

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01358

• 研究快报 •

Bayes 分类器在肺癌自身抗体多标记联合诊断中的应用

刘岩, 常文军, 曹广文*

第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 建立基于 Bayes 分类器的肺癌预测模型, 探讨并评价该模型的预测效果。**方法** 以前期筛选出的 6 个噬菌体展示肽与 90 例肺癌患者血清及 90 例正常对照血清的反应数据为基础, 应用 BinReg 2.0 软件实现数据分析, 建立 Bayes 肺癌预测模型, 并利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价比较 Bayes 预测模型与 Logistic 回归模型、主成分回归模型、支持向量机模型分类预测效果。**结果** Bayes 肺癌预测模型的灵敏度为 92.00%, 特异度为 96.00%, 能够较好地区分肺癌患者与正常对照。**结论** Bayes 数学预测模型可较准确地预测受检者患肺癌的概率。

[关键词] 肺肿瘤; 预测模型; Bayes 分类器; 生物学肿瘤标记

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)12-1358-07

Application of Bayesian classifier in diagnosis of lung cancer by multiple autoantibody biomarkers

LIU Yan, CHANG Wen-jun, CAO Guang-wen*

Department of Epidemiology, School of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To establish a Bayesian classifier-based lung cancer prediction model, and to discuss its predictive efficiency. **Methods** Using the reaction data of previously screened 6 phage peptide clones with the sera of 90 lung cancer patients and 90 healthy controls, we established a Bayesian classifier-based lung cancer prediction model, with the data analyzed by BinReg 2.0 software. The predictive efficiencies of different models (Bayesian classifier-based prediction model, Logistic regression, principal component regression, and support vector machine) were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The sensitivity and specificity of Bayesian classifier-based lung cancer prediction model were 92.00% and 96.00%, respectively. And the model satisfactorily distinguished lung cancer patients and healthy controls. **Conclusion** Our Bayesian classifier-based lung cancer prediction model can accurately predict the risk of lung cancer.

[Key words] lung neoplasms; prediction model; Bayes classifier; biological tumor markers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(12):1358-1364]

肺癌是我国目前发病率最高的恶性肿瘤之一, 其发病隐匿, 病死率极高, 每年约有 40 万例患者死亡^[1]。肺癌患者的 5 年生存率总体低于 13%, 但 I 期肺癌术后生存率可达 92%^[2]。目前发现的肺癌中多数已经属于中晚期, 因此有效治疗肺癌的关键在于早期诊断。目前肺癌血清学早期诊断标记物的敏感性和特异性在 50%~90%^[3]。由于不同类型的肿瘤细胞可以出现不同的肿瘤标记物, 而相同类型的肿瘤细胞也可以产生 2 种以上的肿瘤标记物, 因此单项检测肿瘤标记物的灵敏度和特异度均不理

想。临床上常用联合检测方法来早期诊断肿瘤, 其主要是并联诊断(任意一个肿瘤标记物血清浓度超过参考值即判断为恶性肿瘤)和串联诊断(所有肿瘤标记物血清浓度均超过参考价值时才判断为恶性肿瘤)。然而, 串联诊断可以提高诊断特异度但降低了诊断敏感度, 并联诊断则会提高诊断敏感度但特异度降低。

目前, 随着生物信息学的广泛应用, 数据挖掘技术中的分类和预测方法能够从已知的历史数据中自动推导出给定数据的推广描述, 从而能对未来数

[收稿日期] 2013-02-27 **[接受日期]** 2013-07-19

[基金项目] 上海市登山计划重大课题(06DZ19503). Supported by Mountain Climbing Project of Shanghai Municipality (06DZ19503).

