

抗链球菌壁多糖抗体对风湿性心瓣膜炎的特异性

彭朝权 余步云 陈国庆 梁 慧

(中山医科大学附属第三医院心内科, 广州, 510630)

摘要 目的: 探讨抗 A 组溶血性链球菌壁多糖抗体(ASP)在风湿性心瓣膜炎中的意义及诊断价值。方法: 以最具生物活性的多糖部分作包被抗原, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测患者血清中的 ASP 水平。结果: 风湿性心瓣膜炎组(31 例)的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平, BI: 3.656 ± 2.194 和 2.603 ± 0.749 , 阳性率 58.1% 和 77.4%, 明显高于慢性风湿性心瓣膜病组、风湿性关节炎组、急性肾炎组、链球菌感染后状态组、病毒性心肌炎组、非风湿性瓣膜病组和正常对照组 ($P < 0.05 \sim P < 0.0001$), 而后 5 组之间无显著差异。慢性风湿性心瓣膜病组、风湿性关节炎组的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平高于正常对照组 ($P < 0.05$)。结论: ASP 对风湿性心瓣膜炎具有一定的特异性。

关键词 风湿热/诊断; 风湿性心脏病/诊断; 链球菌感染; 抗体特异性

中图分类号 R 542.5

SPECIFIC SIGNIFICANCE OF ANTIBODY TO STREPTOCOCCAL POLYSACCHARIDE IN RHEUMATIC VALVULITIS

Peng Chaoquan Yu Buyun Chen Guoqing Liang Hui

(Department of Internal Medicine, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630)

Abstract Objective: To evaluate the significance of the antibody to group A streptococcal polysaccharide (ASP) in the diagnosis of rheumatic valvulitis. **Methods:** The isolated portion of polysaccharide which possessed streptococcal strongest antigenicity was used to detect the levels of serum ASP by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The levels of serum ASP-IgG、ASP-IgM (3.656 ± 2.194 and 2.603 ± 0.749) and their positive rates (58.1% and 77.4%) of rheumatic valvulitis patients were all much higher than those of chronic rheumatic heart valvular disease group, rheumatic arthritis group, acute glomerulonephritis group, post streptococcal infection group, viral myocarditis group, non rheumatic valvular disease group and normal controls ($P < 0.05 \sim 0.0001$). There were no differences among levels and positive rates of ASP-IgG、ASP-IgM in patients with acute glomerulonephritis, post streptococcal infection, viral myocarditis, non rheumatic valvular disease and normal controls ($P > 0.05$). Levels of serum ASP-IgG、ASP-IgM in patients with chronic rheumatic heart valvular disease and rheumatic arthritis were higher than those of normal controls ($P < 0.05$). **Conclusions:** ASP possessed certain specific significance in the diagnosis of rheumatic valvulitis.

Subject headings rheumatic fever/diagnosis; rheumatic heart disease/diagnosis; streptococcal infection; antibody specificity

风湿热和风湿性心脏病的预后主要取决于能否控制心脏瓣膜炎的形成及反复发作。目前国内尚无早期特异性的诊断方法, 以至常延误诊治, 发展成重症心瓣膜病。本文旨在探讨早期特异性诊断方法, 以便做到早期诊治, 改善本病的预后。

