

• 论 著 •

溃疡性结肠炎患者血清 CXCL16、CCL20 与炎症因子和黏膜愈合的关系*

蔡涛¹, 张婷¹, 刘银奎¹, 邓爽¹, 唐闯^{2△}

1. 成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院内镜中心, 四川成都 610000;

2. 成都市双流区中医医院消化内科, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血清 CXC 型趋化因子配体 16(CXCL16)、趋化因子配体 20(CCL20)与炎症因子和黏膜愈合的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 10 月成都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院收治的 UC 患者 170 例作为研究组,另选取同期在该院体检的健康者 100 例作为对照组。比较两组血清 CXCL16、CCL20 与炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)]水平,并分析 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 与炎症因子的相关性。根据 UC 患者治疗后黏膜愈合预后情况分为愈合良好组和愈合不良组,比较不同预后患者血清 CXCL16、CCL20 水平。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析模型分析 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL16、CCL20 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值。结果 研究组血清 CXCL16、CCL20、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 及 CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,UC 患者血清 CXCL16、CCL20 分别与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 及 CRP 呈正相关($P < 0.05$),血清 CXCL16 与 CCL20 呈正相关($P < 0.05$)。愈合不良组血清 CXCL16、CCL20 水平显著高于愈合良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,CXCL16 水平升高、CCL20 水平升高、饮酒史、病情分级重度、红细胞沉降率(ESR)水平升高、CRP 水平升高是 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 CXCL16、CCL20 联合检测预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的曲线下面积(AUC)较大,血清 CXCL16、CCL20 联合 ESR、CRP 预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的 AUC 最大。结论 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 水平与炎症因子密切相关,且联合检测对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良具有较高的预测价值。

关键词: 溃疡性结肠炎; CXC 型趋化因子配体 16; 趋化因子配体 20; 炎症因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.002

中图法分类号:R574.62

文章编号:1673-4130(2024)15-1799-07

文献标志码:A

Relationship between serum CXCL16, CCL20 and inflammatory factors and mucosal healing in patients with ulcerative colitis*

CAI Tao¹, ZHANG Ting¹, LIU Yinkui¹, DENG Shuang¹, TANG Chuang^{2△}

1. Endoscopy Center, Chengdu Shuangliu District First People's Hospital/West China Airport Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Gastroenterology, Chengdu Shuangliu District Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum chemokine C-X-C-motif ligand 16 (CXCL16), CC chemokine ligand 20 (CCL20) and inflammatory factors and mucosal healing in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 170 UC patients admitted to Chengdu Shuangliu District First People's Hospital/West China Airport Hospital of Sichuan University from January 2021 to October 2022 were selected as the study group, and 100 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum CXCL16, CCL20 and inflammatory factors [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)] in the two groups were compared. The correlation between serum CXCL16, CCL20 and inflammatory factors in UC patients was analyzed. According to the prognosis of mucosal healing after treatment, UC patients were divided into good healing group and poor healing group. Serum CX-

* 基金项目:2020 年四川省卫生健康委员会科研课题普及应用项目(20PJ0232)。

作者简介:蔡涛,男,主治医师,主要从事消化系统疾病诊治工作研究。△ 通信作者,E-mail:444567115@qq.com。

CL16 and CCL20 levels of patients with different prognosis were compared. Univariate and multivariate Logistic regression analysis models were used to analyze the risk factors of poor mucosal healing in UC patients after treatment, and the predictive value of serum CXCL16 and CCL20 in poor mucosal healing in UC patients after treatment was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum CXCL16, CCL20, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 and CRP in the study group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CXCL16 and CCL20 were positively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 and CRP in UC patients, respectively ($P < 0.05$), and serum CXCL16 was positively correlated with CCL20 ($P < 0.05$). The levels of CXCL16 and CCL20 in poor healing group were significantly higher than those in good healing group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multifactor Logistic regression analysis showed that increased CXCL16 level, CCL20 level, drinking history, severity of disease classification, erythrocyte sedimentation rate (ESR) level and CRP level were risk factors for poor mucosal healing in UC patients after treatment ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the combined detection of serum CXCL16 and CCL20 predicted a larger area under the curve (AUC) for poor mucosal healing after treatment in UC patients, and the combined detection of serum CXCL16 and CCL20 with ESR and CRP predicted the largest AUC for poor mucosal healing after treatment in UC patients. **Conclusion** The serum levels of CXCL16 and CCL20 in UC patients are closely related to inflammatory factors, and the combined detection have high predictive value for poor mucosal healing in UC patients after treatment.

