

regulates and destabilizes HIF2 α to inhibit tumorigenesis of renal cell carcinoma [J]. Cancer Communications, 2020, 41(1): 316-332.

[10] 丁凯宏. 肿瘤坏死因子在肿瘤研究中的进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(4): 823-824.

[11] 耿欣冉, 梁洪陆, 王振浩, 等. HE4 在良恶性肿瘤早期诊断、治疗和预后方面的现状分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(5): 87-90.

[12] 南永刚, 王晓敏, 陆建荣, 等. CA125 在肿瘤患者细胞和血

• 短篇论著 •

清中表达相关性的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(17): 2798-2800.

[13] SHAN K Z, WANG Y L, HUA H Q, et al. Ginsenoside Rg3 combined with oxaliplatin inhibits the proliferation and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via downregulating PCNA and Cyclin D1[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(6): 900-905.

(收稿日期: 2023-04-13 修回日期: 2023-08-03)

胶体金法检测粪便钙卫蛋白在炎症性肠病中的临床价值*

李云豪, 卢晴晴[#], 彭欢子, 许莹芊, 彭嘉琪, 谢小兵[△]

湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 湖南长沙 410007

摘要:目的 探讨胶体金法检测粪便钙卫蛋白(FC)在炎症性肠病(IBD)临床诊断中的价值。方法 收集 2021 年 9 月至 2022 年 8 月湖南中医药大学第一附属医院的 60 名 IBD 患者(IBD 组)、60 名大肠癌患者(大肠癌组)、60 例肠炎患者(肠炎组)、60 名非消化系统疾病患者(非消化系统疾病组)、60 名其他消化系统疾病患者(其他消化系统疾病组)及 60 名健康体检者(无炎症体检者组)的粪便标本共计 360 份。用胶体金法检测各组 FC 水平,并记录各组性别及年龄、血浆、尿、粪便情况。结果 IBD 组 FC 水平显著高于其他组,而无炎症体检者组 FC 水平显著低于其他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胶体金法检测 FC 诊断 IBD 的曲线下面积为 0.733,当 FC 取截断值为 409.0 $\mu\text{g/g}$ 时,灵敏度为 60.0%,特异度为 80.3%。FC 水平与患者年龄、血浆白细胞计数和尿隐血、尿白细胞酯酶无相关性($P>0.05$);但 FC 水平与超敏 C 反应蛋白($r=0.278, P<0.001$)、粪便颜色($r=0.139, P=0.015$)、粪便隐血($r=0.335, P<0.001$)呈正相关,与粪便性状($r=-0.139, P=0.015$)呈负相关。结论 胶体金法检测 FC 在判断 IBD 病情的严重程度上具有一定的临床意义,且由于该方法所需标本数少,操作简便,耗时较短,可能更适用于基层医疗单位。

关键词: 粪便钙卫蛋白; 胶体金法; 炎症性肠病; 粪便颜色; 粪便隐血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.025 **中图法分类号:** R473.5

文章编号: 1673-4130(2023)16-2042-04 **文献标志码:** A

炎症性肠病(IBD)是一种由慢性炎症介导的肠道疾病,可严重影响患者生活质量^[1-2]。粪便钙卫蛋白(FC)属于 S100 蛋白家族,是 S100A8/A9 形成的二聚体, S100A8 和 S100A9 在健康人体内具有抗炎作用,而在自身免疫性炎症中会过度表达。FC 可作为 IBD 临床症状辅助诊断的有效指标之一^[3],因其具有不易被肠道细菌分解、理化性质稳定等特点^[4-5],可用于指导 IBD 的治疗策略制定^[6]。胶体金法是以胶体金为标志物,依据层析作用检测抗原抗体反应,已广泛应用于医学检验领域^[7],胶体金法检测 FC 具有价格低廉、敏感、特异、快速,检测无侵入性等优势^[8],因此基于胶体金法检测 FC 的应用与推广对肠道疾病患者而言十分有益,更适用于县级医院、社区卫生服务中心和乡镇卫生院等基层医疗单位。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 9 月至 2022 年 8 月湖南中医药大学第一附属医院 60 名 IBD 患者 (IBD

