

组合物在制备诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展及预后的药物中的应用 及试剂盒和药物

技术领域

- 5 本申请涉及一种组合物在制备诊断血管瘤和/或监测其进展及预后的药物中的应用及试剂盒和药物，更具体而言，本申请涉及一种组合物在制备诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展及预后的药物中的应用，及检测试剂盒和治疗婴幼儿血管瘤的药物。

10 背景技术

婴幼儿血管瘤(Infantile hemangioma, IH)是婴幼儿最常见的良性肿瘤，俗称“红胎记”，发病率高达 1-10%。常于生后数周出现，呈点片状红色肿物，随后数月内快速增殖呈红色团块。若未及时治疗，10%-15%出现并发症，导致容貌损害、大面积溃疡感染、呼吸道压迫梗阻等，甚至危及生命。

- 15 因此早期诊断并及时治疗干预对获得满意的预后至关重要。婴幼儿血管瘤在发病早期与其他普通皮肤疾病例如新生儿红斑(Nevus Simplex, NS)很难区分。目前对婴幼儿血管瘤缺乏有效预测/预警及早期鉴别诊断的技术，但由于婴幼儿血管瘤病程发展迅速，一旦贻误治疗时机，会造成严重后果。相反，如果将其他普通皮肤疾病误诊为婴幼儿血管瘤，造成过度治疗，也
- 20 可能给患儿造成不必要的医源性损伤。

- 此外，目前评估药物对婴幼儿血管瘤治疗效果，仍然采用传统的医生凭经验测量血管瘤大小、观察质地和颜色变化等方法，存在测量误差大，无法客观及时准确地评价疗效以及难以精确判断病程终点的问题。并且对于深在性婴幼儿血管瘤由于其在体表没有明显症状或者仅有在皮肤表面的隆起，非常容易漏诊或误诊，其对患儿的损伤更为严重，目前缺乏早期准确鉴别诊断的技术。另外，婴幼儿血管瘤具有一定的复发率，即使体表症
- 25

状消失或者停止发展，在停止药物治疗后仍可能复发，如何确定用药终点，也是现有技术尚未攻克的难题。

5 综上，急需快速、准确、灵敏并且能够量化的婴幼儿血管瘤预测/预警及早期诊断技术、监视病程进展程度的技术、以及对药物治疗效果以及停止治疗后是否复发的有效预估技术。

发明内容

本发明的目的是克服现有国际上缺乏预测预警婴幼儿血管瘤的技术，并且婴幼儿血管瘤早期诊断方法检出率低、检测灵敏度差、易与外观相似
10 的其他皮肤疾病混淆、针对治疗效果以及预后评估的技术测量误差大以及检测指标无法量化的缺点，提供一种检测技术，以快速、准确、灵敏并且量化地实现婴幼儿血管瘤的预测/预警、精准早期诊断、密切监视病程进展程度、客观评价药物的治疗效果，以及准确反映预后情况。

本发明提供了一种组合物在制备诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展
15 及预后的药物中的应用，其特征在于，所述组合物至少包括以下四组物质中的一组：

（1）脂肪酸，其中，所述脂肪酸为总脂肪酸或总饱和脂肪酸或总单不饱和脂肪酸或者为选自 C10:0、C11:0、C12:0、C14:0、C15:0、C15:1N5、C16:0、C17:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、
20 C23:0、C24:0 和 C8:0 的脂肪酸所组成的组中的至少一种；

（2）代谢物，其中，所述代谢物为选自(3-羧丙基)三甲基铵阳离子、 α -D-(+)-塔罗糖、1-氨基环丙烷羧酸、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、胆红素、胆碱、D-2-哌啶酸、DL-吡啶-3-乳酸、甘氨酸谷氨酸、
25 甘油磷酰胆碱、异麦芽糖、L-精氨酸、L-谷氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸、NG,NG-二甲基-L-精氨酸、酪胺、苯乙酸、(S)-柠苳酸、1-油酰基-L- α -溶血

磷脂酸、1-棕榈酰溶血磷脂酸、 α -倒捻子素、花生四烯酸（无过氧化物）、
 柠苹果酸、环己胺磺酸酯/盐、D-半乳酸酯/盐、D-苏糖醇、D（-）- β -羟基丁
 酸、肌醇半乳糖苷、甘油酸、L-天冬氨酸、L-肌肽、L-苹果酸、N-乙酰-L-
 天冬氨酸、N-乙酰神经氨酸、醋酸炔诺酮、磷酸胆碱、sn-甘油-3-磷酸乙醇
 5 胺和琥珀酸酯/盐所组成的组中的至少一种；

（3）蛋白质，其中，所述蛋白质选自 COLEC10、CPQ、LDHB、ACAN、
 KRT1、ARHGDIB、POSTN、LAMA5、CPN1、PROC、C1S、HPX、SUPT6H、
 BCAR3、BCHE、SOX30、C1R、PON1、CFHR4、PROZ、IGKV1D-16、APOC-
 3、COMP、SELENOP、PMFBP1、GSN、SELL、FUCA2、HLA-B、FGFBP2、
 10 FKBP1A、HSPE1、SAA1、PGD、CDH1、SOD1、ISLR、CORO1A、ZYGX、
 RLBP1、IDH1、IGKV6-21、SORL1、FAM3C、CST6、COTL1、PIGR、
 A0A1W6IYJ2、PRDX1、CAT、PROS1、CD5L、HMFT1766、C1QA、KRT2
 和 APP 所组成的组中的至少一种；

和

（4）脂质亚类物质或脂质分子，其中，所述脂质亚类物质选自由乙酰
 肉毒碱、神经酰胺、单糖基神经酰胺、双糖基神经酰胺、糖基神经酰胺系
 列、三糖基神经酰胺、胆固醇酯、心磷脂、神经节苷脂、溶血磷脂酰胆碱、
 溶血磷脂酰乙醇胺、单半乳糖二酰甘油酯、磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙
 醇胺、植物鞘氨醇、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂和甘油三酯所组成
 20 的组中的至少一种，并且其中所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、
 SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、
 LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H、LPC(20:4)+HCOO、
 PC(36:5)+H、LPC(20:1)+HCOO、PC(38:8)+H、PC(46:5)+H、PE(18:0p/22:5)-
 H、SM(d22:0/16:0)+HCOO、PC(15:0/20:4)+HCOO、SM(d18:0/20:4)+HCOO、
 25 LPC(22:4)+HCOO、PI(18:0/22:4)-H、PC(16:1/18:2)+HCOO、PS(40:4)-H、
 Cer(d20:0/24:1)+H、SM(d37:0)+HCOO、PC(17:1/16:0)+HCOO、
 SM(d20:0/22:5)+HCOO、PC(44:11)+H、SM(d32:0)+HCOO、LPC(22:1)+H、
 PC(33:0e)+H、SM(d56:2+pO)+H、SM(d42:1)+HCOO、LPC(17:1)+HCOO、

SM(d17:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:1/24:0)+H、SM(d36:3)+HCOO、
AcCa(14:2)+H、Cer(d18:1/24:0+O)+H、PE(20:0p/20:4)-H、LPC(26:1)+HCOO、
PC(37:5)+H、SM(d44:1)+HCOO、Cer(d18:1/26:1)+H、PE(40:6e)+H、
TG(18:1/20:2/22:4)+NH₄、SM(d34:3)+H、PE(40:4)-H、SM(d22:0/18:2)+HCOO、
5 Cer(d18:0/22:0)+H、SM(d44:0)+HCOO、PI(16:1/20:4)-H、
PC(20:3/20:4)+HCOO、PE(38:1p)-H 和 SM(d39:0)+HCOO 所组成的组中的
至少一种。

本发明还提供了一种检测试剂盒，所述试剂盒包括本发明所述的组合
物和使用该试剂盒的说明书。

10 本发明的上述应用和检测试剂盒，能够快速、准确、灵敏并且量化地
实现婴幼儿血管瘤的预测/预警、早期诊断、密切监视病程进展程度、客观
评价药物的治疗效果，以及准确反映预后情况。

此外，本申请还提供了一种治疗婴幼儿血管瘤的药物包括调节选自
LDHB、KRT1、BCHE、CFHR4、CPQ、APOC-3、ARHGDIB 和 LAMA5 的
15 表达的物质，从而为治疗婴幼儿血管瘤提供了新的有效途径。

附图说明

图 1 为本发明实施例 1 涉及的患有婴幼儿血管瘤的新生儿在出生 6 周
时肘窝处病灶照片；

20 图 2 为本发明实施例 2 涉及的患有婴幼儿血管瘤的新生儿在出生 6 周
时背部病灶照片；

图 3 为本发明实施例 3 涉及的患有新生儿红斑的新生儿在出生 6 周时
头部病灶照片；

图 4 为本发明实施例 4 涉及的患有新生儿红斑的新生儿在出生 6 周时
25 头部病灶照片；

图 5 为本发明实施例 1 涉及的患有婴幼儿血管瘤的新生儿在出生 12 周

肘窝处病灶照片；

图 6 为本发明实施例 2 涉及的患有婴幼儿血管瘤的新生儿在出生 12 周时背部病灶照片；

图 7 为本发明实施例 3 涉及的患有新生儿红斑的新生儿在出生 12 周时
5 头部病灶照片；

图 8 为本发明实施例 4 涉及的患有新生儿红斑的新生儿在出生 12 周时头部病灶照片；

图 9 为本发明实施例 7 涉及的患有婴幼儿血管瘤的新生儿眼睑处病灶在治疗前后以及停药前后的对比照片；

10 图 10 脂质亚类(lipid class)以及各类中鉴定到的脂质分子(lipid species)数量的统计结果；

图 11 对照组和 IH 组总脂质含量图；

图 12 对照组和 IH 组一般差异脂质亚类物质含量图；

图 13 对照组和 IH 组显著差异脂质亚类物质含量图；

15 图 14 高通量 swissport 蛋白质组学检测拟合模型 ROC 曲线；

图 15 高通量 uniprot 蛋白质组学检测拟合模型 ROC 曲线；

图 16 代谢物组拟合模型 ROC 曲线；

图 17 脂肪酸组中 IH 组与对照组拟合模型 ROC 曲线；和

图 18 脂肪酸组中 IH 组与 NS 组拟合模型 ROC 曲线；

20 图 19 脂肪酸组中涉及 5 个脂肪酸的 IH 组与对照组训练集拟合模型 ROC 曲线；和

图 20 脂肪酸组中涉及 5 个脂肪酸的 IH 组与对照组测试集拟合模型 ROC 曲线。

具体实施方式

本发明提供了一种组合物在制备诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展及预后的药物中的应用，其特征在于，所述组合物至少包括以下四组物质中的一组：

- (1) 脂肪酸，其中，所述脂肪酸为总脂肪酸或总饱和脂肪酸或总单不饱和脂肪酸或者为选自 C10:0、C11:0、C12:0、C14:0、C15:0、C15:1N5、C16:0、C17:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0、C24:0 和 C8:0 的脂肪酸所组成的组中的至少一种；
- (2) 代谢物，其中，所述代谢物为选自 (3-羧丙基)三甲基铵阳离子 ((3-carboxypropyl) trimethyl ammonium cation)、 α -D-(+)-塔罗糖 (α -D-(+)-Talose)、1-氨基环丙烷羧酸 (1-aminocyclopropanecarboxylic acid)、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1-棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)、1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱 (1-stearoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine)、胆红素 (bilirubin)、胆碱 (Choline)、D-2-哌啶酸 (D-pipecolinic acid)、DL-吲哚-3-乳酸 (DL-Indole-3-lactic acid)、甘氨酸谷氨酸 (Gly-Glu)、甘油磷酸胆碱 (Glycerophosphocholine)、异麦芽糖 (Isomaltose)、L-精氨酸 (L-Arginine)、L-谷氨酸 (L-Glutamate)、L-苯丙氨酸 (L-Phenylalanine)、L-色氨酸 (L-Tryptophan)、NG,NG-二甲基-L-精氨酸 (NG,NG-dimethyl-L-arginine(ADMA))、酪胺 (Tyramine)、苯乙酸 (Phenylacetic acid)、(S)-柠苳酸 ((S)-Citramalic acid)、1-油酰基-L- α -溶血磷脂酸 (1-Oleoyl-L- α -lysophosphatidic acid)、1-棕榈酰溶血磷脂酸 (1-Palmitoyl Lysophosphatidic Acid)、 α -倒捻子素 (α -Mangostin)、花生四烯酸 (无过氧化物) (Arachidonic Acid (peroxide free))、柠苳酸 (Citramalic acid)、环己胺磺酸酯/盐 (Cyclohexylsulfamate)、D-半乳酸酯/盐 (D-Galactarate)、D-苏糖

醇 (D-Threitol)、D (-) - β - 羟基丁酸 (D(-)-beta-hydroxy butyric acid)、肌醇半乳糖苷 (Galactinol)、甘油酸 (Glyceric acid)、L-天冬氨酸 (L-Aspartate)、L-肌肽 (L-Carnosine)、L-苹果酸 (L-Malic acid)、N-乙酰-L-天冬氨酸 (N-Acetyl-L-aspartic acid)、N-乙酰神经氨酸 (N-Acetylneuraminic acid)、醋酸炔诺酮 (Norethindrone Acetate)、磷酸胆碱 (Phosphorylcholine)、sn-甘油-3-磷酸乙醇胺 (sn-Glycerol-3-phosphoethanolamine) 和琥珀酸酯/盐 (Succinate) 所组成的组中的至少一种;

(3) 蛋白质, 其中, 所述蛋白质选自 COLEC10、CPQ、LDHB、ACAN、KRT1、ARHGDIB、POSTN、LAMA5、CPN1、PROC、C1S、HPX、SUPT6H、BCAR3、BCHE、SOX30、C1R、PON1、CFHR4、PROZ、IGKV1D-16、APOC-3、COMP、SELENOP、PMFBP1、GSN、SELL、FUCA2、HLA-B、FGFBP2、FKBP1A、HSPE1、SAA1、PGD、CDH1、SOD1、ISLR、CORO1A、ZYG、RLBP1、IDH1、IGKV6-21、SORL1、FAM3C、CST6、COTL1、PIGR、A0A1W6IYJ2、PRDX1、CAT、PROS1、CD5L、HMFT1766、C1QA、KRT2 和 APP 所组成的组中的至少一种; 和

(4) 脂质亚类物质或脂质分子, 其中, 所述脂质亚类物质选自由乙酰肉毒碱、神经酰胺、单糖基神经酰胺、双糖基神经酰胺、糖基神经酰胺系列、三糖基神经酰胺、胆固醇酯、心磷脂、神经节苷脂、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、单半乳糖二酰甘油酯、磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、植物鞘氨醇、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂和甘油三酯所组成的组中的至少一种, 并且其中所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H、LPC(20:4)+HCOO、PC(36:5)+H、LPC(20:1)+HCOO、PC(38:8)+H、PC(46:5)+H、PE(18:0p/22:5)-H、SM(d22:0/16:0)+HCOO、PC(15:0/20:4)+HCOO、SM(d18:0/20:4)+HCOO、LPC(22:4)+HCOO、PI(18:0/22:4)-H、PC(16:1/18:2)+HCOO、PS(40:4)-H、Cer(d20:0/24:1)+H、SM(d37:0)+HCOO、PC(17:1/16:0)+HCOO、

SM(d20:0/22:5)+HCOO、PC(44:11)+H、SM(d32:0)+HCOO、LPC(22:1)+H、PC(33:0e)+H、SM(d56:2+pO)+H、SM(d42:1)+HCOO、LPC(17:1)+HCOO、SM(d17:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:1/24:0)+H、SM(d36:3)+HCOO、AcCa(14:2)+H、Cer(d18:1/24:0+O)+H、PE(20:0p/20:4)-H、LPC(26:1)+HCOO、
 5 PC(37:5)+H、SM(d44:1)+HCOO、Cer(d18:1/26:1)+H、PE(40:6e)+H、TG(18:1/20:2/22:4)+NH₄、SM(d34:3)+H、PE(40:4)-H、SM(d22:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:0/22:0)+H、SM(d44:0)+HCOO、PI(16:1/20:4)-H、PC(20:3/20:4)+HCOO、PE(38:1p)-H 和 SM(d39:0)+HCOO 所组成的组中的至少一种。

10 在本发明中，所述 C10:0 是指癸酸 (decanoic acid)。所述 C11:0 是指十一酸 (undecanoic acid)。所述 C12:0 是指十二烷酸 (dodecanoic acid)。所述 C14:0 是指肉豆蔻酸 (myristic acid)。所述 C15:0 是指十五烷酸 (pentadecanoic acid)。所述 C15:1N5 是指顺式-10-十五碳烯酸 (pentadecenic acid)。所述 C16:0 是指棕榈酸 (palmitic acid)。所述 C17:0 是指十七烷酸
 15 (heptadecanoic acid)。所述 C18:0 是指硬脂酸 (stearic acid)。所述 C18:2N6 是指亚油酸 (linoleic acid)。所述 C20:0 是指花生酸 (arachidic acid)。所述 C20:3N3 是指顺式-11,14,17-二十碳三烯酸 (cis-11,14,17-eicosatrienoic acid)。所述 C20:5N3 是指顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸 (cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid)。所述 C21:0 是指二十一烷酸 (heneicosanic acid)。
 20 所述 C22:1N9 是指芥酸 (erucic acid)。所述 23:0 是指二十三烷酸 (tricosanic acid)。所述 C24:0 是指二十四酸 (tetracosanoic acid)。所述 C8:0 是指辛酸 (octanoic acid)。本发明所述脂肪酸进一步优选自由 C8:0、C10:0、C11:0、C16:0、C20:0、C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中的至少一种；又进一步优选自由 C8:0、C10:0、C16:0、C20:0、C20:5N3、C22:1N9、
 25 C23:0、C24:0 所组成的组中的至少一种；最优选自由 C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中的至少一种。优选地，本发明脂肪酸选自由 C10:0、C14:0、C16:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:1N9、C20:5N3、C22:1N9、C24:0 和 C8:0 所组成的组中。更优选本发明的脂肪酸选自由 C10:0、C16:0、

