

• 论 著 •

血清抗微生物抗体检测在炎症肠病临床诊断中的应用

马小波, 梁朝霞[△], 徐庆雷, 张高明

(江苏省宿迁市沭阳县人民医院检验科 223600)

摘要:目的 分析血清抗微生物抗体检测在炎症肠病临床诊断中的应用。方法 将炎症肠病 76 例分为克罗恩病(CD)组与溃疡性结肠炎(UC)组。2 组空腹采集静脉血 2 mL, 经离心处理后收集血清, 采用间接免疫荧光法检测免疫球蛋白 G(IgG)型与免疫球蛋白 A(IgA)型抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)、抗胰腺腺泡抗体(PAB)及抗小肠杯状细胞抗体(GAB), 同时检测抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)。结果 UC 组 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率低于 CD 组, 其 GAB、pANCA 阳性率高于 CD 组($P < 0.05$); 2 组 PAB 均未有阳性; CD 组 ASCA 阳性特异性、敏感性为 96.53%、18.75%; UC 组 pANCA 阳性特异性、敏感性为 96.37%、53.33%。结论 血清抗微生物抗体检测可为炎症肠病临床诊断提供依据。

关键词:血清抗微生物抗体检测; 炎症肠病; 临床诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)22-3159-03

Application of serum antimicrobial antibody detection in clinical diagnosis of inflammatory bowel disease in clinical diagnosis

MA Xiaobo, LIANG Chaoxia[△], XU Qinglei, ZHANG Gaoming

(Department of Clinical Laboratory, Shuyang County People's Hospital, Suqian, Jiangsu 223600, China)

Abstract: Objective To analyze the application of antimicrobial antibody detection in the clinical diagnosis of inflammatory bowel disease. Methods Seventy-six cases of inflammatory bowel disease were divided into the Crohn's disease(CD)group and ulcerative colitis(UC)group. 2 mL of fasting blood were collected in the two group and centrifuged for collecting serum. The levels of IgG, IgA, ASCA, PAB and GAB were detected by adopting the indirect immunofluorescence method, meanwhile pANCA was detected. Results The positive rate of more than 1 subtype of ASCA IgG and IgA in the UC group was lower than that in the CD group, its GAB, pANCA positive rates were higher than those of the CD group($P < 0.05$); the two groups had no PAB positive. The specificity and sensitivity of ASCA(+) in the CD group were 96.53% and 18.75% respectively; which in the UC group were 96.37% and 53.33% respectively. Conclusion The serum antimicrobial antibody detection can provide a basis for clinical diagnosis of inflammatory bowel disease.

Key words: detection of antimicrobial antibody; inflammatory bowel disease; clinical diagnosis

炎症肠病是临床医学中的罕见病,其可分为克罗恩病(CD)与溃疡性结肠炎(UC),具有病因复杂、病程长、疾病复发率高等多种特点,对患者的身心健康造成严重影响。近年来,该病的发病率呈逐年增高趋势,需引起重视。目前,炎症肠病的发病原因尚未明确。有文献报道,该病的发生与肠道黏膜免疫系统异常反应有密切关系,免疫性抗体如血清抗酿酒酵母菌抗体(ASCA)、核周型抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)等在该病中的作用被越来越多人关注。因此,在炎症肠病临床诊断中测定血清抗微生物抗体,对该病的临床诊断有重要意义,有助于提高该病临床诊断准确率^[1]。本院于 2013 年 4 月至 2016 年 4 月对 76 例炎症肠病患者给予血清抗微生物抗体检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 4 月至 2016 年 4 月本院收治的炎症肠病患者 76 例作为研究对象,分为 CD 组与 UC 组。CD 组 16 例,男 9 例,女 7 例;年龄 20~81 岁,平均(46.71±7.73)岁;UC 组 60 例,男 35 例,女 25 例;年龄 19~80 岁,平均(46.64±7.59)岁。2 组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 空腹采集静脉血 2 mL,经离心处理后收集血清,送检。

