

不同炎症指标对克罗恩病临床应用价值比较

杨芸¹ 王亚红¹ 何龙¹ 姚丽君¹ 杨东¹

[摘要] **目的:**比较炎症指标 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)对克罗恩病(CD)患者的临床诊断、内镜活动性、临床活动性预测价值。**方法:**回顾性分析 CD 患者 76 例(CD 组)和健康体检人群 36 例(对照组),收集所有 CD 患者 CRP、SAA、PCT、CD 简化内镜评分(SES-CD)、CD 活动指数(CDAI)等检测结果,比较对照组、CD 组炎症指标结果差异,通过受试者工作曲线(ROC)确定不同炎症指标对 CD 诊断、内镜下活动性、临床活动性预测价值,分析不同炎症指标与 SES-CD、CDAI 相关性,比较不同临床严重程度的 CD 患者炎症指标的差异。**结果:**CD 组炎症指标均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),CRP、SAA、PCT 对 CD 预测 AUC 分别为 0.728、0.824、0.636,CRP、SAA、PCT 预测 CD 内镜下活动性 AUC 分别为 0.739、0.805、0.608,CRP、SAA、PCT 预测临床活动性 AUC 分别为 0.731、0.808、0.605,CRP、SAA、PCT 与 SES-CD 相关系数(r)值分别为 0.442、0.676、0.314,与 CDAI r 值分别为 0.459、0.621、0.289($P < 0.05$)。**结论:**CRP、SAA、PCT 对 CD 诊断均有较好预测价值,CRP、SAA 对内镜活动性、临床活动性预测价值较高,预测价值 SAA > CRP > PCT。

[关键词] 克罗恩病;C 反应蛋白;血清淀粉样蛋白 A;降钙素原

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.007

[中图分类号] R457.1 **[文献标志码]** A

Comparison of clinical application value of C-reactive protein, serum amyloid A and procalcitonin in Crohn's disease

YANG Yun WANG Yahong HE Long YAO Lijun YANG Dong

(Department of Laboratory, 921 Hospital, Joint Logistics Support Force, Changsha, 410003, China)

Corresponding author: YANG Dong, E-mail: 184197005@qq.com

Abstract Objective: To compare the predictive value of C-reactive protein(CRP), serum amyloid A(SAA) and procalcitonin(PCT) in the clinical diagnosis, endoscopic activity and clinical activity of Crohn's disease(CD). **Methods:** A retrospective analysis of 76 CD patients and 36 healthy people who came to our hospital for medical examination was done. The results of CRP, SAA, PCT, Crohn's disease simplified endoscopy score(SES-CD), crohn's disease activity index(CDAI) and other tests of all CD patients were collected, and the results of infection index between the control group and the CD group were compared. The predictive value of different infection indexes for CD diagnosis, endoscopic activity, and clinical activity was determined through receiver operating curve(ROC), the correlation between different infection indexes and SES-CD and CDAI was analyzed, and the differences of CD infection indexes of different clinical severity were compared. **Results:** The infection indexes of the CD group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The predicted AUC of CRP, SAA and PCT on CD were 0.728, 0.824 and 0.636, respectively. The AUC of CRP, SAA and PCT on predicted CD endoscopic mobility were 0.739, 0.805 and 0.608, respectively. The AUC of CRP, SAA and PCT on predicted clinical activity were 0.731, 0.808 and 0.605, respectively. The correlation coefficient(r) values of CRP, SAA, PCT and SES-CD were 0.442, 0.676 and 0.314, respectively. The correlation coefficient values of CRP, SAA, PCT and CDAI were 0.459, 0.621 and 0.289, respectively($P < 0.05$). **Conclusion:** CRP, SAA and PCT may have good predictive value for the diagnosis of CD, CRP and SAA may have higher predictive value for endoscopic activity and clinical activity, and the predictive value is SAA > CRP > PCT.

