

## • 短篇论著 •

## 病程和病变范围对粪便钙卫蛋白评估溃疡性结肠炎患者内镜下疾病活动度的效能的影响

宋玉君 袁泽宇 郭 静 田字彬

**【摘要】 目的** 探讨病程、病变范围对粪便钙卫蛋白(FC)评估溃疡性结肠炎(UC)患者内镜下疾病活动度的效能的影响。**方法** 选择2019年6月至2022年12月在青岛市第八人民医院消化内科诊治的148例UC患者作为研究对象,根据病程将其分为0~4年组、5~11年组和12~38年组;根据病变范围将其分为直肠UC组、左半结肠UC组和全结肠UC组。比较各组的FC水平与Mayo内镜评分(MES)的相关性,采用ROC曲线分析各组的FC评估内镜下缓解( $MES \leq 1$ 分)的效能。**结果** 所有患者组及各亚组的FC与MES均呈正相关( $P$ 均 $<0.001$ )。在病程分组中,随着病程的延长,FC与MES的相关性逐渐减弱。在病变范围分组中,随着病变范围的扩大,FC与MES的相关性逐渐增强。ROC曲线分析结果显示,0~4年组、全结肠UC组的FC评估UC内镜下缓解的曲线下面积(AUC)均大于其他亚组。**结论** FC对UC患者内镜下疾病活动度的评估效能受到UC病程长短、病变范围大小的影响,短期病程及广泛病变范围的UC患者的FC评估效能较高。

**【关键词】** 粪便钙卫蛋白; 溃疡性结肠炎; Mayo内镜评分; 病程; 病变范围

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.03.011

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性炎症性肠道疾病,以腹痛、腹泻、便血为主要临床症状,复发和缓解交替,其病因尚未完全明确<sup>[1]</sup>。UC患者的临床症状通常与疾病活动度并不一致,通过结肠镜检查黏膜炎症情况是判断UC患者疾病活动度和预后的主要依据<sup>[2-3]</sup>。内镜下缓解被认为是UC的治疗目标<sup>[4-5]</sup>,但频繁复查内镜不仅增高了并发症的发生风险,而且患者的依从性较差、费用较高,故不适用于患者病情的监测。因此,寻找操作简便、诊断准确率高且易获得的反映肠黏膜炎症情况的无创性生物标志物,对于UC患者的临床管理具有重要意义。粪便钙卫蛋白(FC)可以反映肠道炎症情况,可评估UC患者的疾病活动度及黏膜愈合情况<sup>[6]</sup>。鉴于粪便免疫化学隐血试验(FIT)、前列腺素E主要尿代谢物(PGE-MUM)等生物标志物与UC内镜评分的相关性受患者病程长短的影响<sup>[7]</sup>,

本研究探讨了病程和病变范围对FC评估UC患者内镜下疾病活动度的效能的影响。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2019年6月至2022年12月在青岛市第八人民医院消化内科诊治的148例UC患者作为研究对象。所有入组患者及家属均签署知情同意书,本研究获得医院医学伦理委员会批准(批件号QBYLL-KY-2024-010)。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)患者的诊断参照《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》<sup>[8]</sup>中的相关诊断标准,基于临床表现、影像学检查、内镜检查和组织病理学检查结果确诊为UC。排除标准:(1)克罗恩病(CD)、白塞病和未明确诊断的结肠炎;(2)并发中毒性巨结肠、肠穿孔及肠梗阻等;(3)合并细菌性痢疾、真菌性肠炎、放射性结肠炎和肠结核;(4)合并结直肠癌或其他系统恶性肿瘤;(5)合并血液、呼吸、内分泌系统疾病;(6)合并严重的肾脏疾病。

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81800496)

作者单位:266121 青岛市第八人民医院消化内科(宋玉君、袁泽宇);266003 青岛大学附属医院消化内科(郭静、田字彬)

