



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101454669 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 20

(21) 申请号 200780013601. 4
 (22) 申请日 2007. 02. 16
 (30) 优先权数据
 041633/2006 2006. 02. 17 JP
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2008. 10. 15
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/JP2007/052887 2007. 02. 16
 (87) PCT申请的公布数据
 W02007/094472 JA 2007. 08. 23
 (73) 专利权人 关山敦生
 地址 日本大阪府
 (72) 发明人 关山敦生
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
 代理人 刘冬 李炳爰
 (51) Int. Cl.
 G01N 33/53(2006. 01)

(56) 对比文件
 US 2005245557 A1, 2005. 11. 03,
 US 2005208519 A1, 2005. 09. 22,
 OSTROWSKI KENNETH 等. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. 《JOURNAL OF PHYSIOLOGY (CAMBRIDGE)》. 1999, 第 515 卷(第 1 期),
 SCHWEITZER 等. Multiplexed protein profiling on microarrays by rolling-circle amplification. 《NATURE BIOTECHNOLOGY》. 2002, 第 20 卷(第 4 期),
 KAESTNER 等. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. 《JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS》. 2005, 第 87 卷(第 2-3 期),

审查员 寇飞

权利要求书2页 说明书26页 附图17页

(54) 发明名称
 生物负荷指示剂和生物负荷的测定方法

(57) 摘要

本发明提供能客观且特异性评价以应激和疲劳为代表的各种精神状态或躯体状态的手段, 对所述状态的评价仅能通过依赖自觉症状的方法。具体而言, 提供包含选自下述因子中的至少 2 种因子的应激或疲劳的指示剂, 所述因子包括: IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子(Eotaxin)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF basic)、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经生长蛋白 5(neurotrophin5)、MCP-3、 β -2-微球蛋白(β -2-microglobulin)、血管紧张素 II(angiotensin II)、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1(CXC chemokine ligand1)、CXC 趋化因子配体 5

和 HGF; 提供用于检测应激或疲劳的检测药, 其包含选自可分别特异性识别上述因子的分子中的至少 2 种分子; 提供使用上述检测药的应激或疲劳的测定方法; 提供用于评价精神状态或精神障碍的强度的指示剂, 其是对旋子上述因子中的至少 2 种因子进行加权配比而形成的指示剂。

1. 选自分别特异性识别下述因子的抗体中的至少 3 种分子在制备在通过逻辑回归分析检测精神状态中的检测药中的应用：嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra, 所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

2. 选自分别特异性识别下述因子的抗体中的至少 3 种分子在制备在通过逻辑回归分析检测精神障碍的强度中的检测药中的应用：嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra, 所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

3. 权利要求 1 的检测药在制备用于测定精神状态的药物中的应用, 所述测定包括：使用权利要求 1 的检测药测定生物样品中的上述因子量的步骤、以及将上述测定步骤得到的量进行加权配比后与指示剂比较的步骤, 所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险, 所述指示剂用于评价选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险的精神状态, 并且包含选自加权配比的下列因子的至少 3 种因子：嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra。

4. 权利要求 2 的检测药在制备用于测定障碍的强度的药物中的应用, 所述测定包括：使用权利要求 2 的检测药测定生物样品中的上述因子量的操作步骤、以及将上述测定步骤得到的量进行加权配比后与指示剂比较的步骤, 所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图, 所述指示剂用于评价选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、

人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图的精神障碍的强度,并且包含选自加权配比的下述因子的至少 3 种因子:嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经生长蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra。

5. 权利要求 3 或 4 的应用,其中上述生物样品是血浆、血清、唾液或尿。

6. 选自加权配比的下述因子的至少 3 种因子在制备在评价精神状态中的指示剂中的应用:嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经生长蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

7. 选自加权配比的下述因子的至少 3 种因子在制备在评价精神障碍的强度中的指示剂中的应用:嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、CSF-2、神经生长蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、HGF、VEGF、TGF- β 、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- γ 、IFN- α 、CXC 趋化因子配体 5、IL-4、IL-8、IL-2、TNF- α 、CXC 趋化因子配体 1、IL-1 β 和 IL-1ra,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

生物负荷指示剂和生物负荷的测定方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物负荷指示剂和生物负荷的测定方法。具体而言,本发明涉及通过分子生物学的方法客观评价应激、疲劳等生物负荷的技术领域。

背景技术

[0002] 精神的和 / 或躯体的应激影响包括神经、内分泌和免疫系统的宿主防御机制 (参照非专利文献 1 和 2)。各种细胞因子 (例如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等) 由于应激而上调 (参照非专利文献 1 和 3)。这说明细胞因子可能参与干扰宿主防御 (参照非专利文献 4)。然而, 仍未充分了解应激诱导可降低宿主防御的细胞因子的分子机制。

[0003] 白介素 -18(IL-18) 是作为干扰素 - γ (IFN- γ) 诱导因子被发现的细胞因子 (参照非专利文献 5 和专利文献 1)。IL-18 具有多种生物活性, 例如 Fas 配体的诱导、T 细胞的细胞溶解活性的提高 (参照非专利文献 6) 以及 IL-4 和 IL-13 的产生 (参照非专利文献 7)。IL-18 活化 Toll- 样受体 2 (参照非专利文献 9) 和骨髓分化蛋白 (Myd)-88 (参照非专利文献 10)。所述活化是 IL-6 的诱导所必需的 (参照非专利文献 11)。因此, IL-18 参与 Th1 和 Th2 这 2 种细胞因子的产生 (参照非专利文献 12)。

[0004] IL-18 作为 24kD 前体蛋白被产生后, 通过 IL-1 β 转化酶 (ICE, 也称为胱天蛋白酶 -1) 加工为 18kD 成熟活性型 (参照非专利文献 13)。胱天蛋白酶 -1 作为失活前体蛋白胱天蛋白酶原 -1 (procaspase-1) 被诱导后, 通过胱天蛋白酶 -11 被活化 (参照非专利文献 14)。报道了胱天蛋白酶 -11mRNA 的表达需要 NF- κ B 的反式激活作用 (参照非专利文献 15), 所述激活作用是由 P38MAP 激酶介导的 (参照非专利文献 16)。还报道了在神经胶质瘤细胞系 C6 中通过作为 P38MAP 激酶抑制剂的 SB203580 抑制通过 LPS (脂多糖) 对胱天蛋白酶 -11mRNA 的诱导及诱导后的胱天蛋白酶 -1 的活化 (参照非专利文献 17)。

[0005] 最近的研究中, 报道了 IL-18mRNA 在肾上腺中应答促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和冷应激 (cold stress) 而表达 (参照非专利文献 18)。还报道了在肾上腺和免疫细胞中 IL-18mRNA 的表达使用了不同的启动子 (参照非专利文献 19)。但是, 上述 2 个研究都没有报道成熟型 IL-18 的诱导。另一方面, 报道了在精神医学的患者中, 血浆中的 IL-18 升高 (参照非专利文献 20)。

[0006] 在现代社会中, 人们在各种各样的应激状态下工作和生活。一般来说, 对应激的感知存在个体差异, 并且对于应激的有无或强弱也没有明确的指标。本发明人通过目前的研究发现应激会导致 IL-18 等的细胞因子升高, 揭示了以 IL-18 作为应激级联 (stress cascade) 的顶端的信号转导通路, 使对应激的客观评价成为可能 (参照专利文献 2、非专利文献 21 ~ 23)。

[0007] 专利文献 1 : 日本特开平 8-193098 号公报

[0008] 专利文献 2 : 国际公开第 2006/003927 号小册子

[0009] 非专利文献 1 : Dugue, B. 等 . Scand. J. Clin. Invest. 53, 555 ~ 561 (1993)

[0010] 非专利文献 2 : Kiecolt-Glaser, J. K. 等 . Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 3043 ~

3047(1996)

- [0011] 非专利文献 3 :Endocrinology133,2523 ~ 2530(1993)
- [0012] 非专利文献 4 :Schubert, C. 等. Psychosom. Med. 61,876 ~ 882(1999)
- [0013] 非专利文献 5 :Zhou, D. 等. Nature378,88 ~ 91(1995)
- [0014] 非专利文献 6 :Nakanishi, K. 等. Annu. Rev. Immunol. 19423 ~ 474(2001)
- [0015] 非专利文献 7 :Hoshino, T. 等. J. Immunol. 162,5070 ~ 5077(1999)
- [0016] 非专利文献 8 :Dinareello, C. A. 等. J. Leukoc. Biol. 63,658 ~ 664(1998)
- [0017] 非专利文献 9 :Blease, K. 等. Inflamm. Res. 50,552 ~ 560(2001)
- [0018] 非专利文献 10 :Adachi, O. 等. Immunity9,143 ~ 150(1998)
- [0019] 非专利文献 11 :Takeuchi, O. 等. J. Immunol. 165,5392 ~ 5396(2000)
- [0020] 非专利文献 12 :Hoshino, T. 等. J. Immunol. 166,7014 ~ 7018(2001)
- [0021] 非专利文献 13 :Gu, Y. 等. Science275,206 ~ 209(1997)
- [0022] 非专利文献 14 :Wang, S. 等. Cell192,501 ~ 509(1998)
- [0023] 非专利文献 15 :Schauvliege, R. 等. J. Biol. Chem. 277,41624 ~ 41630(2002)
- [0024] 非专利文献 16 :Vanden Berghe, W. 等. J. Biol. Chem. 273,3285 ~ 3290(1998)
- [0025] 非专利文献 17 :Hur, J. 等. FEBS Lett. 507,157 ~ 162(2001)
- [0026] 非专利文献 18 :Conti, B. 等. J. Biol. Chem. 272,2035 ~ 2037(1997)
- [0027] 非专利文献 19 :Sugama, S. 等. J. Immunol. 165,6287 ~ 6292(2000)
- [0028] 非专利文献 20 :Kokai, M. 等. J. Immunother. 25,68 ~ 71(2002)
- [0029] 非专利文献 21 :Sekiyama, A. 等. Immunity22(6),669 ~ 677(2005)
- [0030] 非专利文献 22 :Sekiyama, A. 等. J Neuroimmunol. 171(1-2),38 ~ 44(2006)
- [0031] 非专利文献 23 :Sekiyama, A. 等. J Med Invest. 52,236 ~ 239(2005)

发明内容

[0032] 发明所要解决的课题

[0033] 生物体具有响应负荷和刺激,保持一定的生物学功能的机制,这种机制被称为体内稳态或宿主防御机制。已知精神的、躯体的、物理的、化学的应激和 / 或疲劳会成为体内稳态或宿主防御机制的负荷,而由于体内稳态或宿主防御机制的破坏会产生各种疾病。

[0034] 应激、疲劳和抑郁等的体内稳态或宿主防御机制的负荷状态会引起精神障碍、躯体障碍甚至自杀,是威胁健康的重大课题。但是,由于这些症状基本上是自覚症状,只能通过自我评定进行评价。而且,通过已知的生物化学或心理学的检测非常难以检测出异常,因此,不可能进行客观评价、掌握程度或制定对策。目前,尽管提出了各种生物化学或生理学的指标,然而激素或胺类不稳定而且难以定量,虽然它们的水平的变化与应激相关,却不适合作为指标。

[0035] 本发明的目的在于提供能客观且特异性评估各种对生物体的负荷的手段,所述负荷以仅能依赖自觉症状的评价方法的疲劳为代表。而且,由于生物体会发觉伴随有不适感的对体内稳态或宿主防御机制的负荷,所以本发明的目的必然包含提供能客观且特异性评价生物体的不适感、舒适感的手段。

[0036] 解决课题的手段

[0037] 鉴于上述的问题,本发明人等进行了深入研究,结果发现通过彻底的调查构成以 IL-18 为中心的生物体内级联的细胞因子或趋化因子等表达的变化,能够客观地掌握以应激、疲劳为代表的各种生物体负荷,从而完成了本发明。

[0038] 即,本发明如下所示。

[0039] . 应激的指示剂,其包含选自下述因子中的至少 2 种因子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子(Eotaxin)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF basic)、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5(neurotrophin5)、MCP-3、 β -2-微球蛋白(β -2-microglobulin)、血管紧张素 II(angiotensin II)、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1(CXC chemokine ligand1)、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。[2]. 应激的检测药,其包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。

[0040] . 疲劳的指示剂,其包含选自下述因子中的至少 2 种因子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。

[0041] . 疲劳的检测药,其包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。

[0042] . 上述 [2] 或 [4] 的检测药,其中上述分子是抗体。

[0043] . 应激的测定方法,所述方法包括使用上述 [2] 或 [5] 的检测药测定生物样品中的因子量的步骤。

[0044] . 疲劳的测定方法,所述方法包括使用上述 [4] 或 [5] 的检测药测定生物样品中的因子量的步骤。

[0045] . 上述 [6] 或 [7] 的方法,其中所述生物样品是血浆、血清、唾液或尿。

[0046] . 用于评价精神状态的指示剂,所述指示剂是对选自下述因子中的至少 2 种因子进行加权配比(proportional weighting)而形成的,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、

IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

[0047] . 用于评价精神障碍的强度的指示剂,所述指示剂是对选自下述因子中的至少 2 种因子进行加权配比而形成的,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

[0048] . 精神状态的检测药,所述检测药包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

[0049] . 精神障碍的强度的检测药,所述检测药包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

[0050] . 上述 [11] 或 [12] 的检测药,其中上述分子是抗体。

[0051] . 精神状态的测定方法,所述方法包括:使用上述 [11] 或 [13] 的检测药测定生物样品中的上述因子量的步骤、和将上述测定步骤得到的量进行加权配比后与上述 [9] 的指示剂比较的步骤,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

[0052] . 精神障碍的强度的测定方法,所述方法包括:使用上述 [12] 或 [13] 的检测药测定生物样品中的上述因子量的步骤、和将上述测定步骤得到的量进行加权配比后与上述 [10] 的指示剂比较的步骤,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