C20:0、C20:5N3 和 C22:1N9 所组成的组中。

优选地，所述代谢物选自由胆碱（Choline）、1-氨基环丙烷羧酸（1-aminocyclopropanecarboxylic acid）、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱（1-myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）、D-2-哌啶酸（D-pipecolinic acid）、
5 DL-吲哚-3-乳酸（DL-Indole-3-lactic acid）、甘氨酸谷氨酸（Gly-Glu）、L-谷氨酸（L-Glutamate）、L-苯丙氨酸（L-Phenylalanine）、L-色氨酸（L-Tryptophan）、酪胺（Tyramine）、苯乙酸（Phenylacetic acid）、甘油酸（Glyceric acid）、环己基氨基磺酸酯/盐（Cyclohexylsulfamate）、D-半乳酸酯/盐（D-Galactarate）和 sn-甘油-3-磷酸酰乙醇胺（sn-Glycerol 3-phosphoethanolamine）
10 所组成的组中的至少一种。所述代谢物最优选选自由 1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱（1-myristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine）、甘氨酸谷氨酸（Gly-Glu）、L-苯丙氨酸（L-Phenylalanine）、DL-吲哚-3-乳酸（DL-Indole-3-lactic acid）、L-色氨酸（L-Tryptophan）、苯乙酸（Phenylacetic acid）和甘油酸（Glyceric acid）所组成的组中的至少一种。

15 其中，本发明所涉及的蛋白质中，所述 COLEC10 是指胶原凝集素-10（Collectin-10）。所述 CPQ 是指羧肽酶 Q（Carboxypeptidase Q）。所述 LDHB 是指 L-乳酸脱氢酶 B 链（L-lactate dehydrogenase B chain）。所述 ACAN 是指蛋白聚糖核心蛋白（Aggrecan core protein）。所述 KRT1 是指角蛋白，II 型细胞骨架 1（Keratin, type II cytoskeletal 1）。所述 POSTN 是指骨膜蛋白（Periostin）。所述 LAMA5 是指层粘连蛋白亚基 α -5（Laminin subunit alpha-5）。所述 CPN1 是指羧肽酶 N 催化链（Carboxypeptidase N catalytic chain）。所述 PROC 是指维生素 K 依赖蛋白 C（Vitamin K-dependent protein C）。所述 C1S 是指补体 C1s 亚成分（Complement C1s subcomponent）。所述 HPX 是指血色素结合蛋白（Hemopexin）。所述 SUPT6H 是指转录延
20 伸因子 SPT6（Transcription elongation factor SPT6）。所述 BCAR3 是指乳腺癌抗雌激素蛋白 3（Breast cancer anti-estrogen resistance protein 3）。所述 BCHE 是指胆碱酯酶（Cholinesterase）。所述 SOX30 是指转录因子 SOX-30（Transcription factor SOX-30）。所述 C1R 是指补体 C1r 亚成分

(Complement C1r subcomponent)。所述 PON1 是指血清对氧磷酶/芳基酯酶 1 (Serum paraoxonase/arylesterase 1)。所述 CFHR4 是指补体因子 H 相关蛋白 4 (Complement factor H-related protein 4)。所述 PROZ 是指维生素 K 依赖蛋白 Z (Vitamin K-dependent protein Z)。所述 IGKV1D-16 是指免疫球蛋白卡巴变量 1D-16 (Immunoglobulin kappa variable 1D-16)。所述 APOC-3 是指载脂蛋白 C-III (Apolipoprotein C-III)。所述 COMP 是指软骨寡聚基质蛋白 (Cartilage oligomeric matrix protein)。所述 SELENOP 是指硒蛋白 P (Selenoprotein P)。所述 PMFBP1 是指多胺调节因子 1 结合蛋白 1 (Polyamine-modulated factor 1-binding protein 1)。所述 GSN 是指凝溶胶蛋白 (Gelsolin)。所述 SELL 是指 L-选择素 (L-selectin)。所述 FUCA2 是指血浆 α -L-岩藻糖苷酶 (Plasma α -L-fucosidase)。所述 HLA-B 是指人白细胞抗原 B 抗原 (HLA class I histocompatibility antigen, B alpha chain)。所述 FGFBP2 是指成纤维细胞生长因子结合蛋白 2 (Fibroblast growth factor-binding protein 2)。所述 FKBP1A 是指肽酰脯氨酰顺反异构酶 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase)。所述 HSPE1 是指热休克蛋白 10 (10 kDa heat shock protein)。所述 SAA1 是指血清淀粉样蛋白 A-1 (Serum amyloid A-1 protein)。所述 PGD 是指 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6-phosphogluconate dehydrogenase)。所述 CDH1 是指钙黏着蛋白 1 (Cadherin-1)。所述 SOD1 是指超氧化物歧化酶 [Cu-Zn] (Superoxide dismutase [Cu-Zn])。所述 ISLR 是指富含亮氨酸重复序列的免疫球蛋白超家族 (Immunoglobulin superfamily containing leucine-rich)。所述 CORO1A 是指冠蛋白 1A (Coronin-1A)。所述 ZYX 是指斑联蛋白 (Zyxin)。所述 RLBP1 是指视黄醛结合蛋白 1 (Retinaldehyde-binding protein 1)。所述 IDH1 是指胞质异柠檬酸脱氢酶 (Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic)。所述 IGKV6-21 是指免疫球蛋白 k 链可变区 6-21 (Immunoglobulin kappa variable 6-21)。所述 SORL1 是指分拣蛋白相关受体 (Sortilin-related receptor)。所述 FAM3C 是指 FAM3C 蛋白 (Protein FAM3C)。所述 CST6 是指半胱氨酸蛋白酶抑制剂-M (Cystatin-M)。所述 COTL1 是指肌动蛋白样蛋白 (Coactosin-like protein)。所述 PIGR 是指多聚免疫球蛋白受体 (Polymeric immunoglobulin

receptor)。所述 A0A1W6IYJ2 是指 N90-VRC38.05 重链可变区 (N90-VRC38.05 heavy chain variable region)。所述 PRDX1 是指过氧化物还原酶-1 (Peroxioredoxin-1)。所述 CAT 是指过氧化氢酶 (Catalase)。所述 PROS1 是指维生素 K 依赖蛋白 S (Vitamin K-dependent protein S)。所述 CD5L 是指 CD5 抗原类似物 (CD5 antigen-like)。所述 HMFT1766 是指亮氨酸富集 α -2-糖蛋白 (Leucine-rich α -2-glycoprotein)。所述 C1QA 是指补体 C1q- α 亚成分 (Complement C1q subcomponent subunit A)。所述 KRT2 是指角蛋白 2 (Cytokeratin-2)。所述 APP 是指淀粉样 β 前体蛋白 (Amyloid-beta precursor protein)。

其中所述 LDHB、KRT1、BCHE、CFHR4 和 CPQ 是上调的蛋白质，而 APOC-3、ARHGDIB 和 LAMA5 是下调的蛋白质。所述蛋白质进一步优选选自 HSPE1、PGD、CDH1、ISLR、CPQ、IDH1、PIGR、POSTN、PROC、PROZ、PMFBP1、SELL、A0A1W6IYJ2、CAT、PROS1、CD5L、C1QA、KRT1 和 FGFBP2 所组成的组中的至少一种。所述蛋白质最优选选自 HSPE1、CDH1、ISLR、IDH1、COTL1 和 FGFBP2 所组成的组中的至少一种。

本发明所述的脂质 (Lipids) 是一类疏水性或两性小分子，包括八大类 (LIPID MAPS® 系统命名) (Fahy et al., 2009): 脂肪酸类 (如亚油酸、花生酸等)、甘油脂类 (如 TG、DG 等)、甘油磷脂类 (如 PC、PE、PG、PA 等)、鞘脂类 (如 Cer、SM 等)、固醇脂类 (如固醇酯等)、糖脂类 (如 MGDG、SQDG 等)、孕烯醇酮脂类 (如 CoA 等) 和多聚乙烯类 (抗生素等)。脂质是生物体膜结构 (如细胞外膜，线粒体、外泌体、内质网、外泌体等亚细胞) 的主要成分，同时也是信号小分子和能量物质。具体地，本发明所涉及的脂质亚类物质名称及其英文缩写如下表 1 所示：

表 1 脂质亚类物质名称及其英文缩写

大类	亚类	亚类英文缩写	分子种类	分子种类汇总
	乙酰肉毒碱	AcCa	13	13

	蜡酯	WE	2	2
甘油磷脂类 GP	心磷脂	CL	1	379
	溶血磷脂酰胆碱	LPC	45	
	溶血磷脂酰乙醇胺	LPE	16	
	溶血磷脂酰肌醇	LPI	2	
	磷脂酸	PA	1	
	磷脂酰胆碱	PC	208	
	磷脂酰乙醇胺	PE	63	
	磷脂酰肌醇	PI	22	
	磷脂酰丝氨酸	PS	21	
甘油酯类 GL	甘油二酯	DG	18	187
	甘油三酯	TG	169	
固醇脂类 ST	胆固醇酯	ChE	7	7
鞘脂类 SP	神经酰胺	Cer	59	211
	神经节苷脂	GM3	11	
	植物鞘氨醇	phSM	8	
	鞘磷脂	SM	130	
	鞘氨醇	So	3	
糖脂类	单糖基神经酰胺	CerG1	11	21
	双糖基神经酰胺	CerG2	4	
	糖基神经酰胺系列	CerG2GNAc1	2	
	三糖基神经酰胺	CerG3	2	
	单半乳糖二酰甘油酯	MGDG	2	
孕烯醇酮脂类 PR	辅酶	Co	1	1

本发明脂质亚类物质进一步优选选自 Cer、ChE、LPC、LPE、PA、PC、PE、PI、PS 和 SM 所组成的组中，最优选选自 LPC、LPE、PA、PC 和 PE 所组成的组中。

优选地，所述脂质分子选自 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、
5 PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、

LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H、LPC(20:4)+HCOO、PC(36:5)+H、LPC(20:1)+HCOO、PC(38:8)+H、PC(46:5)+H、PE(18:0p/22:5)-H、SM(d22:0/16:0)+HCOO、PC(15:0/20:4)+HCOO、SM(d18:0/20:4)+HCOO、LPC(22:4)+HCOO、PI(18:0/22:4)-H、PC(16:1/18:2)+HCOO、PS(40:4)-H、
5 Cer(d20:0/24:1)+H 、 SM(d37:0)+HCOO 、 PC(17:1/16:0)+HCOO 、 SM(d20:0/22:5)+HCOO、PC(44:11)+H、SM(d32:0)+HCOO、LPC(22:1)+H、PC(33:0e)+H、SM(d56:2+pO)+H、SM(d42:1)+HCOO、LPC(17:1)+HCOO、SM(d17:0/18:2)+HCOO 、 Cer(d18:1/24:0)+H 、 SM(d36:3)+HCOO 、 AcCa(14:2)+H、Cer(d18:1/24:0+O)+H、PE(20:0p/20:4)-H、LPC(26:1)+HCOO、
10 PC(37:5)+H 、 SM(d44:1)+HCOO 、 Cer(d18:1/26:1)+H 、 PE(40:6e)+H 、 TG(18:1/20:2/22:4)+NH₄、SM(d34:3)+H、PE(40:4)-H、SM(d22:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:0/22:0)+H 、 SM(d44:0)+HCOO 、 PI(16:1/20:4)-H 、 PC(20:3/20:4)+HCOO、PE(38:1p)-H 和 SM(d39:0)+HCOO 所组成的组中。进一步优选地，所述脂质分子选自由：PS(39:4)-H 、 SM(d45:6)+H、
15 PC(14:0/20:4)+HCOO 、 SM(d20:0/18:1)+HCOO 、 PS(49:4)-H 、 LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H 和 LPC(20:4)+HCOO 所组成的组中。最优选地，所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO 和 SM(d20:0/18:1)+HCOO 所组成的组中。

本发明的发明人通过收集 3089 例新生儿脐带血，其中包括婴幼儿血管瘤阳性标本 63 例，通过高通量代谢组学、脂肪酸谱靶向定量代谢组学、一般代谢物组学、蛋白质组学和脂质组学技术，对比研究了健康新生儿、新生儿红斑患者和婴幼儿血管瘤患者的几千种代谢物，成功发现了以上本发明所列举的特定的脂肪酸、代谢物、蛋白质和脂质亚类物质或脂质分子在预警/预测、早期诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展及预后等方面具有令人
25 吃惊的特异性和灵敏度。

本申请这里所列举的任何一种脂肪酸、代谢物、蛋白质和脂质亚类物质或脂质分子都能够单独用于确定是否患有婴幼儿血管瘤、治疗婴幼儿血管瘤的药物是否有疗效。为了进一步验证检测结果，可以使用两种以上的

物质进行互相印证。优选地，所述脂肪酸为所述（1）中限定的脂肪酸中的至少 2 种；所述代谢物为所述（2）中限定的代谢物中的至少 2 种；所述蛋白质为所述（3）中限定的蛋白质中的至少 2 种；或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述（4）中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的至少 2 种。进一步地优选，所述脂肪酸为所述（1）中限定的脂肪酸中的至少 3 种；所述代谢物为所述（2）中限定的代谢物中的至少 3 种；所述蛋白质为所述（3）中限定的蛋白质中的至少 3 种；或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述（4）中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的至少 3 种。考虑到成本和检测效率的问题，所述脂肪酸为所述（1）中限定的脂肪酸中的 1 种至 6 种；所述代谢物为所述（2）中限定的代谢物中的 1 种至 6 种；或者所述蛋白质为所述（3）中限定的蛋白质中的 1 种至 6 种；或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述（4）中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的 1 种至 6 种。

优选地，所述（1）中的脂肪酸选自由 C8:0、C10:0、C11:0、C16:0、C20:0、C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中；所述（2）中的代谢物选自由胆碱、1-氨基环丙烷羧酸、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、D-2-哌啶酸、DL-吡啶-3-乳酸、甘氨酸谷氨酸、L-谷氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸、酪胺、甘油酸、环己基氨基磺酸酯、D-半乳酸酯/盐和 sn-甘油-3-磷酸酰乙醇氨所组成的组中；所述（3）蛋白质选自由 HSPE1、PGD、CDH1、ISLR、CPQ、IDH1、PIGR、POSTN、PROC、PROZ、PMFBP1、SELL、A0A1W6IYJ2、CAT、PROS1、CD5L、C1QA、KRT1 和 FGFBP2 所组成的组中；或所述（4）脂质亚类物质选自由 Cer、ChE、LPC、LPE、PA、PC、PE、PI、PS 和 SM 所组成的组中，所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H 和 LPC(20:4)+HCOO 组成的组中。进一步优选地，其中所述（1）中的脂肪酸选自由 C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中；所述（2）中的代谢物选自由 1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、甘氨酸谷氨酸、L-苯丙氨酸、DL-吡啶-3-乳酸、L-色氨酸和甘油酸所组成的组中；所述（3）蛋白质选自由 HSPE1、CDH1、

ISLR、IDH1、COTL1 和 FGFBP2 所组成的组中；或所述（4）脂质亚类物质选自 LPC、LPE、PA、PC 和 PE 所组成的组中或所述脂质分子选自 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO 和 SM(d20:0/18:1)+HCOO 组成的组中。

5 本申请还提供了一种检测试剂盒，所述试剂盒包括本发明所述的组合物和使用该试剂盒的说明书。本申请的脂肪酸、代谢物和脂质亚类物质或脂质分子可以使用常规的方法测定，例如，分光光度计法、气相色谱法、液相色谱法、气-液相色谱法、质谱、气质联用、液质联用常规血清总脂测定法等等。同理，所述蛋白质也可以用常规的方法测定。试剂盒可以任选包
10 括执行诊断测定或促进质量控制评估所需的其他试剂，例如缓冲液、盐、酶、酶辅因子、底物、检测试剂等。其他组分例如用于分离和/或处理测试样品的缓冲液和溶液（例如，预处理试剂）也可以包括在试剂盒中。任选地，试剂盒还可以包含至少一种校准物或对照。任何校准物或对照都可以包括在试剂盒中。试剂盒可以另外包括一种或多种其他对照。试剂盒组分
15 中的一种或多种可以冻干，并且试剂盒可以进一步包括适合于重构冻干的组分的试剂。

试剂盒的各种组分任选在合适容器中提供。容器中的一个或多个可以是微量滴定板。试剂盒进一步可以包括用于保持或贮存样品的容器（例如，用于血液或尿样品的容器或药液筒）。合适时，试剂盒还可以任选包含反
20 应容器、混合容器和促进试剂或测试样品制备的其他组分。试剂盒还可以包括用于协助获得测试样品的一种或多种仪器，例如注射器、移液管、镊、量勺（measured spoon）等。

使用本发明试剂盒的说明书可以以纸质形式或计算机可读形式例如盘、CD、DVD、闪存、在线下载链接、手机移动端 APP 应用等提供。所述说明
25 书可以包括用于对照的正常指标的基准值数据集。

