

炎症性肠病的生物学活性标志物的研究进展

周丽峰, 缪应雷

周丽峰, 缪应雷, 昆明医学院第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

作者贡献分布: 本文由周丽峰完成; 缪应雷审阅.

通讯作者: 缪应雷, 教授, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院消化内科. myldu@sina.com.cn
电话: 0871-5324888-2532

收稿日期: 2011-09-04 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-10-29 在线出版日期: 2011-11-08

Progress in research of biological activity markers for inflammatory bowel disease

Li-feng Zhou, Ying-Lei Miao

Li-feng Zhou, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com.cn

Received: 2011-09-04 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-10-29 Published online: 2011-11-08

Abstract

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) has been increasing in recent years. The clinical manifestations of IBD are complicated, and both intestinal and extraintestinal symptoms may develop. Due to the lack of specific index, IBD is easy to be misdiagnosed, and evaluating disease activity is more difficult. Radiology, endoscopic and histological biopsy for diagnosis are expensive. Currently, there is an urgent need of a simple, noninvasive, sensitive, economic, and highly specific method for diagnosis of IBD. Biological activity markers may meet this demand. In this paper, the clinical applicability of biological activity markers, which come from both ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), in identifying the presence or extent of inflammatory response, is reviewed.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological activity markers; Crohn's disease

Zhou LF, Miao YL. Progress in research of biological activity markers for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(31): 3229-3236

摘要

随着诊疗手段的日益进步, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率近年来呈逐年上升趋势. 然而由于临床表现复杂多样, 不仅有消化道症状, 还可有肠外表现, 并且缺乏特异性指标, IBD诊断容易误诊, 且评估疾病活动性也较困难. 放射学, 内镜及组织学活检都为诊断及评估提供了方法, 但这些方法受射线、有创性、昂贵等缺点限制. 目前临床上需要一种简单、无创、敏感、经济、特异性强、在临床上易推广的方法来应用于对IBD的诊断及活动性的判定, 因此生物活性标志物被大量研究. 本文从鉴别溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease)及反应炎症的存在或程度两方面就临床有适用性的生物学活性标志物的研究进行了综述.

关键词: 炎症性肠病; 生物活性标志物; 克罗恩病

周丽峰, 缪应雷. 炎症性肠病的生物学活性标志物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(31): 3229-3236

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3229.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD的临床表现复杂多样, 不仅有消化道症状, 还可有肠外表现. 由于缺乏特异性指标, 诊断容易误诊, 且评估疾病活动性也较困难. 目前他的诊断方法及活动性判定主要包括以下2种: 第1种是内镜下活组织检查方法, 包括Truelove-witts标准和CDAI(Crohn's disease activity index)^[1]等, 目前该法仍是IBD诊断的金标准, 但由于昂贵、侵入性以及患者耐受性差的缺点, 限制了他的发展前景; 第2种是临床疾病活动性指数和目前常用的客观检查方法, 主要有ESR、CRP等. 两者相对比较简便实用, 但前者主观性强, 结果判定较粗糙, 作为指导治疗的依据不够可靠; 后者敏感性和特异性低, 临床应用价值有限.

因此, 临床上需要一种简单、无创、敏

■背景资料

炎症性肠病(IBD)的诊断及活动性判定目前主要依靠临床表现、放射学检查、内镜及组织学活检等方法, 但临床应用复杂、主观性强, 且受射线、有创、昂贵等限制. 生物活性标志物由于其简单、无创、敏感、经济、特异性强等优点受到广泛的研究.

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

■ 研发前沿

目前, IBD血清学方面的生物活性标志物受到大家广泛关注, 主要集中在2个方面: (1)对已经证实的抗体, 发现新的检测方法以提高其检测的准确性, 明确联合诊断的标准及价值以指导IBD的诊断和治疗; (2)进一步研究其他抗体, 以期发现更多的标志物, 提高IBD的诊断与鉴别诊断水平, 并在疾病监测、进一步分型、反映治疗效果指标等方面有所突破。

