



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109312411 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780035078.9

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(22)申请日 2017.06.05

利商标事务所 11038

代理人 傅宇昌

(30)优先权数据

62/346,962 2016.06.07 US

(51)Int.Cl.

C12Q 1/70(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C12Q 1/686(2018.01)

2018.12.06

C12Q 1/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/036003 2017.06.05

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/569(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/214061 EN 2017.12.14

(71)申请人 斯坦福大学托管董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 P·卡特里 T·E·斯维尼

权利要求书7页 说明书65页 附图39页

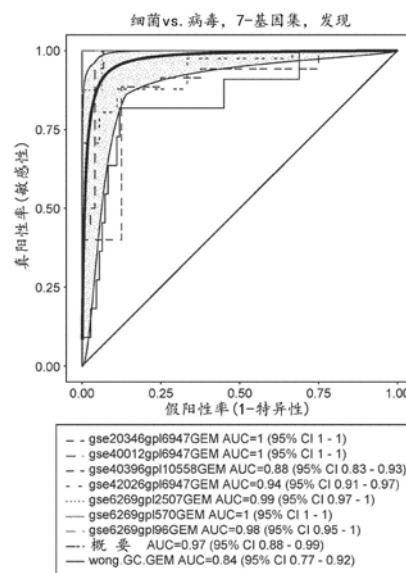
按照条约第19条修改的权利要求书6页

(54)发明名称

用于诊断细菌和病毒感染的方法

(57)摘要

公开了诊断细菌和病毒感染的方法。特别地,本发明涉及可以确定患有急性炎症的患者是否患有细菌或病毒感染的生物标志物的用途。



1. 一种用于诊断患者中的感染的方法,所述方法包括:

a) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种;和

b) 结合所述生物标志物的各自参考值范围,分析每种生物标志物的表达水平以确定病毒或细菌感染。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少两种生物标志物包括SIGLEC1和SLC12A9。

3. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述至少两种生物标志物的表达水平提供受试者工作特征曲线下的面积至少为0.80。

4. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述第一组生物标志物包含HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB中的至少一种;并且其中所述第二组生物标志物包含IFI27、JUP和LAX1中的至少一种。

5. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

6. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

7. 根据任一前述权利要求所述的方法,还包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

8. 根据任一前述权利要求所述的方法,还包括使用COCONUT归一化对数据进行归一化;COCONUT归一化包括以下步骤:

- a) 将多个群组的数据分成健康和患病组成部分;
- b) 使用没有协变量的ComBat共归一化对健康组成部分进行共归一化;
- c) 获得健康组成部分的每个数据集的ComBat估计参数;和
- d) 将所述ComBat估计参数应用于患病组成部分。

9. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中患者是人。

10. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中测量所述生物标志物的水平包括进行一种或多种方法,其包括通过荧光、化学发光或电信号检测的微阵列分析,聚合酶链式反应(PCR),逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR),数字液滴PCR(ddPCR),固态纳米孔检测,RNA开关激活,RNA印迹法,或基因表达的系列分析(SAGE)。

11. 一种诊断和治疗患有炎症的患者的方法,所述方法包括:

- a) 测量患者生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、

C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;和

b) 首先结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染,并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染;和

c) 进一步分析患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种,以确定细菌或病毒感染。

12. 根据权利要求11所述的方法,还包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症。

13. 根据权利要求11-12中任一项所述的方法,还包括如果患者被诊断为具有感染,计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

14. 根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

15. 根据权利要求11-14中任一项所述的方法,其中所述非感染性炎症病症选自全身性炎症反应综合征(SIRS)、自身免疫病症、创伤性损伤和手术。

16. 根据权利要求11-15中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

17. 根据权利要求11-16中任一项所述的方法,其中测量所述生物标志物的水平包括进行一种或多种方法,其包括通过荧光、化学发光或电信号检测的微阵列分析,聚合酶链式反应(PCR),逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR),数字液滴PCR(ddPCR),固态纳米孔检测,RNA开关激活,RNA印迹法,或基因表达的系列分析(SAGE)。

18. 一种试剂盒,其包括用于测量患者生物样品中至少两种生物标志物的水平的试剂;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一

种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种。

19. 根据权利要求18所述的试剂盒,还包含用于测量CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的水平的试剂。

20. 根据权利要求18-19中任一项所述的试剂盒,还包含微阵列。

21. 根据权利要求20所述的试剂盒,其中所述微阵列包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸杂交的寡核苷酸。

22. 根据权利要求20所述的试剂盒,其中所述微阵列还包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFBI多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRIPI多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

23. 根据权利要求18-22中任一项所述的试剂盒,还包括电子或纸质形式的信息,其包括将每种生物标志物的检测水平与脓毒症相关联的说明。

24. 一种用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中至少两种生物标志物的水平的值;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括患者生物样品中的OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB生物标志物中的至少一种;和

b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;

c) 基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和

d) 显示关于患者诊断的信息。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

26. 一种用于执行权利要求24所述的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

27. 根据权利要求26所述的诊断系统,其中所述存储部件包括用于计算细菌/病毒荟萃评分的指令。

28. 一种用于诊断患有炎症的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSΒ、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的水平的值;

b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;

c) 为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎性病症;

d) 如果脓毒症荟萃评分表明患者有感染,则为患者计算细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和

e) 显示关于患者诊断的信息。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

30. 一种用于执行权利要求28所述的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

31. 根据权利要求30所述的诊断系统,其中所述存储部件包括用于计算脓毒症荟萃评分和细菌/病毒荟萃评分的指令。

32. 一种用于诊断和治疗患者中的感染的方法,所述方法包括:

a) 从患者获取生物样品;

b) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的任意组的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、

GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LPTM5中的至少一种；其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种；和

c) 结合未感染的对照受试者的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中病毒应答基因与未感染的对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者具有病毒感染，并且细菌应答基因与未感染的对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者患有细菌感染。

33. 根据权利要求32所述的方法，其中所述一组病毒和细菌应答基因选自：

a) 一组病毒应答基因包括OAS2和CUL1以及一组细菌应答基因包括SLC12A9、ACPP、STAT5B；

b) 一组病毒应答基因包括ISG15和CHST12以及一组细菌应答基因包括EMR1和FLII；

c) 一组病毒应答基因包括IFIT1、SIGLEC1和ADA以及一组细菌应答基因包括PTAFR、NRD1、PLP2；

d) 一组病毒应答基因包括MX1以及一组细菌应答基因包括DYSF、TWF2；

e) 一组病毒应答基因包括RSAD2以及一组细菌应答基因包括SORT1和TSPO；

f) 一组病毒应答基因包括IFI44L、GZMB和KCTD14以及一组细菌应答基因包括TBXAS1、ACAA1和S100A12；

g) 一组病毒应答基因包括LY6E以及一组细菌应答基因包括PGD和LPTM5；

h) 一组病毒应答基因包括IFI44、HESX1和OASL以及一组细菌应答基因包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31；

i) 一组病毒应答基因包括OAS1以及一组细菌应答基因包括IMPA2和LTA4H。

34. 根据权利要求32-33中任一项所述的方法，其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

35. 根据权利要求32-34中任一项所述的方法，其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

36. 根据权利要求32-35中任一项所述的方法，还包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分，其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染，以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

37. 根据权利要求32-36中任一项所述的方法，还包括测量生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平；和结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染，并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染。

38. 一种试剂盒,其包含用于测量选自下述的一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平的试剂:

- a) 一组病毒应答基因包括OAS2和CUL1以及一组细菌应答基因包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;
- b) 一组病毒应答基因包括ISG15和CHST12以及一组细菌应答基因包括EMR1和FLII;
- c) 一组病毒应答基因包括IFIT1、SIGLEC1和ADA以及一组细菌应答基因包括PTAFR、NRD1、PLP2;
- d) 一组病毒应答基因包括MX1以及一组细菌应答基因包括DYSF、TWF2;
- e) 一组病毒应答基因包括RSAD2以及一组细菌应答基因包括SORT1和TSPO;
- f) 一组病毒应答基因包括IFI44L、GZMB和KCTD14以及一组细菌应答基因包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;
- g) 一组病毒应答基因包括LY6E以及一组细菌应答基因包括PGD和LAPTM5;
- h) 一组病毒应答基因包括IFI44、HESX1和OASL以及一组细菌应答基因包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和
- i) 一组病毒应答基因包括OAS1以及一组细菌应答基因包括IMPA2和LTA4H。

39. 根据权利要求38所述的试剂盒,还包括微阵列。

40. 一种用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平的值;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中所述一组病毒应答基因包含选自下述的一种或多种基因:OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1,和所述一组细菌应答基因选自下述的一种或多种基因:SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1;

b) 分析所述一组病毒应答基因和所述一组细菌应答基因的表达水平,并与未感染的对照受试者的各自参考值范围进行比较;

c) 基于所述一组病毒应答基因和所述一组细菌应答基因的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分;和

d) 显示关于患者诊断的信息。

41. 一种用于执行权利要求40的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

用于诊断细菌和病毒感染的方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年6月7日提交的美国临时申请序列号62/346,962的权益,该申请通过引用结合于此。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的合同AI109662和AI057229的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本发明一般涉及诊断细菌和病毒感染的方法。特别地,本发明涉及生物标志物的用途,其可以区分患有急性炎症的患者是否患有细菌或病毒感染。

背景技术

[0006] 早期准确诊断感染是改善患者预后和降低抗生素耐药性的关键。抗生素延迟每小时,细菌性脓毒症的死亡率增加8%¹;然而,给没有细菌感染的患者服用抗生素会增加发病率和抗菌药耐药性。在医院环境的不恰当的抗生素处方率估计为30-50%,并得到改进的诊断的辅助^{2,3}。引人注目的是,给予疑似伤寒患者抗生素接近95%具有阴性培养物⁴。目前没有黄金标准及时护理诊断可以广泛地确定感染的存在和类型。因此,白宫成立了一个全国行动计划,打击抗生素耐药性细菌,其呼吁“及时诊断测试以在细菌和病毒感染之间快速区分”⁵。

[0007] 虽然新的基于PCR的分子诊断可以从血培养物直接分析(profile)病原体⁶,但這些方法依赖于血液中足够数量病原体的存在。而且,它们仅限于检测离散范围的病原体。因此,对分析宿主基因应答的分子诊断越来越感兴趣。这些包括相比发炎的但非感染的患者如我们的11-基因‘脓毒症荟萃评分’(SMS)可以区分感染的存在的诊断⁷(其已在多个群组验证⁸)等等^{9,10}。其它研究小组都集中在可以区分感染类型诸如细菌与病毒感染的基因组¹¹⁻¹³。Tsalik等人描述了在所有三个类(即非感染的患者和有细菌或病毒疾病的那些患者)之间进行区分的模型,但该模型需要122个探针的测量¹⁴。我们以前也描述了一种“荟萃病毒签名(Meta-Virus Signature)”,其描述对病毒感染的共同响应,但也包含许多基因(396)的临床应用¹⁵。总体而言,尽管在该领域已经显示出很大的希望,但尚未将宿主基因表达感染诊断纳入临床实践。

[0008] 来自这些生物标志物研究和脓毒症和急性感染的数十个其他全基因组表达研究的数据已经发表并保存在公共数据库中进一步研究,例如NIH Gene Expression Omnibus(GEO)和EBI ArrayExpress。这些数据是一种很大程度上尚未开发的资源,可用于生物标志物发现和验证。我们先前已经表明,我们的集成的多群组基因表达分析产生强大的诊断工具用于脓毒症⁷、特定类型的病毒感染¹⁵和活性结核¹⁶。此外,这些数据还可用作新颖宿主基因表达诊断的基准和验证工具¹⁷。然而,公共数据中的此类验证以前仅限于那些包含至少两个感兴趣类别的群组(即其中可以在类别之间进行直接比较),因为研究间技术差异不能

直接比较群组间诊断评分。

[0009] 仍然需要能够区分细菌和病毒感染的敏感和特异性的诊断测试。

发明内容

[0010] 本发明涉及生物标志物的用途,其可以确定患有急性炎症的患者是否患有细菌或病毒感染。这些生物标志物可以单独使用或与一种或多种另外的生物标志物或相关临床参数组合使用,用于预后、诊断或监测感染的治疗。

[0011] 在一个实施方案中,本发明涉及开发用于诊断患者感染的分类的方法,该方法包括:(a) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种;(b) 利用生物标志物的表达水平来开发分类或生成算法,该算法可以确定患者中细菌或病毒感染的存在或可能性;和(c) 应用该算法诊断患者是否患有或可能患有细菌或病毒感染。

[0012] 在一个实施方案中,本发明涉及诊断患者感染的方法,该方法包括分析至少两种基因的表达水平,其中所述至少两种基因可预测病毒或细菌感染;并且其中至少两个基因的表达水平提供用于预测病毒或细菌感染的曲线下面积至少0.80;以及将患者诊断为患有细菌或病毒感染。

[0013] 在一个实施方案中,本发明涉及诊断和治疗患者感染的方法,该方法包括(a) 从患者获得生物样品;(b) 测量生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物的表达水平;(c) 结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比较,IFI27、JUP、LAX1生物标志物的表达水平增加表示患者具有病毒感染,以及与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比较, HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB生物标志物的表达水平增加表示患者具有细菌感染;(d) 如果患者被诊断患有病毒感染,则向患者施用有效量的抗病毒剂,或者如果患者被诊断患有细菌感染,则向患者施用有效量的抗生素。

[0014] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0015] 在任何实施方案中,可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0016] 在任何实施方案中,该方法可包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分(metascore),其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0017] 在任何实施例中,该方法可以包括使用COCONUT归一化来归一化数据。

[0018] 在任何实施方案中,患者可以是人。

[0019] 在任何实施方案中,测量多种生物标志物的水平可包括进行微阵列分析、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)、RNA印迹法或基因表达的系列分析(SAGE)。

[0020] 在一个实施方案中,本发明涉及诊断和治疗患有炎症的患者的方法,该方法包括(a)从患者获得生物样品;(b)测量生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;(c)首先结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比,CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加并且KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的表达水平降低表明患者有感染,并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染;(d)如果患者被诊断为具有感染,进一步分析IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物的表达水平,其中与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比,IFI27、JUP、LAX1生物标志物的表达水平增加表明患者具有病毒感染,并且与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比较,HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB生物标志物的表达水平增加表明患者具有细菌感染;和(e)如果患者被诊断患有病毒感染,则向患者施用有效量的抗病毒剂,或者如果患者被诊断患有细菌感染,则向患者施用有效量的抗生素。

[0021] 在任何实施方案中,该方法可以包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症。

[0022] 在任何实施方案中,该方法可包括如果患者被诊断为具有感染,计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0023] 在任何实施方案中,可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0024] 在任何实施方案中,非感染性炎症病症可选自全身性炎症反应综合征(SIRS)、自身免疫病症、创伤性损伤和手术。

[0025] 在任何实施方案中,患者可以是人。

[0026] 在任何实施方案中,测量生物标志物的水平可包括进行微阵列分析、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)、RNA印迹法或基因表达的系列分析(SAGE)。

[0027] 在一个实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包括用于测量IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物水平的试剂。

[0028] 在任何实施方案中,试剂盒可包括用于测量CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物水平的试剂。

[0029] 在任何实施方案中,试剂盒可包括微阵列。

[0030] 在任何实施方案中,微阵列可包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸

杂交的寡核苷酸。

[0031] 在任何实施方案中,微阵列可包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFBI多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRI1多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0032] 在任何实施方案中,试剂盒可包括电子或纸质形式的信息,其具有将每种生物标志物的检测水平与脓毒症相关联的说明。

[0033] 在一个实施方案中,该方法涉及用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行以下步骤:(a)接收输入的患者数据,其包括来自患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物水平的值;b)分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;c)基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染并且患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和(d)显示有关患者诊断的信息。

[0034] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0035] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于执行计算机实现的方法的诊断系统,该诊断系统包括a)用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;b)用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和(c)显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0036] 在任何实施方案中,存储部件可包括用于计算细菌/病毒荟萃评分的指令。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及用于诊断患有炎症的患者的计算机实现的方法,该计算机执行以下步骤:a)接收输入的患者数据,其包括来自患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的水平值;b)分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;c)计算患者的脓毒症荟萃评分,其中高于非感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分表示患者具有感染,并且在未感染的对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎性病症;d)如果脓毒症评分表明患者有感染,则计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染和阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和e)显示关于患者诊断的信息。

[0038] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0039] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于执行计算机实现的方法的诊断系统,该诊断系统包括a)用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;b)用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和c)显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0040] 在任何实施方案中,存储部件可包括用于计算脓毒症荟萃评分和细菌/病毒荟萃

评分的指令。

[0041] 在一个实施方案中,本发明涉及诊断和治疗患者感染的方法,该方法包括:a)从患者获得生物样品;b)测量生物样品中一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平,其中该组病毒应答基因包括选自OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1的一种或多种基因,和该组细菌应答基因包括选自SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSP0、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1的一种或多种基因;和c)结合未感染对照受试者的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中病毒应答基因与参考值比较的差异表达。

[0042] 在任何实施方案中,该组病毒应答基因和该组细菌应答基因可以选自:a)一组病毒应答基因,其包括OAS2和CUL1,以及一组细菌应答基因,其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;b)一组病毒应答基因,其包括ISG15和CHST12,以及一组细菌应答基因,其包括EMR1和FLII;c)一组病毒应答基因,其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA,以及一组细菌应答基因,其包括PTAFR、NRD1、PLP2;d)一组病毒应答基因,其包括MX1,和一组细菌应答基因,其包括DYSF、TWF2;e)一组病毒应答基因,其包括RSAD2,和一组细菌应答基因,其包括SORT1和TSP0;f)一组病毒应答基因,其包括IFI44L、GZMB和KCTD14,以及一组细菌应答基因,其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;g)一组病毒应答基因,其包括LY6E,和一组细菌应答基因,其包括PGD和LAPTM5;h)一组病毒应答基因,其包括IFI44、HESX1和OASL,以及一组细菌应答基因,其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和i)一组病毒应答基因,其包括OAS1,和一组细菌应答基因,其包括IMPA2和LTA4H。

[0043] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0044] 在任何实施方案中,可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0045] 在任何实施方案中,该方法可包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0046] 在任何实施方案中,该方法可包括测量生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;和结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染,并且未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染。

[0047] 在一个实施方案中,本发明涉及试剂盒,其包括用于测量一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平的试剂,该组病毒应答基因和该组细菌应答基因选自:(a)一组病毒应答基因,其包括OAS2和CUL1,以及一组细菌应答基因,其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;

(b) 一组病毒应答基因,其包括ISG15和CHST12,以及一组细菌应答基因,其包括EMR1和FLII;b) 一组病毒应答基因,其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA,以及一组细菌应答基因,其包括PTAFR、NRD1、PLP2;c) 一组病毒应答基因,其包括MX1,和一组细菌应答基因,其包括DYSF、TWF2;d) 一组病毒应答基因,其包括RSAD2,和一组细菌应答基因,其包括SORT1和TSP0;e) 一组病毒应答基因,其包括IFI44L、GZMB和KCTD14,以及一组细菌应答基因,其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;f) 一组病毒应答基因,其包括LY6E,和一组细菌应答基因,其包括PGD和LAPTM5;g) 一组病毒应答基因,其包括IFI44、HESX1和OASL,以及一组细菌应答基因,其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和h) 一组病毒应答基因,其包括OAS1,和一组细菌应答基因,其包括IMPA2和LTA4H。

[0048] 在任何实施方案中,试剂盒可包括微阵列。

[0049] 在一个实施方案中,本发明涉及用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,该计算机执行以下步骤:a) 接收输入的患者数据,其包括生物样品中的一组病毒应答基因和生物样品中的一组细菌应答基因的表达水平的值,其中该组病毒应答基因包括选自OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1的一种或多种基因,和该组细菌应答基因包括选自SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSP0、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1的一种或多种基因;b) 分析该组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平,并与未感染的对照受试者的各参考值范围进行比较;c) 基于该组病毒应答基因和该组细菌应答基因的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分;和(d) 显示有关患者诊断的信息。

[0050] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于执行计算机实现的方法的诊断系统,该诊断系统包括a) 用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;b) 用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和c) 显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0051] 在一个实施方案中,本发明包括用于诊断患者感染的方法,包括(a) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种;和(b) 结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平以确定病毒或细菌感染。

[0052] 在任何实施方案中,该方法可以包括如果患者被诊断患有病毒感染,则向患者施

用有效量的抗病毒剂,或者如果患者被诊断患有细菌感染,则向患者施用有效量的抗生素。

[0053] 在任何实施方案中,至少两种生物标志物的表达水平可以提供至少0.80的曲线下面积。

[0054] 在任何实施方案中,第一组生物标志物可包括HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB中的至少一种;第二组生物标志物可包括IFI27、JUP和LAX1中的至少一种。

[0055] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0056] 在任何实施方案中,可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0057] 在任何实施方案中,该方法可包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0058] 在任何实施方案中,该方法可以包括使用COCONUT归一化来归一化数据;COCONUT标准化包括以下步骤:(a)将多个群组的数据分成健康和患病组成部分;(b)使用没有协变量的ComBat共归一化对健康组成部分进行共归一化;(c)获得健康组成部分的每个数据集的ComBat估计参数;和(d)将ComBat估计参数应用于患病组成部分。

[0059] 在任何实施方案中,患者可以是人。

[0060] 在任何实施方案中,测量多种生物标志物的水平可包括进行微阵列分析、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)、RNA印迹法或基因表达的系列分析(SAGE)。

[0061] 在一个实施方案中,本发明可包括诊断和治疗患有炎症的患者的方法,该方法包括以下步骤:(a)测量患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;(b)首先结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染,并且未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染和;和(c)进一步分析患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种,以确定细菌或病毒感染。

[0062] 在任何实施方案中,该方法可以包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感

染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症。

[0063] 在任何实施方案中,该方法可包括如果患者被诊断为具有感染,计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0064] 在任何实施方案中,可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0065] 在任何实施方案中,非感染性炎症病症可选自全身性炎症反应综合征(SIRS)、自身免疫病症、创伤性损伤和手术。

[0066] 在任何实施方案中,患者可以是人。

[0067] 在任何实施方案中,测量生物标志物的水平可包括进行微阵列分析、聚合酶链式反应(PCR)、逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)、RNA印迹法或基因表达的系列分析(SAGE)。

[0068] 在一个实施方案中,该方法涉及试剂盒,该试剂盒包括用于测量患者生物样品中至少两种生物标志物水平的试剂;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种。

[0069] 在任何实施方案中,试剂盒可包括用于测量CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物水平的试剂。

[0070] 在任何实施方案中,试剂盒可包括微阵列。

[0071] 在任何实施方案中,微阵列可包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0072] 在任何实施方案中,微阵列可包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFBI多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0073] 在任何实施方案中,试剂盒可包括电子或纸质形式的信息,其具有将每种生物标志物的检测水平与脓毒症相关联的说明。

[0074] 在一个实施方案中,本发明涉及用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实施的方法,该计算机执行以下步骤:(a)接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中至少两种生

物标志物水平的值;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括患者生物样品中的OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种;(b)分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;(c)基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染并且患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和(d)显示有关患者诊断的信息。

[0075] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0076] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于进行计算机实现的方法的诊断系统,其包括(a)用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;(b)用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和(c)显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0077] 在任何实施方案中,存储部件可包括用于计算细菌/病毒荟萃评分的指令。

[0078] 在一个实施方案中,本发明涉及用于诊断患有炎症的患者的计算机实现的方法,该计算机执行以下步骤:(a)接收输入的患者数据,其具有来自患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的水平值;(b)分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;(c)计算患者的脓毒症荟萃评分,其中高于非感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分表示患者具有感染,并且在未感染的对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症;(d)如果脓毒症评分表明患者有感染,则计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染和阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和(e)显示关于患者诊断的信息。

[0079] 在任何实施方案中,生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0080] 在一个实施方案中,本发明涉及一种用于进行计算机实现的方法的诊断系统,其包括(a)用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;(b)用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和(c)显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0081] 在任何实施方案中,存储部件可包括用于计算脓毒症荟萃评分和细菌/病毒荟萃评分的指令。

[0082] 在一个实施方案中,本发明涉及诊断和治疗患者感染的方法,该方法包括(a)从患

者获得生物样品；(b) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的任何一组的表达水平；所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者；其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种；其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种；(c) 结合未感染对照受试者的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中病毒应答基因与未感染对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者具有病毒感染，和细菌应答基因与未感染的对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者具有细菌感染。

[0083] 在任何实施方案中，该组病毒应答基因和该组细菌应答基因可以选自：(a) 一组病毒应答基因，其包括OAS2和CUL1，以及一组细菌应答基因，其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B；(b) 一组病毒应答基因，其包括ISG15和CHST12，以及一组细菌应答基因，其包括EMR1和FLII；(c) 一组病毒应答基因，其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA，以及一组细菌应答基因，其包括PTAFR、NRD1、PLP2；(d) 一组病毒应答基因，其包括MX1，和一组细菌应答基因，其包括DYSF、TWF2；(e) 一组病毒应答基因，其包括RSAD2，和一组细菌应答基因，其包括SORT1和TSP0；(f) 一组病毒应答基因，其包括IFI44L、GZMB和KCTD14，以及一组细菌应答基因，其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12；(g) 一组病毒应答基因，其包括LY6E，和一组细菌应答基因，其包括PGD和LAPTM5；(h) 一组病毒应答基因，其包括IFI44、HESX1和OASL，以及一组细菌应答基因，其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31；和(i) 一组病毒应答基因，其包括OAS1，和一组细菌应答基因，其包括IMPA2和LTA4H。

[0084] 在任何实施方案中，生物样品可包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

[0085] 在任何实施方案中，可以将生物标志物的水平与感染或未感染受试者的时间匹配参考值进行比较。

[0086] 在任何实施方案中，该方法可包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分，其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染，以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0087] 在任何实施方案中，该方法可包括测量生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平；和结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染，并且未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染。

[0088] 在一个实施方案中，本方法涉及试剂盒，所述试剂盒包括用于测量一组病毒应答

基因和一组细菌应答基因的表达水平的试剂,该组病毒应答基因和该组细菌应答基因选自:(a)一组病毒应答基因,其包括OAS2和CUL1,以及一组细菌应答基因,其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;(b)一组病毒应答基因,其包括ISG15和CHST12,以及一组细菌应答基因,其包括EMR1和FLII;(c)一组病毒应答基因,其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA,以及一组细菌应答基因,其包括PTAFR、NRD1、PLP2;(d)一组病毒应答基因,其包括MX1,和一组细菌应答基因,其包括DYSF、TWF2;(e)一组病毒应答基因,其包括RSAD2,和一组细菌应答基因,其包括SORT1和TSPO;(f)一组病毒应答基因,其包括IFI44L、GZMB和KCTD14,以及一组细菌应答基因,其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;(h)一组病毒应答基因,其包括IFI44、HESX1和OASL,以及一组细菌应答基因,其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和(i)一组病毒应答基因,其包括OAS1,和一组细菌应答基因,其包括IMPA2和LTA4H。

[0089] 在任何实施方案中,试剂盒可包括微阵列。

[0090] 在一个实施方案中,本发明涉及用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,该计算机执行以下步骤:(a)接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中的至少两种生物标志物的表达水平的值,其中所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者,其中该组病毒应答基因包括选自OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1的一种或多种基因,和该组细菌应答基因包括选自SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALDO1、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1的一种或多种基因;(b)分析该组病毒应答基因和该组细菌应答基因的表达水平,并与未感染的对照受试者的各参考值范围进行比较;(c)基于该组病毒应答基因和该组细菌应答基因的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分;和(d)显示有关患者诊断的信息。

[0091] 在一个实施方案中,本发明涉及一种执行计算机实现的方法的诊断系统,该诊断系统包括(a)用于存储数据的存储部件,其中存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;(b)用于处理数据的计算机处理器,其中计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和(c)显示部件,用于显示关于患者诊断的信息。

[0092] 鉴于本文的公开内容,本领域技术人员将容易想到本发明的这些和其他实施方案。

附图说明

[0093] 图1A和1B显示细菌/病毒荟萃评分的(图1A)发现数据集和(图1B)直接验证数据集的概要受试者工作特征(ROC)曲线。概要ROC曲线以黑色显示,95%置信区间为深灰色。

[0094] 图2显示了COCONUT共归一化全血发现数据集的细菌/病毒评分。PBMC数据集被排除在图2之外,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。所有全血发现数据集的全局AUC为0.92。显示了通过数据集的分数分布(深灰色=细菌、浅灰色=病毒)、个体基因水

平和持家基因(灰度)。虚线显示可能的全局阈值。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。持家基因(POLG、ATP6V1B1和PEG10)显示COCONUT标准化后数据集的预期不变性。

[0095] 图3A-3C显示了跨COCONUT共归一化的公共基因表达数据的整合抗生素决策模型(IADM),其匹配入选标准。图3A示出了IADM示意图。图3B示出了COCONUT共归一化数据中IADM的评分分布和截止值。图3C示出了用于诊断的混淆矩阵。细菌感染敏感性:94.0%;细菌感染特异性:59.8%;病毒感染敏感性:53.0%;病毒感染特异性:90.6%。

[0096] 图4A-4E显示来自从未用微阵列测试的GPSSSI群组的SIRS/脓毒症患儿的靶向NanoString基因表达数据(总N=96,其中SIRS=36,细菌脓毒症=49,病毒脓毒症=11)。图4A显示了感染患者按微生物类型的分解。图4B和4C显示SMS和细菌/病毒荟萃评分的ROC曲线。图4D显示了IADM的评分分布和截止值。图4E示出了IADM的混淆矩阵;细菌感染敏感性:89.7%;细菌感染特异性:70.0%;病毒感染敏感性:54.5%;病毒感染特异性:96.5%。

[0097] 图5A和5B显示单独的脓毒症荟萃评分(SMS)不能确定病原体类型。(图5A)中的图表指示可以如何构建决策模型。图5B显示了患有细菌感染对比病毒感染的患者中SMS的分布。在11个数据集中,只有三个数据集的SMS分布显示细菌和病毒感染之间的显著差异。

[0098] 图6显示了用于细菌-病毒荟萃标志物(metasignature)的多群组分析和发现d工作流程示意图。

[0099] 图7显示了发现数据集中细菌/病毒荟萃评分中基因的森林图。x轴表示标准化的细菌和病毒感染样品之间的平均差异,计算为log2标度的Hedges'g。黑色矩形的大小与研究中的平均标准误差成反比。短线(whisker)代表95%的置信区间。浅灰色菱形代表给定基因的总、组合平均差异。菱形宽度表示总体组合平均差异的95%置信区间。

[0100] 图8显示了发现数据集的概要ROC参数 α 和 β 的随机效应荟萃分析的森林图。 α 大致控制与同一性线的距离(较高的 α =较高的AUC), β 控制实际ROC曲线的偏差($\beta=0$ 表示没有偏斜)。

[0101] 图9显示验证数据集的概要ROC参数 α 和 β 的随机效应荟萃分析的森林图。 α 大致控制与同一性线的距离(较高的 α =较高的AUC), β 控制实际ROC曲线的偏差($\beta=0$ 表示没有偏斜)。

[0102] 图10显示GSE53166(用LPS或流感病毒体外刺激的单核细胞衍生的树突细胞)中的细菌/病毒荟萃评分ROC,总N=75(39种LPS、36种流感病毒)。

[0103] 图11显示了COCONUT共归一化的示意图。浅灰色表示健康('H'),中灰色表示病毒('V'),深灰色表示细菌('B')。不同的交叉线用于表示不同批量效应。关于正式的数学细节,参加方法部分。

[0104] 图12A和12B示出了全血发现数据集的数据。PBMC数据集不在图12A和12B中,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。图12A示出了原始数据,图12B示出了COCONUT共归一化数据。COCONUT共归一化将每个基因重置为对照患者的相同位置和标度。数据集内基因的分布不变(所有基因和所有数据集中,数据集内健康与疾病的T统计的中值差异为0,范围(-1e-13,1e-13))。持家基因ATP6V1B1表现出对疾病的预期不变性,并且在归一化后跨数据集不变。预期由疾病诱导的基因,例如CEACAM1,在健康对照中表现出不变性,但在数据集之间的疾病状态可以变化。上部颜色条表示数据集;下部颜色条表示疾病类别。

[0105] 图13显示了全血验证数据集的COCONUT共归一化的全局ROC中的细菌/病毒评分。所有全血验证数据集的全局AUC为0.93。显示了通过数据集的分数分布(深灰色小提琴=细菌、浅灰色小提琴=病毒)和持家基因(灰度)。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。虚线显示可能的全局阈值。持家基因(POLG、ATP6V1B1和PEG10)显示COCONUT标准化后数据集的预期不变性。

[0106] 图14显示非共归一化的全血发现数据集的全局ROC中的细菌/病毒评分。PBMC数据集被排除在图14之外,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。所有全血发现数据集的全局AUC为0.93。显示了通过数据集的分数分布(深灰色小提琴=细菌、浅灰色小提琴=病毒)和持家基因(灰度)。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。注意持家基因POLG、ATP6V1B1和PEG10的高度变化的位置和标度。

[0107] 图15显示非共归一化的全血验证数据集的全局ROC中的细菌/病毒评分。PBMC数据集被排除在图15之外,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。显示了通过数据集的分数分布(深灰色小提琴=细菌、浅灰色小提琴=病毒)和持家基因(灰度)。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。注意持家基因POLG、ATP6V1B1和PEG10的高度变化的位置和标度。

[0108] 图16显示了PBMC验证数据集的COCONUT共归一化的全局ROC中的细菌/病毒评分。PBMC数据集被单独考察,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。所有PBMC验证数据集的全局AUC为0.92。显示了通过数据集的分数分布(深灰色小提琴=细菌、浅灰色小提琴=病毒)和持家基因(灰度)。虚线显示可能的全局阈值。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。持家基因(POLG、ATP6V1B1)显示COCONUT标准化后数据集的预期不变性。

[0109] 图17显示非共归一化的PBMC验证数据集的全局ROC中的细菌/病毒评分。PBMC数据集被单独考察,因为预期PBMC数据集具有与全血不同的基因水平。显示了通过数据集的分数分布(深灰色小提琴=细菌、浅灰色小提琴=病毒)、各个基因水平、持家基因(灰度)。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。注意持家基因POLG和ATP6V1B1的高度变化的位置和标度。

[0110] 图18显示了10,000个随机选择的2-基因对的所有发现数据集中的平均AUC的分布。

[0111] 图19A-19D显示了COCONUT共归一化数据中年龄对脓毒症荟萃评分的影响。图19A显示了年龄与病原体类型的SMS,以评估病原体类型是否驱动SMS的年龄差异。图19B显示了 \log_{10} (年龄)与病原体类型的SMS的关系,表明在极端年龄,SMS可具有不同的可达到的最大值。图19C示出了数据集的 \log_{10} (年龄)与SMS的关系,表明年龄和SMS之间的关系是数据集无关的。19A-19C仅包括感染的患者样品;图19D除了在年龄中显示基线外也显示健康和未感染的SIRS样品。在所有情况下,GSE25504年龄数据根据其手稿中给出的平均年龄(大约2周+/-1周)随机分布,以显示数据密度。所有年龄=0都被重置为年龄=1/365。

[0112] 图20A和20B显示了COCONUT共归一化之前(图20B)和之后(图20A)的在所有全血数据(发现和验证)中的脓毒症荟萃评分。在COCONUT共归一化后,全局AUC为0.86(95%CI 0.84-0.89)。显示了数据集的得分分布(浅灰色小提琴=未感染的炎症,深灰色小提琴=感染/脓毒症)和持家基因(灰度)。虚线显示可能的全局阈值。每个小提琴形状的宽度对应于给定数据集内的分数分布。每个小提琴形状内垂直条跨越第25个-75个百分位,中间白色虚线显示平均得分。注意在COCONUT归一化后持家基因POLG、ATP6V1B1和PEG10在图20A中数据集之间的不变性,在图20B中归一化之前具有高度变化的持家基因的位置和标度。

[0113] 图21A和21B显示了包括健康对照的COCONUT共归一化公共基因表达数据的IADM。所包括的数据集(以及所使用的得分截止值)与图图3A-3C中的相同。图21A显示了COCONUT共同归一化数据中IADM的分数分布。图21B示出了用于诊断的混淆矩阵。细菌感染敏感性:94.2%;细菌感染特异性:68.5%;病毒感染敏感性:53.0%;病毒感染特异性:94.1%。‘SIRS’是指未感染的炎症。

[0114] 图22显示诊断试验的NPV和PPV与患病率的关系,具有94.0%的敏感性和59.8%的特异性。红线表示NPV为98.3%、患病率为15%,作为真实病例感染率的粗略估计。

[0115] 图23A-23D显示了GSE63990数据集(患有急性呼吸道感染的成人)的结果。图23A和23B显示脓毒症荟萃评分和细菌/病毒荟萃评分的ROC曲线。图23C示出了IADM的分数分布和截止值。图23D示出了IADM的混淆矩阵;细菌感染敏感性:94.3%;细菌感染特异性:52.2%;病毒感染敏感性:52.2%;病毒感染特异性:94.3%。

具体实施方式

[0116] 除非另有说明,本发明的实践将采用在本领域的技能范围内的药理学、化学、生物化学、重组DNA技术和免疫学的常规方法。这些技术在文献中有充分说明。参见例如J.E.Bennett,R.Dolin和M.J.Blaser Mandell,Douglas,and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases (Saunders,8th edition,2014);J.R.Brown Sepsis: Symptoms,Diagnosis and Treatment (Public Health in the 21st Century Series,Nova Science Publishers,Inc.,2013);Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation:From Biology to Critical Care (J.Cavaillon,C.Adrie eds.,Wiley-Blackwell,2008);Sepsis:Diagnosis,Management and Health Outcomes (Allergies and Infectious Diseases,N.Khardori ed.,Nova Science Pub Inc.,2014);Handbook of Experimental Immunology,Vols.I-IV (D.M.Weir和C.C.Blackwell eds.,Blackwell Scientific Publications);A.L.Lehninger,Biochemistry (Worth Publishers,Inc., current addition);Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual (2001年第三版);Methods In Enzymology (S.Colowick和N.Kaplan eds.,Academic Press,Inc.)。

[0117] 本文引用的所有出版物、专利和专利申请,无论上文或下文,均通过引用整体并入本文。

[0118] I. 定义

[0119] 在描述本发明时,将采用以下术语,并且旨在如下所示进行定义。

[0120] 必须注意,除非本内容另外明确规定,否则如本说明书和所附权利要求书中所使用的单数形式“一种(a/an)”和“所述”包括复数个指示物。因此,例如,提及“生物标志物”包

括两种或多种生物标志物的混合物,等等。

[0121] 术语“约”,特别是提及给定量时,旨在包括加或减百分之五的偏差。

[0122] 这里使用的术语曲线下面积(AUC)将被理解为指受试工作特性曲线(ROC曲线)下的面积。

[0123] “生物标志物”在本发明的上下文中是指生物化合物,诸如其相比于取自对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或未感染受试者)的对比样品,在取自具有感染的患者的样品中差异表达的多核苷酸。生物标志物可以是可检测和/或定量的核酸、核酸片段、多核苷酸或寡核苷酸。生物标志物包括包含来自基因或基因的RNA转录物的核苷酸序列的多核苷酸,包括但不限于IFI27、JUP、LAX1、OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPBI。

[0124] “病毒应答基因”是指这样的基因,其相比于取自对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或未感染受试者)的对比样品,在取自具有病毒感染的患者的样品中差异表达。病毒应答基因包括但不限于IFI27、JUP、LAX1、OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58和STAT1。

[0125] “细菌应答基因”是指这样的基因,其相比于取自对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或未感染受试者)的对比样品,在取自具有细菌感染的患者的样品中差异表达。细菌应答基因包括但不限于HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT和CYBRD1。

[0126] “脓毒症应答基因”是指这样的基因,其相比于取自对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或未感染受试者)的对比样品,在取自具有脓毒症或感染的患者的样品中差异表达。脓毒症应答基因包括但不限于CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPBI。

[0127] 术语“多肽”和“蛋白”指氨基酸残基的聚合物,并且不限于最小长度。因此,肽、寡肽、二聚体、多聚体等包括在该定义内。该定义涵盖了全长蛋白质及其片段。该术语还包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、乙酰化、磷酸化、羟化、氧化等。

[0128] 术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“核酸”和“核酸分子”在本文中用于包括任何长度的核苷酸的聚合形式,核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸。该术语仅指分子的一级结构。因此,该术语包括三链、双链和单链DNA,以及三链、双链和单链RNA。它还包括修饰(例如通过甲基化和/或通过加帽)和未修饰形式的多核苷酸。更具体地,术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“核酸”和“核酸分子”包括多脱氧核糖核苷酸(含有2-脱氧-D-核糖)、多核糖核苷酸(含有D-核

糖),和任何其他类型的为嘌呤或嘧啶碱基的N-或C-糖苷的多核苷酸。在术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“核酸”和“核酸分子”之间在长度上没有有意的区分并且互换使用这些术语。

[0129] 短语“差异表达”是指与对照受试者或未感染受试者相比,取自患有例如感染(例如病毒感染或细菌感染)的患者的样品中存在的生物标志物的数量和/或频率的差异。例如,与对照受试者的样品相比,生物标志物可以是在具有感染(例如病毒感染或细菌感染)的患者样品中以升高的水平或降低的水平存在的多核苷酸。或者,与对照受试者的样品相比,生物标志物可以是在具有感染(例如病毒感染或细菌感染)的患者样品中以更高频率或更低频率检测的多核苷酸。生物标志物可以在数量、频率或两者方面差异地存在。

[0130] 如果一个样品中多核苷酸的量与另一个样品中多核苷酸的量在统计学上显著不同,则多核苷酸在两个样品之间差异表达。例如,如果多核苷酸的存在比其在另一个样品中存在的大至少约120%、至少约130%、至少约150%、至少约180%、至少约200%、至少约300%、至少约500%、至少约700%、至少约900%、或至少约1000%,或者如果在一个样品中可检测到,而在另一个样品中检测不到,则在两个样品中差异表达多核苷酸。

[0131] 或者或另外,如果在患有脓毒症的患者样品中检测多核苷酸的频率在统计学上显著高于或低于对照样品中,则多核苷酸在两组样品中差异表达。例如,如果在一组样品中比另一组样品中检测到至少约120%、至少约130%、至少约150%、至少约180%、至少约200%、至少约300%、至少约500%、至少约700%、至少约900%、或至少约1000%更频繁或更不频繁地观察到,则多核苷酸在两组样品中差异表达。

[0132] “相似性值”是表示被比较的两件事物之间的相似度的数字。例如,相似性值可以是指使用特定表型相关生物标志物的患者表达谱与一个或多个对照样品中生物标志物的参考值范围或参考表达谱之间的总体相似性的数字(例如,与“病毒感染”表达谱或“细菌感染”表达谱的相似性)。相似性值可以表示为相似性度量,例如相关系数,或者可以简单地表达为患者样品和对照样品或参考表达谱中生物标志物水平之间的表达水平差异或表达水平差异的总和。

[0133] 术语“受试者”、“个体”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指需要诊断、预后、处理或治疗的任何哺乳动物受试者,特别是人。其他受试者可包括牛、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马等。在一些情况下,本发明的方法可用于实验动物、兽医应用和疾病动物模型的开发,包括但不限于啮齿动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;和灵长类动物。

[0134] 如本文所用,“生物样品”是指从受试者分离的组织、细胞或液体的样品,包括但不限于例如血液、血沉棕黄层,血浆,血清,血细胞(例如外周血单核细胞(PBMC)),粪便物质,尿液,骨髓,胆汁,脊髓液,淋巴液,皮肤样品,皮肤外分泌物,呼吸道、肠道和泌尿生殖道,泪液,唾液,乳汁,器官,活组织检查以及体外细胞培养成分的样品,包括但不限于来自培养基(例如重组细胞和细胞成分)中细胞和组织生长的条件培养基。

[0135] 生物标志物的“测试量”是指待测样品中存在的生物标志物的量。测试量可以是绝对量(例如g/ml)或相对量(例如信号的相对强度)。

[0136] 生物标志物的“诊断量”是指受试者的样品中与感染(例如病毒感染或细菌感染)的诊断一致的生物标志物的量。诊断量可以是绝对量(例如g/ml)或相对量(例如信号的相对强度)。

[0137] 生物标志物的“对照量”可以是与生物标志物的测试量进行比较的任何量或量的

范围。例如,生物标志物的对照量可以是没有感染(例如病毒感染或细菌感染)的人的生物标志物的量。对照量可以是绝对量(例如g/ml)或相对量(例如信号的相对强度)。

[0138] 术语“抗体”涵盖多克隆和单克隆抗体制剂,以及包括以下的制剂:杂合抗体、改变的抗体、嵌合抗体和人源化抗体,以及:杂交(嵌合)抗体分子(参见,例如,Winter等人(1991)Nature 349:293-299;和美国专利第4,816,567号);F(ab')₂和F(ab)片段;F_v分子(非共价异二聚体,参见,例如,Inbar等人(1972)Proc Natl Acad Sci USA 69:2659-2662;和Ehrlich等人(1980)Biochem 19:4091-4096);单链F_v分子(sFv)(参见,例如Huston等人(1988)Proc Natl Acad Sci USA 85:5879-5883);二聚体和三聚体抗体片段构建体;迷你体(参见,例如,Pack等人(1992)Biochem 31:1579-1584;Cumber等人(1992)J Immunology 149B:120-126);人源化抗体分子(参见,例如,Riechmann等人(1988)Nature 332:323-327;Verhoeyan等人(1988)Science 239:1534-1536;和英国专利公开号GB 2,276,169,1994年9月21日公开);以及从这些分子获得的任何功能片段,其中这些片段保留亲本抗体分子的特异性结合特性。

[0139] 考虑用于本发明的“可检测部分”或“可检测标记”包括但不限于放射性同位素,荧光染料如荧光素,藻红蛋白,Cy-3,Cy-5,异植烷酸,DAPI,德克萨斯红,罗丹明,俄勒冈绿,荧光黄等,绿色荧光蛋白(GFP),红色荧光蛋白(DsRed),青色荧光蛋白(CFP),黄色荧光蛋白(YFP),Cerianthus橙色荧光蛋白(cOFp),碱性磷酸酶(AP),β-内酰胺酶,氯霉素乙酰转移酶(CAT),腺苷脱氨酶(ADA),氨基糖苷磷酸转移酶(neo^r,G418^r)二氢叶酸还原酶(DHFR),潮霉素-B-磷酸转移酶(HPH),胸苷激酶(TK),lacZ(编码β-半乳糖苷酶)和黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(XGPRt),β-葡萄糖醛酸酶(gus),胎盘碱性磷酸酶(PLAP),分泌胚胎碱性磷酸酶(SEAP)或萤火虫或细菌荧光素酶(LUC)。酶标签与其同源底物一起使用。该术语还包括已知荧光强度的颜色编码微球(参见例如由Luminex(Austin,TX)生产的具有xMAP技术的微球;含有量子点纳米晶体的微球,例如,包含不同比例和组合的量子点颜色(例如,Life Technologies(Carlsbad,CA)生产的Qdot纳米晶体;玻璃涂覆的金属纳米颗粒(参见例如由Nanoplex Technologies,Inc.(Mountain View,CA)生产的SERS纳米标签);条形码材料(参见例如亚微米尺寸的条纹金属条,例如Nanoplex Technologies,Inc.生产的Nanobarcodes),带有彩色条形码的编码微粒(参见例如Vitra Bioscience生产的CellCard,vitrabio.com),和具有数字全息代码图像的玻璃微粒(参见例如由Illumina(San Diego,CA)生产的CyVera微珠)。与许多与本发明的实践相关的标准程序一样,技术人员将知道可以使用的其他标记。

