

• 论著 •

溃疡性结肠炎患者的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平及其与病情和预后的关系

张晨华 毛珍珍 刘 靖 卢军仪 许伟光 王 婧

【摘要】 目的 探究溃疡性结肠炎 (UC) 患者的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平及其与病情严重程度、预后的相关性。**方法** 选择 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在河北省沧州中西医结合医院治疗的 115 例 UC 患者设为病例组, 根据病情严重程度将 UC 患者分为轻度 UC 组 ($n=46$), 中度 UC 组 ($n=38$) 和重度 UC 组 ($n=31$)。根据 UC 患者预后情况分为预后不良组 ($n=23$) 和预后良好组 ($n=92$)。另选择同期来该院的 115 名健康体检者设为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测各组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平。采用 ROC 曲线分析血清 miR-22 和 miR-335 诊断重度 UC 及预测 UC 患者预后不良的价值。**结果** 病例组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平均较对照组显著降低 (P 均 <0.05)。轻度 UC 组、中度 UC 组和重度 UC 组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平逐渐降低, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-22 和 miR-335 单独及联合诊断重度 UC 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.803、0.813 和 0.907, 2 项联合诊断的效能分别优于单独诊断 ($Z=2.015$, $Z=1.851$, P 均 <0.05)。预后不良组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平较预后良好组均显著降低 (P 均 <0.05)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-22 和 miR-335 单独及联合预测 UC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.794、0.807 和 0.938, 2 项联合预测的效能分别优于单独预测 ($Z=2.470$, $Z=2.524$, P 均 <0.05)。**结论** UC 患者的血清 miR-22 和 miR-335 均呈低表达, 血清 miR-22 和 miR-335 均有潜力作为 UC 患者病情严重程度评估及预后预测的指标。

【关键词】 溃疡性结肠炎; miR-22; miR-335; 病情; 预后

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 007

Serum levels of miR-22 and miR-335 in patients with ulcerative colitis and their association with disease severity and prognosis

ZHANG Chenhua, MAO Zhenzhen. Department of Gastroenterology, Hebei Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061000, China; LIU Jing, LU Junyi. Department of Elderly Gastroenterology, Hebei Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061000, China; XU Weiguang, WANG Jing. Department of Traditional Chinese Medicine, Hebei Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061000, China

【Abstract】 Objective This paper aims to investigate the expression levels of serum miR-22 and miR-335 in patients with ulcerative colitis (UC) and their correlation with disease severity and prognosis. **Methods** A total of 115 UC patients treated at Hebei Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2019 to July 2021 were selected as the case group. Based on disease severity, the UC patients were divided into the mild UC group ($n=46$), the moderate UC group ($n=38$), and the severe UC group ($n=31$). According to the prognosis, they were further divided into a poor prognosis group

基金项目: 河北省中医药类科学研究课题计划项目 (2024178)

作者单位: 061000 河北省沧州中西医结合医院消化科 (张晨华、毛珍珍), 老年胃肠病科 (刘靖、卢军仪), 中医科 (许伟光、王婧)

($n=23$) and a good prognosis group ($n=92$). Another 115 healthy individuals from the same period in the hospital were selected as the control group. Real time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression levels of serum miR-22 and miR-335 in each group. ROC curve analysis was performed to evaluate the diagnostic value of serum miR-22 and miR-335 for severe UC and their ability to predict poor prognosis in UC patients. **Results** The expression levels of serum miR-22 and miR-335 in the case group are significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The expression levels of both serum miR-22 and miR-335 gradually decrease in the mild UC group, the moderate UC group, and the severe UC group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The ROC curve analysis reveals that the area under the curve (AUC) for serum miR-22 and miR-335 in diagnosing severe UC, both individually and combined, are 0.803, 0.813, and 0.907, respectively. The combination of both biomarkers has a higher diagnostic efficacy than either biomarker alone ($Z=2.015$, $Z=1.851$, $P<0.05$). The expression levels of serum miR-22 and miR-335 in the poor prognosis group are significantly lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The ROC curve analysis shows that the AUC for serum miR-22 and miR-335, both individually and combined, for predicting poor prognosis in UC patients are 0.794, 0.807, and 0.938, respectively. Again, the combined prediction is more effective than the individual predictions ($Z=2.470$, $Z=2.524$, $P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-22 and miR-335 in UC patients are downregulated and have the potential to serve as biomarkers for assessing disease severity and predicting prognosis in UC patients.