感、经济、特异性强且在临床上易推广的方法来应用于对IBD的诊断及活动性的判定, 而生物活性标志物无疑在此方面有绝对的优势^[2]。目前, 被研究的关于IBD的生物活性标志物可大致分为2大类: 一类对鉴别UC与CD有较高的特异性和敏感性, 主要包括自身免疫抗体与微生物抗体; 另一类仅反映炎症的存在或程度, 可用于鉴别肠道炎性反应与非炎性反应疾病以及动态判断炎性反应的活跃度, 这一类包括粪便标志物及急性相蛋白等血清标志物。

1 鉴别CD与UC的生物活性标志物

目前鉴别UC与CD的生物标志物主要集中在自身免疫抗体与抗微生物抗体, 包括已广为研究的抗中性粒细胞胞浆抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), 抗酿酒酵母抗体(Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA), 抗小肠杯状细胞抗体(autoantibodies to intestinal goblet cells, GAB)和抗胰外分泌腺抗体(Antibodies against exocrine pancreas, PAB), 抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(Against outer membrane porin C, Anti-OmpC), I2抗体(Against Pseudomonas-associated sequence I2, Anti-I2), 抗Cbir1抗体(against bacterial flagellin cBir1, Anti-cBir1)等, 以及近年来出现的抗乙糖苷昆布糖抗体(Anti-laminaribioside carbohydrate antibodies, ALCA), 抗乙糖苷壳糖抗体(Anti-chitobioside carbohydrate antibodies, ACCA), 抗mannobioside糖抗体(Anti-mannobioside carbohydrate antibodies, AMCA)等。这些抗体在诊断更易引起并发症的CD患者上意义更大, 但亦存在敏感性、特异性不强的缺点, 使他们不足以单独使用, 联合检测意义更大^[3,4]。

1.1 抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)和抗酿酒酵母抗体(ASCA) ANCA是一类直接作用于中性粒细胞胞浆成分的自身抗体, 分细胞浆型(c-ANCA)、核周染色型(p-ANCA)和非典型型(a-ANCA), 其中pANCA与IBD相关。大量研究证实UC患者血中pANCA阳性率较正常人明显增高(60%-80%), UC患者的健康亲属其pANCA阳性率也高。

ASCA是一种针对真菌菌属的抗体, 并非为自身抗体。这种抗体被命名为酿酒酵母菌细胞壁甘露聚糖的血清反应性抗体。有报道ASCA存在于50%-70%的CD患者和6%-14%的UC患者中, 是一种对CD具有高度特异性的抗体, 且具有家族聚集性^[5,6]。

由于在腹泻性疾病中ANCA和ASCA的敏感性都较低, 而在原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎与其他结肠炎ANCA检出率较高。ASCA的特异性虽然较高, 但是最近在10%的腹部疾病和自身免疫性肝炎患者中也可检测出ASCA, 所以单独检测ANCA或ASCA对诊断IBD的价值有限^[7]。但联合检测ANCA和ASCA对CD与UC的鉴别诊断有重要价值^[8]。2010年世界胃肠病学实践指南明确指出可联合检测ASCA和ANCA指标作为UC与CD鉴别的辅助检查, 即ASCA阳性/pANCA 阴性者提示CD, 而pANCA阳性/ASCA阴性者提示UC^[1]。但这指南在我国的应用尚待进一步论证。国内高翔等^[9]的研究结果指出, 联合检测血清pANCA和ASCA对汉族UC与CD的鉴别诊断并无价值。另外, ASCA和ANCA对评估药物疗效方面价值亦有限^[10]。

1.2 抗乙糖苷昆布糖抗体(ALCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(ACCA)和抗mannobioside糖抗体(AMCA) ALCA、ACCA和AMCA是继ASCA、ANCA研究之后广泛兴起的3种抗体, 此3种抗体在鉴别CD与UC方面的作用已获得了大家的一致肯定。Simondi等^[11]通过对116例CD患者, 53例UC患者, 45例其他胃肠道患者及51例健康对照者通过测定几种抗体以及临床诊断IBD的常用检查, 进行队列分析, 发现此3种抗体与CD有很好的相关性, 1/3 ASCA阴性患者至少有其中1种阳性。Dotan等^[12,13]也证实3种抗体对CD有很高特异性, 尤其是ASCA阴性的患者, 因此对ASCA阴性的CD患者有诊断价值。3种抗体虽对CD特异性较高, 但由于敏感性低的特点使他们不能独立用于诊断CD, 限制了他们在临床上的使用。