1.2.2 抗体检测 选择间接免疫荧光法进行抗酿酒酵母抗体(ASCA)检测,包括免疫球蛋白 G(IgG)型与免疫球蛋白 A(IgA)型,同时进行抗杯状细胞抗体(GAB)、抗胰腺外分泌腺抗体(PAB)及 pANCA 的检测。试剂盒由深圳科润达生物工程有限公司提供,严格依据试剂盒说明书完成检测。具体操作方法如下:将血清滴加在反应平板上,并在其上面覆盖上生物薄片,在室温状态下静置 0.5 h,之后将生物薄片取出,选用磷酸缓冲盐溶液(PBS)进行有效清洗,同时用 PBS 浸泡 5 min,摇晃均匀后,封片,通过荧光显微镜观察。

1.3 统计学处理 统计学分析主要采用 SPSS20.0 统计软件包,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阳性率比较 2 组 ASCA-IgG 阳性率与 ASCA-IgA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$),UC 组 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率低于 CD 组,2 组 ASCA-IgG 和 IgA 的一

种以上亚型阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组 PAB 均未阳性, UC 组 GAB 阳性率、pANCA 阳性率高于 CD 组, 2

组 GAB、pANCA 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 血清抗微生物抗体检测阳性率比较 [n(%)]

组别	n	ASCA-IgG	ASCA-IgA	ASCA-IgG 和 IgA	GAB	PAB	pANCA
CD 组	16	1(6.25)	2(12.50)	3(18.75)	0(0.00)	0(0.00)	1(6.25)
UC 组	60	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)*	8(13.33)*	0(0.00)	32(53.33)*

注:与 CD 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 特异性与敏感性比较 CD 组 ASCA 阳性特异性为 96.53%, 敏感性为 18.75%; UC 组 pANCA 阳性特异性为 96.37%, 敏感性为 53.33%, 见表 2。

表 2 血清抗微生物抗体检测特异性与敏感性比较 (%)

项目	CD 组 (n=16)		UC 组 (n=60)	
	特异性	敏感性	特异性	敏感性
ASCA-IgG 阳性	97.57	6.25	97.13	1.67
ASCA-IgA 阳性	98.67	12.50	98.70	1.67
ASCA-IgG 和 ASCA-IgA 阳性	96.53	18.75	88.48	3.33
GAB 阳性	90.14	0.00	91.15	13.33
pANCA 阳性	45.41	6.25	96.37	53.33
pANCA 和 GAB 阳性	—	—	94.65	55.33
ASCA 阳性/pANCA 阴性	98.72	18.75	—	—
pANCA 阳性/ASCA 阴性	—	—	95.28	52.66

注:—表示无数据。

3 讨 论

炎性肠病是一种特发性肠道炎性反应疾病, 其发作诱因通常为继发感染、过度劳累、精神刺激等, 临床表现有腹痛、腹泻、发热、贫血等。炎性肠病的发病机制目前尚未明确, 临床诊断较为麻烦, 没有显著的临床特征或技术手段进行直接诊断。近年来, 不少文献报道该病的发生机制与肠道黏膜免疫系统有关, 对血清学标志物, 尤其是某些重要免疫特异性抗体的报道越来越多^[2]。在炎性肠病临床诊断中, 血清学标志物发挥着重要作用, 其中, 常见的血清学标志物主要有 ASCA、GAB、PAB 及 pANCA。对炎性肠病患者进行血清抗微生物抗体检测, 并分析上述 4 种血清学标志物的阳性率, 对该病的临床诊断有重要意义。

ASCA 作为血清反应性抗体, 于上个世纪 90 年代末被发现, 但其确切起源目前尚不清楚。ASCA 通常作为 CD 患者关键性血清学标志物。Tung 等^[3]认为, 肠通透性增加是 CD 患者 ASCA 产生的重要因素, 其在研究中发现, 经过手术切除病变肠段后, CD 患者 ASCA 水平显著下降。谢文等^[4]指出, 肠通透性增加与 ASCA 的存在没有相关性, 其认为 ASCA 在 CD 患者发病前就已经存在。目前, 大部分学者认为 CD 患者 ASCA 的产生可能与其遗传因素有关。ASCA 可分为 IgG 及 IgA 亚型, 国外研究显示, CD 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 50%~70%, UC 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 5%~15%。王玉萍等^[5]研究发现, CD 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 53.8%, UC 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 10.4%。本

