

# 粪便钙卫蛋白在IBS与IBD鉴别诊断中的意义

郭汉斌, 曹建彪, 王志红, 李浩然

## ■背景资料

有相当数量的IBD患者,因早期发病时表现出功能性胃肠道疾病症状,而被诊断为IBS。相似的临床表现给诊断带来一定的困难,临床医师不得不进行相应的辅助检查(包括结肠镜和钡灌肠等),除有症状的器质性肠病后才能得出IBS的诊断,拉网式的排除性诊断在一定程度上增加了医疗费用和患者的痛苦,急需一种简单、简便经济、无创的鉴别方法。

郭汉斌, 曹建彪, 王志红, 李浩然, 中国人民解放军北京军区总医院消化内科 北京市 100700

作者贡献分布: 此课题由曹建彪与郭汉斌设计, 郭汉斌、王志红及李浩然完成。

通讯作者: 曹建彪, 100700, 北京市, 中国人民解放军北京军区总医院消化内科。caojianbiao@sina.com

电话: 010-66721168

收稿日期: 2009-01-06 修回日期: 2009-03-02

接受日期: 2009-03-09 在线出版日期: 2009-04-18

## Fecal calprotectin in differential diagnosis between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease

Han-Bin Guo, Jian-Biao Cao, Zhi-Hong Wang, Hao-Ran Li

Han-Bin Guo, Jian-Biao Cao, Zhi-Hong Wang, Hao-Ran Li, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA Beijing Command, Beijing 100700, China  
Correspondence to: Jian-Biao Cao, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA Beijing Command, Beijing 100700, China. caojianbiao@sina.com  
Received: 2009-01-06 Revised: 2009-03-02  
Accepted: 2009-03-09 Published online: 2009-04-18

## Abstract

**AIM:** To assess the value of fecal calprotectin as a non-invasive screening biomarker in differential diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD) using ELISA quantitative analysis.

**METHODS:** A total of 92 fresh fecal samples were collected from the patients, including 23 cases of UC, 4 cases of CD, 55 cases of irritable bowel syndrome (IBS) and 20 healthy volunteers. EK-CAL was used to quantitatively determine the level of fecal calprotection.

**RESULTS:** The level of fecal calprotection was  $77.15 \pm 160.9 \mu\text{g/g}$  in healthy volunteers,  $46.08 \pm 131.97 \mu\text{g/g}$  in IBS patients,  $851.34 \pm 522.19 \mu\text{g/g}$  in IBD patients, respectively. There was no significant difference between IBS patients and healthy volunteers ( $P > 0.05$ ) in levels of fecal calprotection, but there was remarkable difference between the patients with IBS and healthy volunteers. The sensitivity and specificity of fe-

cal calprotection in differentiating the IBD from IBS was 86.7%, 96.3%, respectively.

**CONCLUSION:** Detection of fecal calprotectin is simple, inexpensive, repeatable and non-invasive. It can be used as a biomarker in differentiating irritable bowel syndrome from inflammatory bowel disease.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Irritable bowel syndrome; Calprotection; Diagnosis

Guo HB, Cao JB, Wang ZH, Li HR. Fecal calprotectin in differential diagnosis between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(11): 1152-1155

## 摘要

**目的:** 研究粪便钙卫蛋白在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)鉴别诊断中的意义。

**方法:** 收集中国人民解放军北京军区总医院消化内镜中心接受肠镜检查患者的新鲜粪便标本共92例,其中溃疡性结肠炎(UC)23例、克罗恩病(CD)4例、IBS 55例、健康人20例。采用ELISA法半定量检测粪便中钙卫蛋白浓度。

**结果:** 健康人粪便钙卫蛋白浓度为  $77.15 \pm 160.9 \mu\text{g/g}$ , IBS患者为  $46.08 \pm 131.97 \mu\text{g/g}$ , IBD患者为  $851.34 \pm 522.19 \mu\text{g/g}$ 。IBS患者和健康人粪便钙卫蛋白浓度差异无显著差异( $P > 0.05$ ); IBD与IBS和健康人粪便钙卫蛋白水平有显著差异( $P < 0.001$ )。以  $60 \mu\text{g/g}$  为临界值时鉴别IBD与IBS的敏感性86.7%, 特异性为96.3%。

