

菌 R 质粒及 β -内酰胺酶的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 105-108.

- [27] 冯青成. 丹参注射液联合头孢呋辛钠治疗肺气肿感染疗效[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(19): 85.
- [28] 叶琦, 王华. 丹参注射液联合乌司他丁对重型颅脑损伤患者的脑保护作用及对炎性反应的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 42(4): 115-118.
- [29] ZHANG H, CHEN Q, ZHOU W, et al. Chinese medicine injection Shuanghuanglian for treatment of acute upper respiratory tract infection: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Evid-based Compl Alt Med, 2013 (4): 987326.

[30] 郝艳萍. 小剂量窄谱抗菌药联合双黄连注射液对老年急

性肺部感染的疗效及血清 PCT、CHE 动态表达的影响[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(10): 1192-1194.

- [31] 周庭银. 临床微生物检验标准化操作[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
- [32] 何佳芮. 基于集成型微流控芯片的细菌快速检测及药敏分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [33] 李和伟, 王启帆, 付宇, 等. 关于古今中药药物剂量折算的相关思考[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(4): 84-86.
- [34] 卢祥婷, 黄欣. 10 种中药提取物抗念珠菌体外药敏试验[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(2): 83-85.

(收稿日期: 2017-11-29 修回日期: 2018-03-18)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 15. 048

粪便生物标志物在炎症性肠病诊疗中的应用进展

郑 静, 张 铁, 韩呈武 综述, 曹永彤[△] 审核
(中日友好医院检验科, 北京 100029)

关键词: 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 粪便生物标志物; 内镜

中图法分类号: R574

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)15-2342-05

炎症性肠病(IBD)是一类慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(UC)、克罗恩病(CD)及少部分未分类结肠炎。IBD 最常见临床表现为反复腹痛、腹泻、黏液血便, 病程迁延, 缓解与复发交替, 没有根治方案, 严重影响患者的健康和生活质量。近年来, IBD 在我国发病率呈逐年上升趋势^[1]。内镜和组织病理检查是评价 IBD 疾病活动度的金标准, 但内镜检查是一项侵入性检查, 需要做肠道准备, 且耗时长、费用高, 对患者, 尤其是儿科患者是一种痛苦的体验。因此, 需要一种或一类无创、可靠、方便、经济的能准确反映肠道炎症活动性的标志物来协助 IBD 的诊疗和动态监测。目前, 临床常用于评估 IBD 疾病活动度的实验室标志物主要有 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及降钙素原(PCT)等。但是这些指标多综合反映全身炎症, 特异度及灵敏度有限。而粪便生物标志物(FM)因与肠道黏膜直接接触, 在反映肠道黏膜炎症方面可能更为准确和灵敏, 对于 IBD 的诊疗具有重要意义^[2]。目前用于 IBD 诊疗研究较多的 FM 是粪钙卫蛋白(FC)和粪乳铁蛋白(FL), 也有部分研究表明 S100A12、丙酮酸激酶(PK) M2 型(PKM2)、基质金属蛋白酶(MMP)、新喋呤、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-17A 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 可作为 IBD 的 FM^[3-4]。下面就 FM 在 IBD 诊疗中的应用进展进行综述如下。

1 可应用于 IBD 诊疗的 FM 概述

1.1 FC 钙卫蛋白是一种相对分子质量为 3.6×10^4

的钙锌结合蛋白, 是由两个异源钙结合蛋白(S100A8 和 S100A9)组成的二聚体, 属于 S100 蛋白家族成员, 主要来源于中性粒细胞, 占其细胞质蛋白的 60%, 小部分来源于单核细胞和活化的巨噬细胞^[5]。在 IBD 中, 尤其在活动期, 黏膜中炎症细胞浸润明显, 脱落入肠腔, 导致粪便中 FC 明显升高。FC 在粪便中匀质存在, 能抵抗细菌和蛋白酶降解作用, 在室温下性质稳定, 最长可保存 1 周, 可用酶联免疫吸附试验进行定量检测^[4]。研究发现 FC 与 IBD 疾病活动指数和内镜下活动度评分相关, 且灵敏度和特异度均高于 CRP^[6]。中华医学会消化病学分会《IBD 诊断与治疗的共识意见(2012 年·广州)》中建议有条件可将 FC 作为辅助检查^[7]。

