

血卵泡抑素样蛋白1、C反应蛋白和D-二聚体联合检测在溃疡性结肠炎早期诊断的价值

夏晓寒, 黄 丁

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 发病机制较为复杂, 目前对该病确切病因仍然不甚明了。有研究显示UC的发病与遗传、免疫系统、感染及环境因素有关。由于该病临床表现多样, 且无明显特异性, 临床上难以做出准确的诊断; 而早期发现并及时给予积极治疗能够显著提高UC的临床疗效。目前临床上常用的采集部位主要有静脉血和末梢血, 两种方法采集都较为便捷。但是末梢血主要由毛细血管、组织间液等组成, 该部位血流速度较慢, 当皮肤穿刺时会在局部形成微血凝块, 难以准确反映真实的血液循环情况。而静脉血血流稳定、充足, 能够有效避免末梢血取血时带来的影响。因此本文对患者均采用肘静脉取血方法。

■同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院

夏晓寒, 浙江省血液中心献血服务部 浙江省杭州市 310006
黄丁, 瑞安市人民医院急诊科 浙江省瑞安市 325200
夏晓寒, 主管护师, 主要从事结肠炎的诊断。
作者贡献分布: 本文由夏晓寒撰写完成; 黄丁修改。
通讯作者: 夏晓寒, 主管护师, 310006, 浙江省杭州市武林路345号, 浙江省血液中心献血服务部, 81783465@qq.com
收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-04-01
接受日期: 2014-04-07 在线出版日期: 2014-04-18

Combined detection of serum follistatin-like protein 1, C-reactive protein and D-dimer for early diagnosis of ulcerative colitis

Xiao-Han Xia, Ding Huang

Xiao-Han Xia, Blood Service Department, Zhejiang Provincial Blood Center, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China
Ding Huang, Emergency Department, Ruian City People's Hospital, Ruian 325200, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Xiao-Han Xia, Charge Nurse, Blood Service Department, Zhejiang Provincial Blood Center, 345 Wulin Road, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. 81783465@qq.com
Received: 2014-03-19 Revised: 2014-04-01
Accepted: 2014-04-07 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To explore the significance of joint detection of blood follistatin-like protein 1 (FSTL1), C-reactive protein (CRP) and D-dimer in the early diagnosis of ulcerative colitis.

METHODS: Venous blood samples were collected from 67 patients with ulcerative colitis and 60 healthy people. Serum levels of FSTL1, CRP and D-dimer were detected by ELISA, and the significance of combined detection of the three indexes in the early diagnosis of ulcerative colitis was analyzed.

RESULTS: Serum levels of FSTL1, CRP and D-dimer were significantly higher in UC patients than in normal controls, and in patients with active UC than in those in remis-

sion ($t = 10.671, 10.398, 31.873, P < 0.05$ for all). With the aggravation of the disease, serum levels of FSTL1, CRP and D-dimer significantly increased in patients with UC, and the levels were significantly higher in the severe group than in the moderate and mild groups ($t = 5.766, 5.821, 2.307, 2.213, 2.789, 2.363, P < 0.05$ for all). Serum levels of FSTL1, CRP, and D-dimer were significantly correlated with UC disease activity index (DAI) ($r = 0.511, 0.312, 0.317, P < 0.05$ for all). The sensitivity and negative predictive value of combined detection of FSTL1, CRP and D-dimer were significantly higher than those of detection of any one of the indexes ($\chi^2 = 0.013, 4.823, P < 0.05$).

