

1. 一种用于新型冠状病毒肺炎重症鉴别和/或疗效评价的细胞因子标志物组合,其特征在于,选自如下细胞因子中的一种或几种组合:包括:Eotaxin-2、IP-10、IL-18Rb、IL-18、OPN、IL-2Rb、GDF-15、IL-12p40。

2. 一种用于新型冠状病毒肺炎重症鉴别和/或疗效评价的细胞因子标志物组合,其特征在于,所述重症鉴别是指区分重症与非重症,所述非重症包括健康、无症状、轻型、普通型、康复;

(1) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与健康以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合:

IP-10	TFPI	MPIF-1	WIF-1	bIG-H3	IL-8	Cystatin B	RBP4
GDF-15	IGF-2R	IL-18	IL-1RI	TGFb2	IL-10	EGF	E-Cadherin
IGFBP-4	CD200	IL-17C	Fas	TGFb1	Endoglin	GDNF	Midkine
VCAM-1	HVEM	IL-1F7	IL-1F9	FGF-4	Pref-1	uPAR	IL-20
sFRP-3	I-TAC	L-Selectin	NAP-2	Layilin	CHI3L1	OPG	Fetuin A
IGFBP-3	PDGF-AA	TRAIL R1	Epo R	TLR2	TGFb3	Transferrin	IL-32alpha
GRO	MMP-1	TIM-3	XEDAR	HCC-1	IL-18Rb	MCP-2	SCF
OPN	FGF-7	ADAM8	CD14	FABP2	Nidogen-1	DR3	Cystatin E M
Galectin-9	B2M	Leptin	TREM-1	CD58	IGF-2	RAGE	ANGPTL4
HGF	IL-1R5	IL-5Ra	Chemerin	ESAM	IL-1F8	TRAIL R3	IL-24
IGFBP-2	IL-23	CD99	IL-12p40	FGF-21	LIGHT	ALCAM	Testican 2
MIF	MIP-3b	MCP-4	ErbB3	Cystatin A	b-NGF	CEACAM-1	MIP-3a
IGFBP-1	CD40	NT-3	IL-29	CXCL16	Syndecan-1	BDNF	CTACK
IGFBP-6	IL-17B	Pentraxin 3	LIF	IL-2Rb	CEA	6Ckine	GCP-2
IGF-1	Cathepsin L	TECK	PECAM-1	BLC	GH	Eotaxin-2	MCSF R
EGF R	MSP	Ax1	Shh-N	Trappin-2	MCP-1	MMP-13	HGF R
NSE	RANTES	B7-H3	ST2	Activin A	IL-1R6	HB-EGF	Renin
IL-18BPa	CCL28	NGF R	VEGF-D	TIMP-4	Fractalkine	ADAM12	SLAM
Lipocalin-2	HCC-4	FGF-9	IL-2Ra	VEGF R2	aFGF	Desmoglein 2	Decorin
DcR3	EG-VEGF	Tie-2					

(2) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与无症状以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合:

OPN	Clusterin	LDL R	MICA	Renin	IL-29	IL-18Rb	IL-2
IL-18	Decorin	CD163	IL-17B	GRO	MPIF-1	Legumain	IL-24
IP-10	TRAIL R2	TFPI	IL-23	IL-18BPa	IL-15	FLRG	Fetuin A
Eotaxin-2	MIP-3a	DLL1	hCGb	MIF	Leptin R	TNFb	Eotaxin
Syndecan-1	EDA-A2	L1CAM-2	ANG-4	MCP-2	IGFBP-6	MIP-1a	IL-2Rb
6Ckine	IL-12p40	IFNg	RBP4	Cystatin C	CD84	NSE	Galectin-3
GDF-15	IL-21	Pepsinogen I	Mer	MMP-8	CD23	CTACK	EMMPRIN

(3) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与轻型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合:

FLRG	IL-5	IL-10Rb	IL-3	FGF-19	FAP	IL-18Rb	TNF RII
IP-10	Contactin-2	IL-18	IL-12p40	GDF-15	bIG-H3	NAP-2	IL-7
TGFb1	CD40	PDGF-AA	TRAIL R2	NSE	DAN	OPN	IGFBP-6
LAG-3	TIM-3	CEA	Troponin I	IL-24	Thrombospondin-5	HGF	ADAM8
VEGF R2	Dkk-4	G-CSF R	Activin A	RANK	SDF-1a	IL-1b	CXCL16
IGFBP-3	Eotaxin-2	IL-2Rb	E-Cadherin	IL-17B R	Siglec-5	IL-4	MIG
RBP4	NCAM-1	IL-27	Kallikrein 14	FAS L	IL-17	HCC-4	TSP-1

Adiponectin	SDF-1b	BAFF	WIF-1	Nidogen-1	DKK-1	IFNg	BMP-2
SCF R	MMP-10	Furin	SOST	Shh-N	Fractalkine	TNF RI	BMP-9
IL-2Rg	TRAIL R1	IL-13R2	Cadherin-13	aFGF	TGFb2	Fetuin A	CD200
OPG	TACI	FOLR1	IFNab R2	MIF	I-TAC	IL-18BPa	GITR
IL-15	GRO	TIMP-4	SCF	Resistin	IL-1a	IL-23	ANGPTL3
APRIL	IGF-2	IGF-1R	GASP-2	hCGb	uPA	IL-13	IL-16
DeR3	FABP2	HAI-2					

(4) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与普通组型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

hCGb	CEACAM-1	ADAM8	Nidogen-1	bIG-H3	SIGIRR	Eotaxin-2	FGF-9
IL-18 Rb	Cathepsin B	TACE	Prolactin	Cystatin E M	B7-H1	IL-18 BPa	HB-EGF

IL-18	IGFBP-3	Kallikrein 14	IFNab R2	OPG	Cystatin A	IGFBP-1	IL-1 F10
IGF-1R	Cadherin-4	CEACAM-5	MBL	Fractalkine	SDF-1a	GDF-15	L-Selectin
HGF	GH	OPN	ANGPTL3	IL-21	IGFBP-2	ESAM	Layilin
FGF-19	CA15-3	IL-1 RII	CD23	IL-3	IGFBP-4	FGF-7	IL-1 R6
B7-H3	Insulin	IL-2 Rb	CHI3L1	AFP	NGF R	IP-10	Eotaxin
IL-12p40	FAP	Syndecan-1	IL-1 F5				

(5) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与康复以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

Eotaxin-2	Notch-1	EDA-A2	Prostasin	FGF-19	RBP4	MCP-2	MSP
IP-10	CTLA4	IL-1a	CD48	B7-H1	Tie-1	HB-EGF	PF4
OPN	FGF-4	IL-1F10	HCC-1	GDF-15	Cystatin A	MCP-4	bFGF
GRO	MCP-1	bIG-H3	Angiostatin	ANGPTL3	IGF-1	Decorin	EGF R
ENA-78	TIM-3	CD58	IL-13R2	NOV	Ck beta 8-1	LRIG3	NGF R
IL-17E	DNAM-1	MIF	IL-18Rb	MMP-8	ErbB4	HGF R	IL-7
Eotaxin	PSA-free	Kallikrein 14	Osteoactivin	FAP	IGFBP-2	IFNg	C5a
IL-12p40	Thrombomodulin	ADAM8	Fetuin A	AFP	IL-23	Mer	ErbB3
Fractalkine	Nectin-4	ADAM12	IL-1F5	MDC	Shh-N	S100A8	Insulin
IL-18	MIP-1a	CEACAM-1	Syndecan-4	HGF	IL-21	IL-2Rb	TNfb
LOX-1	IL-6R	Cathepsin B	BTC	OPG	ACE-2	TARC	Syndecan-1

3. 权利要求1或2所述细胞因子标志物组合在作为新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价标志物方面的应用。

4. 权利要求1或2所述细胞因子标志物组合在制备用于新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价的产品方面的应用。

5. 权利要求1或2所述细胞因子标志物组合的检测试剂在制备用于新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价的产品方面的应用。

6. 一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统,其特征在於,包括预设值模块、数据收集模块,数据存储模块,数据处理模块,结果显示模块;

(1) 所述预设值模块包括重症与非重症对应的权利要求1中所述细胞因子标志物的浓

度值：

细胞因子 (pg/ml)	重症	非重症
IP-10	1657.431	858.5427
OPN	44767.89	20083.95
IL-2Rb	505.336	1955.144
IL-18Rb	46.04179	727.1648
IL-18	8821.305	2679.998
GDF-15	589.8844	167.732
Eotaxin-2	62.98553	126.6738
IL-12p40	36.44589	118.7969

(2) 所述的数据收集模块包括数据监测模块和/或数据录入模块,用于采集和/或录入权利要求1中所述细胞因子标志物的浓度值;

(3) 所述的数据存储模块用于存储所述数据收集模块的信息;

(4) 所述的数据处理模块用于比较预设值模块与数据收集模块的信息;

(5) 所述的数据显示模块用于显示数据处理模块的结果。

7. 根据权利要求6所述系统,其特征在于,步骤(5)的结果显示依据为:

所述细胞因子标志物的浓度值对应重症与非重症的判断标准如下:

细胞因子	浓度值 (pg/ml)	
	重症	非重症
OPN	40139.79(30310.48-61955.35)	16226.65(10845.98-23914.66)
IL-2 Rb	533.75(390.77-660.9)	686.19(493.75-1222.64)
IL-18 Rb	4.55(0.4-50.76)	71.02(13.77-236.71)
IL-18	6213.05(3031.74-9036.33)	2173.36(1357.52-3614.52)
IL-12p40	20.69(10.3-54.8)	69.21(36.52-148.57)
Eotaxin-2	48.49(20.34-76.85)	114.08(60.62-222.15)
GDF-15	524.85(405.14-831.19)	165.99(45.93-280.91)
IP-10	1802.18(926.28-2239.5)	517.23(345.49-848.92)

8. 根据权利要求6所述系统,其特征在于,所述系统还包括通讯设备关联装置或接口,所述的通讯设备关联装置或接口用于连接计算机、手机、存储云端或其它移动设备;

所述的数据收集模块与无创医疗检测设备相连,所述无创医疗检测设备包括细胞因子浓度测试仪。

9. 权利要求6-8任一所述系统在制备新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价试剂盒中的应用。

10. 一种新型冠状病毒肺炎分期和/或疗效评估试剂盒,其特征在于,含有用于检测权利要求1所述细胞因子标志物含量的试剂,或包含权利要求6-8任一所述系统。

一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域。更具体地,涉及一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统。

背景技术

[0002] 由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎以发热、干咳、乏力等为主要表现,少数患者伴有鼻塞、流涕、腹泻等上呼吸道和消化道症状;重症病例多在1周后出现呼吸困难,严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。因此,区分鉴别出重症以对应确定治疗方案至关重要。

[0003] 目前,COVID-19重症的确定主要是依靠对生命体征、SpO₂、意识状态及临床常规器官功能的评估而定,但是因患者临床表现异质性大,结果判断局限性等诸多因素,不利于临床快速指导相关治疗。寻求一种快捷、稳定的新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统具有重要的临床应用价值。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种用于鉴别新型冠状病毒肺炎重症与疗效评价的细胞因子标志物组合。

[0005] 本发明的另一目的是提供一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统。

[0006] 本发明的再一目的是提供所述标志物组合和系统在制备新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价试剂盒中的应用。

[0007] 本发明上述目的通过以下技术方案实现:

[0008] 本发明经过大量的探索研究得出,多种细胞因子可以很好的用于鉴别区分新型冠状病毒肺炎重症与其他各种非重症,包括康复组,因此在新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价方面具有很高的应用价值。

[0009] 因此本发明要求保护:

[0010] 一种用于鉴别新型冠状病毒肺炎重症与疗效评价的细胞因子标志物组合,选自如下细胞因子中的一种或几种组合:包括:Eotaxin-2、IP-10、IL-18Rb、IL-18、OPN、IL-2Rb、GDF-15、IL-12p40。

[0011] 同时还提供了区分新型冠状病毒肺炎重症与一系列非重症以及疗效评价的细胞因子标志物组合,所述非重症包括健康、无症状、轻型、普通型、康复,具体包括如下:

[0012] (1)用于区分新型冠状病毒肺炎重症与健康以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合:

[0013]

IP-10	TFPI	MPIF-1	WIF-1	bIG-H3	IL-8	Cystatin B	RBP4
GDF-15	IGF-2R	IL-18	IL-1RI	TGFb2	IL-10	EGF	E-Cadherin
IGFBP-4	CD200	IL-17C	Fas	TGFb1	Endoglin	GDNF	Midkine
VCAM-1	HVEM	IL-1F7	IL-1F9	FGF-4	Pref-1	uPAR	IL-20

sFRP-3	I-TAC	L-Selectin	NAP-2	Layilin	CHI3L1	OPG	Fetuin A
IGFBP-3	PDGF-AA	TRAIL R1	Epo R	TLR2	TGFb3	Transferrin	IL-32alpha
GRO	MMP-1	TIM-3	XEDAR	HCC-1	IL-18Rb	MCP-2	SCF
OPN	FGF-7	ADAM8	CD14	FABP2	Nidogen-1	DR3	Cystatin E M
Galectin-9	B2M	Leptin	TREM-1	CD58	IGF-2	RAGE	ANGPTL4
HGF	IL-1R5	IL-5Ra	Chemerin	ESAM	IL-1F8	TRAIL R3	IL-24
IGFBP-2	IL-23	CD99	IL-12p40	FGF-21	LIGHT	ALCAM	Testican 2
MIF	MIP-3b	MCP-4	ErbB3	Cystatin A	b-NGF	CEACAM-1	MIP-3a
IGFBP-1	CD40	NT-3	IL-29	CXCL16	Syndecan-1	BDNF	CTACK
IGFBP-6	IL-17B	Pentraxin 3	LIF	IL-2Rb	CEA	6Ckine	GCP-2
IGF-1	Cathepsin L	TECK	PECAM-1	BLC	GH	Eotaxin-2	MCSF R
EGF R	MSP	Ax1	Shh-N	Trappin-2	MCP-1	MMP-13	HGF R
NSE	RANTES	B7-H3	ST2	Activin A	IL-1R6	HB-EGF	Renin
IL-18BPa	CCL28	NGF R	VEGF-D	TIMP-4	Fractalkine	ADAM12	SLAM
Lipocalin-2	HCC-4	FGF-9	IL-2Ra	VEGF R2	aFGF	Desmoglein 2	Decorin
DcR3	EG-VEGF	Tie-2					

[0014] (2) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与无症状以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

OPN	Clusterin	LDL R	MICA	Renin	IL-29	IL-18 Rb	IL-2
IL-18	Decorin	CD163	IL-17B	GRO	MPIF-1	Legumain	IL-24

IP-10	TRAIL R2	TFPI	IL-23	IL-18 BPa	IL-15	FLRG	Fetuin A
Eotaxin-2	MIP-3a	DLL1	hCGb	MIF	Leptin R	TNFB	Eotaxin
Syndecan-1	EDA-A2	L1CAM-2	ANG-4	MCP-2	IGFBP-6	MIP-1a	IL-2 Rb
6Ckine	IL-12p40	IFNg	RBP4	Cystatin C	CD84	NSE	Galectin-3
GDF-15	IL-21	Pepsinogen I	Mer	MMP-8	CD23	CTACK	EMMPRIN

[0017] (3) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与轻型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

FLRG	IL-5	IL-10Rb	IL-3	FGF-19	FAP	IL-18Rb	TNF RII
IP-10	Contactin-2	IL-18	IL-12p40	GDF-15	bIG-H3	NAP-2	IL-7
TGFb1	CD40	PDGF-AA	TRAIL R2	NSE	DAN	OPN	IGFBP-6
LAG-3	TIM-3	CEA	Troponin I	IL-24	Thrombospondin-5	HGF	ADAM8
VEGF R2	Dkk-4	G-CSF R	Activin A	RANK	SDF-1a	IL-1b	CXCL16
IGFBP-3	Eotaxin-2	IL-2Rb	E-Cadherin	IL-17B R	Siglec-5	IL-4	MIG
RBP4	NCAM-1	IL-27	Kallikrein 14	FAS L	IL-17	HCC-4	TSP-1
Adiponectin	SDF-1b	BAFF	WIF-1	Nidogen-1	DKK-1	IFNg	BMP-2
SCF R	MMP-10	Furin	SOST	Shh-N	Fractalkine	TNF RI	BMP-9
IL-2Rg	TRAIL R1	IL-13R2	Cadherin-13	aFGF	TGFb2	Fetuin A	CD200
OPG	TACI	FOLR1	IFNab R2	MIF	I-TAC	IL-18BPa	GITR
IL-15	GRO	TIMP-4	SCF	Resistin	IL-1a	IL-23	ANGPTL3
APRIL	IGF-2	IGF-1R	GASP-2	hCGb	uPA	IL-13	IL-16
DcR3	FABP2	HAI-2					

[0019] (4) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与普通组型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0020]	hCGb	CEACAM-1	ADAM8	Nidogen-1	bIG-H3	SIGIRR	Eotaxin-2	FGF-9
	IL-18 Rb	Cathepsin B	TACE	Prolactin	Cystatin E M	B7-H1	IL-18 BPa	HB-EGF
	IL-18	IGFBP-3	Kallikrein 14	IFNab R2	OPG	Cystatin A	IGFBP-1	IL-1 F10
	IGF-1R	Cadherin-4	CEACAM-5	MBL	Fractalkine	SDF-1a	GDF-15	L-Selectin
	HGF	GH	OPN	ANGPTL3	IL-21	IGFBP-2	ESAM	Layilin
	FGF-19	CA15-3	IL-1 RII	CD23	IL-3	IGFBP-4	FGF-7	IL-1 R6

[0021]	B7-H3	Insulin	IL-2 Rb	CHI3L1	AFP	NGF R	IP-10	Eotaxin
	IL-12p40	FAP	Syndecan-1	IL-1 F5				

[0022] (5) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与康复以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0023]	Eotaxin-2	Notch-1	EDA-A2	Prostasin	FGF-19	RBP4	MCP-2	MSP
	IP-10	CTLA4	IL-1a	CD48	B7-H1	Tie-1	HB-EGF	PF4
	OPN	FGF-4	IL-1F10	HCC-1	GDF-15	Cystatin A	MCP-4	bFGF
	GRO	MCP-1	bIG-H3	Angiostatin	ANGPTL3	IGF-1	Decorin	EGF R
	ENA-78	TIM-3	CD58	IL-13R2	NOV	Ck beta 8-1	LRIG3	NGF R
	IL-17E	DNAM-1	MIF	IL-18Rb	MMP-8	ErbB4	HGF R	IL-7
	Eotaxin	PSA-free	Kallikrein 14	Osteoactivin	FAP	IGFBP-2	IFNg	C5a
	IL-12p40	Thrombomodulin	ADAM8	Fetuin A	AFP	IL-23	Mer	ErbB3
	Fractalkine	Nectin-4	ADAM12	IL-1F5	MDC	Shh-N	S100A8	Insulin
	IL-18	MIP-1a	CEACAM-1	Syndecan-4	HGF	IL-21	IL-2Rb	TNFb
	LOX-1	IL-6R	Cathepsin B	BTC	OPG	ACE-2	TARC	Syndecan-1