所述试剂盒检测的样品选自全血、血浆、血清、淋巴细胞悬浮液、脑脊液、骨髓、胸腔积液、尿液、唾液和腹腔积液所组成的组中。优选对受试者

无介入伤害的样品。更优选地，所述试剂盒检测的样品选自脐带血和外周血所组成的组中。

5 优选地，所述试剂盒为干血斑块试剂盒。所述干血斑块通过干血纸片法获得，其原理是将全血滴加在滤纸片上，干燥后得到干血斑块，经溶剂萃取后，通过荧光反应法、串联质谱法等分析干血斑中待检测组分的信息来反映患者的诊断结果，如代谢产物含量等。从样本保存的角度上来说，干血斑比全血更为稳定，且储存及运输成本远低于全血。另外，干血纸片需要采集的样本量较少，因此干血纸片在需要多次采样来进行诊断的检测中有着特定的优势，尤其适用于新生儿疾病筛查。

10 本申请还提供了一种治疗婴幼儿血管瘤的药物，所述药物包括调节选自 LDHB、KRT1、BCHE、CFHR4、CPQ、APOC-3、ARHGDIB 和 LAMA5 的表达的物质。本发明的发明人第一个发现了有关蛋白质与婴幼儿血管瘤相关，通过调节有关蛋白的表达能够实现对婴幼儿血管瘤的治疗。

实施例

15 下面通过实施例结合附图对本发明进行更进一步的说明，但是本发明并不限于如下实施例。

样品采集实施例：

本申请的发明人收集并保存了 3089 例新生儿脐带血样本，对比发病患儿以及正常新生儿进行了多个因素和维度的对比，最终发现在(1)脂肪酸、
20 (2)代谢物、(3)蛋白质和(4)脂质亚类物质或脂质分子指标上具备显著统计学差异。

(1) 受试者招募

制作婴幼儿血管瘤科普宣传手册，提供给合作医院产房，向入院待产妇及家属分发宣传册，向产妇及家属介绍婴幼儿血管瘤发病及治疗情况，
25 告知参与研究者的权益与收益；同时介绍本研究的目的及随访时间，并说明项目组成员指定时间进行随访对 IH 的早期干预具有重要意义。在产妇及

家属完全知情的情况下，充分尊重其意愿，无论同意与否均不影响其任何就医待遇及权益。产妇及家属均同意参与研究的条件下，进行签署采集脐血、胎盘组织、产妇及新生儿病史、数据等相关知情同意书。

(2) 采集标本并记录产妇及新生儿信息

5 在胎儿、胎盘娩出断脐后，保证胎儿及产妇健康不受影响情况下，无菌操作采集废弃脐静脉及胎盘内脐血 30mL，注入促凝采血管（购自福州长庚医疗器械有限公司（CHANGGENG），含硅藻土）中，缓慢摇匀。室温下静置半小时后，将新生儿脐血离心 3000g/min，离心 15 分钟，取上清液，-80℃冻存。共采集到 3089 例新生儿脐带血样本。

10 临床诊疗资料将在统计专业人员的指导下建立数据库，进行数据录入；其标本及个人信息将以研究编号数字而非姓名加以标识。

(3) 随访

15 在新生儿出生后第 6 周和第 12 周进行电话随访，追踪有无发生 IH。电话随访人员由两名研究生组成，经过严格培训，随访时间避开新生儿家属的休息时间，随访过程中不遗漏任何一位新生儿，中途退出的新生儿将做好原因登记。在随访过程中，若症状描述符合婴幼儿血管瘤，随访人员将请求婴儿父母发送病灶处图片以帮助诊断，并通知所有初步诊断为婴幼儿血管瘤患儿至门诊确诊。

(4) 匹配分组，控制混杂因素

20 随访结束后，挑选出所有通过门诊确诊婴幼儿血管瘤的患儿脐血标本，作为病例组。然后根据婴儿性别、出生体重、妊娠周数等相关信息作为匹配条件进行匹配未发生婴幼儿血管瘤患儿，作为对照组。

(5) 获得样本信息

25 随访共收集到患有 IH 阳性标本 63 例，从中随机选择 28 例，作为 IH 组。并且根据 IH 组患儿的婴儿性别、出生体重、妊娠周数等相关信息作为匹配条件进行匹配，筛选出同等条件的对照组样本 32 例。并且收集到新生

儿红斑（Nevus Simplex，NS）患儿脐血 37 例（NS 组），共 97 例样本。IH 组和对照组每例脐血标本用 1.5ml 离心管分装成 100μL/管，-80 度保存，待检。

表 2

样本分组	样本分组名称	数量
1	IH 组	28
2	对照组	32
3	NS 组	37

5 （6）本发明所用统计方法及指标简介

下表 3 是用某特定诊断方法对某一种特定疾病诊断的结果。

表 3

诊断试验	金标准		合计
	病人	正常人	
阳性	a(真阳性)	b(假阳性)	a+b
阴性	c(假阴性)	d(真阴性)	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

10 **特异度：** $Sp=d/(b+d) \times 100\%$ 表示诊断试验确定非病人的能力（即实际上未患病的人被诊断为阴性的概率），即真阴性率，其值越大，说明该诊断试验（方法）越精确。

灵敏度： $Se=a/(a+c) \times 100\%$ 表示诊断病人的能力，即真阳性率，其值越大，表示这个诊断方法越灵敏。

15 **受试者工作特性曲线**（Receiver Operator Characteristic Curve, ROC 曲线）：又称感受性曲线：是以假阳性率（1-特异度）为横轴，真阳性率（灵敏度）为纵轴所组成的坐标图，和被试在特定刺激条件下由于采用不同的判断标准得出的不同结果画出的曲线。横纵坐标可由软件（SPSS\Origin\Graphpad Prism）计算得出，软件中得到的 results 中可得到 ROC 曲线下面积等，以比较反应诊断试验的诊断价值。

ROC 曲线的作用：

- 1)找出诊断试验的“最佳”诊断界值。
- 2)计算 ROC 曲线下面积 (AUC)，评估某诊断试验的分辨能力。
- 3)比较多个试验的 ROC 曲线下面积，筛选出最佳诊断方案。

曲线下面积 (AUC)：

- 5 ROC 曲线 AUC 可反映诊断试验的价值大小，常常取值范围在 0.5-1。在 AUC>0.5 的情况下，AUC 越接近于 1，说明 诊断效果越好。完全无价值的诊断为 0.5，完全理想的诊断为 1。

一般认为：AUC：在 0.5-0.7 之间：表示诊断价值较低，准确性低；

在 0.7-0.9 之间：表示诊断价值中等，有一定准确性；

- 10 >0.9：表示诊断价值高，准确性高。

曲线下面积 AUC 越大，总体诊断率越高：

- 15 **显著性：**又称统计显著性 (Statistical significance)，是指零假设为真的情况下拒绝零假设所要承担的风险水平，又叫概率水平，或者显著水平。表示群体之间得以相互区别的能力。在统计假设检验中，公认的小概率事件的概率值被称为统计假设检验的显著性水平,对同一量，进行多次计量，然后算出平均值。

脂肪酸组指标实施例 1：

(一) 实验方法

1、标准品配制

- 20 采用 40 种脂肪酸甲酯混合标准品溶液，每种制成 0.5 mg/L、1 mg/L、5 mg/L、10 mg/L、25 mg/L、50 mg/L、100 mg/L、250 mg/L、500 mg/L 和 1000 mg/L 十个标准浓度梯度。

取 500 μ L 同一浓度下的 40 中脂肪酸甲酯混合标准品，加入 25 μ L 浓度为 500ppm 的正十九酸甲酯作为内标，混匀加入进样瓶，进入 GC-MS 检

测，进样量 1 μ L，分流比 10:1，分流进样。

2、待检标本代谢物提取

将样品冰上解冻，取 60 μ L 样品于 2mL 玻璃离心管中。加入 1 mL 的氯仿甲醇溶液，超声 30 min，取上清液，加入 1%的硫酸-甲醇溶液 2mL，放在 80 $^{\circ}$ C 水浴上，甲酯化半小时，再加 1mL 的正己烷萃取，加 5mL 的纯水洗涤，吸取上清液 500 μ L，加入 25 μ L 的水杨酸甲酯作为内标，混匀加入进样瓶，进入 GC-MS 检测，进样量 1 μ L，分流比 10:1，分流进样。

3、色谱-质谱分析

(1) 气相色谱条件：样品采用 Agilent DB-WAX 毛细管柱(30 m $\times$ 0.25 mm ID $\times$ 0.25 μ m)气相色谱系统进行分离。程序升温：初始温度 50 $^{\circ}$ C；保持 3min，以 10 $^{\circ}$ C/min 升温至 220 $^{\circ}$ C；并维持 5 min。载气为氦气，载气流速 1.0 mL/min。样本队列中每间隔 7 个实验样本设置一个质量控制 (QC) 样本，用于检测和评价系统的稳定性及重复性。

(2) 质谱分析：采用 Agilent 7890/5975C 气-质联用仪进行质谱分析。进样口温度 280 $^{\circ}$ C；离子源温度 230 $^{\circ}$ C；传输线温度 250 $^{\circ}$ C。电子轰击电离 (EI)源，SIM 扫描方式，电子能量 70eV。

(3) 数据处理：采用 MSD ChemStation 软件提取色谱峰面积及保留时间。绘制标曲曲线，计算样品中中长链脂肪酸的含量。

(4) 统计：数据分析采用 SPSS 软件 (version 25.0; IBM, Armonk NY, USA) 进行。采用方差分析 (Analysis of Variance, ANOVA) 进行三组之间差异分析,并进一步采用 SNK-q 检验进行多重比较。ROC(receiver operating characteristic curve) 分析用于判断差异变量诊断价值大小。二元 logistics 回归分析用于构建 logistics 回归模型，进一步提高预测灵敏度及特异性，提高诊断价值

(三) 结果

(1) 检测结果

本次共检测到 39 个中长链脂肪酸，并计算了 5 个中长链脂肪酸亚类的脂肪酸量总和：总_SFA（饱和脂肪酸）、总_MUFA（单不饱和脂肪酸）、总_PUFA（多不饱和脂肪酸）、总 N3（ ω -3 簇脂肪酸，不饱和脂肪酸中第一个不饱和键出现在碳链甲基端第三位）和总 N6（ ω -6 簇脂肪酸，不饱和脂肪酸中第一个不饱和键出现在碳链甲基端第六位）。

（2）方差分析：以方差分析比较各中长链脂肪酸在三组间是否存在差异，并进一步采用 SNK-q 检验进行三组间两两比较。方差分析结果显示 39 个中长链脂肪酸中共有 18 个中长链脂肪酸在三组间存在显著性差异（ $P < 0.05$ ），分别为：C10:0、C11:0、C12:0、C14:0、C15:0、C15:1N5、C16:0、C17:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0、C24:0 和 C8:0。并且，5 个中长链脂肪酸亚类中总饱和脂肪酸（SFA）以及总单不饱和脂肪酸（MUFA）也存在显著性差异（ $P < 0.05$ ）（见表 4，单位： $\mu\text{g/ml}$ ）。

表 4

脂肪酸	平均值 (IH)	中位数 (IH)	平均值 (NS)	中位数 (NS)	平均值 (对照)	中位数 (对照)	F	P 值
C10:0	0.033	0.026	0.019	0.018	0.016	0.014	6.876	0.002
C11:0	0.020	0.018	0.013	0.012	0.010	0.011	8.735	<0.001
C12:0	0.355	0.201	0.169	0.170	0.203	0.160	4.351	0.016
C13:0	0.272	0.100	0.107	0.106	0.107	0.098	2.598	0.080
C14:0	3.677	3.265	3.111	2.874	2.616	2.677	4.551	0.013
C14:1N5	1.947	1.226	1.283	0.971	1.299	1.215	2.539	0.085
C15:0	0.736	0.659	0.668	0.660	0.534	0.543	4.633	0.012
C15:1N5	32.961	29.701	23.354	23.955	23.096	24.300	7.170	0.001
C16:0	107.953	109.688	96.440	92.488	84.327	89.819	4.910	0.010
C16:1N7	13.516	11.342	13.932	13.158	12.273	11.446	0.532	0.589
C17:0	0.714	0.689	0.641	0.628	0.577	0.564	3.273	0.043
C17:1N7	1.062	0.939	0.807	0.814	0.873	0.843	2.038	0.137
C18:0	56.347	47.203	47.645	45.315	40.140	41.039	6.244	0.003
C18:1N9	62.658	41.994	47.061	43.025	42.914	42.835	2.747	0.070
C18:1TN9	0.408	0.286	0.237	0.201	0.308	0.201	2.578	0.082
C18:2N6	137.475	100.765	103.635	97.846	94.803	86.513	3.883	0.024
C18:2TTN6	0.238	0.174	0.179	0.150	0.184	0.152	1.070	0.348
C18:3N3	1.246	1.030	1.183	1.027	0.954	0.916	1.716	0.186
C18:3N6	1.197	1.103	1.037	0.903	1.085	0.872	0.532	0.589

C20:0	1.127	0.571	0.351	0.290	0.278	0.234	9.337	<0.001
C20:1N9	2.015	0.939	1.220	0.614	0.993	0.734	1.897	0.156
C20:2N6	3.566	3.574	3.646	3.531	3.669	3.725	0.058	0.944
C20:3N3	0.395	0.337	0.566	0.540	0.371	0.347	12.852	<0.001
C20:3N6	26.394	24.024	23.545	21.967	24.392	24.075	0.835	0.438
C20:4N6	86.394	80.404	89.092	90.703	88.562	86.514	0.076	0.927
C20:5N3	0.614	0.369	0.215	0.188	0.151	0.134	12.955	<0.001
C21:0	0.142	0.116	0.076	0.073	0.074	0.077	8.440	<0.001
C22:0	1.971	1.485	1.756	1.389	1.998	1.300	0.271	0.764
C22:1N9	9.569	6.997	7.392	6.903	4.582	4.076	10.379	<0.001
C22:2N6	3.750	3.511	3.430	3.184	3.060	2.880	0.861	0.426
C22:4N6	3.571	3.325	3.658	3.605	3.707	3.581	0.097	0.908
C22:5N3	2.323	1.862	2.067	1.813	2.134	1.560	0.311	0.734
C22:5N6	3.560	3.487	3.819	3.828	4.100	3.522	0.897	0.412
C22:6N3	6.370	6.034	6.090	5.329	6.246	6.023	0.100	0.905
C23:0	0.171	0.107	0.081	0.070	0.051	0.040	12.731	<0.001
C24:0	0.804	0.491	0.299	0.254	0.208	0.180	11.609	<0.001
C24:1N9	27.289	25.613	27.672	25.543	28.701	25.588	0.151	0.860
C6:0	1.268	1.033	1.084	1.060	1.402	1.300	2.277	0.109
C8:0	0.088	0.037	0.057	0.053	0.028	0.022	4.760	0.011
总 MUFA	151.426	127.730	122.957	117.964	115.040	121.479	4.040	0.021
总_N3	10.948	9.555	10.122	9.088	9.856	9.007	0.505	0.605
总_N6	266.145	233.985	232.042	234.020	223.562	215.155	2.223	0.115
总_PUFA	277.093	241.162	242.164	241.044	233.418	223.316	2.195	0.118
总_SFA	175.678	172.089	152.517	146.986	132.569	139.578	5.916	0.004

(3) SNK-q 检验: 对于方差分析显示三组间存在显著性差异的中长链脂肪酸, 进一步采用 SNK-q 检验进行三组间两两比较。结果显示 IH 组与对照组比较, 有 17 个中长链脂肪酸存在显著性差异 ($P < 0.05$), 分别为: C10:0、C11:0、C12:0、C14:0、C15:0、C15:1N5、C16:0、C17:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0、C24:0 和 C8:0, 并且总饱和脂肪酸 (SFA) 以及总单不饱和脂肪酸 (MUFA) 也存在显著性差异 ($P < 0.05$); IH 组与 NS 组比较, 有 13 个中长链脂肪酸存在显著性差异 ($P < 0.05$), 分别为: C10:0、C11:0、C12:0、C15:1N5、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0 和 C24:0, 并且总单不饱和脂肪酸 (MUFA) 也存在显著性差异 ($P < 0.05$); NS 组与对照组比较, 有 3 个中长链脂肪酸存在显著性差异 ($P < 0.05$), 分别为: C15:0、C20:3N3 和 C22:1N9 (见表 5)。

(4) ROC 曲线分析：分别绘制上述 44 个差异代谢物的 ROC 曲线，并计算 AUC 值。IH 组与对照组对比，有 12 个中长链脂肪酸的 AUC 值大于 0.7，分别为：C10:0、C11:0、C15:1N5、C18:0、C20:0、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0、C24:0、C6:0 和 C8:0；而 IH 组与 NS 组对比，有 9 个中长链脂肪酸的 AUC 值大于 0.7，分别为：C10:0、C12:0、C15:1N5、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C23:0 和 C24:0。（见表 5）

