

· 论 著 ·

粪钙卫蛋白对接受生物制剂治疗克罗恩病患者疾病活动度的评估价值*

袁冰清[#] 陈彦君 刘 骥 谢依彤 董如芳 冯子钦 陈卫昌^{*}

苏州大学附属第一医院消化内科(215006)

背景: 克罗恩病(CD)是一种慢性复发性胃肠道炎症性疾病,近年来生物制剂被广泛应用于CD的治疗,疾病活动度的准确评估对治疗决策至关重要。相较于传统内镜评估,粪钙卫蛋白(FC)检测简便,且能反映肠道炎症程度,逐渐成为研究和临床实践关注的焦点。**目的:** 探讨FC对接受生物制剂治疗CD患者疾病活动度的评估价值。**方法:** 回顾性收集2016年1月1日—2025年6月30日于苏州大学附属第一医院诊断为CD并接受生物制剂治疗者的临床资料,包括FC以及同时段其他实验室、内镜、影像学检查结果。分别采用克罗恩病活动指数(CDAI)和克罗恩病简化内镜评分(SES-CD)评估临床和内镜下疾病活动度。采用ROC曲线评估FC对CD患者临床和内镜下活动期的预测价值。**结果:** 共217例接受生物制剂治疗的CD患者(其中158例行多次FC检测)纳入研究,FC和CDAI评分资料完整者共479例次,FC和SES-CD评分资料完整者共103例次。结肠受累者的FC水平显著高于结肠未受累者($P=0.003$)。有与无肛周病变/穿透性病变者($P=0.138$)、有与无狭窄者($P=0.756$)的FC水平差异无统计学意义。治疗过程中,FC水平与CDAI评分和SES-CD评分均显著相关($\rho=0.481, 0.525, P$ 均 <0.001)。FC预测临床活动期的曲线下面积(AUC)为0.710($P<0.001$),临界值为342.10 $\mu\text{g/g}$ 时,敏感性和特异性分别为0.648和0.700;预测内镜下活动期的AUC为0.775($P<0.001$),临界值为103.67 $\mu\text{g/g}$ 时,敏感性和特异性分别为0.727和0.867。**结论:** 接受生物制剂治疗的CD患者FC水平因病变部位而异,结肠受累者高于结肠未受累者。FC水平与CD临床或内镜下活动度具有相关性,对疾病活动度有较高的评估价值。

关键词 Crohn病; 粪钙卫蛋白; 生物制剂; 疾病活动度; ROC曲线

Value of Fecal Calprotectin in Assessing Disease Activity in Crohn's Disease Patients Treated With Biological Agents YUAN Bingqing, CHEN Yanjun, LIU Ji, XIE Yitong, DONG Rufang, FENG Ziqin, CHEN Weichang. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province (215006)

Correspondence to: CHEN Weichang, Email: weichangchen@126.com

Background: Crohn's disease (CD) is a chronic relapsing inflammatory disorder of the gastrointestinal tract. Biological agents have been widely used in the treatment of CD in recent years, and accurate assessment of disease activity is crucial for therapeutic decision-making. Compared with conventional endoscopic evaluation, fecal calprotectin (FC) test is convenient and can reflect the severity of intestinal inflammation, which has gradually become a focus in research and clinical practice. **Aims:** To investigate the value of FC in assessing disease activity in CD patients treated with biological agents. **Methods:** A retrospective study was conducted on CD patients who were treated with biological agents and admitted at the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 1, 2016 to June 30, 2025. Data on FC level as well as concurrent laboratory, endoscopic and imaging findings were collected. Crohn's disease activity index (CDAI) and simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) were used to assess clinical and endoscopic disease activity, respectively. The predictive values of FC for clinical and endoscopic activity were evaluated using ROC curve analysis. **Results:** A total of 217 patients treated with biological agents were enrolled (158 patients underwent multiple FC tests). Complete data of FC combined with CDAI score were available for 479 cases, and complete data of FC combined with SES-CD score were available for 103 cases. FC levels were significantly higher in patients with colonic involvement than in those without colonic involvement ($P=0.003$). There were no significant differences in FC levels between patients with and

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.10.001

*基金项目:国家自然科学基金(82270561, 82300595);江苏省基础研究计划自然科学基金青年基金项目(BK20230212)

[#]Email: 1017319038@qq.com

^{*}本文通信作者, Email: weichangchen@126.com

without perianal/penetrating disease ($P=0.138$), as well as between those with and without stricturing disease ($P=0.756$). FC levels were correlated with both CDAI and SES-CD scores during biological therapies ($\rho=0.481, 0.525$, all $P<0.001$). The area under the curve (AUC) of FC for predicting clinical activity was 0.710 ($P<0.001$; cutoff value: 342.10 $\mu\text{g/g}$, sensitivity: 0.648, specificity: 0.700). The AUC for predicting endoscopic activity was 0.775 ($P<0.001$; cutoff value: 103.67 $\mu\text{g/g}$, sensitivity: 0.727, specificity: 0.867). **Conclusions:** FC levels in CD patients treated with biological agents vary according to lesion location, with higher levels observed in those with colonic involvement, and are correlated with both clinical and endoscopic activity, indicating a good predictive value for assessing disease activity in CD patients.