[0024] 更重要的,基于上述结果,本发明提供了一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统,包括预设值模块、数据收集模块,数据存储模块,数据处理模块,结果显示模块;

[0025] (1) 所述预设值模块包括重症与非重症对应的上述细胞因子标志物的浓度值:

[0026]	细胞因子 (pg/ml)	重症	非重症
	IP-10	1657.431	858.5427
	OPN	44767.89	20083.95
	IL-2 Rb	505.336	1955.144
	IL-18 Rb	46.04179	727.1648
	IL-18	8821.305	2679.998
	GDF-15	589.8844	167.732
	Eotaxin-2	62.98553	126.6738

[0027]

IL-12p40	36.44589	118.7969
----------	----------	----------

[0028] (2) 所述的数据收集模块包括数据监测模块和/或数据录入模块,用于采集和/或录入上述细胞因子标志物的浓度值;

[0029] (3) 所述的数据存储模块用于存储所述数据收集模块的信息;

[0030] (4) 所述的数据处理模块用于比较预设值模块与数据收集模块的信息;

[0031] (5) 所述的数据显示模块用于显示数据处理模块的结果。

[0032] 步骤(5)的结果显示依据为:

[0033] 所述细胞因子标志物的浓度值对应重症与非重症的判断标准如下:

[0034]

细胞因子	浓度值 (pg/ml)	
	重症	非重症
OPN	40139.79(30310.48-61955.35)	16226.65(10845.98-23914.66)
IL-2 Rb	533.75(390.77-660.9)	686.19(493.75-1222.64)
IL-18 Rb	4.55(0.4-50.76)	71.02(13.77-236.71)
IL-18	6213.05(3031.74-9036.33)	2173.36(1357.52-3614.52)
IL-12p40	20.69(10.3-54.8)	69.21(36.52-148.57)
Eotaxin-2	48.49(20.34-76.85)	114.08(60.62-222.15)
GDF-15	524.85(405.14-831.19)	165.99(45.93-280.91)
IP-10	1802.18(926.28-2239.5)	517.23(345.49-848.92)

[0035] 进一步地,所述系统还可包括通讯设备关联装置或接口,所述的通讯设备关联装置或接口用于连接计算机、手机、存储云端或其它移动设备;

[0036] 所述的数据收集模块还可与无创医疗检测设备相连,所述无创医疗检测设备包括细胞因子浓度测试仪。

[0037] 另外,上述细胞因子标志物组合在作为新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价标志物方面的应用,以及在制备用于新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价的产品方面的应用,以及所述细胞因子标志物组合的检测试剂在制备用于新型冠状病毒肺炎重症区分或疗效评价的产品方面的应用,均应在本发明保护范围之内。

[0038] 同时所述系统在制备新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价试剂盒中的应用,也应在本发明保护范围之内。

[0039] 另外,需要说明的是,本发明的研究成果中,还包括明确了:区分重症与健康、区分重症与无症状、区分重症与轻型、区分重症与普通型、区分重症与康复的细胞因子标志物组合;还可对这些差异因子进行深入分析从而分别得到区分重症与健康、区分重症与无症状、区分重症与轻型、区分重症与普通型、区分重症与康复的区分系统。对于新型冠状病毒肺炎患者的分诊治疗有积极意义。

[0040] 本发明具有以下有益效果:

[0041] 本发明提供了一种区分新型冠状病毒肺炎重症与非重症以及疗效评价的细胞因子标志物组合,同时基于此提供了一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统,在区分新型冠状病毒肺炎重症与非重症方面具有很好的应用价值,同时还可应用于重症患者的疗效评价,对于新型冠状病毒肺炎的防控具有重要的应用价值和意义。

附图说明

[0042] 图1为重型组与其他各组间的差异蛋白制作的韦恩图,图中数字“8”代表:重型组分别与健康组、无症状组、轻型组、普通型组间比较得出的差异因子的重叠数为8个,即这8个差异因子皆存在于重型组与健康组、无症状组、轻型组、普通型组得差异因子中。

[0043] 图2为8个重叠蛋白的表达量趋势图,以显示细胞因子在疾病不同严重程度下的表达情况。

[0044] 图3为用R软件包“clusterProfiler”对蛋白质功能进行GO和KEGG分析,显示差异因子主要富集于“细胞因子及其受体相互作用”、“Toll样受体信号通路”、“病毒蛋白与细胞因子及其受体相互作用”等通路。

[0045] 图4为GO分析显示差异因子主要参与“T细胞及NK介导的免疫反应”等生物学过程。

[0046] 图5为显示差异因子发挥调节“细胞因子及其受体活性与结合”等功能。

[0047] 图6为使用R软件包“pROC”构建ROC曲线并计算ROC曲线下面积(AUC);对于重型和非重型患者,GDF-15(AUC=0.887),IP-10(AUC=0.858),OPN(AUC=0.858),Eotaxin-2(AUC=0.798),IL-18(AUC=0.792),IL-12p40(AUC=0.728)具有较好的诊断效能。

具体实施方式

[0048] 以下结合说明书附图和具体实施例来进一步说明本发明,但实施例并不对本发明做任何形式的限定。除非特别说明,本发明采用的试剂、方法和设备为本技术领域常规试剂、方法和设备。

[0049] 除非特别说明,以下实施例所用试剂和材料均为市购。

[0050] 实施例1

[0051] 1、资料和实验方法

[0052] 1.1研究对象

[0053] 本研究回顾性分析了自2020年1月至5月的131例Sars-cov-2感染患者,依据国家卫生健康委员会“新冠肺炎防治议定书”(第6版)纳入了14例无症状患者,依据《新型冠状病毒诊断与治疗指南》纳入了12例轻型患者、34例普通型患者、18例重/危重型患者,此外,依据该指南规定的康复出院标准,我们纳入了33例康复型患者。20例健康对照样本来自广州中医药大学顺德医院。样本均采集于疾病早期,康复组患者样本采集时间在出院前三天至出院20天内。

[0054] 1.2抗体阵列Q440

[0055] COVID19 Cytokines采用瑞博奥QAH-CAA-440蛋白芯片,测量了131份血清标本中生物标志物的水平,分析观察样本中COVID19不同分型患者血清细胞因子水平。

[0056] 具体地,使用可定量检测440种的人类血清蛋白的细胞因子阵列 Q440(QAH-CAA-440, RayBiotech, Inc, Peachtree Corners, GA, USA)进行蛋白质筛选。抗体阵列操作严格按

照厂家说明书进行。简而言之,将阵列在室温下干燥2小时,然后在每孔中加入100 μ l的2倍稀释的样品稀释剂进行封堵,30分钟后吸出样品稀释剂。每孔中加入100 μ l 2倍稀释血清样品,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。用洗涤缓冲液I洗涤玻片5次,每次5min,然后用洗涤缓冲液II洗涤3次,每次5min。吸干洗涤缓冲液,每孔加入80 μ l生物素偶联抗体混合物,室温孵育2小时。清洗阵列后,每孔加入80 μ l AlexaFluor 555-偶联链霉亲和素,室温避光孵育1小时。最后,使用InnoScan310扫描仪(Innopsys,Carbonne,法国)扫描并提取信号。

[0057] 1.3统计分析

[0058] 通过分析研究中不同来源的变异对总变异的贡献大小,从而确定可控因素对研究结果影响力的大小。差异表达蛋白(DEP)定义为p值(P.val)小于0.05, foldchange大于1.2或小于0.83(absolutelogFC>0.263)。使用R软件(版本3.6.3)分析所有统计数据。

[0059] 主成分分析和层次聚类分析是基于蛋白质表达模式的差异来分析不同组样本和蛋白质之间的差异。GO分析和KEGG富集分析确定了蛋白功能和信号通路的显著富集,p值<0.05。使用R软件(版本3.6.3)分析PCA(R包“ggbiplot”)、分级聚类分析(R包“gplots”)、KEGG富集分析(R包“clusterProfiler”)和GO富集分析(R包“org.hs.e.db”和“clusterProfiler”)。利用R软件包“pROC”构建ROC曲线,评价蛋白对COVID-19不同时期、不同症状的诊断价值。

