



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113189342 B

(45) 授权公告日 2024.12.03

(21) 申请号 202110251315.3

(22) 申请日 2010.03.12

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113189342 A

(43) 申请公布日 2021.07.30

(30) 优先权数据

12/403,369 2009.03.12 US

61/237,198 2009.08.26 US

(62) 分案原申请数据

201080017220.5 2010.03.12

(73) 专利权人 癌症预防和治疗有限公司

地址 美国印第安纳

(72) 发明人 R·T·斯特里佩 E·伊兹比卡

S·H·贝克

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

专利代理师 余颖

(51) Int.Cl.

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/533 (2006.01)

(56) 对比文件

Eleni M. Karapanagiotou 等.The signifi

cance of leptin, adiponectin, and resistin serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC).《Lung Cancer》.2008,第61卷391-397.

张妍蓓,刘荣玉,汪伟民,孙昕,赵卉,庞玉瑛.非小细胞肺癌患者血清中IL-8水平的研究及相关临床意义探讨.实用医学杂志.2003,(第07期),719-721.

陈恩国,应可净,洪武军,赵晨.肺癌患者外周血IL-2和IL-10水平检测的临床价值.实用肿瘤杂志.2004,(第05期),420-422.

李金凤,蒋捍东.ERCC1、MMP7和Livin在非小细胞肺癌组织中的表达及意义.山东医药.2009,(第05期),40-41.

刘晓芳,陈东宁,张沪生.血清基质金属蛋白酶-9等对非小细胞肺癌诊断的临床意义.临床内科杂志.2006,(第05期),331-333.

吕文富,齐军,邢德印,谭文,缪小平,苏蔚,吴旻,林东昕.髓过氧化物酶基因-463 G/A多态与中国人肺癌遗传易感性.中华肿瘤杂志.2002,(第03期),250-253.

审查员 石维平

权利要求书1页 说明书71页

序列表22页 附图32页

(54) 发明名称

鉴定、评估、预防以及治疗肺疾病的方法及试剂盒

(57) 摘要

本发明提供了用于诊断肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病的生物标记物及生物标记物的组合。本发明还提供了基于生物标记物及生物标记物组合的表达程度区分肺疾病的方法,监测治疗的方法,以及预测受试者对治疗性干预的应答的方法。还提供了包含用于检测生物标记物及生物标记物组合的试剂的试剂盒。

正常群体中的荧光强度水平									
生物标记物	Int	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Int	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Int
IL-6	3754.00	35.15	0.94	MMP-3	15660.06	5918.30	37.79	IL-10	3408.61
EGF	5015.80	4447.17	88.66	IL-10	401.93	816.03	203.03	MMP-8	2673.57
IL-5	293.76	1201.87	409.13	MMP-8	2673.57	1392.34	52.08	MMP-2	24052.74
PAI-1 (总)	4650.05	1272.31	27.38	MMP-2	24052.74	928.10	3.86	G-CSF	17.85
抵抗素	3138.02	2234.38	71.20	G-CSF	17.85	1164.65	6525.86	sFasL	59.40
瘦素	8089.08	9157.49	112.96	sFasL	59.40	29.11	49.00	IL-8	7726.40
sVCAM-1	1017.74	609.37	59.87	IL-8	7726.40	6653.62	86.12	TGF-α	2521.01
MMP-13	6.30	6.35	2141.82	TGF-α	2521.01	2830.32	111.88	IFN-γ	347.30
SAA	1541.92	4224.24	273.96	IFN-γ	347.30	1150.62	331.31	MPO	1960.51
sICAM-1	3488.15	1784.70	51.16	MPO	1960.51	4609.11	235.10	MIP-α	2579.96
CD40配体	161.20	192.05	119.14	MIP-α	2579.96	3201.87	124.11	IL-1ra	828.88
IL-7	553.20	2222.61	401.71	IL-1ra	828.88	1771.02	213.66	VEGF	4791.40
C-肽	8734.89	8388.22	96.05	VEGF	4791.40	5321.58	111.07	IL-13	664.75
HGF	650.01	413.44	63.61	IL-13	664.75	2013.87	302.95	IL-15	3380.72
CEP	10243.08	8699.54	84.92	IL-15	3380.72	1150.62	331.31	IL-12(p70)	1174.46
IL-α	6374.13	9970.69	150.14	IL-12(p70)	1174.46	4080.10	347.60	IL-1β	778.53
MMP-7	309.12	88.76	28.71	IL-1β	778.53	2976.43	382.32	GLP-1 (活性)	708.76
IL-4	2361.07	2731.85	120.82	GLP-1 (活性)	708.76	2492.64	351.69	Fractalkine	916.75
脂联素	24525.83	1290.90	5.26	Fractalkine	916.75	2024.48	220.83	IL-2	534.85
MMP-9	28540.58	803.64	2.82	IL-2	534.85	1262.10	235.97	嗜中性粒细胞趋化因子	6342.36
GM-CSF	103.94	973.06	936.21	嗜中性粒细胞趋化因子	6342.36	6613.72	104.27	MIP-5	1513.50
SMPD-12	2.29	2.46	108.31	MIP-5	1513.50	3351.71	224.67	sFas	181.43
IL-15	231.98	679.37	292.85	sFas	181.43	63.29	34.88	淀粉样蛋白 (活性)	1447.02
IL-17	1680.73	4225.28	251.40	淀粉样蛋白 (活性)	1447.02	4589.31	317.16	MMP-1	6010.22
IL-12(p40)诱导	171.55	1091.36	636.16	MMP-1	6010.22	4008.18	66.66	高血糖素	1869.83
MIF	97.55	71.64	73.44	高血糖素	1869.83	4635.13	247.89	MCP-1	27869.05
TNF-α	1185.89	3586.20	302.41	MCP-1	27869.05	965.91	3.47	SAP	24732.42
IL-TAC	19.16	34.72	181.17	SAP	24732.42	803.37	3.25		
IL-6	3557.94	5666.10	159.25						

1.测定受试者血液样品中至少一组生物标记物的水平是否异常的工具用于制造对受试者进行生理学定性的产品的用途,所述生物标记物组包含以下生物标记物:白介素(IL)-2、IL-5、IL-8、IL-10、MIF、基质金属蛋白酶7(MMP-7)、MMP-9、抵抗素、SAA和髓过氧化物酶(MPO),其中所述生物标记物水平异常指示非小细胞肺癌。

2.如权利要求1所述的用途,所述受试者为雄性。

3.如权利要求1所述的用途,所述受试者为雌性。

4.如权利要求1所述的用途,其中,测定生物标记物的水平包括进行定量复合免疫测定。

5.如权利要求1所述的用途,其中,所述血液样品是血清或血浆。

6.如权利要求1所述的用途,其中受试者为哺乳动物。

7.如权利要求1所述的用途,其中所述的生物标记物组由不超过20个生物标记物构成。

8.如权利要求1所述的用途,其中所述的生物标记物组由不超过10个生物标记物构成。

## 鉴定、评估、预防以及治疗肺疾病的方法及试剂盒

[0001] 本申请是国际申请PCT/US2010/027243,国际申请日2010年3月12日,中国国家阶段申请号201080017220.5的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] (a) 发明领域

[0004] 本发明涉及使用生物标记物及其试剂盒对肺疾病的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理。更具体地,本发明涉及通过测量及定量特异性标记物的表达水平对非小细胞癌和反应性气道疾病的诊断。本发明还涉及对人类血清或其它生物学液体中存在的生物标记物的鉴定,当发现这些标志物的表达水平与发现于正常群体中的水平不同时则提示与人类肺组织和人类呼吸系统相关病理学状态(pathology)。通过鉴定与这些病理学状态相关的标记物、定量这些生物标记物的表达水平以及将表达水平与通常预期存在于正常人血清中的水平相比较,有可能经过简单的血液测试在其进展早期检测到病理学状态的存在并定性所述病理学状态的进展,以及区分病理学状态。

[0005] (b) 相关领域描述

[0006] 呼吸系统的病理学状态,如哮喘和肺癌,影响了数百万的美国人。事实上,美国肺科协会(American Lung Association<sup>®</sup>)报道指出几乎2,000万美国人饱受哮喘之苦。据美国癌症协会(American Cancer Society)估计,仅2007年就有229,400例新发呼吸系统癌症及164,840例死于呼吸系统癌症。尽管当检测到癌症而其仍然为局部时的所有癌症病例的五年存活率为46%,而肺癌病人的五年存活率仅为13%。对应地,只有16%的癌症是在疾病扩散之前发现的。肺癌通常基于癌细胞的病理学状态而归类为两种主要类型。每种类型根据转化为癌性的细胞类型命名。小细胞肺癌源自人肺组织中的小细胞,而非小细胞肺癌通常包括不是小细胞类型的所有肺癌。因为对于所有非小细胞类型的处理通常相同,故将非小细胞肺癌分组到一起。综合地,非小细胞肺癌,或NSCLC,占据所有肺癌的约75%。

[0007] 肺癌患者低存活率的一个主要因素是基于肺癌难以在早期进行诊断这一事实。目前的诊断肺癌或鉴定其在人中的存在的方法局限于进行X射线、计算机断层扫描(CT)和类似的肺测试以从物理上确定肿瘤存在或不存在。因此,肺癌诊断经常仅仅是应答已经存在显著的一段时间的症状而进行,并且在此疾病已经在人中存在足够长时间以产生物理可检测的团块后才进行。

[0008] 类似地,目前检测哮喘的方法一般是在如反复气喘、咳嗽和胸部紧束感等症状出现已久之后进行。目前检测哮喘的方法一般局限于肺功能测试如呼吸量测量测试或激发测试(challenge test)。此外,医师经常要求这些测试与多种其他测试一并进行以排除其他病理学状态或反应性气道疾病如慢性阻碍性肺病(COPD)、支气管炎、肺炎和充血性心力衰竭。

[0009] 本领域不存在一种简单可靠的方法在发展早期诊断人肺组织病理学状态。进一步地,如今没有可用的能够只是具体肺组织病理学状态存在的血液测试。因此,需要开发一种方法以在疾病进展早期确定肺癌的存在。类似地,也需要开发一种方法以在症状最早出现时诊断哮喘及非小细胞肺癌,以及将其相互之间区分并与其他肺疾病如感染进行区分。进

一步需要鉴定人类血液中存在的特异性蛋白质,当其在相对表达强度上发生改变时指示非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的存在。

**[0010] 发明概述**

**[0011]** 本发明已经鉴定了大量可用于定性受试者有关肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病的生理学状态的生物标记物。这些生物标记物在表1-23中显示。

**[0012]** 表1A列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的个体中测量时其表达水平不同于正常个体中的水平。表1B列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的个体中测量时其表达水平不同于正常个体中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表1C列出了这样的生物标记物,已经发现当测量时其具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的个体中的表达不同于正常个体中的水平。

**[0013]** 表2列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的个体中测量时其表达不同于正常个体中的水平。表3列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的个体中测量时其表达不同于正常个体中的水平。表4列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的个体之间表达水平不同。

**[0014]** 表5A列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表5B列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表5C列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。

**[0015]** 表6列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表7列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表8列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的男性之间表达水平不同。

**[0016]** 表9A列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平。表9B列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表9C列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。

**[0017]** 表10列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表11列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表12列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性之间表达水平不同。

**[0018]** 表13A列出了这样的生物标记物,其表达在男性和女性反应性气道疾病群体之间差异显著。表13B列出了生物标志物,其表达在男性和女性反应性气道疾病群体之间差异不显著。表14A列出了这样的生物标记物,其表达在男性和女性非小细胞肺癌群体之间差异显



著。表14B列出了生物标志物,其表达在男性和女性非小细胞肺癌群体之间差异不显著。表15A列出了这样的生物标记物,其通过正常群体荧光强度的相对标准差排序。表15B列出了这样的生物标记物,其通过正常女性群体荧光强度的相对标准差排序。表15C列出了这样的生物标记物,其通过正常男性群体荧光强度的相对标准差排序。

[0019] 表16A列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平。表16B列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的男性中测量时其表达水平不同于正常男性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表16C列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。

[0020] 表17列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表18列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的男性中测量时其表达不同于正常男性中的水平。表19列出了这样的生物标记物,已经发现当测量时其在具有非小细胞肺癌和反应性气道疾病的男性之间表达水平不同。

[0021] 表20A列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有一种或多种肺疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平。表20B列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性中测量时其表达水平不同于正常女性中的水平,并发现其在非小细胞肺癌和反应性气道疾病之间显示出差异化表达水平。表20C列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌及反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。

[0022] 表21列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有反应性气道疾病的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表22列出了这样的生物标记物,已经发现当在具有非小细胞肺癌的女性中测量时其表达不同于正常女性中的水平。表23列出了这样的生物标记物,已经发现测量时其在具有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的女性之间表达水平不同。

[0023] 使用学生t检验(Student's t test)确定表1-15的显著性。使用Kruskal Wallis方法确定表16-23的显著性。

[0024] 包含SEQ ID NO:1-17的多肽为另外的生物标记物,已经发现其表达根据一种或多种肺疾病而改变。

[0025] 本发明提供多种诊断、预测及治疗的方法,其依赖于对这些生物标记物的鉴定。

[0026] 本发明提供了在受试者中进行生理学定性(physiological characterization)的方法,包括确定受试者的生理样品中来自表1-12或16-23中任何编号的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或者辅助区分肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。本发明还提供了在受试者中进行生理学定性的方法,包括在受试者的生理样品中确定来自表13B、14B或15B并也出现在表1-12或16-23上的至少一种生物标记物的表达程度,优选地所述生物标记物为表1-12或16-23的1-10号生物标记物中的至少一种,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。备选地,或附加地,可以确定这些生物标记物第一级相互作用子的表达程度。

[0027] 本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括确定受试者的生理学样品中SEQ ID NO:12的表达程度,其中SEQ ID NO:12的表达程度指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。

[0028] 本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括确定受试者的生理学样品中选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽的表达程度,并确定来自表1-12或16-23中任何编号的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种多肽和所述的来自表1-12或16-23中任何编号的至少一种生物标志物指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病。

[0029] 本发明提供了在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在受试者的生理学样品中确定来自表2、表6、表10、表17和表21的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0030] 本发明提供了在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在受试者的生理学样品中确定来自表3、表7、表11、表18或表22的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示非小细胞肺癌。

[0031] 本发明提供了辅助区分受试者有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病风险的可能性的诊断性方法,包括在具有非小细胞肺癌或反应性气道性疾病中至少一种风险的受试者的生理学样品中确定来自表4、表8、表12、表19或表23的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述的来自表4、表8、表12、表19或表23的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病风险的可能性。

[0032] 本发明提供预测患者将对治疗性干预产生应答的可能性的方法,包括确定受试者的生理学样品中本文描述的至少一种生物标记物表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度辅助预测受试者对所述治疗性干预的应答。

[0033] 本发明还提供监测受试者的方法,包括确定受试者的生理学样品中本文描述的至少一种生物标记物的第一次表达程度,确定受试者的生理学样品中所述至少一种生物标记物在所述第一次确定的后续时间的第二次表达程度,并比较所述第一次表达程度与所述第二次表达程度。

[0034] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括选择本文描述的至少一种生物标记物,选择用于确定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具(means),以及设计包含所述用于确定表达程度的工具的试剂盒。

[0035] 本发明还提供了设计试剂盒的方法,包括选择本文描述的至少一种生物标记物,选择用于检测所述至少一种生物标记物的检测试剂,以及设计包含所述用于检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0036] 本发明还提供包含本文描述的至少一种生物标记物的试剂盒。

[0037] 本发明还提供试剂盒,其包含用于确定选自SEQ ID NO:12的至少一种多肽的表达程度的工具。

[0038] 本发明还提供试剂盒,其包含用于检测选自SEQ ID NO:12的至少一种多肽的检测试剂。

[0039] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于确定选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽的表达程度的工具,以及(b)用于确定来自表1-12或表16-23中任何一项的至少一种生物标记物的表达程度的工具。

[0040] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于检测选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽的检测试剂,以及(b)用于检测来自表1-12或表16-23中任何一项的至少一种生物标记物的检测试剂。

[0041] 本发明进一步提供试剂盒,其含有来自以上多个表的生物标记物和/或多肽。

[0042] 附图简述

[0043] 图1A显示来自实施例1的正常(N0)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0044] 图1B显示来自实施例1的非小细胞肺癌(LC)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0045] 图1C显示来自实施例1的哮喘(AST)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0046] 图1D显示来自实施例1的LC群体相对N0群体、AST群体相对N0群体、以及LC群体相对AST群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0047] 图1E显示通过比较对来自实施例1的群体中每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是LC群体相对N0群体、AST群体相对N0群体、以及LC群体相对AST群体。

[0048] 图2A显示来自实施例2的正常(N0)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0049] 图2B显示来自实施例2的非小细胞肺癌(LC)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0050] 图2C显示来自实施例2的哮喘(AST)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0051] 图2D显示来自实施例2的LC群体相对N0群体、AST群体相对N0群体、以及AST相对LC群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0052] 图2E显示通过比较对来自实施例2的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是LC群体相对N0群体、AST群体相对N0群体、以及AST群体相对LC群体。

[0053] 图3A显示来自实施例3的正常(N0)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0054] 图3B显示来自实施例3的非小细胞肺癌(LC)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0055] 图3C显示来自实施例3的哮喘(AST)群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0056] 图3D显示来自实施例3的AST群体相对N0群体、LC群体相对N0群体、以及AST群体相对LC群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0057] 图3E显示通过比较对来自实施例3的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是AST群体相对N0群体、LC群体相对N0群体、以及AST相对LC群体。

[0058] 图4A显示来自实施例3的正常(N0)女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,

以及标准差和相对标准差。

[0059] 图4B显示来自实施例3的非小细胞肺癌 (LC) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0060] 图4C显示来自实施例3的哮喘 (AST) 女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0061] 图4D显示来自实施例3的AST群体相对N0女性群体,LC群体相对N0女性群体、以及AST群体相对LC女性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0062] 图4E显示通过比较对来自实施例3的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是AST群体相对N0女性群体,LC群体相对N0女性群体、以及AST群体相对LC女性群体。

[0063] 图5A显示来自实施例3的正常 (N0) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0064] 图5B显示来自实施例3的非小细胞肺癌 (LC) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0065] 图5C显示来自实施例3的哮喘 (AST) 男性群体中生物标记物的平均荧光强度水平,以及标准差和相对标准差。

[0066] 图5D显示来自实施例3的AST群体相对N0男性群体、LC群体相对N0男性群体、以及AST群体相对LC男性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0067] 图5E显示通过比较对来自实施例3的群体中的每种生物标记物测量的平均荧光强度和方差获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体、以及LC相对AST男性群体。

[0068] 图6A显示来自实施例3的AST男性群体相比与AST女性群体、LC男性群体相比与LC女性群体、以及N0男性群体相比与N0女性群体的每种生物标记物的荧光强度平均值的百分比变化。

[0069] 图6B显示通过比较对来自实施例3的男性和女性群体的每种生物标记物测量的平均荧光强度和差异获得的与学生t值相关的概率,其中要比较的群体分别是AST男性和女性群体、LC男性和女性群体、以及N0男性和女性群体。

[0070] 图7A显示来自实施例3的LC相对N0女性群体、AST相对N0女性群体、以及AST相对LC女性群体的每种生物标记物的平均浓度的百分比变化。

[0071] 图7B显示通过比较对来自实施例3的女性群体的每种生物标记物测量的浓度计算的Kruskal Wallis检验相关的概率,其中要比较的群体分别是AST相对N0女性群体,LC相对N0女性群体、以及AST相对LC女性群体。

[0072] 图8A显示来自实施例3的LC相对N0男性群体、AST相对N0男性群体、以及AST相对LC男性群体的每种生物标记物的平均浓度的百分比变化。

[0073] 图8B显示通过比较对来自实施例3的男性群体的每种生物标记物测量的浓度计算的Kruskal Wallis检验相关的概率,其中要比较的群体分别是AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体、以及AST相对LC男性群体。

[0074] 图9显示表16B的生物标记物之间的关系。

[0075] 发明详述

[0076] 本发明涉及多种使用生物标记物的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理肺疾病的方法,包括基于性别的疾病的检测、鉴定、评估、预防、诊断和处理。这些方法涉及确定特异性生物标记物的表达程度,其改变的表达指示非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等等)。本发明还提供多种试剂盒,其包含用于检测这些生物标记物的检查试剂或用于确定这些生物标记物表达程度的工具。

[0077] 如本文所使用的,“生物标记物”或“标记物”是生物学分子,客观地对其进行测量以作为生物系统的生理学状态的特征性指示物。为了本公开的目的,生物学分子包括离子、小分子、肽、蛋白质以及具有翻译后修饰的肽和蛋白质、核苷、核苷酸和多核苷酸包括RNA和DNA、糖蛋白、脂蛋白以及这些类型的分子的多种共价或非共价修饰物。生物学分子包括生物系统功能原有的、特征性的和/或至关重要的这些实体的任何种类。生物标记物的大多数为多肽,尽管其也可代表表达为多肽的基因产物的翻译前形式mRNA或修饰的mRNA,或其可包括所述多肽的翻译后修饰。

[0078] 如本文所使用,“受试者”指的是任何动物,但优选地为哺乳动物,例如人类。在很多实施方式中,受试者为人类患者,其具有肺疾病或有患肺疾病的风险。

[0079] 如本文所使用的,“生理学样品”包括来自生物学液体和组织的样品。生物学液体包括全血、血浆、血清、痰、尿、汗、淋巴和肺泡灌洗液。组织样品包括来自固体肺组织或其他固体组织的活组织切片、淋巴结活组织切片组织、转移灶活组织切片。获得生理学样品的方法是众所周知的。

[0080] 如本文所使用的“治疗性干预”包括施用一种或多种治疗性试剂如小分子或大分子、辐射、手术或其组合。

[0081] 如本文使用的,“检测试剂”包括特异性检测本文描述的生物标记物的反应剂和系统。检测试剂包括反应剂如抗体、核酸探针、适配子(apramer)、凝集素或对具体一种或多种标记物有特异性亲和力而足以区分所述具体标记物和其他可能存在于目标样品中的标记物的其他反应剂,以及系统如传感器,包括利用了如上文描述的结合的或固定的配体的传感器。

[0082] 生物标记物的鉴定

[0083] 本发明的生物标记物是使用两种方法鉴定的。第一种,通过比较来自已经诊断有分别的病理学状态的群体与来自未诊断患有所述病理学状态的群体(由医师确认)的患者血浆中59个所选的生物标记物所测量的表达水平对指示非小细胞肺癌和/或哮喘的生物标记物的作出鉴定。此方法在实施例1-3中详述。

[0084] 第二种,使用质谱分析法鉴定生物标记物。通过比较获自不同生理学状态的患者的样品的胰蛋白酶消化的质谱数据对指示非小细胞肺癌和/或哮喘的蛋白质的作出鉴定。具体而言,所述数据是肽片段的质量,是在单一维度上一段时间内表达的含有这些片段的肽和蛋白质的假的或质子化分子离子信号的强度的图形显示。比较数千种蛋白质的表达水平,结果鉴定出17种蛋白质,其在不患有任何诊断的肺组织病理学状态个体的群体、患哮喘个体的群体(由医师诊断)及患有非小细胞肺癌的个体的群体(由医师诊断)之间表达强度有极大差异。此方法在实施例6和7中详述。

[0085] 第一级相互作用子

[0086] 为促进及控制维持生命必要的多种细胞及器官生理学功能,生物学分子必须相互

作用。这些相互作用可被认为是一种类型的通讯。在此种通讯中,多种生物学分子被认为是信息。这些分子作为其信号转导功能的必要部分,必须与广大的靶标包括其他类型生物学分子相互作用。

[0087] 一种类型相互作用分子通常称为受体。另一种类型的直接分子间相互作用是辅助因子对酶的结合。这些分子间相互作用形成信号传导分子的网络,其一同运作以施行并控制细胞和器官的关键生命功能。本发明的具体生物标记物生理学地与其他生物标记物相连,它们的水平以与具体生物标记物水平协同的方式增加或降低。相对于本发明的具体生物标记物,这些其他生物标记物叫做“第一级相互作用子”。

[0088] “第一级相互作用子”为直接和具体生物学分子相互作用的那些分子实体。例如,药物吗啡直接与麻醉受体(opiate receptor)相互作用最终导致痛感消除。因此,在“第一级相互作用子”的定义下,麻醉受体为第一级相互作用子。第一级相互作用子包括所述生物标记物在它们相互作用的通讯途径中上游和下游的直接相邻者。这些实体包括蛋白质、核酸及可通过不同关系相连的小分子,所述关系包括但不限于直接(或间接)调节、表达、化学反应、分子合成、结合、启动子结合、蛋白质修饰和分子运输。其水平协同的生物标记物的群组对本领域技术人员以及生理学和细胞生物学学者是熟知的。实际上,对于具体生物标记物的第一级相互作用子在本领域已知,并可使用多种数据库及可用的生物信息学软件如ARIADNE PATHWAY STUDIO、ExPASY Proteomics Server Qlucore Omics Explorer、Protein Prospector、PQuad、ChEMBL以及其他找到。(见,例如,ARIADNE PATHWAY STUDIO, Ariadne, Inc., <[www.ariadne.genomics.com](http://www.ariadne.genomics.com)>或ChEMBL Database, European Bioinformatics Institute, European Molecular Biology Laboratory, <[www.ebi.ac.uk](http://www.ebi.ac.uk)> )。

[0089] 当本发明的具体生物标记物水平异常时,其表达与所述具体生物标记物协同的第一级相互作用子生物标记物的水平也异常。因此,确定具体生物标记物水平异常可通过测量预期协同的第一级相互作用子的水平而完成。技术人员自然会确认替代或附加于具体生物标记物所使用的第一级相互作用子的水平会与所述具体生物标记物的行为一致以确定、可重现的方式变动。

[0090] 本发明为任何本文描述的方法提供下述方法,要用具体生物标记物进行的方法可备选地用那个具体生物标记物的第一级相互作用子进行。例如,本发明提供生理学定性的方法,包括确定HGF的表达程度。这样,本发明还提供生理学定性的方法,包括确定HGF的第一级相互作用子的表达程度。HGF的第一级相互作用子包括但不限于实施例12中鉴定的那些。

[0091] 鉴定显著的生物标记物的表

[0092] 表1A列出表达水平在AST相对N0群体、LC相对N0群体和AST相对LC群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0093]

表 1A			
用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	28	MMP-12
2	I-TAC	29	PAI-1
3	MCP-1	30	淀粉样蛋白 (总)
4	MMP-1	31	IL-1 $\alpha$
5	MPO	32	sFsl
6	HGF	33	IL-4
7	嗜酸细胞活化趋化因子	34	MIP-1 $\beta$
8	MMP-9	35	IL-10
9	MMP-7	36	SE-选择素
10	IP-10	37	IL-17
11	SAA	38	GM-CSF
12	抵抗素	39	G-CSF
13	IL-5	40	TGF- $\alpha$
14	瘦素	41	IFN- $\gamma$
15	sVCAM-1	42	Fractalkine
16	脂联素	43	VEGF

[0094]

17	CRP	44	IL-7
18	C 肽	45	IL-12 (p40)
19	MMP-3	46	Sfas
20	SAP	47	MIF
21	IL-1ra	48	IL-1 $\beta$
22	IL-15	49	IL-2
23	EGF	50	MIP-1 $\alpha$
24	IL12 (p70)	51	胰岛素
25	MMP-8	52	GLP-1
26	IL-8	53	sCD40 配体
27	IL-6		

[0095] 表1B列出表达水平在AST相对N0群体、LC相对N0群体和AST相对LC群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。



[0096]

表 1B	
用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	IL-13
2	I-TAC
3	MCP-1
4	MMP-1
5	MPO
6	HGF
7	嗜酸细胞活化趋化因子
8	MMP-9
9	MMP-7
10	IP-10
11	SAA
12	抵抗素
13	IL-5
14	瘦素
15	sVCAM-1
16	脂联素
17	CRP
18	C 肽
19	MMP-3
20	SAP
21	IL-1ra
22	IL-15

[0097]

[0098] 表1C列出表达水平在AST相对N0群体和LC相对N0群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0099]

表 1C	
用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	EGF
2	IL12 (p70)
3	IL-8
4	IL-6
5	MMP-12
6	PAI-1
7	淀粉样蛋白 (总)
8	IL-4
9	MIP-1 $\beta$
10	IL-10
11	SE-选择素
12	IL-17
13	GM-CSF
14	G-CSF
15	TGF- $\alpha$
16	IFN- $\gamma$
17	Fractalkine
18	VEGF
19	IL-12 (p40)
20	IL-7
21	胰岛素

[0100] 表2列出表达水平在AST相对N0群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0101]

表 2			
指示反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	24	IL-7

[0102]

2	I-TAC	25	sVCAM-1
3	EGF	26	SE-选择素
4	MCP-1	27	瘦素
5	HGF	28	脂联素
6	MPO	29	IL-17
7	IL12 (p70)	30	CRP
8	MMP-9	31	GM-CSF
9	IL-8	32	MIP-1 $\beta$
10	嗜酸细胞活化趋化因子	33	TGF- $\alpha$
11	IL-6	34	IL-10
12	IP-10	35	Fractalkine
13	IL-1 $\alpha$	36	IFN- $\gamma$
14	PAI-1	37	C 肽
15	抵抗素	38	VEGF
16	sFsl	39	G-CSF
17	IL-5	40	IL-1ra
18	淀粉样蛋白 (总)	41	IL-15
19	MMP-1	42	MMP-3
20	MMP-12	43	IL-12 (p40)
21	IL-4	44	SAP
22	SAA	45	胰岛素
23	MMP-7		

[0103] 表3列出表达水平在LC相对N0群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0104]

表 3			
用于非小细胞肺癌（NSCLC）的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	25	IL-5
2	EGF	26	IL-4
3	I-TAC	27	瘦素
4	MMP-1	28	SE-选择素
5	IL-12 (p70)	29	MIP-1 $\alpha$
6	嗜酸细胞活化趋化因子	30	C 肽
7	MMP-8	31	IL-1ra
8	MCP-1	32	SAP
9	MPO	33	G-CSF
10	IP-10	34	IL-17

[0105]

11	SAA	35	MMP-3
12	HGF	36	IFN- $\gamma$
13	MMP-9	37	TGF- $\alpha$
14	MMP-12	38	sVCAM-1
15	淀粉样蛋白（总）	39	IL-15
16	PAI-1	40	GM-CSF
17	MMP-7	41	Fractalkine
18	IL-6	42	IL-1 $\beta$
19	MIP-1 $\beta$	43	VEGF
20	脂联素	44	GLP-1
21	IL-10	45	IL-7
22	CRP	46	胰岛素
23	抵抗素	47	IL-12(p40)
24	MIF	48	IL-8

[0106] 表4列出表达水平在AST相对LC群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0107]

表 4			
区分反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-7	17	MMP-3
2	MMP-1	18	IL-5
3	SAA	19	SAP
4	MMP-8	20	嗜酸细胞活化趋化因子
5	IL-8	21	MMP-9
6	MCP-1	22	CRP
7	瘦素	23	脂联素
8	IL-1 $\alpha$	24	IP-10
9	HGF	25	IL-1ra
10	I-TAC	26	Sfas
11	sVACM-1	27	IL-2
12	MPO	28	IL-15
13	sFSI	29	IL12 (p70)
14	C 肽	30	IL-6
15	IL-13	31	sCD40 配体
16	抵抗素	32	VEGF

[0108] 表5A列出表达水平在AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体和AST相对LC男性群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0109]

表 5A			
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	27	IL-5
2	MPO	28	抵抗素
3	HGF	29	IL-1 $\beta$
4	MMP-1	30	IL-7
5	MMP-8	31	IL-4
6	嗜酸细胞活化趋化因子	32	MIP-1 $\beta$
7	IL-8	33	瘦素
8	MMP-7	34	GM-CSF
9	PAI-1	35	G-CSF
10	IP-10	36	TGF- $\alpha$
11	sVCAM-1	37	IL-17
12	IL-10	38	CRP
13	脂联素	39	IL-15
14	SAP	40	VEGF
15	IFN- $\gamma$	41	Fractalkine
16	IL-13	42	MMP-3
17	EGF	43	IL-12 (p40)
18	MCP-1	44	C 肽
19	MIF	45	IL-1ra
20	IL-12 (p70)	46	GLP-1
21	MMP-9	47	MIP-1 $\alpha$
22	IL-6	48	sFSI
23	淀粉样蛋白 (总)	49	胰岛素
24	SAA	50	Sfas
25	IL-1 $\alpha$	51	SE-选择素
26	TNF- $\alpha$	52	MMP-12

[0110] 表5B列出表达水平在AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体和AST相对LC男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0111]

表 5B	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	MPO
3	HGF
4	MMP-1
5	MMP-8
6	嗜酸细胞活化趋化因子
7	IL-8
8	MMP-7
9	PAI-1
10	IP-10
11	sVCAM-1
12	IL-10
13	脂联素
14	SAP
15	IFN- $\gamma$

[0112] 表5C列出表达水平在AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。



[0113]

表 5C	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	IL-13
2	EGF
3	MCP-1
4	MIF
5	IL-12(p70)
6	MMP-9
7	IL-6
8	TNF- $\alpha$
9	IL-5
10	抵抗素
11	IL-1 $\beta$
12	IL-7
13	IL-4
14	MIP-1 $\beta$

[0114]

15	瘦素
16	GM-CSF
17	G-CSF
18	TGF- $\alpha$
19	IL-17
20	IL-15
21	VEGF
22	Fractalkine
23	IL-12(p40)
24	MIP-1 $\alpha$

