

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.001

血清 IgE 升高在自身免疫性胰腺炎患者中的临床意义*

杨静文¹, 钱 琤², 胡红丽¹, 郭 杰¹, 刘 鹏¹, 谷明莉¹, 刘 云¹, 张薇薇¹, 黄元兰¹, 邓安梅^{1△}

(1. 中国人民解放军海军军医大学附属长海医院实验诊断科, 上海 200433;

2. 中国人民解放军第一〇〇医院, 江苏苏州 215007)

摘要:目的 探讨血清免疫球蛋白 E(IgE)升高在自身免疫性胰腺炎患者(AIP)中的临床意义。方法 检测 63 例 AIP 患者及 30 例健康体检者血清 IgE、IgG、IgG4、补体、球蛋白、嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)及自身抗体水平,评估上述指标与 AIP 并发过敏性疾病或并发糖尿病的关系。结果 在 63 例 AIP 患者中,IgE、IgG、IgG4、球蛋白异常的比例分别为 58.7%、58.7%、74.6%、61.9%,均超过 50.0%;EOS%升高、C3 降低、C4 降低、自身抗体阳性、并发过敏性疾病和并发糖尿病的患者比例分别为 25.4%、31.7%、34.9%、25.4%、15.9%和 47.6%。而在 37 例 IgE 增高的 AIP 患者中,其 IgG、IgG4、球蛋白异常的比例分别为 59.5%、89.2%、62.2%,均超过 50.0%;EOS%升高、C3 降低、C4 降低、自身抗体阳性、并发过敏性疾病和并发糖尿病的患者比例分别为 29.7%、35.1%、35.1%、29.7%、18.9%和 51.4%。IgE 与 IgG4 呈正相关,与 C4 呈负相关($r=0.404$ 、 -0.294 , $P<0.05$);IgE 与 EOS%、C3 无相关性($r=0.132$, $P=0.303$; $r=-0.255$, $P=0.080$);IgE 与 IgG 及 IgG4 之间无相关性($r=0.021$, $P=0.873$; $r=0.089$, $P=0.490$)。IgE 在自身抗体阳性或阴性、并发或未并发过敏性疾病,以及并发或未并发糖尿病患者之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 IgE 可能与过敏机制一起参与了 AIP 及胰源性糖尿病的发病,是潜在的诊断及监测 AIP 病情的实验室指标。

关键词:自身免疫性胰腺炎; 免疫球蛋白 E; 补体; 胰源性糖尿病

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2365-03

The clinical significance about the increased serum IgE in autoimmune pancreatitis patients*

YANG Jingwen¹, QIAN Cheng², HU Hongli¹, GUO Jie¹, LIU Peng¹,GU Mingli¹, LIU Yun¹, ZHANG Weiwei¹, HUANG Yuanlan¹, DENG Anmei^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. The 100th Hospital of PLA, Suzhou, Jiangsu 215007, China)

Abstract: **Objective** To discuss the clinical significance about the increased serum IgE in autoimmune pancreatitis(AIP). **Methods** The serum level of IgG, IgG4, complements, globulin(G), the percent of eosinophils(EOS%) and autoantibodies in 63 AIP patients and 30 healthy controls were tested, and the relationship between IgE with these immunological markers were evaluated. Similarly, the relations between IgE and AIP combined with allergic diseases or combined with diabetes were also evaluated. **Results** The percent of increased IgE, IgG, IgG4, G and EOS% were 58.7%, 58.7%, 74.6%, 61.9% and 25.4%, respectively. The percent of decreased C3 and C4 were 31.7% and 34.9%. Autoantibodies were positive in 25.4% patients. Allergic diseases and diabetes were discovered in 15.9% and 47.6% of AIP patients. There was a positive correlation between IgE and IgG4, and a negative correlation with C4 ($r=0.404$, -0.294 , $P<0.05$). There were no correlations between IgE with G and IgG ($r=0.132$, $P=0.303$; $r=-0.255$, $P=0.080$), a positive correlation with EOS% ($r=0.021$, $P=0.873$; $r=0.089$, $P=0.490$), and a negative correlation with C3, but none of them had statistical significance. There were no significant differences in IgE in the patients with and without autoantibody, diabetes mellitus or allergic diseases ($P>0.05$). **Conclusion** The serum IgE may be a potential laboratory indicator for the diagnosis and monitoring of AIP and may be involved in the pathogenesis of AIP and pancreatogenic diabetes together with allergic mechanisms.