表 5

脂肪酸	F	P 值	SNK-q 检验 (IH vs 对照)	SNK-q 检验 (IH vs NS)	SNK-q 检验 (NS vs 对照)	AUC (IH vs 对照)	AUC (IH vs NS)
C10:0	6.876	0.002	P<0.05	P<0.05		0.785	0.707
C11:0	8.735	0.000	P<0.05	P<0.05		0.774	0.690
C12:0	4.351	0.016	P<0.05	P<0.05		0.691	0.731
C13:0	2.598	0.080				0.548	0.543
C14:0	4.551	0.013	P<0.05			0.686	0.580
C14:1N5	2.539	0.085				0.596	0.663
C15:0	4.633	0.012	P<0.05		P<0.05	0.697	0.539
C15:1N5	7.170	0.001	P<0.05	P<0.05		0.744	0.711
C16:0	4.910	0.010	P<0.05			0.673	0.572
C16:1N7	0.532	0.589				0.473	0.401
C17:0	3.273	0.043	P<0.05			0.662	0.575
C17:1N7	2.038	0.137				0.558	0.641
C18:0	6.244	0.003	P<0.05	P<0.05		0.704	0.569
C18:1N9	2.747	0.070				0.532	0.457
C18:1TN9	2.578	0.082				0.638	0.652
C18:2N6	3.883	0.024	P<0.05	P<0.05		0.670	0.582
C18:2TTN 6	1.070	0.348				0.591	0.588
C18:3N3	1.716	0.186				0.623	0.495
C18:3N6	0.532	0.589				0.601	0.607
C20:0	9.337	0.000	P<0.05	P<0.05		0.808	0.705
C20:1N9	1.897	0.156				0.633	0.662
C20:2N6	0.058	0.944				0.455	0.482
C20:3N3	12.852	0.000		P<0.05	P<0.05	0.471	0.146
C20:3N6	0.835	0.438				0.532	0.584
C20:4N6	0.076	0.927				0.436	0.387
C20:5N3	12.955	0.000	P<0.05	P<0.05		0.849	0.718
C21:0	8.440	0.000	P<0.05	P<0.05		0.747	0.736

C22:0	0.271	0.764				0.572	0.553
C22:1N9	10.379	0.000	P<0.05	P<0.05	P<0.05	0.827	0.546
C22:2N6	0.861	0.426				0.601	0.552
C22:4N6	0.097	0.908				0.455	0.430
C22:5N3	0.311	0.734				0.591	0.527
C22:5N6	0.897	0.412				0.428	0.426
C22:6N3	0.100	0.905				0.529	0.529
C23:0	12.731	0.000	P<0.05	P<0.05		0.849	0.705
C24:0	11.609	0.000	P<0.05	P<0.05		0.821	0.702
C24:1N9	0.151	0.860				0.486	0.472
C6:0	2.277	0.109				0.295	0.437
C8:0	4.760	0.011	P<0.05			0.713	0.418
总_MUFA	4.040	0.021	P<0.05	P<0.05		0.622	0.580
总_N3	0.505	0.605				0.593	0.538
总_N6	2.223	0.115				0.611	0.537
总_PUFA	2.195	0.118				0.607	0.541
总_SFA	5.916	0.004	P<0.05			0.684	0.583

(5) IH 组 VS 对照组进行二元 logistics 回归分析：筛选 IH 组与对照组差异偶数碳中长链脂肪酸：C10:0、C12:0、C14:0、C16:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:5N3、C22:1N9、C24:0 和 C8:0，共 11 个，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步法得到最优模型，建立以 6 个变量构建的最优模型（如下表 6）。从而计算新预测值（Y）： $Y = \text{logit}(P) = \ln(P/(1-P)) = 126.02 \times C10:0 - 0.16 \times C16:0 + 5.38 \times C20:0 + 23.28 \times C20:5N3 + 0.78 \times C22:1N9 - 67.68 \times C8:0 + 1.79$

表 6：IH 组 VS 对照组进行二元 logistics 回归

脂肪酸	B	标准误	p 值
C10:0	126.02	74.24	0.090
C16:0	-0.16	0.06	0.008
C20:0	5.38	4.25	0.205
C20:5N3	23.28	12.78	0.069
C22:1N9	0.78	0.4	0.047
C8:0	-67.68	63.92	0.290
常量	1.79	2.28	0.432

(6) 拟合模型 ROC 曲线分析：以该模型生成预测值 Y 值，并以 Y 值绘制 ROC 曲线（如图 17 所示），并计算 AUC 达 0.960，此时模型的敏感度为 0.917，特异性为 0.923。

(7) IH 组 VS NS 组进行二元 logistics 回归分析：

筛选 IH 组与 NS 组差异偶数碳中长链脂肪酸：C10:0、C12:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C22:1N9 和 C24:0，共 9 个，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步法得到最优模型，建立以 4 个变量构建的最优模型（如下表 7）。

5 从而计算新预测值(Y)： $Y=\text{logit}(P)=\text{Ln}(P/(1-P))=12.41\times C12:0-19.42\times C20:3N3+14.10\times C20:5N3-0.44\times C22:1N9+5.56$

表 7：IH 组 VS NS 组进行二元 logistics 回归

脂肪酸	B	标准误	p 值
C12:0	12.41	4.92	0.012
C20:3N3	-19.42	5.70	0.001
C20:5N3	14.10	8.05	0.080
C22:1N9	-0.44	0.33	0.180
常量	5.56	2.48	0.025

(8) 拟合模型 ROC 曲线分析：以该模型生成预测值 Y 值，并以 Y 值绘制 ROC 曲线(图 18)，并计算 AUC 达 0.966，此时模型的敏感度为 0.917，
10 特异性 0.946。

综上，婴幼儿血管瘤患儿的脂肪酸指标与临床外观症状类似的新生儿红班的脂肪酸指标之间存在显著性差异。本发明的发明人发现婴幼儿血管瘤患儿的脂肪酸指标不仅与正常儿童的脂肪酸指标存在显著性差异，而且与临床外观症状类似的新生儿红班的脂肪酸指标之间也存在显著性差异，
15 有利于临床区分与婴幼儿血管瘤症状类似的其他疾病，避免误诊造成的过度治疗或者贻误治疗时机。

脂肪酸组指标实施例 2：

按照上述脂肪酸组指标实施例 1 的方法，进一步筛选和验证通过检测较少数量脂肪酸对 IH 的检测效果。与上述脂肪酸组指标实施例 1 的方法不同指出如下。
20

获得样本信息

随访共收集到患有 IH 阳性标本 63 例，从中随机选择 24 例，作为 IH

组的训练集。并且根据 IH 组患儿的婴儿性别、出生体重、妊娠周数等相关信息作为匹配条件进行匹配，筛选出同等条件的 26 例样本对照组训练集。测试集则由随机选择 28 例，作为 IH 组测试集。并且根据 IH 组患儿的婴儿性别、出生体重、妊娠周数等相关信息作为匹配条件进行匹配，筛选出同等条件的对照组样本 32 例，作为对照组的测试集。

获得脂肪酸检测数据

应用前述脂肪酸检测方法，测得训练集和测试集样本的脂肪酸数据。

在训练集和测试集两批数据中，共有的偶数碳差异脂肪酸 ($p<0.05$) 是 11 个，包括顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸、芥酸、亚油酸、硬脂酸、顺式-11-二十碳烯酸、花生酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、辛酸和二十碳酸 (-11-eicosenoic acid, arachidate, decanoate, myristate, palmitate, octanoate, tetracosanoate) (C20:5N3, C22:1N9, C18:2N6, C18:0, C20:1N9, C20:0, C10:0, C14:0, C16:0, C8:0, C24:0)，如下表 8 所示。

表 8

两批中均有差异的偶数碳脂肪酸		训练集数据			
		倍数变化	p-值 (T 检验)	AUC	P(AUC)
zfs0001	C10:0	2.05680931	0.00712709	0.7852564	0.0005473
zfs0005	C14:0	1.405472314	0.013531497	0.6858974	0.0242886
zfs0009	C16:0	1.280179	0.008605967	0.6730769	0.0359771
zfs0013	C18:0	1.403749634	0.003917408	0.7035256	0.013658
zfs0016	C18:2N6	1.450114664	0.03296498	0.6698718	0.0395566
zfs0020	C20:0	4.052589244	0.004999897	0.8076923	0.0001928
zfs0021	C20:1N9	2.028896504	0.034341765	0.6330128	0.1070215
zfs0026	C20:5N3	4.063899911	0.000820796	0.849359	2.304E-05
zfs0029	C22:1N9	2.088188606	0.000528246	0.8269231	7.453E-05
zfs0036	C24:0	3.861035025	0.001321701	0.8205128	0.0001029
zfs0039	C8:0	3.160951336	0.019706952	0.713141	0.0098046

续表 8

测试集数据		
倍数变化	p-值 (T 检验)	AUC (A 比 B+D)
14.37978226	3.83076E-09	0.938
2.969710454	5.17568E-09	0.911
2.472324809	7.56839E-10	0.882
2.105599798	2.51299E-07	0.951
2.378743233	1.36996E-06	0.958
63.45552674	1.49574E-10	0.987
15.81861152	4.8717E-09	0.931
2.646920437	0.000140038	0.856
16.89111097	1.8511E-06	0.946
4.240622636	1.23929E-05	0.942
3.192145091	1.3846E-05	0.8

将上述 11 个偶数碳差异脂肪酸，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步法得到最优模型，建立以 5 个变量构建的最优模型，如下表 9 方程中的变量。

表 9

方程中的变量						
	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	Exp(B)
步骤 1 ^a C10:0	66.062	49.852	1.756	1	0.185	490289241150764900 00000000000.000
C16:0	-0.158	0.062	6.443	1	0.011	0.854
C20:0	4.560	4.418	1.065	1	0.302	95.562

C20:5N3	24.205	13.250	3.337	1	0.068	32517540987.178
C22:1N9	0.814	0.410	3.930	1	0.047	2.256
常量	1.189	2.093	0.322	1	0.570	3.283

a. 在步骤 1 输入的变量: zfs0001, zfs0009, zfs0020, zfs0026, zfs0029。

从而计算新预测值 (Y) :

$$\text{logit}(P)=\ln(P/(1-P))= 66.062 \times C10:0-0.158 \times C16:0+4.560 \times C20:0+24.205 \times C20:5N3+0.814 \times C22:1N9+1.189$$

拟合模型 ROC 曲线分析:

5 以该模型生成预测值 Y 值, 并以 Y 值绘制 ROC 曲线 (如图 19 和图 20 所示), 并计算训练集 AUC 达 0.955, 测试集 AUC 达 0.951。

从以上结果可知, 即使仅仅检测 5 种脂肪酸, 也能获得很好的检测效果。

代谢组指标实施例:

10 (一) 实验方法

1、样品处理: -80℃取出样本 (表 2 所示的所有样本), 4℃缓慢溶解后分别取各组样本 100ul, 加入 400ul 预冷的甲醇乙腈溶液(1:1,v/v), 涡旋 60s, -20℃放置 1h 沉淀蛋白, 14000rcf, 4℃离心 20min, 取上清冷冻干燥, -80℃保存样本。

15 2、样品检测: 样品采用 Agilent 1290 Infinity LC 超高效液相色谱系统 (UHPLC)HILIC 色谱柱进行分离。样本检测完毕后, 采用 AB Triple TOF 6600 质谱仪采集样品的一级、二级谱图。

3、数据处理: 代谢组检测数据经 ProteoWizard 转换成.mzXML 格式, 然后采用 XCMS 程序进行峰对齐、保留时间校正和提取峰面积。代谢物结构
20 鉴定采用精确质量数匹配(<25 ppm)和二级谱图匹配的方式, 检索实验室自建数据库。采用 XCMS 软件对代谢物离子峰进行提取, 正、负离子模式分别检测到 10733、9688 个峰数目。并通过实验室自建数据库进行定性, 正、

负离子模式(positive ion mode 、negative ion mode)下分别定性代谢物 228、189 个代谢物。

表 10

模式	峰数目	定性代谢物
正离子	10733	228
负离子	9688	189

4、统计：

5 数据分析采用 SPSS 软件(version 25.0; IBM, Armonk NY, USA)以及
SIMCA-P 软件 (version 14.1; Umetrics,Umeå, Sweden)进行。采用两独立样
本 T 检验(Student's t-test)分析变量是否有差异，双尾检验 P 值小于 0.05 为
差异具有显著性。正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)用于建立代谢物表
10 达量与样品类别之间的关系模型，来实现对样品类别的预测，同时通过计
算变量投影重要度(Variable Importance for the Projection, VIP)来衡量各代谢
物的表达模式对各组样本分类判别的影响强度和解释能力，从而辅助标志
代谢物的筛选(以 VIP >1.0 作为筛选标准)。ROC (receiver operating
characteristic curve)分析用于判断差异变量诊断价值大小。二元 logistics 回
15 归分析用于构建 logistics 回归模型，进一步提高预测灵敏度及特异性，提
高诊断价值。

(二) 结果：

(1) 差异代谢物分析：选择同时具有正交偏最小二乘判别分析 VIP>1
和 T 检验分析 P 值 < 0.05 的代谢物,作为具有显著性差异的代谢物。在正
离子模式下具有显著性差异的代谢物为 21 个，在负离子模式下具有显著性
20 差异的代谢物也为 21 个。

(2) ROC 曲线分析：分别绘制上述 42 个差异代谢物的 ROC 曲线，
并计算 AUC 值。其中，12 个差异代谢物 AUC 值大于 0.7，7 个差异代谢物
AUC 大于 0.75。详见下表 11。

表 11: 差异代谢物

描述	中位数 (IH)	平均值 (IH)	S.D. (IH)	中位数 (对照)	平均值 (对照)	S.D. (对照)	VI P	T-检验 (P 值)	AUC
阳离子模式									
(3-羧丙基)三甲 基铵阳离子	318829	337322	94154	268980	290309	75926	1.809	0.037	0.671
α -D-(+)-塔罗糖	16412	23794	21161	14509	15218	4831	1.266	0.030	0.641
1-氨基环丙烷 羧酸	78140	85632	33244	62309	63625	13650	1.212	0.001	0.723
1-肉豆蔻酰-sn- 甘油-3-磷酸胆 碱	204125	243120	122191	152627	176533	86010	2.129	0.017	0.756
1-油酰-sn-甘油 -3-磷酸胆碱	51623	72145	48799	47835	52639	21808	1.671	0.046	0.606
1-棕榈酰-sn-甘 油-3-磷酸胆碱	5485501	7466180	6888066	4577518	4507420	2206886	10.600	0.025	0.682
1-硬脂酰-sn-甘 油-3-磷酸胆碱	98217	131318	111441	73130	87696	38256	2.721	0.042	0.634
胆红素	121286	182944	184129	103975	108052	32347	4.064	0.027	0.670
胆碱	155944	161306	55092	117173	123514	33338	1.681	0.002	0.729
D-2-嘧啶酸	393813	366494	154802	313629	289746	109651	2.554	0.029	0.720
DL-吡啶-3-乳 酸	774455	807224	258688	584886	601723	201018	3.230	0.001	0.789
甘氨酸谷氨酸	12840	17494	13646	6743	8584	7216	1.033	0.002	0.763
甘油磷酸胆碱	1251462	1341116	614631	830505	961891	399832	5.393	0.006	0.694
异麦芽糖	164450	232645	218406	140273	144117	46350	4.162	0.029	0.646
L-精氨酸	4486781	4189379	1382270	4224622	3248590	1864913	6.779	0.032	0.634
L-谷氨酸	92028	108588	72200	43835	54623	34453	1.933	< 0.001	0.738
L-苯丙氨酸	460866	491808	140133	409709	396129	73837	2.144	0.001	0.762
L-色氨酸	154242	163224	50570	119779	120672	41031	1.460	0.001	0.794
NG,NG-二甲基 -L-精氨酸	1578923	1720633	1051204	1200899	1226584	592838	4.751	0.026	0.669
酪胺	1113942	1179400	290829	984725	962736	174741	3.366	0.001	0.750
苯乙酸	22391	22557	5796	27750	28846	7451	1.033	0.001	0.756
阴离子模式									
(S)-柠檬酸	6167	11667	14554	5327	5643	2312	1.266	0.024	0.643
1-油酰基-L- α - 溶血磷脂酸	82402	112027	125362	58520	62618	36811	3.639	0.037	0.621
1-棕榈酰溶血 磷脂酸	8580	17111	25773	4819	5915	4018	1.647	0.018	0.679
α -倒捻子素	359331	376257	148392	316713	315394	79561	2.760	0.049	0.624

花生四烯酸									
(无过氧化物)	368849	449317	252387	306437	345335	138980	3.686	0.049	0.604
柠檬酸	1575	10750	20950	1182	1744	2849	1.597	0.019	0.657
环己胺磺酸酯	26712	53820	65089	23137	25270	13771	1.070	0.019	0.617
D-半乳糖胺	18570	30921	26563	47558	55103	42388	2.099	0.012	0.695
D-蔗糖醇	210466	309909	297672	181664	194584	59441	4.225	0.036	0.605
D (-) -β-羟基丁酸	90708	109747	75725	124524	168560	135681	2.688	0.047	0.602
肌醇半乳糖苷	1042995	1544553	1349174	935864	1029118	395909	10.115	0.043	0.594
甘油酸	64867	69975	33257	37110	39662	17540	2.351	< 0.001	0.809
L-天冬氨酸	41762	62595	52823	29016	31032	14768	2.672	0.002	0.679
L-肌肽	35521	41278	33837	56855	66084	40918	2.463	0.014	0.683
L-苹果酸	16062	32591	38103	12548	15798	10828	2.077	0.020	0.648
N-乙酰-L-天冬氨酸	27000	29910	13185	20684	21624	7228	1.238	0.003	0.694
N-乙酰神经氨酸	33713	48444	36969	29165	32899	17857	1.920	0.039	0.679
醋酸吡啶酮	111580	132137	76908	89852	89933	41677	2.548	0.009	0.677
磷酸胆碱	38592	46442	26464	27420	32016	15580	1.586	0.011	0.675
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	121230	153725	107756	78483	91679	44298	2.831	0.004	0.683
琥珀酸酯	28332	38221	23498	23040	26354	11530	1.921	0.014	0.627

