



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113671173 A

(43) 申请公布日 2021.11.19

(21) 申请号 202110932989.X

G01N 33/68 (2006.01)

(22) 申请日 2015.11.13

(30) 优先权数据

62/079,783 2014.11.14 US

(62) 分案原申请数据

201580066420.2 2015.11.13

(71) 申请人 拜尔梅里科有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 伊丽莎白·拉德曼

扎克瑞·伊拉尼-科恩

(74) 专利代理机构 北京国昊天诚知识产权代理

有限公司 11315

代理人 南霆 李有财

(51) Int. Cl.

G01N 33/543 (2006.01)

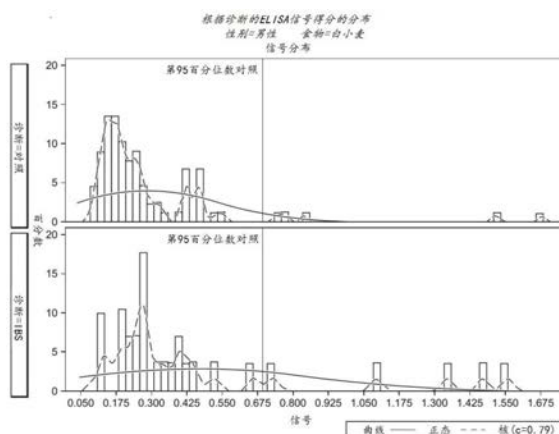
权利要求书1页 说明书32页 附图16页

(54) 发明名称

IBS敏感度测试的组合物、设备以及方法

(57) 摘要

所设想的用于食物敏感度的测试试剂盒和方法以基于合理地选择具有确立的判别p值的食物制备物为基础。特别优选的试剂盒包括具有最少数量的食物制备物的试剂盒,食物制备物具有由它们的原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 ,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 。在另外设想的方面,用于食物敏感度的组合物和方法还根据性别来分层以进一步增强预测值。



1.一种用于测试被诊断为或疑似罹患肠易激综合征的患者的食物不耐受的测试试剂盒,包括:

多个不同的食物制备物,其耦合到可单独寻址的各固相载体;

其中所述多个不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 ,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 。

IBS敏感度测试的组合物、设备以及方法

[0001] 本申请是申请日为2015年11月13日,申请号为“201580066420.2”,发明名称为“IBS敏感度测试的组合物、设备以及方法”的申请的分案申请。

[0002] 本申请要求享有2014年11月14日提交的、属于本申请人的、序列号为62/079783的美国临时专利申请的优先权,该临时专利申请在此通过引用全文并入。

技术领域

[0003] 本发明的领域是用于食物不耐受(food intolerance)的敏感度测试(sensitivity test),且尤其涉及测试且可能地排除所选择的作为用于被诊断为或疑似罹患肠易激综合征的患者的诱发食物(trigger food)的食物项目(food item)。

背景技术

[0004] 本背景描述包括可以用于理解本发明的信息。本背景并不是承认本文提供的任何信息是现有技术或与目前要求保护的本发明相关,或不承认具体或隐含引用的出版物是现有技术。

[0005] 食物敏感度,尤其当其与肠易激综合征(IBS)有关时,通常表现出慢性腹痛、不舒服、胃气胀和/或排便习惯变化且在医学界还未得到充分了解。更通常地,IBS通过排除可能具有类似症状或重叠症状的其他病理条件(如细菌或原生动物感染、乳糖不耐受症等)来进行诊断。然而,就诱发症状的食谱项目而言,IBS是非常多样的,且还未获知帮助识别具有合理的确程度的诱发食物项目的标准测试,使这样的患者通常要进行反复试验。

[0006] 虽然有一些市售的测试和实验室来帮助识别诱发食物,但是这些实验室的测试结果的质量通常较差,如消费者权益保护组织(如<http://www.which.co.uk/news/2008/08/food-allergy-tests-could-risk-your-health-154711/>)所报道的。更显著地,与这些测试和实验室相关的问题是高的假阳性率、高的假阴性率、高的患者内变化性以及实验之间的变化性,使得这样的测试几乎是无效的。类似地,另外不确定的且高度变化的测试结果也在其他地方有所报道(Alternative Medicine Review,第9卷,第2期,2004:第198-207页),且作者推断这可能是因为食物反应和食物敏感度经由许多不同的机理发生。例如,并不是所有的IBS患者显示出对食物A的阳性响应,且并不是所有的IBS患者显示出对食物B的阴性响应。因而即使IBS患者显示出对食物A的阳性响应,从患者的食谱中剔除食物A也可能不会减轻患者的IBS症状。换句话说,还未充分确定目前可用的测试中所采用的食物样本是否基于使对那些食物样本的敏感度与IBS相关的高的可能性被合适地选择。

[0007] 许多人努力来选择食物项目或变应原以包括在用于免疫测定测试的测试板(test panel)中。例如,Cousins的美国专利申请第2007/0122840号公开了选择了29种被包括在用于ELISA测定的测试板中的食物变应原。这29种食物变应原是基于在具有更大组的食物变应原的初步试验中IgG阳性的频率来选择。然而,Cousins未能教导选定抗原的任何量化和/或统计分析且因此未能提供任何选择的基本原理。当然,Cousin选择了29种用于测试板的食物变应原的方法已经受到了批评,因为其选择是相当随意的。例如,Croft在题目为“IgG

food antibodies and irritating the bowel” (Gastroenterology出版,第128卷,第4期,第1135-1136页)的文章中批评到Cousin的方法还不清楚被测量的食物抗体的数量和范围是否类似于或完全不同于非IBS患者或非食物不耐受患者,因为其缺乏对照(正常的或非IBS对照受治疗者)。因而,至少是不清楚Cousin在关于假阳性率和假阴性率结果方面是否获得了任何改进。

[0008] 关于另一个例子,Stierstorfer的美国专利申请第2011/0306898号公开了选择41种食物物质作为对皮肤贴剂的测试材料。这41种食物物质基于食物物质中包含的化合物(如香草醛、肉桂醛、山梨酸等)被选择。对IBS患者或IBS疑似患者针对变应性接触性生皮炎来测试食物物质。然而,Stierstorfer也未能公开假阳性或假阴性食物变应原如何被排除和食物变应原是否基于IgG阳性结果中的性别分层被选择。

[0009] 本文中的所有出版物通过引用被并入到以下程度:好像每一个单独的出版物或专利申请被具体地且单独地表示为通过引用被并入。如果并入的参考文献中的术语的定义或应用与本文提供的该术语的定义不一致或相反,那么以本文提供的该术语的定义适用为准,而参考文献中的该术语的定义并不适用。

[0010] 因而,即使本领域已知用于食物敏感度的各种测试,所有或几乎所有这些测试存在一种或多种不足。因此,仍存在对用于食物敏感度测试的改进的组合物、设备以及方法的需求,尤其是确认且可能地排除确认为或疑似罹患IBS的患者的诱发食物。

发明内容

[0011] 本发明的主题是提出了一种用于测试被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的食物不耐受的系统和方法。本发明的一个方面是一种用于测试被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的食物不耐受的测试试剂盒。该测试试剂盒包括耦合到可单独寻址的各固相载体(solid carrier)的多个不同的食物制备物。多个不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 ,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 。

[0012] 本发明的另一个方面包括一种用于测试被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的食物不耐受的方法。该方法包括使食物制备物与被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的体液接触的步骤。体液与性别确认相关联。特别优选地,接触步骤在允许来自体液的IgG结合到食物制备物的至少一种组分的条件下进行。该方法继续测量结合到食物制备物的至少一种组分的IgG的步骤以获得信号,且随后比较信号与使用性别确认得到的食物制备物的性别分层的参考值以获得结果。接着,该方法还包括利用该结果更新或生成报告的步骤。

[0013] 本发明的另一个方面包括一种生成被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的食物不耐受的测试的方法。该方法包括获得多个不同的食物制备物的测试结果的步骤。测试结果是基于被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的体液和未被诊断为或不是疑似罹患肠易激综合症的对照组的体液。该方法还包括针对每一个不同的食物制备物,根据性别对测试结果分层的方法的步骤。随后,该方法继续以下步骤:针对每一个不同的食物制备物,将用于男性患者和女性患者的不同的分界值(cutoff value)分配给预定的百分位数排名。

[0014] 本发明其它方面包括耦合到可单独寻址的各固相载体的多个不同的食物制备物

在诊断肠易激综合征中的用途。多个不同的食物制备物基于它们的由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 ,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 来选择。

[0015] 本发明主题的各种目的、特征、方面和优点将从以下对优选实施方案以及附图的详细描述中变得更加明显,其中相同的附图标记表示相同的部件。

附图说明

[0016] 表1显示了食物项目的列表,食物制备物可以由这些食物项目制备。

[0017] 表2显示了根据双尾FDR多重校正的p值排名的食物的统计数据。

[0018] 表3显示了根据食物和性别的ELISA得分的统计数据。

[0019] 表4显示了用于预定的百分位数排名的食物的分界值。

[0020] 图1A图示了用白小麦测试的男性IBS患者和对照的ELISA信号得分。

[0021] 图1B图示了用白小麦测试的超过第90百分位数和第95百分位数的男性IBS受治疗者的百分数分布。

[0022] 图1C图示了用白小麦测试的女性的信号分布以及由女性对照群体确定的第95百分位数分界。

[0023] 图1D图示了用白小麦测试的超过第90百分位数和第95百分位数的女性IBS受治疗者的百分数分布。

[0024] 图2A图示了用可可测试的男性IBS患者和对照的ELISA信号得分。

[0025] 图2B图示了用可可测试的超过第90百分位数和第95百分位数的男性IBS受治疗者的百分数分布。

[0026] 图2C图示了用可可测试的女性的信号分布以及由女性对照群体确定的第95百分位数分界。

[0027] 图2D图示了用可可测试的超过第90百分位数和第95百分位数的女性IBS受治疗者的百分数分布。

[0028] 图3A图示了用黑麦测试的男性IBS患者和对照的ELISA信号得分。

[0029] 图3B图示了用黑麦测试的超过第90百分位数和第95百分位数的男性IBS受治疗者的百分数分布。

[0030] 图3C图示了用黑麦测试的女性的信号分布以及由女性对照群体确定的第95百分位数分界。

[0031] 图3D图示了用黑麦测试的超过第90百分位数和第95百分位数的女性IBS受治疗者的百分数分布。

[0032] 图4A图示了用黑茶测试的男性IBS患者和对照的ELISA信号得分。

[0033] 图4B图示了用黑茶测试的超过第90百分位数和第95百分位数的男性IBS受治疗者的百分数分布。

[0034] 图4C图示了用黑茶测试的女性的信号分布以及由女性对照群体确定的第95百分位数分界。

[0035] 图4D图示了用黑茶测试的超过第90百分位数和第95百分位数的女性IBS受治疗者的百分数分布。

[0036] 图5A-5B图示了IBS受治疗者的根据第90百分位数和第95百分位数被确认为诱发

食物的食物的数量的分布。

[0037] 表5显示了IBS患者和对照的具有基于第90百分位数的阳性结果的数量的原始数据。

[0038] 表6显示出汇总了表5所示的IBS患者群体的原始数据的统计数据。

[0039] 表7显示出汇总了表5所示的对照群体的原始数据的统计数据。

[0040] 表8显示出汇总了表5所示的IBS患者群体的原始数据经过对数变换所变换的统计数据。

[0041] 表9显示出汇总了表5所示的对照群体的原始数据经过对数变换所变换的统计数据。

[0042] 表10显示出比较了IBS样本与非IBS样本之间的阳性食物的几何平均数的独立T检验的统计数据。

[0043] 表11显示出比较了IBS样本与非IBS样本之间的阳性食物的几何平均数的Mann-Whitney检验的统计数据。

[0044] 图6A图示了表5所示数据的箱形图和须形图。

[0045] 图6B图示了表5所示数据的缺口箱形(notched box)图和须形图。

[0046] 图7图示了对应于表12中所示的统计数据的ROC曲线。

[0047] 表12显示了表5-11中所示的数据的接受者工作特征(ROC)曲线分析的统计数据。

[0048] 表13显示出从阳性食物的数量预测女性患者中的IBS状态的性能指标的统计数据。

[0049] 表14显示出从阳性食物的数量预测男性患者中的IBS状态的性能指标的统计数据。

具体实施方式

[0050] 发明人已经发现食物测试中采用的用于确认被诊断为或疑似罹患IBS的患者的诱发食物的食物制备物并不具有同样良好的预测性和/或不与IBS/IBS症状相关联。的确,多种实验已经揭示出在非常广泛的食物项目中,某些食物项目是高度预测性的/与IBS高度相关联,而另一些食物项目与IBS的统计学关联并不显著。

[0051] 甚至更意想不到的,发明人发现除了食物项目的高度变化外,测试中对于响应的性别差异性在测定食物项目与IBS的关联性方面也发挥着重要作用。因此,基于发明人的发现和另外的设想,现在提供了在选择因IBS症候和症状的减轻而能够被排除的食物项目方面具有明显更高的预测能力的测试试剂盒和方法。

[0052] 以下讨论提供了本发明主题的多个示例性实施方案。尽管每个实施方案都表示本发明要素的单一组合,但本发明主题被认为包括所公开要素的所有可能的组合。因此,如果一个实施方案包括要素A、B和C,并且第二实施方案包括要素B和D,则即使未明确地公开,本发明的主题也被认为包括A、B、C或D的其他剩余组合。

[0053] 在一些实施方案中,用于描述并要求保护本发明的某些实施方案的表达量或范围的数字被理解为在某些情形中由术语“约”修饰。因此,在一些实施方案中,书面描述和所附权利要求中描述的数值参数是近似值,可以根据特定实施方案寻求获得的期望性质变化。在一些实施方案中,数值参数应该根据所报告的有效数字的位数且通过应用常规的舍入技

术来解释。尽管这样,描述本发明某些实施方案的宽范围的数值范围和参数是近似值,而具体实施例中描述的数值被尽可能精确报告。本发明的一些实施方案中提出的数值可以包含从它们各自的测试测量中存在的标准偏差所无法避免的某些误差。除非上下文做出相反表示,本文描述的所有范围应该被解释为包括它们的端点且开放式范围应该被解释为仅包括商业上可实施的值。类似地,所有列出的值应该被认为包括中间值,除非上下文做出相反表示。

[0054] 如在本文的说明书和贯穿下面的权利要求中所使用的,除非上下文另有明确规定,否则“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”的含义包括复数指代。此外,如本文的说明书中所使用的那样,除非上下文另有明确规定,否则“在…内(in)”的含义包括“在…内(in)”和“在…上(on)”。

[0055] 本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序被执行,除非本文另外表示或另外与上下文明显矛盾的。关于本文中某些实施方案提供的任何和所有示例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并且不对所要求保护的本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言不应被解释为表示对本发明的实践必不可少的、任何非要求保护的要素。

[0056] 本文公开的本发明的可选要素或实施方案的分组不应被解释为限制性的。每个组成员可以单独地或与组中的其他成员或本文中找到其它要素的任何组合被引用和要求保护。出于简洁和/或可专利性的原因,组中的一个或多个成员可被包括在组中或从组中删除。当发生任何此类包括或删除时,本说明书被视为包括经修改的组,从而满足所附权利要求中使用的所有马库什组合的书面描述。

[0057] 在一个特别优选的方面中,发明人因此设想了适用于测试患者的食物不耐受的测试试剂盒或测试板,其中患者被诊断为或疑似罹患肠易激综合征。更优选地,这样的测试试剂盒或板将包括多个不同的食物制备物(如,原始的或处理过的提取物,优选具有任选的共溶剂的含水提取物,其可以被或可以不被过滤),这些食物制备物被偶联至可单独寻址的各固相载体(如,呈阵列或微孔板的形式),其中不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 ,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 。正如本文中使用的,处理过的提取物包括由经过机械或化学改性的(如切碎的、加热的、沸腾的、发酵的、烟熏的等)的食物项目制成的食物提取物。

[0058] 在一些实施方案中,用于描述并要求保护本发明的某些实施方案的表达成分的量、性质诸如浓度、反应条件等的数字被理解为在某些情形中由术语“约”修饰。因此,在一些实施方案中,书面描述和所附权利要求中描述的数值参数是近似值,可以根据特定实施方案寻求获得的期望性质变化。在一些实施方案中,数值参数应该根据所报告的有效数字的位数且通过应用常规的舍入技术来解释。尽管这样,描述本发明某些实施方案的宽范围的数值范围和参数是近似值,而具体实施例中描述的数值被尽可能精确报告。本发明的一些实施方案中提出的数值可以包含某些误差,从它们各自的测试测量中存在的标准偏差所无法避免的。类似地,除非上下文做出相反表示,本文描述的所有范围应该被解释为包括它们的端点且开放式范围应该被解释为仅包括商业上可实施的值。类似地,所有列出的值应该被认为包括中间值,除非上下文做出相反表示。

