

· 综 述 ·

生物标志物在溃疡性结肠炎诊断中的研究进展

王 彦¹, 陈 平^{2*}

(1. 内蒙古医科大学 第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属医院 消化内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一个分支, 是一类病因未明确的慢性非特异性炎症性疾病。鉴于UC的发病因素尚不清楚以及病情演变的复杂性, 其诊断仍缺乏“金标准”, 临床中主要整合症状、内镜技术、组织病理学及影像学对可疑患者进行评估。随着新的治疗目标和治疗方案地提出, 准确地评估病情及监测预后成为临床实践的一大挑战。此外, 由于UC发病率不断上升, 迫切需要方便而经济的诊断和评估手段。近年来, 生物标志物的发现为UC的诊断及管理带来了便利, 这些标志物通过对患者进行简单的采样即可获取, 极大降低了时间和经济成本, 现已在临床常规和临床试验中广泛应用。本文总结了近几年被广泛认可和正在研究的UC生物标志物, 并介绍了它们各自的优缺点。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 血液标志物; 粪便标志物; 诊断; 病情评估

中图分类号: R574.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0304-06

RESEARCH PROGRESS OF BIOMARKERS IN THE
DIAGNOSIS OF ULCERATIVE COLITISWANG Yan¹, CHEN Ping^{2*}

(1.College of First Clinical Medical, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2.Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Ulcerative colitis (ulcerative colitis, UC) as a branch of inflammatory bowel disease (inflammatory bowel disease, IBD), is a kind of chronic non-specific inflammatory disease with unknown etiology. In view of the unclear pathogenic factors of UC and the complexity of the disease evolution, the diagnosis of UC still lacks the gold standard. Clinically, symptoms, endoscopic techniques, histopathology and imaging are mainly integrated to evaluate suspicious patients. With the widespread introduction of new therapeutic targets and schemes, it is a great challenge for clinical practice to accurately assess the condition and monitor the prognosis. In addition, due to the rising incidence of UC, there is an urgent need for convenient and economical means of diagnosis and evaluation. In recent years, the discovery of biomarkers has brought convenience to the diagnosis and management of UC. These biomarkers can be completed by simply sampling patients, which greatly reduces the time and economic cost. Now they have been widely used in clinical routine and clinical trials. This paper summarizes the biomarkers of UC that have been widely recognized and are being studied in recent years, and introduces their respective advantages and disadvantages.

【Keywords】 Ulcerative colitis; Blood markers; Fecal markers; Diagnosis; Condition assessment

收稿日期: 2022-07-05; 修回日期: 2023-02-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(82260115); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08025)

第一作者: 王彦(1997—), 女, 2021级在读硕士研究生。E-mail: 798607216@qq.com

*通信作者: 陈平, 女, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。研究方向: 消化内科常见病及疑难病诊治、消化内镜诊治。

E-mail: nmgcp@sina.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。UC作为IBD的重要组成部分,其主要特点是肠道黏膜层及黏膜下层的浅表性炎症,而UC的病因涉及多方面,包括遗传易感性、肠道菌群紊乱、免疫反应失调和环境因素等^[1]。目前UC的诊断仍缺乏“金标准”,医生主要整合临床表现、实验室检查、影像学、内镜技术和组织病理学检查等对患者做出诊断并评估病情^[2]。近年来,非侵入性生物标志物的研究取得了极大的进步,可用于辅助诊断各种疾病^[3]。对于大多数患有慢性腹痛或腹泻的患者,临床上有效的生物标志物应平衡敏感度和阴性预测值,筛选出能受益于更需侵入性检查(如内窥镜检查和组织病理学检查)的患者,以明确UC的诊断。此外,这些指标还应有确定疾病活动性、预测对治疗反应及预后等相关情况的优点。本文目的是回顾与UC相关的非侵入性生物标志物,并讨论其在UC诊断及病情评估方面的应用。