通信作者:田字彬,Email:Tianzbsun@163.com

1.3 FC 水平检测

在结肠镜检查前一日或之后，留取患者的粪便标本，采用胶体金免疫层析法检测 FC 水平。

1.4 内镜检查

在结肠镜检查前，采用聚乙二醇电解质溶液进行肠道准备。由经验丰富的内镜医生采用 Mayo 内镜评分（MES）<sup>[9]</sup> 进行内镜评估，MES≤1 分定义为内镜下缓解<sup>[10]</sup>。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例（%）表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用 Spearman 相关性分析法探讨 FC 与 MES 的关系。采用曲线计算最佳截断值、ROC 曲线下面积（AUC）、敏感度和特异度。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 148 例患者，其中男性 84 例（56.8%），女性 64 例（43.2%），年龄中位数为 54（44, 65）岁；根据蒙特利尔分型<sup>[11-12]</sup>，63 例（42.6%）患者为全结肠 UC，50 例（33.8%）患者为左半结肠 UC，35 例（23.6%）患者为直肠 UC。148 例患者的病程中位数为 7（3, 14）年，其中 0~4 年病程患者 53 例（35.8%），5~11 年病程患者 47 例（31.8%），12~38 年病程患者 48 例（32.4%）。内镜检查示 MES 为 0 分患者 31 例（21.0%），1 分患者 48 例（32.4%），2 分患者 41 例（27.7%），3 分患者 28 例（18.9%）。FC 水平中位数为 308（145, 603） $\mu\text{g/g}$ 。

2.2 不同病程及病变范围 UC 患者的 FC 水平与 MES 的相关性

在所有患者中，FC 水平与 MES 呈显著正相关

（ $r=0.774$ ）。在病程分组中，3 组患者的 FC 水平与 MES 均呈显著正相关，且 FC 与 MES 的相关性随着病程的延长而逐渐减弱。在病变范围分组中，3 组患者的 FC 水平与 MES 均呈显著正相关，且 FC 水平与 MES 的相关性随着病变范围的扩大而逐渐增强。见表 1。

表 1 不同病程及病变范围 UC 患者的 FC 水平与 MES 的相关性

项目	r 值	P 值
所有患者	0.774	<0.001
病程		
0~4 年（n=53）	0.809	<0.001
5~11 年（n=47）	0.753	<0.001
12~38 年（n=48）	0.745	<0.001
病变范围		
全结肠（n=63）	0.797	<0.001
左半结肠（n=50）	0.741	<0.001
直肠（n=35）	0.739	<0.001

2.3 FC 对不同病程及病变范围 UC 患者内镜下缓解的评估效能

ROC 曲线分析结果显示，在所有患者中，FC 评估内镜下缓解（MES≤1 分）的 AUC 为 0.846，最佳截断值为 303  $\mu\text{g/g}$ ，见表 2。在不同病程分组中，0~4 年组、5~11 年组和 12~38 年组的 FC 评估内镜下缓解的 AUC 分别为 0.885（95%CI：0.797~0.973）、0.842（95%CI：0.719~0.965）和 0.804（95%CI：0.676~0.932），0~4 年组的 AUC 最大。在不同病变范围分组中，全结肠 UC 组、左半结肠 UC 组、直肠 UC 组的 FC 评估内镜下缓解的 AUC 分别为 0.885（95%CI：0.807~0.964）、0.820（95%CI：0.783~0.908）和 0.790（95%CI：0.612~0.968），全结肠 UC 组的 AUC 最大。见表 2、图 1 和图 2。

