

炎症性肠病专题（二）导读

炎症性肠病是少见病，近 20 多年来有明显增多的趋势，而专科医生对它的认识明显滞后。为提升专科医生对该病的认识，提高其对该病的诊治水平，本刊特设炎症性肠病专题栏目，诚邀从事炎症性肠病临床的专家撰稿，祈盼对大家有所助益。

武汉大学中南医院二级教授、一级主任医师 邓长生

· 炎症性肠病专题 ·

克罗恩病早期诊疗的研究进展

陈良¹，许春进²，刘占举¹



1. 同济大学附属第十人民医院消化内科（上海 200072）
2. 商丘市第一人民医院消化内科（河南商丘 476100）

【摘要】 克罗恩病（Crohn's disease, CD）早期由于症状不典型、缺乏特异性，早期诊断困难。提高对早期 CD 的辨识有助于早期确诊并及时治疗，从而提高 CD 患者的预后，减少致残率以及疾病负担。本文对 CD 早期诊断性生物标志物和靶向生物治疗的研究进展作一综述。

【关键词】 克罗恩病；生物制剂；生物标志物；靶向生物治疗

Advances in early diagnosis and treatment of Crohn's disease

Liang CHEN¹, Chun-Jin XU², Zhan-Ju LIU¹

1. Department of Gastroenterology, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China
2. Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, Henan Province, China

Corresponding author: Zhan-Ju LIU, Email: Liuzhanju88@126.com

【Abstract】 The early symptoms of Crohn's disease (CD) are atypical and lacking in specificity so rendering early diagnosis of CD challenging. Therefore, improving the identification of early CD is conducive to early diagnosis and timely treatment, thus improving the prognosis of patients with CD and reducing the disability rate and associated disease burden. This paper reviews the research progress in developing early diagnostic biomarkers and targeted biotherapy for CD.

【Keywords】 Crohn's disease; Biological agent; Biomaker; Targeted biotherapy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202206041

基金项目：国家自然科学基金项目（81900491）；上海市第十人民医院“攀登人才计划”（2021SYPDR027）

通信作者：刘占举，博士，主任医师，博士研究生导师，Email: Liuzhanju88@126.com

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是发生在胃肠道原因不明的慢性非特异性疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 已成为我国常见的一种消化系统疾病, 近年来就诊人数呈逐年上升趋势。由于该病病因和发病机制尚未完全阐明, 因此治疗缺乏特异性, 传统治疗药物如 5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂只能暂时控制和缓解症状, 长期应用不良反应多, 停药后易复发^[1-4]。生物制剂的问世为 IBD 的治疗提供了新的手段, 如抗肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 单克隆抗体能够控制 IBD 症状, 提高患者生活质量, 改善 IBD 的自然病程, 但仍有 1/3 的 IBD 患者对抗 TNF- α 治疗无应答, 另有约 1/3 的 IBD 患者在抗 TNF- α 维持治疗中失应答, 临床上约 40%~55% 的 CD 患者最终需手术治疗^[5-6]。近年来, 多项研究指出早发现并及时干预在减缓或阻断 CD 的疾病进展方面起着重要作用, 可有效减少手术率、致残率, 对减轻患者以及社会负担有重要意义^[7-8]。因此, 如何早期诊断并及时干预成为治疗 CD 的关键。本文将对 CD 的早期诊断性生物标志物和靶向生物治疗的研究进展进行介绍。

1 克罗恩病的早期诊断性生物标志物

内镜和病理检查仍然是目前 CD 诊断和监测的金标准。生物标志物是一种非侵入的快速检测方法, 可用于检出早期病例、判断疾病活动和预后, 易被患者接受。目前, 尚需研发具有足够敏感度和特异性的非侵入性措施协助诊断 CD, 尤其是早期患者。传统的生物标志物如 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率、白蛋白、血常规等特异性较低, 且这些生物标志物在 CD 和 UC 患者之间的敏感性不同, 与治疗后疾病的活动度和黏膜愈合率相关性较差。因此, 需要开发新的生物标志物, 以更好地预测治疗后早期应答, 从而为患者提供更及时有效的治疗。

