



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1751129 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 23

(21) 申请号 200380109850. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2003. 12. 19

C12Q 1/68 (2006. 01)

(30) 优先权数据

审查员 黄磊

60/435, 257 2002. 12. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2005. 08. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2003/040551 2003. 12. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02004/057034 EN 2004. 07. 08

(73) 专利权人 生命科技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·贝维拉卡 V·特赖恩

D·M·班凯蒂斯-戴维斯

J·C·舍罗丽斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 程金山

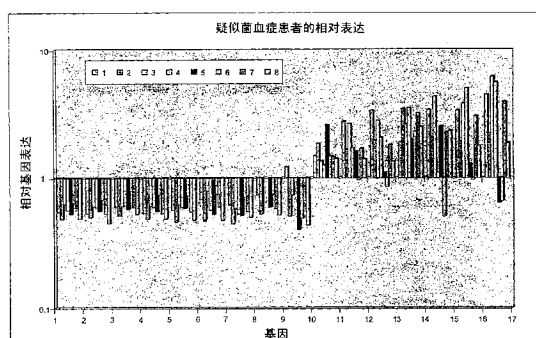
权利要求书2页 说明书61页 附图49页

### (54) 发明名称

利用基因表达图谱鉴定、监测和治疗传染病  
和表征传染病相关炎症

### (57) 摘要

在多个实施方案中提供了一种方法用于测定患有传染病或传染病相关炎症的受试者的图谱数据组,所述方法以来自该受试者的样品为基础,其中的样品提供了RNA的来源。所述方法包括利用扩增检测相应于表1的至少2个组分的RNA的量。所述的图谱数据组包括各组分的测量值,而扩增是在基本上可重复的测量条件下进行的。



1. 定量测定一組组分中独特 RNA 组分的量的试剂在制备在正常受试者和菌血症患者之间表征菌血症的诊断剂中的应用,所述表征是以获自受试者的第一个样品为基础,该样品提供了 RNA 的来源,其中数个成员的图谱数据组可用于评估,各成员是所述一組选定组分中独特 RNA 组分的量的定量测定值,通过所述组分的测量能表征全身感染的疑似症状,所述组包括一个或多个选自以下的组分:MMP9, HSPA1A, IFI16, IL1R1, SERPINA1, ICAM1, TNF SF13B, IFNA2 和它们的任何组合,其中所述的各组分测量值是在基本上可重复的测量条件下获得的。

2. 按照权利要求 1 的应用,其中所述评估进一步包括:

比较图谱数据组和针对该组的基线图谱数据组,其中所述基线图谱数据组是与待表征的传染病或传染病相关炎症有关的。

3. 定量测定一組组分中独特 RNA 组分的量的试剂在制备在正常受试者和菌血症患者之间评估菌血症的诊断剂中的应用,所述评估是基于获自受试者的第一个样品,所述样品提供了 RNA 来源,其中可从第一个样品中导出第一个图谱数据组,该图谱数据组包括多个成员,各成员是所述一組选定组分中独特 RNA 组分的量的定量测定值,通过所述组分的测量能评估菌血症,所述组包括一个或多个选自以下的组分:MMP9, HSPA1A, IFI16, IL1R1, SERPINA1, ICAM1, TNFSF13B, IFNA2 和它们的任何组合,其中所述的各组分测量值是在基本上可重复的测量条件下获得的;且

可产生针对该组的校准过的图谱数据组,其中该校准过的图谱数据组的各成员是第一个图谱数据组的相应成员与该组的基线图谱数据组相应成员的函数,其中所述基线图谱数据组与菌血症有关,

校准过的图谱数据组可用于在第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间进行比较,从而提供对受试者的菌血症的评估。

4. 定量测量一組组分中独特 RNA 组分的量的试剂在制备在正常受试者和菌血症患者之间表征菌血症的诊断剂中的应用,所述表征是基于获自受试者的第一个样品,所述的第一种样品提供了 RNA 来源,其中

可从第一个样品得到第一个图谱数据组,该图谱数据组包括多个成员,各成员是所述一組选定组分中独特 RNA 组分的量的定量测量值,该组分的测量值能成为菌血症的指征,所述的组包括一个或多个选自以下的组分:MMP9, HSPA1A, IFI16, IL1R1, SERPINA1, ICAM1, TNFSF13B, IFNA2 和它们的任何组合,且在获得图谱数据组时,

在基本上可重复的测量条件下获得针对各组分的所述测量值,并

来自此图谱数据组的至少一个测量值可用于指标函数,该指标函数提供图谱数据组的至少一个测量值对全身感染疑似症状的一个测量值的映射,从而产生有关受试者的菌血症的指标。

5. 按照权利要求 4 的应用,其中所述指标函数具有包括疾病状态、病情严重性或疾病进程在内的 2 种成分。

6. 按照权利要求 4 的应用,其中所述指标函数具有包括疾病状态、病情严重性或疾病进程在内的 3 种成分。

7. 按照权利要求 4 的应用,其中所述指标函数具有包括疾病状态、病情严重性或疾病进程在内的 4 种成分。

8. 按照权利要求 4 的应用,其中所述指标函数具有包括疾病状态、病情严重性或疾病进程在内的 5 种成分。

9. 定量测量一组组分中独特 RNA 组分的量的试剂在制备在正常受试者和菌血症患者之间表征菌血症的诊断剂中的应用,所述表征是基于获自受试者的第一个样品,所述的第一个样品提供了 RNA 来源,其中

可从第一个样品得到第一个图谱数据组,该第一个图谱数据组包括多个成员,各成员是所述一组选定组分中独特 RNA 组分的量的定量测量值,从该组分的测量值能评估菌血症,所述组包括一个或多个选自以下的组分:MMP9, HSPA1A, IFI16, IL1R1, SERPINA1, ICAM1, TNFSF13B, IFNA2 和它们的任何组合,其中各组分的所述测量值是在基本上可重复的测量条件下获得的,且

可产生针对该组的校准过的图谱数据组,其中该校准过的图谱数据组的各成员是第一个图谱数据组的相应成员与该组的基线图谱数据组相应成员的函数,其中所述基线图谱数据组各成员是对于相关受试者组测定的组中组分之一量的标准化测量值,且所述的基线图谱数据组与菌血症有关,

校准过的图谱数据组是在第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间进行比较,从而提供对受试者菌血症的评估。

10. 按照权利要求 1,3 或 9 中任何一项的应用,其中所述定量测量值通过扩增确定,而测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2%。

11. 按照权利要求 1,3 或 9 中任何一项的应用,其中所述定量测量值通过扩增确定,而测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 1%。

12. 按照权利要求 1,3 或 9 中任何一项的应用,其中基本上可重复的测量条件是在可重复性优于 5 个百分点的程度以内的。

13. 按照权利要求 1,3 或 9 中任何一项的应用,其中基本上可重复的测量条件是在可重复性优于 3 个百分点的程度以内的。

14. 按照权利要求 1,3 或 9 中任何一项的应用,其中图谱数据组能存储于数字存储介质中。

15. 按照权利要求 14 的应用,其中图谱数据组能作为记录存储在数据库中。

## 利用基因表达图谱鉴定、监测和治疗传染病和表征传染病 相关炎症

[0001] 技术领域和背景

[0002] 本发明涉及基因表达数据的应用,尤其是涉及在传染病鉴定、监测和治疗中以及由传染病引起或与其相关的受试者炎症的表征和评估中基因表达数据的应用。

[0003] 现有技术已利用基因表达数据来确定特定病症诊断时特定标记物的存在或缺失,在某些情况下还描述了由于特定疾病标记物过表达而得分累计增加以使诊断的准确性或灵敏度提高。无论从卫生部门医疗实践的效率方面出发,还是就改善诊断结果有利于患者而言,有关特定患者任何症状以及患者对治疗剂或营养剂类型和剂量的反应的信息都已成为今日临床医学中的一个重要问题。

[0004] 发明概述

[0005] 在第一个实施方案中,提供了基于受试者样品测定患有传染病或传染病相关炎症的受试者的图谱(profile)数据组的方法,所述样品提供了RNA来源,所述方法包括通过扩增检测相应于表1中至少两个组分的RNA的量并获得各组分的测量值,其中图谱数据组包含各组分的测量值且其中扩增是在基本上可重复的测量条件下进行的。

[0006] 此外,受试者可能具有全身感染的疑似症状(presumptive signs),包括相对于医学标准白血球计数上升、温度升高、心律增加和血压升高或降低在内的至少一种症状,或者与传染病相关的炎症可能是由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗中的至少一种引起的。

[0007] 在其它实施方案中,基本上可重复的测量条件可以是在可重复性高于5个百分点的程度内,或者是可重复性高于3个百分点且所有组分的扩增效率基本相似,其中所述的所有组分扩增效率在两个百分点内或者备选地小于一个百分点。在该实施方案中,样品可选自受试者的血液、血液级分、体液、细胞群和组织。

[0008] 在另一实施方案中,提供了基于受试者的样品对受试者中的传染病或传染病相关炎症进行表征的方法,所述样品提供了RNA的来源,所述方法包括评估多个成员的图谱数据组,每一成员是一组选定组分中某个独特RNA组分的量的定量测量值,从而使所述组分的测量值能表征全身感染的疑似症状,其中所述的各组分的该测量值是在基本上可重复的测量条件下获得的。

[0009] 此外,受试者可能具有全身感染的疑似症状,包括出现相对于医学标准白血球计数增加、温度升高、心律加快以及血压升高或降低等症状之一,或者受试者可能具有与由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗中至少一种原因引起的炎症相关的全身感染的疑似迹象。在该实施方案中,评估可进一步包括将图谱数据组与对该组设定的基线图谱数据组进行比较,其中的基线图谱数据组与待表征的传染病或与传染病相关的炎症有关。

[0010] 在其它实施方案中,所有组分的扩增效率基本上相似,且传染病或与传染病相关的炎症来自微生物感染,更具体而言是细菌感染,或真核寄生虫感染、或病毒感染、或真菌感染,或者涉及全身炎性反应综合征(SIRS)。更具体而言,传染病或与传染病有关的炎症可

来自菌血症、病毒血症或真菌血症,或者由任何类别的微生物引起的败血病。此外,传染病或与传染病有关的炎症可涉及受试者的局部组织,且样品可来自与该局部组织截然不同类型的组织或流体。

[0011] 其他实施方案包括将图谱数据组存储于数字存储介质中,其中存储图谱数据组可包括将其作为记录存储在数据库中。

[0012] 还有另一实施方案提供了基于来自受试者的第一个样品评估受试者中传染病或传染病相关炎症的方法,所述样品提供了 RNA 来源,所述方法包括从第一个样品中获取第一个图谱数据组,图谱数据组包括多个成员,每个成员(member)是一组选定组分中独特 RNA 组分量的定量测量值,从而使得通过这些组分的检测能评估传染病或传染病相关炎症,其中针对各组分的所述测量值是在基本上可重复的测量条件下获得的。该方法还包括产生针对该组的校准图谱数据组,其中校准数据组各成员是第一个图谱数据组各相应成员与针对该组的基线图谱数据组相应成员的函数,其中的基线图谱数据组是与待评估的传染病或该传染病相关炎症有关的,以校准的图谱数据组作为第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较,从而对受试者的传染病或传染病相关炎症进行评估。

[0013] 在相关的实施方案中,受试者具有全身感染的疑似症状,包括相对于医学标准白细胞计数增加、温度升高、心率加快及血压升高或降低等迹象中的至少一种,或者传染病或炎症可能涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等其中至少一种原因引起的炎症。

[0014] 此外,基线图谱数据组可来自在不同于第一个样品的条件下获取的同一受试者的一个或多个其它样品,可选择条件如下:(i) 第一个样品获取的时间点,(ii) 第一个样品获取的位点,(iii) 第一个样品获取时受试者的生物学状况。

[0015] 此外,所述的一个或多个其他样品可在一段时间间隔内,即在第一个样品和所述一个或多个其他样品之间至少一个月内获取,或者可在一段时间间隔内,即在第一个样品和所述一个或多个样品之间至少十二个月内获取,或者可以在治疗干预前或治疗干预后获取它们。在该实施方案中,第一个样品可来自血液而基线图谱数据组可来自除血液之外的受试者的组织或体液。或者第一个样品来自受试者的组织或体液,而基线图谱数据组来自血液。

[0016] 在其它实施方案中,基线图谱数据组可来自同一受试者的一个或多个其它样品,在受试者处于与第一个样品取样时不同的生物学状况下获取,即就以下因素中至少一个而言:年龄、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理、身体的活动性、体重和环境的暴露,而基线图谱数据组可来自一个或多个不受试者的一个或多个其他样品。

[0017] 此外,一个或多个不同的受试者可能在至少一种以下因素上具有共同之处:年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理、身体的活动性、体重以及环境暴露等。在其它实施方案中,临床指征可用于评估一个或多个不同受试者的传染病或传染病相关炎症,也可包括说明上下文中至少一种其它临床指征的校准图谱数据组,其中所述的至少一种其它临床指征选自血液化学、尿分析、X 射线或其它放射或代谢成像技术、其它化学测定和体格检查。

[0018] 在所述实施方案中,传染病或与传染病有关的炎症可来自微生物感染、细菌感染、真核寄生虫感染、病毒感染、真菌感染,或者传染病或传染病相关炎症可来自全身炎症反应

综合征 (SIRS), 来自菌血症、病毒血症、真菌血症或由任何类别的微生物引起的败血病。

[0019] 在其它实施方案中, 函数关系是数学函数且不同于简单的差分, 包括第一个图谱数据组相应成员与基线图谱数据组相应成员的比率的二次函数, 或者是对数函数。在相关的实施方案中, 如果校准后的图谱数据组各成员具有相差高于量 D 的数值, 那么就认为它们具有生物学显著性, 其中  $D = F(1.1) - F(.9)$ , 而 F 是二次函数。在该实施方案中, 第一个样品的获得和第一个图谱数据组的定量都位于第一个位点处, 通过网络进入存储于数字存储介质内第二个位置处的数据库来产生校准的图谱数据组, 其中数据库可更新以反映定量自样品的第一个图谱数据组。此外, 使用网络可包括进入全球计算机互联网。

[0020] 在相关的实施方案中, 定量测量值是通过扩增确定的, 要求测量条件为所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点, 或者小于大约 1 个百分点。

[0021] 还有另一实施方案是基于来自受试者的第一个样品提供了某种指标的方法, 该指标是受试者患传染病或传染病相关炎症的指征, 所述的第一个样品提供了 RNA 来源, 所述方法包括从第一个样品获得一个图谱数据组, 该图谱数据组包括多个成员, 各成员是一组选定组分中某独特 RNA 组分量的测定值, 从而使这些组分的测量值成为全身感染疑似症状的指征, 所述的组包括表 1 中基因表达组中的至少两种组分。在导出所述图谱数据组的过程中, 所述的各组分检测是在基本上可重复的条件下完成的, 来自图谱数据组的至少一个测量值被应用于一指标函数中, 该函数提供了从所述图谱数据组的至少一个测量值对全身感染疑似症状的一个测量值的映射 (mapping), 从而产生了与受试者的传染病或传染病相关炎症有关的指标。

[0022] 此外, 受试者可具有全身感染的疑似症状, 至少包括以下症状之一: 即相对于医学标准, 白血球计数增加、温度升高、心率加快以及血压升高或降低, 或者, 传染病或炎症可能涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等其中至少一种原因引起的炎症。

[0023] 在相关的实施方案中, 指标函数被构建成各项的线性总和, 形式为:  $I = \sum C_i M_i^{P(i)}$ , 其中 I 是指标,  $M_i$  是图谱数据组成员 i 的值,  $C_i$  是常数,  $P(i)$  是  $M_i$  升高的幂, 总和为 i 的所有整数值相加形成, i 可达数据组中成员的数目。此外, 用诸如潜在组模型等统计学方法确定  $C_i$  和  $P(i)$  值与所给出的数据相关, 包括临床、实验来源以及与全身感染疑似症状有关的任何其他数据。在备选的实施方案中, 提供了指标函数的标准化值, 其相对于受试者的相关组进行测定, 从而使指标可相对于标准化值进行说明, 其中标准化值可包括构建指标函数从而使标准化值大约为 1, 或者从而使标准化值大约为 0, 而从 0 开始的指标函数中的偏差表示为标准偏差单位。在其它实施方案中, 受试者的相关组具有以下至少一种共同特性: 年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理, 身体活动性、体重以及环境暴露, 或者选择性的具有以下至少一种共同特性: 年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理, 身体活动性、体重以及环境暴露。

[0024] 在其他实施方案中, 临床指征可用于通过在至少一种另外的临床指征的背景中解释校准后的图谱数据组来评估相关受试者组的传染病或传染病相关炎症, 其中至少一种另外的临床指征选自血液化学、尿分析、X 射线或其它放射或代谢成像技术、其它化学测定和体格检查。此外, 定量测量可通过扩增确定, 测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点, 或者它们相差小于 1 个百分点, 基本上可重复的测量条件是在优于 5 个百分

点的重复性范围内,或优于 3 个百分点的重复性范围内。

[0025] 在该实施方案中,被评估的传染病或传染病相关炎症是就受试者的局部组织而言的,且第一个样品来自不同于所述局部组织类型的组织或流体,其中的传染病或传染病相关炎症来自微生物感染,更具体而言是细菌感染,还更具体而言是真核寄生虫感染、病毒感染、真菌感染或来自全身炎症反应综合征(SIRS)。

[0026] 另一实施方案提供一种提供指标的方法,进一步包括:

[0027] 从至少一种另外的样品中导出至少一个另外的图谱数据组,所述的至少一种另外的图谱数据组包括多个成员,各成员是一组选定组分中独特 RNA 组分量的定量测定值,从而使组分的测量值成为全身感染疑似症状的指征;

[0028] 其中的至少一个另外的样品来自同一受试者,在至少就以下因素之一而言不同于第一个样品提取的境况下提取:时间、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理、身体活动性、体重及环境暴露情况;和

[0029] 将来自至少一个另外的图谱数据组的至少一个测量值应用于指标函数中,所述指标函数提供在不同情况下所述的至少一个另外的图谱数据组的至少一个测量值向传染病或传染病相关炎症的一个测量值的映射,从而产生在不同于第一个样品的情况下与受试者的传染病或传染病相关炎症有关的至少一个其它指标。

[0030] 相关的实施方案包括提供了指标,其中的指标函数具有 2、3、4 或 5 个成份,包括疾病状况、疾病的严重性或发病的过程。此外,指标函数被构建成各项的线性总和,形式为: $I = \sum C_i M_i^{P(i)}$ ,其中 I 是指标, $M_i$  是图谱数据组成员 i 的值, $C_i$  是常数, $P(i)$  是  $M_i$  升高的幂,总和为 i 的所有整数值相加形成,i 可达为数据组中成员的数目。此外,用诸如潜在组模型等统计学方法确定  $C_i$  和  $P(i)$  值与所给出的数据相关,包括临床、实验来源以及与全身感染疑似症状有关的任何其他数据。

[0031] 或者,提供了指标函数的标准化值,是相对于受试者的相关组进行的测定,从而使至少一种另外的指标可相对于标准化值进行说明,其中提供的标准化值包括构建指标函数从而使标准化值大约为 1,或者从而使标准化值大约为 0,而指标函数中从 0 开始的偏差表示为标准偏差单位。所述的实施方案还可包括用临床指征通过在至少一种另外的临床指征的背景中解释校准后的图谱数据组来评估相关受试者组的传染病或传染病相关炎症,其中至少一种另外的临床指征选自血液化学、尿分析、X 射线或其它放射或代谢成像技术、其它化学测定和体格检查。

[0032] 正如在其他实施方案中一样,定量测量可通过扩增确定,测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点,或者它们相差小于 1 个百分点,基本上可重复的测量条件是在优于 5 个百分点的重复性范围内,或优于 3 个百分点的重复性范围内。

[0033] 此外,传染病或传染病相关炎症是就受试者的局部组织而言的,且第一个样品来自不同于所述局部组织类型的组织或流体。

[0034] 还有其他的实施方案包括用于提供指标的方法,其中的传染病或传染病相关炎症来自微生物感染,更具体而言是细菌感染,还更具体而言是真核寄生虫感染、病毒感染、真菌感染或来自全身炎症反应综合征(SIRS)且组分的组中包含表 1 中的至少两种组分。

[0035] 另一实施方案提供了基于来自受试者的第一个样品评估受试者的传染病或传染病相关炎症的方法,所述的第一个样品提供了 RNA 来源,所述方法包括从第一个样品获得

第一个图谱数据组,所述的第一个图谱数据组包括多个成员,各成员是一组选定组分中某独特 RNA 组分的量的定量测定值,从而可以通过这些组分的测量值来评估传染病或传染病相关炎症,其中各组分检测是在基本上可重复的测量条件下完成的。该方法还包括产生针对该组的校准后的图谱数据组,其中校准图谱数据组各成员是第一个图谱数据组相应成员与该组基线图谱数据组相应成员的函数,其中基线图谱数据组的各成员是就相关组受试者而言测定的组中组分之一的量的标准化测量值,且所述的基线图谱数据组是与待评估的传染病或传染病相关炎症相应的,而校准过的图谱数据组是第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较,从而可以评估受试者的传染病或传染病相关炎症。

[0036] 在该实施方案中,受试者可具有全身感染的疑似症状,至少包括以下症状之一:即相对于医学标准,白血球计数增加、温度升高、心率加快以及血压升高或降低,或者,传染病或炎症可能涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等其中至少一种原因引起的炎症。

[0037] 此外,受试者的相关组是具有以下共同特征之一的健康受试者组:年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理,身体活动性、体重以及环境暴露。正如在其他实施方案中一样,定量测量可通过扩增确定,测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点,或者它们相差小于 1 个百分点,测量条件在优于 5 个百分点的重复性范围内或优于 3 个百分点的重复性范围内是基本上可重复的。

[0038] 在该实施方案中,被评估的传染病或传染病相关炎症是对受试者的局部组织而言的,第一个样品来自于不同于所述局部组织类型的组织或流体,且图谱数据组可存储于数字存储介质中,包括将其作为记录存储在数据库中。此外,基线图谱数据组来自同一受试者在不同于第一个样品取样条件下获取的一个或多个其它样品,其中一个或多个其它样品是在治疗干预前或治疗干预后获取的,或者一个或多个其它样品是在一定的时间间隔内获取的,该时间间隔是起始样品与该样品取样间隔至少一个月,或者间隔至少 12 个月。此外,若第一个样品来自血液则基线图谱数据组来自血液之外的受试者组织液或体液,或者,第一个样品来自受试者的组织液或体液,则基线图谱数据组来自血液。

[0039] 还有另一实施方案提供了一种方法用以评估受试者的传染病或传染病相关炎症,该方法以来自受试者的第一个样品和来自确定的指示细胞群的第二个样品为基础,所述样品提供了 RNA 来源,该方法包括将第一个样品或其一部分加到确定的指示细胞群上。所述方法还包括由第二个样品导出第一个图谱数据组,第一个图谱数据组包括多个成员,各成员是一组选定组分中某独特 RNA 或蛋白质组分量的定量测量值,从而通过这些组分的检测能够衡量全身感染的疑似症状,其中针对各组分的所述测量值是在基本上可重复的测量条件下获取的,所述方法还包括产生针对该组的校准过的图谱数据组,其中校准过的图谱数据组的各成员是第一个图谱数据组的相应成员与针对该组的基线图谱数据组相应成员的函数,其中基线图谱数据组的各成员是对该组中所述组分之一的量进行测定得到的标准化测量值,且其中基线图谱数据组与待评估的传染病或传染病相关炎症有关,校准过的图谱数据组是第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较,从而可以评估受试者的传染病或传染病相关炎症。

[0040] 在相关的实施方案中,受试者可具有至少包括以下症状之一在内的全身感染的疑似症状,即,相对于医学标准,白血球计数增加、温度升高、心率加快、血压升高或降低,或

者,传染病或炎症可能涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等其中至少一种原因引起的炎症,而受试者的相关组是一组健康受试者。

[0041] 此外,受试者的相对组是具有以下共同特征之一的健康受试者组:年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理,身体活动性、体重以及环境暴露。另外,临床指征可通过在至少另一种临床指征的背景中解释校准后的图谱数据组而被用于评估相关受试者组的传染病或传染病相关炎症,其中至少一种另外的临床指征选自血液化学、尿分析、X 射线或其它放射或代谢成像技术、其它化学测定和体格检查。

[0042] 对于其他实施方案,定量测量可通过扩增确定,测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点,或者它们相差小于 1 个百分点,测量条件在优于 5 个百分点的重复性范围内或优于 3 个百分点的重复性范围内是基本上可重复的。此外,被评估的传染病是就受试者的局部组织而言的,且第一个样品来自不同于所述局部组织类型的组织或流体,且传染病或传染病相关炎症是微生物感染。

[0043] 在相关的实施方案中,基线图谱数据组来自同一受试者在不同于第一个样品取样条件下获取的一个或多个其它样品,其中一个或多个其它样品是在治疗干预前或治疗干预后获取的,或者是在一定的时间间隔内获取的,所述时间间隔为起始样品与该样品取样时间间隔至少一个月,或者间隔至少 12 个月。在该实施方案中,若第一个样品来自血液则基线图谱数据组来自血液之外的受试者组织液或体液,或者,第一个样品来自受试者的组织液或体液,则基线图谱数据组来自血液。

[0044] 在本发明的另一实施方案中,提供了以来自施用了第一种试剂的靶细胞群的样品为基础评估受所述的第一种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症,所述样品提供了 RNA 来源。所述方法包括从样品中导出第一个图谱数据组,第一个图谱数据组包括多个成员,各成员是一组选定组分中某独特 RNA 组分量的定量测量值,从而通过这些组分的检测能够评估受所述第一种试剂影响的传染病或传染病相关炎症,其中针对各组分的所述测量值是在基本上可重复的测量条件下获取的,所述方法还产生了针对该组的校准过的图谱数据组,其中校准过的图谱数据组的各成员是第一个图谱数据组的相应成员与针对该组的基线图谱数据组相应成员的函数,其中基线图谱数据组的各成员是对该组中所述组分之一的量进行测定得到相关组靶细胞群的标准化测量值,且其中基线图谱数据组与待评估的传染病或传染病相关炎症有关,校准过的图谱数据组是第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较,从而可以评估受第一种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症。靶细胞群可以具有至少包括以下症状之一在内的系统感染的疑似症状,即,相对于医学标准,白血球计数增加、温度升高、心率加快、血压升高或降低。传染病或炎症可能涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等原因中至少一种引起的炎症。靶细胞群的相关组可以是一组健康的靶细胞群。或者,靶细胞群的相关组可具有以下共同特征之一:年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理,身体活动性、体重以及环境暴露。在所述情况下,临床指征可用于评估相关靶细胞群的传染病或传染病相关炎症,且该方法进一步包括在至少一种另外的临床指征背景中解释校准过的图谱数据组,所述的至少一种另外的临床指征可选自血液化学、尿分析、X 射线或其它放射或代谢成像技术、其它化学测定和体格检查。定量测量可通过扩增确定,

测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点,或者它们相差小于 1 个百分点。测量条件在优于 5 个百分点的重复性范围内或优于 3 个百分点的重复性范围内是基本上可重复的。此外,被评估的传染病或与传染病相关的炎症是就受试者的局部组织而言的,且第一个样品来自显著不同于所述局部组织类型的组织或流体。传染病或传染病相关炎症可能是微生物感染、细菌感染、真核寄生虫感染、病毒感染、真菌感染、全身炎性反应综合征(SIRS)、菌血症、病毒血症、真菌血症或由任何类别的微生物引起的败血病。所述方法的相关实施方案还可包括存储图谱数据组于数字存储介质中。存储图谱数据组可包括将其作为记录保存在数据库中。该实施方案可包括限制即第一个样品来自血液且基线图谱数据组来自血液之外的受试者组织液或体液。或者,第一个样品来自受试者的组织液或体液,而基线图谱数据组来自血液。同样,基线图谱数据组可来自同一受试者在不同于第一个样品取样条件下获取的一个或多个其它样品。这样的—个或多个其它样品是在治疗干预前或治疗干预后获取的,或者是在—定的时间间隔后获取的,起始样品与该样品取样间隔至少一个月。

[0045] 本发明的其它实施方案针对评估涉及相对于受第二种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症,受第一种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症的方法,它来自施用了第一种试剂的靶细胞群的第一个样品和来自施用了第二种试剂的靶细胞群的第二个样品为基础,所述样品提供了 RNA 来源。这样的方法包括的步骤有,从第一个样品导出第一个图谱数据组,从第二个样品导出第二个图谱数据组,第一和第二个图谱数据组各自包括多个成员,各成员是一组选定组分中—个独特 RNA 组分量的定量测量值,从而通过这些组分的检测能够评估相对于第二种试剂,受所述第一种试剂影响的传染病或传染病相关炎症,其中针对各组分的所述测量值是在基本上可重复的测量条件下获取的,所述方法还产生了针对该组第一个校准过的图谱数据组和第二个校准过的图谱数据组,其中 (i) 第一个校准过的图谱数据组的各成员是第一个图谱数据组的相应成员与针对该组的基线图谱数据组相应成员的函数,且 (ii) 第二个校准过的图谱数据组的各成员是第二个图谱数据组的相应成员与基线图谱数据组相应成员的函数,其中基线图谱数据组的各成员是相对于相关组受试者测定的、该组中所述组分之一量的标准化测量值,且其中基线图谱数据组与待评估的传染病或传染病相关炎症有关,第一个和第二个校准过的图谱数据组是第一个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较以及第二个图谱数据组和基线图谱数据组之间的比较,从而可以评估相对于第二种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症,受第一种试剂影响的靶细胞群的传染病或传染病相关炎症。靶细胞群可以具有至少包括以下症状之一在内的系统感染的疑似症状,即,相对于医学标准,白血球计数增加、温度升高、心率加快、血压升高或降低。同样,靶细胞群可能具有涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等原因中至少—种所引起炎症的系统性感染的疑似症状。第一种试剂可以是第一种药物而第二种试剂可以是第二种药物。或者,第一种试剂是—种药物而第二种试剂是—种复合混合物或营养药物。定量测量可通过扩增确定,测量条件是使所有组分的扩增效率相差小于大约 2 个百分点,或者它们相差小于 1 个百分点。测量条件在优于 5 个百分点的重复性范围内或优于 3 个百分点的重复性范围内是基本上可重复的。被评估的传染病或传染病相关炎症是就受试者的局部组织而言的,且第一个样品来自不同于所述局部组织类型的组织或流体。传染病或传染病相关炎症可能是微生物感染、细菌感染、真核寄生虫感染、病毒感染、真菌感染、全身炎性反应综

合征 (SIRS)、菌血症、病毒血症、真菌血症或由任何类别的微生物引起的败血病。所述方法还可包括存储第一个和第二个图谱数据组于数字存储介质中的步骤。存储第一个和第二个图谱数据组可包括将其作为记录保存在数据库中。基线图谱数据组可来自同一受试者在不同于第一个样品取样条件或不同于第二个样品取样条件下获取的一个或多个其它样品。第一个样品来自血液而基线图谱数据组来自血液之外的受试者组织液或体液。或者,第一个样品来自受试者的组织液或体液,而基线图谱数据组来自血液。

[0046] 在本发明的另一实施方案中,以来自受试者的第一个样品为基础提供了作为具有全身感染疑似症状的受试者炎症指征的指标,所述的第一个样品提供了 RNA 来源。所述方法包括从第一个样品获得一个图谱数据组,该图谱数据组包括多个成员,各成员是一组选定组分中某独特 RNA 组分量的测定值,从而使这些组分的测量值成为炎症的指征,所述的组包括表 1 中基因表达组中的至少两种组分,在导出所述图谱数据组的过程中,所述的各组分测量值是在基本上可重复的条件下获得的,来自图谱数据组的至少一个测量值被应用于一指标函数中,该函数提供了从所述图谱数据组的至少一个测量值对所述炎症的一个测量值的映射,从而产生了与样品的炎症有关的指标,其中指标函数使用了来自针对该组的基线图谱数据组的数据,基线图谱数据组的各成员是相对于相关组受试者测定的该组中所述组分之一的量的标准化测量值,其中的基线数据组涉及待评估的炎症。受试者可具有至少包括以下症状之一在内的全身感染的疑似症状,即,相对于医学标准,白血球计数增加、温度升高、心率加快、血压升高或降低。或者,全身感染的疑似症状涉及由钝伤或穿透性外伤、外科手术、心内膜炎、尿路感染、肺炎或牙科或妇产科检查或治疗等原因中至少一种所引起的炎症。所述的应用于指标函数中的至少一个图谱数据组中的测量值可能是 2、3、4 或 5。

[0047] 还有其它的实施方案提供了用指标在传染病或传染病相关炎症患者中指导治疗干预的方法,该方法包括提供了依照上述实施方案中任一指标,将该指标与对于相关受试者组进行测定所得的该指标的标准化值相比较以获得差异值,然后用所述指标和该指标标准化值之间的差异来指导治疗干预,其中的治疗干预是微生物特异性治疗,或细菌特异性治疗,或真菌特异性治疗,或病毒特异性治疗,或真核寄生虫特异性治疗。

[0048] 另一实施方案提供了用于在一组目的病原体中区分出传染病或传染病相关炎症患者内病原体类型的方法,以至少一个来自受试者的样品为基础,该样品提供了 RNA 的来源,所述方法包括测定针对受试者的至少一个图谱数据组,将该图谱数据组与对目的种类病原体中至少一组相关组样品进行测定所获的至少一个基线图谱数据组进行比较以得到差异值,用此差异值从至少一组基线图谱数据组内的病原体种类中区分出针对受试者的至少一个图谱数据组中的病原体类型,其中所述的病原体种类是微生物。或者,病原体的种类是细菌,且该差异值用于将革兰氏阳性细菌病原体与革兰氏阴性细菌病原体区分开来。或者,病原体的种类是真菌,则所述差异值用于区分念珠菌属 (Candida) 病原体和慢性念珠菌属病原体。更特别的是,病原体的种类是病毒,则该差异值用于区分 DNA 病毒病原体和 RNA 病毒病原体,或者病原体的种类是病毒,而所述差异用于区分鼻病毒属 (rhinovirus) 病原体和流感病毒属 (influenza) 病原体。还更特别的是,该病原体种类是真核寄生虫,则所述差异用于区分疟原虫属 (plasmodium) 寄生虫病原体和锥虫属 (trypanosomal) 病原体。

[0049] 还有另一实施方案提供了利用指标从一组目的病原体中区分出传染病或传染病相关炎症患者内病原体类型的方法,以至少一个来自受试者的样品为基础,所述方法包括提供了依照上述实施方案中任一个针对受试者的至少一个指标,将至少一个指标与对于至少一组相关受试者组进行测定所得的该指标的至少一个标准化值相比较以获得至少一个差异值,然后利用所述的至少一个指标和该指标的至少一个标准化值之间的至少一个差异值从一类病原体中区分出病原体的类型。

[0050] 附图简述

[0051] 前述的本发明特征参照以下详述及其附图将更易于理解,其中:

[0052] 图 1A 显示了在单个男性受试者患视神经炎过程期间分别在 8 天检测来自原初炎症基因组(表 1 中所示)的 24 个基因的结果。

[0053] 1B 根据本发明的实施方案阐述了涉及图 1A 数据的炎性指标的应用。

[0054] 图 2 是在 9 个不同的重要的临床重要事件中计算的相同炎性指标的图解。

[0055] 图 3 显示了在单个供体中按所述指标表征的单剂量 800mg 布洛芬处理的效果。

[0056] 图 4 说明了图示的五个不同状况的计算急性炎症指标。

[0057] 图 5 显示了用于监测上呼吸道感染(URI)进程的病毒反应指标。

[0058] 图 6 和 7 用基因表达图谱比较了两种不同的群体(涉及表 1 炎症基因表达组的 48 个位点)。

[0059] 图 8 从纵向研究方向对正常群体和类风湿性关节炎群体进行了比较。

[0060] 图 9 比较了两种正常群体,一种纵向,一种横向。

[0061] 图 10 说明了针对正常群体中多个个体显示出的基因表达值。

[0062] 图 11 显示了 4 个基因(表 1 炎症基因表达组)中每一个基因的表达水平,在 8 个月中每个月对单个受试者进行检测。

[0063] 图 12 和 13 类似显示了在各情形中独特单独受试者(在每个情形中以感觉良好且不服药为基础进行选择)的 48 个基因(表 1 炎症基因表达组中的)中每一个的表达水平,在图 12 的情形中每周测量持续 4 周,在图 13 的情形中是每月测量持续 6 个月。

[0064] 图 14 显示了在一定时间内施用抗炎症类固醇对单个人受试者中炎症基因表达的影响,用表 1 的炎症基因表达组进行检测。

[0065] 图 15 以与图 14 类似的方式通过获自人受试者的全血样品显示了在一定时间内施用单剂量泼尼松对 5 个基因(表 1 的炎症基因表达组中的)表达的影响。

[0066] 图 16 也显示了在一定时间内施用 TNF 抑制性化合物对单个类风湿性关节炎患者中炎症基因表达的影响,但在此所述的表达被表示为与预先测定(与图 6 和 7 有关)的正常(即,未确诊的、健康的)群体同类部位的平均水平进行的比较。

[0067] 图 17A 进一步描述了在群体中炎症基因表达的一致性。

[0068] 图 17B 显示了获自未确诊群体的指标值的正态分布。

[0069] 图 17C 说明了与图 17B 相同的指标的应用,其中正常群体的炎症中值被设为 0,对正常和患病受试者都进行相对于该中值的标准偏差单位作图。

[0070] 图 18 以类似于图 17A 的方式作出了两组不同(反应者对无反应者)的患类风湿性关节炎的受试者群体(每组 6 人)的与图 17A 中相同的 7 个位点的基因表达图谱。

[0071] 图 19 由此阐明炎症指标在评估患类风湿性关节炎的单个受试者中的应用,所述

受试者对传统的甲氨蝶呤疗法反应不良。

[0072] 图 20 类似描述了所述的炎症指标在评估 3 名类风湿性关节炎患者中的应用,所述患者对传统的甲氨蝶呤疗法反应不良。

[0073] 图 21-23 分别显示了经历三种独立的疗法后国际组类风湿性关节炎患者的炎症指标。

[0074] 图 24 描述了炎症指标对评估单一的炎性肠病患者的应用。

[0075] 图 25 显示了参照其它非甾体抗炎药 (NSAIDs), 在体外用布洛芬处理的全血的 24 个位点 (表 1 的炎症基因表达组中的) 的基因表达图谱。

[0076] 图 26 显示了如何客观、定量、准确且可重复的比较两种竞争性抗炎化合物的作用。

[0077] 图 27 至 41 阐明了在传染病早期鉴定和监测中基因表达组的应用。

[0078] 图 27 利用研发的 24 个基因的新细菌基因表达组区别宿主生物学体系中不同的细菌状况。

[0079] 图 28 显示了来自三种独立来源: 酿脓链球菌 (*S. pyogenes*)、枯草芽孢杆菌 (*B. subtilis*) 和金色链球菌 (*S. aureus*) 的 LTA 在单个位点 IFNG 的差异表达。

[0080] 图 29 和 30 分别显示了全血中炎症 48A 和 48B 位点 (分别涉及上述图 6 和 7) 在两小时后对施加革兰氏阳性和革兰氏阴性生物的反应。

[0081] 图 31 和 32 分别相应于图 29 和 30 并且与它们相似,除了此处的监测是在施用 6 小时后进行的之外。

[0082] 图 33 比较了由大肠杆菌诱发和由无生物体的大肠杆菌滤出液诱发的基因表达反应。

[0083] 图 34 与图 33 类似,但此处所比较的反应是对来自单独的大肠杆菌滤出液的刺激和对来自己加入多粘菌素 B 的大肠杆菌滤出液的刺激的反应。

[0084] 图 35 描述了在金色链球菌加入 2、6 和 24 小时后诱发的基因表达反应。

[0085] 图 36 至 41 比较了在不同浓度和时间大肠杆菌和金色链球菌诱发的基因表达。

[0086] 图 42 描述了将统计学 T 检测应用于鉴别能区分正常受试者和不稳定类风湿性关节炎患者之间的信号基因表达组的潜在成员。

[0087] 图 43 描述了对于 17 个基因的组而言 8 名疑似患菌血症的患者的表达水平。

[0088] 图 44 描述了将统计学 T 检测应用于鉴别能区分正常受试者和菌血症患者之间的信号基因表达组的有效成员。

[0089] 图 45 描述了一个算法 (如图中所示) 的应用,得到了当分别应用于正常受试者、类风湿性关节炎患者和菌血症患者时的类风湿性关节炎 (RA) 的相关指标。

[0090] 图 46 描述了一个算法 (如图中所示) 的应用,得到了当分别应用于正常受试者、类风湿性关节炎患者和菌血症患者时的菌血症相关指标。特定实施方案的详述

[0091] 定义

[0092] 除非上下文中有另外的需要,否则以下术语应具有下文所指出的含义:

[0093] “算法”是用于描述生物学状况的一个规则。所述的规则可以是代数上专门定义的,也可以包括需要专门领域知识的备选的或多个判定点、专业的说明或其它临床指征。

[0094] 根据此处所定义的其它术语,“试剂”是“组合物”或“刺激物”,或组合物和刺激物

的组合。

[0095] “扩增”在定量 RT-PCR 试验中是 DNA 复制数目的函数,由此可以对其浓度进行定量。“扩增”在此指定量检测技术的灵敏度和特异性。因此,扩增是在对于检测的所有组分而言扩增效率及由此而来的灵敏度和重复性基本上相似的条件提供了组分浓度的测量值。

[0096] “基线图谱数据组”是与用于算术标准化目的的预期生物学状况下对生物学样品(或群体和一个样品)进行评估所产生的基因表达组组分相关的一个数值。预期的生物学条件可以是,例如,在暴露于某试剂之前或在未治疗疾病存在或未患病的条件下受试者(或群体或一组受试者)的状况。备选地,或附加的,预期的生物学状况可以是受试者或群体或一组受试者的健康状况。备选地,或附加的,预期的生物学状况可以是与基于以下因素之一选定的群体或受试者组相关的状况:年龄、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理、身体的活动性、体重和环境暴露情况。

[0097] 一“组”或一“群”样品或受试者指限定或选定的样品或受试者组,其中在该组或该群样品或受试者中所包括的成员之间具有根本的共性或关联。

[0098] 一“细胞群”指任何的细胞组,其中在细胞群的成员之间存在根本的共性和关联,例如,包括一组细胞来自一个生物体或来自一批培养细胞或来自一个活组织切片检查样品。

[0099] 受试者的“生物学状况”是在有关领域内处于观察下的受试者状况,所述领域可能包括能监测其状况变化的受试者的任何方面,诸如健康状况、包括癌症在内的疾病、外伤、衰老、感染、组织退化、发育进程、身体健康、肥胖和心情。正如可观察到的,在此范围内的状况可能是慢性的或急性的或仅仅是瞬时的。此外,目标的生物学状况可通过生物体或细胞群来表明或可局限于特定的器官内(诸如皮肤、心脏、眼睛或血液),但在任一情况下,所述状况都可通过被影响的细胞群的一个样品而被直接监测,或通过来自受试者其它部位的样品进行间接监测。术语“生物学状况”包括“生理学状况”。

