

嗜酸性粒细胞计数与免疫球蛋白 E 测定筛查华支睾吸虫病的研究

区云枝, 刘春林, 谢生富, 吴小洋, 吴贻敬 (南方医科大学附属南海医院检验科, 广东佛山 528200)

【摘要】 目的 评价嗜酸性粒细胞计数(Eos)与免疫球蛋白 E(IgE)在华支睾吸虫病中的临床诊断价值, 为筛查华支睾吸虫感染提供依据。**方法** 共有 66 例华支睾吸虫感染者与 53 例健康对照者入选, 检测血清 IgE 水平、白细胞计数(WBC)、血红蛋白量(Hb)、Eos, 通过 Logistic 逐步回归分析, 建立华支睾吸虫病诊断的统计模型, 并应用受试者工作特性(ROC)曲线评价统计模型的诊断效能和临界值。**结果** Eos 与 IgE 华支睾吸虫感染组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 WBC 与 Hb 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$); Eos 和 IgE 联合诊断华支睾吸虫病的 ROC 曲线下面积为 0.884, 明显高于 IgE 的 0.814 和 Eos 的 0.783, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其回归方程 $P = 1/[1 + e^{-(-2.374 + 6.062Eos + 0.006IgE)}]$, 当临界值为 0.16, 其诊断华支睾吸虫病的敏感度为 100.0%, 特异性为 30.2%, 阳性预测值为 64.1%, 阴性预测值为 100.0%。**结论** 联合 Eos 和 IgE 检测有助于提高华支睾吸虫病的诊断效能, 明显优于单一指标的检测, 而且可以排除部分真阴性标本, 对降低劳动力、节约成本具有重要意义。

【关键词】 嗜酸性粒细胞; 免疫球蛋白 E; 华支睾吸虫病; Logistic 模型; 受试者工作特性曲线

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)10-1163-02

Application study on the eosinophil counts and immunoglobulin E determination for the diagnosis of clonorchiasis QU Yun-zhi, LIU Chun-lin, XIE Sheng-fu, WU Xiao-yang, WU Yi-jing (Department of Clinical Laboratory, Nanhai Affiliated Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528200, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the value of eosinophil counts (Eos) and immunoglobulin E(IgE) levels in clinical diagnostic of the clonorchiasis. **Methods** 66 cases of clonorchiasis infection patients and 53 cases of health person were randomly enrolled. IgE levels in serum, white blood cell counts (WBC), hemoglobin (Hb), eosinophil counts were measured, with logistic stepwise regression, to establish a mathematical model for diagnosis, assess the diagnostic efficacy of the model, and calculate the diagnostic cutoff points for clonorchiasis using the ROC curve. **Results** Both Eos and IgE in the clonorchiasis infection group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There were no significant difference for WBC and Hb in the two groups ($P > 0.05$); The area under ROC curve(AUC) of Eos combined with IgE(0.884) was statistically greater than IgE (0.814) and Eos alone (0.783) ($P < 0.05$) according to the regression equation $P = 1/[1 + e^{-(-2.374 + 6.062Eos + 0.006IgE)}]$, with the cutoff point of 0.16, the sensitivity of 100%, the specificity of 30.2%, the positive predictive value of 64.1%, and the negative predictive value of 100% respectively. **Conclusion** The model of logistic regression is helpful to improve the diagnostic efficacy for clonorchiasis. In addition, it could significantly reduce manual work in tensive field and costs.

【Key words】 eosinophils; immunoglobulin E; clonorchiasis; Logistic regression; ROC curve

华支睾吸虫病是华支睾吸虫寄生在人的肝胆管内所引起的以肝胆病变为主的一种人兽共患寄生虫病, 该病可引起急性慢性胆管胆囊炎、胆结石和梗阻性黄疸等疾病, 严重者可引起肝硬化、肝癌、儿童发育障碍^[1]。人进食生的或未煮熟的含有华支睾吸虫囊蚴的淡水鱼虾, 可感染华支睾吸虫病。临床上常以大便检查中找到虫卵作为确诊的依据, 但由于方法学的缺陷, 容易造成漏检, 而且随着人群疫区依从性下降, 收集标本困难加大, 并且应用免疫技术如酶联免疫吸附试验也存在不能区分现症和既往感染, 而且容易出现假阳性^[2]。此外, 国内外学者运用影像学检查技术诊断华支睾吸虫病^[3-4], 但检查费用昂贵, 不适用于华支睾吸虫病的筛查。因此, 建立一种快速、价廉、敏感性高的筛选方法具有重要意义。大量研究证实, 嗜酸性粒细胞计数(Eos)与免疫球蛋白 E(IgE)在寄生虫的免疫反应中起重要作用^[5]。本研究应用 Logistic 回归模型及受试者工作特征(ROC)曲线对华支睾吸虫感染多项指标进行综合分

