临床研究 DOI:10.11699/cyxb20130832

粪便钙卫蛋白测定在门诊常见肠道疾病诊断中的意义

蔡 佳,章述军
(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:研究粪便钙卫蛋白在诊断常见肠道疾病-炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、结肠癌中的意义。**方法**:选取门诊病人新鲜粪便共 120 例,其中健康对照组、IBS 组、IBD 组及结肠癌组各 30 例,用 ELISA 法定量检测各组中粪便钙卫蛋白水平,确定钙卫蛋白诊断 IBD 及结肠癌的敏感性和特异性,并与传统炎症相关性指标,如红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、白细胞(white blood cell,WBC)计数相比较。**结果**:IBD 组与结肠癌组、IBS 组、对照组比较,粪便钙卫蛋白水平的差异均具有统计学意义(P<0.05)。而结肠癌组与 IBS 组、健康组比较,差异也均具有统计学意义(P<0.05)。CRP、ESR、WBC 计数在结肠癌、IBS 及正常对照组间差异均无统计学意义(P>0.05),IBS 组与 IBD 组间 ESR、CRP 水平存在显著性差异(P<0.05)。粪便钙卫蛋白诊断 IBD 的敏感性为 86.7%,特异性为 83.3%。钙卫蛋白诊断结肠癌的敏感性为 86.7%,特异性为 76.7%。**结论**:粪便钙卫蛋白不仅能够初步筛查肠道器质性疾病和功能性疾病,而且在鉴别 IBD 和结肠癌方面具有一定的作用。

【关键词】粪钙卫蛋白;炎症性肠病;肠易激综合征;结肠癌
【中国图书分类法分类号】R446.61 【文献标志码】A 【收稿日期】2012-10-01

Significances of fecal calprotectin in the differential diagnosis of common intestinal diseases in the out-patient department

CAI Jia, ZHANG Shujun
(*Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the significances of fecal calprotectin(FC) in the differential diagnosis of common intestinal diseases including inflammatory bowel disease(IBD), irritable bowel syndrome(IBS) and colon cancer. ***Methods***: A total of 120 fresh fecal samples were collected from the out-patients and were divided into health control, IBS, IBD and colon cancer groups (n=30). ELISA was used to quantitatively determine the levels of fecal calprotectin in each group and sensitivity and specificity of the calprotectin diagnosis of IBD and colon cancer, which were compared with traditional inflammation indicators including erythrocyte sedimentation rate(ESR), C reactive protein(CRP) and white blood cell count(WBC). ***Results***: There were statistically significant differences in levels of fecal calprotectin between IBD group and colon cancer, IBS and healthy control groups(P<0.05). There were statistically significant differences in levels of fecal calprotectin between colon cancer group and IBS and healthy control groups(P<0.05). There was no statistical difference in CRP, ESR and WBC levels between colon cancer, IBS and healthy control groups (P>0.05). There were statistically significant differences in levels of ESR and CRP between IBS and IBD groups(P<0.05). Sensitivity and specificity of fecal calprotectin diagnosis of IBD were 86.7% and 83.3% respectively, while those of colon cancer were 86.7% and 83.3%. ***Conclusions***: Fecal calprotectin cannot only accurately distinguish intestinal organic disease and functional diseases, but also plays a role in the identification of IBD and colon cancer.

【Key words】fecal calprotectin; inflammatory bowel disease; irritable bowel syndrome; colon cancer

肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)和结肠癌是门诊最常见的 3 种肠道疾病。它们的临床表现有很多重叠之处,确诊多需依赖肠镜等侵入性检查[1]。而其它常用指标,如白细胞(white blood cell,WBC)计数、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)敏感性低,易受全身多种因素影响,对肠道病变的特异性较差[2]。钙卫蛋白是一种急性炎症标志物,可用于评价肠道的炎症情况[3]。本研究定量检测患者粪便中钙卫蛋白浓度,研究粪钙卫蛋白在门诊常见肠道疾病鉴别诊断中的应用价值。

作者介绍:蔡 佳,Email:soccercaijia@hotmail.com,
研究方向:肠道疾病诊断。

1 材料和方法

1.1 材料

材料以 2007–2010 年在武汉大学人民医院及重庆医科大学附属第一医院内镜中心接受肠镜检查的门诊患者 120 例作为研究对象。依据临床表现、镜下所见及病理分别诊断为 IBD、IBS、肠道肿瘤及正常组。其中正常对照组(平均年龄 38 岁),IBS 组(平均年龄 43 岁)、IBD 组(平均年龄 39 岁)及肠道肿瘤组(平均年龄 48 岁)各 30 例。所有病例为随机抽取,病例纳入标准为临床确诊为 IBS、IBD 及肠道肿瘤的患者,肠镜下表现为正常结肠黏膜像的患者,排除标准为除以上疾病以外的其他肠道疾病患者。IBS 诊断标准参考为罗马Ⅲ标准。IBD 诊断标准参考中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组 2008 年关于炎症性肠病的诊断共识意见。肠道肿瘤确诊需肠镜下活检组织病理诊断。

