

炎症标志物对溃疡性结肠炎临床价值比较

韩娟¹ 华文龙²

[摘要] **目的:**比较炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)对溃疡性结肠炎(UC)临床应用价值。**方法:**回顾性分析 UC 患者 74 例(UC 组)和健康体检人群 32 例(对照组),收集 UC 患者 CRP、SAA、PCT、肠道内镜检测结果、Mayo 评分,通过 ROC 曲线分析 CRP、SAA、PCT 对 UC 价值并确定最佳截断值,根据截断值将炎症指标分层,通过单因素分析、二元 Logistic 回归分析确定炎症指标是否为 UC 影响因素,相关性分析评价炎症指标与 Baron 内镜分级、Mayo 评分的关系,并对比不同疾病严重程度 UC 患者炎症指标的差异。**结果:**CRP、SAA、PCT 对 UC 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.711、0.813、0.636,最佳截断值分别为 12.58 mg/L、16.21 mg/L、0.71 ng/mL, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$, (均 $P < 0.05$), CRP、PCT 均 UC 的影响因素(均 $P < 0.05$), PCT 不是 UC 的影响因素($P > 0.05$), CRP、SAA、PCT 与 Baron 内镜分级相关系数(r)分别为 0.458、0.513、0.329, 均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$, SAA、CRP 阳性率在 Baron 内镜分级的上升趋势有统计学意义(均 $P < 0.05$), CRP、SAA、PCT 与 UC 患者 Mayo 评分 r 值分别为 0.384、0.417、0.251, 均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$, UC 缓解期 CRP、PCT、SAA 低于活动期,轻度活动期、中度活动期、重度活动期 CRP、SAA 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论:**CRP、SAA、PCT 对 UC 有一定临床价值, SAA 反映 UC 肠道黏膜愈合、疾病严重程度和活动性价值均优于 CRP、PCT。

[关键词] 溃疡性结肠炎; C 反应蛋白; 血清淀粉样蛋白 A; 降钙素原

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.06.003

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Comparison of clinical value of infectious markers in ulcerative colitis

HAN Juan¹ HUA Wenlong²

(¹Department of Laboratory Medicine, Suzhou Medical District, 904 Hospital of Joint Logistics Support Force, Suzhou, 215000, China; ²Department of Internal Medicine of Suzhou Canglang Hospital)

Abstract Objective: To compare the value of C-reactive protein(CRP), serum amyloid A(SAA) and procalcitonin(PCT) in ulcerative colitis(UC). **Methods:** A retrospective analysis of 74 UC patients who came to our hospital for diagnosis and treatment and 32 healthy physical examination people was conducted, CRP, SAA, PCT, Intestinal endoscopy test results, Mayo score of UC patients were collected, ROC curve was used to analyze the value of CRP, SAA and PCT in UC and determine the best cut-off value. The inflammatory indicators were stratified according to the cutoff value. Whether the inflammatory indicator is an influencing factor of UC was determined by univariate analysis and binary logistic regression analysis. The relationship between inflammatory indicators, Baron endoscopic grading and Mayo score was evaluated by correlation analysis, and the differences in inflammatory indicators of UC patients with different disease severity were compared. **Results:** The AUC areas of CRP, SAA, and PCT for the diagnosis of UC were 0.711, 0.813 and 0.636, respectively, and the best cut-off values were 12.58 mg/L, 16.21 mg/L and 0.71 ng/mL, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$ (both $P < 0.05$), CRP and SAA were both influencing factors of UC (both $P < 0.05$), and PCT was not an influencing factor of UC ($P > 0.05$). The correlation coefficients(r) of CRP, SAA and PCT to Baron endoscopic grading were 0.458, 0.513 and 0.329 respectively, all $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$, the upward trend of the positive rate of SAA and CRP in the Baron endoscopic grading was statistically significant(all $P < 0.05$). CRP, SAA and PCT to the Mayo score r values of UC patients were 0.384, 0.417 and 0.251 respectively, all $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$. CRP, PCT, SAA in the remission period of UC were lower than those in the active period, there were statistically significant differences in CRP and SAA in light activity period, mild activity, and heavy activity period(all $P < 0.05$). **Conclusion:** CRP, SAA and PCT may have certain clinical value for UC, SAA is superior to CRP and PCT in intestinal mucosal healing, disease severity and activity of UC.