Key words: autoimmune pancreatitis; immunoglobulin E; complements; pancreatogenic diabetes

自身免疫性胰腺炎(AIP)是慢性胰腺炎的一种特殊类型,它以胰腺淋巴细胞、浆细胞浸润伴有纤维化

为特征,影像学上通常表现为胰腺肿大及胰管不规则狭窄,就其临床症状而言,42%~78%可并发糖尿病,

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81501397);国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2013CB531606)。

作者简介:杨静文,女,医师,主要从事细胞免疫方面的研究。△ 通信作者:E-mail:anmeideng70@163.com。

部分亦可并发过敏性疾病。AIP 患者可出现多种免疫学异常,包括高丙种球蛋白血症、血清 IgG 或 IgG4 水平升高、自身抗体阳性等。其中,以 IgG 及 IgG4 升高最具特征性^[1]。近年来,已有文献报道显示,部分 AIP 患者出现血清 IgE 水平增高,并推断 IgE 可能通过过敏反应机制参与了 AIP 的发病^[2-4]。因此,本文拟探讨 IgE 在 AIP 患者中的作用,分析其与 AIP 特征性免疫学指标的相关性,并探讨 IgE 与 AIP 并发糖尿病及过敏性疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 5 月至 2015 年 10 月在长海医院消化内科接受治疗的 AIP 患者 63 例的临床资料,并将其作为 AIP 组。所有患者均符合美国梅奥医学中心制定的 AIP 诊断标准^[5]:(1)可明确诊断的组织学特征;(2)特征性的胰腺 CT 和胰管影像及血清 IgG4 升高;(3)激素治疗有效。符合 1 条以上标准者即可确诊,同时兼顾日本胰腺病学会的 AIP 诊断标准。患者中男 48 例,女 15 例;平均年龄(54.51±13.29)岁。另选择同期在长海医院健康体检者 30 例作为对照组,其中男 18 例,女 12 例,平均年龄(57.67±10.41)岁。两组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集所有研究对象外周静脉血 5 mL。采用速率散射比浊法检测免疫球蛋白和补体(Beckman Coulter Immage800 及原装试剂)。采用 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪检测嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)。采用 Beckman Coulter AU5800 全自动生化分析仪及配套试剂检测球蛋白。采用德国欧蒙 EUROIMMUN ANA Profile 3 Euroline 试剂盒检

测自身抗体[包括抗核抗体、抗双链 DNA 抗体(抗 ds-DNA 抗体)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA 抗体)、抗可溶性抗原抗体(抗 ENA 抗体)]。同时,回顾性分析 63 例 AIP 患者的临床表现及并发过敏性疾病和糖尿病的情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验,若符合正态分布,则使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;若不符合正态分布,则使用中位数和四分位数间距表示 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 。两组计量资料间的相关性采用 Spearman 相关性分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AIP 患者免疫学指标特点及其与对照组比较 63 例 AIP 患者中有 37 例(58.7%)IgE 增高。在 63 例 AIP 患者中,IgE、IgG、IgG4、球蛋白异常的比例分别为 58.7%、58.7%、74.6%、61.9%;EOS%升高、C3 降低、C4 降低、自身抗体阳性、并发过敏性疾病和并发糖尿病的患者比例分别为 25.4%、31.7%、34.9%、25.4%、15.9%和 47.6%。而在 37 例 IgE 增高的 AIP 患者中,其 IgG、IgG4、球蛋白异常的比例分别为 59.5%、89.2%、62.2%;EOS%升高、C3 降低、C4 降低、自身抗体阳性、并发过敏性疾病和并发糖尿病的患者比例分别为 29.7%、35.1%、35.1%、29.7%、18.9%和 51.4%。与对照组相比,AIP 患者 IgE、IgG、IgG4、球蛋白水平增高,而 C4 较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 AIP 组和对照组免疫学指标测定结果比较