1.2 FL 乳铁蛋白是一种相对分子质量为 8.0×10^4 的糖蛋白, 可与铁结合, 属于转铁蛋白家族。乳铁蛋白主要储存于中性粒细胞、单核巨噬细胞和肠道上皮细胞中, 它通过限制铁利用来抑制细菌的生长。在炎症状态下, 中性粒细胞和单核巨噬细胞释放乳铁蛋白, 因此可以作为一种炎性标志物。FL 能抵抗蛋白酶水解作用, 在室温下性质稳定, 可用酶联免疫吸附试验定量检测^[4]。研究表明, FL 在 IBD 患者中明显升高, 中度 CD 或 UC 患者 FL 的水平平均高于轻度或缓解期患者^[8]。

1.3 新喋呤 新喋呤是人体内三磷酸鸟苷代谢、四氢生物喋呤合成过程中产生的一种低分子嘧啶化合物。主要由活化的 T 淋巴细胞分泌的 IFN- γ 刺激单

[△] 通信作者, E-mail: caoyongtong92@sina.com。

核-巨噬细胞产生,是反映体内淋巴细胞-巨噬细胞轴所介导的细胞免疫状态的主要标志物^[9]。据报道,在一些免疫介导的炎症性疾病中,如移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、脓毒败血症、系统性红斑狼疮、急性胰腺炎等疾病,患者血液和尿液标本中的新喋呤会明显升高^[10]。有研究表明粪便新喋呤也是评价 IBD 活动性的一种可靠的生物标志物,且其在预测 IBD 患者内镜下疾病活动性的准确性与 FC 相当^[11]。

1.4 MMP-9 MMP 是一种含锌离子催化中心的肽链内切酶,参与降解细胞外基质和基底膜,从而引起组织或器官损伤。MMP-9 主要由结肠上皮细胞和中性粒细胞释放,参与细胞外基质(ECM)的降解,造成肠黏膜组织的损伤^[12]。研究表明 UC 患者肠黏膜 MMP-9 表达明显增高,不同活动度组间表达差异有统计学意义($P<0.05$),提示 UC 患者肠黏膜 MMP-9 表达上调与严重程度相关^[13]。KOLHO 等^[14]研究显示活动期 IBD 患者粪便中 MMP-9 水平明显升高,并且 UC 患者高于 CD 患者。粪便 MMP-9 为黏膜损伤的一项标志物,可用来评价 UC 患者的黏膜炎症和损伤情况。

1.5 S100A12 S100A12 是 S100 蛋白家族成员之一,主要表达于中性粒细胞,占其细胞质蛋白的 5%,小部分来源于单核细胞和巨噬细胞等。S100A12 具有上调内皮细胞黏附分子、活化并趋化炎性细胞和抗菌活性等功能^[3]。KAISER 等^[15]研究发现 IBD 患者粪便中 S100A12 平均水平高于对照组和肠易激综合征(IBS)组,且活动期高于缓解期。HEIDA 等^[16]也发现与健康个体相比,初诊儿童和青少年 IBD 患者的粪便 S100A12 明显增高。目前 S100A12 应用于 IBD 诊疗的研究相对较少,未来尚需要更多研究来评估其在 IBD 诊疗中的应用价值。

1.6 PKM2 PK 是细胞糖酵解通路的关键酶。人体内 PK 有 L、R、M1 和 M2 共 4 种同工酶,其中 L 型主要表达在代谢旺盛的肝脏、肾脏和小肠等组织,R 型主要表达于红细胞,M1 型表达于肌肉和脑,M2 型表达于胚胎组织、干细胞和肿瘤细胞^[4]。早前 PKM2 的研究主要集中在肿瘤的筛查和早期诊断,近来人们发现 IBD 患者粪便 PKM2 水平明显高于健康志愿者。PKM2 可以在粪便中稳定存在 2 d,稳定性略逊于 FC 和 FL^[17]。