[0060] 2、实验结果

[0061] 统计数据如表1所示

[0062] 表1

[0063]

proteinID	P.Value	adj.P.Val	foldchange	proteinID	P.Value	adj.P.Val	foldchange
重组组与健康组间差异蛋白							
IP-10	0.0000	0.0000	5.0550	PDGF-AA	0.0070	0.0379	2.4743
GDF-15	0.0000	0.0000	18.2579	MMP-1	0.0077	0.0415	2.1671
IGFBP-4	0.0000	0.0000	696.5305	FGF-7	0.0078	0.0416	7.6966
VCAM-1	0.0000	0.0000	4.9680	B2M	0.0080	0.0421	1.3699
sFRP-3	0.0000	0.0000	169.6527	IL-1 R5	0.0082	0.0424	0.2881
IGFBP-3	0.0000	0.0000	11.4076	IL-23	0.0085	0.0437	0.4810
GRO	0.0000	0.0000	6.2925	MIP-3b	0.0087	0.0438	1.9962
OPN	0.0000	0.0000	3.4859	CD40	0.0093	0.0450	0.2006
Galectin-9	0.0000	0.0000	5.9465	IL-17B	0.0093	0.0450	0.5467
HGF	0.0000	0.0000	14.4456	Cathepsin L	0.0094	0.0450	2.9971
IGFBP-2	0.0000	0.0000	7.3159	MSP	0.0094	0.0450	0.5219
MIF	0.0000	0.0000	5.1041	RANTES	0.0093	0.0450	0.6705
IGFBP-1	0.0000	0.0001	7.6851	CCL28	0.0095	0.0451	4.2327
IGFBP-6	0.0000	0.0001	5.8737	RBP4	0.0108	0.0507	0.6690
IGF-1	0.0000	0.0001	89.7570	E-Cadherin	0.0115	0.0526	0.0967
EGF R	0.0000	0.0002	5.0577	Midkine	0.0115	0.0526	3.0815
NSE	0.0000	0.0002	3.9274	IL-20	0.0131	0.0596	0.1914
IL-18 BPa	0.0000	0.0002	35.4168	Fetuin A	0.0138	0.0608	0.6611
Cystatin B	0.0000	0.0003	3.6255	IL-32 alpha	0.0138	0.0608	0.2655

[0064]

EGF	0.0000	0.0004	4.2015	SCF	0.0137	0.0608	2.4780
GDNF	0.0000	0.0004	6.9986	WIF-1	0.0145	0.0633	2.6332
uPAR	0.0000	0.0005	3.6220	IL-1 RI	0.0160	0.0688	2.1293
OPG	0.0000	0.0006	3.0345	Fas	0.0169	0.0720	2.7337
Transferrin	0.0000	0.0008	18.3308	IL-1 F9	0.0175	0.0733	0.0715
MCP-2	0.0000	0.0008	3.1063	NAP-2	0.0174	0.0733	1.6120
MPIF-1	0.0001	0.0015	8.1469	Epo R	0.0184	0.0764	0.3161
IL-18	0.0001	0.0016	2.5375	XEDAR	0.0187	0.0771	3.2808
IL-17C	0.0001	0.0016	0.0418	CD14	0.0205	0.0835	2.2748
IL-1 F7	0.0001	0.0020	0.0343	TREM-1	0.0213	0.0843	0.3831
L-Selectin	0.0002	0.0031	3.7894	Chemerin	0.0215	0.0843	1.6485
TRAIL R1	0.0002	0.0033	14.1514	IL-12p40	0.0214	0.0843	0.4002
TIM-3	0.0002	0.0033	6.6249	ErbB3	0.0214	0.0843	2.7471
ADAM8	0.0003	0.0041	28.4684	IL-29	0.0219	0.0854	0.2956
Leptin	0.0003	0.0041	3.9901	LIF	0.0224	0.0866	2.9880
IL-5 Ra	0.0003	0.0041	0.0221	PECAM-1	0.0230	0.0881	2.4981
CD99	0.0003	0.0041	2.7362	Shh-N	0.0237	0.0889	0.3751
MCP-4	0.0003	0.0041	3.7510	ST2	0.0235	0.0889	2.4616
NT-3	0.0005	0.0055	14.2519	VEGF-D	0.0238	0.0889	5.8279
Pentraxin 3	0.0005	0.0057	5.0670	ANGPTL4	0.0257	0.0934	1.5957
TECK	0.0005	0.0060	7.9950	IL-24	0.0257	0.0934	6.0583
Axl	0.0006	0.0066	6.4046	Testican 2	0.0256	0.0934	9.2418
B7-H3	0.0007	0.0072	2.9441	MIP-3a	0.0259	0.0934	2.2239
NGF R	0.0008	0.0076	4.8298	CTACK	0.0263	0.0934	3.7776
RAGE	0.0008	0.0076	3.5593	GCP-2	0.0263	0.0934	2.6190
TRAIL R3	0.0008	0.0078	3.3850	MCSF R	0.0274	0.0966	2.4316
ALCAM	0.0009	0.0081	3.7139	IL-8	0.0279	0.0971	0.5812
CEACAM-1	0.0010	0.0091	2.9734	IL-10	0.0280	0.0971	1.5922
BDNF	0.0011	0.0104	3.3458	Endoglin	0.0284	0.0977	2.2035

[0065]

6Ckine	0.0013	0.0114	68.3001	Pref-1	0.0287	0.0980	6.8696
Eotaxin-2	0.0013	0.0115	0.4350	CHI3L1	0.0299	0.1011	1.5471
bIG-H3	0.0013	0.0116	2.0641	TGFb3	0.0316	0.1063	3.7753
TGFb2	0.0014	0.0120	0.0636	IL-18 Rb	0.0325	0.1065	0.2081
TGFb1	0.0015	0.0122	10.5425	Nidogen-1	0.0323	0.1065	1.3734
FGF-4	0.0016	0.0130	20.4758	IGF-2	0.0331	0.1065	10.4178
Layilin	0.0017	0.0135	0.1169	IL-1 F8	0.0325	0.1065	0.4613
TLR2	0.0018	0.0142	4.4776	LIGHT	0.0330	0.1065	2.4676
HCC-1	0.0019	0.0145	1.5214	b-NGF	0.0331	0.1065	2.4404
FABP2	0.0022	0.0164	7.8593	Syndecan-1	0.0334	0.1066	1.5261
CD58	0.0023	0.0171	17.8787	CEA	0.0348	0.1103	1.5425
ESAM	0.0025	0.0187	2.1826	GH	0.0376	0.1182	3.6529
FGF-21	0.0027	0.0192	4.5643	MCP-1	0.0384	0.1199	0.5406
Cystatin A	0.0032	0.0227	2.4578	IL-1 R6	0.0390	0.1201	3.4807
CXCL16	0.0033	0.0230	2.7049	Fractalkine	0.0398	0.1201	0.1654
IL-2 Rb	0.0034	0.0237	0.2823	Renin	0.0397	0.1201	2.1199
BLC	0.0040	0.0268	2.3928	SLAM	0.0399	0.1201	5.6717
Trappin-2	0.0040	0.0268	2.3552	HCC-4	0.0393	0.1201	1.5895
Activin A	0.0042	0.0279	0.4192	IL-2 Ra	0.0408	0.1221	0.5795
TIMP-4	0.0044	0.0281	2.1008	aFGF	0.0411	0.1221	0.1089
HB-EGF	0.0044	0.0281	3.7586	Decorin	0.0420	0.1241	0.6988
ADAM12	0.0045	0.0285	10.1322	EG-VEGF	0.0425	0.1245	2.2516
Lipocalin-2	0.0046	0.0285	2.4043	MMP-13	0.0434	0.1266	2.2021
FGF-9	0.0049	0.0299	0.2798	Tie-2	0.0447	0.1271	0.4613
VEGF R2	0.0051	0.0306	2.1618	HGF R	0.0443	0.1271	1.6081
Desmoglein 2	0.0052	0.0308	6.1856	Cystatin E M	0.0448	0.1271	1.7086
DcR3	0.0055	0.0323	14.8945	DR3	0.0444	0.1271	9.8989
TFPI	0.0057	0.0329	1.8878	BMP-9	0.0459	0.1292	2.6797
IGF-2R	0.0064	0.0367	4.0553	Dkk-4	0.0461	0.1292	0.2194

CD200	0.0066	0.0368	4.5592	IL-21R	0.0467	0.1300	4.9025
HVEM	0.0065	0.0368	2.5012	BMPR-IB	0.0479	0.1324	4.2048
I-TAC	0.0067	0.0371	3.7706	NCAM-1	0.0483	0.1329	1.3923
重组组与无症状组间差异蛋白							
OPN	0.0000	0.0000	4.2934	MIP-3a	0.0111	0.1679	2.7258
IL-18	0.0000	0.0000	4.6507	EDA-A2	0.0120	0.1731	8.2800
IP-10	0.0000	0.0000	3.0696	IL-12p40	0.0122	0.1731	0.3340
Eotaxin-2	0.0000	0.0012	0.2797	IL-21	0.0128	0.1741	0.1817
Syndecan-1	0.0001	0.0095	2.3231	IL-29	0.0139	0.1741	0.2374
6Ckine	0.0001	0.0095	244.6843	MPIF-1	0.0136	0.1741	4.1583
GDF-15	0.0002	0.0095	4.1224	IL-15	0.0135	0.1741	0.3307
Renin	0.0004	0.0171	4.2903	Leptin R	0.0145	0.1751	8.4816
GRO	0.0004	0.0171	3.2513	IGFBP-6	0.0147	0.1751	2.6670
IL-18 BPa	0.0004	0.0171	22.3291	CD84	0.0168	0.1942	5.9710
MIF	0.0009	0.0348	3.3116	CD23	0.0214	0.2413	2.5127
MCP-2	0.0011	0.0399	2.6837	MICA	0.0268	0.2943	0.3446
Cystatin C	0.0014	0.0472	1.6912	IL-17B	0.0296	0.3012	0.5761
MMP-8	0.0022	0.0676	11.1866	IL-23	0.0312	0.3012	0.5195
LDL R	0.0031	0.0905	2.0904	hCGb	0.0322	0.3012	0.2760
CD163	0.0033	0.0910	1.8436	ANG-4	0.0321	0.3012	7.7255
TFPI	0.0039	0.1022	2.0696	RBP4	0.0291	0.3012	1.4568
DLL1	0.0043	0.1039	2.1272	Mer	0.0292	0.3012	3.4382
L1CAM-2	0.0057	0.1304	5.3722	IL-2	0.0312	0.3012	0.3566
IFNg	0.0059	0.1304	0.4798	IL-24	0.0355	0.3120	6.4288
Pepsinogen I	0.0064	0.1337	1.7971	Fetuin A	0.0353	0.3120	1.4722
IL-18 Rb	0.0080	0.1407	0.1170	Eotaxin	0.0352	0.3120	0.5428
Legumain	0.0077	0.1407	2.0384	IL-2 Rb	0.0405	0.3430	0.3818
FLRG	0.0070	0.1407	2.2145	Galectin-3	0.0400	0.3430	1.8682
TNFb	0.0080	0.1407	0.1900	EMMPRIN	0.0442	0.3669	4.2321