1.1 粪钙卫蛋白

粪钙卫蛋白 (fecal calprotectin, FC) 作为 IBD 经典的生物标志物, 其作用已被众多研究证实。前期研究表明, FC 浓度可预测 CD 患者使用阿达木单克隆抗体 (adalimumab, ADA) 治疗失败以及是否需要转换治疗, 且 FC 对 IBD 活动性

的预测价值优于 CRP^[9]。接受抗 TNF- α 治疗的 IBD 患者中, FC 水平与内镜下评分高度相关^[10-11]。FC 水平在生物制剂以及其他药物治疗后降低可能预示着 IBD 患者疾病缓解和黏膜愈合^[10]。进一步研究表明, 在接受抗 TNF- α 治疗的 IBD 患者中, 治疗前基线 FC 水平越高, 治疗后无应答率越高, 临床缓解率或黏膜愈合率越低^[12-14]。

1.2 抗结核诺卡氏菌多肽抗体

结核分枝杆菌和诺卡氏菌通过入侵并感染宿主维持生存, 而主要加速转运蛋白家族 (main accelerated transporter family, MFS) 是参与细菌感染人类的最大次级活性转运蛋白群之一^[15-17]。通过对禽分枝杆菌副结核亚种 (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, MAP) 以及诺卡氏菌的氨基酸序列分析显示, MAP 与诺卡氏菌具有同源性, 并且在 MAP 的 MFS 中以及诺卡氏菌的侵袭蛋白中检测出相同的氨基酸序列。这种多肽复合物被命名为抗结核诺卡氏菌多肽抗体 (anti-paratuberculosis-nocardia polypeptide anti body, anti-pTNP)。本研究团队前期对中国 9 个 IBD 医疗中心 CD 患者外周血血清的研究结果显示, CD 患者血清中 anti-pTNP 水平高于 UC 患者和健康对照组, 回肠 CD 患者 anti-pTNP 抗体阳性率显著高于回结肠和结肠型 CD 患者, 伴有肛周病变的患者 anti-pTNP IgG 水平显著高于非肛周病变 CD 患者^[18]。值得注意的是, anti-pTNP 和肛周疾病是 CD 患者炎症活动期的重要预测因素。anti-pTNP 预测活动期 CD 患者的 ROC 曲线下面积为 0.918 (95%CI: 0.886~0.949)^[18]。上述研究表明 anti-pTNP 可作为诊断 CD 的一种新的生物学标志物, 特别是对于回肠末端病变、伴有狭窄和肛周疾病的 CD 患者。此外, 包含 anti-pTNP 的预测模型显示其可用于评估 CD 患者的疾病严重程度。

1.3 TNF- α

抗 TNF- α 治疗可通过降低 TNF- α 的水平减轻 IBD 患者肠道炎症, 因此肠黏膜 TNF- α 的转录水平可用于评估抗 TNF 的疗效。近期研究指出, UC 肠黏膜 TNF- α 的转录水平与抗 TNF- α 治疗之间具有显著相关性; 肠黏膜 TNF- α 转录水平与 UC 患者粪便 FC、UC 疾病活动指数评分以及 Mayo 内镜评分等临床参数具有良好的相关性^[19]。进一步研究表明, 英夫利西单抗 (infliximab,

IFX) 治疗应答 IBD 患者肠黏膜 TNF- α 转录水平显著降低, 肠黏膜 TNF- α 转录水平与疾病缓解和黏膜愈合率密切相关^[20-21]。此外, 黏膜组织 TNF- α 转录水平正常化预示 IBD 患者停用 IFX 治疗后的长期临床缓解^[22]。

1.4 IL-17A

Th17 细胞分泌的白细胞介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 已被多项研究证实在评估 IBD 患者抗 TNF 单抗疗效中具有重要作用。既往研究表明 UC 患者肠黏膜组织内 IL-17A 转录水平越高, 接收 IFX 治疗的疾病缓解率越高^[23]。在 CD 患者中肠黏膜 IL-17A 转录水平降低与 ADA 治疗后内镜下完全缓解密切相关^[21]。此外, IL-17A 水平正常可能预示 CD 患者长期临床缓解^[22]。

