



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111999404 A

(43) 申请公布日 2020.11.27

(21) 申请号 202010819852.9

(22) 申请日 2020.08.14

(71) 申请人 中元伯瑞生物科技(珠海横琴)有限公司

地址 519031 广东省珠海市横琴新区粤澳合作中医药科技产业园豆蔻路36号1栋303

(72) 发明人 陈显扬 宋王婷 常婷婷

(74) 专利代理机构 哈尔滨市松花江专利商标事务所 23109

代理人 李红媛

(51) Int. Cl.

G01N 30/02 (2006.01)

G01N 30/72 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

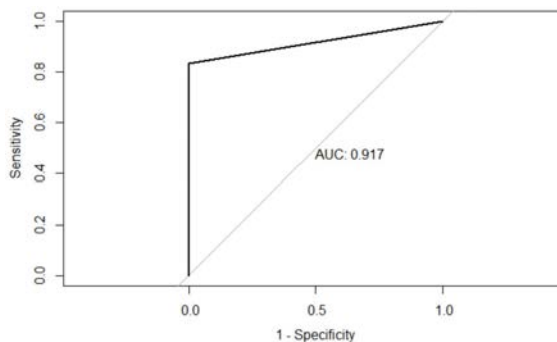
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用

(57) 摘要

神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用,它涉及药物试剂领域。应用:制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂以神经酸SM(d18:2/24:1)作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。本发明提供了一种无创的、有效的、可靠的血清标志物来鉴别良、恶性甲状腺结节,避免了侵入性手术对患者身心的影响,同时提高了检测速度及准确率。本发明以神经酸SM(d18:2/24:1)作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物,其代谢组的检测通过血液就可以进行,其次代谢组学可以检测到小分子代谢物,可以很好地阐述甲状腺恶性肿瘤可能发生的变化,最后通过神经酸的发现,可很好地指导临床上对疾病的诊疗情况的掌握。本发明适用于作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。



1. 神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用,其特征在於所述检测试剂以神经酸作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。
2. 根据权利要求1所述神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用,其特征在於所述神经酸为SM (d18:2/24:1)。

神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物试剂领域,具体涉及神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用。

背景技术

[0002] 甲状腺癌是头颈部恶性肿瘤中最常见的内分泌恶性肿瘤,它占有内分泌恶性肿瘤的91.5%,占有恶性疾病的1%,并且呈逐年上升趋势。早期准确诊断和及时治疗是提高PTC(乳头状甲状腺癌)患者长期生存率的关键。甲状腺癌的诊断工具很多,如超声、计算机断层扫描、磁共振成像、细胞学检查和细针抽吸等。目前超声引导细针穿刺活检被认为是鉴别甲状腺良恶性结节最有效的检查方法,但这是一种侵入性手术。因此,寻找新的无创、有效、可靠的血清标志物来鉴别良、恶性甲状腺结节,对于甲状腺癌的诊断是必要的。

[0003] 近年来研究者们一直在寻找有价值的甲状腺癌诊断的生物标志物,如:galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1, cytokeratin-19 and TPO等。令人失望的是,所有这些生物标记物要么在某种程度上缺乏特异性,要么具有较差的阳性预测值。为了更准确地鉴别甲状腺恶性结节和良性病变,诊断试验仍需改进。

[0004] 由于代谢在癌症中的重要作用,脂质作为生物标记物的应用受到了进一步的推动。脂质代谢的破坏通过相关的信号通路发挥作用,改变了细胞的功能,导致癌变及其进展。对于甲状腺癌,代谢组学显示出对癌症诊断的潜力。有报导,磷脂,包括磷脂酰胆碱(PCs),磷脂酸(PAs)和鞘磷脂酰肌醇(SMs)在甲状腺良、恶性肿瘤与正常人的组织和血清中含量不同。如果找到甲状腺癌患者独特的血清脂质谱,就有可能成为甲状腺癌早期诊断的新生物标志物。

发明内容

[0005] 本发明目的是提供神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用。

[0006] 神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用:所述检测试剂以神经酸SM(d18:2/24:1)作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。

