

· 论 著 ·

IBD 患病人群肠道菌群分布特征及其与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的关系

李冬盎, 马晓芬, 曲涪涪, 李 欢
海军第九七一医院检验科, 山东青岛 266102

摘要:目的 探讨炎症性肠病 (IBD) 患病人群肠道菌群分布特征及其与血清免疫炎症相关蛋白复合物 (IIRPCs)、髓过氧化物酶 (MPO)、维生素 D1- α 羟化酶 (CYP27B1) 水平的关系。方法 选取 2016 年 7 月至 2020 年 4 月在该院消化科门诊和住院治疗的 106 例 IBD 患者作为病例组, 其中溃疡性结肠炎 (UC 组) 58 例, 克罗恩病 (CD 组) 48 例; 选取同期在该院接受治疗的 60 例非 IBD 肠道疾病患者作为疾病对照组; 另选取在该院同期进行结肠镜检查的 60 例体检健康者作为健康对照组。采集所有受试者的血清标本和新鲜粪便标本, 分别进行血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平检测和粪便细菌培养, 比较不同组研究对象的肠道菌群分布特征及血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平, 分析其相关性。**结果** UC、CD 组患者的肠道肠球菌、肠杆菌、消化球菌、拟杆菌、酵母菌数量较疾病对照组和健康对照组均明显增加, 而乳酸杆菌、双歧杆菌、真杆菌则明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。106 例 IBD 患者中, 缓解期与活动期患者上述肠道菌群数量比较也存在明显差异, 其中重度活动期患者与轻度、中度活动期患者比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 轻度活动期患者与中度活动期患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。UC、CD 组血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平均明显高于疾病对照组和健康对照组; 缓解期与活动期血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较存在明显差异, 其中重度活动期与轻度、中度活动期患者血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 轻度活动期患者与中度活动期患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关性分析显示, IBD 患者的血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平与肠道肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、酵母菌数量呈正相关, 与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** IBD 患病人群肠道菌群分布的变化与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的变化存在一定相关性, 均与患者疾病活动性有关, 二者之间可能共同作用, 参与并影响 IBD 的发生、发展。血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 可作为无创性生物标志物用于 IBD 患者与非 IBD 肠道疾病患者的鉴别诊断及 IBD 患者疾病活动性的评估。

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 免疫炎症相关蛋白复合物; 髓过氧化物酶; 维生素 D1- α 羟化酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.019 中图分类号: R574; R446

文章编号: 1673-4130(2021)03-0334-05 文献标志码: A

Distribution characteristics of intestinal flora and its relationship with the levels of IIRPCs, MPO and CYP27B1 in serum of patients with IBD

LI Dongang, MA Xiaofen, QU Tiantian, LI Huan

Department of Clinical Laboratory, NO. 971 Naval Hospital, Qingdao, Shandong 266102, China

Abstract: Objective To investigate the distribution of intestinal flora in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and its relationship with the expression of immune inflammatory protein complexes (IIRPCs), myeloperoxidase (MPO) and vitamin D1- α hydroxylase (CYP27B1) in serum. **Methods** From July 2016 to April 2020, 106 IBD patients were selected as the case group, including 58 cases of ulcerative colitis (UC group) and 48 cases of Crohn's disease (CD group). Sixty patients with non IBD intestinal diseases who received treatment in the hospital during the same period were selected as the disease control group, and 60 healthy people who underwent colonoscopy in the same period were selected as the healthy control group. Serum samples and fresh stool samples were collected from all subjects. The expression levels of serum IIRPCs, MPO, CYP27B1 and fecal bacterial culture were detected respectively. The distribution characteristics of intestinal flora and the expression levels of serum IIRPCs, MPO and CYP27B1 in different groups were compared, and the correlation was analyzed. **Results** The number of Enterococcus, Enterobacter, Enterococcus, Bacteroides

作者简介: 李冬盎, 男, 副主任医师, 主要从事医学检验研究。

本文引用格式: 李冬盎, 马晓芬, 曲涪涪, 等. IBD 患病人群肠道菌群分布特征及其与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 334-338.

