

# 溃疡性结肠炎黏膜愈合相关血清学指标的研究现状

杨雪莲<sup>1</sup>, 李航<sup>1</sup>, 边城<sup>2</sup>, 徐永红<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院消化科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院感染科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月8日; 录用日期: 2021年11月4日; 发布日期: 2021年11月11日

## 摘要

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道疾病,其主要特点是结直肠黏膜的持续性炎症反应,病情轻重不等。结肠镜检查是临床上评估UC病情及活动度的金标准。内镜下黏膜愈合(Mucosal Healing MH)作为评估UC治疗效果的指标,得到广泛认可。近年来,非侵入性血清学指标在UC黏膜愈合中的预测价值引起了诸多学者的关注,本文就目前国内外对UC黏膜愈合有关的血清学指标的研究现状做一综述。

## 关键词

溃疡性结肠炎, 黏膜愈合, 血清胆红素, 血小板, 血清球蛋白, 血清白蛋白

# Current Status of Serological Markers in Predicting Mucosal Healing in Ulcerative Colitis

Xuelian Yang<sup>1</sup>, Hang Li<sup>1</sup>, Cheng Bian<sup>2</sup>, Yonghong Xu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 8<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 4<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 11<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific intestinal disease with multiple disease severity,

\*通讯作者 Email: yonghong6868@sina.com

文章引用: 杨雪莲, 李航, 边城, 徐永红. 溃疡性结肠炎黏膜愈合相关血清学指标的研究现状[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4997-5001. DOI: 10.12677/acm.2021.1111734

which is characterized by the persistent inflammation of the colorectal mucosa. Colonoscopy is the gold standard for evaluating the condition and activity of patients. Endoscopic mucosal healing (Mucosal Healing MH) is widely considered as the best indicator for evaluating effect of treatment in UC. Nowadays, the value of non-invasive serological indicators to predict MH in patients with UC has acquired extensive concern. This article reviews the current research status of serological indicators, which is related to MH in patients with UC at home and abroad.

## Keywords

Ulcerative Colitis, Mucosal Healing, Serum Bilirubin, Platelet Count, Serum Globulin, Serum Albumin

Copyright © 2021 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. 引言

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性疾病,其炎症反应仅局限于肠道黏膜,多起源于直肠,可逆行发展至乙状结肠、降结肠甚至累及全结肠[1]。近年来,我国 UC 的发病率持续上升,发病机制尚不明确,考虑为多种机制相互作用,包括肠上皮屏障受损、遗传易感性、肠道菌群失调、免疫功能异常等[2]。UC 的主要临床表现为腹泻、腹痛、粘液脓血便,里急后重感,症状反复发作,终生难愈,严重影响患者的生活质量[3]。结肠镜检查是诊断 UC 最重要的手段之一,典型的镜下表现为局部弥漫性充血、浅溃疡形成、脓性分泌物等,活动期组织病理活检可见腺体排列紊乱、炎症细胞聚集、隐窝脓肿形成[4]。目前,溃疡性结肠炎的治疗目标已由临床症状缓解转变为内镜下黏膜愈合(Mucosal Healing MH),MH 可降低患者的住院率、复发率、结肠直肠癌患病率,从而提高患者的生活质量[5]。近年来,国内外对于可预测 UC 黏膜愈合的血清学指标的研究取得了很大的进展,现综述如下。

## 2. 黏膜愈合的定义

近年来,随着对溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)认识逐步加深以及治疗方案的不断发展,治疗目标已从临床症状缓解转变为黏膜愈合(MH) [6]。临床实践中最简单、最常见的内镜的评分标准为 Mayo 内镜评分标准(MES),MES  $\leq 1$  分可定义为内镜下缓解,即黏膜愈合[7]。但考虑频繁进行内镜评估不仅会增加患者的经济负担及心理负担,还可能加重患者病情,甚至有出现中毒性巨结肠等并发症的风险,使得内镜评估受限。因此,探寻更简单、更科学、病人更易接受的无创性指标来协助评估 UC 的黏膜愈合情况越来越受到人们的重视,这不仅可以减少患者痛苦,增加依从性,还可以降低疾病的复发率与手术率。