(3) 二元 logistics 回归：对上述 42 个差异代谢物，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步算法得到最优模型，建立以 6 个变量构建的最优模型（见表 12），从而计算新预测值（Y）： $Y = \text{logit}(P) = \ln(P/(1-P)) = -5.55 \times 10^{-5} \times \text{DL-吡啶-3-乳酸} + 3.17 \times 10^{-4} \times \text{L-色氨酸} + 3.50 \times 10^{-5} \times \text{环己基氨基磺酸酯} - 4.15 \times 10^{-5} \times \text{D-半乳糖胺} + 4.13 \times 10^{-5} \times \text{甘油酸} + 1.45 \times 10^{-5} \times \text{sn-甘油-3-磷酸乙醇胺} - 9.32$

表 12: logistics 回归分析，建立预测模型。

描述	B	标准误差	显著性
DL-吡啶-3-乳酸	-5.55×10^{-5}	2.68×10^{-5}	0.038
L-色氨酸	3.17×10^{-4}	1.39×10^{-4}	0.022
环己基氨基磺酸酯	3.50×10^{-5}	1.77×10^{-5}	0.048

D-半乳酸酯	-4.15×10^{-5}	2.60×10^{-5}	0.111
甘油酸	4.13×10^{-5}	2.77×10^{-5}	0.136
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	1.45×10^{-5}	8.59×10^{-6}	0.091
常数	-9.32	2.90	0.001

(4) 拟合模型 ROC 曲线分析：以该模型生成预测值 Y 值，并以 Y 值绘制 ROC 曲线（如图 16 所示），并计算 AUC 达 0.952，此时敏感度为 0.893，特异性为 0.906。

蛋白组指标实施例：

5 **高通量 swissport 蛋白质组学检测**

（一）实验方法

 1、术语表

DDA： 数据相关采集（Data Dependent Acquisition），本文中用于建立 DIA 分析流程中的库（library）。

10 DIA：数据非依赖性采集（Data Independent Acquisition），本文中特指基于 Thermo Scientific™ 静电场轨道阱 Orbitrap 的数据非依赖性采集。

Spectronaut Pulsar X： 蛋白质组学软件，用于数据独立获取（DIA）测量的分析（Proteomics software for the analysis of data independent acquisition (DIA) measurements）。来自 Biognosys 公司的著名 DIA 数据分析软件。

15 MaxQuant： 来自 Mann M. 实验室的著名蛋白质组学软件，用于建立 library 时查库使用。

Direct DIA：集成的数据库搜索引擎称为 Pulsar，可实现无光谱库的 DIA 工作流程（Integrated database search engine called Pulsar enabling spectral-library free DIA workflow）。来自于 Biognosys 公司的算法，可以对 DIA
20 数据进行直接查库，用于增加 库（library）的容量，提高 DIA 最终定性定

量结果的数量。

2、蛋白质检测：

首先，其中使用所有待检测样本等量合并后的样品作为 pool，将 pool 样本采用 Aglient-H14 分离高丰度组分，高丰度和低丰度组分分别进行酶解，低丰度组酶解后肽段进行 HPRP 分级（10 份），将上述样品分别进行了 LC-MS/MS（QE-HF_DDA 模式）分析，得到蛋白质组数据库，并合并 APT 的蛋白自建库，作为 DIA 工作的数据库。具体步骤为：对所有样本的混合进行样品酶解和 HPRP 分级，经过 data dependent acquisition (DDA) 质谱数据采集，然后使用 MaxQuant 进行搜库鉴定，通过 Spectronaut pulsar X 软件构建图谱库，作为后续 data independent acquisition (DIA) 蛋白质谱定量的数据库。下载 swissport 数据包，构建蛋白质组数据库。

将项目中每个样品独立进行样品制备、蛋白质酶解后，分别上机进行 DIA（data independent acquisition）分析。所得的 DIA 原始文件，导入 Spectronaut Pulsar X 进行分析，得到的各样本的定性定量蛋白表达量数据（数值大小反应蛋白色谱峰曲线下面积，数值越大，则该蛋白含量越高）。

3、统计：

数据分析采用 SPSS 软件(version 25.0; IBM, Armonk NY, USA)进行。采用两独立样本 T 检验(Student's t-test)分析变量是否有差异，双尾检验 P 值小于 0.05 为差异具有显著性。并采用 ROC（receiver operating characteristic curve）分析差异变量诊断价值大小。二元 logistics 回归分析用于构建 logistics 回归模型，进一步提高预测灵敏度及特异性，提高诊断价值。

（二）结果

（1）蛋白质筛选：总共定性定量到 727 个蛋白质，过滤所有样本中缺失值>50%的蛋白质变量，以降低假阳性率，共筛选到 603 个变量。缺失值用同组别变量的平均值进行填充，保持数据组内均一性；

（2）T 检验：对入选蛋白质进行两独立样本 T 检验，挑选 P 值小于

0.05 的变量, 共 47 个: PG.Genes: COLEC10, CPQ, LDHB, ACAN, KRT1, ARHGDIB, POSTN, LAMA5, CPN1, PROC, C1S, HPX, SUPT6H, BCAR3, BCHE, SOX30, C1R, PON1, CFHR4, PROZ, IGKV1D-16, APOC3, COMP, SELENOP, PMFBP1, GSN, SELL, FUCA2, HLA-B, FGFBP2, FKBP1A, 5 HSPE1, SAA1, PGD, CDH1, SOD1, ISLR, CORO1A, ZYX, RLBPI, IDH1, IGKV6-21, SORL1, FAM3C, CST6, COTL1 和 PIGR。

(3) ROC 曲线分析: 对以上 47 个蛋白分别进行 ROC 分析, 并计算 AUC 值。结果如下表 13 所示:

表 13: 差异蛋白质。

PG.基因	平均值(IH)	S.D.(IH)	平均值(对照)	S.D.(对照)	差异倍数	T-检验(P 值)	AUC
COLEC10	489637.08	764638.77	89623.20	164109.90	5.463	0.005	0.661
CPQ	36436.65	28262.77	21563.00	5069.75	1.690	0.005	0.713
LDHB	79562.26	83767.39	46791.54	14756.34	1.700	0.034	0.614
ACAN	345978.53	667176.40	45809.12	26312.64	7.553	0.014	0.657
KRT1	526992.48	490704.26	326165.09	245815.86	1.616	0.046	0.650
ARHGDIB	309369.77	421514.71	806844.88	839090.34	0.383	0.006	0.686
POSTN	77104.52	26098.29	156368.97	182303.19	0.493	0.026	0.656
LAMA5	93517.72	59859.49	325520.40	444572.86	0.287	0.008	0.671
CPN1	228304.42	55973.49	274373.92	64434.35	0.832	0.005	0.705
PROC	87150.44	31495.98	115149.00	47549.83	0.757	0.010	0.680
C1S	996392.59	191222.70	1111291.46	157926.85	0.897	0.013	0.680
HPX	3961113.56	1438689.00	5001838.30	1750057.41	0.792	0.016	0.646
SUPT6H	23247.95	11105.06	16716.20	9491.14	1.391	0.017	0.664
BCAR3	390763.98	94742.67	309680.67	110582.61	1.262	0.004	0.731
BCHE	234913.11	57678.23	275137.19	68828.44	0.854	0.018	0.652
SOX30	171068.60	68476.92	235378.31	92135.26	0.727	0.004	0.759
C1R	336921.53	59717.26	374292.27	63063.99	0.900	0.022	0.671
PON1	904603.40	233372.19	1060586.34	275769.31	0.853	0.022	0.662
CFHR4	121913.34	51559.66	89199.81	32542.13	1.367	0.004	0.733
PROZ	69129.76	18268.32	86769.95	36231.60	0.797	0.023	0.657
IGKV1D-16	315793.03	82607.87	265469.33	85192.65	1.190	0.024	0.670
APOC3	4917626.31	1267527.30	5734103.29	1446015.20	0.858	0.024	0.645
COMP	55980.44	13048.91	47845.23	15039.27	1.170	0.030	0.650
SELENOP	264281.79	111982.72	326773.69	109603.49	0.809	0.033	0.664
PMFBP1	48075.43	9771.30	55789.43	17468.99	0.862	0.043	0.628
GSN	717081.40	125124.78	793469.40	161893.55	0.904	0.048	0.640
SELL	151157.85	36550.70	183022.22	76129.37	0.826	0.048	0.661

FUCA2	52538.48	46157.10	121781.38	149762.35	0.431	0.022	0.683
HLA-B	10646604.77	2221792.49	9556245.15	1871595.86	1.114	0.044	0.688
FGFBP2	59657.01	89861.92	25974.82	9987.49	2.297	0.039	0.667
FKBP1A	26359.98	8534.48	34358.27	8983.43	0.767	0.001	0.769
HSPE1	3387870.63	4905644.02	7279872.42	5294606.09	0.465	0.005	0.756
SAA1	34863.23	14180.22	138707.32	203188.86	0.251	0.009	0.627
PGD	189190.75	136856.42	92360.25	80392.91	2.048	0.001	0.743
CDH1	46609.30	18911.42	79520.77	83116.28	0.586	0.045	0.771
SOD1	68739.73	49231.43	48647.85	23658.30	1.413	0.044	0.645
ISLR	19732.98	8273.89	55587.07	81752.55	0.355	0.025	0.767
CORO1A	50342.75	29586.56	81949.86	56366.82	0.614	0.010	0.693
ZYX	83783.48	32466.72	108730.39	55576.88	0.771	0.042	0.664
RLBP1	293537.94	76649.40	234020.76	70520.16	1.254	0.003	0.771
IDH1	55569.85	55549.76	21911.64	24115.91	2.536	0.003	0.761
IGKV6-21	345471.18	205800.45	245868.70	118661.96	1.405	0.023	0.703
SORL1	4263013.59	2674588.87	3013720.32	2095660.79	1.415	0.047	0.704
FAM3C	11135.84	2445.34	15392.99	7456.62	0.723	0.005	0.747
CST6	36577.08	13747.43	47662.60	20321.70	0.767	0.018	0.720
COTL1	84724.49	55473.51	113931.08	55966.21	0.744	0.047	0.757
PIGR	812006.80	1523374.71	209093.87	345660.72	3.883	0.033	0.749

(4) 二元 logistics 回归分析：对上述 47 个蛋白，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步算法得到最优模型，建立以 6 个变量构建的最优模型（见表 14），从而计算新预测值（Y）： $Y = \text{logit}(P) = \ln(P/(1-P)) = 7.02 \times 10^{-6} \times \text{KRT1} - 4.09 \times 10^{-5} \times \text{POSTN} - 1.18 \times 10^{-4} \times \text{PROC} - 1.06 \times 10^{-4} \times \text{PROZ} - 2.30 \times 10^{-4} \times \text{PMFBP1} - 1.12 \times 10^{-4} \times \text{SELL} + 51.03$

表 14: logistics 回归分析，建立预测模型。

PG 基因	B	标准误	P 值
KRT1	7.02×10^{-6}	3.82×10^{-6}	0.066
POSTN	-4.09×10^{-5}	2.67×10^{-5}	0.126
PROC	-1.18×10^{-4}	5.13×10^{-5}	0.022
PROZ	-1.06×10^{-4}	4.39×10^{-5}	0.016
PMFBP1	-2.30×10^{-4}	9.04×10^{-5}	0.011
SELL	-1.12×10^{-4}	4.70×10^{-5}	0.017
常量	-51.03	20.42	0.012

(5) 拟合模型 ROC 曲线分析：以该模型生成预测值 Y 值，并以 Y 值绘制 ROC 曲线（如图 14 所示），并计算 AUC 达 0.965，此时敏感度为 0.929，特异性为 0.906。

高通量 uniprot 蛋白质组学检测

与上述高通量 swissport 蛋白质组学检测的区别在于：

1、蛋白质检测：

5 首先，其中使用所有待检测样本等量合并后的样品作为池（pool），将 pool 样本采用 Aglient-H14 分离高丰度组分，高丰度和低丰度组分分别进行酶解，低丰度组酶解后肽段进行 HPRP 分级（10 份），将上述样品分别进行了 LC-MS/MS（QE-HF_DDA 模式）分析，得到蛋白质组数据库，并合并 APT 的蛋白自建库，作为 DIA 工作的数据库。具体步骤为：对所有
10 样本的混合进行样品酶解和 HPRP 分级，经过 data dependent acquisition (DDA)质谱数据采集，然后使用 MaxQuant 进行搜库鉴定，通过 Spectronaut pulsar X 软件构建图谱库，作为后续 data independent acquisition (DIA)蛋白质谱定量的数据库。下载 uniprot 数据包构建蛋白质组数据库。

 将项目中每个样品独立进行样品制备、蛋白质酶解后，分别上机进行
15 DIA（data independent acquisition）分析。所得的 DIA 原始文件，导入 Spectronaut Pulsar X 进行分析，得到的各样本的定性定量蛋白数量。（数值大小反应该蛋白色谱峰曲线下面积，数值越大，则该蛋白含量越高）。总共定性定量到 2572 个蛋白质，其中 1672 个蛋白质在 80%以上的样本中检测到。

20 2. 结果

 （1）蛋白质筛选：总共定性定量到 2572 个蛋白质，过滤所有样本中缺失值>20%的蛋白质变量，以降低假阳性率，共筛选到 1672 个变量。缺失值用同组别变量的中位值进行填充，保持数据组内均一性；

 （2）T 检验：入选数据，采用两独立样本 T 检验，挑选 P 值小于 0.05
25 的变量，共 71 个。并进一步去除免疫球蛋白，得到 15 个差异蛋白质，
PG.Genes: A0A1W6IYJ2、PRDX1、CAT、CPN1、APOC3、HPX、PROS1、

CD5L、HMFT1766、C1QA、KRT1、BCHE、KRT2、APP 和 FGFBP2。

(3) ROC 曲线分析：对上述 15 个变量分别绘制 ROC 曲线，并计算 AUC，如表 15 所示：

表 15

PG 基因	中位数 (IH)	平均值 (IH)	S.D. (IH)	中位数 (对照)	平均值 (对照)	S.D. (对照)	差 异 倍数	T-检验 (P 值)	AUC
A0A1W6 IYJ2	614676.563	847905.466	782436.867	267682.690	449783.551	424430.888	1.885	0.016	0.621
PRDX1	234488.560	380525.480	402208.233	195289.940	211431.779	108808.367	1.800	0.026	0.615
CAT	78874.492	228331.400	278356.728	511486.219	541221.860	518190.671	0.422	0.006	0.680
CPN1	257049.453	246976.689	55755.876	292843.563	289185.742	59845.223	0.854	0.007	0.693
APOC3	5772071.500	5645160.777	1421442.818	6292647.750	6559630.852	1679778.529	0.861	0.028	0.638
HPX	2910172.875	2866978.763	921713.682	3162924.125	3476699.133	1092386.498	0.825	0.024	0.643
PROS1	296606.938	286566.921	59902.719	302783.891	341926.284	105979.206	0.838	0.018	0.642
CD5L	173409.594	194614.525	59632.287	220595.852	259493.933	137125.243	0.750	0.024	0.680
HMFT17 66	513888.453	525761.571	137879.794	576627.344	661163.935	300058.056	0.795	0.032	0.650
C1QA	1347714.688	1382551.732	297400.801	1138744.750	1178767.666	316600.309	1.173	0.013	0.663
KRT1	392435.797	541165.941	502435.036	270476.336	320891.082	206787.318	1.686	0.027	0.642
BCHE	199200.516	201879.781	54047.997	218039.750	230290.208	54240.260	0.877	0.047	0.637
KRT2	41263.826	59997.162	60285.469	34441.770	37347.588	16469.441	1.606	0.046	0.617
APP	22074.400	33219.803	33251.508	19111.795	20108.368	9528.227	1.652	0.037	0.641
FGFBP2	29877.820	82835.041	117005.447	26050.620	32308.263	28825.976	2.564	0.021	0.617

(4) 二元 logistics 回归分析：对上述 15 个蛋白，进行二元 logistics 回归分析，并采用逐步算法得到最优模型，建立以 6 个变量构建的最优模型（见下表 16），从而计算新预测值（Y）： $Y = \text{logit}(P) = \ln(P/(1-P)) = 3.96 \times 10^{-6} \times A0A1W6IYJ2 - 3.22 \times 10^{-6} \times CAT - 1.92 \times 10^{-5} \times PROS1 - 4.10 \times 10^{-5} \times CD5L + 3.36 \times 10^{-6} \times C1QA + 4.74 \times 10^{-6} \times KRT1 + 6.81$

表 16

PG.基因	B	标准误	P 值
A0A1W6IYJ2	3.96×10^{-6}	1.43×10^{-6}	0.00549617
CAT	-3.22×10^{-6}	1.41×10^{-6}	0.02221397
PROS1	-1.92×10^{-5}	8.15×10^{-6}	0.01848923
CD5L	-4.10×10^{-5}	1.54×10^{-5}	0.00786287
C1QA	3.36×10^{-6}	1.79×10^{-6}	0.0602534
KRT1	4.74×10^{-6}	2.12×10^{-6}	0.02552159
常量	6.81	3.57	0.05647654

(5) 拟合模型 ROC 曲线分析：以该模型生成预测值 Y 值，并以 Y 值绘制 ROC 曲线（如图 15 所示），并计算 AUC 达 0.934，此时敏感度为 0.893，特异度为 0.875。

