

血清炎性标志物对溃疡性结肠炎活动度的预测价值

马小梅¹, 李雅丽^{2*}

¹新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院综合内四科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在我国的发病率呈不断上升趋势, 其以反复发作的腹痛、腹泻和黏液脓血便为主要临床表现, 病变主要局限于结直肠黏膜层及黏膜下层。溃疡性结肠炎的致病因素较为复杂, 发病机制尚未完全明确, 炎症因子和细胞变化在其发展过程中起至关重要的作用。目前电子结肠镜检查是评估溃疡性结肠炎疾病活动度的金标准, 该检查属于有创操作, 且易二次损伤肠道黏膜。因此, 临床上通过检测外周血中相关的炎症反应标志物用以评估溃疡性结肠炎疾病活动度, 可方便、快捷地监测溃疡性结肠炎疾病的活动度。

关键词

溃疡性结肠炎, 炎症因子, 细胞变化, 活动度, 炎症反应标志物

Predictive Value of Serum Inflammatory Markers on Activity of Ulcerative Colitis

Xiaomei Ma¹, Yali Li^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The Fourth Comprehensive Internal Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

In recent years, the incidence of ulcerative colitis in China has been on the rise. The main clinical

*通讯作者。

文章引用: 马小梅, 李雅丽. 血清炎性标志物对溃疡性结肠炎活动度的预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4453-4460. DOI: 10.12677/acm.2024.142618

manifestations of ulcerative colitis are recurrent abdominal pain, diarrhea and mucous, pus and blood, and the lesions are mainly confined to the colorectal mucosa and submucosa. The pathogenic factors of ulcerative colitis are complex and the pathogenesis has not been fully defined. Inflammatory factors and cellular changes play a crucial role in its development. At present, electronic colonoscopy is the gold standard for evaluating the disease activity of ulcerative colitis, which is an invasive procedure and prone to secondary damage of intestinal mucosa. Therefore, the activity of ulcerative colitis disease can be easily and quickly monitored by detecting relevant inflammatory response markers in peripheral blood.

Keywords

Ulcerative Colitis, Inflammatory Factors, Cellular Changes, Activity, Inflammatory Response Marker

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

近年来, 亚洲地区炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率呈不断上升趋势, 其年总发病率约为 1.37/10 万人。中国是亚洲地区当中 IBD 发病率最高的国家, 约为 3.44/10 万人, 其中溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的比率为 2.0 [1]。溃疡性结肠炎是一种慢性、非特异性的肠道黏膜炎症性疾病, 其以反复发作的腹痛、腹泻和黏液脓血便为主要临床表现, 发作期与缓解期交替, 并且长期慢性迁延, 常常严重影响患者的日常生活质量[2]。溃疡性结肠炎的致病因素较为复杂, 其发病机制尚未完全明确, 为遗传易感因素、环境影响作用、免疫应答功能紊乱、肠道微生物群失调等多种因素相互作用的结果[3]。其病变主要局限于结肠与直肠的黏膜层及黏膜下层, 炎症因子和细胞变化在溃疡性结肠炎疾病的发生发展过程中起至关重要的作用[4]。免疫调节因素在溃疡性结肠炎发病机制研究中一直是研究中的热点, Popov 等[5]认为, 肠道黏膜上皮细胞功能失调或凋亡后会加重机体炎症反应, 导致肠道黏膜的愈合速度明显降低。

目前电子结肠镜检查及镜下病理活检是评估溃疡性结肠炎疾病活动度的金标准, 该项检查属于有创操作, 其缺点为侵入性强、患者检查的耐受性较差、短期内可重复性差、检查价格较为昂贵, 加之具有出血、穿孔等风险。因此, 临床上通过检测外周血中相关的炎症反应标志物用以评估溃疡性结肠炎疾病活动度, 可方便、快捷地监测溃疡性结肠炎疾病的活动度[6]。常见用于溃疡性结肠炎疾病活动性评估的血清学指标主要包括白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞沉降率(erythrocyte dimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等, 但易受感染因素和自身免疫性疾病的影响[7]。已有研究显示, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)有助于预测 UC 的活动性, 但其灵敏度和特异度较低[8]。系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是由 Hu 等[9]于 2014 年首次用来评估肝细胞癌的预后, 计算公式为(血小板计数) × (中性粒细胞计数)/(淋巴细胞计数)的值, 其可以反映宿主的免疫与炎症平衡状态, 且因其为非侵入性、易于计算、成本较低等被广泛应用于临床。

