	1.00	4.33E-04
miR-140,miR-181d	-2.13	-1.81	0.85	0.33	0.82	1.00	4.67E-04
miR-27b,miR-326	-2.07	-4.77	0.93	-2.70	0.67	1.00	4.73E-04
miR-139,miR-422a	-1.96	0.11	0.79	2.07	0.76	1.00	4.75E-04
let-7g,miR-422a	-2.29	-5.45	0.45	-3.16	1.21	1.00	5.12E-04
miR-140,miR-345	-1.73	-1.14	0.78	0.58	0.59	1.00	5.44E-04
miR-148b,miR-326	-1.80	-4.71	0.87	-2.91	0.59	1.00	7.05E-04
miR-20a,miR-92	-2.00	2.04	0.64	4.05	1.01	1.00	7.88E-04
miR-133b,miR-181b	-1.98	1.60	0.75	3.58	0.93	1.00	8.83E-04
miR-132,miR-30e-5p	1.50	4.32	0.72	2.82	0.56	1.00	9.62E-04
miR-19b,miR-92	-1.73	1.67	0.55	3.40	0.91	1.00	9.98E-04
miR-181a,miR-30c	1.67	4.48	0.84	2.81	0.59	1.00	1.02E-03
miR-197,miR-422a	-1.61	-2.91	0.70	-1.30	0.70	1.00	1.06E-03
miR-142-5p,miR-222	-1.98	1.10	1.07	3.08	0.59	1.00	1.06E-03
miR-148a,miR-422a	-1.90	-3.26	0.97	-1.36	0.66	1.00	1.07E-03
let-7g,miR-181d	-1.79	-4.01	0.66	-2.22	0.89	1.00	1.09E-03
miR-197,miR-29b	2.09	-3.24	0.50	-5.33	1.20	1.00	1.09E-03
miR-331,miR-422a	-2.05	-1.27	0.76	0.78	1.03	1.00	1.17E-03
miR-15a,miR-181a	-1.98	-0.53	1.10	1.46	0.59	1.00	1.22E-03
miR-339,miR-422a	-1.86	-0.80	0.70	1.06	0.94	1.00	1.24E-03
miR-181b,miR-215	2.65	-2.89	1.09	-5.54	1.29	1.00	1.33E-03
miR-145,miR-374	1.52	2.51	0.71	0.98	0.67	1.00	1.33E-03
miR-206,miR-518b	-3.45	-3.25	1.79	0.20	1.29	1.00	1.35E-03
miR-106b,miR-486	-2.13	4.17	1.00	6.29	0.94	1.00	1.47E-03
miR-126*,miR-181a	-2.04	-5.76	1.23	-3.72	0.49	1.00	1.53E-03
miR-422a,miR-576	2.97	-1.39	0.74	-4.35	1.78	1.00	1.54E-03
miR-17-5p,miR-422a	-1.93	-3.45	0.62	-1.52	1.09	1.00	1.56E-03
miR-106b,miR-345	-1.88	-2.82	1.11	-0.94	0.59	1.00	1.75E-03
miR-126,miR-342	-1.56	-4.68	0.82	-3.12	0.66	1.00	1.75E-03
miR-139,miR-181d	-1.46	1.56	0.90	3.02	0.50	1.00	1.75E-03
miR-140,miR-30a-5p	-1.19	2.79	0.55	3.98	0.79	1.00	1.75E-03

[0189]

miRNA 生物标志物对	良性均值-癌症均值	良性均值	良性SD	癌症均值	癌症SD	AUC ROC	女性良性对女性癌症相关性
miR-142-3p,miR-26b	-0.87	-1.04	0.46	-0.17	0.36	1.00	1.75E-03
miR-142-3p,miR-361	-1.59	-6.17	1.14	-4.58	0.50	1.00	1.75E-03
miR-19a,miR-92	-1.47	2.86	0.48	4.33	0.97	1.00	1.75E-03
miR-222,miR-422a	-1.21	-4.21	0.43	-3.01	0.71	1.00	1.75E-03
miR-296,miR-422a	-1.64	0.25	0.27	1.88	1.45	1.00	1.75E-03
miR-29b,miR-382	-2.62	0.02	1.24	2.63	1.30	1.00	1.75E-03

[0190] 表 18. 与男性肺癌患者相比, 良性肺部病症男性患者的血清中差异表达的 microRNA 对。

[0191]

miRNA 生物标志物对	良性均值-癌症均值	良性均值	良性SD	癌症均值	癌症SD	AUC ROC	男性良性对男性癌症相关性
miR-185,miR-93	-1.02	3.02	0.52	4.04	0.35	1.00	8.52E-04
miR-30e-5p,miR-433	-1.46	-6.82	0.91	-5.36	0.41	1.00	1.16E-03
miR-126,miR-378	-1.74	-2.73	0.81	-0.99	0.80	1.00	2.19E-03
miR-342,miR-497	1.51	-0.74	0.16	-2.24	1.24	1.00	2.67E-03
let-7f,miR-342	-1.61	-1.09	0.22	0.52	1.47	1.00	2.70E-03
miR-142-5p,miR-422a	-2.46	-3.09	0.19	-0.63	1.61	1.00	2.70E-03
miR-145,miR-200c	1.86	-0.20	0.55	-2.06	1.03	1.00	2.70E-03
miR-148a,miR-19b	-1.60	3.30	0.99	4.90	0.65	1.00	2.70E-03
miR-191,miR-340	1.42	-1.26	0.39	-2.68	0.84	1.00	2.70E-03
miR-200b,miR-422a	-1.87	1.76	0.60	3.63	1.33	1.00	2.70E-03
miR-340,miR-378	-2.00	0.15	0.41	2.14	1.43	1.00	2.70E-03

[0192] 实施例 4. 区分肺癌与患或未患良性病症的无癌受试者的 miRNA 标志物

[0193] 在另外的研究中, 鉴定了区分肺癌与患或未患良性病症的无癌受试者的血清 miRNA。血清样本获得自良性病症患者、正常患者和肺癌患者 (表 19)。所有过程和分析如上所述进行。

[0194] 表 19. 肺癌和良性样本的组织病理学和患者信息

[0195]

样本 ID	年龄	性别	癌症状态	诊断	细胞类型
1	59	F	其它	良性	NA
2	60	F	其它	良性	NA
3	64	F	其它	良性	NA
4	69	F	其它	良性	NA
5	71	F	其它	良性	NA
6	73	F	其它	良性	NA
7	77	F	其它	良性	NA
8	56	M	其它	良性	NA
9	58	M	其它	良性	NA
10	60	M	其它	良性	NA
11	69	M	其它	良性	NA
12	71	M	其它	良性	NA
13	59	F	癌症	癌症	ADCA
14	64	F	癌症	癌症	ADCA
15	66	F	癌症	癌症	ADCA
15	66	F	癌症	癌症	ADCA
16	66	F	癌症	癌症	SCC
17	72	F	癌症	癌症	SCC
18	73	F	癌症	癌症	SCC
19	73	F	癌症	癌症	SCC
20	56	M	癌症	癌症	SCC
20	56	M	癌症	癌症	SCC
21	60	M	癌症	癌症	ADCA

21	60	M	癌症	癌症	ADCA
22	63	M	癌症	癌症	ADCA
23	66	M	癌症	癌症	SCC
24	69	M	癌症	癌症	ADCA
25	69	M	癌症	癌症	SCC
26	69	M	癌症	癌症	SCC
27	71	M	癌症	癌症	SCC
28	72	M	癌症	癌症	ADCA
29	79	M	癌症	癌症	ADCA
30	67	M	癌症	癌症	ADCA
31	82	F	癌症	癌症	SCC
32	77	M	癌症	癌症	ADCA
33	41	M	其它	正常	NA
34	40	F	其它	正常	NA
35	66	F	其它	正常	NA
36	65	F	其它	正常	NA
37	20	F	其它	正常	NA
38	41	M	其它	正常	NA
39	37	M	其它	正常	NA

[0196]

[0197]

样本 ID	年龄	性别	癌症状态	诊断	细胞类型
40	50	M	其它	正常	NA
41	47	F	其它	正常	NA
42	50	F	其它	正常	NA
43	51	F	其它	正常	NA
44	70	F	其它	正常	NA
45	55	F	其它	正常	NA
46	69	M	其它	正常	NA
47	61	M	其它	正常	NA
48	60	M	其它	正常	NA
49	58	M	其它	正常	NA
50	53	M	其它	正常	NA
51	75	M	其它	正常	NA
52	55	M	其它	正常	NA

[0198] 表 20 以癌症和其它样本的平均 dCt 值的形式 (其它=良性和正常) 提供 miRNA 的差异表达数据。表 21 显示区分肺癌患者与正常患者和良性肿瘤患者的差异表达 miRNA 生物标志物对。这种 miRNA 和生物标志物对能用于肺癌的筛选和诊断。

[0199] 表 20. 肺癌患者或良性或正常情况患者的血清中 miRNA 的表达。其它=良性和正常案例。

[0200]

miRNA	癌症 dCT	癌症 SD	其它 dCT	其它 SD	癌症-其它 ddCT	t-检验 p-值
miR-15b	-0.523	0.624	-1.867	1.032	1.344	2.45E-09
miR-30a-5p	-3.139	0.571	-1.901	1.010	-1.239	3.11E-09
miR-346	4.384	1.995	1.228	2.523	3.156	3.98E-08
let-7g	-2.051	0.650	-3.095	0.948	1.044	1.47E-07
let-7a	-0.898	0.756	-2.176	1.131	1.278	5.14E-07
let-7f	0.878	0.944	-0.601	1.303	1.479	1.09E-06
miR-93	-7.708	0.932	-6.577	1.416	-1.131	1.59E-06
miR-214	3.494	1.727	1.205	2.038	2.289	1.92E-06
miR-15a	2.777	0.898	1.659	1.028	1.118	2.81E-06
let-7d	0.782	0.890	-0.266	0.969	1.049	4.26E-06
miR-142-3p	-3.320	0.843	-4.174	0.978	0.853	6.67E-06
miR-605	3.922	2.437	0.776	2.956	3.146	9.81E-06
miR-483	3.478	1.463	1.494	1.903	1.983	1.11E-05
miR-374	-0.243	0.834	-1.170	0.919	0.927	1.56E-05
miR-150	-3.282	1.435	-1.928	1.409	-1.354	1.59E-05

[0201]

miRNA	癌症 dCT	癌症 SD	其它 dCT	其它 SD	癌症-其它 ddCT	t-检验 p-值
miR-486	-6.137	1.241	-4.782	1.564	-1.354	1.89E-05
miR-181d	0.507	1.026	1.643	1.140	-1.135	3.24E-05
miR-21	-3.900	0.608	-3.082	0.991	-0.817	7.43E-05
miR-320	-4.331	1.237	-3.075	1.461	-1.255	8.98E-05
miR-345	0.133	0.638	0.895	0.809	-0.762	9.71E-05
miR-30d	-1.569	1.155	-0.241	1.437	-1.328	1.02E-04
miR-145	1.626	1.094	0.029	1.717	1.597	1.37E-04
miR-365	1.679	1.098	2.738	1.175	-1.059	1.89E-04
miR-99a	3.577	1.230	2.575	1.118	1.001	2.29E-04
miR-23a	0.873	0.545	1.546	0.757	-0.672	2.41E-04
miR-133b	3.006	1.601	1.125	2.129	1.881	2.86E-04
miR-566	3.050	1.587	1.437	1.844	1.613	3.30E-04
miR-26b	-3.142	0.637	-3.772	0.878	0.629	3.50E-04
miR-22	0.286	0.976	1.237	1.089	-0.951	3.86E-04
miR-30c	-1.646	0.588	-2.129	0.652	0.483	6.45E-04
miR-190	2.962	1.061	2.004	1.171	0.958	7.39E-04
miR-485-3p	4.321	1.402	3.158	1.442	1.164	1.05E-03
miR-206	4.582	1.381	3.498	1.396	1.084	1.18E-03
miR-181b	0.709	1.054	1.514	1.011	-0.804	1.24E-03
miR-19b	-4.720	0.805	-4.070	1.050	-0.650	1.52E-03
miR-148a	-0.268	0.761	0.443	0.917	-0.710	1.62E-03
let-7b	-1.755	0.708	-2.322	0.807	0.566	1.79E-03
miR-29a	-1.448	1.083	-0.491	1.275	-0.957	1.95E-03
miR-103	0.010	1.025	-0.952	1.274	0.961	2.05E-03
miR-30b	-1.462	0.546	-1.898	0.637	0.436	2.18E-03
miR-496	6.002	1.586	4.850	1.558	1.152	2.30E-03
miR-182	3.886	1.377	2.482	1.831	1.404	2.47E-03
miR-186	-0.683	0.639	-0.181	0.683	-0.502	2.47E-03
miR-99b	2.233	1.366	3.268	1.408	-1.035	2.82E-03
miR-125b	2.544	0.949	3.321	1.082	-0.777	2.95E-03
miR-26a	-3.017	0.883	-3.703	1.076	0.685	3.37E-03
miR-339	2.286	0.654	2.973	0.975	-0.686	3.42E-03
miR-342	0.460	0.887	1.055	0.843	-0.595	4.51E-03
miR-146a	-3.761	1.010	-3.126	1.055	-0.635	4.56E-03
miR-328	0.971	0.871	0.142	1.182	0.829	4.84E-03
miR-335	0.655	0.783	1.269	0.877	-0.613	4.94E-03

[0202]

miRNA	癌症 dCT	癌症 SD	其它 dCT	其它 SD	癌症-其它 ddCT	t-检验 p-值
miR-106b	-1.435	0.656	-1.944	0.797	0.508	6.12E-03
miR-326	5.137	1.046	5.869	1.199	-0.732	6.28E-03
miR-17-5p	-0.410	0.910	-0.955	0.830	0.545	6.80E-03
miR-29c	-0.087	1.212	0.875	1.407	-0.961	6.85E-03
miR-133a	2.968	2.760	4.572	2.392	-1.605	7.58E-03
miR-146b	-1.593	1.008	-1.052	0.868	-0.542	8.03E-03
miR-181a	1.149	0.818	1.705	0.854	-0.556	8.94E-03
miR-10b	2.422	1.089	3.088	1.046	-0.666	9.43E-03
miR-19a	-2.693	1.102	-1.781	1.478	-0.912	1.02E-02
miR-130b	-0.325	0.766	0.163	0.768	-0.488	1.03E-02
miR-410	3.440	1.646	2.508	1.434	0.932	1.07E-02
miR-126	-3.241	0.733	-3.653	0.830	0.411	1.17E-02
miR-422a	2.734	1.662	3.572	1.377	-0.839	1.43E-02
miR-425	1.878	0.795	2.375	0.812	-0.497	1.49E-02
miR-151	0.360	0.773	0.797	0.717	-0.436	1.52E-02
miR-20a	-3.836	1.304	-4.484	1.271	0.648	1.72E-02
miR-660	-0.907	0.835	-0.409	0.849	-0.498	1.76E-02
miR-497	3.057	0.925	3.687	1.097	-0.630	1.92E-02
miR-100	2.862	1.415	3.688	1.429	-0.826	1.98E-02
miR-194	3.243	0.960	2.533	1.236	0.710	2.10E-02
miR-30e-5p	-0.729	1.007	0.056	1.367	-0.785	2.15E-02
miR-210	1.024	0.850	1.462	0.773	-0.438	2.41E-02
miR-423	2.172	0.924	1.547	1.119	0.625	2.59E-02
miR-204	5.281	1.609	4.442	1.566	0.838	2.92E-02
miR-9*	2.947	1.060	3.492	1.027	-0.545	3.09E-02
miR-25	-2.165	1.097	-1.600	1.111	-0.565	3.40E-02
miR-301	2.140	0.717	1.711	0.824	0.430	3.56E-02
miR-502	4.651	1.659	5.422	1.511	-0.772	3.70E-02
miR-518b	4.924	1.447	3.973	1.855	0.951	4.13E-02
miR-125a	0.901	1.248	1.533	1.226	-0.631	4.33E-02
miR-223	-5.788	1.381	-5.053	1.652	-0.735	4.44E-02
miR-134	3.501	1.357	2.828	1.340	0.674	4.72E-02
miR-132	1.518	0.796	1.957	0.894	-0.439	5.03E-02
miR-24	-3.178	0.614	-2.922	0.708	-0.257	6.34E-02
miR-361	1.789	0.961	2.155	0.796	-0.366	6.61E-02
miR-28	3.299	0.980	2.869	0.949	0.431	6.67E-02

[0203]

miRNA	癌症 dCT	癌症 SD	其它 dCT	其它 SD	癌症-其它 ddCT	t-检验 p-值
miR-185	1.585	1.359	2.330	1.626	-0.745	7.50E-02
miR-432	3.290	1.405	2.728	1.224	0.562	7.60E-02
miR-192	0.357	0.940	0.725	0.828	-0.368	7.93E-02
let-7c	1.936	0.836	1.595	0.774	0.341	7.93E-02
miR-296	4.006	1.424	3.484	1.208	0.522	7.99E-02
miR-152	2.617	1.223	3.180	1.315	-0.563	8.79E-02
miR-139	3.347	0.883	3.737	0.963	-0.390	9.01E-02
miR-191	-1.679	1.115	-1.199	1.230	-0.480	1.16E-01
miR-30e-3p	4.375	1.159	3.924	1.219	0.451	1.27E-01
miR-30a-3p	3.592	1.065	3.996	1.087	-0.404	1.28E-01
miR-32	3.558	2.615	2.639	2.302	0.919	1.29E-01
miR-16	-7.960	1.397	-8.410	1.700	0.450	1.50E-01
miR-10a	3.135	1.137	3.562	1.214	-0.427	1.57E-01
miR-505	3.804	0.899	3.471	1.002	0.332	1.73E-01
miR-143	3.697	1.939	3.076	1.787	0.620	1.82E-01
miR-148b	1.275	0.877	1.522	0.717	-0.247	1.82E-01
miR-324-5p	3.015	0.871	3.256	0.779	-0.241	1.95E-01
miR-222	-1.220	0.858	-0.993	0.743	-0.227	2.09E-01
miR-200c	2.177	2.198	2.817	2.051	-0.640	2.26E-01
miR-324-3p	2.038	1.273	2.413	1.213	-0.375	2.28E-01
miR-126*	-2.694	0.451	-2.813	0.555	0.119	2.33E-01
miR-638	2.384	1.822	1.926	1.546	0.458	2.51E-01
miR-181c	4.089	1.069	3.769	1.175	0.319	2.69E-01
miR-7	2.534	1.084	2.255	1.024	0.279	2.89E-01
miR-378	1.215	3.252	1.976	2.796	-0.760	2.91E-01
let-7e	1.287	3.313	0.605	2.787	0.682	3.37E-01
miR-340	2.165	2.654	2.808	2.604	-0.643	3.51E-01
miR-140	0.181	0.659	0.064	0.580	0.118	4.27E-01
miR-382	3.241	1.348	3.495	1.295	-0.254	4.35E-01
miR-422b	1.176	1.174	0.932	1.293	0.244	4.65E-01
miR-98	5.914	0.927	6.143	1.263	-0.229	4.77E-01
miR-155	1.620	1.136	1.778	0.950	-0.158	5.16E-01
miR-197	0.073	0.927	0.215	0.872	-0.142	5.23E-01
miR-23b	3.618	1.178	3.797	1.124	-0.179	5.25E-01
miR-106a	-2.070	1.499	-2.262	1.314	0.192	5.44E-01
miR-18a	1.848	1.364	1.668	1.160	0.180	5.46E-01

[0204]

miRNA	癌症 dCT	癌症 SD	其它 dCT	其它 SD	癌症-其它 ddCT	t-检验 p-值
miR-34a	3.868	1.378	4.067	1.386	-0.199	5.69E-01
miR-195	-1.630	1.559	-1.825	1.430	0.195	5.81E-01
miR-202	2.694	2.197	2.941	1.719	-0.247	5.81E-01
miR-20b	-0.425	1.325	-0.575	1.142	0.150	6.01E-01
miR-376a	4.192	1.482	4.363	1.353	-0.172	6.15E-01
miR-142-5p	0.923	0.932	1.036	0.948	-0.114	6.41E-01
miR-92	4.110	3.501	4.401	2.527	-0.291	6.62E-01
miR-127	3.641	1.726	3.819	1.636	-0.178	6.73E-01
miR-27a	-0.307	0.859	-0.182	1.170	-0.126	6.74E-01
miR-199a*	-0.915	0.770	-0.977	0.656	0.062	6.96E-01
miR-550	4.637	1.079	4.559	1.015	0.078	7.43E-01
miR-101	-0.181	1.511	-0.133	1.343	-0.048	8.89E-01
let-7i	-0.730	0.653	-0.709	0.754	-0.020	9.14E-01
miR-501	4.581	1.674	4.548	1.542	0.033	9.32E-01
miR-130a	-1.039	0.940	-1.020	0.944	-0.019	9.36E-01
miR-27b	2.845	1.229	2.820	1.405	0.025	9.45E-01
miR-584	3.214	1.501	3.226	1.529	-0.012	9.76E-01
miR-433	3.993	1.531	3.992	1.332	0.001	9.97E-01
miR-221	-1.894	1.070	-1.894	1.014	-0.001	9.98E-01

[0205] 表 21. 区分肺癌患者与无肺部肿瘤的正常患者或良性肺部肿瘤患者的差异表达的 miRNA 生物标志物对。其它=良性和正常案例。

[0206]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-15a,miR-92	2.31	10.55	1.17	8.24	0.77	0.96	1.83E-13
miR-15b,miR-92	2.47	7.22	1.25	4.75	0.93	0.95	8.99E-13
miR-214,miR-422b	2.09	2.40	1.18	0.31	0.72	0.95	4.61E-12
miR-15b,miR-24	1.59	2.67	0.63	1.09	0.77	0.95	7.90E-13
miR-146a,miR-15b	-1.99	-3.27	1.09	-1.29	0.93	0.94	6.21E-11
let-7g,miR-150	2.41	1.28	1.23	-1.14	1.04	0.93	5.66E-12
miR-142-3p,miR-92	2.07	4.46	1.28	2.39	0.74	0.93	5.38E-11
miR-346,miR-422b	2.94	3.28	2.00	0.34	0.84	0.93	1.48E-10
let-7a,miR-92	2.42	6.85	1.35	4.43	1.00	0.93	2.10E-11
let-7f,miR-146a	2.15	4.69	1.02	2.54	1.10	0.92	2.23E-11
miR-106b,miR-92	1.65	6.30	0.91	4.66	0.71	0.92	2.70E-11
let-7g,miR-342	1.65	-2.48	1.00	-4.13	0.92	0.92	3.57E-09

[0207]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
let-7a,miR-181a	1.82	-2.03	1.00	-3.85	0.81	0.92	3.34E-11
let-7d,miR-92	2.27	8.57	1.47	6.30	0.77	0.92	1.14E-10
miR-15b,miR-181a	1.87	-1.66	1.11	-3.53	0.82	0.92	1.50E-10
let-7f,miR-92	2.64	8.64	1.46	6.00	1.24	0.92	9.94E-11
let-7g,miR-92	2.18	5.69	1.28	3.52	0.87	0.92	4.53E-11
let-7b,miR-92	1.72	5.99	1.04	4.27	0.70	0.92	1.05E-10
let-7g,miR-146a	1.70	1.75	0.93	0.05	0.88	0.91	2.78E-10
miR-142-3p,miR-181a	1.47	-4.42	0.89	-5.89	0.79	0.91	2.36E-09
miR-181d,miR-346	-4.22	-3.91	2.07	0.31	2.29	0.91	1.11E-10
miR-126,miR-92	1.59	4.52	1.06	2.92	0.77	0.91	3.38E-09
miR-150,miR-15b	-2.70	-2.80	1.68	-0.10	1.25	0.91	6.51E-10
let-7f,miR-181a	2.04	-0.24	1.27	-2.28	0.86	0.91	2.84E-10
miR-15b,miR-342	1.94	-0.95	1.26	-2.89	1.04	0.91	6.17E-09
miR-7,miR-92	1.39	10.26	0.83	8.88	0.64	0.91	2.65E-10
miR-181b,miR-346	-3.93	-3.72	2.27	0.21	1.95	0.91	4.07E-10
miR-181b,miR-214	-3.06	-2.82	1.76	0.24	1.56	0.91	5.08E-10
miR-15a,miR-425	1.57	0.87	1.10	-0.71	0.87	0.90	2.72E-08
miR-146a,miR-374	-1.61	-3.57	1.09	-1.96	0.80	0.90	6.42E-09
miR-146b,miR-374	-1.49	-1.38	1.09	0.11	0.76	0.90	3.15E-08
miR-181a,miR-346	-3.69	-3.28	2.29	0.41	1.78	0.90	9.09E-10
miR-150,miR-214	-3.66	-6.84	2.25	-3.19	1.83	0.90	1.34E-09
miR-214,miR-92	3.46	11.29	2.00	7.84	1.95	0.90	2.12E-09
miR-142-3p,miR-30a-5p	2.03	-0.18	1.17	-2.21	1.01	0.90	4.42E-10
miR-346,miR-92	4.29	12.16	2.62	7.87	2.15	0.90	1.13E-09
miR-374,miR-92	2.09	7.51	1.40	5.42	0.88	0.90	1.16E-09
miR-346,miR-422a	3.97	1.70	2.12	-2.27	2.22	0.90	6.06E-10
miR-150,miR-346	-4.53	-7.75	2.83	-3.22	2.16	0.89	9.72E-10
miR-15b,miR-335	1.85	-1.20	0.73	-3.05	1.29	0.89	1.80E-09
miR-342,miR-346	-3.76	-3.99	2.40	-0.23	1.87	0.89	2.05E-09
miR-146a,miR-15a	-1.83	-6.60	1.37	-4.78	0.86	0.89	2.54E-08
miR-181d,miR-214	-3.34	-2.99	1.94	0.34	1.91	0.89	2.74E-09
let-7b,miR-150	1.95	1.57	1.26	-0.38	1.00	0.89	3.83E-09
miR-190,miR-92	2.06	10.69	1.23	8.63	1.15	0.89	2.93E-09
miR-181d,miR-98	-2.11	-3.08	1.59	-0.97	0.92	0.89	1.44E-08
let-7a,miR-150	2.66	2.44	1.76	-0.22	1.32	0.89	4.15E-09
miR-214,miR-425	2.81	1.70	1.44	-1.11	1.76	0.89	2.46E-09

[0208]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-142-3p,miR-181d	2.00	-3.79	1.32	-5.79	1.35	0.89	9.09E-08
miR-214,miR-342	2.89	3.08	1.88	0.19	1.57	0.89	7.89E-09
miR-142-3p,miR-425	1.37	-5.19	0.91	-6.56	0.73	0.89	7.70E-09
let-7g,miR-181d	2.11	-2.56	1.35	-4.67	1.41	0.89	7.42E-08
miR-30c,miR-92	1.67	6.11	1.10	4.45	0.89	0.89	7.84E-09
let-7a,miR-181d	2.35	-1.40	1.53	-3.75	1.68	0.89	1.18E-07
miR-130b,miR-15a	-1.56	-3.10	1.04	-1.55	0.91	0.88	2.52E-08
miR-142-3p,miR-345	1.57	-3.45	1.05	-5.02	0.86	0.88	1.42E-08
miR-15a,miR-181d	2.23	2.30	1.46	0.06	1.58	0.88	1.22E-07
let-7f,miR-150	2.87	4.22	1.90	1.35	1.49	0.88	6.69E-09
miR-15b,miR-345	1.97	-0.69	1.01	-2.66	1.21	0.88	1.56E-09
miR-346,miR-518b	2.13	-0.60	1.64	-2.72	0.89	0.88	1.99E-08
miR-24,miR-374	-1.21	-2.97	0.77	-1.76	0.69	0.88	1.22E-08
let-7f,miR-342	2.11	0.47	1.42	-1.64	1.19	0.88	1.96E-08
let-7g,miR-345	1.68	-2.22	0.97	-3.90	1.13	0.88	2.61E-08
miR-15a,miR-181a	1.71	1.67	1.23	-0.04	0.90	0.88	3.07E-08
miR-15a,miR-30a-5p	2.27	5.91	0.97	3.64	1.44	0.88	4.23E-10
let-7d,miR-486	2.41	6.96	1.31	4.55	1.52	0.88	5.15E-09
miR-146a,miR-214	-2.91	-7.28	1.56	-4.37	1.81	0.88	3.27E-09
miR-15a,miR-345	1.81	2.64	1.07	0.83	1.04	0.88	4.06E-09
miR-15b,miR-93	1.46	3.22	1.06	1.76	0.72	0.88	2.05E-08
miR-15b,miR-181d	2.40	-1.03	1.52	-3.43	1.59	0.88	5.80E-08
miR-146b,miR-214	-2.86	-5.16	1.48	-2.31	1.76	0.88	2.02E-09
miR-15a,miR-210	1.52	1.76	1.12	0.24	0.89	0.88	1.06E-07
miR-142-3p,miR-99b	1.36	-6.25	1.23	-7.60	1.05	0.88	2.18E-07
miR-346,miR-486	4.43	10.55	2.60	6.12	2.78	0.88	1.18E-08
let-7a,miR-342	1.89	-1.32	1.27	-3.21	1.03	0.88	1.33E-08
miR-181a,miR-214	-2.80	-2.36	1.79	0.44	1.67	0.88	1.72E-08
let-7f,miR-24	1.75	4.09	0.98	2.34	1.05	0.87	3.00E-09
let-7g,miR-24	1.29	1.14	0.85	-0.15	0.70	0.87	7.88E-09
miR-214,miR-375	4.29	0.81	2.70	-3.48	2.67	0.87	2.30E-08
let-7g,miR-181b	1.81	-2.75	1.30	-4.56	1.10	0.87	1.03E-07
miR-142-3p,miR-146a	1.59	0.51	1.15	-1.07	0.68	0.87	6.05E-09
miR-15b,miR-326	2.00	-5.65	1.09	-7.65	1.40	0.87	2.43E-08
miR-130b,miR-142-3p	-1.32	2.99	0.95	4.30	0.65	0.87	1.86E-08
let-7g,miR-181a	1.58	-3.19	1.16	-4.76	0.80	0.87	3.08E-08

[0209]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-335,miR-374	-1.47	0.91	0.76	2.38	1.03	0.87	1.71E-08
miR-130b,miR-15b	-1.72	0.23	1.00	1.95	1.15	0.87	2.62E-08
let-7d,miR-150	2.51	4.15	2.02	1.65	1.13	0.87	6.84E-08
miR-181d,miR-193a	-2.40	-4.89	1.42	-2.48	1.58	0.87	2.23E-08
miR-142-3p,miR-342	1.54	-3.71	1.13	-5.25	0.77	0.87	2.53E-08
miR-15b,miR-30a-5p	2.43	2.58	0.88	0.15	1.70	0.87	9.93E-10
let-7i,miR-30a-5p	1.16	2.40	0.70	1.24	0.83	0.87	8.47E-08
let-7f,miR-181d	2.56	0.39	1.69	-2.18	1.72	0.87	1.05E-07
miR-151,miR-15b	-1.75	0.87	0.95	2.62	1.30	0.87	6.22E-08
miR-17-5p,miR-92	1.59	7.28	1.23	5.69	0.85	0.87	9.94E-08
miR-106b,miR-150	1.88	1.89	1.35	0.00	1.04	0.87	3.93E-08
miR-125a,miR-214	-2.87	-2.62	1.85	0.25	1.89	0.87	6.22E-08
miR-132,miR-15b	-1.80	2.01	0.98	3.80	1.26	0.87	2.71E-08
miR-320,miR-346	-4.27	-8.72	2.21	-4.44	2.94	0.87	1.16E-08
miR-146a,miR-26a	-1.36	-0.78	0.79	0.57	0.90	0.87	2.52E-08
miR-132,miR-214	-2.74	-2.03	1.91	0.72	1.63	0.87	5.53E-08
miR-181d,miR-496	-2.25	-5.45	1.78	-3.20	1.33	0.86	3.26E-07
miR-15b,miR-19b	1.99	4.23	1.07	2.24	1.31	0.86	8.91E-09
miR-20a,miR-92	1.73	3.88	1.54	2.15	0.84	0.86	5.61E-07
miR-301,miR-92	1.54	9.86	1.13	8.32	0.90	0.86	9.60E-08
miR-143,miR-223	1.48	9.70	1.09	8.22	1.02	0.86	5.36E-07
miR-320,miR-496	-2.43	-10.38	1.64	-7.95	1.79	0.86	4.11E-07
miR-142-3p,miR-150	2.30	0.04	1.85	-2.26	0.78	0.86	1.68E-08
miR-26b,miR-92	1.78	4.60	1.26	2.82	1.09	0.86	1.01E-07
miR-15a,miR-326	1.85	-2.32	1.39	-4.17	1.14	0.86	2.28E-07
miR-181a,miR-190	-1.46	-1.81	1.14	-0.35	0.93	0.86	4.85E-07
miR-126*,miR-30a-5p	1.27	0.42	0.79	-0.85	0.86	0.86	6.46E-08
miR-29b,miR-375	2.56	1.87	2.41	-0.69	1.57	0.86	7.76E-07
miR-486,miR-98	-2.26	-9.73	1.69	-7.48	1.35	0.86	1.60E-07
miR-150,miR-374	-2.32	-3.10	1.87	-0.77	1.12	0.86	9.90E-08
miR-155,miR-214	-2.48	-1.96	1.81	0.52	1.41	0.86	7.40E-08
miR-181b,miR-496	-2.07	-5.37	1.51	-3.30	1.18	0.86	7.05E-08
miR-150,miR-30c	-1.90	-1.70	1.62	0.21	0.89	0.86	2.24E-07
miR-30b,miR-92	1.62	6.30	1.11	4.68	1.05	0.86	1.10E-07
miR-142-3p,miR-181b	1.70	-3.98	1.24	-5.68	1.13	0.86	2.83E-07
let-7g,miR-30a-5p	2.14	1.05	0.91	-1.09	1.57	0.86	8.39E-09

[0210]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-103,miR-92	2.02	7.72	1.39	5.69	1.31	0.86	1.15E-07
miR-181b,miR-26b	-1.41	3.85	1.12	5.26	0.84	0.86	3.73E-07
miR-181d,miR-30b	-1.55	1.96	1.19	3.50	0.98	0.86	4.14E-07
miR-422a,miR-566	-2.48	-0.37	1.37	2.11	1.85	0.86	7.14E-08
let-7f,miR-181b	2.27	0.20	1.61	-2.07	1.40	0.86	1.03E-07
miR-422a,miR-605	-4.03	-1.30	2.39	2.73	2.81	0.85	5.42E-08
miR-15b,miR-210	1.69	-1.57	1.23	-3.25	1.12	0.85	3.32E-07
miR-126,miR-150	1.83	0.10	1.62	-1.73	0.76	0.85	2.76E-07
let-7d,miR-181d	2.20	0.32	1.57	-1.88	1.48	0.85	2.83E-07
miR-181d,miR-26b	-1.70	3.66	1.19	5.36	1.09	0.85	1.23E-07
let-7f,miR-326	2.20	-4.23	1.37	-6.43	1.47	0.85	5.55E-08
let-7f,miR-345	2.14	0.73	1.33	-1.41	1.49	0.85	8.61E-08
let-7d,miR-181a	1.67	-0.31	1.45	-1.98	0.73	0.85	2.09E-07
miR-214,miR-99b	2.68	0.53	1.87	-2.15	1.80	0.85	2.18E-07
miR-106a,miR-486	1.50	4.07	1.16	2.57	0.93	0.85	3.34E-07
miR-214,miR-365	3.34	1.89	2.00	-1.45	2.42	0.85	1.04E-07
miR-15b,miR-181b	2.10	-1.22	1.51	-3.33	1.31	0.85	1.39E-07
miR-214,miR-326	2.90	-1.65	1.98	-4.55	1.88	0.85	1.10E-07
miR-140,miR-150	1.59	3.54	1.27	1.96	0.82	0.85	1.37E-07
miR-181d,miR-432	-1.78	-2.87	1.57	-1.09	0.87	0.85	4.64E-07
miR-15a,miR-335	1.68	2.12	1.07	0.44	1.19	0.85	1.42E-07
miR-140,miR-30a-5p	1.31	3.32	0.86	2.01	0.89	0.85	1.09E-07
miR-15a,miR-181b	1.94	2.11	1.43	0.17	1.33	0.85	4.93E-07
miR-26a,miR-92	1.84	4.73	1.33	2.89	1.16	0.85	1.77E-07
miR-142-3p,miR-24	1.18	-0.09	0.99	-1.27	0.58	0.85	2.10E-07
miR-151,miR-374	-1.37	0.58	1.08	1.95	0.98	0.85	1.43E-06
miR-181d,miR-374	-2.02	0.74	1.66	2.76	1.45	0.85	1.43E-06
miR-142-3p,miR-22	1.71	-3.63	1.20	-5.34	1.14	0.85	2.25E-07
miR-320,miR-98	-2.13	-7.88	1.45	-5.75	1.43	0.85	1.51E-07
miR-150,miR-15a	-2.54	-6.13	1.97	-3.59	1.15	0.85	3.28E-08
miR-125a,miR-98	-1.61	-2.67	1.49	-1.06	1.00	0.85	1.53E-06
miR-486,miR-496	-2.62	-12.25	1.95	-9.63	1.77	0.85	4.71E-07
miR-142-3p,miR-146b	1.47	-1.67	1.18	-3.14	0.67	0.85	6.87E-08
miR-194,miR-92	1.86	10.98	1.30	9.12	1.34	0.85	4.70E-07
miR-98,miR-99b	1.55	0.69	1.37	-0.86	0.84	0.85	8.26E-07
miR-193a,miR-92	2.34	12.98	1.63	10.64	1.70	0.85	4.79E-07

[0211]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-142-3p,miR-486	2.20	2.85	1.76	0.65	1.35	0.85	4.71E-07
miR-132,miR-15a	-1.63	-1.32	1.10	0.31	1.17	0.85	3.08E-07
miR-126,miR-146a	1.11	0.57	0.82	-0.54	0.62	0.85	7.03E-08
miR-181d,miR-206	-2.14	-4.07	1.48	-1.93	1.56	0.85	4.55E-07
miR-142-3p,miR-99a	1.96	-5.49	1.40	-7.45	1.30	0.85	2.32E-07
miR-181a,miR-30c	-1.07	2.76	0.79	3.83	0.60	0.85	8.83E-08
miR-15a,miR-486	2.44	8.94	1.68	6.50	1.57	0.85	1.04E-07
miR-210,miR-214	-2.63	-2.47	1.92	0.17	1.70	0.85	2.29E-07
miR-181a,miR-374	-1.49	1.37	1.23	2.86	0.79	0.85	2.69E-07
miR-30a-5p,miR-374	-2.05	-2.87	1.17	-0.82	1.41	0.85	2.94E-08
miR-133b,miR-92	3.05	10.78	1.91	7.73	2.31	0.85	2.91E-07
miR-214,miR-99a	3.38	1.38	2.22	-2.00	2.41	0.85	2.06E-07
miR-15a,miR-24	1.42	6.00	1.16	4.58	0.79	0.84	2.95E-07
let-7f,miR-335	2.01	0.21	0.92	-1.80	1.56	0.84	3.63E-08
miR-15b,miR-99b	1.79	-3.49	1.28	-5.28	1.37	0.84	1.11E-06
let-7c,miR-181d	1.51	1.47	1.17	-0.04	1.01	0.84	7.45E-07
let-7a,miR-125a	1.87	-1.78	1.36	-3.65	1.61	0.84	2.36E-06
miR-342,miR-374	-1.56	0.66	1.37	2.22	0.79	0.84	5.64E-07
miR-374,miR-425	1.37	-2.16	1.03	-3.53	0.83	0.84	1.93E-07
let-7g,miR-132	1.50	-3.54	0.88	-5.04	1.12	0.84	1.19E-07
let-7f,miR-125a	2.08	0.00	1.59	-2.08	1.70	0.84	2.61E-06
miR-214,miR-345	2.97	3.40	1.86	0.42	2.05	0.84	8.39E-08
miR-126,miR-181d	1.52	-3.74	1.39	-5.26	1.34	0.84	2.61E-06
let-7d,miR-320	2.25	5.12	1.24	2.87	1.65	0.84	5.38E-08
let-7f,miR-221	1.48	2.80	0.94	1.31	1.07	0.84	1.72E-07
miR-142-3p,miR-186	1.40	-2.59	1.14	-3.99	0.84	0.84	5.42E-07
miR-422a,miR-496	-2.30	-3.54	1.85	-1.24	1.14	0.84	1.14E-07
miR-197,miR-214	-2.38	-3.43	1.85	-1.05	1.65	0.84	9.62E-07
miR-181a,miR-26b	-1.14	4.32	0.97	5.46	0.59	0.84	3.96E-07
miR-193a,miR-422a	2.24	2.77	1.70	0.53	1.47	0.84	4.19E-07
miR-15a,miR-342	1.78	2.38	1.40	0.60	1.08	0.84	3.58E-07
miR-92,miR-98	-2.03	-11.15	1.74	-9.12	1.09	0.84	4.90E-07
miR-181d,miR-505	-1.43	-3.26	1.19	-1.83	1.19	0.84	2.97E-06
miR-181a,miR-26a	-1.24	4.15	1.03	5.39	0.66	0.84	3.65E-07
miR-133b,miR-150	3.28	6.36	2.14	3.08	2.40	0.84	2.67E-07
miR-126*,miR-92	1.31	5.06	1.02	3.76	0.93	0.84	1.39E-06

