



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.008

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.008

· 论著 ·

# 血清可溶性 CD40 配体水平与克罗恩病疾病活动度的相关性研究

庞雪芹 朱兰香 顾洁 陈彦君

**[摘要]** **目的** 探讨血清可溶性 CD40 配体(sCD40L)对克罗恩病(CD)疾病活动度的诊断效能。**方法** 选取经小肠镜检查确诊的 CD 患者 79 例,根据 CD 简化内镜评分(SES-CD)标准分为活动期组(66 例)和缓解期组(13 例)。计算克罗恩病活动指数(CDAI),检测血清 sCD40L、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、粪钙卫蛋白(FC)水平,并进行两组间比较。采用 Spearman 相关分析评估各指标间的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对内镜下 CD 活动度的预测价值。**结果** 活动期组 CD 患者的 CRP、ESR、FC、sCD40L 水平和 CDAI 评分均显著高于缓解期组( $P < 0.01$ )。Spearman 相关分析结果显示,sCD40L、CRP、ESR、FC、CDAI 与 SES-CD 评分均呈正相关,且 sCD40L 相关系数最高( $P < 0.001$ )。ROC 曲线分析结果显示,sCD40L 与 CRP、ESR、FC、CDAI 联合检测预测 CD 活动的敏感度为 90.2%,特异度为 89.5%。**结论** sCD40L 在 CD 疾病活动度评估中具有一定价值,联合 CRP、ESR、FC、CDAI 检测可提高判断 CD 活动度的敏感度及特异度。

**[关键词]** 可溶性 CD40 配体; 克罗恩病; 疾病活动度

**[中图分类号]** R574.1 **[文献标识码]** A

**Correlation on serum soluble CD40 ligand level and activity of Crohn's disease** Pang Xueqin, Zhu Lanxiang, Gu Jie, Chen Yanjun. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic efficacy of serum soluble CD40 ligand(sCD40L) in patients with Crohn's disease (CD). **Methods** seventy-nine CD patients diagnosed by enteroscopy were selected and were grouped according to the CD simplified endoscopy score(SES-CD) standard,66 of which were in active group and 13 were in remission group. CDAI was calculated,serum sCD40L,C-reactive protein(CRP),erythrocyte sedimentation rate(ESR) and fecal calcitonin(FC) were measured and compared between two groups. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between the indicators. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive value of the indicators for CD activity under endoscopy. **Results** CRP,ESR,FC,sCD40L levels and CDAI scores of CD patients in active group were significantly higher than those in remission group( $P < 0.01$ ). Spearman correlation analysis showed sCD40L,CRP,ESR,FC,CDAI were positively correlated with SES-CD,and the correlation coefficient of sCD40L was the highest( $P < 0.001$ ). ROC curve analysis results showed that the sensitivity of sCD40L combined with CRP,ESR,FC and CDAI to predict CD activity was 90.2%,and the specificity was 89.5%. **Conclusion** sCD40L has certain value in the assessment of CD activity. The sensitivity and specificity of CD activity can be improved combined with peripheral blood sCD40L detection.

**[Key words]** Soluble CD40 ligand; Crohn's disease; Activity

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81401943)

作者单位:215006 江苏苏州,苏州大学附属第一医院消化内科

通讯作者:朱兰香,E-mail:zhulanxiang0125@163.com

[10] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67 (5): 1025-1039.

[11] Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia [J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21 (8): 66.

[12] Melki JR, Clark SJ. DNA methylation changes in leukaemia [J]. Semin Cancer Biol, 2002, 12 (5): 347-357.

[13] Ding B, Wang Z, Jiang X, et al. Palliative chemotherapy followed by methylation inhibitor in high-risk acute myeloid leukemia: An in vitro and clinical study [J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3 (5): 1139-1144.

[14] Qin T, Youssef EM, Jelinek J, et al. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (14): 4225-4232.

[15] Zheng R, Xie B, Wang C, et al. D-CAG (decitabine followed by cytarabine, aclarubicin, and G-CSF) for relapsed acute myeloid leukemia after hematopoietic cell transplantation [J]. Ann Hematol, 2016, 95 (1): 157-159.

(收稿时间:2020-11-23)

(本文编辑:余晓曼)

克罗恩病(CD)是一种消化道慢性非特异性炎症性疾病,从口腔至肛门均可累及,但最常发生于末端回肠。CD 的确切病因尚不明确,目前认为微生物损伤、遗传倾向、肠道屏障通透性改变、应激及机体免疫异常均参与了其疾病的发生过程<sup>[1]</sup>。CD40 及其配体(CD40L)是机体细胞免疫应答、尤其是 T 淋巴细胞活化中重要的共刺激分子。有研究表明 CD40-CD40L 相互作用通过影响各种信号通路促进肠道炎症的发生,同时也产生机体细胞和体液免疫中的膜表面分子标记以及可溶性受体,且在炎症时表现的更为显著。临床中常通过检测红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、粪钙卫蛋白(FC)、克罗恩病活动指数(CDAI)来判断疾病的活动度,但其结果值受较多因素影响。本研究通过检测 CD 患者外周血中可溶性 CD40L(sCD40L)水平探讨其与 CD 临床活动度的关系。