and Yeast in UC group and CD group were significantly higher than those in disease control group and healthy control group, while Lactobacillus, Bifidobacterium and Eubacterium were significantly decreased ($P < 0.05$). In 106 IBD patients, there were also significant differences in the number of intestinal microflora just mentioned between patients in remission stage and active stage, the differences were statistically significant between patients in severe active stage and mild active stage, moderate active stage ($P < 0.05$), but there was no significant difference between patients in mild active stage and moderate active stage ($P > 0.05$). The levels of serum IIRPCs, MPO and CYP27B1 in UC group and CD group were significantly higher than those in disease control group and healthy control group. There were significant differences in the expression levels of IIRPCs, MPO and CYP27B1 between remission stage and active stage, the expression levels of IIRPCs, MPO and CYP27B1 in patients with severe active stage were significantly different from those in mild active stage and moderate active stage ($P < 0.05$), but there was no significant difference between mild active stage and moderate active stage ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that the expression levels of IIRPCs, MPO and CYP27B1 in IBD patients were positively correlated with the number of Enterococcus, Enterobacter, Bacteroides and Yeast, and negatively correlated with the number of Lactobacillus and Bifidobacterium ($P < 0.05$).

Conclusion There was a certain correlation between the changes of intestinal flora distribution and the levels of serum IIRPCs, MPO and CYP27B1 in patients with IBD, which were related to the disease activity of patients, the two may play an important role in the occurrence and development of IBD. Serum IIRPCs, MPO and CYP27B1 can be used as noninvasive biomarkers in the differential diagnosis of IBD patients and non IBD patients with intestinal diseases and the evaluation of disease activity in IBD patients.

Key words: inflammatory bowel disease; intestinal flora; immune inflammatory protein complex; myeloperoxidase; vitamin D1- α hydroxylase

炎症性肠病 (IBD) 是一组包括溃疡性结肠炎 (UC)、克罗恩病 (CD) 在内的肠道慢性炎症性疾病, 患者主要临床表现为反复发作的腹胀、腹痛、腹泻、大便异常 (黏液稀便、黏液脓便、脓血便、血水样便等) 及发热, 部分患者还会出现关节炎、皮疹等各种肠外表现^[1]。当前, 我国 IBD 患者数量不断增加, 发病率逐渐升高, 严重影响患者的生活质量。IBD 的病因目前尚不清楚, 绝大多数学者认为其可能与遗传、免疫、环境、肠道微生态等因素密切相关, 尤其是肠道微生态紊乱的临床表现及相关作用机制逐渐受到越来越多学者的关注^[2-3]。无论是国内还是国外都建议在治疗 IBD 时根据患者整体病情变化, 尤其是病变累及部位和病情严重程度采用个体化治疗方案, 但目前临床上所应用的评估患者疾病活动性的治疗均存在一定局限性^[4]。免疫炎症相关蛋白复合物 (IIRPCs) 是存在于人体血清中的一种与机体炎症、免疫和补体系统有关的蛋白质, 参与机体系统发现、细菌清除及肠道免疫的稳态^[5]。髓过氧化物酶 (MPO) 是一类存在于中性粒细胞中与细胞浸润程度有关的酶, 在评价组织中中性粒细胞的浸润程度和炎症发生方面发挥着重要作用。研究发现, MPO 活性变化能通过对中性粒细胞浸润情况的调节来改变结肠炎患者炎症反应情况和临床症状, 可用于结肠炎等感染性疾病、肠道有关疾病的诊断、病情评估、治疗效果及预后评价^[6]。维生素 D1- α 羟化酶 (CYP27B1) 是循环形式维生素 D 转化为有活性的 1,25 二羟基维生素 D₃ (1,25-OH₂-D₃) 过程中的关键酶, 而维生素 D 的缺乏也被指出与免疫相关疾