CONCLUSION: The joint detection of serum FSTL1, CRP and D-dimer can be used for early diagnosis of ulcerative colitis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Follistatin-like protein 1; C-reactive protein; D-dimer; Ulcerative colitis

Xia XH, Huang D. Combined detection of serum follistatin-like protein 1, C-reactive protein and D-dimer for early diagnosis of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(11): 1628-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1628.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1628>

摘要

目的: 分析肘静脉血液中血卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, fsl1)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和D-二聚体联合检测对早期诊断溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的价值。

方法: 采集67例UC患者、60例健康人群静脉血, 采用酶联免疫吸附试验对两组血清外周fsl1、CRP和D-二聚体水平进行检测, 分析三种指标在早期诊断UC中的作用。

结果: UC患者血清fsl1、CRP、D-二聚体水平显著高于对照组, 其中活动期血清fsl1、CRP、D-二聚体水平明显高于缓解期($t = 10.671, 10.398, 31.873, P < 0.05$). 随着病情的加重, UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水平显著升高, 其中重度组fsl1、CRP、D-二聚体水平显著高于中度组和轻度组($t = 5.766, 5.821, 2.307, 2.213, 2.789, 2.363, P < 0.05$). 相关性分析显示fsl1、CRP、D-二聚体水平与UC患者疾病活动指数评分(Disease activity index, DAI)呈明显正相关关系($r = 0.511, 0.312, 0.317, P < 0.05$). 采用fsl1、CRP、D-二聚体联合检测后, 诊断敏感性、阴性预测值显著升高, 与单项检测相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 0.013, 4.823, P < 0.05$).

结论: 肘静脉血液指标fsl1、CRP、D-二聚体联合检测可以作为早期诊断溃疡性结肠炎的方法之一.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 外周血卵泡抑素样蛋白1; C反应蛋白; D-二聚体; 溃疡性结肠炎

核心提示: 本研究通过相关性分析研究了溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者的疾病活动指数(疾病程度)与血卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, Fsl1)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和D-二聚体相关性, 结果显示fsl1、CRP、D-二聚体水平与UC患者DAI呈明显正相关关系; 采用fsl1、CRP、D-二聚体联合检测后, 诊断敏感性、阴性预测值显著升高, 与单项检测相比差异具有统计学意义($P < 0.05$). 这说明可以将fsl1、CRP、D-二聚体作为诊断UC的指标, 且对病情的评估也有着重要的意义.

夏晓寒, 黄丁. 血卵泡抑素样蛋白1、C反应蛋白和D-二聚体联合检测在溃疡性结肠炎早期诊断的价值. 世界华人消化杂志 2014; 22(11): 1628-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1628.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1628>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病机制较为复杂, 目前对该病确切病因仍然不甚明了. 有研究显示^[1]UC的发病与遗传、免疫系统、感染及环境因素有关. 由于该病临床表现多样, 且无明显特异性, 临床上难以做出准确的诊断; 而早期发现并及时给予积极治疗能够显著提高UC的临床疗效. 外周血卵泡抑素样蛋白1(follistatin-

like protein 1, fsl1)是一种糖蛋白, 与机体内各种疾病如自身免疫性疾病、恶性肿瘤等发生密切相关. 宋允娜^[2]发现UC患者外周血fsl1含量显著高于正常人群, 提示fsl1可以作为UC的诊断指标之一. 王哲^[3]称血浆D-二聚体检测在UC中具有较高的灵敏度和特异度, 提示血浆D-二聚体对UC具有良好的诊断价值. 目前临床上常用的采集部位主要有静脉血和末梢血, 两种方法采集都较为便捷. 但是末梢血主要由毛细血管、组织间液等组成, 该部位血流速度较慢, 当皮肤穿刺时会在局部形成微血凝块, 难以准确反映真实的血液循环情况. 而静脉血血流稳定、充足, 能够有效避免末梢血取血时带来的影响. 因此本文对患者均采用肘静脉取血方法. 本文针对周静脉血样中的fsl1、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、D-二聚体联合检测在UC早期诊断中的价值展开研究, 现将研究成果总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-04/2013-04我院收治的67例UC患者作为研究对象, 男36例, 女31例, 年龄21-73岁, 平均年龄41.3岁 \pm 10.4岁; 病程3 mo \leq 13年, 平均病程4.5年 \pm 1.3年. 所有患者均符合炎性肠病的诊断标准^[4], 并经病理学、影像学、临床表现证实. 根据UC的Sutherland疾病活动指数(disease activity index, DAI)将67例患者分为活动期(>2 分)43例和缓解期(≤ 2 分)24例; 将活动期的UC患者按照疾病的严重程度分为轻度17例, 中度21例, 重度5例. 另选择在我院体检中心体检的健康人群60例作为对照组, 男34例, 女26例, 年龄18-71岁, 平均年龄43.1岁 \pm 9.4岁, 两组患者在性别、年龄等一般资料具有可比性($P > 0.05$).

