

## •短篇论著•

血清 miR-590 联合粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎的  
诊断价值及其与内镜下疾病活动度的相关性

路敏敏 王 俊 孙振林 董 浩 李 超 李 娜 薛春霞

**【摘要】 目的** 探究血清 miR-590 联合粪便钙卫蛋白 (FC) 对溃疡性结肠炎 (UC) 的诊断价值及与内镜下疾病活动度的相关性。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2023 年 2 月滨州市人民医院消化内科收治的 84 例 UC 患者设为研究组, 另选择同期在该院体检的 56 名健康志愿者设为对照组。分别采用实时荧光定量 PCR 法和 ELISA 法检测 2 组的血清 miR-590 和 FC 水平。采用 Pearson 相关性分析法探究血清 miR-590 与溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数 (UCEIS) 的相关性, 采用 Spearman 秩相关性分析法探究 FC 与 UCEIS 的相关性。采用 ROC 曲线分析血清 miR-590 联合 FC 对 UC 的诊断价值及与内镜下疾病活动度的相关性。**结果** 研究组的血清 miR-590 表达水平较对照组显著降低, FC 水平较对照组显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。血清 miR-590 联合 FC 诊断 UC 的敏感度、特异度、曲线下面积 (AUC) 分别为 95.48%、76.85%、0.914, 两者联合的诊断效能均高于单一指标 ( $P$  均  $< 0.05$ )。与缓解期 UC 患者相比, 活动期 UC 患者的血清 miR-590 表达水平较低, 且血清 miR-590 表达水平与内镜下疾病活动度呈负相关 ( $P < 0.05$ )。与缓解期 UC 患者相比, 活动期 UC 患者的 FC 水平较高, 且 FC 水平与内镜下疾病活动度呈正相关 ( $P < 0.05$ )。UC 患者的血清 miR-590 表达水平与 UCEIS 评分呈显著负相关 ( $r = -0.791$ ,  $P = 0.000$ ), FC 水平与 UCEIS 评分呈显著正相关 ( $r = 0.884$ ,  $P = 0.000$ )。血清 miR-590 联合 FC 评估 UC 内镜下疾病活动度的敏感度、特异度、AUC 分别为 97.31%、78.42%、0.946, 两者联合的评估效能均高于单一指标 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 血清 miR-590 联合 FC 有助于提高 UC 诊断的敏感度, 并可作为辅助指标评估内镜下疾病活动度, 具有临床推广价值。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎; miR-590; 粪便钙卫蛋白; 诊断价值; 内镜下疾病活动度

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 03. 012

溃疡性结肠炎 (UC) 是一种常见的慢性非特异性炎症性肠病, 病程较长且病情易反复, 严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。目前中国尚缺乏诊断 UC 的金标准, 易造成误诊, 使患者无法得到及时治疗, 从而影响患者的预后<sup>[2]</sup>。粪便钙卫蛋白 (FC) 是一种与肠上皮细胞损伤相关的生物标志物。研究表明, 检测 FC 水平有助于判断肠道是否存在炎症反

应, 并可进一步评估肠道炎症反应的严重程度<sup>[3]</sup>。已有研究结果显示, 与健康对照者相比, 炎症性肠病患者尤其是活动期患者的 FC 水平显著升高<sup>[4]</sup>。故 FC 已逐渐被应用于 UC 诊断及 UC 患者疾病活动度评估。近年来, miRNA 在肠道疾病中的应用已引起广泛关注。Naghdalipour 等<sup>[5]</sup>的研究发现, UC 患者肠黏膜组织中 miR-590 表达水平显著低于健康对照者, 这提示 miR-590 可能可以在 UC 发病机制中发挥作用, 但该研究未阐明 miR-590 表达水平与 UC 患者内镜下疾病活动度的相关性。血清学检查和粪便检查均具有操作方便、非侵入性等特点, 故本研究分别检测了 UC 患者与健康体检者的

基金项目: 滨州市人民医院院级科研课题 (XJ2022002805、LCYJZR202111)

