

抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体 在麸质敏感性肠病诊断中的应用

易浔飞 张静兰 刘飞 江裕

作者单位:350025 福州市,南京军区福州总医院全军临床检验医学研究所(易浔飞 张静兰 刘飞)
350007 福州市,福州市第二医院检验科(江裕)

【摘要】 目的 评价抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 检测在诊断麸质敏感性肠病 (gluten sensitive enteropathy, GSE) 中的应用价值。方法 选择 2012 年 8 月至 2014 年 9 月我院门诊及住院的 GSE 患者 35 例作为 GSE 组;同时期健康体检者 50 例作为健康对照组。采用 ELISA 法和间接免疫荧光法检测所有受试者的抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体,并对实验数据进行统计学分析。结果 GSE 组中抗麦胶蛋白抗体 IgG、抗麦胶蛋白抗体 IgA、抗肌内膜抗体 IgG 和抗肌内膜抗体 IgA 的阳性率分别为 25.7%(9/35)、25.7%(9/35)、14.3%(5/35)和 28.6%(10/35),均显著高于健康对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测的阳性率分别为 45.7%(抗麦胶蛋白抗体 IgG+抗麦胶蛋白抗体 IgA)、37.1%(抗肌内膜抗体 IgG+抗肌内膜抗体 IgA)和 48.6%(抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA+抗肌内膜抗体 IgG、IgA),均显著高于健康对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体单独诊断 GSE 的特异性和阳性预测值较高,可达 100.0%(抗肌内膜抗体 IgG、IgA),而敏感性均较低。抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测诊断 GSE 的敏感性有所提高,其中最高的为 48.6%(抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA+抗肌内膜抗体 IgG、IgA)。结论 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测可提高诊断 GSE 的敏感性,减少漏诊。对 GSE 高危人群应检测抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体进行筛查和诊断。

【关键词】 麸质敏感性肠病;谷胶病;抗麦胶蛋白抗体;抗肌内膜抗体;免疫球蛋白

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.006

The application of anti-gliadin antibody and anti-endomysial antibody immunoglobulin A, immunoglobulin G levels detection in diagnosis of gluten sensitive enteropathy

YI Xun-fei, ZHANG Jing-lan, LIU Fei, et al. Institute of Laboratory Medicine, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical value of anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA in the diagnosis of gluten sensitive enteropathy (GSE). **Methods** 35 cases GSE patients (GSE group) and 50 cases healthy people (healthy control group) were selected from August 2012 to September 2014 in our hospital. The levels of anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA were measured by ELISA method and indirect immunofluorescence method, respectively. All data were analyzed statistically. **Results** The positive rates of anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA in GSE group were 25.7%(9/35), 25.7%(9/35), 14.3%(5/35) and 28.6%(10/35), respectively, which were all higher than that of healthy control group. And the differences all had statistical significance (P all <0.05). The positive rates of anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA combined detection were 45.7%(anti-gliadin antibody IgG, IgA), 37.1%(anti-endomysial antibody IgG, IgA) and 48.6%(anti-gliadin antibody IgG, IgA+anti-endomysial antibody IgG, IgA), which were all higher than that of healthy control group. And the differences all had statistical significance (P all <0.05). Anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA had high specificity and positive predictive value in the diagnosis of GSE, but had low sensitivity. The highest specificity and positive predictive value were all 100.0%(anti-endomysial antibody IgG, IgA). The sensitivity increased in combined detection of anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA, the highest was 48.6%(anti-gliadin antibody IgG, IgA+anti-endomysial antibody IgG, IgA). **Conclusion** Anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA combined detection can improve the sensitivity in the diagnosis of GSE, and reduce misdiagnosis. The GSE high risk group should detect anti-gliadin antibody IgG, IgA and anti-endomysial antibody IgG, IgA to screening and diagnosis.