[0115] 表6列出表达水平在AST相对N0男性群体之间有显著或边际显著的差异生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0116]

表 6			
男性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	23	IL-4
2	I-TAC	24	IP-10
3	MPO	25	MIP-1 $\beta$
4	HGF	26	GM-CSF
5	EGF	27	G-CSF
6	MCP-1	28	TGF- $\alpha$
7	IL-8	29	瘦素
8	MIF	30	IL-17
9	IL-6	31	sVCAM-1
10	MMP-9	32	GLP-1
11	IL-12(p70)	33	IL-15
12	嗜酸细胞活化趋化因子	34	MMP-7
13	IL-1 $\alpha$	35	VEGF
14	PAI-1	36	IL-10
15	MMP-8	37	Fractalkine
16	TNF- $\alpha$	38	IL-12(p40)
17	IL-5	39	IFN- $\gamma$
18	MMP-1	40	脂联素
19	IL-1 $\beta$	41	SE-选择素
20	sFSI	42	SAP
21	抵抗素	43	MIP-1 $\alpha$
22	IL-7		

[0117] 表7列出表达水平在LC相对N0男性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0118]

表 7			
男性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	25	CRP
2	I-TAC	26	IL-10
3	EGF	27	脂联素
4	MPO	28	IL-7
5	HGF	29	IL-4
6	MMP-1	30	MMP-3
7	MMP-8	31	G-CSF
8	MIF	32	MIP-1 $\alpha$
9	嗜酸细胞活化趋化因子	33	IL-17
10	IL-12(p70)	34	IFN- $\gamma$
11	MCP-1	35	IL-1ra
12	MMP-9	36	C 肽
13	PAI-1	37	TGF- $\alpha$
14	SAA	38	IL-15
15	IP-10	39	Fractalkine
16	淀粉样蛋白 (总)	40	IL-1 $\beta$
17	MMP-7	41	GM-CSF
18	抵抗素	42	sVCAM-1
19	IL-6	43	SAP
20	MIP-1 $\beta$	44	VEGF
21	TNF- $\alpha$	45	IL-12(p40)
22	瘦素	46	胰岛素
23	IL-8	47	MMP-12
24	IL-5		

[0119] 表8列出表达水平在AST相对LC男性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0120]

表 8			
在男性群体中区分反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-1	15	SAP

[0121]

2	MMP-8	16	HGF
3	MMP-7	17	C 肽
4	淀粉样蛋白 (总)	18	I-TAC
5	SAA	19	Sfas
6	IL-8	20	PAI-1
7	胰岛素	21	IL-1ra
8	IL-1 $\alpha$	22	脂联素
9	sVCAM-1	23	IFN- $\gamma$
10	IP-10	24	IL-10
11	CRP	25	GLP-1
12	MPO	26	IL-6
13	MMP-3	27	IL-13
14	嗜酸细胞活化趋化因子	28	IL-15

[0122] 表9A列出表达水平在AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体和AST相对LC女性群体中至少一项之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0123]

表 9A			
在女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	27	G-CSF
2	瘦素	28	SAP
3	IP-10	29	MMP-3
4	MMP-7	30	GM-CSF
5	SAA	31	sICAM-1
6	MPO	32	TNF- $\alpha$
7	嗜酸细胞活化趋化因子	33	IL-10
8	MMP-9	34	MIP-1 $\beta$
9	脂联素	35	IL-1 $\alpha$
10	CRP	36	sCD40 配体
11	C 肽	37	IL-6
12	sVCAM-1	38	MMP-12
13	IL-15	39	MMP-2
14	IL-1ra	40	IL-5
15	IL-13	41	IL-4
16	EGF	42	Sfas
17	IL-12(p70)	43	MMP-8

[0124]	18	MCP-1	44	IL-1 $\beta$
	19	MMP-1	45	IL-12(p40)
	20	HGF	46	IL-2
	21	IL-8	47	VEGF
	22	抵抗素	48	TGF- $\alpha$
	23	sFSI	49	IFN- $\gamma$
	24	PAI-1	50	GLP-1
	25	MIF	51	淀粉样蛋白 (总)
	26	SE-选择素	52	胰岛素

[0125] 表9B列出表达水平在AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体和AST相对LC女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

表 9B	
在女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	瘦素
3	IP-10
4	MMP-7
5	SAA
[0126] 6	MPO
7	嗜酸细胞活化趋化因子
8	MMP-9
9	脂联素
10	CRP
11	C 肽
12	sVCAM-1
13	IL-15
14	IL-1ra

[0127] 表9C列出表达水平在AST相对N0女性群体和LC相对N0女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

表 9C	
在女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物

[0129]

1	IL-13
2	EGF
3	IL-12(p70)
4	MCP-1
5	PAI-1
6	MIF
7	SE-选择素
8	G-CSF
9	GM-CSF
10	sICAM-1
11	IL-2
12	TGF- $\alpha$

[0130] 表10列出表达水平在AST相对N0女性群体之间有显著或边际显著的差异。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0131]

表 10			
在女性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	24	C 肽
2	I-TAC	25	IL-4
3	EGF	26	脂联素
4	MCP-1	27	Sfas
5	瘦素	28	TNF- $\alpha$
6	IL-12(p70)	29	G-CSF
7	IP-10	30	MIP-1 $\beta$
8	MPO	31	MMP-3
9	HGF	32	IL-15
10	MMP-9	33	IL-12(p40)
11	嗜酸细胞活化趋化因子	34	IL-2
12	SAA	35	sICAM-1
13	抵抗素	36	IL-1 $\beta$
14	sFsl	37	GM-CSF
15	PAI-1	38	IL-1ra
16	MMP-2	39	VEGF
17	MMP-7	40	GLP-1
18	CRP	41	淀粉样蛋白 (总)
19	sCD40 配体	42	IL-1 $\alpha$
20	MIF	43	胰岛素
21	SE-选择素	44	IL-6
22	sVCAM-1	45	TGF- $\alpha$
23	IL-5		

[0132]

[0133] 表11列出表达水平在LC相对NO女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。



[0134]

表 11			
在女性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-13	17	MMP-12
2	EGF	18	MIF
3	IL-12(p70)	19	SE-选择素
4	I-TAC	20	PAI-1
5	SAA	21	SAP
6	IP-10	22	IL-1ra
7	MMP-1	23	C 肽
8	MCP-1	24	sICAM-1
9	嗜酸细胞活化趋化因子	25	sVCAM-1
10	瘦素	26	IL-15
11	MMP-9	27	G-CSF
12	脂联素	28	GM-CSF
13	MMP-7	29	IFN- $\gamma$
14	MPO	30	IL-2
15	IL-8	31	TGF- $\alpha$
16	CRP		

[0135] 表12列出表达水平在AST相对LC女性群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0136]

表 12			
在女性群体中区分反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-7	16	MMP-8
2	MMP-1	17	IL-15
3	IL-8	18	SAP
4	IL-10	19	MMP-3
5	SAA	20	MMP-9
6	HGF	21	嗜酸细胞活化趋化因子

[0137]

7	I-TAC	22	IL-1ra
8	瘦素	23	CRP
9	抵抗素	24	IP-10
10	sFSI	25	IL-6
11	MPO	26	MIP-1 $\beta$
12	C 肽	27	IL-13
13	sVCAM-1	28	IL-5
14	IL-1 $\alpha$	29	PAI-1
15	脂联素	30	IFN- $\gamma$

[0138] 表13A列出表达水平在男性和女性AST群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0139]

表 13A			
在男性和女性反应性气道疾病群体间有显著差异的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-6	18	Sfas
2	IL-1 $\alpha$	19	抵抗素
3	IL-5	20	I-TAC
4	G-CSF	21	IL-17
5	IL-4	22	HGF
6	IL-7	23	MMP-9
7	瘦素	24	IP-10
8	GM-CSF	25	CRP
9	MIF	26	C 肽
10	IL-15	27	sVCAM-1
11	TGF- $\alpha$	28	PAI-1
12	MIP-1 $\beta$	29	SAP
13	MMP-1	30	IL-10
14	sCD40 配体	31	Fractalkine
15	MMP-2	32	淀粉样蛋白 (总)
16	VEGF	33	MPO
17	IL-12(p40)		

[0140] 表13B列出表达水平在男性和女性AST群体之间差异不显著的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0141]

表 13B	
在男性和女性反应性气道疾病群体间有显著差异的生物标记物	

[0142]

编号	生物标记物
1	脂联素
2	MMP-3
3	IL-1ra
4	IFN- $\gamma$
5	SE-选择素
6	IL-2
7	IL-13
8	SAA
9	嗜酸细胞活化趋化因子
10	sICAM-1
11	EGF
12	MMP-7
13	IL-12(p70)
14	MMP-12
15	sFSI
16	IL-8
17	MMP-13
18	胰岛素
19	MMP-8
20	MCP-1
21	GLP-1
22	IL-1 $\beta$
23	TNF- $\alpha$
24	MIP-1 $\alpha$

[0143] 表14A列出表达水平在男性和女性LC群体之间有显著或边际显著差异的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0144]

表 14A	
在男性和女性 NSCLC 群体间有显著差异的生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-1
3	瘦素
4	PAI-1
5	抵抗素
6	IP-10
7	脂联素

[0145]

8	MIF
9	IL-8
10	IL-10
11	MIP-1 $\alpha$
12	SAA
13	I-TAC
14	MMP-3
15	IL-1 $\beta$

[0146] 表14B列出表达水平在男性和女性LC群体之间差异不显著的生物标记物。如实施例1-3显示的,使用学生t检验确定显著性。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0147]

表 14B			
在男性和女性 NSCLC 群体间有显著差异的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-15	22	Sfas
2	嗜酸细胞活化趋化因子	23	IL-6
3	Fractalkine	24	SE-选择素
4	sICAM-1	25	EGF
5	IL-1ra	26	MMP-9
6	GM-CSF	27	胰岛素
7	IL-12(p40)	28	MMP-8
8	TGF- $\alpha$	29	GLP-1
9	MPO	30	IL-5
10	IL-13	31	MMP-2
11	MMP-7	32	IL-4
12	IL-17	33	MIP-1 $\beta$
13	IL-2	34	IL-12(p70)
14	SAP	35	sCD40 配体
15	IFN- $\gamma$	36	IL-1 $\alpha$
16	sVCAM-1	37	IL-7
17	CRP	38	MMP-12
18	MCP-1	39	TNF- $\alpha$
19	VEGF	40	淀粉样蛋白 (总)
20	C 肽	41	sFsl
21	G-CSF	42	MMP-13

[0148] 表15A列出如下生物标记物,其以正常群体荧光强度相对标准差的降序排序。

[0149]

表 15A			
对正常人群依据荧光强度相对标准差排序的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	G-CSF	30	嗜酸细胞活化趋化因子
2	IL-15	31	PAI-1
3	Fractalkine	32	sFsl
4	TGF- $\alpha$	33	瘦素
5	SAP	34	IL-6
6	IL-10	35	MMP-9
7	VEGF	36	IP-10
8	IL-12(p40), 游离	37	胰岛素
9	sVCAM-1	38	EGF
10	IL-17	39	MMP-1
11	TNF- $\alpha$	40	GLP-1
12	MMP-3	41	SAA
13	IFN- $\gamma$	42	IL-1 $\alpha$
14	IL-1 $\beta$	43	MIF
15	C 肽	44	MMP-12
16	IL-7	45	淀粉样蛋白 (总)
17	GM-CSF	46	Sfas
18	MIP-1 $\beta$	47	MPO
19	sICAM-1	48	IL-8
20	MMP-7	49	sCD40 配体
21	IL-4	50	MMP-2
22	MCP-1	51	HGF
23	脂联素	52	MMP-13
24	MIP-1 $\alpha$	53	IL-2
25	抵抗素	54	MMP-8
26	CRP	55	IL12p40
27	SE-选择素	56	IL-2
28	IL-1ra	57	I-TAC
29	IL-5		

[0150] 表15B列出如下生物标记物,其以正常女性群体荧光强度相对标准差的降序排序。

[0151]

表 15B			
对正常女性群体依据荧光强度相对标准差排序的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	G-CSF	30	MIP-1 $\alpha$

[0152]

2	IL-15	31	sFSI
3	GM-CSF	32	嗜酸细胞活化趋化因子
4	IL-1ra	33	PAI-1
5	Fractalkine	34	IP-10
6	IL-10	35	IL-5
7	IL-2	36	MMP-2
8	TGF- $\alpha$	37	MMP-9
9	VEGF	38	IL-6
10	IL-12(p40)	39	MMP-1
11	SAP	40	EGF
12	TNF- $\alpha$	41	IL-12(p70)
13	sVCAM-1	42	MIF
14	IL-17	43	瘦素
15	MMP-3	44	sCD40 配体
16	IL-7	45	HGF
17	MIP-1 $\beta$	46	胰岛素
18	C 肽	47	MPO
19	sICAM-1	48	SAA
20	IFN- $\gamma$	49	GLP-1
21	MMP-7	50	IL-1 $\alpha$
22	IL-1 $\beta$	51	MMP-8
23	IL-4	52	I-TAC
24	脂联素	53	IL-8
25	抵抗素	54	MMP-12
26	Sfas	55	IL-13
27	MCP-1	56	淀粉样蛋白 (总)
28	CRP	57	MMP-13
29	SE-选择素		

[0153] 表15C列出如下生物标记物,其以正常男性群体荧光强度相对标准差的降序排序。



[0154]

表 15C			
对正常男性群体依据荧光强度相对标准差排序的生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-1 $\beta$	30	HGF
2	IL-15	31	瘦素
3	G-CSF	32	IL-5
4	MIP-1 $\alpha$	33	嗜酸细胞活化趋化因子
5	TGF- $\alpha$	34	MMP-9

[0155]

6	Fractalkine	35	IL-1ra
7	SAP	36	PAI-1
8	IFN- $\gamma$	37	sFSI
9	IL-10	38	IL-6
10	sVCAM-1	39	胰岛素
11	TNF- $\alpha$	40	EGF
12	VEGF	41	淀粉样蛋白 (总)
13	IL-12(p40)	42	MMP-1
14	MCP-1	43	IL-8
15	MIP-1 $\beta$	44	IP-10
16	C 肽	45	SAA
17	MMP-3	46	GLP-1
18	IL-17	47	MMP-12
19	IL-7	48	IL-1 $\alpha$
20	sICAM-1	49	MMP-13
21	MIF	50	sCD40 配体
22	GM-CSF	51	MMP-2
23	MMP-7	52	Sfas
24	IL-4	53	MPO
25	脂联素	54	IL-2
26	SE-选择素	55	I-TAC
27	CRP	56	IL-12(p70)
28	抵抗素	57	IL-13
29	MMP-8		

[0156] 表16A列出表达水平在AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体和AST相对LC男性群体中至少一项之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0157]

表 16A			
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	19	MIP-1 $\alpha$
2	MMP-8	20	MMP-13
3	I-TAC	21	G-CSF
4	EGF	22	IFN- $\gamma$
5	PAI-1	23	MMP-7
6	MMP-1	24	IP-10

[0158]

7	MPO	25	CRP
8	MIF	26	胰岛素
9	嗜酸细胞活化趋化因子	27	VEGF
10	MMP-12	28	SAP
11	SAA	29	脂联素
12	抵抗素	30	sVCAM-1
13	sFsl	31	Sfas
14	瘦素	32	IL-1ra
15	C 肽	33	IL-12(p40)
16	MMP-9	34	MIP-1 $\beta$
17	MCP-1	35	sICAM-1
18	MMP-3		

[0159] 表16B列出表达水平在AST相对N0男性群体、LC相对N0男性群体和AST相对LC男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0160]

表 16B	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-8
3	I-TAC
4	EGF
5	PAI-1
6	MMP-1
7	MPO
8	MIF
9	嗜酸细胞活化趋化因子
10	MMP-12
11	SAA
12	抵抗素
13	sFSI
14	瘦素
15	C 肽

[0161] 表16C列出表达水平在AST相对N0男性群体和LC相对N0男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0162]

表 16C	
男性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	HGF
2	MMP-8
3	I-TAC
4	MMP-9
5	EGF
6	PAI-1
7	MMP-1
8	MPO
9	MIF
10	MCP-1
11	嗜酸细胞活化趋化因子
12	MMP-3
13	MIP-1 $\alpha$
14	MMP-12
15	MMP-13
16	IP-10
17	VEGF
18	抵抗素
19	sFSI
20	C 肽
21	Sfas
22	SAA
23	胰岛素
24	SAP
25	瘦素

[0163] 表17列出表达水平在AST相对N0男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0164]

表 17			
男性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	16	sFSI
2	I-TAC	17	MMP-13

[0165]

3	EGF	18	VEGF
4	MMP-8	19	C 肽
5	PAI-1	20	抵抗素
6	MPO	21	sVCAM-1
7	MMP-9	22	G-CSF
8	MCP-1	23	Sfas
9	MIP-1 $\alpha$	24	sICAM-1
10	嗜酸细胞活化趋化因子	25	瘦素
11	MMP-1	26	SAP
12	MIF	27	胰岛素
13	MMP-3	28	IFN- $\gamma$
14	MMP-12	29	SAA
15	IP-10		

[0166] 表18列出表达水平在LC相对N0男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0167]

表 18			
男性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	HGF	17	MMP-7
2	MMP-8	18	抵抗素
3	MMP-9	19	CRP
4	I-TAC	20	VEGF
5	EGF	21	SAA
6	MMP-1	22	脂联素
7	PAI-1	23	IL-1ra
8	MPO	24	Sfas
9	MIF	25	MIP-1 $\beta$
10	MMP-3	26	sFSI
11	MMP-12	27	C 肽
12	嗜酸细胞活化趋化因子	28	胰岛素
13	MMP-13	29	SAP
14	MCP-1	30	瘦素
15	MIP-1 $\alpha$	31	IL-12(p40)
16	IP-10	32	

[0168] 表19列出表达水平在AST相对LC男性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标

记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0169]

表 19			
男性群体中用于区别反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	12	抵抗素
2	HGF	13	脂联素
3	MPO	14	MMP-12
4	sFSI	15	MMP-7
5	PAI-1	16	CRP
6	C 肽	17	G-CSF
7	sVCAM-1	18	IFN-γ
8	嗜酸细胞活化趋化因子	19	SAA
9	EGF	20	MMP-1
10	瘦素	21	MMP-8
11	MIF	22	

[0170] 表20A列出表达水平在AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体和AST相对LC女性群体中至少一项之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的显著性和级数以降序列出。

[0171]

表 20A			
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	I-TAC	22	MMP-1
2	PAI-1	23	Fractalkine
3	MMP-7	24	IL-1 α
4	MMP-3	25	CRP
5	IL-8	26	MIP-1 β
6	MPO	27	IP-10
7	瘦素	28	IL-1ra
8	sFSI	29	MIP-1 α
9	HGF	30	VEGF
10	抵抗素	31	IFN- γ
11	C 肽	32	脂联素
12	MMP-13	33	嗜酸细胞活化趋化因子
13	SAP	34	IL-6
14	sVCAM-1	35	MMP-12
15	MMP-8	36	sICAM-1

[0172]

16	IL-10	37	MIF
17	MMP-9	38	Sfas
18	G-CSF	39	IL-12(p40)
19	EGF	40	IL-4
20	MCP-1	41	胰岛素
21	SAA		

[0173] 表20B列出表达水平在AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体和AST相对LC女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0174]

表 20B	
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物	
编号	生物标记物
1	I-TAC
2	PAI-1
3	MMP-7
4	MMP-3
5	IL-8
6	MPO
7	瘦素
8	sFSI
9	HGF
10	抵抗素
11	C 肽
12	MMP-13
13	SAP
14	sVCAM-1
15	MMP-8

[0175] 表20C列出表达水平在AST相对N0女性群体和LC相对N0女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0176]

表 20C			
女性群体中用于肺疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	17	HGF

[0177]

2	G-CSF	18	IL-8
3	I-TAC	19	抵抗素
4	EGF	20	IL-6
5	MCP-1	21	Sfas
6	PAI-1	22	C 肽
7	SAA	23	MMP-7
8	MPO	24	sVCAM-1
9	MMP-3	25	sICAM-1
10	CRP	26	MMP-8
11	IP-10	27	MIF
12	瘦素	28	MMP-13
13	sFSl	29	SAP
14	IFN- $\gamma$	30	MIP-1 $\alpha$
15	脂联素	31	VEGF
16	嗜酸细胞活化趋化因子	32	IL-1ra

[0178] 表21列出表达水平在AST相对N0女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。



[0179]

表 21			
女性群体中用于反应性气道疾病的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	18	脂联素
2	I-TAC	19	嗜酸细胞活化趋化因子
3	EGF	20	C 肽
4	PAI-1	21	IL-6
5	MCP-1	22	sVCAM-1
6	G-CSF	23	IL-4
7	IL-1 $\alpha$	24	MMP-3
8	MPO	25	Sfas
9	IL-8	26	MMP-8
10	瘦素	27	sICAM-1
11	sFSl	28	MIF
12	HGF	29	MMP-13
13	IP-10	30	SAP
14	抵抗素	31	MMP-7
15	IFN- $\gamma$	32	MIP-1 $\alpha$
16	SAA	33	VEGF
17	CRP	34	IL-1ra

[0180] 表22列出表达水平在LC相对N0女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0181]

表 22			
女性群体中用于 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	MMP-9	20	IL-6
2	G-CSF	21	Sfas
3	EGF	22	sICAM-1
4	IL-10	23	抵抗素
5	MCP-1	24	MMP-8
6	SAA	25	sFSI
7	MMP-3	26	sVCAM-1
8	PAI-1	27	Fractalkine
9	I-TAC	28	HGF
10	CRP	29	MIF
11	MMP-1	30	MMP-13
12	MPO	31	C 肽
13	IP-10	32	SAP
14	脂联素	33	胰岛素
15	MMP-7	34	IL-8
16	嗜酸细胞活化趋化因子	35	MIP-1 $\alpha$
17	IFN- $\gamma$	36	MIP-1 $\beta$
18	瘦素	37	VEGF
19	MMP-12	38	IL-1ra

[0182] 表23列出表达水平在AST相对LC女性群体之间有显著差异的生物标记物。如实施例4显示的,使用Kruskal Wallis方法确定显著性。边际显著的生物标记物不包括在内。标记物基于荧光强度差异的级数以降序列出。

[0183]

表 23			
女性群体中用于区别反应性气道疾病和 NSCLC 的显著生物标记物			
编号	生物标记物	编号	生物标记物
1	IL-8	12	MPO
2	HGF	13	MMP-8
3	sFSI	14	MMP-12
4	I-TAC	15	SAP
5	C 肽	16	MMP-13
6	IL-1 $\alpha$	17	MIP-1 $\beta$

[0184]	7	抵抗素	18	MMP-1
	8	IL-12(p40)	19	MMP-3
	9	瘦素	20	Fractalkine
	10	sVCAM-1	21	MMP-7
	11	PAI-1	22	IL-10

[0185] 确定表达程度

[0186] 表达程度通常涉及表达产物(一般是蛋白质或多肽)的定量测量。本发明包括确定RNA(翻译前)或蛋白质水平(可以包括翻译后修饰)的表达程度。具体而言,本发明包括确定生物标记物浓度的变化,这反映在转录、翻译、翻译后修饰的水平的增加或降低或者蛋白质降解程度或度上,其中这些变化与具体疾病状态或疾病进展相关。

[0187] 收集样品以确保受试者中表达程度与样品中所述生物标记物的浓度成比例。进行测量以使测量的值与样品中所述生物标记物的浓度成比例。因此,测量值与表达程度成比例。选择适合这些要求的采样技术和测量技术在本领域技术之内。

[0188] 一般地,指示肺疾病的至少一种生物标记物的表达程度是与正常个体中平均表达水平有统计学显著程度的差异的至少一种生物标记物的水平;换言之,至少一种生物标记物与正常的有统计学偏差。统计学显著性和偏差可使用任何已知的用于比较群体平均值或比较群体的测量值和平均值的方法确定。这些方法包括对单一或多个一起考虑的标记物进行学生t检验,进行方差分析(ANOVA),等等。

[0189] 作为确定表达程度的备选或联合方式,本文描述的方法包括测定生物标记物的水平是否在正常水平(例如,范围)之内或超出正常水平(即,异常)。那些测量生理学样品中生物学分子水平的人员常规地确定具体生物标记物在其常规测量的群体中的正常水平,这一般被描述为具体实验室确定的值的正常范围。因此,技术人员将不可避免地熟悉具体生物标记物的正常水平并能够确定生物标记物水平是否超出正常水平或范围。

[0190] 更一般地,指示肺疾病的至少一种生物标记物的表达程度是还以差异的级数足够使得与正常个体中平均表达水平有分析显著性差异的至少一种生物标记物的水平,这样使得肺疾病的诊断、预测和/或评估可以确定。本领域技术人员知道在级数上较大的差异在辅助诊断、预测和/或评估肺疾病上是优选的。见Instrumental Methods of Analysis, Seventh Edition, 1988。

[0191] 正常受试者表达的很多蛋白质会在或多或少的程度上表达于患有疾病或病况的受试者中,如非小细胞肺癌或哮喘。本领域技术人员会清楚大多数疾病表现出多种、不同生物标记物的变化。这样,疾病可通过多种标记物的表达模式而定性。实际上,多种生物标记物的表达形式模式可用于多种诊断和预测方法,以及监测、治疗选择和患者评估方法。本发明提供这些方法。这些方法包括测定用于具体生理学状态的多种标记物的表达模式,或确定这样的形式中与生理学状态变化相关的变化,这是通过用于合适模式识别的任何技术而定性。

[0192] 确定表达程度的大量方法在本领域已知。用于确定表达的方法包括但不限于放射-免疫测定法、酶联免疫吸附测定法(ELISA)、使用经由可见或紫外光吸收的放射性测量或谱测量检测的高压液相色谱、质谱测量定性和定量分析、western印记、1或2维凝胶电泳

(其通过放射性、荧光或化学发光探针或核的方式进行定量显影)、基于抗体的吸收或荧光光度测量检测、大量化学发光报告子系统中任何种的发光定量、酶测定法、免疫沉淀或免疫捕获测定法、固相和液相免疫测定法、蛋白质阵列或芯片、DNA阵列或芯片、平板测定法、使用具有结合亲和力的分子的测定法(其允许如适配子和分子印迹多聚物的区分),以及任何通过任何其他合适技术、任何所描述的检测技术或仪器使用的仪器作用的其他对生物标记物浓度的定量分析。

[0193] 确定表达程度的步骤可通过任何本领域已知的确定表达的方式而进行,尤其是本文讨论的那些方式。在优选的实施方式中,确定表达程度的步骤包含以抗体进行免疫测定法。

[0194] 选择生物标记物用于测定

[0195] 本领域技术人员很容易能够选择恰当的抗体用于本发明。所选择的抗体优选地对于目标抗原是选择性的,具有对所述抗原的高结合特异性,且与其他抗原最小的交叉反应性。抗体结合目标抗原的能力可例如通过已知方法如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、流式细胞术和免疫组化进行确定。优选地,所述抗体结合的目标抗原在取自生病患者的细胞或生物学样品中相对在取自健康患者的细胞或生物学样品中差异性存在。抗原在不同群体中的差异性存在可通过比较抗体对取自各个目标群体(例如,生病群体相对健康群体)的样品的结合而测定。见,例如,实施例1-4;另见图1-8。例如,可确定目标抗原在癌细胞中比非癌细胞中表达水平更高。见,例如,实施例1-4;另见图1-8。进一步地,抗体应当具有对于目标抗原的相对高的结合特异性。抗体的结合特异性可通过已知方法如免疫沉淀或通过体外结合测定法如放射免疫测定法(RIA)或ELISA而测定。用于选择能够以高结合特异性和最小交叉反应性结合目标抗原的抗体的方法的公开提供于例如,美国专利号7,288,249,其在此以其全文并入本文作为参考。

[0196] 本发明提供了多种方法,包含测定本文描述的一种或多种生物标记物的表达程度的步骤。在一个实施方式中,所述方法包括测定来自表1-14或16-23中任何编号的任何生物标记物的表达程度。表1-14和16-23中的生物标记物通常以表达程度的降序列出。接近这些表上部的生物标记物显示更高的敏感性(例如,在更低水平检测到差异)。使用这些生物标记物可辅助区别疾病病况。表15中的生物标记物以基于荧光强度相对标准差降序列出。由于疾病状态存在导致的更低的方差度而不是方差,靠近表15上部的生物标记物通常也更加敏感。具体而言,这些生物标记物具有较少的总体变异性,因此在比较生病个体的表达程度与正常个体的表达程度时有助于减少背景噪音。

[0197] 这样,优选的方法包括测定具体表中1-20号生物标记物(或当表含有少于20个时为全部列出的生物标记物)的表达程度。备选地,此模式包含测定1-10号生物标记物、更优选地1-8号生物标记物、甚至更优选地1-6号生物标记物、最优选地1-4号生物标记物,或这些组的任何组中生物标记物的亚组的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自具体表的生物标记物的任何组合的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定以下标记物的表达程度:来自具体表中1-20号生物标记物(或当少于20个时为最多列出的生物标记物)中多种生物标记为的任何组合,优选地为来自1-10号生物标记物的多种生物标记物的任何组合、更优选地为来自1-8号生物标记物的多种生物标记物的任何组合、甚至更优选地为来自1-6号生物标记物的生物标记物的任何组合、最优选地为来自1-4号生物

标记物的多种生物标记物的任何组合,或这些组的任何组中的生物标记物的亚组。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自具体表中1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表中1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表中1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时测定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0198] 对于多种生物标记物的表达水平的测定促使人们观察到表达的变化模式,这些模式比检测个体生物标记物提供了更敏感且更精确的诊断。例如,变化模式会包括多种以异常水平同时表达的具体生物标记物。变化模式还可包含一些具体生物标记物的异常提高同时在其他具体生物标记物中有异常减少。技术人员会在本文包括的附图中呈现的数据中观察到这些模式(见下文实施例4中讨论)。可以复合的或基于基质(matrix-based)的形式如复合免疫测定法进行这种测定。

[0199] 在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自至少两个表(例如,表2和表3)的任何生物标记物的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定具体表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)以及来自不同表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的表达程度,优选地为来自其中一个或两个表的1-10号生物标记物,更优选地为来自其中一个或两个表的1-8号生物标记物,甚至更优选地为来自其中一个或两个表的1-6号生物标记物,最优选地为来自其中一个或两个表的1-4号生物标记物,或这些组的任何项中的生物标记物亚组。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自一个具体表和一个不同的表的多种生物标记物的任何组合的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自具体表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的多种生物标记物的任何组合以及来自一个不同表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的多种生物标记物的任何组合的表达程度,优选地为来自其中一个或两个表的1-10号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,更优选地为来自其中一个或两个表的1-8号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,甚至更优选地为来自其一个或两个表的1-6号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,最优选的为来自其中一个或两个表的1-4号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,或这些组中任何项的生物标记物亚组。在另一个实施方式中,来自一个表的所述多种生物标记物不存在任何其他表中。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自具体表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自具体表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组以及选自另一个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时确定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0200] 会理解的是当所述方法包括测定来自至少三个不同的表(例如,表2、表3和表4)的任何生物标记物的表达程度时,可应用相同的组合类型。例如,在一个实施方式中,所述方法包括测定来自第一个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的多种生物标记物的任何组合,来自第二个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的多种生物标记物的任何组合以及来自第三个表的1-20号生物标记物(或当少于20时为最多列出的生物标记物)的多种生物标记物的任何组合的表达程度,优选地为来自每个表的1-10号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,更优选地为来自每个表的1-8号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,甚至更优选地为来自每个表的1-6号生物标记物的多种生物标记物的任何组合,最优选地为来自每个表的1-4号生物标记物的多种生物标记物的任何组合。在一个优选的模式中,所述方法包括测定选自第一个表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表1-6、1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的三种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自第一个表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表1-8、1-10、1-15或1-20号生物标记物的4、5、6或7种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。备选地,所述方法包括测定选自第一个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组,选自第二个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组以及选自第三个表的1-15或1-20号生物标记物的8、9、10、11、12或13种生物标记物的任何具体亚组的表达程度。当然,技术人员会认识到同时确定其他不论是与目标疾病相关或不相关的生物标记物的表达程度在本发明范围之内。

[0201] 对于多种生物标记物表达水平的测定促使人们观察到表达的变化模式,这些模式比检测个体生物标记物提供了更敏感且更精确的诊断。这种测定可以复合的或基于基质的形式如复合免疫测定法的方式进行。

[0202] 在其他实施方式中,确定了不超过5、10、15、20、25、30、35或40个标记物的表达程度。

[0203] 使用具体生物标记物和其第一级相互作用子之间的已知关系可促进选择生物标记物用于诊断性或预测性测定法。本发明人鉴定的很多(如果不是全部)生物标记物(见表1-23)参与细胞或器官的多种通讯途径。预期通讯途径的一个组分与正常的偏差伴随有所述通讯途径中其他成员的相关偏差。本领域技术工作者可容易地使用多种数据库和可用生物信息学软件将通讯途径的成员联系起来(见,例如ARIADNE PATHWAY STUDIO,Ariadne, Inc.,<[www.ariadne.genomics.com](http://www.ariadne.genomics.com)>或ChEMBL Database,European Bioinformatics Institute,European Molecular Biology Laboratory,<[www.ebi.ac.uk](http://www.ebi.ac.uk)>)。诊断性方法很可能使通过测量生物标记物水平收集的信息最大化,所述诊断性方法基于确定多种生物标记物是否异常,其中所述多种生物标记物包括一些与所述多种生物标记物中其他标记物不在相同通讯途径中的生物标记物。