Key words Crohn Disease; Fecal Calprotectin; Biological Agents; Disease Activity; ROC Curve

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性复发性胃肠道炎症性疾病,病变可累及全消化道;随着病程进展,可导致肠道损伤,甚至造成肠道功能障碍^[1]。早期诊断并进行达标治疗可实现病情的长期缓解^[2],预防致残性并发症发生。近年来,生物制剂已广泛应用于中重度以及合并高危因素CD患者的临床治疗,为长期控制肠道炎症提供了更多治疗选择。但生物制剂在使用过程中可能发生药物失应答、疾病复发,仅监测临床症状不足以反映疾病活动和黏膜缓解程度,往往需要一系列辅助检查进行综合评估^[2],其中消化道内镜检查为核心侵入性评估手段。然而,70%~80%的CD患者合并小肠受累^[3],内镜随访流程繁琐、检查成本高,且严重腹泻、便血、一般情况较差的患者难以耐受内镜操作,增加了病情评估难度。因此,临床亟需一种简便、无创的检查手段协助评估CD患者的疾病活动度和病情控制情况,从而评估药物疗效并指导后续治疗方案。

钙卫蛋白(calprotectin)属于S100家族的钙结合蛋白,主要来源于中性粒细胞(占胞质蛋白总量的40%~60%)^[4],由S100A8和S100A9两种蛋白单体组合而成。该蛋白可通过螯合病原体的金属离子产生抗菌作用,同时参与炎症应答、免疫调节、细胞分化、细胞凋亡等多种生理过程。肠道发生炎症时,肠黏膜通透性升高,中性粒细胞浸润至肠道组织并释放钙卫蛋白,最终导致粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)水平升高,在一定程度上可反映参与炎症的中性粒细胞数量,进而提示肠道炎症。相较于传统内镜检查,FC检测操作简便,现已逐渐成为临床实践和科研关注的焦点。FC可作为评估胃肠道炎症的潜在替代标志物^[5],并建议其作为炎症性肠病诊断和病情评估的辅助手段;但FC水平易受其他系统疾病、消化道感染、个体差异等多种因素影响。本研究为一项真实世界回顾性观察性研究,通过筛选已明确诊断并接受规律生物制剂治疗的CD患者,同时排除其他疾病的影响,旨在探索FC

对接受生物制剂治疗的CD患者疾病活动度的评估价值。

对象与方法

一、研究对象

回顾性收集2016年1月1日—2025年6月30日就诊于苏州大学附属第一医院消化内科炎症性肠病中心的CD患者的临床病历资料。纳入标准:①根据《中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)》^[6]诊断为CD;②患者接受至少一种生物制剂治疗并规律用药;③在启用生物制剂(基线)时或维持治疗期间至少完成1次FC检测;④FC检测2周内,具备完整的克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分或克罗恩病简化内镜评分(simple endoscopic score for Crohn's disease, SES-CD)。排除标准:①未规律接受生物制剂治疗;②生物制剂启用(基线)或维持治疗期间未行FC检测;③FC检测2周内,CDAI或SES-CD评分等临床资料缺失;④合并其他严重器质性疾病如严重心血管疾病、血液系统疾病、肝肾功能衰竭等。本研究方案通过苏州大学附属第一医院医学伦理委员会审核批准[(2025)伦审批第434号]。

二、FC检测方法

使用FC检测试剂盒(瑞士Bühlmann公司),检测过程严格遵循试剂盒说明书和实验室标准操作程序。由患者使用无菌粪便收集容器留取新鲜粪便样本(样本量不少于20 g),2 h内送至检验科。每次取50~100 mg新鲜粪便样本,加入49倍体积缓冲液充分涡旋混匀,1 000×g离心5 min后留取上清液。检测方法采用ELISA法,酶标仪定期校准,读取450 nm波长处吸光度值。每次检测均重新制作标准曲线,并采用“竖向定线”法加样;曲线相关系数(R^2)>0.99判定为合格。使用试剂盒配套的高值和低值粪便基质质控品,与检测样本同批处理并设

置双样平行;样本最终浓度经空白校正、取复孔均值后代入标准曲线进行计算。

实验数据有效性需满足以下条件:①质控品测定值在试剂盒提供的靶值范围内;②样本和质控品复孔变异系数<15%(本实验室内部质控标准)。经本实验室验证,该检测系统的可报告浓度范围为30~1 800 μg/g。

三、资料收集

收集患者基本资料,包括性别、年龄、蒙特利尔分型、用药情况、FC 水平以及同时段其他实验室、内镜、影像学检查结果。蒙特利尔分型:发病年龄分为 A1 型(≤16 岁)、A2 型(17~40 岁)、A3 型(>40 岁);病变部位分为 L1 型(末端回肠)、L2 型(结肠)、L3 型(回结肠)、L4 型(上消化道);疾病行为分为 B1 型(非狭窄非穿透)、B2 型(狭窄)、B3 型(穿透)、B2+B3 型(狭窄+穿透),同时记录患者是否合并肛周病变。CDAI 评分≥150 分定义为临床活动期,SES-CD 评分>2 分定义为内镜下活动期。

四、统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,偏态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和(或)百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 相关系数进行相关性分析。采用 ROC 曲线分析 FC 对 CD 患者临床和内镜下活动期的评估价值。设定单次比较中, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;在进行 3 次多重比较时,为控制 I 类错误累积,本研究采用 Bonferroni 法对原检验水准进行校正,校正后各次比较的检验水准为 $\alpha' = 0.05/3$,即 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

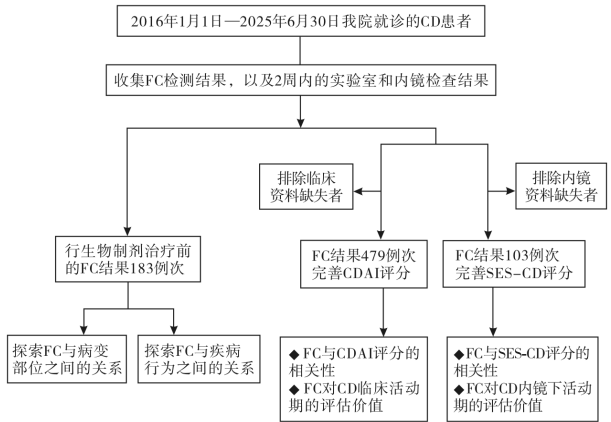
结 果

一、一般临床资料

根据纳入和排除标准,共 217 例接受生物制剂治疗的 CD 患者纳入本研究,研究对象纳入、资料收集和分析流程见图 1。所有入组 CD 患者中男性 159 例(73.3%),女性 58 例(26.7%),平均年龄(32.79 ± 11.45)岁;具体临床资料见表 1。158 例患者行多次 FC 检测(基线和维持治疗期间复查),FC 和 CDAI 评分资料完整者共 479 例次,FC 和 SES-CD 评分资料完整者共 103 例次。