2. 血常规相关指标

血常规检测是临床常见且易得的检查结果, 全血细胞计数(complete blood count, CBC)中的中性粒细胞(neutrophil, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、单核细胞(monocytes, MONO)、血小板(platelet, PLT)在肠黏膜组织损伤的发病机制中起重要作用。溃疡性结肠炎患者早期肠黏膜组织发生炎症反应以大量中性粒细胞增生浸润为主。在受损肠黏膜中, 中性粒细胞可产生较高水平的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 并释放大量的蛋白酶和炎性介质。中性粒细胞代谢生成的物质会破坏肠上皮屏障, 募集并激活单核细胞和更多的中性粒细胞, 加速组织损伤和炎症进展[10]。淋巴细胞数值变化可反映宿主免疫系统的应答反应程度, UC 炎症活动可导致胸腺和脾脏内淋巴细胞凋亡增加, 患者的淋巴细胞水平在外周循环与黏膜中均为异常[11]。血小板计数被认为是一种炎症标志物, 血小板上有 CD154 表达, 黏膜炎症可能通过 CD154 表达提高血小板计数[12]。血小板激活后可以释放多种炎性介质, 包括细胞因子、趋化因子、一氧化氮和花生酸等, 从而参与 UC 的各种炎性级联反应[13]。活动期 UC 患者的血小板计数高于非活动期 UC 的血小板计数, 且与肠黏膜愈合呈负相关[14] [15]。

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, LMR)是基于中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板而衍生的比值型炎症指标。相关研究发现, UC 严重程度与 NLR、PLR 呈正相关, 与 LMR 呈负相关。其中郑淑贤等[16]研究收集 224 例 UC 病人和 224 例健康对照者, 两组相比, UC 组的 BMI、PLT、NEU、MONO、NLR、PLR、SII 明显升高, 体质量、Hb、LYM、LMR 明显下降, 差异均具有统计学意义($Z = -12.47 \sim -5.92, P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示, SII 的 ROC 曲线下面积(AUC = 0.84)、NLR (AUC = 0.78)、PLR (AUC = 0.79)、LMR (AUC = 0.74)对 UC 严重程度有预测价值($P < 0.01$)。其研究表明 PLR 预测 UC 严重程度的价值高于 NLR、LMR。CHEN 等[17]研究共纳入 876 名 IBD 患者, 包括 275 名溃疡性结肠炎(UC)患者和 601 名克罗恩病(CD)患者, 活动期 IBD 患者的 CRP/ALB 比值、CRP、ESR、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、红细胞分布宽度(RDW)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)水平显著高于非活动期 IBD 患者, 而 ALB 和淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)水平则显著降低($P < 0.001$)。UC 组 ROC 曲线分析显示, NLR (AUC = 0.665)、PLR (AUC = 0.660)、LMR (AUC = 0.752)对 UC 严重程度有预测价值($P < 0.01$)。其研究表明 LMR 对 UC 严重程度的预测价值优于 NLR 和 PLR。NLR、PLR、LMR 对 UC 严重程度预测价值尚存在争议, 这可能与 NLR、PLR、LMR 易受感染和自身免疫性疾病的影响有关。