[Key words] Gluten sensitive enteropathy; Celiac Disease; Anti-gliadin antibody; Anti-endomysial antibody; Immunoglobulin

麸质敏感性肠病 (gluten sensitive enteropathy, GSE) 又称谷胶病, 是一类因食用含有麸质的谷类物质引起的具有个体倾向的自身免疫性疾病。GSE 在西方人群中的发病率为 0.5%~1.0%^[1,2], 而国内对此病的认识、相关病理机理的研究还刚起步, 中国人群中的发病率还未见报道, 相关自身抗体的研究报道也很少。GSE 可发生在任何年龄段, 以成人相对多见, 最常见的临床表现为腹痛、腹泻和便秘等。GSE 传统的诊断方法主要涉及诊断小肠吸收不良综合征的各种检查方法, 如粪便苏丹 III 染色、72 h 粪脂定量检查、脂肪吸收试验、小肠黏膜活检等, 但特异性和敏感性均较低, 而小肠黏膜活检为有创检查, 操作困难, 且不能检测到所有 GSE 的肠道表现。目前, 诊断 GSE 的金标准为肠道活检结合血清学检测阳性结果; 另外对于儿童相关自身抗体阳性, 且具有 GSE 临床症状、接受无麸质饮食后症状改善、抗体滴度下降或接受无麸质饮食后生长发育改善, 也可确诊^[3]。因此, 血清学检测 GSE 相关自身抗体是一种简单、准确性较高的非侵入性方法。目前国外采用抗麦胶蛋白抗体及抗肌内膜抗体血清学检测作为筛查 GSE 的指标, 国内还未见类似研究报道。本文通过检测 GSE 患者血清中抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA, 评价这四种抗体在 GSE 临床诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 8 月至 2014 年 9 月就诊于我院门诊和住院的 35 例 GSE 患者作为 GSE 组, 其中男性 18 例, 女性 17 例, 年龄 1~80 岁, 中位年龄 38 岁, 所有患者均符合 2012 年欧洲儿科胃肠肝脏营养学协会乳糜泻诊断指南^[4]的诊断标准, 并结合临床表现和治疗有效或肠镜报告确诊。健康对照组选择 50 例同时体检健康者, 其中男性 27 例, 女性 23 例, 年龄 0~73 岁, 中位年龄 32 岁。

1.2 仪器与试剂 抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 检测

试剂盒(酶联免疫吸附法)、抗肌内膜抗体 IgG、IgA 检测试剂盒(间接免疫荧光法)均由北京欧蒙生物技术有限公司提供。

1.3 方法 采集入选者的空腹静脉血, 分别检测血清中抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 及抗肌内膜抗体 IgG、IgA 的水平。抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 测定采用 ELISA 法, 抗肌内膜抗体 IgG、IgA 测定采用间接免疫荧光法。检测过程严格参照试剂盒说明书操作。

1.4 结果判定 抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 以样本吸光度与标准品吸光度比值 > 1.1 为阳性, 抗肌内膜抗体 IgG、IgA 以抗体滴度 ≥ 1:10 为阳性。检测方案分为单项目检测和联合检测(平行试验), 联合检测中一个指标出现阳性即诊断为 GSE 阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验(样本例数 < 40 时采用 Fisher 确切概率法); 采用四格表 χ^2 检验计算四种抗体单独检测及联合检测对 GSE 诊断的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSE 组和健康对照组抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体检测的阳性率比较 35 例 GSE 患者中, 抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 的阳性率均显著高于健康对照组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 GSE 组和健康对照组抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测的阳性率比较 GSE 患者中, 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测的阳性率均显著高于健康对照组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 2。

2.3 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体对 GSE 的诊断效能评价 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体各亚型单项检测对 GSE 诊断的特异性和阳性预测值较高, 最高均可达 100.0%, 但敏感性较低, 均在 28.6%

表 1 GSE 组和健康对照组四种自身抗体检测的阳性率[n(%)]

组别	例数	抗麦胶蛋白抗体 IgG	抗麦胶蛋白抗体 IgA	抗肌内膜抗体 IgG	抗肌内膜抗体 IgA
GSE 组	35	9(25.7)	9(25.7)	5(14.3)	10(28.6)
健康对照组	50	1(2.0)	2(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2 值	-	8.986	6.797	5.228	13.555
P 值	-	0.001	0.006	0.010	0.000

表 2 GSE 组和健康对照组四种自身抗体联合检测的结果分析[n(%)]

