

生物学标志物对评估溃疡性结肠炎活动性的意义

杨一晨 田玲琳 霍丽娟

摘要 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。结肠镜检查是评估 UC 疾病和黏膜活动性的金标准,然而其有创、昂贵和耗时的特点使其不能频繁进行。因此,有效、获取简便、能够连续获得的生物学标志物对判断 UC 活动性意义重大。本文对评估 UC 活动性有意义的生物学标志物进行综述。

关键词 溃疡性结肠炎 生物学标志物 疾病活动

中图分类号 R574.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.039

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以缓解和复发为特征的慢性结肠炎症性疾病。评估和监测疾病活动是 UC 患者临床管理的一个重要方面。在 UC 患者中,临床症状通常与疾病活动并不一致,因此,很难区分功能性肠道症状和疾病活动导致的症状。通过结肠镜对黏膜炎症的评估是判断 UC 患者疾病活动的金标准。然而,结肠镜检查由于费用高、需要肠道准备和过程体验差等给患者带来不便,很难频繁地进行。准确、相对简单、容易获得的反映肠黏膜炎症的实验室指标对 UC 患者十分有利。因此,寻找 UC 疾病活动性的非侵袭性生物学标志物是目前研究的重点。

一、血细胞分析

中性粒细胞在炎症反应中起关键作用,其通过分泌白细胞介素-1、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 参与破坏性组织级联反应。UC 活动时大量的中性粒细胞浸润,当中性粒细胞进入隐窝腔发生特征性的隐窝脓肿时,会产生活性氧,并释放丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶和髓过氧化物酶。这些反映了中性粒细胞在 UC 病理生理学中作为效应细胞在黏膜损伤中的中心作用。并且,中性粒细胞在上皮和固有层的浸润是 UC 严重程度分级的重要组成部分。UC 中结构性凋亡的延迟可能归因于抗凋亡细胞因子的释放,它在黏膜炎症过程中延长了中性粒细胞的寿命^[1]。从而导致肠道炎症消退延迟。单核细胞自身

的 CD36 分子和血小板(platelet, PLT)上的 CD36 分子与单核细胞结合导致单核细胞激活,从而发挥抗炎作用^[2]。活动期 UC 患者淋巴细胞显著降低,此前对 UC 患者的研究也表明淋巴细胞功能在外周和黏膜水平异常^[3]。UC 患者的中性粒细胞计数、单核细胞计数增高,淋巴细胞计数下降在活动期和非活动期差异有统计学意义^[4]。

PLT 在炎症过程中被激活并分泌介质,如血小板因子 4、血小板激活因子、白细胞介素-8 和花生四烯酸代谢产物。这些介质将激活信号传递给内皮细胞和单核细胞等靶细胞,从而导致炎症放大。PLT 活化受损可能通过中性粒细胞、巨噬细胞和内皮细胞中的 P-选择素、CD4、CD40L 和其他系统引起持续的黏膜炎症。PLT 的产生是由于体内的大 PLT 被大量消耗所致。大 PLT 在代谢和酶学上更活跃,在 UC 中 PLT 被大量激活以形成聚集体,导致大 PLT 被消耗^[5]。研究表明,UC 活动性与 PLT 呈正相关,与平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)呈负相关,UC 严重程度与 PLT、MPV 无相关性^[6]。黏膜愈合的 UC 患者 PLT 升高增加了复发风险,PLT $> 25 \times 10^4/\mu\text{l}$ 是复发的重要危险因素^[7]。

二、粪便相关标志物

粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是一种钙锌结合蛋白,主要来源于中性粒细胞和单核细胞,约占这些细胞中蛋白质总量的 60%。FC 可以粪便中检测到,被认为是中性粒细胞激活的标志。在 UC 中,FC 的数量与中性粒细胞的数量呈正比,中性粒细胞从发炎的肠壁迁移到黏膜,导致粪便 FC 增加^[8]。FC 具有抗降解的特性,浓度稳定,因此可以在方便的时间测量。FC 能特异性地表达肠道炎症,是评估 UC 内镜下活动性的可靠指标。以 FC = 187.0 mg/kg 为

基金项目:山西省应用基础研究项目(201801D221424)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院(杨一晨);030001 太原,山西医科大学第一医院消化内科(田玲琳、霍丽娟)