[作者简介] 刘岩, 博士生, 助教. E-mail: verayanliuyan@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

据进行预测或分类。在应变量为二分类(设类别为 ω_1 和 ω_2) 的判定中, 通常是使用 Logistic 回归法确定最佳模型, 当回归模型中有 P 个自变量时, 那么在不考虑交互作用的情况下可考虑的模型数量为 2^P , 哪一个模型是最佳模型事先并不知晓, 即模型本身的不确定性。同时, 无论采用向前变量筛选法, 还是采用向后变量筛选法或逐步变量筛选法, 由于数据的部分信息被用于人为的指定而未考虑模型本身的不确定性, 进而导致所建模型的效能及预测能力均减弱, 这是频率统计建立模型的一个弱点。

贝叶斯(Bayes)判别方法是把先验信息与样本信息相结合而形成后验信息, 利用后验概率判断已知对象属于某一类的概率, 再选择最大的后验概率的分类作为该已知对象的所属分类。

$$\text{后验概率 } P(\omega_i | x) = \frac{p(x | \omega_i) P(\omega_i)}{p(x)}$$

其中, $p(x | \omega_i)$ 为 ω_i 关于 x 的似然函数, 表明类别状态为 ω_i 时的 x 的概率密度函数; $P(\omega_i)$ 为先验概率, 由先验知识获得; $p(x) = \sum_{i=1}^2 p(x | \omega_i) P(\omega_i)$ 为证据因子, 保证各类别的后验概率的总和为 1。

例如: 某个待查血清的分类向量 $(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6)$ 属于正常分类的后验概率是 0.3, 属于肺癌分类的后验概率是 0.7, 因此该血清归类为肺癌血清的概率分类。

Bayes 模型是一种将模型本身的不确定性考虑在内的统计分析方法, 它固有的模型选择特点是通过选择并评价一系列不同的子模型, 基于所有子模型的平均值而获得推论, 综合考虑了模型及参数的先验信息和样本提供的信息, 其分析更具科学性^[4]。目前 Bayes 双变量回归模型已经应用于芯片研究^[5]、大肠癌自身抗体肿瘤标记物研究^[6]、肺癌多蛋白联合检测研究^[7]等。

同时, 越来越多学者发现癌症患者体内所产生的针对肿瘤的自身抗体具有潜在的早期诊断价值^[8]。本实验室在前期的肺癌标记物筛选工作中, 利用肿瘤自身抗体标记物建立了有效的肺癌诊断方法^[9], 具体步骤为: (1) 采用 T7 噬菌体展示肽库技术, 构建了肺癌噬菌体展示肽库。(2) 应用 ELISA 方法对肺癌肽库中的噬菌体肽进行筛选, 得到 22 个与肺癌患者血清反应性高而与正常人血清反应性低的分子标记群。(3) 应用随机森林法, 对 22 个不

同噬菌体的筛选效力排序, 选择其中效力高的 6 个检测噬菌体(72、91、96、252、286、290 号)。(4) 应用此 6 个噬菌体与训练组血清反应的数据集, 建立 Logistic 回归预测模型。(5) 采用验证组血清反应数据集评估预测模型的准确率。

本研究拟将上述步骤(4)中的 Logistic 回归模型改为 Bayes 双变量回归模型, 以 6 个噬菌体与训练组血清、验证组血清的反应数据作为实验数据, 构建此 6 个生物标记联合检测 Bayes 数学分类模型, 并比较不同分类模型在肺癌诊断中的效果。

1 材料和方法

1.1 实验数据 应用本实验室前期工作获得的肺癌噬菌体反应数据集, 构建并验证 Bayes 分类预测模型的可行性及有效性。该数据集(附表)由能够与肺癌血清及正常血清区别反应的 6 个噬菌体(72、91、96、252、286、290 号)与 180 例血清样本反应的数据构成, 其中 90 例血清样本为肺癌患者血清, 90 例为正常人对照血清(年龄、性别与 90 例肺癌患者相匹配)。本研究选取的肺癌患者血液样本来自第二军医大学长海医院呼吸科, 肺癌血样于未化疗的肺癌患者术前取得, 采集时间为 2007 年 8 月至 2009 年 7 月。所有肺癌病例均经过组织病理学诊断, 病理类型及分期分别依据最新 WHO 肺癌组织分类标准及第 6 版肺癌 UICC 分期标准; 对照组血液样本来自第二军医大学长海医院体检中心的健康人群。所有采集的血液样本置于干燥管中, 室温放置至血细胞收缩与血清分离, 收集血清于 -20°C 保存备用。具体血液样本处理及实验方法参见文献^[9]。研究得到第二军医大学长海医院伦理委员会同意、患者知情同意。

