

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.07.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200213.0845.002.html\(2020-02-13\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200213.0845.002.html(2020-02-13))

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

金健威¹, 卢光荣², 宋丽¹, 金捷¹, 周建伟¹, 苏珍珍³

(1. 浙江省温州市中心医院消化内科 325000; 2. 温州医科大学附属第二医院消化内科, 浙江温州 325000; 3. 浙江省温州市中心医院病理科 325000)

[摘要] **目的** 探讨粪便钙卫蛋白(FCP)在溃疡性结肠炎(UC)活动性及病变严重程度评估中的应用价值。**方法** 选取温州市中心医院收治的 67 例 UC 患者和同期收治的 60 例肠易激综合征患者作为研究对象。两组患者均接受结肠镜检查,在结肠镜检查前 1 周留取粪便进行 FCP 检测,采血进行 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平检测,分析 FCP 与 UC 内镜分级的相关性。**结果** 观察组患者的 FCP 及血清 CRP、EST 水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组中不同活动程度患者的 FCP、CRP、ESR 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与缓解期相比,活动期 I 级、II 级、III 级患者的 FCP、CRP 水平明显更高($P < 0.05$);缓解期与活动期 I 级患者的 ESR 水平接近($P > 0.05$),活动期 II 级、III 级患者的 ESR 水平均明显高于缓解期($P < 0.05$)。在活动期各级患者中,III 级患者的 FCP、CRP、ESR 水平最高,I 级患者的 FCP、CRP、ESR 水平最低,且组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。FCP、CRP、ESR 水平与内镜分级均有较好的相关性,FCP、CRP、ESR 均随内镜分级的升高而升高,其与内镜分级均呈正相关($r = 0.896, 0.765, 0.824, P < 0.05$)。FCP 对 UC 活动性的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 85.5%、88.2%、84.5%,均明显高于 CRP 和 ESR($P < 0.05$)。**结论** FCP 能够有效反映 UC 患者的炎症活动情况,其与 UC 内镜分级有较好的相关性,其对 UC 活动性及病变严重程度的灵敏度、特异度比 CRP、ESR 更高。

[关键词] 结肠炎,溃疡性;粪便钙卫蛋白;活动性;C 反应蛋白;结肠镜检查**[中图分类号]** R574.62**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)07-1140-05

Application value of fecal calprotectin in evaluating the activity and severity of ulcerative colitis

JIN Jianwei¹, LU Guangrong², SONG Li¹, JIN Jie¹, ZHOU Jianwei¹, SU Zhenzhen³

(1. Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 3. Department of Pathology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application value of fecal calprotectin (FCP) in evaluating the activity and severity of ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 67 patients with UC and 60 patients with irritable bowel syndrome were enrolled. Both groups underwent colonoscopy, and feces were collected for FCP detection one week before colonoscopy, and blood samples were collected for serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR). The correlation between FCP and UC endoscopy grading was analyzed. **Results** The levels of FCP, CRP and EST in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of FCP, CRP and ESR in patients at different activity levels in the observation group were significantly different ($P < 0.05$). Compared with remission stage, the levels of FCP and CRP in patients at active stage I, II and III were significantly higher ($P < 0.05$). The level of ESR in patients at active stage I was close to that in remission stage ($P > 0.05$), and the levels of ESR in patients at active stage II and III were significantly higher than those at remission stage ($P < 0.05$). In patients at all stages of activity, the levels of FCP, CRP and ESR in grade III patients were the highest, while those in grade I patients

were the lowest, and the differences between groups were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of FCP, CRP and ESR were positively correlated with endoscopic grading, FCP, CRP and ESR all increased with the increase of endoscopic grading, which were positively correlated with endoscopic grading ($r = 0.896, 0.765, 0.824, P < 0.05$). The diagnostic sensitivity, specificity and positive predictive value of FCP for active UC were 85.5%, 88.2% and 84.5%, respectively, which were significantly higher than those of CRP and ESR ($P < 0.05$). **Conclusion** FCP can effectively reflect the inflammatory activity of UC, and it has a good correlation with UC endoscopy grading. FCP has a higher sensitivity and specificity than CRP and ESR for UC activity and severity.

