



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I716093 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：108131541

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl. : G01N33/574 (2006.01)

A61B5/00 (2006.01)

(71)申請人：高雄醫學大學(中華民國) KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY (TW)

高雄市三民區十全一路 100 號

(72)發明人：王姿乃 WANG, TSU NAI (TW)；楊佩靜 YANG, PEI JING (TW)；蔡英美 TSAI, EING MEI (TW)；侯明鋒 HOU, MING FENG (TW)

(74)代理人：林文杰

(56)參考文獻：

WO 2011/119772A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：1 共 28 頁

(54)名稱

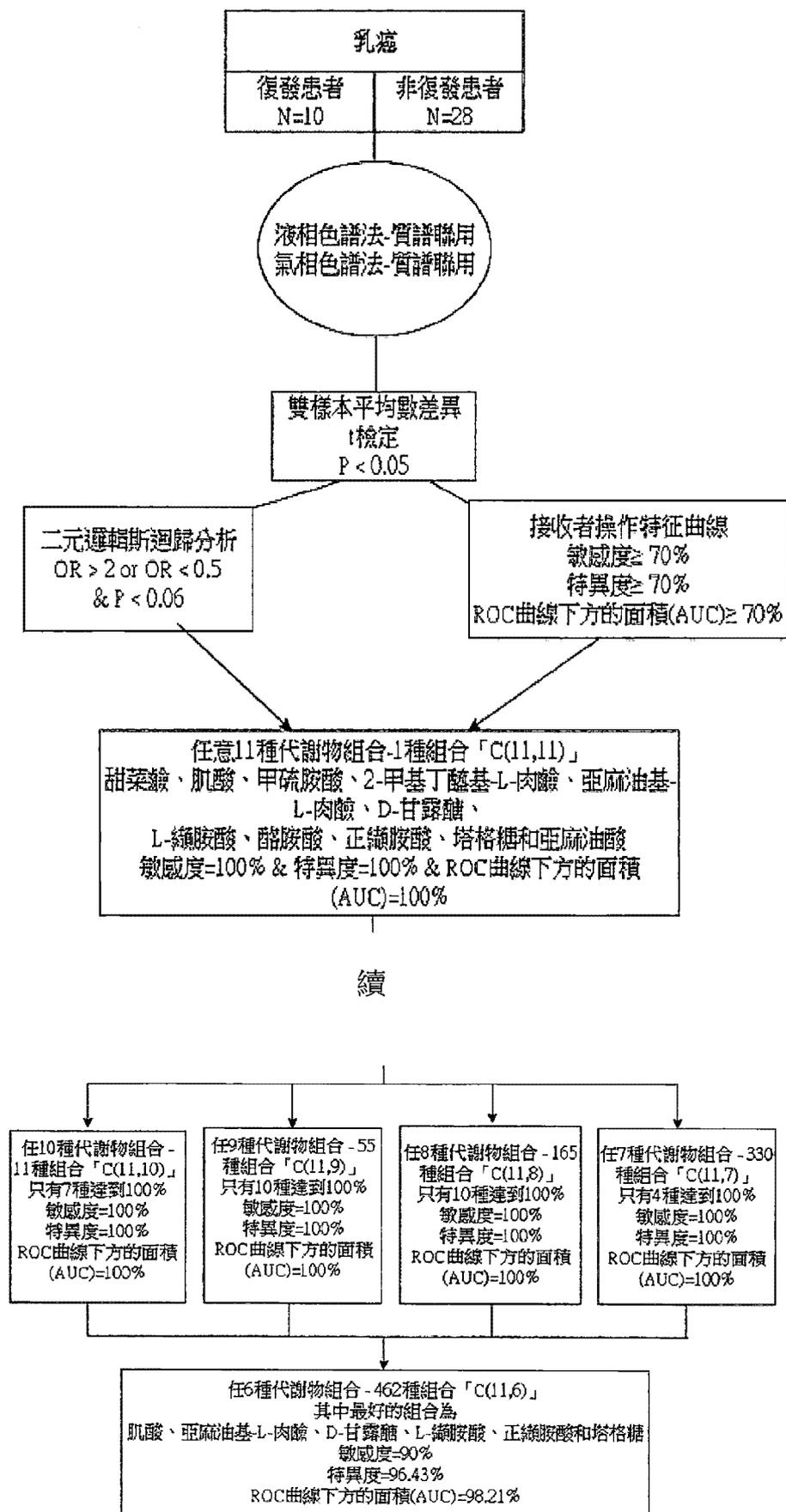
以代謝物標誌為基礎之預測乳癌復發風險的方法

(57)摘要

一種用於預測乳癌復發風險的方法，包含：(a)提供一檢體；(b)分別量測該檢體的至少六個代謝物之濃度，其中該至少六個代謝物係選自由甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成的群組；(c)將代謝物之濃度轉換為檢測值，並比對步驟(b)中之非乳癌復發病人中該相對應代謝物之檢測值；及(d)評估一個體乳癌復發之風險。

The present invention provides a method for predicting the risk of recurrence of breast cancer, comprising: (a) providing a sample; (b) measuring the concentrations of at least six metabolites in a sample, wherein the metabolites species selected from the group of Betaine, Creatine, Methionine, 2-Methylbutyryl-L-carnitine, Linoleyl-L-carnitine, D-mannose, L-valine, Tyrosine, Norvaline, Tagatose and Linoleic acid; (c) converting the concentrations of these metabolites to test values and comparing with these values that correspond to non-recurring patients in the step (b); and (d) assessing the risk of recurrence of breast cancer.