1.2 应用训练组血清反应数据集建立 Bayes 双变量回归联合检测数学模型 将收集到的血清按肺癌患者入组的时间先后排序设为 1~90 号肺癌血清, 取前 50 例肺癌病例(1~50 号)纳入训练组, 另外, 随机抽取 50 例对照血清纳入训练组。汇总 6 个检测噬菌体与该 50 对训练组血清的反应数据, 应用 Binary Regression Models Version 2.0 (BinReg 2.0) 软件在 Matlab 7.0 环境下, 建立筛选肺癌的 Bayes 双变量数学模型, 检测受检者患肺癌的概率。

其中,50例肺癌患者为类别1,50例对照为类别0; cut-off 值为0.5, ≥ 0.5 为阳性, < 0.5 为阴性。

1.3 应用验证组血清反应数据集验证 Bayes 双变量回归模型在肺癌诊断中的检测效果 选择训练组以外的40例肺癌患者血清(51~90号)及40例对照血清作为验证组,将这6个噬菌体分别与这40例肺癌患者血清和40例对照血清的反应检测值输入根据训练组的50对独立血液样本所建立的数学模型中,产生该受检者患肺癌的概率, cut-off 值为0.5, ≥ 0.5 为阳性, < 0.5 为阴性。

1.4 均衡训练组与验证组样本构成重新建立模型并验证 为了检验样本特征因素对模型预测结果的影响,我们均衡训练组样本及验证组样本的构成后,重新建立预测模型并验证,比较模型在训练组及验证组中预测的灵敏度及特异度的变化。

1.5 比较不同数学模型分类效果 利用6个噬菌体与90对肺癌血清与对照组血清的反应数据集,对比 Logistic 回归(Logistic regression, LR)、主成分回归(principal component regression, PCR)、支持向量机(support vector machine, SVM)、Bayes 双变量回归(Bayesian binary regression, Binreg)4种分类方法对6个标记联合进行肺癌血清分类的分类效果,比较各自的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。

1.6 统计学处理 应用 BinReg 2.0 软件在 Matlab 7.0 环境下建立 Bayes 双变量数学模型,检测受检者患肺癌的概率。

应用基于 R 软件的 DigR 软件包^[10]分别构建 LR 模型、PCR 模型、SVM 模型,并采用留一法交叉验证(LOOCV)策略评估以上3种模型及 Bayes 模型预测分类效果,分别绘制 ROC 曲线并计算 AUC 及 95% 置信区间(CI),比较4个分类模型的预测效果。使用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,双侧检验,组间构成差异性比较用 χ^2 检验, AUC 与机会线下的面积比较用 SPSS 软件自带的非参数检验法。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 训练组与验证组肺癌患者基本构成信息 训

练组及验证组所纳入的肺癌患者基本信息见表1,两组病例性别构成的差异有统计学意义($P = 0.010$),并且两组病例的病理分型差异也有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 应用训练组血清反应数据集建立 Bayes 双变量回归联合检测数学模型 利用50对训练组血清反应数据建立的 Bayes 判别函数为:

$$Y_{\text{正常}} = -1.709 + 0.919X_1 + 0.397X_2 + 0.021X_3 - 0.080X_4 + 1.525X_5 - 0.576X_6$$

$$Y_{\text{肺癌}} = -6.424 + 1.472X_1 + 1.723X_2 + 0.290X_3 + 0.215X_4 + 3.290X_5 - 1.726X_6$$

其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ 依次分别代表样本与 72、91、96、252、286、290 号噬菌体的反应值,利用以上判别式直接计算新观测属于各分类的评分,得分最高的一类是该观测相应的类别。

结果如图1所示,利用50对训练组血清建立的 Bayes 分类预测模型能较好地地区分肺症患者及正常对照。其中46个肺癌患者评分 > 0.5 , 判断为阳性; 48个正常对照的评分 < 0.5 , 判断为阴性,灵敏度为 92.00%, 特异度为 96.00%。

