

炎症性肠病血清学标志物的研究进展

王建强, 黄缘

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因及发病机制尚不清楚, 诊断主要依靠临床表现、实验室和放射性检查、内镜及病理学检查。研究发现, 特异性血清学标志物的检测对IBD诊断及鉴别诊断具有重要的指导价值。因此, 了解特异性血清学标志物可提高临床医生对IBD的诊断。

王建强, 黄缘, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

王建强, 在读硕士, 主要从事肝脏及胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由黄缘设计; 文献收集与写作由王建强完成; 黄缘审校。

通讯作者: 黄缘, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科。huang9815@yahoo.com 电话: 0791-86292163

收稿日期: 2013-09-15 修回日期: 2013-11-09

接受日期: 2013-11-25 在线出版日期: 2013-12-28

Serological markers of inflammatory bowel disease

Jian-Qiang Wang, Yuan Huang

Jian-Qiang Wang, Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yuan Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huang9815@yahoo.com

Received: 2013-09-15 Revised: 2013-11-09

Accepted: 2013-11-25 Published online: 2013-12-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an intestinal inflammatory disease of unknown etiology with two main distinguishable entities, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Current diagnosis of IBD relies on the clinical, endoscopic, radiological, histological and biochemical features, but these approaches have shortcomings, especially in cases of overlapping symptoms of CD and UC. The detection of serological markers can improve the diagnosis of IBD, because an aberrant immune response against microbial or endogenous antigens in a genetically susceptible host seems to be implicated in IBD pathogenesis. Current evidence suggests that the detection of serum immunology markers is useful in differential diagnosis of CD versus UC and can be a valuable aid in stratifying patients according to disease phenotype and risk of complications.

colitis; Crohn's disease; Serological markers

Wang JQ, Huang Y. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(36): 4110-4115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4110>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是病因未明的肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前, IBD的诊断需要结合临床表现、实验室和放射性检查、内镜及病理学检查。但这些方法都有其局限性, 尤其是针对UC、CD具有相似临床表现或类似特征的肠道或其他系统疾病。血清免疫学标志物的检测可以提高IBD的诊断, 因为易感宿主体内, 针对微生物和内源性抗原的异常免疫反应是IBD发生的病理机制。研究表明, 血清学标志物的检测对于UC和CD的鉴别诊断具有重要的意义, 并将是患者疾病分型及严重程度的宝贵依据。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 血清学标志物

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因及发病机制不明, 其诊断及鉴别诊断是临床研究热点。众多基础及临床研究发现, 特异性血清学标志物的检测对IBD的诊断具有重要的指导价值。本文综述了与IBD有关的血清学标志物的研究进展, 为临床实验室检查提供了理论基础, 为探讨IBD的病因及发病机制提供了新方向。

王建强, 黄缘. 炎症性肠病血清学标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(36): 4110-4115 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4110>

■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

专指病因未明的IBD, 临床表现有腹痛、血便和消化不良等。主要亚型包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。UC和CD的临床表现相似, 但在组织学和内镜检查方面存在很大差异^[1-4]。

一般而言, IBD主要发生在青春期至30岁之间, 约10%的患者发生在18岁以下^[5]。目前, IBD的诊断依靠临床表现、内镜、放射性检查和实验室检查, 以排除具有相似临床表现的非IBD患者。大多数病例中, UC或CD的诊断依赖于内镜和组织活检^[3,6-8]。尽管拥有多种诊断方法, 仍有5%-15%的结肠病变患者诊断不明确, 而此类患者的临床表现既有UC的特征, 又有CD的特征, 即结肠IBD类型待定(colonic IBD type unclassified, IBDU), 其中的80%最终被诊断为UC或CD^[2,9,10]。

越来越多的证据表明, IBD的发生是由于易感宿主在共生肠道菌群的刺激下, 肠道黏膜免疫系统异常反应所导致^[4,11-14]。但是, 目前打破肠道菌群免疫耐受和免疫防御的刺激因子仍未被发现。IBD患者的血清免疫学反应, 包括抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomices cerevisiae, ASCA)、抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(anti-outer membrane porin C, anti-Omp C)、I2抗体(anti-I2)等抗体, 提示共生菌群可能是一刺激因子。另一方面, IBD患者有其肠外表现(如皮肤炎、外周关节炎等), 且血清学抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)、抗胰腺腺泡抗体(antibodies against exocrine pancreas, PAB)、抗杯状细胞抗体(antibodies to goblet cells, GAB)阳性, 因此自身免疫相关抗体的产生与其发病及诊断密切相关^[15-17]。本文就目前已知的IBD患者血清学标志物进行简要综述。

