

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00805990. X

[43]公开日 2002年4月24日

[11]公开号 CN 1346440A

[22]申请日 2000.2.10 [21]申请号 00805990. X

[30]优先权

[32]1999.2.10 [33]AU [31]PP8603

[86]国际申请 PCT/AU00/00085 2000.2.10

[87]国际公布 WO00/48001 英 2000.8.17

[85]进入国家阶段日期 2001.10.8

[71]申请人 纽卡塞尔大学研究合伙有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士

[72]发明人 R·L·克兰西

M·格利森

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

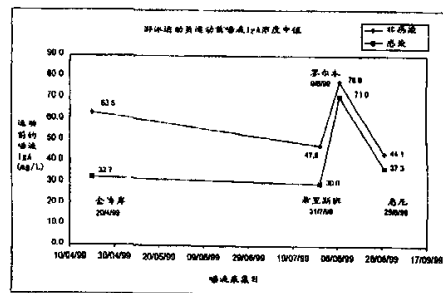
代理人 余颖

权利要求书3页 说明书17页 附图页数6页

[54]发明名称 与剧烈运动或其它压力相关的易受感染性

[57]摘要

本发明涉及测定主体在受到紧张性压力时易受感染性的方法。具体地说,是通过监测 IgA 和 IgA1 水平来评估主体受感染危险性的方法。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种评估主体受到紧张性压力时潜在易受感染性的方法，包括：
 - (a) 测定训练期内主体的免疫球蛋白 A(IgA)水平；
 - (b) 通过训练期 IgA 水平与预定阈值的比较来预测主体的易受感染性。
2. 一种评估主体受到紧张性压力时潜在易受感染性的方法，包括：
 - (a) 测定训练期内主体的免疫球蛋白 A1(IgA1)水平；
 - (b) 通过训练期 IgA1 水平与预定阈值的比较来预测主体的易受感染性。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中测定的训练早期的免疫球蛋白水
- 10 平。
4. 根据权利要求 1—3 中任一项所述的方法，所述的感染是粘膜感染。
5. 根据权利要求 4 所述的方法，所述的感染是呼吸道感染。
6. 根据权利要求 1—5 中任一项所述的方法，所述的阈值是正常人群的阈值。
7. 根据权利要求 1—5 中任一项所述的方法，所述的阈值是内部个人阈值。
- 15 8. 根据权利要求 1—7 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白是分泌型免疫球蛋白。
9. 根据权利要求 8 所述的方法，所述的分泌型免疫球蛋白是唾液免疫球蛋白。
10. 根据权利要求 9 所述的方法，所述的唾液免疫球蛋白来自未受刺激的全
- 20 唾液样品。
11. 根据权利要求 10 所述的方法，所述的主体在收集其唾液时不禁食。
12. 根据权利要求 1—11 中任一项所述的方法，所述的主体是运动员。
13. 根据权利要求 12 所述的方法，所述的运动员是游泳运动员。
14. 根据权利要求 1—13 中任一项所述的方法，其中的紧张性压力会影响免
- 25 疫系统的效率。
15. 根据权利要求 1—13 中任一项所述的方法，所述的主体受到身体上和/或心理上的压力。
16. 根据权利要求 15 所述的方法，所述的身体和/或心理压力指长期的体能训练或训练过度。
- 30 17. 根据权利要求 1—16 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白水平通过径向免疫扩散来测定。
18. 根据权利要求 1—16 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白水平通过 ELISA 来测定。

19. 根据权利要求 1—18 中任一项所述的方法, 所述的免疫球蛋白水平通过快速近主体试验来测定。

20. 根据权利要求 1—19 中任一项所述的方法, 其中通过试验仪器或系统与
人唾液接触, 原位测定唾液中的免疫球蛋白水平。

5 21. 根据权利要求 1—20 中任一项所述的方法, 其中所述的试验可由人自测。

22. 一种监测主体接受干预性治疗后进展情况的方法, 包括:

(a) 测定主体的 IgA1 水平;

(b) 通过上述 IgA1 水平与预定阈值的比较来监测主体的进展情况。

10 23. 根据权利要求 22 所述的方法, 所述的 IgA1 水平是用主体的唾液样品评估的。

24. 一种评估紧张性压力对主体机能状况和/或疲劳程度的影响的方法, 包括:

(a) 测定主体的唾液 A1 水平;

(b) 通过上述 IgA1 水平与预定阈值的比较来评估紧张性压力对主体机能状况和/或疲劳程度的影响。

15 25. 根据权利要求 24 所述的方法, 所述的主体是运动员。

26. 根据权利要求 25 所述的方法, 所述的运动员是游泳运动员。

27. 一种评估游泳运动员对呼吸道感染潜在易感性的方法, 包括:

(a) 测定游泳运动员训练早期的唾液免疫球蛋白 A(IgA)水平; 和

20 (b) 通过训练早期 IgA 水平与预定阈值的比较来预测所述游泳运动员对呼吸道感染的潜在易感性。

28. 一种评估游泳运动员对呼吸道感染潜在易感性的方法, 包括:

(a) 测定游泳运动员训练早期的唾液免疫球蛋白 A1(IgA1)水平; 和

(b) 通过训练早期 IgA1 水平与预定阈值的比较来预测所述游泳运动员对呼吸道感染的潜在易感性。

25 29. 根据权利要求 28 所述的方法, 所述的阈值是正常人群的阈值。

30. 根据权利要求 28 所述的方法, 所述的阈值是内部个人阈值。

31. 一种评估主体潜在的易受感染性的方法, 包括:

(a) 测定主体受到紧张性压力后的免疫球蛋白 A(IgA)水平;

(b) 给予主体一段恢复期;

30 (c) 测定主体恢复期后的 IgA 水平;

(d) 通过比较步骤(a)测得的 IgA 水平与步骤(c)测得的 IgA 水平, 预测主体潜在的易受感染性。

32. 一种评估主体潜在的易受感染性的方法, 包括:

(a) 测定主体受到紧张性压力后的免疫球蛋白 A1(IgA1)水平;

(b) 给予主体一段恢复期；

(c) 测定主体恢复期后的 IgA1 水平；

(d) 通过比较步骤(a)测得的 IgA1 水平与步骤(c)测得的 IgA1 水平，预测主体潜在的易受感染性。

5 33. 根据权利要求 31 或 32 所述的方法，所述的感染是粘膜感染。

34. 根据权利要求 33 所述的方法，所述的感染是呼吸道感染。

35. 根据权利要求 31—34 中任一项所述的方法，所述的免疫蛋白是分泌型免疫球蛋白。

10 36. 根据权利要求 35 所述的方法，所述的分泌型免疫球蛋白是唾液免疫球蛋白。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，所述的唾液免疫球蛋白来自未受刺激的全唾液样品。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，所述的主体在收集其唾液时不禁食。

39. 根据权利要求 31—38 中任一项所述的方法，所述的主体是运动员。

15 40. 根据权利要求 39 所述的方法，所述的运动员是游泳运动员。

41. 根据权利要求 31—40 中任一项所述的方法，所述的压力会影响免疫系统的效率。

42. 根据权利要求 31—40 中任一项所述的方法，所述的主体受到身体和/或心理上的压力。

20 43. 根据权利要求 42 所述的方法，所述的身体和/或心理压力是指长期的体能训练或训练过度。

44. 根据权利要求 31—43 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白水平通过径向免疫扩散来测定。

25 45. 根据权利要求 31—43 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白水平通过 ELISA 来测定。

46. 根据权利要求 31—45 中任一项所述的方法，所述的免疫球蛋白水平通过快速近主体试验来测定。

47. 根据权利要求 31—46 中任一项所述的方法，其中通过试验仪器或系统与人的唾液接触，原位测定唾液中的免疫球蛋白水平。

30 48. 根据权利要求 31—47 中任一项所述的方法，所述的试验可由人自测。

说明书

与剧烈运动或其它压力相关的易受感染性

5

技术领域

本发明涉及评估主体在受到紧张性压力时易受感染性的方法。具体地说，是通过监测 IgA 和 IgA1 水平来评估主体受感染危险性的方法。

发明背景

10

分泌型 IgA(SIgA)是介导粘膜表面特异性免疫防御的主要抗体形式(1)。其已知的保护机制有：干扰微生物在粘膜表面的粘附，抑制抗原通过上皮细胞膜的渗透，在粘膜上皮细胞的嗜碱性外表面(basolateral)与抗原结合从而通过细胞排粒作用进入粘膜腔而促进其消灭，以及胞内和间质水平的的补救机制(2)。在主体中，免疫球蛋白 A 有两个亚类，分别具有不同的氨基酸序列和 α 重链糖基化位点(3)。血清中以 IgA1 为主(约 90%)，粘膜分泌物中以 IgA2 为主(4)。各粘膜部位这两种亚类的比例不同，因为产免疫球蛋白的免疫细胞分布不同(1, 5-6)。正常成年人的唾液中含约 60%IgA1。