1 材料与方法

1.1 病例选择与分组

风湿性心瓣膜炎组: 31 例, 男 8 例, 女 23 例,

年龄 17~76 岁, (41.7±16.5) 岁。根据 1992 年 Jones 修订标准^[1] 诊断, 且在临床上发现有新的杂音或原有杂音性质的改变或超声心动图呈明显的瓣膜炎征象, 排除引起上述瓣膜改变的其它可能病因。病例是 1993~1995 年本科收治的全部病人。慢性风湿性心瓣膜病组: 21 例, 男 5 例, 女 16 例, 年龄 18~66 岁, (44.2±17.1) 岁。符合 Jones 标准, 即临床有心脏杂音, 超声心动图显示瓣膜狭窄或关闭不全, 均为治疗半年以上, 且临床和实验室无风湿活动的门诊随访患者。风湿性关节炎组: 17 例, 男 8 例, 女 9 例, 年龄 6~38 岁, (15.9±9.1) 岁。符合 Jones 标准, 以关节炎表现为主。急性肾小球肾炎组: 10 例, 男 4 例, 女 6 例, 年龄 12~23 岁, (17.7±4.1) 岁。链球菌感染后状态组: 10 例, 男 5 例, 女 5 例, 年龄 7~35 岁, (18.1±9.7) 岁。为链球菌感染后 3~4 周, 无其它并发症的患者。病毒性心肌炎组: 17 例, 男 5 例, 女 12 例, 年龄 15~52 岁 (33.2±8.7) 岁。非风湿性心瓣膜病组: 24 例, 男 9 例, 女 15 例, 年龄 30~86 岁, (56.9±20.6) 岁。包括冠心病 14 例, 先天性心脏病 1 例, 扩张性心肌病 1 例, 系统性红斑狼疮 5 例, 类风湿关节炎 2 例, 甲亢并二尖瓣脱垂 1 例。诊断根据临床有 II 级以上收缩期或舒张期杂音, 超声心动图显示瓣膜脱垂、钙化、中度以上关闭不全或狭窄。正常对照组: 50 例, 男 18 例, 女 32 例, 年龄 6~70 岁, (36.1±19.8) 岁。来自本院健康体检者, 分 3 个年龄段与病例组进行比较, 性别和年龄与病例组无统计学上的显著差异。

1.2 检测方法

先用亚硝酸法提取 A 组溶血性链球菌壁多糖, 再用分子筛凝胶层析法进一步纯化, 并分离出最具生物活性的多糖部分作包被抗原^[4]。以 ELISA 法^[3] 测定患者血清中的抗 A 组链球菌壁多糖抗体 (Antibody to group A Streptococcal polysaccharide, ASP) ASP-IgG、ASP-IgM。同一标本测定抗链球菌溶血素 O (ASO): 乳胶凝集法。

1.3 统计学处理

多组比较采用 F 检验, 阳性率比较采用 χ^2 检验法, Yate's 连续校正及 Fisher 精确检验法。以 $P < 0.05$ 为显著性差异。

2 结果

2.1 各组与对照组及各组间 ASP-IgG、ASP-IgM 水平比较

由表 1 可见: 风湿性心瓣膜炎组 ASP-IgG、ASP-IgM 水平显著高于慢性风湿性心瓣膜病组、风湿性关节炎组、急性肾炎组、链球菌感染后状态组、病毒性心肌炎组、非风湿性瓣膜病组和正常对照组; 慢性风湿性心瓣膜病组、风湿性关节炎组的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$), ASP-IgM 水平明显高于病毒性心肌炎组和非风湿性心瓣膜病组 ($P < 0.05$); 而急性肾炎组、链球菌感染后状态组、病毒性心肌炎组、非风湿性瓣膜病组和正常对照组 5 组之间 ASP-IgG、ASP-IgM 水平无统计学上的显著差异 ($P > 0.05$)。

表 1 各组 ASP-IgG、ASP-IgM 的结合指数(BI)比较¹⁾

Table 1 Compared with Binding Index (BI) of ASP-IgG, ASP-IgM in each group¹⁾ ($\bar{x} \pm s$)

Case (n)	ASP-IgG ²⁾	q	P ³⁾	ASP-IgM ⁴⁾	q	P ³⁾
RV	31	3.656±2.194		2.603±0.749		
CRVD	21	1.878±1.234	6.91	1.643±0.445	7.33	< 0.01
ARA	17	1.647±0.560	6.67	1.608±0.442	7.15	< 0.01
AGN	10	1.439±0.448	10.3	1.212±0.660	13.5	< 0.001
PSI	10	1.300±0.587	13.1	1.229±0.416	12.2	< 0.001
VM	17	1.407±0.477	8.23	1.077±0.480	9.22	< 0.01
NRVD	24	1.423±0.406	7.25	1.082±0.515	8.75	< 0.01
NC	50	1.299±0.556	25.2	1.039±0.302	23.8	< 0.001

1) F test was used BI = A of test sample - A of blank / A of normal pool - A of blank, RV = Rheumatic valvulitis, CRVD = chronic rheumatic valvular disease, ARA = acute rheumatic arthritis, AGN = acute glomerulonephritis, PSI = post streptococcal infection, VM = viral myocarditis, NRVD = non rheumatic valvular disease, NC = normal controls, 2) $F = 38.4033$, 3) P was the result compared RV with other groups, 4) $F = 31.9816$

