Vol. 31 No.11 Jun. 2021

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.011 文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0060-05

临床研究·论著

粪便CHI3L1对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值*

卢加杰,刘晶,李紫琼,冯燕,孔文洁,木尼拉·买买提,高峰 (新疆维吾尔自治区人民医院 消化科,新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐830001)

摘要:目的 探讨粪便几丁质酶3样蛋白1(CHI3L1)对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值。 方法 采用病例对照研究,比较2017年3月─2019年5月就诊的183例溃疡性结肠炎患者和健康对照者粪便 CHI3L1的差异,分析粪便 CHI3L1与溃疡性结肠炎 Seo.m临床活动指数 (Seo.m CAI)和溃疡性结肠炎镜下严重程度指数 (UCEIS) 的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析粪便 CHI3L1水平,预测 UC镜下活动和病情严重程度的准确性,确定最佳诊断分界点及诊断的敏感性和特异性。 结果 溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1水平75.91 (17.25, 834.72) ng/ml高于健康对照者5.17 (3.18, 16.45) ng/ml (P<0.05)。溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1水平75.91 (17.25, 834.72) ng/ml高于健康对照者5.17 (3.18, 16.45) ng/ml (P<0.05)。溃疡性结肠炎患者临床活动性评估,Seo.m CAI Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级3组粪便 CHI3L1差异有统计学意义 (P<0.05)。溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1水平与 Seo.m CAI和 UCEIS 呈正相关 (r=0.580和0.760,均 P<0.05)。粪便 CHI3L1水平预测溃疡性结肠炎镜下活动和重度溃疡性结肠炎的 ROC曲线下面积分别为0.929 (95% Cl: 0.877, 0.974) 和0.908 (95% Cl: 0.842, 0.965)。当粪便 CHI3L1>15.28 ng/ml时对诊断溃疡性结肠炎镜下活动具有较高的准确性,敏感性和特异性分别为93.25%(95% Cl:0.895,0.992)和86.39%(95% Cl:0.787,0.914);当粪便 CHI3L1>112.45 ng/ml时对诊断 UC重度活动具有较高的准确性,敏感性和特异性分别为87.92%(95% Cl:0.802,0.937)和75.13% (95% Cl: 0.674, 0.863)。结论 粪便 CHI3L1是溃疡性结肠炎镜下活动和重度病情较好的预测指标,在溃疡性结肠炎患者肠道炎症程度评估中具有较高的临床应用价值,是便捷、可靠的非侵入性检查手段之一。

关键词: 溃疡性结肠炎;几丁质酶3样蛋白1;粪便炎症标志物;内镜评分中图分类号: R574.62 文献标识码: A

Predictive value of fecal chitinase 3-like 1 in predicting endoscopic activity and severity of ulcerative colitis*

Jia-jie Lu, Jing Liu, Zi-qiong Li, Yan Feng, Wen-jie Kong, Maimaiti Munila, Feng Gao (Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of fecal chitinase 3-like 1(CHI3L1) in predicting endoscopic activity and severity of ulcerative colitis. Methods A case-control study was conducted to compare the difference of fecal CHI3L1 between 183 ulcerative colitis patients and healthy controls from March 2017 to May 2019, and to analyze the correlation between fecal CHI3L1 and the Seo.m clinical activity index (CAI) of ulcerative colitis and the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS). ROC curve was used to analyze the accuracy of fecal CHI3L1 in predicting endoscopic activity and severity of ulcerative colitis, and to determine the best

收稿日期:2020-11-10

[通信作者] 高峰,主任医师, E-mail: xjgf@sina.com

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院院内科研项目(No:20160206)