Key words crohn's disease; C-reactive protein; serum amyloid A; procalcitonin

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种原因不明的肠道炎症性疾病,在胃肠道的任何部位均可发生,临床表现多样化^[1]。CD 的诊断缺乏金标准,需结合临床表现、实验室检查、内镜检查、影像学检查和组织病理学检查进行综合分析^[2]。肠道黏膜损伤、溃疡深浅、肠腔狭窄等均需通过肠道内镜检测

予以明确,对于反复发作 CD 患者,结肠镜检查依从度低。而准确进行临床诊断、病情评估对治疗方案的制定和疗效评估有重要临床意义。陈文晓等^[3]研究表明,在炎症性肠病(IBD)小鼠模型中,C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)可作为血清检测指标反映 IBD 疾病活动期。尚未见 SAA 与 CD 简化内镜评分(SES-CD)、CD 活动指数(CDAI)相关性以及对缓解期、活动期预测价值的临床研究报道。本研究对比

¹ 联勤保障部队第 921 医院检验科(长沙,410003)
通信作者:杨东, E-mail: 184197005@qq.com

CRP、SAA、PCT 对 CD 预测价值及与 SES-CD、CDAI 相关性,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2017 年 02 月至 2020 年 10 月在我院治疗的 CD 患者 76 例,收集患者 CRP、SAA、PCT、SES-CD、CDAI 等资料。纳入标准:符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年北京)》^[4]。排除标准:①不定型的 IBD;②严重肝肾等脏器疾病;③肠道手术史;④合并其他肠道器质性疾病如肠结核、肠道肿瘤、感染性疾病;⑤内镜检测或者炎症指标检测结果不全者。采用蒙特利尔分型对 CD 确诊年龄、病变部位、病变行为进行分型。另选取我院健康体检人员 36 例样本作为对照组,检测其 CRP、SAA、PCT。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 CRP 的检测由普门 PA-990 特定蛋白分析仪完成;SAA 的检测由东芝 TBA-120FR 完成;PCT 的检测由罗氏 Combas E601 完成。

1.2.2 试剂 CRP 检测试剂由深圳普门科技股份有限公司生产;SAA 检测试剂由深圳锦瑞生物科技有限公司生产;PCT 检测试剂由罗氏公司生产。

1.3 方法

1.3.1 SES-CD 评分标准^[4] 通过观察内镜下溃疡的深浅、大小、范围和伴随狭窄情况来评估,评分范围由轻至重为 0~3 分,各肠段评分之和 ≤ 3 分为缓解,共 31 例;4~10 分为轻度活动,共 20 例;11~19 分为中度活动,共 16 例; ≥ 20 分为重度活动,共 9 例。

1.3.2 CDAI 评分标准^[4] 采用 Harvey 和 Bradshaw 简化 CDAI 算法,评分标准包含一般情况、腹痛、腹部包块、腹泻和伴随疾病,根据不同级别分别赋予 0~4 分,总分 ≤ 4 分为缓解期,共 25 例;5~7 分为轻度活动期,共 22 例;8~16 分为中度活动期,共 16 例; > 16 分为重度活动期,共 13 例。

1.3.3 炎症项目检测 采集 CD 患者、对照组血液 3~5 mL,3000 r/min,离心 3 min,分离血清,CRP、SAA 的检测采用胶乳免疫比浊法,PCT 的检测采用化学发光法,所有仪器检测前做好相关质量控制。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件建立数据库进行统计分析,正态分布计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 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,两连续变量之间相关性采用 Pearson 相关分析,预测效能采用 ROC 曲线分析,通过曲线下面积(AUC)判断预测价值,根据约登指数最大时各检

测指标数值作为最佳预测临界值,两样本率的比较采用四格表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD 患者一般临床资料

76 例 CD 患者,其中男 42 例,女 34 例;年龄(31.54 ± 3.67)岁;病程(36.95 ± 7.21)个月;CDAI:缓解期(≤ 4 分)25 例,活动期(> 4 分)51 例;确诊年龄:A1(≤ 16 岁)11 例,A2(17~40 岁)51 例,A3(> 40 岁)14 例;病变部位:L1(回肠)9 例,L2(结肠)21 例,L3(回结肠)46 例;疾病行为:B1(非狭窄非穿透)51 例,B2(狭窄)21 例,B3(穿透)4 例;SES-CD:缓解(≤ 3)31 例,活动(> 3)45 例。对照组 36 例,男 21 例,女 15 例;年龄(32.71 ± 4.84)岁。2 组间年龄、性别差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