1.5 IL-7R

有研究报道, 在免疫抑制剂、糖皮质激素以及抗 TNF- α 治疗或抗 $\alpha 4\beta 7$ 单抗治疗无应答的 CD 与 UC 患者肠黏膜组织中, IL-7 受体 (IL-7R) 水平明显升高, 特别是在抗 TNF- α 治疗无应答的 IBD 患者中尤为显著。在人源化的小鼠模型中发现, 阻断 IL-7R 信号可减少 T 细胞的归巢并减轻实验性结肠炎症, 还可抑制 UC 患者效应性 T 细胞的体外增殖^[24]。因此, 在 IBD 的临床治疗中, IL-7R 有望成为潜在的治疗靶点以及预测治疗效果的生物标志物。

1.6 肿瘤抑制素 M 及其受体

肿瘤抑制素 M (Oncostatin M, OSM) 属于 IL-6 超家族, 主要由免疫细胞和基质细胞产生。最近研究指出 OSM 及 OSM 受体 (OSMR) 在 IBD 患者炎症肠黏膜组织中高表达并与疾病炎症程度呈正相关, 在抗 TNF- α 治疗失败的患者中尤为明显, 在戈利木单抗治疗的临床试验中也进一步证实了这一点^[25-26]。此外, TNF 能够促进人基质细胞中 OSM 相关的促炎趋化因子 CXCL9 和 CCL2 的表达, 表明 OSM 与肠基质细胞的结合触发了与其他信号的促炎协同作用^[27]。因此, OSM 可作为 IBD 患者抗 TNF- α 治疗疗效评价的生物标志物。

1.7 miRNAs

微小核糖核酸 (MicroRNAs, miRNAs) 是一类长度约为 20~24 个核苷酸的非编码 RNA。多项研究指出, miRNAs 在 IBD 的发生发展中起着重要作用。本团队研究证实, 活动期 IBD 患者肠上皮细胞中表达 miRNA-301A 水平明显升高,

且 miRNA-301A 可通过降低靶基因 *BTG1* 在肠上皮细胞表达, 进一步影响肠黏膜屏障, 从而促进小鼠肠道炎症发生及肿瘤形成^[28]。另一项研究指出, 活动期 CD 患者肠黏膜组织和血清中的 miRNA-31、miRNA-200 的表达水平均高于健康人群^[29]。本团队还发现 miRNA-31A 与肠黏膜屏障功能损伤、内镜下严重程度存在明显关联, 并发现 miRNA-10A、miRNA-125A 等均可能与 IBD 发病相关^[30-32]。因此, miRNAs 有望成为预测以及治疗 IBD 的一个全新生物标志物。

1.8 蛋白质组学

由于 IBD 病因复杂、临床表现不典型, 因此该病的诊断需基于临床表现、内镜、组织学和影像学检查结果综合判断, 做出排他性诊断, 而目前尚无诊断的金标准。蛋白质组学的出现, 使 IBD 的研究有了进一步的发展^[33]。Meuwis 等报道了 4 种血清蛋白 (血小板聚集因子 4、结合珠蛋白 a2、纤维蛋白肽 A 和髓样相关蛋白 8) 与急性期炎症密切相关, 且是高灵敏性和特异性的 IBD 诊断生物标志物^[34]。Zhang 等报道血清蛋白质组学分析在鉴别 IBD 与肠结核方面具有重要价值^[35]。Starr 等研究提示, 一组由 5 种蛋白质组成的生物标志物在鉴别儿童 IBD 方面具有重要价值, 进一步研究表明一组由 12 种蛋白质组成的生物标志物可有效区分 CD 和 UC^[36]。此外, Drobin 等研究已确定了 13 种血清蛋白与 IBD 患者的细胞信号转导、免疫代谢调节和免疫细胞激活相关^[37]。