[0053] . 上述 [14] 或 [15] 的方法,其中上述生物样品是血浆、血清、唾液或尿。

[0054] . 精神状态的检测试剂盒,所述试剂盒在不同的区室 (compartment) 中包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

[0055] . 精神障碍的强度的检测试剂盒,所述试剂盒在不同的区室中包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆、中枢神经变性疾病和自杀企图。

[0056] . 上述 [17] 或 [18] 的检测试剂盒,其中上述分子是抗体。

[0057] 发明效果

[0058] 根据本发明的应激或疲劳的指示剂,由于其包含在生物体内具有各种作用的细胞因子等的因子组,因而能客观地且能在分子生物学水平上评价以人为代表的哺乳动物的应激或疲劳的程度。根据本发明的应激或疲劳的检测药,由于其包含能识别在生物体内具有各种作用的细胞因子等因子的分子,因而能客观且定量地检测以人为代表的哺乳动物的应激或疲劳的程度。根据本发明应激或疲劳的测定方法,由于使用本发明的检测药测定生物样品中的因子的浓度,因而能客观且定量地测定以人为代表的哺乳动物的应激或疲劳的程度。根据本发明的将上述因子加权配比而得到的指示剂,能客观的、彻底的且能在分子生物学水平上评价以人为代表的哺乳动物的各种精神状态或精神障碍的强度。根据本发明的精神状态或精神障碍的强度的检测药,由于其包含能识别在生物体内具有各种作用的细胞因子等因子的分子,且将所述分子进行加权配比,因而能客观且定量地检测以人为代表的哺乳动物的各种精神状态或精神障碍的强度。根据本发明的精神状态或精神障碍的强度的测

定方法,由于使用本发明的精神状态或精神障碍的检测药,以本发明的精神状态或精神障碍的指示剂作为指标,因而能客观且定量地评价以人为代表的哺乳动物的各种精神状态或精神障碍的强度。根据本发明的精神状态或精神障碍的强度的检测试剂盒,由于其在不同的区室中包含本发明的检测药,因而能适合的提供对所述精神状态或精神障碍的强度的单独或彻底的检测。

[0059] 因此,本发明可用于预防医学及公共卫生行政 (public health administration) 的基础的再构建;疾病疗养中的患者的生活强度 (life activity level)、精神卫生的评价和管理、疾病恢复期的患者的生活强度、精神卫生的评价和管理;公共卫生或职业卫生以及劳动者灾害的范围认定;工作环境的评价;劳动强度的评价;居住或工作环境评价;学校卫生以及学习环境或学习强度的评价;环境评价;对以应激或疲劳(心身疾病、抑郁症、精神神经症、慢性疲劳综合征、人格障碍、性格障碍、适应性障碍综合征 (maladjustment syndrome)、社交退缩 (social withdrawal)、心身耗竭综合征 (burnout syndrome)、感情淡漠、心因性反应 (psychogenic reactions)、PTSD 和几乎所有其它疾病) 为主要特征的的疾病或障碍的状态的评价;应激评价标准的国际一体化;和对上述的各种评价的国际标准的制定。

[0060] 附图简述

[0061] 图 1a 是表示共 402 名健康受试者的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式 (correlation pattern) 的图(相关系数 0.50 ~ 0.6499 为浅灰色、0.65 ~ 0.7999 为深灰色、0.8 ~ 0.9999 为黑色。在相关系数为 0.50 时,相关的相对风险度为 $p < 0.001$ 。在表中,越暗的阴影表示越高的相关,以下的相关表中也一样)。

[0062] 图 1b 是显示 142 名频繁值夜班的健康受试者在值夜班前的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0063] 图 1c 是显示上述受试者在值夜班后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0064] 图 1d 是通过逻辑回归分析 (logistic regression analysis) 研究使用本发明能否将从上述受试者中随机取样的 90 名受试者分为值夜班前和值夜班后所得到的分类表。使用本发明的正诊率为 88%。

[0065] 图 2a 是显示进行克雷珀林负荷 1 小时后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图(相关系数 0.50 ~ 0.6499 为浅灰色、0.65 ~ 0.7999 为深灰色、0.8 ~ 0.9999 为黑色。在相关系数为 0.50 时,相关的相对风险度为 $p < 0.001$ 。在表中,越暗的阴影表示越高的相关,以下的相关表中也一样)。

[0066] 图 2b 是显示进行克雷珀林负荷 3 小时后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0067] 图 2c 是显示进行克雷珀林负荷 3 小时并经过 3 小时休息后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0068] 图 2d 是对进行克雷珀林负荷 1 小时和 3 小时的数据的通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0069] 图 2e 是进行克雷珀林负荷 3 小时和恢复 3 小时后的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0070] 图 2f 是进行平板运动试验 (treadmill exercise) 1 小时后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0071] 图 2g 是进行平板运动试验 3 小时后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0072] 图 2h 是进行平板运动试验 3 小时并经过 3 小时休息后的血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图。

[0073] 图 2i 是对平板运动试验前和进行 1 小时后的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0074] 图 2j 是进行平板运动试验结束后和试验后第 2 天的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0075] 图 2k 是分别进行克雷珀林负荷 1 小时和平板运动试验 1 小时的组之间的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0076] 图 2l 是分别进行克雷珀林负荷 3 小时和平板运动试验 3 小时的组之间的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0077] 图 2m 是分别进行克雷珀林负荷 3 小时并经过 3 小时恢复和平板运动试验 3 小时并经过 3 小时恢复的组之间的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0078] 图 2n 是分别进行克雷珀林负荷后第 2 天和进行平板运动试验后第 2 天的组之间的数据通过逻辑回归分析得到的分类表。

[0079] 图 3a 是显示抑郁症患者血浆中细胞因子或趋化因子量的相关模式的图 (相关系数 0.50 ~ 0.6499 为浅灰色、0.65 ~ 0.7999 为深灰色、0.8 ~ 0.9999 为黑色。在相关系数为 0.50 时, 相关的相对风险度为 $p < 0.001$ 。在表中, 越暗的阴影表示越高的相关)。

[0080] 图 3b 是通过逻辑回归分析判定按照本发明能否将受试者分为健康人和抑郁症患者所得到的分类表。

[0081] 图 4a 是显示精神分裂症患者的血浆中细胞因子或趋化因子的量的相关模式的图 (相关系数 0.50 ~ 0.6499 为浅灰色、0.65 ~ 0.7999 为深灰色、0.8 ~ 0.9999 为黑色。在相关系数为 0.50 时, 相关的相对风险度为 $p < 0.001$ 。在表中, 越暗的阴影表示越高的相关)。

[0082] 图 4b 是通过逻辑回归分析判定按照本发明能否将受试者分为健康人和精神分裂症患者所得到的分类表。

[0083] 图 4c 是判定按照本发明能否将受试者分为抑郁症患者和精神分裂症患者所得到的分类表。

[0084] 实施发明的最佳方式

[0085] 本发明的评价对象可分为生物体的负荷状态和病理状态。在负荷状态的情况下, 本发明中的评价辨别的着眼点在于所述状态及其显在化的程度; 另一方面, 在病理状态的情况下, 所述着眼点在于显在化的病理状态的种类和程度。而且, 关于对于显在化的状态没有客观地评价标准的病理状态, 本发明的目标还在于通过掌握潜在的状态, 即掌握生物体内部的细胞因子或趋化因子的变化, 提供病理状态的评价标准。

[0086] 本发明的应激或疲劳指示剂包含选自下述因子中的至少 2 种因子, 所述因子包括: IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、

GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。

[0087] 本发明中，“指示剂”是指任何用于客观地掌握各种仅可通过自我评定确认的各种精神状态的指标的活体标记。或者，所述“指示剂”还可为用于客观地掌握精神障碍的强度的活体标记。

[0088] 本发明中，“生物负荷”是指对于生物体的精神状态或躯体状况 (physical condition) 的化学的、物理的、精神的、语言的或工作的负荷。而且，“生物负荷”的定义还包含由于病理状态等而产生的来自生物体内部的恒常的负荷。例如，本发明中的“生物负荷”还包含生物体体内稳态的破坏状态、生物体体内稳态的破坏负荷状态、生物体体内稳态的破坏前驱状态、宿主防御机制破坏状态、宿主防御机制破坏负荷、宿主防御机制破坏前驱状态等。

[0089] 本发明中，“应激”是指加载对于生物体的精神状态或躯体状况的化学的、物理的、精神的、语言的或工作的临时的负荷而导致的生物体的各种应答。而且，“应激”还指加载来自生物体内部的恒常的负荷而导致的生物体的各种应答。

[0090] 本发明中，“疲劳”是指任何类型的疲劳，包括躯体疲劳和精神疲劳。

[0091] 本发明的指示剂中所含的因子是选自上述因子组的至少 2 种。为了更特异的指示疲劳，所述因子是选自上述因子组的 3 ~ 41 种，优选 3 ~ 28 种，更优选 5 ~ 20 种，进一步优选 8 ~ 12 种。

[0092] 本发明中，“IL-1 β ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 (Genbank Accession No.) :NM_000576 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-1 β ”还包含其同类物 (congeners) (例如同源物 (homologues) 和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物 (analogues with amino acid modifications) 等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或 (多) 肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0093] 本发明中，“IL-1ra”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号：NM_173841、NM_173842、NM_173843、NM_000577 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-1ra”还包含其同类物 (例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或 (多) 肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的

氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0094] 本发明中,“IL-2”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_000586等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-2”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0095] 本发明中,“IL-4”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_000589、NM_172348等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-4”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0096] 本发明中,“IL-5”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_000879等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-5”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0097] 本发明中,“IL-6”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_000600等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-6”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优

选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0098] 本发明中,“IL-7”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 :NM_000880 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-7”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0099] 本发明中,“IL-8”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 :NM_000584 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-8”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0100] 本发明中,“IL-9”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 :NM_000590 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-9”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0101] 本发明中,“IL-10”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 :NM_000572 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-10”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可

列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0102] 本发明中，“IL-12”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号：NM_002187、NM_000882 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-12”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0103] 本发明中，“IL-13”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号：NM_002188 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-13”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0104] 本发明中，“IL-15”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号：NM_000585、NM_172174、NM_172175 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-15”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0105] 本发明中，“IL-17”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号：NM_002190 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“IL-17”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人

为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0106] 本发明中,“IL-18”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_001562等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-18”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。本发明中,优选 IL-18 为成熟形式。

[0107] 本发明中,“嗜酸细胞活化趋化因子”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:D49372等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“嗜酸细胞活化趋化因子”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0108] 本发明中,“碱性成纤维细胞生长因子”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_002006等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“碱性成纤维细胞生长因子”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。“碱性成纤维细胞生长因子”还被称为“FGF-2”。

[0109] 本发明中,“G-CSF”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“G-CSF”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。

www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0110] 本发明中,“GM-CSF”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:X03021、M10633 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“GM-CSF”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0111] 本发明中,“IFN- γ ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:NM_000619 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IFN- γ ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0112] 本发明中,“IP-10”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IP-10”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0113] 本发明中,“MCP-1”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“MCP-1”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人

的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0114] 本发明中,“MIP-1 α ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“MIP-1 α ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0115] 本发明中,“MIP-1 β ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“MIP-1 β ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0116] 本发明中,“PDGF-BB”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“PDGF-BB”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0117] 本发明中,“RANTES”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“RANTES”还包含其同类物(例如同源物和剪

接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0118] 本发明中,“TNF- α ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“TNF- α ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0119] 本发明中,“VEGF”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“VEGF”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0120] 本发明中,“IL-3”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于NCBI的Hs.694等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-3”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有70%的同源性的变异体,优选80%,更优选95%,进一步优选97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0121] 本发明中,“IL-11”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号:

NM_000641 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IL-11”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0122] 本发明中,“IFN- α ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“IFN- α ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0123] 本发明中,“CSF-2”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“CSF-2”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0124] 本发明中,“TGF- β ”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于 NCBI 的 Hs. 645227 等公布的物质,可以通过公知方法分离或制造。而且,“TGF- β ”还包含其同类物(例如同源物和剪接变体)、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中,作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质,这些蛋白质可以从根据 HomoloGene(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且,作为上述变异体,可列举与未变异的蛋白质或(多)肽至少具有 70%的同源性的变异体,优选 80%,更优选 95%,进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0125] 本发明中，“神经营养蛋白 5”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于 NCBI 的 Hs. 266902 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“神经营养蛋白 5”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0126] 本发明中，“MCP-3”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库登录号 :X72309 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“MCP-3”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0127] 本发明中，“ β -2- 微球蛋白”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于 NCBI 的 Hs. 534255 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“ β -2- 微球蛋白”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0128] 本发明中，“血管紧张素 II”的人氨基酸序列和碱基序列是已知的，可通过公知方法分离或制造。而且，“血管紧张素 II”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的

磷酸化物。

[0129] 本发明中，“CSF-3”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于 NCBI 的 Hs. 2233 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“CSF-3”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0130] 本发明中，“CXC 趋化因子配体 1”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“CXC 趋化因子配体 1”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0131] 本发明中，“CXC 趋化因子配体 5”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过基因库等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“CXC 趋化因子配体 5”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物，具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0132] 本发明中，“HGF”是作为人氨基酸序列和碱基序列通过登录于 NCBI 的 Hs. 396530 等公布的物质，可以通过公知方法分离或制造。而且，“HGF”还包含其同类物（例如同源物和剪接变体）、变异体、衍生物、成熟形式和氨基酸修饰的类似物等。其中，作为同源物可以列举例如对应人的蛋白质的小鼠和大鼠等其它物种的蛋白质，这些蛋白质可以从根据 HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>) 鉴定的基因的碱基序列推导鉴定。变异体包含天然存在的等位变异体、非天然存在的变异体以及具有通过人为的缺失、取代、添加或插入进行修饰的氨基酸序列的变异体。而且，作为上述变异体，可列举与未变异的蛋白质或（多）肽至少具有 70% 的同源性的变异体，优选 80%，更优选 95%，进一步优