2.2 2 组炎症指标浓度比较

CD 组炎症指标均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组炎症指标比较

| 组别 | 例数 | $\bar{x} \pm s$ | | |
|------|----|---|---|--|
| | | CRP/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) | SAA/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) | PCT/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) |
| CD 组 | 76 | 13.44 ± 2.72 | 20.09 ± 3.24 | 0.76 ± 0.26 |
| 对照组 | 36 | 5.72 ± 2.43 | 6.62 ± 2.51 | 0.35 ± 0.14 |
| t | — | 14.501 | 21.995 | 8.858 |
| P | — | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

2.3 炎症指标对 CD 诊断预测 ROC 曲线分析

CRP、SAA、PCT 对 76 例 CD 患者进行 ROC 曲线分析,并计算 AUC 面积,CRP 对 CD 预测 AUC 为 0.728(95%CI 0.633~0.824),截断取值为 9.70 mg/L 时,Youden 指数最高,敏感度为 73.68%,特异性为 63.90%($P = 0.003$);SAA 对 CD 预测 AUC 为 0.824(95%CI 0.741~0.907),截断取值为 14.60 mg/L 时,Youden 指数最高,敏感度为 78.90%,特异性为 75.00%($P < 0.001$);PCT 对 CD 预测 AUC 为 0.636(95%CI 0.515~0.727),截断值为 0.65 ng/mL 时,Youden 指数最高,敏感度为 55.30%,特异性为 72.20%($P = 0.035$), $\text{AUC}_{\text{SAA}} > \text{AUC}_{\text{CRP}} > \text{AUC}_{\text{PCT}}$,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.4 炎症指标对 CD 内镜下活动性的 ROC 曲线分析

CRP、PCT、SAA 与 SES-CD 呈明显正相关,随着 SES-CD 评分的增加,CRP、PCT、SAA 浓度增加, r 值分别为 0.442、0.676、0.314,均 $P < 0.05$, $r_{\text{SAA}} > r_{\text{CRP}} > r_{\text{PCT}}$ 。根据 SES-CD,将 76 例 CD 患者分为缓解 31 例,活动 45 例,CRP 预测 CD

内镜下活动性 AUC 为 0.739(95%CI 0.625~0.852),截断取值为 14.10 mg/L 时,Youden 指数最高,敏感度为 75.60%,特异性为 67.70%($P < 0.001$);SAA 预测 CD 内镜下活动性 AUC 为 0.805(95%CI 0.704~0.906),截断取值为 18.10 mg/L 时,Youden 指数最高,敏感度为 73.30%,特异性为 87.10%($P < 0.001$);PCT 预测 CD 内镜下活动性 AUC 为 0.608(95%CI 0.476~0.739),截断值为 0.84 ng/mL 时,Youden 指数最高,敏感度为 64.40%,特异性为 64.50%($P = 0.113$), $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