指定代表圖：



第1圖

I716093

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

以代謝物標誌為基礎之預測乳癌復發風險的方法/A method for predicting the risk of recurrence of breast cancer based on metabolic biomarkers

【中文】

一種用於預測乳癌復發風險的方法，包含：

(a)提供一檢體；(b)分別量測該檢體的至少六個代謝物之濃度，其中該至少六個代謝物係選自由甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成的群組；(c)將代謝物之濃度轉換為檢測值，並比對步驟(b)中之非乳癌復發病人中該相對應代謝物之檢測值；及(d)評估一個體乳癌復發之風險。

【英文】

The present invention provides a method for predicting the risk of recurrence of breast cancer, comprising: (a) providing a sample; (b) measuring the concentrations of at least six metabolites in a sample, wherein the metabolites species selected from the group of Betaine, Creatine, Methionine, 2-Methylbutyryl-L-carnitine, Linoleyl-L-carnitine, D-mannose, L-valine, Tyrosine, Norvaline, Tagatose and Linoleic acid; (c) converting the concentrations of these metabolites to test values and comparing with these values that correspond to non-recurring patients in the step (b); and (d) assessing

the risk of recurrence of breast cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

以代謝物標誌為基礎之預測乳癌復發風險的方法/A method for predicting the risk of recurrence of breast cancer based on metabolic biomarkers

【技術領域】

【0001】 本發明揭示內容是評估乳癌患者的復發之方法;更具體來說是以代謝物評估乳癌復發患者相對非復發患者的血漿之代謝物種類之差異性。

【先前技術】

【0002】 乳癌一直是全球女性主要的癌症之一,在全世界婦女中是最常見且嚴重的癌症類型,其復發率非常高,目前全世界的乳癌負擔持續增加中,根據WHO其2014年的World Cancer Report顯示,乳癌是女性癌症好發第一名,每10萬人就有43.3位罹患乳癌,當中有12.9位因乳癌而死。根據台灣國民健康署統計資料,2003年之乳癌年齡標準化發生率為42.42%(每10萬人口),而2008年為57.69%,到2014年為70.74%,呈現倍數增加的情況。

【0003】 由於早期診斷及治療效果的改善,因此罹患乳癌的患者其存活率已大大提升,但預期會有越來越多的女性會發生同側乳房腫瘤復發(ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR)或者罹患對側乳癌(contralateral breast cancer, CBC)的風險,而復發會使病患有不良的預後相關,包括遠處轉移的風險增加以及提高乳癌死亡率,然而,個體復發的風險難以預測,因為乳癌復發率往往是在不同的環境、不同的患者結構以及不同的時間範圍內所進行的研究,導致文獻中往往會有不同的復發率,包括發生2%到24%

不等的IBRT以及1%到12%不等的CBC，因此迫切需要加以重視並尋求更好的工具來進行檢測以及監控乳癌預後的情況。

【0004】 代謝體學是利用體液中獨特存在的小分子和其濃度來構成一個“指紋”，這個指紋可以個人所持有，包括健康和疾病的狀態，是生物系統中代謝狀態的動態畫面，包括小分子代謝物的調節以及訊號傳遞的生理過程，因為人體內微小的改變可導致代謝物大幅度的變化，所以代謝體學被認為是生物系統的放大表現，因此監測體液中某些特異代謝物的波動已成為早期檢測出癌症的重要途徑。代謝體學和癌症具有密切的連接性，因為癌細胞在組織重塑、腫瘤生長以及癌症轉移等許多生理過程中會發生重大的代謝重排，因此代謝體學可以使我們了解疾病進展所相關的異常代謝途徑，再經由我們對於乳癌相關代謝物的了解以提供新的代謝物生物標誌，用來監測乳癌的發生、早期診斷乳癌、擬定乳癌治療策略，亦或預測乳癌的預後，利用體液代謝物的生物標記，來發展出一種非侵入式、方式簡單、成本不高且具有高度敏感度以及高特異度的監測方法。

【發明內容】

【0005】 一種用於預測乳癌復發風險的方法，包含：**(a)**提供一檢體；**(b)**分別量測該檢體的至少六個代謝物之檢測值，其中該至少六個代謝物係選自由甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露醣(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成的群組；**(c)** 將代謝物之濃度轉換為檢測值，並比對步驟**(b)**中之非乳

癌復發病人中該相對應代謝物之檢測值；及(d)評估一個體乳癌復發之風險。

【0006】 於本發明的一個實施方案中，包含液相色譜法-質譜法聯用(LC-MS)和/或氣相色譜法-質譜法聯用(GC-MS)。

【0007】 於本發明的一個實施方案中，全部代謝物的篩選條件以敏感度、特異度以及AUC皆須達70%以上，才會納入最適宜組合分析。

【0008】 於一具體實施例中，所述代謝物為甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成的群組。