表1 肺癌患者基本构成信息

Tab 1 Data of patients with lung cancer

Index	Training group (N=50)	Validation group (N=40)	<i>n</i> <i>P</i>
Age (year)			0.300
≥ 60	22	22	
< 60	28	18	
Gender			0.010
Male	23	8	
Female	27	32	
Stage			0.435
I	5	2	
II	8	6	
III	11	18	
IV	26	14	
Histology			< 0.001
Adenocarcinoma	49	11	
Others ^a	1	29	

^a: Bronchoalveolar carcinoma, small cell carcinoma and squamous cell carcinoma

2.3 应用验证组血清反应数据集验证 Bayes 双变

量回归模型在肺癌诊断中的检测效果 由于模型的预测能力主要体现在对未知化合物的预测准确度方面,为此,我们以另外 80 例血清(40 例肺癌血清,40 例正常对照血清)作为验证组,将验证组反应数据输入分类模型中。结果如表 2 所示,该模型成功地将 40 例肺癌患者中的 33 例判为阳性,40 例正常对照样本中 38 例被判为阴性,灵敏度为 82.50%,特异度为 95.00%。有 7 例被错误判为阴性的肺癌患者分别为:1 例 II 期肺癌患者,3 例 III 期肺癌患者,3 例 IV 期肺癌患者。在本研究中,该训练组模型对早期肺癌(I 期和 II 期)检测的灵敏度及特异度分别为 87.50%和 95.00%。

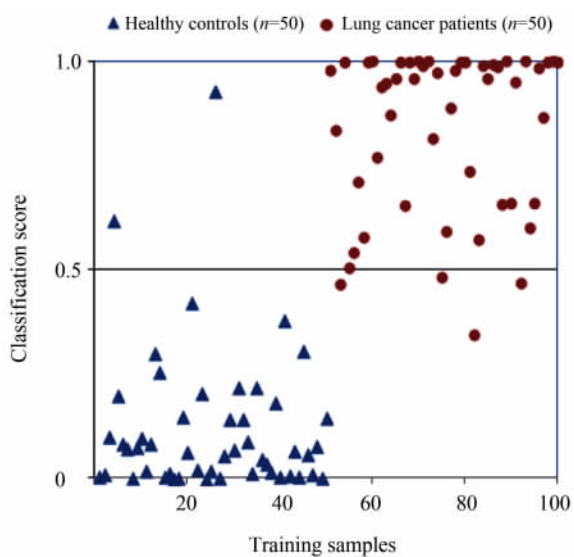


图 1 应用构建的 Bayes 分类器区分训练组中的肺癌患者及正常对照

Fig 1 Development of Bayesian classifier for discriminating lung cancer patients and healthy controls in training group

表 2 应用 Bayes 模型对验证组中肺癌患者及正常对照的判断结果

Tab 2 Diagnostic performance of Bayesian model in lung cancer patients and healthy controls in validation group

Bayesian model	Gold standard		Total
	Positive	Negative	
Positive	33	2	35
Negative	7	38	45
Total	40	40	80

2.4 均衡训练组与验证组样本构成重新建立模型并验证 均衡后训练组及验证组的肺癌患者构成信

息如表 3 所示,两组肺癌样本的年龄、性别、分期、病理分型差异均无统计学意义。由均衡后的训练组建立的 Bayes 判别函数为:

$$Y_{\text{正常}} = -2.000 + 1.544X_1 - 0.907X_2 + 0.716X_3 + 0.195X_4 + 2.254X_5 - 0.934X_6$$

$$Y_{\text{肺癌}} = -6.951 + 2.795X_1 - 1.460X_2 + 2.083X_3 + 0.859X_4 + 4.402X_5 - 2.376X_6$$

其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ 依次分别代表样本与 72、91、96、252、286、290 号噬菌体的反应值。此模型在训练组中区分肺癌患者及正常对照的灵敏度为 92.00%,特异度为 96.00%。应用此模型判别与训练组样本均衡的验证组样本,灵敏度为 90.00%,特异度为 95.00%。

