

非侵入性生物标志物在炎症性肠病中的研究进展

林思美¹ 杨生森^{2*}

1. 青海大学

2. 青海大学附属医院

DOI:10.12238/ffcr.v3i5.16275

[摘要] 炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 是一种以慢性肠道炎症为特征性疾病, 主要包括克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC)。其发病机制尚未完全阐明, 普遍认为是遗传易感个体在环境、微生物群、感染及免疫异常等多因素共同作用下所致。当前, 内镜和病理学检查仍是疾病评估的主要手段, 但因其具有侵入性、费用较高且体验较差, 限制了患者的接受度。近年来, 无创生物标志物的研究为 IBD 的病情评估与疗效监测提供了新途径。本文系统回顾了血液无创生物标志物及其他潜在生物标志物在 IBD 诊疗中的应用前景。通过将标志物与临床参数相结合, 有望减少侵入性操作, 推动个体化治疗, 早期识别疾病活动与缓解状态, 从而提升诊疗精准度, 改善患者预后及生活质量。

[关键词] 炎症性肠病; 生物标志物; 中性粒细胞

中图分类号: R574 文献标识码: A

Research Advances in Non-Invasive Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease

Simei Lin¹, Shengsen Yang^{2*}

1 Qinghai University

2 Qinghai University Affiliated Hospital

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a condition characterised by chronic intestinal inflammation, primarily encompassing Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Its pathogenesis remains incompletely understood, though it is widely recognised as arising from the combined effects of multiple factors—including environmental influences, microbiota, infections, and immune dysregulation—in genetically susceptible individuals. Currently, endoscopy and histopathology remain the primary methods for disease assessment. However, their invasive nature, high cost, and poor patient experience limit their acceptance. Recent research into non-invasive biomarkers has opened new avenues for disease evaluation and treatment monitoring in IBD. This paper systematically reviews the application prospects of non-invasive blood biomarkers and other potential biomarkers in the diagnosis and management of IBD. By integrating these markers with clinical parameters, it is anticipated that invasive procedures may be reduced, personalised treatment advanced, and disease activity and remission states identified earlier. This approach holds promise for enhancing diagnostic and therapeutic precision, thereby improving patient outcomes and quality of life.

Keywords: inflammatory bowel disease; biomarkers; neutrophils

引言

炎症性肠病 (Inflammatory bowel diseases, IBD) 是一种慢性、复发性胃肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种类型, 其临床表现多种多样, 具有广泛的肠道和肠外表现。IBD 的发病机制虽然尚不清楚, 但很可能是多因素的, 主要包括遗传易感性、环境因素、肠道微生物群失衡和免疫系统失调等。其临床症状主要包括腹痛、腹泻、结肠出血等, 由于这些症状都不是 IBD 所特有的, 临床诊断主要通过实验室、内镜、病理学、影像学等多种检验检查综合

诊断, 其中组织病理学仍是目前诊断的金标准。然而, 内镜具有侵入性大、检查成本高昂、肠穿孔等并发症的风险等多种缺点, 在后期病情监测及随访的过程中受到限制。无创生物标志物因其方便快捷、低成本、可重复化等诸多优点引起了人们的极大兴趣。目前, 临床实践中最常用的肠道炎症生物标志物是粪便钙卫蛋白 (Fecal Calprotectin, FCP)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 而在实际应用中, 上述生物标志物仍存在明显的局限性。近年来, 研究者开始关注复合生物标志物的开发, 通过多参数联合分析从而提高诊断效能, 为 IBD 无创检测生物标志物提供了新方向。本文系统

综述了此类复合标志物及其他潜在生物标志物的研究进展。

1 血液复合性指标

1.1 中性粒细胞与白蛋白比值 (NAR)