[0100] 受试者的“体液”包括受试者的血液、尿液、脊髓液、淋巴液、粘膜分泌液、前列腺液、精液、血淋巴或本领域已知的其它任何体液。

[0101] “校准的图谱数据组”是针对组中给定组分而言的第一个图谱数据组成员与基线图谱数据组相应成员的函数。

[0102] “临床指征”是单独或与其它数据结合用于评估细胞群或生物体生理学状况的任何生理学数据。此术语包括临床前指征。

[0103] “组合物”包括处于任何物理状态或在组合的物理状态情况下的化学化合物、营养物质、药物、顺势疗法制剂、对抗疗法制剂、自然疗法制剂、化合物的组合、毒素、食物、食品添加剂、矿物以及物质的复杂混合物。

[0104] 从样品中“导出”图谱数据组包括通过以下两种方式测定与基因表达组的组分相关的一组数值:(i) 通过直接检测生物学样品中的所述组分或(ii) 通过检测已暴露于原始样品中或来源于原始样品的物质中的第二种生物学样品中的所述组分。

[0105] 在一组组分中的“独特的 RNA 或蛋白质组分”是独特表达的基因产物,或者 RNA 或者蛋白质。基因的“表达”产物包括由信使 RNA 的翻译产生的基因产物,或者是 RNA 或者是蛋白质。

[0106] “基因表达组(gene expression panel)”是经实验核实的一组组分,各组分是基

因独特表达的产物,或为 RNA 或为蛋白质,其中该组组分的选择是通过它们的检测能检测目标生物学状况。

[0107] “基因表达图谱”是由评估生物学样品(样品群或样品组)产生的与基因表达组组分相关的一组数值。

[0108] “基因表达图谱炎性指标”是提供了基因表达图谱的情形对单值炎症测量值的映射的指标函数的值。

[0109] 受试者的“健康状况”包括受试者的智力、情绪、身体、精神、对抗疗法、自然疗法和顺势疗法的状况。

[0110] “指标”是为了帮助简化或显示或告知更复杂的数量信息分析而进行的算术或数学推导的数字特征。疾病或群体的指标可通过应用特定的算法针对具有共同生物学状态的数个受试者或样品来确定。

[0111] “炎症”用于此处的意思与该词的普通医学意义一样,且可以是急性或慢性的、简单的或化脓性的、局部的或散布的、细胞的或组织的反应,由任何数量的化学、物理或生物学试剂或试剂组合引起或维持。

[0112] “炎性状态”用于指由炎症产生的受试者相应的生物学状况,或者通过发炎的程度对其表征。

[0113] 基于基因共同组的数据组的“大数量”是指数据组的数目大到足以得到相对于以同一组为基础的例数据组而言的统计学显著性结果。

[0114] 待施用组合物的受试者的“标准”状态指施用前的受试者状态,即使受试者碰巧患病也可。

[0115] 基因“组”是至少包括两个组分的一组基因。

[0116] 来自受试者的“样品”可包括取自受试者的单个细胞或多个细胞或细胞片段或体液的等分试样,所用方式包括静脉穿刺、排泄、射精、按摩、活组织切片、针头吸取、灌洗采样、刮取、外科手术切开或干预或本领域已知的其它方式。

[0117] “特征图谱(signature profile)”是为了区别生物学状态、试剂或作用的生理学机制而选择的基因表达图谱中经实验证实的子集。

[0118] “特征组”是基因表达组的子集,其组分的选择是为了辨别生物学状态、试剂或作用的生理学机制。

[0119] “受试者”是处于观察下的细胞、组织或者人或非人生物体,无论是体内的、离体的或体外的。当我们提到基于来自受试者的样品评估受试者的生物学状况时,不仅包括了利用来自人受试者的血液或其它组织样品来评估人受试者的状况,还包括了使用血液样品本身作为受试品评估例如疗法或某试剂对该样品的作用。

[0120] “刺激”包括(i)被监测的与受试者的物理相互作用,例如紫外线 A 或 B,或针对季节性情绪失调的光疗法,或者用补骨脂素治疗牛皮癣或用植入的放射性物质治疗黑素瘤,其它放射性暴露,以及(ii)受试者的任何被监测的身体、智力、情绪或精神活跃性或不活跃性。

[0121] “治疗”包括意图维持或改变受试者被监测的生物学状况的所有干预,无论是生物学的、化学的、物理的、超自然的的方法或这些前述方法的组合。

[0122] 结合于此作为参考的、本文发明人提出的发明申请且在 2001 年 4 月 12 日公布、题

为“用校准的基因表达图谱表征生物学状态或试剂的体系和方法”的 PCT 专利申请公开号 WO 01/25473 公布了基因表达组在以下评估中的应用：(i) 生物学状态（包括健康和疾病）和 (ii) 一种或多种试剂对生物学状态的影响（包括健康状况、毒性、治疗剂处理和药物作用）。

[0123] 尤其是，基因表达组可用于检测天然或合成组合物或刺激物的治疗功效，它们可针对一定范围的目标生物学状态单独配制或组合或混合；预期组合物或组合物的混合物对某个体或一群或一组个体或一群细胞的毒理学作用和剂量效力，确定在单一治疗中施用的两种或多种不同试剂可能如何相互作用从而检测任何增效、增加、负面、中性或有毒的活性，进行临床前或临床试验以便为揭示疾病状况而依照信息化的图谱数据组进行的受试者预选择提供新标准，在进行 1 期和 2 期试验之前进行针对这些患者的预备剂量试验。这些基因表达组可用于来自受试者的样品以评估它们的生物学状态。

[0124] 基因表达组的选择方式是使得由组中 RNA 或蛋白质组分的定量检测构成了对受试者生物学状态的检测。在一种排列中应用了校准过的图谱数据组。校准过的图谱数据组的各成员是 (i) 基因表达组中独特组分的测量值和 (ii) 基线量的函数。

[0125] 我们已发现在可重复条件下（检测的重复度优于 20%，优选高 5 个百分点或更高，更优选高 3 个百分点或更高）进行组分的定量检测可获得有价值的和意外的结果。为了此项目的以及下述的权利要求，我们将检测的重复度高于 20% 当作提供了“基本上可重复”的测量条件。具体而言，希望每一次获得相应于具体样品中某组分表达水平的测量值，对于基本上相同水平的表达应获得基本上相同的测量值。以此方式，基因表达组在某组分的表达水平可有意义的在样品和样品之间进行比较。即使针对某具体组分的表达水平测量值是不准确的（例如，比方说，低了 30%），重复性的标准意味着对于此组分而言，如果有偏离，将仍然是系统性的偏离，并因此该组分的表达水平测量值可进行有意义的比较。以此方式可在变化的情形中获得有价值的信息和比较组分的相关表达。

[0126] 除了重复性的标准之外，还希望第二个标准也能满足，即，在所有组分扩增效率基本上相似（在 1 至 2 个百分点内，通常少于 1 个百分点）的条件下进行组分的定量检测。当这两个标准都被满足时，给定样品中组分的表达水平测量值可有意义的与另一组分的表达水平测量值相比较或在样品之间进行比较。

[0127] 本实施方案涉及某指标或算法在以下方面的应用，所述的指标和算法产生自组分的定量检测，且可另外来源于专家分析或计算生物学：(a) 在复杂的数据组分析中；(b) 控制或标准化样品或受试者之间基因表达值中不提供信息的或其它方面微小变化的影响；(c) 简化复杂数据组的表征以便与其它复杂数据组、数据库或来自复杂数据组的指标或算法进行比较；(d) 监测受试者的生物学状态；(e) 检测针对一定范围目标生物学状况且可个别配制或联合配制的天然或合成的组合物或刺激物或混合物的治疗功效；(f) 预计针对个体或一群或一组个体或细胞群的组合物或组合物的混合物的毒理学作用和剂量效力；(g) 确定在单一治疗中施用的两种或多种不同试剂如何可能相互影响从而检测任何增效、增加、负面、中性或有毒的活性；(h) 进行临床前和临床试验以便为揭示疾病状况而依照信息化的图谱数据组进行的受试者预选择提供新标准并在进行 1 期和 2 期试验之前进行针对这些患者的预备剂量研究。

[0128] 基因表达图谱以及针对具体状况或试剂或二者的指标表征的应用可用于降低 3

期临床试验的费用并可在 3 期临床之外使用,为已批准的药物作标注,在一类药物中为具体患者选择直接针对其独特的生理学状况的适当药物,诊断或确定可能在症状发作之前的医学病症或感染的预后,或诊断与某治疗剂施用相关的的不利副作用,管理患者的身体保健,控制不同批次试剂或试剂混合物的质量。

[0129] 受试者

[0130] 此处公布的方法可应用于人、哺乳动物或其它生物体的细胞而无需本领域普通技术人员进行过度的实验,因为所有的细胞都转录 RNA 且在本领域中已知如何从所有类型细胞中提取 RNA。

[0131] 选择基因表达组的组分

[0132] 选择基因表达组组分的通用方法已参阅 PCT 申请公开号 W001/25473。我们已设计并实验证实了范围广泛的一系列基因表达组,各组提供了来自血液或其它组织样品的生物学状况的定量测量值。对于各组而言,实验已证实了利用该组的组分得到的基因表达图谱提供了生物学状况的信息(我们在别的文章中还证明了在提供生物学状况信息的同时,基因表达组还可用于其它方面,如检测治疗效力以及为治疗干预提供目标)。基因表达组的例子以及各组组分的简述参见如下所附表格:

[0133] 表 1. 主要传染病或传染病相关炎症基因表达组

[0134] 其它组可由本领域普通技术人员根据本申请的相关原理进行构建并实验核实。

[0135] 试验设计

[0136] 我们通常将一样品在组上一式四份的进行实验,即,将样品分成等份试样并针对每一份等份试样检测基因表达组中各组分的浓度。总共超过了 900 个组分的试验,每一试验为一式四份的进行,我们发现在各试验的结果中平均变异系数(标准偏差/平均值)\*100 小于 2 个百分点,通常小于 1 个百分点。此图是我们所谓的“测定间变异性”的测量值。我们已用同一样品材料针对不同情况进行了试验。通过 72 个试验,产生内含 24 个成员的组的组分浓度测量值且所述的浓度测量值是在三种不同的情况下测定的,我们发现平均变异系数小于 5 个百分点,通常小于 2 个百分点。我们将此称为所谓的“测定间变异性”。

[0137] 我们已发现利用一式四份检测结果来鉴定和消除统计学所谓“离群值”的数据点是有意义的,所述的数据点是相差百分率大于所有四个值的平均值的例如 3% 且不是由大于例如 1% 的任何系统偏离所产生的。此外,如果在一组四个值中有一个以上的数据点通过此步骤排除,那么针对相关组分的所有数据就都被去除。

[0138] 组中组分的基因表达检测

[0139] 为了检测样品中具体 RNA 的量,我们已使用了本领域普通技术人员已知的方法来提取并定量样品中有关基因表达组的组分的转录 RNA(详细的流程如下。也可参阅在此结合作为 RNA 分析方法参考的 PCT 申请公开号 W098/24935)。简而言之,RNA 提取自诸如组织、体液或受试者细胞群可能生长的培养基等样品中。例如,裂解细胞并在适于进行 DNase 反应的溶液中洗脱 RNA。第一条链的合成可利用逆转录酶完成。然后可进行基因扩增、更明确的定量 PCR 试验并针对诸如 18S rRNA 等标记物校准目的基因的大小(Hirayama 等, Blood92, 1998 :46-52)。在多重双份试样,例如 4 份重复试样中检测样品。通过内部控制和目的基因之间的极限循环中的差异来确定 mRNA 的相对量。在本发明的实施方案中,用扩增、报导试剂和购自 Applied Biosystems(Foster City, CA) 的设备进行定量 PCR。得到了

确定的目的转录物扩增效率,来自被扩增目标模板的信号可检测的点(如,循环数)可直接与被检测样品中特定信使转录物的量相关。类似的,诸如荧光、酶活、每分钟降解率、吸光度等其它可定量信号在与已知目标模板浓度(例如,参照标准曲线)相关或由于有限的可变性而针对标准被归一化时,可用于定量未知样品中目标模板的数目。

[0140] 尽管并不局限于扩增方法,但定量基因表达技术可利用目标转录物的扩增。备选地或与目标转录物的扩增联合,还可以利用报导信号的扩增。目标模板的扩增可通过等温基因扩增策略或通过 PCR 等热循环基因扩增完成。

[0141] 希望获得被扩增的目标或报导基因与起始模板浓度之间可定义且可重复的相关性。我们发现通过小心注意诸如恒定的引物-模板的比率并将实验扩增效率严格控制在狭窄的可允许水平内(例如 99.0-100%的相对效率,通常是 99.8-100%的相对效率)可以达到上述目的。例如,在测定有关单一基因表达图谱的基因表达水平时,必须使组的所有组分的引物模板比率(例如,在 10 倍的范围内)和扩增效率(例如,小于 1%)保持在相似和有限的范围内以便可以进行准确且精准的各组分的相对测定。针对此描述和以下权利要求的目的而言,如果扩增效率相差不超过大约 10%,我们就认为扩增效率“基本上相似”。优选它们相差应少于大约 2%,更优选少于大约 1%。在与相应生物学状况有关的整个待检测浓度水平范围内都应遵守这些约束条件。虽然本文的各种实施方案因此必须满足检测在基本上可重复且其中所有组分的特异性和扩增效率基本相似的测量条件下完成这一标准,但是,通过校准未直接满足这些准则的试验结果来达到所述的测量条件也仍然在本文所要求的本发明范围内,以此方式补偿误差,从而在适当的校准检测结果后满足了所述的标准。

[0142] 在实践中,我们进行试验以保证这些条件满足。例如,我们通常设计和制造许多引物-探针对,实验测定哪一对的效果最好。即使用本领域已知的计算机技术和尽管通用的惯例可改进引物-探针的设计和制备,但我们仍然发现实验的确认是非常有用的。此外,在实验确认的过程中,我们将选定的引物-探针组合与一系列特性联系在一起了。

[0143] 反向引物应与 DNA 编码链互补。在一个实施方案中,引物定位应跨越内含子-外显子接合点,反向引物的三引发末端不超过 3 个碱基与近端外显子互补(如果超过三个以上的碱基是互补的,则会趋向于竞争性扩增基因组 DNA)。

[0144] 在本发明的实施方案中,引物探针应扩增长度小于 110 个碱基的 cDNA,且应不从相关但在生物学上无关的基因座上扩增基因组 DNA 或转录物或 cDNA。

[0145] 选定引物探针的适当目标是 cDNA 的第一条链,在一个实施方案中,它应制备如下:

[0146] (a) 利用全血离体评估受试剂影响的生物学状态。

[0147] 静脉穿刺获得人血并将样品分成至少三个时间点的基线、无刺激物和有足够量刺激物以供实验。通常的刺激物包括脂多糖(LPS)、植物血球凝集素(PHA)和热灭活葡萄球菌(HKS)或角叉胶且可个别使用(通常)或联合使用。将肝素化的全血等分试样在无刺激物的情况下混合并在含 5% CO<sub>2</sub> 的空气中 37°C 保温 30 分钟。加入不同浓度的刺激物,混合并在管帽透气的情况下 37°C 放置 30 分钟。此时可加入另外的试验化合物并放置不同的时间,该时间取决于所测化合物预期的药物动力学。在指定的时间,离心收集细胞,去除血浆并用各种标准方法提取 RNA。

[0148] 从待测试细胞群或作为指示剂的细胞系的细胞、组织或流体中纯化核酸, RNA 和 /

或 DNA。优选各种标准方法从核酸混合物中获取 RNA(或 RNA 分离方法 RNA Isolation Strategies, 第 55-104 页, RNA 方法学, 分离和表征的实验室指南 RNA Methodologies, A laboratory guide for isolation and characterization, 第二版, 1998, Robert E. Farrell, Jr., Ed., Academic Press), 目前利用的是来自 Ambion(RNAqueous™, 无酚总 RNA 分离试剂盒 Phenol-free Total RNA Isolation Kit, Catalog#1912, version 9908; Austin, Texas) 的以过滤为基础的 RNA 分离体系。

[0149] 依照一种方法, 针对基因表达图谱测定的全血试验进行如下: 将人的全血抽到含肝磷脂钠的 10mL Vacutainer 管中。将管温和颠倒 4-5 次混合血样。该血液在滴入后 10-15 分钟内使用。在实验中, 血液被稀释 2 倍, 即, 每份样品在每个时间点为, 0.6mL 全血 +0.6mL 刺激物。准备检测的溶液并加入适当的刺激物。

[0150] 然后将一定量 (0.6mL) 的全血加入各个 12x75mm 的聚丙烯试管中。在 LPS 管中加入 0.6mL 的 2X LPS(来自大肠杆菌血清型 0127:B8, Sigma#L3880 或血清型 055, Sigma#L4005, 10ng/ml, 随不同批次变化)。随后, 在“对照”管中加入 0.6mL 检测液, 对每一种情况都准备重复的两份试样。将试管帽盖紧。颠倒试管 2-3 次以混合样品。将管帽松开至第一格并将试管在 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 保温 6 小时。在 6 小时的时候, 将样品轻轻混合以悬浮血细胞, 从各管中取走 1mL(用具有带挡板的枪头的微量移液枪), 并转移至 2mL 的“dolphin”微量离心管 (Costar#3213) 中。

[0151] 然后将样品在 500xg 室温离心 5 分钟 (IEC 离心机或类似机器, 有适合各种微量离心管的转子), 从各管中去除尽可能多的血清并弃之。将细胞沉淀置于冰上, 用 Ambion RNAqueous 试剂盒尽可能快的提取 RNA。

[0152] (b) 扩增策略

[0153] 用信息特异引物或随机引物扩增特异 RNA。根据获自公共数据库 (如, Unigene, 国家生物工程信息中心, 国家医学图书馆, Bethesda, MD) 的资料合成特异的引物, 包括获自人或其它动物的基因组和 cDNA 文库的信息。选择引物优先扩增来自试验组或指示组样品的特异 RNA, 参阅, 例如, RNA 方法学, 有关分离和表征的实验室指南 RNA Methodologies, A laboratory guide for isolation and characterization 的第 15 章, RT-PCR, 第二版, 1998, Robert E. Farrell, Jr., Ed., Academic Press, 或 RNA 分离和鉴定方法 RNA isolation and characterization protocols 一书的第 22 章第 143-151 页, 分子生物学方法 Methods in molecular biology, 卷 86, 1998, R. Rapley 和 D. L. Manning 编辑, Human Press, 或者引物设计参数的统计学改进 Statistical refinement of primer design parameters 一书中的第 14 章, PCR 应用: 用于功能基因组学的方法 PCR applications: protocols for functional genomics 中的第 5 章第 55-72 页, M. A. Innis, D. H. Gelfand 和 J. J. Sninsky 编辑, 1999, Academic Press)。扩增在等温条件下进行或用热循环仪 (例如, 获自 Applied Biosystems, Foster City, CA 的 ABI 9600 或 9700 或 7700; 参阅核酸检测方法 Nucleic acid detection methods 第 1-24 页, 在 病毒检测的分子方法 Molecular methods for virus detection 一书中, D. L. Wiedbrauk 和 D. H. Farkas 编辑, 1995, Academic Press) 进行。如所述的对于扩增引物一样, 用鉴定和合成自公开已知数据库且带荧光标签的探测引物检测被扩增的核酸 (参阅, 例如, Taqman™ PCR 反应试剂盒、方法, 版本 A, 编号 402823, 1996, Applied Biosystems, Foster City CA.)。在本情形中, 用获自 Applied Biosystems (Foster

City, CA) 的 ABI Prism 7700 Sequence Detection System 检测和定量扩增的 DNA。用待测试样品获得的或获自指示细胞系的特异 RNA 的量可与所观察到的荧光相对量相关 (参阅, 例如, 定量 PCR 技术进展 : 5' 核酸酶检验 Advances in quantitative PCR technology : 5' nuclease assays, Y. S. Lie 和 C. J. Petropoulos, 生物工程学通论 Current Opinion in Biotechnology, 1998, 9 : 43-48, 或快速热循环和 PCR 动力学 Rapid thermal cell cycle protein g and PCR kinetics, 第 211-229, PCR 应用 : 用于功能基因组学的方法 PCR applications : protocols for functional genomics 中的 第 14 章, M. A. Innis, D. H. Gelfand 和 J. J. Sninsky 编辑, 1999, Academic Press)。

[0154] 作为对此处所述方法的具体实行, 我们详述了合成第一条 cDNA 链用于 PCR 的方法。该方法针对全血 RNA 和提取自培养细胞 (即, THP-1 细胞) 的 RNA 二者都可使用。

[0155] 材料

[0156] 1. Applied Biosystems TAQMAN 逆转录试剂盒 (P/N 808-0234)。试剂盒组成 : 10X TaqMan 逆转录缓冲液, 25mM 氯化镁, deoxyNTP 混合物, 随机六聚物, RNase 抑制剂, MultiScribe 逆转录酶 (50U/mL) (2) 无 RNase/Dnase 水 (来自 Ambion (P/N 9915G) 的 DEPC 处理水或同等物)。

[0157] 方法

[0158] 1. 将 RNase 抑制剂和 MultiScribe 逆转录酶立即放在冰上。所有其它试剂可室温解冻然后冰置。

[0159] 2. 从 -80°C 冰箱取出 RNA 并室温融解, 然后立即置于冰上。

[0160] 3. 对于每 100mL 逆转录反应而言制备以下的逆转录酶试剂混合物 (对于多个样品, 由于吸取的误差需制备额外量的混合物) :

[0161]

| 1 个反应(mL)               | 11X, 例如对 10 份样品而言(mL) |                    |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| 10X RT Buffer           | 10.0                  | 110.0              |
| 25 mM MgCl <sub>2</sub> | 22.0                  | 242.0              |
| dNTPs                   | 20.0                  | 220.0              |
| 随机 Hexamers             | 5.0                   | 55.0               |
| RNase 抑制剂               | 2.0                   | 22.0               |
| 逆转录酶                    | 2.5                   | 27.5               |
| 水                       | 18.5                  | 203.5              |
| 总共:                     | 80.0                  | 880.0 (每份样品 80 mL) |

[0162] 4. 将总体积 20mL 的各 RNA 样品 (例如, 对于 THP-1 RNA, 取出 10mL RNA 并用无 RNase/Dnase 水稀释至 20mL, 对于全血 RNA 则使用 20mL 总 RNA) 放入 1.5mL 微量离心管并加入来自步骤 5, 2, 3 的逆转录酶反应混合物 80mL。上下吹吸混合。

[0163] 5. 将样品室温保温 10 分钟。

[0164] 6. 将样品在 37°C 保温 1 小时。

[0165] 7. 将样品在 90°C 保温 10 分钟。

- [0166] 8. 将样品在微量离心机中快速转几圈。
- [0167] 9. 如果立即进行 PCR 就将样品置于冰上, 否则将样品置于  $-20^{\circ}\text{C}$  备用。
- [0168] 10. 在对所有逆转录样品进行电泳鉴定时都需用 18S 和  $\beta$ -肌动蛋白校准 (参阅 SOP 200-020)。

[0169] 用带上述第一条链 cDNA 的引物探针检测基因表达组组分的情况如下:

[0170] 针对炎症的 24 个基因的人基因表达组的设立。

[0171] 材料

[0172] 1. 针对各目的基因的 20X 引物 / 探针混合物。

[0173] 2. 针对 18S 内在参照物的 20X 引物 / 探针混合物。

[0174] 3. 2X Taqman 通用 PCR 高级混合物。

[0175] 4. 从提取自细胞的 RNA 转录而来的 cDNA。

[0176] 5. Applied Biosystems 96-孔光学反应平板。

[0177] 6. Applied Biosystems 光学帽或光透明膜。

[0178] 7. Applied Biosystem Prism 7700 序列检测仪。

[0179] 方法

[0180] 1. 制备如下含有针对目的基因的引物 / 探针、针对 18S 内在参照的引物 / 探针和 2x PCR 高级混合液的各引物 / 探针混合物贮液。溶液需准备的足够过量以备吸取的误差, 例如, 大约 10 % 过量。以下例子描述了对某基因用四等份试样检测两种状态 (两块平板) 所通常准备的体系。

|                  | 1X(1 个孔) | 9X (用于两块平板) |
|------------------|----------|-------------|
| 2X Master Mix    | 12.50    | 112.50      |
| 20X 18S 引物/探针混合物 | 1.25     | 11.25       |
| 20X 目的基因引物/探针混合物 | 1.25     | 11.25       |
| 总共               | 15.00    | 135.00      |

[0181] 2. 将  $95\ \mu\text{l}$  cDNA 稀释于  $2000\ \mu\text{l}$  水中制备 cDNA 靶目标贮液。将 cDNA 的量调整到给出的 Ct 值在 10-18 之间, 通常在 12-13 之间。

[0182] 3. 吸取  $15\ \mu\text{l}$  引物 / 探针混合物放入 Applied Biosystems 96 孔光学反应平板的适当的孔中。

[0183] 4. 吸取  $10\ \mu\text{l}$  cDNA 贮液放入 Applied Biosystems 96 孔光学反应平板的的各孔中。

[0184] 5. 用 Applied Biosystems 光学帽或透光清楚的膜密封平板。

[0185] 6. 在 AB Prism7700 序列检测仪上分析平板。

[0186] 此处的方法也可应用于蛋白质, 其中诸如酶联免疫吸附测定 (ELISA) 或质谱等灵敏的定量技术是本领域可做到并众所周知的, 用于检测蛋白质组分的量 (参阅此处结合作为参考的 W098/24935)。

[0187] 基线图谱数据组

[0188] 来自单一个体和来自大量个体组的样品分析提供了与特定组或一系列组相关的图谱数据组文库。这些图谱数据组可作为记录存储在文库中以用作基线图谱数据组。正如

术语“基线”所暗示的,所存储的基线图谱数据组用作比较器以便提供生物学状态或试剂有关信息的校准图谱数据组。基线图谱数据组可存储于文库中并以交叉参照的方式分类。某种分类形式可取决于导出数据组的组的特征。另一种分类形式可能是通过具体的生物学状态进行分类。生物学状况的概念包括可在任一时间点找到的细胞或细胞群的任何状态。该状态可能反映样品的地理分布、受试者的性别或其它任何鉴别标志。某些鉴别标志可能是交迭的。也在所述文库中存取与单一受试者或具体临床试验相关的记录。基线图谱数据组的分类可进一步用有关具体的受试者、医疗状况、具体的试剂等医疗信息加以注释。

[0189] 为建立校准的图谱数据组而进行的基线图谱数据组的选择是与待评估、监测或预计的生物学状况以及校准组的目的应用(例如,监测药物开发、质量控制或其它应用)相关的。存取的基线图谱数据组可以是在不同的时间点、暴露于刺激物、药物或复杂化合物且与第一个图谱数据组来自同一受试者或来自不同的受试者,或者可以来自类似或不相似的受试者群体或受试组。

[0190] 所述的图谱数据组可与第一个数据组产生自同一受试者,其中的样品是在分开的或相似的时间、不同或相似的位点或不同或相似的生物学状态下获取的。例如,图5提供了在刺激前或刺激后提取样品的流程。获自未刺激样品的图谱数据组可用作针对获自刺激后样品的基线图谱数据组。基线图谱数据组也可来自含有具某些特定特征或生物学状态的受试群或受试组的图谱数据组的文库。基线图谱数据组还可与某些与体外细胞培养相关的离体或体外特征相应。所产生的校准后的图谱数据组此后可与基线图谱数据组和任选的第一个图谱数据组一起或分开作为记录存储在数据库或文库中(图6),尽管在合适的分类标准下第一个图谱数据组通常被掺入到基线图谱数据组中。基因表达图谱与给定生物学状态之间显著的一致性使得其值得存储为图谱数据,它尤其可用于达到使参照系标准化的目的。标准化的参照系可用于指示受试者符合某种给定的生物学状态(健康或患病的)的程度,或为临床干预提供靶目标,或同时起到这两种作用。

[0191] 选定的基线图谱数据组还可用作判断制备批次的效率、毒性等条件的标准。其中在检测治疗剂作用的情况下,基线数据组可与施用该试剂前的基因表达图谱相对应。在用于新研制产品的质量控制时,基线数据组可能与该产品的金标准相对应。不过,任何合适的标准化技术都是可应用的。例如,平均的基线图谱数据组获自天然生长的草药类营养药物的可信原料并且比较了不同时间和不同批次以证实为施用所制备的化合物批次间的一致性或缺乏一致性。

#### [0192] 校准的数据

[0193] 在可重复的条件下我们已完成了基因表达的检测,即上述与“基因表达组”和“基因扩增”相关的检测,我们推断在这样条件下出现的差异是由生物学状态的差异所造成的。由此我们发现校准过的图谱数据组在相同条件下取自同一受试者的样品中具有高度的可重复性。我们同样发现校准过的图谱数据组在重复检测的样品中是可重复的。我们还发现其中在受试者样品离体暴露于化合物的时候获取校准的图谱数据组的重复情形与来自体内已暴露于化合物中的样品的校准特征数据是可比较的。重要的是,我们还发现,用试剂处理的指示细胞系在许多情况下可提供与获自体内或离体细胞群的数据组可比较的校准过的图谱数据组。此外,我们发现将来自受试者的样品施加到指示细胞上可提供关于受试者生物学状态的信息量丰富的校准图谱数据组,包括受试者的健康状况、疾病状态、治疗干

预、衰老程度或暴露于环境刺激物或毒素的程度。

[0194] 校准过的图谱数据组的计算和计算机辅助

[0195] 校准后的图谱数据组可用电子数据表表示或用例如柱状图或表格形式等图表表示,也可以三维空间表示法表示。有关基线和图谱数据的函数可以是表示为对数的比例。有关组分可逐条列出在 x 轴上,而对数标准可在 y 轴上。校准后数据组的成员可表示为相对于基线而言代表基因表达相对增强的正值或代表基因表达相对减少的负值。

[0196] 校准后图谱数据组的各成员对于取自相似条件下受试者的类似样品而言在一定范围内应是可重复的。例如,校准过的图谱数据组对于取自相似条件下受试者的类似样品而言在一个数量级的范围内可重复。更具体而言,数据在 50% 内可重复,更具体而言在 20% 内可重复,通常在 10% 内可重复。依照本发明的实施方案,基因表达组中所测的多个基因位点中每一个的相对基因表达增加、减少和无变化的模式都可用于制备校准过的图谱数据组,它提供了有关生物学状态、某试剂治疗条件的生物学功效的信息或用于受试者或样品群体或批次间的比较或用于细胞群之间的比较。此种类型的模式可用于鉴别药物试验的可能候选者,可单独或与其它临床指征一起用于有关生物学状况的诊断或预后,或者可用于指导通过制备、检测和营销而进行的药物或营养药物的开发。

[0197] 获自定量基因表达的数字化资料和相对于基线图谱数据组标准化的、来自基因表达的数字化资料可存储于数据库或数字储存介质中,或者再用于包括管理患者的健康状况或进行临床试验或鉴定药物在内的各种目的上。这些数据可通过例如环球网、电子邮件或互联网址或通过硬拷贝在有线或无线网络上传递从而在遥远的地理位置之间进行收集和汇聚(图 8)。

[0198] 在本发明的实施方案中,将一描述性的文件存储于单独的数据库或多个数据库中,其中所存储的资料包括用基线图谱数据组转换前的原始基因表达数据(第一个图谱数据组)以及用于产生校准过的图谱数据组的基线图谱数据组记录,包括例如有关基线图谱数据组是否来自特定的标志组的注释以及方便解释和使用这些资料的其它任何注释。

[0199] 由于数据是有通用格式的,所以可用计算机方便的进行数据处理。将这些数据组织起来从而提供任选的相应于校准数据组图示的输出。

[0200] 例如,来自受试者的至少为 RNA 或蛋白质中一种的独特样品可用  $P_i$  表示。来自样品  $P_i$  的第一个图谱数据组表示为  $M_j$ , 其中  $M_j$  是对  $P_i$  的独特 RNA 或蛋白质组分的定量测量值。记录  $R_i$  是  $M$  和  $P$  的比率且可用有关受试者情况的其它资料加以注释,例如,年龄、饮食状况、种族、性别、地理位置、身体失调、精神失调、药物处理、身体的活跃性、体重和环境暴露因素等。此外,数据处理进一步包括存取来自可能含有当前校准过的图谱数据组中未具有的其它医疗数据的第二种状况数据库中数据。在这其间,数据存取可通过计算机网络进行。

[0201] 上述在计算机上的数据存储可以提供使用者能获取形式的信息。因此,使用者可以将这些信息存储到第二个位置处,包括下载所述信息。不过,存取可局限于知道口令或其它安全设置的使用者从而可以保护其中所含的医疗记录。本发明此实施方案的特征是使用者能添加新的或注释过的记录至数据组中从而使记录成为生物学信息的一部分。

[0202] 与诸如药物等产品相关的校准过的图谱数据组的图示通过校准图谱的方式,更具体而言是通过标志图谱的方式为产品的标准化提供了一个机会。所述图谱可用作与因相似

或不同应用获准的其它药物相比时的相对功效、作用机制的差异等的特征。

[0203] 本发明的各种实施方案还可作为计算机程序产品用于计算机系统的使用。所述产品可包括用于导出第一个图谱数据组以及用于产生校准的图谱的程序代码。这样的操作可能包括固定于切实的介质上的一系列计算机指令,诸如计算机可读取介质(例如,磁盘、CD-ROM、ROM 或硬盘),或者通过调整解调器或其它界面装置可传送至计算机系统的一系列计算机指令,诸如与网络连接的通讯转接器。所述的网络连接可通过例如光缆或有线通信缆或者通过无线技术(例如,微波、红外线或其它传送技术)或这些方式的某种组合。这一系列计算机指令优选包含所有或部分本文前述的有关该体系的功能。本领域的技术人员应认识到所述的计算机指令可用许多程序语言写下来以供许多计算机体系结构或操作系统使用。此外,这样的指令可存储于任何记忆装置中,诸如半导体、磁性、光学的或其它记忆装置中,并可用任何通信技术传播,诸如光学、红外线、微波或其它传送技术。预计这样的计算机程序产品可按附带打印好或电子版文件的可移动媒介进行分配(例如,缩短的预包装软件),预装载了计算机系统(例如,系统 ROM 或固定盘),或者分发自服务器或网络的电子公告版(例如,互联网或全球网)。此外,计算机系统可为导出第一个数据组和校准图谱数据组而进一步提供所包括的衍生组等。

[0204] 如 W001/25473 中所述,图或表格形式的校准图谱数据组、相关的数据库和计算好的指标或推导的算法与从组、数据库、数据组或指标或算法中提取的信息是可以为各种目的一起或分开销售。

#### [0205] 指标建立

[0206] 总而言之,(i) 跨越受试群或受试组或样品或者跨越细胞群的有关生物学状况的基因表达图谱的显著一致性以及(ii) 在组所有组分的特异性和扩增效率基本上相似的测量条件下使用提供产生基因表达图谱的基因表达组中组分可重复测量值的方法,使得有可能使用某个指标鉴定基因表达图谱并因此检测生物学状况。

[0207] 用将基因表达图谱中的数值与手头生物学状态相关的单个数值映射的指标函数可建立指标。基因表达图谱中的数值是与基因表达图谱相应的基因表达组各组分的量。这些组分量构成了图谱数据组,而指标函数产生了来自图谱数据组成员的单一数值-某指标。

[0208] 指标函数可方便的构建成各项的线性总和,各项是我们所谓的图谱数据组成员的“贡献函数”。例如,所述的贡献函数可以是图谱数据组成员的恒定次幂。因此指标函数具有以下形式:

[0209]

$$I = \sum C_i M_i^{P(i)},$$

[0210] 其中 I 是指标, $M_i$  是图谱数据组成员 i 的数值, $C_i$  是常数,而  $P(i)$  是  $M_i$  提高的幂,总和是对于所有 i 的整数值形成,i 可达数据组中的成员数。由此我们得到了一个线性的多项式表达。

[0211] 数值  $C_i$  和  $P(i)$  可以许多方式测定,从而使指标 I 提供了相关生物学状况的信息。一种方式是应用统计学技术,诸如潜在组模型,使图谱数据组与临床数据或实验来源数据或与生物学状况相关的其它数据联系起来。在这种联系中,例如,可应用来自 Statistical Innovations, Belmont, Massachusetts 被称为 Latent Gold<sup>®</sup> 软件。参阅在此结合作为参

考的网页 [www.statisticalinnovations.com/lg/](http://www.statisticalinnovations.com/lg/)。

[0212] 或者,可以本领域已知方式应用其它更简单的建模技术。例如,可以较重程度的炎症(根据针对炎症基因表达图谱的图谱数据组所测定的)与指标函数较大的值相关联的方式构建炎症的指标函数。因此,在一简单的实施方案中,每个  $P(i)$  可能是 +1 或 -1,这取决于随着炎症的加重组分是增加还是减少。正如下文所进一步论述的,我们已构建了一个与表达相称的有意义的炎症指标

[0213]  $1/4\{IL1A\}+1/4\{IL1B\}+1/4\{TNF\}+1/4\{INFG\}-1/\{IL10\}$ ,

[0214] 其中组分周围的大括号指出是这些组分的测量值,且这些组分是表 1 炎症基因表达组的子集。

[0215] 正如基线图谱数据组可如上所述用于提供合适的标准化参照且甚至可用于建立校准过的图谱数据组,如上所述,基于标准化的参照,表征基因表达图谱的指标也可具有该指标函数的标准化值以用于建立该指标。此标准化值可用相关的受试群或受试组或样品或相关的细胞群进行测定,从而可认为该指标与标准化值有关。相关受试者群或受试者组或样品或相关细胞群可具有以下特征中至少一个共同特性:年龄范围、性别、种族、地理位置、营养史、医疗状况、临床指征、药物处理、身体活动性、体重和环境暴露因素。

[0216] 例如,所述指标可构建为,关于针对健康受试群或受试组的标准化的基因表达图谱,使得读数大约为 1 表征健康受试者的标准化基因表达图谱。我们可进一步假定,所述指标针对的生物学状态是炎症,此实施例中的读数 1 因此相应于符合健康受试者标准的基因表达图谱。那些明显较高的读数可能鉴别正处于炎症状态的受试者。不过,使用 1 作为确定的标准化值只是一个可能的选择,另一合理的选择是使用 0 作为确定的标准化值。作这种选择时,指标对 0 的偏离可以标准偏差单位表示,从而使位于 -1 和 +1 之间的数值包含 90% 正态分布的参照受试群或受试组。因此我们已发现基因表达图谱数值(以及基于它们构建的指标)趋向于正态分布,以此方式构建的以 0 为中心的指标是高度富含信息的。因此方便了指标在疾病诊断和治疗目标设立中的使用。选择 0 作为标准化值以及使用标准偏差单位可参阅例如,下述的图 17B。

[0217] 实施例

[0218] 实施例 1:帮助分析大量复杂数据组的急性炎症指标。在本发明的一个实施方案中,指标值或算法可用于将复杂数据组还原成提供受试者炎症状态相关信息的单个指标值。如图 1A 和 1B 中所述。

[0219] 图 1A 题为在一巨大复杂数据组中某受试者来源精确炎症图谱跟踪结果。该图显示了在单个男性受试者患视神经炎期间的 8 个不同的日子检测来自炎症基因表达组的 24 个基因(如表 1 中所示)的结果。

[0220] 图 1B 显示了急性炎症指标的应用。以上图 1A 中所展示的数据在用相应于以下数学表达式的指标函数计算后显示于此图中: $(1/4\{IL1A\}+1/4\{IL1B\}+1/4\{TNF\}+1/4\{INFG\}-1/\{IL10\})$ 。

[0221] 实施例 2:急性炎症指标或算法在监测样品或受试者生物学状况中的应用。受试者的炎症状态揭示了有关生物学状况的过去进程、未来发展、对治疗的反应等信息。急性炎症指标可用于揭示有关受试者生物学状况的这些信息。如图 2 中所述。

[0222] 每天检测炎症基因表达的结果(显示图 1A 中每一行 24 个基因)展示为计算后的

单个柱状图。指标揭示了可能与治疗干预相关的炎症状态中清楚的趋势（图 2）。

[0223] 图 2 是在来自因视神经炎而被医学治疗的单个患者血液的 9 个不同的显著的临床重要事件中计算的急性炎症指标的图解。急性炎症指标的指标值的改变与治疗干预的预期效果强烈相关。四个临床重要事件已被标出在此图中急性炎症指标的顶部，包括（1）在用类固醇治疗前，（2）每天用 1 克 IV 甲强龙制剂处理，（3）每天口服 60mg 泼尼松然后缩减到每天 10mg 的治疗后以及（4）治疗后。数据组与图 1 的相同。指标与  $1/4\{IL1A\}+1/4\{IL1B\}+1/4\{TNF\}+1/4\{INFG\}-1/\{IL10\}$  成比例。正如所预计的，急性炎症指标在用 IV 类固醇治疗后迅速降低，在口服泼尼松进行疗效较低的处理期间有所升高，而在类固醇不再继续添加以及完全代谢掉之后回到了治疗前的水平。

[0224] 实施例 3：利用急性炎症指标设定剂量，包括浓度和时间，针对开发中的化合物或针对如图 3 中所示在人和非人受试者中待测试的化合物。急性炎症指标可用作无共同作用机制的治疗用化合物或干预疗法的共同参照值。诱发了由所述指标显示对该化合物的基因反应但未改善已知的生物学状况的化合物可与在治疗该生物学状况中具有不同效力的不同化合物进行比较。

[0225] 图 3 显示了根据急性炎症指标所鉴定的单个供体中用单剂量 800mg 布洛芬治疗的效果。单个受试者在 0 时间点和 48 小时的时间点摄取 800mg 非处方布洛芬。如下所述在 2、4、6、48、50、56 和 96 小时的时候测定指定的 5 个炎症相关基因位点的基因表达值。正如所预计的，炎症指标在摄取非甾体抗炎布洛芬后立即下降并在 48 小时后回到基线。在 48 小时服用的第二剂遵照与第一剂同样的动力学规律并在实验终点 96 小时处回到基线。

[0226] 实施例 4：利用急性炎症指标鉴定某试剂的功效、安全性和生理学作用模式，它可能是处于发展中的并 / 或可能在自然界中是复杂的。如图 4 中所述。

[0227] 图 4 表明图示的计算的急性炎症指标针对五种不同的状况，包括（A）未处理的全血，（B）在体外用一种非活性载体化合物 DMSO 处理过的全血，（C）在体外用地塞米松（0.08ug/ml）处理的未经其它刺激过的全血，（D）在体外用一种已知的促炎化合物脂多糖（LPS, 1ng/ml）刺激的全血和（E）在体外用 LPS（1ng/ml）和地塞米松（0.08ug/ml）处理过的全血。地塞米松是通常医学上用作抗炎甾体化合物的处方药。从实验测定的在获自单个患者的人全血中表达的炎症相关基因的基因表达水平计算出急性炎症指标。对于基因 IL1A、IL1B、TNF、IFNG 和 IL10 而言，mRNA 表达的结果在此实施例中表示为 Ct's，但也可表示为，例如，相对荧光单位、拷贝数或其它任何可定量的、准确的和校准过的形式。依照代数式  $1/4\{IL1A\}+1/4\{IL1B\}+1/4\{TNF\}+1/4\{INFG\}-1/\{IL10\}$  由基因表达值确定成比例的急性炎症值。