**结论:** 粪便钙卫蛋白含量检测作为一种非侵入性筛选试验,为临床鉴别IBD和IBS提供了手段。

**关键词:** 炎症性肠病; 肠易激综合征; 钙卫蛋白; 诊断

郭汉斌, 曹建彪, 王志红, 李浩然. 粪便钙卫蛋白在IBS与IBD鉴别诊断中的意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17(11): 1152-1155  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1152.asp>

## ■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

## 0 引言

非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是两类不同性质的疾病。目前认为, 前者的发生主要可能是遗传、环境及肠道菌群等多种病因导致机体对肠道抗原免疫应答失调所致。后者是一种常见的胃肠功能紊乱性疾病, 病理生理学基础主要是胃肠动力障碍和内脏感知异常。近年发现, IBD患者发病早期或缓解期时常表现为IBS症状, 且IBD与IBS在发病机制和临床表现方面具有一定的相似性<sup>[1]</sup>, 给临床诊断带来一定的困难。钙卫蛋白(calprotectin, S100A8/S100A9)是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的钙结合蛋白, 是一种炎症性标志物, 由于能与钙离子结合, 在粪便中极其稳定, 优于以往的粪便标志物, 因此其作为一种肠道炎症的标志物, 可用来鉴别炎症性(包括细菌性肠炎、活动性IBD)和非炎症性肠道疾病。本研究用ELISA法定量检测患者粪便中钙卫蛋白浓度, 研究粪便钙卫蛋白在IBS与IBD鉴别诊断中的应用价值, 从而为临床诊断提供更多有意义的证据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 以2007-12/2008-04在中国人民解放军北京军区总医院消化内镜中心接受肠镜检查的门诊及住院患者92例为研究对象。依据临床表现、镜下所见及病理分别诊断为IBD、IBS和健康对照, 诊断标准依据2007-05中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[2]</sup>、罗马III标准<sup>[4]</sup>。正常对照20例(16.5%), 平均年龄46岁; IBS组55例(45.4%), 其中腹痛15例(12.4%), 平均年龄37岁, 便秘18例(14.9%), 平均年龄45岁, 混合型12例(9.9%), 平均年龄47岁; 炎症性肠病27例(46.3%), 其中溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)23例(39.7%), 平均年龄34岁, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)4例(6.6%), 平均年龄36岁。凡入选者均无明显上消化道症状及胃和小肠疾病; 无严重心、肺、肝、肾和神经、精神疾病等; 并排除孕妇、酗酒者、药瘾者、长期服用质子泵抑制剂、激素或非甾体类消炎药者。粪便钙卫蛋白检测试剂盒(瑞士Bühlmann公司生产, 北京海瑞祥天生物科技有限公司惠赠), 酶标仪为全自动多功能酶标仪(芬兰雷勃公司Multiskan MK3)。本研究经中国人民解放军北京

军区总医院伦理委员会伦理审查批准, 所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本收集:** 所有入组患者留取结肠镜检查前日, 口服清肠药前的粪便10-20 g。粪便样本在采集后12 h之内送达实验室, 新鲜粪便样本密封后2-8℃冷藏保存<6 d, 抽提液放置在-20℃冻存, 统一检测。

