

血清学标志物在监测炎症性肠病活动性中的研究现状*

杨琳¹ 苏莎莎^{2Δ}

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是以胃肠道慢性炎症为特征的疾病,主要包括两种亚型,即克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。内镜检查结合活检是用于 IBD 诊断和疾病管理最有效的方法,但其昂贵且具有侵入性,有肠穿孔和出血的风险。近年来研究人员在不断探索可替代的、非侵入性生物标志物作为监测 IBD 活动性和疾病管理的工具。血清学检测是一种成熟的诊断各种免疫性疾病的工具,其在 IBD 中的应用主要集中在确诊的患者身上,很少有人研究其作为疑似 IBD 患者主要诊断工具的潜力。本文介绍目前在 IBD 实验室检测中具有重要临床意义的非侵入性血清学标志物,这些血清学标志物可用于辅助诊断 IBD 并监测疾病的活动性,有助于临床医生精准把控疾病进展并及时调整治疗方案。

[关键词] 炎症性肠病;克罗恩病;溃疡性结肠炎;血清学标志物

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.16

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Current status of research on serologic markers in monitoring inflammatory bowel disease activity

YANG Lin¹ SU Shasha²

(¹Fourth Clinical College of Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China; ²Department of Spleen and Stomach Diseases, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University)

Corresponding author: SU Shasha, E-mail: 850426418@qq.com

Abstract Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease characterised by chronic inflammation of the gastrointestinal tract and consists of two main subtypes, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Endoscopy combined with biopsy is the most effective method used for the diagnosis and disease management of IBD, but it is expensive and invasive, with the risk of bowel perforation and bleeding, and in recent years researchers have been exploring alternative non-invasive biomarkers as tools for monitoring the activity of IBD and disease management. Serological testing is a well-established tool for the diagnosis of a variety of immunological disorders and its use in IBD has been focused on patients with a confirmed diagnosis, with little research into its potential as a primary diagnostic tool for patients with suspected IBD. This article describes the current non-invasive serological markers of clinical importance in laboratory testing for IBD, which can be used to aid in the diagnosis of IBD and monitor disease activity, helping clinicians to accurately manage disease progression and make timely adjustments to treatment regimens.

Key words inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; serological markers

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性非特异性炎症性疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种类型。CD 病变可累及从口腔到肛门的胃肠道任何部分,并以不连续的模

式扩散^[1]。UC 病变累及结肠或直肠的内层,并以连续的方式扩散^[2]。CD 和 UC 均以黏膜炎症为特征,以缓解期和活动期交替出现。CD 通常涉及狭窄、脓肿和瘘管的形成,其组织学特征包括黏膜下层增厚、裂隙状溃疡、跨壁性炎症和非干酪样肉芽肿。UC 主要表现为黏膜和黏膜下层的浅表性炎症改变,并涉及隐匿性炎症和隐窝脓肿的形成^[1]。IBD 的临床症状包括腹痛、腹泻、恶心、肠道痉挛、肠道出血、体重减轻等,在某些情况下还会发热^[3]。由于这些症状不是 IBD 所特有的,临床诊断过程必

*基金项目:新疆维吾尔自治区面上项目(No: 2022D01C163)

¹新疆医科大学第四临床医学院(乌鲁木齐,830000)

²新疆医科大学附属中医医院脾胃科

^Δ审校者

通信作者:苏莎莎, E-mail: 850426418@qq.com

须结合临床表现、实验室检查、内镜、影像学以及组织学检查,使用血清学标志物和内镜指数进行评估有助于明确诊断、制定合适的治疗方案、监测治疗效果以及预测预后。本文主要阐明在 IBD 中常用的血清学指标,并概述了这些指标对于判断 IBD 活动性的意义,从而优化评估 IBD 疾病活动性的方法,并在计划临床试验时帮助选择和定义适当的指标。

1 经典血清学标志物

1.1 C-反应蛋白

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种五聚体蛋白,由肝细胞产生,于 1930 年在大叶性肺炎患者中首次发现,被认为是急性炎症中存在的最重要的蛋白质之一,能够对手术、炎症和创伤等多种损伤做出反应^[4]。肝细胞内 CRP 的诱导释放主要受 IL-6 在转录水平的调节,IL-1 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可增强其作用^[5]。当 CRP 被释放,它将沉积在受损的组织中并激活补体,促进炎症反应的发生,这一过程加重了组织损伤,并可能导致更严重的疾病^[6]。因此,血液中 CRP 水平已被建议作为几种疾病的生物标志物,并与 IBD 的活动性高度相关。