组别	<i>n</i>	IgE [U/mL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	IgG [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	IgG4 [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	球蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	C3 [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	C4 [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	EOS% [%, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
AIP 组	63	180.0(71.2,311.0)	16.2(13.3,19.8)	5.5(1.6,11.1)	32.92±6.23	0.9(0.7,1.2)	0.2(0.1,0.2)	3.10(1.5,5.3)
对照组	30	65.2(30.4,94.3)	12.1(9.1,13.5)	1.0(0.7,1.6)	25.2±2.93	1.2(1.0,1.3)	0.3(0.2,0.3)	2.25(1.38,3.8)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.023	0.008	<0.05	0.161

2.2 IgE 与其他免疫学指标相关性分析 IgE 与 IgG4 之间呈正相关,与补体 C4 呈负相关($r=0.404$, $P=0.001$; $r=-0.294$, $P=0.045$);IgE 与 EOS%、C3 无相关性($r=0.132$, $P=0.303$; $r=-0.255$, $P=0.080$);IgE 与 IgG 及 IgG4 之间无相关性($r=0.021$, $P=0.873$; $r=0.089$, $P=0.490$)。

2.3 IgE 与 AIP 并发过敏性疾病或糖尿病的关系 并发糖尿病和未并发糖尿病患者的 IgE 水平分别为 155.00(144.06,325.93)、199.00(114.33,564.89)U/mL,两组比较,差异无统计学意义($P=0.274$);并发过敏性疾病与未并发过敏性疾病的患者 IgE 水平分别为 224.00(144.02,317.38)、177.00(158.99,431.05)U/mL,两组比较,差异无统计学意义($P=0.408$);自身抗体阳性和自身抗体阴性患者的 IgE 水

平分别为 230.50(133.02,293.67)、177.00(156.81,461.47)U/mL,两组比较,差异无统计学意义($P=0.956$)。

3 讨 论

YOSHIDA 等^[6]在 1995 年首次提出 AIP 的概念,认为 AIP 为一种独立的临床疾病。AIP 的临床表现多样,既可出现阻塞性黄疸、慢性腹痛及体质量下降等慢性胰腺炎一般症状,又可并发硬化性胆管炎及腹膜后纤维化等胰腺外症状。同时,AIP 还可导致胰腺内外分泌功能紊乱^[1]。多数研究认为自身免疫功能紊乱在 AIP 的发病过程中具有重要作用,但是关于 AIP 具体的发病机制仍然存在很多疑问^[5-6]。IgE 作为一种免疫球蛋白,对机体细胞具有特殊的亲和力,与嗜酸(碱)性粒细胞、肥大细胞等表面受体相结合,

可释放出炎性介质,从而导致一系列过敏症状^[7]。近来,除了 AIP 特征性的免疫指标(如 IgG4)外,IgE 在 AIP 患者中的诊断价值受到越来越多学者的重视。

本研究发现,58.7%的 AIP 患者血清 IgE 水平升高,25.4%的患者 EOS%升高;37 例 IgE 增高的 AIP 患者中有 18.9% 并发过敏性疾病。KAMISAWA 等^[4]报道也显示,37.5%~44.4%的 AIP 患者并发过敏性疾病,如急性过敏性鼻炎、异位性皮炎、支气管哮喘、药源性过敏等。且本研究表明,IgE 与 IgG4 呈正相关($r=0.404, P=0.001$),与 VAN TOORENEN-BERGEN 等^[3]结果相似,在 AIP 及特异性变态反应中,IgE 和 IgG4 之间具有相关性。有研究表明,Th2 型细胞、Th2 型细胞因子[白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13]、调节性 T 细胞及调节性 T 细胞因子(IL-10, 转化生长因子- β)在 AIP 的发病机制中具有关键性的作用^[8-9],而由 Th2 型细胞和调节性 T 细胞介导的炎症反应也参与了变态反应性疾病的发生过程。并且有研究发现,在由 IgE 介导的过敏性疾病中血清 IgG4 水平亦增高^[8]。IgG4 作为诊断 AIP 的特征性指标,其主要作用是抑制 IgE 介导的炎症反应,而过敏源的暴露则是产生特异性 IgG4 抗体的主要原因^[9]。由此可推断由 IgE 介导的过敏反应可能参与了 AIP 的发生和发展。