作者单位: 256600 滨州市人民医院消化内科

通信作者: 薛春霞, Email: luminmin0322@163.com

血清 miR-590 和 FC 水平,并探讨了两者联合检测对 UC 的诊断价值及其与内镜下疾病活动度的相关性,以期对 UC 患者的诊断及治疗提供依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2021 年 1 月至 2023 年 2 月滨州市人民医院消化内科收治的 84 例 UC 患者设为研究组,其中男性 48 例,女性 36 例,年龄 24~73 岁,平均年龄为  $(45.69 \pm 10.18)$  岁,平均 BMI 为  $(24.32 \pm 1.52)$   $\text{kg/m}^2$ 。另选择同期在该院体检的 56 名健康志愿者设为对照组,其中男性 33 人,女性 23 人,年龄 26~78 岁,平均年龄为  $(46.98 \pm 11.13)$  岁,平均 BMI 为  $(23.87 \pm 1.64)$   $\text{kg/m}^2$ 。2 组的性别、年龄、BMI 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

研究组的纳入标准:(1) 年龄 18~80 岁;(2) 根据临床症状并结合肠镜检查、实验室检查结果等确诊为 UC<sup>[6]</sup>;(3) 接受全结肠镜检查,并在检查前 3 天留取粪便标本。排除标准:(1) 合并恶性肿瘤、自身免疫病、结肠息肉;(2) 有心、肝、肾功能不全;(3) 既往有消化道手术史或结肠切除术史;(4) 合并肠梗阻、中毒性巨结肠、结直肠癌等严重并发症;(5) 近 3 个月内有激素、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂等服用史;(6) 妊娠期或哺乳期妇女。对照组的纳入标准:(1) 年龄 18~80 岁;(2) 无基础疾病;(3) 无消化道症状;(4) 粪便常规检查及粪便隐血试验结果均呈阴性;(5) 接受全结肠镜检查后排除 UC。排除标准:(1) 既往有结肠切除术史;(2) 有心、肝、肾功能不全。所有受试者均签署知情同意书,本研究获得医院医学伦理委员会批准(批件号 2023-06-01)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 内镜下疾病活动度分级

采用溃疡性结肠炎内镜下严重程度指数(UCEIS),分别从血管模式、出血、糜烂与溃疡这 3 个方面评估 UC 患者受累肠段最严重部位的情况,UCEIS 总分为 3 项得分之和<sup>[7]</sup>。根据 UCEIS 总分将 UC 患者分为缓解期组(0~1 分)、轻度活动期组(2~4 分)、中度活动期组(5~6 分)和重度活动期组(7~8 分)。

#### 1.2.2 血清 miR-590 表达水平检测

采用实时荧光定量 PCR 法检测受试者的血清 miR-590 表达水平。分别抽取 UC 患者入院后次日、健康体检者体检当日清晨空腹状态下肘静脉血

5 mL,以 3 500 r/min 离心 15 min,收集上清液以备血清 miR-590 水平检测;使用 TRIzol 试剂(购自南京森贝伽生物科技有限公司,货号 SBJ-L0055)提取血清中总 RNA,使用紫外可见分光光度计(购自上海美析仪器有限公司,型号 UV-1800)检测其纯度,按照反转录试剂盒(购自上海彩佑实业有限公司,货号 C-8020)说明书反转录合成 cDNA;以 cDNA 为模板进行 PCR 反应。反应条件:90 °C 预变性 15 s;之后 95 °C 15 s,60 °C 30 s,72 °C 20 s,共 39 个循环。以 U6 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-590 的相对表达量。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	序列
miR-590	正向:5'-ACACTCCAGCTGGGTATGGCTTTTATTCCT-3'
	反向:5'-GGTGTCTGAGAGTCGCGCAA-3'
U6	正向:5'-CTCGCTTCGGCAGCACAACT-3'
	反向:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

#### 1.2.3 FC 水平检测

采用 ELISA 法测定受试者的 FC 水平。分别于全结肠镜检查前 3 天和体检当日留取 UC 患者和健康体检者清晨空腹状态下粪便标本 5~10 g,于 -20 °C 保存待用。滴加稀释液,将粪便标本稀释 2 500 倍;充分混匀后,吸取 1 mL 置于 EP 管内,以 3 000 r/min 离心 25 min,取上清液;按照 FC 检测试剂盒(购自武汉艾美捷科技有限公司,货号 K6927)说明书测定 FC 水平。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验,多组间两两比较采用扩展  $t$  检验。等级资料采用秩和检验。采用 Pearson 相关性分析法探讨血清 miR-590 与 UCEIS 的相关性,采用 Spearman 秩相关性分析法探讨 FC 与 UCEIS 的相关性。采用 ROC 曲线分析血清 miR-590 联合 FC 对 UC 的诊断价值及与内镜下疾病活动度的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组的血清 miR-590 和 FC 水平比较

