

生物标志物用于诊断溃疡性结肠炎或评估其活动性的研究进展

杨琳¹, 苏莎莎^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月23日

摘要

溃疡性结肠炎(UC)是常见的炎症性肠病, 目前UC的全球发病率日益升高, 而内窥镜、病理组织学检查无法满足短期内反复筛查和动态监测病情变化的需要, 需要有效利用粪便标志物和血清标志物。为此, 本文概述了生物标志物与溃疡性结肠炎, 分析了生物标志物诊断溃疡性结肠炎或评估其活动性的研究进展, 指出了生物标志物诊断溃疡性结肠炎的价值, 最后总结和展望相关研究, 旨在为临床诊断和治疗提供参考思路。

关键词

生物标志物, 诊断, 评估, 溃疡性结肠炎, 活动性, 研究进展

Research Progress in the Study of Biomarkers for Diagnosing Ulcerative Colitis or Assessing Its Activity

Lin Yang¹, Shasha Su^{2*}

¹Fourth Clinical College of Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 23rd, 2023; accepted: Jan. 17th, 2024; published: Jan. 23rd, 2024

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a common inflammatory bowel disease, and nowadays the global inci-
*通讯作者。

dence of UC is increasing, and endoscopy and pathohistology cannot meet the need for repeated screening and dynamic monitoring of the disease changes in a short period of time, so there is a need for effective use of fecal markers and serum markers. To this end, this article provides an overview of biomarkers and ulcerative colitis, analyzes the research progress of biomarkers in diagnosing ulcerative colitis or evaluating its activity, points out the value of biomarkers in diagnosing ulcerative colitis, and finally summarizes and looks forward to related studies, aiming to provide reference ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Biomarkers, Diagnosis, Assessment, Ulcerative Colitis, Activity, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 生物标志物与溃疡性结肠炎概述

溃疡性结肠炎(UC)为一种慢性炎症性疾病,其局限于结肠的黏膜层与黏膜下层,开始于直肠远端,逐渐向近端延伸,分为直肠型(病变范围局限于直肠)、左半结肠型(累及脾曲和远端结肠)、广泛结肠型(蔓延至整个结肠)3种类型,其中广泛结肠型占比最高,为42.2% [1]。病变黏膜的特征是形成大面积的充血、水肿、溃疡、糜烂,患者的临床症状则是腹痛、血性腹泻、里急后重(便意频繁却始终感觉排便不尽)、大便混有黏液和脓血等[2]。目前本病的发病机制尚未明确,一般认为是多种因素相互作用引发,包括肠道反应相关通路中的遗传缺陷、免疫因素、益生菌群失调、肠上皮屏障破坏等[3]。本病为慢性病程,有终生复发倾向,被WHO列为现代难治疾病,在首次发病的2年内90%的患者会有1次或多次复发[4]。根据疾病的活动性,可以分为活动期与缓解期,其自然病史为缓解期与活动期交替。从临床调查来看,UC患者普遍存在诊断延迟的情况,而且这是一个全球性的问题,其结果是增加了肠外表现、结直肠癌的发生率[5]。结肠镜检查、组织病理活检是诊断UC的可靠方法,但是这些方法耗时麻烦,具有创伤性,而且价格偏高,患者的依从性较低[6]。相比较而言,非侵入性的生物标志物检查具有无创、方便、经济的特点,如果能找到可靠、敏感、特异性强的生物标志物,则有利于早期发现、预防、治疗、评估预后,而且有利于动态监测病情变化[7]。目前用于诊断UC的生物标志物分为粪便标志物和血清标志物两大类,其中C反应蛋白(CRP)和钙卫蛋白(FC)被视为诊断UC的可靠标志物[8]。2023年美国胃肠病学会(AGA)发布了临床实践指南,给出了生物标志物的应用场景及其证据级别。

2. 生物标志物诊断溃疡性结肠炎或评估其活动性的研究进展

2.1. 粪便标志物

粪便检查比较常规,容易为患者接受,而且可以反复进行,从而动态反映溃疡性结肠炎的变化情况,因此受到了广泛重视[9]。近年来众多学者对溃疡性结肠炎的粪便标志物进行了大量而深入的研究,最有价值的便是钙卫蛋白和乳铁蛋白。

2.1.1. 钙卫蛋白(FC)