15

人们已经开始关注对运动人群唾液 IgA 水平的研究，因为据报道，运动员很易发生呼吸道感染(9-12)。唾液 IgA 浓度与训练之间的关系很复杂，取决于训练的强度、持续时间和间隔，以及运动员的健康程度(13-14)。已知，在多种耐力型项目的剧烈运动后，运动员的唾液 IgA 浓度下降(14-19)。有关运动对于 IgA 亚类影响的唯一报道是有关最大量运动对于人乳中总 IgA 和 IgA 亚类影响的研究(20)。在所述的人乳中，消耗性运动后，IgA 和 IgA1 的浓度下降，IgA2 则不，并且，并在 60 分钟内恢复至基线水平(20)。

20

最近的报道称，游泳运动员和一组中强度运动者的唾液 IgA 浓度降低与易受呼吸道感染的危险性升高相关(16)。对游泳运动员的纵向研究也显示，在 7 个月的训练期后，唾液 IgA 浓度显著降低(15-16)。然而，并非所有接受训练的游泳运动员都易受感染。

25

目前需要一种合适而且及时的检测方法，可用于预测受到身体或其它压力的人对于感染的易感性。

30

本发明的目的之一就是克服或至少改进现有技术的缺点，或者提供有用的替代方法。

发明概述

如前所述, IgA 包括 IgA1 和 IgA2 两个亚类。出人意料的是, 这两个亚类中, 在受到压力的人中, IgA1 是易受感染性较好的指标。而且, 出人意料的还有, 以训练早期测定的总 IgA 作为易受感染性指标可获得最佳的预测结果。而且, 还发现, 如果受到压力后 IgA 水平下降没能迅速恢复, 则会发生 IgA 水平的长期低下。如前所述, IgA 水平低下是易受感染性的指标。因此, IgA 水平的恢复速度也是易受感染性的良好指标。

根据第一项内容, 本发明提供了一种评估主体受到压力后潜在易受感染性的方法, 包括:

- (a) 测定训练期内主体的免疫球蛋白 A(IgA)水平;
- (b) 通过训练期 IgA 水平与预定阈值的比较来预测主体的易受感染性。

根据第二项内容, 本发明提供了一种评估主体受到压力后潜在易受感染性的方法, 包括:

- (a) 测定训练期内主体的免疫球蛋白 A1(IgA1)水平;
- (b) 通过训练期 IgA1 水平与预定阈值的比较来预测主体的易受感染性。

根据第三项内容, 本发明提供了一种监测主体接受干预性治疗后进展情况的方法, 包括:

- (a) 测定主体的 IgA1 水平;
- (b) 通过上述 IgA1 水平与预定阈值的比较来监测主体的进展情况。

根据第四项内容, 本发明提供了一种评估紧张性压力对主体机能状况和/或疲劳程度的影响的方法, 包括:

- (a) 测定主体的唾液 A1 水平;
- (b) 通过上述 IgA1 水平与预定阈值的比较来评估紧张性压力对主体机能状况和/或疲劳程度的影响。

根据第五项内容, 本发明提供了一种评估游泳运动员对呼吸道感染潜在易感性的方法, 包括:

- (a) 测定游泳运动员训练早期的唾液免疫球蛋白 A(IgA)水平; 和
- (b) 通过训练早期 IgA 水平与预定阈值的比较来预测所述游泳运动员对呼吸道感染的潜在易感性。

根据第六项内容, 本发明提供了一种评估游泳运动员对呼吸道感染潜在易感性的方法, 包括:

(a) 测定游泳运动员训练早期的唾液免疫球蛋白 A1(IgA1)水平；和

(b) 通过训练早期 IgA1 水平与预定阈值的比较来预测所述游泳运动员对呼吸道感染的潜在易感性。

5 根据第七项内容，本发明提供了一种评估主体潜在的易受感染性的方法，包括：

(a) 测定主体受到紧张性压力后的免疫球蛋白 A(IgA)水平；

(b) 给予主体一段恢复期；

(c) 测定主体恢复期后的 IgA 水平；

10 (d) 通过比较步骤(a)测得的 IgA 水平与步骤(c)测得的 IgA 水平，预测主体潜在的易受感染性。

根据第八项内容，本发明提供了一种评估主体潜在的易受感染性的方法，包括：

(a) 测定主体受到紧张性压力后的免疫球蛋白 A1(IgA1)水平；

(b) 给予主体一段恢复期；

15 (c) 测定主体恢复期后的 IgA1 水平；

(d) 通过比较步骤(a)测得的 IgA1 水平与步骤(c)测得的 IgA1 水平，预测主体潜在的易受感染性。

较好的是，在训练早期测定免疫球蛋白水平。

较好的是，所述感染是粘膜感染，尤其是呼吸道感染。

20 较好的是，所述阈值是正常人群的阈值。然而，在某些情况下，更适合采用内部个人阈值。

较好的是，所述免疫球蛋白是分泌型免疫球蛋白。较好的是，所述分泌型免疫球蛋白是唾液免疫球蛋白。较好的是，所述唾液免疫球蛋白来自未收刺激的全唾液样品，最好，在收集唾液时，不禁食。

25 较好的是，所述主体是运动员。较好的是，所述运动员是游泳运动员。

较好的是，所述压力会影响免疫系统的效率。

较好的是，所述主体受到身体和/或心理压力。较好的是，所述身体和/或心理压力是长期的体能训练或过度训练。

30 较好的是，所述免疫球蛋白水平通过径向免疫扩散或 ELISA 测定。较好的是，免疫球蛋白水平通过快速近主体试验测定。较好的是，通过试验仪器或系统与主体唾液原位接触，测定唾液中的免疫球蛋白水平。较好的是，所述试验有由主体自测。

本发明中，“压力”包括但不限于身体、生理、心理和营养方面的压力，包括疲劳。

本发明中，“机能状况”表示相对于其它主体的机能状况，或相对于内部个人机能水平的机能状况。同样，“疲劳”表示相对于其它主体的疲劳，或相对于个人疲劳水平的疲劳。

本发明中，“季前”即本领域所知的“恢复训练前”。

本发明中，“训练早期”即本领域所知的“休息期后训练中的第一个小循环”。

本发明中，“训练后期”即本领域所知的“训练中在赛前的小循环”。

虽然本发明以受到身体压力的运动员为例，但对本领域技术主体来说显而易见的是，类似的易受感染性评估也适用于其它高压职业和活动，例如医疗和护理，商务和职业旅行者，这些都可能受到身体性和/或心理及生理等非身体性压力。而且，本发明还适用于经受干预性治疗压力的患者。