[0212]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-142-3p,miR-210	1.28	-4.33	1.07	-5.61	0.73	0.84	5.10E-07
miR-181d,miR-30c	-1.60	2.14	1.34	3.73	1.19	0.84	3.50E-06
miR-214,miR-24	2.56	6.74	1.81	4.17	1.75	0.84	2.78E-07
miR-181a,miR-30b	-1.02	2.58	0.77	3.60	0.72	0.84	9.02E-07
miR-24,miR-30c	-0.78	-1.57	0.59	-0.78	0.59	0.84	1.72E-06
miR-410,miR-92	2.07	11.20	1.82	9.13	1.24	0.84	1.47E-06
miR-142-3p,miR-335	1.44	-3.96	1.07	-5.41	0.96	0.84	3.63E-07
miR-130b,miR-374	-1.34	-0.07	1.07	1.27	0.92	0.84	1.16E-06
miR-15b,miR-301	0.93	-2.64	0.65	-3.57	0.69	0.84	6.30E-07
miR-142-3p,miR-19b	1.59	1.47	1.36	-0.12	0.97	0.84	1.25E-06
miR-181b,miR-206	-1.85	-3.88	1.47	-2.03	1.31	0.84	1.55E-06
miR-150,miR-30b	-1.85	-1.88	1.66	-0.03	1.00	0.83	1.11E-06
miR-30c,miR-342	1.14	-2.06	1.02	-3.20	0.62	0.83	1.14E-06
miR-496,miR-99a	2.27	3.81	1.64	1.54	1.71	0.83	1.07E-06
miR-142-3p,miR-23a	1.53	-4.17	1.06	-5.70	1.14	0.83	6.18E-07
miR-181a,miR-98	-1.53	-2.40	1.42	-0.87	0.82	0.83	1.67E-06
miR-550,miR-92	1.41	12.45	1.15	11.04	1.00	0.83	2.02E-06
let-7c,miR-92	1.58	9.72	1.28	8.14	1.05	0.83	1.16E-06
miR-206,miR-92	2.21	12.32	1.78	10.11	1.43	0.83	7.83E-07
miR-142-5p,miR-30a-5p	1.06	4.05	1.04	2.99	0.66	0.83	4.83E-06
miR-150,miR-206	-2.45	-7.91	2.09	-5.46	1.17	0.83	2.57E-07
let-7d,miR-342	1.74	0.40	1.54	-1.35	0.95	0.83	9.01E-07
miR-214,miR-423	1.77	1.42	1.43	-0.35	1.22	0.83	1.45E-06
miR-150,miR-26a	-2.07	-0.31	1.80	1.76	1.22	0.83	1.17E-06
miR-150,miR-193a	-2.56	-8.56	2.16	-6.00	1.69	0.83	1.72E-06
miR-181d,miR-30e-3p	-1.45	-3.82	1.24	-2.38	1.02	0.83	3.50E-06
miR-103,miR-181a	1.42	-1.16	1.14	-2.59	0.95	0.83	9.87E-07
miR-150,miR-26b	-1.98	-0.15	1.75	1.83	1.08	0.83	8.95E-07
miR-125a,miR-15b	-1.94	1.40	1.52	3.33	1.65	0.83	5.85E-06
miR-142-3p,miR-324-5p	1.15	-6.29	1.19	-7.44	0.70	0.83	5.85E-06
miR-27b,miR-30d	1.26	4.38	1.02	3.11	0.76	0.83	4.81E-07
miR-214,miR-335	2.84	2.87	1.82	0.04	2.29	0.83	8.02E-07
miR-142-3p,miR-151	1.35	-3.63	1.20	-4.98	0.85	0.83	2.35E-06
let-7c,miR-150	1.81	5.30	1.48	3.49	1.16	0.83	9.35E-07
miR-151,miR-15a	-1.59	-2.46	1.19	-0.87	1.22	0.83	1.87E-06
miR-496,miR-92	2.29	13.67	1.79	11.38	1.70	0.83	1.88E-06

[0213]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-150,miR-98	-2.37	-6.87	2.28	-4.50	1.05	0.83	1.40E-06
miR-26b,miR-342	1.24	-3.58	1.06	-4.82	0.83	0.83	2.11E-06
miR-320,miR-638	-1.81	-6.77	1.39	-4.96	1.33	0.83	1.60E-06
miR-29b,miR-30a-5p	1.44	7.79	1.35	6.35	0.87	0.83	4.08E-06
let-7b,miR-181d	1.64	-2.26	1.25	-3.91	1.43	0.82	7.09E-06
miR-346,miR-566	1.49	1.33	1.39	-0.16	0.88	0.82	3.34E-06
miR-106b,miR-19b	1.17	3.31	0.75	2.14	1.03	0.82	2.46E-06
let-7g,miR-93	1.17	1.69	1.04	0.52	0.74	0.82	2.64E-06
miR-133b,miR-422b	1.60	1.80	1.36	0.20	0.99	0.82	1.28E-06
miR-326,miR-374	-1.60	5.36	1.20	6.96	1.22	0.82	1.80E-06
miR-326,miR-496	-1.96	-0.95	1.70	1.01	1.32	0.82	2.86E-06
miR-422a,miR-98	-1.82	-0.85	1.85	0.97	1.07	0.82	9.09E-06
miR-181b,miR-374	-1.72	0.93	1.55	2.65	1.15	0.82	4.21E-06
miR-106b,miR-345	1.15	-1.61	0.79	-2.76	1.02	0.82	3.99E-06
miR-193a,miR-486	2.56	11.44	1.86	8.88	2.02	0.82	1.89E-06
miR-496,miR-99b	1.71	3.12	1.29	1.41	1.25	0.82	1.14E-06
miR-150,miR-7	-1.65	-5.87	1.42	-4.22	1.19	0.82	4.37E-06
miR-422a,miR-638	-1.50	0.25	1.35	1.75	1.02	0.82	4.43E-06
miR-346,miR-483	1.31	0.99	1.26	-0.32	0.67	0.82	2.39E-06
miR-181b,miR-505	-1.17	-3.11	1.20	-1.93	0.92	0.82	1.06E-05
miR-151,miR-214	-2.71	-3.17	1.95	-0.47	2.03	0.82	9.45E-07
miR-181d,miR-190	-1.99	-2.44	1.48	-0.45	1.77	0.82	8.13E-06
miR-16,miR-92	1.64	-0.20	1.75	-1.84	0.72	0.82	6.96E-06
miR-150,miR-496	-2.59	-9.32	2.43	-6.73	1.29	0.82	1.46E-06
miR-140,miR-92	1.35	7.96	1.18	6.61	0.85	0.82	1.89E-06
miR-181d,miR-638	-1.73	-1.96	1.48	-0.23	1.18	0.82	2.71E-06
let-7c,miR-30a-5p	1.54	5.08	1.06	3.54	1.29	0.82	2.34E-06
miR-125a,miR-26b	-1.23	4.03	1.19	5.27	1.20	0.82	1.28E-05
miR-125a,miR-496	-1.83	-5.12	1.45	-3.30	1.49	0.82	5.42E-06
let-7g,miR-151	1.46	-2.40	1.19	-3.86	1.22	0.82	8.95E-06
miR-374,miR-99b	1.40	-3.20	1.32	-4.60	1.05	0.82	1.36E-05
miR-126*,miR-181d	1.24	-3.19	1.24	-4.43	0.90	0.82	1.36E-05
miR-126,miR-181a	0.99	-4.36	0.79	-5.36	0.87	0.82	1.09E-05
miR-18a,miR-486	1.51	8.00	1.33	6.49	1.04	0.82	3.70E-06
miR-199a*,miR-92	1.34	6.88	1.27	5.55	0.77	0.81	3.58E-06
miR-214,miR-361	2.58	1.73	2.03	-0.85	1.95	0.81	2.41E-06

[0214]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-190,miR-326	1.70	-2.18	1.43	-3.88	1.43	0.81	1.21E-05
miR-181d,miR-28	-1.43	-2.76	1.31	-1.33	1.11	0.81	1.39E-05
miR-150,miR-505	-1.76	-7.12	1.68	-5.36	1.27	0.81	1.35E-05
miR-150,miR-29b	-1.78	-8.06	1.69	-6.28	1.23	0.81	9.87E-06
miR-345,miR-374	-1.59	0.40	1.24	1.99	1.21	0.81	2.42E-06
let-7b,miR-345	1.22	-1.92	0.98	-3.14	0.96	0.81	4.65E-06
miR-30b,miR-99b	1.05	-4.41	0.93	-5.47	0.93	0.81	1.73E-05
miR-125a,miR-374	-1.56	1.11	1.48	2.66	1.35	0.81	1.73E-05
miR-486,miR-638	-1.93	-8.60	1.65	-6.67	1.47	0.81	6.21E-06
let-7i,miR-92	1.20	7.04	1.08	5.84	0.98	0.81	1.69E-05
miR-15a,miR-361	1.43	0.98	1.22	-0.45	1.08	0.81	5.69E-06
miR-15b,miR-197	1.44	-0.60	1.33	-2.03	1.35	0.81	1.95E-05
miR-296,miR-486	1.82	10.15	1.39	8.32	1.27	0.81	8.33E-07
miR-181d,miR-410	-2.03	-2.95	2.05	-0.92	1.62	0.81	1.96E-05
miR-432,miR-92	1.80	11.07	1.52	9.27	1.43	0.81	7.88E-06
miR-125a,miR-142-3p	-1.49	4.20	1.42	5.69	1.36	0.81	2.01E-05
miR-15a,miR-324-5p	1.39	-0.20	1.24	-1.59	1.04	0.81	8.48E-06
miR-181d,miR-296	-1.62	-3.51	1.56	-1.89	0.96	0.81	5.33E-06
miR-195,miR-486	1.60	4.56	1.44	2.96	0.89	0.81	1.28E-06
miR-143,miR-486	2.11	9.98	1.87	7.86	1.59	0.81	7.80E-06
miR-26b,miR-99b	1.14	-6.12	1.08	-7.26	0.89	0.81	2.14E-05
miR-181d,miR-204	-1.93	-4.79	1.57	-2.85	1.58	0.81	6.80E-06
miR-30b,miR-342	1.09	-1.88	1.01	-2.97	0.72	0.81	5.72E-06
miR-342,miR-98	-1.72	-3.17	1.75	-1.45	0.74	0.81	3.20E-06
miR-15b,miR-17-5p	0.88	-0.06	0.86	-0.94	0.57	0.81	1.08E-05
miR-27a,miR-30a-5p	1.07	2.83	1.05	1.76	1.09	0.81	2.34E-05
miR-126,miR-146b	0.99	-1.62	0.92	-2.61	0.61	0.81	3.43E-06
miR-150,miR-576	-1.53	-8.60	1.37	-7.07	1.09	0.81	6.06E-06
miR-26a,miR-342	1.31	-3.44	1.17	-4.75	0.84	0.81	3.22E-06
let-7i,miR-486	1.34	5.43	1.23	4.09	0.95	0.81	7.84E-06
miR-140,miR-345	0.85	0.05	0.86	-0.81	0.72	0.81	2.48E-05
miR-181b,miR-26a	-1.47	3.71	1.32	5.18	1.05	0.81	6.81E-06
miR-20b,miR-486	1.43	5.70	1.33	4.27	0.96	0.81	6.13E-06
miR-130b,miR-496	-1.91	-6.59	1.63	-4.68	1.52	0.81	8.73E-06
miR-106b,miR-181d	1.58	-1.95	1.36	-3.53	1.66	0.80	2.80E-05
miR-150,miR-296	-1.92	-7.34	1.85	-5.42	1.13	0.80	4.78E-06

[0215]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-其它均值	癌症均值	癌症SD	其它均值	其它SD	AUC ROC	其它对癌症相关性
miR-150,miR-550	-1.61	-8.03	1.56	-6.42	1.08	0.80	9.82E-06
miR-214,miR-382	2.41	0.18	2.21	-2.23	1.91	0.80	1.68E-05
miR-143,miR-320	1.95	8.14	1.76	6.18	1.37	0.80	5.87E-06
let-7e,miR-378	1.38	0.02	1.24	-1.36	1.01	0.80	7.54E-06
miR-30c,miR-99b	1.09	-4.59	1.05	-5.69	0.93	0.80	3.24E-05
miR-361,miR-374	-1.21	2.05	1.26	3.27	0.99	0.80	3.34E-05
miR-181a,miR-193a	-1.77	-4.15	1.48	-2.38	1.53	0.80	1.48E-05
miR-206,miR-486	2.35	10.71	2.15	8.36	1.74	0.80	1.01E-05
miR-326,miR-410	-1.62	1.65	1.33	3.26	1.24	0.80	4.30E-06
miR-24,miR-26b	-0.87	-0.03	0.76	0.84	0.70	0.80	1.19E-05
miR-142-3p,miR-326	1.33	-8.41	1.37	-9.74	1.93	0.80	3.75E-05
miR-181b,miR-30b	-1.25	2.15	1.18	3.40	0.78	0.80	5.09E-06
miR-214,miR-93	2.44	7.28	2.22	4.84	1.86	0.80	1.17E-05
miR-132,miR-142-3p	-1.39	4.77	1.24	6.16	1.02	0.80	7.03E-06
miR-16,miR-486	1.77	-1.81	1.73	-3.58	1.23	0.80	1.33E-05
miR-126,miR-342	1.06	-3.66	1.02	-4.72	0.72	0.80	9.88E-06
miR-181a,miR-496	-1.77	-4.87	1.53	-3.10	1.52	0.80	1.75E-05
miR-28,miR-92	1.56	11.03	1.37	9.47	1.29	0.80	1.54E-05
miR-30c,miR-345	1.17	-1.80	0.87	-2.97	1.10	0.80	1.34E-05
miR-505,miR-92	1.53	11.54	1.30	10.01	1.30	0.80	1.50E-05
let-7b,miR-342	1.19	-2.18	0.97	-3.37	1.02	0.80	1.10E-05
let-7c,miR-181b	1.21	1.28	1.17	0.07	0.85	0.80	1.32E-05

[0216] 表 22 显示能与其它 miRNA 生物标志物组合使用以表征肺癌的 miRNA,以及这些生物标志物在表 21 的生物标志物对中的普遍性。

[0217] 表 22 :血清生物标志物在癌症对(正常和良性)患者的成对分析中的普遍性。

[0218]

miRNA	成对出现次数
miR-92	29
miR-214	22
miR-142-3p	21
miR-181d	21
miR-15b	20
miR-15a	17
miR-150	16
miR-181a	15
miRNA	成对出现次数
miR-422a	5
miR-125a	4
miR-126	4
miR-130b	4
miR-132	4
miR-210	4
miR-26b	4
miR-320	4
miR-326	4

miRNA	成对出现次数
let-7f	13
miR-374	13
let-7g	11
miR-346	11
miR-181b	10
miR-146a	9
miR-342	9
miR-24	8
miRNA	成对出现次数
miR-425	4
miR-496	4
miR-99b	4
miR-146b	3
miR-193a	3
miR-26a	3
miR-30b	3
let-7b	2
miR-106b	2

miRNA	成对出现次数
miR-30a-5p	8
miR-486	7
let-7a	6
let-7d	6
miR-345	6
miR-98	6
miR-30c	5
miR-335	5
miRNA	成对出现次数
miR-126*	2
miR-133b	2
miR-140	2
miR-151	2
miR-190	2
miR-301	2
miR-375	2
miR-422b	2
miR-99a	2

[0219]

[0220] 实施例 5. 肺癌分类器开发

[0221] 从表 15 的 miRNA 对中选择 14 个 miRNA 作为初始训练组,以进一步确认它们的诊断能力。这些 miRNA 如上文所示表现出具备诊断能力,可用于区分良性肺部病症患者和肺癌患者,如包括这些 miRNA 的 miRNA 生物标志物对的高 AUC ROC 分值所证明的。从 20 个良性肺部样本和 34 个肺癌样本组成的组中(表 23),在年龄和性别相匹配的患者中选择训练样本组(12 个良性,16 个肺癌)。如实施例 2 中所述进行 qRT-PCR。

[0222] 表 23. 肺癌和良性样本的组织病理学和患者信息

[0223]

样本 ID	年龄	性别	细胞类型	AJCC 阶段	吸烟史	诊断
1	59	F	淋巴浆细胞	NA	否	良性
2	60	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
3	64	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
4	69	F	错构瘤	NA	是	良性
5	71	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
6	73	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
7	77	F	错构瘤	NA	是	良性
8	56	M	无恶性肿瘤	NA	是	良性
10	60	M	坏死肉芽肿瘤	NA	是	良性
11	69	M	肉芽肿	NA	是	良性
12	71	M	梗塞	NA	是	良性
13	59	F	ADCA	IB	是	LC
14	64	F	ADCA	IA	是	LC
15	66	F	ADCA	IB	是	LC

[0224]

样本 ID	年龄	性别	细胞类型	AJCC 阶段	吸烟史	诊断
16	66	F	SCC	IIB	是	LC
17	72	F	SCC	IB	是	LC
18	73	F	SCC	IIB	是	LC
19	73	F	SCC	IIIA	是	LC
20	56	M	SCC	IIB	是	LC
21	60	M	ADCA	IB	是	LC
22	63	M	ADCA	IIIA	是	LC
23	66	M	SCC	IB	是	LC
24	69	M	ADCA	IIIA	是	LC
25	69	M	SCC	IB	是	LC
26	69	M	SCC	IIB	是	LC
27	71	M	SCC	IIB	是	LC
28	72	M	ADCA	IB	是	LC
29	79	M	ADCA	IIIA	是	LC
30	67	M	ADCA	IA	是	LC
31	82	F	SCC	IIB	是	LC
32	77	M	ADCA	IIIA	是	LC
53	70	F	SCC	IB	是	LC
54	49	M	肉芽肿瘤	NA	是	良性
55	75	F	大	IIIA	是	LC
56	80	M	ADCA	IB	是	LC
57	35	F	肉芽肿瘤	NA	否	良性
58	NA	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
59	52	M	肉芽肿瘤	NA	否	良性
60	74	M	SCC	IIB	是	LC
61	65	F	腺鳞癌	IIB	是	LC
62	77	M	SCC	IIB	是	LC
63	51	M	肉芽肿瘤	NA	是	良性
64	55	M	NSCLC	IB	是	LC
65	47	F	错构瘤	NA	是	良性
66	80	F	梭形细胞 ADCA	IIIA	是	LC
67	45	F	肉芽肿瘤	NA	是	良性
68	54	F	NSCLC	IB	是	LC
69	46	F	多形性癌	IB	是	LC
70	68	M	大	IB	是	LC
71	87	M	SCC	IB	是	LC

[0225]

样本 ID	年龄	性别	细胞类型	AJCC 阶段	吸烟史	诊断
72	87	M	SCC	IB	是	LC
73	80	M	ADCA	IA	是	LC
74	40	F	错构瘤	NA	是	良性

[0226] 为了验证训练组中的 14 种 miRNA 的子集,从表 23 选择分离的测试样本组,所述组由 8 个良性和 18 个 LuCa 样本组成。通过在训练样本上进行 25 次重复的 5- 倍交互验证,并测量作为 miRNA 生物标志物数量(特征)的函数的 AUC ROC 值,产生 miRNA 生物标志物选择和分类器评价。使用多种生物标志物,从而确定用于分类的最优特征数。五倍交互验证是将训练组再划分为 80%样本组和 20%样本组的过程,并且在 80%训练样本上进行特征选择和分类器训练。通过将未用于特征选择和分类器训练的剩余 20%样本分类而测量性能。将这个过程重复 5 次,从而使所有样本都在 20%测试组中出现一次,并且仅出现一次。5- 倍交互验证的一次迭代产生一个单一的 AUC 值。重复五倍交互验证 25 次,从而实现较优的 80%和 20%组的组合的取样,并对于分类器中指定数目的生物标志物,鉴定经验的 AUC 值分布。使用根据简单 Welch t- 检验得到的最佳生物标志物作为用于训练的线性判别分析(LDA)分类器的输入。将生物标志物定义为 miRNA 对(两个 miRNA 的差异表达),其中将一种 miRNA 的表达值从另一种 miRNA 的表达值中减去。考察所有可能的 miRNA 对。图 3 显示 LDA 分类器的 AUC 值分布作为生物标志物数目的函数。这个过程确定用于分类器的生物标志物最优数量,并且提高性能预期。将 6 对差异表达的 miRNA 对(miR-142-5p 和 miR181d;miR-142-3p 和 miR181d;miR-142-3p 和 miR-422a;miR-142-5p 和 miR-422a;miR-92 和 miR-27b;miR-24 和 miR-27a)的分类器鉴定为用于本实验中肺癌诊断的最优分类器。在图 3 中用垂直虚线标出这个分类器。对 LDA 分类器设置截止,将连续定值的分类几率转化为调用对患肺癌(分类器-阳性)或良性(分类器-阴性)肿瘤的患者诊断。为简单起见,选择 0.5 的截点作为阈值。这个数值产生接近最大的灵敏度和特异性。图 4 中给出了使用 0.5 的 LDA 分类器截点,在六对生物标志物上训练的训练和测试数据的性能估计。标出了灵敏度(SENS)、特异性(SPEC)、阴性预测值(NPV)和阳性预测值(PPV)。

[0227] 可以使用在本实验中鉴定为分类器的一部分的六对中任何一对诊断肺癌。预测精度可随着来自最优分类器组的多于一对的使用而增加。

[0228] 实施例 6. 用于评价人类肺癌患者血浆 RNA 中 microRNA 表达的 qRT-PCR

[0229] 为了鉴定人类血浆中肺癌的 miRNA 生物标志物,使用 qRT-PCR 比较肺癌患者(n = 14)血浆中存在的 miRNA 水平和无肺癌患者(n = 12)中的水平。患者信息和肺癌病理学信息示于表 24 中。

[0230] 表 24. 人类肺癌和正常患者信息和肿瘤病理学。TNM 阶段(Sobin 和 Wittekind, 2002)

[0231]

年龄	性别	肿瘤位置	细胞&肿瘤性质	TNM 阶段	AJCC 阶段
66	M	上叶 左肺	ADCA	NA	NA
48	M	下叶 左肺	BA	NA	NA
72	M	上叶 右肺	SCC	T3NxM0	NA
66	M	左肺	SCC	T3NxM0	NA
54	M	下叶 右肺	SCC	NA	IIIB
69	M	上叶 左肺	UC	NA	IIIA
52	M	下叶 左肺	SCC	NA	IIIA
54	F	左肺	ADCA	NA	IV
49	F	左肺	SCC	T4N1M0	III
67	M	上叶 右肺	SCC	T3N1M0	III
59	F	右肺	SCC	T3N2M0	III
51	M	左肺	SCC	T4N2M0	III
44	M	右肺	SCC	T4NXM0	III
52	M	上叶 左肺	SCC	T3N1M0	III
正常患者					
年龄	性别	肿瘤位置	细胞特性	TNM 阶段	AJCC 阶段
39	F	-	正常	-	-
44	M	-	正常	-	-
58	F	-	正常	-	-
59	F	-	正常	-	-
61	M	-	正常	-	-
52	M	-	正常	-	-
59	M	-	正常	-	-
57	F	-	正常	-	-
59	F	-	正常	-	-
56	M	-	正常	-	-
52	F	-	正常	-	-
62	F	-	正常	-	-

[0232]

[0233] 为了分离血浆,将来自每个供体的全血(10ml)收集进 BD Vacutainer® K2EDTA 管(Becton, Dickinson and Company ;Franklin Lakes, NJ, USA)。采血后立即将管反转 8-10 次,然后在采血后两个小时内以 2,000xg 离心 10 分钟。使用血清移液管将血浆转至新管中并于 -80℃ 冷冻,直至进行 RNA 分离。

[0234] 使用 mirVana PARIS™ 试剂盒(编号 AM1556 ;Applied Biosystems/Ambion ;Austin, TX, USA) 的有机提取纯化血浆 RNA,提取过程做如下修改。在冰上解冻血浆后,加入 mirVana PARIS™ 试剂盒的等体积 2X 变性溶液,并在冰上温育混合物五分钟。加入等体积酸性酚:氯仿,然后将混合物涡旋震荡一分钟,并在冰上温育五分钟。在 4℃ 以 13,000xg 将管离心 15 分钟,并将含水相移出至新管中。向样本加入糖原(5mg/ml)、3M NaOAc(1/10 体积)和 100%乙醇(1.5 体积)。通过反转混合样本并室温温育。使裂解液/乙醇混合物通过 mirVana PARIS™ 滤柱,并用 650 μl Wash 1 缓冲液洗涤滤器一次,用 650 μl Wash 2/3 缓冲液洗涤两次。通过在 10,000xg 离心 1 分钟,用不含核酸酶的水(50 μl,加热至 95℃)洗脱 RNA。

[0235] 使用对每种个体 miRNA 特异性的 TaqMan® MicroRNA Assays(Applied Biosystems ;Foster City, CA, USA) 进行 qRT-PCR 反应。加入 RNA 模板之前在冰上组装反转录实验(表 25)。接着,每反应加入 0.25 μl 血浆 RNA 模板并混合。在 384 孔 GeneAmp® PCR System 9700(Applied Biosystems) 中将 RT 反应于 16℃ 温育 30 分钟,然后 42℃ 30 分钟,然后 85℃ 5 分钟。然后冷冻于 -20℃ 冰箱中。

[0236] 表 25. 反转录实验成分。

[0237]

成分	MI 每 10μl 反应	终浓度
不含核酸酶的水	5.85	-
10X RT 缓冲液(Asuragen, Inc.)	1.0	1X
dNTP 混合物(100 mM), (Ambion, Inc.; Austin, TX USA)	0.1	各 1 mM
1.25 X RT 引物(Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA, USA)	2.0	0.25X
RNasin®核糖核酸酶抑制剂(20 U/μl, Promega, Corp. Madison, WI, USA; 目录编号 N2115)	0.13	0.26 U/μl
Multiscribe™重组莫洛尼鼠白血病病毒反转录酶(MMLV-RT) (50 U/μl, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA, USA; 编号 4311235)	0.67	3.35 U/μl
人血浆 RNA	0.25	-

[0238]

[0239] 加入来自 RT 反应的 cDNA 之前在冰上组装 PCR 成分(表 26)。在 ABI PRISM™ 7900HT Fast Real-Time PCR 系统(Applied Biosystems) 中温育 PCR, 条件为 95℃ 1 分钟, 然后 50 个循环, 每个循环 95℃ 5 秒, 和 60℃ 30 秒。使用 7500 Fast System SDS V2.3 软件(Applied Biosystems) 完成初步数据分析。

[0240] 表 26. 实时 PCR 成分。

[0241]

成分	MI 每 15 μ l 反应	终浓度
不含核酸酶的水	6.1	-
MgCl ₂ (50 mM)	1.5	5 mM
10X Platinum PCR 缓冲液, 不含 Mg (Invitrogen; 目录编号 53286)	1.5	1X
dNTP 混合物(各 2.5 mM) (Ambion, Inc.; Austin, TX USA)	1.5	各 0.25 mM
3X TaqMan Assay 缓冲液	2.0	0.4X
50X ROX 内部标志物	0.3	1X
Platinum® Taq DNA 聚合酶(5U/ μ l) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA; SKU#, 10966-083)	0.1	0.033U/ μ l
来自 RT 反应的 cDNA	2.0	

[0242] 首先评价 qRT-PCR 数据的异常值。消除原始 Ct 值为 50 的给定样本中的所有 miRNA, 以进行进一步分析。消除来自原始 Ct 值小于 50 的少于 150 个 miRNA 的样本中的所有数据。对每个个体样本, 计算每个血浆样本中检测的 50 个 miRNA 的平均原始 Ct。从给定样本中每个 miRNA 的原始 Ct 值中减去相应样本的平均 Ct, 得到检测的每个 miRNA 的 dCt。使用这些标准化的测量值鉴定在正常供体和肺癌患者的血浆样本中以显著差异水平存在的 miRNA。

[0243] 计算正常供体和肺癌患者样本中每个 miRNA 的平均 dCt 值。从正常供体的平均 dCt 值中减去肺癌患者的平均 dCt 值, 确定两个患者组之间各个 miRNA 的水平变化。然后使用 student t- 检验评价多个 miRNA 区分肺癌患者和正常供体的血浆的能力。

[0244] 表 27 以癌症和正常样本平均 dCt 值的形式提供 miRNA 的差异表达数据。此外, ddCt 值代表癌症和正常样本之间表达的差异。

[0245] 表 27. 在肺癌患者的血浆样本和正常患者的血浆样本之间差异表达的 miRNA 生物标志物

[0246]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-499	14.92	2.91	20.32	1.75	-5.40	9.72E-03
miR-498	15.86	3.34	20.61	3.92	-4.75	7.34E-03
miR-205	6.94	2.61	11.69	2.60	-4.75	2.73E-04
miR-122a	9.05	1.47	13.44	3.32	-4.39	2.20E-03
miR-519c	12.89	18.06	16.50	5.51	-3.61	6.26E-01
miR-515-5p	15.34	5.81	18.90	6.53	-3.56	3.97E-01
miR-215	7.22	2.05	10.52	1.85	-3.30	2.36E-04
miR-449	11.00	2.12	14.02	3.43	-3.02	5.19E-02
miR-200a*	11.13	3.52	13.92	4.29	-2.80	8.63E-02
miR-375	5.91	2.96	8.68	0.91	-2.78	4.27E-03
miR-515-3p	11.23	2.15	14.00	2.25	-2.77	5.46E-02
miR-206	8.08	1.86	10.84	2.82	-2.76	9.56E-03
miR-448	16.67	2.38	19.41	4.33	-2.74	1.11E-01
miR-520d	12.17	4.82	14.81	5.14	-2.65	2.51E-01
miR-7	6.35	1.20	8.99	1.85	-2.65	7.93E-04
miR-129	12.94	1.93	15.48	2.58	-2.54	1.10E-02
miR-218	9.78	1.57	12.22	2.96	-2.44	2.08E-02
miR-192	2.79	0.98	5.17	2.12	-2.38	2.79E-03
miR-302a*	13.71	2.80	15.99	4.94	-2.27	2.14E-01
miR-451	-3.87	1.07	-1.64	1.66	-2.23	8.05E-04
miR-517*	16.16	4.45	18.27	4.16	-2.11	3.63E-01
miR-95	9.36	1.38	11.46	2.27	-2.10	3.19E-02
miR-520h	13.40	4.22	15.48	6.16	-2.08	4.39E-01
miR-525	9.01	2.08	11.07	4.14	-2.06	1.38E-01
miR-367	16.65	2.60	18.65	2.02	-2.00	4.60E-01
miR-124a	14.03	6.20	16.01	4.05	-1.98	6.14E-01
miR-16	-5.75	1.12	-3.84	1.81	-1.91	5.26E-03
miR-9*	9.48	1.24	11.38	3.72	-1.90	1.35E-01
miR-31	8.14	1.22	10.02	2.12	-1.87	1.51E-02
miR-136	14.00	2.43	15.80	3.08	-1.81	1.78E-01
miR-32	4.58	1.60	6.34	4.03	-1.76	1.96E-01
miR-200a	9.04	1.83	10.80	1.92	-1.76	3.61E-02
miR-512-5p	11.10	1.00	12.84	3.23	-1.75	9.53E-02
miR-125b	5.99	0.95	7.73	1.46	-1.74	3.67E-03

[0247]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-514	15.39	3.68	17.12	2.55	-1.73	2.23E-01
miR-30e-5p	1.54	1.10	3.21	3.04	-1.67	9.36E-02
miR-483	8.17	2.23	9.84	3.68	-1.66	1.90E-01
miR-383	9.65	1.07	11.28	3.06	-1.63	1.01E-01
miR-216	11.93	4.12	13.52	3.84	-1.59	3.27E-01
miR-195	0.82	1.27	2.41	2.57	-1.59	6.89E-02
miR-137	10.44	1.48	12.03	2.63	-1.59	8.01E-02
miR-138	10.95	2.24	12.53	2.96	-1.59	1.54E-01
miR-18b	10.90	1.61	12.44	2.89	-1.54	1.26E-01
miR-501	8.64	3.37	10.16	2.16	-1.51	3.32E-01
miR-101	1.01	1.10	2.49	0.97	-1.48	1.64E-03
miR-373*	11.57	2.36	13.04	3.78	-1.48	2.58E-01
miR-183	10.45	2.07	11.92	1.47	-1.47	6.55E-02
miR-365	6.16	1.15	7.60	2.13	-1.44	7.52E-02
miR-141	7.46	2.24	8.89	1.86	-1.43	8.79E-02
miR-193a	8.84	1.17	10.27	1.80	-1.43	2.98E-02
miR-182*	13.84	3.72	15.25	5.66	-1.41	6.75E-01
miR-96	9.46	2.57	10.76	1.81	-1.30	2.15E-01
miR-453	11.17	2.33	12.41	4.18	-1.24	3.75E-01
miR-10b	5.29	2.50	6.53	1.54	-1.24	1.37E-01
miR-486	-3.17	1.13	-1.94	1.88	-1.23	6.36E-02
miR-29c	0.92	0.88	2.15	0.73	-1.22	7.09E-04
miR-217	15.57	4.55	16.72	3.56	-1.15	6.68E-01
miR-497	7.92	1.99	9.06	1.71	-1.14	1.95E-01
miR-346	12.04	2.82	13.17	2.40	-1.13	3.55E-01
miR-489	12.77	2.64	13.88	1.93	-1.12	2.26E-01
miR-429	10.14	3.78	11.18	2.95	-1.04	4.69E-01
miR-200c	5.05	1.39	6.05	0.60	-1.00	2.56E-02
miR-197	-0.44	1.09	0.52	2.67	-0.96	2.64E-01
miR-185	5.80	1.87	6.74	2.43	-0.95	2.91E-01
miR-296	7.12	1.00	8.05	0.89	-0.93	1.91E-02
miR-214	5.36	1.21	6.29	3.10	-0.93	3.45E-01
miR-299-3p	12.86	3.54	13.76	3.65	-0.90	6.14E-01
miR-29a	0.90	1.03	1.78	0.82	-0.88	2.32E-02
miR-520a*	16.86	4.44	17.73	4.79	-0.87	7.99E-01
miR-526a	14.96	2.77	15.82	5.53	-0.86	7.32E-01

[0248]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-507	15.97	3.63	16.83	4.64	-0.85	6.12E-01
miR-432*	10.52	1.19	11.35	2.83	-0.83	3.77E-01
miR-128a	9.94	0.81	10.77	0.91	-0.83	1.02E-01
miR-193b	9.82	1.68	10.63	2.24	-0.82	3.12E-01
miR-372	13.70	2.33	14.51	3.70	-0.81	5.80E-01
miR-516-3p	7.97	1.33	8.78	2.77	-0.81	3.70E-01
miR-378	8.98	1.43	9.76	0.71	-0.79	1.39E-01
miR-520d*	14.84	2.95	15.62	5.39	-0.78	7.48E-01
miR-100	6.13	0.94	6.90	1.53	-0.76	1.50E-01
miR-184	13.58	3.37	14.32	3.39	-0.75	5.94E-01
miR-20b	1.68	1.07	2.41	1.49	-0.74	1.83E-01
miR-188	6.45	1.25	7.19	3.10	-0.74	4.54E-01
miR-150	1.22	1.15	1.94	1.08	-0.72	1.11E-01
miR-19a	-0.82	0.83	-0.10	1.45	-0.71	1.50E-01
miR-25	-0.33	1.19	0.38	0.44	-0.71	5.58E-02
miR-19b	-2.17	0.73	-1.47	1.17	-0.70	8.97E-02
miR-92	-4.42	1.03	-3.78	2.21	-0.64	3.73E-01
miR-376a*	9.47	1.78	10.08	1.35	-0.60	4.21E-01
miR-135b	12.67	3.43	13.22	2.27	-0.55	7.05E-01
miR-202	7.26	2.04	7.80	3.64	-0.54	6.55E-01
miR-452	7.16	1.51	7.68	2.21	-0.53	4.95E-01
miR-10a	5.83	1.03	6.34	1.48	-0.51	3.32E-01
miR-93	-0.50	0.62	-0.03	0.26	-0.46	2.02E-02
let-7f	2.49	1.80	2.95	3.35	-0.46	6.78E-01
miR-148a	3.19	0.63	3.64	0.92	-0.45	1.69E-01
miR-203	11.63	4.32	12.07	3.30	-0.45	7.69E-01
miR-299-5p	10.67	1.50	11.10	2.82	-0.44	6.67E-01
miR-20a	-1.34	1.00	-0.93	1.68	-0.41	4.64E-01
miR-182	5.87	2.36	6.28	1.17	-0.41	5.80E-01
miR-520c	12.30	1.81	12.69	2.42	-0.38	6.84E-01
miR-511	9.88	2.11	10.26	1.72	-0.38	6.19E-01
miR-510	13.51	2.81	13.84	2.54	-0.33	7.54E-01
let-7c	3.31	0.97	3.64	0.96	-0.33	3.91E-01
miR-18a*	6.06	1.15	6.39	1.32	-0.33	5.17E-01
miR-139	5.96	0.74	6.27	0.56	-0.31	2.41E-01
miR-204	8.90	0.92	9.19	1.09	-0.30	4.69E-01

[0249]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-527	13.03	3.34	13.32	5.13	-0.29	8.89E-01
miR-190	5.55	1.41	5.82	0.92	-0.27	5.60E-01
miR-99a	6.83	1.37	7.10	1.91	-0.27	6.90E-01
miR-30a-3p	5.81	0.59	6.07	1.18	-0.26	5.07E-01
miR-518d	10.54	1.76	10.78	3.73	-0.25	8.38E-01
miR-17-5p	0.76	0.67	1.00	1.22	-0.24	5.59E-01
miR-517a	15.36	2.77	15.58	3.38	-0.22	9.06E-01
miR-210	3.64	0.95	3.85	1.99	-0.21	7.45E-01
miR-520a	15.16	2.80	15.35	4.92	-0.20	9.13E-01
miR-500	9.79	2.41	9.98	1.05	-0.19	8.33E-01
miR-422a	6.48	1.31	6.64	2.63	-0.16	8.50E-01
miR-208	17.02	2.56	17.16	2.34	-0.15	9.07E-01
miR-302a	16.05	5.66	16.18	4.20	-0.13	9.69E-01
miR-520g	14.64	4.07	14.75	4.42	-0.12	9.56E-01
miR-196b	6.83	1.13	6.95	1.56	-0.11	8.44E-01
miR-526b*	15.90	3.56	16.01	4.78	-0.11	9.50E-01
miR-142-3p	-1.22	0.68	-1.15	1.53	-0.07	8.81E-01
miR-199b	8.18	1.48	8.24	1.63	-0.05	9.33E-01
miR-34c	6.72	0.70	6.76	1.18	-0.04	9.14E-01
miR-517c	10.66	3.19	10.68	2.12	-0.01	9.91E-01
let-7b	0.52	1.61	0.53	1.10	-0.01	9.83E-01
miR-329	10.61	1.42	10.60	2.16	0.01	9.95E-01
miR-381	10.99	1.65	10.98	2.78	0.01	9.91E-01
miR-106b	0.39	0.69	0.38	1.15	0.01	9.69E-01
miR-424	8.65	1.22	8.62	0.84	0.03	9.42E-01
miR-148b	3.79	0.60	3.74	1.73	0.05	9.32E-01
miR-126	0.28	1.13	0.23	1.43	0.05	9.28E-01
miR-132	4.66	0.82	4.61	1.00	0.05	8.86E-01
let-7a	1.49	1.01	1.43	1.77	0.06	9.24E-01
miR-345	4.05	0.50	3.99	0.93	0.06	8.41E-01
miR-374	1.95	0.87	1.88	0.85	0.07	8.35E-01
miR-450	10.64	2.91	10.56	0.71	0.07	9.48E-01
miR-325	19.66	1.84	19.58	4.95	0.08	9.69E-01
miR-17-3p	6.86	0.83	6.77	1.49	0.09	8.53E-01
let-7i	0.86	1.02	0.76	2.26	0.09	8.96E-01
miR-181b	2.68	0.72	2.57	1.76	0.11	8.39E-01

[0250]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-30a-5p	-0.25	0.85	-0.37	1.28	0.11	7.95E-01
miR-18a	6.16	0.84	6.04	0.99	0.12	7.44E-01
miR-106a	2.33	0.67	2.20	0.87	0.13	6.89E-01
miR-146b	1.05	0.51	0.92	0.97	0.13	6.80E-01
miR-147	18.12	3.46	17.97	3.45	0.15	9.32E-01
miR-103	1.82	0.85	1.68	1.53	0.15	7.69E-01
miR-30d	1.15	0.66	1.00	0.55	0.15	5.24E-01
miR-422b	3.51	0.94	3.34	2.86	0.17	8.44E-01
miR-135a	8.57	0.90	8.40	0.66	0.18	6.18E-01
miR-196a	7.99	1.57	7.81	1.63	0.18	7.74E-01
miR-335	5.14	1.40	4.94	2.42	0.20	8.00E-01
miR-21	-1.38	0.83	-1.62	1.13	0.23	5.57E-01
miR-23a	1.42	0.49	1.18	0.34	0.24	1.49E-01
miR-130b	1.75	0.97	1.50	0.95	0.25	5.20E-01
let-7d	3.78	1.40	3.53	1.28	0.25	6.40E-01
miR-495	7.86	0.75	7.60	1.01	0.25	5.03E-01
miR-26b	-0.46	1.24	-0.71	1.60	0.26	6.55E-01
miR-15b	1.33	1.27	1.04	1.61	0.29	6.16E-01
miR-130a	1.54	1.30	1.19	0.85	0.35	4.25E-01
let-7e	7.16	2.12	6.82	1.95	0.35	6.75E-01
miR-30c	1.32	0.88	0.97	1.85	0.35	5.60E-01
miR-34b	17.45	3.79	17.08	2.65	0.36	8.59E-01
miR-377	12.83	3.23	12.46	2.43	0.37	7.57E-01
miR-140	3.21	0.98	2.85	0.87	0.37	3.18E-01
miR-520b	17.47	1.67	17.10	2.22	0.37	7.38E-01
let-7g	0.06	0.86	-0.31	0.93	0.38	2.97E-01
miR-542-3p	11.03	2.43	10.65	0.81	0.38	5.88E-01
miR-98	5.72	1.04	5.33	1.55	0.39	4.82E-01
miR-502	7.79	0.82	7.39	3.28	0.40	6.90E-01
miR-199a*	1.46	0.68	1.06	0.65	0.40	1.45E-01
miR-503	12.38	2.88	11.98	2.20	0.41	7.23E-01
miR-23b	3.86	0.63	3.44	0.61	0.43	9.05E-02
miR-320	0.90	1.29	0.47	2.35	0.43	5.77E-01
miR-212	8.16	1.12	7.68	3.05	0.48	6.16E-01
miR-518c*	11.99	3.66	11.49	4.28	0.50	7.62E-01
miR-26a	-1.95	0.77	-2.45	0.70	0.51	9.24E-02