Key words: ulcerative colitis; chemokine C-X-C-motif ligand 16; CC chemokine ligand 20; inflammatory factors; prognosis

溃疡性结肠炎(UC)是一种累及结肠黏膜组织和黏膜下层组织的连续性、非特异性慢性肠道炎症性疾病,其病因尚未完全明确^[1]。有研究表明,UC属于终身性疾病,疾病缓解期和活动期交替出现,如未给予有效治疗,疾病长期未愈可能导致肠道肿瘤^[2]。黏膜愈合被认为是UC的最佳治疗目标,促进UC患者黏膜愈合不仅有助于提高患者生活质量,对于延缓疾病发展也有重要意义^[3]。趋化因子是一组由多个氨基酸残基组成的小分子蛋白质,参与调控白细胞渗出、免疫细胞分化成熟、免疫监视等功能,与多种炎症性疾病的发生密切相关^[4]。人CXC型趋化因子配体16(CXCL16)是近年来新发现的趋化因子,主要由免疫细胞产生,具有促进粒细胞迁移和浸润的作用^[5]。有研究表明,CXCL16参与炎症细胞的趋化作用,与炎症性疾病发生有密切关系^[6]。另有研究表明,CXCL16在脓毒症小鼠中表达上调,其能够促进炎症反应并参与脓毒症发生发展^[7]。趋化因子配体20(CCL20)是一种小分子趋化因子,具有强烈的趋化淋巴细胞和树突状细胞作用,有研究表明,CCL20与炎症性疾病的发生有密切关系,并有望成为治疗炎症性疾病的新靶点^[8]。血清CCL20在结肠癌患者异常高表达,可能与结肠癌患者预后有关,但目前关于UC患者血清CXCL16、CCL20与炎症因子和黏膜愈合关系仍不明确^[9]。本研究分析UC患者血清CXCL16、CCL20与炎症因子的相关性,探讨其对黏膜愈合的预测价值,旨在为UC预后判断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2022年10月成

都市双流区第一人民医院/四川大学华西空港医院(简称本院)收治的UC患者170例作为研究组。纳入标准:(1)所有患者均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》中UC的诊断标准^[10];(2)患者年龄 ≥ 18 岁,临床病历资料完整;(3)患者初次就诊,疾病处于活动期,入组前未接受过UC治疗;(4)患者治疗依从性较好,完成了UC规范化治疗,并于治疗后完成结肠镜复查。排除标准:(1)合并其他器官系统急性、慢性炎症性疾病;(2)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、慢性肾脏病;(3)发生感染性肠炎、肠梗阻、肠穿孔;(4)合并精神疾病无法配合研究;(5)症状复发但未进行结肠镜复查。研究组男性95例、女性75例,年龄24~62岁,平均(39.53 \pm 7.11)岁。另选取同期在本院体检的健康者100例作为对照组,男性56例、女性44例,年龄22~61岁,平均(38.44 \pm 6.78)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会批准[编号:(2020)LS第(425)号],患者或家属对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 收集研究组患者性别、年龄、病程、体重指数、吸烟史、饮酒史、红细胞沉降率(ESR)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb),初次就诊时病变范围、范围分型、病情分级等临床资料。研究组病变范围采用蒙特利尔分型分为E1(直肠型,病变累及直乙状结肠交界处远端)、E2(左半结肠型,病变局限于脾曲远端结肠和直乙状结肠交界)、E3(广泛结肠型,病变范围由直乙状结肠交界