系统性免疫炎症指数(Systemic immune-inflammatory index, SII)是一种新兴的炎症标志物, 是由 Hu 等[9]于 2014 年首次在炎症和免疫的预后评分的基础上提出, 其计算公式为: $SII = (\text{中性粒细胞计数}) \times (\text{血小板计数}) / (\text{淋巴细胞计数})$ 。系统性免疫炎症指数(SII)将外周血中因炎症和氧化应激而变化的指标中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数整合为一个指标, 进而更好地反映宿主的炎症和免疫状态。Zhang 等[18]研究共纳入 172 名 UC 患者和健康参与者。两组相比, UC 患者的 HB 和淋巴细胞水平较低, WBC、PLT、中性粒细胞、NLR、PLR 和 SII 值较高($P < 0.05$)。ROC 曲线的分析表明, UC 的最佳 SII 截止点为 562.22, 曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异性分别为 0.856、79.65%和 76.16%。NLR 的 AUC 值为 0.858, 与 SII 相比无统计学差异($P = 0.86$)。PLR 的 AUC 值为 0.754。Logistic 回归分析显示, SII 和 NLR 水平高于中位数的患者患 UC 的风险显著较高($P < 0.05$)。由于 SII 水平升高是活动性 UC 患者的一个独立危险因素, 关注这一因素可能有助于早期识别 UC 并防止疾病进展。

IBD 贫血是由多种因素引起, 其中最重要因素是活动性 UC 肠黏膜溃疡导致铁丢失引起的失血, 或因慢性炎症引起的铁吸收和利用障碍, 以及铁摄入减少和维生素 B12 缺乏[19]。贫血状态反映了铁吸收

减少, 感染和炎症过程中, 促炎细胞因子(主要是 IL-6)上调 Hcpidin 基因表达(涉及 STAT3 的 JAK 依赖性激活), 该通路上调铁调素表达, 从而限制铁吸收, 导致 UC 出现贫血表现[20] [21]。血常规检测结果中血红蛋白(hemoglobin, Hb)数值变化可以判断溃疡性结肠炎患者贫血程度。李慧敏等[22]研究选取 120 例 UC 患者作为观察组, 根据改良 Mayo 评分分为轻中度活动组(60 例)、重度活动组(60 例)。另选取健康体检者 104 例作为对照组。观察组 WBC、血小板(PLT)、PAR 均高于对照组, 而白蛋白(ALB)、Hb、AST、ALT 均低于对照组。重度活动组 WBC、PLT、PAR 均高于轻中度活动组, 而 ALB、Hb、AST、ALT 水平均低于轻中度活动组。将以上指标纳入单因素及多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 PAR 可作为判断 UC 严重程度的独立预测因子(HR = 2.489, 95% CI: 1.168~5.304, P = 0.018)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示 PAR 预测重度 UC 的 AUC 为 0.673, 最佳截断值为 6.76, 灵敏度和特异度分别为 61.67%、71.67%。外周血小板/白蛋白比值(Platelet/albumin, PAR)水平的高低与结肠镜下诊断轻重程度相一致。

3. 凝血功能异常

溃疡性结肠炎患者的受损肠道黏膜中会形成大量的微血栓, 纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)和 D-二聚体(D-Dimer, D-D)升高与机体的血栓形成、高凝状态直接有关。过量微血栓形成会加速肠道炎症反应, 而凝血酶的激活会增强炎性细胞因子的聚集和趋化, 生成的氧自由基会促进肠黏膜缺血, 而缺血会加剧炎症反应, 引起恶性循环而加剧患者病情。D-二聚体(D-D)升高与凝血过程、血栓形成过程密切相关, 可以提示机体内存在血栓形成及继发性纤溶亢进, 与 UC 患者疾病活动度有关[23]。UC 患者处于血栓前状态, 肠黏膜组织坏死进而形成溃疡, 血流缓慢导致肠黏膜微小血栓的形成增多, 引起血液中纤维蛋白原(FIB)进一步增多, 使肠黏膜微循环障碍加重, 这也是 UC 患者病情反复发作的原因[24]。部分凝血活酶时间(APTT)也属于重要的凝血功能指标, 是活化部分凝血活酶所用时间[25]。赵旭[26]的研究选取天津市静海区医院 2021 年 1 月至 2022 年 10 月收治的 80 例溃疡性结肠炎患者作为观察组, 同期 75 名健康体检者作为对照组, 观察组患者血清 D-二聚体水平明显高于对照组($P < 0.05$), 部分凝血活酶时间明显短于对照($P < 0.05$)。与轻度组患者相比, 中度组和重度组患者血清 D-二聚体水平明显升高, 部分凝血活酶时间明显缩短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与中度组患者相比, 重度组患者血清 D-二聚体水平显著更高, 部分凝血活酶时间显著缩短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。溃疡性结肠炎患者 D-二聚体水平明显升高, 部分凝血活酶时间明显缩短, 经相关性分析发现, 溃疡性结肠炎患者 D-二聚体水平与病情严重程度呈正相关性, 部分凝血活酶时间与病情严重程度呈负相关性, 这两个指标与溃疡性结肠炎患者疾病严重程度存在明显的相关性。

