

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 3 月 22 日 (22.03.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/049946 A1

(51) 国际专利分类号:
C12Q 1/68 (2006.01) *C12N 15/11* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/096248

(22) 国际申请日: 2017 年 8 月 7 日 (07.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610831104.6 2016 年 9 月 19 日 (19.09.2016) CN

(71) 申请人: 深圳华大基因研究院(BGI SHENZHEN)
[CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业
区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。

(72) 发明人: 贾慧珏(JIA, Huijue); 中国广东省深圳
市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083
(CN)。 钟焕姿(ZHONG, Huanzi); 中国广东省

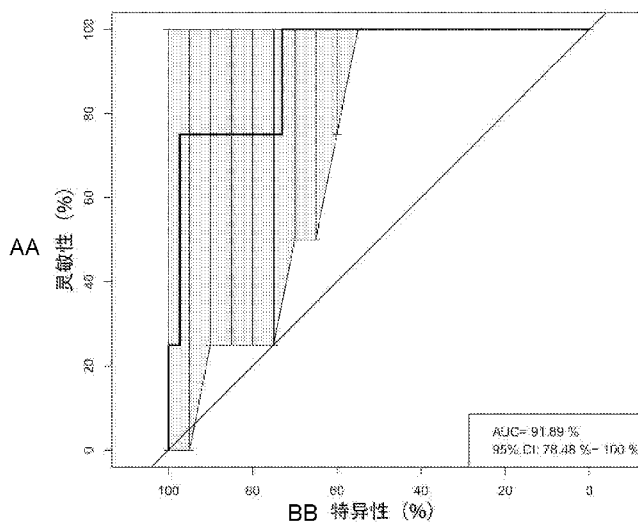
深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong
518083 (CN)。 宋晓蕾(SONG, Xiaolei); 中国广东
省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong
518083 (CN)。 王子榕(WANG, Zirong); 中国
广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼,
Guangdong 518083 (CN)。 陈晨(CHEN, Chen);
中国广东省深圳市盐田区北山工业区综
合楼, Guangdong 518083 (CN)。

(74) 代理人: 深圳鼎合诚知识产权代理有限公司
(DHC IP ATTORNEYS); 中国广东省深圳福
田区金田路与福华路交汇处现代商务大
厦2201, Guangdong 518048 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

(54) Title: BIOMARKER COMPOSITION FOR DETECTION OF ADENOMYOSIS AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 用于子宫腺肌症检测的生物标志物组合及其应用



(57) Abstract: Provided are a biomarker composition for detection or risk assessment of adenomyosis, and application thereof. The biomarker composition comprises at least one of 44 nucleic acids. The 44 nucleic acids respectively have sequences represented by Seq ID No. 1 to Seq ID No. 44, or sequences having similarity of 97% or more to those represented by Seq ID No. 1 to Seq ID No. 44.

(57) 摘要: 提供用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合及应用。包括四十四条核酸中的至少一条, 四十四条核酸分别为 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列, 或者分别为与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97% 以上相似性的序列。

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

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

说明书

用于子宫腺肌症检测的生物标志物组合及其应用

技术领域

本申请涉及生物标志物领域，特别是涉及一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合及其应用。

背景技术

子宫腺肌症是子宫的内膜和腺体侵入了子宫肌层内引起的症状。正常情况下，子宫内膜应在子宫肌层下面，它们之间有界限分隔，当子宫内膜和表浅的肌肉层受到损伤，如分娩、多次人工流产和刮宫等，子宫内膜就会乘虚而入，它们在子宫肌层里生长发育，并刺激周围的肌细胞增生，形成子宫腺肌症。子宫肌层内的子宫内膜可以和正常的子宫内膜一样，随月经周期变化而出现周期性充血、水肿，甚至出血，引起强烈的子宫收缩而出现剧烈下腹痛，同时患者子宫均匀性增大、质硬、月经过多、经期过长，严重的会导致患者出现贫血。

目前子宫腺肌症的治疗方法主要有以下几种：1、手术切除子宫；2、保守手术治疗，3、中医调理治疗。三种治疗方法各有利弊。以前，子宫腺肌症多发生于40岁以上的经产妇，但近年来逐渐成年轻化趋势，这可能与剖宫产、人工流产等手术的增多有关。

临床上对子宫肌腺症的诊断，主要依赖症状、内诊和超音波检查。超音波扫描可以看见子宫整个肿大起来，子宫壁，尤其常见的是后壁，会超过二点五公分以上，如果超过二点五公分以上的厚度，几乎可以肯定为异常。假如有某一处聚集成一团，可能是肌瘤或腺瘤，也可用超音波辨别，因为腺瘤没有一层荚膜包在外围，而肌瘤则有，并且腺瘤的超音波回音比肌瘤强。另外，使用肿瘤指数CA125也可协助诊断。但是，以上方法都不能做到子宫腺肌症的早期检测或患病风险评估。

因此，寻找敏感、特异的子宫腺肌症的生物标志物是目前急需解决的问题。

发明内容

本申请的目的是提供一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合，及其在子宫腺肌症检测试剂盒、检测工具或药物筛选等方面的应用。

为了实现上述目的，本申请采用了以下技术方案：

本申请的一方面公开了一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合，该生物标志物组合包括四十四条核酸中的至少一条，四十四条核酸

说明书

分别为 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97%以上相似性的序列。

需要说明的是,本申请的四十四条核酸是经过研究得出的,和子宫腺肌症有关联的核酸序列,其中每条核酸序列都与子宫腺肌症有关联性,因此,在不考虑判断准确性的情况下或者对此要求较低的情况下,可以单独或者组合用于子宫腺肌症检测或者患病风险评估。但是,本申请的一种优选方案中,不仅四十四条核酸一起使用,而且,还将四十四条核酸按照特定的规律进行分类,分成多个标志物组,各个标志物组一起用于子宫腺肌症检测或者患病风险评估,这将在后面的优选技术方案中详细描述。

还需要说明的是,本申请的四十四条核酸是根据 97%以上相似性进行聚类分析,然后从每个分类单元(缩写 OTU)中选取最具代表性的序列作为种子序列,其中与子宫腺肌症具有关联性的四十四种子序列,即组成本申请的生物标志物组合;因此,本申请的生物标志物组合中,四十四条核酸不仅限于 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列,还可以是与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97%以上相似性的序列。

需要补充说明的是,本申请的用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合,并不是直接根据检测生物标志物组合的有或者无进行子宫腺肌症检测或患病风险评估的,而是,在检测到生物标志物组合后,通过随机森林模型进行判断,根据随机森林模型输出的概率判断待测对象是否患有子宫腺肌症或评估待测对象患子宫腺肌症的风险,这将在后面的技术方案中详细说明。

优选的,本申请的另一面公开了一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合,该生物标志物组合包括第一标志物组、第二标志物组和第三标志物组中的至少一组;第一标志物组由十八条核酸组成,十八条核酸分别为 Seq ID No.1 至 Seq ID No.18 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.18 所示序列具有 97%以上相似性的序列;第二标志物组由二十二条核酸组成,二十二条核酸分别为 Seq ID No.1、Seq ID No.4、Seq ID No.5、Seq ID No.7、Seq ID No.10、Seq ID No.11、Seq ID No.13、Seq ID No.15、Seq ID No.18 至 Seq ID No.31 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1、Seq ID No.4、Seq ID No.5、Seq ID No.7、Seq ID No.10、Seq ID No.11、Seq ID No.13、Seq ID No.15、Seq ID No.18 至 Seq ID No.31 所示序列具有 97%以上相似性的序列;第三标志物组由十八条核酸组成,这十八条核酸分别为 Seq ID No.1、Seq ID No.2、Seq ID No.13、Seq ID No.19、Seq ID No.28、Seq ID No.32 至 Seq ID No.44 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1、Seq ID No.2、Seq ID No.13、Seq ID No.19、Seq ID No.28、Seq ID

说明书

No.32 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97%以上相似性的序列。

需要说明的是，本申请的优选方案中，将四十四条核酸可重复选择的分为三个标志物组，即第一标志物组、第二标志物组和第三标志物组；通过三个标志物组的综合判断，可以大大提高本申请的生物标志物组合检测子宫腺肌症或者评估患病风险的准确性。

优选的，第一标志物组为 CL 标志物组，用于对来自阴道下 1/3 的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

优选的，第二标志物组为 CU 标志物组，用于对来自阴道后穹窿的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

优选的，第三标志物组为 CV 标志物组，用于对来自宫颈管的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

需要说明的是，本申请的生物标志物组合中的四十四条核酸实际上代表的是阴道下 1/3、阴道后穹窿和宫颈管三个部位的 28 种微生物；本申请通过对阴道下 1/3、阴道后穹窿和宫颈管三个部位的 28 种微生物的四十四条核酸进行检测，并对其相对丰度与子宫腺肌症的关系进行统计分析，建立随机森林模型，以此判断待测对象是否患有子宫腺肌症或是否具有患子宫腺肌症的风险。因此，三个标志物组，实际上就是分别对应三个采样部位；来自于三个部位的样品，分别对应各自的标志物组，独立进行分析判断。只是，根据三者的结果进行综合判断，能够提高本申请的生物标志物组合检测子宫腺肌症或者评估患病风险的准确性。

还需要说明的是，在阴道下 1/3、阴道后穹窿和宫颈管这三个部位中，其微生物数量远不止 28 个种，28 种微生物的核酸也远不止本申请所记载的 44 个；但是，本申请根据随机森林模型从中筛选出 28 种微生物的四十四条核酸，以作为子宫腺肌症检测的生物标志物，为子宫腺肌症的检测和评估提供了一条新的途径。

需要补充说明的是，三个标志物组中，CL 标志物组即阴道下 1/3 样品的标志物组，阴道下 1/3 缩写为 CL；CU 标志物组即阴道后穹窿样品的标志物组，阴道后穹窿缩写为 CU；CV 标志物组即宫颈管样品的标志物组，宫颈管缩写为 CV。

本申请的另一面公开了一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的试剂盒，该试剂盒中包含用于检测本申请的生物标志物组合的引物对，引物对的正向引物为 SEQ ID No.45 所示序列，反向引物为 SEQ ID No.46 所示序列。

需要说明的是，本申请的生物标志物组合，可以作为一个标准参考存在于

说明书

试剂盒中，而引物对则是直接用于 PCR 扩增待测样品中的生物标志物组合的。

本申请的另一面公开了本申请的生物标志物组合在子宫腺肌症药物筛选或者在制备子宫腺肌症检测或患病风险评估的试剂盒或检测工具中的应用。

可以理解，本申请的生物标志物组合本身就是针对子宫腺肌症而研究的，当然可以用于子宫腺肌症的检测或风险评估；而本申请的生物标志物组合也可以整合到一些专门用于子宫腺肌症检测的试剂盒或工具中，以方便子宫腺肌症的检测和评估，只要采用了本申请的生物标志物组合，都在本申请的保护范围内。与此同时，由于本申请的生物标志物组合可以检测子宫腺肌症或者对子宫腺肌症进行患病风险评估；当然，可以对比检测用药前和用药后的子宫腺肌症患病情况或者患病风险变化，从而判断所用药物是否有效，以达到药物筛选的目的。

本申请的再一面公开了一种子宫腺肌症的检测方法，包括以下步骤，

(1)对待测对象进行样品采集，检测所采集的样品中本申请的生物标志物组合，并分析生物标志物组合中各核酸的水平；

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较，获得检测结果；

优选的，各核酸的水平为各核酸的相对丰度；参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

更优选的，步骤(2)中的参考数据集或参考值为表 5、表 6 或表 7 中的至少一组；将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果，具体包括，利用多元统计模型计算得出患病概率，优选地，多元统计模型为随机森林模型。

更优选的，步骤(1)中对待测对象进行样品采集，包括采集待测对象阴道下 1/3 样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。

需要说明的是，本申请的生物标志物组合是经过研究得出的，和子宫腺肌症有关联的核酸，因此，通过分析待测对象不同部位的采集样品中，相应生物标志物组合的水平，即相对丰度，可以检测待测对象是否患病或判断其患病风险。

本申请的再一面公开了一种通过检测生物标志物判断子宫腺肌症的方法在制备子宫腺肌症检测或患病风险评估试剂盒或工具中的应用；其中，生物标志物为本申请的生物标志物组合；

通过检测生物标志物判断子宫腺肌症的方法包括以下步骤，

(1)对待测对象进行样品采集，检测所采集的样品中本申请的生物标志物组合，并分析生物标志物组合中各核酸的水平；

说明书

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较, 获得检测结果;

优选的, 各核酸的水平为各核酸的相对丰度; 参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

更优选的, 步骤(2)中的参考数据集或参考值为表 5、表 6 或表 7 中的至少一组; 将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果, 具体包括, 利用多元统计模型计算得出患病概率, 优选地, 多元统计模型为随机森林模型。

本申请的再一面公开了一种筛选治疗子宫腺肌症的候选药物的方法, 包括以下步骤,

1)分别测定用药前和用药后的样品中本申请的生物标志物组合, 并分析生物标志物组合中各核酸的水平;

2)根据比较用药前和用药后的样品中各核酸的水平, 判断候选药物;

步骤 2)中, 比较用药前和用药后的样品中各核酸的水平, 具体包括, 利用多元统计模型计算得出患病概率, 优选地, 多元统计模型为随机森林模型。

本申请的再一面公开了一种女性生殖道内微生物群的检测方法, 包括以下步骤,

(1)采集待测对象生殖道内微生物样品, 检测所采集的样品中本申请的生物标志物组合, 并分析生物标志物组合中各核酸的水平;

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较, 获得检测结果;

优选的, 各核酸的水平为各核酸的相对丰度; 参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

优选的, 步骤(2)中的参考数据集或参考值为表 5、表 6 或表 7 中的至少一组; 将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果, 具体包括, 利用多元统计模型计算得出患病概率, 更优选地, 多元统计模型为随机森林模型。

优选的, 步骤(1)中采集待测对象生殖道内微生物样品, 具体包括采集待测对象阴道下 1/3 样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。其中, 生殖道内微生物样品的采集可以采用常规的尼龙绒屑拭子, 在此不做具体限定。

需要说明的是, 本申请的生物标志物组合, 实际上就是根据女性生殖道内微生物群 DNA 与子宫腺肌症之间的关系而得出的, 即本申请的生物标志物实际上就是女性生殖道内能够体现子宫腺肌症状态的微生物 OTU; 因此, 本申请提出了一种女性生殖道内微生物群检测方法, 通过微生物群的检测为子宫腺肌症或其患病风险提供判断和评估依据。

说明书

本申请的再一面公开了一种制备子宫腺肌症生物标志物组合的方法，包括以下步骤，

(1)分别对子宫腺肌症病患和非病患进行生殖道内微生物样品采集，对所有采集的样品分别进行 16S 测序；

(2)将 16S 测序结果进行聚类分析，获得 OTU 单元以及每个 OTU 的种子序列，并计算每个 OTU 单元的相对丰度；

(3)利用随机森林模型对每个 OTU 单元的相对丰度与子宫腺肌症状态进行拟合，并进行 5 次十折交叉验证，得到最优的 OTU 组合，最优 OTU 组合中各 OTU 的种子序列，即组成子宫腺肌症的生物标志物组合。

优选的，步骤(1)中，生殖道内微生物样品采集，具体包括采集待测对象阴道下 1/3 样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。

需要说明的是，本申请子宫腺肌症生物标志物组合的制备方法，其关键在于利用随机森林模型对生殖道内微生物群 DNA 与子宫腺肌症的关联进行拟合、验证，最终得到能够对子宫腺肌症患病或风险进行评估的生物标志物组合。可以理解，本申请的制备方法或其基本思路，不只限于制备子宫腺肌症的生物标志物组合；还可以用于制备类似的与生殖道内微生物群 DNA 存在关联的病症的生物标志物组合，例如子宫内膜异位症的生物标志物组合。

由于采用以上技术方案，本申请的有益效果在于：

本申请的用于子宫腺肌症检测的生物标志物组合，为子宫腺肌症的检测或风险评估提供了一条新的途径，能够用于子宫腺肌症的早期诊断，避免了依赖症状、内诊或超音波检查等常规检测对子宫腺肌症诊断或治疗的延误。本申请的其他主要优点包括：