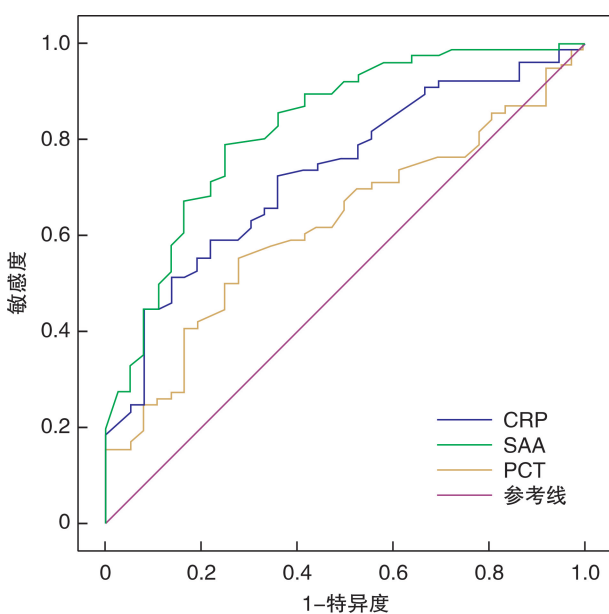


图 1 炎症指标对 CD 诊断预测 ROC 曲线分析

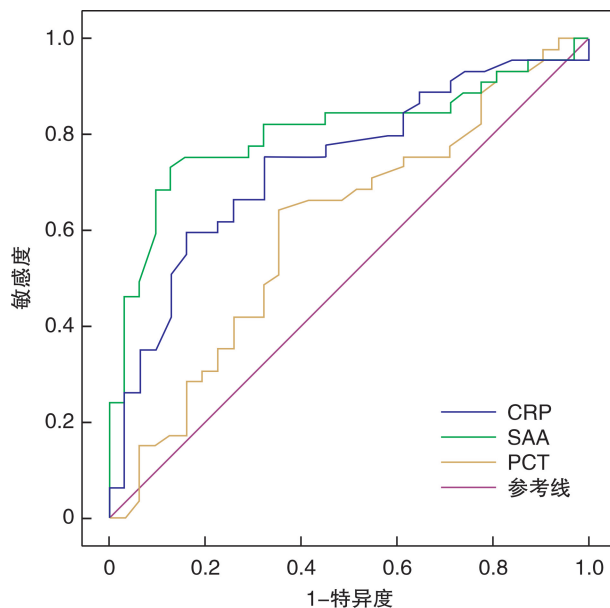


图 2 炎症指标对 CD 内镜活动性 ROC 曲线分析

2.5 炎症指标与 CDAI 相关性分析

CD 患者 CRP、SAA、PCT 浓度与 CDAI 呈明显正相关,随着 CDAI 评分增加,患者 CRP、SAA、PCT 浓度逐渐增加, r 值分别为 0.459、0.621、0.289($P < 0.05$)。缓解期 CD 患者 CRP、SAA 高于对照组($t = 2.659 \sim 8.526$,均 $P < 0.05$),缓解期 PCT 与对照组差异无统计学意义($t = 1.396$, $P = 0.168$),缓解期 CD 患者 CRP、SAA、PCT 均低于活动期,两者间差异均有统计学意义($t = 7.767 \sim 11.595$,均 $P < 0.05$),中度活动期、重度活动期 PCT 差异无统计学意义,其余组间两两比较差异均有统计学意义($F = 40.071 \sim 133.005$,均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同 CDAI 评分炎症指标结果

| 组别 | 例数 | CRP/(mg · L ⁻¹) | SAA/(mg · L ⁻¹) | PCT/(ng · mL ⁻¹) |
|-------|----|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 缓解期 | 25 | 7.64 ± 3.21 | 13.37 ± 3.68 | 0.42 ± 0.25 |
| 活动期 | 51 | 16.29 ± 3.96 | 23.39 ± 3.47 | 0.92 ± 0.27 |
| 轻度活动期 | 22 | 12.67 ± 2.98 | 17.29 ± 2.21 | 0.63 ± 0.26 |
| 中度活动期 | 16 | 16.32 ± 3.01 | 23.57 ± 3.29 | 1.10 ± 0.23 |
| 重度活动期 | 13 | 22.37 ± 3.19 | 33.51 ± 2.92 | 1.21 ± 0.14 |
| F/t | — | 70.197/9.490 | 133.005/11.595 | 40.071/8.611 |
| P | — | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.6 炎症指标对 CD 临床活动性预测的 ROC 曲线分析

CRP 预测临床活动性 AUC 为 0.731(95%CI 0.614~0.847),Youden 指数最高时最佳截断值为 12.22 mg/L,灵敏度为 66.70%,特异性为 72.00%($P = 0.001$),SAA 预测临床活动性 AUC 为 0.808(95%CI 0.707~0.909),Youden 指数最高

时最佳截断值为 16.57 mg/L,灵敏度为 70.60%,特异性为 88.00%($P < 0.001$),PCT 预测临床活动性 AUC 为 0.605(95%CI 0.477~0.733),Youden 指数最高时最佳截断值为 0.89 ng/mL,灵敏度为 52.90%,特异性为 72.00%($P = 0.114$), $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。