【0009】 於本發明的一個實施方案中，其中顯示六個代謝物肌酸(Creatine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、正纈胺酸(Norvaline)和塔格糖(Tagatose)的組合，其敏感度、特異度、AUC以及準確率分別為90.00%、96.43%、98.21%和94.74%，可有效區分乳癌復發患者相對於非復發患者間的顯著性差異之代謝物。即可以高敏感度、高特異度和高AUC的檢測方法以監測乳癌復發的預後狀況。

【0010】 本發明提出可區別乳癌復發相對於非復發危險性的六個代謝物，肌酸(Creatine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、正纈胺酸(Norvaline)和塔格糖(Tagatose)，用以檢測乳癌預後易感性之代謝物生物標記，目前現有的代謝物數以萬計，若逐一檢測所需時間以及時間成本相對提高，本發明先以LC-MS和GC-MS檢驗血漿樣本以執行代謝體組分析(metabolomics)得其代謝物種

類，找出乳癌復發相對於非復發間有顯著差異的代謝物，再找出最適宜的代謝物組合以達到所需檢測之代謝物數量降低，亦可大幅降低分析檢體之時間與成本，即可提供成本較低且預測結果精準之嶄新檢測方法。

【0011】 本發明旨在利用非侵入性手段採集乳癌患者之檢體，經由LC-MS和GC-MS檢驗乳癌患者之血漿檢體得其代謝物檢測值為訊號強度，可以視為和濃度有正比關係，這些檢測值皆會經由z轉換或對數轉換方式，使其變成常態，再執行二元邏輯迴歸(binary logistic regression) 得其每一代謝物之迴歸模式及其 β 係數並計算其相對OR值($OR值 = \exp^{\beta \text{係數} * (\text{每一代謝物檢測值之}z\text{轉換值})}$)、敏感度、特異度以及接收操作特徵曲線(Receiver Operator Characteristic curve, ROC curve)之曲線下面積(Area Under ROC Curve, AUC)，並用於評估各種預測模式的能力(Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 2007, 6;115(5):654-7)。

【0012】 本文中的用語「一」或「一種」係用以敘述本發明之元件及成分。此術語僅為了敘述方便及給予本發明之基本觀念。此敘述應被理解為包括一種或至少一種，且除非明顯地另有所指，表示單數時亦包括複數。於申請專利範圍中和”包含”一詞一起使用時，該用語「一」可意謂一個或超過一個。

【0013】 本文中的用語「或」其意同「及/或」。

【0014】 術語「乳癌」係指乳房之任何增生性病變，包括前惡性及惡性病變、實體腫瘤及轉移性疾病(局部轉移，例如III期；與更廣泛轉移，例如IV期)。乳癌包括(但不限於)：腺癌、小葉(小細胞)癌、管內癌、髓性乳

如IV期)。乳癌包括(但不限於)：腺癌、小葉(小細胞)癌瘤、管內癌、髓性乳癌、黏液性乳癌、管狀乳癌、乳頭狀乳癌、佩吉特氏病(Paget's disease)及發炎性乳癌。轉移性復發乳癌亦係指起源於乳房之轉移性病變的於諸如肺、肝及骨之其他器官中之疾病。乳癌亦涵蓋激素反應性癌症與激素非依賴性癌症。

【0015】 本文中術語「檢體」係指一種生物樣本，例如由個體中所分離出之組織或液體(包含但不限於血漿、血清、腦脊液、淋巴液、眼淚、唾液或組織切片)或在體外細胞培養組成物。於一較佳具體實施例中，該樣本為一血液。而術語「血液」一詞可為一全血、一血漿或一血清。在一更佳具體實施例中，所述檢體為一血漿。

【圖式簡單說明】

【0016】 第1圖係說明藉由LC-MS及GC-MS從乳癌患者的血漿樣本找尋代謝物之掃描代謝體學之工作流程。

【實施方式】

【0017】 本發明可能以不同的形式來實施，並不僅限於下列文中所提及的實例。下列實施例僅作為本創作不同態樣及特點中的代表。所述實施例不限制在申請權利範圍中所描述的本發明的範圍。

【0018】 (1)檢驗乳癌患者之檢體

【0019】 為檢驗乳癌患者的代謝物種類，抽取乳癌復發患者和非復發患者之血漿檢體，並儲存於-80°C。執行LC-MS和GC-MS掃描乳癌復發患者和非復發患者的代謝體組分析(metabolomics)以得其代謝物種類。LC-MS和GC-MS檢驗乳癌患者之血漿檢體得其代謝物檢測值為訊號強度，可以視為