(a) 本申请的生物标志物用于子宫腺肌症的检测或患病风险评估，具有高灵敏性、高特异性的优点，具有重要的应用价值。

(b) 生殖道样品作为生物标志物检测样本具有取材方便、操作步骤简单和可连续体外检测等优点。

(c) 本申请的生物标志物用于子宫腺肌症的检测或患病风险评估具有重复性好的特点。

附图说明

图 1 是本申请实施例中基于阴道下 1/3 处 CL 的标志物组鉴别子宫腺肌症的结果图，图中，a 为随着 OTU 数量的增加，对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况，b 为经过交叉验证过的组合的接收者操作

说明书

曲线(缩写 ROC 曲线), 曲线下面积(缩写 AUC)为 0.8668, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线;

图 2 是本申请实施例中基于阴道后穹窿 CU 的标志物组鉴别子宫腺肌症的结果图, 图中, a 为随着 OTU 数量的增加, 对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况, b 为经过交叉验证过的组合的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.8404, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线;

图 3 是本申请实施例中基于宫颈管 CV 标志物组鉴别子宫腺肌症的结果图, 图中, a 为随着 OTU 数量的增加, 对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况, b 为经过交叉验证过的组合的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.8369, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线;

图 4 是本申请实施例中阴道下 1/3 处 CL 标志物组在第二群体中对子宫腺肌症进行鉴别的 ROC 曲线;

图 5 是本申请实施例中阴道后穹窿 CU 标志物组在第二群体中对子宫腺肌症进行鉴别的 ROC 曲线;

图 6 是本申请实施例中宫颈管 CV 标志物组在第二群体中对子宫腺肌症进行鉴别的 ROC 曲线;

图中, 变量数量是指 OTU 数量, 其中, 灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性); 特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)。

具体实施方式

本申请的生物标志物, 是根据采集对象三个部位的微生物群 DNA 与子宫腺肌症之间的关系而得出的, 本申请的生物标志物实际上就是这三个部位的能够体现子宫腺肌症状态的微生物 OTU。具体的, 本申请的一种制备方法中, 这种对应关系或者生物标志物的获得, 是以 OTU 种子序列的相对丰度为一个对象, 子宫腺肌症状态(患病或非患病)为第二个对象, 通过随机森林模型对两者进行拟合, 最终通过 5 次十折交叉验证而得出的。本申请通过严格的计算和试验研究, 最终获得了三个部位的 28 种微生物的四十四条核酸作为本申请的生物标志物。

本申请的一种实现方式中, 三个部位的标志物组可以独立的对子宫腺肌症患病或风险进行评估, 但是, 结合三个部位的概率, 判断待测对象是否患有子宫腺肌症或是否具有患子宫腺肌症的风险, 这样准确性会更高。

本申请所用术语是本领域普通技术人员通常理解的含义。为了更好地理解本申请, 对一些定义和相关术语的解释如下:

说明书

本申请的“子宫腺肌症”，是子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层形成弥漫或局限性的病变，与子宫内膜异位症一样，属于妇科常见病和疑难病。

本申请的生物标志物质的水平通过相对丰度指示。

在本申请的一个实施方式中，参考值是指健康对照的参考值或正常值。本领域的技术人员清楚，在样品数量足够多情况下，每个生物标志物的正常值，即绝对值，的范围可以通过检验和计算方法得到。

本申请的“生物标志物”，也称为“生物学标志物”，是指个体的生物状态的可测量指标。这样的生物标记物可以是在个体中的任何物质，只要它们与被检个体的特定生物状态，例如疾病，有关系即可。这样的生物标记物可以是，例如，核酸标志物（例如 DNA）、蛋白质标志物、细胞因子标记物、趋化因子标记物、碳水化合物标志物、抗原标志物、抗体标志物、物种标志物（种/属的标记）和功能标志物（KO/OG 标记）等。本申请的生物标志物具体的为 DNA 核酸标志物。

本申请的“OTU”是指操作分类单元(operational taxonomic units 缩写 OTU)，是在系统发生学研究或群体遗传学研究中，为了便于进行分析，人为给某一个分类单元，如品系、种、属、分组等，设置的同一标志。本申请中按照 97% 的相似性阈值将序列划分为一个 OTU，由此使得三个部位的样品分别可以获得多个 OTU，每一个 OTU 被视为一个微生物物种。样品中的微生物多样性和不同微生物的丰度都是基于对 OTU 的分析。

本申请中提到的“个体”指动物，特别是哺乳动物，如灵长类动物，本申请的实施例中所指为人。

下面通过具体实施例和附图对本申请作进一步详细说明。以下实施例仅对本申请进行进一步说明，不应理解为对本申请的限制。

实施例

1. 材料与方法

1.1 样品收集

本例的样品采集由深圳北大医院妇产科医生协助进行。排除炎症病例，研究对象均为非经期、非妊娠期、非哺乳期女性，无内分泌和自身免疫性疾病，肝肾功能正常。取样前一段时间没有使用激素及抗生素，没有进行阴道用药、阴道灌洗及宫颈治疗，取样前 48 小时内没有进行性生活。根据以上标准，本例筛选出 95 例育龄女性，作为第一群体。所有符合以上标准的个体都进行详细的

说明书

表型信息登记, 以了解其病史、家族史、用药史及生活习惯等, 并且均签署了知情同意书。

下生殖道采样是在个体入院后, 不经过消毒处理, 排空小便后, 在妇科检查床采集阴道下 1/3 (缩写 CL)、阴道后穹窿 (缩写 CU)、宫颈管 (缩写 CV) 三个部位的分泌物样品。具体的, 95 个采集对象的样品编号及采样信息为, 编号 C033、C038、C043、C051、C057、C062、C063、C065、T023、T069、T078、T089、T092、T095 的十四个采集对象为子宫腺肌症患者, 十四个采集对象都采集了 CL、CU 和 CV 三个部位的样品; 编号 C023、C026、C028、C035、C039、C040、C041、C042、C045、C047、C048、C050、C053、C055、C056、C058、C059、C060、C064、C066、C067、C068、T022、T024、T025、T026、T027、T028、T029、T030、T031、T032、T033、T035、T036、T038、T039、T040、T041、T042、T043、T044、T045、T046、T047、T048、T049、T051、T052、T053、T054、T055、T056、T057、T058、T059、T060、T061、T062、T063、T064、T065、T066、T067、T068、T070、T071、T072、T073、T074、T075、T076、T084、T085、T086、T087、T088、T090、T091、T093、T094 的八十一个采集对象为非子宫腺肌症患者, 八十一个采集对象中, 除了 T048 以外其它都是采集了 CL、CU 和 CV 三个部位的样品, T048 只采集了 CU 和 CV 两个部位的样品, 没有采集 CL 样品。

样品采集是利用尼龙绒屑拭子进行样品收集, 尼龙绒屑拭子购自晨阳全球集团 CY-93050 和 CY-98000 两种型号。取样后将拭子头用液氮进行速冻, 并保存于 -80°C, 用干冰运送至深圳华大基因研究院进行后续的试验。

1.2 DNA 提取与 16S 测序

本例利用 QIAamp DNA Mini Kit 试剂盒 (购自 QIAGEN) 进行 DNA 提取。具体提取步骤参照生产厂商提供的说明书进行。采用 16S rRNA 基因 V4-V5 高变区特异引物进行扩增, 两条引物分别为 V4-515F 和 V5-907R, V4-515F 为 Seq ID No.45 所示序列, V5-907R 为 Seq ID No.46 所示序列。

Seq ID No.45: 5'-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3'

Seq ID No.46: 5'-CCGTCAATTCMTTTRAGT-3'

PCR 程序如下, 94°C 变性 3min; 然后进入 25 个循环: 94°C 变性 45s, 50°C 退火 60s, 72°C 延伸 90s; 循环结束后, 72°C 延伸 10min。得到的 PCR 产物利用 AMPure Beads (Axygen) 进行纯化, 测序采用芯片泳道测序的方法, 将多个样品混合后测序。所以文库构建需要在各样品的引物序列外端连接 10bp 的 barcode 序列后, 添加接头序列。通过对每个样品添加不同的 barcode 序列, 即样本识别

说明书

序列，区分不同样本。文库构建完成后，通过 Ion torrent PGM 测序平台，进行 V5-V4 反向测序，以上文库构建和测序等由深圳华大基因进行。

1.3 16S 测序数据处理

利用 Mothur 软件 (V1.33.3) 从 PGM 系统中提取原始数据并进行预处理，高质量序列的标准包括：1) 长度大于 200bp；2) 与简并 PCR 错配碱基少于 2 个；3) 平均质量分数大于 25。基于 16S rRNA 基因序列，利用 QIIME 的 uclust 方法对 OTU 进行聚类，相似阈值设置为 97%。选取每个 OTU 的种子序列 (Seed sequence)，利用 Greengene 数据库中的参照基因信息 gg_13_8_otus 进行注释。计算每个样本中每一个 OTU 的相对丰度，其中某一 OTU 的相对丰度为某个样本中该 OTU 的丰度与该样本中所有 OTU 丰度之和的比值。

1.4 不同位点样品间微生物群一致性分析

基于 OTU 的存在或缺失，本例利用 Sorensen 指数 (Sørensen - Dice 指数) 来测量同一个体不同位点样品微生物群的相似性，计算方法如下：

$$\sum QS = \frac{2C}{A+B} = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

其中 A 和 B 分别代表样品 A 和 B 中 OTU 的数目，C 代表两个样品中共有的 OTU 数目。QS 是相似性指数，取值范围为 0~1。本例中分别计算了 CL 和 CU 的相似性指数，CL 和 CV 的相似性指数，以及 CU 和 CV 的相似性指数。相似性指数约接近 1，表示两个采样部位的微生物群的相似性越高。

1.5 随机森林分类器

为了建立一个能够鉴别异常状态样品的模型，对于每个采样部位，利用 R 软件 (3.1.2 RC) 中 randomForest 工具包对每个样品的 OTU 的相对丰度与子宫腺肌症状态进行拟合，采用默认参数。其中，每个样品的 OTU 是至少存在于 10% 的样品中的 OTU，也就是说，剔除在各个部位的所有待测样品中只有在不到 10% 的样品中才能检出的 OTU。之后进行 5 次 10 折交叉验证，将 5 次 10 折交叉验证的误差曲线进行平均，将平均后曲线的最低误差加上该点的标准误差作为可接受误差的域值。在分类误差小于域值的各组 OTU 中，其中，OTU 数目最少的为最优 OTU 组合，作为鉴别子宫腺肌症的生物标志物组合。

1.6 生物标志物验证

为了验证本例得到的生物标志物，本例另外采用了独立的受试群体，即第二群体进行验证。第二群体中，对于 CL 和 CU，各有 4 位子宫腺肌症患者和 36 位非子宫腺肌症个体；对于 CV，有 4 位腺肌症患者和 37 位非腺肌症个体。

说明书

2. 实验结果

2.1 同一个体内上下生殖道微生物结构特征及变化趋势

为了探索生殖道不同区域微生物群之间的关系，本例计算了同一个体的样品之间的距离。相对于下阴道 1/3 (CL) 样品而言，从阴道后穹窿 (CU)、宫颈管 (CV) 粘液到子宫和腹腔液的加权 UniFrac 距离依次增加，这也再一次指明随着解剖学结构由下至上，女性生殖道的群落结构呈现连续变化性。

同一个体中的不同部位样品呈现高度相关性，不同部位样品之间的 Sorenson 指数与它们的解剖学结构相一致。宫颈 (CV) 粘液与腹腔液样本具有显著的相关性，平均 Sorenson 指数为 0.255，表明在普通人群中可以通过分析易取得的宫颈粘液样本来评价宫腔和腹腔的健康状况。

此外，本例还分别通过阴道、宫腔底部对宫颈粘液取样，发现两种途径取样取得样品的细菌分布显示出高度的相似性，进一步表明可以通过分析易获得的宫颈管样本来评价宫腔微生物的情况。

2.2 与疾病相关的微生物

为了得到用来鉴别子宫腺肌症的 OTU 生物标志物，本例建立随机森林模型，具体步骤为：(1) 以 OTU 相对丰度作为输入特征，设计基于第一群体的随机森林模型；(2) 对于随机森林模型，设计 10 折交叉验证算法，把第一群体分为子宫腺肌症个体与非子宫腺肌症个体两类，并分别得到随机森林模型的 ROC 曲线，以各 ROC 曲线下面积 AUC 值作为评价指标。

本例利用随机森林模型，并结合 10 折交叉验证，得到了各个部位最优的生物标志物，如表 1 所示，用于鉴别子宫腺肌症。表 2 至表 4 分别为三个部位的标志物组在样品中的富集信息，表 5 至表 7 分别为三个部位的标志物组在第一群体样品的相对丰度信息。本例中，三个部位的生物标志物，鉴别子宫腺肌症的结果，如图 1 至图 3 所示，图 1 为阴道下 1/3 处 (CL) 的标志物组鉴别子宫腺肌症，图 2 为阴道后穹窿 (CU) 的标志物组鉴别子宫腺肌症，图 3 为宫颈管 (CV) 的标志物组鉴别子宫腺肌症。

表 1 生物标志物及其所属的各个部位

Seq ID No.	OTU 编号	OTU 分类	CL	CU	CV
1	7	<i>Acinetobacter</i> sp.	√	√	√
2	80	<i>Anaerococcus</i> sp.	√	--	√
3	83	<i>Finegoldia</i> sp.	√	--	--
4	36	<i>Ochrobactrum</i> sp.	√	√	--
5	1	<i>Lactobacillus crispatus</i>	√	√	--

说明书

6	421	<i>Lactobacillus iners</i>	√	--	--
7	61	<i>Lactobacillus</i> sp.	√	√	--
8	71	Ruminococcaceae	√	--	--
9	550	<i>Lactobacillus</i> sp.	√	--	--
10	274	<i>Peptoniphilus</i> sp.	√	√	--
11	157	Bifidobacteriaceae	√	√	--
12	56	<i>Staphylococcus</i> sp.	√	--	--
13	34	Comamonadaceae	√	√	√
14	304	<i>Peptoniphilus</i> sp.	√	--	--
15	204	<i>Lactobacillus iners</i>	√	√	--
16	59	<i>Lactobacillus iners</i>	√	--	--
17	13	Bifidobacteriaceae	√	--	--
18	184	<i>Lactobacillus iners</i>	√	√	--
19	44	Enterobacteriaceae	--	√	√
20	12	<i>Delftia</i> sp.	--	√	--
21	11	<i>Vagococcus</i> sp.	--	√	--
22	307	<i>Corynebacterium</i> sp.	--	√	--
23	37	<i>Pseudomonas viridiflava</i>	--	√	--
24	26	<i>Shewanella</i> sp.	--	√	--
25	101	<i>Lactobacillus iners</i>	--	√	--
26	95	<i>Paracoccus</i> sp.	--	√	--
27	38	<i>Lactobacillus</i> sp.	--	√	--
28	41	<i>Pseudomonas</i> sp.	--	√	√
29	306	<i>Lactobacillus iners</i>	--	√	--
30	138	<i>Lactobacillus iners</i>	--	√	--
31	60	<i>Lactobacillus iners</i>	--	√	--
32	30	<i>Stenotrophomonas</i> sp.	--	--	√
33	43	<i>Pseudochrobactrum</i> sp.	--	--	√
34	89	Oxalobacteraceae	--	--	√
35	112	<i>Pseudomonas</i> sp.	--	--	√
36	533	<i>Pseudomonas</i> sp.	--	--	√
37	315	<i>Corynebacterium</i> sp.	--	--	√
38	99	<i>Micrococcus luteus</i>	--	--	√
39	419	Tissierellaceae	--	--	√
40	492	<i>Paenibacillus</i> sp.	--	--	√
41	147	<i>Shewanella</i> sp.	--	--	√
42	17	<i>Pseudomonas fragi</i>	--	--	√
43	98	<i>Vagococcus</i> sp.	--	--	√
44	81	<i>Sphingobium</i> sp.	--	--	√