中性粒细胞与血清白蛋白的比值 (Neutrophil percentage-to-albumin ratio, NAR) 是一种新型的全身性炎症评估指标, 其通过整合外周血细胞分析及血清白蛋白检测数据, 在炎症性疾病、血管病变及恶性肿瘤的诊疗中展现出重要价值。研究证实, 炎症性肠病 (IBD) 患者普遍存在血清 ALB 水平降低现象, 而低蛋白血症可能会影响生物制剂的临床治疗效果。尽管 ALB 本身可作为 IBD 的敏感监测指标, 但 ZHOUZ 团队^[1]的随机对照研究揭示, 克罗恩病 (CD) 患者的 NAR 值较健康人群显著升高, 且该指标与疾病活动度及炎症程度呈明确的正相关性。在诊断效能方面, NAR 的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 达到 0.85, 显著优于中性粒细胞绝对值 (NEU, AUC=0.78) 或 ALB 单独检测 (AUC=0.79), 提示 NAR 在 CD 诊断中具有更优的生物标志物潜力。

1.2 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)

中性粒细胞 (Neutrophil, NEU) 作为肠道炎症反应中的关键免疫细胞, 在 IBD 发病过程中具有双重作用: 一方面, 其在黏膜损伤初期迅速聚集并参与炎症反应; 另一方面, 其分泌的抗炎因子对维持肠道微环境平衡和黏膜屏障功能具有保护作用。淋巴细胞作为经典炎症指标, 与中性粒细胞的相互作用在 IBD 病理过程中尤为重要。近年研究发现, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 作为系统性复合炎症指标, 与 IBD 疾病活动度存在显著相关。FUW 团队^[2]的荟萃分析 (纳入 2,185 例 IBD 患者和 993 例健康对照者) 证实, IBD 患者外周血 NLR 水平显著高于健康人群, 且活动期患者 NLR 水平明显高于缓解期患者, 提示 NLR 可能作为评估 IBD 疾病活动度的有效生物标志物。

1.3 中性粒细胞与血清总胆红素比值 (NBR)

传统认知中, 血清总胆红素 (Total serum bilirubin, TBIL) 仅是血红素代谢的终产物, 高浓度时具有细胞毒性。但最新研究揭示, 生理浓度下的 TBIL 具有显著的抗氧化和抗炎特性。动物实验显示, 外源性非结合胆红素通过抑制白细胞浸润和调节氧化还原平衡等途径, 能够有效缓解 DSS (含葡聚糖硫酸钠的水溶液) 诱导的小鼠结肠炎。SCHIEFFER KM 等^[3]发现 UC 患者 TBIL 水平低于健康人群。LENICEK M 团队^[4]在 CD 患者中也观察到类似现象, 并认为这与炎症相关氧化应激增强有关, 而非遗传因素所致。值得注意的是, 部分研究报道 UC 患者可能出现 TBIL 升高现象, 这一争议提示需要更大样本的研究验证。而中性粒细胞与胆红素比值 (Neutrophil-to-Total serum bilirubin ratio, NBR) 则是通过整合中性粒细胞和胆红素两项指标, 显著提升了单一指标的诊疗效能。研究显示, NBR 在鉴别活动性溃疡性结肠炎 (UC) 患者与缓解期 UC 患者时, ROC 曲线下面积 (AUC) 达到 0.833, 证实其对 UC 疾病活动度的评估具有较高准确性。此

外, NBR 在克罗恩病 (CD) 患者与健康人群的区分中表现优异 (AUC=0.898), 提示其在 CD 诊断中的潜在价值。NBR 还可预测 CD 患者对抗肿瘤坏死因子 (如英夫利昔单抗, IFX) 的治疗反应, 使其成为 CD 诊断、病情监测及疗效预测的多功能标志物。

1.4 C 反应蛋白与白蛋白比值 (CAR)

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 作为由 IL-6 诱导产生的急性时相蛋白, 其血清浓度与炎症程度呈正相关。多项临床试验证实, 抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 或维多珠单抗治疗后 CRP 水平下降与患者预后改善显著相关, 但其基线水平对治疗反应的预测价值尚存争议。血清白蛋白作为营养状态指标, 其低水平与 UC 不良预后相关。CHEN YH 研究团队^[5]通过对 876 例 IBD 患者 (UC 275 例, CD 601 例) 的分析, 确定 C 反应蛋白与白蛋白比值 (C-reactive protein-to-albumin ratio, CAR) 与疾病的活动度密切相关, 其中 UC 诊断临界值 0.18 时敏感度为 67.8%, 特异度达 86.7%。后续研究进一步验证 CAR 对 IBD 疾病活动度的评估价值, 尤其对 UC 活动性的判断具有更显著的临床意义, 这可能使其成为 IBD 诊疗过程中重要的监测指标。