diagnostic boundary point, sensitivity and specificity of diagnosis. **Results** The fecal CHI3L1 of ulcerative colitis patients was 75.91 (17.25, 834.72) ng/ml, which was significantly higher than that of healthy controls, was 5.17 (3.18, 16.45) ng/ml) (P < 0.05). There were statistically significant differences in fecal CHI3L1 and the three groups of Seo. m CAI (P < 0.05) and the three groups of UCEIS (P < 0.05). The fecal CHI3L1 level was positively correlated with Seo. m CAI and UCEIS ($r_s = 0.580$ and 0.760, all P < 0.05). The area under ROC curve of fecal CHI3L1 level predicting endoscopic activity and severity UC was 0.929 (95% CI: 0.877, 0.974) and 0.908 (95% CI: 0.842, 0.965). When the fecal CHI3L1 > 15.28 ng/ml, it has highest accuracy in the diagnosis of endoscopic activity, the sensitivity and specificity were 93.25% (95% CI: 0.895, 0.992) and 86.39% (95% CI: 0.787, 0.914). When the fecal CHI3L1 > 112.45ng/ml, the accuracy of diagnosing severity UC is the highest, the sensitivity and specificity were 87.92% (95% CI: 0.802, 0.937) and 75.13% (95% CI: 0.674, 0.863) respectively. **Conclusions** Fecal CHI3L1 is a better indicator to judge ulcerative colitis endoscopic activity and severe ulcerative colitis, it has high clinical application value in the evaluation of colonic mucositis degree in UC patients, and is one of the convenient and reliable non-invasive examination methods.

Keywords: colitis, ulcerative; chitinase-3-like protein 1; fecal inflammatory markers; endoscopic score

溃疡性结肠炎是一种病因尚不十分清楚的直肠和结肠慢性非特异性炎症性疾病。我国溃疡性结肠炎患病率约为11.60/10 000^[1],近年来,其发病仍呈明显上升趋势。疾病活动性的准确评价是疗效判定和治疗方案调整的主要依据^[2]。疾病活动性的临床评价方法,如疾病活动指数、Truelove—Witts分级、Mayo评分等,存在一定的主观性,且部分临床缓解的溃疡性结肠炎患者存在持续的黏膜炎症^[3]。临床常用的炎症指标,如血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)等,敏感性和特异性均低,临床应用价值有限^[4-5]。结肠镜检查并活检是溃疡性结肠炎诊断、疗效评定、癌变监测最可靠的方法,但是作为侵入性检查,患者依从性较差,且存在出血、穿孔等潜在风险^[6-7]。

几丁质酶3样蛋白1(chitinase 3-like 1, CHI3L1),又称为YKL-40,是一种炎症标志物^[8]。有限的几项研究显示活动期溃疡性结肠炎患者血清 CHI3L1 水平较正常人群显著升高,提示血清 CHI3L1 对UC病情判断有一定的临床参考价值^[9-10]。粪便标志物具有非侵人性、简便、快捷、短期内可重复检测等优点,对于病变定位于结直肠的溃疡性结肠炎,粪便标志物在判断炎症活动程度、监测病情变化、评估治疗效果等方面较血清学标志物等更具优势。本研究的目的是探讨粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年5月在新疆维吾尔自治区人民医院消化科就诊的溃疡性结肠炎患者183例,排除粪便CHI3L1水平测定前4周内有服用非甾体类消炎药史者,粪便培养提示合并肠道感染者及合并肝硬化、2型糖尿病、类风湿性关节炎、肿瘤者。同期按年龄、性别匹配183例健康体检者作为对照组。溃疡性结肠炎的诊断符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组2018年发布的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》[2]。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

采用病例对照研究。收集患者临床资料,包括性别、年龄、病程、临床症状及相关实验室检查,评估溃疡性结肠炎疾病活动度。溃疡性结肠炎临床活动性评估采用 Seo.m 临床活动指数 (CAI)[III]。Seo.m CAI以患者入院时血红蛋白(Hb)、红细胞沉降率(ESR)、血清白蛋白(AIb)和住院前3d平均黏液血便的次数为计分依据,每日便血次数 \leq 4次记1分、5~7次记2分、 \geq 8次记3分;血便轻或无记0分、明显血便记1分。CAI=60X₁+13X₂+0.5X₃-0.4X₄-1.5X₅+200,X₁为便血的程度(取0、1分),X₂为大便次数(取1、2、3分),X₃为ESR,X₄为Hb,X₅为AIb。临床活动分级: I 级 CAI<150分, II 级 CAI 150~220分, III 级 CAI>220分。

溃疡性结肠炎镜下活动性评估采用溃疡性结肠炎镜下严重程度指数(ulcerative colitis endoscopic

index of severity, UCEIS)[12]。UCEIS 从血管纹理(0~2分)、出血情况(0~3分)、糜烂和溃疡(0~3分)3个方面评估受累肠段,以病变最严重处评分总和记为UCEIS,总分0~8分。UCEIS 0~1分为镜下缓解,UCEIS 2~8分为镜下活动,其中2~6分为轻、中度活动,7~8分为重度活动。结肠镜检查由一位具有高级职称消化病专家完成,操作者检查前对患者粪便CHI3L1水平不知情。