二、不同病变部位和疾病行为 FC 水平比较

因多数 CD 患者的炎症指标和内镜下病变在生物制剂治疗后有所改善甚至恢复正常,故选取生物制剂治疗基线期(疾病表现尚典型)FC 检测结果 183 例次,探索病变部位和疾病行为对 FC 水平的影响。



注:CD 为克罗恩病;FC 为粪钙卫蛋白;CDAI 为克罗恩病活动指数;SES-CD 为克罗恩病简化内镜评分

图 1 研究对象纳入、资料收集和分析流程图

表 1 本组 217 例接受生物制剂治疗克罗恩病患者的
一般临床资料

参数	数值	参数	数值
性别(男/女, n/N)	159/58	疾病行为 n(%)	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	32.79±11.45	B1 (非狭窄非穿透)	82 (37.8)
蒙特利尔分型		B2 (狭窄)	123 (56.7)
诊断年龄 n(%)		B3 (穿透)	6 (2.8)
A1 (≤16 岁)	18 (8.3)	B2+B3 (狭窄+穿透)	6 (2.8)
A2 (17~40 岁)	161 (74.2)	+p (合并肛周病变)	107 (49.3)
A3 (>40 岁)	38 (17.5)	生物制剂 n(%)	
病变部位 n(%)		英夫利西单抗	136 (62.7)
L1 (末端回肠)	91 (41.9)	乌司奴单抗	72 (33.2)
L2 (结肠)	24 (11.1)	阿达木单抗	6 (2.8)
L3 (回结肠)	80 (36.9)	维得利珠单抗	3 (1.4)
L1+L4 (末端回肠+上消化道)	13 (6.0)		
L2+L4 (结肠+上消化道)	1 (0.5)		
L3+L4 (回结肠+上消化道)	8 (3.7)		

1. 不同病变部位 FC 水平比较:上消化道受累者(18 例次)与上消化道未受累者(165 例次)FC 水平差异无统计学意义($Z = -1.504\ 916, P = 0.132\ 346$),故后续分层分析未区分上消化道受累情况(例如, L1 型和 L1+L4 型均归入 L1 型)。L1、L2、L3 型组间

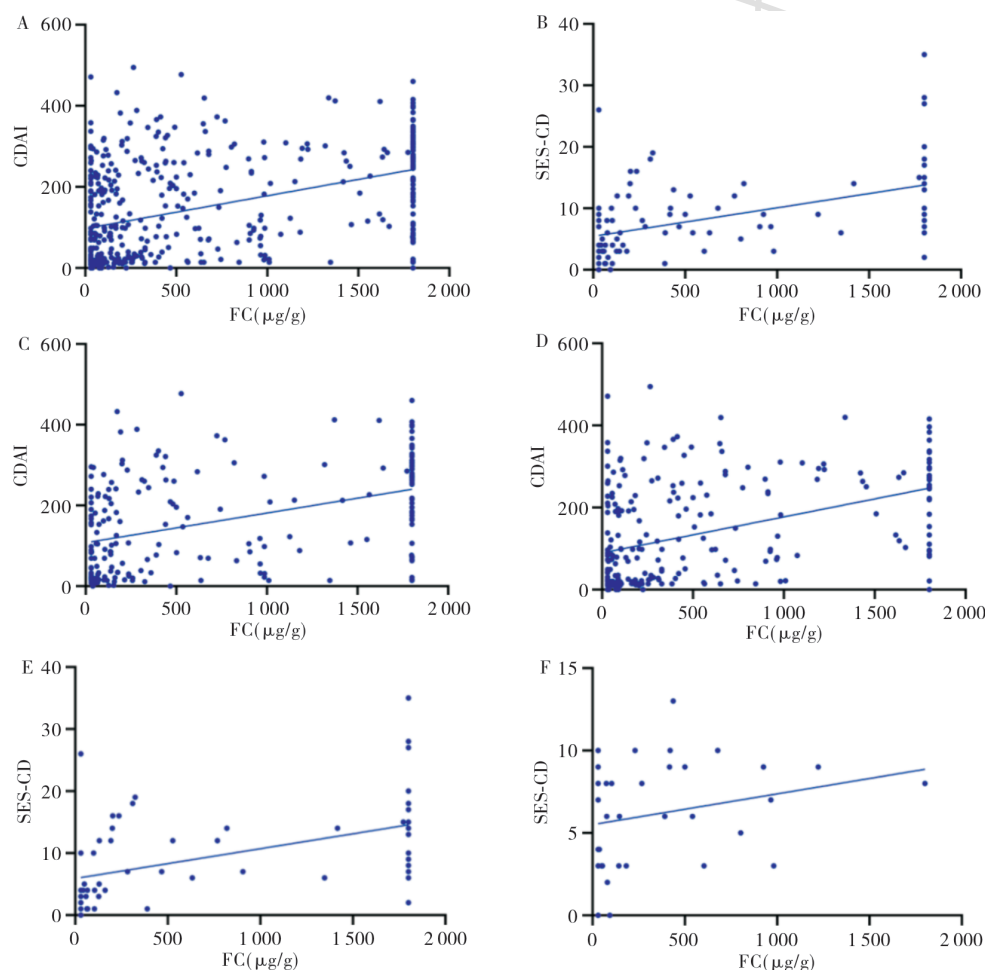
比较, L2型FC水平高于L1型, 差异有统计学意义[1 800.00 $\mu\text{g/g}$ (600.78 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$)对651.10 $\mu\text{g/g}$ (234.88 $\mu\text{g/g}$, 1 653.00 $\mu\text{g/g}$), 3次多重比较: $Z=-2.873\ 802$, $P=0.004\ 056$]; L1型与L3型、L2型与L3型组间比较差异均无统计学意义(3次多重比较: $Z=-2.272\ 979$, $P=0.023\ 027$; $Z=-1.078\ 964$, $P=0.280\ 604$)。按结肠受累情况分层分析, 结肠受累组FC水平高于结肠未受累组, 差异有统计学意义[1 800.00 $\mu\text{g/g}$ (401.30 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$)对651.10 $\mu\text{g/g}$ (234.87 $\mu\text{g/g}$, 1 653.00 $\mu\text{g/g}$), $Z=-2.991\ 403$, $P=0.002\ 777$]。

