

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.014

血清中 4 种天疱疮抗体在天疱疮诊断及鉴别诊断中的价值

李云珍, 李 玲, 刘 勇, 姚少濠[△]

广州金域医学检验中心, 广东广州 510005

摘 要:目的 探讨 4 种天疱疮抗体[抗桥粒芯蛋白 1 抗体、抗桥粒芯蛋白 3 抗体、大疱性类天疱疮(BP) 180 抗体、BP 230 抗体]在天疱疮的诊断和鉴别诊断中的临床意义。方法 选取该中心 2018 年 6 月至 2020 年 7 月 880 例临床疑为“天疱疮”患者的标本,采用酶联免疫吸附试验检测 4 种天疱疮抗体并分析检测结果。结果 880 例标本中 4 种天疱疮抗体阳性率为 63.86%(562/880),男性和女性 4 种天疱疮抗体阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。BP 阳性率(30.23%)>寻常型天疱疮(PV)(16.02%)>落叶型天疱疮(PF)(11.02%)>PV+BP(3.64%)>PF+BP(2.95%),BP 阳性率最高,PF+BP 阳性率最低。除 PV+BP 和 PF+BP 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。BP 阳性率随年龄增高而递增($P<0.05$),其中>60 岁组 BP 阳性率(44.07%)最高。<40 岁组和 40~60 岁组 PV 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),40~60 岁组和>60 岁组、<40 岁组和>60 岁组 PV 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),40~60 岁组 PV 阳性率(22.22%)最高,其次是<40 岁组(20.99%)。<40 岁组和 40~60 岁组 PF 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),40~60 岁组和>60 岁组、<40 岁组和>60 岁组 PF 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),40~60 岁组 PF 阳性率(17.78%)最高,其次是<40 岁组(11.66%)。结论 4 种天疱疮抗体在天疱疮诊断及鉴别诊断中有重要参考价值。

关键词:天疱疮抗体; 寻常天疱疮; 落叶型天疱疮; 大疱性类天疱疮

中图分类号:R446.6;R751

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)10-1398-03

The role of four serum pemphigus antibodies in the diagnosis and differentiation of pemphigus

LI Yunzhen, LI Ling, LIU Yong, YAO Shaohao[△]

Guangzhou Kingmed Center For Clinical Laboratory, Guangzhou, Guangdong 510005, China

Abstract: Objective To investigate the clinical role of pemphigus antibodies [anti-desmosomein 1 antibody, anti-desmosomein 3 antibody, bullous pemphigoid (BP) 180 antibody, BP 230 antibody] in the diagnosis of pemphigus. **Methods** A total of 880 cases with suspected diagnosis of "pemphigoid" admitted in the center from June 2018 to July 2020 were selected to detect for four pemphigus antibodies by enzyme linked immunosorbent assay, and the test results were analyzed. **Results** The positive rate of 4 kinds of pemphigus antibodies in 880 samples was 63.86% (562/880). There was no significant difference in the positive rate of four kinds of pemphigus antibodies between male and female ($P>0.05$). The positive rate from high to low was BP (30.23%) > pemphigus vulgaris (PV) (16.02%) > pemphigus foliaceus (PF) (11.02%) > PV+BP (3.64%) > PF+BP (2.95%). The positive rate of BP was the highest, and the positive rate of PF+BP was the lowest, except for the difference between PV+BP and PF+BP, the differences between the two were statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of BP increased with age ($P<0.05$), the positive rate of BP in >60 years old group was the highest (44.07%). There was no significant difference in PV positive rate between <40 years old group and 40-60 years old group ($P>0.05$). There were significant differences in PV positive rate between 40-60 years old group and >60 years old group, <40 years old group and >60 years old group ($P<0.05$). The highest PV positive rate was 22.22% in the 40-60 year old group, followed by <40 years old group (20.99%). There was no significant difference in the positive rate of PF between <40 years old group and 40-60 years old group ($P>0.05$), while there were significant differences in the positive rate of PF between 40-60 years old group and >60 years old group, <40 years old group and >60 years old group ($P<0.05$). The positive rate of PF in 40-60 years old group (17.78%) was the highest, followed by <40 years old group (11.66%). **Conclusion** These four pemphigus antibodies provide important reference for

作者简介:李云珍,女,主管技师,主要从事免疫学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: labyshao@kingmed. com. cn.

本文引用格式:李云珍,李玲,刘勇,等.血清中 4 种天疱疮抗体在天疱疮诊断及鉴别诊断中的价值[J].检验医学与临床,2021,18(10):1398-1400.

the diagnosis and differentiation of pemphigus.

