

• 短篇论著 •

# 血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$ 水平对子宫内膜息肉切除术后宫腔粘连发生的预测价值\*

李晓梅<sup>1</sup>, 王春香<sup>2</sup>, 申林林<sup>3</sup>, 赵会娟<sup>3</sup>, 张亚琴<sup>4</sup>

衡水市妇幼保健院: 1. 医务科; 2. 生殖医学科, 河北衡水 053000;

石家庄市妇幼保健院: 3. 妇二科; 4. 妇三科, 河北石家庄 050000

**摘要:**目的 探讨血清细胞趋化因子配体-5(CXCL5)和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平对子宫内膜息肉切除术后宫腔粘连发生的预测价值。方法 选取 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在衡水市妇幼保健院进行手术治疗的子宫内膜息肉患者 136 例(观察组)作为研究对象,术后进行 2 年随访,根据术后是否发生宫腔粘连将其分为术后发生宫腔粘连组 38 例和术后未发生宫腔粘连组 98 例。另选取同期在该院体检的健康志愿者 121 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平。多因素 Logistic 回归分析影响子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的相关危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  联合检测对子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的预测价值。结果 观察组血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后发生宫腔粘连组产次、剖宫产史、盆腔炎史、刮宫史、多发息肉及血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平明显高于术后未发生宫腔粘连组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平、盆腔炎史、刮宫史、多发息肉均为子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  二者联合预测子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的曲线下面积为 0.991,大于各自单独检测( $Z_{二者联合-CXCL5} = 2.683, Z_{二者联合-HIF-1\alpha} = 2.223, P = 0.007, 0.026$ ),灵敏为 94.70%,特异度为 86.16%。结论 血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平与患者术后发生宫腔粘连密切相关,二者联合检测可以对子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连进行有效预测。

**关键词:**子宫内膜息肉; 宫腔粘连; 细胞趋化因子配体-5; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.024

**中图法分类号:**R713.4

**文章编号:**1673-4130(2024)15-1917-04

**文献标志码:**A

子宫内膜息肉是一种常见的妇科疾病,主要由于子宫内膜受雌激素影响而导致局部组织过度增生所形成,具有较高的发病率。子宫内膜息肉通常会导致患者月经不调及不孕不育等,严重影响女性健康和生活质量<sup>[1-3]</sup>。目前治疗子宫内膜息肉的有效方法是宫腔镜子宫内膜息肉切除术,但是手术通常会导致宫腔粘连,进而导致腹痛、不孕和月经紊乱等症状,严重影响手术效果。目前关于宫腔粘连机制尚不明确,主要涉及炎症趋化因子招募、炎症反应及子宫内膜细胞外基质降解等过程<sup>[4-5]</sup>。因此,探究子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的影响因素,寻找术后发生宫腔粘连的炎症相关预测因子,可为适度干预以预防术后宫腔粘连的发生提供理论依据。细胞趋化因子配体-5(CXCL5)是一种趋化粒细胞的小分子蛋白,可参与调节免疫应答和炎症反应<sup>[6]</sup>。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是一种调节氧稳态的蛋白,在炎症反应调控中同样发挥十分重要的作用<sup>[7]</sup>。但是,目前缺乏二者与子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连关系的研究。基于此,本研究检测血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平,分析其对子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的预测价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在

衡水市妇幼保健院(简称本院)进行手术治疗的子宫内膜息肉患者 136 例(观察组)作为研究对象,术后进行 2 年随访,根据术后是否发生宫腔粘连将其分为术后发生宫腔粘连组 38 例和术后未发生宫腔粘连组 98 例。另外同时收集患者年龄、产次、引产史、剖宫产史、盆腔炎史、绝经、多发息肉及体重指数(BMI)等基本资料。纳入标准:(1)符合《妇产科学》中子宫内膜息肉诊断标准<sup>[8]</sup>,且经宫腔镜检查确诊;(2)年龄 20~50 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并宫颈恶性肿瘤;(2)合并其他子宫附件恶性肿瘤;(3)有子宫息肉手术史;(4)合并严重心脏及肝肾功能不全;(5)术前或术中发现宫腔粘连。另选取同期在本院体检的健康志愿者 121 例作为对照组。患者家属及患者本人均详细了解本实验并签署知情同意书,且本实验通过医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 采集方法** 采集子宫内膜息肉患者术前入院早晨空腹状态下静脉血 3~5 mL,对照组受试者在体检当日采集空腹静脉血,以 5 500 r/min 速度离心 10 min,然后取上清液,置于-20℃医用冰箱备用。取 100  $\mu$ L 上清液于无菌 EP 管中,然后根据试剂盒操作步骤检测血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平。CXCL5 酶联

