

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.017

外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对溃疡性结肠炎患者  
治疗后内镜下表现进展的预测价值\*

匡 哲,郭慧丽,庞 敏

北京平谷区医院消化内科,北京 101200

**摘要:**目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和粪便钙卫蛋白(CP)、几丁质酶 3 样蛋白 1 (CHI3L1)对溃疡性结肠炎(UC)患者治疗后内镜下表现进展的预测价值。**方法** 选择该院 2018 年 1 月至 2022 年 10 月收治的 542 例 UC 患者作为研究对象,治疗前后对所有患者进行内镜评估,根据治疗后 UC 内镜下严重度指数(UCEIS)评分是否高于治疗前进行分组,其中治疗后 UCEIS 评分高于治疗前设为进展组,不高于治疗前设为非进展组。比较两组基线资料。使用二元 Logistic 回归分析 UC 患者治疗后内镜下表现进展的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值。**结果** 542 例 UC 患者经 1 年治疗后有 83 例患者出现了内镜下表现进展,纳入进展组,459 例患者未进展,纳入非进展组。进展组治疗后 UCEIS 评分明显高于治疗前,非进展组治疗后 UCEIS 评分明显低于治疗前,进展组治疗后 UCEIS 评分明显高于非进展组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。进展组病程明显长于非进展组,外周血白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NEU)、NLR 及粪便 CP、CHI3L1 和血清 C 反应蛋白(CRP)水平明显高于非进展组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。二元 Logistic 回归分析结果显示,校正病程、WBC、PLT、NEU 等混杂因素后,外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 及血清 CRP 水平升高是 UC 患者治疗后内镜下表现进展的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,外周血 NLR、粪便 CP、粪便 CHI3L1 预测 UC 患者治疗后内镜下表现进展的最佳截断值分别为 3.12、234.61  $\mu\text{g/g}$ 、53.75  $\text{ng/mL}$ ,曲线下面积(AUC)分别为 0.819(95%CI:0.768~0.870)、0.762(95%CI:0.706~0.817)、0.724(95%CI:0.666~0.783)。3 项指标联合检测预测 UC 患者治疗后内镜下表现进展的灵敏度为 81.93%,特异度为 88.45%,AUC 为 0.920(95%CI:0.890~0.950)。3 项指标联合检测的 AUC 明显大于各项指标单独检测的 AUC( $P<0.05$ )。**结论** UC 患者治疗后内镜下表现受多种因素的影响,其中外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 水平升高均是 UC 患者治疗后内镜下表现进展的独立危险因素,3 项指标联合检测可提高对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值。

**关键词:**中性粒细胞与淋巴细胞比值; 钙卫蛋白; 几丁质酶 3 样蛋白 1; 溃疡性结肠炎; 内镜检查**中图法分类号:**R446.6;R574.63**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)17-2547-06Prognostic value of peripheral blood NLR and fecal CP,CHI3L1 in  
endoscopic findings progression after treatment of patients with ulcerative colitis\*

KUANG Zhe, GUO Huili, PANG Min

Department of Gastroenterology, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of peripheral neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), fecal calprotectin (CP) and chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1) in endoscopic findings progression after treatment of patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 542 patients with UC admitted to Beijing Pinggu Hospital from January 2018 to October 2022 were selected as study subjects. All patients were evaluated by endoscopy before and after treatment, and divided into progressive group and non-progressive group according to whether the UC Endoscopic Severity Index (UCEIS) score after treatment was higher than that before treatment. In the progressive group, the UCEIS score after treatment was higher than that before treatment, patients whose UCEIS score after treatment was not higher than before treatment was classified as non-progressive group. Baseline data of the two groups were compared. A binary Logistic regression model was used to analyze the risk factors for endoscopic progression after UC treatment of patients with UC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of peripheral blood NLR, fecal CP and CHI3L1 for endoscopic findings progression after UC treatment. **Results** After 1 year of