1 血液生物标志物

1.1 血清抗体标志物

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)是与中性粒细胞和单核细胞胞质发生反应的抗体,其中核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)已被广泛研究并被认为是UC的特异性抗体,虽然pANCA所对应的具体抗原不太清楚,但此指标仍可用于区别典型的UC和CD^[4, 5]。值得注意的是,pANCA在具有“UC样”特征的CD患者中也显著升高,一定程度上限制了pANCA在IBD亚型中的应用。Smids等^[6]指出pANCA的滴度会随UC患者病情的变化而变化,可用于疾病监测,但未发现其与疾病表型、疾病严重程度、病程及预后有具体的联系。因其敏感性、阴性预测值较低以及现有检测手段的准确性有限,国际指南不建议临床中对UC患者常规使用此标志物^[2]。现已知ANCA的经典抗体是抗蛋白酶3型(anti-proteinase 3, PR3)-ANCA, PR3-ANCA在之前一直被用于支持ANCA相关血管炎的诊断。近年来随着研究的深入,PR3-ANCA成为IBD潜在的生物标志物。一项临床研究表明PR3-ANCA在初发UC患者中阳性率较高,此指标不仅可用于诊断UC,还可用于判断疾病严重程度、病变范围以及预测临床过程,但现阶段尚不清楚此指标是如何影响UC的病程及病情演变的^[4]。

虽然还没有系统的综述或荟萃分析阐述关于PR3-ANCA在IBD分类诊断中可靠性的最终结论,但此指标可能成为鉴别IBD亚型及病情评估的有用的标志物。

抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA)是一种针对真菌菌属的抗体。其被认为是肉芽肿性多血管炎的特征性抗体,由于与CD患者的遗传易感性相关,ASCA是大多CD患者的血清学标志物。现研究表明将pANCA和ASCA配对后进行评估可以提高对UC、CD和未分型IBD患者诊断的特异度和阳性预测值,但阴性预测值较低,因此建议将两种抗体用于未分型IBD的诊断中——临床、放射学和组织病理学不足以区分CD和UC的部分,但对未分型IBD患者随后的疾病表型方面的预测效果有限^[2]。

1.2 代谢组学标志物

IBD的病因复杂多样,而代谢组学作为一个整合了基因调控、转录后调控和通路相互作用的学科,传达出更多关于疾病演变的信息,涉及IBD的肠道微生物群衍生物、肠道屏障受损引起的改变以及能量代谢干扰等方面的问题。不同代谢物在IBD患者中表达水平不同,包括广泛的代谢途径和代谢中间产物,例如三羧酸循环中间体、氨基酸和脂肪酸代谢以及氧化途径。但目前不太明确这些代谢途径的改变是IBD慢性炎症的原因还是结果^[1]。

Scoville等^[6]通过研究血清代谢物谱发现在IBD和对照者中有173种显著改变的代谢物,大多数发生在脂质、氨基酸和能量相关代谢物中,在UC和对照组中仅显示了5种显著改变的代谢物(全部减少),并且都与脂质代谢有关,而区分UC和CD的主要代谢物都出现在氨基酸代谢和脂质代谢中。我国的一项研究指出血清胆碱酯酶可以帮助诊断IBD并进一步评估病情,特别是中、重度患者,但是对UC和CD的鉴别诊断未明确说明^[7]。疲劳症是IBD患者一个重要的临床问题,而疲劳的状态也与病情活动情况密切相关,将近80%的活动期IBD患者和50%的静止期IBD患者都患有疲劳症,但由于对疲劳症的评估相对主观,因此针对疲劳相关生物标志物的临床需求尚未得到满足。近年来研究发现合并疲劳症的静止期IBD患者中磷脂酰胆碱、鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸和类花生酸的水平显著降低,上述结果表明脂质代谢与疲劳症及临床静止期IBD存在关联^[8]。

目前关于不同IBD亚型(CD和UC的位置或严重程度)代谢物的研究仍较少,限制了代谢组学转化为临床实践的进展,未来此方面的研究可能成为潜在的热点。不同IBD表型其代谢物的相关机制可能存在差异,认识并掌握这些差异可以进一步根据患者特征提出新的治疗方案。

1.3 生物标志物的组合

早期对UC诊断及病情评估的研究大多以单一生物标志物为主,但UC的发病机制及病情演变相对复杂,现只有C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)被认为是评估疾病活动的可靠标志物^[2],而其他单一标志物为临床带来的价值相对有限。复合生物标志物是把两种或多种标志物通过规定的方法组合以获得新的解释性读数,可提高诊断及病情评估的准确性,现国内外开始研究复合生物标志物对UC的评估意义。