[0228] 实施例 5：针对基因表达图谱的群体标准化值推导和应用。图 6 和 7 显示了获自两个独特患者群（患者组）全血且针对基因表达图谱（采用了表 1 的炎症基因表达组的 48 个位点）的算术平均值。这些患者组都是正常或未确诊的。被确定为 Bonfils（绘图点由菱形表示）的第一个患者组由 Bonfils 血液中心（丹佛，克罗拉多）的 17 名作为血液供体的受试者组成。第二个患者组有 9 名供血者，其基因表达图谱获自在四周内进行了 4 次的检验结果。该第二患者组中的受试者（绘图点由方块表示）是由本文的受让人从 Source Precision Medicine, Inc. 的雇员中招募的。针对基因表达炎症组 48 个基因位点中的每一个计算各群体的基因表达平均值。位点 1-24（下文有时称为炎症 48A 位点）的结果如图 6 所示，而位点 25-48（下文有时称为炎症 48B 位点）的结果如图 7 所示。

[0229] 两个不同患者组之间基因表达水平的一致性显著的。两个患者组均显示出 48 个位点中每一个的基因表达水平在两组间无显著差异。此观察结果表明人的炎症基因有一个“正常”的表达模式,利用表 1 的炎症基因表达组(或其子集)而作的基因表达图谱表征了所述表达模式,且群体-正常表达模式可用于,例如,指导对导致正常表达模式变化的任何生物学状况所进行的医学干预。

[0230] 图 8 显示了在相似的血管中同样获自两个不同患者群(患者组)全血的针对基因表达图谱(再次使用表 1 中炎症基因表达组的 48 个位点)的算术平均值。其表达值由三角形数据点代表的一个患者组是 24 名正常的未确诊患者(因此未患已知的发炎性疾病)。其表达值由菱形数据点代表的另一患者组是 4 名患类风湿性关节炎且治疗失败的患者(因此患有不稳定的类风湿性关节炎)。

[0231] 如同图 6 和 7 中所示的两个不同的正常患者组之间数据的一致性一样显著的是图 8 中所示的正常和患病患者组之间数据的系统性差异。在所示 48 个炎症基因位点的 45 个中,不稳定类风湿性关节炎患者的炎症基因表达平均水平(较低的循环阈值,Ct)高于未患病的受试者。由此而得的数据进一步证实了有可能利用基因表达确认具有特定生物学状况的组是否按照本文的要求仔细设计和控制了需进行检测的精度和标度。

[0232] 图 9 以与图 8 类似的形式显示了同样获自两个不同患者组全血的表 1 炎症基因表达组中 24 个位点的基因表达图谱算术平均值。其表达值用菱形数据点代表的一个患者组是 17 名作为血液供体的正常、未确诊受试者(因此不患有已知的炎症性疾病)。其表达值用方块形状数据点代表的另一个患者组是同样正常和未确诊的 16 名患者,他们已被监测 6 个月,且这些表达值的平均数用方块形数据点代表。由此而得的横轴的第二个健康群体的基因表达值平均数与纵轴的第二个健康群体基因表达值平均数非常相符,所检测表达值在基因-基因相对应基础上差异大约为 7%或更少。

[0233] 图 10 显示了获自 44 名正常未确诊供血者全血的基因表达数值(利用了表 1 炎症基因表达组的 14 个位点)(显示了 10 名受试者的数据)。此外,群体(组)中各成员的基因表达值与整个组的值非常相符,图上表现为各个基因位点的峰高一致。该组的其它受试者以及此处所示位点之外的其它基因位点呈现的结果与此处所示的一致。

[0234] 根据这些原则进行的推论以及在本发明的许多实施方案中,用于基因表达图谱的群体标准化数值可用于比较性的评估个体受试者的生物学状况,包括健康和/或患病的。在一个实施方案中,针对基因表达图谱的标准化值可用作基线计算针对受试者的“校准图谱数据组”(根据此部分开始所定义的),以揭示所述受试者基因表达与群体标准值之间的偏差。针对基因表达图谱的群体标准化值还可在构建符合本发明实施方案的指标函数时用作基线值。因此,例如,构建的指标函数通常不仅能揭示个体的炎症表达程度,而且还与标准化数值有关。

[0235] 实施例 6:基因表达组组分表达值的不随时间变化的一致性可用作生物学状况的可靠指征。图 11 显示了单个受试者在 8 个月中每月检测的 4 个基因(表 1 中炎症基因表达组中的)中每一个的表达水平。可见表达水平在整段时间内显著保持一致。

[0236] 图 12 和 13 相似的分别显示了不同单个受试者(在每种情况下基于感觉良好和未服药而选择的)中 48 个基因(表 1 炎症基因表达组中的)各个的表达水平,在图 12 中是四周内每周进行检测,在图 13 中是 6 个月内每月进行检测。在每一种情况下,表达水平都

同样在整段时间内显著保持一致且在个体间相似。

[0237] 图 14 也显示了用表 1 的炎症基因表达组进行检测时在一段时间内抗炎甾体的施用对单个人受试者中炎症基因表达的影响。在此情形中展示了 48 个位点中的 24 个位点。从受试者中抽取基准血样至 PAX RNA 分离管中,然后对受试者施用 60mg 单剂量泼尼松,一种抗炎处方类固醇。在此单独一次的药物口服后 2 小时和 24 小时抽取另外的血样。展示所有三个时间点的基因表达结果,其中基准样品的数值表示为 x 轴的单位。正如所预期的,根据施用后 2 小时的柱状图所显示的,口服泼尼松导致了大部分炎症相关基因位点表达下降。不过,施用后 24 小时的柱状图显示,在 2 小时时基因表达减少的大部分基因位点在 24 小时时基因表达水平有所提高。

[0238] 尽管图 14 中的基线是以与单个被测个体相关的施药前基因表达值为基础的,但我们从先前的实施例中可知,健康个体趋向于利用表 1 炎症基因表达组(或其子集)所作的基因表达图谱中的群体标准化数值。从图 14 中我们推断在将炎症基因表达水平回复到图 6 和 7 中所显示水平(正常或设定的水平)的尝试中,干扰正常表达引起了对于药物诱导反应而言过补偿的补偿性基因表达反应,可能是因为泼尼松已被显著代谢成无活性的形式或从受试者中清除出去了。

[0239] 图 15 以与图 14 类似的方式,通过获自人受试者的全血样品显示了在一段时间内施用单剂量泼尼松对 5 种基因(来自表 1 的炎症基因表达组)表达的影响。在施用泼尼松的时候( $t = 0$ )及施用后的 2 小时和 24 小时取样。每份全血样品通过添加 0.1ng/ml 脂多糖(革兰氏阴性内毒素)刺激并测定刺激后该样品的基因表达图谱。可见相对于施用时( $t = 0$ )的基因表达水平而言,2 小时的样品显示出炎症基因表达组中 5 个位点基因表达显著降低。施用后 24 小时,泼尼松的抑制作用不再明显,事实上 5 个位点中的 3 个基因表达水平高于  $t = 0$  时的水平,这在分子水平上定量阐明了众所周知的反弹效果。

[0240] 图 16 也显示了在一定时间内施用 TNF $\alpha$  抑制化合物对单个类风湿性关节炎患者内炎症基因表达的影响,但在此所述的表达是与先前测定的(与图 6 和 7 有关)正常(即,未确诊、健康的)患者组同类位点的平均值相比较来说明的。作为涉及类风湿性关节炎的较大型国际研究的一部分,受试者被追踪监测 12 周。受试者进入此项研究是因为对类风湿性关节炎的保守药物治疗无反应而计划改变疗法并立即用 TNF $\alpha$  抑制性化合物进行治疗。在新疗法开始前取血(访问 1)。在开始新疗法后,在疗法改变后 4 周(访问 2)、新疗法开始后 8 周(访问 3)和 12 周(访问 4)取血。收集血液于 PAX RNA 分离管中,室温放置 2 小时并冻存于  $-30^{\circ}\text{C}$ 。

[0241] 将冻存样品航运至 Source Precision Medicine 的中心实验室,供在 Boulder, Colorado 的本文受让人测定表 1 炎症基因表达组中 48 个基因的表达水平。解冻血样并按制造商推荐的步骤提取 RNA。将 RNA 转变成 cDNA 并测定 48 个炎症基因的表达水平。图 16 显示了 48 个基因中 11 个的表达结果。在将来自访问 1 的 11 个位点的表达结果与美国正常供血者的群体平均值相比较时,受试者显示出相当大的差异。同样的,将后几次医生访问中每一次所得的各位点基因表达水平与同样的正常平均值相比较。来自访问 2、3 和 4 的数据证明了改变疗法的效果。在疗法改变后的每一次访问中,11 个位点中有 10 个位点的炎症基因表达水平接近先前测定的正常(即,未确诊、健康的)患者组同类位点的平均值。

[0242] 图 17A 进一步阐明了在一组 44 名正常、未确诊供血者中有关 7 个位点的(表 1 的

炎症基因表达组) 本文所述炎性基因表达一致性。对于每个单独的位点而言显示的数值处于平均表达值  $\pm 2$  标准偏差范围内, 这相当于 95% 的正态分布群体。尽管置信区间的幅度较大 (95%), 引人注意的是所检测到的基因表达值 ( $\Delta CT$ ) 仍然落在平均值的 10% 以内, 无论有关的表达水平如何。正如下文所进一步详述的, 对于给定的生物学状况而言, 可设定指标以检测所述症状。这可能是两种情况联合的结果: (i) 在生物学状况与群体之间存在基因表达图谱一致性和 (ii) 存在产生基本上可重复的能导出基因表达图谱的基因表达组分测量值的方法, 所述的检测是组所有组分的特异性和扩增效率基本上相似的测量条件下进行并因此得到生物学状况的测量值。因此, 图 17A 中代表性组分位点表达值的函数在此用于导出炎症指标值, 它被标准化, 从而使读数 1 相应于健康受试者的组分表达值, 如图 17A 中的右手部分所示。

[0243] 在图 17B 中, 测定了针对一组 42 名未确诊供血者中各成员的炎症指标值, 且图中所示的指标值分布可见大约近似于正常的分布, 尽管受试者组的大小相对较小。指标值表现为相对于以 0 为基础的中值, 以标准偏差单位校准离中值的偏差。因此 90% 的受试者组落在 0 值的 +1 和 -1 范围内。我们还建立了展示类似情况的各种指标。

[0244] 图 17C 与图 17B 相同的指标的应用, 其中将正常群体受试者的炎症中值设为 0, 而正常受试者和患病受试者均以相对于该中值的标准偏差单位作图。测定正常、未确诊群体 70 名个体中每一成员的炎症指标值 (黑柱)。可见图 17C 中所示的产生的指标值分布大致接近正态分布。同样的, 从两个患病组计算指标值, (1) 以甲氨蝶呤 (MTX) 治疗且将要以更有效的药物 (如 TNF 抑制剂) 治疗的类风湿性关节炎患者, 和 (2) 用除了 MTX 之外的改善症状的抗风湿症药物 (DMARDS) 治疗的类风湿性关节炎患者, 他们也将要换成以更有效的药物进行治疗 (如, MTX)。两组患者均呈现出与正态分布相比倾斜向上的指标值 (表明炎症加重)。因此该图描述了利用推导自基因表达图谱数据的指标评估疾病状况并提供一个客观且可量化的治疗目标。在对这两组受试者进行恰当的治疗后, 两组的指标值都回复到更正常的分布 (数据未显示于此)。

[0245] 图 18 以与图 17A 相似的方式绘制了两组不同的 6 名受试者的类风湿性关节炎患者针对图 17A 中相同的 7 个位点的基因表达图谱。一个群体 (在图中被标以“稳定的”) 是对治疗反应良好的患者, 另一群 (在图中标以“不稳定的”) 是对治疗反应不良且其疗法正计划改变的患者。可见稳定患者群的表达值落在 95% 置信区间的范围内, 而对于不稳定患者群而言, 7 个位点中有 5 个的表达值落在此范围之外和之上。该图的右手部分显示了, 与正常未确诊患者群的数值 1 相比较, 不稳定组的平均炎症指标是 9.3, 而稳定群体的平均炎症指标是 1.8。该指标由此提供了一个潜在炎症严重程度的检测标准, 在此情形中所述的炎症是类风湿性关节炎。因此该指标除了作为生物学状况的测量值之外, 还可用于检测治疗的效力以及为治疗干预提供靶目标。

[0246] 图 19 因此举例说明了炎症指标在评估对传统的甲氨蝶呤疗法反应不良的单个类风湿性关节炎患者中的应用。该受试者的炎症指标在开始新疗法 (TNF 抑制剂) 时出现在极右侧, 之后 2 周、6 周和 12 周持续左移。可见该指标趋于正常值, 与医师观察到的患者对新疗法的反应情况一致。

[0247] 图 20 同样描述了在新疗法 (也用 TNF 抑制剂) 开始时以及之后 2 周和 6 周用炎症指标评估对传统的甲氨蝶呤疗法反应不良的 3 名类风湿性关节炎患者。再次可见各种情

况下的指标通常趋于正常,与医师观察到的该患者对新疗法的反应情况一致。

[0248] 图 21-23 分别显示了一国际组类风湿性关节炎患者的炎症指标,其中每个人都被治疗医师鉴定为稳定的(即,未预期需改变疗法)。图 21 显示了用甲氨蝶呤治疗的组中 10 名患者每一个的指标,已知甲氨蝶呤可减轻症状但不触及疾病的根源。图 22 显示了用 Enbrel(一种 TNF 抑制剂)治疗组中 10 名患者各自的指标,图 23 显示了用 Remicade(另一种 TNF 抑制剂)治疗组中 10 名患者各自的指标。可见图 21 中各患者的炎症指标与正常相比有所提高,而在图 22 中,用 Enbrel 治疗的患者作为一类具有与正常值接近得多的炎症指标(80%在正常范围内)。在图 23 中,可见虽然除了一名患者之外的所有用 Remicade 治疗的患者的炎症指标都处于正常或低于正常,其中两名患者具有异常低的炎症指标,显示了对该药物的免疫抑制应答。(实际上,研究显示了在某些受试者中 Remicade 与严重的感染有关,此处的免疫抑制作用被定量。)同样在图 23 中,一名受试者具有显著高于正常范围内的炎症指标。事实上,该受试者服用的抗炎症类固醇(泼尼松)逐渐减少,在炎症指标测定后大约一周内,受试者一度临床症状显著增强。

[0249] 引人注目的是,这些实施例显示了通过化验来自受试者的血液检测得到与受试者风湿症相关的测量值。假如该检测与发炎程度相关,可预期其它以发炎为基础的症状,包括,例如,心血管疾病,可以相似的方式监测。

[0250] 图 24 描述了利用炎症指标评估以三剂 Remicade 起始治疗的单个炎性肠病患者。该图显示了临第一剂施用前的炎症指标,以及第一剂施用后 24 小时,该指标回复到正常范围内。该指标在施用第二剂之前刚提高,但在施用第三剂之前处于正常范围内。此外,除了提供生物学状况的测量标准之外,该指标在此用于检测治疗剂(Remicade)的效力,并为剂量和进度两种形式的治疗干预提供了靶目标。

[0251] 图 25 显示了与其它非甾体抗炎药(NSAIDs)相比,在体外用布洛芬处理的全血中 24 个位点(表 1 中炎症基因表达组的)的基因表达图谱。针对布洛芬的图谱在前面。可见包括布洛芬在内的所有 NSAID 都共有一个基本上相似的图谱,其中位点之间的基因表达模式相似。尽管具有这些类似性,各个药物还是具有自身独特的特性。

[0252] 图 26 描述了如何客观、定量、精确和可重复的比较两种竞争性抗炎药的作用。在此实施例中,针对各药物在体外全血中的不同剂量(0.08-250  $\mu$ g/ml)检测了一组两个基因(表 1 在炎症基因表达组中的)中每一个的表达。这种上市的前导药物显示出在剂量和炎性基因应答之间具有复杂的关系。自相矛盾的是,在上市的前导药物的个案中,当剂量增加时,两个位点的基因表达开始都下降然后又升高。对于其它化合物而言,反应结果较一致,因而当剂量增加时,两位点的基因表达都更一致的下降。

[0253] 图 27 至 41 描述了基因表达组在传染病早期鉴定和监测中的应用。这些图绘制了所标示基因的表达产物在全血中对施用不同传染剂或传染剂相关产品的反应。在各图中,依照本文所定义的术语,与用施加相关传染剂之前的全血测定的基线表达水平相比,“校准”基因表达水平。在这点上,所述的图在本质上与我们下文提及的专利申请 W001/25473 的多个图(例如,其中的图 15)相似。在添加传染剂或其它刺激物之后相应的时间点监测的浓度变化以按比例测定的形式显示,对于具体基因位点而言的基线水平 1 相应于所述位点与添加刺激物之前表达水平相同的表达水平。浓度变化比例绘制于对数坐标上。在统一线以下的棒代表浓度下降,在统一线以上的棒代表浓度增加,各棒的数量级表示变化比例

的数量级。我们已在 W001/25473 和其它的实验中证明,在适当的条件下,在体外通过将全血暴露于刺激物中得到的基因表达图谱可以代表在体内暴露于相应刺激物中的基因表达图谱。

[0254] 图 27 利用了一个为辨别宿主生物学体系中各种细菌状况而研发的 24 个基因的新的细菌基因表达组。应用了两个不同的刺激物:脂磷壁质 (LTA),一种革兰氏阳性细胞壁组分;和脂多糖 (LPS),一种革兰氏阴性细胞壁组分。刺激物施用后即测的终浓度是 100ng/mL,在各刺激物施用后 2 小时和 6 小时监测相对于施用前水平而言的表达变化比例。可见在早到施用后 2 小时的时候就能观察到不同的表达,例如,在 IFNA2 位点及其它可辨别革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌之间反应差别的其它位点处。

[0255] 图 28 显示了单一位点 IFNG 处对于三种不同来源(酿脓链球菌、枯草芽孢杆菌和金色链球菌)LTA 的不同表达。各刺激物施用浓度为 100ng/mL,在施用后 1、2、4、6 和 24 小时后监测反应情况。结果显示基因表达图谱可用于辨别不同的传染剂,在此为不同种类的革兰氏阳性菌。

[0256] 图 29 和 30 分别显示了全血中的炎症 48A 和 48B 基因座(分别与上述图 6 和 7 相关)对施用金色链球菌刺激物和大肠杆菌刺激物(在指定浓度,刚施用后分别为  $10^7$  和  $10^6$ CFU/mL)的反应,与施用前的基线相比较在施用 2 小时后监测。这些图显示出在感染后两小时内所述位点中有许多对大肠杆菌感染的存在有反应。

[0257] 图 31 和 32 分别相应于图 29 和 30 并与它们相似,不同点在于是在施用后 6 小时进行的监测。更多的位点对于感染的存在有反应。诸如 IL2 等多个位点显示出在两种传染剂之间可区分的表达水平。

[0258] 图 33 显示了炎症 48A 位点对于施加大肠杆菌刺激物(刚施用后的浓度也为  $10^6$ CFU/mL)和施加含大肠杆菌产物但无大肠杆菌菌体的大肠杆菌过滤液的反应。反应是在施加后 2、6 和 24 小时监测的。可见,例如,位点 IL1B、IL18 和 CSF3T 随时间对大肠杆菌和大肠杆菌滤液的反应是不一样的。

[0259] 图 34 与图 33 相似,但在此所比较的反应是对来自单独的大肠杆菌滤液的刺激物和来自自己加入一种结合脂多糖 (LPS) 的抗生素-多粘菌素 B 的大肠杆菌滤液的刺激物反应。例如,IL1B 的反应检测显示,多粘菌素 B 的存在不影响该位点对大肠杆菌滤液的反应,从而表明 LPS 不是造成 IL1B 对大肠杆菌滤液反应的一个因素。

[0260] 图 35 描述了全血中炎症 48A 位点随时间变化对金色链球菌刺激物(刚施加后的浓度是  $10^7$ CFU/mL)的反应,在施加后 2、6 和 24 小时监测。可见随时间变化的反应可包括表达的趋势及其中变化的数量级。(参阅,例如,IL5 和 IL18。)

[0261] 图 36 和 37 分别显示了在 6 小时的时候监测的炎症 48A 和 48B 位点对来自大肠杆菌(刚施加后的浓度是  $10^6$  和  $10^2$ CFU/mL)的刺激和来自金色链球菌(刚施加后的浓度是  $10^7$  和  $10^2$ CFU/mL)的刺激的反应。可见,在其它情况下,在多个位点,诸如 B7(图 36)、TACI、PLA2G7 和 C1QA(图 37),大肠杆菌产生的反应比金色链球菌产生的要显著得多。这些数据有力的证明了基因表达图谱可用于高灵敏度的鉴定革兰氏阴性菌的存在并与革兰氏阳性菌区别开来。

[0262] 图 38 和 39 分别显示了在施用后 2、6 和 24 小时监测到的炎症 48B 和 48A 位点各自对高浓度金色链球菌和大肠杆菌(刚施加后的各自浓度是  $10^7$  和  $10^6$ CFU/mL)刺激的反应。

随时间推移在许多位点处的反应包括在数量和方向上的变化。图 40 与图 39 相似,但显示的是炎症 48B 位点的反应。

[0263] 图 41 同样显示了在施用后 24 小时监测到的炎症 48A 位点分别对高浓度金色链球菌和大肠杆菌(刚施加后的各自浓度是  $10^7$  和  $10^6$  CFU/mL)刺激的反应。与图 20 和 21 的情形一样,诸如 GR01 和 GR02 等某些位点的反应在两种类型感染之间有区别。

[0264] 图 42 描述了将统计学 T-检验应用于鉴别能区分正常受试者和不稳定类风湿性关节炎患者之间的特征基因表达组的有效成员。变灰的盒表示在辨别两组受试者之间个别非常有效(t 检验的 P 值标注于各图右侧的盒中)的基因,从而指出了针对类风湿性关节炎而言的特征基因表达组的有效成员。

[0265] 图 43 描述了一组 17 个基因对于 8 名疑似菌血症患者而言的表达水平。该数据对于寻找具特征模式基因表达的菌血症患者具有参考价值。

[0266] 图 44 描述了将统计学 T-检验应用于鉴别能区分正常受试者和菌血症患者之间的特征基因表达组的有效成员。变灰的盒表示在辨别两组受试者之间个别非常有效(t 检验的 P 值标注于各图右侧的盒中)的基因,从而指出了针对菌血症而言的特征基因表达组的有效成员。

[0267] 图 45 描述了一个算法(如图中所示)的应用,得到了当分别应用于正常受试者、类风湿性关节炎患者和菌血症患者时的类风湿性关节炎(RA)的相关指标。该指标可方便的将 RA 患者从正常受试者和菌血症患者中辨别出来。

[0268] 图 46 描述了一个算法(如图中所示)的应用,得到了当分别应用于正常受试者、类风湿性关节炎患者和菌血症患者时的菌血症相关指标。该指标可方便的将菌血症患者从正常受试者和类风湿性关节炎患者中辨别出来。

[0269] 这些数据支持了我们的结论,即,如本文所述精度和校准足够的基因表达图谱(1)可检测具有已知生物学状况的个体子集;(2)可用于监测患者对治疗的反应;(3)可用于评估治疗的功效和安全性;以及(4)可通过调整疗法使一个或多个相关的基因表达图谱更接近一组目标值而指导对于患者的治疗,所述目标值可能是标准化的数值或其它预期或可达到的数值。我们已证明了即使来自离体处理的血液或其它组织,基因表达图谱也可提供有意义的信息。我们还证明了来自外周全血的基因表达图谱提供了宽范围的症状信息,无论是直接的还是通常与血液相关的。

[0270] 此外,在本发明的实施方案中,基因表达图谱还可用于败血症等传染病的表征和早期鉴定(包括症状前状态)中。所述的表征包括区别已受感染和未受感染的个体、细菌和病毒感染、特定亚型的病原体、传染的自然史的阶段(如早期或晚期)以及预后。利用上述算法和统计学方法来完成所述鉴定并以此方式加以区分也处于本文多种实施方案的范围内。

[0271]

表 1. 主要传染病或传染病相关炎症基因表达组 (Gene Expression Panel)

| 符号           | 名称                  | 分类    | 描述                                                                 |
|--------------|---------------------|-------|--------------------------------------------------------------------|
| <u>ABCC1</u> | ATP 结合盒, C 亚族, 成员 1 | 膜转运蛋白 | AKA MRP1, ABC29: 多特异器官阴离子膜转运蛋白, 过表达时由于它们可从细胞中清除而保护组织抵抗各种各样的生物异源物质。 |

[0272]

|                 |                                            |             |                                                                                 |
|-----------------|--------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <u>ABL1</u>     | V-abl Abelson 小鼠白血病癌基因同源物 1                | 癌基因         | 在细胞分化、分裂、粘附和胁迫应答中涉及的细胞质和核蛋白质酪氨酸激酶。ABL1 的变异导致了恶性转化。                              |
| <u>ACPP</u>     | 酸性磷酸酶, 前列腺                                 | 磷酸酶         | AKA PAP: 前列腺的主要磷酸酶, 在雄激素调控下合成, 由前列腺上皮细胞分泌。                                      |
| <u>ACTB</u>     | $\beta$ 肌动蛋白                               | 细胞结构        | 肌动蛋白是细胞运动性、结构和完整性中涉及的高度保守的蛋白质。ACTB 是两种非肌肉型细胞骨骼肌肌动蛋白之一。针对细胞松弛素 B 的作用位点对细胞运动性有影响。 |
| <u>ADAMT S1</u> | 具有 1 型血小板反应蛋白基序的去整合素样和金属蛋白酶 (reprolysin 型) | 蛋白酶         | AKA METH1, 抑制内皮细胞增殖, 可能抑制血管生成, 其表达可能与癌症恶病质的发展有关。                                |
| <u>AHR</u>      | 芳烃受体                                       | 新陈代谢受体/转录因子 | 响应平面芳烃的结合提高生物异源物质代谢酶 (即, P450) 的表达。                                             |
| <u>ALB</u>      | 白蛋白                                        | 肝健康指征       | 在血清中找到的载体蛋白, 合成于肝脏中, 其下调与肝功能/健康状况的衰弱有关。                                         |
| <u>APAF1</u>    | 凋亡蛋白酶活化因子 1                                | 蛋白酶活化肽      | 细胞色素 C 与 APAF1 结合, 启动了 CASP3 的活化, 导致细胞凋亡。可能还促进了 procaspase 9 自激活。               |
| <u>ARG2</u>     | 精氨酸酶 II                                    | 酶/氧化还原      | 催化精氨酸水解成鸟氨酸和尿素, 可能在氧化一氮合成的下调中起作用。                                               |
| <u>B7</u>       | B7 蛋白                                      | 细胞信号传导和活化作用 | 可能与狼疮相关的调控蛋白                                                                    |
| <u>BAD</u>      | 细胞死亡的 BCL2 激动剂                             | 膜蛋白         | 与 BCLX 形成异二聚体并对抗其死亡阻遏子活性。这取代了 BAX 并恢复了其诱导细胞凋亡的活性。                               |

[0273]

| 符号            | 名称                             | 分类                       | 描述                                                                                  |
|---------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>BAK1</u>   | BCL2-拮抗剂/<br>抑制剂 (killer)<br>1 | 膜蛋白                      | 当存在适当的刺激时, BAK1 通过结合并拮抗阻遏子 BCL2 或其腺病毒同源物 elb 19k 蛋白而加速了编程性细胞死亡。                     |
| <u>BAX</u>    | BCL2 相关 X 蛋白                   | 诱发凋亡—<br>生殖细胞发育          | 通过结合并拮抗凋亡阻遏子 BCL2 加速编程性细胞死亡, 可能诱发 caspase 活化作用                                      |
| <u>BCL2</u>   | B-细胞 CLL /<br>淋巴瘤 2            | 凋亡抑制剂-<br>细胞周期调控-<br>瘤形成 | 通过阻碍 caspases 的活化阻断凋亡                                                               |
| <u>BCL2L1</u> | BCL2-样 1 (长形的)                 | 膜蛋白                      | 凋亡细胞死亡的显性调节剂。长形状的展示了细胞死亡阻遏抑制子活性, 而短的同工型则促进了凋亡。BCL2L1 通过调控线粒体的与电子和与渗透有关的稳态平衡提高细胞生存率。 |
| <u>BID</u>    | BH3-相互作用的死亡结构域<br>激动剂          |                          | 诱导冰样蛋白酶以及细胞凋亡。对抗 bcl-2 的保护作用 (通过相似性)。编码与激动剂 (BAX) 或拮抗剂 (BCL2) 形成异二聚体的新的死亡激动剂。       |
| <u>BIK</u>    | BCL2-相互作用抑制剂                   |                          | 加速了凋亡。与凋亡阻遏子 BCL2L1、bhrf1、BCL2 或腺病毒同源物 elb 19k 蛋白质的结合抑制了此促进死亡的活性。                   |
| <u>BIRC2</u>  | 含重复片段的<br>2 型杆状病毒 IAP          | 凋亡阻遏子                    | 通过调控活化 ICE 样蛋白酶所需的信号可抑制凋亡。与 TRAF1 和 TRAF2 相互作用。细胞质的                                 |
| <u>BIRC3</u>  | 含重复片段的<br>3 型杆状病毒 IAP          | 凋亡阻遏子                    | 凋亡阻遏子。与 TRAF1 和 TRAF2 相互作用。细胞质的                                                     |
| <u>BIRC5</u>  | 含重复片段的<br>5 型杆状病毒 IAP          | 凋亡阻遏子                    | AKA Survivin; API4: 可能抵消缺省的诱发细胞周期 G2/M 期凋亡的作用, 在凋亡期间与有丝分裂纺锤体的微管有联系。                 |

[0274]

|            |          |             |                                               |
|------------|----------|-------------|-----------------------------------------------|
| <u>BSG</u> | Basignin | 信号传导外周血浆膜蛋白 | 免疫球蛋白超家族成员，肿瘤细胞来源的胶原酶刺激因子，刺激成纤维细胞中基质金属蛋白酶的合成。 |
|------------|----------|-------------|-----------------------------------------------|

[0275]

| 符号           | 名称                         | 分类          | 描述                                                 |
|--------------|----------------------------|-------------|----------------------------------------------------|
| <u>BPI</u>   | 杀菌的/提高杀菌的/渗透性的蛋白质-         | 膜结合蛋白酶      | LPS 结合蛋白，对许多革兰氏阴性生物有细胞毒性，在骨髓细胞中发现                  |
| <u>C1QA</u>  | 补体组分 1, q 亚组分, $\alpha$ 多肽 | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂  | 血清补体体系，与酶原 clr 和 cls 形成 C1 复合物。                    |
| <u>CALCA</u> | 降钙素/降钙素 n 相关多肽, $\alpha$ 型 | 细胞信号传导和活化作用 | AKA CALC1, 促进钙快速吸收入骨骼中。                            |
| <u>CASP1</u> | Caspase 1                  | 蛋白酶         | 激活 IL1B, 刺激细胞凋亡                                    |
| <u>CASP3</u> | Caspase 3                  | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂  | 涉及造成凋亡的 caspases 活化作用的级联反应, 切割 CASP6, CASP7, CASP9 |
| <u>CASP9</u> | Caspase 9                  | 蛋白酶         | 与 APAF1 结合而活化, 切割并激活 CASP3                         |

[0276]

|              |                 |                |                                                                       |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <u>CCL3</u>  | 趋化因子(C-C基序)配体 3 | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | AKA: $\alpha$ -MIP1, 与 CCR1、CCR4 和 CCR5 结合的单核因子, CD8 细胞产生的主要 HIV 抑制因子 |
| <u>CCNA2</u> | 细胞周期蛋白 A2       | 细胞周期蛋白         | 推动 G1/S 和 G2/M 期的细胞周期, 与 cdk2 和 cdc2 相互作用。                            |

[0277]

| 符号           | 名称              | 分类     | 描述                                                                                                                                                    |
|--------------|-----------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CCNB1</u> | 细胞周期蛋白 B1       | 细胞周期蛋白 | 在 G2/M 期驱动细胞周期, 与 cdc2 复合形成有丝分裂促进因子                                                                                                                   |
| <u>CCND1</u> | 细胞周期蛋白 D1       | 细胞周期蛋白 | 在 G1/S (起始) 期调控细胞周期, 与 cdk4 和 cdk6 相互作用, 具有癌基因功能                                                                                                      |
| <u>CCND3</u> | 细胞周期蛋白 D3       | 细胞周期蛋白 | 在 G1/S 期驱动细胞周期, 稍后在 G1 期表达增加并在 S 期保持提高的趋势, 与 cdk4 和 cdk6 相互作用                                                                                         |
| <u>CCNE1</u> | 细胞周期蛋白 E1       | 细胞周期蛋白 | 驱动细胞周期在 G1/S 转变, CCND1 的主要下游靶目标, S 期中心体复制所需的 cdk2-CCNE1 活性, 与 RB 相互作用                                                                                 |
| <u>CCR1</u>  | 趋化因子(C-C基序)受体 1 | 趋化因子受体 | $\beta$ 趋化因子受体家族 (7 个跨膜蛋白) 的一员。与 SCYA3/MIP-1a, SCYA5/RANTES, MCP-3, HCC-1, 2 和 4 以及 MPIF-1 结合。在树突细胞向炎症位点迁移中以及单核细胞的募集中起作用。                             |
| <u>CCR3</u>  | 趋化因子(C-C基序)受体 3 | 趋化因子受体 | C-C 型趋化因子受体(Eotaxin 受体)结合 Eotaxin、Eotaxin-3、MCP-3、MCP-4、SCYA5/RANTES 和 mip-1 $\delta$ 从而介导细胞内钙流。或者与 CD4 形成 HIV-1 感染的共受体。涉及嗜曙红细胞的募集。主要上是 Th2 细胞趋化因子受体。 |

[0278]

|             |                 |        |                                                                                                                                                             |
|-------------|-----------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CCR5</u> | 趋化因子(C-C基序)受体 5 | 趋化因子受体 | $\beta$ 趋化因子受体家族 (7 个跨膜蛋白) 的成员。与 SCYA3/MIP-1a 和 SCYA5/RANTES 结合。由 T 细胞和巨噬细胞表达, 对于包括 HIV 在内的巨噬细胞热带病毒穿越宿主细胞而言是一种重要的共受体。在 Th1 细胞迁移中起作用。此基因等位基因的缺陷与 HIV 感染抗性相关。 |
| <u>CD14</u> | CD14 抗原         | 细胞标志   | 用作单核细胞标志的 LPS 受体                                                                                                                                            |
| <u>CD19</u> | CD19 抗原         | 细胞标志   | AKA Leu 12; B 细胞生长因子                                                                                                                                        |
| <u>CD34</u> | CD34 抗原         | 细胞标志   | AKA: 造血起始细胞抗原。选择性的表达于人造血起始细胞上的细胞表面抗原。内皮细胞标志。                                                                                                                |

[0279]

| 符号          | 名称                 | 分类   | 描述                                   |
|-------------|--------------------|------|--------------------------------------|
| <u>CD3Z</u> | CD3 抗原, $\zeta$ 多肽 | 细胞标志 | T 细胞表面糖蛋白                            |
| <u>CD4</u>  | CD4 抗原(p55)        | 细胞标志 | 辅助 T-细胞标志                            |
| <u>CD44</u> | CD44 抗原            | 细胞标志 | 透明质酸盐的细胞表面受体。可能涉及基质粘附、淋巴细胞激活和淋巴结自导引。 |

[0280]

|             |                       |              |                                                                                                |
|-------------|-----------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CD86</u> | CD 86 抗原(cD 28 抗原配体)  | 细胞信号传导和活化作用  | AKA B7-2, 在 B 淋巴细胞和单核细胞中找到的膜蛋白, 通过 IL-2 的产生, 是 T 淋巴细胞增殖所必需的共刺激信号。                              |
| <u>CD8A</u> | CD8 抗原, $\alpha$ 多肽   | 细胞标志         | 抑制剂 T 细胞标志                                                                                     |
| <u>CDH1</u> | 钙粘着蛋白 1, 1 型, E-钙粘着蛋白 | 细胞-细胞粘附/相互作用 | AKA ECAD, UVO: 在上皮细胞中介导细胞与细胞相互作用的钙离子依赖型细胞粘附分子                                                  |
| <u>CDH2</u> | 钙粘着蛋白 2, 1 型, N-钙粘着蛋白 | 细胞-细胞粘附/相互作用 | AKA NCAD, CDHN: 介导细胞-细胞间相互作用的钙依赖型糖蛋白, 可能涉及神经元识别机制                                              |
| <u>cdk2</u> | 细胞周期蛋白依赖型激酶 2         | 激酶           | 与细胞周期蛋白 A、D 和 E 相关, 在 S 期和 G2 期活性最高, 通过 caspase 介导的 CDK 抑制剂的切割, CDK2 的活化可能有助于 caspase 活化后的凋亡过程 |

[0281]

| 符号                       | 名称                       | 分类           | 描述                                                                         |
|--------------------------|--------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <u>cdk4</u>              | 细胞周期蛋白依赖型激酶 4            | 激酶           | 在 G1 期造成细胞增殖的 cdk4 和细胞周期蛋白-D 型复合物, 被 CDKN2A (p16)抑制                        |
| <u>CDKN1</u><br><u>A</u> | 细胞周期蛋白-依赖型激酶抑制剂 1A (p21) | 肿瘤抑制剂        | 可能结合并抑制细胞周期蛋白依赖型激酶活性, 防止关键的细胞周期蛋白依赖型激酶底物的磷酸化作用并阻断细胞周期进程, 被 p53 活化, 肿瘤抑制剂功能 |
| <u>CDKN2</u><br><u>A</u> | 细胞周期蛋白依赖型激酶抑制剂 2A        | 细胞周期调控-肿瘤抑制剂 | AKA p16, MTS1, INK4: 涉及各种恶性肿瘤的肿瘤抑制基因, 在 G1 晚期吸引正常的双倍体细胞                    |

[0282]

|               |                          |                    |                                                        |
|---------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| <u>CDKN2B</u> | 细胞周期蛋白-依赖型激酶抑制剂 2B (p15) | 肿瘤抑制剂              | 与 cdk4 和 cdk6 强作用，在生长调控中起作用，但作为肿瘤抑制剂作用有限               |
| <u>CHEK1</u>  | 关卡，栗酒裂殖酵母                |                    | 涉及发生 DNA 损伤或出现未连接 DNA 时的细胞周期停止，防止 cdc2-细胞周期蛋白 b 复合物的活化 |
| <u>CLDN14</u> | Claudin 14               |                    | AKA DFN29，紧密接合链的组成成分                                   |
| <u>COL1A1</u> | 胶原，1 型， $\alpha$ 1       | 组织重塑               | AKA 原骨胶原，细胞外基质蛋白，涉及受损伤肝脏的纤维化过程。                        |
| <u>COL7A1</u> | VII 型胶原， $\alpha$ 1      | 胶原分化胞外基质           | VII 型胶原的 $\alpha$ 1 亚基，可使胶原纤维与基底膜联接                    |
| <u>CRABP2</u> | 细胞视黄酸结合蛋白                | 类维生素 A 结合信号传导—转录调控 | 高表达于皮肤中的低分子量蛋白质，被认为在 RA 介导的皮肤生长和分化调控中是重要的              |
| <u>CRP</u>    | C-反应蛋白                   | 急性期蛋白              | 急性期蛋白质                                                 |

[0283]

| 符号 | 名称 | 分类 | 描述 |
|----|----|----|----|
|----|----|----|----|

[0284]

|                    |                               |                  |                                                                                          |
|--------------------|-------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CSF2</u>        | 粒细胞-单核细胞集落刺激因子                | 细胞因子-趋化因子-生长因子   | AKA GM-CSF, 造血生长因子, 刺激来自多个种系的造血前体细胞的生长和分化, 包括粒细胞、巨噬细胞、嗜曙红细胞和红血球                          |
| <u>CSF3</u>        | 集落刺激因子 3 (粒细胞)                | 细胞因子-趋化因子生长因子    | AKA GCSF 调控粒细胞的产生分化和功能                                                                   |
| <u>CTGF</u>        | 结缔组织生长因子                      | 胰岛素样生长因子-分化-受伤反应 | 包括在生长因子诱导后表达的血清诱发前早期基因产物在内的肽家族成员, 过表达于纤维变性紊乱症中                                           |
| <u>CTNNA1</u>      | 连环蛋白, $\alpha 1$              | 细胞粘附             | 结合钙粘着蛋白并将它们与肌动蛋白细胞骨架连接                                                                   |
| <u>CX3CR1</u>      | 趋化因子 (C-X3-C)受体 1             | 趋化因子受体           | CX3CR1 是 fractalkine 的 HIV 共受体以及白血球趋化/粘附受体。天然杀伤细胞在迁移和粘附中都显著表达 CX3CR1 并对 fractalkine 有反应。 |
| <u>CXCR4</u>       | 趋化因子 (C-X-C 基序), 受体 4 (fusin) | 趋化因子受体           | CXC 趋化因子 SDF1 的受体。与 CD4 一起作为淋巴细胞热带 HIV-1 病毒的共受体。在 B 细胞、Th2 细胞和原初 T 细胞迁移中起作用。             |
| <u>CYP1A1</u>      | 细胞色素 P450 1A1                 | 新陈代谢酶            | 多环芳烃代谢, 单加氧酶                                                                             |
| <u>CYP1A2</u>      | 细胞色素 P450 1A2                 | 新陈代谢酶            | 多环芳烃代谢, 单加氧酶                                                                             |
| <u>CYP2C1</u><br>2 | 细胞色素 P450 2C19                | 新陈代谢酶            | 生物异源物质代谢, 单加氧酶                                                                           |

[0285]

| 符号            | 名称            | 分类  | 描述             |
|---------------|---------------|-----|----------------|
| <u>CYP2D6</u> | 细胞色素 P450 2D6 | 代谢酶 | 生物异源物质代谢, 单加氧酶 |

