

· 综述 ·

# 溃疡性结肠炎多组学生物标志物的研究进展

商梦晗<sup>1,2</sup>, 张兆美<sup>2</sup>, 焦建新<sup>2</sup>

1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053;

2. 山东第二医科大学附属医院消化内一科, 山东 潍坊 261000

**摘要:** 随着对溃疡性结肠炎管理模式发生转变, 治疗目标已从单纯的症状缓解转变为症状与内镜双重缓解。近年来, 随着对炎症性肠病发病机制的深入研究, 已从基因组学、蛋白质组学、微生物组学、转录组学、代谢组学等方面鉴定出诸多非侵入性生物标志物, 且已应用于临床诊断、疗效评估和预后预测等, 本文就已经应用于临床的以及新型的、潜在的生物标志物进行综述。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 微小RNA; 英夫利西单抗; Toll样受体; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 生物标志物; 蛋白质组学; 微生物组学; 代谢组学; 粪便钙卫蛋白; 炎症性肠病; 抗体

中图分类号: R574.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)03-0455-05

## Multomics biomarkers in ulcerative colitis

SHANG Menghan\*, ZHANG Zhaomei, JIAO Jianxin

\* School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

Corresponding author: JIAO Jianxin, E-mail: wfyxyjx@163.com

**Abstract:** With the paradigm shift in the management of ulcerative colitis, the treatment goal has shifted from symptomatic relief alone to dual relief of symptomatic and endoscopic. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of inflammatory bowel disease, many non-invasive biomarkers have been identified from genomics, proteomics, microbiomics, transcriptomics, metabolomics, etc. These biomarkers have been applied to the diagnosis, efficacy evaluation and prognosis prediction of ulcerative colitis. This article reviews the biomarkers that have been applied in clinical practice, as well as novel and potential ones.

**Keywords:** Ulcerative colitis; MicroRNA; Infliximab; Toll-like receptor; Tumor necrosis factor-alpha; Biomarker; Proteomics; Microbiomics; Metabolomics; Faecal calprotectin; Inflammatory bowel disease; Antibody

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种累及结肠黏膜及黏膜下层的慢性炎症性疾病, 主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便, 病程较长且易反复发作。UC与环境、遗传、免疫、感染等因素密切相关, 治疗目标包括临床缓解和内镜黏膜愈合(mucosal healing, MH)。过去一直将内镜视为监测UC和检测肠道炎症的黄金标准, 但重复内镜评估是侵入性的, 且检查费用高、需要肠道准备, 患者依从性差。随着对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制的深入研究, 已从基因组学、蛋白质组学、微生物组学、转录组学、代谢组学等方面鉴定出诸多非侵入性生物标志物。现综述如下。

### 1 血常规

1.1 C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) CRP在急性炎症期间急剧升高, 而在炎症过程的末期迅速降低, 可反映UC病情活动度、预测UC的疾病严重程度, 但特异性低, 且不能反映黏膜愈合<sup>[1]</sup>。白蛋白(ALB)不仅是营养指标, 也是全身性

炎症的测量指标, 疾病诊断时的低ALB水平可以预测UC的临床病程。有研究发现活动期UC患者的CRP/ALB比值明显高于缓解期UC患者, 可作为UC临床活性的潜在生物标志物。还有研究指出英夫利西单抗(infliximab, IFX)抢救后的CRP/ALB可以预测治疗反应, 并预测UC患者进行结肠切除术风险。

1.2 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) ESR增快多见于急性炎症、风湿病活动期、恶性肿瘤等, 在IBD患者中也明显增快, 可反映UC病情活动度<sup>[2]</sup>, 但由于ESR受多种因素的影响, 在诊断中缺乏特异度和敏感性。

1.3 降钙素原(procalcitonin, PCT) PCT主要由甲状腺C细胞产生, 可反映全身炎症情况, 目前的研究显示PCT可评估IBD疾病活动度与严重程度<sup>[3]</sup>。

1.4 中性粒细胞 中性粒细胞可以通过释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET), 参与特殊的抗菌机制。在限制细菌和真菌传播的同时, NETs与其他中性粒