表 1 中, CL、CU、CV 三个部位的标记物可以单独分别做判断, “√” 是表示针对该部位进行判断时所需用到的生物标志物, “--” 表示不需要用到的。

在进行样品检测时, 要计算各部位的 “√” 的 OTU 的相对丰度, 将相对丰

说明书

度输入随机森林模型，得到结果，判断是否为子宫腺肌症。

表2 CL 中标志物组各 OTU 丰度信息

OTU 编号	P 值	子宫腺肌症组(相对丰度秩和数均值)	对照组(相对丰度秩和数均值)	富集方向 (0: 对照组富集; 1: 子宫腺肌症富集)
1	0.0388	33.5714	49.9375	0
7	0.0320	57.2143	45.8000	1
13	0.2156	54.8214	46.2188	1
34	0.0003	63.3214	44.7313	1
36	0.0006	61.4286	45.0625	1
56	0.0002	69.0357	43.7313	1
59	0.1143	37.0000	49.3375	0
61	0.0524	34.4643	49.7813	0
71	0.0047	60.2857	45.2625	1
80	0.0291	60.5714	45.2125	1
83	0.0012	64.5000	44.5250	1
157	0.2146	54.2857	46.3125	1
184	0.1696	38.3929	49.0938	0
204	0.4320	42.3571	48.4000	0
274	0.0003	63.5357	44.6938	1
304	0.0036	60.3571	45.2500	1
421	0.2376	40.1429	48.7875	0
550	0.8557	48.5000	47.3250	1

表3 CU 中标志物组各 OTU 丰度信息

OTU 编号	P 值	子宫腺肌症组(相对丰度秩和数均值)	对照组(相对丰度秩和数均值)	富集方向 (0: 对照组富集; 1: 子宫腺肌症富集)
1	0.0320	33.3929	50.5247	0
7	0.0001	68.4286	44.4691	1
11	0.0000	72.5357	43.7593	1
12	0.0010	65.8214	44.9198	1
26	0.0001	66.0714	44.8765	1
34	0.0000	70.5000	44.1111	1
36	0.0120	57.1429	46.4198	1
37	0.0002	62.8571	45.4321	1
38	0.1598	38.4286	49.6543	0
41	0.0017	59.4286	46.0247	1
44	0.0005	62.2857	45.5309	1
60	0.2924	40.8929	49.2284	0
61	0.1369	37.8929	49.7469	0
95	0.0141	56.9286	46.4568	1
101	0.3035	41.0357	49.2037	0
138	0.3459	41.7143	49.0864	0

说明书

157	0.3721	52.9286	47.1481	1
184	0.3083	41.1429	49.1852	0
204	0.2363	40.2143	49.3457	0
274	0.0022	61.6429	45.6420	1
306	0.3460	41.8571	49.0617	0
307	0.0000	63.5714	45.3086	1

表 4 CV 中标志物组各 OTU 丰度信息

OTU 编号	P 值	子宫腺肌症组(相对丰度秩和数均值)	对照组(相对丰度秩和数均值)	富集方向 (0: 对照组富集; 1: 子宫腺肌症富集)
7	0.0038	67.7143	44.5926	1
17	0.0219	62.7143	45.4568	1
30	0.0529	60.5357	45.8333	1
34	0.0252	63.2143	45.3704	1
41	0.0098	64.3571	45.1728	1
43	0.0024	65.4286	44.9877	1
44	0.1188	56.7857	46.4815	1
80	0.0202	59.7143	45.9753	1
81	0.0189	62.0714	45.5679	1
89	0.0052	66.0714	44.8765	1
98	0.0325	59.8929	45.9444	1
99	0.0029	66.3214	44.8333	1
112	0.0045	63.2143	45.3704	1
147	0.0123	62.6429	45.4691	1
315	0.0150	58.5357	46.1790	1
419	0.0869	56.0000	46.6173	1
492	0.0167	58.0714	46.2593	1
533	0.0101	57.3571	46.3827	1

表 2 至表 4 中, 子宫腺肌症组是指第一群体的 95 个采集对象中患有子宫腺肌症的样品, 对照组是指第一群体的 95 个采集对象中没有患子宫腺肌症的样品。

表 5 CL 中标志物组各 OTU 在第一群体中的丰度信息

OTU 样品编号	1	7	13	34	36	56	59	61	71	80	83	157	184	204	274	304	421	550
C023CL	0.671453	0	0.009049	0.000121	0	0.000121	0.017133	0.040661	0	0.000241	0.000241	0.000362	0.001689	0.000845	0	0	0.000241	0
C026CL	0.025755	0	0	0	0	2.96E-04	3.94E-02	0.003848	0	0.00E+00	0.00E+00	0	7.99E-03	0.002664	0	0	0.001776	0
C028CL	3.37E-05	0	3.37E-05	0.00E+00	0.00E+00	6.74E-05	6.74E-05	0	0	3.37E-05	0	0.000101	0	0	0	0	0	0.00E+00
C033CL	0	0	0.034781	0	0	0.002475	0	0	0	0.033414	0.001303	0.000326	0.00E+00	0	0.000391	3.91E-04	0	0.00E+00
C035CL	2.18E-05	0	0	0	2.18E-05	2.18E-05	0	0	0	0.000872	4.36E-05	0	0	0	0	2.18E-05	0	0
C038CL	0	0.00124	0	0.001242	0.00004	0.001086	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

说明书

		2			66													
C039CL	0.00 E+00	0	0.00 3899	0	0	0.00 E+00	2.63E -05	0	0	0.000 369	0	0.000 343	0	0	0	0.0004 22	0	0
C040CL	0.006 189	0	0.05 6587	0	0	0	0.058 355	0.005 305	0	0	0	0	0.002 653	0.007 958	0	0	0.0008 84	0
C041CL	0.379 448	0	0.00 0211	0	0	0.00 E+00	0.008 528	0.003 264	0	1.05E -04	0	0.000 211	9.48E -04	0.000 632	0.00E +00	0	0.0004 21	1.05 E-04
C042CL	0.003 055	0	0.00 2037	0	0	0.00 E+00	4.58E -02	0.006 11	0.0 0E+00	0	0	0	3.05E -03	0.001 018	0	0	0.0020 37	0
C043CL	0.904 054	0	0.07 6067	0	0	4.11 E-05	0	0.000 657	0	0	0	0.000 698	4.11E -05	0	0	0	0	0.00 0246
C045CL	0.782 185	0	0	0	0	0.00 1845	0.007 116	0.004 744	0	0.000 395	0	0	6.59E -04	0.000 659	0	0	7.91E- 04	0
C047CL	0.185 424	0	0	0	0.0 0E+0 0	0	0.034 594	0.008 303	0	0	0	0	0.004 613	0.006 458	0	0	0.0013 84	0
C048CL	0	0	0.00 0288	0	0	0.00 E+00	0.000 16	6.40E -05	0	9.60E -05	3.20E -05	0.000 608	3.20E -05	3.20E -05	0	6.40E- 05	0	0
C050CL	0.984 574	0	2.27 E-05	0	0	0	0	0.001 248	0	0	0	0	0.000 113	0	0	0	0	2.27 E-05
C051CL	8.51 E-05	0.00 014 2	0	8.51 E-05	0	5.68 E-05	0	0	0.0 003 97	0.045 854	0.002 157	0	0	0	0.001 107	0	0	0
C053CL	0.992 916	0	0	0	0	1.57 E-05	1.57E -05	0.001 254	1.5 7E-05	0	0	0	3.13E -05	0	0	0	0	0.00 0141
C055CL	0.928 318	1.22 E-0 5	4.89 E-05	0	0	0	0	0.003 861	1.2 2E-05	0.002 138	4.89E -05	0.000 134	0	0	0.000 305	8.55E- 05	0	8.55 E-05
C056CL	0.993 735	2.91 E-0 5	0	0	0	0	0	0.000 583	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 0117
C057CL	0.000 351	0.00 076	0	0.00 0175	5.8 4E-05	0.00 1286	0.001 753	0.000 643	0	0.000 818	0.000 117	0	0	0.000 351	0.000 292	0	0.0001 75	0
C058CL	0	0	0.00 0138	0	0	0	3.08E -05	0	0	0	0	0.000 2	0	4.61E -05	0	0	0	0.00 E+00
C059CL	0.014 053	0	0	0	0	0	0.030 916	0.021 922	0	0	0	0	0.007 307	0.004 497	0	0	0.0039 35	0
C060CL	0	3.35 E-0 5	0.62 5055	0	0	0	0	0	0	0.000 302	0.000 637	0.007 01	0	0	0.000 402	0.0002 35	0	0
C062CL	0.000 134	0.00 195 9	0	8.90 E-05	0.0 003 12	0.00 0134	4.45E -05	4.45E -05	0.0 043 18	0.006 187	0.000 579	0	0	4.45E -05	0.000 312	0.0006 68	0	0
C063CL	0.003 079	0	0	0	0.0 003 08	6.16 E-04	0.008 621	0.008 621	0	0	0	0	0.008 621	0.013 855	0	0.00E +00	0.0003 08	0
C064CL	0.006 181	0	0	0	0	0.00 5495	5.08E -02	0.013 736	0	0	0.00E +00	0	0.004 808	0.010 302	0	0	0.0013 74	0
C065CL	0.983 899	0	0.00 2357	0	0	0.00 0174	6.33E -05	0.001 613	0	6.33E -05	4.74E -05	1.58E -05	1.58E -05	1.58E -05	4.74E -05	1.58E- 05	1.58E- 05	1.58 E-05
C066CL	2.01 E-05	0	0.00 0463	0	0	0	0	0	0	6.03E -05	0	0.000 503	0	2.01E -05	0	0	0	0
C067CL	0.972 394	1.21 E-0 5	0	0	0	0	2.41E -05	0.001 666	0	0	2.41E -05	0	1.21E -05	0	0	0	1.21E- 05	7.24 E-05
C068CL	0.037 718	0	0.08 5793	0	0.0 004 32	0	0.001 467	0.000 432	0	0.004 316	0.000 432	0.000 604	0.000 432	8.63E -05	0	8.63E- 05	0	0
T022CL	0.003 799	0.00 038	0.00 3799	0	0.0 019	0.00 9119	0.021 277	0.003 419	0	0.011 398	0.000 76	0	0.001 52	0.002 28	0.000 76	0	0.0003 8	0
T023CL	0.896 791	0	0.00 0204	0	0	0.00 0272	7.36E -03	0.002 725	0	0.001 976	2.72E -04	0	2.04E -04	0.000 341	0.000 204	0.0001 36	0.0002 72	6.81 E-05
T024CL	0.382 185	0	0	0	0	0.00 1903	0.035 782	0.005 329	0	0	0	0	0.003 045	0.006 471	0	0	0.0011 42	0
T025CL	0.247 647	0	0	0.00 0495	0	0.00 E+00	0.049 529	0.032 689	0.0 004 95	4.95E -04	0	0	2.48E -03	0.004 953	0	0.00E +00	0.0019 81	0.00 E+00
T026CL	0.000 389	0	0	0	0	0	0.002 138	9.72E -05	0	0	0	0	0.000 292	0	0	0	0	0
T027CL	0.011 324	0	0	0	0	0	0.052 265	0.014 808	0	0	0	0.00E +00	0.013 937	0.003 484	0	0	0.0060 98	0
T028CL	0.578 748	0.00 038	0.00 0759	0	0	0	0.014 421	0.021 632	0	0	0	0.000 38	0.001 898	0.001 898	0	0	0.0026 57	0
T029CL	7.57 E-05	0	7.57 E-05	0	0	0.00 0378	0	0	0	0.000 151	0	0.000 605	0	0	0	0	0	0
T030CL	0.006	0	0	0	0	0.00	0.057	0.001	0	0	0	0	0.013	0.008	0	0	0.0007	0

说明书

	618					0735	353	471					235	824			35	
T031CL	0.430 154	0	0	0	0	0	0.033 719	0.010 597	0	0	0	0	0.003 372	0.002 89	0	0	0.0028 9	0
T032CL	0.987 933	0	0	0	0	0	0	0.003 736	0	0	0	0	2.69E -05	0	0	0	0	0.00 0134
T033CL	0	0.00 026 3	0.30 832	0	0.0 0E +0 0	0	0.00E +00	0	0	0.00E +00	0	0.003 16	0	0	0	0	0	0
T035CL	0.828 831	0	0	0.00 0124	0.0 0E +0 0	0.00 E+00	0.006 847	0.017 802	0	0.000 747	0	0	0.000 622	0.001 245	0.000 124	0	0.0003 73	0.00 0124
T036CL	0.013 047	0	0	0	0	0.00 E+00	0.095 165	0.005 372	0	0	0	0	0.014 582	0.006 907	0	0	0.0076 75	0.00 E+00
T038CL	2.77 E-05	0	0.00 094	0	0	0	0	0	0	2.77E -05	0	2.77E -05	0	0	0	2.77E- 05	0	0
T039CL	0.951 261	0	0	2.29 E-05	0	0	0	0.007 837	0.0 010 54	0.005 706	0.000 871	0	0	0	2.29E -05	2.29E- 05	0	0.00 0115
T040CL	1.25 E-02	0.00 E+0 0	0.00 0784	0	0	0	0.068 182	0.010 188	0	0	0	0	0.008 621	0.003 918	0	0	0.0031 35	0
T041CL	0.990 375	0	0	0	0	0	0	0.003 774	0	0	0	0	8.39E -05	0	0	0	0	8.39 E-05
T042CL	0.978 821	0	0	0.00 E+00	0	0	0.000 403	0.004 269	0	0.00E +00	0	0	0.000 19	9.49E -05	0	0	0	4.74 E-05
T043CL	0	6.99 E-0 5	6.99 E-05	0.00 E+00	0.0 0E +0 0	0	0	0	0	0	0	0.000 35	0.00E +00	0	0	0	0	0
T044CL	0.993 107	0	0	0	0	0	0.000 133	0.001 334	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T045CL	5.40 E-01	0	7.21 E-05	7.21 E-05	3.6 1E- 05	0.00 0108	0	0.002 56	0	0.000 216	3.61E -05	0.000 108	0	0	3.61E -05	0	0	0
T046CL	0.964 263	0	0	0	0	0	0.000 58	0.003 818	0	0.00E +00	0	0	0.000 314	2.42E -05	0	0	0	7.25 E-05
T047CL	0.885 174	0	0	0	0	0	0.005 406	0.002 354	4.3 6E- 05	0	0	0	0.000 305	0.000 305	0	0	0	0
T049CL	6.71 E-05	0	0.02 0125	0	0	0	0.000 134	6.71E -05	0	0.000 201	3.35E -05	0	0	0	0.00E +00	0	6.71E- 05	0.00 E+00
T051CL	0.984 287	0	0	0	0	0	3.54E -05	0.001 805	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T052CL	0.036 222	0	0	0	0	0	0.055 398	0.004 972	0	0	0	0	0.004 261	0.003 551	0	0	0.0021 31	0
T053CL	0.002 75	0	0	0	0	0	0.057 745	0.005 5	0	0	0	0	0.003 666	0.001 833	0	0	0.0009 17	0
T054CL	0.983 015	0	0	0	0	0	0	0.002 73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.37 E-05
T055CL	0.005 461	0	0.02 0208	0	0	0	0.056 253	0.002 731	0	0	0	0	0.003 277	0.001 638	0	0	0.0021 85	0
T056CL	0.994 051	0	0	0	0	0	0	0.000 739	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.89 E-05
T057CL	0.000 491	0	0	0.00 0245	0	0.00 1962	0	0	0	0.000 245	0	0	0	0	0	0	0	0.00 E+00
T058CL	0.838 965	0	0	0.00 0176	0	0	0.009 504	0.002 992	0.0 001 76	0	0	0	0.000 528	0.000 704	0	0	0	0.00 0176
T059CL	0.666 895	0.00 017 2	0.00 0172	0	0	0.00 0172	0.014 751	0.014 065	0	0.000 343	0	0	0.002 744	0.001 029	0	0	0.0003 43	0
T060CL	0.007 947	0	0	0	0	0	0.062 252	0.013 245	0	0.00E +00	0	0	0.006 623	0.005 298	0	0.00E +00	0.0013 25	0
T061CL	0.993 94	0	0	0	0	0	0	0.001 771	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.17 E-04
T062CL	0.004 123	0	0	0	0	0	0.022 904	0.003 207	0.0 0E+ 00	0	0	0	5.96E -03	0.002 29	0	0	0	0
T063CL	0.008 763	0	0	0	0	0	0.054 528	0.009 737	0	0	0	0	0.005 842	0.008 763	0	0	0.0029 21	0
T064CL	0.021 188	0	0	0	0	0.00 0918	0	8.34E -05	0.0 001 67	0.001 585	0.000 667	0	0	0	0.000 25	0	0	0
T065CL	0.921 101	0	0	0	0.0 001 15	0	0.002 259	0.004 862	0	0	0	0	0.000 115	0.000 191	0	0	0.0001 53	0
T066CL	0.975 281	0	2.43 E-05	0	0	0	4.85E -05	0.001 941	0	0	0	0.000 145	9.70E -05	0	0	0	0	4.85 E-05
T067CL	0.012	0	0	0	0	0	3.57E	0.003	0	0	0	0	0.007	2.83E	0	0	0.0014	0.00