[0251]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-152	4.37	0.54	3.86	0.70	0.52	5.05E-02
miR-142-5p	2.40	0.86	1.89	0.79	0.52	1.23E-01
miR-154*	10.20	1.53	9.67	1.19	0.54	4.24E-01
miR-505	4.37	0.60	3.82	0.50	0.56	1.67E-02
miR-105	14.01	4.11	13.45	3.41	0.56	7.54E-01
miR-223	-2.23	0.60	-2.80	0.91	0.57	8.13E-02
miR-432	4.51	1.22	3.93	1.05	0.58	2.02E-01
miR-324-3p	4.32	0.63	3.69	0.87	0.64	4.85E-02
miR-24	-0.27	0.95	-0.91	1.27	0.64	1.70E-01
miR-28	5.44	0.86	4.80	0.93	0.64	8.36E-02
miR-149	13.18	3.27	12.49	1.73	0.69	5.19E-01
miR-219	12.63	3.46	11.93	2.22	0.70	5.73E-01
miR-433	5.73	1.05	5.03	1.23	0.70	1.36E-01
miR-221	-0.28	0.70	-1.00	0.61	0.71	1.06E-02
miR-146a	-0.57	0.63	-1.31	0.52	0.74	3.13E-03
miR-133b	4.68	0.77	3.94	1.17	0.75	7.52E-02
miR-181d	2.19	0.65	1.43	1.34	0.76	9.40E-02
miR-224	8.03	1.59	7.25	0.91	0.78	1.60E-01
miR-181c	4.54	0.62	3.74	0.65	0.80	4.14E-03
miR-485-5p	8.02	1.05	7.22	1.45	0.80	1.28E-01
miR-423	3.83	0.52	3.01	0.99	0.81	2.10E-02
miR-376b	10.41	3.28	9.60	2.69	0.82	5.88E-01
miR-504	19.43	1.91	18.60	2.06	0.83	4.61E-01
miR-29b	5.46	1.80	4.63	1.73	0.83	2.42E-01
miR-1	9.49	3.81	8.65	4.25	0.84	6.15E-01
miR-425	4.92	0.67	4.08	1.23	0.84	4.98E-02
miR-15a	4.65	0.96	3.80	1.19	0.85	6.09E-02
miR-107	7.16	1.11	6.30	1.18	0.85	7.14E-02
miR-133a	7.24	1.34	6.38	0.89	0.86	6.48E-02
miR-382	4.69	1.32	3.83	1.96	0.86	2.13E-01
miR-508	14.81	3.67	13.95	3.85	0.86	5.98E-01
miR-324-5p	5.01	0.95	4.14	0.90	0.86	2.60E-02
miR-493-3p	8.94	1.71	8.07	1.98	0.87	2.48E-01
miR-376a	4.01	1.41	3.14	2.40	0.87	2.84E-01
miR-27a	2.75	1.51	1.87	0.48	0.88	5.53E-02
miR-361	4.39	1.31	3.50	2.49	0.89	2.84E-01

[0252]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-342	3.18	0.65	2.28	0.61	0.90	1.32E-03
miR-496	8.29	1.45	7.39	1.38	0.90	1.17E-01
miR-199a	7.65	1.23	6.73	0.66	0.92	2.44E-02
miR-30b	0.74	0.95	-0.20	0.86	0.94	1.41E-02
miR-509	10.99	2.32	10.04	4.06	0.95	4.85E-01
miR-518c	15.52	3.23	14.57	4.89	0.96	6.15E-01
miR-211	12.00	3.08	11.04	1.44	0.96	3.44E-01
miR-125a	4.10	0.70	3.10	0.87	1.00	4.54E-03
miR-186	1.05	0.58	0.05	0.98	1.00	6.49E-03
miR-30e-3p	6.03	1.04	5.01	1.43	1.02	5.33E-02
miR-155	4.43	0.81	3.40	1.57	1.03	5.71E-02
miR-369-3p	10.05	2.75	9.02	1.04	1.03	2.30E-01
miR-380-3p	12.73	3.70	11.69	1.09	1.03	4.40E-01
miR-338	6.79	1.62	5.74	2.90	1.04	2.85E-01
miR-340	7.19	1.35	6.14	1.76	1.05	1.41E-01
miR-323	7.40	0.94	6.35	1.24	1.05	2.63E-02
miR-379	7.43	1.40	6.36	1.64	1.07	9.03E-02
miR-523	18.31	3.96	17.23	4.04	1.07	6.07E-01
miR-494	9.67	2.01	8.60	1.36	1.07	1.30E-01
miR-488	19.32	2.87	18.24	4.26	1.08	6.58E-01
miR-127	3.79	1.01	2.69	0.92	1.09	8.18E-03
miR-362	7.75	1.81	6.65	1.72	1.10	1.25E-01
miR-380-5p	13.64	3.87	12.53	1.05	1.11	4.85E-01
miR-330	9.99	1.07	8.87	0.90	1.12	7.91E-03
miR-485-3p	6.78	2.34	5.64	1.14	1.14	1.22E-01
miR-331	5.30	1.42	4.15	1.47	1.15	6.07E-02
miR-525*	14.27	2.93	13.11	4.19	1.16	4.31E-01
miR-181a	3.11	0.79	1.95	1.75	1.16	5.19E-02
miR-518a	14.18	3.31	13.01	1.66	1.17	5.60E-01
miR-27b	3.70	1.38	2.54	0.65	1.17	1.12E-02
miR-518e	12.68	3.06	11.52	4.33	1.17	4.69E-01
miR-328	4.46	0.72	3.28	1.14	1.18	6.03E-03
miR-301	4.31	0.89	3.13	0.74	1.18	1.11E-03
miR-198	12.16	2.90	10.95	3.57	1.20	3.60E-01
miR-145	3.96	0.93	2.76	1.53	1.21	2.88E-02
miR-412	15.14	2.67	13.93	4.58	1.22	5.36E-01

[0253]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-213	8.89	0.92	7.65	1.69	1.24	3.91E-02
miR-33	11.04	3.12	9.78	1.64	1.26	2.34E-01
miR-191	0.70	0.70	-0.56	0.43	1.26	1.12E-05
miR-520e	15.89	2.25	14.62	3.13	1.26	3.72E-01
miR-153	13.74	4.11	12.47	3.04	1.27	4.48E-01
miR-143	10.70	4.07	9.42	0.87	1.28	2.71E-01
miR-519d	10.08	2.32	8.80	3.83	1.28	3.30E-01
miR-99b	5.41	0.78	4.12	1.13	1.28	3.61E-03
miR-134	4.75	1.57	3.44	2.56	1.30	1.44E-01
miR-154	10.45	2.99	9.13	1.36	1.32	1.86E-01
miR-518b	11.66	2.69	10.32	3.41	1.35	2.88E-01
miR-410	4.99	1.38	3.63	2.02	1.36	6.32E-02
miR-339	5.00	0.99	3.61	0.65	1.38	3.07E-04
miR-151	2.06	0.85	0.67	2.01	1.39	4.25E-02
miR-34a	9.63	2.42	8.16	4.89	1.47	3.59E-01
miR-187	11.03	3.50	9.47	1.39	1.56	1.44E-01
miR-518f	16.54	3.42	14.96	4.52	1.59	3.44E-01
miR-302b*	16.36	4.66	14.77	10.39	1.60	8.65E-01
miR-222	1.40	0.80	-0.26	1.26	1.66	9.65E-04
miR-491	6.15	1.30	4.47	2.74	1.68	7.14E-02
miR-302d	17.55	3.40	15.83	3.69	1.72	3.64E-01
miR-370	8.23	2.20	6.49	1.59	1.74	2.85E-02
miR-368	12.18	3.72	10.42	2.36	1.75	2.66E-01
miR-490	12.44	2.92	10.69	3.28	1.75	1.67E-01
miR-189	16.98	4.15	15.22	4.24	1.76	4.19E-01
miR-526b	18.30	4.33	16.52	3.99	1.78	4.25E-01
miR-539	7.73	2.58	5.93	1.09	1.81	3.51E-02
miR-493	10.90	3.44	9.10	1.50	1.81	1.20E-01
miR-487b	7.48	3.19	5.64	1.79	1.85	7.84E-02
miR-126*	0.06	3.20	-1.89	1.08	1.95	4.74E-02
miR-371	17.55	3.02	15.56	3.01	2.00	1.52E-01
miR-369-5p	11.37	4.74	9.29	0.69	2.08	3.84E-01
miR-455	14.46	3.74	12.38	2.70	2.08	1.66E-01
miR-337	15.71	4.66	13.59	1.81	2.12	3.79E-01
miR-128b	14.50	3.21	12.30	1.98	2.21	4.63E-02
miR-326	7.41	0.88	5.16	1.36	2.25	1.09E-04

[0254]

miRNA	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	ddCt (癌症-正常)	t-检验
miR-373	16.08	4.49	13.83	3.98	2.25	2.17E-01
miR-487a	11.12	4.01	8.85	1.94	2.27	1.27E-01
miR-452*	12.84	4.18	10.47	1.24	2.37	1.59E-01
miR-9	11.88	4.01	9.44	0.82	2.44	7.45E-02
miR-409-5p	12.34	4.03	9.87	1.51	2.47	1.99E-01
miR-519e	12.44	2.93	9.89	3.03	2.56	4.33E-02
miR-542-5p	15.61	4.73	12.74	1.91	2.87	1.18E-01
miR-517b	17.60	4.35	14.57	5.50	3.03	3.87E-01
miR-520f	16.59	4.22	13.21	4.64	3.38	9.69E-02
miR-22	8.62	2.78	5.17	2.12	3.44	1.55E-03

[0255] 实施例 7. 用于评价人类肺癌患者血浆 RNA 中 microRNA 表达的 QRT-PCR

[0256] 使用第二个血浆样本组,所述组分离自不同的肺癌和正常患者组(表 28),进行在肺癌和正常患者中表达的 miRNA 的额外比较。在表 28 中,TNM(肿瘤、瘤/结节(node)、转移)阶段如 Sobin 和 Wittekind, New Jersey: John Wiley & Sons, 2002 所述。表 28 中使用下述缩略语:腺癌(ADCA);支气管肺泡(BA),鳞状细胞癌(SCC),和未提供(NA)。

[0257] 表 28. 人类肺癌和正常患者信息和肿瘤病理学

[0258]

肺癌患者			
年龄	性别	细胞&肿瘤特性	TNM 阶段
70	F	左肺上叶, ADCA	NA
66	M	左肺上叶, ADCA	NA
48	M	左肺下叶, BA	NA
69	M	左肺下叶, SCC	NA
66	F	右肺上叶, SCC	NA
72	M	右肺上叶, SCC	T3NxM0
66	M	左肺, SCC	T3NxM0
46	M	左肺, SCC	T3NxM0
62	M	右肺, SCC	T2NxM0
正常患者			
年龄	细胞	细胞&肿瘤特性	TNM 阶段
40	F	正常	-
41	F	正常	-
59	F	正常	-

[0259]	56	M	正常	-
	52	F	正常	-
	37	M	正常	-
	34	M	正常	-

[0260] 为了评价 miRNA 的表达, 使用实时 RT-PCR 检测, 用 TaqMan® Micro RNA Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 对从七个正常人血浆和九个肺癌患者血浆样本中分离的 RNA 进行筛选。

[0261] 如实施例 6 中所述分离血浆 RNA。使用对每个个体 miRNA 特异性的 TaqMan® MicroRNA Assays (Applied Biosystems; Foster City, CA, USA) 进行 qRT-PCR 反应。加入 RNA 模板前在冰上组装反转录实验 (表 29)。接着, 每个反应加入 0.25 μl 血浆 RNA 模板并混合。在 384 孔 GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems) 中将 RT 反应于 16°C 温育 30 分钟, 然后 42°C 30 分钟, 然后 85°C 5 分钟, 然后冷冻于 -20°C 冰箱中。

[0262] 表 29. 反转录实验成分。

[0263]

成分	MI 每 10 μl 反应	终浓度
不含核酸酶的水	5.6	
10X 反转录缓冲液 (Ambion, Inc., Austin, TX, USA)	1.0	1X
dNTP 混合物 (各 2.5mM) (Ambion, Inc. Austin, TX, USA)	1.0	各 0.25 mM
1.25X RT 引物 (Applied Biosystems)	2.0	0.25 X
RNasin® 核糖核酸酶抑制剂 (40 U/μl, Promega, Corp. Madison, WI, USA; 目录编号 N2115)	0.1	0.4 U/μl
莫洛尼鼠白血病病毒反转录酶 (MMLV-RT) (200 U/μl) (Invitrogen)	0.05	1 U/μl
人血浆 RNA	0.25	-

[0264] 加入来自 RT 反应的 cDNA 前在冰上组装 PCR 成分 (表 30)。在 ABI PRISM™ 7900HT Fast Real-Time PCR 系统 (Applied Biosystems) 中温育 PCR, 条件为: 95°C 1 分钟, 然后 50 个循环, 每个循环 95°C 5 秒和 60°C 30 秒。使用 7500 Fast System SDS V2.3 软件 (Applied Biosystems) 完成初始数据分析。

[0265] 表 30. 实时 PCR 成分

[0266]

成分	MI 每 15 μl 反应	终浓度
不含核酸酶的水	6.1	-
MgCl ₂ (50mM)	1.5	5 mM
10X Platinum PCR 缓冲液, 不含 Mg (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA)	1.5	1X
dNTP 混合物 (各 2.5 mM) (Ambion)	1.5	各 0.25 mM

[0267]

3X TaqMan Assay (Applied Biosystems)	2.0	0.4X
50X ROX 内部标志物	0.3	1X
Platinum® Taq DNA 聚合酶(5U/μl) (Invitrogen)	0.1	0.033 U/μl
来自 RT 反应的 cDNA	2.0	

[0268] 首先评价 qRT-PCR 数据的异常值。消除原始 Ct 值为 50 的给定样本中的所有 miRNA, 以进行进一步分析。消除来自原始 Ct 值小于 50 的少于 150 个 miRNA 的样本中的所有数据。对每个个体样本计算每个血浆样本中检测的 50 种 miRNA 的平均原始 Ct。从给定样本中每个 miRNA 的原始 Ct 值中减去相应样本的平均 Ct, 产生检测的每个 miRNA 的 dCt。使用这些标准化的测量值鉴定在正常供体和肺癌患者的血浆样本中以显著差异水平存在的 miRNA。

[0269] 计算正常供体和肺癌患者样本中每个 miRNA 的平均 dCt 值。从正常供体的平均 dCt 值中减去肺癌患者样本的平均 dCt 值以确定两个患者组之间多个 miRNA 水平的变化。然后使用 student t- 检验评价多个 miRNA 区分肺癌患者和正常供体的血浆的能力。

[0270] 表 31 提供正常和癌症患者的 dCt 值, 以及对于每个 miRNA 的癌症对正常样本的 ddCt 值。

[0271] 表 31. 在肺癌患者的血浆样本和正常患者的血浆样本之间差异表达的 miRNA 生物标志物

[0272]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-369-5p	6.85	0.42	10.19	1.67	-6.85	2.10E-01
miR-218	12.91	5.50	6.75	1.67	-6.16	1.02E-01
miR-489	12.17	0.91	6.84	0.53	-5.34	1.43E-03
miR-455	14.66	1.48	9.71	4.67	-4.96	1.54E-01
miR-511	9.32	2.05	4.74	0.49	-4.58	7.65E-03
miR-507	15.24	3.54	11.04	1.82	-4.20	4.08E-02
miR-516-3p	10.45	3.30	6.57	2.14	-3.88	4.48E-02
miR-448	16.11	3.36	12.34	2.25	-3.77	6.14E-02
miR-483	8.13	2.26	4.42	1.88	-3.71	1.34E-02
miR-122a	9.90	2.79	6.41	4.58	-3.49	2.21E-01
miR-383	10.16	2.98	6.94	1.41	-3.22	5.05E-02
miR-206	8.53	2.95	5.36	2.41	-3.18	7.67E-02
miR-34c	12.19	2.27	9.07	4.52	-3.11	1.55E-01
miR-375	5.04	1.54	2.14	2.43	-2.90	2.90E-02
miR-514	13.85	3.16	11.10	2.79	-2.75	1.51E-01

[0273]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-452*	7.01	1.39	4.32	0.44	-2.70	1.27E-02
miR-302b*	15.04	5.63	12.35	1.98	-2.70	4.04E-01
miR-527	12.54	3.69	10.04	1.43	-2.50	3.25E-01
miR-340	2.28	0.47	4.64	0.86	-2.28	1.35E-01
miR-134	1.76	0.89	-0.34	0.72	-2.10	3.11E-03
miR-429	6.95	0.83	4.96	1.57	-1.99	2.06E-02
miR-31	6.99	1.52	5.01	1.96	-1.98	9.24E-02
miR-200c	2.49	1.02	0.51	0.37	-1.98	1.47E-03
miR-33	9.07	2.12	7.17	2.10	-1.90	1.85E-01
miR-152	1.53	1.25	-0.30	0.37	-1.83	1.03E-02
miR-518b	8.88	2.90	7.06	2.03	-1.82	2.57E-01
miR-452	7.83	1.23	6.13	1.72	-1.70	8.72E-02
miR-146a	-4.76	1.25	-6.39	0.44	-1.63	2.02E-02
miR-155	-0.43	1.13	-2.02	0.10	-1.59	2.32E-02
miR-10b	4.69	1.64	3.11	0.93	-1.58	1.15E-01
miR-34a	10.13	2.33	8.56	2.13	-1.56	2.63E-01
miR-210	2.13	0.79	0.60	1.52	-1.52	4.55E-02
miR-213	6.79	0.84	5.30	1.29	-1.49	7.16E-02
miR-346	9.17	2.33	7.72	4.58	-1.45	4.86E-01
miR-362	3.67	0.66	2.30	0.81	-1.37	8.91E-03
miR-214	5.14	2.14	3.79	1.63	-1.34	2.68E-01
miR-422a	5.79	0.87	4.49	1.28	-1.31	5.97E-02
miR-181a	2.43	1.16	1.20	0.82	-1.23	6.97E-02
miR-127	1.77	1.96	0.55	1.59	-1.22	2.78E-01
miR-520d	14.69	3.20	13.48	3.92	-1.21	6.49E-01
miR-135a	6.23	0.86	5.02	0.62	-1.21	6.96E-02
miR-191	-3.94	1.09	-5.15	0.46	-1.21	4.41E-02
miR-432	0.02	1.02	-1.18	1.11	-1.20	9.43E-02
miR-449	7.47	1.38	6.27	2.05	-1.20	3.26E-01
miR-328	0.58	0.80	-0.60	0.49	-1.19	1.52E-02
miR-486	-5.54	2.54	-6.70	0.92	-1.16	3.55E-01
miR-149	10.20	3.16	9.07	2.96	-1.13	6.00E-01
miR-150	-2.32	1.89	-3.44	1.25	-1.12	2.77E-01
miR-197	-0.34	0.93	-1.46	0.81	-1.12	5.62E-02
miR-146b	-2.33	0.62	-3.37	0.77	-1.04	2.67E-02
miR-30a-3p	3.14	0.69	2.11	1.16	-1.03	8.18E-02

[0274]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-181b	1.52	0.45	0.50	1.15	-1.02	5.56E-02
miR-425	1.78	0.70	0.79	0.67	-1.00	3.33E-02
miR-376a	2.69	1.08	1.70	0.60	-0.99	9.58E-02
miR-382	2.21	1.45	1.29	0.69	-0.91	2.23E-01
miR-223	-7.86	1.23	-8.73	0.72	-0.87	1.91E-01
miR-99b	2.34	1.27	1.48	0.78	-0.86	2.55E-01
miR-28	1.11	1.32	0.29	0.34	-0.82	2.10E-01
miR-497	5.55	0.77	4.74	0.71	-0.82	1.28E-01
miR-142-5p	0.49	2.86	-0.32	0.72	-0.81	5.54E-01
miR-186	-1.82	0.85	-2.60	0.64	-0.78	1.16E-01
miR-369-3p	8.03	1.05	7.27	1.98	-0.76	4.60E-01
miR-92	-6.18	1.79	-6.94	1.09	-0.76	4.67E-01
miR-224	3.33	0.97	2.58	1.24	-0.75	2.87E-01
miR-100	4.75	0.33	4.00	1.20	-0.75	1.44E-01
miR-106b	-1.13	0.59	-1.85	0.90	-0.72	1.21E-01
miR-183	6.87	2.37	6.16	1.37	-0.71	5.62E-01
miR-24	-5.08	1.13	-5.77	1.13	-0.70	3.17E-01
miR-203	8.21	0.74	7.51	2.59	-0.69	5.42E-01
miR-99a	5.24	0.93	4.56	0.49	-0.68	2.16E-01
miR-7	4.02	1.35	3.38	1.46	-0.64	4.79E-01
miR-17-5p	-1.80	0.63	-2.42	0.79	-0.62	1.60E-01
miR-342	-0.72	0.82	-1.34	0.43	-0.62	1.58E-01
miR-129	13.07	2.15	12.45	1.91	-0.62	6.98E-01
miR-330	5.38	0.79	4.78	1.60	-0.59	4.10E-01
miR-324-3p	0.45	1.02	-0.14	0.31	-0.59	2.41E-01
miR-301	0.88	0.46	0.29	0.74	-0.58	1.43E-01
miR-132	1.77	0.61	1.20	0.97	-0.57	2.38E-01
miR-211	8.81	1.68	8.25	2.49	-0.56	6.63E-01
miR-30a-5p	-2.45	0.36	-2.98	0.32	-0.54	2.34E-02
miR-18b	9.78	0.54	9.25	3.12	-0.53	7.09E-01
miR-324-5p	2.09	1.01	1.56	0.85	-0.53	3.65E-01
let-7c	-0.48	1.01	-1.00	0.41	-0.52	3.04E-01
miR-190	3.86	0.80	3.36	0.40	-0.51	2.23E-01
miR-196b	2.60	1.05	2.11	0.73	-0.50	3.82E-01
miR-133b	1.01	1.20	0.52	0.53	-0.49	4.21E-01
miR-181c	5.55	0.88	5.09	0.60	-0.47	3.29E-01

[0275]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-501	5.00	1.36	4.53	1.84	-0.47	6.40E-01
miR-370	3.92	0.84	3.47	0.88	-0.45	3.89E-01
miR-19b	-5.57	1.30	-6.01	1.38	-0.44	5.86E-01
miR-10a	3.84	0.62	3.41	1.53	-0.44	5.10E-01
miR-222	-2.92	0.90	-3.34	0.82	-0.42	4.27E-01
miR-26b	-4.90	0.72	-5.24	0.51	-0.34	3.97E-01
miR-345	0.92	1.01	0.60	0.78	-0.33	5.90E-01
miR-19a	-3.23	1.52	-3.53	1.57	-0.30	7.49E-01
miR-192	0.86	1.43	0.61	0.99	-0.25	7.46E-01
miR-148a	2.33	0.50	2.09	0.41	-0.24	4.32E-01
miR-296	4.41	1.53	4.17	0.62	-0.24	7.51E-01
miR-193a	9.83	2.32	9.62	4.57	-0.21	9.19E-01
miR-21	-2.95	0.50	-3.12	0.07	-0.18	4.58E-01
miR-422b	3.22	0.91	3.07	1.32	-0.14	8.25E-01
miR-18a*	3.09	1.61	2.96	1.66	-0.14	8.89E-01
miR-30c	-3.19	0.47	-3.32	1.17	-0.13	7.89E-01
miR-126*	-3.91	1.02	-4.02	0.52	-0.12	8.18E-01
miR-125b	3.64	0.79	3.53	1.16	-0.11	8.52E-01
miR-105	12.26	1.93	12.16	5.18	-0.11	9.64E-01
miR-140	-1.34	0.99	-1.44	0.90	-0.10	8.62E-01
miR-107	3.93	0.64	3.85	0.86	-0.08	8.62E-01
miR-500	7.31	2.33	7.23	3.62	-0.08	9.65E-01
miR-93	-4.61	0.86	-4.68	0.53	-0.07	8.88E-01
miR-20b	-1.78	1.20	-1.85	0.85	-0.07	9.15E-01
miR-126	-4.72	0.86	-4.78	0.89	-0.06	9.03E-01
miR-151	-0.51	0.79	-0.54	2.53	-0.03	9.75E-01
miR-361	3.00	1.22	2.97	1.41	-0.02	9.75E-01
miR-30d	-1.94	0.82	-1.93	0.31	0.01	9.87E-01
miR-320	-2.50	1.07	-2.49	1.09	0.02	9.81E-01
miR-202	8.25	3.09	8.27	3.94	0.02	9.92E-01
miR-20a	-5.91	1.13	-5.88	1.36	0.03	9.64E-01
miR-26a	-6.16	0.87	-6.12	0.72	0.04	9.38E-01
miR-98	1.66	1.15	1.73	0.64	0.06	9.24E-01
miR-18a	2.64	0.70	2.74	0.46	0.09	8.00E-01
miR-188	7.41	1.66	7.51	1.88	0.10	9.28E-01
miR-505	2.80	0.39	2.92	1.00	0.11	8.00E-01

[0276]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-30e-5p	1.32	1.47	1.48	0.98	0.16	8.37E-01
miR-194	4.30	0.93	4.47	1.36	0.17	8.07E-01
miR-365	3.91	1.26	4.09	1.29	0.18	8.31E-01
miR-423	2.31	1.08	2.55	0.66	0.24	6.72E-01
miR-331	-0.10	0.70	0.15	1.85	0.25	7.48E-01
miR-30e-3p	1.76	0.63	2.02	1.26	0.25	6.55E-01
miR-130b	0.91	0.77	1.16	0.46	0.25	5.72E-01
miR-29c	0.90	1.10	1.16	0.74	0.26	6.58E-01
miR-433	2.89	1.05	3.19	2.46	0.30	7.78E-01
miR-145	1.87	0.73	2.17	2.45	0.30	7.63E-01
miR-142-3p	-4.16	0.78	-3.85	0.87	0.31	5.37E-01
miR-374	-2.07	0.51	-1.76	1.15	0.31	5.33E-01
miR-9*	5.91	0.33	6.23	0.52	0.31	2.74E-01
miR-25	-0.93	1.05	-0.58	0.54	0.35	5.12E-01
miR-410	3.42	2.92	3.78	2.10	0.36	8.18E-01
let-7f	-1.12	0.55	-0.73	0.97	0.39	4.00E-01
miR-485-3p	2.40	1.40	2.82	1.59	0.43	6.33E-01
miR-485-5p	4.80	0.82	5.24	0.99	0.44	4.51E-01
let-7a	-2.14	0.91	-1.65	0.71	0.49	3.39E-01
miR-29a	-0.12	0.68	0.38	0.78	0.50	2.68E-01
miR-453	13.41	3.43	13.93	2.98	0.53	8.04E-01
miR-30b	-3.88	0.51	-3.35	1.07	0.53	2.74E-01
miR-125a	0.10	1.19	0.65	0.45	0.55	3.53E-01
miR-432*	10.92	1.99	11.48	5.95	0.56	8.47E-01
miR-103	-1.67	0.97	-1.08	0.23	0.59	2.71E-01
miR-16	-9.07	1.52	-8.44	1.42	0.63	4.82E-01
miR-379	6.37	3.12	7.01	4.44	0.64	7.83E-01
miR-215	6.65	1.41	7.30	6.01	0.65	7.84E-01
miR-22	2.52	0.76	3.19	0.57	0.67	1.30E-01
miR-335	0.72	0.68	1.46	0.91	0.74	1.35E-01
miR-490	9.31	1.44	10.05	1.56	0.74	4.34E-01
miR-181d	0.68	1.25	1.47	1.84	0.79	3.97E-01
miR-15a	0.92	0.78	1.72	0.60	0.80	8.48E-02
miR-185	4.09	1.53	4.90	0.58	0.81	2.90E-01
miR-27b	1.86	1.51	2.79	0.74	0.93	2.36E-01
miR-339	1.73	0.61	2.66	1.03	0.93	7.71E-02

[0277]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-23a	1.66	0.75	2.60	0.84	0.95	6.77E-02
miR-15b	-1.55	0.50	-0.60	1.04	0.95	5.97E-02
miR-493-3p	6.38	1.09	7.35	2.74	0.97	4.11E-01
miR-148b	2.29	0.96	3.27	0.56	0.98	9.89E-02
let-7i	-0.94	0.97	0.08	1.19	1.03	1.31E-01
miR-377	11.85	2.75	12.88	2.85	1.03	5.44E-01
let-7g	-2.13	0.52	-1.07	0.78	1.06	1.76E-02
miR-27a	0.11	1.17	1.18	0.85	1.08	1.10E-01
miR-130a	-0.14	1.58	0.96	1.22	1.10	2.26E-01
miR-182	2.05	2.15	3.15	1.19	1.10	3.77E-01
miR-196a	5.16	1.43	6.29	1.66	1.13	2.33E-01
miR-326	5.04	0.75	6.19	1.43	1.15	9.74E-02
let-7d	0.36	1.07	1.55	0.68	1.19	5.48E-02
miR-323	5.47	1.14	6.70	1.09	1.23	1.15E-01
let-7b	-3.10	1.27	-1.85	3.05	1.25	3.48E-01
miR-23b	2.86	1.15	4.12	1.02	1.26	7.88E-02
miR-106a	-1.31	0.69	-0.04	0.68	1.27	1.60E-02
let-7e	5.75	0.69	7.02	2.16	1.27	1.73E-01
miR-451	-4.08	2.18	-2.78	1.15	1.31	2.54E-01
miR-212	5.96	1.34	7.27	3.00	1.31	3.27E-01
miR-101	0.47	1.34	1.86	0.38	1.39	7.90E-02
miR-496	7.36	0.64	8.77	3.00	1.41	2.47E-01
miR-17-3p	5.27	0.87	6.69	4.64	1.42	4.40E-01
miR-221	-2.94	1.90	-1.51	1.24	1.43	1.73E-01
miR-1	3.09	2.05	4.64	4.56	1.55	4.39E-01
miR-491	4.46	0.49	6.05	5.13	1.59	4.64E-01
miR-32	1.95	1.13	3.55	1.47	1.60	7.20E-02
miR-502	6.90	1.61	8.66	2.23	1.76	1.41E-01
miR-136	12.12	2.23	13.90	1.98	1.78	2.19E-01
miR-199a*	-2.10	0.91	-0.14	1.13	1.96	7.48E-03
miR-204	5.99	1.29	8.02	2.36	2.03	8.27E-02
miR-539	1.85	0.62	3.93	1.95	2.08	2.29E-02
miR-198	9.75	2.43	11.97	1.74	2.22	2.07E-01
miR-29b	4.50	0.61	6.79	4.32	2.28	1.86E-01
miR-139	4.52	1.27	6.81	4.87	2.30	2.91E-01
miR-199a	4.90	1.50	7.44	2.03	2.54	3.11E-02

[0278]

miRNA	正常均值	正常 SD	癌症均值	癌症 SD	癌症-正常	p-值 癌症-正常
miR-195	-1.55	1.46	1.00	1.84	2.55	2.27E-02
miR-378	5.92	0.88	8.54	4.88	2.62	1.84E-01
miR-133a	4.04	1.21	6.77	3.37	2.73	9.58E-02
miR-493	6.03	0.50	8.91	3.06	2.88	4.81E-02
miR-199b	7.40	3.00	10.32	4.75	2.92	2.64E-01
miR-487b	2.88	1.44	5.84	2.27	2.95	3.48E-02
miR-518d	12.26	2.54	15.45	4.24	3.19	1.71E-01
miR-494	5.25	0.65	9.43	4.10	4.18	3.49E-02
miR-519d	10.41	3.51	15.51	2.22	5.10	5.16E-02
miR-542-3p	9.78	1.61	17.13	0.94	7.35	3.14E-03

[0279] 实施例 8. 可区分肺癌患者的血浆和正常患者的血浆的 miRNA 组合

[0280] 使用如实施例 6 中所述而产生的、未标准化的 qRT-PCR 数据来计算定量的每个 miRNA 对的 dCt 值。使用受试者工作特性 (ROC) 分析来分析肺癌和正常供体血浆样本中多个 miRNA 对的 dCt 结果,以确定哪对 miRNA 具有区分肺癌患者血浆样本和来自正常患者的样本的能力。一个 miRNA 对 (let-7c :miR-326) 精确地将分析的 14 个肺癌患者样本和 12 个正常供体样本分类 (表 32)。其他 20 个 miRNA 对精确分类 26 个样本中除了一个样本之外的所有样本 (ROC AUC > 0.98),并且 221 对 miRNA 的 ROC AUC 分数至少为 0.93 (表 32)。表 32 的 221 对 miRNA 中至少包括一次 166 个独立的 miRNA (表 33)。很多 miRNA 在多对生物标志物中使用,表明它们在肺癌患者和正常供体血浆中可变水平的强度。

[0281] 表 32. 能用于鉴定肺癌患者血浆的生物标志物对。

[0282]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
let-7c,miR-326	-2.581	-4.107	1.227	-1.526	0.977	1.000	3.76E-06
miR-326,miR-7	3.787	1.066	1.573	-2.721	1.292	0.994	5.72E-07
miR-206,miR-491	-4.433	1.933	2.352	6.366	0.706	0.994	5.58E-06
miR-339,miR-375	4.387	-0.555	2.34	-4.942	1.279	0.994	5.77E-06
miR-30a-3p,miR-326	-2.505	-1.602	0.847	0.903	0.825	0.988	8.26E-08
miR-151,miR-206	4.145	-6.025	1.923	-10.17	1.055	0.988	8.06E-07
miR-10b,miR-30b	-2.478	4.175	1.094	6.654	0.711	0.988	5.06E-07
miR-330,miR-375	3.556	4.056	1.129	0.5	1.444	0.988	8.51E-07

[0283]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-134,miR-206	4.061	-3.335	2.143	-7.395	1.012	0.988	4.50E-06
miR-432*,miR-491	-2.755	4.087	1.122	6.842	1.093	0.988	1.66E-06
miR-181d,miR-375	3.773	-3.266	1.845	-7.039	1.514	0.988	6.74E-06
miR-191,miR-200c	2.258	-4.345	1.38	-6.603	0.576	0.988	2.71E-05
miR-23a,miR-326	-2.005	-5.99	0.67	-3.985	1.377	0.988	3.27E-04
miR-181a,miR-218	3.525	-6.162	1.367	-9.687	1.232	0.982	3.87E-07
miR-151,miR-218	3.852	-7.152	1.693	-11.004	1.214	0.982	6.72E-07
miR-491,miR-512-5p	3.294	-4.693	1.361	-7.987	1.384	0.982	3.08E-06
miR-326,miR-375	4.862	1.86	2.118	-3.003	1.751	0.982	1.27E-06
miR-200c,miR-326	-3.247	-2.363	1.432	0.884	1.301	0.982	3.03E-06
miR-20b,miR-30b	-1.7	0.935	0.791	2.635	0.818	0.982	1.88E-05
miR-491,miR-516-3p	2.483	-1.823	1.497	-4.306	0.743	0.982	2.50E-05
miR-125b,miR-146a	-2.414	6.68	1.271	9.094	1.453	0.982	1.87E-04
miR-16,miR-487b	-3.219	-12.463	1.565	-9.244	0.902	0.976	1.70E-06
miR-326,miR-345	2.189	3.358	1.025	1.17	0.62	0.976	1.06E-06
miR-140,miR-192	2.354	0.428	1.127	-1.926	0.75	0.976	1.88E-06
miR-383,miR-491	-3.309	3.498	1.557	6.808	1.042	0.976	1.47E-06
miR-339,miR-7	3.405	-1.35	1.636	-4.756	1.201	0.976	2.90E-06
miR-375,miR-99b	-4.127	0.126	2.101	4.253	1.365	0.976	4.27E-06
miR-199a,miR-375	3.998	2.022	2.221	-1.976	1.361	0.976	1.22E-05
miR-206,miR-376a	-3.632	4.069	2.158	7.701	1.13	0.976	2.22E-05
miR-375,miR-505	-3.565	1.066	2.078	4.63	1.299	0.976	2.40E-05
miR-200c,miR-301	-2.181	0.736	1.467	2.917	0.943	0.976	1.44E-04
miR-451,miR-487b	-3.483	-10.526	1.419	-7.043	1.167	0.970	4.25E-07
miR-218,miR-326	-4.775	1.758	2.029	6.533	1.644	0.970	7.52E-07
miR-206,miR-213	-3.739	-0.548	1.432	3.191	1.495	0.970	1.28E-06
miR-206,miR-422b	-2.932	4.567	1.453	7.499	0.656	0.970	1.94E-06
miR-192,miR-326	-3.958	-4.625	1.422	-0.667	1.79	0.970	4.07E-06
miR-205,miR-326	-5.331	-0.247	2.68	5.084	1.383	0.970	2.42E-06
miR-218,miR-491	-4	3.237	1.991	7.237	1.131	0.970	2.33E-06
miR-206,miR-361	-3.644	3.694	1.846	7.338	0.941	0.970	2.68E-06
miR-206,miR-410	-4.117	3.088	2.074	7.205	1.201	0.970	2.83E-06
miR-30a-3p,miR-99b	-1.539	0.404	0.676	1.943	0.541	0.970	1.17E-06
miR-151,miR-383	3.021	-7.591	1.125	-10.612	1.322	0.970	3.05E-06
miR-218,miR-338	-3.544	2.533	1.997	6.076	0.871	0.970	1.03E-05
miR-212,miR-512-5p	2.338	-2.562	0.818	-4.899	1.165	0.970	1.20E-05

[0284]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-375,miR-496	-3.513	-2.507	1.622	1.006	1.35	0.970	3.20E-06
miR-125b,miR-326	-3.819	-1.454	1.395	2.364	1.993	0.970	2.14E-05
miR-375,miR-433	-3.899	-0.297	2.138	3.602	1.456	0.970	1.38E-05
miR-361,miR-432*	2.177	-5.657	0.981	-7.833	0.996	0.970	1.04E-05
miR-142-5p,miR-375	3.709	-3.011	1.817	-6.72	1.587	0.970	1.03E-05
miR-126*,miR-192	3.618	-2.726	3.7	-6.344	1.554	0.970	3.71E-04
miR-192,miR-339	-3.212	-2.209	1.267	1.003	1.199	0.964	7.76E-07
miR-192,miR-196b	-1.673	-3.784	0.693	-2.111	0.672	0.964	2.03E-06
miR-7,miR-99b	-3.219	0.94	1.324	4.16	1.244	0.964	1.39E-06
miR-213,miR-31	2.851	0.485	1.097	-2.366	1.357	0.964	8.52E-06
miR-16,miR-30b	-2.854	-6.488	1.137	-3.634	1.28	0.964	5.02E-06
miR-137,miR-151	-2.98	8.385	1.354	11.365	1.186	0.964	3.56E-06
miR-218,miR-361	-3.403	4.699	1.854	8.102	1.133	0.964	9.35E-06
miR-190,miR-326	-2.875	-2.216	1.149	0.659	1.439	0.964	1.60E-05
miR-204,miR-375	3.036	2.9	1.546	-0.136	1.093	0.964	5.75E-06
miR-10b,miR-191	-2.706	4.092	0.827	6.797	1.602	0.964	7.67E-05
let-7i,miR-206	2.852	-7.226	1.658	-10.078	0.941	0.964	1.89E-05
miR-200c,miR-339	-2.38	0.054	1.598	2.433	0.562	0.964	7.64E-05
miR-16,miR-191	-3.172	-6.452	0.997	-3.28	2.171	0.964	3.14E-04
miR-15a,miR-375	3.933	-0.809	2.627	-4.741	1.514	0.964	1.04E-04
miR-17-5p,miR-30b	-1.179	0.021	0.599	1.2	0.724	0.964	1.98E-04
miR-206,miR-212	-3.234	-0.074	1.284	3.161	0.855	0.958	9.84E-08
miR-192,miR-30b	-2.691	2.046	1.119	4.738	0.968	0.958	8.39E-07
miR-148b,miR-192	2.441	1.001	1.169	-1.44	0.8	0.958	2.08E-06
miR-16,miR-24	-2.548	-5.478	1.194	-2.93	0.86	0.958	1.84E-06
miR-206,miR-320	-3.19	7.179	1.448	10.369	1.082	0.958	1.33E-06
miR-326,miR-34c	2.292	0.694	1.193	-1.598	0.666	0.958	4.24E-06
miR-191,miR-7	3.012	-5.642	1.176	-8.654	1.338	0.958	4.22E-06
miR-218,miR-410	-3.67	4.367	1.98	8.037	0.979	0.958	6.12E-06
miR-181a,miR-206	3.917	-4.968	1.895	-8.886	1.362	0.958	2.92E-06
miR-206,miR-370	-3.847	0.507	1.493	4.354	1.829	0.958	8.63E-06
miR-222,miR-30a-3p	1.917	-4.407	0.844	-6.324	0.879	0.958	9.47E-06
miR-326,miR-423	1.435	3.585	0.787	2.15	0.45	0.958	8.83E-06
miR-137,miR-491	-3.268	4.292	1.736	7.56	1.117	0.958	7.53E-06
miR-192,miR-342	-2.906	-0.395	1.167	2.511	1.525	0.958	2.65E-05
miR-206,miR-382	-3.617	3.394	1.975	7.011	1.325	0.958	1.25E-05

[0285]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-375,miR-423	-3.732	1.792	2.137	5.525	1.133	0.958	1.41E-05
miR-17-5p,miR-487b	-1.765	-5.972	0.75	-4.206	0.929	0.958	3.09E-05
miR-326,miR-511	3.331	-1.766	1.725	-5.097	1.433	0.958	1.60E-05
miR-155,miR-218	3.407	-4.95	1.869	-8.357	1.487	0.958	2.72E-05
miR-502,miR-512-5p	2.078	-3.048	0.794	-5.126	1.254	0.958	1.02E-04
miR-326,miR-451	4.483	11.283	1.583	6.801	2.924	0.958	2.66E-04
miR-192,miR-324-3p	-2.747	-1.537	0.913	1.211	1.871	0.958	3.03E-04
miR-200c,miR-222	-2.659	3.647	1.719	6.306	1.268	0.958	1.44E-04
miR-191,miR-19b	1.962	2.879	0.738	0.916	1.513	0.958	9.08E-04
miR-125b,miR-30d	-1.858	4.974	0.794	6.832	1.528	0.958	1.60E-03
miR-126*,miR-375	4.818	-5.343	4.264	-10.161	1.649	0.958	1.12E-03
miR-17-3p,miR-326	-2.159	-0.548	1.082	1.611	0.426	0.952	2.36E-06
miR-31,miR-326	-4.124	0.729	1.784	4.853	1.56	0.952	1.69E-06
miR-151,miR-31	3.261	-6.084	1.107	-9.346	1.535	0.952	5.98E-06
miR-192,miR-487b	-3.021	-3.844	1.462	-0.824	1.091	0.952	3.49E-06
miR-21,miR-326	-2.015	-8.794	1.076	-6.779	0.525	0.952	5.34E-06
miR-30a-5p,miR-326	-2.135	-7.665	1.208	-5.53	0.488	0.952	1.07E-05
miR-323,miR-375	3.637	1.676	1.891	-1.962	1.188	0.952	5.25E-06
miR-212,miR-383	2.111	-1.492	1.042	-3.603	0.83	0.952	6.46E-06
miR-152,miR-29c	1.741	3.447	0.87	1.707	0.667	0.952	6.28E-06
miR-206,miR-338	-3.801	1.295	2.033	5.095	1.204	0.952	6.79E-06
miR-218,miR-222	-3.952	7.905	1.771	11.856	1.9	0.952	1.57E-05
miR-192,miR-221	-2.621	3.067	1.408	5.689	0.997	0.952	1.21E-05
miR-132,miR-326	-2.197	-2.749	1.28	-0.552	0.603	0.952	1.60E-05
miR-375,miR-485-5p	-3.762	-2.511	1.824	1.251	1.579	0.952	8.36E-06
miR-197,miR-491	-2.634	-6.586	1.654	-3.951	0.759	0.952	3.87E-05
miR-132,miR-375	3.015	-0.961	1.801	-3.975	1.139	0.952	3.37E-05
miR-21,miR-375	3.281	-6.749	1.711	-10.03	1.547	0.952	3.00E-05
miR-181c,miR-200c	1.796	-0.508	1.234	-2.304	0.667	0.952	1.28E-04
miR-30a-3p,miR-375	2.73	0.305	1.903	-2.425	1.032	0.952	1.51E-04
miR-16,miR-20a	-1.497	-4.405	1.106	-2.908	0.53	0.952	2.39E-04
miR-191,miR-93	1.725	1.202	0.903	-0.523	0.551	0.946	5.38E-06
miR-181a,miR-210	1.367	-0.524	0.594	-1.891	0.61	0.946	6.88E-06
miR-210,miR-218	2.356	-5.643	1.168	-7.998	0.935	0.946	7.11E-06
miR-410,miR-432*	2.392	-5.266	1.175	-7.658	0.97	0.946	7.44E-06
miR-191,miR-451	3.494	4.575	1.087	1.082	2.035	0.946	6.46E-05