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.028

通信作者: 焦建新, E-mail: wfyxyjx@163.com

出版日期: 2024-03-20

细胞效应机制一样,可促进免疫介导疾病(包括UC)的发病机制。有研究表明,中性粒细胞可能在IBD炎症消退环节起到潜在的保护作用,同时在微生物防御中发挥双重作用,促进肠黏膜上皮屏障完整性。临床活动期UC患者中性粒细胞/淋巴细胞比值明显高于临床缓解组,且与内镜下活动度评分呈正相关,还可预测UC患者对药物治疗的反应及复发情况。

## 2 粪便指标

**2.1 粪便钙卫蛋白(faecal calprotectin, FC)** 钙卫蛋白是一种主要来源于嗜中性粒细胞的含钙蛋白,在炎症反应等情况下可从细胞内释放出来,可在血液、体液和炎症浸出液检出,粪便中FC含量高,理化性质稳定,分布均匀,是血浆中的6倍。FC水平超过250 mcg/g被认为是活动性UC,而低于100 mcg/g可能表明内镜下缓解,可反映黏膜愈合状况。FC值与IBD病情呈正相关,FC值越高,IBD复发风险越高,且在疾病复发前FC水平就会上升。但不同时间段的粪便样本中FC的浓度可能不同,并且可能每日发生变化,因此可能有误差<sup>[4-6]</sup>。

**2.2 粪便乳铁蛋白(lactoferrin, LF)** LF由未成熟中性粒细胞和外分泌腺的上皮细胞产生,通过限制铁的利用而抑制细菌生长。在肠道发生炎症时,中性粒细胞侵入肠黏膜引起LF增加。LF水平可及时反映药物引起的黏膜炎症变化,从而能够快速评估UC患者的治疗反应,监测药物治疗效果<sup>[7]</sup>。

**2.3 粪便免疫学检测(fecal immunochemical test, FIT)** 通过检测粪便中的特异性人血红蛋白,提示粪便潜血。不受饮食、药物限制,在UC患者中FIT水平与内镜严重程度及FC水平相关,可应用于监测UC患者的黏膜愈合。目前相关研究显示FC联合FIT检测可提高诊断效能,且优于单独检测<sup>[8]</sup>。

## 3 蛋白质组学

2022年8月,意大利一团队利用蛋白质组学检测,从粪便样品中检测出三种新型标志物,糜蛋白酶C、凝溶胶蛋白(gelsolin)和RhoGDI2,与IBD的严重程度显著相关。其中gelsolin与病情活动有关,可检测黏膜愈合。RhoGDI2比FC具有更高的敏感性和特异性<sup>[9]</sup>。

**3.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)** MMP9是一种来源于结肠上皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞的明胶酶,有研究发现,IBD患者粪便、血清和炎症组织中MMPs的水平升高,可反映UC疾病活动度与严重程度<sup>[10]</sup>。

**3.2 富亮氨酸-2糖蛋白(leucine-rich alpha-2-glycoprotein, LRG)** LRG在肝细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和肠上皮细胞中表达。2021年的一项研究,通过对比活动期与缓解期UC患者及健康组人群,发现活动期患者血清中LRG浓度明显升高,且反映病情活动性比CRP敏感<sup>[11]</sup>。此外,Shinzaki等<sup>[12]</sup>研究认为LRG是UC黏膜愈合的血清生物标志物。

**3.3 血清三叶因子(trefoil factor 3, TFF3)** TFF3对包括胃肠道在内的多种器官的上皮细胞起保护和愈合作用。先前的研究显示严重IBD患者的TFF3水平显著升高,与CPR、ESR、白蛋白相关,在轻度IBD患者与黏膜愈合及健康组之间存在

显著差异,可作为评估黏膜愈合的标志物,但因血清水平差异大,不作为活动性标志物<sup>[13]</sup>。

**3.4  $\alpha$ -1抗胰蛋白酶( $\alpha$ 1-antitrypsin, AAT)** AAT是一种急性时相炎症反应蛋白,主要由肝脏合成,在炎症性疾病中,可通过毛细血管进入组织液。在IBD患者中血清AAT升高,与CRP和FC水平相关,且与疾病活动性成正比<sup>[14]</sup>。