处远端延伸至近端结肠)^[11]。按照文献[10]进行病情分级,轻度:排便次数<4次/天,便血轻或无,脉搏正常,体温正常,Hb正常,ESR<20 mm/h;重度:排便次数≥6次/天,便血重,脉搏>90次/分,体温>37.8℃,Hb<75%的正常值,ESR>30 mm/h;中度:介于轻、重度之间。

1.2.2 血清 CXCL16、CCL20 与炎症因子检测 研究组患者于入院后次日采集空腹外周静脉血 5 mL,对照组于体检当日采集空腹外周静脉血 5 mL,血样置于-20℃冰箱中保存。血样经 3 000 r/min 离心,离心半径 12 cm 分离血清。采用酶联免疫吸附试验法测定血清 CXCL16、CCL20 及炎症因子白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C 反应蛋白(CRP)水平。CXCL16、CCL20 检测试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司,IL-1β、IL-6、IL-17 检测试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,TNF-α 检测试剂盒购自武汉天正源生物科技有限公司,CRP 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行检测。

1.2.3 治疗方法 研究组根据疾病活动度给予 UC 规范化治疗,轻度及中度 UC 患者的诱导缓解及维持治疗主要给予 5-氨基水杨酸类药物或柳氮磺胺吡啶,对于病变局限于直肠及乙状结肠者给予 5-氨基水杨酸灌肠剂治疗;部分中度 UC 患者及应用 5-氨基水杨酸类药物治疗不佳者优先给予糖皮质激素滴注诱导缓解,症状控制后逐渐减少糖皮质激素用量至停药,减药期间给予 5-氨基水杨酸类药物或英夫利西单抗等免疫抑制剂治疗;重度患者治疗方案包括补充电解质,防治水电解质紊乱,对于 Hb 过低者输注红细胞,对于中毒症状明显者可给予抗菌药物治疗。首选静脉滴注糖皮质激素治疗,采用甲泼尼龙 40~60 mg/d 或氢化可的松 300~400 mg/d,对于治疗不佳者应转换药物,可以应用环孢素或他克莫司、英夫利西单抗

治疗,对于转换药物 4~7 d 无效者可应用手术治疗。治疗期间应积极预防机会性感染、血栓等。

1.2.4 黏膜愈合预后评价 研究组患者治疗 6 个月后接受电子结肠镜检查,黏膜愈合预后情况由 2 名具有丰富经验的医师对结肠镜图文报告进行诊断并采用 Mayo 内镜评分^[12]。0 分:内镜下显示结肠正常或无活动性病变;1 分:轻度病变,内镜下显示结肠黏膜红斑、血管纹理减少,易脆,接触后出血;2 分:中度病变,内镜下显示结肠黏膜出现明显红斑,血管纹理缺乏,易脆,接触后出血、糜烂;3 分:重度病变,内镜下显示结肠黏膜自发性出血、溃疡形成。若多处病变者,则采用最严重部位分数作为结果。研究组根据黏膜愈合预后情况分为愈合良好组(Mayo 内镜评分=0 分,78 例)和愈合不良组(Mayo 内镜评分≥1 分,92 例)。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验,采用 Pearson 相关分析 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 与炎症因子的相关性。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析模型分析 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL16、CCL20 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 CXCL16、CCL20 及炎症因子水平比较 研究组血清 CXCL16、CCL20、IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-17 及 CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 与血清炎症因子的相关性 Pearson 相关分析显示,UC 患者血清 CXCL16、CCL20 分别与 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-17 及 CRP 呈正相关(*P*<0.05),血清 CXCL16 与 CCL20 呈正相关(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组血清 CXCL16、CCL20 及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL16 (pg/mL)	CCL20 (pg/mL)	IL-1β (pg/mL)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	IL-17 (ng/L)	CRP (mg/L)
研究组	170	2 858.75±738.29	920.28±204.39	16.96±3.21	15.29±3.01	10.26±2.67	52.62±15.12	11.75±4.01
对照组	100	789.02±102.78	483.27±82.19	4.27±1.42	6.26±1.88	3.82±0.86	15.87±3.02	4.11±0.97
<i>t</i>		27.855	20.420	37.416	27.046	23.401	24.008	18.720
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 与血清炎症因子的相关性