本发明中，“干预性治疗”包括进攻性/积极疗法，包括手术和非手术干预等。

本发明中，“恢复期”包括受到压力后的一段休息期。恢复期的适当长度由实施者决定，会根据压力的类型和受到压力的主体而不同。

虽然本发明主要就易受感染性(包括潜伏感染的复发)进行描述，同样的原理也适用于对机能状况不良和疲劳的评估。

附图简述

图 1 是 25 名游泳运动员唾液样品中的 IgA1(●)和 IgA2(Δ)浓度(mg/L)，分别收集于为期 7 个月训练的早期和后期。

图 2 是各游泳运动员训练早期的 IgA1 浓度(mg/L)，以及 7 个月的训练期内感染数。

图 3 是 Pan-Pacs 唾液 IgA/感染研究中感染数据时间点。

图 4 是游泳运动员训练前唾液 IgA 的中值浓度。

图 5：在 14 天的研究期间，每次训练的运动前(O--O)和运动后(Δ--Δ)唾液免疫球蛋白和白蛋白浓度(mg/L)。

图 6：在进行多次运动的日子，运动前唾液 IgA 恢复至该日最初水平(100%)的百分比。

优选实施方式的描述

通过用市售低水平 RID 板和校准器进行的径向免疫扩散法(RID)，ELISA 或

可用于快速近主体检测的其它技术测定待测者样品中的 IgA1 浓度。结果显示，IgA1 浓度低下与受感染危险性高特别相关。

研究一

实施例 1

5 主体和实验设计

在为期 7 个月训练计划的早期(4 月—6 月)和后期(8 月—10 月)收集 25 名游泳运动员(16 名男性, 9 名女性)的未受刺激的全唾液(15)。每人采集样品的间隔期为 4 个月。在收集当日第一次运动前, 和前次运动后 18 小时收集唾液样品。16—24 岁的选手每周进行 20-25 小时池中训练和 5 小时陆上训练。记录研究期间每一次呼吸道感染, 并由医生确认(16)。此项研究得到澳大利亚运动研究所(AIS)游泳队的正式同意, 并经澳大利亚运动委员会认可没有道德问题。

实施例 2

总 IgA, IgA1 和 IgA2 的测定

15 通过电免疫扩散法测定非刺激全唾液中的总 IgA 浓度(21)。使用同一批的市售低水平 RID 板和校准器(The Binding Site, Birmingham, UK)通过径向免疫扩散法(RID)测定 IgA1 和 IgA2 的浓度。该试验检测总 IgA 的极限是 4.0mg/L, IgA1 是 8.3mg/L, IgA2 是 7.5mg/L。总 IgA 测定间的 CV 是 3.5%, IgA1 是 4.1%, IgA2 是 3.0%。

20

实施例 3

统计学分析

出于研究目的, 将运动员分为研究期间没有感染过的(健康), 和至少发生过 1 次感染的。用成对数据的 Wilcoxon 秩次符号检测来比较研究期间“健康”运动员和至少发生过一次感染的运动员之间的比值。用 Spearman 相关系数确定感染数与总 IgA、IgA1 和 IgA2 浓度, 以及训练早期与后期唾液样品中 IgA1:IgA2 之比的相关性。用 Mann-Witney 秩次和检测来比较 IgA2 零测得值百分比的性别差异。p 值<0.05, 视为显著。

30 实施例 4

总 IgA, IgA1 和 IgA2 浓度

总 IgA, IgA1 和 IgA2 中值浓度或 IgA1:IgA2 之比在训练早期和后期唾液样

品之间没有统计学显著差异(表 1)。一般, IgA1 占训练早期和后期集得唾液总 IgA 的 80%(表 1, 图 1)。有 11 份样品的 IgA2 浓度低于 RID 试验的检测水平: 7 份早期样品, 4 份后期样品。早期或后期样品的 IgA2 中值浓度或零测得值百分比没有显著的性别间差异(表 2)。

5 表 1

为期 7 个月训练早期和后期收集的游泳运动员唾液样品中总 IgA, IgA1 和 IgA2 浓度(mg/L)的中值(中值的致信区间(CI)为 95%)和范围。所有能够测得浓度的样品都给出其 IgA1:IgA2 浓度之比。p 值反映早期和后期样品之间浓度和比值差异的显著性。

唾液 IgA	训练早期的样品			训练后期的样品			显著性
	n	中值(95%CI)	范围	n	中值(95%CI)	范围	p 值
总 IgA	23	43.0(28.2-59.5)	14-96	20	45.5(33.8-55.0)	25-80	0.68
IgA1	23	43.0(31.6-50.7)	9-102	20	40.8(27.5-54.1)	21-109	0.99
IgA2	23	8.5(0.5-14.0)	0-35	20	9.3(5.1-15.0)	0-47	0.64
IgA1: IgA2	16	4.0(2.0-6.0)	1-15	16	3.9(2.9-5.4)	2-13	0.79

10 表 2

为期 7 个月训练早期与后期唾液样品中 IgA2 浓度低于检测极限的男游泳运动员和女游泳运动员人数和比例。p 值反映训练中所述两个时期性别间差异的显著性。

训练时期	男游泳运动员			女游泳运动员			显著性
	总 IgA (n)	低浓度 IgA2 (n)	PND* (%)	总 IgA (n)	低浓度 IgA2 (n)	PND* (%)	p 值
早期样品	14	4	29	9	3	33	0.48
后期样品	13	3	23	7	1	14	0.38

*未检测的比例

15

实施例 5

感染

在 7 个月的研究期间, 有 7 名游泳运动员(5 名男性, 2 名女性)没有发生呼吸道感染。其余 18 人发生感染 1 至 7 次不等(图 2)。感染次数与总 IgA, IgA1 和 IgA2 之间的关系(表 3)表现为: 各运动员的训练早期唾液 IgA1 浓度与感染次数之间具有统计学上显著的相关性(图 2)。即使在计算中扣除高感染次数(7 次)的运动员, 训练早期唾液 IgA1 浓度与感染次数之间仍然具有显著(p=0.04)的相关性。其它

变量则没有统计学上的显著相关性(表 3)。虽然 7 个月的训练期间没有发生过感染的游泳运动员的 IgA1:IgA2 之比较低(表 4), 但在不发生感染和至少发生一次感染的运动员相比, 早期或后期样品没有统计学上的显著差异。

表 3

5 各游泳运动员感染次数与其早/后期唾液样品中总 IgA、IgA1 和 IgA2 浓度或比值之间相关性的 Spearman 相关系数(Rho)和显著性

唾液 IgA	训练早期的样品		训练后期的样品	
	Spearman Rho	p 值	Spearman Rho	p 值
总 IgA	-0.31	0.16	-0.40	0.10
IgA1	-0.51	0.01	-0.08	0.76
IgA2	-0.81	0.41	0.15	0.56
IgA1: IgA2	0.20	0.46	-0.10	0.98

表 4

10 早/后期唾液样品中 IgA1: IgA2 之比的中值和范围: 7 个月训练期间没有发生感染的运动员与发生过至少一次的运动员的比较。p 值反映健康运动员和易感染运动员之间差异的显著性。

训练	不感染 IgA1:IgA2 之比			至少一次感染 IgA1:IgA2 之比			显著性
	n	中值	范围	n	中值	范围	p 值
早期样品	4	2.6	2-6	12	4.1	1-15	0.25
后期样品	3	3.9	3-4	13	3.9	2.13	0.84
总数	7	3.2	2-6	25	4.1	1.15	0.24

对游泳运动员的此项研究结果表明, 7 个月训练早期唾液样品中 IgA 低于 25mg/L 的低浓度(图 2)选择性地与该训练期间发生呼吸道感染的高危险性相关。过去对于游泳运动员呼吸道感染的研究显示, 训练前总 IgA 浓度低于 35mg/L 与感染多发性相关(16)。在本研究中, 唾液样品收集于训练早期, 而非训练开始前。

15 在这一组游泳运动员中, IgA1 占总 IgA 浓度的约 80%。在对无运动正常成人的研究中, 唾液中的 IgA1 约占 60%(4, 7-8)。IgA1 抗体主要由蛋白质类抗原诱导产生, 而 IgA2 抗体则由含糖和含脂抗原诱导产生(1)。大多数粘膜病原产生的 IgA1 蛋白酶可降解 IgA1 抗体, 而 IgA2 抗体则受到保护, 这一事实在考虑粘膜表面抗感染抗性中十分重要。由于 IgA1 更容易受粘膜病原产生的蛋白酶作用
20 (1), 本发明游泳运动员组中 IgA1 比例较高而 IgA2 水平则有时测不到, 这两者综合, 提高了粘膜感染的危险性。尽管一小部分样品的 IgA2 浓度低于试验的检测

极限，但 IgA2 浓度或两亚类之比与感染几率之间没有相关性。

由于本研究中的游泳运动员有许多已有数年竞赛和训练的经历，早期唾液样品中的 IgA1 水平可能反映了多年运动训练引起的 IgA1 抑制的累积效应。

5 研究二

Pan Pacs 锦标赛 1999 年 8 月 22 日至 1999 年 8 月 29 日在澳大利亚悉尼举行。同年 9 月 1 日至 5 日在澳大利亚堪培拉举行了另一竞赛。收集游泳选手赛前训练期间和竞赛期间的 IgA 水平和感染数据。