\* 基金项目:北京市平谷区卫生健康委科研项目(pgwjw2020-6)。

作者简介:匡哲,男,副主任医师,主要从事消化内镜方面的研究。

treatment, 83 of 542 UC patients showed progress under endoscopy, who were classified as progressive group, and 459 patients did not, who were classified as non-progressive group. The UCEIS score after treatment in the progressive group was significantly higher than before treatment, the UCEIS score after treatment in the non-progressive group was significantly lower than that before treatment, and the UCEIS score after treatment in the progressive group was significantly higher than that in the non-progressive group, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). The disease course in progressive group was longer than that in the non-progressive group, the peripheral blood white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), neutrophil count (NEU), NLR, fecal CP and CHI3L1, serum C-reactive protein (CRP) levels in progressive group were significantly higher than those in non-progressive group, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). Binary Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors such as course of disease and WBC, PLT, NEU, increased levels of peripheral blood NLR, fecal CP, CHI3L1 and serum CRP were independent risk factors for endoscopic progression after treatment of patients with UC ( $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that the Cut-off value of peripheral blood NLR, fecal CP, fecal CHI3L1 in predicting endoscopic performance progression after treatment of patients with UC were 3.12, 234.61  $\mu\text{g/g}$ , 53.75  $\text{ng/mL}$ , the area under the curve (AUC) were 0.819 (95%  $CI$ : 0.768–0.870), 0.762 (95%  $CI$ : 0.706–0.817), 0.724 (95%  $CI$ : 0.666–0.783). The sensitivity, specificity, and AUC of the combined detection of the three indicators were 81.93%, 88.45% and 0.920 (95%  $CI$ : 0.890–0.950) to predict the progression of endoscopic manifestations after treatment of patients with UC. **Conclusion** Endoscopic performance after treatment of patients with UC can be affected by a variety of factors, among which increased levels of peripheral blood NLR, fecal CP and CHI3L1 are independent risk factors for endoscopic performance progression after treatment of patients with UC, and the combined detection of these three indicators can improve the predictive value of endoscopic performance progression after treatment of patients with UC.

**Key words:** neutrophil to lymphocyte ratio; calprotectin; chitinase 3-like protein 1; ulcerative colitis; endoscopy

溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的慢性非特异性结直肠炎症性疾病,病变多局限于大肠黏膜和黏膜下层,主要表现为频繁发作的腹泻、里急后重、腹痛、黏液脓血便等<sup>[1]</sup>。近年来,随着我国经济的飞速发展及人们生活方式和饮食结构的改变,UC的发病率呈逐年升高趋势,因其具有病情迁延、反复发作等特点,可严重影响患者的日常生活,病情严重时可引发中毒性巨结肠、大出血、肠穿孔等并发症,甚至危及患者生命<sup>[2]</sup>。目前,临床对UC的治疗以免疫抑制剂、抗炎药物、生物制剂等为主,但临床疗效存在明显的个体差异<sup>[3]</sup>。因此,积极探寻可能影响UC疗效的因素,并给予针对性干预措施具有重要意义。临床评价UC疗效的指标较多,其中内镜检查能直接、客观地反映出UC的治疗效果<sup>[4]</sup>。但内镜检查属于有创的侵入性操作,可能会引发出血、感染、穿孔等并发症。因此,寻找对于UC内镜表现具有预测价值的指标具有重要意义。既往研究证实,多种实验室指标能反映UC内镜下表现严重程度<sup>[5]</sup>,但其是否对治疗后内镜下表现具有预测价值少有报道。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种能综合反映炎症状态的新型炎症指标,近年来大量研究证实其与多种炎症性疾病的严重程度及预后有关<sup>[6]</sup>。钙卫蛋白(CP)是重要的炎症标志物之一,可稳定地在粪便中表达,研究证实其与UC活动度密切相关<sup>[7]</sup>。几丁质酶3样蛋白1(CHI3L1)是由一种人类CHI3L1基因编码的分泌型糖