[0059] 虽然并不限制本发明的主题,但是食物制备物将通常由通常已知或疑似为诱发

IBS的症候或症状的食物得到。特别合适的食物制备物可以通过下面概括的实验过程来确认。因而,应理解,食物项目不需要被限制到本文描述的项目,而是所有项目可以被设想,且它们可以通过本文提供的方法被确认。因此,示例性的食物制备物包括由可可、茶(如绿茶、黑茶等)、麦片、卷心菜、牛奶、洋葱(如黄洋葱、白洋葱、maui洋葱等)、蜂蜜、黑麦、玉米、酵母、小麦(如红小麦、白小麦等)、大豆、鸡蛋、金枪鱼、柠檬、菠萝、黄瓜、柑橘、大比目鱼、胡桃、葡萄柚、蔗糖、鸡肉、蓝莓或虾(如美国海湾白虾、泰国虾、虎虾等)制备的至少两个、至少四个、至少八个或至少十二个食物制备物。另外设想的食物制备物由蟹(如珍宝蟹、蓝蟹、阿拉斯加帝王蟹等)、大麦、草莓、猪肉、稻米(如棕色、白色等)、牛肉、腰果、鲑鱼、马铃薯、白芝麻、花椰菜、杏仁、火鸡、扇贝和/或鲑鱼制备。仍另外特别设想的食物项目和食物添加剂列在表1中,食物制备物可以由这些食物项目和食物添加剂制备。

[0060] 使用来自被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的体液和来自健康的对照组个体(即未被诊断为或不是疑似罹患肠易激综合症的那些人)的体液,可以确认许多额外的食物项目。优选地,这样确认的食物项目将具有高的判别能力且因此具有由原始p值确定的 $p \leq 0.15$,更优选 ≤ 0.10 以及最优选 ≤ 0.05 ,和/或由错误发现率(FDR)多重校正的p值确定的 $p \leq 0.10$,更优选 ≤ 0.08 以及最优选 ≤ 0.07 。

[0061] 因此,如果板具有多种食物制备物,设想多个不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别 $p \leq 0.05$,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别 $p \leq 0.08$,或甚至更优选具有由原始p值确定的平均判别 $p \leq 0.025$,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别 $p \leq 0.07$ 。在另外优选的方面中,应理解,FDR多重校正的p值可以根据年龄和性别中的至少一个来校正,且最优选根据年龄和性别两者来校正。另一方面,如果测试试剂盒或板被分层以与单个性别一起使用,还设想在测试试剂盒或板中,当针对单个性别被校正时,多个不同的食物制备物中的至少50%(且更通常70%或全部)具有由原始p值确定的平均判别 $p \leq 0.07$,或由FDR多重校正的p值确定的平均判别 $p \leq 0.10$ 。此外,应理解,其他分层(如饮食偏好、种族、居住地、遗传倾向性或家族史等)也被设想,且PHOSITA将被易于评价为合适的分层选择。

[0062] 本文中对值的范围的叙述仅仅意在作为落在该范围内的每个单独值的简略说法。除非另有说明,否则将在一定范围内每个单独的值并入本说明书中,如同在本文中单独列举一样。本文所述的所有方法可以以任何合适的顺序进行,除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾。关于本文中某些实施方案提供的任何和所有示例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并且不对所要求保护的本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言不应被解释为表示对本发明的实践必不可少的、任何非要求保护的要素。

[0063] 当然,应注意,特定格式的测试试剂盒或板可以显著变化且设想的格式包括微孔板、微流体设备、浸量尺、膜结合阵列等。因此,耦合食物制备物的固相载体可以包括多壁板的孔、微流体设备、(如颜色编码的或磁性的)珠,或吸附膜(如硝化纤维素或微孔/纳米孔聚合物膜)、化学传感器或电传感器(如印刷的铜传感器或微芯片)。在一些实施方案中,还设想用于分子吸收和通过光检测器(如表面等离子体共振等)的信号检测的合适的固相载体可以被使用。

[0064] 因此,发明人还设想一种测试被诊断为或疑似罹患肠易激综合症的患者的食物不耐受的方法。更通常地,这样的方法将包括使食物制备物与被诊断为或疑似罹患肠易激综

合征的患者的体液(如全血、血浆、血清、唾液或粪便悬液)接触的步骤,且其中体液与性别确认相关联。如前所述,接触步骤优选地在允许来自体液的IgG(或IgE或IgA或IgM)结合到食物制备物的至少一种组分的条件下进行,且结合到食物制备物的组分的IgG随后被量化/测量以获得信号。最优选地,该信号随后与使用性别确认得到的食物制备物的性别分层的参考值(如至少第90百分位数的值)比较以获得结果,该结果随后用于更新或生成报告。优选地,报告可以作为单个测定结果的集合结果来生成。

[0065] 更通常地,这样的方法将不会被限制到单个食物制备物,而是将采用多个不同的食物制备物。如前所述,合适的食物制备物可以使用下面描述的各种方法被确认,然而,尤其优选的食物制备物包括可可、茶(如绿茶、黑茶等)、麦片、卷心菜、牛奶、洋葱(如黄洋葱、白洋葱、maui洋葱等)、蜂蜜、黑麦、玉米、酵母、小麦(如红小麦、白小麦等)、大豆、鸡蛋、金枪鱼、柠檬、菠萝、黄瓜、柑橘、大比目鱼、胡桃、葡萄柚、蔗糖、鸡肉、蓝莓或虾(如美国海湾白虾、泰国虾、虎虾等)。另外设想的食物制备物由蟹(如珍宝蟹、蓝蟹、阿拉斯加帝王蟹等)、大麦、草莓、猪肉、稻米(如棕色、白色等)、牛肉、腰果、鳕鱼、马铃薯、白芝麻、花椰菜、杏仁、火鸡、扇贝和/或鲑鱼,和/或表1的项目制备。正如上面还注意到的,通常优选至少一些或所有的不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 (或 ≤ 0.05 ,或 ≤ 0.025),和/或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 (或 ≤ 0.08 ,或 ≤ 0.07)。

[0066] 虽然优选食物制备物由作为粗提取物,或粗过滤的提取物的单个食物项目来制备,但是设想食物制备物可以由多个食物项目的混合物(如包括柠檬、柑橘和酸橙的柑橘属的混合物、包括蓝蟹、帝王蟹以及珍宝蟹的蟹类的混合物、包括白小麦和红小麦的小麦的混合物、包括美国海湾白虾、泰国虾以及虎虾的虾的混合物等)来制备。在一些实施方案中,还设想食物制备物可以由纯化的食物抗原或重组体食物抗原来制备。

[0067] 正如通常优选地,食物制备物被固定到固体表面上(通常以可寻址的方式),设想测量结合到食物制备物的组分的IgG或其他类型的抗体的步骤经由免疫测定测试(如ELISA测试、抗体捕捉酶免疫测定、其他类型的抗体捕捉测定等)来进行。

[0068] 从不同的角度看,发明人还设想一种生成用于被诊断为或疑似罹患肠易激综合征的患者的食物不耐受的测试的方法。由于测试被应用于已经被诊断为或疑似罹患肠易激综合征的患者,因而作者并不设想该方法具有对IBS的初步诊断目的。相反,该方法用于确认已经被确诊的或疑似的IBS患者中的诱发食物项目。这样的测试通常将包括获得不同食物制备物的一个或多个测试结果(如ELISA、抗体捕捉酶免疫测定)的步骤,其中测试结果基于被诊断为或疑似罹患肠易激综合征的患者的体液(如血液、唾液、粪便悬液)和未被诊断为或不是疑似罹患肠易激综合征的对照组的体液。更优选地,针对每一种不同的食物制备物,测试结果被根据性别分层,针对每一种不同的食物制备物,用于男性患者和女性患者的不同的分界值(如用于男性患者和女性患者的分界值具有至少10%(绝对值)的差)被分配给预定的百分位数排名(如第90百分位数或第95百分位数)。

[0069] 正如前面注意到的,且虽然不限于本发明的主题,但是设想不同的食物制备物包括由选自由可可、茶(如绿茶、黑茶等)、麦片、卷心菜、牛奶、洋葱(黄洋葱、白洋葱、maui洋葱等)、蜂蜜、黑麦、玉米、酵母、小麦(如红小麦、白小麦等)、大豆、鸡蛋、金枪鱼、柠檬、菠萝、黄瓜、柑橘、大比目鱼、胡桃、葡萄柚、蔗糖、鸡肉、蓝莓或虾(如美国海湾白虾、泰国虾、虎虾等)组成的组的食物项目制备的至少两个(或六个、或十个、或十五个)食物制备物。另外设想的

食物制备物由蟹(如珍宝蟹、蓝蟹阿拉斯加帝王蟹等)、大麦、草莓、猪肉、稻米(如棕色、白色等)、牛肉、腰果、鳕鱼、马铃薯、白芝麻、花椰菜、杏仁、火鸡、扇贝和/或鲑鱼,和/或表1中的项目制备。在另一方面,如果新的食物项目被测试,则应理解,不同的食物制备物包括由不是可可、茶(如绿茶、黑茶等)、麦片、卷心菜、牛奶、洋葱(如黄洋葱、白洋葱、maui洋葱等)、蜂蜜、黑麦、玉米、酵母、小麦(如红色、白色等)、大豆、鸡蛋、金枪鱼、柠檬、菠萝、黄瓜、柑橘、大比目鱼、胡桃、葡萄柚、蔗糖、鸡肉、蓝莓或虾(如美国海湾白虾、泰国虾、虎虾等)的食物项目制备的食物制备物。不考虑食物项目的具体选择,然而通常优选,不同的食物制备物具有由原始p值确定的平均判别p值 ≤ 0.07 (或 ≤ 0.05 ,或 ≤ 0.025),或由FDR多重校正的p值确定的平均判别p值 ≤ 0.10 (或 ≤ 0.08 ,或 ≤ 0.07)。示例性的方面和方案以及考虑被提供给在下面的实验描述中。

[0070] 因而,应理解,通过具有本文描述的高置信度检验系统,可以显著降低假阳性率和假阴性率,且尤其是如果检验系统和方法是针对性别差异被性别分层的或校正的(如下显示)。因此,这样的优势还未被认识到且期望本文提供的系统和方法将会显著增强用于被诊断为或疑似罹患IBS的患者的食物敏感度测试的预测能力。

[0071] 实验

[0072] 用于产生食物制备物的一般方案:市售的由各种生鲜食物的可食用部分制备的食物提取物(可从Biomerica Inc.,17571 Von Karman Ave,Irvine,CA92614获得)用于按照制造商的说明书来制备ELISA板。

[0073] 对于一些食物提取物,发明人发现由产生食物提取物的特定过程制备的食物提取物比市售的食物提取物在检测IBS患者的升高的IgG反应性方面提供了更优异的结果。例如,对于谷物和坚果,优选产生食物提取物的三步过程。第一步是脱脂步骤。在此步骤中,通过使谷物和坚果的粉末与非极性溶剂接触并收集残余物来提取谷物和坚果中的脂质。然后,通过使脱脂的谷物或坚果粉末与升高的pH接触以获得混合物并从该混合物除去固体以获得液体提取物来提取该粉末。一旦产生液体提取物,则添加水性制剂来稳定该液体提取物。在优选的实施方案中,水性制剂包括糖醇、金属螯合剂、蛋白酶抑制剂、矿物盐以及20-50mM的4-9pH的缓冲液的缓冲液组分。此制剂允许-70℃下长期存储和多次冻融而不会损失活性。

[0074] 对于另一个实施例,对于肉类和鱼,优选产生食物提取物的两步过程。第一步是提取步骤。在此步骤中,通过在高冲击压力处理器中,在水性缓冲制剂中乳化生的、未蒸煮的肉类或鱼来产生源自生的未蒸煮的肉类或鱼的提取物。接着,除去固体材料以获得液体提取物。一旦产生液体提取物,则添加水性制剂来稳定该液体提取物。在优选的实施方案中,水性制剂包括糖醇、金属螯合剂、蛋白酶抑制剂、矿物盐以及20-50mM的4-9pH的缓冲液的缓冲液组分。此制剂允许-70℃下长期存储和多次冻融而不会损失活性。

[0075] 对于另外的实施例,对于水果和蔬菜,优选产生食物提取物的两步过程。第一步是提取步骤。在此步骤中,使用提取器(如原汁榨汁机等)以粉碎食物和提取汁液来产生源自水果或蔬菜的液体提取物。接着,除去固体材料以获得液体提取物。一旦产生液体提取物,则添加水性制剂来稳定该液体提取物。在优选的实施方案中,水性制剂包括糖醇、金属螯合剂、蛋白酶抑制剂、矿物盐以及20-50mM的4-9pH的缓冲液的缓冲液组分。此制剂允许-70℃下长期存储和多次冻融而不会损失活性。

[0076] ELISA板的封闭:为了优化信噪,用专卖的封闭缓冲液来封闭板。在优选的实施方案中,封闭缓冲液包括20-50mM的4-9pH的缓冲液、动物源的蛋白以及短链醇。包括几种商用制备物的其他封闭缓冲液也被尝试使用,但未能提供足够的信噪和所要求的低的测定变化性。

[0077] ELISA制备和样本测试:将食物抗原制备物按照制造商的说明书固定到各微量测试孔上。为了测定,使食物抗原与患者的血清中存在的抗体反应,且通过洗涤步骤除去过量的血清蛋白。为了检测IgG抗体结合,使酶标记的抗IgG抗体共轭物与抗原-抗体复合物反应。通过添加与偶联酶反应的底物来显现颜色。测量颜色强度且与对特定食物抗原是特异性的IgG抗体的浓度成正比。

[0078] 确定按照区分IBS与对照受治疗者的ELISA信号的能力的顺序排名的食物列表的方法:从初始选择中(如,100种食物项目或150种食物项目,或甚至更多),可以因预期群体的低消耗而在分析之前排除一些样本。此外,特定的食物项目可以被用作更大范围的同属的食物组的代表,如果现有测试已经确立了同属组内的不同物质之间的相关性(最优选两个性别,但也适合于单个性别的相关性)尤其如此。例如,泰国虾可以被去掉,而支持美国海湾白虾作为“虾”食物组的代表,或帝王蟹可以被去掉而支持珍宝蟹作为“蟹”食物组的代表。在另外优选的方面中,最终的列表食物不到50种食物项目,且更优选等于或少于40种食物项目。

[0079] 由于最终选择的用于食物不耐受小组的食物将不会对特定的性别是特异性的,因而需要性别-中立的食物列表。由于所观察的样本是性别失衡的(如,对照:22%的女性,IBS:64%的女性),则通过使用双样本t检验来对针对性别的信号得分建模型并存储残余物供进一步的分析来消除完全因性别引起的ELISA信号幅度的差。对于每一种受测试的食物,采用具有50,000重抽样的对双样本t检验的排列检验(permutation test)来比较IBS与对照之间的残余信号得分。萨特思韦特(Satterthwaite)近似被用于分母自由度以解释方差齐性的缺乏,且双尾排列的(2-tailed permuted)p值代表每一种食物的原始p值。比较中的错误发现率(FDR)由任何可接受的统计程序(如Benjamini-Hochberg、族系错误率(FWER)、每次比较错误率(PCER)等)来校正。

[0080] 根据食物的双尾FDR多重校正的p值来对食物排名。具有等于或小于期望的FDR阈值的校正p值的食物被认为在IBS中比在对照受治疗者中具有明显更高的信号得分,且因此被认为是包括在食物不耐受小组中的候选者。表2提供了代表统计程序的结果的典型结果。此处,食物的排名是根据经FDR校正的双尾排列T检验的p值。

[0081] 值得注意地,发明人发现甚至对于受测试的同一个食物制备物,至少好几种食物项目的ELISA得分显著变化,且示例性的原始数据提供在表3中。因此,正如将容易理解的,如果同样的分界值被应用于男性数据和女性数据的原始数据,则没有根据性别分层的数据将丧失重要的解释能力。为了克服此缺陷,发明人按照下面的描述根据性别来对数据分层。