和濃度有正比關係，這些檢測值皆會經由z轉換的方式，使其變成常態。所有樣品均先使用400 μ l甲醇進行提取，並利用Agilent 1290 UHPLC系統搭配6500-QTOF來進行分析(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)。使用Acquity HSS T3管柱(100 \times 2.1mm, 1.8 μ m, Waters, Milford, MA, USA)進行分離，管柱必須保持在40 $^{\circ}$ C，流動相由0.1%的甲酸(溶劑A)和0.1%的乙腈(溶劑B)所組成，沖提梯度之程序如下:0-1.5分鐘的2%的溶劑B、1.5-9分鐘的2%至50%的線形梯溶劑 B、9-14分鐘的50%至95%的線性梯度溶劑B以及4-15分鐘的95%的溶劑B，然後管柱重新平衡；流速維持在0.3mL/min。為使檢體離子化，使用來自Jet Stream的電噴霧電離源，具有正向和負向模式的4.0kV毛細管電壓。MS參數設置如下:氣體溫度為325 $^{\circ}$ C、氣體流量為5(l/min)、噴霧器為40p.s.i、霧化氣體溫度為325 $^{\circ}$ C、霧化氣體流量為10(l/min)以及破碎氣電壓為120 V，掃描範圍在50-1700m/z之間。

【0020】 (2)分析顯著差異性的代謝物及相對OR值

【0021】 以two-sample t t-test分析出41個代謝物在乳癌復發患者和非復發患者間具有顯著差異，執行binary logistic regression分析乳癌復發患者相對於非復發患者具差異性的代謝物且OR值須大於2以及小於0.5且p-value小於0.06之顯著代謝物，接著加以計算敏感度、特異度及操作者特徵曲線(Receiver Operator Characteristic curve, ROC curve)下之面積(Area Under ROC curve, AUC)，作為評估預測之準確性，以敏感度、特異度以及AUC皆須達70%以上，才納入最適宜組合的分析。最後選出11個在乳癌復發相對於非復發間有達顯著的代謝物，包括甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油

基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露醣(D-mannose)、L-纈氨酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)(如表1)。

【0022】 在LC-MS檢驗受試者血漿檢體中其6種代謝物，6種代謝物對於乳癌復發的迴歸模式分別如下， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.23+1.24*(\text{甜菜鹼檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.68+1.68*(\text{肌酸檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.27+1.34*(\text{甲硫胺酸檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.10+1.33*(2\text{-甲基丁醯基-L-肉鹼檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.50-1.55*(\text{亞麻油基-L-肉鹼檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.42+1.48*(\text{D-甘露醣檢測值之Z轉換值})$ 。

【0023】 若甜菜鹼檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，則乳癌復發風險增加3.45倍 (OR值= $\exp^{1.24*X}=\exp^{1.24*1}=3.45$)，而肌酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，也代表乳癌復發風險增加5.34倍 (OR值= $\exp^{1.68*X}=\exp^{1.68*1}=5.34$)，甲硫胺酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，顯示乳癌復發風險增加3.82倍 (OR值= $\exp^{1.34*X}=\exp^{1.34*1}=3.82$)，2-甲基丁醯基-L-肉鹼檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，也表示乳癌復發風險增加3.78倍 (OR值= $\exp^{1.33*X}=\exp^{1.33*1}=3.78$)，但亞麻油基-L-肉鹼檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，代表乳癌復發風險減少0.21倍 (OR值= $\exp^{(-1.55)*X}=\exp^{(-1.55)*1}=0.21$)，最後若D-甘露醣其檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位，則表示乳癌復發風險增加4.40倍 (OR值= $\exp^{1.48*X}=\exp^{1.48*1}=4.40$)。

【0024】 另外在GC-MS檢驗受試者血漿檢體中其5種代謝物，5種代謝物對於乳癌復發的迴歸模式分別如下， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.52+1.89*(\text{L-纈胺酸檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.32+1.52*(\text{酪胺酸檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.41+1.47*(\text{正纈胺酸檢測值之Z轉換值})$ ， $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} =$

109年9月29日替換頁

-1.26+1.40*(塔格糖檢測值之Z轉換值), $\ln \frac{P(\text{復發}=1)}{1-P(\text{復發}=1)} = -1.43-1.31*(\text{亞麻油酸檢測值之Z轉換值})$ 。L-纈胺酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位, 則乳癌復發風險增加6.64倍 (OR值= $\exp^{1.89*X}=\exp^{1.89*1}=6.64$), 酪胺酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位, 代表乳癌復發風險增加4.56倍 (OR值= $\exp^{1.52*X}=\exp^{1.52*1}=4.56$), 正纈胺酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位, 顯示乳癌復發風險增加4.37倍 (OR值= $\exp^{1.47*X}=\exp^{1.47*1}=4.37$), 塔格糖檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位, 也顯示乳癌復發風險增加4.07倍 (OR值= $\exp^{1.40*X}=\exp^{1.40*1}=4.07$), 但若亞麻油酸檢測值之Z轉換值每增加一(X)單位, 則表示乳癌復發風險減少0.27倍 (OR值= $\exp^{(-1.31)*X}=\exp^{(-1.31)*1}=0.27$)。

