

doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.03.037

粪钙卫蛋白的临床应用

历娜娜, 唐志鹏, 郝微微, 温红珠, 刘玉婷

上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海 200032

【摘要】 粪钙卫蛋白(faecal calprotectin, FC)是一种分子量为36 kDa的钙和锌的结合蛋白,是S100钙A8结合蛋白基因的表达。其成分在中性粒细胞的细胞质所含比例最高,占30%~40%。除中性粒细胞外,目前还检测到单核细胞与活化的巨噬细胞中有少量钙卫蛋白的存在。目前诊断胃肠疾病主要通过消化内镜等检查,这种检查对患者来说价格昂贵、痛苦较大且过程繁琐,而FC检测特点恰恰与其相反,具有很强的临床实用性。本文通过查阅大量文献对FC与IBD疾病活动度及疾病复发的关系、FC与内镜的关系、FC与其他疾病的关系以及影响FC数值的因素作一概述。

【关键词】 粪钙卫蛋白;钙卫蛋白;溃疡性结肠炎;炎症性肠病

中图分类号: R574

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2015)03-0357-03

收稿日期: 2014-01-20

Clinical application of fecal calprotectin

LI Nana, TANG Zhipeng, HAO Weiwei, WEN Hongzhu, LIU Yuting

Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Fecal calprotectin (FC) is a molecular weight of 36 kDa calcium and zinc binding protein, is S100 calcium binding protein A8 gene. Its ingredients contain the cytoplasm of neutrophils maximum proportion, accounting for 30%~40%. Apart from neutrophils, it is still detected in the activation of monocytes and macrophages with the presence of a small amount of calprotectin. Currently, the diagnosis of gastrointestinal diseases mainly is digestive endoscopy, which is expensive, painful and tedious process larger, and FC features is opposite, it has a strongly clinical utility. The relationship of FC with IBD disease activity and disease recurrence relations, FC with endoscopy, FC with other diseases as well as factors influencing FC values was reviewed in this article.

【Key words】 Fecal calprotectin; Calprotectin; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),IBD是北美和欧洲的常见病,近年来,我国该病的发病率正呈逐年增加的趋势^[1],已成为消化系统的常见病,因此,简便易行的诊断方法对IBD早期诊断、治疗有极为重要的作用。

1 粪钙卫蛋白(faecal calprotectin, FC)

钙卫蛋白^[2]体外研究表明它具有抑菌性能,抑菌效果可与抗生素相提并论。目前钙卫蛋白在人类生物体中多处被发现,包括:血清、唾液、脑脊液和尿液。但在粪便中容易测得,且其成分稳定,室温下可在大便中稳定存在7 d左右^[3],且不易被细菌和各种酶类破坏,不受饮食的影响^[4]。FC测定具有无创伤性、操作简便、痛苦小、价格便宜等优点,临床实用性较强。

当炎症发生时,由于中性粒细胞的脱颗粒导致钙卫蛋白被释放。IBD中FC可在大便中检测到,提供了炎症位于肠道的直接信息,而在血浆或血清中检测到钙卫蛋白时,炎症可能位于任何地方。粪便中的钙卫蛋白是由于黏膜损伤后中性粒细胞脱颗粒排至肠道。目前的研究数据表明除IBD外^[5],还有服用非甾体类抗炎药^[6]及结肠肿瘤^[7]时FC水平也会升高。原因可能是结肠肿瘤时癌组织可向结肠周围组织浸润,进而产生中性粒细胞而分泌钙卫蛋白等^[8]。有研究^[4,9]表明IBD患者的FC水平远高于结肠肿瘤患者,因此,FC经常作为IBD治疗和炎症活动情况的标志物。国外Sydora等^[10]实验表明FC是区分IBD和非IBD一种诊断工具。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)症状与IBD症状相似,可以通过检测FC含量对其进行区分,以避免不必要的内镜检查^[11],FC数值高低可以决定患者是否需要做内镜检查^[12]。在IBD(UC、CD)未定型结肠炎中,钙卫蛋白的水平通常是非常高的,在IBS受试者中,钙卫蛋白水平则较低。

2 FC与IBD疾病活动度及疾病复发关系

FC并不能诊断IBD,但是却对疾病的活动性程度、黏膜病变程度及疾病治疗效果的评估具有很高的敏感性^[13]。与目前检测疾病活动度指标[C-反应蛋白

基金项目:2012年上海市科学技术委员会科研计划(12401902100);

2011年上海市卫生局科研课题计划基金(20114033)

第一作者简介:历娜娜,研究方向:中医药防治胃肠疾病的研究。E-mail:linana_1987@aliyun.com

通讯作者:唐志鹏,主任医师,E-mail:zhipengtang@sohu.com

(CRP)、血沉]相比,FC的灵敏度更高,且血沉和CRP等缺乏特异性。肠道炎症程度用FC进行评估,已经成为客观评估患者慢性炎症性肠道疾病活动度的新手段。比起CRP之类的炎症性指标,FC能更好地评判内镜下黏膜活动性。但是目前由于医疗机构缺乏FC快速测试,因此临床对其检测较少。同时也有大量研究证实FC与内镜下疾病活动性、黏膜愈合程度关系较CRP、血沉更密切^[14]。