1.2 方法 UC患者及健康对照组均于空腹状态下取肘静脉血3 mL, 置于抗凝管中, 高速离心后分离血清, 并于-20 °C冰箱中保存待检. 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测对fsl1、CRP、D-二聚体进行检测, 相关试剂盒由北京方程生物科技有限公司提供, 所有操作均严格按照说明书进行.

统计学处理 采用SPSS17.0进行检验, 非正态分布数据以中位数表示, 正态分布数据以mean \pm SD表示. 组间均数采用 t 检验和秩和检验; 率的比较采用 χ^2 检验, 相关性采用Pearson检验, $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同病期UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水

■ 研发前沿

综合大量研究发现, 对于结肠炎诊断指标主要集中在细胞因子, 如白介素-6、肿瘤坏死因子等; 但是这些指标特异性不高, 在与相似疾病鉴别中的价值有限, 因此临床亟需一些新的指标来早期诊断UC.

■相关报道

吴晶金发现在早期风湿关节炎的小鼠炎症部位外周血卵白抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, fsl1)表达显著增强,这提示了fsl1在炎症反应中有着重要作用。

表 1 不同病期UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水平对比 (mean ± SD)

分组	n	fsl1(μg/L)	CRP(mg/L)	D-二聚体(mg/L)
UC组	67	26.4 ± 13.1 ^a	7.43 ± 3.37 ^a	1.97 ± 0.41 ^a
活动期	43	30.1 ± 17.8 ^{ac}	10.13 ± 4.43 ^{ac}	2.47 ± 0.94 ^{ac}
缓解期	24	16.5 ± 4.8 ^a	4.38 ± 1.74 ^a	1.75 ± 0.37 ^a
对照组	60	7.9 ± 3.1	2.78 ± 0.84	0.21 ± 0.13

^a*P* < 0.05 vs 对照组; ^c*P* < 0.05 vs 缓解期。Fsl1: 血卵白抑素样蛋白1; CRP: C反应蛋白; UC: 溃疡性结肠炎。

表 2 不同病情UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水平对比 (mean ± SD)

分组	n	fsl1(μg/L)	CRP(mg/L)	D-二聚体(mg/L)
轻度组	17	18.4 ± 4.1 ^a	5.41 ± 0.79 ^a	1.98 ± 0.78 ^a
中度组	21	24.7 ± 7.6 ^a	8.03 ± 2.01 ^a	2.27 ± 0.51 ^{ac}
重度组	5	33.8 ± 8.4	11.59 ± 4.39	2.97 ± 1.06

^a*P* < 0.05 vs 重度组。Fsl1: 血卵白抑素样蛋白1; CRP: C反应蛋白; UC: 溃疡性结肠炎。

表 3 UC患者DAI评分与fsl1、CRP、D-二聚体相关性分析

统计值	fsl1	CRP	D-二聚体
r值	0.511	0.312	0.317
P值	0.000	0.016	0.023

Fsl1: 血卵白抑素样蛋白1; CRP: C反应蛋白; UC: 溃疡性结肠炎。

平对比 UC患者血清fsl1、CRP、D-二聚体水平显著高于对照组,两组间相比差异具有统计学意义(*P* < 0.05);其中活动期血清fsl1、CRP、D-二聚体水平又明显高于缓解期,两者差异亦有统计学意义(*P* < 0.05)(表1)。

2.2 不同病情UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水平对比 随着病情的加重,UC患者fsl1、CRP、D-二聚体水平显著升高,其中重度组fsl1、CRP、D-二聚体水平显著高于中度组和轻度组,组间相比差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表2)。

