

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.020

粪便钙卫蛋白在克罗恩病活动度判断中的诊断效能*

陈金敏¹, 郑浩轩^{2☆}, 徐智民², 刘涛², 邓飞鸿², 王道蓉^{1△}

(1. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院消化内科 441000; 2. 南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515)

[摘要] **目的** 研究粪便钙卫蛋白(FC)在结肠或回结肠型克罗恩病(CD)及 CD 术后患者内镜下活动度判断中的诊断效能。**方法** 选取已确诊结肠或回结肠型 CD 患者 56 例、CD 术后患者 25 例及肠易激综合征(IBS)患者 25 例。均于结肠镜检查前 1~3 d 内留取粪便,采用 ELISA 方法测定 FC 的水平。结肠或回结肠型 CD 及 CD 术后患者内镜活动度评估分别采用简单克罗恩病内镜评分(SES-CD)和 Rutgeerts' 评分。**结果** 在结肠或回结肠型 CD 患者中,活动期 FC 水平明显高于缓解期和 IBS 组($P<0.01$),FC 水平与 SES-CD 评分呈正相关($r=0.802, P<0.01$),FC 在临界值 250 $\mu\text{g/g}$ 时预测内镜活动度的灵敏度和特异度分别为 97.1%和 71.4%。在 CD 术后患者中,活动期及缓解期 FC 水平均明显高于 IBS 组($P<0.01$),但活动期 FC 水平与缓解期相比差异无统计学意义($P>0.05$),FC 在临界值 250 $\mu\text{g/g}$ 时预测内镜疾病复发的灵敏度和特异度分别为 50.0%和 66.7%。**结论** FC 能准确地反映结肠或回结肠型 CD 患者内镜疾病的活动度,但 FC 不能区别 CD 术后患者疾病的缓解期和活动期。

[关键词] 钙卫蛋白; Crohn 病; 内窥镜检查
[中图分类号] R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0209-03

Diagnostic efficacy of fecal calprotectin on assessing crohn's disease activity
Chen Jinmin¹, Zheng Haoxuan^{2☆}, Xu Zhimin², Liu Tao², Deng Feihong², Wang Daorong^{1△}
(1. Department of Gastroenterology, Xiangyong Centrel Hospital, Habei University of arts and Science, Xiangyong, Hubei 441000, China; 2. Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic efficacy of fecal calprotectin(FC) on assessing endoscopic disease activity in colonic or ileo-colonic Crohn disease (CD) and CD-related surgery patients. **Methods** Totally 56 colonic or ileo-colonic CD patients, 25 CD-related surgery patients and 25 irritable bowel syndrome (IBS) patients with previously confirmed diagnosis of CD and IBS were enrolled into this study. Fecal samples were collected from 1 to 3 day before bowel preparation and FC was measured by ELISA. Endoscopic activity was determined for colonic or ileo-colonic CD with Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) and CD-related surgery patients with the Rutgeerts' score. **Results** Among colonic or ileo-colonic CD patients, the levels of FC in endoscopic active patients had significantly higher than that of endoscopic remission patients and IBS patients($P<0.01$), there was significant correlation between levels of FC and the SES-CD ($r=0.802, P<0.01$). FC threshold of 250 $\mu\text{g/g}$ was tested to indicated active endoscopic disease with 97.1% sensitivity and 71.4% specificity. Among CD-related surgery patients, FC level in IBS patients were significantly lower than that of endoscopic remission patients and endoscopic active patients, but the FC in endoscopic remission patients and endoscopic active patients had no statistic difference($P>0.05$), FC cutoff level of 250 $\mu\text{g/g}$ gave a sensitivity and specificity of 50.0%, 66.7%, respectively. **Conclusion** FC is a surrogate marker for the evaluation of colonic or ileo-colonic CD endoscopic disease activity. The FC, however, can not distinct remission period and active period after CD surgery.