病发生、发展有关, 这其中就包括 IBD^[7]。本文探讨 IBD 患病人群肠道菌群分布特征与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的变化, 并进一步对二者的相关性进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2020 年 4 月在本院消化科门诊和住院治疗的 106 例 IBD 患者作为病例组, 其中 UC 患者 58 例作为 UC 组, CD 患者 48 例作为 CD 组; 选取同期在本院接受治疗的 60 例非 IBD 肠道疾病患者作为疾病对照组; 另选取在本院同期进行结肠镜检查的 60 例体检健康者作为健康对照组。病例组纳入标准: (1) 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012, 广州)》的诊断标准^[8]; (2) 年龄 18~60 周岁; (3) 经临床表现、影像学检查、组织病理检查、内镜检查、实验室检查等均确诊。病例组排除标准: (1) 近期患有上消化道糜烂、溃疡或感染性胃肠病; (2) 30 d 内服用非甾体类抗炎药、益生菌制剂、他汀类、维生素 D 制剂等药物; (3) 合并免疫系统相关疾病; (4) 合并严重肝肾功能障碍、原发性甲状腺功能亢进等可能引起严重维生素 D 代谢紊乱的相关疾病; (5) 有肠道手术史; (6) 无法行全结肠镜检查。疾病对照组患者就诊时均表现出不同程度的腹痛、发热、腹泻等, 经结肠镜检查排除 IBD。健康对照组研究对象均经病史询问和体格检查无消化道相关疾病, 无自身免疫病史、其他系统恶性肿瘤病史, 近期未使用可能影响本研究结果的相关药物。病例组中男 72 例, 女 34 例; 年龄 20~58 岁, 平均 (42.29±5.93) 岁; 其中缓

缓解期组 32 例,活动期组 74 例,活动期组包括轻度活动期组 21 例,中度活动期组 32 例,重度活动期组 21 例。疾病对照组中男 43 例,女 17 例;年龄 18~60 岁,平均(41.06±7.92)岁;其中小肠炎症 16 例,小肠溃疡 19 例,慢性结肠炎 20 例,结肠癌 5 例。健康对照组中男 41 例,女 19 例;年龄 18~56 岁,平均(40.94±7.15)岁。各组研究对象年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,患者和(或)家属均知情,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的相关临床资料,包括基本信息、诊断、疾病活动性评估、实验室检查结果、结肠镜检查检查结果等。UC 患者疾病活动性评估应用改良 Mayo 评分评价^[9],评分≤2 分且每个单项评分均超过 1 分为缓解期,否则为活动期,其中>2~5 分为轻度活动期,>5~10 分为中度活动期,>10~12 分为重度活动期。CD 患者疾病活动性评估应用 Harvey-Bradshaw 指数评价^[10],评分≤4 分为缓解期,>4 分为活动期,其中>4~8 分为中度活动期,>8 分为重度活动期。

1.2.2 标本采集与储存 采集所有受试者结肠镜检查当天的空腹血液标本和新鲜粪便标本 5~10 g,血液标本于 4℃下 3 000 r/min 离心 10 min 后采集上层血清,置于-80℃冰箱中保存待测;新鲜粪便标本置于无菌密闭的便盒中,常温下 0.5 h 内送检。

1.2.3 血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平检测 取保存的血清标本,应用 Native-PAGE 电泳方法进行血清蛋白电泳,以人血清转铁蛋白相关蛋白复合物水平对 IIRPCs、CYP27B1 水平进行相对定量,应用 Umax Powerlook 2100XL Scanner 凝胶扫描仪进行凝胶扫描,应用美国 Bio-Rad 公司的 Quantity One 软件计算标本中的 IIRPCs 和 CYP27B1 的水平;采用乳

胶增强免疫比浊法检测血清 MPO 水平,在日立 7180 全自动生化分析仪上进行检测,MPO 试剂盒购自北京九强生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.2.4 肠道菌群检测 取 0.5 g 新鲜粪便标本,10 倍法稀释。选择肠球菌、肠杆菌、消化球菌、拟杆菌、酵母菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、真杆菌进行培养、鉴定和检测,选择相应的培养基进行培养。采用需氧培养基培养肠球菌、肠杆菌和酵母菌,采用厌氧菌培养基对其他细菌进行培养,培养温度均为 37℃,时间分别为 24 h 和 72 h。细菌鉴定应用法国生物梅里埃公司的半自动微生物鉴定系统,用每克粪便中含有菌数的 log CFU/g 表示菌落数量。