[0286]

|               |                             |               |                                                                                     |
|---------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CYP2E</u>  | 细胞色素 P450 2E1               | 代谢酶           | 生物异源物质代谢，单加氧酶，催化来自小有机分子（即乙醇、醋氨酚、四氯化碳）的反应中间产物的形成                                     |
| <u>CYP3A4</u> | 细胞色素 P450 3A4               | 代谢酶           | 生物异源物质代谢，广泛的催化特异性，最丰富表达的肝 P450                                                      |
| <u>CXCL10</u> | 趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 10       | 细胞因子—趋化因子生长因子 | AKA: $\gamma$ IP10, 干扰素可诱导细胞因子 IP10, SCYB10, CXCR3 的配体，结合引起了单核细胞 NK 细胞的刺激，诱发 T 细胞迁移 |
| <u>DAD1</u>   | 抗细胞死亡的防护器                   | 膜蛋白           | DAD1 蛋白的丢失引发细胞调亡                                                                    |
| <u>DC13</u>   | DC13 蛋白                     |               | 功能未知                                                                                |
| <u>DFFB</u>   | DNA 断裂因子, 40-KD, $\beta$ 亚基 | 核酸酶           | 在调亡期间诱发 DNA 片断化和染色质浓缩，可被 CASP3 激活                                                   |
| <u>DSG1</u>   | 桥粒芯蛋白 1                     | 膜蛋白           | 涉及介导细胞—细胞间粘附的噬斑蛋白质和中间丝状体间相互作用的钙结合跨膜糖蛋白。与钙粘着蛋白相互作用。                                  |
| <u>DTR</u>    | 白喉毒素受体（肝素结合表皮生长因子样生长因子）     | 细胞信号传导，分裂素    | 被认为涉及介导细胞增殖的巨噬细胞。DTR 对于成纤维细胞和平滑肌细胞而言是有效的分裂素和趋化因子，但对于内皮细胞而言不是。                       |
| <u>DUSP1</u>  | 双特异性磷酸酶                     | 氧化胁迫应答-酪氨酸磷酸酶 | 通过氧化作用/热胁迫和生长因子在人皮肤成纤维细胞中诱发，使 MAP 激酶 erk2 去磷酸化，可能在细胞增殖中起负调控作用                       |
| <u>ECE1</u>   | 内皮缩血管肽转换酶 1                 | 金属蛋白酶         | 将大的内皮缩血管肽 1 切割成内皮缩血管肽 1                                                             |
| <u>EDN1</u>   | 内皮缩血管肽 1                    | 肽激素           | AKA ET1, 内皮来源肽，强血管收缩剂                                                               |
| <u>EDR2</u>   | 早期发育调节剂 2                   |               | 在人细胞中的特异功能还未确定。可能是在胚胎发育中可调控转录的复合物的一部分。                                              |
| <u>EGR1</u>   | 早期生长反应 1                    | 转录因子          | AKA NGF1A, 调节有丝分裂和分化中涉及的基因的转录                                                       |

[0287]

| 符号            | 名称                         | 分类      | 描述                                                                                                   |
|---------------|----------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>ELA2</u>   | 弹性蛋白酶 2, 嗜中性粒细胞            | 蛋白酶     | 修饰 NK 细胞、单核细胞和粒细胞的功能                                                                                 |
| <u>EPHX1</u>  | 环氧化物水解酶 1, 微粒体 (生物异源物质)    | 代谢酶     | 催化反应性环氧化物水解成水溶性二氢二醇                                                                                  |
| <u>ERBB2</u>  | v-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同源物 2 | 癌基因     | 癌基因, ERBB2 的过表达造成乳癌的紫杉醇抗性。属于 EGF 酪氨酸激酶受体家族。以 IL6 依赖型方式结合 IL6 受体的 gp130 亚基。通过 MAP 激酶途径传导信号的 IL6 基本组分。 |
| <u>ERBB3</u>  | v-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同源物 3 | 癌基因     | 癌基因。过表达于乳房肿瘤中。属于 EGF 酪氨酸激酶受体家族。通过神经调节蛋白和 ntak 结合被激活。                                                 |
| <u>ESR1</u>   | 雌激素受体 1                    | 受体/转录因子 | ESR1 是由对于激素结合、DNA 结合和转录活化极为重要的数个结构域组成的配体激活转录因子。                                                      |
| <u>F3</u>     | F3                         | 酶/氧化还原剂 | AKA 促凝血酶原激酶, 凝血因子 3, 负责凝血催化作用的细胞表面糖蛋白                                                                |
| <u>FADD</u>   | 通过死亡结构域与 Fas (TNFRSF6) 相关  | 共受体     | 募集 caspase-8 或 caspase-10 激活 fas (cd95) 或 tnfr-1 受体的凋亡衔接分子, 此诱发死亡的信号传导复合物完成了 CASP8 蛋白水解的活化作用         |
| <u>FAP</u>    | 成纤维细胞活化蛋白质                 | 肝健康指征   | 表达于癌基质和伤口愈合处                                                                                         |
| <u>FCGR1A</u> | IgG 的 Fc 片段, 高亲和力受体 IA     | 膜蛋白     | CD64 的膜受体, 发现于单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞                                                                       |
| <u>FGF18</u>  | 成纤维细胞生长因子 18               | 生长因子    | 涉及各种生物学过程, 包括胚胎发育、细胞生长、形态发生、组织修复、肿瘤生长和侵入                                                             |

[0288]

|             |             |                   |                                |
|-------------|-------------|-------------------|--------------------------------|
| <u>FGF7</u> | 成纤维细胞生长因子 7 | 生长因子-分化-受伤反应-信号传导 | aka KGF, 上皮细胞的有效有丝分裂原, 皮肤受损后诱发 |
|-------------|-------------|-------------------|--------------------------------|

[0289]

| 符号             | 名称                                  | 分类                | 描述                                                                     |
|----------------|-------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <u>FLT1</u>    | Fms- 相关酪氨酸激酶 1 (血管内皮生长因子/血管渗透性因子受体) |                   | AKA VEGFR1; FRT; VEGF 受体, 涉及血管发育和血管渗透性调控                               |
| <u>FN1</u>     | 纤连蛋白                                | 细胞粘附-运动性-信号传导     | 许多成纤维细胞的主要细胞表面糖蛋白, 被认为在细胞粘附、形态学、伤口愈合及细胞运动性中有作用                         |
| <u>FTL</u>     | 铁蛋白, 光多肽                            | 铁螯合剂              | 细胞内, 铁贮存蛋白                                                             |
| <u>FOLH1</u>   | 叶酸水解酶                               | 水解酶               | AKA PSMA, GCP2: 在正常和前列腺瘤细胞中表达, 膜结合糖蛋白, 水解叶酸并且是 N-乙酰化 $\alpha$ -连接酸性二肽酶 |
| <u>FOS</u>     | v-fos FBJ 小鼠骨肉瘤癌基因同源物               | 转录因子-炎症反应-细胞生长和维持 | 与 JUN 起作用的最初的原癌蛋白, 在 AP-1 调控位点刺激基因转录, 在某些情况下 FOS 表达与凋亡细胞死亡相关           |
| <u>G6PC</u>    | 葡萄糖-6-磷酸酶, 催化性                      | 葡萄糖-6-磷酸酶/糖原代谢    | 催化糖质新生和糖原分解途径中的最后步骤。受糖皮质激素刺激并受胰岛素强抑制。过表达(与 PCK1 联合过表达)导致肝葡萄糖产量增加       |
| <u>GADD45A</u> | $\alpha$ 型可诱导生长停止和 DNA 损伤           | 细胞周期-DNA 修复-凋亡    | 在紧迫生长停止条件和用 DNA 损伤剂处理后被诱导转录, 与影响其与某些细胞分裂蛋白激酶相互作用的 PCNA 结合              |

[0290]

|             |         |         |                                                                                    |
|-------------|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>GCG</u>  | 胰高血糖素   | 胰腺的/肽激素 | 胰腺激素，通过刺激肝糖分解和糖质新生中和胰岛素降低葡萄糖的作用。优选胰高血糖素低表达。被提议用于 2 型糖尿病人治疗的胰高血糖素样肽(GLP-1)抑制了胰高血糖素。 |
| <u>GCGR</u> | 胰高血糖素受体 | 胰高血糖素受体 | GCGR 的表达被葡萄糖强下调。缺乏或不均衡可能在 NIDDM 中起作用。已被认为是基因疗法的可能目标。                               |

[0291]

| 符号           | 名称                              | 分类             | 描述                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>GFPT1</u> | 谷氨酸盐—果糖—6—磷酸转氨酶 1               | 谷氨酸盐氨基转移酶      | 葡萄糖进入氨基己糖生物合成途径 (HBP) 的限速酶。GFA 在肌肉和脂肪组织中的过表达增加了被认为引起胰岛素抗性的 HBP 的产物 (可能通过葡萄糖缺陷)                                                 |
| <u>GJA1</u>  | 缺口接合蛋白, $\alpha$ 1, 43kD        |                | AKA CX43, 缺口结合的蛋白质组分, 心脏中缺口接合的主要组分, 可能在同步心缩和胚胎发育中很重要                                                                           |
| <u>GPR9</u>  | G 蛋白偶联受体 9                      | 趋化因子受体         | CXC 趋化因子受体与 SCYB10/IP-10、SCYB9/MIG 和 SCYB11/I-TAC 结合。趋化因子与 GPR9 的结合导致整合素活化、细胞骨架变化以及趋化性移动。显著表达于体外培养的效应器/记忆 T 细胞并在 Th1 细胞迁移中起作用。 |
| <u>GRO1</u>  | GRO1 癌基因 (黑素瘤生长刺激活性, $\alpha$ ) | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | AKA SCYB1;嗜中性粒细胞的趋化性                                                                                                           |

[0292]

|                             |                  |                |                                                    |
|-----------------------------|------------------|----------------|----------------------------------------------------|
| <u>GRO2</u>                 | GRO2 癌基因         | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | AKA MIP2, SCYB2; 由单核细胞和嗜中性粒细胞产生的巨噬细胞炎症蛋白           |
| <u>GSR</u>                  | 谷胱甘肽还原酶 1        | 氧化还原酶          | AKA GR; GRASE; 保持胞液中高水平的还原性谷胱甘肽                    |
| <u>GST</u>                  | 谷胱甘肽 S-转移酶       | 代谢酶            | 催化谷胱甘肽与代谢底物结合形成更水溶性的可分泌化合物、对 GST 家族所有成员非特异性的引物—探针对 |
| <u>GSTA1</u><br><u>和 A2</u> | 谷胱甘肽 S-转移酶 1A1/2 | 新陈代谢酶          | 催化谷胱甘肽与代谢底物结合形成更水溶性的可分泌化合物                         |

[0293]

| 符号           | 名称                      | 分类         | 描述                                                                                                             |
|--------------|-------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>GSTM1</u> | 谷胱甘肽 S-转移酶 M1           | 代谢酶        | 催化谷胱甘肽与代谢底物结合形成更水溶性的可分泌化合物                                                                                     |
| <u>GSTT1</u> | 谷胱甘肽 S-转移酶, $\theta$ 1  | 新陈代谢       | 催化还原型谷胱甘肽与广泛的外源和内源疏水亲电子试剂接合, 在人致癌作用中起重要作用                                                                      |
| <u>GYS1</u>  | 糖原合酶 1 (肌肉)             | 转移酶/糖原代谢   | 人骨骼肌中糖原合成调控的关键酶。通常受胰岛素刺激, 但在 NIDDM 个体中 GS 显示出完全抗胰岛素刺激(使肌肉中的活性和活化作用下降)                                          |
| <u>GZMB</u>  | Granzyme B              | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂 | AKA CTLA1, 细胞介导免疫反应中靶细胞裂解所必需的。对于通过细胞毒性 T 细胞快速诱导靶细胞凋亡至关重要。GZMB-IGF2R (GZMB 受体) 相互作用的抑制阻止了 GZMB 细胞表面结合、吸收和凋亡的诱发。 |
| <u>HIF1A</u> | 氧不足可诱导因子 1, $\alpha$ 亚基 | 转录因子       | AKA MOP1, ARNT 相互作用蛋白, 介导氧相关基因的转录, 由氧不足诱发                                                                      |

[0294]

|                  |                                |                |                                                                 |
|------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| <u>HK2</u>       | 己糖激酶 2                         | 己糖激酶           | 将葡萄糖磷酸化成葡萄糖-6-磷酸盐。NIDDM 患者具有可能是由胰岛素抗性造成的较低的 HK2 活性。对 GCK 的作用类似。 |
| <u>HLA-DR B1</u> | 主要组织相容性复合物, II 型, DR $\beta$ 1 | 组织相容性          | 结合抗原呈递至 CD4+细胞                                                  |
| <u>HMGIIY</u>    | 高运动性蛋白质, I 和 Y 同工型             | DNA 结合转录调控一癌基因 | 在启动子区域具有 MYC 结合位点的潜在癌基因, 涉及含有或非常接近 a+t 富集区的基因的转录调控              |

[0295]

| 符号            | 名称                   | 分类          | 描述                                 |
|---------------|----------------------|-------------|------------------------------------|
| <u>HMOX1</u>  | 血红素氧化酶(解环) 1         | 酶/氧化还原剂     | 内毒素可诱导                             |
| <u>HSPA1A</u> | 热休克蛋白 70             | 细胞信号传导和活化作用 | 热休克蛋白 70 kDa; 分子伴侣, 稳定富 AU mRNA    |
| <u>ICAM1</u>  | 细胞内粘附分子 1            | 细胞粘附/基质蛋白质  | 内皮细胞表面分子, 调控细胞粘附和流通, 在细胞因子刺激过程不受调控 |
| <u>IFI16</u>  | $\gamma$ 干扰素可诱导蛋白 16 | 细胞信号传导和活化作用 | 转录阻遏子                              |

[0296]

|               |                 |                |                                               |
|---------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------|
| <u>IFNA2</u>  | 干扰素, $\alpha$ 2 | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 由巨噬细胞产生具抗病毒作用的干扰素                             |
| IFNG          | $\gamma$ 干扰素    | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | 促和抗炎活性, TH1 细胞因子, 非特异性炎症介质, 由活化的 T 细胞产生       |
| <u>IGF1R</u>  | 胰岛素样生长因子 1 受体   | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 介导胰岛素刺激 DNA 合成, 介导 IGF1 刺激细胞增殖和分化             |
| <u>IGFBP3</u> | 胰岛素样生长因子结合蛋白 3  |                | AKA IBP3, 由血管内皮细胞表达, 可能影响胰岛素样生长因子活性           |
| <u>IL10</u>   | 白介素 10          | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 抗炎, TH2, 抑制促炎细胞因子的产生                          |
| <u>IL12B</u>  | 白介素 12 p40      | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎, 先天免疫性的介质, TH1 细胞因子, 需要与 IL-18 共刺激诱导 IFN-g |

[0297]

| 符号            | 名称          | 分类             | 描述                                                                       |
|---------------|-------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <u>IL13</u>   | 白介素 13      | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | 抑制炎性细胞因子产生                                                               |
| <u>IL15</u>   | 白介素 15      | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | 促炎, 介导 T 细胞活化, 抑制凋亡, 与 IL-2 协同诱导 IFN-g 和 TNF-a                           |
| <u>IL18</u>   | 白介素 18      | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎, TH1, 先天性和获得性免疫性, 促进凋亡, 需要与 IL-1 或 IL-2 共刺激作用以诱导 T 和 NK 细胞中的 TH1 细胞因子 |
| <u>IL18BP</u> | IL-18 结合蛋白  | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 涉及早期 TH1 细胞因子反应的抑制作用                                                     |
| <u>IL18RI</u> | 白介素 19 受体 1 | 膜蛋白            | 白介素 18 受体, 结合激动剂导致 NFkB-B 活化, 属于 IL1 家族但不结合 IL1A 或 IL1B.                 |

[0298]

|              |                 |                |                                                                                    |
|--------------|-----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>IL1A</u>  | 白介素 1, $\alpha$ | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎，组成型和诱导型表达于多种细胞中。通常只在严重的炎症期间胞质释放                                                 |
| <u>IL1B</u>  | 白介素 1, $\beta$  | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎，组成型和诱导型表达于许多细胞类型中，被分泌。                                                          |
| <u>IL1R1</u> | 白介素 1 受体, I 型   | 细胞信号传导和活化      | AKA: CD12 或 IL1R1RA, 结合所有三种形式的白介素-1(IL1A, IL1B 和 IL1RA)。激动剂的结合导致 NF $\kappa$ B 活化。 |
| <u>IL1RN</u> | 白介素 1 受体拮抗剂     | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | IL1 受体拮抗剂, 抗炎, 通过与受体结合而不刺激 IL-1 样活性抑制 IL-1 与 IL-1 受体的结合                            |
| <u>IL2</u>   | 白介素 2           | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | T-细胞生长因子, 由活化的 T 细胞表达, 调控淋巴细胞活化和分化, 抑制凋亡, TH1 细胞因子                                 |
| <u>IL4</u>   | 白介素 4           | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | 抗炎, TH2, 抑制促炎细胞因子, 增加 IL-1RN 的表达, 调控淋巴细胞的活化                                        |
| <u>IL5</u>   | 白介素 5           | 细胞因子/趋化因子/生长因子 | 嗜曙红细胞刺激因子, 刺激晚期 B 细胞分化以分泌 Ig                                                       |

[0299]

| 符号         | 名称                     | 分类             | 描述                                                  |
|------------|------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| <u>IL6</u> | 白介素 6 (干扰素, $\beta$ 2) | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎和抗炎活性, TH2 细胞因子, 调控造血系统以及先天反应的活化                  |
| <u>IL8</u> | 白介素 8                  | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎, 主要的次级炎性介质, 细胞粘附、信号转导、细胞—细胞信号传导、血管生成, 由广泛类型的细胞合成 |

[0300]

|                    |                       |              |                                                                     |
|--------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------|
| <u>INS</u>         | 胰岛素                   | 胰岛素受体配基      | 降低血糖浓度并加速肝脏中糖原的合成。Z 在 NIDDM 中不像在 IDDM 中那么重要。                        |
| <u>IRF5</u>        | 干扰素调控因子 5             | 转录因子         | 通过 DNA 序列特异性结合调控干扰素基因的转录。不同的作用包括病毒介导的干扰素的活化，以及细胞生长、分化、凋亡和免疫系统活性的调制。 |
| <u>IRS1</u>        | 胰岛素受体底物 1             | 信号传导/跨膜受体蛋白质 | 胰岛素作用的正调控。当胰岛素与胰岛素受体结合—结合 PI 3-K 的 85-kDa 亚基时该蛋白被激活。在肥胖群体的骨骼肌中减少。   |
| <u>ITGAM</u>       | 整合素， $\alpha$ M，补体受体  | 整合素          | AKA，补体受体，3 型， $\alpha$ 亚基，嗜中性粒细胞粘附受体，在嗜中性粒细胞和单核细胞的粘附中起活化内皮细胞的作用。    |
| <u>IVL</u>         | 包壳总苞                  | 结构蛋白-外周血浆膜蛋白 | 角化细胞交联膜的组分，首先出现于通过转谷氨酰胺酶与膜蛋白交联的胞液中                                  |
| <u>JUN</u>         | v-jun 鸟肉瘤病毒 17 癌基因同源物 | DNA 结合转录因子   | 最初的原癌蛋白，直接与靶 DNA 序列相互作用调控基因表达的转录因子 AP-1 的组分                         |
| <u>KAI1</u>        | Kangai 1              | 肿瘤抑制剂        | AKA SAR2, CD82, ST6: 前列腺癌细胞转移能力抑制剂                                  |
| <u>K-ALPHA A-1</u> | $\alpha$ 微管蛋白，普遍存在    | 微管肽          | 微管的主要组分，结合 2 分子 GTP                                                 |

[0301]

|              |              |             |                                            |
|--------------|--------------|-------------|--------------------------------------------|
| <u>KITLG</u> | KIT 配体       | 生长因子        | AKA 干细胞生长因子(SCF); 柱状细胞生长因子，涉及慢性肝炎造成的纤维症/硬化 |
| <u>KLK2</u>  | 激肽释放酶 2，前列腺的 | 蛋白酶 - 激肽释放酶 | AKA hGK-1: 腺激肽释放酶，表达主要局限于前列腺。              |
| <u>KLK3</u>  | 激肽释放酶 3      | 蛋白酶 - 激肽释放酶 | AKA PSA: 通常在液化精液中发挥作用的激肽释放酶样蛋白酶。在前列腺癌中增加。  |

[0302]

|                    |                      |              |                                                                                                                    |
|--------------------|----------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>KRT14</u>       | 角蛋白 14               | 结构蛋白-分化-细胞形态 | I 型角蛋白, 与角蛋白 5 有关, 中间状态丝状体的组分, 由基因缺陷引起的数种常染色体显性水疱性皮肤病;                                                             |
| <u>KRT16</u>       | 角蛋白 16               | 结构蛋白-分化-细胞形态 | I 型角蛋白, 中间状态丝状体的组分, 诱发于皮肤病中有助于增强增殖或异常分化                                                                            |
| <u>KRT19</u>       | 角蛋白 19               | 结构蛋白-分化      | AKA K19: I 型表皮角蛋白, 可能形成中间丝状体                                                                                       |
| <u>KRT5</u>        | 角蛋白 5                | 结构蛋白-分化      | AKA EBS2: 与 50kD 的 I 型角蛋白共表达于分层上皮中的 58 kD 的 II 型角蛋白。KRT5 的表达是有丝分裂活跃的角化细胞的特点且是有丝分裂表皮基部细胞 10nm 中间丝状体的主要结构组分。         |
| <u>KRT8</u>        | 角蛋白 8                | 结构蛋白-分化      | AKA K8, CK8: II 型角蛋白, 与角蛋白 18 共表达, 涉及中间丝状体的形成                                                                      |
| <u>LGALS3</u>      | 外源凝集素, 结合半乳糖苷, 可溶, 3 | 肝健康指征        | AKA galectin 3; 细胞生长调控                                                                                             |
| <u>LGALS8</u>      | 外源凝集素, 结合半乳糖苷, 可溶, 8 | 细胞粘附—生长和分化   | AKA PCTA-1: 与 $\beta$ 半乳糖苷结合, 涉及诸如细胞粘附、细胞生长调控、发炎、免疫调制、凋亡和转移等生物学过程                                                  |
| <u>LBP</u>         | 脂多糖结合蛋白              | 膜蛋白          | 急性期蛋白, 在脂类上结合一部分细菌 LPS 的膜蛋白                                                                                        |
| <u>MADD</u>        | MAP- 激酶活化死亡结构域       | 辅助受体         | 通过死亡结构域—死亡结构域之间的相互作用与 TNFR1 相关, MADD 的过表达激活了 MAP 激酶 ERK2 且 MADD 死亡结构域的表达刺激了 ERK2 和 JNK1 MAP 激酶二者并诱导了胞质磷酸脂酶 A2 的磷酸化 |
| <u>MAP3K1</u><br>4 | 有丝分裂原激活的蛋白激酶激酶 14    | 激酶           | NFKB1 活化剂                                                                                                          |

[0303]

|              |                |     |                               |
|--------------|----------------|-----|-------------------------------|
| <u>MAPK1</u> | 有丝分裂原激活的蛋白激酶 1 | 转移酶 | AKA ERK2, 可促进进入细胞周期, 对生长因子有反应 |
|--------------|----------------|-----|-------------------------------|

[0304]

| 符号           | 名称                              | 分类           | 描述                                                                       |
|--------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <u>MAPK8</u> | 有丝分裂原激活的蛋白激酶 8                  | 激酶—胁迫应答—信号传导 | aka JNK1, 有丝分裂原激活的蛋白激酶, 调控 c-Jun 响应细胞胁迫, 皮肤的 UV 照射激活 MAPK8               |
| <u>MDM2</u>  | Mdm2, 被转化的 3T3 细胞双分 2, p53 结合蛋白 | 癌基因/转录因子     | 通过与其转录活化结构域结合抑制 p53-和 p73-介导的细胞周期停止, 导致肿瘤发生。允许 p53 核输出并将其定向于蛋白酶体介导的蛋白水解。 |
| <u>MIF</u>   | 巨噬细胞迁移抑制因子                      | 细胞信号传导和生长因子  | AKA; GIF; 淋巴因子, 通过抑制糖皮质激素的抗炎效果发挥作用的调控巨噬细胞。                               |
| <u>MMP1</u>  | 基质金属蛋白酶 1                       | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂   | Aka 胶原酶, 切割 I-III 型胶原, 在正常和疾病两种状态下发生的重塑中起关键作用, 受生长因子、激素、细胞因子和细胞转化的转录调控   |
| <u>MMP2</u>  | 基质金属蛋白酶 2                       | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂   | Aka 明胶酶, 切割 IV, V, VII 型胶原和 I 型明胶, 由正常皮肤成纤维细胞产生, 可在调控血管发生和炎症反应中起作用       |
| <u>MMP3</u>  | 基质金属蛋白酶 3                       | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂   | AKA stromelysin; 降解纤连蛋白、层粘连蛋白和明胶                                         |
| <u>MMP9</u>  | 基质金属蛋白酶 9                       | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂   | AKA 明胶酶 B, 降解胞外基质分子, 由 IL-8 刺激的嗜中性粒细胞分泌                                  |
| <u>MP1</u>   | 金属蛋白酶 1                         | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂   | pitrilysin 家族的成员。一种金属内蛋白酶。在一般的细胞调控中起广泛的作用。                               |

[0305]

|               |                        |          |                                     |
|---------------|------------------------|----------|-------------------------------------|
| <u>MRE11A</u> | 减数分裂重组 (酿酒酵母) 11 同源物 A | 核酸酶      | 涉及 DNA 双链断裂修复的外核酸酶                  |
| <u>MYC</u>    | V-myc 鸟髓细胞组织增生病毒癌基因同源物 | 转录因子-癌基因 | 通过激活促进生长的基因促进细胞增殖和转化的转录因子，可能还抑制基因表达 |
| <u>N33</u>    | 公认的前列腺癌肿瘤抑制剂           | 肿瘤抑制剂    | 完整的膜蛋白。与转移性前列腺癌中的同型缺失相关。            |

[0306]

| 符号            | 名称                                       | 分类                   | 描述                                                                                   |
|---------------|------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>NFKB1</u>  | B 细胞 1 中 $\kappa$ 轻链多肽基因增强子的核因子(p105)    | 转录因子                 | p105 是核因子 NFKB 的 p50 亚基的前体，与位于免疫应答和急性期反应涉及基因的增强子区的 $\kappa$ -b 共同序列结合，该前体不结合 DNA 自身。 |
| <u>NFKBIB</u> | B 细胞抑制剂中 $\kappa$ 轻链多肽基因增强子的核因子， $\beta$ | 转录调节子                | 通过诱捕胞质中的 NFKB 抑制/调节 NFKB 复合物的活性。磷酸化的丝氨酸残基标志 NFKBIB 蛋白适于分裂从而激活 NFKB 复合物。              |
| <u>NOS1</u>   | 一氧化氮合酶 1 (神经元的)                          | 酶/氧化还原剂              | 从 L-精氨酸和分子氧合成一氧化氮，调控骨骼肌血管收缩、体液平衡、神经内分泌生理学、平滑肌运动性和性功能                                 |
| <u>NOS2A</u>  | 一氧化氮合酶 2A                                | 酶/氧化还原剂              | AKA iNOS，产生杀菌/杀肿瘤的 NO                                                                |
| <u>NOS3</u>   | 一氧化氮合酶 3                                 | 酶/氧化还原剂              | 在介导平滑肌联系的内皮细胞中发现的酶，通过血小板活化促进凝血。                                                      |
| <u>NR1I2</u>  | 核受体亚家族 1                                 | 转录活化因子—信号传导—生物异源物质代谢 | aka PAR2，配体激活转录因子的核激素受体家族成员，激活细胞色素 P-450 基因的转录                                       |

[0307]

|              |                     |           |                                                                                                                     |
|--------------|---------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>NR1I3</u> | 核受体亚家族 1, I 型, 家族 3 | 代谢受体/转录因子 | AKA $\beta$ 组成型雄烷受体(CAR), 与类维生素 X 受体的异二聚体形成了核转录因子, 介导; 苯巴比妥-样诱导剂的 P450 诱导。                                          |
| <u>NRP1</u>  | Neuropilin 1        | 细胞粘附      | AKA NRP, VEGF165R: 调控 VEGF 与 KDR (VEGF 受体)结合以及随后的生物活性的一种新 VEGF 受体, 并因此可能调节 VEGF-诱导的血管生成, 在某些神经元巡回形成期间起作用的钙独立型细胞粘附分子 |
| <u>ORM1</u>  | 血清类黏蛋白 1            | 肝健康指征     | AKA $\alpha$ 1 酸糖蛋白 (AGP), 急性期炎症蛋白                                                                                  |
| <u>OXCT</u>  | 3-酮酸 CoA 转移酶        | 转移酶       | OXCT 催化辅酶 A 从琥珀酰辅酶 A 至乙酰乙酸的可逆转移, 作为肝外组织解酮作用 (酮体利用) 的第一步。                                                            |

[0308]

| 符号              | 名称            | 分类                                | 描述                                                                        |
|-----------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <u>PART1</u>    | 前列腺雄激素调节转录物 1 |                                   | 在 LNCaP 细胞中通过暴露于雄激素中呈现出表达增加                                               |
| <u>PCA3</u>     | 前列腺癌抗原 3      |                                   | AKA DD3: 前列腺特异的, 高表达于前列腺肿瘤中                                               |
| <u>PCANAP 7</u> | 前列腺癌相关蛋白 7    |                                   | AKA IPCA7: 功能未知, 与已知的前列腺癌基因共表达                                            |
| <u>PCK1</u>     | 磷酸烯醇丙酮酸盐羧激酶 1 | 限速糖质新生酶                           | 糖质新生限速酶 - 通过胰岛素和胰高血糖素在肝葡萄糖输出调控中起关键作用。在肝脏中的过表达导致拮抗胰高血糖素合成的肝葡萄糖糖产量和肝胰岛素产量增加 |
| <u>PCNA</u>     | 增殖细胞核抗原       | DNA 结合<br>-DNA 复制<br>-DNA 修复-细胞增殖 | DNA 复制和修复都需要的, DNA 聚合酶 $\delta$ 和 $\epsilon$ 的前进因子                        |

[0309]

|              |                     |                   |                                                                                        |
|--------------|---------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>PCTK1</u> | PCTAIRE 蛋白激酶 1      |                   | 属于蛋白激酶的 SER/THR 家族, CDC2/CDKX 亚家族。可能在末端分化细胞的信号转导级联反应中起作用。                              |
| <u>PDCD8</u> | 程序性细胞死亡 8 (诱导凋亡的因子) | 酶, 还原酶            | 引起核凋亡的主要线粒体因子。独立于 caspase 凋亡之外。                                                        |
| <u>PDEF</u>  | 前列腺上皮特异性 Ets 转录因子   | 转录因子              | 用作 PSA 启动子的雄激素独立型转录激活剂, 直接与雄激素受体的 DNA 结合结构域相互作用并增强雄激素介导的 PSA 启动子活化                     |
| <u>PF4</u>   | 血小板因子 4 (SCYB4)     | 趋化因子              | PF4 释放于血小板聚集期间且是中性粒细胞和单核细胞的趋化因子。PF4 的主要生理学作用表现为中和血管内皮表面的肝素样分子, 从而抑制局部的抗凝血酶 III 活性并促进凝血 |
| <u>PI3</u>   | 皮肤来源的蛋白酶抑制剂 3       | 蛋白酶抑制剂-蛋白质结合-胞外基质 | aka SKALP, 发现于数种炎性皮肤病中的蛋白酶抑制剂, 它的表达可用作皮肤病的标志                                           |

[0310]

| 符号            | 名称                                    | 分类      | 描述                                                                |
|---------------|---------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|
| <u>PIK3R1</u> | 磷酸肌醇-3-激酶, 调控亚基, 多肽 1 (p85 $\alpha$ ) | 调节酶     | 胰岛素作用的正调控。停靠在 IRS 蛋白和 Gab1 中 - 活性是胰岛素刺激的葡萄糖转运蛋白向质膜转移及葡萄糖摄取激活所需要的。 |
| <u>PLA2G7</u> | 磷脂酶 A2, VII 型 (血小板活化因子乙酰水解酶, 血小板)     | 酶/氧化还原剂 | 血小板活化因子                                                           |

[0311]

|              |                         |               |                                                               |
|--------------|-------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------|
| <u>PLAT</u>  | 组织型纤溶酶原激活剂              | 蛋白酶           | AKA TPA, 将纤溶酶原转变成纤溶酶, 涉及纤维蛋白溶解和细胞迁移                           |
| <u>PLAU</u>  | 尿激酶型纤溶酶原激活剂             | 蛋白酶 / 蛋白酶抑制剂  | AKA uPA, 切割纤溶酶原成为纤溶酶 (负责非特异性胞外基质降解的蛋白酶)                       |
| <u>PNKP</u>  | 多核苷酸激酶 3'-磷酸酶           | 磷酸酶           | 催化核酸的 5-引发磷酸化作用且可具有相关的 3-引发磷酸酶活性, 预期在离子辐射或氧化损伤后的 DNA 修复中起重要作用 |
| <u>POV1</u>  | 前列腺癌过表达基因 1             |               | 选择性的过表达于前列腺肿瘤样品中的 RNA                                         |
| <u>PPARA</u> | 过氧化物酶体增殖剂活化受体           | 代谢受体          | 结合过氧化物酶体增殖剂 (即, 脂肪酸、降血脂药物) 并调控脂肪酸 $\beta$ 氧化还原途径              |
| <u>PPARG</u> | 过氧化物酶体增殖剂活化受体, $\gamma$ | 转录因子/配体依赖型核受体 | 在 NIDDM 中胰岛素抗性治疗的主要药理学目标。涉及骨骼肌中的葡萄糖和脂代谢。                      |

[0312]

| 符号            | 名称                              | 分类              | 描述                                                                                             |
|---------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>PRKCB1</u> | 蛋白激酶 C, $\beta 1$               | 蛋白激酶 C/蛋白质磷酸化作用 | 胰岛素作用的负调控。被高血糖症激活 - 增加了 IRS-1 的磷酸化作用并降低了胰岛素受体激酶活性。PKC 活化作用的增强可能导致引起 TGF- $\beta$ 和纤连蛋白过表达的氧化压力 |
| <u>PSCA</u>   | 前列腺干细胞抗原                        | 抗原              | 雄激素依赖型和不依赖型肿瘤都强表达的前列腺特异性细胞表面抗原                                                                 |
| <u>PTEN</u>   | 磷酸酶和 tensin 同源物 (在多种晚期肿瘤 1 中突变) | 肿瘤抑制剂           | 通过负调控 PI3-激酶/Akt 信号传导途径调节 G1 期细胞周期进程的肿瘤抑制剂, 此信号传导过程的一个关键目标是细胞周期蛋白-依赖型激酶抑制剂 p27 (CDKN1B)。       |

[0313]

|              |                                    |           |                                                                                                               |
|--------------|------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>PTGIS</u> | 前列腺素 I <sub>2</sub> (环前列腺素) 合酶     | 异构酶       | AKA PGIS; PTGI; CYP8; CYP8A1, 将前列腺素 h <sub>2</sub> 转变成环前列腺素 (血管扩张剂), 细胞色素 P450 家族, 环前列腺素的不均衡可能造成心肌梗死、中风、动脉硬化症 |
| <u>PTGS2</u> | 前列腺素-内过氧化物合酶 2                     | 酶/氧化还原剂   | AKA COX2, 促炎, 花生四烯酸家族成员, 用于前列腺素转换途径, 由促炎细胞因子诱导。                                                               |
| <u>PTPRC</u> | 蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体类型, C                 | 细胞标记      | AKA CD45, 介导 T 细胞活化                                                                                           |
| <u>PTX3</u>  | Pentaxin 相关基因, 由 IL-1 $\beta$ 迅速诱导 |           | AKA TSG-14; 与 pentaxin 亚型炎症急性期蛋白质相似, 炎症反应的新标志。                                                                |
| <u>RAD52</u> | RAD52 (酿酒酵母) 同源物                   | DNA 结合蛋白体 | 涉及 DNA 双链破损修复及减少分裂/有丝分裂重组                                                                                     |

[0314]

| 符号            | 名称                | 分类        | 描述                                                                    |
|---------------|-------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| <u>RB1</u>    | 视网膜母细胞瘤 1 (包括骨肉瘤) | 肿瘤抑制剂     | 细胞生长的调节物, 与 E2F-样转录因子相互作用, 具 DNA 结合活性的核磷蛋白质, 与组蛋白脱乙酰酶结合抑制转录           |
| <u>S100A7</u> | S100 钙结合蛋白 7      | 钙结合-表皮分化  | 钙结合蛋白 S100 家族的成员, 定位于广泛类型细胞的胞质和/或核中, 涉及细胞周期进程及分化的调节, 在牛皮癣患者皮肤损伤中明显过表达 |
| <u>SCYA2</u>  | 小的可诱导细胞因子 A2      | 细胞因子/趋化因子 | AKA 单核细胞趋化因子蛋白 1 (MCP1); 将单核细胞募集至受伤和感染区, 在肝炎中失控                       |

[0315]

|                 |                                   |                      |                                                                                                                  |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>SCYA3</u>    | 小的可诱导细胞因子 A3 (MIP1a)              | 趋化因子                 | 通过分叶核白细胞的募集和活化涉及急性炎症状态的 "单核因子"。由 CD8-阳性 T 细胞产生的主要 HIV 一抑制因子。                                                     |
| <u>SCYA5</u>    | 小的可诱导细胞因子 A5 (RANTES)             | 趋化因子                 | 与 CCR1、CCR3 和 CCR5 结合并且是血液单核细胞、记忆型辅助细胞和嗜曙红细胞的化学吸引剂。由 CD8-阳性 T 细胞产生的主要 HIV 一抑制因子。                                 |
| <u>SCYB10</u>   | 小的可诱导细胞因子亚家族 B (Cys-X-Cys), 成员 10 | 趋化因子                 | CXC 亚家族趋化因子。SCYB10 与受体 CXCR3/GPR9 的结合导致了单核细胞、天然抑制剂和 T 细胞迁移的刺激作用以及粘附分子表达的调控作用。SCYB10 由 IFNg 诱导且可能是 IFNg 反应中的关键媒介。 |
| <u>SDF1</u>     | 基质细胞来源因子 1                        | 趋化因子                 | 属于 intercrine 家族的 CXC 亚家族, 它活化白细胞。SDF1 是 CXCR4 的主要配体, 与 CD4 一起是 1 型免疫缺陷综合症病毒(HIV-1) 的共受体。SDF1 是非常有效的淋巴细胞化学吸引剂。   |
| <u>SELE</u>     | 选择蛋白 E (内皮粘附分子 1)                 | 细胞粘附                 | AKA ELAM, 由细胞因子刺激的内皮细胞表达, 介导了嗜中性粒细胞对血管内层的粘附                                                                      |
| <u>SERPINE5</u> | 丝氨酸蛋白酶抑制剂, B 分支, 成员 5             | 蛋白酶 / 蛋白酶抑制剂 / 肿瘤抑制剂 | 蛋白酶抑制剂, 肿瘤抑制剂, 尤其是针对转移而言。通过抑制细胞运动性抑制肿瘤入侵。                                                                        |

[0316]

| 符号 | 名称 | 分类 | 描述 |
|----|----|----|----|
|    |    |    |    |

[0317]

|                     |                                    |            |                                                                              |
|---------------------|------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <u>SERPINE</u><br>1 | 丝氨酸(或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, B 分支(卵清蛋白), 成员 1 | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂 | 纤溶酶原激活剂抑制剂-1 / PAI-1                                                         |
| <u>SFTPD</u>        | 表面活性剂, 肺相关蛋白 D                     | 胞外脂蛋白      | AKA; PSPD; 与肺部的表面活性剂相关的甘露糖结合蛋白                                               |
| <u>SLC2A2</u>       | 溶质载体家族 2 (方便的葡萄糖转运蛋白), 成员 2        | 葡萄糖转运蛋白    | 独特表达于 b-细胞和肝脏中的葡萄糖转运蛋白。运送葡萄糖至 b-细胞。通常在 NIDDM 患者胰岛细胞中表达低下。                    |
| <u>SLC2A4</u>       | 溶质载体家族 2 (方便的葡萄糖转运蛋白), 成员 4        | 葡萄糖转运蛋白    | 葡萄糖传送蛋白, 是胰岛素刺激的葡萄糖摄取中的终媒介(葡萄糖摄取的限速步骤)。低表达不重要, 但在肌肉和脂肪组织中的过表达一向显示出增加了葡萄糖的传送。 |
| <u>SMAC</u>         | caspase 的次级线粒体来源激活剂                | 线粒体肽       | 促进细胞色素 c / APAF-1 / caspase 9 凋亡途径中 caspase 的活化。                             |
| <u>SOD2</u>         | 超氧化物歧化酶 2, 线粒体的                    | 氧化还原酶      | 清除和破坏线粒体中游离原子团的酶                                                             |

[0318]

| 符号           | 名称                      | 分类       | 描述                                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>SRP19</u> | 信号识别颗粒 19kD             |          | 负责信号识别颗粒的装配。SRP 蛋白质定向于内质网。                                                                                                                 |
| <u>STAT1</u> | 转录因子 1 的信号传感器和活化剂, 91kD | DNA 结合蛋白 | 与 IFN 刺激反应元件(ISRE)和 GAS 元件结合, 为干扰素信号传导所特别需要。STAT1 可被 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、EGF、PDGF 和 IL6 激活。过表达于乳癌发生中的 BRCA1 调控基因包括 STAT1 和 JAK1。 |

[0319]

|              |                       |                |                                                                                    |
|--------------|-----------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>STAT3</u> | 转录因子 3 的信号转导和活化剂      | 转录因子           | AKA APRF: 急性期反应基因的转录因子, 在对某些激酶和生长因子的反应中迅速激活, 与 IL6 反应元件结合                          |
| <u>TACI</u>  | 肿瘤坏死因子受体超家族成员 13b     | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | T 细胞活化因子和钙亲环蛋白调制器                                                                  |
| <u>TEK</u>   | 酪氨酸激酶, 内皮的            | 转移酶受体          | AKA TIE2, VMCM, angiopoietin-1 的受体, 可调控内皮细胞增殖和分化, 涉及血管形态发生。TEK 缺陷与静脉畸形有关。          |
| <u>TERT</u>  | 端粒酶逆转录酶               | 转录酶            | 体外识别单链富 G 端粒引物并通过利用 RNA 模板添加多个端粒重复片段至其 3'—引发端的核蛋白                                  |
| TGFA         | $\alpha$ 型转化生长因子      | 转移酶/信号转导       | 促炎细胞因子, 是免疫反应核调控的主要媒介物, 与 TH <sub>1</sub> 反应相关, 介导了宿主对细菌刺激的反应, 调控细胞生长和分化。胰岛素作用的负调控 |
| <u>TGFB1</u> | $\beta$ 1 型转化生长因子     | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | 促炎和抗炎活性, 抗凋亡、细胞—细胞信号传导, 可抑制或刺激细胞生长                                                 |
| <u>TGFB3</u> | $\beta$ 3 型转化生长因子     | 细胞信号传导         | 通过跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶传送信号。TGFB3 表达的增加可造成肿瘤生长。                                              |
| <u>TGFB2</u> | 转化生长因子, $\beta$ 受体 II | 膜蛋白            | AKA: TGF $\beta$ 2, 细胞信号传导和活化中涉及的膜蛋白, ser/thr 蛋白酶, 结合 DAXX。                        |

[0320]

| 符号           | 名称             | 分类         | 描述                   |
|--------------|----------------|------------|----------------------|
| <u>TIMP1</u> | 金属蛋白酶 1 的组织抑制剂 | 蛋白酶/蛋白酶抑制剂 | 不可逆的结合并抑制诸如胶原酶等金属蛋白酶 |
| <u>TLR2</u>  | toll 样受体 2     | 细胞信号传导和活化  | 肽聚糖和脂磷壁质诱导的信号传导媒介    |