研究结果显示, CD 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 18.75%, UC 患者 ASCA-IgG 和 IgA 的一种以上亚型阳性率为 3.33%, 两者阳性率均低于国外, 与王玉萍等^[5]的报道结果也存在一定差异, 原因可能与患者选择、检验操作过程、环境因素、遗传因素等有关。

GAB 属于炎性肠病的自身抗体, UC 患者 GAB 阳性率高于 CD 患者^[6]。有文献报道, GAB 是 UC 患者特异性标志物。李璇等^[7]在临床研究发现, UC 患者中仅有 15.4% 的 GAB 为阳性, CD 患者 GAB 阳性率与 UC 患者差异无统计学意义, 由此表明 GAB 并不能作为 UC 患者的特异性标志物。本研究 UC 患者 GAB 阳性率为 13.33%, CD 患者 GAB 阳性率为 0, 与李璇等^[7]的报道的 UC 患者 GAB 阳性率相近, 但与 CD 患者阳性率差异较大。目前, GAB 作为 UC 患者特异性指标仍存在各种质疑, 需进一步探索。

PAB 于上个世纪 80 年代被发现, PAB 相关抗原为酶原颗粒膜糖蛋白 2(GP2)。临床研究显示, CD 患者结肠黏膜组织中存在的 GP2 mRNA 显著高于 UC 患者, 且 CD 患者 GP2 mRNA 呈显著升高趋势, 表明抗 GP2 抗体对 CD 患者有着重要作用, 其可能参与整个病理生理改变过程。姚芳等^[8]指出, PAB 是 CD 患者特异性标志物, 对其临床诊断及预后具有重要作用。唐颢等^[6]经过研究发现, 与 CD 患者比较, UC 患者 PAB 阳性率较高, 可达 24%, 因此认为 PAB 不能作为 CD 患者的特异性标志物。李慕然等^[9]选取炎性肠病患者 389 例作为研究对象, 其中 UC 患者 358 例, CD 组 31 例, 结果发现, UC 患者及 CD 患者 PAB 阳性率均为 0, 因此认为 PAB 不能作为炎性肠病患者的血清学标志物。张颖等^[10]报道, UC 患者 PAB 阳性率较低, 通常不超过 5%, CD 患者阳性率相对较高, 通常为 20%~40%。本研究中 UC 患者与 CD 患者 PAB 阳性率均为 0, 与李慕然等^[9]的报道结果一致, 与其他报道不一致, 认为 PAB 对炎性肠病临床诊断意义不大。总之, PAB 作为炎性肠病患者特异性标志物仍存在较大争议, 需进一步研究与探索。

ANCA 作为自身抗体, 其主要细胞成分为单核细胞与中性粒细胞。上个世纪 80 年代, 有学者在观察和研究韦格纳肉芽肿患者血清中首次发现 ANCA, 之后 ANCA 逐渐被人们认识, 并在临床医学中发挥越来越重要的作用。目前, ANCA 已被认为是系统性血管炎敏感患者血清学诊断过程中必不可少的工具之一。游欣等^[11]研究报道, 髓过氧化物酶是 pANCA 的主要靶抗原, 其通过催化过氧化氢与氯化铁, 并使其反应为次氯酸, 后通过氧爆炸引发超氧离子, 从而发挥作用, 能够在较短时间内杀灭吞噬某些细菌及微生物。王建强等^[12]指出, pANCA 具有较高特异性, 其在 UC 患者中的阳性率高于 CD 患者, 对炎性肠病的临床诊断具有一定指导价值。本研究中 UC 患

者 pANCA 阳性率为 53.33%，而 CD 患者 pANCA 阳性率仅为 6.25%，两者 pANCA 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 pANCA 是 UC 患者临床诊断的重要标志物之一，能为 UC 患者早期筛查提供必要依据。在特异性和敏感性方面，本研究中 CD 组 ASCA 阳性特异性为 96.53%，敏感性为 18.75%；UC 组 pANCA 阳性特异性为 96.37%，敏感性为 53.33%，提示 ASCA 等标志性自身抗体在炎症肠病临床诊断中的敏感性不高，但其特异性较高。