10 实施例 6

定义

每次采集唾液后，在确定的时间采集数据(表 5)，每次的数据确定为感染或不感染(图 3)。

表 5

时次	感染数据采集期间
1	23/4/99—15/9/99
2	31/7/99—8/8/99
3	9/8/99—29/8/99
4	30/8/99—5/9/99
5	23/4/99—30/7/99*
6	31/7/99—30/8/99

15 *注：15/5/99 至 30/7/99 的 10 周没有记录感染数据。

在四地，在不受刺激、未禁食、运动前采集唾液(表 6)。

表 6

训练组	采集日	主体人数
金海岸	24/4/99	42
布里斯班	31/7/99	45
墨尔本	9/8/99	42
悉尼	29/8/99	47

表 7

23/04/99—15/05/99 期间感染与非感染者
其 20/04/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		感染			非感染			p 值
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	42	66.7	18—175	21	38.3	20—172	0.08
	仅游泳选手	27	63.5	18—175	16	32.7	20—172	0.03
	仅辅助主体	15	69.1	20—118	5	90.8	20—134	0.48
IgG	全体	42	8.0	0—44	21	7.1	0—37	0.71
	仅游泳选手	27	8.6	0—44	16	6.3	0—37	0.95
	仅辅助主体	15	7.7	2—30	5	17.9	3—24	0.36
IgM	全体	42	5.0	0—36	21	3.3	0—9	0.13
	仅游泳选手	27	5.4	0—36	16	3.1	2—9	0.14
	仅辅助主体	15	3.1	1—19	5	3.5	0—4	0.46
白蛋白	全体	42	41.6	15—155	21	50.7	8—206	0.41
	仅游泳选手	27	45.8	15—155	16	47.4	8—180	0.80
	仅辅助主体	15	39.6	20—125	5	82.7	22—206	0.21

表 8

第 2 次

31/07/99—09/08/99 期间感染与非感染者
其 31/07/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		感染			非感染			p 值
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	45	45.8	15—170	10	30.0	15—104	0.07
	仅游泳选手	31	47.8	15—134	8	30.0	17—104	0.11
	仅辅助主体	14	43.7	20—170	2	34.3	15—54	0.43

		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgG	全体	45	7.5	0-43	10	5.4	3-17	0.39
	仅游泳选手	31	7.5	0-43	8	7.0	3-16	0.30
	仅辅助主体	14	8.2	3-22	2	11.0	5-17	0.63
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgM	全体	45	2.5	0-24	10	2.3	0-6	0.35
	仅游泳选手	31	2.2	0-10	8	2.7	0-6	0.70
	仅辅助主体	14	4.6	1-24	2	1.2	1-2	0.10
		n	中值	范围	n	中值	范围	
白蛋白	全体	45	54.4	17-126	10	44.8	32-104	0.57
	仅游泳选手	31	48.8	17-126	8	44.8	34-76	0.83
	仅辅助主体	14	73.2	27-122	2	67.8	32-104	0.75

表 9

第 3 次

09/08/99-30/08/99 期间感染与非感染者

其 09/08/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		感染			非感染			p 值
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	42	86.3	24-226	21	76.8	15-164	0.63
	仅游泳选手	27	78.0	24-164	11	71.0	31-164	0.82
	仅辅助主体	15	89.0	30-226	10	98.3	15-134	0.78
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgG	全体	42	18.1	1-38	21	14.2	5-36	0.37
	仅游泳选手	27	15.4	1-38	11	15.0	5-32	0.97
	仅辅助主体	15	18.8	5-32	10	15.0	7-36	0.07
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgM	全体	42	4.6	1-27	21	3.5	1-14	0.55
	仅游泳选手	27	4.2	1-16	11	5.4	2-9	0.65

		仅辅助主体	15	5.6	2-27	10	3.2	1-14	0.18
			n	中值	范围	n	中值	范围	
白蛋白	全体		42	63.0	0-233	21	43.6	21-116	0.11
	仅游泳选手		27	60.8	0-233	11	50.5	26-116	0.68
	仅辅助主体		15	65.1	26-112	10	39.4	21-98	0.03

表 10

第 4 次

30/08/99-05/09/99 期间感染与非感染者

其 29/08/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		<u>感染</u>			<u>非感染</u>			<u>p 值</u>
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	47	44.1	20-148	6	37.3	28-79	0.48
	仅游泳选手	28	44.1	20-148	4	37.3	33-79	0.65
	仅辅助主体	19	44.1	26-143	2	38.9	28-50	0.55
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgG	全体	47	7.2	2-28	6	7.7	3-14	0.68
	仅游泳选手	28	5.9	2-28	4	4.6	3-11	0.38
	仅辅助主体	19	9.3	3-20	2	12.0	10-14	0.69
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgM	全体	47	3.8	1-22	6	3.0	2-6	0.40
	仅游泳选手	28	4.0	1-11	4	3.0	2-4	0.12
	仅辅助主体	19	3.0	1-22	2	4.3	2-6	0.76
		n	中值	范围	n	中值	范围	
白蛋白	全体	47	39.8	6-153	6	29.3	15-80	0.59
	仅游泳选手	28	35.0	7-153	4	23.9	15-80	0.53
	仅辅助主体	19	47.4	14-140	2	53.3	28-78	0.90

5

表 11

第 5 次

23/04/99—30/08/99 期间感染与非感染者
其 20/04/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		<u>感染</u>			<u>非感染</u>			<u>p 值</u>
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	25	68.0	20—175	38	44.0	18—172	0.03
	仅游泳选手	17	67.7	20—175	26	39.1	18—172	0.02
	仅辅助主体	8	69.6	33—118	12	68.0	20—143	0.85
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgG	全体	25	9.3	0—44	38	7.0	0—37	0.78
	仅游泳选手	17	8.6	0—44	26	6.6	0—37	0.93
	仅辅助主体	8	11.5	2—27	12	7.4	2—30	0.56
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgM	全体	25	5.0	0—36	38	3.4	0—9	0.20
	仅游泳选手	17	5.0	0—36	26	3.7	2—9	0.56
	仅辅助主体	8	5.3	2—19	12	3.0	0—9	0.20
		n	中值	范围	n	中值	范围	
白蛋白	全体	25	43.5	16—155	38	47.2	8—206	0.94
	仅游泳选手	17	37.3	16—155	26	47.2	8—180	0.84
	仅辅助主体	8	50.4	25—125	12	45.0	20—206	0.59

表 12

第 6 次

31/07/99—30/08/99 期间感染与非感染者
其 31/07/99 所采集唾液中免疫球蛋白水平的比较

		<u>感染</u>			<u>非感染</u>			<u>p 值</u>
		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgA	全体	34	48.2	15—170	21	36.2	15—104	0.17
	仅游泳选手	24	49.0	15—134	15	36.2	17—104	0.23
	仅辅助主体	10	47.1	20—170	6	38.9	15—100	0.59

		n	中值	范围	n	中值	范围	
IgG	全体	34	7.8	0-43	21	5.7	2-21	0.33
	仅游泳选手	24	7.2	0-43	15	5.7	2-21	0.54
	仅辅助主体	10	10.8	3-22	6	5.5	4-17	0.45
IgM	全体	34	2.5	0-24	21	2.6	0-8	0.77
	仅游泳选手	24	2.1	0-10	15	2.6	0-8	0.10
	仅辅助主体	10	4.6	1-24	6	2.4	1-6	0.17
白蛋白	全体	34	55.7	17-126	21	44.6	17-124	0.47
	仅游泳选手	24	45.6	17-126	15	45.9	17-124	0.77
	仅辅助主体	10	79.7	34-122	6	38.2	27-104	0.08

研究中每次人数不同是因为采集唾液当日无法找到运动员，或在分析后因各种原因而排除了某些样品，或者无法获得感染信息。

在研究中的各时间点，唾液 IgG, IgM 或白蛋白与感染之间没有关联。

有这样的趋势，即发生感染的游泳运动员的唾液 IgA 浓度低于非感染的(表 7 至 12)，并且，其中 2 次，感染者的运动前唾液 IgA 浓度显著较低(表 13)。