研究表明,血液中 CRP 的水平取决于炎症、疾病和感染的严重程度,对于同一个人来说,CRP 值在一天的不同时间或一个月的不同日期相对恒定,在急性炎症期间可增加 1 000 倍,并在 8~10 d 内恢复到正常水平^[5]。主要的 CRP 急性期反应包括:细菌和真菌感染、过敏反应、炎症疾病、坏死、创伤或恶性肿瘤等。有学者研究了 IBD 患者血液中 CRP 升高的水平与 IBD 的相关性,在正常肠道条件下,检测到的血清 CRP 浓度为 1~3 mg/L;在轻到中度炎症的患者中,CRP 水平可以在 4~6 h 内上升到 50~100 mg/L^[7]。为了进一步检验 CRP 水平与 IBD 的相关性,Solem 等^[8]对 72 例 CD 和 UC 患者进行了血清学、内镜和组织学检查,结果显示 CD 患者的 CRP 水平升高,其与结肠镜检查中活动性肠易激($OR=3.95\%$, $CI:1\sim18$)以及组织学上疾病的严重程度($OR=10.95\%$, $CI:1\sim104$)有关;而在 UC 患者中,CRP 水平仅与组织学严重程度有关($P=0.029$)。与 UC 相比,CD 患者的血清 IL-6 水平更高,炎症强度更高,这可能是由于 CD 患者肠系膜脂肪细胞产生了 CRP^[9]。Riviere 等^[10]研究发现 CRP>100 mg/L 的 UC 患者存在深度溃疡的阳性预测值达到 100%,潜在的解释因素包括单核细胞产生的炎性细胞因子增加,而深部溃疡患者的黏膜屏障损伤更大,这与细菌肽等管腔内容物的全身转移增加有关^[11]。近年来,有研究比较使用英夫利昔单抗治疗的 IBD 患者的 CRP 水平,发现对英夫利昔单抗治疗有反应的患者 CRP

水平在诱导期内均显著下降,在 UC 中,诱导期的高 CRP 水平与疾病恶化和需要调整治疗相关^[12]。这说明 CRP 是监测 IBD 炎症发作和治疗效果的有效工具,但缺乏特异性,在自身免疫性疾病、感染和恶性肿瘤中也可观察到 CRP 水平升高^[13]。因此,在诊断 IBD 或监测疾病活动性时应结合其他指标共同判断。

1.2 血沉

血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是测量红细胞在重力影响下通过垂直抗凝血液柱的比率,以此提示患者是否存在急性炎症反应及其严重程度的实验室检查^[14]。决定 ESR 的两个主要因素是红细胞聚集程度和红细胞压积,红细胞聚集受血浆中存在的蛋白质的影响^[15]。ESR 还受生理因素的影响,如妊娠、年龄、性别,以及贫血和红细胞增多症患者的红细胞压积水平的变化,外周血中炎症因子的存在会加速红细胞的沉降^[16]。在绝大多数情况下,ESR 与疾病的严重程度呈正比,ESR 越高表明炎症越严重,这种正相关性使得 ESR 可以用来监测由 IBD 引起的炎症活动。有研究评估了 ESR 在监测 IBD 患者活动性方面的使用,并将其与 CRP 进行了比较,发现活动期 IBD 的 ESR 明显高于缓解期患者^[17]。Holtman 等^[18]进行的荟萃分析显示,ESR 诊断 IBD 的敏感性和特异性分别为 66%和 84%。

虽然 CRP 和 ESR 都不具备临床诊断 IBD 金标准的特异性和准确性,但 CRP 相较于 ESR 有一些优势,例如,一项关于 UC 患者 ESR、CRP 与内镜下活动性之间关系的研究结果显示,与 ESR 相比,内镜活动与 CRP 的相关性更大^[19]。除此之外,当疾病活动性发生变化时,CRP 达到峰值的速度比 ESR 快,炎症发作结束后能够在较短的时间内恢复正常,CRP 的异常值范围比 ESR 更广,并且和 ESR 相比 CRP 与年龄没有明显相关性^[20]。尽管 ESR 对 IBD 的诊断不如 CRP 准确,但同时使用 ESR 和 CRP 有助于使炎症过程更容易被追踪以及监测疾病复发,因此,ESR 常常被用作 CRP 的辅助手段。

2 血清学抗体

2.1 抗中性粒细胞胞浆抗体和抗真菌酿酒酵母抗体

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)和抗真菌酿酒酵母抗体(antisaccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)是最早用于诊断 IBD 的抗体,具有高度特异性,但其敏感性较低,不适合用于 IBD 的筛查^[21]。ANCA 是一类针对髓系细胞(中性粒细胞和单核细胞)的溶酶体成分和初级颗粒具有不同特征的抗体,这类抗体首先在 Wegener 肉芽肿病患者的血清中发