[0204] 还要理解的是前文讨论的多种生物标记物组合还可应用于设计试剂盒的方法及本文描述的试剂盒。

[0205] 要清楚的是上文讨论的选择标准,包括对于标记物具体亚组的选择偏好可参考那些与具体方法相关的表而在本文描述的任何方法中采用。

[0206] 生理学定性

[0207] 本发明针对如下文描述的用于对多种群体中个体的生理学定性的方法。如本文所使用的,根据本发明的方法的生理学定性方法包括诊断具体疾病的方法、预测个体对治疗性干预的应答可能性的方法、监测个体对治疗性干预反应的方法、确定个体是否有个体疾病风险的方法、确定对于具体疾病的风险程度的方法、将患者的疾病严重程度分级的方法以及用于区分具有一些相同症状的疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定如上文所描述的具体生物标记物的表达程度。

[0208] A、一般群体

[0209] 本发明提供在受试者中生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在受试者中进行生理学定性的一个方法,包括测定受试者的生理学样品中来自表1A的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表1B的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表1C的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0210] 在另一个实施方式中,所述方法包括测定SEQ ID NO:12的表达程度。在另一个实施方式中,所述方法包括测定SEQ ID NO:12以及SEQ ID NO:1-11和13-17中任一项的表达程度。

[0211] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表1A的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表1A的多种生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或辅助区分反应性气道疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述多种生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例1中计算的学生t值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表1A的生物标记物的表达模式与受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一个更优选的实施方式中,测定来自表1A的多种生物标记物的表达程度的方法检测到受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表1A的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0212] 本发明还提供在受试者中进行生理学定性的一个方法,包括测定受试者的生理学样品中SEQ ID NO:12的表达程度,其中SEQ ID NO:12的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。在一个优选的实施方式中,SEQ ID NO:12以及SEQ ID NO:1-11和13-17中任何一项的多种标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0213] 在另一个方面,本发明提供在受试者中进行生理学定性的方法,包括(a)获得受试

者的生理学样品；(b) 测定选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及(c) 测定来自表1A的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表1A的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17的多种标记物以及来自表1A的多种生物标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0214] 在一个实施方式中,受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者包括那些无症状但由于个人或家族史、行为、接触疾病诱发试剂(例如,致癌剂)或一些其他原因比大多数人去更可能发展此疾病的个体。常规地通过汇集对所述个体确定的风险因素而鉴定“有风险”的个体。本发明提供通过确定相关生物标记物的表达程度对“有风险”的个体进行的增强检测。在一个实施方式中,对个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表2或表3的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学与正常有偏差的相关生物标记物(来自表2或表3,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0215] 上文描述的实施方式指的是表1A的生物标记物。然而,要清楚的是表1B或1C的生物标记物可以在所描述的任何实施方式中置换表1A的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0216] B、男性群体

[0217] 本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括从所述男性受试者获得样品、以及测定男性受试者的生理学样品中来自表5A或16A的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表5B或16B的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道性疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表5C或16C的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0218] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表5A或16A的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表5A或16A的多种生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或辅助区分反应性气道疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述多种生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例计算的学生的t值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表5A或16A的生物标记物的表达模式与男性受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一个更优选的实施方式中,确定来自表5A或16A的多种生物标记物的表达程度的方法检测到男性受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物



可包含参考表5A或16A的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0219] 在另一个方面,本发明提供者男性受试者中进行生理学定性的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;(b)测定选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及(c)测定来自表5A或16A的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表5A或16A的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17的多种标记物以及来自表5A或16A的多种生物标记物的表达程度如本文描述的进行测定和使用。

[0220] 在一个实施方式中,男性受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者和个体在上文已经有所讨论。在一个实施方式中,对男性个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表6、7、17或18的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此男性个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学上与正常有偏差的相关生物标记物(来自表6、7、17或18,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0221] 上文描述的实施方式指的是表5A或16A的生物标记物。然而,要清楚的是在所描述的任何实施方式中表5B或5C的生物标记物可以置换表5A的生物标记物,表16B或16C的生物标记物可以置换表16A的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0222] C、女性群体

[0223] 本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法。在一个实施方式中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括从所述女性受试者获得样品、以及测定女性受试者的生理学样品中来自表9A或20A的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示肺疾病如反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定来自表9B或20B的至少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌,或辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌。在另一个实施方式中,所述方法包括测定至来自表9C或20C的少一种生物标记物的表达程度,其中所述至少一种生物标记物的表达程度指示反应性气道性疾病或非小细胞肺癌。

[0224] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括在女性受试者的生理学样品中确定来自表9A或20A的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式与生理学状态或病况、或疾病状态(例如,非小细胞肺癌的阶段)或病况的变化相关。在另一个优选的实施方式中,来自表9A或20A的多种生物标记物的表达模式指示肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病,或辅助区分反应性气道疾病或非小细胞肺癌。优选地,所述多种生物标记物是基于错误模式分类(基于如实施例中计算的学生t值)的低概率而选择的。在另一个优选的实施方式中,来自表9A或20A的多种生物标记物的表达模式与女性受试者患有或可能患有具体疾病或病况的可能性增加相关。在一个更优选的实施方式中,确定来自表9A或20A的多种生物标记物的表达程度的方法检测到女性受试者正在发展、患有或可能患有肺疾病如非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘)的可能性增加。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表9A或20A的上文描述的生物标记物的任何组合。

[0225] 在另一个方面,本发明提供者女性受试者中进行生理学定性的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;(b)测定选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽在所述受试者中的表达程度,以及(c)测定来自表9A或20A的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中多肽和来自表9A或20A的生物标记物的表达程度都指示非小细胞肺癌或反应性气道疾病的肺疾病。在另一个实施方式中,SEQ ID NO:1-17的多种标记物以及来自表9A或20A的多种生物标记物的表达模式如本文描述的进行测定和使用。

[0226] 在一个实施方式中,女性受试者有非小细胞肺癌或反应性气道疾病(例如,哮喘、慢性障碍性肺病等)的肺疾病的风险。“有风险”的受试者和个体在上文已经有所讨论。在一个实施方式中,对女性个体确定与疾病相关的具体生物标记物(具体而言是来自表10、11、21或22的生物标记物)水平,并且与期待正常群体所有的水平有差异的水平表示此女性个体为“有风险”的。在另一个实施方式中,确定了统计学上与正常有偏差的相关生物标记物(来自表10、11、21或22,适用于所述疾病)的数量,有较大数量的偏差标记物指示较大的风险。

[0227] 上文描述的实施方式指的是表9A或20A的生物标记物。然而,要清楚的是在所描述的任何实施方式中表9B或9C的生物标记物可以置换表9A的生物标记物,表20B或20C的生物标记物可以置换表9A的生物标记物。还要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

#### [0228] 肺疾病

[0229] 本发明提供用于肺疾病的多种诊断性和预测性方法。具体而言,本发明提供诊断反应性气道疾病,具体而言是与过度反应性的TH2和TH17细胞相关的疾病的方法。反应性气道疾病包括哮喘、慢性障碍性肺病、过敏性鼻炎、囊性纤维化、支气管炎或者其他表现了对多种生理学 and/或环境刺激产生超反应性的疾病。具体而言,本发明提供诊断哮喘和慢性障碍性肺病,更具体而言是诊断哮喘的方法。

[0230] 本发明还提供了诊断非小细胞肺癌的方法。这些方法包括测定本文描述的至少一种生物标记物的表达程度,其中生物标记物指示非小细胞肺癌的存在或发展。例如,本文描述的生物标记物的表达程度可用于确定非小细胞肺癌的进展度、癌前病变的存在情况或非小细胞肺癌的分期。

[0231] 在具体实施方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。症状可包括咳嗽、呼吸急促、气喘、胸痛和咳血;从手臂外侧下移的肩痛或声带麻痹导致声音嘶哑;食管侵染(invasion of the esophagus)可能导致吞咽困难。如果大的气道受到阻碍,可能发生肺的部分萎陷并引起感染而导致脓肿或肺炎。转移到骨可产生极痛。转移至脑可引起神经学症状包括目昏头痛、痉挛或通常与中风相关的症状如无力或身体部分丧失感觉。肺癌经常产生肿瘤细胞产生激素样物质所导致的症状。NSCLC中常见的副肿瘤综合征是副甲状腺激素样物质的产生,其引起血流中钙升高。哮喘一般产生症状如咳嗽(尤其是夜间)、气喘、呼吸急促和胸部紧束感、胸痛或胸压。因此,哮喘症状中很多都显然与NSCLC共有。

#### [0232] 诊断反应性气道疾病的方法

[0233] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断反应性气道疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定如本文描述的具体生物标记物的表达程度。

[0234] A、一般群体

[0235] 本发明提供在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括(a)获得受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表2的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0236] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表2的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表2的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0237] 在一个实施方式中,受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学上的偏差的来自表2的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种的症状的那些个体。

[0238] 在上文任何实施方式中,在此方法中使用的优选的生物标记物包含来自表13B的至少一种生物标记物。更优选地,此实施方式中所有生物标记物可在表13B中找到。

[0239] B、男性群体

[0240] 本发明提供在男性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表6或17的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0241] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表6或17的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表6或17的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0242] 在一个实施方式中,男性受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定男性个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常男性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表6的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0243] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含至少一种来自表13A的生物标记物。

[0244] C、女性群体

[0245] 本发明提供在女性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表10或21的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病。

[0246] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中诊断反应性气道疾病的方法,包括在女性受试者的生理学样品中测定来自表10或21的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示反应性气道疾病或与反应性气道疾病状态的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患有或可能患有反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表10或21的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0247] 在一个实施方式中,女性受试者有反应性气道疾病的风险。在一个实施方式中,确定女性个体的与反应性气道疾病相关的具体生物标记物水平,与对正常女性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表10或21的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0248] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含至少一种来自表13A的生物标记物。

[0249] 诊断非小细胞肺癌的方法

[0250] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断非小细胞肺癌的方法。通常地,这些方法依赖于测定如本文描述的具体生物标记物的表达程度。

[0251] A、一般群体

[0252] 本发明提供在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括(a)获得受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表3的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在或发展。

[0253] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在受试者的生理学样品中测定来自表3的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(即,临床或诊断阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表3的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0254] 在一个实施方式中,受试者有患非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表3的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风险。在另一个实施

方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0255] 在上文任何实施方式中,在此方法中使用的优选的生物标记物包含来自表14B的至少一种生物标记物。更优选地,此实施方式中所有生物标记物可在表14B中找到。

[0256] B、男性群体

[0257] 本发明也提供在男性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表7或18的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在与发展。

[0258] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在男性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在男性受试者的生理学样品中测定来自表7或18的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(例如,各个阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表7或18的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0259] 在一个实施方式中,男性受试者有患非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定男性个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常男性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表7的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0260] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含来自表14A的至少一种生物标记物。

[0261] C、女性群体

[0262] 本发明也提供在女性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表11或22的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述至少一种标记物的表达程度指示非小细胞肺癌的存在或发展。

[0263] 在一个优选的实施方式中,本发明提供在女性受试者中诊断非小细胞肺癌的方法,包括在女性受试者的生理学样品中测定来自表11或22的多种生物标记物的表达程度,其中所述多种标记物的表达模式指示非小细胞肺癌或与非小细胞肺癌疾病状态(例如,各个阶段)的变化相关。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患有或可能患有非小细胞肺癌的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表11或22的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0264] 在一个实施方式中,女性受试者有非小细胞肺癌的风险。在一个实施方式中,确定女性个体的与非小细胞肺癌相关的具体生物标记物水平,与对正常女性群体所预期有差异的水平表示此个体是“有风险”的。在另一个实施方式中,确定与正常有统计学偏差的来自表11或22的相关生物标记物的数量,较大数量的偏差标记物指示较大的非小细胞肺癌的风

险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出非小细胞肺癌的一种或多种症状的那些个体。

[0265] 在另一个实施方式中,在此方法中使用的生物标记物包含来自表14A的至少一种生物标记物。

[0266] 区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的方法

[0267] 本发明针对在如下文描述的多种群体的个体中诊断肺疾病的方法。通常地,这些方法依赖于确定区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的具体生物标记物的表达程度。

[0268] A、一般群体

[0269] 本发明还提供在受试者中诊断肺疾病的方法,包括测定来自表4的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表4的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中,所述受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。例如,已经通过受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。

[0270] 本发明还提供在受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得受试者的生理学样品; 以及 (b) 测定来自表4的至少一种生物标记物、来自表2的至少一种生物标记物和来自表3的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述来自表2、表3和表4中每项的至少一种生物标记物不是相同的, (ii) 所述来自表2和表3的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌; 和 (iii) 所述来自表4的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0271] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表4的多种生物标记物,优选地还有来自表2的多种生物标记物,以及来自表3的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表2、表3和表4的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0272] 在一个实施方式中,受试者有患非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,受试者选自展现出非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0273] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括 (a) 获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的受试者的生理学样品; 以及 (b) 测定来自表4的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表4的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0274] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表4的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与受试者患有非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多

种生物标记物可包含参考表4的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0275] 在一个实施方式中,受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述,而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0276] B、男性群体

[0277] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法,包括测定来自表8或19的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表8或19的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中,所述男性受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。例如,已经通过男性受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。

[0278] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表8的至少一种生物标记物、来自表6的至少一种生物标记物和来自表7的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述来自表6、表7和表8中每项的至少一种生物标记物不是相同的, (ii) 所述来自表6和表7的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌; (iii) 所述来自表8的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0279] 本发明还提供在男性受试者中诊断肺疾病的方法,包括 (a) 获得男性受试者的生理学样品;以及 (b) 测定来自表19的至少一种生物标记物、来自表18的至少一种生物标记物和来自表17的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中 (i) 所述来自表17、表18和表19中每项的至少一种生物标记物不是相同的, (ii) 所述来自表17和表18的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌; (iii) 所述来自表19的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0280] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表8的多种生物标记物,优选地还有来自表6的多种生物标记物,以及来自表7的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表6、表7和表8的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0281] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表19的多种生物标记物,优选地还有来自表17的多种生物标记物,以及来自表18的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表17、表18和表19的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是

在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0282] 在一个实施方式中,男性受试者有患非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,男性受试者选自展现出非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0283] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分男性受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括(a)获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的男性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表8或19的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表8或19的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0284] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表8的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表8或19的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0285] 在一个实施方式中,男性受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述,而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0286] C、女性群体

[0287] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括测定来自表12或23的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表12或23的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分反应性气道疾病和非小细胞肺癌的指示。在一个实施方式中,所述女性受试者已经诊断为患有反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。例如,已经通过女性受试者的生理学样品中至少一种生物标记物的表达程度确定了诊断,其中所述至少一种标记物的表达程度指示反应性气道疾病和/或非小细胞肺癌。

[0288] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表12的至少一种生物标记物、来自表10的至少一种生物标记物和来自表11的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中(i)所述来自表10、表11和表12中每项的至少一种生物标记物不是相同的,(ii)所述来自表10和表11的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌;(iii)所述来自表12的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0289] 本发明还提供在女性受试者中诊断肺疾病的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表23的至少一种生物标记物、来自表21的至少一种生物标记物和来自表22的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中(i)所述自表21、表22和表23中每项的至少一种来生物标记物不是相同的,(ii)所述来自表21和表22的至少一种生物标记物的表达程度分别指示肺病的反应性气道疾病和非小细胞肺癌;(iii)所述来自表23的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分非小细胞肺癌和反应性气道疾病的指示。



优选地,此方法包括来自各个表而不存在于其他任何表中的至少一种标记物。

[0290] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表12的多种生物标记物,优选地还有来自表10的多种生物标记物,以及来自表11的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表10、表11和表12的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0291] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表23的多种生物标记物,优选地还有来自表21的多种生物标记物,以及来自表22的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与男性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表21、表22和表23的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0292] 在一个实施方式中,女性受试者有患非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的风险。在另一个实施方式中,女性受试者选自展现出非小细胞肺癌和/或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。

[0293] 本发明还提供诊断性方法以辅助区分女性受试者具有发展或患上非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的可能性,包括(a)获得具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的风险的女性受试者的生理学样品;以及(b)测定来自表12或23的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表12或23的至少一种生物标记物的表达程度辅助区分所述受试者具有患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性。

[0294] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表12或23的多种生物标记物的表达程度。在另一个优选的实施方式中,表达模式与女性受试者患非小细胞肺癌或反应性气道疾病的可能性增加相关。表达模式可通过模式识别技术领域已知的任何技术而定性。所述多种生物标记物可包含参考表12或23的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0295] 在一个实施方式中,女性受试者选自展现了非小细胞肺癌或反应性气道疾病的一种或多种症状的那些个体。与“有风险”的受试者相关的方法在上文描述,而且与之相关的方法包括在本发明内。

[0296] 在本文描述的、任何使用选自超过一个表的生物标记物以区分例如不同疾病状态或不同群体的方法中,对来自个体的生物标记物结果分析可同时或顺序进行。

[0297] 监测治疗的方法

[0298] 本发明针对在下文描述的多种群体的个体中监测治疗的方法。通常地,这些方法依赖于测定具体生物标记物的表达程度。

[0299] A、一般群体

[0300] 本发明还提供监测受试者方法,包括(a)在获自受试者的样品中测定来自表1A的

至少一种生物标记物在所述受试者中的第一次表达程度；(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自受试者的第二份样品,测定所述来自表1A的至少一种生物标记物在所述受试者中的第二次表达程度。；以及(d) 比较所述第一次表达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经对受试者在第一次和第二次样品获得的时间之间进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效果。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0301] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表1A的多种生物标记物的表达程度。所述多种标记物可包含的参考表1A的上文描述生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0302] 上文描述的实施方式指的是表1A的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表1B、表1C、表2、表3或表4的生物标记物可置换表1A的生物标记物。

[0303] B、男性群体

[0304] 本发明还提供监测男性受试者的方法,包括(a) 在获自男性受试者的样品中测定来自表5A或16A的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的第一次表达程度；(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自男性受试者的第二份样品,测定所述来自表1A或16A的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的第二次表达程度；以及(d) 比较所述第一次表达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经在第一次和第二次样品获得的时间之间对男性受试者进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效果。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0305] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表5A或16A的多种生物标记物的表达程度。所述多种标记物可包含上文描述的参考表5A或16A的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0306] 上文描述的实施方式指的是表5A或16A的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表5B、表5C、表6、表7、表8或表16B、表16C、表17、表18或表19的生物标记物可置换表5A或16A的生物标记物。

[0307] C、女性群体

[0308] 本发明还提供监测女性受试者的方法,包括(a) 在获自女性受试者的样品中测定来自表9A或20A的至少一种生物标记物所述女性受试者中的第一次表达程度；(b) 使用在不同于第一次表达程度的时间获自女性受试者的第二份样品,测定所述来自表9A或20A的至少一种生物标记物在所述女性受试者中的第二次表达程度；以及(d) 比较所述第一次表达程度和所述第二次表达程度。一般地,已经在第一次和第二次样品获得的时间之间对性受试者进行了治疗性干预。检测第一次和第二次测定之间的表达模式的变化可认为反映了治疗性干预的效应。此实施方式还可用于鉴定应答具体治疗性干预时展现出其表达程度改变的具体生物标记物。

[0309] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表9A或20A的多种生物标记物的表达程度。所述多种标记物可包含参考表9A或20A的上文描述的生物标记物的任何组合。

实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0310] 上文描述的实施方式指的是表9A或20A的生物标记物。然而要清楚的是,在任何描述的实施方式中,表9B、表9C、表10、表11、表12或表20B、表20C、表21、表22或表23的生物标记物可置换表9A或20A的生物标记物。预测受试者对治疗性干预的应答的方法

[0311] 本发明针对在下文描述的多种群体的个体中预测受试者对治疗性干预的应答的方法。通常地,这些方法依赖于测定具体生物标记物的表达程度。

[0312] A、一般群体

[0313] 本发明还提供预测受试者对治疗性干预的应答的方法,包括(a)获得受试者的生理学样品;和(b)测定来自表1A的至少一种生物标记物在所述受试者中的表达程度,其中所述来自表1A的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更可能对治疗应答的患者。

[0314] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表1A的多种生物标记物的表达程度。所述多种生物标记物可包含参考表1A的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0315] 上文描述的实施方式指的是表1A的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表1B、表1C、表2、表3或表4的生物标记物可置换表1A的生物标记物。

[0316] B、男性群体

[0317] 本发明还提供预测男性受试者对治疗性干预的应答的方法,包括(a)获得男性受试者的生理学样品;和(b)测定来自表5A或16A的至少一种生物标记物在所述男性受试者中的表达程度,其中所述来自表5A或16A的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测男性受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测男性受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更可能对治疗应答的男性患者。

[0318] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表5A或16A的多种生物标记物的表达程度。所述多种生物标记物可包含参考表5A或16A的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0319] 上文描述的实施方式指的是表5A或16A的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表5B、表5C、表6、表7、表8、表16B、表16C、表17、表18或表19的生物标记物可置换表5A或16A的生物标记物。

[0320] C、女性群体

[0321] 本发明还提供预测女性受试者对治疗性干预的应答的方法,包括(a)获得女性受试者的生理学样品;和(b)测定来自表9A或20A的至少一种生物标记物在所述女性受试者中的表达程度,其中所述来自表9A或20A的至少一种生物标记物的表达程度辅助预测女性受试者对所述治疗性干预的应答。用于此实施方式的优选的生物标记物为那些通过监测女性受试者群体显示出对目标治疗性干预应答的生物标记物。此实施方式还可用于选择那些更

可能治疗应答的女性患者。

[0322] 在一个优选的实施方式中,所述方法包括测定来自表9A或20A的多种生物标记物的表达程度。所述多种生物标记物可包含参考表9A或20A的上文描述的生物标记物的任何组合。实际上,要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0323] 上文描述的实施方式指的是表9A或20A的生物标记物。然而,要清楚的是在任何所描述的实施方式中表9B、表9C、表10、表11、表12、表20B、表20C、表21、表22或表23的生物标记物可置换表9A或20A的生物标记物。

[0324] 设计试剂盒的方法

[0325] A、一般群体

[0326] 本发明还提供设计用于在受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表1A选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0327] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表1B选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0328] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表1C选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0329] 本发明还提供设计用于诊断受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表2选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0330] 本发明还提供设计用于诊断受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括(a)从表3选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0331] 本发明还提供设计用于在受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表4选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0332] 在上文的方法中,步骤(b)和(c)可备选地通过下述步骤而进行:(b)选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及(c)设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0333] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表2选择至少一种生物标记物且从表3选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表2选择至少一种生物标记物,从表3选择至少一种生物标记物且从表4选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤(b)和(c)。

[0334] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0335] B、男性群体

[0336] 本发明还提供设计用于在男性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表5A或16A选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0337] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表5B或16B选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0338] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表5C或16C选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0339] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表6或17选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0340] 本发明还提供设计用于诊断男性受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括(a)从表7或18选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0341] 本发明还提供设计用于在男性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表8或19选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0342] 在上文的方法中,步骤(b)和(c)可备选地通过下述步骤而进行:(b)选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及(c)设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0343] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表6选择至少一种生物标记物且从表7选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表6选择至少一种生物标记物,从表7选择至少一种生物标记物且从表8选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表17选择至少一种生物标记物且从表18选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表17选择至少一种生物标记物,从表18选择至少一种生物标记物且从表19选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤(b)和(c)。

[0344] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0345] C、女性群体

[0346] 本发明还提供设计用于在女性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表9A或20A选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0347] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表9B或20B选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0348] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌或反应性气道疾病的试

剂盒的方法,包括(a)从表9C或20C选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0349] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中反应性气道疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表10或21选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0350] 本发明还提供设计用于诊断女性受试者中非小细胞肺癌的试剂盒的方法,包括(a)从表11或22选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0351] 本发明还提供设计用于在女性受试者中辅助诊断肺疾病的试剂盒的方法,包括(a)从表12或23选择至少一种生物标记物;(b)选择用于测定所述至少一种生物标记物的表达程度的工具;以及(c)设计包含所述测定表达程度的工具的试剂盒。

[0352] 在上文的方法中,步骤(b)和(c)可备选地通过下述步骤而进行:(b)选择检测所述至少一种生物标记物的检测试剂及(c)设计包含所述检测至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0353] 本发明还提供设计试剂盒的方法,包括从超过一个表中选择至少一种生物标记物。例如,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表10选择至少一种生物标记物且从表11选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表10选择至少一种生物标记物,从表11选择至少一种生物标记物且从表12选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表21选择至少一种生物标记物且从表22选择至少一种生物标记物。在另一个实例中,本发明提供设计试剂盒的方法,包括从表21选择至少一种生物标记物,从表22选择至少一种生物标记物且从表23选择至少一种生物标记物。要理解的是这些方法还包含如前文所描述的步骤(b)和(c)。

[0354] 要清楚的是在这些具体方法中要测定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自已经鉴定的表。

[0355] 试剂盒

[0356] 本发明提供包括测定本文描述的至少一种生物标记物的表达程度的方法的试剂盒。本发明还提供包含检测本文描述的至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0357] 本发明提供包括测定来自表1A的至少一种生物标记物的表达程度的工具的试剂盒。本发明还提供包含检测来自表1A的至少一种生物标记物的检测试剂的试剂盒。

[0358] 本发明还提供包括测定SEQ ID NO:12的表达程度的方法的试剂盒。在一个实施方式中,所述试剂盒包括测定SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:1-11和13-17的任何组合的表达程度的工具。

[0359] 本发明还提供包含检测SEQ ID NO:12的检测试剂的试剂盒。在一个实施方式中,所述试剂盒包含检测SEQ ID NO:12及SEQ ID NO:1-11和13-17的任何组合的检测试剂。

[0360] 本发明还提供试剂盒,其包含测定选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽的表达程度的工具以及用于测定来自表1A的至少一种生物标记物的表达程度的工具。

[0361] 本发明还提供试剂盒,其包含用于检测选自SEQ ID NO:1-17的至少一种多肽的检测试剂以及用于检测来自表1A的至少一种生物标记物的检测试剂。

[0362] 上文描述的实施方式指的是表1A的生物标记物。然而要清楚的是,可在任何所描

述的试剂盒中以表1B、表1C、表2、表3、表4、表5A、表5B、表5C、表6、表7、表8、表9A、表9B、表9C、表10、表11、表12、表16A、表16B、表16C、表17、表18、表19、表20A、表20B、表20C、表21、表22或表23的生物标记物置换表1A的生物标记物。

[0363] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于测定来自表2的至少一种生物标记物的表达程度的第一种工具;以及(b)用于测定来自表3的至少一种生物标记物的表达程度的第二种工具,来自表2和表3的其中所述至少一种生物标记物不是相同的。

[0364] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于检测来自表2的至少一种生物标记物的检测试剂;以及(b)用于检测来自表3的至少一种生物标记物的检测试剂,其中所述来自表2和表3的至少一种生物标记物不是相同的。

[0365] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于测定来自表2的至少一种生物标记物的表达程度的第一种工具;(b)用于测定来自表3的至少一种生物标记物的表达程度的第二种工具;以及(c)用于测定来自表4的至少一种生物标记物的表达程度的第三种工具,其中所述来自表2、表3和表4的至少一种生物标记物不是相同的。

[0366] 本发明还提供试剂盒,其包含(a)用于检测来自表2的至少一种生物标记物的检测试剂;(b)用于检测来自表3的至少一种生物标记物的检测试剂;以及(c)用于检测来自表4的至少一种生物标记物的检测试剂,其中所述来自表2、表3和表4的至少一种生物标记物不是相同的。

[0367] 上文描述的实施方式指的是表2、表3和表4的生物标记物。然而要清楚的是,可在任何所描述的试剂盒分别以表6、表7、表8、表17、表18或表19的生物标记物置换表2、表3和表4的生物标记物。进一步地,要清楚的是,可在任何所描述的试剂盒分别以表10、表11、表12、表21、表22或表23的生物标记物置换表2、表3和表4的生物标记物。甚至更进一步地,技术人员会理解的是,对于任何要求检测具体多种生物标记物的方法,本发明预期有试剂盒,其包含检测上文描述的用于任何生物标记物的任何组合的方式。还要清楚的是这些具体试剂盒中所述的要确定的多种生物标记物可用上文在题为“选择生物标记物用于测定”一节中讨论的标准选自己已经鉴定的表。

[0368] 提供以下实施例以示例本文公开的本发明多种模式,但是其不意欲以任何方式限制本发明。

#### [0369] 实施例1

[0370] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集30份样品。这30份样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集28份血液样品。这28份样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集30份血液样品。这30份样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0371] 进行研究以选择据认为其改变的表达水平会与肺癌或哮喘相关的生物标记物。如本文使用的,“肺癌”意欲包括已知为非小细胞肺癌的那些肺癌。选择以下59种生物标记物进行测试:CD40、肝生长因子(“HGF”)、I-TAC(“CXCL11”;“趋化因子(C-X-C基序)配体11,”“干扰素诱导T细胞 $\alpha$ 化学引诱物”)、瘦素(“LEP”)、基质金属蛋白酶(“MMP”)1、MMP2、MMP3、MMP7、MMP8、MMP9、MMP12、MMP13、CD40可溶性配体(“CD40配体”)、表皮生长因子(“EGF”)、嗜酸细胞活化趋化因子(“CCL11”)、Fractalkine、粒细胞集落刺激因子(“G-CSF”)、粒细胞巨

噬细胞集落刺激因子(“GM-CSF”)、干扰素 $\gamma$ (“IFN $\gamma$ ”)、白介素(“IL”)1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、单核细胞趋化蛋白1(“MCP-1”)、巨噬细胞炎性蛋白(“MIP”)1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、转化生长因子 $\alpha$ (“TGF $\alpha$ ”)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (“TNF $\alpha$ ”)、血管内皮生长因子(“VEGF”)、生长素(“Ins”)、C-肽、胰高糖素样蛋白质-1/淀粉不溶素(“GLP-1/amylin”)、淀粉不溶素(总)、胰高糖素、脂联素、血纤维蛋白溶解酶原激活物抑制子1(“PAI-1”;“丝氨酸蛋白酶抑制剂”(活性/总)、抵抗素(“RETN”;“xcp1”)、sFas、可溶性Fas配体(“sFasL”)、巨噬细胞迁移抑制因子(“MIF”)、sE-选择素、可溶性血管细胞粘附分子(“sVCAM”)、可溶性细胞内粘附分子(“sICAM”)、髓过氧化物酶(“MPO”)、C-反应性蛋白质(“CRP”)、血清淀粉样蛋白A(“SAA”;“SAA1”)以及血清淀粉样蛋白P(“SAP”)。

[0372] 通过Luminex's xMAP技术(一种使用自动化基于珠子的技术的定量复合免疫测定法)对血浆样品进行分析从而就所述59种生物标记物中的每种标记物对正常、哮喘和肺癌群体每类群体的血浆样品进行筛选。

[0373] 数种不同的测定法试剂盒与Luminex xMAP技术一起使用以筛选生物标记物,即Millipore's Human Cytokine/Chemokine(Cat#MPXHCYT0-60K)、Human Endocrine(Cat#HENDO-65K)、Human Serum Adipokines(Cat#HADKI-61K)、Human Sepsis/Apoptosis(Cat#HSEP-63K)、Human Cardiovascular Panel 1(Cat#HCVD1-67AK)和Human Cardiovascular Panel 2(HCVD2-67BK)、R&D Systems, Inc.'s Human Fluorokine MAP Profiling Base Kit B(Cat#LUB00)和Human Fluorokine MAP MMP Profiling Base Kit(Cat#LMP000)。对各群体的每份血浆样品记录所述59种生物标记物中每种通过复合免疫测定法得到荧光强度水平。所记录的荧光强度与样品中对应生物标记物的浓度成比例,并与其在此个体中的表达程度成比例。计算每种群体的每种生物标记物相关的荧光强度水平的平均值、标准差和相对标准差。图1A-1C显示正常(NO)、非小细胞肺癌(LC)以及哮喘(AST)群体中每种生物标记物的平均值、标准差和相对标准差。

[0374] 然后使用学生t检验对每种具体生物标记物在各群体之间的病理学状态间(inter-pathology)的差异进行定性。将来自正常患者样品的每种生物标记物的平均荧光强度测量值与来自患有肺癌的患者的样品的那些值相比较,并且也与衍生自患有哮喘的病人的样品的那些值相比较。图1D显示了每种标记物在多种群体间的差异。此外,将肺癌患者的平均荧光强度测量值与哮喘患者的平均荧光强度测量值相比较,使用学生t统计估计显著性。

[0375] 对每种生物标记物在正常、哮喘和肺癌群体之间的统计学差异进行进一步分析。为了对每种生物标记物平均表达水平在各个群体之间的差异进行定性,使用Microsoft EXCEL软件包中可用的t检验函数计算学生t值。假定双尾分配有相等方差的条件下,使用EXCEL t检验函数计算与学生t值相关的概率。

[0376] 群体之间表达水平差异的显著性通过以下标准而确定:认为任何具有小于0.05的相关概率的学生t值为显著的而指示给定病理学状态的存在,不论是哮喘或肺癌。使用0.05或更低的标准在科学界中为普遍接受的。认为任何具有大于0.1的相关概率的学生t值是不显著的而不能指示给定病理学状态的存在。进一步地,确定任何具有0.051-0.1之间的相关概率的学生t值为边际显著。