蛋白,在多种类型的细胞中均有表达,近年来有研究表明其过度表达与UC具有一定的相关性,并可作为UC的1项疗效评价指标<sup>[8]</sup>。本研究对UC患者进行了外周血NLR和粪便CP、CHI3L1检测,旨在探讨其对UC治疗后内镜下表现的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1月至2022年10月本院收治的542例UC患者为研究对象,其中男329例,女213例;年龄32~80岁,平均(48.96±13.17)岁;体质指数(BMI)为17.8~29.5  $\text{kg/m}^2$ ,平均(22.49±2.75)  $\text{kg/m}^2$ ;病程3~12年,平均(7.35±2.16)年;病情分度:轻度189例,中度206例,重度147例;病变范围按照蒙特利尔分类:E1(局限于直肠,未达乙状结肠)139例,E2(累及左半结肠,脾曲以远)144例,E3(广泛病变累及脾曲,甚至全结肠)259例。纳入标准:(1)符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》<sup>[9]</sup>中关于UC的诊断标准,并经影像学、组织病理学及内镜检查等确诊;(2)近4周内未接受过相关治疗;(3)年龄18~80岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)不能耐受肠道准备,或肠道准备不充分而影响内镜检查结果;(2)合并肠息肉、肠梗阻、肠出血、肠穿孔、中毒性巨结肠等其他肠病;(3)近1个月内存在其他感染史;(4)近1个月内使用过免疫抑制剂、糖皮质激素、抗感染药物等治疗;(5)合并消化道恶性肿瘤或其他消化道疾病;(6)伴有血液系统、

内分泌系统、呼吸系统、循环系统等严重原发性疾病；(7)合并严重心、肺、肝、肾疾病；(8)合并自身免疫性疾病；(9)妊娠或哺乳期女性；(10)存在精神疾病或智力障碍。所有研究对象均自愿参与本研究，并签署知情同意书，本研究经本院医学伦理委员会审核批准(批准文号:KY094516)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 及其他实验室指标检测 (1)外周血 NLR:内镜检查前 1 d 采集患者清晨空腹外周静脉血 7 mL,取 3 mL 全血使用血液分析仪(KT-6800 型,深圳市锦瑞生物科技股份有限公司)进行血常规检测,主要观察白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM),并计算 NLR。(2)粪便 CP、CHI3L1:内镜检查前 1 d 留取患者清晨首次粪便标本 10~20 g,置于 2~8 ℃ 环境中保存。取 50~100 mg 粪便称重,按照粪便质量:萃取液容积(g/mL)=1:49 的比例加入萃取液稀释,充分振荡混匀,取 5 mL 混悬液以 3 000 r/min 转速离心 5 min,再取上清液 1 mL,保存于-20 ℃ 冰箱中待测。采用酶标仪(iMark 型,美国 BIO-RAD 公司),以酶联免疫吸附试验检测粪便中 CP、CHI3L1 水平,CP 检测试剂盒购自上海谷研生物科技有限公司,CHI3L1 试剂盒购自杭州普望生物技术有限公司,操作均按试剂盒说明书进行。(3)其他实验室指标:取外周静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 转速离心 15 min,分离血清,保存于-70 ℃ 冰箱中备用。采用生化分析仪(CS-1200 型,长春迪瑞医疗科技股份有限公司),以免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自浙江东瓯诊断产品有限公司,操作均按试剂盒说明书进行。

1.2.2 内镜下表现评估 采用 UC 内镜下严重度指数(UCEIS)评分<sup>[10]</sup>评价 UC 患者治疗前及治疗 1 年后内镜下表现,该评分包括 3 个方面,即血管纹理、出血、糜烂和溃疡。其中血管纹理:正常记 0 分;模糊或斑块状缺失记 1 分;完全消失记 2 分。出血:无血迹记 0 分;黏膜表面有少量血凝块,并易于清除记 1 分;肠腔内有少量游离血性液体记 2 分;肠腔内有血性液体,冲洗后仍有黏膜出血记 3 分。糜烂和溃疡:黏膜正常,无糜烂或溃疡记 0 分;黏膜缺损≤5 mm,黄色或白色糜烂,边缘平坦记 1 分;黏膜缺损>5 mm,浅表溃疡,纤维蛋白覆盖记 2 分;深部溃疡,边缘稍隆起记 3 分。总分 0~8 分,其中 0 分正常,1~3 分轻度活动,4~6 分中度活动,7~8 分重度活动。根据治疗前和治疗 1 年后 UCEIS 评分变化情况进行分组,若治疗后 UCEIS 评分高于治疗前 UCEIS 评分设为进展组,若治疗后 UCEIS 评分不高于治疗前 UCEIS 评分设为非进展组。