现^[22]。随后,研究人员在研究该抗体与多种疾病的关系方面取得了显著进展,包括IBD^[23]。在We-gener肉芽肿病中检测到的抗体是针对中性粒细胞浆颗粒的,被命名为c-ANCA^[22]。而在UC中发现的抗体是针对中性粒细胞细胞核周围的抗原,被称为p-ANCA^[24]。有研究发现p-ANCA检测UC的敏感性为64%,特异性为100%,阴性预测值为84.2%,与UC具有显著相关性^[25]。C-ANCA的抗原主要是丝氨酸蛋白酶-3,而p-ANCA的主要抗原是髓过氧化物酶、乳铁蛋白、弹性蛋白酶、溶菌酶和组织蛋白酶-G^[26]。P-ANCA是由存在于肠黏膜中的B淋巴细胞产生的,因此代表了肠黏膜对肠道中的一种局部抗原的免疫反应,这种抗原是细菌的“自身抗原”或“非自身抗原”。这些抗体的病因和致病性尚不清楚,但这类抗体通常在体内发生中性粒细胞破坏时产生,继而导致血管损伤^[27]。在结构上,UC中的ANCA抗体与CD中产生的抗体相似,20%~85%的UC患者和2%~28%的CD患者存在ANCA^[28]。P-ANCA的靶抗原是附着在细胞核上的组蛋白H1蛋白,这一发现解释了为什么p-ANCA在细胞核周围,而其他靶抗原存在于寄居结肠的细菌和肥大细胞的细胞质中。P-ANCA与细菌抗原发生交叉反应,这一现象证明了IBD肠道免疫反应失调与患者肠道细菌有关的假说^[27]。

ASCA是针对甘露聚糖和其他酵母细胞壁成分而产生的,这类抗体与位于布鲁氏酵母菌细胞壁中的蛋白多糖(特别是磷酸多糖甘露聚糖)结合,在分枝杆菌和其他微生物中也可以看到类似的抗原。这类抗体对CD特异性较高,因为其在未患IBD的人中很少表达,并且不会因药物治疗而改变^[29]。值得注意的是,IBD患者没有增加其他抗真菌抗体的水平,如白色念珠菌,或针对食物中存在的抗原的抗体,如醇溶蛋白、卵清蛋白和 β -乳球蛋白。此外,由于自身抗原不对ASCA起反应,这些抗体不计入自身抗体组^[30]。

ASCA在CD中最为常见,据统计,39%~76%的CD患者存在ASCA,UC患者最高可达15%,健康对照组为5%^[31]。根据免疫球蛋白进行分型,ASCA包括IgA型和IgG型两种亚型,这两种抗体阳性的患者被称为“双阳性ASCA”^[32]。CD组ASCA[IgA和(或)IgG]升高的发生率(59%)高于UC组(14%),而p-ANCA在UC组(48%)高于CD组(12%)^[33],因此,ASCA与CD更相关,而p-ANCA与UC更相关。此外,ASCA双阳性患者的手术必要性显著高于ANCA/ASCA阴性患者,每个患者通常要接受多次手术^[34]。与青春期后发病的ASCA阴性患者相比,ASCA阳性患者发病年龄更小^[35]。有研究分析评估了ASCA和p-ANCA在IBD中的可用性或效用性,ASCA(+)/p-AN-

CA(-)在小儿CD中的敏感性和特异性较高(分别为70%和93%)^[36]。综上所述,ANCA和ASCA两种抗体在IBD的诊治过程中极具临床意义。

2.2 抗细胞外膜孔道蛋白C抗体

在对结肠细菌的研究中,利用重构的p-ANCA在大肠杆菌细胞壁的外层发现了一种被称为抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(outer membrane protein C, OMPC)的孔蛋白^[37]。抗OMPC抗体在CD中的发生率为24%~55%,在UC中为2%~24%。抗OMPC抗体对CD的敏感性为20%~50%,特异性为81%~88%,此外,抗OMPC抗体在ASCA阴性患者中的阳性率为5%~15%。因此,抗OMPC抗体可用于诊断ASCA阴性的CD患者^[38]。然而,抗OMPC的临床应用仍在研究中,还需要进一步的研究来证实先前的发现。既往研究结果表明,具有3种抗体阳性(ANCA、抗OMPC、抗I2)的患者发生穿孔的风险更大^[39]。此外,还研究了CD患者中抗OMPC与手术风险相关表型指标的关系和相关性,并已确定抗OMPC的存在与再次手术的风险和既往药物治疗失败相关^[40]。因此,抗OMPC可作为诊断IBD、评估疾病严重程度和预后的实用生物标志物。

2.3 针对具有相同核苷酸序列的细菌单位的抗体

针对具有相同核苷酸序列的细菌单位的抗体(I2抗体)是与细菌载体因子家族同源的细菌单位,已经在活动期CD患者的固有层单核细胞中被证实^[41]。在大约54%的CD患者、10%的UC患者和4%的健康对照组血清中发现了I2抗体,这表明含有该DNA片段的细菌具有免疫原性和潜在的致病性^[42]。由于I2抗体的阳性往往与ASCA阳性有关,所以它们具有相似的临床表现^[39]。I2抗体的存在提示了对粪便转移的临床反应,代表了一种限制疾病的表型和更长的疾病周期,以及疾病快速进展和早期手术的必要性^[43]。