[0066]

Clusterin	0.0090	0.1519	3.8450	MIP-1a	0.0456	0.3713	0.4329
Decorin	0.0106	0.1679	1.6428	NSE	0.0476	0.3786	1.9103
TRAIL R2	0.0108	0.1679	3.8556	CTACK	0.0497	0.3786	3.6152
重组组与轻型组间差异蛋白							
FLRG	0.0000	0.0000	0.1664	HAI-2	0.0155	0.1231	2.3944
IP-10	0.0000	0.0004	0.3622	uPA	0.0163	0.1231	3.1984
TGFb1	0.0000	0.0030	0.0253	IL-1a	0.0162	0.1231	2.7018
LAG-3	0.0000	0.0032	46.7760	IL-5	0.0160	0.1231	2.2762
VEGF R2	0.0001	0.0056	0.2771	Contactin-2	0.0161	0.1231	2.8443
IGFBP-3	0.0001	0.0061	0.1711	CD40	0.0171	0.1235	5.3902
RBP4	0.0001	0.0067	2.0401	TIM-3	0.0170	0.1235	0.2495
Adiponectin	0.0001	0.0073	0.4661	Dkk-4	0.0177	0.1255	7.9758
SCF R	0.0003	0.0159	0.3044	Eotaxin-2	0.0180	0.1255	2.0060
IL-2 Rg	0.0004	0.0193	5.9400	NCAM-1	0.0186	0.1276	0.6350
OPG	0.0005	0.0194	0.3521	SDF-1b	0.0191	0.1283	2.6955
IL-15	0.0005	0.0194	5.2172	MMP-10	0.0198	0.1283	0.5015
APRIL	0.0009	0.0253	89.2205	TRAIL R1	0.0193	0.1283	6.7066
FGF-19	0.0008	0.0253	13.4929	TACI	0.0197	0.1283	3.7885
GDF-15	0.0008	0.0253	0.2718	GRO	0.0201	0.1283	0.4510
NSE	0.0009	0.0256	0.3175	IGF-2	0.0207	0.1301	18.6129
IL-24	0.0011	0.0290	21.1575	FAP	0.0214	0.1324	1.8083
RANK	0.0012	0.0295	30.5778	bIG-H3	0.0221	0.1351	0.5557
IL-17B R	0.0014	0.0317	25.9727	DAN	0.0232	0.1364	4.4748
IL-10 Rb	0.0015	0.0328	8.2346	Thrombospondin-5	0.0232	0.1364	0.3942
IL-18	0.0016	0.0342	0.4261	SDF-1a	0.0228	0.1364	4.7335
PDGF-AA	0.0022	0.0430	0.3051	Siglec-5	0.0240	0.1387	0.2590
CEA	0.0024	0.0433	0.4852	IL-3	0.0258	0.1474	5.7819
G-CSF R	0.0023	0.0433	3.5391	IL-12p40	0.0262	0.1477	2.7588
IL-2 Rb	0.0032	0.0568	4.3105	TRAIL R2	0.0282	0.1569	3.3583

[0067]

[0068]

IL-27	0.0035	0.0585	2.3987	Troponin I	0.0286	0.1576	8.2536
BAFF	0.0043	0.0703	5.4200	Activin A	0.0297	0.1582	2.1233
Furin	0.0046	0.0715	16.7663	E-Cadherin	0.0305	0.1582	9.8381
IL-13 R2	0.0051	0.0767	33.6730	Kallikrein 14	0.0306	0.1582	2.9660
FOLR1	0.0065	0.0960	4.0566	WIF-1	0.0297	0.1582	2.6795
TIMP-4	0.0072	0.1019	0.4482	SOST	0.0305	0.1582	4.1977
IGF-1R	0.0089	0.1032	17.6736	Cadherin-13	0.0317	0.1621	2.4611
IL-18 Rb	0.0087	0.1032	9.1933	IFNab R2	0.0327	0.1646	4.3357
NAP-2	0.0082	0.1032	0.5431	SCF	0.0329	0.1646	0.4072
OPN	0.0086	0.1032	0.5224	GASP-2	0.0335	0.1656	3.8777
HGF	0.0084	0.1032	0.2216	TNF RII	0.0346	0.1691	0.6067
IL-1b	0.0083	0.1032	2.7487	IL-7	0.0357	0.1725	1.6453
IL-4	0.0079	0.1032	3.5739	IGFBP-6	0.0364	0.1741	0.4159
HCC-4	0.0095	0.1069	0.5105	ADAM8	0.0386	0.1786	0.1150
IFNg	0.0099	0.1078	2.0518	CXCL16	0.0385	0.1786	0.4508
TNF RI	0.0100	0.1078	0.4813	MIG	0.0380	0.1786	3.0923
Fetuin A	0.0103	0.1079	1.6406	TSP-1	0.0393	0.1800	1.4526
IL-18 BPa	0.0105	0.1079	0.0997	BMP-2	0.0402	0.1825	2.8630
IL-23	0.0110	0.1104	2.2492	BMP-9	0.0416	0.1832	3.1713
IL-13	0.0114	0.1114	1.3448	CD200	0.0416	0.1832	3.6592
FAS L	0.0122	0.1168	3.5424	GITR	0.0408	0.1832	4.1946
Nidogen-1	0.0127	0.1191	0.6537	ANGPTL3	0.0423	0.1843	0.5393
Shh-N	0.0131	0.1197	3.4445	IL-16	0.0447	0.1911	2.2404
aFGF	0.0138	0.1213	21.7146	IL-17	0.0446	0.1911	1.6563
MIF	0.0137	0.1213	0.3994	DKK-1	0.0461	0.1950	5.6486
Resistin	0.0162	0.1231	0.5584	Fractalkine	0.0470	0.1970	7.3392
hCGb	0.0165	0.1231	4.5281	TGFb2	0.0491	0.2025	6.8538
DcR3	0.0144	0.1231	15.2231	I-TAC	0.0496	0.2025	0.3343
FABP2	0.0159	0.1231	6.3336				

[0069]

重型组与普通型组间差异蛋白							
hCGb	0.0002	0.0221	6.6835	CEACAM-1	0.0177	0.2562	0.4987
IL-18 Rb	0.0001	0.0221	13.4521	Cathepsin B	0.0190	0.2619	0.5696
IL-18	0.0001	0.0221	0.4320	IGFBP-3	0.0205	0.2739	0.4510
IGF-1R	0.0002	0.0253	24.6861	Cadherin-4	0.0219	0.2832	0.3171
HGF	0.0004	0.0369	0.2029	GH	0.0225	0.2832	0.2787
FGF-19	0.0007	0.0411	7.7999	CA15-3	0.0264	0.3150	1.8978
B7-H3	0.0007	0.0411	0.3816	Insulin	0.0265	0.3150	0.1806
IL-12p40	0.0006	0.0411	3.4343	FAP	0.0280	0.3161	1.5556
GDF-15	0.0011	0.0513	0.3699	L-Selectin	0.0278	0.3161	0.4980
ADAM8	0.0014	0.0617	0.0712	Nidogen-1	0.0364	0.3472	1.3208
TACE	0.0020	0.0620	9.6205	Prolactin	0.0389	0.3472	1.7214
Kallikrein 14	0.0020	0.0620	3.4196	IFNab R2	0.0435	0.3472	2.9555
CEACAM-5	0.0018	0.0620	18.1909	MBL	0.0390	0.3472	1.5170
OPN	0.0018	0.0620	0.5446	ANGPTL3	0.0351	0.3472	0.6056
IL-1 RII	0.0021	0.0626	9.4376	CD23	0.0430	0.3472	0.5163
IL-2 Rb	0.0038	0.0993	3.0683	CHI3L1	0.0442	0.3472	0.6961
Syndecan-1	0.0037	0.0993	0.5935	IL-1 F5	0.0409	0.3472	0.2829
ESAM	0.0042	0.1021	0.5151	Layilin	0.0429	0.3472	3.4134
bIG-H3	0.0046	0.1060	0.5641	SIGIRR	0.0354	0.3472	4.6360
Cystatin E M	0.0057	0.1260	0.5135	B7-H1	0.0431	0.3472	4.9914
OPG	0.0060	0.1260	0.5265	Cystatin A	0.0402	0.3472	0.5732
Fractalkine	0.0081	0.1623	8.0889	SDF-1a	0.0349	0.3472	3.0807
IL-21	0.0086	0.1642	4.3711	IGFBP-2	0.0418	0.3472	0.4971
IL-3	0.0091	0.1672	5.0089	IGFBP-4	0.0387	0.3472	0.2249
AFP	0.0112	0.1820	2.0457	NGF R	0.0423	0.3472	0.4318
IP-10	0.0108	0.1820	0.6623	Eotaxin	0.0317	0.3472	1.6657
FGF-7	0.0107	0.1820	0.1727	IL-1 R6	0.0453	0.3490	2.9590
Eotaxin-2	0.0116	0.1823	1.7890	FGF-9	0.0460	0.3490	2.2341