2.3 UC患者DAI评分与fsl1、CRP、D-二聚体相关性分析 fsl1、CRP、D-二聚体水平与UC患者DAI呈明显正相关关系(*P* < 0.05)(表3)。

2.4 血清fsl1、CRP、D-二聚体检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值对比 采用fsl1、CRP、D-二聚体联合检测后,诊断敏感性、阴性预测值显著升高,与单项检测相比差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表4)。

3 讨论

UC临床表现为腹痛或腹泻,其特征主要是肠道溃烂;该病在仍何年龄段均可发生;关于其发病机制仍不明了,且目前仍然缺乏有效诊疗手段。由于该病的临床特征与缺血性结肠炎、肠炎、结肠部肿瘤相似,往往造成误诊或漏诊,延误的最佳治疗时机。综合大量研究发现^[5-7],对于结肠炎诊断指标主要集中于细胞因子,如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等;但是这些指标特异性不高,在与相似疾病鉴别中的价值有限,因此临床亟需一些新的指标来早期诊断UC。

Fsl1是一种糖蛋白^[8],主要表达于卵巢、心脏、小肠等部位。fsl1生理功能较为广泛,研究证实fsl1参与了细胞的凋亡、增殖、免疫反应等。当机体发生炎症反应时,细胞因子如TNF-α、IL-6会诱导间质细胞表达出fsl1蛋白。有研究发现^[9]在一些自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮、风湿关节炎等患者中血清fsl1含量显著升高。但是关于fsl1与UC关系的报道目前较少,吴晶金^[10]发现在早期风湿关节炎的小鼠炎症部位fsl1蛋白表达显著增强,这提示了fsl1在炎症反应中有着重要作用。在本研究中我们发现UC患者血清fsl1水平显著高于正常人群,且随着疾病的加重,fsl1表达水平越高;这提示

表 4 血清fsl1、CRP、D-二聚体检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值对比(%)

分组	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
fsl1	82.37	91.74	93.17	77.68
CRP	86.74	78.76	95.41	74.37
D-二聚体	89.36	90.15	90.72	85.48
fsl1+CRP+D-二聚体	93.78	60.47	84.91	86.77

Fsl1: 卵磷脂酰基转移酶1; CRP: C反应蛋白; UC: 溃疡性结肠炎。

我们可以考虑将fsl1作为诊断UC的指标之一。D-二聚体常作为纤溶过程的标志物^[11], 其特异性较高, 主要由纤溶酶在水解中得到; 当机体形成血栓后血浆D-二聚体水平会显著升高。UC患者常伴有出血症状, 体内不断形成血栓, 导致D-二聚体水平明显升高^[12]。彭小青^[13]通过建立UC大鼠模型, 并对大鼠行开腹手术, 其研究发现早期检测血浆D-二聚体水平有助于筛查UC的大鼠, 提示D-二聚体可以作为UC诊断指标。本研究我们发现, 相比较正常人群, UC患者D-二聚体水平显著升高, 而活动期UC患者D-二聚体水平又显著高于缓解期, 说明UC患者体内呈现D-二聚体高表达。进一步研究发现随着病情的加重D-二聚体水平越来越高, 由于重度UC患者常伴有便血或直肠出血, 这也证实了上述的研究结论。C反应蛋白常在急性感染、组织损伤时高表达, 这是以往内CRP可以增强吞噬细胞的吞噬作用和激活补体, 从而调节机体的炎症反应^[14]。当机体受到外界侵袭感染时, CRP激活的补体和吞噬细胞能够将坏死、无法修复的组织细胞清除。UC患者伴有炎症反应, 而CRP正是调节了各种细胞因子的分泌, 因而可以认为CRP是炎症反应的调节分子。由于CRP的特异性不高^[15], 各种肿瘤患者体内CRP表达也显著升高, 因此可以将CRP作为辅助的诊断指标之一, 通过检测CRP来评估患者体内的炎症反应程度。