[0082] 每一种食物的分界点(cutpoint)选择的统计方法:通过使对照受治疗者中的信号得分的分布汇总来确定何种ELISA信号得分将构成“阳性”响应。对于每一种食物,具有所观察的得分大于或等于对照受治疗者分布的选定分位数的IBS受治疗者被认为是“阳性的”。为了减少任一个受治疗者对分界点确定的影响,每一种食物-特异性的和性别-特异性的数据集被自助(bootstrap)重抽样1000次。在每一次自助重复中(bootstrap replicate),确

定对照信号得分的第90百分位数和第95百分位数。自助样本中的每一位IBS受治疗者与第90百分位数和第95百分位数比较以确定他/她是否具有“阳性”响应。每一种食物和性别的最终的基于第90百分位数和第95百分位数的分界点被计算为整个1000份样本中的平均第90百分位数和第95百分位数。通过池化 (pooling) 整个食物的数据来计算每一位IBS受治疗者被认为对食物是“阳性的”食物的数量。采用这样的方法,发明人现在能够确认预定的百分位数排名的分界值,该值在大多数情形中是显著不同的,正如可以从表4看到的。

[0083] 图1A-1D显示了相对于小麦的、血液中的IgG响应的性别差异的典型示例,其中图1A显示了男性的信号分布以及由男性对照群体确定的第95百分位数分界。图1B显示了超过第90百分位数和第95百分位数的男性IBS受治疗者的百分数分布,而图1C显示了女性的信号分布以及由女性对照群体确定的第95百分位数分界。图1D显示了超过第90百分位数和第95百分位数的女性IBS受治疗者的百分数分布。以同样的方式,图2A-2D示例性地描绘了对可可的不同响应,图3A-3D示例性地描绘了对黑麦的不同响应以及图4A-4D示例性地描绘了对黑茶的不同响应。图5A-5B显示了IBS受治疗者的根据在第90百分位数(5A)和第95百分位数(5B)下被确认为诱发食物的食物的数量的分布。发明人设想不考虑特定的食物项目,男性和女性响应是显著不同的。

[0084] 应注意,本领域未提供与IBS有关的被性别分层的任何可预测的食物组。因而,发现对性别显示出不同响应的食物项目是出人意料的结果,显然,基于所有先前可获得的技术也无法预期到这样的结果。换句话说,基于性别分层选择食物项目提供了出人意料的技术效果,使得作为男性或女性IBS患者的诱发食物的特定食物项目的统计学显著性得以显著改进。

[0085] IgG响应数据的归一化:虽然患者的IgG响应结果的原始数据可以用于比较给定食物间的响应强度,但是还设想患者的IgG响应结果被归一化并被指数化(indexed)以产生无量纲的数值以便比较对给定食物的相对响应强度。例如,患者的食物特异性的IgG结果(如对珍宝蟹特异性的IgG和对鸡蛋特异性的IgG)中的一个或多个可以被归一化为患者的总IgG。患者的对珍宝蟹特异性的IgG的归一化值可以是0.1且患者的对鸡蛋特异性的IgG的归一化值可以是0.3。在此情形中,患者对鸡蛋的响应的相对强度是珍宝蟹的3倍。于是,患者对鸡蛋和珍宝蟹的敏感度可以这样被指数化。

[0086] 在其他实施例中,患者的食物特异性IgG结果(如对虾特异性的IgG和对猪肉特异性的IgG)中的一个或多个可以被归一化为患者的食物特异性IgG结果的全局均值。患者的食物特异性IgG的全局均值可以通过患者的食物特异性IgG的总量来测量。在此情形中,患者对虾的特异性IgG可以被归一化为患者的总食物特异性IgG(如对虾、猪肉、珍宝蟹、鸡肉、豌豆等的IgG水平的平均值)的平均值。然而,还设想患者的食物特异性IgG的全局均值可以通过患者的对特定种类的食物IgG水平经由多次测试来测量。如果之前已经针对患者测试了5次对虾的敏感度且测试了7次对猪肉的敏感度,那么患者的对虾或对猪肉的新的IgG值被归一化为对虾的5次测试结果的平均值或对猪肉的7次测试结果的平均值。患者的对虾特异性的IgG的归一化值可以是6.0且患者的对猪肉特异性的IgG的归一化值可以是1.0。在此情形中,患者此时对虾的敏感度是对虾的平均敏感度的6倍,但具有基本上类似的对猪肉的敏感度。然后,患者对虾和猪肉的敏感度可以基于这样的比较被指数化。

[0087] 确定具有构成IBS基础的食物敏感度的IBS患者的子集的方法:虽然怀疑食物敏感

度在IBS的症候和症状方面起着重要作用,但是一些IBS患者可能不具有构成IBS基础的食物敏感度。那些患者将不会获益于饮食干预来治疗IBS的症候和症状。为了确定这样的患者的子集,IBS患者和非IBS患者的体液样本可以采用使用具有24份食物样本的测试设备进行的ELISA测试来测试。

[0088] 表5提供了示例性的原始数据。正如应该被容易理解的,数据表示了基于第90百分位数值的24份样本食物中的阳性结果的数量。从表5显示的原始数据看,计算了IBS患者和非IBS患者的阳性食物数量的平均偏差和标准偏差。另外,计算了IBS患者和非IBS患者的具有零阳性食物的患者的数量和百分数。IBS群体中的具有零阳性食物的患者的数量和百分数不到非IBS群体中的约五分之一(分别为6%对比38%)。因而,可以容易理解,对零阳性食物具有敏感度的IBS患者不可能具有构成他们的IBS症候和症状的基础的食物敏感度。

[0089] 表6和表7显示出汇总了表5所示的两类患者群体的原始数据的示例性的统计数据。统计数据包括正态性(normality)、算术平均值、中值、百分位数以及代表IBS群体和非IBS群体中的阳性食物的数量的平均值和中值的95%置信区间(CI)。

[0090] 表8和表9显示出汇总了表5所示的两类患者群体的原始数据的另一个示例性统计数据。在表8和9中,原始数据通过对数变换进行变换以改善数据解释。

[0091] 表10和表11显示了独立的T检验(表10,经过对数变换的数据)和Mann-Whitney检验(表11)的示例性统计数据以比较IBS样本与非IBS样本之间的阳性食物的数量的几何平均值。表10和表11中显示的数据表明IBS群体与非IBS群体之间的食物的阳性数量的几何平均值的显著统计学差异。在两种统计检验中,显示了关于24份食物样本的阳性响应的数量在IBS群体中比在非IBS群体中明显更高且平均判别 p 值 ≤ 0.001 。这些统计数据还图示为图6A中的箱形图和须形图,和图6B中的缺口箱形图和须形图。

[0092] 表12显示了表5-11所显示的数据的接受者工作特征(ROC)曲线分析的示例性统计数据以确定表5中采用的测试在区分IBS受治疗者与非IBS受治疗者方面的诊断能力。当采用超过2种阳性食物的分界标准时,测试得到72.4%敏感度和72.2%特异度的数据,且具有0.771的曲线下面积(AUROC)。ROC的 p 值在 <0.0001 的 p 值时是显著的。图7图示了对应于表12所示的统计数据的ROC曲线。由于IBS群体与非IBS群体之间的统计学差异是显著的,当测试结果被以2个阳性数量分界时,患者测试阳性的食物的数量可以被用作初步临床诊断IBS的证实,和食物敏感度是否可以构成患者的IBS的症候和症状的基础的证实。因此,上述测试可以被用作另一种“划入”测试以添加到目前可用的诊断IBS的临床标准中。

[0093] 用于确定每人的称为“阳性”食物的数量的分布的方法:为了确定每人的“阳性”食物的数量分布并测量诊断性能,用表1中的24种食物项目进行分析,这显示了对IBS患者的最阳性的响应。24种食物项目包括可可、黑茶、麦片、卷心菜、牛奶、黄洋葱、蜂蜜、黑麦、玉米、酵母、白小麦、大豆、鸡蛋、金枪鱼、柠檬、菠萝、黄瓜、柑橘、大比目鱼、胡桃、葡萄柚、蔗糖、鸡肉、美国海湾白虾。为了减少任一个受治疗者对此分析的影响,每一种食物特异性的和性别特异性的数据集被自助重抽样1000次。接着,对于此自助样本中的每一种食物项目,使用对照群体的第90百分位数和第95百分位数来确定性别特异性的分界点。一旦确定了性别特异性的分界点,则性别特异性的分界点与所观察到的对照和IBS受治疗者的ELISA信号得分比较。在此比较中,如果观察到的信号等于或大于分界点值,则认为是“阳性”食物,且如果观察到的信号小于分界点值,则认为是“阴性”食物。

[0094] 一旦所有的食物项目被认为是阳性的或阴性的,则每位受治疗者的48次(24种食物 $\times$ 2个分界点)呼叫(call)的结果被保存在每一个自助重复中。然后,对于每一位受治疗者,24次呼叫被采用作为分界点的第90百分位数来求和以得到“阳性食物(第90)的数量”,且剩余24次呼叫被采用第95百分位数来求和以得到“阳性食物(第95)的数量”。接着,在每一个重复中,汇总整个受治疗者的“阳性食物(第90)的数量”和“阳性食物(第95)的数量”以得到如下所述的每个重复的描述性统计量:1) 总体平均值等于平均值的平均值;2) 总体标准偏差等于标准偏差的平均值;3) 总体中值等于中值的平均值;4) 总体最小值等于最小值的最小值;以及5) 总体最大值等于最大值的最大值。在此分析中,当计算频率分布和直方图时,为了避免非整数的“阳性食物的数量”,作者假设相同的原始数据集的1000次重复实际上是添加到原始样本中的具有相同尺度的999个集的新的受治疗者。一旦完成数据的汇总,就采用程序“a_pos_foods.sas、a_pos_foods_by_dx.sas”生成有关两种性别和有关IBS受治疗者和对照受治疗者两者的“阳性食物(第90)的数量”和“阳性食物(第95)的数量”的频率分布和直方图。

[0095] 测量诊断性能的方法:为了测量每一位受治疗者的针对每一种食物项目的诊断性能,我们使用上述每一个自助重复中的每一位受治疗者的“阳性食物(第90)的数量”和“阳性食物(第95)的数量”的数据。在此分析中,分界点被设定为1。因而,如果受治疗者具有一个或多个“阳性食物(第90)的数量”,则受治疗者被呼叫为“罹患IBS”。如果受治疗者具有小于1个“阳性食物(第90)的数量”,则受治疗者被呼叫为“未罹患IBS”。当建立了所有呼叫时,呼叫与实际的诊断进行比较以确定呼叫是否是真阳性(TP)、真阴性(TN)、假阳性(FP)或假阴性(FN)。当分界点被设定为1用于每一种方法时,汇总整个受治疗者的比较以得到“阳性食物(第90)的数量”和“阳性食物(第95)的数量”的敏感度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值的性能指标。每一(敏感度、1-特异度)对成为在ROC曲线上用于此重复的点。

[0096] 为了提高准确度,上述分析通过将分界点从2个增加到高达24个,且重复用于1000个自助重复中的每一个来被重复。于是,1000个自助重复中的性能指标通过采用程序“t_pos_foods_by_dx.sas”计算平均值被汇总。女性和男性的诊断性能的结果显示在表13(女性)和表14(男性)中。

[0097] 当然,应理解,可以对食物制备物做出某些变化而不会改变本文提供的本发明的主题。例如,如果食物项目是黄洋葱,则该项目应该被理解为还包括被证明在测试中具有等同活性的其他洋葱种类。的确,发明人注意到,对于每一个所测试的食物制备物,某些其他相关的食物制备物也以相同或等同的方式(数据未显示)被测试。因而,应理解,每一个受测试的且要求保护的食物制备物将存在与具有经验证的测试中的相同或等同反应的制备物相关联的等同物。

[0098] 对于本领域技术人员应该明显的是除了已经描述的那些之外,还可以在不脱离本发明的发明构思的前提下进行更多的修改。因此,除了所附权利要求的精神外,本发明的主题不受限制。此外,在解释说明书和权利要求书时,所有术语应以符合上下文的最广泛的方式进行解释。特别地,术语“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应被解释为以非排他性方式指代要素、部件或步骤,指示参考要素、部件或步骤可以与未明确引用的其他要素、部件或步骤存在或使用或组合。如果说明书声明指代选自A、B、C...和N组成的组中的至少一种,则文本应该被解释为仅需要组中的一个要素,而不是A加N或B加N等。

[0099]	鲍鱼	成熟干酪	洋葱	胡桃, 黑
	薏仁	墨鱼	柑橘	西瓜
	杏仁	鸭肉	牡蛎	Welch 洋葱
	美国干酪	榴莲	番木瓜	小麦
	苹果	鳗鱼	红辣椒	小麦麦麸
	朝鲜蓟	蛋白(单独的)	欧芹	酵母(酿酒酵母)
	芦笋	蛋黄(单独的)	桃	酸奶
	鳄梨	蛋白/蛋黄(组合)	花生	食物添加剂 阿拉伯树胶 羧甲基纤维素 角叉菜胶 FD&C 蓝#1 FD&C 红#3 FD&C 红#40 FD&C 黄#5 FD&C 黄#6 明胶 瓜尔胶 麦芽糖糊精 果胶 乳清 黄原胶
	小白菜	茄子	梨	
	竹笋	大蒜	胡椒, 黑	
	香蕉	姜	菠萝	
	大麦, 全谷物	麸质-麦醇溶蛋白	黑白斑豆	
	牛肉	羊奶	李子	
	甜菜	葡萄, 白/康科德	猪肉	
	β -乳球蛋白	葡萄柚	马铃薯	
	蓝莓	草鱼	兔肉	
	花椰菜	绿洋葱	稻米	
	荞麦	青豆	洛克福乳酪	
	黄油	青椒	黑麦	
	卷心菜	番石榴	糖精	
	蔗糖	带鱼	红花籽	
	香瓜	鳕鱼类	鲑鱼	
	香菜	大比目鱼	沙丁鱼	
	胡萝卜	榛子	扇贝	
	酪蛋白	蜂蜜	芝麻	
	腰果	海藻	鱼翅	
	菜花	芸豆	羊奶	
	芹菜	奇异果	虾	
	糖莴苣	羊羔	鲷鱼	
	车达奶酪	韭葱	大豆	
	鹰嘴豆	柠檬	菠菜	
	鸡肉	小扁豆	南瓜属	
	红辣椒	莴苣, 卷心	乌贼	
	巧克力	利马豆	草莓	
	肉桂	龙虾	菜豆	
	蛤蜊	桂圆	向日葵籽	
	可可豆	鲭鱼	甜马铃薯	
	椰子	麦芽	瑞士干酪	
	鳕鱼	芒果	芋头	
	咖啡	马郁兰	茶, 黑	
	可拉果	粟	烟草	
	玉米	绿豆	西红柿	
	松软干酪	蘑菇	鳟鱼	
	牛奶	芥菜籽	金枪鱼	
[0100]	蟹	麦片	火鸡	
	黄瓜	橄榄	香草	

[0101] 表1

[0102] 根据经FDR校正的双尾排列T检验的p值的食物的排名

排名	食物	原始 p 值	FDR 多重校正的 p 值
1	可可	0.0000	0.0000
2	黑茶	0.0001	0.0020
3	麦片	0.0002	0.0032
4	卷心菜	0.0004	0.0032
5	牛奶	0.0004	0.0032
6	黄洋葱	0.0006	0.0041
7	蜂蜜	0.0008	0.0044
8	黑麦	0.0010	0.0044
9	玉米	0.0010	0.0044
10	酵母	0.0012	0.0047
11	白小麦	0.0015	0.0055
12	大豆	0.0020	0.0066
13	鸡蛋	0.0022	0.0069
14	金枪鱼	0.0029	0.0084
15	柠檬	0.0036	0.0096
[0103] 16	菠萝	0.0045	0.0103
17	黄瓜	0.0046	0.0103
18	柑橘	0.0046	0.0103
19	大比目鱼	0.0057	0.0120
20	胡桃	0.0062	0.0125
21	葡萄柚	0.0085	0.0161
22	蔗糖	0.0174	0.0316
23	鸡肉	0.0184	0.0321
24	蓝莓	0.0218	0.0363
25	美国海湾白虾	0.0230	0.0367
26	珍宝蟹	0.0346	0.0533
27	大麦	0.0440	0.0652
28	草莓	0.0555	0.0793
29	猪肉	0.0976	0.1312
30	棕稻米	0.0984	0.1312
31	牛肉	0.1067	0.1377
32	腰果	0.1375	0.1718
33	鳕鱼	0.1741	0.2111