[Key words] calprotectin; Crohn disease; endoscopy

克罗恩病(Crohn disease, CD)是病因尚不明确的消化道慢性炎症疾病^[1]。广州和武汉的大样本前瞻性流行病学调查显示,克罗恩病在中国发病率越来越高,涉及地域越来越广^[2-3]。CD 是一种慢性复发性疾病,及时明确疾病活动度对临床医生指导治疗及判断预后至关重要。目前认为内镜是评价 CD 活动度的金标准,但内镜检查是一项侵入性检查,耗时长、费用高,对患者是一种痛苦的体验^[4]。此外,CD 反复发作的病情特点使患者接受内镜检查的次数较其他疾病接受内镜检查的次数大大增加,患者对肠镜复查依从性差,影响疾病预后。因此亟需一个非侵入性、可靠、方便、经济的分子标志物来动态监测 CD 的活动度。粪便钙卫蛋白(FC)水平与从肠壁迁移至黏膜的中性粒细胞成正比,检测 FC 的水平能有效反映肠道炎症水平^[5]。本研究拟探讨 FC 与 CD 内镜活动度的关系,现报道如下。

1 资料与方法
1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月至 2015 年 1 月在南方医院消化内镜中心行电子结肠镜检查的已确诊结肠或回结肠型 CD 患者 56 例(男 32 例,女 24 例,年龄 18~62 岁,中位年龄 25 岁)、CD 术后患者 25 例(男 12 例,女 13 例,年龄 19~49 岁,中位年龄 35 岁)和肠易激综合征(IBS)患者 25 例(男 9 例,女 16 例,年龄 18~45 岁,中位年龄 33 岁)为研究对象。CD 的诊断标准依据炎症性肠病广州共识,IBS 的诊断符合罗马Ⅲ诊断标准。排除标准:怀疑合并肠结核、白塞氏病、感染性肠炎、大肠肿瘤或合并其他系统严重病变的患者;常规结肠镜未达到回肠末端或手术吻合口;小肠型 CD;最近 1 个月服用过非类固醇抗炎药(NSAID)患者;合并泌尿系感染的患者;有与炎症性肠病(IBD)无关的消化道手术病史的患者;孕妇及儿童(年龄小于 18 岁)。CD 患者临床疾病活动度评分参考克罗恩疾病活动指

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472320)。 作者简介:陈金敏(1988—),硕士,主要从事炎症性肠病生物标志物筛查相关研究。 ☆ 共同第一作者。 △ 通讯作者, E-mail: 415004128@qq.com。

表 1 结肠或回结肠型 CD 患者和 IBS 组内镜下 FC、CDAI、ESR、CRP 水平比较(中位数,四分位间距)

组别	<i>n</i>	FC(μg/g)	CDAI(分)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
IBS 组	25	9.9(0~385.4) ^c			
结肠或回肠型 CD 组					
缓解期	21	125.7(0~658.7) ^{abc}	63.1(32.2~155.0) ^{ab}	0.48(0.1~12.9) ^a	8.0(1.0~57.0) ^a
活动期	35	1 795.8(264.6~2 266.1) ^{ad}	168.5(46.8~364.0) ^a	20.6(0.2~79.8) ^a	30.0(5.0~123.0) ^a
轻度	8	717.8(137.7~1 805.0) ^b	125.4(46.8~157.8) ^b	5.1(0.2~48.1)	22.0(5.0~68.0)
中度	9	1 211.8(660.8~1 805.0) ^c	145.1(75.0~234.9) ^c	15.0(0.6~70.8)	28.0(8.9~95.0)
重度	18	1 805.0(264.6~2 266.1) ^c	201.4(64.7~364.0) ^c	30.6(1.1~79.8)	37.0(5.5~123.0)

^a: $P<0.01$,各指标在活动期及缓解期中比较;^b: $P<0.05$,各指标缓解期和轻度比较;^c: $P<0.05$,各指标中度和重度比较;^d: $P<0.01$,IBS 患者 FC 水平明显低于内镜下活动期 CD 患者;^e: $P<0.01$,IBS 患者 FC 明显低于缓解期 CD 患者。