综上所述，血清学抗体对炎症肠病患者的临床诊断、鉴别诊断及病情评估有重要作用，但其特异性与敏感性方面的研究不够深入。在炎症肠病患者临床诊断中，仍然缺乏科学、合理的血清学抗体应用方案。ASCA、GAB 及 pANCA 是炎症肠病患者重要的血清学标志物，通过血清抗微生物抗体检测可为该病的临床诊断、鉴别诊断及病情评估提供依据，但 PAB 对该病的临床诊断未起作用。为了能够更科学地预测与评估炎症肠病，需不断深化对已知抗体的研究，同时加强抗体联合应用研究，尽可能发挥已知抗体在炎症肠病预测及评估中的作用，提高炎症肠病的临床诊治水平。

参考文献

[1] Prideaux L, Kamm MA, Cruz P, et al. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(37): 6207-6213.

[2] 曹会芳. 血常规检查在 70 例炎症性肠病诊断中的价值[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(1): 75.

[3] Tung CC, Wong JM, Lee WC, et al. Combining TNFSF 15 and ASCA IgA can be used as a predictor for the stenosis/perforating phenotype of Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 723-729.

[4] 谢文, 汪付兵, 余晓萍, 等. 溃疡性结肠炎患者血清自身抗体检测的临床价值[J]. *国际医学检验杂志*, 2013, 34(15): 1959-1960.

[5] 王玉萍, 王承党. 炎症性肠病患者血清抗体检测的临床意义[J]. *胃肠病学*, 2015, 20(11): 687-690.

[6] 唐颖, 钱家鸣. 血清标志物对炎症性肠病诊断和预后评判应用进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(9): 794-797.

[7] 李璇, 潘芳, 刘杨. 血清抗微生物抗体检测诊断炎症性肠病的意义探究[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(4): 317-319.

[8] 姚芳, 范一宏, 曹倩, 等. 血清学标志物联合检测用于诊断克罗恩病的相关研究[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(6): 384-387.

[9] 李慕然, 刘艳迪, 郑晓莉. 血清学抗体检测对炎症性肠病的诊断价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(6): 2425-2428.

[10] 张颖, 王英德. 粪便钙卫蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体检测在溃疡性结肠炎诊断中的价值比较[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(6): 1620-1622.

[11] 游欣, 刘畅, 姜政. 抗中性粒细胞抗体和抗酿酒酵母细胞抗体对成人炎症性肠病亚组诊断价值的 meta 分析[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(7): 972-976.

[12] 王建强, 黄缘. 炎症性肠病血清学标志物的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(36): 4110-4115.

(收稿日期: 2016-02-07 修回日期: 2016-08-27)

(上接第 3158 页)

[4] Noller KL. Endocervical curettage: a technique in search of an indication? Debate[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1995, 38(3): 649-652.

[5] Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, et al. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(1/2): 288-295.

[6] Irvin W, Flora S, Andersen W, et al. Endocervical curettage. Does it contribute to the management of patients with abnormal cervical cytology[J]. *J Reprod Med*, 2004, 49(1): 1-7.

[7] Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 346-355.

[8] Goksedef BP, Akbayir O, Numanoglu C, et al. Evaluation of endocervical canal in women with minimal cervical cytological abnormalities[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(3): 261-266.

[9] Pretorius RG, Kim RJ, Belinson JL, et al. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2006, 10(1): 5-9.

[10] 曹雪菲. 阴道镜下活检加颈管搔刮与宫颈电圈切除术在诊断宫颈上皮内瘤变的临床观察对比[J]. *中外女性健康*, 2013(1): 127-130.

[11] 李楠, 章文华, 吴令英, 等. 1 997 例宫颈管刮术结果分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(7): 406-408.

[12] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(1): 18-25.

[13] Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(3): 579-585.

[14] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, et al. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(2): 137-141.

[15] Pretorius RG, Belinson JL, Azizi F, et al. Utility of random cervical biopsy and endocervical curettage in a low-risk population[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, 16(4): 333-338.

(收稿日期: 2016-02-02 修回日期: 2016-08-22)