

粪便钙卫蛋白在肠易激综合征和炎症性肠病 鉴别诊断中的意义分析

张宪波, 刘月皎, 陈云峰 (南京中医药大学附属江苏省中医院检验科, 南京 210029)

摘要: 目的 探讨粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)鉴别诊断中的意义。方法 选择2018年1月~7月江苏省中医院门诊及病房收治的IBS患者38例, IBD患者114例。IBD病例中包含溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)63例, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)51例。收集同期健康体检者55例作为健康对照。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定FC水平, 并同时检测IBD患者红细胞沉降率(ESR)及C反应蛋白(CRP), 分析各组之间FC水平差异, 以及FC、ESR和CRP与疾病活动指数的相关性。结果 IBD患者FC水平显著高于IBS组及健康对照组, 差异有统计学意义($q=15.897, 18.523$, 均 $P<0.01$), UC组FC水平高于CD组, 差异有统计学意义($q=5.204, P<0.01$); IBS组FC水平和健康组相比, 差异无统计学意义($q=0.318, P>0.05$)。受试者工作曲线(ROC)分析显示FC升高的临界值为 $159.5 \mu\text{g/g}$, 对应诊断IBD的最佳灵敏度和特异度分别为91.2%和94.7%。UC组FC、ESR和CRP与Mayo评分均呈正相关性($r=0.851, 0.752$ 和 0.531 , 均 $P<0.01$); CD组FC、ESR和CRP与克罗恩病活动指数(CDAI)评分相关系数均呈正相关性($r=0.796, 0.693$ 和 0.476 , 均 $P<0.01$)。活动期UC和CD组患者经过治疗后, FC水平显著降低($t=17.543, 11.313$, 均 $P<0.01$)。结论 FC可作为鉴别IBS和IBD以及判断IBD活动性和疗效的一个良好指标。

关键词: 粪便钙卫蛋白; 肠易激综合征; 炎症性肠病; 鉴别

中图分类号: R574; R446.13 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)01-124-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.031

Significance of Fecal Calprotectin in Differential Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease

ZHANG Xian-bo, LIU Yue-jiao, CHEN Yun-feng

(Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of TCM Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Objective To explore the application value of fecal calprotectin(FC) in differential diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel disease(IBD). **Methods** From January 2018 to July 2018, 38 patients with IBS and 114 patients with IBD in the outpatient and ward clinics of Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the research objects. IBD group include 63 cases of ulcerative colitis (UC) and 51 cases of Crohn's disease (CD). 55 healthy people were selected as the healthy controls group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of FC, and simultaneously to detect erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in patients with IBD, and analyzed the differences in FC levels among the groups, as well as FC, ESR, CRP and disease activity index relevance. **Results** The level of FC in patients with IBD was significantly higher than that in IBS group and healthy control group, and the difference was statistically significant ($q=15.897, 18.523$, all $P<0.01$), the level of FC in the UC group was higher than that in the CD group, and the difference was statistically significant ($q=5.204, P<0.01$). There was no significant difference in FC levels between the IBS group and the healthy group ($q=0.318, P>0.05$). Receiver operator characteristic curve (ROC) showed that the critical value of FC elevation was $159.5 \mu\text{g/g}$, and the best sensitivity and specificity for the diagnosis of IBD were 91.2% and 94.7%. FC, ESR and CRP in UC group were positively correlated with Mayo score ($r=0.851, 0.752$ and 0.531 , all $P<0.01$). FC, ESR and CRP in CD group were positively correlated with Crohn's disease activity index (CDAI) score ($r=0.796, 0.693$ and 0.476 , all $P<0.01$). After treatment, patients with active inflammatory bowel disease showed a significant decrease in FC levels ($t=17.543, 11.313$, all $P<0.01$). **Conclusion** FC can be used as a good indicator to distinguish IBS and IBD and to judge the activity and efficacy of IBD.