[0286]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-181c,miR-192	2.86	1.754	1.253	-1.106	1.432	0.946	2.10E-05
miR-134,miR-137	2.895	-5.694	1.532	-8.59	1.216	0.946	1.66E-05
miR-186,miR-29c	2.228	0.124	1.076	-2.104	1.171	0.946	4.64E-05
miR-146a,miR-192	2.468	-3.358	1.432	-5.826	1.126	0.946	5.23E-05
miR-181a,miR-29c	2.384	2.189	0.914	-0.195	1.856	0.946	9.90E-04
miR-100,miR-326	-3.014	-1.279	1.351	1.735	1.035	0.946	1.25E-06
miR-218,miR-422b	-2.534	5.705	1.053	8.238	1.145	0.946	6.35E-06
miR-192,miR-223	-2.369	5.019	0.972	7.388	1.024	0.946	3.92E-06
miR-30b,miR-451	3.176	4.612	1.301	1.436	1.403	0.946	4.81E-06
miR-31,miR-410	-3.234	3.147	1.637	6.381	1.198	0.946	6.09E-06
miR-106b,miR-326	-2.235	-7.022	1.197	-4.787	0.743	0.946	7.70E-06
miR-29c,miR-326	-3.474	-6.488	1.435	-3.013	1.686	0.946	1.27E-05
miR-10b,miR-487b	-2.797	-1.88	1.302	0.917	1.22	0.946	8.40E-06
miR-10b,miR-28	-2.3	-0.739	1.226	1.561	0.788	0.946	7.86E-06
miR-205,miR-331	-5.304	1.401	3.03	6.705	1.702	0.946	1.48E-05
let-7c,miR-222	-1.993	1.903	1.136	3.896	0.738	0.946	2.00E-05
miR-218,miR-29b	-2.835	4.347	1.61	7.182	1.007	0.946	1.71E-05
miR-31,miR-362	-2.627	0.743	1.423	3.37	1.125	0.946	2.24E-05
miR-106b,miR-186	-0.988	-0.658	0.548	0.33	0.429	0.946	2.89E-05
miR-215,miR-342	-3.483	4.038	2.027	7.522	1.365	0.946	2.90E-05
miR-192,miR-505	-2.494	-1.587	1.236	0.907	1.301	0.946	4.84E-05
miR-125b,miR-30e-3p	-2.56	0.175	1.35	2.735	1.244	0.946	3.94E-05
miR-375,miR-491	-4.588	-0.668	2.409	3.92	2.334	0.946	5.27E-05
miR-324-5p,miR-375	3.852	-0.507	2.448	-4.36	1.44	0.946	6.05E-05
miR-101,miR-326	-3.63	-6.399	1.624	-2.768	2.237	0.946	1.53E-04
miR-29c,miR-99b	-2.508	-4.481	1.264	-1.973	1.444	0.946	1.15E-04
miR-375,miR-379	-3.982	-2.067	2.425	1.915	1.784	0.946	7.08E-05
miR-206,miR-326	-5.008	0.67	2.306	5.677	1.724	0.940	1.67E-06
miR-181a,miR-31	3.034	-5.027	1.277	-8.061	1.332	0.940	5.11E-06
miR-10a,miR-222	-2.167	4.428	1.018	6.594	0.809	0.940	3.13E-06
miR-218,miR-376a	-3.22	5.238	1.627	8.459	0.999	0.940	3.32E-06
miR-145,miR-218	3.629	-5.391	1.582	-9.02	1.532	0.940	4.30E-06
miR-24,miR-451	2.87	3.601	1.31	0.731	1.126	0.940	3.36E-06
miR-375,miR-485-3p	-3.365	-0.624	1.221	2.741	1.579	0.940	6.38E-06
miR-218,miR-99b	-3.663	3.97	1.668	7.633	1.624	0.940	8.40E-06
miR-326,miR-486	3.481	10.585	1.765	7.104	1.296	0.940	6.30E-06

[0287]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-137,miR-181a	-2.752	7.328	1.273	10.08	1.21	0.940	8.55E-06
let-7c,miR-99b	-1.615	-2.1	0.74	-0.485	0.77	0.940	1.62E-05
miR-155,miR-31	2.902	-3.715	1.284	-6.617	1.473	0.940	2.47E-05
miR-192,miR-28	-2.482	-2.65	1.412	-0.168	0.932	0.940	2.03E-05
miR-15b,miR-16	2.205	7.077	1.373	4.872	0.629	0.940	3.50E-05
miR-197,miR-410	-2.319	-5.43	1.288	-3.112	0.883	0.940	1.68E-05
miR-134,miR-218	3.661	-4.613	2.302	-8.275	1.111	0.940	4.05E-05
miR-100,miR-181a	-1.924	3.02	0.886	4.943	1.015	0.940	4.01E-05
miR-101,miR-191	-2.697	0.309	1.415	3.006	1.265	0.940	3.00E-05
miR-19a,miR-24	-1.35	-0.546	0.796	0.804	0.512	0.940	3.00E-05
miR-29a,miR-326	-3.128	-6.507	1.551	-3.379	1.528	0.940	2.89E-05
let-7i,miR-151	-1.293	-1.201	0.745	0.092	0.498	0.940	2.49E-05
miR-151,miR-197	2.346	2.493	1.179	0.147	1.148	0.940	3.14E-05
miR-383,miR-410	-2.994	4.654	1.535	7.647	1.457	0.940	3.37E-05
miR-146b,miR-192	2.059	-1.737	1.197	-3.795	0.911	0.940	4.61E-05
miR-215,miR-324-3p	-3.278	2.896	1.712	6.174	1.654	0.940	4.84E-05
miR-361,miR-383	2.52	-5.26	1.328	-7.78	1.254	0.940	4.62E-05
miR-192,miR-328	-3.071	-1.678	1.334	1.393	1.842	0.940	1.14E-04
miR-213,miR-215	3.466	1.635	2.076	-1.831	1.549	0.940	6.12E-05
miR-21,miR-222	-1.427	-2.784	0.916	-1.358	0.617	0.940	9.66E-05
miR-196b,miR-326	-1.71	-0.879	1.088	0.831	0.754	0.940	9.57E-05
miR-200c,miR-342	-1.898	1.868	1.236	3.765	0.816	0.940	1.08E-04
miR-133a,miR-375	3.537	1.484	2.141	-2.053	1.794	0.940	1.20E-04
miR-342,miR-451	3.133	7.053	1.352	3.92	2.104	0.940	3.12E-04
miR-205,miR-362	-3.553	-0.331	2.377	3.222	1.574	0.940	1.47E-04
miR-186,miR-200c	2.001	-4.001	1.403	-6.002	0.877	0.940	2.13E-04
miR-107,miR-375	3.558	1.632	2.537	-1.926	1.628	0.940	2.72E-04
miR-200c,miR-328	-2.178	0.584	1.518	2.762	1.185	0.940	4.09E-04
miR-19b,miR-326	-2.951	-9.587	1.206	-6.635	2.482	0.940	1.84E-03
miR-16,miR-331	-2.948	-11.052	1.597	-8.104	0.861	0.935	6.96E-06
miR-223,miR-451	2.801	1.638	0.975	-1.163	1.402	0.935	1.26E-05
miR-31,miR-99b	-3.157	2.735	1.402	5.893	1.388	0.935	6.80E-06
miR-375,miR-487b	-3.972	-0.895	1.313	3.076	2.14	0.935	2.81E-05
miR-186,miR-205	4.5	-5.765	2.4	-10.265	1.736	0.935	1.20E-05
miR-206,miR-485-5p	-3.558	0.058	1.661	3.616	1.615	0.935	1.17E-05
miR-222,miR-31	3.536	-6.738	1.694	-10.274	1.586	0.935	1.24E-05

[0288]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-151,miR-92	2.026	6.479	1.107	4.454	0.743	0.935	1.26E-05
miR-10a,miR-328	-1.686	1.366	0.789	3.051	0.835	0.935	2.45E-05
miR-195,miR-487b	-2.601	-5.908	1.358	-3.307	1.115	0.935	1.67E-05
miR-191,miR-29c	2.485	-0.22	1.431	-2.705	0.879	0.935	1.96E-05
miR-205,miR-99b	-4.371	1.446	2.398	5.817	1.755	0.935	1.84E-05
miR-206,miR-222	-4.419	6.679	2.341	11.099	1.927	0.935	2.07E-05
miR-181d,miR-206	3.513	-5.896	1.726	-9.409	1.651	0.935	2.05E-05
miR-218,miR-370	-3.394	1.72	1.799	5.113	1.461	0.935	1.93E-05
miR-218,miR-493-3p	-2.778	0.871	1.528	3.649	1.126	0.935	1.95E-05
miR-137,miR-410	-2.952	5.448	1.531	8.4	1.279	0.935	1.69E-05
miR-195,miR-331	-2.462	-4.488	1.411	-2.026	1.03	0.935	3.22E-05
miR-192,miR-301	-3.203	-1.527	1.557	1.676	1.584	0.935	2.88E-05
miR-339,miR-451	3.615	8.867	1.329	5.252	2.141	0.935	8.19E-05
miR-19b,miR-451	1.531	1.697	0.544	0.165	0.93	0.935	1.03E-04
miR-19a,miR-451	1.52	3.055	0.686	1.535	0.798	0.935	3.59E-05
miR-326,miR-512-5p	4.016	-3.435	1.559	-7.451	2.353	0.935	7.74E-05
miR-196b,miR-375	3.076	0.915	1.564	-2.161	1.465	0.935	2.76E-05
miR-181d,miR-31	2.63	-5.955	1.059	-8.585	1.562	0.935	9.28E-05
miR-192,miR-222	-3.205	1.384	1.586	4.589	1.66	0.935	4.56E-05
miR-192,miR-199a*	-2.229	1.356	1.29	3.585	0.922	0.935	3.35E-05
miR-326,miR-93	2.714	7.909	1.289	5.195	1.551	0.935	8.99E-05
miR-140,miR-16	2.281	8.962	1.26	6.682	1.151	0.935	6.63E-05
miR-218,miR-485-5p	-3.228	1.313	1.954	4.541	1.459	0.935	6.98E-05
miR-20b,miR-24	-1.444	1.945	0.93	3.39	0.586	0.935	8.30E-05
miR-212,miR-218	2.772	-1.331	1.693	-4.103	1.284	0.935	8.33E-05
miR-326,miR-452	2.775	0.254	1.849	-2.521	1.06	0.935	9.99E-05
miR-155,miR-375	3.651	-0.926	2.112	-4.577	2.093	0.935	1.92E-04
miR-16,miR-326	-4.161	-13.16	1.529	-8.999	3.11	0.935	6.99E-04
miR-10b,miR-140	-1.946	1.556	1.151	3.502	1.143	0.935	2.49E-04
miR-30e-5p,miR-326	-3.92	-5.871	1.737	-1.951	2.924	0.935	7.73E-04
miR-106b,miR-151	-1.372	-1.666	0.644	-0.294	1.029	0.935	8.49E-04
miR-19a,miR-326	-2.963	-8.228	1.155	-5.265	2.766	0.935	3.73E-03
miR-142-5p,miR-326	-1.734	-5.011	0.588	-3.277	1.806	0.935	7.19E-03
miR-192,miR-23b	-2.347	-1.078	1.249	1.269	0.812	0.929	7.97E-06
miR-206,miR-502	-3.155	0.295	1.473	3.45	1.348	0.929	7.32E-06
miR-31,miR-491	-3.549	1.992	1.585	5.541	1.728	0.929	1.73E-05

[0289]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-218,miR-30e-3p	-3.216	3.476	1.363	6.692	1.647	0.929	2.35E-05
miR-140,miR-451	2.602	7.086	1.09	4.483	1.326	0.929	2.17E-05
miR-100,miR-222	-2.426	4.731	1.35	7.156	0.899	0.929	1.57E-05
miR-101,miR-223	-1.999	3.246	1.154	5.245	0.802	0.929	2.90E-05
miR-142-5p,miR-192	2.449	-0.385	1.386	-2.834	0.997	0.929	2.58E-05
miR-139,miR-326	-2.501	-1.393	1.065	1.108	1.365	0.929	4.43E-05
miR-146a,miR-29c	1.968	-1.496	1.171	-3.463	0.734	0.929	3.13E-05
miR-192,miR-26a	-2.301	4.736	1.342	7.037	0.878	0.929	2.73E-05
miR-107,miR-192	2.499	4.37	1.293	1.871	1.162	0.929	2.60E-05
miR-181b,miR-326	-2.137	-4.73	1.212	-2.593	0.92	0.929	3.31E-05
miR-134,miR-432*	2.471	-5.438	1.402	-7.909	1.143	0.929	4.75E-05
miR-205,miR-491	-3.969	0.959	2.2	4.928	2.007	0.929	6.83E-05
miR-213,miR-486	2.406	11.996	1.486	9.59	1.033	0.929	6.77E-05
miR-137,miR-376a	-2.466	6.429	1.378	8.895	1.249	0.929	7.22E-05
miR-31,miR-423	-2.688	4.314	1.33	7.002	1.571	0.929	0.000122073
miR-324-5p,miR-7	3.016	-1.338	1.805	-4.355	1.419	0.929	7.64E-05
miR-486,miR-99b	-2.515	-8.578	1.503	-6.063	1.237	0.929	9.41E-05
miR-218,miR-320	-2.867	8.191	1.85	11.059	1.253	0.929	0.000104295
miR-200c,miR-330	-1.822	-4.65	1.246	-2.828	0.706	0.929	0.000130877
miR-326,miR-505	1.692	3.039	0.894	1.347	0.984	0.929	0.000146787
miR-146a,miR-190	1.507	-5.628	0.904	-7.135	0.771	0.929	0.000118807
miR-193a,miR-205	2.861	1.862	2.048	-0.998	1.07	0.929	0.000189991
miR-181a,miR-30e-5p	2.829	1.572	1.16	-1.257	2.96	0.929	0.007701382
miR-101,miR-126*	-3.391	0.952	3.488	4.343	1.882	0.929	0.005004755
miR-125a,miR-192	2.927	1.308	1.296	-1.618	1.468	0.929	2.21E-05
miR-181d,miR-218	3.27	-7.032	1.533	-10.302	1.608	0.929	2.33E-05
miR-152,miR-192	2.554	1.585	1.188	-0.969	1.229	0.929	1.87E-05
miR-151,miR-181b	1.275	-0.625	0.593	-1.9	0.71	0.929	6.69E-05
miR-151,miR-210	1.595	-1.581	0.889	-3.176	0.717	0.929	3.60E-05
miR-125a,miR-375	3.797	-1.21	1.887	-5.007	2.063	0.929	6.81E-05
miR-152,miR-375	3.688	-0.839	2.167	-4.527	1.849	0.929	9.32E-05
miR-148b,miR-375	3.548	-1.445	2.338	-4.994	1.958	0.929	0.000309212
miR-126*,miR-218	4.372	-9.198	3.315	-13.57	2.107	0.929	0.000499998
miR-10a,miR-375	2.646	0.396	1.888	-2.25	1.407	0.929	0.000437429
miR-10a,miR-326	-2.755	-1.582	1.273	1.173	1.089	0.923	3.89E-06
miR-206,miR-422a	-2.597	1.603	1.579	4.2	0.517	0.923	2.60E-05

[0290]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-29c,miR-342	-2.125	-2.257	0.993	-0.132	1.043	0.923	2.25E-05
miR-181a,miR-383	2.794	-6.534	1.032	-9.328	1.574	0.923	4.92E-05
miR-383,miR-422b	-1.808	6.133	0.704	7.941	0.999	0.923	4.27E-05
miR-31,miR-370	-3.194	0.335	1.751	3.529	1.445	0.923	3.27E-05
miR-215,miR-326	-4.157	-0.192	2.214	3.964	1.874	0.923	2.60E-05
miR-31,miR-485-5p	-2.674	0.117	1.188	2.791	1.412	0.923	3.61E-05
miR-301,miR-375	4.116	-0.969	2.065	-5.085	2.058	0.923	3.67E-05
miR-181c,miR-375	3.806	-0.799	1.882	-4.605	1.943	0.923	4.03E-05
miR-31,miR-328	-3.054	3.676	1.547	6.731	1.591	0.923	5.26E-05
miR-181c,miR-29c	2.023	3.617	1.155	1.593	0.871	0.923	3.51E-05
miR-15b,miR-451	2.526	5.2	1.44	2.674	1.152	0.923	4.57E-05
miR-151,miR-486	2.619	5.229	1.453	2.611	1.164	0.923	3.27E-05
miR-328,miR-375	3.944	-0.83	2.069	-4.774	2.001	0.923	5.15E-05
miR-190,miR-191	-1.848	4.53	1.03	6.378	0.876	0.923	4.81E-05
miR-101,miR-27a	-2.24	-1.737	1.432	0.503	0.869	0.923	6.95E-05
miR-145,miR-206	3.964	-4.119	2.347	-8.082	1.759	0.923	5.43E-05
miR-218,miR-423	-3.125	5.534	1.432	8.659	1.84	0.923	0.000106511
miR-222,miR-29c	2.886	0.478	1.409	-2.408	1.619	0.923	8.32E-05
miR-192,miR-99b	-3.208	-2.619	1.437	0.589	1.892	0.923	0.000103222
miR-151,miR-516-3p	2.195	-5.916	1.207	-8.111	1.069	0.923	5.14E-05
miR-30d,miR-326	-2.095	-6.262	1.048	-4.167	1.152	0.923	7.70E-05
miR-330,miR-7	2.752	3.542	1.489	0.79	1.385	0.923	5.79E-05
miR-222,miR-486	2.893	4.575	1.712	1.682	1.277	0.923	5.27E-05
miR-127,miR-375	4.026	-1.329	2.107	-5.355	2.136	0.923	7.05E-05
miR-342,miR-375	3.749	-2.063	1.733	-5.812	2.143	0.923	8.35E-05
miR-101,miR-152	-1.93	-3.358	1.118	-1.429	0.96	0.923	8.18E-05
miR-101,miR-27b	-2.523	-2.69	1.365	-0.168	1.345	0.923	8.59E-05
miR-218,miR-433	-3.174	3.518	1.711	6.691	1.747	0.923	0.000105844
miR-192,miR-330	-2.827	-7.014	1.517	-4.187	1.513	0.923	8.44E-05
miR-10b,miR-340	-2.212	-2.485	1.287	-0.273	1.109	0.923	8.74E-05
miR-145,miR-375	3.794	-1.357	1.909	-5.151	2.155	0.923	0.000102562
miR-206,miR-328	-3.938	3.617	2.349	7.556	1.945	0.923	9.47E-05
miR-206,miR-362	-3.489	0.705	2.113	4.194	1.582	0.923	7.12E-05
miR-192,miR-423	-2.756	-1.04	1.21	1.716	1.82	0.923	0.000275531
miR-151,miR-452	1.912	-5.102	1.386	-7.014	0.545	0.923	0.000173117
miR-148a,miR-148b	-0.854	-0.6	0.471	0.254	0.489	0.923	0.00015307

[0291]

miRNA 生物标志物对	癌症 - 正常	癌症 均值	癌症 SD	正常 均值	正常 SD	AUC. ROC	正常对癌症 相关性
miR-215,miR-323	-3.348	0.04	2.186	3.387	1.463	0.923	0.000115248
miR-34c,miR-375	3.116	1.559	2.075	-1.556	1.288	0.923	0.000117925
miR-324-3p,miR-375	3.594	-0.985	2.145	-4.579	1.931	0.923	0.000151045
miR-335,miR-451	2.786	9.015	1.809	6.229	1.381	0.923	0.000174237
miR-125b,miR-342	-2.362	2.865	1.159	5.227	1.575	0.923	0.000356556
miR-190,miR-99b	-1.829	-0.13	0.914	1.699	1.205	0.923	0.000335029
miR-145,miR-192	3.033	1.177	1.511	-1.856	2.059	0.923	0.00042416
miR-10b,miR-342	-2.489	1.61	1.25	4.099	1.669	0.923	0.00038973
miR-222,miR-375	4.413	-3.601	2.351	-8.014	2.929	0.923	0.000411581
miR-27b,miR-375	4.227	-1.437	2.894	-5.663	2.24	0.923	0.000328816
miR-423,miR-486	2.046	6.999	1.224	4.954	1.273	0.923	0.000378623
miR-199b,miR-215	3.254	1.169	2.444	-2.085	1.495	0.923	0.000415598
miR-151,miR-375	4.072	-2.997	2.144	-7.069	2.945	0.923	0.000763553
miR-181d,miR-486	1.987	5.359	1.326	3.372	1.245	0.923	0.000628771
miR-191,miR-375	4.016	-4.431	2.375	-8.447	2.932	0.923	0.001046642
miR-146a,miR-200c	1.74	-5.62	1.544	-7.361	0.591	0.923	0.001134329
miR-23a,miR-375	3.246	-3.679	1.948	-6.926	2.409	0.923	0.001202938
miR-140,miR-375	3.331	-2.242	2.407	-5.572	2.026	0.923	0.000807039
miR-213,miR-29c	2.389	7.889	1.137	5.5	1.986	0.923	0.001863408
miR-18a,miR-326	-2.062	-1.256	0.943	0.806	1.935	0.923	0.00412067
let-7b,miR-99b	-1.295	-4.889	1.828	-3.594	0.388	0.923	0.021340617

[0292] 表 33. 能组合使用以鉴定肺癌患者血浆的生物标志物,以及每种 miRNA 的普遍性。

[0293]

生物标志物	使用次数	生物标志物	使用次数	生物标志物	使用次数
miR-10b	65	miR-410	15	miR-425	7
miR-192	62	miR-188	14	miR-432*	7
miR-206	61	miR-193a	14	miR-103	6
miR-101	58	let-7g	13	miR-193b	6
miR-205	52	let-7i	13	miR-196a	6
miR-16	50	miR-140	13	miR-199a*	6
miR-151	44	miR-181b	13	miR-199b	6
miR-137	43	miR-25	13	miR-28	6
miR-215	43	miR-328	13	miR-30d	6
miR-181a	42	miR-133a	12	miR-330	6
miR-218	42	miR-150	12	miR-423	6

[0294]

生物标志物	使用次数	生物标志物	使用次数	生物标志物	使用次数
miR-126*	41	miR-17-5p	12	miR-433	6
miR-125b	39	miR-21	12	miR-485-5p	6
miR-326	39	miR-214	12	miR-20a	5
miR-100	38	miR-370	12	miR-23b	5
miR-31	36	miR-383	12	miR-26a	5
miR-197	35	miR-130b	11	miR-30b	5
miR-222	34	miR-199a	11	miR-30c	5
miR-191	32	miR-212	11	miR-320	5
miR-200c	32	miR-221	11	miR-345	5
miR-186	31	miR-27b	11	miR-422b	5
miR-145	30	miR-30e-3p	11	miR-335	4
miR-155	30	miR-338	11	miR-365	4
miR-29c	30	miR-361	11	miR-486	4
let-7c	28	miR-141	10	miR-24	3
miR-181c	27	miR-142-5p	10	miR-26b	3
miR-125a	26	miR-30a-3p	10	miR-331	3
miR-134	25	miR-30a-5p	10	miR-340	3
miR-181d	25	miR-451	10	miR-34a	3
let-7b	24	miR-142-3p	9	miR-374	3
miR-127	24	miR-146b	9	miR-452	3
miR-146a	24	miR-15b	9	miR-483	3
miR-139	23	miR-18a	9	miR-512-5p	3

miR-152	23	miR-210	9	let-7e	2
miR-190	23	miR-296	9	miR-32	2
miR-30e-5p	23	miR-323	9	miR-422a	2
miR-106b	22	miR-362	9	miR-424	2
miR-10a	22	let-7a	8	miR-432	2
miR-132	21	miR-196b	8	miR-485-3p	2
miR-148a	21	miR-223	8	miR-487b	2
miR-213	21	miR-29b	8	miR-496	2
miR-29a	21	miR-324-5p	8	miR-505	2
miR-375	21	miR-376a	8	miR-7	2
miR-133b	19	miR-379	8	miR-202	1
miR-15a	18	miR-491	8	miR-369-3p	1
miR-107	17	let-7d	7	miR-495	1
miR-148b	17	miR-126	7	miR-502	1
miR-19a	17	miR-182	7	miR-511	1
miR-106a	15	miR-185	7	miR-516-3p	1
miR-130a	15	miR-204	7	miR-517c	1
miR-17-3p	15	miR-23a	7	miR-92	1
miR-18a*	15	miR-27a	7	miR-93	1
miR-195	15	miR-324-3p	7	miR-99a	1
miR-20b	15	miR-342	7	miR-99b	1
miR-301	15	miR-34c	7		
miR-339	15	miR-382	7		

[0295]

[0296] 实施例 9. 用于评价人类肺癌患者血清 RNA 中 microRNA 表达的 qRT-PCR

[0297] 为了进一步评价某些 miRNA 和 miRNA 组合的选择性和灵敏度,使用分离自不同的肺癌患者和正常受试者组的额外血清样本组 (表 34),比较肺癌患者和正常受试者血清中表达的 miRNA。由多名有资格的病理学家对癌症患者和正常受试者的肺叶切片进行组织病理学分析,确定病理诊断。

[0298] 表 34. 血清样本的组织病理学和患者信息。ADCA,腺癌 ;SCCA,鳞状细胞癌。

[0299]

样本 ID	性别	诊断	细胞类型
1	M	癌症	ADCA
2	M	癌症	ADCA
3	M	癌症	ADCA
4	M	癌症	SCCA
5	M	癌症	SCCA
6	F	癌症	ADCA
7	F	癌症	SCCA
8	M	癌症	SCCA
9	M	癌症	ADCA
10	F	癌症	ADCA
11	M	癌症	ADCA
12	F	癌症	ADCA
13	F	癌症	ADCA
14	M	癌症	ADCA
15	F	癌症	SCCA
16	F	癌症	ADCA
17	M	癌症	SCCA
18	M	癌症	ADCA

[0300]

19	M	癌症	ADCA
20	M	癌症	SCCA
21	F	癌症	ADCA
22	F	癌症	ADCA
23	F	癌症	ADCA
24	F	癌症	SCCA
25	F	癌症	SCCA
26	M	癌症	SCCA
27	M	癌症	ADCA
28	M	癌症	ADCA
29	M	癌症	SCCA
30	M	癌症	ADCA
31	F	正常	正常
32	F	正常	正常
33	F	正常	正常
34	M	正常	正常
35	F	正常	正常
36	M	正常	正常
37	M	正常	正常
38	M	正常	正常
39	M	正常	正常
40	M	正常	正常
41	M	正常	正常
42	M	正常	正常

43	M	正常	正常
44	F	正常	正常
45	M	正常	正常
46	F	正常	正常
47	F	正常	正常
48	F	正常	正常
49	F	正常	正常
50	M	正常	正常

[0301] 首先,评价来自 30 名肺癌患者和 20 名正常受试者的血清 RNA 中 180 种 miRNA 的表达 (表 34)。采血、血清 RNA 提取和 qRT-PCR 如实施例 2 中所述进行。表 35 显示从血清样本中 PCR 扩增 miRNA 后的平均 dCt 和 ddCt 值。如下计算 dCt 值:特定 miRNA 的 Ct 和前 50 种表达 miRNA 之间的差值,以此作为标准化元素。按照 t-检验 p-值的升序排列 miRNA。

[0302] 表 35. 肺癌患者和正常受试者血清中 miRNA 的表达。

[0303]

miRNA ID	癌症平均 dCt	癌症 SD	正常平均 dCt	正常 SD	癌症-正常 ddCt	t 测试 p-值
miR-15b	0.86	0.36	-1.47	0.42	2.33	5.19E-25
miR-340	1.22	0.77	5.44	0.93	-4.22	6.49E-21
let-7e	-0.72	0.93	3.50	1.01	-4.22	6.11E-20
miR-103	1.78	0.58	-0.79	0.60	2.57	7.76E-20
let-7f	2.19	0.79	-0.52	0.38	2.71	6.24E-19
miR-605	8.11	2.13	0.34	1.70	7.77	3.58E-18
miR-346	7.64	2.02	1.27	1.27	6.37	1.66E-16
miR-214	6.95	1.75	1.38	1.32	5.57	3.52E-16
miR-378	0.74	0.66	4.36	1.31	-3.63	3.58E-16
miR-182	6.21	1.19	2.34	0.88	3.87	6.00E-16
miR-190	4.88	0.79	2.42	0.64	2.46	1.46E-15
miR-422b	3.23	0.58	1.01	0.84	2.22	8.17E-15
miR-185	1.31	1.24	4.78	0.80	-3.47	3.32E-14
miR-133b	5.18	1.59	0.63	1.30	4.55	3.33E-14
miR-26a	-1.26	0.73	-3.17	0.48	1.91	9.23E-14
miR-142-3p	-1.29	0.76	-3.27	0.50	1.98	1.09E-13
let-7a	0.28	0.86	-1.93	0.57	2.21	2.08E-13
miR-30e-5p	-0.31	0.76	2.29	1.00	-2.60	1.63E-12
miR-145	2.52	0.72	-0.09	1.25	2.61	1.90E-12
miR-106a	-2.64	0.95	-0.69	0.22	-1.95	6.28E-12
miR-30c	-0.20	0.45	-1.20	0.34	1.00	3.61E-11
miR-15a	3.93	0.65	2.37	0.65	1.56	6.88E-11
miR-374	0.99	0.67	-0.53	0.59	1.53	7.83E-11
miR-483	6.70	2.16	1.98	1.72	4.72	1.17E-10
let-7g	-1.19	0.56	-2.49	0.55	1.31	1.34E-10
miR-23a	1.45	0.63	3.16	0.83	-1.71	2.48E-10
miR-26b	-1.19	0.69	-2.96	0.84	1.77	3.34E-10
miR-143	2.10	1.22	4.93	1.30	-2.83	4.12E-10
miR-133a	3.55	1.64	6.80	1.12	-3.25	5.67E-10
miR-22	1.25	0.86	3.32	1.04	-2.07	6.67E-10
miR-18c	6.22	0.86	4.09	1.11	2.13	8.03E-10
miR-320	-2.99	0.85	-1.24	0.72	-1.75	1.13E-09
miR-134	5.75	1.29	3.22	0.84	2.53	1.24E-09
miR-193b	3.97	1.30	6.97	1.19	-3.00	1.29E-09
miR-18a	1.52	0.83	3.90	1.42	-2.38	1.33E-09
miR-126	-1.65	0.54	-2.92	0.63	1.27	1.64E-09

[0304]

miR-223	-5.87	1.30	-1.41	2.61	-4.45	2.11E-09
miR-204	7.43	1.45	4.85	0.99	2.58	2.07E-08
miR-195	-2.13	1.14	-0.11	0.88	-2.02	2.11E-08
miR-19a	-2.61	1.03	0.43	2.08	-3.04	2.86E-08
miR-200c	6.01	1.37	2.92	1.27	3.09	3.22E-08
miR-152	3.23	0.74	5.15	1.34	-1.91	8.04E-08
miR-566	5.71	1.59	2.35	2.00	3.36	1.12E-07
miR-30a-5p	-1.39	0.61	-0.41	0.42	-0.97	1.13E-07
miR-410	6.06	2.14	3.01	0.66	3.04	1.64E-07
miR-146a	-1.25	0.70	-2.34	0.54	1.10	2.94E-07
miR-485-3p	5.75	1.47	3.76	0.71	1.99	1.03E-06
miR-328	2.44	0.66	0.90	1.30	1.53	1.37E-06
miR-30d	-0.33	0.74	1.58	1.61	-1.91	1.60E-06
let-7d	1.55	0.89	0.33	0.58	1.23	1.89E-06
miR-27b	2.59	0.77	4.30	1.35	-1.72	2.32E-06
miR-155	3.79	0.97	2.49	0.65	1.31	3.15E-06
miR-432	6.23	2.00	3.54	1.00	2.69	4.44E-06
miR-301	3.23	0.68	2.20	0.74	1.03	5.96E-06
miR-28	5.03	1.04	3.53	0.93	1.50	8.10E-06
miR-502	5.08	1.49	6.97	0.70	-1.89	8.46E-06
miR-487b	5.90	1.32	4.04	1.20	1.87	8.86E-06
miR-191	-1.02	0.55	0.12	1.00	-1.14	1.03E-05
miR-29a	0.03	0.82	1.59	1.45	-1.56	1.26E-05
miR-193a	6.44	1.12	4.34	1.67	2.10	1.75E-05
miR-486	-4.64	1.27	-2.80	1.33	-1.84	1.91E-05
miR-186	0.31	0.88	1.31	0.37	-0.99	1.93E-05
miR-221	-0.20	0.80	-1.27	0.81	1.07	3.08E-05
miR-505	5.85	1.08	4.47	0.93	1.38	4.43E-05
miR-181a	3.61	0.76	2.75	0.50	0.86	4.82E-05
miR-550	6.58	0.93	5.53	0.58	1.06	5.94E-05
miR-21	-2.15	0.42	-1.60	0.52	-0.56	1.28E-04
let-7i	-0.11	0.57	0.80	0.95	-0.90	1.45E-04
miR-496	7.89	1.83	5.81	1.44	2.08	1.54E-04
miR-192	1.18	0.97	2.17	0.57	-0.99	1.58E-04
miR-30e-3p	-9.07	13.86	4.59	1.37	-13.66	3.22E-04
miR-101	1.64	0.93	0.55	1.10	1.09	4.95E-04
miR-222	-0.42	0.35	0.11	0.65	-0.52	5.66E-04
miR-206	5.76	1.59	4.25	1.19	1.52	6.69E-04
miR-516-3p	5.66	2.70	3.31	1.24	2.35	6.76E-04

[0305]

miR-34a	3.01	2.87	5.43	1.08	-2.42	7.69E-04
miR-365	2.88	1.22	4.01	0.88	-1.13	8.64E-04
miR-17-5p	0.32	0.68	-0.27	0.38	0.59	9.61E-04
miR-98	4.62	1.06	3.55	0.95	1.07	1.00E-03
miR-339	3.67	0.96	4.74	1.01	-1.07	1.25E-03
miR-433	6.13	1.50	4.66	1.14	1.47	1.34E-03
miR-338	5.53	1.12	6.56	0.83	-1.03	1.46E-03
miR-20b	-0.39	1.13	0.89	1.57	-1.28	1.60E-03
miR-125b	4.03	1.29	5.10	0.84	-1.08	2.11E-03
miR-150	0.07	1.23	-0.91	0.69	0.98	2.20E-03
miR-19b	-3.47	0.94	-2.62	0.82	-0.84	2.35E-03
miR-148a	1.29	0.56	1.85	0.68	-0.56	2.65E-03
miR-27a	0.61	1.07	1.48	0.64	-0.87	3.08E-03
miR-324-5p	4.08	0.86	4.82	0.76	-0.74	3.73E-03
miR-148b	3.13	0.53	2.71	0.41	0.42	4.73E-03
miR-18b	3.11	0.80	2.35	0.96	0.76	4.88E-03
miR-525	6.48	2.16	4.92	1.12	1.56	5.42E-03
miR-130b	1.69	0.66	1.18	0.51	0.51	5.49E-03
miR-106b	-0.55	0.74	-1.13	0.63	0.58	6.17E-03
miR-342	2.52	0.68	1.96	0.70	0.56	6.88E-03
miR-126*	-1.91	0.46	-1.55	0.41	-0.36	7.08E-03
miR-199a*	0.56	1.04	-0.10	0.41	0.66	1.00E-02
miR-224	5.02	1.19	6.03	1.35	-1.01	1.03E-02
miR-25	-0.99	1.06	-0.31	0.67	-0.68	1.34E-02
miR-331	3.34	0.62	4.22	1.64	-0.88	1.55E-02
let-7b	-2.11	0.87	-1.57	0.51	-0.54	1.58E-02
miR-140	0.69	0.75	1.17	0.50	-0.48	1.61E-02
miR-142-5p	2.06	0.70	2.56	0.68	-0.50	1.68E-02
miR-296	4.39	1.06	5.20	1.25	-0.80	2.15E-02
miR-382	5.43	1.64	4.33	1.39	1.09	2.29E-02
miR-210	3.00	0.86	2.46	0.74	0.55	2.35E-02
miR-146b	0.47	0.74	0.04	0.47	0.43	2.54E-02
miR-130a	-0.18	0.85	0.67	1.71	-0.85	2.78E-02
miR-30b	-0.24	0.47	-0.70	0.98	0.46	3.31E-02
miR-423	-3.16	11.84	2.09	1.32	-5.25	5.50E-02
miR-345	1.63	0.76	2.04	0.69	-0.41	5.59E-02
miR-638	2.79	1.53	3.57	1.16	-0.78	6.91E-02
miR-422a	4.35	0.81	4.86	1.14	-0.51	7.14E-02
miR-99a	5.42	1.38	4.71	1.33	0.72	7.36E-02

[0306]

miR-335	2.72	0.87	2.26	0.84	0.45	7.49E-02
miR-425	3.69	0.69	3.38	0.40	0.31	7.61E-02
miR-326	7.62	0.83	7.15	0.99	0.46	9.43E-02
miR-16	-7.89	1.09	-7.39	0.98	-0.50	1.03E-01
miR-93	-2.67	0.84	-3.06	0.76	0.38	1.09E-01
miR-7	3.86	1.34	3.29	1.00	0.57	1.17E-01
miR-29c	1.63	0.80	2.01	0.58	-0.39	1.24E-01
miR-197	1.46	1.02	0.97	1.03	0.49	1.30E-01
miR-196a	6.93	1.59	6.32	0.77	0.61	1.34E-01
miR-99b	5.22	1.04	4.76	1.07	0.46	1.43E-01
miR-100	5.71	1.29	5.12	1.46	0.59	1.53E-01
miR-376a	6.17	1.40	5.55	1.41	0.62	1.55E-01
miR-375	5.57	1.53	6.23	1.12	-0.66	1.58E-01
let-7c	2.30	0.82	2.64	0.94	-0.34	1.84E-01
miR-24	-1.88	0.57	-2.05	0.26	0.17	2.27E-01
miR-132	3.11	0.70	2.82	1.01	0.29	2.48E-01
miR-660	0.78	0.80	1.05	0.75	-0.27	2.71E-01
miR-127	5.26	1.68	4.75	1.41	0.51	2.75E-01
miR-10b	4.88	1.23	4.54	0.85	0.34	2.89E-01
miR-139	4.84	1.06	5.14	1.01	-0.31	3.32E-01
miR-18d	2.43	0.69	2.66	1.18	-0.23	3.97E-01
miR-497	4.88	1.15	5.19	1.21	-0.31	4.00E-01
miR-361	3.25	0.74	3.10	0.47	0.15	4.52E-01
miR-1	5.58	1.86	5.15	1.83	0.43	4.54E-01
miR-10a	4.86	1.31	4.58	1.33	0.28	4.96E-01
miR-584	4.39	1.15	4.16	1.36	0.23	5.51E-01
miR-324-3p	3.34	1.02	3.54	1.55	-0.20	6.11E-01
miR-151	1.86	0.75	1.96	0.67	-0.10	6.44E-01
miR-30a-3p	5.24	1.02	5.09	1.29	0.15	6.56E-01
miR-202	4.66	1.69	4.45	1.36	0.21	6.58E-01
miR-194	1.98	8.64	2.79	0.90	-0.81	6.85E-01
miR-501	5.23	1.58	5.40	1.09	-0.17	6.94E-01
miR-23b	4.90	0.94	5.00	1.59	-0.10	7.88E-01
miR-125a	2.86	0.92	2.76	1.73	0.10	7.93E-01
miR-20a	-3.56	0.99	-3.50	0.79	-0.06	8.34E-01
miR-92	-5.77	0.94	-5.74	0.74	-0.02	9.22E-01

[0307] 根据差异表达的miRNA对,选择27种miRNA在其他55名肺癌患者和75名无肺癌、据推测正常的个体的血清样本中进一步验证(表36)。

[0308] 表36. 肺癌患者、肿瘤病理学和正常受试者信息。TNM阶段(Sobin和Wittekind,

2002) ;AJCC 阶段 (Greene, 2002) ;ADCA, 腺癌 ;ADCA/BA, 支气管肺泡的腺癌 ;SCCA, 鳞状细胞癌 ;NA, 不适用。

[0309]

样本 ID	年龄	性别	细胞类型	TNM 阶段	AJCC 阶段	吸烟史
1	80	M	正常	NA	NA	是
2	66	M	正常	NA	NA	是
3	78	M	正常	NA	NA	否
4	70	M	正常	NA	NA	是
5	38	M	正常	NA	NA	否
6	66	M	正常	NA	NA	是
7	67	F	正常	NA	NA	否
8	62	M	正常	NA	NA	是
9	63	F	正常	NA	NA	是
10	69	M	正常	NA	NA	是
11	82	M	正常	NA	NA	是
12	55	F	正常	NA	NA	否
13	55	M	正常	NA	NA	是
14	79	M	正常	NA	NA	是
15	71	F	正常	NA	NA	否
16	62	F	正常	NA	NA	否
17	79	M	正常	NA	NA	是
18	77	M	正常	NA	NA	是
19	78	M	正常	NA	NA	是
20	69	M	正常	NA	NA	是
21	62	M	正常	NA	NA	是

22	55	F	正常	NA	NA	是
23	56	M	正常	NA	NA	是
24	55	F	正常	NA	NA	是
25	79	M	正常	NA	NA	是
26	77	M	正常	NA	NA	是
27	79	M	正常	NA	NA	是
28	55	F	正常	NA	NA	是
29	51	M	正常	NA	NA	是
30	56	M	正常	NA	NA	是
31	78	F	正常	NA	NA	否
32	52	M	正常	NA	NA	是
33	75	M	正常	NA	NA	是
34	68	F	正常	NA	NA	是
35	57	M	正常	NA	NA	否
36	67	M	正常	NA	NA	是
37	85	M	正常	NA	NA	是
38	76	M	正常	NA	NA	是
39	53	M	正常	NA	NA	是
40	51	M	正常	NA	NA	是
41	65	M	正常	NA	NA	是
42	78	F	正常	NA	NA	是
43	83	M	正常	NA	NA	是
44	72	M	正常	NA	NA	是
45	61	F	正常	NA	NA	是