2. 不同疾病行为FC水平比较: 合并肛周病变或穿透性病变者(67例次)与无肛周病变或穿透性病变者(116例次)FC水平差异无统计学意义[1 218.90 $\mu\text{g/g}$ (413.80 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$)对781.56 $\mu\text{g/g}$ (174.03 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$), $Z=-1.484\ 906$, $P=0.137\ 569$]。合并

狭窄者(85例次)与无狭窄者(98例次)FC水平差异亦无统计学意义[819.80 $\mu\text{g/g}$ (332.60 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$)对1 068.35 $\mu\text{g/g}$ (298.63 $\mu\text{g/g}$, 1 800.00 $\mu\text{g/g}$), $Z=-0.311\ 055$, $P=0.755\ 759$]。

三、FC与CDAI和SES-CD评分的相关性

在生物制剂启用和维持治疗过程中, FC和CDAI数据均完整者479例次, FC和SES-CD数据均完整者103例次。相关性分析显示, FC水平与CDAI评分和SES-CD评分均具相关性($\rho=0.480\ 931$, $0.525\ 120$, P 均 <0.001)。按结肠受累情况分层分析, 结肠受累组FC水平与CDAI评分(227例次)和SES-CD评分(65例次)均具相关性($\rho=0.474\ 698$, $0.562\ 908$, P 均 <0.001) ; 结肠未受累组FC水平与CDAI评分(252例次)具有相关性($\rho=0.480\ 875$, $P<0.001$) , 与SES-CD评分(38例次)之间未见明显相关性($\rho=0.269\ 172$, $P=0.102\ 222$; 图2)。



注: FC为粪钙卫蛋白; CDAI为克罗恩病活动指数; SES-CD为克罗恩病简化内镜评分

A: FC水平与CDAI评分的总体相关性(479例次); B: FC水平与SES-CD评分的总体相关性(103例次); C: 结肠受累组FC水平与CDAI评分的相关性(227例次); D: 结肠未受累组FC水平与CDAI评分的相关性(252例次); E: 结肠受累组FC水平与SES-CD评分的相关性(65例次); F: 结肠未受累组FC水平与SES-CD评分的相关性(38例次)

图2 FC水平与CDAI和SES-CD评分的总体相关性

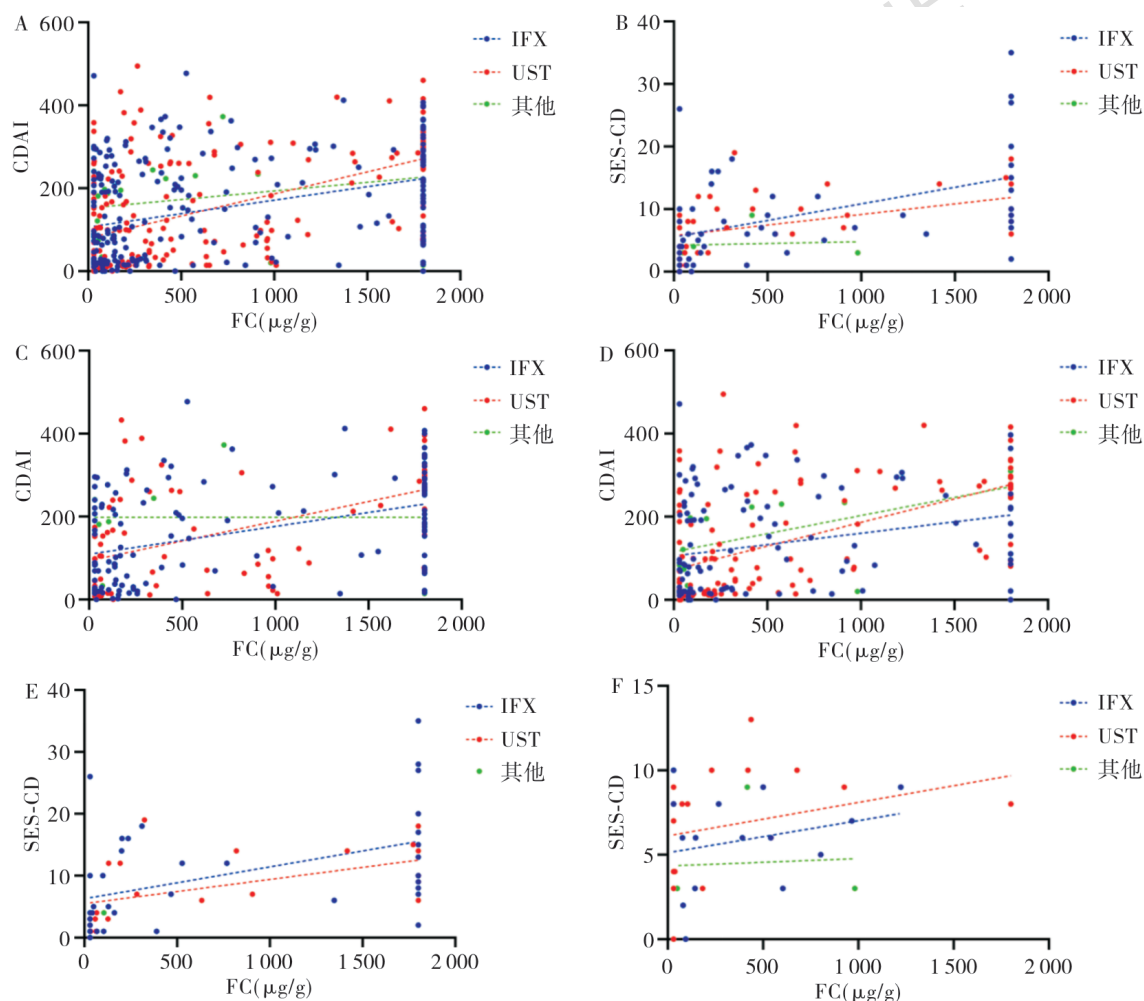
按所用生物制剂的种类分层分析,在英夫利西单抗治疗者中,FC 水平与 CDAI 评分(254 例次)和 SES-CD 评分(57 例次)均具相关性($\rho=0.412\ 386$, $0.481\ 766$, P 均 <0.001)。进一步按结肠受累情况分层分析,结肠受累组 FC 水平与 CDAI 评分(139 例次)和 SES-CD 评分(42 例次)之间均具相关性($\rho=0.431\ 345$, $P<0.001$; $\rho=0.518\ 195$, $P<0.05$),结肠未受累组 FC 水平与 CDAI 评分(115 例次)之间存在相关性($\rho=0.379\ 755$, $P<0.001$),与 SES-CD 评分(15 例次)之间未见明显相关性($\rho=0.055\ 157$, $P=0.845\ 208$)。在乌司奴单抗治疗者中,FC 水平与 CDAI 评分(206 例次)和 SES-CD 评分(41 例次)均具相关性($\rho=0.571\ 623$, $0.627\ 674$, P 均 <0.001);进一步按结肠受累情况分层分析,结肠受累组 FC 水平与 CDAI 评分