2.4 抗Fla-X和A4-Fla2鞭毛蛋白抗体

A4-Fla2和Fla-X是XIVa梭状芽胞杆菌鞭毛蛋白的亚基蛋白,近年来在CD患者中发现了这些鞭毛抗体。在一项与252例CD患者相关的研究中,59%的人抗A4-Fla2抗体阳性,57%的人抗Fla-X鞭毛蛋白抗体阳性^[44]。另一项研究结果表明,CD患者中抗A4-Fla2和Fla-X抗体的敏感性为44.4%,UC患者中分别为15.9%和16.5%^[45]。综合其他相关研究,笔者得出结论,针对Fla-X抗原的抗体和所有抗菌抗体的存在增加了CD复发的可能性,术前的血清学检查可以帮助识别复发的高危患者。关于抗A4-Fla2抗体与CD患者手术风险相关表型指标的依赖性和相关性,已有研究发现,抗A4-Fla2抗体阳性与手术中的梗阻症状有关,且该抗体的存在可提示患者再次手术的需求减

少^[40]。抗 A4-Fla2 和抗 Fla-X 抗体可用于诊断 CD,据报道这些抗体在 6% 的 UC 患者中呈阳性,而在 CD 患者中为 50%~60%^[44]。抗菌抗体在 IBD 患者、免疫功能低下患者和胃肠道感染患者中的表达尚未得到充分评估^[46]。

3 细胞因子

3.1 NO

NO 是存在于哺乳动物细胞中的一种稳定的轻度活性自由基和气体信号分子,在调节各种生理和病理反应中起着至关重要的作用,其中包括血管稳态、中枢神经系统和周围神经的神经传递,以及止血和宿主防御^[47]。根据化学环境和 NO 含量的不同,NO 对身体有不同的影响,有时会导致截然不同的结果。在低水平的 NO 和过渡金属相互作用的结果下,NO 的信号传递和保护作用会进一步发展,从而有能力终止造成伤害的自由基途径。相反,在较高水平的 NO 下,这种递质具有细胞毒作用,这对巨噬细胞的杀微生物活性很重要,但会进一步损害或损伤炎症区域的组织^[47]。NO 的合成是通过一氧化氮合酶(NOS)氧化 L-精氨酸来完成的,NOS 有 3 种亚型:神经型,表达于大脑和周围神经系统;内皮型,表达于内皮细胞;诱导型,表达于微生物产物,如 IL-1 或 TNF- α ^[48],诱导型 NOS 的活性在活动性 UC 中也得到了证实^[49]。

NO 作为 IBD 炎症过程中递质的可能性引起了学者们的广泛关注,已发现 IBD 的几种临床表现与 NO 直接或间接对应,如血管扩张和血管通透性增加^[50]。一项研究探讨了血清 NO 作为诊断 UC 和 CD 的生物标志物的潜力,结果显示,UC 患者、CD 患者和健康对照组血清 NO 水平差异有统计学意义;UC 组、CD 组和健康对照组的 NO 中位数分别为 15.3、14.5 和 13.3 $\mu\text{mol/L}$,以 17.4 $\mu\text{mol/L}$ 为界值,NO 区分 UC 活动期和非活动期的敏感性和特异性均为 100%;以 14 $\mu\text{mol/L}$ 为界值,NO 区分 CD 活动期和非活动期的敏感性和特异性分别为 88% 和 69%,提示血清 NO 可作为 IBD 的潜在生物标志物^[51]。

3.2 TNF- α

TNF- α 于 20 世纪 70 年代首次被发现,是一种具有显著杀伤肿瘤细胞活性的可溶性细胞因子,并在免疫系统激活时被释放^[52]。TNF- α 主要由激活的巨噬细胞和淋巴细胞表达,有跨膜型和可溶性两种形式。跨膜型被 TNF- α 转换酶加工成可溶性的 TNF- α ,后者被裂解并可与组织上存在的受体结合^[53]。上述两种形式对于促炎活性都很重要,并且在慢性炎症性疾病的发病机制中起着至关重要的作用。TNF- α 在人体内可发挥多种治疗作用,包括免疫刺激、抗感染、抗肿瘤和调节睡眠^[54]。然而,该蛋白的主要作用是通过激活中性粒细胞、血

小板、巨噬细胞和自然杀伤细胞来介导对感染的抵抗。此外,过量的 TNF- α 会导致宿主中毒,因为这种蛋白会导致体内细胞坏死和凋亡。TNF- α 的三聚体构象对于跨越能量屏障与其受体形成稳定的复合体并诱导细胞表面的信号转导是很重要的^[54],当三聚体蛋白与细胞膜上的高亲和力受体 TNF-R1 和 TNF-R2 结合并形成簇时,根据不同细胞膜的类型,它将参与多种生理和病理反应^[53]。