1.7 其他 尽管 IBD 发病机制尚未研究清楚,但研究表明炎性因子和趋化因子,如 IL-1、IL-6、IL-17A 和 TNF- α 等参与了 IBD 的炎性反应,其在粪便中的水平可能在一定程度上反映 IBD 疾病活动性^[4]。另外,肠道微生物感染在 IBD 发病中起重要作用。FUKUDA 等^[18]通过末端限制片段长度多态性(T-RFLP)的方法分析 UC 患者和健康对照组的肠道微生物群,通过判别分析,发现判别分数(Ds)随疾病活动性增加而降低,可能成为 UC 疾病活动性的生物标志物。这些

FM 由于本身性质不稳定,或没有简便易行的检测手段,相关研究较少,目前并没有应用于 IBD 临床诊疗。

2 FM 在 IBD 诊疗中的应用

2.1 应用于 IBD 的诊断和鉴别诊断 IBS 的临床表现与 IBD 类似,但 IBS 患者无肠道炎症细胞浸润,而 IBD 患者肠道黏膜存在程度不等的中性粒细胞浸润,故中性粒细胞来源的炎性标志物可以用来鉴别 IBD 和 IBS。VAN RHEENEN 等^[19]进行的一项纳入 6 个成人研究(670 例)和 7 个儿童研究(371 人)的 Meta 分析表明 FC 能够准确鉴别 IBD 与 IBS。在成人中,FC 诊断 IBD 的灵敏度为 93%,特异度为 96%;在儿童和青少年中,其灵敏度和特异度分别为 92%和 76%。通过 FC 筛查将使 67%的成人和 35%的儿童避免不必要的内镜检查,但由于假阴性结果,6%的成人和 8%的儿童可能会诊断延迟。KOLHO 等^[14]发现,FC 可以较好地鉴别儿童 IBD 和非 IBD 患者,灵敏度为 81.8%,特异度为 96.3%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.944 (95% CI 为 0.907~0.981)。而 BORKOWSKA 等^[8]发现 FL($>13.3 \mu\text{g/g}$)区分儿童 IBD 和对照组的灵敏度和特异度分别为 80.7%和 92.7%。MENEES 等^[20]的 Meta 分析表明 CRP $\leq 0.5 \text{ mg/dL}$ 或 FC $\leq 40 \text{ mg/kg}$ 基本上可以从存在 IBS 症状的患者中排除 IBD。MINISTRO 等^[2]认为以临床区分 IBS 与 IBD 为目的设定 cut-off 值,FC $< 50 \text{ mg/kg}$ 为阴性,50~150 mg/kg 为弱阳性, $>150 \text{ mg/kg}$ 为阳性;FL $< 7.25 \text{ mg/kg}$ 可考虑为阴性。KAISER 等^[15]研究发现 IBD 患者粪便中 S100A12 平均水平高于 IBS 患者,在鉴别 IBD 和 IBS 方面其灵敏度、特异度分别为 86%和 96%。ANNAHAZI 等^[12]研究显示 UC 患者的粪便 MMP-9 明显升高,cut-off 值为 0.245 ng/mL 时可以较好地地区分 UC 和 IBS 或健康志愿者,灵敏度为 85.1%,特异度为 99.99%,AUC 为 0.939。尽管各类研究的病例人群有差异,各标志物的单位不统一,cut-off 值差异很大,但大多数研究数据表明,IBD 患者的 FM 水平高于健康人群,可考虑用于疑似 IBD 患者的初筛。

