• 临床研究 •

2 种血清学检测在变应性鼻炎诊断中的比较研究*

刘承耀¹ 韩德民^{1,2} 张罗^{1,2} 赵岩¹

[摘要] 目的:探讨 2 种血清学检测系统 (AllergyScreen 系统和 ImmunoCAP 系统)在变应性鼻炎诊断中的应用。方法:以变应性鼻炎阳性病史及皮肤点刺试验为诊断参考标准,选取 2007 年 1~3 月份连续 35 例变应性鼻炎阳性患者为研究对象,进行皮肤点刺试验及血清学检查,选取本地常见的 4 种变应原(尘螨、艾蒿、蟑螂及动物毛),应用诊断指标评价 2 种血清学试验的操作特征。结果:以参考标准为对照,ImmunoCAP 和 AllergyScreen 的灵敏度分别为 0.96 和 0.89,特异度为 0.84 和 0.75,准确性为 0.89 和 0.80,阳性预测值为 0.78 和 0.65,阴性预测值为 0.93 和 0.93,提示 ImmunoCAP 系统优于 AllergyScreen 系统,但两者之间差别无统计学意义($P>0.05$)。结论:ImmunoCAP 和 AllergyScreen 系统皆能应用于变应性鼻炎的血清学诊断;在各项诊断指标评估中,虽然 ImmunoCAP 占优,但两者之间差异无统计学意义;AllergyScreen 系统作为一种简单低耗的血清学筛查试验,在临床应用中和 ImmunoCAP 具有互补作用。

[关键词] 变应性鼻炎;AllergyScreen 系统;ImmunoCAP 系统

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781-(2009)11-0484-04

Comparison of two specific immunoglobulin E test systems in the diagnosis of allergic rhinitis

LIU Chengyao¹ HAN Demin^{1,2} ZHANG Luo^{1,2} ZHAO Yan¹

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China; ²Diagnosis and Therapy Center of Allergic Rhinitis, Beijing Institute of Otorhinolaryngology)

Corresponding author: ZHANG Luo (Email: luozhang@trhos.com)

Abstract Objective: To evaluate the diagnostic performance of the AllergyScreen system from Mediwiss Analytic GmbH and the Pharmacia CAP system from Pharmacia Diagnostics for the detection of four inhalant allergens in the diagnosis of allergic rhinitis. **Method:** All 35 serum samples were collected from patients who were referred to the allergist for a suspected allergic rhinitis between January to March in 2007. Patients were classified as study diagnosis-positive for inhalant allergy if they both had a positive clinical examination/history and a related positive skin test for the suspected inhalant allergen. **Result:** Comparing with the reference standard, the diagnostic indexes (sensitivity, specificity, accuracy, predictive value of positive, and predictive value of negative) of the CAP system and the AllergyScreen system were 0.96 vs 0.89, 0.84 vs 0.75, 0.89 vs 0.80, 0.78 vs 0.65 and 0.93 vs 0.93 respectively. The CAP system method had higher sensitivity, specificity and accuracy than AllergyScreen system method, but there have no statistical difference between two systems($P>0.05$). **Conclusion:** This data support the use of ImmunoCAP system and AllergyScreen system to identify potentially significant individual allergens in the diagnosis of allergic rhinitis. The diagnostic indexes between the two systems have no statistical difference. As a simple, rapid turnaround time and low-cost system, AllergyScreen system can test multi-allergens in one time, so it can be used as a complementary with the ImmunoCAP system.

Key words allergic rhinitis; AllergyScreen system; ImmunoCAP system

变应性鼻炎是变应原作用于机体导致的 IgE 介导的鼻黏膜免疫反应^[1],在我国中心城市的自报患病率约 12%^[2]。目前临床诊断变应性鼻炎的主

要参考指标包括:病史、症状、体征、体内试验(皮肤试验)和体外试验(血清学试验)等,但缺乏统一的诊断标准^[3]。由于病史、症状和体征的特异性较差,不易与其他类型的鼻炎相鉴别,因此,实验室检查方法(皮肤点刺试验和血清学试验)在诊断体系中处于核心地位^[3]。皮肤点刺试验的灵敏度及特异度较高,操作方便。在对病史进行充分评估的前提下,皮肤点刺试验的阳性结果有助于确诊速发型