数(CDAI)评分标准;CDAI≤150 分,临床缓解;CDAI>150 分,临床活动。结肠或回结肠型 CD 根据简单克罗病内镜评分(SES-CD)分为缓解期(0~3 分)、轻度活动(4~11 分)、中度活动(11~19 分)、重度活动(≥20 分)4 级。CD 术后患者根据 Rutgeerts'评分分为 4 个等级:缓解期(i0~i1)、轻度活动(i2)、中度活动(i3)、重度活动(i4)。此研究通过南方医科大学伦理委员会批准(NFEC-2014-065),所有患者知情并同意。

1.2 方法

1.2.1 标本及资料搜集 留取患者肠道准备前 3 d 内的粪便标本,用搅拌棒进行至少 6 个位点的取样,大约 6~10 g,放于大便收集容器中,-80 ℃保存,以备 FC 检测。所有患者在结肠镜检查当日行血常规、红细胞沉降率(ESR)及 C 反应蛋白(CRP)检测。所有 CD 患者结肠镜检查前通过调查问卷计算 CDAI 评分,CD 患者肠镜检查均由 2 位至少 5 年内镜经验的医生(徐智民、刘涛)进行,并进行全程录像,检查结束后内镜医生进行内镜活动度评分。

1.2.2 FC 的定量检测 粪便标本室温解冻后,用取环挑取大约 50~100 mg 的标本,放入 5 mL 离心管中一并称其质量,计算出粪便的净含量,按照质量/容积(mg/mL)=1:50 的比例加入萃取液,充分振荡 30 min 混匀后取 2 mL 匀浆离心 3 000×g,15 min 后取上清液 1 mL 留存备用。严格按照 ELISA 试剂盒(瑞士 Bühlmann 公司)说明书步骤进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行统计学分析。使用正态 QQ 图对数据进行正态分布检验。正态分布的计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析;非正态分布的计量资料,计算中位数、四分位间距及全距,采用 Mann-Whitney 检验。计数资料,采用 χ^2 检验。相关系数(*r*)应用非参数 Spearman 相关分析计算。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结肠或回结肠型 CD 患者 FC、CDAI、CRP 及 ESR 与 SES-CD 评分的关系 结肠或回结肠型 CD 患者缓解期 FC 水

平明显高于 IBS 组($P<0.01$),CD 活动期 FC 水平明显高于缓解期和 IBS 组($P<0.01$)。结肠或回结肠型 CD 活动期 CDAI、CRP 及 ESR 指标均高于 CD 缓解期患者($P<0.01$),见表 1。FC 水平在缓解期及轻度、中度、重度活动不同分级的差异见图 1。FC、CDAI、CRP 及 ESR 均与 SES-CD 显著相关, $r=0.802$ 、 0.734 、 0.658 、 0.557 ($P<0.01$),其中 FC 与 SES-CD 的相关性最好。经受试者工作特征曲线(ROC)分析,各指标预测内镜下活动度的灵敏度和特异度见表 2。FC 在 250 μg/g 临界值预测 CD 内镜下活动度的灵敏度和特异度是 97.1%和 71.4%。

2.2 CD 术后患者 FC、CDAI、CRP 及 ESR 与 Rutgeerts'评分关系 对 25 例 CD 术后患者,从手术到纳入队列的中位时间是 432(四位间距,266~755)d。CD 术后缓解期 FC 水平明显高于 IBS 组($P<0.01$),CD 术后内镜活动期与缓解期相比,FC 水平差异无统计学意义[142.97(四位间距,62.86~417.75) μg/g vs. 229.27(四位间距,75.85~726.65) μg/g; $P=0.52$]。CDAI、ESR 及 CRP 内镜下缓解期及活动期差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。FC 水平在以 Rutgeerts'为评分的不同等级活动度的差异见图 2。ROC 曲线分析,FC、CDAI、ESR 及 CRP 在预测内镜疾病复发的 AUC 值分别为 0.58($P=0.52$)、0.69($P=0.11$)、0.53($P=0.82$)、0.51($P=0.93$),各指标均不能预测内镜疾病复发。各指标判断 CD 术后患者内镜下复发的灵敏度和特异度见表 4。FC 在临界值 250 μg/g 时预测内镜疾病复发的灵敏度和特异度分别为 50.0%和 66.7%。