表 2 FC 对不同病程及病变范围 UC 患者内镜下缓解的评估效能

项目	最佳截断值/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$	敏感度/%	特异度/%	AUC	95%CI	阳性预测值	阴性预测值	准确率/%	P 值
所有患者	303	81.2	74.7	0.846	0.783~0.908	0.737	0.819	77.7	<0.001
病程									
0~4 年	469	72.0	92.9	0.885	0.797~0.973	0.900	0.788	83.0	<0.001
5~11 年	263	82.4	83.3	0.842	0.719~0.965	0.737	0.893	83.0	<0.001
12~38 年	353	74.1	76.2	0.804	0.676~0.932	0.800	0.696	75.0	<0.001
病变范围									
全结肠	303	85.3	79.3	0.885	0.807~0.964	0.829	0.821	82.5	<0.001
左半结肠	232	95.7	66.7	0.820	0.783~0.908	0.710	0.947	80.0	<0.001
直肠	576	58.3	95.7	0.790	0.612~0.968	0.875	0.815	82.9	<0.001

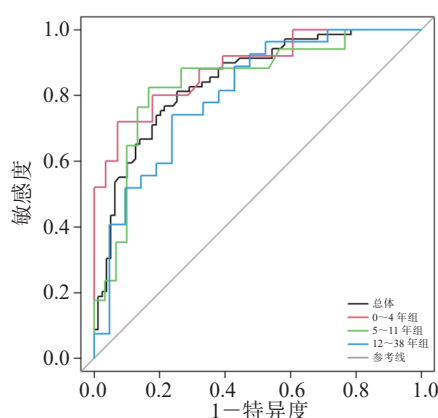


图 1 不同病程 UC 患者的 FC 评估内镜下缓解的 ROC 曲线

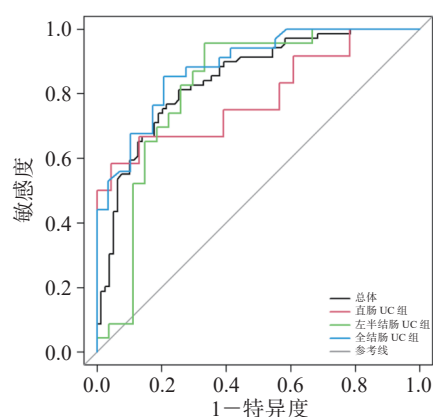


图 2 不同病变范围 UC 患者的 FC 评估内镜下缓解的 ROC 曲线

### 3 讨论

钙卫蛋白是一种钙锌结合蛋白，主要来源于中性粒细胞和单核细胞，FC 被认为是中性粒细胞激活的标志物。当肠道存在炎症反应时，肠黏膜中大量中性粒细胞脱颗粒产生钙卫蛋白并释放入肠腔，导致 FC 水平升高。由于钙卫蛋白的性质稳定，可以抵御消化酶的破坏及肠道细菌的降解，使其在粪便中能被检测到，因此 FC 水平在一定程度上可以特异性反映肠道炎症情况<sup>[13-14]</sup>。研究表明 FC 可用于评估 UC 患者内镜下疾病活动度及预测预后，多项研究报道的 UC 患者内镜下疾病活动度与 FC 浓度的相关性存在差异<sup>[15-19]</sup>，造成结果差异的原因可能是各项研究采用了不同的内镜下疾病活动度评分系统及不同的内镜下缓解临界值。另有研究报道，对 FC 水平升高的 UC 患者加强治疗可以改善预后，监测 FC 水平变化也有助于 UC 患者的临床管理<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示 UC 患者的病程和病变范围可以影响其 FC 水平与 MES 的相关性。