通信作者:霍丽娟,主任医师,博士生导师,电子邮箱:mymail5296@163.com

界值可表示黏膜完全愈合 ($MES = 0$, $UCEIS = 0$), 其敏感度和特异性分别为 85.7% 和 89.1%^[9]。因此, FC 可用于监测 UC 活动性患者的黏膜状态并预测黏膜的完全愈合, 但其与直肠型 UC 患者的黏膜缓解相关性不高^[10,11]。同时, FC 也可用于监测 UC 患者使用生物制剂治疗的黏膜状态, 一些评分系统也通过 FC 评估 UC 严重程度^[12]。

粪便免疫化学定量检测 (fecal immunochemical quantitative detection, FIT) 通过使用人血红蛋白抗体来测量粪便中的血红蛋白浓度。研究表明, FIT 预测黏膜愈合的敏感度、特异性、阳性预测值 (positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 和准确性分别为 73.33%、81.82%、91.49%、51.43% 和 73.17%^[13]。FIT 阳性拟合度 (截断值 $> 100\text{ng/ml}$) 预测 UC 活动性的敏感度、特异性、PPV、NPV 和准确性分别为 45.45%、93.33%、71.43%、26.83%。FIT 与内镜下活动性和临床活动性呈正相关。但是, FIT 与 UC 严重程度无关。FIT 用于评估 UC 活动性、确认黏膜愈合和预测复发^[14]。FIT 是反映 UC 患者 4 年内的内镜评分的准确生物学标志物。然而, 由于假阴性数量的增加, FIT 的有效性可能在 4 年后下降^[15]。甚至有研究发现, 5 年后与内镜评分无相关性^[16]。

三、尿液相关标志物

前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2) 是一种诱导炎症的主要化学介质。据报道, UC 患者黏膜中 PGE_2 释放增加^[17]。前列腺素 E - 主要尿代谢物 (prostaglandin E - major urinary metabolite, $PGE - MUM$) 是 PGE_2 的尿代谢物, 可以稳定地反映全身 PGE_2 的产生。 $PGE - MUM$ 水平与内镜下 Mayo 评分显著相关, 适用于评估内镜活动, 特别是适于长期受 UC 影响的患者^[18]。 $PGE - MUM$ 可预测未来 UC 复发。UC 复发组入院时 $PGE - MUM$ 中位数显著高于临床缓解组。 $PGE - MUM \geq 25.2\text{mg/g}$ 的 UC 患者的无复发率明显低于 $PGE - MUM < 25.2\text{mg/g}$ 的 UC 患者^[19]。

四、维生素

辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, $Th17$)/调节性 T 细胞 (regulatory cell, $Treg$) 平衡是维持肠道免疫应答的基础。 $Th17$ 是 UC 中较强的促炎性细胞因子, $Treg$ 可抑制肠道炎症, 具有抑制结肠炎作用。维生素 A 是已被证明的可以促进 UC 中 $Treg$ 细胞发育的重要饮食因素之一^[20]。早期研究表明, UC 患者血液中

维生素 A 水平与疾病活动性呈负相关^[21]。每天服用 25000IU 维生素 A, Mayo 临床评分和各分项评分均有明显下降, 临床缓解率、有效率、黏膜愈合率也均有显著性差异^[22]。

淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞上维生素 D 受体的发现开启了研究的先河, 维生素 D 受体调节 T 淋巴细胞和潘氏细胞的功能, 并调节肠道微生物与宿主相互作用中抗菌肽的释放。这些研究强调了维生素 D 在调节肠黏膜免疫及其屏障功能中的作用。维生素 D 参与免疫细胞分化、肠道微生物区系调控、基因转录和屏障完整性^[23]。病程较长、症状较重和广泛病变的 UC 患者维生素 D 水平较低。维生素 D 缺乏与 UC 活动性相关, 其浓度 $\geq 30\text{ng/ml}$ 可能会降低疾病活动性^[24]。补充维生素 D 与活动期 UC 患者的肠道炎症减轻有关, 肠杆菌科细菌也随之增加, 但总体粪便微生物多样性没有改变^[25]。