【Keywords】Ulcerative colitis; miR-22; miR-335; Disease severity; Prognosis

溃疡性结肠炎(UC)是一种炎症性肠病(IBD), 目前其病因和发病机制尚未完全明确^[1]。UC 的特征是黏膜炎症反应从结肠远端向近端蔓延, 可累及整个结肠。UC 的发病机制涉及环境、免疫系统、肠道微生物及疾病遗传易感性等多种因素。UC 的主要临床表现为血性腹泻、尿频、腹痛及大便失禁^[2]。近年来全球的 UC 发病率呈升高趋势^[3]。UC 的诊断基于临床表现、内镜检查和组织病理学检查, 其中内镜检查是诊断金标准。对 UC 患者进行正确的诊断和疾病分期至关重要, 这会影响治疗决策和预后^[4]。研究表明 miRNA 与许多疾病(包括 IBD) 的发生和进展相关。miRNA 能参与调控免疫细胞的分化、成熟和功能, 并能调节炎症级联反应以影响细胞外基质和微生物群^[5]。另有研究表明, 柚皮素可通过上调 miR-22 表达水平来抑制 NLRP3 炎症小体活化, 从而发挥对 UC 模型大鼠肠黏膜屏障的保护作用^[6]。研究报道 miR-335 能通过抑制肠纤维化和炎症反应从而阻止 CD 进展^[7]。目前 UC 患者的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平及其与病情严重程度、预后的关系尚不清楚, 本研究就此进行了探讨, 以期 UC 的临床诊疗提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在河北省沧州市中西医结合医院治疗的 115 例 UC 患者设为病例组,

其中男性 59 例, 女性 56 例, 年龄 25~61 岁, 平均年龄为 (43.64 ± 10.36) 岁。根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年, 北京)》^[8] 中的相关诊断标准, 将 UC 患者分为轻度 UC 组 ($n=46$), 中度 UC 组 ($n=38$) 和重度 UC 组 ($n=31$)。另选择同期来该院的 115 名健康体检者设为对照组, 其中男性 58 名, 女性 57 名, 年龄 24~60 岁, 平均年龄为 (44.13 ± 10.28) 岁。病例组与对照组在年龄、性别方面的差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

纳入标准:(1) UC 患者的诊断符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年, 北京)》^[8] 中活动期 UC 诊断标准;(2) 年龄 >18 岁;(3) 接受了肠镜检查;(4) 临床资料完整。排除标准:(1) 合并泌尿、消化系统恶性肿瘤;(2) 合并中毒性巨结肠、肛门病变、肠穿孔及肠梗阻等;(3) 既往有胃肠道手术史;(4) 妊娠期或哺乳期妇女;(5) 合并自身免疫病;(6) 合并呼吸、神经、内分泌及血液系统疾病;(7) 有贫血;(8) 有严重肝、肾功能不全;(9) 入院前 3 个月内曾使用激素类药物。所有受试者对本研究均知情同意, 本研究经医院医学伦理委员会批准(201905336)。

1.2 方法

1.2.1 样品采集和保存

抽取病例组入院次日和对照组体检当日空腹静脉血 5 mL, 置于干燥管内, 静置 30 min 后, 以

3 500 r/min 离心 10 min, 收集上层血清, 置于 -80 °C 冰箱保存备用。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-22 和 miR-335 表达水平

取血清, 应用 TRIzol 试剂 (购自上海金穗生物科技有限公司, 货号 J44581) 提取总 RNA, 用 701-058112 型 NanoDrop2000 分光光度计 (购自美国 Thermo Fisher 公司) 检测 RNA 的浓度和纯度, 应用反转录试剂盒 (购自美国 Thermo Fisher 公司, 货号 K1622) 将 RNA 反转录成 cDNA, 置于 -20 °C 冰箱保存。以 U6 为内参, 引物由浙江尚亚生物技术有限公司合成, 进行 PCR 扩增。PCR 反应条件: 95 °C 10 min; 95 °C 15 s, 58 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 miR-22 和 miR-335 相对表达量。实验重复 3 次, 取平均值。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	序列
miR-22	正向: 5'-GCCTGAAGCTGCCAGTTGA-3'
	反向: 5'-GTGCAGGGTCGAGGT-3'
miR-335	正向: 5'-GAGTTGACCACAGCACCTC-3'
	反向: 5'-GAGACAGTTCTCGTTATTGC-3'
U6	正向: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
	反向: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'