[0321]

|                  |                                |                    |                                                       |
|------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|
| <u>TLR4</u>      | toll 样受体 4                     | 细胞信号传导和活化          | LPS 诱导的信号传导媒介                                         |
| <u>TLX3</u>      | T 细胞白血病同源盒 3                   | 转录因子               | DNA 结合蛋白同源结构域家族成员。可被激活于 T-ALL 白血病发生中。                 |
| <u>TNF</u>       | 肿瘤坏死因子                         | 细胞因子/肿瘤坏死因子受体配基    | 胰岛素作用的负调控。肥胖个体的脂肪组织过量产生 - 增加 IRS-1 磷酸化作用并降低胰岛素受体激酶活性。 |
| <u>TNFA</u>      | $\alpha$ 型肿瘤坏死因子               | 细胞因子/趋化因子/生长因子     | 促炎, TH <sub>1</sub> 细胞因子, 介导宿主对细菌刺激的反应, 调节细胞生长和分化     |
| <u>TNFRSF11A</u> | 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11a, NFKB 的激活剂   | 受体                 | 激活 NFKB1, T 细胞和树突细胞之间相互作用的重要调节子                       |
| <u>TNFRSF12</u>  | 肿瘤坏死因子受体超家族成员 12 (改变链相关膜蛋白的位置) | 受体                 | 诱导凋亡并激活 NF- $\kappa$ B, 含有一胞质致死结构域和跨膜结构域              |
| <u>TNFSF13B</u>  | 肿瘤坏死因子 (配体) 超家族成员 13b          | 细胞因子 - 趋化因子 - 生长因子 | B 细胞活化因子, TNF 家族                                      |

[0322]

| 符号            | 名称                | 分类                      | 描述                                                                                                                                                                                  |
|---------------|-------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>TNFSF5</u> | 肿瘤坏死因子（配体）超家族成员 5 | 细胞因子—趋化因子—生长因子          | CD40 的配体，表达于 T 细胞表面。它通过将 CD40 结合于 B 细胞表面调控 B 细胞功能。                                                                                                                                  |
| <u>TNFSF6</u> | 肿瘤坏死因子（配体）超家族成员 6 | 细胞因子—趋化因子—生长因子          | AKA FasL; FAS 抗原配体，将调亡信号转换入细胞                                                                                                                                                       |
| <u>TOSO</u>   | Fas-诱导调亡的调节剂      | 受体                      | Fas 诱导调亡、TOSO 表达的有效抑制剂，类似 FAS 和 FASL，在 T 细胞活化后增加，随后衰老并易于调亡，表达 TOSO 的造血细胞耐抗 -FAS-、FADD-和 TNF-诱导的调亡但未增加调亡抑制剂 BCL2 和 BCLXL 的表达，表达 TOSO 并被 FAS 活化的细胞减少 CASP8 并增加 CFLAR 表达，这抑制了 CASP8 加工 |
| <u>TP53</u>   | 肿瘤蛋白 53           | DNA 结合蛋白 — 细胞周期 — 肿瘤抑制剂 | AKA P53: 激活抑制肿瘤生长和/或入侵的基因表达，涉及细胞周期调控（在 G1 期生长停止所需的），通过激活细胞周期停止和调亡抑制细                                                                                                                |

[0323]

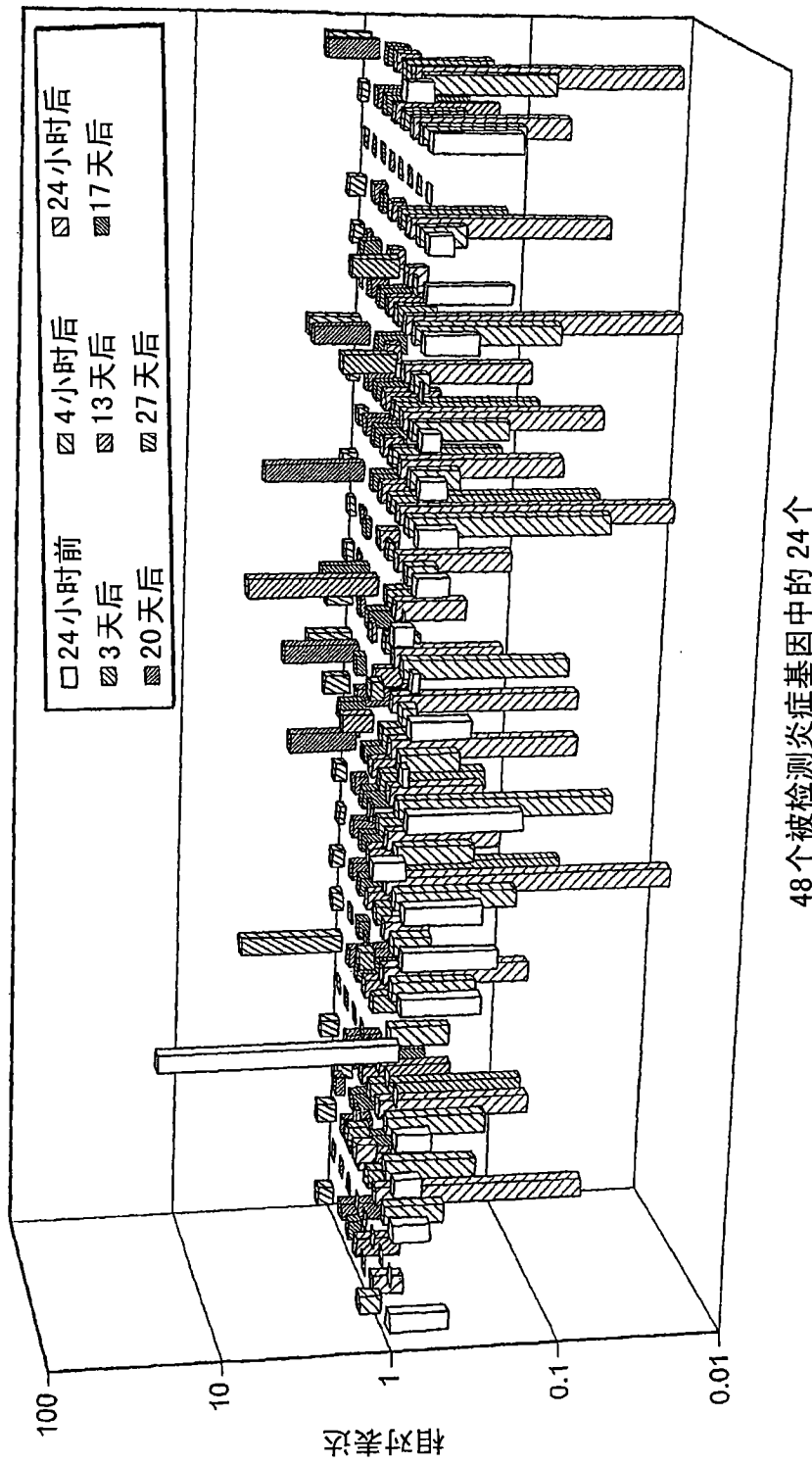
|              |                       |     |                                                     |
|--------------|-----------------------|-----|-----------------------------------------------------|
|              |                       |     | 胞生长                                                 |
| <u>TRADD</u> | 通过致死结构域与 TNFRSF1A-相联系 | 共受体 | TRADD 的过表达导致 2 个主要的 TNF 诱导反应、调亡和 NF- $\kappa$ B 的激活 |
| <u>TRAF1</u> | TNF 受体相关因子 1          | 共受体 | 与 TNFR2 胞质结构域相互作用                                   |
| <u>TRAF2</u> | TNF 受体相关因子 2          | 共受体 | 与 TNFR2 胞质结构域相互作用                                   |

[0324]

| 符号           | 名称              | 分类             | 描述                                                                                          |
|--------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>TREM1</u> | 触发表达于骨髓细胞 1 的受体 | 细胞信号传导和活化      | lg 超家族成员, 专门表达于骨髓细胞上的受体。TREM1 介导嗜中性粒细胞和单核细胞的活化且可能在炎性反应中具有突出的作用。                             |
| <u>UCP2</u>  | 解偶联蛋白 2         | 肝健康指征          | 来自 ATP 合成的解偶联氧化磷酸化作用, 与糖尿病、肥胖相关                                                             |
| <u>UGT</u>   | UDP-葡萄糖醛酸基转移酶   | 新陈代谢酶          | 催化葡萄糖苷酸与代谢底物、对于 UGT1 家族所有成员而言无特异性引物一探针对的接合                                                  |
| <u>VCAM1</u> | 血管细胞粘附分子 1      | 细胞粘附/基质蛋白质     | AKA L1CAM; CD106; INCAM-100; 特异于血液白细胞和某些肿瘤细胞的细胞表面粘附分子, 介导信号转导, 可能与动脉硬化的进展和类风湿性关节炎有关。        |
| <u>VDAC1</u> | 电压依赖型阴离子通道 1    | 膜蛋白            | 用作线粒体外膜的电压门控孔, 前凋亡蛋白 BAX 和 BAK 加速了 VDAC 的打开从而允许细胞色素 c 进入, 而抗凋亡蛋白 BCL2L1 则通过与其直接结合而关闭了 VDAC。 |
| <u>VEGF</u>  | 血管内皮生长因子        | 细胞因子—趋化因子—生长因子 | VPF: 诱发血管渗透性、内皮细胞增殖和血管生成。由单核细胞产生。                                                           |

[0325]

|              |                             |      |                                                      |
|--------------|-----------------------------|------|------------------------------------------------------|
| <u>VWF</u>   | 遗传性假血友病因子                   | 凝血因子 | 作为抗血友病因子(VIII C)载体和血小板血管壁介质活跃于血凝系统中的多聚血浆糖蛋白。由内皮细胞分泌。 |
| <u>XRCC5</u> | 在中国仓鼠细胞 5 中完成缺陷修复的 X-射线修复因子 | 解旋酶  | 在修复 DNA 双链断裂中与 DNA 连接酶 IV-XRCC4 复合物一起发挥作用。           |



48个被检测炎症基因中的24个

图 1A

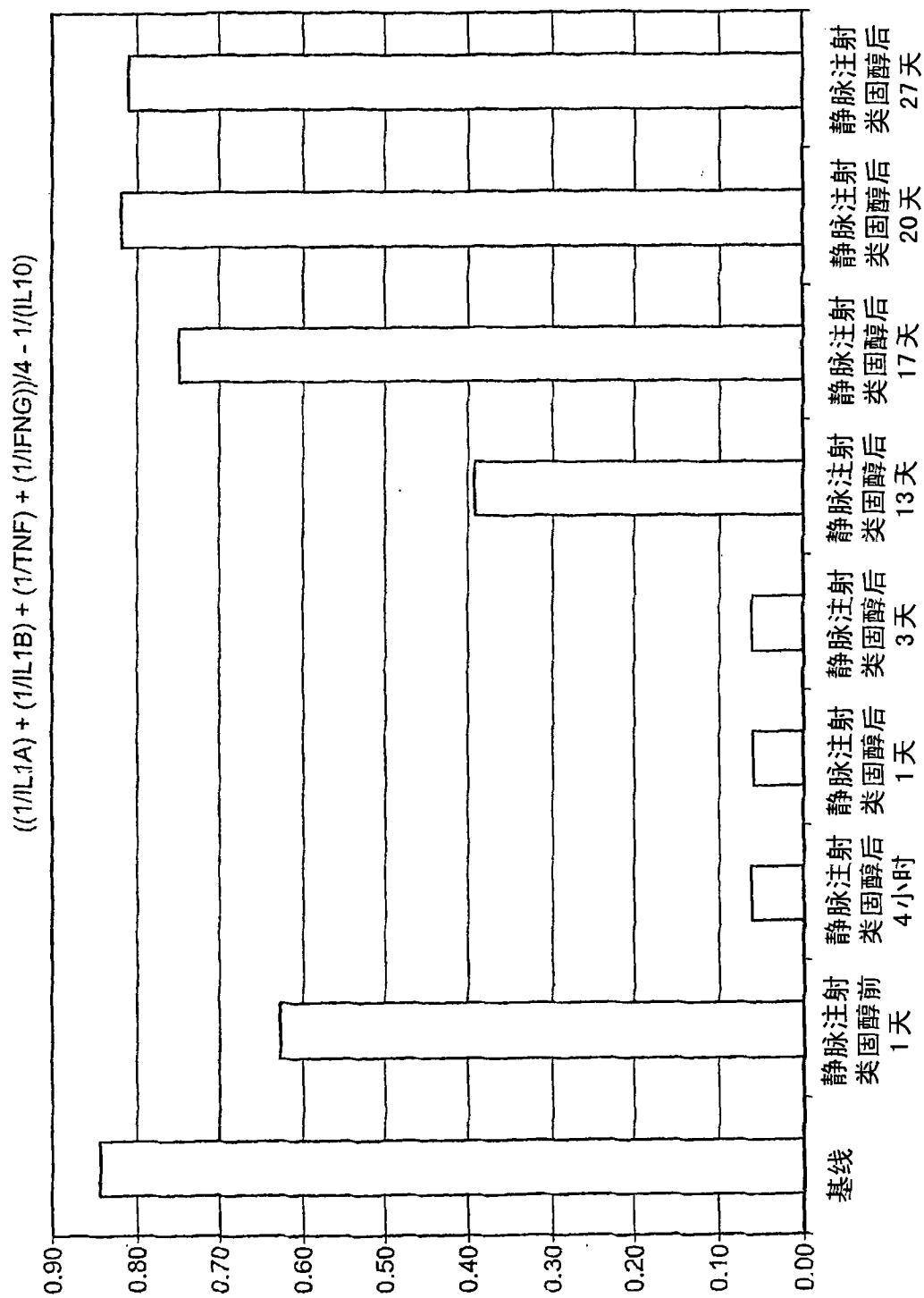


图 1B

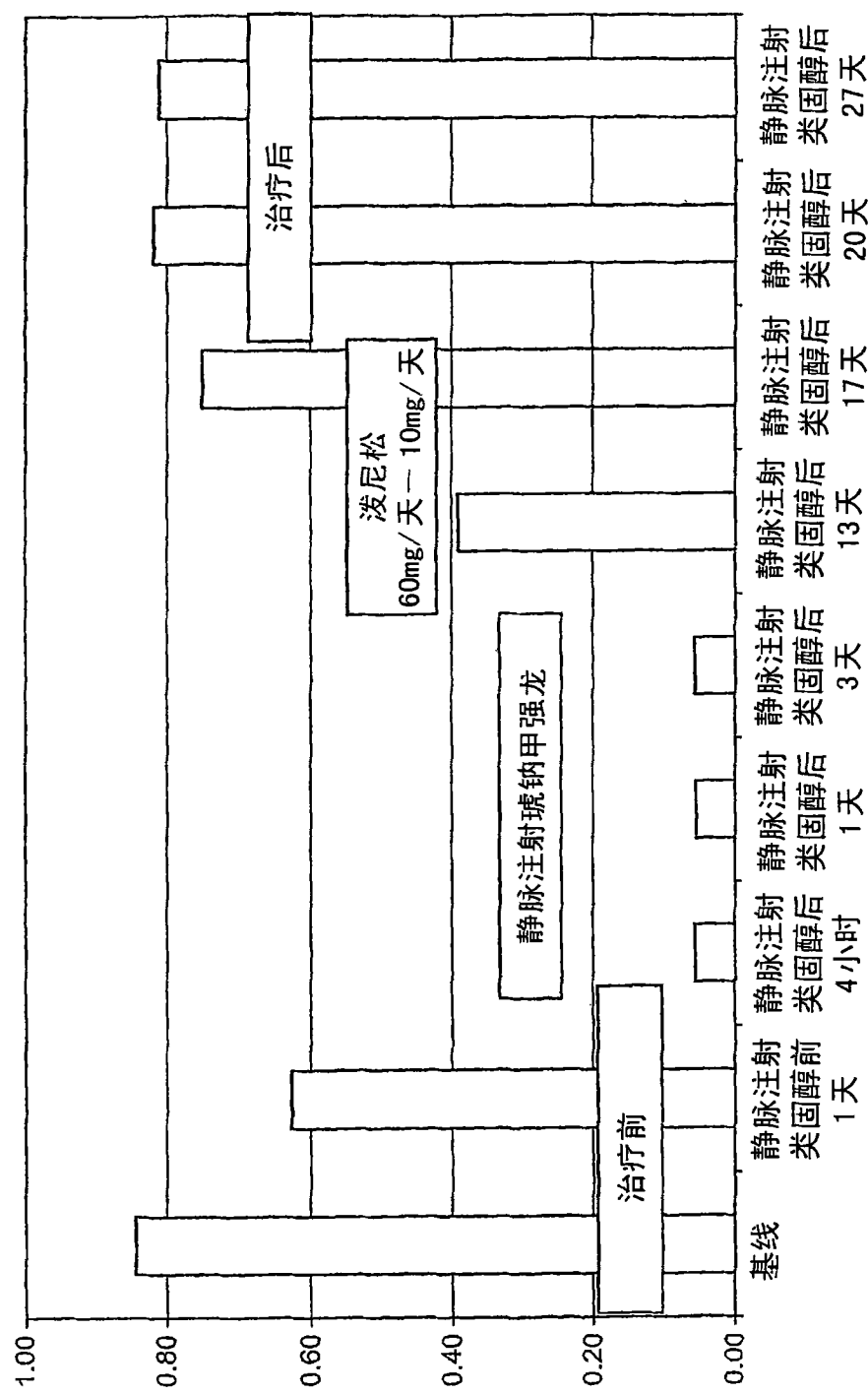


图 2

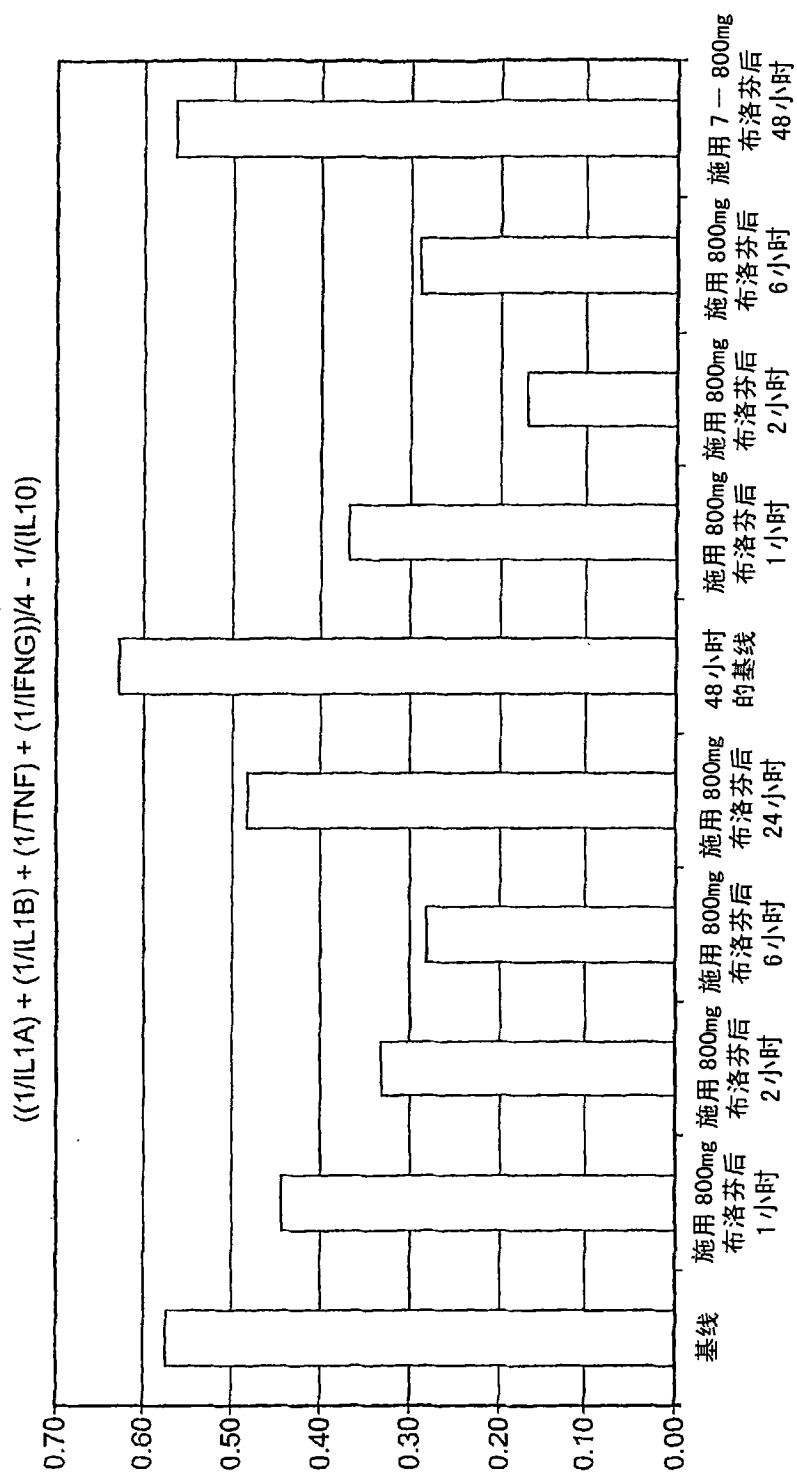


图 3

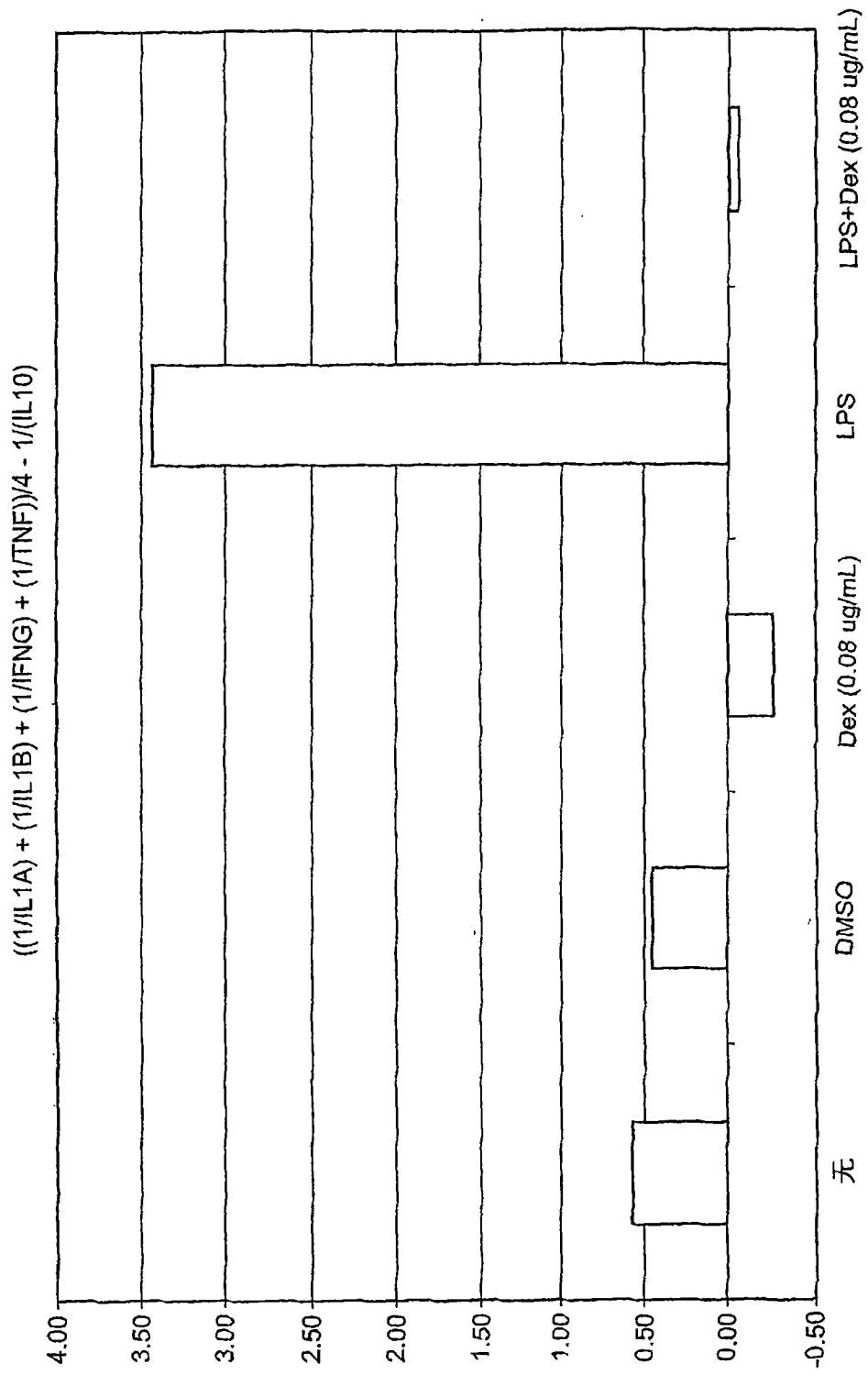


图 4

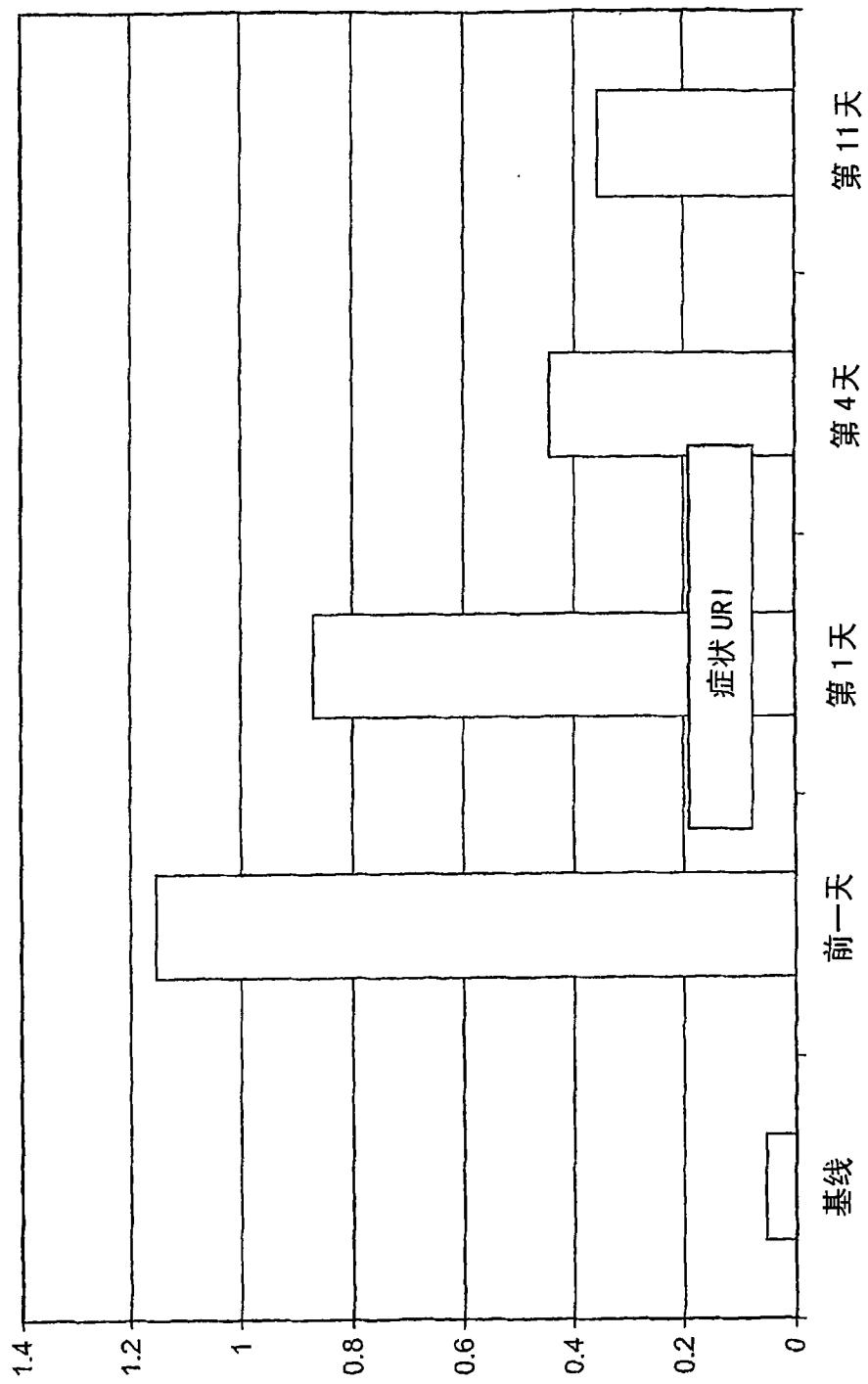


图 5

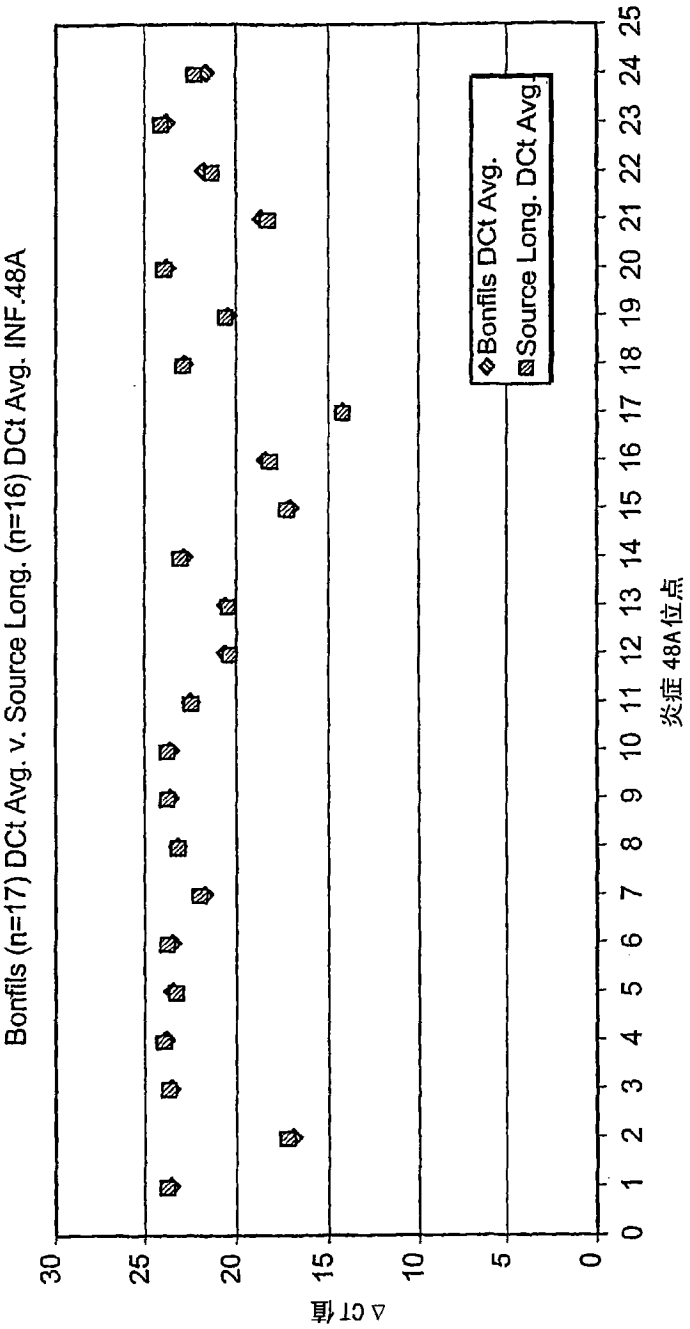


图 6

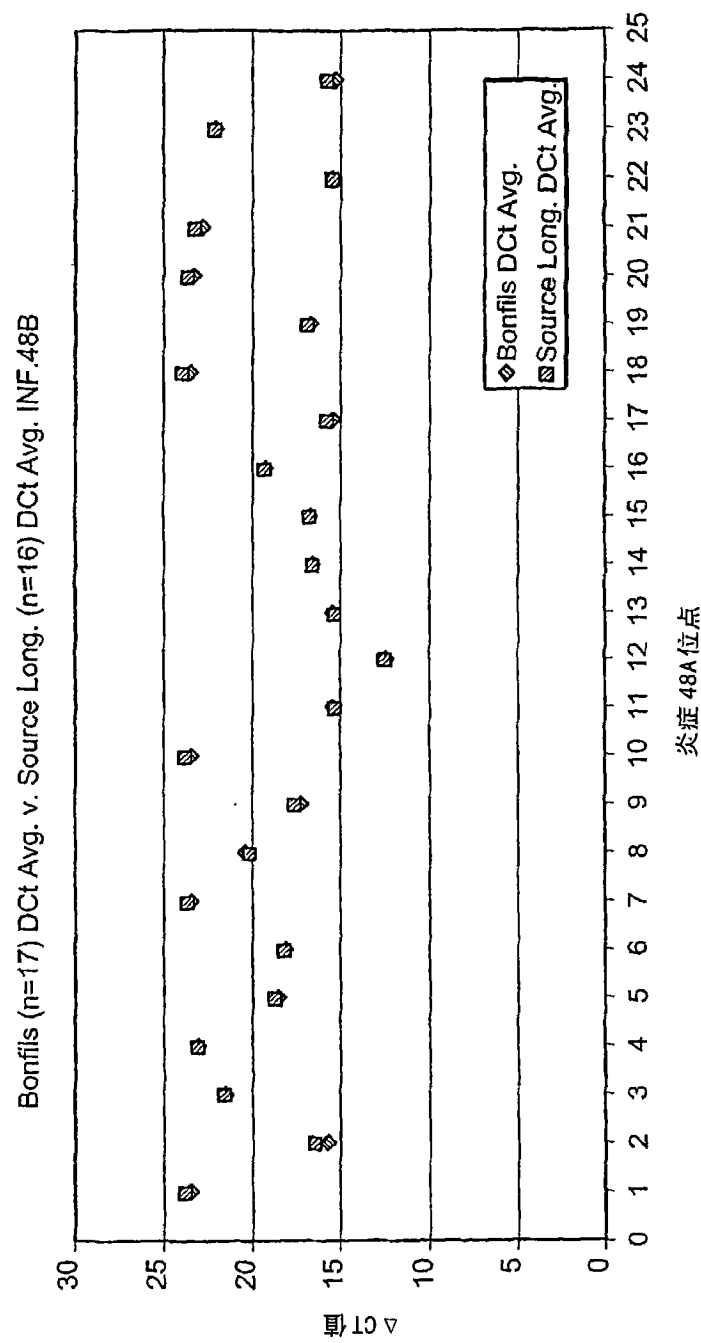
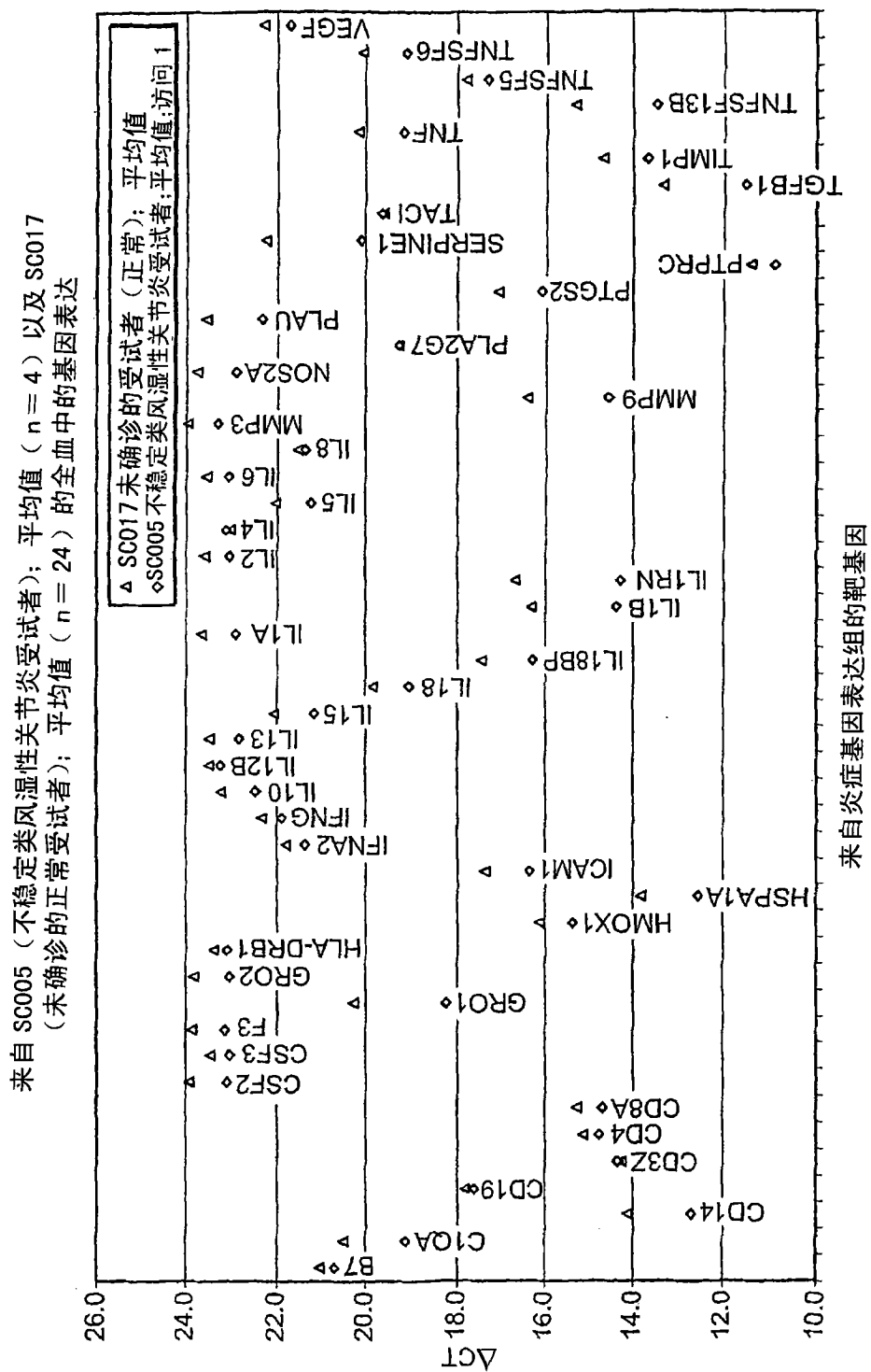


图 7



8  
[X]