粪便钙卫蛋白检测试剂盒由瑞士 Bühlmann 公司生产及惠赠。

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。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。检测临界值设为 50 μg/g。

1.2.3 血液标本 肠镜检查当日抽静脉血行血常规、ESR 和 CRP 测定。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行数据统计处理。钙卫蛋白的阳性标准依据试剂盒建议设定为>50 μg/g。粪便钙卫蛋白水平两组间比较采用非参数检验 Mann–Whitney 检验。$P \leqslant 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 粪钙卫蛋白浓度

本研究中 IBS 与正常对照患者粪便钙卫蛋白浓度较为接近,其差异无统计学意义(P=0.320)。IBD 组与结肠癌组、IBS组、对照组比较,差异均具有统计学意义(其校正 P 值分别为 0.001、0.000、0.001)。结肠癌组与 IBS 组、对照组比较,差异均具有统计学意义(其校正 P 值分别为 0.000、0.003)。结果见表 1。

2.2 CRP、ESR、WBC 计数与 IBD、结肠癌及正常对照组间的关系

对照组与 IBS 组及结肠癌组间 CRP 差异无统计学意义(校正 P 值分别为 0.214、0.430)。对照组与 IBD 组间 CRP 差异有统计学意义(校正 P 值为 0.001)。对照组与 IBD 组间 ESR 差异有统计学意义(校正 P 值为0.002),其余结肠癌组、IBS 组与对照组间 ESR 水平无显著性差异(校正 P 值分别为 0.106、0.128),IBS 组与IBD 组间 ESR、CRP 水平存在显著性差异 (校正 P 值分别为 0.000、0.003)。WBC 计数在 IBS 组、IBD 组、结肠癌组与对照组间差异均无统计学意义(其校正 P 值分别为 0.046、0.166、0.035)。结果见表 2。

表 1 各组粪便钙卫蛋白统计结果

Tab.1 Statistical results of fecal calprotectin in each group

组别	例数(n)	钙卫蛋白值(μg/g)	P 值
对照组	30	32.6 ± 62.5^{b}	
IBS组	30	47.3 ± 101.5^{b}	0.320
IBD组	30	620.6 ± 303.4^{a}	0.001
结肠癌组	30	160.6 ± 120.3^{ab}	0.003

a:P<0.05,与对照组比较差异有统计学意义;b:P<0.05,与 IBD 组比较差异有统计学意义

表 2 各组间 CRP、ESR、WBC 水平统计结果比较(n=30)

Tab.2 Comparison on statistical results of CRP, ESR, WBC levels among each group(n=30)

组别	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	WBC($\times 10^9$ 个/L)
对照组	1.46 ± 0.86	8.4 ± 4.7	6.9 ± 2.4
IBS组	1.68 ± 0.42	6.8 ± 3.2	5.8 ± 1.7
IBD组	8.60 ± 1.37	32.4 ± 16.7	8.7 ± 2.0
结肠癌组	1.30 ± 0.69	5.8 ± 1.2	6.0 ± 1.1

2.3 粪钙卫蛋白诊断结肠癌及 IBD 的敏感性和特异性

粪钙卫蛋白诊断 IBD 的敏感性为 86.7%,特异性为 83.3%。钙卫蛋白诊断结肠癌的敏感性为 86.7%,特异性为 76.7%。结果见表 3。

表 3 钙卫蛋白诊断结肠癌及 IBD 的敏感性及特异性

Tab.3 Sensitivity and specificity of calprotectin in the diagnosis of colon cancer and IBD

组别	钙卫蛋白诊断的敏感性	钙卫蛋白诊断的特异性
IBD	86.7%	83.3%
结肠癌	86.7%	76.7%

3 讨 论

IBD、IBS 及肠道肿瘤是门诊最常见的肠道疾病,但从临床表现上,上述 3 种疾病均可表现为腹痛、腹泻及便秘,如果依据其症状来进行诊断则很容易误诊[4]。诊断时多需完善众多检查,如 B 超、CT、肿瘤标志物及肠镜等,其中肠镜是诊断上述疾病的最为准确的方法。然而肠镜是一种侵入性检查,需要较多的准备时间,很多患者不愿接受。如果所有患者均建议行肠镜检查,则可能浪费大量医疗资源[5]。因此寻找一种新的、非侵入性的检查方法对于广大门诊患者来说意义重大。钙卫蛋白是一种新型的炎症标志物。1980 年 Fagerhol 等[6]首次从中性粒细胞

中分离出该蛋白，命名为钙卫蛋白。有研究表明[7]在急性炎症反应期，钙卫蛋白表达量上升，并与 CRP、ESR 等炎症标记物的改变存在一定相关性且在粪便中极其稳定，优于其他粪标志物[8]。因此，粪钙卫蛋白可能成为肠道炎症的监测指标。