五、微量元素及其他指标

由于营养不良、食物摄入量减少 (在厌食、腹痛、恶心、呕吐和饮食限制的情况下)、慢性腹泻、肠道排泄增加、身体的高代谢状态 (静息状态所需能量增加) 以及药物的相互作用, 导致微量元素缺乏。各种离子形式起到还原活性氧的作用, 例如, 铜/锌异构体作为超氧化物歧化酶清除剂或锌细胞保护酶 (包括金属硫蛋白) 的一种成分, 从体内的系统炎症中清除活性氧, 各离子在这一过程中被消耗, 其水平降低^[26]。微量元素缺乏也加重了 UC 的症状。活动性 UC 患者血清锌、硒水平明显降低, 而血清铜水平比较, 差异无统计学意义^[27]。

C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP) 是一种急性期反应物, 由 5 个相同的非共价结合单体组成。它由肝细胞在白细胞介素 - 1、白细胞介素 - 1β 和肿瘤坏死因子 - α 刺激下产生, 半衰期较短, 约为 19h。正常情况下其血清水平较低 ($< 1\text{mg/L}$), 但在急性炎症时迅速升高 1000 倍以上。CRP 是 UC 中应用最广泛的炎性指标, CRP 升高有助于判断 UC 黏膜活动性。 $CRP < 12.59\text{mg/L}$ 为 UC 缓解期, UC 内镜下活动性与血清 CRP 水平有很好的相关性^[28]。

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid, SAA) 主要在感染、创伤、炎性反应等条件下由肝细胞分泌。UC 活动性炎症导致其血清浓度持续升高。随着 UC 严重程度增加, SAA 的评估意义降低。而在 UC 活动性较低的临床缓解期患者中, SAA 可以预测黏膜炎症发生^[29]。

活动性 UC 患者伴有明显的低蛋白血症。按 UC 活动性分为缓解期、轻度、中度、重度时,白蛋白 (albumin, ALB) 水平比较,差异有统计学意义^[30]。研究证明了 ALB 在预测 UC 患者的疾病严重程度和预后指标中的地位。

六、展 望

UC 是一种终生的、潜在的破坏性肠道疾病,其特点是缓解-复发过程和相应的临床表现和肠外表现。虽然其发病机制尚未完全阐明,但遗传、表观遗传、免疫学和环境因素的相互作用起着至关重要的作用。本文讨论了 UC 患者的中性粒细胞、单核细胞、PLT、FC、FIT、PGE-MUM、CRP 和 SAA 升高,淋巴细胞、MPV、维生素 A、维生素 D、锌、硒和 ALB 下降可以评估其疾病活动性。但目前尚没有单一的金标准测试来诊断 UC,评估疾病的活动性、严重程度或评估对治疗的反应。医生依靠临床症状、实验室指标、放射性检查、结肠镜检查和组织标本的病理检查来评估疾病活动性并决定治疗方案。结肠镜检查能提供黏膜病变的实时成像,然而,其伴有患者体验差、耗时、昂贵和穿孔的风险。此外,结肠镜检查不能评估肠道跨壁炎症。UC 患者的临床症状并不总是与实际炎症相关,活动性黏膜炎症通常出现在无症状的患者中。

单一的生物学标志物对 UC 活动性判断效能不佳,各生物学标志物联合评估效果更好。如,CRP/ALB 比率反映炎症和营养状态之间的平衡,使其成为评估患者疾病活动性的极佳标志物^[31]。在基线内镜评估中,活动性溃疡的患者与未发现溃疡的患者比较,其基线中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值较高^[32]。

人们对非侵入性生物学标志物进行了广泛的研究,以寻找对 UC 诊断、分类、监测疾病活动以及预测治疗结果和并发症有用的标志物。尽管进行了大量研究,但目前的 UC 生物学标志物缺乏特异性或敏感度,需要进一步的研究来确定低成本和更具实用性的新生物学标志物。

参考文献

- 1 Uddin M, Lau LC, Seumois G, *et al.* EGF-induced bronchial epithelial cells drive neutrophil chemotactic and anti-apoptotic activity in asthma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72502
- 2 Zamora C, Canto E, Nieto JC, *et al.* Inverse association between circulating monocyte-platelet complexes and inflammation in ulcerative colitis patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(4): 818-828
- 3 Xu M, Cen M, Chen X, *et al.* Correlation between serological biomarkers and disease activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6517549