## 3. 血清学指标与 MH 的关系

### 1) 胆红素与 MH 的关系

近年来有研究发现胆红素是具有抗氧化作用的代谢产物,可发挥抗炎、抗氧化、免疫调节的作用[8]。UC 为一种慢性炎症性疾病,其疾病的进展可加深肠道内氧化应激反应,有研究表明胆红素作为抗氧化物与 UC 的疾病严重程度有显著的相关性[9]。在 UC 小鼠模型中,间接胆红素水平与肠道炎症的严重程度呈负相关,提示间接胆红素可保护肠道菌群稳态并抑制免疫炎症反应[10]。王春莹[11]等人研究发现血清总胆红素水平与 UC 的 Mayo 评分呈显著负相关( $r = -0.394$ ),其机制考虑是胆红素通过抑制单核巨噬细胞

分泌炎症因子从而抑制肠道的炎症反应。日本的一项纳入 304 例 UC 患者的横断面研究对患者的血清总胆红素水平、间接胆红素水平与 UC 内镜下黏膜愈合的关系进行了分析,发现血清间接胆红素而非血清总胆红素与 MH 呈正相关,但与临床症状缓解无关,血清间接胆红素水平可作为评估 UC 内镜下黏膜愈合的一个重要参考指标[12]。

### 2) 血小板与 MH 的关系

血小板不仅可以参与机体的凝血过程,还可以参与机体的炎症反应[13]。有大量文献报道血小板计数可作为 UC 的疾病活动度及治疗效果的评价指标[14]。其机制可能为血小板在炎症反应和组织损伤时被广泛激活,激活的血小板集中分布于中性粒细胞的浸润区域[15]。我国一项纳入了 122 例 UC 患者的研究,采用 Mayo 评分标准评估 UC 的黏膜炎症,并且对血小板及 MH 的关系进行研究,发现血小板计数随着内镜下 UC 炎症反应的严重程度的增加而逐渐升高且差异有统计学意义,说明血小板计数可作为评估 UC 黏膜愈合有效参考指标[2]。日本的一项回顾性研究纳入了 183 例已达临床缓解的 UC 患者,通过分析发现黏膜完全愈合组(Mayo 评分为 0 分)患者的血小板计数低于部分黏膜愈合组(Mayo 评分为 1) [16]。Nakarai [17]等人认为血小板计数  $> 25.0 \times 10^4/\mu\text{L}$  是评估已达黏膜愈合的 UC 患者复发的重要危险因素(OR: 4.85; 95% CI: 1.07~25.28),并且根据 K-M 检验,该临界值可以有效的判别患者是否容易复发( $p = 0.041$ )。血小板计数可作为预测已达黏膜愈合的 UC 患者复发可能的重要参考指标。