【0025】 表1:利用LC-MS和GC-MS分析乳癌復發及非復發患者的代謝體組分析之β係數、OR值以及ROC曲線下的面積

通過 LC-MS 檢測復發 (N=10) 和非復發 (N=28) 病例中代謝物的 OR 值和 ROC 曲線									
種類	代謝物	OR 值(95% CI)	p value	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性	Youden 指數的最佳 Z 值分界點
1	甜菜鹼	3.45 (1.28-9.31)	0.0145	70.00%	71.43%	73.93%	0.0031	71.05%	> 0.23947
2	肌酸	5.34 (1.69-16.88)	0.0043	90.00%	78.57%	85.71%	0.0002	81.58%	> 0.58548
3	甲硫胺酸	3.82 (1.48-9.85)	0.0056	80.00%	85.71%	80.00%	0.0010	84.21%	> 0.14342
4	2-甲基丁硫基-L-肉鹼	3.78 (1.40-10.18)	0.0087	70.00%	92.86%	81.43%	0.0021	86.84%	> 0.61834
5	亞麻油基-L-肉鹼	0.21 (0.07-0.67)	0.0083	70.00%	89.29%	79.64%	0.0014	84.21%	< -0.64863
6	D-甘露糖	4.40 (0.98-19.66)	0.0525	80.00%	75.00%	79.64%	0.0054	76.32%	> 0.34915

通過GC-MS 檢測復發 (N=10) 和非復發 (N=28) 病例中代謝物的 OR 值和 ROC 曲線

種類	代謝物	OR 值(95% CI)	p value	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性	Youden 指數的最佳 Z 值分界點
1	L-纈胺酸	6.64 (1.84-24.04)	0.0039	80.00%	82.14%	87.14%	0.0002	81.58%	> 0.21182
2	酪胺酸	4.56 (1.47-14.17)	0.0087	70.00%	82.14%	81.07%	0.0013	78.95%	> 0.45905
3	正纈胺酸	4.37 (1.46-13.03)	0.0082	70.00%	89.29%	81.43%	0.0016	84.21%	> 0.61840
4	塔格糖	4.07 (1.22-13.57)	0.0224	70.00%	89.29%	85.00%	0.0026	84.21%	> 0.41486
5	亞麻油酸	0.27 (0.10-0.76)	0.0127	70.00%	85.71%	78.57%	0.0032	81.58%	< -1.27749

對代謝物的信號強度值進行 z 轉換以進行分析。
 通過二元邏輯斯回歸計算連續變量的勝算比 (OR 值)。
 計算敏感度、特異度及操作者特徵曲線(ROC)下面積(AUC)及準確性來評估候選代謝物的表現。

【0026】 (3)挑選最佳預測乳癌預後的代謝物組合

【0027】 在乳癌復發患者相對於非復發患者間找出11個其敏感度、特異度以及AUC皆達70%以上之顯著差異性的代謝物，進一步利用敏感度、特異度及AUC值的大小排序來分析所得之重要代謝物，以挑選出最佳之預測代謝物組合，其中AUC值越大，表示準確率愈高。在復發相對非復發患者，11個顯著差異代謝物中全部11個或任10個、任9個、任8個以及任7個代謝物，皆有敏感度、特異度和AUC皆為100%的組合。全部11個代謝物的組合只有1種，其敏感度、特異度和AUC皆為100%(如表2)。

【0028】 表2:全部11種代謝物的組合

種類	任意 11 種代謝物 (1 種組合)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁硫基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

【0029】 任10個「C(11,10)」的組合有11種，當中有7種組合達到敏感度、特異度和AUC皆為100%(如表3)

【0030】 表3:任意10種代謝物的組合

109年9月29日替換頁

種 類	任意 10 種代謝物 (11 種組合)(只有 7 種組合 的全部變量皆為 100%)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺 酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
2	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺 酸/酪胺酸/正纈胺酸/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
3	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺 酸/酪胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	96.07%	0.0011	94.74%
4	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺 酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
5	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/ 正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	94.64%	0.0019	92.11%
6	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/ 正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

109年9月29日替換頁

7	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.79%	0.0008	94.74%
8	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
9	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
10	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	97.50%	0.0003	92.11%
11	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

【0031】 在55種任9個「C(11,9)」的組合中，有10種組合達到敏感度、特異度及AUC皆為100%，在這10種AUC皆為100%的組合中，有6個代謝物是共同具有的，包括肌酸(Creatine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露糖(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、正纈胺酸(Norvaline)以及塔格糖(Tagatose)，其他5個代謝物(11個-6個=5個)，以C(5,2)算出10種任2個的組合，以此任2個代謝物加上6個共同具有的代謝物，以達到10種任8個代謝物的組合，而這10種組合其敏感度、特異度和AUC皆為100%(如表4和表5)。

【0032】 表4:任意9種代謝物組合

109年9月29日替換頁

種類	任意9種代謝物(55種組合)(只有10種組合的全部變量皆為100%)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸	100.0%	85.71%	97.86%	0.0001	89.47%
2	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/塔格糖	90.00%	96.43%	96.07%	0.0006	94.74%
3	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/亞麻油酸	90.00%	96.43%	95.71%	0.0007	94.74%
4	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
5	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/亞麻油酸	100.0%	82.14%	96.79%	0.0002	86.84%
6	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	95.71%	0.0006	92.11%
7	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖	90.00%	92.86%	94.64%	0.0010	92.11%