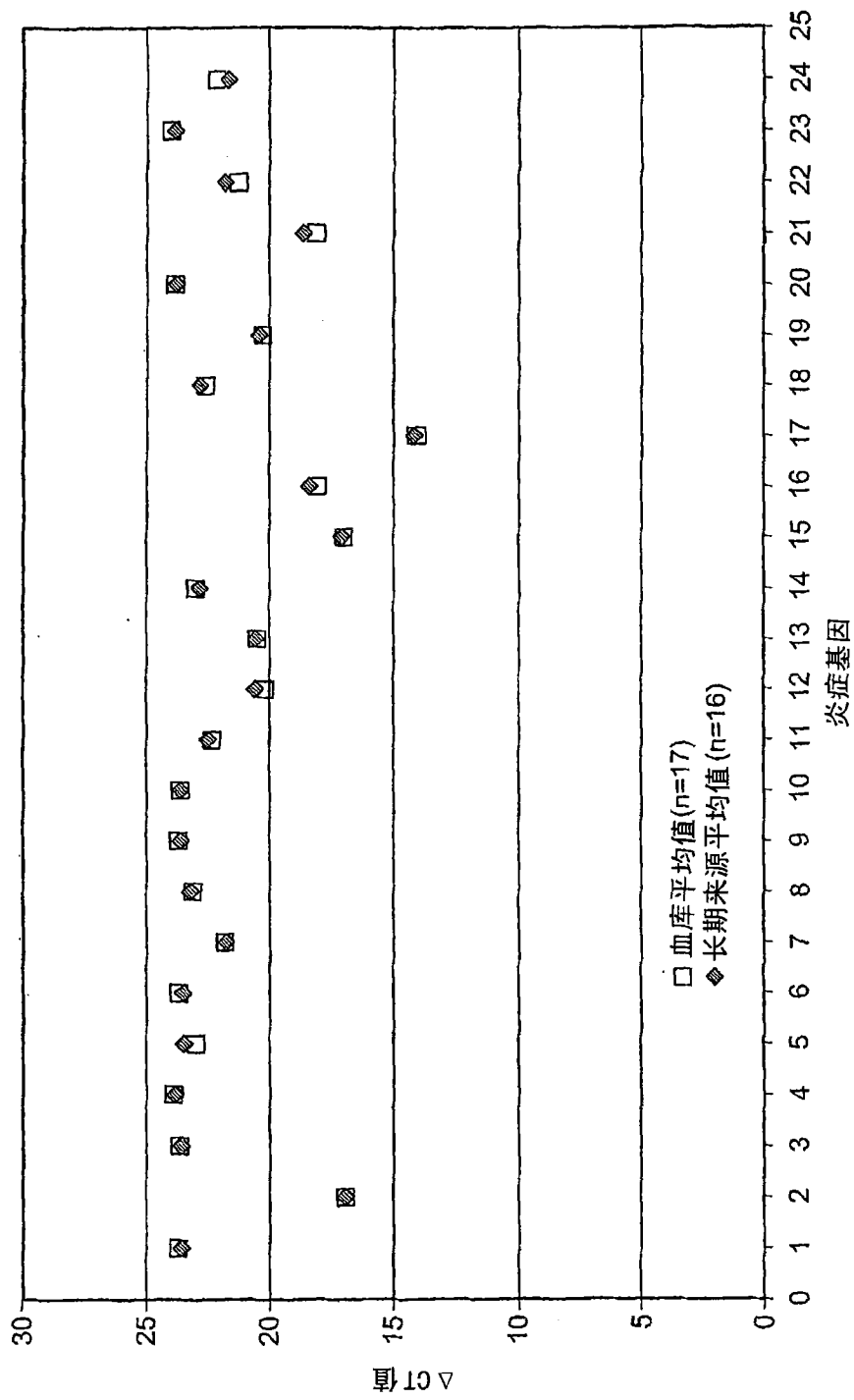


图 9

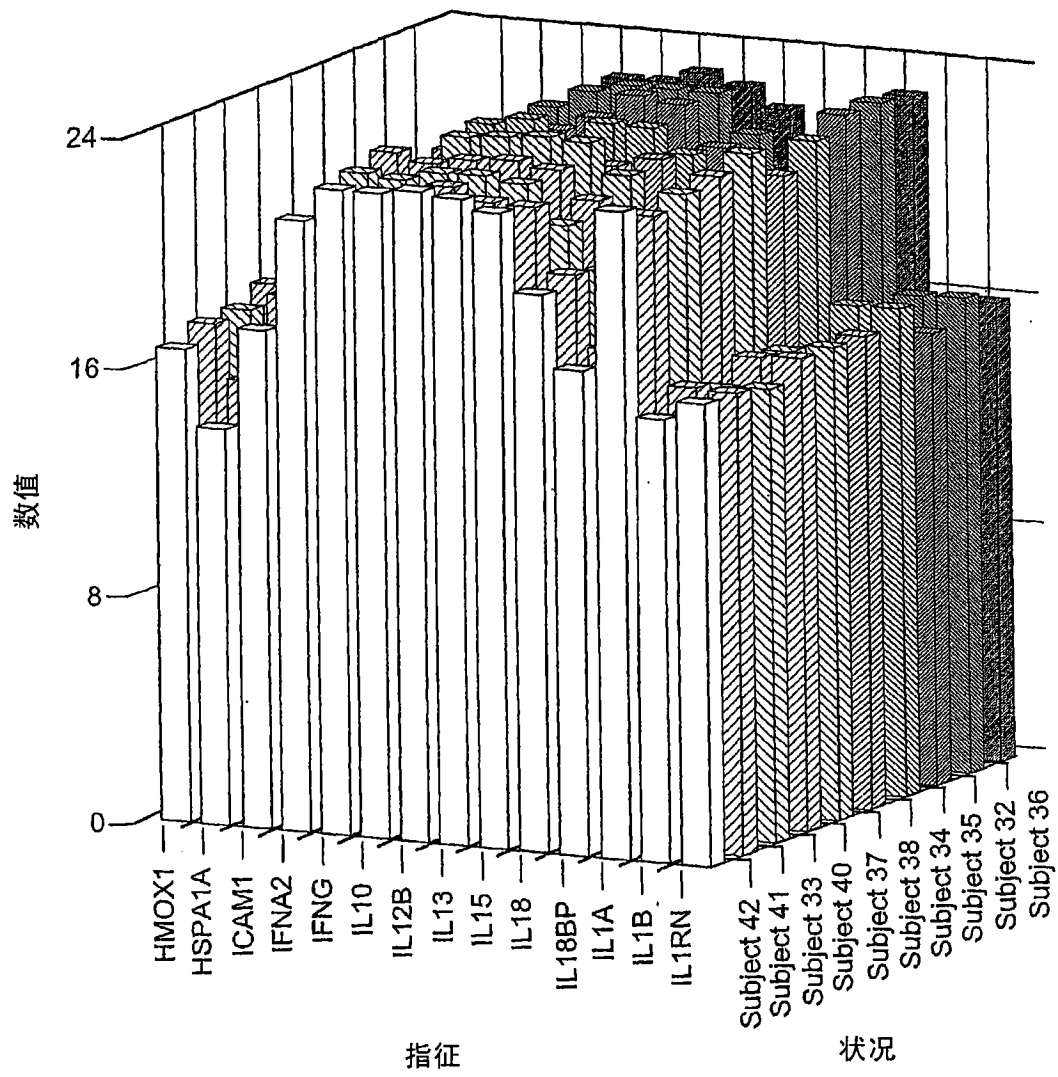


图 10

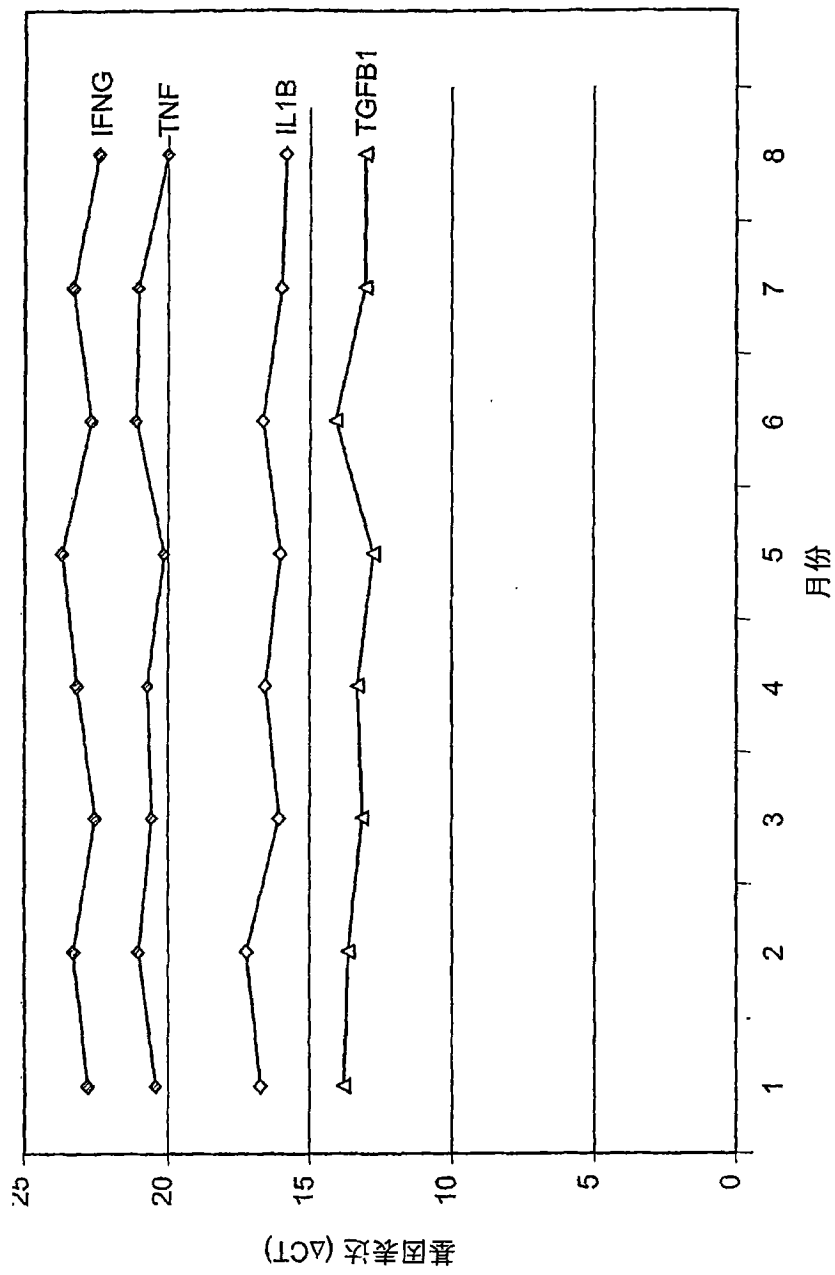


图 11

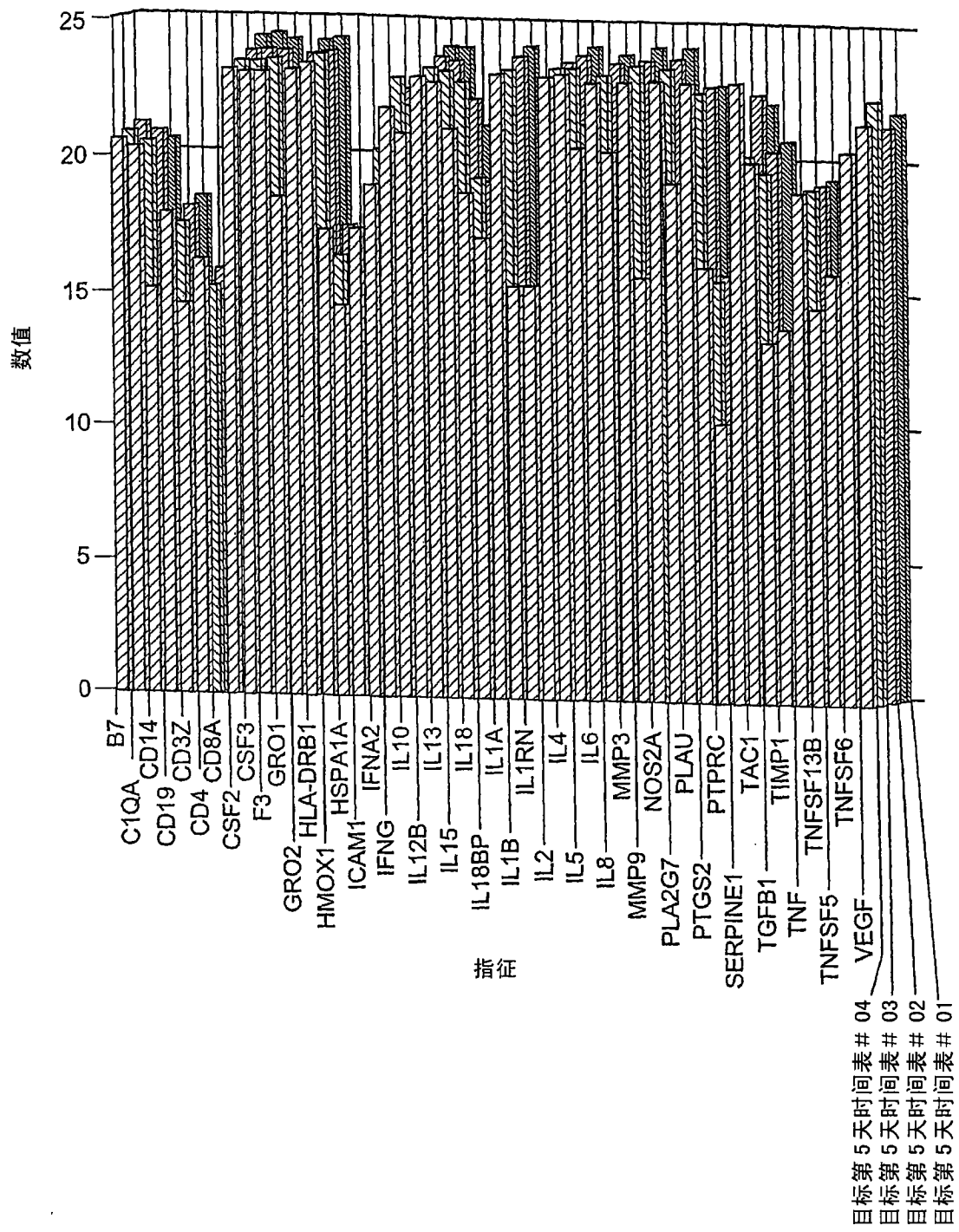


图 12

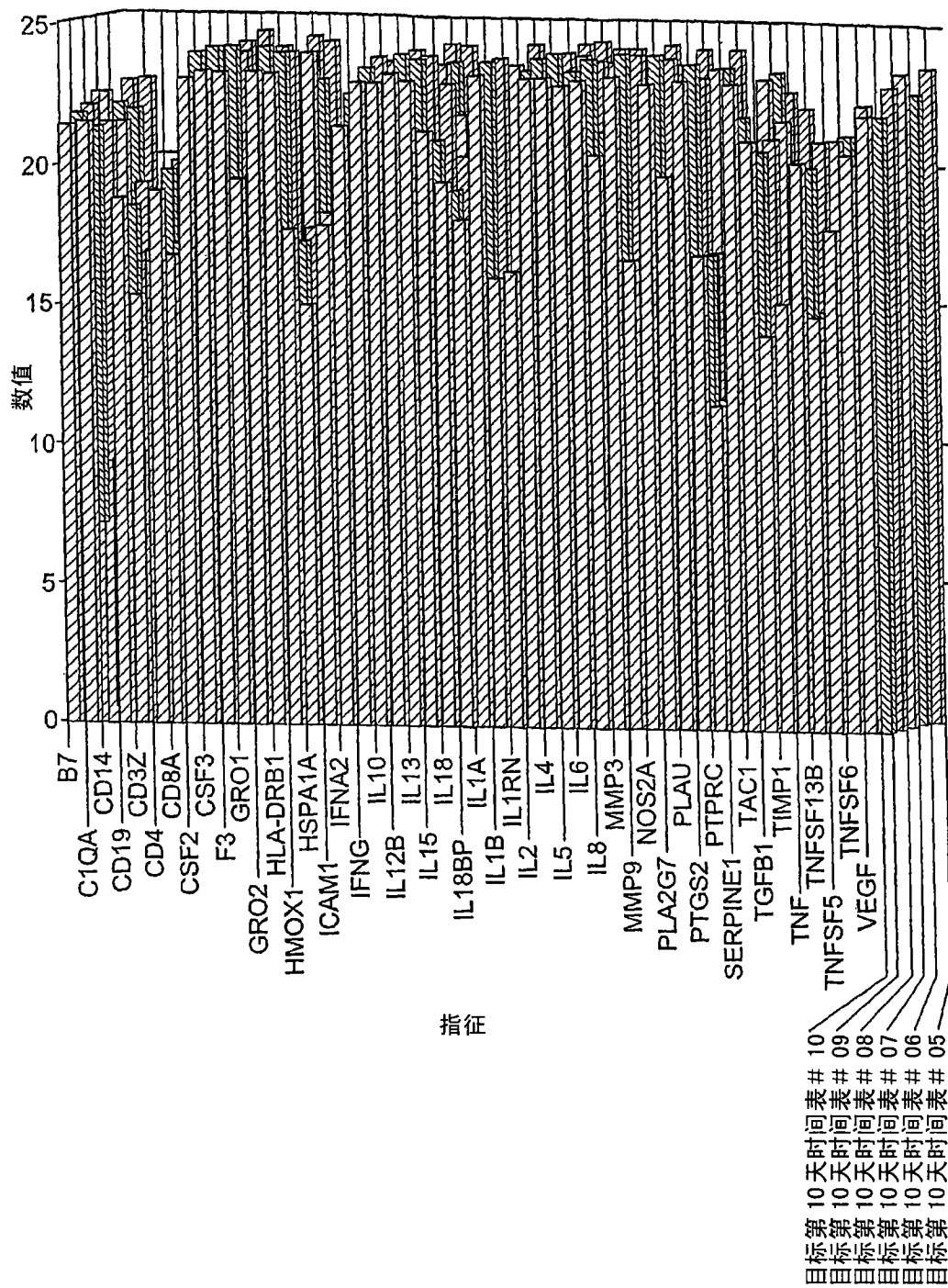


图 13

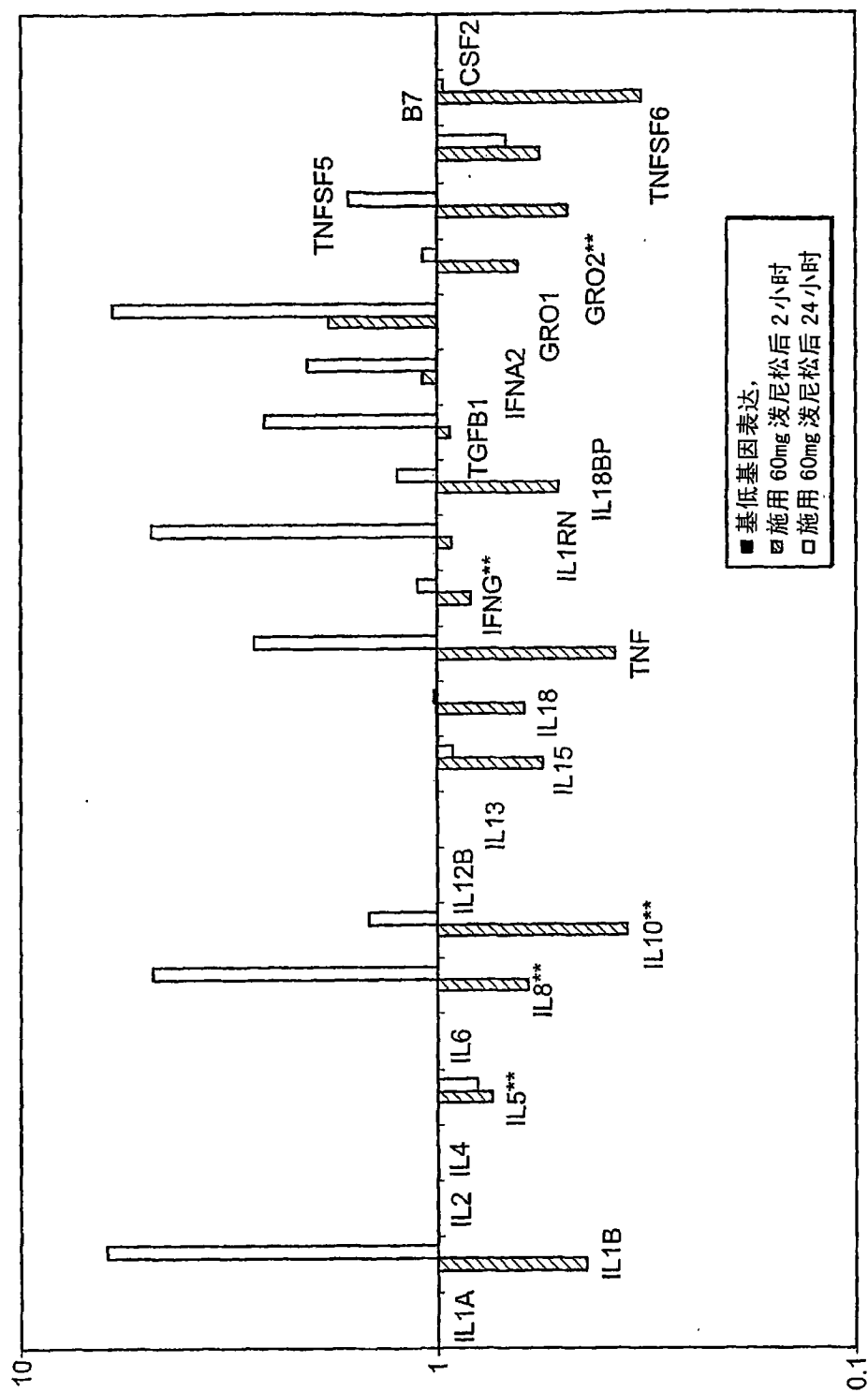


图 14

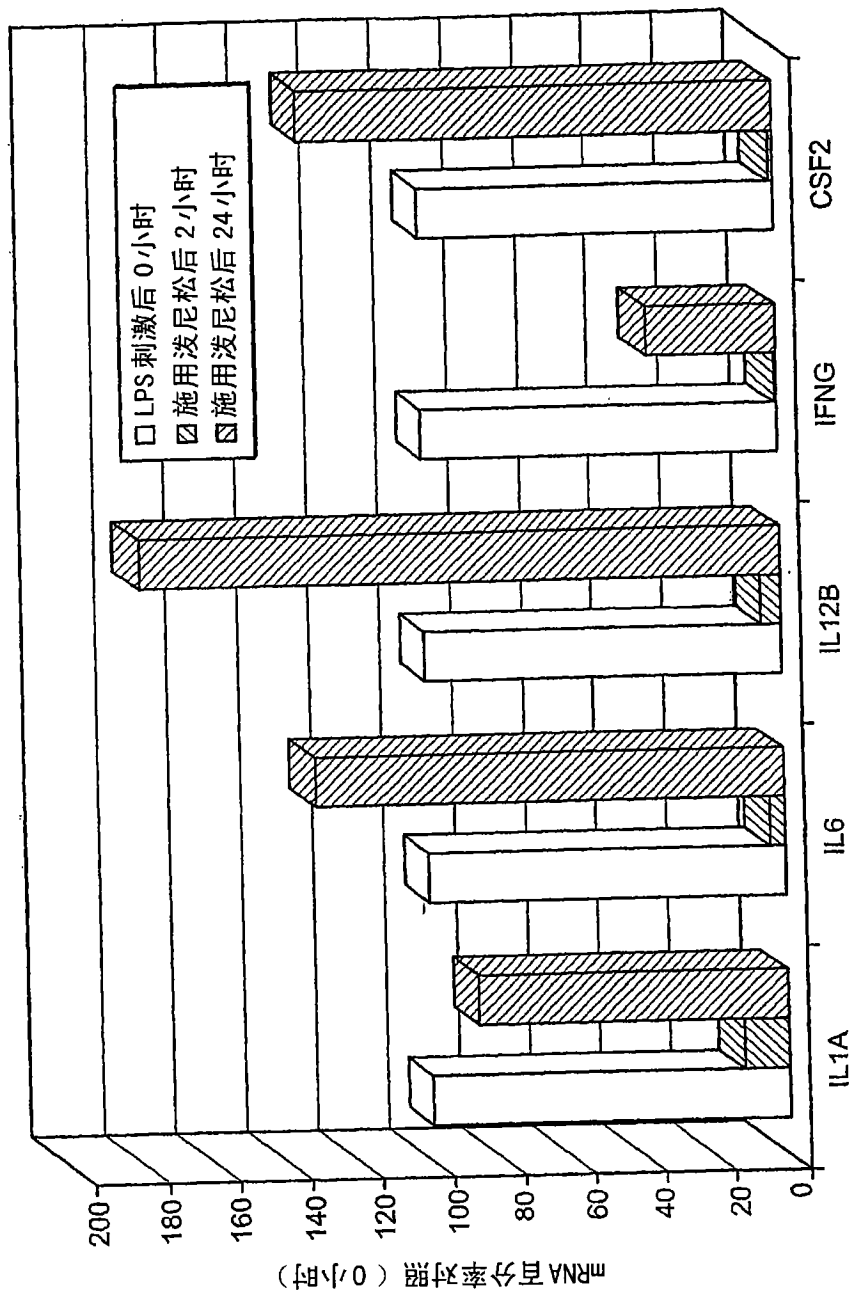
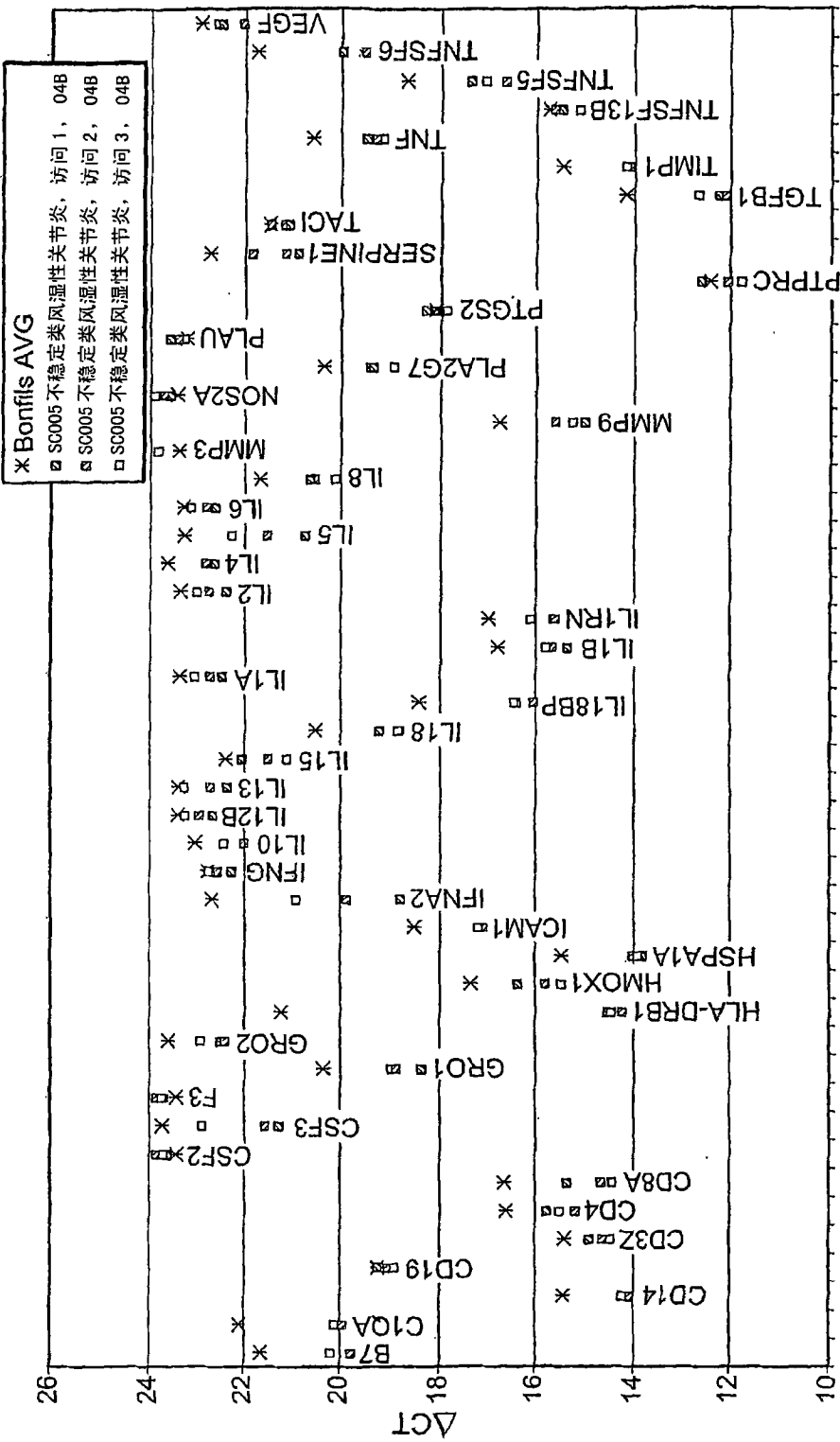


图 15



靶基因

图 16

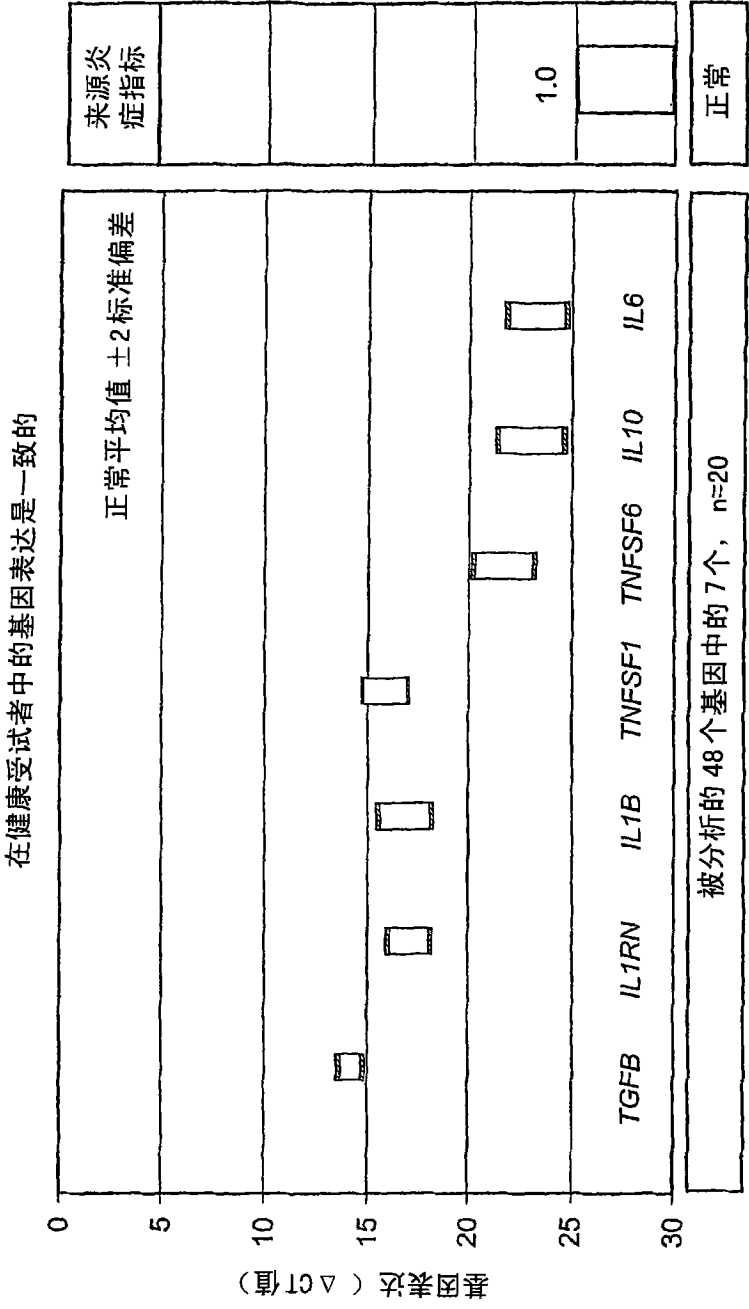


图 17A

X-1-IR-105  
平均值 =  $0.2966 \pm 2.9829$   
中值 = 0.3477

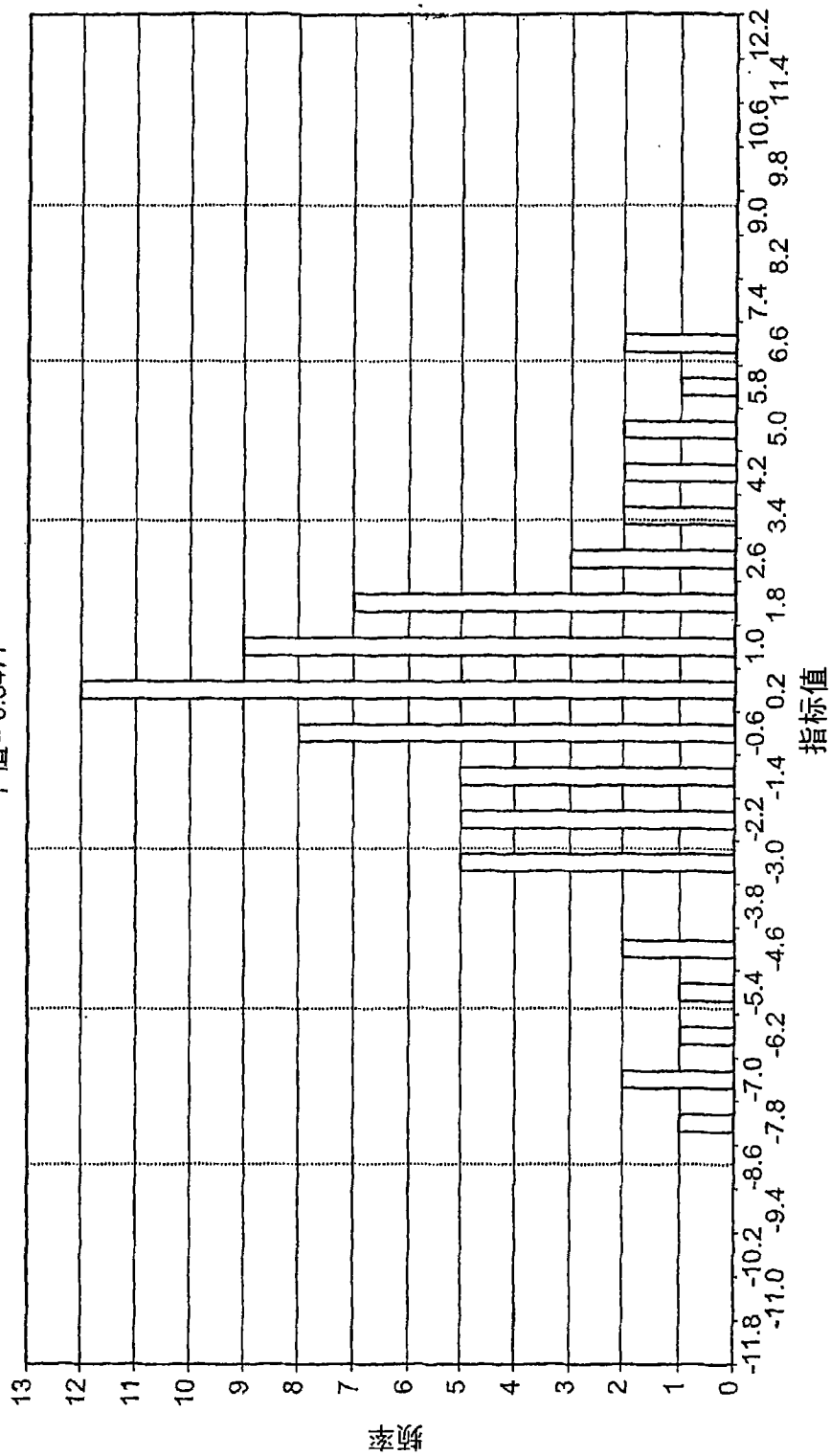


图 17B

运算法则 IR-105; 其中 0 = 中值

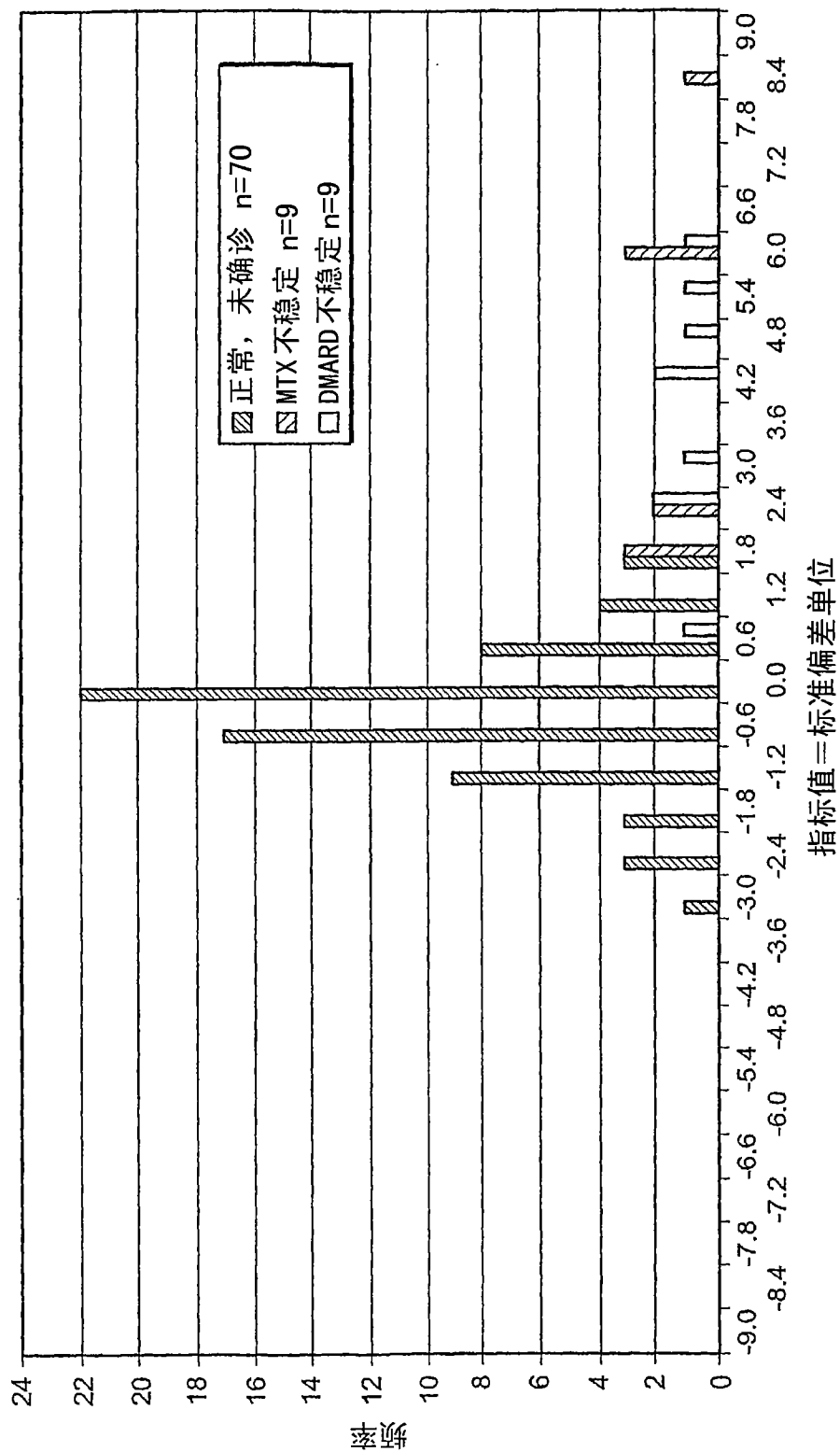
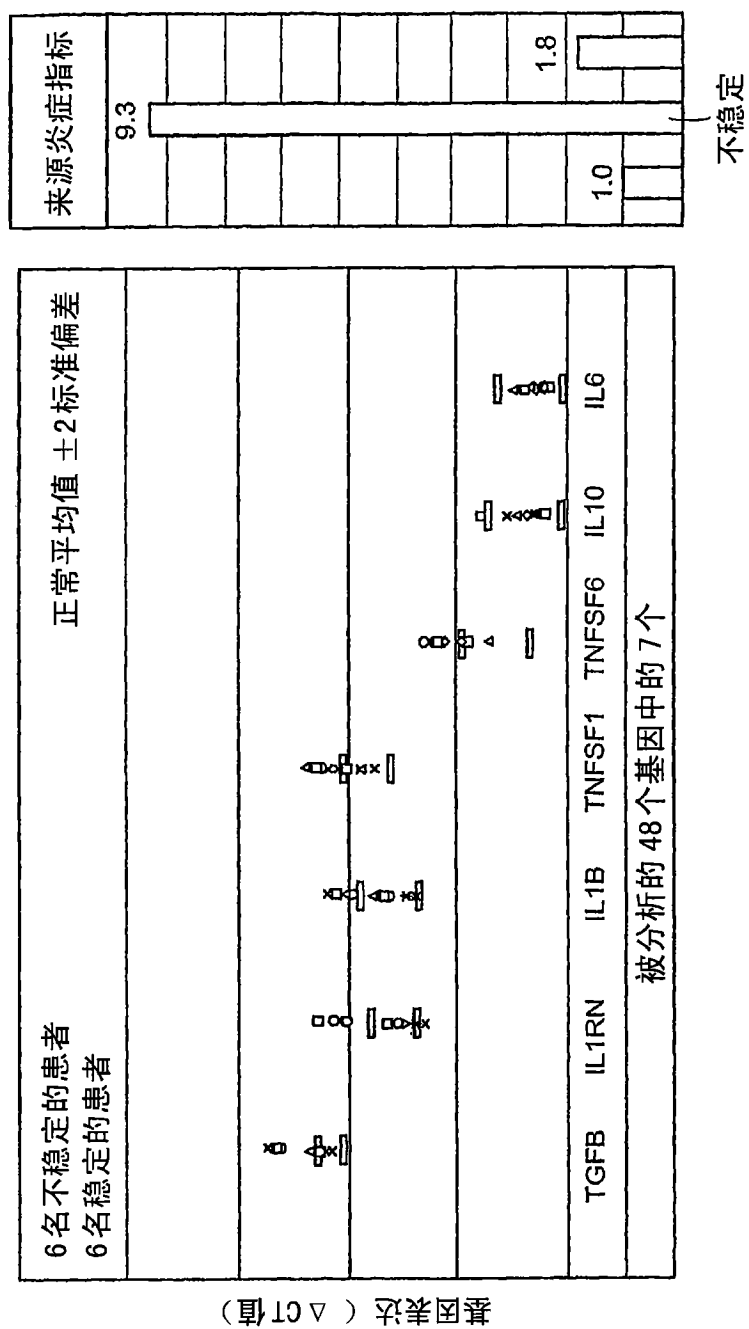