在蛋白质组学中, 炎症相关蛋白质组谱的变化在预测 IBD 治疗的应答与预后方面也具有重要的价值。Medina 等研究发现, 在 54 例 CD 患者中, 乙酰化调节的 17 种蛋白对抗 TNF- α 治疗的应答具有预测价值, 研究同时提出 4 种蛋白是抗 TNF 治疗无应答的潜在生物标志物^[38]。D'Haens 等根据 13 种蛋白质 (ANG1、ANG2、CRP、SAA1、IL-7、EMMPRIN、MMP1、MMP2、MMP3、MMP9、TGFA、CEACAM1 和 VCAM1) 的血清水平, 并结合内镜下表现提出一种名为 EHI 的指数用以预测 CD 患者的疾病缓解情况, 验证结果进一步表明, 该指数可准确预测 CD 患者的病情缓解情况, 与 FC 对疾病的预测价值相比差异不大^[39]。Pierre 等对接受 IFX 治疗的 CD 患者进行长期随访发现, 通过分析患者血清的蛋白组学变化可预测 CD 患者的短期以及中长期预后, 这可能有助于临床医生

根据蛋白组学评估抗 TNF- α 治疗的应答情况及预后^[40]。

1.9 肠道菌群

随着肠道微生物生态学的发展及研究的深入, 多项研究认为肠道菌群参与了 IBD 的发生、发展过程。肠道菌群也是近年来 IBD 研究的热点, 其可通过多种途径诱发和影响肠道炎症反应。因此, 对肠道菌群与 IBD 关系的研究有望为 IBD 治疗和疾病预测带来新突破。

Magnusson 等研究报道, 在接受抗 TNF- α 治疗的 IBD 患者中, 临床应答和无应答患者的肠道菌群分布明显不同, 与无应答组相比, 临床应答组在基线时有较低的生态失调指数和较高的普拉梭菌丰度; 研究进一步指出, 在接受 IFX 或 ADA 诱导治疗期间, 应答组中的普拉梭菌丰度较基线期增加^[41]。本团队研究发现, 经 IFX 治疗后 CD 患儿肠道合成胆盐水解酶的细菌增多, 这可能与 IFX 治疗后结合/非结合胆汁酸水平降低及其比率升高有关; 此外, IFX 治疗的持续应答与高丰度的甲基杆菌属、鞘氨醇单胞菌属、链球菌属和部分代谢产物(包括 L-天冬氨酸、亚油酸和 L-乳酸)的水平升高相关; 该研究表明, 部分肠道细菌丰度和代谢产物水平可能用于预测儿童 CD 患者的 IFX 应答情况, 通过菌群测序可指导儿童 CD 患者如何选择生物制剂治疗^[42]。Aden 等研究表明, 通过对粪便样本的代谢组学分析显示, 代谢物交换与接受抗 TNF- α 治疗的 IBD 患者临床缓解显著相关^[43]。一项针对抗 TNF- α 治疗的 Meta 分析指出, IBD 患者的粪便或结肠活检标本微生物群中大肠杆菌和肠球菌的丰度降低, 而短链脂肪酸产生菌的丰度增加^[44]。这些研究进一步揭示, 抗 TNF- α 治疗可以显著影响 IBD 患者的肠道微生物组成和肠道炎症, 根据基线时菌群组成以及治疗后细菌代谢产物的变化, 可区分抗 TNF- α 治疗应答者与无应答者, 并预测 IBD 患者接受抗 TNF- α 治疗的效果。

2 早期克罗恩病的生物制剂治疗

生物制剂在 IBD 诱导和维持缓解、促进肠黏膜愈合、改善患者生活质量等方面效果显著。与传统的“升阶梯”治疗模式相比, 目前越来越多的研究强调在 CD 早期阶段尽早使用生物制剂可改善 CD 患者的症状和预后。