[0070]	IL-18 BPa	0.0180	0.2562	0.1893	HB-EGF	0.0468	0.3491	0.4396
	IGFBP-1	0.0169	0.2562	0.4116	IL-1 F10	0.0479	0.3514	0.1408

[0071] 2.1组间进行两两差异比较,差异表达蛋白(DEPs)定义为p-value (P.Val) 小于0.05、foldchange大于1.2或小于0.83 (absolutelogFC>0.263)。本实验筛选出健康对照组与重型组间差异蛋白160个;无症状组与重型组间差异蛋白56个;轻型组与重型组间的差异蛋白有107个;普通组与重型组间差异蛋白有60个;康复组与重型组间的差异蛋白有88个。

[0072] 将筛选出的重型组分别与健康组、无症状组、轻型组、普通型组间的差异蛋白制作韦恩图,得到8个重叠细胞因子,包括:Eotaxin-2、IP-10、IL-18Rb、IL-18、OPN、IL-2Rb、GDF-15、IL-12p40。见图1。

[0073] 同时得到71个健康对照与重型组间独有的细胞因子,15个无症状组与重型组间独有的细胞因子,41个轻型组与重型组间独有的细胞因子,8个普通型与重型组间独有的细胞因子,28个康复组与重型组间独有的细胞因子。

[0074] 2.2利用重叠的8个蛋白的表达量制作趋势图,以观察细胞因子在疾病不同严重程度下的表达情况,见图2。

[0075] 2.3用R软件包“clusterProfiler”对蛋白质功能进行GO和KEGG分析。KEGG 分析显示差异因子主要富集于“细胞因子及其受体相互作用”、“Toll样受体信号通路”、“病毒蛋白与细胞因子及其受体相互作用”等通路,见图3。GO分析显示,差异因子主要参与“T细胞及NK介导的免疫反应”等生物学过程(图4),发挥调节“细胞因子及其受体活性与结合”等功能(图5)。细胞因子功能见表2。

[0076] 表2

细胞因子	功能
Eotaxin-2	趋化静息 T 淋巴细胞和嗜酸性粒。对中性粒细胞的趋化活性较低,但对单核细胞和活化的淋巴细胞则没有
IP-10	单核细胞和 T 淋巴细胞的趋化作用
IL-18 Rb	在 IL-18 受体复合体内,不介导 IL-18 结合,但参与 IL-18 依赖的信号转导,导致 NF-κ-B 和 JNK 活化;可在 IL-18 介导的辅助性 T 细胞(Th1)合成 IFNG 中发挥作用

	IL-18	增强脾细胞中自然杀伤细胞的活性，并刺激 I 型辅助 T 细胞中干扰素的产生
	OPN	参与增加 IFN- γ 和 IL-12 的产生，减少 IL-10 的产生
	IL-2 Rb	白细胞介素 2 受体；参与受体介导的内吞作用，并转导 IL-2 的有丝分裂信号；参与 IL15 刺激中性粒细胞吞噬功能
[0078]	GDF-15	生长分化因子 15；属于 TGF-beta 家族
	IL-12p40	一种可活化 T 细胞和 NK 细胞的生长因子，增强 NK/淋巴因子激活的杀伤细胞的裂解活性，并通过与 IL23A 结合来刺激 IFN- γ 的产生，形成 IL-23，从而激活 JAK-STAT 信号级联反应，刺激记忆而不是幼稚 T 细胞，促进促炎细胞因子的产生

[0079] 2.4使用R软件包“pROC”构建ROC曲线并计算ROC曲线下面积(AUC)。对于重型和非重型患者,GDF-15 (AUC=0.887), IP-10 (AUC=0.858), OPN (AUC=0.858), Eotaxin-2 (AUC=0.798), IL-18 (AUC=0.792), IL-12p40 (AUC=0.728) 具有较好的诊断效能,见图6。

[0080] 实施例2

[0081] 基于上述结果,本发明提供了一种用于鉴别新型冠状病毒肺炎重症与疗效评价的细胞因子标志物组合,选自如下细胞因子中的一种或几种组合:包括: Eotaxin-2、IP-10、IL-18Rb、IL-18、OPN、IL-2Rb、GDF-15、IL-12p40。

[0082] 同时还提供了一系列区分新型冠状病毒肺炎重症与非重症以及疗效评价的细胞因子标志物组合,所述非重症包括健康、无症状、轻型、普通型、康复,具体包括如下:

[0083] (1)用于区分新型冠状病毒肺炎重症与健康以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合:

	IP-10	TFPI	MPIF-1	WIF-1	bIG-H3	IL-8	Cystatin B	RBP4
	GDF-15	IGF-2R	IL-18	IL-1 RI	TGFb2	IL-10	EGF	E-Cadherin
[0084]	IGFBP-4	CD200	IL-17C	Fas	TGFb1	Endoglin	GDNF	Midkine
	VCAM-1	HVEM	IL-1 F7	IL-1 F9	FGF-4	Pref-1	uPAR	IL-20
	sFRP-3	I-TAC	L-Selectin	NAP-2	Layilin	CH13L1	OPG	Fetuin A

[0085]

IGFBP-3	PDGF-AA	TRAIL R1	Epo R	TLR2	TGFb3	Transferrin	IL-32 alpha
GRO	MMP-1	TIM-3	XEDAR	HCC-1	IL-18 Rb	MCP-2	SCF
OPN	FGF-7	ADAM8	CD14	FABP2	Nidogen-1	DR3	Cystatin E M
Galectin-9	B2M	Leptin	TREM-1	CD58	IGF-2	RAGE	ANGPTL4
HGF	IL-1 R5	IL-5 Ra	Chemerin	ESAM	IL-1 F8	TRAIL R3	IL-24
IGFBP-2	IL-23	CD99	IL-12p40	FGF-21	LIGHT	ALCAM	Testican 2
MIF	MIP-3b	MCP-4	ErbB3	Cystatin A	b-NGF	CEACAM-1	MIP-3a
IGFBP-1	CD40	NT-3	IL-29	CXCL16	Syndecan-1	BDNF	CTACK
IGFBP-6	IL-17B	Pentraxin 3	LIF	IL-2 Rb	CEA	6Ckine	GCP-2
IGF-1	Cathepsin L	TECK	PECAM-1	BLC	GH	Eotaxin-2	MCSF R
EGF R	MSP	Axl	Shh-N	Trappin-2	MCP-1	MMP-13	HGF R
NSE	RANTES	B7-H3	ST2	Activin A	IL-1 R6	HB-EGF	Renin
IL-18 BPa	CCL28	NGF R	VEGF-D	TIMP-4	Fractalkine	ADAM12	SLAM
Lipocalin-2	HCC-4	FGF-9	IL-2 Ra	VEGF R2	aFGF	Desmoglein 2	Decorin
DcR3	EG-VEGF	Tie-2					

[0086] (2) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与无症状以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0087]

OPN	Clusterin	LDL R	MICA	Renin	IL-29	IL-18Rb	IL-2
IL-18	Decorin	CD163	IL-17B	GRO	MPIF-1	Legumain	IL-24
IP-10	TRAIL R2	TFPI	IL-23	IL-18BPa	IL-15	FLRG	Fetuin A
Eotaxin-2	MIP-3a	DLL1	hCGb	MIF	Leptin R	TNFb	Eotaxin
Syndecan-1	EDA-A2	L1CAM-2	ANG-4	MCP-2	IGFBP-6	MIP-1a	IL-2Rb
6Ckine	IL-12p40	IFNg	RBP4	Cystatin C	CD84	NSE	Galectin-3
GDF-15	IL-21	Pepsinogen I	Mer	MMP-8	CD23	CTACK	EMMPRIN

[0088] (3) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与轻型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0089]

FLRG	IL-5	IL-10 Rb	IL-3	FGF-19	FAP	IL-18 Rb	TNF RII
IP-10	Contactin-2	IL-18	IL-12p40	GDF-15	bIG-H3	NAP-2	IL-7
TGFb1	CD40	PDGF-AA	TRAIL R2	NSE	DAN	OPN	IGFBP-6

[0090]

LAG-3	TIM-3	CEA	Troponin I	IL-24	Thrombospondin-5	HGF	ADAM8
VEGF R2	Dkk-4	G-CSF R	Activin A	RANK	SDF-1a	IL-1b	CXCL16
IGFBP-3	Eotaxin-2	IL-2 Rb	E-Cadherin	IL-17B R	Siglec-5	IL-4	MIG
RBP4	NCAM-1	IL-27	Kallikrein 14	FAS L	IL-17	HCC-4	TSP-1
Adiponectin	SDF-1b	BAFF	WIF-1	Nidogen-1	DKK-1	IFNg	BMP-2
SCF R	MMP-10	Furin	SOST	Shh-N	Fractalkine	TNF RI	BMP-9
IL-2 Rg	TRAIL R1	IL-13 R2	Cadherin-13	aFGF	TGFb2	Fetuin A	CD200
OPG	TACI	FOLR1	IFNab R2	MIF	I-TAC	IL-18 BPa	GITR
IL-15	GRO	TIMP-4	SCF	Resistin	IL-1a	IL-23	ANGPTL3
APRIL	IGF-2	IGF-1R	GASP-2	hCGb	uPA	IL-13	IL-16
DcR3	FABP2	HAI-2					