1 血清学标志物

一般而言, 与IBD有关的血清学抗体包括两类: 抗细菌抗原抗体和自身抗体。抗细菌抗原抗体包括: 抗多糖抗体[如抗酿酒酵母抗体(ASCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside, ACCA)、抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside, ALCA)、抗海带多糖抗体(anti-laminarin, anti-L)、抗壳质多糖抗体(anti-chitin, anti-C)等]、抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(anti-Omp C)、I2抗体(anti-I2)、抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体(anti-CBir1 flagellin); 自身抗体包括: ANCA、PAB和GAB^[18]。

1.1 抗多糖抗体 抗多糖抗体的抗原大多为细菌、酵母菌等微生物细胞壁中的多糖成分^[19,20]。此类抗体中, 最为人所知的是ASCA。ASCA的抗原主要是分子量约200 kDa的磷酸肽类甘露聚糖, 如常见的啤酒酵母细胞壁成分。通过对酿酒酵母的研究, 发现UC、CD以及正常对照者三者最大的差异在于磷酸肽类甘露聚糖, 其中甘露四糖的不同最为重要^[16,21]。目前关于甘露聚糖诱导免疫反应的理论有三种。第一种理论认为, ASCA的产生是因为食用酵母或移位至肠道的酵母增加了其抗原活性, 改变了肠道黏膜屏障的渗透性, 最终引起免疫反应^[21-23]; 第二种理论认为, 免疫反应的发生与酿酒酵母和分子杆菌属享有共同表位抗原有关; 第三种理论认为, 酿酒酵母中的低聚甘露糖成分与人体中低聚甘露糖结构的同源性, 导致了免疫反应的发生。

许多研究报道指出, ASCA是大多数CD患者的血清学标志物^[24], 是一种对CD具有高度特异性的抗体, 存在IgG和IgA两个亚型。这种特异性的表达, 不仅是肠道受累时的一种简单伴随现象, 还是CD患者的一种家族性(夫妇除外)免疫应答表现。依据是^[25]: (1)在已发病或未发病家族成员中抗甘露聚糖抗体水平呈组内相关性; (2)CD患者已发病家族成员与先证者(指首先罹病的患者)的血清学反应一致; 如Sutton等^[26]报道, 血清学阳性率及ASCA抗体水平在CD先证者及已发病亲属中分别为56.3%及51.9%, 明显高于未发病亲属的9.3%及健康对照组的3.7%。然而, 有学者认为, CD的发病与酿酒酵母菌无关, 原因是酿酒酵母菌是一种普遍存在于人体中的微生物, 罕有引起明显感染, 其抗体的产生可能是对菌体本身的抗原反应所致, 也可能由目前尚未得到鉴定的交叉抗原引起^[27]。因此, ASCA是否为CD的特异性标志物尚存争议, 有待进一步证实。目前, ASCA的检测方法有间接免疫荧光法(IIF法)和酶联免疫吸附法(ELISA法)^[28-30], 两种方法的敏感性均较低。

Dotan应用聚糖阵列技术和ELISA法研究IBD患者血清中的多糖抗体, 发现了ALCA和ACCA。乙糖苷昆布糖是一种由海带多糖构成的多糖, 而乙糖苷壳糖则由N-乙酰氨基葡萄糖构成。乙糖苷昆布糖和乙糖苷壳糖是细菌等微生物的细胞壁成分, 可刺激机体产生免疫反应。现认为, ALCA和ACCA对UC、CD有重要的诊断和鉴别价值。相关报道指出, 44%ASCA阴性的CD患者ALCA和ACCA阳性, 在抗甘露聚糖、

■研发前沿

至今, IBD的特异性血清学标志物尚未被完全认识, 有待进一步探讨。而已发现的标志物虽对IBD的诊断具有重要的指导价值, 但较低的检测率限制了其在临床上的应用, 所以应探寻新的检测方法提高检测率或寻找新的特异性血清学标志物。

