

• 论 著 •

血清自身抗体 P-ANCA 及 GAB 检测在溃疡性结肠炎中的临床诊断价值探讨

王 璋, 吴泉峰

(湖北省恩施州中心医院西医部胃肠外科 445000)

摘 要:目的 测定血清自身抗体核周型抗中性粒细胞胞质抗体(P-ANCA)和抗小肠杯状细胞抗体(GAB)在溃疡性结肠炎(UC)中的表达情况,探讨其对 UC 的临床诊断价值。方法 以 2010 年 8 月至 2012 年 12 月入住该院治疗的患者为研究对象,分为 UC 患者 60 例、其他肠道疾病患者 60 例和健康对照组 60 例,UC 组根据病变部位不同又分为远端受累组 36 例和广泛结肠受累组 24 例。分别检测 3 组血清自身抗体 P-ANCA 和 GAB 的表达情况,并进行联合检测。结果 UC 组 P-ANCA 和 GAB 的阳性率分别为 58.3%、33.3%,高于其他肠道疾病组 6.7%、3.3%和健康对照组 0、0,差异有统计学意义($P<0.05$)。两指标联合检测后的阳性率上升为 66.7%,但特异度为下降为 91.7%。结论 血清自身抗体 P-ANCA、GAB 单独检测及两者联合检测对 UC 的临床诊断有一定指导作用,同时联合检测相对于单独检测可以提高诊断的灵敏度。

关键词: 溃疡性结肠炎; P-ANCA; GAB; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)16-2288-03

Diagnostic value of the detection of serum autoantibodies P-ANCA and GAB in patients with ulcerative colitis

WANG Zhang, WU Quanfeng

(Department of Gastrointestinal Surgery, Enshi Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: **Objective** To detect the expression of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) and anti small intestinal goblet cell antibodies (GAB) in serum of patients with ulcerative colitis (UC) and to investigate the diagnostic value of the detection of serum autoantibodies P-ANCA and GAB in patients with UC. **Methods** Patients treated in the hospital from August 2010 to December 2012 were the subjects. Sixty patients with UC, 60 patients with other intestinal diseases and 60 healthy were selected. According to the lesion, UC group was divided into distal involvement group (36 cases) and extensive involvement group in 24 cases. The combined detection of the expression of P-ANCA and GAB in serum of the three groups were detected. **Results** The positive rates of P-ANCA and GAB in UC group were 58.3% and 33.3%, which were higher than that of other intestinal diseases group (6.7% and 3.3%) and control group (0 and 0) respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of combined detection of the two indicators was 66.7%, but the specificity was decreased to 91.7%. **Conclusion** Serum autoantibodies P-ANCA and GAB detected separately and combined detection of the two indicators have a certain guiding significance in the clinical diagnosis of UC, meanwhile the combined detection can improve the sensitivity of diagnosis compared with single detection.

Key words: ulcerative colitis; perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; goblet cell antibodies; combined detection

溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的累及直肠和乙状结肠黏膜及黏膜下层的慢性肠道疾病,又称为特发性溃疡性结肠炎或慢性非特异性溃疡性结肠炎,属于炎症性肠病(IBD)的一种^[1-2]。UC 的发病机制和病因尚不明确,发病机制复杂,与遗传、环境、免疫等多因素综合作用有关。近年来 UC 的发病率不断升高,病程较长,病情轻重不一,迁延不愈且反复发作,主要的临床表现为腹泻、黏液血便、腹痛、里急后重,部分患者还患有关节病变、眼睛和皮肤损伤、肝胆管等肠外表现^[3]。目前研究报道,在 UC 的发病机制中肠黏膜免疫系统发挥着重要作用,因此血清免疫自身抗体检测对 UC 诊断可能具有一定价值^[4-5]。本研究对 60 例 UC 患者进行了核周型抗中性粒细胞胞质抗体(P-ANCA)和抗小肠杯状细胞抗体(GAB)的联合检测,旨在探讨血清自身抗体 ANCA 及 GAB 对 UC 的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取 2010 年 8 月至 2012 年 12 月入住

本院接受治疗的 UC 患者 60 例,其中男 35 例,女 25 例;年龄 16~58 岁,平均(37.9±13.2)岁。UC 的诊断符合 2007 年 5 月召开的第七次全国消化病学术会议上制定的炎症性肠病诊断标准^[6]。按结肠镜下所见的病变部位不同将 UC 组分为远端受累组(结肠镜下病变区域在 60 cm 以内),共 36 例;广泛结肠受累组(病变区域大于 60 cm),共 24 例。其他肠道疾病组 60 例,其中男 32 例,女 28 例,年龄 18~60 岁,平均(32.5±13.2)岁;体检健康对照组 60 例,男女各 30 例,年龄 15~62 岁,平均(39.5±14.9)岁,3 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。研究方案经本院伦理委员会批准,并在所有参与者知情且同意的前提下进行。