Key words ulcerative colitis; C-reactive protein; serum amyloid A; procalcitonin

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种

病因尚不明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病,病程漫长,反复发作^[1]。其临床表现缺乏特异性,需对临床表现、肠道内窥镜检查结果、组织病理学检查结果综合分析^[2]。判断患者是否有黏膜

¹ 联勤保障部队第 904 医院苏州医疗区检验科(江苏苏州, 215000)

² 苏州沧浪医院内科

愈合必须通过肠道内镜检测,而肠道内镜属于侵入性检测,尤其对于反复发作 UC,患者依从性较低,而准确诊断、评估 UC 疾病情况,是临床判定治疗效果和调整治疗方案的重要依据。以往研究表明^[3],UC 患者血清有多种炎性因子水平明显上升,C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)对 UC 病情评估有重要临床意义^[4],但 CRP 检测结果常与内镜、组织学表现不一致,有明显的弊端,且未见血清淀粉样蛋白 A(SAA)对 UC 临床研究价值的报道。本研究分析和比较了 CRP、SAA、PCT 在 UC 活动性评价、肠道黏膜愈合评估中的价值,研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2018 年 10 月—2020 年 5 月在我院就诊治疗的 UC 患者 74 例,其中男 39 例,女 35 例;年龄(41.27±5.27)岁。纳入标准:所有患者均符合《2018 年北京炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[5]相关诊断标准;入院前未接受过免疫制剂、激素治疗;患者均签署知情同意书。排除标准:严重肝肾等脏器疾病;有炎症性肠病家族史;感染性疾病;其他肠道炎症疾病;恶性肿瘤疾病;免疫系统疾病;未进行消化道内镜检测;未检测 CRP、SAA、PCT 等炎症项目的患者。根据 Baron 内镜分级法^[6],其中 0 级 16 例,1 级 22 例,2 级 22 例,3 级 14 例;根据 Mayo 评分^[6]对 UC 活动性进行评价,评分≤2 分缓解期有 23 例,3~5 分轻度活动期有 21 例,6~10 分中度活动期有 18 例,11~12 分重度活动期有 12 例。另选取健康体检者 32 例,其中男 17 例,女 15 例;年龄(39.26±4.79)岁。2 组性别构成、年龄差异均无统计学意义($\chi^2=0.002, t=1.851$,均 $P>0.05$),检测所有研究对象 CRP、SAA、PCT。

1.2 试剂与仪器

试剂:CRP、SAA、PCT 检测试剂由万孚生物技术有限公司提供。仪器:CRP、SAA、PCT 检测由万孚飞测 FS-301 干式荧光免疫分析仪完成。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 抽取患者静脉血 4 mL,3000 r/min,离心 5 min,取血清,按操作规程进行相关项目检测,所有项目检测前均严格做好相关质量控制。

1.3.2 判断标准 当血清 CRP>10 mg/L、SAA>10 mg/L、PCT>0.5 ng/mL 即判断该项目检测结果为阳性,低于此判断标准为阴性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件建立数据库进行统计分析,计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间的比较采用独立样本 t 检验,多组样本间的比较采用方差分析,通过 ROC 及曲线下面积(AUC)评价炎症指标的检

测对 UC 价值。根据约登指数(约登指数=敏感度+特异性-1)最大时各检测指标数值作为最佳临界值,两样本间率的比较采用四格表 χ^2 检验,通过二元 Logistic 回归分析判断炎症指标对 UC 的影响,两连续变量间相关性分析采用 Pearson 相关分析,连续变量和等级变量间相关性分析采用 Spearman 相关性分析,采用趋势 χ^2 检验分析炎症指标与内镜分级趋势, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRP、PCT、SAA 对 UC 的 ROC 曲线分析

利用 CRP、SAA、PCT 对 UC 进行 ROC 曲线分析并计算 AUC 面积,CRP 的 AUC 为 0.711(95%CI 0.611~0.812),截断取值为 12.58 时,Youden 指数最高,敏感度为 58.10%,特异性为 81.20%;SAA 的 AUC 为 0.813(95%CI 0.730~0.897),截断取值为 16.21 时,Youden 指数最高,敏感度为 70.30%,特异性为 81.20%;PCT 的 AUC 为 0.636(95%CI 0.526~0.746),截断值为 0.71 时,Youden 指数最高,敏感度为 56.80%,特异性为 71.90%, $AUC_{SAA}>AUC_{CRP}>AUC_{PCT}$,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), $AUC_{CRP}>AUC_{PCT}$,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1、表 1。