1.3 观察指标 比较两组患者的相关临床资料和实验室指标,包括性别、年龄、病程、NLR 及粪便 CP、CHI3L1 水平等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;采用二元 Logistic 回归分析 UC 患者治疗后内镜下表现进展的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 UCEIS 评分比较 542 例 UC 患者经 1 年治疗后有 83 例患者出现了内镜下表现进展,纳入进展组,459 例患者未进展,纳入非进展组。进展组治疗后 UCEIS 评分明显高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );非进展组治疗后 UCEIS 评分明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗前 UCEIS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。进展组治疗后 UCEIS 评分明显高于非进展组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 两组治疗前后 UCEIS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分) |          |           |           |          |          |
|--------------------------------------------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
| 组别                                         | <i>n</i> | 治疗前       | 治疗后       | <i>t</i> | <i>P</i> |
| 进展组                                        | 83       | 5.03±1.17 | 6.19±1.35 | 5.916    | <0.001   |
| 非进展组                                       | 459      | 4.95±1.24 | 3.97±1.22 | 12.070   | <0.001   |
| <i>t</i>                                   |          | 0.546     | 15.002    |          |          |
| <i>P</i>                                   |          | 0.586     | <0.001    |          |          |

2.2 进展组与非进展组基线资料比较 进展组病程明显长于非进展组,外周血 WBC、PLT、NEU、NLR 及粪便 CP、CHI3L1 和血清 CRP 水平均明显高于非进展组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组性别、年龄、BMI、病情严重程度、病变范围、外周血 LYM 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.3 二元 Logistic 回归分析 UC 患者治疗后内镜下表现进展的影响因素 将 UC 患者治疗后 UCEIS 评分有无增加作为因变量(增加=1,未增加=0),分别以单因素分析中  $P<0.05$  的指标作为自变量,采用二元 Logistic 回归分析 UC 患者治疗后内镜下表现进展的影响因素,结果显示,校正病程、WBC、PLT、NEU 等混杂因素后,外周血 NLR,粪便 CP、CHI3L1 及血清 CRP 水平升高是 UC 患者治疗后内镜下表现进展的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值 外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 联合检测预测 UC 患者治疗后内镜下表现进展的灵敏度为 81.93%,特异度为 88.45%,曲线下面积(AUC)为 0.920(95%CI:0.890~0.950)。3 项指标联合检测的 AUC 明显大于各项指标单独检测的 AUC( $P<0.05$ )。见表 4。



表 2 进展组与非进展组基线资料比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 组别                        | <i>n</i> | 性别         |            | 年龄(岁)       | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 病程(年)     | 病情严重程度     |            |            |
|---------------------------|----------|------------|------------|-------------|-------------------------|-----------|------------|------------|------------|
|                           |          | 男          | 女          |             |                         |           | 轻度         | 中度         | 重度         |
| 进展组                       | 83       | 48(57.83)  | 35(42.17)  | 50.16±10.57 | 22.21±2.43              | 8.35±2.31 | 27(32.53)  | 30(36.14)  | 26(31.33)  |
| 非进展组                      | 459      | 281(61.22) | 178(38.78) | 48.74±12.38 | 22.54±2.85              | 7.17±2.38 | 162(35.29) | 176(38.34) | 121(26.36) |
| χ <sup>2</sup> / <i>t</i> |          | 0.338      |            | 0.982       | 0.992                   | 4.175     |            | 0.882      |            |
| <i>P</i>                  |          | 0.561      |            | 0.327       | 0.322                   | <0.001    |            | 0.643      |            |