46	69	M	正常	NA	NA	否
47	55	F	正常	NA	NA	是
48	51	M	正常	NA	NA	是
49	56	F	正常	NA	NA	是
50	70	M	正常	NA	NA	是
51	57	M	正常	NA	NA	是
52	63	M	正常	NA	NA	是
53	73	M	正常	NA	NA	是
54	70	M	正常	NA	NA	是
55	75	F	正常	NA	NA	是
56	73	F	正常	NA	NA	是
57	57	F	正常	NA	NA	是
58	78	M	正常	NA	NA	是
59	63	M	正常	NA	NA	是
60	74	M	正常	NA	NA	是
61	79	M	正常	NA	NA	是
62	55	M	正常	NA	NA	是
63	84	F	正常	NA	NA	是
64	54	F	正常	NA	NA	是
65	56	F	正常	NA	NA	是
66	82	M	正常	NA	NA	是
67	64	F	正常	NA	NA	是
68	77	M	正常	NA	NA	是
69	51	F	正常	NA	NA	是

70	37	M	正常	NA	NA	是
71	54	M	正常	NA	NA	是
72	68	F	正常	NA	NA	是
73	54	M	正常	NA	NA	是
74	62	F	正常	NA	NA	是
75	54	F	正常	NA	NA	否
76	77	M	ADCA	T1N1	IIA	是
77	77	M	SCCA	T2N0	IB	是
78	84	M	SCCA	T2N0	IB	是
79	52	M	SCCA	TN2	IIIA	是
80	49	F	ADCA	T1N1	IIA	是
81	60	M	ADCA	T2N0M0	IB	是
82	66	F	ADCA/BA	T1N0	IA	是
83	69	M	SCCA	T2N1M0	IIB	是
84	68	M	ADCA	N2	IIIA	是
85	56	M	SCCA	T2N1M0	IIB	是
86	85	M	ADCA	T2N0	IB	是
87	68	F	SCCA	T2N1M0	IIB	是
88	66	M	SCCA	T2N0M0	IB	是
89	61	M	SCCA	T2N1	IIB	是
90	58	M	ADCA	M1	IV	是
91	64	F	ADCA	T1N0M0	IA	是
92	72	F	SCCA	T2N0	IB	是
93	67	M	ADCA	T1Nx	IA	是

94	63	F	ADCA	T1N0	IA	是
95	80	M	ADCA	T2N0	IB	是
96	63	F	ADCA	T1NOM0	IA	是
97	48	F	ADCA/BA	T1NOM0	IA	是
98	70	F	SCCA	T1NOM0	IA	是
99	71	M	SCCA	T3N0	IIB	是
100	73	F	SCCA	T3NOM0	IIB	是
101	72	M	ADCA/BA	T2N0	IB	是
102	74	M	SCCA	T2N0	IB	是
103	51	F	ADCA	T1N0	IA	是
104	83	M	SCCA	T1N0	IA	是
105	66	M	ADCA	T2N1M0	IIB	是
106	65	F	SCCA	T2N0	IB	是
107	74	F	ADCA	T1NOM0	IA	是
108	77	M	SCCA	T2N1M0	IIB	是
109	82	F	SCCA	T2N0	IB	是
110	67	M	ADCA	T1N0	IA	是
111	61	M	ADCA	TN2	IIIA	是
112	82	F	SCCA	T2N1M0	IIB	是
113	58	M	SCCA	T1NOM1	IV	是
114	78	M	ADCA	T1NOM0	IA	是
115	77	M	ADCA	T1N2	IIIA	是
116	72	M	ADCA	T2N0	IB	是
117	59	F	ADCA	T2N0	IB	是

118	72	M	SCCA	T1N0M0	IA	是
119	71	F	ADCA	T2N1	IIB	是
120	72	F	SCCA	T2N0	IB	是
121	73	F	ADCA	T2N2M0	IIIA	是
122	69	M	SCCA	T2N0	IB	是
123	66	F	SCCA	T2N1M0	IIB	是
124	55	M	ADCA	T4	IIIB	是
125	68	F	ADCA/BA	T1N0M0	IA	是
126	64	F	ADCA	T2N0M0	IB	是
127	77	M	SCCA	T1N0	IA	是
128	76	F	ADCA	N2	IIIA	是
129	60	F	ADCA	T1N0	IA	是
130	66	M	SCCA	T2N0M0	IB	是

[0310]

[0311]

[0312]

[0313] 评价 27 种 miRNA 区分表 36 中所示肺癌患者样本和正常受试者样本的能力。表 37 显示每种 miRNA 对于癌症和正常组的平均 Ct 值和标准偏差。dCt 值代表癌症和正常组之间 Ct 的差别。按照 t- 检验 p- 值的升序排列 miRNA。27 种 miRNA 中有二十四种以高统计显著性水平差异表达, t- 检验 p- 值小于 0.001。这二十四种 miRNA 能用于诊断肺癌。

[0314] 表 37. miRNA 在肺癌患者或正常受试者血清中的表达。

[0315]

miRNA ID	正常均值 Ct	正常 SD	癌症均值 Ct	癌症 SD	癌症-正常 dCt	t 测试 p-值
miR-15b	27.90	1.52	30.80	1.41	2.91	1.78E-20
miR-182	32.99	1.72	35.75	1.26	2.76	4.19E-17
miR-15a	31.21	1.68	33.90	1.52	2.68	5.00E-16
miR-30b	27.20	1.27	29.07	1.23	1.87	7.33E-14
let-7i	27.32	1.56	29.38	1.13	2.06	1.01E-13
miR-26b	26.12	1.51	28.10	1.10	1.98	1.38E-13
miR-106b	27.63	1.70	29.84	1.30	2.21	3.94E-13
let-7g	26.69	1.54	28.61	1.02	1.92	6.04E-13
miR-106a	25.45	1.59	27.51	1.48	2.05	9.07E-12
miR-142-3p	25.50	1.64	27.41	1.25	1.90	4.43E-11
miR-301	31.56	1.36	33.29	1.46	1.73	1.98E-10
miR-150	27.65	0.97	28.92	1.18	1.28	4.28E-10
miR-181c	34.36	1.41	36.01	1.41	1.65	1.52E-09
miR-25	27.31	1.98	29.23	1.62	1.92	3.44E-08
miR-324-3p	31.65	2.19	33.48	1.69	1.83	8.72E-07
miR-126	26.29	1.41	27.45	1.37	1.16	6.02E-06
miR-27a	28.64	1.64	29.97	1.59	1.33	8.30E-06
miR-126*	26.46	1.25	27.37	1.14	0.92	3.56E-05
miR-660	25.55	3.36	27.78	3.26	2.23	2.43E-04
miR-346	35.86	1.61	36.94	1.59	1.08	3.60E-04
miR-422a	32.34	1.71	33.48	1.57	1.13	3.81E-04
miR-30d	27.92	1.72	29.02	1.66	1.10	3.83E-04
miR-30a-5p	27.06	1.75	28.12	1.64	1.06	6.27E-04
miR-422b	32.47	2.02	33.57	1.45	1.10	8.28E-04
miR-30e-5p	28.41	2.61	29.70	1.70	1.30	1.65E-03
miR-27b	31.89	1.48	32.59	1.33	0.70	6.25E-03
miR-92	25.84	3.71	25.47	3.05	-0.37	5.46E-01

[0316]

[0317] 使用受试者操作特性 (ROC) 分析鉴定具有区分肺癌患者和正常患者血清样本能力的 miRNA 对。选择表 38 中所示能区分正常患者和肺癌患者的差异表达 miRNA 对, 并按照 AUC 降序 (0.99 至 0.74) 排列。

[0318] 表 38. 能用于鉴定肺癌患者血清的 miRNA 生物标志物对。

[0319]

miRNA 生物标志物对	癌症均值-正常均值	癌症均值	癌症SD	正常均值	正常SD	AUC ROC	t 测试 p-值
miR-126*,miR-15b	-1.99	-3.43	0.89	-1.44	0.67	0.99	6.21E-25
miR-15b, miR-27b	2.21	-1.78	0.86	-3.99	0.95	0.98	7.97E-27
miR-126, miR-15b	-1.74	-3.35	1.12	-1.61	0.76	0.97	3.30E-16
miR-126*, miR-15a	-1.80	-6.55	0.81	-4.76	0.87	0.94	1.49E-22
miR-15b, miR-27a	1.57	0.83	0.93	-0.74	0.74	0.94	1.47E-17
miR-106b, miR-30a-5p	1.15	1.72	0.56	0.57	0.55	0.93	2.58E-21
miR-15b, miR-30a-5p	1.84	2.68	1.10	0.84	0.68	0.93	6.13E-18
miR-15b, miR-30d	1.81	1.79	1.08	-0.02	0.69	0.93	6.96E-18
miR-15a,3 miR-30a-5p	1.64	5.79	0.84	4.15	0.83	0.92	8.12E-20
miR-15a, miR-27b	2.00	1.33	0.90	-0.68	1.13	0.92	8.07E-21
miR-15b, miR-30b	1.03	1.73	0.76	0.70	0.71	0.92	2.58E-12
miR-126*, miR-26b	-1.07	-0.73	0.52	0.34	0.64	0.92	7.36E-19
miR-126, miR-15a	-1.56	-6.48	1.10	-4.93	0.92	0.92	1.32E-13

[0320]

miR-15a, miR-30d	1.62	4.91	0.87	3.29	0.85	0.91	1.04E-18
miR-15b, miR-26b	0.92	2.71	0.79	1.78	0.41	0.91	1.33E-11
miR-106b, miR-30d	1.12	0.83	0.61	-0.29	0.60	0.91	2.69E-18
miR-106b, miR-126*	1.30	2.47	0.63	1.18	0.72	0.91	8.20E-20
miR-15a, miR-422a	1.56	0.46	0.99	-1.10	0.80	0.91	4.86E-16
miR-106a, miR-30a-5p	0.99	-0.62	0.58	-1.60	0.44	0.91	8.79E-18
miR-106a, miR-30d	0.96	-1.51	0.57	-2.47	0.45	0.91	2.49E-17
miR-15b, miR-301	1.18	-2.48	0.85	-3.66	0.54	0.91	3.59E-14
miR-26b, miR-27b	1.28	-4.49	0.56	-5.77	0.87	0.90	4.08E-18
miR-182, miR-27b	2.14	3.19	1.07	1.05	1.35	0.90	6.45E-18
miR-106b, miR-27b	1.51	-2.74	0.72	-4.25	1.03	0.90	2.49E-17
miR-142-3p, miR-27b	1.20	-5.18	0.58	-6.38	0.94	0.89	3.90E-15
miR-106a, miR-126*	1.14	0.13	0.62	-1.00	0.66	0.89	1.28E-17
let-7i, miR-126*	1.14	2.01	0.63	0.87	0.79	0.89	8.05E-16
miR-27b, miR-30b	-1.17	3.51	0.58	4.69	1.02	0.89	1.67E-13
miR-126*, miR-182	-1.85	-8.32	1.02	-6.47	1.15	0.88	7.45E-17
miR-15a, miR-27a	1.40	3.97	0.84	2.57	0.87	0.88	1.13E-15
miR-106b, miR-126	1.05	2.39	0.89	1.35	0.79	0.88	2.41E-10
miR-142-3p, miR-15b	-1.00	-3.40	0.81	-2.39	0.70	0.88	3.57E-11
let-7i, miR-27b	1.36	-3.21	0.70	-4.57	0.99	0.88	1.07E-15
miR-126*, miR-30b	-0.96	-1.70	0.62	-0.75	0.71	0.88	3.01E-13
miR-150, miR-15b	-1.63	-1.88	1.18	-0.25	0.94	0.87	2.68E-13
miR-15b, miR-422a	1.68	-2.71	1.40	-4.40	0.73	0.87	5.28E-12
miR-182, miR-422a	1.67	2.31	1.22	0.64	1.04	0.86	6.23E-13
miR-182, miR-30a-5p	1.71	7.63	1.20	5.92	1.10	0.86	2.75E-13
miR-15b, miR-422b	1.79	-2.77	1.52	-4.55	0.96	0.86	2.69E-11
miR-182, miR-30d	1.70	6.72	1.20	5.02	1.05	0.86	1.78E-13
miR-126, miR-26b	-0.82	-0.65	0.84	0.17	0.76	0.86	9.36E-08
miR-126, miR-182	-1.62	-8.29	1.21	-6.67	1.27	0.85	2.19E-11
let-7g, miR-126*	1.00	1.23	0.65	0.24	0.86	0.85	8.28E-12
miR-15a, miR-422b	1.59	0.35	1.33	-1.24	1.02	0.85	4.27E-11
miR-27b, miR-301	-1.03	-0.70	0.66	0.33	0.88	0.85	6.93E-12
miR-126, miR-30b	-0.71	-1.62	0.80	-0.92	0.82	0.85	3.08E-06
miR-Let-7g, miR-15b	-0.99	-2.20	0.91	-1.21	0.68	0.85	7.70E-10
miR-126*, miR-142-3p	-0.98	-0.03	0.73	0.95	0.85	0.84	7.76E-11
miR-106a, miR-27b	1.35	-5.08	0.79	-6.43	1.15	0.84	8.96E-13
miR-25, miR-30a-5p	0.85	1.10	0.71	0.25	0.63	0.84	1.37E-10
miR-15a, miR-30e-5p	1.42	4.23	1.01	2.81	1.97	0.83	4.57E-07

[0321]

miR-106b, miR-422a	1.02	-3.63	0.93	-4.65	0.65	0.83	3.79E-10
miR-182, miR-422b	1.71	2.18	1.37	0.47	1.30	0.83	8.37E-11
miR-106b, miR-27a	0.88	-0.13	0.66	-1.01	0.72	0.83	4.90E-11
let-7i, miR-15b	-0.84	-1.42	0.80	-0.58	0.55	0.83	1.23E-09
miR-126, miR-142-3p	-0.74	0.05	0.96	0.78	0.85	0.83	1.50E-05
miR-Let-7g, miR-27b	1.21	-3.98	0.82	-5.20	1.08	0.82	2.59E-11
miR-30a-5p, miR-324-3p	-0.77	-5.36	0.55	-4.59	0.75	0.82	5.20E-10
miR-150, miR-182	-1.50	-6.84	1.22	-5.34	1.09	0.82	7.73E-11
miR-182, miR-27a	1.51	5.82	1.14	4.31	1.26	0.82	8.04E-11
miR-150, miR-15a	-1.45	-5.01	1.20	-3.56	1.14	0.81	2.31E-10
miR-15b, miR-30e-5p	1.61	1.10	1.25	-0.51	1.89	0.81	4.18E-08
miR-15b, miR-181c	1.18	-5.28	1.11	-6.46	0.88	0.81	2.59E-09
miR-106b, miR-422b	1.09	-3.73	1.05	-4.82	0.89	0.81	1.03E-08
miR-25, miR-30d	0.82	0.21	0.76	-0.61	0.63	0.80	2.41E-09
miR-15b, miR-92	3.30	5.34	2.87	2.04	3.38	0.80	1.98E-08
miR-126*, miR-301	-0.81	-5.91	0.80	-5.10	0.57	0.80	6.31E-09
miR-106a, miR-126	0.89	0.06	0.90	-0.83	0.89	0.80	1.44E-07
miR-15a, miR-301	0.99	0.64	0.98	-0.35	0.77	0.79	1.09E-08
miR-106a, miR-15b	-0.85	-3.30	0.99	-2.44	0.59	0.79	1.75E-07
miR-106b, miR-30e-5p	0.92	0.14	0.70	-0.77	1.82	0.79	1.34E-04
miR-30d, miR-324-3p	-0.74	-4.46	0.67	-3.73	0.81	0.79	1.00E-07
miR-15a, miR-92	3.03	8.43	2.93	5.41	3.39	0.79	2.74E-07
let-7i, miR-126	0.90	1.93	1.00	1.04	0.97	0.79	1.30E-06
miR-142-3p, miR-15a	-0.82	-6.53	0.84	-5.71	0.70	0.79	4.66E-08
miR-181c, miR-27b	1.00	3.47	0.89	2.48	0.88	0.79	5.18E-09
miR-106a, miR-422a	0.90	-5.94	1.00	-6.83	0.69	0.78	1.35E-07
miR-106b, miR-92	2.60	4.38	2.93	1.78	3.40	0.78	7.78E-06
let-7i, miR-30d	0.97	0.37	1.03	-0.60	0.82	0.78	9.84E-08
miR-26b, miR-30d	0.89	-0.92	0.94	-1.80	0.77	0.78	1.06E-07
miR-182, miR-30e-5p	1.55	6.08	1.22	4.53	2.07	0.78	4.58E-07
miR-26b, miR-30a-5p	0.92	-0.02	0.95	-0.94	0.75	0.78	4.19E-08
miR-182, miR-92	3.07	10.21	3.02	7.15	3.41	0.78	3.08E-07
let-7i, miR-30a-5p	1.00	1.26	1.06	0.26	0.82	0.77	7.13E-08
miR-182, miR-301	1.12	2.51	1.20	1.39	1.01	0.77	1.69E-07
miR-15b,3 miR-46	1.79	-6.11	2.03	-7.89	1.58	0.77	4.01E-07
miR-106a, miR-92	2.41	2.04	2.87	-0.37	3.43	0.77	2.71E-05
miR-27a, miR-27b	0.63	-2.62	0.52	-3.25	0.71	0.77	3.97E-08

[0322]

miR-15a, miR-346	1.69	-3.02	1.97	-4.71	1.47	0.77	5.42E-07
miR-15a, miR-324-3p	0.90	0.47	0.85	-0.44	1.00	0.77	1.49E-07
miR-106b, miR-15b	-0.69	-0.96	0.87	-0.27	0.44	0.77	6.62E-07
miR-15b, miR-324-3p	1.07	-2.68	1.11	-3.75	0.96	0.76	7.93E-08
miR-126*, miR-181c	-0.75	-8.65	0.87	-7.91	0.71	0.76	1.01E-06
let-7g, miR-126	0.75	1.16	0.92	0.41	1.01	0.76	2.14E-05
miR-15a, miR-181c	1.00	-2.15	0.97	-3.15	1.02	0.76	9.88E-08
miR-142-3p, miR-27a	0.57	-2.57	0.68	-3.14	0.68	0.75	5.81E-06
miR-106b, miR-150	0.94	0.92	0.82	-0.02	1.11	0.75	1.68E-07
miR-182, miR-346	1.67	-1.27	1.82	-2.94	1.66	0.75	4.51E-07
miR-126*, miR-25	-1.00	-1.85	1.03	-0.85	1.07	0.75	4.15E-07
miR-26b, miR-27a	0.65	-1.87	0.75	-2.52	0.78	0.75	4.13E-06
miR-25, miR-92	2.29	3.76	2.85	1.47	3.48	0.75	6.64E-05
miR-15a, miR-26b	0.72	5.82	0.84	5.10	0.67	0.74	7.99E-07
let-7g, miR-182	-0.88	-7.11	1.06	-6.23	0.99	0.74	4.23E-06
miR-15a, miR-30b	0.84	4.85	0.87	4.01	0.95	0.74	8.58E-07
let-7i, miR-92	2.44	3.92	2.98	1.47	3.30	0.74	2.17E-05
miR-106a, miR-27a	0.72	-2.47	0.73	-3.19	0.91	0.74	1.75E-06
miR-142-3p, miR-182	-0.92	-8.40	0.97	-7.48	1.11	0.74	1.67E-06
miR-182, miR-30b	0.89	6.69	0.98	5.80	0.98	0.74	1.27E-06
miR-324-3p, miR-422a	0.68	-0.02	0.94	-0.70	0.87	0.74	5.00E-05
let-7i, miR-182	-0.80	-6.40	1.03	-5.59	0.90	0.74	1.03E-05
miR-182, miR-26b	0.79	7.63	0.91	6.84	0.94	0.74	4.74E-06
let-7g, miR-30a-5p	0.85	0.49	1.07	-0.37	0.98	0.74	8.75E-06

[0323] 除了 miRNA 的差异成对分析 (表 38), 评价了几个基于 miRNA 生物标志物的能区分肺癌和正常 (无癌) 受试者的分类器模型。用从表 34 中所述样本获得的数据设计分类器模型。当用于表 36 中所示的无关样本时, 模型证明在区分肺癌患者和正常受试者中具有很好的性能。

[0324] 具体地, 使用简单的 Welch t -检验和 Relief (Kira 和 Rendel, Proc 10th Natl Conf on Artificial Intelligence, MIT Press, pp. 129-134 (1992)) 方法选择特性 (即, miRNA) 作为输入, 并且使用线性判别分析 (LDA) 和线性支持向量机 (LSVM) 作为训练过程中的分类器 (Burges, Data Mining and Drug Discovery 2:121-167 (1998))。表 39 显示区分训练和测试组中肺癌和无癌受试者的分类器模型的代表性实例。

[0325] 表 39. 正常受试者和肺癌患者的训练和测试组中分类模型的性能和特性选择。

[0326]

名称	分类器	特性选择方法	特性数目(miRNAs)	训练组AUC	测试组AUC
LSVM 训练 r+T 检验+4	LSVM 训练	T 检验	4	1.000	0.919
LSVM 训练+T 检验+5	LSVM 训练	T 检验	5	1.000	0.890
LSVM 训练+T 检验+6	LSVM 训练	T 检验	6	1.000	0.879
LSVM 训练+T 检验+7	LSVM 训练	T 检验	7	1.000	0.831
LSVM 训练+Relief+4	LSVM 训练	Relief	4	0.996	0.958
LSVM 训练+Relief+5	LSVM 训练	Relief	5	0.997	0.958
LSVM 训练+Relief+6	LSVM 训练	Relief	6	0.997	0.933
LSVM 训练+Relief+7	LSVM 训练	Relief	7	0.997	0.931
LDA 训练+T 检验+4	LDA 训练	T 检验	4	1.000	0.886
LDA 训练+T 检验+5	LDA 训练	T 检验	5	1.000	0.875
LDA 训练+T 检验+6	LDA 训练	T 检验	6	0.998	0.816
LDA 训练+T 检验+7	LDA 训练	T 检验	7	0.998	0.785
LDA 训练+Relief+4	LDA 训练	Relief	4	0.996	0.939
LDA 训练+Relief+5	LDA 训练	Relief	5	0.997	0.908
LDA 训练+Relief+6	LDA 训练	Relief	6	0.996	0.908
LDA 训练+Relief+7	LDA 训练	Relief	7	0.996	0.917

[0327] 通过在训练样本上重复 25 次 5- 倍交叉验证并如实施例 5 所述测量 ROCAUC 值, 评价模型在训练数据上的性能。每个分类模型中 miRNA 对出现的频率如表 40 中所示。

[0328] 表 40. 成对生物标志物在分类器生成中的普遍性。分类模型如文中所述。

[0329]

LSVM 训练+T 检验+7		LSVM 训练+Relief+7		LDA 训练+T 检验+7		LDA 训练+Relief+7	
miRNA 对	成对频率	miRNA 对	成对频率	miRNA 对	成对频率	miRNA 对	成对频率
106a,15b	125	106a,26b	125	106a,15b	125	106a,26b	125
106a,422b	125	126*,26b	125	106a,422b	125	126*,26b	125
15b,30a-5p	125	let-7i,26b	115	15b,30a-5p	125	let-7i,26b	115
126*,15b	101	126*,15b	104	126*,15b	101	126*,15b	104
106a,26b	95	106a,15b	101	106a,26b	95	106a,15b	101
let-7g,106a	79	126*,30b	50	let-7g,106a	79	126*,30b	50
106a,106b	55	26b,30a-5p	49	106a,106b	55	26b,30a-5p	49
181c,30e-5p	45	106a,422b	38	181c,30e-5p	45	106a,422b	38
106a,142-3p	40	30d,30e-5p	27	106a,142-3p	40	30d,30e-5p	27
106a,182	20	26b,30e-5p	25	106a,182	20	26b,30e-5p	25
182,30a-5p	9	422a,422b	16	182,30a-5p	9	422a,422b	16
106a,15a	8	126,15b	14	106a,15a	8	126,15b	14

[0330]

142-3p,30a-5p	6	15b,30a-5p	12	142-3p,30a-5p	6	15b,30a-5p	12
126*,26b	5	106a,30b	10	126*,26b	5	106a,30b	10
15b,30e-5p	5	26b,27b	10	15b,30e-5p	5	26b,27b	10
182,30e-5p	5	106a,15a	9	182,30e-5p	5	106a,15a	9
15b,25	4	let-7i,15b	9	15b,25	4	let-7i,15b	9
126,30e-5p	3	26b,27a	6	126,30e-5p	3	26b,27a	6
126*,422b	3	30e-5p,422b	6	126*,422b	3	30e-5p,422b	6
142-3p,27b	3	106a,106b	4	142-3p,27b	3	106a,106b	4
181c,27b	3	15b,25	4	181c,27b	3	15b,25	4
26b,27a	3	15b,30e-5p	3	26b,27a	3	15b,30e-5p	3
422a,422b	3	106a,324-3p	2	422a,422b	3	106a,324-3p	2
30a-5p,422b	2	181c,30e-5p	2	30a-5p,422b	2	181c,30e-5p	2
106a,126	1	let-7i,422b	2	106a,126	1	let-7i,422b	2
106a,181c	1	106a,182	1	106a,181c	1	106a,182	1
106a,324-3p	1	126*,422b	1	106a,324-3p	1	126*,422b	1
		15b,27b	1			15b,27b	1
		25,26b	1			25,26b	1
		30b,30e-5p	1			30b,30e-5p	1
		let-7i,15a	1			let-7i,15a	1
		let-7i,30b	1			let-7i,30b	1

[0331] 与表 40 中分类器模型相关频率最高并且可区分肺癌和无癌受试者的独特 miRNA 示于表 41 中。可以使用这些 miRNA 区分肺癌患者和无癌受试者,并且因此可以用于表征或诊断肺癌。

[0332] 表 41 :能用于区分肺癌患者和无癌受试者的 miRNA

[0333]

LSVM 训练 +T 检验 +7	LSVM 训练 +Relief+7	LDA 训练 +T 检验 +7	LDA 训练 +Relief+7
106a	106a	106a	106a
106b		106b	
126*	126*	126*	126*
142-3p		142-3p	
15b	15b	15b	15b
181c		181c	

182		182	
26b	26b	26b	26b
30a-5p	30a-5p	30a-5p	30a-5p
	30b		30b
	30d		30d
30e-5p	30e-5p	30e-5p	30e-5p
422b	422b	422b	422b
	1et-7i		1et-7i
1et-7g		1et-7g	

[0334]

[0335] 考虑到本说明书和本文所披露的发明的实施,本发明的其它实施方案对于本领域的技术人员显而易见。意欲仅将说明书和实施例仅作为示例考虑,本发明的真实范围和精神通过所附权利要求指示。

[0336] 本文所引用的所有参考文献通过提述以其整体并入本文。当通过提述并入的出版物和专利或专利申请与说明书中包含的本发明相矛盾时,本说明书将替代任何矛盾的材料。

[0001]

序列表

- <110> SHELTON, JEFFREY
KELNAR, KEVIN
VOLZ, STEPHANIE
ADAI, ALEX
BROWN, DAVID
CHOUDHARY, ASHISH
- <120> 肺病的 miRNA 生物标志物
- <130> 10256. 0034-00000
- <150> 61/237, 972
<151> 2009-08-28
- <160> 323
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
<211> 80
<212> RNA
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸
- <400> 1
ugggaugagg uaguagguug uauaguuuua gggucacacc caccacuggg agauaacuau 60
acaauacuacu gucuuuccua 80
- <210> 2
<211> 72
<212> RNA
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸
- <400> 2
agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacauca gggagauaac uguacagccu 60
ccuagcuuuc cu 72
- <210> 3
<211> 74
<212> RNA
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸
- <400> 3
gggugaggua guagguugua uaguuuuggg cucugcccug cuaugggaua acuauacaau 60
cuacugucuu uccu 74
- <210> 4
<211> 83
<212> RNA
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸
- <400> 4
cgggugaggg uaguagguug ugugguuuca gggcagugau guugccccuc ggaagauaac 60

[0002]

uauacaaccu acugccuucc cug	83
<210> 5 <211> 84 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 5 gcauccgggu ugagguagua gguuguauug uuuagaguua caccuggga guuaacugua	60
caaccuucua gcuuuccuug gage	84
<210> 6 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 6 ccuaggaaga gguaguaggu ugcauaguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua	60
acuauacgac cugcugccuu ucuuagg	87
<210> 7 <211> 79 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 7 cccgggcuga gguaggaggu uguauaguug aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg	60
ccuccuagcu uuccccagg	79
<210> 8 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 8 ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau	60
aacuauacaa ucuauugccu ucccuga	87
<210> 9 <211> 83 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 9 ugugggauga gguaguagau uguauaguuu uagggucaua ccccaucug gagauaacua	60
uacagucua acg	83

[0003]

<210> 10	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 10	
aggcugaggu aguaguuugu acaguuugag ggucuaugau accacccggu acaggagaua	60
acuguacagg ccacugccuu gcca	84
<210> 11	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 11	
cuggcugagg uaguaguug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua	60
acugcgcaag cuacugccuu gcu	84
<210> 12	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 12	
ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauaggaa uguaaagaag	60
uauguaucuc a	71
<210> 13	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 13	
accuacucag aguacauacu uuuuuaua cccauaugaa cauacaugc uauggaugu	60
aaagaaguau guauuuuugg uaggc	85
<210> 14	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 14	
ccuguugcca caaacccgua gaucggaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu	60
auagguangu gucuguuagg	80
<210> 15	
<211> 75	
<212> RNA	

[0004]

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 15	
ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauuc uaaagguaca guacugugau	60
aacugaagga uggca	75
<210> 16	
<211> 79	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 16	
acuguccuuu uucgguuauuc augguaccga ugcuguaauu cugaaaggua caguacugug	60
auaacugaag aaugguggu	79
<210> 17	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 17	
uacugccuc ggcuucuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac	60
agggcuauga aggcaug	78
<210> 18	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 18	
uugucuuuc agcuuuiuaa cagugcugcc uuguagcauu cagguaagc agcauuguac	60
agggcuauga aagaacca	78
<210> 19	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 19	
ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu	60
gagcauguc uacggugucu a	81
<210> 20	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

[0005]

<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 20		
ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuaugcacc acggauguuu	60	
gagcaugugc uauggugucu a	81	
<210> 21		
<211> 81		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 21		
ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa	60	
gcacuucuaa cauuaccaug g	81	
<210> 22		
<211> 82		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 22		
ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu	60	
ggguacuugc ugcuccagca gg	82	
<210> 23		
<211> 81		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 23		
cucucugcuu ucagcuucu uacaguguug ccuugggca uggaguucac gcagcauugu	60	
acagggcuau caaagcacag a	81	
<210> 24		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸		
<400> 24		
gaucugucug ucuucuguau auaccugua gaucggauu uguguaagga auuuuguggu	60	
cacaaaauucg uaucuagggg aaauuguagu ugacauaac acuccgcucu	110	
<210> 25		
<211> 110		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸		
<400> 25		

[0006]

ccagaggung uaacguuguc uauauanacc cuguagaacc gaauungugu gguaucgna	60
uagucacaga uucgauucua ggggaauuaa uggucgaugc aaaaacuua	110
<210> 26	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 26	
ccuuagcaga gcuguggagu gugacaauagg uguuuguguc uaaacuauc aacgccauua	60
ucacacuaaa uagcuacugc uaggc	85
<210> 27	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 27	
aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuuaa uguccauaca auuaaggcac	60
gcggugaauug ccaagaauagg ggcug	85
<210> 28	
<211> 109	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 28	
aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuaucua	60
uuuaggcacg cggugaauugc caagagcggga gccuacggcu gcacuugaa	109
<210> 29	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 29	
ugaggggccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuaucua auuaaggcac	60
gcggugaauug ccaagagagg cgcuccc	87
<210> 30	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 30	
ugccagucuc uaggucccug agaccuuuaa accugugagg acauccaggg ucacagguga	60
gguuuuggg agccuggcgu cuggcc	86

[0007]

<210> 31	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 31	
ugcgucuccuc ucagucccug agaccuaac uugugaugu uaccguuuaa auccacgggu	60
uaggcucuug ggagcugcga gucgugcu	88
<210> 32	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 32	
accagacuuu uccuaguccc ugagaccua acuugugagg uuuuuagua acaucacaag	60
ucaggcucuu gggaccuagg cggagggga	89
<210> 33	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 33	
cgcuggcgac gggacauuau uacuuuuggu acgcgugug acacuuaaa cucguaccgu	60
gaguaauauu gcgcgucca cggca	85
<210> 34	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 34	
ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugaucagaa agaucaucgg	60
auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc	97
<210> 35	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 35	
ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuuc cacagugaac	60
cggucucuuu uucagcugcu uc	82
<210> 36	

[0008]

<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 36	
ugugcagugg gaaggggggc cgauacacug uacgagagug aguagcaggu cucacaguga	60
accggucucu uucccuacug uguc	84
<210> 37	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 37	
ggauuuuuu gcggucuggg cuugcuguuc cucucaacag uagucaggaa gccuuuacc	60
caaaaaguau cu	72
<210> 38	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 38	
ugcccuucgc gaauuuuuu gcggucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc	60
ccuuacccca aaaagcauuu gcggagggcg	90
<210> 39	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 39	
ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc	60
aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug	89
<210> 40	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 40	
ggccugcccg acacucuuuc ccuguugcac uacuauagc cgcugggaag cagugcaaug	60
augaaagggc auctggucagg uc	82
<210> 41	
<211> 101	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0009]

<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	41	
ccgccccgc	gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua	60
acagucuaca	gccauggucg ccccgagca cgcccacgcg c	101
<210>	42	
<211>	88	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	42	
acaaugcuuu	gcuaagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucaaug gauuuggucc	60
ccuucacca	gcuguagcua ugcauga	88
<210>	43	
<211>	102	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	43	
gggagccaaa	ugcuuugcua gacugguuaa aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu	60
ugguccccuu	caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg	102
<210>	44	
<211>	119	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	44	
ccucagaaga	aagaugcccc cugcucuggc uggucaaagc gaaccaaguc cgucuuccug	60
agagguuugg	uccccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga	119
<210>	45	
<211>	73	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	45	
caggguugu	gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucaccugug gggeccaccua	60
gucaccaacc	cuc	73
<210>	46	
<211>	90	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0010]

<400> 46 aggccucgcu guucucuau gcuuuuuuuu ccuaugugau ucuacugcuc acucauauag ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca	60 90
<210> 47 <211> 100 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 47 agauaaauc acucuagugc uuuauggeuu uuuaauccua ugugauagua auaaagucuc auguagggau ggaagccaug aaauacauug ugaaaaauca	60 100
<210> 48 <211> 97 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 48 cacucugcug ugcccuauagg cuuuucauuc cuaugugauu gcugucccaa acucauguag ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc	60 97
<210> 49 <211> 82 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 49 ugagccucug gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuauugucca ucaucgucuc aaauagagucu ucagaggguu cu	60 82
<210> 50 <211> 102 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 50 gguccucuga cucucuucgg ugacggguau ucuugggugg auaaauacgga uuacguuguu auugcuuaag aaucgcgua gucgaggaga guaccagcgg ca	60 102
<210> 51 <211> 99 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 51 cccugcgaug guguggugg gcagcuggug uugugaauc ggcgcguugcc aaucagagaa	60

[0011]

cgguacuuc acaacaccag ggccacacca cacuacagg	99
<210> 52	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 52	
cguugcugca gcugguguug ugaucaggc cgacgagcag cgcauccucu uaccggcua	60
uuucacgaca ccagggguugc auca	84
<210> 53	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 53	
guguauucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu	60
ggaguaac	68
<210> 54	
<211> 100	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 54	
ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuaccuauug guagguuacg ucaugcuguu	60
cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua ccggggcacc	100
<210> 55	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 55	
cggccggccc uggguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuaauugu gaagcuccua	60
acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc	95
<210> 56	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 56	
gacagugcag ucaccauaa aguagaaagc acuaaaca gcacuggagg guguaguguu	60
uccuacuuua uggaugagug uacugug	87

[0012]

<210> 57	
<211> 106	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 57	
gcgcagcgcc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc	60
ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcage	106
<210> 58	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 58	
caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc	60
uggaaauacu guucuugagg ucaugguu	88
<210> 59	
<211> 99	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 59	
ccgaugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uuugugucagu gucagaccuc	60
ugaaauucag uucuucagcu gggauaucuc ugucaucgu	99
<210> 60	
<211> 73	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 60	
ccuggcacug agaacugaau uccauaggcu gugagcucua gcaaugcccu guggacucag	60
uucuggugcc cgg	73
<210> 61	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 61	
aaucuaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc	60
uucugcuaga uu	72
<210> 62	
<211> 80	

[0013]

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 62	
uauaaaucua guggaaacau uucugcacia acuagauucu ggacaccagu gugcggaau	60
gcuucugcua cauuuuuagg	80
<210> 63	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 63	
gaggcaaagu ucugagacac uccgacucug aguauauag aagucagugc acuacagaac	60
uuugucuc	68
<210> 64	
<211> 99	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 64	
caagcagau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa	60
agucagugca ucacagaacu uugucugaa agcuuucua	99
<210> 65	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 65	
gccggcgccc ggcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gagggaggga	60
gggacggggg cugugcuggg gcagcugga	89
<210> 66	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 66	
cuccccaugg ccugucucc caaccuuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg	60
ccugggggac agggaccugg ggac	84
<210> 67	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0014]

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 67	
uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuag uaugucucuu ccccuacuag acugaagcuc	60
cuugaggaca gggaugguca uacucaccuc	90
<210> 68	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 68	
uguccecccc ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc	60
augacagaac uugggcccgg aaggacc	87
<210> 69	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 69	
cucacagcug ccagugucuu uuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua	60
gucacaaaag ugaucuuugg cagguguggc	90
<210> 70	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 70	
agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag	60
ucacaaaagu gaucauugga aacugug	87
<210> 71	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 71	
gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuu auuugugacg aaucuuacac	60
ggugaccua uuuuucagua ccaa	84
<210> 72	
<211> 65	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0015]

<400> 72 cuguuaaUGC uaaucgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu aacag	60 65
<210> 73 <211> 83 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 73 ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau ugugcugccu caaaaauaca agg	60 83
<210> 74 <211> 98 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 74 uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaucga aucauuuuuu gcugcucuag aaaaaaagg aaauucau	60 98
<210> 75 <211> 89 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 75 gucagcagug ccuagcagc acguaaaauu uggcguuaag auucuaaaau uaucuccagu auuaacugug cugcugaagu aagguugac	60 89
<210> 76 <211> 81 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 76 guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauuuuaa caccaauuu acuggcugc uuuguguga c	60 81
<210> 77 <211> 84 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 77 gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga	60

[0016]

aggcacuugu agcauuauagg ugac	84
<210> 78 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 78 ugaguuuuga gguugcuuca gugaacauuc aacgcugucg gugaguuuugg aauiuaaauc	60
aaaaccaucg accguugauu guaccuauug gcuaaccauc aucuacucca	110
<210> 79 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 79 agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucaacgc ugucggugag	60
uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccuuu	110
<210> 80 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 80 ccugugcaga gauuuuuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug	60
aacugugugg acaagcucac ugaacauga augcaacugu ggccccgcuu	110
<210> 81 <211> 89 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 81 cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaa caacucacug	60
aucaaugauu gcaaacugcg gaccaaaca	89
<210> 82 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 82 cggaauuuu gccaaaggguu ugggggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca	60
ggcaaaccau cgaccguuga guggaccug aggccuggaa uugccauccu	110

[0017]

<210> 83	
<211> 137	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 83	
gucccccccc cuagggccaca gccgaggguca caaucaacau ucauuguugu cgguggguug	60
ugaggacuga ggccagaccc accgggggau gaaugucacu guggcugggc cagacacggc	120
uuaaggggaa ugaggac	137
<210> 84	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 84	
gagcugcuug ccucucccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg	60
auccgguggu ucuagacuug ccaacuauug gccgaggacu cagccggcac	110
<210> 85	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 85	
ccgcagagug ugacuccugu ucuguguang gcacugguag aaucacugu gaacagucuc	60
agucagugaa uuaccgaagg gccauaaaca gacgagagac agauccacga	110
<210> 86	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 86	
ccagucacgu ccccuuauca cuuuuccagc ccagcuugu gacuguaagu guuggacgga	60
gaacugauaa ggguaagguga uuga	84
<210> 87	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 87	
agggggcgag ggauuggaga gaaaggcagu uccugauggu cccucuccca ggggcuggcu	60
uuccucuggu ccuuccucc ca	82
<210> 88	

[0018]

<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 88	
ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuaauu uaagcccaa	60
ggugaauuuu uugggaaguu ugagcu	86
<210> 89	
<211> 109	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 89	
ggucgggcuc accaugacac agugugagac cucgggcuac aacacaggac ccgggcgcug	60
cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca	109
<210> 90	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 90	
ugcucccucu cucacaucac uucauggug gagggugagc uuucugaaaa cccucccac	60
augcaggguu ugcaggaugg cgagcc	86
<210> 91	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 91	
ugnucaagg ugcacuaagu gcagauagug aaguagauua gcaucaacug ccuaagugc	60
uccuucuggc a	71
<210> 92	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 92	
uguguuaagg ugcaucuagu gcaguuagug aagcagcuua gaaucaacug ccuaaaugc	60
cccuucuggc a	71
<210> 93	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0019]

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 93	
ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguuguu auuuaucca acuaauauac	60
aaacauauuc cuacaguguc uugcc	85
<210> 94	
<211> 92	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 94	
cggcuggaca ggggcaacg gaaucceaaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu	60
gcgcuuuggau uucgucccu gcucuccugc cu	92
<210> 95	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 95	
gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaugac agccagugcu cucgucucc	60
cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguugccu caaugccagc	110
<210> 96	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 96	
cgaggauagg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg	60
ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg	88
<210> 97	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 97	
guggucucag aaucgggguu uugagggcga gaugaguua uguuuuaucc aacuggcccu	60
caaagucccg cuuuuggggu cau	83
<210> 98	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0020]