选 97%。氨基酸修饰物包含天然存在的氨基酸修饰物、非天然存在的氨基酸修饰物,具体可以列举氨基酸的磷酸化物。

[0133] 优选将构成本发明的指示剂的上述细胞因子和趋化因子等因子置于不同的容器中。而且,只要将上述细胞因子和趋化因子等因子作为主成分,本发明的指示剂也可含有其它成分。作为其它成分可列举溶剂(例如缓冲液、生理盐水等)、稳定剂、制菌剂和防腐剂等,但并不限于所述物质。

[0134] 本发明的指示剂可指示陷于应激或疲劳的动物生理状态,优选陷于由于心理应激引起的疲劳的生理状态。特别是通过将动物的生物样品中的上述因子作为指标,能容易且定量地了解疲劳的程度,所述生物样品优选血浆、血清、唾液或尿。例如,在小鼠的情况下,血清中 IL-18 的量在心理应激负荷前是 100pg/ml 以下,而在 1 小时的应激负荷之后 5 小时是 120 ~ 200pg/ml,在 6 小时的应激负荷后超过了 1000pg/ml,IL-18 的量随应激负荷的增加而增加。而,由于 IL-18 的半衰期约为 10 小时,故含有 IL-18 的指示剂适合作为疲劳的指示剂。在 IL-18 之外,上述各种因子在生物体内的量的上升都可用作疲劳的指标。具体而言,本发明的指示剂所包含的至少 2 种因子的量优选按从正常值到弱疲劳乃至强疲劳的情况的量预先准备,以便能与样品进行比较。

[0135] 本发明的应激或疲劳的检测药的特征在于,包含选自可分别特异性识别下述因子的分子中的至少 2 种分子,所述因子包括:IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF。

[0136] 作为上述分子,可包含抗体、肽(去除抗体)、核酸、低分子化合物等。优选可相对容易的得到或制造的抗体。

[0137] 上述“抗体”包括多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、以及所述抗体的一部分具有抗原结合性(例如 F(ab')₂ 片段或 Fab' 片段及通过 Fab 表达文库产生的片段等)。

[0138] 上述“肽(去除抗体)”是指与上述因子(特定的蛋白质)特异性结合的蛋白质成分,具体而言,可列举细胞因子结合蛋白、细胞因子受体、细胞因子可溶性受体(cytokine soluble receptor)或它们的结合部位等。

[0139] 上述“核酸”是指具有能够与上述因子(特定的蛋白质)结合的特定碱基序列的核酸,具体而言,可列举 DNA、RNA 或核酸类似物等。

[0140] 上述“低分子化合物”是指根据上述肽的立体结构和静电性质设计的有机或无机低分子化合物。

[0141] 上述抗体能通过常法制造(分子生物学实验室指南(CurrentProtocol in Molecular Biology),章节:11.12 ~ 11.13(2000))。具体而言,在上述抗体是多克隆抗体的情况下,可使用任何通过常法在大肠杆菌等中表达纯化的上述因子或使用通过常法合成具有所述因子的部分氨基酸序列的寡肽对家兔等非人类的动物进行免疫,通过常法从所述免疫动物的血清中得到多克隆抗体。另一方面,在上述抗体是单克隆抗体的情况下,其可使用任何通过常法在大肠杆菌等中表达纯化的上述因子或具有这些蛋白质的部分氨基酸

序列的寡肽对小鼠等非人类的动物进行免疫,将得到的脾细胞和骨髓瘤细胞经细胞融合制备杂交瘤细胞,从所培养的杂交瘤细胞中得到单克隆抗体(分子生物学实验室指南,编辑:Ausubel等,(1987)出版:JohnWiley和Sons.,章节:11.4~11.11)。而嵌合抗体可通过例如参照“实验医学,临时增刊号,Vol.6, No.10,1988”或日本特公平03-73280号公报来制造。F(ab')₂或Fab'可通过使用作为蛋白酶的胃蛋白酶或木瓜蛋白酶处理免疫球蛋白分别制造。

[0142] 上述检测药包含处于游离状态、标记状态或固定化状态的抗体。本发明的检测药可包含通常包含于诊断试剂中的载体。作为所述载体可列举防腐剂、稳定剂、缓冲液、溶剂(例如水或生理盐水等)等,但不限于这些。

[0143] 本发明提供应激或疲劳的测定方法,该方法包含使用上述检测药测定生物样品中的因子量的步骤。

[0144] 应激或疲劳的测定方法可通过使用上述检测药中含有的分子(优选抗体)的公知方法对生物样品(优选血浆、血清、唾液或尿)中的因子量进行定性或定量地测定。作为能够同时简便地测定上述许多蛋白的系统,优选液相蛋白质阵列系统(liquid-phase protein arraysystems)(例如Bio-Plex(商品名)悬浮阵列系统(Suspension ArraySystem)(Bio-Rad Laboratories制造)),该系统使用附着有蛋白识别传感器的微珠,在微珠混悬液中进行结合反应。在使用所述阵列系统的情况下,可在数pg/ml到数十pg/ml的宽测定范围进行测定。

[0145] 通过将所得的各因子在生物样品中的量与上述应激或疲劳指示剂比较,能够客观且定性或定量地评价动物的应激的程度或疲劳度。

[0146] 上述动物优选以人为代表的脊椎动物,特别优选牛、马、猪、羊、山羊、鸡、狗、猫等家畜或玩赏动物。由于本发明的应激或疲劳的测定方法可适用于家畜或玩赏动物,在人工饲养易于导致应激的家畜或宠物产业领域中,可客观地监控动物的应激或疲劳状态,所以可容易地掌握动物的健康状态,进行良好的管理。

[0147] 本发明的检测药,优选将上述分子分别置于不同容器中,所述分子优选抗体。由于将上述分子分别置于不同区室中,能够作为下述精神状态或精神障碍的强度的检测试剂盒。作为该检测试剂盒所包含的其它的试剂和物品,可列举缓冲液(用于稀释试剂或生物样品)、荧光染料、反应容器、阳性对照、阴性对照、检测方案说明书等。通过使用本发明的试剂盒,可容易地测定精神状态或精神障碍的强度。

[0148] 本发明可提供将选自上述因子组(IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素II、CSF-3、CXC趋化因子配体1、CXC趋化因子配体5和HGF)的至少2种因子加权配比形成的指示剂作为用于评价下述精神状态的指示剂,所述精神状态选自精神疲劳、躯体疲劳、应激、情绪忧郁、情绪高涨、情绪低落、精神抑郁症、强迫性、恐慌、焦虑、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、紧张、劳动强度、学习强度、抑郁症、精神分裂症、类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态和自杀风险。

[0149] 其中,“类似抑郁症的精神状态、类似精神分裂症的精神状态”是指虽然表现为抑

郁症或精神分裂症,但实际上所述精神障碍并不会罹患或发作的精神状态,其包含类似于精神障碍的精神状态,所述精神障碍包含情绪障碍、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖,社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症和自杀企图等。

[0150] 本发明可提供将选自上述因子组 (IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF) 的至少 2 种因子加权配比形成的指示剂作为用于评价下述精神障碍的强度的指示剂,所述精神障碍选自精神疲劳、应激、抑郁症、抑郁状态、情绪障碍、精神分裂症、强迫症、恐慌症、焦虑症、恐怖症、人群恐怖、社会恐怖、过度紧张、对工作或学习适应不良、自杀情绪、人格障碍、酒精中毒性精神病、失眠、昼夜节律障碍、精神神经症、痴呆 (阿尔茨海默型老年痴呆、阿尔茨海默病、皮克病)、中枢神经变性疾病 (OPCA (橄榄体脑桥小脑萎缩)、帕金森病、弥漫性 Lewy 小体病) 和自杀企图。

[0151] 所有上述指示剂不仅可评价状态、障碍或疾病的发作状态,还可评价发病前的状态 (即,虽然通过物理检测不能确认为明确的疾病,但是存在病理状态或病理状态的信号,能显著地预测发作的危险性的状态)。

[0152] 本发明中,“应激”是指对于生物体的精神或躯体施加化学的、物理的、精神的、语言的或工作的临时的负荷而产生的生物体的各种应答,通过上述因子的加权配比的方法能提供特定负荷所产生的特定应激的指标。具体而言,通过将加权配比得到的系数与各因子相乘,能提供作为精神状态的应激或作为精神障碍的应激的指标。

[0153] 本发明中,“疲劳”是包括躯体疲劳和精神疲劳,通过上述因子的加权配比的方法能提供以躯体疲劳为重点的指标、以精神疲劳为重点的指标的任何一种。具体而言,通过将加权配比得到的系数与各因子相乘,能提供以躯体疲劳和精神疲劳为代表的精神状态的指标或基于精神疲劳的精神障碍的指标。

[0154] 本发明中,“情绪忧郁”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0155] 本发明中,“抑郁症”是指 DSM-IV 中所定义的内容和精神医学中称为“重症抑郁”的一组疾病。

[0156] 本发明中,“精神抑郁症”是指情绪的上下波动。

[0157] 本发明中,“情绪障碍”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0158] 本发明中,“精神分裂症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0159] 本发明中,“强迫性”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0160] 本发明中,“强迫症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0161] 本发明中,“恐慌”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0162] 本发明中,“恐慌症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0163] 本发明中,“焦虑”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0164] 本发明中,“焦虑症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

[0165] 本发明中,“恐怖症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。

- [0166] 本发明中，“人群恐怖”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0167] 本发明中，“社会恐怖”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0168] 本发明中，“紧张”是指以精神紧张、交感神经系统的亢奋（应答）为主要特征的，对化学的、物理的、精神的、语言的或工作的负荷的应答。
- [0169] 本发明中，“过度紧张”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0170] 本发明中，术语“劳动强度”是指可通过在劳动后进行克雷珀林试验（Kraepelin test）、疲劳度检测等得知的疲劳的程度。
- [0171] 本发明中，“对工作适应不良”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0172] 本发明中，“学习强度”是指可通过在学习后进行克雷珀林试验、疲劳度检测等得知的疲劳的程度。
- [0173] 本发明中，“对学习适应不良”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0174] 本发明中，“自杀风险”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0175] 本发明中，“自杀情绪”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0176] 本发明中，“自杀企图”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0177] 本发明中，“人格障碍”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0178] 本发明中，“酒精中毒性精神病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0179] 本发明中，“失眠”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0180] 本发明中，“昼夜节律障碍”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0181] 本发明中，“精神神经症”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0182] 本发明中，“情绪高涨”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0183] 本发明中，“情绪低落”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0184] 本发明中，“抑郁状态”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0185] 本发明中，“痴呆”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0186] 本发明中，“阿尔茨海默型老年痴呆”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0187] 本发明中，“阿尔茨海默病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0188] 本发明中，“皮克病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0189] 本发明中，“中枢神经变性疾病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0190] 本发明中，“OPCA（橄榄体脑桥小脑萎缩）”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0191] 本发明中，“帕金森病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0192] 本发明中，“弥漫性 Lewy 小体病”是指 DSM-IV 中所定义的内容。
- [0193] 虽未在以上特别说明但由 DSM-IV 所定义的精神障碍，只要其在所定义的范围即可包含于本发明。如果 DSM-IV 被修订，所述精神障碍以其修订版为准。
- [0194] 本发明的精神状态或精神障碍的强度的指示剂所含有的加权配比的因子是选自上述因子组的至少 2 种。为了更特异的指示各精神状态或精神障碍的强度，所述因子是选自上述因子组的 3 ~ 41 种，优选 3 ~ 28 种，更优选 5 ~ 20 种，进一步优选 8 ~ 12 种。
- [0195] 优选将构成本发明的精神状态或精神障碍的强度的指示剂的上述细胞因子和趋化因子等因子置于不同的容器中。而且，只要将上述细胞因子和趋化因子等因子作为主成分，本发明的精神状态的指示剂也可含有其它的成分。作为其它的成分可列举溶剂（例如缓冲液、生理盐水等）、稳定剂、制菌剂和防腐剂，但并不限于所述物质。

[0196] 本发明的精神状态或精神障碍的强度的指示剂可作为动物的精神卫生领域的客观指标。特别是通过将动物的生物样品中的上述加权配比的因子作为指标,能容易且定量地了解各种精神状态,所述生物样品优选血浆、血清、唾液或尿。

[0197] 本发明的疲劳的指示剂或精神状态或精神障碍的强度的指示剂可以是指示剂所含的因子根据加权配比数值的组合,即数据库。通过将指示剂数据库化,能根据使用本发明的检测药所得的测定值容易且定量地逐个了解精神的各种状态的各个项目。

[0198] 本发明的精神状态或精神障碍的强度的检测药的特征在于,包含选自可以分别特异性识别上述因子(IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-18、嗜酸细胞活化趋化因子、碱性成纤维细胞生长因子、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IFN- α 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF-BB、RANTES、TNF- α 、VEGF、CSF-2、TGF- β 、神经营养蛋白 5、MCP-3、 β -2-微球蛋白、血管紧张素 II、CSF-3、CXC 趋化因子配体 1、CXC 趋化因子配体 5 和 HGF) 的分子中的至少 2 种分子。

[0199] 本发明的精神状态或精神障碍的检测药中所包含的分子及其它成分与上述应激或疲劳的检测药中所包含的一致。

[0200] 本发明提供精神状态或精神障碍的强度的测定方法,该方法包含:使用上述精神状态或精神障碍的强度的检测药测定生物样品中的上述因子量的步骤;以及将所述测定步骤得到的量加权配比后与上述精神状态或精神障碍的强度的指示剂比较的步骤。