109年9月29日替換頁

8	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/ 正纈胺酸/亞麻油酸	90.00%	92.86%	94.64%	0.0011	92.11%
9	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	95.36%	0.0013	92.11%
10	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/正纈胺 酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	93.93%	0.0012	94.74%
11	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/ 正纈胺酸/塔格糖	90.00%	100.0%	97.14%	0.0003	97.37%
12	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/ 正纈胺酸/亞麻油酸	90.00%	96.43%	96.07%	0.0004	94.74%
13	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	95.00%	0.0014	94.74%
14	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/正纈胺 酸 /塔格糖/亞麻油酸	100.0%	82.14%	97.14%	0.0001	86.84%
15	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸酸/2-甲基丁醯基-L- 肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/酪胺酸/正纈胺酸 /塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	95.00%	0.0022	94.74%

109年9月29日替換頁

16	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖	90.00%	92.86%	96.43%	0.0004	92.11%
17	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.43%	0.0005	94.74%
18	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	95.00%	0.0010	94.74%
19	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	97.14%	0.0004	92.11%
20	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	96.43%	93.21%	0.0020	92.11%
21	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	93.93%	0.0012	94.74%
22	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪氨酸/正纈氨酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
23	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪氨酸/正纈氨酸/亞麻油酸	90.00%	100.0%	97.14%	0.0004	97.37%
24	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪氨酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	100.0%	95.71%	0.0011	97.37%

109年9月29日替換頁

25	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸/亞麻油基-L-肉鹼 /D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞 麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
26	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸/亞麻油基-L-肉鹼 /D-甘露糖/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞 麻油酸	90.00%	92.86%	95.00%	0.0021	92.11%
27	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸/亞麻油基-L-肉鹼 /L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞 麻油酸	90.00%	92.86%	97.50%	0.0001	92.11%
28	甜菜鹼/肌酸/甲硫酸/D-甘露糖/L-纈胺 酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.79%	0.0004	94.74%
29	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/ 正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
30	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/ 正纈胺酸/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.43%	0.0005	94.74%
31	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺 酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	96.07%	0.0006	94.74%
32	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈 胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
33	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/正纈胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	94.64%	0.0010	92.11%
34	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻 油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	96.43%	0.0002	92.11%

109年9月29日替換頁

35	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	82.14%	95.00%	0.0014	86.84%
36	甜菜鹼/肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
37	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖	90.00%	92.86%	97.50%	0.0002	92.11%
38	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/亞麻油酸	90.00%	92.86%	97.14%	0.0003	92.11%
39	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	96.07%	0.0006	94.74%
40	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	85.71%	97.86%	0.0002	89.47%
41	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	94.64%	0.0011	92.11%
42	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.79%	0.0002	94.74%

109年9月29日替換頁

43	甜菜鹼/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼 /D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	80.00%	100.0%	96.79%	0.0004	94.74%
44	甜菜鹼/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D- 甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔 格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	97.50%	0.0002	92.11%
45	甜菜鹼/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基- L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正 纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	96.43%	98.21%	0.0002	94.74%
46	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪 胺酸/正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
47	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪 胺酸/正纈胺酸/亞麻油酸	80.00%	100.0%	95.71%	0.0003	94.74%
48	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪 胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	95.71%	0.0006	92.11%
49	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正 纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
50	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/酪胺酸/正纈 胺酸/塔格糖/亞麻油酸	90.00%	92.86%	94.64%	0.0010	92.11%
51	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈 胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	89.29%	98.21%	0.0001	92.11%
52	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/D- 甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔 格糖/亞麻油酸	90.0%	89.29%	96.07%	0.0010	89.47%

109年9月29日替換頁

53	肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪胺酸/正纈氨酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
54	肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪胺酸/正纈氨酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
55	甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪胺酸/正纈氨酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	85.71%	97.14%	0.0002	89.47%

【0033】 11個顯著代謝物挑選任8個代謝物「C(11,8)」的組合共有165種，因此以上述之演算方法，可直接省去計算165種任8個代謝物組合之AUC，而能直接找出165種任8個代謝物的組合中，有10種組合其敏感度、特異度及AUC皆為100%的快速演算過程(如表5)。

【0034】 表5:任意8種代謝物之組合

種類	任意8種代謝物 (165種組合)(只有10種組合的全部變量皆為100%)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	甜菜鹼/肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/正纈氨酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
2	甜菜鹼/肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/正纈氨酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
3	甜菜鹼/肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈氨酸/酪胺酸/正纈氨酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

109年9月29日替換頁

4	甜菜鹼/肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖 L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
5	肌酸/甲硫胺酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞 麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈 胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
6	肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露 糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
7	肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘 露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖/亞麻 油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
8	肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L- 肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/酪胺酸/正纈胺 酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
9	肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基- L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺酸/正纈胺酸/ 塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
10	肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈 胺酸/酪胺酸/正纈胺酸/塔格糖 /亞麻 油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

【0035】 任7個「C(11,7)」的組合共有330種，若以快速演算技巧，將6個共同具有的代謝物，再加上5個其他代謝物的任1個「C(5,1)」，以達到5種任7個的組合，當中有4種組合其敏感度、特異度和AUC皆為100%(如表6)，因此330種任7個代謝物的組合中，有4種組合其敏感度、特異度及AUC皆為100%。