[0140] “开发分类器”是指使用输入变量来生成能够区分两个或更多个状态的算法或分类器。

[0141] 如本文所用的“诊断”通常包括确定受试者是否可能受给定疾病、病症或功能障碍的影响。技术人员通常基于一种或多种诊断指标进行诊断,即生物标志物,其存在、不存在或量指示疾病、病症或功能障碍的存在或不存在。

[0142] 如本文所用的“预后”通常是指对临床病症或疾病的可能过程和结果的预测。通常通过评估指示疾病的有利或不利过程或结果的疾病的因素或症状来进行患者的预后。应理解,术语“预后”不一定是以100%准确度预测病症的过程或结果的能力。相反,技术人员将理解,术语“预后”是指某一过程或结果将发生的概率增加;也就是说,当与没有表现出该

病症的个体相比时,在表现出给定病症的患者中更可能发生过程或结果。

[0143] “基本上纯化的”是指从其天然环境中除去并被分离或分开的核酸分子或蛋白质,并且至少约60%不含、优选约75%不含、最优选约90%不含与其自然相关的其它组分。

[0144] II. 实施本发明的方式

[0145] 在详细描述本发明之前,应理解本发明不限于特定的配方或工艺参数,因为其当然可以改变。还应理解,本文使用的术语仅用于描述本发明的特定实施方案的目的,而不是限制性的。

[0146] 尽管许多与本文所述相似或等同的方法和材料可用于本发明的实践,但本文描述了优选的材料和方法。

[0147] 本发明基于可用于诊断感染的生物标志物的发现(参见实施例1)。特别地,本发明涉及生物标志物的用途,其可用于确定患有急性炎症的患者是否具有将受益于抗生素或抗病毒剂治疗的细菌或病毒感染。为了进一步理解本发明,下面提供了关于所鉴定的生物标志物和感染的诊断和治疗中使用它们的方法的更详细的讨论。

[0148] A. 生物标志物

[0149] 可以在本发明的实践中使用的生物标志物包括含有来自基因或基因的RNA转录物的核苷酸序列的多核苷酸,包括“病毒应答基因”,其在具有病毒感染的患者中与对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或没有病毒感染的未感染受试者)中相比差异表达,例如但不限于IFI27、JUP、LAX1、OAS2、CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、MX1、RSAD2、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、HERC5、IFIH1、SAMD9、IFI6、IFIT3、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58和STAT1;“细菌应答基因”,其在具有细菌感染的患者中与对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或没有细菌感染的未感染受试者)中相比差异表达,例如但不限于HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LAPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT和CYBRD1;和“脓毒症应答基因”,其在具有脓毒症或感染的患者中与对照受试者(例如,具有阴性诊断的人、正常或健康受试者或没有脓毒症的未感染受试者)中相比差异表达,例如但不限于CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1。

[0150] 在一个方面,本发明包括在患者中诊断感染的方法。该方法包括:a)从患者获得生物样品;b)测量在生物样品中的显示与病毒感染相关的差异表达的一组病毒应答基因和显示与细菌感染相关的差异表达的一组细菌应答基因的表达水平;和c)结合各自的参考值范围分析病毒应答基因和细菌应答基因的表达水平。

[0151] 当分析生物样品中生物标志物的水平时,参考值范围可以代表在没有感染的一个或多个受试者(例如,健康受试者或未感染的受试者)的一个或多个样品中发现的一种或多种生物标志物的水平。或者,参考值可以代表在患有病毒感染或细菌感染的一个或多个受试者的一个或多个样品中发现的一种或多种生物标志物的水平。在某些实施方案中,将生物标志物的水平与未感染或感染的受试者的时间匹配参考值范围进行比较。

[0152] 在某些实施方案中,该组病毒应答基因和该组细菌应答基因选自:a)一组病毒应答基因,其包括IFI27、JUP和LAX1,以及一组细菌应答基因,其包括HK3、TNIP1、GPAA1和

CTSB;b) 一组病毒应答基因,其包括OAS2和CUL1,以及一组细菌应答基因,其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;c) 一组病毒应答基因,其包括ISG15和CHST12,以及一组细菌应答基因,其包括EMR1和FLII;d) 一组病毒应答基因,其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA,以及一组细菌应答基因,其包括PTAFR、NRD1、PLP2;e) 一组病毒应答基因,其包括MX1,和一组细菌应答基因,其包括DYSF、TWF2;f) 一组病毒应答基因,其包括RSAD2,和一组细菌应答基因,其包括SORT1和TSP0;g) 一组病毒应答基因,其包括IFI44L、GZMB和KCTD14,以及一组细菌应答基因,其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;h) 一组病毒应答基因,其包括LY6E,和一组细菌应答基因,其包括PGD和LAPTM5;i) 一组病毒应答基因,其包括IFI44、HESX1和OASL,以及一组细菌应答基因,其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和j) 一组病毒应答基因,其包括OAS1,和一组细菌应答基因,其包括IMPA2和LTA4H。

[0153] 从待诊断患者获得的生物样品通常是全血或血细胞(例如PBMCS),但也可以是来自包含所表达的生物标志物的体液、组织或细胞的任何样品。“对照”样品,如本文中所使用的,是指未患病的生物样品,诸如体液、组织或细胞。即,从正常或未感染的受试者(例如,已知不具有病毒感染、细菌感染、脓毒症或炎症的个体)获得对照样品。生物样品可从患者通过常规技术获得。例如,可以通过静脉穿刺获得血液,并且可以根据本领域熟知的方法通过外科手术技术获得固体组织样品。

[0154] 在某些实施方案中,一组生物标志物用于诊断感染。任何大小的生物标志物组可用于本发明的实践中。用于诊断感染的生物标志物组通常包含至少3种生物标志物和至多30种生物标志物,包括其间的任何数量的生物标志物,例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30种生物标志物。在某些实施方案中,本发明包括生物标志物组,其包含至少3、或至少4、或至少5、或至少6、或至少7、或至少8、或至少9、或至少10、或至少11种或更多种生物标志物。尽管较小的生物标志物组通常更经济,但较大的生物标志物组(即大于30种生物标志物)具有提供更详细信息的优点,并且还可以用于本发明的实践中。

[0155] 在某些实施方案中,本发明包括用于诊断感染的生物标志物组,其包括一种或多种多核苷酸,其包含来自选自IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB的基因或基因的RNA转录物的核苷酸序列。在另一个实施方案中,生物标志物组还包含一种或多种多核苷酸,其包含来自选自CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1的基因或基因的RNA转录物的核苷酸序列。

[0156] 在某些实施方案中,如本文所述,用于区分病毒和细菌感染的生物标志物与另外的生物标志物组合,所述另外的生物标志物能够区分受试者中的炎症是否由感染或非感染性炎症源(例如创伤性损伤、手术、自身免疫疾病、血栓形成或全身炎症反应综合征(SIRS))引起。第一次诊断测试用于确定急性炎症是否由感染或非感染源引起,并且如果炎症源是感染,则使用第二次诊断测试来确定感染是否是病毒感染或细菌感染,其将分别受益于抗病毒剂或抗生素治疗。

[0157] 在一个实施方案中,本发明包括诊断和治疗患有炎症的患者的方法,该方法包括a) 从患者获得生物样品;b) 测量生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;和c) 首先结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标

志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比,CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加并且KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平降低表明患者有感染,并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染;d) 如果患者被诊断为具有感染,其次分析IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物的表达水平,其中与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比,IFI27、JUP、LAX1生物标志物的表达水平增加表明患者具有病毒感染,并且与对照受试者的生物标志物的参考值范围相比较, HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB生物标志物的表达水平增加表明患者具有细菌感染;和(e) 如果患者被诊断患有病毒感染,则向患者施用有效量的抗病毒剂,或者如果患者被诊断患有细菌感染,则向患者施用有效量的抗生素。

[0158] 在另一个实施方案中,该方法还包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎性病症。

[0159] 在另一个实施方案中,该方法还包括如果患者被诊断为具有感染,计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

[0160] 在另一个实施方案中,本发明包括治疗怀疑患有感染的患者的方法,该方法包括:a) 根据本文所述的方法接收关于患者诊断的信息;和b) 如果患者被诊断患有病毒感染,则施用治疗有效量的抗病毒剂,或者如果患者被诊断患有细菌感染,则施用有效量的抗生素。

[0161] 在某些实施方案中,通过本文所述方法诊断患有病毒感染的患者被施用治疗有效剂量的抗病毒剂,例如广谱抗病毒剂,抗病毒疫苗,神经氨酸酶抑制剂(例如,扎那米韦(Relenza)) 和奥司他韦(Tamiflu)),核苷类似物(例如,阿昔洛韦、齐多夫定(AZT) 和拉米夫定),反义抗病毒剂(例如,硫代磷酸酯反义抗病毒剂(例如,用于巨细胞病毒视网膜炎的福米韦生(Vitravene)),吗啉代反义抗病毒剂),病毒脱壳的抑制剂(例如,用于流感的金刚烷胺和金刚乙胺,用于鼻病毒的普来可那立),病毒进入的抑制剂(例如,用于HIV的Fuzeon),病毒组装的抑制剂(例如利福平) 或刺激免疫系统的抗病毒剂(如干扰素)。示例性抗病毒剂包括阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿立哌啉、阿扎那韦、Atripla(固定剂量药物)、Balavir、西多福韦、双汰芝(固定剂量药物)、多卢替格拉韦、达鲁那韦、德拉韦定、地达诺辛、多科酚、依多沙定、埃法韦仑、埃米曲他滨、恩曲他滨、恩福维特、恩替卡韦、Ecoliever、非昔洛韦、固定剂量组合(抗逆转录病毒)、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸、膦乙酸、融合抑制剂、更昔洛韦、伊巴他滨、Imunovir、Idoxuridine、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、整合酶抑制剂、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、罗维韦、马拉韦罗、吗啉胍、甲吡喃、奈非那韦、奈韦拉平、Nexavir、硝唑尼特、核苷类似物、Novir、奥塞米韦(Tamiflu)、聚乙二醇干扰素 α -2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普来可那立、鬼臼毒素、蛋白酶抑制剂、雷特格韦、逆转录酶抑制剂、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、嘧啶、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、协同增强剂(抗逆转录病毒)、特拉匹韦、替诺福韦、替诺福韦地索普西、替拉那韦、三氟尿嘧啶、Trizivir、醋胺金刚烷、特鲁瓦达、伐昔洛韦(Valtrex)、缬更昔洛韦、Vicriviroc、阿糖腺苷、Viramidine、扎西他宾,扎那米韦

(Relenza) 和齐多夫定。

[0162] 在某些实施方案中,通过本文所述方法诊断患有细菌感染的患者施用治疗有效剂量的抗生素。抗生素可包括广谱杀菌或抑菌抗生素。示例性抗生素包括氨基糖苷类,例如阿米卡星、Amikin、庆大霉素、Garamycin、卡那霉素、Kantrex、新霉素、Neo-Fradin、奈替米星、奈唑米星、妥布霉素、Nebcin、巴龙霉素、Humatin、链霉素、壮观霉素(Bs)和Trobicin;安沙霉素、除莠霉素、利福昔明和Xifaxan等安沙霉素;洛拉卡比和Lorabid等碳头孢烯类;碳青霉烯类,如厄他培南、怡万之、多利培南、Doribax、亚胺培南/西司他丁、普利马辛、米诺配能和Merrem;头孢菌素,如头孢羟氨苄、Duricef、头孢唑啉、Ancef、头孢噻吩或头孢噻吩、Keflin、头孢氨苄、Keflex、头孢克洛、Distaclor、头孢羟苄唑、Mandol、头孢西丁、Mefoxin、头孢丙烯、头孢齐尔、头孢呋辛、Ceftin、新菌灵、头孢克肟、头孢地尼、头孢噻吩、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢噻吩、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、Maxipime、头孢他洛林酯、Teflaro、头孢托罗酯和Zeftera;糖肽,例如替考拉宁、他格适、万古霉素、稳可信、泰拉万星、Vibativ、达巴万星、Dalvance、奥利万星和Orbactiv;林可酰胺如克林霉素、氯洁霉素、林可霉素和林肯霉素;脂肽如达托霉素和库比星;大环内酯类如阿奇霉素、希舒美、舒美特、Xithrone、克拉霉素、Biaxin、地红霉素、Dynabac、红霉素、Erythrocin、Erythroped、罗红霉素、醋竹桃霉素、Tao、泰利霉素、Ketek、螺旋霉素和Rovamycine;单环β-内酰胺类,如噻肟单酰胺菌素和君刻单;硝基咪唑酮,如咪唑唑酮,咪唑唑酮、咪唑妥因、Macrodantin和Macrobid;恶唑烷酮类如利奈唑胺、Zyvox、VRSA、Posizolid、Radezolid和特地唑胺;青霉素如青霉素V、Veetids(Pen-Vee-K)、哌拉西林、哌拉西林、青霉素G、Pfizerpen、替莫西林、Negaban、替卡西林和羧噻吩青霉素;青霉素组合,如阿莫西林/克拉维酸、奥格门汀、氨苄西林/舒巴坦、优立新、哌拉西林/他唑巴坦、Zosyn、替卡西林/克拉维酸和特美汀;多肽如杆菌肽、粘菌素、Coly-Mycin-S和多粘菌素B;喹诺酮类/氟喹诺酮类,如环丙沙星、西普罗、西普辛、西普贝、依诺沙星、Penetrex、加替沙星、Tequin、吉米沙星、甲磺酸吉米沙星、左氧氟沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、美西肯、莫西沙星、莫西沙星、萘啶酸、NegGram、诺氟沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、Floxin、氧氟沙星、曲氟沙星、TROVAN、格雷沙星、Raxar、司帕沙星、扎加姆、替马沙星和奥尼福洛克斯;磺胺类药物,如阿莫西林、Novamox、Amoxil、氨苄青霉素、普林西林、阿洛西林、卡苄西林、地奥西林、氯西林、替考昔林、双氯西林、达那芬、氟氯西林、氟氯西林、氟沙咪啶、麦兹林、甲氧西林、斯塔西林、萘西林、Unipen、草西林、前列酚、青霉素G、Pentids、马非尼特、磺胺、磺胺乙酰胺、SulaMYD、BLPH-10、磺胺嘧啶、微磺酸盐、磺胺嘧啶银、Silvadene、Sulfadimethoxine Di-Methox、阿尔本、磺胺甲噻唑、硫代磺胺甲二唑,磺胺甲恶唑、新明磺、磺胺酰亚胺、柳氮磺胺、磺胺嘧啶、磺胺异恶唑、甘三嗪、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑(Co-troxoxazole)(TMP-SMX)、BaTrimm、SeStRa、磺酰氨基-金刚烷胺和普罗多塞;四环素类如地美环素、去甲霉素、强力霉素、霉素、米诺环素、米诺环素、土霉素、Terramycin、四环素和Sumycin、铂霉素V和Steclin;氯法齐明、氯苯吩嗪、氨苯砜、阿维罗芬、卷曲霉素、卡巴斯汀、环丝氨酸、丝裂霉素、乙胺丁醇、甲基丁醇、乙硫酰胺、TrReCor、异烟肼、吡嗪酰胺、阿替米特、利福平、利福定、Rimactane、利福布丁、Mycobutin、利福喷丁、Priftin等分枝杆菌药物和链霉素;其他抗生素如阿苯那明、萨尔瓦生、氯霉素、氯霉素、磷霉素、莫诺、莫诺、咪喃西啶、咪喃西啶、甲硝唑、Flagyl、莫匹罗星、巴克特罗班、铂霉素、喹啉/达福霉素、共杀素、噻霉素、替加环素、替硝唑、替硝唑、甲氧苄氨嘧

啉、Proloprim和Trimpep。

[0163] B. 检测和测量生物标志物

[0164] 应理解,样品中的生物标记可通过本领域已知的任何合适方法测量。生物标志物的表达水平的测量可以是直接的或间接的。例如,可以直接定量RNA或蛋白质的丰度水平。或者,可以通过测量cDNA、扩增的RNA或DNA的丰度水平,或通过测量指示生物标志物表达水平的RNA、蛋白质或其他分子(例如代谢物)的量或活性来间接确定生物标志物的量。用于测量样品中的生物标志物的方法具有许多应用。例如,可以测量一种或多种生物标志物以帮助诊断感染,确定对受试者的适当治疗,监测受试者对治疗的反应,或鉴定调节体内或体外生物标志物表达的治疗性化合物。

[0165] 检测生物标志物多核苷酸

[0166] 在一个实施方案中,通过测量生物标志物的多核苷酸水平来确定生物标志物的表达水平。特定生物标志物基因的转录物水平可以从存在于生物样品中的mRNA或由其衍生的多核苷酸的量来确定。多核苷酸可通过多种方法检测和定量,包括但不限于微阵列分析、聚合酶链反应(PCR)、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、RNA印迹法、基因表达系列分析(SAGE)、RNA开关和固态纳米孔检测。参见例如,Draghici Data Analysis Tools for DNA Microarrays,Chapman and Hall/CRC,2003;Simon等人,Design and Analysis of DNA Microarray Investigations,Springer,2004;Real-Time PCR:Current Technology and Applications,Logan,Edwards和Saunders eds.,Caister Academic Press,2009;Bustin A-Z of Quantitative PCR(IUL Biotechnology,No.5),International University Line,2004;Velculescu等人(1995)Science 270:484-487;Matsumura等人(2005)Cell.Microbiol.7:11-18;Serial Analysis of Gene Expression(SAGE):Methods and Protocols(Methods in Molecular Biology),Humana Press,2008;在此通过引用将它们整体并入本文

[0167] 在一个实施方案中,微阵列用于测量生物标志物的水平。微阵列分析的优点在于可以同时测量每种生物标志物的表达,并且可以特异性地设计微阵列以提供特定疾病或病症(例如脓毒症)的诊断表达谱。

[0168] 通过选择包含多核苷酸序列的探针,然后将这些探针固定在固体载体或表面上来制备微阵列。例如,探针可包含DNA序列、RNA序列或DNA和RNA的共聚物序列。探针的多核苷酸序列还可包含DNA和/或RNA类似物,或其组合。例如,探针的多核苷酸序列可以是基因组DNA的完整或部分片段。探针的多核苷酸序列也可以是合成的核苷酸序列,例如合成的寡核苷酸序列。探针序列可以在体内酶促、体外酶促(例如通过PCR)合成,或在体外非酶促合成。

[0169] 用于本发明方法的探针优选固定在固体载体上,所述固体载体可以是多孔的或无孔的。例如,探针可以是多核苷酸序列,其与硝酸纤维素膜或尼龙膜连接或在多核苷酸的3'或5'末端共价过滤。这样的杂交探针在本领域中是公知的(参见,例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(2001第三版)或者,固体载体或表面可以是玻璃、硅或塑料表面。在一个实施方案中,杂交水平被测量到由固相组成的探针微阵列,所述固相在其表面上固定有多核苷酸群,例如DNA或DNA模拟群,或者,RNA或RNA模拟群。固相可以是无孔的或任意的多孔材料,例如凝胶,或多孔晶片,例如TipChip(加拿大渥太华Axela)。

[0170] 在一个实施方案中,微阵列包含具有有序阵列的结合(例如,杂交)位点或“探针”的载体或表面,每个代表本文所述的生物标志物之一。优选地,微阵列是可寻址阵列,更优选地是位置可寻址阵列。更具体地,阵列的每个探针优选地位于固体载体上的已知的预定位置,使得每个探针的同一性(即,序列)可以从其在阵列中的位置(即,在载体上或表面)确定。每个探针优选在单个位点共价连接到固体载体上。

[0171] 微阵列可以以多种方式制备,其中几种如下所述。然而,它们是生产的,微阵列具有某些特征。阵列是可重复的,允许生成给定阵列的多个副本并且可以容易地相互比较。优选地,微阵列由在结合(例如,核酸杂交)条件下稳定的材料制成。微阵列通常很小,例如在 0.1cm^2 和 25cm^2 之间;然而,也可以使用更大的阵列,例如,在筛选阵列中。优选地,微阵列中给定的结合位点或独特的结合位点组将特异性结合(例如,杂交)细胞中单个基因的产物(例如,与特定mRNA或由其衍生的特定cDNA)。然而,通常,其他相关或相似的序列将与给定的结合位点杂交。

[0172] 如上所述,特定多核苷酸分子特异性杂交的“探针”含有互补多核苷酸序列。微阵列的探针通常由不超过1,000个核苷酸的核苷酸序列组成。在一些实施方案中,阵列的探针由10至1,000个核苷酸的核苷酸序列组成。在一个实施方案中,探针的核苷酸序列长度为10-200个核苷酸,并且是一种生物的基因组序列,使得存在多个不同的探针,序列互补并因此能够与这种生物体的基因组依次平铺在基因组的全部或部分上杂交。在其他实施方案中,探针的长度范围为10-30个核苷酸,长度范围为10-40个核苷酸,长度范围为20-50个核苷酸,长度范围为40-80个核苷酸,长度范围为50-150个核苷酸,长度范围为80-120个核苷酸,或者长度范围为60个核苷酸。

[0173] 探针可包含对应于生物体基因组的一部分的DNA或DNA“模拟物”(例如,衍生物和类似物)。在另一个实施方案中,微阵列的探针是互补的RNA或RNA模拟物。DNA模拟物是由能够与DNA特异性、Watson-Crick样杂交或与RNA特异性杂交的亚基组成的聚合物。核酸可以在碱基部分、糖部分或磷酸骨架(例如硫代磷酸酯)处被修饰。

[0174] 例如,可以通过基因组DNA或克隆序列的聚合酶链反应(PCR)扩增来获得DNA。优选地,基于已知的基因组序列选择PCR引物,其将导致基因组DNA的特定片段的扩增。本领域熟知的计算机程序可用于设计具有所需特异性和最佳扩增特性的引物,例如Oligo 5.0版(National Biosciences)。通常,微阵列上的每个探针将在10个碱基和50,000个碱基之间,通常在20个碱基和200个碱基之间。PCR方法是本领域熟知的,并且描述于例如Innis等编辑,PCR Protocols:A Guide To Methods And Applications,Academic Press Inc.,San Diego,Calif.(1990);在此通过引用整体并入本文。对于本领域技术人员显而易见的是,受控机器人系统可用于分离和扩增核酸。

[0175] 用于产生多核苷酸探针的另一种优选方法是合成多核苷酸或寡核苷酸,例如使用N-磷酸盐或亚磷酰胺化学(Froehler等,Nucleic Acid Res.14:5399-5407(1986);McBride等人,Tetrahedron Lett.24:246-248(1983))。合成序列的长度通常为约10至约500个碱基,更通常为约20至约100个碱基,最优选为约40至约70个碱基。在一些实施方案中,合成核酸包括非天然碱基,例如但不限于肌昔。如上所述,核酸类似物可用作杂交的结合位点。合适的核酸类似物的实例是肽核酸(参见,例如,Egholm等,Nature 363:566-568(1993);美国专利号5,539,083)。

[0176] 优选使用考虑结合能、碱基组成、序列复杂性、交叉杂交结合能和二级结构的算法来选择探针。参见Friend等人,2001年1月25日公开的国际专利公开W0 01/05935;Hughes等,Nat.Biotech.19:342-7(2001)。

[0177] 本领域技术人员还将理解,阳性对照探针,例如已知与靶多核苷酸分子中的序列互补和可杂交的探针,和阴性对照探针,例如已知不与靶多核苷酸分子中的序列互补和可杂交的探针,应该包含在阵列中。在一个实施方案中,沿阵列的周边合成阳性对照。在另一个实施方案中,阳性对照在阵列上以斜条纹合成。在另一个实施方案中,每个探针的反向互补序列在探针的位置旁边合成,以用作阴性对照。在另一个实施方案中,来自其他生物种的序列用作阴性对照或“加入”对照。

[0178] 探针附着于固体载体或表面,其可以例如由玻璃、塑料(例如,聚丙烯、尼龙)、聚丙烯酰胺、硝化纤维素、凝胶、硅或其他多孔或无孔材料制成。将核酸附着到表面的一种方法是通过在玻璃板上印刷,如Schena等,Science 270:467-470(1995)所述。该方法特别适用于制备cDNA微阵列(参见DeRisi等,Nature Genetics 14:457-460(1996);Shalon等,Genome Res.6:639-645(1996);和Schena等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93:10539-11286(1995);在此通过引用整体并入本文。

[0179] 制备微阵列的第二种方法产生高密度寡核苷酸阵列。已知使用原位合成的光刻技术在表面上的限定位置产生含有数千个与限定序列互补的寡核苷酸的阵列的技术(参见Fodor等,1991,Science 251:767-773;Pease等,1994,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:5022-5026;Lockhart等,1996,Nature Biotechnology 14:1675;美国专利号5578832;5556752;和5,510,270;在此通过引用整体并入本文,或用于快速合成和沉积限定的寡核苷酸的其他方法(Blanchard等,Biosensors&Bioelectronics 11:687-690;在此通过引用整体并入本文)。当使用这些方法时,已知序列的寡核苷酸(例如,60聚体)直接在表面上合成,例如衍生化的载玻片。通常,产生的阵列是多余的,每个RNA具有几个寡核苷酸分子。

[0180] 也可以使用制备微阵列的其他方法,例如通过掩蔽(Maskos和Southern,1992,Nuc.Acids.Res.20:1679-1684;在此通过引用整体并入本文。原则上,可以使用任何类型的阵列,例如尼龙杂交膜上的点印迹(参见Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第三版,2001)。然而,如本领域技术人员将认识到的,非常小的阵列通常是优选的,因为杂交体积将更小。

[0181] 微阵列也可以通过用于寡核苷酸合成的喷墨打印装置来制造,例如,使用Blanchard在下述文献中描述的方法和系统:美国专利6,028,189;Blanchard等,1996,Biosensors and Bioelectronics 11:687-690;Blanchard,1998,Synthetic DNA Arrays in Genetic Engineering,Vol.20,J.K.Setlow编辑.,Plenum Press,New York,第111-123页;在此通过引用整体并入本文。具体地,通过在高表面张力溶剂如碳酸亚丙酯的“微滴”中连续沉积单个核苷酸碱基,在阵列中,例如在载玻片上,合成这种微阵列中的寡核苷酸探针。微滴具有小体积(例如,100 μ L或更低,更优选50 μ L或更低)并且在微阵列上彼此分离(例如,通过疏水结构域)以形成圆形表面张力孔,其限定阵列元件的位置(即不同的探针)。通过这种喷墨方法制造的微阵列通常具有高密度,优选具有每1 cm^2 至少约2,500种不同探针的密度。多核苷酸探针在多核苷酸的3'或5'末端共价连接到载体上。

[0182] 可通过微阵列分析测量的生物标志物多核苷酸可表达RNA或由其衍生的核酸(例

如,衍生自掺入RNA聚合酶启动子的cDNA的cDNA或扩增的RNA),包括天然存在的核酸分子,以及合成核酸分子。在一个实施方案中,靶多核苷酸分子包含RNA,包括但不限于总细胞RNA,poly(A)⁺信使RNA(mRNA)或其部分,细胞质mRNA或从cDNA转录的RNA(即cRNA;参见,例如,Linsley&Schelster,1999年10月4日提交的美国专利申请序列号09/411,074,或美国专利5,545,522、5,891,636或5,716,785)。制备总的和poly(A)⁺RNA的方法在本领域是公知的,并且通常描述于例如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第3版,2001)。可以使用硫氰酸胍裂解随后进行CsCl离心(Chirgwin等,1979,Biochemistry 18:5294-5299),基于硅胶的柱(例如,RNeasy(Qiagen,Valencia,Calif.),或StrataPrep(Stratagene,La Jolla,Calif.)),从感兴趣的细胞中提取RNA,或使用苯酚和氯仿,如Ausubel等编辑,1989,Current Protocols In Molecular Biology,Vol.III,Green Publishing Associates,Inc.,John Wiley&Sons,Inc.,New York,13.12.1-13.12.5页描述。Poly(A)⁺RNA可以例如通过用oligo-dT纤维素选择,或者通过寡聚-dT引发的总细胞RNA的逆转录选择。RNA可以通过本领域已知的方法片段化,例如通过与ZnCl₂一起温育,以产生RNA片段。

[0183] 在一个实施方案中,从获自患有感染或炎症的患者的样品中分离总RNA、mRNA或由其衍生的核酸。可以使用标准化技术富集在特定细胞中表达不良的生物标志物多核苷酸(Bonaldo等,1996,Genome Res.6:791-806)。

[0184] 如上所述,生物标记多核苷酸可以在一个或多个核苷酸处可检测地标记。可以使用本领域已知的任何方法标记靶多核苷酸。优选地,该标记沿着RNA的长度均匀地掺入标记,更优选地,标记以高效率进行。例如,可以通过oligo-dT引发的逆转录来标记多核苷酸。随机引物(例如,9聚体)可用于逆转录以在多核苷酸的全长上均匀掺入标记的核苷酸。或者,随机引物可以与PCR方法或基于T7启动子的体外转录方法结合使用,以扩增多核苷酸。

[0185] 可检测标记可以是发光标记。例如,荧光标记、生物发光标记、化学发光标记和比色标记可用于本发明的实践中。可以使用的荧光标记包括但不限于荧光素、磷光体、罗丹明或聚甲炔染料衍生物。可使用的化学发光标记包括但不限于鲁米诺(luminol)。另外,可以使用可商购的荧光标记物包括但不限于荧光亚磷酰胺,例如FluorePrime(Amersham Pharmacia,Piscataway,NJ)、Fluoredite(Millipore,Bedford,MA)、FAM(ABI,Foster City,CA)和Cy3或Cy5(Amersham Pharmacia,Piscataway,NJ)。或者,可检测标记可以是放射性标记的核苷酸。

[0186] 在一个实施方案中,来自患者样品的生物标志物多核苷酸分子与参照样品的相应多核苷酸分子差异地标记。参照可包含来自正常生物样品的多核苷酸分子(即,对样品,例如来自未患有感染或炎症的受试者的血液或PBMC)或来自参考生物样品的多核苷酸分子(例如,来自具有病毒感染或细菌感染的受试者的血液或PBMC)。

[0187] 选择核酸杂交和洗涤条件,使得靶多核苷酸分子与阵列的互补多核苷酸序列特异性结合或特异性杂交,优选与特定阵列位点杂交,其中其互补DNA位于其中。含有位于其上的双链探针DNA的阵列优选经历变性条件,以在与靶多核苷酸分子接触之前使DNA成为单链。含有单链探针DNA(例如,合成的寡脱氧核糖核酸)的阵列可能需要在与靶多核苷酸分子接触之前变性,例如,以除去由于自身互补序列而形成的发夹或二聚体。

[0188] 最佳杂交条件将取决于探针和靶核酸的长度(例如,寡聚体对多核苷酸大于200个

碱基)和类型(例如,RNA或DNA)。本领域技术人员将理解,随着寡核苷酸变短,可能需要调整它们的长度以获得相对均匀的解链温度以获得令人满意的杂交结果。核酸特异性(即严格)杂交条件的一般参数描述于Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第3版,2001)和Ausubel等,Current Protocols In Molecular Biology,vol.2,Current Protocols Publishing,New York(1994)。Schena等人的cDNA微阵列的典型杂交条件是在 $5 \times \text{SSC}$ 加0.2%SDS中于 65°C 杂交4小时,然后在 25°C 下在低严格洗涤缓冲液($1 \times \text{SSC}$ 加0.2%SDS)中洗涤,然后在 25°C 下在较高严格性洗涤缓冲液($0.1 \times \text{SSC}$ 加0.2%SDS)中洗涤10分钟(Schena等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93:10614(1993))。还提供了有用的杂交条件,例如Tijessen,1993,Hybridization With Nucleic Acid Probes,Elsevier Science Publishers B.V.;和Kricka,1992,Nonisotopic Dna Probe Techniques,Academic Press, San Diego, Calif.特别优选的杂交条件包括在探针的平均熔融温度下的或附近的温度下(例如 51°C 内,更优选在 21°C 内)在1M NaCl,50mM MES缓冲液(pH6.5),0.5%钠肌氨酸和30%甲酰胺中杂交。

[0189] 当使用荧光标记的基因产物时,微阵列的每个位点处的荧光发射可以优选地通过扫描共聚焦激光显微镜检测。在一个实施方案中,对所用的两种荧光团中的每一种进行使用适当激发线的单独扫描。或者,可以使用激光,其允许在两个荧光团特异性的波长下同时进行样品照射,并且可以同时分析来自两个荧光团的发射(参见Shalon等,1996,“A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization”Genome Research 6:639-645,其全部内容通过引用并入本文用于所有目的)。可以使用具有计算机控制的XY平台和显微镜物镜的激光荧光扫描仪扫描阵列。使用多线混合气体激光器实现两个荧光团的顺序激发,并且发射的光按波长分开并用两个光电倍增管检测。荧光激光扫描装置描述于Schena等人,Genome Res.6:639-645(1996),以及本文引用的其他参考文献。或者,可以使用Ferguson等人Nature Biotech14:1681-1684(1996)描述的光纤束同时监测大量位点的mRNA丰度水平。或者,可以用荧光团标记探针,并用猝灭剂测量靶,从而通过测量降低的信号强度来跟踪扩增。

[0190] 在某些实施方案中,本发明包括微阵列,其包含多个探针,用于检测一组病毒应答基因和一组细菌应答基因和/或一组脓毒症应答基因的基因表达。

[0191] 在一个实施方案中,微阵列包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0192] 在另一实施方案中,微阵列还包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFBI多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0193] 多核苷酸还可以通过其他方法分析,包括但不限于RNA印迹法,核酸酶保护测定, RNA指纹分析,聚合酶链反应,连接酶链反应,Qbeta复制酶,等温扩增方法,链置换扩增,基

于转录的扩增系统,核酸酶保护(S1核酸酶或RNA酶保护测定),SAGE以及国际公开WO 88/10315和WO 89/06700以及国际申请PCT/US87/00880和PCT/US89/01025中公开的方法;在此通过引用整体并入本文。

[0194] 根据本领域普通技术人员已知的常规RNA杂交技术,标准RNA印迹分析可用于确定RNA转录物大小,鉴定可变剪接的RNA转录物,以及样品中mRNA的相对量。在RNA印迹中,首先通过在变性条件下在琼脂糖凝胶中电泳来按大小分离RNA样品。然后将RNA转移到膜上,交联,并与标记的探针杂交。可以使用非同位素或高特异性活性放射性标记的探针,包括随机引物、切口平移的或PCR产生的DNA探针,体外转录的RNA探针和寡核苷酸。另外,仅具有部分同源性的序列(例如,来自不同物种的cDNA或可能含有外显子的基因组DNA片段)可用作探针。标记的探针,例如放射性标记的cDNA,含有全长的单链DNA或该DNA序列的片段,其长度可以是至少20、至少30、至少50、或至少100个连续核苷酸。探针可以通过本领域技术人员已知的许多不同方法中的任何一种进行标记。最常用于这些研究的标签是放射性元素、酶、暴露于紫外线时发出荧光的化学物质等。许多荧光材料是已知的并且可以用作标签。这些包括但不限于荧光素、罗丹明、金胺、德克萨斯红、AMCA蓝和荧光黄。特定的检测材料是在山羊中制备的抗兔抗体,并通过异硫氰酸酯与荧光素缀合。蛋白质也可以用放射性元素或酶标记。可以通过任何当前可用的计数程序检测放射性标记。可以使用的同位素包括但不限于 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{35}Cr 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{59}Fe 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{186}Re 。酶标记同样是有用的,并且可以通过任何目前使用的比色、分光光度、荧光分光光度、电流分析或气体测定技术检测。通过与桥联分子如碳二亚胺、二异氰酸酯、戊二醛等反应,酶与所选颗粒缀合。可以使用本领域技术人员已知的任何酶。此类酶的实例包括但不限于过氧化物酶、 β -D-半乳糖苷酶、脲酶、葡萄糖氧化酶加过氧化物酶和碱性磷酸酶。美国专利号3,654,090、3,850,752和4,016,043被举例参考,因为它们公开了替代的标记材料和方法。

[0195] 核酸酶保护测定(包括核糖核酸酶保护测定和S1核酸酶测定)可用于检测和定量特定mRNA。在核酸酶保护测定中,反义探针(用例如放射性标记或非同位素标记)在溶液中与RNA样品杂交。杂交后,单链、未杂交的探针和RNA被核酸酶降解。丙烯酰胺凝胶用于分离剩余的受保护片段。典型地,溶液杂交比基于膜的杂交效率更高,并且与20-30克最大印迹杂交比较,它可以容纳达100克样品RNA。

[0196] 核糖核酸酶保护测定是最常见的核酸酶保护测定类型,需要使用RNA探针。寡核苷酸和其他单链DNA探针只能用于含有S1核酸酶的测定中。单链反义探针通常必须与靶RNA完全同源,以防止探针切割:通过核酸酶切割靶杂交体。

[0197] 连续分析基因表达(SAGE)也可用于确定细胞样品中的RNA丰度。参见,例如,Velculescu等,1995,Science 270:484-7;Carulli等,1998,Journal of Cellular Biochemistry Supplements 30/31:286-96;在此通过引用整体并入本文。SAGE分析不需要特殊的检测装置,是同时检测大量转录产物表达的优选分析方法之一。首先,从细胞中提取poly A⁺RNA。接下来,使用生物素化的寡聚(dT)引物将RNA转化为cDNA,并用四碱基识别限制酶(锚定酶:AE)处理,得到在其3'末端含有生物素基团的AE处理的片段。接下来,将AE处理的片段与链霉抗生物素蛋白一起温育以进行结合。将结合的cDNA分成两部分,然后将每个部分连接到不同的双链寡核苷酸衔接子(接头)A或B。这些接头由以下组成:(1)突出的单链部分,其具有与通过锚定酶的作用形成的突出部分的序列互补的序列,(2) IIS型限制酶

的5'核苷酸识别序列(在距离识别位点不超过20bp的预定位置切割),用作标记酶(TE),和(3)用于构建PCR特异性引物的足够长度的额外序列。使用标记酶切割连接子连接的cDNA,并且仅保留连接子连接的cDNA序列部分,其以短链序列标签的形式存在。接下来,来自两种不同类型接头的短链序列标签库相互连接,然后使用特异于接头A和B的引物进行PCR扩增。结果,扩增产物以包含与接头A和B结合的两个相邻序列标签(双标签)的无数序列的混合物获得。用锚定酶处理扩增产物,并在标准连锁反应中将游离双标签部分连接成链。然后克隆扩增产物。确定克隆的核苷酸序列可用于获得恒定长度的连续双标签的读数。然后可以从克隆的核苷酸序列和序列标签的信息中鉴定对应于每个标签的mRNA的存在。

[0198] 定量逆转录酶PCR(qRT-PCR)也可用于确定生物标志物的表达谱(参见,例如,美国专利申请公开号2005/0048542A1;在此通过引用整体并入本文)。通过RT-PCR进行基因表达谱分析的第一步是将RNA模板逆转录成cDNA,然后在PCR反应中进行指数扩增。两种最常用的逆转录酶是avilo成髓细胞瘤病毒逆转录酶(AMV-RT)和Moloney鼠白血病病毒逆转录酶(MLV-RT)。逆转录步骤通常使用特异性引物、随机六聚体或oligo-dT引物引发,这取决于环境和表达谱分析的目标。例如,可以使用GeneAmp RNA PCR试剂盒(Perkin Elmer,CA,USA)按照制造商的说明书对提取的RNA进行逆转录。然后将衍生的cDNA用作随后PCR反应中的模板。

[0199] 尽管PCR步骤可以使用多种热稳定的DNA依赖性DNA聚合酶,但它通常使用Taq DNA聚合酶,其具有5'-3'核酸酶活性但缺乏3'-5'校对内切核酸酶活性。因此,TAQMAN PCR通常利用Taq或Tth聚合酶的5'-核酸酶活性来水解与其靶扩增子结合的杂交探针,但是可以使用具有等同5'核酸酶活性的任何酶。两个寡核苷酸引物用于产生PCR反应的典型扩增子。设计第三寡核苷酸或探针以检测位于两个PCR引物之间的核苷酸序列。该探针不能通过Taq DNA聚合酶延伸,并用报告荧光染料和淬灭荧光染料标记。当两种染料在探针上靠近在一起时,来自报告染料的任何激光诱导的发射被淬灭染料淬灭。在扩增反应期间,Taq DNA聚合酶以模板依赖性方式切割探针。得到的探针片段在溶液中解离,来自释放的报告染料的信号不受第二荧光团的淬灭作用。对于合成的每个新分子,释放一个报告染料分子,并且未淬灭的报告染料的检测为数据的定量解释提供了基础。

[0200] TAQMAN RT-PCR可以使用市售设备进行,例如ABI PRISM 7700序列检测系统(Perkin-Elmer-Applied Biosystems,Foster City,CA,USA),或Lightcycler(Roche Molecular Biochemicals,Mannheim,德国)。替代方案包括但不限于样品到答案的需要点设备,例如cobas Liat(Roche Molecular Diagnostics,Pleasanton,CA,USA)或GeneXpert系统(Cepheid,Sunnyvale,CA,USA)。普通技术人员将理解,本发明不限于所列出的装置,并且其他装置可用于TAQMAN-PCR。在优选的实施方案中,5'核酸酶程序在实时定量PCR装置上运行,例如ABI PRISM 7700序列检测系统。该系统由热循环仪、激光器、电荷耦合器件(CCD)、相机和计算机组成。该系统包括用于运行仪器和分析数据的软件。5'-核酸酶测定数据最初表示为Ct或阈值循环。在每个循环期间记录荧光值,并表示在扩增反应中扩增至该点的产物量。荧光信号首次记录为统计学上显著的点是阈值循环(Ct)。标准热循环的替代方案包括但不限于通过连续热梯度的扩增,或具有终点检测的等温扩增和本领域普通技术人员已知的其他装置。为了最大限度地减少错误和样品间差异的影响,通常使用内标进行RT-PCR。理想的内标在不同组织中以恒定水平表达,并且不受实验处理的影响。最常用于标

准化基因表达模式的RNA是持家基因甘油醛-3-磷酸-脱氢酶 (GAPDH) 和 β -肌动蛋白的mRNA。

[0201] RT-PCR技术的最新变化是实时定量PCR,其通过双标记的荧光探针(即TAQMAN探针)测量PCR产物积累。实时PCR与定量竞争PCR兼容,其中每个靶序列的内部竞争物用于标准化,并且使用样品中包含的标准化基因或RT-PCR的持家基因进行定量比较PCR。进一步的细节参见例如Held等,Genome Research 6:986-994 (1996)。

[0202] 另一种方法是使用数字计数方法检测PCR产物。这些包括但不限于PCR产物的数字液滴PCR和固态纳米孔检测。在这些方法中,可以将感兴趣的产物的计数归一化到持家基因的计数。可以使用本领域普通技术人员已知的其他PCR检测方法,并且本发明不限于所列出的方法。

[0203] 生物标志物数据分析

[0204] 可以通过多种方法分析生物标志物数据以鉴定生物标志物并确定测试和参考表达谱之间观察到的生物标志物水平差异的统计学显著性,以评估患者是否具有由非感染源引起的炎症,例如创伤性损伤、手术、自身免疫性疾病、血栓形成或全身炎症反应综合征(SIRS)或感染,并且如果患者被诊断为感染,则诊断感染类型,包括确定患者是否患有病毒感染或细菌感染。在某些实施方案中,通过一种或多种方法分析患者数据,包括但不限于多变量线性判别分析(LDA)、受试者工作特征(ROC)分析、主成分分析(PCA)、集合数据挖掘方法、微阵列显著性分析(SAM)、微阵列的细胞特异性显著性分析(csSAM)、密度标准化事件的跨越树进展分析(SPADE)和多维蛋白质鉴定技术(MUDPIT)分析。(参见,例如Hilbe (2009) Logistic Regression Models, Chapman&Hall/CRC Press; McLachlan (2004) Discriminant Analysis and Statistical Pattern Recognition. Wiley Interscience; Zweig等人 (1993) Clin. Chem. 39:561-577; Pepe (2003) The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction, New York, NY: Oxford; Sing等人 (2005) Bioinformatics 21:3940-3941; Tusher等人 (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98:5116-5121; Oza (2006) Ensemble data mining, NASA Ames Research Center, Moffett Field, CA, USA; English等人 (2009) J. Biomed. Inform. 42 (2) :287-295; Zhang (2007) Bioinformatics 8:230; Shen-Orr等人 (2010) Journal of Immunology 184:144-130; Qiu等人 (2011) Nat. Biotechnol. 29 (10) :886-891; Ru等人 (2006) J. Chromatogr. A. 1111 (2) :166-174, Jolliffe Principal Component Analysis (Springer Series in Statistics, 第二版, Springer, NY, 2002), Koren等人 (2004) IEEE Trans Vis Comput Graph 10:459-470; 在此通过引用整体并入本文。)

[0205] C. 试剂盒

[0206] 在又一方面,本发明提供试剂盒,用于在受试者中诊断感染,其中所述试剂盒可用于检测本发明的生物标志物。例如,试剂盒可用于检测本文所述的任何一种或多种生物标志物,其在患有病毒或细菌感染的患者和健康或未感染的受试者的样品中差异表达。试剂盒可以包括一种或多种用于测量一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平的试剂,用于容纳从怀疑感染的人受试者中分离的生物样品的容器;用于使试剂与生物样品或一部分生物样品反应以测量生物样品中一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平的印刷说明书。试剂可以包装在单独的容器中。试剂盒可以进一步包含一种或多种对照参考样品和用于进行免疫测定、PCR或微阵列分析的试剂。

[0207] 在一个实施方案中,试剂盒包含用于测量IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物水平的试剂,用于区分病毒感染和细菌感染。

[0208] 在另一个实施方案中,所述试剂盒还包含用于测量CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIPI和HLA-DPB1生物标志物的水平的试剂,用于区分炎症是否由感染性或非感染性源引起。

[0209] 在某些实施方案中,试剂盒还包含用于分析多种生物标记多核苷酸的微阵列。在一个实施方案中,微阵列包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0210] 在另一实施方案中,试剂盒还包括微阵列,微阵列包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFBI多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRIPI多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

[0211] 试剂盒可包含一个或多个容器,用于包含在试剂盒中的组合物。组合物可以是液体形式或可以是冻干的。用于组合物的合适容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。容器可以由各种材料形成,包括玻璃或塑料。该试剂盒还可以包括包装说明书,其包含用于诊断感染的方法的书面说明。

[0212] 本发明的试剂盒具有许多应用。例如,试剂盒可用于确定受试者是否患有由非感染源引起的感染或一些其他炎性病症,例如创伤性损伤、手术、自身免疫疾病、血栓形成或全身性炎症反应综合征(SIRS)。如果患者被诊断为感染,则该试剂盒可用于进一步确定感染类型(即病毒或细菌感染)。在另一个实例中,试剂盒可用于确定是否应该治疗患有急性炎症的患者,例如,用广谱抗生素或抗病毒剂治疗。在另一个实例中,试剂盒可用于监测患有感染的患者的治疗效果。在另一个实例中,试剂盒可用于鉴定调节体外或体内动物模型中一种或多种生物标志物表达的化合物,以确定治疗效果。