**3.5 B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)** 也称为TNFSF13B、CD257,属于肿瘤坏死因子配体家族成员。有研究通过检测UC、克罗恩病、IBS与健康人的血清及粪便BAFF水平发现,活动性UC患者的血清BAFF浓度明显高于非活动性IBD患者,而后者与健康对照组之间无显著差异。特别是在UC患者中,发现血清BAFF与Mayo内镜评分的相关性,表明它可能是一种潜在的活性生物标志物<sup>[15]</sup>。

**3.6 抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)** 又称抗微生物肽,LL-37是发现唯一存在于人体中的Cathelicidin类AMPs。在宿主对微生物暴露的早期反应中由上皮细胞和免疫细胞产生,以抑制生长和病原体的入侵,参与多种自身免疫性疾病和其他炎症性疾病。UC患者的黏膜中可检测到LL-37,与健康对照组相比,UC患者的血清LL-37水平显著增加。而高LL-37水平组患者的黏膜有良好恢复的趋势<sup>[16]</sup>。

**3.7 晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)** 是一类属于免疫球蛋白家族的多配体受体,与多种配体结合发挥促炎作用。在炎症过程中,RAGE激活诱导细胞因子表达,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 。Yilmaz等<sup>[17]</sup>发现,IBD患者的RAGE水平显著高于健康对照组。且在UC患者RAGE水平高于克罗恩病患者,并与疾病的临床活动密切相关。另有研究发现,RAGE浓度与UC的内镜活动度、CRP值呈负相关。因此认为RAGE可以作为一种新的潜在生物标志物<sup>[18]</sup>。

**3.8 半乳糖凝集素(galectin, Gal)-3** Gal-3在炎症反应、纤维化、细胞增殖及凋亡、血管生成、免疫反应中发挥作用。Gal-3在UC患者的结肠中高表达。与健康对照组相比,活动性和缓解期UC患者血清Gal-3浓度显著升高<sup>[19]</sup>。Gal-3结合蛋白(Gal-3 binding protein, Gal-3BP),又称90K/Mac-2结合蛋白(Mac-2 binding protein, Mac-2BP),是一种分泌型糖蛋白,属于清道夫受体富含半胱氨酸超家族。目前研究显示,活动性IBD患者比健康对照组的血清90K水平更高。目前IBD治疗的主要靶点是TNF、抗TNF药物,包括IFX。研究通过分析IBD患者血清90K/Mac-2BP水平与IFX反应之间的关系,结果显示在第5次输注时(第一次输注后22周)出现抗IFX抗体的患者在基线时血清90K水平较高,成为无应答者。而且90K与CRP呈显著正相关。因此,90K可以被认为是对IFX反应的一种新的非侵入性生物标志物。此外,在首次输注IFX前测定90K血清水平,并结合其他炎症标志物(如CRP),可以帮助IBD患者选择治疗生物制剂,避免因失去反应而需要切换药物。

**3.9 S100A12** 是一种钙结合蛋白,主要存在于中性粒细胞和单核细胞,广泛分布在血液、粪便、胃肠黏膜组织和体液中,

是一种具有促进炎症反应的钙结合蛋白, S100A12 可反映 UC 活动度、黏膜愈合、严重程度、敏感性特异度也高<sup>[20]</sup>。

3.10 磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 存在于小肠黏膜的白细胞、血小板和潘氏细胞中, 是花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)、前列腺素及血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 等活性物质生成的限速酶, 所产生的脂质介质在炎症和组织损伤中起关键性作用, 可反映 UC 病情活动性及严重程度<sup>[21]</sup>。

3.11 中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) NGAL 是一种脂质运载蛋白, 在中性粒细胞、肾、结肠、肺上皮细胞等低度表达, 在许多结肠炎小鼠模型以及 UC 患者中都发现了 NGAL 的全身性上调, 可反映病情活动性<sup>[22]</sup>。

3.12 髓样细胞上表达的触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 是一种表达在髓系细胞上的免疫受体, 通过诱导炎症介质的分泌来增强炎症反应, 在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞中表达, TREM-1 水平与 UC 病情活动性相关<sup>[23]</sup>。

3.13 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域分子 4 (T cell immunoglobulin and mucin domain-4, Tim-4) 是一种可通过不同方式和途径参与免疫过程并维持机体免疫稳态的新型免疫调控分子, 主要表达在单核细胞/巨噬细胞等抗原呈递细胞表面, 参与 Th2、Treg 及巨噬细胞介导的多种免疫过程。有研究发现 UC 严重程度越高、Mayo 评分越高或排便频率越高的患者, 其 CD14<sup>+</sup> Tim-4<sup>+</sup> 单核细胞频率越高, 这意味着 CD14<sup>+</sup> Tim-4<sup>+</sup> 单核细胞频率有望成为评估 UC 严重程度和活动性的非侵入性生物标志物<sup>[24]</sup>。