**1.2.2 粪便钙卫蛋白定量检测:** 试验严格按照试剂盒说明书进行。(1)萃取: 按照粪便重量(g): 萃取液体积(mL) = 1:49的比例加入专用萃取液, 充分振荡混匀后取5 mL匀浆10 000×g离心5 min, 取上清液-20℃冻存备用。(2)ELISA检测: 将粪便钙卫蛋白提取液室温解冻后, 以1:50稀释, 标本均设复孔, 常规ELISA操作流程(双抗体夹心法)检测。(3)测定: 标准品包括五个标准品浓度(10、30、100、150、300、400 μg/g), 采用全自动多功能酶标仪(芬兰雷勃公司Multiskan MK3)及检测统计软件, 分别记录标准品、样品、阳性对照、阴性对照和空白孔的A值, 取平均值进行结果计算和判断。如果以1:49体积比稀释的标本超出标准曲线范围而不能测出, 则进一步扩大或缩小稀释比例至可测出为止。

**1.2.3 粪便钙卫蛋白鉴别IBD与IBS的敏感性和特异性:** 应用SPSS13.0软件, 计算粪便钙卫蛋白鉴别IBD与IBS的敏感性和特异性, 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线), 确定诊断找出最佳截断点, 一般取ROC曲线上最左上方的点<sup>[5]</sup>。并计算ROC曲线下面积AUC(area under curve)。一般情况下, ROC曲线下面积为<0.5时, 表示该指标无诊断价值; >0.7时, 表示诊断准确性较高, 且面积越大, 诊断准确性越大。

**统计学处理** 实验数据采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析。计算中位数、四分位间距、全距, 组间比较采用非参数检验Kruskal-Wallis H检验。 $P<0.05$ 具有统计学意义。计算检测指标的灵敏度、特异度, 应用ROC曲线对这些检测指标进行综合评价。

## 2 结果

**2.1 各组粪便钙卫蛋白浓度** 本研究中IBS与正常对照患者粪便钙卫蛋白浓度较为接近, 比较差异无统计学意义( $P=0.078$ , 表1)。炎症性肠病患者粪便钙卫蛋白浓度明显升高, 与IBS组和正常对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.001$ , 表1)。UC与

### ■研究前沿

IBD患者中钙卫蛋白含量明显升高, 与肠道炎症反应呈正相关, 而IBS患者肠道炎症反应较轻, 可以作为二者鉴别的依据。

### ■相关报道

钙卫蛋白是一种在粪便中稳定的炎症标志物, 国外有研究显示, 国外研究显示是一项很好的鉴别功能性疾病及器质性疾病的标志物, 已经广泛应用于临床。

## ■创新盘点

粪便钙卫蛋白 ELISA检测(EK-CAL)试剂盒即将在我国投入临床使用,目前仅有欧洲诊断临界值。本试验随机收集了92例病例,检测其粪便中的钙卫蛋白浓度,确定了中国人粪便钙卫蛋白鉴别IBS及IBD的临界值。

表 1 各组钙卫蛋白含量检测值 (mean  $\pm$  SD,  $\mu\text{g/g}$ )

	<i>n</i>	粪钙卫蛋白浓度	M	$Q_L-Q_U$	Min-Max
正常对照	20	77.15 $\pm$ 160.9	16.75	11.21-39.53	1.65-645.9
IBS	55	46.08 $\pm$ 131.97	14.14	5.79-28.02	0.11-879.92
炎症性肠病	27	851.34 $\pm$ 522.19 <sup>bd</sup>	957.90 <sup>bd</sup>	464.51-1373.9 <sup>bd</sup>	42.49-1618.2 <sup>bd</sup>
溃疡性结肠炎	23	785.5 $\pm$ 535.69	791.7	444.49-1618.2	42.49-1618.2
克罗恩病	4	1218.36 $\pm$ 219.29	1225.9	984.52-1437.1	1225.9-1420.4

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs IBS组; M: 中位数;  $Q_L-Q_U$ : 四分位间距; Min-Max: 最小值-最大值。