排名	食物	原始 p 值	FDR 多重校正的 p 值
[0104]	34 马铃薯	0.2443	0.2825
	35 白芝麻	0.2472	0.2825
	36 花椰菜	0.2589	0.2876
	37 杏仁	0.3174	0.3432
	38 火鸡	0.4028	0.4240
	39 扇贝	0.7149	0.7332
	40 鲑鱼	0.9352	0.9352

[0105] 表2

[0106] 根据食物和性别的ELISA得分的基本描述性统计量比较IBS与对照

性别	食物	诊断	数量	ELISA 得分			
				平均值	SD	最小	最大
F	杏仁	对照	26	0.227	0.124	0.100	0.565
		IBS	46	0.358	0.474	0.078	3.065
		差(1-2)	-	-0.132	0.387	-	-
	大麦	对照	26	0.255	0.144	0.093	0.725
		IBS	46	0.450	0.361	0.118	1.676
		差(1-2)	-	-0.195	0.302	-	-
	牛肉	对照	26	0.170	0.081	0.086	0.439
		IBS	45	0.190	0.090	0.072	0.467
		差(1-2)	-	-0.020	0.087	-	-
	黑茶	对照	26	0.179	0.075	0.069	0.307
		IBS	46	0.272	0.086	0.115	0.508
		差(1-2)	-	-0.093	0.083	-	-
	蓝莓	对照	26	0.425	0.190	0.233	1.061
		IBS	46	0.480	0.143	0.239	0.867
		差(1-2)	-	-0.055	0.162	-	-
[0107]	花椰菜	对照	26	0.220	0.127	0.118	0.620
		IBS	46	0.280	0.174	0.106	1.042
		差(1-2)	-	-0.059	0.159	-	-
	棕稻米	对照	26	0.236	0.118	0.082	0.449
		IBS	46	0.253	0.136	0.101	0.690
		差(1-2)	-	-0.018	0.130	-	-
	卷心菜	对照	26	0.285	0.161	0.086	0.642
		IBS	46	0.432	0.173	0.132	1.033
		差(1-2)	-	-0.147	0.169	-	-
	蔗糖	对照	26	0.377	0.272	0.070	0.835
		IBS	46	0.521	0.234	0.107	0.975
		差(1-2)	-	-0.143	0.248	-	-
	腰果	对照	26	0.249	0.277	0.080	1.528
		IBS	46	0.286	0.215	0.081	1.183
		差(1-2)	-	-0.037	0.239	-	-
	鸡肉	对照	25	0.123	0.064	0.056	0.314
		IBS	46	0.156	0.097	0.062	0.579

性别	食物	诊断	数量	ELISA 得分			
				平均值	SD	最小	最大
[0108]	可可	差(1-2)	-	-0.033	0.087	-	-
		对照	26	0.345	0.151	0.142	0.656
		IBS	46	0.587	0.349	0.208	2.030
	鳕鱼	差(1-2)	-	-0.242	0.294	-	-
		对照	26	0.202	0.081	0.083	0.392
		IBS	46	0.182	0.180	0.048	1.069
	玉米	差(1-2)	-	0.020	0.152	-	-
		对照	26	0.416	0.221	0.114	0.923
		IBS	47	0.562	0.333	0.146	1.686
	牛奶	差(1-2)	-	-0.146	0.298	-	-
		对照	26	0.676	0.538	0.074	2.212
		IBS	46	1.191	0.845	0.134	3.035
	黄瓜	差(1-2)	-	-0.515	0.750	-	-
		对照	26	0.168	0.083	0.079	0.317
		IBS	46	0.211	0.071	0.088	0.460
	珍宝蟹	差(1-2)	-	-0.043	0.075	-	-
		对照	26	0.321	0.187	0.107	0.757
		IBS	46	0.390	0.226	0.082	1.285
	鸡蛋	差(1-2)	-	-0.068	0.213	-	-
		对照	26	0.336	0.296	0.060	1.119
		IBS	46	0.903	0.858	0.115	3.274
	葡萄柚	差(1-2)	-	-0.567	0.710	-	-
		对照	25	0.154	0.088	0.069	0.458
		IBS	46	0.203	0.148	0.085	1.014
	大比目鱼	差(1-2)	-	-0.049	0.130	-	-
		对照	26	0.246	0.125	0.093	0.544
		IBS	46	0.348	0.198	0.103	0.941
	蜂蜜	差(1-2)	-	-0.101	0.175	-	-
		对照	26	0.584	0.306	0.152	1.463
		IBS	46	0.805	0.364	0.200	1.638
	柠檬	差(1-2)	-	-0.220	0.344	-	-
		对照	26	0.282	0.157	0.080	0.635
		IBS	45	0.444	0.297	0.120	1.567
	麦片	差(1-2)	-	-0.162	0.255	-	-
		对照	26	0.282	0.253	0.071	1.116
		IBS	47	0.693	0.680	0.086	2.934
	柑橘	差(1-2)	-	-0.411	0.567	-	-
		对照	26	0.222	0.119	0.080	0.549
		IBS	46	0.313	0.166	0.106	1.044
	菠萝	差(1-2)	-	-0.091	0.151	-	-
		对照	26	0.924	0.853	0.098	3.467
		IBS	47	1.624	1.015	0.206	3.721
	猪肉	差(1-2)	-	-0.700	0.961	-	-
		对照	26	0.392	0.266	0.107	1.285
		IBS	46	0.466	0.283	0.064	1.248

性别	食物	诊断	数量	平均值	ELISA 得分		
					SD	最小	最大
[0109]	马铃薯	差(1-2)	-	-0.074	0.277	-	-
		对照	26	0.209	0.104	0.075	0.441
		IBS	46	0.266	0.089	0.087	0.474
	黑麦	差(1-2)	-	-0.057	0.095	-	-
		对照	26	0.138	0.054	0.073	0.299
		IBS	47	0.249	0.193	0.080	1.248
	鲑鱼	差(1-2)	-	-0.111	0.159	-	-
		对照	26	0.230	0.140	0.102	0.684
		IBS	46	0.196	0.100	0.058	0.444
	扇贝	差(1-2)	-	0.034	0.116	-	-
		对照	25	0.283	0.205	0.086	1.025
		IBS	46	0.277	0.173	0.102	0.860
	大豆	差(1-2)	-	0.005	0.185	-	-
		对照	26	0.508	0.228	0.210	0.849
		IBS	46	0.658	0.230	0.252	1.101
	草莓	差(1-2)	-	-0.150	0.229	-	-
		对照	26	0.145	0.059	0.060	0.259
		IBS	46	0.176	0.056	0.075	0.370
	金枪鱼	差(1-2)	-	-0.031	0.057	-	-
		对照	26	0.588	0.297	0.202	1.375
		IBS	46	0.859	0.431	0.181	1.875
	火鸡	差(1-2)	-	-0.271	0.388	-	-
		对照	26	0.248	0.110	0.072	0.583
		IBS	46	0.267	0.110	0.112	0.691
	美国海湾白虾	差(1-2)	-	-0.019	0.110	-	-
		对照	26	0.563	0.325	0.188	1.693
		IBS	45	0.834	0.459	0.210	2.135
	胡桃	差(1-2)	-	-0.271	0.415	-	-
		对照	26	0.194	0.070	0.096	0.315
		IBS	46	0.273	0.123	0.135	0.944
	白芝麻	差(1-2)	-	-0.079	0.107	-	-
		对照	26	0.705	0.524	0.190	2.663
		IBS	46	0.734	0.393	0.126	1.967
	白小麦	差(1-2)	-	-0.029	0.444	-	-
		对照	26	0.228	0.125	0.106	0.576
		IBS	47	0.427	0.355	0.096	1.872
	酵母	差(1-2)	-	-0.198	0.295	-	-
		对照	25	0.963	0.624	0.157	2.364
		IBS	46	1.291	0.844	0.247	3.438
	黄洋葱	差(1-2)	-	-0.327	0.775	-	-
		对照	26	0.570	0.442	0.105	1.497
		IBS	46	0.911	0.439	0.129	1.791
M	杏仁	差(1-2)	-	-0.341	0.440	-	-
		对照	89	0.335	0.391	0.077	2.342
		IBS	29	0.361	0.341	0.069	1.442

[0110]

性别	食物	诊断	数量	ELISA 得分			
				平均值	SD	最小	最大
		差(1-2)	-	-0.026	0.379	-	-
	大麦	对照	89	0.419	0.430	0.110	2.242
		IBS	29	0.525	0.499	0.092	1.935
		差(1-2)	-	-0.106	0.448	-	-
	牛肉	对照	73	0.184	0.127	0.081	0.979
		IBS	27	0.222	0.102	0.078	0.555
		差(1-2)	-	-0.038	0.121	-	-
	黑茶	对照	89	0.209	0.088	0.080	0.522
		IBS	29	0.242	0.076	0.118	0.395
		差(1-2)	-	-0.033	0.086	-	-
	蓝莓	对照	89	0.425	0.228	0.216	2.031
		IBS	29	0.517	0.207	0.278	1.424
		差(1-2)	-	-0.092	0.223	-	-
	花椰菜	对照	89	0.242	0.204	0.096	1.747
		IBS	29	0.263	0.194	0.133	1.116
		差(1-2)	-	-0.021	0.201	-	-
	棕稻米	对照	89	0.237	0.123	0.081	0.714
		IBS	29	0.288	0.122	0.090	0.554
		差(1-2)	-	-0.051	0.122	-	-
	卷心菜	对照	89	0.322	0.173	0.089	0.873
		IBS	29	0.409	0.192	0.105	0.878
		差(1-2)	-	-0.087	0.178	-	-
	蔗糖	对照	89	0.375	0.255	0.076	1.097
		IBS	29	0.446	0.230	0.098	0.804
		差(1-2)	-	-0.071	0.249	-	-
	腰果	对照	89	0.230	0.157	0.078	1.152
		IBS	29	0.291	0.167	0.072	0.686
		差(1-2)	-	-0.062	0.160	-	-
	鸡肉	对照	88	0.134	0.069	0.055	0.339
		IBS	29	0.172	0.087	0.055	0.385
		差(1-2)	-	-0.037	0.074	-	-
	可可	对照	89	0.399	0.198	0.158	1.386
		IBS	29	0.623	0.294	0.209	1.310
		差(1-2)	-	-0.224	0.225	-	-
	鳕鱼	对照	89	0.198	0.191	0.072	1.759
		IBS	29	0.146	0.053	0.071	0.325
		差(1-2)	-	0.053	0.169	-	-
	玉米	对照	89	0.414	0.240	0.137	1.185
		IBS	29	0.618	0.330	0.183	1.310
		差(1-2)	-	-0.204	0.265	-	-
	牛奶	对照	89	0.805	0.621	0.095	2.416
		IBS	29	1.309	0.946	0.128	3.525
		差(1-2)	-	-0.504	0.713	-	-
	黄瓜	对照	89	0.167	0.069	0.070	0.343
		IBS	29	0.197	0.070	0.079	0.322

[0111]

性别	食物	诊断	数量	平均值	ELISA 得分		
					SD	最小	最大
	珍宝蟹	差(1-2)	-	-0.030	0.069	-	-
		对照	89	0.342	0.175	0.104	1.047
		IBS	29	0.431	0.249	0.082	0.992
	鸡蛋	差(1-2)	-	-0.089	0.195	-	-
		对照	89	0.407	0.385	0.071	1.799
		IBS	29	0.609	0.681	0.094	2.589
	葡萄柚	差(1-2)	-	-0.202	0.474	-	-
		对照	88	0.182	0.100	0.063	0.613
		IBS	29	0.260	0.185	0.058	0.658
	大比目鱼	差(1-2)	-	-0.079	0.126	-	-
		对照	89	0.284	0.153	0.105	0.751
		IBS	29	0.379	0.267	0.112	1.477
	蜂蜜	差(1-2)	-	-0.095	0.187	-	-
		对照	89	0.644	0.358	0.210	2.059
		IBS	29	0.911	0.557	0.227	2.635
	柠檬	差(1-2)	-	-0.267	0.415	-	-
		对照	89	0.358	0.239	0.091	1.254
		IBS	29	0.503	0.375	0.082	1.709
	麦片	差(1-2)	-	-0.146	0.278	-	-
		对照	89	0.384	0.378	0.066	1.972
		IBS	29	0.745	0.666	0.101	2.614
	柑橘	差(1-2)	-	-0.361	0.464	-	-
		对照	89	0.265	0.152	0.079	0.831
		IBS	29	0.358	0.252	0.076	1.126
	菠萝	差(1-2)	-	-0.093	0.181	-	-
		对照	89	1.053	0.915	0.123	3.617
		IBS	29	1.354	0.883	0.287	3.126
	猪肉	差(1-2)	-	-0.301	0.908	-	-
		对照	89	0.388	0.219	0.110	1.216
		IBS	29	0.462	0.244	0.126	1.057
	马铃薯	差(1-2)	-	-0.075	0.225	-	-
		对照	89	0.249	0.170	0.069	1.408
		IBS	29	0.253	0.125	0.100	0.578
	黑麦	差(1-2)	-	-0.004	0.161	-	-
		对照	89	0.178	0.100	0.079	0.610
		IBS	29	0.237	0.129	0.088	0.651
	鲑鱼	差(1-2)	-	-0.060	0.108	-	-
		对照	89	0.206	0.132	0.073	0.897
		IBS	29	0.229	0.185	0.114	1.065
	扇贝	差(1-2)	-	-0.022	0.147	-	-
		对照	88	0.294	0.187	0.095	0.973
		IBS	29	0.320	0.222	0.067	1.161
	大豆	差(1-2)	-	-0.026	0.196	-	-
		对照	89	0.523	0.292	0.175	1.653
		IBS	29	0.715	0.490	0.187	2.583

性别	食物	诊断	数量	平均值	ELISA 得分		
					SD	最小	最大
[0112]	草莓	差(1-2)	-	-0.191	0.351	-	-
		对照	89	0.151	0.058	0.062	0.311
		IBS	29	0.161	0.053	0.077	0.252
	金枪鱼	差(1-2)	-	-0.010	0.057	-	-
		对照	89	0.725	0.369	0.183	1.752
		IBS	29	0.899	0.459	0.213	1.952
	火鸡	差(1-2)	-	-0.174	0.393	-	-
		对照	89	0.252	0.109	0.100	0.711
		IBS	29	0.265	0.099	0.109	0.510
	美国海湾白虾	差(1-2)	-	-0.013	0.107	-	-
		对照	89	0.709	0.366	0.226	1.982
		IBS	29	0.797	0.422	0.222	1.550
	胡桃	差(1-2)	-	-0.089	0.380	-	-
		对照	89	0.216	0.110	0.095	0.839
		IBS	29	0.244	0.085	0.101	0.428
	白芝麻	差(1-2)	-	-0.029	0.104	-	-
		对照	89	0.620	0.375	0.112	1.855
		IBS	29	0.744	0.412	0.153	1.970
	白小麦	差(1-2)	-	-0.124	0.385	-	-
		对照	89	0.290	0.250	0.095	1.681
		IBS	29	0.463	0.400	0.130	1.561
	酵母	差(1-2)	-	-0.173	0.293	-	-
		对照	88	0.940	0.624	0.172	3.157
		IBS	29	1.481	0.788	0.416	2.892
	黄洋葱	差(1-2)	-	-0.541	0.668	-	-
		对照	89	0.558	0.418	0.094	1.672
		IBS	29	0.760	0.417	0.098	1.507
		差(1-2)	-	-0.203	0.418	-	-

[0113] 表3

[0114] 作为候选者的对照受治疗者的ELISA信号得分的上侧分位数用于确定“阳性”或“阴性”的检验分界点使用排列检验的按区分能力的降序排名的前24种食物

			分界点		
食物排名	食物	性别	第 90	第 95	
			百分位数	百分位数	
[0115]	1	可可	F	0.544	0.587
			M	0.581	0.721
	2	黑茶	F	0.281	0.296
			M	0.337	0.379
	3	麦片	F	0.647	0.813
			M	0.880	1.187
	4	卷心菜	F	0.507	0.573