析, 旨在探讨 Eos 和 IgE 联合检测在华支睾吸虫病诊断中的临床价值, 为临床筛查华支睾吸虫病提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集本院 2010 年 1~8 月保健科健康体检人群, 以大便直接涂片, 每份标本涂 3 张片, 镜检是否找到肝吸虫卵为依据, 将研究对象分为感染组和对照组。在本次研究中, 共招募 66 例华支睾吸虫病作为感染组, 其中男 43 例, 女 23 例, 年龄(40.0±3.2)岁; 53 例健康体检者作为对照组, 其中男 35 例, 女 18 例, 年龄(38.0±4.2)岁。以上研究对象无肝、肾功能异常, 无哮喘、过敏、自身免疫性等疾病。各组间年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 技术方法

1.2.1 标本采集 每天 08:00 两组留取粪便及抽血进行相关检查。

1.2.2 检测方法 IgE 测定采用免疫比浊法(广州华鑫科技

有限公司提供),检测使用日立 7600 全自动生化分析仪;白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、Eos 测定用 Sysmex XE-5000 全自动五分类血细胞仪完成,由日本 Sysmex 公司提供。

1.3 统计学方法 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用 t 和 U 检验,使用 Binary Logistic 过程进行 Logistic 回归逐步分析对华支睾吸虫病的诊断筛选变量,求出 Logistic 回归方程,并在 SPSS 的工作数据表中产生含各个体预测概率的新变量。使用 SPSS 的 ROC 曲线过程,以新变量为检验变量。以感染组结果为状态变量,进行 ROC 曲线分析,将新变量与单个指标的 ROC 曲线进行比较并求出诊断点。所有数据都在 MedCalc9. 6. 2. 0 统计软件包处理,以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 感染组 WBC、Eos、IgE、Hb 与对照组结果比较 见表 1。WBC 与 Hb 两组差异无统计学意义($P > 0. 05$),Eos 与 IgE 感染组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。

表 1 感染组与对照组各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	Eos ($\times 10^9/L$)	IgE (g/L)	Hb (g/L)
感染组	66	8. 35 $\pm$ 4. 34	5. 69 $\pm$ 4. 42	84. 5(595. 6)	124. 1 $\pm$ 19. 56
对照组	53	8. 30 $\pm$ 4. 54	2. 30 $\pm$ 1. 77	0. 0(117. 4)	122. 1 $\pm$ 8. 05
<i>P</i>	—	$>0. 05$	$<0. 05$	$<0. 05$	$>0. 05$

注:—表示无数据。

2.2 肝吸虫感染指标 Logistic 回归分析 根据以上统计结果,剔除感染组和对照组间无统计学差异的指标变量,以 IgE 和 Eos 作为自变量,肝吸虫感染为因变量进行 Logistic 回归分析见表 2。结果显示,华支睾吸虫病的概率预报模型: $P = 1/[1 + e - (-2. 374 + 6. 062Eos + 0. 006IgE)]$,并在 SPSS 工作表中产生各个体预测值的另一组新变量 Pre。对上述 Logistic 回归模型进行似然比检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 66. 392, P < 0. 01$),Hosmer and Lemeshow Test 统计量的 $P > 0. 05$,接受观测数据和预测数据之间差异无统计学意义的假设,即认为模型对数据的拟合度较好。

表 2 肝吸虫感染指标 Logistic 回归分析结果

协变量	回归系数	标准误	χ^2	OR 值	<i>P</i>
IgE	0. 006	0. 002	11. 777	1. 006	$<0. 01$
Eos	6. 062	1. 666	13. 237	429. 165	$<0. 01$
常量	-2. 374	0. 511	21. 557	0. 093	$<0. 01$