| 组别                        | <i>n</i> | 病变范围       |            |            | WBC(×10 <sup>9</sup> /L) | PLT(×10 <sup>9</sup> /L) | NEU(×10 <sup>9</sup> /L) |
|---------------------------|----------|------------|------------|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                           |          | E1         | E2         | E3         |                          |                          |                          |
| 进展组                       | 83       | 17(20.48)  | 23(27.71)  | 43(51.81)  | 8.03±1.37                | 278.17±54.36             | 5.58±1.12                |
| 非进展组                      | 459      | 122(26.58) | 121(26.36) | 216(47.06) | 6.85±1.28                | 256.48±49.17             | 4.22±1.25                |
| χ <sup>2</sup> / <i>t</i> |          |            | 1.399      |            | 7.645                    | 3.638                    | 9.261                    |
| <i>P</i>                  |          |            | 0.497      |            | <0.001                   | <0.001                   | <0.001                   |

| 组别                        | <i>n</i> | LYM(×10 <sup>9</sup> /L) | NLR       | CP(μg/g)     | CHI3L1(ng/mL) | CRP(mg/L) |
|---------------------------|----------|--------------------------|-----------|--------------|---------------|-----------|
| 进展组                       | 83       | 1.79±0.57                | 3.42±0.60 | 223.62±41.92 | 53.12±13.28   | 5.27±1.23 |
| 非进展组                      | 459      | 1.87±0.53                | 2.68±0.53 | 181.10±38.07 | 41.91±12.97   | 4.54±1.18 |
| χ <sup>2</sup> / <i>t</i> |          | −1.251                   | 11.463    | 9.216        | 7.220         | 5.153     |
| <i>P</i>                  |          | 0.212                    | <0.001    | <0.001       | <0.001        | <0.001    |

表 3 二元 Logistic 回归分析 UC 患者治疗后内镜下表现进展的影响因素

| 因素        | β     | SE    | Waldχ <sup>2</sup> | <i>P</i> | OR    | OR 的 95%CI  |
|-----------|-------|-------|--------------------|----------|-------|-------------|
| 外周血 NLR   | 1.321 | 0.449 | 15.381             | <0.001   | 3.747 | 1.412~7.256 |
| 粪便 CP     | 1.542 | 0.325 | 10.283             | <0.001   | 4.674 | 1.274~4.293 |
| 粪便 CHI3L1 | 1.293 | 0.243 | 9.738              | <0.001   | 3.644 | 1.154~3.132 |
| 血清 CRP    | 1.253 | 0.313 | 9.342              | <0.001   | 3.501 | 1.205~3.836 |

表 4 外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值

| 指标        | AUC   | 约登指数  | AUC 的 95%CI | <i>P</i> | 最佳截断值       | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------|-------|-------|-------------|----------|-------------|--------|--------|
| 外周血 NLR   | 0.819 | 0.497 | 0.768~0.870 | <0.001   | 3.12        | 68.67  | 81.05  |
| 粪便 CP     | 0.762 | 0.377 | 0.706~0.817 | <0.001   | 234.61 μg/g | 43.37  | 94.34  |
| 粪便 CHI3L1 | 0.724 | 0.350 | 0.666~0.783 | <0.001   | 53.75 ng/mL | 51.81  | 83.22  |
| 3 项联合     | 0.920 | 0.704 | 0.890~0.950 | <0.001   | —           | 81.93  | 88.45  |

注：—表示无数据。

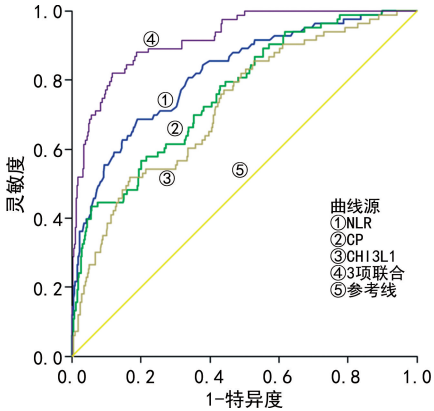


图 1 外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 单独及联合检测预测 UC 患者治疗后内镜下表现进展的 ROC 曲线