(80 例次)和 SES-CD 评分(22 例次)均具相关性($\rho=0.566\ 175$, $0.666\ 204$, P 均 <0.001),结肠未受累组 FC 水平与 CDAI 评分(126 例次)和 SES-CD 评分(19 例次)亦均具相关性($\rho=0.583\ 553$, $P<0.001$; $\rho=0.535\ 684$, $P<0.05$;图 3)。

四、FC 对 CD 患者临床和内镜下活动期的评估价值

FC 预测 CD 患者总体以及按结肠受累情况分层临床和内镜下活动期的 ROC 曲线和诊断效能见图 4、表 2、表 3。除结肠未受累患者的内镜下活动期预测外,使用 FC 预测 CD 患者的临床和内镜下活动期的曲线下面积(area under the curve, AUC)差异均有统计学意义(P 均 <0.001)。

按所用生物制剂种类分层,FC 预测使用英夫利



注:FC 为粪钙卫蛋白;CDAI 为克罗恩病活动指数;SES-CD 为克罗恩病简化内镜评分;IFX 为英夫利西单抗;UST 为乌司奴单抗

A: FC 水平与 CDAI 评分的相关性(IFX:254 例次;UST:206 例次;其他:19 例次);B: FC 水平与 SES-CD 评分的相关性(IFX:57 例次;UST:41 例次;其他:5 例次);C: 结肠受累组 FC 水平与 CDAI 评分的相关性(IFX:139 例次;UST:80 例次;其他:8 例次);D: 结肠未受累组 FC 水平与 CDAI 评分的相关性(IFX:115 例次;UST:126 例次;其他:11 例次);E: 结肠受累组 FC 水平与 SES-CD 评分的相关性(IFX:42 例次;UST:22 例次;其他:1 例次);F: 结肠未受累组 FC 水平与 SES-CD 评分的相关性(IFX:15 例次;UST:19 例次;其他:4 例次)

图 3 按生物制剂分层分析 FC 水平与 CDAI 和 SES-CD 评分的相关性

西单抗、乌司奴单抗CD患者(包括进一步按结肠受累情况分层)临床和内镜下活动期的ROC曲线和诊断效能见图4、表4、表5。

表2 FC预测CD患者临床活动期的诊断效能

组别	FC临界值	敏感性	特异性	AUC	P值
总体	342.10 $\mu\text{g/g}$	0.648	0.700	0.709 791	<0.001
结肠受累	1 558.30 $\mu\text{g/g}$	0.462	0.855	0.683 217	<0.001
结肠未受累	336.90 $\mu\text{g/g}$	0.637	0.753	0.730 686	<0.001
本院标准*总体	200.50 $\mu\text{g/g}$	0.708	0.577	0.709 791	<0.001
结肠受累	201.25 $\mu\text{g/g}$	0.709	0.536	0.683 217	<0.001
结肠未受累	202.25 $\mu\text{g/g}$	0.706	0.613	0.730 686	<0.001

注:FC为粪钙卫蛋白;CD为克罗恩病;AUC为曲线下面积;*苏州大学附属第一医院推荐的FC正常值上限为200 $\mu\text{g/g}$

表3 FC预测CD患者内镜下活动期的诊断效能

组别	FC临界值	敏感性	特异性	AUC	P值
总体	103.67 $\mu\text{g/g}$	0.727	0.867	0.775 379	<0.001
结肠受累	104.27 $\mu\text{g/g}$	0.792	0.833	0.807 390	<0.001
结肠未受累	-	-	-	0.719 048	0.213 108
本院标准*总体	201.25 $\mu\text{g/g}$	0.602	0.867	0.775 379	<0.001
结肠受累	201.25 $\mu\text{g/g}$	0.660	0.833	0.807 390	<0.001
结肠未受累	-	-	-	0.719 048	0.213 108