- 4 Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, *et al.* Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18): 4219
- 5 Gawrońska B, Matowicka-Karna J, Kralisz M, *et al.* Markers of inflammation and influence of nitric oxide on platelet activation in the course of ulcerative colitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68108-68114
- 6 Chen Z, Lu Y, Wu J, *et al.* Clinical significance of blood platelets and mean platelet volume in patients with ulcerative colitis[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(4), doi: 10.1177/03000605211009715
- 7 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, *et al.* An elevated platelet count increases the risk of relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(4): 420-425
- 8 Kim DJ, Jeoun YM, Lee DW, *et al.* Usefulness of fecal immunochemical test and fecal calprotectin for detection of active ulcerative colitis[J]. *Intest Res*, 2018, 16(4): 563-570
- 9 Lee SH, Kim MJ, Chang K, *et al.* Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 110
- 10 Bromke MA, Neubauer K, Kempinski R, *et al.* Faecal calprotectin in assessment of mucosal healing in adults with inflammatory bowel disease: a Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2203
- 11 Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, *et al.* Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 197
- 12 Dulai PS, Battat R, Barsky M, *et al.* Incorporating fecal calprotectin into clinical practice for patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis treated with biologics or small-molecule inhibitors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(6): 885-894
- 13 Ryu DG, Kim HW, Park SB, *et al.* Assessment of disease activity by fecal immunochemical test in ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10617-10624
- 14 Chen F, Hu Y, Fan YH, *et al.* Clinical value of fecal calprotectin in predicting mucosal healing in patients with ulcerative colitis[J]. *Front Med: Lausanne*, 2021, 8: 679264
- 15 Dai C, Jiang M, Sun MJ, *et al.* Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(5): 990-997
- 16 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
- 17 Ishida N, Miyazu T, Takano R, *et al.* Prostaglandin E-major urinary metabolite versus fecal immunochemical occult blood test as a biomarker for patient with ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 114
- 18 Raab Y, Sundberg C, Hällgren R, *et al.* Mucosal synthesis and release of prostaglandin E₂ from activated eosinophils and macrophages in ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(4): 614-620
- 19 Ishida N, Sugiura K, Miyazu T, *et al.* Prostaglandin E-major urinary