*基金项目:科技部“十一五”科技支撑项目(No: 2007BAI18B15)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100730)

²北京市耳鼻咽喉科研究所变应性鼻炎诊疗中心
通信作者:张罗(Email:luozhang@trhos.com)

变态反应,而阴性病史和皮肤试验阴性结果可基本排除诊断。因此,可选用病史、症状(体征)和皮肤点刺试验联合作为诊断的参考标准^[4,7]。

检测血清中(特异性)IgE 的水平是确诊 I 型变态反应的主要依据。其中,较常用的是 Pharmacia CAP 系统,甚至被认为是检测血清学特异性 IgE 的“金标准”^[8],其优势是能够定量检测各项变应原特异性 IgE,同时也增加了检测成本^[3]。AllergyScreen 系统是一种血清学筛查试验,一次可检测 20 余种变应原,降低了检测成本。由于两者的检测方法不同,临床意义也不尽相同,有必要评估其在变应性鼻炎临床诊断中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2007 年 1~3 月期间北京市耳鼻咽喉科研究所变应性鼻炎诊疗中心就诊的变应性鼻炎患者 35 例,男 24 例,女 11 例;年龄 8~60 岁,平均 30.8 岁。采集患者现病史并进行前鼻镜下鼻腔检查。入选标准包括:① 具有鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞和眼痒等典型变应性症状中的两项或两项以上;② 有明确的激发因素,排除感冒或感染症状;③ 皮肤点刺试验结果:至少有一种变应原为阳性。排除标准包括:① 患者年龄 >70 岁或 <8 岁,无法配合完成问卷调查者;② 患者 1 周内服用抗组胺药物或皮质类固醇激素,以及有鼻部药物使用史者;③ 患者鼻腔有严重鼻中隔偏曲,或伴有鼻息肉病变者。

1.2 方法

皮肤点刺试验:采用标准化吸入性变应原(Allergopharma, Merck-KGaA, 德国)在患者前臂进行,包括:屋尘螨、艾蒿、动物毛和蟑螂,以及阳性对照(5 mg/L 甘油组胺)和阴性对照(甘油盐水)。结果判定采用正交直径法,测量每个风团的最长径和最大垂直径的值,计算两者的均数,并与组胺阳性对照的结果相比,得到每种变应原反应的皮肤指数(skin index, SI),根据 SI 的数值将结果分为 1~4 级:SI < 0.5 为 1 级,0.5~<1.0 为 2 级,1.0~<2.0 为 3 级,≥2.0 为 4 级。皮肤反应小于 3 mm 判定为阴性,不进行结果分级。

血清学试验:分别应用 AllergyScreen 系统(Mediwiss 医疗诊断公司,德国)和 ImmunoCAP100 系统(Pharmacia 诊断公司,瑞典)对患者的血清进行检测,检测步骤依据操作手册;AllergyScreen 系统的检测结果分为 0~6 级:<0.35 IU/ml(International Unit, IU, 国际单位)为 0 级,0.35~0.70 IU/ml 为 1 级,0.75~3.50 IU/ml 为 2 级,>3.5~17.5 IU/ml 为 3 级,>17.5~50 IU/ml 为 4 级,>50~100 IU/ml 为 5 级,>100 IU/ml 为 6 级,≥0.35 IU/ml 判定为阳性结果。ImmunoCAP

系统对屋尘螨、动物毛、蟑螂、艾蒿等变应原进行检测,根据变应原的浓度分为 0~6 级:0 为 0 级,0.35~0.70 kU/L(kU:变应原特异性 IgE 的滴度单位)为 1 级,0.71~3.50 kU/L 为 2 级,3.6~7.5 kU/L 为 3 级,7.6~17.5 kU/L 为 4 级,17.6~50.0 kU/L 为 5 级,>50 kU/L 为 6 级,特异性 IgE 浓度 ≥0.35 kU/L 判定为阳性。