Key words: pemphigus antibody; pemphigus vulgaris; pemphigus foliaceus; bullous pemphigoid

天疱疮是一组累及皮肤和黏膜的自身免疫性表皮内大疱病,不同类型的天疱疮临床症状相似,在鉴别诊断中较为困难。落叶型天疱疮(PF)是一种皮肤系统自身免疫性发疱类疾病,临床表现为松弛性小水泡和鳞状痂皮糜烂,病理角度分析认为是由于角化细胞丧失细胞黏附力而引起表皮内水泡形成。患 PF 的患者血清中可检测出抗桥粒芯蛋白 1(Dsg1)自身抗体 IgG,这种抗体是 PF 中水泡形成的病原物质。寻常型天疱疮(PV)约 60%的患者血清中也可检测到 Dsg1 抗体 IgG。PV 是一种致命的皮肤和黏膜系统自身免疫性发疱类疾病,临床表现为松弛性水泡和分布广泛的疼痛性糜烂,病理角度分析认为是由于角化细胞丧失细胞黏附力而引起表皮内水泡形成。患 PV 的患者血清中可检测到 Dsg3 抗体 IgG,这种抗体是 PV 中水泡形成的病原物质。PF 患者血清中则无 Dsg3 抗体 IgG。大疱性类天疱疮(BP)是一种慢性发痒的发疱类疾病,主要发病人群为老年人,表现为频繁发作的紧张状水泡和红斑,此类患者血清中可检测到 IgG 基底膜区域抗体,损伤部位基底膜区域可检测到线性 IgG 或 C3 沉积。BP 患者血清中自身抗体的靶抗原是 BP180 和 BP230。本研究通过检测疑为天疱疮患者血清中 Dsg1、Dsg3、BP180 和 BP230 4 种自身抗体,探讨 4 种天疱疮抗体在天疱疮诊断及鉴别诊断中的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本中心 2018 年 6 月至 2020 年 7 月临床疑为“天疱疮”的 880 例患者作为研究对象,其中男 427 例,女 453 例;年龄最小 6 d,最大 97 岁,中位年龄 58 岁。采集所有患者血标本对 4 种天疱疮抗体(Dsg1 抗体、Dsg3 抗体、BP 180 抗体、BP 230 抗体)进行检测。

1.2 仪器与试剂 仪器:瑞士 TecanSunrise RC 光吸收酶标仪;试剂:日本 MBL。

1.3 方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的抗体,把相关抗原固相化在微孔中,添加标本,使之发生抗原-抗体反应,洗涤后,添加酶标记抗体(过氧化物标记抗人 IgG 多克隆抗体),使之发生反应,生成抗原-抗体-酶标记抗体的复合物。再次洗涤,添加底物并进行孵育后加入终止液。利用酶标仪读取吸

光度值,量化检测结果。结果判定:Dsg1>20 U/mL 为阳性,14~20 U/mL 为不确定,<14 U/mL 为阴性;Dsg3>20 U/mL 为阳性,7~20 U/mL 为不确定,<7 U/mL 为阴性;BP 180、BP 230≥9 U/mL 为阳性,<9 U/mL 为阴性。结果判定阳性标准:Dsg1 阳性符合 PF 的临床诊断;Dsg1、Dsg3 或 Dsg3 阳性符合 PV 的临床诊断;BP 180、BP 230 阳性符合 BP 的临床诊断。

1.4 统计学处理 采用 Excel 表格计算阳性率,计数资料以例数或百分率表示,阳性率比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 880 例天疱疮抗体标本检测结果及诊断类型占比比较 880 例标本中天疱疮抗体阳性率为 63.86%(562/880)。男性阳性率(62.06%)与女性阳性率(65.56%)比较,差异无统计学意义($P=0.279$)。根据 Dsg1、Dsg3、BP 180、BP 230 抗体检测结果,诊断类型为 BP 占 30.23%(266/880),PV 占 16.02%(141/880),PF 占 11.02%(97/880),PV+BP 占 3.64%(32/880),PF+BP 占 2.95%(26/880)。天疱疮类型阳性占比 BP>PV>PF>PV+BP>PF+BP,BP 占比最高,PF+BP 占比最低。BP、PV、PF、PV+BP 和 BF+BP 阳性率两两比较,除 PV+BP 和 PF+BP 差异无统计学意义($P=0.423$)外,其余两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同年龄组 BP、PV、PF 阳性率比较 BP 阳性率随年龄增长而升高,不同年龄组 BP 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中>60 岁组 BP 阳性率最高,其次是 40~60 岁组,<40 岁组最低。<40 岁组和 40~60 岁组 PV 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),40~60 岁组和>60 岁组、<40 岁组和>60 岁组 PV 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),40~60 岁组 PV 阳性率最高,其次是<40 岁组,>60 岁组最低。<40 岁组和 40~60 岁组 PF 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),40~60 岁组和>60 岁组、<40 岁组和>60 岁组 PF 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),40~60 岁组 PF 阳性率最高,其次是<40 岁组,>60 岁组最低。见表 1。

表 1 不同年龄组 BP、PV、PF 阳性率比较[n(%)]

年龄组	n	BP 阳性	P_1	PV 阳性	P_2	PF 阳性	P_3
<40 岁组	163	17(10.43)*	0.015	34(20.86)*	0.739	19(11.66)*	0.088
40~60 岁组	270	52(19.26)#	<0.01	60(22.22)#	<0.01	48(17.78)#	<0.01
>60 岁组	447	197(44.07)△	<0.01	47(10.51)△	<0.01	30(6.71)△	0.047