表 3 均衡后肺癌患者构成信息

Tab 3 Data of lung cancer patients after balancing

Characteristic	Training group (N=50)	Validation group (N=40)	<i>n</i>
			<i>P</i>
Age (year)			0.814
≥60	25	21	
<60	25	19	
Gender			0.921
Male	33	26	
Female	17	14	
Stage			0.229
I	5	2	
II	9	5	
III	16	13	
IV	20	20	
Histology			0.294
Adenocarcinoma	31	29	
Others ^a	19	11	

^a: Bronchoalveolar carcinoma, small cell carcinoma and squamous cell carcinoma

2.5 比较不同数学模型的分类效果 利用 6 个噬菌体所组成的检测标记群与 90 例肺癌患者及 90 例正常对照反应的数据集,采用 ROC 曲线评价 4 种分类数学模型分类效果。AUC 为 0.956~0.969 (表 4),与机会线下的面积比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明所建立的 4 个分类模型分类效果显著,均能较为准确地预测肺癌发病的概率 (图 2)。

表 4 评价 4 种不同分类模型在 90 例肺癌患者及 90 例正常对照中的分类效果

Tab 4 Diagnostic performances of four different prediction models in 90 lung cancer patients and 90 healthy controls

Model	AUC	Std. error	Asymptotic 95%CI	
			Lower bound	Upper bound
LR	0.956	0.017	0.923	0.989
PCA	0.956	0.016	0.924	0.989
SVM	0.969	0.016	0.938	1.000
Binreg	0.968	0.015	0.939	0.998

AUC: Area under curve; CI: Confidence interval; LR: Logistic regression; PCA: Principal component regression; SVM: Support vector machine; Binreg: Bayesian binary regression

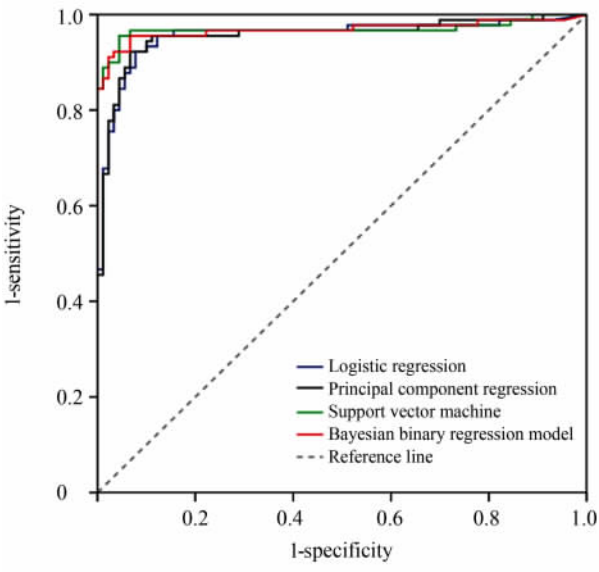


图 2 4 种不同分类模型的 ROC 曲线

Fig 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves of four different discriminant models

3 讨论

本研究选择 Bayes 分类预测模型,主要是基于该模型考虑了模型本身的不确定性,因此在预测能力上优于任何一个频率统计所选择的单一模型^[11]。同时,从参数估计的标准误来看,Bayes 模型平均法估计的绝大多数的标准误均小于逐步 Logistic 回归模型估计的标准误,且其相应的可信区间更窄,精度更高,结果更可靠^[12]。此外,Bayes 预测模型可以准确地提供其后验概率的大小,这比“一刀切”如 $P < 0.05$ 的频率统计方法能提供更多有效信息。统