1.2.3 随访和预后评估

采用电话或门诊复查的方式对患者进行为期 2 年的随访, 每 3 个月随访 1 次。以入院次日为随访起点, 随访截至 2023 年 7 月 31 日, 或以患者出现不良预后为随访终点, 记录患者的预后情况。预后不良定义为患者发生结肠癌或黏膜发育异常或 UC 复发, 而未出现上述情况则为预后良好, 据此将患者分为预后不良组 ($n=23$) 和预后良好组 ($n=92$)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析血清 miR-22 和 miR-335 诊断重度 UC 及预测 UC 患者预后不良的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

如表 2 所示, 病例组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平均较对照组显著降低, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 2 病例组与对照组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

组别	例数	miR-22	miR-335
对照组	115	1.05 ± 0.24	1.07 ± 0.22
病例组	115	0.83 ± 0.16	0.79 ± 0.18
t 值		8.179	10.563
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 不同病情严重程度的 UC 患者的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

如表 3 所示, 轻度 UC 组、中度 UC 组和重度 UC 组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 与轻度 UC 组相比, 中度 UC 组和重度 UC 组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平均显著降低 (P 均 < 0.05); 与中度 UC 组相比, 重度 UC 组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平均显著降低 (P 均 < 0.05)。结果表明随着 UC 患者病情加重, 血清 miR-22 和 miR-335 表达水平逐渐降低。

表 3 不同病情严重程度的 UC 患者的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

组别	例数	miR-22	miR-335
轻度 UC 组	46	0.92 ± 0.17	0.91 ± 0.16
中度 UC 组	38	0.85 ± 0.15^a	0.82 ± 0.13^a
重度 UC 组	31	0.67 ± 0.12^{ab}	0.58 ± 0.11^{ab}
F 值		20.828	46.599
P 值		< 0.001	< 0.001

注: 与轻度 UC 组比较, ^a $P < 0.05$, 与中度 UC 组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 血清 miR-22 和 miR-335 对重度 UC 的诊断价值

以血清 miR-22 和 miR-335 表达水平为检验变量, 以患者是否进展为重度 UC (否=0, 是=1) 为状态变量, 绘制 ROC 曲线, 分析结果显示血清 miR-22 表达水平诊断重度 UC 的曲线下面积 (AUC) 为 0.803, 敏感度为 77.40%, 特异度为 72.60%; 血清 miR-335 诊断重度 UC 的 AUC 为 0.813, 敏感度为 74.20%, 特异度为 81.00%; 2 项联合诊断重度

UC 的 AUC 为 0.907, 敏感度为 90.30%, 特异度为 75.00% ; 2 项联合诊断重度 UC 的效能分别优于血清 miR-22 和 miR-335 单独诊断($Z=2.015, Z=1.851, P$ 均 <0.05)。见表 4、图 1。

表 4 血清 miR-22 和 miR-335 对重度 UC 的诊断价值

项目	敏感度 /%	特异度 /%	最佳截断值	AUC	95%CI
miR-22	77.40	72.60	0.75	0.803	0.717~0.889
miR-335	74.20	81.00	0.70	0.813	0.729~0.897
2 项联合	90.30	75.00	—	0.907	0.854~0.960