组)、60 名大肠癌患者(大肠癌组)、60 例肠炎患者(肠炎组)、60 名非消化系统疾病患者(非消化系统疾病组)、60 名其他消化系统疾病患者(其他消化系统疾病组)及 60 名健康体检者(无炎症体检者组)的粪便标本共计 360 份。所有受试者中男性 206 例、女性 154 例,年龄 5~92 岁。IBD 组为经临床诊断确诊为炎症性肠病的 60 例患者,大肠癌组为经临床诊断确诊为大肠癌的 60 例患者,肠炎组为经临床诊断确诊为肠炎的 60 例患者,非消化系统疾病组为患有心血管系统、呼吸系统、泌尿系统疾病 60 例患者,其他消化系统疾病组为患有肠梗阻、胰腺炎、胃炎、息肉、消化道溃疡疾病 60 例患者,无炎症体检者组为血浆白细胞计数(WBC)为 $(4\sim 10)\times 10^9/\text{L}$ 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) $<5\text{ mg/L}$ 的 60 例体检者。纳入标准:均符合文献[9]相关诊断标准。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)合并其他严重器质性疾病或肿瘤。受试者年龄、粪便颜色、粪便性状、粪便隐血、血浆 WBC、血浆

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2020JJ4481);湖南中医药大学双一流学科建设开放基金项目(2018YXJS02)。

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163.com。

hs-CRP 及尿隐血、尿白细胞酯酶均纳入本研究,6 组基线数据见表 1。所有患者及家属均知情同意。

表 1 6 组基线数据比较

组别	性别(n)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
	男性	女性	
大肠癌组	35	26	61.36 \pm 1.32
非消化系统疾病组	31	29	61.80 \pm 2.14
肠炎组	37	23	58.85 \pm 1.91
其他消化系统疾病组	25	35	57.65 \pm 1.86
IBD 组	39	20	36.79 \pm 2.06
无炎症体检者组	39	21	50.27 \pm 2.01

1.2 仪器与试剂 胶体金试纸定量分析仪 GIC-S100 及配套钙卫蛋白定量检测试剂盒(胶体金法)购自苏州和迈精密仪器有限公司。标本提取液主要成分为 0.25 mol/L 三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH: 8.0),含 1.25% BSA 及 0.05% ProClin300,检测结果的线性范围为 30~1 800 μ g/g。全自动粪便分析仪 AVE-562 及配套粪便常规及隐血检测试剂盒购自爱威科技股份有限公司;全自动血液细胞分析仪 BC-6800 购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,全自动血液体液分析仪 XN-9000-10-B4 购自希森美康医用电子(上海)有限公司;尿液干化学分析仪 Cobas u601 和尿沉渣分析仪 Cobas u701 及配套检测试剂购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。所有仪器和试剂盒均在保质期内,质控在控,灵敏度、特异度良好。

1.3 方法

1.3.1 胶体金双抗体夹心法检测 FC 若标本为软便,用定量管螺纹端插入类便中取样,约 12 mg,与 2.4 mL 提取液混合,涡旋震荡 5~10 min,将震荡好的萃取液从滤头处挤出上清滴入 1.5 mL EP 管内,再用标本稀释液按 20 倍稀释;若标本为水样便,直接用加样枪吸取 12 μ L 打入定量管内,与 2.4 mL 提取液混合,涡旋震荡 5~10 min,将震荡好的萃取液从滤头处挤出上清滴入 1.5 mL EP 管内,再用标本稀释液按 20 倍稀释;若标本为糊便或硬便,采用电子天平称量 50~60 mg,与标本净重 49 倍的标本提取液混合,涡旋混匀后,以 3 000 \times g 离心 5 min,取上清液用标本稀释液按 80 倍稀释。吸取 90 μ L 稀释后的提取液加入检测卡孔内,计时 12 min 后将检测卡放入读数仪分析数据。

1.3.2 粪便常规、血常规、尿常规检测信息的收集与分类 粪便颜色分为黄色、黄褐色、红色、黑色或褐色四个颜色级别;粪便性状分为稀便、稍稀或糊便,软便,硬便四类;隐血、白细胞酯酶分为“-”“±”“+”“+/++”“++”“++++”6 个级别。FC 最低检测限度为 30 μ g/g,最高检测限度为 1 800 μ g/g,低于最低检测限度按 15 μ g/g 处理,高于最高检测限度按 1 800 μ g/g 处理;hs-CRP 检测使用了 BC-6800 和

