

多模态超声技术联合粪便钙卫蛋白评估炎症性肠病的临床研究

陈泊辛¹, 韩金叶², 於晓平^{3*}

¹扬州大学医学院, 江苏 扬州

²大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

³扬州大学附属医院超声科, 江苏 扬州

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月23日

摘要

目的: 研究多模态超声技术联合粪便钙卫蛋白水平评估炎症性肠病的临床意义。方法: 回顾性分析2022年1月~2023年10月在扬州大学附属医院接收诊疗的95例炎症性肠病患者的临床资料。根据简化克罗恩病活动指数将患者分为缓解期和活动期, 并分别比较缓解期和活动期患者常规二维超声、彩色多普勒和超声造影的检查数据以及住院患者的粪便钙卫蛋白水平。结果: 缓解期和活动期患者肠壁厚度、血流分级、超声造影定量参数(PI、WoAUC、FT和mTT)之间存在统计学差异($p < 0.05$)。结论: 多模态超声联合粪便钙卫蛋白水平评估炎症性肠病炎症反应的严重程度具有一定临床指导意义。

关键词

炎症性肠病, 超声造影, 粪便钙卫蛋白

Multimodal Ultrasound Technology Combined with Fecal Calprotectin Assessment in Clinical Studies of Inflammatory Bowel Disease

Boxin Chen¹, Jinye Han², Xiaoping Yu^{3*}

¹School of Medical, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

³Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 陈泊辛, 韩金叶, 於晓平. 多模态超声技术联合粪便钙卫蛋白评估炎症性肠病的临床研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1110-1116. DOI: 10.12677/acm.2024.1472120

Abstract

Purpose: This study aimed to assess the clinical significance of multimodal ultrasound combined with fecal calprotectin levels in the evaluation of inflammatory bowel disease (IBD). **Methods:** We conducted a retrospective analysis of clinical data from 95 patients with IBD treated at Yangzhou University Affiliated Hospital between January 2022 and October 2023. Patients were categorized into remission and active phases based on the Simplified Crohn's Disease Activity Index. We compared routine two-dimensional ultrasound, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasound findings between patients in remission and active phases, as well as fecal calprotectin levels in hospitalized patients. **Results:** Significant statistical differences ($p < 0.05$) were observed in intestinal wall thickness, blood flow grading, and quantitative parameters from contrast-enhanced ultrasound (Peak Kinetic Index, Washout Area under the Curve, Final Time, and mean Transit Time) between patients in remission and active phases. **Conclusion:** Multimodal ultrasound combined with fecal calprotectin levels provides valuable clinical insights into assessing the severity of inflammatory bowel disease inflammation.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Contrast-Enhanced Ultrasound, Fecal Calprotectin

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. 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一类原因不明的慢性、复发性、终身肠道疾病,分为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。IBD多发于20至40岁的人群中,其临床表现为腹痛、腹泻、便血和腹部肿块[1]。自上世纪50年代IBD被国内认识后,相继制定和完善了中国IBD的诊疗共识意见[2]。当前IBD的临床诊断缺乏金标准,其诊断通常综合考虑患者临床表现、肠道影像学检查、内窥镜检查 and 病理学检查结果,并排除其他疾病的影响。然而,CT产生的辐射较大,以及内窥镜技术、病理活检等侵入性检查常对患者产生副作用。

随着超声医学的不断发展,经腹超声(transabdominal ultrasound, US)最为一种无创、便捷的方法,可清晰显示肠壁的厚度和分层、病变范围和血流分布以及肠腔的形状,因此越来越多地被用于肠道疾病的诊断。由于IBD和结肠癌具有相似的临床特征和肠壁增厚的特点,导致常规二维超声在成人IBD诊断中特异性和敏感性较低[3]。彩色多普勒能检测到微血管床的大动脉供血增加,能够反映肠道炎症和肿瘤的血管生成特点,被广泛用于诊断血管异常和动脉狭窄[4][5],但由于血流速度和血管直径的限制,针对毛细管的敏感性较低[6][7]。超声造影(CEUS)是一种评估微血管和组织灌注的新技术,具有过敏风险低、无放射性、高分辨率、动态实时观察等诸多优点,并能准确定量地反映病变部位的血液灌注情况[8]。目前,该技术已广泛应用于肝脏、胰腺和肾脏等实体器官,并被证明具有重要的临床意义。