[0201] 精神状态或精神障碍的强度的测定方法可通过使用上述精神状态或精神障碍的强度的检测药中含有的分子(优选抗体)的公知方法对生物样品(优选血浆、血清、唾液或尿)中的因子的浓度进行测定。作为能够同时简便地测定上述许多蛋白的系统,优选例如 Bio-Plex 悬浮阵列系统(Bio-Rad Laboratories 制造)。

[0202] 通过将得到的生物样品中各因子的量与系数相乘的数值与上述精神状态的指示剂比较,能客观且定量地评价动物的精神状态。

[0203] 上述动物优选以人为代表的脊椎动物,特别优选牛、马、猪、羊、山羊、鸡、狗、猫等家畜或玩赏动物。由于本发明的精神状态或精神障碍的强度的测定方法可适用于家畜或玩赏动物,在人工饲养易于导致应激的家畜或宠物产业领域中,可客观地监控动物的精神状态或精神障碍的强度,所以可容易地掌握动物的健康状态。

[0204] 本发明的精神状态或精神障碍的强度的检测试剂盒的特征在于,优选将上述分子分别置于不同区室中,所述分子优选抗体。作为该检测试剂盒中所包含的其它的试剂和物品,可列举缓冲液(用于稀释试剂或生物样品)、荧光染料、反应容器、阳性对照、阴性对照、检测方案说明书等。通过使用本发明的检测试剂盒,可容易地测定精神状态。

[0205] 根据本发明能高通过量的分析各种精神状态或精神障碍中的上述因子量。根据本发明得出的发现能容易地发现个体差异。因此,由于个体差异导致对应激的细胞因子量的应答的不同,本发明能用于发现新基因或筛选(screening)应激耐性(stress resistance)。而且,本发明能用于判定具有抗应激效果的药物的效果。本发明的优点如下:

[0206] 1:使用为指示应激而独立开发的装置进行测定。

[0207] 2:在使用血浆或血清的情况下,能使用 50 μ L 的样品进行全因子的测定。

[0208] 3:能在约 6 小时内完成全过程。

[0209] 4:能将得到的所有数据都数据库化,统计处理简便。

[0210] 与耗费数日综合所收集的经过医生或心理学者的面谈、甚至使用问卷采集的数据并进行评价的传统方法(因此,会出现不同机构之间结果不同的现象)相比,由于将上述优点应用于应激等的测定,能廉价且快速地掌握应激等的精神状态。

[0211] 实施例

[0212] 以下,通过实施例等对本发明进行更详细地说明,但本发明不受这些实施例等的任何限制。下述实施例中,对于志愿受试者,在事前取得该机构的伦理委员会的认可并获得同意后,对其实施各种测试、进行采血。

[0213] 实施例 1:精神状态和疲劳状态的尺度

[0214] 对 402 名志愿受试者进行问卷法心理测试,使用 SDS、MAS、GHQ、STAI、CMI、自觉症状调查(劳动卫生研究所制作)、社会恐怖尺度、人群恐怖尺度和独立开发的生活状况调查表进行调查,确认受试者是健康的。确认受试者的健康后,在其休息日的早晨和结束夜班的早晨的同一时间点,分别采取 1ml 的血液放入含抗凝剂的采血基锥体(spitz)中,并在 4℃ 冷却条件下分离血浆。将血浆冷冻保存或在冰上保存,通过微珠的蛋白阵列系统(本发明人等独立改良的 Bio-Rad Laboratory 制造的 Bio-Plex 悬浮阵列系统)同时测定分别显示的细胞因子类。还通过传统的 ELISA 法测定细胞因子类,确定各细胞因子类的血中浓度。

[0215] 结果的 1 个例子如图 1a 所示。在测定各细胞因子的血中浓度后,分别算出各细胞因子的血中浓度的相关系数并用颜色标记高的相关值作为结果(相关系数 0.50 ~ 0.6499 为浅灰色、0.65 ~ 0.7999 为深灰色、0.8 ~ 0.9999 为黑色。在相关系数为 0.50 时,相关的相对风险度为 $p < 0.001$)。由结果可知在健康受试者中,部分细胞因子具有高的相关关系。随后,研究虽健康但频繁值夜班的 142 名受试者中,细胞因子相关是否反映了有无值夜班,是否可用于辨别值夜班前和值夜班后。由图 1b(值夜班前)和图 1c(值夜班后)可知各细胞因子的血中浓度的相关关系发生显著变化。理解了值夜班后与同一时间点的正常情况明显偏离。图 1d 通过逻辑回归分析明确了能否通过本发明辨别值夜班前和值夜班后,所述辨别是基于所述细胞因子相关并以从受试者中随机取样的 90 名受试者为对象。实施例中的正诊率为 88%。而且,如果将各细胞因子的值与心理测试中抑郁症、焦虑、恐怖和应激的项目的系数相乘,产生得分,可比心理测试更加灵敏地检出抑郁症、焦虑或应激的倾向,并与通过精神科医生面谈的结果一致。本实施例显示了能通过本发明的测定方法掌握或评价各种精神状态,例如抑郁症、兴奋、紧张和焦虑等。

[0216] 实施例 2:精神疲劳或躯体疲劳的尺度和应激的尺度

[0217] 对 28 ~ 30 名健康受试者进行 3 小时的作为精神疲劳负荷的持续简单计算的克雷珀林试验、或作为躯体疲劳负荷的每分钟脉搏数达到 180 次的有氧平板运动试验,在试验前后进行与实施例 1 一样的采血,供给细胞因子类的测定。而且,在负荷开始 24 小时后(负荷结束 21 小时后)进行同样的细胞因子类的测定。分别算出各细胞因子的血中浓度的相关系数并用颜色标记高的相关值作为结果。

[0218] 由该结果可知,上述各试验前后、恢复期中的全细胞因子的相关关系发生变化。通过比较作为精神负荷的计算和作为躯体负荷的平板运动,发现相关关系中存在强弱不同的某些细胞因子的组合,显示了能通过本发明的测定方法掌握评价疲劳、应激状态。

[0219] 通过逻辑回归分析研究并图示:能否判定作为精神作业的克雷珀林课题和作为身

体作业的平板运动课题的哪一项产生了负荷,所述课题基于上述细胞因子相关并以全部受试者作为对象。结果显示:能判定克雷珀林试验和平板运动试验的负荷时间的长短(实施例中的正诊率:克雷珀林试验 100%、平板运动试验 81%),而且,能判定各受试者的恢复时间的不同(实施例中的正诊率:克雷珀林试验 81%、平板运动试验 100%),而且,能判定是克雷珀林负荷还是平板运动负荷(实施例中的正诊率:100%)。所述结果意味着使用本发明能够分类、辨别、评价的不仅是疲劳的有无,甚至是疲劳的内容或程度。若利用通过药物、食品、生活习惯等令使用本发明所得的上述分类表中显示的正诊率或标准状态的恢复度所产生的变化,则意味着能明确的了解药物、食品或生活习惯等的要素对精神疲劳或躯体疲劳的改善效果或影响。

[0220] 实施例 3:精神障碍的诊断尺度、评价尺度

[0221] 对基于国际诊断标准 DSM-IV 诊断的 160 名志愿的精神障碍患者尽可能的进行问卷法心理测试,使用 SDS、MAS、GHQ、STAI、SCID、CMI、自觉症状调查(劳动卫生研究所制作)、社会恐怖尺度、人群恐怖尺度和独立开发的生活状况调查表进行调查。

[0222] 调查的同时,采取 1ml 血液放入含抗凝剂的采血基锥体中,并在 4℃ 冷却条件下分离血浆。将血浆冷冻保存或在冰上保存,通过微珠的蛋白阵列系统(本发明人等独立改良的 Bio-Rad Laboratory 制造的 Bio-Plex 悬浮阵列系统)同时测定分别显示的细胞因子类。还通过传统的 ELISA 法测定细胞因子类,确定各细胞因子类的血中浓度。另一方面,与所有志愿者进行精神医学的结构化面谈,掌握其心理倾向和状态。

[0223] 将各种细胞因子值与系数相乘,产生得分,可比心理测试更加灵敏地检出抑郁症、焦虑或应激的倾向,且与通过精神科医生面谈的结果一致。心理测试的得分是患者个人信息故不予公开,在图 3 中显示抑郁症患者的细胞因子相关系数值,在图 4 中显示精神分裂症患者的细胞因子相关系数值。分别算出各细胞因子的血中浓度的相关系数并用颜色标记高的相关值作为结果。可知所述结果与图 1 中显示的健康者的相关系数值表均不同。通过逻辑回归分析研究能否使用本发明判定抑郁症,所得结果是正诊率为 91%。

[0224] 通过逻辑回归分析研究能否使用本发明判定精神分裂症,所得结果是正诊率为 96%。

[0225] 上述结果显示了使用根据本申请方法的细胞因子测定能掌握和评价各种精神障碍(例如抑郁症、精神分裂症、兴奋、紧张、焦虑等)的状态。同时,还显示了能使用细胞因子测定明确判定非常依赖传统经验、常常不确切的精神医学的诊断、治疗效果。还显示了其能用于对治疗法的效果的判定。而且,即使是病理状态的精神症状,也常常不显示于表面,存在其对社会所产生的问题不断增大的现状。若以根据本发明发现的相关关系为基础,则能通过本发明对作为精神医学领域的两大疾病的抑郁症和精神分裂症进行充分的诊断、病状评价。

[0226] 若痴呆(阿尔茨海默型老年痴呆、阿尔茨海默病和皮克病)和中枢神经变性疾病(OPCA、帕金森病和弥漫性 Lewy 小体病)能被预测,对于患者的 QOL 会是巨大的贡献。根据本发明,可在痴呆或中枢神经变性疾病的未显在化的阶段鉴别抑郁、轻症的痴呆或中枢神经变性疾病,可期待实现精神医学领域中提倡的轻症痴呆或轻症变性疾病的分组(grouping)。

[0227] 若应用根据本发明发现的在血中、尿中或唾液中的因子量与精神状态、疲劳或应

激水平的关联,可简便、廉价、客观地评价应激、疲劳或精神抑郁症(特别是抑郁)的危险度或程度。通过变化所选择的各细胞因子的分数分配能在一次测定中以最优的尺度分别评价应激、疲劳或精神抑郁症(特别是抑郁),且可广泛的应用。

[0228] 因此,能对应激、疲劳或精神抑郁症(抑郁)进行客观地评价、掌握他们的程度。由于细胞因子是各种疾病的致病物质(causative agent)或恶化因子(exacerbation factor),能提供从身心合一的观点出发的护理和预防措施。

[0229] 产业实用性

[0230] 根据本发明,能在暂时性的生物反应的状态下评价来自外界的负荷的强弱或预测所述负荷的效果。具体而言,通过评价源自外部负荷的疲劳和恢复,能评价每个人的疲劳倾向(tendency to become fatigue)或恢复能力。而且,能评价某种因子对每个人的疲劳倾向或恢复能力的影响的程度。因此,若将本发明应用于劳动卫生领域,可与劳动者灾害的预防相关。而且,能对可降低应激的药物、食品、日常生活用品、设计、影像、音响、建筑、居住环境等的开发做出贡献。

[0231] 根据本发明,能在生物体的恒常的病理状态中评价病状和掌握潜在的病理状态甚至发现作为自觉症状的显在化之前的疾病,因此,能早期发现及早期治疗病理状态、评价治疗效果、判定治疗方法是否有效、统一掌握并管理多种病理状态(具体而言,例如由紫外线等引起的皮肤病症(skin disorder)、特应性皮炎、银屑病、寻常痤疮、天疱疮、鱼鳞癣、视觉过敏、病理状态中含有皮肤的炎性变化的烧伤、放射性皮肤病;阿尔茨海默病、阿尔茨海默型老年痴呆、弥漫性 Lewy 小体病、皮克病、宾斯旺格病、帕金森病、帕金森综合征、脑缺血、脑缺血再灌注损伤、一氧化碳中毒、稀料中毒(thinner poisoning)、新生儿出血性脑病、缺氧性脑病、高血压脑病、癫痫、多发性硬化、HIV 脑病、脑循环障碍、脑血管意外、昼夜节律障碍、食欲异常、例如艾迪生病、肢端肥大症和性腺功能减退症的垂体功能障碍、甲状腺功能障碍、肥胖症、血糖水平控制异常、原发性醛固酮增多症、例如库欣病等肾上腺功能障碍、骨营养不良;炎性疾病、自身免疫疾病、宿主防御系统失调;以关节炎为主要病理状态的疾病,例如类风湿性关节炎、痛风和关节炎等;肾衰竭、体液失调、钾离子、钠离子和氯离子的平衡崩溃、水肿、糖尿病等葡萄糖耐量异常、消瘦、惊厥、心力衰竭、肺水肿、低蛋白血症、出血倾向、肾泌尿小管上皮细胞脱落(defluxion of renal uriniferoustubule epithelium)、以炎症为主要病理状态的疾病;月经紊乱、子宫内膜异位症和性欲低下等的垂体功能障碍诱导的疾病),不仅对病理状态的治疗的效率化,对预防医学的效率化也有贡献。而且,根据本发明还能方便药物或食品开发中的实验组的选择。