所有研究对象在结肠镜检查前 1 d(肠道清洁前)采集粪便 10 ~ 20 g,2 ~ 8℃冷藏保存。取50~120 mg,称重,按照重量/容积(mg/μl)=1/49的比例加入萃取液,充分振荡混匀后取 5 ml 匀浆离心 20 min,取上清置入-20℃冰箱保存备用,统一进行 CHI3L1 水平检测。CHI3L1 水平检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),按照 CHI3L1 ELISA 检测试剂盒(杭州普望生物技术有限公司)的操作说明进行操作。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以中位数和四分位数[M (P_{25} , P_{75})]表示,比较用 H检验;相关分析用 Spearman 法;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

183 例 溃 疡 性 结 肠 炎 患 者 中 , 男 性 96 例 (52.46%), 女性 87 例 (47.54%), 年龄 18~77 岁, 平均 (38.55±17.31) 岁, 病程 1~276 个月, 平均 (82.38±29.62) 个月; 183 例健康体检者中, 男性 96 例 (52.46%), 女性 87 例 (47.54%), 年龄 18~75 岁, 平均 (43.26±15.79) 岁。

2.2 粪便 CHI3L1 水平测定及溃疡性结肠炎活动性 评估

183 例 UC 患者和健康对照者粪便 CHI3L1 水平分 别 为 75.91 (17.25, 834.72) ng/ml 和 5.17 (3.18, 16.45) ng/ml, UC 患者高于健康对照者(*U* =2.500, *P* =0.013)。UC临床疾病活动性评估,Seo.m CAI I 级、Ⅲ 级和Ⅲ 级 3 组粪便 CHI3L1 水平差异有统计学意义(*P* <0.05)(见表 1);溃疡性结肠炎镜下活动性评估,UCEIS镜下缓解、轻、中度活动和重度活动 3 组

粪便 CHI3L1 水平差异有统计学意义(P < 0.05) (见表2)。

表 1 不同 Seo.m CAI 分级溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1 水平测定结果 [ng/ml, M(P₂₅, P₇₅)]

分级	n	CHI3L1
Seo.m CAI I级	123	20.65(14.00,75.26)
Seo.m CAI II 级	44	83.22(25.68,706.63)
Seo.m CAI III 级	16	126.43(84.47,987.23)
H值		6.487
P值		0.039

表2 不同 UCEIS 分度溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1 水平测定结果 $[ng/ml, M(P_{25}, P_{75})]$

UCEIS分度	n	CHI3L1
镜下缓解	57	13.30(5.62,34.05)
轻、中度活动	112	61.82(17.29,594.51)
重度活动	14	98.13(60.72,918.30)
H值		8.979
P值		0.011

2.3 CHI3L1 水平与 Seo.m CAI 和疾病活动度的相关性分析

Spearman 秩相关分析显示: 溃疡性结肠炎患者 粪便 CHI3L1 水平与 Seo.m CAI 和 UCEIS 均呈正相关 $(r_s=0.580$ 和 0.760 , P=0.048 和 0.004)。

2.4 CHI3L1 水平预测溃疡性结肠炎镜下活动及 重度溃疡性结肠炎的准确性

粪便 CHI3L1 水平预测溃疡性结肠炎镜下活动和重度 UC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.929 (95% Cl: 0.877, 0.974)和 0.908 (95% Cl: 0.842, 0.965)。当粪便 CHI3L1> 15.28 ng/ml 时对诊断溃疡性结肠炎镜下活动具有较高的准确性,敏感性和特异性分别为 93.25% (95% Cl: 0.895, 0.992)和 86.39% (95% Cl: 0.787, 0.914);当粪便 CHI3L1>112.45 ng/ml 时对诊断溃疡性结肠炎重度活动具有较高的准确性,敏感性和特异性分别为 87.92% (95% Cl: 0.802, 0.937)和 75.13% (95% Cl: 0.674, 0.863)。见图 1、2。