[0213] D. 诊断系统和诊断感染的计算机化方法

[0214] 在进一步的方面,本发明包括用于诊断患者怀疑患有感染的计算机实现的方法。计算机执行以下步骤,包括:接收输入的患者数据,其包括患者的生物样品中一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的任一个或两者的表达水平的值;分析所述组基因的表达水平;基于所述组基因的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中细菌/病毒荟萃评分的值表明患者是否患有病毒感染或细菌感染;和显示关于患者的诊断的信息。

[0215] 在某些实施方案中,输入的患者数据包括一组病毒应答基因和细菌应答基因的表达水平的值,该组病毒应答基因和该组细菌应答基因选自:a) 一组病毒应答基因,其包括IFI27、JUP和LAX1,以及一组细菌应答基因,其包括HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB;b) 一组病毒应答基因,其包括OAS2和CUL1,以及一组细菌应答基因,其包括SLC12A9、ACPP、STAT5B;c) 一组病毒应答基因,其包括ISG15和CHST12,以及一组细菌应答基因,其包括EMR1和FLII;d) 一组病毒应答基因,其包括IFIT1、SIGLEC1和ADA,以及一组细菌应答基因,其包括PTAFR、NRD1、

PLP2;e) 一组病毒应答基因,其包括MX1,和一组细菌应答基因,其包括DYSF、TWF2;f) 一组病毒应答基因,其包括RSAD2,和一组细菌应答基因,其包括SORT1和TSP0;g) 一组病毒应答基因,其包括IFI44L、GZMB和KCTD14,以及一组细菌应答基因,其包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;h) 一组病毒应答基因,其包括LY6E,和一组细菌应答基因,其包括PGD和LPTM5;i) 一组病毒应答基因,其包括IFI44、HESX1和OASL,以及一组细菌应答基因,其包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;j) 一组病毒应答基因,其包括OAS1,和一组细菌应答基因,其包括IMPA2和LTA4H。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明包括用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行以下步骤,其包括:a) 接收输入的患者数据,其包括来自患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB生物标志物水平的值;b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;c) 基于生物标志物的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染并且患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和d) 显示有关患者诊断的信息。

[0217] 在某些实施方案中,输入的患者数据还包括包含CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1的一组脓毒症应答基因的表达水平的值,其中所述计算机实现的方法还包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症。

[0218] 在另一个实施方案中,本发明包括用于诊断患有炎症的患者的计算机实现的方法,该计算机执行以下步骤,包括:a) 接收输入的患者数据,其包括来自患者的生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的水平值;b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;c) 计算患者的脓毒症荟萃评分,其中高于非感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分表示患者具有感染,并且在未感染的对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症;d) 如果脓毒症评分表明患者有感染,则计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染和阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和显示关于患者诊断的信息。

[0219] 在另一方面,本发明包括用于执行所述计算机实现的方法的诊断系统。诊断系统包括计算机,该计算机包含处理器、存储部件(即存储器)、显示部件和通常存在于通用计算机中的其他组件。存储部件存储可由处理器访问的信息,包括可由处理器执行的指令和可由处理器检索、操纵或存储的数据。

[0220] 存储部件包括用于确定所述患者诊断的指令。例如存储部件包括用于计算细菌/病毒荟萃评分和/或脓毒症荟萃评分的指令,如本文所述(参见实施例1)。此外,存储部件还可以包括用于执行多变量线性判别分析(LDA)、受试者工作特性(ROC)分析、主成分分析(PCA)、集合数据挖掘方法、微阵列的细胞特异性显著性分析(csSAM)或多维蛋白质鉴定技术(MUDPIT)分析的指令。计算机处理器耦合到存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据。显示部件显示关于患

者诊断的信息。

[0221] 存储部件可以是能够存储处理器可访问的信息的任何类型，例如硬盘驱动器、存储卡、ROM、RAM、DVD、CD-ROM、USB闪存驱动器、可写入存储器和只读存储器。处理器可以是任何公知的处理器，例如来自英特尔公司的处理器。或者，处理器可以是专用控制器，例如ASIC。

[0222] 指令可以是由处理器直接执行的任何指令集（例如机器代码）或间接执行的指令（例如脚本）。在这方面，术语“指令”、“步骤”和“程序”在本文中可互换使用。指令可以以目标代码形式存储，以便由处理器直接处理，或者以任何其他计算机语言存储，包括按需解释或预先编译的独立源代码模块的脚本或集合。

[0223] 处理器可以根据指令检索、存储或修改数据。例如，尽管诊断系统不受任何特定数据结构限制，但是数据可以存储在计算机寄存器中，作为具有多个不同字段和记录的表格、XML文档或平面文件存储在相关数据库中。数据还可以以任何计算机可读格式格式化，例如但不限于二进制值、ASCII或Unicode。此外，数据可以包括足以识别相关信息的任何信息，例如数字、描述性文本、专有代码、指针、对存储在其他存储器（包括其他网络位置）中的数据的引用或者由函数用于计算相关数据的信息。

[0224] 在某些实施方案中，处理器和存储部件可以包括多个处理器和存储部件，这些处理器和存储部件可以或不存放在同一物理外壳内。例如，一些指令和数据可以存储在可移动CD-ROM上，而其他指令和数据存储在只读计算机芯片中。一些或所有指令和数据可以存储在物理上远离处理器但仍可由处理器访问的位置。类似地，处理器实际上可以包括可以或不并行操作的处理器集合。

[0225] 在一个方面，计算机是与一个或多个客户端计算机通信的服务器。每个客户端计算机可以与服务器类似地配置，具有处理器、存储部件和指令。每个客户计算机可以是个人计算机，供个人使用，具有通常在诸如中央处理单元（CPU）之类的个人计算机中的所有内部部件、显示器（例如，显示由处理器处理的信息的监视器）、CD-ROM、硬盘驱动器、用户输入设备（例如，鼠标、键盘、触摸屏或麦克风）、扬声器、调制解调器和/或网络接口设备（电话、电缆或其他）和用于将这些元件彼此连接并允许它们（直接或间接地）彼此通信的所有部件。此外，根据本文描述的系统和方法的计算机可以包括能够处理指令并向人和包括缺乏本地存储能力的网络计算机的其他计算机传输数据的任何设备。

[0226] 尽管客户端计算机可以包括全尺寸个人计算机，但是当与能够通过诸如因特网之类的网络与服务器无线地交换数据的移动设备结合使用时，该系统和方法的许多方面是特别有利的。例如，客户端计算机可以是支持无线的PDA，例如黑莓电话、苹果手机、安卓或其他支持因特网的蜂窝电话。在这方面，用户可以使用小型键盘、小键盘、触摸屏或任何其他用户输入装置输入信息。计算机可以具有用于接收无线信号的天线。

[0227] 服务器和客户端计算机能够进行直接和间接通信，例如通过网络。尽管只能使用几台计算机，但应该理解，典型的系统可以包括大量连接的计算机，每个不同的计算机位于网络的不同节点。网络和中间节点可以包括设备和通信协议的各种组合，包括因特网、万维网、内联网、虚拟专用网络、广域网、本地网络、蜂窝电话网络、与一个或者更多公司使用专有的通信协议的专用网络、以太网、WiFi和HTTP。任何能够向其他计算机发送数据和从其他计算机发送数据的设备（例如调制解调器（例如拨号或电缆）、网络和无线接口）可以促进这

种通信。服务器可以是Web服务器。

[0228] 尽管在如上所述发送或接收信息时获得了某些优点,但是系统和方法的其他方面不限于任何特定的信息传输方式。例如,在某些方面,可以通过诸如磁盘、磁带、闪存驱动器、DVD或CD-ROM之类的介质发送信息。在其他方面,信息可以以非电子格式发送并手动输入系统。此外,尽管一些功能被指示为在服务器上发生而其他功能在客户端上发生,但是系统和方法的各个方面可以由具有单个处理器的单个计算机来实现。

[0229] III. 实验

[0230] 以下是用于实施本发明的具体实施方案的实施例。提供这些实施例仅用于说明目的,并不意图以任何方式限制本发明的范围。

[0231] 已努力确保关于所使用的数量(例如量、温度等)的准确性,但当然允许一些实验性误差和偏差。

[0232] 实施例1

[0233] 通过整合宿主基因表达诊断的细菌和病毒感染的稳健分类

[0234] 引言

[0235] 在这里,我们试图通过增加辨别细菌与病毒感染的能力来提高脓毒症荟萃评分(SMS)的诊断能力。因此,为了获得用于区分感染类型的新生物标志物,我们将我们的多群组分析框架应用于临床微阵列群组,其比较宿主对细菌和病毒感染的反应。我们进一步开发了一种新方法,以在多个群组之间共归一化基因表达数据,允许直接比较多个群组之间的诊断分数。最后,我们将脓毒症荟萃评分和新的细菌/病毒诊断结合到整合抗生素决策模型(IADM)中,该模型可以确定来自任何来源的急性炎症患者是否存在潜在的细菌感染。

[0236] 结果

[0237] 推导7基因细菌/病毒荟萃评分

[0238] 我们先前公布的11基因SMS不能可靠地区分细菌和病毒感染,显示细菌和病毒感染患者之间的评分分布大多无显著差异(图5A和5B)。先前已经表明,有一个非常保守的宿主基因对病毒感染反应¹⁵。我们推测,细菌与病毒感染的分类将允许改进的诊断模型。因此,我们对研究患有病毒和/或细菌感染的患者的基因表达微阵列群组进行了系统搜索。我们确定了8组群^{11,18-26}(全血和PBMC),其包括N>5个有病毒和细菌感染的患者(表1A)。8个群组由426个患者样品(142个病毒和284个细菌感染)组成,包括儿童和成人,医疗和外科患者,以及多个感染部位。如先前所描述,我们对8组群进行多群组分析(图6)^{7,15,16,27}。我们在留一数据集出循环分析中设置效应大小>2倍且FDR<1%的显著性阈值。然而,为了确保两种组织类型都不是偏倚结果,我们进一步仅选择那些在PBMC和全血组群的单独分析中也具有>1.5倍的效应大小的基因。该过程产生72个显著差异表达的基因(补充表1)。然后贪婪向前搜索⁷用于发现为诊断优化的基因组,导致7种基因(在病毒感染更高的:IFI27、JUP、LAX1,在细菌感染更高的:HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB;图7)。如所预期的,基于这7种基因的‘细菌/病毒荟萃评分’在所有8个发现群组中强有力地区分病毒和细菌感染(概要ROC AUC=0.97,95%CI=0.89-0.99,图1A,图8)。

[0239] 我们接下来测试了7基因组中的剩余的6个独立临床群组^{13,14,28-30},其直接比较细菌和病毒感染(总341个样品,细菌138和病毒203),并且发现概要ROC AUC为0.91(95%CI=0.82-0.96)(表1B,图1B,图9)。作为签名普遍性的测试,我们还测试了是否在体外用LPS或

流感病毒刺激的细胞可以与细菌/病毒荟萃评分分离 (GSE53166³¹, N=75, AUC=0.99) 图10)。

[0240] 通过COCONUT共归一化进行全局验证

[0241] 在公共领域中存在数十个微阵列群组,其研究细菌或病毒感染,但不是两者,因此排除了用于分离细菌和病毒疾病的诊断能力的直接(在数据集内)估计。为了应用和比较这些群组中的基因评分,需要一种新方法,该方法可以消除数据集间批次效应,同时保持对患者患者的诊断不偏不倚。在这里,我们设计并实施了一种新型的阵列归一化,其对健康对照使用ComBat³²经验性贝叶斯归一化方法,取得疾病样品的无偏倚校正(方法我们称之为COmbat CO-归一化使用控件,或‘COCONUT’,下面的方法部分和图11)。重要的是,在COCONUT共归一化后,持家基因在疾病和群组中是不变的,而每个基因在每个数据集内仍然保持疾病和对照之间的相同分布(图12A和12B)。由于该方法假定所有健康样品均来自相同分布,因此我们将全血和PBMC样品分开,因为不同的免疫细胞类型具有显著不同的基线基因表达分布。使用COCONUT共归一化,我们能够显示在发现群组中细菌/病毒荟萃评分具有0.92 (95%CI 0.89-0.96)的全局AUC(图2,图14中的预归一化数据)。然后,我们应用此方法测试所有公共领域微阵列群组中的细菌/病毒荟萃评分,其符合纳入标准并使用全血(包括4个直接验证群组,其中包括对照组患者加上20个测量细菌或病毒感染的群组,但没有同时二者³³⁻⁴⁹, N=143+897=1040),并显示这些数据总ROC AUC=0.93 (95%CI 0.91-0.94) (表2,图13,图15中的预归一化数据)。特别值得注意的是数据的广泛临床变化,包括各种类型的感染(革兰氏阳性、革兰氏阴性、非典型细菌、常见呼吸道病毒和登革热)和严重程度(轻度感染至脓毒性休克)。因此,我们能够在所有群组中建立单个截止值(显示为水平虚线)。最后,我们对可用PBMC验证群体单独执行相同的步骤(6个群组⁵⁰⁻⁵⁴, N=259,全局AUC=0.92 (95%CI 0.87-0.97,图16中,图17中的预归一化数据)。值得注意的是,所有三个使用COCONUT共归一化的全球ROC AUC(发现全血=0.92,验证全血=0.93,验证PBMC=0.92)大致匹配直接验证群组的概要AUC(0.91),给出了该水平诊断能力的高置信度。

[0242] 补充表4显示了通过在发现数据集中迭代贪婪前向算法获得的选自71基因组的两个(2)个基因的所有组合的细菌/病毒荟萃评分。来自71基因组的所有2基因组合显示获得的平均AUC大于或等于0.80 (≥ 0.80)。比较而言,图18显示了一万(10,000)个随机选择的2-基因对的发现数据集中的平均AUC的分布,表明单独偶然无法获得大于或等于0.80的AUC。如图18所示,随机选择的2-基因对导致平均AUC的正态分布,其界定大于0.2 (> 0.20)且小于0.80 (< 0.80)。补充表4中提供的2基因组合具有等于或大于0.80 (≥ 0.80)的AUC在临床上有用的确定感染是病毒还是细菌。

[0243] 整合抗生素决策模型

[0244] 一个关键的临床需求是诊断患有炎症体征和症状的患者是否存在潜在的细菌感染,因为抗生素的快速和明晰的施用是改善患者预后的关键。单独的SMS和细菌/病毒荟萃评分都不能有力地区分所有三类(1)未感染的炎症,(2)细菌性疾病和(3)病毒性疾病。因此,为了增加临床相关性,我们测试“整合抗生素决策模型”(IADM),由此我们首先运用我们先前描述的SMS⁷测试感染的存在,然后将该测试感染阳性的样品用细菌/病毒荟萃评分测试(图3A)。如上所述,跨群组同时为IADM建立测试特征的唯一方法是使用COCONUT共归一化。然而,我们发现COCONUT共归一化数据中的SMS受年龄的强烈影响,这可能是由于健康患

者或感染患者之间或两者之间的差异(图19A和19B)。因此,我们排除了来自IADM的针对婴儿(1岁以下儿童)的群组,导致总共20个群组($N=1,057$)。在可用数据上得到的SMS的全局AUC为0.86(95%CI 0.84-0.89)(补充表2,图20A和20B)。我们设定了针对95%的感染的SMS敏感性和针对95%细菌感染的细菌/病毒荟萃评分敏感性的全局阈值。这对细菌感染的总体敏感性和特异性分别为94.0%和59.8%,对于病毒感染分别为53.0%和90.6%(图3A-3C)。如果健康患者包括在非感染类中,则这些基本上没有变化(图21A和21B)。因此,IADM中细菌感染的总体阳性和阴性似然比为2.34(LR+)和0.10(LR-);降钙素原的最近的荟萃分析显示0.29的负LR(95%CI 0.22-0.38)⁵⁵。我们绘制了NPV和PPV与这些测试特征的患病率的关系;患病率为15%的细菌感染的NPV和PPV分别为98.3%和29.2%(图22)。

[0245] 只有一个数据集(GSE63990¹⁴),其中包括非感染SIRS患者和患有细菌和病毒病的患者,但不包括健康对照,排除其添加到全局计算。因此,我们使用局部衍生的测试阈值测试了IADM。我们发现总体细菌感染敏感性和特异性分别为94.3%和52.2%(图21A和21B)。

[0246] NanoString验证

[0247] 最后,我们使用目标NanoString nCounter⁵⁶基因表达分析,以验证儿童独立全血样品中这些结果,其来自Genomics of Pediatric SIRS和Septic Shock Investigators(GPSSSI)群组(总 $N=96,36$ 个SIRS,49个细菌性脓毒症和11个病毒性脓毒症患者,图4A-4E)。GPSSSI群组也被数据集GSE66099使用,但这里描述的儿童从未通过微阵列进行分析,因此不是发现数据集的一部分。在NanoString验证群组中,SMS AUC为0.81(GSE66099中的AUC为0.80)。类似地,细菌/病毒荟萃评分AUC为0.84(GSE66099中的AUC为0.83)。因此,当在新患者中用靶向基因表达测定法测试时,保留微阵列AUC。应用相同的IADM,细菌感染的敏感性和特异性分别为89.7%和70.0%,病毒感染的敏感性和特异性分别为54.5%和96.5%。

[0248] 讨论

[0249] 在住院和门诊环境中都需要更好的急性感染诊断。在低敏度的门诊患者环境中,可以区分细菌和病毒感染的简单诊断可能足以帮助适当的抗生素使用。在高敏度环境中,非传染性炎症的原因变得更加重要,因此抗生素处方的决策模型必须包括非感染(非健康)病例。因此,可靠的诊断需要区分所有三种病例(未感染的炎症、细菌感染和病毒感染)。在这里,使用来自8个群组的426个样品,我们得到了一组仅7个基因,这些基因可以在独立群组中的非常广泛的临床条件下准确区分细菌和病毒感染(共有30个群组,由1,299名患者组成)。我们进一步证明,通过将我们先前的脓毒症荟萃评分(以区分感染的存在与否)与这种新的细菌/病毒荟萃评分(以确定感染类型)结合成单一的整合抗生素决策模型,我们可以高精度地确定哪些患者将受益来自抗生素。最后,我们使用靶向NanoString测定证实了7基因组和IADM在独立样品中的诊断能力,表明当不依赖于微阵列时,签名保留了诊断能力。

[0250] IADM具有低的阴性似然比(0.10)和高估计的NPV,这意味着它可能作为排除测试有效。值得注意的是,降钙素原的荟萃分析,其中包括3244名来自30项研究的患者,导致了总体估计阴性似然比0.29(95%CI 0.22-0.38)⁵⁵。因此,IADM阴性似然比显著低于降钙素原的估计值。此外,这些测试特征假定不了解患者,因此仅估计这种测试的现实临床效用。历史和身体、生命体征和实验室价值也都有助于诊断。即使有这些警告,最近的一次筛选ICU患者的医院获得性感染的经济决策模型表明,测试如能准确诊断细菌和病毒感染的IADM可

能是成本效益的⁵⁷。最终,只有介入性试验才能确定新诊断的成本效益和临床效用。

[0251] 我们使用NanoString试验验证了我们在GPSSSI群组中对儿科脓毒症患者的诊断。NanoString非常准确,是测量多个基因表达水平的有用工具;然而,它对于临床应用来说也可能太慢(每次测定4-6小时)。因此,尽管该测定证实我们的基因组在靶向测量中是稳健的,但还需要进一步的工作来改善周转时间。基于快速多路复用qPCR的最终商业产品有多种可能性。然而,这个技术障碍是所有基因表达感染诊断必须克服以获得临床相关性的东西。

[0252] 几个小组已经发表了基于宿主基因表达诊断感染的模型;还没有人进入临床实践。大多数先前的分类器未在多个独立群组中进行测试,具有太多基因以允许有用诊断所需的快速分析,或两者。例如,Suarez等人创造了10个基因的K最近邻分类,但没有测试他们发布的数据集之外(GSE60244)¹³。Tsalik等人基于多元回归模型创建了一个122-探针(120基因)的分类,但在外部GEO群组测试它,他们在每个新的数据集重新训练他们的回归系数¹⁴。这种模型再训练导致对这些验证数字的强烈向上偏差(假设最终模型不会在本地重新训练),或者建议每个新的临床站点必须聚集一个大的前瞻性群组来实施训练模型。其他小组已经进行脓毒症基因表达分类器,但不包括用于鉴别病毒感染的模型^{7,9,10}。我们新的IADM在各种疾病类型和严重程度上都稳健,但对病毒感染的敏感性相对较低。非基因表达生物标志物也已用于感染诊断。降钙素原已在脓毒症诊断的环境中广泛的研究,但非感染者和那些病毒感染者无法区分⁵⁸。蛋白小组试验已显示出区分病毒感染细菌,但不能与非感染性炎症患者区分^{59,60}。因此,所有这些分类器都具有某些优点和缺点,通过进一步的前瞻性测试和直接比较将变得更加明显。

[0253] 虽然我们在这项研究中的目标是确定新的生物标志物而不一定是新的生物学,但是生物标志物具有生物学合理性仍然很重要。在细菌/病毒荟萃评分中的七个基因中,六个先前与感染或白细胞激活有关。IFI27和JUP在单群组全基因组表达的研究中都显示出响应于病毒感染的诱导^{52,61},而TNIP1和CTSB已被证明是在调节NF- κ B和细菌感染坏死反应中重要的^{62,63}。最后,LAX1(上调病毒感染)参与T细胞和B细胞的活化⁶⁴,而HK3是在嗜中性粒细胞的分化途径中的工具⁶⁵。因此,这些转录物作为感染类型的生物标志物的作用是新颖的,但不是前所未有的。

[0254] 在这里,我们依靠一种新的方法COCONUT来在一个庞大的一类群组中直接比较我们的模型,否则将无法用于对新诊断进行基准测试。COCONUT假设所有对照都来自同一个分布;也就是说,每组对照中的基因被重置为具有相同的均值和方差,批次参数根据经验从基因组中学习。该方法校正群组之间的微阵列和批处理差异,因此允许创建具有单个阈值的全局ROC曲线。这是一个更加“真实世界”诊断能力的测量,其简单地汇报多个验证ROC曲线,因为没有单一的截止值可以在不同的群组达到相同的测试特性¹⁶。COCONUT共归一化数据中最重要的一点是,细菌/病毒荟萃评分和IADM在很大范围的感染类型和严重程度中保留了诊断能力,在群组中进行头对头比较,总体AUC与概要AUC相似。

[0255] 总体而言,我们利用我们经过验证的多群组分析渠道,推导出一种高度可靠的模型,用于改善感染诊断。使用一种新方法,我们能够在数十个独立的微阵列组群中验证这一点。我们还验证了在儿科脓症患者中使用靶向NanoString测定法。虽然IADM仍需要进行快速周转优化以及前瞻性介入试验,但很明显,宿主基因组的分子谱将成为未来临床工具

包的一部分。

[0256] 本领域技术人员将理解,细菌/病毒荟萃评分的替代方法可用于开发能够区分细菌和病毒感染的分类器。可以使用本领域中已知的任何机器学习方法来开发分类器。开发分类器的方法可以包括由多种算法组成的集合算法,例如逻辑回归、支持向量机和决策树,例如随机森林和梯度提升决策树。可以使用神经网络来开发分类,神经网络包括以层的形式排列的大量节点,其中来自第一层中的节点的输出用作下一层中的节点的输入。或者,可以使用支持向量机模型来开发分类,该支持向量机模型是作为空间中的点的示例的表示,其被映射使得单独类别的示例被尽可能宽的明确间隙划分。然后将新示例映射到相同的空间,并根据新示例所依据的差距的哪一侧预测属于一个类别。本领域技术人员将理解,可以使用任何数量的机器学习算法来开发能够区分细菌和病毒感染的分类。

[0257] 方法

[0258] 系统性搜索和多群组分析

[0259] 我们使用搜索以下术语在NIH GEO和EBI ArrayExpress中进行系统搜索,用于公共人类微阵列全基因组表达研究:bact[wildcard]、vir[wildcard]、感染、脓毒症、SIRS、ICU、医院、发热、肺炎。筛选摘要以除去所有(1)非临床,(2)使用除全血或PBMC以外的组织进行的或(3)比较临床时间不匹配的所有研究。

[0260] 使用标准化方法从原始数据(如果可用)重新归一化所有微阵列数据。使用gcRMA(在具有完全匹配探针的阵列上)或RMA将Affymetrix阵列重新归一化。通过正常指数背景校正,然后进行分位数归一化,Illumina、Agilent、GE和其他商业阵列被重新归一化。常规阵列不重新归一化。对数据进行log₂转化,并使用固定效应模型将探针总结为每个研究中的基因。在每项研究中,用不同微阵列类型测定的群组被视为独立的。

[0261] 我们进行如前所述多群组荟萃分析^{7,15,16,27}。简言之,基因使用Hedges' g总结,并将DerSimonian-莱尔德随机效应模型用于荟萃分析,随后是Benjamini-Hochberg多重假设校正⁶⁶。在研究中将患有细菌感染的患者与患有病毒感染的患者进行比较,使得阳性效应大小表明基因在病毒感染的患者中表达更高,并且阴性效应大小表明基因在感染细菌的患者中表达更高。。

[0262] 为了找到在细菌和病毒感染之间差异表达中高度保守的一组基因,我们选择了所有直接比较细菌和病毒感染患者的群组。记录共同感染(即细菌和病毒)的患者被移除。要求每个组中有>5名患者进行荟萃分析。包括PBMC和全血群组。重要基因是那些在留一数据集出循环分析中效应大小>2倍且FDR<1%的基因。然而,为了确保在最终基因组中表现出两种组织类型,我们还对PBMC和全血组群进行了单独的荟萃分析,并分别去除了任何组织类型中效应大小<1.5倍的基因。剩下的基因被认为是重要的。

[0263] 推导7基因集

[0264] 为了找到一套高度诊断基因,来自荟萃分析的显著基因如前所述通过贪婪向前搜索运行⁷。简而言之,该算法从零基因开始,并且在每个循环中添加一个基因,其在发现群组中最佳地改善AUC用于诊断,直到新基因不能将发现AUC提高超过某个阈值。得到的基因用于计算单个“细菌/病毒荟萃评分”,计算为“病毒”应答基因的几何平均值减去“细菌”应答基因的几何平均数,乘以每个组基因数量的比例。然后可以使用ROC曲线测试得到的连续分数的诊断能力。

[0265] 推导其他基因集

[0266] 为了识别其他诊断基因集,我们实施了递归贪婪前向搜索,在算法结论中,从可能的重要基因集中移除了所得到的诊断基因集,并再次运行算法。第一基因集用于进一步验证,但其他基因集在发现组中表现相似(补充表3)。

[0267] 直接验证7基因集

[0268] 得到的基因集首先在剩余的公共基因表达组群中得到验证,该组群直接比较细菌与病毒感染但是太小而不能用于荟萃分析。完成我们的荟萃分析后,两个群组(GSE60244¹³和GSE63990¹⁴)被公之于众,所以被用于验证。为了显示普遍性,我们还检查了一个大型体外数据集,比较LPS与单核细胞衍生的树突状细胞中的流感暴露,但这未包括在概要AUC中,因为预计它不会来自与临床研究相同的分布。

[0269] 概要ROC曲线

[0270] 对于这两种发现和验证群组,概要ROC曲线根据Kester和Buntinx的方法构建⁶⁷并且在前面描述¹⁶。简而言之,线性指数模型由每个ROC曲线组成,并且使用随机效应模型汇总这些单独曲线的参数以估计概要ROC曲线参数。 α 参数控制AUC(特别是线与身份线的距离), β 参数控制ROC曲线的偏度。概要AUC置信区间是根据荟萃分析中 α 和 β 的标准误差估算的。

[0271] COCONUT共归一化

[0272] 有数十个公共微阵列群组分析了患有细菌或病毒感染的患者,但不是两者。能够比较这些群组的基因得分将是有利的,但之前不可能,因为每个不同的微阵列对于每个基因具有广泛不同的背景测量值,并且在使用相同类型的微阵列的研究中存在批次效应。为了利用这些数据,我们需要以这样的方式对这些群组进行共归一化:(1)不会引入可能影响最终分类的偏差(即,归一化方案应该对诊断是盲的);(2)研究中基因的分布应该没有变化,和(3)基因在归一化后的研究之间应该表现出相同的分布。具有这些特征的方法可以在多个研究中计算和比较我们的基因评分,从而使我们能够广泛地测试其普遍性。

[0273] ComBat经验贝叶斯归一化方法³²是受欢迎的跨平台的归一化,但因为它假设跨越疾病状态的均匀分布,关键达不到我们所希望的标准。因此,我们开发了ComBat方法的修改版本,该方法对来自不同群组的对照样品进行共归一化,以允许直接比较来自那些相同群组的患病样品。我们将这种方法称为使用conTrols共归一化(CO-Normalization Using conTrols)或‘COCONUT’。COCONUT做出了一个强有力的假设,即它迫使来自不同群组的对照/健康患者代表相同的分布。简而言之,所有群组都分为健康和患病组成部分。健康组成部分在没有协变量的情况下经历ComBat共归一化。针对健康组成部分的每个数据集获得ComBat估计参数 $\hat{\alpha}$ 、 $\hat{\beta}$ 、 $\hat{\sigma}$ 、 δ^* 和 γ^* ,然后将其应用于患病组成部分(图10)。这迫使所有群组的患病组成部分来自相同的背景分布,但保持它们与健康组成部分的相对距离(由于浮点数学,数据集内的T-统计仅在COCONUT后不同)。重要的是,它也不需要任何疾病分类的先验知识(即细菌或病毒感染),因此符合我们预先设定的标准。该方法确实具有以下要求:健康/对照患者需要存在于数据集中以便与其他可用数据合并。此外,由于健康/对照患者被设定为相同分布,因此仅应在这种假设合理的情况下使用(即,在相同组织类型内、在相同物种中,等等)。

[0274] ComBat模型和COCONUT方法

[0275] 如由Johnson等人描述,ComBat模型通过首先求解用于基因表达的普通最小二乘

模型,然后使用经验贝叶斯估计收缩所产生的参数,迭代求解,校正位置和各基因的规模³²。形式上,假定每个基因表达水平 Y_{ijg} (对于批次*i*中样品*j*的基因*g*)由总基因表达式 α_g 、样品条件*X*的设计矩阵与回归系数 β_g 、加法和乘法批处理效应 γ_{ig} 和 δ_{ig} ,和错误项 ϵ_{ijg} 组成:

$$[0276] \quad Y_{ijg} = \alpha_g + X\beta_g + \gamma_{ig} + \delta_{ig}\epsilon_{ijg}$$

[0277] 使用普通最小二乘回归标准化 Y_{ijg} 来估计参数到一个新的项 Z_{ijg} (其中 $\hat{\sigma}_g$ 是 ϵ_{ijg} 的标准偏差):

$$[0278] \quad Z_{ijg} = \frac{Y_{ijg} - \hat{\alpha}_g - X\hat{\beta}_g}{\hat{\sigma}_g}$$

[0279] 标准化数据现在按照以下方式分布:

$$[0280] \quad Z_{ijg} \sim N(\gamma_{ig}, \delta_{ig}^2), \text{ 其中 } \gamma_{ig} \sim N(Y_i, \tau_i^2) \text{ 和 } \delta_{ig}^2 \sim \text{反伽玛}(\lambda_i, \theta_i)$$

[0281] 反伽马被假定为标准无信息先验。剩余的超参数凭经验估计,导数和解在原始参考中发现³²。估计批次的影响,然后 γ_{ig}^* 可以 δ_{ig}^{2*} 用于将标准化的数据调整到经验性贝叶斯批次调整的最终输出 Y_{ijg}^* :

$$[0282] \quad Y_{ijg}^* = \frac{\hat{\sigma}_g}{\delta_{ig}^*} (Z_{ijg} - \gamma_{ig}^*) + \hat{\alpha}_g + X\hat{\beta}_g$$

[0283] 在我们的此方法的修改版本(COCONUT)中,所有上述内容都是根据原始方法执行的,无需修改。然而,它仅适用于每个数据集中的健康/对照患者(即*Y*是仅健康患者样品的矩阵)。估计参数 $\hat{\alpha}$ 、 $\hat{\beta}$ 、 $\hat{\sigma}$ 、 δ^* 和 γ^* 均被采用并直接应用于仅由病变患者样品组成的矩阵*D*(必须以与*Y*相同的方式排序):

$$[0284] \quad E_{ikg} = \frac{D_{ikg} - \hat{\alpha}_g - X\hat{\beta}_g}{\hat{\sigma}_g}$$

$$[0285] \quad D_{ikg}^* = \frac{\hat{\sigma}_g}{\delta_{ig}^*} (E_{ikg} - \gamma_{ig}^*) + \hat{\alpha}_g + X\hat{\beta}_g$$

[0286] 因此,我们可以获得病变样品*D**的批量校正版本,其校正健康对照之间的差异,但相对于每个 Y_i 不改变每个子矩阵 D_i 。

[0287] 全局ROC

[0288] 我们使用COCONUT共归一化来测试(1)所有发现群组和(2)所有验证群组,甚至是那些仅包含细菌或仅病毒性疾病的群组。由于上述原因,我们分别针对PBMC和全血数据进行了此操作。在共归一化之后,将各个群组的分布绘制在一起以允许直接比较。对于每个图,我们显示(1)每个数据集的得分分布,(2)诊断测试中每个基因的归一化基因表达水平,和(3)预期在基于荟萃分析类别之间没有差异的持家基因。健康的患者已从这些图中移除。然而,为了表明在COCONUT共归一化后组群内健康和患病患者之间的基因分布没有变化,我们还显示了具有靶基因和持家基因二者的两种患者类型的图(图11)。选择具有最小效应大小和荟萃分析中最小方差的基因作为持家基因。

[0289] 对于每次比较,计算单个全局ROC AUC,并设置单个阈值以允许估计测试的实际诊

断性能。细菌与病毒感染的截止值的阈值被设定为接近90%的细菌感染的敏感性,因为细菌感染假阴性(即,当需要抗生素时建议不给予抗生素)可能是毁灭性的。

[0290] 整合抗生素决策模型

[0291] SMS可以将患有严重急性感染的患者与来自其他来源的患者区分开,但是,它不能区分感染类型(图5A和5B)。因此,我们测试了整合抗生素决策模型(IADM),其中应用了11基因SMS,然后是7基因细菌/病毒荟萃评分。因此,该模型确定(1)患者是否患有感染,以及(2)如果是,则存在何种类型的感染(细菌或病毒)。我们无法为患有非感染性炎症的患者确定足够的验证群组,其中也包括健康对照,因此在构建全局ROC时,使用了发现和验证群组。使用COCONUT共归一化,在所有包括的群组中设置全局阈值,并且将这些阈值应用于每个单独的数据集以测试IADM正确区分患有非感染性炎症、细菌感染和病毒感染的患者的能力。当它们用于共归一化程序时健康患者不被列为诊断类。IADM也分别应用于所有没有健康对照的群组,但包括(1)未感染的SIRS患者和(2)患有细菌和病毒感染的患者。

[0292] 由于阳性和阴性预测值(PPV和NPV)取决于患病率,并且此处使用的数据的患病率与医院环境中感染的患病率不匹配,我们根据对细菌感染的敏感性和特异性计算PPV和NPV曲线,通过整合抗生素决策模型获得。形式上, $NPV = \frac{\text{特异性} \times (1 - \text{患病率})}{(1 - \text{敏感性}) \times \text{患病率} + \text{特异性} \times (1 - \text{患病率})}$; $PPV = \frac{\text{敏感性} \times \text{患病率}}{\text{敏感性} \times \text{患病率} + (1 - \text{特异性}) \times (1 - \text{患病率})}$ 。

[0293] NanoString验证

[0294] 最后,使用目标NanoString⁵⁶数字复基因定量分析测试来自独立患者的96个样品(即那些经由微阵列从未进行分析的)(其来自小儿SIRS和脓毒性休克调查(Genomics of Pediatric SIRS and Septic Shock Investigators)试验)¹⁸⁻²²。这18个基因没有重新归一化为任何持家基因。测定SMS和细菌/病毒荟萃评分基因,并计算IADM的诊断性能。

[0295] 所有分析均以R统计计算语言(版本3.1.1)进行。重建多群组荟萃分析的代码以前已经存放过,可以在khatrilab.stanford.edu/sepsis上找到。

[0296] 表1用于发现和直接验证细菌/病毒荟萃评分的数据集。CAP:社区获得性肺炎。PICU:儿科重症监护室。RSV:呼吸道合胞病毒。CMV:巨细胞病毒。MPV:间质肺病毒。

收录号	作者	组织	平台	人口统计	细菌	病毒	细菌数量	病毒数量
A.发现数据集								
[0297] GSE6269	Ramilo	PBMC	GPL96	儿童入院感染	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌	流感	16	8
			GPL570		金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌	流感	12	10

[0298]

			GPL2507		金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌	流感	73	18
GSE20346	Parnell	全血	GPL6947	具有 CAP 的成人	未知的细菌性肺炎	流感	12	8
GSE40012	Parnell	全血	GPL6947	具有 CAP 的成人	未知的细菌性肺炎	流感	36	11
GSE40396	Hu	全血	GPL10558	急症室的发热儿童	多	腺病毒、肠道病毒、鼻病毒、HHV6	8	35
GSE42026	Herbeg	全血	GPL6947	儿童入院感染	链球菌和葡萄球菌属	流感, RSV	18	41
GSE66099	Wong	全血	GPL570	PICU 的脓毒症儿童	多	流感、HSV、CMV、BK、Adeno	109	11
B.验证数据集								
GSE15297	Popper	全血	GPL8328	发烧儿童	猩红热(链球菌)	腺病毒	5	8
GSE25504	Smith	全血	GPL13667	化脓性新生儿	多	鼻病毒, CMV	11	3
			GPL6947		多	CMV	26	1
GSE60244	Suarez	全血	GPL10558	因 LRTI 住院的成人	阳性和非典型革兰氏	流感, RSV, MPV	22	71
GSE63990	Tsalik	全血	GPL571	患有 ARI 的成年人	多	多	70	115
E-MEXP-3589	Almansa	全血	GPL10332	w/COPD w/感染的成人	革兰氏阳性, 革兰氏阴性, 非典型	流感, RSV, MPV	4	5

[0299] 表2与纳入标准匹配且具有单一已知病原体类型(病毒或细菌)的验证数据集。PICU:儿科重症监护室。RSV:呼吸道合胞病毒。LRTI:下呼吸道感染。DHF:登革热出血热。DSS:登革热休克综合症。

[0300]

收录号	作者	组织	平台	人口统计	特定病原体	细菌数量	病毒数量
E-MEXP-3567	Irwin	全血	GPL96	患有细菌性脑膜炎或肺炎的马拉维儿童	肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟氏球菌或流感嗜血杆菌	12	0
GSE11755	Emonts	全血	GPL570	脑膜炎球菌脓毒症的PICU患儿	脑膜炎奈瑟菌	6	0
GSE13015	Pankla	全血	GPL6106	患有细菌性脓毒症的成年人	B. pseudomallei 等	45	0
			GPL6947			15	0
GSE22098	Berry	全血	GPL6947	患有革兰氏阳性感染的儿童	葡萄球菌和链球菌	52	0
GSE28750	Sutherland	全血	GPL570	患有社区获得性细菌性脓毒症的成年人	多种细菌	10	0
GSE29161	Thuny	全血	GPL6480	患有天然瓣膜感染的心内膜炎的成人	葡萄球菌和链球菌	5	0
GSE33341	Ahn	全血	GPI571	有脓毒性血流感染的成年人	金黄色葡萄球菌或大肠杆菌	51	0
GSE40586	Lill	全血	GPL6244	细菌性脑膜炎	多种细菌	21	0
GSE42834	Bloom	全血	GPL10558	细菌性肺炎		19	0
GSE57065	Cazalis	全血	GPL570	患有细菌感染性休克的成年人	多种细菌	82	0
GSE69528	Conejero	全血	GPL10558	患有细菌性脓毒症的成年人	B. pseudomallei 等	83	0
E-MTAB-3162	van de Weg	全血	GPL570	印度尼西亚患者 > 14 岁，无并发症和严重的登革热	登革热	0	30
GSE17156	Zaas	全血	GPL571	具有病毒攻击峰值症状的志愿者	流感，RSV，鼻病毒	0	27

[0301]

GSE21802	Bermejo-Martin	全血	GPL6102	患有脓毒性流感的成人	流感(H1N1)	0	12
GSE27131	Berdal	全血	GPL6244	患有脓毒性流感的成人, 机械通气	流感(H1N1)	0	7
GSE38900	Mejias	全血	GPL10558	患有急性 LRTI 的儿童	RSV	0	28
			GPL6884		流感, RSV, 鼻病毒	0	153
GSE51808	Kwissa	全血	GPL13158	患有无并发症登革热和 DHF 的儿童和成人	登革热	0	28
GSE68310	Zhai	全血	GPL10558	患有急性呼吸道感染的成人	主要是流感和鼻病毒	0	211
GSE16129	Ardura	PBMC	GPL6106	有侵入性葡萄球菌感染的儿童	金黄色葡萄球菌	9	0
			GPL96			46	0
GSE23140	Liu	PBMC	GPL6254	患有急性中耳炎的儿童	肺炎链球菌	4	0
GSE34205	Ioannidis	PBMC	GPL570	急性呼吸道感染婴幼儿	流感, RSV	0	79
GSE38246	Popper	PBMC	GPL15615	尼加拉瓜儿童, 患有无并发症的登革热、DHF 和 DSS	登革热	0	95
GSE69606	Brand	PBMC	GPL570	患有轻度至重度 RSV 的儿童	RSV	0	26

[0302] 补充表1. 在多组群分析中发现所有基因的列表是显著的 ($q < 0.01$, 总体上 $ES > 2$ 倍, 并且在 PBMC 和全血中 ES 均 > 1.5 倍)。

[0303]

	概要效果大小	概要效果大小标准偏差	τ^2	异质性 p 值	Q	df	总体 p 值	总体 FDR(q 值)	平均发现加权 AUC
OAS1	1.184	0.146	0.105	0.003	21.322	7	4.56E-16	5.43E-12	0.808
IFIT1	1.422	0.203	0.192	0.007	19.389	7	2.47E-12	4.42E-09	0.826
TSPO	-1.233	0.177	0.141	0.009	18.858	7	3.42E-12	5.79E-09	0.781
SAMD9	1.063	0.155	0.072	0.121	11.416	7	7.30E-12	9.66E-09	0.752
EMR1	-1.074	0.158	0.054	0.206	9.705	7	9.39E-12	1.12E-08	0.768
ISG15	1.625	0.242	0.278	0.008	19.227	7	1.79E-11	1.93E-08	0.829
HERC5	1.361	0.207	0.178	0.032	15.336	7	4.58E-11	3.89E-08	0.794
NINJ2	-1.008	0.154	0.048	0.223	9.434	7	5.75E-11	4.67E-08	0.741

[0304]

DDX60	1.303	0.200	0.159	0.042	14.565	7	6.91E-11	5.25E-08	0.797
HESX1	1.107	0.172	0.091	0.116	11.549	7	1.28E-10	8.69E-08	0.749
IFI6	1.292	0.204	0.199	0.005	20.207	7	2.28E-10	1.33E-07	0.794
MX1	1.600	0.253	0.328	0.003	21.525	7	2.63E-10	1.49E-07	0.826
OASL	1.192	0.189	0.195	0.001	25.432	7	2.73E-10	1.52E-07	0.788
LAX1	1.114	0.178	0.103	0.097	12.125	7	3.59E-10	1.86E-07	0.769
ACPP	-1.143	0.183	0.135	0.035	15.099	7	4.41E-10	2.19E-07	0.777
TBXAS1	-1.213	0.195	0.159	0.031	15.409	7	5.43E-10	2.55E-07	0.765
IFIT5	1.076	0.174	0.126	0.027	15.825	7	6.47E-10	3.00E-07	0.760
IFIT3	1.331	0.216	0.269	0.000	32.727	7	7.55E-10	3.42E-07	0.794
KCTD14	1.163	0.190	0.161	0.011	18.106	7	8.80E-10	3.83E-07	0.739
OAS2	1.379	0.230	0.346	0.000	56.480	7	1.99E-09	7.33E-07	0.830
PGD	-1.121	0.189	0.130	0.062	13.439	7	2.95E-09	1.01E-06	0.752
RTP4	1.084	0.189	0.132	0.059	13.565	7	9.15E-09	2.68E-06	0.741
PARP12	1.189	0.208	0.193	0.021	16.436	7	1.12E-08	3.13E-06	0.769
LY6E	1.479	0.260	0.363	0.001	23.586	7	1.29E-08	3.48E-06	0.818
S100A12	-1.067	0.190	0.135	0.056	13.727	7	1.81E-08	4.58E-06	0.737
ADA	1.015	0.183	0.146	0.015	17.395	7	2.79E-08	6.47E-06	0.730
IFI44L	1.727	0.311	0.568	0.000	31.320	7	2.90E-08	6.63E-06	0.823
SORT1	-1.013	0.184	0.161	0.005	20.064	7	4.00E-08	8.89E-06	0.760
IFI27	2.299	0.423	1.147	0.000	50.156	7	5.67E-08	1.16E-05	0.867
RSAD2	1.573	0.292	0.528	0.000	35.451	7	7.48E-08	1.47E-05	0.825
IFI44	1.519	0.283	0.493	0.000	37.895	7	8.24E-08	1.57E-05	0.816
OAS3	1.285	0.240	0.344	0.000	33.835	7	9.09E-08	1.69E-05	0.808
IFIH1	1.014	0.192	0.183	0.003	21.908	7	1.36E-07	2.42E-05	0.788
TNIP1	-1.023	0.194	0.152	0.040	14.735	7	1.42E-07	2.50E-05	0.749
RAB31	-1.167	0.225	0.284	0.000	31.645	7	2.27E-07	3.70E-05	0.753
SIGLEC1	1.447	0.281	0.493	0.000	38.460	7	2.59E-07	4.13E-05	0.816
SLC12A9	-1.215	0.237	0.306	0.000	27.836	7	2.87E-07	4.43E-05	0.786
JUP	1.008	0.198	0.209	0.000	26.258	7	3.66E-07	5.40E-05	0.783
STAT1	1.009	0.199	0.260	0.000	59.749	7	3.78E-07	5.51E-05	0.739
CUL1	1.060	0.212	0.225	0.004	20.680	7	5.96E-07	7.91E-05	0.753
PLP2	-1.246	0.250	0.325	0.002	22.620	7	5.99E-07	7.92E-05	0.768
IMPA2	-1.428	0.290	0.485	0.000	29.554	7	8.28E-07	0.00010168	0.778
DNMT1	1.071	0.217	0.222	0.012	18.048	7	8.34E-07	0.00010169	0.741
IFIT2	1.103	0.226	0.273	0.001	23.533	7	1.01E-06	0.00011836	0.749
GPAA1	-1.275	0.265	0.432	0.000	43.119	7	1.50E-06	0.0001581	0.775
CHST12	1.177	0.246	0.342	0.000	27.608	7	1.62E-06	0.00016794	0.772
LTA4H	-1.585	0.332	0.666	0.000	36.759	7	1.76E-06	0.00017814	0.766
RTN3	-1.045	0.221	0.307	0.000	46.192	7	2.39E-06	0.00022179	0.757

[0305]