[0377] 参考图1E,显示了具有比较各群体每种生物标记物而计算的相关概率的学生t值。应当注意的是具有图1E显示的相关概率的学生t值是基于哮喘、正常以及肺癌群体有单一平均值及正态分布而计算的。

[0378] 生物标记物表达水平的差异的显著性用来排序生物标记物的相对重要性。将那些被发现在各个病理学状态之间显著差异的生物标记物分类为相对更重要。检查平均荧光强度的测量值,并且将所有强度与其他群体试样的平均强度没有显著偏差的生物标记物的数据从进一步分析中排除。将那些具有相对低的相对标准差的生物标记物分类为比那些具有相对高标准差的生物标记物更显著。

[0379] 不用偏差的方向(即,具体标记物的平均水平在任何病理学状态学中相对于任何其他病理学状态是增加或降低)来评价具体标记物的相对显著性。用这种方式,集合了一组在各个病理学状态之间显示出高可变性、相对低的相对标准差以及好的仪器可检测性(定义为非零不修正平均荧光强度)的生物标记物。将那些计算结果用于测试免疫测定法效力并经分析以确定在正常群体表达水平间显示了表达水平上显著差异的生物标记物,还用来确定与肺癌和/或哮喘病理学状态特征性或相关的参考范围。

[0380] 仍然参考图1E,计算与学生t值相关的概率以比较哮喘群体和正常群体。从生物标记物sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、MMP-13、CD40配体sVCAM-1、HGF、C-肽、sICAM-1、MMP-7、脂联素、GM-CSF和MIF的学生t概率确定哮喘群体和正常群体之间的显著差异。此项确定是基于当使用本文描述的学生t函数比较来自哮喘群体的28个试样与来自正常群体的30个试样时,这些生物标记物中每种的学生t值相关概率小于0.05而做出的。当哮喘群体和正常群体间生物标记物CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 $\alpha$ 、SAA、IL-7及IL-6中每种的学生t概率显著大于0.05时,差异被确定为不显著的。

[0381] 如也在图1E中显示的,计算与学生t值相关的概率以比较肺癌群体与正常群体。从生物标记物sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 $\alpha$ 、SAA、IL-7、CD40配体、MMP-7和MMP-12的学生t概率确定肺癌群体和正常群体之间的显著差异。再一次地,此项确定是基于当使用本文描述的学生t函数比较来自肺癌群体的30个试样与来自正常群体的30个试样时,这些生物标记物中每种的学生t值相关概率小于0.05而做出的。当肺癌群体和正常群体间生物标记物MMP-13、HGF、C-肽、sICAM、脂联素、GM-CSF、IL-17、TNF $\alpha$ 、ITAC及MIF中每种的学生t概率显著大于0.05时,差异被确定为不显著的。

[0382] 三种标记物在肺癌和正常群体之间与学生t值相关的概率只略大于0.05。具体地,当将肺癌群体和正常群体相比较时,IL-6的学生t概率为0.076195528、sVCAM-1的学生t概率为0.08869949,IL-15的学生t概率为0.086324372。将这些生物标记物认为在肺癌群体和正常群体之间差异不显著。然而,由于这三种生物标记物的学生t概率接近0.05这一事实,有可能每种标记物在正常和肺癌群体中变化显著。

[0383] 最后,如图1E显示的,通过计算学生t值相关的概率比较肺癌群体和哮喘群体。从生物标记物sE-选择素、EGF、瘦素、IL-5、PAI-1、抵抗素、CRP、MMP-9、IL-4、IL-1 $\alpha$ 、SAA、IL-7、IL-6、MMP-13、sVCAM、HGF、C-肽、sICAM、脂联素、GM-CSF、IL-17、IL-15、TNF $\alpha$ 及I-TAC的学生t概率确定肺癌群体和哮喘群体之间的显著差异。此项确定是基于当使用本文描述的学生t函数比较来自肺癌群体的30个试样与来自哮喘群体的28个试样时,这些生物标记物中每种的学生t值相关概率小于0.05而做出的。当肺癌群体和哮喘群体间生物标记物CD40配体、

MMP-7、MMP-12和MIF中每种的学生t概率显著大于0.05时,差异被确定为不显著的。

[0384] 实施例2

[0385] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集142份样品。这些样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集108份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集146份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0386] 进行相同于实施例1中所描述的方法。图2A-2E显示了所获得的结果。这些结果提供了选择合适的用于本发明方法的生物标记物的指导。具体而言,具体标记物的概率值在这一点上有用。

[0387] 图2E显示了与多种用于区分不同群体生理学状态的与生物标记物有效性相关的概率。在此表上高亮显示在0.1或以下的概率值以鉴定目标生物标记物。用于本发明优选的方法的生物标记物概率值为0.05或以下,更优选地0.01,甚至更优选地0.001或以下。

[0388] 实施例3

[0389] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集288份样品。这些样品包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集180份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集360份血液样品。这些样品包含并在本文中称为“肺癌群体”。

[0390] 进行相同于实施例1中所描述的方法。还使用了Panomics' Procarta Cytokine kit (Cat#PC1017)。使用来自两个不同试剂盒的PAI-1和瘦素的抗体。PAI-1<sup>A</sup>和瘦素<sup>1</sup>的抗体由Millipore生产。PAI-1<sup>B</sup>的抗体由Panomics生产。图3A-3E显示所获得的结果。这些结果为选择适合于本发明方法的生物标记物提供指导。具体而言,具体标记物的概率值在这点上有用。

[0391] 图3E显示了与用于区分不同群体生理学状态的多种生物标记物有效性相关的概率。在此表上高亮显示在0.1或以下的概率值以鉴定目标生物标记物。用于本发明优选的方法的生物标记物概率值为0.05或以下,更优选地0.01,甚至更优选地0.001或以下。

[0392] 然后汇集数据并通过性别进行分析。

[0393] 图4A-4C显示了正常(N0)、非小细胞肺癌(LC)以及哮喘(AST)女性群体中生物标记物的平均荧光强度水平。图4D显示AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体以及AST相对LC女性群体中各生物标记物的平均值的百分比变化。图4E显示与通过比较所测量的各生物标记物的平均荧光强度而计算的学生t值相关的概率,其中要比较的平均值分别是AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体、以及AST相对LC女性群体。

[0394] 关于男性群体的相同信息显示于图5A-5E。

[0395] 接下来,比较女性和男性群体数据。图6A显示AST男性群体相比于AST女性群体、LC男性群体相比于LC女性群体以及N0男性群体相比于N0女性群体,各生物标记物的平均值的百分比变化。图6B显示了与通过比较来自实施例3的男性和女性群体中测量的各生物标记物平均荧光强度而计算的学生t值相关的概率,其中要比较的平均值分别为AST男性和女性群体、LC男性和女性群体以及N0男性和女性群体。

#### [0396] 实施例4

[0397] Kruskal Wallis检验是熟知的非参数统计方法。根据性别汇集获自实施例3的数据并使用Kruskal Wallis (U检验) 进行分析。概率值为0.05或以下的标记物被认为是显著的。弃去显示边际显著差异 (概率为0.051-0.10之间) 和不显著差异 (概率在0.10以上) 的标记物。所保留的标记物的结果显示于图7-8。

[0398] 图7A显示LC相对N0女性群体、AST相对N0女性群体、AST相对LC女性群体,各生物标记物的平均浓度的百分比变化。还提供了纯量和 (即,所有三个比较中百分比变化绝对值的和) 并用于排序生物标记物。图7B显示了与通过比较各生物标记物的浓度而计算的Kruskal Wallis检验相关的概率,其中要比较的群体分别AST相对N0女性群体、LC相对N0女性群体、AST相对LC女性群体。

[0399] 关于男性群体的相同信息显示于图8A和8B。

[0400] 生物标记物显示了独特的性别和疾病特异性模式。对LC进行单性别分析时,鉴定出36种标记物具有绝对变化为至少25%的截止阈值,32种标记物具有至少50%的截止阈值。对于女性,找到了32种具有至少25%截止的标记物以及30种具有至少50%截止的标记物。对于男性,找到了39种具有至少25%截止的标记物以及37种具有至少50%截止的标记物。对于女性有四种标记物的表达在LC相比于N0上是独特的:IL-8与血清淀粉样蛋白P (下调)、血清淀粉样蛋白A和C-反应性蛋白质 (皆上调)。对于男性有五种标记物的表达在LC相比于N0上是独特的:生长素 (下调)、基质金属蛋白酶-7和-8、抵抗素和肝生长因子 (皆上调)。三种标记物显示相反的表达模式: (i) LC相比于N0上VEGF在女性中下调在男性中上调; (ii) 瘦素在女性中上调在男性中下调; (iii) 在LC相对N0中,MIP-1a在男性中上调在女性中下调。

[0401] 本发明提供多种基于性别鉴定疾病状态的方法。例如,本发明提供在男性受试者中进行生理学定性的方法,包括确定生长素是否下调,和/或基质金属蛋白酶-7和-8、抵抗素和肝生长因子是否上调。这些模式指示疾病。本发明所包括的测定法包括在男性受试者中检测这些生物标记物中三种、四种或五种的异常上/下调情况。

[0402] 在另一个实例中,本发明提供在女性受试者中进行生理学定性的方法,包括确定IL-8和/或血清淀粉样蛋白P是否下调,和/或血清淀粉样蛋白A和C-反应性蛋白质是否上调。这些形式指示疾病。本发明所包括的测定法包括在女性受试者中检测这些生物标记物中三种或四种的异常上/下调控情况。

#### [0403] 实施例5

[0404] 人类血液样品收集自志愿者。从不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的个体收集30份样品。不已知患有非小细胞肺癌或哮喘的这些个体包含并在本文中称为“正常群体”。从已知患有哮喘并由医师诊断为此的个体收集28份血液样品。已知患有哮喘的个体包含并在本文中称为“哮喘群体”。从已知患有非小细胞肺癌并由医师诊断为此的个体收集30份血液样品。已知患有非小细胞肺癌的个体包含并在本文中称为“肺癌群体”。通常地,如本文所使用的,术语“肺癌”或“多种肺癌”意指非小细胞肺癌。

[0405] 随机选择来自哮喘群体、正常群体和肺癌群体中每种8-10个血浆试样进行测试。来自各群体的各个试样进行蛋白酶或消化试剂作用。胰蛋白酶作为蛋白酶使用,而且由于其产生高度特异性及高度可预测的切口 (这是由于已知胰蛋白酶能在赖氨酸和精氨酸羧

基端水解肽链,除非那里紧随这赖氨酸或精氨酸有脯氨酸存在)的能力很需要将其用作蛋白酶。尽管使用了胰蛋白酶,也可能使用其他蛋白酶或消化试剂。希望使用至少如胰蛋白酶般特异水解的蛋白酶或蛋白酶混合物。

[0406] 然后通过对试样进行离心和毛细管液相色谱将胰蛋白酶肽(胰蛋白酶切割后形成的肽)与不可溶物质分离,色谱使用0.1%甲酸的水乙腈梯度液进行,使用0.375X180mm Supelcosil ABZ+柱子在Eksigent 2D毛细管HPLC上以进行所生产的胰蛋白酶肽的色谱分辨率。对肽的分离是必要的,因为电喷雾离子化过程受到离子共抑制(ion co-suppression),其中当同时从电喷雾发射器洗脱时具有较高质子亲和力的离子类型会抑制具有较低质子亲和力的离子的离子形成,在该情况下电喷雾发射器与HPLC柱的末端共终端(co-terminal)。

[0407] 此方法学使得能够对胰蛋白酶消化中产生的大量肽进行色谱分离并帮助最小化共抑制问题,这样最大化假分子性离子共抑制(pseudo-molecular ion co-suppression)形成的几率,由此最大化离子采样。每个试样的胰蛋白酶肽然后进行LC-ESIMS。LC-ESIMS及时地通过传递各试样中的肽通过如上文描述的由水、乙腈和甲酸构成的溶剂系统的柱子而分离各试样中的各个肽。

[0408] 所述肽然后用电喷雾离子源进行喷射以使所述肽离子化并且产生如上所述的肽假分子离子。使所述肽通过在LC-ESIMS中的质谱分析仪,其中分子质量就各肽假分子离子进行测量。在通过LC-ESIMS之后,对于各样品中存在的肽从质谱数据,即所述肽的强度、分子量和洗脱时间产生质谱读数。质谱读数通常为通过LC-ESIMS记录的肽假分子离子信号的图解说明,其中x轴为测量的质荷比,y轴为所述假分子离子信号的信号强度。然后通过控制LC-ESIMS的软件系统处理这些数据并且获得和贮存所得数据。

[0409] 一旦获得质谱数据并将其置于质谱读数上,便进行比较分析,其中病理学状态之间地(interpathologically)和病理学状态之内地(intrapathologically)对于各个群体进行在LC-ESIMS中测试的各血清试样的质谱读数。在正常群体中测试的各个试样之间比较质谱峰。然后在哮喘群体和肺癌群体中测试的各个试样之间比较质谱峰。进行病理学状态之内地比较后,则进行病理学状态之间地比较,其中将对于哮喘群体在LC-ESIMS中测试的各个试样的质谱读数与在正常群体中测试的各个试样进行比较。同样地,将对于肺癌群体在LC-ESIMS中测试的各个试样的质谱读数与在正常群体中测试的各个试样进行比较。

[0410] 将具有如下质谱读数的肽确定为不显著地并且排除:当将哮喘群体或肺癌群体与正常群体比较时,所述质谱读数指示肽强度不一致地差异性地病理学状态之内的表达或基本上不改变(在强度上低于10倍方差(variance))。通常,所用的排除标准包括:对于给定蛋白质,将至少一半所鉴定的特征肽的肽峰强度在源自来自各病理学状态的个体患者血清的分析的至少10个数据组上做比较。如果源自给定蛋白质的大多数肽峰的强度在强度上对于80%的血清数据组是至少10倍高,将所述蛋白质分类为在两种病理学状态类别之间差异地调节。

[0411] 然而,产生经观察被差异性调节的肽的蛋白质的特征是未知的并且需要鉴定。为了进行所述蛋白质的鉴定,将肽假分子离子信号强度在整个已知数据库上比较,所述已知数据库包含已知蛋白质和肽以及可疑蛋白质和肽的文库。

[0412] 将来自各个正常、肺癌和哮喘群体的各个试样的胰蛋白酶消化物的质谱读数输入

已知的称为Mascot的搜索引擎。Mascot为本领域已知的搜索引擎,其使用质谱数据以从四个主要测序数据库,即MSDB、NCBIInr、SwissProt和dbEST数据库鉴定蛋白质。这些数据库包含已知序列的所有蛋白和基于源自基因序列的特征性蛋白质转录起始区域的观察的所有推定蛋白方面的信息。对这些数据库就精度和冗余进行连续地检查并且进行连续的添加作为新的蛋白质和基因序列在科学和专利文献中鉴定和出版。

[0413] 将搜索标准和参数输入Mascot程序,并且使来自各个群体质谱读数的质谱数据通过Mascot程序运行。输入Mascot程序的质谱数据用于各病理学状态的所有试样。Mascot程序然后针对测序数据库运行输入的肽的质谱数据,将各肽的峰强度和质量与已知肽和蛋白质的质量和峰强度进行比较。Mascot然后产生搜索结果,其返回可能的蛋白质鉴定匹配(对于分析的各样品通常称为“显著匹配”)的候选物列表。

[0414] 显著匹配通过Mascot程序通过对于测试的各个试样指派称为“Mowse得分”的得分来确定。Mowse得分为一种算法,其中所述得分为 $-10 \times \log_{10}(P)$ ,其中P是所观察的匹配为随机事件的概率,其与其中p小于0.05的显著性p值相关,其在科学界为通常承认的标准。约55至约66或以上的Mowse得分通常认为是显著的。由于特定搜索考虑和数据库参数导致显著性水平稍微变化。对于各肽运行返回所述显著匹配,产生蛋白质的候选物列表。

[0415] 接下来,使用与US20090069189中描述的相同方法进行比较分析,其以全文并入本文作为参考。

[0416] 使来自质谱读数的数据与所述显著匹配进行交互检查以验证原始数据、峰特性、电荷多重性、同位素分布和侧翼电荷状态。然后进行逆检索以将肽添加至候选物列表,其可能被Mascot程序的自动搜索所错过。添加的肽通过以下来鉴定:选择表示与所比较的肽的各参数基本上匹配的单一蛋白质的“最佳匹配”,进行计算机消化,其中所述胰蛋白酶肽和其各自的分子质量基于蛋白质的已知氨基酸或基因序列进行计算。然后针对原始质谱数据搜索这些预测的肽质量,并且使鉴定的任何峰如上所述进行检查和具有资格。然后,使包括通过Mascot自动鉴定的和通过手工检查鉴定的所有的肽进入由Mascot使用的质量列表。如本文下面所述,然后将细化的匹配用于推导出细化的Mowse得分。

[0417] 作为鉴定过程的结果,蛋白质精氨酸酶-1确定为在哮喘群体、肺癌群体和/或正常群体之间有显著差异的表达。其他使用此方法鉴定的蛋白质为BAC04615、Q6NSC8、CAF17350、Q6ZUD4、Q8N7P1、CAC69571、包含FERM结构域的蛋白质4、JCC1445蛋白酶体肽链内切酶复合物链C2长剪接形式(JCC1445 proteasome endopeptidase complex chain C2 long splice form)、突触融合蛋白11、AAK13083和AAK130490。见US20090069189中描述的相同方法进行比较分析,其以全文并入本文作为参考。

[0418] 已经鉴定了在哮喘和肺癌患者中持续差异性表达的特异蛋白质,因此有可能在疾病进展早期通过使得患者血浆中蛋白质进行胰蛋白酶消化并通过LC-ESIMS分析,获得质谱数据,并确定质谱数据是否包括精氨酸酶-1、BAC04615、Q6NSC8、CAF17350、Q6ZUD4、Q8N7P1、CAC69571、包含FERM结构域的蛋白质4、JCC1445蛋白酶体肽链内切酶复合物链C2长剪接形式、突触融合蛋白11、AAK13083和AAK130490中一种或多种的峰而诊断这些病理学状态。然后将患者样品中发现的任何蛋白质水平与正常群体中发现的水平相比较。

[0419] 在SEQ ID NO:1中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质BAC04615的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:2中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白

质Q6NSC8的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:3中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质CAF17350的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:4中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质Q6ZUD4的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:5中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的包含FERM结构域的蛋白质4的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:6中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质AAK13083的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:7中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质Q8N7P1的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:8中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质CAC69571的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:9中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质JCC1445蛋白酶体肽链内切酶复合物链C2长剪接的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:10中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质突触融合蛋白11的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:11中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质AAK13049的一级氨基酸序列。在SEQ ID NO:12中公开的氨基酸序列为提交本申请之日时已知的蛋白质精氨酸酶-1的一级氨基酸序列。

#### [0420] 实施例6

[0421] 对所选择的来自哮喘患者的组织试样进行实施例5中描述的相同方法。另见申请号61/176,437,其以全文并入本文作为参考。

[0422] 作为鉴定过程的结果,确定以下蛋白质为在哮喘患者中显著地差异性表达:

登记号	基因或蛋白	来自文献的建议功能	质量	Mowse 得分	SEQ ID NO:
Q6ZR64 (人类)	FLJ46603	假设的蛋白质 HBVpreS1- 转录激活蛋白质 1	23397	51	13
Q8WUX6 (人类)	AAH19232	表达于肺组织中	12347	49	14
[0423] Q5YA4	CCDC52 蛋白质 片段	在 RhoA GTPase 调控中有 潜在作用	11748	51	15
Q5T2Z1 (人类)	DDA3	受 p53 激活	25035	56	16
OSHU7C	细胞色素氧化酶 VIIc 链前体	线粒体呼吸链复合体的终 端组分;将氧化还原能量转 换为 ATP	7241	46	17

[0424] 已经鉴定了在哮喘患者中持续差异性表达的五种特定蛋白质,因此有可能在疾病进展早期通过使得患者组织血浆中蛋白质进行胰蛋白酶消化并通过LC-ESIMS分析,获得质谱数据,并确定质谱数据是否包括SEQ ID NO:13-17中一种或多种的峰而诊断这些病理学状态。然后将患者样品中发现的任何蛋白质的水平与正常群体中发现的水平相比较。

#### [0425] 实施例7

[0426] 非小细胞肺癌的诊断性测试

[0427] 生物学液体样品获自需要对其获取诊断性信息的患者。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下14种生物标记物的7种的浓度:IL-13、I-TAC、MCP-1、MMP-1、MPO、HGF、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-9、MMP-7、IP-10、SAA、抵抗素、IL-5和sVACM-1。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体、诊断患有哮喘的个体的群体、诊断患有哮喘

的个体的群体和诊断患有NSCLC的个体的群体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。对正常范围的偏差指示肺疾病,对患有哮喘个体的群体的范围偏差指示NSCLC。使用来自相同的14标记物的组的生物标记物对患者的测试可用于类似步骤用于哮喘或其它反应性气道疾病的诊断。

[0428] 实施例8

[0429] 监测对非小细胞肺癌的治疗

[0430] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有NSCLS的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下24种生物标记物的8种的浓度:IL-13、EGF、I-TAC、MMP-1、IL-12(p70)、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-8、MCP-1、MPO、IP-10、SAA、HGF、MMP-9、MMP-12、淀粉不溶素(总)、MMP-7、IL-6、MIL-1 $\beta$ 、脂联素、IL-10、IL-5、IL-4、SE-选择素和MIP-1 $\alpha$ 。来自样品的对各生物标记物所测量的浓度可与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中相同的8种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。

[0431] 实施例9

[0432] 选择预测性生物标记物

[0433] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有NSCLS的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下24种生物标记物的浓度:IL-13、EGF、I-TAC、MMP-1、IL-12(p70)、嗜酸细胞活化趋化因子、MMP-8、MCP-1、MPO、IP-10、SAA、HGF、MMP-9、MMP-12、淀粉不溶素(总)、MMP-7、IL-6、MIL-1 $\beta$ 、脂联素、IL-10、IL-5、IL-4、SE-选择素和MIP-1 $\alpha$ 。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中这24种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。鉴定所有在治疗后其水平变化的生物标记物。

[0434] 实施例10

[0435] 选择疑似患者

[0436] 从已经诊断患有NSCLS的患者获得生物学液体的样品。样品优选地为血清或血浆。确定前文实施例中鉴定的各生物标记物在样品中在的浓度,并且选择显示偏离于正常的值为最大数量的生物标记物的患者进行治疗。

[0437] 实施例11

[0438] 男性受试者中对非小细胞肺癌的诊断性测试

[0439] 从需要其诊断信息的男性患者获得生物学液体的样品。样品优选地是血清或血浆。在样品中确定以下14种生物标记物的7种的浓度:I-TAC、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-8、MMP-7、IP-10、sVACM-1、IL-10、脂联素、SAP和IFN- $\gamma$ 。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人男性个体、诊断患有哮喘的男性个体的群体以及诊断患有NSCLC的男性个体的群体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。对正常范围的偏差指示肺疾病,对患有哮喘个体的群体的范围偏差指示NSCLC。使用来自14的相同

组的生物标记物对患者的测试可用于类似步骤用于哮喘或其它反应性气道疾病的诊断。

[0440] 实施例12

[0441] 男性受试者中备选的非小细胞肺癌测试

[0442] 表1-15中鉴定的生物标记物中有很多(如果不是全部)参与了上文描述的通讯途径。这些生物标记物中的一些作为第一级相互作用子相互相关。使用具体生物标记物和其第一级相互作用子之间已知的关系促进对用于诊断性或预测性测定法的标记物的选择。表16B列出的生物标记物间已知的通讯关系可见于图9,其是通过Ariadne系统生成的。图9显示出HGF(肝生长因子)的第一级相互作用子,包括sFasL(可溶性Fas配体)、PAI-1(丝氨酸蛋白酶抑制剂1)(活性/总)、Ins(生长素;其还包括C肽)、EGF(表皮生长因子)、MPO(髓过氧化物酶)以及MIF(巨噬细胞迁移抑制因子)。其他相互作用子(非第一级)包括RETN(抵抗素, xcp1)、SAA1(血清淀粉样蛋白A, SAA)、CCL11(嗜酸细胞活化趋化因子)、LEP(瘦素)和CXCL11(趋化因子(C-X-C结构域)配体11,干扰素诱导T细胞 $\alpha$ 化学引诱物(I-TAC)或干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白9(IP-9))。此外,图9显示出2种生物标记物MMP1和MMP-8(基质金属蛋白酶1和8)不在HGF同一条通讯途径。

[0443] 一种最大化通过测量生物标记物的选定集而收集的信息的方式是选择多种的生物标记物,使得集合中包括不在相同通讯途径中的生物标记物。使用表16B的一系列生物标记物,似乎如果至少有HGF或HGF第一级相互作用子的另一种生物标记物和MMP-8的水平在男性受试者中异常,则此受试者患有肺癌的可能性会高很多。如果MMP-1的水平也异常,则可能性甚至更高。因此,用于在男性受试者中诊断生肺癌的根据本发明的方法是测定至少HGF或HGF第一级相互作用子的另一种生物标记物和MMP-8的水平,并相比于对正常群体预期的范围以查看这些生物标记物的水平是否异常。在一个优选的模式中,诊断性方法还包括测定MMP-1的水平是否正常。更优选地,还要测定CXCL11、LEP、SAA1和/或RETN中一种或多种,其水平相比于对正常个体群体预期的范围。越多这些生物标记物以异常水平存在则此受试者越可能患有肺癌。

[0444] 实施例13

[0445] 在男性中监测对非小细胞肺癌的治疗

[0446] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有NSCLS的男性患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下24种生物标记物的8种的浓度: IL-13、I-TAC、EGF、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、MIF、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-12(p70)、MCP-1、MMP-9、SAA、IP-10、淀粉不溶素(总)、MMP-7、抵抗素、IL-6、MIP-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 、IL-8、IL-5、CRP和IL-10。来自样品的对各生物标记物所测量的浓度可与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中相同的8种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。

[0447] 实施例14

[0448] 选择预测性生物标记物

[0449] 在对疾病进行任何处理之前从已经诊断患有NSCLS的患者获得生物学液体的处理前样品。样品优选地为血清或血浆。在样品中确定以下24种生物标记物的浓度: IL-13、I-



TAC、EGF、MPO、HGF、MMP-1、MMP-8、MIF、嗜酸细胞活化趋化因子、IL-12(p70)、MCP-1、MMP-9、SAA、IP-10、淀粉不溶素(总)、MMP-7、抵抗素、IL-6、MIP-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-5、CRP和IL-10。将来自样品的对各生物标记物所测量的浓度与正常人个体的相同液体中发现的此标记物的浓度范围相比较。在已经获取处理前样品后,患者经受治疗性干预,包含手术,之后进行放疗。在手术后但放疗前获取相同液体的样品。另外的样品在每次放疗疗程之后获取。确定各个样品中这24种生物标记物的浓度。记录各标记物表达水平的变化并与疾病进展的其他症状相比较。鉴定所有在治疗后其水平变化的生物标记物。

[0450] 实施例15

[0451] 选择疑似患者

[0452] 生物学液体的样品获自已经诊断患有NSCLS的患者。样品优选地为血清或血浆。确定样品中在前文实施例中鉴定的各生物标记物的浓度,并且选择显示偏离于正常的值为最大数量的生物标记物的患者进行治疗。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 癌症预防和治疗有限公司
[0003]	<120> 鉴定、评估、预防以及治疗肺疾病的方法及试剂盒
[0004]	<130> 147140F31PWCN
[0005]	<140> PCT/US2010/27243
[0006]	<141> 2010-03-12
[0007]	<150> 61/237,198
[0008]	<151> 2009-08-26
[0009]	<150> 12/403,369
[0010]	<151> 2009-03-12
[0011]	<160> 17
[0012]	<170> PatentIn version 3.3
[0013]	<210> 1
[0014]	<211> 319
[0015]	<212> PRT
[0016]	<213> 智人
[0017]	<400> 1
[0018]	Met Val Leu Ser Glu Leu Ala Ala Arg Leu Asn Cys Ala Glu Tyr
[0019]	5 10 15
[0020]	Lys Asn Trp Val Lys Ala Gly His Cys Leu Leu Leu Leu Arg Ser
[0021]	20 25 30
[0022]	Cys Leu Gln Gly Phe Val Gly Arg Glu Val Leu Ser Phe His Arg
[0023]	35 40 45
[0024]	Gly Leu Leu Ala Ala Ala Pro Gly Leu Gly Pro Arg Ala Val Cys
[0025]	50 55 60
[0026]	Arg Gly Gly Ser Arg Cys Ser Pro Arg Ala Arg Gln Phe Gln Pro
[0027]	65 70 75
[0028]	Gln Cys Gln Val Cys Ala Glu Trp Lys Arg Glu Ile Leu Arg His
[0029]	80 85 90
[0030]	His Val Asn Arg Asn Gly Asp Val His Trp Gly Asn Cys Arg Pro
[0031]	95 100 105
[0032]	Gly Arg Trp Pro Val Asp Ala Trp Glu Val Ala Lys Ala Phe Met
[0033]	110 115 120
[0034]	Pro Arg Gly Leu Ala Asp Lys Gln Gly Pro Glu Glu Cys Asp Ala
[0035]	125 130 135
[0036]	Val Ala Leu Leu Ser Leu Ile Asn Ser Cys Asp His Phe Val Val
[0037]	140 145 150
[0038]	Asp Arg Lys Lys Val Thr Glu Val Ile Lys Cys Arg Asn Glu Ile

[0039]		155		160		165
[0040]	Met His Ser Ser Glu Met Lys Val Ser Ser Thr Trp Leu Arg Asp					
[0041]		170		175		180
[0042]	Phe Gln Met Lys Ile Gln Asn Phe Leu Asn Glu Phe Lys Asn Ile					
[0043]		185		190		195
[0044]	Pro Glu Ile Val Ala Val Tyr Ser Arg Ile Glu Gln Leu Leu Thr					
[0045]		200		205		210
[0046]	Ser Asp Trp Ala Val His Ile Pro Glu Glu Asp Gln Arg Asp Gly					
[0047]		215		220		225
[0048]	Cys Glu Cys Glu Met Gly Thr Tyr Leu Ser Glu Ser Gln Val Asn					
[0049]		230		235		240
[0050]	Glu Ile Glu Met Gln Leu Leu Lys Glu Lys Leu Gln Glu Ile Tyr					
[0051]		245		250		255
[0052]	Leu Gln Ala Glu Glu Gln Glu Val Leu Pro Glu Glu Leu Ser Asn					
[0053]		260		265		270
[0054]	Arg Leu Glu Val Val Lys Glu Phe Leu Arg Asn Asn Glu Asp Leu					
[0055]		275		280		285
[0056]	Arg Asn Gly Leu Thr Glu Asp Met Gln Lys Leu Asp Ser Leu Cys					
[0057]		290		295		300
[0058]	Leu His Gln Lys Leu Asp Ser Gln Glu Pro Gly Arg Gln Thr Pro					
[0059]		305		310		315
[0060]	Asp Arg Lys Ala					
[0061]	<210> 2					
[0062]	<211> 57					
[0063]	<212> PRT					
[0064]	<213> 智人					
[0065]	<400> 2					
[0066]	Met Ser Cys Leu Met Val Glu Arg Cys Gly Glu Ile Leu Phe Glu					
[0067]		5		10		15
[0068]	Asn Pro Asp Gln Asn Ala Lys Cys Val Cys Met Leu Gly Asp Ile					
[0069]		20		25		30
[0070]	Arg Leu Arg Gly Gln Thr Gly Val Arg Ala Glu Arg Arg Gly Ser					
[0071]		35		40		45
[0072]	Tyr Pro Phe Ile Asp Phe Arg Leu Leu Asn Ser Glu					
[0073]		50		55		
[0074]	<210> 3					
[0075]	<211> 62					
[0076]	<212> PRT					
[0077]	<213> 智人					

[0078]	<400> 3
[0079]	Met Ile Arg Ser Lys Phe Arg Val Pro Arg Ile Leu His Val Leu
[0080]	5 10 15
[0081]	Ser Ala His Ser Gln Ala Ser Asp Lys Asn Phe Thr Ala Glu Asn
[0082]	20 25 30
[0083]	Ser Glu Val Val Val Ser Ser Arg Thr Asp Val Ser Pro Met Lys
[0084]	35 40 45
[0085]	Ser Asp Leu Leu Leu Pro Pro Ser Lys Pro Gly Cys Asn Asn Val
[0086]	50 55 60
[0087]	Leu Asn
[0088]	<210> 4
[0089]	<211> 146
[0090]	<212> PRT
[0091]	<213> 智人
[0092]	<400> 4
[0093]	Met Val Gln Gly Met Cys Ser Pro Ser Pro Phe Gly Thr Ser Arg
[0094]	5 10 15
[0095]	Ala Cys Thr Val Gly Thr Gln Val Asp Ser Arg Ser Leu Pro Trp
[0096]	20 25 30
[0097]	Ala Leu Gly Ala Ser Ala Gln Arg Gly Asn Ile Pro Thr Ala Thr
[0098]	35 40 45
[0099]	Cys Ala Arg Thr Ala Gly Thr Leu Arg Arg Gly Leu Gln Pro Gly
[0100]	50 55 60
[0101]	Trp Gly Trp Glu Asp Phe Leu Asp Glu Gly Gln Pro Gly Phe Ser
[0102]	65 70 75
[0103]	Ser Arg Met Ser Trp Ser Arg Pro Pro Ala Gln Glu Gln Gly Ala
[0104]	80 85 90
[0105]	Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val Arg Gly Leu Gly Gln Pro Thr Ala
[0106]	95 100 105
[0107]	Ala Phe Glu Gln Gly Pro Arg Ser Ser Val Ser Pro Gln Trp Glu
[0108]	110 115 120
[0109]	Gly Gly Gly Gln Gly Pro Gly Glu Leu Gly Arg Lys His Leu Leu
[0110]	125 130 135
[0111]	Gly Pro Ser Gln His His Pro Thr Asp Arg His
[0112]	140 145
[0113]	<210> 5
[0114]	<211> 1039
[0115]	<212> PRT
[0116]	<213> 智人

