

粪乳铁蛋白和 C 反应蛋白对溃疡性结肠炎的评价

罗 旦 喻红波 黎 健 刘 阳 唐志强

(武警湖南总队医院检验科 湖南 长沙 410006)

摘要 目的:研究粪乳铁蛋白(lactoferrin,LF)和 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)对溃疡性结肠炎的严重程度、活动性和对治疗反应的评价作用。方法:选取我院 2009-2010 年 43 例特发性溃疡性结肠炎患者,同时进行对照平行研究。对患者进行临床评估、内镜和病理检查,了解疾病活动性、严重程度,并检测 LF、CRP 在治疗前后的水平。结果:与对照组相比较,病例组生物学标志都升高($P=0.000$),特发性溃疡性结肠炎严重组 LF 和 CRP 更高,治疗后,生物学指标下降到与 Mayo 分数齐平,ROC 曲线下面积分别为 0.953 和 0.721,其灵敏度和特异性分别为 LF(90.7%,100%)和 CRP (44.2%,100%)。结论:在对特发性溃疡性结肠炎的活动性、严重程度和对治疗反应的评价中,粪 LF 和 CRP 是非常有用的生物学指标。

关键词 溃疡性结肠炎 粪乳铁蛋白 C 反应蛋白

中图分类号 R574.62 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 10-1946-03

Fecal Lactoferrin and Serum C-reactive Protein for the Assessment in Ulcerative Colitis

LUO Dan, YU Hong-bo, LI Jian, LIU Yang, TANG Zhi-qiang

(Hunan Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Changsha 410006 China)

ABSTRACT Objective: To examine the role of serum C-reactive protein (CRP), and fecal lactoferrin (LF) in assessing ulcerative colitis (UC) severity, activity and response to therapy. **Methods:** 43 consecutive patients with UC attending our hospital from 2009 to 2010 were studied. An equal number of healthy age-matched controls were studied for biomarker levels. All underwent clinical, endoscopic and histological assessment for disease activity, extent, severity and estimation of CRP and LF levels at baseline and follow up. **Results:** The both biomarkers were elevated more often in the cases than in the controls (all $P=0.000$). Cases with severe UC had higher CRP and LF titers than those without severe IUC. After treatment, a significant fall in biomarker levels paralleled the reduction in Mayo's scores. The areas under the curve for LF and CRP were 0.953 and 0.721, respectively. The sensitivity and specificity of markers were: LF (90.7%,100%), and CRP (44.2%,100%). **Conclusion:** The both biomarkers are useful in assessing disease activity, severity and response to therapy in patients with UC.

Key words: Ulcerative colitis; C-reactive protein; Lactoferrin

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)10-1946-03

前言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、原因不明特发性炎症,活动期与缓解期反复发作^[1]。临床上常应用结肠镜和组织学对其活动性和严重性进行评估,然而结肠镜耗时、费用高、侵入性操作、患者痛苦等而被医生和患者不容易接受,因而临床上趋于寻找另外一些有价值的实验室指标对疾病进行评估^[2-4]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在严重的 UC 中会升高^[5-6]。在急性炎症中中性粒细胞迁徙到肠粘膜并脱颗粒释放乳铁蛋白(Lactoferrin,LF)进入肠腔,这些炎症指标为疾病提供了直接的证据^[7],本文研究 CRP 和 LF 对 UC 患者的活动性、严重程度和治疗后反应的评价作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

作者简介:罗旦(1983),女,本科,主管技师,主要从事临床检验,电话:15974180682, E-mail:luodan2617@163.com
(收稿日期 2011-09-14 接受日期 2011-10-05)