说明书

	739						-02	892					077	-03			15	E+00
T068CL	0.969 527	0	0	0	0	0	0.000 192	0.003 781	0	0	0	0	5.23E -05	1.74E -05	0	0	0	5.23 E-05
T069CL	0.000 17	0.00 012 8	0	4.25 E-05	0	0.00 0298	0	0	0.0 001 28	0.00E +00	0	0	0	0	0.00E +00	0	0	0.00 E+00
T070CL	0.008 056	0	0	0	0	0	0.042 296	0.008 056	0	0.006 042	0	0	0.010 07	0.005 035	0	0	0.0020 14	0
T071CL	0.779 959	0.00 027 6	0.00 0415	0.00 0276	0.0 001 38	0	0.004 147	0.008 017	0	0	0	0	0.000 415	0.000 968	0	0	0.0002 76	0
T072CL	0.866 767	0	0	0	0	0	0	0.002 422	2.8 8E- 05	5.77E -05	0	0.000 144	8.65E -05	0	0	0	0	0
T073CL	0.005 15	0	0.15 7303	0	0	0	0.049 157	0.002 809	0	0	0	0.000 468	0.004 682	0.003 745	0	0	0.0004 68	0
T074CL	0.396 341	0	0	0	0	0	0.024 898	0.026 423	0	0	0	0	0.003 557	0.003 557	0	0	0.0035 57	0
T075CL	0.918 799	0	0	0	0	0	1.53E -05	0.001 834	0	0	0	0	3.06E -05	0	0	0	0	4.59 E-05
T076CL	0.157 246	0.00 E+0 0	0	0.00 E+00	0	0	0.028 777	0.003 083	0	0	0.00E +00	0	0.003 768	0.001 028	0	0	0.0013 7	0.00 E+00
T078CL	0.011 249	0	0	0	0	0	0.034 308	0.002 25	0.0 005 62	0	0	0	0.004 499	0.000 562	0	0	0	0
T084CL	0.003 517	0	0	0	0	0	0.039 043	0.006 683	0	0.001 407	0.000 352	0	0.008 442	0.007 387	0	0.00E +00	0.0010 55	0.00 E+00
T085CL	0.970 126	0	0	0	0	0.00 0106	0.000 2	0.003 122	1.1 7E- 05	0.000 106	0.000 106	0	3.52E -05	1.17E -05	0	0	0	8.22 E-05
T086CL	0.000 107	0	0.86 8226	0	0	0.011 697	0	0	0.0 004 29	0.002 146	0	0.010 409	0	0	0	0	0	0
T087CL	0.586 498	0	0	0	0	0.00 1461	0.008 601	0.028 238	0	0.022 233	0.000 974	0	0.002 597	0.000 487	0.002 11	0.0014 61	0.0001 62	0
T088CL	0.969 059	2.01 E-0 5	0	0	0	4.01 E-05	0.000 441	0.002 888	0	0.001 123	8.02E -05	0	8.02E -05	4.01E -05	0	2.01E- 05	0	6.02 E-05
T089CL	0.132 776	0	4.40 E-04	0.00 022	0	0.00 E+00	0.011 431	0.006 595	0	0	0	0.000 44	0.001 978	0.000 44	0	0	0.0002 2	2.20 E-04
T090CL	0.968 334	0	0	0	0	6.52 E-05	0.00E +00	0.001 13	0	4.35E -05	2.17E -05	2.17E -05	1.74E -04	0	4.35E -05	0	0	8.69 E-05
T091CL	0.197 704	0	0	0	0	0	0.094 726	0.003 229	0	0	0	0	0.001 435	0.000 359	0	0	0.0007 18	0
T092CL	5.05 E-05	0	0.00 0354	0	5.0 5E- 05	0	0	0.00E +00	5.0 5E- 05	0.026 615	0.001 818	0.000 606	0	0	0.000 455	0.0001 52	0	0
T093CL	0.002 876	0	0	0	0	0	0.046 729	0.002 876	0	0	0	0.00E +00	0.007 908	0.005 032	0	0	0.0007 19	0.00 E+00
T094CL	0	6.45 E-0 5	3.22 E-05	3.22 E-05	3.2 2E- 05	3.22 E-05	0	0	3.2 2E- 05	0	0	0.009 379	0.00E +00	0	0	0	0	0.00 E+00
T095CL	0.002 795	0	0.39 7275	0.00 0349	0	0.00 2096	0.006 639	0.036 688	0.0 003 49	6.99E -03	0.002 096	0.002 096	0.004 193	0.003 843	0	0.0013 98	0.0010 48	0

表 6 CU 中标志物组各 OTU 在第一群体中的丰度信息

OTU 样品 编号	1	7	11	12	26	34	36	37	38	41	44	60	61	95	101	138	157	184	204	274	306	307
C023CU	0.6 43 07 9	0.0 00 12 9	0	0.0 00 12 9	0.0 00 12 9	0	0	0.0 00 12 9	0.0 49 28 8	0	0	0.0 14 23	0.0 21 21 6	0.0 00 38 8	0.00 284 6	0.002 587	0	0.00 1164	0.00 1294	0	0.001 035	0
C026CU	0.0 23 42 8	0	0	0.0 00 41 1	0	0	0	0	0.0 13 56 4	0	0	0.0 45 62 3	0.0 04 52 1	0	0.01 068 6	0.015 208	0	0.00 5343	0.00 3699	0	0.002 055	0
C028CU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 012	3.00 E-05	0	0	0	0
C033CU	0	0.0 00 19 2	0.0 00 19 2	9.6 0E -05	9.6 0E -05	0.0 00 28 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 0672	0	0	0	0	0.000 672
C035CU	0	2.8 5E	2.8 5E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.85 E-0	0	0	0	0	0.00 0171	0	0

说明书

		-05	-05												5								
C038CU	0	0.0 01 61 4	0.0 03 81 5	0.0 00 00 44	0.0 00 00 88	0.0 00 00 44	0.0 00 00 44	0.0 00 58 7	0	0.0 00 14 7	0	0	0	0.0 00 73 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C039CU	0	0	0	0	0	0	0	0	3.6 1E -05	0	0	0	0	0	7.22 E-0 5	0	0.00 0217	0	0	0	0	0	0
C040CU	0.0 02 46 6	0	0	0.0 01 23 3	0	0	0	0	0.0 29 59 3	0	0	0.0 59 18 6	0.0 07 39 8	0	0.01 109 7	0.009 864	0	0.00 2466	0.00 2466	0	0.006 165	0	0
C041CU	0.2 90 91 6	0	0.0 00 12 6	0.0 00 25 2	0	0	0	0	0.0 05 79 6	0	0	0.0 10 33 1	0.0 01 63 8	0	0.00 189	0.003 276	0.00 0504	0.00 2142	0.00 126	0	0.001 134	0	0
C042CU	0.0 04 75 1	0	0	0	0.0 01 58 4	0	0	0	0.0 33 25 4	0.0 00 79 2	0	0.0 49 88 1	0.0 03 16 7	0	0.02 137 8	0.023 753	0	0.00 6334	0.00 4751	0	0.002 375	0	0
C043CU	0.8 04 75 7	0	0	0	4.3 6E -05	0	0	0	4.3 6E -05	0	0	8.7 3E -05	0.0 00 82 9	0	0.00 034 9	0	0.00 6153	0.00 0131	0	0	0	0	4.36 E-05
C045CU	0.7 64 79 8	0.0 00 15 6	0.0 00 15 6	0	0	0	0	0	0.0 11 86 9	0	0.0 00 62 5	0.0 07 18 4	0.0 05 46 6	0	0.00 359 2	0.003 592	0	0.00 1406	0.00 0469	0	0.000 937	0	0
C047CU	0.1 63 50 7	0	0	0	0	0	0	0	0.0 80 96 4	0	0	0.0 17 37 8	0.0 06 71 4	0	0.01 026 9	0.009 479	0	0.00 5529	0.00 1975	0	0.001 185	0	0
C048CU	3.5 1E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.51 E-0 5	0	0	0	0	0	0	3.51 E-05	0
C050CU	0.9 92 99 5	0	0	3.1 8E -05	0	0	0	0	3.1 8E -05	0	0	0	0.0 00 79 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C051CU	0.0 06 00 7	0.0 09 09 7	0.0 05 14 9	0.0 00 62 9	0.0 02 97 5	0.0 00 57 2	0.0 00 34 3	0.0 02 46	0	5.7 2E -05	0.0 00 34 3	0	0	0.0 00 11 4	0	0	0	0	0	0.00 1087	0	0.001 545	
C053CU	0.9 94 78 6	0	0	2.8 3E -05	0	0	0	0	0.0 00 17	0	0	0	0.0 00 51	0	0	0	0	4.25 E-05	0	0	0	0	0
C055CU	0.9 65 38 3	0	0	0	0	0	0	0	8.1 4E -05	0	0	0	0.0 03 44 1	0	1.16 E-0 5	0	2.32 E-05	1.16 E-05	0	2.32 E-05	0	0	0
C056CU	0.9 95 16 2	0	0	0	0	0	0	0	0.0 00 10 4	0	0	0	0.0 00 66 8	0	1.48 E-0 5	0	0	0	0	0	0	0	0
C057CU	0.0 00 67 9	0.0 03 39 5	7.5 4E -05	0.0 00 15 1	0	0.0 00 22 6	0.0 00 75 4	7.5 4E -05	0.0 02 05 86 7	0.0 00 03 20 6	0.0 01 43 4	0.0 03 84 8	0.0 00 30 2	0	0.00 090 5	0.001 434	0	0.00 0604	0.00 0151	0.00 0679	0.000 151	0	0
C058CU	2.9 1E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.72 E-05	0	0	0	0	0	0
C059CU	0.0 12 56 3	0	0	0	0	0	0	0	0.0 27 63 8	0	0	0.0 45 22 6	0.0 07 53 8	0	0.01 256 3	0.005 025	0	0.00 7538	0.00 5025	0	0.002 513	0	0
C060CU	0	0.0 00 34	4.8 6E -05	0.0 00 19 4	0	0	0.0 00 29 2	0	0	0	4.8 6E -05	0	0	0	0	0	0.01 181	0	0	0.00 0146	0	0	0
C062CU	0.0 00 11 1	0.0 04 06 4	5.5 7E -05	0.0 00 44 5	0	0.0 01 33 6	0.0 00 27 8	0.0 00 27 8	0.0 00 00 55 7	0.0 00 03 22 3	0.0 00 03 56 3	0.0 00 00 22 3	0.0 00 16 7	0.0 00 27 8	0.00 016 7	0.000 111	0	0.00 0167	0.00 0111	0.00 0334	0.000 111	5.57 E-05	0
C063CU	0.0 04 04 04	0.0 01 01	0	0	0.0 00 67 3	0.0 00 67 3	0	0	0.0 47 47 5	0	0	0.0 20 53 9	0.0 05 72 4	0	0.00 740 7	0.008 418	0	0.00 4377	0.00 7744	0	0.003 03	0	0
C064CU	0.0 07 35 9	0	0	0	0	0.0 00 81 8	0	0	0.0 66 23 1	0	0.0 00 81 8	0.0 01 51 3	0.0 01 21 25 9	0	0.01 962 4	0.017 989	0	0.00 7359	0.00 4906	0	0.003 271	0	0

说明书

C065CU	0.9 86 51 1	0.0 00 11 7	7.0 3E -05	0.0 00 14 1	2.3 4E -05	2.3 4E -05	0	4.6 8E -05	0.0 00 39 8	0	0	0.0 00 11 7	0.0 00 86 6	0	4.68 E-0 5	7.03 E-05	0	0	0	9.37 E-05	2.34 E-05	7.03 E-05
C066CU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.88 E-0 5	0	0.00 0151	0	0	0	0	0
C067CU	0.9 76 95 1	0	0	0	0	0	0	0	0.0 05 03 1	0	0	0.0 00 18 9	0.0 01 20 7	0	1.45 E-0 5	1.45 E-05	0	0.00 0102	4.36 E-05	0	0	0
C068CU	0.0 44 08	0	0	0	0	0	0	0	0.0 02 01 6	0	0	0.0 02 15 8	0.0 00 53 8	0	0.00 134 4	0.001 344	0.00 5376	0.00 0134	0.00 0806	0	0.000 134	0
T022CU	0.0 02 28 3	0.0 00 32 6	0	0	0	0	0	0	0.0 09 45 9	0	0	0.0 15 00 3	0.0 00 32 6	0	0.01 369 9	0.004 24	0	0.00 1631	0.00 2935	0	0.001 631	0.000 326
T023CU	0.8 96 5	0	0.0 00 30 1	0	0	0	0	0	0.0 05 64 5	7.5 3E -05	0	0.0 04 06 5	0.0 03 53 8	0	0.00 173 1	0.000 903	0	0.00 1129	0.00 0226	0.00 0226	7.53 E-05	0
T024CU	0.6 11 60 3	0	0	0	0	0	0	0	0.0 28 18 7	0	0.0 02 95	0.0 15 40 5	0.0 05 57 2	0	0.01 442 2	0.003 605	0	0.00 2622	0.00 1967	0	0.000 656	0
T025CU	0.1 56 76 2	0.0 00 51 2	0.0 01 02 5	0	0	0	0	0	0.0 16 39 3	0	0	0.0 38 93 4	0.0 07 17 2	0	0.02 100 4	0.013 832	0	0.00 2049	0.00 5123	0	0.002 049	0
T026CU	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 00 80 2	0	0	0.0 00 61 7	0.0 00 37	0	0.00 172 6	0.000 308	0.00 0802	6.17 E-05	0.00 0247	0	0.000 308	0
T027CU	0.0 04 37 8	0.0 02 62 7	0	0.0 00 87 6	0	0	0.0 00 87 6	0	0.0 28 02 1	0	0	0.0 70 92 8	0.0 11 38 4	0	0.03 677 8	0.007 881	0	0.01 5762	0.00 7005	0	0.003 503	0
T028CU	0.6 14 41 2	0	0.0 00 45 2	0	0	0	0	0	0.0 49 69 5	0.0 00 22 6	0	0.0 19 2	0.0 07 22 8	0	0.01 332 7	0.004 518	0.00 0452	0.00 3614	0.00 1581	0	0.000 678	0
T029CU	0	0	6.7 6E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 0405	0	0	0	0	0
T030CU	0.0 06 99 3	0	0	0	0	0.0 01 39 9	0	0	0.0 18 18 2	0	0	0.0 30 76 9	0.0 04 19 6	0	0.02 797 2	0.004 196	0	0.00 4196	0.00 4196	0	0.004 196	0
T031CU	0.4 22 36 7	0	0	0	0	0	0	0	0.0 19 54 4	0	0	0.0 34 20 2	0.0 10 31 5	0	0.01 520 1	0.008 143	0	0.00 4343	0.00 4886	0	0.002 172	0
T032CU	0.9 88 76 3	0	0	0	0	0	0	2.2 2E -05	0.0 00 77 6	0	0	0	0.0 03 94 5	0	0.00 011 1	0	0	6.65 E-05	0	0	0	0
T033CU	0.0 00 21 6	0.0 00 10 8	0.0 00 32 3	0	0	0	0.0 00 21 6	0	0	0	0	0	0	0	0.00 021 6	0	0.00 2371	0	0	0	0	0
T035CU	0.8 64 76 6	0	7.2 0E -05	0	0	0	0	0	0.0 12 24 2	0	0	0.0 06 55 3	0.0 17 28 2	0	0.00 115 2	0.001 224	0	0.00 1296	0.00 0792	0	0.000 288	0
T036CU	0.0 10 96 7	0	0	0	0.0 00 99 7	0	0	0	0.0 34 89 5	0	0	0.0 59 82 1	0.0 14 95 5	0	0.04 486 5	0.019 94	0	0.01 7946	0.01 0967	0	0.003 988	0
T038CU	0	0	0	0	0	0	0	2.7 2E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T039CU	0.9 54 42 6	2.5 8E -05	0	0	0	0	0	0	7.7 5E -05	0	0	0	0.0 05 63 2	5.1 7E -05	2.58 E-0 5	0	0	0	0	2.58 E-05	0	0.000 336
T040CU	0.0 04 14 3	0	0	0.0 01 65 7	0	0	0	0	0.0 16 57	0	0	0.0 62 96 6	0.0 01 65 7	0	0.03 811 1	0.009 114	0	0.01 2428	0.00 4971	0	0.010 771	0
T041CU	0.9 92	0	0	0	0	0	0	6.8 6E	0	0	8.5 7E	0.0 02	1.7 1E	0	0	0	0	0	0	0	0	0