[0007] 本发明发现了神经酸SM(d18:2/24:1)新的应用领域,将进一步扩大其药用范围及市场需求。同时本发明将神经酸SM(d18:2/24:1)应用到制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中,提供了一种无创的、有效的、可靠的血清标志物来鉴别良、恶性甲状腺结节,它将取代目前超声引导细针穿刺活检对甲状腺良恶性结节的最有效的检查方法,避免了侵入性手术对患者身心的影响,同时提高了检测速度及准确率,也为甲状腺恶性肿瘤的检测提供一种新的检测手段及研究方向。

[0008] 本发明中以神经酸SM(d18:2/24:1)作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物,其代谢组的检测通过血液就可以进行,本身是无创的,其次代谢组学可以检测到小分子代谢物,可以很好地阐述甲状腺恶性肿瘤可能发生的变化,最后通过神经酸的发现,可以很好地指导临床上对疾病的诊疗情况的掌握。

[0009] 本发明适用于作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。

附图说明

[0010] 图1为本发明中全变量(除R3492外)建模的ROC曲线图;

[0011] 图2为本发明中选择最优的ROC的模型,加入R3492后,重新做模型后建模的ROC曲线图;

[0012] 图3为本发明中重新收集样本,用筛选出的变量重新做GBM模型后建模的ROC曲线图。

具体实施方式

[0013] 具体实施方式一:本实施方式神经酸在制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中的应用:所述检测试剂以神经酸作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物。

[0014] 具体实施方式二:本实施方式与具体实施方式一不同的是,所述神经酸为SM(d18:2/24:1)。其它与具体实施方式一相同。

[0015] 本实施方式中神经酸SM(d18:2/24:1),属于含有神经酸链的化合物。

[0016] 实验如下:

[0017] 目标:应用非靶向代谢组学方案,用前瞻性研究策略,利用高分辨液相质谱技术对甲状腺乳头状癌的患者和正常人的血清进行非靶向代谢物的筛选,通过多元统计分析以及机器学习方案,确定能准确诊断和预测甲状腺癌的潜在肿瘤标志物以及预测模型,找到了以神经酸为核心的分子标记物,再进行训练集的验证,进一步说明了神经酸在疾病中的作用。

[0018] 实验组:(1)所有甲状腺癌患者均经病理学诊断;(2)根据临床分期方法(TNM分期),所有患者处于早期阶段(I期);(3)所有患者未接受术前治疗,包括辅助化疗和放疗;(4)患者没有高脂血症,糖尿病和其他可能影响脂质代谢的疾病。

[0019] 对照组:年龄和性别匹配的健康人,没有代谢疾病,并且通过体格检查、甲状腺超声检查及血液检查,无任何甲状腺疾病。

[0020] 标本收集:实验对象超过12小时禁食,抽取实验对象5ml静脉血。收集到含有肝素作为抗凝剂的容器管中,然后离心(1500×g,15分钟)以收集血清。然后将血清转移到无菌小瓶中并立即储存在-80℃冰箱直至进一步分析(待脂质检测)。

[0021] 脂质分析:采用超高效液相色谱法结合四极飞行时间串联质谱(UPLCQTOF/MS)对血清进行脂质分析。

[0022] 数据分析:根据Lasso回归模型,确认交叉验证的最小平均值,并用于变量筛选。然后将筛选出的变量(除神经酸外)做GBM、RF、logistic回归、SVM模型,发现其ROC值最高的模型后,再加入神经酸变量,观察其roc的变化。

[0023] 结果:

[0024] (1)根据Lasso回归模型筛选出的变量如表1所示;

[0025] 表1

变量名称	化合物名称
R873	TG(14:1/20:5/22:0)
R953	TG(14:0/18:1/18:3)
R1226	5a-Androstan-3b-ol
R1350	TG(18:0/18:2/20:1)
R1437	TG(16:0/18:2/20:1)
R1444	Patinosterol
R1588	TG(16:0/18:0/18:2)
R3024	PG(16:0/18:1)
[0026] R3033	PI(O-16:0/18:2)
R3037	PA(18:0/18:0)
R3106	PC(14:0/17:0)
R3169	PS(16:0/22:1)
R3297	PG(18:0/14:0)
R3306	LacCer(d14:0/18:0)
R3309	PA(O-20:0/22:6)
R3388	PE(21:0/17:2)
R3482	(+)-Dysideapalaunic acid
R3492	SM(d18:2/24:1)
[0027] R3552	SM(d19:1/20:0)