XN-9000-10-B4 两台仪器,其最低检测限度分别为 6.0 mg/L 和 0.2 mg/L,检测结果低于最低检测限度分别按 3.0 mg/L 和 0.1 mg/L 处理。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS21.0 对数据进行分析,采用 Prism 8.0.1 软件进行绘图。各组计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 检验正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示;不同疾病和性别患者粪便中 FC 水平的比较采用 Mann-Whitney U 检验,FC 水平与患者年龄及粪便颜色、性状的相关性分析采用 Spearman 相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析胶体金法检测 FC 对 IBD 的鉴别诊断价值。

2 结果

2.1 各组粪便中 FC 水平比较 大肠癌组、非消化系统疾病组、肠炎组、其他消化系统疾病组、无炎症体检者组、IBD 组粪便中 FC 水平依次为 112.0 (19.8, 383.8)、75.0 (31.8, 240.3)、69.5 (31.5, 259.8)、162.0 (59.0, 505.3)、41.0 (15.0, 71.0)、752.0 (99.3, 1 800.0) μ g/g,IBD 组 FC 水平显著高于其他组,而无炎症体检者组 FC 水平显著低于其他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 胶体金法检测 FC 对 IBD 鉴别诊断的 ROC 曲线分析 绘制胶体金法检测 FC 对 IBD 鉴别诊断的 ROC 曲线见图 1。FC 诊断 IBD 的曲线下面积(AUC)为 0.733($P<0.05$),当 FC 取截断值为试剂盒说明书建议的 200.0 μ g/g 时,灵敏度为 61.7%,特异度为 71.5%。FC 在 IBD 与大肠癌、非消化系统疾病、肠炎、其他消化系统疾病和无炎症体检者的鉴别诊断上的灵敏度分别为 50.0%、60.0%、70.0%、50.0%和 70.0%,特异度分别为 86.7%、83.3%、70.0%、86.7%和 90.0%。见表 2。

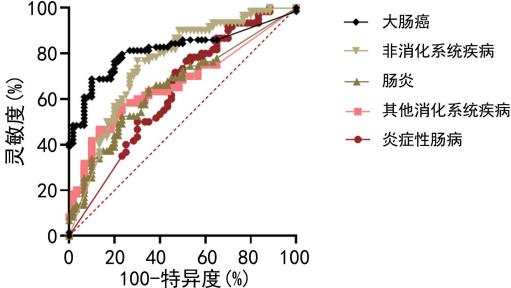


图 1 胶体金法检测 FC 对 IBD 鉴别诊断的 ROC 曲线

表 2 胶体金法检测 FC 对 IBD 的鉴别诊断效能

项目	AUC	截断值(μ g/g)	灵敏度(%)	特异度(%)
大肠癌	0.707	926.0	50.0	86.7
非消化系统疾病	0.736	409.0	60.0	83.3
肠炎	0.725	155.0	70.0	70.0
其他消化系统疾病	0.662	898.5	50.0	70.0
炎症性肠病	0.836	158.0	70.0	90.0

2.3 不同性别的所有受试者及 IBD 患者粪便中 FC 水平比较 男性、女性受试者粪便中 FC 水平依次为 84.0(26.3,462.0)、102.5(46.0,496.0)μg/g,差异无统计学意义($P>0.05$);男性、女性 IBD 患者粪便中 FC 水平依次为 1 016.0(97.5,1 800.0)、530.0(116.3,1 800.0)μg/g,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 FC 水平与患者年龄及粪便、血浆及尿的各指标相关性分析 FC 水平与患者年龄、粪便(颜色、性状、

隐血)、血浆(WBC、hs-CRP 水平)及尿(隐血、白细胞酯酶相关性分析见表 3,由于部分患者和健康体检者未进行部分指标的检测,因此数据有所缺失,FC 水平与患者年龄、血浆 WBC 和尿隐血、尿白细胞酯酶无相关性($P>0.05$);但 FC 水平与 hs-CRP($r=0.278$, $P<0.001$)、粪便颜色($r=0.139$, $P=0.015$)、粪便隐血($r=0.335$, $P<0.001$)呈正相关,与粪便性状($r=-0.139$, $P=0.015$)呈负相关。