3 讨 论

UC 的病因和病理机制复杂,目前尚不十分清楚,但多数认为与炎症反应、免疫应答、肠道菌群失调、个体遗传易感性等因素密切相关。目前,临床对其治疗疗程长,治愈困难,且整体疗效存在较大的个体差异,因此若能明确可能影响 UC 疗效的因素,并针对性地给予预防干预,有利于改善患者预后。目前结肠镜是评估 UC 活动性及疗效的可靠手段,但结肠镜检查属于一种有创操作,且检查费用高,因此探寻能预测 UC 内镜下表现进展的非侵入性且简单有效的指标具有重要价值。UCEIS 评分能有效反映 UC 内镜下表现,目前被广泛应用于 UC 的病情评估中<sup>[11]</sup>。本研究采用 UCEIS 评分来评估 UC 患者内镜下表现情况,并根据治疗前和治疗 1 年后 UCEIS 评分分为进展组与

非进展组。进展组病程明显长于非进展组,外周血 WBC、PLT、NEU、NLR,粪便 CP、CHI3L1 和血清 CRP 水平明显高于非进展组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),表明外周血 NLR,粪便 CP、CHI3L1 与传统炎症指标表达趋势一致,与 UC 患者治疗后内镜下表现进展密切相关。本研究进一步通过二元 Logistic 回归分析得出,外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 及血清 CRP 水平升高是 UC 治疗后内镜下表现进展的独立危险因素( $P<0.05$ )。

研究表明,炎症作为一种保护性免疫反应,在 UC 的发生、发展过程中起着重要作用<sup>[12]</sup>。NEU 是人体内最丰富的粒细胞类型,也是机体抵御病原微生物侵袭的第一道防线。但 NEU 在发挥防御作用的同时释放的大量有毒颗粒可扩大炎症反应,导致组织损伤。研究表明,NEU 是导致上皮损伤的重要驱动细胞,其在 UC 活动期患者的外周血中表达明显升高<sup>[13]</sup>。近年来通过白细胞吸附疗法去除血液中部分 NEU、单核细胞等炎症细胞以降低机体内致炎细胞数量、减轻炎症反应的新治疗方案,在 UC 的治疗中取得了较好的疗效<sup>[14]</sup>。这也间接提示 NEU 与 UC 的发生、发展存在密切的相关性。肠黏膜炎症不仅会造成 NEU 增多,也会导致 LYM 减少,而 NLR 是 NEU 与 LYM 的比值,可有效反映机体内炎症反应状况。NLR 作为近年来新提出的炎症标志物,目前已被较多地应用于各种感染性疾病、自身免疫性疾病等的诊断及病情评估中。刘雪冰等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,UC 活动期患者的 NLR 明显高于缓解期,其诊断 UC 活动期的 AUC 为 0.815,且 NLR 与 UC 活动程度呈正相关。AKPINAR 等<sup>[16]</sup>研究发现,内镜活动期 UC 患者 NLR 明显高于内镜缓解期 UC 患者及健康对照者,且内镜缓解期 UC 患者 NLR 明显高于健康对照者。可见 UC 患者外周血 NLR 明显升高,且其值与 UC 活动度密切相关。本研究结果则显示,外周血 NLR 对于 UC 患者治疗后内镜下表现进展具有良好的预测价值( $AUC=0.819$ )。

CP 为钙、锌结合蛋白,主要来源于 NEU,少量由巨噬细胞、单核细胞等炎症细胞产生,其可参与 NEU 防御过程,抑制真菌与细菌活性。研究表明,当机体出现炎症时,CP 水平可随 NEU 增加而明显升高,其具有调节免疫炎症反应、抗增殖、促进细胞凋亡、参与细胞信号转导等多种病理、生理功能<sup>[17]</sup>。UC 活动期 NEU 脱颗粒可导致 CP 被释放并排至肠腔内,CP 具有抗蛋白酶与抗热活性,可抵御肠道细菌与消化酶的降解,因此能稳定地存在于粪便中。由于粪便直接接触肠道黏膜,因此检测粪便 CP 能特异性反映肠道黏膜炎症状态。目前已有不少研究证实,CP 与炎症性肠病、坏死性小肠结肠炎、病毒性肠炎等多种肠道炎症性疾病的病情严重程度及预后密切相关<sup>[18-19]</sup>。既往研究表明,CP 水平与内镜下表现具有较高的一致性,CP 能有效反映 UC 患者肠道炎症状况,且优于