2.2 评价 IBD 疾病活动度 在 IBD 活动期,黏膜表面炎症细胞浸润明显,相应的粪便中炎症细胞和炎性因子增多。研究表明,活动性 IBD 患者中 FC 水平明显升高,并与内镜及组织病理学观察到的肠道黏膜炎症浸润程度一致。ZITTAN 等^[21]发现,在 UC 患者中,FC 与临床 Mayo 评分和内镜下 Mayo 评分相关($r=0.63$ 和 $r=0.96$, $P<0.0001$);在 CD 患者中,FC 与内镜下疾病活动度相关($r=0.61$, $P<0.0001$)。SCHOEPPFER 等^[6]的研究显示,FC $>50 \text{ mg/kg}$ 预测黏膜炎症的灵敏度为 93%,特异度为 71%。FC 与内镜下疾病活动度相关性最高,优于其他临床指标,包括 CRP、白细胞和 CD 活动指数(CDAI)等。LABAERE 等^[22]则发现 FC 检测轻度

UC 的灵敏度为 71%~100%,检测中度至重度 UC 的灵敏度为 100%,特异度为 67%~86%;而在 CD 中,FC 只能区分缓解和中度至重度疾病,灵敏度为 83%~86%,特异度为 75%。但 SHIMOYAMA 等^[23]在 122 例无结肠受累 CD 患者中的研究表明 FC 水平与小肠炎症程度呈正相关。

除了 FC,FL 和 MMP-9 也被证明与 IBD 疾病活动度相关。SIPPONEN 等^[24]的研究发现 FL 与内镜下疾病活动度相关,灵敏度为 66%,特异度为 92%,优于 CDAI 或 CRP。ANNAHAZI 等^[12]的研究则提示在评估 IBD 疾病活动度方面 MMP-9 要优于 FC,其与 Mayo 评分和内镜下活动度均相关。cut-off 值为 2.38 ng/mL 时,MMP-9 可以较好地地区分活动性和缓解期 UC,灵敏度为 97.1%,特异度为 83.3%。FM (如 FC、FL、MMP-9 等)水平与 IBD 内镜下评分及临床指数等具有较好的相关性,可以辅助内镜检查,用来评估 IBD 疾病活动度,监测疾病进程。

2.3 评价疗效 目前,IBD 患者的治疗目标已经由临床症状缓解转向达到肠道黏膜愈合,但尚没有黏膜愈合的统一定义,其主要评价方法是内镜及病理组织学检查。一般认为黏膜愈合的标准为 Mayo 评分为 0。KIM 等^[25]通过病例回顾性研究发现,UC 患者中黏膜愈合者(Mayo 评分 0)较未达到黏膜愈合的患者临床缓解期更长。

研究发现 FC 和 FL 是黏膜改善的可靠标志物,内镜显示对治疗有应答者的 FM 趋于正常,而在大多数内镜下无应答者 FM 仍然异常^[26]。GUIDI 等^[27]发现,对 TNF- α 治疗有应答者 FC 水平低于无应答者。FC ≤ 168 $\mu\text{g/g}$ 预测持续的临床反应性的灵敏度为 83%,特异度为 76%。预测黏膜愈合(FC ≤ 121 $\mu\text{g/g}$)的灵敏度和特异度分别为 79%和 57%。而 HASSAN 等^[28]检测了 44 例难治性 UC 患者接受英夫利昔单抗治疗前后的血清和粪便的生物标志物,发现在所有测试参数中,FC 对临床缓解(AUC=0.826)和黏膜愈合(AUC=0.949)具有最好的预测价值。YAMAGUCHI 等^[29]也得到类似结果,FC 预测 Mayo 0/1 的 AUC 为 0.869,优于 CRP、ESR 等指标。PATEL 等^[30]发现在 UC 中,FC ≤ 60 $\mu\text{g/g}$ 可以预测深度缓解(AUC 为 0.92,灵敏度为 86%,特异度为 87%)和更深度缓解(AUC 为 0.91,灵敏度为 83%,特异度为 90%)。上述研究表明,FC 在一定程度上可以作为内镜的替代指标,用于评价患者对治疗方案的反应性,及时调整治疗方案;同时也可用于预测临床缓解和黏膜愈合。