[0232] 本申请以在日本提交的特愿 2006-041633(申请日:2006年2月17日)为基础,在此将其内容通过引用结合到本文中。

接受试者	相关矩阵	IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-b	RANTES	IL-8	IP-10	eotaxin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b	
	IL-1b	1	0.295	0.408	0.269	0.972	0.704	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-5	0.295	1	0.408	0.269	0.972	0.704	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-12	0.408	0.408	1	0.269	0.972	0.704	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-17	0.269	0.269	0.269	1	0.972	0.704	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IFN-g	0.972	0.972	0.972	0.972	1	0.704	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	TNF-a	0.704	0.704	0.704	0.704	0.704	1	0.848	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-1ra	0.848	0.848	0.848	0.848	0.848	0.848	1	0.409	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-4	0.409	0.409	0.409	0.409	0.409	0.409	0.409	1	0.302	0.403	0.458	0.857	0.272	0.904	0.087	0.858	0.809	0.249	0.141	0.285	-0.11	0.251	0.161	0.882	0.685	0.339	0.235		
	IL-10	0.302	0.302	0.302	0.302	0.302	0.302	0.302	0.302	1	0.462	0.462	0.383	0.199	0.449	0.456	0.07	0.044	0.808	0.784	0.387	0.375	-0.17	0.348	0.161	0.856	0.685	0.389	0.337	
	IL-13	0.403	0.403	0.403	0.403	0.403	0.403	0.403	0.403	0.462	1	0.462	0.383	0.199	0.449	0.456	0.07	0.044	0.808	0.784	0.387	0.375	-0.17	0.348	0.161	0.856	0.685	0.389	0.337	
	IL-2	0.458	0.458	0.458	0.458	0.458	0.458	0.458	0.458	0.383	0.383	1	0.292	0.292	0.809	0.765	0.161	0.847	0.698	0.009	-0.05	0.373	0.151	0.174	0.044	0.74	0.44	0.405	0.006	
	IL-7	0.857	0.857	0.857	0.857	0.857	0.857	0.857	0.857	0.199	0.199	0.292	1	0.212	0.809	0.765	0.161	0.847	0.698	0.009	-0.05	0.373	0.151	0.174	0.044	0.74	0.44	0.405	0.006	
	IL-9	0.272	0.272	0.272	0.272	0.272	0.272	0.272	0.272	0.449	0.449	0.292	0.292	1	0.35	0.262	0.011	0.275	0.238	0.014	0.104	0.239	-0.32	0.495	0.225	0.73	0.427	0.48	0.48	
	IL-15	0.904	0.904	0.904	0.904	0.904	0.904	0.904	0.904	0.809	0.809	0.292	0.292	0.292	1	0.831	0.147	0.798	0.771	0.328	0.271	0.403	-0.2	0.4	0.196	0.849	0.743	0.422	0.343	
	IL-6	0.711	0.711	0.711	0.711	0.711	0.711	0.711	0.711	0.809	0.809	0.292	0.292	0.292	0.831	1	0.147	0.696	0.672	0.267	0.287	0.337	-0.17	0.331	0.136	0.722	0.362	0.301	0.05	
	IL-18	0.087	0.087	0.087	0.087	0.087	0.087	0.087	0.087	0.044	-0.07	0.161	0.161	0.161	0.147	0.147	1	-0.01	0.134	0.06	-0.04	0.009	0.064	0.054	0.167	0.13	0.092	0.098	0.05	
	G-CSF	0.858	0.858	0.858	0.858	0.858	0.858	0.858	0.858	0.808	0.808	0.847	0.847	0.847	0.847	0.831	0.147	1	0.74	0.009	-0.01	0.352	0.051	0.136	0.017	0.767	0.254	0.034	0.034	
	GM-CSF	0.809	0.809	0.809	0.809	0.809	0.809	0.809	0.809	0.784	0.784	0.698	0.698	0.698	0.698	0.698	0.147	0.74	1	0.178	0.119	0.205	-0.12	0.19	0.08	0.751	0.223	0.145	0.145	
	PDGF	0.249	0.249	0.249	0.249	0.249	0.249	0.249	0.249	0.387	0.387	0.098	0.098	0.098	0.098	0.098	0.066	0.009	1	0.731	0.342	-0.48	0.672	0.201	0.22	0.387	0.489	0.684	0.684	
	VEGF	0.141	0.141	0.141	0.141	0.141	0.141	0.141	0.141	0.375	0.375	0.149	0.149	0.149	0.149	0.149	0.06	0.009	0.731	1	0.28	-0.5	0.672	0.201	0.22	0.387	0.489	0.684	0.684	
	FGF-b	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.343	0.343	0.067	0.067	0.067	0.067	0.067	0.066	0.009	1	0.28	0.28	1	-0.728	0.228	0.181	0.206	0.415	0.415	0.415	
	RANTES	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.11	-0.17	0.112	0.151	-0.32	0.062	-0.2	-0.17	0.064	0.051	-0.12	0.28	1	-0.728	0.228	0.181	0.206	0.415	0.415	0.415	0.415	0.415
	IL-8	0.251	0.251	0.251	0.251	0.251	0.251	0.251	0.251	0.348	0.348	0.174	0.174	0.174	0.174	0.174	0.064	0.051	0.28	1	-0.728	0.228	0.181	0.206	0.415	0.415	0.415	0.415	0.415	0.415
	IP-10	0.161	0.161	0.161	0.161	0.161	0.161	0.161	0.161	0.161	-0.05	0.044	0.044	0.044	0.044	0.044	0.064	0.051	0.28	1	-0.728	0.228	0.181	0.206	0.415	0.415	0.415	0.415	0.415	0.415
	eotaxin	0.882	0.882	0.882	0.882	0.882	0.882	0.882	0.882	0.836	0.836	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.167	0.167	0.167	0.221	0.19	0.228	-0.07	0.373	0.186	0.328	0.376	0.411	0.411	
	MCP-1	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.092	0.092	0.092	0.387	0.206	-0.08	0.495	0.328	0.687	1	0.498	0.362	0.362	
	MIP-1a	0.339	0.339	0.339	0.339	0.339	0.339	0.339	0.339	0.389	0.389	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.098	0.098	0.098	0.387	0.206	-0.08	0.495	0.328	0.687	1	0.498	0.362	0.362	
	MIP-1b	0.235	0.235	0.235	0.235	0.235	0.235	0.235	0.235	0.337	0.337	0.006	-0.01	0.48	0.106	0.343	0.301	0.05	0.034	0.145	0.684	0.311	-0.43	0.411	0.276	0.268	0.498	1	1	
	使用402个测量数据进行计算																													

图 1a

相关矩阵		IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IPN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-b	RANTES	IL-8	IP-10	etaxin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b							
IL-1b	1																																			
IL-5	0.673	1																																		
IL-12	0.775	0.688	1																																	
IL-17	0.933	0.688	0.775	1																																
IPN-g	0.933	0.688	0.775	0.933	1																															
TNF-a	0.933	0.688	0.775	0.933	0.933	1																														
IL-1ra	0.117	0.074	-0.016	0.032	0.329	0.134	1																													
IL-4	0.809	0.841	0.851	0.84	0.851	0.851	0.851	1																												
IL-10	0.806	0.841	0.851	0.84	0.851	0.851	0.851	0.851	1																											
IL-13	0.766	0.903	0.697	0.783	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	1																										
IL-2	0.655	0.317	0.588	0.486	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	1																									
IL-7	0.655	0.317	0.588	0.486	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	1																								
IL-9	-0.105	-0.102	-0.167	-0.123	-0.287	-0.067	-0.067	-0.067	-0.067	-0.067	-0.067	-0.067	1																							
IL-15	0.49	0.265	0.434	0.475	0.253	0.225	0.225	0.225	0.225	0.225	0.225	0.225	0.225	1																						
IL-6	0.328	0.328	0.328	0.328	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	0.318	1																					
IL-18	-0.278	-0.292	-0.171	-0.26	0.486	0.182	0.138	0.09	0.058	-0.072	0.425	0.431	-0.217	0.085	0.085	1																				
G-CSF	0.82	0.723	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	0.652	1																			
GM-CSF	0.71	0.498	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	1																		
PDGF	0.655	0.723	0.493	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	0.697	1																	
VEGF	0.733	0.777	0.493	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	1																
FGF-b	0.817	0.777	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	0.733	1															
RANTES	0.264	0.174	0.092	0.27	0.046	0.088	0.13	0.332	0.194	0.282	0.219	0.231	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	1														
IL-8	0.483	0.483	0.483	0.483	0.425	0.34	0.117	0.851	0.466	0.681	0.455	0.695	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	-0.033	1												
IP-10	-0.262	-0.364	0.018	-0.251	-0.026	-0.215	0.037	-0.32	-0.133	-0.248	0.285	-0.058	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	0.162	1										
etaxin	0.237	-0.062	0.362	0.253	0.094	0.038	0.436	-0.02	0.357	0.058	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	0.096	0.324	1								
MCP-1	0.496	0.392	0.392	0.392	0.379	0.271	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	0.321	1							
MIP-1a	0.86	0.741	0.741	0.741	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	0.922	1						
MIP-1b	0.164	0.071	0.385	0.238	0.44	0.125	-0.023	0.082	0.261	0.138	0.17	0.158	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	-0.019	1						

图 1b

使用142个测量数据进行计算
略去2个缺少测量数据的实例

相关矩阵		IL-5	IL-12	IL-17	IFN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-b	RANTES	IL-8	IP-10	eotaxin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b
IL-1b	1																											
IL-5	0.474	1																										
IL-12	0.974	0.474	1																									
IL-17	0.376	0.467	0.467	1																								
IFN-g	0.393	0.444	0.397	0.212	1																							
TNF-a	0.27	0.379	0.337	0.325	-0.06	1																						
IL-1ra	0.456	0.456	0.456	0.456	0.456	0.456	1																					
IL-4	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1																				
IL-10	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1																			
IL-13	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1																		
IL-2	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1																	
IL-7	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1																
IL-9	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1															
IL-15	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1														
IL-6	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1													
IL-18	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1												
G-CSF	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1											
GM-CSF	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1										
PDGF	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1									
VEGF	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1								
FGF-b	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1							
RANTES	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1						
IL-8	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1					
IP-10	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1				
eotaxin	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1			
MCP-1	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1		
MIP-1a	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1	
MIP-1b	0.332	0.319	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	1

图 1c

分类表：夜班			
	预测数：有	预测数：无	一致比例
观测数：有	79	11	87.78%
观测数：无	10	79	88.76%
全体			88.27%

图 1d

刚结束(3小时)	IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN-g	TNF-a	IL-1a	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF bb	VEGF	FGF basic	RANTES	IL-8	IP-10	Eotaxin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b	
IL-1b	1	0.287	1	0.313	0.337	0.25	0.411	0.374	0.206	0.425	0.445	0.237	0.418	0.133	0.007	0.141	0.409	-0.05	0.395	-0.03	0.422	0.245	0.264	0.328	0.42			0.141	
IL-5	0.287	1				0.25	0.411				0.425								-0.1	0.3	0.382	-0.28	0.178	-0.01	0.483	0.456	0.264		
IL-12			1	0.398	0.164	0.469	0.401	0.385	0.377	0.425	0.445	0.237	0.418	0.133	0.007	0.141	0.409	-0.05	0.395	-0.03	0.422	0.245	0.264	0.328	0.42			0.141	
IL-17	0.313	0.398	0.398	1	0.466	0.136	0.228	0.281	0.281	0.425	0.445	0.237	0.418	0.133	0.007	0.141	0.409	-0.05	0.395	-0.03	0.422	0.245	0.264	0.328	0.42			0.141	
IFN-g	0.337	0.164	0.164	0.466	1	0.333	0.401	0.385	0.147	0.425	0.445	0.237	0.418	0.133	0.007	0.141	0.409	-0.05	0.395	-0.03	0.422	0.245	0.264	0.328	0.42			0.141	
TNF-a	0.25	0.469	0.136	0.333	0.333	1	0.412	0.15	0.296	0.341	0.425	0.445	0.237	0.418	0.133	0.007	0.141	0.409	-0.05	0.395	-0.03	0.422	0.245	0.264	0.328	0.42		0.141	
IL-1ra	0.411	0.401	0.228	0.228	0.228	0.412	1	0.67	0.195	0.479	0.493	0.377	0.406	0.054	-0.16	-0.063	0.405	-0.11	0.485	0.1	0.485	0.38	0.441	0.229	0.315	0.248	-0.04		
IL-4	0.374	0.385	0.385	0.385	0.385	0.15	0.65	1	0.177	0.356	0.351	0.484	0.269	0.214	-0.19	0.063	0.858	0.692	-0.39	0.25	0.082	-0.62	0.281	0.351	0.214		0.399		
IL-10	0.206	0.377	0.281	0.281	0.281	0.195	0.177	0.177	1	0.474	0.415	0.375	0.269	0.229	0.286	-0.07	0.325	0.267	-0.09	0.71	0.266	-0.15	0.262	0.119	-0.12	0.046	-0.144		
IL-13	0.425	0.665	0.665	0.665	0.665	0.474	0.474	0.474	0.474	1	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	
IL-2	0.445	0.425	0.209	0.209	0.209	0.347	0.347	0.347	0.347	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451	0.451
IL-7	0.237	0.373	0.373	0.373	0.373	0.059	0.377	0.377	0.375	0.375	0.23	1	0.344	0.38	-0.11	0.473	0.473	0.473	-0.21	0.217	0.172	0.469	0.021	0.106	0.173	-0.1	0.231		
IL-9	0.418	0.677	0.677	0.677	0.677	0.469	0.469	0.469	0.469	0.469	0.469	0.344	1	0.436	0.28	-0.03	0.139	0.139	0.027	0.172	0.469	-0.02	0.141	0.269		0.438	0.174		
IL-15	0.133	0.133	0.2	0.167	0.488	0.054	0.16	0.71	0.229	0.229	0.269	0.38	0.436	1	0.7	-0.14	0.756	0.55	-0.6	0.363	0.076	-0.57	0.494	0.031	0.331	0.134	0.259	0.374	
IL-6	0.007	0.167	0.167	0.167	0.167	-0.16	0.16	0.78	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	-0.69	0.392	-0.24	-0.85	0.421	0.106	0.173	-0.1	0.231		
IL-18	0.141	-0.16	-0.07	-0.12	-0.06	-0.063	0.063	0.78	0.078	0.078	-0.19	-0.11	-0.03	-0.14	-0.18	1	-0.21	0.148	-0.05	-0.1	0.082	-0.24	-0.85	0.421	0.106	0.173	-0.1	0.231	
G-CSF	0.409	0.443	0.443	0.443	0.443	0.085	0.085	0.858	0.325	0.325	0.385	0.473	0.473	0.473	0.473	0.473	0.473	0.473	-0.35	0.268	0.205	-0.54	0.153	0.382	0.42		0.354		
GM-CSF	-0.05	0.395	-0.1	0.163	-0.12	-0.37	0.485	-0.39	-0.09	-0.15	0.215	-0.21	0.027	-0.6	-0.69	-0.69	-0.35	-0.52	-0.52	1	-0.35	0.042	-0.63	0.21	0.021	-0.14	0.278	0.291	
PDGF bb	-0.03	0.3	0.429	0.33	0.213	0.1	0.15	0.25	0.317	0.363	0.363	0.217	0.172	0.363	0.392	0.392	0.392	0.392	-0.35	1	0.228	-0.35	0.341	0.288	-0.15	-0.13	0.031	0.287	
VEGF	0.422	0.382	0.429	0.485	0.196	0.065	-0.03	0.082	0.266	0.412	0.412	-0.469	0.076	0.076	-0.24	-0.1	0.205	0.042	0.228	1	0.228	1	0.484	0.414	-0	0.478	-0.09		
FGF basic	0.245	-0.28	0.055	-0.32	-0.33	0.485	-0.29	-0.62	-0.15	-0.33	0.14	-0.58	-0.02	-0.57	-0.85	0.082	-0.54	-0.63	0.858	-0.35	0.484	1	0.18	0.087	-0.11	0.277	-0.04	-0.39	
RANTES	0.264	0.439	0.439	0.439	0.439	0.38	0.331	0.331	0.262	0.262	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	-0.05	0.341	-0.18	-0.18	1	0.209	0.312		0.193		
IL-8	0.328	0.178	0.398	0.265	0.209	0.441	0.249	0.281	0.119	0.321	0.301	0.212	0.141	0.031	0.106	0.036	0.153	0.21	0.142	0.288	0.414	0.087	1	0.022	0.147	0.477	0.256		
IP-10	0.42	-0.01	0.219	-0.03	0.454	0.229	0.498	0.351	-0.12	0.141	0.161	0.042	0.269	0.331	0.173	0.124	0.382	0.021	-0.16	-0.15	-0	-0.11	0.209	0.022	1	0.377	0.178	0.056	
Eotaxin	0.483	0.311	0.311	0.311	0.311	0.315	0.167	0.214	0.046	0.387	0.204	0.154	0.2	0.134	-0.1	0.039	0.42	-0.14	0.298	-0.13	0.478	0.277	0.312	0.147	0.377	1	0.466	-0.03	
MCP-1	0.456	0.32	0.32	0.32	0.32	0.361	0.248	0.228	-0	0.201	0.292	0.438	0.259	0.231	0.202	0.202	0.278	0.168	0.168	0.031	-0.04	-0.04	0.477	0.178	0.466	1	0.208		
MIP-1a	0.141	0.264	0.133	0.236	0.317	-0.04	0.323	0.399	0.144	0.129	0.104	0.156	0.174	0.374	-0.18	-0.18	0.354	0.291	-0.43	0.287	-0.09	-0.39	0.193	0.256	0.056	-0.03	0.208	1	
MIP-1b																													