对我院 2009-2010 年 43 例 UC 患者进行前瞻性研究,均获得患者知情同意,对 UC 的诊断都通过临床标准、结肠镜、内窥镜和组织学诊断。年龄大于 60 岁、结肠小段切除和患有良恶性结肠肿瘤的患者都排除在外。43 名 UC 患者中,男性 23 人,平均年龄为 36.4 岁,21%(9/43)为轻度 UC,53%(23/43)为中度,26%(11/43)为重度。治疗前 Mayo 平均得分为 6.54 ± 2.50 ,所有 UC 患者中直肠炎 18%,直肠乙状结肠炎 45%,左结肠炎 37%和全结肠炎 9%,4 个患者有肠外表现,所有患者均接受标准化的治疗。

1.2 对所有病例进行临床描述和内窥镜评估

结肠镜对疾病严重程度和病变部位进行检查,根据病变累及范围分为直肠炎、直肠乙状结肠炎、左结肠炎和全结肠炎,临床分级为轻度(不活动期)、中度(活动期)和重度,所有病例对病变部位进行活组织检查。对临床上的资料粪便增加次数、出血情况、乙状结肠镜下外观和临床医生整体评估利用 Mayo 进行评分。同时进行生化和粪便检查。患者经治疗 4-6 个月后,重新测量各个指标。

1.3 血液中 CRP 在 Roche 全自动生化仪上进行定量检测

粪便收集后取约 1g 悬浮于 4ml 生理盐水中,并存储于 -20℃ 用于检测 LF。LF 应用半定量检测,试剂为上海西唐生物科技有限公司。

1.4 治疗

患者治疗 4-6 个月后再次收集临床病例、内窥镜检查结果和组织学检查,并应用 Mayo's 评估和两个生物学指标。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 对数据进行统计分析,对分类变量应用 χ^2 检验,连续变量应用 t 检验,ROC 曲线对两个生物学指标进行描述, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 CRP 和 LF 在疾病活动性与严重程度中的表现

在我们研究中,病例组 LF 有 38 例(88%)升高,而对照组都为阴性(见表 1),平均滴度高于对照组,分别为 $1:1170 \pm 944$ 和 0 ± 0 ,内镜下严重组 LF 高于轻中度患者,但没有达到统计学意义(见表 2);CRP 在在病例组阳性率为 42%,而对照组无一例阳性表现,平均 CRP 高于对照组,分别为 3.29 ± 4.98 和 0 ± 0 ,CRP 与疾病严重程度相一致($P=0.001$)。

表 1 病例组与对照组中生物学标志分布

Table 1 Case and control groups in the distribution of biological markers

生物学标志	病例组 (n=43)	对照组 (n=43)	P
Biomarkers	Case group(n=43)	Control group (n=43)	
LF	38(88%)	0(0%)	0.000
CRP	18(42%)	0(0%)	0.000

表 2 内镜下疾病严重程度与生物学标志的关系

Table 2 The relationship between severity of disease and biological markers

生物学标志	轻度 (n=4)	中度 (n=23)	重度 (n=16)	P*
Biomarkers	mild(n=4)	Moderate(n=23)	Severe(n=16)	
LF 滴度	$1:1150 \pm$		$1:1174 \pm$	
LF titer	1096	$1:1172 \pm 823$	1123	0.635
CRP(mg/L)	0 ± 0	1.08 ± 1.59	7.2 ± 6.2	0.001

注 P* 为不同程度疾病严重性之间的比较。

Note: P* present for the severity comparison of different degrees of disease.

2.2 生物学标志 ROC 曲线特征

LF 和 CRP 曲线下面积分别为 0.953 和 0.721,在我们研究中 LF 灵敏度和特异性比较高,分别为 90.7%、100%,CRP 的灵敏度和特异性分别 44.2%、100%。

2.3 治疗前后的观察指标

患者经 4-6 周治疗后,重新对其疾病进行评估,分别从粪便增加次数、出血情况、乙状结肠镜下外观和临床医生整体评价和 Mayo 进行评估,患者对治疗基本都有一定的疗效,Mayo 有显著的变化,治疗前后分别为 6.54 ± 2.50 和 1.67 ± 1.12 ($P=0.000$)。治疗前后的两个生物学标志 LF、CRP 都有明显的下降,并有统计学意义。