指标	CCL20		IL-1β		IL-6		TNF-α		IL-17		CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CXCL16	0.572	<0.001	0.452	0.004	0.412	0.011	0.389	0.023	0.468	<0.001	0.453	0.005
CCL20	—	—	0.472	<0.001	0.398	0.016	0.411	0.002	0.423	0.008	0.417	0.009

注:—表示无数据。

2.3 不同预后 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 水平比较 愈合不良组血清 CXCL16、CCL20 水平显著高于愈合良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	CXCL16	CCL20
愈合不良组	92	3 192.02 ± 356.41	1 012.18 ± 112.82
愈合良好组	78	2 465.66 ± 272.93	811.89 ± 78.91
t		14.708	13.180
P		<0.001	<0.001

2.4 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的单因素分析 愈合不良组饮酒史比例、病情分级重度比例、ESR、CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IL-17 显著高于愈合良好组, 体重指数、Hb 显著低于愈合良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的多因素 Logistic

回归分析 以 UC 患者治疗后黏膜愈合不良为因变量(赋值:是=1,否=0),以表 3、4 中差异有统计学意义的 CXCL16、CCL20、体重指数、饮酒史、病情分级、ESR、CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17、Hb 为自变量并进行赋值,纳入多因素 Logistic 回归分析模型,多因素 Logistic 回归分析显示, CXCL16 水平升高、CCL20 水平升高、饮酒史、病情分级重度、ESR 水平升高、CRP 水平升高是 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 CXCL16、CCL20 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值 以本研究中黏膜愈合不良组为阳性病例,以愈合良好组为阴性病例,对 UC 患者血清 CXCL16、CCL20 及联合检测结果进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CXCL16、CCL20 联合检测预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的曲线下面积 (AUC) 较大,血清 CXCL16、CCL20 联合 ESR、CRP 预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的 AUC 最大,见表 6、图 1。

表 4 UC 患者愈合不良的单因素分析 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	n	愈合不良组 (n=92)	愈合良好组 (n=78)	χ^2/t	P
性别				0.242	0.622
男	95	53(57.61)	42(53.85)		
女	75	39(42.39)	36(46.15)		
年龄(岁)	170	40.03 ± 3.91	38.95 ± 3.67	1.846	0.067
体重指数(kg/m ²)	170	20.36 ± 1.89	22.89 ± 2.07	-8.325	<0.001
吸烟史				0.809	0.368
有	38	23(25.00)	15(19.23)		
无	132	69(75.00)	63(80.77)		
饮酒史				8.280	0.004
有	44	32(34.78)	12(15.38)		
无	126	60(65.22)	66(84.62)		
病情分级				15.921	<0.001
轻度	46	6(13.04)	40(86.96)		
中度	88	55(62.50)	33(37.50)		
重度	36	31(86.11)	5(13.89)		
ESR(mm/h)	170	35.93 ± 5.18	26.72 ± 3.76	13.053	<0.001
CRP(mg/L)	170	14.17 ± 3.33	8.90 ± 1.92	12.342	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	170	274.18 ± 28.18	272.71 ± 27.26	0.344	0.731
Hb(g/L)	170	97.83 ± 8.28	108.63 ± 7.31	-8.938	<0.001
Alb(g/L)	170	35.31 ± 4.52	35.92 ± 4.12	-0.913	0.363
IL-1 β (pg/mL)	170	18.06 ± 1.87	15.63 ± 1.21	9.857	<0.001
IL-6(pg/mL)	170	17.11 ± 1.74	13.15 ± 1.18	17.046	<0.001
TNF- α (pg/mL)	170	11.28 ± 1.02	9.06 ± 0.95	14.591	<0.001
IL-17(pg/mL)	170	58.14 ± 7.08	46.12 ± 8.11	10.317	<0.001
病变范围				1.056	0.103
E1	44	25(27.17)	19(24.36)		
E2	51	28(30.43)	23(29.49)		
E3	75	39(42.39)	36(46.15)		