表 2 FC、CDAI、CRP 及 ESR 预测 CD 内镜活动度的诊断效能(%)

项目	FC	CDAI	CRP	ESR
	>250 μg/g	>150 分	>5 mg/L	>10 mm/h
灵敏度	97.1	60.0	71.4	82.8
特异度	71.4	95.2	90.5	57.1
阳性预测值	85.0	95.5	92.6	76.3
阴性预测值	93.8	58.8	65.5	66.7
准确性	87.5	73.2	78.6	73.2

表 3 CD 术后患者及 IBS 组内镜下 FC、CDAI、ESR、CRP 水平比较(中位数,四分位间距)

组别	<i>n</i>	FC(μg/g)	CDAI(分)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
IBS 组	25	9.9(0~385.4) ^{ab}			
CD 术后患者组					
缓解期	15	142.9(0.02~1 805.0) ^a	81.0(37.8~192.8)	2.1(0.13~134.6)	9.0(1.0~92.0)
活动期	10	229.3(0~1 805.0) ^b	135.6(38.8~327.1)	4.4(0.10~41.20)	17.0(2.0~41.0)
轻度	3	204.4(0~254.2)	127.0(43.5~150.0)	0.4(0.10~16.4)	10.0(5.0~25.0)
中度	4	145.3(32.7~10.5)	125.7(38.8~198.0)	3.5(0.19~13.9)	4.4(2.0~41.0)
重度	3	701.7(309.6~1805.0)	156.3(121.4~327.1)	7.2(3.7~41.2)	33.0(24.0~40.0)

^a: $P<0.01$,IBS 患者 FC 水平明显低于缓解期 CD 患者;^b: $P<0.001$,IBS 患者 FC 水平明显低于内镜下活动期 CD 患者。

表 4 FC、CDAI、CRP 及 ESR 预测 CD 术后内镜疾病复发的诊断效能(%)

项目	FC >250 μg/g	CDAI >150 分	CRP >5 mg/L	ESR >10 mm/h
敏感度	50.0	40.0	50.0	60.0
特异度	66.7	73.3	73.3	53.3
阳性预测值	50.0	50.0	55.6	46.2
阴性预测值	66.7	64.7	68.8	66.7
准确性	60.0	60.0	64.0	56.0