[Key words] colitis, ulcerative; fecal calyguard protein; activity; C-reactive protein; colonoscopy

溃疡性结肠炎(UC)是临床较为常见的一种消化系统疾病,其为直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病,目前临床尚未明确 UC 的病因及发病机制^[1]。UC 的临床表现以腹痛、腹泻、里急后重、脓血便等为主,病变部位以直肠和乙状结肠为主,部分患者也可累及降结肠和整个结肠,病程较长,容易反复发作^[2]。UC 为结肠癌的癌前病变,其对患者的身心健康造成严重危害,临床应尽早诊断 UC,并采取维持治疗和预防复发措施,以降低结肠癌患病风险。准确评估 UC 活动性,是临床判定治疗效果和调整治疗方案的重要依据。一直以来,结肠镜及内镜下活检都是临床判断 UC 活动性的金标准,但其为侵入性检查,患者往往容易产生排斥心理,故该方法难以作为评估 UC 活动性的常规手段。临床疾病活动性指数操作简单,但其又有较强的主观性,结果准确性不高。粪便钙卫蛋白(FCP)为含钙蛋白,是一种炎性标志物,其在粪便中有较强的稳定性,所以其检测结果比其他粪便标志物更为可靠。有研究指出^[3], FCP 能够动态反映 UC 活动性,其在 UC 活动性评估中有较好的应用前景。本研究探讨 FCP 在 UC 活动性及病变严重程度评估中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取温州市中心医院 2016 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 67 例 UC 患者作为观察组。纳入标准:(1)符合世界胃肠病学组织制订的相关诊断标准^[4];(2)近 2 周末使用过可能影响 UC 炎症程度相关药物。排除标准:(1)伴有严重肝、肾、心、肺等脏器疾病;(2)高脂血症、慢性阻塞性肺疾病、感染性疾病、恶性肥胖、慢性肝病、糖尿病;(3)合并自身免疫性疾病,消化道肿瘤。其中男 36 例,女 31 例,年龄 34~62 岁,平均(45.58±2.71)岁,病理检查结果显示 15 例处于缓解期,52 例处于活动期(I 级 12 例、II 级 21 例、III 级 19 例)。另选取接受过肠镜检查取活检的 60 例肠易激综合征患者作为对照组,患者符合肠易激综合征诊断标准,并经 2 名消化内科医师共同诊断,排除类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、使用非甾体抗炎药或质

子泵抑制剂、酒精成瘾、拒绝活检患者。其中男 31 例,女 29 例,年龄 36~64 岁,平均(46.60±1.65)岁。两组患者的性别构成比、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

组织标本:所有入组患者均行结肠镜检查,取炎症最严重部位的活组织(至少 2 块)进行病理检查,由病理医师根据盲法原则对活检组织做出诊断,所有肠镜检查均由同 1 名具有丰富经验的医师进行操作。血液标本:在结肠镜检查前 1 d,采集患者的空腹静脉血,离心处理后进行血常规、肝肾功能、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)检测。粪便标本:结肠镜检查前 1 周内,留取 5~10 g 粪便,在标本中加入萃取液,混合均匀后取 5 mL 进行离心处理,取上清液,密封后置于 -20 °C 的冰箱中保存,以备 FCP 检测。

1.2.2 仪器与试剂

OLYMPUS AU 640 型全自动生化分析仪, LBY-XC48 型自动血沉压积检测仪, USA Bio-Rad 550 型酶标仪; FCP 检测试剂盒由瑞士 BHLMANN 公司提供, CRP 检测试剂盒由上海蓝怡科技有限公司提供。

1.2.3 检验方法

严格按照试剂盒操作说明书进行 FCP 检测。首先对 FCP 抽提液进行解冻, 1:50 的比例进行稀释,按照 ELISA 法常规操作流程进行检测,酶标仪波长设定为 450 nm。如果该稀释比例无法检出结果,则需进一步增加或降低稀释比例,以获得检测结果。使用全自动生化分析仪,运用乳胶增强免疫透射比浊法测定 CRP 水平。使用自动血沉压积检测仪测定 ESR 水平。正常值: FCP < 50 μg/g, CRP ≤ 8.2 mg/L, ESR ≤ 20.0 mm/h。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或 t 检验;采用 Pearson 秩相关做相关性分析;绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),分析各指标对活动性 UC 的诊断灵敏度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的 FCP、CRP、ESR 检测结果比较

观察组患者的 FCP 及血清 CRP、EST 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的 FCP、CRP、ESR 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FCP($\mu\text{g/g}$)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
观察组	67	562.65 \pm 106.84	20.65 \pm 5.27	10.17 \pm 1.51
对照组	60	6.71 \pm 0.36	0.51 \pm 0.03	4.65 \pm 0.02
<i>t</i>		16.958	17.014	11.958
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同活动程度 UC 患者的 FCP、CRP、ESR 水平比较