此外,粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是钙结合蛋白S100A8和S100A9的异二聚体,主要存在于中性粒细胞中[9]。多项研究表明,FC水平可用于鉴别IBD,评估对IBD治疗的反应并预测IBD复发

[10]-[12]。基于上述研究背景,本研究旨在基于常规超声、彩色多普勒、CEUS 多种超声诊断技术联合 FC 来评估临床上 IBD 的严重程度。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

本研究回顾性分析了 2022 年 1 月~2023 年 10 月在扬州大学附属医院行经腹超声检查,临床诊断为 IBD 的患者 95 例,男性 55 例,女性 40 例,年龄 18~85 岁,平均(41.7 ± 15.1)岁。基于简化克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)将 95 名患者分为活动期(CDAI = 150~450) 71 例和缓解期(CDAI < 150) 24 例。纳入标准:符合《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》诊断标准,结合内镜检查、病理活检等多临床手段证实为 IBD。

2.2. 超声检查

采用 Mindray Eagus R9 彩色多普勒超声诊断仪,低频探头(1~6 MHz),型号: SC6-1U、高频探头(3~9 MHz),型号: L9-3U 及高频探头(3~14 MHz),型号: L14-3WU。检查前患者均经过小肠计算机断层扫描增强(CTE)检查,且减少肠道蠕动和肠道气体对 US 结果的干扰。检查过程中,患者采取仰卧位。首先使用腹部低频探头(1~6 MHz)检查,扫描由腹部食道经十二指肠,而后扫描升结肠至直肠,对全腹部肠道进行筛查;其次换用高频探头(14~3 MHz)重点观察病变部位的肠壁厚度、肠壁分层、淋巴结等,并在彩色多普勒模式下记录血流信号;最后,患者经左手肘注射 SonoVue 微泡造影剂(购自 Bracco),采用高频探头(3~9 MHz)在造影模式下记录增强的动态图像。

2.3. 超声图像分析

超声图像分析结果均经过两位临床超声医生独立审阅得出,针对意见不一致的结果需经过充分讨论,并达成共识。从最外侧高回声到最内层高回声测量病变肠段最大厚度,且测量时尽量避开结肠袋和皱襞。当前临床研究以肠壁增厚的临界值 $> 3 \text{ mm}$ 诊断为 CD,而 UC 评判标准为肠壁增厚 $> 4 \text{ mm}$ 。对彩色多普勒模式下的肠管进行 Limberg 分级,血流信号共分为 0~4 级,0 级:肠壁厚度正常;I 级:肠壁增厚,血流信号无显示;II 级:肠壁增厚伴短条状血流信号;III 级:肠壁增厚伴长条状血流信号;IV 级:肠壁增厚、显示长条状血流信号并向临近肠系膜延伸。0-II 级视为缓解期,III-IV 级视为活动期。定性分析 CEUS 动态图像,记录肠壁灌注时间和灌注方式;CEUS 动态图像的定量分析中,利用仪器定量分析软件,针对病变肠壁感兴趣区计算出 WiAUC、WoAUC、TTP、AS、DS、SR、FT 和 mTT 数值。

2.4. 临床数据收集

收集受试患者的年龄、性别及临床表现等数据。此外,采集 95 名受试患者中 60 例住院病人的粪便样本,测定其 FC 水平。

2.5. 统计学分析

使用统计学软件 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. CDAI 不同分期 IBD 患者性别的比较

95 例 IBD 患者中缓解期和活动期之间性别比较结果如表 1 所示,其中 $p = 0.669$,表明 IBD 的严重

程度在性别上无显著性差异。

Table 1. Comparison of gender of patients with different stages of IBD in CDAI [n (%)]
表 1. CDAI 不同分期 IBD 患者性别的比较[n (%)]