3.14 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类模式识别受体, 它通过区分保守的分子模式来启动先天免疫反应, 而对病原体进行早期免疫识别。TLRs 的激活不仅导致炎症诱导反应, 还导致抗原特异性适应性免疫的发展。研究者评估 TLR-2、7 和 8 在 UC 患者外周血单个核细胞中的表达, 作为一种新的无创原发性炎症传感器和非侵入性生物标志物, 用于监测 UC 患者的活动性病程<sup>[25]</sup>。

#### 4 血清免疫学血清抗体

血清免疫学血清抗体主要有抗酿酒酵母菌抗体 (anti-saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA) 和抗中性粒细胞胞质抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)。ASCA 是酿酒酵母菌细胞壁甘露聚糖的血清反应性抗体, 是第一个在 IBD 中检测的多糖抗体, 已被广泛研究。核周 pANCA 主要是靶向髓过氧化物酶、乳铁蛋白、弹性蛋白酶、溶菌酶、组织蛋白酶的抗体, 诊断 IBD 敏感性低, 与活动性、病情无明显相关, 但与阴性患者相比, 阳性患者对抗 TNF 治疗的反应较差, 表明 pANCA 在重症 UC 患者中可预测患者对 IFX 的临床反应。ASCA 和 pANCA 联合检测有助于区分 CD 和 UC, ASCA-/pANCA+ 对 UC 的敏感性低, 特异度高<sup>[26]</sup>。有研究发现, 抗整合素  $\alpha v \beta$  自身抗体在 UC 确诊 10 年前就可被检测到, 且与疾

病的不良结局存在关联, 自身抗体水平较高的患者病程复杂的可能性更大。因此抗整合素  $\alpha v \beta$  自身抗体可作为一种与 UC 临床前阶段相关的新型生物标志物, 并是一种与 UC 疾病发展相关的预后生物标志物<sup>[27]</sup>。

#### 5 微生物组学

研究表明, 肠道菌群在 UC 的发病机制中起着关键作用, 肠道菌群的变化与肠黏膜的修复、炎症反应的改善和免疫力的增强有关。研究者从 UC 患者的粪便中分离出一种具有黏附基因的粪肠球菌菌株, 它能促进结肠炎和结肠细胞因子的表达<sup>[28]</sup>。简明弯曲杆菌是另一种与 IBD 相关的黏附侵袭性变形杆菌, 可定植于肠道, 通过破坏肠上皮屏障, 诱导肠上皮和巨噬细胞产生促炎因子, 特别是 TNF- $\alpha$ , 从而触发 IBD 发生。变异梭杆菌、活泼瘤胃球菌、非幽门螺旋杆菌等细菌也被证实与 IBD 有关。乳酸杆菌和拟杆菌可促进肠上皮细胞 TJ 蛋白的表达、减少上皮细胞的凋亡和调节肠黏液层的厚度来增强肠屏障功能。白色念珠菌、热带念珠菌、马拉色菌等真菌也参与 IBD 的发生, 而酿酒酵母菌在急性 UC 的小鼠模型中显示出了保护潜力<sup>[29]</sup>。病毒组主要由噬菌体组成, 最近研究表明活动期 UC 患者的噬菌体通过 TLR-9 依赖途径诱导了更多干扰素, 这些与肠道炎症和结肠炎恶化有关, 提示某些噬菌体可能触发肠道炎症并导致 IBD<sup>[30]</sup>。