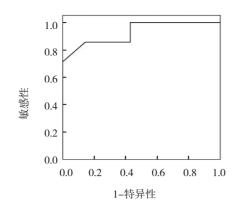


图 1 粪便 CHI3L1 预测溃疡性结肠炎镜下活动的 ROC 曲线

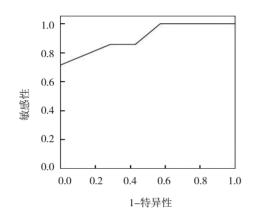


图 2 粪便 CHI3L1 预测重度溃疡性结肠炎的 ROC 曲线

3 讨论

疾病活动性评估在溃疡性结肠炎的管理中十 分重要,及时准确地评估疾病活动性有利于制定 合理的治疗方案、评价治疗效果及调整治疗方案。 结肠镜检查能够准确、直观地判断结直肠黏膜炎 症程度,是溃疡性结肠炎活动性评估和疾病进展 情况监测最有效的手段[2,13]。然而,结肠镜检查为 有创检查,频繁检查不容易被患者所接受。对于 病变性质为炎症且定位于结肠的溃疡性结肠炎来 说,粪便炎症标志物可以更加敏感而特异地反映 肠道局部的炎症程度。粪便钙卫蛋白是临床常用 的监测溃疡性结肠炎病情活动的非侵入性指标, 来源于中性粒细胞和巨噬细胞胞浆的钙锌结合蛋 白,肠黏膜炎症损伤后中性粒细胞脱颗粒排至肠 腔而被检测到[14-15]。CHI3L1可能是另一个潜在的粪 便标志物,本研究探讨粪便CHI3L1在溃疡性结肠 炎活动性评估中的临床应用价值。

CHI3L1 是哺乳动物壳多糖酶家族中的一员,

是一种肝素和甲壳质相结合的凝集酶。健康人群血清 CHI3L1 表达水平较低,但在炎症疾病及多种恶性肿瘤中表达水平明显升高[16]。 CHI3L1 在正常的中幼粒细胞和晚幼粒细胞中合成,储存在成熟的中性粒细胞中,当中性粒细胞被破坏和激活时能通过胞吐方式释放出来,参与急慢性炎症反应过程^[8,17]。近年来数项研究显示活动期 UC 患者血清 CHI3L1 水平明显升高[9-10,18]。 CHI3L1 与结肠黏膜慢性炎症的发生和维持密切相关[19]。一些促炎症细胞因子,如 IL-b、IL-6 和 TNF-α 可诱导CHI3L1 分泌,有利于细菌黏附和侵袭结肠黏膜上皮细胞,这可能是 CHI3L1 在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜炎症过程中的重要作用之一[18,20-21]。

CHI3L1作为活化的急性炎症细胞的标志物, 在结肠黏膜炎症过程中由于中性粒细胞被破坏和 激活而释放,因此在粪便中检测CHI3L1更加直接 和准确,而且在健康人群中粪便 CHI3L1 水平极 低[18],因此,粪便CHI3L1可能是潜在的溃疡性结 肠炎活动的标志物。本研究显示, UC 患者粪便 CHI3L1 水平显著高于健康人群,而且不同疾病活 动度亚组之间粪便 CHI3L1 水平也存在差异,提示 粪便 CHI3L1 与溃疡性结肠炎疾病活动相关。结肠 镜下对结肠黏膜病变程度量化评分系统常用的有 Mayo 内镜评分和 UCEIS 评分,相比 Mayo 内镜评分, UCEIS 评分范围更宽,评价内容也更加细致,研究 者评估的差异性较小[22],具有更高的准确性。在溃 疡性结肠炎临床活动性评估方面, Seo.m 临床活动 指数结合临床表现血便及客观的实验室检查结果, 与 Truelove 和 Witts 疾病活动指数相比更加客观、准 确[23]。本研究对溃疡性结肠炎患者粪便 CHI3L1 水 平与临床活动指数和UC镜下严重程度指数的相关 性分析显示,粪便CHI3L1水平与UC临床疾病活动 性和镜下疾病活动性均存在较高的正相关性,能 较好地反映溃疡性结肠炎患者结肠黏膜的炎症情 况。进一步的ROC曲线分析显示粪便CHI3L1不仅 对预测溃疡性结肠炎活动具有较高的准确性,而 且对预测重度溃疡性结肠炎也具有较高的效能。 当粪便 CHI3L1>15.28 ng/ml 提示溃疡性结肠炎镜下 活动,而CHI3L1>112.45 ng/ml是诊断重度溃疡性结 肠炎较好阈值。本研究显示粪便CHI3L1是溃疡性结 肠炎镜下活动和重度病情较好的预测指标, 具有较 高的临床应用价值,是便捷且可靠的非侵入性检查 手段之一。