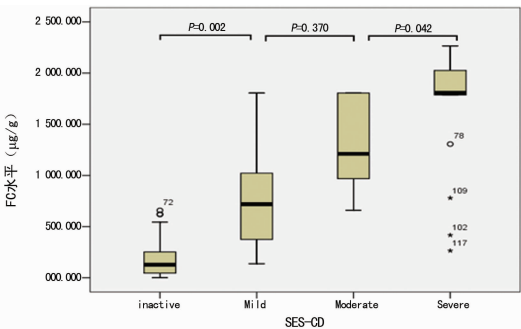


图 1 缓解期及轻度、中度、重度活动不同分级的 FC 水平

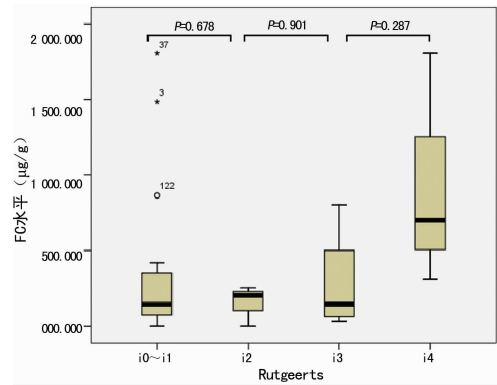


图 2 以 Rutgeerts' 为评分不同等级的 FC 水平

3 讨 论

FC 是一种相对分子质量为 36×10^3 的钙和锌结合蛋白,存在于中性粒细胞和巨噬细胞的胞质中,占胞浆蛋白的 60.0%,其水平与从肠壁迁移至黏膜的中性粒细胞成正比,能有效的反映肠道炎症水平^[5]。近几年国内外研究已发现 FC 在鉴别 IBS 及 IBD、判断 IBD 疾病活动度及疾病预后方面具有重要诊断价值。国内也有研究显示 FC 在溃疡性结肠炎活动度判断中具有重要价值^[6-7],但关于 FC 在 CD 中的诊断价值的研究有限。CD 肠道病变呈节段性,病情易反复,目前已经证实黏膜愈合与疾病的预后有重要关系。目前常用 SES-CD 评价其黏膜愈合情况,而针对 CD 术后患者,术后复发的活动度评价常采用“手术后的复发 Rutgeerts' 评分”^[8-9]。由于内镜的侵入性和依从性差,在日常临床实践中,大多数临床医生依靠 CDAI、CRP、ESR 等指标来指导治疗,但是这些指标发现肠道炎症病变的灵敏度和特异度都差。

鉴于小肠型 CD 患者在常规结肠镜下无病变,用 SES-CD 评分处于缓解期,但是胶囊或小肠镜下可能有活动性病变,所以本研究剔除了小肠型 CD 患者,更精确地反映 FC 的诊断价值。本研究发现在活动期结肠或回结肠型 CD 中,FC 水平明

显高于缓解期患者和 IBS 组($P<0.01$)。FC、CDAI、CRP、ESR 在结肠型或回结肠型 CD 中,缓解期各指标均明显低于活动期,但是 FC 与 SES-CD 的相关性最高,在 $250 \mu\text{g/g}$ 的临界值下诊断准确性可达 87.5%,诊断效能明显优于常用的 CDAI、CRP、ESR 指标,这与国外报道基本一致^[10-13]。并且由于本研究将小肠型与结肠或回结肠型 CD 分开研究,显示 FC 与 SES-CD 的相关性也较国外研究相关性更高。可见,FC 检测可以方便、准确地判断疾病活动度,有利于医生对疾病进行动态监测。

近年来,随着免疫抑制剂和生物制剂的应用,需要手术干预的 CD 患者逐渐减少。但是据美国一项调查显示 CD 患者术后 10 年的复发率可达 50.0%,因此判别手术后患者内镜活动度对术后患者有重要意义^[14]。国外关于 FC 与 Rutgeerts' 评分相关性的报道有限,并且结论有分歧,国内尚无报道。有研究发现 FC 能区别术后患者的内镜下缓解与复发^[15-16],但是 Scarpa 等^[9]却得到相反的结果。本研究发现 FC 与术后评估疾病活动度的 Rutgeerts' 评分无相关性,并且 CDAI、CRP 及 ESR 在 CD 术后患者内镜下缓解及复发患者中差异也无统计学意义($P>0.05$)。FC 不能用于 CD 术后患者的疾病活动度的监测。这些研究结果的不同可能与不同研究纳入患者手术时间间隔及肠道切除范围不同有关系,需要大样本的研究进一步证实 FC 在术后患者活动度判定的诊断效能。

总之,FC 与其他指标如 CDAI、CRP、ESR 相比,在结肠或回结肠型 CD 患者疾病活动度判定中具有重要诊断价值,但是在 CD 术后患者中 FC 的诊断价值有待进一步证实。随着越来越多的研究者和临床医生发现 FC 的价值,下一步就是用 FC 来指导临床治疗,需要更多的高质量临床研究进一步证实 FC 指导临床治疗的可行性。

参考文献

[1] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Nature, 2007, 448(7152): 427-434.