1.3 抗小肠杯状细胞抗体(GAB)和抗胰外分泌腺抗体(PAB) 有关GAB和PAB检测的临床意义近年来逐渐受到国内外研究者的重视。Desplat等^[14]应用间接免疫荧光法检测109名CD患者血清PAB阳性率为36.7%, 认为该法检测PAB可作为诊断CD的特异性标志物。但也有研究发现UC患者PAB阳性率有增高现象, 可达到24%左右, 从而认为PAB应视作IBD而非CD的特异性指标^[15]。GAB一直作为作为诊断UC的特异性指标, 但近来Lakatos等^[16]研究表明其在UC中仅为15.4%, 且未在UC中发现其表型, 因此不能作为UC的指标。Lawrance等^[17]则报道PAB和GAB都是UC和CD特异的诊断指标, 但敏感性差。亦有研究指出2种抗体可联合pANCA共同检测IBD, 进而提高

IBD尤其是UC的诊断的特异性^[18]。但目前研究结果不一, 此2种抗体对于IBD的鉴别诊断的作用尚需要进一步研究。

1.4 其他抗体 抗细胞外膜孔道蛋白c抗体(Anti-OmpC)是一种直接抗大肠埃希菌细胞外膜孔道蛋白C的抗体。该抗体对CD具有特异性(55%), 在诊断IBD方面能与其他血清学标志物互补, 但因检测率较低(30%)限制了其在临床实践中的应用^[19]。

I2抗体(Anti-I2)是一种细菌DNA片段, 是针对荧光假单胞菌的抗体, 此细菌参与人类肠道损害^[20]。已证实重组体I2蛋白的IgA血清学反应对CD具有特异性^[21]。Joossens等^[19]在一项研究中证实, 50%的CD患者存在I2抗体, 并认为这种抗体的存在增加了IBD的持续时间。另有研究证实I2抗体阳性者手术治疗需求率更高^[22]。

抗cBir1(Anti-cBir1)是在IBD大鼠模型上被发现的引起结直肠炎的第1个细菌抗原抗体, 可以导致IBD患者发生病理上的免疫应答^[23]。目前研究认为其与疾病持续时间、CD亚型有重要关系。Papadakis等^[24]研究结果则提示在检测3种CD相关抗原(ASCA、I2、OmpC)频度系统中增加对抗cBir1频度的检测, 能提高CD患者中存在的小肠疾病、UC-like(ulcerative colitis-like)CD表型以及其他复杂表型, 如FS(fibrostenosis)或IP(internal penetrating)的检出率, 但对于小肠手术而言则没有任何差别。而Targan等^[25]通过多量线性回归分析发现, CBir1与I2、OmpC、ASCA(IgA和IgG)抗体之间不存在相关性, 但与CD的确是呈独立相关性。抗CBir1与IBD的关系研究刚刚起步, 由于缺乏他对IBD发病机制的直接阐释, 他作为IBD的生物标志物尚待进一步研究。

另外L抗体(anti-laminarin)、C抗体(anti-chitin)在评估IBD的意义方面近年来亦有众多研究, 只是目前研究结果不一, 要应用于临床, 尚待进一步证实^[13,25,26]。关于上述抗体联合检测对IBD的意义已如前述。ASCA与pANCA, ALCA与ACCA的意义已得到证实。亦有学者将ASCA、PANCA、抗Ompc和I2抗体联合评估IBD, 证实4种抗体阳性的CD患者病情更加复杂。而将抗OmpC, 抗Cbir, 和I2抗体3种抗体联合研究则证实此3种抗体阳性的患者比阴性患者手术切除率更高(72% vs 23%)^[22,27,28], 联合检测能增加对IBD诊断和活性判定的敏感性及特异性。但目前研究种目繁多, 无统一标准, 如何让其简单用

于临床仍是研究的重点^[29]。

2 鉴别炎症疾病及判定活动性的生物活性标志物

2.1 粪便标志物 粪便标志物因为容易被患者接受, 可反复进行, 并客观而连续地反映肠道局部炎症的变化情况这些优点, 近年来受到广泛重视, 进行了大量相关研究^[30]。目前主要研究的有钙卫蛋白、乳铁蛋白、抗胰蛋白酶、a2巨球蛋白、髓过氧化物酶、S100A12等, 其中最具价值的是钙卫蛋白与乳铁蛋白。