本研究通过相关性分析研究了UC患者的疾病活动指数(疾病程度)与fsl1、CRP、D-二聚体相关性, 结果显示fsl1、CRP、D-二聚体水平与UC患者DAI呈明显正相关关系; 采用fsl1、CRP、D-二聚体联合检测后, 诊断敏感性、阴性预测值显著升高, 与单项检测相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。这说明可以将fsl1、CRP、D-二聚体作为诊断UC的指标, 且对病情的评估也有着重要的意义。

总之, 肘静脉血液fsl1、CRP、D-二聚体联合检测可以作为早期诊断UC的方法之一, 且对疾病严重程度的评估和预后也有着重要的意义。

4 参考文献

- Bosques Padilla FJ. [Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis: latest news]. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 Suppl 1: 139-144 [PMID: 20959233]
- 宋允娜, 郑萍, 肖军华, 卢战军. 卵磷脂酰基转移酶1在溃疡性结肠炎患者外周血和肠组织中的表达及临床意义. *中华消化杂志* 2013; 33: 845-848
- 王哲, 姜亦忠, 宋杨, 周长玉. 老年溃疡性结肠炎患者凝血功能指标的变化及意义. *吉林大学学报(医学版)* 2009; 35: 553-555
- 吕红, 钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎不同诊断标准的探讨. *胃肠病学* 2009; 14: 4-7
- 李雪晶, 孙丽莎, 马军. 末梢血与静脉血测定血糖结果比较. *天津医科大学学报* 2008; 14: 536-538
- Moriasi C, Subramaniam D, Awasthi S, Ramalingam S, Anant S. Prevention of colitis-associated cancer: natural compounds that target the IL-6 soluble receptor. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 1221-1238 [PMID: 22583410 DOI: 10.2174/187152012803833080]
- 钟江鹏, 李登欣, 李石, 李杰, 徐静. 己酮可可碱对大鼠溃疡性结肠炎TNF- α 及IL-1 β 表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3679-3683
- Chaly Y, Marinov AD, Oxburgh L, Bushnell DS, Hirsch R. FSTL1 promotes arthritis in mice by enhancing inflammatory cytokine/chemokine expression. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1082-1088 [PMID: 22006268 DOI: 10.1002/art.33422]
- 莫丽莎, 魏强华, 李大为, 金毓莉, 傅红卫, 钱立明. 系统性红斑狼疮患者血清卵磷脂酰基转移酶1表达水平及其临床意义. *中华风湿病学杂志* 2012; 16: 38-41
- 吴晶金, 彭江云. 祛风散寒除湿中药正清风痛宁缓释片对小鼠软骨细胞TGF- β 、IL-1 β 、Fsl1-1、TIMP-3表达水平的影响. *风湿病与关节炎* 2014; (1): 19-24
- Yang XY, Gao S, Ding J, Chen Y, Zhou XS, Wang JE. Plasma d-dimer predicts short-term poor outcome after acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014; 9: e89756 [PMID: 24587013 DOI: 10.1371/journal.pone.0089756]
- 李春燕, 贺国斌, 杨明辉, 雷佳红, 向军英, 明文. 溃疡性结肠炎患者血浆中D-二聚体水平的影响因素. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 1122-1124
- 彭小青, 李夏雨, 王玮, 李楠, 马健, 沈守荣. Th1/Th2细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达. *中南大学学报(医学版)* 2013; (10): 1020-1028

■应用要点

肘静脉血液fsl1、C反应蛋白、D-二聚体联合检测可以作为早期诊断溃疡性结肠炎的方法之一, 且对疾病严重程度评估和预后也有着重要的意义。

■同行评价

本文可操作性强, 具有一定的指导意义。

- 14 李楠, 王雪明, 姜立君, 苏丽, 朱建华, 石玉玲, 李娜, 翟俊山, 王艳梅. 缺氧诱导因子-1 α 、环氧合酶-2和C反应蛋白联合检查用于溃疡性结肠炎诊断的研究. 中华

消化内镜杂志 2013; 30: 450-453

- 15 周胜利, 陆继娣. C-反应蛋白在风湿免疫性疾病中的应用与进展. 安徽医药 2009; 13: 674-675

编辑 田滢 电编 鲁亚静