UC作为一类炎症疾病可导致机体的白细胞水平改变,中性粒细胞的升高是其一大特征。在以往的研究中,中性粒细胞与UC有着千丝万缕的关系,首先通过组织病理学发现UC患者肠道黏膜上存在中性粒细胞;其次大多数UC患者存在ANCA血清生物标志物;最后中性粒细胞也是大部分FC的主要来源^[4, 9, 10]。活动期UC患者出现了单核细胞的显著增高以及淋巴细胞的显著下降^[11]。现研究指出,中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)是全身炎症反应的血液生物标志物,可用于多种疾病,包括类风湿性关节炎、心脑血管疾病、代谢综合征、各种癌症和新型冠状病毒感染等。尽管NLR的正常范围尚未明确定义,但据报道,健康个体的平均NLR值为1.65~1.70^[12]。在研究NLR对于UC的临床价值中发现,NLR在诊断、评估病情活动、估计病变范围及临床结局中均有意义,区分UC患者和健康对照的数值范围在2.26~4.70^[11-13]。且UC患者的NLR与CRP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞计数及粪便标志物存在相关性,尤其是活动期UC患者^[12]。而淋巴细胞/单核细胞(LMR)也可以用于评估UC患者的内镜下活动度,在一项纳入80例UC患者的研究中指出,与NLR指标相比,LMR在广泛性和全结肠炎患者中显著降低,并且与总白细胞及ESR相比具有更高的敏感性及特异性^[11]。与NLR类似,血小板/淋巴细胞(PLR)也是反映全身炎症的参数,因血小板计数往往受到急性炎症释放的细胞因子的影响,在炎症发生后会出现血小板增多的现

象。田景媛等^[13]通过对95例UC患者的回顾性研究发现,PLR在不同严重程度及病变范围的UC患者中有统计学意义,可作为UC的活动性评估的辅助指标,但诊断价值逊于CRP。最近一项研究表明中性粒细胞/血小板(NPR)对于那些症状不明显的轻度至中度活动的UC患者可能非常有用,在病情评估方面优于NLR,并且NPR在诊断效能方面也优于传统生物标志物(CRP、ESR),其敏感性及特异性与FC相类似^[9]。

在临床中,白蛋白被作为营养评估的血清学标志物,用于衡量住院患者的营养状况,但其也是一类已知的急性期阴性反应物,在组织损伤后降低,可间接反应炎症的情况。而炎症因子作为凝血及纤维蛋白原溶解系统的调节剂,促使纤维蛋白原在组织损伤后的炎症反应中升高,这也验证了一些活动期UC患者血液存在着高凝状态及继发性纤溶亢进的现象。随着研究的进一步深入,近年来发现纤维蛋白原/白蛋白(FAR)是一类新的炎症标志物,广泛运用于类风湿关节炎及恶性肿瘤中,FAR的升高与类风湿关节炎病情活动度有关^[14]。叶慢丽等^[15]研究发现FAR也可以反映UC病情的严重程度,并且与病变蔓延部位相关,与单一的纤维蛋白原相比,FAR对于UC的诊断价值更大,但在活动期和缓解期UC中无明显差别。然而现阶段对于FAR与UC相关性方面的研究还较少,未来还需要大量前瞻性的临床研究来进一步明确FAR在诊断及评估方面的价值。

白蛋白及球蛋白是血清蛋白中的两种主要成分,与营养、免疫及全身炎症反应相关,低蛋白血症不仅是营养不良的表现,同时也反映了慢性炎症的状态,高球蛋白则可能是慢性炎症及对各种促炎因子反应的结果。通过对上述两种指标进行组合,形成了球蛋白/白蛋白(AGR),而AGR一直以来都是炎症性疾病和恶性肿瘤预后不良的可靠指标。最近一项研究通过纳入179名UC患者及210名CD患者评估了AGR与IBD的关系,指出AGR与单独的白蛋白和球蛋白相比优势在于它极大地消除了IBD患者普遍存在的脱水和体液滞留的问题,更好地反应炎症和营养状态;同时,与CRP和ESR相比,并且在此研究中只有AGR是独立预测因子^[16]。而另一项研究表示AGR可能与完全性黏膜愈合呈现独立正相关,特别是在CRP低的UC患者中,AGR可能是完全性黏膜愈合有利的补充标志物^[17]。