### 3) 血清蛋白测定与 MH 的关系

目前,血清球蛋白被认为是一种炎症相关指标。炎症反应可引起体内多种球蛋白升高,包括免疫球蛋白和急性期蛋白。有研究表明血清球蛋白与 UC 内镜下疾病活动度相关,其主要机制可能为:免疫功能异常为 UC 主要的发病机制,包括 T 淋巴细胞免疫和 B 淋巴细胞免疫,免疫球蛋白则为 B 淋巴细胞免疫的主要成分。当 UC 处于疾病活动期时可能会引起高免疫球蛋白血症。Shiraishi [18]等人的研究纳入了 277 例 UC 患者,依据血清球蛋白水平将患者分为血清球蛋白低水平组( $\leq 2.7 \text{ g/dl}$ ) 105 例;血清球蛋白中水平组( $2.7\sim 3.1 \text{ g/dl}$ ) 84 例;血清球蛋白高水平组( $> 3.1 \text{ g/dl}$ ) 88 例,依据 Mayo 评分评估黏膜愈合情况分为内镜下部分缓解(MES = 1)及完全缓解(MES = 0)。通过分析血清球蛋白水平与 MH 的关系,发现血清球蛋白水平是预测溃疡性结肠炎 MH 的独立危险因素(OR = 0.37; 95% CI: 0.18~0.73)。血清白蛋白由肝脏合成,可作为评估人体营养状态的可靠指标,其在 UC 患者中也有重要指导意义[19] [20]。Yagi [21]的研究纳入了 273 例 UC 患者,依据病程长短将患者分为长病程组( $>7$  年)和短病程组( $\leq 7$  年),并分析各组内患者血清白蛋白水平与黏膜活动度的关系,发现短病程组患者高血清白蛋白水平可作为黏膜愈合的独立参考因素,最佳截止值为  $4.10 \text{ g/dL}$  (敏感度: 81.8%; 特异度: 32.4%),其机制可能为 UC 患者的急性炎症反应导致肠道内皮损伤,从而使白蛋白大量流失,导致 UC 患者出现低蛋白血症并且引发严重的营养不良,进而免疫力低下,使肠道感染的风险增加,肠道炎症反应加重。Carlsen [22]等人则认为血清白蛋白水平与 UC 的黏膜愈合无关。

## 4. 小结与展望

UC 作为一种慢性、反复发作性肠道疾病,发病机制至今仍不明确。UC 治疗的最终目标由实现临床缓解转变为了 MH。经上述综述可看出 UC 患者的血清胆红素水平、血小板计数、血清球蛋白水平及血清白蛋白水平均可作为评估 UC 黏膜愈合的有效指标,这些研究为临床工作中利用非侵入性生物标志物辅助评估 UC 患者的疾病活动度提供了新思路,从而降低内镜检查次数。但目前关于血清学标志物与 UC 黏膜愈合的研究仍有不足,国内外针对这些标志物在 UC 黏膜愈合中预测价值的研究有限;现广泛使用的 MH 概念较为笼统,无法提供内镜下黏膜改变的细致量化描述,使得临床应用及科学研究受限,这些不足都需大量的临床研究进一步证实和解决。