\* 基金项目:河北省卫健委科研计划项目(20231637)。

免疫吸附试验(ELISA)和 HIF-1 $\alpha$  ELISA 试剂盒均采购自武汉博士德生物有限公司,全自动酶标仪采购自瑞士 TECNA 公司。

**1.2.2 随访及宫腔粘连诊断** 对患者术后进行为期 2 年的随访,检查患者术后是否发生宫腔粘连。宫腔粘连患者主要表现为月经量减少甚至闭经,存在周期性腹痛;宫腔镜检查具有宫腔粘连的表现,如完全性粘连、中央型粘连、周围型粘连和混合型粘连<sup>[8]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间两两比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间两两比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的影响因素;Medcalc 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平预测子宫内膜息肉切除术发生宫腔粘连的临床价值, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 观察组和对照组血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平比较** 观察组血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组和对照组血清 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

| 组别       | <i>n</i> | CXCL5              | HIF-1 $\alpha$   |
|----------|----------|--------------------|------------------|
| 观察组      | 136      | 148.38 $\pm$ 19.70 | 19.03 $\pm$ 4.86 |
| 对照组      | 121      | 96.57 $\pm$ 11.21  | 13.46 $\pm$ 2.61 |
| <i>t</i> |          | 25.487             | 11.245           |
| <i>P</i> |          | <0.001             | <0.001           |

**2.2 两组临床基本资料及血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平比较** 术后发生宫腔粘连组产次、剖宫产史、盆腔炎史、刮宫史、多发息肉及血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平明显高于术后未发生宫腔粘连组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连影响因素分析** 以子宫内膜息肉切除术后是否发生宫腔粘连为因变量(术后发生宫腔粘连=1,术后未发生宫腔粘连=0),以子宫内膜息肉患者血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平(均为实测值)及产次(实测值)、剖宫产史(是=1,否=0)、盆腔炎(是=1,否=0)、刮宫史(是=1,否=0)、多发息肉(是=1,否=0)为自变量进行多因素 Logistic 分析。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平、盆腔炎史、刮宫史、多发息肉均为子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的危险因

素( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平对子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的预测效能** ROC 曲线分析结果显示,血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  及二者联合预测子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连曲线下面积(AUC)分别为 0.961、0.931 和 0.991,二者联合预测优于 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  各自单独预测( $Z_{二者联合-CXCL5} = 2.683$ ,  $Z_{二者联合-HIF-1\alpha} = 2.223$ ,  $P = 0.007$ 、 $0.026$ )。见表 4、图 1。

表 2 两组临床基本资料和血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$  或 *n*(%))

| 指标                      | 术后发生宫腔粘连组( <i>n</i> =38) | 术后未发生宫腔粘连组( <i>n</i> =98) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|----------|
| 年龄(岁)                   | 36.53 $\pm$ 5.64         | 35.97 $\pm$ 7.25          | 0.695      | 0.488    |
| 产次(次)                   | 2.32 $\pm$ 0.66          | 1.43 $\pm$ 0.27           | 13.837     | <0.001   |
| 引产史                     |                          |                           |            |          |
| 是                       | 18(47.37)                | 46(46.94)                 | 0.002      | 0.964    |
| 否                       | 20(52.63)                | 52(53.06)                 |            |          |
| 剖宫产史                    |                          |                           |            |          |
| 是                       | 28(73.68)                | 48(48.98)                 | 6.779      | 0.009    |
| 否                       | 10(26.32)                | 50(51.02)                 |            |          |
| 盆腔炎史                    |                          |                           |            |          |
| 是                       | 30(78.95)                | 40(40.82)                 | 15.939     | <0.001   |
| 否                       | 8(21.05)                 | 58(59.18)                 |            |          |
| 刮宫史                     |                          |                           |            |          |
| 是                       | 24(63.16)                | 42(42.86)                 | 4.518      | 0.034    |
| 否                       | 14(36.84)                | 56(57.14)                 |            |          |
| 绝经                      |                          |                           |            |          |
| 是                       | 19(50.00)                | 51(52.04)                 | 0.046      | 0.831    |
| 否                       | 19(50.00)                | 47(47.96)                 |            |          |
| 多发息肉                    |                          |                           |            |          |
| 是                       | 27(71.05)                | 51(52.04)                 | 4.046      | 0.044    |
| 否                       | 11(28.95)                | 47(47.96)                 |            |          |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 21.22 $\pm$ 6.26         | 22.01 $\pm$ 7.46          | 0.578      | 0.564    |
| CXCL5(pg/mL)            | 162.15 $\pm$ 28.64       | 143.04 $\pm$ 16.23        | 4.896      | <0.001   |
| HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)  | 22.56 $\pm$ 6.41         | 17.66 $\pm$ 4.26          | 5.182      | <0.001   |