注：“—”为无数据

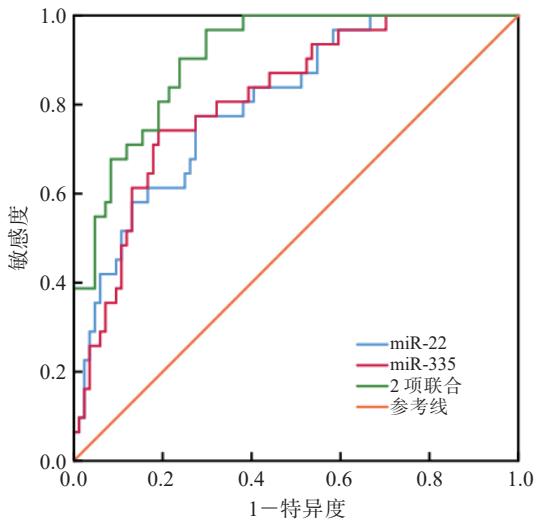


图 1 血清 miR-22 和 miR-335 诊断重度 UC 的 ROC 曲线

2.4 预后良好组与预后不良组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

如表 5 所示, 预后不良组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平分别较预后良好组显著降低, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

表 5 预后良好组与预后不良组的血清 miR-22 和 miR-335 表达水平比较

组别	例数	miR-22	miR-335
预后良好组	92	0.86 ± 0.15	0.82 ± 0.13
预后不良组	23	0.71 ± 0.12	0.68 ± 0.11
t 值		4.448	4.753
P 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-22 和 miR-335 对 UC 患者预后不良的预测价值

以 miR-22 和 miR-335 为检验变量, 以 UC 患者是否出现预后不良(出现=1, 未出现=0)为状态变量, 进行 ROC 曲线分析, 结果显示血清 miR-22 预测 UC 患者预后不良的 AUC 为 0.794, 敏感度为 73.90%, 特异度为 79.30% ; 血清 miR-335 预测 UC 患者预后不良的 AUC 为 0.807, 敏感度为 73.90%, 特异度为 75.00% ; 2 项联合预测 UC 患者预后不良的 AUC 为 0.938, 敏感度为 91.30%, 特异度为 79.30% ; 2 项联合预测 UC 患者预后不良的效能分别优于血清 miR-22 和 miR-335 单独预测($Z=2.470, Z=2.524, P$ 均 <0.05)。见表 6、图 2。

表 6 血清 miR-22 和 miR-335 对 UC 患者预后不良的预测价值

项目	敏感度 /%	特异度 /%	最佳截断值	AUC	95%CI
miR-22	73.90	79.30	0.77	0.794	0.689~0.900
miR-335	73.90	75.00	0.73	0.807	0.714~0.899
2 项联合	91.30	79.30	—	0.938	0.895~0.980

注：“—”为无数据

3 讨论

UC 是一种慢性非特异性炎症性疾病, 其易反复发作, 结直肠是 UC 的主要靶器官。UC 的诊断基于临床表现、生物学标志物、内镜检查和组织病理学检查^[9-10]。对于不同疾病活动度和疾病总体严重程度的 UC 患者, 治疗方法差异较大, 因此准

确评估 UC 病情严重程度及预测预后对于患者的治疗决策至关重要^[11]。

miRNA 是一种由 17~25 个核苷酸组成的单链非编码 RNA, 是调节基因表达的小 RNA 分子, 在不同的生物体中高度保守。miRNA 参与调节多种生理过程, 如细胞的增殖、分化、凋亡和恶变。研