Keywords: fecal calprotectin; irritable bowel syndrome; inflammatory bowel disease; identification

作者简介: 张宪波(1984-), 男, 大学本科, 研究方向: 医学免疫学, E-mail: 402751551@qq.com。

通讯作者: 陈云峰, 副主任技师, E-mail: 438854599@qq.com。

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病症,主要表现为间歇性或持续性腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便秘性状改变,而缺乏胃肠道结构和生化异常,患者以中青年为主,女性多于男性^[1-2]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种累及回肠、直肠、结肠的一种特发性慢性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)以及克罗恩病(Crohn's disease, CD),多年来其在全球范围的发病率持续上升。IBD患者在发病早期容易与IBS发生混淆,两者的鉴别诊断、评估病情、治疗指导以及监测复发需要做结肠镜检查,但检查过程病人痛苦比较大、耗时长并有一定的禁忌症与局限性,所以亟需一种无创、准确反映肠道炎症程度的指标来替代。钙卫蛋白(calprotectin)是S100家族的一种钙结合蛋白,由轻链MRP8和重链MRP14组成36KD的异二聚体,主要位于中性粒细胞内,约占中性粒细胞胞浆蛋白的60%左右,在炎症反应、细胞破裂或死亡时可从细胞中释放并随着粪便排出,并且其浓度与中性粒细胞转运到肠道数量呈正比^[3]。由于钙卫蛋白在粪便中稳定存在,并且检测过程无创,病人留取标本方便,因此它可作为反映肠道炎症的一个良好指标^[4-5]。本研究旨在比较IBS和IBD病人的粪便钙卫蛋白(fecalcalprotectin, FC)水平差异,探讨FC在IBS和IBD鉴别诊断中的意义,为临床快速鉴别诊断和诊治、监测提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2018年1月~7月江苏省中医院门诊及病房收治的IBS患者38例,IBD患者114例。IBS患者年龄17~35(30±8.2)岁,男性13例,女性25例,均经罗马IV标准确诊,且结肠镜或结肠造影未见异常。IBD患者年龄14~87(35±10.5)岁,男性69例,女性45例,其中UC 63例,CD 51例,诊断标准为炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)^[6],判断UC活动性采用改良Mayo评分系统,Mayo评分≥3分为疾病活动;判断CD活动性采用克罗恩病活动指数(CDAI),以CDAI评分≥150为疾病活动。健康对照组55例,均为本院体检中心健康体检者,无自身免疫性疾病、遗传性疾病家族史,近一个月无腹痛腹泻等症状,同时肝肾功能、大便常规、血细胞检测、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)检测结果均在正常参考区间。

1.2 仪器和试剂 FC检测采用瑞士Bühlmann公司酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,洗板机型号为美国BIO-RAD1575,全自动酶标仪型号为美国Bio-Tek ELx800。ESR检测采用意大利ALIFAX

公司Roller20全自动血沉仪及配套试剂,CRP检测采用芬兰Orion Diagnostica公司QuikReadgoCRP检测仪及配套试剂。所有项目检测时均严格按照试剂说明书操作。

1.3 方法 收集IBS和IBD患者以及健康对照在做肠镜检查和药物治疗前清晨留取的粪便标本,固体约20g或稀便约20ml,留取后2h内送检,用标本提取缓冲液萃取后储存于-20℃待检。IBD患者同时还需静脉抽血检测ESR和CRP,活动期病人经治疗缓解后重新留取粪便标本检测FC。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计分析处理。各组数据先采用Kolmogorov-Smirnov检验正态性,正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组之间FC水平相互比较采用ANOVA方差分析和SNK q 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。偏态分布的计量资料用四分位数间距表示,各组之间比较采用Mann-Whitney U 检验。相关系数应用Pearson相关分析计算并检验。应用ROC曲线分析FC鉴别诊断IBS和IBD的敏感度和特异度。