表 3 子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连影响因素分析

| 影响因素           | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | OR    | 95%CI       |
|----------------|---------|-------|---------------|----------|-------|-------------|
| 产次             | 0.538   | 0.301 | 3.191         | 0.074    | 1.712 | 0.949~3.088 |
| 剖宫产史           | 0.475   | 0.317 | 2.245         | 0.134    | 1.608 | 0.864~2.993 |
| 盆腔炎史           | 0.719   | 0.275 | 6.842         | 0.009    | 2.053 | 1.980~3.519 |
| 刮宫史            | 0.562   | 0.264 | 4.539         | 0.033    | 1.755 | 1.046~2.944 |
| 多发息肉           | 0.410   | 0.178 | 5.309         | 0.021    | 1.507 | 1.063~2.136 |
| CXCL5          | 0.666   | 0.208 | 10.245        | 0.001    | 1.946 | 1.294~2.925 |
| HIF-1 $\alpha$ | 0.825   | 0.342 | 5.814         | 0.016    | 2.281 | 1.167~4.459 |

表 4 血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平对子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的预测效能

| 变量             | AUC   | 最佳截断值        | 95%CI       | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|----------------|-------|--------------|-------------|--------|--------|-------|
| HIF-1 $\alpha$ | 0.931 | 19.65 pg/mL  | 0.874~0.967 | 86.84  | 87.76  | 0.746 |
| CXCL5          | 0.961 | 160.11 pg/mL | 0.913~0.987 | 89.47  | 89.80  | 0.793 |
| 二者联合           | 0.991 | —            | 0.958~0.998 | 94.70  | 86.16  | 0.947 |

注:—表示无数据。

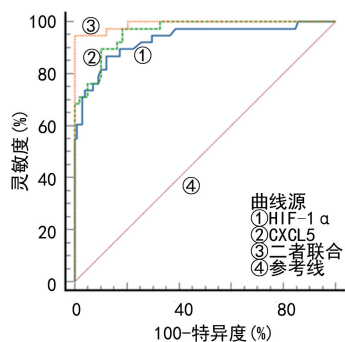


图 1 血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  及二者联合预测子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的 ROC 曲线

### 3 讨论

宫腔镜息肉切除术是目前治疗子宫内膜息肉的有效手段,可精准定位息肉位置,完整切除息肉根蒂,有效预防术后复发及息肉遗留情况,但是术后部分患者会出现宫腔粘连,患者会出现腹痛、月经紊乱及不孕等<sup>[9-10]</sup>。有研究显示,宫腔粘连病理机制复杂,其中炎症反应在宫腔粘连发生过程中扮演重要角色,主要是由于子宫内膜基底受损后发生炎症反应,进而损伤内膜,内膜持续损伤修复最终会出现纤维化,最终导致宫腔粘连。炎症反应是宫腔粘连一个重要病理分子基础,在宫腔粘连初期,炎症趋化因子连同炎症因子大量聚集,参与子宫内膜纤维化的形成<sup>[11-12]</sup>。因此,寻找血清相关辅助因子,判断术后宫腔炎症反应情况,评判术后发生宫腔粘连风险变得十分重要。