计分析的结论多是从概率的角度进行解释,而 Bayes 预测模型的基本原理正是基于后验概率的思想而发展起来的,其结果也更符合概率的思想。

本研究首次应用 Bayes 分析法,使用 6 个噬菌体与 50 例肺癌患者及 50 例正常对照患者反应所得的数据构建肺癌预测模型,其灵敏度为 92.00%,特异度为 96.00%。而将另外独立的验证组血清反应数值代入预测模型,能成功地将 40 例肺癌患者中的 33 例判为阳性,40 例正常对照样本中 38 例判为阴性。回代验证样本的灵敏度为 82.50%,特异度为 95.00%,说明此预测模型不仅对训练集有好的预测结果,也对训练集外的独立验证集具有很高的预测判断能力。此外,如表 1 所示,训练组与验证组之间病例特点差别较大,这可能会导致偏倚,也可能是造成该模型在验证组灵敏度下降的一个原因。为了检验样本特征信息对该分类方法的影响因素,本研究均衡两组样本构成后重新建立模型,并回代验证。此模型在训练组中区分肺癌患者及正常对照患者的灵敏度仍为 92.00%,特异度为 96.00%。应用此模型判别与训练组样本均衡的验证组样本,灵敏度为 90.00%,特异度为 95.00%。相较于不均衡的验证组样本,模型在均衡的验证组样本中判别灵敏度更高,判别效能更强,提示样本特征是影响该方法预测效果的一个重要因素,但该模型的外推性仍需进一步的后续研究探讨。值得一提的是,应用训练组血清建立的 Bayes 分类器,对早期肺癌(I 期、II 期)检测的灵敏度及特异度分别为 87.50% 和 95.00%,表明此 6 个噬菌体标记物在肺癌早期诊断中也有一定的应用价值。

为了进一步评价 Bayes 模型的预测效果及 LR、PCA 和 SVM 模型的预测效果。采用 6 个噬菌体克隆与 90 对样本的反应数值分别构建 Bayes 预测模型、LR 模型、PCA 模型、SVM 模型,再采用 LOOCV 策略检验各个模型的预测效能。即每次模型使用 $N-1$ (N 为总观测个数) 建立模型,而余下的 1 个观测作为外部验证样本,依次共建立 N 个模型,借助于 ROC 曲线评价多种模型交叉验证后的预测效果,结果证实该 6 个肺癌自身抗体标记群在不同的预测模型中均具有较好的筛选肺癌患者血清的效果。Bayes 预测模型能够得到与 LR、PCA 和 SVM 模型相当的判别结果。

本研究首次将 Bayes 模型与自身抗体标记物检测结合起来,并对比评价 Bayes 模型与另外 3 种预测模型分类效果。同时,采用了独立的验证组对象来检验模型的延展性,初步探讨了样本特征对该方法判别效果的影响。

综上所述,Bayes 预测模型考虑了模型本身的不确定性,其分析结果更可靠,在建立预测模型中具有较好的应用前景。利用此模型,临床医生可以根据患者血清与 6 个噬菌体的反应值,预测患者患肺癌的概率。但本研究样本量少,可能存在信息偏倚的缺陷,研究结果需要扩大样本数进一步验证。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Yang L, Yang G, Zhou M, Smith M, Ge H, Boreham J, et al. Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125: 2136-2143.

[2] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke C I, Yankelevitz D F, Libby D M, Pasmantier M W, Smith J P, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. *N Eng J Med*, 2006, 355: 1763-1771.

[3] 刘一臻,王明荣. 肺癌早期诊断研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2011, 14: 429-434.

[4] Stephenson N, Bechmann L, Chang-Claude J. Carcinogen metabolism, cigarette smoking and breast cancer risk: a Bayes model averaging approach [J]. *Epidemiol*

Perspect Innov, 2010, 7: 10-19.

[5] 仲召阳,王 东,李梦侠,彭 斌,李增鹏,曹晓静. 基于 Bayes 法的 C-12 蛋白芯片联合检测判别函数的建立及临床意义分析[J]. *解放军医学杂志*, 2009(1): 34-37, 40.

[6] Chang W, Wu L, Cao F, Liu Y, Ma L, Wang M, et al. Development of autoantibody signatures as biomarkers for early detection of colorectal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 5715-5724.

[7] 卢桥发,王启明,甄海宁,鲍 敏,张焕景. 联合检测血浆中 GSH-PX、MDA 及肿瘤蛋白对肺癌筛检的 Bayes 判别分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32: 723-725.

[8] 赵晋丰,吴玲玲,常文军,黄盛东,于永伟,赵立军,等. 肺癌噬菌体展示肽库的构建及肺癌早期检测分子标志的筛选[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29: 1157-1161. Zhao J F, Wu L L, Chang W J, Huang S D, Yu Y W, Zhao L J, et al. Screening for molecular markers for early diagnosis of lung cancer by bacteriophage display [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 1157-1161.