注:FC为粪钙卫蛋白;CD为克罗恩病;AUC为曲线下面积;“-”为无数据;*苏州大学附属第一医院推荐的FC正常值上限为200 $\mu\text{g/g}$

表4 按生物制剂分层分析FC预测CD患者临床活动期的诊断效能

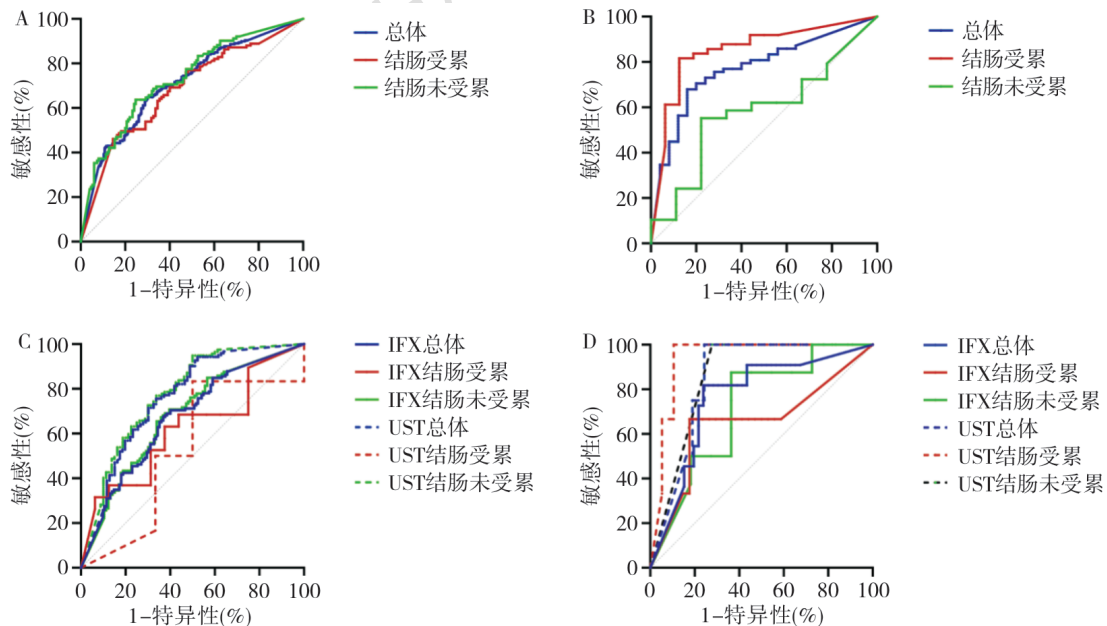
组别	FC临界值	敏感性	特异性	AUC	P值
IFX治疗	305.96 $\mu\text{g/g}$	0.631	0.674	0.671 945	<0.001
结肠受累	395.53 $\mu\text{g/g}$	0.667	0.657	0.653 814	<0.05
结肠未受累	90.90 $\mu\text{g/g}$	0.820	0.538	0.697 385	<0.001
UST治疗	375.05 $\mu\text{g/g}$	0.698	0.717	0.760 368	<0.001
结肠受累	148.60 $\mu\text{g/g}$	0.825	0.550	0.747 813	<0.001
结肠未受累	360.30 $\mu\text{g/g}$	0.739	0.762	0.774 185	<0.001

注:FC为粪钙卫蛋白;CD为克罗恩病;AUC为曲线下面积;IFX为英夫利西单抗;UST为乌司奴单抗

表5 按生物制剂分层分析FC预测CD患者内镜下活动期的诊断效能

组别	FC临界值	敏感性	特异性	AUC	P值
IFX治疗	116.62 $\mu\text{g/g}$	0.761	0.818	0.763 834	<0.05
结肠受累	428.68 $\mu\text{g/g}$	0.600	0.833	0.765 993	<0.05
结肠未受累	-	-	-	0.769 231	0.234 483
UST治疗	64.15 $\mu\text{g/g}$	0.751	1.000	0.851 351	<0.05
结肠受累	64.15 $\mu\text{g/g}$	0.895	1.000	0.938 596	<0.05
结肠未受累	-	-	-	0.861 111	0.235 333

注:FC为粪钙卫蛋白;CD为克罗恩病;AUC为曲线下面积;IFX为英夫利西单抗;UST为乌司奴单抗;“-”为无数据



注:FC为粪钙卫蛋白;CD为克罗恩病;IFX为英夫利西单抗;UST为乌司奴单抗

A:FC预测CD患者临床活动期的ROC曲线(总体:479例次;结肠受累:227例次;结肠未受累:252例次);B:FC预测CD患者内镜下活动期的ROC曲线(总体:103例次;结肠受累:65例次;结肠未受累:38例次);C:按生物制剂分层,FC预测CD患者临床活动期的ROC曲线(IFX总体:254例次;IFX结肠受累:139例次;IFX结肠未受累:115例次;UST总体:206例次;UST结肠受累:80例次;UST结肠未受累:126例次);D:按生物制剂分层,FC预测CD患者内镜下活动期的ROC曲线(IFX总体:57例次;IFX结肠受累:42例次;IFX结肠未受累:15例次;UST总体:41例次;UST结肠受累:22例次;UST结肠未受累:19例次)