1.2 方法

1.2.1 采集标本 所有患者在清晨未进食时,采集静脉血 2 mL,2 500 r/min,离心 15 min 得血清。

1.2.2 抗体测定 P-ANCA 和 GAB 的检测均采用间接免疫荧光法。在马赛克生物薄片上覆有乙醇或甲醛固定的中性粒

细胞、猴小肠和猴肝组织、HEp-2 细胞,操作严格按试剂盒(购自德国欧蒙公司)要求进行。综合上述马赛克生物薄片上基质的荧光模型,去除 ANA 干扰,P-ANCA 在荧光显微镜下显现围绕中性粒细胞平滑带状;猴小肠基质片中小肠上皮黏膜杯状细胞胞质出现模糊边缘云朵状的荧光为 GAB。

1.3 统计学处理 采用计算器 V1.51 软件,采用 χ^2 检验比较各组间抗体阳性率,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 P-ANCA 和 GAB 单项检测的阳性表达率 UC 组患者的 P-ANCA 的阳性率为 58.3%,高于其他肠道疾病组(6.7%)和健康对照组(0),差异有统计学意义(χ^2 分别为 17.43、21.70, $P<0.05$);UC 组患者的 GAB 的阳性率为 33.3%,高于其他肠道疾病组(3.3%)和健康对照组(0),差异有统计学意义(χ^2 分别为 4.43、4.17, $P<0.05$),结果见表 1。

2.2 P-ANCA 和 GAB 联合检测的诊断价值 将指标 P-ANCA 和 GAB 联合检测,组合指标中只要一个检测为阳性,则判断为阳性。将检测结果与其他肠道疾病组、健康对照组相比较,以此来判断 2 个指标在溃疡性结肠炎中的诊断价值。UC 组联合检测的阳性率为 66.7%,高于其他肠道疾病组(8.3%)与健康对照组(0),差异有统计学意义($P<0.05$),结果见表 1。

2.3 UC 组不同病变部位的 P-ANCA 和 GAB 表达情况 P-ANCA 表达情况:远端受累组阳性率为 63.9%,广泛受累组为 50.0%,组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 5.02、6.63, $P>0.05$);GAB 的表达情况:远端受累组阳性率为 30.5%,广泛受累组为 37.5%,组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 5.36、4.89, $P>0.05$),结果见表 1。

表 1 血清 P-ANCA、GAB 及两者联合检测在不同分组中的阳性率比较[n(%)]

分组	n	P-ANCA	GAB	P-ANCA+ GAB
UC 组	60	35(58.3)*#	20(33.3)*#	40(66.7)*#
远端受累组	36	23(63.9)	11(30.5)	25(69.4)
广泛受累组	24	12(50.0)	9(37.5)	15(62.5)
其他肠道疾病组	60	4(6.7)	2(3.3)	5(8.3)
健康对照组	60	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注:与其他疾组相比,* $P<0.05$;与健康对照组相比,# $P<0.05$ 。

2.4 血清自身抗体 P-ANCA 和 GAB 对 UC 诊断意义 P-ANCA 对 UC 诊断的敏感性和特异性分别为 58.3%和 93.3%,特异性较高;GAB 对 UC 诊断的灵敏性和特异性分别为 33.3%和 96.7%,敏感性较低,特异性高。联合检测 P-ANCA 和 GAB 提高了 UC 诊断的敏感性(66.7%),但其特异性稍有下降(91.7%),结果见表 2。

表 2 P-ANCA、GAB 单项及联合对 UC 灵敏度、特异度 阴性及阳性预测值(%)

检测项目	灵敏度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值
P-ANCA	58.3	93.3	89.7	69.1
GAB	33.3	96.7	90.9	65.9
P-ANCA+GAB	66.7	91.7	88.9	73.3