[0117]	<400> 5														
[0118]	Met	Ala	Val	Gln	Leu	Val	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu	Gly	Leu	Leu	Met
[0119]					5					10					15
[0120]	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Arg	Cys	Gln	Val	His	Leu	Leu	Asp	Asp	Arg
[0121]					20					25					30
[0122]	Lys	Leu	Glu	Leu	Leu	Val	Gln	Pro	Lys	Leu	Leu	Ala	Lys	Glu	Leu
[0123]					35					40					45
[0124]	Leu	Asp	Leu	Val	Ala	Ser	His	Phe	Asn	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Tyr
[0125]					50					55					60
[0126]	Phe	Gly	Ile	Ala	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Gly	His	Leu	Asn	Trp	Leu
[0127]					65					70					75
[0128]	Gln	Leu	Asp	Arg	Arg	Val	Leu	Glu	His	Asp	Phe	Pro	Lys	Lys	Ser
[0129]					80					85					90
[0130]	Gly	Pro	Val	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Val	Arg	Phe	Tyr	Ile	Glu	Ser
[0131]					95					100					105
[0132]	Ile	Ser	Tyr	Leu	Lys	Asp	Asn	Ala	Thr	Ile	Glu	Leu	Phe	Phe	Leu
[0133]					110					115					120
[0134]	Asn	Ala	Lys	Ser	Cys	Ile	Tyr	Lys	Glu	Leu	Ile	Asp	Val	Asp	Ser
[0135]					125					130					135
[0136]	Glu	Val	Val	Phe	Glu	Leu	Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys
[0137]					140					145					150
[0138]	Gly	Asp	Phe	Ser	Ser	Asn	Glu	Val	Val	Arg	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys
[0139]					155					160					165
[0140]	Leu	Pro	Ala	Leu	Pro	Thr	Gln	Ala	Leu	Lys	Glu	His	Pro	Ser	Leu
[0141]					170					175					180
[0142]	Ala	Tyr	Cys	Glu	Asp	Arg	Val	Ile	Glu	His	Tyr	Lys	Lys	Leu	Asn
[0143]					185					190					195
[0144]	Gly	Gln	Thr	Arg	Gly	Gln	Ala	Ile	Val	Asn	Tyr	Met	Ser	Ile	Val
[0145]					200					205					210
[0146]	Glu	Ser	Leu	Pro	Thr	Tyr	Gly	Val	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	Lys	Asp
[0147]					215					220					225
[0148]	Lys	Gln	Gly	Ile	Pro	Trp	Trp	Leu	Gly	Leu	Ser	Tyr	Lys	Gly	Ile
[0149]					230					235					240
[0150]	Phe	Gln	Tyr	Asp	Tyr	His	Asp	Lys	Val	Lys	Pro	Arg	Lys	Ile	Phe
[0151]					245					250					255
[0152]	Gln	Trp	Arg	Gln	Leu	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Arg	Glu	Lys	Lys	Phe
[0153]					260					265					270
[0154]	Ser	Val	Glu	Val	His	Asp	Pro	Arg	Arg	Ala	Ser	Val	Thr	Arg	Arg
[0155]					275					280					285

[0156]	Thr Phe Gly His Ser Gly Ile Ala Val His Thr Trp Tyr Ala Cys		
[0157]		290	295 300
[0158]	Pro Ala Leu Ile Lys Ser Ile Trp Ala Met Ala Ile Ser Gln His		
[0159]		305	310 315
[0160]	Gln Phe Tyr Leu Asp Arg Lys Gln Ser Lys Ser Lys Ile His Ala		
[0161]		320	325 330
[0162]	Ala Arg Ser Leu Ser Glu Ile Ala Ile Asp Leu Thr Glu Thr Gly		
[0163]		335	340 345
[0164]	Thr Leu Lys Thr Ser Lys Leu Ala Asn Met Gly Ser Lys Gly Lys		
[0165]		350	355 360
[0166]	Ile Ile Ser Gly Ser Ser Gly Ser Leu Leu Ser Ser Gly Ser Gln		
[0167]		365	370 375
[0168]	Glu Ser Asp Ser Ser Gln Ser Ala Lys Lys Asp Met Leu Ala Ala		
[0169]		380	385 390
[0170]	Leu Lys Ser Arg Gln Glu Ala Leu Glu Glu Thr Leu Arg Gln Arg		
[0171]		395	400 405
[0172]	Leu Glu Glu Leu Lys Lys Leu Cys Leu Arg Glu Ala Glu Leu Thr		
[0173]		410	415 420
[0174]	Gly Lys Leu Pro Val Glu Tyr Pro Leu Asp Pro Gly Glu Glu Pro		
[0175]		425	430 435
[0176]	Pro Ile Val Arg Arg Arg Ile Gly Thr Ala Phe Lys Leu Asp Glu		
[0177]		440	445 450
[0178]	Gln Lys Ile Leu Pro Lys Gly Glu Glu Ala Glu Leu Glu Arg Leu		
[0179]		455	460 465
[0180]	Glu Arg Glu Phe Ala Ile Gln Ser Gln Ile Thr Glu Ala Ala Arg		
[0181]		470	475 480
[0182]	Arg Leu Ala Ser Asp Pro Asn Val Ser Lys Lys Leu Lys Lys Gln		
[0183]		485	490 495
[0184]	Arg Lys Thr Ser Tyr Leu Asn Ala Leu Lys Lys Leu Gln Glu Ile		
[0185]		500	505 510
[0186]	Glu Asn Ala Ile Asn Glu Asn Arg Ile Lys Ser Gly Lys Lys Pro		
[0187]		515	520 525
[0188]	Thr Gln Arg Ala Ser Leu Ile Ile Asp Asp Gly Asn Ile Ala Ser		
[0189]		530	535 540
[0190]	Glu Asp Ser Ser Leu Ser Asp Ala Leu Val Leu Glu Asp Glu Asp		
[0191]		545	550 555
[0192]	Ser Gln Val Thr Ser Thr Ile Ser Pro Leu His Ser Pro His Lys		
[0193]		560	565 570
[0194]	Gly Leu Pro Pro Arg Pro Pro Ser His Asn Arg Pro Pro Pro Pro		

[0195]		575	580	585
[0196]	Gln Ser Leu Glu Gly Leu Arg Gln Met His Tyr His Arg Asn Asp			
[0197]		590	595	600
[0198]	Tyr Asp Lys Ser Pro Ile Lys Pro Lys Met Trp Ser Glu Ser Ser			
[0199]		605	610	615
[0200]	Leu Asp Glu Pro Tyr Glu Lys Val Lys Lys Arg Ser Ser His Ser			
[0201]		620	625	630
[0202]	His Ser Ser Ser His Lys Arg Phe Pro Ser Thr Gly Ser Cys Ala			
[0203]		635	640	645
[0204]	Glu Ala Gly Gly Gly Ser Asn Ser Leu Gln Asn Ser Pro Ile Arg			
[0205]		650	655	660
[0206]	Gly Leu Pro His Trp Asn Ser Gln Ser Ser Met Pro Ser Thr Pro			
[0207]		665	670	675
[0208]	Asp Leu Arg Val Arg Ser Pro His Tyr Val His Ser Thr Arg Ser			
[0209]		680	685	690
[0210]	Val Asp Ile Ser Pro Thr Arg Leu His Ser Leu Ala Leu His Phe			
[0211]		695	700	705
[0212]	Arg His Arg Ser Ser Ser Leu Glu Ser Gln Gly Lys Leu Leu Gly			
[0213]		710	715	720
[0214]	Ser Glu Asn Asp Thr Gly Ser Pro Asp Phe Tyr Thr Pro Arg Thr			
[0215]		725	730	735
[0216]	Arg Ser Ser Asn Gly Ser Asp Pro Met Asp Asp Cys Ser Ser Cys			
[0217]		740	745	750
[0218]	Thr Ser His Ser Ser Ser Glu His Tyr Tyr Pro Ala Gln Met Asn			
[0219]		755	760	765
[0220]	Ala Asn Tyr Ser Thr Leu Ala Glu Asp Ser Pro Ser Lys Ala Arg			
[0221]		770	775	780
[0222]	Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Ala Ala Gly Ala Leu Gly Ser			
[0223]		785	790	795
[0224]	Ala Ser Ser Gly Ser Met Pro Asn Leu Ala Ala Arg Gly Gly Ala			
[0225]		800	805	810
[0226]	Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Val Tyr Leu His Ser Gln			
[0227]		815	820	825
[0228]	Ser Gln Pro Ser Ser Gln Tyr Arg Ile Lys Glu Tyr Pro Leu Tyr			
[0229]		830	835	840
[0230]	Ile Glu Gly Gly Ala Thr Pro Val Val Val Arg Ser Leu Glu Ser			
[0231]		845	850	855
[0232]	Asp Gln Glu Gly His Tyr Ser Val Lys Ala Gln Phe Lys Thr Ser			
[0233]		860	865	870

[0234]	Asn Ser Tyr Thr Ala Gly Gly Leu Phe Lys Glu Ser Trp Arg Gly		
[0235]		875	880 885
[0236]	Gly Gly Gly Asp Glu Gly Asp Thr Gly Arg Leu Thr Pro Ser Arg		
[0237]		890	895 900
[0238]	Ser Gln Ile Leu Arg Thr Pro Ser Leu Gly Arg Glu Gly Ala His		
[0239]		905	910 915
[0240]	Asp Lys Gly Ala Gly Arg Ala Ala Val Ser Asp Glu Leu Arg Gln		
[0241]		920	925 930
[0242]	Trp Tyr Gln Arg Ser Thr Ala Ser His Lys Glu His Ser Arg Leu		
[0243]		935	940 945
[0244]	Ser His Thr Ser Ser Thr Ser Ser Asp Ser Gly Ser Gln Tyr Ser		
[0245]		950	955 960
[0246]	Thr Ser Ser Gln Ser Thr Phe Val Ala His Ser Arg Val Thr Arg		
[0247]		965	970 975
[0248]	Met Pro Gln Met Cys Lys Ala Thr Ser Ala Ala Leu Pro Gln Ser		
[0249]		980	985 990
[0250]	Gln Arg Ser Ser Thr Pro Ser Ser Glu Ile Gly Ala Thr Pro Pro		
[0251]		995	1000 1005
[0252]	Ser Ser Pro His His Ile Leu Thr Trp Gln Thr Gly Glu Ala Thr		
[0253]		1010	1015 1020
[0254]	Glu Asn Ser Pro Ile Leu Asp Gly Ser Glu Ser Pro Pro His Gln		
[0255]		1025	1030 1035
[0256]	Ser Thr Asp Glu		
[0257]	<210> 6		
[0258]	<211> 244		
[0259]	<212> PRT		
[0260]	<213> 智人		
[0261]	<400> 6		
[0262]	Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Ala Ile Leu Pro Arg Leu Ala Ile		
[0263]		5	10 15
[0264]	Leu Pro Tyr Leu Leu Phe Asp Trp Ser Gly Thr Gly Arg Ala Asp		
[0265]		20	25 30
[0266]	Ala His Ser Leu Trp Tyr Asn Phe Thr Ile Ile His Leu Pro Arg		
[0267]		35	40 45
[0268]	His Gly Gln Gln Trp Cys Glu Val Gln Ser Gln Val Asp Gln Lys		
[0269]		50	55 60
[0270]	Asn Phe Leu Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Asp Lys Val Leu Ser Met		
[0271]		65	70 75
[0272]	Gly His Leu Glu Glu Gln Leu Tyr Ala Thr Asp Ala Trp Gly Lys		



[0273]		80		85		90
[0274]	Gln Leu Glu Met	Leu Arg Glu Val Gly	Gln Arg Leu Arg Leu Glu			
[0275]		95		100		105
[0276]	Leu Ala Asp Thr	Glu Leu Glu Asp Phe	Thr Pro Ser Gly Pro Leu			
[0277]		110		115		120
[0278]	Thr Leu Gln Val	Arg Met Ser Cys Glu	Cys Glu Ala Asp Gly Tyr			
[0279]		125		130		135
[0280]	Ile Arg Gly Ser	Trp Gln Phe Ser Phe	Asp Gly Arg Lys Phe Leu			
[0281]		140		145		150
[0282]	Leu Phe Asp Ser	Asn Asn Arg Lys Trp	Thr Val Val His Ala Gly			
[0283]		155		160		165
[0284]	Ala Arg Arg Met	Lys Glu Lys Trp Glu	Lys Asp Ser Gly Leu Thr			
[0285]		170		175		180
[0286]	Thr Phe Phe Lys	Met Val Ser Met Arg	Asp Cys Lys Ser Trp Leu			
[0287]		185		190		195
[0288]	Arg Asp Phe Leu	Met His Arg Lys Lys	Arg Leu Glu Pro Thr Ala			
[0289]		200		205		210
[0290]	Pro Pro Thr Met	Ala Pro Gly Leu Ala	Gln Pro Lys Ala Ile Ala			
[0291]		215		220		225
[0292]	Thr Thr Leu Ser	Pro Trp Ser Phe Leu	Ile Ile Leu Cys Phe Ile			
[0293]		230		235		240
[0294]	Leu Pro Gly Ile					
[0295]	<210> 7					
[0296]	<211> 536					
[0297]	<212> PRT					
[0298]	<213> 智人					
[0299]	<400> 7					
[0300]	Met Glu Ile Arg	Gln His Glu Trp Leu	Ser Ala Ser Pro His Glu			
[0301]		5		10		15
[0302]	Gly Phe Glu Gln	Met Arg Leu Lys Ser	Arg Pro Lys Glu Pro Ser			
[0303]		20		25		30
[0304]	Pro Ser Leu Thr	Arg Val Gly Ala Asn	Phe Tyr Ser Ser Val Lys			
[0305]		35		40		45
[0306]	Gln Gln Asp Tyr	Ser Ala Ser Val Trp	Leu Arg Arg Lys Asp Lys			
[0307]		50		55		60
[0308]	Leu Glu His Ser	Gln Gln Lys Cys Ile	Val Ile Phe Ala Leu Val			
[0309]		65		70		75
[0310]	Cys Cys Phe Ala	Ile Leu Val Ala Leu	Ile Phe Ser Ala Val Asp			
[0311]		80		85		90

[0312]	Ile Met Gly Glu Asp Glu Asp Gly Leu Ser Glu Lys Asn Cys Gln		
[0313]		95	100 105
[0314]	Asn Lys Cys Arg Ile Ala Leu Val Glu Asn Ile Pro Glu Gly Leu		
[0315]		110	115 120
[0316]	Asn Tyr Ser Glu Asn Ala Pro Phe His Leu Ser Leu Phe Gln Gly		
[0317]		125	130 135
[0318]	Trp Met Asn Leu Leu Asn Met Ala Lys Lys Ser Val Asp Ile Val		
[0319]		140	145 150
[0320]	Ser Ser His Trp Asp Leu Asn His Thr His Pro Ser Ala Cys Gln		
[0321]		155	160 165
[0322]	Gly Gln Arg Leu Phe Glu Lys Leu Leu Gln Leu Thr Ser Gln Asn		
[0323]		170	175 180
[0324]	Ile Glu Ile Lys Leu Val Ser Asp Val Thr Ala Asp Ser Lys Val		
[0325]		185	190 195
[0326]	Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Gly Ala Glu Val Thr Tyr Met Asn		
[0327]		200	205 210
[0328]	Met Thr Ala Tyr Asn Lys Gly Arg Leu Gln Ser Ser Phe Trp Ile		
[0329]		215	220 225
[0330]	Val Asp Lys Gln His Val Tyr Ile Gly Ser Ala Gly Leu Asp Trp		
[0331]		230	235 240
[0332]	Gln Ser Leu Gly Gln Met Lys Glu Leu Gly Val Ile Phe Tyr Asn		
[0333]		245	250 255
[0334]	Cys Ser Cys Leu Val Leu Asp Leu Gln Arg Ile Phe Ala Leu Tyr		
[0335]		260	265 270
[0336]	Ser Ser Leu Lys Phe Lys Ser Arg Val Pro Gln Thr Trp Ser Lys		
[0337]		275	280 285
[0338]	Arg Leu Tyr Gly Val Tyr Asp Asn Glu Lys Lys Leu Gln Leu Gln		
[0339]		290	295 300
[0340]	Leu Asn Glu Thr Lys Ser Gln Ala Phe Val Ser Asn Ser Pro Lys		
[0341]		305	310 315
[0342]	Leu Phe Cys Pro Lys Asn Arg Ser Phe Asp Ile Asp Ala Ile Tyr		
[0343]		320	325 330
[0344]	Ser Val Ile Asp Asp Ala Lys Gln Tyr Val Tyr Ile Ala Val Met		
[0345]		335	340 345
[0346]	Asp Tyr Leu Pro Ile Ser Ser Thr Ser Thr Lys Arg Thr Tyr Trp		
[0347]		350	355 360
[0348]	Pro Asp Leu Asp Ala Lys Ile Arg Glu Ala Leu Val Leu Arg Ser		
[0349]		365	370 375
[0350]	Val Arg Val Arg Leu Leu Leu Ser Phe Trp Lys Glu Thr Asp Pro		

[0351]		380		385		390
[0352]	Leu Thr Phe Asn Phe Ile Ser Ser Leu Lys Ala Ile Cys Thr Glu					
[0353]		395		400		405
[0354]	Ile Ala Asn Cys Ser Leu Lys Val Lys Phe Phe Asp Leu Glu Arg					
[0355]		410		415		420
[0356]	Glu Asn Ala Cys Ala Thr Lys Glu Gln Lys Asn His Thr Phe Pro					
[0357]		425		430		435
[0358]	Arg Leu Asn Arg Asn Lys Tyr Met Val Thr Asp Gly Ala Ala Tyr					
[0359]		440		445		450
[0360]	Ile Gly Asn Phe Asp Trp Val Gly Asn Asp Phe Thr Gln Asn Ala					
[0361]		455		460		465
[0362]	Gly Thr Gly Leu Val Ile Asn Gln Ala Asp Val Arg Asn Asn Arg					
[0363]		470		475		480
[0364]	Ser Ile Ile Lys Gln Leu Lys Asp Val Phe Glu Arg Asp Trp Tyr					
[0365]		485		490		495
[0366]	Ser Pro Tyr Ala Lys Thr Leu Gln Pro Thr Lys Gln Pro Asn Cys					
[0367]		500		505		510
[0368]	Ser Ser Leu Phe Lys Leu Lys Pro Leu Ser Asn Lys Thr Ala Thr					
[0369]		515		520		525
[0370]	Asp Asp Thr Gly Gly Lys Asp Pro Arg Asn Val					
[0371]		530		535		
[0372]	<210> 8					
[0373]	<211> 344					
[0374]	<212> PRT					
[0375]	<213> 智人					
[0376]	<400> 8					
[0377]	Gln Asn Leu Pro Ser Ser Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly					
[0378]		5		10		15
[0379]	Gly Phe Arg His Gly Ser Leu Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr					
[0380]		20		25		30
[0381]	Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu					
[0382]		35		40		45
[0383]	Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr His Ser Leu Glu Ile Cys					
[0384]		50		55		60
[0385]	Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly Glu Glu Lys Lys Lys					
[0386]		65		70		75
[0387]	Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu Pro Asp Arg Ser					
[0388]		80		85		90
[0389]	Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn Thr Val Asp					

[0390]		95		100		105
[0391]	Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro Ala Gln					
[0392]		110		115		120
[0393]	Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly Thr					
[0394]		125		130		135
[0395]	Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Ser Leu Ala					
[0396]		140		145		150
[0397]	Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His					
[0398]		155		160		165
[0399]	Pro Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln					
[0400]		170		175		180
[0401]	Ser Asn Gly Glu Leu Thr Val Arg Ala Lys Leu Val Leu Pro Ser					
[0402]		185		190		195
[0403]	Arg Pro Arg Lys Leu Gln Glu Ala Gln Glu Gly Thr Asp Gln Pro					
[0404]		200		205		210
[0405]	Ser Leu His Gly Gln Leu Cys Leu Val Val Leu Gly Ala Lys Asn					
[0406]		215		220		225
[0407]	Leu Pro Val Arg Pro Asp Gly Thr Leu Asn Ser Phe Val Lys Gly					
[0408]		230		235		240
[0409]	Cys Leu Thr Leu Pro Asp Gln Gln Lys Leu Arg Leu Lys Ser Pro					
[0410]		245		250		255
[0411]	Val Leu Arg Lys Gln Ala Cys Pro Gln Trp Lys His Ser Phe Val					
[0412]		260		265		270
[0413]	Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu					
[0414]		275		280		285
[0415]	Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe Gly Met Asn Asp Arg Leu					
[0416]		290		295		300
[0417]	Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly Asp Thr Ala Val Gly					
[0418]		305		310		315
[0419]	Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp Gln Lys Val Leu					
[0420]		320		325		330
[0421]	Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val Leu His					
[0422]	<210> 9					
[0423]	<211> 263					
[0424]	<212> PRT					
[0425]	<213> 智人					
[0426]	<400> 9					
[0427]	Met Phe Arg Asn Gln Tyr Asp Asn Asp Val Thr Val Trp Ser Pro					
[0428]		5		10		15

[0429]	Gln Gly Arg Ile His Gln Ile Glu Tyr Ala Met Glu Ala Val Lys		
[0430]		20	25 30
[0431]	Gln Gly Ser Ala Thr Val Gly Leu Lys Ser Lys Thr His Ala Val		
[0432]		35	40 45
[0433]	Leu Val Ala Leu Lys Arg Ala Gln Ser Glu Leu Ala Ala His Gln		
[0434]		50	55 60
[0435]	Lys Lys Ile Leu His Val Asp Asn His Ile Gly Ile Ser Ile Ala		
[0436]		65	70 75
[0437]	Gly Leu Thr Ala Asp Ala Arg Leu Leu Cys Asn Phe Met Arg Gln		
[0438]		80	85 90
[0439]	Glu Cys Leu Asp Ser Arg Phe Val Phe Asp Arg Pro Leu Pro Val		
[0440]		95	100 105
[0441]	Ser Arg Leu Val Ser Leu Ile Gly Ser Lys Thr Gln Ile Pro Thr		
[0442]		110	115 120
[0443]	Gln Arg Tyr Gly Arg Arg Pro Tyr Gly Val Gly Leu Leu Ile Ala		
[0444]		125	130 135
[0445]	Gly Tyr Asp Asp Met Gly Pro His Ile Phe Gln Thr Cys Pro Ser		
[0446]		140	145 150
[0447]	Ala Asn Tyr Phe Asp Cys Arg Ala Met Ser Ile Gly Ala Arg Ser		
[0448]		155	160 165
[0449]	Gln Ser Ala Arg Thr Tyr Leu Glu Arg His Met Ser Glu Phe Met		
[0450]		170	175 180
[0451]	Glu Cys Asn Leu Asn Glu Leu Val Lys His Gly Leu Arg Ala Leu		
[0452]		185	190 195
[0453]	Arg Glu Thr Leu Pro Ala Glu Gln Asp Leu Thr Thr Lys Asn Val		
[0454]		200	205 210
[0455]	Ser Ile Gly Ile Val Gly Lys Asp Leu Glu Phe Thr Ile Tyr Asp		
[0456]		215	220 225
[0457]	Asp Asp Asp Val Ser Pro Phe Leu Glu Gly Leu Glu Glu Arg Pro		
[0458]		230	235 240
[0459]	Gln Arg Lys Ala Gln Pro Ala Gln Pro Ala Asp Glu Pro Ala Glu		
[0460]		245	250 255
[0461]	Lys Ala Asp Glu Pro Met Glu His		
[0462]		260	
[0463]	<210> 10		
[0464]	<211> 287		
[0465]	<212> PRT		
[0466]	<213> 智人		
[0467]	<400> 10		

[0468]	Met Lys Asp Arg Leu Ala Glu Leu Leu Asp Leu Ser Lys Gln Tyr
[0469]	5 10 15
[0470]	Asp Gln Gln Phe Pro Asp Gly Asp Asp Glu Phe Asp Ser Pro His
[0471]	20 25 30
[0472]	Glu Asp Ile Val Phe Glu Thr Asp His Ile Leu Glu Ser Leu Tyr
[0473]	35 40 45
[0474]	Arg Asp Ile Arg Asp Ile Gln Asp Glu Asn Gln Leu Leu Val Ala
[0475]	50 55 60
[0476]	Asp Val Lys Arg Leu Gly Lys Gln Asn Ala Arg Phe Leu Thr Ser
[0477]	65 70 75
[0478]	Met Arg Arg Leu Ser Ser Ile Lys Arg Asp Thr Asn Ser Ile Ala
[0479]	80 85 90
[0480]	Lys Ala Ile Lys Ala Arg Gly Glu Val Ile His Cys Lys Leu Arg
[0481]	95 100 105
[0482]	Ala Met Lys Glu Leu Ser Glu Ala Ala Glu Ala Gln His Gly Pro
[0483]	110 115 120
[0484]	His Ser Ala Val Ala Arg Ile Ser Arg Ala Gln Tyr Asn Ala Leu
[0485]	125 130 135
[0486]	Thr Leu Thr Phe Gln Arg Ala Met His Asp Tyr Asn Gln Ala Glu
[0487]	140 145 150
[0488]	Met Lys Gln Arg Asp Asn Cys Lys Ile Arg Ile Gln Arg Gln Leu
[0489]	155 160 165
[0490]	Glu Ile Met Gly Lys Glu Val Ser Gly Asp Gln Ile Glu Asp Met
[0491]	170 175 180
[0492]	Phe Glu Gln Gly Lys Trp Asp Val Phe Ser Glu Asn Leu Leu Ala
[0493]	185 190 195
[0494]	Asp Val Lys Gly Ala Arg Ala Ala Leu Asn Glu Ile Glu Ser Arg
[0495]	200 205 210
[0496]	His Arg Glu Leu Leu Arg Leu Glu Ser Arg Ile Arg Asp Val His
[0497]	215 220 225
[0498]	Glu Leu Phe Leu Gln Met Ala Val Leu Val Glu Lys Gln Ala Asp
[0499]	230 235 240
[0500]	Thr Leu Asn Val Ile Glu Leu Asn Val Gln Lys Thr Val Asp Tyr
[0501]	245 250 255
[0502]	Thr Gly Gln Ala Lys Ala Gln Val Arg Lys Ala Val Gln Tyr Glu
[0503]	260 265 270
[0504]	Glu Lys Asn Pro Cys Arg Thr Leu Cys Cys Phe Cys Cys Pro Cys
[0505]	275 280 285
[0506]	Leu Lys

[0507]	<210> 11	
[0508]	<211> 244	
[0509]	<212> PRT	
[0510]	<213> 智人	
[0511]	<400> 11	
[0512]	Met Ala Ala Ala Ala Ser Pro Ala Ile Leu Pro Arg Leu Ala Ile	
[0513]	5	10 15
[0514]	Leu Pro Tyr Leu Leu Phe Asp Trp Ser Gly Thr Gly Arg Ala Asp	
[0515]	20	25 30
[0516]	Ala His Ser Leu Trp Tyr Asn Phe Thr Ile Ile His Leu Pro Arg	
[0517]	35	40 45
[0518]	His Gly Gln Gln Trp Cys Glu Val Gln Ser Gln Val Asp Gln Lys	
[0519]	50	55 60
[0520]	Asn Phe Leu Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Asp Lys Val Leu Ser Met	
[0521]	65	70 75
[0522]	Gly His Leu Glu Glu Gln Leu Tyr Ala Thr Asp Ala Trp Gly Lys	
[0523]	80	85 90
[0524]	Gln Leu Glu Met Leu Arg Glu Val Gly Gln Arg Leu Arg Leu Glu	
[0525]	95	100 105
[0526]	Leu Ala Asp Thr Glu Leu Glu Asp Phe Thr Pro Ser Gly Pro Leu	
[0527]	110	115 120
[0528]	Thr Leu Gln Val Arg Met Ser Cys Glu Cys Glu Ala Asp Gly Tyr	
[0529]	125	130 135
[0530]	Ile Arg Gly Ser Trp Gln Phe Ser Phe Asp Gly Arg Lys Phe Leu	
[0531]	140	145 150
[0532]	Leu Phe Asp Ser Asn Asn Arg Lys Trp Thr Val Val His Ala Gly	
[0533]	155	160 165
[0534]	Ala Arg Arg Met Lys Glu Lys Trp Glu Lys Asp Ser Gly Leu Thr	
[0535]	170	175 180
[0536]	Thr Phe Phe Lys Met Val Ser Met Arg Asp Cys Lys Ser Trp Leu	
[0537]	185	190 195
[0538]	Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg Leu Glu Pro Thr Ala	
[0539]	200	205 210
[0540]	Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro Lys Ala Ile Ala	
[0541]	215	220 225
[0542]	Thr Thr Leu Ser Pro Trp Ser Phe Leu Ile Ile Leu Cys Phe Ile	
[0543]	230	235 240
[0544]	Leu Pro Gly Ile	
[0545]	<210> 12	

[0546]	<211>	322
[0547]	<212>	PRT
[0548]	<213>	智人
[0549]	<400>	12
[0550]	Met Ser Ala Lys Ser Arg Thr Ile Gly Ile Ile Gly Ala Pro Phe Ser	
[0551]	1	5 10 15
[0552]	Lys Gly Gln Pro Arg Gly Gly Val Glu Glu Gly Pro Thr Val Leu Arg	
[0553]	20	25 30
[0554]	Lys Ala Gly Leu Leu Glu Lys Leu Lys Glu Gln Glu Cys Asp Val Lys	
[0555]	35	40 45
[0556]	Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Ala Asp Ile Pro Asn Asp Ser Pro Phe	
[0557]	50	55 60
[0558]	Gln Ile Val Lys Asn Pro Arg Ser Val Gly Lys Ala Ser Glu Gln Leu	
[0559]	65	70 75 80
[0560]	Ala Gly Lys Val Ala Glu Val Lys Lys Asn Gly Arg Ile Ser Leu Val	
[0561]	85	90 95
[0562]	Leu Gly Gly Asp His Ser Leu Ala Ile Gly Ser Ile Ser Gly His Ala	
[0563]	100	105 110
[0564]	Arg Val His Pro Asp Leu Gly Val Ile Trp Val Asp Ala His Thr Asp	
[0565]	115	120 125
[0566]	Ile Asn Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ser Gly Asn Leu His Gly Gln Pro	
[0567]	130	135 140
[0568]	Val Ser Phe Leu Leu Lys Glu Leu Lys Gly Lys Ile Pro Asp Val Pro	
[0569]	145	150 155 160
[0570]	Gly Phe Ser Trp Val Thr Pro Cys Ile Ser Ala Lys Asp Ile Val Tyr	
[0571]	165	170 175
[0572]	Ile Gly Leu Arg Asp Val Asp Pro Gly Glu His Tyr Ile Leu Lys Thr	
[0573]	180	185 190
[0574]	Leu Gly Ile Lys Tyr Phe Ser Met Thr Glu Val Asp Arg Leu Gly Ile	
[0575]	195	200 205
[0576]	Gly Lys Val Met Glu Glu Thr Leu Ser Tyr Leu Leu Gly Arg Lys Lys	
[0577]	210	215 220
[0578]	Arg Pro Ile His Leu Ser Phe Asp Val Asp Gly Leu Asp Pro Ser Phe	
[0579]	225	230 235 240
[0580]	Thr Pro Ala Thr Gly Thr Pro Val Val Gly Gly Leu Thr Tyr Arg Glu	
[0581]	245	250 255
[0582]	Gly Leu Tyr Ile Thr Glu Glu Ile Tyr Lys Thr Gly Leu Leu Ser Gly	
[0583]	260	265 270
[0584]	Leu Asp Ile Met Glu Val Asn Pro Ser Leu Gly Lys Thr Pro Glu Glu	



[0585]	275	280	285
[0586]	Val Thr Arg Thr Val Asn Thr Ala Val Ala Ile Thr Leu Ala Cys Phe		
[0587]	290	295	300
[0588]	Gly Leu Ala Arg Glu Gly Asn His Lys Pro Ile Asp Tyr Leu Asn Pro		
[0589]	305	310	315
[0590]	Pro Lys		
[0591]	<210> 13		
[0592]	<211> 213		
[0593]	<212> PRT		
[0594]	<213> 智人		
[0595]	<400> 13		
[0596]	Met Asp Thr Glu Arg Val Gly Asp Gly Lys Gln His Arg Arg Lys Gln		
[0597]	1	5	10
[0598]	Ser Gln Arg Leu Arg Trp Pro Cys Cys Leu Ala Leu Val Pro Asp Arg		
[0599]	20	25	30
[0600]	His Pro Ser Gln Leu Ser Ser Cys Thr Leu Cys Leu Leu Ala Ala Ala		
[0601]	35	40	45
[0602]	Ser Gln Trp Glu Ser Trp Ala His Phe Ser Lys Trp His Thr Glu Ala		
[0603]	50	55	60
[0604]	Ser Thr Gly Thr His Leu Gly Lys Ala Lys Ala Glu Gly Leu Gly Cys		
[0605]	65	70	75
[0606]	Thr Val Lys Asn Thr Pro Gln Leu Ser Ile Cys Glu Pro Ser His Phe		
[0607]	85	90	95
[0608]	Gly Pro Ser Phe Val His Ser Pro His Leu Leu Val Asp His Asp His		
[0609]	100	105	110
[0610]	Arg Ala Gly Ala Ala Thr Gly Arg Gly Gln Ala Gly Pro Ser Arg Ala		
[0611]	115	120	125
[0612]	Ser Ser Val Ser Pro Thr Phe Cys Pro Pro Thr Thr Ser His His Pro		
[0613]	130	135	140
[0614]	Val Cys Ala Lys Gly Thr Asp Pro Val Leu Val Leu Gln Glu Glu Glu		
[0615]	145	150	155
[0616]	Gln Asp Leu Asp Gly Glu Lys Gly Pro Ser Ser Glu Gly Pro Glu Glu		
[0617]	165	170	175
[0618]	Glu Asp Gly Glu Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Ser Pro Gly Lys Leu Arg		
[0619]	180	185	190
[0620]	Gly Asn Gln Tyr Lys Lys Met Met Thr Lys Glu Glu Leu Glu Glu Glu		
[0621]	195	200	205
[0622]	Gln Arg Thr Glu Glu		
[0623]	210		