2.1 抗 TNF- α 单克隆抗体

Top-Down 研究是最早评估早期 CD 患者应用生物制剂的研究^[45]。该研究持续 2 年共纳入了 18 个中心, 旨在评估早期联合免疫抑制剂(IFX 和硫唑嘌呤)与传统治疗(糖皮质激素或硫唑嘌呤)对早期 CD 患者的疗效。结果显示, 早期联合治疗组第 26 周无激素状态下临床缓解率显著高于传统治疗组(60.0% vs. 35.9%, $P=0.006$), 第 52 周时联合治疗组与传统治疗组无激素状态下临床缓解率无差异(61.5% vs. 42.2%, $P=0.278$); 此外, 在长期随访中(104 周), 联合治疗组 73.2% 的患者在肠镜检查中未发现溃疡, 传统治疗组为 30.4% ($P=0.003$)^[45]。

Colombel 等通过对 SONIC 研究的事后分析, 对未使用过免疫抑制剂以及生物制剂的早期 CD 患者作了进一步的探讨, 结果显示在早期 CD 患者中, 与 IFX(25%~50%)或硫唑嘌呤(10%~30%)单药治疗相比, 联合治疗获得完全缓解的人群比例更高(63%~76.5%); 随访 18 个月, 接受联合治疗的早期 CD 患者中, 80% 以上达到完全缓解, 60% 以上达到完全缓解及内镜下黏膜愈合, 因此, SONIC 研究表明早期生物制剂联合免疫抑制剂治疗可使患者提早获益并且维持中长期无激素缓解^[46]。在关于 ADA 的 CHARM 研究的事后分析中, 将纳入 CHARM 研究的人群根据病程长短分为 3 个亚组(< 2 年、2~5 年、 ≥ 5 年), 研究同样发现, 病程越短(< 2 年), 患者治疗的临床应答率越高^[47-48]。针对 ADA 的安全性以及有效性的 EXTED 研究进一步指出, 早期 CD 患者 ADA 治疗更有可能达到内镜下深度缓解^[46, 49]。

一些回顾性与观察性研究也进一步证实了早期使用抗 TNF- α 的治疗可使 CD 患者获益。Mandel 等研究表明, 早期 CD 患者(诊断后 3 年内)使用抗 TNF- α 治疗可显著减少住院率($P=0.016$)^[50]。一项来自瑞士的队列研究指出, 在 CD 确诊后 2 年内使用抗 TNF- α 药物干预可降低肠腔狭窄的风险($P=0.018$)^[51]。此外, Ma 等的回顾性研究表明, CD 患者早期(确诊后 2 年内)使用抗 TNF- α 治疗可有效降低长期肠道手术率, 该研究共纳入 190 例 CD 患者, 长期使用抗 TNF- α 治疗并规律随访, 中位随访时间为 154.4 周, 延迟使用抗 TNF- α 治疗的 CD 患者手术率(30.7%)是早期干预患者(5.7%)的 5 倍($P < 0.001$)^[52]。

2.2 抗整合素单克隆抗体

目前用于治疗 CD 的抗整合素单克隆抗体的代表性药物主要有维得利珠单抗 (Vedolizumab, VDZ) 和那他珠单抗, 但那他珠单抗相关的进行性多灶性白质脑病限制了其临床应用^[53]。在针对 VDZ 的 GEMINI 2^[54] 和 GEMINI 3^[55] 的临床试验中, 未使用过抗 TNF 药物的 CD 患者临床缓解率及临床应答率更高, 间接说明了病程与临床疗效的相关性, 但该问题在研究中未作进一步探讨^[56]。在一项真实世界研究中, VDZ 治疗后 6 个月, 早期 CD 患者 (病程 < 2 年) 无激素缓解与内镜下黏膜愈合率更高^[57]。目前关于 VDZ 与早期 CD 治疗的临床研究相对较少, 需要更多的研究进一步探讨。

2.3 抗白介素 12/23 单克隆抗体

乌司奴单抗 (Ustekinumab, UST) 是一种全人源 IgG1k 单克隆抗体, 可结合 IL-12/23 的 p40 亚单位, 目前已批准用于 CD 的诱导以及维持缓解治疗^[58]。目前 UST 主要作为抗 TNF- α 治疗失败后的二线用药, 因此其在早期 CD 的应用缺乏相关的临床研究报道。在 UNITI-2 临床试验中未接受抗 TNF 治疗的 CD 患者其临床缓解率明显优于 UNITI-1 试验中曾接受过抗 TNF 治疗的 CD 患者, 通过分析两组患者的基线特征发现, UNITI-2 中患者的平均病程为 (8.7 \pm 8.4) 年, 而 UNITI-1 中的平均病程为 (12.7 \pm 9.2) 年, 虽然这些病人的病程已不再属于早期 CD 的范畴, 但也间接说明了病程越短, 接受 UST 治疗病人的临床缓解率越高^[58]。