有研究报道，UC 患者的 FIT 检测结果与内镜评分显著相关，特别是在短期病程组中，UC 患者病程长短可以影响 FIT 检测的准确度；而 PGE-MUM 即使在长期病程患者中也与内镜评分显著相关<sup>[7]</sup>。基于上述研究结果，提示生物标志物可能会受到病程长短的影响。本研究将纳入患者按病程分组，分析结果显示短期病程组（0~4 年组）的 FC 与 MES 的相关性强于所有患者组及长期病程组（5~11 年组和 12~38 年组），而长期病程组的 FC 与 MES 的相关性则弱于所有患者组，说明病程越短的 UC 患者的 FC 对内镜下疾病活动度的评估可能越准确。短期病程组的 FC 的诊断效能较高的原因，推测可能是 FC 水平与肠道中性粒细胞数量呈正比，而病程延长会引起肠道组织纤维化进而减少肠道中性粒细胞表达钙卫蛋白，使 FC 水平降低。此外，UC 组织恶变风险随着病程的延长而增高，Hata 等<sup>[22]</sup>的研究结果显示，UC 患者浸润性结直肠癌的 10 年累积发病率为 0.5%，20 年累积发病率为 4.1%，30 年累积发病率为 6.1%。与炎症反应相关的氧化应激是 UC 患者炎症组织癌变的机制之一，通过激活促癌基因、抑制抑癌基因，导致异型增生，进而发生 UC 组织恶变<sup>[23-24]</sup>。推测 UC 可能通过这一机制导致 DNA 损伤，激活细胞凋亡信号通路，从而改变了肠道的炎症细胞因子表达，影响了 FC 水平<sup>[25]</sup>。

有研究发现，在 UC 内镜活动期，广泛结肠 UC 患者的 FC 水平较左半结肠 UC 和直肠 UC 患者均显著升高<sup>[26]</sup>。Naganuma 等<sup>[27]</sup>的研究表明，FC 水平与内镜下疾病活动存在关联，直肠 UC 患者的中位 FC 水平较左半结肠 UC 或全结肠 UC 患者均显著降低，提示 FC 的评估效能可能与病变累及范围有关。本研究结果显示，所有患者组的 FC 与 MES 显著相关，全结肠 UC 组的 FC 与 MES 的相关性强于所有患者组，而直肠 UC 组的 FC 与 MES 的相关性则较其他亚组减弱。直肠 UC 组的 FC 与 MES 相关性减弱的原因，推测可能与距肛门较近和粪便滞留时间较短有关。此外，直肠 UC 患者通常无腹泻，血液和黏液黏附在粪便表面，可能导致 FC 检测结果的差异较大。

本研究中，评价内镜下缓解的 ROC 曲线分析结果显示，所有患者组 FC 评估的 AUC 为 0.846，提示其具有较高的评估价值。在病程分组中，0~4 年组的 AUC 为 0.885，其评估效能高于其他亚

组,并具有较高的特异度(92.9%),但敏感度稍低(72%)。0~4年组的FC最佳截断值为469  $\mu\text{g/g}$ ,明显高于5~11年组(263  $\mu\text{g/g}$ )和12~38年组(353  $\mu\text{g/g}$ )。上述结果表明,FC在短期病程内可以更准确地预测内镜下缓解。在病变范围分组中,直肠UC组FC评估的AUC为0.790,小于左半结肠UC组(AUC=0.820)和全结肠UC组(AUC=0.885),且敏感度仅为58.3%,明显低于其他亚组,但特异度较高(95.7%)。这些结果表明FC评估内镜下缓解时,最佳截断值可能取决于病变范围大小,FC对广泛病变范围患者可以更准确地预测内镜下缓解。

本研究存在一定的局限性,本研究为单中心研究,样本量较小,本研究中直肠UC患者和MES为3分的患者例数均相对较少,今后需开展大样本量、多中心研究以验证本研究结果。与全结肠UC或左半结肠UC患者相比,直肠UC患者接受内镜检查的概率较低,并且本研究排除了未进行全结肠镜检查的患者,由于严重炎症性肠病患者的内镜检查与严重并发症(如穿孔)的发生风险相关<sup>[28-29]</sup>,因此对直肠UC和严重UC的评估可能并不全面。本研究采用了MES,它是临床实践和临床试验中较常用的评分系统,适用于识别内镜下疾病活动与缓解的UC患者,以避免不必要的检查和治疗,但MES忽略了内镜下疾病活动范围的局限性,这可能会导致研究结果发生偏倚。

