

生物标记物在克罗恩病诊断中的应用价值现状

任思嘉

四川大学望江医院 四川成都 610041

【摘要】克罗恩病(Crohn's Disease, CD)一种肠道慢性非特异性炎症,其发病原因不明,临床表现多样,并发症多,预后差,力求早期诊断。生物标记物在 CD 的疾病分型、监测疾病活动度等方面有一定作用,且操作简单,可重复性好,易被患者接受,它们对 CD 的诊断价值受到临床医生的关注。CD 的早期诊断有助于减少并发症,提升患者的生活质量。

【关键词】克罗恩病; 诊断; 微生物抗体

【中图分类号】R516.1

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2023) 05-167-02

1 血液标志物

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)能有效地反映机体炎症,但不能用于鉴别 CD 和其他疾病的炎症^[1],是 CD 的非特异性指标。CRP 半衰期短,与 CD 活动度相关性好,CRP 升高的 CD 患者较未升高者对生物制剂的治疗反应更好^[2]。而 ESR 升高不能用于预测 IBD,也不能区分 IBD 和肠易激综合征(irritable Bowel syndrome, IBS)^[3]。与 CRP 相比,ESR 在急性炎症期的升高及炎症好转后的下降均更慢^[4]。

一些抗微生物抗原性相关抗体和自身抗体能作为 CD 的血清标志物(见表 1),但单个血清标志物敏感性低(见表 2),且阴性没有排除意义,不能用于筛查 CD。联合多抗体检测能

增加诊断的准确性,ASCA 联合 pANCA 检测可用于鉴别 CD 和 UC,ASCA+/pANCA- 对 CD 的敏感性和特异性分别为 54.6% 和 92.8%,在儿童 IBD 患者中,pANCA+/ASCA- 对 UC 的敏感性和特异性可达 70.3% 和 93.4%^[5]。Ferrante 等人研究发现 ASCA 联合 pANCA、ALCA 检测对鉴别 IBD 与正常对照、IBD 与其他胃肠疾病准确性最高^[6]。其中 AMCA 可用于筛选高危重症患者^[7]。ASCA、ANCA、Anti-OmpC、anti-I2 和 Anti-Cbir1 共同组成 IBD 血清学组合(IBM7 serologic panel),在发病率高的人群中对 CD 的敏感性和阳性预测值分别为 80% 和 90%^[8]。较正常人群,anti-GM-CSF Ab 在 CD 患者体内表达明显升高,可能与疾病活动度相关,因此可用于预测疾病复发^[9]。

表 1: CD 相关血清标志物

微生物抗原抗体	自身抗体
抗多聚糖抗体 (ASCA、ACCA、ALCA、AMCA、Anti-L、Anti-C)	ANCA
Anti-OmpC	PAB
Anti-I2	GAB
Anti-Cbir1	GM-CSF Ab

ASCA: 抗酿酒酵母抗体 (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies); ACCA: 抗乙糖苷壳糖抗体 (anti-chitobioside carbohydrate antibody); ALCA: 抗乙糖苷昆布糖抗体 (anti-laminaribioside carbohydrate antibody); AMCA: 抗甘露二糖抗体 (anti-mannobioside carbohydrate antibody); Anti-L: 抗昆布抗体 (anti-laminarin antibodies); Anti-C: 抗甲壳素抗体 (anti-chitin antibodies); Anti-OmpC: 抗大肠埃希菌外膜 C 蛋白抗体 (antibody to outer membrane porin C); Anti-I2: 抗荧光假单胞菌抗体 (antibody to Pseudomonas fluorescens - associated sequence I2); Anti-Cbir1: 抗细菌鞭毛蛋白抗体 (antibody to bacterial fl agellin); ANCA: 抗中性粒细胞包浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies); PAB: 抑胰腺腺泡抗体 (antibodies against exocrine pancreas); GAB: 抗杯状细胞抗体 (antibodies to goblet cells); anti-GM-CSF: 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子中和抗体 (Neutralizing auto-antibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

表 2: 单个血清标志物在 CD 患者中阳性率

血清标志物	免疫球蛋白类型	阳性率 (%)
ASCA	IgA 和 / 或 IgG	0-75
ALCA	IgA	17.7-27
ACCA	IgG	8-25
AMCA	IgG	12-28
Anti-L	IgA	11-25
Anti-C	IgA	10-25
Anti-OmpC	IgA	24-55
Anti-I2	IgA	38-71.4
Anti-Cirbl	IgG	50-55
PAB	IgA 和 IgG	25-45.7
GBA	IgA 和 IgG	1.4-33
Anti-GP2	IgA 和 IgG	18-55.7

2 粪便标志物

粪便标志物可用于判断 CD 炎症活动程度,其最大的特点在于无创。粪钙卫蛋白 (Faecal Calprotectin, FCP) 能特异性地反映肠道炎症^[10],对肠道炎症的敏感性和特异性可达 95% 和 91%^[11]。FCP 能很好地鉴别 IBD 和 IBS^[12],在评估病情、预测复发和判断药物治疗反应也有一定作用^[13]。并且,相较于乳铁蛋白 (Faecal Lactoferrin, FL),FCP 在鉴别 IBD 与非 IBD 疾病以及敏感性和特异性方面更具优越性^[14]。