■相关报道

抗中性粒细胞胞浆抗体是一种自身抗体, 分为胞质型和核周型。核周型在溃疡性结肠炎患者中的阳性率和特异性高; 抗酿酒酵母抗体属于抗细菌抗原抗体, 对克罗恩病的诊断具有较高的特异性。

■创新盘点

目前,关于IBD血清学标志物的报道较少,且更多是关于抗中性粒细胞胞浆抗体和抗酿酒酵母抗体的报道。本文较全面的综述了与IBD有关的特异性血清学标志物,对临床诊治具有重要的指导价值。

ALCA、ACCA阳性的患者中,CD的敏感性是77.4%,特异性是90.6%^[31];另外,小肠发病部位与高滴度的ALCA和ACCA显著相关。

最近,发现了与IBD相关的抗海带多糖(anti-L)IgA抗体、抗壳质多糖(anti-C)IgA抗体^[32]。与ASCA相似,这些抗体对CD患者有特异性,但敏感性较低。

1.2 抗细胞外膜孔道蛋白C抗体 OmpC最初被认为可与ANCA发生交叉免疫反应^[33],后国外学者通过遗传学、生物化学和抗原抗体反应证实了其来源于大肠杆菌的外膜孔道蛋白C。研究发现,OmpC抗体存在IgG和IgA两个亚型,UC患者尤其是ANCA阳性者血清中可检测到抗OmpC IgG抗体,而抗OmpC IgA抗体则在CD患者血清中分泌过多^[34,35],但较低的检测率限制了其在临床诊断中的应用。另外,OmpC抗体能发现一部分其他血清学指标无法诊断的IBD患者。

1.3 I2抗体 2000年,研究者在CD患者结肠黏膜中发现了与ptxR和tetR细菌转录因子具有同源性的DNA序列(I2基因序列),提示微生物I2基因产物可能与CD的病理生理有关^[36]。I2基因序列最初发现于假单胞杆菌^[37]。现已证实,重组体I2蛋白的IgA血清学反应对CD具有特异性。ELISA结果显示,与UC或其他免疫性疾病不同,CD患者血清中的免疫球蛋白A反应异常,可代表疾病的严重程度,而OmpC IgA抗体和I2抗体的同时存在则增加了IBD的持续时间。

1.4 抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体 细菌鞭毛蛋白是一种常见的细菌抗原,抗原性高,存在于大多数肠道细菌中,因此,鞭毛蛋白在肠道黏膜反应中起着重要的作用。在结肠炎鼠模型中,血清抗鞭毛蛋白抗体IgG2升高,而鞭毛蛋白CBir1为免疫反应抗原,可引起强烈的B细胞和T细胞反应。ELISA法分析CD患者血清学标志物,结果显示,CD患者血清中抗鞭毛蛋白CBir1 IgG反应升高,而在UC或其他IBD中,反应很低。另外,抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体与成人CD回肠受累相关,并与狭窄和穿透性病变相关^[38]。因此,认为抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体对CD具有一定的特异性,但敏感性较差。

1.5 ANCA ANCA是一组自身抗体,以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为抗原,可通过毛细血管中的中性粒细胞、单核细胞或肠上皮细胞释放溶菌酶,损伤大面积血管和肠组织,另可通过T细胞介导的细胞免疫协同作用造成组织损伤^[39]。现已知,ANCA与小血管系统性血管炎如韦格纳

肉芽肿病,变应性肉芽肿等疾病相关。临床上,ANCA常用于疾病的诊断、预后的评估和判断炎症的反应程度。根据国际共识声明^[40],应用间接免疫荧光法(IIF法)可在正常外周血中检测到ANCA的存在,分为胞质型(cANCA)和核周型(pANCA),而核周型与IBD的发生相关,且在UC患者中的阳性率、特异性最高,但与疾病的活动度、病变程度、治疗及缓解情况不相关。

目前,多数学者认为,ANCA可能是免疫调节紊乱的标志,可能为IBD的遗传易感性的标志。依据是流行病学提示,不同人群及人种间,ANCA阳性率差异较大,尤其是IBD患者亲属的ANCA阳性率高于普通人群^[41,42]。