【0036】 表6:任意7種代謝物組合

種類	任意7種代謝物 (330種組合)(只有4種組合全部的變量皆為100%)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	甜菜鹼/肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露醣 /L-纈胺酸/正纈胺酸 /塔格糖	90.00%	96.43%	98.21%	<0.0001	94.74%
2	肌酸/甲硫胺酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露醣 /L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
3	肌酸/2-甲基丁醯基-L-肉鹼/亞麻油基-L-肉鹼 /D-甘露醣/L-纈胺酸/正纈胺酸/塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
4	肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露醣/L-纈胺酸 /酪胺酸/正纈胺酸/ 塔格糖	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%
5	肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露醣/L-纈胺酸 /正纈胺酸/塔格糖/亞麻油酸	100.0%	100.0%	100.0%	<0.0001	100.0%

【0037】 任6個「C(11,6)」的組合有462種，因為任9個「C(11,9)」的組合中，有10種組合達到敏感度、特異度及AUC皆為100%，在這10種AUC皆為100%的組合中，有6個代謝物是共同出現過的，包括肌酸(Creatine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露醣(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、正纈胺酸(Norvaline)以及塔格糖(Tagatose)，其敏感度、特異度及AUC分別為90.00%、96.43%和98.21%，在這462種代謝組合中，以此組合即可達到最高的AUC排序(如表7)。

【0038】 表7:任意6種代謝物組合

種 類	任意6種代謝物 (462種組合)	敏感度	特異度	AUC	p value	準確性
1	肌酸/亞麻油基-L-肉鹼/D-甘露糖/L-纈胺 酸/正纈胺酸 /塔格糖	90.00%	96.43%	98.21%	<0.0001	94.74%

【0039】 為使此發明所屬技術領域中具有通常知識者得以了解製作以及使用這項技藝的方法，此發明已描述並已充分詳細舉例說明，然而，各式各樣的變體，修改或改進應被視為無異於此項發明之精神與範圍。

【0040】 本發明所屬技術領域中具有通常知識者易於理解並實現本發明之目的，並獲得先前所提到之結果及優點。本發明所使用之細胞，動物以及生產它們的過程和方法乃代表最佳實施例，乃示例性質，而不作為限制本發明的範圍用途。本領域的技術人員與製作或使用此項技藝時所將產生之修改或其他用途皆涵蓋於本發明的精神內，並且由權利範圍所限定。