性别	分期		χ^2	<i>p</i>
	缓解期	活动期		
男	13 (54.2%)	42 (59.2%)	0.183	0.669
女	11 (45.8%)	29 (40.8%)		

3.2. CDAI 不同分期 IBD 患者年龄的比较

95 例 IBD 患者中缓解期和活动期之间年龄比较结果如表 2 所示，其中 $p = 0.817$ ，表明 IBD 的严重程度在年龄上无显著性差异。

Table 2. Comparison of age of patients with different stages of IBD in CDAI (year, $\bar{x} \pm s$)
表 2. CDAI 不同分期 IBD 患者年龄的比较(岁, $\bar{x} \pm s$)

	分期		<i>t</i>	<i>p</i>
	缓解期	活动期		
年龄	41.2 $\pm$ 12.5	42.0 $\pm$ 16.0	-0.233	0.817

3.3. CDAI 不同分期 IBD 患者肠壁厚度的比较

95 例 IBD 患者中缓解期和活动期之间肠壁厚度比较结果如表 3 所示，其中 $p = 0.000172$ ，活动期 IBD 患者的肠壁厚度显著大于缓解期患者。

Table 3. Comparison of intestinal wall thickness in patients with different stages of IBD in CDAI (mm, $\bar{x} \pm s$)
表 3. CDAI 不同分期 IBD 患者肠壁厚度的比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

	分期		<i>t</i>	<i>p</i>
	缓解期	活动期		
肠壁厚度	4.8 $\pm$ 2.0	7.1 $\pm$ 2.7	-3.921	0.000172

3.4. CDAI 不同分期 IBD 患者肠壁 Limberg 血流分级的比较

IBD 患者中缓解期和活动期之间肠壁 Limberg 血流分级比较结果如表 4 所示，其中 $p = 0.000237$ ，活动期 IBD 患者的肠壁 Limberg 血流分级与 CDAI 的评分之间具有强显著性，且具有较强的正向线性关联。

Table 4. Comparison of blood flow grading of the intestinal wall in patients with different stages of IBD by CDAI [n (%)]
表 4. CDAI 不同分期 IBD 患者肠壁血流分级的比较[n (%)]

血流分级	分期		<i>t</i>	<i>p</i>	线性关联
	缓解期	活动期			
0~II级	20 (83.3%)	27 (39.7%)	13.512	0.000237	13.365058
III~IV 级	4 (16.7%)	41 (60.3%)			

3.5. CDAI 不同分期 IBD 患者 CEUS 灌注方式的比较

IBD 患者中缓解期和活动期之间 CEUS 灌注方式比较结果如表 5 所示, 其中 $p = 0.752$, 表明 IBD 的严重程度在 CEUS 灌注方式上无显著性差异。

Table 5. Comparison of CEUS perfusion modalities in patients with different stages of IBD in CDAI [n (%)]
表 5. CDAI 不同分期 IBD 患者 CEUS 灌注方式的比较[n (%)]

灌注方式	分期		χ^2	p
	缓解期	活动期		
由外向内	15 (62.5%)	40 (58.8%)	0.1	0.752
由内向外	9 (37.5%)	28 (41.2%)		

3.6. CDAI 不同分期 IBD 患者 CEUS 定量指数的比较

IBD 患者中缓解期和活动期之间 CEUS 定量指数比较结果如表 6 所示, 其中 PKI、WoAUC、FT 和 mTT 的 p 值分别为 0.0468、0.0421、0.0148 和 0.0148, 表明 IBD 的严重程度在 PI、WoAUC、FT 和 mTT 的差异具有显著性, 而在 WiAUC、TTP、AS、DS 和 SR 上的差异无统计学意义($p > 0.05$)。

Table 6. Comparison of CEUS quantitative indices in patients with different stages of IBD in CDAI ($\bar{x} \pm s$)
表 6. CDAI 不同分期 IBD 患者 CEUS 定量指数的比较($\bar{x} \pm s$)