观察组不同活动程度患者的 FCP、CRP、ESR 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与缓解期相比, 活动期 I 级、II 级、III 级患者的 FCP、CRP 水平明显升高 ($P < 0.05$); 缓解期与活动期 I 级患者的 ESR 水平接近 ($P > 0.05$), 但活动期 II 级、III 级患者的 ESR 水平均明显高于缓解期 ($P < 0.05$)。在活动期各级患者中, III 级患者的 FCP、CRP、ESR 水平最高, I 级患者的 FCP、CRP、ESR 水平最低, 组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同活动程度 UC 患者的 FCP、CRP、ESR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

活动程度	<i>n</i>	FCP($\mu\text{g/g}$)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
缓解期	15	8.25 \pm 6.33	0.59 \pm 0.06	8.69 \pm 1.20
活动期 I 级	12	225.76 \pm 63.35 ^a	6.92 \pm 1.14 ^a	9.69 \pm 0.98
活动期 II 级	21	566.86 \pm 117.01 ^{ab}	20.21 \pm 3.98 ^{ab}	10.56 \pm 1.14 ^{ab}
活动期 III 级	19	1158.32 \pm 166.35 ^{abc}	30.36 \pm 2.72 ^{abc}	12.65 \pm 2.39 ^{abc}
<i>F</i>		23.658	16.024	9.814
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

^a: $P < 0.05$, 与缓解期比较; ^b: $P < 0.05$, 与活动期 I 级比较; ^c: $P < 0.05$, 与活动期 II 级比较。

2.3 FCP、CRP、ESR 与内镜分级的相关性

相关分析显示, FCP、CRP、ESR 水平与内镜分级均有较好的相关性, FCP、CRP、ESR 均随内镜分级的升高而升高, 其与内镜分级均呈正相关 ($r = 0.896$ 、 0.765 、 0.824 , $P < 0.05$), 见图 1~3。

2.4 FCP、CRP、ESR 诊断 UC 活动性的灵敏度与特异度对比

以各曲线上最接近左上角的拐点作为各指标的最佳诊断临界值, FCP 的最佳临界值为 62.85 $\mu\text{g/g}$, 曲线下面积 (AUC) 为 0.902, CRP 的最佳临界值为 6.07 mg/L, AUC 为 0.814, ESR 的最佳临界值为 9.60 mm/h, AUC 为 0.855。FCP 对 UC 活动性的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 85.5%、

88.2%、84.5%, 均明显高于 CRP 和 ESR ($P < 0.05$), 3 项指标对 UC 活动性的诊断阴性预测值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3、图 4~6。