FC为一种胞质蛋白,主要来自于中性粒细胞的胞浆,其次为巨噬细胞,在黏膜炎症反应中FC与中性粒细胞激活直接相关[10]。FC在粪便中匀质存在,性质非常稳定,保存时间可达7d,并且容易被检测

到, 为一种简单而廉价的检测指标, 可以说是用于诊断 UC 最广泛的生物标志物, 也是被研究较多的粪便标志物[11]。既往研究发现, FC 的敏感度高于 CRP, 可以用于评估轻中度 UC [12]。JAIN 等[13]研究发现, FC 可以用于评估类固醇的疗效, 而且可以辅助临床医师判断 UC 患者是否需要接受手术治疗, 高 FC 水平往往预示着需要接受结肠切除术治疗。贾勤等[14]对比了 UC 患者与功能性胃肠功能紊乱患者的众多生物标志物指标, 发现 FC 对于 UC 的诊断准确率最高, 与病情严重程度具有很好的相关性。王晚彤[15]收集 64 例 UC 患者的临床资料, 发现 FC 联合血清标志物用于评估 UC 的临床活动性, 具有较高的临床价值。既往研究还发现, FC 水平与 UC 的疾病活动指数、内镜下活动性评分密切相关, FC 水平显著降低往往提示黏膜愈合和病情缓解[16]。

2.1.2. 乳铁蛋白(FL)

FL 属于转铁蛋白家族, 主要储存于中性粒细胞特殊颗粒中, 其次为巨噬细胞和肠道内皮细胞, 在炎症状态下这些细胞释放乳铁蛋白, 通过限制铁的利用来抑制细菌生长, 因此 FL 可以及时反映急性炎症情况。与 FC 一样, FL 在室温下性质稳定, 同样可以采用酶联免疫吸附法检测。既往研究发现, FL 诊断 UC 的敏感性与特异性较高, 而且在活动性 UC 中的浓度显著高于非活动性, 所以可以作为监测 UC 活动性的有效标志物[17]。BORKOWSKA 等[18]研究表明, 中度 UC 患者的 FL 水平显著高于缓解期。临床对于有症状的 UC 患者可以首先实施粪便标志物检测, 对于 FC 阴性患者, 常规建议继续监测, 而不是实施内镜检查; 对于 FC 阳性患者, 可以进一步检测 FL, 其原因是 FL 的假阳性率低, 有利于进一步明确诊断, 避免不必要的内镜检查。SORRENTINO 等[19]认为, FL 具有一定的预测能力, 与内镜检查结果密切相关, 可以区分轻度黏膜愈合与临床缓解期的 UC 患者。总体而言, 尽管 FL 诊断 UC 的准确度不及 FC, 但仍然为一种有效的非侵入性诊断工具, 有利于定量分析药物疗效。

2.1.3. 其他标志物

新喋呤为一种低分子嘧啶化合物, 可以反映体内细胞免疫状态, 是评价 UC 活动性的可靠标志物。PKM2 为细胞糖酵解通路的关键酶, 可在粪便中稳定存在 2 d, 临床研究表明, UC 患者的 PKM2 水平显著高于健康志愿者。MMP-9 为一种肽链内切酶, 参与细胞外基质的降解, LAKATOS 等[20]发现 MMP-9 的表达与 UC 患者肠黏膜的损害相关, 而且不同活动度具有显著性差异($P < 0.05$)。S100A12 又被称为钙粒蛋白 C, 大多以同源二聚体形式存在, 主要表达于中性粒细胞, 具有一定的促炎作用, 与健康个体相比, UC 患者的粪便 S100A12 明显升高($P < 0.05$), 并且活动期高于缓解期。

2.2. 血清标志物

血清标志物的种类较多, 其中 C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、降钙素原(PCT)早已广泛用于临床, 细胞因子、抗体标志物、血小板参数等也被用于诊断和鉴别 UC。血清标志物适用于综合反映全身炎症, 其不足就是缺乏特异性, 所以一般是联用其它检测方法, 来鉴别 UC 和判断疾病活动程度[21]。