图 17C



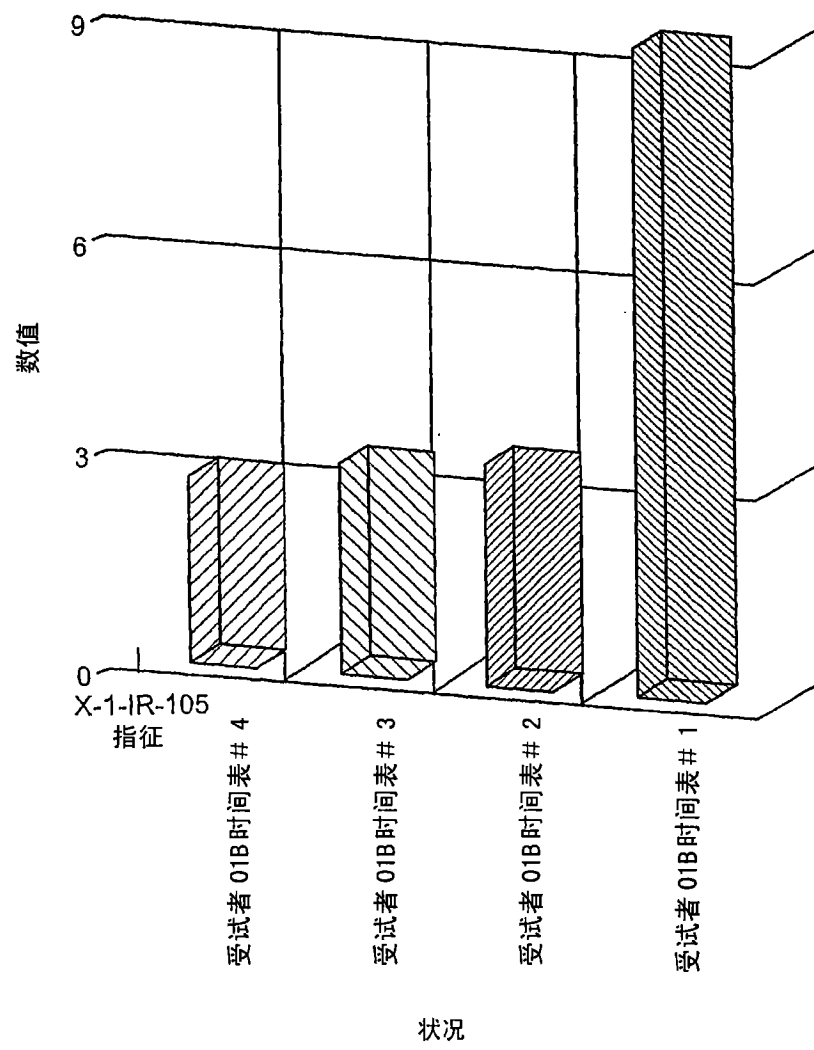


图 19

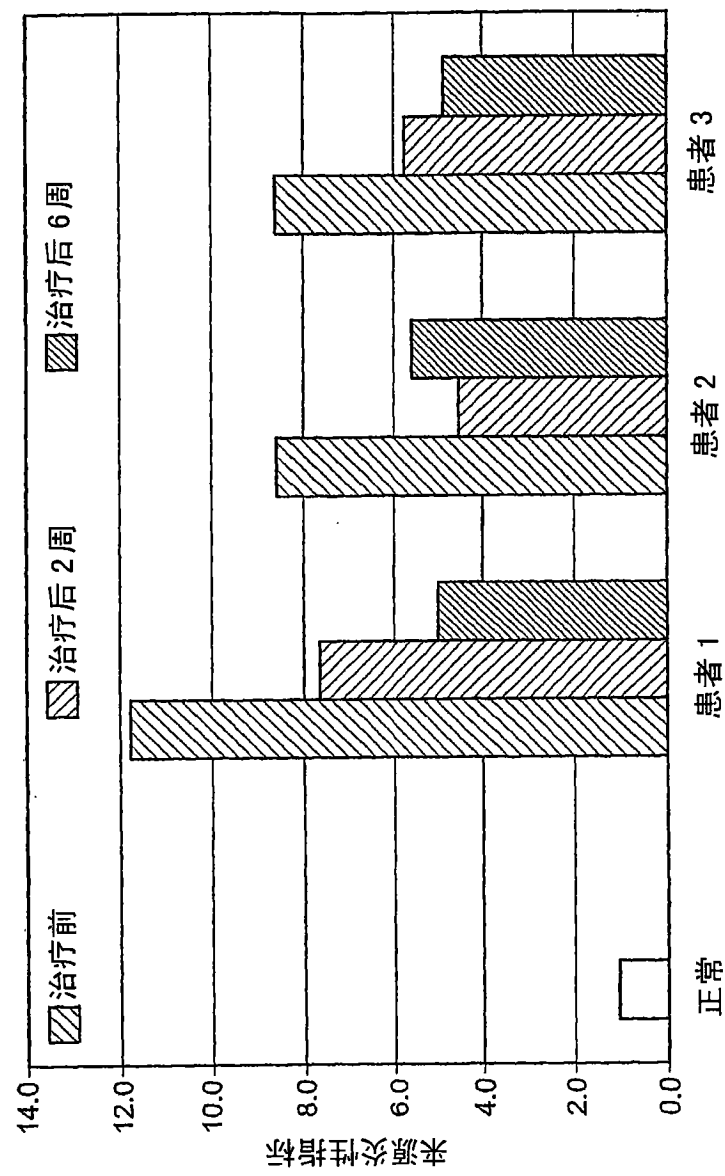


图 20

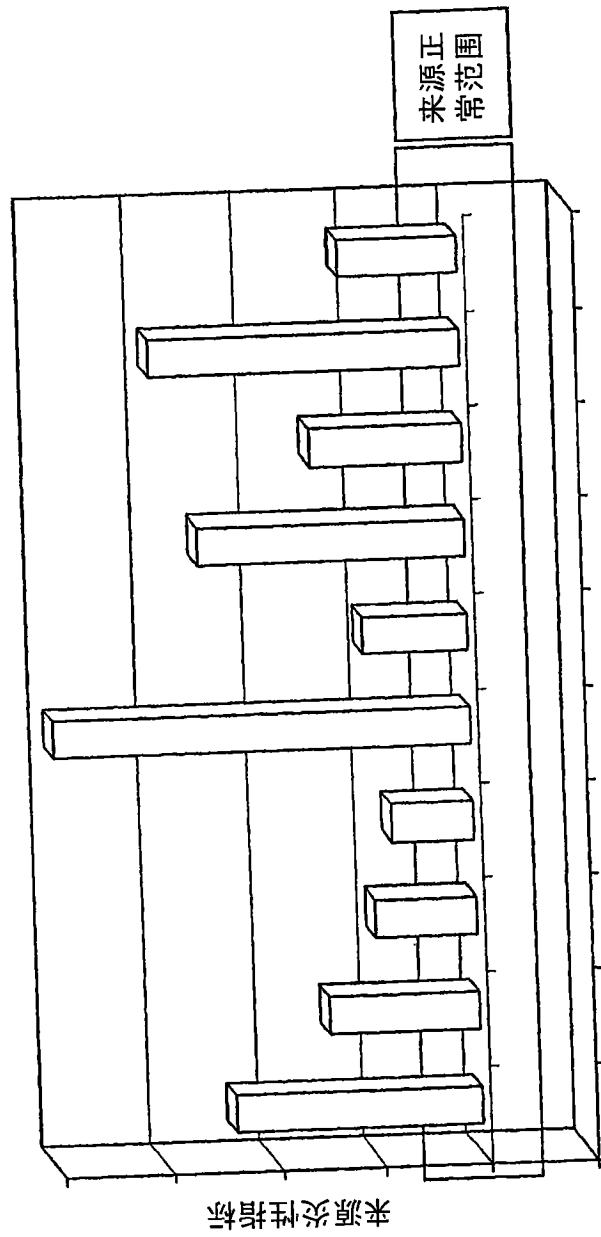


图 21

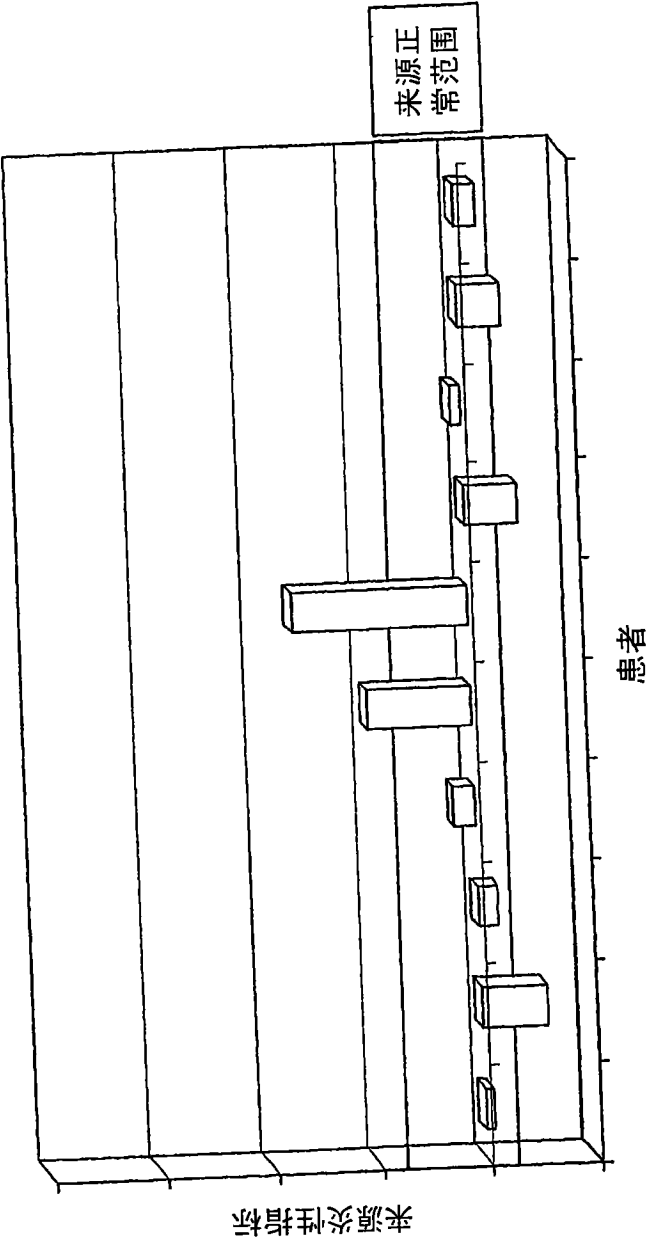


图 22

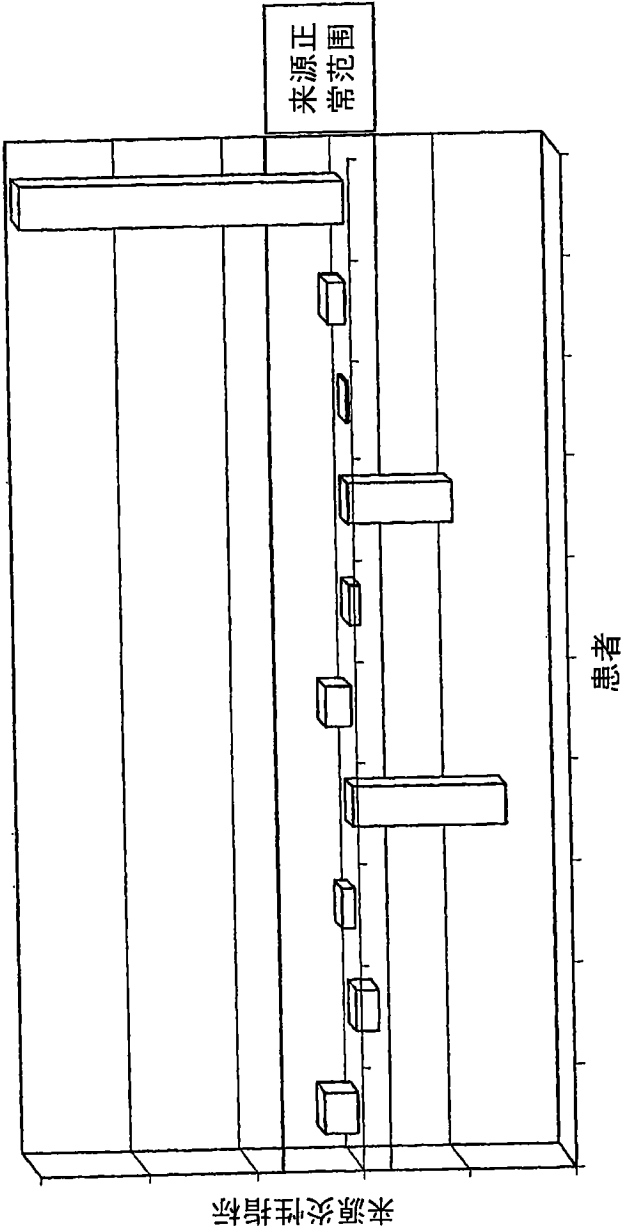


图 23

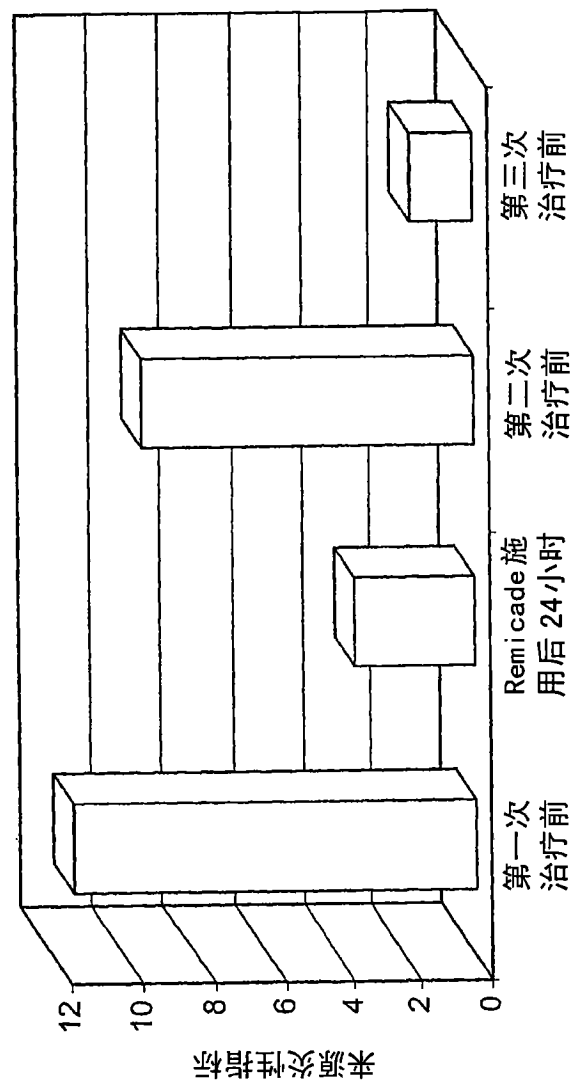


图 24

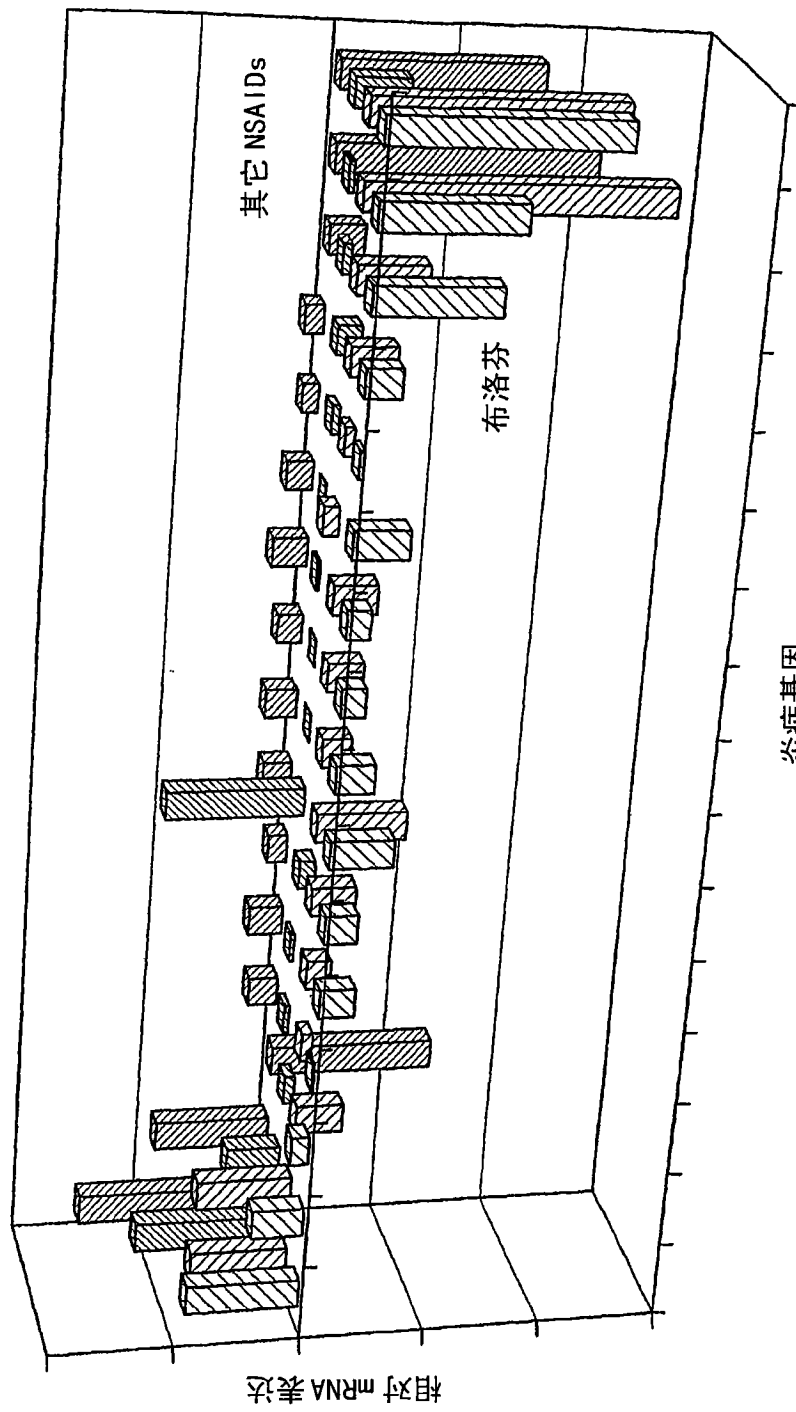


图 25

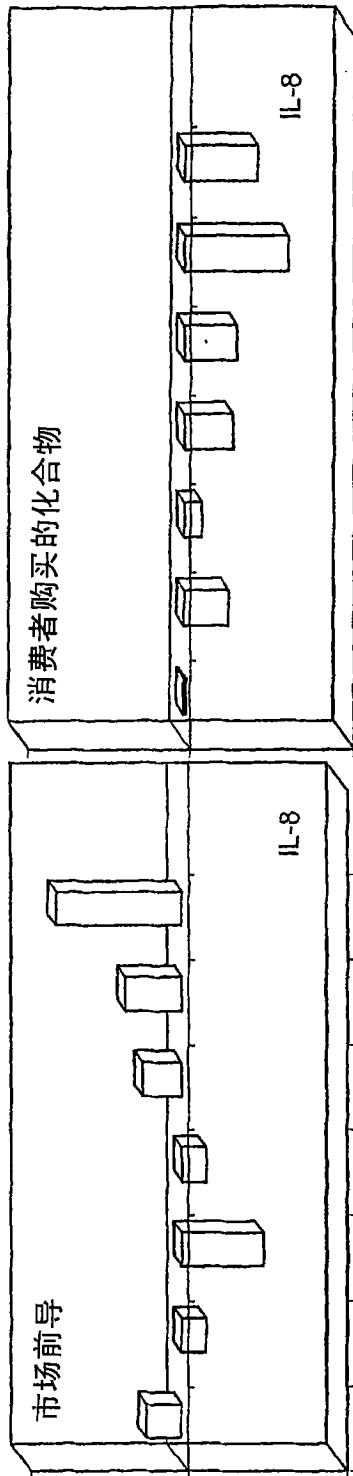


图 26A

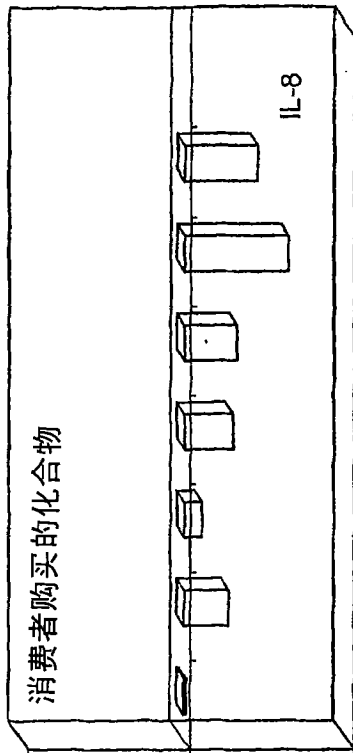


图 26B

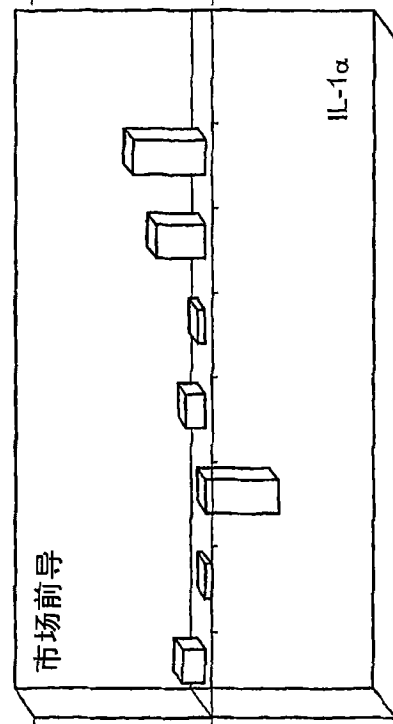


图 26C

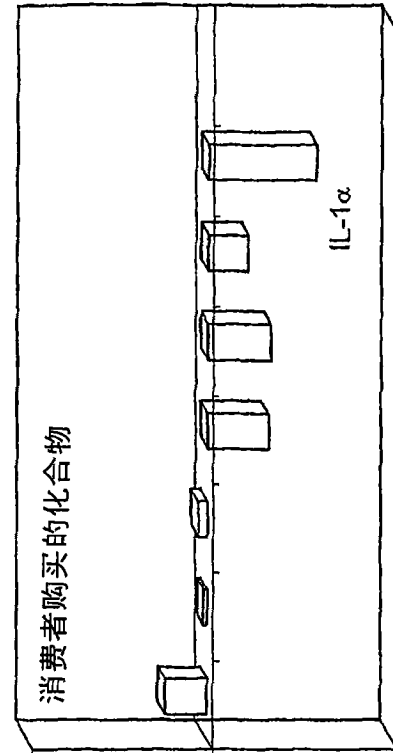
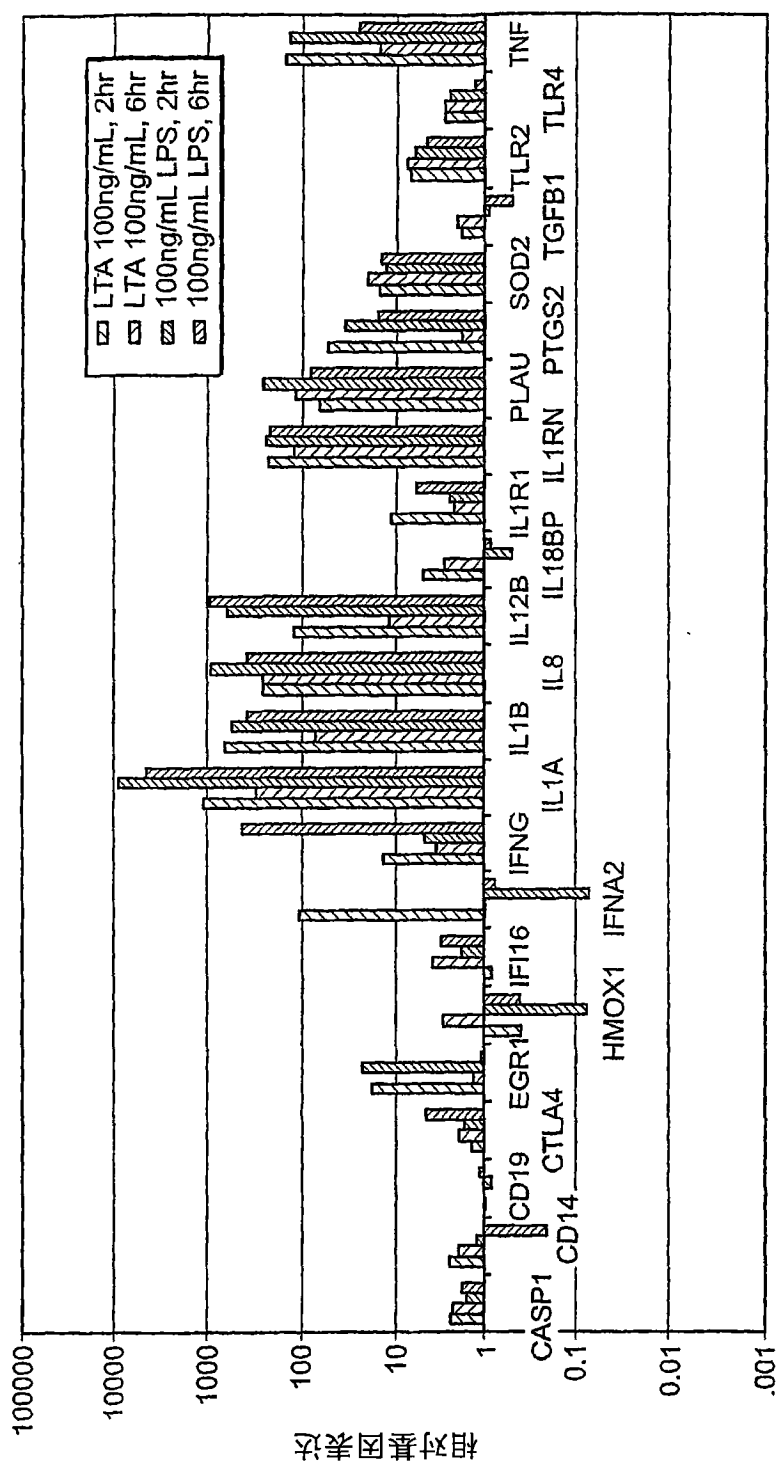
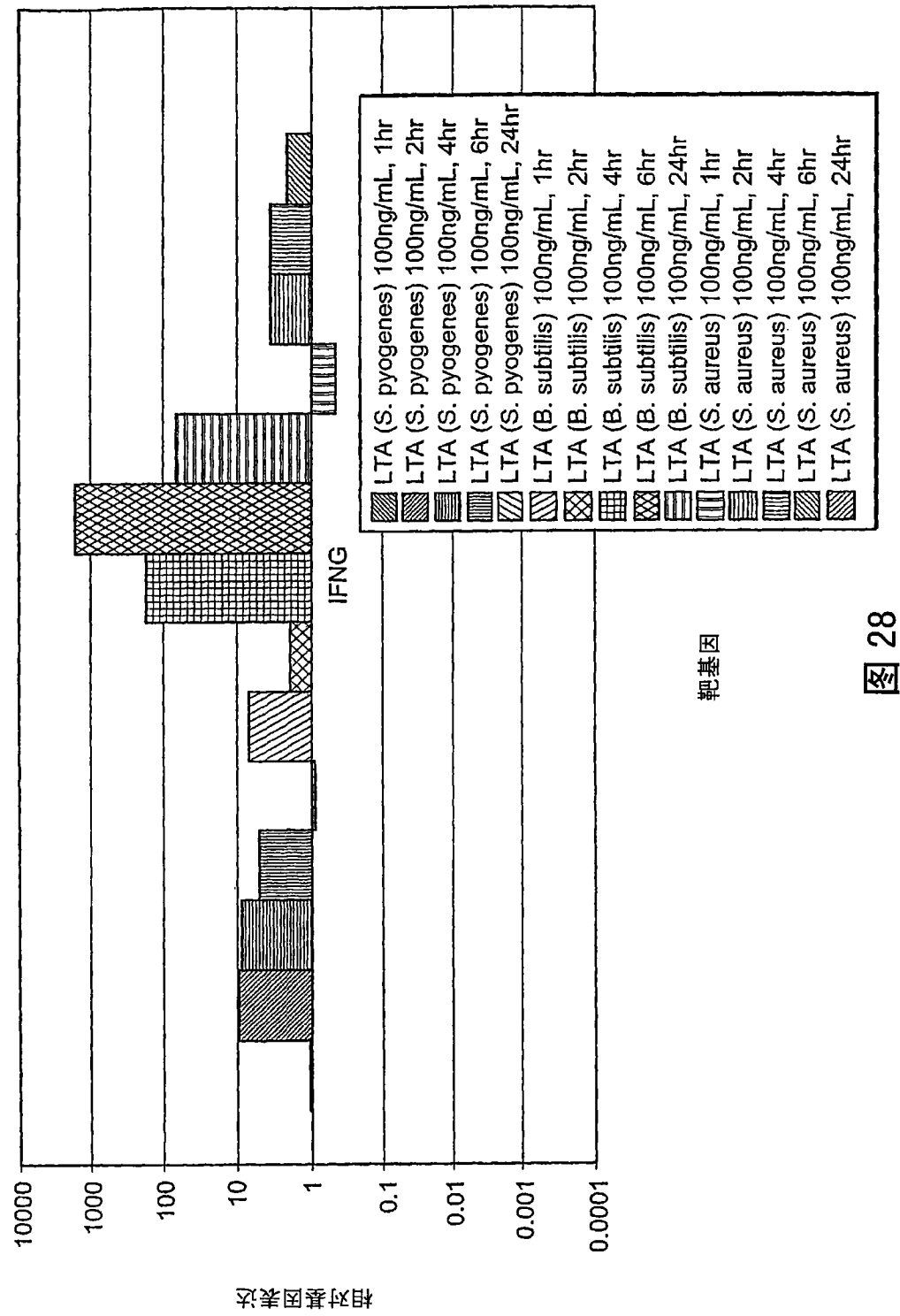