表 3 FC 水平与患者年龄及粪便、血浆及尿的各指标相关性分析

项目	年龄	粪便			血浆		尿	
		颜色	性状	隐血	WBC	hs-CRP	隐血	白细胞酯酶
<i>r</i>	-0.034	0.139	-0.139	0.335	0.087	0.278	0.022	0.004
<i>P</i>	0.520	0.015	0.015	<0.001	0.131	<0.001	0.710	0.952

3 讨 论

IBD 是一种累及胃肠道的非特异性炎性疾病,严重影响患者的生活质量,其肠道外表现为关节炎、轴外脊柱炎、皮肤脓肿、口腔口疮性溃疡、葡萄膜炎、巩膜外膜炎或结节性红斑、肝炎、胰腺炎、疲劳和疼痛等^[2,10]。IBD 发病可能与饮食、遗传、环境、免疫、感染等多种因素有关^[1-2,11-12],内窥镜活检是其诊断和疾病活动监测的金标准,该检测方法具有侵入性^[13]。钙卫蛋白是 S100 蛋白家族成员,其相对分子质量为 36.5×10^3 ^[14],当肠道发生炎症并引起肠黏膜损伤时,钙卫蛋白以脱颗粒方式从活化的中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等白细胞中释放到肠腔内,从而引起 FC 水平升高^[6,15]。

本研究结果发现,IBD 组 FC 水平显著高于其他组,而无炎症体检者组 FC 水平显著低于其他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胶体金法检测 FC 诊断 IBD 的 AUC 为 0.733,当 FC 取截断值为 409.0 μg/g 时,灵敏度为 60.0%,特异度为 80.3%;本研究结果还发现,不同性别的所有受试者及 IBD 患者粪便中 FC 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示性别不是影响 FC 水平的因素。此外,有研究还发现 FC 水平与血浆 WBC 相关性较弱,但与 hs-CRP 呈正相关^[16-17],该研究结果与文献[18]研究结果一致,且 hs-CRP 属于急性时相反应蛋白,正常情况下在血浆 hs-CRP 水平较低,病原菌刺激机体时血浆 hs-CRP 水平迅速升高,因此认为高水平的 FC 可能与病原菌刺激有关。本研究结果发现,FC 水平与粪便颜色、隐血情况及性状等有关。此外,本研究采用胶体金法检测 FC,由于该方法所需标本数少,操作简便,耗时较短,可能更适用于基层医疗单位。

综上所述,本研究探讨了胶体金法检测 FC 对 IBD 的鉴别诊断价值,发现 FC 在 IBD 与大肠癌、肠炎及其他消化系统疾病的鉴别诊断方面具有一定的临床价值。此外,FC 水平与粪便颜色、性状和隐血显著

相关,说明 FC 水平可能可以反映患者腹泻和肠道损伤程度。因此研究者认为 FC 在判断 IBD 病情的严重程度上具有一定的临床意义,这可能是 FC 未来的一个应用方向。

参考文献

[1] XIA H, LI S, HE Y, et al. Long non-coding RNA ANRIL serves as a potential marker of disease risk, inflammation, and disease activity of pediatric inflammatory bowel disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(4): 101895.

[2] ROGLER G, SINGH A, KAVANAUGH A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1118-1132.

[3] AGRAWAL M, SPENCER E A, COLOMBEL J F, et al. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists[J]. Gastroenterology, 2021, 161(1): 47-65.

[4] D'AMICO F, RUBIN D T, KOTZE P G, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases [J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9(4): 451-460.

[5] MAGO S, VAZIRI H, TADROS M. The usefulness of fecal calprotectin in the era of the COVID-19 pandemic[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2623-2625.

[6] UENO N, SUGIYAMA Y, KOBAYASHI Y, et al. Fecal calprotectin is a useful biomarker for predicting the clinical outcome of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in ulcerative colitis patients: a prospective observation study[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 316.