表 3 ROC 曲线下三种生物学标志特征

Table 3 Three kinds of biological markers characteristics under the ROC curve

生物学标志	95%曲线下面积	灵敏度	特异性
Biomarkers	95% of the area under the curve	Sensitivity	Specificity
LF	0.953	90.7%	100.0%
CRP	0.721	44.2%	100.0%

表 4 治疗前后三个生物学标志的比较

Table 4 The comparison of three biological markers before and after treatment

生物学标志	治疗前	治疗后	P
Biomarkers	Before treatment	After treatment	
LF 滴度	$1:1170 \pm 944$	$1:350 \pm 392$	0.000
LF titer			
CRP(mg/L)	3.29 ± 4.98	0.57 ± 0.85	0.001

3 讨论

我们实验表明,在 UC 中,LF 和 CRP 升高,并且通常在严重 UC 中升高得更多。肠道炎症引起大量中性粒细胞进入肠道,而中性粒细胞是结肠粘膜炎症的主要病变基础^[8]。因此对中性粒细胞及其在粪便中的代谢产物的检测也反应了炎症状态,不仅稳定性较好,并且简单易行、经济、重复性好,而 CRP 的检测也非常方便简单。而另一种侵入性的结肠镜检查费时昂贵、不为病人所接受,并且有资料显示,并非所有疑为 UC 的患者均需行结肠镜检查^[9]。

在我们研究中,UC 患者的 LF 显著升高,其对疾病诊断的灵敏度和特异性分别为 90.7%和 100%,这与其他研究相一致^[7,10]。在我们研究中,病变的严重与 LF 滴度呈一定相关性,但 LF 与 Mayo 评分和病变范围无相关性,并且在治疗后随着病情的改善而显著下降,这表明 LF 可能与疾病的活动性相关。据其他报道 LF 能鉴别静止期和活动期 UC,预测 UC 的复发,有助于指导临床医生的诊断和治疗。

CRP 是炎症反应中常用指标,UC 中也常用来判断疾病的发生和严重程度^[11-12],病例组 CRP 比对照组明显地升高,并且与疾病严重程度和组织学表现相一致。在其他回顾性研究中发现 CRP 与临床活动期、血沉升高、低蛋白血症和内镜下活动期相关,但与组织学表现无相关性^[7]。

治疗后随着临床症状改善和 Mayo 得分下降,相应地 LF 和 CRP 亦下降。在对疾病的活动性研究中,LF 的显著升高提示 UC 临床上的活动期,而在治疗后下降表明治疗有效,非抗炎性药物对 CRP 有干扰作用,因此尚不能作为治疗有效的标志,但是 CRP 水平的持续升高则可能是治疗无效。

因此实验室生物学标志的检查不仅可用于对 UC 的诊断,亦可用来对治疗的检测,从而更好地指导临床^[10,11-14]。

参考文献 (References)