注: P_1 、 P_2 、 P_3 分别为各组 BP、PV、PF 阳性率比较;与 40~60 岁组比较,* $P<0.05$;与>60 岁组比较,# $P<0.05$;与<40 岁组比较,△ $P<0.05$ 。

3 讨 论

目前实验室诊断和鉴别诊断天疱疮的方法包括 ELISA、组织病理学检查和直接免疫荧光法(DIF),在天疱疮诊断中 ELISA 和 DIF 符合率高于组织病理学检查,BP 诊断中 DIF 符合率高于其他两种方法,因此,增加天疱疮抗体检测会提高临床诊断天疱疮和 BP 的准确性^[1]。采用 ELISA 联合天疱疮患者外周血抗 Dsg1 抗体、抗 Dsg3 抗体、BP 180 抗体、BP 230 抗体检测,方法简便,对患者创伤小,具有较高的灵敏度和特异度,对临床诊断、鉴别诊断及治疗监测有重要指导意义^[2-6]。

本研究对 880 例疑为天疱疮患者血清 4 种天疱疮抗体进行检测,并对检测结果进行判断,初步评估天疱疮的类型。结果表明,880 例疑为天疱疮患者 562 例检测为阳性,阳性率高达 63.86%,男性和女性阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。北京有研究数据表明,PV 是天疱疮中最常见的类型^[7],但在本研究中,天疱疮类型阳性占比为 BP>PV>PF>PV+BP>PF+BP,BP 阳率最高,这种差异是否跟地域不同有关尚不清楚,目前尚少有文献报道。有研究报道了 PV 并发 BP 的个案^[8],本研究也发现 PV 合并 BP 及 PF 合并 BP 的案例,阳性率分别为 3.64% 和 2.95%。天疱疮从儿童到老年人均可发病,但主要患病人群是中老年人,BP 好发于中老年人^[9-10],PV 和 PF 好发于中年人^[11]。本研究结果显示,BP 阳性率随年龄增长而升高,其中>60 岁组 BP 阳性率最高(44.07%),以老年人为主;<40 岁组和 40~60 岁组 PV 和 PF 阳性率均高于>60 岁组,以中年人为主。

天疱疮患者由于皮肤黏膜屏障的破坏易导致体液和蛋白丢失,更容易继发细菌、病毒感染,严重者可以导致败血症甚至死亡^[12]。ZHU 等^[13]报道,未经治疗的天疱疮患者 2 年病死率为 50%,5 年病死率高达 100%。采用 ELISA 检测天疱疮患者体内的 Dsg1、Dsg3、BP 180、BP 230 抗体水平,是一种简单、敏感且特异度高、快速的诊断分型方法,并且对疾病的活动性监测具有重要应用价值,尽早诊断对患者治疗及预后有重要意义。

参考文献

[1] 杜文辉,李卉,王培光,等.天疱疮与大疱性类天疱疮患者

3 种实验检测结果比较[J].安徽医学,2017,38(9):1164-1166.

- [2] 柯丹,杜宇,邓抒琴,等.天疱疮患者抗桥粒芯糖蛋白与疾病相关性分析[J].重庆医学,2016,45(18):2498-2499.
- [3] 纪燕云,陈永锋,张庆英,等.天疱疮患者治疗中桥粒芯糖蛋白抗体的变化及临床意义[J].汕头大学医学院学报,2016,29(3):159-160.
- [4] 滑劲咏,陈妍,赵贺敏.血清学标志物检测对大疱性类天疱疮诊断准确性的系统评价与 Meta 分析[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(5):377-386.
- [5] DAMOISEAUX J, VAN R M, WARNEMÜNDE N, et al. Autoantibody detection in bullous pemphigoid: clinical evaluation of the EUROPLUS™ dermatology mosaic[J]. J Immunol Methods, 2012, 382(1/2): 76-80.
- [6] 钟珊,汪科,赵俊郁,等.桥粒芯蛋白 1 酶联免疫吸附试验检测落叶型天疱疮血清抗体的评价[J].中华皮肤科杂志,2010,43(11):777-779.
- [7] WANG Y L, TIE D E, YAN T M, et al. Survey of the epidemiology of autoimmune bullous disorders in peking union medical college hospital: a 30-year review[J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(3): 331-332.
- [8] CASSANO N, MASTRANDREA V, TAMPOIA M, et al. Pemphigus vulgaris with circulating anti-desmoglein 3 and anti-BP180 antibodies: a case report and brief review of cases with coexistence of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2009, 23(3): 197-201.
- [9] JOLY P, BARICAULT S, SPARSA A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in france[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(8): 1998-2004.
- [10] 刘阳春,王译曼,李丽.类天疱疮群流行病学及致病因素[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(5):406-410.
- [11] 吴冠儒,周生儒,赵肖庆,等.疱疹样天疱疮[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(7):838-841.
- [12] DANESHPAZHOOH M, ZAFARMAND SEDIGH V, BALIGHI K, et al. Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(6): 1160-1165.
- [13] ZHU X, PAN J, YU Z, et al. Epidemiology of pemphigus vulgaris in the Northeast China: a 10-year retrospective study[J]. J Dermatol, 2014, 41(1): 70-75.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2021-01-12)