[0091] (4) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与普通组型以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0092]

hCGb	CEACAM-1	ADAM8	Nidogen-1	bIG-H3	SIGIRR	Eotaxin-2	FGF-9
IL-18Rb	Cathepsin B	TACE	Prolactin	Cystatin E M	B7-H1	IL-18BPa	HB-EGF
IL-18	IGFBP-3	Kallikrein 14	IFNab R2	OPG	Cystatin A	IGFBP-1	IL-1F10
IGF-1R	Cadherin-4	CEACAM-5	MBL	Fractalkine	SDF-1a	GDF-15	L-Selectin
HGF	GH	OPN	ANGPTL3	IL-21	IGFBP-2	ESAM	Layilin
FGF-19	CA15-3	IL-1RII	CD23	IL-3	IGFBP-4	FGF-7	IL-1R6
B7-H3	Insulin	IL-2Rb	CHI3L1	AFP	NGF R	IP-10	Eotaxin
IL-12p40	FAP	Syndecan-1	IL-1F5				

[0093] (5) 用于区分新型冠状病毒肺炎重症与康复以及疗效评价的细胞因子标志物组合选自如下细胞因子中的一种或几种组合：

[0094]

Eotaxin-2	Notch-1	EDA-A2	Prostasin	FGF-19	RBP4	MCP-2	MSP
IP-10	CTLA4	IL-1a	CD48	B7-H1	Tie-1	HB-EGF	PF4
OPN	FGF-4	IL-1 F10	HCC-1	GDF-15	Cystatin A	MCP-4	bFGF
GRO	MCP-1	bIG-H3	Angiostatin	ANGPTL3	IGF-1	Decorin	EGF R
ENA-78	TIM-3	CD58	IL-13 R2	NOV	Ck beta 8-1	LRIG3	NGF R
IL-17E	DNAM-1	MIF	IL-18 Rb	MMP-8	ErbB4	HGF R	IL-7

[0095]

Eotaxin	PSA-free	Kallikrein 14	Osteoactivin	FAP	IGFBP-2	IFNg	C5a
IL-12p40	Thrombomodulin	ADAM8	Fetuin A	AFP	IL-23	Mer	ErbB3
Fractalkine	Nectin-4	ADAM12	IL-1 F5	MDC	Shh-N	S100A8	Insulin
IL-18	MIP-1a	CEACAM-1	Syndecan-4	HGF	IL-21	IL-2 Rb	TNFb
LOX-1	IL-6R	Cathepsin B	BTC	OPG	ACE-2	TARC	Syndecan-1

[0096] 更重要的,基于上述结果,本发明提供了一种新型冠状病毒肺炎重症区分与疗效评价系统,包括预设值模块、数据收集模块,数据存储模块,数据处理模块,结果显示模块;

[0097] (1) 所述预设值模块包括重症与非重症对应的上述细胞因子标志物的浓度值:

细胞因子 (pg/ml)	重症	非重症
IP-10	1657.431	858.5427
OPN	44767.89	20083.95
IL-2Rb	505.336	1955.144
IL-18Rb	46.04179	727.1648
IL-18	8821.305	2679.998
GDF-15	589.8844	167.732
Eotaxin-2	62.98553	126.6738
IL-12p40	36.44589	118.7969

[0099] (2) 所述的数据收集模块包括数据监测模块和/或数据录入模块,用于采集和/或录入上述细胞因子标志物的浓度值;

[0100] (3) 所述的数据存储模块用于存储所述数据收集模块的信息;

[0101] (4) 所述的数据处理模块用于比较预设值模块与数据收集模块的信息;

[0102] (5) 所述的数据显示模块用于显示数据处理模块的结果。

[0103] 步骤(5)的结果显示依据为:

[0104] 所述细胞因子标志物的浓度值对应重症与非重症的判断标准如下:

细胞因子	浓度值 (pg/ml)	
	重症	非重症
OPN	40139.79(30310.48-61955.35)	16226.65(10845.98-23914.66)
IL-2 Rb	533.75(390.77-660.9)	686.19(493.75-1222.64)
IL-18 Rb	4.55(0.4-50.76)	71.02(13.77-236.71)
IL-18	6213.05(3031.74-9036.33)	2173.36(1357.52-3614.52)
IL-12p40	20.69(10.3-54.8)	69.21(36.52-148.57)
Eotaxin-2	48.49(20.34-76.85)	114.08(60.62-222.15)
GDF-15	524.85(405.14-831.19)	165.99(45.93-280.91)
IP-10	1802.18(926.28-2239.5)	517.23(345.49-848.92)

[0107] 进一步地,所述系统还可包括通讯设备关联装置或接口,所述的通讯设备关联装置或接口用于连接计算机、手机、存储云端或其它移动设备;