PLT、白细胞介素-6(IL-6)、CRP 等其他传统血液指标<sup>[20]</sup>。而《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》<sup>[9]</sup>中也推荐将 CP 作为辅助诊断 UC 的指标。但 CP 也存在一定的局限性,即在各种炎症状态下其均异常表达,当其因支气管炎等疾病而在唾液中高表达时,也可能会随着唾液进入消化道,进而随粪便排出,因此可能会导致粪便 CP 出现假阳性,故对于出现呼吸道症状如咳嗽、咳痰的患者,应联合其他标志物进行检测,以防出现假阳性。

CHI3L1 是壳多糖酶蛋白家族成员,具有几丁质结合活性,但没有几丁质酶活性。CHI3L1 可在成纤维细胞、血管平滑肌细胞、关节软骨细胞、滑膜细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等多种细胞中分泌表达。CHI3L1 在健康人血清中呈低表达状态,但在各种恶性肿瘤及炎症性疾病患者的血清中表达明显升高。早期有研究表明,活动期 UC 患者的血清 CHI3L1 水平较缓解期有明显升高,CHI3L1 与 UC 的发生和发展密切相关<sup>[21]</sup>。MIZOGUCHI 等<sup>[22]</sup>对炎症肠病患者的结肠黏膜进行检测发现,慢性结肠炎与急性结肠炎恢复期患者结肠黏膜 CHI3L1 水平明显升高,CHI3L1 可能促进了结肠炎发病过程。研究表明,CHI3L1 可增强结肠上皮细胞与细菌的黏附力,促进细菌侵袭结肠上皮细胞,导致结肠上皮细胞释放包括核转录因子- $\kappa$ B、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等在内的大量促炎性细胞因子及趋化因子,进而参与 UC 结肠黏膜炎症过程<sup>[23-24]</sup>。卢加杰等<sup>[25]</sup>报道显示,UC 患者的粪便 CHI3L1 水平与镜下疾病活动性呈正相关,ROC 曲线分析结果显示,粪便 CHI3L1 水平对预测活动期 UC 及重度 UC 具有较高的效能。本研究结果显示,进展组粪便 CHI3L1 水平明显高于非进展组,且粪便 CHI3L1 水平升高是 UC 患者治疗后内镜下表现进展的独立危险因素( $P<0.05$ )。可见,粪便 CHI3L1 与 UC 疗效密切相关。

本研究进一步采用 ROC 曲线分析外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 对 UC 治疗后内镜下表现进展的预测价值,结果显示,3 项指标联合检测能有效提高对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测价值,其预测 UC 患者治疗后内镜下表现进展的灵敏度为 81.93%,特异度为 88.45%,AUC 为 0.920。可见,外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 联合检测对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测效能较高,在临床工作中可通过联合检测上述指标,并采取积极的干预措施尽可能将高表达的外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 降低至阈值内,以有利于提高 UC 疗效,改善患者预后。本研究的不足之处在于样本量相对较小,后续仍有待大样本研究证实本研究结果与结论。

综上所述,病程和外周血 WBC、PLT、NEU、NLR,粪便 CP、CHI3L1 和血清 CRP 水平均与 UC 治疗后内镜下表现关系密切,其中外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1,以及血清 CRP 水平升高是 UC 患者治

疗后内镜下表现进展的独立危险因素。外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 联合检测对 UC 患者治疗后内镜下表现进展的预测效能较高。同时外周血 NLR 和粪便 CP、CHI3L1 检查具有简单快捷、无侵入性等优点,对于不能进行内镜检查的 UC 患者,上述指标可作为间接评估 UC 疗效的有效手段。

参考文献

[1] MILLS R H, DULAI P S, VAZQUEZ-BAEZA Y, et al. Multi-omics analyses of the ulcerative colitis gut microbiome link bacteroides vulgatus proteases with disease severity[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(2): 262-276.