表 13

期间	采集唾液	感染数据采集期	非感染者 唾液 IgA (mg/L)	感染者 唾液 IgA (mg/L)	p 值
1	20/04/99	23/4/99-15/5/99	63.5(18-175)	32.7(20-172)	0.03
5	20/04/99	23/4/99-30/8/99	67.7(20-175)	39.1(18-172)	0.02

以上结果显示训练早期的唾液 IgA 浓度是此后的训练至赛早期间发生感染的最佳预测指标。

在 4 个月中，没有 URTI 的游泳运动员在每次采集信息后的中值浓度降低 (63.5mg/L 降至 44.1mg/L)，而发生感染的游泳运动员的浓度则变化很小(32.7mg/L 至 37.3mg/L)(图 4)。这表明，易感染游泳运动员的唾液 IgA 浓度可能在训练开始前已经低于临界阈值，几乎没有因训练进一步下降的余地。

9/8/99 采集的样品中唾液 IgA 升高可能是因为，在这次采集唾液后，训练基地发生了胃肠道疾病，这可能反映了胃肠道感染症状出现之前因粘膜刺激所致唾

液 IgA 升高。

研究三

本例是有关用唾液免疫球蛋白来监测一名皮艇选手的数据，该选手容易复发
5 呼吸道疾病，从而导致虚弱，干扰了训练和赛前准备。

实施例 7

病史

男性运动员，25 岁，有 10 年国际比赛经历。5 年前，感染了 EB 病毒(EBV)，
10 此后发作过 2 次上呼吸道疾病(URTI)。近年来，URTI 的发作次数升至每年 5—6
次，并伴有疲劳。医学检查排除了所有导致疾病复发和相关疲劳的已知临床原因。

研究方案

在 14 天中，每次运动之前和之后即刻，用标准方法收集不禁食、无刺激的全混合唾液样品(27)。用内部 ELISA 测定 IgA、IgG 和 IgM 浓度，并用 Beckman
15 ARRAY 分析仪(Beckman, Brae, CA)通过速率浊度法测定白蛋白的浓度。该运动员用对 Sharp(27)所述方法改进得到的 PEATS 程序(24)计算每次训练的强度。

统计学方法

用 Wilcoxon 成对数据秩次符号测试来比较运动之前和之后的蛋白质水平。
用 Mann-Whitney U 测试进行选定期间的值之间的比较。用 Spearman 相关系数评
20 估蛋白质水平与训练日和训练日不同时刻之间的相关性。

唾液免疫球蛋白和白蛋白

训练前样品中的唾液蛋白质浓度普遍高于训练后(图 5)。中值差异具有统计学显著性(表 14)。2 周的研究中，运动之前($r_s = -0.61$, $p = 0.003$)和之后($r_s = -0.52$,
25 $p = 0.002$)的唾液 IgA 浓度显著下降(相关系数(r_s)= -0.55 , $p = 0.0002$)。其它唾液
蛋白质在此期间没有显著变化。在此期间，运动前后唾液 IgA 浓度变化程度(运动
之前减之后)也显著下降($r_s = -0.56$, $p = 0.01$)，但其它唾液蛋白质的这一变化并不
显著。

运动前后唾液 IgA(其它蛋白质不改变)浓度改变程度与运动强度正相关($r_s =$
 0.53 , $p = 0.02$)。在 2 周的研究期间，每次练习的强度逐渐降低($r_s = -0.45$, $P = 0.03$)，
30 前 4 天(中值=165，范围=80—217)的唾液 IgA 显著高于后 10 天(中值=110，范
围=56—185)。前 4 天运动前后样品的 IgA 浓度(中值=164mg/L，范围=28—
228mg/L)都显著($P = 0.009$)高于后 10 天(中值=51mg/L，范围=30—72mg/L)。前

4天运动前后唾液 IgA 浓度变化程度(中值=115mg/L, 范围=-44-137mg/L)显著 (P=0.02)高于后 10 天(中值=20mg/L, 范围=-30-47mg/L), 高出约 6 倍。这主要是因为是在训练的第 4 天, 训练前唾液 IgA 浓度下降, 且此后没有恢复(图 5)。

有时, 每日进行多次训练。前 3 天中, 每日 IgA 初始水平恢复的平均百分比是 74%(图 6)。第 4 天, 第二次训练只恢复了 20%。一旦 IgA 初始浓度降至 50mg/L 以下(第 8-13 天), 在这一天此后的训练中, IgA 浓度几乎不再变化。(图 5 和 6)。

讨论

粘膜表面具有充分的免疫保护作用对于抗感染来说十分重要(23)。在运动员中, 唾液 IgA 水平低与发生 URTI 的危险性具有相关性(16, 26, 18, 28)。通过对每次训练的监测, 确定了造成唾液 IgA 浓度显著抑制且此后不能恢复的训练因素(第 4 天)。一项重要结论是, 高强度训练后唾液 IgA 水平降低, 反映出早期高强度训练与此后粘膜免疫抑制程度之间的相关性。

本项研究强调, 如果能尽早测知唾液 IgA 浓度, 则将对运动员和教练有所裨益。在不知道粘膜免疫抑制的情况下, 运动员继续高强度训练, 最终再次发生呼吸道疾病发作。在易受感染或机能状况下降的个别运动员中, 全面监控运动员的训练计划有助于确定会造成粘膜免疫抑制和潜在受感染危险性的训练因素。

表 14

2 周研究期间, 唾液免疫球蛋白和白蛋白的中值和范围、以及运动之前与之后的中值差异

唾液蛋白质	训练前		训练后		运动前后差异		显著性 p 值
	中值 (mg/L)	范围 (mg/L)	中值 (mg/L)	范围 (mg/L)	中值差异		
					(mg/L)	(95%CI)	
IgA	54.0	28-228	39.5	13-95	29	13.6-53.4	0.006
IgG	6.0	1-17	6.0	1-14	3	-0.60-6.3	0.04
IgM	4.0	1-22	1.5	1-9	2	0.7-4.0	0.01
白蛋白	56.0	17-184	36.0	20-89	15	6.4-34.3	0.003

虽然以上就具体实施例对本发明进行了描述, 但本领域技术主体可以看出, 本发明还可以以其它方式进行实施。

参考文献:

1. Brandtzaeg P. 人粘膜的体液免疫应答方式: 诱导和与细菌性呼吸道感染的关联。传染病杂志, 1992, 165(增刊): S167-76。
2. Mazancc MB, Medrud JG, Kaetzel CHS 和 Lamm ML. IgA 在粘膜防御中作用的三重论述。今日免疫学, 1993, 14: 430-435。
3. Mestecky J. Russell MW. IgA 亚类。 *Morgr. Allergy*1986; 19: 277-301。
4. Delacroix DI. Dive C, Rambaud JC, Vaerman JP. 各种分泌物和血清中的 IgA 亚类。免疫学 1982; 47: 383-385。
5. Brandtzaeg P. Kett K, Rognum TO 等, 产生粘膜 IgA 和 IgG 亚类的免疫细胞的分布和各种疾病时的改变。 *Morgr. Allergy*1986; 20: 179-194。
6. Kett K. Brandtzaeg P. Radl J. Haaijman JF. 产 IgA 不同亚类的细胞在人淋巴器官和各种分泌组织中的分布。免疫学杂志 1986; 136: 3631-3635。
7. Muller F. Froland SS. Hvatum M, Riadl J. Brandtzag P. AIDS 患者的腮腺唾液中两种 IgA 亚类都降低。临床实验免疫学 1991; 83: 203-209。
8. Tappuni AR. Challacombe SJ. 出牙前儿童与出牙后儿童与成人之间唾液免疫球蛋白 A(IgA)以及 IgA 亚类浓度的比较。口腔微生物和免疫学 1994; 9: 142-145。
9. Cannon JG. 锻炼与抗感染力。应用生理学杂志 1993; 74: 973-981。
10. Sharp C. Parry-Billings M. 运动会损耗你的健康? 新科学 1992; 135: 33-37。
11. Brenner IKM, Shek PN, Shephard RJ. 运动员中的感染。运动医学 1994; 17: 86-107。
12. Heath GW. Ford EC, Craven E. Macera CA, Jackson KL, Pate RR. 运动和上呼吸道感染发病率。医学科学与体育运动 1991; 23: 152-157。
13. Pyne DB, Gleeson M. 剧烈运动对运动员免疫力的影响。国际运动医学杂志 1998; 19(增刊 3): S183-194。
14. Mackinnon LT. 免疫球蛋白、抗体与运动。运动免疫学评论 1996; 2: 1-35。
15. Gleeson M. McDonald W. Cripps A, Pyne D. Wlodarczyk J, Clancy R, Fricker P. 高强度训练对于游泳运动员全身性免疫和粘膜免疫的影响。临床实验免疫学 1995; 102: 210-216。
16. Gleeson M. McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA,