#### 6 代谢组学

代谢组学是揭示宿主与微生物群之间相互作用的有用工具。可以反映某一特定时间点对病理生理刺激甚至基因修饰的代谢反应, 可作为疾病活动的最接近指示物, 并与构成和调节疾病机制的调节信号密切相关。IBD 患者尿液中发现马尿酸盐, 认为马尿酸盐可以成为潜在的生物标志物。除马尿酸盐外, 还发现柠檬酸盐、2-氧戊二酸盐等指标具有特异性。另有研究发现在肠黏膜损伤情况下, 体内多种物质参与促进肠黏膜损伤的修复, 如前列腺素 E, 其主要尿代谢物 (PGE-MUM) 会从尿中排出, 在肠黏膜深部有炎症的情况下, PGE-MUM 水平会增加, 与 UC 中炎症程度相关, PGE-MUM 还可用于判断黏膜愈合<sup>[31]</sup>。此外研究发现活动期 UC 患者血浆中五种脂蛋白的浓度升高, 而缬氨酸和肌醇浓度下降。其他来自不同样本的多种代谢物与 IBD 患者的内窥镜活动有关。在关于抗 TNF 治疗的研究中显示, 代谢物交换水平与临床表现中的病情缓解显著相关。在类固醇或肠内营养治疗的 IBD 患儿研究中发现, 尿辛酸葡萄糖苷酸、吡哆酸、泛酸是小儿经肠内营养治疗后临床缓解的特定膳食生物标志物。一项对 IBD 患者的前瞻性队列研究确定了四种血清代谢组学标志物, 即肌氨酸、肉碱、丙酰-L-肉碱和山梨醇, 它们与 2 年内 IBD 的临床复发有关<sup>[32]</sup>。近年来, 由于代谢组学具有灵敏、精准、高通量、采样方便、无创等优点, 在 IBD 诊疗中越来越受到重视。

#### 7 转录组学

7.1 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是由 19~25 个核苷酸

组成的小的单链非编码 RNA 分子,在细胞或环境变化中发挥转录后基因表达调控作用,可参与炎性细胞因子的产生及炎症过程,易于测量且稳定<sup>[24]</sup>。有研究证实 UC 患者血浆 miR-21 和 miR-92a 表达上调,可用于区分活动期 UC 和非 IBD 患者,其中 miR-21 的表达水平与组织学评估的疾病严重程度呈正相关<sup>[25]</sup>。在小儿 IBD 中采用抗 TNF 等治疗后,7 种 miRNA 的表达在应答者中显示出明显变化。因此在评估 IBD 患者对抗 TNF 治疗响应中,血清或黏膜 miRNA 成为潜在的生物标志物<sup>[24]</sup>。随着 RNA 传递技术和化学修饰的进展,基于 miRNA 的药物可能成为缓解 IBD 等多因素疾病的主流。

**7.2 PLPP1、XBP1 染色体微阵列分析(CMA)技术**是一种高分辨率、高通量检测人类基因组 DNA 拷贝数变异(copy number variant, CNV)的分子核型分析技术。研究者从 GEO 数据库获得微阵列数据集,来研究健康和 UC 肠黏膜组织之间的差异表达基因(DEGs),然后通过对 KEGG 途径和基因本体(GO)关键词进行富集分析,随后进行单变量回归分析找出 DEG 中最重要基因,并选择前 5 个 DEG (MT1M、BACE2、ASPHD2、PLPP1 和 XBP1),使用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检查它们在 UC 患者中的 mRNA 表达,并用 GEO 检索的其他三个数据集来确认它们的差异表达。最后,PLPP1 和 XBP1 被定义为两个 Hub 基因<sup>[33]</sup>。PLPP1、XBP1 和组合的 AUC 分别为 0.986、0.991 和 0.994,表明 Hub 基因可以作为 UC 生物标志物发挥作用。在 GSE73661 数据集中,XBP1 在轻度组中显著低于中重度组。在 GSE11223 和 GSE92415 数据集中,XBP1 也具有较好的区分轻度和中重度 UC 的能力。对 XBP1 和相关临床评分进行分析,结果表明 XBP1 与 UC 相关临床活动评分呈正相关。因此,XBP1 和 PLPP1 都具有很强的诊断能力,XBP1 还可用于反映疾病活动水平,在预测 IBD 患者对抗 TNF 治疗的响应中具有一定价值。