趋化因子是驱动免疫细胞向炎症部位运动的一类小分子多肽,在炎症反应中扮演十分重要的角色<sup>[13]</sup>。CXCL5 是一种来源于上皮中性粒细胞的趋化因子家族成员之一,其可以趋化中性粒细胞参与炎症反应,与多种疾病的发生和发展密切相关<sup>[14]</sup>。有报道,慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部炎症加剧,血清 CXCL5 水平显著增加<sup>[15]</sup>。另外 CXCL5 是慢性阻塞性肺疾病患者预后危险因素,而且在评估慢性阻塞性肺疾病患者预后中具有重要意义。有研究发现,患者术后宫腔组织中 CXCL5 水平上升,其与宫腔粘连发生、发展密切相关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,观察组血清 CXCL5 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),术后发生宫腔粘连组血清 CXCL5 水平明显高于术后未发生宫腔粘连组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CXCL5 是子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的危险因素,以及 CXCL5 对子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连具有较好的预测效能,均提示 CXCL5 可以作为评估子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的辅助因子,以期临床医生提供较好的预测,使得高风险患者得到相应积极治疗。

缺氧诱导因子-1 即低氧诱导因子-1 (HIF-1)。HIF-1 普遍存在于人和哺乳动物细胞内,常氧下也有表达,但合成的 HIF-1 蛋白很快即被细胞内氧依赖性泛素蛋白酶降解途径所降解,只有在缺氧条件下

HIF-1 才可稳定表达<sup>[17]</sup>。近年来,有研究显示,HIF-1 $\alpha$  是 HIF-1 家族成员之一,具有多种生物学功能,HIF-1 $\alpha$  通过激活许多基因的转录,包括参与能量代谢、血管生成、细胞凋亡和其他蛋白质产物增加氧气输送或促进对缺氧的代谢适应的基因,作为细胞和全身对缺氧的稳态反应的主要调节器。在炎症反应中同样发挥十分重要的作用。研究表明,HIF-1 $\alpha$  被认为在脂多糖(LPS)诱导的炎症反应中起重要作用,核因子- $\kappa$ B 可通过 HIF-1 $\alpha$  依赖性的方式促进 LPS 诱导的巨噬细胞分泌炎症因子<sup>[18-20]</sup>。杜红丽等<sup>[21]</sup> 研究发现,黄芩素可能通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路抑制 RA 大鼠的炎症反应和病理性血管生成。本研究结果显示,观察组血清 HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),术后发生宫腔粘连组血清 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于术后未发生宫腔粘连组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HIF-1 $\alpha$  是子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连的危险因素,以及 HIF-1 $\alpha$  对子宫内膜息肉切除后发生宫腔粘连同样具有较好的预测效能,并且 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  二者联合预测子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连的 AUC 为 0.991,大于各自单独检测 ( $Z_{\text{二者联合-CXCL5}} = 2.683$ 、 $Z_{\text{二者联合-HIF-1}\alpha} = 2.223$ ,  $P = 0.007$ 、 $0.026$ ),灵敏度为 94.70%,特异度为 86.16%。以上结果均提示 CXCL5 和 HIF-1 $\alpha$  对预测术后发生宫腔粘连具有很好的可靠性,在临床诊断及患者治疗上具有十分重要的作用。

综上所述,血清 CXCL5、HIF-1 $\alpha$  水平与患者术后发生宫腔粘连密切相关,二者联合检测可以对子宫内膜息肉切除术后发生宫腔粘连进行有效预测,为临床医生治疗提供理论支持,但纳入样本量较少,后续还需深入探究,并进一步探究本研究检测指标是否与息肉复发有关。

### 参考文献

- [1] 申林林,赵会娟,张亚琴,等. 子宫内膜息肉组织中 miR-152 和 miR-146b-5p 的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(2):238-242.
- [2] NAMAZOV A, GEMER O, BART O, et al. Effect of menopausal status on the diagnosis of endometrial polyp [J]. J Obstet Gynaecol Can,2019,41(7):926-929.
- [3] BERCEANU C, CERNEA N, CĂPITĂNESCU R G, et al. Endometrial polyps[J]. Rom J Morphol Embry,2022,63(2):323-334.
- [4] ZHU H Y, GE T X, PAN Y B, et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion[J]. Chin Med J (Engl),2017,130(22):2732-2737.
- [5] LAGANÁ A S, GARZON S, DABABOU S, et al. Prevalence of intrauterine adhesions after myomectomy: a prospective multicenter observational study[J]. Gynecol Obstet Invest,2022,87(1):62-69.