[9] Wu L, Chang W, Zhao J, Yu Y, Tan X, Su T, et al. Development of autoantibody signatures as novel diagnostic biomarkers of non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 3760-3768.

[10] Fan Y, Murphy T B, Watson R W. digeR: a graphical user interface R package for analyzing 2D-DIGE data [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25: 3033-3034.

[11] Conti D V, Cortessis V, Molitor J, Thomas D C. Bayesian modeling of complex metabolic pathways[J]. *Hum Hered*, 2003, 56: 83-93.

[12] 张志杰,彭文祥,周艺彪,庄建林,姜庆五. 贝叶斯模型平均法的基本原理及其在 logistic 回归中的应用实例 [J]. *中国卫生统计*, 2007, 24: 467-471.

[附表]

6 个噬菌体与肺癌患者及正常对照的血清反应数据集

The seroreactivity of 6 phage peptide clones in the lung cancer (LC) patients and healthy controls

	No. 72	No. 91	No. 96	No. 252	No. 286	No. 290		No. 72	No. 91	No. 96	No. 252	No. 286	No. 290
LC patient 1	1.47	2.33	2.4	1.93	1.26	1.84	LC patient 46	2.23	2.13	2.04	1.64	1.77	1.94
LC patient 2	1.38	1.58	1.94	1.5	1.5	1.58	LC patient 47	1.24	1.76	2.23	0.76	1.96	1.99
LC patient 3	1.19	1	1.31	1.22	1.64	1.5	LC patient 48	2.36	2.33	1.86	2.53	2.57	2.26
LC patient 4	2.58	3.21	2.81	2.37	2.26	2.02	LC patient 49	3.9	3.08	5.87	4.63	3.78	1.74
LC patient 5	1.12	2.25	0.85	1.68	0.97	0.96	LC patient 50	3.97	2.19	3.65	2.42	2.44	3.5
LC patient 6	1.08	0.98	2.1	1.62	1.26	1.04	LC patient 51	9.21	1.98	2.92	2.43	1.38	1.4