本实验结果表明，IBD 的粪钙卫蛋白水平明显高于正常对照组、IBS 组及肠道肿瘤组。当钙卫蛋白检测值大于其检测临界值 50 μg/g 时，有 83.3%的患者可排除为正常及 IBS 患者，对于钙卫蛋白显著升高的患者 IBD 的可能性较大，建议继续完善肠镜检查明确诊断。可见，粪钙卫蛋白一定程度上有利于医生对 IBD 进行初筛，减轻患者痛苦、降低诊疗费用。同时，有研究表明钙卫蛋白可以区别 IBD 与 IBS。Bjarnason 和 Sherwood[9]的研究认为钙卫蛋白在鉴别IBD 和 IBS 时，敏感度和特异性分别达到了 100%和 97%。本研究的结果则显示敏感性和特异性分别为 86.7%及 83.3%。低于该文献报道水平，推测与本组 IBD 所处分期不同有关。

血清学指标 CRP、ESR、WBC 常用于炎症活动性的判断，但特异性不高，本实验试图了解传统的炎症指标在诊断 IBS、IBD 及肠道肿瘤时是否也有一定作用。本研究发现活动期 IBD 患者中 CRP 和 ESR 水平明显高于正常对照组及 IBS 组，而 WBC 因易受全身因素的影响，在各组间均无统计学差异。CRP 和 ESR 是临床常用的血液炎症相关指标，可在一定程度上反映肠道病变情况，本实验证实 CRP 和 ESR 在一定程度上对 IBD 有诊断价值，如能结合钙卫蛋白水平，则诊断价值更高。

结肠癌可以向周边组织浸润，产生炎性细胞，引起一定水平的钙卫蛋白表达，因此，结肠癌患者粪便中钙卫蛋白含量较正常者有所增高[10-11]。Poullis 等[12]研究表明，粪便钙卫蛋白的含量与结肠癌的相关危险因素如年龄增长、运动减少、高脂饮食等呈高度正相关。Roseth 等[13]研究表明，在预测结肠癌方面，钙卫蛋白的敏感性达到了 90%。本研究中，粪钙卫蛋白诊断结肠癌的敏感性为 86.7%，略低于该文献报道水平，但对于结肠癌的诊断来说仍具有很高的敏感性，如同时结合大便隐血试验及癌胚抗原水平，则可能进一步提高诊断的准确性。当然，并非所有 IBD 患者钙卫蛋白的含量都高于健康人群，钙卫蛋白除受疾病影响外，还受药物、饮酒等因素的影响。Poullis 等[14]还发现质子泵抑制剂能够使钙卫蛋白的含量增加，因此，发现粪钙卫蛋白偏高时需询问相关病史及服药史，同时结合病史和体检资料综合考虑。

综上所述，粪钙卫蛋白在鉴别 IBD 和结肠癌方面具有较高的价值，是一个较理想的非侵入性的门诊肠道疾病的初步筛查指标。

参 考 文 献

[1] Stange E F, Travis S P, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and man-agement of Crohn's disease: definitions and diagnosis[J]. Gut, 2006, 55(s1): i1-15.

[2] Ha J S, Lee J S, Kim H J. Comparative usefulness of e-rythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in assessing the severity of ulcerative colitis[J]. Korean J Gastroenterol, 2006, 48(5): 313-320.

[3] Manz M, Burri E, Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study [J]. BMC Gastroenterol, 2012(12): 5.

[4] Sewitch M J, Gong S, Dube C, et al. A literature review of quality in lower gastrointestinal endoscopy from the patient perspective[J]. Can J Gastroenterol, 2011, 25(12): 681-685.

[5] Donnellan F, Harewood G C, Cagney D, et al. Economic impact of prescreening on gastroenterology outpatient clinic practice[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(4): e76-79.

[6] Dale I, Fagerhol M K, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen[J]. Eur J Biochem, 1983, 134(1): 1-6.

[7] Schoepfer A M, 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.

[8] Montalto M, Curigliano V, Santoro L, et al. Fecal calprotectin in first-degree relatives of patients with ulcerative colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(1): 132-136.

[9] Bjarnason I, Sherwood R. Fecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 33(1): 11-13.

[10] Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, et al. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT)[J]. Gut, 2004, 53(9): 1329-1333.

[11] Tibble J, 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.

[12] Poullis A, Foster R, Mendall M A, et al. Emerging role of calprotectin in gastroenterology[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(7): 756-762.

[13] Roseth A G, Kristinsson J, Fagerhol M K, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? [J]. Scand J Gastroenterol, 1993, 28(12): 1073-1076.

[14] Poullis A, Foster R, Mendall M A, 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.

（责任编辑：关蕴良）