说明书

	30 1								-05				-05	82 9	-05								
T042CU	0.9 80 13 9	0	0	0	0	0	0	0	0.0 01 87 5	0	0	0	7.6 0E -05	0.0 04 86 4	0	0.00 012 7	2.53 E-05	0	7.60 E-05	2.53 E-05	0	5.07 E-05	0
T043CU	0.0 00 76 3	8.4 8E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 1951	0	0	0	0	0
T044CU	0.9 87 62 6	0	0	0	0	0	0	0	0.0 01 67 3	0	0	0	0.0 00 17 6	0.0 04 05 1	0	0.00 048 4	4.40 E-05	0	0.00 0132	4.40 E-05	0	0	0
T045CU	0.5 06 52 5	4.7 1E -05	0	0	9.4 2E -05	4.7 1E -05	0	0	0.0 02 26 1	0	0	0	0.0 00 18 8	0.0 01 83 7	0	0	0	0.00 033	9.42 E-05	0	0	0	4.71 E-05
T046CU	0.9 55 68 5	0	0	0	0	0	0	0	0.0 12 00 1	0	0	0	0.0 00 74 3	0.0 03 83 3	0	0.00 016 8	0.000 168	0	0.00 0407	0.00 012	0	0	0
T047CU	0.9 21 79 4	0	0	8.2 4E -05	0	0	0	0	0.0 04 77 7	0	0	0	0.0 03 04 8	0.0 02 67 7	4.1 2E -05	0.00 049 4	0.000 288	0	0.00 0412	0.00 0329	4.12 E-05	0.000 165	0
T048CU	0.8 11 68 2	0	0	0	0	0	0	0	0.0 04 28 5	0	0	0	0.0 07 89 4	0.0 02 93 2	0	0.00 225 5	0.002 255	0	0.00 0451	0.00 1128	0	0.000 677	0
T049CU	0.0 00 28 9	0	4.1 3E -05	0	0	4.1 3E -05	0	0	0.0 00 20 6	0	0	0	0.0 00 37 2	0	4.1 3E -05	0.00 020 6	0.000 124	0.00 0454	0	8.26 E-05	0	4.13 E-05	0
T051CU	0.9 86 74 2	0	0	0	0	0	0	0	0.0 00 18 8	0	0	0	3.7 6E -05	0.0 01 05 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T052CU	0.0 16 81 2	0	0	0	0	0	0	0	0.0 04 70 7	0	0	0	0.0 53 12 7	0.0 02 01 7	0	0.00 605 2	0.005 38	0	0.00 1345	0.00 269	0	0.002 69	0
T053CU	0.0 05 80 3	0	0	0.0 01 93 4	0	0	0	0	0.0 35 78 3	0	0	0	0.0 51 25 7	0.0 10 63 8	0	0.01 644 1	0.006 77	0	0.00 4836	0.00 5803	0	0.002 901	0
T054CU	0.9 79 99 9	0	0	0	0	0	0	0	0.0 04 23 1	0	0	0	0	0.0 02 04 1	0	2.96 E-0 5	0	0	0	0	0	0	0
T055CU	0.0 10 72 8	0	0	0	0	0	0	0	0.0 20 05 6	0	0	0	0.0 60 63 4	0.0 05 13 1	0	0.01 026 1	0.008 396	0.00 1399	0.00 3731	0.00 6063	0	0.001 399	0
T056CU	0.9 94 82 1	0	0	0	0	2.6 7E -05	0	0	0.0 00 16	0	0	0	0	0.0 01 17 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T057CU	0	0.0 00 24 1	0.0 00 48 3	0	0.0 00 48 3	0	0	0.0 00 48 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T058CU	0.8 92 53	0	0	0.0 00 13 3	0	0	0	0.0 00 13 3	0.0 07 69 5	0	0	0	0.0 06 89 9	0.0 05 97 1	0	0.00 305 2	0.000 663	0	0.00 0531	0.00 0796	0	0.000 265	0
T059CU	0.6 52 01 6	0	0	0	0	0	0	0.0 45 08 4	0	0	0	0.0 04 75 8	0.0 16 99 1	0	0.00 158 6	0.002 039	0	0.00 1133	0.00 0906	0	0	0	0
T060CU	0.0 18 57 9	0	0	0	0	0	0	0.0 31 69 4	0	0	0	0.0 73 22 4	0.0 07 07 65	0.0 01 09 3	0.02 076 5	0.008 743	0	0.01 4208	0.00 4372	0	0.001 093	0	
T061CU	0.9 94 15 7	0	0	0	0	0	0	5.7 3E -05	0	0	0	0.0 00 17 2	0.0 01 11 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T062CU	0.0 09 13 4	0	0	0.0 01 30 5	0	0	0	0.0 18 70 4	0	0	0	0.0 12 17 9	0.0 02 17 5	0	0.00 435	0.021 314	0	0.00 261	0.00 1305	0	0.000 87	0	

说明书

T063CU	0.0 07 89 8	0	0	0	0	0	0	0	0.0 17 61 8	0	0	0.0 43 13 5	0.0 01 82 3	0	0.00 546 8	0.006 075	0	0.00 3038	0.00 4253	0	0.001 215	0
T064CU	0.7 16 08	0	0	0	0	0	0	0	0.0 00 55 1	0	0	3.9 4E -05	0.0 00 94 5	0	0	0	0	7.87 E-05	0	3.94 E-05	0	0
T065CU	0.9 24 13 3	0	0	0	0	0	0	8.7 2E -05	0.0 08 54 6	0	0	0.0 03 40 1	0.0 06 10 4	0	0.00 104 6	0.000 523	0	0.00 0218	0.00 0305	0	0.000 174	0
T066CU	0.9 75 51 9	2.1 3E -05	6.3 8E -05	2.1 3E -05	2.1 3E -05	0	6.3 8E -05	0	0.0 09 22 3	0	0	0.0 00 21 3	0.0 03 16 6	0	0	0	2.13 E-05	2.13 E-05	0	0	0	0
T067CU	0.0 07 30 9	0	0	0	0	0	0	0	0.0 26 57 8	0.0 00 66 4	0	0.0 71 76 1	0.0 09 96 7	0	0.01 727 6	0.011 96	0	0.00 4651	0.00 5316	0	0.003 322	0
T068CU	0.9 77 81 1	0	0	0	0	0	0	0	0.0 06 08 8	0	0	0.0 00 51 2	0.0 02 33 3	0	0	0.000 228	0	0.00 0341	0	0	0	0
T069CU	5.6 9E -05	5.6 9E -05	0.0 00 39 8	0.0 00 28 4	0.0 00 11 4	0	0	0	0	0	5.6 9E -05	0	0	5.6 9E -05	0	0	0	0	0	0	0	0
T070CU	0.0 03 51 4	0	0	0	0	0	0	0	0.0 17 06 8	0	0	0.0 43 17 3	0.0 07 02 8	0	0.01 355 4	0.009 538	0.00 0502	0.00 6024	0.00 4016	0	0.000 502	0
T071CU	0.7 62 73 4	0	0.0 00 18 5	0	0	0	0	0	0.0 15 18 8	0	0.0 00 18 5	0.0 14 26 2	0.0 09 63 1	0	0.00 537 1	0.002 778	0	0.00 0741	0.00 0926	0	0.000 37	0
T072CU	0.8 85 76 3	9.9 9E -05	7.9 9E -05	7.9 9E -05	0	0.0 00 12	0	0	9.9 9E -05	0	0	0	0.0 03 89 6	0	2.00 E-0 5	2.00 E-05	0.00 012	0	0	2.00 E-05	0	0
T073CU	0.0 04 13 9	0	0	0	0	0	0	0	0.0 12 76 3	0	0	0.0 36 90 9	0.0 02 76 7	0	0.00 413 9	0.011 383	0.00 1035	0.00 5174	0.00 5519	0	0.001 725	0
T074CU	0.3 46 73 6	0	0	0	0	0	0	0	0.0 47 55 7	0	0	0.0 41 50 5	0.0 25 07 6	0	0.00 821 4	0.009 511	0	0.00 3459	0.00 3459	0	0.000 432	0
T075CU	0.9 03 29 5	1.6 5E -05	6.5 9E -05	6.5 9E -05	3.3 0E -05	0	0	0	0.0 12 77 4	0	0	0.0 00 16 5	0.0 03 11 5	0	0	3.30 E-05	0	6.59 E-05	0	0	0	0
T076CU	0.0 73 5	0	0	0.0 00 39 7	0	0	0	0	0.0 22 64 6	0	0	0.0 48 07 3	0.0 02 38 4	0	0.01 47	0.010 727	0	0.00 7151	0.00 3178	0	0.002 781	0
T078CU	0.0 05 14 5	0	0.0 00 64 3	0.0 00 64 3	0	0	0	0.0 01 28 6	0.0 26 36 7	0	0	0.0 66 23 8	0.0 09 64 6	0	0.02 186 5	0.009 003	0.00 2572	0.00 1286	0.00 5145	0	0.001 286	0
T084CU	0.0 05 47 9	0	0	0	0	0	0	0	0.0 27 39 7	0	0	0.0 47 60 3	0.0 02 39 7	0	0.01 130 1	0.007 534	0	0.00 411	0.00 2397	0	0.003 425	0
T085CU	0.9 68 01 1	0	0	0	0	0	0	0	0.0 01 28 9	0	0	7.3 7E -05	0.0 02 98 3	0	9.82 E-0 5	3.68 E-05	0	7.37 E-05	2.46 E-05	0	2.46 E-05	1.23 E-05
T086CU	0.0 00 49	0.0 01 96 1	0.0 03 55 3	0	0.0 00 12 3	0.0 01 34 8	0	0.0 00 98	0	0.0 00 24 5	0.0 00 24 5	0.0 00 24 5	0	0	0	0	0.01 066	0	0	0	0	0
T087CU	0.5 76 76 8	0	0.0 00 10 9	0	0	0	0	0	0.0 40 87	0	0.0 00 54 5	0.0 06 66 6	0.0 18 03 1	0	0.00 251 3	0.002 076	0	0.00 2295	0.00 0765	0.00 1858	0.000 656	0
T088CU	0.9 78 81 5	0	0	0	0	0	0	0	0.0 03 04 5	0	0	0.0 00 25	0.0 03 49 5	0	9.98 E-0 5	1.66 E-05	0	1.66 E-05	3.33 E-05	1.66 E-05	0	0
T089CU	0.1 70 49	0	0	0.0 00 46	0	0.0 00 46	0	0	0.0 11 02	0	0.0 00 46	0.0 07 35	0.0 04 59	0	0.00 046	0.001 379	0	0.00 1379	0	0	0	0

说明书

	6							9			3	6									
T090CU	0.9 86 07 5	0	0	0	0	0	0	0.0 00 51 8	0	0	0	0.0 00 57 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T091CU	0.2 38 56 2	0	0	0	0	0	0	0.0 26 50 7	0	0	0.0 13 07 2	0.0 03 99 4	0	0.00 871 5	0.007 625	0.00 0726	0.00 1452	0.00 6173	0.00 0363	0.000 726	0
T092CU	0	0	5.2 7E -05	0	5.2 7E -05	5.2 7E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00 0527	0	0	0.00 0211	0	5.27 E-05
T093CU	0.0 05 45 1	0	0	0	0.0 00 60 6	0	0	0.0 19 38 2	0	0	0.0 39 37	0.0 01 81 7	0	0.01 817 1	0.015 142	0	0.00 3028	0.00 9085	0	0.000 606	0
T094CU	0.0 00 17 3	0.0 00 51 8	0.0 00 38	0.0 01 17 4	6.9 1E -05	0.0 00 10 4	0	3.4 5E -05	0	0.0 00 24 2	0	0	0	0	0	0.00 9772	0	0	0	0	0
T095CU	0.0 03 64 5	0.0 00 40 5	0.0 00 40 5	0	0	0	0	0.0 48 60 3	0	0.0 04 45 5	0.0 12 15 1	0.0 66 82 9	0	0.00 891	0.004 86	0.00 6075	0.00 4455	0.00 3645	0	0.001 62	0

表7 CV 中标志物组各 OTU 在第一群体中的丰度信息

OTU 编号 样品 编号	7	17	30	34	41	43	44	80	81	89	98	99	112	147	315	419	492	533
C023CV	0.000 3766	0	0.00 0188	0.00 0377	0	0.000 188	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C026CV	0.005 284	0.00 0881	0.00 0881	0.00 2642	0.000 881	0	0.002 202	0	0	0.000 881	0.000 44	0.000 881	0	0	0	0	0	0
C028CV	7.68E -05	0	0	7.68 E-05	0	0	7.68 E-05	0	0	0	3.84 E-05	0	3.84 E-05	0	0	3.84 E-05	0	0
C033CV	0.002 0413	0.00 1134	0	0	0.000 227	0	0.000 907	0.003 175	0	0.000 113	0.000 113	0.000 454	0	0	0	0	0	0
C035CV	0.000 1091	3.64 E-05	3.64 E-05	7.27 E-05	0	0	0	0.000 945	0	3.64 E-05	7.27 E-05	0	0	0	0	0	0	0
C038CV	0.003 1991	0.00 1745	0.00 1454	0.00 0872	0.000 436	0.000 145	0	0	0	0.000 145	0.000 436	0.000 582	0	0	0	0.000 145	0.000 436	0
C039CV	0.000 2762	0	0	0	0	0	0	0.000 276	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C040CV	0.002 0263	0	0	0	0.002 026	0	0	0	0	0	0	0.003 04	0	0	0	0	0	0
C041CV	0.000 4512	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000 451	0	0	0	0	0
C042CV	0.003 5336	0	0	0.00 1767	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000 883	0	0	0
C043CV	0.000 2525	0	0.00 0379	0.00 0189	0	0	0	0.001 01	0	0.000 126	0	0.000 442	6.31 E-05	0.000 316	0	6.31 E-05	6.31 E-05	0
C045CV	0	0.00 0234	0.00 0701	0	0.000 234	0	0	0.000 468	0	0.000 234	0	0	0	0	0	0	0	0
C047CV	0	0.00 0784	0	0.00 1567	0	0	0	0	0	0.000 784	0	0	0	0	0	0	0.000 784	0
C048CV	0	0	0	3.85 E-05	0	0	0	3.85 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C050CV	8.82E -05	2.94 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.94 E-05	0	0	0	0
C051CV	0.033 2328	0.00 555	0	0.00 8086	0.000 891	0.002 672	0	0.032 274	0	0.002 946	0	0.001 439	0	0.003 289	0.001 233	6.85 E-05	0	0.000 343
C053CV	3.30E -05	6.59 E-05	0	1.65 E-05	1.65E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C055CV	0.000 4611	0	0	2.71 E-05	5.42E -05	0	0	0.000 624	0	2.71 E-05	0	8.14 E-05	0	0	0	0	0	0
C056CV	0.002 176	0	0	0.00 0429	2.86E -05	0	2.86 E-05	0	0.00 031 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C057CV	0.034 655	0.00 9912	0.01 9068	0.01 6873	0.073 472	0.000 605	0.017 706	0	0.00 332 9	0.002 875	0.001 438	0.000 53	7.57 E-05	0.001 967	0.008 702	0	7.57 E-05	0.000 151
C058CV	0.000 2391	0	5.12 E-05	3.42 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C059CV	0.110 0357	0	0	0.01 2226	0	0	0	0	0.00 407 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