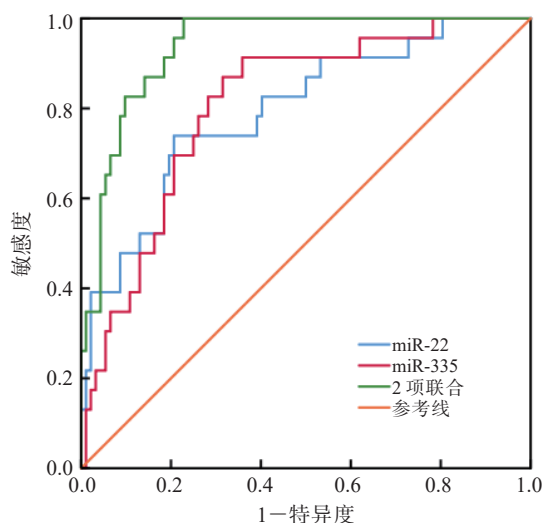


图2 血清 miR-22 和 miR-335 预测 UC 患者预后不良的 ROC 曲线

究报道 miR-182-5p、miR-29c-3p 与 UC 发生和进展均相关^[12-15]。有研究发现,过表达 miR-22 可抑制 IL-6 受体的表达,并可抑制 NF- κ B 炎症反应信号通路,该结果提示可通过过表达 miR-22 靶向 IL-6 受体来抑制炎症细胞活性^[16]。另有研究发现,过表达 miR-22 可抑制结肠癌细胞增殖、迁移及上皮-间充质转化,从而发挥抑癌作用^[17]。此外,还有研究表明,miR-22 可通过靶向组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6) 抑制 NF- κ B 和激活蛋白-1 (AP-1) 信号通路,从而下调脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子的表达^[18]。本研究结果显示,UC 患者的血清 miR-22 呈低表达,并且随着 UC 病情加重,血清 miR-22 表达水平逐渐降低,预后不良患者的血清 miR-22 表达水平较预后良好患者显著降低,上述结果提示血清 miR-22 表达下调可能与 UC 的发生、进展及患者预后不良均有关。本研究的 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-22 诊断重度 UC 及预测 UC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.803、0.794,提示其对 UC 病情严重程度评估及预后预测均有一定价值,可作为评估 UC 患者病情和预后预测的指标。

miR-335 定位于染色体 7q32.2,其可以调节干细胞的增殖、分化和迁移,研究表明 miR-335 可通过调控多条代谢通路影响 UC 的发生和进展,miR-335 可能参与了 IBD 发病,但具体作用机制尚不清楚,血清 miR-335 可作为评估 UC 患者疾病严重程度的生物标志物^[19]。研究发现,miR-335-5p 在 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞中表达下调^[20]。

另有研究发现,IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞中 miR-335-5p 表达下调,绞股蓝皂苷 A 可抑制长链非编码 RNA (LncRNA) TTTY15 的表达,从而上调 miR-335-5p 表达,减轻软骨细胞的受损程度^[21]。本研究发现,UC 患者的血清 miR-335 呈低表达,并且随着 UC 病情加重,血清 miR-335 表达水平逐渐降低,预后不良患者的血清 miR-335 表达水平较预后良好患者显著降低,上述结果提示血清 miR-335 表达下调可能与 UC 的发生、进展及患者预后不良均有关。本研究的 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-335 诊断重度 UC 及预测 UC 患者预后不良的 AUC 分别是 0.813、0.807,提示其可作为患者病情严重程度评估和预后预测的指标。miR-22 与 miR-335 联合诊断重度 UC 及预测 UC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.907、0.938,2 项联合诊断及预测的 AUC 均较单独应用显著增大,且敏感度显著升高,提示 2 项联合的诊断及预测效能均更好。

综上所述,UC 患者的血清 miR-22、miR-335 均呈低表达,血清 miR-22 和 miR-335 均有潜力作为 UC 患者病情严重程度评估及预后预测的指标。本研究为单中心研究,样本量较小,故研究结果可能会存在偏倚。此外,本研究未深入探讨 miR-22、miR-335 在 UC 发生和进展中的作用机制,后续将开展大样本量、多中心研究进一步揭示。

参考文献

- 1 Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(33-34): 564-574.
- 2 Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update[J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- 3 Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 74.
- 4 Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: Making the diagnosis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4): 655-669.
- 5 Yarani R, Shojaeian A, Palasca O, et al. Differentially expressed miRNAs in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 865777.
- 6 谢春燕, 谢刚, 季语竹. 柚皮素通过 miR-22 抑制 NLRP3 炎症小体并减轻溃疡性结肠炎大鼠模型肠屏障损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(9): 1573-1581.
- 7 Sun Y, Cai D, Hu W, et al. Identifying hub genes and miRNAs in Crohn's disease by bioinformatics analysis[J]. Front Genet, 2022, 13: 950136.
- 8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 钱家鸣, 吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京) [J]. 中国消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.