[1] 曹倩,胡伟玲,高敏,等. 379 例炎症性肠病临床特征分析[J]. 中华消

- 化杂志. 2005, 25(4):222-225.
- Cao Qian, Hu Wei-ong, Gao Min, et al. Clinical characteristics of 379 patients with inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Digestion, 2005, 25(4): 222-225
- [2] Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1): 162-169
- [3] 向军英, 欧阳钦, 李国栋. 粪便乳铁蛋白在评价溃疡性结肠炎活动性中的价值[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(32): 2262-2264
- Xiang Jun-ying, Ouyang Qin, Li Guo-dong. Signification of fecal lactoferrin in evaluation of disease activity in ulcerative colitis [J]. National Medical Journal of China, 2007, 87(32): 2262-2264
- [4] 陈垦, 祝斌, 梁坚, 等. 溃疡性结肠炎患者血清粒细胞集落刺激因子和 C-反应蛋白检测及意义[J]. 中国现代医学, 2000, 10(12): 31-32
- Cheng Ken, Zhu Bin, Liang Jin, et al. Ulcerative colitis patients with granulocyte colony-stimulating factor and C-reactive protein and its significance [J]. China Journal of Modern Medicine, 2000, 10(12): 31-32
- [5] Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(10): 1697-1706
- [6] Kayazawa M, Saitoh O, Kojima K, et al. Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(2):360-369
- [7] Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterol Hepatol, 2007, 30(3): 117-129
- [8] Suleiman S, Sonnenberg A. Cost-effectiveness of endoscopy in irritable bowel syndrome [J]. Arch Intern Med, 2001, 161(3): 369-375
- [9] Renata D'I, Pont ED, Leo VD, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease [J]. Int. J. Colorectal Dis, 2006, 22(4): 1506-1051
- [10] Shine B, Berghouse I, Jones JE, et al. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders[J]. Clin. Chim. Acta, 1985, 73(4): 105-109
- [11] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Gut. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys[J]? 2006, 55(3): 426-431
- [12] 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
- [13] Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease [J]. Am J. Gastroenterol, 2000, 95(2): 359-367
- [15] 戴军, 刘文忠, 赵永平, 等. 粪便乳铁蛋白与炎症性肠病的相关性研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6): 393-395
- Dai Jun, Liu Wen-zhong, Zhao Yong-ping, et al. A study of relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Digestion, 2006, 26(6): 393-395

(上接第 1982 页)

- [2] Maxam, A. M. and W. Gilbert. A new method for sequencing DNA[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1977, 74(2): 560
- [3] Shendure, J. and H. Ji. Next-generation DNA sequencing [J]. Nature biotechnology, 2008, 26(10): 1135-1145
- [4] Schuster, S. C. Next-generation sequencing transforms today's biology [J]. Nature, 2008, 200(8): 16-18
- [5] Mardis, E. R. Next-generation DNA sequencing methods [J]. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet, 2008, 9: 387-402
- [6] Harris, T. D., P. R. Buzby, et al. Single-molecule DNA sequencing of a viral genome[J]. Science, 2008, 320(5872): 106
- [7] Lipson, D., T. Raz, et al. Quantification of the yeast transcriptome by single-molecule sequencing [J]. Nature biotechnology, 2009, 27(7): 652-658
- [8] Eid, J., A. Fehr, et al. Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules[J]. Science, 2009, 323(5910): 133
- [9] Levene, M. J., J. Korlach, et al. Zero-mode waveguides for single-molecule analysis at high concentrations[J]. Science, 2003, 299(5607): 682
- [10] Clarke, J., H. C. Wu, et al. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing [J]. Nature nanotechnology, 2009, 4(4): 265-270
- [11] Stoddart, D., A. J. Heron, et al. Single-nucleotide discrimination in immobilized DNA oligonucleotides with a biological nanopore [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(19): 7702
- [12] Schadt, E. E., S. Turner, et al. A window into third-generation sequencing[J]. Human molecular genetics, 2010, 19(R2): R227
- [13] Howorka, S., S. Cheley, et al. Sequence-specific detection of individual DNA strands using engineered nanopores [J]. Nature biotechnology, 2001, 19(7): 636-639
- [14] Ozsolak, F., A. R. Platt, et al. "Direct RNA sequencing [J]. Nature, 2009, 461(7265): 814-818
- [15] Treffer, R. and V. Deckert. Recent advances in single-molecule sequencing[J]. Current opinion in biotechnology, 2010, 21(1): 4-11
- [16] Voelkerding, K. V., S. A. Dames, et al. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics[J]. Clinical chemistry, 2009, 55(4): 641
- [17] Gupta, P. K. Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research [J]. Trends in biotechnology, 2008, 26(11): 602-611