食物 排名	食物	性别	分界点	
			第 90 百分位数	第 95 百分位数
5	牛奶	M	0.542	0.644
		F	1.373	1.611
6	黄洋葱	M	1.872	2.133
		F	1.109	1.214
7	蜂蜜	M	1.142	1.328
		F	1.022	1.189
8	黑麦	M	1.111	1.422
		F	0.209	0.237
9	玉米	M	0.313	0.400
		F	0.755	0.835
10	酵母	M	0.774	0.904
		F	1.811	2.014
11	白小麦	M	1.883	2.102
		F	0.409	0.477
12	大豆	M	0.492	0.704
		F	0.778	0.806
13	鸡蛋	M	0.891	1.076
		F	0.794	0.932
14	金枪鱼	M	0.988	1.270
		F	1.054	1.208
15	柠檬	M	1.276	1.472
		F	0.533	0.585
16	菠萝	M	0.705	0.885
		F	2.139	2.646
17	黄瓜	M	2.651	3.030
		F	0.289	0.305
18	柑橘	M	0.265	0.301
		F	0.389	0.456
19	大比目鱼	M	0.483	0.589
		F	0.451	0.497
20	胡桃	M	0.506	0.600
		F	0.288	0.297
21	葡萄柚	M	0.319	0.387
		F	0.267	0.333
22	蔗糖	M	0.328	0.380
		F	0.739	0.775
23	鸡肉	M	0.746	0.834
		F	0.214	0.249
24	蓝莓	M	0.250	0.275
		F	0.676	0.807
		M	0.630	0.787

[0117] 表4

[0118]

IBS 群体	
样本 ID	# 基于第 90 百分位数的阳性结果
IBS-3	5
IBS-5	0
IBS-11	1
IBS-12	9
IBS-14	0
IBS-18	0
IBS-19	1
IBS-23	11
IBS 群体	
IBS-24	1
IBS-30	9
IBS-33	8
IBS-35	7
IBS-38	6
IBS-40	3
IBS-42	6
IBS-43	2
BRH-698596	4
BRH-698597	9
BRH-698598	4
BRH-698599	18
BRH-698600	3
BRH-698621	12
BRH-698622	7
BRH-698623	5
BRH-698624	1
BRH-698625	9
BRH-774496	17
BRH-763476	0
BRH-768030	0
IBS-2	1
IBS-4	1
IBS-6	1
IBS-7	9
IBS-8	9
IBS-9	1
IBS-10	14
IBS-13	19
IBS-15	9
IBS-16	1
IBS-17	9
IBS-20	16
IBS-21	23
IBS-22	20
IBS-25	2
IBS-26	16
IBS-27	8
IBS-28	10
IBS-29	8
IBS-31	4
IBS-32	2
IBS-34	0
IBS-36	3
IBS-37	5
IBS-39	19
IBS-41	5

非 IBS 群体	
样本 ID	# 基于第 90 的阳性结果
BRH-768035	0
BRH-768034	1
BRH-768033	1
BRH-768032	1
BRH-768031	1
BRH-763484	0
BRH-768029	10
BRH-768028	8
非 IBS 群体	
BRH-763510	4
BRH-768036	0
BRH-768037	1
BRH-768038	1
BRH-768039	0
BRH-768040	0
BRH-768041	1
BRH-768042	1
BRH-768043	5
BRH-768044	3
BRH-768055	1
BRH-768054	1
BRH-764371	0
BRH-768056	2
BRH-764372	2
BRH-764377	5
BRH-764378	2
BRH-763531	1
BRH-764329	0
BRH-763533	0
BRH-763529	0
BRH-763553	12
BRH-763528	0
BRH-763509	0
BRH-763517	2
BRH-763500	0
BRH-764332	0
BRH-764338	1
BRH-764337	3
BRH-764341	1
BRH-764340	1
BRH-764342	0
BRH-764347	1
BRH-764343	5
BRH-774498	1
BRH-768027	12
BRH-768000	1
BRH-774499	12
BRH-774502	4
BRH-774504	8
BRH-767999	0
BRH-764350	0
BRH-763534	0
BRH-763506	0
BRH-774495	2
BRH-764353	0
BRH-764355	0

IBS-44	5
BRH-698601	10
BRH-698602	3
BRH-698603	13
BRH-698604	10
BRH-698605	8
BRH-698606	4
BRH-698607	2
BRH-698608	4
BRH-698609	1
BRH-698610	1
BRH-698611	3
BRH-698612	3
BRH-698613	12
IBS 群体	
BRH-698614	11
BRH-698615	4
BRH-698616	5
BRH-698617	11
BRH-698618	6
BRH-698619	9
BRH-698620	6

观察数 76
平均 # 6.63
SD 5.54

[0119]

BRH-764356	0
BRH-764361	1
BRH-764368	1
BRH-768053	2
BRH-764370	1
BRH-764346	0
BRH-768052	0
BRH-764335	10
BRH-774510	2
BRH-774511	0
BRH-768001	2
BRH-768007	0
BRH-768008	3
BRH-767995	0
非 IBS 群体	
BRH-767992	3
BRH-767991	0
BRH-764344	2
BRH-764386	0
BRH-763513	7
BRH-763530	5
BRH-764345	1
BRH-764336	0
BRH-764352	4
BRH-764360	0
BRH-764339	4
BRH-763527	17
BRH-764334	1
BRH-764349	0
BRH-764380	0
BRH-764366	0
BRH-763526	19
BRH-764351	2
BRH-763503	3
BRH-764365	3
BRH-764381	0
BRH-763523	0
BRH-774500	3
BRH-774501	1
BRH-774505	6
BRH-774503	2
BRH-774494	0
BRH-774493	0
BRH-774492	1
BRH-774491	0
BRH-764357	2
BRH-764358	0
BRH-768045	0
BRH-768047	1
BRH-768048	8
BRH-768049	12
BRH-768051	0
非 IBS 群体	
BRH-768050	5
BRH-774506	11
BRH-774507	0
BRH-774509	0
BRH-774512	0
BRH-774513	4
BRH-774514	1
BRH-764359	3
BRH-763524	1

观察数 115
平均 # 2.37
SD 3.67

[0120]

[0121] 表5

[0122]

变量	IBS	IBS
样本数量		76
最低值		<u>0.0000</u>
最高值		<u>23.0000</u>
算数平均值		6.6316
平均值的 95% CI		5.3651 到 7.8980
中值		5.0000
中值的 95% CI		4.0000 到 8.0000
方差		30.7158
标准偏差		5.5422
相对标准偏差		0.8357 (83.57%)
平均值的标准误差		0.6357
偏度系数		0.9423 (P=0.0017)
峰度系数		0.3684 (P=0.4053)
关于正态分布的 D'Agostino-Pearson 检验		拒绝正态性 (P=0.0051)
百分位数		95%置信区间
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 到 1.0000
10	1.0000	0.0000 到 1.0000
25	2.0000	1.0000 到 3.1043
75	9.0000	8.8957 到 11.6255
90	15.8000	11.0000 到 19.0000
95	18.7000	15.2303 到 22.7004
97.5	19.6000	

[0123] 表6

[0124]

变量	非_IBS 非-IBS	
样本数量	115	
最低值	0.0000	
最高值	19.0000	
算数平均值	2.3652	
平均值的 95% CI	1.6879 到 3.0426	
中值	1.0000	
中值的 95% CI	1.0000 到 1.0000	
方差	13.4444	
标准偏差	3.6667	
相对标准偏差	1.5502 (155.02%)	
平均值的标准误差	0.3419	
偏度系数	2.3537 (P<0.0001)	
峰度系数	5.8546 (P<0.0001)	
关于正态分布的 D'Agostino-Pearson 检验	拒绝正态性(P<0.0001)	
百分位数		95%置信区间
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 到 0.0000
10	0.0000	0.0000 到 0.0000
25	0.0000	0.0000 到 0.0000
75	3.0000	2.0000 到 4.0000
90	8.0000	5.0000 到 11.8759
95	11.7500	8.0000 到 16.1360
97.5	12.0000	

[0125] 表7

[0126]

变量	IBS_1 IBS_1	
在对数变换后反变换的		
样本数量		76
最低值		0.1000
最高值		23.0000
几何平均值		3.7394
平均值的 95% CI		2.7247 到 5.1321
中值		5.0000
中值的 95% CI		4.0000 到 8.0000
偏度系数		-1.3159 (P=0.0001)
峰度系数		1.3551 (P=0.0481)
关于正态分布的 D'Agostino-Pearson 检验		拒绝正态性(P<0.0001)
百分位数		95%置信区间
2.5	0.1000	
5	0.1000	0.1000 到 1.0000
10	1.0000	0.1000 到 1.0000
25	2.0000	1.0000 到 3.0914
75	9.0000	8.8901 到 11.6153
90	15.7878	11.0000 到 19.0000
95	18.6943	15.1985 到 22.6812
97.5	19.5938	

[0127] 表8

[0128]

变量	非_IBS_1 非-IBS 1
在对数变换后反变换的	
样本数量	115
最低值	<u>0.1000</u>
最高值	<u>19.0000</u>
几何平均值	0.7278
平均值的 95% CI	0.5297 到 1.0001
中值	1.0000
中值的 95% CI	1.0000 到 1.0000
偏度系数	0.04343 (P=0.8428)
峰度系数	-1.4006 (P<0.0001)
关于正态分布的 D'Agostino-Pearson 检验	拒绝正态性(P<0.0001)
百分位数	95%置信区间
2.5	0.1000
5	0.1000 到 0.1000
10	0.1000 到 0.1000
25	0.1000 到 0.1000
75	2.0000 到 4.0000
90	5.0000 到 11.8711
95	8.0000 到 16.0070
97.5	12.0000

[0129] 表9

[0130]

样本 1		
变量	IBS_1 IBS 1	
样本 2		
变量	非_IBS_1 非-IBS 1	
在对数变换后反变换的		
	样本 1	样本 2
样本数量	76	115
几何平均值	3.7394	0.7278
平均值的 95% CI	2.7247 到 5.1321	0.5297 到 1.0001
对数化后方差	0.3620	0.5582
等方差性的 F 检验	P = 0.045	
T 检验（假设等方差性）		
对数变换比例的差		
差	-0.7108	
标准误差	0.1025	
差的 95% CI	-0.9129 到 -0.5087	
检验统计量 t	-6.937	
自由度（DF）	189	
双尾概率	P < 0.0001	
反变换的结果		
几何平均值的比	0.1946	
比的 95% CI	0.1222 到 0.3100	

[0131] 表10

[0132]

样本 1		
变量	IBS_1 IBS 1	
样本 2		
变量	非_IBS_1 非-IBS 1	
	样本 1	样本 2le 2
样本数量	76	115
最低值	<u>0.1000</u>	<u>0.1000</u>
最高值	<u>23.0000</u>	<u>19.0000</u>
中值	5.0000	1.0000
中值的 95% CI	4.0000 到 8.0000	1.0000 到 1.0000
四分位距	2.0000 到 9.0000	0.1000 到 3.0000
Mann-Whitney 检验（独立样本）		
第一组的平均排名	127.1382	
第二组的平均排名	75.4217	
Mann-Whitney U	2003.50	
检验统计量 Z（关于秩次校正的）	6.410	
双尾概率	P < 0.0001	

[0133] 表11

变量	IBS_测试	
	IBS 测试	
分类变量	诊断	
	诊断	
样本数量		191
阳性组:	诊断 = 1	76
阴性组:	诊断 = 0	115
疾病患病率 (%)		未知

ROC 曲线下的面积 (AUC)

ROC 曲线下的面积 (AUC)	0.771
标准误差 ^a	0.0346
95%置信区间 ^b	0.705 到 0.828
z 统计量	7.829
显著性水平 P (面积=0.5)	<0.0001

^a DeLong 等人 1988

^b 二项式精确

Youden 指数

Youden 指数 J	0.4454
95%置信区间 ^a	0.2976 到 0.5542
关联标准	>2
95%置信区间 ^a	0 到 2

^a BC_a 自助区间 (1000 次迭代)

总表

固定敏感度下的估计的特异度			
敏感度	特异度	95% CI ^a	标准
80.00	57.90	43.98 到 74.43	>0.8364
90.00	41.68	30.23 到 52.71	>0.1455
95.00	38.26	27.83 到 46.09	>0
97.50	38.26	27.83 到 46.09	>0
固定特异度下的估计的敏感度			
特异度	敏感度	95% CI ^a	标准
80.00	62.89	47.37 到 76.32	>3.2
90.00	39.91	15.58 到 59.59	>7.1667
95.00	15.62	5.83 到 32.66	>11.0625
97.50	13.73	3.95 到 29.91	>11.7812

^a BC_a 自助区间 (1000 次迭代)

ROC 曲线的标准值和坐标 [隐藏]

标准	敏感度	95% CI	特异度	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥0	100.00	95.3 - 100.0	0.00	0.0 - 3.2	1.00	1.0 - 1.0		
>0	92.11	83.6 - 97.0	38.26	29.4 - 47.8	1.49	1.3 - 1.7	0.21	0.09 - 0.5
>1	77.63	66.6 - 86.4	61.74	52.2 - 70.6	2.03	1.6 - 2.6	0.36	0.2 - 0.6
>2	72.37	60.9 - 82.0	72.17	63.0 - 80.1	2.60	1.9 - 3.6	0.38	0.3 - 0.6
>3	64.47	52.7 - 75.1	79.13	70.6 - 86.1	3.09	2.1 - 4.6	0.45	0.3 - 0.6
>4	56.58	44.7 - 67.9	83.48	75.4 - 89.7	3.42	2.2 - 5.4	0.52	0.4 - 0.7
>5	48.68	37.0 - 60.4	87.83	80.4 - 93.2	4.00	2.3 - 6.9	0.58	0.5 - 0.7
>6	43.42	32.1 - 55.3	88.70	81.4 - 93.8	3.84	2.2 - 6.8	0.64	0.5 - 0.8

[0134]

[0135] 表12

[0136] 从阳性食物的数量预测IBS状态的性能指标使用ELISA信号的第90百分位数以确

定阳性

性别	作为分 界的阳 性食物 的编号	敏感度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值	总体百分 数一致性
[0137]	F 1	0.96	0.35	0.73	0.80	0.74
	2	0.82	0.53	0.76	0.64	0.72
	3	0.77	0.62	0.78	0.60	0.71
	4	0.68	0.67	0.79	0.54	0.68
	5	0.63	0.71	0.80	0.50	0.66
	6	0.57	0.76	0.81	0.50	0.64
	7	0.52	0.81	0.83	0.48	0.62
	8	0.46	0.85	0.84	0.46	0.60
	9	0.41	0.88	0.85	0.45	0.57
	10	0.34	0.88	0.85	0.43	0.54
	11	0.28	0.90	0.85	0.42	0.51
	12	0.21	0.94	0.85	0.40	0.48
	13	0.18	0.94	0.86	0.39	0.46
	14	0.15	0.95	0.89	0.39	0.45
	15	0.13	1.00	1.00	0.39	0.44
	16	0.11	1.00	1.00	0.38	0.43
	17	0.10	1.00	1.00	0.38	0.42
	18	0.07	1.00	1.00	0.38	0.41
	19	0.06	1.00	1.00	0.37	0.40
	20	0.04	1.00	1.00	0.37	0.39
	21	0.03	1.00	1.00	0.37	0.38
	22	0.03	1.00	1.00	0.36	0.37
	23	0.00	1.00	1.00	0.36	0.36
	24	0.00	1.00	1.00	0.36	0.36

[0138] 表13

[0139] 从阳性食物的数量预测IBS状态的性能指标使用ELISA信号的第90百分位数以确
定阳性

性别	作为分 界的阳 性食物 的编号	敏感 度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值	总体百分 数一致性
	M					
[0140]	1	0.81	0.35	0.29	0.85	0.46
	2	0.71	0.57	0.35	0.86	0.61
	3	0.67	0.68	0.41	0.86	0.68
	4	0.62	0.75	0.45	0.86	0.72
	5	0.53	0.80	0.48	0.84	0.74
	6	0.47	0.85	0.50	0.83	0.76
	7	0.39	0.88	0.50	0.82	0.76
	8	0.30	0.90	0.50	0.80	0.75
	9	0.25	0.92	0.50	0.79	0.75
	10	0.18	0.93	0.43	0.78	0.74
	11	0.14	0.94	0.43	0.77	0.74
	12	0.11	0.95	0.40	0.77	0.75
	13	0.10	0.96	0.43	0.76	0.75
	14	0.07	0.97	0.50	0.76	0.75
	15	0.06	0.97	0.50	0.76	0.75
	16	0.06	0.98	0.50	0.76	0.75
	17	0.05	0.98	0.33	0.76	0.75
	18	0.00	0.98	0.00	0.75	0.75
	19	0.00	0.98	0.00	0.75	0.75
	20	0.00	1.00	0.00	0.75	0.75
	21	0.00	1.00	0.00	0.75	0.75
	22	0.00	1.00	0.00	0.75	0.75
	23	0.00	1.00	0.00	0.75	0.75
	24	0.00	1.00	.	0.75	0.75