2.4 预测疾病的复发 缓解期 IBD 虽然没有症状,但肠黏膜炎性浸润可能依然存在,当炎症细胞数达到一定阈值后,就会复发。FM 能够检测到临床症状不明显的黏膜炎症,且与 IBD 内镜下评分具有较好的相关性,因此可用于预测复发风险^[3,5]。LOBATON

等^[31]检测内镜下提示炎症活动的无症状患者的 FC,发现 81.8%的患者 FC 水平 ≥ 280 $\mu\text{g/g}$ 。GARCIA-SANCHEZ 等^[32]对 135 例 IBD 临床缓解患者的前瞻性病例对照研究显示,复发患者的 FC 水平(444 $\mu\text{g/g}$)高于维持缓解者(112 $\mu\text{g/g}$, $P<0.01$)。FC >200 $\mu\text{g/g}$ 的 CD 患者复发的风险比低 FC 水平患者高 4 倍;而 FC >120 $\mu\text{g/g}$ 的 UC 患者复发的风险比低 FC 水平者高 6 倍。GISBERT 等^[33]长期随访 163 例临床缓解期 IBD 患者,结果发现复发患者 FC 水平[(239 $\pm$ 150) $\mu\text{g/g}$]高于持续缓解者[(136 $\pm$ 158) $\mu\text{g/g}$, $P<0.001$],高 FC(>150 $\mu\text{g/g}$)或 FL 阳性的患者复发风险更高。TIBBLE 等^[34]发现 FC(>50 mg/L)预测 IBD 复发的灵敏度和特异度分别为 90%和 83%。OSTERMAN 等^[35]研究表明在 FC 水平较高的缓解期 UC 患者中,增加美沙拉秦的剂量可降低 FC 水平,且复发率降低。高 FC 水平(>200 $\mu\text{g/g}$)的患者较早出现临床复发。以上数据表明,FC 或 FL 可用于预测 IBD 的复发,高水平的 FC 或 FL 提示复发风险较大。

2.5 术后监测 近来多个研究证实 FC 可应用于 IBD 患者肠切除术后监测。YAMAMOTO^[36]针对肠切除术后 CD 患者的研究表明,FC 水平升高的患者内镜下复发的发生率(75%)明显高于维持低水平的患者(9%)。FC >140 $\mu\text{g/g}$ 对内镜下复发的预测灵敏度为 75%,特异度为 91%,阳性预测值(PPV)为 75%,阴性预测值(NPV)为 91%。WRIGHT 等^[37]也发现,结肠切除术后 6 个月疾病复发患者的 FC 水平(275 $\mu\text{g/g}$)大于持续缓解的患者(72 $\mu\text{g/g}$, $P<0.001$),FC >100 $\mu\text{g/g}$ 预测内镜下复发的灵敏度为 89%,特异度为 58%。LOPES 等^[17]针对发生吻合口狭窄的 CD 患者研究发现,在评估内镜下复发方面,FC >90.85 $\mu\text{g/g}$ 的灵敏度为 95.5%,特异度为 69.2%,PPV 为 72.4%,NPV 为 94.7%;而 FL >5.6 $\mu\text{g/g}$ 的灵敏度为 77.3%,特异度为 69.2%,PPV 为 68%,NPV 为 78.4%。因此,FC 和 FL 可作为无症状吻合口狭窄的 CD 患者内镜下复发的良好预测指标。对于肠切除术后 IBD 患者,术后连续监测 FC 或 FL 水平能有效预测疾病复发,减少不必要的内镜检查。

综上所述,FM 相较于血清学标志物,对肠道炎症反应具有更好的灵敏度和特异度。大量研究数据证实,FM,尤其是 FC,可用于协助诊断 IBD,评估药物治疗效果,动态监测疾病活动度,并判断复发风险。