综上所述,FC水平可动态监测内镜下UC疾病活动度,识别出需加强治疗的患者,并可识别出内镜下缓解的患者,从而避免过度的结肠镜检查。在FC的临床应用中,需要考虑UC患者的病程和病变范围。特别是长期病程及直肠UC患者,其FC水平与MES的相关性均较弱,这将导致FC评估UC患者内镜下缓解的效能降低。

### 参考文献

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease[J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 417-429.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1194-1201.
- Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): A longitudinal cohort study[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(1): 13-19.
- Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(2): 338-346.
- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target?[J]. Gut, 2007, 56(4): 453-455.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys?[J]. Gut, 2006, 55(3): 426-431.
- Ishida N, Miyazu T, Matsuura T, et al. Effect of ulcerative colitis duration on the usefulness of immunochemical fecal occult blood test result as a disease activity biomarker[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(9): 1729-1739.
- 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1570-1583.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 montreal world congress of gastroenterology[J]. Can J Gastroenterol, 2005, 19 Suppl A: 5A-36A.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications[J]. Gut, 2006, 55(6): 749-753.
- Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin[J]. Adv Clin Chem, 2018, 87: 161-190.
- 叶皖宁, 汪芳裕. 粪便钙卫蛋白检测在炎症性肠病中的应用价值[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(8): 865-869.
- Lobatón T, Rodríguez-moranta F, Lopez A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(5): 1034-1042.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the light index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(2): 332-341.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocyte[J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15(12): 1851-1858.
- 刘文斌, 吕愈敏, 杨雪玲, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎活动性判断价值的研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7): 394-397.
- Önal İK, Beyazit Y, Şener B, et al. The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis[J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23(5): 509-514.
- Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(11): 1887-1893. e3.
- Lasson A, Öhman L, Stotzer PO, et al. Pharmacological intervention

- based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: a prospective, randomized, controlled study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(1): 72-79.
- 22 Hata K, Watanabe T, Kazama S, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(7): 1232-1236.
- 23 Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(6): 1634-1648.
- 24 Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1441-1452.
- 25 Elkon KB. Review: cell death, nucleic acids, and immunity: inflammation beyond the grave[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(6): 805-816.
- 26 陈金敏, 高山, 童旭东, 等. 非侵入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): 1008-7125.
- 27 Naganuma M, Kobayashi T, Nasuno M, et al. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(5): 1102-1111. e5.
- 28 Buisson A, Chevaux JB, Hudziak H, et al. Colonoscopic perforations in inflammatory bowel disease: a retrospective study in a French referral centre[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 569-572.
- 29 Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2012, 6(4): 470-475.
- (收稿日期: 2023-05-09)
- (本文编辑: 林磊)

---

(上接第 174 页)

- 5 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南 - 直肠癌部分 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(2): 89-103.
- 6 中华医学会病理学分会消化疾病学组. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(1): 3-11.
- 7 Min Y, Wei X, Xia X, et al. Hepatitis B virus infection: An insight into the clinical connection and molecular interaction between hepatitis B virus and host extrahepatic cancer risk[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1141956.
- 8 Liu T, Song C, Zhang Y, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of gastrointestinal cancers among Chinese population: A prospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(6): 1018-1028.
- 9 Kim SH, Kim JW, Lee KL, et al. Hepatitis B virus infection is independently associated with advanced colorectal adenoma[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(2): 141-146.
- 10 Jung YS, Kim NH, Park JH, et al. Correlation between hepatitis B virus infection and colorectal neoplasia[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2085.
- 11 钱熠辉, 彭琼. 乙型肝炎病毒感染与结直肠腺瘤的相关性研究 [J]. *医学信息*, 2019, 32(4): 81-84.
- 12 刘林霞, 马洁云, 田晓锋. 预先蒂部结扎辅助高频电切除术治疗消化道带蒂息肉的临床效果 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(7): 84-86.
- (收稿日期: 2023-11-21)
- (本文编辑: 林磊)