国外报道,pANCA产生于肠黏膜固有层和肠系膜淋巴结中的淋巴细胞,针对细胞核周围的靶抗原,在UC患者中的阳性率为40%-80%,CD为15%-25%,现被认为是UC相关的血清学标志物^[43,44]。研究发现,pANCA的高表达患者通常累及左半结肠,且于狭窄和/或穿孔相关^[45]。因此,pANCA可作为一个评价UC患者手术风险和预后的指标。

1.6 PAB 1987年,Stöcker等^[46]在IBD患者的血清中发现了PAB。他们指出,在CD患者血清中,基本都可检测到PAB(尽管敏感性较差),提示PAB以胰蛋白酶敏感的大分子蛋白质为抗原。人类或灵长类胰腺组织中,用间接免疫荧光法(IIF法)测定PAB有两种染色类型:第一种类型以在胰腺腺泡内出现水滴状荧光染色(IgG1和IgG2)为特点,第二种类型的特点是在胰腺腺泡细胞内出现均匀的斑点样荧光(IgG1)。最近,胰腺腺泡细胞的酶原颗粒膜糖蛋白(glycoprotein 2 zymogen granule membrane, GP2),一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,被认为是一种PAB相关自身抗原^[47]。胰腺在激素或神经元的刺激下,GP2被转运至腺泡细胞的顶点,并在此释放至胰腺导管。除了胰腺腺泡细胞,人类M细胞特异性表达GP2,鼠肠上皮细胞亦表达GP2^[48,49]。Roggenbuck^[47]发现,与UC患者结肠活检组织相比,CD患者GP2在mRNA和蛋白质水平明显升高,支持抗GP2抗体直接参与CD病理生理的假设,而不是作为伴随现象存在。同样,国内研究发现,CD患者PAB阳性率为30%-40%,而UC和正常人仅为0.5%-6.4%。PAB阳性在增加IBD持续时间的同时并不影响其活动度,且与比PAB阴性者相比,胰腺外分泌功能更易受损。虽然PAB对CD的特异性较高,但因敏感性太低而降低了其在临床

表 1 炎症性肠病与相关的血清学标志物

炎症性肠病	抗细菌抗原抗体	自身抗体
溃疡性结肠炎	—	抗中性粒细胞胞浆抗体
克罗恩病	抗多糖抗体(抗酿酒酵母抗体、 抗乙糖苷昆布糖抗体等)、I2抗 体、抗细胞外膜孔道蛋白C抗 体(IgA)、抗细菌鞭毛蛋白CBir1 抗体	抗胰腺腺泡抗体

■应用要点

实验室检查是IBD重要的诊断手段,全面了解与IBD有关的血清学标志物,可降低漏诊率和误诊率,使更多患者得到正确、合理、及时的治疗。

应用中的价值。

1.7 ANCA 肠上皮细胞作为物理屏障,可防止细菌或其他抗原从肠腔进入血液循环。杯状细胞,作为肠上皮的特殊细胞,调节肠黏液和因子的产生,而这些有助于肠上皮细胞的修复和炎症调节^[4]。在成人UC患者中,GAB的检测率为15.0%-46.6%,而CD患者为1.4.0%-33%^[15,46,50,51]。GAB检测率的不同与检测方法不同有关,包括检测部位及检测数量。

总之,血清学标志物对IBD的诊断具有重要的指导作用,但不同的血清学标志物对UC或CD的特异性不同(表1)。

2 应用现状

UC和CD是IBD的两个主要亚型,临床表现相似,但治疗方案不同。因此,UC和CD的鉴别诊断尤为重要。目前,IBD血清学标志物的检测方法主要是间接免疫荧光法(IIF法)和酶联免疫吸附法(ELISA法)。在IBD的血清学标志物中,ANCA和ASCA是IBD临床检查中常见且重要的标志物,对UC和CD的鉴别诊断有重要作用,但敏感性较低,因此有待新检测方法的探寻。另外,ALCA、ACCA和OmpC抗体等相关抗体较低的检测率限制了其在临床上的应用,如果提高他们的检测率及敏感性并运用至临床,将会大大提高IBD亚型的诊断,会使更多的IBD患者得到正确、及时、合理的治疗。目前,联合检测两种或以上抗体对IBD诊断价值的报道不一,尚有争议。如高翔等^[52]运用间接免疫荧光生物薄片法检测29例UC、34例CD及25例正常对照者血清中ASCA和pANCA的表达,结果发现ASCA和pANCA阳性有利于IBD的诊断却不能敏感地筛选患者,且ASCA和pANCA联合检测不能作为汉族UC和CD鉴别诊断的指标。总之,为提高IBD的诊断率,应提高已发现血清学标志物的检测率,同时进一步探寻新的、敏感性高、特异性高的标志物。