[7] CHEN F, HU Y, FAN Y H, et al. Clinical value of fecal calprotectin in predicting mucosal healing in patients with ulcerative colitis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8(1): 679264.

- [8] DE SLOOVERE M M W, SMET D D, BAERT F J, et al. Analytical and diagnostic performance of two automated fecal calprotectin immunoassays for detection of inflammatory bowel disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(9):1435-1446.
- [9] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.
- [10] HE D G, CHEN X J, HUANG J N, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with post-inflammatory polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(1):348-361.
- [11] MALA A, FOTEINOIANNPOULOU K, KOUTROUBAKIS I E. Solid extraintestinal malignancies in patients with inflammatory bowel disease[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12):1956-1980.
- [12] WEINGARDEN A R, RUBIN S, GUBATAN J. Immune checkpoint inhibitor-mediated colitis in gastrointestinal malignancies and inflammatory bowel disease[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(8):772-798.
- [13] LIN L, WYNESS S P, JENSEN R, et al. Comparison of next-generation assays for fecal calprotectin vs the phical assay[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 157(2):252-256.
- [14] WIJNANDS A M, DE JONG M E, LUTGENS M, et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5):1584-1598.
- [15] MAJUMDER S, SHIVAJI U N, KASTURI R, et al. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: past, present and future perspectives[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(3):547-567.
- [16] GUILLO L, ABREU M, PANACCIONE R, et al. End-points for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease trials: the extra consensus from the international organization for the study of inflammatory bowel diseases[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3):254-261.
- [17] XIANG B J, JIANG M, SUN M J, et al. Optimal range of fecal calprotectin for predicting mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Visc Med, 2021, 37(5):338-348.
- [18] SHIMIZU H, EBANA R, KUDO T, et al. Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(5):344-356.

(收稿日期:2023-02-07 修回日期:2023-07-30)

• 短篇论著 •

肌联素在脓毒症患者外周血中的表达水平及临床意义

杨雨贝, 马春茂[△]

四川省彭州市人民医院急诊科, 四川成都 611930

摘要:目的 探讨肌联素在脓毒症患者外周血中的表达水平及临床意义。方法 以 122 例脓毒症患者为研究对象, 60 例同期体检健康者为对照组。依据脓毒症患者病情严重程度, 将脓毒症患者分为脓毒症组(42 例)、严重脓毒症组(40 例)和脓毒性休克组(40 例)。依据患者治疗 30 d 后预后转归, 分为生存组(91 例)和死亡组(31 例)。采用酶联免疫吸附试验法检测外周血肌联素、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及内毒素水平。采用受试者工作特征曲线分析肌联素对脓毒症预后的评估价值。结果 与对照组比较, 脓毒症组外周血肌联素水平明显降低, 而炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症休克组、严重脓毒症组、脓毒症组间外周血肌联素水平依次降低, 而外周血 IL-1 β 、TNF- α 及内毒素水平依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与生存组比较, 死亡组外周血肌联素水平显著降低, 而外周血 IL-1 β 、TNF- α 、内毒素、急性生理学及慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分及序贯器官衰竭评估(SOFA)评分水平显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症患者外周血肌联素与 IL-1 β 、TNF- α 、内毒素、APACHE II 评分及 SOFA 评分水平呈负相关($r_1 = -0.415, P_1 = 0.030; r_2 = -0.438, P_2 = 0.027; r_3 = -0.510, P_3 = 0.020; r_4 = -0.564, P_4 = 0.011; r_5 = -0.620, P_5 = 0.005$)。外周血肌联素对区分脓毒症患者生存与死亡的曲线下面积(AUC)为 0.773(95%CI: 0.670~0.877), 灵敏度和特异度分别为 73.83% 和 75.40%, 其准确度不亚于 SOFA 评分(AUC: 0.784; 95%CI: 0.708~0.859)。结论 脓毒症患者外周血肌联素水平显著降低, 其可作为评估脓毒症患者预后的有效血清学指标。

关键词:肌联素; 脓毒症; 肌肉因子; 预后; 序贯器官衰竭评估评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.026

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2023)16-2045-04

文献标志码:A

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的急性器官功能障碍, 近年来, 其发病率和病死率逐