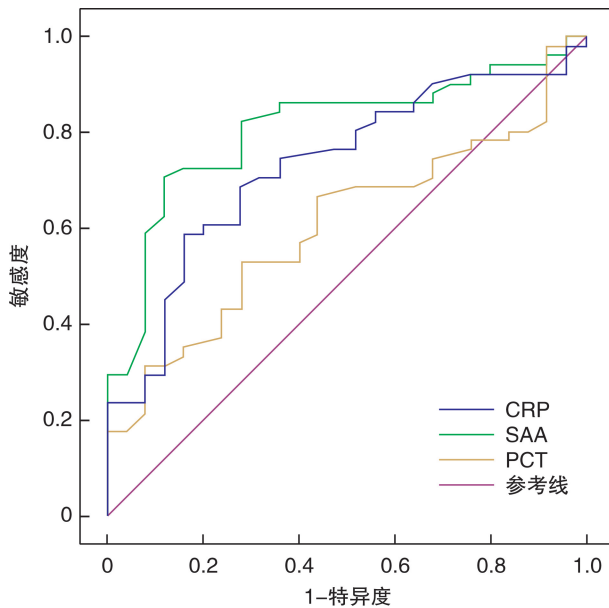


图 3 炎症指标预测 CD 临床活动性 ROC 曲线分析

3 讨论

CD 是一种慢性炎症性疾病,Chen 等^[5]研究发现 CD 患者 Th1、Th17、Treg 与肠道免疫密切相关,异常活化的 CD4⁺T 细胞是黏膜免疫异常和后续炎症反应的重要机制,其可触发级联炎症反应,加重肠道黏膜的损伤,黏膜愈合和临床缓解是 CD 治疗追求的重要目标。经有效治疗后的黏膜愈合可有效降低患者接受手术和病情复发的风险,且黏膜愈合较单纯临床症状缓解预后效果更佳,因此通过检测特异性炎症指标反映肠道黏膜愈合情况,减少肠道内镜的使用,成为国内外研究的热点。

研究发现 CRP 与内镜检测、临床评估存在不一致。Daniluk 等^[6]研究发现,血沉(ESR)联合钙卫蛋白(FCP)、CRP 可有效诊断儿童 CD,可反映内镜下病变严重程度和临床活动性。SAA 主要是由肝细胞合成后分泌到血液中的一种急性时相反应蛋白,以往对 SAA 的研究主要集中于感染性疾病诊断和预测^[7]。Ishihara 等^[8]研究发现 SAA 在活动性 CD 浓度明显升高,低浓度的 SAA 对评估肠道黏膜愈合具有较高的敏感性,SAA 与 CD 患者内镜检测结果密切相关,可反映肠道黏膜受损情况。PCT 由甲状腺细胞分泌产生,当机体发生严重感染、脓毒症、多器官功能衰竭时水平升高,炎症反应时期肠道释放的一些细胞因子也可诱导 PCT 水平升高。姚萍等^[9]研究发现外周血 PCT 可作为判断 IBD 疾病活动度的可靠、非侵入性生物标志物,在评价 IBD 患者病情中具有重要价值。不同研究机构分析了各种炎症指标对 CD 的临床应用价值,但缺乏同一病例不同炎症指标对疾病诊断、肠道黏膜受损、临床活动性预测价值的综合比较。本研究发现,CD 组 CRP、SAA、PCT 水平均高于对照组,差

异有统计学意义,与以往研究结果相符,为后续诊断和预测效能的比较奠定了基础。CRP、SAA、PCT 对 CD 预测 AUC 分别为 0.728、0.824、0.636, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,说明 SAA 对 CD 诊断预测价值最高,其次为 CRP,CRP 预测价值与周正宇等^[10]研究结果基本吻合。CRP、SAA、PCT 与 SES-CD 呈明显正相关, r 值分别为 0.442、0.676、0.314, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$,随着内镜评分的增加,炎症指标浓度增高。CRP、SAA、PCT 预测 CD 内镜下活动性 AUC 分别为 0.739、0.805、0.608, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,说明 SAA 与 SES-CD 相关性最高,预测内镜下活动性价值最高,其次为 CRP。CRP、SAA、PCT 与 CDAI 呈明显正相关, r 值分别为 0.459、0.621、0.289, $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$,随着疾病严重程度的增加,炎症指标浓度增高。CRP、SAA、PCT 预测临床活动性 AUC 分别为 0.731、0.808、0.605, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,说明 SAA 与 CDAI 相关性最高,预测临床活动性价值最高,其次为 CRP。袁柏思等^[11]研究结果显示,PCT 对 CD 临床活动性预测价值高于 CRP,与本研究结果不符,差异产生的原因可能与样本来源和临床活动性评分标准不同有关,有待后续进一步讨论。Wakai 等^[12]研究表明 SAA 预测溃疡性结肠炎(UC)黏膜炎症有效性优于 CRP。Eckhardt 等^[13]研究表明 SAA 可以由肝脏和肠道上皮细胞产生。因此,分泌细胞来源的不同可能是导致炎症指标诊断效率和检测结果不同的重要原因。