[0141] 表14。

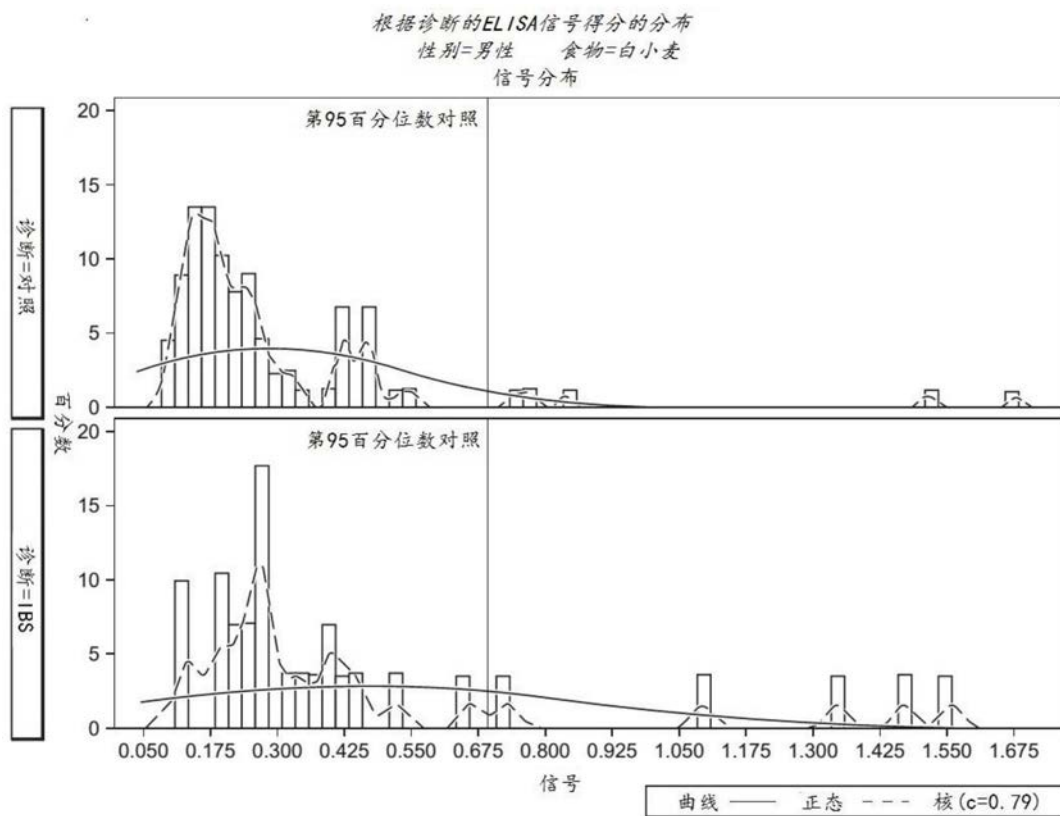


图1A

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布
性别=男性 食物=白小麦
根据plabel的pct_pos的分布

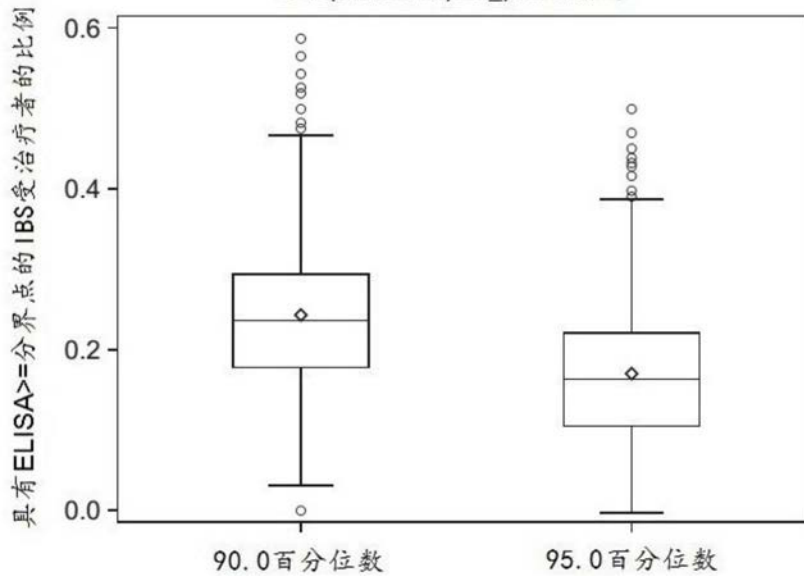


图1B

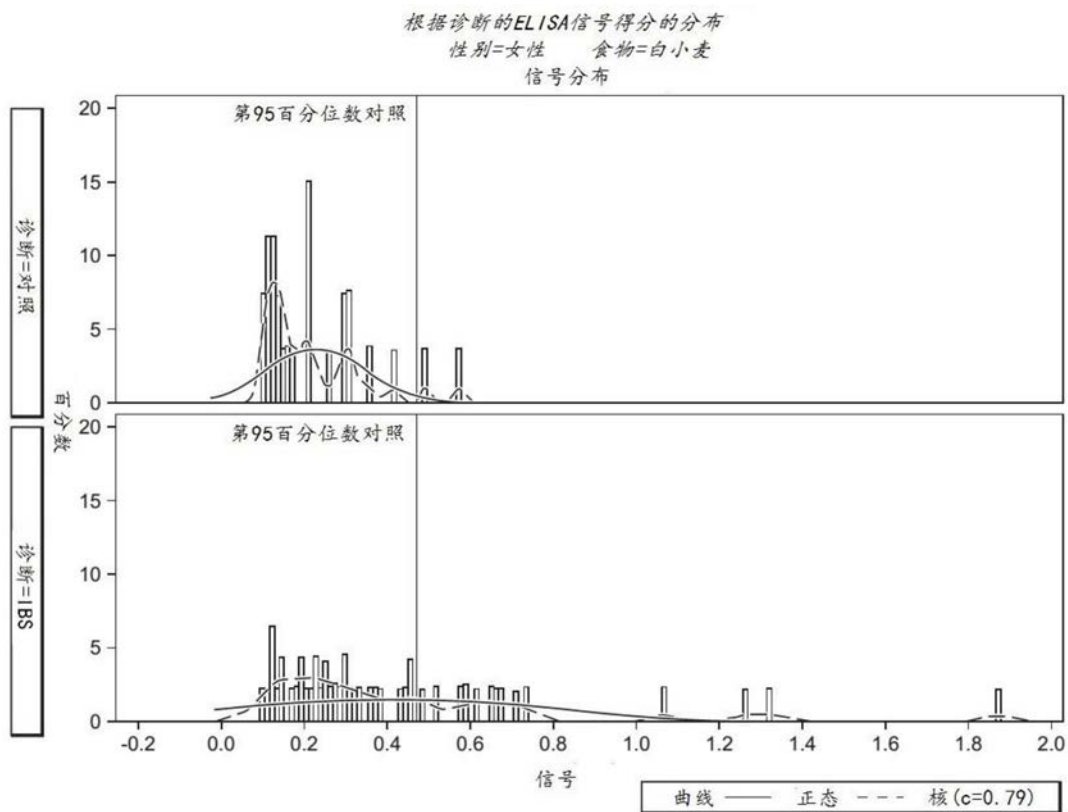


图1C

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布
性别=女性 食物=白小麦
根据label的pct_pos的分布