- ry metabolite predicts relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(12): e00289
 - 20 Farhangi MA, Saboor – Yaraghi AA, Keshavarz SA. Vitamin A supplementation reduces the Th17 – Treg – Related cytokines in obese and non – obese women[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(1): 29 – 35
 - 21 Verma P, Subodh S, Tiwari V, *et al.* Correlation of serum vitamin A levels with disease activity indices and colonic IL – 23R and FOXP3 mRNA expression in ulcerative colitis patients[J]. Scand J Immunol, 2016, 84(2): 110 – 117
 - 22 Masnadi Shirazi K, Nikniaz Z, Masnadi Shirazi A, *et al.* Vitamin A supplementation decreases disease activity index in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled clinical trial[J]. Complement Ther Med, 2018, 41: 215 – 219
 - 23 Law AD, Dutta U, Kochhar R, *et al.* Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration [J]. Indian J Gastroenterol, 2019, 38(1): 6 – 14
 - 24 Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, *et al.* Systematic review with meta – analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(11 – 12): 1146 – 1158
 - 25 Garg M, Hendy P, Ding JN, *et al.* The effect of vitamin d on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(8): 963 – 972
 - 26 Di Leo V, D’Incà R, Barollo M, *et al.* Effect of zinc supplementation on trace elements and intestinal metallothionein concentrations in experimental colitis in the rat[J]. Dig Liver Dis, 2001, 33(2): 135 – 139
 - 27 Poursadegh F, Ahadi M, Vosoughinia H, *et al.* A STROBE compliant observational study on trace elements in patients with ulcerative colitis and their relationship with disease activity[J]. Medicine: Baltimore, 2018, 97(52): e13523
 - 28 韩娟, 华文龙. 炎症标志物对溃疡性结肠炎临床价值比较[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(6): 390 – 393
 - 29 Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, *et al.* Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C – reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 85
 - 30 Chen YH, Wang L, Feng SY, *et al.* The relationship between C – reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020: 3467419
 - 31 陈佳园, 陈怡, 陈成帷, 等. 炎症性肠病患者 C 反应蛋白/白蛋白比值与疾病活动性的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(2): 102 – 107
 - 32 Bertani L, Rossari F, Barberio B, *et al.* Novel prognostic biomarkers of mucosal healing in ulcerative colitis patients treated with anti – TNF: neutrophil – to – lymphocyte ratio and platelet – to – lymphocyte ratio[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(10): 1579 – 1587
(收稿日期: 2022 – 02 – 08)
(修回日期: 2022 – 02 – 22)
- (上接第 16 页)
- 16 Li Y, Song X, Liu L, *et al.* NIAK2 silencing inhibits the proliferation, migration and epithelial to mesenchymal transition of cervical cancer cells via upregulating CYFIP2 [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 817
 - 17 Zhang R, Li P, Lv H, *et al.* Exosomal SNHG16 secreted by CSCs promotes glioma development via TLR7 [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 349
 - 18 Bell RE, Khaled M, Netanel D, *et al.* Transcription factor/microRNA axis blocks melanoma invasion program by miR – 211 targeting NIAK1 [J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(2): 441 – 451
 - 19 Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, *et al.* NIAK2 amplification coupled with PTEN deficiency promotes melanoma development via CDK activation [J]. Cancer Research, 2015, 75(13): 2708 – 2715
 - 20 Saran F, Welsh L, James A, *et al.* Afatinib and radiotherapy, with or without temozolomide, in patients with newly diagnosed glioblastoma: results of a phase I trial [J]. J Neurooncol, 2021, 155(3): 307 – 317
 - 21 Lu S, Niu N, Guo H, *et al.* ARK5 promotes glioma cell invasion, and its elevated expression is correlated with poor clinical outcome [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3): 752 – 763
 - 22 苏琪盛, 张里谦, 黎小红, 等. NIAK1 在鼻咽癌组织中的表达及其对鼻咽癌 CNE2、HK1 细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20): 3143 – 3148
 - 23 Fu TG, Wang L, Li W, *et al.* miR – 143 inhibits oncogenic traits by degrading NIAK2 in glioblastoma [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(6): 1627 – 1635
 - 24 Zhang HY, Li JH, Li G, *et al.* Activation of ARK5/miR – 1181/HOXA10 axis promotes epithelial – mesenchymal transition in ovarian cancer [J]. Oncol Rep, 2015, 34(3): 1193 – 1202
 - 25 Phippen NT, Bateman NW, Wang G, *et al.* NIAK1 (ARK5) is associated with poor prognosis in ovarian cancer [J]. Front Oncol, 2016, 6(1): 213
 - 26 Fritz JL, Collins O, Saxena P, *et al.* A novel role for NIAK1 in promoting ovarian cancer metastasis through regulation of fibronectin production in spheroids [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1250
 - 27 Emmanuel C, Gava N, Kennedy C, *et al.* Comparison of expression profiles in ovarian epithelium in vivo and ovarian cancer identifies novel candidate genes involved in disease pathogenesis [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17617
 - 28 马倩. NIAK2 与 PKM2 作用抑制结直肠癌进展和转移的机制探究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019
 - 29 熊新魁, 杜也牧, 刘雨亭, 等. miR – 145 抑制人肝内胆管细胞癌细胞增殖[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(1): 63 – 69
 - 30 Fu W, Zhao MT, Driver LM, *et al.* NIAK family kinase 2 is a novel therapeutic target for prostate cancer [J]. Mol Carcinog, 2021, 11(34): 1 – 12
 - 31 韦海鸿, 房林. NIAK2 蛋白在 Luminal 型乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2020, 41(5): 630 – 637
 - 32 Kolliopoulos C, Raja E, Razmara M, *et al.* Transforming growth factor beta (TGFbeta) induces NIAK kinase expression to fine – tune its signaling output [J]. J Biol Chem, 2019, 294(11): 4119 – 4136
 - 33 Hou X, Liu JE, Liu W, *et al.* A new role of NIAK1: directly phosphorylating p53 and regulating cell proliferation [J]. Oncogene, 2011, 30(26): 2933 – 2942
(收稿日期: 2022 – 03 – 21)
(修回日期: 2022 – 03 – 23)