2.2 各组 ASP-IgG、ASP-IgM 的阳性率比较

以正常对照组的均值加 2 个标准差为正常值上限,判断实验结果的阳性和阴性。由表 2 可见,风湿性心瓣膜炎组 ASP-IgG、ASP-IgM 的阳性率明显高于其它各组;慢性风湿性心瓣膜病组 ASP-

IgG、风湿性关节炎组 ASP-IgM 的阳性率明显高于正常对照组 ($P < 0.025$);而其余各组之间 ASP-IgG、ASP-IgM 的阳性率无统计学上的显著差异 ($P > 0.05$)。

表 2 各组患者 ASP-IgG、ASP-IgM 阳性率比较¹⁾
Table 2 Compared with positive rate of ASP-IgG、ASP-IgM in each group¹⁾ n (%)

		ASP-IgG(+)	χ^2	$P^{2)}$	ASP-IgM(+)	χ^2	$P^{2)}$
RV	31	18 (58)			24 (77)		
CRVD	21	6 (28)	4.42	< 0.05	4 (19)	17.2	< 0.0001
ARA	17	4 (23)	5.34	< 0.05	5 (29)	10.6	< 0.005
AGN	10	1 (10)	5.16	< 0.05	1 (10)	11.7	< 0.001
PSI	10	1 (10)	5.23	< 0.05	1 (10)	11.7	< 0.001
VM	17	2 (11)	5.16	< 0.002	2 (11)	19.1	< 0.0001
NVD	24	3 (12)	11.9	< 0.001	2 (8)	25.9	< 0.0001
NC	50	4 (8)	24.2	< 0.0001	3 (6)	43.9	< 0.0001

1) The table used chi-square, Yate's consecutive correct and Fisher's exact test; 2) P was the result compared RV with other groups

2.3 风湿性心瓣膜炎组 ASP 与 ASO 的阳性率比较

ASP 的阳性率为 87% (27/31) 明显高于 ASO 48% (11/23), ($\chi^2 = 9.8, P < 0.0025$)。

2.4 ASP 的特异性和敏感性

ASP-IgG、ASP-IgM 合起来统计。

$$\text{特异度} = \frac{\text{真阴性}}{\text{真阴性} + \text{假阳性}} \times 100\% = \frac{125}{149} \times 100\% = 84\%$$

$$\text{敏感度} = \frac{\text{真阳性}}{\text{真阳性} + \text{假阴性}} \times 100\% = \frac{27}{31} \times 100\% = 87\%$$

假阳性:慢性风湿性心瓣膜病组 6 例,风湿性关节炎组 5 例,急性肾炎组 1 例,链球菌感染后状态组 1 例,病毒性心肌炎组 2 例,非风湿性瓣膜病组 4 例,正常对照组 5 例,共 24 例。

真阳性:125 例,7 组总数—假阳性数 (149 例—24 例=125 例)。

3 讨论

国外研究表明 A 组溶血性链球菌壁多糖具有组特异性,与人或牛心瓣膜糖蛋白具有共同抗原性^[4],ASP 可能对风湿性心瓣膜病有特异性意义^[5]。另一种则持相反意见而否定 ASP 在发病中的作用^[6]。

本文显示:风湿性心瓣膜炎患者血清中的

ASP-IgG、ASP-IgM 水平和阳性率明显高于正常对照组,慢性风湿性心瓣膜病组和风湿性关节炎组,提示风湿性心瓣膜炎患者由于瓣膜新的炎症,释出较多的瓣膜糖蛋白或链球菌感染后其菌壁多糖抗原刺激机体产生大量 ASP。至于少数慢性风湿性心瓣膜病和风湿性关节炎患者血清中 ASP-IgG、ASP-IgM 的水平和阳性率亦有轻度升高的原因,前者可能与该组患者虽然此时无临床和实验室活动性证据,但瓣膜炎的病理损害仍存,属于亚临床型的瓣膜炎有关;而后者可能与该组患者亦有轻微心脏炎或瓣膜炎,而临床上未能识别所致。

病毒性心肌炎和非风湿性心瓣膜病 2 组患者的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平与正常人无差异;且 2 组的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平和阳性率均明显低于风湿性心瓣膜炎组,可见并非所有心肌或瓣膜病变均可引起 ASP 升高,ASP 的增高是风湿热性心瓣膜炎的自身免疫反应。上述结果提示:ASP 有可能作为鉴别风湿热和其它原因引起的心肌炎或瓣膜病的指标。