3 讨 论

UC 是一种慢性炎症性疾病,受遗传因素影响并伴有相关

自身免疫反应和肠道菌群的过度免疫反应^[4]。目前,UC 的诊断缺乏金标准和特异性手段,但是可以通过临床表现,并结合 X 线检查、内窥镜及病理组织学进行综合分析^[7]。但是,由于 UC 常规的内镜检查依从性低、相关并发症发生概率高,因此,有效的实验室检查成为人们研究的热点。抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)是一组以中性粒细胞和单核细胞胞质成分为抗原的自身抗体,最初发现于原发性小血管炎,与自身免疫性疾病相关,主要通过嗜天青颗粒和溶菌酶发挥作用^[4,8]。ANCA 主要分为细胞质型(C-ANCA)和核周染色型(P-ANCA),其中 P-ANCA 不仅存在于相关的血管炎性疾病中,还存在于非血管炎性疾病中,尤其是 UC^[9]。P-ANCA 是 ANCA 在 UC 患者中的主要表现形式,在 UC 患者中的阳性率较高,但是目前其在 UC 中的相关抗原尚未确定^[10]。Dolman 等^[11]报道 P-ANCA 在 UC 患者中的阳性率为 40.0%~80.0%,可以作为 UC 相关的血清学指标。国内研究报道,P-ANCA 阳性率在 50.0%~80.0%^[12-13]。本文研究 P-ANCA 在 UC 患者中的阳性率为 58.3%,在国内外报道范围内,表明血清自身抗体 P-ANCA 对于 UC 的临床诊断具有一定的指导意义。GAB 是 IBD 的血清学标志物,其微观和宏观的分布决定了病灶的分布情况,并且其靶抗原只存在于 UC 中^[14]。目前,由于 GAB 的特异度和灵敏度较差,因此,国内关于 GAB 的研究较少并且国内外有关其在 UC 中的表达率不一致。何淳等^[12]研究发现其阳性率为 30.00%,谢文等^[4]发现 UC 患者 GAB 阳性率为 22.3%,Ardesjo 等^[15]发现 80.00%以上患者 GAB 检测阳性。本文 60 例 UC 患者发现 GAB 阳性率为 33.3%,与已有报道不一致,可能原因有样本量较少、地区不同、种族背景差异等。

本文在对研究 UC 患者单独检测 P-ANCA 和 GAB 水平,其灵敏度分别为 58.3%、33.3%,高于其他肠道疾病组 6.7%、3.3%和健康对照组 0、0,差异有统计学意义($P<0.05$),而将两者联合检测后的灵敏度为上升为 66.7%,显著高于疾病对照组 8.3%与健康对照组 0,差异有统计学意义($P<0.05$);其特异度稍有下降为 91.7%。由此可见单独检测血清自身抗体 P-ANCA 和 GAB 水平来作为 UC 诊断标准远远不够,还可能造成误诊和漏诊,将两个指标联合检测可以提高诊断的灵敏度,从而提高了 UC 诊断的准确性,对临床诊断具有重要的指导意义。

综上所述,血清自身抗体 ANCA、GAB 单独检测及两者联合检测对 UC 的临床诊断有一定指导作用,同时两者联合检测相对于单独检测可以提高诊断的灵敏度,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] Cohen RD. Review article: evolutionary advances in the delivery of aminosaliclates for the treatment of ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(3): 465-474.

[2] 赵曼,高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代医学生物进展, 2010, 10(30): 3160-3165.

[3] Park SH, Kim YM, Yang SK, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(3): 278-283.

[4] 谢文,汪付兵,余晓萍,等. 溃疡性结肠(下转第 2291 页)

发季节为秋季(7~9月),见图2。

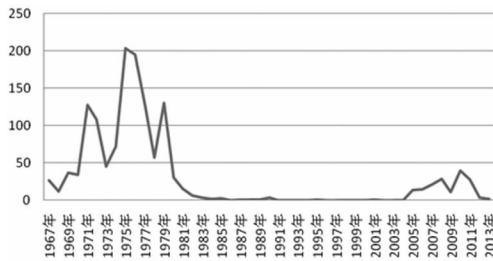


图1 攀枝花市 1967~2013 年各年度克山病病例报告情况

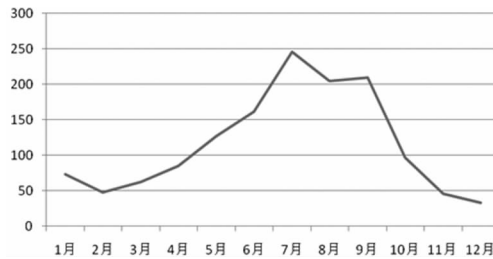


图2 攀枝花市 1967~2013 年各月份克山病病例报告情况

3 讨 论

就发病时间而言,攀枝花市克山病发病有一定的年度周期性,每个高发周期持续约3~5年,每年7~9月为高发月份。攀枝花市各区、县土壤中普遍缺硒^[6],各区、县粮食中硒含量水平也相对较低,但仅有20个乡镇有克山病病例报告,且克山病的发病具有一定的季节性和周期性,与传染病的流行特征较为类似,考虑可能克山病与某种病原微生物的感染有更为重要的关系。