说明书

C060CV	0.011 0718	0.00 106	0.00 9541	0.00 2827	0.001 001	0	0.003 887	0	0.00 029 4	0.001 06	0.000 353	0	5.89 E-05	0	0	0	0	5.89 E-05
C062CV U	0.092 7326	0.00 7631	0.03 9244	0.03 016	0.187 064	0	0.040 189	0	0.02 005 8	0.005 233	0.002 98	0	0.001 017	0.005 16	0.002 326	0	0	0.000 291
C063CV	0.006 1648	0.00 292	0.00 4543	0.00 1947	0.022 388	0.000 324	0.004 867	0	0.00 194 7	0.000 324	0.000 324	0.000 649	0	0.000 649	0	0	0	0.000 324
C064CV	0.095 1572	0	0.00 3398	0.00 5947	0	0	0.001 699	0	0.00 085	0	0	0.000 85	0	0	0	0	0	0
C065CV U	0.140 3262	0	0.011 057	0.02 7247	0	0.005 743	0	0	0.00 433 7	0	0	0.003 971	0	0	0	0	0	0
C066CV	0.000 1488	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C067CV	0.004 2084	0	0.00 0306	0.00 0497	0	0	0	0	0	3.83 E-05	0	0	0	0	0.000 115	0	0	0
C068CV	0.002 7415	0.00 0768	0.00 2522	0.00 3728	0.005 593	0	0.002 413	0.000 987	0.00 043 9	0.000 329	0.000 11	0.001 097	0	0.000 329	0	0	0	0
T022CV	0.022 2717	0.00 4702	0.00 1485	0.00 3959	0.001 732	0.000 742	0.000 247	0.001 98	0.00 074 2	0.000 742	0	0.000 99	0	0.001 237	0	0	0	0
T023CV	0.002 4935	0.00 0217	0.00 0542	0.00 0108	0	0	0	0.000 325	0.00 043 4	0.000 108	0	0.000 108	0.000 108	0	0.000 542	0	0	0
T024CV	0.006 6854	0.00 1056	0	0.00 0704	0.000 352	0	0.001 056	0	0.00 035 2	0.000 352	0	0	0.000 352	0.000 704	0	0	0	0
T025CV	0.001 0444	0.00 3133	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T026CV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T027CV	0.013 1291	0.00 2188	0	0.00 1094	0	0	0	0	0.00 218 8	0.002 188	0	0	0	0.001 094	0	0	0	0
T028CV	0.015 9929	0.02 6803	0.00 7552	0.00 1333	0.002 073	0	0	0	0.00 044 4	0.002 517	0.000 296	0.000 74	0.000 888	0.001 037	0	0.000 592	0	0.000 148
T029CV	0.016 8292	0.00 6763	0.00 3617	0.00 8179	0.000 157	0	0	0	0.00 062 9	0.000 944	0	0.001 101	0.000 157	0.000 315	0	0.000 629	0	0
T030CV	0.011 4135	0	0.00 439	0.00 2634	0	0.000 878	0	0	0	0.000 878	0	0	0	0	0	0	0	0
T031CV	0.001 8639	0	0	0.00 0466	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T032CV	0.000 3961	0	5.28 E-05	2.64 E-05	2.64E -05	0	0	0	0	0	2.64 E-05	2.64 E-05	0	0	2.64 E-05	0	0	0
T033CV	0.006 3734	0.00 0617	0.00 1028	0.00 0822	0	0.001 234	0	0	0	0.000 411	0	0.001 439	0	0	0	0.000 206	0	0
T035CV	8.39E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T036CV	0.012 285	0.00 3686	0.00 1229	0.00 1229	0	0	0	0	0	0.001 229	0	0	0.001 229	0.002 457	0	0	0	0
T038CV	5.05E -05	0	5.05 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T039CV	0.000 5001	0.00 0154	3.85 E-05	0.00 0385	0	3.85 E-05	0	0.001 731	3.85 E-05	0	0.000 154	7.69 E-05	0	3.85 E-05	3.85 E-05	0	3.85 E-05	0
T040CV	0.003 2415	0	0.00 081	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T041CV	0.000 3084	5.61 E-05	0	5.61 E-05	2.80E -05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.61 E-05	0	0
T042CV	0.000 2869	0.00 0123	0	8.20 E-05	0	0	0	4.10 E-05	0	4.10 E-05	0	0	0	4.10 E-05	0	0	0	0
T043CV	0.029 4756	0.00 9825	0.00 5712	0.00 4456	0.000 114	0.000 228	0	0	0.00 057 1	0.002 399	0.000 457	0.001 142	0.000 457	0.000 228	0	0	0.000 228	0
T044CV	6.75E -05	0	6.75 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T045CV	0.000 5589	5.08 E-05	0.00 0152	0.00 0559	0.000 203	5.08 E-05	0	0	0	5.08 E-05	5.08 E-05	0.000 152	0	0.000 102	0.000 152	0	5.08 E-05	0
T046CV	0.000 1075	0	0	0.00 0108	0	0	0	0	7.17 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T047CV	0.000 9398	0	0	0.00 1316	0	9.40 E-05	0	0	0	9.40 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0
T048CV	0.001 0127	0.00 0253	0	0.00 1519	0	0	0	0	0.00 025 3	0.000 506	0	0.000 253	0	0	0	0	0	0
T049CV	0.000	0	0	0.00	0	4.11E	0	0.000	0	0.000	0	0	0	0	0	0	0	0

说明书

	4525			0247		-05		864		165								
T051CV	0.000 1206	0.00 0121	0	6.03 E-05	0	0	0	0	6.03 E-0 5	6.03 E-05	0	0	0	0.000 181	0.000 121	0	0	0
T052CV	0	0	0	0.00 1062	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T053CV	0.026 3234	0.02 1984	0.01 0703	0.00 4628	0.000 868	0.005 785	0.000 289	0	0.00 376	0.006 942	0	0	0	0	0	0.003 182	0	0.000 289
T054CV	7.42E -05	3.71 E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	3.71 E-05	0	0	0	0	0	0	0
T055CV	0	0	0	0	0.000 754	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T056CV	3.51E -05	3.51 E-05	0	7.02 E-05	0	3.51 E-05	0	0	0	0	0	0	0	3.51 E-05	0	0	0	0
T057CV	0.006 9832	0	0	0.011 173	0.000 466	0.000 931	0	0	0	0	0	0.000 466	0	0	0	0	0	0
T058CV	0.000 4509	0	0.00 015	0.00 0301	0	0	0	0	0	0	0	0.000 15	0	0.000 15	0	0	0	0
T059CV	0.002 5762	0	0.00 0859	0.00 0859	0.000 429	0	0	0	0	0.000 429	0	0.000 859	0	0	0	0	0	0
T060CV	0.010 8893	0	0.00 2722	0.00 5445	0	0	0	0	0	0.000 907	0	0	0.000 907	0	0	0	0	0
T061CV	0.000 3517	0.00 01	0.00 0151	0.00 0201	0	0	0	0	0	0	0.000 1	0	0	0	0	0	0	0
T062CV	0.006 147	0.00 0838	0.00 3912	0.00 8941	0.001 397	0.000 279	0.001 397	0	0	0	0	0	0	0.001 118	0	0	0	0
T063CV	0.033 9111	0.01 6579	0.01 3564	0.05 1997	0.004 521	0.007 536	0	0	0.00 301 4	0.000 754	0.000 754	0	0	0.000 754	0.000 754	0	0	0
T064CV	0.025 2173	0.00 71	0	0.01 6281	0.000 734	0.000 245	0.010 038	0	0.00 097 9	0.003 305	0	0	0.000 612	0.002 203	0	0	0.000 122	0
T065CV	0.029 6512	0	0.00 3488	0.02 0349	0.003 488	0.000 581	0.006 977	0	0.00 523 3	0.001 163	0.006 395	0.000 581	0	0	0	0	0.000 581	0
T066CV	0.004 5387	0.00 213	0.00 0371	0.00 1853	0.000 139	0.000 278	0.002 269	0	0.00 027 8	0.000 509	0.000 371	0.000 232	4.63 E-05	0.000 371	0	4.63 E-05	0	0
T067CV	0.024 108	0	0.00 2893	0.01 2536	0	0	0.000 964	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T068CV	0.001 4599	0.00 0453	0	0.00 1057	0.000 101	0	0	0	0.00 055 4	0	0	0.000 403	5.03 E-05	0	0	0	0	0
T069CV	0.054 5227	0.01 7497	0.01 0155	0.02 0466	0.002 187	0.002 656	0	0	0.00 171 8	0.004 374	0.001 094	0.003 906	0.000 469	0.000 625	0	0	0.000 156	0
T070CV	0.001 1167	0	0	0	0	0.000 558	0	0.001 675	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T071CV	0.023 614	0.01 001	0.00 2053	0.00 616	0.000 513	0.000 513	0	0	0	0.001 54	0.002 053	0.002 823	0.000 77	0	0.002 053	0.000 77	0	0
T072CV	0.018 2938	0.00 046	0.00 1379	0.00 717	0.001 471	9.19 E-05	0	0	0.00 156 3	0.000 827	0	0	0.000 184	0.000 368	0	0.000 184	0	0
T073CV	0.007 286	0	0	0.00 3643	0.001 821	0	0	0	0	0	0	0.000 607	0	0	0	0	0	0
T074CV	0.007 9734	0.00 3987	0.00 1329	0.00 5316	0	0	0.000 664	0	0.00 265 8	0	0.000 664	0.000 664	0	0.000 664	0	0.000 664	0	0
T075CV	0.030 8563	0.01 3237	0.00 4412	0.00 846	0.001 126	0.000 152	0.003 955	0	0.00 060 9	0.001 552	0.001 461	0	0.001 156	0.001 004	0	0.000 183	6.09 E-05	6.09 E-05
T076CV	0.011 9605	0	0.00 104	0.00 208	0.004 68	0	0.002 6	0	0.00 052	0.000 52	0	0.001 56	0	0.000 52	0	0	0	0
T078CV	0.032 6279	0.00 0882	0	0.02 2046	0.000 882	0.004 409	0	0	0.00 793 7	0	0.006 173	0.001 764	0.001 764	0	0	0.000 882	0	0
T084CV	0.000 3797	0	0.00 038	0.00 038	0	0	0	0.001 898	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T085CV	0.000 2018	0	0	0.00 0173	0.000 115	0	8.65 E-05	5.77 E-05	0	2.88 E-05	5.77 E-05	0	0	2.88 E-05	2.88 E-05	2.88 E-05	0	0
T086CV	0.036 5234	0.01 0161	0.00 4943	0.01 6202	0.001 236	0.000 412	0.004 805	0	0.00 013 7	0.000 824	0.000 137	0.003 57	0.000 137	0.000 412	0.002 06	0	0.000 412	0.000 137
T087CV	0.001 9145	0	0	0.00 1064	0	0	0.000 425	0.002 127	0	0	0.000 425	0.000 213	0	0	0	0	0	0
T088CV	0.000 1775	5.92 E-05	5.92 E-05	0.00 0237	0.000 237	0	0.000 296	0.000 118	0.00 011 8	0	0	0.000 118	5.92 E-05	0	0	0	0	0
T089CV	0.003 8631	0	0	0.00 2208	0	0.002 208	0.002 208	0	0	0.001 104	0	0	0	0.001 104	0	0	0	0
T090CV	0	0	0	3.45	3.45E	0	0	3.45	0	3.45	0	0.000	0	0	0	0	0	0

说明书

				E-05	-05			E-05		E-05		104					
T091CV	0.007 772	0	0	0.00 0648	0	0	0.001 943	0	0	0.003 238	0	0.000 648	0	0	0	0	0
T092CV	0.000 9439	0	0	0	8.58E -05	8.58 E-05	0	0.002 145	0	0.000 343	0	0.000 343	8.58 E-05	0	0	0.000 257	0
T093CV	0.003 7566	0	0.00 1503	0	0	0	0.000 751	0	0.00 075 1	0	0	0	0	0	0	0	0
T094CV	0.022 146	0.00 2331	0.00 0754	0.00 0823	0.000 549	0.000 343	0.000 686	0	0.00 013 7	0.000 411	0.000 343	0.002 263	6.86 E-05	0.000 206	0	6.86 E-05	0.000 206
T095CV	0.076 0774	0.00 9675	0.01 9349	0.00 9235	0.068 162	0	0.018 47	0.003 958	0.00 175 9	0.003 958	0	0	0.001 319	0.002 639	0.000 44	0	0.000 44

图 1 为阴道下 1/3 处 (CL) 的标志物组鉴别子宫腺肌症, 图中, a 图为随着 OTU 数量的增加, 对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况, 该模型用样品中 OTU 的相对丰度进行训练, 总计采用了 14 位子宫腺肌症个体和 80 位非子宫腺肌症个体的 CL 样品, 黑色线代表 5 次试验的平均值, 灰色线则分别代表 5 次试验, 黑色竖线代表最佳组合中 OTU 数目; b 图为经过交叉验证过的组合的接收者操作曲线, 曲线下面积 AUC 为 0.8668, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线。

图 2 为阴道后穹窿 (CU) 的标志物组鉴别子宫腺肌症, 图中, a 图为随着 OTU 数量的增加, 对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况, 该模型用样品中 OTU 的相对丰度进行训练, 总计采用了 14 位子宫腺肌症个体和 81 位非子宫腺肌症个体的 CU 样品, 黑色线代表 5 次试验的平均值, 灰色线分别为 5 次试验, 黑色竖线代表最佳组合中 OTU 数目; b 图为经过交叉验证过的组合的接收者操作曲线, 曲线下面积 AUC 为 0.8404, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线。

图 3 为宫颈管 (CV) 的标志物组鉴别子宫腺肌症, 图中, a 图为随着 OTU 数量的增加, 对随机森林鉴别子宫腺肌症进行 5 次 10 折交叉验证的错误率分布情况, 该模型用样品中 OTU 的相对丰度进行训练, 总计采用了 14 位子宫腺肌症个体和 81 位非子宫腺肌症个体的 CV 样品, 黑色线代表 5 次试验的平均值, 灰色线分别为 5 次试验, 黑色竖线代表最佳组合中 OTU 数目; b 图为经过交叉验证过的组合的接收者操作曲线, 曲线下面积 AUC 为 0.8369, 阴影面积代表 95% 置信区间, 对角线代表 AUC 为 0.5 的曲线。

由图 1 至图 3 的结果可以看出, 三个不同位点的 OTU 生物标志物组能够鉴别子宫腺肌症个体和非子宫腺肌症个体; ROC 的曲线下面积 AUC 值分别为 0.8668 (CL), 0.8404 (CU) 和 0.8369 (CV)。其中, AUC 是曲线下面积, 该值越大, 即越接近 1, 表示判断能力越强, 即判断越准确。

2.3 生物标志物验证

说明书

将随机森林得到的 OTU 生物标志物在第二群体样品中进行验证, 结果如表 8、表 9 和表 10 所示。表 8 至表 10 中, 样品编号例如 C002CL、C002CU、C002CV, 分别表示采集自同样一个 C002 采样对象的 CL、CU、CV 三个部位的样品。表 8 至表 10 为三个标志物组预测个体患有子宫腺肌症的概率, 由此得到的 ROC 曲线依序为图 4 至图 6。表 8 至表 10 中, 概率>0.5 认为通过该部位的标志物组判断个体具有患子宫腺肌症的风险或者患有子宫腺肌症。

表 8 CL 部位的 CL 标志物组预测第二群体样品患有子宫腺肌症的概率

样品编号	实际是否子宫腺肌症 (N: 否; Y 是)	概率
C001CL	N	0.445
C002CL	N	0.168
C003CL	Y	0.289
C004CL	N	0.011
C005CL	N	0.358
C007CL	N	0.166
C008CL	N	0.000
C009CL	N	0.095
C011CL	N	0.447
C012CL	Y	0.550
C014CL	N	0.477
C016CL	N	0.311
C018CL	N	0.213
C019CL	Y	0.855
C020CL	N	0.132
C021CL	N	0.376
T000CL	N	0.117
T001CL	N	0.109
T003CL	N	0.526
T005CL	N	0.570
T006CL	N	0.079
T007CL	N	0.013
T008CL	N	0.382
T009CL	N	0.055
T010CL	N	0.038
T011CL	N	0.195
T012CL	N	0.147
T013CL	N	0.016
T014CL	N	0.348
T015CL	Y	0.540
T016CL	N	0.352
T017CL	N	0.394
T018CL	N	0.053
T019CL	N	0.159
T020CL	N	0.766
T021CL	N	0.061
T080CL	N	0.006
T081CL	N	0.532
T082CL	N	0.089
T083CL	N	0.228