在结肠炎患者的胃肠道中可发现 TNF- α 水平升高,并在黏膜炎症中起主要作用^[55]。有研究用 ELISA 法比较了 IBD 患者和健康对照组血清中 TNF- α 浓度水平的差异;UC、CD 患者和健康对照组的血清 TNF- α 水平分别为 29.3、29.5 和 28.9 pg/mL ,在疾病活动性方面,IBD 患者和健康对照组之间的浓度差异无统计学意义,这可能是由于检测方法或测量血清 TNF- α 浓度变化存在困难^[56]。Komatsu 等^[57]的另一项研究使用高灵敏的 ELISA 法检测 TNF- α 浓度,结果提示 IBD 患者和健康对照组之间的浓度差异有统计学意义,UC、CD 和健康对照组的 TNF- α 浓度中位数分别为 7.6、12.7 和 0.02 pg/mL 。这是首次揭示 IBD 患者的 TNF- α 浓度显著高于健康人的研究,可能是由于 PCR 检测的敏感性更高所致。已有多种抗 TNF 药物被用于对抗 IBD,且已被证明是一种有效的治疗方法。胡兴萍等^[58]发现在使用英夫利昔单抗后 TNF- α 等炎症因子的水平均有明显下降。IBD 患者肠黏膜中的 TNF- α 仍需进一步探索,但应被视为潜在的生物标志物,因为其与体内的炎症密切相关。

3.3 IL-10

IL-10 于 1989 年首次被鉴定为由小鼠 T 淋巴细胞亚群 T-Helper-2 细胞产生的一种细胞因子合成抑制物,它是一种 18.5 kDa 的细胞因子,具有广泛的免疫调节活性^[59]。IL-10 是一种二聚体,每个单体由 6 个螺旋组成,每个 IL-10 分子可以与两个 IL-10 受体分子结合^[60]。IL-10 是一种免疫调节细胞因子,能够抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-12 等促炎细胞因子的产生,同时也是 B 细胞、胸腺细胞和肥大细胞的生长和分化因子,在预防炎症和自身免疫病方面发挥着重要作用^[61]。IL-10 主要由单核细胞分泌,释放到血清和粪便中,是与 UC 相关的抗炎细胞因子之一^[61]。研究表明,IL-10 分泌不足的小鼠会患上慢性结肠炎和黏膜增生,进一步观察到 IL-10 可以减轻动物和体外模型的炎症,这表明它在减轻 Th1 介导的黏膜炎症方面发挥了作用^[62]。在活动期的 UC 和 CD 中也发现了 IL-10 表达缺失^[63]。有研究发现 UC 患者的 IL-10 水平显著高于健康对照组,与中度和重度 UC 患者相比,缓解期患者和健康对照组的 IL-10 水平更

高^[64]。有研究也观察到,与 UC 患者相比,缓解期患者的肠黏膜 IL-10 mRNA 水平增加,该研究也论证了 IL-10 水平与疾病活动性相关^[65]。以上研究均提示 IL-10 可作为 IBD 的有效生物标志物。

3.4 可溶性致癌抑制因子 2

可溶性致癌抑制因子 2(suppression of tumorigenicity 2, ST2)属于 IL-1 受体家族,主要在心脏成纤维细胞和心肌细胞中表达,以响应损伤或应激^[66]。ST2 的非心肌来源是已知的,并且与炎症和免疫过程有关^[67]。ST2 是 IL-33 的受体,IL-33 是一种响应组织或细胞损伤而分泌的细胞因子^[68]。由于 ST2 在炎症黏膜中的高表达,IL-33 和 ST2 在 IBD 的发病机制和慢性炎症过程中的作用引起了人们的关注,ST2 的过度表达已经被证实与 UC 呈正相关。有研究选取了 143 例 IBD 患者,其中 83 例 UC 患者、60 例 CD 患者以及 50 例健康对照者,用 ELISA 法检测血清 ST2 水平,用 CDAI 和临床结肠炎活动指数评估内镜下疾病活动性;发现 UC、CD 患者和健康对照组血清 ST2 浓度的中位数分别为 54、64 和 31 pg/mL,UC 和 CD 患者的血清 ST2 水平与内镜活动呈正相关^[69]。另一项研究使用 ELISA 法评估 UC 患者在抗炎药物或免疫调节剂治疗后 ST2 水平的变化,其中 18 例患者对所给予的治疗呈阳性反应,而 6 例患者无应答,阳性应答者的 ST2 浓度中位数由基线的 174 pg/mL 降至 87 pg/mL,无应答者的 ST2 水平从 336 pg/mL 上升至 385 pg/mL;结果提示,治疗有效的 UC 患者血清 ST2 水平呈正相关^[70]。这些研究结果表明,血清 ST2 是衡量 IBD 患者临床病程的有用生物标志物。