表 5 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
CXCL16 水平升高	0.348	0.402	11.778	<0.001	2.706(2.422~3.105)
CCL20 水平升高	0.401	0.424	14.024	<0.001	2.812(2.432~3.186)
饮酒史	0.351	0.391	4.116	0.008	1.658(1.289~1.957)
病情分级重度	0.321	0.401	7.685	<0.001	1.819(1.401~2.291)
ESR 水平升高	0.426	0.366	10.621	<0.001	2.011(1.668~2.445)
CRP 水平升高	0.345	0.408	4.638	0.002	1.717(1.363~2.024)

表 6 血清 CXCL16、CCL20、ESR、CRP 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值

指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CXCL16	2 442.87 pg/mL	0.801	0.762~0.857	80.26	83.12	0.634
CCL20	897.35 pg/mL	0.734	0.701~0.769	81.26	74.12	0.554
ESR	29.72 mm/h	0.701	0.674~0.732	79.23	73.22	0.525
CRP	10.93 mg/L	0.688	0.657~0.713	74.24	71.23	0.455
CXCL16+CCL20	—	0.852	0.821~0.886	83.46	84.11	0.676
CXCL16+CCL20+ESR+CRP	—	0.906	0.868~0.945	88.37	84.72	0.731

注：—表示无数据。

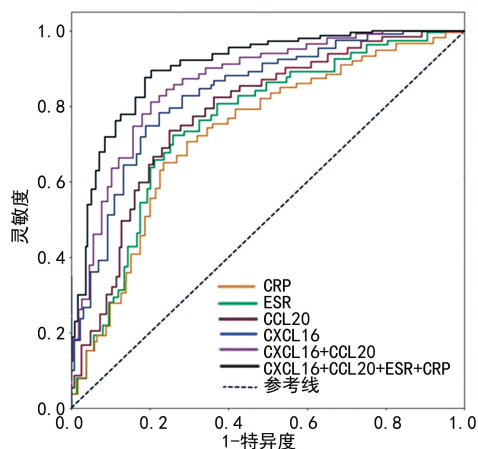


图 1 血清 CXCL16、CCL20、ESR、CRP 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值

3 讨论

UC 发病机制复杂, 目前仍未完全阐明, 各种因素导致炎症因子分泌增多, 并引起致肠道黏膜持续性炎症, 屏障功能损伤是 UC 的主要发病机制^[13]。趋化因子是一类由细胞分泌的信号蛋白或小分子细胞因子, 具有诱导反应细胞定向趋化的功能^[14]。作为趋化因子家族中的成员, CXCL16 最早发现于免疫细胞中, 当机体发生炎症反应时, 炎症反应的局部免疫细胞可以产生 CXCL16, 并作为炎症的重要递质, 趋化粒细胞迁移和浸润, 促进炎症反应的发生^[15]。CUI 等^[16]的研究指出 CXCL16 在损伤的肠道组织中上调, 且 CXCL16 信号传导可能是放射性结肠炎的潜在治疗靶点。DENG 等^[17]研究发现, CXCL16 在 BRAF 基因突变结肠癌组织中表达上调, 且与预后较差相关。CCL20 也被称为巨噬细胞验证蛋白 3 α , 有研究显示,

CCL20 可以由集合淋巴结上的滤泡相关上皮及孤立淋巴滤泡产生, 在肠淋巴结构发育过程中发挥作用, 同时, CCL20 也可以在炎症刺激的反应中发挥作用, 与炎症性疾病发生和发展相关^[8]。