5 脂质组指标实施例：

1.实验仪器和试剂

Q-Exactive Plus 质谱仪（Thermo Scientific）

UHPLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱仪（SHIMADZU）

低温高速离心机（Eppendorf 5430R）

10 色谱柱: Waters, ACQUITY UPLC CSH C18, 1.7 μm , 2.1 mm $\times$ 100 mm column

乙腈（Thermo Fisher）、异丙醇（Thermo Fisher）、甲醇（Thermo Fisher）

13 种同位素内标（Cer, LPC, PC, LPE, PE, PI, PS, PA, PG, SM, Chol Ester, DG, TG）。

15 2.实验方法

2.1 样品信息

质控样本（QC）的制备：等量取各组样本混合为 QC。QC 样本不仅用于测进样前仪器状态及平衡色谱-质谱系统，也穿插在待测样本检测过程中，用于评价整个实验过程中系统稳定性。

20 2.2 样本预处理方法

每例样本吸取 60ul，加入 200 μL 水和 20 μL 脂质内标准混合物（internal lipid standard mixture），涡旋混合，加入 800 μL 甲基叔丁基醚（MTBE），涡旋混合，加入 240 μL 预冷甲醇，涡旋混合，低温水浴中超声 20min，室温放置 30 min，14000 g 10℃离心 15 min，取上层有机相，氮气

吹干，质谱分析时加入 200 μ L 90%异丙醇/乙腈溶液复溶，充分涡旋，取 90 μ L 复溶液，14000 g 10℃离心 15 min，取上清进样分析。

2.3 色谱- 质谱分析

2.3.1 色谱条件

5 样品采用 UHPLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱系统进行分离。C18 色谱柱；

柱温 45℃；流速 300 μ L/min。流动相组成 A:乙腈水溶液（乙腈：水=6:4, v/v），B:乙腈异丙醇溶液（乙腈:异丙醇=1:9, v/v）。梯度洗脱程序如下：0 --- 2 min，B 维持在 30%；2---25 min，B 从 30%线性变化至 100%；
10 25--- 35min，B 维持在 30%。

2.3.2 质谱条件

分别采用电喷雾电离（ESI）正离子和负离子模式进行检测。样品经 UHPLC 分离后采用 Q Exactive 系列质谱仪（Thermo Scientific™）进行质谱分析。ESI 源条件如下：

15 加热温度（Heater Temp）300℃、鞘气流速（Sheath Gas Flow rate）45 arb、鞘气流速（Aux Gas Flow Rate）15 arb、吹扫气的流速（Sweep Gas Flow Rate）1arb、喷雾电压（spray voltage）3.0KV、毛细管温度（Capillary Temp）350 °C、离子透镜电压频率水平（S-Lens RF Level）50%、MS 1 扫描范围（scan ranges）：200-1800。

20 脂质分子和脂质碎片的质量电荷比，按照下列方法采集：每次全扫描（full scan）后采集 10 个碎片图谱（MS 2 scan, HCD）。MS 1 在 M/Z 200 时分辨率为 70,000，MS 2 在 M/Z 200 时分辨率为 17,500。

2.4 数据处理及软件设置

采用 LipidSearch 对脂质分子及内标脂质分子进行峰识别、峰提取、脂
25 质鉴定（二级鉴定）等处理。主要参数为：precursor tolerance: 5 ppm, product

tolerance: 5 ppm, product ion threshold: 5%。

2.5 统计分析

采用 SPSS 软件(version25.0; IBM, Armonk NY, USA)进行。采用两独立
样本 T 检验(Student's t-test)分析变量是否有差异，双尾检验 P 值小于 0.05
5 为差异具有显著性。差异大小通过计算 Flod change(FC)值，FC>1.5 或 FC
<0.67 为差异显著。ROC (receiver operating characteristic curve) 分析用于
分析差异变量诊断价值大小。

3.结果

3.1 鉴定数量统计

10 国际脂质分类和命名委员会 (International Lipid Classification and
NomenclatureCommittee) 将脂类化合物分为 8 大类型，每个类型又可以根据
极性头部的不同分为不同的亚类 (lipid class)，每一亚类根据碳链饱和
度或长度等差异分为不同的分子 (lipid species)，因此构成了脂类化合物
大类-亚类-分子三级分类。

15 本实验正、负离子模式鉴定到的样本中的脂质化合物数量

表 17: 脂质亚类和分子鉴定数量

脂质亚类 (Lipid class)	脂质分子 (Lipid species)
25	821

正、负离子模式鉴定到的脂质亚类 (lipid class) 以及各类中鉴定到的
脂质分子 (lipid species) 数量的统计结果，见表 1 和图 10。

3.2 脂质差异分析

20 3.2.1 整体水平

将同一个样本中所有定量到的脂质分子的含量进行加和，即该样本的
脂质分子总含量。然后可以对不同组别样本的总含量进行比较，T 检验结
果显示 IH 组总脂质含量低于对照组 (P<0.01)。(见图 11)

3.2.2 亚类水平

将同一个样本中所有定量到的统一亚类脂质分子的含量进行加和，比较不同样本中脂质亚类的表达变化。T 检验结果显示 AcCa、Cer、CerG1、CerG2、CerG2GNAc1、CerG3、ChE、CL、GM3、LPC、LPE、MGDG、PA、PC、PE、phSM、PI、PS、SM 和 TG 在两组间含量存在差异 ($P < 0.05$)，其中 phSM 在 IH 组中含量高于对照组，其余皆低于对照组。Co、DG、LPI、So、WE 在两组间含量差异无显著性 ($P > 0.05$) (见表 18，图 12 和图 13)。

进一步采用 ROC 分析各差异脂质亚类的诊断价值，并计算 AUC 值。结果显示：Cer、ChE、LPC、LPE、PA、PC、PE、PI、PS 和 SM 的 AUC 值大于 0.700，并且 PA 的 AUC 值大于 0.8，具有良好的诊断价值 (见表 18)。

表 18：两组间不同亚类脂质表达差异

类别	平均值 IH	平均值 对照	SD IH	SD 对照	差异倍 数	P 值	AUC
AcCa	0.566	0.730	0.257	0.202	0.776	0.008	0.683
Cer	0.767	1.043	0.347	0.314	0.735	0.002	0.728
CerG1	0.187	0.251	0.101	0.083	0.746	0.010	0.688
CerG2	0.105	0.131	0.052	0.039	0.803	0.031	0.692
CerG2GNAc1	0.245	0.318	0.127	0.120	0.772	0.027	0.662
CerG3	0.014	0.018	0.009	0.006	0.779	0.040	0.655
ChE	851.707	1148.962	409.562	256.497	0.741	0.001	0.702
CL	0.068	0.084	0.028	0.019	0.807	0.010	0.682
Co	0.171	0.188	0.066	0.053	0.908	0.265	0.573
DG	10.493	12.532	5.347	4.702	0.837	0.121	0.633
GM3	0.621	0.739	0.222	0.197	0.839	0.032	0.642
LPC	51.859	66.396	17.496	12.767	0.781	<0.001	0.752
LPE	4.062	5.539	1.325	1.641	0.733	<0.001	0.758
LPI	0.075	0.078	0.017	0.016	0.968	0.571	0.557
MGDG	0.022	0.028	0.009	0.009	0.808	0.023	0.654
PA	1.845	3.703	1.451	1.791	0.498	<0.001	0.809
PC	399.514	535.430	147.477	106.452	0.746	<0.001	0.752
PE	13.120	16.880	6.148	3.279	0.777	0.004	0.737
phSM	1.958	1.748	0.435	0.317	1.120	0.035	0.623
PI	16.084	18.904	3.639	2.774	0.851	0.001	0.733
PS	610.154	721.305	144.829	134.417	0.846	0.003	0.728
SM	174.300	251.434	90.046	70.220	0.693	<0.001	0.733
So	0.269	0.237	0.091	0.082	1.139	0.145	0.608

TG	164.301	219.492	84.097	84.061	0.749	0.014	0.681
WE	0.072	0.064	0.040	0.032	1.122	0.410	0.542

3.2.3 脂质分子水平

两组间定性定量的 821 个脂质分子进行两样本 T 检验，结果显示 567 个脂质分子存在差异 ($P < 0.05$)，并进一步筛选差异倍数 (fold change, FC)，满足 $FC > 1.5$ 的差异分子有 6 个， $FC < 0.67$ 的有 130 个。最终以 T 检验 P 值 < 0.05 ，并且 $FC > 1.5$ 或 $FC < 0.67$ 为筛选条件，筛选到差异分子共 136 个。

进一步采用 ROC 分析各差异分子的诊断价值，并计算 AUC 值。结果显示：115 个差异分子 $AUC \geq 0.700$ ，其中 $AUC \geq 0.750$ 的差异分子有 53 个（见表 19）。其中 $AUC \geq 0.80$ 的差异分子有 9 个，分别为 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H、LPC(20:4)+HCOO。

表 19：婴幼儿血管瘤患儿的脂质分子指标与正常儿童的脂质分子指标之间存在显著性差异， $AUC \geq 0.75$ 的脂质分子。

分类	脂质分子	平均值_对照	Sd_对照	平均 IH	Sd_IH	差异倍数	P-值	AUC
PS	PS(39:4)-H	1.711	0.440	1.075	0.371	0.628	< 0.001	0.878
SM	SM(d45:6)+H	0.038	0.011	0.022	0.013	0.587	< 0.001	0.834
PC	PC(14:0/20:4)+HCOO	0.183	0.050	0.111	0.059	0.603	< 0.001	0.833
SM	SM(d20:0/18:1)+HCOO	0.413	0.155	0.235	0.116	0.570	< 0.001	0.831
PS	PS(49:4)-H	0.076	0.021	0.047	0.025	0.617	< 0.001	0.823
LPC	LPC(26:0)+HCOO	0.062	0.033	0.027	0.017	0.435	< 0.001	0.820
SM	SM(d20:0/16:0)+HCOO	6.307	2.062	3.844	1.858	0.609	< 0.001	0.810
PA	PA(50:4)-H	3.703	1.791	1.845	1.451	0.498	< 0.001	0.809
LPC	LPC(20:4)+HCOO	6.483	1.589	4.074	2.231	0.628	< 0.001	0.800
PC	PC(36:5)+H	0.347	0.100	0.229	0.105	0.660	< 0.001	0.795
LPC	LPC(20:1)+HCOO	0.054	0.018	0.035	0.016	0.639	< 0.001	0.787
PC	PC(38:8)+H	0.049	0.016	0.031	0.018	0.623	< 0.001	0.783
PC	PC(46:5)+H	0.013	0.004	0.008	0.005	0.635	< 0.001	0.783
PE	PE(18:0p/22:5)-H	0.068	0.021	0.045	0.021	0.661	< 0.001	0.781
SM	SM(d22:0/16:0)+HCOO	3.249	1.211	1.946	1.190	0.599	< 0.001	0.780
PC	PC(15:0/20:4)+HCOO	0.257	0.074	0.162	0.097	0.629	< 0.001	0.779
SM	SM(d18:0/20:4)+HCOO	0.032	0.015	0.017	0.014	0.538	< 0.001	0.778

LPC	LPC(22:4)+HCOO	0.084	0.024	0.054	0.031	0.642	<0.001	0.778
PI	PI(18:0/22:4)-H	0.114	0.035	0.075	0.038	0.655	<0.001	0.777
PC	PC(16:1/18:2)+HCOO	0.988	0.360	0.613	0.386	0.621	<0.001	0.776
PS	PS(40:4)-H	0.288	0.136	0.168	0.091	0.583	<0.001	0.773
Cer	Cer(d20:0/24:1)+H	0.007	0.003	0.004	0.002	0.590	<0.001	0.771
SM	SM(d37:0)+HCOO	0.132	0.057	0.077	0.049	0.586	<0.001	0.771
PC	PC(17:1/16:0)+HCOO	0.780	0.241	0.521	0.245	0.668	<0.001	0.769
SM	SM(d20:0/22:5)+HCOO	0.575	0.200	0.344	0.240	0.599	<0.001	0.769
PC	PC(44:11)+H	0.007	0.003	0.004	0.003	0.578	<0.001	0.767
SM	SM(d32:0)+HCOO	0.348	0.128	0.215	0.139	0.617	<0.001	0.766
LPC	LPC(22:1)+H	0.006	0.004	0.004	0.003	0.604	0.003	0.766
PC	PC(33:0e)+H	0.017	0.007	0.010	0.009	0.595	<0.001	0.766
SM	SM(d56:2+pO)+H	0.011	0.004	0.006	0.004	0.613	<0.001	0.765
SM	SM(d42:1)+HCOO	7.401	3.306	4.429	2.679	0.598	<0.001	0.765
LPC	LPC(17:1)+HCOO	0.062	0.023	0.040	0.020	0.651	<0.001	0.763
SM	SM(d17:0/18:2)+HCOO	0.153	0.052	0.092	0.063	0.599	<0.001	0.763
Cer	Cer(d18:1/24:0)+H	0.093	0.040	0.057	0.032	0.616	<0.001	0.761
SM	SM(d36:3)+HCOO	0.166	0.060	0.100	0.072	0.604	<0.001	0.760
AcCa	AcCa(14:2)+H	0.020	0.008	0.012	0.008	0.611	<0.001	0.759
Cer	Cer(d18:1/24:0+O)+H	0.002	0.001	0.001	0.001	0.634	<0.001	0.759
PE	PE(20:0p/20:4)-H	0.123	0.033	0.082	0.050	0.664	<0.001	0.759
LPC	LPC(26:1)+HCOO	0.018	0.005	0.012	0.008	0.634	<0.001	0.757
PC	PC(37:5)+H	0.089	0.037	0.058	0.032	0.651	0.001	0.757
SM	SM(d44:1)+HCOO	0.072	0.039	0.041	0.028	0.565	<0.001	0.757
Cer	Cer(d18:1/26:1)+H	0.005	0.002	0.003	0.002	0.659	<0.001	0.756
PE	PE(40:6e)+H	0.124	0.091	0.069	0.050	0.558	0.007	0.754
TG	TG(18:1/20:2/22:4)+NH ₄	0.224	0.105	0.136	0.097	0.607	0.001	0.753
SM	SM(d34:3)+H	0.041	0.018	0.026	0.015	0.627	<0.001	0.752
PE	PE(40:4)-H	0.254	0.059	0.169	0.095	0.664	<0.001	0.752
SM	SM(d22:0/18:2)+HCOO	0.560	0.225	0.357	0.211	0.638	<0.001	0.752
Cer	Cer(d18:0/22:0)+H	0.074	0.029	0.048	0.023	0.659	<0.001	0.752
SM	SM(d44:0)+HCOO	0.028	0.012	0.019	0.013	0.669	0.006	0.751
PI	PI(16:1/20:4)-H	0.013	0.004	0.008	0.005	0.669	0.001	0.751
PC	PC(20:3/20:4)+HCOO	0.297	0.107	0.191	0.107	0.643	<0.001	0.750
PE	PE(38:1p)-H	0.010	0.003	0.006	0.005	0.637	<0.001	0.750
SM	SM(d39:0)+HCOO	0.211	0.087	0.131	0.079	0.617	<0.001	0.750

拟合模型验证实施例

分别将阳性组与对照组第一例标本检测得到的代谢物含量代入上述蛋白组学模型、代谢组学模型、脂肪酸组学模型，得到 Y 值，得到预测结果。结果显示在四个模型中，IH 组和对照组标本的 Y 值均有明显差异，表明四个模型均有良好的预测效果。（详见下表 20）

5

表 20

模型	标本	Y 值	预测结果
swissport 蛋白组学-预测模型	IH 样本-1	3.656	阳性
	对照样本-1	-2.855	阴性
uniprot 蛋白组学-预测模型	IH 样本-1	6.371	阳性
	对照样本-1	-0.986	阴性
代谢组学-预测模型	IH 样本-1	0.191	阳性
	对照样本-1	-2.809	阴性
中长链脂肪酸-预测模型	IH 样本-1	23238.923	阳性
	对照样本-1	-119.474	阴性

验证实施例：

实施例 1-6

- 5 本实施例用于验证本发明得到的具有显著差异的脂肪酸指标能够区分婴幼儿血管瘤患者、正常儿童和新生儿红斑患者。具体实施例 1-6 的情况如下表 21 所示。

表 21

实施例	对应的检测对象	患病部位
实施例 1	婴幼儿血管瘤患者 01	肘窝
实施例 2	婴幼儿血管瘤患者 02	背部
实施例 3	新生儿红斑患者 01	头部
实施例 4	新生儿红斑患者 02	头部
实施例 5	正常儿童 01	无
实施例 6	正常儿童 02	无

- 10 实施例 1-6 的患者或正常儿童或新生儿红斑患者均在出生后对他们的脐带血样本按照上文记载的方法进行了本发明有关指标的检测，以下表 22 显示了具体的检测结果。

表 22 脐带血样本的脂肪酸检测结果

脂肪酸	实施例 1 (IH 患 儿 01)	实施例 3 (新生儿红 斑患儿 01)	实施例 5 (正常儿 童 01)	实 施 例 2 (IH 患 儿 02)	实施例 4(新 生儿红斑患 儿 02)	实 施 例 6 (正 常 儿 童 02)	IH 与正 常儿童 相比	IH 与新 生儿红 斑相比
C10:0	0.028729	0.017742	0.005644	0.050895	0.01759	0.0115453	高	高
C11:0	0.028122	0.010517	0.011587	0.042064	0.022055	0.0146453	高	高
C12:0	0.257488	0.138076	0.055995	0.28728	0.173222	0.1204446	高	高
C14:0	4.351606	2.855441	1.376344	3.941233	2.873807	1.5072576	高	高