1.3 统计学处理 本研究数据采用 SPSS23.0 统计学软件进行分析。计量资料经验证均方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数和率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象肠道菌群数量比较 UC、CD 组患者的肠道肠球菌、肠杆菌、消化球菌、拟杆菌、酵母菌数量较健康对照组和疾病对照组均明显增加,而乳酸杆菌、双歧杆菌、真杆菌则明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。UC 组和 CD 组肠道各菌群数量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。106 例 IBD 患者中,缓解期与活动期患者上述肠道菌群数量比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度活动期患者与轻度、中度活动期患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),轻度活动期患者与中度活动期患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、2。

表 1 UC 组、CD 组、健康对照组、疾病对照组肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$, log CFU/g)

| 组别 | n | 肠球菌 | 肠杆菌 | 酵母菌 | 双歧杆菌 | 拟杆菌 | 乳酸杆菌 | 真杆菌 | 消化球菌 |
|-------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 健康对照组 | 60 | 5.17±0.22 | 7.13±0.25 | 1.83±0.20 | 7.25±0.43 | 4.52±0.18 | 7.13±0.23 | 2.24±0.15 | 6.02±0.23 |
| 疾病对照组 | 60 | 5.20±0.24 | 7.11±0.29 | 1.85±0.23 | 7.22±0.47 | 4.50±0.21 | 7.16±0.20 | 2.27±0.18 | 5.98±0.26 |
| UC 组 | 58 | 6.26±0.30 | 7.93±0.29 | 3.11±0.32 | 6.46±0.27 | 5.42±0.25 | 5.88±0.31 | 1.43±0.19 | 6.41±0.30 |
| CD 组 | 48 | 6.24±0.32 | 7.96±0.23 | 3.14±0.37 | 6.34±0.22 | 5.37±0.23 | 5.84±0.28 | 1.38±0.20 | 6.47±0.32 |

表 2 IBD 患者缓解期组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组肠道菌群数量比较($\bar{x}\pm s$, log CFU/g)

| 组别 | n | 肠球菌 | 肠杆菌 | 酵母菌 | 双歧杆菌 | 拟杆菌 | 乳酸杆菌 | 真杆菌 | 消化球菌 |
|-------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 缓解期组 | 32 | 5.69±0.34 | 7.54±0.26 | 2.32±0.17 | 6.72±0.31 | 5.19±0.15 | 6.71±0.24 | 2.04±0.16 | 6.16±0.17 |
| 活动期组 | 74 | 6.41±0.26 | 7.91±0.31 | 3.33±0.27 | 6.30±0.29 | 5.50±0.26 | 5.87±0.27 | 1.32±0.17 | 6.50±0.31 |
| 轻度活动组 | 21 | 6.16±0.28 | 7.83±0.31 | 3.04±0.25 | 6.56±0.26 | 5.40±0.26 | 6.05±0.19 | 1.53±0.13 | 6.35±0.15 |
| 中度活动组 | 32 | 6.21±0.24 | 7.86±0.29 | 3.10±0.23 | 6.49±0.30 | 5.37±0.28 | 5.99±0.29 | 1.47±0.22 | 6.41±0.33 |
| 重度活动组 | 21 | 6.96±0.34 | 8.07±0.32 | 3.98±0.31 | 5.76±0.26 | 5.80±0.21 | 5.52±0.26 | 0.87±0.18 | 6.79±0.26 |

2.2 各组研究对象血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较 UC、CD 组血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平平均明显高于健康对照组和疾病对照组 ($P < 0.05$)。UC 组与 CU 组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。106 例 IBD 患者中, 缓解期与活动期 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度活动期患者与轻度、中度活动期患者血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 轻度活动期组患者与中度活动期组患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、4。