1.5 血小板与淋巴细胞比值 (PLR)

血小板 (Platelets, PLT) 不仅是凝血和组织修复的关键成分, 还具有显著的促炎功能。大量研究证实, 血小板参与 IBD 的发病机制, 并与疾病活动性密切相关。活动期 IBD 患者血小板计数升高, 主要由于炎症刺激血小板生成素释放, 促进血小板生成。近期研究指出, 血小板计数与 CD 疾病严重程度呈正相关, 但这一关联在 UC 中尚未明确。炎症状态下, 血小板体积 (MPV) 通常减小, 可能与生成异常或消耗增加有关。研究表明, MPV 降低或可作为 UC 疾病活动度升高的标志。国内学者也提出, PLT 与 MPV 可作为 IBD 诊断及活动度评估的可靠指标。血小板与淋巴细胞比值 (Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 作为一种复合炎症指标, 已被证实与感染、肿瘤等多种疾病相关联。IBD 活动期伴随血管内皮损伤和血小板的活化, PLR 相较于单一血小板或淋巴细胞计数, 能更稳定地反映病情变化。多项研究显示, UC 患者活动期 PLR 显著高于缓解期, 提示外周血 PLR 水平可作为评估肠道炎症严重程度的可靠标志物。

1.6 淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR)

淋巴细胞-单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 是近年来提出的新型炎症指标。单核细胞通常在炎症组织中分化为巨噬细胞和树突状细胞, 通过释放促炎因子参与先天免疫, 其数量与 IBD 疾病的活动性存在相关关系。Xu M 等^[6]对 214 例 IBD 患者 (73 例 UC, 141 例 CD) 的研究分析表明, 血清 LMR 水平与疾病活动度存在显著负相关, 对 UC 活动性的评估敏感度为 76%, 特异度为 67%。另有研究者基于大样本数据研究发现, UC 患者 LMR 水平较健康对照人群明显降低, 且该指标成本低廉、易获取, 可作为预测 UC 疾病活动度的实用工具。

2 蛋白质指标

2.1 粪便及血清连蛋白

连蛋白 (Zonulin) 是一种 47-kDa 的人类蛋白质, 其能可逆地调节细胞间紧密连接, 而细胞间紧密连接对于维持肠道中的生理过程至关重要。它们的功能受损导致小肠上皮层的渗透性增加。在乳糜泻、1 型和 2 型糖尿病、肥胖相关的胰岛素抵抗和 IBD 患者中发现血清中 zonulin 水平升高。然而, 肠道炎症发展的机制以及粪便和血清 zonulin 水平之间的相关性尚不清楚。外国学者的一项研究检查了 40 例 IBD 患者的粪便和血清 zonulin, 结果显示, 活动性 CD 患者的粪便和血清 zonulin 均升高, 但 UC 患者则没有。这一发现可能是由于 zonulin 被认为是小肠中渗透性增加的最佳标志物, UC 病变仅限于大肠 (罕见的结肠炎除外), 而 CD 病变可以延伸到整个胃肠道, 包括小肠。因此, CD 中的 zonulin 水平可能高于 UC。Caviglia 等人^[7]的一项研究调查了 IBD 患者中的连蛋白及其血清和粪便水平之间的相关性, 发现 IBD 患者的血清浓度高于对照组 (34.5 (26.5-43.9) ng/ml vs. 8.6 (6.5-12.0) ng/ml, $p < 0.001$), 但在血清和粪便 zonulin 之间未观察到相关性 ($r_s = 0.15$, $p = 0.394$)。此外, 粪便 zonulin 水平增加与 CD 活动性相关, 并与 FCP 密切相关。基于上述研究的结果, 似乎粪便连蛋白可作为 IBD (尤其是 CD) 中肠道炎症的另一种生物标志物。