组别	例数	抗麦胶蛋白抗体 IgG +抗麦胶蛋白抗体 IgA	抗肌内膜抗体 IgG +抗肌内膜抗体 IgA	抗麦胶蛋白抗体 (IgG/IgA) +抗肌内膜抗体 (IgG/IgA)
GSE 组	35	16(45.7)	13(37.1)	17(48.6)
健康对照组	50	3(6.0)	0(0.0)	3(6.0)
χ^2 值	-	16.491	19.151	18.439
P 值	-	0.000	0.000	0.000

以下。其中,各指标诊断效能最高的是抗肌内膜抗体 IgA,分别为敏感性 28.6%、特异性 100.0%、阳性预测值 100.0%、阴性预测值 66.7%,见表 3。

表 3 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体各亚型单项抗体对 GSE 的诊断效能评价(%)

自身抗体	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
抗麦胶蛋白抗体 IgG	25.7	98.0	90.0	65.3
抗麦胶蛋白抗体 IgA	25.7	96.0	81.8	64.9
抗肌内膜抗体 IgG	14.3	100.0	100.0	62.5
抗肌内膜抗体 IgA	28.6	100.0	100.0	66.7

2.4 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测 GSE 的诊断效能评价 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测对 GSE 的诊断效能均较高,特异性和阳性预测值最高均可达 100.0%,敏感性最高可达 48.6%,阴性预测值最高可达 72.3%。其中特异性和阳性预测值最高的为抗肌内膜抗体 IgG 和抗肌内膜抗体 IgA 联合检测,敏感性和阴性预测值最高的为抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 联合检测,见表 4。

3 讨论

GSE 是患者对麸质不耐受引起的以小肠黏膜病变为特征的一种原发性吸收不良综合征。该病起病大多缓慢,其临床表现以腹痛、腹泻和便秘为主,是慢性腹泻不可忽视的病因之一,进食麦类食物症状加重,忌食麦类食物症状缓解^[5]。国外研究^[6,7]发现 GSE 患者常伴发 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎等自身免疫性疾病,认为 GSE 与这些自身免疫性疾病具有共同的免疫异常基础,并与肿瘤、骨质疏松、贫血有一定的相关性,且男女均可发病,可发生于任何年龄段,具有家族倾向,直系亲属中有 5%~10%会

发展成 GSE。儿童患病症状包括生长发育停止、面色苍白、喜欢抱怨、易怒、学习困难、肌张力减低、消瘦、腹胀、痢疾、注意力不集中和多动等^[8-11]。此外,唐氏综合征、过敏性疾病患儿也是 GSE 的高发人群^[12,13]。

目前认为,GSE 发病机制是肠黏膜的固有层吸收麸质中的麦胶蛋白后,组织谷氨酰胺转移酶脱去麦胶蛋白的酰胺基。在这个过程中谷氨酰胺残基被谷氨酸残基取代,在有遗传易感性的人群中,通过这种方式被修饰改造的麦胶蛋白会与抗原提呈细胞 HLA-DQ2/8 等分子结合,提呈给辅助 T 细胞,由此促发广泛的免疫反应,引起病理性组织变化,特别是对小肠的损害,产生 GSE 症状^[14]。而参与这一免疫反应的成分包括了抗肌内膜抗体以及抗组织谷氨酰胺转移酶脱酰胺的麦胶蛋白抗体^[15]。本文研究结果显示,35 例 GSE 患者中分别检测出 9 例抗麦胶蛋白抗体 IgG 阳性,9 例抗麦胶蛋白抗体 IgA 阳性,5 例抗肌内膜抗体 IgG 阳性以及 10 例抗肌内膜抗体 IgA 阳性,阳性率分别为 25.7%、25.7%、14.3% 和 28.6%,均显著高于健康对照组,差异均有统计学意义。而抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体各亚型联合检测的阳性率也均显著高于健康对照组 (P 均 < 0.05),同时也高于各抗体单项检测的阳性率。说明抗麦胶蛋白抗体及抗肌内膜抗体与 GSE 的发病具有一定的相关性。

本文研究对抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体诊断 GSE 的效能评价结果显示,单独检测抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA,或者抗肌内膜抗体 IgG、IgA,虽然其诊断的特异性可高达 100.0%,但是敏感性极低,仅有 14.3%~28.6%。因此,单独检测虽然有利于 GSE 的筛查,但检出率极低。联合检测这两种自身抗体及其亚型可有效提高诊断的敏感性,达到 37.1%~