定量指数	分期		t	p
	缓解期	活动期		
PI	35.9 $\pm$ 13.6	41.5 $\pm$ 10.6	-2.01	0.0468
WiAUC	282.5 $\pm$ 166.0	289.8 $\pm$ 126.5	-0.22	0.8262
TTP	17.0 $\pm$ 8.5	14.1 $\pm$ 6.7	1.66	0.1007
WoAUC	804.5 $\pm$ 524.4	1052.2 $\pm$ 485.8	-2.06	0.0421
AS	3.2 $\pm$ 1.8	3.9 $\pm$ 1.6	-1.72	0.0882
DS	0.5 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.3	-0.82	0.4144
SR	0.2 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.1	0.66	0.5132
FT	28.5 $\pm$ 13.8	35.2 $\pm$ 10.1	-2.49	0.0148
mTT	40.9 $\pm$ 12.2	46.7 $\pm$ 9.5	-2.32	0.0148

3.7. CDAI 不同分期 IBD 患者 FC 水平的比较

60 例 IBD 住院患者中缓解期和活动期之间 FC 水平比较结果如表 7 所示, 其中 $p = 0.116$, IBD 的严重程度在 FC 水平上无显著性差异。

Table 7. Comparison of FC levels in patients with different stages of IBD in CDAI ($\bar{x} \pm s$)
表 7. CDAI 不同分期 IBD 患者 FC 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

	分期		t	p
	缓解期	活动期		
FC 水平	651.9 $\pm$ 325.1	468.8 $\pm$ 388.9	1.598	0.116

4. 讨论

CDAI 和内镜评分是广泛使用的活动性 IBD 诊断标准,但前者需要血液化验结果,而内镜检查则是侵入性的[13]。相比之下,经腹超声相对无创安全。据研究报道炎症状况和免疫反应与 IBD 患者的疾病严重程度有关,且 CDAI 评分越高,往往表明炎症反应越严重[14]。

本研究结果发现,缓解期和活动期 IBD 患者的肠壁厚度存在差异性。据报道,IBD 患者肠道黏膜屏障受损,诱使肠道病原体与肠腔直接接触,从而进一步诱发异常免疫反应并加剧肠炎的发生进程[15]。此不利影响可能导致肠壁和肠腔的供血发生异常,从而诱发肠道水肿。因此,基于本研究的数据常规二维超声成像可间接通过肠壁厚度的改变反应出 IBD 患者疾病的严重程度。

彩色多普勒对肠壁的血流信号分析发现,缓解期和活动期 IBD 患者的肠壁血流分级上存在显著差异性。Harris [16]等的研究发现,微血管损失(较低的血流率、较低的红细胞浓度以及可能的血管密度损失)与炎症反应之间存在相关性,并且其研究发现 IBD 模型中,微循环的丧失可能诱发缺氧和细胞功能障碍,由此缺氧诱导产生的血管内皮生长因子会刺激微血管生长,导致血液动力学的改变。另外一项研究也报道,血管生成是 IBD 发病机制的重要组成部分,慢性肠道炎症依赖于血管生成,而这种血管生成在 IBD 中受到免疫系统的调节[17]。本研究中缓解期和活动期 IBD 患者肠壁血流分级的差异性可能归因于上述因素。此外,IBD 患者的 CEUS 检查中,缓解期和活动期 IBD 患者的血流灌注相关定量参数中 PI、WoAUC、FT 和 mTT 也存在显著差异,该结果进一步证实,IBD 患者在不同程度的炎症反应中,其肠道血液动力学会受到显著影响。本研究中缓解期和活动期 IBD 患者肠壁血流分级的差异性可能归因于上述因素。因此,基于本研究的数据彩色多普勒和 CEUS 可通过血流信号的改变反应出 IBD 患者疾病的严重程度。