2.2.1. 急性相蛋白

机体炎症会触发系统性反应, 也就是急性时相反应, 参与这种反应的血浆蛋白就是急性时相反应蛋白, 包括 CRP、FIB、C3、C4、白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等。UC 的血清炎症标志物一般用来评估疾病的活动性, 其中 CRP、ESR 为最常用的监测指标。CRP 在健康人群的血液中呈低表达, 而在机体发生炎症反应时浓度升高数十倍乃至数百倍。临床研究表明, CRP 水平与肠道疾病的严重程度相关, 用于临床评估 UC 具有重要价值。既往研究还发现, 如果 UC 患者的血清 CRP > 23 mg/L, 其需要接受结肠切除术治疗的概率显著升高($P < 0.05$)。CRP 还可以用于长期监测病情, CRP 持续升高预示 UC 处于活动期, 不过 CRP 评估中重度 UC 的特异度只有 55.56%, 其原因在于 CRP 由肝脏合成, 稍迟于其他炎症反应因

子, 这影响了其评估的准确性[22]。ESR 为红细胞沉降率的简称, 通过测量红细胞下降的速度, 来反映机体是否存在某些疾病, 可用于预测机体炎症反应程度。既往研究发现, 活动期与静止期 UC 患者的 ESR 水平具有显著性差异($P < 0.05$), 但是其区分缓解期 UC 的效能不足。总体来看, 与其他血清生物标志物一样, CRP、ESR 都不是 UC 的特异性指标, 不能准确地反映结肠黏膜的炎症程度, 这影响了其诊断的效能。PCT 主要由甲状腺 C 细胞分泌, 为降钙素(CT)的前体, 可以反映全身炎症反应的活跃程度, 学者研究发现, UC 患者的血清 PCT 水平显著高于健康人群($P < 0.05$), 而且与 UC 的严重程度密切相关, 如果 $FC > 1500 \mu\text{g/g}$ 而且 $PCT > 0.1 \mu\text{g/L}$, 86% 的 UC 患者需要接受结肠切除术治疗, 如果这 2 个条件都不满足, 则 89% 的 UC 患者对皮质类固醇治疗比较敏感。有的研究者认为, PCT 是评估 UC 价值最高的血清学指标, 可用于辅助评估 UC 病情严重程度[23]。

2.2.2. 抗体标志物

与 UC 相关的血清抗体主要有自身抗体(PAB、GAB、ANCA)和抗细菌抗原抗体(ACCA、ALCA、ASCA、anti-L、anti-C、anti-I2 等)。学者一般认为, ANCA 为免疫调节紊乱的标志, pANCA 在 UC 患者中的阳性率为 40%~80%, 常被用于判断炎症反应程度。现有研究指出, pANCA 高表达一般意味着 UC 累及左半结肠, 并且与穿孔或狭窄有关。还有的研究发现, 在成人 UC 患者中, GAB 的检测率达 15.0%~46.6%, 提示 GAB 可用于诊断 UC [24]。既往研究也认为, ACCA、ALCA 对于 UC 具有一定的诊断与鉴别价值。世界胃肠病学实践指南指出, 联合检测 ANCA、ASCA 可以用于辅助鉴别溃疡性结肠炎与克罗恩病。目前关于抗体标志物的研究种类繁多, 尚无统一标准, 有待进一步深化研究, 让其能够简单用于临床。

2.2.3. 血小板参数

血小板参数众多, 主要为 PCT 血小板计数(PLT)、血小板比容(PCT)、血小板平均体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)等。临床研究发现, UC 患者体内存在血液高凝状态, 提示微血栓的形成可能是其发病机制之一。既往研究发现, UC 患者的血小板球蛋白、血小板因子 4 显著高于健康人群, 并且 PLT 与疾病活动指数成正相关, MPV 则呈负相关[25]。众多学者的研究表明, 血小板参数为诊断 UC 的有效指标, 不过目前对于其炎症作用机制尚不清楚, 有待进一步深入研究。

2.2.4. 细胞因子

细胞因子是一个广泛的概念, 包括干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素(IL)、生长因子、趋化因子、肿瘤坏死因子等, 可以分为致炎细胞因子、抗炎细胞因子。一般来说, 细胞因子与受体结合, 调节细胞的生长、分化、免疫应答等。学者研究发现, UC 患者的肠道病变组织 IL-1 β 水平在急性期显著升高, 在缓解期则处于低水平, 提示 IL-1 β 可以反映疾病活动度[26]。另外 TNF- α 在 UC 的发生发展中也起着重要作用, 值得进一步研究其在评价 UC 活动性、预后方面的作用。不过, 炎症反应更多是多因子作用的结果, 因此多因子联合检测可能具有更高的价值。