3 结语

近年来, 越来越多的基础和临床研究都聚焦 CD 的早期诊疗, 新的诊断标志物及药物也在不断开发问世, 但在 CD 早期诊疗方面仍然存在不足。首先, 需要发现高灵敏度的 CD 早期诊断生物标志物, 进一步探索不同组合标志物之间联合检测的精准性, 从而确定高效、无创、廉价的 CD 早期筛查方式; 其次, 目前尚缺乏亚洲人群的易感基因分析及流行病学报道, 需要更多的基础和临床研究, 以提高我国 CD 患者的早期筛检率, 做到及时干预, 以预防长期并发症; 最后, 在 CD 的早期治疗方面, 需要普及 CD 相关知识, 提高医护人员诊疗水平, 减少 CD 的致残率, 减轻患者的疾病以及经济负担。

参考文献

- 1 Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 56–66. DOI: [10.1038/s41575-020-00360-x](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x).
- 2 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769–2778. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- 3 Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(4): 307–316. DOI: [10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2).
- 4 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. [Inflammatory Bowel Disease Group, Digestive Disease Branch, Chinese Medical Association. Consensus opinion on the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (2018, Beijing) [J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2018, 38(5): 292–311.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002).
- 5 Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study[J]. *Gut*, 2020, 69(2): 274–282. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-318440](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318440).
- 6 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BC, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2462–2476. DOI: [10.1056/NEJMoa050516](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516).
- 7 Atreya R, Neurath MF, Siegmund B. Personalizing treatment in IBD: hype or reality in 2020? can we predict response to anti-TNF?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 517. DOI: [10.3389/fmed.2020.00517](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00517).
- 8 Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, et al. Early intervention with vedolizumab on longer term surgery rates in Crohn's disease: post hoc analysis of the GEMINI phase 3 and long-term safety programs[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 15(2): 195–202. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjaa153](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa153).
- 9 Colombel JF, 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7).
- 10 Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF- α therapy for Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(10): 1392–1398. DOI: [10.1002/ibd.20490](https://doi.org/10.1002/ibd.20490).
- 11 Kristensen V, Røseth A, Ahmad T, et al. Fecal calprotectin: a reliable predictor of mucosal healing after treatment for active ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 2098293. DOI: [10.1155/2017/2098293](https://doi.org/10.1155/2017/2098293).
- 12 Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, et al. Fecal calprotectin pretreatment and induction infliximab levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy in Crohn's disease[J]. *Dig Dis*, 2019, 37(2): 108–115. DOI: [10.1159/000492626](https://doi.org/10.1159/000492626).
- 13 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. DOI: [10.14309/ctg.0000000000000174](https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000174).
- 14 Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(33): 3681–3694. DOI: [10.3748/wjg.v24.i33.3681](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681).
- 15 Hemati Z, Derakhshandeh A, Haghkhah M, et al. Mammalian cell entry operons; novel and major subset candidates for diagnostics with special reference to mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection[J]. *Vet Q*, 2019, 39(1): 65–75. DOI: [10.1080/01652176.2019.1641764](https://doi.org/10.1080/01652176.2019.1641764).
- 16 Fujioka Y, Nishide S, Ose T, et al. A sialylated voltage-dependent Ca^{2+} channel binds hemagglutinin and mediates influenza a virus entry into mammalian cells[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 809–818.e5. DOI: [10.1016/j.chom.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.04.015).
- 17 Yan N. Structural biology of the major facilitator superfamily transporters[J]. *Annu Rev Biophys*, 2015, 44: 257–283. DOI: [10.1146/annurev-biophys-060414-033901](https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-060414-033901).
- 18 Gao H, He Q, Xu C, et al. The Development and Validation of Anti-paratuberculosis-nocardia Polypeptide Antibody [Anti-pTNP] for the Diagnosis of Crohn's Disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(7): 1110–1123. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjac008](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac008).
- 19 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. DOI: [10.1186/s12876-020-01447-0](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01447-0).
- 20 Olsen T, Cui G, Goll R, et al. Infliximab therapy decreases the levels of TNF- α and IFN- γ mRNA in colonic mucosa of ulcerative colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(6): 727–735. DOI: [10.1080/00365520902803507](https://doi.org/10.1080/00365520902803507).
- 21 Rismo R, Olsen T, Cui G, et al. Normalization of mucosal cytokine gene expression levels predicts long-term remission after discontinuation of anti-TNF therapy in Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(3): 311–319. DOI: [10.3109/00365521.2012.758773](https://doi.org/10.3109/00365521.2012.758773).
- 22 Olsen T, Rismo R, Gundersen MD, et al. Normalization of mucosal tumor necrosis factor- α : a new criterion for discontinuing infliximab therapy in ulcerative colitis[J]. *Cytokine*, 2016, 79: 90–95. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.12.021](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.021).
- 23 Rismo R, Olsen T, Cui G, et al. Mucosal cytokine gene expression profiles as biomarkers of response to infliximab in ulcerative colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 538–547. DOI: [10.3109/00365521.2012.667146](https://doi.org/10.3109/00365521.2012.667146).
- 24 Belarif L, Danger R, Kermarrec L, et al. IL-7 receptor influences anti-TNF responsiveness and T cell gut homing in inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1910–1925. DOI: [10.1172/JCI121668](https://doi.org/10.1172/JCI121668).
- 25 Kim WM, Kaser A, Blumberg RS. A role for oncostatin M in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 535–536. DOI: [10.1038/nm.4338](https://doi.org/10.1038/nm.4338).
- 26 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(1): 85–95. DOI: [10.1053/j.gastro.2013.05.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.048).
- 27 Kullberg MC, Rothfuchs AG, Jankovic D, et al. Helicobacter hepaticus-induced colitis in interleukin-10-deficient mice: cytokine requirements for the induction and maintenance of intestinal inflammation[J]. *Infect Immun*,