CETP	-1.132	0.242	0.333	0.000	29.766	7	2.86E-06	0.00025585	0.728
ISG20	1.214	0.262	0.411	0.000	34.693	7	3.64E-06	0.00030743	0.758
TALDO1	-1.138	0.246	0.344	0.000	30.764	7	3.66E-06	0.00030848	0.737
DHX58	1.197	0.259	0.370	0.001	24.871	7	3.94E-06	0.00032598	0.732
EIF2AK2	1.347	0.293	0.554	0.000	47.713	7	4.28E-06	0.00034864	0.796
HK3	-1.109	0.242	0.304	0.002	22.157	7	4.53E-06	0.00036318	0.748
ACAA1	-1.077	0.235	0.309	0.000	28.834	7	4.61E-06	0.00036811	0.745
XAF1	1.300	0.288	0.552	0.000	55.144	7	6.56E-06	0.0004871	0.782
GZMB	1.203	0.267	0.394	0.000	26.203	7	6.72E-06	0.00049528	0.770
CAT	-1.034	0.230	0.322	0.000	43.416	7	6.86E-06	0.00050173	0.710
DOK3	-1.035	0.233	0.295	0.001	25.110	7	9.08E-06	0.00062004	0.709
SORL1	-1.213	0.273	0.487	0.000	56.464	7	9.12E-06	0.00062162	0.777
PYGL	-1.157	0.261	0.375	0.001	25.452	7	9.46E-06	0.00064062	0.754
DYSF	-1.127	0.256	0.359	0.001	24.813	7	1.09E-05	0.00071449	0.748
TWF2	-1.081	0.248	0.326	0.002	23.101	7	1.27E-05	0.00078837	0.736
TKT	-1.155	0.266	0.434	0.000	40.903	7	1.40E-05	0.000852	0.728
CTSB	-1.080	0.249	0.403	0.000	64.209	7	1.48E-05	0.00088313	0.695
FLII	-1.159	0.271	0.461	0.000	46.721	7	1.95E-05	0.00110142	0.716
PROS1	-1.250	0.296	0.520	0.000	31.989	7	2.37E-05	0.00127457	0.708
NRD1	-1.103	0.261	0.400	0.000	31.123	7	2.40E-05	0.00128279	0.730
STAT5B	-1.013	0.240	0.343	0.000	44.775	7	2.46E-05	0.0013136	0.736
CYBRD1	-1.022	0.242	0.357	0.000	36.401	7	2.48E-05	0.00131834	0.715
PTAFR	-1.083	0.257	0.403	0.000	39.437	7	2.55E-05	0.00134828	0.727
LAPTM5	-1.010	0.243	0.341	0.000	31.034	7	3.32E-05	0.00165747	0.718

[0306] 补充表2.具有未感染的炎症病症的数据集用于测试IADM.其他数据集列于表1和表2中。ICU:重症监护病房。CAP:社区获得性肺炎。SLE:系统性红斑狼疮。

[0307]

收录号	非感染病症	感染病症	非感染数	感染数
GSE28750	手术后成人	患有社区获得性细菌性脓毒症的成年人	11	10
GSE40012	成人ICU中未感染的SIRS	ICU患有CAP的成年人	24	47

[0308]

GSE66099	儿科 ICU 中未感染的 SIRS	小儿脓毒症, 严重脓毒症和感染性休克	30	120
E-MEXP-3589	未感染住院的 COPD 患者	住院患有 COPD 伴呼吸道感染的患者	14	9
GSE22098	患有 SLE 和 Still 病的儿童和成人	患有革兰氏阳性感染的儿童	141	52
GSE42834	患有结节病和肺癌的成年人	患有细菌性肺炎的成人	99	19

[0309]

补充表 3. 通过使用递归贪婪前向搜索算法识别的诊断基因集。

递归前向 搜索中的 顺序	病毒感染阳性	细菌感染阳性	GSE6269 gpl2507 AUC	GSE6269 gpl570 AUC	GSE6269 gpl96 AUC	GSE20346 gpl6947 AUC	GSE40012 gpl6947 AUC	GSE40396 gpl10558 AUC	GSE42026 gpl6947 AUC	GSE66099 gpl570 AUC	mean discovery AUC
1	IFI27, JUP, LAX1	HK3, TNIP1, GPAAL1, CTSB	0.992	1	0.976	1	1	0.879	0.938	0.844	0.954
2	OAS2, CUL1	SLC12A9, ACPP, STAT5B	0.977	0.967	0.935	1	0.977	0.896	0.858	0.817	0.928
3	ISG15, CHST12	EMR1, FLII	0.945	0.933	0.938	1	0.949	0.9	0.858	0.796	0.915
4	IFIT1, SIGLEC1, ADA	PTAFR, NRDI, PLP2	1	1	0.944	1	0.975	0.907	0.858	0.764	0.931
5	MX1	DYSF, TWF2	1	0.925	0.916	1	0.977	0.961	0.848	0.706	0.917
6	RSAD2	SORT1, TSPO	0.961	0.942	0.947	1	0.952	0.879	0.9	0.736	0.915
7	IFI44L, GZMB, KCTD14	TBXAS1, ACAA1, S100A12	0.938	0.958	0.911	1	0.977	0.918	0.854	0.746	0.913
8	LY6E	PGD, LAPTM5	0.984	0.967	0.916	1	0.977	0.864	0.885	0.697	0.911
9	IFI44, HESX1, OASL	NIN2, DOK3, SORL1, RAB31	0.961	0.967	0.94	1	0.957	0.889	0.851	0.742	0.913
10	OAS1	IMPA2, LTA4H	0.992	0.958	0.858	1	0.939	0.904	0.875	0.716	0.905
11	OAS3, EIF2AK2	TALDO1	0.945	0.992	0.928	0.979	0.851	0.793	0.847	0.717	0.882
12	DDX60, DNMT1	TKT	0.984	0.908	0.898	0.99	0.929	0.829	0.886	0.65	0.884
13	HERC5, IFIH1, SAMD9	PYGL, CETP, PROSI	0.961	0.925	0.925	0.958	0.902	0.811	0.85	0.678	0.876
14	IFI6	RTN3, CAT	0.938	0.983	0.913	1	0.889	0.854	0.79	0.651	0.877
15	IFIT3, IFIT5	CYBRD1	0.938	0.925	0.901	0.958	0.866	0.729	0.858	0.645	0.852
16	XAF1, ISG20, PARP12	null	0.867	0.925	0.944	0.948	0.841	0.764	0.837	0.598	0.84
17	IFIT2, DHX58, STAT1	null	0.883	0.9	0.848	0.938	0.879	0.736	0.833	0.578	0.824

[0310]

补充表 4. 2 基因组合的曲线下面积(AUC)。每个 2 基因集取自通过迭代贪婪向前搜索(71 个基因库)发现的基因集。AUC 是发现数据集的平均 AUC。仅显示那些平均 AUC≥0.80 的双基因组合。

基因 1	基因 2	AUC	基因 1	基因 2	AUC	基因 1	基因 2	AUC	基因 1	基因 2	AUC	基因 1	基因 2	AUC
SIGLEC1	SLC12A9	0.925	STAT5B	LT44H	0.881	EIF2AK2	NINJ2	0.864	IFIT2	PLP2	0.851	CYBRD1	PGD	0.836
IFI27	HK3	0.921	ADA	IFI44L	0.88	GZMB	IFI6	0.864	IFIT5	RSAD2	0.851	DYSF	SORL1	0.836
IFI27	SI00A12	0.919	ADA	ISG15	0.88	HERC5	CAT	0.864	IFIT5	CYBRD1	0.851	FLII	TSPO	0.836
SIGLEC1	IMPA2	0.916	ADA	RSAD2	0.88	HERC5	FLII	0.864	ISG20	OAS3	0.851	IMPA2	TBXAS1	0.836
SIGLEC1	TBXAS1	0.916	DDX60	RAB31	0.88	HERC5	NRD1	0.864	ISG20	CETP	0.851	LAPTM5	SI00A12	0.836
IFI27	DYSF	0.915	DDX60	STAT5B	0.88	HERC5	RTN3	0.864	JUP	SORT1	0.851	PGD	PROS1	0.836
IFI27	TNIP1	0.915	DNMT1	IFI6	0.88	HERC5	TNIP1	0.864	LAX1	TSPO	0.851	PGD	TBXAS1	0.836
SIGLEC1	ACAA1	0.914	EIF2AK2	TBXAS1	0.88	IFI44	IFI44L	0.864	LY6E	OASL	0.851	ADA	NRD1	0.835
SIGLEC1	DYSF	0.914	HERC5	SORL1	0.88	IFI44	MX1	0.864	MX1	XAF1	0.851	ADA	SORL1	0.835
IFI27	TSPO	0.913	HERC5	TBXAS1	0.88	IFI44	RSAD2	0.864	OAS1	OAS3	0.851	DNMT1	IFIT2	0.835
OAS2	SLC12A9	0.913	HESX1	LT44H	0.88	IFI6	PROS1	0.864	OAS2	XAF1	0.851	DNMT1	CTSB	0.835
IFI27	EMR1	0.912	HESX1	SORL1	0.88	IFIH1	ISG15	0.864	PARP12	TALDO1	0.851	GZMB	STAT1	0.835
SIGLEC1	HK3	0.912	IFI44	IMPA2	0.88	IFIT2	EMR1	0.864	STAT1	TBXAS1	0.851	HERC5	SAMD9	0.835
IFI27	SLC12A9	0.911	IFI44	RAB31	0.88	IFIT2	SORL1	0.864	XAF1	GPA1	0.851	HERC5	STAT1	0.835
IFI27	SORT1	0.911	IFI44L	DOK3	0.88	IFIT3	ACAA1	0.864	XAF1	RTN3	0.851	HESX1	IFIH1	0.835
OAS3	HK3	0.911	IFIH1	TSPO	0.88	IFIT3	LT44H	0.864	SLC12A9	LAPTM5	0.851	IFI6	STAT1	0.835
SIGLEC1	STAT5B	0.911	IFIT5	RAB31	0.88	IFIT5	PLP2	0.864	NRD1	SLC12A9	0.851	KCTD14	SAMD9	0.835
IFIT1	HK3	0.91	IFIT5	SORL1	0.88	ISG15	OAS1	0.864	RTN3	SORL1	0.851	LAX1	HK3	0.835
SIGLEC1	EMR1	0.91	JUP	MX1	0.88	ISG20	RAB31	0.864	SI00A12	TBXAS1	0.851	SAMD9	SIGLEC1	0.835
IFI27	PGD	0.909	JUP	NINJ2	0.88	ISG20	STAT5B	0.864	SLC12A9	TWF2	0.851	STAT1	GPA1	0.835
IFI27	IFI27	0.908	JUP	STAT5B	0.88	KCTD14	TKT	0.864	TNIP1	SORL1	0.851	ACPP	PTAFR	0.835
IFI27	JUP	0.908	KCTD14	ACPP	0.88	LAX1	LT44H	0.864	ADA	SLC12A9	0.85	CAT	DYSF	0.835
IFI27	ACAA1	0.908	KCTD14	GPA1	0.88	PARP12	DYSF	0.864	CHST12	SAMD9	0.85	CETP	NRD1	0.835
IFI27	GPA1	0.908	KCTD14	LT44H	0.88	PARP12	NINJ2	0.864	CHST12	CETP	0.85	CTSB	NRD1	0.835
IFI27	NRD1	0.908	KCTD14	PLP2	0.88	PARP12	TBXAS1	0.864	CUL1	TKT	0.85	CYBRD1	SI00A12	0.835
IFI27	STAT5B	0.908	KCTD14	TNIP1	0.88	SAMD9	TBXAS1	0.864	DDX60	EIF2AK2	0.85	DYSF	SLC12A9	0.835
IFIT1	DYSF	0.908	LAX1	OAS3	0.88	GPA1	PLP2	0.864	DHX58	SIGLEC1	0.85	EMR1	PTAFR	0.835
OAS1	HK3	0.908	LAX1	SIGLEC1	0.88	STAT5B	PGD	0.864	GZMB	ACAA1	0.85	EMR1	SORT1	0.835
OAS1	SLC12A9	0.908	LY6E	LT44H	0.88	SI00A12	SLC12A9	0.864	GZMB	ACPP	0.85	FLII	GPA1	0.835
OAS2	PTAFR	0.908	OAS3	NINJ2	0.88	ADA	IFIT5	0.863	GZMB	FLII	0.85	FLII	PLP2	0.835
OAS3	SLC12A9	0.908	OAS3	TWF2	0.88	CUL1	PLP2	0.863	GZMB	PYGL	0.85	HK3	IMPA2	0.835
SIGLEC1	FLII	0.908	OASL	RTN3	0.88	DDX60	CAT	0.863	IFIH1	RSAD2	0.85	LAPTM5	RAB31	0.835
SIGLEC1	TSPO	0.908	PARP12	STAT5B	0.88	DNMT1	OAS3	0.863	IFIT1	XAF1	0.85	LAPTM5	RTN3	0.835
CHST12	IFI27	0.907	RSAD2	PGD	0.88	GZMB	IFIT3	0.863	IFIT2	RTN3	0.85	NINJ2	RTN3	0.835
DNMT1	IFI27	0.907	RSAD2	PYGL	0.88	HERC5	ISG15	0.863	IFIT5	MX1	0.85	NRD1	PYGL	0.835
IFI27	ACPP	0.907	GPA1	RAB31	0.88	HESX1	OAS2	0.863	ISG20	TKT	0.85	NRD1	SI00A12	0.835

[0311]

IF127	CETP	0.907	GPAAI	SLC12A9	0.88	IF144	OASL	0.863	KCTD14	XAFI	0.85	PTAFR	PLP2	0.835
IFT1	PTAFR	0.907	LTA4H	TNIP1	0.88	IF16	IFT1	0.863	MX1	PARP12	0.85	PYGL	TBXASI	0.835
ISG15	PTAFR	0.907	ADA	HERC5	0.879	IF16	LY6E	0.863	OAS3	CYBRD1	0.85	CHST12	PROSI	0.834
MX1	DYSF	0.907	ADA	OAS3	0.879	IFIH1	LAX1	0.863	OASL	CAT	0.85	DDX60	DHX58	0.834
SIGLEC1	DOK3	0.907	CHST12	ISG15	0.879	IFT3	JUP	0.863	OASL	CYBRD1	0.85	DNMT1	CYBRD1	0.834
IF127	LAX1	0.906	CHST12	STAT5B	0.879	IFT3	RTN3	0.863	PARP12	GPAAI	0.85	DNMT1	PYGL	0.834
IF127	DOK3	0.906	GZMB	OAS3	0.879	IFT5	LTA4H	0.863	RSAD2	XAF1	0.85	DNMT1	SI00A12	0.834
IF127	PTAFR	0.906	HERC5	TSPO	0.879	ISG15	OASL	0.863	SIGLEC1	XAF1	0.85	GZMB	RTN3	0.834
IF127	RAB31	0.906	IF144	LY6E	0.879	ISG20	MX1	0.863	STAT1	LTA4H	0.85	GZMB	SORT1	0.834
IF127	SORL1	0.906	IF144	DYSF	0.879	JUP	SORL1	0.863	ACAA1	RTN3	0.85	IFIH1	IFT3	0.834
IFT1	SLC12A9	0.906	IF144	LTA4H	0.879	KCTD14	EMR1	0.863	ACPP	CAT	0.85	IFT2	GPAAI	0.834
ISG15	SORT1	0.906	IF144L	PGD	0.879	KCTD14	FLII	0.863	ACPP	PGD	0.85	IFT2	LAPTM5	0.834
MX1	EMR1	0.906	IF144L	TWF2	0.879	KCTD14	LAPTM5	0.863	ACPP	SLC12A9	0.85	IFT3	IFT5	0.834
MX1	HK3	0.906	IFIH1	DYSF	0.879	KCTD14	SORL1	0.863	CAT	IMPA2	0.85	IFT3	XAF1	0.834
MX1	SLC12A9	0.906	IFT1	JUP	0.879	KCTD14	STAT5B	0.863	CTSB	IMPA2	0.85	IFT5	OAS1	0.834
MX1	SORL1	0.906	IFT1	PROSI	0.879	LY6E	OAS3	0.863	EMR1	SI00A12	0.85	LAX1	NIN12	0.834
OAS2	DYSF	0.906	IFT3	SORT1	0.879	OASL	PROSI	0.863	GPAAI	PGD	0.85	LAX1	SORT1	0.834
OAS2	TSPO	0.906	ISG15	CETP	0.879	PARP12	ACPP	0.863	NIN12	SLC12A9	0.85	ACPP	PYGL	0.834
RSAD2	DYSF	0.906	ISG15	RTN3	0.879	SAMD9	PYGL	0.863	SI00A12	TWF2	0.85	CAT	NRD1	0.834
IF127	NIN12	0.905	OAS3	GPAAI	0.879	CYBRD1	SLC12A9	0.863	CHST12	NIN12	0.849	CAT	RAB31	0.834
IF127	PROSI	0.905	OASL	PYGL	0.879	LTA4H	NRD1	0.863	CUL1	CTSB	0.849	CTSB	PGD	0.834
OAS1	DYSF	0.905	PARP12	SORL1	0.879	LTA4H	TBXASI	0.863	CUL1	NIN12	0.849	DYSF	EMR1	0.834
OASL	DYSF	0.905	GPAAI	RTN3	0.879	RTN3	SLC12A9	0.863	DDX60	OASL	0.849	DYSF	PROSI	0.834
RSAD2	SLC12A9	0.905	ADA	IF16	0.878	ADA	IFT3	0.862	DHX58	ISG15	0.849	DYSF	RTN3	0.834
SIGLEC1	ACPP	0.905	CHST12	DDX60	0.878	CHST12	LY6E	0.862	DHX58	OAS2	0.849	DYSF	SI00A12	0.834
IF127	FLII	0.904	CHST12	MX1	0.878	CHST12	NRD1	0.862	DHX58	RSAD2	0.849	EMR1	NIN12	0.834
IF127	LAPTM5	0.904	DDX60	LAX1	0.878	CUL1	TBXASI	0.862	DHX58	FLII	0.849	EMR1	TWF2	0.834
IFT1	EMR1	0.904	DHX58	PTAFR	0.878	CUL1	TWF2	0.862	DNMT1	TSPO	0.849	HK3	STAT5B	0.834
IFT1	SORL1	0.904	DNMT1	IFT1	0.878	DDX60	KCTD14	0.862	EIF2AK2	HERC5	0.849	HK3	TNIP1	0.834
MX1	PTAFR	0.904	GZMB	IFT1	0.878	DHX58	PGD	0.862	EIF2AK2	IFT3	0.849	PTAFR	PYGL	0.834
OAS2	SORL1	0.904	GZMB	MX1	0.878	DHX58	TBXASI	0.862	GZMB	PARP12	0.849	SORL1	STAT5B	0.834
OAS3	DYSF	0.904	GZMB	RSAD2	0.878	DNMT1	SORL1	0.862	GZMB	CETP	0.849	SORT1	TNIP1	0.834
OASL	HK3	0.904	HERC5	RAB31	0.878	EIF2AK2	IF16	0.862	HERC5	IF16	0.849	ADA	PGD	0.833
RSAD2	HK3	0.904	IF144	NIN12	0.878	EIF2AK2	OAS3	0.862	HERC5	OAS3	0.849	CUL1	DHX58	0.833
SIGLEC1	SORT1	0.904	IF144	STAT5B	0.878	HERC5	GPAAI	0.862	HEX1	NIN12	0.849	DHX58	EIF2AK2	0.833
CHST12	GPAAI	0.903	IF144L	FLII	0.878	HERC5	TKT	0.862	IFT1	IFT5	0.849	DHX58	CETP	0.833
IF127	CTSB	0.903	IF144L	LTA4H	0.878	HEX1	LY6E	0.862	IFT2	TALDOI	0.849	DHX58	TALDOI	0.833
IF127	IMPA2	0.903	IF144L	TNIP1	0.878	IFI44L	IFIH1	0.862	IFT5	SIGLEC1	0.849	DNMT1	EMR1	0.833
IF127	TBXASI	0.903	IF16	DOK3	0.878	IFI44L	OAS1	0.862	IFT5	CTSB	0.849	IFT2	TWF2	0.833
IF127	TWF2	0.903	IF16	LAPTM5	0.878	IFI44L	OAS3	0.862	IFT5	PGD	0.849	IFT3	PARP12	0.833
IFT1	SORT1	0.903	IFIH1	EMR1	0.878	IF16	CYBRD1	0.862	IFT5	PROSI	0.849	IFT3	SAMD9	0.833

[0312]

OAS2	ACAA1	0.903	IFIT3	ACPP	0.878	IFIT3	ISG15	0.862	JUP	OASL	0.849	IFIT5	OASL	0.833
OAS2	STAT5B	0.903	ISG15	CAT	0.878	IFIT3	PROS1	0.862	KCTD14	S100A12	0.849	LAX1	CAT	0.833
OAS3	SORT1	0.903	ISG15	TALDOI	0.878	IFIT3	PYGL	0.862	LAX1	PTAFR	0.849	OAS1	SAMD9	0.833
EIF2AK2	HK3	0.902	JUP	CTSB	0.878	IFIT3	TKT	0.862	PARP12	RSAD2	0.849	SAMD9	TKT	0.833
IF127	MX1	0.902	KCTD14	RSAD2	0.878	IFIT5	ISG15	0.862	SAMD9	CAT	0.849	ACAA1	RAB31	0.833
IF127	OAS2	0.902	LAX1	OASL	0.878	IFIT5	LAX1	0.862	XAF1	PYGL	0.849	DOK3	S100A12	0.833
IF127	LTA4H	0.902	LY6E	RTN3	0.878	IFIT5	S100A12	0.862	ACPP	NRD1	0.849	DYSF	IMPA2	0.833
IF127	PLP2	0.902	LY6E	TKT	0.878	ISG20	RSAD2	0.862	LTA4H	PTAFR	0.849	EMR1	FLII	0.833
IFIT1	RAB31	0.902	MX1	SIGLEC1	0.878	JUP	LY6E	0.862	ADA	IFIT2	0.848	IMPA2	TWF2	0.833
ISG15	EMR1	0.902	OAS3	S100A12	0.878	MX1	RSAD2	0.862	CHST12	JUP	0.848	PGD	PLP2	0.833
ISG15	SLC12A9	0.902	OASL	TWF2	0.878	OAS1	CYBRD1	0.862	CHST12	XAF1	0.848	PLP2	RAB31	0.833
MX1	TSPO	0.902	RSAD2	FLII	0.878	OAS2	RSAD2	0.862	CUL1	IFIT3	0.848	PTAFR	RTN3	0.833
OAS2	HK3	0.902	RSAD2	GPAI1	0.878	PARP12	ACAA1	0.862	CUL1	CAT	0.848	PTAFR	TSPO	0.833
OAS2	PGD	0.902	RSAD2	TALDOI	0.878	STAT1	HK3	0.862	DDX60	CYBRD1	0.848	PYGL	TSPO	0.833
RSAD2	SORT1	0.902	XAF1	DYSF	0.878	XAF1	PLP2	0.862	DHX58	LAPTM5	0.848	SORT1	TALDOI	0.833
SIGLEC1	PGD	0.902	XAF1	SORT1	0.878	ACPP	LTA4H	0.862	DNMT1	TALDOI	0.848	TALDOI	TSPO	0.833
SIGLEC1	PLP2	0.902	DDX60	IMPA2	0.877	CTSB	GPAI1	0.862	EIF2AK2	OAS1	0.848	ADA	NINJ2	0.832
SIGLEC1	PTAFR	0.902	DDX60	PTAFR	0.877	RAB31	STAT5B	0.862	GZMB	IFIH1	0.848	CHST12	GZMB	0.832
ADA	IF127	0.901	DDX60	TBXAS1	0.877	SORL1	TSPO	0.862	GZMB	DYSF	0.848	CUL1	GZMB	0.832
EIF2AK2	DYSF	0.901	IF144	DNMT1	0.877	ADA	SAMD9	0.861	HERC5	IFIT3	0.848	DHX58	ISG20	0.832
JUP	PGD	0.901	IF144L	DNMT1	0.877	CHST12	EIF2AK2	0.861	IF16	PARP12	0.848	DNMT1	PROS1	0.832
LY6E	DYSF	0.901	LAX1	HERC5	0.877	CHST12	TNIP1	0.861	IFIH1	IFIT1	0.848	HESX1	IFIT5	0.832
LY6E	TNIP1	0.901	HESX1	SORT1	0.877	CUL1	LY6E	0.861	IFIH1	LAPTM5	0.848	IFIT2	OAS1	0.832
MX1	IMPA2	0.901	IF144L	LAPTM5	0.877	CUL1	RSAD2	0.861	IFIT2	MX1	0.848	ISG20	KCTD14	0.832
OAS2	RAB31	0.901	IFIT1	CAT	0.877	CUL1	ACPP	0.861	ISG20	DOK3	0.848	JUP	KCTD14	0.832
IF127	ISG20	0.9	IFIT3	TBXAS1	0.877	CUL1	PTAFR	0.861	ISG20	PTAFR	0.848	OAS3	SAMD9	0.832
IF127	OAS1	0.9	JUP	EMR1	0.877	DDX60	SIGLEC1	0.861	JUP	STAT1	0.848	OAS3	STAT1	0.832
IF127	RSAD2	0.9	KCTD14	PGD	0.877	DNMT1	OASL	0.861	LAX1	ACAA1	0.848	SAMD9	RTN3	0.832
IF127	TALDOI	0.9	OAS1	LAPTM5	0.877	HERC5	LY6E	0.861	LAX1	TBXAS1	0.848	ACAA1	PGD	0.832
IF144	SLC12A9	0.9	OAS1	RTN3	0.877	HESX1	OAS3	0.861	LAX1	TKT	0.848	CAT	CETP	0.832
ISG15	HK3	0.9	OASL	TALDOI	0.877	HESX1	NRD1	0.861	LY6E	PARP12	0.848	CAT	RTN3	0.832
LY6E	SLC12A9	0.9	XAF1	EMR1	0.877	IF144	IFIT1	0.861	OAS2	SAMD9	0.848	CETP	S100A12	0.832
MX1	DOK3	0.9	XAF1	PTAFR	0.877	IF16	ISG20	0.861	PARP12	CETP	0.848	CTSB	HK3	0.832
MX1	PGD	0.9	LTA4H	EMR1	0.877	IF16	CAT	0.861	STAT1	ACPP	0.848	CYBRD1	DOK3	0.832
OAS3	EMR1	0.9	CHST12	IF144	0.876	IFIH1	TALDOI	0.861	ACPP	LAPTM5	0.848	DOK3	RTN3	0.832
RSAD2	SORL1	0.9	CUL1	ACAA1	0.876	IFIT3	TWF2	0.861	ACPP	PLP2	0.848	DYSF	PLP2	0.832
SIGLEC1	TWF2	0.9	DHX58	SORL1	0.876	ISG20	SORL1	0.861	CAT	LTA4H	0.848	DYSF	RAB31	0.832
GZMB	IF127	0.899	EIF2AK2	CTSB	0.876	JUP	OAS2	0.861	CETP	GPAI1	0.848	DYSF	STAT5B	0.832
IF127	IF144	0.899	EIF2AK2	RTN3	0.876	KCTD14	HK3	0.861	CYBRD1	EMR1	0.848	DYSF	TSPO	0.832
IF127	CYBRD1	0.899	HESX1	ISG15	0.876	KCTD14	TWF2	0.861	PLP2	NRD1	0.848	FLII	NINJ2	0.832
IF127	RTN3	0.899	HESX1	EMR1	0.876	LY6E	CYBRD1	0.861	PROS1	STAT5B	0.848	FLII	RTN3	0.832

[0313]

ISG15	DYSF	0.899	HESX1	PLP2	0.876	OAS3	RSAD2	0.861	S100A12	TNIP1	0.848	FLI1	SORT1	0.832
JUP	TSPO	0.899	IF44	KCTD14	0.876	OAS3	CAT	0.861	SLC12A9	TALDO1	0.848	FLI1	STAT5B	0.832
LY6E	HK3	0.899	IF44	DOK3	0.876	OAS3	PROS1	0.861	SLC12A9	TBXAS1	0.848	HK3	PLP2	0.832
LY6E	PGD	0.899	IF44	TNIP1	0.876	SAMD9	STAT5B	0.861	SLC12A9	TKT	0.848	LAPTM5	TSPO	0.832
OAS1	IMPA2	0.899	IF44L	KCTD14	0.876	STAT1	SLC12A9	0.861	STAT5B	TALDO1	0.848	NINJ2	RAB31	0.832
OAS1	TSPO	0.899	IF44L	LY6E	0.876	XAF1	IMPA2	0.861	STAT5B	TKT	0.848	NINJ2	S100A12	0.832
OAS2	IMPA2	0.899	IF16	LTA4H	0.876	GPAAL1	CAT	0.861	ADA	TNIP1	0.847	PGD	SORT1	0.832
RSAD2	EMR1	0.899	IF16	STAT5B	0.876	GPAAL1	CYBRD1	0.861	DHX58	CHST12	0.847	PTAFR	PROS1	0.832
EIF2AK2	SLC12A9	0.898	IFIT1	KCTD14	0.876	EMR1	GPAAL1	0.861	CHST12	TALDO1	0.847	PTAFR	SORL1	0.832
IFIT1	IF127	0.898	IFIT1	GPAAL1	0.876	GPAAL1	TKT	0.861	CUL1	EMR1	0.847	RTN3	TWF2	0.832
ISG15	IF127	0.898	JUP	LAPTM5	0.876	IMPA2	LTA4H	0.861	IF44	DDX60	0.847	STAT1	ADA	0.831
SIGLEC1	IF127	0.898	JUP	TKT	0.876	SLC12A9	SORL1	0.861	IF16	DDX60	0.847	ADA	PLP2	0.831
IF127	PYGL	0.898	KCTD14	ACAA1	0.876	STAT5B	TBXAS1	0.861	JUP	DHX58	0.847	ISG20	CHST12	0.831
IF144	HK3	0.898	LY6E	LAX1	0.876	IFIT3	CHST12	0.86	IFIT5	DNMT1	0.847	IFIT5	DDX60	0.831
IFIT1	DOK3	0.898	SAMD9	LAX1	0.876	OASL	CHST12	0.86	DNMT1	CETP	0.847	ISG20	DNMT1	0.831
IFIT1	IMPA2	0.898	LY6E	CETP	0.876	CUL1	NRD1	0.86	OASL	HERC5	0.847	DNMT1	LAPTM5	0.831
JUP	IMPA2	0.898	OASL	CTSB	0.876	DDX60	CTSB	0.86	HESX1	CAT	0.847	SAMD9	LAPTM5	0.831
LY6E	TSPO	0.898	OASL	SORL1	0.876	DDX60	TALDO1	0.86	IF16	IF44	0.847	ACAA1	PROS1	0.831
MX1	ACPP	0.898	XAF1	HK3	0.876	DDX60	TWF2	0.86	XAF1	IF44	0.847	ACPP	EMR1	0.831
MX1	SORT1	0.898	XAF1	SORL1	0.876	DHX58	LAX1	0.86	XAF1	IF16	0.847	CETP	TSPO	0.831
MX1	STAT5B	0.898	IFIT1	CHST12	0.875	DHX58	ACPP	0.86	IFIT2	DOK3	0.847	CYBRD1	FLI1	0.831
OAS2	DOK3	0.898	IF44L	CUL1	0.875	DHX58	RAB31	0.86	OAS2	IFIT5	0.847	EMR1	LAPTM5	0.831
OAS2	GPAAL1	0.898	DDX60	ACAA1	0.875	LY6E	DNMT1	0.86	IFIT5	TNIP1	0.847	HK3	TBXAS1	0.831
OAS3	SORL1	0.898	EIF2AK2	LTA4H	0.875	SIGLEC1	DNMT1	0.86	LAX1	LAPTM5	0.847	NINJ2	NRD1	0.831
OASL	PGD	0.898	HERC5	S100A12	0.875	HERC5	CYBRD1	0.86	LAX1	NRD1	0.847	NINJ2	PYGL	0.831
OASL	PTAFR	0.898	HESX1	TBXAS1	0.875	HESX1	TWF2	0.86	SAMD9	MX1	0.847	PGD	S100A12	0.831
SIGLEC1	SORL1	0.898	HESX1	TSPO	0.875	MX1	IF16	0.86	STAT1	MX1	0.847	PLP2	TKT	0.831
SIGLEC1	TALDO1	0.898	IF44	CTSB	0.875	IF16	FLI1	0.86	PARP12	SIGLEC1	0.847	RTN3	RAB31	0.831
IF127	LY6E	0.897	IF44	GPAAL1	0.875	IF16	RTN3	0.86	SAMD9	CTSB	0.847	ADA	DYSF	0.83
IF127	OAS3	0.897	ISG15	IF144L	0.875	IF16	TKT	0.86	SAMD9	DOK3	0.847	ADA	HK3	0.83
ISG15	TSPO	0.897	SIGLEC1	IF144L	0.875	IF16	TWF2	0.86	ACPP	TSPO	0.847	STAT1	CHST12	0.83
LY6E	EMR1	0.897	IF16	SORL1	0.875	IFIT3	IFIT1	0.86	CYBRD1	IMPA2	0.847	IF16	CUL1	0.83
LY6E	TBXAS1	0.897	MX1	ISG15	0.875	IFIT2	IMPA2	0.86	PGD	EMR1	0.847	KCTD14	DHX58	0.83
MX1	RAB31	0.897	ISG20	SLC12A9	0.875	LY6E	IFIT3	0.86	PYGL	EMR1	0.847	DNMT1	RTN3	0.83
OAS2	ACPP	0.897	KCTD14	TSPO	0.875	MX1	IFIT3	0.86	GPAAL1	PROS1	0.847	IFIT2	HERC5	0.83
OAS2	NRD1	0.897	LY6E	PYGL	0.875	IFIT3	CTSB	0.86	IMPA2	SORT1	0.847	ISG20	IF16	0.83
OAS2	TNIP1	0.897	OAS2	CAT	0.875	IFIT3	NRD1	0.86	LAPTM5	NRD1	0.847	IFIT2	TNIP1	0.83
OAS3	TBXAS1	0.897	OASL	STAT5B	0.875	IFIT5	DYSF	0.86	PLP2	RTN3	0.847	LAX1	CYBRD1	0.83
OASL	SORT1	0.897	PARP12	PTAFR	0.875	ISG20	ACAA1	0.86	PROS1	SORL1	0.847	LAX1	RTN3	0.83
OASL	TSPO	0.897	RSAD2	PROS1	0.875	ISG20	NINJ2	0.86	RAB31	TBXAS1	0.847	SAMD9	OASL	0.83
SIGLEC1	LAPTM5	0.897	RSAD2	RTN3	0.875	LAX1	JUP	0.86	S100A12	TSPO	0.847	XAF1	PARP12	0.83

[0314]

EIF2AK2	IFI27	0.896	ACPP	GPAAI	0.875	LAX1	TNIP1	0.86	JUP	ADA	IMP2	0.846	STAT1	DOK3	0.83
EIF2AK2	SORT1	0.896	CHST12	IFI44L	0.874	OAS1	LY6E	0.86	ADA	ADA	IMP2	0.846	STAT1	NRD1	0.83
EIF2AK2	STAT5B	0.896	CHST12	TWF2	0.874	SIGLECI	OAS1	0.86	ADA	ADA	TBXAS1	0.846	STAT1	PROSI	0.83
EIF2AK2	TSPO	0.896	CUL1	TSPO	0.874	RSAD2	OASL	0.86	ADA	ADA	TSPO	0.846	ACAA1	DYSF	0.83
HESX1	IFI27	0.896	JUP	DDX60	0.874	SAMD9	DYSF	0.86	KCTD14	CHST12	CHST12	0.846	ACAA1	S100A12	0.83
IFI27	IFI27	0.896	DDX60	DYSF	0.874	SIGLECI	CAT	0.86	CHST12	CAT	CAT	0.846	CAT	HK3	0.83
KCTD14	IFI27	0.896	DDX60	LTA4H	0.874	SIGLECI	PROSI	0.86	CHST12	RTN3	RTN3	0.846	CAT	LAPTM5	0.83
PARP12	IFI27	0.896	DHX58	TSPO	0.874	XAF1	NINJ2	0.86	OAS1	CUL1	CUL1	0.846	CETP	CTSB	0.83
IFI27	STAT1	0.896	EIF2AK2	NRD1	0.874	XAF1	NRD1	0.86	OASL	CUL1	CUL1	0.846	CETP	DYSF	0.83
IF16	SORT1	0.896	HERC5	IMP2	0.874	XAF1	TBXAS1	0.86	CUL1	PYGL	PYGL	0.846	CETP	IMP2	0.83
IFIT1	ACPP	0.896	HERC5	STAT5B	0.874	ACAA1	GPAAI	0.86	ISG20	DDX60	DDX60	0.846	CTSB	TBXAS1	0.83
IFIT1	TSPO	0.896	HESX1	ACPP	0.874	ACPP	PROSI	0.86	OAS1	DDX60	DDX60	0.846	CTSB	TWF2	0.83
ISG15	PGD	0.896	IFI44	PLP2	0.874	ACPP	SORL1	0.86	IFIH1	DNMT1	DNMT1	0.846	CYBRD1	TBXAS1	0.83
ISG15	SORL1	0.896	IFI44	S100A12	0.874	CAT	SLC12A9	0.86	DNMT1	NRD1	NRD1	0.846	CYBRD1	TWF2	0.83
LY6E	PTAFR	0.896	IFI44	TWF2	0.874	EMR1	SORL1	0.86	IFIH1	EIF2AK2	EIF2AK2	0.846	IMP2	FLII	0.83
OAS1	SORT1	0.896	IFI44L	RTN3	0.874	HK3	LTA4H	0.86	GZMB	TNIP1	TNIP1	0.846	HK3	NRD1	0.83
OAS1	TBXAS1	0.896	IFI44L	TALDOI	0.874	MPA2	INRD1	0.86	OAS1	HERC5	HERC5	0.846	HK3	PROSI	0.83
OAS2	EMR1	0.896	IFI44L	TKT	0.874	LTA4H	NINJ2	0.86	JUP	HECX1	HECX1	0.846	HK3	SLC12A9	0.83
OAS2	LTA4H	0.896	IFI6	ISG15	0.874	LTA4H	TWF2	0.86	PARP12	IFIH1	IFIH1	0.846	HK3	TWF2	0.83
OAS2	TBXAS1	0.896	IFI6	SIGLECI	0.874	NRD1	TSPO	0.86	STAT1	IFT1	IMP2	0.846	IMP2	PROSI	0.83
OAS3	TSPO	0.896	IFI6	CTSB	0.874	RTN3	STAT5B	0.86	ISG20	IMP2	IMP2	0.846	IMP2	PTAFR	0.83
OASL	EMR1	0.896	IFIH1	ACAA1	0.874	SLC12A9	TSPO	0.86	ISG20	S100A12	S100A12	0.846	IMP2	TALDOI	0.83
OASL	SLC12A9	0.896	IFIH1	SORL1	0.874	CHST12	HK3	0.859	LAX1	PLP2	PLP2	0.846	PYGL	TWF2	0.83
SIGLECI	GPAAI	0.896	IFT1	CETP	0.874	HERC5	CUL1	0.859	SAMD9	RSAD2	RSAD2	0.846	RAB31	S100A12	0.83
IFI27	HERC5	0.895	IFT3	IMP2	0.874	CUL1	RAB31	0.859	SAMD9	PROSI	PROSI	0.846	SORT1	TKT	0.83
HESX1	SLC12A9	0.895	IFT3	NINJ2	0.874	KCTD14	EIF2AK2	0.859	STAT1	ACAA1	ACAA1	0.846	SORT1	TWF2	0.83
IFI6	HK3	0.895	IFT5	SORT1	0.874	KCTD14	HERC5	0.859	STAT1	PYGL	PYGL	0.846	ADA	CYBRD1	0.829
IFT1	NINJ2	0.895	LY6E	ISG15	0.874	HERC5	CETP	0.859	ACAA1	NRD1	NRD1	0.846	LAX1	CUL1	0.829
IFT1	TBXAS1	0.895	ISG15	CYBRD1	0.874	RSAD2	HESX1	0.859	ACAA1	STAT5B	STAT5B	0.846	OASL	DHX58	0.829
ISG15	ACPP	0.895	KCTD14	RTN3	0.874	HESX1	TALDOI	0.859	CETP	SORL1	SORL1	0.846	DHX58	CAT	0.829
MX1	NRD1	0.895	OAS1	LAX1	0.874	HESX1	TKT	0.859	IMP2	TNIP1	TNIP1	0.846	IFIT2	EIF2AK2	0.829
MX1	PLP2	0.895	LY6E	NRD1	0.874	IF16	IF144	0.859	LTA4H	TKT	TKT	0.846	KCTD14	IFIH1	0.829
MX1	TBXAS1	0.895	MX1	CAT	0.874	OAS3	IFI44	0.859	NRD1	PGD	PGD	0.846	STAT1	RTN3	0.829
OAS2	FLII	0.895	OAS3	NRD1	0.874	STAT1	IFI44L	0.859	NRD1	RTN3	RTN3	0.846	ACAA1	PLP2	0.829
OAS2	PLP2	0.895	OAS3	TKT	0.874	IFIH1	PGD	0.859	PGD	SLC12A9	SLC12A9	0.846	CAT	TWF2	0.829
OAS3	IMP2	0.895	OASL	FLII	0.874	IFT2	NINJ2	0.859	PGD	STAT5B	STAT5B	0.846	CETP	RTN3	0.829
OAS3	PTAFR	0.895	RSAD2	CETP	0.874	IFT2	RAB31	0.859	SLC12A9	SORT1	SORT1	0.846	CTSB	CYBRD1	0.829
IFI27	DDX60	0.894	GPAAI	S100A12	0.874	IFT2	TBXAS1	0.859	ADA	ACPP	ACPP	0.845	CTSB	PYGL	0.829
EIF2AK2	IMP2	0.894	LTA4H	SORL1	0.874	IFT2	TSPO	0.859	CUL1	S100A12	S100A12	0.845	IMP2	TKT	0.829
EIF2AK2	SORL1	0.894	ADA	OASL	0.873	IFT3	KCTD14	0.859	DNMT1	DHX58	DHX58	0.845	NRD1	TALDOI	0.829
IFIH1	IFI27	0.894	ADA	SIGLECI	0.873	IFT3	FLII	0.859	DHX58	S100A12	S100A12	0.845	PLP2	TNIP1	0.829

[0315]

IF127	TKT	0.894	CHST12	IMPA2	0.873	IF127	LAPTM5	0.859	DNMT1	CAT	0.845	TKT	TSPO	0.829
IF144L	PTAFR	0.894	DDX60	DOK3	0.873	PARP12	ISG15	0.859	GZMB	CAT	0.845	ISG20	ADA	0.828
IF171	ACAA1	0.894	DNMT1	GPAAI	0.873	SAMD9	ISG15	0.859	GZMB	EMR1	0.845	ADA	CAT	0.828
LAX1	ISG15	0.894	HERC5	GZMB	0.873	ISG20	PGD	0.859	GZMB	PTAFR	0.845	ADA	PROS1	0.828
ISG15	DOK3	0.894	HERC5	PLP2	0.873	JUP	PROS1	0.859	IF127	HESX1	0.845	SAMD9	DDX60	0.828
ISG15	STAT5B	0.894	ISG15	IF144	0.873	XAF1	LAX1	0.859	SIGLEC1	HESX1	0.845	IF127	DHX58	0.828
OAS1	RAB31	0.894	IF144	CAT	0.873	XAF1	LY6E	0.859	JUP	IF171	0.845	XAF1	DHX58	0.828
OAS2	NINJ2	0.894	IF144	NRD1	0.873	OAS3	MX1	0.859	ISG15	IF127	0.845	STAT1	DNMT1	0.828
OAS2	SORT1	0.894	OAS2	IF144L	0.873	PARP12	PGD	0.859	IF127	PROS1	0.845	ISG20	GZMB	0.828
OAS3	STAT5B	0.894	IF144L	CE1P	0.873	SAMD9	LTA4H	0.859	IF127	TALDOI	0.845	LAX1	GZMB	0.828
SIGLEC1	CTSB	0.894	IF144L	GPAAI	0.873	XAF1	ACAA1	0.859	IF127	TKT	0.845	KCTD14	HESX1	0.828
DDX60	SORT1	0.893	IF171	ACPP	0.873	IMPA2	STAT5B	0.859	OAS1	ISG20	0.845	OASL	IF127	0.828
EIF2AK2	PGD	0.893	IF171	CYBRD1	0.873	LTA4H	RTN3	0.859	ISG20	CTSB	0.845	LAX1	ISG20	0.828
EIF2AK2	PLP2	0.893	IF127	HK3	0.873	PROS1	S1C12A9	0.859	JUP	CYBRD1	0.845	PARP12	ISG20	0.828
IF144L	IF127	0.893	IF127	ACPP	0.873	S100A12	SORT1	0.859	KCTD14	CAT	0.845	SAMD9	ISG20	0.828
IF16	IF127	0.893	IF127	S1C12A9	0.873	SORL1	TBXAS1	0.859	LAX1	ACPP	0.845	STAT1	KCTD14	0.828
OASL	IF127	0.893	LAX1	KCTD14	0.873	SORL1	TWF2	0.859	LAX1	EMR1	0.845	STAT1	OAS1	0.828
IF127	CAT	0.893	MX1	KCTD14	0.873	HESX1	ADA	0.858	OASL	OAS3	0.845	STAT1	CAT	0.828
IF144L	EMR1	0.893	XAF1	STAT5B	0.873	XAF1	ADA	0.858	PARP12	CYBRD1	0.845	ACAA1	EMR1	0.828
IF144L	S1C12A9	0.893	LTA4H	TSPO	0.873	HESX1	CHST12	0.858	SAMD9	CYBRD1	0.845	ACPP	DOK3	0.828
IF16	EMR1	0.893	DDX60	ADA	0.872	IF16	CUL1	0.858	STAT1	S100A12	0.845	CAT	PTAFR	0.828
IF16	TSPO	0.893	OAS2	ADA	0.872	DDX60	GPAAI	0.858	CYBRD1	SORT1	0.845	CTSB	NINJ2	0.828
IF171	STAT5B	0.893	ADA	GPAAI	0.872	DDX60	LAPTM5	0.858	EMR1	RAB31	0.845	CTSB	S100A12	0.828
ISG15	TNIP1	0.893	RSAD2	CHST12	0.872	DDX60	PROS1	0.858	NRD1	TWF2	0.845	CTSB	TALDOI	0.828
MX1	ACAA1	0.893	CHST12	ACAA1	0.872	DHX58	GPAAI	0.858	PLP2	TSPO	0.845	CYBRD1	NINJ2	0.828
MX1	FLII	0.893	CHST12	FLII	0.872	IF127	DNMT1	0.858	PYGL	S1C12A9	0.845	CYBRD1	NRD1	0.828
OAS1	EMR1	0.893	CHST12	LAPTM5	0.872	XAF1	DNMT1	0.858	RAB31	TSPO	0.845	DOK3	IMPA2	0.828
OAS1	PGD	0.893	CHST12	PLP2	0.872	EIF2AK2	PROS1	0.858	RTN3	TBXAS1	0.845	DOK3	S1C12A9	0.828
OAS1	PLP2	0.893	CHST12	PTAFR	0.872	XAF1	GZMB	0.858	SORT1	TSPO	0.845	DOK3	STAT5B	0.828
OAS2	LAPTM5	0.893	CHST12	TBXAS1	0.872	GZMB	RAB31	0.858	IF127	CHST12	0.844	DYSF	TALDOI	0.828
SIGLEC1	RTN3	0.893	CUL1	GPAAI	0.872	HESX1	LAPTM5	0.858	PARP12	CHST12	0.844	DYSF	TWF2	0.828
DDX60	SORL1	0.892	CUL1	SORL1	0.872	IF127	IF144L	0.858	CUL1	TNIP1	0.844	PGD	RTN3	0.828
IF127	IF127	0.892	DDX60	PYGL	0.872	RSAD2	IF127	0.858	OAS3	DDX60	0.844	PLP2	TALDOI	0.828
IF144	ACPP	0.892	DHX58	DOK3	0.872	IF127	TNIP1	0.858	IF16	DHX58	0.844	PYGL	RTN3	0.828
IF144	PTAFR	0.892	DNMT1	LTA4H	0.872	IF127	NINJ2	0.858	IF171	DHX58	0.844	TALDOI	TBXAS1	0.828
IF144L	ACPP	0.892	SIGLEC1	EIF2AK2	0.872	IF127	TBXAS1	0.858	HESX1	DNMT1	0.844	ADA	RAB31	0.827
ISG15	GPAAI	0.892	EIF2AK2	PYGL	0.872	SIGLEC1	ISG20	0.858	DNMT1	PGD	0.844	IF127	DDX60	0.827
ISG15	S100A12	0.892	JUP	HERC5	0.872	ISG20	EMR1	0.858	IF171	HERC5	0.844	DHX58	PROS1	0.827
ISG15	TBXAS1	0.892	HERC5	LTA4H	0.872	ISG20	TALDOI	0.858	OAS3	IF127	0.844	STAT1	EIF2AK2	0.827
LY6E	IMPA2	0.892	HESX1	IMPA2	0.872	OAS1	JUP	0.858	OASL	IF127	0.844	PARP12	IF171	0.827
LY6E	SORT1	0.892	SIGLEC1	IF144	0.872	KCTD14	DYSF	0.858	IF127	TWF2	0.844	XAF1	IF171	0.827