CRP由肝细胞产生,主要受IL-6调节,其半衰

期短,是组织损伤、感染和炎症急性期的标志物,在机体遭受伤害时会迅速升高,作为诊断UC的常规标志物被广泛应用。但部分活动期UC患者CRP指标并未升高,这是由于病变局限及病情程度都影响CRP的诊断效能。而C-反应蛋白/白蛋白(CAR)综合反映了机体炎症与营养状况,较高的CAR一定程度上与患者炎症负担增加、预后差、病死率升高相关。日本的一项研究指出,CAR可能与UC患者中度至重度内镜活动度呈显著正相关,但与临床缓解或黏膜愈合无关,并且在UC病程较长的患者中,CAR可能是疾病活动性的有用血清标志物^[18]。近年来已有大量研究表明CAR升高也预示着结肠癌患者预后较差,而UC作为一类慢性肠道疾病,其一大特点为黏膜炎症的反复出现及缓解,长期的炎症刺激可能会出现溃疡性结肠炎相关性结直肠癌(ulcerative colitis associated colorectal cancer, CAC或UC-CRC),此为UC患者最严重的并发症,因此CAR对UC的活动性及预后评估具有重大意义。

由此可见,上述复合生物标志物都有其独特的优势,通过组合单一标志物进行评估可以一定程度上改善每个标志物的不足之处,提高诊断效能。但临床工作中也需要结合复合生物标志物的特点进行具体分析,发挥出它们的最大功效。

2 粪便相关标志物

2.1 粪便钙卫蛋白

粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是S-100蛋白家族中的钙和锌结合蛋白,存在于人类中性粒细胞和巨噬细胞的细胞质中,大约占中性粒细胞胞质的60%,且不受环境、温度等因素的影响,具有极高的稳定性。FC的高度表达是中性粒细胞活化的标志,其可反映中性粒细胞迁移到肠腔的情况,当白细胞受损时,FC因中性粒细胞脱颗粒而被释放到胃肠道中,其可抵制肠道细菌的降解作用而稳定存在于粪便中,因此可作为肠道炎症敏感的标志物^[19]。在一项纳入9项研究的荟萃分析中,当FC $\geq 50 \mu\text{g/g}$ 时对于检测内窥镜下活动度具有92%的敏感度和86%的特异度,并且此数据可以用于与肠易激综合征进行区别,而在FC $\leq 40 \mu\text{g/g}$ 时患IBD的概率 $\leq 1\%$,可作为IBD的排除诊断标准^[19]。国内一项研究表明FC在评估UC镜下活动度和诊断重度UC方面都明显优于其他传统血液炎症指标,例如CRP、ESR等^[10]。但日本的一项招募了133例UC患

者的研究指出直肠炎的FC水平低于左半结肠炎和全结肠炎,并且前者与镜下活动度的相关系数也低于后者,这说明与其他类型相比,用FC评估直肠炎的内镜下缓解更困难^[20]。而对于无症状的IBD患者,两次连续升高的FC值与疾病复发高度相关,需要考虑主动优化IBD治疗计划,但无法确定理想的FC监测截止值^[21]。

UC的治疗靶点为减轻炎症活动及维持缓解,然而,越来越多的证据表明,组织学缓解可以更有效地减少复发、皮质类固醇使用和住院治疗。FC已被证明与组织学活性具有很强的相关性,但由于不同研究使用的组织学评分、FC测定的方法及采样时间等不同,都可能影响临界值的确定。一项最新的荟萃分析指出100~200 $\mu\text{g/g}$ 的FC截止值适合识别组织学反应的患者,免于患者不必要的内镜检查及活检,合并的敏感度和特异度分别为69%和77%^[19]。此外,FC对UC组织学缓解的预测价值高于CD^[22],FC对组织学缓解的预测价值也高于内镜缓解。

虽然现有大量证据证明FC是UC非侵入性检查的重要手段,但必须在诊断前排除使FC升高的其他原因。同时,由于不同研究方法和测量手段得出的结果不同,FC诊断UC和对其病情评估的最佳阈值还没确定,未来还需要大量样本和多中心前瞻性研究进一步明确。