图 2b

结束后3小时		相关矩阵																												
	IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF-bb	VEGF	FGF basic	RANTES	IL-8	IP-10	Eotaxin	MCP-1	MP-1a	MP-1b		
IL-1b	1	0.295		0.244		0.41	0.378	0.277	0.393	0.296	0.655	0.33	0.489	0.268	0.011	-0.26	0.329	0.167	0.442	0.147	0.264	0.293	0.3	0.418	0.124	0.213	0.298	0.257		
IL-5	0.295	1				0.41	0.448	0.363	0.485	0.9	0.716	0.742	0.696	0.3	0.378	-0.16	-0.06	0.777	0.349	-0.27	0.34	-0.14	0.477	0.439	0.077	0.21	0.292	0.271		
IL-12			1			0.41	0.456	0.307			0.336		0.268	0.474		-0.08		0.397	-0.32	0.443	0.443	-0.45	0.655	0.439	0.077	0.06				
IL-17	0.244		0.456	1		0.41	0.39	0.194			0.356	0.461	0.268	0.474		-0.19		0.674	-0.17	0.471	0.404	-0.32	0.486	0.396	0.264	0.196	0.228	0.472		
IFN-g			0.307	0.39	1	0.236	0.65	0.269	0.269	0.269	0.356	0.415	0.481	0.253	0.159	0.069	0.362	-0.16	0.222	0.265	0.407	0.14	0.315	0.385	0.398	0.118	0.318			
TNF-a	0.41	0.41	0.456	0.307	0.236	1	0.355	0.334	0.482	0.394	0.492	0.496	0.496	0.253	0.159	0.069	0.362	-0.16	0.222	0.265	0.407	0.14	0.315	0.385	0.398	0.118	0.318			
IL-1ra	0.378		0.448	0.363	0.355	0.334	1	0.246	0.246	0.246	0.492	0.496	0.496	0.253	0.159	0.069	0.362	-0.16	0.222	0.265	0.407	0.14	0.315	0.385	0.398	0.118	0.318			
IL-4	0.277		0.363		0.334	0.334	0.246	1	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	
IL-10	0.393	0.485	0.456	0.307	0.269	0.482	0.246	0.491	1	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	
IL-13	0.296	0.9	0.66			0.394		0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	
IL-2	0.655	0.716	0.336	0.336	0.336	0.336	0.492	0.491	0.491	0.491	1	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	
IL-7	0.33	0.716			0.356	0.415	0.496	0.491	0.491	0.491	0.722	1	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	
IL-9	0.489	0.696			0.461	0.481	0.496	0.491	0.491	0.491	0.722	0.722	1	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	
IL-15	0.268	0.474	0.3	0.474	0.474	0.253	0.72	0.872	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	0.417	
IL-6	0.011	0.753	0.378		0.159	0.159	0.72	0.72	0.435	0.435	0.382	0.712	0.298	0.768	1	0.004	0.824	0.356	-0.71	0.356	-0.15	-0.88	0.243	0.189	0.245	-0.2	0.162			
IL-18	-0.26	-0.06	-0.16	-0.08	-0.19	0.069	-0.21	-0.01	0.083	-0.07	-0.07	0.002	-0.1	-0.07	0.004	1	-0.01	-0.1	0.029	0.034	-0.22	-0.03	-0.14	-0.08	-0.06	-0.09	0.029	-0.12		
G-CSF	0.329	0.777				0.362	0.844	0.844	0.287	0.815	0.682	0.803	0.495	0.782	0.824	0.001	1		-0.42	0.243	-0.67	-0.74	0.402	0.33	0.114	0.307	0.477			
GM-CSF	0.167	0.349	0.072	0.397	0.671	-0.16	0.25	0.679	0.287	0.466	0.311	0.385	0.452	0.679	0.356	-0.1	1		-0.16	0.241	0.369	-0.41	0.344	0.173	0.102	0.358	0.357	0.224		
PDGF-bb	0.442	-0.27	-0.02	-0.32	-0.17	0.222	-0.46	-0.39	-0.15	-0.31	0.122	-0.28	0.03	-0.53	-0.71	0.029	-0.42	1		-0.46	0.406	0.852	-0.32	0.106	-0.15	0.401	0.01	-0.42		
VEGF	0.147		0.443	0.471	0.265	0.41	0.41	0.41	0.41	0.41	0.403	0.414	0.336	0.218	0.218	0.034	0.241	0.241	1	0.17	0.17	-0.49	0.428	0.261	0.046	-0.14	-0.03	0.44		
FGF basic	0.264	0.34	0.34	0.443	0.404	0.407	0.152	0.308	0.182	0.412	0.164	0.164	0.164	0.218	-0.15	-0.22	0.243	0.369	0.406	0.17	1	0.17	0.49	0.269	0.195	0.195	0.121			
RANTES	0.293	-0.5	-0.14	-0.45	-0.32	0.14	-0.44	-0.67	-0.3	-0.5	-0.1	-0.59	-0.11	-0.66	-0.88	-0.03	-0.67	-0.41	0.852	-0.49	0.269	1	-0.44	0.038	-0.14	0.324	-0.09	-0.45		
IL-8	0.3	0.655	0.477		0.486	0.315	0.666	0.195	0.195	0.708	0.449	0.449	0.449	0.449	0.449	0.449	0.449	0.449	0.449	-0.49	0.269	0.44	1	0.347	0.17	0.433	0.289			
IP-10		0.418		0.439	0.396	0.385	0.474	0.32	0.235	0.431	0.468	0.357	0.42	0.243	0.189	-0.08	0.402	0.173	0.106	0.261	0.038	0.038	1	0.15	0.3	0.372	0.359			
Eotaxin	0.377	0.124	0.21	0.077	0.264	0.308	0.423	0.3	0.166	0.354	0.328	0.336	0.482	0.219	0.219	-0.2	-0.09	0.114	0.358	0.401	-0.14	-0.14	0.347	0.15	1	0.348	0.202	0.201		
MCP-1		0.213	0.292	0.06	0.196	0.398	0.053	0.262	0.319	0.258	0.482	0.219	0.333	0.219	-0.2	-0.09	0.114	0.358	0.401	-0.14	-0.14	0.347	0.15	1	0.348	0.202	0.201	0.045		
MP-1a	0.298	0.318	0.271		0.228	0.118	-0	0.45	0.256	0.39	0.315	0.178	0.37	0.318	0.162	0.029	0.307	0.357	0.01	-0.03	-0.03	-0.09	0.433	0.372	0.202	1	0.286			
MP-1b	0.257	0.49	0.324		0.472	0.318		0.349	0.436	0.321	0.361	0.346	0.346	0.346	0.346	0.346	0.346	0.346	0.346	-0.42	0.44	0.121	0.44	0.289	0.359	0.201	0.045	0.286	1	

图 2c

分类表: 克雷珀林			
	预测数: 1 小时	预测数: 3 小时	一致比例
观测数: 1 小时	29	0	100.00%
观测数: 3 小时	0	29	100.00%
全体			100.00%

图 2d

分类表: 克雷珀林			
	预测数: 刚后	预测数: 经过	一致比例
观测数: 刚结束后	23	6	79.31%
观测数: 经过 3 小时	5	24	82.76%
全体			81.03%