CD组比较,差异无统计学意义( $P = 0.168$ )。

2.2 粪便钙卫蛋白鉴别IBD与IBS的敏感性和特异性 如下图ROC曲线所示(图1): 以点SEN 0.867(1-SPE 0.037) 为最佳临界点, 其对应的临界值为60  $\mu\text{g/g}$ , 曲线下的面积为0.971(95%CI: 0.944-0.997;  $P < 0.001$ )此时钙卫蛋白鉴别IBD与IBS的敏感性和特异性分别为86.7%和96.3%。

## 3 讨论

IBS是一种常见的胃肠功能紊乱性疾病,病理生理学基础主要是胃肠动力障碍和内脏感知异常,病因研究主要集中在肠道感染和心理社会因素。IBD是以反复发作的慢性肠道炎症为特点的一组疾病,IBD发病可能是遗传、环境及肠道菌群等多种病因导致机体对肠道抗原免疫应答失调所致。典型的IBS和IBD在临床表现上各有不同,一般不会轻易将两者混为一谈。但是,当IBD患者处于发病前期,或是缓解期时,若仅表现为不明原因的腹痛、排便习惯改变,那么想要明确区分IBS和IBD就显得相当困难。有相当数量IBD的患者,因早期发病时表现出功能性胃肠道疾病的症状,而被诊断为IBS。依据IBS罗马 I 诊断标准<sup>[1]</sup>, IBS样前驱症状在CD患者可持续6.8年,在UC患者可持续2.7年,大部分的患者在此阶段可出现腹胀、腹泻、过度产气、胃部不适等类似功能性消化不良以及IBS的症状。相似的临床表现给诊断带来一定的困难,临床医师不得不进行相应的辅助检查(包括结肠镜和钡灌肠等),除外有症状的器质性肠病后才能得出IBS的诊断,拉网式的排除性诊断在一定程度上增加了医疗费用和患者的痛苦。

肠道炎症可能为IBS和IBD共有的发病机制之一,早在20世纪60年代Hia和Katz在经外科手术获取的IBS患者结肠标本内检测到增多的肥大细胞,这是关于IBS患者肠壁内可能有炎症成分参与的最早证据<sup>[6]</sup>。Chadwick *et al*检测了77例

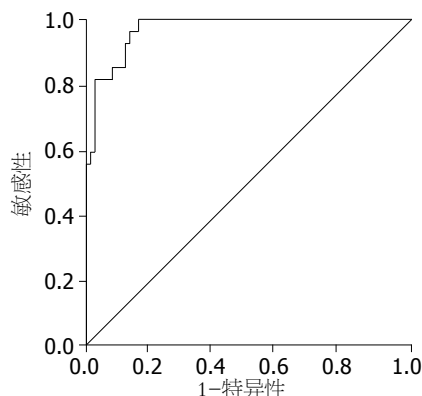


图 1 IBD和IBS组粪便钙卫蛋白含量ROC曲线. AUC = 0.971,  $P = 0.000$ , 拒绝无效假设(AUC = 0.5)。

符合罗马标准IBS患者的黏膜标本,发现约90%的IBS患者都存在黏膜活化的证据(上皮内淋巴细胞、固有层CD3细胞以及CD25细胞增多)<sup>[7]</sup>。但是这一类研究主要集中在感染后IBS(PI-IBS)的患者中,而IBD患者的结肠存在明显的炎症反应,肠道黏膜存在大量炎症细胞,固有层淋巴细胞大量增加,腺体大量增生。

钙卫蛋白是中性粒细胞、单核细胞的主要蛋白质,其含量约为5-15 g/L,约占细胞总蛋白的5%,且是中性粒细胞更新的标志物,在许多炎症情况下可升高<sup>[8]</sup>。而且由于钙卫蛋白是由两条相对分子质量为14 kDa的重链和一条相对分子质量为8 kDa的轻链以共价键连接的异三聚体,每条链可结合两个 $\text{Ca}^{2+}$ ,从而具有耐热性和耐水解的特性,能保证其在常温下可以保存1 wk而不被细菌和各种酶类降解,不随温度变化而变化,具备良好的粪便标志物的条件<sup>[8-9]</sup>,这样为患者取样带来了很大的方便。