[0316]

MX1	TNIP1	0.892	IF44	TALDOI	0.872	SAMD9	LY6E	0.858	OASL	ISG20	0.844	SAMD9	FLII	0.827
OAS1	PTAFR	0.892	IF44L	CYBRD1	0.872	STAT1	LY6E	0.858	ISG20	CAT	0.844	ACAA1	TALDOI	0.827
OAS2	CTSB	0.892	IF44L	PROS1	0.872	OASL	MX1	0.858	ISG20	PYGL	0.844	CETP	HK3	0.827
RSAD2	STAT5B	0.892	IF44L	PYGL	0.872	OASL	NRD1	0.858	OASL	KCTD14	0.844	CETP	NIN12	0.827
SIGLEC1	LTA4H	0.892	IF16	GPA1	0.872	STAT1	SORL1	0.858	PARP12	KCTD14	0.844	CETP	PGD	0.827
SIGLEC1	NRD1	0.892	IF16	RTN3	0.872	STAT1	TSPO	0.858	STAT1	OAS2	0.844	CETP	PTAFR	0.827
SIGLEC1	RAB31	0.892	IF16	TNIP1	0.872	XAF1	TNIP1	0.858	XAF1	OAS3	0.844	CETP	RAB31	0.827
SIGLEC1	TNIP1	0.892	RSAD2	JUP	0.872	ACPP	FLII	0.858	PARP12	CAT	0.844	LAPTM5	PLP2	0.827
IF44	SORT1	0.891	OAS3	KCTD14	0.872	ACPP	TNIP1	0.858	PARP12	PROS1	0.844	PTAFR	S100A12	0.827
IF44L	DYSF	0.891	KCTD14	RAB31	0.872	SLC12A9	TNIP1	0.858	XAF1	CAT	0.844	ADA	TALDOI	0.826
IF44L	HK3	0.891	LY6E	CAT	0.872	SORL1	SORT1	0.858	XAF1	CETP	0.844	SAMD9	EIF2AK2	0.826
IFIT1	LAPTM5	0.891	LY6E	PROS1	0.872	DHX58	ADA	0.857	XAF1	PROS1	0.844	HERC5	IFIT5	0.826
IFIT1	PGD	0.891	MX1	PROS1	0.872	OAS2	CUL1	0.857	ACAA1	SLC12A9	0.844	OAS3	IFIT2	0.826
IFIT1	PLP2	0.891	OAS1	CAT	0.872	CUL1	HK3	0.857	CTSB	SORL1	0.844	STAT1	TKT	0.826
ISG15	RAB31	0.891	SIGLEC1	OAS2	0.872	CUL1	PGD	0.857	CTSB	STAT5B	0.844	CAT	DOK3	0.826
OASL	IMPA2	0.891	OAS2	PROS1	0.872	DDX60	FLII	0.857	EMR1	PROS1	0.844	CAT	S100A12	0.826
DDX60	SLC12A9	0.89	OAS3	RTN3	0.872	DDX60	TNIP1	0.857	EMR1	TSPO	0.844	CETP	CYBRD1	0.826
EIF2AK2	RAB31	0.89	PARP12	HK3	0.872	DHX58	NIN12	0.857	FLII	RAB31	0.844	CETP	FLII	0.826
SAMD9	IF127	0.89	RSAD2	CYBRD1	0.872	OAS1	DNMT1	0.857	FLII	SORL1	0.844	CETP	PLP2	0.826
IF44	SORL1	0.89	RSAD2	TKT	0.872	RSAD2	EIF2AK2	0.857	GPA1	LAPTM5	0.844	CYBRD1	PTAFR	0.826
IFH1	SLC12A9	0.89	SAMD9	SORT1	0.872	EIF2AK2	CAT	0.857	MPA2	IPLP2	0.844	DOK3	PYGL	0.826
IFIT1	NRD1	0.89	SIGLEC1	S100A12	0.872	KCTD14	GZMB	0.857	IMPA2	TSPO	0.844	DYSF	PTAFR	0.826
IFIT3	DYSF	0.89	LY6E	ADA	0.871	GZMB	IMPA2	0.857	RAB31	SORT1	0.844	HK3	RAB31	0.826
ISG15	TWF2	0.89	OAS3	CHST12	0.871	IF44L	HERC5	0.857	RAB31	TNIP1	0.844	HK3	TSPO	0.826
JUP	ACPP	0.89	DHX58	HK3	0.871	IF15	IF44L	0.857	TBXAS1	TNIP1	0.844	NRD1	TNIP1	0.826
LY6E	FLII	0.89	EIF2AK2	LY6E	0.871	PARP12	IF44L	0.857	HESX1	DDX60	0.843	PGD	TNIP1	0.826
MX1	LTA4H	0.89	EIF2AK2	CETP	0.871	SAMD9	IF44L	0.857	IFIT3	DDX60	0.843	PGD	TSPO	0.826
MX1	S100A12	0.89	EIF2AK2	TALDOI	0.871	IFIT3	IF16	0.857	DHX58	TKT	0.843	PTAFR	STAT5B	0.826
MX1	TALDOI	0.89	EIF2AK2	TKT	0.871	OAS3	IF16	0.857	DNMT1	TBXAS1	0.843	PTAFR	TBXAS1	0.826
OAS2	TWF2	0.89	HERC5	NIN12	0.871	IFH1	CTSB	0.857	OASL	HESX1	0.843	PYGL	S100A12	0.826
OAS3	ACPP	0.89	IF16	HESX1	0.871	IFH1	GPA1	0.857	IFIT5	IF44	0.843	ADA	RTN3	0.825
OAS3	PLP2	0.89	HESX1	RAB31	0.871	IFH1	NIN12	0.857	IFH1	CYBRD1	0.843	CUL1	PROS1	0.825
PARP12	SLC12A9	0.89	IF44L	CAT	0.871	IFIT2	SORT1	0.857	IFIT2	TKT	0.843	HESX1	DHX58	0.825
RSAD2	RAB31	0.89	IF16	FLII	0.871	IFIT3	CAT	0.857	OAS3	IFIT5	0.843	DHX58	CYBRD1	0.825
SIGLEC1	PYGL	0.89	ISG15	IFIT1	0.871	IFIT5	NRD1	0.857	IFIT5	LAPTM5	0.843	DNMT1	HK3	0.825
EIF2AK2	DOK3	0.889	SIGLEC1	IFIT1	0.871	XAF1	JUP	0.857	ISG20	SORT1	0.843	PARP12	HESX1	0.825
HERC5	HK3	0.889	IFIT2	PTAFR	0.871	KCTD14	NIN12	0.857	LAX1	CETP	0.843	STAT1	HESX1	0.825
IFIT3	IF127	0.889	IFIT5	HK3	0.871	PARP12	DOK3	0.857	OASL	OAS1	0.843	ISG20	CYBRD1	0.825
XAF1	IF127	0.889	IFIT5	TSPO	0.871	PARP12	LAPTM5	0.857	PARP12	OAS2	0.843	STAT1	TNIP1	0.825
IFIT1	PYGL	0.889	ISG15	PROS1	0.871	SAMD9	ACAA1	0.857	XAF1	CYBRD1	0.843	ACAA1	TKT	0.825
IFIT3	HK3	0.889	ISG20	PLP2	0.871	STAT1	PTAFR	0.857	ACAA1	CAT	0.843	CTSB	DYSF	0.825

[0317]

ISG15	LAPTM5	0.889	OAS3	JUP	0.871	XAF1	DOK3	0.857	ACPP	TALDOI	0.843	CYBRD1	HK3	0.825
ISG15	NINJ2	0.889	JUP	ACAA1	0.871	XAF1	PGD	0.857	CAT	TNIP1	0.843	EMR1	HK3	0.825
ISG15	PLP2	0.889	JUP	CETP	0.871	ACAA1	SORL1	0.857	CETP	EMR1	0.843	FLI1	TBXAS1	0.825
MX1	GPA A1	0.889	LAX1	STAT5B	0.871	ACPP	CETP	0.857	CETP	LTA4H	0.843	LAPTM5	PYGL	0.825
MX1	NINJ2	0.889	OAS1	CETP	0.871	ACPP	RTN3	0.857	CTSB	SORT1	0.843	NINJ2	TBXAS1	0.825
OAS1	CTSB	0.889	OASL	LAPTM5	0.871	CYBRD1	STAT5B	0.857	CYBRD1	LTA4H	0.843	PGD	RAB31	0.825
OAS1	LTA4H	0.889	PARP12	CTSB	0.871	GPA A1	NINJ2	0.857	CYBRD1	PLP2	0.843	PLP2	PROS1	0.825
OAS1	TALDOI	0.889	PARP12	TSPO	0.871	GPA A1	SORT1	0.857	EMR1	NRD1	0.843	PROS1	TSPO	0.825
OAS2	TALDOI	0.889	SAMD9	EMR1	0.871	IMPA2	S100A12	0.857	IMPA2	RAB31	0.843	PTAFR	RAB31	0.825
OAS3	PGD	0.889	ACPP	STAT5B	0.871	NRD1	TBXAS1	0.857	IMPA2	RTN3	0.843	PTAFR	S1C12A9	0.825
RSAD2	IMPA2	0.889	LTA4H	PLP2	0.871	STAT5B	TSPO	0.857	LTA4H	PYGL	0.843	RAB31	TALDOI	0.825
RSAD2	TBXAS1	0.889	CHST12	IF16	0.87	ADA	LTA4H	0.856	NINJ2	PGD	0.843	TBXAS1	TKT	0.825
SIGLEC1	TKT	0.889	SIGLEC1	CUL1	0.87	CHST12	CTSB	0.856	NINJ2	STAT5B	0.843	CUL1	ADA	0.824
CHST12	S1C12A9	0.888	DDX60	NINJ2	0.87	CHST12	DOK3	0.856	NINJ2	TSPO	0.843	ADA	PYGL	0.824
DDX60	EMR1	0.888	DDX60	NRD1	0.87	CHST12	DYSF	0.856	PROS1	SORT1	0.843	IFIT2	DHX58	0.824
DDX60	HK3	0.888	DHX58	IMPA2	0.87	EIF2AK2	CUL1	0.856	RTN3	S100A12	0.843	EIF2AK2	IFIT5	0.824
DDX60	TSPO	0.888	DHX58	STAT5B	0.87	OAS3	CUL1	0.856	RTN3	SORT1	0.843	IFIT3	IFIT2	0.824
IF144	EMR1	0.888	RSAD2	DNMT1	0.87	CUL1	TALDOI	0.856	RTN3	TSPO	0.843	STAT1	IFIT3	0.824
IF144L	STAT5B	0.888	OAS2	GZMB	0.87	RSAD2	DDX60	0.856	SORL1	TKT	0.843	LAX1	PROS1	0.824
LAX1	IF16	0.888	HERC5	ACAA1	0.87	DDX60	RTN3	0.856	ADA	FLI1	0.842	SAMD9	CETP	0.824
IF16	ACPP	0.888	HERC5	DOK3	0.87	DHX58	LTA4H	0.856	CHST12	PYGL	0.842	STAT1	TWF2	0.824
LAX1	IFIT1	0.888	IF144	HESX1	0.87	DNMT1	STAT5B	0.856	DDX60	CUL1	0.842	CAT	CYBRD1	0.824
IFIT1	S100A12	0.888	HESX1	DOK3	0.87	GZMB	SORL1	0.856	HERC5	DDX60	0.842	CTSB	PROS1	0.824
IFIT1	TWF2	0.888	HESX1	FLI1	0.87	OAS2	HERC5	0.856	PARP12	DDX60	0.842	CYBRD1	LAPTM5	0.824
ISG15	ACAA1	0.888	OAS2	IF144	0.87	IFIT1	HESX1	0.856	LY6E	DHX58	0.842	DOK3	RAB31	0.824
ISG15	IMPA2	0.888	IF144	PGD	0.87	OAS1	IF144	0.856	EIF2AK2	OASL	0.842	DYSF	LAPTM5	0.824
ISG15	LTA4H	0.888	IF144	PYGL	0.87	IFIT2	IF144L	0.856	GZMB	NRD1	0.842	FLI1	PYGL	0.824
ISG15	NRD1	0.888	ISG20	IF144L	0.87	LY6E	IF1H1	0.856	HESX1	CYBRD1	0.842	HK3	S100A12	0.824
JUP	HK3	0.888	IF16	NRD1	0.87	IFIT2	S100A12	0.856	IF144	STAT1	0.842	HK3	TKT	0.824
KCTD14	S1C12A9	0.888	IFH1	RAB31	0.87	RSAD2	IFIT3	0.856	IF16	IFIT5	0.842	LAPTM5	SORT1	0.824
LY6E	GPA A1	0.888	MX1	IFIT1	0.87	SIGLEC1	IFIT3	0.856	IFH1	PROS1	0.842	LAPTM5	TALDOI	0.824
LY6E	LAPTM5	0.888	LAX1	IFIT3	0.87	XAF1	ISG15	0.856	OAS2	IFIT2	0.842	LAPTM5	TBXAS1	0.824
OAS1	ACPP	0.888	KCTD14	ISG15	0.87	ISG20	LY6E	0.856	OAS1	IFIT3	0.842	PTAFR	SORT1	0.824
OAS1	TWF2	0.888	RSAD2	ISG15	0.87	ISG20	ACPP	0.856	IFIT5	CETP	0.842	PYGL	TNIP1	0.824
OAS2	CETP	0.888	ISG20	GPA A1	0.87	ISG20	NRD1	0.856	PARP12	JUP	0.842	ISG20	CUL1	0.823
OAS3	ACAA1	0.888	JUP	DOK3	0.87	ISG20	TWF2	0.856	KCTD14	CYBRD1	0.842	PARP12	CUL1	0.823
OAS3	DOK3	0.888	KCTD14	CETP	0.87	KCTD14	LY6E	0.856	KCTD14	PROS1	0.842	CUL1	CYBRD1	0.823
OAS3	RAB31	0.888	RSAD2	LY6E	0.87	OAS2	KCTD14	0.856	STAT1	LAX1	0.842	ACAA1	TNIP1	0.823
OASL	TNIP1	0.888	OAS2	MX1	0.87	OAS1	MX1	0.856	LAX1	CTSB	0.842	CAT	TKT	0.823
RSAD2	PTAFR	0.888	OAS1	GPA A1	0.87	PARP12	NRD1	0.856	LAX1	DYSF	0.842	DOK3	TBXAS1	0.823
RSAD2	TSPO	0.888	OAS1	PROS1	0.87	PARP12	TNIP1	0.856	XAF1	OASL	0.842	DYSF	SORT1	0.823

[0318]

SIGLEC1	NINJ2	0.888	OASL	TKT	0.87	XAF1	CTSB	0.856	STAT1	RSAD2	0.842	FLJI	HK3	0.823
EIF2AK2	ADA	0.887	RSAD2	CAT	0.87	XAF1	S100A12	0.856	STAT1	NINJ2	0.842	NRD1	PTAFR	0.823
IFT1	ADA	0.887	GPAAI	IMPA2	0.87	ACPP	CTSB	0.856	STAT1	RAB31	0.842	PROS1	RTN3	0.823
IFI27	DHX58	0.887	GPAAI	STAT5B	0.87	ACPP	SORT1	0.856	CAT	TSPO	0.842	PYGL	RAB31	0.823
HERC5	EMR1	0.887	LTA4H	SORT1	0.87	EMR1	EMR1	0.856	CAT	TSPO	0.842	RAB31	TKT	0.823
HERC5	SORT1	0.887	CHST12	ACPP	0.869	LTA4H	TALDOI	0.856	CETP	TBXAS1	0.842	STAT5B	TNIP1	0.823
IFI44L	SORL1	0.887	ISG15	CUL1	0.869	PLP2	STAT5B	0.856	CTSB	PLP2	0.842	GZMB	ADA	0.822
IFI6	SLC12A9	0.887	CUL1	IMPA2	0.869	KCTD14	ADA	0.855	DOK3	SORL1	0.842	LAX1	CHST12	0.822
IFT1	FLJI	0.887	LY6E	DDX60	0.869	ADA	EMR1	0.855	EMR1	PLP2	0.842	IFT2	CUL1	0.822
IFT1	LTA4H	0.887	DDX60	PGD	0.869	CHST12	TKT	0.855	EMR1	TNIP1	0.842	KCTD14	CUL1	0.822
JUP	PLP2	0.887	DHX58	DYSF	0.869	CUL1	FLJI	0.855	LTA4H	PROS1	0.842	SAMD9	DHX58	0.822
KCTD14	DOK3	0.887	GZMB	EIF2AK2	0.869	CUL1	RTN3	0.855	PLP2	PYGL	0.842	JUP	DNMT1	0.822
LY6E	ACAA1	0.887	EIF2AK2	GPAAI	0.869	DDX60	TKT	0.855	TSPO	TWF2	0.842	ISG20	IFT2	0.822
MX1	CTSB	0.887	OASL	GZMB	0.869	GZMB	DHX58	0.855	HESX1	CUL1	0.841	XAF1	IFT5	0.822
MX1	PYGL	0.887	HERC5	TWF2	0.869	IFT1	DHX58	0.855	OAS3	DHX58	0.841	SAMD9	TNIP1	0.822
OAS1	ACAA1	0.887	IFI44L	HESX1	0.869	DNMT1	TWF2	0.855	KCTD14	DNMT1	0.841	STAT1	CYBRD1	0.822
OAS1	SORL1	0.887	HESX1	PGD	0.869	GZMB	PLP2	0.855	GZMB	CYBRD1	0.841	CAT	TALDOI	0.822
OASL	TBXAS1	0.887	IFI44	LAPTM5	0.869	GZMB	S100A12	0.855	GZMB	LAPTM5	0.841	CETP	TNIP1	0.822
RSAD2	ACPP	0.887	IFI44	PROS1	0.869	GZMB	TKT	0.855	XAF1	HESX1	0.841	CTSB	FLJI	0.822
MX1	ADA	0.886	OAS2	IFI6	0.869	MX1	HERC5	0.855	HESX1	S100A12	0.841	CYBRD1	RAB31	0.822
CUL1	LTA4H	0.886	IFI6	TALDOI	0.869	SIGLEC1	IFIH1	0.855	SAMD9	IFI44	0.841	FLJI	PROS1	0.822
EIF2AK2	EMR1	0.886	IFIH1	DOK3	0.869	IFIH1	TNIP1	0.855	SAMD9	IFI6	0.841	NRD1	PROS1	0.822
HERC5	ACPP	0.886	IFT5	STAT5B	0.869	OAS1	IFT1	0.855	OASL	IFIH1	0.841	PYGL	TKT	0.822
HERC5	PTAFR	0.886	OAS2	ISG15	0.869	OAS3	IFT1	0.855	SAMD9	IFT1	0.841	BXAS1	T TWF2	0.822
HERC5	SLC12A9	0.886	ISG20	TNIP1	0.869	OASL	IFT1	0.855	LY6E	IFT2	0.841	ADA	S100A12	0.821
LAX1	IFI44	0.886	SIGLEC1	KCTD14	0.869	IFT2	PYGL	0.855	IFT2	STAT5B	0.841	SAMD9	HESX1	0.821
JUP	IFI44L	0.886	LY6E	OAS2	0.869	IFT3	OAS2	0.855	JUP	IFT5	0.841	SAMD9	IFIH1	0.821
IFI44L	IMPA2	0.886	OAS3	CETP	0.869	IFT3	GPAAI	0.855	LAX1	TWF2	0.841	STAT1	CETP	0.821
IFI6	DYSF	0.886	OASL	CETP	0.869	IFT5	PTAFR	0.855	XAF1	OAS1	0.841	STAT1	FLJI	0.821
IFIH1	SORT1	0.886	SAMD9	TSPO	0.869	IFT5	PYGL	0.855	PARP12	OAS3	0.841	CAT	PYGL	0.821
ISG15	FLJI	0.886	FLJI	LTA4H	0.869	OAS2	ISG20	0.855	SIGLEC1	OASL	0.841	CTSB	TKT	0.821
JUP	DYSF	0.886	SIGLEC1	CHST12	0.868	OAS1	KCTD14	0.855	STAT1	PLP2	0.841	RTN3	CYBRD1	0.821
JUP	FLJI	0.886	CHST12	EMR1	0.868	LAX1	FLJI	0.855	STAT1	STAT5B	0.841	DOK3	PROS1	0.821
JUP	SLC12A9	0.886	CIFT1	ULI	0.868	LAX1	IMPA2	0.855	ACPP	RAB31	0.841	DYSF	PYGL	0.821
LAX1	GPAAI	0.886	DNMT1	DDX60	0.868	LAX1	PGD	0.855	DYSF	TBXAS1	0.841	RTN3	TKT	0.821
LY6E	PLP2	0.886	ISG15	DDX60	0.868	STAT1	EMR1	0.855	EMR1	TALDOI	0.841	ADA	SORT1	0.82
LY6E	TWF2	0.886	EIF2AK2	DNMT1	0.868	STAT1	SORT1	0.855	GPAAI	PTAFR	0.841	PARP12	DHX58	0.82
MX1	LAPTM5	0.886	DNMT1	HERC5	0.868	XAF1	TALDOI	0.855	NINJ2	SORT1	0.841	ISG20	IFT5	0.82
OAS1	NRD1	0.886	IFI44L	EIF2AK2	0.868	XAF1	TWF2	0.855	PLP2	SORT1	0.841	ACAA1	FLJI	0.82
OAS1	S100A12	0.886	EIF2AK2	FLJI	0.868	CETP	STAT5B	0.855	SORL1	TALDOI	0.841	ACAA1	LAPTM5	0.82
OAS3	FLJI	0.886	EIF2AK2	TWF2	0.868	GPAAI	HK3	0.855	TNIP1	TSPO	0.841	CTSB	DOK3	0.82

[0319]

OASL	ACPP	0.886	LY6E	GZMB	0.868	GPAAI	PYGL	0.855	ADA	ACAA1	0.84	CYBRD1	TALDOI	0.82
OASL	DOK3	0.886	HERC5	LAPTM5	0.868	IMPA2	SLC12A9	0.855	ADA	STAT5B	0.84	DYSF	HK3	0.82
RSAD2	LTA4H	0.886	HERC5	PYGL	0.868	LAPTM5	SORL1	0.855	OAS1	DHX58	0.84	DYSF	TKT	0.82
DHX58	EMR1	0.885	HESX1	DYSF	0.868	LTA4H	RAB31	0.855	DNMT1	ACAA1	0.84	DYSF	TNIP1	0.82
DHX58	SLC12A9	0.885	IFIT1	IF44L	0.868	LTA4H	S100A12	0.855	DNMT1	TNIP1	0.84	HK3	LAPTM5	0.82
DHX58	SORT1	0.885	MX1	IF44L	0.868	RAB31	SORL1	0.855	SAMD9	GZMB	0.84	NINJ2	PLP2	0.82
IF44	TBXAS1	0.885	JUP	IF16	0.868	SORT1	STAT5B	0.855	XAF1	HERC5	0.84	NINJ2	PROS1	0.82
IF44	TSPO	0.885	IFIH1	LTA4H	0.868	PARP12	ADA	0.854	ISG20	HESX1	0.84	PGD	PTAFR	0.82
IFIH1	PTAFR	0.885	IFIT2	DYSF	0.868	CHST12	RAB31	0.854	IFIT2	IF44	0.84	PGD	PYGL	0.82
IFIT3	SLC12A9	0.885	IFIT2	SLC12A9	0.868	CUL1	DYSF	0.854	IFIT2	IFIT1	0.84	PROS1	S100A12	0.82
MX1	LAX1	0.885	IFIT3	S100A12	0.868	IF44L	DDX60	0.854	RSAD2	IFIT2	0.84	PROS1	TNIP1	0.82
LY6E	CTSB	0.885	IFIT3	STAT5B	0.868	DHX58	TNIP1	0.854	SIGLEC1	IFIT2	0.84	PYGL	TALDOI	0.82
LY6E	DOK3	0.885	IFIT3	TSPO	0.868	DHX58	TWF2	0.854	KCTD14	IFIT5	0.84	ADA	LAPTM5	0.819
LY6E	S100A12	0.885	IFIT5	EMR1	0.868	HESX1	EIF2AK2	0.854	LAX1	DOK3	0.84	CUL1	CHST12	0.819
LY6E	STAT5B	0.885	IFIT5	IMPA2	0.868	EIF2AK2	JUP	0.854	PARP12	OAS1	0.84	SAMD9	CUL1	0.819
MX1	TKT	0.885	OAS3	ISG15	0.868	JUP	GZMB	0.854	ACPP	TBXAS1	0.84	STAT1	DDX60	0.819
MX1	TWF2	0.885	JUP	NRD1	0.868	GZMB	GPAAI	0.854	ACPP	TKT	0.84	CETP	PYGL	0.819
OAS1	FLII	0.885	JUP	PYGL	0.868	GZMB	TALDOI	0.854	CAT	PLP2	0.84	PYGL	CYBRD1	0.819
OAS2	PYGL	0.885	KCTD14	TBXAS1	0.868	GZMB	TBXAS1	0.854	CAT	STAT5B	0.84	DOK3	EMR1	0.819
OAS2	S100A12	0.885	MX1	LY6E	0.868	HESX1	HERC5	0.854	CAT	TBXAS1	0.84	HK3	SORT1	0.819
OASL	RAB31	0.885	SIGLEC1	LY6E	0.868	IFIT1	HERC5	0.854	CTSB	EMR1	0.84	RTN3	TALDOI	0.819
PARP12	SORT1	0.885	OASL	LTA4H	0.868	OAS1	HESX1	0.854	CYBRD1	TNIP1	0.84	DNMT1	GZMB	0.818
RSAD2	NINJ2	0.885	PARP12	IMPA2	0.868	HESX1	PYGL	0.854	FLII	SLC12A9	0.84	IFIT2	HESX1	0.818
RSAD2	S100A12	0.885	PARP12	RAB31	0.868	XAF1	IF44L	0.854	HK3	NINJ2	0.84	XAF1	IFIT2	0.818
GPAAI	SORL1	0.885	SIGLEC1	RSAD2	0.868	IFIH1	CAT	0.854	HK3	SORL1	0.84	XAF1	SAMD9	0.818
IF44	ADA	0.884	SAMD9	RAB31	0.868	IFIH1	CETP	0.854	IMPA2	PGD	0.84	CTSB	CAT	0.818
CUL1	SLC12A9	0.884	SAMD9	S100A12	0.868	IFIT3	CETP	0.854	LAPTM5	STAT5B	0.84	CETP	TKT	0.818
DDX60	ACPP	0.884	ACAA1	LTA4H	0.868	IFIT5	ACAA1	0.854	PGD	SORL1	0.84	CTSB	PTAFR	0.818
EIF2AK2	ACAA1	0.884	PLP2	SORL1	0.868	STAT1	ISG15	0.854	PLP2	TBXAS1	0.84	TNIP1	CTSB	0.818
EIF2AK2	LAPTM5	0.884	RAB31	SLC12A9	0.868	ISG20	FLII	0.854	PROS1	TBXAS1	0.84	DOK3	NRD1	0.818
EIF2AK2	S100A12	0.884	CHST12	TSPO	0.867	ISG20	LAPTM5	0.854	PYGL	STAT5B	0.84	DOK3	SORT1	0.818
IF44	GZMB	0.884	IF44	CUL1	0.867	ISG20	TBXAS1	0.854	RTN3	TNIP1	0.84	DOK3	TSPO	0.818
IF44L	ACAA1	0.884	DDX60	PLP2	0.867	SAMD9	JUP	0.854	S100A12	TALDOI	0.84	HK3	TALDOI	0.818
IF44L	TBXAS1	0.884	SIGLEC1	HERC5	0.867	JUP	CAT	0.854	SLC12A9	STAT5B	0.84	LAPTM5	PGD	0.818
IF16	PLP2	0.884	HERC5	CTSB	0.867	KCTD14	CTSB	0.854	ADA	PTAFR	0.839	PGD	TALDOI	0.818
IF16	PTAFR	0.884	HESX1	GPAAI	0.867	OAS2	OAS1	0.854	JUP	CUL1	0.839	PROS1	PYGL	0.818
IF16	RAB31	0.884	HESX1	RTN3	0.867	OAS3	OAS2	0.854	XAF1	CUL1	0.839	PTAFR	TWF2	0.818
IF16	S100A12	0.884	HESX1	STAT5B	0.867	PARP12	PYGL	0.854	HERC5	DHX58	0.839	TALDOI	TNIP1	0.818
IFIT1	CTSB	0.884	IF44	FLII	0.867	PARP12	TWF2	0.854	PARP12	EIF2AK2	0.839	ADA	DOK3	0.817
IFIT3	PTAFR	0.884	IF44	TKT	0.867	SAMD9	NRD1	0.854	OAS1	IFIH1	0.839	DNMT1	CUL1	0.817
ISG15	CTSB	0.884	RSAD2	IF44L	0.867	XAF1	LAPTM5	0.854	JUP	ISG20	0.839	IFIT5	IFIH1	0.817

[0320]

ISG15	PYGL	0.884	IF16	CETP	0.867	XAF1	RAB31	0.854	ISG20	PROSI	0.839	PARP12	IFIT5	0.817
JUP	RAB31	0.884	IF16	TKT	0.867	CTSB	TSPO	0.854	LAX1	TALDOI	0.839	SAMD9	PARP12	0.817
JUP	TBXAS1	0.884	IF1H1	S100A12	0.867	DYSF	LTA4H	0.854	STAT1	PGD	0.839	STAT1	LAPTM5	0.817
OAS2	LAX1	0.884	IF1H1	TBXAS1	0.867	EMR1	RTN3	0.854	ACAA1	IMPA2	0.839	ACAA1	HK3	0.817
LY6E	SORL1	0.884	ISG20	IFIT1	0.867	EMR1	STAT5B	0.854	ACAA1	TBXAS1	0.839	ACAA1	TWF2	0.817
OAS1	NINJ2	0.884	IFIT3	PLP2	0.867	PLP2	S1C12A9	0.854	ACPP	DYSF	0.839	CAT	PROSI	0.817
OAS1	TKT	0.884	IFIT3	RAB31	0.867	S100A12	STAT5B	0.854	ACPP	NINJ2	0.839	FLI1	PGD	0.817
OAS2	RTN3	0.884	ISG20	IMPA2	0.867	IFIT1	DDX60	0.853	ACPP	TWF2	0.839	HK3	PYGL	0.817
OASL	S100A12	0.884	ISG20	TSPO	0.867	MX1	DDX60	0.853	CAT	FLI1	0.839	LAPTM5	TNIP1	0.817
RSAD2	DOK3	0.884	JUP	S100A12	0.867	DDX60	CETP	0.853	CAT	PGD	0.839	NINJ2	TKT	0.817
RSAD2	LAPTM5	0.884	KCTD14	IMPA2	0.867	MX1	DHX58	0.853	CYBRD1	DYSF	0.839	TKT	TNIP1	0.817
RSAD2	PLP2	0.884	KCTD14	TALDOI	0.867	PARP12	DNMT1	0.853	CYBRD1	TSPO	0.839	CHST12	ADA	0.816
RSAD2	TWF2	0.884	PARP12	PLP2	0.867	DNMT1	S1C12A9	0.853	DYSF	NINJ2	0.839	IFIT5	CUL1	0.816
SIGLEC1	CETP	0.884	XAF1	ACPP	0.867	DNMT1	TKT	0.853	NRD1	RAB31	0.839	PARP12	IFIT2	0.816
GPAAL	LTA4H	0.884	GPAAL	TALDOI	0.867	GZMB	CTSB	0.853	NRD1	SORL1	0.839	CAT	NINJ2	0.816
ISG15	DNMT1	0.883	OAS1	ADA	0.866	GZMB	S1C12A9	0.853	SORT1	NRD1	0.839	DYSF	FLI1	0.816
ISG15	EIF2AK2	0.883	EIF2AK2	IF144	0.866	IF144	HERC5	0.853	NRD1	TKT	0.839	PGD	TWF2	0.816
EIF2AK2	PTAFR	0.883	OAS1	GZMB	0.866	ISG20	HERC5	0.853	PLP2	S100A12	0.839	PROSI	TKT	0.816
IF144L	NRD1	0.883	SIGLEC1	GZMB	0.866	HERC5	TNIP1	0.853	S100A12	TKT	0.839	PTAFR	TNIP1	0.816
IF144L	PLP2	0.883	HERC5	PGD	0.866	PARP12	IF144	0.853	ADA	CETP	0.838	TKT	TWF2	0.816
IF144L	SORT1	0.883	LAX1	HESX1	0.866	OAS1	IF16	0.853	ADA	TKT	0.838	STAT1	DHX58	0.815
IF144L	TSPO	0.883	MX1	HESX1	0.866	OAS2	IF1H1	0.853	IFIT2	CHST12	0.838	DNMT1	NINJ2	0.815
IF16	TBXAS1	0.883	HESX1	CTSB	0.866	IFIT3	CYBRD1	0.853	CHST12	CYBRD1	0.838	KCTD14	IFIT2	0.815
IFIT1	TNIP1	0.883	HESX1	HK3	0.866	IFIT5	DOK3	0.853	CUL1	CETP	0.838	ACAA1	NINJ2	0.815
JUP	PTAFR	0.883	HESX1	PTAFR	0.866	IFIT5	RTN3	0.853	IF1H1	DDX60	0.838	ACAA1	PTAFR	0.815
JUP	TALDOI	0.883	IF144	ISG20	0.866	ISG20	DYSF	0.853	DNMT1	ACPP	0.838	CYBRD1	PROSI	0.815
JUP	TNIP1	0.883	IF144	CYBRD1	0.866	KCTD14	PYGL	0.853	DNMT1	PTAFR	0.838	DYSF	DOK3	0.815
RSAD2	LAX1	0.883	IF16	IF144L	0.866	RSAD2	OAS1	0.853	HESX1	PROSI	0.838	HK3	PTAFR	0.815
LY6E	ACPP	0.883	KCTD14	IF16	0.866	PARP12	FLI1	0.853	IF16	IFIT2	0.838	NINJ2	PTAFR	0.815
LY6E	RAB31	0.883	MX1	IF16	0.866	PARP12	S100A12	0.853	IF1H1	OAS3	0.838	NINJ2	TNIP1	0.815
MX1	RTN3	0.883	IF16 RSAD2	IMPA2	0.866	SAMD9	PGD	0.853	JUP	IFIT2	0.838	PROSI	RAB31	0.815
OAS1	PYGL	0.883	IF1H1	IMPA2	0.866	SIGLEC1	CYBRD1	0.853	IFIT2	ACAA1	0.838	CETP	DOK3	0.814
OAS2	TKT	0.883	IF1H1	STAT5B	0.866	STAT1	IMPA2	0.853	IFIT2	CAT	0.838	CTSB	LAPTM5	0.814
OASL	CTSB	0.883	LY6E	IFIT1	0.866	XAF1	LTA4H	0.853	IFIT2	CYBRD1	0.838	TKT	CYBRD1	0.814
OASL	PLP2	0.883	IFIT3	DOK3	0.866	CYBRD1	SORL1	0.853	LAX1	S100A12	0.838	FLI1	TNIP1	0.814
RSAD2	NRD1	0.883	IFIT3	TALDOI	0.866	DYSF	GPAAL	0.853	SAMD9	TALDOI	0.838	LAPTM5	NINJ2	0.814
LAX1	EIF2AK2	0.882	ISG20	ISG15	0.866	EMR1	S1C12A9	0.853	SAMD9	TWF2	0.838	PLP2	TWF2	0.814
IF144L	GZMB	0.882	SIGLEC1	JUP	0.866	IF1H1	ADA	0.852	ACAA1	CETP	0.838	PROSI	TWF2	0.814
ISG15	GZMB	0.882	KCTD14	NRD1	0.866	ADA	TWF2	0.852	ACAA1	SORT1	0.838	CETP	LAPTM5	0.813
HESX1	ACAA1	0.882	PARP12	LAX1	0.866	CUL1	SORT1	0.852	CTSB	RTN3	0.838	CETP	TALDOI	0.813
JUP	IF144	0.882	LAX1	S1C12A9	0.866	CUL1	STAT5B	0.852	S1C12A9	CTSB	0.838	DOK3	NINJ2	0.813

[0321]

IF44	ACAA1	0.882	MX1	CYBRD1	0.866	IF44L	DHX58	0.852	GPA1	DOK3	DYSF	PGD	0.813
LAX1	IF44L	0.882	SAMD9	ACPP	0.866	DHX58	PYGL	0.852	FLI1	NRD1	TNIP1	TWF2	0.813
IF44L	CTSB	0.882	SAMD9	PTAFR	0.866	DNMT1	IMPA2	0.852	GPA1	TWF2	DOK3	PLP2	0.812
IF44L	NINJ2	0.882	GPA1	TSPO	0.866	EIF2AK2	CYBRD1	0.852	IMPA2	NINJ2	FLI1	TALDO1	0.812
IF6	ACAA1	0.882	SORL1	S100A12	0.866	HESX1	GZMB	0.852	IMPA2	PGT	LAPTM5	PROS1	0.812
IF6	IMPA2	0.882	CHST12	LTA4H	0.865	GZMB	TWF2	0.852	NRD1	STAT5B	NINJ2	TALDO1	0.812
IF6	HK3	0.882	CHST12	PGD	0.865	RSAD2	HERC5	0.852	PYGL	SORL1	PGD	TKT	0.812
IF6	TALDO1	0.882	CHST12	SORL1	0.865	OASL	IF16	0.852	RAB31	TWF2	TWF2	TALDO1	0.812
IFT1	TKT	0.882	CUL1	MX1	0.865	LAX1	IFIT2	0.852	CUL1	DOK3	SAMD9	IFIT2	0.811
JUP	ISG15	0.882	DDX60	GZMB	0.865	IFIT2	CTSB	0.852	IFIT3	DHX58	STAT1	ISG20	0.811
SIGLEC1	ISG15	0.882	DHX58	ACAA1	0.865	LY6E	IFIT5	0.852	EIF2AK2	XAF1	XAF1	STAT1	0.811
ISG15	TKT	0.882	EIF2AK2	IFIT1	0.865	IFIT5	CAT	0.852	IFIT5	GZMB	CETP	TWF2	0.811
JUP	GPA1	0.882	EIF2AK2	OAS2	0.865	ISG20	HK3	0.852	GZMB	DOK3	HK3	PGD	0.811
JUP	LTA4H	0.882	GZMB	LTA4H	0.865	OASL	OAS2	0.852	PARP12	HERC5	PTAFR	TALDO1	0.811
LY6E	NINJ2	0.882	GZMB	PGD	0.865	PARP12	RIN3	0.852	IFIT2	NRD1	PARP12	STAT1	0.81
LY6E	TALDO1	0.882	GZMB	TSPO	0.865	PARP12	TKT	0.852	IFIT3	ISG20	ACAA1	DOK3	0.81
MX1	CETP	0.882	HERC5	PROS1	0.865	SAMD9	NINJ2	0.852	LAX1	PYGL	FLI1	PTAFR	0.81
OAS1	DOK3	0.882	HERC5	TALDO1	0.865	SAMD9	PLP2	0.852	OASL	PARP12	TKT	LAPTM5	0.81
OAS1	STAT5B	0.882	IF44	CETP	0.865	SIGLEC1	STAT1	0.852	STAT1	OASL	DNMT1	DOK3	0.809
OAS1	TNIP1	0.882	IF44	RIN3	0.865	STAT1	DYSF	0.852	STAT1	TALDO1	PTAFR	LAPTM5	0.809
OAS3	LAPTM5	0.882	IF44L	OASL	0.865	XAF1	FLI1	0.852	ACAA1	ACPP	TKT	TKT	0.809
OAS3	TALDO1	0.882	IF16	PYGL	0.865	XAF1	TKT	0.852	ACAA1	CTSB	STAT1	IFIT5	0.808
OAS3	TNIP1	0.882	IFH1	NRD1	0.865	ACPP	IMPA2	0.852	ACAA1	PYGL	TWF2	LAPTM5	0.808
OASL	NINJ2	0.882	IFH1	PLP2	0.865	CAT	SORL1	0.852	ACPP	S100A12	PROS1	TALDO1	0.808
RSAD2	ACAA1	0.882	IFH1	PYGL	0.865	CETP	SORT1	0.852	DYSF	NRD1	DNMT1	SORT1	0.807
RSAD2	CTSB	0.882	OAS2	IFIT1	0.865	CTSB	LTA4H	0.852	TBXAS1	EMR1	ADA	LAX1	0.806
RSAD2	TNIP1	0.882	IFIT2	ACPP	0.865	CTSB	RAB31	0.852	EMR1	TKT	DOK3	HK3	0.806
SAMD9	HK3	0.882	IFIT3	PGD	0.865	DOK3	LTA4H	0.852	HK3	RIN3	SAMD9	IFIT5	0.805
SAMD9	SIC12A9	0.882	ISG20	LTA4H	0.865	EMR1	IMPA2	0.852	IMPA2	LAPTM5	DOK3	PTAFR	0.805
LTA4H	SIC12A9	0.882	KCTD14	PTAFR	0.865	FLI1	S100A12	0.852	PYGL	SORT1	FLI1	TKT	0.805
MX1	DNMT1	0.881	OAS2	CYBRD1	0.865	GPA1	TNIP1	0.852	TBXAS1	SORT1	DNMT1	CHST12	0.804
EIF2AK2	ACPP	0.881	SIGLEC1	OAS3	0.865	IMPA2	SORL1	0.852	TBXAS1	TSPO	IFIT2	IFH1	0.804
HERC5	TNIP1	0.881	OASL	GPA1	0.865	NINJ2	SORL1	0.852	ADA	CTSB	NINJ2	TWF2	0.804
IF44L	DYSF	0.881	PARP12	LTA4H	0.865	STAT5B	TWF2	0.852	CUL1	LAPTM5	STAT1	IFH1	0.803
IF44L	RAB31	0.881	SAMD9	IMPA2	0.865	CHST12	IFH1	0.851	XAF1	DDX60	IFIT5	IFIT2	0.803
IF44L	S100A12	0.881	SAMD9	SORL1	0.865	CHST12	S100A12	0.851	DNMT1	DYSF	CETP	PROS1	0.802
IF6	NINJ2	0.881	XAF1	TSPO	0.865	IF44	DHX58	0.851	DNMT1	PLP2	DOK3	TKT	0.802
IF6	PGD	0.881	CETP	SIC12A9	0.865	DHX58	CTSB	0.851	DNMT1	RAB31	FLI1	TWF2	0.802
IF6	TWF2	0.881	GPA1	NRD1	0.865	DHX58	NRD1	0.851	GZMB	STAT5B	STAT1	IFIT2	0.801
IFT1	RIN3	0.881	GPA1	TBXAS1	0.865	DHX58	RIN3	0.851	IFIT2	CETP	SAMD9	STAT1	0.8
IFT3	EMR1	0.881	LAPTM5	LTA4H	0.865	SAMD9	DNMT1	0.851	IFIT2	FLI1	DOK3	TWF2	0.8

- [0327] 4.Andrews,J.High rates of enteric fever diagnosis and low burden of disease in rural Nepal.in 9th International Conference on Typhoid and Invasive NTS Disease (Bali,Indonesia,2015) .
- [0328] 5.National strategy and action plan for combating antibiotic resistant bacteria, (New York:Nova Publishers,2015) .
- [0329] 6.Liesenfeld,O.,Lehman,L.,Hunfeld,K.P.&Kost,G.Molecular diagnosis of sepsis:New aspects and recent developments.Eur J Microbiol Immunol (Bp) 4,1-25 (2014) .
- [0330] 7.Sweeney,T.E.,Shidham,A.,Wong,H.R.&Khatri,P.A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set.Sci Transl Med 7,287ra271 (2015) .
- [0331] 8.Sweeney,T.E.&Khatri,P.Comprehensive Validation of the FAIM3:PLAC8Ratio in Time-matched Public Gene Expression Data.Am J Respir Crit Care Med 192,1260-1261 (2015) .
- [0332] 9.McHugh,L.等人,A Molecular Host Response Assay to Discriminate Between Sepsis and Infection-Negative Systemic Inflammation in Critically Ill Patients:Discovery and Validation in Independent Cohorts.PLoS Med 12,e1001916 (2015) .
- [0333] 10.Scicluna,B.P.等人,A Molecular Biomarker to Diagnose Community-acquired Pneumonia on Intensive Care Unit Admission.Am J Respir Crit Care Med (2015) .
- [0334] 11.Hu,X.,Yu,J.,Crosby,S.D.&Storch,G.A.Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection.Proc Natl Acad Sci U S A 110,12792-12797 (2013) .
- [0335] 12.Zaas,A.K.等人,A host-based rt-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection.Sci Transl Med 5,203ra126 (2013) .
- [0336] 13.Suarez,N.M.等人,Superiority of Transcriptional Profiling Over Procalcitonin for Distinguishing Bacterial From Viral Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Adults.J Infect Dis (2015) .
- [0337] 14.Tsalik,E.L.等人,Host gene expression classifiers diagnose acute respiratory illness etiology.Sci Transl Med 8,322ra311 (2016) .
- [0338] 15.Andres-Terre,M.等人,Integrated,Multi-cohort Analysis Identifies Conserved Transcriptional Signatures across Multiple Respiratory Viruses.Immunity43,1199-1211 (2015) .
- [0339] 16.Sweeney,T.E.,Braviak,L.,Tato,C.M.&Khatri,P.Multi-Cohort Analysis of Genome-Wide Expression for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis.Lancet Resp Med (Accepted,Jan 2016) .
- [0340] 17.Sweeney,T.E.&Khatri,P.Benchmarking sepsis gene expression diagnostics using public data.Under Review,Jan 2016.