研究组的血清 miR-590 表达水平较对照组显著降低, FC 水平较对照组显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 2。

表 2 研究组与对照组的血清 miR-590 和 FC 水平比较		
组别	miR-590	FC/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
研究组 ( $n=84$ )	$1.36\pm0.76$	$859.72(123.69, 1542.34)$
对照组 ( $n=56$ )	$3.42\pm0.98$	$25.61(8.43, 95.62)$
统计值	$t=13.974$	$Z=15.397$
$P$ 值	0.000	0.000

2.2 血清 miR-590 和 FC 对 UC 的诊断价值

血清 miR-590 联合 FC 诊断 UC 的敏感度、特异度、曲线下面积 (AUC) 分别为 95.48%、76.85%、0.914, 两者联合的诊断效能均高于单一指标 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 3。

表 3 血清 miR-590 联合 FC 对 UC 的诊断价值					
项目	敏感度 /%	特异度 /%	AUC	95%CI	$P$ 值
miR-590	82.45	65.44	0.763	0.611~0.847	0.000
FC	91.36	70.47	0.869	0.732~0.965	0.000
miR-590+FC	95.48	76.85	0.914	0.764~0.983	0.000

表 4 不同内镜下疾病活动度 UC 患者的血清 miR-590 和 FC 水平比较		
组别	miR-590	FC/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
缓解期组 ( $n=24$ )	$1.89\pm0.23$	$98.69(26.48, 623.74)$
轻度活动期组 ( $n=24$ )	$1.52\pm0.21^a$	$842.36(142.85, 1493.25)^a$
中度活动期组 ( $n=19$ )	$1.25\pm0.16^{ab}$	$1052.79(438.41, 1582.42)^{ab}$
重度活动期组 ( $n=17$ )	$0.87\pm0.14^{abc}$	$1347.62(697.47, 1965.34)^{abc}$
统计值	$F=99.457$	$H=34.593$
$P$ 值	0.000	0.000

注: 与缓解期组相比,  $^aP<0.05$ ; 与轻度活动期组相比,  $^bP<0.05$ ; 与中度活动期组相比,  $^cP<0.05$

表 5 血清 miR-590 联合 FC 对 UC 内镜下疾病活动度的评估价值					
项目	敏感度 /%	特异度 /%	AUC	95%CI	$P$ 值
miR-590	85.97	69.34	0.845	0.713~0.879	0.000
FC	92.26	72.51	0.872	0.758~0.914	0.000
miR-590+FC	97.31	78.42	0.946	0.794~0.972	0.000

3 讨论

UC 是由遗传、环境、免疫和肠道微生物等因素相互作用而引发的慢性炎症性肠病。研究结果显示, 尽管亚洲地区的 UC 发病率低于西方国家, 但近年来呈显著升高趋势<sup>[8-9]</sup>。目前 UC 的诊断主要根据临床表现、实验室检查、影像学检查等进行

2.3 不同内镜下疾病活动度 UC 患者的血清 miR-590 和 FC 水平比较

如表 4 所示, 与缓解期 UC 患者相比, 活动期 UC 患者的血清 miR-590 表达水平较低, 且血清 miR-590 表达水平与内镜下疾病活动度呈负相关 ( $P<0.05$ ); 与缓解期 UC 患者相比, 活动期 UC 患者的 FC 水平较高, 且 FC 水平与内镜下疾病活动度呈正相关 ( $P<0.05$ )。UC 患者的血清 miR-590 表达水平与 UCEIS 评分呈显著负相关 ( $r=-0.791, P=0.000$ ), FC 水平与 UCEIS 评分呈显著正相关 ( $r=0.884, P=0.000$ )。

2.4 血清 miR-590 联合 FC 对 UC 内镜下疾病活动度的评估价值

血清 miR-590 联合 FC 评估 UC 内镜下疾病活动度的敏感度、特异度、AUC 分别为 97.31%、78.42%、0.946, 两者联合的评估效能均高于单一指标 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 5。

综合分析, 但由于缺乏金标准及特异性的临床表现, 导致其诊断较为困难<sup>[10]</sup>。评估疾病活动度对于制定 UC 治疗方案具有重要意义。结肠镜检查和组织病理学检查是目前评估 UC 患者疾病活动度的常用方法, 但该检查具有侵入性, 且肠道准备时间较长, 同时存在发生穿孔、出血等风险, 因此患者接