2 结果

2.1 各组FC水平比较 见表1。经Kolmogorov-Smirnov检验,各组数据均呈正态分布,IBD患者FC水平显著高于IBS组与健康对照组,差异均有统计学意义($q=15.897, 18.523$, 均 $P=0.000$),UC组和CD组FC水平均显著高于IBS组及健康对照组,差异有统计学意义($P=0.000$);UC组FC水平高于CD组,差异有统计学意义($q=5.204, P=0.000$);IBS组FC水平和健康组相比,差异无统计学意义($q=0.318, P=0.751$)。

表1 各组FC水平($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/g}$)

组别	n	FC水平
健康对照	55	33.8±13.4
IBS	38	49.2±19.8
IBD	114	778.8±328.9
UC	63	879.9±332.1
CD	51	653.8±280.7

2.2 FC, ESR, CRP与IBD活动的相关性分析 判断UC活动性采用改良Mayo评分系统,判断CD活动性采用CDAI评分,进行Pearson相关分析,得出UC组FC, ESR和CRP与Mayo评分均呈正相关性($r=0.851, 0.752, 0.531$, 均 $P<0.01$)。CD组FC, ESR和CRP与克罗恩病活动指数(CDAI)评分相关系数均呈正相关性($r=0.796, 0.693, 0.476$, 均 $P<0.01$)。

2.3 FC鉴别诊断IBS和IBD的ROC曲线 作FC

鉴别诊断 IBS 和 IBD 的 ROC 曲线, 见图 1。ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.961 (95% CI: 0.934 ~ 0.988, $P < 0.01$), Youden 指数 (灵敏度 + 特异度 - 1) 0.859 对应的 FC 临界值为 $159.5 \mu\text{g/g}$, 此时 FC 鉴别诊断 IBD 与 IBS 的敏感度和特异度分别为 91.2% 和 94.7%。

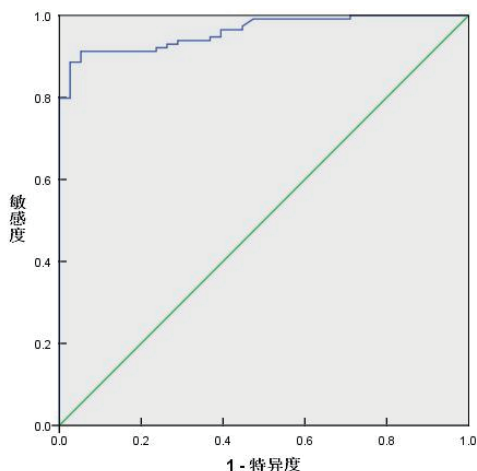
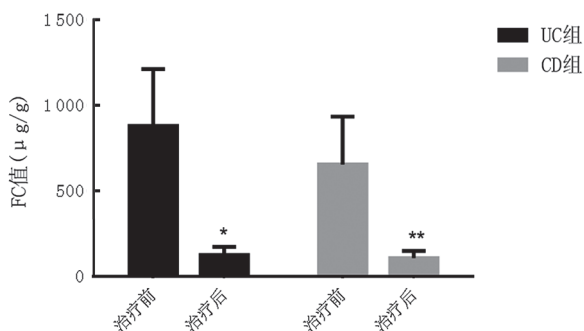


图 1 FC 鉴别诊断 IBS 和 IBD 的 ROC 曲线

2.4 IBD 治疗前后 FC 水平比较 IBD 活动期病人 (UC 52 例, CD 39 例) 入院后经过系统治疗达到临床缓解后, 重新留取粪便标本检测 FC, 与治疗前比较, FC 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 2。