## 参考文献

- [1] 贾哲, 尹玲, 鲁素彩. Nancy 指数评价溃疡性结肠炎黏膜愈合的价值及其应用[J]. 新医学, 2021, 52(9): 641-645.
- [2] 张羽, 刘彦琦. 溃疡性结肠炎临床治疗的研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2021, 15(2): 153-156.
- [3] 孔梦玉, 刘成义, 武金宝. 溃疡性结肠炎生物标志物的研究进展[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(4): 111-114.
- [4] 韩璐. 血常规、凝血功能对溃疡性结肠炎病情的诊断意义[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2020.
- [5] 曾毅, 陈思, 吴正祥, 许朝, 徐雪梅. 初诊溃疡性结肠炎治疗后第 1 年内肠黏膜愈合危险因素分析[J]. 山东医药, 2019, 59(15): 75-77.
- [6] 胡艺丽, 李媛媛, 杨勤. 溃疡性结肠炎黏膜愈合相关生物标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3644-3647.
- [7] Krzystek-Korpacka, M., Kempinski, R., Bromke, M. and Neubauer, K. (2020) Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel)*, **10**, 367. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060367>
- [8] 袁嘉伟. 血清学指标在克罗恩病黏膜愈合判断及复发预测中的诊断效能分析[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [9] 张梦辉. DUBLIN 评分及胆红素对评价溃疡性结肠炎严重程度的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- [10] Zheng, J.D., He, Y., Yu, H.Y., Liu, Y.L., Ge, Y.X., Li, X.T., Li, X., Wang, Y., Guo, M.R., Qu, Y.L., et al. (2019) Unconjugated Bilirubin Alleviates Experimental Ulcerative Colitis by Regulating Intestinal Barrier Function and Immune Inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 1865-1878. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i15.1865>
- [11] 王春莹, 焦婕英, 张永欢, 刘静静, 陈振伟, 张雅静. 溃疡性结肠炎患者血清总胆红素和尿酸水平与炎症因子的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4726-4729.
- [12] Shiraishi, K., Furukawa, S., Yagi, S., Hanayama, M., Mori, K., Ninomiya, T., Suzuki, S., Ohashi, K., Murakami, H., Takeshita, E., et al. (2021) Association between Serum Bilirubin and Mucosal Healing among Japanese Patients with Ulcerative Colitis: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **36**, 377-382. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03774-w>
- [13] Kaplan, M., Ates, I., Oztas, E., Yuksel, M., Akpinar, M.Y., Coskun, O. and Kayacetin, E. (2018) A New Marker to Determine Prognosis of Acute Pancreatitis: PLR and NLR Combination. *Journal of Medical Biochemistry*, **37**, 21-30. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0039>
- [14] Michalak, A., Laskowska, K., Radwan, P., et al. (2019) Platelet Indices as Potential Biomarker for Determining Active Ulcerative Colitis and Assessing the Efficacy of Biological Treatment Experience of a Single Centre a Pilot Study. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, **32**, 225-228. <https://doi.org/10.2478/cipms-2019-0038>
- [15] Khan, S.Y., Kelher, M.R., Heal, J.M., Blumberg, N., Boshkov, L.K., Phipps, R., Gettings, K.F., McLaughlin, N.J. and Silliman, C.C. (2006) Soluble CD40 Ligand Accumulates in Stored Blood Components, Primes Neutrophils through CD40, and Is a Potential Cofactor in the Development of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Blood*, **108**, 2455-2462. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017251>
- [16] Furukawa, S., Yagi, S., Shiraishi, K., Mori, K., Ninomiya, T., Kawasaki, K., Mizukami, Y., Suzuki, S., Uraoka, M., Shibata, N., et al. (2020) Association between Platelet Count and Mucosal Healing in Japanese Patients with Ulcerative Colitis: A Cross-Sectional Study. *BMC Gastroenterology*, **20**, 384. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01538-y>
- [17] Nakarai, A., Kato, J., Hiraoka, S., Takashima, S., Inokuchi, T., Takahara, M., Sugihara, Y., Harada, K. and Okada, H. (2018) An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut and Liver*, **12**, 420-425. <https://doi.org/10.5009/gnl17236>
- [18] Shiraishi, K., Furukawa, S., Yagi, S., Mori, K., Ninomiya, T., Kawasaki, K., Mizukami, Y., Suzuki, S., Uraoka, M., Shibata, N., et al. (2021) Serum Globulin Is Associated with Endoscopic Findings and Mucosal Healing in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06834-5>
- [19] 陈立亚, 袁柏思, 韦成, 张淑艳, 王秀云, 李瑾, 康颖, 王慧, 汪芳裕. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎镜下活动及严重程度的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(3): 294-299.
- [20] 李芊蔚, 刘春英, 吕梅, 王飞. 白蛋白/纤维蛋白原比值(AFR)与溃疡性结肠炎内镜活动度关系的研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(8): 1025-1029.
- [21] Yagi, S., Furukawa, S., Shiraishi, K., Hashimoto, Y., Tange, K., Mori, K., Ninomiya, T., Suzuki, S., Shibata, N., Murakami, H., 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>

- [22] Carlsen, K., Riis, L.B., Elsberg, H., Maagaard, L., Thorkilgaard, T., Sorbye, S.W., Jakobsen, C., Wewer, V., Florholmen, J., Goll, R., *et al.* (2018) The Sensitivity of Fecal Calprotectin in Predicting Deep Remission in Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **53**, 825-830. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1482956>