**7.3 抗 TNF 单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)** mAb 可显著降低 TNF- $\alpha$  的表达水平并抑制炎症反应,因此黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平可作为评估抗 TNF 治疗功效的生物标志物。目前研究已经验证了黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平与 UC 中抗 TNF mAb 治疗响应度之间的相关性,表明在 UC 患者中,与其他临床参数(FC,UC 疾病活动指数,Mayo 内窥镜评分)相比,基线黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平是更好的生物标志物,具有对临床结果较高的预测准确性<sup>[34]</sup>。此外对 IFX 治疗有响应的患者中黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平显著降低。黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平降低与 UC 和克罗恩病患者接受抗 TNF 疗法后疾病缓解率以及黏膜愈合率(通过结肠镜检查观察)具有良好的相关性。此外,黏膜 TNF- $\alpha$  转录处于正常水平,这预示着 UC 患者终止抗 TNF 治疗后将会获得良好的长期疾病缓解,验证了 IFX 治疗后 UC 患者的黏膜 TNF- $\alpha$  转录水平可预测疗效<sup>[35]</sup>。

**7.4 TH17 标志性细胞因子** TH17 标志性细胞因子 IL-17A 已被证明是评估 IBD 患者抗 TNF 治疗疗效有价值的候选生物标志物<sup>[36]</sup>。研究显示,黏膜 IL-17A 转录水平较高的患者接受三次 IFX 输注往往有较高的疾病缓解率,这显示出 IL-17A 转录水平在预测 IFX 疗法疗效中的价值。黏膜 IL-17A 转

录水平的降低与接受阿达木单抗治疗的克罗恩病患者通过结肠镜检查所定义的完全黏膜愈合相关,IFX 治疗后正常的黏膜 IL-17A 转录水平似乎预示着克罗恩病患者长期的疾病缓解。细胞因子抑瘤素 M(oncostatin M, OSM)由多种类型的免疫细胞和基质细胞产生。亦有研究报道,高黏膜水平的 OSM 及其受体与 IBD 患者的炎症和疾病严重程度密切相关<sup>[37]</sup>。

UC 在中国的发病率逐年上升,目前诊断仍依赖于临床、内镜和组织学评估。近年来,随着高新检测技术的不断发展,上述新型生物标志物在 UC 诊疗中发挥高度临床实用性,虽不能完全替代内镜,但有助于病情评估,最大程度地减少副作用,优化个性化治疗及减少不必要的内镜检查。

**利益冲突** 无

## 参考文献

- [1] Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1817-1826.
- [2] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? [J]. *Gut*, 2006, 55(3): 426-431.
- [3] 祝君,赵黎明,徐建光.溃疡性结肠炎患者降钙素原、红细胞沉降率、C-反应蛋白水平分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(3): 350-353.  
Zhu J, Zhao LM, Xu JG. Relationship between procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and endoscopic severity of ulcerative colitis[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2022, 32(3): 350-353.
- [4] Zhang QQ, Zuo Y, Xu ML. The correlation of serum Vaspin, S100A12 and PCT levels with the severity of ulcerative colitis and its clinical significance [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 7914-7920.
- [5] Bertani L, Blandizzi C, Mumolo MG, et al. Fecal calprotectin predicts mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with biological therapies: a prospective study[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(5): e00174.
- [6] Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3): 344-372.
- [7] 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.
- [8] 韩牧洲,朱思莹,施海韵,等.粪便钙卫蛋白联合粪便免疫化学试验在溃疡性结肠炎患者黏膜愈合中的诊断价值[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(3): 297-301.  
Han MZ, Zhu SY, Shi HY, et al. The diagnostic value of fecal calprotectin combined with fecal immunochemical test in mucosal healing in patients with ulcerative colitis[J]. *Mod Dig Interv*, 2022, 27(3): 297-301.
- [9] Vitali R, Palone F, Armuzzi A, et al. Proteomic analysis identifies three reliable biomarkers of intestinal inflammation in the stools of patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*,