4. 红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)

红细胞沉降率是判断疾病性质和发展变化的重要指标, UC 发生后引起机体炎症反应、肠道组织严重破坏等改变血液中红细胞形态、纤维蛋白原及白蛋白比例后引起 ESR 增高[27] [28]。申婷婷等[29]研究收集潍坊医学院附属医院 2017 年 3 月~2020 年 3 月所检出 UC 病 64 例, 女性 26 例(40.6%), 男性 38 例(59.4%)。对照组 40 例, 女性 23 例(57.5%), 男性 17 例(42.5%)。病例组与对照组的年龄、D-D、INR、PT%、PT-sec、PT-R、FIB、RBC、RDW-CV、MCHC、HGB、CRP、ESR 存在显著差异, 不同疾病严重程度 D-D、FIB、RBC、HCT、HGB、CRP、ESR 存在显著差异, 且与 D-D、FIB、CRP、ESR 呈正相关, 与 RBC、HCT、HGB 呈负相关。红细胞参数、ESR、CRP 及凝血功能指标的变化对 UC 诊断具有一定的价值。

5. C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)与降钙素原(Procalcitonin, PCT)

C-反应蛋白(CRP)主要由肝脏合成, 其水平可有效反映机体炎症程度, 具有较高敏感性, 常作为临床

排查感染性疾病、恶性肿瘤等常用指标[30]。CPR 水平升高是 UC 活动期的重要标志,也是临床判断 UC 病情程度及评估临床治疗效果的关键指标之一,其水平异常升高提示体内可能存在炎症或感染性疾病需进一步检查。降钙素原(PCT)在健康个体中的水平极低,其水平可反映全身炎症反应的活跃程度,当出现严重感染或脓毒症、多脏器功能衰竭时水平急剧升高,局部有限的感染和慢性炎症不会导致其升高[31]。肖迅等[32]研究证实,降钙素原对炎症性肠病活动评估有一定临床意义。Thia 等[33]研究显示,降钙素原诊断细菌性肠炎价值良好,但无法准确评估炎症性肠病活动度。目前,降钙素原是否可以反映 UC 疾病活动度和程度尚存在一定争议。常钰玲等[34]研究选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月石河子大学第一附属医院收治的 60 例 UC 患者为观察组,根据 UC 程度将观察组患者分为重度 UC 组、中度 UC 组及轻度 UC 组,另选取同期 30 名健康体检者为对照组进行回顾性分析。观察组患者血清 CRP、PCT 及 IL-6 水平高于对照组($P < 0.05$)。中重度 UC 组患者血清 CRP、PCT 及 IL-6 水平高于轻度 UC 组,重度 UC 组高于中度 UC 组($P < 0.05$)。相关性分析显示,血清 CRP、PCT 及 IL-6 水平与 UC 严重程度呈正相关($P < 0.05$),可将其作为临床评估 UC 患者病情的重要指标。

6. 小结

溃疡性结肠炎在我国曾属于少见病,然而近年来发病率逐渐升高,已成为不可忽视的消化系统疾病之一[35]。UC 起病缓慢且病程较长,临床治愈难度大且具有一定的复发率和癌变率,UC 相关结直肠癌(ulcerative colitis associated colorectal cancer, UC-CRC)是 UC 患者最严重的并发症之一,虽然只占有所有结直肠癌的 1%~2%,但其占据 UC 全因死亡率的 10%~15%,因此尽早诊断并治疗对减少复发次数、降低结肠癌发生风险均具有重要意义[36] [37]。目前关于 UC 的发病机制尚无明确定论,多认为肠道免疫系统失衡导致炎症反应是引发 UC 的关键,因此药物治疗多以抑制炎症反应为主,故血清炎症指标与 UC 的关系也成为近年的研究重点[38]。