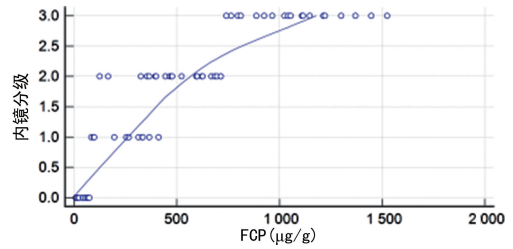


图 1 FCP 与内镜分级关系的散点图

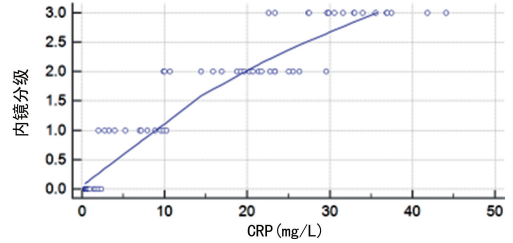


图 2 CRP 与内镜分级关系的散点图

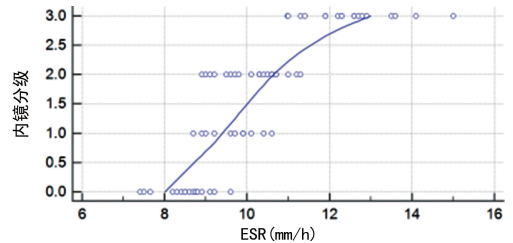


图 3 ESR 与内镜分级关系的散点图

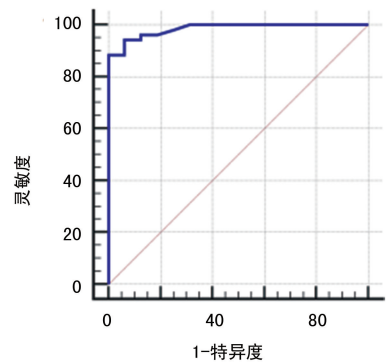


图 4 FCP 的 ROC 曲线

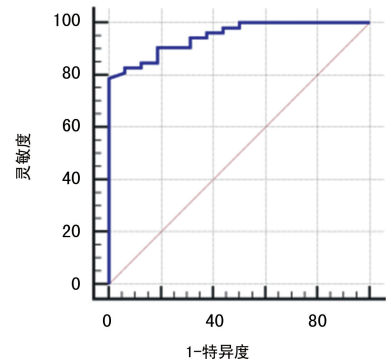


图 5 CRP 的 ROC 曲线

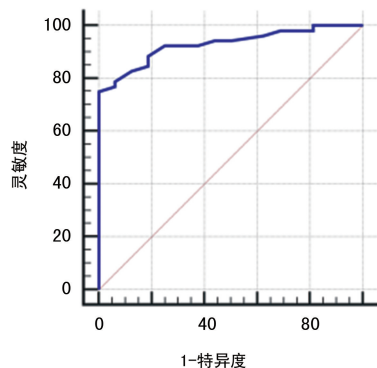


图 6 ESR 的 ROC 曲线

表 3 FCP、CRP、ESR 诊断 UC 活动性的灵敏度与特异度对比

指标	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
FCP($\mu\text{g/g}$)	62.85	85.5	88.2	84.5	85.6
CRP(mg/L)	6.07	71.5	33.7	50.5	88.5
ESR(mm/h)	9.60	71.8	60.8	66.9	82.4
χ^2		10.628	14.628	15.014	3.014
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

FCP 是从中性粒细胞中分离出来的钙锌结合蛋白,最早被命名为 L1 蛋白,后发现其结构中含有钙且具有抗微生物特性,故最终被命名为钙卫蛋白。FCP 是一种杂合性钙结合蛋白,其在钙离子环境下可发挥抗蛋白酶活性,并且其在外界和肠腔环境中不会受到各种细菌或酶的侵蚀,具有良好的稳定性^[5]。FCP 表达具有细胞或组织特异性,其是中性粒细胞和活化巨噬细胞质中重要的蛋白质,能够反映急性炎性细胞的活化情况。

UC 是一种慢性肠道炎症性疾病,UC 患者肠道中存在着大量的中性粒细胞,多数学者认为 UC 的发生可能与细胞因子网络紊乱、T 细胞免疫系统紊乱导致炎症细胞向肠黏膜固有层浸润有关^[6]。国内外文献报道^[7-8],UC 患者的 Th1 细胞处于异常激活状态,而 FCP 水平升高可诱导 IL-12 表达,引起 Th1/Th2 比例上调,进而引发级联炎性反应,加重肠道损伤。国外有报道显示^[9],在炎症性肠病患儿的粪便中检测出了大量的 FCP,并且 FCP 表达水平与患儿的炎症程度密切相关。还有研究显示^[10],通过半定量法在 UC 患者的粪便标本中检出的 FCP 水平与患者的病情严重程度呈正相关,说明 FCP 可作为有用的非侵入性肠道炎症标志物。对于位于结肠且病变性质为炎症的 UC 患者,粪便炎性标志物对肠道局部炎症程度的灵敏度、特异度可能比血清标志物更高。本次研究发现,相比非 UC 患者,UC 患者的 FCP 水平明显

更高,并且不同活动程度 UC 患者的 FCP 水平差异明显,相关分析也显示 FCP 水平与内镜分级呈正相关,FCP 水平随着 UC 患者活动分级的加重而升高。说明 FCP 与 UC 患者的肠道炎症活动情况密切相关,FCP 能够较为客观地反映 UC 患者肠道的炎症活动情况。有学者对 672 例炎症性肠病患者进行 Meta 分析显示^[11],FCP 可作为预测炎症性肠病复发的早期指标,其对炎症性肠病复发的预测灵敏度、特异度分别为 78% 和 73%。还有研究指出^[12],UC 患者的 FCP 水平与内镜分级呈正相关,FCP 是唯一可区分内镜下 UC 活动性分级的可靠指标,但 FCP 水平为 57 $\mu\text{g/g}$ 时,其对 UC 活动性判断的灵敏度和特异度分别为 91% 和 90%。本次研究通过 ROC 曲线分析,发现 FCP 以 62.85 $\mu\text{g/g}$ 作为最佳诊断临界值,其对活动性 UC 的诊断灵敏度、特异度能够达到 85.5% 和 88.2%,AUC 值为 0.902(>0.7),这与前述文献报道结果较为接近,表明以 62.85 $\mu\text{g/g}$ 为临界点,FCP 对活动性 UC 的判断有较好的灵敏度与特异度,提示 FCP 是一个反映肠道炎症的理想标志物。CRP 是反映炎症的敏感指标,其在健康人体中的表达水平极低,而在发生创伤、发热、血液系统疾病、肿瘤浸润等炎症浸润疾病时,CRP 水平会明显升高,并且 CRP 水平会随着炎症的好转而逐步恢复正常。ESR 指的是红细胞在一定条件下的沉降速度,正常情况下红细胞下沉十分缓慢,其波动范围较小,而多种病理情况可引起 ESR 加快,如活动性结核、急性炎症、贫血、恶性肿瘤等。CRP 和 ESR 也是临床用于判断 UC 活动性的常用指标。本次研究也发现,UC 患者的 CRP、ESR 水平均明显高于非 UC 患者,并且随着 UC 患者肠道炎症活动性的加重,CRP、ESR 表达也呈升高趋势,CRP、ESR 表达与 UC 患者内镜分级呈正相关。对于 UC 活动性的诊断,CRP 和 ESR 的灵敏度、特异度及阳性预测值明显比 FCP 更低。这与袁柏新^[13]的报道结论相符,说明相比 CRP、ESR,FCP 对 UC 活动性的诊断效能更高。这是因为多种炎症性疾病均可引起 CRP 水平升高,再加上其由肝脏合成,反应略迟于炎性反应,所以对肠道病变的特异度较低^[14]。ESR 升高多见于中重度 UC 患者,这类患者的临床症状通常较重,且伴有贫血、营养不良、发热等全身症状。对于症状较轻的活动期 I、II 级 UC 患者,ESR 的升幅不明显,所以其对 UC 活动性的灵敏度不高^[15]。