图 2e

IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF bb	VEGF	FGF basic	RANTES	IL-8	IP-10	Eotaxin	MCP-1	MP-1a	MP-1b	
1	0.77	1	1	1	0.271	0.385	0.408	0.296	0.409	0.409	0.271	0.284	0.284	0.284	0.168	0.637	0.637	0.338	0.109	0.478	0.499	0.389	0.248	0.434	0.478	0.456	0.298	
0.45	1	0.418	0.416	0.339	0.385	0.408	0.296	0.409	0.409	0.409	0.188	0.474	0.474	0.474	-0.119	0.689	0.689	0.338	0.109	0.478	0.221	0.321	0.206	0.209	0.236	0.261	0.204	
0.439	0.416	1	0.418	0.409	0.323	0.408	0.296	0.421	0.421	0.421	0.354	0.404	0.404	0.404	-0.362	0.453	0.453	0.338	0.134	0.37	0.071	0.468	0.203	0.065	0.305	0.163	0.204	
0.655	0.339	0.339	0.409	1	1	0.275	0.447	0.32	0.474	0.302	0.2	0.458	0.315	0.24	-0.247	0.446	0.446	0.338	0.139	0.476	-0.003	0.383	0.368	0.212	0.274	0.435	0.41	
0.271	0.385	0.323	0.323	0.323	0.275	1	0.447	0.359	0.311	0.693	0.458	0.315	0.429	0.24	-0.51	0.374	0.374	0.338	0.139	0.476	0.255	0.368	0.212	0.352	0.234	0.378	0.378	
0.408	0.296	0.074	0.074	0.074	0.275	1	0.447	0.359	0.311	0.693	0.422	0.315	0.429	0.24	-0.51	0.374	0.374	0.338	0.139	0.476	-0.085	0.443	0.136	0.352	-0.144	0.399	0.399	
0.655	0.339	0.339	0.409	1	0.447	0.447	1	0.404	0.765	0.673	0.432	0.472	0.472	0.472	-0.146	0.409	0.409	0.464	0.123	0.197	0.303	0.357	0.271	0.374	0.053	0.156	0.156	
0.369	0.44	0.219	0.32	0.32	0.447	0.447	1	0.404	0.765	0.673	0.432	0.472	0.472	-0.146	0.409	0.409	0.464	0.123	0.197	0.303	0.357	0.271	0.374	0.053	0.156	0.156		
0.409	0.311	0.693	0.474	0.474	0.311	0.311	0.311	0.693	0.693	1	0.442	0.41	0.41	0.221	-0.08	0.487	0.487	0.116	0.87	-0.023	0.022	0.248	0.145	0.01	0.328	0.002	0.302	
0.192	0.302	0.302	0.302	0.302	0.311	0.311	0.311	0.693	0.693	1	0.442	0.41	0.41	0.221	-0.08	0.487	0.487	0.116	0.87	-0.023	0.022	0.248	0.145	0.01	0.328	0.002	0.302	
0.271	0.188	0.354	0.198	0.2	0.458	0.422	0.432	0.442	0.442	0.442	1	0.387	0.407	0.139	0.086	0.368	0.223	0.185	0.362	0.173	0.155	0.165	0.312	0.226	0.277	0.016	0.292	0.292
0.284	0.474	0.404	0.09	0.315	0.315	0.315	0.472	0.387	0.41	0.387	0.106	0.106	0.469	1	0.253	0.692	0.692	0.359	0.125	0.277	0.289	0.092	0.413	0.216	0.355	0.355	0.355	
0.736	0.784	0.378	0.409	0.518	0.24	0.871	0.425	0.266	0.221	0.404	0.139	0.139	0.469	1	-0.095	0.347	0.415	0.378	0.03	0.23	0.412	0.181	0.254	0.371	0.219	0.233	0.233	
0.486	0.226	0.134	0.134	0.134	-0.51	-0.156	-0.146	-0.163	-0.08	-0.309	-0.106	0.086	-0.253	-0.095	1	-0.187	-0.147	0.034	-0.004	-0.016	-0.002	-0.148	0.273	-0.292	-0.31	0.089	-0.116	
-0.168	-0.119	-0.362	-0.023	-0.247	-0.51	-0.156	-0.146	-0.163	-0.08	-0.309	-0.106	0.086	-0.253	-0.095	1	-0.187	-0.147	0.034	-0.004	-0.016	-0.002	-0.148	0.273	-0.292	-0.31	0.089	-0.116	
0.678	0.689	0.453	0.453	0.453	0.301	0.301	0.453	0.409	0.699	0.699	0.326	0.368	0.784	0.347	-0.187	1	0.768	0.305	0.168	0.151	0.439	0.091	0.365	0.497	0.19	0.156	0.156	
0.413	0.446	0.413	0.446	0.446	0.374	0.399	0.374	0.409	0.699	0.699	0.326	0.368	0.784	0.347	-0.187	1	0.768	0.305	0.168	0.151	0.439	0.091	0.365	0.497	0.19	0.156	0.156	
0.338	0.134	0.015	0.338	0.338	0.374	0.399	0.374	0.409	0.699	0.699	0.326	0.368	0.784	0.347	-0.187	1	0.768	0.305	0.168	0.151	0.439	0.091	0.365	0.497	0.19	0.156	0.156	
0.011	0.109	-0.006	0.139	0.38	0.374	0.399	0.374	0.409	0.699	0.699	0.326	0.368	0.784	0.347	-0.187	1	0.768	0.305	0.168	0.151	0.439	0.091	0.365	0.497	0.19	0.156	0.156	
0.478	0.37	0.894	0.476	0.368	0.443	0.291	0.464	0.075	0.116	0.255	0.178	0.185	0.359	0.378	0.034	0.305	0.297	1	-0.039	0.172	0.928	0.315	0.181	0.346	0.42	0.263	0.161	
0.499	0.221	0.071	-0.003	0.255	-0.085	0.414	0.303	0.022	-0.023	0.127	0.048	0.155	0.277	0.412	-0.002	0.151	0.257	0.928	1	0.026	-0.071	0.053	0.075	-0.147	0.14	-0.121	0.178	
0.389	0.321	0.468	0.781	0.368	0.443	0.291	0.464	0.075	0.116	0.255	0.178	0.185	0.359	0.378	0.034	0.305	0.297	1	-0.039	0.172	0.928	0.315	0.181	0.346	0.42	0.263	0.161	
0.248	0.206	0.203	0.434	0.212	0.136	0.353	0.357	0.145	0.357	0.107	0.331	0.312	0.092	0.254	0.273	0.091	0.221	0.181	0.075	0.391	0.131	0.131	0.131	0.195	0.224	0.133	0.312	
0.434	0.209	0.065	0.085	0.352	0.352	0.352	0.271	0.01	0.061	0.357	0.112	0.226	0.413	0.226	-0.292	0.365	0.479	0.346	-0.147	0.168	0.356	0.294	0.195	1	-0.029	0.032	0.032	
0.478	0.305	0.274	0.374	0.374	0.374	0.374	0.271	0.01	0.061	0.357	0.112	0.226	0.413	0.226	-0.292	0.365	0.479	0.346	-0.147	0.168	0.356	0.294	0.195	1	-0.029	0.032	0.032	
0.456	0.236	0.163	0.053	0.234	-0.144	0.053	0.332	0.002	0.18	0.106	-0.09	0.016	0.216	0.219	0.089	0.19	0.259	0.263	-0.121	-0.713	0.307	0.465	0.224	1	0.027	0.486	0.486	
0.298	0.261	0.204	0.41	0.378	0.399	0.156	0.393	0.302	0.488	0.168	0.246	0.292	0.355	0.233	-0.116	0.156	0.059	0.161	0.178	0.451	0.12	0.417	0.312	0.032	0.486	0.304	1	1

平板运动 1 小时

图 2f

	IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF bb	VEGF	FGF basic	RANTES	IL-8	IP-10	Eotaxin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b
IL-1b	1				0.695			0.698	0.428	0.679	0.476	0.498	0.072	0.79	0.419	0.003	0.758	0.734		0.116	0.083	0.479	0.253	0.38	0.351		0.414	
IL-5		1				0.798	0.417	0.899	0.469	0.789	0.476		0.424	0.753	0.259	-0.006		0.712	0.48	0.265		0.324	0.494	0.402	0.219	0.372	0.444	0.352
IL-12		0.66	1		0.46	0.309	0.285		0.671	0.783		0.466	0.264		0.346	-0.168			0.383	0.425	0.454	0.268	0.242	0.305	0.195	0.41	0.486	0.371
IL-17		0.46	0.46	1	0.478	0.443	0.115		0.233	0.483	0.325	0.391	0.316	0.457	0.182	0.016	0.403	0.443	0.153	0.145	0.886	0.085	0.262	-0.011	0.18	0.86	0.473	
IFN- γ	0.695		0.309	1	0.468	0.468	0.715		0.305	0.381	0.319	0.283	0.106	0.781		-0.236	0.401		0.306	0.202		0.264	0.401	0.144		0.345	0.373	0.379
TNF- α		0.798	0.309	0.468	1	0.434	0.715		0.832	0.832		0.692	0.258	0.699	0.354	-0.055	0.668		0.399	0.26	0.487	0.244	0.293	0.437	0.228	0.419	0.366	
IL-1ra		0.417	0.285	0.115	0.434	1	0.434	0.482	0.482	0.407	0.384	0.288	0.109	0.705	0.459	-0.129	0.315	0.385	0.483	0.191	0.239		0.249	0.327		0.35	0.206	0.275
IL-4	0.698	0.899	0.482	0.482	0.743	0.482	1	0.377	0.375	0.4	0.4	0.449	0.043	0.384	0.48	-0.005	0.388	0.447	0.188	0.669	0.27	0.159	0.121	0.047	0.065	0.312	0.192	0.371
IL-10	0.428	0.469	0.671	0.233	0.305		0.377	1	0.449	0.4	0.4	0.449	0.043	0.384	0.48	-0.005	0.388	0.447	0.188	0.669	0.27	0.159	0.121	0.047	0.065	0.312	0.192	0.371
IL-13	0.679	0.789	0.781	0.483	0.381	0.832	0.407	0.758	1	0.4	0.4	0.449	0.043	0.384	0.48	-0.005	0.388	0.447	0.188	0.669	0.27	0.159	0.121	0.047	0.065	0.312	0.192	0.371
IL-2	0.498	0.476	0.466	0.325	0.319	0.384	0.384	0.4	0.449	0.4	1	1	0.361	0.477	0.359	0.163	0.406	0.406	0.285	0.3	0.46	0.205	0.17	0.433	0.659	0.262	0.292	
IL-7	0.498	0.476	0.466	0.325	0.319	0.384	0.384	0.4	0.449	0.4	1	1	0.361	0.477	0.359	0.163	0.406	0.406	0.285	0.3	0.46	0.205	0.17	0.433	0.659	0.262	0.292	
IL-9	0.072	0.424	0.264	0.316	0.106	0.258	0.109	0.317	0.043	0.178	0.361	0.481	1	0.227	0.18	-0.147	0.052	0.026	0.131	0.318	0.214	0.042	0.468	0.094	0.098	0.273	0.176	0.205
IL-15	0.79	0.734	0.457	0.781	0.679	0.705	0.715	0.384	0.384	0.477	0.477	0.481	0.227	1	0.39	-0.181	0.667	0.657	0.091	0.137		0.419	0.357	0.373	0.418		0.441	
IL-6	0.419	0.259	0.346	0.182	0.354	0.459	0.289	0.48	0.244	0.424	0.4	0.359	0.18	0.39	1	-0.343	0.345	0.35	0.058	0.231	0.306	0.032	0.453	-0.061	0.494	0.673	0.03	0.348
IL-18	0.003	-0.006	-0.168	0.016	-0.236	-0.055	-0.129	-0.04	-0.005	0.149	-0.154	0.163	-0.147	-0.181	-0.343	1	-0.042	0.035	0.067	0.042	0.083	0.015	0.012	0.339	-0.392	-0.102	0.076	0.078
G-CSF	0.758	0.734	0.457	0.781	0.679	0.705	0.715	0.384	0.384	0.477	0.477	0.481	0.227	1	0.39	-0.181	0.667	0.657	0.091	0.137		0.419	0.357	0.373	0.418		0.441	
GM-CSF	0.758	0.734	0.457	0.781	0.679	0.705	0.715	0.384	0.384	0.477	0.477	0.481	0.227	1	0.39	-0.181	0.667	0.657	0.091	0.137		0.419	0.357	0.373	0.418		0.441	
PDGF bb		0.48	0.383	0.153	0.306	0.399	0.483	0.188	0.467	0.321	0.207	0.285	0.318	0.091	0.058	0.067	0.486		1	-0.058	0.296	0.873	0.341	0.232	0.389	0.376	0.405	0.218
VEGF	0.116	0.265	0.425	0.145	0.202	0.26	0.191	0.178	0.669	0.229	0.207	0.3	0.318	0.091	0.231	0.042	-0.056	0.137	-0.058	1	0.188	-0.058	0.021	-0.011	0.027	0.113	-0.009	0.136
FGF basic	0.683	0.454	0.454	0.886	0.401	0.487	0.239	0.361	0.27	0.27	0.444	0.46	0.214	0.468	0.4	0.453	0.012	0.295	0.438	0.341	0.021	0.247	1	0.252	0.283		0.47	
RANTES	0.479	0.324	0.268	0.085	0.264	0.244	0.249	0.419	0.159	0.323	0.205	0.032	0.042	0.468	0.4	0.453	0.012	0.295	0.438	0.341	0.021	0.247	1	0.252	0.283		0.47	
IL-8		0.494	0.242	0.401	0.293	0.249	0.249	0.419	0.159	0.323	0.205	0.032	0.042	0.468	0.4	0.453	0.012	0.295	0.438	0.341	0.021	0.247	1	0.252	0.283		0.47	
IP-10	0.253	0.402	0.305	0.262	0.144	0.437	0.327	0.357	0.047	0.352	0.17	0.386	0.094	0.188	-0.061	0.339	0.166	0.253	0.232	-0.011	0.301	0.183	0.252	1	0.148	0.249	0.318	0.289
Eotaxin	0.38	0.219	0.195	-0.011	0.228	0.228	0.228	0.373	0.065	0.126	0.433	0.164	0.098	0.472	0.494	-0.392	0.319	0.334	0.389	0.027	0.167	0.375	0.283	0.148	1		0.062	0.032
MCP-1	0.351	0.372	0.41	0.18	0.345	0.419	0.35	0.418	0.312	0.297	0.653	0.435	0.273	0.338	0.653	-0.102	0.437	0.458	0.376	0.113	0.341	0.305	0.249	0.249	1	0.17	0.391	
MIP-1a		0.444	0.486	0.86	0.373	0.366	0.206	0.192	0.496	0.262	0.25	0.176	0.488	0.03	0.076	0.477	0.432	0.405	-0.009	0.743	0.355	0.318	0.062	0.17	1	0.47		
MIP-1b	0.414	0.352	0.371	0.473	0.379	0.275	0.441	0.371	0.411	0.292	0.48	0.205	0.425	0.348	0.078	0.272	0.223	0.218	0.136	0.136	0.497	0.089	0.47	0.289	0.032	0.391	0.47	1