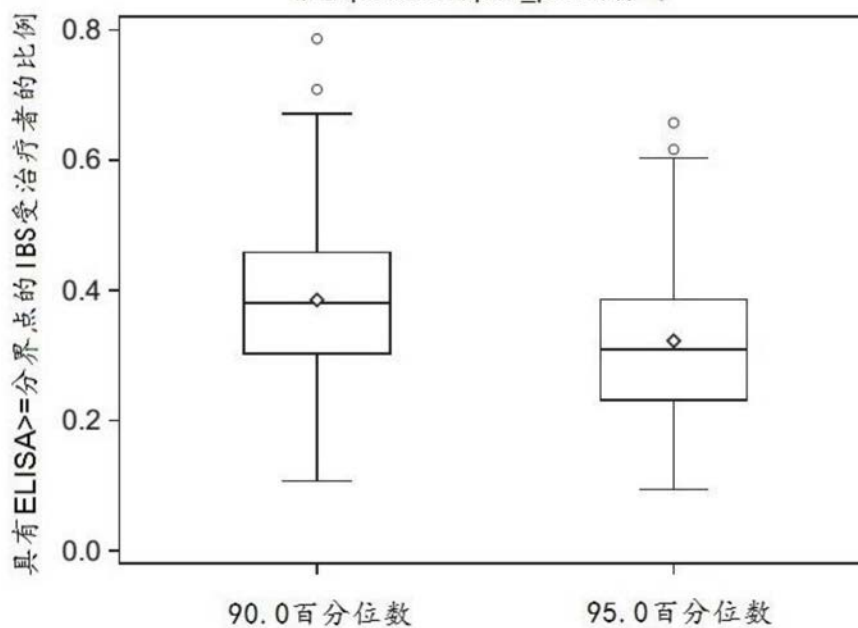


图1D

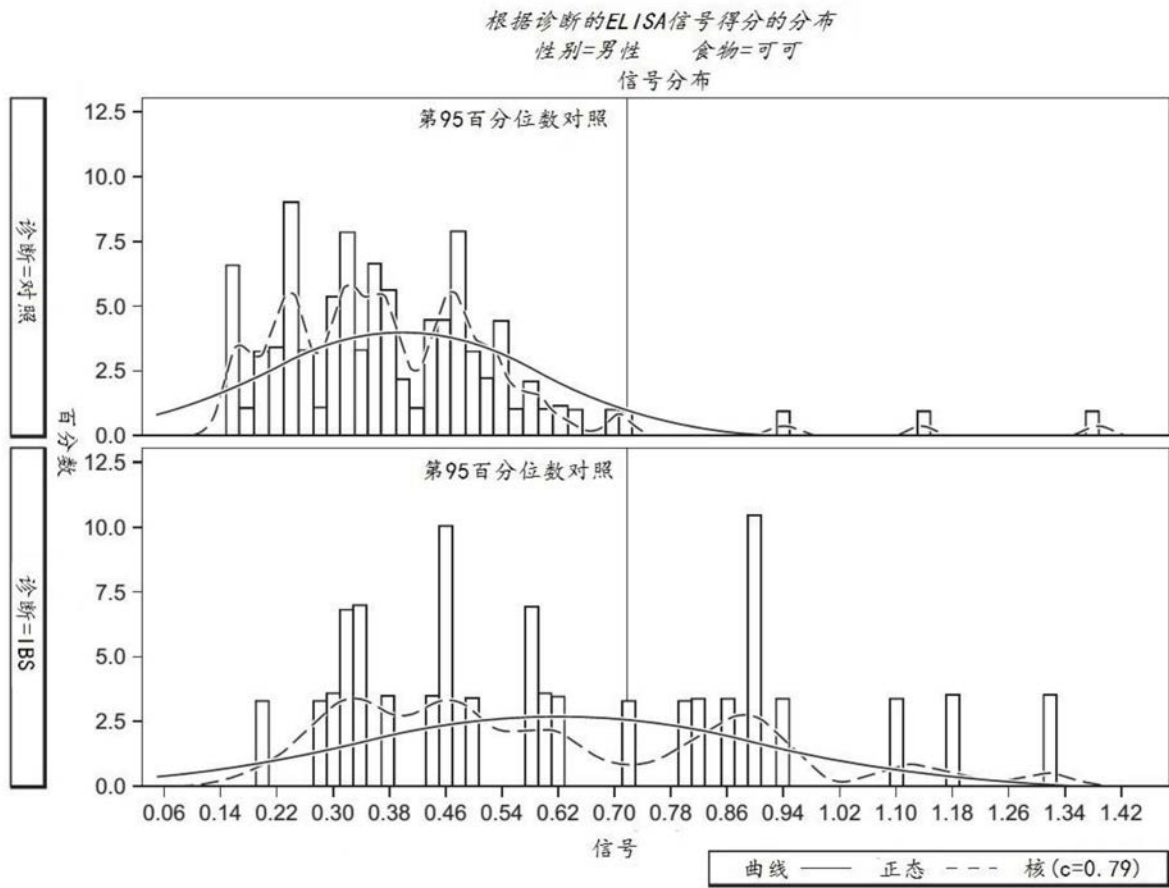


图2A

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=男性 食物=可可

根据plabel的pct_pos的分布

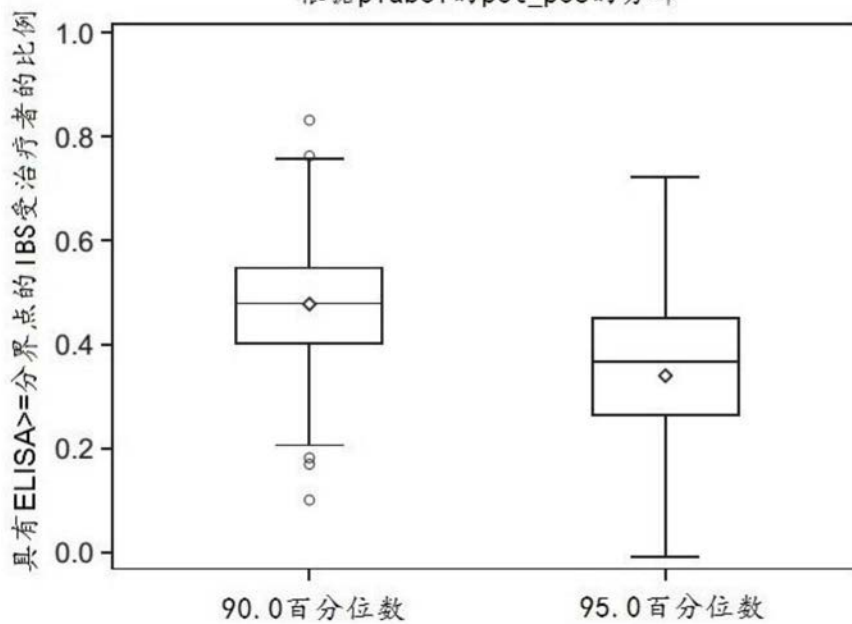


图2B

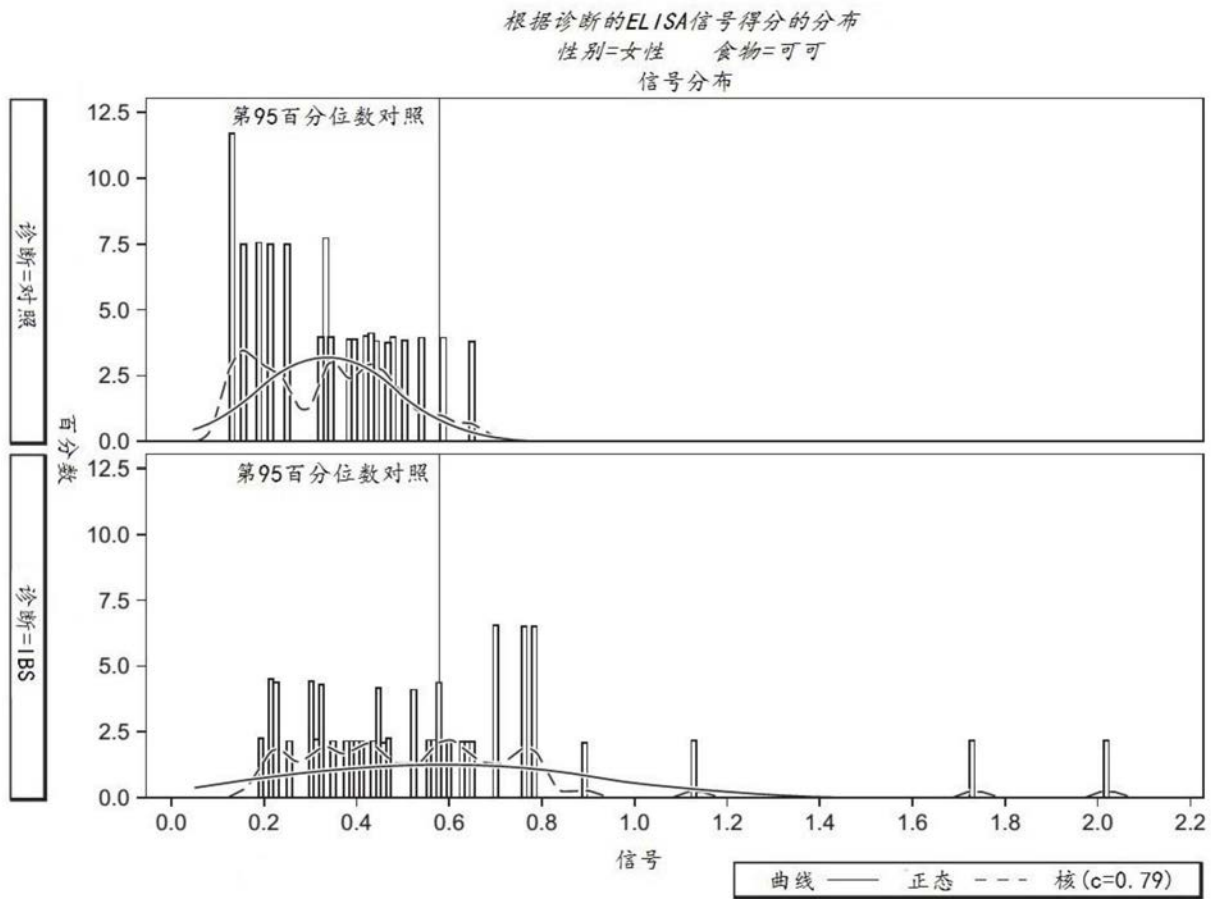


图2C

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=女性 食物=可可

根据plabel的pct_pos的分布

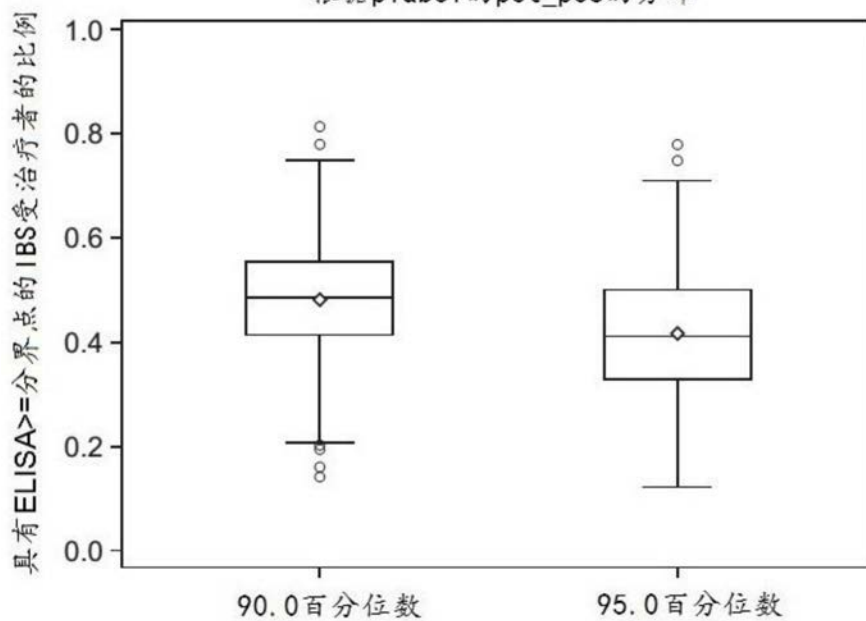


图2D

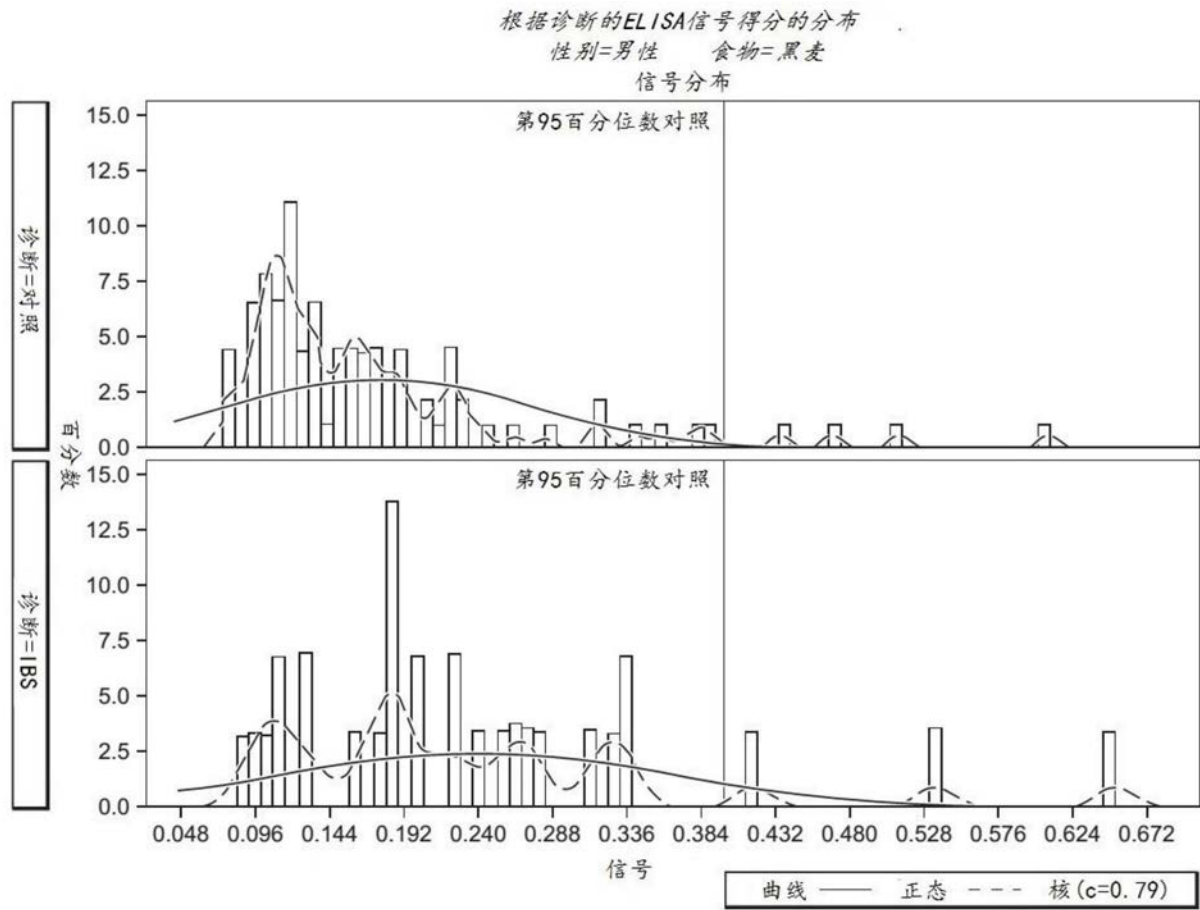


图3A

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=男性

食物=黑麦

根据plabel的pct_pos的分布

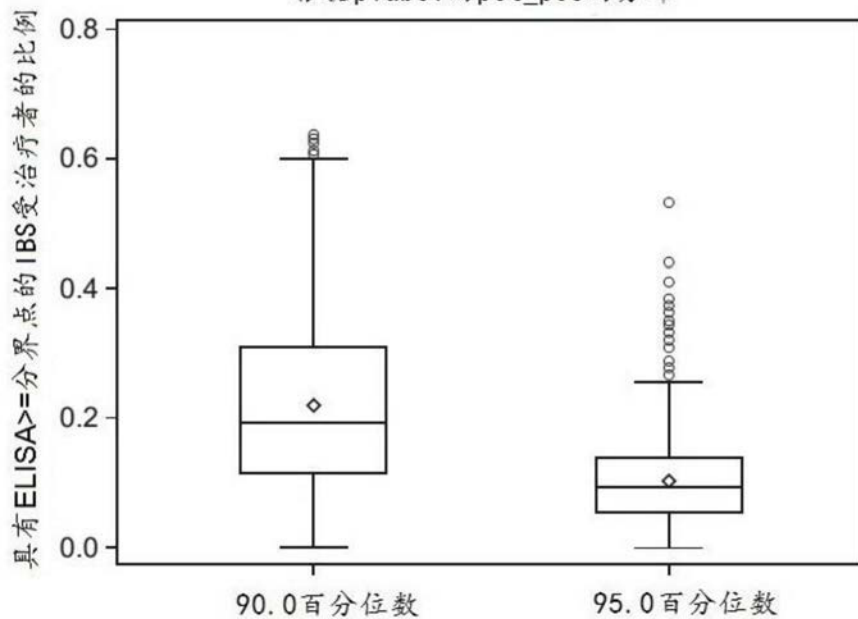


图3B

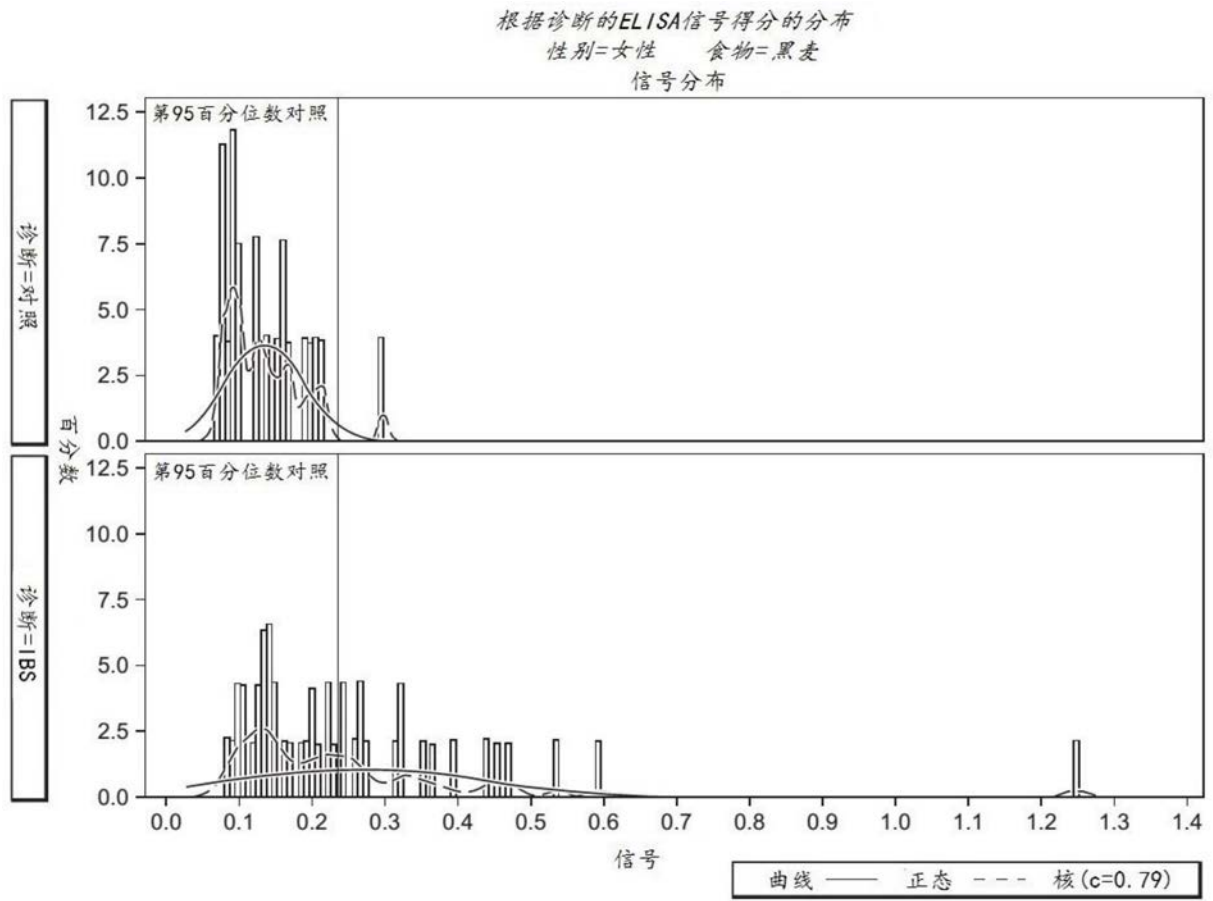


图3C

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=女性 食物=黑麦

根据p label的pct_pos的分布

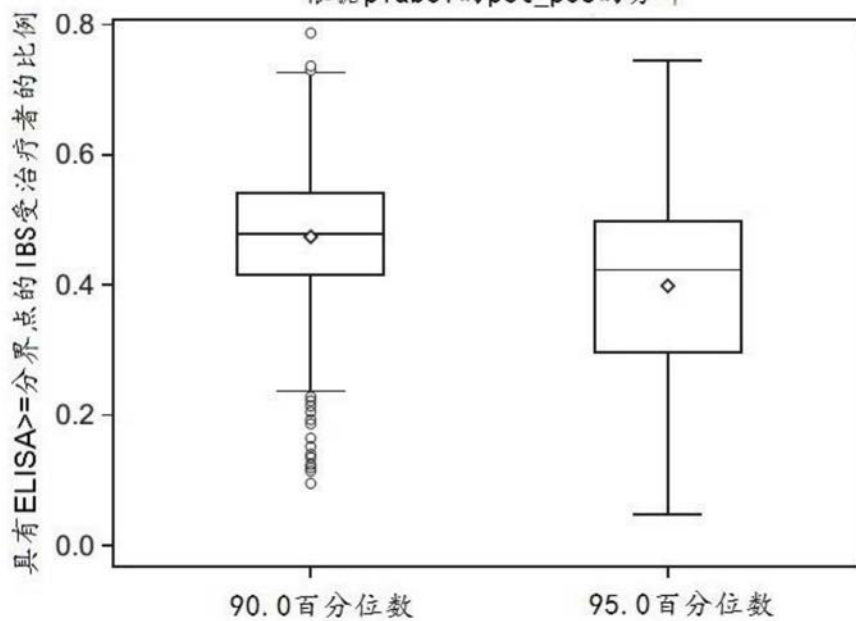