表 9 CU 部位的 CU 标志物组预测第二群体样品患有子宫腺肌症的概率

说明书

样品编号	实际是否子宫腺肌症 (N: 否; Y 是)	概率
C001CU	N	0.495
C002CU	N	0.074
C003CU	Y	0.316
C004CU	N	0.040
C005CU	N	0.302
C007CU	N	0.000
C008CU	N	0.033
C009CU	N	0.083
C011CU	N	0.427
C012CU	Y	0.234
C014CU	N	0.244
C016CU	N	0.346
C018CU	N	0.489
C019CU	Y	0.798
C020CU	N	0.012
C021CU	N	0.069
T000CU	N	0.077
T001CU	N	0.017
T002CU	N	0.097
T003CU	N	0.274
T005CU	N	0.201
T006CU	N	0.163
T007CU	N	0.071
T008CU	N	0.244
T009CU	N	0.061
T010CU	N	0.001
T011CU	N	0.172
T013CU	N	0.090
T014CU	N	0.027
T015CU	Y	0.240
T016CU	N	0.000
T017CU	N	0.000
T018CU	N	0.076
T019CU	N	0.056
T020CU	N	0.701
T021CU	N	0.020
T080CU	N	0.007
T081CU	N	0.150
T082CU	N	0.136
T083CU	N	0.017

表 10 CV 部位的 CV 标志物组预测第二群体样品患有子宫腺肌症的概率

样品编号	实际是否子宫腺肌症 (N: 否; Y 是)	概率
C002CV	N	0.404
C003CV	Y	0.374
C004CV	N	0.118
C005CV	N	0.403
C007CV	N	0.429
C008CV	N	0.278
C009CV	N	0.377
C011CV	N	0.466
C012CV	Y	0.547
C014CV	N	0.333
C016CV	N	0.408
C018CV	N	0.081

C019CV	Y	0.587
C020CV	N	0.349
C021CV	N	0.020
T000CV	N	0.370
T001CV	N	0.346
T002CV	N	0.000
T003CV	N	0.004
T004CV	N	0.000
T005CV	N	0.000
T006CV	N	0.366
T007CV	N	0.406
T008CV	N	0.066
T009CV	N	0.249
T010CV	N	0.100
T011CV	N	0.317
T012CV	N	0.344
T013CV	N	0.409
T014CV	N	0.138
T015CV	Y	0.645
T016CV	N	0.371
T017CV	N	0.000
T018CV	N	0.000
T019CV	N	0.024
T020CV	N	0.640
T021CV	N	0.031
T080CV	N	0.316
T081CV	N	0.355
T082CV	N	0.312
T083CV	N	0.387

图 4 的结果显示 CL 部位基于 CL 标志物组判断子宫腺肌症概率，其 AUC 值为 0.8750；图 5 的结果显示 CU 部位基于 CU 标志物组判断子宫腺肌症概率，其 AUC 值为 0.840；图 6 的结果显示 CV 部位基于 CV 标志物组判断子宫腺肌症概率，其 AUC 值为 0.9189；可见，这三个标志物组具有较高的鉴别能力，能够用于子宫腺肌症的检测，该结果与表 8 至表 10 的结果相符。表 8 至表 10 的结果中，三个标志物组预测的概率，其中至少一个大于 0.5，则判断个体具有患子宫腺肌症的风险或者患有子宫腺肌症，由此获得的判断结果，与实际情况相符。

以上内容是结合具体的实施方式对本申请所作的进一步详细说明，不能认定本申请的具体实施只局限于这些说明。对于本申请所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换。

权 利 要 求 书

1.一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合,其特征在于:所述生物标志物组合包括四十四条核酸中的至少一条,所述四十四条核酸分别为 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97%以上相似性的序列。

2.一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的生物标志物组合,其特征在于:所述生物标志物组合包括第一标志物组、第二标志物组和第三标志物组中的至少一组;

所述第一标志物组由十八条核酸组成,十八条核酸分别为 Seq ID No.1 至 Seq ID No.18 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1 至 Seq ID No.18 所示序列具有 97%以上相似性的序列;

所述第二标志物组由二十二条核酸组成,二十二条核酸分别为 Seq ID No.1、Seq ID No.4、Seq ID No.5、Seq ID No.7、Seq ID No.10、Seq ID No.11、Seq ID No.13、Seq ID No.15、Seq ID No.18 至 Seq ID No.31 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1、Seq ID No.4、Seq ID No.5、Seq ID No.7、Seq ID No.10、Seq ID No.11、Seq ID No.13、Seq ID No.15、Seq ID No.18 至 Seq ID No.31 所示序列具有 97%以上相似性的序列;

所述第三标志物组由十八条核酸组成,这十八条核酸分别为 Seq ID No.1、Seq ID No.2、Seq ID No.13、Seq ID No.19、Seq ID No.28、Seq ID No.32 至 Seq ID No.44 所示序列,或者分别为与 Seq ID No.1、Seq ID No.2、Seq ID No.13、Seq ID No.19、Seq ID No.28、Seq ID No.32 至 Seq ID No.44 所示序列具有 97%以上相似性的序列。

3.根据权利要求 2 所述的生物标志物组合,其特征在于:所述第一标志物组为 CL 标志物组,用于对来自阴道下 1/3 的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

4.根据权利要求 2 所述的生物标志物组合,其特征在于:所述第二标志物组为 CU 标志物组,用于对来自阴道后穹窿的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

5.根据权利要求 2 所述的生物标志物组合,其特征在于:所述第三标志物组为 CV 标志物组,用于对来自宫颈管的样品进行子宫腺肌症检测或患病风险评估。

6.一种用于子宫腺肌症检测或患病风险评估的试剂盒,其特征在于:所述试剂盒中包含用于检测权利要求 1-5 任一项所述的生物标志物组合的引物对,所述

权 利 要 求 书

引物对的正向引物为 SEQ ID No.45 所示序列,反向引物为 SEQ ID No.46 所示序列。

7.根据权利要求 1-5 任一项所述的生物标志物组合在子宫腺肌症药物筛选或者在制备子宫腺肌症检测或患病风险评估的试剂盒或检测工具中的应用。

8.一种子宫腺肌症的检测方法,其特征在于:包括以下步骤,

(1)对待测对象进行样品采集,检测所采集的样品中权利要求 1-5 任一项所述的生物标志物组合,并分析生物标志物组合中各核酸的水平;

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较,获得检测结果;

优选的,所述各核酸的水平为各核酸的相对丰度;所述参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

9.根据权利要求 8 所述的检测方法,其特征在于:所述步骤(2)中的参考数据集或参考值为表 5、表 6 或表 7 中的至少一组;将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果,具体包括,利用多元统计模型计算得出患病概率,优选地,所述多元统计模型为随机森林模型。

10.根据权利要求 8 或 9 所述的检测方法,其特征在于:所述步骤(1)中对待测对象进行样品采集,包括采集待测对象阴道下 1/3 样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。

11.一种通过检测生物标志物判断子宫腺肌症的方法在制备子宫腺肌症检测或患病风险评估试剂盒或工具中的应用;所述生物标志物为权利要求 1-5 任一项所述的生物标志物组合;

所述通过检测生物标志物判断子宫腺肌症的方法包括以下步骤,

(1)对待测对象进行样品采集,检测所采集的样品中权利要求 1-5 任一项所述的生物标志物组合,并分析生物标志物组合中各核酸的水平;

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较,获得检测结果;

优选的,所述各核酸的水平为各核酸的相对丰度;所述参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

12.根据权利要求 11 所述的应用,其特征在于:所述步骤(2)中的参考数据集或参考值为表 5、表 6 或表 7 中的至少一组;将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果,具体包括,利用多元统计模型计算得出患病概率,

权 利 要 求 书

优选地，所述多元统计模型为随机森林模型。

13.一种筛选治疗子宫腺肌症的候选药物的方法，其特征在于：包括以下步骤，

1)分别测定用药前和用药后的样品中权利要求1-5任一项所述的生物标志物组合，并分析生物标志物组合中各核酸的水平；

2)根据比较用药前和用药后的样品中各核酸的水平，判断候选药物；

所述步骤2)中，比较用药前和用药后的样品中各核酸的水平，具体包括，利用多元统计模型计算得出患病概率，优选地，所述多元统计模型为随机森林模型。

14.一种女性生殖道内微生物群的检测方法，其特征在于：包括以下步骤，

(1)采集待测对象生殖道内微生物样品，检测所采集的样品中权利要求1-5任一项所述的生物标志物组合，并分析生物标志物组合中各核酸的水平；

(2)将步骤(1)测得的各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较，获得检测结果；

优选的，所述各核酸的水平为各核酸的相对丰度；所述参考数据集或参考值为来源于子宫腺肌症患者和非子宫腺肌症对照的生物标志物组合中各核酸的水平。

15.根据权利要求14所述的检测方法，其特征在于：所述步骤(2)中的参考数据集或参考值为表5、表6或表7中的至少一组；将各核酸的水平与参考数据集或参考值进行比较获得检测结果，具体包括，利用多元统计模型计算得出患病概率，优选地，所述多元统计模型为随机森林模型。

16.根据权利要求14或15所述的检测方法，其特征在于：所述步骤(1)中采集待测对象生殖道内微生物样品，具体包括采集待测对象阴道下1/3样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。

17.一种制备子宫腺肌症生物标志物组合的方法，其特征在于：包括以下步骤，

(1)分别对子宫腺肌症病患和非病患进行生殖道内微生物样品采集，对所有采集的样品分别进行16S测序；

(2)将16S测序结果进行聚类分析，获得OTU单元以及每个OTU的种子序列，并计算每个OTU单元的相对丰度；

(3)利用随机森林模型对每个OTU单元的相对丰度与子宫腺肌症状态进行拟合，并进行5次十折交叉验证，得到最优的OTU组合，最优OTU组合中各OTU的种子序列，即组成子宫腺肌症的生物标志物组合。

权 利 要 求 书

18.根据权利要求 17 所述的方法，其特征在于：所述步骤(1)中，生殖道内微生物样品采集，具体包括采集待测对象阴道下 1/3 样品、阴道后穹窿样品和宫颈管样品。