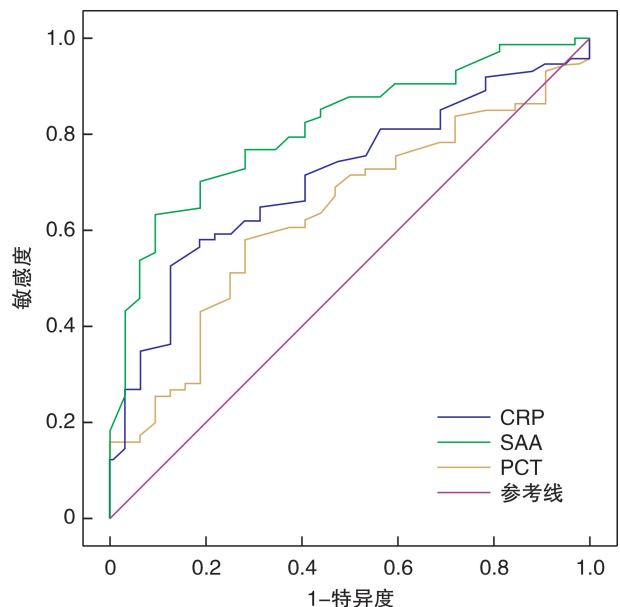


图 1 CRP、PCT、SAA 对 UC 的 ROC 曲线分析

表 1 CRP、PCT、SAA 对 UC 的评估价值

检测项目	敏感度 / %	特异性 / %	截断值	AUC(95%CI)
CRP	58.10	81.20	12.58 mg/L	0.711(0.611~0.812)
SAA	70.30	81.20	16.21 mg/L	0.813(0.730~0.897)
PCT	56.80	71.90	0.71 ng/L	0.636(0.526~0.746)

2.2 CRP、PCT、SAA 对 UC 的单因素分析

将 CRP、SAA、PCT 均按最佳截断值分为两层,分别计算其在 UC 患者和对照组中占比,并进行统计分析,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 CRP、PCT、SAA 对 UC 的单因素分析

炎症指标	UC 组	对照组	合计	χ^2	P
CRP \geq 12.58 mg/L	43(58.11)	6(18.75)	49(46.23)	13.921	<0.001
SAA \geq 16.21 mg/L	52(70.27)	6(18.75)	58(54.72)	23.932	<0.001
PCT \geq 0.71 ng/mL	42(56.76)	9(28.13)	51(48.11)	7.336	0.007

表 3 CRP、SAA、PCT 对 UC 二元 Logistic 回归分析

变量	P	OR	95%CI
CRP \geq 12.58 mg/L	0.047	1.676	1.307~3.784
SAA \geq 16.21 mg/L	0.013	1.978	1.411~3.962
PCT \geq 0.71 ng/mL	0.109	1.332	1.169~3.657

2.4 CRP、PCT、SAA 与 UC 患者 Baron 内镜分级相关性分析

CRP、PCT、SAA 与 UC 患者 Baron 内镜分级相关系数(r)分别为 0.458、0.329、0.513,均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$ 。分别以参考值 CRP > 10 mg/L、SAA > 10 mg/L、PCT > 0.5 ng/mL 作为该项目临床阳性标准,将患者划入不同 Baron 内镜级别中,并计算阳性率,0 级时,CRP、SAA、PCT 阳性率最低,随着分级增加 CRP、SAA 阳性率均增加,

表 4 CRP、PCT、SAA 与 UC 患者 Baron 内镜分级关系

内镜分级	0 级(16 例)	1 级(22 例)	2 级(22 例)	3 级(14 例)	χ^2	P
CRP > 10 mg/L	6(37.50)	13(59.09)	16(72.73)	12(85.71)	8.358	0.004
SAA > 10 mg/L	10(62.50)	16(72.72)	18(81.82)	13(92.86)	4.339	0.037
PCT > 0.5 ng/mL	7(43.75)	12(54.55)	16(72.73)	10(71.43)	3.660	0.056