本研究也具有一定的局限性。首先,研究是以

医院为基础的单一中心研究,样本量总体偏小,可能导致研究结果存在一定偏移;其次,研究未随访溃疡性结肠炎患者治疗后粪便 CHI3L1 的变化情况,无法分析粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎疗效的判断价值。因此,研究的数据仍需进行多中心大量本的研究进行验证,粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎疗效的判断价值和治疗后短期复发的预测效能也需要做进一步的研究。

参考文献:

- [1] YE L N, CAO Q, CHENG J F. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. Scientific World Journal, 2013, DOI: 10.1155/ 2013/296470.
- [2] 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(2018年,北京)[J].中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [3] WALSH A J, BRYANT R V, TRAVIS S P. Current best practice for disease activity assessment in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(10): 567-579.
- [4] 李楠, 苏丽, 张萌, 等. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在评价溃疡性结肠炎病情中的临床价值[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(2): 80-82.
- [5] VERMEIRE S, VAN ASSCHE G, RUTGEERTS P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys[J]. Gut, 2006, 55(3): 426-431.
- [6] BUISSON A, CHEVAUX J B, HUDZIAK H, et al. Colonoscopic perforations in inflammatory bowel disease: a retrospective study in a French referral centre[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(7): 569-572.
- [7] 郑虹立, 诸景辉, 张威. 结肠镜后肠穿孔的原因分析与治疗对 策[J]. 现代实用医学, 2013, 25(11): 1241-1242.
- [8] LEE C G, DA SILVA CARLA A, DELA CRUZ CHARLES S, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury[J]. Annu Rev Physiol, 2011, 73: 479-501.
- [9] AOMATSU T, IMAEDA H, MATSUMOTO K, et al. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(8): 941-948.
- [10] 杨铭, 谭坤. 血清 YKL-40 与溃疡性结肠炎的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(3): 487-488.
- [11] SEO M, OKADA M, YAO T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 1992, 87(8): 971-976.
- [12] IKEYA K, HANAI H, SUGIMOTO K, et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the mayo endoscopic score[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(3): 286-295.

- [13] MANES G, IMBESI V, ARDIZZONE S, et al. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(8): 1133-1138.
- [14] LEHMANN F S, BURRI E, BEGLINGER C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2015, 8(1): 23-36.
- [15] 刘文斌, 吕愈敏, 杨雪玲, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎 活动性判断价值的研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7): 394-397.
- [16] JOHANSEN J S. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer[J]. Dan Med Bull, 2006, 53(2): 172-209.
- [17] LEE C G, ELIAS J A. Role of breast regression protein-39/ YKL-40 in asthma and allergic responses[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2010, 2(1): 20-27.
- [18] MIZOGUCHI E. Chitinase 3-like-1 exacerbates intestinal inflammation by enhancing bacterial adhesion and invasion in colonic epithelial cells[J]. Gastroenterology 2006, 130(2): 398-411.
- [19] CHEN C C, LLADO V, EURICH K. Carbohydrate-binding motif in chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) specifically activates Akt signaling pathway in colonic epithelial cells[J]. Clin Immunol, 2011, 140(3): 268-275.
- [20] KAWADA M, CHEN C C, ARIHIRO A, et al. Chitinase 3-like-1 enhances bacterial adhesion to colonic epithelial cells through the interaction with bacterial chitin-binding protein[J]. Lab Invest J Tech Methods Pathol, 2008, 88(8): 883-895.
- [21] LOW D, TRAN H T, LEE I A, et al. Chitin-binding domains of Escherichia coli ChiA mediate interactions with intestinal epithelial cells in mice with colitis[J]. Gastroenterology, 2013, 145(3): 602-612.
- [22] ARAI M, NAGANUMA M, SUGIMOTO S, et al. The Ulcerative colitis endoscopic index of severity is useful to predict medium-to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(11): 1303-1309.
- [23] 高翠贤, 古丽巴哈尔·司马义. 溃疡性结肠炎疾病活动指数 的回顾性比较研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(19): 2167-2169.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 卢加杰, 刘晶, 李紫琼, 等. 粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(11): 60-64.

Cite this article as: LU J J, LIU J, LI Z Q, et al. Predictive value of fecal chitinase 3-like 1 in predicting endoscopic activity and severity of ulcerative colitis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(11): 60-64.