2.1.1 钙卫蛋白 钙卫蛋白(calprotectin)是粪便标志物中较早开始研究的标志物之一。它是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的含钙蛋白, 其在粪便中极其稳定, 且亦被检测, 故优于以往的粪便标志物^[31]。Konikoff等^[32,33]研究显示粪便钙卫蛋白与内镜分级标准具有极明显的相关性, 可以作为反映病情变化的连续指标; 同血液指标CRP和ESR相比, 敏感性明显高于后两者^[34]。Costa等^[35]研究临床缓解的患者, 发现钙卫蛋白浓度较高的患者复发的可能性也更大, 较之低浓度, CD患者为其2倍, 而UC患者则为14倍。近年来亦有研究认为钙卫蛋白在评定复发方面, 在UC患者中的作用明显高于CD。Costa等^[36]报告预测在UC复发中敏感性与特异性分别为89%和82%, 在CD的特异性为43%, 但Gisbert^[37]等研究则认为两者是效果一致。尽管此结论尚不清楚, 但钙卫蛋白在炎症性肠病的诊断、判定治疗疗效、评估复发方面的作用的得到了大家的一致认同^[36-38]。但由于钙卫蛋白仅是一种机体炎性反应的标志物, 对IBD无特异性, 在许多炎性反应情况下均可能升高; 且除受疾病影响外, 还受如药物、饮酒等的影响, 因此他目前不能用来作为疾病的初诊依据, 只能用来作为复查的筛选工具^[39]。如何提高初诊的准确性, 是将其成为炎症性肠病的生物标志物研究中的一个重要内容。

2.1.2 乳铁蛋白 乳铁蛋白(lactoferrin)是贮藏在中性粒细胞特殊颗粒中的铁结合蛋白, 能及时反映急性炎症的情况。Gisbert^[32]等对1 001位IBD患者进行检测, 发现其用来诊断IBD的敏感性与特异性分别为80%和82%, 研究证实乳铁蛋白在诊断疾病的方面有很好的敏感性和特异性。而其在活动性IBD患者粪便中的浓度亦明显高于非活动性, 肠易激综合征患者及健康对照组, 因此其可作为IBD活动性监测的有效标志^[40,41]。另外其在评估药物治疗疗效方面也展示了很好前景^[42]。Buderus等^[43]研究在儿童严重CD患者使用了发

■相关报道

Florian等通过分析824个参与者(其中包括363例CD, 130例UC, 74例其他胃肠病患者以及257位健康对照者)者血清中抗体, 认为虽然gASCA与pANCA联合检测是诊断CD的最可靠的血清方法, 但联合检测多种抗体更有利于UC与CD的鉴别诊断。

■创新盘点

文章从鉴别UC与CD以及鉴别肠道炎性疾病和判定活动性两方面综述了血清、粪便的主要生物活性标志物,尤其对近几年来的新的研究成果进行了全面准确的概括,具有一定的临床参考价值。

现英夫力昔单抗治疗后,乳铁蛋白含量明显下降,从而认为其还是一种可用来监测英夫力昔单抗治疗疗效的可靠指标。近来有研究显示乳铁蛋白与钙卫蛋白在评估疾病活动性方面有相似作用,只是钙卫蛋白的含量与IBD的内镜下的慢性炎症程度有很好相关性,而乳铁蛋白则与组织活检相关性较好^[35,43]。

2.1.3 其他标志物 髓过氧化物酶(myeloperoxidase MPO)是中性粒细胞嗜天青颗粒产生的一种重要的过氧化物酶,主要存在于嗜中性粒细胞和单核粒细胞,对于宿主防御以及炎症的发生、发展非常重要,并可直接影响机体的免疫功能。研究发现,IBD活动组与非活动组患者MPO活性均高于对照组,但IBD活动组患者较IBD非活动组MPO活性有显著提高。说明对于已确诊IBD(尤其是UC)的患者,可用MPO作为检测病变活动性的一个特异和敏感指标^[44]。但由于他在粪便中存在时间短、不稳定,限制了其在临床中的使用^[45]。