3 结论

目前,IBD的病因及发病机制尚不十分清楚,有关IBD的诊断及鉴别诊断的研究是临床研究的热点之一。现越来越多的资料显示,血清学标志物的检测有助于IBD的诊断及鉴别诊断,且方便快捷,但较低检测率限制了其在临床诊断中的应用。因此,为使更多的患者得到正确、及时、合理的治疗,改善已发现的血清学标志物的检测方法,从而提高IBD及其亚型的诊断是目前的首要工作。

4 参考文献

- 1 Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- 2 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429 [PMID: 12167685 DOI: 10.1056/NEJMra020831]
- 3 Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1365-1375 [PMID: 22230271]
- 4 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- 5 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- 6 Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-i35 [PMID: 16481629 DOI: 10.1136/gut.2005.081950b]
- 7 Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-15 [PMID: 16481628 DOI: 10.1136/gut.2005.081950a]
- 8 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in

■名词解释

自身抗体: 自身抗体是指针对自身组织、器官、细胞及细胞成分的抗体。正常的免疫反应有保护性防御作用, 即对自身组织、成分不发生反应。一旦自身耐受的完整性遭到破坏, 则机体视自身组织、成分为“异物”, 而发生自身免疫反应, 产生自身抗体。

- adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16 [PMID: 15306569 DOI: 10.1136/gut.2004.043372]
- 9 Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 787-793 [PMID: 21033230]
- 10 Arai R. Serologic markers: impact on early diagnosis and disease stratification in inflammatory bowel disease. *Postgrad Med* 2010; 122: 177-185 [PMID: 20675980 DOI: 10.3810/pgm.2010.07.2184]
- 11 Tsianos EV, Katsanos K. Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 521-525 [PMID: 19195052 DOI: 10.3748/wjg.15.521]
- 12 Hart AL, Ng SC, Mann E, Al-Hassi HO, Bernardo D, Knight SC. Homing of immune cells: role in homeostasis and intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1969-1977 [PMID: 20848507 DOI: 10.1002/ibd.21304]
- 13 Siegmund B, Zeitz M. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3178-3183 [PMID: 21912465 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3178]
- 14 Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812 [PMID: 16937461]
- 15 Homsak E, Micetić-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 [PMID: 20517666 DOI: 10.1007/s00508-010-1344-y]
- 16 Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3: S158-S173 [PMID: 20117339 DOI: 10.1016/S0399-8320(09)73151-3]
- 17 Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 19-35 [PMID: 12617880 DOI: 10.1053/bega.2002.0347]
- 18 Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 28-42 [PMID: 23457764 DOI: 10.11613/BM.2013.006]
- 19 Dotan N, Altstock RT, Schwarz M, Dukler A. Anti-glycan antibodies as biomarkers for diagnosis and prognosis. *Lupus* 2006; 15: 442-450 [PMID: 16898180 DOI: 10.1191/0961203306lu2331oa]
- 20 Rieder F, Schleider S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, Rogler G, Dotan N, Klebl F. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1367-1375 [PMID: 20024902 DOI: 10.1002/ibd.21179]
- 21 Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 219-226 [PMID: 8991640]
- 22 Ukabam SO, Clamp JR, Cooper BT. Abnormal small intestinal permeability to sugars in patients with Crohn's disease of the terminal ileum and colon. *Digestion* 1983; 27: 70-74 [PMID: 6414866 DOI: 10.1159/000198932]
- 23 Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, Mallet JM, Colombel JF, Poulain D. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1764-1775 [PMID: 16697740 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.009]
- 24 Vind I, Riis L, Jespersgaard C, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaere M, Hansen TS, Andersen IB, Paerregaard A, Bondesen S, Loch H, Larsen SO, Moesgaard F, Bendtsen F, Andersen PS, Munkholm P. Genetic and environmental factors as predictors of disease severity and extent at time of diagnosis in an inception cohort of inflammatory bowel disease, Copenhagen County and City 2003-2005. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 162-169 [PMID: 21172207 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.01.004]
- 25 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603 [PMID: 11385576 DOI: 10.1038/35079107]
- 26 Sutton CL, Yang H, Li Z, Rotter JL, Targan SR, Braun J. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. *Gut* 2000; 46: 58-63 [PMID: 10601056 DOI: 10.1136/gut.46.1.58]
- 27 Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A, Lombardi G, Piepoli A, Poulain D, Sendid B, Colombel JF. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2407-2412 [PMID: 11513182 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04043.x]
- 28 Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355 [PMID: 22069240 DOI: 10.1002/ibd.21903]
- 29 Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson M, 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 [PMID: 17511029]
- 30 Mokrowiecka A, Daniel P, Slomka M, Majak P, Malecka-Panas E. Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 162-166 [PMID: 19453050]
- 31 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 [PMID: 16890590 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030]
- 32 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 [PMID: 19491856]