[0028] (2) 全变量 (除R3492外) 建模的ROC曲线,如图1所示,发现AUC值最好的为GBM模型;

[0029] (3) 选择最优的ROC的模型,加入R3492后,重新做模型,如图2所示,发现模型的AUC值由0.75上升到0.928;

[0030] (4) 重新收集样本,用筛选出的变量重新做GBM模型,如图3所示,AUC值为0.917。

[0031] 应用代谢组学进行脂质测定和分析,筛选生物学标志物,发现以神经酸为主的最优变量组合,再用训练集进行验证,发现以神经酸为主的最优变量组合可以指示鉴别良、恶性甲状腺结节,用于甲状腺癌的早期筛查及预后的指标;因此,以神经酸SM(d18:2/24:1)作为甲状腺恶性肿瘤的生物标记物,可以应用到制备甲状腺恶性肿瘤的检测试剂中。

[0032] 首先代谢组的检测通过血液就可以进行,本身是无创的,其次代谢组学可以检测到小分子代谢物,可以很好地阐述甲状腺恶性肿瘤可能发生的变化,最后通过神经酸的发现,可以很好地指导临床上对疾病的诊疗情况的掌握。

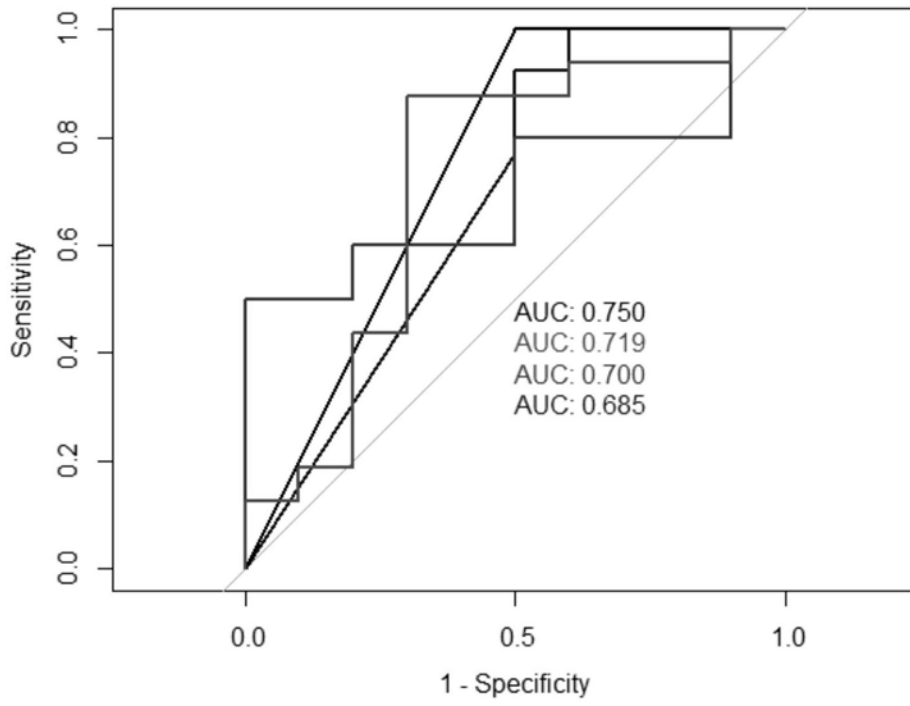


图1

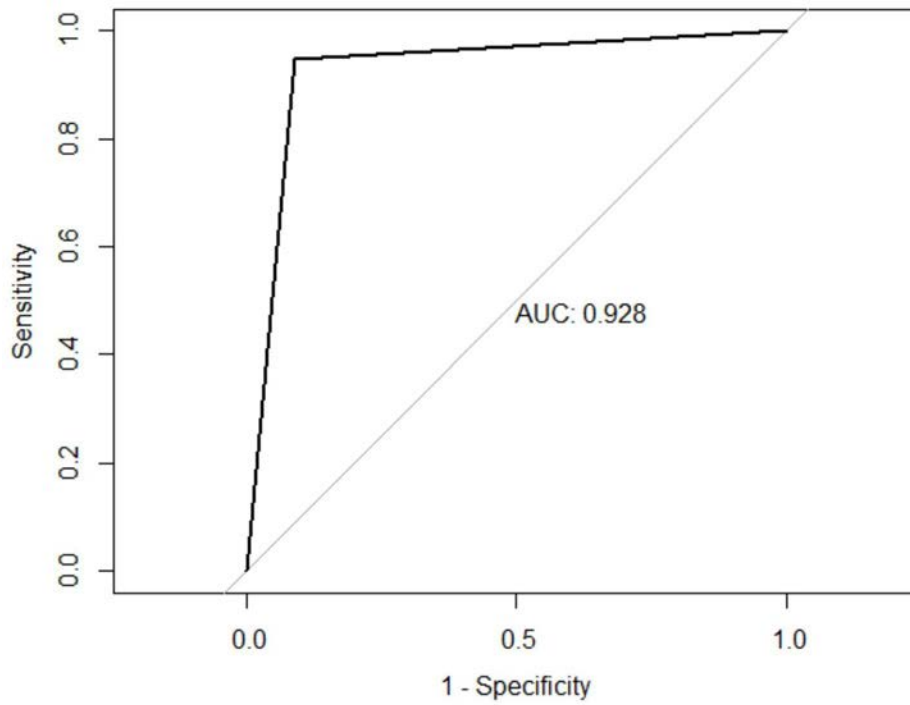


图2

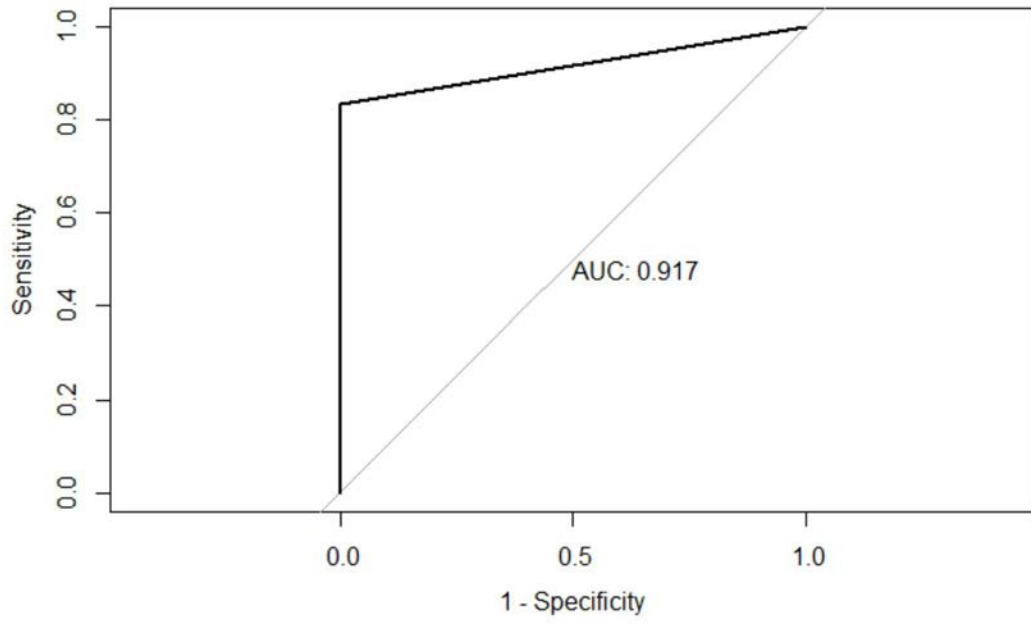


图3