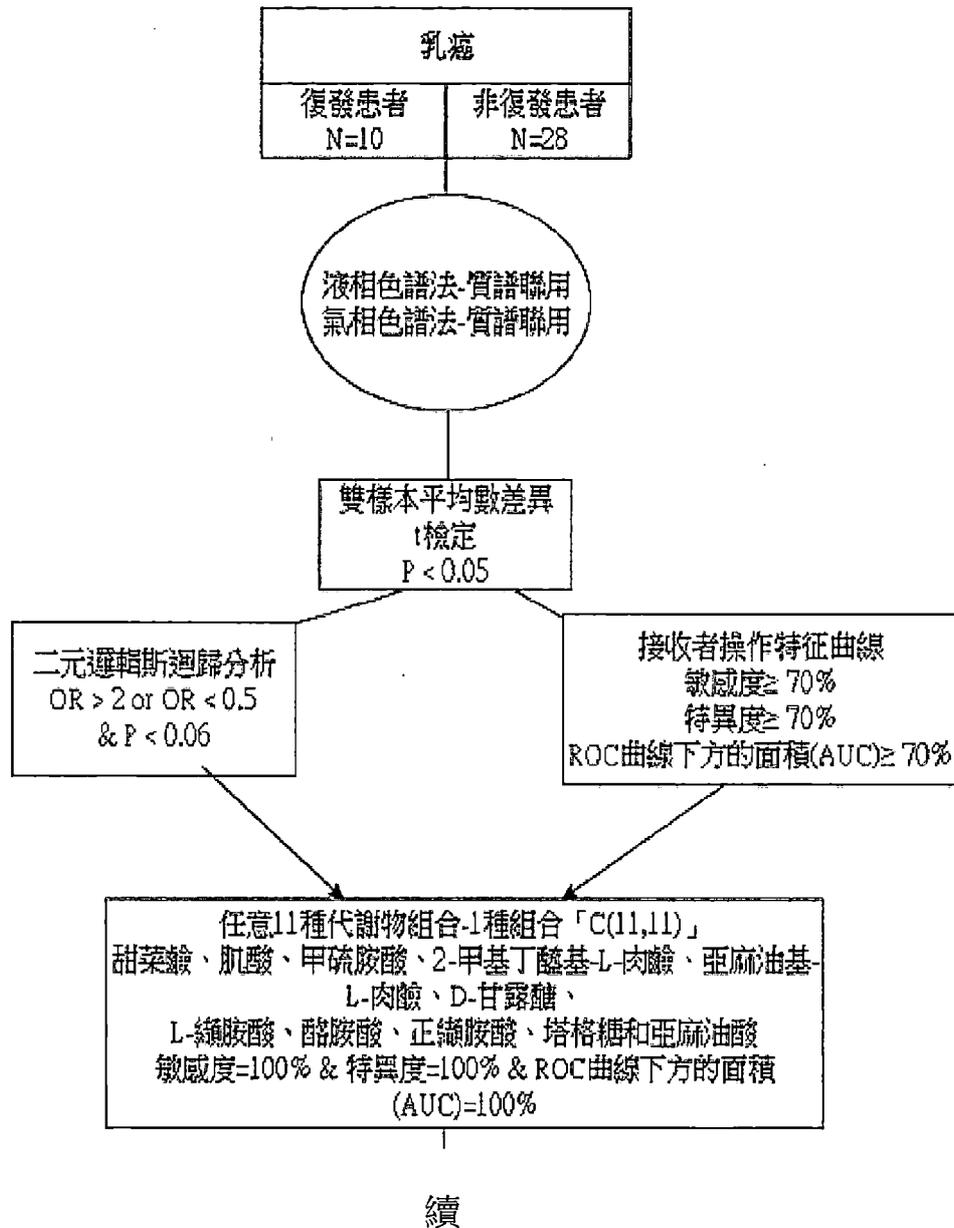
申請專利範圍

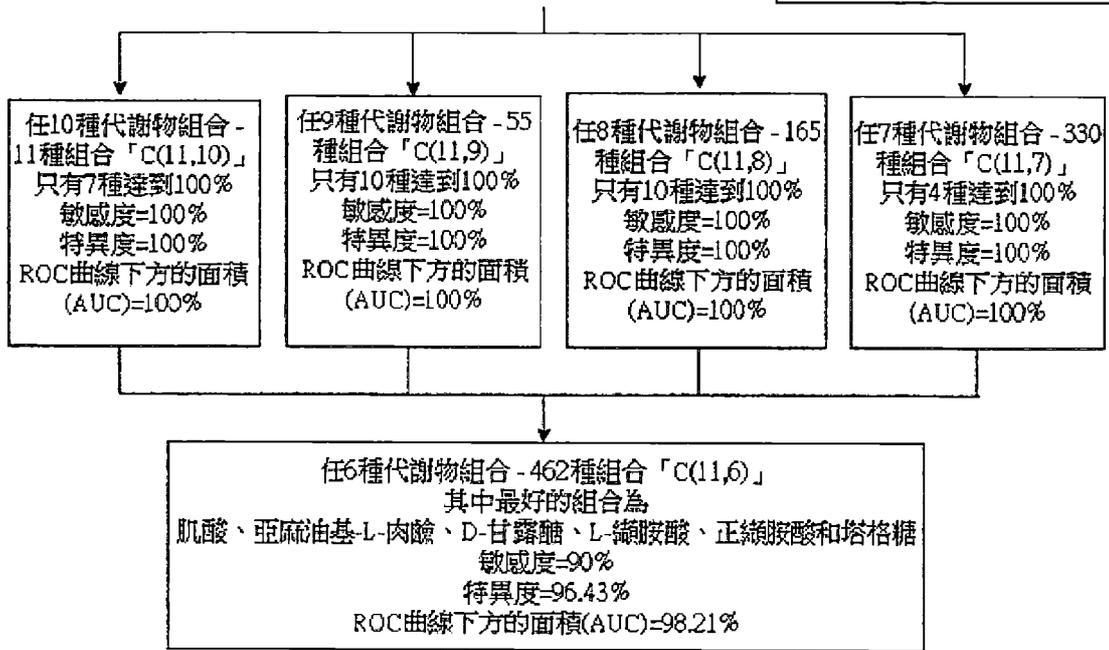
1. 一種用於預測乳癌復發風險的方法，包含：
 - (a)提供一檢體；
 - (b)分別量測該檢體的至少六個代謝物之濃度，其中該至少六個代謝物係選自由甜菜鹼(Betaine)、肌酸(Creatine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露醣(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、酪胺酸(Tyrosine)、正纈胺酸(Norvaline)、塔格糖(Tagatose)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成的群組；
 - (c)將代謝物之濃度轉換為檢測值，並比對步驟(b)中之非乳癌復發病人中該相對應代謝物之檢測值；及
 - (d)評估一個體乳癌復發之風險。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中步驟(b)之該相對應代謝物之檢測值係經由液相色譜法-質譜法聯用(LC-MS)和/或氣相色譜法-質譜法聯用(GC-MS)進行檢體之檢測而獲得之。
3. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中步驟(c)之比對係該相對應代謝物之檢測值經由一數據處理方式後所得之一數值，將該數值經由對應公式評估乳癌復發風險程度。
4. 如申請專利範圍第3項所述之方法，其中該數據處理方式係為z轉換或對數轉換。
5. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該檢體係為血漿。
6. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該至少六個代謝物係為肌酸

(Creatine)、亞麻油基-L-肉鹼(Linoleyl-L-carnitine)、D-甘露醣(D-mannose)、L-纈胺酸(L-valine)、正纈胺酸(Norvaline)以及塔格糖(Tagatose)。

7. 如申請專利範圍第6項所述之方法，其中該至少六個代謝物進一步可與任意數個代謝物組合，該任意數個代謝物係選自甜菜鹼(Betaine)、甲硫胺酸(Methionine)、2-甲基丁醯基-L-肉鹼(2-Methylbutyryl-L-carnitine)、酪胺酸(Tyrosine)及亞麻油酸(Linoleic acid)所組成之群組。

圖式





第1圖