[0108] 所述的数据收集模块还可与无创医疗检测设备相连,所述无创医疗检测设备包括细胞因子浓度测试仪。

[0109] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的

限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

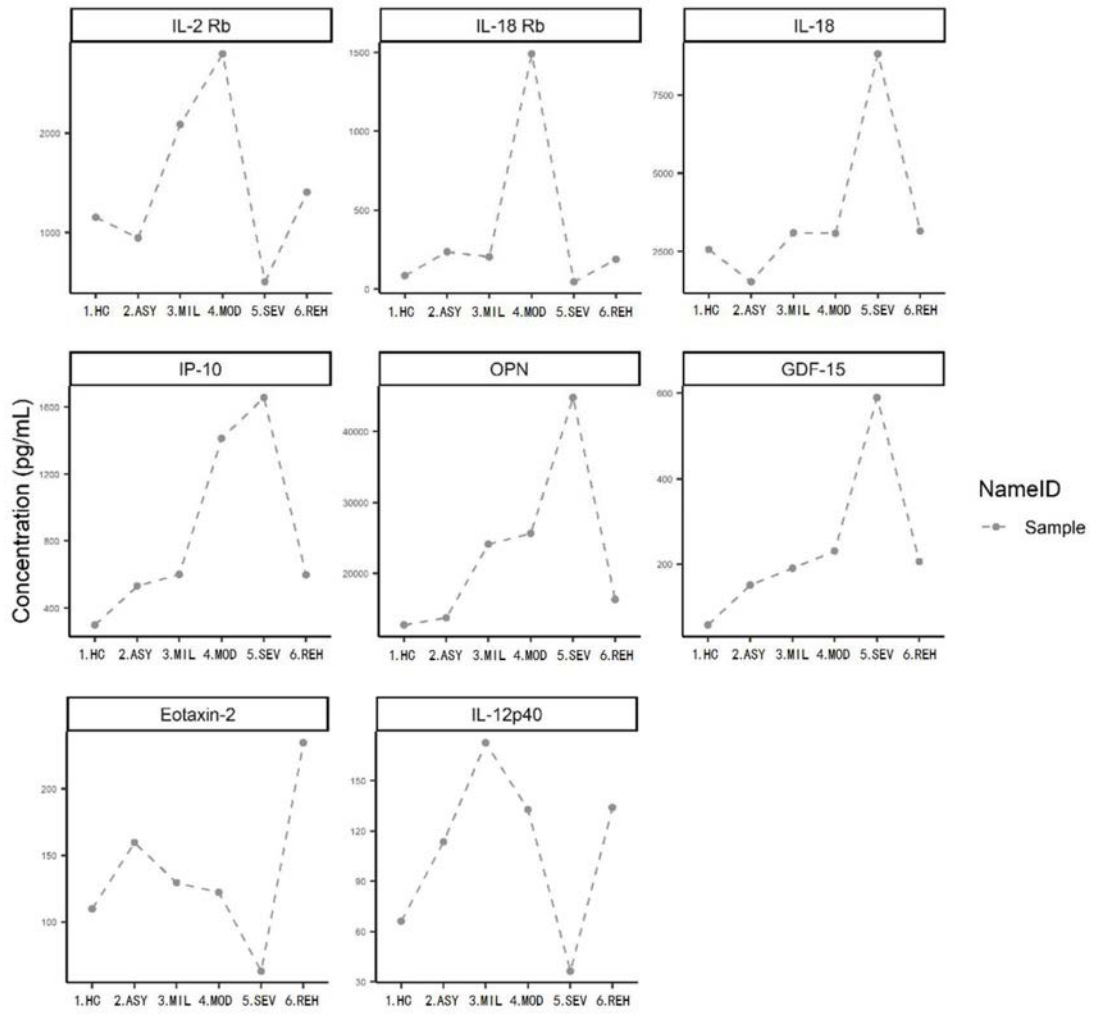


图2

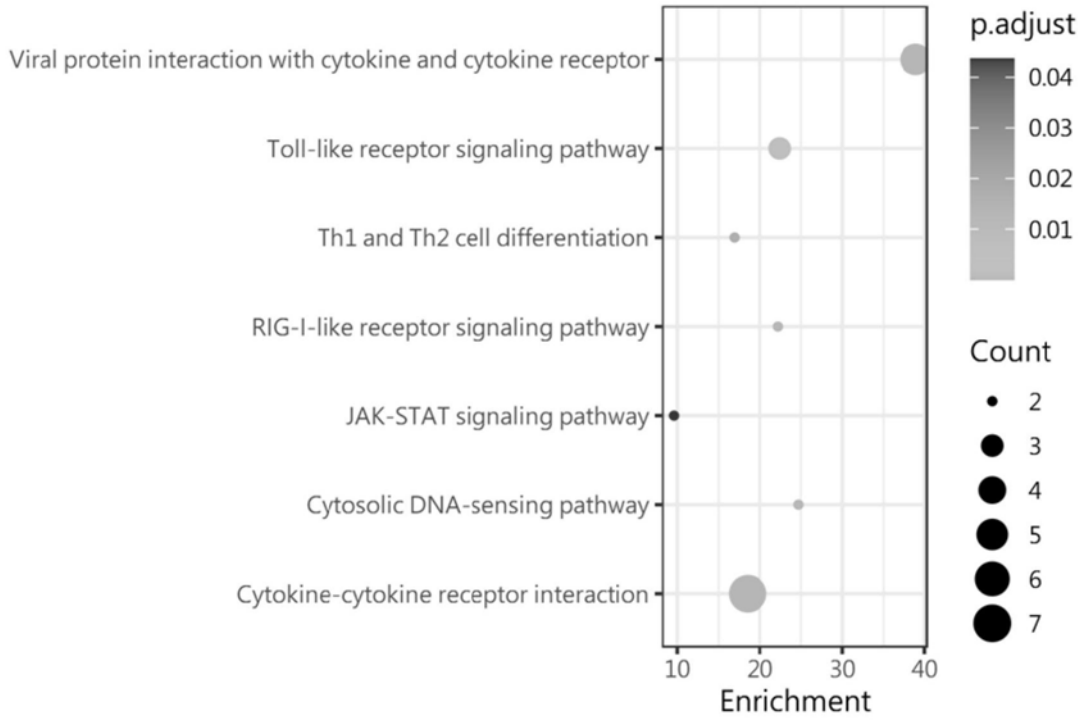


图3

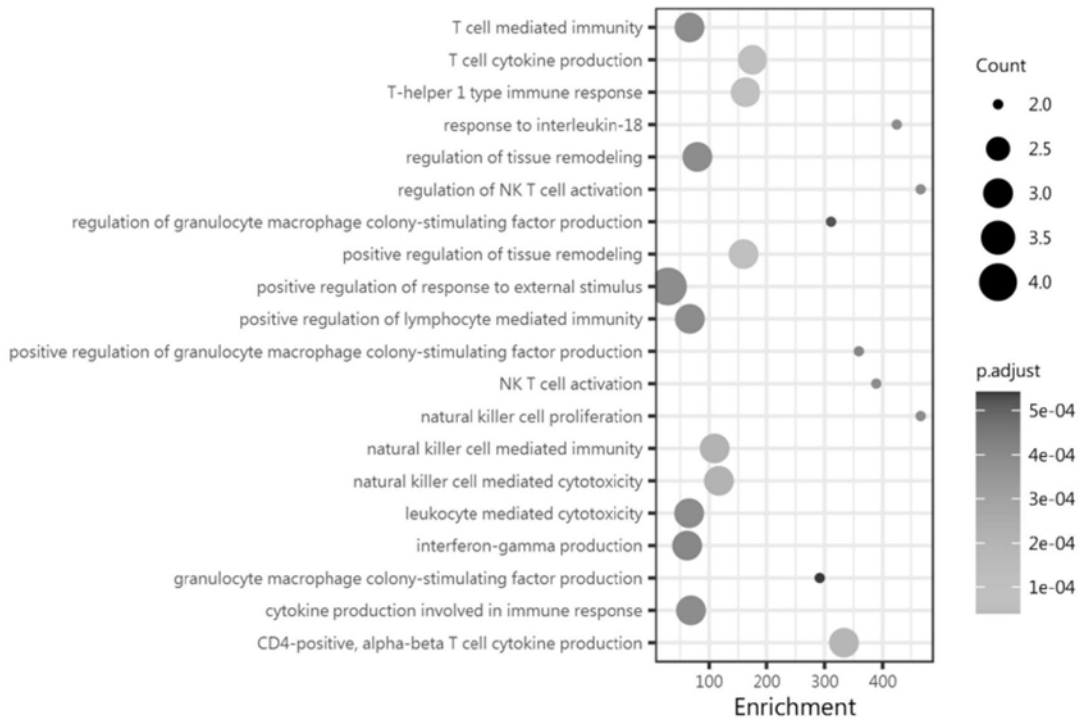


图4

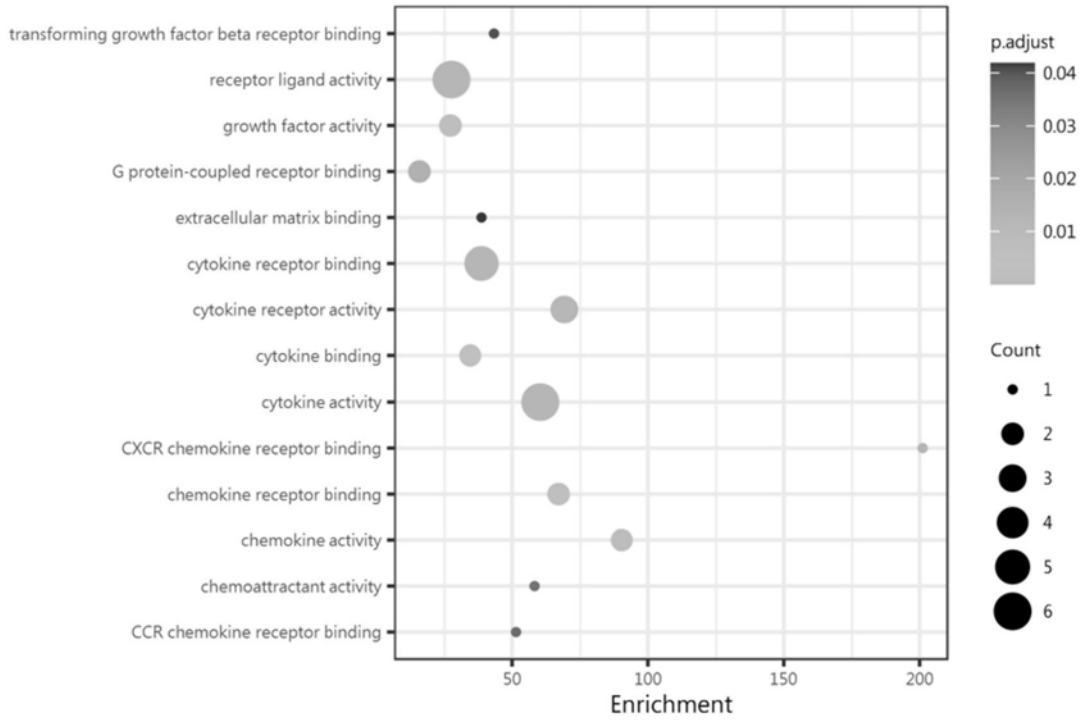


图5

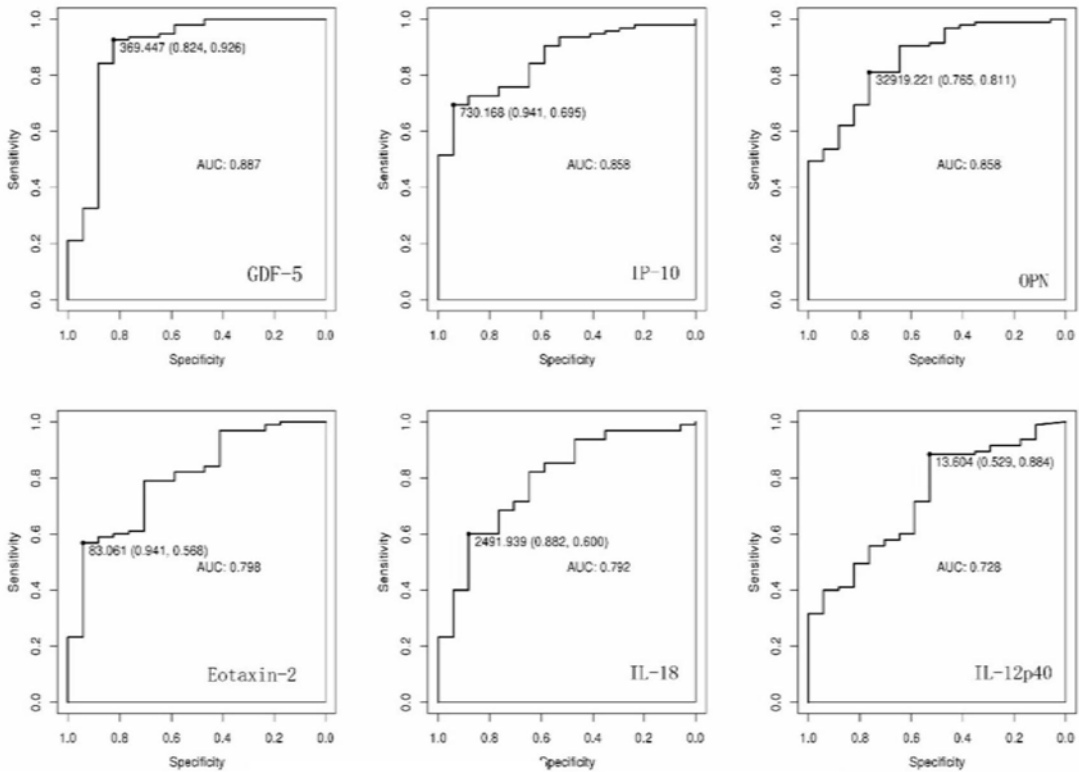


图6