表 4 抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体联合检测对 GSE 的诊断效能评价(%)

自身抗体	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
抗麦胶蛋白抗体 IgG+抗麦胶蛋白抗体 IgA	45.7	94.0	84.2	71.2
抗肌内膜抗体 IgG+抗肌内膜抗体 IgA	37.1	100.0	100.0	69.4
抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA+抗肌内膜抗体 IgG、IgA	48.6	94.0	57.1	72.3

48.6%,其中以抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 联合检测的敏感性最高(48.6%)。并且联合检测 IgG 和 IgA, 还可避免一些选择性 IgA 缺乏症的 GSE 患者的漏诊,提高检出率。因此,进行抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 的联合检测有利于 GSE 的筛查和诊断。

总之,对于 GSE 高危人群,如 GSE 患者亲属、有疑似 GSE 相关临床表现(腹泻、腹痛和便秘)的患者,以及 GSE 相关疾病(1 型糖尿病、唐氏综合征、贫血、关节炎、骨质疏松、不育和身材矮小等)的患者,有必要进行抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体的血清学检测。

4 参考文献

- 1 Ellul P, Vassallo M, Montefort S. Association of asthma and allergic rhinitis with celiac disease. *Indian J Gastroenterol*, 2005, 24: 270-271.
- 2 Watson RG. Diagnosis of coeliac disease. *BMJ*, 2005, 330: 739-740.
- 3 马冬红, 韩英. 乳糜泻诊断的研究进展. *胃肠病学*, 2014, 19: 309-311.
- 4 郭红梅. 2012 年欧洲儿科胃肠肝脏营养学协会乳糜泻诊断指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29: 1118-1120.
- 5 吴静, 赵春. 乳糜泻的回顾与展望. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18: 338-340.
- 6 Ludvigsson JF, Sanders DS, Maeurer M, et al. Risk of tuberculosis in a large sample of patients with coeliac disease—a nationwide cohort

- study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 689-696.
- 7 Ludvigsson JF, James S, Askling J, et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation*, 2011, 123: 483-490.
- 8 Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: S7-S9.
- 9 Westerberg DP, Gill JM, Dave B, et al. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. *J Am Osteopath Assoc*, 2006, 106: 145-151.
- 10 Zelnik N, Pacht A, Obeid R, et al. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672-1676.
- 11 van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*, 2004, 89: 882-883.
- 12 王歆琼, 刘伟, 徐俊杰, 等. 乳糜泻在中国慢性腹泻患儿中的发病情况. *中华儿科杂志*, 2010, 48: 244-248.
- 13 Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*, 2005, 81: 373-376.
- 14 Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*, 2005, 128: S57-S67.
- 15 Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12: 289-298.

(收稿日期: 2014-12-25)

(本文编辑: 杨军)

(上接第 43 页)

高达 94.4%, 说明各指标联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率, 可为临床 NSCLC 的诊断提供可靠的实验室依据。

综上所述, MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 各指标的水平检测可用于 NSCLC 的辅助诊断, 且各指标联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率, 对 NSCLC 的临床诊疗有一定的临床意义。

4 参考文献

- 1 李颖, 王燕, 朱红霞, 等. 外周血表皮生长因子受体蛋白浓度与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的相关性. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33: 431-435.

- 2 杨海虹, 欧阳铭, 郜靓, 等. 外周血 T 细胞亚群表达和晚期非小细胞肺癌预后的关系. *广东医学*, 2008, 29: 267-268.
- 3 李德龙. 厄洛替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响及意义. *中国药物与临床*, 2014, 15: 967-968.
- 4 周清华, 石应康, 陈军, 等. 基于“分子分期”的局部晚期非小细胞肺癌“个体化外科治疗”的长期生存结果. *中国肺癌杂志*, 2011, 14: 86-106.
- 5 张国兵, 陈建, 王临润, 等. 晚期非小细胞肺癌肿瘤组织和外周血淋巴细胞中 RRM1 和 ERCC1 基因表达的研究. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41: 540-546.

(收稿日期: 2015-01-15)

(本文编辑: 李霖)