图4 按结肠受累情况和生物制剂分层分析FC预测CD患者临床和内镜下活动期的ROC曲线

讨 论

生物制剂已成为当前炎症性肠病主流治疗药物,本研究聚焦已确诊并接受生物制剂治疗的 CD 患者,可更精准阐释 FC 水平与疾病活动度的关系。因多数患者经生物制剂治疗后 FC 水平显著下降,本研究仅选取基线结果用于探索 FC 与病变部位、疾病行为的关系,结果显示 FC 水平与上消化道是否受累无关,但与结肠受累状态有关。这与 FC 主要源于肠道中性粒细胞,而结肠中性粒细胞的分布密度高于回肠的生理基础有关^[7]。既往多项研究亦提示类似结果:即使存在巨大溃疡的情况下,回肠型 CD 患者的 FC 水平仍低于结肠受累患者^[8];FC 预测 UC 的合并敏感性高于 CD^[9],这主要与 UC 常表现为连续性、弥漫性结肠黏膜炎症、结肠受累比例高于 CD 有关。受样本量限制,本研究将合并穿透性病变者(如肠穿孔、肠内瘘,共 10 例次)与合并肛瘘、肛周脓肿者归为一组进行分析,结果显示 FC 水平不受脓肿或穿透、狭窄等疾病行为的影响,这表明长期炎症作用下的局部穿透、包裹和纤维化改变虽常提示疾病进展和手术风险增加^[1,10-12],但并不能反映现有炎症水平。本研究 307 例次合并肛周病变、穿透或狭窄病变的 FC 结果中,56 例次浓度甚至低于 30 $\mu\text{g/g}$,证实患者即便存在未愈合的局部并发症,但黏膜炎症可能已得到较好地控制。

本研究结果表明 FC 水平与 CDAI 评分和 SES-CD 评分之间均存在显著相关性,且对临床和内镜下活动期具有良好的预测价值。CD 患者的临床症状与黏膜炎症活动之间存在“脱节”现象,仅依赖症状无法有效评估疾病控制情况^[13];联合 FC 水平与症状以及其他指标调整治疗方案可显著提高达标治疗的比例^[14],相较单纯根据症状调整治疗方案更可能实现黏膜愈合^[15]。FC 的诊断价值优于其他实验室指标^[9,16-17],尤其适用于检测手段有限的小肠型 CD 患者^[18],或合并狭窄、不能耐受内镜检查者,或需频繁复查者,作为间接评估黏膜炎症活动度的重要手段。虽然 FC 的特异性有限,多种其他因素可导致 FC 水平升高^[7],包括肠内或肠外感染、移植排斥反应^[19]、其他自身免疫病如脊柱关节炎^[20]、肠内外肿瘤^[5,19,21]等,但在已确诊 CD 患者的病情监测中,FC 水

平的纵向变化仍主要归因于疾病的控制或复发情况,治疗期间 FC 水平显著升高者,即使临床症状控制尚可,仍需警惕潜在的黏膜炎症。

本研究结果提示 FC 水平对结肠受累或未受累 CD 患者的临床活动均有一定预测价值,但未发现其对结肠未受累患者内镜下活动的预测价值有统计学意义,这可能与分层后样本量过少(38 例次)有关。该结果同时提示仅依靠 FC 水平无法充分评估黏膜炎症的活动程度,上消化道和小肠节段可能为 FC 的评估盲区。既往研究提示,即使炎症指标正常,黏膜炎症仍可能存在^[22]。对于治疗后临床症状缓解且 FC 较前明显改善者,FC 等炎症指标正常可避免非必要的侵入性检查^[23],但低 FC 水平并不能完全排除疾病活动,需结合病变部位、临床症状以及治疗前后 FC 水平进行充分评估。

针对接受英夫利西单抗治疗者的研究^[24]证实,治疗早期(14 周)FC 水平即对 CD 内镜下缓解有一定预测价值,但目前尚缺乏针对其他生物制剂治疗的研究。本研究中,接受乌司奴单抗治疗者的 FC 水平与疾病活动评分的相关系数、预测疾病活动度的 AUC 均稍高于接受英夫利西单抗治疗者(尤其是在结肠受累患者中),提示在以白细胞介素为靶点的生物制剂治疗过程中,FC 对治疗效果可能有更高的评估价值。本中心既往一项真实世界研究^[25]提示,英夫利西单抗与乌司奴单抗一线治疗 CD 患者的疗效在疾病活动度评分、实验室指标改善程度等多个方面均无明显差异,但在接受治疗半年以上的患者中,乌司奴单抗降低 FC 水平的效果优于英夫利西单抗,与本研究结果具有一致性。但由于本中心接受两种生物制剂治疗者的基线 FC 水平存在差异(可能是由药物上市时间不同等因素造成的选择偏倚所致),对于在这两种生物制剂中发现的 FC 差异需谨慎对待。

因不同研究的纳入对象、评估方法存在异质性,FC 对 CD 疾病活动度的预测并无统一的最佳临界值。本研究中,FC 临界值为 342.10 $\mu\text{g/g}$ 时,预测临床活动期的敏感性为 0.648,特异性为 0.700;临界值为 103.67 $\mu\text{g/g}$ 时,预测内镜下活动期的敏感性为 0.727,特异性为 0.867。一篇纳入 24 项研究的 meta 分析显示,FC 临界值为 152 $\mu\text{g/g}$ 时,预测炎症性肠病复发的合并敏感性和特异性分别为 0.720(0.528~

0.856)和0.740(0.618~0.834)^[26]。另一篇纳入14项研究的meta分析显示,FC临界值为100 $\mu\text{g/g}$ 时,诊断CD患者小肠黏膜炎症的敏感性和特异性均为73%^[27]。2021年STRIDE-II指南推荐FC临界值为150 $\mu\text{g/g}$ 时具有较好的预测黏膜愈合效能,同时指出最佳临界值可能在100~250 $\mu\text{g/g}$ 甚至更大的范围内波动^[2]。本研究采用的临床和内镜评分CAI和SES-CD虽已被广泛应用,但仍受到原始检测手段和评分者主观判断的影响;此外,本研究ELISA法的检测范围为30~1 800 $\mu\text{g/g}$,将超出检测范围者均按30 $\mu\text{g/g}$ 或1 800 $\mu\text{g/g}$ 计算,可能导致FC与疾病活动度评分的真实定量关系被低估,本研究呈现的相关性强度可能偏保守。