- [0341] 18. Shanley, T.P. 等人, Genome-level longitudinal expression of signaling pathways and gene networks in pediatric septic shock. *Mol Med* 13, 495-508 (2007).
- [0342] 19. Wong, H.R. 等人, Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics* 30, 146-155 (2007).
- [0343] 20. Cvijanovich, N. 等人, Validating the genomic signature of pediatric septic shock. *Physiol Genomics* 34, 127-134 (2008).
- [0344] 21. Wong, H.R. 等人, Genomic expression profiling across the pediatric systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock spectrum. *Crit Care Med* 37, 1558-1566 (2009).
- [0345] 22. Wong, H.R. 等人, Interleukin-27 is a novel candidate diagnostic biomarker for bacterial infection in critically ill children. *Crit Care* 16, R213 (2012).
- [0346] 23. Ramilo, O. 等人, Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood* 109, 2066-2077 (2007).
- [0347] 24. Parnell, G. 等人, Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection--a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS One* 6, e17186 (2011).
- [0348] 25. Parnell, G.P. 等人, A distinct influenza infection signature in the blood transcriptome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 16, R157 (2012).
- [0349] 26. Herberg, J.A. 等人, Transcriptomic profiling in childhood H1N1/09 influenza reveals reduced expression of protein synthesis genes. *J Infect Dis* 208, 1664-1668 (2013).
- [0350] 27. Khatri, P. 等人, A common rejection module (CRM) for acute rejection across multiple organs identifies novel therapeutics for organ transplantation. *J Exp Med* 210, 2205-2221 (2013).
- [0351] 28. Popper, S.J. 等人, Gene transcript abundance profiles distinguish Kawasaki disease from adenovirus infection. *J Infect Dis* 200, 657-666 (2009).
- [0352] 29. Smith, C.L. 等人, Identification of a human neonatal immune-metabolic network associated with bacterial infection. *Nat Commun* 5, 4649 (2014).
- [0353] 30. Almansa, R. 等人, Critical COPD respiratory illness is linked to increased transcriptomic activity of neutrophil proteases genes. *BMC Res Notes* 5, 401 (2012).
- [0354] 31. Lee, M.N. 等人, Common genetic variants modulate pathogen-sensing responses in human dendritic cells. *Science* 343, 1246980 (2014).
- [0355] 32. Johnson, W.E., Li, C. & Rabinovic, A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics* 8, 118-

127 (2007) .

[0356] 33.Zhai,Y.等人,Host Transcriptional Response to Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections--A Prospective Cohort Study.PLoS Pathog 11,e1004869 (2015) .

[0357] 34.Kwissa,M.等人,Dengue virus infection induces expansion of a CD14 (+) CD16 (+) monocyte population that stimulates plasmablast differentiation.Cell Host Microbe 16,115-127 (2014) .

[0358] 35.Mejias,A.等人,Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection.PLoS Med 10,e1001549 (2013) .

[0359] 36.Berdal,J.E.等人,Excessive innate immune response and mutant D222G/N in severe A(H1N1) pandemic influenza.J Infect 63,308-316 (2011) .

[0360] 37.Bermejo-Martin,J.F.等人,Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza.Crit Care 14,R167 (2010) .

[0361] 38.Zaas,A.K.等人,Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans.Cell Host Microbe 6, 207-217 (2009) .

[0362] 39.van de Weg,C.A.等人,Time since onset of disease and individual clinical markers associate with transcriptional changes in uncomplicated dengue.PLoS Negl Trop Dis 9,e0003522 (2015) .

[0363] 40.Conejero,L.等人,The Blood Transcriptome of Experimental Melioidosis Reflects Disease Severity and Shows Considerable Similarity with the Human Disease.J Immunol 195,3248-3261 (2015) .

[0364] 41.Cazalis,M.A.等人,Early and dynamic changes in gene expression in septic shock patients:a genome-wide approach.Intensive Care Med Exp 2,20 (2014) .

[0365] 42.Lill,M.等人,Peripheral blood RNA gene expression profiling in patients with bacterial meningitis.Front Neurosci 7,33 (2013) .

[0366] 43.Ahn,S.H.等人,Gene expression-based classifiers identify Staphylococcus aureus infection in mice and humans.PLoS One 8,e48979 (2013) .

[0367] 44.Thuny,F.等人,The gene expression analysis of blood reveals S100A11 and AQP9 as potential biomarkers of infective endocarditis.PLoS One 7, e31490 (2012) .

[0368] 45.Sutherland,A.等人,Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis.Crit Care 15,R149 (2011) .

[0369] 46.Berry,M.P.等人,An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis.Nature 466,973-977 (2010) .

[0370] 47.Pankla,R.等人,Genomic transcriptional profiling identifies a

candidate blood biomarker signature for the diagnosis of septicemic melioidosis. *Genome Biol* 10,R127 (2009) .

[0371] 48.Irwin,A.D.等人,Novel biomarker combination improves the diagnosis of serious bacterial infections in Malawian children.*BMC Med Genomics* 5,13 (2012) .

[0372] 49.Bloom,C.I.等人,Transcriptional blood signatures distinguish pulmonary tuberculosis,pulmonary sarcoidosis,pneumonias and lung cancers.*PLoS One* 8,e70630 (2013) .

[0373] 50.Ardura,M.I.等人,Enhanced monocyte response and decreased central memory T cells in children with invasive *Staphylococcus aureus* infections.*PLoS One*4,e5446 (2009) .

[0374] 51.Liu,K.,Chen,L.,Kaur,R.&Pichichero,M.Transcriptome signature in young children with acute otitis media due to *Streptococcus pneumoniae*.*Microbes Infect* 14,600-609 (2012) .

[0375] 52.Ioannidis,I.等人,Plasticity and virus specificity of the airway epithelial cell immune response during respiratory virus infection.*J Virol* 86,5422-5436 (2012) .

[0376] 53.Popper,S.J.等人,Temporal dynamics of the transcriptional response to dengue virus infection in Nicaraguan children.*PLoS Negl Trop Dis* 6,e1966 (2012) .

[0377] 54.Brand,H.K.等人,Olfactomedin 4 Serves as a Marker for Disease Severity in Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection.*PLoS One* 10,e0131927 (2015) .

[0378] 55.Wacker,C.,Prkno,A.,Brunkhorst,F.M.&Schlattmann,P.Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis:a systematic review and meta-analysis.*Lancet Infect Dis* 13,426-435 (2013) .

[0379] 56.Kulkarni,M.M.Digital multiplexed gene expression analysis using the NanoString nCounter system.*Curr Protoc Mol Biol* Chapter 25,Unit25B.10 (2011) .

[0380] 57.Tsalik,E.L.等人,Potential Cost-effectiveness of Early Identification of Hospital-acquired Infection in Critically Ill Patients.*Ann Am Thorac Soc* (2015) .

[0381] 58.Gilbert,D.N.Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection.*Clin Infect Dis* 52Suppl 4,S346-350 (2011) .

[0382] 59.Oved,K.等人,A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections.*PLoS One* 10,e0120012 (2015) .

[0383] 60.Valim,C.等人,Responses to Bacteria,Virus,and Malaria Distinguish the Etiology of Pediatric Clinical Pneumonia.*Am J Respir Crit Care Med* 193,448-459 (2016) .

- [0384] 61. Tolfvenstam, T. 等人, Characterization of early host responses in adults with dengue disease. *BMC Infect Dis* 11, 209 (2011).
- [0385] 62. Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. & Vandenabeele, P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 135-147 (2014).
- [0386] 63. Ashida, H. 等人, A bacterial E3 ubiquitin ligase IpaH9.8 targets NEMO/IKKgamma to dampen the host NF-kappaB-mediated inflammatory response. *Nat Cell Biol* 12, 66-73; sup pp 61-69 (2010).
- [0387] 64. Zhu, M. 等人, Negative regulation of lymphocyte activation by the adaptor protein LAX. *J Immunol* 174, 5612-5619 (2005).
- [0388] 65. Federzoni, E. A. 等人, PU.1 is linking the glycolytic enzyme HK3 in neutrophil differentiation and survival of APL cells. *Blood* 119, 4963-4970 (2012).
- [0389] 66. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 57, 289-300 (1995).
- [0390] 67. Kester, A. D. & Buntinx, F. Meta-analysis of ROC curves. *Med Decis Making* 20, 430-439 (2000).
- [0391] 虽然已经说明和描述了本发明的优选实施方案, 但是应该理解, 在不脱离本发明的精神和范围的情况下, 可以在其中进行各种改变。

细菌vs. 病毒, 7-基因集, 发现

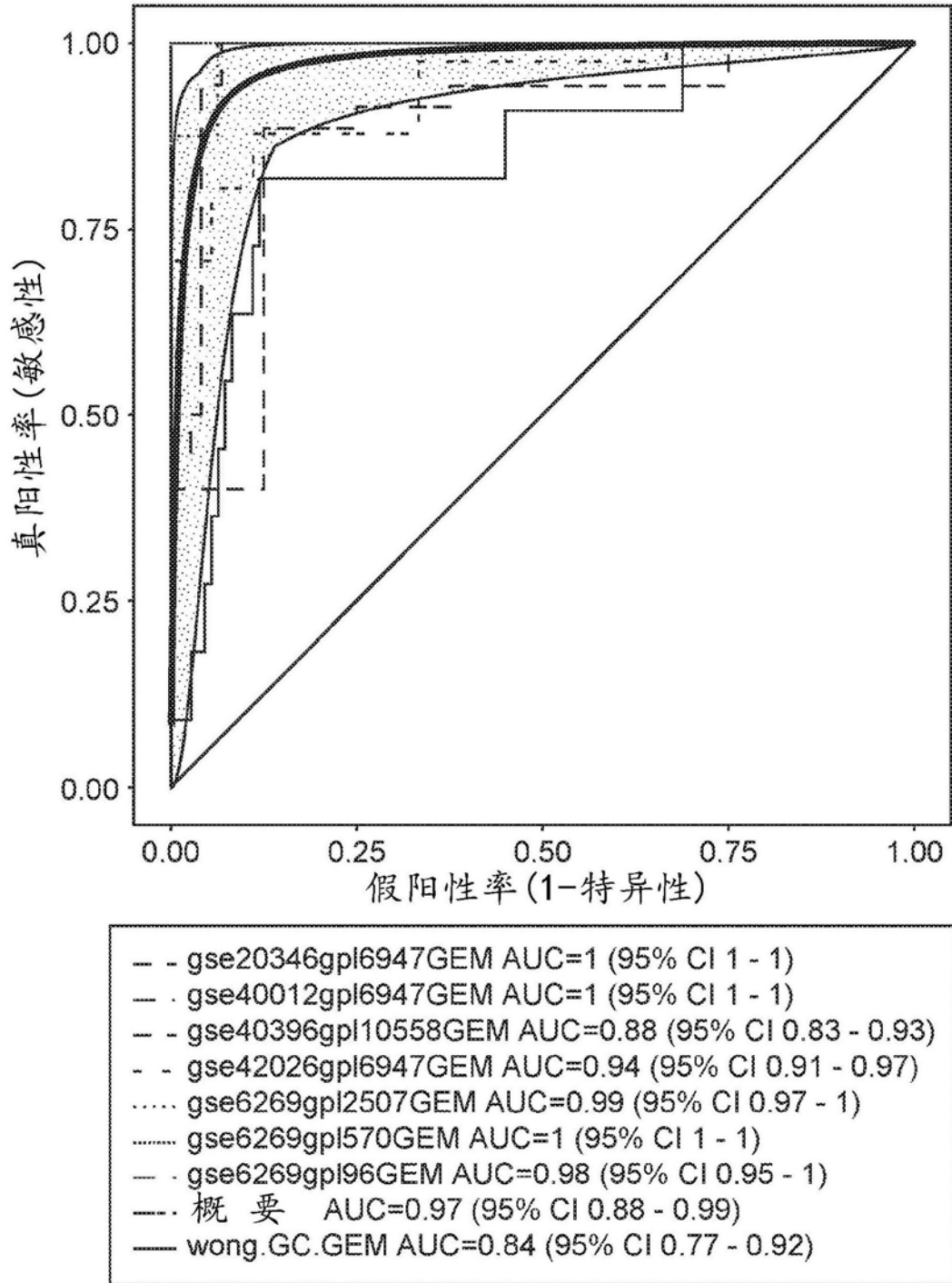


图1A

细菌vs. 病毒, 7-基因集, 验证

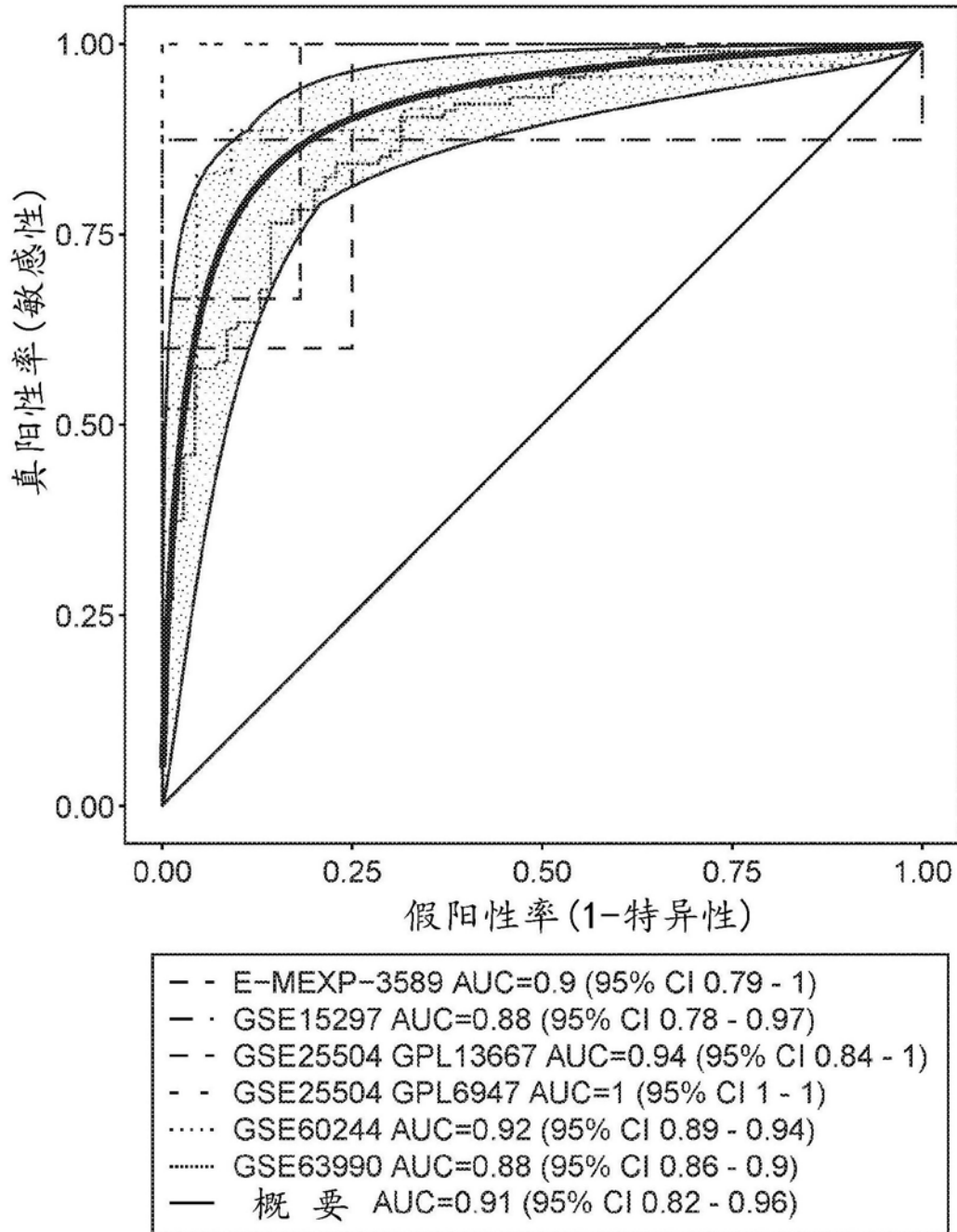


图1B

发现全血，COCONUT 共归一化
全局AUC=0.92 (95% CI 0.89-0.96)

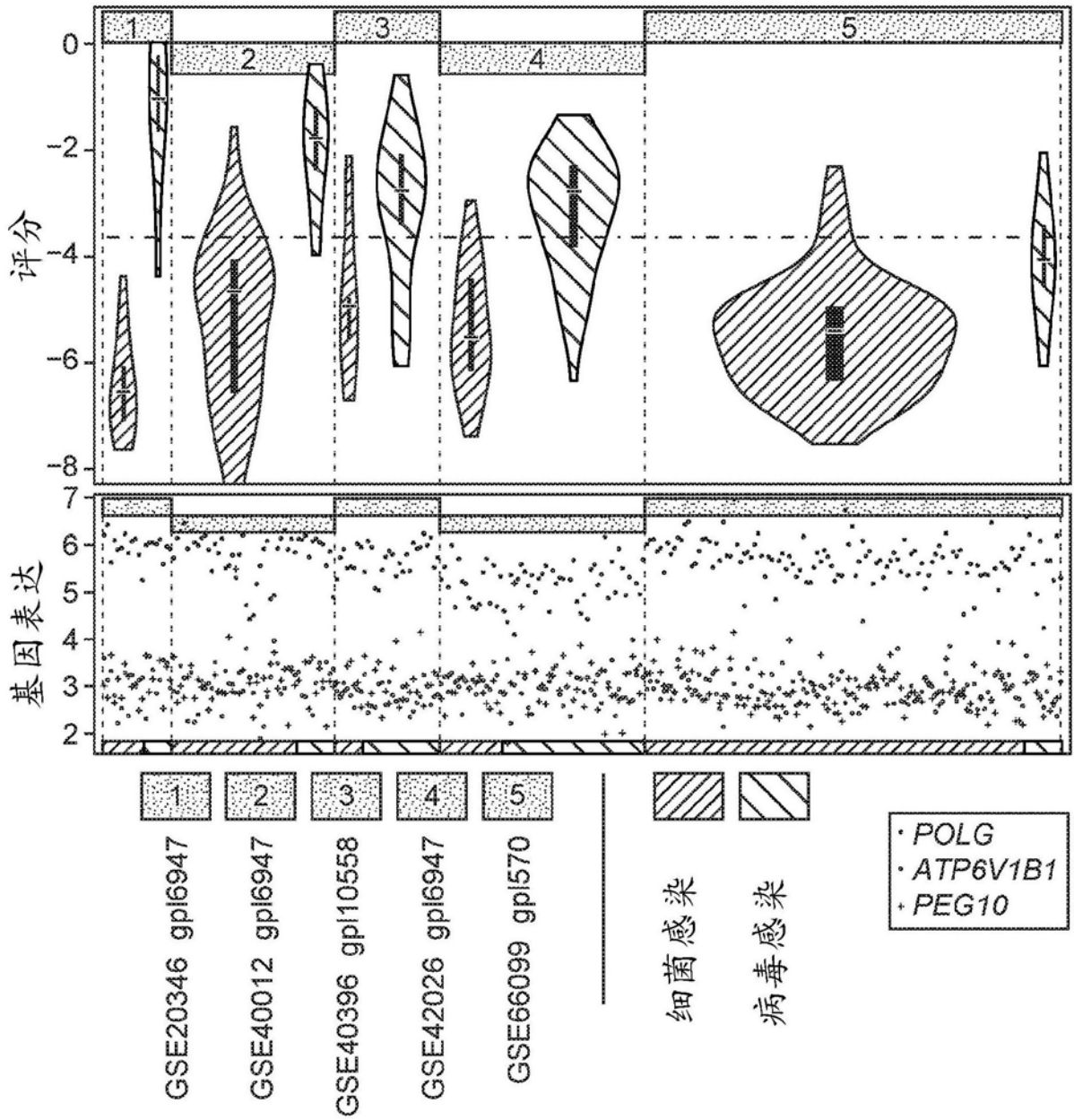


图2

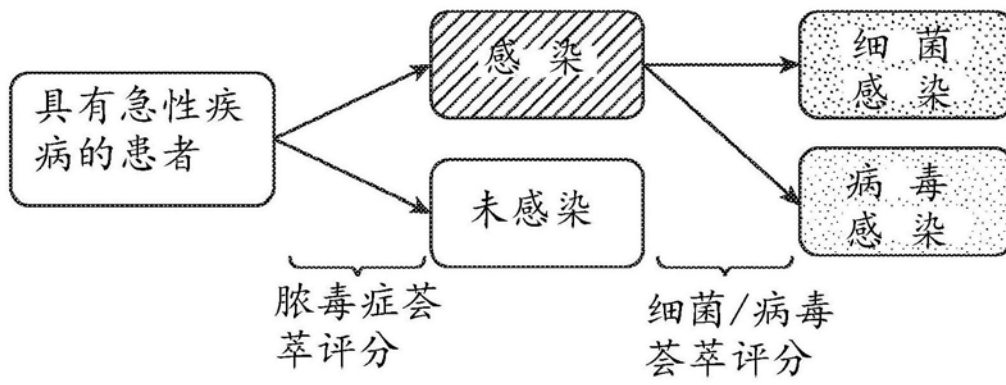


图3A

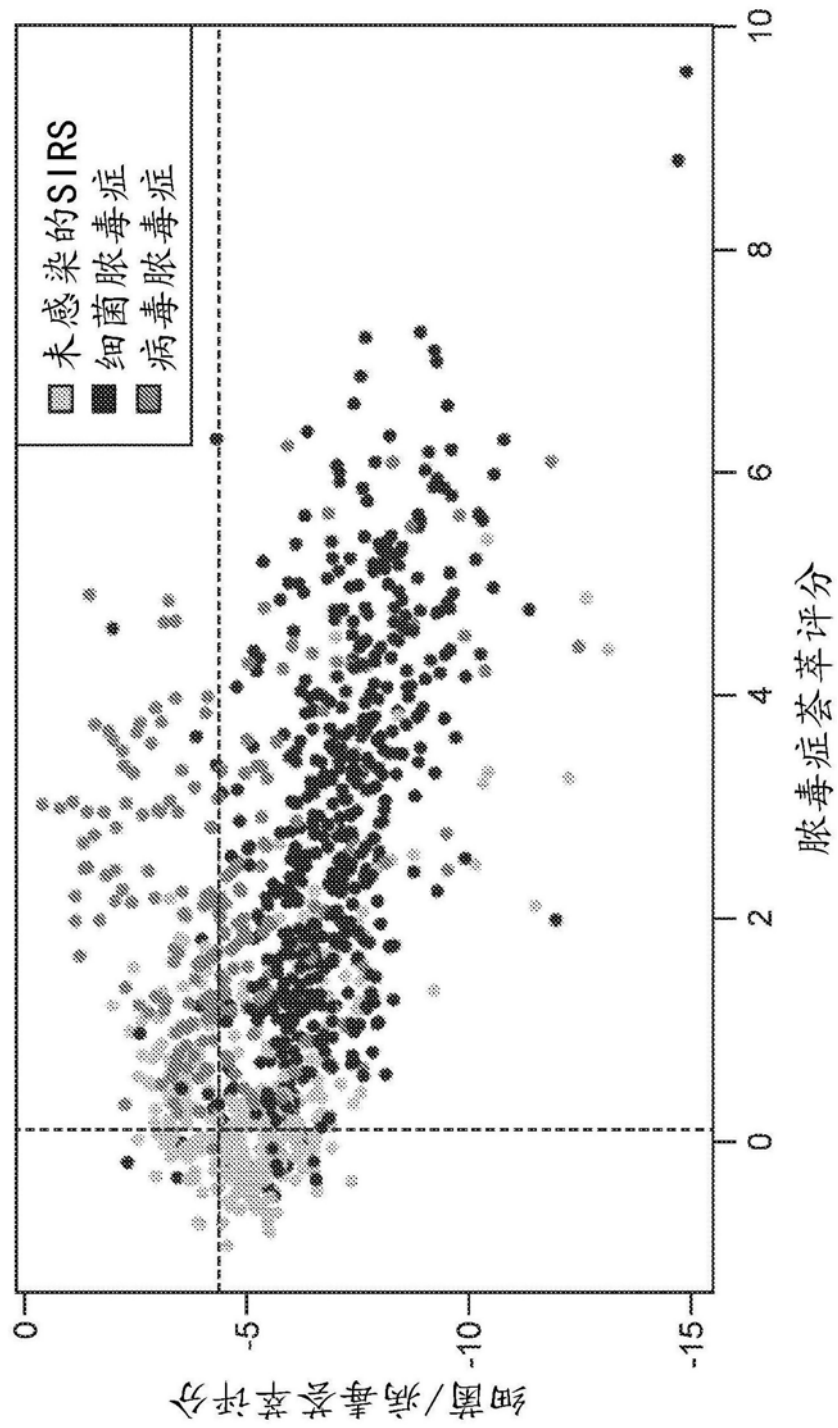


图3B

		预测值		
		未感染	细菌	病毒
真值	未感染	137	115	67
	细菌	19	504	13
	病毒	1	94	107

图3C

微生物类型	计数
芽孢杆菌	1
多形拟杆菌	1
大肠杆菌	6
阴沟肠杆菌	3
屎肠球菌	2
革兰氏阴性杆菌	5
革兰氏阳性球菌	1
A组链球菌	2
B组链球菌	3
流感嗜血菌	1
产酸克雷伯菌	1
克雷白氏杆菌	6
卡他莫拉菌	2
脑膜炎双球菌	3
肺炎球菌	4
假单胞菌	3
金黄色葡萄球	5
肠道病毒	1
变性肺病毒	1
甲型流感病毒	4
甲型流感病毒(H1N1)	1
呼吸道合胞体病毒	1
鼻病毒	1
西尼罗病毒	1

图4A

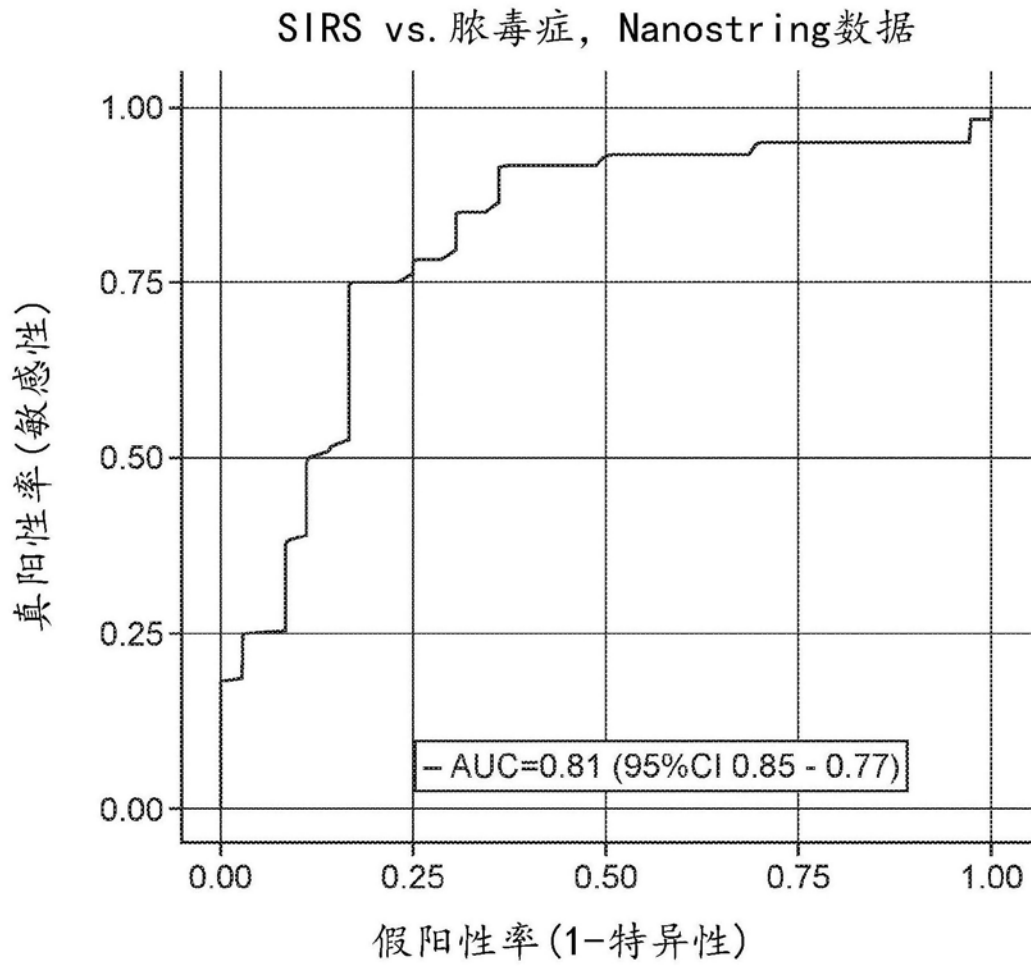


图4B

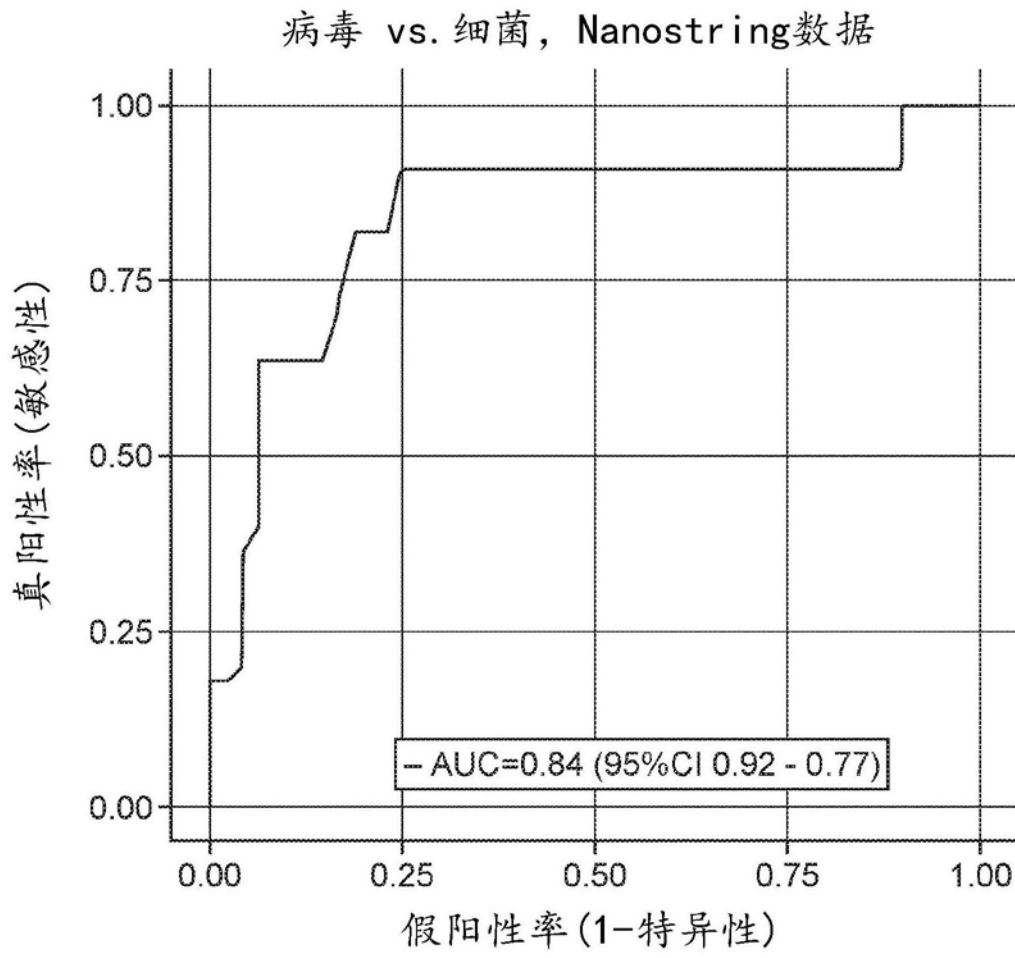


图4C

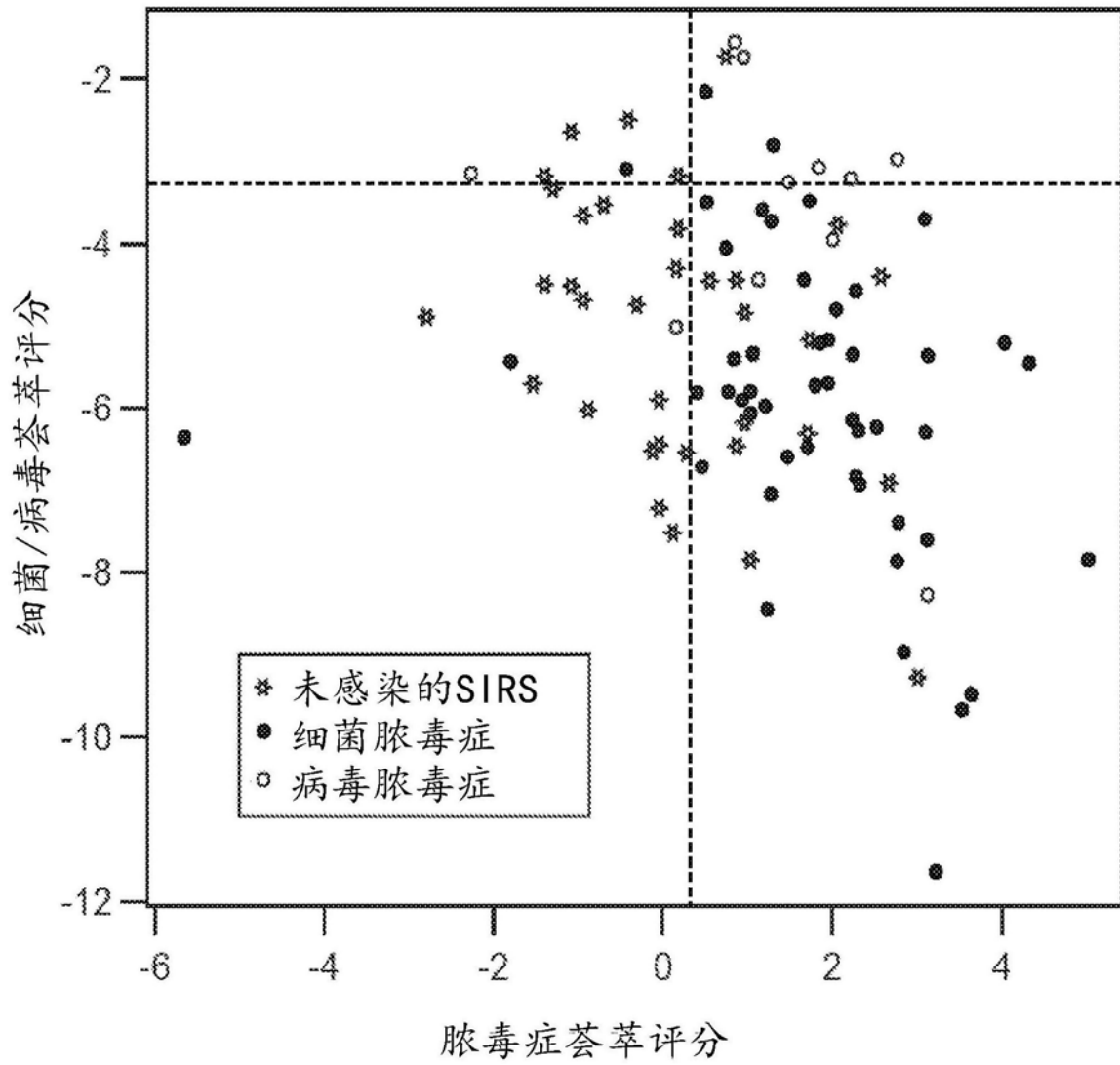


图4D

		预测值		
		未感染	细菌	病毒
真值	未感染	22	13	1
	细菌	3	44	2
	病毒	2	3	6

图4E

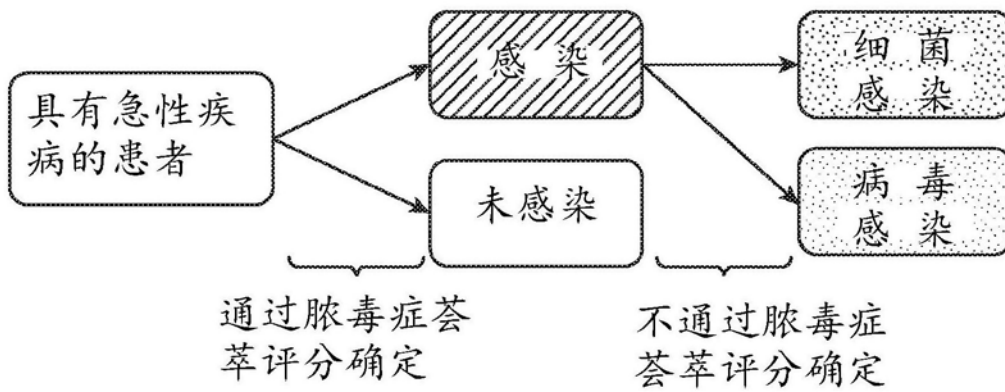


图5A

	N 细菌	N 病毒	平均 SMS 细菌	平均 SMS 病毒	Wilcoxon W 统计	Wilcoxon P. 值
EMEXP3589	4	5	0.372	-0.298	14	0.413
GSE15297	5	8	0.208	-0.13	21	0.943
GSE20346	12	8	-0.0292	0.0438	43	0.734
GSE25504 gpl13667	11	3	0.37	-1.36	32	0.011
GSE25504 gpl6947	26	1	0.0888	-2.31	26	0.0741
GSE40012	36	11	0.0348	-0.114	192	0.892
GSE40396	8	22	0.182	-0.0661	95	0.765
GSE42026	18	41	0.531	-0.233	536	0.00537
GSE60244	22	71	0.188	-0.0583	901	0.28
GSE63990	70	115	0.662	-0.403	6410	1.59E-11
GSE66099	109	11	0.0595	-0.59	792	0.0808

图5B

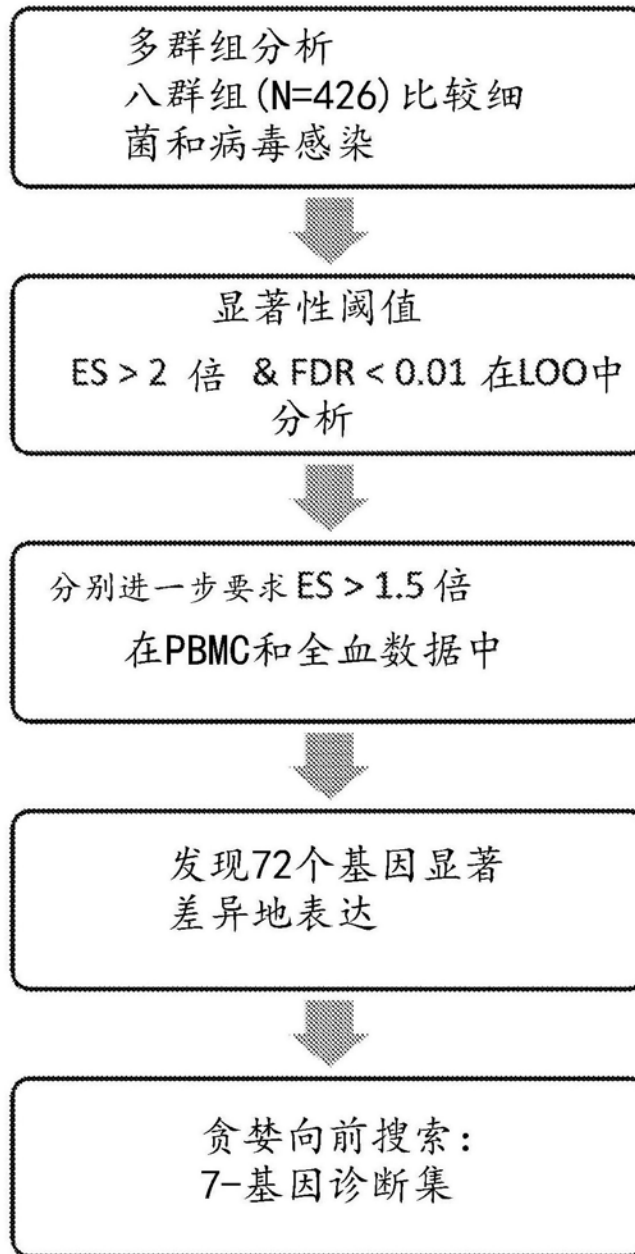


图6

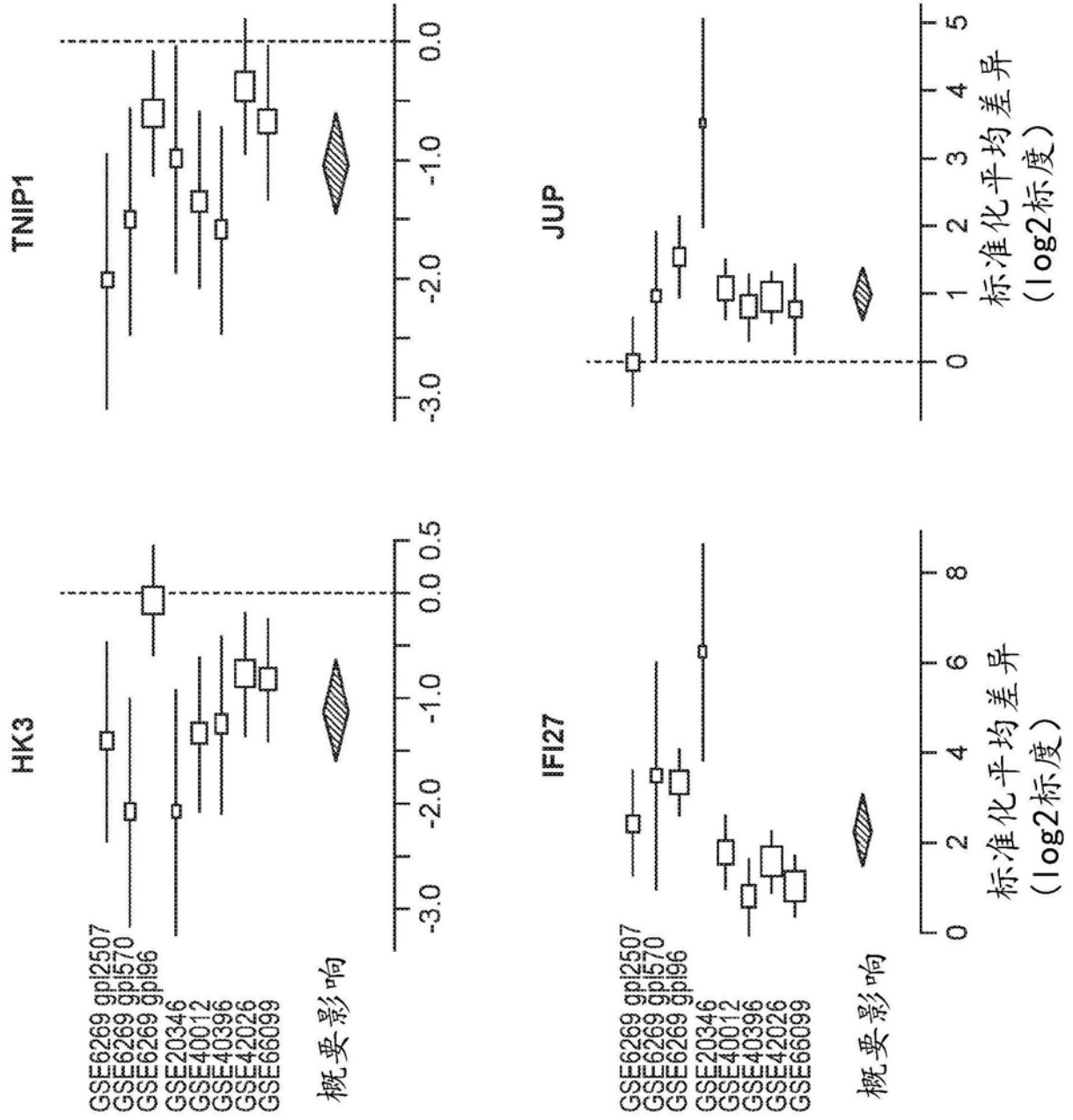


图7

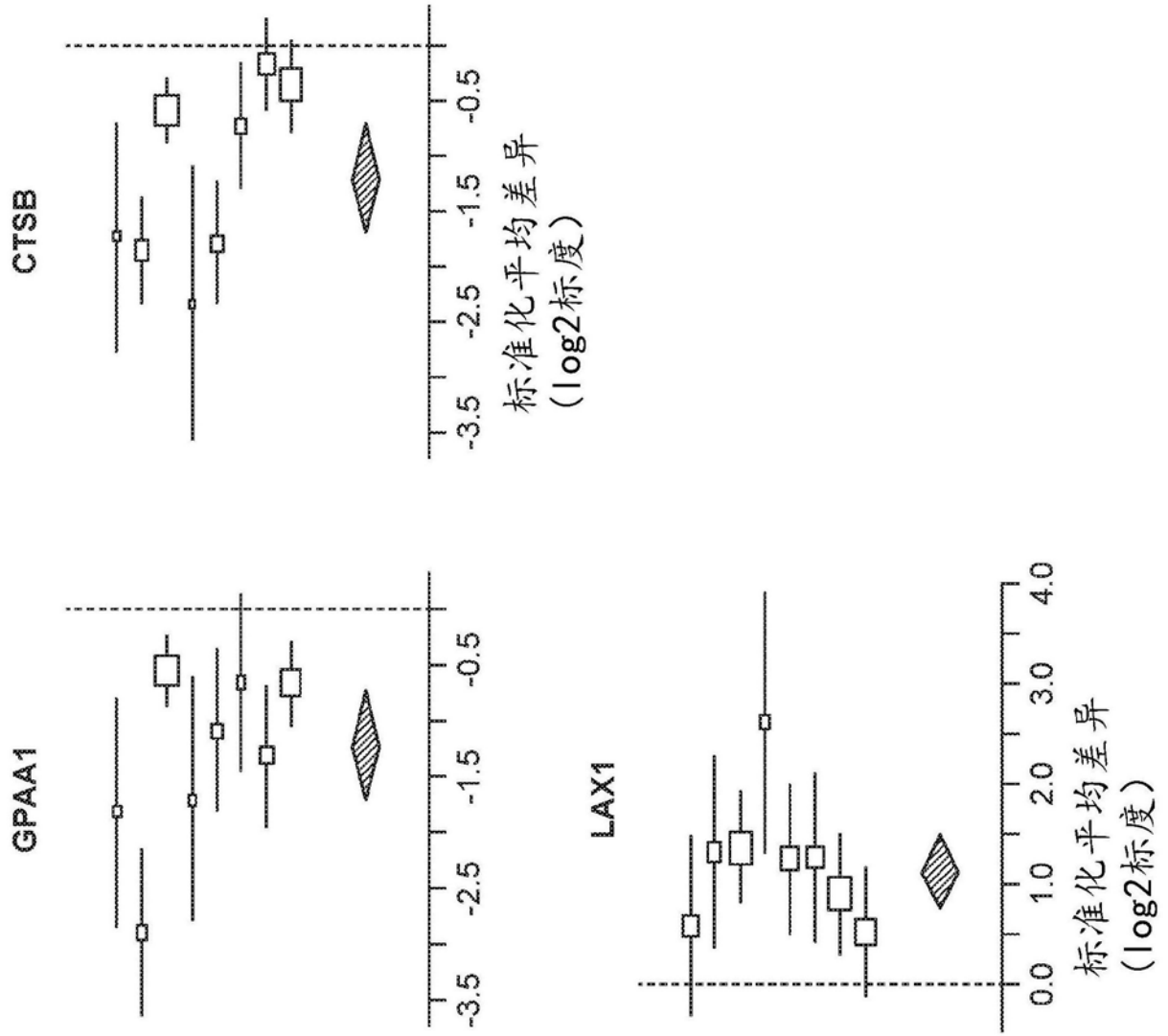


图7(续)