2.2 粪便乳铁蛋白

粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)是一种铁结合蛋白,贮藏在中性粒细胞特殊颗粒中,能及时反映急性炎症的情况,并且FL在室温下的稳定性强于FC。当肠道出现炎症时,FL浓度的增加程度与中性粒细胞向肠道的转移量成正比,所以阴性FL仅能解释为没有明显的中性粒细胞性肠道炎症。因此一项荟萃分析指出,FL在识别IBD活动情况方面比在区分IBD和其他疾病方面更有效,其评估UC活动性具有高灵敏度(0.81, 95%CI: 0.64~0.92)和高特异度(0.82, 95%CI: 0.61~0.93)^[23]。而FL及时监测炎症的优势可以反映在药物诱导下的黏膜炎症的变化中,在疑似生物制剂治疗失效的患者中,监测治疗前后的FL水平可以预测药物应答者、部分应答者及无应答者^[24]。来自日本的一项研究^[20]表示FL可以评估Mayo内窥镜评分下的不同分数,但与直肠炎的评分相关性较差,这与FC的特点相似,出现这种情况可能是因病变位置距离肛门较近,粪便在此处储存时间较短,此外直肠病变的患者较少出

现腹泻,导致血液和黏液粘附在粪便表面,一定程度上影响测量结果。而一项前瞻性研究通过筛选91例缓解期患者进行了为期12个月的跟踪随访,最后指出FL和FC不仅与内窥镜检查有显著相关性,还可以区分黏膜愈合与临床缓解和轻度病情的UC患者,并可预测复发^[25]。

3 结语

炎症标志物往往比临床症状更早反映疾病的活动性及严重程度,理想的生物标志物应该是非侵入性的、敏感的、疾病特异的、易于实施且低成本效益的,使用合适的生物标志物可避免频繁的侵入性检查,减轻患者心理和身体负担。然而目前还没有生物标志物可替代内窥镜检查 and 活检并满足以上要求。

迄今为止,除CRP和FC之外,大多数标志物都缺乏大量临床试验验证。同时,能够监测UC组织学活性的非侵入性生物标志物现阶段研究仍较少。因此还需要继续探索具有低成本和更高可用性的新型生物标志物并对现有标志物进行进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Aldars GL, Gisbert JP, Chaparro M. Metabolomics insights into inflammatory bowel disease: a comprehensive review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, **14**(11): 22-25
- [2] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications [J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2019, **13**(2): 144-164
- [3] 陈若红. 预测难治性儿童肺炎支原体肺炎生物标志物研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, **43**(6): 588-591
- [4] Imakiire S, Takedatsu H, Mitsuyama K, et al. Role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis, evaluation of disease severity, and clinical course of ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2022, **16**(1): 92-100
- [5] Smids C, Horjus CS, Groenen MJM, et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, **52**(10): 1104-1112
- [6] Scoville EA, Allaman MM, Brown CT, et al. Alterations in lipid, amino acid, and energy metabolism distinguish crohn's disease from ulcerative colitis and control subjects by serum metabolomic profiling [J]. *Metabolomics*, 2018, **14**(1): 17
- [7] 陆世珉, 田山, 苏乐乐, 等. 血清胆碱酯酶评估炎症性肠病活动度的价值分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, **28**(3): 282-286
- [8] Horta D, Moreno TM, Ramirez MJ, et al. Analysis of the association between Fatigue and the plasma lipidomic profile of inflammatory bowel disease patients [J]. *J Proteome Res*, 2021, **20**(1): 381-392
- [9] Yamamoto FK, Mendieta EA. Diagnostic utility of the neutrophil-platelet ratio as a novel marker of activity in patients with Ulcerative Colitis [J]. *PLoS One*, 2020, **15**(4): e0231988
- [10] 陈立亚, 袁柏思, 韦成, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎镜下活动及严重程度的评估价值 [J]. *医学研究生学报*, 2018, **31**(3): 294-299
- [11] Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity[J]. *Auto Immun Highlights*, 2019, **10**(1): 4
- [12] Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, et al. Inflammatory bowel disease and neutrophil-lymphocyte ratio: a systematic scoping review [J]. *J Clin Med*, 2021, **10**(18): 112-117
- [13] 田景媛, 罗和生. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板/淋巴细胞比值在溃疡性结肠炎病情评估中的临床价值 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, **28**(3): 291-295
- [14] Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, **62**: 293-298
- [15] 叶熲丽, 王玲莉, 黄象维, 等. 纤维蛋白原与清蛋白比值在溃疡性结肠炎诊断及病情评估中的应用研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, **32**(3): 315-318
- [16] Wang Y, Li C, Wang W, et al. Serum albumin to globulin ratio is associated with the presence and severity of inflammatory bowel disease [J]. *J Inflamm Res*, 2022, **15**: 1907-1920
- [17] Yagi S, Furukawa S, Shiraishi K, et al. The albumin-to-globulin ratio is associated with clinical outcome in Japanese patients with ulcerative colitis [J]. *Annals of coloproctology*, 2022, **67**(1): 20
- [18] Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, et al. Effect of disease duration on the association between C-reactive protein-albumin ratio and endoscopic activity in ulcerative colitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, **22**(1): 39
- [19] Ye X, Wang Y, Wang HHX, et al. Can fecal calprotectin accurately identify histological activity of ulcerative colitis? A meta-analysis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, **14**: e1756284821994741
- [20] Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, **21**(1): 197
- [21] Heida A, Park KT, Rhee PF. Clinical utility of fecal

- calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and practical guide[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, **23**(6): 894–902
- [22]Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, et al. Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, **24**(38): 4384–4392
- [23]Dai C, Jiang M, Sun MJ, et al. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, **54**(6): 545–553

- [24]Sorrentino D, Gray JM. Timely monitoring of inflammation by fecal lactoferrin rapidly predicts therapeutic response in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, **27**(8): 1237–1247
- [25]Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial [J]. *Journal of Crohn's & colitis*, 2016, **10**(7): 786–794

(上接第299页)

参考文献

- [1]Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, **97**(20): S6–S16
- [2]Duloquin G, Graber M, Baptiste L, et al. Management of ischemic stroke in the acute phase[J]. *Rev Med Interne*, 2022, **43**: 286–292
- [3]Ren A, Mill MN, San RL, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, **327**: 826–835
- [4]陈新悦, 陆丽芳, 唐小平. 人工智能 ASPECTS 评分对急性缺血性卒中静脉溶栓中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2023, **7**(1): 107–109
- [5]黄攀攀, 刘学文. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J]. *临床内科杂志*, 2021, **38**(2): 101–104
- [6]朱宣, 张敏敏, 沈红健, 等. 静脉溶栓治疗不同病因急性缺血性脑卒中的疗效比较[J]. *第二军医大学学报*, 2022, **43**(1): 49–54
- [7]Ahmad A, Islam Z, Manzoor AS, et al. The correlation of D-dimer to stroke diagnosis within 24 hours: a meta-analysis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, **36**(3): e24271
- [8]王婷, 赵连山, 李巧, 等. D-二聚体预测心力衰竭病人预后的价值[J]. *中西医结合脑血管病杂志*, 2022, **20**(24): 4564–4567
- [9]中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, **52**(9): 710–715
- [10]中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, **51**(9): 666–682
- [11]胡卫绵, 高文勇, 姚艺, 等. 老年急诊急性脑梗死患者溶栓治疗后症状波动发生的高危因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, **42**(20): 4937–4939
- [12]Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, et al. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Neurology*, 2022, **98**(10): e1002–e1012
- [13]Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults— a worldwide meta-analysis: the GOAL initiative[J]. *Neurology*, 2022, **98**(6): e573–e588
- [14]Jia JQ, Yang LX, Chen Y, et al. The role of microglial phagocytosis in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 790201
- [15]Li GS, Wang CY, Wang S, et al. Clinical significance and dynamic change of coagulation parameters in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, **28**: 10760296221121287
- [16]林先萍, 林丽霞, 陈耿仟, 等. 血浆内皮素-1、D-二聚体水平与老年急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, **42**(5): 1050–1053
- [17]Ramos PA, Ló PCE, Bustamante A, et al. D-Dimer as predictor of large vessel occlusion in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, **52**(3): 852–858
- [18]Szegedi IA, Orb AKNR, Nagy A, et al. Decreased clot burden is associated with factor XIII Val34Leu polymorphism and better functional outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *PLoS One*, 2021, **16**(7): e0254253
- [19]马慧, 杜和宝, 苏增锋, 等. 急性脑梗死患者血浆 D-二聚体水平对病情及预后的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, **17**(9): 547–549
- [20]朱来运, 刘静, 肖成华. 全身免疫炎症指数及 D-二聚体与青年急性脑梗死患者的病情严重程度及预后的关系[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, **22**(5): 363–368
- [21]滕雨明, 韩广淞, 沙宇惠, 等. 血浆 D-二聚体水平与急性缺血性脑卒中病因分型、严重程度及预后的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, **39**(5): 388–393