本研究的局限性主要在于:数据来源于有限病例的多次就诊结果,分析过程纳入了患者的重复测量数据;研究所采用的统计学方法虽被广泛使用,但无法规避潜在混杂因素和个体间异质性的影响,在一定程度上限制了研究结论的深度。未来需通过更精细的研究设计,详细记录潜在混杂因素,采用能处理混合效应的统计学方法,以更好地确定FC在病情评估中的作用。

综上所述,接受生物制剂治疗的CD患者FC水平因病变部位而异,结肠受累者FC水平高于未受累者;FC水平与临床和内镜下活动度具有相关性,对疾病活动度有较高的预测价值,可作为评估疾病活动度和治疗效果的辅助指标。不同生物制剂对应的FC诊断价值存在差异,接受抗白细胞介素类药物治疗者的FC水平与疾病活动度的相关性可能更强。未来研究有望进一步明确FC在不同群体中的预测价值,指导其在临床实践中的有效应用。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明:袁冰清,试验设计、临床数据收集、统计分析、文章撰写;陈彦君,试验设计、文章撰写和审阅、经费支持;刘骥、谢依彤、董如芳、冯子钦,试验设计、临床数据收集;陈卫昌,研究指导、论文审阅、经费支持

参考文献

- [1] TORRES J, MEHANDRU S, COLOMBEL J F, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389 (10080): 1741 - 1755.
- [2] TURNER D, RICCIUTO A, LEWIS A, et al. STRIDE - II : an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD[J]. Gastroenterology, 2021, 160 (5): 1570-1583.
- [3] PARK J, KIM H Y, LEE Y J, et al. Distribution of small bowel involvement and its association with clinical outcomes in patients with Crohn's disease[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102 (40): e35040.
- [4] SEJERSEN K, ERIKSSON M B, LARSSON A O. Calprotectin as a biomarker for infectious diseases: a comparative review with conventional inflammatory markers[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26 (13): 6476.
- [5] MURRAY J, KOK K B, AYLING R M. Fecal calprotectin in gastrointestinal disease[J]. Clin Chem, 2023, 69 (7): 699-710.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心.中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J].中华炎症肠病杂志, 2024, 8 (1): 2-32.
- [7] JUKIC A, BAKIRI L, WAGNER E F, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function[J]. Gut, 2021, 70 (10): 1978-1988.
- [8] GECSE K B, BRANDSE J F, VAN WILPE S, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50 (7): 841-847.
- [9] MOSLI M H, ZOU G, GARG S K, et al. C - reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110 (6): 802-819; quiz 820.
- [10] RIEDER F, LATELLA G, MAGRO F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10 (8): 873-885.
- [11] RIEDER F, ZIMMERMANN E M, REMZI F H, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review[J]. Gut, 2013, 62 (7): 1072-1084.
- [12] PEYRIN-BIROULET L, BILLIoud V, D'HAENS G, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease - modification trials: results of an international expert opinion process[J]. Am J Gastro -

- enterol, 2012, 107 (12): 1770-1776.
- [13] PEYRIN-BIROULET L, REINISCH W, COLOMBEL J F, et al. Clinical disease activity, C - reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial[J]. Gut, 2014, 63 (1): 88-95.
- [14] FERNANDES S R, BERNARDO S, SARAIVA S, et al. Tight control using fecal calprotectin and early disease intervention increase the rates of transmural remission in Crohn's disease[J]. United European Gastroenterol J, 2024, 12 (4): 451-458.
- [15] COLOMBEL J F, PANACCIONE R, BOSSUYT P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390 (10114): 2779-2789.
- [16] 李梦琳, 刘浏, 廖智英, 等. 粪便钙卫蛋白对小肠克罗恩病患者疾病活动度和黏膜愈合的预测研究[J]. 中华消化杂志, 2023, 43 (6): 388-394.
- [17] D'HAENS G, KELLY O, BATTAT R, et al. Development and validation of a test to monitor endoscopic activity in patients with Crohn's disease based on serum levels of proteins[J]. Gastroenterology, 2020, 158 (3): 515-526. e10.
- [18] STAWCZYK-EDER K, EDER P, LYKOWSKA-SZUBER L, et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study[J]. Arch Med Sci, 2015, 11 (2): 353-361.
- [19] KHAKI-KHATIBI F, QUJEQ D, KASHIFARD M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 556-565.
- [20] MA Y, FAN D, XU S, et al. Calprotectin in spondyl-oarthritis: a systematic review and meta - analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106948.
- [21] TITO R Y, VERBANDT S, AGUIRRE VAZQUEZ M, et al. Microbiome confounders and quantitative profiling challenge predicted microbial targets in colorectal cancer development[J]. Nat Med, 2024, 30 (5): 1339-1348.
- [22] KOPYLOV U, YABLECOVITCH D, LAHAT A, et al. Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110 (9): 1316-1323.
- [23] ANANTHAKRISHNAN A N, ADLER J, CHACHU K A, et al; AGA Clinical Guidelines Committee. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2023, 165 (6): 1367-1399.
- [24] 郭琼, 陈琛, 赵小静, 等. 粪便钙卫蛋白检测在预测英夫利西单抗治疗克罗恩病达到内镜缓解中的作用 [J]. 中华消化杂志, 2025, 45 (7): 469-476.
- [25] 袁冰清, 陈彦君, 刘骥, 等. 抗肿瘤坏死因子- α 与抗白细胞介素-12/23生物制剂一线治疗克罗恩病的疗效比较[J]. 中华消化杂志, 2025, 45 (6): 384-392.
- [26] SHI J T, CHEN N, XU J, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for predicting relapse in inflammatory bowel disease: a meta-analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12 (3): 1206.
- [27] JUNG E S, LEE S P, KAE S H, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for the detection of small bowel Crohn's disease through capsule endoscopy: an updated meta-analysis and systematic review[J]. Gut Liver, 2021, 15 (5): 732-741.

(2025-08-30 收稿; 2025-10-30 修回)

(本文编辑: 袁春英)