1.3 诊断标准

当暴露于可疑变应原时出现典型症状,且皮肤点刺试验示该变应原阳性反应则确诊为变应性鼻炎。评估血清学检测方法的指标包括:灵敏度(sensitivity, SE)、特异度(specificity, SP)、准确度(accuracy, AC)、阳性预测值(predictive value of positive, PVP)和阴性预测值(predictive value of negative, PVN); $SE = a / (a + c)$; $SP = d / (b + d)$; $AC = (a + d) / (a + b + c + d)$; $PVP = a / (a + b)$; $PVN = d / (c + d)$ 。见表 1。

表 1 血清学试验的评估指标

	特异性 SPT	
	阳性	阴性
特异性血清学试验	a	b
	c	d

1.4 统计学分析

采用 SPSS11.5 统计软件对实验结果进行分析,各组间率的比较采用 χ^2 检验、Fisher's 确切概率法和多独立样本非参数检验。检验显著性取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检测结果

皮肤点刺试验 35 例阳性;ImmunoCAP 系统检测 32 例阳性;AllergyScreen 系统检测 31 例阳性。针对皮肤点刺试验所应用的 4 种吸入性变应原进行的 2 种血清学检测,评估结果见表 2。ImmunoCAP 系统的各项诊断指标相对较高,表明其与确诊标准之间的符合程度较好。AllergyScreen 系统的各项指标与 ImmunoCAP 系统相比均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两种血清学检测方法的对比研究

将所有患者的 2 种血清学检测结果的分级状况进行对比发现,两个评分系统呈正相关关系($r^2 = 0.729$, $\chi^2 = 117.6$, $P < 0.01$)。

3 讨论

目前,临床诊断变应性鼻炎主要参考指标包括:病史、症状、体征、体内试验(皮肤试验)和体外试验(血清学试验)等,但缺乏统一的金标准^[3]。病史、症状和体征因特异性较差,不能作为变应性鼻

表 2 2 种血清学检测方法的评估指标

试验系统	变应原	例数	SE	SP	AC	PVP	PVN
ImmunoCAP	屋尘螨	30	0.94	1.00	0.94	1.00	0.67
AllergyScreen	屋尘螨	30	0.78	1.00	0.80	1.00	0.50
ImmunoCAP	艾蒿花粉	13	1.00	0.92	1.00	0.85	1.00
AllergyScreen	艾蒿花粉	13	1.00	0.81	0.86	0.75	1.00
ImmunoCAP	蟑螂	14	0.88	0.74	0.77	0.50	0.95
AllergyScreen	蟑螂	14	0.75	0.70	0.71	0.43	0.90
ImmunoCAP	动物毛	6	0.75	0.90	0.89	0.50	0.90
AllergyScreen	动物毛	6	0.50	0.90	0.83	0.50	0.90
ImmunoCAP	总计	63	0.96	0.84	0.89	0.78	0.97
AllergyScreen	总计	63	0.89	0.75	0.80	0.65	0.93

炎的独立诊断方法;虽然(Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, ARIA)认为实验室检查方法(皮肤点刺试验和血清学试验)在诊断体系中处于核心地位^[3],但是单独的实验室检查方法亦不能成为变应性鼻炎诊断的确诊标准。因此,在变应性鼻炎的诊断中一般联合应用患者的阳性病史、症状/体征以及实验室检查方法作为变应性鼻炎的诊断标准^[4-7]。严格的变应性鼻炎确诊应包括如下内容:双盲激发试验阳性、血清中出现特异性 IgE 和变应性症状与特异性 IgE 相关;但因临床操作较复杂,实用应用价值小。

体外血清学试验,如 ImmunoCAP 等,对 IgE 介导的变应性鼻炎起到确诊的作用,故广泛应用于临床^[9]。在变应性疾病的血清学 IgE 诊断中,ImmunoCAP 被认为具有较好的灵敏度、特异度及可重复性,可对患者血清中单项变应原特异性 IgE 的浓度进行定量测定,多数文献认为其是血清学特异性 IgE 检测的“金标准”^[8]。ImmunoCAP100 系统的试验原理是酶联免疫吸附试验,它将变应原共价结合在亲水性的多聚载体(微型柱状纤维素载体)上作为反应基质,提高抗原结合能力,增大反应面积,从而提高系统的灵敏度^[10]。AllergyScreen 是一种新的血清学特异性 IgE 检测系统,其原理是免疫印迹法,采用硝酸纤维素薄膜作为反应基质,以生物素标记的抗人 IgE 抗体和对应的特异性 IgE 组成复合物后,和碱性磷酸酶标记的链霉亲和素反应,然后以 BCIP/NBT 酶作为反应底物,发生酶显色反应,从而测量血清中特异性 IgE 抗体的含量。有研究表明,碱性磷酸酶标记的链霉素免疫吸附试验和生物素标记抗原的应用能够增加特异性 IgE 检测的灵敏性^[11]。