表 5 不同疾病严重程度 UC 患者 CRP、PCT、SAA 结果差异

组别	例数	CRP/(mg · L ⁻¹)	SAA/(mg · L ⁻¹)	PCT/(ng · mL ⁻¹)
缓解期	23	12.58 \pm 4.14	16.73 \pm 5.52	0.81 \pm 0.12
活动期	51	16.94 \pm 5.73	34.27 \pm 4.96	1.08 \pm 0.26
轻度活动期	21	12.50 \pm 5.12	26.79 \pm 5.58	0.96 \pm 0.31
中度活动期	18	17.39 \pm 4.19	36.27 \pm 6.74	1.12 \pm 0.27
重度活动期	12	24.03 \pm 5.21	44.36 \pm 6.61	1.24 \pm 0.11

3 讨论

UC 是一种慢性肠道炎症性疾病,目前认为其发病与细胞因子紊乱、T 细胞免疫紊乱导致的炎症反应有关^[7]。Nguyen 等^[8]研究发现,UC 患者 Th1 细胞表达异常激活,引起 Th1/Th2 表达上调,进而触发级联炎症反应,加重肠道黏膜的损伤。UC 患者定期监测疾病活动性,确定结肠黏膜状态是临床管理的重要方面,频繁的内镜检测患者依从度很低,因此探讨与内镜检测结果密切相关的生物

2.3 CRP、PCT、SAA 对 UC 二元 Logistic 回归分析

CRP ≥ 12.58 mg/L、SAA ≥ 16.21 mg/L 为 UC 的影响因素(均 $P < 0.05$),PCT 不是 UC 的影响因素($P > 0.05$), $OR_{SAA} > OR_{CRP} > OR_{PCT}$,见表 3。

采用趋势 χ^2 检验表明,SAA、CRP 阳性率在 Baron 内镜分级的上升趋势有统计学意义,PCT 阳性率在 Baron 内镜分级的上升趋势无统计学意义,见表 4。

2.5 不同疾病严重程度 UC 患者 CRP、PCT、SAA 结果比较

CRP、PCT、SAA 与 UC 患者 Mayo 评分 r 值分别为 0.384、0.251、0.417,均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$ 。缓解期 CRP、PCT、SAA 均低于活动期,两者差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),轻度活动期、中度活动期、重度活动期 CRP、SAA 两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),缓解期 PCT 低于中度活动期、重度活动期,轻度活动期 PCT 低于重度活动期,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 5。

学标志有重要临床意义。

胡锋等^[9]研究了不同疾病严重程度的 UC 患者 I-FABP、PCT、hs-CRP 表达水平的高低。金健威等^[10]研究发现,UC 患者粪便钙卫蛋白(FCP)、CRP、血沉(ESR)水平与内镜分级呈正相关,FCP 评价 UC 活动性和疾病严重程度的灵敏度、特异性高于 CRP、ESR。由于粪便取材部位和取材时机可能影响 FCP 的检测结果,且 FCP 定量检测在国内尚未常规大规模开展,因此通过 FCP 检测诊断 UC