3. 生物标志物诊断溃疡性结肠炎的价值

内镜和病理组织学检查是诊断 UC 的可靠手段, 但是存在着固有的缺点, 难以用于广泛筛查, 而且不宜用于动态监测病情变化。生物标志物作为非侵入性指标, 易为患者所接受, 其临床应用越来越广泛, 而且得到国内外众多权威指南的推荐。生物标志物具有多方面的应用价值: 1) 诊断和鉴别: 粪便标志物与肠道黏膜直接接触, 与肠道黏膜炎症密切相关, 是诊断 UC 的精准标志物[27]。而血清标志物通过机体炎症反应间接反映溃疡性结肠炎。生物标志物还可以把 UC 与其它疾病(例如克罗恩病)区分开来。2) 评价疾病活动度: 在 UC 活动期, 结肠黏膜表面的炎症细胞明显浸润, 导致炎症细胞与炎性因子增多。既往研究表明, 生物标志物水平与内镜分级、内镜下活动性评分密切相关。3) 评价疗效: 目前, UC 的治

疗目标为临床和内镜缓解, 最终达到组织学愈合。临床研究表明, 粪便标志物为黏膜改善的可靠标志物, FC可以较好地预测临床缓解和黏膜愈合。STRIDE-II共识则把CRP正常作为UC达标治疗的中短期目标。

4) 预测疾病的复发: 缓解期UC的结肠黏膜炎性浸润可能依然存在, 如果炎症细胞的数量超过阈值, 就会导致疾病复发。粪便标志物可以检测到轻微的黏膜炎症, 可以用来预测复发风险, 粪便标志物水平越高, 复发的风险就越大[28]。ACG的临床指南就提出, FC可以评估治疗反应和复发。

4. 总结和展望

早期诊断UC有利于及时干预, 选择精准的治疗方案, 尽量避免结肠切除术。粪便标志物(例如FC、FL)直接接触肠道黏膜, 可以更为灵敏准确地反映肠道黏膜炎症[29]。尽管如此, 其它的炎症性肠病或肠道疾病也会导致粪便标志物水平升高, 使得其特异性不足。相比较而言, 血清标志物(例如ESR、CRP)为全身性炎症指标, 并不能直接准确地反映肠道炎症, 也无法预测黏膜愈合与内镜缓解, 所以特异性有限。总体而言, UC诊断仍面临诸多不足, 临床对生物标志物寄予了很大期望, 希望开发出适合中国人群的生物标志物(可以采用两种或多种标志物组合的方式), 总结出公认的临界值, 并且纳入临床诊疗指南, 为UC诊断、鉴别、评估严重程度、判断活动性、预测复发等服务, 进而让广大的溃疡性结肠炎患者获益。

参考文献

- [1] 张宪波, 刘月皎, 陈云峰. 粪便钙卫蛋白在肠易激综合征和炎症性肠病鉴别诊断中的意义分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 124-127.
- [2] Yagi, S., Furukawa, S., Shiraishi, K., *et al.* (2021) Effect of Disease Duration on the Association between Serum Albumin and Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. *BMJ Open Gastroenterology*, **8**, e000662. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000662>
- [3] 张怡婷, 钱香, 任真, 等. 粪便钙卫蛋白联合血液指标在诊断及评估溃疡性结肠炎活动度中的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1199-1202.
- [4] 宁萌, 孙妍, 郑长清, 等. 上海市嘉定区炎症性肠病患者的粪便钙卫蛋白检测研究[J]. 中华消化病与影像杂志, 2021, 11(5): 193-195.
- [5] 安玉秋, 王惠娟. 溃疡性结肠炎中医证型分布及与肠镜象相关性研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 373-376.
- [6] Maaser, C., Petersen, F., Helwig, U., *et al.* (2020) Intestinal Ultra-Sound for Monitoring Therapeutic Response in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the TRUST&UC Study. *Gut*, **69**, 1629-1636. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319451>
- [7] 陈金敏, 高山, 童旭东. 非侵人性分子标志物对溃疡性结肠炎内镜活动度的判断价值[J]. 胃肠病学, 2019, 24(5): 298-301.
- [8] 林美英, 黄江山, 唐熟能. 溃疡性结肠炎患者粪便中FCP及CRP水平与病情程度的相关性[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3619-3621.
- [9] 韩牧洲, 朱思莹, 施海韵, 等. 粪便钙卫蛋白联合粪便免疫化学试验在溃疡性结肠炎患者黏膜愈合中的诊断价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(3): 297-301.
- [10] Hart, L., Chavannes, M., Kherad, O., *et al.* (2020) Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 46-52. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjz107>
- [11] Kanmat, N., Vuyyuru, S.K., Kedia, S., *et al.* (2022) Correlation of Fecal Calprotectin and Patient-Reported Outcome Measures in Patients with Ulcerative Colitis. *Intestinal Research*, **20**, 269-273. <https://doi.org/10.5217/ir.2021.00064>
- [12] Ishida, N., Tani, S., Asai, Y., *et al.* (2022) Lymphocyte to Monocyte Ratio and Serum Albumin Changes Predict Tacrolimus Therapy Outcomes in Patients with Ulcerative Colitis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 13572. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17763-2>
- [13] Jain, S., Kedia, S., Bopanna, S., *et al.* (2017) Faecal Calprotectin and UCEIS Predict Short-Term Outcomes in Acute Severe Colitis: Prospective Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, **11**, 1309-1316.