在本研究中,31.7%的 AIP 患者补体 C3 水平下降,34.9%的患者补体 C4 水平下降,且 IgE 与补体 C4 呈负相关($P<0.05$),此发现与 MURAKI 等^[10]的研究结果一致。ZHANG 等^[9]也发现,50%的 AIP 患者出现补体 C3 水平下降。结合国内外文献报道,本研究推测循环免疫复合物可能通过经典途径激活补体系统,导致某些 AIP 患者病情活动期间出现补体 C3 及 C4 水平降低,但是血清 IgG4 并不直接参与此过程,而由 IgE 介导补体系统的激活,并进一步导致 AIP 的发生或与其活动性相关。

另外,本研究发现,47.6%的 AIP 患者并发糖尿病。WANG 等^[11]认为,作为肥大细胞激活剂的 IgE 是糖尿病的独立危险因素,它可通过糜蛋白酶导致人类的葡萄糖耐受,并且,IgE 和其他糖尿病高危风险因素相互作用,可以大大增加肥大细胞相关分子对糖尿病的影响。并且,ZHANG 等^[9]发现,AIP 患者胰腺组织中除了 AIP 特征性的病理学表现外,还存在肥大细胞增多。正常情况下,胰腺组织中的肥大细胞分散在血管周围,ZHANG 等^[9]发现肥大细胞集中分布在效应 B 细胞周围及胰腺腺泡周围。肥大细胞活化最经典的途径是通过其高亲和力受体 Fc ϵ R1 与 IgE 结合,从而释放组胺、肥大细胞蛋白酶、细胞因子及趋化因子等。因此,由 IgE 介导的过敏反应可能参与了 AIP 及胰源性糖尿病的发生过程。

综上所述,本研究发现,在 AIP 患者中,血清 IgE 水平与血清 IgG4 水平呈正相关,由 IgE 介导的过敏反应可能参与了 AIP 及胰源性糖尿病的发生过程,并

且 IgE 可能参与补体系统的激活,导致低补体血症,并进一步参与 AIP 的发病或与其活动性相关。虽然,本研究对 IgE 在 AIP 中的作用提出了新的观点,但是 IgE 如何通过过敏机制损害胰腺及相关靶组织仍需进一步研究。本研究认为,IgE 有可能成为 AIP 诊断及监测病情变化的新的实验室指标,且有可能通过其血清水平的高低全面评估 AIP 患者胰腺的内外分泌功能,应尽早进行生活方式的干预,提高 AIP 患者的生活质量。

参考文献

- [1] MIYAMOTO Y, KAMISAWA T, TABATA T, et al. Short and Long-Term Outcomes of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis after Steroid Therapy[J]. Gut Liver, 2012, 6(4): 501-504.
- [2] HIRANO K, TADA M, ISAYAMA H, et al. Clinical analysis of high serum IgE in autoimmune pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(41): 5241-5246.
- [3] VAN TOORENENBERGEN A W, VAN HEERDE M J, VAN BUUREN H R. Potential Value of Serum Total IgE for Differentiation between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Cancer[J]. Scand J Immunol, 2010, 72(5): 444-448.
- [4] KAMISAWA T, ANJIKI H, EGAWA N, et al. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(10): 1136-1139.
- [5] CHARI S T, SMYRK T C, LEVY M J, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis; the Mayo Clinic experience[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(8): 1010-1016.
- [6] YOSHIDA K, TOKI F, TAKEUCHI T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(7): 1561-1568.
- [7] 王艾丽, 严孝岭, 刘国瑞, 等. 南京地区变应性鼻炎患者吸入性变应原特异性 IgE 和总 IgE 的检测分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(3): 101-103.
- [8] KUSUDA T, UCHIDA K, MIYOSHI H, et al. Involvement of inducible costimulator and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas, 2011, 40(7): 1120-1130.
- [9] ZHANG L, GUO L, HUANG Y, et al. Allergic diseases, immunoglobulin E, and autoimmune pancreatitis: a retrospective study of 22 patients[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(23): 4104-4109.
- [10] MURAKI T, HAMANO H, OCHI Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system[J]. Pancreas, 2006, 32(1): 16-21.
- [11] WANG Z, ZHANG H, SHEN X H, et al. Immunoglobulin E and mast cell proteases are potential risk factors of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in humans[J]. Ann Med, 2013, 45(3): 220-229.