S100A12是由活化的中性粒细胞分泌,在IBD患者肠黏膜中过度表达,且在粪便中能稳定存在的一种含钙蛋白质。他因检测IBD患者的敏感性、特异性均高,且在鉴别IBD与IBS方面有很大意义,受到大家的广泛关注,但其单独应用于临床需更多的研究证实^[46-48]。抗胰蛋白酶在IBD中已经被广泛研究,但许多研究结果相冲突,且缺少对药物或手术治疗的疗效检测的研究,故没在临床上广泛应用^[49]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 α 2巨球蛋白等因子对判断IBD活动性有一定意义,但前者研究多集中在儿童,以及检验的特殊性限制其使用;后者目前国内外对其研究较少,其作为标志物的适用性尚待进一步证实。

2.2 血清标志物 血清标志物较早进行研究,研究的种类也最多。其中的急性相反应蛋白(acute-phase reactants, ARP)与血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)已广泛用于临床多年,取得了不错的好评,但适用于大部分炎症性疾病,缺少特异性。血清纤维化指标、血小板参数、细胞因子等虽然在临床上也用来鉴别UC和CD,但和ARP与ESR一样,缺少特异性,多用于与其他检测方法联合使用鉴别炎性疾病与判断活动程度。

2.2.1 急性相蛋白 ARP是由肝脏合成,参与炎症反应的细胞因子,如IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 等,他可以促进肝脏合成ARP增加。经典的急性相反应蛋白包括 α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid Glyco-

protein α 1-AGP)、C-反应蛋白(C-reactive protein CRP)、纤维蛋白原、乳铁蛋白、血清类淀粉A及 α 1-抗胰蛋白酶(α 1-antitrypsin α 1-AT)等,均与疾病活动度相关。

CRP主要调理炎症部位的反应和对抗创伤及感染部位释放的溶蛋白酶的有害作用等,是机体对细菌感染和损伤的急性时相反应蛋白。其半衰期短,血清浓度在IBD炎症早期即升高,缓解后迅速下降,故可及时反映患者临床状态,是一种对IBD诊断、疾病活动性、治疗疗效均有意义的生物活性标志物^[50-53]。但CRP产生不只受炎症刺激,也受感染、组织坏死、瘤、压力等影响,在疾病中广泛存在,缺少特异性。

ESR作为实验室常规检查,可快速粗略地反映急性相血浆蛋白浓度的改变。作为急性时相蛋白,少受其他因素影响,可以保持一个稳定水平,因而全面反应IBD的活动性,是临床工作中应用最广泛的指标^[54]。虽然在IBD患者活动期明显升高,但对于活动期严重程度无明显特异性,且半衰期长,受年龄、贫血、吸烟、饮酒等诸多因素影响而限制了他的使用^[55]。

2.2.2 血小板参数 近年来许多研究表明,在IBD患者体内存在血液高凝状态,血栓发生的危险性增加,提示微血栓的形成可能是IBD的重要发病机制之一,同时IBD亦是血栓栓塞性疾病发生的独立危险因素^[56]。有研究已经证实作为血小板激活标志的p选择素和GP53在IBD患者中显著升高。IBD患者(无论活动期还是非活动期)与非IBD组的患者相比,血小板球蛋白与血小板因子4均明显增高,且血小板计数,血小板球蛋白与血小板因子4与疾病活动指数成正相关^[57]。Kapsoritakis等^[58-60]研究显示,活动期IBD患者血小板平均容积(mean platelet volume MPV)较健康对照和非活动期患者明显降低,血小板平均容积与红细胞沉降率、白细胞计数、血小板因子4和C反应蛋白均呈负相关,提示血小板平均容积可作为判断IBD疾病活动性的指标。Cabrera-Abreu等^[61]使用血小板计数和血红蛋白评估IBD,特异性达80.0%,敏感性达90.8%,两者都较CRP、ESR高。越来越多的证据表明血小板参数是诊断IBD的有效指标,但血小板参数名目繁多,研究结果不一,且其存在于骨髓到外周血,对其炎症作用机制尚不清楚,所以临床应用需进一步研究。

2.2.3 细胞因子 细胞因子(cytokines, CK)是由抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)、T辅

助细胞(T helper cell, Th)、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)等多种细胞产生的多肽或低分子糖蛋白. 主要包括白介素(interleukin, IL)、干扰素- γ (interferon gamma, INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等. 他不仅在IBD的发病机制、治疗靶点, 亦在诊断方面被广为研究^[62-64]. 依据他们在炎症反应中的作用不同可将其分为2类: 致炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-18、INF- γ 、TNF- α 等)和抗炎细胞因子(IL-4、IL-10、IL-13、TGF- β 等).