本研究结果发现, 研究组血清 CXCL16、CCL20 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 证实了 CXCL16、CCL20 与 UC 的发生密切相关。推测 UC 患者肠道菌群失调, 并引起机体免疫细胞失衡, 患者肠道黏膜发生病变, 引起病变的肠黏膜局部免疫细胞可以产生 CXCL16, 并发挥趋化功能, 促进肠道黏膜病变^[18-19]。结肠是富含集合淋巴结和孤立淋巴滤泡的器官, 在肠道炎症状态下可以产生 CCL20, 并趋化树突细胞、T 淋巴细胞, 引起 UC 发生和发展^[20]。CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IL-17 均是参与 UC 发生与发展的炎症因子, 其中 CRP 是一种急性时相反应蛋白, 可以反映机体的炎症反应情况, 在 UC 的诊断和评估中, CRP 可以反映肠道炎症情况, 可对疾病的严重程度进行评价^[21]。IL-1 β 可以促进黏膜局部黏附分子的表达^[22]; IL-6 主要由巨噬细胞产生, 可以促进巨噬细胞产生 TNF- α , 并引发黏膜损伤^[23]。IL-17 具有介导中性粒细胞兴奋、募集中性粒细胞的功能, 同时 IL-17 也是 T 细胞诱导的炎症反应早期启动因子, IL-17 可以活化 T 细胞, 并产生多种细胞因子, 诱导炎症反应的发生^[24]。本研究结果显示, 研究组血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IL-17 水平显著高于对照组, Pearson 相关分析显示, UC 患者血清 CXCL16、CCL20 分别与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 及 CRP 呈正相关($P < 0.05$), 提示 UC 患者 CXCL16、CCL20 异常高表达可能共同趋化了机体炎症细胞 IL-

1β 、IL-6、TNF- α 、IL-17, 加剧了体内炎症反应, 从而促进了 UC 的发生、发展。

UC 的主要病理特征是结肠黏膜溃疡, 而黏膜愈合则是 UC 治疗的重要目标之一^[25]。然而, 部分患者虽然经过规范化治疗, 但是其预后不佳, 无法达到黏膜愈合。本研究结果显示, CXCL16 水平升高、CCL20 水平升高、饮酒史、病情分级重度、ESR 水平升高、CRP 水平升高是 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素($P < 0.05$)。有研究表明, UC 的发生和发展与饮酒有一定关系, 酒精会对结肠黏膜产生刺激, 并导致结肠黏膜损伤加重^[26]。ESR 是反映机体炎症状态的指标。研究表明, 在 UC 活动期间 ESR 和血清 CRP 会升高^[27]。CXCL16 和 CCL20 均是炎症性疾病相关的趋化因子, 当 UC 发生时肠黏膜局部的免疫细胞可以产生 CXCL16, 其水平越高表明肠黏膜局部炎症反应也越严重, 同时也会趋化更多的炎症细胞进入受损的肠黏膜, 导致黏膜愈合不良^[19]; 在炎症状态下, CCL20 水平升高趋化树突细胞、T 淋巴细胞也会导致肠黏膜局部炎症反应水平升高, 黏膜愈合不良^[20]。

本研究 ROC 曲线结果显示, 血清 CXCL16、CCL20 联合检测预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的 AUC 较大, 血清 CXCL16、CCL20 联合 ESR、CRP 预测 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的 AUC 最大。目前临床主要通过结肠镜对 UC 患者的肠黏膜愈合情况进行检查, 进而评价 UC 患者的疾病严重程度, 制订治疗措施并预测黏膜愈合情况^[28]。然而, 结肠镜检查也存在一定局限性, 比如对于肛门和直肠严重狭窄者及重度结肠炎患者不适合进行结肠镜检查, 部分患者接受结肠镜检查可能产生不适, 通过血清 CXCL16、CCL20 的检测则有望对 UC 的评价和预后判断提供一定的参考。

综上所述, UC 患者血清 CXCL16、CCL20 水平升高, 其水平与炎症因子呈正相关, 是 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的危险因素。血清 CXCL16 联合 CCL20 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良预测具有较高的灵敏度和特异度, 血清 CXCL16、CCL20 联合 ESR、CRP 对 UC 患者治疗后黏膜愈合不良的预测价值最高, 检测血清 CXCL16、CCL20 水平有望对 UC 的预后判断提供新的方法。

参考文献

[1] WILS P, PEYRIN-BIROULET L. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis[J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(5):311-321.