- 2001, 69(7): 4232–4241. DOI: [10.1128/IAI.69.7.4232-4241.2001](https://doi.org/10.1128/IAI.69.7.4232-4241.2001).
- 28 He C, Yu T, Shi Y, et al. MicroRNA 301A promotes intestinal inflammation and colitis-associated cancer development by inhibiting BTG1[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1434–1448.e15. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.01.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.049).
- 29 Olaru AV, Selaru FM, Mori Y, et al. Dynamic changes in the expression of MicroRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 221–231. DOI: [10.1002/ibd.21359](https://doi.org/10.1002/ibd.21359).
- 30 Wu W, He C, Liu C, et al. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1755–1764. DOI: [10.1136/gutjnl-2014-307980](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307980).
- 31 Ge Y, Sun M, Wu W, et al. MicroRNA-125a suppresses intestinal mucosal inflammation through targeting ETS-1 in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101: 109–120. DOI: [10.1016/j.jaut.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.014).
- 32 Tian Y, Xu J, Li Y, et al. MicroRNA-31 reduces inflammatory signaling and promotes regeneration in colon epithelium, and delivery of mimics in microspheres reduces colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2281–2296.e6. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.02.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.023).
- 33 Brooks J, Watson A, Koresmaros T. Omics approaches to identify potential biomarkers of inflammatory diseases in the focal adhesion complex[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(2): 101–109. DOI: [10.1016/j.gpb.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.12.003).
- 34 Meuwis MA, Fillet M, Geurts P, et al. Biomarker discovery for inflammatory bowel disease, using proteomic serum profiling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9): 1422–1433. DOI: [10.1016/j.bcp.2006.12.019](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.12.019).
- 35 Zhang F, Xu C, Ning L, et al. Exploration of serum proteomic profiling and diagnostic model that differentiate Crohn's disease and intestinal tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167109. DOI: [10.1371/journal.pone.0167109](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167109).
- 36 Starr AE, Deeke SA, Ning Z, et al. Proteomic analysis of ascending colon biopsies from a paediatric inflammatory bowel disease inception cohort identifies protein biomarkers that differentiate Crohn's disease from UC[J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1573–1583. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-310705](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310705).
- 37 Drobin K, Assadi G, Hong MG, et al. Targeted analysis of serum proteins encoded at known inflammatory bowel disease risk loci[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(2): 306–316. DOI: [10.1093/ibd/izy326](https://doi.org/10.1093/ibd/izy326).
- 38 Medina-Medina R, Iglesias-Flores E, Benítez J, et al. Proteomic markers of response to anti-TNF drugs in patients with Crohn's disease[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, 13(S1): S090. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjy222.132](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy222.132).
- 39 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. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.10.034](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.034).
- 40 Pierre N, Baiwir D, Huynh-Thu VA, et al. Discovery of biomarker candidates associated with the risk of short-term and mid/long-term relapse after infliximab withdrawal in Crohn's patients: a proteomics-based study[J]. *Gut*, 2020, [gutjnl-2020-322100](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322100). DOI: [10.1136/gutjnl-2020-322100](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322100).
- 41 Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, et al. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(8): 943–952. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjw051](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw051).
- 42 Wang Y, Gao X, Zhang X, et al. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–18. DOI: [10.1080/19490976.2020.1865708](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1865708).
- 43 Aden K, Rehman A, Waschina S, et al. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1279–1292.e11. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.07.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.025).
- 44 Estevinho MM, Rocha C, Correia L, et al. Features of fecal and colon microbiomes associate with responses to biologic therapies for inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(5): 1054–1069. DOI: [10.1016/j.cgh.2019.08.063](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.063).
- 45 D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in

- patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9613): 660–667. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60304-9).
- 46 Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease – a SONIC post hoc analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(8): 734–746. DOI: [10.1111/apt.13139](https://doi.org/10.1111/apt.13139).
- 47 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 52–65. DOI: [10.1053/j.gastro.2006.11.041](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041).
- 48 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(3): 213–221. DOI: [10.1016/j.crohns.2012.05.015](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.015).
- 49 Rubin DT, Uluscu O, Sederman R. Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: an analysis of health claims data[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(12): 2225–2231. DOI: [10.1002/ibd.22925](https://doi.org/10.1002/ibd.22925).
- 50 Mandel MD, Balint A, Golovics PA, et al. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centres[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(11): 985–990. DOI: [10.1016/j.dld.2014.07.168](https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.07.168).
- 51 Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, et al. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(8): 977–989. DOI: [10.1111/apt.13363](https://doi.org/10.1111/apt.13363).
- 52 Ma C, Beilman CL, Huang VW, et al. Anti-TNF therapy within 2 years of Crohn's disease diagnosis improves patient outcomes: a retrospective cohort study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(4): 870–879. DOI: [10.1097/MIB.0000000000000679](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000679).
- 53 Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(4): 362–368. DOI: [10.1056/NEJMoa051586](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051586).
- 54 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 711–721. DOI: [10.1056/NEJMoa1215739](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739).
- 55 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3): 618–627.e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.05.008](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.008).
- 56 Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1): 97–106. DOI: [10.1097/MIB.0000000000000979](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000979).
- 57 Faleck DM, Winters A, Chablaney S, et al. Shorter disease duration is associated with higher rates of response to vedolizumab in patients with Crohn's disease but not ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(12): 2497–2505.e1. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.12.040](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.040).
- 58 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1946–1960. DOI: [10.1056/NEJMoa1602773](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773).

收稿日期: 2022 年 06 月 20 日 修回日期: 2022 年 07 月 19 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 陈良, 许春进, 刘占举. 克罗恩病早期诊疗的研究进展[J]. 医学新知, 2022, 32(5): 357–364. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202206041](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202206041)
Chen L, Xu CJ, Liu ZJ. Advances in early diagnosis and treatment of Crohn's disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(5): 357–364. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202206041](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202206041)