目前研究较多的有IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、INF- γ 和TNF- α . IL-1由单核巨噬细胞, 自然杀伤(natural killer, NK)细胞和B细胞产生, IL-1 β 是IL-1的主要活性形式^[65]. Ashwood等^[66]研究表明UC患者肠道病变组织IL-1 β 水平显著升高, 急性期时IL-1 β 分泌增多, 缓解期则否, 故能反映疾病的活动度. Nielsen等^[67]发现, CD患者血浆IL-6的水平与CRP和白蛋白的水平显著相关, UC患者血浆和唾液中IL-6的水平与活性指数(AI)评分、白蛋白水平显著相关. 说明IBD患者的唾液中存在IL-6, 证明胃肠道向口腔延伸的关系, 检测IL-6可能是监测和评价IBD疾病活动度的方法之一.

另外IL-4、IL-17、IL-23、IL-21、TNF- α 、INF- γ 也在炎症性肠病的发生发展中起重要作用, 可进一步研究其在诊断和评价活动性、预后方面的作用. 但在疾病的炎症过程中, 单一细胞因子仅是片刻作用, 更多情况下是多因子共同作用的结果^[67]. 因此尚需更多研究多因子联合检测对炎症性肠病的诊断的意义.

2.2.4 细胞黏附分子 细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)由免疫细胞、内皮细胞表达, 而内皮细胞释放的CAMs在肠黏膜局部发挥作用. 循环CAMs包括可溶性细胞间CAM(soluble intercellular CAM-1, sICAM-1, CD54)、血管CAM(soluble vascular CAM-1, sVCAM-1, CD44)、sE-选择素、sP-选择素. 这4种CAMs在内皮细胞膜血管腔面均有表达. IBD患者炎性肠黏膜中sICAM-1增多, 且与血液中sICAM浓度相关^[68]. UC患者sP-选择素浓度较正常人明显升高, 且与疾病严重程度、预后有关^[69]. 活动性IBD患者血浆sE-选择素增多, 并与C反应蛋白水平相关. Arijs等^[70]通过研究61例IBD患者应用英夫利昔单抗治疗前后因子变化, 发现未治疗前CAMs

在IBD患者肠黏膜表达上调, 而治疗后显著下降, 故认为其可作为IBD诊断及判定疗效的有效指标. 但因CAMs量在IBD与正常对照组、UC与CD、IBD活动期及缓解期均有很大重叠, 且测量方法较复杂, 故CAMs作为IBD活动性的分子标志物应用受限^[70].

2.2.5 其他因子 IBD表现为肠道长期慢性炎症反应, 肠壁组织反复损伤和修复所致的肠腔瘢痕乃至狭窄是IBD的严重并发症. 目前, 有关IBD肠壁纤维化的研究日益引起重视. 表层黏蛋白、IV型胶原、透明质酸和III型前胶原氨基端肽的变化是目前临床常用的纤维化检测指标^[71]. IBD患者血清层黏蛋白水平增高, IV型胶原水平降低, 可能成为肠壁组织炎症和修复的间接标志物, 血清水平可间接反映IBD疾病活动度, 但具体机制需进一步研究.

血清a2-巨球蛋白(a2-Macroglobulin a2-AMG)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)水平升高常提示病变呈活动性^[72], 但需进一步研究支持. 白蛋白、新喋呤也被研究证实与IBD活动性有关, 但缺乏特异性.

3 结论

大多数IBD的患者都要经历由活动性转为慢性再而复发的恶性循环病程, 所以如何早期发现, 并进行规律治疗不仅影响疾病的预后, 还关系着患者的生存质量. 但由于其临床表现多样, 缺乏特异性和敏感性均高的临床检测手段, 故而给临床医师的判断带来一定困难. 生物活性标志物在此方面具有绝对优势.