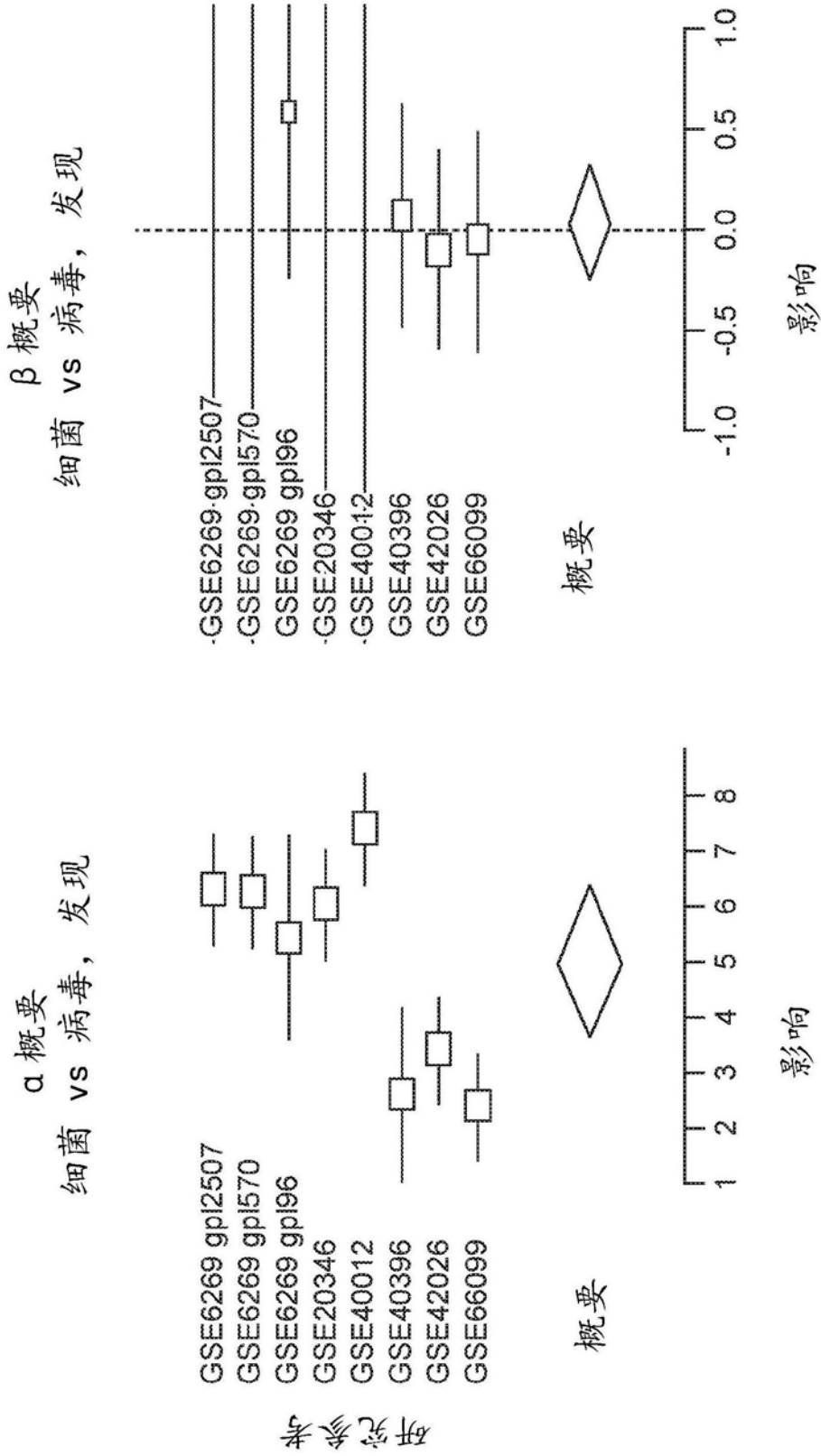


图8

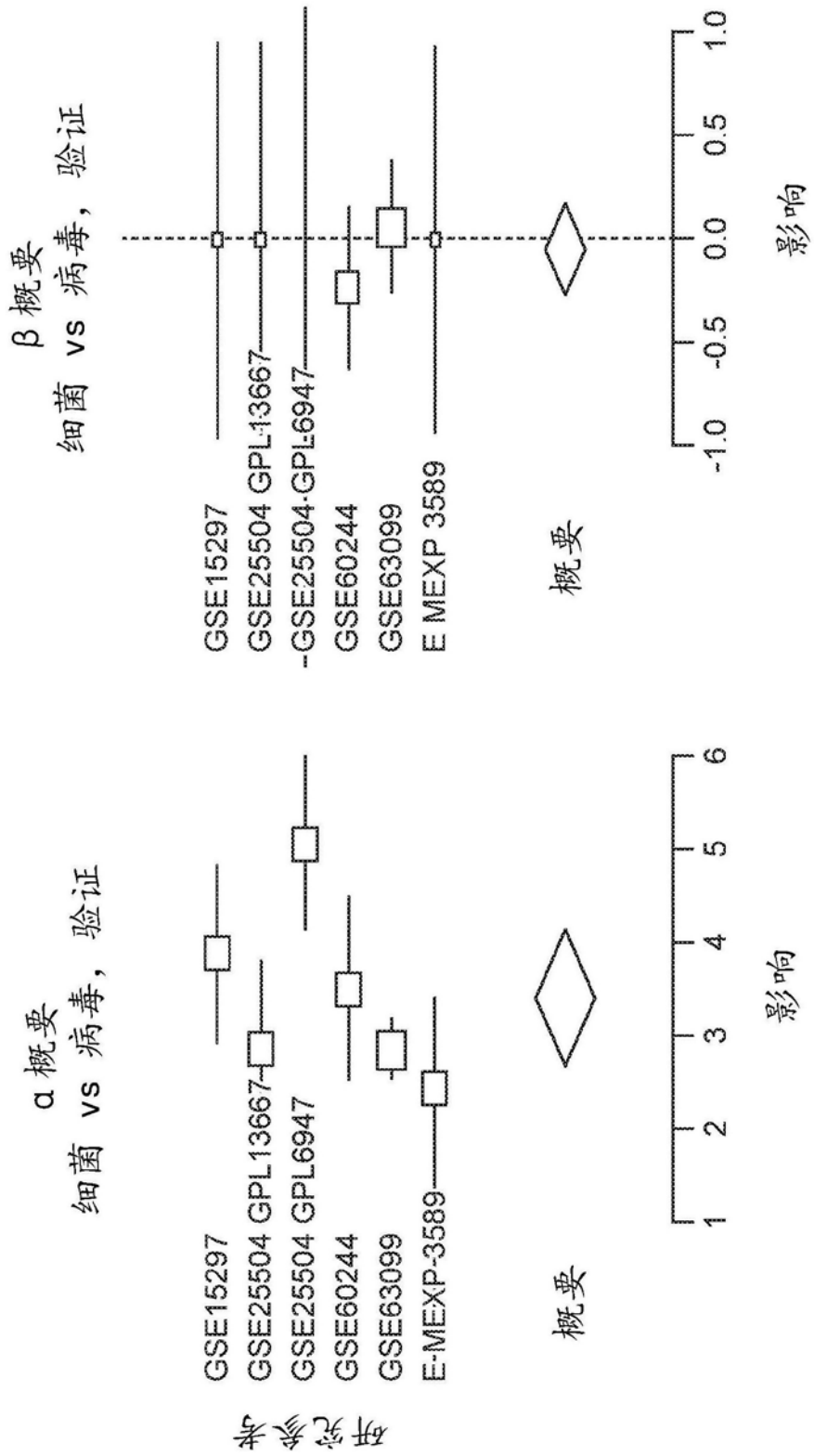


图9

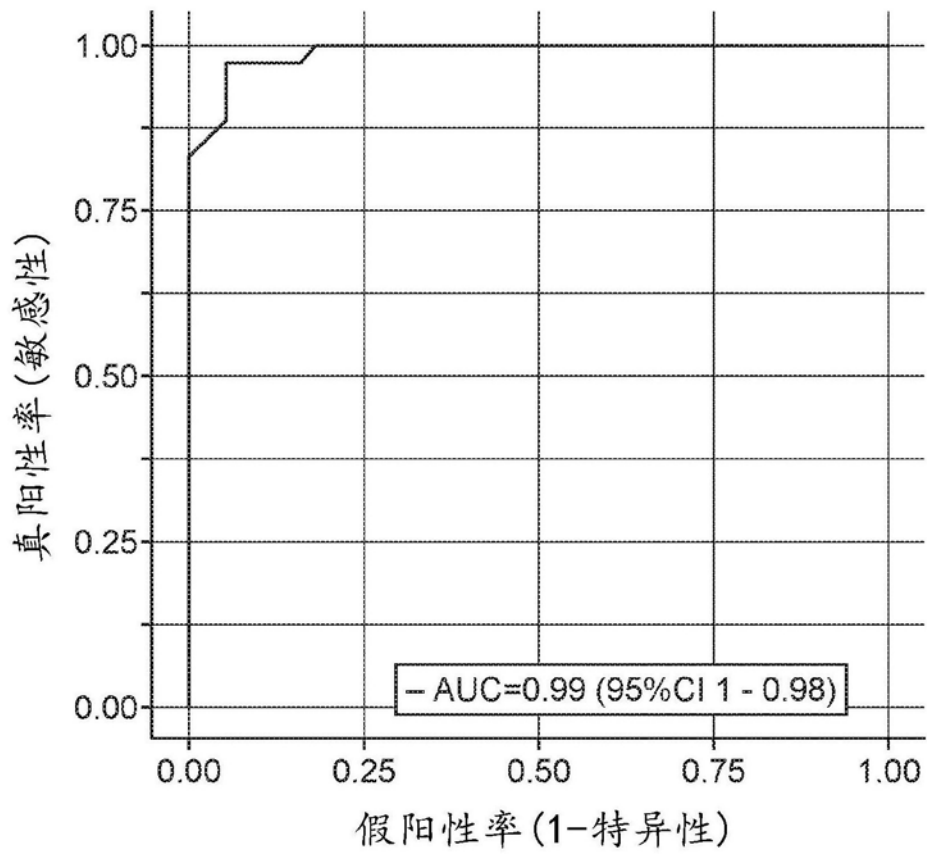


图10

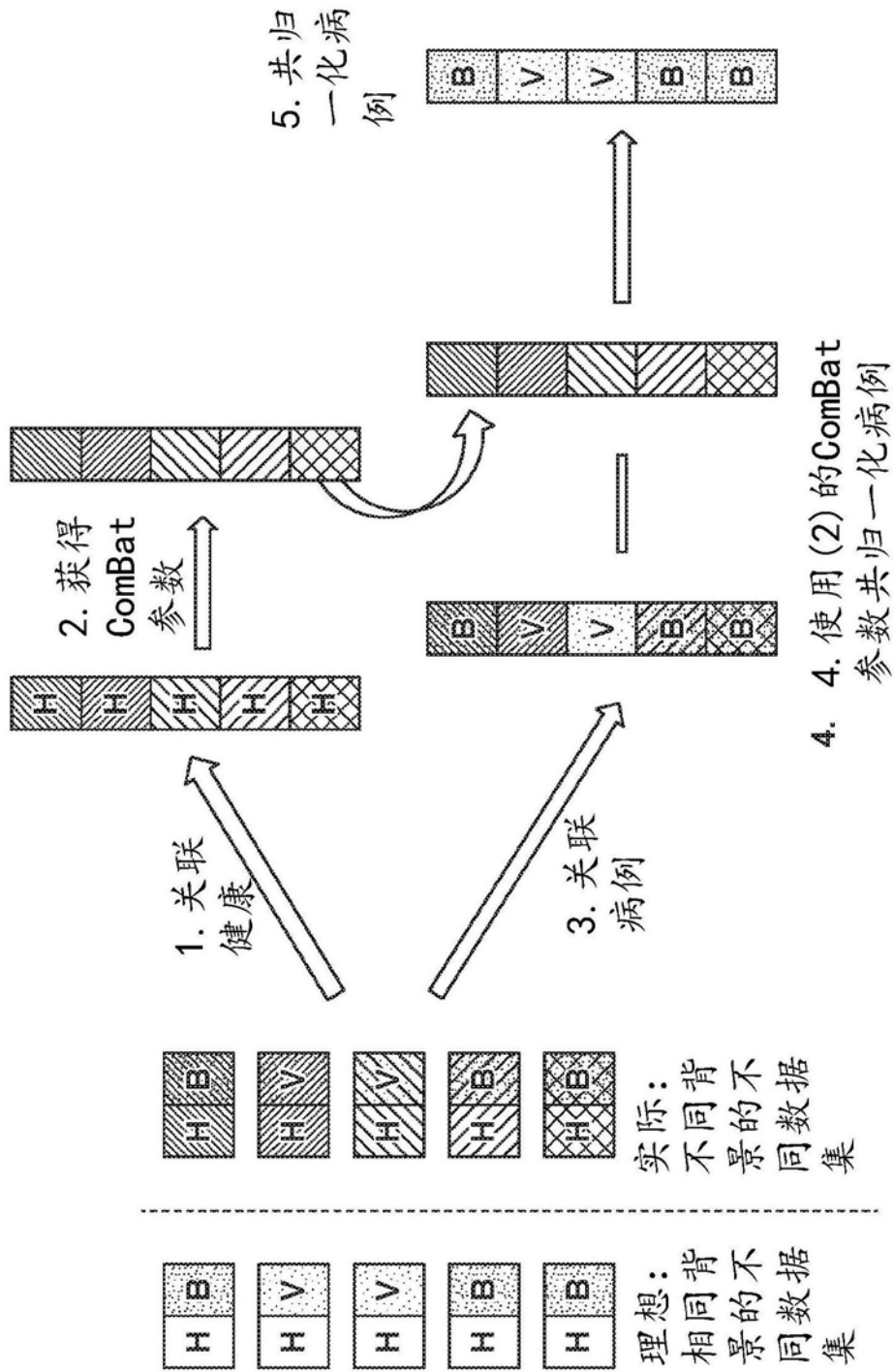


图11

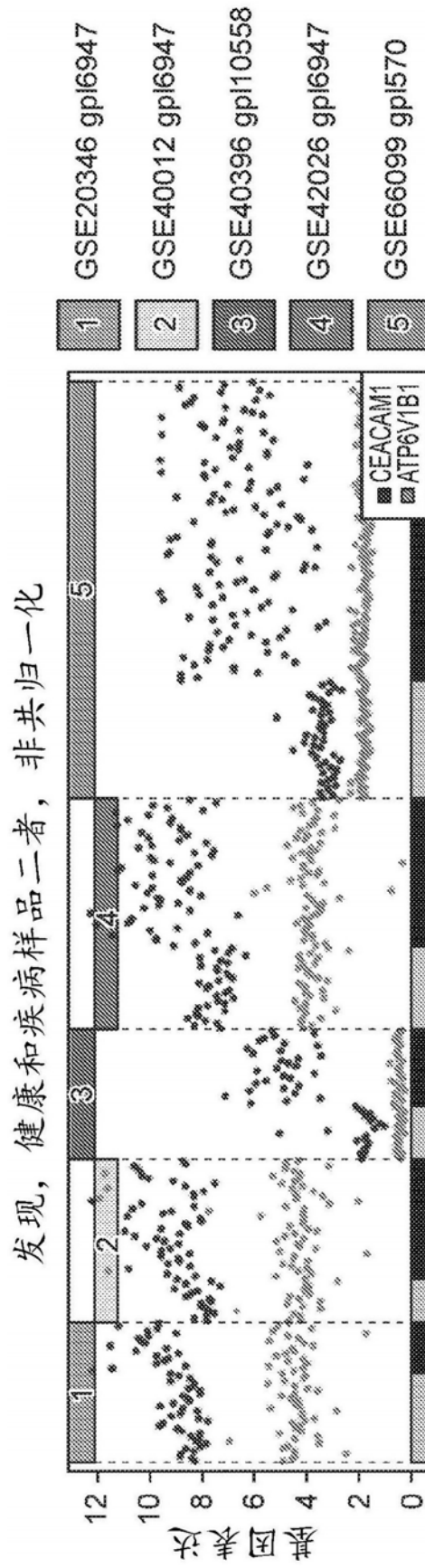


图12A

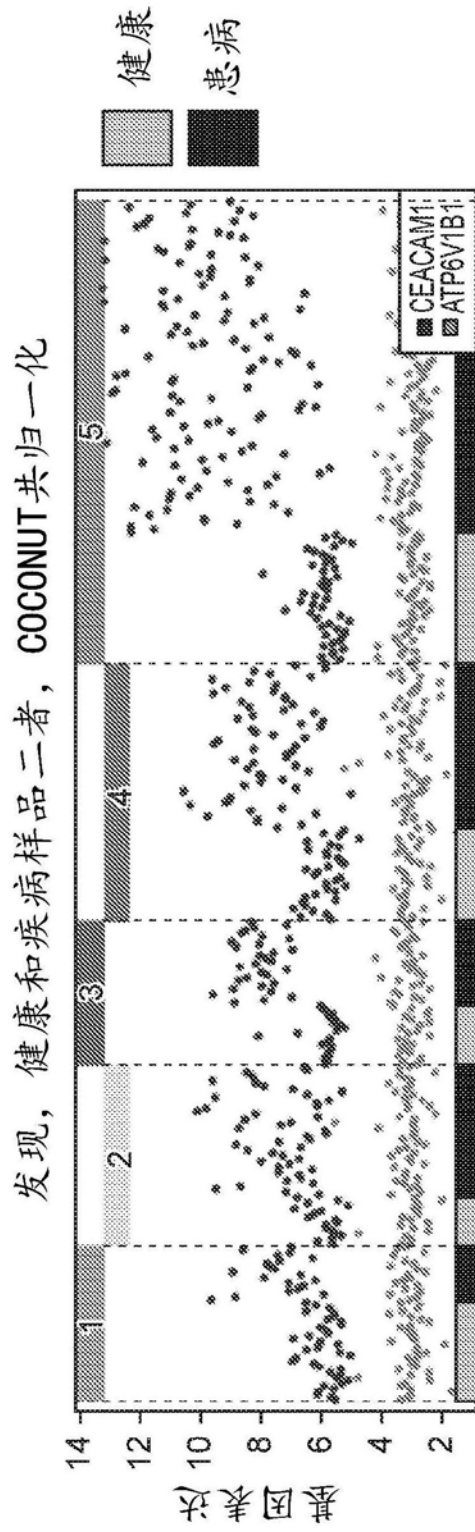


图12B

验证全血，COCONUT 共归一化
全局 AUC = 0.93 (95% CI 0.91 - 0.94)

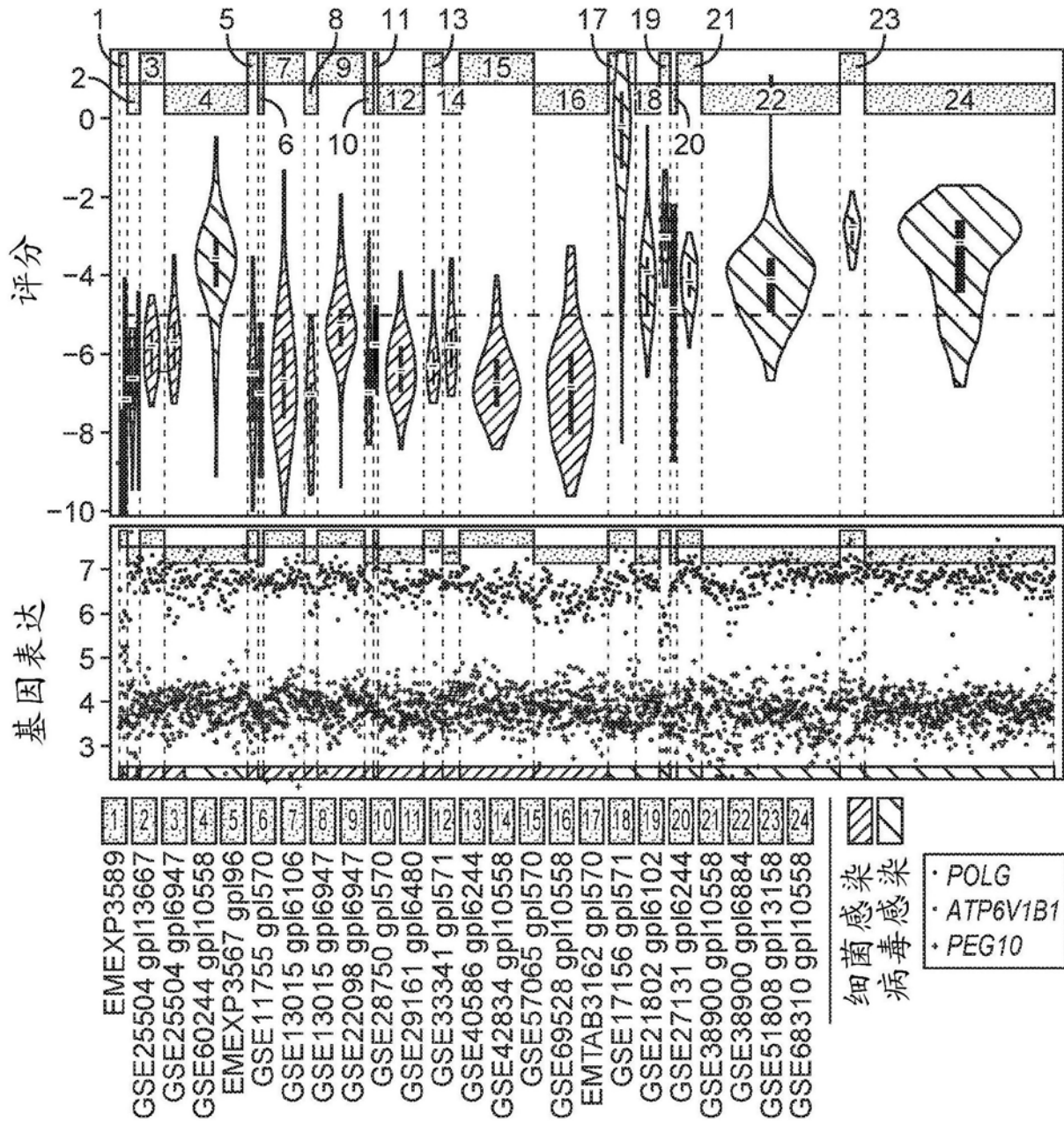


图13

发现全血，非共归一化
全局 AUC = 0.93 (95% CI 0.9 - 0.96)

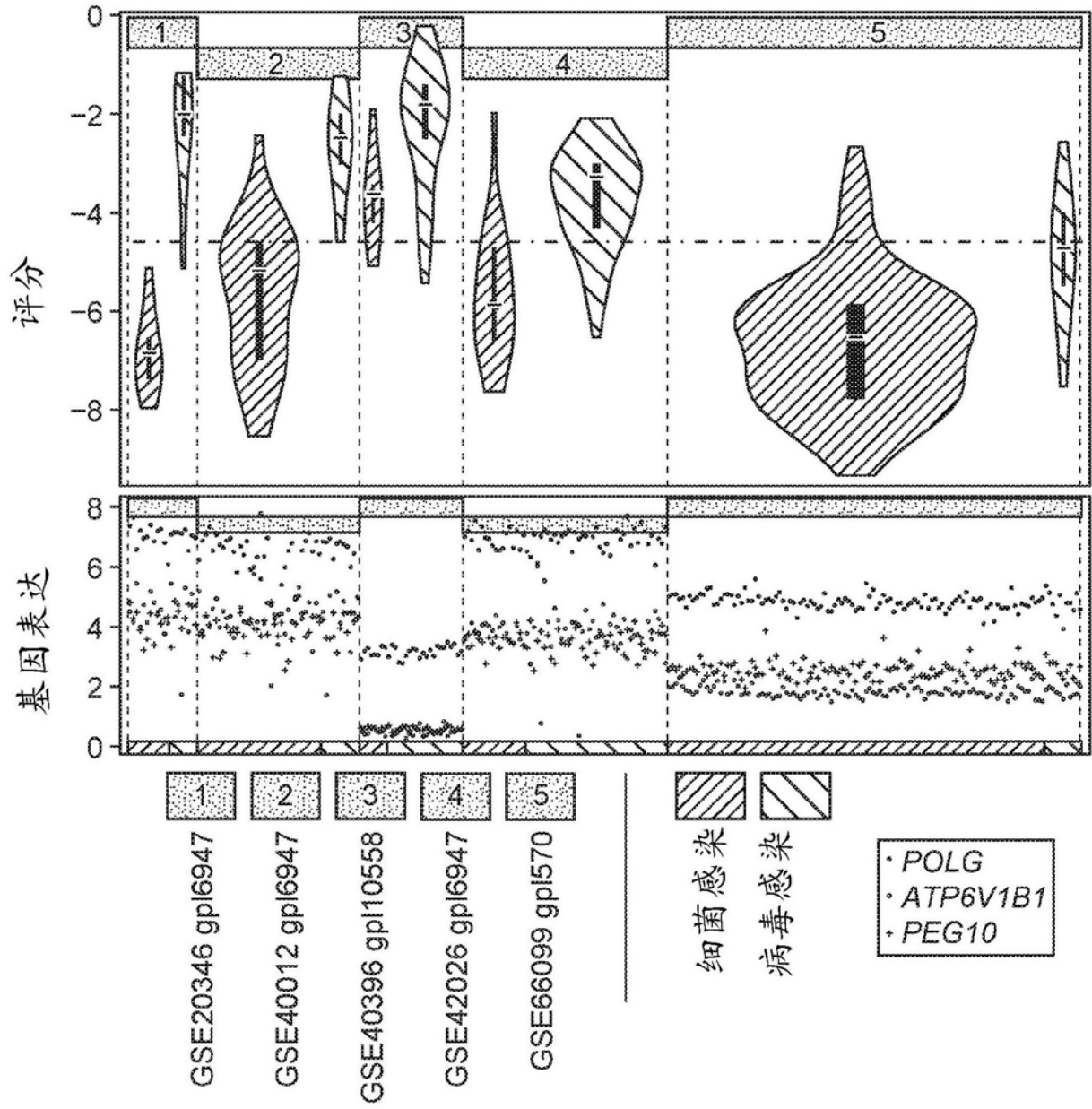


图14

验证全血，非共归一化

全局AUC = 0.88 (95% CI 0.86 - 0.9)

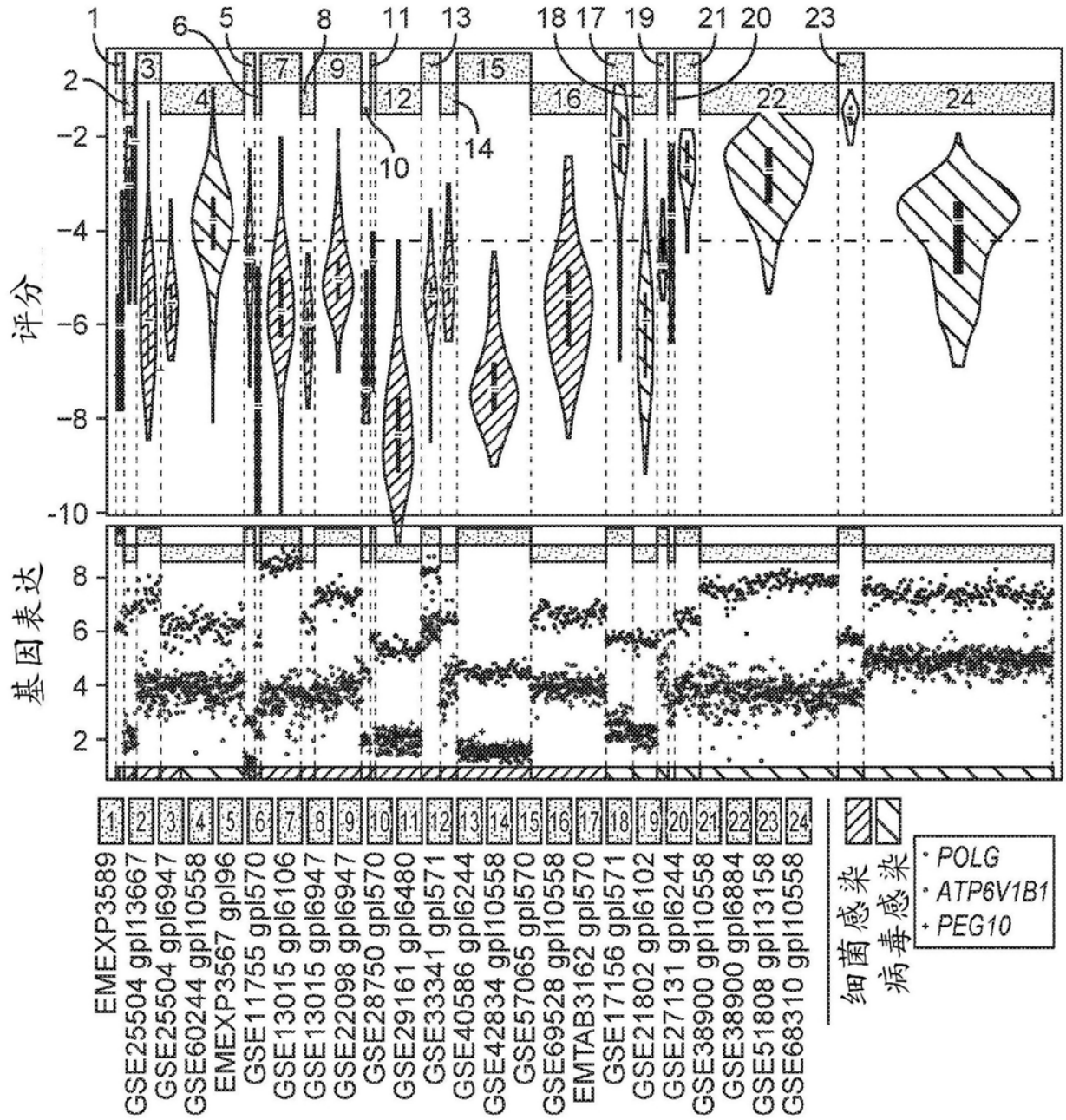


图15

验证PBMC, COCONUT共归一化
全局AUC = 0.92 (95% CI 0.87 - 0.97)

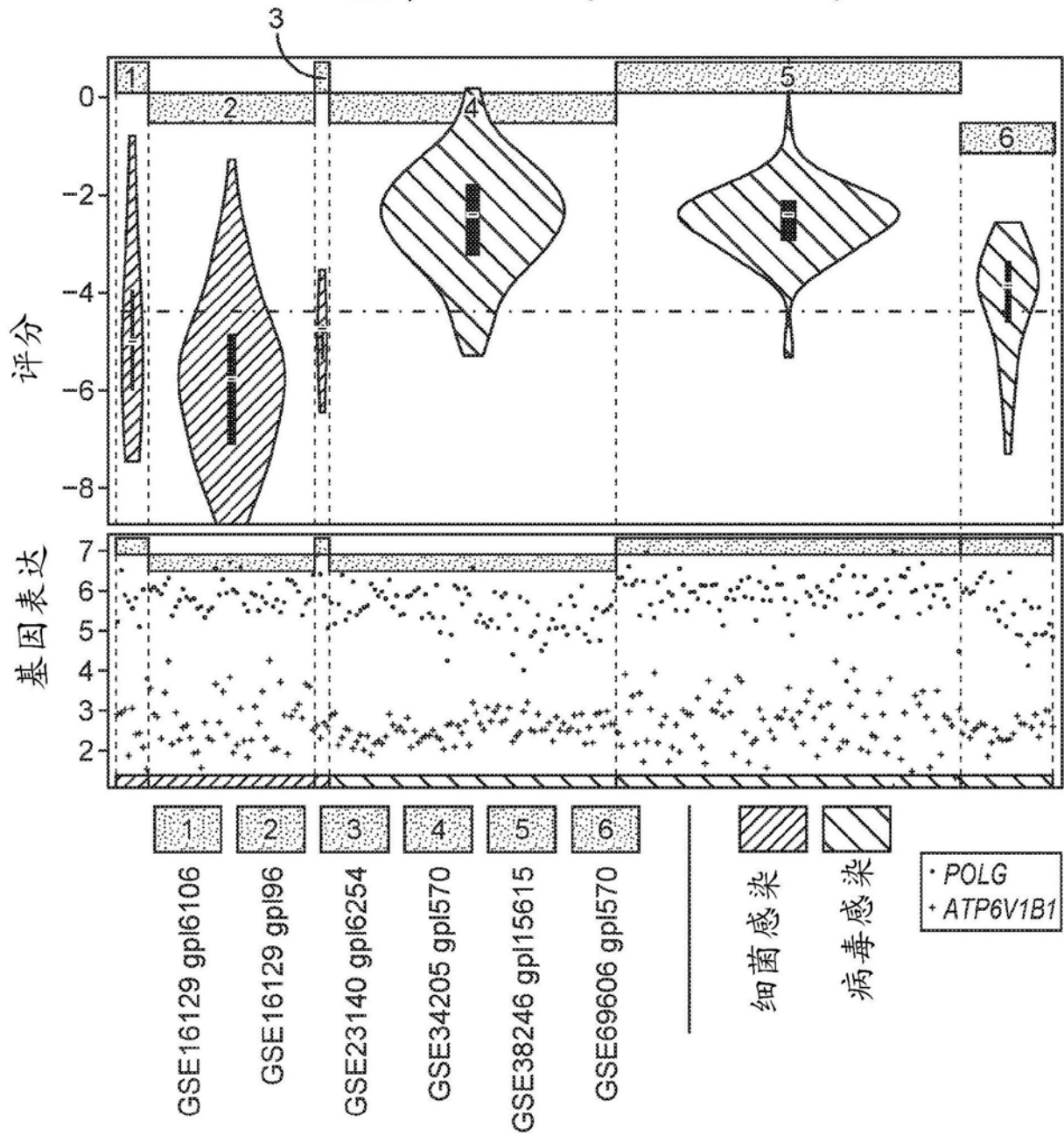


图16

验证PBMC, 非共归一化
全局 AUC = 0.98 (95% CI 0.97 - 1)

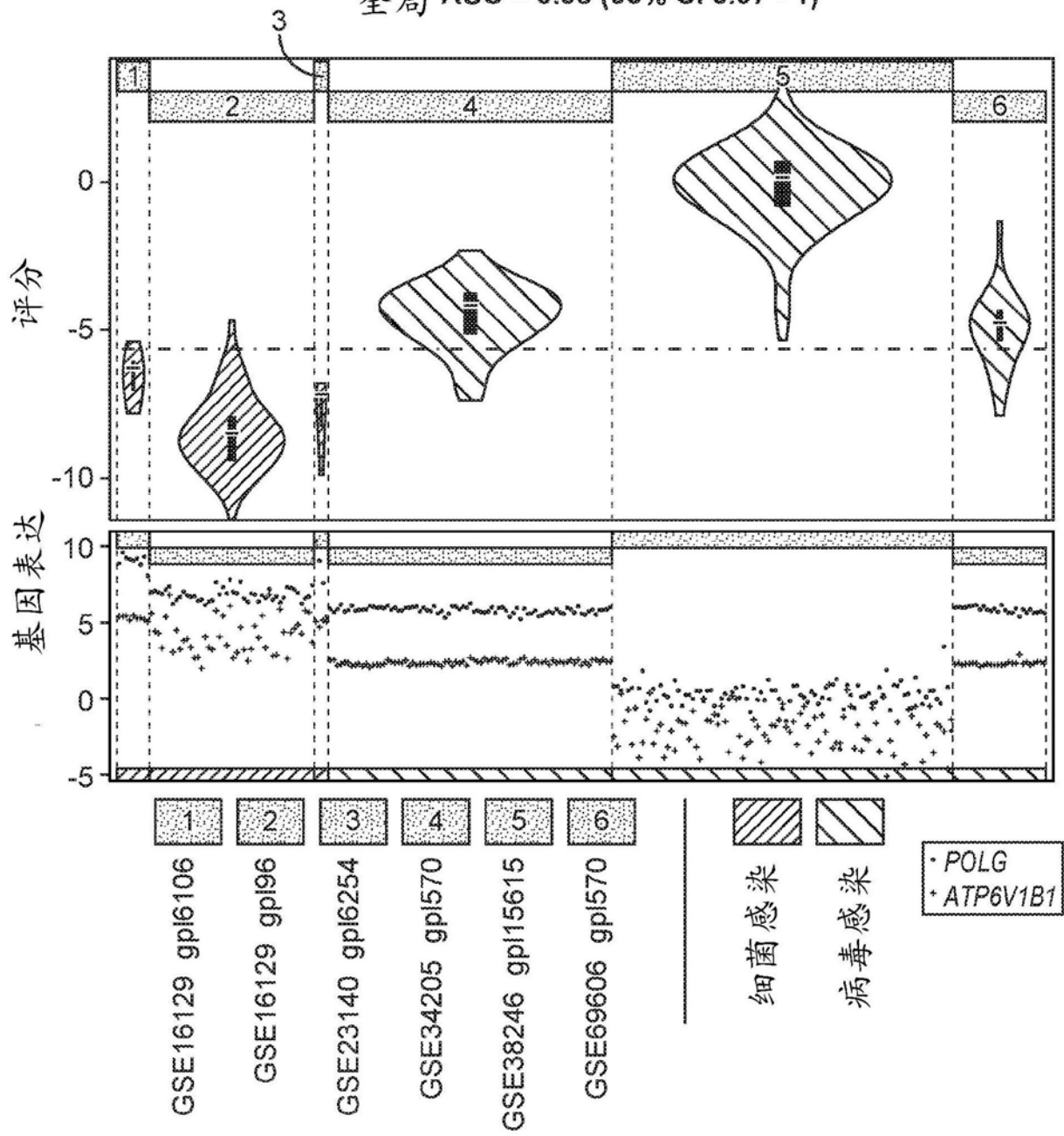


图17

发现数据集中随机2-基因集，平均AUC

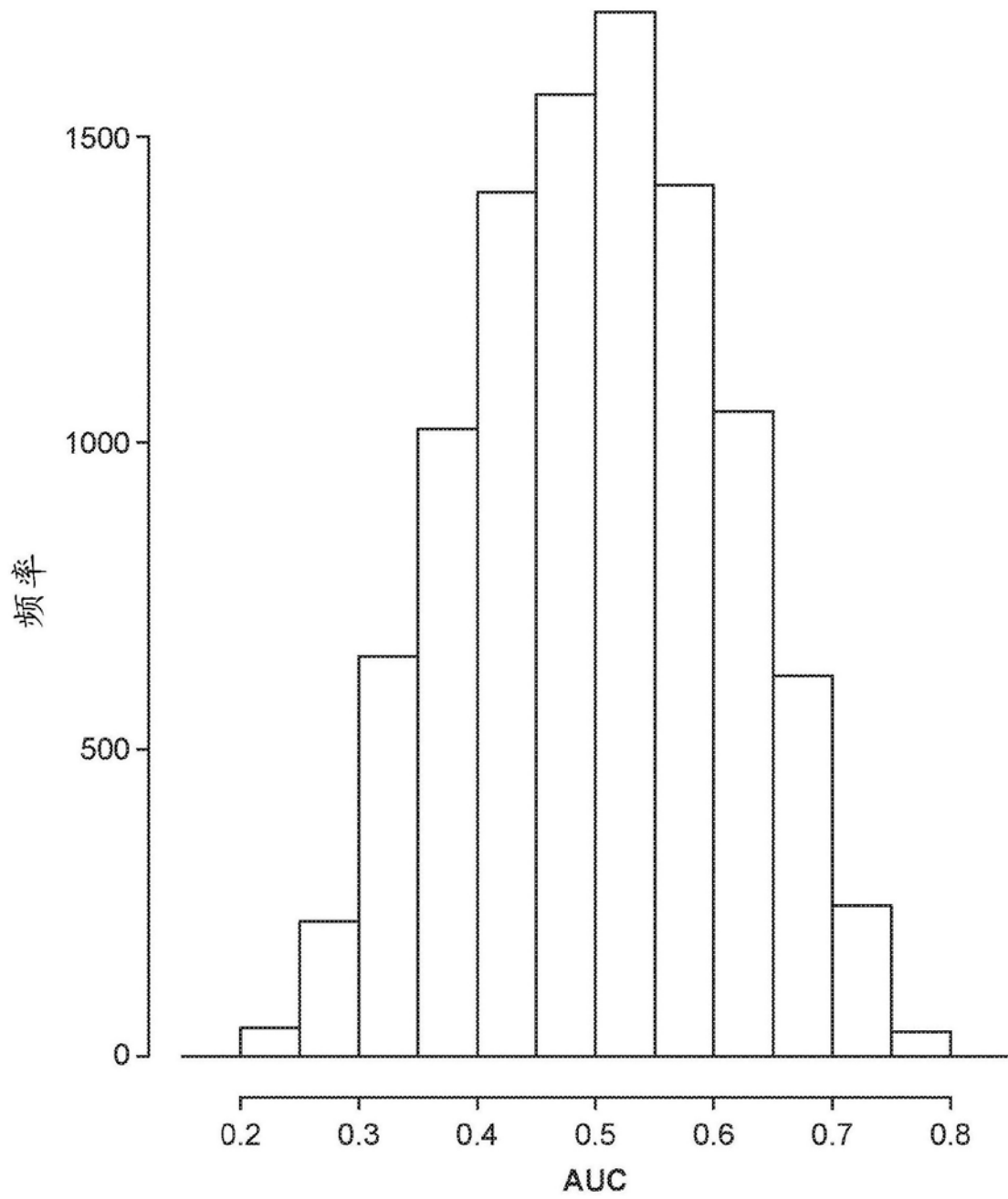


图18

COCONUT 共归一化, 仅感染, 年龄

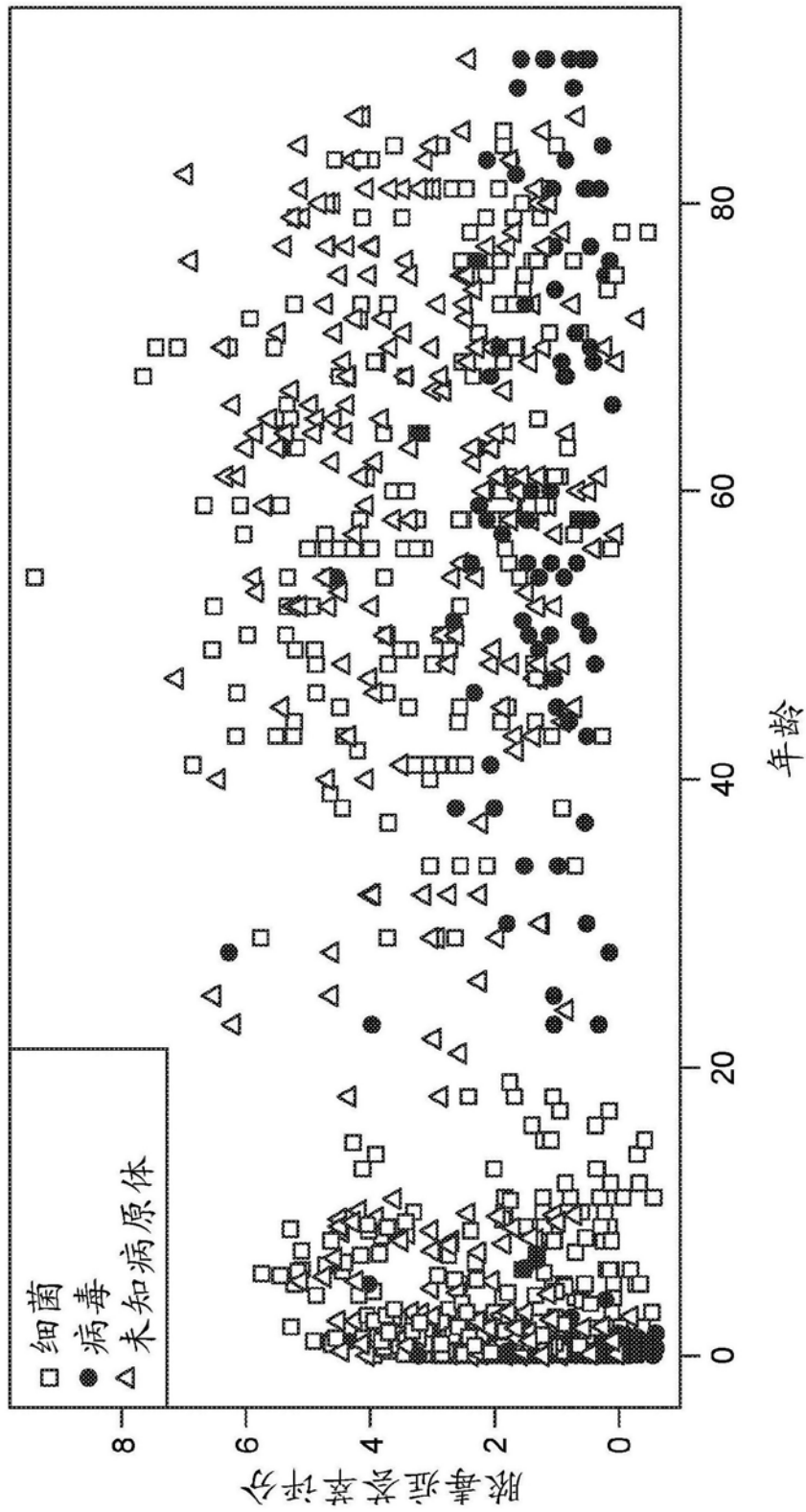


图19A

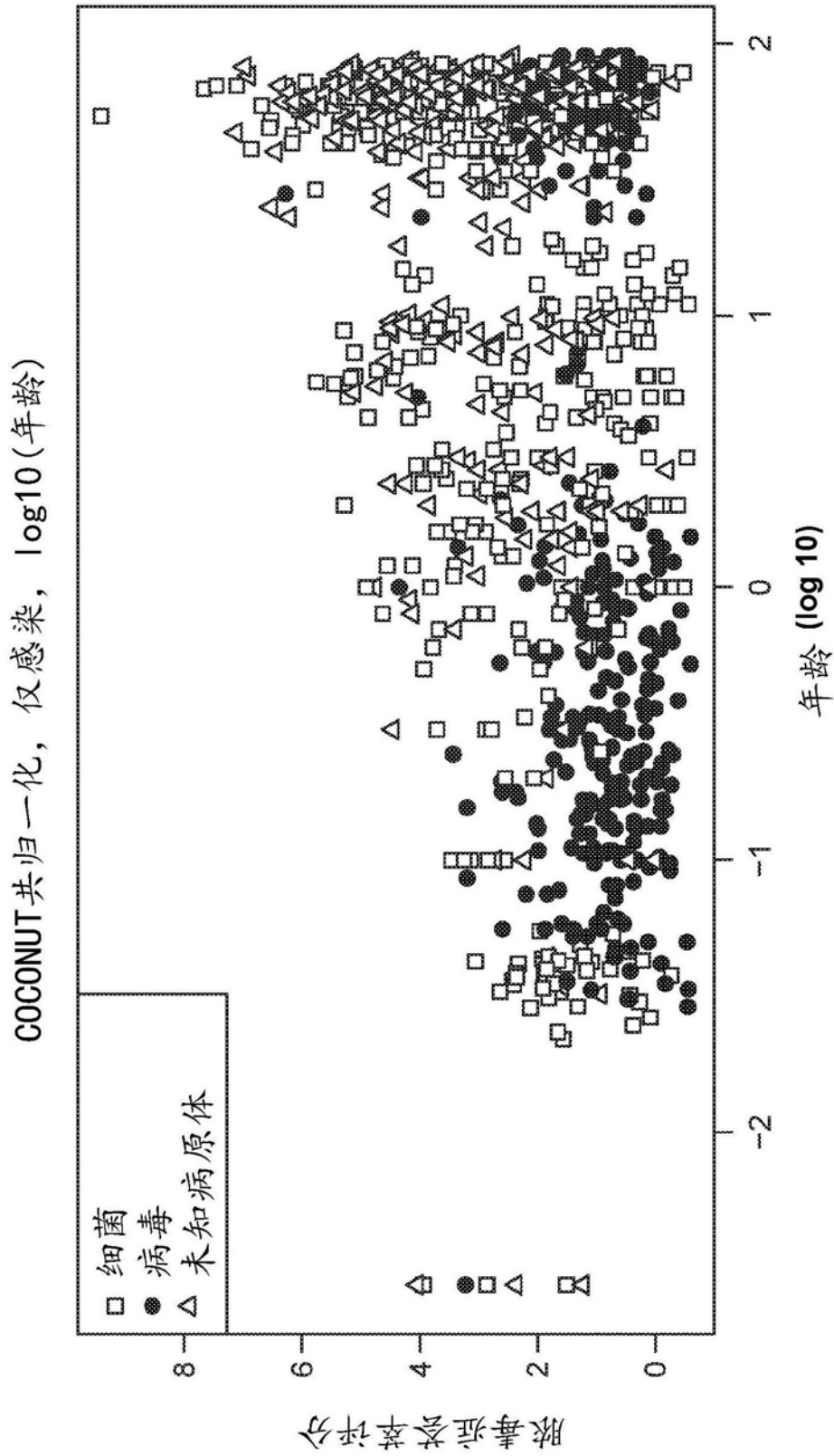


图19B

COCONUT 共归一化, 仅感染, 通过数据集, log₁₀(年龄)