国外学者García-Sánchez等^[15]研究IBD与FC指标相关性中指出,FC值越高IBD越容易复发,FC > 120 μg/g时,IBD复发风险的灵敏度为80%,特异度为60%,并且与回肠的CD相比,对发生在结肠的UC比CD的预测更有意义。D'Haens等^[16]研究在CD患者中FC平均水平为175(44~938) μg/g,在UC患者中FC平均水平为465(61~1128) μg/g,在其他肠病患者中,IBS患者中FC平均水平为54(16~139) μg/g,由此可见FC与IBD的相关性较为显著,且UC较CD更为敏感。在UC患者中FC水平 > 250 μg/g,检测UC的灵敏度71.0%和黏膜病变活动性100%,FC水平与IBD内镜活动水平显著相关,并且该试验证实疾病的活动期和缓解期均有意义。目前,FC是反映IBD患者肠道黏膜炎症水平最好的检测指标,Hämäläinen等^[17]对36例儿科IBD患者进行治疗后通过FC评价黏膜愈合程度。Xiang等^[18]通过与CRP、血沉、GAP比较得出FC具有评估疾病活动性及黏膜愈合程度的功能。

国内已有大量临床试验也证实了FC对UC活动性的评估。沈姑等^[19]对UC患者随访2年,通过检测FC,评价FC对UC黏膜活动性的评判测定,证实UC活动期患者FC水平比结肠息肉和正常人显著增高。马列婷等^[20]通过FC、血沉、CRP等炎症性指标对UC的炎症活动性程度影响做了相应评价,得出UC活动期患者FC水平显著高于缓解期和正常人,并且FC与内镜下分级显著相关,相关程度高于血沉和CRP。杨莉等^[13]对已经确诊的88例CD患者和35例IBS患者的FC、乳铁蛋白水平对肠黏膜病变的关系研究中发现FC与乳铁蛋白水平数值的高低可以反映出肠黏膜的病变情况及患者疾病严重程度。

3 FC与内镜关系

FC数值的高低决定着是否对IBD患者行内镜检查。由于FC仅能代表中性粒细胞排泄钙卫蛋白的水平,因此,IBD诊断主要是基于内镜及黏膜组织学检查^[18],D'Haens等^[16]对117例疑似IBD患者行内镜检查,其中有42例患者为IBD,而42例患者FC水平均显著增高,敏感性为100%,而在75例非IBD的患者中FC升高者20例,特异性73%,而没有胃肠道疾病时其特异性上升为81%,当对42例患者做黏膜组织学检查时确诊为IBD的有38%不符合标准,如果内

镜检查是基于FC检查的基础上,那么不符合标准数量就会下降到32%,因此,对疑似IBD患者行FC检测,可减少不必要内镜检查。关于FC对IBD诊断的Meta分析显示^[12],FC检测是一种有用的筛选方法,它可以识别疑似IBD的患者是否需要行内镜检查,同时也证实成人的阳性意义比儿童更有临床意义。

FC的检测具有价格便宜、痛苦小、检测方便等优点。在进行肠镜之前先对患者FC进行检测可以决定患者是否有必要再一次行肠镜检查,减少过分检查。

4 FC与其他疾病关系

FC被认为是判断IBD肠道炎症的非侵入性标志物。国内学者除了研究FC对IBD活动性评价作用外,尚有评价其对消化性溃疡活动性的研究,黄平晓等^[21]通过对已经确诊的62例消化性溃疡患者留取新鲜粪便检测FC含量,结果显示消化性溃疡患者FC含量高于正常人,并且活动期FC水平远远高于缓解期,同时对于溃疡合并出血的患者FC水平高于溃疡没有出血者。

王少东等^[22]对UC、CD、结肠息肉、IBS、食管炎、食管息肉、慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、急性胰腺炎、胃淋巴瘤共47例患者的FC水平与正常人进行比较,结果显示UC与CD患者FC检测数据差异无统计学意义($P > 0.05$)。对于上消化系统疾病中的食管炎、食管息肉、胃淋巴瘤组患者FC呈现高表达,且与对照组和慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、急性胰腺炎组相比,差异有显著统计学意义($P < 0.01$);而慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、急性胰腺炎组与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 FC与药物治疗的关系

FC是用于评估中性粒细胞分泌钙卫蛋白到肠腔的非侵入性方法。FC的值可以被用来评估对治疗的反应,筛查无症状的患者,以及预测IBD的复发。另一个角度来说,如果FC水平正常,那么患者很有可能患有功能上的肠病。研究^[23]表明FC检测值不仅可以预测疾病活动性还能评判药物治疗的效果,对于疗效较好的药物治疗FC水平较低。