[0624]	<210> 14
[0625]	<211> 117
[0626]	<212> PRT
[0627]	<213> 智人
[0628]	<400> 14
[0629]	Gly Glu Ala Arg Gly Lys Leu Leu Gln Leu Ile Glu Gln Gln Lys Leu
[0630]	1 5 10 15
[0631]	Val Gly Leu Asn Leu Ser Pro Pro Met Ser Pro Val Gln Leu Pro Leu
[0632]	20 25 30
[0633]	Arg Ala Trp Thr Glu Gly Ala Lys Arg Thr Ile Glu Val Ser Ile Pro
[0634]	35 40 45
[0635]	Gly Ala Glu Ala Pro Glu Ser Ser Lys Cys Ser Thr Val Ser Pro Val
[0636]	50 55 60
[0637]	Ser Gly Ile Asn Thr Arg Arg Ser Ser Gly Ala Thr Gly Asn Ser Cys
[0638]	65 70 75 80
[0639]	Ser Pro Leu Asn Ala Thr Ser Gly Ser Gly Arg Phe Thr Pro Leu Asn
[0640]	85 90 95
[0641]	Pro Arg Ala Lys Ile Glu Lys Gln Asn Glu Glu Gly Trp Phe Ala Leu
[0642]	100 105 110
[0643]	Ser Thr His Val Ser
[0644]	115
[0645]	<210> 15
[0646]	<211> 1046
[0647]	<212> PRT
[0648]	<213> 智人
[0649]	<400> 15
[0650]	Arg Gln Gly Gly Arg Pro Ser Ser Pro Gln Ala Ser Arg Ala Arg Gln
[0651]	1 5 10 15
[0652]	Leu Pro Ser Ile Glu Ile Gln Gln Trp Glu Gln Asn Leu Glu Lys Phe
[0653]	20 25 30
[0654]	His Met Asp Leu Phe Arg Met Arg Cys Tyr Leu Ala Ser Leu Gln Gly
[0655]	35 40 45
[0656]	Gly Glu Leu Pro Asn Pro Lys Ser Leu Leu Ala Ala Ala Ser Arg Pro
[0657]	50 55 60
[0658]	Ser Lys Leu Ala Leu Gly Arg Leu Gly Ile Leu Ser Val Ser Ser Phe
[0659]	65 70 75 80
[0660]	His Ala Leu Val Cys Ser Arg Asp Asp Ser Ala Leu Arg Lys Arg Thr
[0661]	85 90 95
[0662]	Leu Ser Leu Thr Gln Arg Gly Arg Asn Lys Lys Gly Ile Phe Ser Ser

[0663]	100	105	110
[0664]	Leu Lys Gly Leu Asp Thr Leu Ala Arg Lys Gly Lys Glu Lys Arg Pro		
[0665]	115	120	125
[0666]	Ser Ile Thr Gln Val Asp Glu Leu Leu His Ile Tyr Gly Ser Thr Val		
[0667]	130	135	140
[0668]	Asp Gly Val Pro Arg Asp Asn Ala Trp Glu Ile Gln Thr Tyr Val His		
[0669]	145	150	155
[0670]	Phe Gln Asp Asn His Gly Val Thr Val Gly Ile Lys Pro Glu His Arg		
[0671]	165	170	175
[0672]	Val Glu Asp Ile Leu Thr Leu Ala Cys Lys Met Arg Gln Leu Glu Pro		
[0673]	180	185	190
[0674]	Ser His Tyr Gly Leu Gln Leu Arg Lys Leu Val Asp Asp Asn Val Glu		
[0675]	195	200	205
[0676]	Tyr Cys Ile Pro Ala Pro Tyr Glu Tyr Met Gln Gln Gln Val Tyr Asp		
[0677]	210	215	220
[0678]	Glu Ile Glu Val Phe Pro Leu Asn Val Tyr Asp Val Gln Leu Thr Lys		
[0679]	225	230	235
[0680]	Thr Gly Ser Val Cys Asp Phe Gly Phe Ala Val Thr Ala Gln Val Asp		
[0681]	245	250	255
[0682]	Glu Arg Gln His Leu Ser Arg Ile Phe Ile Ser Asp Val Leu Pro Asp		
[0683]	260	265	270
[0684]	Gly Leu Ala Tyr Gly Glu Gly Leu Arg Lys Gly Asn Glu Ile Met Thr		
[0685]	275	280	285
[0686]	Leu Asn Gly Glu Ala Val Ser Asp Leu Asp Leu Lys Gln Met Glu Ala		
[0687]	290	295	300
[0688]	Leu Phe Ser Glu Lys Ser Val Gly Leu Thr Leu Ile Ala Arg Pro Pro		
[0689]	305	310	315
[0690]	Asp Thr Lys Ala Thr Leu Cys Thr Ser Trp Ser Asp Ser Asp Leu Phe		
[0691]	325	330	335
[0692]	Ser Arg Asp Gln Lys Ser Leu Leu Pro Pro Pro Asn Gln Ser Gln Leu		
[0693]	340	345	350
[0694]	Leu Glu Glu Phe Leu Asp Asn Phe Lys Lys Asn Thr Ala Asn Asp Phe		
[0695]	355	360	365
[0696]	Ser Asn Val Pro Asp Ile Thr Thr Gly Leu Lys Arg Ser Gln Thr Asp		
[0697]	370	375	380
[0698]	Gly Thr Leu Asp Gln Val Ser His Arg Glu Lys Met Glu Gln Thr Phe		
[0699]	385	390	395
[0700]	Arg Ser Ala Glu Gln Ile Thr Ala Leu Cys Arg Ser Phe Asn Asp Ser		
[0701]	405	410	415

[0702]	Gln	Ala	Asn	Gly	Met	Glu	Gly	Pro	Arg	Glu	Asn	Gln	Asp	Pro	Pro	Pro
[0703]				420				425					430			
[0704]	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	His	Leu	Ser	Asp	Ala	Asp	Arg	Leu	Arg	Lys	Val
[0705]			435					440					445			
[0706]	Ile	Gln	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Glu	Lys	Ser	Tyr	Val	Lys	Asp	Leu	Ser
[0707]		450						455					460			
[0708]	Cys	Leu	Phe	Glu	Leu	Tyr	Leu	Glu	Pro	Leu	Gln	Asn	Glu	Thr	Phe	Leu
[0709]	465					470					475					480
[0710]	Thr	Gln	Asp	Glu	Met	Glu	Ser	Leu	Phe	Gly	Ser	Leu	Pro	Glu	Met	Leu
[0711]				485						490					495	
[0712]	Glu	Phe	Gln	Lys	Val	Phe	Leu	Glu	Thr	Leu	Glu	Asp	Gly	Ile	Ser	Ala
[0713]			500							505				510		
[0714]	Ser	Ser	Asp	Phe	Asn	Thr	Leu	Glu	Thr	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Lys	Leu
[0715]			515							520				525		
[0716]	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Asp	His	Phe	Lys
[0717]		530						535					540			
[0718]	Leu	Tyr	Ser	Gly	Phe	Cys	Ala	Asn	His	Ile	Lys	Val	Gln	Lys	Val	Leu
[0719]	545					550					555					560
[0720]	Glu	Arg	Ala	Lys	Thr	Asp	Lys	Ala	Phe	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Arg
[0721]				565						570					575	
[0722]	Asn	Pro	Thr	Lys	Gln	His	Ser	Ser	Thr	Leu	Glu	Ser	Tyr	Leu	Ile	Lys
[0723]			580							585				590		
[0724]	Pro	Val	Gln	Arg	Val	Leu	Lys	Tyr	Pro	Leu	Leu	Leu	Lys	Glu	Leu	Val
[0725]			595							600				605		
[0726]	Ser	Leu	Thr	Asp	Gln	Glu	Ser	Glu	Glu	His	Tyr	His	Leu	Thr	Glu	Ala
[0727]		610								615				620		
[0728]	Leu	Lys	Ala	Met	Glu	Lys	Val	Ala	Ser	His	Ile	Asn	Glu	Met	Gln	Lys
[0729]	625					630					635					640
[0730]	Ile	Tyr	Glu	Asp	Tyr	Gly	Thr	Val	Phe	Asp	Gln	Leu	Val	Ala	Glu	Gln
[0731]				645						650					655	
[0732]	Ser	Gly	Thr	Glu	Lys	Glu	Val	Thr	Glu	Leu	Ser	Met	Gly	Glu	Leu	Leu
[0733]			660							665				670		
[0734]	Met	His	Ser	Thr	Val	Ser	Trp	Leu	Asn	Pro	Phe	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys
[0735]			675							680				685		
[0736]	Ala	Arg	Lys	Asp	Leu	Glu	Leu	Thr	Val	Phe	Val	Phe	Lys	Arg	Ala	Val
[0737]		690								695				700		
[0738]	Ile	Leu	Val	Tyr	Lys	Glu	Asn	Cys	Lys	Leu	Lys	Lys	Lys	Leu	Pro	Ser
[0739]	705					710					715					720
[0740]	Asn	Ser	Arg	Pro	Ala	His	Asn	Ser	Thr	Asp	Leu	Asp	Pro	Phe	Lys	Phe

[0741]		725		730		735
[0742]	Arg Trp Leu Ile Pro Ile Ser Ala Leu Gln Val Arg Leu Gly Asn Pro					
[0743]		740		745		750
[0744]	Ala Gly Thr Glu Asn Asn Ser Ile Trp Glu Leu Ile His Thr Lys Ser					
[0745]		755		760		765
[0746]	Glu Ile Glu Gly Arg Pro Glu Thr Ile Phe Gln Leu Cys Cys Ser Asp					
[0747]		770		775		780
[0748]	Ser Glu Ser Lys Thr Asn Ile Val Lys Val Ile Arg Ser Ile Leu Arg					
[0749]	785		790		795	800
[0750]	Glu Asn Phe Arg Arg His Ile Lys Cys Glu Leu Pro Leu Glu Lys Thr					
[0751]		805		810		815
[0752]	Cys Lys Asp Arg Leu Val Pro Leu Lys Asn Arg Val Pro Val Ser Ala					
[0753]		820		825		830
[0754]	Lys Leu Ala Ser Ser Arg Ser Leu Lys Val Leu Lys Asn Ser Ser Ser					
[0755]		835		840		845
[0756]	Asn Glu Trp Thr Gly Glu Thr Gly Lys Gly Thr Leu Leu Asp Ser Asp					
[0757]		850		855		860
[0758]	Glu Gly Ser Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ser Ser Gly Cys Pro Thr Ala					
[0759]	865		870		875	880
[0760]	Glu Gly Arg Gln Asp Ser Lys Ser Thr Ser Pro Gly Lys Tyr Pro His					
[0761]		885		890		895
[0762]	Pro Gly Leu Ala Asp Phe Ala Asp Asn Leu Ile Lys Glu Ser Asp Ile					
[0763]		900		905		910
[0764]	Leu Ser Asp Glu Asp Asp Asp His Arg Gln Thr Val Lys Gln Gly Ser					
[0765]		915		920		925
[0766]	Pro Thr Lys Asp Ile Glu Ile Gln Phe Gln Arg Leu Arg Ile Ser Glu					
[0767]		930		935		940
[0768]	Asp Pro Asp Val His Pro Glu Ala Glu Gln Gln Pro Gly Pro Glu Ser					
[0769]	945		950		955	960
[0770]	Gly Glu Gly Gln Lys Gly Gly Glu Gln Pro Lys Leu Val Arg Gly His					
[0771]		965		970		975
[0772]	Phe Cys Pro Ile Lys Arg Lys Ala Asn Ser Thr Lys Arg Asp Arg Gly					
[0773]		980		985		990
[0774]	Thr Leu Leu Lys Ala Gln Ile Arg His Gln Ser Leu Asp Ser Gln Ser					
[0775]		995		1000		1005
[0776]	Glu Asn Ala Thr Ile Asp Leu Asn Ser Val Leu Glu Arg Glu Phe					
[0777]		1010		1015		1020
[0778]	Ser Val Gln Ser Leu Thr Ser Val Val Ser Glu Glu Cys Phe Tyr					
[0779]		1025		1030		1035

[0780]	Glu Thr Glu Ser His Gly Lys Ser															
[0781]	1040								1045							
[0782]	<210> 16															
[0783]	<211> 232															
[0784]	<212> PRT															
[0785]	<213> 智人															
[0786]	<400> 16															
[0787]	Met	Glu	Asp	Leu	Glu	Glu	Asp	Val	Arg	Phe	Ile	Val	Asp	Glu	Thr	Leu
[0788]	1			5			10			15						
[0789]	Asp	Phe	Gly	Gly	Leu	Ser	Pro	Ser	Asp	Ser	Arg	Glu	Glu	Glu	Asp	Ile
[0790]	20				25				30							
[0791]	Thr	Val	Leu	Val	Thr	Pro	Glu	Lys	Pro	Leu	Arg	Arg	Gly	Leu	Ser	His
[0792]	35				40				45							
[0793]	Arg	Ser	Asp	Pro	Asn	Ala	Val	Ala	Pro	Ala	Pro	Gln	Gly	Val	Arg	Leu
[0794]	50			55			60									
[0795]	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Ser	Pro	Glu	Lys	Leu	Glu	Glu	Ile	Leu	Asp	Glu
[0796]	65			70			75			80						
[0797]	Ala	Asn	Arg	Leu	Ala	Ala	Gln	Leu	Glu	Gln	Cys	Ala	Leu	Gln	Asp	Arg
[0798]	85				90				95							
[0799]	Glu	Ser	Ala	Gly	Glu	Gly	Leu	Gly	Pro	Arg	Arg	Val	Lys	Pro	Ser	Pro
[0800]	100				105				110							
[0801]	Arg	Arg	Glu	Thr	Phe	Val	Leu	Lys	Asp	Ser	Pro	Val	Arg	Asp	Leu	Leu
[0802]	115				120				125							
[0803]	Pro	Thr	Val	Asn	Ser	Leu	Thr	Arg	Ser	Thr	Pro	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
[0804]	130			135			140									
[0805]	Thr	Pro	Arg	Leu	Arg	Ser	Asn	Asp	Arg	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Leu
[0806]	145			150			155			160						
[0807]	Arg	Ala	Thr	Ser	Gly	Lys	Arg	Pro	Ser	Asn	Met	Lys	Arg	Glu	Ser	Pro
[0808]	165				170				175							
[0809]	Thr	Cys	Asn	Leu	Phe	Pro	Ala	Ser	Lys	Ser	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Leu
[0810]	180				185				190							
[0811]	Thr	Arg	Ser	Thr	Pro	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Pro	Ser	Gly	Arg
[0812]	195				200				205							
[0813]	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Pro	Thr	Pro	Ile	Arg	Ser	Val	Leu	Ala	Pro	Gln
[0814]	210			215			220									
[0815]	Pro	Ser	Thr	Ser	Asn	Ser	Gln	Arg								
[0816]	225			230												
[0817]	<210> 17															
[0818]	<211> 63															

[0819] <212> PRT  
[0820] <213> 智人  
[0821] <400> 17  
[0822] Met Leu Gly Gln Ser Ile Arg Arg Phe Thr Thr Ser Val Val Arg Arg  
[0823] 1 5 10 15  
[0824] Ser His Tyr Glu Glu Gly Pro Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ser Val Glu  
[0825] 20 25 30  
[0826] Asn Lys Trp Ser Leu Leu Ala Lys Met Cys Leu Tyr Phe Gly Ser Ala  
[0827] 35 40 45  
[0828] Phe Ala Thr Pro Phe Leu Val Val Arg His Gln Leu Leu Lys Thr  
[0829] 50 55 60

正常群体中的荧光强度水平						
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	R.S.D.
sE-选择素	-3754.00	35.15	-0.94	MMP-3	15660.06	5918.30
EGF	5015.80	4447.17	88.66	IP-10	3408.61	4279.11
IL-5	-293.76	1201.87	-409.13	IL-10	401.93	816.03
PAI-1(总)	4650.05	1273.31	27.38	MMP-8	2673.57	1392.34
抵抗素	3138.02	2234.38	71.20	MMP-2	24052.74	928.10
瘦素	8089.08	9137.49	112.96	G-CSF	-17.85	1164.65
sVCAM-1	1017.74	609.37	59.87	sFasL	59.40	29.11
MMP-13	0.30	6.35	2141.82	IL-8	7726.40	6653.62
SAA	1541.92	4224.24	273.96	TGF- $\alpha$	2521.01	2820.52
sICAM-1	-3488.15	1784.70	-51.16	IFN- $\gamma$	347.30	1150.62
CD40 配体	161.20	192.05	119.14	MPO	1960.51	4609.11
IL-7	-553.29	2222.61	-401.71	MIP- $\alpha$	2579.96	3201.87
C-肽	8734.89	8388.22	96.03	IL-1ra	828.88	1771.02
HGF	650.01	413.44	63.61	VEGF	4791.40	5321.58
CRP	10243.98	8699.54	84.92	IL-13	664.75	2013.87
IL- $\alpha$	6574.13	9870.69	150.14	胰岛素	1485.90	3380.72
MMP-7	309.12	88.76	28.71	IL-12(p70)	1174.46	4080.10
IL-4	2261.07	2731.85	120.82	IL-1B	778.53	2976.43
脂联素	24525.83	1290.90	5.26	GLP-1(活性)	708.76	2492.64
MMP-9	28540.58	803.64	2.82	Fractalkine	916.75	2024.48
GM-CSF	103.94	973.06	936.21	IL-2	534.85	1262.10
MMP-12	-2.29	2.48	-108.31	嗜酸细胞活化趋化因子	6342.86	6613.72
IL-15	231.98	679.37	292.85	MIP- $\beta$	1513.50	3551.71
IL-17	1680.73	4225.28	251.40	sFas	181.43	63.29
IL-12(p40) <sub>2</sub> 游离	171.55	1091.36	636.16	淀粉样蛋白(活性)	1447.02	4589.31
MIF	97.55	71.64	73.44	MMP-1	6010.22	4006.18
TNF- $\alpha$	1185.89	3586.20	302.41	高血糖素	1869.83	4635.13
I-TAC	19.16	34.72	181.17	MCP-1	27869.05	965.91
IL-6	3557.94	5666.10	159.25	SAP	24732.42	803.37
						3.25

图1A



肺癌群体中的荧光强度水平							
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
sE-选择素	-3710.76	26.27	-0.71	MMP-3	15470.68	5795.86	37.46
EGF	12471.39	9397.19	75.35	IP-10	5641.16	6148.52	108.99
IL-5	-947.96	859.85	-90.70	IL-10	1053.38	2430.64	230.75
PAI-1(总)	3776.85	1098.08	29.07	MMP-8	2845.20	1305.16	45.87
抵抗素	2084.83	853.26	40.93	MMP-2	23768.35	1272.05	5.35
瘦素	24.05	8538.62	35503.61	G-CSF	-209.22	896.64	-428.57
sVCAM-1	1364.62	912.59	66.88	sFasL	487.48	2434.79	499.46
MMP-13	-1.10	3.81	-345.47	IL-8	7258.97	8912.30	122.78
SAA	7712.92	10706.73	138.82	TGF- $\alpha$	1859.04	4739.54	254.95
sICAM-1	-2484.13	3305.66	-133.07	IFN- $\gamma$	248.91	1141.12	458.45
CD40配体	539.63	495.14	91.76	MPO	2899.33	5179.23	178.64
IL-7	-1723.03	869.90	-50.49	MIP-1 $\alpha$	4869.60	7669.88	157.51
C-肽	10380.92	8201.68	79.01	IL-1ra	298.27	535.27	179.46
HGF	560.93	421.36	75.12	VEGF	7222.50	6074.27	84.10
CRP	20810.52	6683.21	32.11	IL-13	373.67	713.36	190.90
IL-1 $\alpha$	404.89	5992.97	1480.15	胰岛素	1758.20	3177.46	180.72
MMP-7	583.63	674.48	115.57	IL-12(p70)	208.66	701.87	336.37
IL-4	422.10	1652.03	391.38	IL-1B	1278.97	3946.61	308.58
脂联素	24462.63	1616.93	6.61	GLP-1(活性)	229.15	437.88	191.09
MMP-9	27269.90	1233.41	4.52	Fractalkine	279.20	747.82	267.85
GM-CSF	-188.48	771.98	-409.58	IL-2	178.31	421.41	236.34
MMP-12	-0.65	2.25	-345.94	嗜酸细胞活化趋化因子	6982.76	6113.93	87.56
IL-15	19.63	139.23	709.13	MIP- $\beta$	924.40	2438.49	263.79
IL-17	265.67	812.81	305.94	sFas	214.14	140.95	65.82
IL-12(p40), 游离	-115.91	847.03	-730.77	淀粉样蛋白(活性)	889.30	1721.49	193.58
MIF	331.60	1019.01	307.30	MMP-1	7517.19	6016.10	80.03
TNF- $\alpha$	379.20	644.19	169.88	高血糖素	2319.96	3302.68	142.36
I-TAC	7.90	24.12	305.44	MCP-1	27622.58	1394.00	5.05
IL-6	1581.59	3261.99	206.25	SAP	24537.83	742.40	3.03

图1B

哮喘群体中的荧光强度水平						
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.	生物标记物	Ave	R.S.D.
sE-选择素	106.77	49.48	46.35	MMP-3	12561.00	6374.02
EGF	1891.44	2231.32	117.97	IP-10	2936.55	4067.24
IL-5	1652.42	2751.18	166.49	IL-10	230.17	601.55
PAI-1(总)	-2816.18	1591.94	-56.53	MMP-8	2134.40	1521.23
抵抗素	1113.54	1337.70	120.13	MMP-2	24772.42	2488.88
瘦素	17523.57	8823.12	50.35	G-CSF	164.26	1467.85
sVCAM-1	3784.43	856.94	22.64	sFasL	49.41	80.27
MMP-13	3.94	4.58	116.10	IL-8	5297.59	6465.20
SAA	1415.16	1503.12	106.22	TGF- $\alpha$	3565.40	4963.06
sICAM-1	5039.72	2494.41	49.49	IFN- $\gamma$	66.13	170.57
CD40配体	703.27	459.33	65.31	MPO	2477.35	3110.70
IL-7	-634.33	1674.74	-264.02	MIP- $\alpha$	3104.09	3288.61
C-肽	21354.00	5055.31	23.67	IL-1ra	573.51	893.00
HGF	904.47	455.18	50.33	VEGF	5570.03	4663.60
CRP	12052.08	8985.63	74.56	IL-13	541.10	816.76
IL-1 $\alpha$	5722.73	9910.91	173.19	胰岛素	2948.06	4584.49
MMP-7	385.99	137.37	35.59	IL-12(p70)	444.58	651.36
IL-4	2366.17	4127.72	174.45	IL-1B	166.73	367.22
脂联素	21241.91	3183.07	14.98	GLP-1(活性)	273.07	539.24
MMP-9	28559.72	916.63	3.21	Fractalkine	318.34	752.30
GM-CSF	574.11	1081.15	188.32	IL-2	386.20	561.42
MMP-12	-0.88	3.26	-372.85	嗜酸细胞活化趋化因子	6985.59	4047.59
IL-15	193.73	294.67	152.10	MIP- $\beta$	550.53	1038.97
IL-17	1267.20	2096.39	165.44	sFas	238.89	184.67
IL-12(p40),游离	361.39	899.35	248.86	淀粉样蛋白(活性)	995.40	2621.90
MIF	143.50	79.27	55.24	MMP-1	6968.82	5642.31
TNF- $\alpha$	917.00	878.85	95.84	高血糖素	1598.53	3655.30
I-TAC	20.77	12.07	58.12	MCP-1	27601.89	2359.19
IL-6	4559.95	6199.94	135.97	SAP	24394.42	1810.34
						7.42

图1C



平均荧光强度的百分比变化							
生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST	生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST
sE-选择素	-1.15	-102.84	-3600.09	MMP-3	-1.21	-19.79	-51.45
EGF	148.64	-62.29	1255.02	IP-10	65.50	-13.85	709.83
IL-5	222.70	-662.50	-104.99	IL-10	162.08	-42.73	-10.72
PAI-1(总)	-18.78	-160.56	-222.72	MMP-8	6.42	-20.17	122.89
抵抗素	-33.56	-64.51	186.59	MMP-2	-1.18	2.99	-7.54
瘦素	-99.70	116.63	-129.48	G-CSF	1072.30	-1020.42	293.76
sVCAM-1	34.08	271.85	-65.45	sFasL	720.72	-16.82	-14.38
MMP-13	-471.91	1229.05	-8.70	IL-8	-6.05	-31.44	339.52
SAA	400.22	-8.22	524.17	TGF- $\alpha$	-26.26	41.43	300.77
sICAM-1	-28.78	-244.48	-215.09	IFN- $\gamma$	-28.33	-80.96	232.69
CD40配体	234.76	336.27	-60.21	MPO	47.89	26.36	-218.24
IL-7	211.41	14.65	70.89	MIP- $\alpha$	88.75	20.32	147.13
C-肽	18.84	144.47	-58.39	IL-1ra	-64.02	-30.81	137.89
HGF	-13.70	39.15	-129.39	VEGF	50.74	16.25	115.00
CRP	103.15	17.65	117.23	IL-13	-43.79	-18.60	-101.85
IL- $\alpha$	-93.84	-12.95	-27.14	胰岛素	18.33	98.40	-82.50
MMP-7	88.80	24.87	-27.90	IL-12(p70)	-82.23	-62.15	-46.85
IL-4	-81.33	4.65	-65.13	IL-1B	64.28	-78.58	10.66
脂联素	-0.26	-13.39	12.60	GLP-1(活性)	-67.67	-61.47	70.47
MMP-9	-4.45	0.07	-3.87	Fractalkine	-69.54	-65.28	-43.21
GM-CSF	-281.34	452.37	-140.55	IL-2	-66.66	-27.79	14.84
MMP-12	-71.66	-61.85	-100.00	嗜酸细胞活化趋化因子	10.09	10.13	-64.76
IL-15	-91.54	-16.49	-8.38	MIP- $\beta$	-38.92	-63.63	7.17
IL-17	-84.19	-24.60	-94.81	sFas	18.03	31.67	-54.25
IL-12(p40) <sub>2</sub> 游离	-167.56	110.66	-297.38	淀粉样蛋白(活性)	-38.54	-31.21	18.55
MIF	239.94	47.11	267.31	MMP-1	25.07	15.95	-23.61
TNF- $\alpha$	-68.02	-22.67	-7.11	高血糖素	24.07	-14.51	-24.79
I-TAC	-58.79	8.37	-38.37	MCP-1	-0.88	-0.96	-0.24
IL-6	-55.55	28.16	-54.85	SAP	-0.79	-1.37	-2.51

图1D

以学生t值的概率表示的群体差异的显著性						
生物标记物	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST	生物标记物	LC vs NO	AST vs NO
sE-选择素	0.000	0.000	0.000	MMP-3	0.901	0.060
EGF	0.000	0.001	0.000	IP-10	0.108	0.669
IL-5	0.018	0.001	0.000	IL-10	0.169	0.368
PAI-1(总)	0.006	0.000	0.000	MMP-8	0.624	0.164
抵抗素	0.019	0.000	0.002	MMP-2	0.327	0.145
瘦素	0.001	0.000	0.000	G-CSF	0.479	0.602
sVCAM-1	0.039	0.000	0.000	sFasL	0.340	0.526
MMP-13	0.305	0.016	0.000	IL-8	0.819	0.165
SAA	0.005	0.881	0.003	TGF- $\alpha$	0.514	0.325
sICAM-1	0.149	0.000	0.000	IFN- $\gamma$	0.741	0.206
CD40配体	0.000	0.000	0.198	MPO	0.461	0.621
IL-7	0.009	0.877	0.003	MIP- $\alpha$	0.137	0.541
C-肽	0.467	0.000	0.000	IL-1ra	0.122	0.496
HGF	0.412	0.030	0.004	VEGF	0.105	0.557
CRP	0.000	0.440	0.000	IL-13	0.459	0.764
IL- $\alpha$	0.005	0.744	0.016	胰岛素	0.761	0.170
MMP-7	0.031	0.014	0.134	IL-12(p70)	0.206	0.354
IL-4	0.003	0.909	0.021	IL-1B	0.581	0.285
脂联素	0.868	0.000	0.000	GLP-1(活性)	0.357	0.369
MMP-9	0.000	0.933	0.000	Fractalkine	0.111	0.147
GM-CSF	0.202	0.037	0.003	IL-2	0.148	0.569
MMP-12	0.009	0.037	0.760	嗜酸细胞活化趋化因子	0.699	0.660
IL-15	0.039	0.785	0.005	MIP- $\beta$	0.457	0.173
IL-17	0.077	0.642	0.018	sFas	0.251	0.114
IL-12(p40),游离	0.259	0.475	0.042	淀粉样蛋白(活性)	0.575	0.650
MIF	0.215	0.024	0.335	MMP-1	0.258	0.456
TNF- $\alpha$	0.230	0.701	0.010	高血糖素	0.690	0.806
I-TAC	0.150	0.818	0.014	MCP-1	0.429	0.570
IL-6	0.103	0.523	0.025	SAP	0.334	0.357
						0.691

图1E



正常群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	2339.70	1601.88	68.46
抵抗素	114.63	91.26	79.61
PAI-1	366.00	424.13	115.88
sE-选择素	63.11	49.58	78.55
sVCAM-1	1634.10	408.80	25.02
sICAM-1	3541.68	1752.76	49.49
MPO	717.62	1645.83	229.35
CRP	8839.73	6391.84	72.31
SAA	1970.35	3668.84	186.20
SAP	2160.88	597.89	27.67
瘦素	2638.03	3025.87	114.70
GLP-1	57.77	100.58	174.10
淀粉样蛋白(总)	120.65	256.04	212.21
C-肽	5015.95	2022.03	40.31
胰岛素	322.77	436.71	135.30
Sfas	49.72	183.17	368.37
sFSI	13.17	12.32	93.54
MIF	61.95	113.33	182.95
IL-1 $\beta$	23.50	11.80	50.24
IL-2	13.13	55.39	421.85
IL-1ra	22.32	24.11	108.02
IL-4	112.05	66.15	59.03
IL-5	17.40	19.03	109.38
IL-6	36.69	50.08	136.52
IL-7	14.32	5.44	37.95
TGF- $\alpha$	32.10	8.07	25.13
Fractalkine	12.69	3.15	24.80
IL-8	280.43	703.76	250.96
IL-10	12.55	3.87	30.82
IL-15	24.21	4.43	18.28
IL-17	36.44	13.75	37.74
IL-1 $\alpha$	83.74	148.45	177.27
IFN- $\gamma$	21.75	5.92	27.23
G-CSF	23.75	4.58	19.27
GM-CSF	27.98	14.45	51.65
TNF- $\alpha$	39.67	17.41	43.88
MCP-1	49.72	34.31	69.02
IL-12 (p40) <sub>2</sub> 游离	24.17	7.86	32.54
MIP-1 $\alpha$	39.78	27.14	68.22
MIP-1 $\beta$	20.27	9.77	48.19
VEGF	41.55	13.17	31.71

图2A

肺癌群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	2534.09	1827.31	72.11
抵抗素	149.61	142.26	95.09
PAI-1	629.60	307.11	48.78
sE-选择素	36.61	58.58	160.04
sVCAM-1	1599.09	586.93	36.70
sICAM-1	3079.69	1607.64	52.20
MPO	3000.57	2145.32	71.50
CRP	12563.08	6483.62	51.61
SAA	7173.28	7659.62	106.78
SAP	1161.51	897.26	77.25
瘦素	802.52	1210.97	150.90
GLP-1	135.12	727.35	538.29
淀粉样蛋白(总)	301.16	1096.20	363.99
C-肽	2820.47	1931.78	68.49
胰岛素	231.23	704.98	304.88
Sfas	42.69	32.34	75.77
sFSI	8.88	5.26	59.19
MIF	126.13	225.30	178.62
IL-1 $\beta$	25.60	3.06	11.94
IL-2	9.61	3.44	35.78
IL-1ra	26.67	6.50	24.39
IL-4	90.91	45.70	50.27
IL-5	14.17	4.90	34.60
IL-6	56.88	201.09	353.57
IL-7	27.30	115.37	422.52
TGF- $\alpha$	32.23	8.82	27.38
Fractalkine	13.29	3.05	22.97
IL-8	98.68	120.57	122.19
IL-10	22.46	74.90	333.47
IL-15	24.30	2.82	11.61
IL-17	50.64	39.88	78.76
IL-1 $\alpha$	48.51	23.72	48.91
IFN- $\gamma$	23.99	6.93	28.87
G-CSF	24.96	16.23	65.03
GM-CSF	28.98	3.60	12.43
TNF- $\alpha$	90.78	565.51	622.96
MCP-1	149.53	230.71	154.29
IL-12 (p40), 游离	21.72	8.15	37.51
MIP-1 $\alpha$	63.94	150.25	235.00
MIP-1 $\beta$	38.30	127.37	332.54
VEGF	40.73	22.15	54.38