<400> 98 augguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga ugcuguuacu uuugaugguu accaa	60 85
<210> 99 <211> 85 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 99 ugguucccgc cccuguaac agcaacucca uguggaagug cccacugguu ccaguggggc ugcuguuauuc uggggcgagg gccag	60 85
<210> 100 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 100 agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uggcacagg gaagcgaguc ugccaauuu ggcugugcug cuccaggcag gguggug	60 87
<210> 101 <211> 70 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 101 gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuucug aacacaacaa cauuuaacca cccgauucac	60 70
<210> 102 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 102 ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac ucggcaacaa gaaacugccu gaguacauuc agucgguuuu cgucgagggc	60 110
<210> 103 <211> 84 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 103 acuggucggu gauuuaggua guuuccuguu guugggauc accuuucucu cgacagcacg	60

[0021]

acacugccuu cauuacuua guug	84
<210> 104 <211> 75 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 104 ggcugugccg gguagagagg gcagugggag guaagagcuc uucacccuuc accaccuucu	60
ccaccagca uggcc	75
<210> 105 <211> 62 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 105 ucauuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuucc uucuucucua uagaauaaau	60
ga	62
<210> 106 <211> 71 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 106 gccaaccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac	60
auugguuagg c	71
<210> 107 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 107 aggaagcuuc uggagaucuu gcuccgucgc cccaguguuc agacuaccug uucaggacaa	60
ugccguugua caguagucug cacauugguu agacugggca agggagagca	110
<210> 108 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 108 ccagaggaca ccuccacucc gucuaccag uguuuagacu aucuguucag gacueccaaa	60
uuguacagua gucugcaca ugguuaggcu gggcuggguu agaccucgg	110

[0022]

<210> 109	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 109	
gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua	60
ugcaaaacug augguggccu gc	82
<210> 110	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 110	
cacuguuucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa	60
auccaugcaa aacugacugu gguagug	87
<210> 111	
<211> 96	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 111	
acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg	60
cugugcaaa ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu	96
<210> 112	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 112	
ccgggccccu gugagcaucu uaccggacag ugcuggauuu cccagcuuga cucuaacacu	60
gucugguaac gaugucaaaa ggugacccgc	90
<210> 113	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 113	
ccagcucggg cagccugggc caucuuaucg ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau	60
acugccuggu aaugaugacg gcggagcccu gcacg	95
<210> 114	
<211> 68	

[0023]

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 114	
cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguaau	60
gauggagg	68
<210> 115	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 115	
cgccucagag ccgcccgccg uuuccuuuuuc cuaugcauau acuuuuuga ggaucuggcc	60
uaaagaggua uagggcaugg gaaaacgggg cggucggguc cuccccagcg	110
<210> 116	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 116	
guguuuggga cugcgcgcu ggguccagug guucuaaca guucaacagu ucuguagcgc	60
aaauugaaaa uguuuaggac cacuagacc ggcgggcgcg gcgacagcga	110
<210> 117	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 117	
ggcuacaguc uuucucaug ugacucgugg acuuccuuu gucauccuau gccugagaau	60
auaugaagga ggcugggaag gcaaaggac guucaauugu caucacuggc	110
<210> 118	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 118	
aaagauccuc agacaaucca ugugcuucuc uuuguuuca uuccaccgga gucugucua	60
uacccaacca gauuucagug gagugaagu caggaggcau ggagcugaca	110
<210> 119	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0024]

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 119	
ugcuuccga gccacaugc uucuuuauu ccccauagg auuacuugc uauggaugu	60
aaggaagugu gugguucgg caagug	86
<210> 120	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 120	
ugacggcgga guuuuggcc cggguuauac cugaugcuca guauaagac gagcaaaaag	60
cuuguugguc a	71
<210> 121	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 121	
guagcacuaa agugcuuuaa gucagguag uguuuaguua ucuacugcau uauggcacu	60
uaaaguacug c	71
<210> 122	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 122	
aguaccaaag ugcucauagu gcagguagu uuggcaugac ucuacuguag uauggcacu	60
uccaguacu	69
<210> 123	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 123	
ugucggguag cuuauacagc ugauguugac uguugaauu cauggcaaca ccagucgaug	60
ggcugucuga ca	72
<210> 124	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	

[0025]

<400> 124 acccggcagu gccuccaggc gcagggcagc ccugcccac cgcacacugc gcugcccag	60
accacacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc	110
<210> 125 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 125 ucaccuggc augugacuug ugggcuucc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca	60
gggcagggac agcaaagggg ugcucaguug ucacuucca cagcacggag	110
<210> 126 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 126 eggggcaccc egccggaca gcgcgccgc accuuggcuc uagacugcuu acugcccggg	60
ccgccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc	110
<210> 127 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 127 ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacauc	60
gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aaccagccu	110
<210> 128 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 128 aucauucaga aaugguauac aggaaauga ccuaugaauu gacagacaau auagcugagu	60
uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu gcuaucuca	110
<210> 129 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 129 gauggcugug aguugcuua aucucagcug gcaacuguga gaugucaua caauccuca	60

[0026]

caguggucuc ugggauuauug cuaaacagag caauuuccua gcccucacga	110
<210> 130	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 130	
aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa	60
gaucagucu ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaaacaag	110
<210> 131	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 131	
gugauaangu agcgagauuu ucuguugugc ugaucuaac caugugguug cgagguauga	60
guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuuuaca	110
<210> 132	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 132	
gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc ugaucuaac cauguggugg aacgauggaa	60
acggaacaug guucugucaa gcaccgcgga aagcaccgug cucuccugca	110
<210> 133	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 133	
ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau ggcuccggcc	60
gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg	110
<210> 134	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 134	
acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gcggccaacc	60
gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg	97

[0027]

<210> 135	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 135	
ggcugagccg caguaguucu ucaguggcaa gcuuuanguc cugacccagc uaaagcugcc	60
aguugaagaa cuguugcccu cugcc	85
<210> 136	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 136	
ugaacaacca ggucuggggc augaaccugg cauacaugu agauuucugu guucguuagg	60
caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc	110
<210> 137	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 137	
gcugcuggaa gguguaggua ccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg	60
uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu	110
<210> 138	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 138	
ccuggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu	60
gguagagugu caguuuuca aaaccccaa ggcggcaca ugcuuaccag	110
<210> 139	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 139	
gggcuuucac gucacuagug guuccguuua guagangauu gugcauuguu ucaaaauggu	60
gcccuaugua cuacaaagcc c	81
<210> 140	
<211> 73	
<212> RNA	

[0028]

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 140	
ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccaggga	60
uuuccaaccg acc	73
<210> 141	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 141	
cucaggugcu cuggcugcuu ggguuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuaaaauc	60
acauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc	97
<210> 142	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 142	
cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg	60
aacaggag	68
<210> 143	
<211> 73	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 143	
cucugcucc cgugccuacu gacugaaaac acaguugguu uguguacacu ggucacguuc	60
agcaggaaca ggg	73
<210> 144	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 144	
ggccaguguu gagaggcgga gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu	60
ugucucgguc ugacagugcc ggcc	84
<210> 145	
<211> 77	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

[0029]

<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 145		
guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuggu	60	
uacuugcacg gggacgc	77	
<210> 146		
<211> 84		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 146		
ggcuguggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucuu	60	
gauuacuugu uucuggaggc agcu	84	
<210> 147		
<211> 77		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 147		
ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua	60	
cuuggcucgg ggaccgg	77	
<210> 148		
<211> 78		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 148		
cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg	60	
cuaaguuccg cccccag	78	
<210> 149		
<211> 97		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 149		
accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug	60	
uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug	97	
<210> 150		
<211> 86		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 150		

[0030]

gguccuuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaaga	60
uugugagcuc cuggagggca ggcacu	86
<210> 151	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 151	
aggaccuuuc cagaggggccc ccccucauuc cuguugugcc uauuucagag gguugggugg	60
aggcucuccu gaagggcucu	80
<210> 152	
<211> 63	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 152	
aagaaauggu uuaccguccc acauacauuu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu	60
cuu	63
<210> 153	
<211> 64	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 153	
augacugauu uuuuuuggug uucagaguca auauauuuuu cuagcaccuu cugaaaucgg	60
uuau	64
<210> 154	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 154	
cuucaggaag cugguuucuu auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuuu	60
ugaaaucagu guucuuugggg g	81
<210> 155	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 155	
cuucuggaag cugguuucac auggugguuu agauuuuuuu aucuuuguau cuagcaccuu	60
uugaaaucag uguuuuagga g	81

[0031]

<210> 156	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 156	
aucucuua caggcugacc gauuucuccu gguguucaga gucuguuuuu gucuagcacc	60
auuugaaauc gguuaugaug uaggggga	88
<210> 157	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 157	
acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua	60
guauugucaa agcaucugaa agcagg	86
<210> 158	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 158	
ccaccacuua aacguggaug uacuugcuuu gaaacuaaag aaguaagugc uuccauguuu	60
uggugaugg	69
<210> 159	
<211> 73	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 159	
gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuuccaug	60
uuuuaguagg agu	73
<210> 160	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 160	
ccucuacuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaauaagugc uuccauguuu	60
gagugugg	68

[0032]

<210> 161	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 161	
gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggaug	60
uuugcagcug c	71
<210> 162	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 162	
accaaguuuu aguucaugua acauccuac acucagcugu aaucaugga uuggcuggga	60
gguggauguu uacucagcu gacuuuga	88
<210> 163	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 163	
accaugcugu agugugugua acauccuac acucucagcu gugagcucaa gguggcuggg	60
agaggguugu uuacuccuuc ugccaugga	89
<210> 164	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 164	
agauacugua acauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaagcug	60
uuuacucuuu cu	72
<210> 165	
<211> 70	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 165	
guuguuguaa aauccccga cuggaagcug uaagacacag cuaagcuuuc agucagaugu	60
uugcugcuac	70
<210> 166	
<211> 92	
<212> RNA	

[0033]

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 166	
gggcagucuu ugcuacugua aacauccuug acuggaagcu guaagguguu cagaggagcu	60
uucagucgga uguuuacagc ggcaggcugc ca	92
<210> 167	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 167	
ggagaggagg caagaucug gcuaugcugu ugaacuggga accugcuaug ccaacauauu	60
gccaucuuuc c	71
<210> 168	
<211> 70	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 168	
ggagauauug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug	60
ugauuuuuuc	70
<210> 169	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 169	
gcucgcucc ccuccgccuu cncuccccgg uucuccccgg agucgggaaa agcuggguug	60
agagggcgaa aaaggauag gu	82
<210> 170	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 170	
uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuuu auuuauugcg cacauuacac	60
ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc	86
<210> 171	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

[0034]

<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 171	
cugacuaugc cuccccgeau ccccuagggc auugguguaa agcuggagac ccacugcccc	60
aggugcugcu gggguugua guc	83
<210> 172	
<211> 98	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 172	
auacagugcu ugguuccuag uaggugucca guaaguguuu gugacauauu uuguuuauug	60
aggaccuccu aucaaucaag cacugugcua ggcucugg	98
<210> 173	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 173	
cucaucuguc uguugggcug gaggcagggc cuuugugaag gcggguggug cucagaucgc	60
cucugggccc uuccuccagc cccgaggcgg auuca	95
<210> 174	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 174	
uggagugggg gggcaggagg ggcucaggga gaaagugcau acagccccug gccucucug	60
cccuuccguc ccug	75
<210> 175	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 175	
gguaccugaa gagagguuuu cuggguuucu guuucuuuaa ugaggacgaa acacaccugg	60
uuaaccucuu uuccaguauc	80
<210> 176	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 176	

[0035]

gugguaccug aagagagguu uuugggguu cuguuucuu auugaggacg aaacacaccu	60
gguaaaccuc uuuccagua ucaa	84
<210> 177	
<211> 69	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 177	
cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu	60
gcaucacag	69
<210> 178	
<211> 91	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 178	
uuuuggcgau cacugccucu cugggccugu gucuuagguu cugcaagauc aaccgagcaa	60
agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gccc	94
<210> 179	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 179	
gaguuuugguu uuuuuugguu uuuuuagguu uauuguccca gggaucccag aucaaaccag	60
gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc	94
<210> 180	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 180	
uuuuuugagc gggguucaag agcaauaacg aaaaauuuu gucauaaacc guuuuucuu	60
auugcuccug accuccucuc auuugcuana uuca	94
<210> 181	
<211> 93	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 181	
guagucagua guuggggggu gggaacggcu ucuaacagga guugaugcac aguuauccag	60
cuccuauaug augccuuucu uaucccccuu caa	93

[0036]

<210> 182	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 182	
ucuccaaca uauccuggug cugagugaug acucaggcga cuccagcauc agugauuuug	60
uugaaga	67
<210> 183	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 183	
cggggcggcc gcucuccug uccuccagga gcucacugug gccugccugu gacgccucg	60
acgacagagc cggcgccugc cccagugucu gcgc	94
<210> 184	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 184	
uuguaccugg ugugauuaua aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc	60
gucucaguua cuuuauagcc auaccuggua ucuua	95
<210> 185	
<211> 99	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 185	
gaaacugggc ucaaggugag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaaug	60
ucucacacag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuua	99
<210> 186	
<211> 98	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 186	
acccaaacc uaggucugcu gacuccuagu ccagggcucg ugauugcugg ugggccuga	60
acgagggguc uggaggccug gguuugaaua ucgacagc	98
<210> 187	

[0037]

<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 187	
ggucucugug uugggcgucu gucugccgc augccugccu cucuguugcu cugaaggagg	60
caggggcugg gccugcagcu gccugggcag agcgg	95
<210> 188	
<211> 110	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 188	
ggccagcugu gaguguuucu uggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauguaagg	60
aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggccc	110
<210> 189	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 189	
gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac	60
uccacugcca ucaaaacaag gcac	84
<210> 190	
<211> 77	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 190	
agucuauguu cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac	60
ggccagguaa aaagauu	77
<210> 191	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 191	
ggagcuuauc agaaucucca gggguacuuu auauuuucaa aaagucuccc aggugugauu	60
cugauuugcu uc	72
<210> 192	
<211> 65	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0038]

<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	192	
cuugaauc <u>cu</u> uggaaccuag gugugagugc uauuucagug caacacaccu auucaaggau	60	
ucaaa	65	
<210>	193	
<211>	87	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	193	
accgcaggga aaugaggga cuuuuggggg cagauguguu ucca <u>u</u> ccac uaucauaaug	60	
ccccuaaaaa uccuauuugc ucuugca	87	
<210>	194	
<211>	111	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	194	
agaguguuca aggacagcaa gaaaaaugag ggacuuucag gggcagcugu guuuucugac	60	
ucaguc <u>au</u> aa ugccccuaaa aa <u>u</u> ccuuuuu guuc <u>u</u> ugcag ugugcaucgg g	111	
<210>	195	
<211>	68	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	195	
ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauauaaa <u>u</u> uggaauugca cuu <u>u</u> agcaau	60	
ggugaugg	68	
<210>	196	
<211>	70	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	196	
uugaagggag aucgaccgug uuauauucg <u>c</u> uuauuugacu ucgaaua <u>ua</u> caugguugau	60	
uuuucugag	70	
<210>	197	
<211>	75	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0039]

<400> 197 agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug gaaccugguc ugucu	60 75
<210> 198 <211> 67 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 198 guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugcgc caucuuuuga guguuac	60 67
<210> 199 <211> 67 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 199 ggggccuca aauguggagc acuaaucuga uguccaagug gaaagugcug cgacuuuga gcgucac	60 67
<210> 200 <211> 69 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 200 gggauacuca aaaugggggc gcuuuccuuu uugucuguac ugggaagugc uucgauuuug ggguguccc	60 69
<210> 201 <211> 72 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 201 uacaucggcc auuauauac aaccugauaa guuuauagc acuuaucaga uuguauugua auugucugug ua	60 72
<210> 202 <211> 64 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 202 ccccgcgacg agccccugc acaaaccgga ccugagcguu uuguucguuc ggcucgcgug	60

[0040]

aggc	64
<210> 203 <211> 68 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 203 uaaaagguag auuccuuc uaugaguaca uuauuuuga uuaucuaag aggaaaaucc	60
acguuuuc	68
<210> 204 <211> 80 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 204 gguauuuuuu agguaguuu uccuucuaug guuacguguu ugaugguuaa ucuaagagga	60
aaauccacgu uuucaguauc	80
<210> 205 <211> 100 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 205 caguccuuc uugguuuuu aaacguggau auuccuucua uuuuuacgug auuccugguu	60
aaucuaagag gaaaauccau guuuucagua ucaaaugcug	100
<210> 206 <211> 66 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 206 aaaaggugga uauuccuuc auguuuangu uuuuuangu uaaacauaga ggaaauucca	60
cguuuu	66
<210> 207 <211> 69 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 207 uugagcagag guugccuug gugaauucgc uuauuuuug uugaaucaca caaaggcaac	60
uuuuguuug	69

[0041]

<210> 208	
<211> 66	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 208	
agggcuccug acuccagguc cuguguguua ccuagaaaua gcacuggacu uggagucaga	60
aggccu	66
<210> 209	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 209	
agagauggua gacuauggaa cguaggcguu augauuucug accuauguaa caugguccac	60
uaacucu	67
<210> 210	
<211> 61	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 210	
aagaugguug accauagaac augcgcuau ucugugucgu auguaauaug guccacau cu	60
u	61
<210> 211	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 211	
uacuuaaagc gagguugccc uuuguauuu cgguuuauug acauggaaua uacaaggga	60
agcucucugu gagua	75
<210> 212	
<211> 76	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 212	
uacuugaaga gaaguuguuc gugguggauu cgcuuuacuu augacgauc auucacggac	60
aacacuuuuu ucagua	76
<210> 213	
<211> 73	

[0042]

<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 213	
cuccucagau cagaagguga uuguggcuuu ggguggauau uaaucagcca cagcacugcc	60
uggucagaaa gag	73
<210> 214	
<211> 79	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 214	
ugguacucgg ggagagguua cccgagcaac uuugcaucug gacgacgaau guugcucggu	60
gaacccuuu ucgguauc	79
<210> 215	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 215	
guuaccugag aagagguugu cugugaugag uucgcuuuu uaaugacga auauaacaca	60
gauggccugu uuucaguacc	80
<210> 216	
<211> 91	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 216	
cugggguacg gggauuggaug gucgaccagu uggaaguaa uuguuuucaa uguacuucac	60
cugguccacu agccgucgu auccgcugca g	91
<210> 217	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 217	
gagagaagca cuggacuuag ggucagaagg ccugagucuc ucugcugcag augggcucuc	60
ugucccugag ccaagcuuug uccucccugg	90
<210> 218	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0043]

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 218	
auaaagggaag uuaggcugag gggcagagag cgagacuuuu cuauuuuucca aaagcucggu	60
cugaggcccc ucagucuugc uuccuaaccc gcgc	94
<210> 219	
<211> 98	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 219	
cgagggggauc cagcagcaau ucauguuuug aaguguucua aaugguucaa aacgugaggc	60
gcugcuauac ccccucgugg ggaagguaga aggugggg	98
<210> 220	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 220	
gaaagcgcuu uggaaugaca cgaucacucc cguugagugg gcacccgaga agccaucggg	60
aaugucgugu ccgccagug cucuuuc	87
<210> 221	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 221	
cgccggccga ugggcgucuu accagacaug guuagaccug gccucuguc uaauacuguc	60
ugguaaaacc guccaucgcg ugc	83
<210> 222	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 222	
ugacuccucc agguuugga guaggucuu ggguggaucc ucuauuuucc uacgugggcc	60
acuggauggc uccuccaugu cuuggaguag auca	94
<210> 223	
<211> 93	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0044]

<400> 223	
ccggggagaa guacggugag ccugucaua uucagagagg cuagauccuc uguguugaga	60
aggaucauga ugggcuccuc gguguucucc agg	93
<210> 224	
<211> 111	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 224	
gccgggaggu ugaacauccu gcuaugugcu gccaggaaau ccuauuuca uauaagaggg	60
ggcuggcugg uugcauangu aggauguccc aucucccagc ccacuucguc a	111
<210> 225	
<211> 91	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 225	
cuguguguga ugagcuggca guguauguu agcugguuga auaugugaau ggcaucggcu	60
aacaugcaac ugcugucuaa uugcauauac a	91
<210> 226	
<211> 91	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 226	
aaacgauacu aaacuguuuu ugcgaugugu uccuaauaug cacuaaaaau auauugggaa	60
cauuuugcau guauaguuuu guaucauau a	91
<210> 227	
<211> 100	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 227	
ccaaagaaag augcuaaacu auuuuugcga uguguuccua auauguaau uaaauguauu	60
ggggacauuu ugcauucuaa guuuuguauc aauaauaugg	100
<210> 228	
<211> 72	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 228	
cuugggaug gcaaggaaac cguuaccauu acugaguuaa gaaugguaa ugguucucu	60

[0045]

gcuaauaccca ga	72
<210> 229	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 229	
gcuaagcacu uacaacuguu ugcagaggaa acugagacuu uguaacuaug ucucagucuc	60
aucugcaaag aaguaagugc uuugc	85
<210> 230	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 230	
gcaggaaugc ugcgagcagu gccaccucau gguacucgga gggagguugu ccguggugag	60
uucgcauuau uuaaugaugc	80
<210> 231	
<211> 96	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 231	
ucccuggcgu gaggguaugu gccuuuggac uacaucgugg aagccagcac caugcagucc	60
augggcuuau acacuugccu caaggccuau gucauc	96
<210> 232	
<211> 76	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 232	
gagggggaag acgggaggaa agaagggagu gguuccauca cgcuccuca cuccucuccu	60
cccguuuuu ccucuc	76
<210> 233	
<211> 73	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 233	
acuuggagag aggcuggccg ugaugaauc gauucaucaa agcgagucuu acacggcucu	60
ccucucuuuu agu	73

[0046]

<210> 234	
<211> 68	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 234	
gcauccugua cugagcugcc ccgaggcccu ucaugcugcc cagcucgggg cagcucagua	60
caggauac	68
<210> 235	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 235	
gguacuugaa gagugguuau ccugcugug uucgcuaau uuaugacgaa ucauacaggg	60
acaaccaguu uuucagauac	80
<210> 236	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 236	
uugguacuug gagagugguu auccugucc uguucguuuu gcucaugucg aaucguacag	60
ggucauccac uuuuucagua ucaa	84
<210> 237	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 237	
gagaaucauc ucucccagau aauggcacuc ucaaacaagu uucaaaauug uuugaaagc	60
uauuuuugg ucagaugacu cuc	83
<210> 238	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 238	
guggcagcuu gguggucgua ugugugacgc cauuuacuug aaccuuuagg agugacauca	60
cauauacggc agcuaaacug cuac	84
<210> 239	
<211> 128	
<212> RNA	

[0047]

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 239	
uggaggccuu gcugguuugg aaagucauu guucgacacc auggaucucc agguugguca	60
aguuuagaga ugcaccaacc uggaggacuc caugcuguug agcuguucac aagcagcgga	120
cacuucca	128
<210> 240	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 240	
uugacuuagc ugguuagugg ggaacccuuc caugaggagu agaacacucc uuaugcaaga	60
uucccuucca ccuggcuggg uugg	84
<210> 241	
<211> 89	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 241	
cuggccucca ggguuuugua caugguaggc uucauucau ucguuugcac auucggugaa	60
ggucuacugu gugccaggcc cugugccag	89
<210> 242	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 242	
gauacucgaa ggagagguug uccguguugu cuucucuuaa uuuaugauga aacauacacg	60
ggaaaccucu uuuuuaguau c	81
<210> 243	
<211> 82	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 243	
ugguaccuga aaagaaguug cccauguuau uuucguuaa uaugugacga aacaacaug	60
gugcacuucu uuucgguaa ca	82
<210> 244	
<211> 102	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0048]

<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	244	
	cccaagucag guacucgaau ggagguuguc caugugugugu ucauuuuuuu uaugaugagu	60
	auuacauggc caaucuccuu ucgguaucu auucuuuug gg	102
<210>	245	
<211>	112	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	245	
	ccaccccggu ccugcucccg cccagcagc acacuguggu uuguacggca cuguggccac	60
	guccaaacca cacuguggug uuagagcgag ggugggggag gcaccgccga gg	112
<210>	246	
<211>	124	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	246	
	aaccuccuu gggaagugaa gcucaggcug ugauuucaag ccagggggcg uuuuucuaua	60
	acuggaugaa aagcaccucc agagcuugaa gcucacaguu ugagagcaau cgucuaagga	120
	aguu	124
<210>	247	
<211>	122	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400>	247	
	gcccuguccc cugugccuug ggcggcgggc uguuaagacu ugcagugaug uuuacuccu	60
	cuccacguga acaucacagc aagucuguc ugcuucccg cccuacgcug ccugggcagg	120
	gu	122
<210>	248	
<211>	84	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400>	248	
	gucucccuc ucuaauccuu gcuaccuggg ugagagugcu gucugaauhc aaugcaccug	60
	ggcaaggauu cugagagcga gagc	84
<210>	249	
<211>	84	
<212>	RNA	

[0049]

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 249	
gcucuuccuc ucuaauccuu ugucccuggg ugagagugcu uucugaauhc aauhcacccg	60
ggcaaggauu cugagagggg gagc	84
<210> 250	
<211> 86	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 250	
ugcucccccu cucuaauccu ugcuauhcgg gugcuaguc uggucaauhc caauhcacccu	60
gggcaaggau ucagagaggg ggagcu	86
<210> 251	
<211> 71	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 251	
ugcccuagca ggggaacag uucugcagug agcgauhcgg gcucuggggg auuguuuccg	60
cugccagggg a	71
<210> 252	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 252	
gcugcuguug ggagaccucg gcugcacuc uaucuguauu cuuacugaag ggagugcagg	60
gcaggguuuc ccuacagag ggc	83
<210> 253	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 253	
gaugcaccca gugggggagc caggaaguau ugauguuuc gccaguuuag cguaacacu	60
ugcugguuuc cucucuggag cauc	84
<210> 254	
<211> 124	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	

[0050]

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸	
<400> 254	
gccaccacca ucagccauac uauguguagu gccuuauuca ggaagguguu acuuauuaga	60
uuauuuuuug uaaggcaccu uucugaguag aguaaugugc aacauggaca acauuugugg	120
uggc	124
<210> 255	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 255	
gugcugugug uagugcuuca cuucaagaag ugccaugcau gugucuagaa auauuuuuug	60
cacuuuuugg agugaaauaa ugcacaacag auac	94
<210> 256	
<211> 115	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸	
<400> 256	
ccaccuucag cugaguguag ugcccuacuc cagagggcgu cacucaugua aacuaaaaca	60
ugauuguagc cuuuuggagu agaguaauac acaucacgua acgcauuuu ggugg	115
<210> 257	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 257	
caugcugugu gugguacccu acugcagaca guggcaauca uguauuuua aaaaugauug	60
guacgucugu ggguaagaua cugcaugaca caug	94
<210> 258	
<211> 91	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 258	
caugcugugu gugguacccu acugcagaca guggcaauca uguauuuua aaaaugauug	60
guacgucugu ggguaagaua cugcaugaca c	91
<210> 259	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	

[0051]

<400> 259 gugguacccu acugcagacg uggcaaucau guauaauuaa aaugauugg uacgucugug gguagaguac ugc <u>au</u>	60 75
<210> 260 <211> 74 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 260 gugguguccu acucaggaga guggcaauca cauguaauua ggugugauug aaaccucuaa gaguggagua acac	60 74
<210> 261 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 261 caauagacac ccaucguguc uuugcucug cagucaguaa auuuuuuuu gugaaugugu agcaaaagac agauggugg uccauug	60 87
<210> 262 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 262 caauagacac ccaucguguc uuugcucug cagucaguaa auuuuuuuu gugaaugugu agcaaaagac agauggugg uccauug	60 87
<210> 263 <211> 84 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 263 ucucagucug uggcacucag ccuugagggc acuuucuggu gccagaaua aagucuguc auagcugagg uccaugacu gagg	60 84
<210> 264 <211> 98 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 264 gguacuucuc agucuguggc acucagccuu gagggcacuu ucuggugcca gaaua <u>agu</u>	60

[0052]

gcugucauag cugaggucca augacugagg cgagcacc	98
<210> 265	
<211> 98	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 265	
aacauuguu cugugguacc cuacucugga gagugacaau cauguuaau uaaauuugau	60
ugacacuucu gugaguagag uaacgcauga cacguacg	98
<210> 266	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 266	
guugucugug guaccuacu cuggagagug acaaucaugu auaacuaau uugauugaca	60
cuucugugag uagaguaacg caugacac	88
<210> 267	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 267	
guugucugug guaccuacu cuggagagug acaaucaugu auaacuaau uugauugaca	60
cuucugugag uagaguaacg caugacac	88
<210> 268	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 268	
ucucaugcag ucauucucca aaagaaagca cuuucuguug ucugaaagca gagugccuuc	60
uuuuggagcg uuacuguuug aga	83
<210> 269	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 269	
ucucaugcag ucauucucca aaagaaagca cuuucuguug ucugaaagca gagugccuuc	60
uuuuggagcg uuacuguuug aga	83

[0053]

<210> 270	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 270	
ucucaggcug ugaccuucuc gaggaaagaa gcacuuucug uugucugaaa gaaaagaaag	60
ugcuuccuuu cagaggguua cgguuugaga	90
<210> 271	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 271	
ucucagguug ugaccuucuc gaggaaagaa gcacuuucug uugucugaaa gaaaagaaag	60
ugcuuccuuu cagaggguua cgguuugaga	90
<210> 272	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 272	
ucucaggcag ugaccucua gauggaagca cugucuguug uauaaaagaa aagaucgugc	60
auccuuuag aguguuacug uuugaga	87
<210> 273	
<211> 67	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 273	
gugaccucu agauggaagc acugucuguu gucuaagaaa agaucgugca uccuuuaga	60
guguuac	67
<210> 274	
<211> 95	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 274	
gaagaucua ggcagugacc cucuagaugg aagcacuguc uguugucuaa gaaaagaucg	60
ugcauccuuu uagaguguua cuguuugaga aaauc	95
<210> 275	

[0054]

<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 275	
ucucaagcug ugacugcaaa gggaagcccu uucuguuguc ugaaagaaga gaaagcgcu	60
cccuuugcug gauuacgguu ugaga	85
<210> 276	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 276	
ucucaagcug ugggucugca aagggaagcc cuuucuguug ucuaaaagaa gagaaagcgc	60
uucccuuugc uggauuacgg uuugaga	87
<210> 277	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 277	
ucaugcugug gccuccaga gggaagcgc uucuguuguc ugaaagaaa caaagcguc	60
cccuuuagag guuuacgguu uga	83
<210> 278	
<211> 101	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 278	
gcgagaagan ccaugcugu gacucucugg agggaagcac uuucuguugu cugaaagaaa	60
acaaagcgc ucucuuuaga guguuacgg uugagaaaag c	101
<210> 279	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 279	
ucccaugcug ugaccucua gaggaagca cuuucuguug ucugaaagaa accaaagcgc	60
uucccuuug agcguuacgg uuugaga	87
<210> 280	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0055]

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 280	
ucucaggcug ugacccucua gagggaagcg cuuucuguug gcuaaaagaa aagaaagcgc	60
uuuccuucag aguguuaacg cuuugaga	88
<210> 281	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 281	
ucucaugcug ugacccucua gagggaagca cuuucucuug ucuaaaagaa aagaaagcgc	60
uuucuuuag aggauuacuc uuugaga	87
<210> 282	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 282	
ucucagccug ugacccucua gagggaagcg cuuucuguug ucugaaagaa aagaaagugc	60
aucuuuuuag aggauuacag uuugaga	87
<210> 283	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 283	
ucccaugcug ugacccucca aagggaagcg cuuucuguuu guuuucucuu aaacaaagug	60
ccuccuuua gaguguuacc guuuggga	88
<210> 284	
<211> 84	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 284	
ucucaugcag ucauucucca aaaggagca cuuucuguuu gaaagaaaac aaagugccuc	60
cuuuuagagu guuacuguuu gaga	84
<210> 285	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	

[0056]

<400> 285 cucaggcugu gaccuccag aggggaaguac uuucuguugu cugagagaaa agaaagugcu ucccuuugga cuguuucggu uugag	60 85
<210> 286 <211> 61 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 286 cccucacag ggaagegcuu ucuguugucu gaaagaaaag aaagugcuuc cuuuuagagg g	60 61
<210> 287 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 287 ucucaggcug ucguccucua gagggagca cuuucuguug ucugaaagaa aagaaagugc uuccuuuug aggguuaccg uuugaga	60 87
<210> 288 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 288 ucucaagcug ugagucuaca aagggaagcc cuuucuguug ucuaaaagaa aagaaagugc uuucuuuug ugguuacgg uuugaga	60 87
<210> 289 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 289 ucuccugcug ugaccucuaa gauggaagca guuucuguug ucugaaagaa aagaaagugc uuccuuuug aggguuacug uuugaga	60 87
<210> 290 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 290 ucucaggcug ugaccucua aagggaagcg cuuucugugg ucagaaagaa aagcaagugc	60

[0057]

uuccuuuuag aggguuaccg uuuggga	87
<210> 291	
<211> 90	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 291	
ucccaugcug ugaccucua gaggaagcac uuucuguug uugucugaga aaaaacaaag	60
ugcuucccuu uagaguguua ccguuuggga	90
<210> 292	
<211> 88	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 292	
ucccaugcug ugaccucua gaggaagcac uuucuguug uugucugaga aaaaacaaag	60
ugcuucccuu uagaguacu guuuggga	88
<210> 293	
<211> 87	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 293	
ucucaugcug ugaccucua gaggaagcg cuucuguug ucugaaaga aagaacgcgc	60
uucccuauag aggguuacc uuugaga	87
<210> 294	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 294	
cucaagcugu gacucuccag agggauagcac uuucucuau gugaaaaaa agaagcgcu	60
uuccuuuaga gcguuacggu uuggg	85
<210> 295	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 295	
cucaggcugu gaccucuaag agggauagcac uuucuguugc uugaaagaag agaaagcgcu	60
uccuuuuaga ggauuacucu uugag	85

[0058]

<210> 296	
<211> 65	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 296	
gugaccucuc agaggaagc acuuucuguu gaaagaaaag aacaugcauc cuuucagagg	60
guuac	65
<210> 297	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 297	
ucaggcugug acccucuuga gggaagcacu uucuguuguc ugaaagaaga gaaagugcuu	60
ccuuuuagag gcuuacuguc uga	83
<210> 298	
<211> 85	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 298	
ucucaagcug ugacugcaaa gggaagcccu uucuguuguc uaaaagaaaa gaaagugcuu	60
ccuuuuggug aauuacgguu ugaga	85
<210> 299	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 299	
auacuugagg agaaauuau cuuggugugu ucguuuuuu uaugaugaau cauacaagga	60
caauuuuuuu uugaguau	78
<210> 300	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 300	
cagaucucag acaucucggg gaucaucaug ucacgagaua ccagugugca cuugugacag	60
auugauaacu gaaaggucug ggagccacuc aucuua	97
<210> 301	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	

[0059]

<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 301	
ugaugcuuug cuggcuggug cagugccuga gggaguaaga gcccuguugu uguaagauag	60
ugucuuaucuc ccucaggcac aucuccaaca agucucu	97
<210> 302	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 302	
ugaugcuuug cuggcuggug cagugccuga gggaguaaga gcccuguugu ugucagauag	60
ugucuuaucuc ccucaggcac aucuccagcg agucucu	97
<210> 303	
<211> 94	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 303	
gcuaggcgug guggcggcg ccugugauc caacuacuca ggaggcuggg gcagcagaau	60
cgcuuugaacc cgggaggcga agguugcagu gage	94
<210> 304	
<211> 98	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 304	
uacaaucuaa cgaggauucu aauuucucca cgucuuggu aauaagguu ggcaaagau	60
uggaaaaauu ggaauccuca uucgauuggu uauacca	98
<210> 305	
<211> 97	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	
<400> 305	
uagggugacc agccauuaug guuugccugg gacugaggaa uuugcuggga uaugucagu	60
ccaggccaac caggcugguu ggucuccug aagcaac	97
<210> 306	
<211> 83	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸	

[0060]

<400> 306 gcccuaagcuu gguucuaaan cccauggugc cuucuccuug ggaaaaacag agaaggcacu augagauuuu gaaucaaguu agg	60 83
<210> 307 <211> 98 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 307 cucuuguuca cagccaaacu cuacuugucc uucugagugu aaauacguac augcaguagc ucaggagaca agcagguuuu ccuguggau gagucuga	60 98
<210> 308 <211> 100 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 308 gugagcgggc gcggcaggga ucgcgggcgg guggcggccu agggcgcgga gggcggaccg ggaauggcgc gccgugcgcc gccggcguaa cugcggcgcu	60 100
<210> 309 <211> 97 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 309 cugcuccuuc ucccauaccc auugcauauc ggaguuguga auucuaaaa caccuccugu gugcauggau uacaggaggg ugagccuugu caucgug	60 97
<210> 310 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 310 uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agauaacuaa aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccau gccucuacag	60 110
<210> 311 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 311 cuggauacag aguggaccgg cuggccccaau cuggaagacu agugauuuug uguugucuu	60

[0061]

acugcgcuca acaacaaauc ccagucuuacc uaauggugcc agccaucgca	110
<210> 312 <211> 110 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 312 agaauagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug	60
uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac	110
<210> 313 <211> 89 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 313 cggggguuggu uguuaucuuu gguuaucuag cuguauagagu gguguggagu cuucauaaag	60
cuagauaacc gaaaguaaaa auaacccca	89
<210> 314 <211> 87 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 314 ggaagcgagu uguuaucuuu gguuaucuag cuguauagagu guauuggucu ucauaaaagcu	60
agauaaccga aaguaaaaac uccuuca	87
<210> 315 <211> 90 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 315 ggaggcccgu uucucucuuu gguuaucuag cuguauagagu gccacagagc cgucuaaaag	60
cuagauaacc gaaaguagaa augauucuca	90
<210> 316 <211> 78 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 316 cuuucucacac agguugggau cgguugcaau gcuguguuuc uguauggau ugcacuuguc	60
ccggccuguu gaguuugg	78

[0062]

<210> 317	
<211> 75	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 317	
ucauuccugg guggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc	60
ccggccugug gaaga	75
<210> 318	
<211> 80	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 318	
cuggggguc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu	60
agcacuuccc gagcccccg	80
<210> 319	
<211> 81	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 319	
aacacagugg gcacucaua aaugucuguu gaauugaaau gcguuacauu caacggguau	60
uuauugagca cccacucugu g	81
<210> 320	
<211> 78	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的寡核苷酸	
<400> 320	
uggccgauuu uggcacuagc acauuuuugc uugugucucu ccgcucugag caaucaugug	60
cagugccaau augggaaa	78
<210> 321	
<211> 119	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸	
<400> 321	
aggauucugc ucaugccagg gugagguagu aaguuguauu guuguggggu agggauauua	60
ggcccccauu agaagauaac uauacaacuu acuacuuucc cuggugugug gcatauua	119
<210> 322	
<211> 81	

[0063]

<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 322		
ccc <u>au</u> ggca uaaacccg <u>ua</u> ga <u>uc</u> cgau <u>cu</u> ug <u>ug</u> gugaag ugga <u>cc</u> gcac aagc <u>uc</u> gc <u>uu</u>	60	
cua <u>ggg</u> guc <u>u</u> gu <u>gc</u> ag <u>ugu</u> g	81	
<210> 323		
<211> 70		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的寡核苷酸		
<400> 323		
ggc <u>ac</u> cc <u>ac</u> c cguaga <u>acc</u> g accu <u>gc</u> ggg gccu <u>gc</u> ccg cacacaagcu cgug <u>uc</u> gug	60	
gg <u>uc</u> cgug <u>uc</u>	70	