续表

	No. 72	No. 91	No. 96	No. 252	No. 286	No. 290		No. 72	No. 91	No. 96	No. 252	No. 286	No. 290
LC patient 7	1.44	1.4	1.1	1.26	1.8	1.84	LC patient 52	2.59	2.42	2.86	3.36	1.6	0.95
LC patient 8	1.94	1.82	0.73	1.99	1.15	0.55	LC patient 53	1.51	1.28	2.43	1.4	1.82	1.35
LC patient 9	3.13	3.84	0.71	4.34	3.98	2.2	LC patient 54	2.62	2.06	1.66	2.42	2.2	3.62
LC patient 10	7.8	5.42	3.22	3.82	2.58	6.66	LC patient 55	1.84	1.87	1.58	1.77	2.02	0.5
LC patient 11	1.56	1.15	1.39	1.81	1.56	1.54	LC patient 56	2.3	1.88	2.68	2.68	1.88	2.96
LC patient 12	2.16	1.72	1.79	1.7	1.69	1.48	LC patient 57	3.91	3.32	3.7	0.57	2.45	3.66
LC patient 13	2.01	1.61	1.42	1.63	1.99	1.98	LC patient 58	1.18	2.04	1.98	1.04	1.22	1.22
LC patient 14	1.2	1.6	1.68	1.8	1.28	2	LC patient 59	2.14	2.21	2.31	1.95	1.83	1.06
LC patient 15	2.71	2.16	1.22	2.32	1.28	1.03	LC patient 60	1.88	2.3	1.48	5.2	2.77	5.89
LC patient 16	2.78	2.83	2.5	1.29	2.24	2.16	LC patient 61	1.88	1.06	1.52	1.17	0.56	1.7
LC patient 17	1.8	1.56	1.33	1.53	1.69	0.79	LC patient 62	1.47	1.17	1.22	1.86	1.07	0.63
LC patient 18	2.89	2.53	2.84	0.51	2.43	2.46	LC patient 63	1.04	0.97	1.14	0.95	2.53	3.13
LC patient 19	1.76	0.93	1.63	2.69	1.54	2.04	LC patient 64	0.97	1.54	2.3	2.05	1.59	1.51
LC patient 20	2.98	2.97	3.05	5.63	2.7	4.63	LC patient 65	0.24	2.35	2.1	1.64	1.02	0.96
LC patient 21	2.22	2.49	3.65	1.77	1.37	0.8	LC patient 66	1.24	2.25	2.38	1.67	3.96	2.39
LC patient 22	2.33	2.84	3.74	5.4	4.26	4.03	LC patient 67	1.84	1.55	1.49	1.01	1.31	0.85
LC patient 23	2.2	1.49	1.71	1.49	1.7	0.95	LC patient 68	3.63	2.38	2.69	2.3	2.15	2.62
LC patient 24	1.85	2.13	2.65	1.16	1.69	1.85	LC patient 69	1.58	1.3	1.17	0.95	1.16	0.83
LC patient 25	1.07	1.94	0.93	1.11	1.15	1.62	LC patient 70	1.4	1.61	1.48	1.12	1	0.61
LC patient 26	1.21	0.93	0.81	1.55	3.09	1.03	LC patient 71	3.26	3.32	4.98	0.32	1.5	2.18
LC patient 27	2.36	2.55	1.04	1.97	1.02	0.87	LC patient 72	4.89	4.6	4.81	3.95	3.36	4.25
LC patient 28	1.42	3.17	1.98	1.95	1.49	1.39	LC patient 73	1.84	1.69	1.42	1.56	1.13	1.35
LC patient 29	3.22	3.47	2	2.65	1.71	1.63	LC patient 74	2.43	2.49	2.1	1.57	2	1.64
LC patient 30	1.81	2.62	2.07	3.08	2.18	1.86	LC patient 75	1.14	1.11	1.34	1.26	1.84	1.23
LC patient 31	1.96	1.49	1.62	1.27	1.61	1.14	LC patient 76	2.03	0.84	1.35	1.14	1.57	2.07
LC patient 32	1.42	1.89	1.51	1.14	0.52	0.83	LC patient 77	1.52	1.4	2.29	1.1	1.47	2.44
LC patient 33	1.25	1.5	1.94	1.02	1.32	1.31	LC patient 78	1.3	1.84	1.91	1.44	1.04	0.95
LC patient 34	2.42	1.8	1.8	2.08	2.08	2	LC patient 79	1.67	1.56	1.6	1.75	1.68	0.98
LC patient 35	1.56	1.62	1.96	2.16	2.4	1.28	LC patient 80	2	1.87	0.93	2.31	2.3	1.94
LC patient 36	2.77	2.1	2.09	2.04	1.57	1.86	LC patient 81	1.25	1.05	1.87	1.7	1.36	1.03
LC patient 37	2.39	2.32	1.41	1.44	2.6	1.88	LC patient 82	2.35	2.29	2.81	2.65	3.31	1.21
LC patient 38	1.87	1.92	1.76	1.21	1.59	0.52	LC patient 83	1.36	1.16	3.46	1.4	1.79	1.18
LC patient 39	4.54	5.31	4.98	9.48	3.56	8.59	LC patient 84	2.04	1.75	1.51	1.75	1.48	1.52
LC patient 40	1.3	1.48	1.76	1.64	1.3	1.08	LC patient 85	1.58	1.61	1.92	1.65	1.58	1.31
LC patient 41	1.71	2.71	2.19	1.67	1.36	1.1	LC patient 86	1.28	1.83	1.38	1.62	1.23	1.23
LC patient 42	1.02	0.52	0.32	1.3	2.62	2.1	LC patient 87	1.57	1.32	1.06	1.18	0.86	1.53
LC patient 43	3.98	5.84	6.08	3.88	5.5	5.06	LC patient 88	2.54	2.31	2.53	1.58	1.84	1.69
LC patient 44	1.31	1.35	1.88	1.01	1.54	1.4	LC patient 89	6.44	5.36	4.74	5.6	4.68	5.6
LC patient 45	1.55	1.6	1.48	1.17	1.85	1.14	LC patient 90	1.42	1	1.76	1.13	2.23	1.05