图2B

肺癌群体中的荧光强度水平			
生物标记物	Ave	S.D.	R.S.D.
脂联素	3035.92	2008.84	66.17
抵抗素	265.24	189.24	71.35
PAI-1	788.76	267.12	33.87
sE-选择素	38.80	30.29	78.07
sVCAM-1	2988.12	948.06	31.73
sICAM-1	3466.48	1326.54	38.27
MPO	4005.47	2572.12	64.22
CRP	10609.85	6186.73	58.31
SAA	3862.88	4256.70	110.19
SAP	2558.42	654.11	25.57
瘦素	2901.26	3238.21	111.61
GLP-1	133.45	627.72	470.36
淀粉样蛋白(总)	347.48	1257.27	361.82
C-肽	5798.84	2767.02	47.72
胰岛素	493.28	1468.20	297.64
Sfas	82.05	41.68	50.80
sFSI	33.56	50.68	151.01
MIF	69.89	48.66	69.62
IL-1 $\beta$	41.58	151.82	365.11
IL-2	12.75	3.63	28.46
IL-1ra	27.03	5.07	18.78
IL-4	216.14	368.04	170.28
IL-5	42.86	89.64	209.14
IL-6	174.63	694.85	397.90
IL-7	28.25	15.68	55.53
TGF- $\alpha$	43.24	13.20	30.54
Fractalkine	16.13	3.54	21.96
IL-8	1123.79	2876.50	255.96
IL-10	15.80	3.81	24.10
IL-15	30.22	8.18	27.08
IL-17	57.59	27.56	47.86
IL-1 $\alpha$	294.98	854.12	289.55
IFN- $\gamma$	26.60	5.96	22.40
G-CSF	32.29	14.01	43.40
GM-CSF	40.62	33.59	82.70
TNF- $\alpha$	88.03	350.87	398.57
MCP-1	555.77	2390.21	430.08
IL-12(p40),游离	29.45	8.77	29.77
MIP-1 $\alpha$	136.92	834.62	609.56
MIP-1 $\beta$	30.17	41.55	137.72
VEGF	54.31	19.95	36.73

图2C



平均荧光的百分比荧光变化			
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
脂联素	8.308023	29.756609	16.5298599
抵抗素	30.52113	131.39591	43.5940182
PAI-1	72.02467	115.509824	20.1778046
sE-选择素	-41.9987	-38.524081	5.65196398
sVCAM-1	-2.14221	82.8602657	46.4849324
sICAM-1	-13.0445	-2.1233592	11.1580584
MPO	318.1283	458.159543	25.0880246
CRP	42.12063	20.02461	-18.409577
SAA	264.0607	96.0500618	-85.697828
SAP	-46.2484	18.3969983	54.6005061
瘦素	-69.579	9.97796417	72.3390188
GLP-1	133.9041	131.013935	-1.2510585
淀粉样蛋白(总)	149.6069	188.001524	13.3314104
C-肽	-43.77	15.6079318	51.3614645
胰岛素	-28.3602	52.8249719	53.1230023
Sfas	-14.1487	65.0120998	47.972753
sFSI	-32.5859	154.781105	73.5403963
MIF	103.6145	12.821492	-80.474883
IL-1 $\beta$	8.95437	76.9673003	38.4324848
IL-2	-26.8184	-2.8675535	24.6579321
IL-1ra	19.49224	21.1124424	1.33776455
IL-4	-18.8655	92.8892423	57.9372345
IL-5	-18.5965	146.294659	66.9487515
IL-6	55.02707	375.999006	67.4312203
IL-7	90.62035	97.1867053	3.33001776
TGF- $\alpha$	0.411397	34.7028941	25.4571344
Fractalkine	4.789211	27.1132799	17.5623423
IL-8	-64.8117	300.737772	91.2191083
IL-10	79.03757	25.9054886	-42.199971
IL-15	0.349499	24.7932651	19.5874082
IL-17	38.98752	58.0586958	12.0658817
IL-1 $\alpha$	-42.0762	252.257187	83.5563807
IFN- $\gamma$	10.33321	22.3173905	9.79761046
G-CSF	5.06491	35.9358549	22.7099358
GM-CSF	3.606656	45.1976606	28.6444042
TNF- $\alpha$	128.8153	121.889912	-3.1211056
MCP-1	200.7569	1017.85782	73.0952475
IL-12 (p40), 游离	-10.1185	21.8436008	26.2320627
MIP-1 $\alpha$	60.73545	244.225273	53.3051572
MIP-1 $\beta$	88.94775	48.82232	-26.96197
VEGF	-1.96318	30.7326781	25.0097033

图2D



以学生t值的概率表示的群体差异的显著性			
生物标记物	TLC vs. NO	TAST vs. NO	TAST vs. LC
脂联素	0.306	0.001	0.039
抵抗素	0.007	0.000	0.000
PAI-1	0.000	0.000	0.000
sE-选择素	0.000	0.000	0.723
sVCAM-1	0.526	0.000	0.000
sICAM-1	0.014	0.700	0.043
MPO	0.000	0.000	0.001
CRP	0.000	0.022	0.016
SAA	0.000	0.000	0.000
SAP	0.000	0.000	0.000
瘦素	0.000	0.486	0.000
GLP-1	0.157	0.112	0.985
淀粉样蛋白(总)	0.032	0.019	0.755
C-肽	0.000	0.006	0.000
胰岛素	0.151	0.145	0.061
Sfas	0.647	0.072	0.000
sFSI	0.000	0.000	0.000
MIF	0.001	0.490	0.011
IL-1 $\beta$	0.037	0.111	0.204
IL-2	0.444	0.944	0.000
IL-1ra	0.035	0.046	0.632
IL-4	0.001	0.000	0.000
IL-5	0.046	0.000	0.000
IL-6	0.193	0.008	0.053
IL-7	0.130	0.000	0.933
TGF- $\alpha$	0.888	0.000	0.000
Fractalkine	0.079	0.000	0.000
IL-8	0.002	0.000	0.000
IL-10	0.075	0.000	0.357
IL-15	0.841	0.000	0.000
IL-17	0.000	0.000	0.121
IL-1 $\alpha$	0.005	0.001	0.001
IFN- $\gamma$	0.002	0.000	0.002
G-CSF	0.341	0.000	0.000
GM-CSF	0.411	0.000	0.000
TNF- $\alpha$	0.224	0.064	0.965
MCP-1	0.000	0.005	0.042
IL-12(p40), 游离	0.006	0.000	0.000
MIP-1 $\alpha$	0.034	0.117	0.302
MIP-1 $\beta$	0.053	0.002	0.524
VEGF	0.679	0.000	0.000

图2E

正常群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2259.55	1504.98	66.61	IL-17	37.60	13.52	35.95
抵抗素	124.37	90.22	72.55	IL-1a	95.36	183.32	194.33
PAI-1 <sup>a</sup>	335.10	371.63	110.90	IFN- $\gamma$	23.30	9.28	39.81
sE-选择素	60.34	47.58	78.85	G-CSF	23.84	4.12	17.29
sVCAM-1	1753.31	513.04	29.26	GM-CSF	28.60	12.57	43.94
sICAM-1	3295.75	1574.35	47.77	TNF- $\alpha$	43.52	15.71	36.10
MPO	592.73	1503.40	253.64	MCP-1	46.39	29.47	63.51
CRP	8384.00	6292.94	75.06	IL-12 (p40)	24.93	7.26	29.11
SAA	2202.71	4017.36	182.38	MIP-1a	41.04	27.61	67.27
SAP	2200.71	570.75	25.93	MIP-1 $\beta$	21.28	9.86	46.35
瘦素 <sup>1</sup>	2204.67	2771.37	125.70	VEGF	40.80	11.45	28.07
GLP-1	56.21	102.46	182.27	IL12 (p70)	7.66	36.69	479.00
淀粉样蛋白 (总)	142.47	339.44	238.25	IL-13	11.41	57.04	499.86
C-肽	4748.58	1971.09	41.51	MMP-2	155.73	439.49	282.21
胰岛素	278.12	424.50	152.63	MMP-1	103.52	179.41	173.31
Sfas	58.81	148.38	252.31	MMP-3	6668.81	2442.77	36.63
sFSI	15.13	16.89	111.59	嗜酸细胞活化趋化因子	196.78	208.46	105.94
MIF	52.08	112.39	215.81	瘦素 <sup>2</sup>	3767.80	3885.08	103.11
IL-1 $\beta$	23.71	9.52	40.16	IP-10	543.43	820.15	150.92
IL-2	12.26	44.02	358.99	MMP-9	1090.51	1599.16	146.64
IL-1ra	23.11	19.35	83.77	MMP-13	9.95	35.67	358.67
IL-4	114.39	72.33	63.23	PAI-1 <sup>b</sup>	38.94	98.35	252.58
IL-5	18.37	18.35	99.90	I-TAC	30.16	154.83	513.40
IL-6	40.99	56.56	137.98	MMP-12	12.41	27.69	223.09
IL-7	15.82	6.61	41.79	HGF	206.22	619.73	300.52
TGF- $\alpha$	31.46	8.00	25.44	MMP-7	1004.07	577.62	57.53
Fractalkine	13.36	3.35	25.09	EGF	30.91	49.02	158.60
IL-8	239.47	629.22	262.76	sCD40 配体	155.50	434.04	279.12
IL-10	13.06	3.63	27.82	MMP-8	70.26	318.85	453.80
IL-15	24.53	4.27	17.42				

图3A

正常群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	3563.76	2288.94	64.23	IL-17	46.36	29.90	64.51
抵抗素	191.29	136.17	71.19	IL-1 $\alpha$	122.68	394.79	321.80
PAI-1 <sup>A</sup>	787.03	389.14	49.44	IFN- $\gamma$	28.31	9.99	35.29
sE-选择素	41.71	45.85	109.94	G-CSF	29.55	19.35	65.51
sVCAM-1	1422.20	548.56	38.57	GM-CSF	33.26	10.06	30.23
sICAM-1	3121.73	1440.47	46.14	TNF- $\alpha$	75.33	359.82	477.69
MPO	2188.38	1952.85	89.24	MCP-1	183.83	210.11	114.29
CRP	12951.79	5490.37	42.39	IL-12 (p40)	26.01	8.07	31.01
SAA	7383.07	6685.22	90.55	MIP-1 $\alpha$	53.41	97.52	182.57
SAP	1663.82	907.73	54.56	MIP-1 $\beta$	33.74	81.49	241.55
瘦素 <sup>1</sup>	1441.00	1806.76	125.38	VEGF	43.93	17.22	39.19
GLP-1	130.29	700.99	538.03	IL-12(p70)	46.82	92.35	197.24
淀粉样蛋白(总)	337.43	1028.44	304.79	IL-13	401.00	520.85	129.89
C-肽	3431.59	2603.38	75.87	MMP-2	165.31	320.62	193.95
胰岛素	373.06	777.90	208.52	MMP-1	744.40	766.38	102.95
Sfas	68.60	41.26	60.15	MMP-3	8137.21	3111.85	38.24
sFSI	18.15	58.41	321.91	嗜酸细胞活化趋化因子	818.65	576.64	70.44
MIF	76.00	155.45	204.54	瘦素 <sup>2</sup>	3214.92	3305.20	102.81
IL-1 $\beta$	27.08	4.32	15.94	IP-10	1846.73	1381.81	74.82
IL-2	11.66	5.89	50.57	MMP-9	3141.11	2616.52	83.30
IL-1ra	29.38	9.12	31.04	MMP-13	21.06	189.11	898.16
IL-4	154.43	214.60	138.96	PAI-1 <sup>B</sup>	268.11	201.13	75.02
IL-5	26.12	43.27	165.65	I-TAC	429.48	315.35	73.43
IL-6	74.67	185.61	248.58	MMP-12	32.74	168.74	515.37
IL-7	23.67	73.58	310.88	HGF	678.43	787.38	116.06
TGF- $\alpha$	37.56	12.62	33.59	MMP-7	2070.90	1166.98	56.35
Fractalkine	15.27	4.37	28.58	EGF	455.13	462.40	101.60
IL-8	168.26	286.40	170.21	sCD40配体	120.25	367.11	305.30
IL-10	20.28	47.88	236.16	MMP-8	284.02	494.63	174.15
IL-15	28.90	7.04	24.37				

图3B



哮喘群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D	R.S.D.
脂联素	2963.37	1855.21	62.60	IL-17	48.31	24.48	50.68
抵抗素	290.12	347.80	119.88	IL-1 $\alpha$	250.35	734.45	293.38
PAI-1 <sup>A</sup>	791.20	259.58	32.81	IFN- $\gamma$	27.57	6.28	22.79
sE-选择素	37.42	26.25	70.14	G-CSF	27.42	12.61	45.98
sVCAM-1	2580.30	1000.17	38.76	GM-CSF	35.60	26.94	75.67
sICAM-1	3202.40	1322.66	41.30	TNF- $\alpha$	69.25	272.27	393.15
MPO	3799.80	2433.44	64.04	MCP-1	436.56	1969.47	451.13
CRP	10529.32	5894.42	55.98	IL-12 (p40)	26.81	8.15	30.41
SAA	3637.04	3965.44	109.03	MIP-1 $\alpha$	97.63	647.11	662.84
SAP	2336.72	646.89	27.68	MIP-1 $\beta$	26.41	32.51	123.10
瘦素 <sup>1</sup>	3009.58	2925.20	97.20	VEGF	46.98	18.08	38.48
GLP-1	106.06	513.75	484.39	IL12 (p70)	32.48	54.69	168.40
淀粉样蛋白 (总)	274.00	1007.69	367.77	IL-13	297.79	362.17	121.62
C-肽	5509.05	2653.46	48.17	MMP-2	184.87	248.32	134.32
胰岛素	407.57	1178.79	289.22	MMP-1	192.84	280.81	145.61
Sfas	76.93	40.19	52.24	MMP-3	6150.32	2828.47	45.99
sFSI	31.20	48.27	154.71	嗜酸细胞活化趋化因子	652.21	484.14	74.23
MIF	61.77	80.34	130.06	瘦素 <sup>2</sup>	4322.85	3756.93	86.91
IL-1 $\beta$	34.22	117.74	344.13	IP-10	1575.99	1241.02	78.75
IL-2	12.75	3.38	26.52	MMP-9	4097.20	2679.44	65.40
IL-1ra	26.25	5.19	19.76	MMP-13	9.37	38.54	411.12
IL-4	190.65	318.74	167.19	PAI-1 <sup>B</sup>	461.47	358.67	77.72
IL-5	36.72	75.10	204.50	I-TAC	783.04	637.12	81.36
IL-6	132.01	548.69	415.63	MMP-12	20.79	42.60	204.89
IL-7	23.30	13.78	59.16	HGF	1381.06	921.98	66.76
TGF- $\alpha$	38.36	16.97	44.25	MMP-7	487.07	493.70	101.36
Fractalkine	15.87	3.41	21.51	EGF	419.64	417.55	99.50
IL-8	829.39	2332.42	281.22	sCD40配体	175.32	259.04	147.75
IL-10	15.64	4.29	27.42	MMP-8	140.35	889.83	634.00
IL-15	27.01	7.96	29.47				

图3C

平均荧光强度的百分比变化									
生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	AST vs. NO	AST vs. LC
脂联素	31.15	57.72	-20.26	IL-17	28.48	23.29	4.04		
抵抗素	133.28	53.81	34.07	IL-1 $\alpha$	162.52	28.65	51.00		
PAI-1 <sup>A</sup>	136.11	134.86	0.53	IFN- $\gamma$	18.31	21.46	-2.67		
sE-选择素	-37.99	-30.88	-11.46	G-CSF	15.02	23.95	-7.76		
sVCAM-1	47.17	-18.89	44.88	GM-CSF	24.45	16.28	6.57		
sICAM-1	-2.83	-5.28	2.52	TNF- $\alpha$	59.14	73.10	-8.77		
MPO	541.07	269.21	42.41	MCP-1	841.00	296.25	57.89		
CRP	25.59	54.48	-23.01	IL-12 (p40)	7.53	4.30	3.00		
SAA	65.12	235.18	-103.00	MIP-1 $\alpha$	137.86	30.14	45.29		
SAP	6.18	-24.40	28.80	MIP-1 $\beta$	24.09	58.53	-27.75		
瘦素 <sup>1</sup>	36.51	-34.64	52.12	VEGF	15.13	7.67	6.48		
GLP-1	88.68	131.77	-22.84	IL12 (p70)	324.00	511.21	-44.15		
淀粉样蛋白 (总)	92.32	136.84	-23.15	IL-13	2509.42	3413.77	-34.66		
C-肽	16.01	-27.73	37.71	MMP-2	18.71	6.15	10.58		
胰岛素	46.55	34.14	8.47	MMP-1	86.29	619.10	-286.01		
Sfas	30.81	16.64	10.83	MMP-3	-7.77	22.02	-32.31		
sFSL	106.17	19.89	41.85	嗜酸细胞活化趋化因子	231.44	316.02	-25.52		
MIF	18.62	45.93	-23.03	瘦素 <sup>2</sup>	14.73	-14.67	25.63		
IL-1 $\beta$	44.28	14.18	20.86	IP-10	190.01	239.83	-17.18		
IL-2	3.97	-4.95	8.58	MMP-9	275.71	188.04	23.34		
IL-1ra	13.62	27.16	-11.92	MMP-13	-5.75	111.71	-124.61		
IL-4	66.67	35.00	19.00	PAI-1 <sup>b</sup>	1085.19	588.59	41.90		
IL-5	99.90	42.20	28.87	I-TAC	2496.41	1324.07	45.15		
IL-6	222.04	82.15	43.44	MMP-12	67.51	163.78	-57.47		
IL-7	47.25	49.61	-1.60	HGF	569.70	228.98	50.88		
TGF- $\alpha$	21.95	19.41	2.08	MMP-7	-51.49	106.25	-325.18		
Fractalkine	18.84	14.34	3.78	EGF	1257.75	1372.57	-8.46		
IL-8	246.35	-29.74	79.71	sCD40 配体	12.74	-22.67	31.41		
IL-10	19.70	55.21	-29.66	MMP-8	99.75	304.23	-102.36		
IL-15	10.11	17.84	-7.02						

图3D



以学生t值的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	TAST vs. NO	TLC vs. NO	TAST vs. LC	生物标记物	TAST vs. NO	TLC vs. NO	TAST vs. LC
脂联素	0.000	0.000	0.002	IL-17	0.000	0.000	0.449
抵抗素	0.000	0.000	0.000	IL-1 $\alpha$	0.001	0.279	0.009
PAI-1 <sup>a</sup>	0.000	0.000	0.896	IFN- $\gamma$	0.000	0.000	0.367
sE-选择素	0.000	0.000	0.246	G-CSF	0.000	0.000	0.181
sVCAM-1	0.000	0.000	0.000	GM-CSF	0.000	0.000	0.146
sICAM-1	0.508	0.143	0.529	TNF- $\alpha$	0.110	0.134	0.842
MPO	0.000	0.000	0.000	MCP-1	0.001	0.000	0.016
CRP	0.000	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.010	0.079	0.277
SAA	0.000	0.000	0.000	MIP-1 $\alpha$	0.139	0.037	0.205
SAP	0.018	0.000	0.000	MIP-1 $\beta$	0.013	0.010	0.246
瘦素 <sup>1</sup>	0.003	0.000	0.000	VEGF	0.000	0.008	0.057
GLP-1	0.111	0.076	0.681	IL12 (p70)	0.000	0.000	0.053
淀粉样蛋白 (总)	0.042	0.002	0.497	IL-13	0.000	0.000	0.017
C-肽	0.000	0.000	0.000	MMP-2	0.417	0.749	0.473
胰岛素	0.020	0.063	0.685	MMP-1	0.000	0.000	0.000
Sfas	0.110	0.232	0.026	MMP-3	0.036	0.000	0.000
sFSL	0.000	0.397	0.010	嗜酸细胞活化趋化因子	0.000	0.000	0.001
MIF	0.314	0.029	0.250	瘦素 <sup>2</sup>	0.129	0.051	0.000
IL-1 $\beta$	0.133	0.000	0.251	IP-10	0.000	0.000	0.027
IL-2	0.882	0.796	0.021	MMP-9	0.000	0.000	0.000
IL-1ra	0.033	0.000	0.000	MMP-13	0.870	0.326	0.413
IL-4	0.000	0.003	0.119	PAI-1 <sup>a</sup>	0.000	0.000	0.000
IL-5	0.000	0.005	0.038	I-TAC	0.000	0.000	0.000
IL-6	0.005	0.003	0.072	MMP-12	0.010	0.044	0.350
IL-7	0.000	0.072	0.946	HGF	0.000	0.000	0.000
TGF- $\alpha$	0.000	0.000	0.539	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.000	0.000	0.107	EGF	0.000	0.000	0.386
IL-8	0.000	0.056	0.000	sCD40 配体	0.580	0.263	0.072
IL-10	0.000	0.011	0.195	MMP-8	0.224	0.000	0.016
IL-15	0.000	0.000	0.005				

图3E

正常女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2116.17	1225.14	57.89	IL-17	41.58	12.84	30.88
抵抗素	158.01	95.09	60.18	IL-1 $\alpha$	83.31	155.36	186.48
PAI-1 <sup>A</sup>	499.52	438.77	87.84	IFN- $\gamma$	26.73	11.79	44.13
sE-选择素	75.37	56.07	74.40	G-CSF	26.24	3.43	13.09
sVCAM-1	1658.49	448.12	27.02	GM-CSF	30.93	4.43	14.32
sICAM-1	3520.37	1512.81	42.97	TNF- $\alpha$	54.88	13.94	25.40
MPO	1269.64	2084.74	164.20	MCP-1	59.33	39.47	66.53
CRP	7532.14	5561.16	73.83	IL-12 (p40)	27.09	6.13	22.64
SAA	1773.59	3197.93	180.31	MIP-1 $\alpha$	50.13	39.77	79.34
SAP	2238.83	555.16	24.80	MIP-1 $\beta$	26.92	11.02	40.96
瘦素 <sup>1</sup>	860.83	1311.22	152.32	VEGF	43.79	9.56	21.83
GLP-1	54.12	99.58	184.01	IL-12(p70)	7.87	11.21	142.41
淀粉样蛋白(总)	161.50	469.30	290.59	IL-13	27.17	74.25	273.33
C-肽	4048.15	1725.03	42.61	MMP-2	132.15	148.40	112.30
胰岛素	287.45	463.63	161.29	MMP-1	182.66	242.24	132.62
Sfas	63.98	42.36	66.21	MMP-3	7467.26	2419.60	32.40
sFSI	13.35	10.94	81.94	嗜酸细胞活化趋化因子	289.67	253.39	87.48
MIF	105.73	157.68	149.14	瘦素 <sup>2</sup>	2169.69	2831.50	130.50
IL-1 $\beta$	26.63	13.82	51.90	IP-10	452.58	410.35	90.67
IL-2	11.04	2.32	21.05	MMP-9	1713.45	2162.04	126.18
IL-1ra	24.48	3.85	15.71	MMP-13	14.07	51.00	362.52
IL-4	105.32	60.09	57.05	PAI-1 <sup>B</sup>	66.22	113.55	171.47
IL-5	18.93	19.27	101.80	I-TAC	92.89	207.98	223.91
IL-6	43.44	57.12	131.50	MMP-12	15.55	36.33	233.59
IL-7	17.80	6.28	35.26	HGF	538.75	846.22	157.07
TGF- $\alpha$	34.76	7.54	21.70	MMP-7	1163.17	547.69	47.09
Fractalkine	14.96	2.95	19.71	EGF	48.56	64.54	132.92
IL-8	401.98	915.65	227.79	sCD40配体	139.86	213.56	152.69
IL-10	14.76	3.07	20.81	MMP-8	222.46	446.02	200.50
IL-15	26.97	3.76	13.93				

图4A



患肺癌的女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	4041.07	2456.96	60.80	IL-17	45.15	20.95	46.40
抵抗素	165.14	104.34	63.18	IL-1 $\alpha$	101.95	454.84	446.12
PAI-1 <sup>A</sup>	680.06	281.74	41.43	IFN- $\gamma$	29.47	10.86	36.86
sE-选择素	39.28	24.76	63.02	G-CSF	28.03	7.27	25.95
sVCAM-1	1486.20	580.24	39.04	GM-CSF	33.00	6.80	20.61
sICAM-1	3129.94	1388.46	44.36	TNF- $\alpha$	113.63	639.16	562.50
MPO	2236.00	2021.46	90.41	MCP-1	175.20	224.24	127.99
CRP	12373.56	6171.04	49.87	IL-12 (p40)	25.63	9.73	37.96
SAA	6407.43	6756.26	105.44	MIP-1 $\alpha$	67.31	169.37	251.61
SAP	1610.90	912.77	56.66	MIP-1 $\beta$	41.90	143.28	341.91
瘦素 <sup>1</sup>	1836.07	2086.83	113.66	VEGF	41.74	11.81	28.30
GLP-1	112.59	751.23	667.22	IL-12(p70)	58.24	142.89	245.35
淀粉样蛋白(总)	252.51	919.35	364.09	IL-13	410.97	510.37	124.18
C-肽	3270.49	2492.50	76.21	MMP-2	139.64	205.55	147.20
胰岛素	338.74	801.56	236.63	MMP-1	602.07	546.07	90.70
Sfas	64.72	36.09	55.76	MMP-3	7690.73	3309.64	43.03
sFSI	13.51	21.88	161.99	嗜酸细胞活化趋化因子	814.32	573.07	70.37
MIF	55.10	97.46	176.88	瘦素 <sup>2</sup>	3933.88	3864.56	98.24
IL-1 $\beta$	27.70	4.44	16.03	IP-10	1631.25	1066.13	65.36
IL-2	12.03	5.77	47.98	MMP-9	3423.98	2497.43	72.94
IL-1ra	29.50	8.33	28.23	MMP-13	11.66	33.41	286.54
IL-4	130.02	173.21	133.21	PAI-1 <sup>B</sup>	244.76	206.20	84.24
IL-5	22.15	44.14	199.26	I-TAC	387.53	314.80	81.23
IL-6	70.54	257.76	365.41	MMP-12	24.93	36.33	145.74
IL-7	31.77	130.07	409.42	HGF	537.31	620.75	115.53
TGF- $\alpha$	36.97	12.35	33.42	MMP-7	2122.99	1114.85	52.51
Fractalkine	15.30	4.82	31.48	EGF	422.32	483.79	114.56
IL-8	126.83	168.86	133.13	sCD40配体	99.65	261.62	262.55
IL-10	27.03	84.44	312.39	MMP-8	247.64	364.87	147.34
IL-15	28.91	6.61	22.86				

图4B



患哮喘的女性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2944.64	1614.58	54.83	IL-17	43.39	21.49	49.53
抵抗素	332.29	416.68	125.40	IL-1 $\alpha$	164.86	441.25	267.64
PAI-1 <sup>A</sup>	841.92	266.60	31.67	IFN- $\gamma$	27.88	6.03	21.64
sE-选择素	36.85	25.26	68.56	G-CSF	21.06	4.35	20.67
sVCAM-1	2435.16	971.17	39.88	GM-CSF	28.29	5.43	19.20
sICAM-1	3084.39	1425.90	46.23	TNF- $\alpha$	43.88	8.91	20.30
MPO	4056.85	2406.72	59.32	MCP-1	337.96	1126.34	333.28
CRP	11504.22	6148.46	53.45	IL-12 (p40)	23.53	5.49	23.34
SAA	3764.05	3808.32	101.18	MIP-1 $\alpha$	47.70	29.11	61.04
SAP	2216.83	576.86	26.02	MIP-1 $\beta$	22.11	6.60	29.87
瘦素 <sup>1</sup>	4148.56	3054.11	73.62	VEGF	40.46	9.69	23.95
GLP-1	153.82	647.05	420.66	IL-12(p70)	30.32	53.08	175.08
淀粉样蛋白(总)	377.66	1265.49	335.09	IL-13	307.87	373.66	121.37
C-肽	5897.41	2865.27	48.59	MMP-2	222.30	297.87	134.00
胰岛素	521.74	1464.79	280.75	MMP-1	239.58	326.58	136.31
Sfas	88.02	45.72	51.94	MMP-3	6158.26	2312.49	37.55
sFSI	26.67	43.10	161.59	嗜酸细胞活化趋化因子	676.90	441.51	65.23
MIF	50.56	92.56	183.07	瘦素 <sup>2</sup>	5870.26	3702.57	63.07
IL-1 $\beta$	23.81	4.81	20.19	IP-10	1698.22	1212.85	71.42
IL-2	12.46	3.21	25.76	MMP-9	4522.52	2746.21	60.72
IL-1ra	26.42	5.68	21.51	MMP-13	11.59	48.42	417.84
IL-4	147.54	195.73	132.66	PAI-1 <sup>B</sup>	512.32	379.29	74.03
IL-5	27.72	42.32	152.66	I-TAC	890.86	677.56	76.06
IL-6	69.69	142.44	204.39	MMP-12	24.82	51.96	209.35
IL-7	18.13	7.94	43.80	HGF	1549.14	858.93	55.45
TGF- $\alpha$	32.08	15.94	49.69	MMP-7	517.14	462.20	89.38
Fractalkine	15.25	2.85	18.70	EGF	405.07	357.97	88.37
IL-8	704.24	1718.95	244.09	sCD40 配体	213.58	312.95	146.52
IL-10	14.95	4.15	27.78	MMP-8	192.74	1107.98	574.85
IL-15	22.54	4.34	19.27				

图4C

女性群体中平均荧光强度的百分比变化							
生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
脂联素	39.15	90.96	-37.23	IL-17	4.37	8.59	-4.04
抵抗素	110.29	4.51	50.30	IL-1 $\alpha$	97.69	22.38	38.16
PAI-1 <sup>A</sup>	68.55	36.14	19.23	IFN- $\gamma$	4.32	10.26	65.70
sE-选择素	-51.10	-47.88	-6.59	G-CSF	-19.75	6.81	-33.10
sVCAM-1	46.83	-10.39	38.97	GM-CSF	-8.54	6.71	-16.67
sICAM-1	-12.38	-11.09	-1.48	TNF- $\alpha$	-20.04	107.06	-158.93
MPO	219.53	76.11	44.88	MCP-1	469.66	195.31	48.16
CRP	52.74	64.28	-7.56	IL-12 (p40)	-13.17	-5.40	-8.95
SA-A	112.23	261.27	-70.23	MIP-1 $\alpha$	-4.86	34.27	-41.12
SAP	-0.98	-28.05	27.33	MIP-1 $\beta$	-17.86	55.68	69.59
瘦素 <sup>1</sup>	381.92	113.29	55.74	VEGF	-7.61	-4.67	-3.18
GLP-1	184.92	108.05	26.80	IL-12 (p70)	285.01	639.61	-92.10
淀粉样蛋白 (总)	193.65	56.35	33.14	IL-13	1033.27	1412.81	630.49
C-肽	45.68	-19.21	44.54	MMP-2	68.22	5.67	37.18
胰岛素	31.51	17.85	35.07	MMP-1	31.16	229.61	-151.30
Sfas	37.56	1.15	26.47	MMP-3	-17.53	2.99	-24.88
sFSL	99.73	1.15	49.36	嗜酸细胞活化趋化因子	133.68	181.12	-20.30
MIF	-52.18	-47.89	-8.98	瘦素 <sup>2</sup>	170.56	81.31	32.99
IL-1 $\beta$	-10.60	3.99	-16.33	IP-10	275.23	260.44	3.94
IL-2	12.92	8.99	3.48	MMP-9	163.94	99.83	24.29
IL-1ra	7.92	20.47	-11.63	MMP-13	-17.64	-17.11	-0.64
IL-4	40.08	23.45	11.87	PAI-1 <sup>B</sup>	673.63	269.60	52.23
IL-5	46.45	17.02	20.00	I-TAC	859.07	317.20	56.50
IL-6	60.94	62.39	-1.22	MMP-12	59.60	60.26	-0.42
IL-7	1.86	78.45	-75.19	HGF	187.55	-0.27	65.32
TGF- $\alpha$	57.71	63.97	-15.26	MMP-7	-55.54	82.52	-310.52
Fractalkine	1.99	2.30	-0.31	EGF	734.23	769.75	-4.26
IL-8	75.19	-68.45	81.99	sCD40配体	52.72	-28.75	53.35
IL-10	1.34	83.17	-80.75	MMP-8	-13.36	11.32	-28.48
IL-15	-16.41	7.20	-28.25				