[2] Zhao J, Ng SC, Lei Y, et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China; the emergence of "western" disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(9): 1839-1845.

[3] Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong province, China; a prospective population-based study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(7): 1148-1153.

[4] Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, et al. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring[J]. Gut, 2013, 62(12): 1806-1816.

[5] Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal calprotectin; a marker of inflammation throughout the intestinal tract[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(8): 841-845.

[6] 刘文斌, 吕愈敏, 杨雪玲, 等. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎活动性判断价值的研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7): 394-397.

[7] 白青山, 韩明子, 金世柱. 粪便钙卫蛋白在溃疡性结肠炎诊断中的作用价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(7): 676-678.

(下转第 215 页)

参考文献

- [1] 王亦聰. 骨与关节损伤[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2007:757-759.
- [2] Okike K, Lee OC, Mekanji H, et al. Factors associated with the decision for operative versus non-operative treatment of displaced proximal humerus fractures in the elderly[J]. *Injury*, 2013, 44(4):448-455.
- [3] Neuhaus V, Bot AG, Swellengrebel CH, et al. Treatment choice affects inpatient adverse events and mortality in older aged inpatients with an isolated fracture of the proximal humerus[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 23(6):800-806.
- [4] Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1970, 52(6):1077-1089.
- [5] Hauschild O, Konrad G, Audige L, et al. Operative versus non-operative treatment for two-part surgical neck fractures of the proximal humerus[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(10):1385-1393.
- [6] 苗华, 周建生. 骨科手术入路解剖学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995:3-30.
- [7] Gerber C, Schneeberger AG, Vinh TS. The arterial vascularization of the humeral head. An anatomical study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1990, 72(10):1486-1494.
- [8] 孙培锋, 宋展昭, 夏国峰, 等. 肱骨近端锁定钢板治疗肱骨外科颈骨折不愈合的临床分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2011, 26(5):474-475.
- [9] Min W, Davidovitch RI, Tejwani NC. Three-and four-part proximal humerus fractures: evolution to operative care[J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2012, 70(1):25-34.
- [10] 钟竟林, 张义福, 杨业林, 等. 肱骨近端 NeerⅢ、Ⅳ型骨折术后肱骨头缺血坏死的临床分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2012, 27(3):255-256.
- [11] Acklin YP, Sommer C. Plate fixation of proximal humerus fractures using the minimally invasive anterolateral delta split approach[J]. *Oper Orthop Traumatol*, 2012, 24(1):61-73.
- [12] 刘学敏, 侯燕红, 王俊生, 等. 腋神经和桡神经与肱骨的关系及其临床意义[J]. *解剖学研究*, 2003, 3(3):204-205.
- [13] 金宇, 管力, 徐从, 等. 腋神经分支方式的解剖学观察及其临床意义[J]. *北京医学*, 2008, 30(1):51-52.
- [14] 许文胜, 周君琳, 刘清和, 等. 经肩峰外侧小切口治疗肱骨近端骨折的相关解剖学研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(6):648-650.
- [15] Bachir G, Amer S, Tony E, et al. Open reduction with internal fixation of proximal humeral fractures with plates: results of 20 operated patients[J]. *BJMM*, 2014, 4(14):2750-2756.
- [16] 张中发, 刘刚, 刘金星, 等. 经皮微创内固定与切开复位内固定治疗肱骨近端骨折的临床疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2014, 29(3):246-248.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-16)

(上接第 211 页)

- [8] Daperno M, D'haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(4):505-512.
- [9] Scarpa M, D'incà R, Basso D, et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(6):861-869.
- [10] Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(1):40-46.
- [11] Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(10):1221-1229.
- [12] Schoepfer AM, 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.
- [13] Af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen UA, et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5):528-537.
- [14] Vester-Andersen MK, Prossberg MV, Jess T, et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(5):705-714.
- [15] Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu GA, et al. Low-Dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(7):591-599.
- [16] Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1(5):368-374.

(收稿日期:2015-07-01 修回日期:2015-08-22)