ImmunoCAP 系统每个 CAP 检测一种特异性

IgE 抗体,每次试验最多检测 48 种变应原特异性 IgE(包括总 IgE 检测),每次检测的时间是 3 h,且一般要凑足一定数目的血清变应原才能够进行,循环周期长,成本较高。AllergyScreen 以组合方式一次性检测血清中的多项变应原特异性 IgE,是一种半定量的筛查试验;根据变应原组合的不同,一份血清可一次检测 20 余种变应原,每次可检测 30 份血清,相当于 600 余种变应原,检测能够随时进行,每次检测需时 1.5 h,循环周期较短,检测成本较低。Herzum 等^[12]研究认为:AllergyScreen 作为一种半定量的血清学筛查试验,和 ImmunoCAP 系统以及皮肤点刺试验相比较,具有较强的可操作性。Kersten^[13]的研究也认为,AllergyScreen 是一种具有良好的重复性、敏感度、特异度及准确性的变应原检测系统。黎明等^[14]在小儿 I 型变态反应中的研究中比较了 AllergyScreen 和 ImmunoCAP 2 个系统,两者的符合率达 90%。目前,尚没有 AllergyScreen 在变应性鼻炎诊断中应用价值的评价试验。

在本研究中,以阳性病史、症状/体征联合皮肤点刺试验作为变应性鼻炎诊断的参考标准,评估 2 种血清学试验在变应性鼻炎诊断中的操作特征。采用的诊断指标是灵敏度、特异度、准确度和预测值。灵敏度表示用金标准方法已确诊患某病的试验对象中用新的试验方法判定为阳性部分所占的比例;特异度是用金标准方法确诊的未患某病组中,用新试验方法判定为阴性的部分所占的比例;准确度、预测值等是灵敏度和特异度相结合的指标,准确度指诊断试验结果与金标准诊断结果的符合程度,也称符合率;预测值是诊断试验结果为阳性(阴性)的对象中真正患者(真正非患者)所占的百分率。在本研究中,和诊断标准相比较,ImmunoCAP 和 AllergyScreen 的灵敏度分别介于 0.75~1.00 和 0.50~1.00 之间,特异度介于 0.74~1.00 和 0.70~1.00 之间;两者的总体敏感度和特异度为 0.96 与 0.89,0.84 与 0.75;该结果和 Herzum 等^[12]的研究相似。在对屋尘螨的诊断中,两者的特异度和阳性预测值很高,ImmunoCAP 系统的灵敏度较 AllergyScreen 高(0.94 与 0.78),准确性也高于后者(0.94 与 0.80),因此在该变应原的诊断中,两者无明显差异;2 个系统的阴性预测值比较低(0.67 与 0.50),说明在 2 个系统中血清学试验的阴性结果不能很好地排除患病的可能。对艾蒿情况则不同,两者的灵敏度和阴性预测值都达到 1.0,说明 2 个系统的敏感性较好,当试验结果为阴性时,能够很好地排除患病的可能。在对蟑螂的诊断中,2 个系统的各项诊断指标比较接近,需要注意的是 2 个系统都表现为阴性预测值较高(0.95 与 0.90),而阳性预测值较低(0.50 与