[2] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401):571-584.

[3] LI H, YE X F, SU Y S, et al. Mechanism of acupuncture and moxibustion on promoting mucosal healing in ulcerative colitis[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(9):847-856.

[4] JIA S N, HAN Y B, YANG R, et al. Chemokines in colon cancer progression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(3):400-407.

[5] WANG Z, ZHAO H, ZHAI W, et al. Reduced expression of CXCL16/CXCR6 is involved in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa[J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(4):359-367.

[6] 王翠霞, 宋晓瑾, 宋静, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎血清 CXCL10、CXCL16 水平及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(16):1938-1943.

[7] 李佳熹, 曹炬. 趋化因子 CXCL16 对脓毒症小鼠生存率、组织损伤及炎症反应的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(9):1037-1041.

[8] WON E J, KIM H J, LEE Y J, et al. CCL20 inhibition for treating inflammation in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(12):4000-4005.

[9] 徐蕾蕾, 韩东. 血清趋化因子 CCL20 与结肠癌患者的预后研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(3):362-363.

[10] 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(2018 年, 北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5):292-311.

[11] HILON J, ALSTAD T, HASSÉUS B, et al. Phenotype of Crohn's disease according to the Montreal classification in relation to dental health status[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57(2):183-189.

[12] NAGANO K, IMAI Y, UKYO Y, et al. Early-phase partial mayo score following golimumab treatment is associated with endoscopic improvement at 1 year in ulcerative colitis: a post hoc analysis of PURSUIT-J randomized controlled trial[J]. *Inflamm Intest Dis*, 2022, 7(3/4):155-162.

[13] YUE M, HUANG J, MA X, et al. Protopine alleviates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and regulating intestinal microbiota[J]. *Molecules*, 2023, 28(13):5277.

[14] BLANCHET X, WEBER C, VON HUNDELSHAUSEN P. Chemokine heteromers and their impact on cellular function—a conceptual framework[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):10925.

[15] LU J, ZHONG X, GUO C, et al. TLR7-MyD88-DC-CXCL16 axis results neutrophil activation to elicit inflammatory response in pustular psoriasis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5):315.

[16] CUI Y, WU H, LIU Z, et al. CXCL16 inhibits epithelial regeneration and promotes fibrosis during the progression of radiation enteritis[J]. *J Pathol*, 2023, 259(2):180-193.

[17] DENG W, LIU X, HUANG S, et al. CXCL16 promotes tumor metastasis by regulating angiogenesis in the tumor micro-environment of BRAF V600E mutant colorectal cancer[J]. *Transl Oncol*, 2024, 41(1):101854.

[18] DO K H, KO S H, KIM K B, et al. comparative study of intestinal microbiome in patients with ulcerative colitis and healthy controls in Korea[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(11):2750.

2021,6(1):75-86.