粪新喋呤 (fecal neopterin, FNP) 主要由活化的 T 淋巴细胞分泌 γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 刺激单核-巨噬细胞产生,是反映机体细胞免疫激活的早期敏感指标。研究发现 FNP 与内镜下疾病活动度有很好的-一致性,且在预测 IBD 肠粘膜受损的准确性与 FCP 相当^[15]。

中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 是多形核中性粒细胞释放的一种蛋白酶,具有组织损伤、炎症放大等作用。研究发现粪 NE 与 IBD 的内镜严重程度有很好的

相关性^[16], 通过测量粪 NE 能反映 IBD 疾病活动性。

3 微小 RNA 生物学标记

微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 是一种单链非编码 RNA, 长度约 22 个核苷酸, 在进化过程中高度保守。miRNAs 能调节基因表达, 调节细胞增殖、分化、死亡等生物学过程。miRNAs 的不同表达已被证明与多种疾病有关, 包括 IBD。有研究报道外周血 miRNAs 能区分 IBD 亚型, 且在 CD 患者远端回肠和结肠存在差异性表达^[17]。

4 遗传标记物

近年来 IBD 的遗传生物标记物取得了很大进展。研究发现位于 10 号染色体上的 NOD2 编码基因是第一项确定的 CD 易感基因, 它是回肠病变、狭窄和穿通的独立预测因子^[18]。

生物标记物不仅可作为内镜检查的补充, 也可作为确诊患者的疾病评估工具, 以减少不必要的内镜评估。随着 CD 遗传学的发展, 未来可能出现更精确的标记物, 不仅用于 CD 的诊断, 还可用于发病前筛查易感个体。通过生物标记物的检测能增加 CD 的确诊率, 从而减少并发症, 改善预后, 提高患者生活质量。

参考文献

- [1]Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-1812.
- [2]Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P Laboratory markers in IBD:useful, magic or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-431.
- [3]Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444-454.
- [4]Yoon JY, Park SJ, Hong SP, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:829-837.
- [5]Reese G E, Constantinides V C, Darzi A W, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease.[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(10):2410-2422.
- [6]Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour.[J]. *Gut*, 2007, 56(10):1394-403.
- [7]Paul S, Boschetti G, Rinaudogajous M, et al. Association of anti-Glycan antibodies and Inflammatory Bowel Disease

Course.[J]. *Journal of Crohn S & Colitis*, 2015, 9(6):445-451.

- [8]Abreu MT. Serologies in Crohn' s disease: can we change the gray zone to black and white?*Gastroenterology*. 2006 Aug; 131(2):664-7.
- [9]Gathungu G, Kim MO, Ferguson JP, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies: a marker of aggressive Crohn' s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1671-1680.
- [10]Poullis A, Foster R, Mendall MA, et al. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:756-762.
- [11]Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:803-813.
- [12]Baeyer A, Knop C A. Faecal calprotectin for differentiating between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a useful screen in daily gastroenterology practice[J]. *Frontline Gastroenterology*, 2014, 6(1):20-26.
- [13]Benítez JM, García-Sánchez V Faecal calprotectin: management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6:203-209.
- [14]Murdoch T, O' Donnell S, Silverberg M S, et al. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: A systematic review[J]. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 29(4):203.
- [15]Nancey S, Boschetti G, Moussata D, et al Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*.2013;19:1043-1052.Langhorst J, Elsenbruch.
- [16]Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases:performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP,and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:162-169.
- [17]Ardesjö B, Guida M. Portela-Gomes MD PhD, Fredrik Rorsman MD PhD, et al. Immunoreactivity against goblet cells in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008, 14(5):652-661.
- [18]Abreu MT, Taylor KD, Lin Y-C, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn' s disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-688.

(上接第 166 页)

参考文献

- [1] 杨君霞, 程豪为, 杨荟玉, 等. 恩替卡韦联合免疫抑制剂治疗乙肝病毒相关性肾小球肾炎的效果 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2020, 55(4):521-524.
- [2] 金碧辉. 霉酚酸酯治疗乙肝相关肾小球疾病疗效及对患者 24h 尿蛋白、血清白蛋白临床研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 48(4):512-514.
- [3] 刘霞, 李曼娜, 李旭涵, 等. 硼替佐米联合地塞米松治疗伴单克隆 IgG 沉积的增生性肾小球肾炎 2 例报告 [J]. *中国*

临床医学, 2019, 26(5):799-802.

- [4] 郝金翠, 王晓玲, 王春燕, 等. 乙肝相关性肾炎病人采用甲泼尼龙联合环孢素治疗的副作用随访及护理干预 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(5):1036-1039.
- [5] 盖银玲, 王媛媛, 杨小春, 等. 芪实益肾方联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎的疗效及对炎症因子、肾纤维化指标的影响 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(5):119-123.
- [6] 庄新鸿, 庄乙君, 杜永国, 等. 拉米夫定联合干扰素对乙型肝炎病毒相关性肾小球肾炎的治疗效果 [J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 43(5):604-607, 612.