长期的慢性炎症反应是溃疡性结肠炎的关键病因,另外还发现炎症因子所介导的肠上皮细胞(IECs)凋亡在 UC 发展中同样也起到促进的作用,进而通过抗炎以及抗凋亡对 UC 起到了一定的缓解作用[39]。既往研究显示血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞、中性粒细胞细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)等可用于评价 UC 的临床严重程度[40]。炎症标志物 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)和 IL-6 (白细胞介素-6)在评估 UC 患者的疾病活动性方面是有用的,因为它们已被证明有促进结肠黏膜损伤的发展并导致慢性炎症过程[41]。在急性 UC 炎症部位观察到肠上皮细胞凋亡增加,可破坏肠黏膜完整性和屏障功能,最终导致炎症[42]。目前研究证实,纤维蛋白原(FIB)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)和清蛋白(ALB)在抗炎及抗氧化应激等方面具有重要作用,是与 UC 相关的生物标志物[43]。

Hu 等[9]于 2014 年首次提出系统性免疫炎症指数(Systemic immune-inflammatory index, SII)的概念,其可作为肝细胞癌患者术后复发和生存的独立预测指标。SII 是一个综合的新型炎症指标,计算公式为中性粒细胞计数 \times 血小板计数/淋巴细胞计数,较高的 SII 水平表明血小板和中性粒细胞计数相对增加或淋巴细胞相对减少,提示有较强烈的炎症反应。既往研究显示, SII 与多种炎症性疾病严重程度相关,最近,郑淑贤等[16]的研究发现, SII 在溃疡性结肠炎预测方面显示出比 NLR、PLR 及 LMR 更好的预测能力。

目前,电子结肠镜检查及镜下病理活检是诊断 UC 的金标准,镜下监测 UC 活动度,对 UC 患者精准诊疗,降低该疾病进展风险,改善预后等具有重要临床意义[44]。但内镜检查属于有创检查,其侵入性较强,易二次损伤肠道黏膜;较血清学检查价格昂贵,患者检查耐受性较差,导致患者检查体验较为痛苦;且短期内不可重复检查,易造成病人随访困难,以致于延误诊疗,导致 UC 恶性进展[45]。迄今为止,关

于血清炎症指标对 UC 活动度预测价值的研究较少, 其属于非侵入性检查, 结果简便易得, 短期内可重复检查, 有助于 UC 患者动态随访及诊疗, 可方便、快捷地监测 UC 疾病的活动度, 有望成为监测 UC 活动度的最优指标。