注: * 与治疗前相比, $t=17.543$, $P=0.000$; ** 与治疗前相比, $t=11.313$, $P=0.000$ 。

图 2 IBD 病人治疗前后 FC 水平变化

3 讨论

近几十年来, IBD 在全世界范围的发病率均有持续增高的趋势, 我国 IBD 发病率和住院率也持续升高。典型的 IBD 具有慢性和反复发作的临床特点, 并且 IBD 患者在发病早期、缓解期、或仅表现为腹痛及排便习惯的改变时, 经常与功能性肠病发生混淆, 最常见的功能性肠病为 IBS。有报道^[7]发现有约 38% 的缓解期 UC 患者及 35.4% 的 CD 患者符合 IBS 诊断标准, 因此 IBS 与缓解期或轻症 IBD 的鉴别, 已受到临床越来越多的关注。目前临床主要是

通过内镜及其病理组织学进行确诊, 但其过程复杂、耗时长, 病人痛苦并且费用相对昂贵。

钙卫蛋白来源于中性粒细胞和巨噬细胞, 是一种炎性标志物, 由于与钙离子的结合, 在粪便中极其稳定, 优于以往的粪便标志物^[8]。D'HAENS 等^[9]分别检测了 39 例 UC, 87 例 CD 和 32 例 IBS 的 FC 水平, 发现 UC 和 CD 的 FC 水平显著高于 IBS ($P < 0.05$)。本文研究结果显示, IBD 组 FC 水平明显高于 IBS 组和健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 IBS 组 FC 水平与健康对照组差异无统计学意义。原因可能是 IBD 病人病变的黏膜内的中性粒细胞能够分泌大量的钙卫蛋白, 导致 FC 显著升高; 而肠易激综合症由于不存在器质性和结构上的改变, 因此 FC 处于正常水平。通过绘制 FC 鉴别诊断 IBS 和 IBD 的 ROC 曲线, 得出曲线下面积 (AUC) 为 0.961 (95% CI: 0.934 ~ 0.988, $P < 0.01$), 对应的 FC 临界值为 $159.5 \mu\text{g/g}$, FC 鉴别 IBD 与 IBS 的敏感度和特异度分别为 91.2% 和 94.7%, 说明 FC 在鉴别诊断 IBD 与 IBS 时有非常好的敏感度和特异度。近年来国内有报道^[10]抗酿酒酵母细胞抗体 (ASCA) 和抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA), 抗小肠杯状细胞抗体 (GAB) 和抗胰腺腺泡抗体 (PAB) 联合检测对于诊断和鉴别诊断 IBD 有指导意义, 但敏感度和特异度不是太理想, 应用价值有待进一步研究。

在判断疾病活动性方面, 本文通过 Pearson 相关系数分析显示, 不论是 UC 组还是 CD 组, FC 都与疾病活动性正相关, 且 FC 与疾病活动的相关系数均大于 ESR 和 CRP 与疾病活动的相关系数, 可见 FC 在判断 IBD 活动性方面要优于 ESR 和 CRP, 这与报道一致^[11]。国外也有研究发现 FC 是一个良好的指标, 与内镜及组织活检结果具有良好的相关性, 能用于 IBD 活动度的评估^[12]。IBD 活动期病人经过系统的治疗达到缓解后, FC 水平相比较治疗前有了显著下降, 原因是治疗后肠道内炎症病变程度下降, 肠道分泌的钙卫蛋白减少, 病情趋于好转。

当然, FC 检测及应用也有局限性: 一是当气管-支气管炎症、肿瘤时痰液中的钙卫蛋白可能会升高, 如果痰液误吞进入消化道, 随粪便排出, 就可以引起 FC 假阳性; 二是钙卫蛋白会受药物的影响, 比如非甾体类抗炎药及质子泵抑制剂等能够使钙卫蛋白的含量增加^[13]; 三是饮酒也会使 FC 的含量增加^[14]。除此之外, 样本留取时间以及留取方式都会对检测结果造成较大影响^[15]。因此留取 FC 前应告知病人相关注意事项, 确保病人无咳嗽等呼吸道症状以及服用相关药物和饮酒等, 以避免干扰检测结果。