### 对象与方法

1. 对象:2018 年 1 月~2019 年 8 月于我院就诊的 CD 患者 79 例,其中男 63 例,女 16 例,年龄 15~54 岁,平均年龄(32.35±9.35)岁。入组患者根据小肠镜及病理组织活检结果,结合临床资料,均符合 CD 诊断标准。克罗恩病简化内镜评分(SES-CD)标准见表 1,根据 SES-CD 分数(各指标对应评分之和)将 79 例 CD 患者分为缓解期组(SES-CD≤3 分,13 例)和活动期组(SES-CD≥4 分,66 例)。本研究通过我院伦理委员会审批通过,所有患者均知情同意。

表 1 SES-CD 评分方法

指标	0 分	1 分	2 分	3 分
溃疡大小	无	<0.5 cm	0.5~2.0 cm	>2.0 cm
溃疡面积	无	<10%	10%~30%	>30%
病变范围	无	<50%	50%~75%	>75%
肠段狭窄	无	单个,内镜可通过	多个,内镜可通过	内镜无法通过

### 2. 方法

(1)临床资料收集:收集入组患者的一般资料,于入院第二天早晨空腹状态下采集外周静脉血 3 ml,室温下静置凝固,以 5 000 G 离心 5 min,取上清液无菌分装后置于 -80℃ 冰箱备用,同时采集外周静脉血各 3 ml 送至本院临床检测中心检验 CRP 和 ESR。嘱患者留取当日大便 6~10 g 置于大便收集容器中,送至本院临床检测中心检测 FC。所有患者于住院期间完成调

表 2 活动期组与缓解期组 CD 患者临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	sCD40L(ng/ml)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	FC(μg/g)	CDAI(分)
缓解期组	13	9/4	31.85±8.42	2.154±1.311	3.531±3.388	4.539±4.909	230.439±229.958	116.923±59.706
活动期组	66	50/16	32.45±9.57	4.930±2.853 <sup>a</sup>	27.393±29.032 <sup>a</sup>	27.485±24.779 <sup>a</sup>	1 231.840±705.701 <sup>a</sup>	264.470±111.859 <sup>a</sup>

注:与缓解期组比较,<sup>a</sup>*P*<0.01

查问卷以便于计算 CDAI 评分。由两名内镜操作经验丰富(≥5 年)的医生对患者行小肠镜检查,检查结束后行 SES-CD 评估。

(2)sCD40L 定量检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者 sCD40L,按说明书步骤进行操作,试剂盒购自 Bender Medsystem 公司。应用酶标仪获取对应 OD 值,绘制标准曲线,得到对应 sCD40L 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用非参数 Spearman 相关分析评估指标间的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线评估指标对内镜下 CD 活动度的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 活动期组与缓解期组 CD 患者临床资料比较比较:两组 CD 患者的性别与年龄比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。活动期组 CD 患者 CRP、ESR、FC、sCD40L、CDAI 水平均明显高于缓解期组(*P*<0.01)。见表 2。

2. CD 患者 sCD40L、CRP、ESR、FC、CDAI 与 SES-CD 评分的相关性分析结果:Spearman 相关分析结果显示,CD 患者的 sCD40L、CRP、ESR、FC、CDAI 与 SES-CD 评分均呈正相关,且 sCD40L 相关系数最高(*P*<0.001)。见表 3。

表 3 CD 患者 sCD40L、CRP、ESR、FC、CDAI 与 SES-CD 评分的相关性分析结果

指标	r 值	P 值
sCD40L	0.741	<0.001
CRP	0.551	<0.001
ESR	0.381	<0.001
FC	0.617	<0.001
CDAI	0.629	<0.001

3. sCD40L、CDAI、CRP、ESR、FC 水平及联合检测对 CD 活动度敏感度与特异度的诊断价值分析:ROC 曲线分析结果显示,sCD40L 在截点值 2.45 ng/ml 时预测 CD 活动度的敏感度为 62.1%,特异度为 86.6%;联合检测 sCD40L、CDAI、CRP、ESR、FC 预测 CD 活动度的敏感度为 90.2%,特异度为 89.5%。见表 4。

表 4 血清 sCD40L、CRP、ESR、FC、CDAI 对 CD 活动度的预测价值分析结果

指标	截点值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
sCD40L	2.45 ng/ml	62.1	86.6	0.49
CRP	8 mg/L	84.6	78.2	0.63
ESR	15 mm/h	71.7	71.4	0.43
FC	200 μg/g	73.9	85.7	0.60
CDAI	150 分	81.8	89.2	0.71
联合检测	-	90.2	89.5	0.80