2.2 人弹性蛋白酶抑制因子

人弹性蛋白酶抑制因子 (elafin) 是具有抗微生物和抗蛋白酶特性的宿主防御肽 (HDPs) 之一。最初, elafin 是从银屑病皮肤中分离出来的, 但它也是由胃肠道、肺或女性生殖系统的上皮细胞和炎症细胞 (包括中性粒细胞、肥大细胞和巨噬细胞) 合成的。到目前为止, 只有少数研究在 IBD 中研究 elafin, 其结果相互矛盾。Wang 等人证明, 与对照组相比, UC 患者的血清 elafin 水平显著升高, 而 CD 患者的血清 elafin 水平仅轻度升高, 无统计学显著性^[8]。进一步研究表明, 人弹性蛋白酶抑制因子 mRNA 主要在活动性 UC 的结肠活检中表达。另一方面, 有研究者报道了 IBD 患者中的 elafin 表达降低。同时一项病例对照研究发现, 活动期 UC 患者外周血白细胞中人弹性蛋白酶抑制因子 mRNA 的表达显著降低, 而缓解期 UC 患者外周血白细胞中人弹性蛋白酶抑制因子 mRNA 的表达升高。CD 患者和对照组之间没有观察到人弹性蛋白酶抑制因子 mRNA 的显著差异。IBD 患者中的 elafin 下调-表明蛋白酶/抗蛋白酶系统的失衡可能参与 IBD 的发展, 或者可能是导致上皮细胞破坏的慢性炎症的结果。来自波兰的一项研究调查了 elafin 在小儿 IBD 炎症病理生理学中的作用, 该研究表明, elafin 在 UC 和 CD 的活动期均升高, 但仅在 UC 缓解期升高。根据迄今为止发表的数据, 人弹性蛋白酶抑制因子似乎是 UC 生物标志物的潜在候选者。

3 小结与展望

总体而言, IBD 是一种病因未明、易复发、治疗困难的

慢性肠道炎症性疾病, 其临床表现复杂、进展多样且治疗反应不一。目前区分 IBD 与非 IBD 疾病仍依赖于反复进行结肠镜、病理及影像学检查, 过程繁琐、成本高昂, 导致患者依从性低。无创生物标志物在辅助诊断、评估疾病进展、预测并发症及预后转归等多方面显示出重要价值。目前最常用的标志物如粪便钙卫蛋白和 C 反应蛋白, 因其敏感性与特异性有限, 临床应用仍面临瓶颈。这些新型标志物是否具备临床实用性、检测是否稳定、成本效益等问题, 尚需更多研究来验证。未来应进一步深入探索 IBD 的发病机制, 努力发现更可靠、可广泛应用的生物标志物, 以更好地服务于临床实践。

[参考文献]

- [1]ZHOU Z, ZHANG Y, YANG X, et al Clinical significance of novel neutrophil-based biomarkers in the diagnosis and prediction of response to infliximab therapy in Crohn's disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 865968.
- [2]FU W, FU H, YE W, et al Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: a meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 108235.
- [3]SCHIEFFER K M, BRUFFY S M, RAUSCHER R, et al Reduced total serum bilirubin levels are associated with ulcerative colitis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0179267.
- [4]LENIČEK M, DURICOVÁ D, HRADSKY O, et al The relationship between serum bilirubin and Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20 (3): 481-487.
- [5]CHEN Y H, WANG L, FENG S Y, et al The relationship between C-reactive protein/albumin ratio and disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 3467419.
- [6]Xu M, Cen M, Chen X, et al. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease [J]. *BioMed research international*, 2019, 2019: 6517549.
- [7]Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, et al Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med* 2019; 110: 95-100.
- [8]Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. High circulating elafin levels are associated with Crohn's disease-associated intestinal strictures. *PLoS One* 2020; 15: e0231796.

作者简介:

林思美 (1999.03-), 女, 汉族, 湖南人, 在读研究生, 研究方向为消化专业。