表 3 UC 组、CD 组、健康对照组、疾病对照组血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | IIRPCs | MPO(ng/mg) | CYP27B1 |
|-------|----|-------------|------------|-------------|
| 健康对照组 | 60 | 39.92±10.82 | 8.13±2.15 | 28.13±8.24 |
| 疾病对照组 | 60 | 39.88±11.01 | 8.15±2.07 | 28.24±8.92 |
| UC 组 | 58 | 88.35±24.71 | 19.43±4.28 | 46.51±9.94 |
| CD 组 | 48 | 85.10±25.03 | 19.52±4.62 | 45.93±10.97 |

表 4 IBD 患者缓解期组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | IIRPCs | MPO(ng/mg) | CYP27B1 |
|-------|----|-------------|------------|-------------|
| 缓解期组 | 32 | 55.16±9.47 | 11.82±2.66 | 32.62±8.72 |
| 活动期组 | 74 | 91.22±29.14 | 18.37±4.28 | 44.03±11.05 |
| 轻度活动组 | 21 | 86.18±26.73 | 15.32±4.01 | 40.30±9.88 |
| 中度活动组 | 32 | 89.29±27.42 | 15.41±4.06 | 41.75±9.36 |
| 重度活动组 | 21 | 99.20±30.03 | 25.93±4.83 | 51.23±11.90 |

2.3 IBD 患者肠道菌群数量与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析显示, IBD 患者的血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平与肠道肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、酵母菌数量呈正相关 ($P < 0.05$), 与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈负相关 ($P < 0.05$), 与真杆菌和消化球菌数量无相关性 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 IBD 患者肠道菌群数量与血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平的相关性分析

| 肠道菌群 | IIRPCs | | MPO | | CYP27B1 | |
|------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| | r | P | r | P | r | P |
| 肠球菌 | 0.297 | 0.002 | 0.315 | 0.001 | 0.324 | 0.001 |
| 肠杆菌 | 0.303 | 0.002 | 0.336 | <0.001 | 0.272 | 0.005 |
| 酵母菌 | 0.246 | 0.011 | 0.299 | 0.002 | 0.294 | 0.002 |
| 双歧杆菌 | -0.417 | <0.001 | -0.453 | <0.001 | -0.379 | <0.001 |
| 拟杆菌 | 0.229 | 0.018 | 0.287 | 0.003 | 0.263 | 0.007 |
| 乳酸杆菌 | -0.252 | 0.009 | -0.270 | 0.005 | -0.280 | 0.004 |
| 真杆菌 | -0.093 | 0.343 | -0.085 | 0.386 | -0.075 | 0.445 |
| 消化球菌 | 0.104 | 0.289 | 0.112 | 0.253 | 0.098 | 0.318 |

3 讨 论

肠道菌群是 IBD 发病机制研究的一个重要内容。研究指出, 人体的肠道中含有数量巨大的可影响肠黏膜免疫系统功能的细菌, 其能使有 IBD 遗传易感性个体的肠道免疫反应发生异常, 进而可能诱发 IBD^[2]。肠道菌群包含中性菌、有害菌和益生菌, 是人体肠道微生态的重要组成部分。不同菌群在正常生理条件下处于一个平衡状态, 互相依存和制约, 发挥其生物屏障作用。而一旦这种平衡被打破, 肠道菌群处于紊乱状态时, 就会引起肠道功能异常, 继而引发疾病。IBD 的发病中, 肠道菌群成分的存在不可或缺。有研究对对照组、UC 组和 CD 组的肠道菌群分布情况进行观察发现, UC、CD 患者肠道双歧杆菌数量显著减少, 消化球菌、真杆菌明显增加^[11]。本研究结果显示, UC、CD 组患者的肠道肠球菌、肠杆菌、消化球菌、拟杆菌、酵母菌数量较健康对照组和疾病对照组均明显增加, 而乳酸杆菌、双歧杆菌、真杆菌则明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); UC 组和 CD 组肠道各菌群数量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示 IBD 患者存在明显的肠道菌群失调, 表现出以乳酸杆菌、双歧杆菌为代表的益生菌数量的减少和以肠球菌、肠杆菌等为代表的条件致病菌数量的增加。进一步比较不同疾病活动性患者的肠道菌群分布显示, 缓解期与活动期患者上述肠道菌群数量比较也存在明显差异, 其中重度活动期患者与轻度、中度活动期患者比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 轻度活动期患者与中度活动期患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示与其他非 IBD 肠道疾病患者和健康人群比较, IBD 患者存在明显的肠道微生态失衡, 且与其疾病活动性密切相关。肠道微生态紊乱会降低拮抗病原微生物的定植抵抗力, 肠道免疫系统无法耐受这种菌群的变化, 导致肠黏膜屏障功能受损和肠道通透性改变, 位于肠腔中的细菌和产物转移至肠黏膜固有层, 黏膜免疫被激活, 人体对自身肠腔中的细菌和产物失去耐受, 进而导致 IBD 的发生^[12]。