3 FM 应用于 IBD 诊疗的局限性

尽管上述多项研究表明,FM 对于 IBD 的鉴别、活动性判断、复发的预测及药物疗效的评估有很高的价值。但需要注意的是其在 IBD 诊疗中的应用也存在一定局限性:(1)特异度欠佳。以 FC 为例,在细菌等引起的感染性腹泻中,肠道功能不全及其他原因致肠道黏膜渗透性升高的情况下,FC 水平也会明显升

高;在结肠肿瘤患者中,FC 水平也明显高于健康对照组。另外消化吸收状态,质子泵抑制剂(PPI)、非甾体抗炎药(NSAIDs)摄入均会影响检测结果^[5]。(2)综合目前研究数据,FC 和 FL cut-off 值范围很宽泛,灵敏度和特异度数据差异很大。可能有以下原因:(1)未细分疾病类型是 UC 还是 CD;疾病部位在于结肠还是小肠;疾病活动度高还是低;术前还是术后等。(2)检测方法,LABAERE 等^[22]比较了 6 种 FC 的检测方法,发现不同检测方法的定量值相差 5 倍,说明检测方法需要设定统一的标准,规范化。检测时间点不同。所以,在以后的研究中需要细分疾病类型、疾病活动度和检测时间点,这样才能得到更准确可信的数据。(3)使用 FM 来评估 IBD 患者治疗效果时,不同检测时间节点,反映的情况也不一样,故最佳检测时间节点是评价的关键。目前对于 FM 检测时间节点尚无统一意见,同一患者的连续检测可能对疾病的监测效果更好。

4 小结和展望

IBD 易反复发作、病情迁延,疾病筛查、病程动态监测,极大影响患者的健康和生存质量。内镜及病理检查虽然具有较高的准确度和特异度,但因其有创性、痛苦体验和费用高,患者依从性较低,大大影响疾病的监测。FM 检测标本采集和保存简便,无创且经济、客观,在 IBD 筛查、诊断、评估及随访中具有更大优势。IBD 的 FM 包括 FC、FL、新喋呤、PKM2、S100A12、MMP-9 等,在 IBD 的诊疗中有良好的应用前景。但迄今尚未发现其中一种可以代替传统的内镜检查和病理检查。相信随着对 IBD 病因及机制研究的深入,检验技术的进步,将会发现更多具有高特异度、灵敏度的粪便标志物。

参考文献

- [1] NG S C. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(3):363-372.
- [2] MINISTRO P, MARTINS D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(4):317-328.
- [3] LOPEZ R N, LEACH S T, LEMBERG D A, et al. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3):577-582.
- [4] SANDS B E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5):1275-1285.
- [5] MANCEAU H, CHICHA-CATTOIR V, PUY H, et al. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(4):474-483.
- [6] SCHOEPFER A M, BEGLINGER C, STRAUMANN A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for crohn's disease (SES-CD)

- than CRP, blood leukocytes, and the CDAI[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(1):162-169.
- [7] 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(2012 年·广州)[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10):818-831.
- [8] BORKOWSKA A, LIBEREK A, LUCZAK G, et al. Fecal lactoferrin, a marker of intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease[J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62(3):541-545.
- [9] HEISTERMANN M, HIGHAM J P. Urinary neopterin, a non-invasive marker of mammalian cellular immune activation, is highly stable under field conditions[J]. Sci Rep, 2015, 5:16308.
- [10] EL-LEBEDY D, HUSSEIN J, ASHMAWY I, et al. Serum level of neopterin is not a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(9):1975-1979.
- [11] NANCEY S, BOSCHETTI G, MOUSSATA D, et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(5):1043-1052.
- [12] ANNAHAZI A, MOLNAR T, FARKAS K, et al. Fecal MMP-9: a new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(2):316-320.
- [13] LAKATOS G, SIPOS F, MIHELLER P, et al. The behavior of matrix metalloproteinase-9 in lymphocytic colitis, collagenous colitis and ulcerative colitis[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(1):85-91.
- [14] KOLHO K L, SIPPONEN T, VALTONEN E, et al. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease[J]. Int J Colorectal Dis, 2014, 29(1):43-50.
- [15] KAISER T, LANGHORST J, WITTKOWSKI H, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2007, 56(12):1706-1713.
- [16] HEIDA A, KOBOLD A, WAGENMAKERS L, et al. Reference values of fecal calgranulin C (S100A12) in school aged children and adolescents[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 56(1):126-131.
- [17] LOPES S, ANDRADE P, RODRIGUES-PINTO E, et al. Fecal marker levels as predictors of need for endoscopic balloon dilation in Crohn's disease patients with anastomotic strictures[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(35):6482-6490.
- [18] FUKUDA K, FUJITA Y. Determination of the discriminant score of intestinal microbiota as a biomarker of disease activity in patients with ulcerative colitis[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14:49-54.
- [19] VAN RHEENEN P F, VAN DE VIJVER E, FIDLER V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 341:c3369.