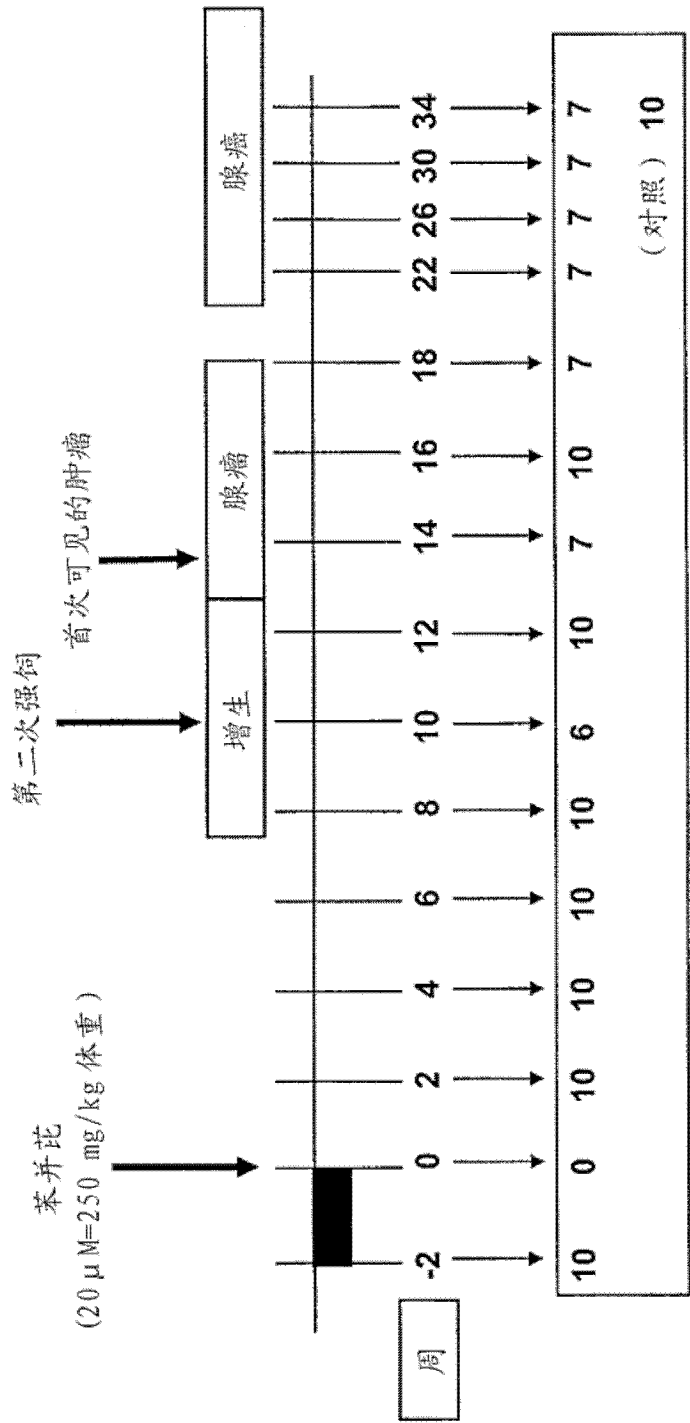


图 1

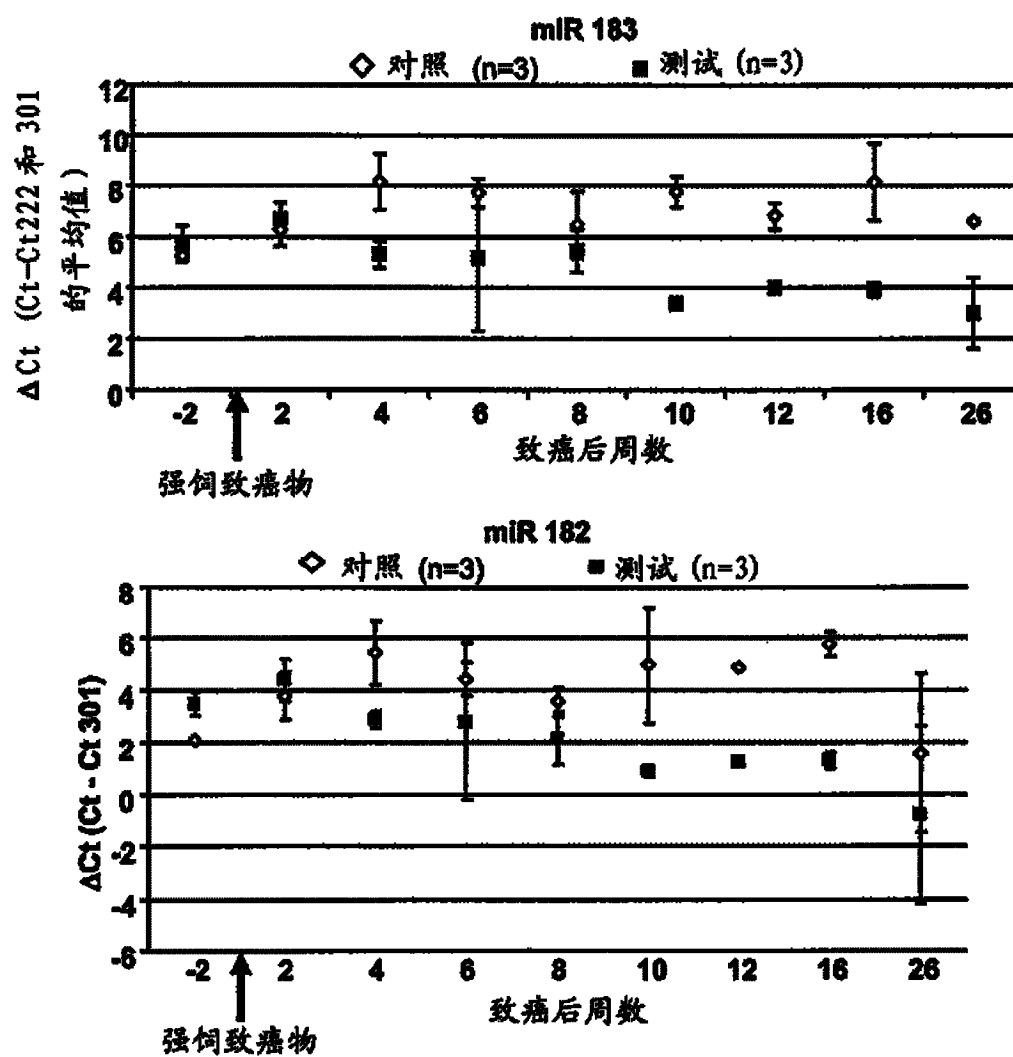


图 2A

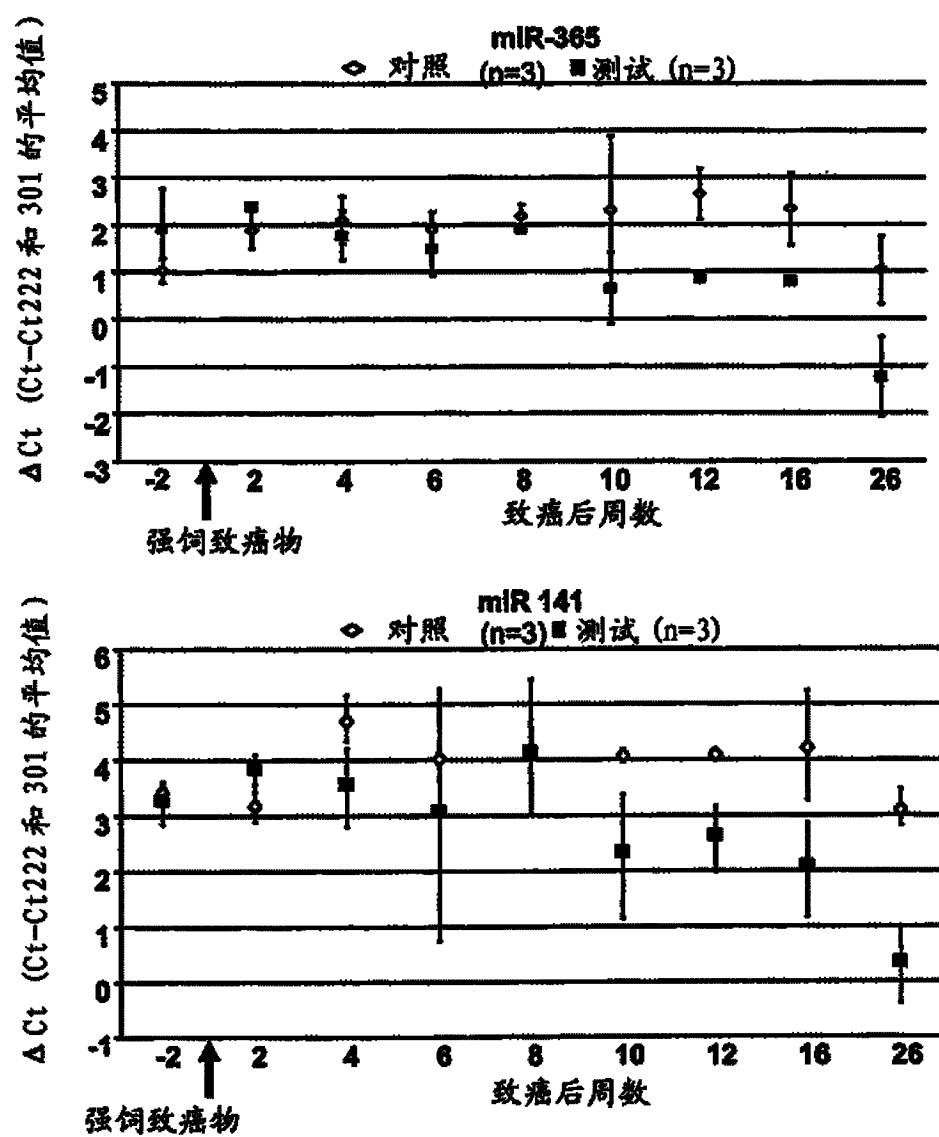


图 2B

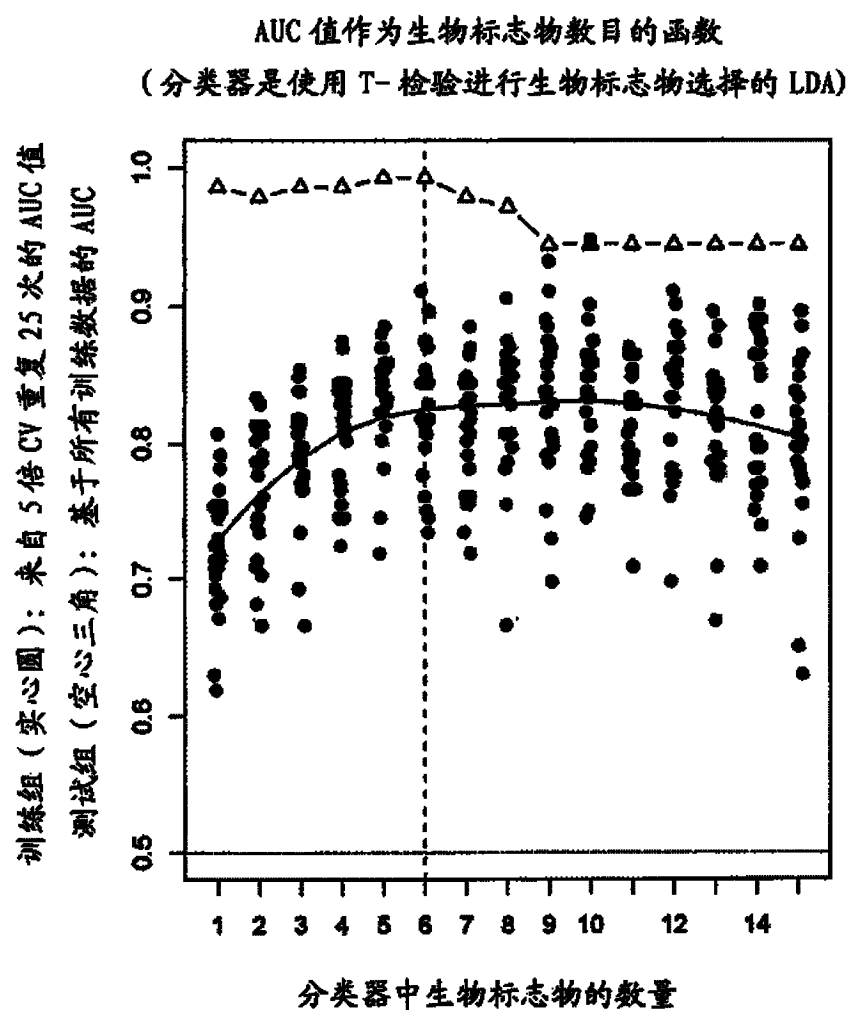


图 3

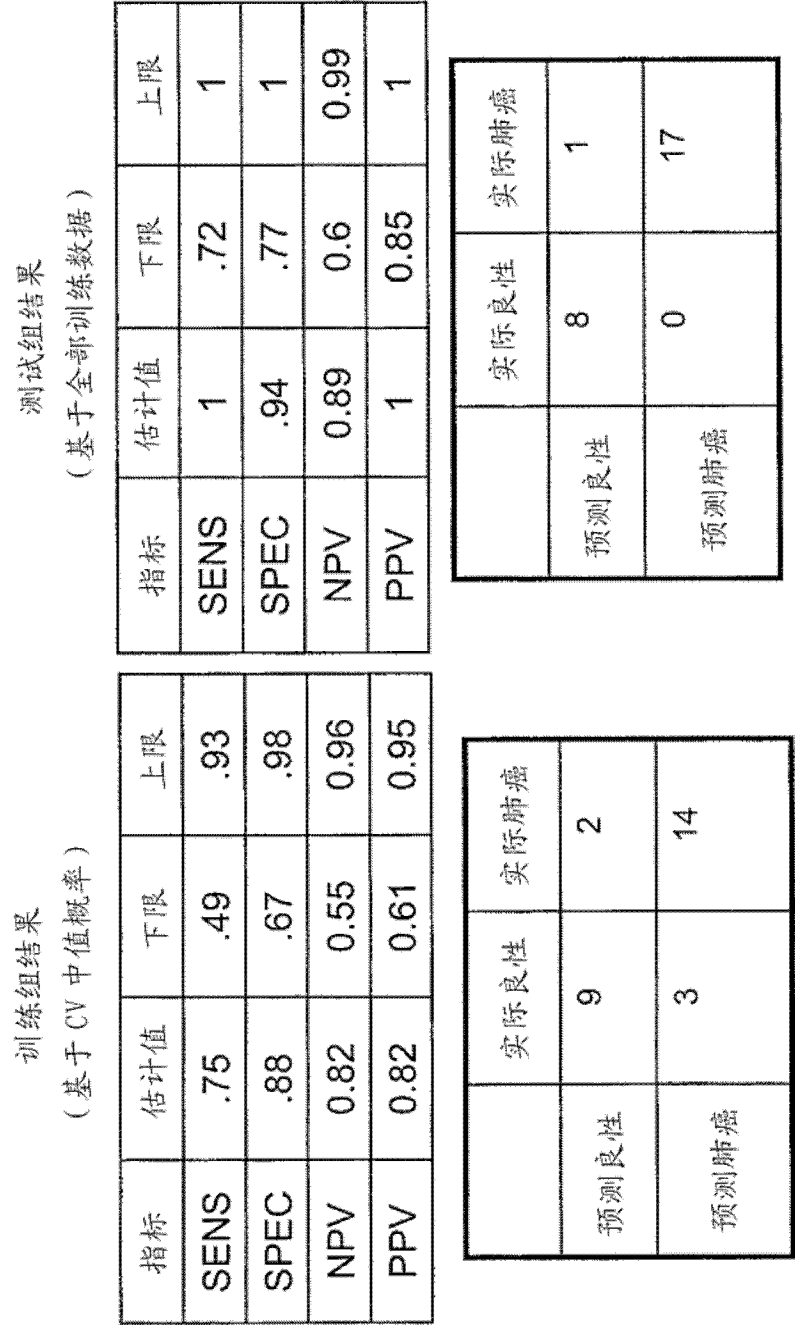


图 4

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
let-7a-1 (SEQ ID NO:1)	UGGGAUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGGGUCACACCCACCACUGGGA GAUAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCUA	let-7a
let-7a-2 (SEQ ID NO:2)	AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAAUUAUACAUAAGGGAGUAACU GUACAGCCUCCUAGCUUCCU	let-7a
let-7a-3 (SEQ ID NO:3)	GGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUUGGGGCUCUGCCUGCUAUGGGAUAA CUAUACAADCUACUGUCUUUCCU	let-7a
let-7b (SEQ ID NO:4)	CGGGGUGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUUUCAGGGCAGUGAUGUUGCCCCUCG GAAGUAUACUAUACAACCUACUGCCUUCUCCUG	let-7b
let-7c (SEQ ID NO:5)	GCAUCCGGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAGUUACACCCUGGGAG UUAACUGUACAACCUUCUAGCUUUCUUGGAGC	let-7c
let-7d (SEQ ID NO:6)	CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUAGGGCAGGGAUUUUGCCAC AAGGAGGUAACUAUACGACCGUCUGCCUUCUUAAGG	let-7d
let-7e (SEQ ID NO:7)	CCCGGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUGAGGAGGACACCCAAGGAGAU ACUAUACGGCCUCCUAGCUUCCCCAGG	let-7e
let-7f-1 (SEQ ID NO:8)	UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUGAUUUUACCCUGU UCAGGAGAUAAUAUACAACUUAUUGCCUUCUCCUGA	let-7f
let-7f-2 (SEQ ID NO:9)	UGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUUAGGGUCAUACCCCAUCUUGG AGAUAAUAUACAGUCUACUGUCUUUCCACG	let-7f
let-7g (SEQ ID NO:10)	AGGCUGAGGUAGUAGUUUGUACAGUUUGAGGGUCUAUGAUACCACCCGGUA CAGGAGAUAAUACUGUACAGGCCACUGCCUUGCCA	let-7g
let-7i (SEQ ID NO:11)	CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGUCUGUUGGUCGGGUUGUGACAUUGCCCGCU GUGGAGAUAAUACUGCGCAAGCUACUGCCUUGCUA	let-7i
miR-1-1 (SEQ ID NO:12)	UGGGAAACAUAUCUUCUUUAUAGUCCCAUAUGGACCGCUAAGCUAUGGAAU GUAAAGAAGUAUGUAUCUA	miR-1
miR-1-2 (SEQ ID NO:13)	ACCUACUCAGAGUACAUACUUCUUUAUGUACCCAUUGAACAUAACAUGCU AUGGAUUGUAAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAGGC	miR-1
miR-100 (SEQ ID NO:14)	CCUGUUGCCACAAACCCGUAUAUCCGAACUUGUGGUUAUAGUCCGCACAAG CUUGUAUCUAUAGGUUAUGUGUCUGUUAGG	miR-100
miR-101-1 (SEQ ID NO:15)	UGCCUGGCUCAGUUUACACAGUCUGAUGCUGUCUAUUCUAAAGGUACAG UACUGUGAUAAACUGAAGGAUGGCA	miR-101
miR-101-2 (SEQ ID NO:16)	ACUGUCCUUUUUCGGUUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGAAAGGUAC AGUACUGUGAUAAACUGAAGAUGGUGGU	miR-101
miR-103-1 (SEQ ID NO:17)	UACUGCCUUCGGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUAUGGAUCAAGCA GCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	miR-103
miR-103-2 (SEQ ID NO:18)	UUGUGCUUUACGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUCAGGUCAAGCA GCAUUGUACAGGGCUAUGAAGAACCA	miR-103

图 5A

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-105-1 (SEQ ID NO:19)	UGUGCAUCGUGGUCAA AUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUAUGCACCA CGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	miR-105
miR-105-2 (SEQ ID NO:20)	UGUGCAUCGUGGUCAA AUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUAUGCACCA CGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGUGUCUA	miR-105
miR-106a (SEQ ID NO:21)	CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCUUUUUGAGAUCUACU GCAAUGUAAAGCACUUCUUAACAUUACCAUGG	miR-106a
miR-106b (SEQ ID NO:22)	CCUGCCGGGGCUAAAGUGCUGACAGUGCAGAUAGUGGUCCUCUCCGUGCUA CCGCACUGUGGGUACUUGCUGCUCCAGCAGG	miR-106b
miR-107 (SEQ ID NO:23)	CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGUUGCCUUGUGGCAUGGAGUUCAAG CAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	miR-107
miR-10a (SEQ ID NO:24)	GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCGAAUUUGUGUAAGGAA UUUUUGUGUCACAAAUUCGUAUCUAGGGGAAUAUGUAGUUGACAUAAACAC UCCGCUCU	miR-10a
miR-10b (SEQ ID NO:25)	CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAUACCCUGUAGAACCGAAUUUGUGUG GUAUCCGUUAUGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGGAAUAUAUGGUCGAUGCAA AAACUUA	miR-10b
miR-122 (SEQ ID NO:26)	CCUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUAAACUAUCAA ACGCCAUUAUCACACUAAAAGCUACUGCUAGGC	miR-122a (也 称为 miR-122)
miR-124-1 (SEQ ID NO:27)	AGGCCUCUCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUGUCCAUACAA UUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAAUGGGGUG	miR-124a (也 称为 miR-124)
miR-124-2 (SEQ ID NO:28)	AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAU GUCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAGCGGAGCCUACGGCUGC ACUUGAA	miR-124a (也 称为 miR-124)
miR-124-3 (SEQ ID NO:29)	UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCUAUACAA UUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAGAGGCGCCUCC	miR-124a (也 称为 miR-124)
miR-125a (SEQ ID NO:30)	UGCCAGUCUCUAGGUCCUGAGACCCUUUAACCUGUGAGGACAUCAGGGU CACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGGCGUCUGGCC	miR-125a
miR-125b-1 (SEQ ID NO:31)	UGCGCUCCUCUCAGUCCUGAGACCCUAACUUGUGAUGUUUACCGUUUAAA UCCACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCUGCGAGUCGUGCU	miR-125b
miR-125b-2 (SEQ ID NO:32)	ACCAGACUUUCCUAGUCCUGAGACCCUAACUUGUGAGGUUUUUAGUAA CAUCACAAGUCAGGCUCUUGGGACCUAGGCGGAGGGGA	miR-125b
miR-126 (SEQ ID NO:33)	CGCUGGCGACGGGACAUUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUCAAAC UCGUACCUGAGUAAUUAUGCGCCGUCCACGGCA	miR-126; miR- 126*
miR-127 (SEQ ID NO:34)	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAA GAUCAUCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGGAAGUCUCAUCAUC	miR-127

图 5B

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-128-1 (SEQ ID NO:35)	UGAGCUGUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUUCUC ACAGUGAACCGGUCUCUUUUUUCAGCUGCUUC	miR-128a
miR-128-2 (SEQ ID NO:36)	UGUGCAGUGGGAAGGGGGGCCGAUACACUGUACGAGAGUGAGUAGCAGGUC UCACAGUGAACCGGUCUCUUUCCCUACUGUGUC	miR-128b
miR-129-1 (SEQ ID NO:37)	GGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUCCUCUCAACAGUAGUCAGGAAG CCCUUACCCCAAAAAGUAUCU	miR-129
miR-129-2 (SEQ ID NO:38)	UGCCCUUCGCGAAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACAUAACUCAUA GCCGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGCAUUUGCGGAGGGCG	miR-129
miR-130a (SEQ ID NO:39)	UGCUGCUGGCCAGAGCUCUUUUACAUAUUGUCUACUGUCUGCACCUGUCAC UAGCAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAUUGGCCGUGUAGUG	miR-130a
miR-130b (SEQ ID NO:40)	GGCCUGCCCGACACUCUUUCCUGUUGCACUACUAUAGGCCGCGUGGGAAGC AGUGCAAUGAUGAAAGGGCAUCGGUCAGGUC	miR-130b
miR-132 (SEQ ID NO:41)	CCGCCCCCGCGUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUACUGUGGGAA CUGGAGGUAAACAGUCUACAGCAUGGUCGCCCCGAGCACGCCACGCGC	miR-132
miR-133a-1 (SEQ ID NO:42)	ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGCCUCUCAAUGG AUUUGGUCCCCUUAACCAGCUGUAGCUAUGCAUUGA	miR-133a
miR-133a-2 (SEQ ID NO:43)	GGGAGCCAAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAUCGACUGUC CAAUGGAUUUGGUCCCCUUAACCAGCUGUAGCUGUGCAUUGAUGGCGCCG	miR-133a
miR-133b (SEQ ID NO:44)	CCUCAGAAGAAAGAUGCCCCUGCUCUGGCUUGGUCAAACGGAACCAAGUCC GUCUUCUGAGAGGUUUGGUCCCCUUAACCAGCUACAGCAGGGCUGGCAA UGCCCAGUCCUUGGAGA	miR-133b
miR-134 (SEQ ID NO:45)	CAGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUCACCCUGUG GGCCACCUAGUCACCAACCCUC	miR-134
miR-135a-1 (SEQ ID NO:46)	AGGCCUCGUGUUCUCUAUGGCUUUUUUAUCCUAUGUGAUUCUACUGCUCA CUCAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCGCACGGCGGGGACA	miR-135a
miR-135a-2 (SEQ ID NO:47)	AGAUAUUUACUCUAGUGCUUUUAUGGCUUUUUUAUCCUAUGUGAUAGUAA UAAAGUCUCAUGUAGGGAUGGAAGCCAUGAAAUACAUUGUGAAAAUCA	miR-135a
miR-135b (SEQ ID NO:48)	CACUCUGCUGUGGCCUAUGGCUUUUCAUUCUAUGUGAUUGCUGUCCCAA CUCAUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGGCUACAGUGAGGGGCGAGCUCC	miR-135b
miR-136 (SEQ ID NO:49)	UGAGCCUCGGAGGACUCCAUUUGUUUGAUGAUGGAUUCUUAUGCUCCAU CAUCGUCUCAAUGAGUCUUCAGAGGGUUCU	miR-136
miR-137 (SEQ ID NO:50)	GGUCCUCUGACUCUCUUCGGUGACGGGUUAUUCUUGGGUGGAUAAUACGGAU UACGUUGUUAUUGCUUAAGAAUACGCGUAGUCGAGGAGAGUACCAGCGGCA	miR-137

图 5C

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-138-1 (SEQ ID NO:51)	CCCUGGCAUGGUGUGGUGGGGCGAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGUUGCCA AUCAGAGAACGGCUACUUCACAACACCAGGGCCACACCACACUACAGG	miR-138
miR-138-2 (SEQ ID NO:52)	CGUUGCUGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCUU ACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGUUGCAUCA	miR-138
miR-139 (SEQ ID NO:53)	GUGUAUUCUACAGUGCAGGUGUCUCCAGUGUGGCUCGGAGGCUGGAGACGC GGCCCUUGUGGAGUAAC	miR-139
miR-140 (SEQ ID NO:54)	UGUGUCUCUCUCUGUGUCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGU CAUGCUGUUCUACCACAGGGUAGAACCACGGACAGGAUACCGGGGCACC	miR-140
miR-141 (SEQ ID NO:55)	CGGCCGGCCCGUGGGUCCAUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUG AAGCUCCUAACACUGUCUGGUAAGAUGGCUCCCGGGUGGGUUC	miR-141
miR-142 (SEQ ID NO:56)	GACAGUGCAGUCACCCAUAAAGUAGAAAGCACUACUAACAGCACUGGAGGG UGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGAUGAGUGUACUGUG	miR-142-3p; miR-142-5p
miR-143 (SEQ ID NO:57)	GCGCAGCGCCCGUGUCUCCAGCCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUCAG UUGGGAGUCUGAGAUGAAGCACUGUAGCUCAGGAAGAGAGAAGUUGUUCUG CAGC	miR-143
miR-145 (SEQ ID NO:58)	CACCUUGUCCUCACGGUCCAGUUUCCAGGAAUCCCUAGAUGCUAAGAU GGGGAUUCUGGAAAUACUGUUCUUGAGGUCAUGGUU	miR-145
miR-146a (SEQ ID NO:59)	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUUUGAGAACUGAAUCCAUGGGUUGUGUCAGUG UCAGACCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAGCUGGGAUAUCUCUGUCAUCGU	miR-146a
miR-146b (SEQ ID NO:60)	CCUGGCACUGAGAACUGAAUUCUAGGUCUGAGCUCUAGCAAUGCCCUG UGGACUCAGUUCUGGUGCCCGG	miR-146b
miR-147 (SEQ ID NO:61)	AAUCUAAAGACAACAUUUCUGCACACACACCAGACUAUGGAAGCCAGUGUG UGGAAAUAGCUUCUGCUAGAUU	miR-147
miR-147b (SEQ ID NO:62)	UAUAAAUCUAGUGGAAACAUUUCUGCACAAACUAGAUAUCUGGACACCAGUG UGCGGAAAUAGCUUCUGCUACAUUUUUAGG	miR-147b
miR-148a (SEQ ID NO:63)	GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAAGUCAGUGCA CUACAGAACUUUGUCUC	miR-148a
miR-148b (SEQ ID NO:64)	CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUUAUACACUCAGGCUGUGG CUCUCUGAAAGUCAGUGCAUCACAGAACUUUGUCUCGAAAGCUUUCUA	miR-148b
miR-149 (SEQ ID NO:65)	GCCGGCGCCCGAGCUCUGGCUCGUGUCUACUCCCGUGCUUGUCCGAGG AGGGAGGGAGGGACGGGGGCGUGUCUGGGGCAGCUGGA	miR-149
miR-150 (SEQ ID NO:66)	CUCCCCAUGGCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACCC UGGUACAGGCCUGGGGGACAGGGACCUGGGGAC	miR-150

图 5D

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-151 (SEQ ID NO:67)	UUUCCUGCCUCGAGGAGCUCACAGUCUAGUAUGUCUCAUCCCCUACUAGA CUGAAGCUCCUUGAGGACAGGGAUGGUCAUACUCACCUC	miR-151
miR-152 (SEQ ID NO:68)	UGUCCCCCCCCGCCCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAGC AGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCCCCGGAAGGACC	miR-152
miR-153-1 (SEQ ID NO:69)	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAUUCACACUCC AGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGCAGGUGUGGC	miR-153
miR-153-2 (SEQ ID NO:70)	AGCGGUGGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCCA GUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUUGGAAACUGUG	miR-153
miR-154 (SEQ ID NO:71)	GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUAUUUGUGACGA AUCAUACACGGUUGACCUAUUUUUCAGUACCAA	miR-154; miR- 154*
miR-155 (SEQ ID NO:72)	CUGUUAUUGCUAUUCGUGAUAGGGGUUUUUGCCUCCAACUGACUCCUACA AUUAGCAUUAACAG	miR-155
miR-15a (SEQ ID NO:73)	CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUGAAAAGGUGC AGGCCAUUUGUGCUGCCUCAAUUAACAAGG	miR-15a
miR-15b (SEQ ID NO:74)	UUGAGGCCUUAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUAUGCUACAGUC AAGAUGCGAAUCAUUAUUUGCUGCUCUAGAAUUAAGGAAAUUCAU	miR-15b
miR-16-1 (SEQ ID NO:75)	GUCAGCAGUGCCUAGCAGCACGUAUUAUUGGCGUUAAGAUUCUAAAAUU AUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGAAGUAAGGUUGAC	miR-16
miR-16-2 (SEQ ID NO:76)	GUUCCACUCUAGCAGCACGUAUUAUUGGCGUAGUGAAUUAUUAUUAAC ACCAUUAUUAACUGUGCUGCUUAGUGUGAC	miR-16
miR-17 (SEQ ID NO:77)	GUCAGAAUUAUGUCAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUUUGUGCAUCUA CUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC	miR-17-3p; miR- 17-5p
miR-181a-1 (SEQ ID NO:78)	UGAGUUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGUGUCGGUGAGUUUGGA AUUAAAAUCAAAACCAUCGACCGUUGAUUGUACCCUAUGGCUAACCAUCAU CUACUCCA	miR-181a; miR- 213 (也称为 miR-181a*)
miR-181a-2 (SEQ ID NO:79)	AGAAGGGCUAUCAGGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACAUUCAACGCU GUCGGUGAGUUUGGGAUUUGAAAAACCACUGACCGUUGACUGUACCUUGG GGUCCUUA	miR-181a
miR-181b-1 (SEQ ID NO:80)	CCUGUGCAGAGAUUUAUUUUUAAAAGGUCACAAUCAACAUAUUGCUGUC GGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCUCACUGAACAAUGAAUGCAACUGUGG CCCCGCUU	miR-181b
miR-181b-2 (SEQ ID NO:81)	CUGAUGGCUGCACUCAACAUAUUGCUGUCGGUGGGUUUGAGUCUGAAUC AACUCACUGAUCAAUGAAUGCAAACUGCGGACCAACA	miR-181b
miR-181c (SEQ ID NO:82)	CGGAAAAUUUGCCAAGGGUUUGGGGAACAUAUUAACUGUCGGUGAGUUUG GGCAGCUCAGGCAAACCAUCGACCGUUGAGUGGACCCUGAGGCCUGGAAUU GCCAUCCU	miR-181c

图 5E

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-181d (SEQ ID NO:83)	GUCCCCUCCCCUAGGCCACAGCCGAGGUCACAAUCAUCAUUGUUGUC GGUGGGUUGUGAGGACUGAGGCCAGACCCACCGGGGAUGAAUGUCACUGU GGCUGGGCCAGACACGGCUUAAGGGGAAUGGGGAC	miR-181d
miR-182 (SEQ ID NO:84)	GAGCUGCUUGCCUCCCCCGUUUUUGGCAAUGGUAGAACUCACACUGGUGA GGUAAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGACUUGCCAACUAUGGGGCGAGGACUCA GCCGGCAC	miR-182; miR- 182*
miR-183 (SEQ ID NO:85)	CCGCAGAGUGUGACUCCUGUUCUGUGUAUGGCACUGGUAGAAUUCACUGUG AACAGUCUCAGUCAGUGAAUUACCGAAGGGCCAUAACAGAGCAGAGACAG AUCCACGA	miR-183
miR-184 (SEQ ID NO:86)	CCAGUCACGUCCCCUUAUCACUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGUG UUGGACGGAGAACUGAUAAAGGUAGGUGAUUGA	miR-184
miR-185 (SEQ ID NO:87)	AGGGGGCGAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCUGAUGGUCCCCUCCCCAG GGGUGGCUUUCUCUGGUCCUCCCCUCCA	miR-185
miR-186 (SEQ ID NO:88)	UGCUUGUAACUUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUUU AAGCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGAAGUUUGAGCU	miR-186
miR-187 (SEQ ID NO:89)	GGUCGGGCUACCAUGACACAGUGUGAGACCUCGGGCUACAACACAGGACC CGGGCGCUGCUCUGACCCUCGUGUCUUGUGUUGCAGCCGGAGGGACGCAG GUCCGCA	miR-187
miR-188 (SEQ ID NO:90)	UGCUCUCCUCUCUCACAUCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAAC CCUCCCAUGCAGGGUUUGCAGGAUGGCGAGCC	miR-188
miR-18a (SEQ ID NO:91)	UGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGCAUCUACUGC CCUAAGUGCUCUUCUGGCA	miR-18a; miR- 18a*
miR-18b (SEQ ID NO:92)	UGUGUUAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAGUGAAGCAGCUUAGAAUCUACUGC CCUAAAUGCCCCUUCUGGCA	miR-18b
miR-190 (SEQ ID NO:93)	UGCAGGCCUCUGUGUGAUUGUUUGAUUAUUUAGGUUGUUUUUAAUCCAA CUAUUAUCAAAACAUUCCUACAGUGUCUUGCC	miR-190
miR-191 (SEQ ID NO:94)	CGGCUGGACAGCGGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCUGCUCUCCUGCCU	miR-191
miR-192 (SEQ ID NO:95)	GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGCCAGUGCUC UCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUCCAUAGGUCACAGGUAUGUUCGCCUCA AUGCCAGC	miR-192
miR-193a (SEQ ID NO:96)	CGAGGAUGGGAGCUGAGGGCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCGG AUCAACUGGCCUACAAAGUCCAGUUCUCGGCCCCCG	miR-193a
miR-193b (SEQ ID NO:97)	GUGGUCUCAGAAUCGGGGUUUUGAGGGCGAGAUGAUUUUGUUUUUAUCCA ACUGGCCCUCAAAGUCCCGUUUUGGGGUCAU	miR-193b
miR-194-1 (SEQ ID NO:98)	AUGGUGUUUAACAGUGUAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUUC CAGUGGAGAUGCUGUUACUUUUGAUGGUUACCAA	miR-194

图 5F

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-194-2 (SEQ ID NO:99)	UGGUUCCCCGCCCCUGUAAACAGCAACUCCAUGUGGAAGUGCCCACUGGUUC CAGUGGGGCGUGUGUUAUCUGGGGCGAGGGCCAG	miR-194
miR-195 (SEQ ID NO:100)	AGCUUCCCUGGCUCUAGCAGCACAGAAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCU GCCAAUAUUGGCUGUGCUGCUCCAGGCAGGGUGGUG	miR-195
miR-196a-1 (SEQ ID NO:101)	GUGAAUUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAAC AUUAAACCACCCGAUUCAC	miR-196a
miR-196a-2 (SEQ ID NO:102)	UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGCUUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGAUUGA GUUUUGAACUCGGCAACAAGAAACUGCCUGAGUUACAUCAGUCGGUUUUCG UCGAGGGC	miR-196a
miR-196b (SEQ ID NO:103)	ACUGGUCGGUGAUUUAGGUAGUUUCCUGUUGUUGGGAUCCACCUUUCUCUC GACAGCACGACACUGCCUUCAUUACUUCAGUUG	miR-196b
miR-197 (SEQ ID NO:104)	GGCUGUGCCGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAGAGCUCUUCACCCUUCA CCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC	miR-197
miR-198 (SEQ ID NO:105)	UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUCCUUCUUCUCUAU AGAAUAAUGA	miR-198
miR-199a-1 (SEQ ID NO:106)	GCCAACCCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAUUGUGUACAGU AGUCUGCACAUUGGUUAGGC	miR-199a (也 称为 miR-199- 5p); miR-199a* (也称为 miR- 199-3p)
miR-199a-2 (SEQ ID NO:107)	AGGAAGCUUCUGGAGAUCUGCUCGUCGCCCCAGUGUUCAGACUACCUGU UCAGGACAAUGCCGUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUUAGACUGGGCAAG GGAGAGCA	miR-199a (也 称为 miR-199- 5p); miR-199a* (也称为 miR- 199-3p)
miR-199b (SEQ ID NO:108)	CCAGAGGACACCUCCACUCCGUCUACCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUCAGG ACUCCCAAUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUUAGGCUGGGCUGGGUUG ACCCUCGG	miR-199b
miR-19a (SEQ ID NO:109)	GCAGUCCUCUGUUAGUUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAUGUAGUUGU GCAAUUCUAUGCAAACUGAUGGUGGCCUGC	miR-19a
miR-19b-1 (SEQ ID NO:110)	CACUGUUCUAUGGUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUUUCU GCUGUGCAAUCCAUGCAAACUGACUGUGGUAGUG	miR-19b
miR-19b-2 (SEQ ID NO:111)	ACAUUGCUACUUAACAAUAGUUUUGCAGGUUUGCAUUCAGCGUAUAUAUG UAUAUGUGGCUGUGCAAUCCAUGCAAACUGAUUGUGAUAAUGU	miR-19b
miR-200a (SEQ ID NO:112)	CCGGGCCCCUGUGAGCAUCUUAACGGACAGUGCUGGAUUUCCAGCUUGAC UCUAACACUGUCUGGUAAACGAUGUCAAAGGUGACCCGC	miR-200a; miR- 200a*
miR-200b (SEQ ID NO:113)	CCAGCUCGGGCAGCCGUGGCCAUCUUAUCUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAG GUCUCUAAUACUGCCUGGUAAUGACGGCGGAGCCUGCACG	miR-200b

图 5G

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-200c (SEQ ID NO:114)	CCCUCGUCUUACCCAGCAGUGUUUGGGUGCGGUUGGGAGUCUCUAAUACUG CCGGGUAAUGAUGGAGG	miR-200c
miR-202 (SEQ ID NO:115)	CGCCUCAGAGCCGCCCGCCGUUCCUUUUUCCUAUGCAUAUACUUCUUUGAG GAUCUGGCCUAAAGAGGUUAUAGGGCAUGGGAAAACGGGGCGGUCGGGUCCU CCCCAGCG	miR-202
miR-203 (SEQ ID NO:116)	GUGUUGGGGACUCGCGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUUAACAGUUC AACAGUU CUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUUUAGGACCACUAGACCCGGCGGGCGCGGC GACAGCGA	miR-203
miR-204 (SEQ ID NO:117)	GGCUACAGUCUUUCUUAUGUGACUCGUGGACUCCCCUUUGUCAUCCUAUG CCUGAGAAUAUAUGAAGGAGGCUGGGAAGGCAAAGGGACGUUCAAUUGUCA UCACUGGC	miR-204
miR-205 (SEQ ID NO:118)	AAAGAUCCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUCUUGUCCUUAUCCACCGGAG UCUGUCUCAUACCCAACCAAGAUUUUAGUGGAGUGAAGUUCAGGAGGCAUGG AGCUGACA	miR-205
miR-206 (SEQ ID NO:119)	UGC U U C C G A G G C C A C A U G C U C U U U A U A U C C C C A U A U G G A U U A C U U U G C U A U G G A A U G U A A G G A A G U G U G U G G U U U C G G C A A G U G	miR-206
miR-208a (SEQ ID NO:120)	UGACGGGCGAGCUUUUGGCCCGGGUUAUACCUGAUGCUCACGUUAUAGACG AGCAAAAAGCUUGUUGGUCA	miR-208 (也 称为 miR-208a)
miR-20a (SEQ ID NO:121)	GUAGCACUAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAGUGUUUAGUUAUCUACUGCAUU AUGAGCACUUAAGUACUGC	miR-20a
miR-20b (SEQ ID NO:122)	AGUACCAAAGUGCUCUAUAGUGCAGGUAGUUUUGGCAUGACUCUACUGUAGU AUGGGCACUUC CAGUACU	miR-20b
miR-21 (SEQ ID NO:123)	UGUCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCAUGGCAACAC CAGUCGAUGGGCUGUCUGACA	miR-21
miR-210 (SEQ ID NO:124)	ACCCGGCAGUGCCUCCAGGCGCAGGGCAGCCCCUGCCACCGCACACUGCG CUGCCCCAGACCCACUGUGCGUGUGACAGCGGCUGAUCUGUGCCUGGGCAG CGGACCC	miR-210
miR-211 (SEQ ID NO:125)	UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCCCUUUGUCAUCCUUCGCCUAGGG CUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAGGGGUGCUCAGUUGUCACUUCCACA GCACGGAG	miR-211
miR-212 (SEQ ID NO:126)	CGGGGCACCCCGCCCGGACAGCGCGCCGGCACC UUGGCUCUAGACUGCUUA CUGCCCGGGCCGCCUCAGUAACAGUCUCCAGUCACGGCCACCGACGCCUG GCCCGCC	miR-212
miR-214 (SEQ ID NO:127)	GGCCUGGCUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGCCUGUCUACACUUGCUGUGC AGAACAUCCGUCACCGUACAGCAGGCACAGACAGGCAGUCACAUGACAA CCCAGCCU	miR-214
miR-215 (SEQ ID NO:128)	AUCAUUCAGAAAUGGUUAUACAGGAAAAUGACCUAUGAAUUGACAGACAAUA UAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAAUAUUCUGUAUGACUGUGC UACUUCAA	miR-215

图 5H

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-216a (SEQ ID NO:129)	GAUGGCUGUGAGUUGGCUUAAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGAUGUUCUAUAC AAUCCCUACAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAAACAGAGCAAUUUCCUAGC CCUCACGA	miR-216 (也 称为 miR-216a)
miR-217 (SEQ ID NO:130)	AGUAUAAUUAUACAUAUAGUUUUUGAUGUCGCGAGAUACUGCAUCAGGAACUG AUUGGAUAAGAAUCAGUCACCAUCAGUUCUAAUGCAUUGCCUUCAGCAUC UAAACAAG	miR-217
miR-218-1 (SEQ ID NO:131)	GUGAUAAUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGUUGC GAGGUAUGAGUAAAACAUGGUUCCGUCAAGCACCAUGGAACGUCACGCAGC UUUCUACA	miR-218
miR-218-2 (SEQ ID NO:132)	GACCAGUCGCGUGCGGGGCUUUCUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGUGGA ACGAUGGAAACGGAACAUGGUUCUGUCAAGCACCGCGGAAAGCACCGUGCU CUCCUGCA	miR-218
miR-219-1 (SEQ ID NO:133)	CCGCCCCGGGCCGCGGCUCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUGAGUCUAUG GCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCGAGCCGCCGCCCCCAAACCU CGAGCGGG	miR-219
miR-219-2 (SEQ ID NO:134)	ACUCAGGGGCUUCGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGUACGAGUCUG CGGCCAACCGAGAAUUGUGGCGUGGACAUCUGUGGCGAGCUCGCGGG	miR-219
miR-22 (SEQ ID NO:135)	GGCUGAGCCGCGAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCUGACCCAGCU AAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGCCUCUGCC	miR-22
miR-221 (SEQ ID NO:136)	UGAACAUCCAGGUCUGGGGCAUGAACCGGCAUACAAUGUAGAUUUCUGUG UUCGUUAGGCAACAGCUACAUUGUCUGCUGGGUUCAGGCUACCUGGAAAC AUGUUCUC	miR-221
miR-222 (SEQ ID NO:137)	GCUGCUGGAAGGUGUAGGUACCCUCAUUGGCUCAGUAGCCAGUGUAGAUC UGUCUUUCGUAAUCAGCAGCUACAUCUGGCUACUGGGUCUCUGAUGGCAUC UUCUAGCU	miR-222
miR-223 (SEQ ID NO:138)	CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUCCGUGUAUUUGACAAGCUGAGUUGGAC ACUCCAUGUGGUAGAGUGUCAGUUUGUCAAAUACCCCAAGUGCGGCACAUG CUUACCAAG	miR-223
miR-224 (SEQ ID NO:139)	GGGCUUUAAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGUGCAUUGUUU CAAAAUGGUGCCCUGAGACUACAAAGCCC	miR-224
miR-23a (SEQ ID NO:140)	GGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUUGCUUCCUGUCACAAUACACAU UGCCAGGGAUUUCCAACCGACC	miR-23a
miR-23b (SEQ ID NO:141)	CUCAGGUGCUCUGGCUGCUUGGGUUCUGGCAUGCUGAUUUGUGACUUAAG AUUAAAAUCACAUUGCCAGGGAUUACCACGCAACCACGACCUUGGC	miR-23b
miR-24-1 (SEQ ID NO:142)	CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUUACAGUUCUCAUUUACACACUGGCUCAG UUCAGCAGGAACAGGAG	miR-24; miR-189 (也称为 miR- 24*)
miR-24-2 (SEQ ID NO:143)	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUGUGUACACUG GCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG	miR-24