- [6] QI J, YAN X, LI L, et al. CXCL5 promotes lipotoxicity of hepatocytes through upregulating NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling in Kupffer cells and exacerbates nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123(1):110752-110763.
- [7] YANG D G, GAO Y Y, YIN Z Q, et al. Roxadustat alleviates nitroglycerin-induced migraine in mice by regulating HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/inflammation pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2):308-320.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:211-215.
- [9] VITALE S G, RIEMMA G, CARUGNO J, et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4):487-498.
- [10] ZHENG F, XIN X, HE F, et al. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):2672-2678.
- [11] EMINGR M, HALAJ M, MALČÁK M, et al. Prevention of intrauterine adhesions[J]. *Ceska Gynekol*, 2023, 88(3):210-213.
- [12] UNANYAN A, PIVAZYAN L, KRYLOVA E, et al. Comparison of effectiveness of hyaluronan gel, intrauterine device and their combination for prevention adhesions in patients after intrauterine surgery: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022, 51(4):102334.
- [13] HOCAOGLU M, BATUKAN C, YUKSEL A. Prenatal ultrasonographic findings of adhesion-membrane complex and its relation with obstetric history[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(1):99-104.
- [14] CAMBA-GÓMEZ M, AROSA L, GUALILLO O, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory bowel disease: recent findings and future perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4):1167-1175.
- [15] RATH-DESCHNER B, MEMMERT S, DAMANAKI A, et al. CXCL5, CXCL8, and CXCL10 regulation by bacteria and mechanical forces in periodontium[J]. *Ann Anat*, 2021, 234(1):151648.
- [16] 李从青, 王文艳, 许有江, 等. CXCL5、MMP-9 在宫腔粘连子宫内膜组织表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(8):1231-1235.
- [17] LEE C J, HONG S H, YOON M J, et al. Eupatilin treatment inhibits transforming growth factor beta-induced endometrial fibrosis in vitro[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2020, 47(2):108-113.
- [18] GHOLAMZADEH K S, FAYAZI N, NAJAFI R. Sphingosine kinase 1 could enhance stem cell therapy efficiency for neurodegenerative diseases through induction of HIF-1[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(1):102-104.
- [19] 刘洋, 何春雨, 李彤, 等. 鳖甲煎丸通过 HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路调控巨噬细胞极化的机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19):9-16.
- [20] 董伟, 杨爱东, 李小茜, 等. 大黄对脂多糖致 RAW264. 7 细胞炎症模型 mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(2):38-42.
- [21] 杜红丽, 张晨宇, 赵清. 黄芩素通过调节 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(12):2213-2219.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-05-26)

(上接第 1896 页)

- [49] HENDRIKX T, DUAN Y, WANG Y, et al. Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice[J]. *Gut*, 2019, 68(8):1504-1515.
- [50] ARAB J P, SEHRAWAT T S, SIMONETTO D A, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2):441-453.
- [51] GRONKE K, HERNÁNDEZ P P, ZIMMERMANN J, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress[J]. *Nature*, 2019, 566(7743):249-253.
- [52] ZHAO L, ZHANG X, ZHOU Y, et al. *Parvimonas micra* promotes colorectal tumorigenesis and is associated with prognosis of colorectal cancer patients[J]. *Oncogene*, 2022, 41(36):4200-4210.
- [53] GIANNOU A D, KEMPSKI J, SHIRI A M, et al. Tissue resident iNKT17 cells facilitate cancer cell extravasation in liver metastasis via interleukin-22[J]. *Immunity*, 2023, 56(1):125-142.
- [54] ZHANG T, WAHIB R, ZAZARA D E, et al. CD4<sup>+</sup> T cell-derived IL-22 enhances liver metastasis by promoting angiogenesis[J]. *Oncoimmunology*, 2023, 12(1):2269634.
- [55] WAUTIER J L, WAUTIER M P. Old and new blood markers in human colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):46-59.
- [56] CHENG B, RONG A, ZHOU Q, et al. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):128-132.
- [57] GIANNOU A D, KEMPSKI J, ZHANG T, et al. IL-22BP controls the progression of liver metastasis in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13(1):1170502.

(收稿日期:2023-10-25 修回日期:2024-04-28)