近年来,随着进一步深入研究 IBD 的生物标志物,FC 水平被大量研究证明,可辅助诊断 IBD [18],例如:一项关于 126 例 IBD 患者的研究中,FC 水平被发现与 UC 的症状评分有明显相关性,证明在临床实践中,FC 的检验有助于评估内镜活动和缓解情况[19]。研究发现,在炎症过程中,粘膜中性粒细胞会向肠腔释放钙蛋白,因此测量 FC 水平可反映肠道炎症情况[20]。且 FC 水平不仅可用于区分慢性腹痛患者的 IBD 和功能性胃肠病,而且在当今 IBD 患者的临床治疗中也占有重要地位,粘膜愈合目前被认为是 IBD 最佳治疗目标,据报道 FC 可能是粘膜愈合的最佳标志物,其对 IBD 的临床治疗具有重要作用[21] [22]。然而,本研究中缓解期和活动期 IBD 患者的 FC 水平并无显著差异性。导致该结果的原因可能归因于样本量过少,样本量的局限性限制了结果的准确性。同时,由于本研究 FC 的检测来源于住院患者,患者接受的抗炎治疗可能导致结果的偏差。

目前,IBD 的诊断缺乏统一金标准,且当前诊断 IBD 严重程度的方法存在侵入性、有创等缺点。本研究发现广泛研究的 IBD 粪便生物标志物在反应其严重程度是存在准确性和灵敏度较低的缺陷。然而,多类型超声诊断结果表明,其可以间接反应 IBD 患者炎症反应的程度。因此,通过多模态超声技术联合粪便钙卫蛋白评估 IBD 的严重程度具有潜在临床意义。

参考文献

- [1] Zhang, F., Miao, L.Y., Ge, H.Y., Tan, S, Li, Z.Q. and Zhao, B. (2018) Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound in Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Colon Cancer. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **44**, 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.016>
- [2] Yang, H., Li, Y.M., Wu, W., Sun, Q.W., Zhang, Y.Z., Zhao, W., Lv, H.B., Xia, Q., Hu, P.J., Li, H.H. and Qian, J.M. (2014) The Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Northern China: A Prospective Population-Based Study. *PLOS ONE*, **9**, E101296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101296>
- [3] Bremner, A.R., Griffiths, M., Argent, J.D., Fairhurst, J.J. and Beattie, R.M. (2006) Sonographic Evaluation of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Blinded, Comparative Study. *Pediatric Radiology*, **36**, 947-953. <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0245-8>