参考文献

- [1] Ye, Y., Pang, Z., Chen, W., Ju, S. and Zhou, C. (2015) The Epidemiology and Risk Factors of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 22529-22542.
- [2] Segal, J.P., LeBlanc, J.F. and Hart, A.L. (2021) Ulcerative Colitis: An Update. *Clinical Medicine (London)*, **21**, 135-139. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0080>
- [3] 范宜佳, 刘珏, 余炜杰. 溃疡性结肠炎患儿血清炎症细胞因子水平变化及临床价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(14): 2586-2589.
- [4] Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., et al. (2020) Ulcerative Colitis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>
- [5] Popov, J., Caputi, V., Nandeesh, N., Rodriguez, D.A. and Pai, N. (2021) Microbiota-Immune Interactions in Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer and Emerging Microbiota-Based Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11365. <https://doi.org/10.3390/ijms222111365>
- [6] 李晓彤, 霍雨娟. 系统免疫炎症指数与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(5): 289-293.
- [7] Sonoyama, H., Kawashima, K., Ishihara, S., et al. (2019) Capabilities of Fecal Calprotectin and Blood Biomarkers as Surrogate Endoscopic Markers According to Ulcerative Colitis Disease Type. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **64**, 265-270. <https://doi.org/10.3164/jcjb.18-92>
- [8] Xu, M., Cen, M., Chen, X., Chen, H., Liu, X. and Cao, Q. (2019) Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6517549. <https://doi.org/10.1155/2019/6517549>
- [9] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., et al. (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [10] Drury, B., Hardisty, G., Gray, R.D. and Ho, G.T. (2021) Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 321-333. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.002>
- [11] Wesche, D.E., Lomas-Neira, J.L., Perl, M., Chung, C.S. and Ayala, A. (2005) Leukocyte Apoptosis and Its Significance in Sepsis and Shock. *Journal of Leukocyte Biology*, **78**, 325-337. <https://doi.org/10.1189/jlb.0105017>
- [12] Hassan, G.S., Salti, S. and Mourad, W. (2022) Novel Functions of Integrins as Receptors of CD154: Their Role in Inflammation and Apoptosis. *Cells*, **11**, Article No. 1747. <https://doi.org/10.3390/cells11111747>
- [13] Kundrapu, S., Srivastava, S., Good, C.E., Lazarus, H.M., Maitta, R.W. and Jacobs, M.R. (2020) Bacterial Contamination and Septic Transfusion Reaction Rates Associated with Platelet Components Before and after Introduction of Primary Culture: Experience at a US Academic Medical Center 1991 through 2017. *Transfusion*, **60**, 974-985. <https://doi.org/10.1111/trf.15780>
- [14] Furukawa, S., Yagi, S., Shiraishi, K., et al. (2020) Association between Platelet Count and Mucosal Healing in Japanese Patients with Ulcerative Colitis: A Cross-Sectional Study. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 384. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01538-y>
- [15] Voudoukis, E., Karmiris, K. and Koutroubakis, I.E. (2014) Multipotent Role of Platelets in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Approach. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 3180-3190. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3180>
- [16] 郑淑贤, 孟品, 闫静, 等. 全身免疫炎症指数评估溃疡性结肠炎严重程度的价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(2): 183-188.
- [17] Chen, Y.H., Wang, L., Feng, S.Y., Cai, W.M., Chen, X.F. and Huang, Z.M. (2020) The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Research and Practice*, **2020**, Article ID: 3467419. <https://doi.org/10.1155/2020/3467419>
- [18] Zhang, M.H., Wang, H., Wang, H.G., Wen, X. and Yang, X.Z. (2021) Effective Immune-Inflammation Index for Ulcerative Colitis and Activity Assessments. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 334-343. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.334>