- [20] MENEES S B, POWELL C, KURLANDER J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(3): 444-454.
- [21] ZITTAN E, KELLY O B, KIRSCH R, et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3): 623-630.
- [22] LABAERE D, SMISMANS A, VAN OLMEN A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2014, 2(1): 30-37.
- [23] SHIMOYAMA T, YAMAMOTO T, UMEGAE S, et al. Faecal biomarkers for screening small bowel inflammation in patients with Crohn's disease; a prospective study[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(8): 577-587.
- [24] SIPONEN T, SAVILAHTI E, KOLHO K L, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin; correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(1): 40-46.
- [25] KIM J H, CHEON J H, PARK Y, et al. Effect of mucosal healing (Mayo 0) on clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 1069-1074.
- [26] SIPONEN T, BJORKESTEN C G, FARKKILA M, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(3): 325-331.
- [27] GUIDI L, MARZO M, ANDRISANI G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-tumour necrosis factor alpha agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(11): 974-979.
- [28] HASSAN E A, RAMADAN H K, ISMAEL A A, et al. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(4): 238-245.
- [29] YAMAGUCHI S, TAKEUCHI Y, ARAI K, et al. Fecal calprotectin is a clinically relevant biomarker of mucosal healing in patients with quiescent ulcerative colitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1): 93-98.
- [30] PATEL A, PANCHAL H, DUBINSKY M C. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(9): 1600-1604.
- [31] LOBATON T, RODRIGUEZ-MORANTA F, LOPEZ A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(5): 1034-1042.
- [32] GARCIA-SANCHEZ V, IGLESIAS-FLORES E, GONZALEZ R, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(2): 144-152.
- [33] GISBERT J P, BERMEJO F, PEREZ-CALLE J L, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(8): 1190-1198.
- [34] TIBBLE J A, SIGTHORSSON G, BRIDGER S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1): 15-22.
- [35] OSTERMAN M T, ABERRA F N, CROSS R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(11): 1887-1893.
- [36] YAMAMOTO T, SHIMOYAMA T, UMEGAE S, et al. Serial monitoring of faecal calprotectin for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease; a long-term prospective study [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(5): 664-670.
- [37] WRIGHT E K, KAMM M A, DE CRUZ P, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(5): 938-947.

(收稿日期: 2017-12-21 修回日期: 2018-02-28)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 15. 049

SR-B I 基因多态性与高密度脂蛋白代谢和冠心病发病关系的研究进展

张可依 综述, 千 伟[△]审校

(四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

关键词: B 类 I 型清道夫受体; 高密度脂蛋白代谢; 冠心病

中图分类号: R541. 4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)15-2346-04

有研究结果显示, 高密度脂蛋白(HDL)升高是心血管疾病的保护性因子, 但通过药物干预的方式提高

HDL 的水平并不能明显降低心血管疾病患者的病死率^[1], 且临床上也经常出现高 HDL 伴发心血管疾病

[△] 通信作者, E-mail: 2004ganwei@163. com.