[2] 李学锋, 彭霞, 周明欢. 我国炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267.

[3] IIZUKA M, ETOU T, SAGARA S. Efficacy of cytapheresis in patients with ulcerative colitis showing insufficient or lost response to biologic therapy[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(34): 4959-4972.

[4] RUSCIO M D, VARIOLA A, VERNIA F, et al. Role of ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) versus mayo endoscopic subscore (MES) in predicting patients' response to biological therapy and the need for colectomy[J]. Digestion, 2021, 102(4): 534-545.

[5] 李芊蔚, 刘春英, 吕梅, 等. 白蛋白/纤维蛋白原比值 (AFR) 与溃疡性结肠炎内镜活动度关系的研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(8): 1025-1029.

[6] GHODSI A, MIRIMOGHADDAM M M, SARABI M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel and valuable marker for assessing disease severity in ulcerative colitis, multiple sclerosis, and kawasaki disease: a review[J]. J Bas Res Med Sci, 2020, 7(3): 62-70.

[7] DULAI P S, FEAGAN B G, SANDS B E, et al. Prognostic value of fecal calprotectin to inform treat-to-target monitoring in ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(2): 456-466.

[8] 彭洪, 林中超, 祝秀华, 等. 久泻宁颗粒联合白头翁汤治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎疗效观察及对血清几丁质酶-3 样蛋白-1 含量的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(12): 1776-1781.

[9] 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.

[10] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国消化内镜技术诊断与治疗炎症性肠病的专家指导意见[J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(4): 283-291.

[11] JIMÉNEZ M B, HERGUETA-DELGADO P, RODRÍGUEZ B G, et al. Comparison of the mayo endoscopy score and the ulcerative colitis endoscopy index of severity and the ulcerative colitis colonoscopy index of severity[J]. Endosc Int Open, 2021, 9(2): E130-E136.

[12] 伍晓涵, 刘占举. 溃疡性结肠炎最新发病机制的认识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(4): 237-242.

[13] NISHIDA Y, HOSOMI S, YAMAGAMI H, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts clinical relapse of ulcerative colitis after tacrolimus induction[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213505.

[14] MUTHAS D, REZNICHENKO A, BALENDRAN C A, et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(2): 125-135.

[15] 刘雪冰, 郑长清. NLR、NPR 和 D-二聚体对溃疡性结肠炎活动性评估的临床价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(7): 514-518.

[16] AKPINAR M Y, OZIN Y O, KAPLAN M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis[J]. J Med Biochem, 2018, 37(2): 155-162.

[17] 卫晓菲, 沈敏宁. 钙卫蛋白与炎症相关疾病[J]. 生命的化学, 2021, 41(5): 1032-1037.

[18] 高丹, 王科峰, 卢丽萍. 粪便钙卫蛋白联合血清学抗体检测诊断炎症性肠病的临床应用价值[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(5): 425-428.

[19] 胡令英, 班存芳. 粪钙卫蛋白联合肠道屏障功能在新生儿坏死性小肠结肠炎分级诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(7): 1242-1245.

[20] 殷娟, 唐西怀, 贾晶晶. 溃疡性结肠炎患者的肠道菌群分布与血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的相关性[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3421-3423, 3426.

[21] 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.

[22] MIZOGUCHI E S K, XAVIER R J, MIZOGUCHI A, et al. Potential anti-bacterial product, chitinase-3-like 1, is upregulated under inflammatory condition in mouse and human[J]. Gastroenterology, 2004, 126(4 S2): A574.

[23] 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.

[24] KAWADA M H Y, MIZOGUCHI E. Chitinase-3-like-1 (CHI3L1) elicits the production of proinflammatory cytokines and chemokines in colonic epithelial cells and exacerbates TNBS -induced colitis[J]. Gastroenterology, 2006, 130(4 S2): A699.

[25] 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.