- Clancy RL. 游泳运动员的唾液 IgA 水平与感染危险性。医学科学与体育运动 1999; 31(1): 67—73。
17. Mackinnon LT, Ginn E, Seymour GJ. 皮艇选手经高强度运动后其唾液免疫球蛋白 A 的分泌速度降低。欧洲应用生理学杂志 1993; 67: 180—184。
- 5 18. Steerenberg PA, Van Asperen IA, Van Nieuw Amerongen A, Biewenga J. 三项全能运动员的唾液免疫球蛋白 A 水平。欧洲口腔科学杂志 1997; 105: 305—309。
19. Hubner-Wozniak E, Sendeki W, Borkowski L. 30 秒极限强度训练对唾液免疫球蛋白 A 的影响。生物学与运动 1998; 15: 61—64。
- 10 20. Gregory RL, Wallace JP, Gfell LE, Marks J, King BA. 运动对乳免疫球蛋白 A 的影响。医学科学与体育运动 1997; 29: 1596—1601。
21. Gleeson M, Cripps AW, Clancy RL, Husband AJ, Hensley MJ, Leeder SR. 人分泌性免疫系统的个体发生。澳大利亚和新西兰医学杂志 1982; 12: 255—258。
22. Shepard RJ, Shek PN. 急性和长期过劳: 免疫反应抑制是否提供有用的
15 指标? 国际运动医学杂志 1998; 19: 159—171。
23. Brandtzaeg P, Beakkevold ES, Farstad IN, Jahnsen FL, Johansen F-E, Nilson EM, Yamanaka T. 粘膜免疫系统的区域性特化: 微区室内发生了什么? 今日免疫学 1999; 20(3): 141—151。
24. Ginn E. 对皮艇选手进行生理学评估的方法。收于: 对特定项目运动员
20 进行生理学评估的指南。澳大利亚运动委员会 1997。
25. Gleeson M, Cripps AW, Clancy RL. 人粘膜免疫系统的改变者。免疫学与细胞生物学 1995; 73: 397—404。
26. Mackinnon LT, Hooper S. 粘膜(分泌)免疫系统对变强度训练和过度训练的反应。世界运动医学杂志 1994; 15: S179—183。
- 25 27. Sharp RL. 间歇性游泳训练的设置和评估: 一种推荐模式。游泳研究杂志 1993; 9: 36—40。
28. Tharp GD, Barnes MW. 游泳训练引起的唾液免疫球蛋白水平降低。欧洲应用生理学杂志 1990; 60: 61—64。