C15:0	0.879939	0.770499	0.272857	1.137546	0.637028	0.2611202	高	高
C15:1N5	40.81086	27.47554	8.071184	35.76797	28.15836	19.382075	高	高
C16:0	161.7352	100.2018	52.09138	175.4939	122.9309	56.778036	高	高
C17:0	1.407512	0.720874	0.3251	1.048992	0.701315	0.3122798	高	高
C18:0	84.13666	44.8526	26.16085	105.8078	60.0022	25.229636	高	高
C18:2N6	427.1287	80.70468	80.06693	98.618	72.02917	69.109764	高	高
C20:0	6.136846	0.280865	0.141123	1.110242	0.433811	0.1408695	高	高
C20:3N3	0.463305	0.651841	0.235134	0.342892	0.59305	0.1529013	高	低
C20:5N3	2.780144	0.286709	0.071016	1.111225	0.338828	0.08811	高	高
C21:0	0.333794	0.073656	0.034127	0.127887	0.11605	0.0527508	高	高
C22:1N9	22.57718	6.348533	3.175789	28.52626	11.03295	2.7116273	高	高
C23:0	0.665975	0.057325	0.023877	0.334212	0.167604	0.0305484	高	高
C24:0	3.583151	0.32263	0.097446	1.345779	0.544029	0.1220033	高	高
C8:0	0.593575	0.042803	0.022378	0.107887	0.084731	0.0217722	高	高
总 MUFA	349.2461	143.8864	64.7684	161.6838	137.6948	69.29005	高	高
总 SFA	267.7383	156.2766	83.08047	292.8814	191.4751	86.04428	高	高

图 1 至图 8 显示了婴幼儿血管瘤患者与新生儿红斑患者病灶的生长情况。图 1 和图 2 显示了两位婴幼儿血管瘤患者在出生后 6 周时，分别在肘窝和背部显现出淡红色的红色斑片，与图 3 和图 4 的新生儿红斑患者的症状并不易区分；图 3 和图 4 显示了两位新生儿红斑患者在出生后 6 周时，枕部新生儿红斑也显现出淡红色的红色斑片；图 5 和图 6 显示了两位婴幼儿血管瘤患者在出生后 12 周时，肘窝和背部的婴幼儿血管瘤逐渐增大，颜色加深，表现为鲜红色肿物，高出皮面；而图 7 和图 8 显示两位新生儿红斑患者出生后 12 周时，枕部新生儿红斑保持不变或颜色消退。（注：同意参与实验的婴幼儿血管瘤患者家长，在患儿出生后 12 周前的未明显发病阶段，并未同意对脐带血样本显示异常的患儿提前开始针对 IH 的治疗。）

从表 22 可以看出，从他们的脐带血样本中检测本发明人发现的那些指标，能够做到提前筛选出婴幼儿血管瘤患者的准确诊断，为及时控制婴幼儿血管瘤患者的疾病发病和进展提供了可能。

实施例 7-37

本实施例用于验证本发明得到的具有显著差异的代谢物、蛋白质、脂质亚类物质和脂质分子指标能够区分婴幼儿血管瘤患者和正常儿童。具体检测结果见表 23-26。

表 23 实施例 7-16 脐带血样本的代谢物检测结果

代谢物	实施例 7 (IH 患儿 03)	实施例 8 (正常儿童 03)	IH 与正常儿童相比
(3-羧丙基)三甲基铵阳离子	510143.1	227093.9	高
α -D-(+)-塔罗糖	23263.73	15500.56	高
1-氨基环丙烷羧酸	188621.6	53239.43	高
1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	639233.5	186504.9	高
1-棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	28013391	5866421	高
1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	373926.7	113154.4	高
胆碱	227648.3	91692.5	高
DL-吡啶-3-乳酸	1300046	461850.9	高
甘油磷酸胆碱	1688828	671972.8	高
L-精氨酸	5502806	1172718	高
L-谷氨酸	240640.1	33478.38	高
L-苯丙氨酸	785222.5	311896.4	高
L-色氨酸	258068.4	88296.11	高
NG,NG-二甲基-L-精氨酸	2772705	953256.3	高
酪胺	1792274	781770.9	高
(S)-柠草酸	33227.41	4088.282	高
1-油酰基-L- α -溶血磷脂酸	639392.5	63903.35	高
1-棕榈酰溶血磷脂酸	124968.9	4535.698	高
α -倒捻子素	670186.4	310314.6	高
花生四烯酸 (无过氧化物)	1260791	284498.3	高
柠草酸	94447.07	1097.373	高
环己胺磺酸盐	24786.94	16467.89	高
D (-) - β -羟基丁酸	69074.85	34237.41	高
肌醇半乳糖苷	2440690	948031	高
甘油酸	137497.5	31005.86	高
L-天冬氨酸	143217.9	21282.67	高
L-肌肽	4436.155	71437.44	低
L-苹果酸	176454.5	5539.126	高
N-乙酰-L-天冬氨酸	69885.77	22113.51	高
N-乙酰神经氨酸	128129.9	16034.11	高
醋酸吡诺酮	223347.9	51205.17	高
磷酸胆碱	89380.63	19148.07	高
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	369254.4	48702.83	高
琥珀酸酯	101197.9	18696.45	高

续表 23

代谢物	实施例 9 (IH 患儿 04)	实施例 10 (正常儿童 04)	IH 与正常儿童相比
(3-羧丙基)三甲基铵阳离子	320168.9	232712.5	高
α -D-(+)-塔罗糖	53267.22	7886.056	高
1-氨基环丙烷羧酸	97254.68	69077.64	高
1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	345230.1	60107.51	高
1-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	225774.6	41495.52	高
1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	558217.3	109993.2	高

胆红素	850090.4	60025.95	高
胆碱	205465.2	138419.4	高
D-2-哌啶酸	454456.9	258992.6	高
DL-吡啶-3-乳酸	868161.1	200081.4	高
甘氨酸谷氨酸	53138.69	19522.78	高
甘油磷酸胆碱	1915716	865545.9	高
异麦芽糖	608459.3	72821.55	高
L-谷氨酸	152540.5	107752	高
L-色氨酸	180972.2	40983.08	高
NG,NG-二甲基-L-精氨酸	1639060	752907.1	高
苯乙酸	22581.97	30875.42	低
(S)-柠檬酸	70528.46	2136.355	高
1-油酰基-L- α -溶血磷脂酸	136196.3	22149.72	高
1-棕榈酰溶血磷脂酸	20645.84	4453.156	高
柠檬酸	43327.91	1825.697	高
D-蔗糖醇	884446.3	103468	高
肌醇半乳糖苷	4131153	482120	高
甘油酸	66956.89	49771.75	高
L-天冬氨酸	75412.97	28727.6	高
L-肌肽	27469.61	59068.78	低
L-苹果酸	73974.38	8678.877	高
N-乙酰-L-天冬氨酸	38754.87	20086.51	高
N-乙酰神经氨酸	86250.82	19123.33	高
磷酸烯醇酮	161323.2	55845.14	高
磷酸胆碱	61866.2	28427.71	高
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	202229	102070.7	高
琥珀酸酯	60314.99	20776.69	高

续表 23

代谢物	实施例 11 (IH 患儿 05)	实施例 12 (正常儿童 05)	IH 与正常儿童相比
(3-羧丙基)三甲胺阳离子	477843.8	242084.6	高
α -D-(+)-塔罗糖	90413.87	7239.133	高
1-氨基环丙烷羧酸	119348.5	57223.12	高
1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	220812.3	96530.61	高
胆红素	670075.3	113329.1	高
胆碱	207543.6	73401.95	高
D-2-哌啶酸	500009.2	277428	高
甘氨酸谷氨酸	44759.33	5740.529	高
甘油磷酸胆碱	1628916	520512.3	高
异麦芽糖	888043.1	68745.69	高
L-精氨酸	3287753	1150432	高
L-谷氨酸	192515.2	24290.34	高
L-苯丙氨酸	588987.8	415145.5	高
NG,NG-二甲基-L-精氨酸	1459399	969139.5	高
酪胺	1408081	998126.4	高
(S)-柠檬酸	32236.11	2769.362	高

1-棕榈酰溶血磷脂酸	9578.058	2482.588	高
α -倒捻子素	444288.8	409402.3	高
柠檬酸	43895.59	1026.309	高
D-半乳酸盐	9160.009	50016.55	低
D-蔗糖醇	1229530	167779.8	高
D(-)- β -羟基丁酸	105447.8	41209.4	高
肌醇半乳糖苷	5628013	478341.9	高
甘油酸	143317.8	23650.46	高
L-天冬氨酸	172437.8	16159.77	高
L-肌肽	27628.19	81544.39	低
L-苹果酸	84001.01	10688.66	高
N-乙酰-L-天冬氨酸	51911.12	14963.55	高
N-乙酰神经氨酸	118212.1	22109.31	高
酯酸炔诺酮	209976.5	111536.7	高
磷酸胆碱	46142.03	15933.69	高
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	252622.7	38283.66	高
琥珀酸酯	86850.85	17127.58	高

续表 23

代谢物	实施例 13 (IH 患儿 06)	实施例 14 (正常儿童 06)	IH 与正常儿童相比
(3-羧丙基)三甲基铵阳离子	629036.2	230257.3	高
α -D-(+)-塔罗糖	44115.07	16960.69	高
1-氨基环丙烷羧酸	94329.05	49168.4	高
1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	580831.1	179074.7	高
1-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	166464.6	59803.85	高
1-棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱	31923571	5171830	高
胆碱	307412.2	108971.7	高
DL-吡啶-3-乳酸	1837840	521566.6	高
甘油磷酸胆碱	1355195	692020.8	高
异麦芽糖	414269	152420.9	高
L-谷氨酸	140465.1	23508.76	高
L-苯丙氨酸	996992.2	401872.1	高
L-色氨酸	360420.5	103943	高
酪胺	2133112	973692.5	高
苯乙酸	20765.4	31707.5	低
(S)-柠檬酸	12353.27	4792.731	高
α -倒捻子素	916127.6	231627.4	高
环己胺磺酸盐	48629.76	15112.53	高
D-半乳酸盐	31600.3	55556.12	低
肌醇半乳糖苷	3007417	982875.2	高
甘油酸	79903.29	27278.19	高
L-天冬氨酸	102114.2	11808.49	高
L-肌肽	38562.33	112370.8	低
L-苹果酸	102599.6	6392.867	高
N-乙酰-L-天冬氨酸	38679.11	13727.85	高
N-乙酰神经氨酸	176493.9	22262.77	高

磷酸胆碱	58819.83	20118.58	高
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	339402.5	50557.39	高
琥珀酸酯	58534.13	13912.63	高

续表 23

代谢物	实施例 15 (IH 患儿 07)	实施例 16 (正常儿童 07)	IH 与正常儿童相比
α -D-(+)-塔罗糖	21646.92	13619.36	高
1-氨基环丙烷羧酸	128914.9	53073.99	高
胆碱	203330	97026.51	高
D-2-吡啶酸	467372	325019.8	高
甘氨酸谷氨酸	36759.24	7489.737	高
甘油磷酸胆碱	1885700	653829.6	高
L-谷氨酸	224648.1	24824.15	高
NG,NG-二甲基-L-精氨酸	1475795	559897.5	高
(S)-柠草酸	16108.88	5697.663	高
1-油酰基-L- α -溶血磷脂酸	139287.4	26931.92	高
1-棕榈酰溶血磷脂酸	15066.68	3648.164	高
花生四烯酸 (无过氧化物)	428874.9	290231.9	高
柠草酸	32548.69	1109.416	高
肌醇半乳糖苷	1459116	865594.7	高
甘油酸	93033.19	46310.2	高
L-天冬氨酸	101596.3	19824.56	高
L-肌肽	15087.77	65887.83	低
L-苹果酸	41259.35	11124.48	高
N-乙酰-L-天冬氨酸	44439.19	15711.84	高
N-乙酰神经氨酸	71809.25	27744.24	高
磷酸胆碱	62950	20583.36	高
sn-甘油-3-磷酸乙醇胺	238898.5	55692.48	高
琥珀酸酯	45201.87	17689.08	高

表 24 实施例 17-26 脐带血样本的蛋白质检测结果

蛋白质	实施例 17 (IH 患儿 08)	实施例 18 (IH 患儿 08)	IH 与正常儿童相比
COLEC10	489637.08	37176.48	高
CPQ	50232.41	6951.64	高
LDHB	80543.82	37105.88	高
ACAN	345978.53	34287.12	高
CPN1	174232.73	315119.13	低
PROC	86069.12	140235.3	低
SUPT6H	27748.59	10059.42	高
BCAR3	497794	318584.44	高
SOX30	122983.34	250598.77	低
PON1	884588.38	1645950.4	低
IGKV1D-16	403878.31	244457.31	高

COMP	56597.46	34517.18	高
FUCA2	31612.46	121781.38	低
HLA-B	11852718	8710737	高
FKBP1A	26359.98	52192.52	低
SAA1	17142.71	103461.22	低
PGD	153134.02	72877.83	高
IGKV6-21	345471.18	243696.84	高
C1QA	1679422	1406025.3	高
APP	27362.17	22903.19	高

续表 24

蛋白质	实施例 19 (IH 患儿 09)	实施例 20 (IH 患儿 09)	IH 与正常儿童相比
COLEC10	1694103.5	30962.67	高
ACAN	2405567.3	22159.97	高
KRT1	1201667.6	338370.22	高
POSTN	38748.93	92234.64	低
LAMA5	91258.05	325520.4	低
CPN1	176122.81	312381.63	低
PROC	59420.95	167681.98	低
BCAR3	453915.63	322910.13	高
SOX30	46228.37	212304.75	低
PROZ	50152.57	159895.33	低
IGKV1D-16	423852.69	223151.53	高
PMFBP1	36022	57853.33	低
FGFBP2	212745.72	26039.64	高
HSPE1	919539	7279872.4	低
PGD	574242.25	92360.25	高
SOD1	66378.97	48647.85	高
COTL1	36463.08	108060.94	低
CAT	66668.719	1332205.3	低
PROS1	232601.3	191883.78	高
CD5L	288586.03	124116.71	高
HMFT1766	703811.06	574892.5	高

续表 24

蛋白质	实施例 21 (IH 患儿 10)	实施例 22 (IH 患儿 10)	IH 与正常儿童相比
ACAN	2584658.5	41713.85	高
KRT1	2446204.3	166468.95	高
ARHGDIB	12051.3	872110.06	低
PROC	75541.1	141050.69	低
C1S	849727.19	1133271.1	低
SUPT6H	29087.84	15165.92	高
BCHE	139511.2	335381.53	低
C1R	269981.13	395077.63	低

PROZ	51921.99	105892.16	低
IGKV1D-16	390209.81	248376.56	高
COMP	64995.19	41509.69	高
HSPE1	35990.05	15256183	低
CDH1	33020.29	57182.13	低
ISLR	11837.14	34257.99	低
CORO1A	50342.75	81949.86	低
ZYX	65370.4	108204.31	低
A0A1W6IYJ2	153517.8	2168239.5	低
PRDX1	75655.39	284166.06	低
CAT	41240.133	743673.63	低
PROS1	284338.66	197126.7	高
CD5L	248540.08	146032.84	高
HMFT1766	665014.5	493370.72	高
KRT2	317589	32842.34	高

续表 24

蛋白质	实施例 23 (IH 患儿 11)	实施例 24 (IH 患儿 11)	IH 与正常儿童相比
COLEC10	3388055.3	40016.11	高
POSTN	41532.77	92365.08	低
PROC	56539.59	149606.16	低
C1S	742738.81	966209.13	低
SUPT6H	32310.08	10553.28	高
BCAR3	502538.63	216837.97	高
BCHE	166995.64	277742.38	低
SOX30	121270.22	233738.78	低
C1R	289904.19	359219.97	低
IGKV1D-16	425436.22	264957.34	高
APOC3	3651022.5	5632990.5	低
GSN	505719.47	866859.94	低
SELL	121987.74	159236.16	低
CDH1	24045.53	90848.18	低
ZYX	30331.08	128526.67	低
SORL1	5664647.5	971401.38	高
FAM3C	13536.82	18625.73	低
CST6	22128.1	88522.59	低
PRDX1	186841.38	559074.75	低
C1QA	1726583	1364217.3	高
APP	45928.97	21351.4	高

续表 24

蛋白质	实施例 25 (IH 患儿 12)	实施例 26 (IH 患儿 12)	IH 与正常儿童相比
KRT1	457461.5	223820.53	高
LAMA5	93517.72	1558859.5	低
HPX	1283580.4	2786933.8	低
CFHR4	312037.53	48870.82	高
PROZ	45383.84	90516.25	低
IGKV1D-16	384415.78	55965.74	高
SELENOP	221991.19	147792.09	高
PMFBP1	37402.39	46928.19	低
GSN	726584.06	1053384.4	低
SELL	106793.16	190474.09	低
HLA-B	10611360	6585273.5	高
FKBP1A	19399.96	34309.7	低
PGD	212678.84	31996.6	高
SOD1	71198.32	42425.97	高
ISLR	19732.98	29068.05	低
RLBP1	475881.03	197928.81	高
IDH1	55569.85	13489.66	高
IGKV6-21	1081120.9	129328.91	高
FAM3C	6287.55	27064.79	低
CST6	36840.92	47662.6	低
COTL1	60569.28	113931.08	低
PIGR	812006.8	209093.87	高
HMFT1766	560376.88	462474.25	高
KRT2	43344.047	16670.71	高