本研究结果显示,攀枝花市2014年粮食中硒含量检测结果与2006年检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),且3家机构的检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明各机构检测结果趋于一致,有一定的代表性。攀枝花市属缺硒地区,当地硒元素水平甚至低于克山病高发地区,如黑龙江省克山县^[2-3]。

然而,本研究发现,就攀枝花市整体而言,粮食中硒含量与克山病发病情况呈正相关,即粮食中硒含量越高,克山病发病例数越多;就曾有克山病病例报告的当地乡镇而言,粮食中硒含量与克山病发病情况无相关性。这一结论与目前关于克山病发病与缺硒、营养不良等诱发因素相关的认识是不符合的。因此,笔者考虑克山病发病可能与病原微生物感染有关,将其归入自然疫源性(生物源性)地方病更为合适。在过去的地方病分类中,一般将克山病划入“某些明确病因的疾病”,即明确为“地方性硒缺乏”所引起的地方性疾病。而本研究表明,克山病的发病可能与粮食中硒含量没有相关性,因此考虑可能和病原微生物感染有关。

本研究不足之处在于仅检测了2个时间点的粮食中硒含量水平,分析了粮食中硒含量与克山病报告情况的相关性,但没有分析粮食中硒含量与人群外周血硒含量的相关性,也没有对外周血硒含量与克山病报告情况进行相关性分析。因此,本研究所得到的结论尚有待进一步的研究证实。

参考文献

- [1] 方积乾. 卫生统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 68-105.
- [2] 相有章,王秀红,张文静,等. 克山病发病相关因素对病区居民患病情况的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2012,27(2):97-100.
- [3] 王秀红,张文明,屈福荣,等. 2011年山东省克山病病情监测结果分析[J]. 疾病预防控制中心通报,2013,28(1):24-27.
- [4] 李峰,蔡卫,邓佳云,等. 2009年四川省克山病调查[J]. 预防医学情报杂志,2011,27(2):91-93.
- [5] 李峰,蔡卫,欧阳兵. 四川省2011~2013年克山病调查结果分析[J]. 中国地方病防治杂志,2014,29(6):436-438.
- [6] 卢明章. 攀枝花市克山病分布及相关环境因素研究[J]. 中华现代内科学杂志,2008,5(8):695-697.

(收稿日期:2016-02-15 修回日期:2016-05-22)

(上接第2289页)

- 炎患者血清自身抗体检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(15):1959-1960.
- [5] 王琼,杨晓忠,马刚. 自身抗体及相关抗原检测对炎症性肠病患者的临床意义研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(23):3709-3711.
 - [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007,济南)[J]. 中华消化杂志,2007,27(5):545-550.
 - [7] Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK, et al. The Asia-Pacific consensus on ulcerative Colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol,2010,31(1):56-58.
 - [8] 李艳萍. 867例抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床分析[J]. 吉林医学,2012,33(11):2265-2266.
 - [9] Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic of anti-Saccharomyces Cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(10): 2410-2422.

- [10] 张立力. 抗中性粒细胞胞浆抗体与溃疡性结肠炎[J]. 国际内科学杂志,1998,25(1):96-98.
- [11] Dolman KM, Jager A, Sonnenberg A, et al. Proteolysis of classical antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (C-ANCA) by neutrophil proteinase 3[J]. Clin Exp Immunol,1995,101(1):8-12.
- [12] 何淳,张蜀澜,李永哲,等. 炎症性肠病患者中四种自身抗体联合检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2008,15(5):268-271.
- [13] 何雪云,何晓燕,毛建生,等. 溃疡性结肠炎患者血清P-ANCA的检测及临床意义[J]. 浙江实用医学,2010,15(5):343-344.
- [14] Stocker W, Otte M, Ulrich S, et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas and ulcerative colitis [J]. Dtsch Med Wochenschr,1984,109(19):1963-1969.
- [15] Ardesjo B, Portela-Gomes GM, Rorsman F, et al. [J]. Inflamm Bowel Dis,2008,14(5):652-661.

(收稿日期:2016-02-03 修回日期:2016-04-12)