说明书附图

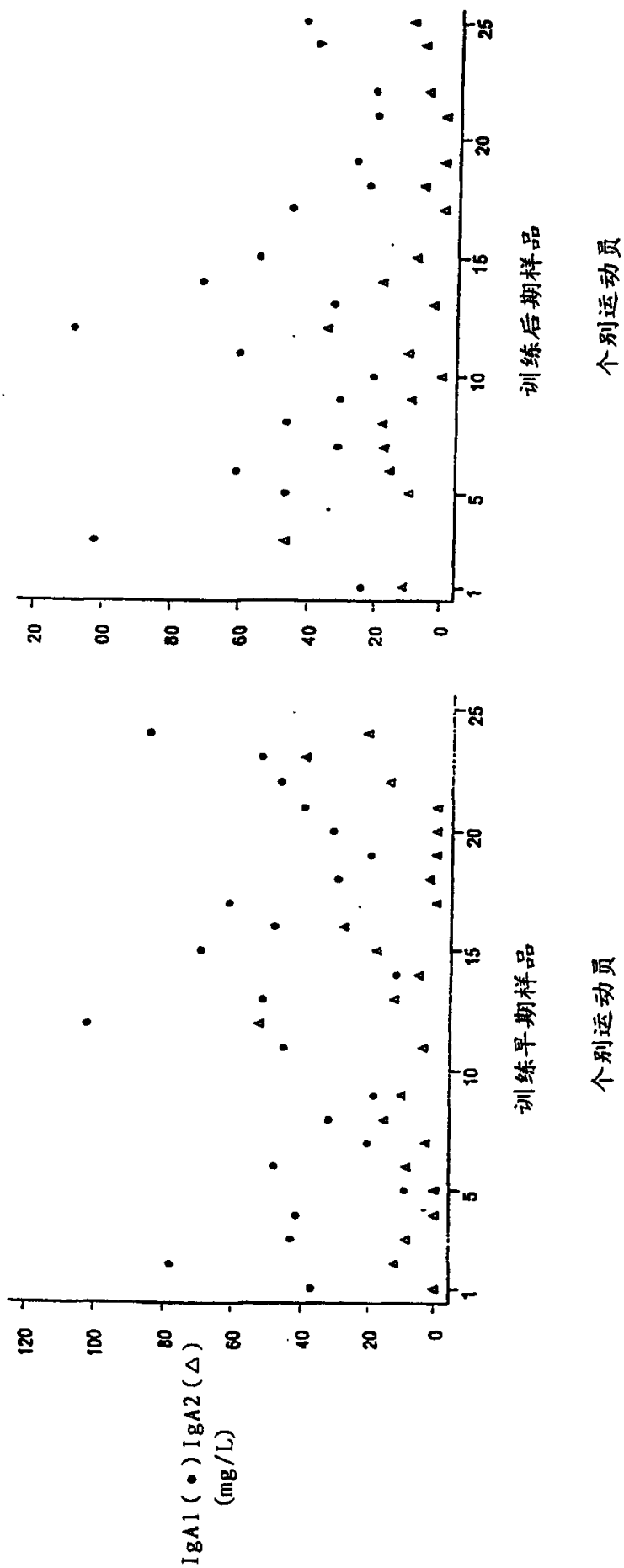


图 1

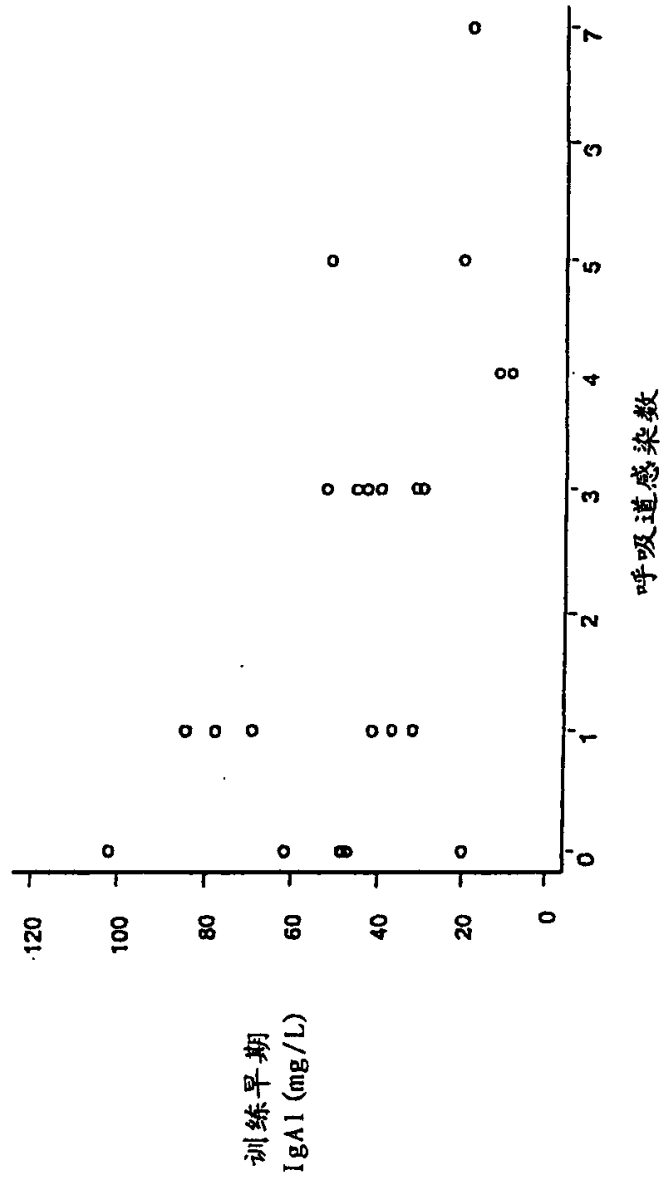


图 2

PanPacs-唾液IgA/感染研究
感染数据时间点

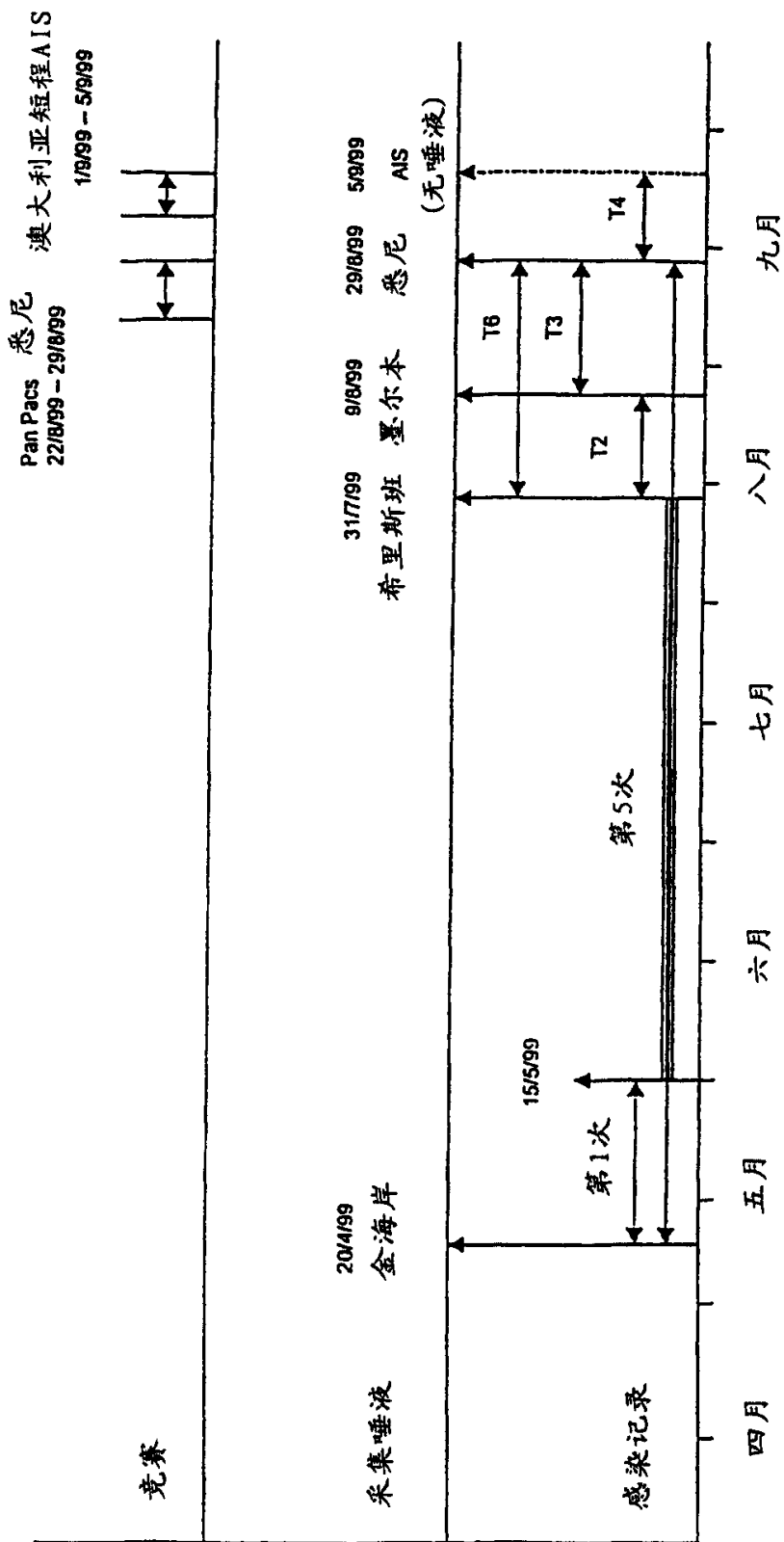


图 3

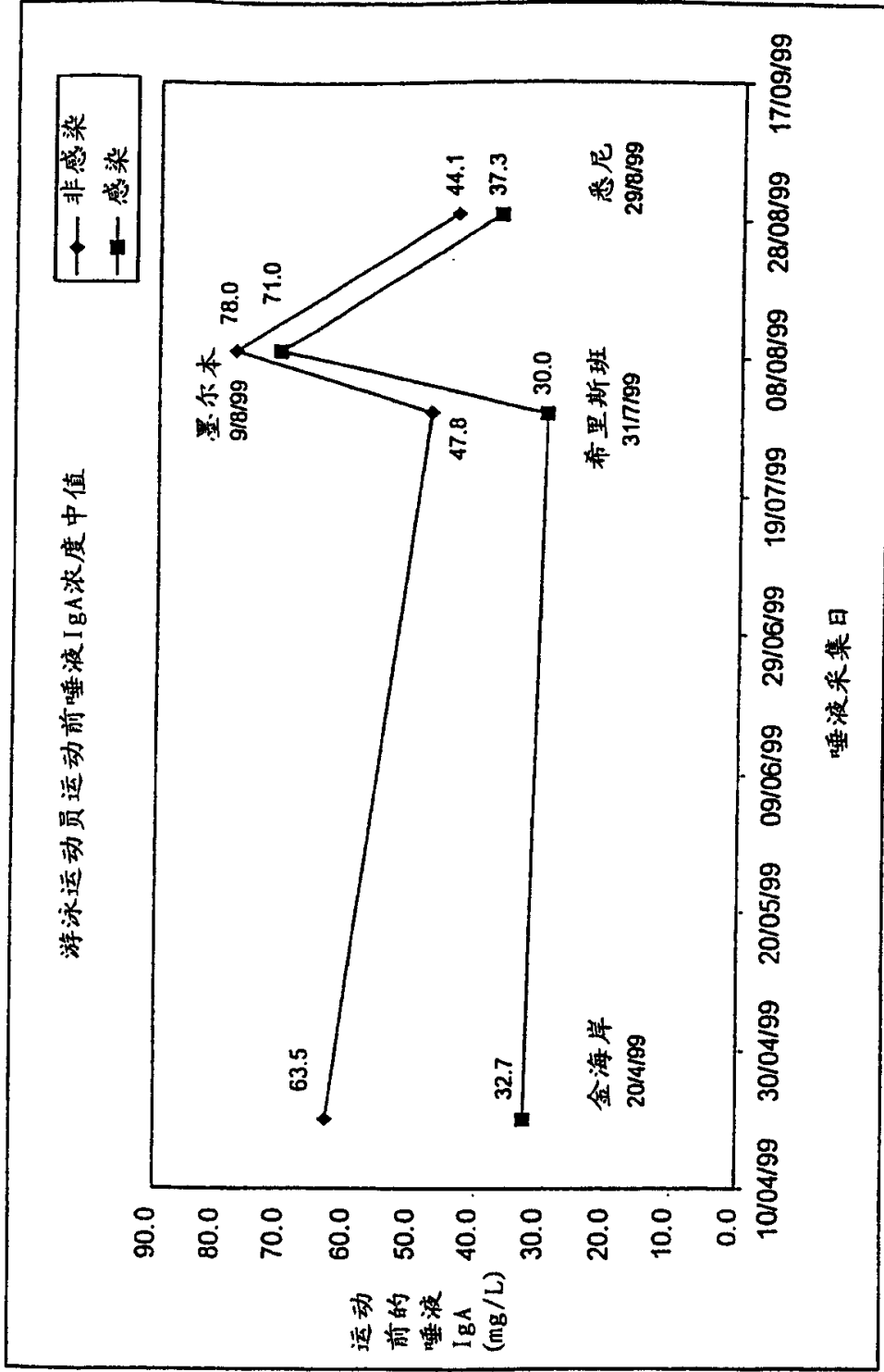


图 4

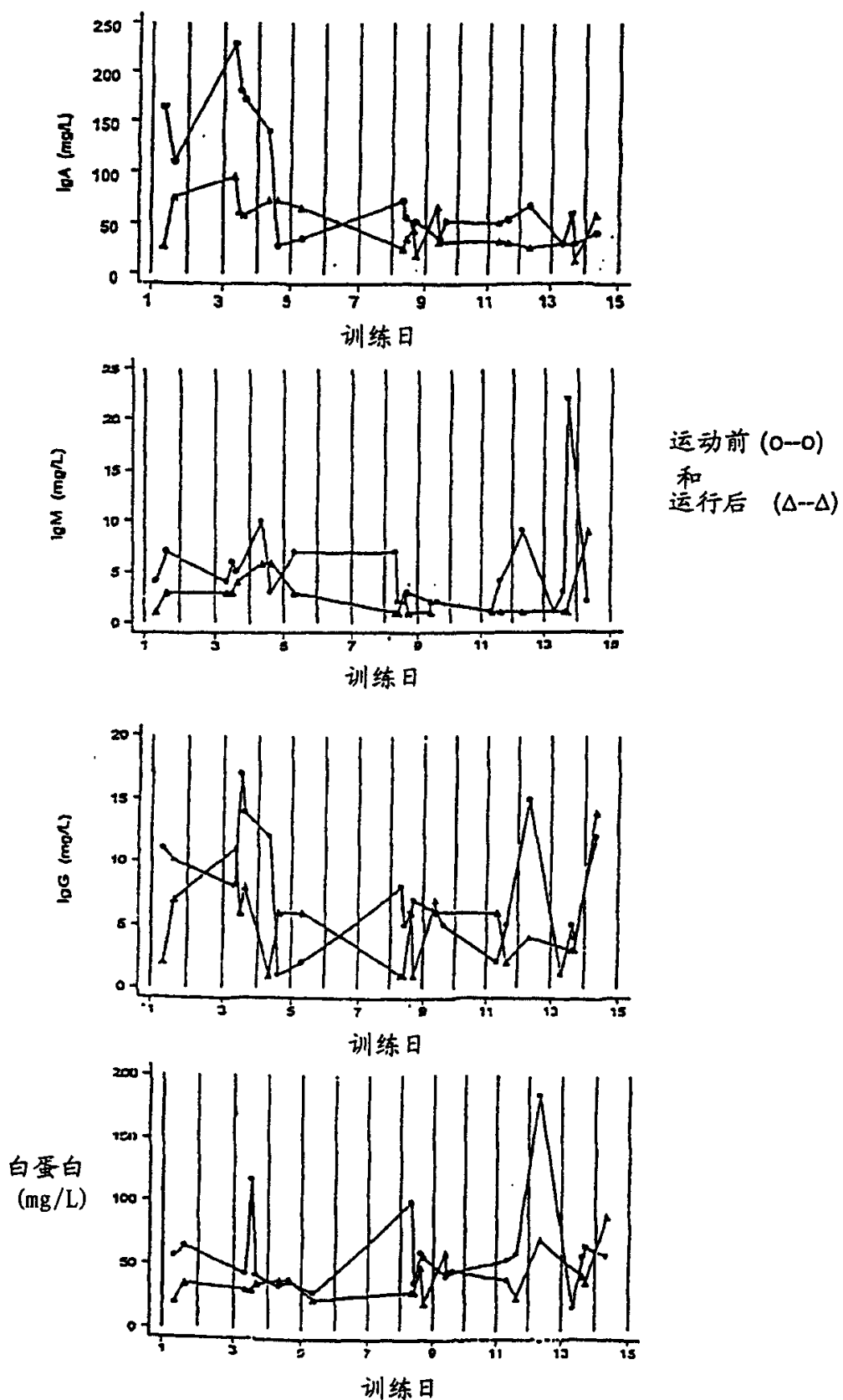
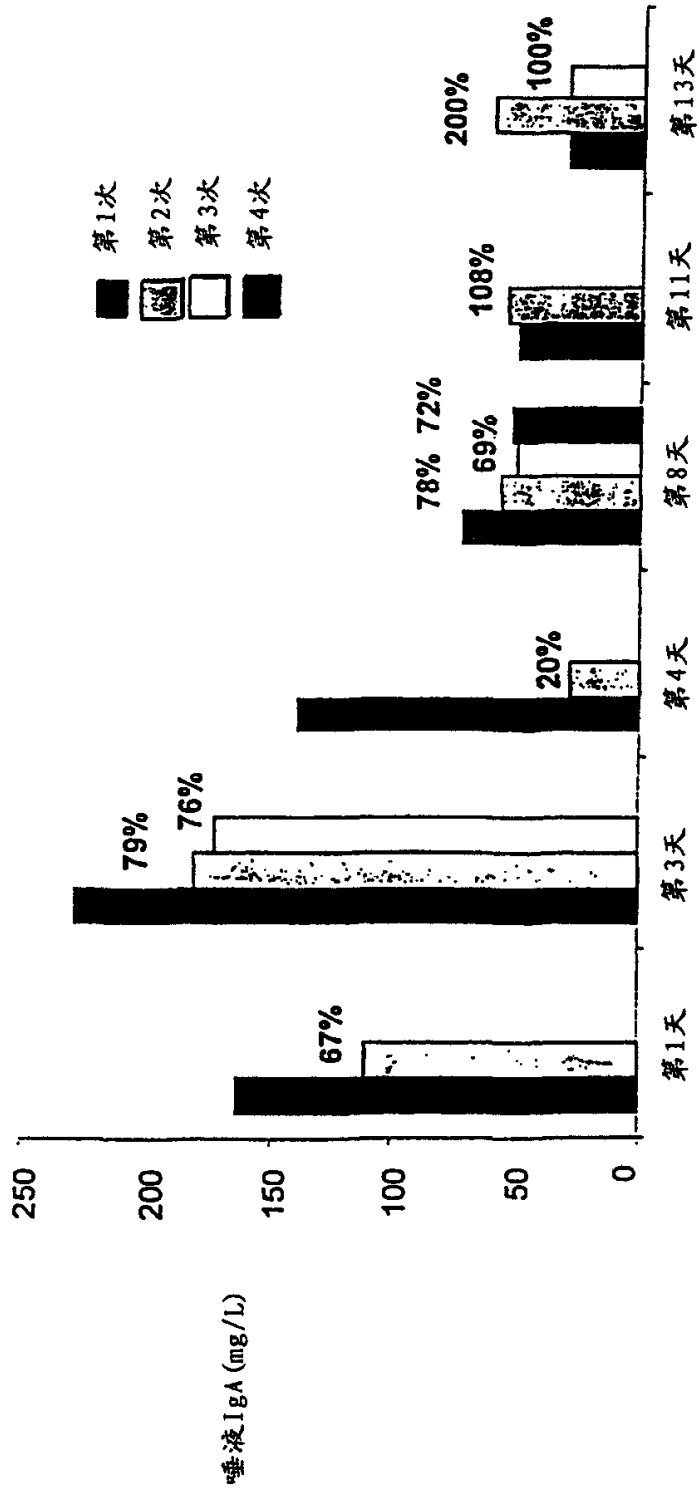


图 5



多次高强度训练
唾液IgA的恢复



训练日

图 6

专利名称(译)	与剧烈运动或其它压力相关的易受感染性		
公开(公告)号	CN1346440A	公开(公告)日	2002-04-24
申请号	CN00805990.X	申请日	2000-02-10
[标]发明人	RL·克兰西 M·格利森		
发明人	R·L·克兰西 M·格利森		
IPC分类号	G01N33/53 G01N G01N33/50 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6854		
代理人(译)	余颖		
优先权	1999PP8603 1999-02-10 AU		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及测定主体在受到紧张性压力时易受感染性的方法。具体地说，是通过监测IgA和IgA1水平来评估主体受感染危险性的方法。