- <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx084>
- [14] 贾勤, 董争华, 赵晓明. 粪便钙卫蛋白与肠镜检查对溃疡性结肠炎诊断及分型的意义分析[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(6): 417-422.
- [15] 王晚彤. 粪便钙卫蛋白联合血清标志物在评估溃疡性结肠炎活动性中的作用[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [16] Walsh, A., Kormilitzin, A., Hinds, C., *et al.* (2019) Defining Faecal Calprotectin Thresholds as a Surrogate for Endoscopic and Histological Disease Activity in Ulcerative Colitis a Prospective Analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 424-430. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjy184>
- [17] 金健威, 卢光荣, 宋丽, 等. 粪便钙卫蛋白在溃疡性结肠炎活动性及病变严重程度评估中的应用价值[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1140-1144.
- [18] Borkowska, A., Liberek, A., Luczak, G., *et al.* (2015) Fecal Lactoferrin, a Marker of Intestinal Inflammation in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Acta Biochimica Polonica*, **62**, 541-545. https://doi.org/10.18388/abp.2015_982
- [19] Sorrentino, D. and Gray, J.M. (2021) Timely Monitoring of Inflammation by Fecal Lactoferrin Rapidly Predicts Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 1237-1247. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa348>
- [20] Lakatos, G., Sipos, F., Miheller, P., *et al.* (2012) The Behavior of Matrix Metalloproteinase-9 in Lymphocytic Colitis, Collagenous Colitis and Ulcerative Colitis. *Pathology & Oncology Research*, **18**, 85-91. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9420-9>
- [21] 陈伦虎, 宋方敏, 李和平, 等. 粪便钙卫蛋白联合血清降钙素原、C 反应蛋白在评估溃疡性结肠炎病情严重程度中的价值[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2340-2341.
- [22] 韩娟, 华文龙. 炎症标志物对溃疡性结肠炎临床价值比较[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(6): 390-393.
- [23] 牛丽娜, 李艳梅, 刘小方. 粪便钙卫蛋白、降钙素原在溃疡性结肠炎及腹泻型肠易激综合征诊断中的临床意义[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(6): 742-747.
- [24] 何琼, 李建栋. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2962-2966.
- [25] 赵尚飞, 姜娜, 宋明全. 粪便钙卫蛋白、血小板、D-二聚体及降钙素原与溃疡性结肠炎的相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(6): 431-435.
- [26] 高丹, 王科峰, 卢丽萍. 粪便钙卫蛋白联合血清学抗体检测诊断炎症性肠病的临床应用价值[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(5): 425-428.
- [27] Nowak, J.K., Kalla, R. and Satsangi, J. (2023) Current and Emerging Biomarkers for Ulcerative Colitis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **23**, 1107-1119. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2279611>
- [28] Reghefaoui, M., Peresuodei, T.S., Saavedra Palacios, M.S., *et al.* (2023) The Role of Serological Markers in the Prediction of Disease Course and Response to Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*, **15**, e48442. <https://doi.org/10.7759/cureus.48442>
- [29] Tatsumi, Y., Kakimoto, K., Hara, A., *et al.* (2023) Biomarkers for Monitoring of Changes in Disease Activity in Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 7165. <https://doi.org/10.3390/jcm12227165>