总之, FC 具有无创、留样方便、病人无痛苦和 IBD 炎症相关性好等优点, FC 含量检测作为一种非侵入性筛选试验, 为临床鉴别 IBD 和 IBS 提供了有效的手段。虽然目前仍有较多医疗机构未将 FC 作为 IBD 的常规检查, 相信未来 FC 一定能成为 IBD 诊治和监测的一项非常理想的实验室检查指标。

参考文献:

- [1] DEFREES D N, BAILEY J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Primary Care, 2017, 44(4):655-671.
- [2] POPA S L, LEUCUTA D C, DUMITRASCU D L. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome: A cross-sectional study[J]. Medicine, 2018, 97(49): e13562.
- [3] AYLING R M, KOK K. Fecal calprotectin[J]. Advances in Clinical Chemistry, 2018, 87: 161-190.
- [4] BROOKES M J, WHITEHEAD S, GAYA D R, et al. Practical guidance on the use of faecal calprotectin[J]. Frontline Gastroenterology, 2018, 9(2): 87-91.
- [5] DAI Cong, JIANG Min, SUN Mingjun. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease[J]. Postgraduate Medicine, 2018, 130(7): 597-606.
- [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]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018) [J]. Chinese Journal of Digestion, 2018, 38(5): 292-311.
- [7] VIVINUS-NÉBOT M, FRIN-MATHY G, BZIOUEC-HE H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation[J]. Gut, 2014, 63(5): 744-752.
- [8] JONSSON N, NILSEN T, GILLE-JOHNSON P, et al. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment[J]. Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine, 2017, 19(3): 205-213.
- [9] D'HAENS G, FERRANTE M, VERMEIRE S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2012, 18(12): 2218-2224.
- [10] 朱益佳, 宁明哲, 杨平, 等. 血清炎症性肠病抗体谱的检测对 IBD 诊断及鉴别诊断的临床价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):141-143.
- ZHU Yijia, NING Mingzhe, YANG Ping, et al. Clinical value of diagnosis and differential diagnosis of detection of serum inflammatory bowel disease antibody spectrum in IBD[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1):141-143.
- [11] GECSE K B, BRANDSE J F, VAN WILPE S, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2015, 50(7): 841-847.
- [12] LOPES S, ANDRADE P, AFONSO J, et al. Monitoring Crohn's disease activity: endoscopy, fecal markers and computed tomography enterography[J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2018, 11: 1756284818769075.
- [13] PUOLANNE A M, KOLHO K L, ALFTHAN H, et al. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2017, 62(11): 3123-3130.
- [14] FADEEVA N A, KORNEEVA I A, KNYAZEV O V, et al. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity[J]. Terapevticheskii Arkhiv, 2018, 90(12): 107-111.
- [15] 曾俊祥, 吕婕, 罗婷, 等. 粪便钙卫蛋白检测及其实验影响因素 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(10):756-759.
- ZENG Junxiang, LÜ Jie, LUO Ting, et al. Detection of fecal calprotectin and its experimental influencing factors[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 37(10):756-759.

收稿日期: 2019-12-23 修回日期: 2020-08-16

(上接第 107 页) consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2017, 22(6): 346-360.

- [12] ABNET C C, ZHENG W, YE W, et al. Plasma pepsinogens, antibodies against *Helicobacter pylori*, and risk of gastric cancer in the Shanghai Women's Health Study Cohort [J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 1511-1516.
- [13] YOSHIDA T, KATO J, INOUE I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer[J]. Int J Cancer, 2014, 134(6): 1445-1457.
- [14] TOYOSHIMA O, NISHIZAWA T, SAKITANI K, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer

and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 24(35): 4061-4068.

- [15] CHEN Xianzhe, HUANG Chengzhi, HU Weixian, et al. Gastric cancer screening by combined determination of serum *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen concentrations: ABC method for gastric cancer screening [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(10):1232-1239.
- [16] NDIP R N, MAC KAY W G, FARTHING M J, et al. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 36(5):616-622.

收稿日期: 2020-05-20 修回日期: 2020-08-10