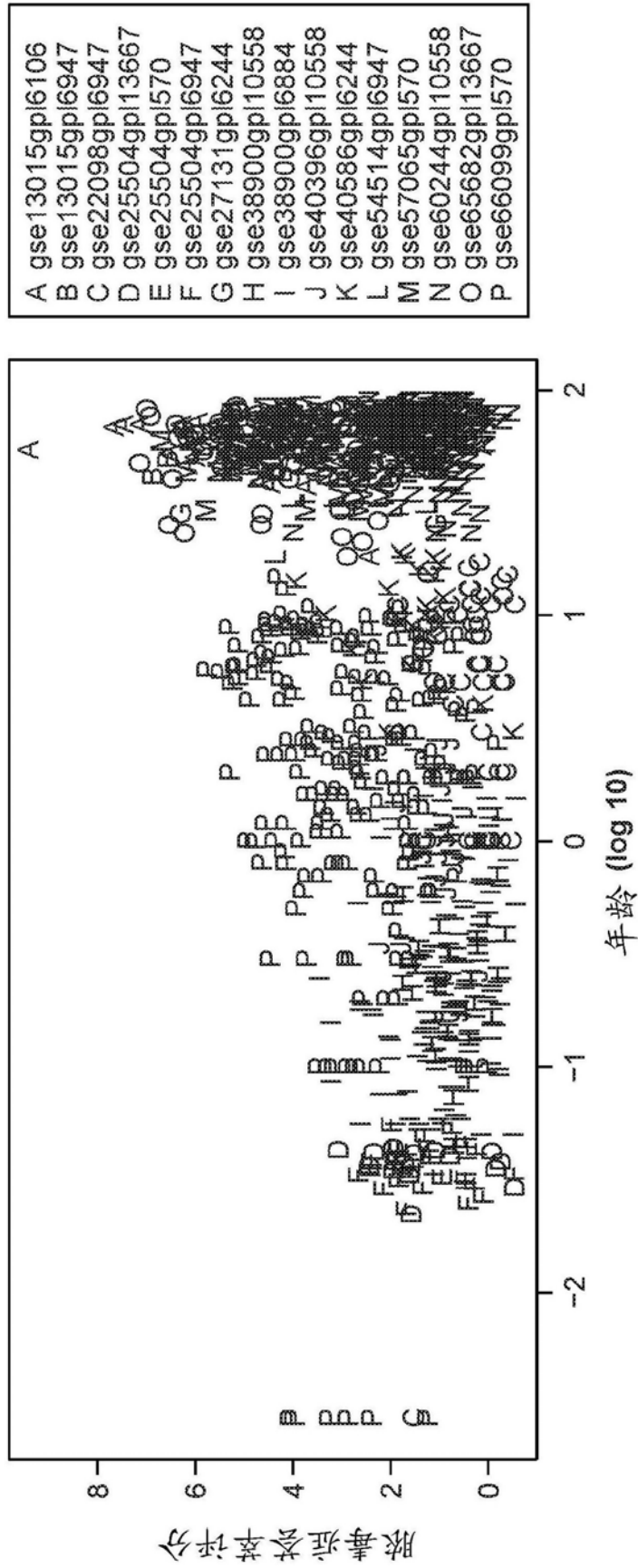


图19C

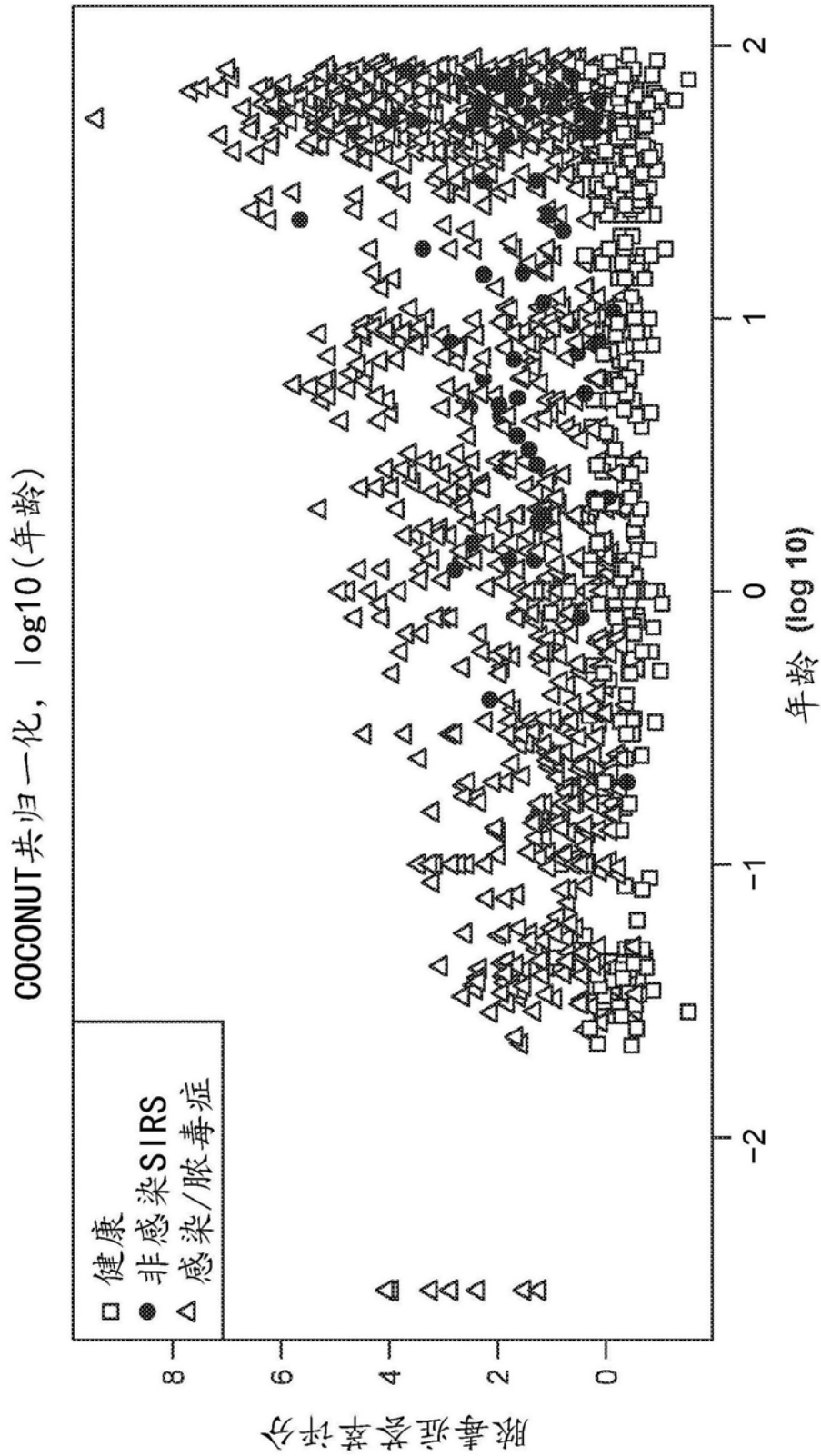


图19D

非感染SIRS vs. 脓毒症, COCONUT共归一化
全局 AUC = 0.86 (95% CI 0.84 - 0.89)

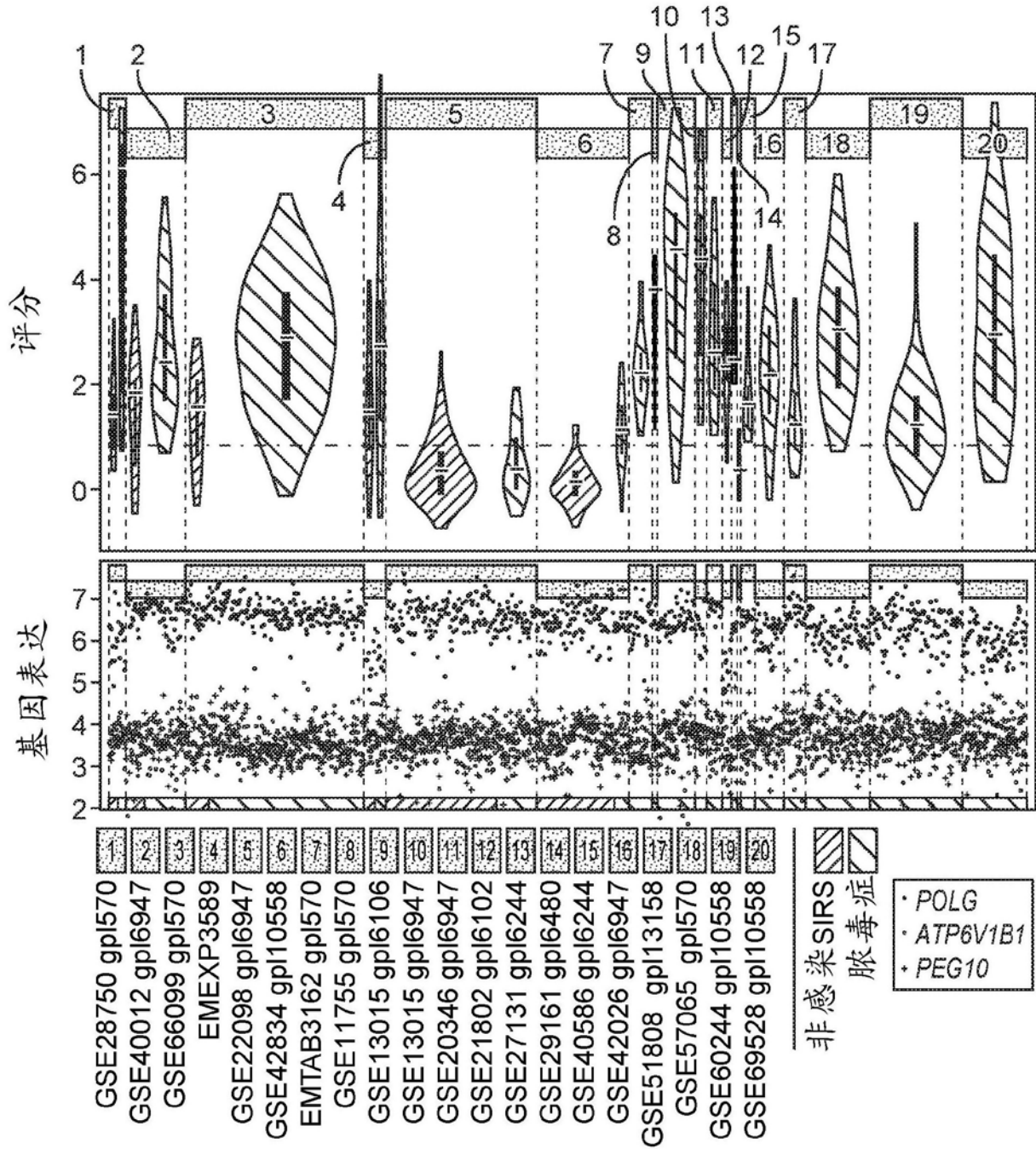


图20A

非感染SIRS vs. 脓毒症, 非共归一化
 全局 AUC = 0.79 (95% CI 0.77 - 0.82)

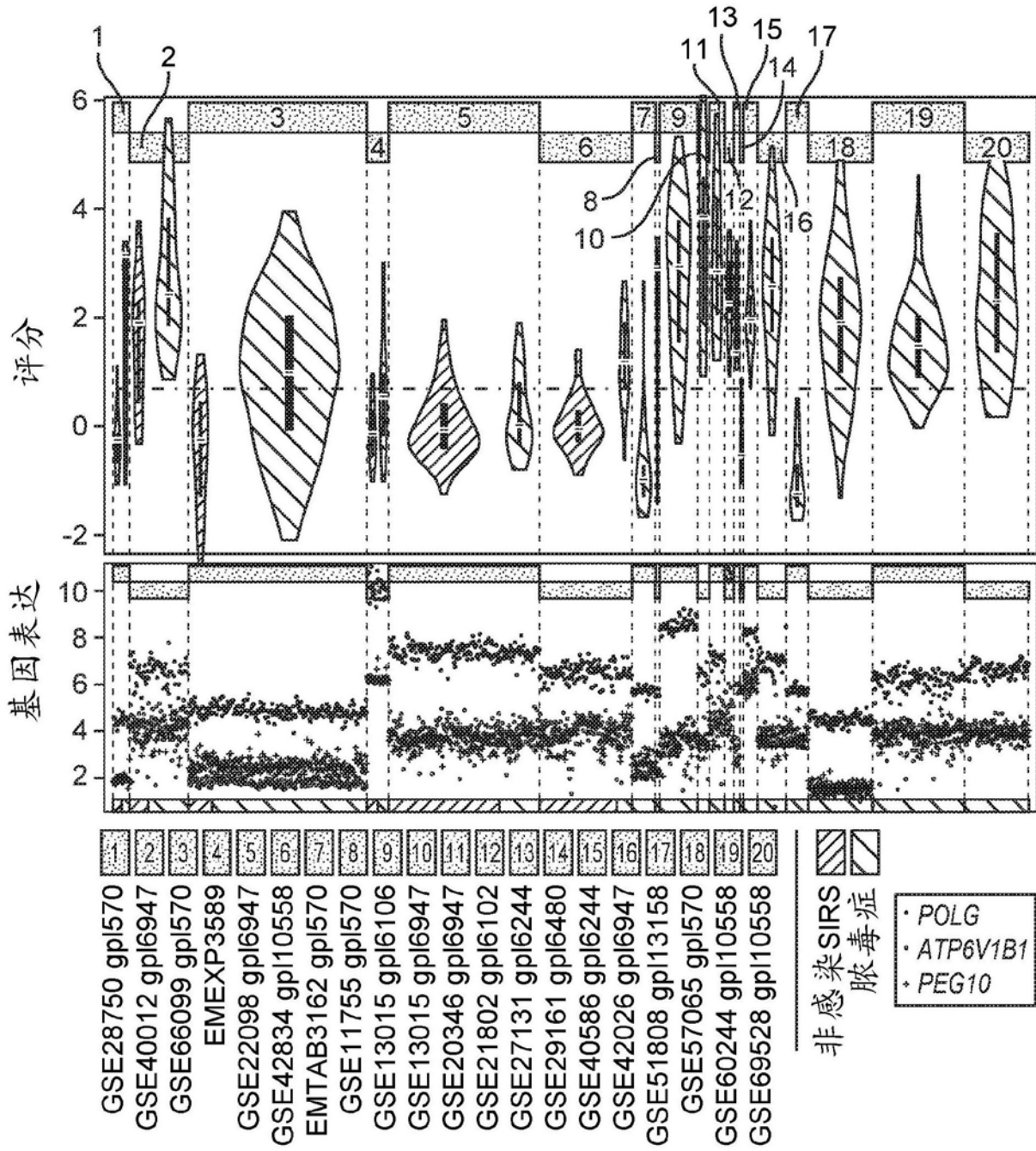


图20B

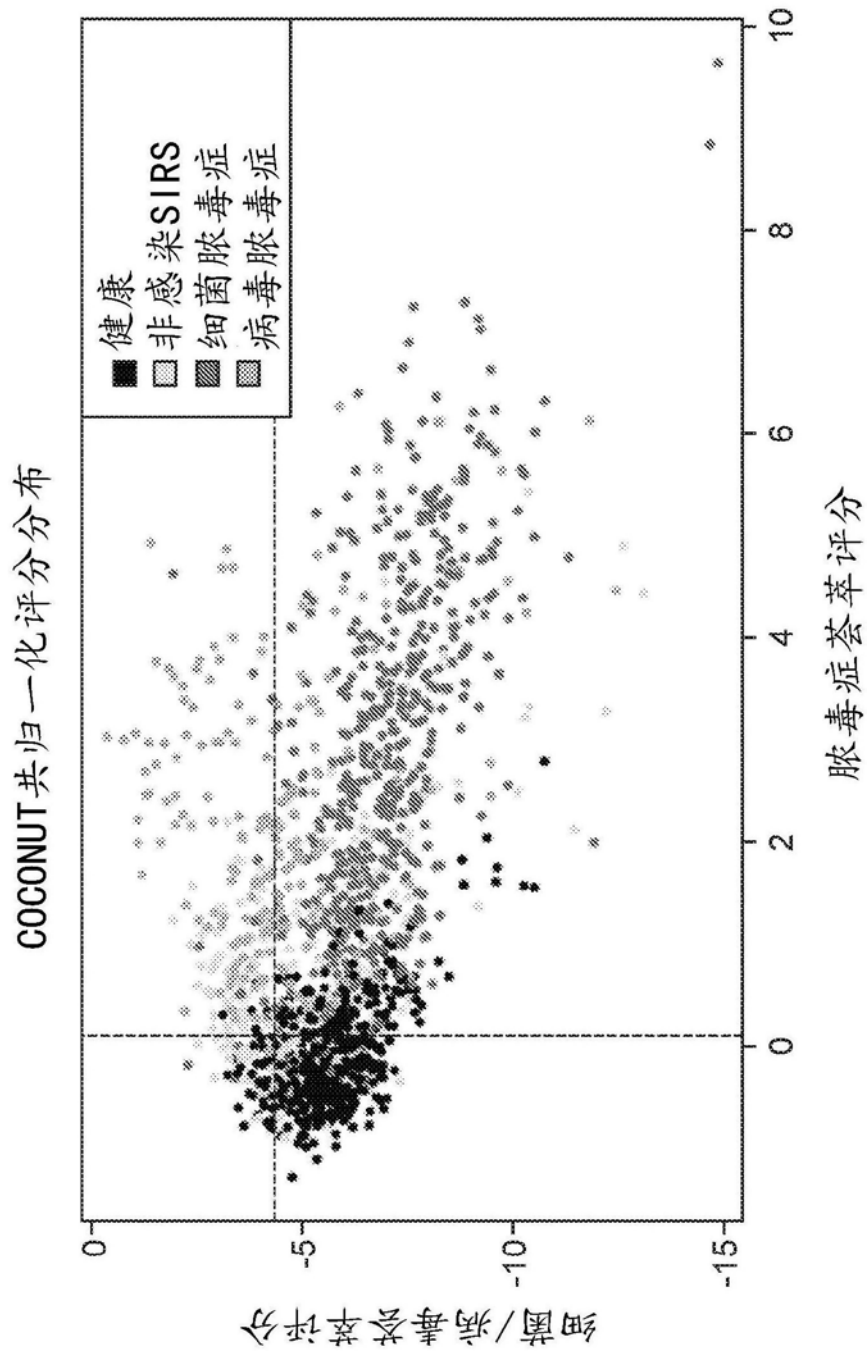


图21A

		预测值		
		健康& SIRS	细菌	病毒
真值	健康& SIRS	560	245	72
	细菌	19	505	12
	病毒	1	94	107

图21B

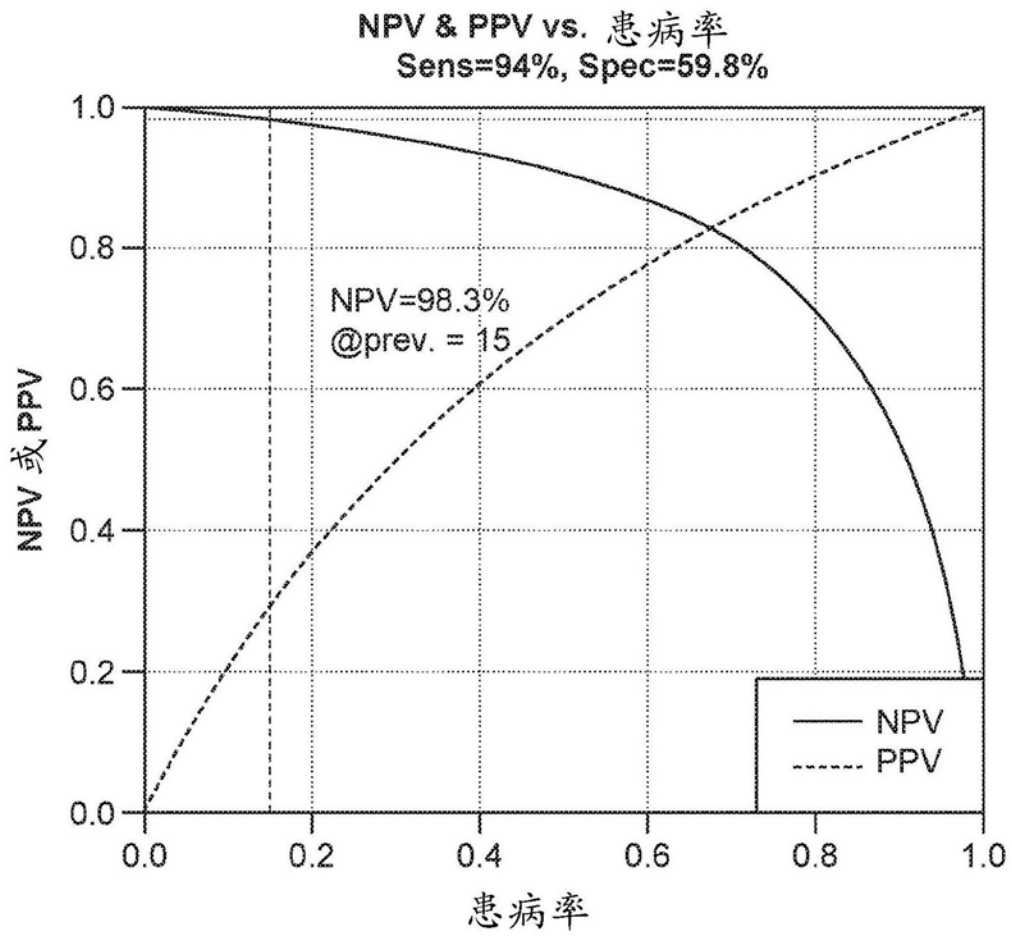


图22

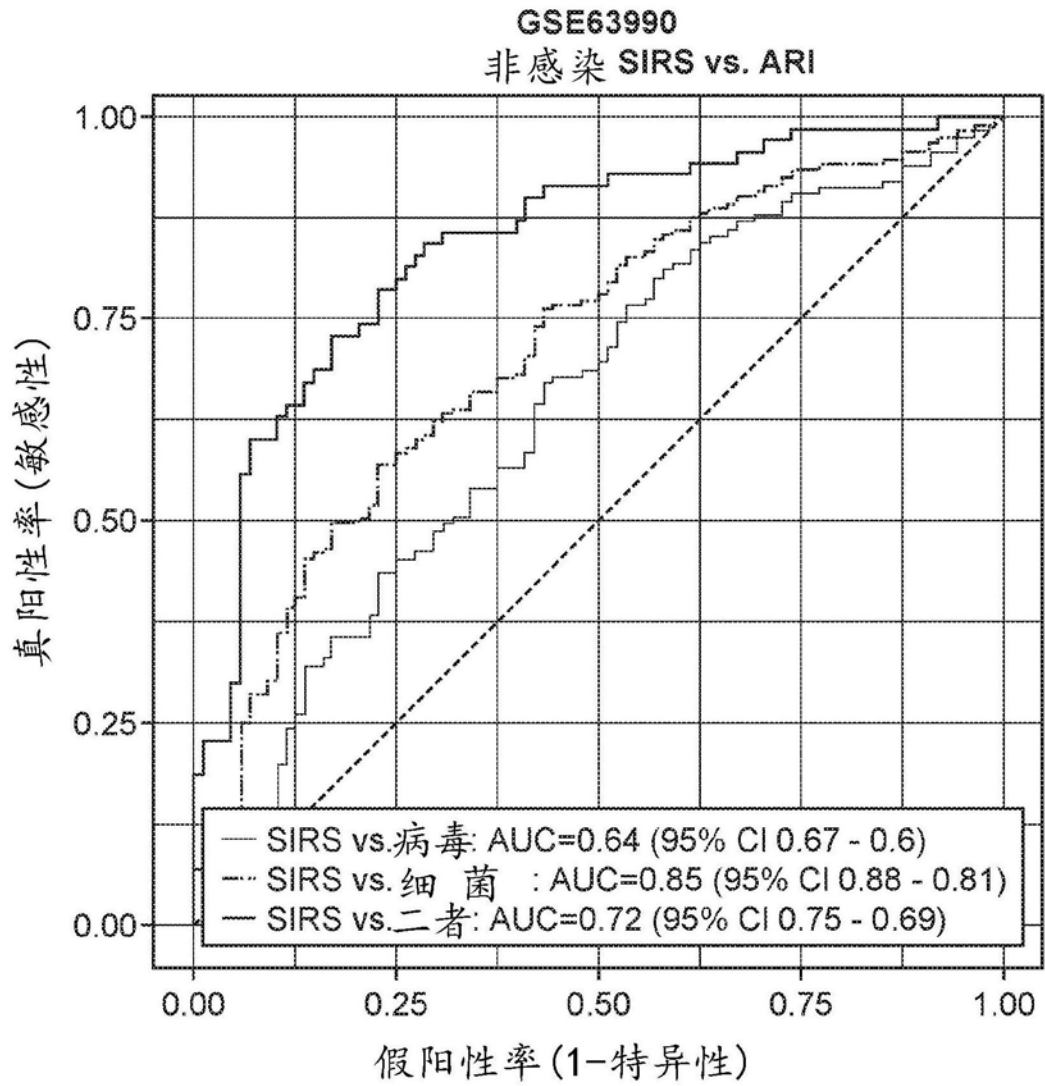


图23A

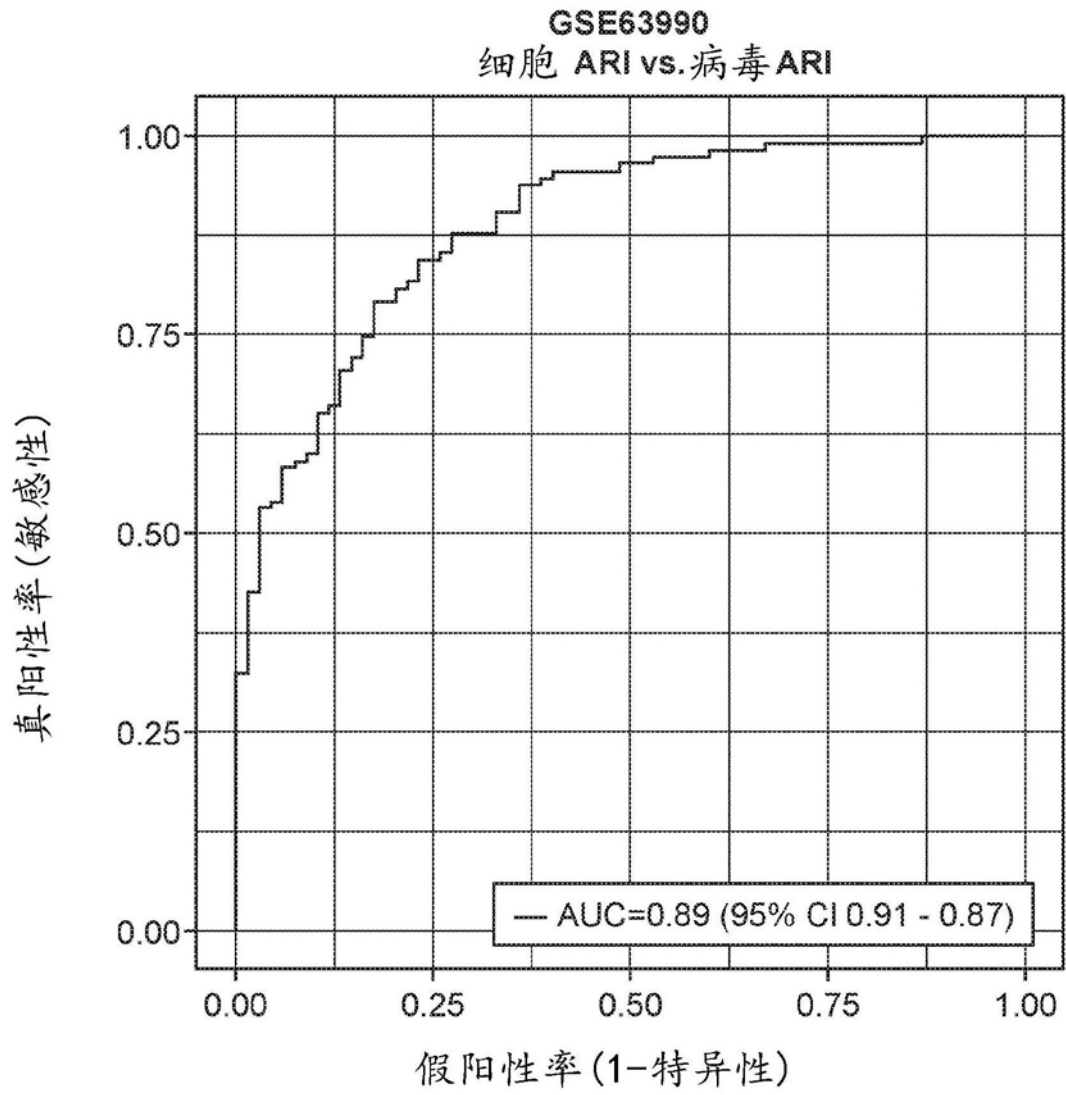


图23B

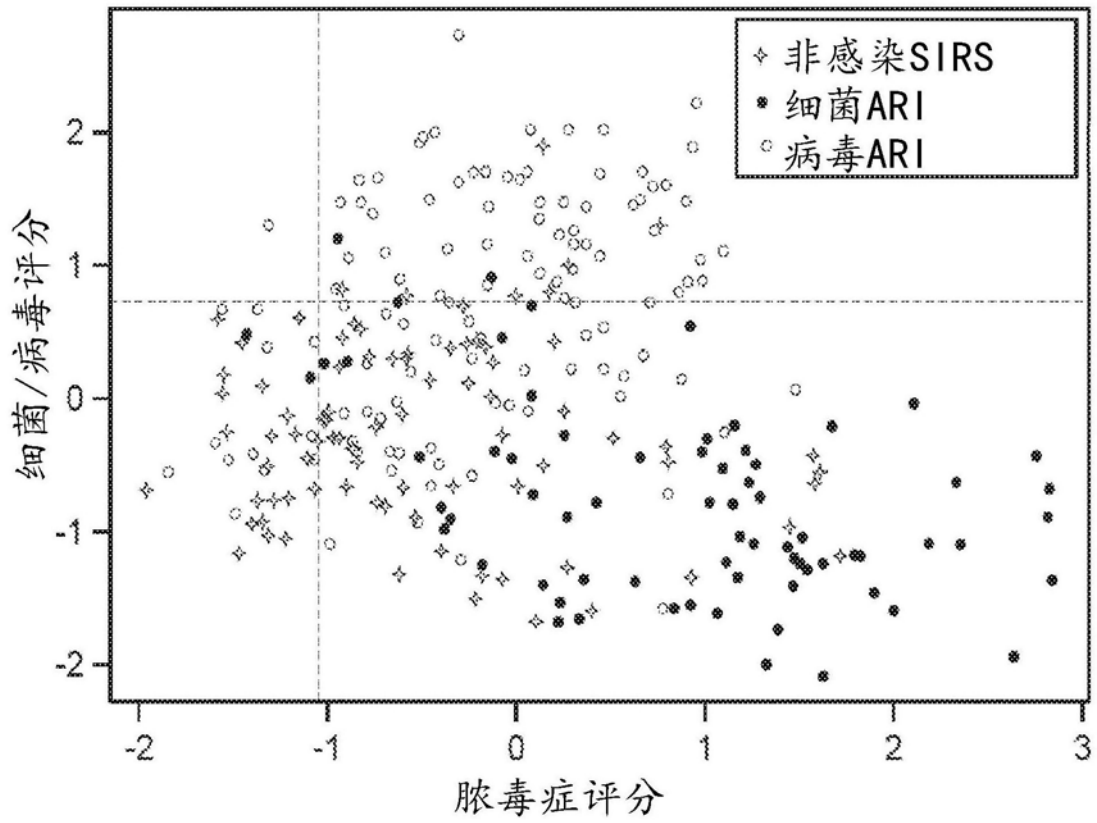


图23C

		预测值		
		无菌SIRS	细菌	病毒
真值	无菌SIRS	25	56	7
	细菌	2	66	2
	病毒	14	41	60

图23D

1. 一种用于诊断患者中的感染的方法,所述方法包括:

a) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、DDX60、HESX1、OASL、LAX1、IFIT5、KCTD14、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种;和

b) 结合所述生物标志物的各自参考值范围,分析每种生物标志物的表达水平以确定病毒或细菌感染。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少两种生物标志物包括SIGLEC1和SLC12A9。

3. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中所述至少两种生物标志物的表达水平提供受试者工作特征曲线下的面积至少为0.80。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一组生物标志物包含HK3、TNIP1、GPAA1和CTSB中的至少一种;并且其中所述第二组生物标志物包含IFI27、JUP和LAX1中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

7. 根据权利要求1所述的方法,还包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

8. 根据权利要求1所述的方法,还包括使用COCONUT归一化对数据进行归一化;COCONUT归一化包括以下步骤:

a) 将多个群组的数据分成健康和患病组成部分;

b) 使用没有协变量的ComBat共归一化对健康组成部分进行共归一化;

c) 获得健康组成部分的每个数据集的ComBat估计参数;和

d) 将所述ComBat估计参数应用于患病组成部分。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中患者是人。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中测量所述生物标志物的水平包括进行一种或多种方法,其包括通过荧光、化学发光或电信号检测的微阵列分析,聚合酶链式反应(PCR),逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR),数字液滴PCR(ddPCR),固态纳米孔检测,RNA开关激活,RNA印迹法,或基因表达的系列分析(SAGE)。

11. 一种诊断和治疗患有炎症的患者的方法,所述方法包括:

a) 测量患者生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平;和

b) 首先结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平,其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染,并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染;和

c) 进一步分析患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、HERC5、DDX60、HESX1、IFI6、MX1、OASL、LAX1、IFIT5、IFIT3、KCTD14、OAS2、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、RSAD2、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种,以确定细菌或病毒感染。

12. 根据权利要求11所述的方法,还包括为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症病症。

13. 根据权利要求11-12中任一项所述的方法,还包括如果患者被诊断为具有感染,计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

14. 根据权利要求11所述的方法,其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

15. 根据权利要求11所述的方法,其中所述非感染性炎症病症选自全身性炎症反应综合征(SIRS)、自身免疫病症、创伤性损伤和手术。

16. 根据权利要求11所述的方法,其中所述患者是人。

17. 根据权利要求11所述的方法,其中测量所述生物标志物的水平包括进行一种或多种方法,其包括通过荧光、化学发光或电信号检测的微阵列分析,聚合酶链式反应(PCR),逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR),数字液滴PCR(ddPCR),固态纳米孔检测,RNA开关激活,RNA印迹法,或基因表达的系列分析(SAGE)。

18. 一种试剂盒,其包括用于测量患者生物样品中至少两种生物标志物的水平的试剂;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、DDX60、HESX1、OASL、LAX1、IFIT5、KCTD14、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、

STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种。

19. 根据权利要求18所述的试剂盒,还包含用于测量CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的水平的试剂。

20. 根据权利要求18-19中任一项所述的试剂盒,还包含微阵列。

21. 根据权利要求20所述的试剂盒,其中所述微阵列包括与IFI27多核苷酸杂交的寡核苷酸、与JUP多核苷酸杂交的寡核苷酸、与LAX1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与HK3多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TNIP1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GPAA1多核苷酸杂交的寡核苷酸、和与CTSB多核苷酸杂交的寡核苷酸。

22. 根据权利要求20所述的试剂盒,其中所述微阵列还包括与CEACAM1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与ZDHHC19多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C9orf95多核苷酸杂交的寡核苷酸、与GNA15多核苷酸杂交的寡核苷酸、与BATF多核苷酸杂交的寡核苷酸、与C3AR1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与KIAA1370多核苷酸杂交的寡核苷酸、与TGFB1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与MTCH1多核苷酸杂交的寡核苷酸、与RPGRI1多核苷酸杂交的寡核苷酸、以及与HLA-DPB1多核苷酸杂交的寡核苷酸。

23. 根据权利要求18所述的试剂盒,还包括电子或纸质形式的信息,其包括将每种生物标志物的检测水平与脓毒症相关联的说明。

24. 一种用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中至少两种生物标志物的水平的值;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSPO、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括患者生物样品中的OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、DDX60、HESX1、OASL、LAX1、IFIT5、KCTD14、RTP4、PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB生物标志物中的至少一种;和

b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;

c) 基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和

d) 显示关于患者诊断的信息。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

26. 一种用于执行权利要求24所述的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

27. 根据权利要求26所述的诊断系统,其中所述存储部件包括用于计算细菌/病毒荟萃评分的指令。

28. 一种用于诊断患有炎症的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFB1、MTCH1、RPGRI1和HLA-DPB1生物标志物的水平的值;

b) 分析每种生物标志物的水平,并与生物标志物的各自参考值范围进行比较;

c) 为患者计算脓毒症荟萃评分,其中高于未感染对照受试者的参考值范围的脓毒症荟萃评分指示患者具有感染,并且在非感染对照受试者的参考值范围内的脓毒症荟萃评分表明患者具有非感染性炎症;

d) 如果脓毒症荟萃评分表明患者有感染,则为患者计算细菌/病毒荟萃评分,其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染,以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染;和

e) 显示关于患者诊断的信息。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

30. 一种用于执行权利要求28所述的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

31. 根据权利要求30所述的诊断系统,其中所述存储部件包括用于计算脓毒症荟萃评分和细菌/病毒荟萃评分的指令。

32. 一种用于诊断和治疗患者中的感染的方法,所述方法包括:

a) 从患者获取生物样品;

b) 测量患者生物样品中至少两种生物标志物的任意组的表达水平;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中第一组生物标志物包括TSP0、EMR1、NINJ2、ACPP、TBXAS1、PGD、S100A12、SORT1、TNIP1、RAB31、SLC12A9、PLP2、IMPA2、GPAA1、LTA4H、RTN3、CETP、TALD01、HK3、ACAA1、CAT、DOK3、SORL1、PYGL、DYSF、TWF2、TKT、CTSB、FLII、PROS1、NRD1、STAT5B、CYBRD1、PTAFR和LAPTM5中的至少一种;其中第二组生物标志物包括OAS1、IFIT1、SAMD9、ISG15、DDX60、HESX1、OASL、LAX1、IFIT5、KCTD14、RTP4、

PARP12、LY6E、ADA、IFI44L、IFI27、IFI44、OAS3、IFIH1、SIGLEC1、JUP、STAT1、CUL1、DNMT1、IFIT2、CHST12、ISG20、DHX58、EIF2AK2、XAF1和GZMB中的至少一种；和

c) 结合未感染的对照受试者的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中病毒应答基因与未感染的对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者具有病毒感染，并且细菌应答基因与未感染的对照受试者的参考值范围相比的差异表达表明患者患有细菌感染。

33. 根据权利要求32所述的方法，其中所述一组病毒和细菌应答基因选自：

a) 一组病毒应答基因包括OAS2和CUL1以及一组细菌应答基因包括SLC12A9、ACPP、STAT5B；

b) 一组病毒应答基因包括ISG15和CHST12以及一组细菌应答基因包括EMR1和FLII；

c) 一组病毒应答基因包括IFIT1、SIGLEC1和ADA以及一组细菌应答基因包括PTAFR、NRD1、PLP2；

d) 一组病毒应答基因包括MX1以及一组细菌应答基因包括DYSF、TWF2；

e) 一组病毒应答基因包括RSAD2以及一组细菌应答基因包括SORT1和TSP0；

f) 一组病毒应答基因包括IFI44L、GZMB和KCTD14以及一组细菌应答基因包括TBXAS1、ACAA1和S100A12；

g) 一组病毒应答基因包括LY6E以及一组细菌应答基因包括PGD和LAPTM5；

h) 一组病毒应答基因包括IFI44、HESX1和OASL以及一组细菌应答基因包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31；

i) 一组病毒应答基因包括OAS1以及一组细菌应答基因包括IMPA2和LTA4H。

34. 根据权利要求32-33中任一项所述的方法，其中所述生物样品包括全血或外周血单核细胞(PBMCS)。

35. 根据权利要求32所述的方法，其中将所述生物标志物的水平与感染或未感染的受试者的时间匹配参考值进行比较。

36. 根据权利要求32所述的方法，还包括基于生物标志物的水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分，其中患者的阳性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有病毒感染，以及患者的阴性细菌/病毒荟萃评分表明患者具有细菌感染。

37. 根据权利要求32所述的方法，还包括测量生物样品中的IFI27、JUP、LAX1、HK3、TNIP1、GPAA1、CTSB、CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的表达水平；和结合生物标志物的各自参考值范围分析每种生物标志物的表达水平，其中与未感染对照受试者的生物标志物的参考值范围相比CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF和C3AR1生物标志物的表达水平增加以及KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1的表达水平降低表明患者具有感染，并且与未感染的对照受试者相比没有CEACAM1、ZDHHC19、C9orf95、GNA15、BATF、C3AR1、KIAA1370、TGFBI、MTCH1、RPGRIP1和HLA-DPB1生物标志物的差异表达表明患者没有感染。

38. 一种试剂盒，其包含用于测量选自下述的一组病毒应答基因和一组细菌应答基因的表达水平的试剂：

a) 一组病毒应答基因包括OAS2和CUL1以及一组细菌应答基因包括SLC12A9、ACPP、STAT5B；

- b) 一组病毒应答基因包括ISG15和CHST12以及一组细菌应答基因包括EMR1和FLII;
- c) 一组病毒应答基因包括IFIT1、SIGLEC1和ADA以及一组细菌应答基因包括PTAFR、NRD1、PLP2;
- d) 一组病毒应答基因包括MX1以及一组细菌应答基因包括DYSF、TWF2;
- e) 一组病毒应答基因包括RSAD2以及一组细菌应答基因包括SORT1和TSPO;
- f) 一组病毒应答基因包括IFI44L、GZMB和KCTD14以及一组细菌应答基因包括TBXAS1、ACAA1和S100A12;
- g) 一组病毒应答基因包括LY6E以及一组细菌应答基因包括PGD和LPTM5;
- h) 一组病毒应答基因包括IFI44、HESX1和OASL以及一组细菌应答基因包括NINJ2、DOK3、SORL1和RAB31;和
- i) 一组病毒应答基因包括OAS1以及一组细菌应答基因包括IMPA2和LTA4H。

39. 根据权利要求38所述的试剂盒,还包括微阵列。

40. 一种用于诊断怀疑患有感染的患者的计算机实现的方法,所述计算机执行包括以下的步骤:

a) 接收输入的患者数据,其包括患者生物样品中至少两种生物标志物的表达水平的值;所述至少两种生物标志物选自其中较高水平的表达表示细菌感染的第一组生物标志物和其中较高水平的表达表示病毒感染的第二组生物标志物中的任一者或两者;其中所述一组病毒应答基因包含选自下述的一种或多种基因:CUL1、ISG15、CHST12、IFIT1、SIGLEC1、ADA、IFI44L、GZMB、KCTD14、LY6E、IFI44、HESX1、OASL、OAS1、OAS3、EIF2AK2、DDX60、DNMT1、IFIH1、SAMD9、IFIT5、XAF1、ISG20、PARP12、IFIT2、DHX58、STAT1,和所述一组细菌应答基因选自下述的一种或多种基因:SLC12A9、ACPP、STAT5B、EMR1、FLII、PTAFR、NRD1、PLP2、DYSF、TWF2、SORT1、TSPO、TBXAS1、ACAA1、S100A12、PGD、LPTM5、NINJ2、DOK3、SORL1、RAB31、IMPA2、LTA4H、TALD01、TKT、PYGL、CETP、PROS1、RTN3、CAT、CYBRD1;

b) 分析所述一组病毒应答基因和所述一组细菌应答基因的表达水平,并与未感染的对照受试者的各自参考值范围进行比较;

c) 基于所述一组病毒应答基因和所述一组细菌应答基因的表达水平计算患者的细菌/病毒荟萃评分;和

d) 显示关于患者诊断的信息。

41. 一种用于执行权利要求40的方法的诊断系统,包括:

a) 用于存储数据的存储部件,其中所述存储部件具有用于确定存储在其中的患者的诊断的指令;

b) 用于处理数据的计算机处理器,其中所述计算机处理器耦合到所述存储部件并且被配置为执行存储在存储部件中的指令,以便接收患者数据并根据一种或多种算法分析患者数据;和

c) 显示部件,其用于显示关于患者诊断的信息。

42. 根据权利要求1所述的方法,其中测量生物标志物的表达水平包括测量生物样品中存在的所述至少两种生物标志物的每一种的mRNA、或从其衍生的多核苷酸的量。