表 3 新变量 Pre、Eos、IgE 诊断华支睾吸虫病的 AUC 比较

检验变量	AUC	标准误	95%CI
Pre	0. 884	0. 029	0. 812~0. 935
Eos	0. 783	0. 043	0. 698~0. 853
IgE	0. 814	0. 039	0. 732~0. 879

2.3 应用 ROC 曲线评价回归模型对华支睾吸虫病的预报能力 得出检验变量的 ROC 曲线下面积(AUC)见图 1。新变量 Pre 的 AUC 为 0. 884,明显高于 IgE 的 0. 814 和 Eos 的 0. 783,

差异有统计学意义($P < 0. 05$),见表 3。当新变量取不同的临界值时,其相应的敏感性、特异度、阳性预测值、阴性预测值结果见表 4。

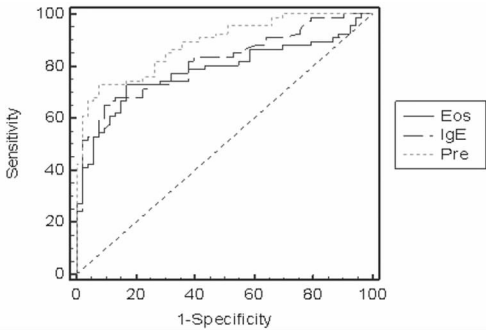


图 1 新变量 Pre、Eos、IgE 的 ROC 曲线分析结果

表 4 新变量不同的临界点筛检华支睾吸虫感染的价值(%)

临界值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
0. 16	100. 0	30. 2	64. 1	100. 0
0. 31	90. 1	58. 5	73. 2	83. 8
0. 43	75. 8	73. 6	78. 1	70. 9
0. 53	72. 7	92. 5	92. 3	73. 1

3 讨 论

华支睾吸虫病常因人进食生的或未煮熟的含有华支睾吸虫囊蚴的淡水鱼虾而感染。在疾病的早期,大多数患者往往无明显的消化道症状,特别是在轻度感染患者中^[6]。因此,本研究纳入保健科健康体检人群作为研究对象。

Eos 与血清 IgE 水平测定常用于寄生虫感染的辅助指标,但由于过敏性疾病、某些恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病也可以引起它们水平的升高,所以这 2 项指标存在敏感性中度,特异性差的缺点^[7-8]。在本次研究中严格控制研究对象的纳入,选择无临床症状或体征的体检人群。Eos 与 IgE 感染组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$),由此提示 Eos 与 IgE 参与寄生虫的免疫应答,导致它们水平升高,而 WBC 与 Hb 两组间差异无统计学意义($P > 0. 05$)。通过 Logistic 回归分析对华支睾吸虫病多项指标进行逐步筛选,最后确认联合用 IgE、Eos 来综合判断是否存在华支睾吸虫感染,并得出华支睾吸虫病个体预测值的 Logistic 回归方程 $P = 1/[1 + e - (-2. 374 + 6. 062Eos + 0. 006IgE)]$,建立统计模型用于华支睾吸虫病的初步诊断。结果显示,新变量 Pre 的 AUC 为 0. 884,明显高于 IgE 的 0. 814 和 Eos 的 0. 783,差异有统计学意义($P < 0. 05$),由此表明新变量对华支睾吸虫病诊断有较好的准确性,且优于单一指标。

一个新的筛选试验要求具有高敏感性和阴性预测值。通过对新变量 Pre ROC 曲线不同截断点的敏感度、特异度比较,本文建议新变量 Pre 的临界值取 0. 16 时,其诊断华支睾吸虫病的敏感度为 100. 0%,特异性为 30. 2%,阳性预测值为 64. 1%,阴性预测值为 100. 0%。虽然特异性低,但是可以减少一部分的阴性标本,没有一个假阴性标本。

总之,由此建立的统计模型不仅可以对个体进行科学的预测,而且可以筛检一部分阴性标本,对降低劳动力及节约资源具有重要意义。然而值得注意的是,由于本研究纳入对象是无症状或体征的体检人群,在其他群体是否合(下转第 1166 页)