平板
运动
3小时

图 2g

	IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IRN-g	TNF-a	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	C-CSF	GM-CSF	PDGFbb	VEGF	FGFbasic	RANTES	IL-8	IP-10	Enasin	MCP-1	MIP-1a	MIP-1b
IL-1b	1	0.659	0.462	0.462	0.437	0.437	0.437	0.437	0.311	0.491	0.464	0.189	0.288	0.287	0.659	-0.057	0.658	0.658	0.658	0.057	0.057	0.427	0.409	0.436	0.354	0.495		0.255
IL-5	0.659	1	0.691	0.691	0.403	0.403	0.403	0.403	0.311	0.491	0.464	0.413	0.288	0.287	0.659	-0.057	0.658	0.658	0.658	0.057	0.057	0.193	0.412	0.346	0.191	0.419	0.419	0.283
IL-12	0.462	0.691	1	0.362	0.299	0.299	0.299	0.299	0.311	0.491	0.464	0.36	0.316	0.382	0.087	-0.003	0.449	0.449	0.168	0.462	0.228	0.008	0.288	0.243	0.077	0.475	0.455	0.17
IL-17	0.462	0.691	0.362	1	0.334	0.321	0.321	0.321	0.189	0.421	0.365	0.305	0.316	0.382	0.087	-0.003	0.452	0.452	0.171	-0.074	0.819	0.035	0.742	0.419	0.045	0.255	0.753	0.388
IRN-g	0.334	0.321	0.334	0.321	1	0.491	0.491	0.491	0.069	0.421	0.299	-0.06	0.398	0.294	0.366	-0.093	0.366	0.366	0.469	-0.092	0.427	0.391	0.12	0.282	0.431	0.482	0.424	0.203
TNF-a	0.491	0.491	0.491	0.491	0.491	1	0.491	0.491	0.407	0.407	0.43	0.43	0.366	0.366	0.476	-0.202	0.453	0.453	0.267	0.187	0.34	0.085	0.262	0.326	0.331	0.369	0.369	0.23
IL-1ra	0.437	0.403	0.299	0.299	0.491	0.491	1	0.487	0.207	0.369	0.157	0.157	0.376	0.31	0.795	-0.238	0.26	0.425	0.326	0.124	0.136	0.398	0.235	0.305	0.305	0.136	0.183	0.183
IL-4	0.437	0.403	0.299	0.299	0.491	0.491	0.487	1	0.289	0.278	0.398	0.398	0.658	0.395	0.474	-0.069	0.484	0.36	0.452	0.078	0.472	0.209	0.461	0.466	0.293	0.409	0.409	0.302
IL-10	0.311	0.491	0.491	0.189	0.069	0.407	0.207	0.289	1	0.372	0.372	0.422	0.226	0.468	0.313	-0.383	0.484	0.36	-0.032	0.861	0.219	-0.115	0.191	0.041	-0.076	0.23	0.121	0.179
IL-13	0.491	0.491	0.491	0.421	0.421	0.369	0.369	0.369	0.372	1	0.422	0.422	0.203	0.322	0.421	-0.151	0.722	0.226	0.226	0.475	0.475	0.019	0.441	0.275	0.046	0.467	0.187	0.216
IL-2	0.464	0.464	0.464	0.365	0.299	0.369	0.369	0.369	0.372	0.372	1	0.422	0.295	0.322	0.421	-0.151	0.722	0.186	0.186	0.216	0.387	0.053	0.488	0.284	0.358	0.202	0.202	0.173
IL-7	0.189	0.413	0.36	0.305	0.316	0.398	0.376	0.398	0.226	0.422	0.422	1	0.203	0.203	0.105	-0.268	0.48	0.257	-0.027	0.469	0.329	-0.23	0.47	0.117	0.016	0.161	-0.005	0.025
IL-9	0.288	0.288	0.288	0.316	0.398	0.398	0.398	0.398	0.226	0.422	0.422	0.203	1	0.295	0.339	-0.041	0.475	0.249	0.258	0.099	0.187	0.12	0.26	0.13	0.181	0.383	0.241	0.15
IL-15	0.287	0.287	0.287	0.382	0.398	0.398	0.398	0.398	0.226	0.422	0.422	0.295	0.295	0.295	0.351	-0.374	0.659	0.49	0.238	0.307	0.174	0.174	0.286	0.316	0.167	0.167	0.138	0.138
IL-6	0.659	0.659	0.659	0.659	0.476	0.476	0.476	0.476	0.484	0.484	0.322	0.105	0.339	0.351	1	-0.296	0.496	0.391	0.391	0.16	0.246	0.416	0.286	0.316	0.574	0.133	0.276	0.276
IL-18	-0.057	-0.181	-0.31	-0.003	-0.093	-0.202	-0.238	-0.069	-0.383	-0.151	-0.309	-0.268	-0.041	-0.374	-0.296	1	-0.244	0.056	0.001	-0.31	-0.125	-0.02	-0.135	0.077	-0.229	-0.179	0.095	-0.147
G-CSF	0.495	0.495	0.449	0.449	0.453	0.453	0.26	0.26	0.484	0.484	0.48	0.48	0.475	0.496	0.496	0.496	1	0.677	0.217	0.292	0.029	0.029	0.104	0.104	0.323	0.38	0.299	0.066
GM-CSF	0.449	0.449	0.449	0.452	0.495	0.495	0.425	0.425	0.36	0.36	0.257	0.257	0.249	0.49	0.49	0.056	0.677	1	0.406	0.177	0.48	0.316	0.287	0.439	0.349	0.349	0.031	0.031
PDGFbb	0.389	0.168	0.171	0.171	0.469	0.267	0.326	0.452	-0.052	0.226	0.186	-0.027	0.258	0.238	0.391	0.001	0.217	0.406	1	-0.2	0.232	0.858	0.236	0.273	0.236	0.434	0.289	0.177
VEGF	0.057	0.276	0.462	-0.074	-0.092	0.187	0.124	0.078	0.861	0.861	0.216	0.469	0.099	0.307	0.16	-0.31	0.292	0.177	-0.2	1	0.048	-0.217	0.023	-0.037	-0.147	0.077	-0.135	0.062
FGFbasic	0.228	0.819	0.228	0.819	0.427	0.34	0.136	0.472	0.219	0.475	0.387	0.329	0.187	0.473	0.246	-0.125	0.48	0.48	0.232	0.048	1	0.103	0.75	0.424	0.219	0.272	0.373	0.373
RANTES	0.427	0.193	0.008	0.035	0.391	0.085	0.398	0.209	-0.115	0.019	0.053	-0.23	0.12	0.174	0.416	-0.02	0.029	0.316	0.858	-0.217	0.103	1	0.203	0.223	0.321	0.411	0.207	0.111
IL-8	0.409	0.412	0.288	0.712	0.12	0.262	0.235	0.461	0.191	0.441	0.488	0.47	0.26	0.286	-0.135	0.286	0.135	0.236	0.023	0.75	0.203	0.203	1	0.463	0.313	0.409	0.417	0.332
IP-10	0.436	0.346	0.243	0.419	0.282	0.326	0.305	0.466	0.041	0.275	0.284	0.117	0.13	-0.05	0.316	0.077	0.104	0.287	0.273	-0.037	0.424	0.223	0.463	1	0.148	0.305	0.445	0.445
Enasin	0.354	0.191	0.077	0.045	0.431	0.331	0.331	0.293	-0.076	0.046	0.358	0.016	0.181	0.251	-0.229	0.323	0.439	0.236	0.439	0.236	0.424	0.321	0.313	0.148	1	0.351	0.125	-0.002
MCP-1	0.495	0.495	0.475	0.255	0.482	0.482	0.482	0.482	0.23	0.467	0.161	0.161	0.383	0.167	0.691	-0.179	0.38	0.434	0.434	0.077	0.272	0.411	0.409	0.305	0.351	1	0.378	0.34
MIP-1a	0.419	0.419	0.419	0.455	0.424	0.369	0.136	0.409	0.121	0.187	0.202	-0.005	0.241	0.032	0.133	0.095	0.299	0.349	0.289	-0.135	0.207	0.207	0.417	0.445	0.125	0.378	1	0.387
MIP-1b	0.255	0.283	0.17	0.388	0.203	0.23	0.183	0.302	0.179	0.216	0.173	0.025	0.15	0.138	0.276	-0.147	0.066	0.031	0.177	0.062	0.373	0.111	0.332	-0.002	0.34	0.387	1	0.387

平板运动结束后3小时

图 2h

分类表：平板运动 1 小时			
	预测数：有	预测数：无	一致比例
观测数：有	24	4	85.71%
观测数：无	3	25	89.29%
全体			87.50%

图 2i

分类表：平板运动			
	预测数：刚后	预测数：第 2 天	一致比例
观测数：刚结束后	28	0	100.00%
观测数：第 2 天	0	28	100.00%
全体			100.00%

图 2j

分类表			
	预测数： 克雷珀林 1 小时	预测数： 平板运动 1 小时	一致比例
观测数：克雷珀林 1 小时	29	0	100.00%
观测数：平板运动 1 小时	0	28	100.00%
全体			100.00%

图 2k

分类表			
	预测数: 克雷珀林 3 小时	预测数: 平板运动 3 小时	一致比例
观测数: 克雷珀林 3 小时	29	0	100.00%
观测数: 平板运动 3 小时	0	28	100.00%
全体			100%

图 21

分类表			
	预测数: 克雷珀林 恢复	预测数: 平板运 动恢复	一致比例
观测数: 克雷珀林恢复	29	0	100.00%
观测数: 平板运动恢复	0	28	100.00%
全体			100.00%

图 2m

分类表			
	预测数: 克雷珀林第 2 天	预测数: 平板运动第 2 天	一致比例
观测数: 克雷珀林第 2 天	29	0	100.00%
观测数: 平板运动第 2 天	0	28	100.00%
全体			100.00%

图 2n

相关矩阵		IL-5	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-6	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-6	RANTES	IL-8	IP-10	Eotaxin	MCP-1	MP-1a	MP-1b	
IL-1 β	1	0.453	0.328	0.277	0.813	0.484	0.497	0.39	0.369	0.491	0.943	0.745	0.403	0.683	0.806	0.327	0.823	0.445	0.461	0.372	-0.26	0.228	-0.26	0.819	0.87	0.305	0.008		
IL-5	0.453	1	0.492	0.262	0.184	0.384	0.877	0.369	0.388	0.491	0.943	0.745	0.389	0.668	0.605	0.119	0.317	0.36	0.445	0.461	0.372	-0.08	0.478	-0.12	0.493	0.077			
IL-12	0.328	0.492	1	0.945	0.331	0.384	0.877	0.369	0.388	0.491	0.943	0.745	0.389	0.668	0.605	0.119	0.317	0.36	0.445	0.461	0.372	-0.08	0.478	-0.12	0.493	0.077			
IL-17	0.277	0.262	0.945	1	0.318	0.37	0.844	0.369	0.388	0.491	0.943	0.745	0.389	0.668	0.605	0.119	0.317	0.36	0.445	0.461	0.372	-0.08	0.478	-0.12	0.493	0.077			
IFN- γ	0.813	0.262	0.331	0.318	1	0.81	0.818	0.949	0.859	0.859	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
TNF- α	0.484	0.184	0.384	0.37	0.81	1	0.982	0.809	0.859	0.859	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-1ra	0.497	0.384	0.384	0.37	0.818	0.982	1	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-4	0.497	0.384	0.384	0.37	0.818	0.982	0.859	1	0.859	0.859	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-10	0.369	0.388	0.388	0.37	0.818	0.982	0.859	0.859	1	0.859	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-13	0.39	0.491	0.491	0.37	0.818	0.982	0.859	0.859	0.859	1	0.859	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-2	0.943	0.745	0.745	0.745	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	1	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07		
IL-7	0.745	0.745	0.745	0.745	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	1	0.859	0.224	0.79	0.71	0.237	0.907	0.422	0.482	0.345	0.372	0.055	0.376	-0.08	0.247	0.395	-0.07	
IL-9	0.403	0.389	0.389	0.389	0.224	0.242	0.434	0.466	0.434	0.466	0.434	0.466	1	0.464	0.272	0.435	0.435	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
IL-15	0.683	0.668	0.668	0.668	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.466	1	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
IL-6	0.806	0.767	0.767	0.767	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.722	0.466	0.464	1	0.187	0.297	0.352	0.076	0.072	0.072	-0.33	0.201	-0.09	0.161	0.099	0.19		
IL-18	0.327	0.119	0.119	0.119	0.237	0.068	0.314	0.314	0.314	0.314	0.314	0.314	0.176	0.491	0.263	1	0.187	0.297	0.352	0.076	0.072	-0.33	0.201	-0.09	0.161	0.099	0.19		
G-CSF	0.461	0.372	0.372	0.372	0.818	0.982	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.859	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
GM-CSF	0.823	0.36	0.36	0.36	0.907	0.422	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	0.434	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
PDGF	0.445	0.461	0.461	0.461	0.422	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
VEGF	0.461	0.372	0.372	0.372	0.422	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
FGF-6	0.372	0.372	0.372	0.372	0.422	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.462	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
RANTES	-0.26	-0.08	-0.08	-0.08	-0.22	-0.055	-0.23	0.052	-0.18	-0.03	-0.23	-0.23	0.149	0.091	-0.08	-0.33	-0.34	-0.12	0.081	0.113	0.067	-0.34	0.249	-0.26	0.406	0.338	0.497	0.145	
IL-8	0.228	0.478	0.478	0.478	0.276	0.376	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.468	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
IP-10	-0.26	-0.12	-0.12	-0.12	-0.18	-0.08	-0.24	-0.06	-0.14	-0.12	-0.29	-0.24	-0.08	-0.07	-0.23	-0.09	-0.34	-0.12	0.081	0.113	0.067	-0.34	0.249	-0.26	0.406	0.338	0.497	0.145	
Eotaxin	0.87	0.282	0.204	0.204	0.276	0.247	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
MCP-1	0.305	0.493	0.493	0.493	0.376	0.395	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.466	0.464	0.263	0.474	0.491	0.86	0.382	0.42	0.382	0.149	-0.08	0.442	0.455	0.167			
MP-1a	0.008	0.077	0.077	0.077	-0.02	-0.07	0.099	0.248	0.066	0.305	0.104	0.099	0.167	0.19	0.117	-0.01	0.145	0.091	0.148	0.417	0.366	-0	0.358	0.196	0.086	0.129	0.326	1	
MP-1b	0.008	0.077	0.077	0.077	-0.02	-0.07	0.099	0.248	0.066	0.305	0.104	0.099	0.167	0.19	0.117	-0.01	0.145	0.091	0.148	0.417	0.366	-0	0.358	0.196	0.086	0.129	0.326	1	
使用160个测量数据进行计算																													
略去1个缺少测量数据的实例																													

图 3a

分类表：抑郁症			
	预测数：有	预测数：无	一致比例
观测数：有	132	28	82.50%
观测数：无	20	328	95.02%
全体			91.46%

图 3b

分类表: SCH			
	预测数: 有	预测数: 无	一致比例
观测数: 有	110	6	94.83%
观测数: 无	12	390	97.01%
全体			96.53%

图 4b

分类表: 抑郁症与精神分裂症			
	预测数: 抑郁症	预测数: 精神分裂症	一致比例
观测数: 抑郁症	50	0	100.00%
观测数: 精神分裂症	0	70	100.00%
全体			100.00%

图 4c