- 2023, 17(1): 92-102.
- [10] Siloși I, Boldeanu MV, Mogoantă SŞ, et al. Matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) implication in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55(4): 1317-1324.
- [11] Shimoyama T, Yamamoto T, Yoshiyama S, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a reliable serum biomarker for evaluating clinical and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(9): 1399-1408.
- [12] Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 84-91.
- [13] Grønbaek H, Vestergaard EM, Hey H, et al. Serum trefoil factors in patients with inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2006, 74(1): 33-39.
- [14] Matalon S, Elad H, Brazowski E, et al. Serum alpha-1 antitrypsin: a noninvasive marker of pouchitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(3): 589-595.
- [15] Zhang PP, Liu XJ, Guo AL, et al. B cell-activating factor as a new potential marker in inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(9): 2608-2618.
- [16] Tran DHN, Wang JN, Ha C, et al. Circulating cathelicidin levels correlate with mucosal disease activity in ulcerative colitis, risk of intestinal stricture in Crohn's disease, and clinical prognosis in inflammatory bowel disease[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 63.
- [17] Yilmaz Y, Yonal O, Eren F, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) are higher in ulcerative colitis and correlate with disease activity[J]. J Crohn's Colitis, 2011, 5(5): 402-406.
- [18] Meijer B, Hoskin T, Ashcroft A, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in IBD[J]. J Crohn's Colitis, 2014, 8(6): 513-520.
- [19] Frol'ová L, Smetana K Jr, Borovská D, et al. Detection of Gal-3 in patients with inflammatory bowel diseases: new serum marker of active forms of IBD? [J]. Inflamm Res, 2009, 58(8): 503-512.
- [20] Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2007, 56(12): 1706-1713.
- [21] Yamaguchi O, Sugimura K, Ishizuka K, et al. Correlation between serum phospholipase a(2) IIA levels and histological activity in patients with ulcerative colitis[J]. Int J Colorectal Dis, 2002, 17(5): 311-316.
- [22] Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, et al. Lipocalin-2 is a disease activity marker in inflammatory bowel disease regulated by IL-17A, IL-22, and TNF- $\alpha$  and modulated by IL23R genotype status[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(10): 2327-2340.
- [23] Tzivras M, Koussoulas V, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(21): 3416-3419.
- [24] Winter J, Jung S, Keller S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(3): 228-234.
- [25] Ahmed Hassan E, El-Din Abd El-Rehim AS, Mohammed Kholef EF, et al. Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, and colorectal cancer[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2020, 13(2): 147-154.
- [26] Homsak E, Miceti ć-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value [J]. Wien Klin Wochenschr, 2010, 122 Suppl 2: 19-25.
- [27] Livanos AE, Dunn A, Fischer J, et al. Anti-integrin  $\alpha$ v $\beta$ 6 autoantibodies are a novel biomarker that antedate ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2023, 164(4): 619-629.
- [28] Sakurai T, Akita Y, Miyashita H, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite diagnoses mucosal healing in patients with ulcerative colitis in remission phase [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(5): 847-854.
- [29] Liu S, Zhao WJ, Lan P, et al. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy [J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 331-345.
- [30] 马思彦,董丽娜,王俊平.溃疡性结肠炎肠道菌群及其代谢产物的研究进展[J].中国微生态学杂志,2020,32(7):853-857.  
Ma SY, Dong LN, Wang JP. Progress in research on intestinal flora and its metabolites in ulcerative colitis[J]. Chin J Microecol, 2020, 32(7): 853-857.
- [31] Ishida N, Matsuura T, Asai Y, et al. Predicting ulcerative colitis relapse in clinical remission with fecal immunochemical occult blood test or prostaglandin E-major urinary metabolite [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2022, 13(7): e00501.
- [32] 朱维娜,隆红艳.代谢组学在炎症性肠病研究中的应用[J].世界华人消化杂志,2015,1(13):2084-2090.  
Zhu WN, Long HY. Application of metabolomics in research of inflammatory bowel disease[J]. World Chin J Dig, 2015, 1(13): 2084-2090.
- [33] Yuan YF, Li N, Fu MY, et al. Identification of critical modules and biomarkers of ulcerative colitis by using WGCNA [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 1611-1628.
- [34] Florholmen JR, Johnsen KM, Meyer R, et al. Discovery and validation of mucosal TNF expression combined with histological score-a biomarker for personalized treatment in ulcerative colitis [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 321.
- [35] Johnsen KM, Goll R, Hansen V, et al. Repeated intensified infliximab induction-results from an 11-year prospective study of ulcerative colitis using a novel treatment algorithm [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(1): 98-104.
- [36] Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, et al. Lipocalin-2 is a disease activity marker in inflammatory bowel disease regulated by IL-17A, IL-22, and TNF- $\alpha$  and modulated by IL23R genotype status [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(10): 2327-2340.
- [37] Cui GI, Fan QB, Li ZF, et al. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers [J]. EBioMedicine, 2021, 66: 103329.