2 结 果

SLE 组与健康对照组血清 UREA、UAC、CREA、CysC 及

UALB、NAG 测定结果见表 1。

表 1 两组血清 UREA、UAC、CREA、CysC 及 UALB、NAG 测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别		<i>n</i>	CysC(mg/L)	UREA(mmol/L)	UAC(μmol/L)	CREA(μmol/L)	UALB(mg/L)	NAG(U/L)
SLE 组	尿蛋白阳性	10	1.96±1.15**	12.40±1.05**	502.0±32.3**	136.0±9.2**	56.0±4.96**	14.0±2.21**
	尿蛋白阴性	35	1.25±1.11*	6.16±1.03	328.0±3.08	96.0±8.6	28.0±1.62	8.9±1.75
健康对照组		20	0.58±0.53	5.81±0.86	311.0±31.2	91.2±6.6	26.0±1.81	8.1±0.96

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$;与尿蛋白阴性组比较,** $P<0.01$ 。

3 讨 论

CysC 为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是由 120 个氨基酸组成的内源性小分子微量蛋白,为非糖基化的碱性蛋白质,机体内几乎所有的有核细胞都产生 CysC,均由肾小球滤过,几乎全部在肾小管被吸收分解,在血液中浓度相对稳定,不受年龄、性别、饮食、炎性反应、肝脏疾病及大多数药物等影响^[4-5],适合于各年龄组患者。

从表 1 结果可知,尿蛋白阴性组与健康对照组比较,UREA、UAC、CREA、UALB、NAG 结果差异无统计学意义($P>0.05$);CysC 结果差异有统计学意义($P<0.01$)。尿蛋白阴性组患者血清中 CysC 已明显升高,而其他项目检测值仍在正常参考值范围。在尿蛋白阴性组 CysC 血清浓度升高可能存在早期肾功能的损害,目前 CysC 被认为是较理想的肾功能早期损害的诊断指标^[6-7]。本研究显示,SLE 尿蛋白阳性组与尿蛋白阴性组比较,UREA、UAC、CREA、CysC、UALB、NAG 结果差异有统计学意义($P<0.01$),并且 CysC 水平与 UREA、UAC、CREA、UALB、NAG 有良好的相关性,呈正相关。

血清 CysC 浓度的测定方法简单、快捷、准确性高、患者痛苦小、一般自动生化仪都可测定,能为临床早期发现狼疮肾炎进行早期干预治疗、改善狼疮患者的预后提供重要的实验依据。

参考文献

[1] 陆福明,翁敏佳. 红斑狼疮肾损害诊治进展[J]. 临床儿科

(上接第 1164 页)
还需进一步的证实。

参考文献

[1] 方悦怡,陈颖丹,黎学铭,等. 我国华支睾吸虫病流行区感染现状调查[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2008,26(2):99-103.
[2] Bon B,Houze S,Talabani H,et al. Evaluation of a Rapid Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Strongyloidiasis[J]. J Clin Microbiol,2010,48(5):1716-1719.
[3] 纪祥,罗军,夏养萱,等. 肝华支睾吸虫病的 CT 表现[J]. 医学影像学杂志,2008,18(5):504-506.
[4] Koc Z,Ulusan S,Tokmak N. Hepatobiliary fascioliasis: imaging characteristics with a new finding[J]. Diagn In-

terv Radiol,2009,15(4):247-251.
[5] Ehrhardt S,Burchard GD. Eosinophilia in Returning Travelersand Migrants[J]. Dtsch Arztebl Int,2008,105(46):801-807.
[6] 方悦怡. 华支睾吸虫病防治[J]. 华南预防医学,2007,33(2):70-72.
[7] Medeiros D,Silva AR,Rizzo JA,et al. Total IgE level in respiratory allergy:study of patients at high risk for helminthic infection[J]. J Pediatr (Rio J),2006,82(4):255-259.
[8] Seybolt LM,Christiansen D,Barnett ED. Diagnostic evaluation of new-ly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia[J]. Clin Infect Dis,2006,42(3):363-367.

(收稿日期:2011-12-13)

(收稿日期:2011-12-26)