IBD的各种生物活性标志物可分为血清学标志物、粪便标志物及混合性标志物. 这些标志物中CRP、ESR、细胞因子、ANCA、ASCA及粪便中的钙卫蛋白、乳铁蛋白已广为被研究并逐步开始应用于临床; 而血小板参数、血清纤维化指标、细胞黏附分子、GAB、PAB、ALCA、ACCA及粪便中的MPO、 α 1-AT等也逐步被大家认识. 这些标志物或单独检测或联合研究对IBD的诊断及活动度判定有一定意义, 但也存在敏感性、特异性以及临床适用性等方面的不足. 目前还没有一种标志物或联合应用方案能有效的评估IBD. 为满足于以下几个方面的需求: (1)区分CD与UC, IBD与非IBD; (2)评估IBD的活动性; (3)预测IBD的风险(包括手术及并发症); (4)评估治疗疗效; (5)预测复发. IBD的生物活性标志物仍需要向发现新的或联合应用两个方面进一步发掘.

■名词解释

生物活性标志物: 用来监测和评价体内生物化学和生理改变的指标, 他必须独立、特异、敏感、非侵入性, 能反映疾病活动, 并能简单应用于临床.

■同行评价

文章囊括了近年来国内外在IBD生物活性标志物的研究中较为有意义的标志物,并从优缺点方面进行阐述;尤其是对鉴别UC与CD有重要意义的血清学抗体进行了详实的阐述,有利于学者总结研究成果,了解最新动态,并为深入研究应用提供参考。

4 参考文献

- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malfetheriner Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124
- Beniwal P, Harrell L. The status of diagnostic markers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 479-484
- Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 167-174
- Dubinsky M. Can serologic markers help determine prognosis and guide therapy? *Dig Dis* 2010; 28: 424-428
- Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1561-1566
- Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 127-140
- Vaughan EJ, Koziol TH, Hitchcock K. What blood tests are helpful in diagnosing inflammatory bowel disease? *Evidence-Based Practice* 2010; 13: 6-7
- Bahari A, Aarabi M, Aarabi M, Hedayati M, Jarollahi A, Firouzi F, Aghazadeh R, Zali MR, Hashemi M. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 301-305
- 高翔, 胡品津, 何瑶, 廖山婴, 彭穗, 陈旻湖. 炎症性肠病患者血清中自身抗体检测的临床意义. *中华内科杂志* 2005; 44: 428-430
- Pasha SF, Leighton JA. Novel Techniques in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2011: 231-253
- Simondi D, Mengozzi G, Betteto S, Bonardi R, Ghignone RP, Fagoonee S, Pellicano R, Sguazzini C, Pagni R, Rizzetto M, Astegiano M. Antiglycan antibodies as serological markers in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 645-651
- Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, Weishauss O, Spector L, Shtevi A, Altstock RT, Dotan N, Halpern Z. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 366-378
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, Van Steen K, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56: 1394-1403
- Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson N, Ballot E, Sarles J, Baudon JJ, Grimaud JC, Veyrac M, Chamouard P, Humbel RL. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2312-2318
- Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefridis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 771-777
- Lakatos PL, Altortay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 365-374
- Lawrance IC, Hall A, Leong R, Pearce C, Murray K. A comparative study of goblet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 890-897
- Homsak E, Micetic-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 Suppl 2: 19-25
- Joossens S, Colombel JF, Landers C, Poulain D, Geboes K, Bossuyt X, Targan S, Rutgeerts P, Reinisch W. Anti-outer membrane of porin C and anti-I2 antibodies in indeterminate colitis. *Gut* 2006; 55: 1667-1669
- Wei B, Huang T, Dalwadi H, Sutton CL, Bruckner D, Braun J. Pseudomonas fluorescens encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen. *Infect Immun* 2002; 70: 6567-6575
- Sutton CL, Kim J, Yamane A, Dalwadi H, Wei B, Landers C, Targan SR, Braun J. Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 23-31
- Mow WS, Vasiliasukas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JL, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424
- Vernier G, Sendid B, Poulain D, Colombel JF. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 482-487
- Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, Mei L, Elson CO, Hersherberg RM, Vasiliasukas EA, Fleshner PR, Abreu MT, Taylor K, Landers CJ, Rotter JL, Targan SR. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 524-530
- Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliasukas E, Elson CO, Hersherberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028
- Seow CH, Stempak JM, Xu W, Lan H, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Dotan N, Silverberg MS. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1426-1434
- Rieder F, Schleder S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, Rogler G, Dotan N, Klebl F. Association of the novel

- serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated Crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 263-274
- 28 Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J, Lakatos PL. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 984-992
 - 29 Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, Picornell Y, Landers CJ, Farrior S, Wrobel I, Quiros A, Vasiliaskas EA, Grill B, Israel D, Bahar R, Christie D, Wahbeh G, Silber G, Dallazadeh S, Shah P, Thomas D, Kelts D, Hershsberg RM, Elson CO, Targan SR, Taylor KD, Rotter JL, Yang H. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 360-367
 - 30 Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1817-1826. e2
 - 31 Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, Sturniolo GC, D'Amico DF, Plebani M. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 63-68
 - 32 Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 56-66
 - 33 Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-534
 - 34 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummer M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-169
 - 35 Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368
 - 36 Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López-Palacios N, Calvo M, González-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Maté J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-1198
 - 37 Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5584-5589; discussion 5588
 - 38 Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171-177
 - 39 García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea A, Naranjo-Rodríguez A, de Dios-Vega JF, Muntané J, Gómez-Camacho F. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010; 4: 144-152
 - 40 Logan R. Faecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *BMJ* 2010; 341: c3636
 - 41 Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129
 - 42 Walker TR, Land ML, Kartashov A, Saslowsky TM, Lysterly DM, Boone JH, Rufo PA. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 414-422
 - 43 Buderus S, Boone J, Lysterly D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1036-1039
 - 44 Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-46
 - 45 Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, Vaishnavi C, Prasad KK, Vaiphei K, Kaur S, Singh K. Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1768-1774
 - 46 Silberer H, Küppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, Kempf A, Schmidt-Gayk H. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab* 2005; 51: 117-126
 - 47 Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1706-1713
 - 48 Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tzavara C, Valotassiou V, Kapsoritaki A, Potamianos SP. Moderate performance of serum S100A12, in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 118
 - 49 Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 359-366
 - 50 Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 247-255
 - 51 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665
 - 52 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431
 - 53 Lewis JD. C-reactive protein: anti-placebo or predictor of response. *Gastroenterology* 2005; 129: 1114-1116
 - 54 Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57: 1518-1523
 - 55 Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease com-

- pared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics* 2007; 119: e193-e199
- 56 Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007; 12: 353-357
- 57 Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 938-945
- 58 Andoh A, Yoshida T, Yagi Y, Bamba S, Hata K, Tsujikawa T, Kitoh K, Sasaki M, Fujiyama Y. Increased aggregation response of platelets in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 47-54
- 59 Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781
- 60 Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N, Abaylı E, Altıparmak E. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-281
- 61 Cabrera-Abreu J, Davies P, Matek Z, Murphy M. Mean Platelet Volume may be Reflects the Disease Activity of Ulcerative Colitis. *Eur J Gen Med* 2010; 7: 259-263
- 62 Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89: 69-71
- 63 Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1756-1767
- 64 Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM. Review article: the effects of antitumour necrosis factor- α on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1261-1272
- 65 Danese S, Semeraro S, Armuzzi A, Papa A, Gasbarrini A. Biological therapies for inflammatory bowel disease: research drives clinics. *Mini Rev Med Chem* 2006; 6: 771-784
- 66 Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-ra and TGF-beta 1 in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2004; 53: 53-59
- 67 Aleksandra Nielsen A, Nederby Nielsen J, Schmedes A, Brandslund I, Hey H. Saliva Interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1444-1448
- 68 Liaskou E, Karikoski M, Reynolds GM, Lalor PF, Weston CJ, Pullen N, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Regulation of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 expression in human and mice by vascular adhesion protein 1 amine oxidase activity. *Hepatology* 2011; 53: 661-672
- 69 Fantini MC, Monteleone G, Macdonald TT. New players in the cytokine orchestra of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1419-1423
- 70 Arijis I, De Hertogh G, Machiels K, Van Steen K, Lemaire K, Schraenen A, Van Lommel L, Quintens R, Van Assche G, Vermeire S, Schuit F, Rutgeerts P. Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 748-761
- 71 Danese S, Semeraro S, Marini M, Roberto I, Armuzzi A, Papa A, Gasbarrini A. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: therapeutic implications for gut inflammation. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 811-818
- 72 Koutroubakis IE, Petinaki E, Dimoulis P, Vardas E, Roussomoustakaki M, Maniatis AN, Kouroumalis EA. Serum laminin and collagen IV in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 2003; 56: 817-820

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)