- [19] 杨欣怡, 阳惠湘. 炎症性肠病合并贫血的诊治进展[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(3): 150-154.
- [20] Stein, J. and Dignass, A.U. (2013) Management of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease—A Practical Approach. *Annals of Gastroenterology*, **26**, 104-113.
- [21] Schmidt, C., Bokemeyer, B., Lügering, A., *et al.* (2022) Clinical Predictors for a Complicated Course of Disease in an Inception Cohort of Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Prospective, Observational EPICOL Study. *International Journal of Colorectal Disease*, **37**, 485-493. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04098-7>
- [22] 李慧敏, 王莲子, 王中新, 等. 血清 PAR 水平与溃疡性结肠炎活动期患者严重程度相关性分析[J]. 中国处方药, 2023, 21(8): 165-168.
- [23] Ando, K., Fujiya, M., Nomura, Y., *et al.* (2018) The Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism in Japanese Inpatients with Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study. *Intestinal Research*, **16**, 416-425. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.416>
- [24] Chiarantini, E., Valanzano, R., Liotta, A.A., *et al.* (1996) Hemostatic Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. *Thrombosis Research*, **82**, 137-146. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(96\)00060-6](https://doi.org/10.1016/0049-3848(96)00060-6)
- [25] 程海花, 边佳. D-二聚体、部分凝血活酶时间及纤维蛋白原在老年溃疡性结肠炎患者的检测意义[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(2): 258-259.
- [26] 赵旭. D-二聚体、部分凝血活酶时间与溃疡性结肠炎患者疾病严重程度的关系[J]. 中国肛肠病杂志, 2023, 43(4): 45-47.
- [27] Header, D.A., Aboelwafa, R.A., Elkeleny, M.R., Bedewy, E.S. and Ellakany, A.I. (2022) C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR) as a Marker for Detecting Acute Severe Ulcerative Colitis in Egyptian Patients. *Revista de Gastroenterología de México (Engl Ed)*, **87**, 447-454. <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2022.06.007>
- [28] Dolinger, M.T., Spencer, E.A., Lai, J., Dunkin, D. and Dubinsky, M.C. (2021) Dual Biologic and Small Molecule Therapy for the Treatment of Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 1210-1214. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa277>
- [29] 申婷婷, 王文豪, 陈宁, 等. 溃疡性结肠炎患者红细胞参数、ESR、CRP 及凝血功能分析[J]. 潍坊医学院学报, 2021, 43(3): 227-229+242.
- [30] 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.
- [31] 齐伟翠, 黄声旗. 血清降钙素原检测对慢性肾衰竭伴细菌感染的诊断价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(15): 1886-1887+1891.
- [32] 肖迅, 胡晓, 刘培曦, 等. 血清降钙素原和超敏 C-反应蛋白在评价炎症性肠病活动度中的临床价值研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(26): 26-27+29.
- [33] Thia, K.T., Chan, E.S., Ling, K.L., Ng, W.Y., Jacob, E. and Ooi, C.J. (2008) Role of Procalcitonin in Infectious Gastroenteritis and Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **53**, 2960-2968. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0254-6>
- [34] 常钰玲, 桑虎, 李伟. 溃疡性结肠炎患者血清 C 反应蛋白、降钙素原及白细胞介素-6 水平的表达情况及临床意义分析[J]. 大医生, 2023, 8, 13): 110-112.
- [35] 梁丽娟, 赖卫国, 朱春平, 等. 溃疡性结肠炎中肠道菌群相关治疗的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63(4): 94-99.
- [36] Pratt, M., Forbes, J.D., Knox, N.C., Van Domselaar, G. and Bernstein, C.N. (2022) Colorectal Cancer Screening in Inflammatory Bowel Diseases-Can Characterization of GI Microbiome Signatures Enhance Neoplasia Detection? *Gastroenterology*, **162**, 1409-1423. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.287>
- [37] 邹艳芳. 奥硝唑联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠道黏膜屏障功能及复发率的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(6): 960-961.
- [38] Feng, W., Liu, Y., Zhu, L., Xu, L. and Shen, H. (2022) Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Markers for Ulcerative Colitis: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 485. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02571-9>
- [39] Che, L., Li, Y., Song, R., *et al.* (2019) Anti-Inflammatory and Anti-Apoptosis Activity of Taraxasterol in Ulcerative Colitis *in Vitro* and *in Vivo*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 1745-1751. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7736>
- [40] 王松, 刘流, 张开光. 单核细胞和单核细胞/淋巴细胞比值对判断溃疡性结肠炎严重程度的临床价值[J]. 中华全科医学, 2020, 18(6): 895-898+1065.
- [41] Mańkowska-Wierzbicka, D., Swora-Cwynar, E., Poniedziałek, B., Adamski, Z., Dobrowolska, A. and Karczewski, J.

- (2015) Usefulness of Selected Laboratory Markers in Ulcerative Colitis. *European Cytokine Network*, **26**, 26-37. <https://doi.org/10.1684/ecn.2015.0363>
- [42] Edelblum, K.L., Yan, F., Yamaoka, T. and Polk, D.B. (2006) Regulation of Apoptosis during Homeostasis and Disease in the Intestinal Epithelium. *Inflammatory Bowel Diseases*, **12**, 413-424. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000217334.30689.3e>
- [43] Shi, H., Feng, Y., Jiang, J., Zhao, J., Li, X. and Liu, X. (2019) Correlations between the Serum Bilirubin Level and Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 992-997. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001466>
- [44] Belvis Jiménez, M., Hergueta-Delgado, P., Gómez Rodríguez, B., *et al.* (2021) Comparison of the Mayo Endoscopy Score and the Ulcerative Colitis Endoscopy Index of Severity and the Ulcerative Colitis Colonoscopy Index of Severity. *Endoscopy International Open*, **9**, E130-E136. <https://doi.org/10.1055/a-1313-6968>
- [45] 闫静, 武军, 张晓静, 等. 血清学比值指标评估溃疡性结肠炎内镜下严重程度临床价值的临床价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(5): 725-729.