0.43),说明对于蟑螂变应原试验结果为阴性时能够较好地排除患病的可能,但是试验结果为阳性并不能确认患者对该变应原敏感。对于动物毛,2个系统差异最大的诊断指标是灵敏度,分别是0.75和0.50,说明ImmunoCAP系统在该变应原特异性IgE诊断中具有优势。有研究提示,降低血清学试验的临界决策值有时能够显著提高特异性IgE检测的准确性^[15];AllergyScreen能够测定浓度在0.35 IU/L以下的特异性IgE的浓度,在本研究中,有3例患者病史及皮肤点刺试验提示患者动物毛过敏,但以0.35 kU/L(或0.35 IU/L)作为诊断阈值的2种血清学试验都提示结果为阴性;而其中有2例患者,在临界决策值降低到0.35 IU/L浓度以下时,AllergyScreen系统仍提示患者血清中存在低浓度的变应原特异性IgE,故此时采用天然变应原的AllergyScreen似乎更有优势;但是由于2个系统的阳性预测值较低(0.50与0.50),因此要注意假阳性结果存在的可能。

在Kersten^[13]的研究中,AllergyScreen和皮肤点刺试验的符合率为0.88,ImmunoCAP的符合率为0.89。Ewan等(1990)的研究得到了相似结果。黎明等^[14]的研究也提示AllergyScreen、ImmunoCAP和皮肤试验表现出较好的一致性。本研究的试验结果与以往研究的结果相似,ImmunoCAP和AllergyScreen的总体灵敏度和特异度分别为0.96与0.89,0.84与0.75,准确性为0.89与0.80;虽然各数据稍有差异,但是对2种血清学方法之间进行比较,各个变应原及总的符合率之间差异并没有统计学意义($P>0.05$),提示2个系统之间诊断指标差异的存在,可能是由于试验中抽样误差造成,和诊断试验的实质无关;但是在各变应原之间表现的不同,提示在各变应原的诊断中,两系统各有优劣。

因此,AllergyScreen作为一种操作简单的方法,能够同时测定多种变应原,消耗成本低,费时少,适合基层医院开展。在变应性鼻炎的诊断中,其作为一种较好的临床血清学特异性IgE半定量筛查试验,能够与ImmunoCAP系统互为补充,应用于变应原特异性IgE的血清学检查中。

参考文献

- [1] 张罗,韩德民,王琪. 鼻炎概述[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(1):19-24.
- [2] 韩德民,张罗,黄丹,等. 我国11个城市变应性鼻炎自报患病率的调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(5):378-384.
- [3] BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHAL-TAEV N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(5 Suppl):S147-334.
- [4] NEPPER-CHRISTENSEN S, BACKER V, DU-

BUSKE L M, et al. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies; summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems[J]. Allergy Asthma Proc, 2003, 24:253-258.

- [5] EBO D G, BRIDTS C H, HAGENDORENS M M, et al. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy[J]. Acta Clin Belg, 2003, 58:183-189.
- [6] LINNEBERG A, HUSEMOEN L L, NIELSEN N H, et al. Screening for allergic respiratory disease in the general population with the ADVIA Centaur Allergy Screen Assay[J]. Allergy, 2006, 61:344-348.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3):166-167.
- [8] SÖDERSTRÖM L, KOBER A, AHLSTEDT S, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases[J]. Allergy, 2003, 58:921-928.
- [9] WILLIAMS P B, BARNES J H, SZEINBACH S L, et al. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: establishing a standard[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105:1221-1230.
- [10] ERWIN E A, CUSTIS N J, SATINOVER S M, et al. Quantitative measurement of IgE antibodies to purified allergens using streptavidin linked to a high-capacity solid phase[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115:1029-1035.
- [11] LI T M, CHUANG T, TSE S, et al. Development and validation of a third generation allergen-specific IgE assay on the continuous random access IMMULITE 2000 analyzer[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34:67-74.
- [12] HERZUM I, BLÜMER N, KERSTEN W, et al. Diagnostic and analytical performance of a screening panel for allergy[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43:963-966.
- [13] KERSTEN W. Comparison of the AllergyScreen (MEDIWISS Analytic, Moers) with the skin test (HAL, Düsseldorf-in-vivo) and the CAP-system (Pharmacia, Freiburg-in-vitro) [J]. Allergologie, 2002, 25:203-208.
- [14] 黎明,沈铮,沈霞. AllergyScreen系统在儿童I型变态反应中的应用[J]. 上海第二医科大学学报,2004, 24(9):785-787.
- [15] DOLEN W K. IgE antibody in the serum; detection and diagnostic significance[J]. Allergy, 2003, 58:717-723.

(收稿日期:2008-07-01)