表 25 实施例 27-32 脐带血样本的脂质亚类物质检测结果

脂质亚类	实施例 27 (IH 患儿 13)	实施例 28 (正常儿童 13)	实施例 29 (IH 患儿 14)	实施例 30 (正常儿童 14)	实施例 31 (IH 患儿 15)	实施例 32 (正常儿童 15)	IH 与正常 儿童相比
AcCa	0.321158	1.064138	0.321049	0.896335	0.314356	0.918663	低
Cer	0.351728	1.533944	0.546616	1.720177	0.379785	1.507481	低
CerG1	0.07868	0.381009	0.104414	0.370528	0.066404	0.361331	低
CerG2	0.040803	0.191394	0.05011	0.174356	0.051909	0.191599	低
CerG2GN Ac1	0.100713	0.455635	0.113086	0.444541	0.11744	0.465601	低
CerG3	0.004797	0.029168	0.005124	0.022737	0.005923	0.019632	低
ChE	380.889	1477.079	353.2145	1357.131	378.9874	1299.011	低
CL	0.048121	0.115846	0.036232	0.087427	0.028412	0.114302	低
GM3	0.412922	0.764051	0.536102	0.8271	0.43535	0.839201	低
LPC	30.01321	76.91753	33.96081	84.09475	31.96249	78.38407	低
LPE	2.140922	5.229405	2.496672	5.956277	2.860132	5.781476	低
MGDG	0.010424	0.03236	0.010329	0.032346	0.01034	0.033013	低
PA	0.683589	3.869103	0.417211	6.172396	0.520085	4.368819	低

PC	212.0522	629.5946	252.3592	685.9719	214.5748	589.463	低
PE	6.947867	20.06681	6.812983	19.2329	6.519104	18.61558	低
phSM	2.517173	1.669277	2.425129	1.918006	2.597779	2.024251	高
PI	12.00532	22.26124	13.68311	19.8602	12.94378	19.11935	低
PS	489.2272	758.3536	480.6222	782.0371	553.1318	734.6101	低
SM	78.72611	346.3847	71.48079	328.4313	80.3259	316.4796	低
TG	107.5121	342.3344	117.0316	343.6731	57.17036	407.0348	低

表 26 实施例 33-36 脐带血样本的脂质分子检测结果

脂质分子	实 施 例 33 (IH 患 儿 16)	实施例 34 (正常 儿童 16)	实施例 35 (IH 患 儿 17)	实施例 36 (正 常儿童 17)	IH 与 正 常 儿童相比
PS(39:4)-H	0.65898	2.773197	0.505236	1.562799	低
SM(d45:6)+H	0.008445	0.042886	0.003311	0.032579	低
PC(14:0/20:4)+HCOO	0.052594	0.30468	0.060199	0.216308	低
SM(d20:0/18:1)+HCOO	0.154861	0.475846	0.091844	0.605941	低
PS(49:4)-H	0.010045	0.136636	0.006305	0.057244	低
LPC(26:0)+HCOO	0.006137	0.112732	0.008202	0.083598	低
SM(d20:0/16:0)+HCOO	2.373884	4.600755	2.028368	10.25497	低
PA(50:4)-H	0.465445	2.706362	0.758617	8.060536	低
LPC(20:4)+HCOO	1.486188	8.882914	2.65547	6.922193	低
PC(36:5)+H	0.135514	0.498213	0.180945	0.419179	低
LPC(20:1)+HCOO	0.020232	0.054994	0.034078	0.069364	低
PC(38:8)+H	0.016202	0.073509	0.022128	0.062792	低
PC(46:5)+H	0.004694	0.021572	0.002089	0.014555	低
PE(18:0p/22:5)-H	0.025236	0.103705	0.044721	0.07165	低
SM(d22:0/16:0)+HCOO	0.934436	2.625851	0.705129	5.44385	低
PC(15:0/20:4)+HCOO	0.05268	0.433913	0.042367	0.33059	低
SM(d18:0/20:4)+HCOO	0.002063	0.02705	0.00094	0.068781	低
LPC(22:4)+HCOO	0.035659	0.150585	0.031885	0.082646	低
PI(18:0/22:4)-H	0.048502	0.15303	0.080136	0.127058	低
PC(16:1/18:2)+HCOO	0.180617	1.099495	0.132978	1.078421	低
PS(40:4)-H	0.079248	0.523989	0.018216	0.26626	低
Cer(d20:0/24:1)+H	0.002263	0.008674	0.001705	0.006754	低
SM(d37:0)+HCOO	0.032263	0.131899	0.01664	0.215812	低
PC(17:1/16:0)+HCOO	0.316828	1.431112	0.243384	0.90886	低
SM(d20:0/22:5)+HCOO	0.107566	0.60368	0.16029	0.893717	低
PC(44:11)+H	0.001781	0.007933	0.000836	0.008616	低
SM(d32:0)+HCOO	0.074281	0.363346	0.083426	0.671339	低
LPC(22:1)+H	0.001862	0.007073	0.003268	0.006216	低
PC(33:0e)+H	0.001795	0.025562	0.003189	0.021722	低
SM(d56:2+pO)+H	0.003127	0.014044	0.004206	0.013686	低
SM(d42:1)+HCOO	2.109844	9.187529	1.48469	13.52494	低

LPC(17:1)+HCOO	0.016819	0.124613	0.027881	0.061764	低
SM(d17:0/18:2)+HCOO	0.022482	0.205564	0.019586	0.240992	低
Cer(d18:1/24:0)+H	0.034595	0.105274	0.041222	0.097188	低
SM(d36:3)+HCOO	0.021995	0.209217	0.03407	0.234692	低
AcCa(14:2)+H	0.009365	0.017994	0.013856	0.02766	低
Cer(d18:1/24:0+O)+H	0.000219	0.002624	0.001069	0.002788	低
PE(20:0p/20:4)-H	0.043925	0.117114	0.034398	0.135764	低
LPC(26:1)+HCOO	0.00197	0.028354	0.002493	0.014764	低
PC(37:5)+H	0.018959	0.138687	0.017524	0.108174	低
SM(d44:1)+HCOO	0.015268	0.093548	0.010586	0.124478	低
Cer(d18:1/26:1)+H	0.002071	0.005326	0.002575	0.005759	低
PE(40:6e)+H	0.052156	0.35594	0.037536	0.159764	低
TG(18:1/20:2/22:4)+NH4	0.068634	0.269178	0.029737	0.202736	低
SM(d34:3)+H	0.013771	0.051332	0.014828	0.063531	低
PE(40:4)-H	0.035489	0.245829	0.025996	0.254869	低
SM(d22:0/18:2)+HCOO	0.137212	0.421372	0.097646	1.111903	低
Cer(d18:0/22:0)+H	0.042999	0.07261	0.041678	0.073546	低
SM(d44:0)+HCOO	0.009909	0.026304	0.001866	0.032173	低
PI(16:1/20:4)-H	0.001363	0.01667	0.006786	0.011267	低
PC(20:3/20:4)+HCOO	0.108377	0.278518	0.143706	0.503058	低
PE(38:1p)-H	0.000607	0.014607	0.001942	0.010799	低
SM(d39:0)+HCOO	0.056764	0.245858	0.037246	0.356859	低

实施例 37:

本实施例用于说明本发明的指标用于监测 IH 进展以及药物的治疗效果的用途。

- 5 如图 9 所示：左上眼睑婴幼儿血管瘤口服普萘洛尔后瘤体消退情况。
 (A) 开始口服普萘洛尔前，瘤体增生明显；(B) 口服普萘洛尔 1 个月，瘤体逐渐消退；(C) 口服普萘洛尔 12 月，IH 基本消失，开始停药；(D) 停药 2 月，IH 反弹生长。

10 表 27：IH 患儿口服普萘洛尔前后，外周血中脂肪酸 C20:0、C22:6N3 浓度的变化。

治疗史	C20:0 (μg/ml)	C22:6N3 (μg/ml)
开始治疗前	1.58	12.30

口服普萘洛尔 1 月	0.67	9.71
口服普萘洛尔 12 月	0.57	7.77
停药 2 月	0.99	8.66

从表 27 可以看出，本发明的脂肪酸指标，完全能够有效监测 IH 进展情况以及药物的治疗效果。

5 尽管已经详细描述了本公开的主题及其优点，但应该理解，在不脱离由所附权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下，可以进行各种改变、替换和变更。此外，本申请的范围不旨在限于说明书中描述的用途、物质组成、试剂盒、方法和步骤的特定实施方案。本领域普通技术人员将从所公开主题的公开内容中容易地理解，根据本公开的主题，可以使用执行与

10 本文所述的相应实施方案基本相同的功能或实现基本相同的结果的现有或将会发展的用途、物质组成、试剂盒、方法或步骤。因此，所附权利要求旨在在其范围内包括这样的用途、物质组成、试剂盒、方法或步骤。

在本申请中引用了专利、专利申请、出版物、产品描述和方案，其公开内容出于所有目的通过引用整体并入本文。

权 利 要 求

1. 组合物在制备诊断婴幼儿血管瘤和/或监测其进展及预后的药物中的应用，其特征在于，所述组合物至少包括以下四组物质中的一组：

5 (1) 脂肪酸，其中，所述脂肪酸为总脂肪酸或总饱和脂肪酸或总单不饱和脂肪酸或者为选自 C10:0、C11:0、C12:0、C14:0、C15:0、C15:1N5、C16:0、C17:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:3N3、C20:5N3、C21:0、C22:1N9、C23:0、C24:0 和 C8:0 的脂肪酸所组成的组中的至少一种；

(2) 代谢物，其中，所述代谢物为选自(3-羧丙基)三甲基铵阳离子、
10 α -D-(+)-塔罗糖、1-氨基环丙烷羧酸、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、1-硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、胆红素、胆碱、D-2-哌啶酸、DL-吡啶-3-乳酸、甘氨酸谷氨酸、甘油磷酸胆碱、异麦芽糖、L-精氨酸、L-谷氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸、NG,NG-二甲基-L-精氨酸、酪胺、苯乙酸、(S)-柠苳酸、1-油酰基-L- α -溶血
15 磷脂酸、1-棕榈酰溶血磷脂酸、 α -倒捻子素、花生四烯酸（无过氧化物）、柠苳酸、环己胺磺酸酯/盐、D-半乳酸酯/盐、D-苏糖醇、D(-)- β -羟基丁酸、肌醇半乳糖苷、甘油酸、L-天冬氨酸、L-肌肽、L-苹果酸、N-乙酰-L-天冬氨酸、N-乙酰神经氨酸、醋酸炔诺酮、磷酸胆碱、sn-甘油-3-磷酸乙醇胺和琥珀酸酯/盐所组成的组中的至少一种；

20 (3) 蛋白质，其中，所述蛋白质选自 COLEC10、CPQ、LDHB、ACAN、KRT1、ARHGDIB、POSTN、LAMA5、CPN1、PROC、C1S、HPX、SUPT6H、BCAR3、BCHE、SOX30、C1R、PON1、CFHR4、PROZ、IGKV1D-16、APOC-3、COMP、SELENOP、PMFBP1、GSN、SELL、FUCA2、HLA-B、FGFBP2、FKBP1A、HSPE1、SAA1、PGD、CDH1、SOD1、ISLR、CORO1A、ZYG、
25 RLBP1、IDH1、IGKV6-21、SORL1、FAM3C、CST6、COTL1、PIGR、A0A1W6IYJ2、PRDX1、CAT、PROS1、CD5L、HMFT1766、C1QA、KRT2 和 APP 所组成的组中的至少一种；和

(4) 脂质亚类物质或脂质分子, 其中, 所述脂质亚类物质选自由乙酰肉毒碱、神经酰胺、单糖基神经酰胺、双糖基神经酰胺、糖基神经酰胺系列、三糖基神经酰胺、胆固醇酯、心磷脂、神经节苷脂、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、单半乳糖二酰甘油酯、磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、植物鞘氨醇、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂和甘油三酯所组成的组中的至少一种, 并且其中所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H、LPC(20:4)+HCOO、PC(36:5)+H、LPC(20:1)+HCOO、PC(38:8)+H、PC(46:5)+H、PE(18:0p/22:5)-H、SM(d22:0/16:0)+HCOO、PC(15:0/20:4)+HCOO、SM(d18:0/20:4)+HCOO、LPC(22:4)+HCOO、PI(18:0/22:4)-H、PC(16:1/18:2)+HCOO、PS(40:4)-H、Cer(d20:0/24:1)+H、SM(d37:0)+HCOO、PC(17:1/16:0)+HCOO、SM(d20:0/22:5)+HCOO、PC(44:11)+H、SM(d32:0)+HCOO、LPC(22:1)+H、PC(33:0e)+H、SM(d56:2+pO)+H、SM(d42:1)+HCOO、LPC(17:1)+HCOO、SM(d17:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:1/24:0)+H、SM(d36:3)+HCOO、AcCa(14:2)+H、Cer(d18:1/24:0+O)+H、PE(20:0p/20:4)-H、LPC(26:1)+HCOO、PC(37:5)+H、SM(d44:1)+HCOO、Cer(d18:1/26:1)+H、PE(40:6e)+H、TG(18:1/20:2/22:4)+NH₄、SM(d34:3)+H、PE(40:4)-H、SM(d22:0/18:2)+HCOO、Cer(d18:0/22:0)+H、SM(d44:0)+HCOO、PI(16:1/20:4)-H、PC(20:3/20:4)+HCOO、PE(38:1p)-H 和 SM(d39:0)+HCOO 所组成的组中的至少一种。

2. 根据权利要求 1 所述的应用, 其特征在于, 所述脂肪酸为所述(1)中限定的脂肪酸中的至少 2 种; 所述代谢物为所述(2)中限定的代谢物中的至少 2 种; 所述蛋白质为所述(3)中限定的蛋白质中的至少 2 种; 或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述(4)中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的至少 2 种。

3. 根据权利要求 1 所述的应用, 其特征在于, 所述脂肪酸为所述(1)中限定的脂肪酸中的至少 3 种; 所述代谢物为所述(2)中限定的代谢物中

的至少 3 种；所述蛋白质为所述（3）中限定的蛋白质中的至少 3 种；或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述（4）中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的至少 3 种。

4. 根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述脂肪酸为所述（1）
5 中限定的脂肪酸中的 1 种至 6 种；所述代谢物为所述（2）中限定的代谢物中的 1 种至 6 种；或者所述蛋白质为所述（3）中限定的蛋白质中的 1 种至 6 种；或者所述脂质亚类物质或脂质分子为所述（4）中限定的脂质亚类物质或脂质分子中的 1 种至 6 种。

5. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的应用，其中所述（1）中的脂肪
10 酸选自 C8:0、C10:0、C11:0、C16:0、C20:0、C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中；所述（2）中的代谢物选自胆碱、1-氨基环丙烷羧酸、1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、D-2-哌啶酸、DL-吡啶-3-乳酸、甘氨酸、L-谷氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸、酪氨酸、甘油酸、环己基氨基磺酸酯、D-半乳糖酯/盐和 sn-甘油-3-磷酸酰乙醇胺所组成的组中；所述
15 （3）蛋白质选自 HSPE1、PGD、CDH1、ISLR、CPQ、IDH1、PIGR、POSTN、PROC、PROZ、PMFBP1、SELL、A0A1W6IYJ2、CAT、PROS1、CD5L、C1QA、KRT1 和 FGFBP2 所组成的组中；或所述（4）脂质亚类物质选自 Cer、ChE、LPC、LPE、PA、PC、PE、PI、PS 和 SM 所组成的组中，所述脂质分子选自 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO、
20 SM(d20:0/18:1)+HCOO、PS(49:4)-H、LPC(26:0)+HCOO、SM(d20:0/16:0)+HCOO、PA(50:4)-H 和 LPC(20:4)+HCOO 组成的组中。

6. 根据权利要求 5 所述的应用，其中所述（1）中的脂肪酸选自 C20:5N3、C22:1N9、C23:0 和 C24:0 所组成的组中；

所述（2）中的代谢物选自 1-肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱、甘氨酸
25 谷氨酸、L-苯丙氨酸、DL-吡啶-3-乳酸、L-色氨酸和甘油酸所组成的组中；

所述（3）蛋白质选自 HSPE1、CDH1、ISLR、IDH1、COTL1 和 FGFBP2 所组成的组中；或

所述(4)脂质亚类物质选自由 LPC、LPE、PA、PC 和 PE 所组成的组中或所述脂质分子选自由 PS(39:4)-H、SM(d45:6)+H、PC(14:0/20:4)+HCOO 和 SM(d20:0/18:1)+HCOO 组成的组中。

7. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的应用, 其中所述(1)中的脂肪酸
5 选自由 C10:0、C14:0、C16:0、C18:0、C18:2N6、C20:0、C20:1N9、C20:5N3、C22:1N9、C24:0 和 C8:0 所组成的组中。

8. 根据权利要求 7 中任意一项所述的应用, 其中所述(1)中的脂肪酸选自由 C10:0、C16:0、C20:0、C20:5N3 和 C22:1N9 所组成的组中。

9. 一种检测试剂盒, 所述试剂盒包括权利要求 1-8 中任意一项所述的
10 组合物和使用该试剂盒的说明书。

10. 根据权利要求 9 所述的检测试剂盒, 其中, 所述试剂盒检测的样品选自受试者全血、血浆、血清、淋巴细胞悬浮液、脑脊液、骨髓、胸腔积液、尿液、唾液和腹腔积液所组成的组中。

11. 根据权利要求 9 所述的检测试剂盒, 其中, 所述试剂盒检测的样品
15 选自脐带血和外周血所组成的组中。

12. 根据权利要求 9 所述的检测试剂盒, 其中, 所述试剂盒为干血斑块试剂盒。

13. 一种治疗婴幼儿血管瘤的药物, 所述药物包括调节选自 LDHB、KRT1、BCHE、CFHR4、CPQ、APOC-3、ARHGDIB 和 LAMA5 的表达的
20 物质。