## 讨 论

CD40L 也被称为 CD154, 是分子量为 32 ~ 39 kDa 的 II 型跨膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 家族的一员, CD40L 与 T 淋巴细胞结合对 B 淋巴细胞的成熟、记忆、激活和增殖发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。CD40-CD40L 的相互作用与诸多炎症反应发生发展密切相关, 参与机体免疫调节及维持内环境稳态。在正常机体结肠黏膜组织中, CD40 主要在部分固有层的单核细胞中表达, 而在微血管的内皮细胞中表达较低。有文献报道, 炎症性肠病患者结肠黏膜组织中表达 CD40L 的单核细胞较正常人群明显增高<sup>[4]</sup>。进一步研究结肠黏膜固有层发现, CD 患者肠黏膜固有层中 T 淋巴细胞表达的 CD40L 较正常肠黏膜更高<sup>[5]</sup>。

目前常用 SES-CD 评价 CD 患者肠黏膜愈合情况, 是 CD 活动度判断的金标准<sup>[6]</sup>, 但由于内镜检查的有创性, 导致患者依从性较差, 而 CD 具有病情易反复发作的临床特点, 因此对其疾病活动度的评估尤为重要。大多数临床医生采用 CRP、ESR、FC、CDAI 等指标来判断疾病活动度并指导治疗, 在一定程度上减轻了患者的内镜检查负担<sup>[7-8]</sup>。但在临床工作中发现, 由于 CD 患者免疫功能紊乱、营养状态欠佳、治疗中使用免疫抑制剂等因素, 易诱发机会性感染<sup>[9]</sup>, 感染发生时通过这些指标监测疾病本身的活动度给临床医生带来较大的挑战, 因此检测指标的选择对疾病活动度特异性的判断显得尤为重要。

本研究选取接受小肠镜检查的 CD 患者作为研究对象, 检测其外周血 sCD40L 水平并进行分析, 结果显示, 以 2.45 ng/ml 为截点值对疾病的活动度进行判断时, 其敏感度与目前临床常用指标比较无优势, 但其特异度不低于其他指标。联合检测结果显示, 在临床常用指标基础上, 联合 sCD40L 检测可明显提高判断 CD

活动的敏感度及特异度, 因此建议在临床工作中可尝试通过联合检测 sCD40L 来提高对 CD 活动度判断的准确性, 有利于对病情进行动态监测。有研究在 CD 患者的外周血中分离淋巴细胞和单核细胞, 发现两者的 CD40 表达均明显上调<sup>[10]</sup>。还有学者发现, 炎症性肠病患者的外周血血小板水平较正常人显著升高<sup>[11]</sup>, 且在激活的血小板表面同样检测出 CD40L 的表达显著上调, 这表明 CD40-CD40L 共刺激通路可能参与了 CD 局部组织和外周循环的免疫调节机制。但本研究的样本量有限, 有待未来针对 sCD40L 开展更大样本的研究。

总之, sCD40L 与 CDAI、CRP、ESR、FC 在 CD 疾病活动度的评估中均有一定价值。联合检测患者的外周血 sCD40L 可能成为对 CD 疾病活动度判断的有益尝试。

## 参 考 文 献

- [1] 杨振誉, 王晓艳, 田力, 等. 炎症性肠病与肠道菌群[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 73-75.
- [2] Lee ACH, Kahaly GJ. Novel Approaches for Immunosuppression in Graves' Hyperthyroidism and Associated Orbitopathy[J]. Eur Thyroid J, 2020, 9(1): 17-30.
- [3] Gommerman JL, Summers deLuca L. LT $\beta$ R and CD40: working together in dendritic cells to optimize immune responses[J]. Immunol Rev, 2011, 244(1): 85-98.
- [4] Gelbmann CM, Leeb SN, Vogl D, et al. Inducible CD40 expression mediates NF $\kappa$ B activation and cytokine secretion in human colonic fibroblasts[J]. Gut, 2003, 52(10): 1448-1456.
- [5] Cho J, Kim S, Yang DH, et al. Mucosal Immunity Related to FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cells, Th17 Cells and Cytokines in Pediatric Inflammatory Bowel Disease[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(52): 336-347.
- [6] Gong W, Guo K, Zheng T, et al. JINLING (Judicious INDEX of Luminal Inflammation Grade) score, an effective indicator to assess inflammation severity in Crohn's disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(8): 1049-1054.
- [7] 摆斌, 袁岸龙, 寇继光. 粪便钙卫蛋白及血清 C 反应蛋白检测在溃疡性结肠炎活动性判定中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 56-58.
- [8] 陈金敏, 郑浩轩, 徐智民, 等. 粪便钙卫蛋白在克罗恩病活动度判断中的诊断效能[J]. 重庆医学, 2016, 45(2): 209-211.
- [9] 韦红. 炎症性肠病与机会性感染[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 76-80.
- [10] Anka Idrissi D, Senhaji N, Aouiss A, et al. IL-1 and CD40/CD40L platelet complex: elements of induction of Crohn's disease and new therapeutic targets[J]. Arch Pharm Res, 2021, 44(1): 117-132.
- [11] 程成全, 胡志坚. 血小板相关参数对评估炎症性肠病活动性的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 248-252.

(收稿日期: 2020-09-22)

(本文编辑: 张一冰)