4 蛋白质

4.1 富含亮氨酸的 α -2 糖蛋白

富含亮氨酸的 α -2 糖蛋白(leucine rich α -2 glycoproteins, LRG)是一种 50 kD 的蛋白质,由肝细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和肠上皮细胞分泌^[71]。近年来,它已经成为 IBD 和类风湿性关节炎的新型血清学生物标志物^[71]。研究发现,LRG 水平在活动期 UC 患者中升高,并随着疾病活动性的降低而降低^[72]。有研究证明了 LRG 作为生物标志物的有效性,在 PLANET 研究分析中报告了使用阿达木单抗后,随着内镜检查和临床改善,LRG 值不断下降^[73]。值得注意的是,在活动期 UC 和 CD 患者中,LRG 水平升高与临床和内镜评分的相关性优于 CRP^[72],在内镜下患有活动性疾病的 UC 患者中,45% CRP 结果为阴性的患者显示 LRG 结果阳性,故 LRG 可用作 CRP 的替代生物标志物,用于评估 UC 患者的疾病活动度^[74]。LRG 还被发现可以预测 CRP 水平正常的 UC 和 CD 患者的黏膜愈合^[75]以及结合 LRG 的两个临界

值可以更有效地确定是否存在小肠炎症^[76]。

4.2 TNF- α 诱导蛋白 6

TNF- α 诱导蛋白 6(TNF- α inducing protein 6, TNFAIP6)又称 TsG-6,是一种在各种细胞类型的炎症过程中分泌的蛋白质^[77]。它是一个 35 kDa 的糖蛋白,其 N 端序列与透明质酸结合蛋白中的保守序列 Link 模块同源,而 C 端的一半与 Cub 结构域、补体成分 C1 s/C1r 链、uEGF 和 BMP-1 具有同源性,BMP-1 是一种参与海胆胚胎发育的蛋白质^[77]。已有研究表明,TNFAIP6 在细胞外基质的形成及发育特性中起着至关重要的作用^[78]。在未受刺激的细胞或组织中很少发现这种蛋白质,但 TNFAIP6 在促炎细胞因子 TNF 和 IL-1 存在的情况下会迅速失调^[77]。TNFAIP6 已被证明可以减少急性炎症期间中性粒细胞的浸润,并降低炎症调节剂的水平,这种抗炎作用可归因于蛋白质 Link 模块^[77]。在 IBD 患者的黏膜样本中检测到高水平的 TNFAIP6,特别是在黏膜平滑肌细胞中^[77]。Yu 等^[79]的研究是首次完成评估 TNFAIP6 作为诊断 IBD 的潜在生物标志物的实验。用 ELISA 法检测 UC、CD 患者和正常对照组血清中 TNFAIP6 的浓度分别为 5.8、5.4 和 2.4 ng/mL。该研究表明,炎性细胞因子 TNFAIP6 的水平与其他炎性标志物如 ESR、CRP 及 TNF- α 显著相关。CD 患者采用 CDAI,UC 患者采用 Mayo 评分,检测血清中 TNFAIP6 和 CRP 水平与 IBD 疾病活动性的关系。CDAI 的相关系数(r)与 TNFAIP6 和 CRP 的值分别为 0.378 和 0.390;UC 的 Mayo 评分中,TNFAIP6 的血清相关系数高于 CRP,分别为 0.65 和 0.51。虽然 CRP 具有更高的准确性,但 TNFAIP6 仍被证明可用于监测 IBD 的疾病活动性,作为诊断 IBD 的生物标志物值得进一步研究。

5 结束语

前文中所述的大多数血清学标志物囿于检测技术要求、费用昂贵等因素尚未在国内医院普及,且单一的血清学标志物相比于联合检测特异性较低。随着控制炎症途径的复杂机制不断明确,更具特异性和敏感性的生物标志物将会出现,今后通过大量研究和推广可提高血清学标志物在监测 IBD 活动性方面的价值。对于临床医生来说,重要的是了解每个指标和生物标志物的特征,以便于在临床工作或临床试验中选择和使用与其治疗目标匹配的指标和生物标志物。因此,未来的研究趋势及重点应主要集中在通过前瞻性队列研究探索血清学标志物与药物疗效的相关性方面,从而为 IBD 的诊治提供指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease

- Presentation and Diagnosis[J]. Surg Clin North Am, 2019,99(6):1051-1062.
- [2] Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020,49(4):655-669.
- [3] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults [J]. Am J Gastroenterol, 2019,114(3):384-413.
- [4] Tillett WS, Francis T. Serological Reactions In Pneumonia With A Non-Protein Somatic Fraction Of Pneumococcus[J]. J Exp Med, 1930,52(4):561-571.
- [5] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection[J]. Front Immunol, 2018,9:754.
- [6] Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023:1-4.
- [7] Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine[J]. WMJ, 2016, 115(6):317-321.
- [8] Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2005, 11(8): 707-712.
- [9] Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease [J]. Gut, 2012,61(1):78-85.
- [10] Riviere P, Le Chevallier A, Rullier A, et al. Deep ulcers are associated with increased C-reactive protein in active ulcerative colitis[J]. Dig Liver Dis, 2023,55(9): 1194-1200.
- [11] Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gut, 1994,35(1):77-83.
- [12] Engstrom J, Lonnkvist M, Befrits R, et al. Comparison of fecal calprotectin and serum C-reactive protein in early prediction of outcome to infliximab induction therapy[J]. Scand J Gastroenterol, 2019,54(9):1081-1088.
- [13] Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, et al. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights[J]. Front Immunol, 2020,11:595835.
- [14] Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023:1-10.
- [15] Dai C, Jiang M, Sun MJ, et al. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2020,54(6):545-553.
- [16] Lopic I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation[J]. Am J Clin Pathol, 2020, 153(1): 14-29.
- [17] 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.
- [18] Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, et al. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): 2015-2126.
- [19] Takaki Y, Mizuochi T, Eda K, et al. Laboratory values in Japanese children with newly diagnosed inflammatory bowel disease[J]. Pediatr Int, 2019, 61(7): 720-725.
- [20] Sherkatolabbasieh H, Firouzi M, Shafizadeh S. Evaluation of platelet count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in paediatric patients with inflammatory and infectious disease[J]. New Microbes New Infect, 2020,37:100725.
- [21] Imakiire S, Takedatsu H, Mitsuyama K, et al. Role of Serum Proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in the Diagnosis, Evaluation of Disease Severity, and Clinical Course of Ulcerative Colitis[J]. Gut Liver, 2022,16(1):92-100.
- [22] Savige JA, Chang L, Smith CL, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in myelodysplasia and other haematological disorders[J]. Aust N Z J Med, 1994,24(3):282-287.
- [23] Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2021,20(2):102743.
- [24] Billing P, Tahir S, Calfin B, et al. Nuclear localization of the antigen detected by ulcerative colitis-associated perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies[J]. Am J Pathol, 1995,147(4):979-987.
- [25] Rodrigues M, Bueno C, Lomazi EA, et al. Classical serological markers in pediatric inflammatory bowel disease in Brazil[J]. Arq Gastroenterol, 2021,58(4): 495-503.
- [26] 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[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(4): 829-837.
- [27] Lamprecht P, Kerstein A, Klapa S, et al. Pathogenetic and Clinical Aspects of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitides[J]. Front Immunol, 2018,9:680.
- [28] Xu Y, Xu F, Li W, et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2020,55(7):806-813.

- [29] Pang Y, Ruan H, Wu D, et al. Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16: 37.
- [30] Aleksandrova EN, Novikov AA, Lukina GV, et al. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases[J]. *Ter Arkh*, 2021, 93(2): 228-235.
- [31] Reumaux D, Sendid B, Poulain D, et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17(1): 19-35.
- [32] Forcione DG, Rosen MJ, Kisiel JB, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease[J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1117-1122.
- [33] Halme L, Turunen U, Helio T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(6): 692-698.
- [34] Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics[J]. *Gut*, 2000, 47(4): 487-496.
- [35] Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role [J]. *Gut*, 1998, 42(6): 788-791.
- [36] Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Digestion*, 2023, 104(1): 30-41.
- [37] Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013, 23(1): 28-42.
- [38] Ahmed Z, Lysek M, Zhang N, et al. Association Between Serological Markers and Crohn's Disease Activity[J]. *J Clin Med Res*, 2020, 12(1): 6-12.
- [39] Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(7): 1340-1355.
- [40] Hamilton AL, Kamm MA, De Cruz P, et al. Serologic antibodies in relation to outcome in postoperative Crohn's disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(6): 1195-1203.
- [41] Jiang M, Zeng Z, Chen K, et al. Enterogenous Microbiotic Markers in the Differential Diagnosis of Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 820891.
- [42] Scales BS, Dickson RP, Lipuma JJ, et al. Microbiology, genomics, and clinical significance of the *Pseudomonas fluorescens* species complex, an unappreciated colonizer of humans[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(4): 927-948.
- [43] Kristensen VA, Cvancarova M, Hoivik ML, et al. Serological antibodies and surgery in a population-based inception cohort of Crohn's disease patients-the IBSEN study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(4): 436-441.
- [44] Schoepfer AM, Schaffer T, Mueller S, et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss Cohort[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(9): 1358-1367.
- [45] Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(6): 1139-1148.
- [46] Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances[J]. *Transl Res*, 2012, 159(4): 313-325.
- [47] Calcerrada P, Peluffo G, Radi R. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(35): 3905-3932.
- [48] Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, et al. Nitric oxide production and signaling in inflammation[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(4): 471-479.
- [49] Rana T. Influence and Implications of the Molecular Paradigm of Nitric Oxide Underlying Inflammatory Reactions of the Gastrointestinal Tract of Dog: A Major Hallmark of Inflammatory Bowel Disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(8): 1280-1288.
- [50] Rana T. Unravelling of nitric oxide signalling: A potential biomarker with multifaceted complex mechanism associated with canine inflammatory bowel disease (IBD)[J]. *Anaerobe*, 2020, 66: 102288.
- [51] Avdagic N, Zacicragic A, Babic N, et al. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(1): 5-9.
- [52] Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(1): 45-65.
- [53] Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1215-1228.
- [54] Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) [J]. *Microsc Res Tech*, 2000, 50(3): 184-195.
- [55] Cui G, Fan Q, Li Z, et al. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers[J]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103329.
- [56] Avdagic N, Babic N, Seremet M, et al. Tumor necrosis factor- α serum level in assessment of disease ac-