- [6] LIU L S, LIU J G, LIN Q H. Histone demethylase KDM2A: biological functions and clinical values (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 723.
- [7] 尚伟, 郑家伟. 口腔及口咽癌新版 TNM 分期与 NCCN 诊治指南部分解读[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2018, 16(6): 533-546.
- [8] YUAN Y P, XIAO H W, WANG L L. Comparative study on the effect of different brands of glue in rapid frozen section production[J]. *J Modern Med*, 2023, 39(3): 520-528.
- [9] SPEIGHT P M, KHURRAM S A, KUJAN O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6): 612-627.
- [10] WANG R, WANG Y. Fourier transform infrared spectroscopy in oral cancer diagnosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1206.
- [11] WARNAKULASURIYA S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management[J]. *Oral Oncol*, 2020, 102(1): 104550.
- [12] 李响, 宁倩, 戴诗琴, 等. 转录因子 KLF5 在恶性肿瘤发生中作用的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(3): 225-229.
- [13] LIU Y, GUO B, AGUILERA-JIMENEZ E, et al. Chromatin looping shapes KLF5-dependent transcriptional programs in human epithelial cancers[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5464-5477.
- [14] CHEN C H, YANG N, ZHANG Y, et al. Inhibition of super enhancer downregulates the expression of KLF5 in basal-like breast cancers[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(8):

1733-1742.

- [15] XIN H, FENG Z, YAO C. SNHG1/miR-145-5p/KLF5 axis participates in regulating the proliferation and migration of oral squamous cell cancer[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 2053271.
- [16] HUANG X, PAN J, WANG G, et al. UNC5B-AS1 promotes the proliferation, migration and EMT of hepatocellular carcinoma cells via regulating miR-4306/KDM2A axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(20): 2114-2124.
- [17] WAGNER K W, ALAM H, DHAR S S, et al. KDM2A promotes lung tumorigenesis by epigenetically enhancing ERK1/2 signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5231-5246.
- [18] 李晓伟, 崔立红. KDM2A 在结直肠癌中的表达及其与结直肠癌转移的关系研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(11): 1205-1210.
- [19] CHENG T, HUANG F, ZHANG Y, et al. Knockdown of circGOLPH3 inhibits cell progression and glycolysis by targeting miR-145-5p/lysine demethylase 2A (KDM2A) axis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2023, 45(1): 225-236.
- [20] 张琳梅, 高岭, 李少明, 等. 口腔鳞状细胞癌组织 C1RP 和 TLR4 蛋白表达与患者临床病理特征及预后的关系[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(1): 91-96.
- [21] LU B, WEI J, ZHOU H, et al. Histone H3K36me2 demethylase KDM2A promotes bladder cancer progression through epigenetically silencing RARRES3[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 547-558.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-04-02)

(上接第 1804 页)

- [19] WANG W, DING C L, WU M X, et al. RAI16 maintains intestinal homeostasis and inhibits NLRP3-dependent IL-18/CXCL16-induced colitis and the progression of colitis-associated colorectal cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e993.
- [20] HANNA D N, SMITH P M, NOVITSKIY S V, et al. SMAD4 suppresses colitis-associated carcinoma through inhibition of CCL20/CCR6-mediated inflammation[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1334-1350.
- [21] WANG A, JIANG Y. Correlation analysis of serum levels of H19 and CRP levels and ulcerative colitis[J]. *J Med Biochem*, 2023, 42(3): 420-426.
- [22] 陈凤英, 苗新普. 细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、IL-1 β 、Caspase-1 在溃疡性结肠炎黏膜中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2023, 32(1): 49-52.
- [23] PRAKASH T, JANADRI S. Anti-inflammatory effect of wedelolactone on DSS induced colitis in rats: IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2023, 14(2): 100544.
- [24] BURAN T, BATIR M B, ÇAM F S, et al. Molecular ana-

lyses of ADAMTS-1, -4, -5, and IL-17a cytokine relationship in patients with ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 345.

- [25] HU T, ZHANG Z, SONG F, et al. Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test: a systematic review and meta-analysis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(9): 892-901.
- [26] GEORGIU A N, NTRITSOS G, PAPANIMITRIU N, et al. Cigarette smoking, coffee consumption, alcohol intake, and risk of crohn's disease and ulcerative colitis: a mendelian randomization study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(2): 162-168.
- [27] 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.
- [28] 缪佳蓉, 南京, 文韵玲, 等. 结肠镜和超声内镜对炎症性肠病诊断和病情评估的价值[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(11): 660-665.

(收稿日期: 2023-11-12 修回日期: 2024-04-02)