受度不高<sup>[11]</sup>。寻找无创且操作简便的指标或手段已成为临床关注的重点。

FC 是一种由肠道中性粒细胞释放,具有抗菌、降解作用的胞质蛋白。研究表明,当肠道发生炎症反应时,白细胞聚集于炎症部位,导致 FC 水平升高<sup>[12]</sup>。本研究发现,研究组的 FC 水平显著高于对照组;进一步研究发现,与缓解期 UC 患者相比,活动期 UC 患者的 FC 水平较高,且 FC 水平与内镜下疾病活动度呈正相关,FC 水平与 UCEIS 评分呈显著正相关,这与既往研究结果相符<sup>[13]</sup>。上述结果提示,测定 FC 水平有助于医生非侵入性地评估 UC 内镜下疾病活动度,以便及时调整治疗方案。

在 UC 发病过程中,miRNA 在调控免疫反应、炎症反应、肠道上皮屏障功能和肠道菌群等方面发挥着重要作用<sup>[14]</sup>。研究表明,miR-590 与多个炎症相关的生物学过程关系密切,并在调节炎症反应中发挥着重要作用<sup>[15-16]</sup>。本研究发现,与缓解期 UC 患者相比,活动期 UC 患者的血清 miR-590 表达水平较低,且血清 miR-590 表达水平与内镜下疾病活动度呈负相关,同时,血清 miR-590 表达水平与 UCEIS 评分呈显著负相关;这提示 miR-590 可能通过抑制肠黏膜细胞生长和增殖,使肠上皮屏障完整性受损,从而参与 UC 的发生和进展过程。此外,本研究还发现,血清 miR-590 联合 FC 对 UC 的诊断效能及内镜下疾病活动度的评估效能均高于单一指标,这提示在临床实践中可根据 UC 患者的实际情况选择合适的指标。

综上所述,血清 miR-590 联合 FC 有助于提高 UC 诊断的敏感度,并可作为辅助指标评估内镜下疾病活动度,具有临床推广价值。本研究存在不足之处,如本研究测定的 FC 水平与以往报道存在差异<sup>[12]</sup>,这可能与样本来源、检测方法等不同有关。为了获得更准确的结果,今后需开展大样本量、多中心研究,并对检测过程进行标准化处理,从而明确 FC 诊断 UC 及评估内镜下疾病活动度的参考值范围,以期为 UC 患者的诊疗提供参考依据。

## 参考文献

1 郑晓金,兰辉宇,郭瑞芳. 174 例溃疡性结肠炎患者临床特征分析

[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 38-40.

2 吴开春. 重视炎症性肠病诊断和治疗的难点和热点问题 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(7): 前插 1.

3 Hardis K, Johansen SB, Eriksen J, et al. Fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in ICU patients with diarrhea-testing the pipette method against the collection pin and weighing methods[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2022, 82(6): 504-507.

4 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.

5 Naghdalipour M, Moradi N, Fadaei R, et al. Alteration of miR-21, miR-433 and miR-590 tissue expression related to the TGF- $\beta$  signaling pathway in ulcerative colitis patients[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(5): 1170-1174.

6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 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.

7 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国消化内镜技术诊断与治疗炎症性肠病的专家指导意见 [J]. 中华炎症性肠病杂志, 2020, 4(4): 283-291.

8 Park J, Cheon JH. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia[J]. Yonsei Med J, 2021, 62(2): 99-108.

9 李学锋, 彭霞, 周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267.

10 Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 643-654.

11 陈霞飞, 孙琦, 张晓琦, 等. 溃疡性结肠炎内镜评分与临床活动度及组织学评分的相关性研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(6): 447-453.

12 Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 556-565.

13 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.

14 李宝悦, 卜祥点, 陈文轩, 等. 炎症性肠病发病机制和诊疗研究现状: miRNAs 与肠道免疫和屏障功能 [J]. 胃肠病学, 2020, 25(11): 687-691.

15 Zhou Q, Run Q, Li CY, et al. LncRNA MALAT1 promotes STAT3-mediated endothelial inflammation by counteracting the function of miR-590[J]. Cytogenet Genome Res, 2020, 160(10): 565-578.

16 朱洪新, 王涛, 王皓, 等. 慢性心力衰竭患者外周血单个核细胞 miR-590 表达与左心室重构和炎性反应的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2214-2218.

(收稿日期: 2023-08-31)

(本文编辑: 严靖)