图 51

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-25 (SEQ ID NO:144)	GGCCAGUGUUGAGAGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGCUGCCUGGG CAUUGCACUUGUCUGGUCUGACAGUGCCGGCC	miR-25
miR-26a-1 (SEQ ID NO:145)	GUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCAAUGGGCCU AUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC	miR-26a
miR-26a-2 (SEQ ID NO:146)	GGCUGUGGCUGGAUUAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUUUCCAUCUGUGAGG CCUAUUCUUGAUUACUUGUUUCUGGAGGCAGCU	miR-26a
miR-26b (SEQ ID NO:147)	CCGGGACCCAGUUCAAGUAAUUCAGGAUAGGUUGUGUGCUGUCCAGCCUGU UCUCCAUUACUUGGCUCGGGGACCGG	miR-26b
miR-27a (SEQ ID NO:148)	CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACCAAGUCGUGU UCACAGUGGCUAAGUUCGCCCCCAG	miR-27a
miR-27b (SEQ ID NO:149)	ACCUCUCUAACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUU UCCGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUUCGACCUGAAGAGAAGGUG	miR-27b
miR-28 (SEQ ID NO:150)	GGUCCUUGCCCUC AAGGAGCUCACAGUCUAUUGAGUUACCUUUCUGACUUU CCCACUAGAUUGUGAGCUCCUGGAGGGCAGGCACU	miR-28
miR-296 (SEQ ID NO:151)	AGGACCCUUCAGAGGGCCCCCCCUC AAUCCUGUUGGCCUAAUUCAGAGG GUUGGGUGGAGGCUCUCCUGAAGGGCUCU	miR-296
miR-299 (SEQ ID NO:152)	AAGAAAUGGUUUACCGUCCCAUACAUUUUGAAUAUGUAUGUGGGAUGGU AAACCGCUUCU	miR-299-3p; miR- 299-5p
miR-29a (SEQ ID NO:153)	AUGACUGAUUUCUUUUGGUGUUCAGAGUCAAUUAUAAUUUUCUAGCACCAUC UGAAAUCGGUUAU	miR-29a
miR-29b-1 (SEQ ID NO:154)	CUUCAGGAAGCUGGUUUCAU AUGGUGGUUUAGAUUUAAUAGUGAUUGUCU AGCACCAUUUGAAUUCAGUGUUCUUGGGG	miR-29b
miR-29b-2 (SEQ ID NO:155)	CUUCUGGAAGCUGGUUUCAC AUGGUGGUUUAGAUUUUCCAUCUUUGUAUC UAGCACCAUUUGAAUUCAGUGUUUAGGAG	miR-29b
miR-29c (SEQ ID NO:156)	AUCUCUUACACAGGCUGACCGAUUUCUCCUGGUGUUCAGAGUCUGUUUUUG UCUAGCACCAUUUGAAUUCGGUUAUGAUGUAGGGGGA	miR-29c
miR-301a (SEQ ID NO:157)	ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUUAUUGCACUACUGUACUUUACAGCUAGC AGUGCAAUAGUAUUGUCAAGCAUCUGAAAGCAGG	miR-301 (也 称为 miR-301a)
miR-302a (SEQ ID NO:158)	CCACCACUUAACGUGGAUGUACUUGCUUUGAAACUAAAGAAGUAAGUGCU UCCAUGUUUUGGUGAUGG	miR-302a; miR- 302a*
miR-302b (SEQ ID NO:159)	GCUCCCUCAACUUUAACAUGGAAGUGCUUUCUGUGACUUUAAAAGUAAGU GCUUCCAUGUUUAGUAGGAGU	miR-302b; miR- 302b*

图 5J

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-302d (SEQ ID NO:160)	CCUCUACUUUAAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACAAAAUAAGUGCU UCCAUGUUUGAGUGUGG	miR-302d; miR-302d*
miR-30a (SEQ ID NO:161)	GCGACUGUAAACAUCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCACAGAUGGGCUUUC AGUCGGAUGUUUGCAGCUGC	miR-30a-3p; miR-30a-5p
miR-30b (SEQ ID NO:162)	ACCAAGUUUCAGUUCAGUAAACAUCUACACUCAGCUGUAAUACAUGGAU UGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACUUGGA	miR-30b
miR-30c-1 (SEQ ID NO:163)	ACCAUGCUGUAGUGUGUGUAAACAUCUACACUCAGCUGUGAGCUCAAG GUGGCUGGGAGAGGGUUGUUUACUCCUUCUGCCAUGGA	miR-30c
miR-30c-2 (SEQ ID NO:164)	AGAUACUGUAAACAUCUACACUCUCAGCUGUGGAAAGUAAGAAAGCUGGG AGAAGGCUGUUUACUCUUUCU	miR-30c
miR-30d (SEQ ID NO:165)	GUUGUUGUAAACAUCUCCCGACUGGAAGCUGUAAGACACAGCUAAGCUUUA GUCAGAUGUUUGCUGCUAC	miR-30d
miR-30e (SEQ ID NO:166)	GGGCAGUCUUUGCUACUGUAAACAUCUUGACUGGAAGCUGUAAGGUGUUC AGAGGAGCUUUCAGUCGGAUGUUUACAGCGGCAGGCUGCCA	miR-30e-3p; miR-30e-5p
miR-31 (SEQ ID NO:167)	GGAGAGGAGGCAAGAUGCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGAACCUGCUAUGC CAACAUUUGCCAUCUUUC	miR-31
miR-32 (SEQ ID NO:168)	GGAGAUUUGCACAUUACUAAGUUGCAUGUUGUCACGGCCUCAUGCAAUU UAGUGUGUGUGAUUUUUC	miR-32
miR-320a (SEQ ID NO:169)	GCUUCGCUCUCCUCCGCCUUCUUCUCCCGGUUCUCCCGGAGUCGGGAAAA GCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAUGAGGU	miR-320 (也称为 miR-320a)
miR-323 (SEQ ID NO:170)	UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGUCGUGGCGCGUUCGCUUUUUAUUGGCGC ACAUUACACGGUCGACCUCUUUGCAGUAUCUAAUC	miR-323
miR-324 (SEQ ID NO:171)	CUGACUAUGCCUCCCGCAUCCCUAGGGCAUUGGUGUAAAGCUGGAGACC CACUGCCCCAGGUGCUGCUGGGGGUUGUAGUC	miR-324-3p; miR-324-5p
miR-325 (SEQ ID NO:172)	AUACAGUGCUGGUUCCUAGUAGGUGUCCAGUAAGUGUUUGUGACAUAAUU UGUUUAUUGAGGACCUCUUAUCAAUAAGCACUGUGCUAGGCUCUGG	miR-325
miR-326 (SEQ ID NO:173)	CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUUGUGAAGGCGGGUGGUGC UCAGAUCCGUUGGGCCUUCUCCAGCCCCGAGGCGGAUUA	miR-326
miR-328 (SEQ ID NO:174)	UGGAGUGGGGGGGCAGGAGGGGCUAGGGAGAAAGUGCAUACAGCCCCUGG CCCUCUCUGCCCUUCCGUCCCCUG	miR-328
miR-329-1 (SEQ ID NO:175)	GGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAUGAGGACGAAA CACACCUGGUUAACCUCUUUCCAGUAUC	miR-329
miR-329-2 (SEQ ID NO:176)	GUGGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAUUGAGGACGA AACACACCUGGUUAACCUCUUUCCAGUAUCAA	miR-329

图 5K

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-33a (SEQ ID NO:177)	CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGUGGUACCCAUGCAAUGU UCCACAGUGCAUCACAG	miR-33 (也称为 miR-33a)
miR-330 (SEQ ID NO:178)	CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGCUCUGCAAGAUA ACCGAGCAAAGCACACGGCCUGCAGAGAGGCAGCGCUCUGCCC	miR-330
miR-331 (SEQ ID NO:179)	GAGUUUGUUUUGUUUGGUUUUGUUCUAGGUUAGGUCCCAGGGAUCCCAGA UCAAAACCAGGCCCCUGGGCCUAUCCUAGAACCAACCUAAGCUC	miR-331
miR-335 (SEQ ID NO:180)	UGUUUUGAGCGGGGGUCAAGAGCAAUAACGAAAAUGUUUGUCAUAAACCG UUUUUCAUUAUUGCUCUGACCUCUCUCAUUUGCUAUUAUUA	miR-335
miR-337 (SEQ ID NO:181)	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGUUGAUGCACA GUUAUCCAGCUCUUAUAUGAUGCCUUUCUUAUCCCCUCAA	miR-337
miR-338 (SEQ ID NO:182)	UCUCCAACAAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGCGACUCCAGCAUCA GUGAUUUUGUUGAAGA	miR-338
miR-339 (SEQ ID NO:183)	CGGGGCGGCCGCUCUCCUGUCCUCCAGGAGCUCACGUGUGCCUGCCUGUG AGCGCCUCGACGACAGAGCCGGCGCCUGCCCCAGUGUCUGCGC	miR-339
miR-340 (SEQ ID NO:184)	UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAUAUGUCGUUU GUGGGAUCCGUCUCAGUUAUUAUAGCCAUACCUGGUAUCUUA	miR-340
miR-342 (SEQ ID NO:185)	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUAGGGACAUGGUUA AUGGAAUUGUCUCACACAGAAUCCGACCCGUCACCUUGGCCUACUUA	miR-342
miR-345 (SEQ ID NO:186)	ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUGAUGGCUGGU GGGCCCUGAACGAGGGGUCUGGAGGCCUGGGUUUGAAUAUCGACAGC	miR-345
miR-346 (SEQ ID NO:187)	GGUCUCUGUGUUGGGCGUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUC UGAAGGAGGCAGGGGCGUGGGCCUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGG	miR-346
miR-34a (SEQ ID NO:188)	GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCA AUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAUACUGCCCUAGAAGUGCUGCACGUUG UGGGGCC	miR-34a
miR-34b (SEQ ID NO:189)	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUGGUGGUUACA AUCACUAACUCCACUGCCAUAACAAACAGGCAC	miR-34b
miR-34c (SEQ ID NO:190)	AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGUACCAAUCAC UAACCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU	miR-34c
miR-361 (SEQ ID NO:191)	GGAGCUUAUCAGAAUCUCCAGGGGUACUUUAUAAUUAUCAAAGUCCCCCA GGUGUGAUUCUGAUUUGCUUC	miR-361
miR-362 (SEQ ID NO:192)	CUUGAAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGUGCUAUUUCAGUGCAACACACCUA UUAAGGAUUCAAA	miR-362

图 5L

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-365-1 (SEQ ID NO:193)	ACCGCAGGGAAAAUGAGGGACUUUUGGGGGCAGAUGUGUUUCCAUCCACU AUCAUAAUGCCCCUAAAAUCCUUAUUGCUCUUGCA	miR-365
miR-365-2 (SEQ ID NO:194)	AGAGUGUUC AAGGACAGCAAGAAAAUGAGGGACUUUCAGGGGCAGCUGUG UUUUCUGACUCAGUCAUAAUGCCCCUAAAAUCCUUAUUGUUCUUGCAGUG UGCAUCGGG	miR-365
miR-367 (SEQ ID NO:195)	CCAUUACUGUUGC UAAUAUGCAACUCUGUUGAAUAUAAAUGGAAUUGCAC UUUAGCAAUGGUGAUGG	miR-367
miR-369 (SEQ ID NO:196)	UUGAAGGGAGAU CGACCGUGUUAUAUUCGCUUUAUUGACUUCGAAUAAUAC AUGGUUGAUCUUUUCUCAG	miR-369-3p; miR- 369-5p
miR-370 (SEQ ID NO:197)	AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUAACACAGCUCACGAGUGCCU GCUGGGGUGGAACCUGGUCUGUCU	miR-370
miR-371 (SEQ ID NO:198)	GUGGCACUCAAAACUGUGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCC AUCUUUUGAGUGUUAC	miR-371
miR-372 (SEQ ID NO:199)	GUGGGCCUCAAAUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGC GACAUUUGAGCGUCAC	miR-372
miR-373 (SEQ ID NO:200)	GGGAUACUCAAAAUGGGGGCGCUUCCUUUUUGUCUGUACUGGGAAGUGCU UCGAUUUUGGGGUGUCCC	miR-373; miR- 373*
miR-374a (SEQ ID NO:201)	UACAUCGGCCAUAUAAUACAACCUGAUAGUGUUAUAGCACUUAUCAGAU UGUAUUGUAAUUGUCUGUGUA	miR-374 (也 称为 miR-374a)
miR-375 (SEQ ID NO:202)	CCCCGCGACGAGCCCCUCGCACAAACCGGACCUGAGCGUUUUGUUCGUUCG GCUCGCGUGAGGC	miR-375
miR-376a-1 (SEQ ID NO:203)	UAAAAGGUAGAUUCUCCUUCUAUGAGUACAUAUUAUGAUUAAUCAUAGA GGAAAAUCCACGUUUUC	miR-376a; miR- 376a*
miR-376a-2 (SEQ ID NO:204)	GGUAUUUAAAAGGUAGAUUUUCCUUCUAUGGUUACGUGUUUGAUGGUUAAU CAUAGAGGAAAAUCCACGUUUUCAGUAUC	miR-376a
miR-376b (SEQ ID NO:205)	CAGUCCUUCUUUGGUUUUAAAACGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUACGUGA UUCUGGUUAAUCAUAGAGGAAAAUCCAUGUUUUCAGUAUCAAUGCUG	miR-376b
miR-376c (SEQ ID NO:206)	AAAAGGUGGAUAUCCUUCUAUGUUUAUGUUAUUAUGGUUAAACAUAGAG GAAAUUCCACGUUUU	miR-368 (也 称为 miR-376c)
miR-377 (SEQ ID NO:207)	UUGAGCAGAGGUUGCCCUUGGUGAAUUCGCUUUAUUAUGUUGAAUCACAC AAAGGCAACUUUUGUUUG	miR-377
miR-378 (SEQ ID NO:208)	AGGGCUCCUGACUCCAGGUCCUGUGUGUACCUAGAAUAGCACUGGACUU GGAGUCAGAAGGCCU	miR-378; miR- 422b (也称为 miR-378*)

图 5M

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-379 (SEQ ID NO:209)	AGAGAUGGUAGACUAUGGAACGUAGGCGUUAUGAUUUCUGACCUAUGUAAC AUGGUCCACUAACUCU	miR-379
miR-380 (SEQ ID NO:210)	AAGAUGGUUGACCAUAGAACAUGCGCUAUCUCUGUGUCGUAUGUAAUAUGG UCCACAUCUU	miR-380 (也 称为 miR-380- 3p); miR-380* (也称为 miR- 380-5p)
miR-381 (SEQ ID NO:211)	UACUUAAGCGAGGUUGCCCUUUGUAUAUUCGGUUUAUUGACAUGGAAUUA ACAAGGGCAAGCUCUCUGUGAGUA	miR-381
miR-382 (SEQ ID NO:212)	UACUUGAAGAGAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCGCUUUACUUAUGACGAAUCA UUCACGGACAACACUUUUUCAGUA	miR-382
miR-383 (SEQ ID NO:213)	CUCCUCAGAUCAAGAAGGUGAUUGUGGCUUUGGGUGGAUUAUAAUCAGCCAC AGCACUGCCUGGUCAGAAAGAG	miR-383
miR-409 (SEQ ID NO:214)	UGGUACUCGGGGAGAGGUUACCCGAGCAACUUUGCAUCUGGACGACGAAUG UUGCUCGGUGAACCCCUUUUCGGUAUCA	miR-409-5p
miR-410 (SEQ ID NO:215)	GGUACCUGAGAAGAGGUUGUCUGUGAUGAGUUCGCUUUUAUUAUUGACGAA UAUAACACAGAUGGCCUGUUUCAGUACC	miR-410
miR-412 (SEQ ID NO:216)	CUGGGGUACGGGGAUGGAUGGUCGACCAGUUGGAAAGUAAUUGUUUCUAAU GUACUUCACCUGGUCCACUAGCCGUCCGUAUCCGUCGAG	miR-412
miR-422a (SEQ ID NO:217)	GAGAGAAGCACUGGACUUAGGGUCAGAAGGCCUGAGUCUCUCUGCUGCAGA UGGGCUCUCUGUCCUGAGCCAAGCUUUGUCCUCCUGG	miR-422a
miR-423 (SEQ ID NO:218)	AUAAAGGAAGUUAGGCUGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUUUCUAAUUUCCAA AAGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGUCUUGCUUCCUAACCCGCGC	miR-423
miR-424 (SEQ ID NO:219)	CGAGGGGAUACAGCAGCAAUUCAUGUUUUGAAGUGUUCUAAUUGGUUCAA ACGUGAGGCGCUGCUAUACCCCUUGUGGGGAAGGUAGAAGGUGGGG	miR-424
miR-425 (SEQ ID NO:220)	GAAAGCGCUUUGGAAUGACACGAUCACUCCGUUGAGUGGGCACCCGAGAA GCCAUCGGGAAUGUCGUGUCCGCCAGUGCUCUUUC	miR-425
miR-429 (SEQ ID NO:221)	CGCCGGCCGAUGGGCGUCUUACAGACAUGGUUAGACCUGGCCUCUGUCU AAUACUGUCUGGUAAAACCGUCCAUCGCGUC	miR-429
miR-432 (SEQ ID NO:222)	UGACUCCUCCAGGUCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGGAUCCUCUAAUUCCUU ACGUGGGCCACUGGAUGGCUCCUCCAUGUCUUGGAGUAGAUCA	miR-432; miR- 432*
miR-433 (SEQ ID NO:223)	CCGGGGAGAAGUACGGUGAGCCUGUCAUUAUUCAGAGAGGCUAGAUCUCU GUGUUGAGAAGGAUCAUGAUGGGCUCCUCGGUGUUCUCCAGG	miR-433
miR-448 (SEQ ID NO:224)	GCCGGGAGGUUGAACAUCUGCAUAGUGCUGCCAGGAAAUCCCUAAUUUCAU AUAAGAGGGGGCUGGCUGGUUGCAUAUGUAGGAUGUCCCAUCUCCAGCCC ACUUCGUCA	miR-448

图 5N

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-449a (SEQ ID NO:225)	CUGUGUGUGAUGAGCUGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGUUGAAUAUGUGAAUG GCAUCGGCUAAACUGCAACUGCUGUCUUAUUGCAUAUACA	miR-449 (也 称为 miR-449a)
miR-450a-1 (SEQ ID NO:226)	AAACGAUACUAAACUGUUUUUGCGAUGUGUCCUAAUAUGCACUAUAAAUA UAUUGGGAACAUAUUUGCAUGUAUAGUUUGUAUCAUAUA	miR-450 (也 称为 miR-450a)
miR-450a-2 (SEQ ID NO:227)	CCAAGAAAGAUGCUGAAACUAUUUUUGCGAUGUGUCCUAAUAUGUAAUAU AAUUGUAUUGGGGACAUUUUGCAUUCAUAGUUUGUAUCAUAUAUUGG	miR-450 (也 称为 miR-450a)
miR-451 (SEQ ID NO:228)	CUUGGGAAUGGCAAGGAAACCGUUAACCAUACUGAGUUUAGUAAUGGUAAU GGUUCUCUUGCUAUACCCAGA	miR-451
miR-452 (SEQ ID NO:229)	GCUAAGCACUUAACAUGUUUGCAGAGGAAACUGAGACUUUGUAACUAUGU CUCAGUCUCAUCUGCAAAGAAGUAAGUGCUUUGC	miR-452; miR- 452*
miR-453 (SEQ ID NO:230)	GCAGGAAUGCUGCGAGCAGUGCCACCUCUAGGUACUCGGAGGGAGGUUGUC CGUGGUGAGUUCGCAUUAUUUAAUGAUGC	miR-453
miR-455 (SEQ ID NO:231)	UCCUGGCGUGAGGGUAUGUGCCUUUGGACUACAUCGUGGAAGCCAGCACC AUGCAGUCCAUGGGCAUAUACACUUGCCUCAAGGCCUAUGUCAUC	miR-455
miR-483 (SEQ ID NO:232)	GAGGGGAAGACGGGAGGAAAGAAGGGAGUGGUUCCAUCACGCCUCCUCAC UCCUCUCCUCCCGUCUUCUCCUCUC	miR-483
miR-485 (SEQ ID NO:233)	ACUUGGAGAGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUCGAUUAUCAAAAGCGAGUCAUA CACGGCUCUCCUCUCUUUAGU	miR-485-3p; miR- 485-5p
miR-486 (SEQ ID NO:234)	GCAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGGCCUUAUGCUGCCCAGCUCGGGGC AGCUCAGUACAGGAUAC	miR-486
miR-487a (SEQ ID NO:235)	GGUACUUGAAGAGUGGUUAUCCUGCUGUGUUCGCUUAAUUUAUGACGAAU CAUACAGGGACAUCAGUUUUUCAGUAUC	miR-487a
miR-487b (SEQ ID NO:236)	UUGGUACUUGGAGAGUGGUUAUCCUGUCCUGUUCGUUUUGCUCAUGUCGA AUCGUACAGGGUCAUCCACUUUUUCAGUAUCAA	miR-487b
miR-488 (SEQ ID NO:237)	GAGAAUCAUCUCUCCAGAUAAUGGCACUCUCAACAAGUUUCCAAAUUGU UUGAAAGGCUAUUUCUUGGUCAGAUACUCUC	miR-488
miR-489 (SEQ ID NO:238)	GUGGCAGCUUGGUGGUCCUAUGUGUGACGCCAUUUACUUGAACCUUUAGGA GUGACAUCACAUUACGGCAGCUAAACUGCUAC	miR-489
miR-490 (SEQ ID NO:239)	UGGAGGCCUUGCUGGUUUGGAAAGUUAUUGUUCGACACCAUGGAUCUCCA GGUGGGUCAAGUUUAGAGAUGCACCAACCUGGAGGACUCCAUGCUGUUGAG CUGUUCACAAGCAGCGGACACUCCA	miR-490
miR-491 (SEQ ID NO:240)	UUGACUUAGCUGGGUAGUGGGGAACCCUCCAUGAGGAGUAGAACACUCCU UAUGCAAGAUUCCCUUCCUACCUGGCUGGUUGG	miR-491

图 50

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-493 (SEQ ID NO:241)	CUGGCCUCCAGGGCUUUGUACAUGGUAGGCUUUCAUUCAUUCGUUUGCACA UUCGGUGAAGGUCUACUGUGUGCCAGGCCUGUGCCAG	miR-493 (也 称为 miR-493- 3p); miR-493* (也称为 miR- 493-5p)
miR-494 (SEQ ID NO:242)	GAUACUCGAAGGAGAGGUUGUCCGUGUUGUCUUCUUAUUUAUGAUGAA ACAUACACGGGAAACCUCUUUUUUAGUAUC	miR-494
miR-495 (SEQ ID NO:243)	UGGUACCUGAAAAGAAGUUGCCCAUGUUAUUUUCGCUUAUAUGUGACGAA ACAAACAUGGUGCACUUCUUUUUCGGUAUCA	miR-495
miR-496 (SEQ ID NO:244)	CCCAAGUCAGGUACUCGAAUGGAGGUUGUCCAUGGUGUGUUCAUUUUAUUU AUGAUGAGUAUUACAUGGCCAUCUCCUUUCGGUACUCAAUUCUUCUUGGG	miR-496
miR-497 (SEQ ID NO:245)	CCACCCCGUCCUGUCUCCCGCCCCAGCAGCACACUGUGGUUUGUACGGCAC UGUGGCCACGUCCAAACCACACUGUGGUGUAGAGCGAGGGUGGGGGAGGC ACCGCCGAGG	miR-497
miR-498 (SEQ ID NO:246)	AACCCUCCUUGGGAAGUGAAGCUCAGGCUGUGAUUUCAAGCCAGGGGGCGU UUUUCUAUAACUGGAUGAAAAGCACCUCAGAGCUUGAAGCUCACAGUUUG AGAGCAAUCGUCUAAGGAAGUU	miR-498
miR-499 (SEQ ID NO:247)	GCCCUGUCCCCUGUGCCUUGGGCGGGCGGCUGUUAAGACUUGCAGUGAUGU UUAACUCCUCUCCACGUGAACAUACAGCAAGUCUGUGCUGCUUCCCGUCC CUACGCUGCCUGGGCAGGGU	miR-499
miR-500 (SEQ ID NO:248)	GCUCCCCUCUCUAAUCCUUGCUACCUGGGUGAGAGUGCUGUCUGAAUGCA AUGCACCUGGGCAAGGAUUCUGAGAGCGAGAGC	miR-500
miR-501 (SEQ ID NO:249)	GCUCUCCUCUCUAAUCCUUGUCCUGGGUGAGAGUGCUUUCUGAAUGCA AUGCACCCGGGCAAGGAUUCUGAGAGGGUGAGC	miR-501
miR-502 (SEQ ID NO:250)	UGCUCUCCCCUCUCUAAUCCUUGCUAUCUGGGUGCUAGUGCUGGCUCAAUGC AAUGCACCUGGGCAAGGAUUCAGAGAGGGGGAGCU	miR-502
miR-503 (SEQ ID NO:251)	UGCCCUAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAGUGAGCGAUCGGUGCUCUGGGGUA UUGUUUCCGUGCCAGGGUA	miR-503
miR-504 (SEQ ID NO:252)	GCUGCUGUUGGGAGACCCUGGUCUGCACUCUAUCUGUAUUCUACUGAAGG GAGUGCAGGGCAGGGUUUCCCAUACAGAGGGC	miR-504
miR-505 (SEQ ID NO:253)	GAUGCACCCAGUGGGGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGUUUCUGCCAGUUUAGC GUCAACACUUGCUGGUUCCUCUCUGGAGCAUC	miR-505
miR-506 (SEQ ID NO:254)	GCCACCACCAUCAGCCAUACUAUGUGUAGUGCCUUAUUCAGGAAGGUGUUA CUUAAUAGAUUAAUUAUUGUAAGGCACCCUUCUGAGUAGAGUAAUGUGCAA CAUGGACAACAUUUGUGGUGGC	miR-506
miR-507 (SEQ ID NO:255)	GUGCUGUGUGUAGUGCUUCACUUAAGAAGUGCCAUGCAUGUGUCUAGAAA UAUGUUUUGCACCUUUUGGAGUGAAAUAUUGCACAACAGAUAC	miR-507

图 5P

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-508 (SEQ ID NO:256)	CCACCUUCAGCUGAGUGUAGUGCCCUACUCCAGAGGGCGUCACUCAUGUAA ACUAAAACAUGAUUGUAGCCUUUUGGAGUAGAGUAAUACACAUCACGUAAC GCAUAUUUGGUGG	miR-508
miR-509-1 (SEQ ID NO:257)	CAUGCUGUGUGUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUAA AAUAGAUUGGUACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAUGACACAUG	miR-509
miR-509-2 (SEQ ID NO:258)	CAUGCUGUGUGUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUAA AAUAGAUUGGUACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAUGACAC	miR-509
miR-509-3 (SEQ ID NO:259)	GUGGUACCCUACUGCAGACGUGGCAAUCAUGUAUAAUAAAAUAGAUUGGU ACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAU	miR-509
miR-510 (SEQ ID NO:260)	GUGGUGUCCUACUCAGGAGAGUGGCAAUCACAUGUAAUAGGUGUGAUUGA AACCUCUAAGAGUGGAGUAACAC	miR-510
miR-511-1 (SEQ ID NO:261)	CAAUAGACACCCAUUCGUGUCUUUUGUCUCUGCAGUCAGUAAAUUUUUUUG UGAAUGUGUAGCAAAGACAGAAUGGUGGUCCAUG	miR-511
miR-511-2 (SEQ ID NO:262)	CAAUAGACACCCAUUCGUGUCUUUUGUCUCUGCAGUCAGUAAAUUUUUUUG UGAAUGUGUAGCAAAGACAGAAUGGUGGUCCAUG	miR-511
miR-512-1 (SEQ ID NO:263)	UCUCAGUCUGUGGCACUCAGCCUUGAGGGCACUUUCUGGUGCCAGAAUGAA AGUGCUGUCAUAGCUGAGGUCCAUGACUGAGG	miR-512-5p
miR-512-2 (SEQ ID NO:264)	GGUACUUCUCAGUCUGUGGCACUCAGCCUUGAGGGCACUUUCUGGUGCCAG AAUGAAAGUGCUGUCAUAGCUGAGGUCCAUGACUGAGGGCAGCACC	miR-512-5p
miR-514-1 (SEQ ID NO:265)	AACAUGUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAU AAUUAUGAUUGACAUUCUGUGAGUAGAGUAACGCAUGACACGUACG	miR-514
miR-514-2 (SEQ ID NO:266)	GUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAU UGAUUGACACUUCUGUGAGUAGAGUAACGCAUGACAC	miR-514
miR-514-3 (SEQ ID NO:267)	GUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAU UGAUUGACACUUCUGUGAGUAGAGUAACGCAUGACAC	miR-514
miR-515-1 (SEQ ID NO:268)	UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAAGAAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGCAG AGUGCCUUCUUUUGGAGCGUACUGUUUGAGA	miR-515-3p; miR-515-5p
miR-515-2 (SEQ ID NO:269)	UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAAGAAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGCAG AGUGCCUUCUUUUGGAGCGUACUGUUUGAGA	miR-515-3p; miR-515-5p
miR-516a-1 (SEQ ID NO:270)	UCUCAGGCUGUGACCUUCUCGAGGAAAGAACACUUUCUGUUGUCUGAAAG AAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGGUACGGUUUGAGA	miR-516-3p (也称为 miR-516a-3p)
miR-516a-2 (SEQ ID NO:271)	UCUCAGGUUGUGACCUUCUCGAGGAAAGAACACUUUCUGUUGUCUGAAAG AAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGGUACGGUUUGAGA	miR-516-3p (也称为 miR-516a-3p)

图 5Q

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-517a (SEQ ID NO:272)	UCUCAGGCAGUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUAUAAAAGAAA AGAUCGUGCAUCCCUUUAGAGUGUUACUGUUUGAGA	miR-517a; miR- 517*
miR-517b (SEQ ID NO:273)	GUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUCUAAGAAAAGAUUCGUGCAU CCCUUUAGAGUGUUAC	miR-517b; miR- 517*
miR-517c (SEQ ID NO:274)	GAAGAUCUCAGGCAGUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUCUAAG AAAAGAUUCGUGCAUCCCUUUAGAGUGUUACUGUUUGAGAAAUC	miR-517c; miR- 517*
mir-518a-1 (SEQ ID NO:275)	UCUCAAGCUGUGACUGCAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAGAG AAAGCGCUUCCCUUUGCUGGAUUACGGUUUGAGA	mir-518a
mir-518a-2 (SEQ ID NO:276)	UCUCAAGCUGUGGGUCUGCAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUAAAAGAAG AGAAAGCGCUUCCCUUUGCUGGAUUACGGUUUGAGA	mir-518a
miR-518b (SEQ ID NO:277)	UCAUGCUGUGGCCUCCAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAC AAAGCGCUUCCCUUAGAGGUUUACGGUUUGA	miR-518b
miR-518c (SEQ ID NO:278)	GCGAGAAGAUUCUAGUCUGUGACUCUCUGGAGGGAAGCACUUCUGUUGUC UGAAAGAAAACAAAGCGCUUCUCUUUAGAGUGUUACGGUUUGAGAAAAGC	miR-518c; miR- 518c*
miR-518d (SEQ ID NO:279)	UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUCUGUUGUCUGAAAGAAA CCAAAGCGCUUCCCUUUGGAGCGUUACGGUUUGAGA	miR-518d
miR-518e (SEQ ID NO:280)	UCUCAGGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGGCUAAAAGAAA AGAAAGCGCUUCCCUUAGAGUGUUACCGUUUGAGA	miR-518e
miR-518f (SEQ ID NO:281)	UCUCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUCUCUUGUCUAAAAGAAA AGAAAGCGCUUCUCUUUAGAGGAUUACUCUUUGAGA	miR-518f
miR-519c (SEQ ID NO:282)	UCUCAGCCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAA AGAAAGUGCAUCUUUUUAGAGGAUUACAGUUUGAGA	miR-519c
miR-519d (SEQ ID NO:283)	UCCCAUGCUGUGACCCUCCAAAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUUUUUCUCUUA AACAAAGUGCCUCCCUUAGAGUGUUACCGUUUGGGA	miR-519d
miR-519e (SEQ ID NO:284)	UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAGGGAGCACUUCUGUUUGAAAGAAAACA AAGUGCCUCCUUUAGAGUGUUACUGUUUGAGA	miR-519e
miR-520a (SEQ ID NO:285)	CUCAGGCUGUGACCCUCCAGAGGGAAGUACUUCUGUUGUCUGAGAGAAAA GAAAGUGCUUCCCUUUGGACUGUUUCGGUUUGAG	miR-520a; miR- 520a*
miR-520b (SEQ ID NO:286)	CCCUUACAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCC UUUUAGAGGG	miR-520b
miR-520c (SEQ ID NO:287)	UCUCAGGCUGUGUCCUCUAGAGGGAAGCACUUCUGUUGUCUGAAAGAAA AGAAAGUGCUUCCUUUUAGAGGGUUACCGUUUGAGA	miR-510c

图 5R

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-520d (SEQ ID NO:288)	UCUCAAGCUGUGAGUCUACAAAGGGAAGCCCUUCUGUUGUCUAAAAGAAA AGAAAGUGCUUCUCUUUGGUGGGUUAACGGUUUGAGA	miR-520d; miR-520d*
miR-520e (SEQ ID NO:289)	UCUCCUGCUGUGACCCUCAAGAUGGAAGCAGUUUCUGUUGUCUGAAAGGAA AGAAAGUGCUUCUUUUUGAGGGUUACUGUUUGAGA	miR-520e
miR-520f (SEQ ID NO:290)	UCUCAGGCUGUGACCCUCUAAAGGGAAGCGCUUCUGUGGUCAGAAAGAAA AGCAAGUGCUUCUUUUAGAGGGUUACCGUUUGGGA	miR-520f
miR-520g (SEQ ID NO:291)	UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGAAGCACUUUCUGUUUGUUGUCUGAGAA AAAACAAAGUGCUUCCUUUUAGAGUGUUACCGUUUGGGA	miR-520g
miR-520h (SEQ ID NO:292)	UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGAAGCACUUUCUGUUUGUUGUCUGAGAA AAAACAAAGUGCUUCCUUUUAGAGUUACUGUUUGGGA	miR-520h
miR-523 (SEQ ID NO:293)	UCUCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUCUGUUGUCUGAAAGAAA AGAACGCGCUUCCCUAUAGAGGGUUACCCUUUGAGA	miR-523
miR-525 (SEQ ID NO:294)	CUCAAGCUGUGACUCUCCAGAGGGAUGCACUUUCUCUUAUGUGAAAAAAA GAAGGCGCUUCCUUUUAGAGCGUUACGGUUUGGG	miR-525; miR-525*
miR-526a-1 (SEQ ID NO:295)	CUCAGGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGCUUGAAAGAAGA GAAAGCGCUUCCUUUUAGAGGGAUACUCUUUGAG	miR-526a
miR-526a-2 (SEQ ID NO:296)	GUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGAAAGAAAAGAACAUGCAUCC UUUCAGAGGGUUAC	miR-526a
miR-526b (SEQ ID NO:297)	UCAGGCUGUGACCCUCUUGAGGGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAGAG AAAGUGCUUCCUUUUAGAGGCUUACUGUCUGA	miR-526b; miR-526b*
miR-527 (SEQ ID NO:298)	UCUCAAGCUGUGACUGCAAAGGGAAGCCCUUCUGUUGUCUAAAAGAAAAG AAAGUGCUUCCUUUGGUGAAUUAACGGUUUGAGA	miR-527
miR-539 (SEQ ID NO:299)	AUACUUGAGGAGAAAUAUCCUUGGGUGUGUUCGCUUUAUUUAUGAUGAAUC AUACAAGGACAAUUUCUUUUUGAGUAU	miR-539
miR-542 (SEQ ID NO:300)	CAGAUCUCAGACAUCUCGGGGAUCAUGUCACGAGAUACCAGUGUGCAC UUGUGACAGAUUGAUAAACUGAAAGGUCUGGGAGCCACUCAUCUUA	miR-542-3p; miR-542-5p
miR-550-1 (SEQ ID NO:301)	UGAUGCUUUGCUGGCUGGUGCAGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCCUUGUUGU GUAAGAUAGUGUCUACUCCUCAGGCACAUCCCAACAAGUCUCU	miR-550
miR-550-2 (SEQ ID NO:302)	UGAUGCUUUGCUGGCUGGUGCAGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCCUUGUUGU GUCAGAUAGUGUCUACUCCUCAGGCACAUCCAGCGAGUCUCU	miR-550
miR-566 (SEQ ID NO:303)	GCUAGGCGUGGUGGCGGGCGCCUGUGAUCCCAACUACUCAGGAGGCUGGGG CAGCAGAUUCGCUUGAACCCGGGAGGCGAAGGUUGCAGUGAGC	miR-566

图 5S

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-576 (SEQ ID NO:304)	UACAAUCCAACGAGGAUUCUAAUUDUCCACGUCUUUGGUAUAAGGUUUG GCAAAGAUGUGGAAAAAUUGGAAUCCUCAUUCGAUUGGUUAUAACCA	miR-576
miR-584 (SEQ ID NO:305)	UAGGGUGACCAGCCAUUAUGGUUUGCCUGGGACUGAGGAAUUGCUGGGAU AUGUCAGUUCAGGCCAACCAAGCUGGUUGGUCUCCUGAAGCAAC	miR-584
miR-605 (SEQ ID NO:306)	GCCCUAGCUUGGUUCUAAAUCCCAUGGUGCCUUCUCCUUGGGAAAAACAGA GAAGGCACUAGAGAUUAGAAUCAAGUUAGG	miR-605
miR-618 (SEQ ID NO:307)	CUCUUGUUCACAGCCAAACUCUACUUGUCCUUCUGAGUGUAAUACGUACA UGCAGUAGCUCAGGAGACAAGCAGGUUUACCCUGGGAUGAGUCUGA	miR-618
miR-638 (SEQ ID NO:308)	GUGAGCGGGCGCGGCAGGGAUCGCGGGCGGGUGCGGGCCUAGGGCGCGGAG GGCGGACCGGGAUUGGCGCGCGGUGCGCGCGCGGCUAACUGCGGCGCU	miR-638
miR-660 (SEQ ID NO:309)	CUGCUCUUCUCCCAUACCAUUGCAUAUCGGAGUUGUGAAUUCUCAAAC ACCUCUGUGUGCAUGGAUUAACAGGAGGGUGAGCCUUGUCAUCGUG	miR-660
miR-7-1 (SEQ ID NO:310)	UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUUUA GAUAAUAAAUCGACAACAAUACAGUCUGCCAUAUGGCACAGGCCAUGC CUCUACAG	miR-7
miR-7-2 (SEQ ID NO:311)	CUGGAUACAGAGUGGACCGGCGUGGCCCAUCUGGAAGACUAGUGAUUUUGU UGUUGUCUACUGCGCUCAACAAUCCAGUCUACCUAAUGGUGCCAG CCAUCGA	miR-7
miR-7-3 (SEQ ID NO:312)	AGAUUAGAGUGGCUGUGGUCUAGUGCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGU GUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUCACAGCGGCCUCAUAGCGCAGACUC CCUUCGAC	miR-7
miR-9-1 (SEQ ID NO:313)	CGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUUAUGAGUGGUGUGGAGUC UUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUAACCCCA	miR-9; miR-9*
miR-9-2 (SEQ ID NO:314)	GGAAGCGAGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCUU CAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAACUCCUUA	miR-9; miR-9*
miR-9-3 (SEQ ID NO:315)	GGAGGCCCGUUUCUCUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGCC GUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAUAGAUUCUCA	miR-9; miR-9*
miR-92a-1 (SEQ ID NO:316)	CUUUCUACACAGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCUGUGUUUCUGUAUGGUAUU GCACUUGUCCCGGCCUGUUGAGUUUGG	miR-92 (也称为 miR-92a)
miR-92a-2 (SEQ ID NO:317)	UCAUCCUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUAUUGUUCUUAUAAAGUAUU GCACUUGUCCCGGCCUGUGGAAGA	miR-92 (也称为 miR-92a)
miR-93 (SEQ ID NO:318)	CUGGGGGCUCAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUACCAACCUAC UGCUGAGCUAGCACUCCCGAGCCCCCGG	miR-93

图 5T

前-miRNA	序列	成熟 miRNA
miR-95 (SEQ ID NO:319)	AACACAGUGGGCACUCAAUAAAUGUCUGUUGAAUUGAAAUGCGUUACAUUC AACGGGUUUUUUUGAGCACCCACUCUGUG	miR-95
miR-96 (SEQ ID NO:320)	UGGCCGAUUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGCUUGUGUCUCUCCGCUCUGAGC AAUCAUGUGCAGUGCCAAUAUGGGAAA	miR-96
miR-98 (SEQ ID NO:321)	AGGAUUCUGCUC AUGCCAGGGUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGUGGGGUA GGGAUUAUAGGCCCCAAUUAAGAAGAUAAACUAUACAACUUACUACUUUCCCU GGUGUGUGGCAUUAUCA	miR-98
miR-99a (SEQ ID NO:322)	CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUC CGAUCUUGUGGUGAAGUGGACCGCACA AGCUCGCUUCUAUGGGUCUGUGUCAGUGUG	miR-99a
miR-99b (SEQ ID NO:323)	GGCACCACCCGUAGAACCGACCUUGCGGGGCCUUCGCCGCACACAAGCUC GUGUCUGUGGGUCCGUGUC	miR-99b

图 5U