6 影响FC数值的因素

对FC的检测掌握粪便取样时间很重要,研究表明在内镜清肠之前FC值可能较高,因此粪便取样应在清肠之前^[14]。除此之外尚有PPI制剂及服用非甾体类抗炎药^[24]的影响等,建议停用非甾体类抗炎药及PPI数周之后再行FC检测^[25]。

目前胃肠道系统疾病监测主要是通过内镜及其病理组织学进行确诊。消化系统疾病众多,包括功能性与器质性疾病,对于功能性疾病患者行内镜检查是否有必要,如果在行内镜前有指标显示其并没有胃肠道器质性疾病,患者可针对不适症状对症治疗。目前FC

的检测可以鉴别胃肠道系统功能性疾病与器质性疾病,而且其检测具有无创性、简单方便、价格便宜等优点,具有较好的临床适用性,适合在各大医院广泛推广。

FC检测虽有很多优点,但是由于其并不具有特异性,故而不能单独靠其对疾病进行诊断,且其值高低在临床上也会受一些药物的影响,因此在对其进行检测时最好停用非甾体类抗炎药及PPI等制剂,尽量保证数值准确性。同时由于当前研究样本量均较小,对不同疾病FC的标准值可能尚需进一步确定。

参考文献

[1] Liang J, Zhou L, Sha SM, et al. Interpretation of the consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel disease (Guangzhou, 2012) from the perspective of diagnosis of ulcerative colitis [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2012, 17(12): 712-720.
梁洁, 周林, 沙素梅, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)溃疡性结肠炎诊断部分解读[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(12): 712-720.

[3] Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(9): 793-798.

[4] Lv H, Hao SY, Yan NB. Faecal calprotectin meaning differential diagnosis among inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome colorectal cancer [J]. *Int J Lab Med*, 2012, 33(21): 2651-2652.
吕辉, 郝世勇, 严能斌. 粪钙卫蛋白在炎症性肠病、肠易激综合征和大肠癌鉴别诊断中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(21): 2651-2652.

[5] Burns S, Bisset W, Golden B. Fecal calprotectin: validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease [J]. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(1): 14-22.

[6] Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test [J]. *Gut*, 1999, 45(3): 362-366.

[7] Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(12): 1073-1076.

[8] Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma [J]. *Gut*, 2001, 49(3): 402-408.

[9] Cai J, Zhang SJ. Significances of fecal calprotectin in the differential diagnosis of common intestinal diseases in the out-patient department [J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2013, 38(8): 946-948.
蔡佳, 章述军. 粪便钙卫蛋白测定在门诊常见肠道疾病诊断中的意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(8): 946-948.

[10] Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome [J]. *J Crohn's Colitis*, 2012, 6(2): 207-214.

[11] Sipponen T, Savilahi E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(1): 40-46.

[12] van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for

screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 341: c3369.

[13] Yang L, Chao K, Xiao YL. The correlation of fecal calprotectin and lactoferrin with intestinal mucosa lesions in Crohn's disease patients [J]. *Chin J Dig*, 2011, 31(7): 446-449.
杨莉, 晁康, 肖英莲. 粪钙卫蛋白、乳铁蛋白水平与克罗恩病肠黏膜病变的关系[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(7): 446-449.

[14] Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(1): 162-169.

[15] García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(2): 144-152.

[16] D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(12): 2218-2224.

[17] Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(47): 5166-5171.

[18] Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, et al. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(1): 53-57.

[19] Shen G, Li JX, Wang HH, et al. Research about the diagnostic and predictive value of fecal calprotectin in ulcerative colitis [J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2011, 18(5): 272-276.
沈姑, 李俊霞, 王化虹, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎的诊断及预测复发的价值[J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18(5): 272-276.

[20] Ma LT, Wang YW, Qiao W. Fecal calprotectin in differential diagnosis of ulcerative colitis [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*, 2008, 29(3): 321-323.
马列婷, 王亚文, 乔文. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎诊断的临床价值[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2008, 29(3): 321-323.

[21] Huang PX, Tan SY, Luo XF, et al. Fecal calprotectin in estimation of activity of peptic ulcers [J]. *Chin J Dig Endosc*, 2010, 27(3): 149-152.
黄平晓, 谭诗云, 罗小芳. 粪便钙卫蛋白判断消化性溃疡活动性的临床价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2010, 27(3): 149-152.

[22] Wang SD, Shi H, Lu H, et al. Significance of fecal calprotectin in differential diagnosis of whole spectrum of digestive system diseases [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2012, 17(4): 237-239.
王少东, 施惠, 陆恒, 等. 粪便钙卫蛋白在全消化系统疾病鉴别诊断中的意义[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(4): 237-239.

[23] Erbayrak M, Turkay C, Eraslan E, et al. The role of faecal calprotectin in investigating inflammatory bowel disease [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009, 64(5): 421-425.

[24] Poullis A, Foster R, Mendall MA, et al. Proton pump inhibitors are associated with evaluation of fecal calprotectin and may affect specificity [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(5): 573-574.

[25] Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(6 Pt 1): 861-867.

(责任编辑:陈香宇)