急性肾小球肾炎和链球菌感染后状态 2 组患者的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平与正常人无差异,且 2 组的 ASP-IgG、ASP-IgM 水平和阳性率均明显低于风湿性心瓣膜炎患者。原因为链球菌感染后状态

(下转第 196 页)

参 考 文 献

- 1 陈海峰, 黄 迪. 鼻咽癌患者血清中 Epstein-Barr 病毒特异性 DNA 酶抗体检测方法的探讨. 生物化学杂志, 1989, 5(2): 131
- 2 Edward L, Sally A B, Zeng Y L, *et al*. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by means of recombinant Epstein-Barr virus Proteins. *Lancet*, 1991, 337: 685
- 3 陈尚武, 黄 迪, 马润泉. 应用重组抗原检测鼻咽癌血清 EBV-TK 抗体. 中山医科大学学报, 1997, 18(3): 237
- 4 朱振宇, 黄 迪, 陈瑞君, 等. 重组 EB 病毒 DNA 酶的生

物学特性及其应用的初步研究. 中山医科大学学报, 1997, 18(3): 171

- 5 黄 迪, 郑美连, 罗慧玲, 等. 巴豆油正丁酸对 Raji 细胞的联合诱导作用. 生物化学杂志, 1986, 2(3): 21
- 6 郑怀竟, 韩 松. 临床检验 ELISA 指南. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994, 15~17
- 7 刘育希, 曾 毅, 董温平, 等. 应用免疫酶法检测鼻咽癌病人免疫球蛋白 A 和抗体 A. 中华肿瘤杂志, 1979, 1(2): 8
- 8 曾 毅. EB 病毒与鼻咽癌. 见区宝祥, 曾 毅主编. 鼻咽癌病因和发病学的研究. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 14~15

(1997-10-05 收稿 1998-05-11 修回)

(上接第 192 页)

未能激活机体产生类似风湿热的自身免疫反应^[7]; 而急性肾炎主要与链球菌 M 蛋白有关^[8]。ASP 不参与其发病。故 ASP 不升高。这与 Appleton 等^[5] 观察结果一致。说明 ASP 并非在所有链球菌感染均升高, 而只在风湿性心瓣膜炎患者才升高。

我们将 ASP 与 ASO 进行了比较, 发现 ASP 的阳性率明显高于 ASO, 在 ASO 正常的患者 ASP 亦有增高, 说明 ASP 较 ASO 能更敏感地反映链球菌感染后的免疫反应。ASP 的特异度为 84%, 敏感度为 87%。表明 ASP 对风湿性心瓣膜炎具有一定的特异性意义。

参 考 文 献

- 1 Committee report. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, Jones Criteria, 1992 update. *JAMA*, 1992, 268(15): 2069
- 2 彭朝权, 余步云, 陈国庆, 等. A 群溶血性链球菌壁多糖抗体的检测方法. 中华微生物学和免疫学杂志, 1996, 16(5): 339
- 3 Loizou S, Mccrea J D, Rudge A C, *et al*. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and

quantitation of results. *Clin Exp Immunol*, 1985, 62(6): 738

- 4 Goldstein I, Halpern B, Robert L. Immunological relationship between streptococcus A polysaccharide and the structural glycoproteins of heart valve. *Nature*, 1967, 1(7): 44
- 5 Appleton R S, Victorica B E, Tamer D, *et al*. Specificity of persistence of antibody to the streptococcal group A carbohydrate in rheumatic valvular heart disease. *J Lab Clin Med*, 1985, 105(1): 114
- 6 Benslimane A, Veyseyre C, Rotta J, *et al*. Streptococcal group A polysaccharide antibodies in rabbit hyperimmune sera; normal levels in man and comparison with levels in patients with rheumatic fever and with poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg*, 1986, 262(3): 385
- 7 Senitzer D, Freimer E H. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of rheumatic fever. *Rev Infect Dis*, 1984, 6(6): 832
- 8 Denny F W. The mystery of acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis. *J Lab Clin Med*, 1986, 108(6): 523

(1997-04-24 收稿 1997-11-05 修回)