IBD 存在很多细胞介导免疫反应异常的现象, 包括 T 淋巴细胞亚群改变和黏膜 IgG 产生细胞, 说明黏膜免疫细胞在收到抗原刺激后聚集和被激活, 尤其以辅助性 T 细胞激活显著, 进而引起各种细胞因子分泌和释放, 使黏膜炎症产生和加重, 导致 IBD 相关的病理改变。血清中的 IIRPCs 是很多炎症相关蛋白分子通过非共价键互相作用形成的一包含补体、免疫球蛋白、转铁蛋白、载脂蛋白、触珠蛋白等的蛋白复合物, 其与人体的补体、炎症和免疫系统密切相关。补体系统不仅能帮助机体发现和清除细菌, 还有助于维持肠道免疫系统处于稳定的状态。有关儿童 IBD 的一项研究显示, 补体 C4 水平与患儿炎症水平呈正相关, 补体系统对微生物反应程度的增强是导致 IBD 患者肠道微生态菌群失调的原因之一^[13]。MPO 是髓细胞

的特异性标志物,存在于髓系细胞的嗜苯胺蓝颗粒中,是中性粒细胞衍生蛋白,当机体受到感染、炎症等刺激时,中性粒细胞及单核细胞就会释放大量的 MPO, MPO 能将活化信号通过细胞信号通路传递到细胞核内,使机体炎症反应程度增强,并决定细胞浸润情况。MPO 在很多感染性疾病的筛查、诊断、病情评估、治疗效果监测与评价中发挥着重要作用。此外,还有学者指出, MPO 产生的自由基对小鼠肠道抗氧化能力、炎症反应和肠道菌群结构均会产生影响,其会通过不同作用参与到肠道菌群的调控中^[14]。粪便中 MPO 的检测对 IBD 的诊断具有较高的辅助临床价值,其存在稳定且易于检测,能较好地反映患者肠道局部病变情况和疾病活动性。有学者研究指出,血清 MPO 对 IBD 的辅助诊断也有一定的应用价值,相比粪便标本,血清标本能更好地反映出患者全身的整体情况,但在特异性判断疾病活动性上可能有一定局限性^[15]。CYP27B1 是将循环形式维生素 D 转化为有活性的 1,25-OH₂-D₃ 过程的关键酶,也是维生素 D 的生物作用形式。研究指出,肠道炎症反应组织中 CYP27B1 水平会显著升高,其会通过调节循环中的维生素 D 水平来参与 IBD 的发生、发展^[16]。肠道外周组织和免疫细胞(树突状细胞、巨噬细胞等)中均可见 CYP27B1 的表达。CYP27B1 对结肠黏膜有保护作用,其能通过维持局部组织的维生素 D 来参与机体的抗炎反应。而维生素 D 已经被证实能影响机体肠道屏障结构、功能及微生物组成,从而影响肠黏膜和肠道菌群的稳定性^[17]。本研究结果显示,UC、CD 组血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平均明显高于健康对照组和疾病对照组,缓解期与活动期,以及重度活动期与轻度、中度活动期患者血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),轻度活动期患者与中度活动期患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析显示,IBD 患者的血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平与肠道肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、酵母菌数量呈正相关($P < 0.05$),与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈负相关($P < 0.05$),提示与其他非 IBD 肠道疾病患者和健康人群比较,IBD 患者血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 水平均明显升高,其表达与患者疾病活动性有关,而且与肠道菌群也存在一定相关性,血清 IIRPCs、MPO、CYP27B1 可作为无创性生物标志物用于 IBD 患者与非 IBD 肠道疾病患者鉴别诊断及 IBD 患者病情活动性的评估。但其在 IBD 发生、发展和患者肠道菌群紊乱中的具体作用和机制还需进一步研究证实。