本研究纳入观察的 CD 患者数偏少,且感染项目检测日期与结肠镜检查日期不完全相同,可能会由于检测时间差引起统计结果产生误差。未讨论 FCP、乳铁蛋白等肠道炎症特异性蛋白是否具有更高诊断和预测价值,且纳入研究的 CD 患者并未全部进行肿瘤排他性检测,因此不能完全排除其他因素对感染项目检测结果的影响,以上不足之处有待后续扩大研究对象后予以分析。

综上所述,CRP、SAA、PCT 与 SES-CD、CDAI 具有明显正相关,CRP、SAA、PCT 对 CD 诊断有较好的预测价值,CRP、SAA 预测内镜下活动性、临床活动性有较高诊断价值,且 $r_{SAA} > r_{CRP} > r_{PCT}$, $AUC_{SAA} > AUC_{CRP} > AUC_{PCT}$,说明 SAA 比 CRP、PCT 能更好的诊断和评价 CD 肠道黏膜愈合、疾病严重程度,可在临床广泛推广。对反复发作 CD 患者长期动态监测,可减少结肠镜的使用频率,并及时变更治疗措施。

参考文献

- [1] 黎安玲,杨桂,杨钢,等.联合多种自身抗体检测对炎症性肠病的诊断价值研究[J].临床血液学杂志,2018,31(2):116-119.

- [2] Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, et al. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1):158-164.
- [3] 陈文晓, 林海华, 陈仁聘, 等. 血淀粉样蛋白、CRP、降钙素在炎症性肠病小鼠模型中表达水平及其与疾病活动性的相关性研究[J]. *新医学*, 2017, 48(3):153-159.
- [4] 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.
- [5] Chen Y, Haines CJ, Gutcher I, et al. Foxp3+ regulatory T cells promote T helper 17 cell development in vivo through regulation of interleukin-2[J]. *Immunity*, 2011, 34(3):409-421.
- [6] Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, et al. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease[J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1):9-14.
- [7] 梁涛, 杨诚, 吴苏源, 等. 多项指标联合检测在细菌感染性疾病中的诊断价值[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(12):905-912.
- [8] 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.
- [9] 姚萍, 陈玲, 孙健, 等. 外周血内 PCT、CRP、ESR、PLT 水平对炎症性肠病的预判价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(22):2762-2766.
- [10] 周正宇, 景丽玲, 宋珊珊, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C 反应蛋白、红细胞沉降率、粪便隐血联合检测在克罗恩病与肠易激综合征辅助鉴别中的意义[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(1):24-27.
- [11] 袁柏思, 金鑫鑫, 路又可, 等. 血清降钙素原检测在克罗恩病中的临床价值[J]. *胃肠病学与肝病学杂志*, 2017, 26(1):48-51.
- [12] 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.
- [13] Eckhardt ER, Witt 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.
- (收稿日期:2020-11-17)

(上接第 555 页)

- [15] Choi Y, Hur EH, Moon JH, et al. Expression and prognostic significance of microRNAs in Korean patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(2):390-400.
- [16] Hassan NM, Refaat LA, Ismail GN, et al. Diagnostic, prognostic and predictive values of miR-100 and miR-210 in pediatric acute lymphoblastic Leukemia[J]. *Hematology*, 2020, 25(1):405-413.
- [17] Huang HH, Chen FY, Chou WC, et al. Long non-coding RNA HOXB-AS3 promotes myeloid cell proliferation and its higher expression is an adverse prognostic marker in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):617.
- (收稿日期:2021-01-13)