- 9 Sun Y, Zhang Z, Zheng CQ, et al. Mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis: A review[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(22): 2963-2978.
- 10 Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- 11 路敏敏, 王俊, 孙振林, 等. 血清 miR-590 联合粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎的诊断价值及其与内镜下疾病活动度的相关性 [J]. *国际消化病杂志*, 2024, 44(3): 196-199.
- 12 Zhou J, Liu J, Gao Y, et al. miRNA-based potential biomarkers and new molecular insights in ulcerative colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707776.
- 13 Jung H, Kim JS, Lee KH, et al. Roles of microRNAs in inflammatory bowel disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 2112-2123.
- 14 Tang S, Guo W, Kang L, et al. MiRNA-182-5p aggravates experimental ulcerative colitis via sponging Claudin-2[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(6): 1215-1224.
- 15 Guo J, Zhang R, Zhao Y, et al. MiRNA-29c-3p promotes intestinal inflammation via targeting leukemia inhibitory factor in ulcerative colitis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2031-2043.
- 16 Yang QY, Yang KP, Li ZZ. MiR-22 restrains proliferation of rheumatoid arthritis by targeting IL6R and may be concerned with the suppression of NF- κ B pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(1): 20-26.
- 17 Sun R, Liu Z, Han L, et al. miR-22 and miR-214 targeting BCL9L inhibit proliferation, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating Wnt signaling in colon cancer[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5411-5424.
- 18 Youn GS, Park JK, Lee CY, et al. MicroRNA-22 negatively regulates LPS-induced inflammatory responses by targeting HDAC6 in macrophages[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(4): 223-228.
- 19 杨文宏, 孙惠芳, 杨洁. miR-125b 和 miR-335 在炎症性肠病患者外周血和肠黏膜中的表达研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(5): 800-805.
- 20 张云青, 王健, 阳春华, 等. miR-335-5p 靶向程序化细胞死亡基因 5 对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(14): 2142-2147.
- 21 牛帅帅, 孙卓伟, 王承群. 绞股蓝皂苷 A 调控 lncRNA TTTY15/miR-335-5p 通路对骨关节炎软骨细胞损伤的影响及机制 [J]. *河北医药*, 2022, 44(7): 981-985.
- (收稿日期: 2023-12-15)
- (本文编辑: 林磊)

(上接第 380 页)

- 6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 钱家鸣, 吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京) [J]. *中国消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311.
- 7 魏国丽, 郑学宝, 周宇, 等. 参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎疗效及其对血清 IL-17、TNF- α 及 IL-23 水平的影响 [J]. *广东医学*, 2013, 34(1): 143-145.
- 8 叶玉兰, 胡彤, 徐丽娟, 等. 血浆白细胞介素 9 对生物制剂治疗后炎症性肠病患者黏膜愈合的诊断及评估价值 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(19): 1483-1489.
- 9 王蓉, 周玉霞, 姚晓文, 等. 生物标志物在溃疡性结肠炎中的应用研究进展 [J]. *中国医刊*, 2023, 58(1): 23-27.
- 10 杨姗, 穆兰芳, 陈玉芬, 等. 血清 zonulin、GPC3 与妊娠期肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5): 536-540, 547.
- 11 Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658354.
- 12 Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases[J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(4): e1251384.
- 13 Kushlinskii NE, Gershtein ES, Zybina NN, et al. Blood serum zonulin in colorectal cancer, autoimmune bowel diseases, and irritable bowel syndrome[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 173(3): 376-379.
- 14 Riviere AJ, Smith KS, Schaberg MN, et al. Plasma and fecal zonulin are not altered by a high green leafy vegetable dietary intervention: secondary analysis of a randomized control crossover trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 184.
- 15 潘红艳, 李爱萍, 李强. 脂肪因子 Omentin-1 与肿瘤相关性的研究 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(3): 282-286.
- 16 Genre F, Rueda-Gotor J, Remuzgo-Martínez S, et al. Omentin: a biomarker of cardiovascular risk in individuals with axial spondyloarthritis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9636.
- 17 Tao M, Yan W, Chen C, et al. Omentin-1 ameliorates experimental inflammatory bowel disease via Nrf2 activation and redox regulation[J]. *Life Sci*, 2023, 328: 121847.
- 18 Yin J, Hou P, Wu Z, et al. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 118-122.
- 19 Ma L, Zhang X, Zhang C, et al. Omentin-1 attenuates inflammation and barrier damage in DSS-induced ulcerative colitis in mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(3): 221-230.
- (收稿日期: 2024-01-02)
- (本文编辑: 林磊)