图3D

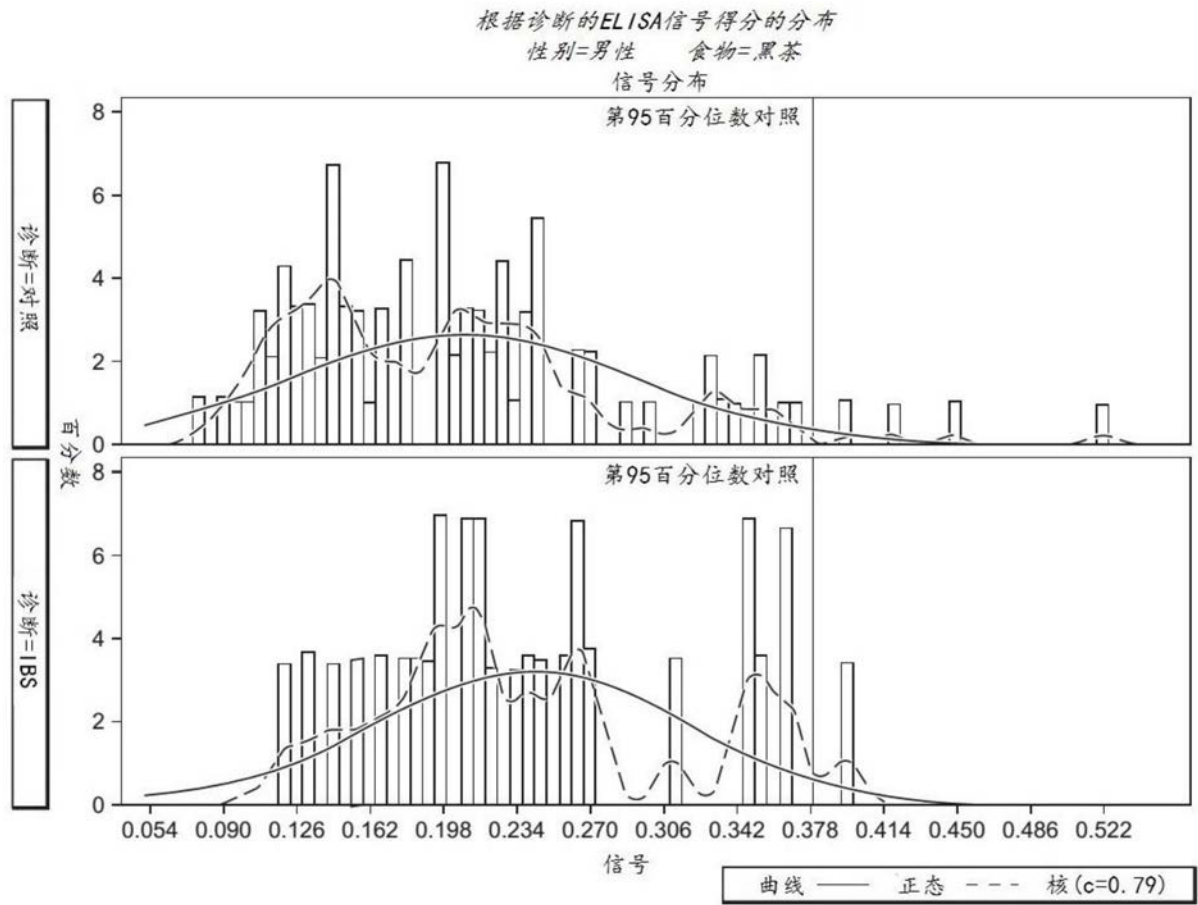


图4A

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=男性 食物=黑茶

根据p|abel|的pct_pos的分布

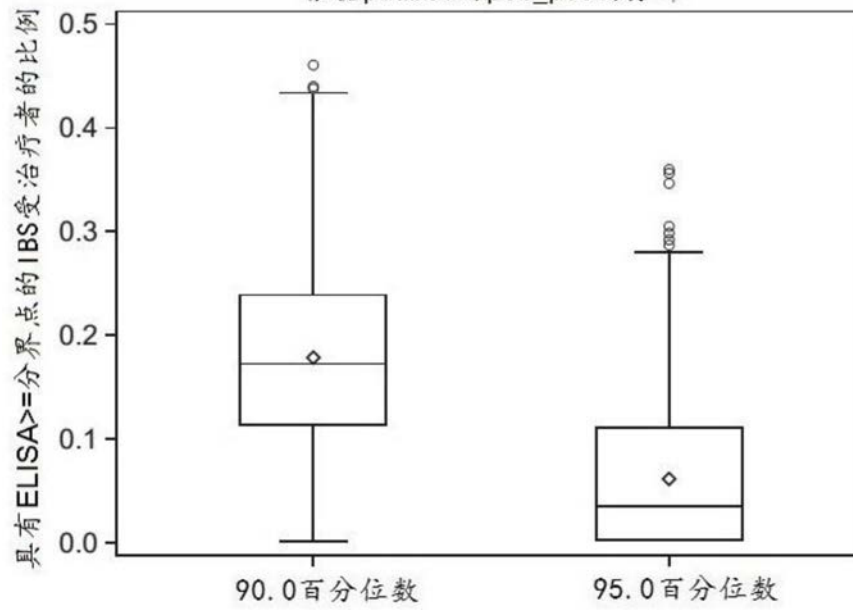


图4B

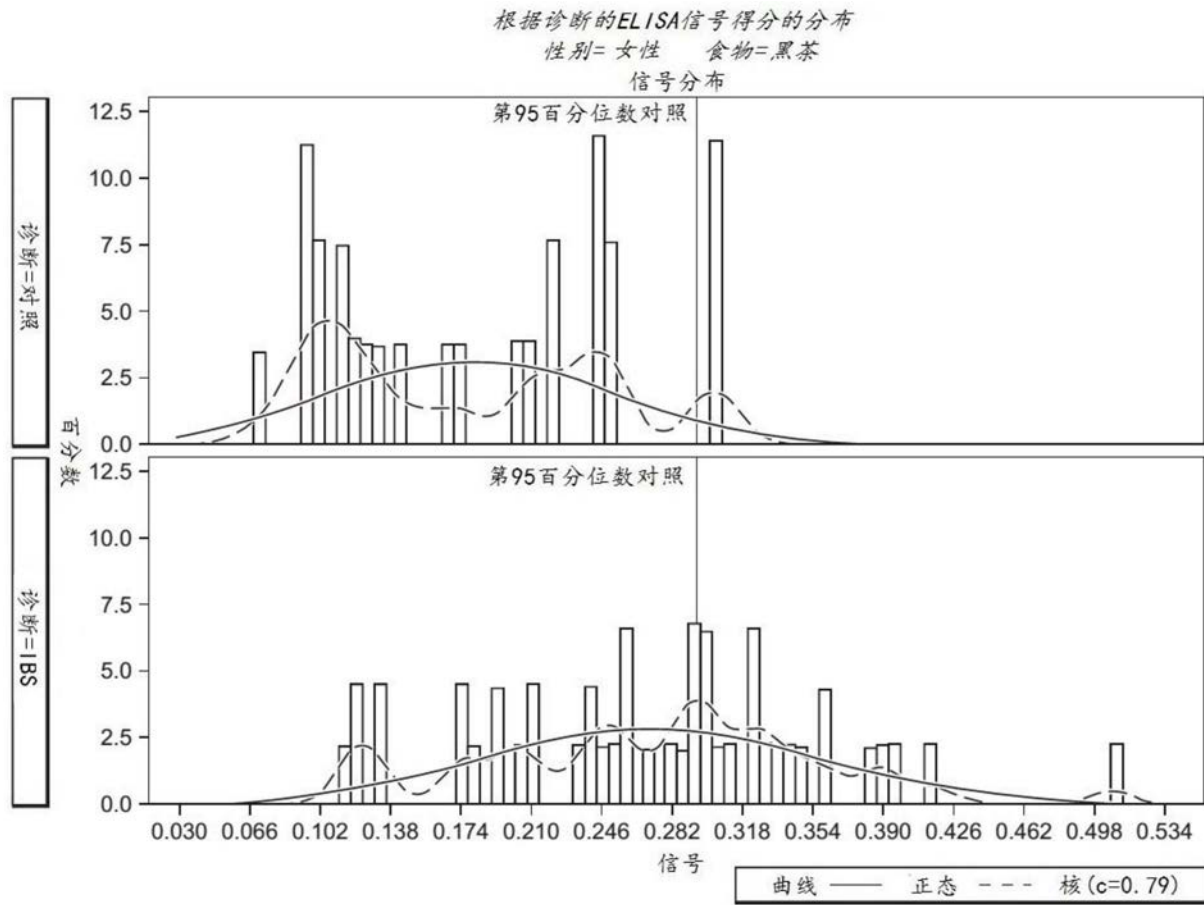


图4C

1000份自助样本中的具有信号 $\geq$ 对照分界点的IBS受治疗者的百分数分布

性别=女性 食物=黑茶

根据plabel的pct_pos的分布

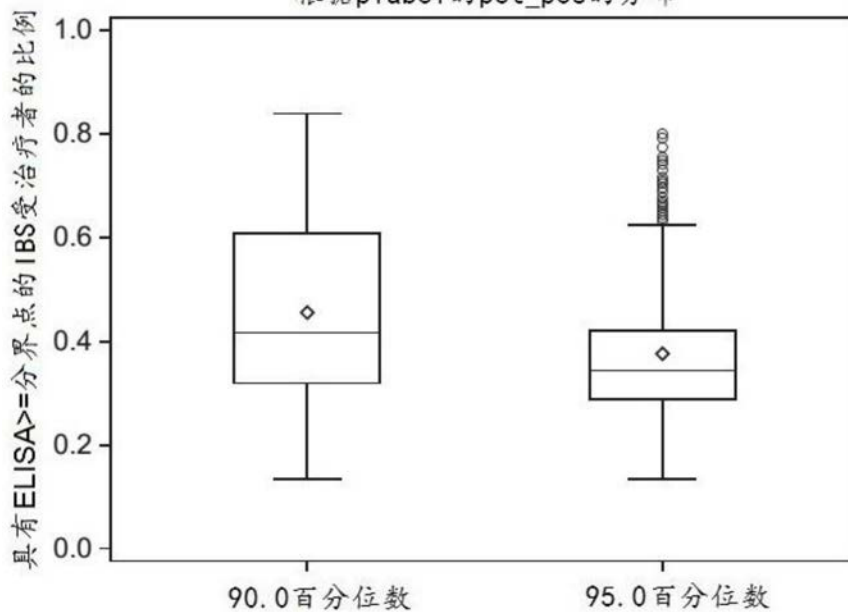


图4D

根据食物数量的IBS受治疗者的分布，其中这些食物根据性别被认为是“阳性的”

第90百分位数作为分界

posibs_90的分布

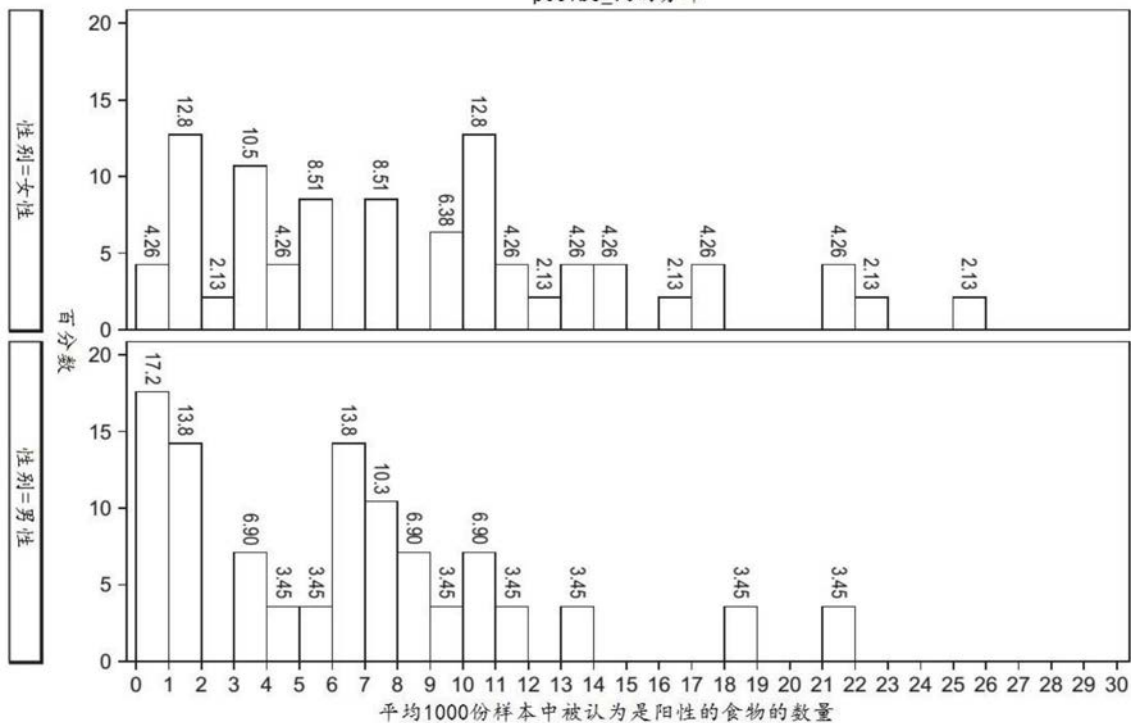


图5A

根据食物数量的IBS受治疗者的分布，其中这些食物根据性别被认为是“阳性的”
第95百分位数作为分界
posibs_95的分布

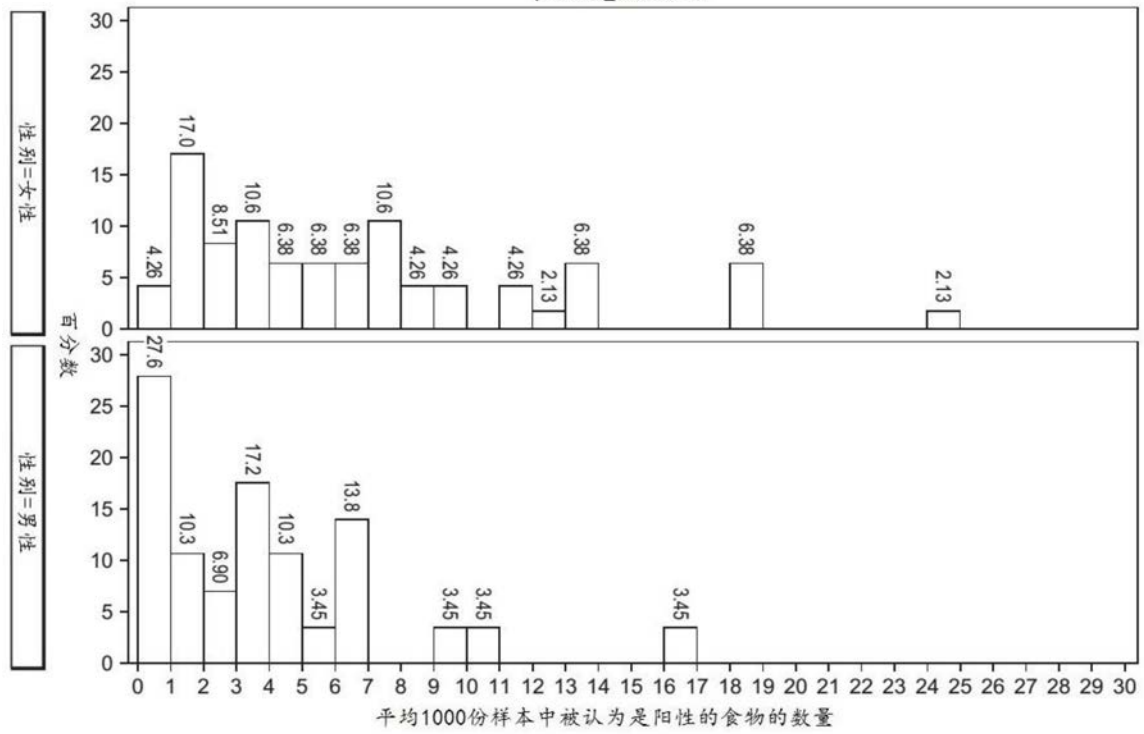


图5B

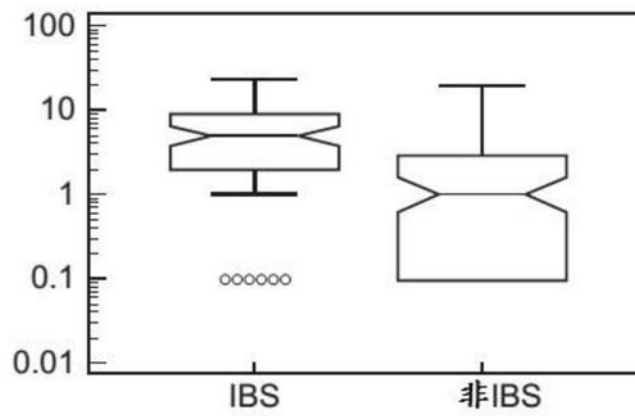


图6A

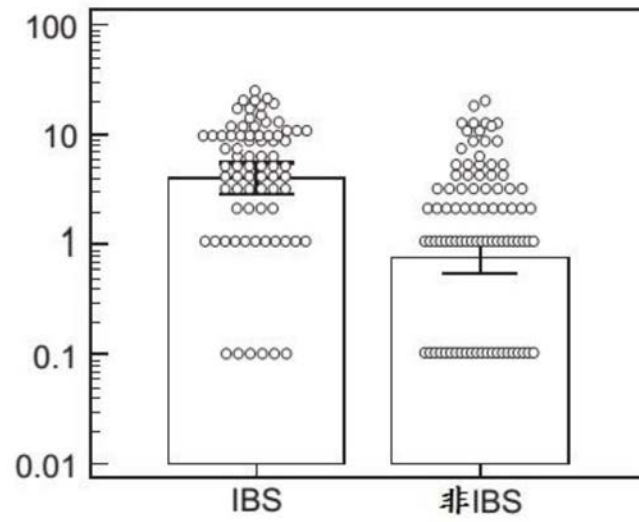


图6B

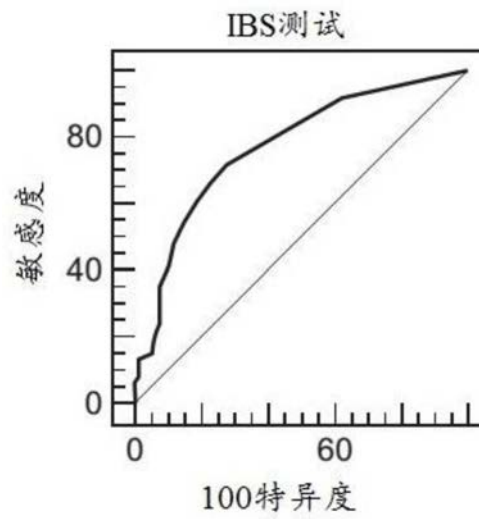


图7