综上所述,FCP 能够有效反映 UC 患者的炎症活动情况,其与 UC 内镜分级有较好的相关性,其对 UC 活动性及病变严重程度的灵敏度、特异度比 CRP、ESR 更高。相比结肠镜,FCP 检测具有无创、方便、可重复性好的优点,能够动态反映 UC 患者肠道炎症活

动性变化,便于实时监控,是评估 UC 活动性的理想指标。

参考文献

- [1] FUENTES S,ROSSEN N G,VAN DER SPEK M J, et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation[J]. *Isme J*, 2017,11(8):1877-1889.
- [2] 孙健,高文艳,林一帆. 溃疡性结肠炎病因和发病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(4):96-99.
- [3] PEKOW J,HUTCHISON A L,MECKEL K, et al. MiR-4728-3p functions as a tumor suppressor in ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia through regulation of focal adhesion signaling[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017,23(8):1.
- [4] NAGAHORI M. Diagnosis of ulcerative colitis: typical findings and diagnostic criteria[J]. *Adv Endosc Inflamm Bowel Dis*, 2018,40(1):73-76.
- [5] 肖琳,王孟春. 快速粪便钙卫蛋白检测卡在溃疡性结肠炎患者病情评估中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017,26(1):56-58.
- [6] 张瑞芳,陈朝晖,刘漪沦,等. 溃疡性结肠炎的发病机制及其治疗进展[J]. *生命的化学*, 2018,221(2):66-74.
- [7] 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):60-65.
- [8] XUE B,LIU X,DONG W, et al. EGCG maintains Th1/Th2 balance and mitigates ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rats[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017,2017:1-9.
- [9] WAEL E M,ESMAIL A,VINI D, et al. Impact of fecal calprotectin measurement on decision-making in children with inflammatory bowel disease[J]. *Front Pediatr*, 2017,5:7.
- [10] 张伟,杨银利,吴洁琼,等. 溃疡性结肠炎患者粪便钙卫蛋白水平与病情严重程度相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(11):1114-1115.
- [11] 李林青,曾俊,王双,等. 钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的 Meta 分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2016,24(31):4272-4278.
- [12] ROWAN C,KALEI A,DE VRIES A, et al. P640 Serum ustekinumab levels achieved with a subcutaneous induction regimen correlate to clinical outcome—a prospective study [J]. *J Crohn S Colitis*, 2017,11(suppl 1):S407-407.
- [13] 袁柏新. 溃疡性结肠炎内镜下评分与临床及实验室炎症指标相关性研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(15):2042-2044.
- [14] 李琰,慕珂珂,董炎红,等. 血清 C 反应蛋白、Beclin1 及 25 羟维生素 D 水平联合检测对溃疡性结肠炎病情活动性判断价值的研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2018,15(5):67-70.
- [15] 孙吉,王宏伟,孔婧,等. 溃疡性结肠炎患者血清 PLT、ESR、CRP 的临床意义及红藤肠安汤的干预作用[J]. *实用临床医药杂志*, 2015,19(15):52-54.

(收稿日期:2019-11-15 修回日期:2020-02-09)