Rugtveit *et al*<sup>[10]</sup>认为在炎症性肠病结肠病变部位的黏膜和黏膜下有大量钙卫蛋白阳性的中性粒细胞和单核细胞存在,明显高出非炎症部位的黏膜和正常对照者。我们从粪便中取样并定量测定钙卫蛋白,结果显示IBS与正常对照患者

粪便钙卫蛋白浓度较为接近, 比较差异无统计学意义( $P = 0.078$ ). IBD患者粪便钙卫蛋白浓度明显升高, 与IBS组和正常对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ). 当其正常临界值 $\geq 60 \mu\text{g/g}$ 时有96.3%的患者可排除IBS, 这样的患者就可以安排下一步的肠镜检查明确诊断, 既减少了结肠镜给假阳性患者带来的痛苦和风险, 也减低了患者的经济负担.

因此, 粪便钙卫蛋白ELISA检测(EK-CAL)作为一种非侵入性的初筛试验, 其检测方法简便经济、无创, 可以弥补肠镜、结肠造影等有创检查痛苦、昂贵、不能随时复查等不足, 对IBD具有较好的敏感性和特异性, 为临床鉴别炎症性和非炎症性肠道疾病有一定的临床应用价值.

#### 4 参考文献

- 1 Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 389-396
- 2 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华内科杂志 2008; 47: 73-79
- 3 Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, Manguso F, Maieron R, Lecis PE, Valpiani D, Iaquinto G, Annese V, Balzano A, Varoli G, Campieri M. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 291-297
- 4 刘新光. 肠易激综合征与罗马Ⅲ诊断标准. 胃肠病学 2006; 11: 736-738
- 5 陈卫中, 潘晓平, 宋兴勃. ROC曲线中最佳工作点的选择. 中国卫生统计 2006; 23: 157-158
- 6 刘雁冰, 刘菲. 肠道炎症与肠易激综合征. 国外医学·消化系疾病分册 2004; 24: 326-329
- 7 Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783
- 8 Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50: 113-123
- 9 Gebhardt C, Németh J, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1622-1631
- 10 Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, Fausa O, Scott H. Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut* 1994; 35: 669-674

#### ■同行评价

本研究检测患者粪便中钙卫蛋白浓度, 证明IBD与IBS存在显著差异, 具有较好的敏感性和特异性, 为临床鉴别炎症性和非炎症性肠道疾病有一定的临床应用价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 全国消化疾病诊治进展学习班在京举办

本刊讯 由《中华内科杂志》主办的“全国消化疾病诊治进展学习班”拟定于2009-08-08/10在北京举办. 主要内容涉及: 肠易激综合征、功能性消化不良、缺血性肠病、炎症性肠病、胃食管反流病、不明原因消化道出血、慢性胰腺炎、食管胃底静脉曲张、经鼻胃镜的临床应用、食管源性胸痛及胃食管反流病与内脏高敏感、肝脏疾病的肠屏障功能改变. 授课教师: 林三仁、刘新光、柯美云、钱家鸣、张澍田、周丽雅、杨云生、谢鹏雁、刘玉兰、丁士刚、吕愈敏等国内消化领域著名专家. 学习期满授予学员国家级 I 类继续教育学分6分[项目编号: 2009-03-03-085(国)]. 可来电、来函或电子邮件索取正式通知(请注明消化学习班). 注册费900元, 资料费100元, 食宿统一办理, 费用自理.

欢迎全国广大消化科及内科医师参加.

联系方式: 沈志伟, 100710, 北京东四西大街42号中华医学会《中华内科杂志》编辑部, shenzhw@163.com. 电话: 010-85158275, 85158280; 传真: 010-85158275.