- [4] Gao, J., Ng, A., Dang, M.-N.Y. and Min, R. (2010) Flow Turbulence or Twinkling Artifact? A Primary Observation on the Intrarenal Color Doppler Sonography. *Clinical Imaging*, **34**, 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.08.029>
- [5] Tokodai, K., Miyagi, S., Nakanishi, C., Hara, Y., Nakanishi, W., Miyazawa, K., Shimizu, K., Goto, M., Kamei, T. and Unno, M. (2018) The Utility of Superb Microvascular Imaging for Monitoring Low-Velocity Venous Flow Following Pancreas Transplantation: Report of a Case. *Journal of Medical Ultrasonics*, **45**, 171-174. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0795-4>
- [6] Conti, C.B., Giunta, M., Gridavilla, D., Conte, D. and Fraquelli, M. (2017) Role of Bowel Ultrasound in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **43**, 725-734. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.12.014>
- [7] Kubale, R. and Arning, C. (2004) Significance of Doppler Ultrasound Procedures for Diagnosis of Carotid Stenoses. *Radiologe*, **44**, 946-959. <https://doi.org/10.1007/s00117-004-1118-5>
- [8] Gokli, A., Dillman, J.R., Humphries, P.D., Ključevšek, D., Mentzel, H.J., Rubesova, E., Takahashi, M.S. and Anupindi, S.A. (2021) Contrast-Enhanced Ultrasound of the Pediatric Bowel. *Pediatric Radiology*, **51**, 2214-2228. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04868-x>
- [9] Jang, H.W., Kim H.S., Park, S.J., Hong, S.P., Kim, T.I., Kim, W.H. and Cheon, J.H. (2016) Accuracy of Three Different Fecal Calprotectin Tests in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Intestinal Research*, **14**, 305-313. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.4.305>
- [10] Sharbatdaran, M., Halakou, A., Kashifard, M., Bijani, A., Firozjaei, A., Hossaini, A. and Siadati, S. (2018) Fecal Calprotectin Level in Patients with IBD and Noninflammatory Disease of Colon: A Study in Babol, Northern, Iran. *Caspian Journal of Internal Medicine*, **9**, 60-64.
- [11] Khaki-Khatibi, F., Qujeq, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M. and Vaghari-Tabari, M. (2020) Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Clinica Chimica Acta*, **510**, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
- [12] Liu F., Lee, S.A., Riordan, S.M., Zhang, L. and Zhu, L.X. (2020) Global Studies of Using Fecal Biomarkers in Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine*, **2020**, Article 580803. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.580803>
- [13] Xu J.H., Chen, X.J., Ma K.J., Nie, K., Luo, W.W., Wu, X., Pan, S.Y. and Wang, X.Y. (2021) Correlation Between Sleep, Life, Mood, and Diet and Severity of Inflammatory Bowel Disease in China: A Retrospective Study. *Medical Science Monitor*, **27**, E930511-1-E930511-10. <https://doi.org/10.12659/MSM.930511>
- [14] Zhao, X.J., Li, L.Z., Li X.T., Li J.J., Wang, D. and Zhang H.J. (2019) The Relationship Between Serum Bilirubin and Inflammatory Bowel Disease. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article 5256460. <https://doi.org/10.1155/2019/5256460>
- [15] Wang D., Zhao X.J., Cui X.F., Li, L.Z. and Zhang, H.J. (2021) Correlation of Serum Lipid Profile and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **60**, 834-836.
- [16] Harris, N.R., Carter, P.R., Lee, S., Watts, M.N., Zhang, S.L. and Grisham, M.B. (2010) Association Between Blood Flow and Inflammatory State in a T-Cell Transfer Model of Inflammatory Bowel Disease in Mice. *Inflammatory Bowel Diseases*, **16**, 776-782. <https://doi.org/10.1002/ibd.21126>
- [17] Alkim, C., Alkim, H., Koksai, A.R., Boga, S. and Sen, I. (2015) Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Inflammation*, **2015**, Article 970890. <https://doi.org/10.1155/2015/970890>
- [18] Hejl, J., Theede, K., Møllgren, B., Madsen, K.V., Heidari, A., Steig, A. and Fenger, M. (2018) Point of Care Testing of Fecal Calprotectin as a Substitute for Routine Laboratory Analysis. *Practical Laboratory Medicine*, **10**, 10-14. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2017.11.002>
- [19] D'Haens, G., Ferrante, M., Vermeire, S., Baert, F., Noman, M., Moortgat, L., Geens, P., Iwens, D., Aerden, I., Van, A.G., Van, O.G. and Rutgeerts, P. (2012) Fecal Calprotectin Is a Surrogate Marker for Endoscopic Lesions in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **18**, 2218-2224. <https://doi.org/10.1002/ibd.22917>
- [20] Van Wassenae, E.A., Diederer, K., Van Leeuwen, E.M.M., D'Haens, G.R., Benninga, M.A. Koot, B.G.P. and Kindermann, A. (2022) Can 2 Different Fecal Calprotectin Assays Be Used Interchangeably in IBD Treatment? *Journal of Clinical Gastroenterology*, **56**, E27-E30. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001460>
- [21] Bertani, L., Mumolo, M.G., Tapete, G., Albano, E., Baiano, S.G., Zanzi, F., Ceccarelli, L., Bellini, M., Marchi, S. and Costa F. (2020) Fecal Calprotectin: Current and Future Perspectives for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **32**, 1091-1098. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001731>
- [22] Kato, J., Hiraoka, S., Nakarai, A., Takashima, S., Inokuchi, T. and Ichinose, M. (2016) Fecal Immunochemical Test as a Biomarker for Inflammatory Bowel Diseases: Can It Rival Fecal Calprotectin? *Intestinal Research*, **14**, 5-14. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.1.5>