参考文献

[1] 陈晨,戴新娟,韩现红,等.炎症性肠病患者用药依从性现状及其影响因素调查[J].护理管理杂志,2016,16(5):308-310.

- [2] 武晓琳,赵亚楠,王丽波,等.炎症性肠病相关信号通路的研究进展[J].国际消化病杂志,2016,36(2):105-107.
- [3] 彭帅,沈磊.肠道菌群与炎症性肠病的研究进展[J].医学综述,2019,25(16):3141-3145.
- [4] 蔚晓霞,刘占举,胡艺,等.炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清 TNF- α 与 IL-6 水平的相关性[J].现代生物医学进展,2017,17(16):3076-3078.
- [5] NAKAMURA K, FUKATSU K, SASAYAMA A, et al. An immune-modulating formula comprising whey peptides and fermented milk improves inflammation-related remote organ injuries in diet-induced acute pancreatitis in mice[J]. Biosci Microbiota Food Health, 2018, 37(1):1-8.
- [6] 臧凯宏,姚旭芳,任远,等.当归补血汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2016,32(10):905-908.
- [7] 田山,董卫国.维生素 D 与炎症性肠病[J].中华临床营养杂志,2016,24(4):251-256.
- [8] 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(2012 年,广州)[J].中华内科杂志,2012,51(10):818-831.
- [9] 张丹凤,殷信道,姜亮,等.CT 小肠造影对克罗恩病活动度的诊断价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(4):508-510.
- [10] 叶文卫,张燕红,李忠荣,等.MSCTE 评价 Crohn 病活动度指数与 Harvey-Bradshaw 指数的相关性研究[J].CT 理论与应用研究,2016,25(3):349-354.
- [11] TAO J H, DUAN J A, JIANG S, et al. Polysaccharides from chrysanthemum morifolium ramat ameliorate colitis rats by modulating the intestinal microbiota community [J]. Oncotarget, 2017, 8(46):80790-80803.
- [12] SZILAGYI A, XUE X. Geographic associations between lactase phenotype, multiple sclerosis, and inflammatory bowel diseases; Does obesity trump geography[J] Med Hypotheses, 2016, 96(1):68-72.
- [13] 丁祥利,严菊梅,廖旺娣.炎症性肠病与机会性感染[J].江西医药,2018,53(2):173-178.
- [14] 赵益,赖小东,叶争荣,等.葛根苓连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1741-1745.
- [15] DU J, WEI X, GE X, et al. Microbiota-dependent induction of colonic Cyp27b1 is associated with colonic inflammation; implications of locally produced 1,25-dihydroxyvitamin D3 in inflammatory regulation in the colon [J]. Endocrinology, 2017, 158(11):4064-4075.
- [16] 黄剑平,陈涛,刘懿,炎症性肠病患者 105 例血清 25 羟基维生素 D、肠黏膜组织维生素 D 受体和维生素 D1- α 羟化酶的表达[J].中华消化杂志,2017,37(12):816-822.
- [17] WANG J Y, LIU X Y, WANG H, et al. Allergen specific immunotherapy enhanced defense against bacteria via TGF- β 1-induced CYP27B1 in asthma [J]. Oncotarget, 2017, 8(40):68681-68695.