图 26D





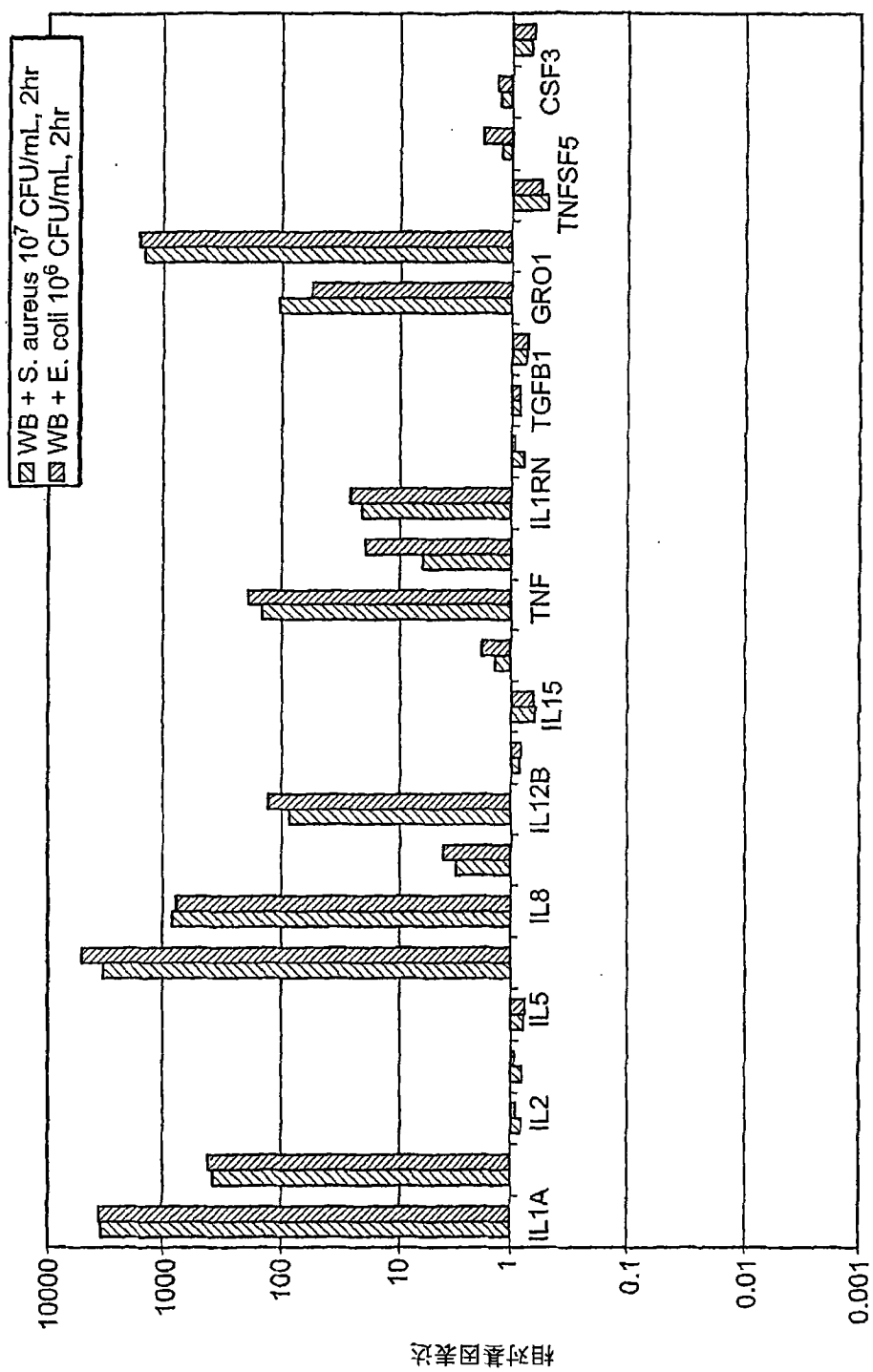


图 29

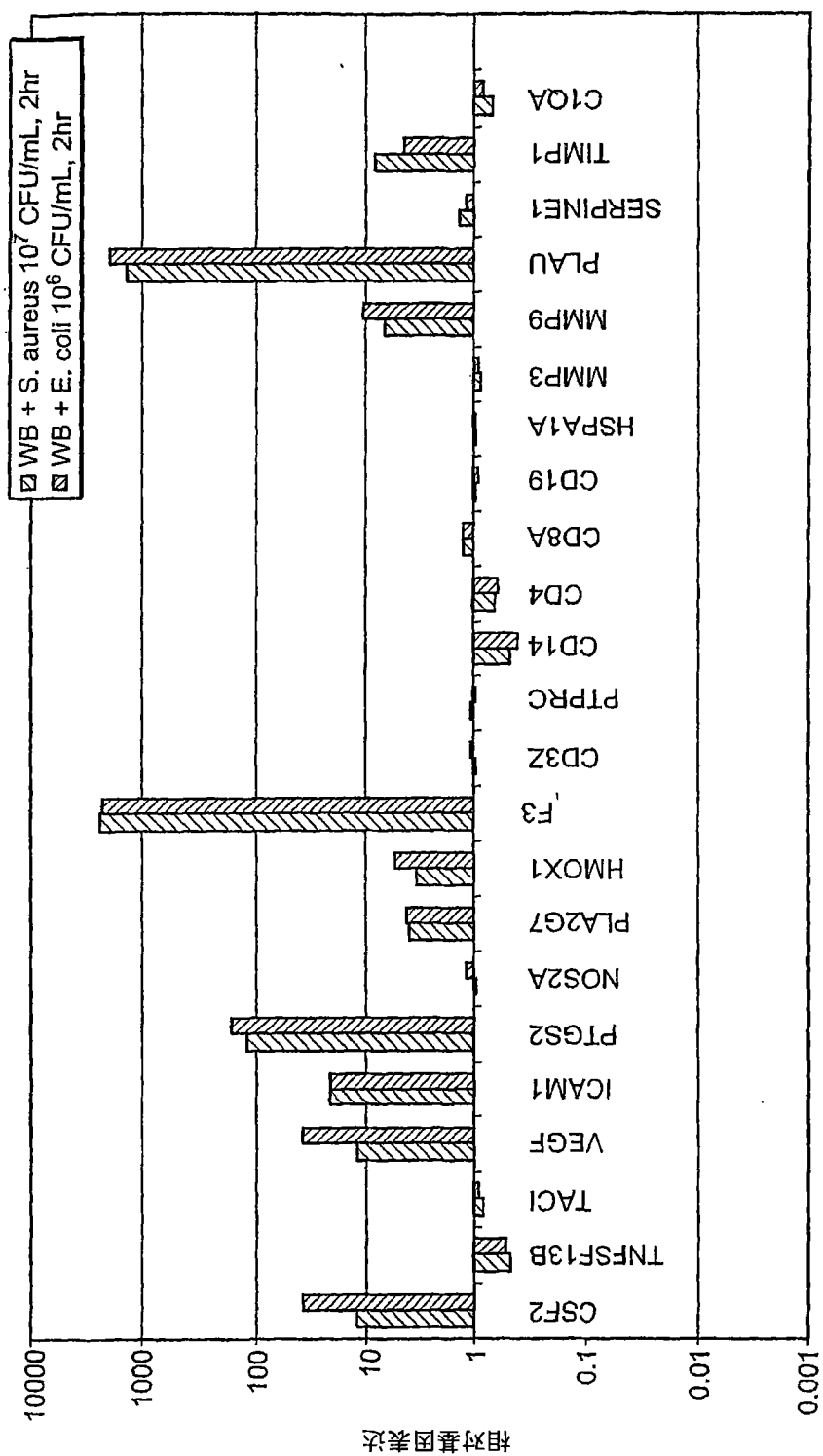


图 30

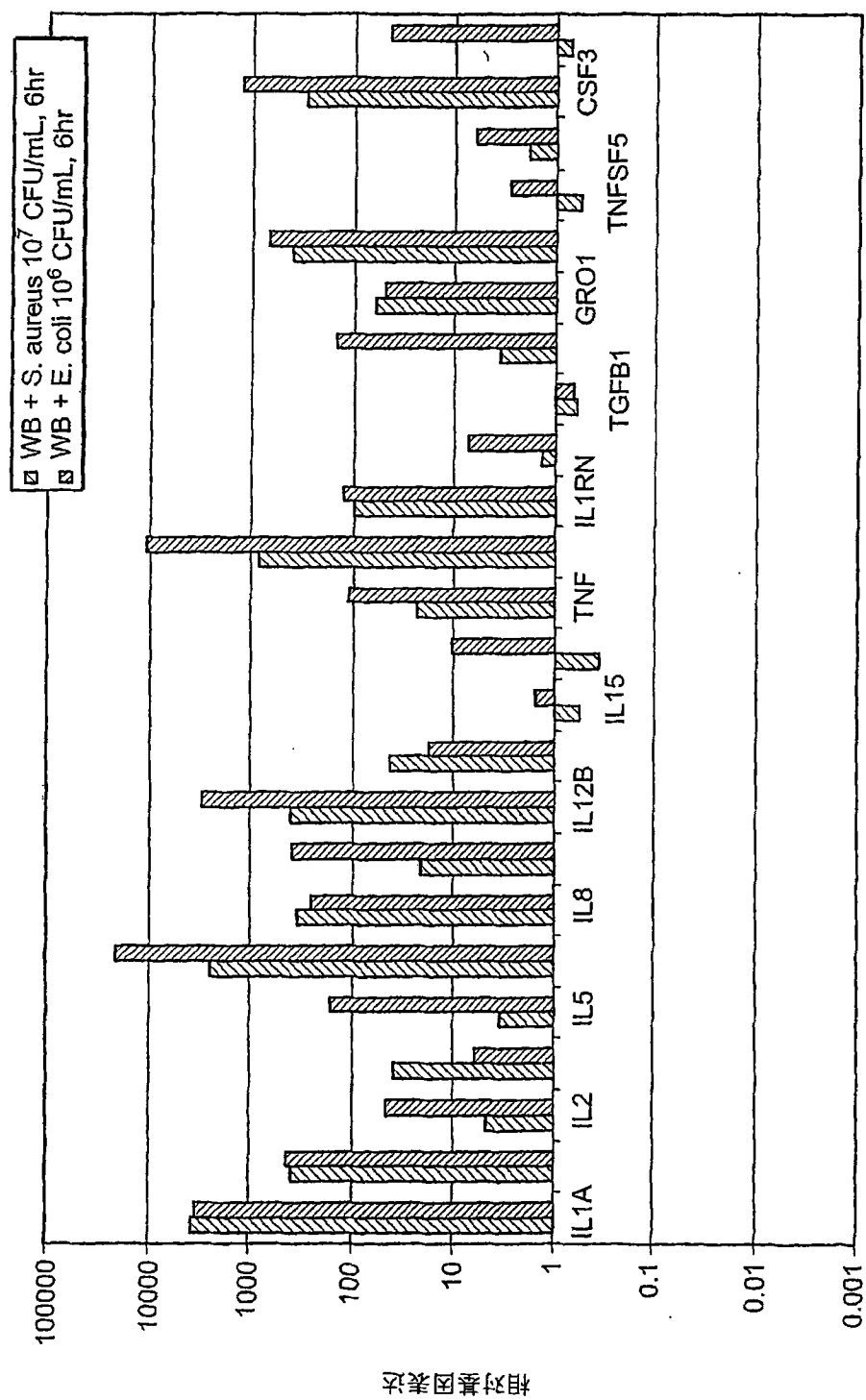


图 31

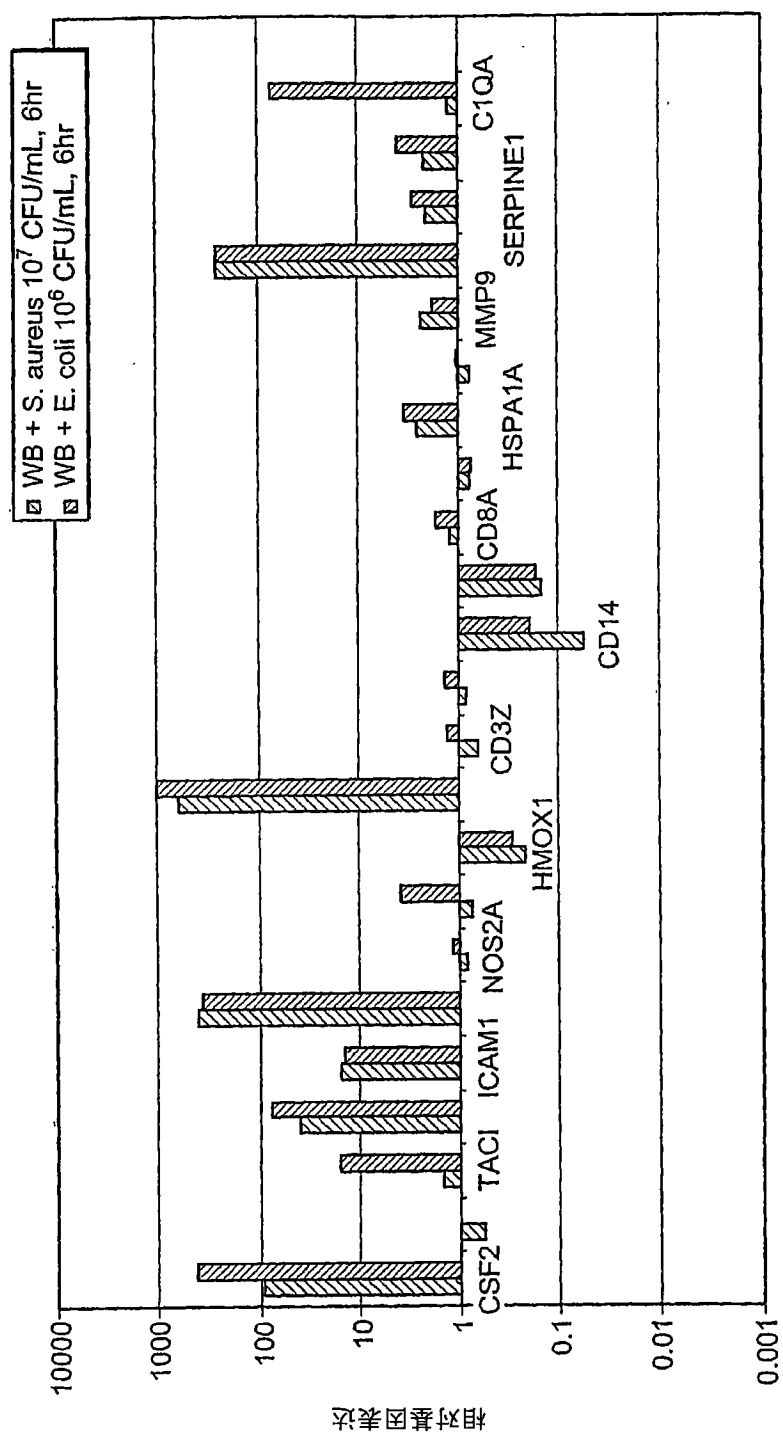


图 32

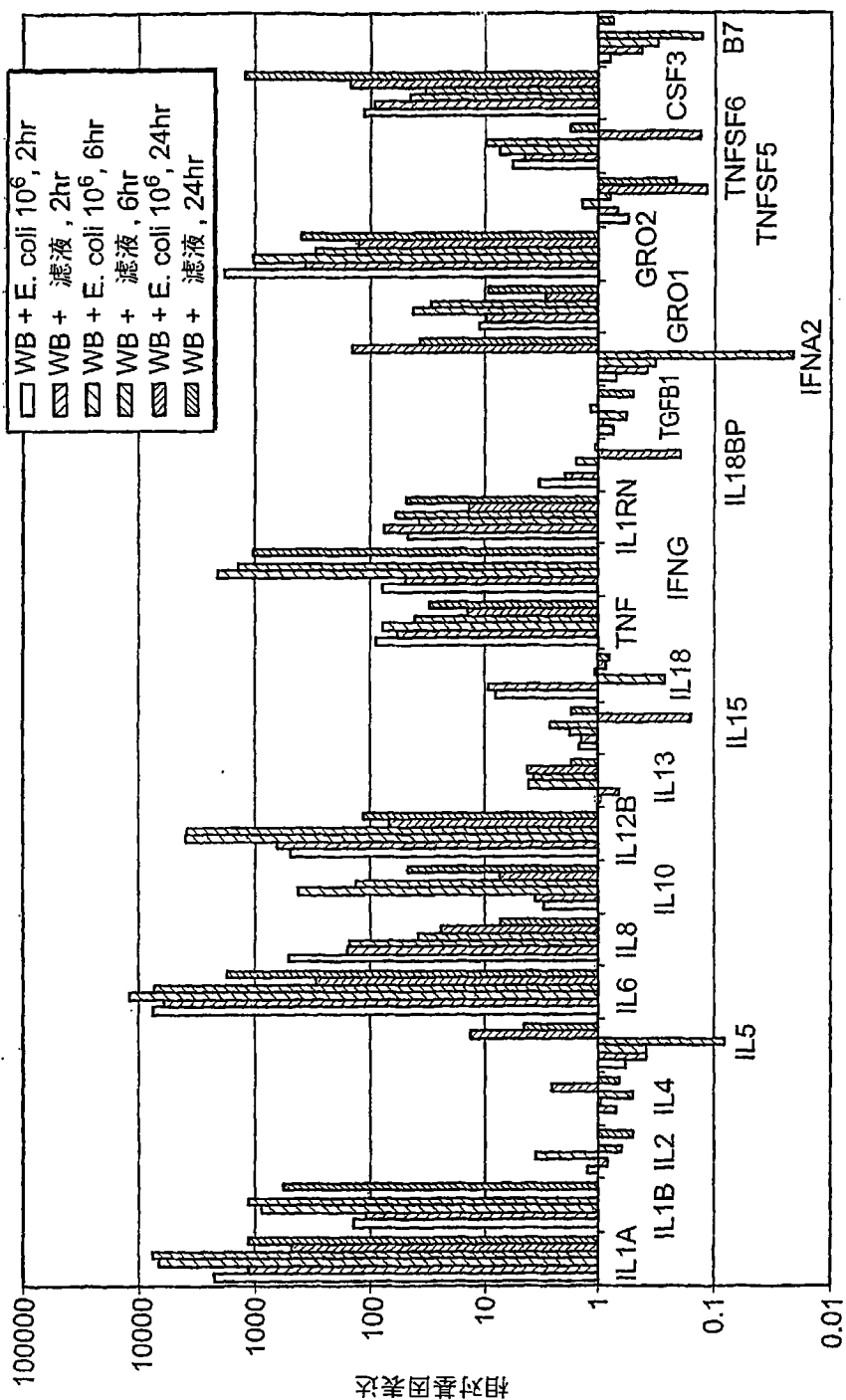


图 33

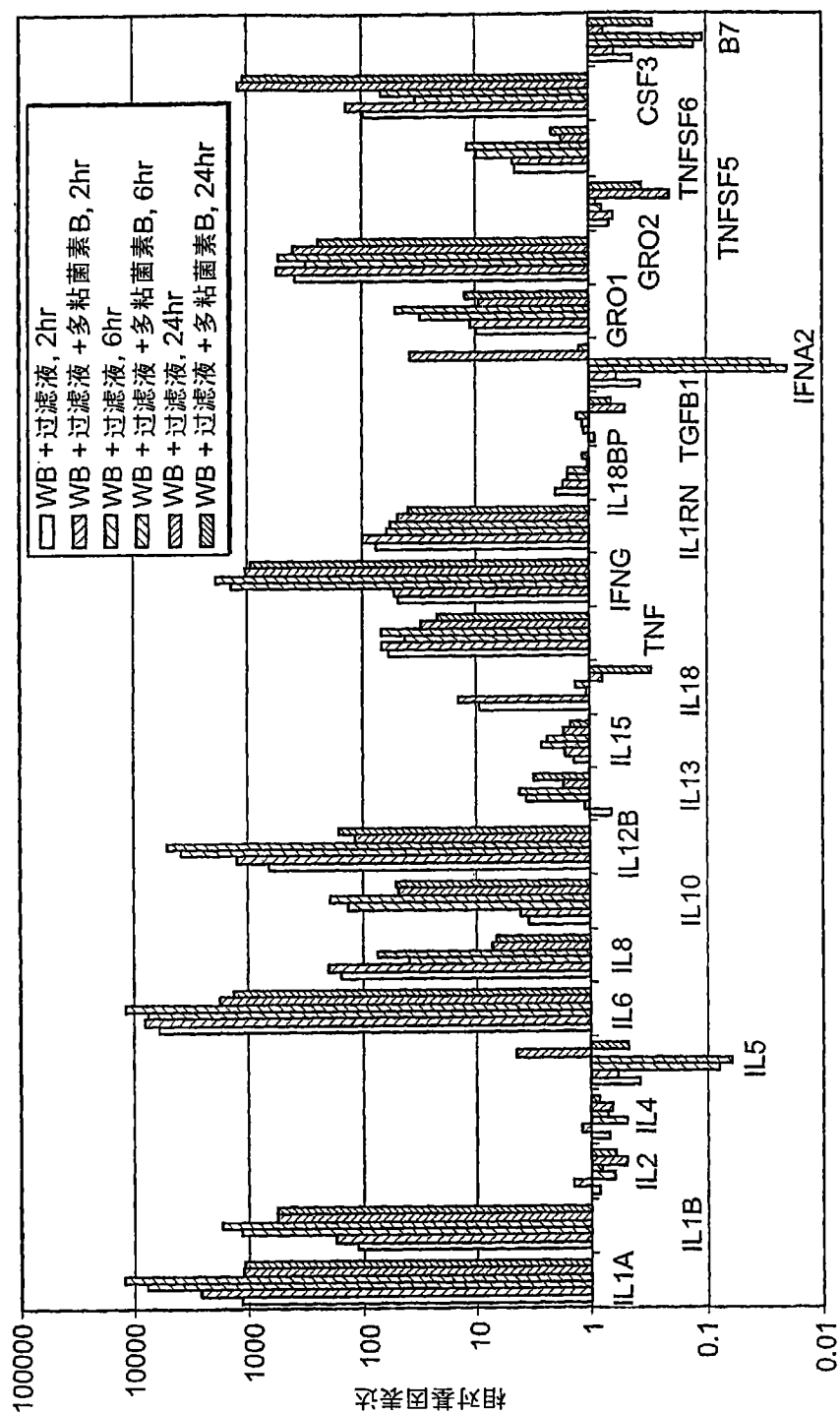
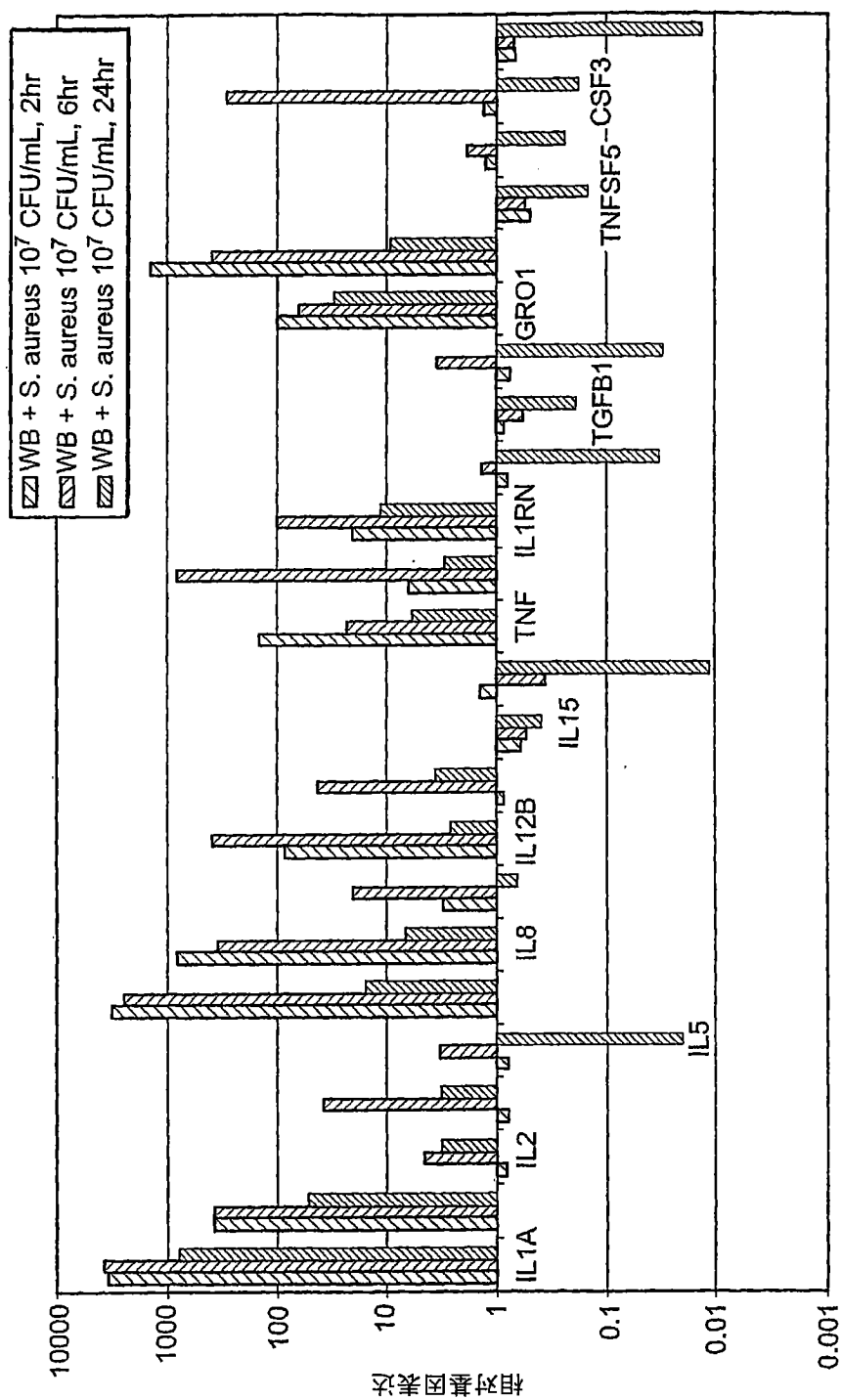


图 34



靶基因

图 35

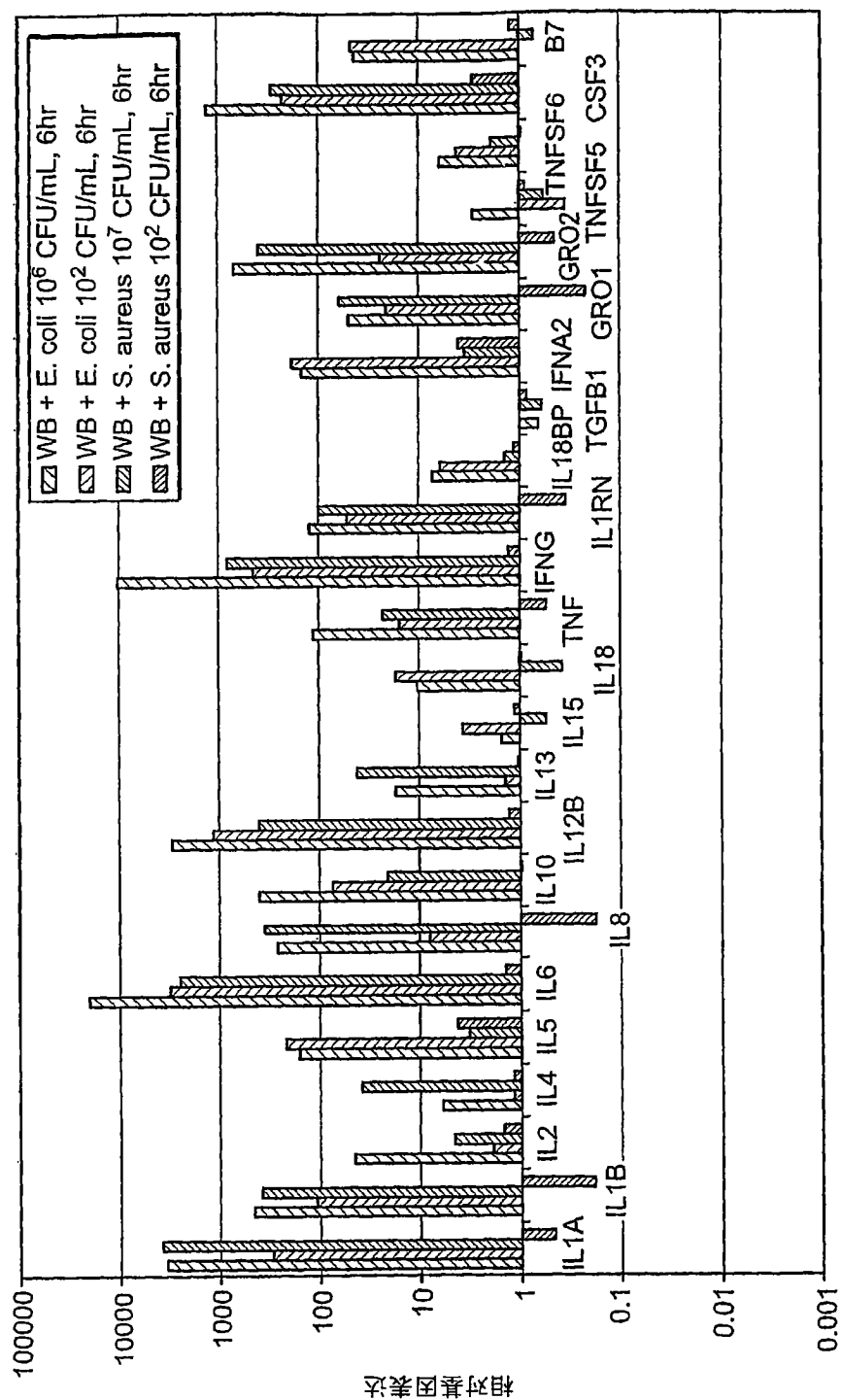


图 36

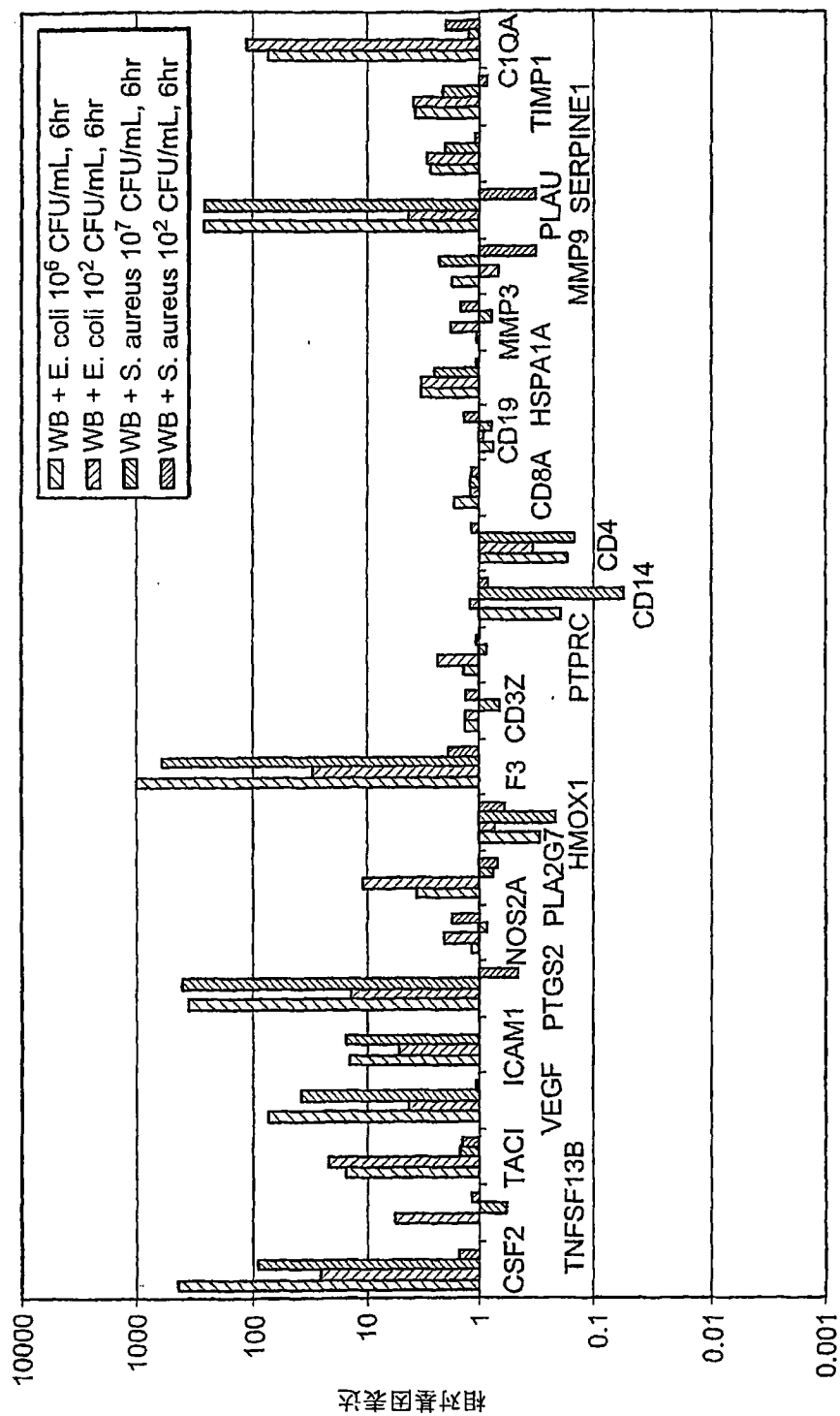


图 37

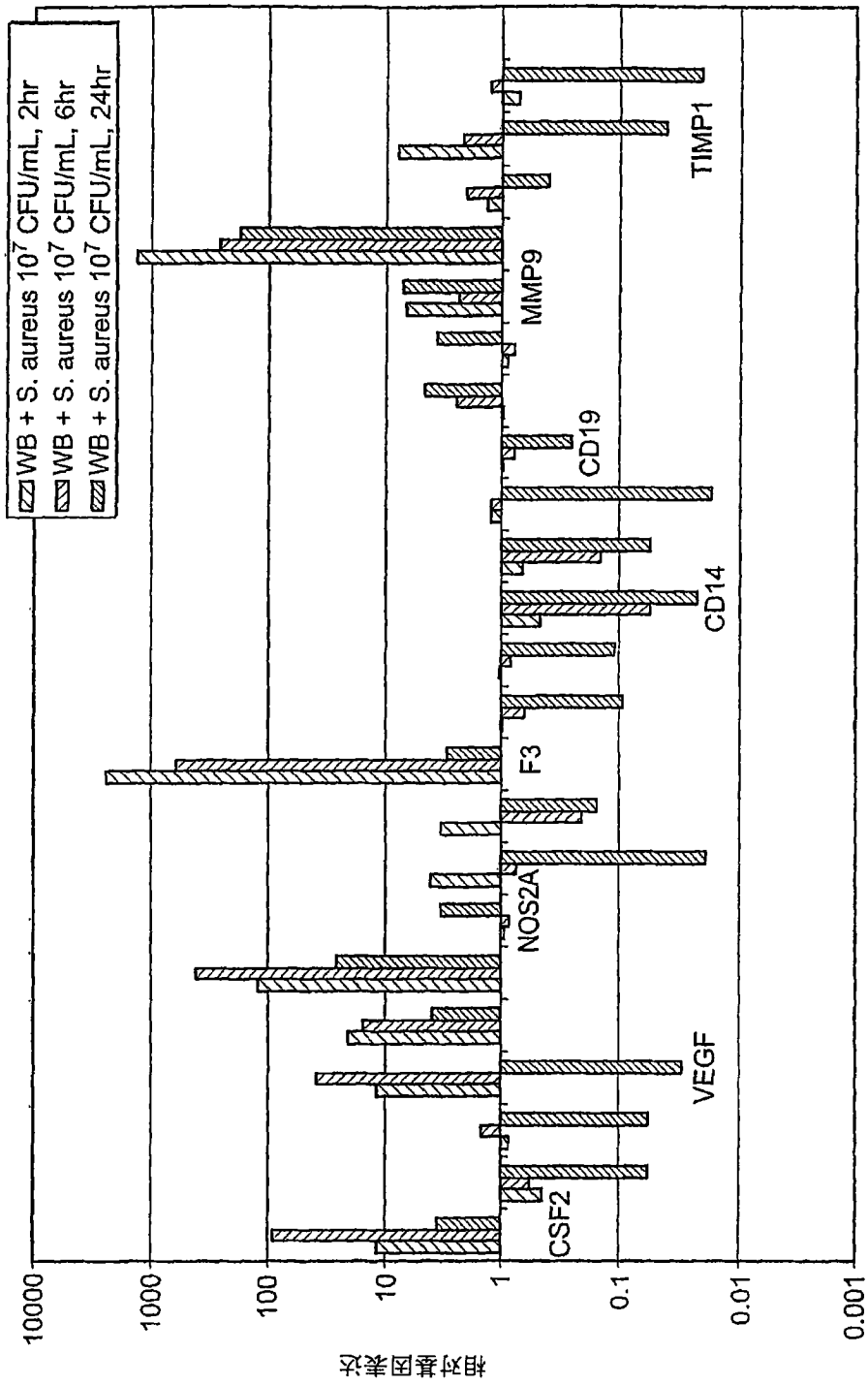


图 38

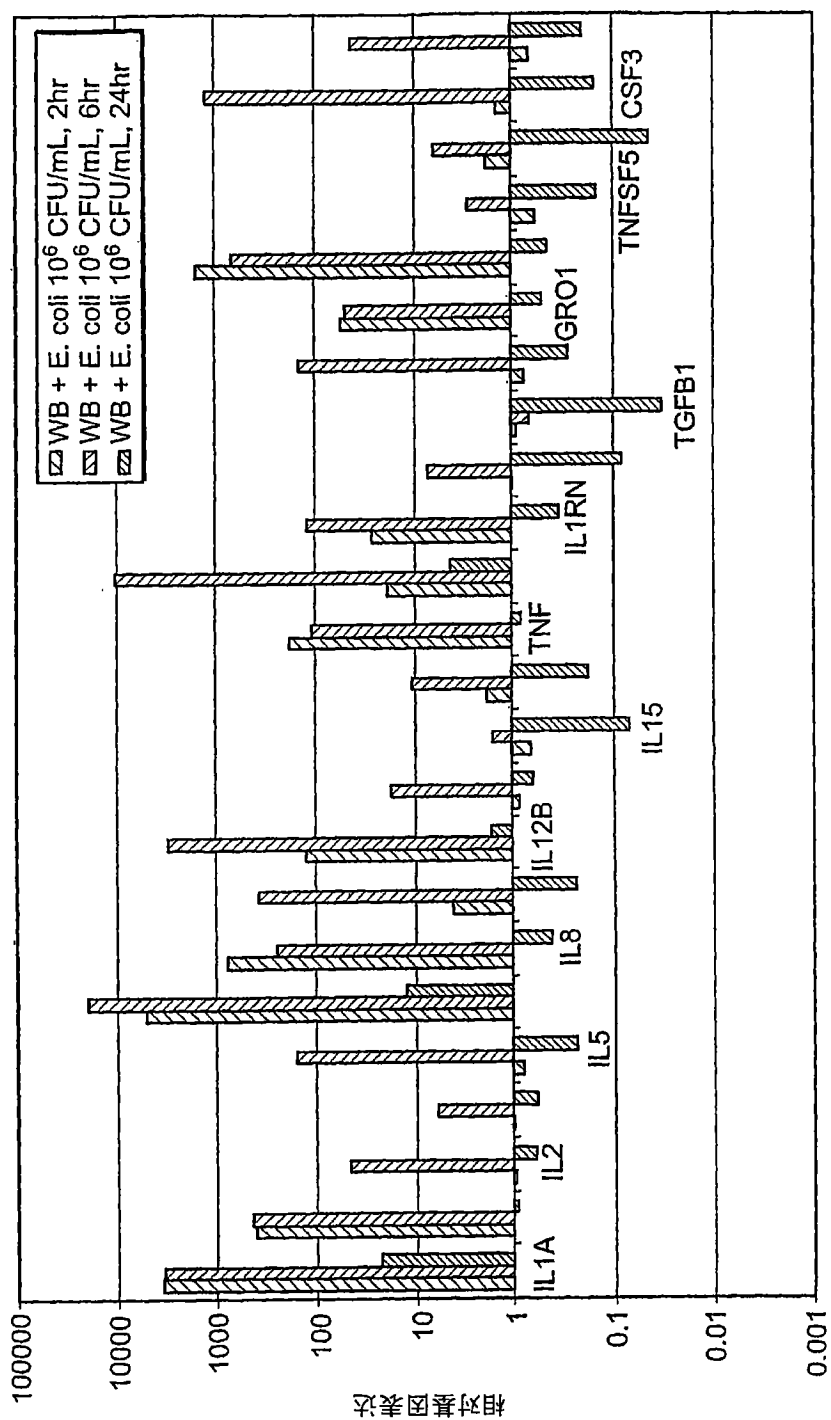


图 39

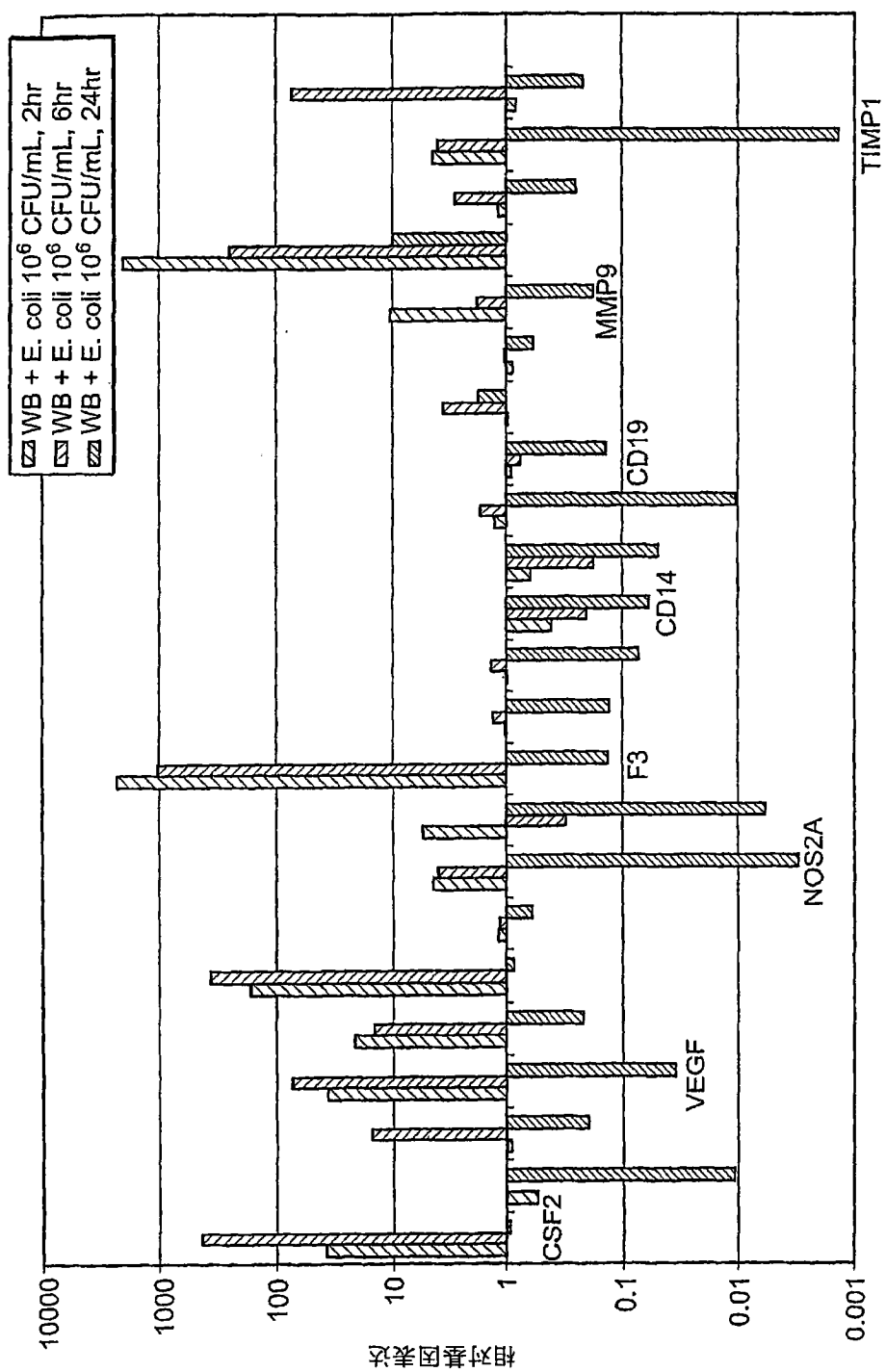


图 40

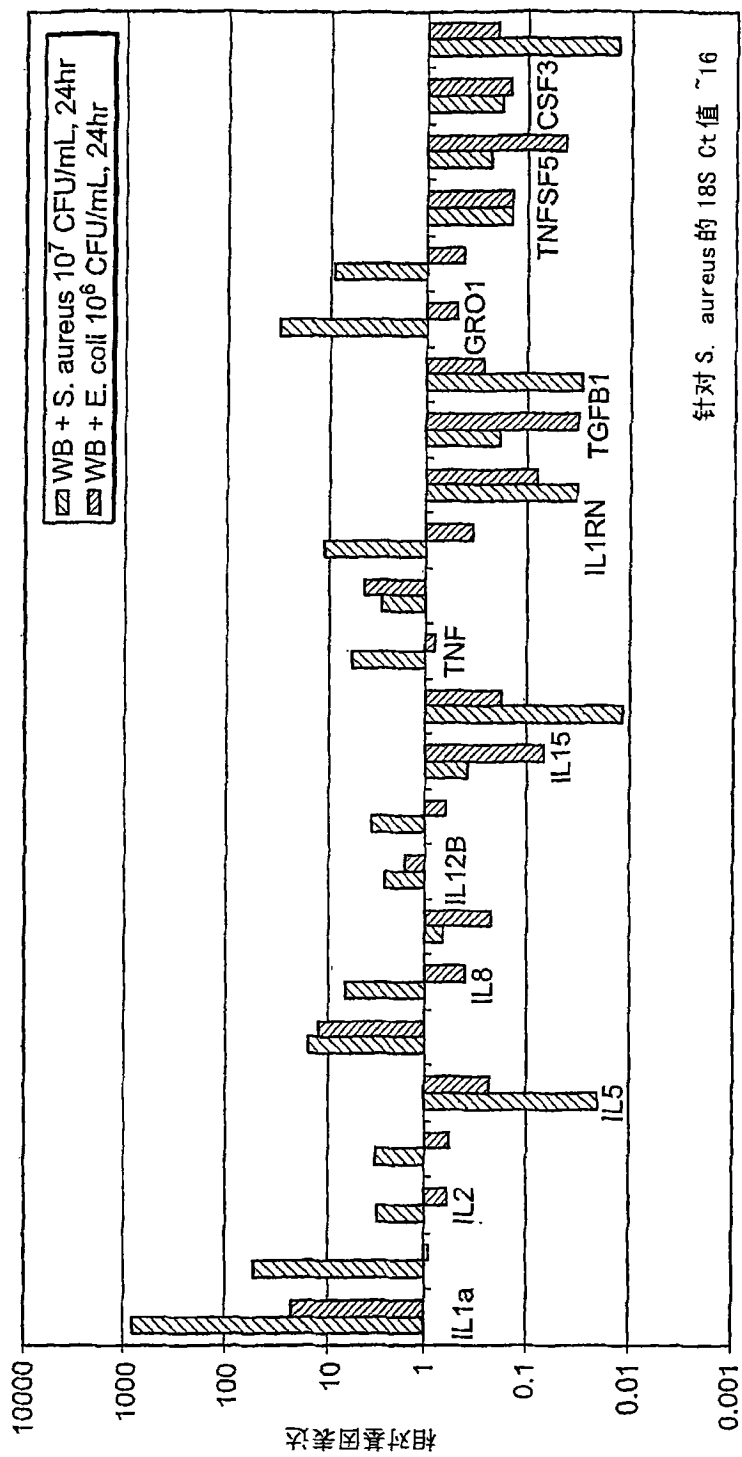


图 41

| 基因或指标  | 类风湿性关节炎平均 dCt<br>(n=23) | 正常平均 dCt<br>(n=69) | 相对表达<br>(相对于正常而言的改变倍数) | t 检验 P 值 |
|--------|-------------------------|--------------------|------------------------|----------|
| MMP9   | 14.48                   | 16.24              | 3.37                   | <.0001   |
| HSPA1A | 13.24                   | 14.60              | 2.56                   | <.0001   |
| IL1RN  | 14.96                   | 16.30              | 2.52                   | <.0001   |
| TGFB1  | 12.10                   | 13.41              | 2.49                   | <.0001   |
| C1QA   | 20.08                   | 21.29              | 2.31                   | <.0001   |
| CD14   | 13.58                   | 14.77              | 2.27                   | <.0001   |
| VEGF   | 22.15                   | 22.69              | 1.45                   | 0.0002   |
| TNFSF6 | 19.93                   | 20.62              | 1.61                   | 0.0004   |
| CD3Z   | 15.02                   | 15.09              | 1.05                   | 0.6181   |
| IL8    | 20.72                   | 20.80              | 1.05                   | 0.807    |
| PLA2G7 | 19.47                   | 19.63              | 1.12                   | 0.4295   |
| CD19   | 19.00                   | 18.50              | 0.71                   | 0.0232   |

图 42

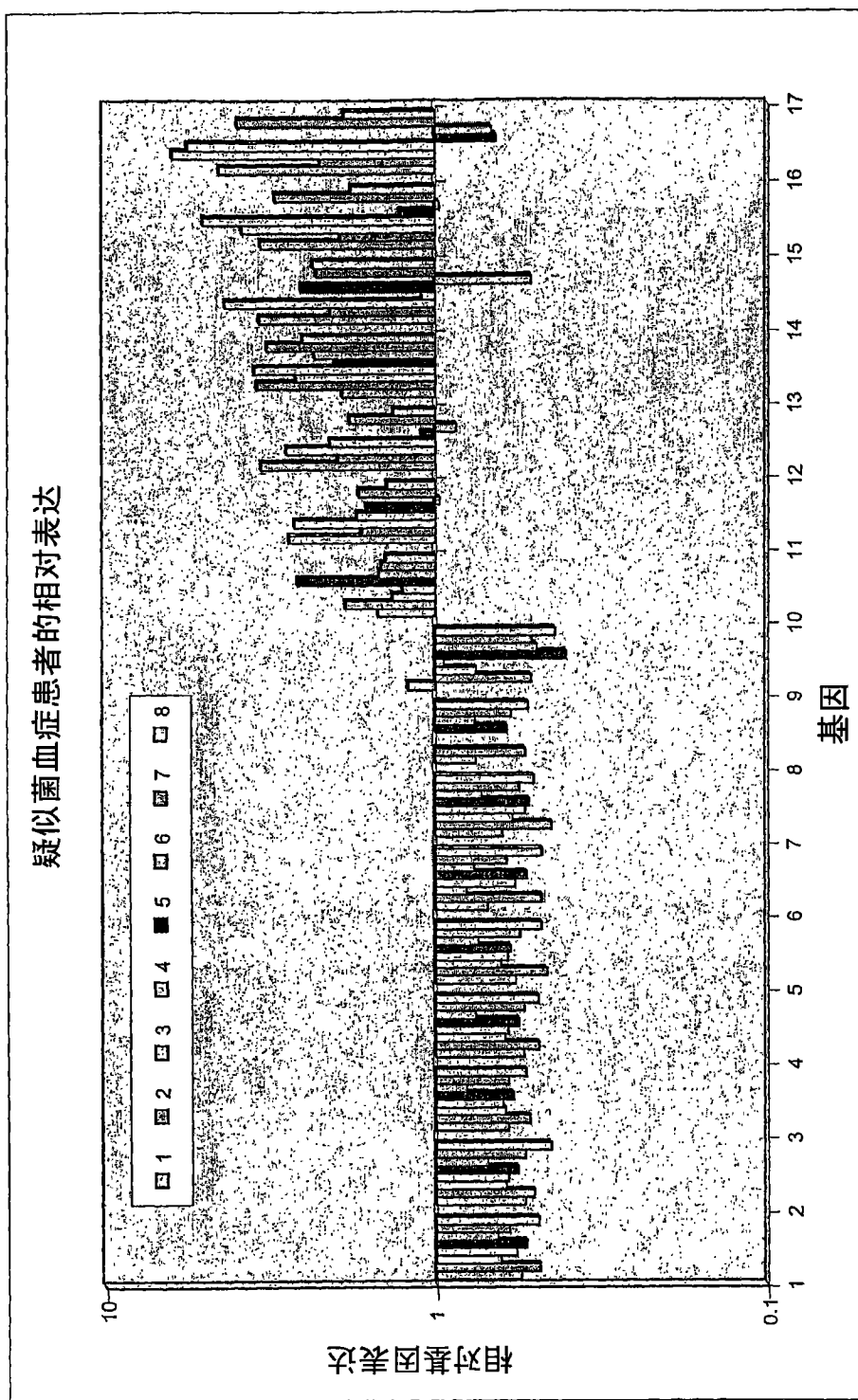


图 43

| 基因或指标    | 菌血症平均 dCt<br>(n=12) | 正常平均 dCt<br>(n=27-69) | 相对表达<br>(相对于正常而<br>言的改变倍数) | t 检验 P 值 |
|----------|---------------------|-----------------------|----------------------------|----------|
| MMP9     | 14.22               | 16.24                 | 4.05                       | < 0.001  |
| HSPA1A   | 13.02               | 14.60                 | 2.99                       | < 0.001  |
| IFN16    | 14.53               | 16.00                 | 2.75                       | < 0.001  |
| IL1R1    | 19.25               | 20.58                 | 2.52                       | < 0.001  |
| SERPINA1 | 12.37               | 13.69                 | 2.50                       | < 0.001  |
| ICAM1    | 17.31               | 17.93                 | 1.53                       | 0.0006   |
| TNFSF13B | 14.55               | 15.41                 | 1.81                       | 0.0002   |
| IL18BP   | 17.37               | 17.44                 | 1.05                       | 0.6298   |
| CD19     | 18.44               | 18.50                 | 1.04                       | 0.8177   |
| TNFSF5   | 17.42               | 17.39                 | 0.98                       | 0.8871   |
| IFNA2    | 22.60               | 21.83                 | 0.59                       | 0.0019   |
| IL5      | 22.79               | 22.30                 | 0.71                       | 0.0438   |

图 44

$$\frac{(((1/(CXCL1) + 1/(IL18BP) + 1/(IL1RN) + 1/(TGFB1))/4 - (1/(CD19) + 1/(IL8))/2) * 1.175) * 1000}{}$$

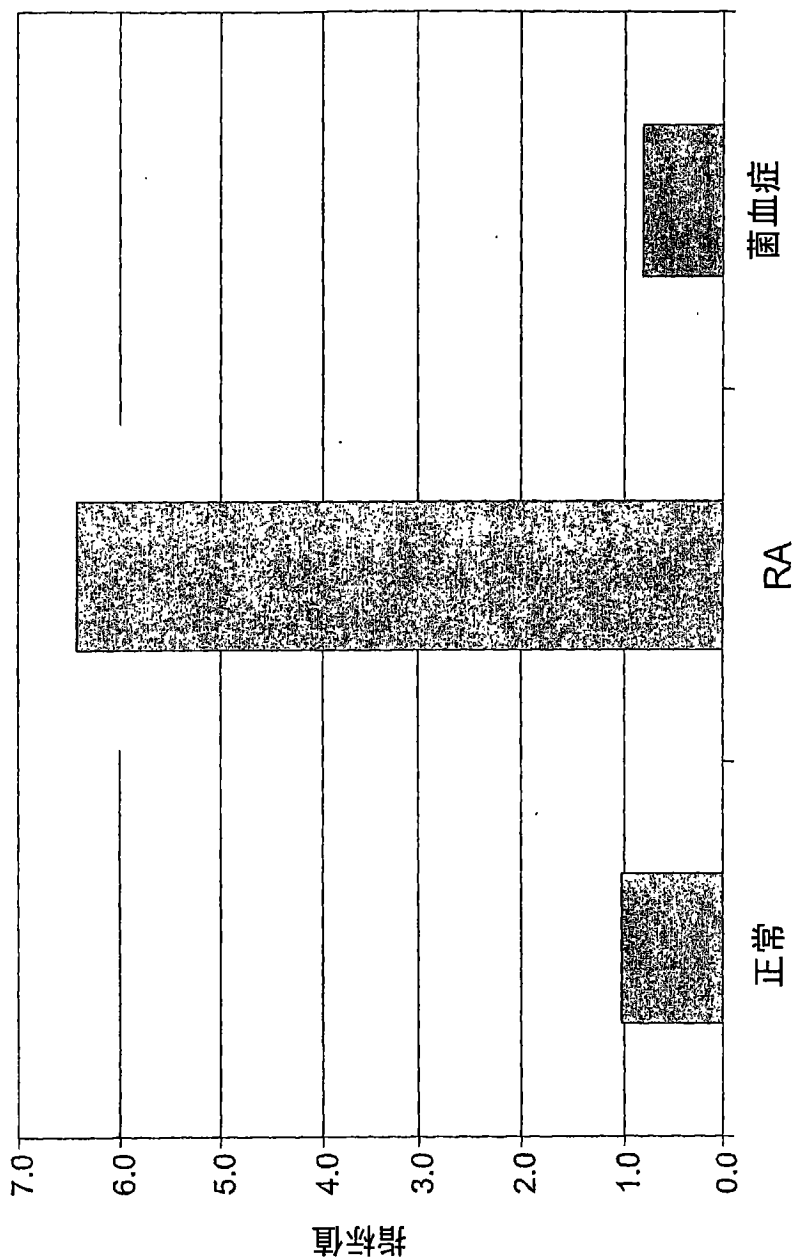


图 45

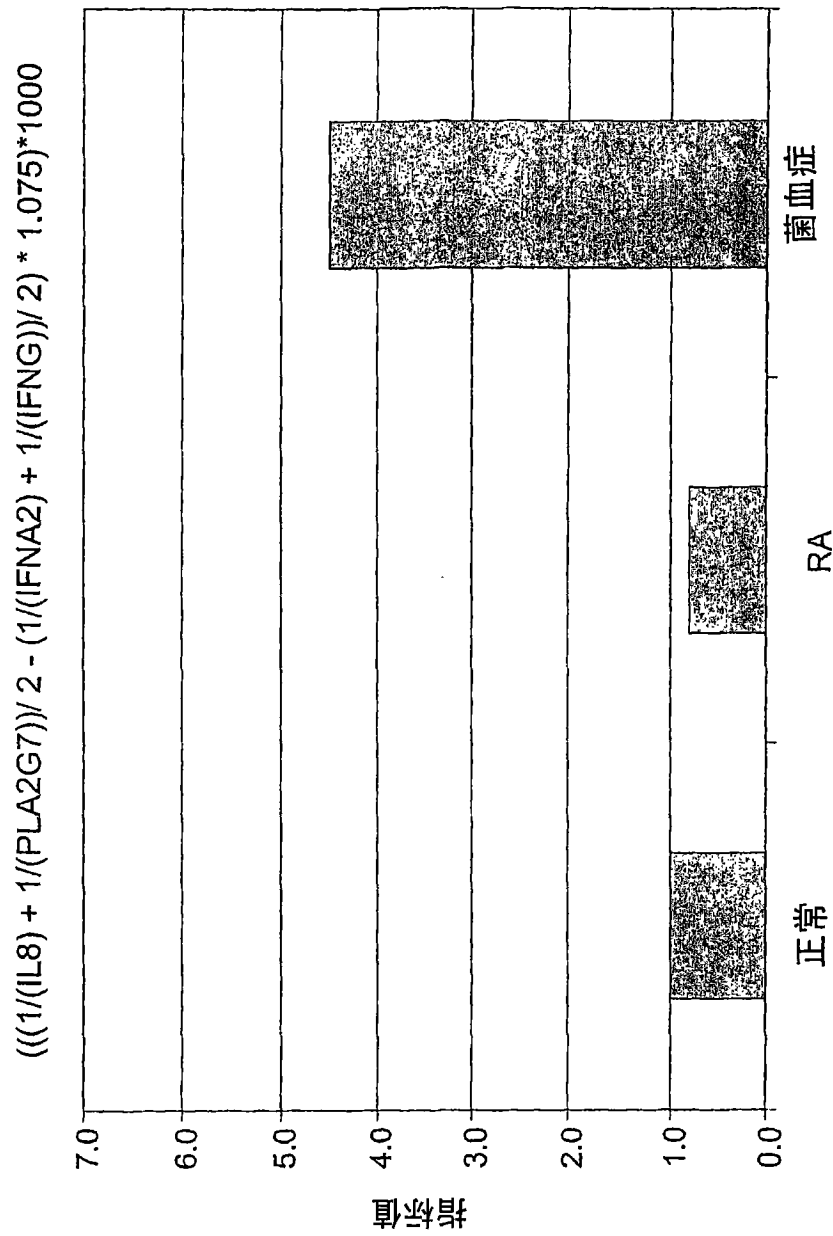


图 46