- DOI: 10.1038/ajg.2009.79]
- 33 Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68: 1542-1548 [PMID: 10678972 DOI: 10.1128/IAI.68.3.1542-1548.2000]
- 34 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]
- 35 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 [PMID: 16687433 DOI: 10.1136/gut.2005.089623]
- 36 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 [PMID: 10889151 DOI: 10.1053/gast.2000.8519]
- 37 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 [PMID: 12438326 DOI: 10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002]
- 38 孙瑾, 于成功. 炎症性肠病临床表型与免疫标记物的相关性. *胃肠病学* 2013; 18: 371-373
- 39 Vergara T, Cofré P, Cifuentes S, Pulgar U, Puebla C, Velasco S. [Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis]. *Rev Med Chil* 2006; 134: 960-964 [PMID: 17130982 DOI: 10.4067/S0034-98872006000800003]
- 40 Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, McEvoy R, Pusey C, Pollock W, Trevisin M, Wiik A, Wong R. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 312-318 [PMID: 14502794 DOI: 10.1309/WAEPADW0K4LPUHFN]
- 41 Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2254-2261 [PMID: 16181378 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00233.x]
- 42 Lawrance IC, Murray K, Hall A, Sung JJ, Leong R. A prospective comparative study of ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2186-2194 [PMID: 15555001 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40486.x]
- 43 Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410-2422 [PMID: 16952282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x]
- 44 Spivak J, Landers CJ, Vasiliasauskas EA, Abreu MT, Dubinsky MC, Papadakis KA, Ippoliti A, Targan SR, Fleshner PR. Antibodies to I2 predict clinical response to fecal diversion in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1122-1130 [PMID: 17119386 DOI: 10.1097/01.mib.0000235833.47423.d7]
- 45 Klebl FH, Bataille F, Berteau CR, Herfarth H, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Association of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies with Vienna classification subtypes of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 302-307 [PMID: 14555913 DOI: 10.1097/00054725-200309000-00003]
- 46 Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 139: 41-52 [PMID: 3324299 DOI: 10.3109/00365528709089774]
- 47 Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Jungblut PR, Porstmann T, Laass MW, Henker J, Büning C, Feist E, Conrad K. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1620-1628 [PMID: 19549613 DOI: 10.1136/gut.2008.162495]
- 48 Terahara K, Yoshida M, Igarashi O, Nochi T, Pontes GS, Hase K, Ohno H, Kurokawa S, Mejima M, Takayama N, Yuki Y, Lowe AW, Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2008; 180: 7840-7846 [PMID: 18523247]
- 49 Ohno H, Hase K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity. *Gut Microbes* 2010; 1: 407-410 [PMID: 21468225 DOI: 10.4161/gmic.1.6.14078]
- 50 Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 224-230 [PMID: 8307474 DOI: 10.1136/gut.35.2.224]
- 51 Lakatos PL, Altorjay 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 [PMID: 18972554 DOI: 10.1002/ibd.20778]
- 52 高翔, 胡品津, 何瑶, 廖山婴, 彭穗, 陈昊湖. 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

■同行评价

IBD的病因及发病机制尚不十分清楚, 有关IBD的诊断及鉴别诊断的研究是临床研究的热点之一。作者对IBD血清学标志物研究进展进行了综述, 具有一定的临床参考价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