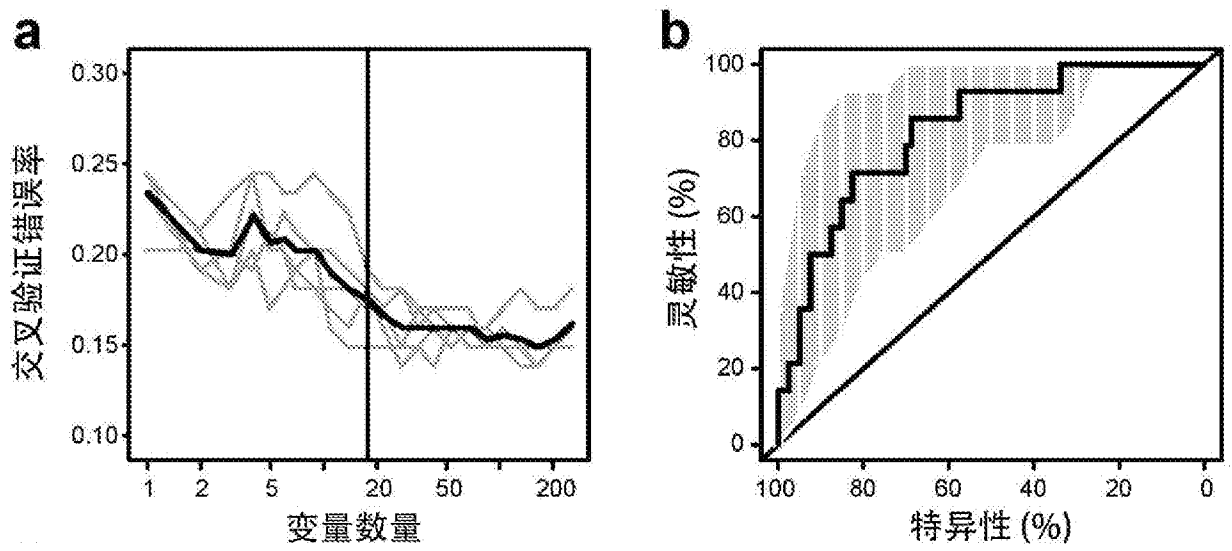


图 1

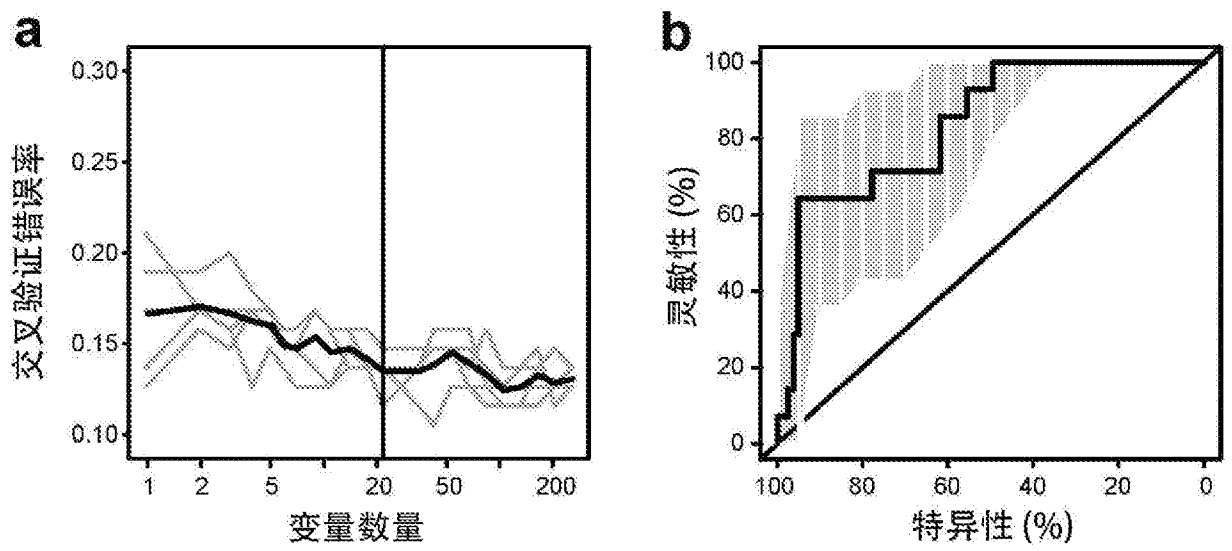


图 2

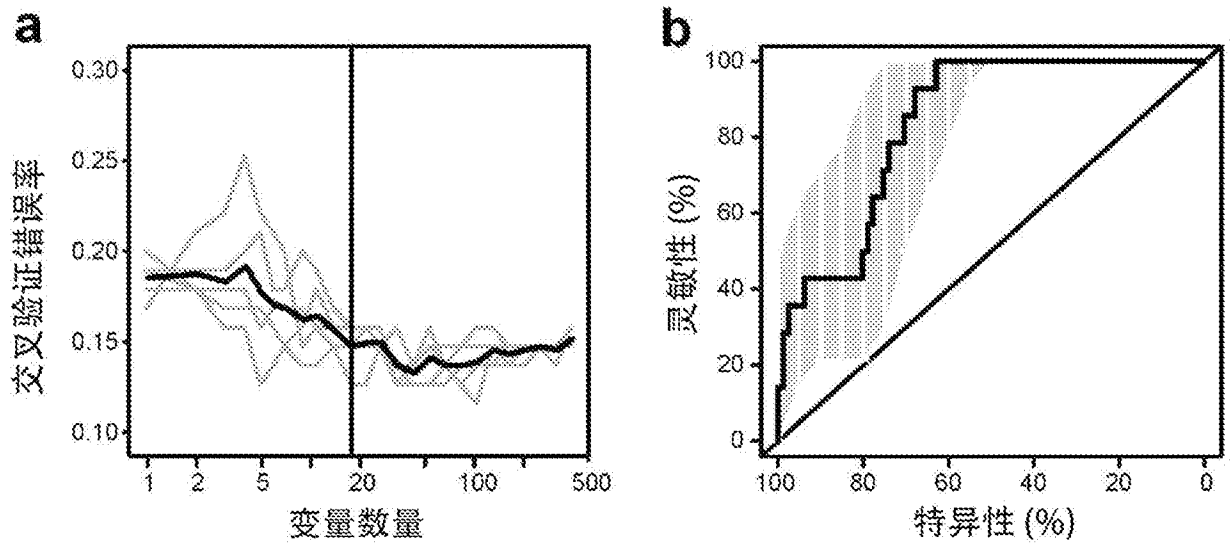


图 3

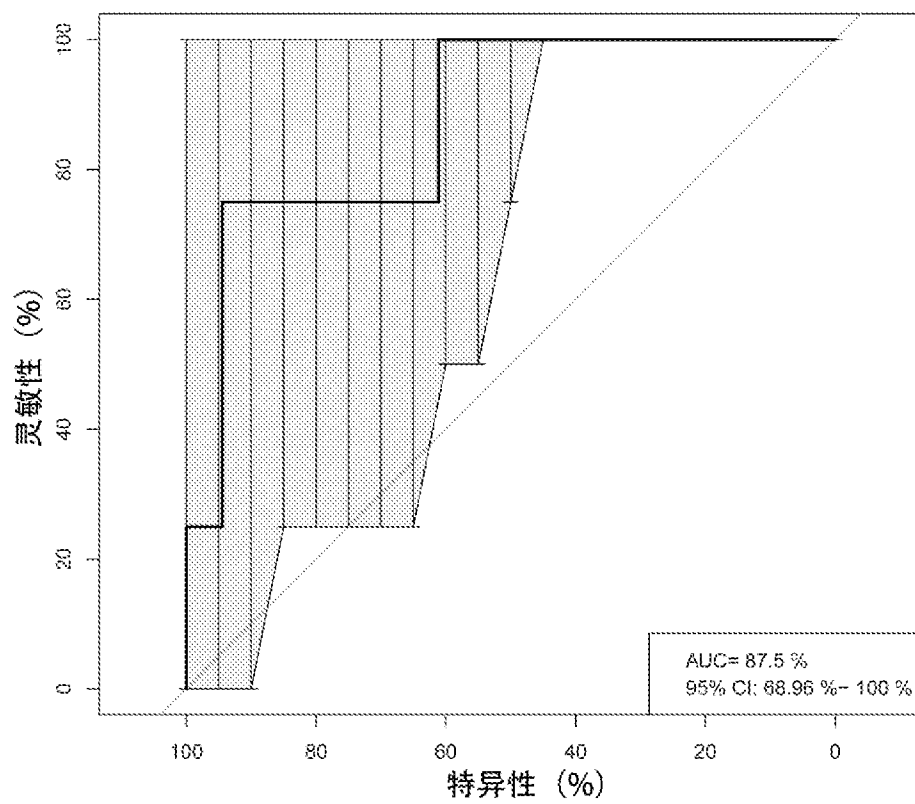


图 4

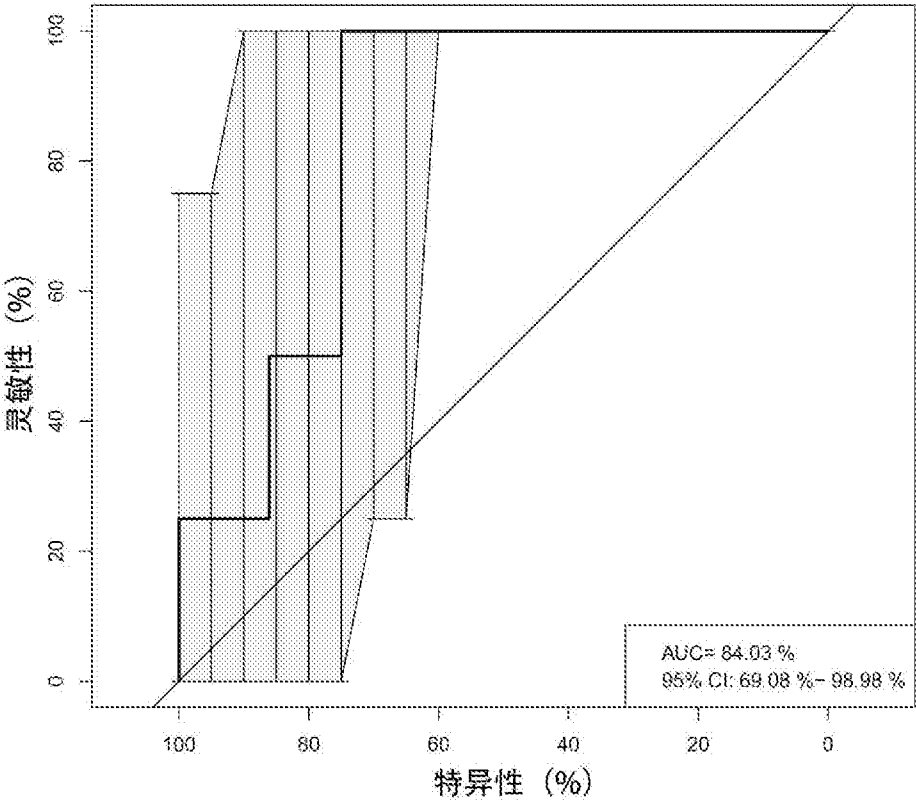


图 5

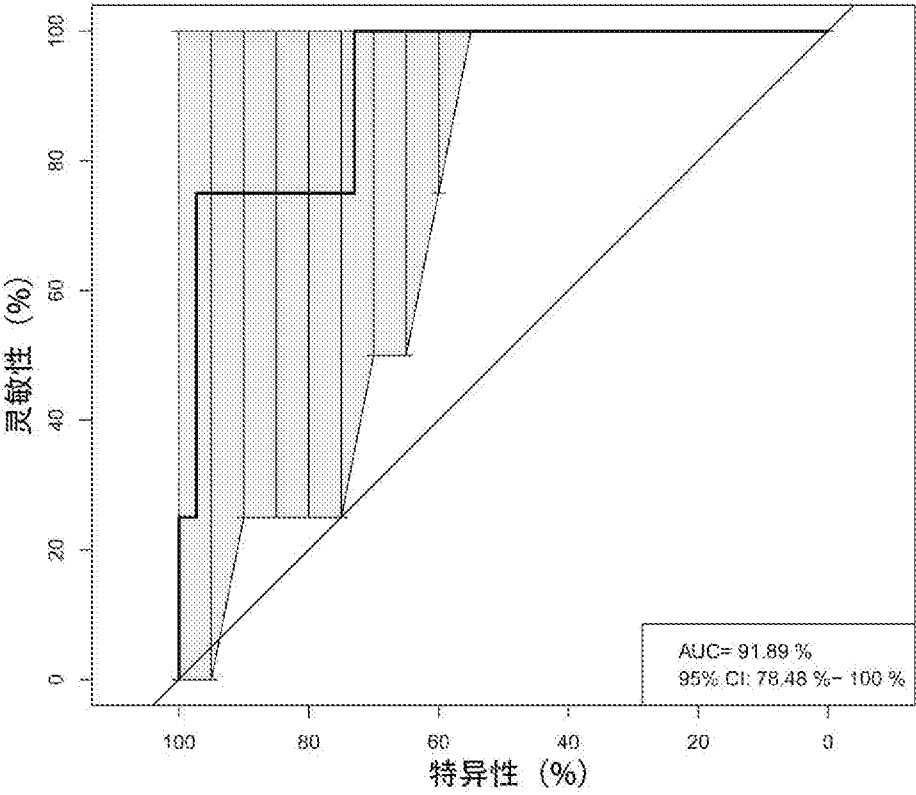


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/096248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q 1/68 (2006.01) i; C12N 15/11 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q 1/-; C12N 15/-

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

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

VEN, CNTXT, CNABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, GOOGLE SCHOLAR, ISI web of Knowledge, Elsevier Science Direct, GenBank, STN, Bio-Sequence Database of Chinese Patent: SEQ ID Nos: 1-46, 深圳华大基因研究院, 贾慧珏, 钟焕姿, 宋晓蕾, 王子榕, 陈晨, 子宫腺肌症, 生物标志, 分子标志, 诊断, 核酸, 检测, 微生物, biomarker, diagnosis, detection, endometriosis, 16S, adenomyosis, nucleic acid, microorganism

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AGIC, A. et al., "Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA 125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis", Reproductive Sciences, 30 November 2008 (30.11.2008), 15(9), pages 906-911	1-18
A	HATOK, J. et al., "Endometrial Aromatase mRNA as a Possible Screening Tool for Advanced Endometriosis and Adenomyosis", Gynecological Endocrinology, 30 May 2011 (30.05.2011), 27(5), paragraphs 331-336	1-18
A	NCBI, "Uncultured Planococcus sp. Partial 16S rRNA Gene, Isolate S198, Clone Yantianma", GenBank: LN833484.1, 16 April 2015 (16.04.2015), entire sequence	1-18
A	NCBI, "Uncultured Bacterium Clone HIGE3NT01BKCTY_F08_OTU063 16S Ribosomal RNA Gene, Partial Sequence", GenBank: KP688845.1, 21 April 2016 (21.04.2016), entire sequence	1-18

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

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 19 October 2017	Date of mailing of the international search report 02 November 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LAO, Fang Telephone No. (86-10) 61648326

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/096248

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1823274 A (PERIODOCK CO., LTD.), 23 August 2006 (23.08.2006), entire document	1-18
A	US 2011229481 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI), 22 September 2011 (22.09.2011), entire document	1-18
A	CN 101124340 A (THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al.), 13 February 2008 (13.02.2008), entire document	1-18
A	CN 101210929 A (BEIJING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES), 02 July 2008 (02.07.2008), entire document	1-18
A	CN 105988002 A (NANJING DRUM TOWER HOSPITAL), 05 October 2016 (05.10.2016), entire document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/096248

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1823274 A	23 August 2006	US 2007184485 A1 WO 2005005984 A1 AU 2004255685 A1 KR 20060112709 A JP 2005049343 A US 2011273458 A1 US 8350862 B2	09 August 2007 20 January 2005 20 January 2005 01 November 2006 24 February 2005 10 November 2011 08 January 2013
US 2011229481 A1	22 September 2011	JP WO2006106912 A1 JP 4987698 B2 US 8404803 B2 WO 2006106912 A1	11 September 2008 25 July 2012 26 March 2013 12 October 2006
CN 101124340 A	13 February 2008	NO 20074762 A ZA 200707752 A KR 20080016789 A US 2009208939 A1 WO 2006091254 A1 JP 2008537474 A BR PI 0520012 A2 EP 1848818 A1 MX 2007009562 A AU 2005327929 A1 IN 200706010 P1	16 November 2007 26 May 2010 22 February 2008 20 August 2009 31 August 2006 18 September 2008 14 April 2009 31 October 2007 01 March 2008 23 August 2006 17 August 2007
CN 101210929 A	02 July 2008	None	
CN 105988002 A	05 October 2016	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/096248

A. 主题的分类 C12Q 1/68(2006.01)i; C12N 15/11(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C12Q 1/-; C12N 15/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) VEN, CNTXT, CNABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, GOOGLE SCHOLAR, ISI web of Knowledge, Elsevier Science Direct, GenBank, STN, Bio-Sequence Database of Chinese Patent: SEQ ID Nos: 1-46, 深圳华大基因研究院, 贾慧珏, 钟焕姿, 宋晓蕾, 王子榕, 陈晨, 子宫腺肌症, 生物标志, 分子标志, 诊断, 核酸, 检测, 微生物, biomarker, diagnosis, detection, endometriosis, 16S, adenomyosis, nucleic acid, microorganism																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>AGIC, A. et al. "Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis" Reproductive Sciences, 第15卷, 第9期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第906-911页</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>HATOK, J. et al. "Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis" Gynecological Endocrinology, 第27卷, 第5期, 2011年 5月 30日 (2011 - 05 - 30), 第331-336段</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>NCBI, . "Uncultured Planococcus sp. partial 16S rRNA gene, isolate S198, clone yantianma" GenBank: LN833484.1, 2015年 4月 16日 (2015 - 04 - 16), 全序列</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>NCBI, . "Uncultured bacterium clone IIGE3NT01BKCTY_F08_OTU063 16S ribosomal RNA gene, partial sequence" GenBank: KP688845.1, 2016年 4月 21日 (2016 - 04 - 21), 全序列</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	AGIC, A. et al. "Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis" Reproductive Sciences, 第15卷, 第9期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第906-911页	1-18	A	HATOK, J. et al. "Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis" Gynecological Endocrinology, 第27卷, 第5期, 2011年 5月 30日 (2011 - 05 - 30), 第331-336段	1-18	A	NCBI, . "Uncultured Planococcus sp. partial 16S rRNA gene, isolate S198, clone yantianma" GenBank: LN833484.1, 2015年 4月 16日 (2015 - 04 - 16), 全序列	1-18	A	NCBI, . "Uncultured bacterium clone IIGE3NT01BKCTY_F08_OTU063 16S ribosomal RNA gene, partial sequence" GenBank: KP688845.1, 2016年 4月 21日 (2016 - 04 - 21), 全序列	1-18
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	AGIC, A. et al. "Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 Measurements in Peripheral Blood as a Diagnostic Test for Endometriosis" Reproductive Sciences, 第15卷, 第9期, 2008年 11月 30日 (2008 - 11 - 30), 第906-911页	1-18															
A	HATOK, J. et al. "Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis" Gynecological Endocrinology, 第27卷, 第5期, 2011年 5月 30日 (2011 - 05 - 30), 第331-336段	1-18															
A	NCBI, . "Uncultured Planococcus sp. partial 16S rRNA gene, isolate S198, clone yantianma" GenBank: LN833484.1, 2015年 4月 16日 (2015 - 04 - 16), 全序列	1-18															
A	NCBI, . "Uncultured bacterium clone IIGE3NT01BKCTY_F08_OTU063 16S ribosomal RNA gene, partial sequence" GenBank: KP688845.1, 2016年 4月 21日 (2016 - 04 - 21), 全序列	1-18															
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																	
国际检索实际完成的日期 2017年 10月 19日		国际检索报告邮寄日期 2017年 11月 2日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 劳芳 电话号码 (86-10)61648326															

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1823274 A (株式会社白丽高科) 2006年 8月 23日 (2006 - 08 - 23) 全文	1-18
A	US 2011229481 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI) 2011年 9月 22日 (2011 - 09 - 22) 全文	1-18
A	CN 101124340 A (美国政府健康及人类服务部 等) 2008年 2月 13日 (2008 - 02 - 13) 全文	1-18
A	CN 101210929 A (中国医学科学院北京协和医院) 2008年 7月 2日 (2008 - 07 - 02) 全文	1-18
A	CN 105988002 A (南京鼓楼医院) 2016年 10月 5日 (2016 - 10 - 05) 全文	1-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/096248

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1823274	A	2006年 8月 23日	US	2007184485	A1	2007年 8月 9日
				WO	2005005984	A1	2005年 1月 20日
				AU	2004255685	A1	2005年 1月 20日
				KR	20060112709	A	2006年 11月 1日
				JP	2005049343	A	2005年 2月 24日
				US	2011273458	A1	2011年 11月 10日
				US	8350862	B2	2013年 1月 8日
US	2011229481	A1	2011年 9月 22日	JP	W02006106912	A1	2008年 9月 11日
				JP	4987698	B2	2012年 7月 25日
				US	8404803	B2	2013年 3月 26日
				WO	2006106912	A1	2006年 10月 12日
CN	101124340	A	2008年 2月 13日	NO	20074762	A	2007年 11月 16日
				ZA	200707752	A	2010年 5月 26日
				KR	20080016789	A	2008年 2月 22日
				US	2009208939	A1	2009年 8月 20日
				WO	2006091254	A1	2006年 8月 31日
				JP	2008537474	A	2008年 9月 18日
				BR	PI0520012	A2	2009年 4月 14日
				EP	1848818	A1	2007年 10月 31日
				MX	2007009562	A	2008年 3月 1日
				AU	2005327929	A1	2006年 8月 23日
				IN	200706010	P1	2007年 8月 17日
CN	101210929	A	2008年 7月 2日	无			
CN	105988002	A	2016年 10月 5日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)