和反映肠道黏膜愈合、疾病严重程度有一定局限性。本研究发现,CRP、SAA、PCT对UC的AUC面积分别为0.711、0.813、0.636,最佳截断值分别为12.58 mg/L、16.21 mg/L、0.71 ng/mL, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,差异有统计学意义。单因素、二元Logistic回归分析表明CRP、SAA均为UC的影响因素,且 $OR_{SAA} > OR_{CRP} > OR_{PCT}$,说明SAA对于UC的临床价值高于CRP、PCT。CRP、SAA、PCT均是反映炎症的敏感指标^[11],在健康人群中表达水平较低,当发生感染、创伤、肿瘤浸润等因素时可明显增高,并随着炎症的控制而持续下降,而慢性炎症时,这些指标可持续升高。Eckhardt等^[12]研究表明SAA可以由肝脏和肠道上皮细胞产生,分泌细胞的不同可能是导致临床价值和检测结果不同的主要原因。Ishihara等^[13]研究表明SAA与克罗恩病(CD)患者内镜检测结果密切相关,可反映肠道黏膜受损情况,目前暂未有研究SAA与UC患者内镜检测结果相关性报道。本研究发现CRP、SAA、PCT与内镜分级呈明显正相关, r 值分别为0.458、0.513、0.329,均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$ 。SAA、CRP阳性率在Baron内镜分级的上升趋势有统计学意义,PCT阳性率在Baron内镜分级的上升趋势无统计学意义,进一步说明了与CRP、PCT比较,SAA能更好的反映消化道内镜分级,是反映UC患者黏膜愈合的良好指标。胡玲珍等^[14]研究表明,SAA是一种与炎症性肠病患者CRP相关并有利于反映其不同临床活动度、病变部位、CRP、ESR及UC患者白蛋白变化的新的血清学指标。本研究发现,CRP、PCT、SAA与UC患者Mayo评分 r 值分别为0.384、0.251、0.417,均 $P < 0.05$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$,轻度活动期、中度活动期、高度活动期各组间CRP、SAA两两比对差异均有统计学意义,与王金乐等^[15]研究结果有部分相符,说明了炎症指标高低能反映UC患者不同疾病严重程度,且SAA与UC临床疾病严重程度相关性更强。

本研究UC患者临床样本较少,且部分患者内镜检测日期和炎症项目检测日期不同,是否会因检测时间差异导致统计结论差异未进行相关研究,其次FCP、乳铁蛋白作为炎症性肠病较为敏感的诊断和疾病严重程度评价指标是否优于炎症项目,亦未做相关研究,有待后续扩大研究对象后检测FCP和乳铁蛋白,再进行诊断和评估。

综上所述,CRP、SAA、PCT浓度与Baron内镜分级、Mayo评分呈正相关,能较好的评价肠道黏膜愈合和疾病严重程度。 $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$,说明SAA比CRP、PCT能更好的评价肠道黏膜愈合和疾病严重程度。相比结肠镜检查,SAA具有无创、快速、重复

性好等优点,对反复发作的UC患者长期监测可动态反馈肠道炎症性变化,及时变更治疗措施。

参考文献

- [1] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(6): 649-670.
- [2] 刘作静, 丁士刚. 炎症性肠病患者相关血清学标志物实验室检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(10): 778-780.
- [3] 陈伦虎, 宋方敏, 李和平, 等. 粪便钙卫蛋白联合血清降钙素原、C-反应蛋白在评估溃疡性结肠炎病情严重程度中的价值[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2340-2341.
- [4] 王禾, 雷天能. 姜黄水煎剂灌肠联合英夫利昔单抗治疗难治性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(3): 219-223.
- [5] 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]. 中华炎症肠病杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- [6] 欧阳钦, 苗新普. 炎症性肠病评估指标的临床应用[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(3): 209-212.
- [7] 金圣博, 丁雪丽, 刘爱玲, 等. IgG及IgM对活动期溃疡性结肠炎患者病情的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(9): 998-1002.
- [8] Nguyen V, Li J, Gan J, et al. Outcomes following Serial Intra-gastric Balloon Therapy for Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Single Centre[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2017, 2017: 4697194.
- [9] 胡锋, 薛挺. 血清I-FABP、PCT联合hs-CRP对溃疡性结肠炎的临床价值[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(3): 305-307, 311.
- [10] 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.
- [11] 崔海涛, 秦洪伟. PCT、CRP联合血清淀粉样蛋白A在细菌性肺炎与病毒性肺炎中的应用[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(8): 603-606.
- [12] Eckhardt ER, Witta J, Zhong J, et al. Intestinal epithelial serum amyloid A modulates bacterial growth in vitro and pro-inflammatory responses in mouse experimental colitis[J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 133.
- [13] Ishihara S, Tada Y, Kawashima K, et al. Serum amyloid A level correlated with endoscopic findings in patients with Crohn's disease-Possible biomarker for evaluating mucosal healing[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(6): 553-558.
- [14] 胡玲珍, 陈志芬. 血清淀粉样蛋白A在炎症性肠病中的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(9): 1031-1034.
- [15] 王金乐, 陈娟, 张蓉, 等. FCP、MPO、ESR、CRP评价溃疡性结肠炎活动度的应用价值分析[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(3): 311-314.

(收稿日期: 2021-01-20)