- tivity in inflammatory bowel diseases[J]. Med Glas (Zenica), 2013, 10(2): 211-216.
- [57] Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, et al. Tumor necrosis factor- α in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR[J]. Clin Chem, 2001, 47(7): 1297-1301.
- [58] 胡兴萍, 廖述利, 詹雅珍. 炎症性肠病患者应用英夫利西单抗干预对肠道菌群平衡及炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(5): 313-316.
- [59] Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones[J]. J Exp Med, 1989, 170(6): 2081-2095.
- [60] Walter MR. The molecular basis of IL-10 function: from receptor structure to the onset of signaling[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2014, 380: 191-212.
- [61] Saha P, Golonka RM, Abokor AA, et al. IL-10 Receptor Neutralization-Induced Colitis in Mice: A Comprehensive Guide[J]. Curr Protoc, 2021, 1(8): e227.
- [62] Rasquinha MT, Sur M, Lasrado N, et al. IL-10 as a Th2 Cytokine: Differences Between Mice and Humans[J]. J Immunol, 2021, 207(9): 2205-2215.
- [63] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190418.
- [64] Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, et al. Role of Serum Interleukin-6, Interleukin-1 β and Interleukin-10 in Assessment of Disease Activity and Nutritional Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease[J]. J Clin Med, 2023, 12(18): 5956.
- [65] Melgar S, Yeung MM, Bas A, et al. Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis[J]. Clin Exp Immunol, 2003, 134(1): 127-137.
- [66] Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. Clinical value of soluble ST2 in cardiology[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(10): 1205-1210.
- [67] Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(2): 145-152.
- [68] Aggeletopoulou I, Tsounis EP, Triantos C. Molecular Mechanisms Underlying IL-33-Mediated Inflammation in Inflammatory Bowel Disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 623.
- [69] Boga S, Alkim H, Koksar AR, et al. Serum ST2 in inflammatory bowel disease: a potential biomarker for disease activity[J]. J Invest Med, 2016, 64(5): 1016-1024.
- [70] Diaz-Jiménez D, De la Fuente M, Dubois-Camacho K, et al. Soluble ST2 is a sensitive clinical marker of ulcerative colitis evolution[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 103.
- [71] Naka T, Fujimoto M. LRG is a novel inflammatory marker clinically useful for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease[J]. Immunol Med, 2018, 41(2): 62-67.
- [72] Kawamura T, Yamamura T, Nakamura M, et al. Accuracy of Serum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein in Evaluating Endoscopic Disease Activity in Crohn's Disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(2): 245-253.
- [73] Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab; PLANET study[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(6): 560-569.
- [74] Shimoyama T, Yamamoto T, Yoshiyama S, et al. Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein Is a Reliable Serum Biomarker for Evaluating Clinical and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(9): 1399-1408.
- [75] Yasutomi E, Inokuchi T, Hiraoka S, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of mucosal healing in inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11086.
- [76] Asonuma K, Kobayashi T, Kikkawa N, et al. Optimal Use of Serum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Biomarker for Small Bowel Lesions of Crohn's Disease[J]. Inflamm Intest Dis, 2023, 8(1): 13-22.
- [77] Day AJ, Milner CM. TSG-6: A multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties[J]. Matrix Biol, 2019, 78-79: 60-83.
- [78] Bardos T, Kamath RV, Mikecz K, et al. Anti-inflammatory and chondroprotective effect of TSG-6 (tumor necrosis factor- α -stimulated gene-6) in murine models of experimental arthritis[J]. Am J Pathol, 2001, 159(5): 1711-1721.
- [79] Yu Q, Zhang S, Wang H, et al. TNFAIP6 is a potential biomarker of disease activity in inflammatory bowel disease[J]. Biomark Med, 2016, 10(5): 473-483.

(收稿日期: 2023-10-14)