图4D



对于女性群体，以学生t值的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC
脂联素	0.000	0.000	0.000	IL-17	0.429	0.113	0.768
抵抗素	0.000	0.583	0.000	IL-1 $\alpha$	0.057	0.670	0.010
PAI-1 <sup>A</sup>	0.000	0.000	0.058	IFN- $\gamma$	0.354	0.053	0.054
sE-选择素	0.000	0.000	0.179	G-CSF	0.000	0.016	0.150
sVCAM-1	0.000	0.011	0.000	GM-CSF	0.000	0.006	0.253
sICAM-1	0.025	0.040	0.658	TNF- $\alpha$	0.000	0.311	0.451
MPO	0.000	0.000	0.000	MCP-1	0.007	0.000	0.148
CRP	0.000	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.000	0.166	0.553
SAA	0.000	0.000	0.000	MIP-1 $\alpha$	0.596	0.277	0.208
SAP	0.767	0.000	0.000	MIP-1 $\beta$	0.000	0.251	0.098
瘦素 <sup>1</sup>	0.000	0.000	0.000	VEGF	0.009	0.144	0.163
GLP-1	0.094	0.395	0.248	IL-12(p70)	0.000	0.000	0.142
淀粉样蛋白(总)	0.080	0.335	0.147	IL-13	0.000	0.000	0.075
C-肽	0.000	0.006	0.000	MMP-2	0.003	0.747	0.564
胰岛素	0.025	0.545	0.608	MMP-1	0.129	0.000	0.000
Sfas	0.000	0.886	0.797	MMP-3	0.000	0.553	0.000
sFSI	0.001	0.945	0.017	骨髓细胞活化趋化因子	0.000	0.000	0.007
MIF	0.001	0.004	0.303	瘦素 <sup>2</sup>	0.000	0.000	0.021
IL-1 $\beta$	0.041	0.433	0.278	IP-10	0.000	0.000	0.001
IL-2	0.000	0.051	0.136	MMP-9	0.000	0.000	0.003
IL-1ra	0.002	0.000	0.000	MMP-13	0.704	0.671	0.416
IL-4	0.024	0.140	0.147	PAI-1 <sup>B</sup>	0.000	0.000	0.000
IL-5	0.039	0.463	0.004	I-TAC	0.000	0.000	0.000
IL-6	0.032	0.259	0.046	MMP-12	0.113	0.049	0.380
IL-7	0.723	0.237	0.798	HGF	0.000	0.988	0.000
TGF- $\alpha$	0.097	0.096	0.724	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.435	0.505	0.631	EGF	0.000	0.000	0.690
IL-8	0.091	0.002	0.001	sCD40 配体	0.035	0.196	0.106
IL-10	0.677	0.110	0.000	MMP-8	0.785	0.637	0.000
IL-15	0.000	0.006	0.001				

图4E

正常男性群体中的荧光强度							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2375.01	1677.13	70.62	IL-17	34.68	13.33	38.44
抵抗素	99.39	78.12	78.60	IL-1 $\alpha$	104.49	205.17	196.36
PAI-1 <sup>A</sup>	213.37	254.21	119.14	IFN- $\gamma$	20.78	5.73	27.58
sE-选择素	49.28	36.75	74.57	G-CSF	22.05	3.68	16.68
sVCAM-1	1822.54	548.47	30.09	GM-CSF	26.91	15.97	59.33
sICAM-1	3128.49	1607.19	51.37	TNF- $\alpha$	35.13	11.03	31.38
MPO	95.40	396.70	415.85	MCP-1	36.83	12.40	33.66
CRP	8947.58	6700.43	74.89	IL-12 (p40)	23.35	7.64	32.74
SAA	2444.04	4420.98	180.89	MIP-1 $\alpha$	34.36	7.76	22.58
SAP	2170.66	583.20	26.87	MIP-1 $\beta$	17.13	6.29	36.73
瘦素 <sup>1</sup>	3159.85	3108.95	98.39	VEGF	38.60	12.27	31.79
GLP-1	57.97	105.08	181.26	IL-12(p70)	7.53	47.57	631.42
淀粉样蛋白(总)	127.91	196.50	153.63	IL-13	-0.07	36.12	-48855.51
C-肽	5243.25	1975.58	37.68	MMP-2	173.98	566.49	325.61
胰岛素	269.95	395.42	146.48	MMP-1	45.54	70.31	154.37
Sfas	54.83	192.79	351.58	MMP-3	6075.64	2300.75	37.87
sFSI	16.47	20.16	122.40	嗜酸细胞活化趋化因子	127.35	132.34	103.92
MIF	12.66	6.60	52.09	瘦素 <sup>2</sup>	4899.58	4110.65	83.90
IL-1 $\beta$	21.56	2.60	12.05	IP-10	612.33	1020.53	166.66
IL-2	13.17	58.19	441.69	MMP-9	635.66	724.02	113.90
IL-1ra	22.06	25.34	114.88	MMP-13	6.92	16.91	244.36
IL-4	121.09	79.91	65.99	PAI-1 <sup>B</sup>	13.51	73.47	543.75
IL-5	17.97	17.75	98.78	I-TAC	-15.62	70.30	-450.19
IL-6	39.17	56.42	144.04	MMP-12	-10.06	18.84	187.30
IL-7	14.36	6.51	45.31	HGF	-38.01	32.84	-86.39
TGF- $\alpha$	29.04	7.49	25.78	MMP-7	892.29	570.49	63.94
Fractalkine	12.16	3.14	25.82	EGF	17.96	27.01	150.43
IL-8	120.31	200.43	166.59	sCD40配体	167.64	543.74	324.35
IL-10	11.81	3.52	29.85	MMP-8	-41.37	35.20	-85.08
IL-15	22.73	3.72	16.36				

图5A



男性肺癌群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	3308.09	2112.68	63.86	IL-17	46.93	33.34	71.03
抵抗素	203.24	147.53	72.59	IL-1 $\alpha$	132.63	364.95	275.17
PAI-1 <sup>A</sup>	837.56	421.88	50.37	IFN- $\gamma$	27.78	9.55	34.39
sE-选择素	42.79	52.96	123.79	G-CSF	30.21	22.90	75.83
sVCAM-1	1392.31	532.93	38.28	GM-CSF	33.37	11.28	33.81
sICAM-1	3120.40	1469.20	47.08	TNF- $\alpha$	57.62	17.36	30.13
MPO	2172.28	1925.67	88.65	MCP-1	187.93	203.98	108.54
CRP	13265.74	5095.50	38.41	IL-12 (p40)	26.17	7.19	27.49
SAA	7854.70	6623.56	84.33	MIP-1 $\alpha$	47.00	23.96	50.98
SAP	1689.28	907.93	53.75	MIP-1 $\beta$	30.00	14.79	49.29
瘦素 <sup>1</sup>	1241.43	1616.24	130.19	VEGF	44.89	19.17	42.71
GLP-1	138.75	679.26	489.56	IL-12(p70)	41.57	54.79	131.80
淀粉样蛋白(总)	377.72	1076.85	285.09	IL-13	397.79	527.21	132.54
C-肽	3518.32	2653.51	75.42	MMP-2	177.06	362.25	204.59
胰岛素	388.05	769.26	198.24	MMP-1	811.18	843.83	104.03
Sfas	70.28	43.45	61.83	MMP-3	8324.20	2990.06	35.92
sFSI	20.35	69.16	339.84	嗜酸细胞活化趋化因子	815.97	575.92	70.58
MIF	85.95	175.61	204.33	瘦素 <sup>2</sup>	2860.57	2948.31	103.07
IL-1 $\beta$	26.79	4.24	15.84	IP-10	1949.78	1499.56	76.91
IL-2	11.49	5.97	51.93	MMP-9	3017.93	2667.24	88.38
IL-1 $\alpha$	29.34	9.50	32.36	MMP-13	25.44	228.13	896.89
IL-4	165.98	231.18	139.28	PAI-1 <sup>B</sup>	279.67	198.30	70.91
IL-5	28.01	42.91	153.18	I-TAC	450.09	314.46	69.87
IL-6	76.81	141.04	183.63	MMP-12	36.42	203.07	557.58
IL-7	19.93	9.24	46.38	HGF	746.89	847.21	113.43
TGF- $\alpha$	37.83	12.78	33.77	MMP-7	2049.58	1193.44	58.23
Fractalkine	15.26	4.16	27.25	EGF	471.66	452.79	96.00
IL-8	187.89	325.97	173.49	sCD40 配体	129.51	407.77	314.85
IL-10	17.14	6.35	37.07	MMP-8	300.58	545.34	181.43
IL-15	28.87	7.24	25.09				

图5B

男性哮喘群体中的荧光强度水平							
生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.	生物标记物	平均值	S.D.	R.S.D.
脂联素	2947.72	2190.78	74.32	IL-17	56.69	27.10	47.81
抵抗素	221.87	167.29	75.40	IL-1a	396.04	1049.31	264.95
PAI-1 <sup>A</sup>	711.75	224.74	31.58	IFN- $\gamma$	27.11	6.72	24.79
sE-选择素	38.26	28.16	73.59	G-CSF	38.02	14.71	38.68
sVCAM-1	2829.19	1012.66	35.79	GM-CSF	47.83	40.94	85.59
sICAM-1	3394.91	1123.56	33.10	TNF- $\alpha$	111.92	444.94	397.55
MPO	3403.65	2428.77	71.36	MCP-1	606.76	2887.62	475.91
CRP	8963.97	5125.42	57.18	IL-12 (p40)	32.29	8.99	27.84
SAA	3443.76	4262.10	123.76	MIP-1a	182.01	1059.60	582.15
SAP	2535.86	714.51	28.18	MIP-1 $\beta$	33.66	52.04	154.58
瘦素 <sup>1</sup>	1141.66	1299.27	113.81	VEGF	57.87	23.15	40.00
GLP-1	27.56	38.25	138.81	IL-12(p70)	36.55	57.75	158.03
淀粉样蛋白(总)	104.12	110.92	106.53	IL-13	284.25	346.16	121.78
C-肽	4893.34	2138.06	43.69	MMP-2	124.45	107.75	86.58
胰岛素	222.02	317.93	143.20	MMP-1	117.09	156.76	133.88
Sfas	58.05	16.92	29.15	MMP-3	6119.28	3561.09	58.19
sFsl	38.99	55.65	142.74	嗜酸细胞活化趋化因子	610.56	552.32	90.46
MIF	80.03	50.32	62.87	瘦素 <sup>2</sup>	1764.32	2112.24	119.72
IL-1 $\beta$	51.76	192.52	371.97	IP-10	1300.30	1119.80	86.12
IL-2	13.27	3.63	27.33	MMP-9	3405.05	2443.42	71.76
IL-1ra	26.01	4.29	16.50	MMP-13	5.81	7.96	136.94
IL-4	263.83	449.92	170.54	PAI-1 <sup>B</sup>	381.16	307.44	80.66
IL-5	52.10	109.08	209.37	I-TAC	610.84	524.00	85.78
IL-6	237.79	874.22	367.65	MMP-12	14.41	17.40	120.78
IL-7	32.02	16.91	52.81	HGF	1109.68	967.32	87.17
TGF- $\alpha$	48.84	13.25	27.13	MMP-7	437.39	545.63	124.75
Fractalkine	16.93	4.02	23.75	EGF	447.62	505.26	112.88
IL-8	1050.01	3114.51	296.62	sCD40 配体	111.41	103.15	92.58
IL-10	16.83	4.30	25.53	MMP-8	55.11	265.37	481.49
IL-15	34.44	7.08	20.56				

图5C



男性群体中平均荧光强度的百分比变化							
生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
脂联素	24.11	39.29	-12.23	IL-17	63.48	35.35	17.21
抵抗素	123.24	104.49	8.40	IL-1 $\alpha$	279.04	26.93	66.51
PAI-1 <sup>A</sup>	233.58	292.55	-17.68	IFN- $\gamma$	30.48	33.66	-2.44
sE-选择素	-22.36	-13.18	-11.82	G-CSF	72.41	36.96	20.56
sVCAM-1	55.23	-23.61	50.79	GM-CSF	77.75	24.02	30.22
sICAM-1	8.52	-0.26	8.09	TNF- $\alpha$	218.55	64.00	48.52
MPO	3467.91	2177.11	36.18	MCP-1	1547.33	410.23	69.03
CRP	0.18	-48.26	-47.99	IL-12 (p40)	38.29	12.09	18.95
SAA	40.90	221.38	-128.09	MIP-1 $\alpha$	429.73	36.79	74.18
SAP	16.82	-22.18	33.38	MIP-1 $\beta$	96.57	75.16	10.89
瘦素 <sup>1</sup>	-63.87	-60.71	-8.74	VEGF	49.91	16.29	22.42
GLP-1	-52.47	139.34	-403.55	IL-12(p70)	385.11	451.75	-13.74
淀粉样蛋白(总)	-18.59	195.31	-262.76	IL-13	434.59	45309.98	-39.94
C-肽	-6.67	-32.90	28.10	MMP-2	-28.47	1.77	-42.28
胰岛素	-17.76	43.75	-74.78	MMP-1	157.09	1681.05	-592.77
Sfas	5.87	28.17	-21.07	MMP-3	0.72	37.01	-36.03
sFSI	136.67	23.54	47.80	嗜酸细胞活化因子	379.44	540.73	-33.64
MIF	532.08	578.78	-7.39	瘦素 <sup>2</sup>	-63.99	-41.62	-62.13
IL-1 $\beta$	140.10	24.29	48.24	IP-10	112.35	218.42	-49.95
IL-2	0.73	-12.80	13.44	MMP-9	435.68	374.77	11.37
IL-1ra	17.94	33.04	-12.81	MMP-13	-16.01	267.66	-337.75
IL-4	117.87	37.07	37.09	PAI-1 <sup>B</sup>	2721.13	1969.94	26.63
IL-5	189.94	55.89	46.23	I-TAC	-4011.55	-2982.15	26.32
IL-6	507.08	96.10	67.70	MMP-12	43.25	262.07	-152.76
IL-7	122.93	38.77	37.75	HGF	-3019.71	-2065.16	32.69
TGF- $\alpha$	68.18	30.25	22.55	MMP-7	-50.98	129.70	-368.60
Fractalkine	39.18	25.49	9.83	EGF	2392.73	2526.60	-5.37
IL-8	772.73	56.17	82.11	sCD40 配体	-33.54	-22.74	-16.25
IL-10	-42.52	-45.16	-1.85	MMP-8	-233.23	-826.58	-445.37
IL-15	51.52	27.02	16.17				

图5D

对于男性群体，以学生t值的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	生物标记物	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC
脂联素	0.033	0.000	0.000	IL-17	0.000	0.000	0.256
抵抗素	0.000	0.000	0.157	IL-1 $\alpha$	0.001	0.369	0.035
PAI-1 <sup>A</sup>	0.000	0.000	0.000	IFN- $\gamma$	0.000	0.000	0.042
sE-选择素	0.029	0.172	0.206	G-CSF	0.000	0.000	0.381
sVCAM-1	0.000	0.000	0.000	GM-CSF	0.000	0.000	0.112
sICAM-1	0.217	0.958	0.454	TNF- $\alpha$	0.027	0.000	0.390
MPO	0.000	0.000	0.016	MCP-1	0.012	0.000	0.213
CRP	0.986	0.000	0.000	IL-12 (p40)	0.000	0.000	0.302
SAA	0.116	0.000	0.000	MIP-1 $\alpha$	0.074	0.000	0.174
SAP	0.000	0.000	0.000	MIP-1 $\beta$	0.000	0.000	0.157
瘦素 <sup>1</sup>	0.000	0.000	0.695	VEGF	0.000	0.000	0.519
GLP-1	0.022	0.131	0.056	IL-12(p70)	0.000	0.000	0.207
淀粉样蛋白 (总)	0.353	0.003	0.003	IL-13	0.000	0.000	0.079
C-肽	0.234	0.000	0.003	MMP-2	0.479	0.946	0.626
胰岛素	0.378	0.070	0.012	MMP-1	0.000	0.000	0.000
Sfas	0.892	0.227	0.000	MMP-3	0.912	0.000	0.000
sFSI	0.000	0.484	0.149	嗜酸细胞活化因子	0.000	0.000	0.002
MIF	0.000	0.000	0.795	瘦素 <sup>2</sup>	0.000	0.000	0.147
IL-1 $\beta$	0.044	0.000	0.199	IP-10	0.000	0.000	0.000
IL-2	0.989	0.653	0.371	MMP-9	0.000	0.000	0.530
IL-1ra	0.206	0.000	0.000	MMP-13	0.608	0.299	0.309
IL-4	0.000	0.017	0.317	PAI-1 <sup>B</sup>	0.000	0.000	0.002
IL-5	0.000	0.005	0.211	I-TAC	0.000	0.000	0.008
IL-6	0.004	0.001	0.036	MMP-12	0.105	0.000	0.229
IL-7	0.000	0.000	0.114	HGF	0.000	0.000	0.000
TGF- $\alpha$	0.000	0.000	0.547	MMP-7	0.000	0.000	0.000
Fractalkine	0.000	0.000	0.869	EGF	0.000	0.000	0.615
IL-8	0.000	0.018	0.019	sCD40配体	0.402	0.418	0.155
IL-10	0.000	0.000	0.001	MMP-8	0.000	0.000	0.007
IL-15	0.000	0.000	0.057				

图5E



男性和女性群体中平均荧光强度的百分比变化比较									
生物标记物	AST男性 vs. 女性	LC男性 vs. 女性	NO男性 vs. 女性	生物标记物	AST男性 vs. 女性	LC男性 vs. 女性	NO男性 vs. 女性	生物标记物	AST男性 vs. 女性
脂联素	0.10	-18.14	-10.90	IL-17	30.64	3.96	19.90	NO男性 vs. 女性	19.90
抵抗素	-33.23	23.07	58.99	IL-1 $\alpha$	140.22	30.08	-20.27	LC男性 vs. 女性	-20.27
PAI-1 <sup>A</sup>	-15.46	23.16	134.12	IFN- $\gamma$	-2.75	-5.75	28.62	AST男性 vs. 女性	28.62
sE-选择素	3.83	8.93	52.93	G-CSF	80.57	7.77	18.99	LC男性 vs. 女性	18.99
sVCAM-1	16.18	-6.32	-9.00	GM-CSF	69.08	1.12	14.94	AST男性 vs. 女性	14.94
sICAM-1	10.07	-0.30	12.53	TNF- $\alpha$	155.04	-49.29	56.20	LC男性 vs. 女性	56.20
MPO	-16.10	-2.85	1230.91	MCP-1	79.54	7.27	61.07	AST男性 vs. 女性	61.07
CRP	-22.08	7.21	-15.92	IL-12 (p40)	37.24	2.10	16.05	LC男性 vs. 女性	16.05
SAA	-8.51	-22.59	-27.43	MIP-1 $\alpha$	281.59	-30.18	-45.91	AST男性 vs. 女性	-45.91
SAP	14.39	4.87	3.14	MIP-1 $\beta$	52.27	-28.41	57.17	LC男性 vs. 女性	57.17
瘦素 <sup>1</sup>	-72.48	-32.39	-72.76	VEGF	43.04	7.55	13.44	AST男性 vs. 女性	13.44
GLP-1	-82.09	23.23	-6.65	IL-12(p70)	20.55	-28.63	4.52	LC男性 vs. 女性	4.52
淀粉样蛋白(总)	-72.43	49.59	26.27	IL-13	-7.67	-3.21	-36841.43	AST男性 vs. 女性	-36841.43
C-肽	-17.03	7.58	-22.79	MMP-2	-44.02	26.80	-24.04	LC男性 vs. 女性	-24.04
胰岛素	-57.45	14.56	6.48	MMP-1	-51.13	34.73	301.06	AST男性 vs. 女性	301.06
Sfas	-34.05	8.59	16.69	MMP-3	-0.63	8.24	22.90	LC男性 vs. 女性	22.90
sFsl	46.15	50.64	-18.92	嗜酸细胞活化趋化因子	-9.80	0.20	127.46	AST男性 vs. 女性	127.46
MIF	58.30	55.93	735.03	瘦素 <sup>2</sup>	-69.94	-27.28	-55.72	LC男性 vs. 女性	-55.72
IL-1 $\beta$	117.39	6.56	23.55	IP-10	-23.43	19.53	-26.09	AST男性 vs. 女性	-26.09
IL-2	6.47	-4.51	-16.22	MMP-9	-24.71	-11.86	169.56	LC男性 vs. 女性	169.56
IL-1ra	-1.56	-0.52	11.01	MMP-13	-49.86	118.12	103.53	AST男性 vs. 女性	103.53
IL-4	78.82	27.65	-15.02	PAI-1 <sup>B</sup>	-25.60	14.26	390.15	LC男性 vs. 女性	390.15
IL-5	87.95	26.47	5.34	I-TAC	-31.43	-16.51	-69.481	AST男性 vs. 女性	-69.481
IL-6	241.21	8.89	10.90	MMP-12	-41.95	46.11	54.62	LC男性 vs. 女性	54.62
IL-7	76.56	-37.27	23.96	HGF	-28.37	39.00	-1517.50	AST男性 vs. 女性	-1517.50
TGF- $\alpha$	52.28	2.33	19.67	MMP-7	-15.42	-3.46	30.36	LC男性 vs. 女性	30.36
Fractalkine	10.96	-0.26	22.99	EGF	10.50	11.68	170.40	AST男性 vs. 女性	170.40
IL-8	49.10	-39.04	234.11	sCD40 配体	-47.84	29.97	-16.57	LC男性 vs. 女性	-16.57
IL-10	12.51	-36.60	25.00	MMP-8	-71.41	21.38	-637.74	AST男性 vs. 女性	-637.74
IL-15	52.75	-0.16	18.67					LC男性 vs. 女性	

图6A

以 学 生 t 值 的 概 率 表 示 的 男 性 和 女 性 群 体 差 异 的 显 著 性							
生 物 标 记 物	TAST 男性 vs. 女性	TLC 男性 vs. 女性	TNO 男性 vs. 女性	生 物 标 记 物	TAST 男性 vs. 女性	TLC 男性 vs. 女性	TNO 男性 vs. 女性
脂联素	0.991	0.004	0.150	IL-17	0.000	0.599	0.000
抵抗素	0.040	0.014	0.000	IL-1 $\alpha$	0.042	0.495	0.340
PAI-1 <sup>A</sup>	0.001	0.000	0.000	IFN- $\gamma$	0.431	0.135	0.000
sE-选择素	0.729	0.501	0.000	G-CSF	0.000	0.322	0.000
sVCAM-1	0.011	0.132	0.007	GM-CSF	0.000	0.746	0.007
sICAM-1	0.130	0.954	0.037	TNF- $\alpha$	0.107	0.171	0.000
MPO	0.032	0.774	0.000	MCP-1	0.380	0.594	0.000
CRP	0.005	0.150	0.059	IL-12 (p40)	0.000	0.556	0.000
SAA	0.603	0.056	0.156	MIP-1 $\alpha$	0.181	0.066	0.000
SAP	0.001	0.448	0.319	MIP-1 $\beta$	0.021	0.199	0.000
瘦素 <sup>1</sup>	0.000	0.003	0.000	VEGF	0.000	0.107	0.000
GLP-1	0.113	0.743	0.754	IL-12 (p70)	0.463	0.112	0.938
淀粉样蛋白 (总)	0.080	0.284	0.409	IL-13	0.675	0.824	0.000
C-肽	0.014	0.402	0.000	MMP-2	0.010	0.305	0.427
胰岛素	0.101	0.577	0.731	MMP-1	0.005	0.016	0.000
Sfas	0.000	0.235	0.607	MMP-3	0.929	0.072	0.000
sFSI	0.100	0.303	0.123	嗜酸细胞活化趋化因子	0.378	0.980	0.000
MIF	0.017	0.080	0.000	瘦素 <sup>2</sup>	0.000	0.004	0.000
IL-1 $\beta$	0.126	0.065	0.000	IP-10	0.030	0.042	0.103
IL-2	0.124	0.418	0.686	MMP-9	0.007	0.172	0.000
IL-1ra	0.610	0.883	0.295	MMP-13	0.334	0.522	0.024
IL-4	0.018	0.140	0.068	PAI-1 <sup>B</sup>	0.018	0.126	0.000
IL-5	0.036	0.233	0.663	I-TAC	0.004	0.030	0.000
IL-6	0.048	0.766	0.529	MMP-12	0.114	0.549	0.000
IL-7	0.000	0.157	0.000	HGF	0.002	0.019	0.000
TGF- $\alpha$	0.000	0.549	0.000	MMP-7	0.298	0.580	0.000
Fractalkine	0.001	0.936	0.000	EGF	0.512	0.348	0.000
IL-8	0.340	0.030	0.000	sCD40配体	0.010	0.474	0.593
IL-10	0.004	0.069	0.000	MMP-8	0.319	0.346	0.000
IL-15	0.000	0.954	0.000				

图6B



女性群体中平均浓度的百分比变化									
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和
I-TAC	232.54	808.32	63.39	1104.24	MMP-1	211.09	-0.40	-212.35	423.84
PAI-1	236.98	331.62	21.93	590.52	Fractalkine	-19.66	-80.00	-301.66	401.32
MMP-7	84.44	-63.12	-400.06	547.62	IL-1 $\alpha$	71.64	260.31	52.36	384.32
MMP-3	296.73	24.09	-219.71	540.53	CRP	212.05	85.24	-68.45	365.74
IL-8	-82.05	205.35	94.12	381.53	MIP-1 $\beta$	-94.59	-97.96	-164.40	356.96
MPO	146.60	208.72	20.12	375.44	IP-10	137.95	151.54	5.40	294.88
瘦素	66.76	199.02	44.23	310.02	IL-1ra	-99.93	-99.96	-67.00	266.89
sFSI	-11.14	188.58	69.21	268.93	MIP-1 $\alpha$	-85.14	-90.57	-57.53	233.24
HGF	-25.19	161.40	71.38	257.97	VEGF	-97.45	-97.90	-21.17	216.52
抵抗素	5.74	110.38	49.74	165.86	IFN- $\gamma$	69.14	100.91	15.81	185.87
C-肽	-34.06	58.58	58.42	151.06	脂联素	90.42	79.52	-6.07	176.01
MMP-13	-33.46	-57.79	-57.65	148.91	嗜中性粒细胞活化因子	79.43	65.79	-8.23	153.45
SAP	-37.39	-58.12	-49.49	145.01	IL-6	31.65	52.43	13.63	97.71
sVCAM-1	-14.50	30.75	34.61	79.87	MMP-12	49.48	5.90	-41.14	96.52
MMP-8	-6.98	-3.33	3.78	14.08	sICAM-1	19.75	-13.48	-38.41	71.64
IL-10	607.39	-88.77	-6198.42	6894.58	MIF	-33.32	-32.99	0.49	66.79
MMP-9	1467.27	3385.22	55.03	4907.52	Sfas	22.05	18.36	-3.12	43.53
G-CSF	793.53	263.78	-145.62	1202.93	IL-12 (p40)	75.26	219.85	45.21	340.31
EGF	627.08	408.97	-42.85	1078.90	IL-4	-37.26	26.12	50.25	113.63
MCP-1	477.55	324.18	-36.16	837.89	胰高素	-42.14	-18.85	28.70	89.70
SAA	453.90	100.01	-176.94	730.85					

图7A

对于女性群体，以Kruskal-wallis的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
I-TAC	1.31E-19	2.50E-30	1.19E-11	MMP-1	1.81E-13	0.143	7.91E-13
PAI-1	1.01E-17	1.64E-21	0.030	Fractalkine	2.82E-19	0.391	0.008
MMP-7	1.04E-12	9.55E-23	2.83E-29	IL-1 $\alpha$	0.218	1.67E-05	5.81E-04
MMP-3	0.041	9.37E-07	2.16E-06	CRP	8.76E-17	1.78E-07	0.253
IL-8	4.82E-32	0.004	0.004	MIP-1 $\beta$	0.027	0.812	0.004
MPO	5.92E-36	3.36E-14	0.004	IP-10	1.05E-19	4.53E-20	0.754
瘦素	1.48E-15	1.02E-15	4.03E-09	IL-1ra	2.09E-55	1.35E-09	0.332
sFSL	7.36E-35	1.77E-11	1.23E-19	MIP-1 $\alpha$	0.004	1.29E-04	0.238
HGF	0.001	7.52E-15	1.52E-19	VEGF	1.43E-05	6.72E-04	0.314
抵抗素	8.18E-14	1.19E-12	3.57E-10	IFN- $\gamma$	3.77E-05	3.77E-05	0.638
C-肽	7.34E-40	0.004	4.76E-10	脂联素	2.00E-42	1.08E-11	0.316
MMP-13	0.024	9.50E-08	1.11E-05	嗜酸细胞活化趋化因子	3.41E-09	1.59E-09	0.313
SAP	8.57E-12	6.46E-07	0.031	IL-6	1.94E-32	0.009	0.225
sVCAM-1	6.40E-03	5.43E-07	2.43E-13	MMP-12	2.05E-05	0.528	4.4E-05
MMP-8	0.015	2.79E-04	1.12E-11	sICAM-1	5.58E-11	0.009	0.184
IL-10	3.35E-38	0.251	8.52E-06	MIF	1.16E-16	9.67E-04	0.109
MMP-9	2.57E-13	2.35E-13	0.704	Sfas	8.55E-28	1.32E-07	0.708
G-CSF	2.31E-05	3.38E-04	0.363	IL-12 (p40)	0.19	0.007	0.002
EGF	1.43E-24	2.10E-24	0.298	IL-4	0.252	0.003	0.021
MCP-1	5.11E-19	6.55E-22	0.361	胰岛素	1.73E-25	0.753	0.145
SAA	3.15E-10	4.84E-14	0.093				

图7B

男性群体中平均浓度的百分比变化									
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	纯量和
HGF	31570.67	70709.80	55.27	102335.75	MIP-1 $\alpha$	167.51	556.86	59.27	783.64
MMP-8	24387.41	3673.65	-548.91	28609.97	MMP-13	253.63	75.96	-100.97	430.56
I-TAC	5284.92	20195.93	73.47	25554.31	G-CSF	218.18	11.35	-185.74	415.28
EGF	3182.66	3895.15	17.83	7095.65	IFN- $\gamma$	66.22	-57.48	-290.89	414.58
PAI-1	1766.61	2974.80	39.29	4780.71	MMP-7	161.73	-3.44	-171.06	336.23
MMP-1	2657.85	496.02	-362.71	3516.58	IP-10	165.05	158.57	-2.51	326.13
MPO	858.94	1804.89	49.66	2713.49	CRP	81.49	-35.15	-179.84	296.48
MIF	687.69	491.62	-33.14	1212.44	胰岛素	-24.90	-56.95	-74.46	156.32
嗜酸细胞活化因子	365.15	522.18	25.24	912.57	VEGF	72.02	51.88	-13.26	137.15
MMP-12	399.62	158.80	-93.05	651.48	SAP	-39.69	-53.58	-29.91	123.18
SAA	49.02	-62.23	-294.54	405.78	脂联素	43.04	-9.06	-57.29	109.39
抵抗素	90.46	29.15	-47.46	167.07	sVCAM-1	-15.22	16.68	27.34	59.24
sFSL	-0.87	78.86	44.58	124.31	Sfas	13.76	6.21	-7.11	27.08
瘦素	-51.27	-49.51	3.49	104.26	IL-1 $\alpha$	24.34	-42.18	-115.05	181.57
C-肽	-7.14	29.77	28.45	65.36	IL-12 (p40)	-72.67	4.72	73.90	151.30
MMP-9	10857.07	1705.79	-506.77	13069.63	MIP-1 $\beta$	4.75	64.53	36.34	105.61
MCP-1	235.25	829.77	63.94	1128.96	sICAM-1	9.18	-31.45	-59.29	99.93
MMP-3	515.02	216.75	-94.17	825.93					

图8A



对男性群体，以Kruskal-wallis的概率表示的群体差异的显著性							
生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	生物标记物	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
HGF	5.68718E-58	1.25E-44	1.44E-10	MIP-1 $\alpha$	1.23E-09	9.06E-04	0.582
MMP-8	7.13597E-36	0.003	4.08E-13	MMP-13	4.07E-12	0.002	0.377
I-TAC	1.904E-63	1.22E-44	3.22E-08	G-CSF	0.119	0.002	6.22E-05
EGF	4.54971E-61	3.00E-31	0.006	IFN- $\gamma$	0.992	0.014	0.018
PAI-1	9.65123E-52	3.91E-32	0.032	MMP-7	2.98033E-28	0.213	4.52E-18
MMP-1	2.591E-52	1.34E-09	2.27E-16	IP-10	1.04E-31	1.87E-18	0.725
MPO	3.30E-47	3.03E-32	4.17E-11	CRP	1.04E-11	0.758	1.87E-9
MIF	3.05E-27	2.20E-29	0.006	胰岛素	4.18E-04	3.54E-05	0.219
嗜髓细胞活化因子	2.54E-43	5.55E-28	0.001	VEGF	6.046E-13	2.61E-09	0.699
	7.21087E-32	1.39E-04	0.002	SAP	3.20E-07	1.22E-05	0.739
MMP-12	4.51E-19	0.002	1.23E-06	脂联素	6.95E-11	0.285	4.39E-08
SAA	5.26E-16	0.011	3.40E-04	sVCAM-1	0.674	9.79E-10	1.45E-15
抵抗素	3.39E-21	0.019	3.88E-17	Sfas	2.65E-15	4.94E-08	0.245
sFSI	1.08E-10	0.013	8.32E-04	IL-1ra	6.40E-09	0.088	0.002
瘦素	9.13E-11	1.72E-02	1.07E-08	IL-12 (p40)	0.001	0.335	0.180
C-肽	6.48556E-33	4.61E-20	0.759	MIP-1 $\beta$	3.79E-05	0.066	0.434
MMP-9	2.78E-39	3.91E-21	0.186	sICAM-1	0.723	2.17E-05	0.218
MCP-1	5.09E-15	2.29E-05	0.170				
MMP-3							

图8B

