

• 论 著 •

活动期溃疡性结肠炎患者血清 TSG-6、col-16 水平与病情严重程度及临床结局的关系*

王金婷, 徐春彦, 刘 杰, 孙开峰, 周 震[△]

淮安市第五人民医院消化内科, 江苏淮安 223300

摘要:目的 探讨活动期溃疡性结肠炎(UC)患者血清肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6(TSG-6)、XVI 型胶原蛋白(col-16)水平与病情严重程度及临床结局的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月该院消化内科收治的 79 例活动期 UC 患者为活动期 UC 组,另选取同期该院收治的性别、年龄与活动期 UC 组相近的 56 例缓解期 UC 患者作为缓解期 UC 组,以及同期在该院体检的 60 例体检健康者作为对照组。根据改良的 Mayo 评分将活动期 UC 患者分为轻度组($n=25$)、中度组($n=34$)、重度组($n=20$),活动期 UC 患者治疗 2 个月根据结肠镜复查结果分为预后良好组($n=58$)和预后不良组($n=21$)。采用酶联免疫吸附试验法检测各组血清 TSG-6、col-16 水平,Spearman 秩相关分析血清 TSG-6、col-16 水平与病情严重程度的关系,多因素 Logistic 回归分析血清 TSG-6、col-16 水平对临床结局的影响。受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TSG-6、col-16 对活动期 UC 患者预后不良的预测价值。结果 活动期 UC 组、缓解期 UC 组血清 TSG-6、col-16 水平高于对照组,且活动期 UC 组血清 TSG-6、col-16 水平高于缓解期 UC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度组和中度组血清 TSG-6、col-16 水平高于轻度组,且重度组血清 TSG-6、col-16 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 Spearman 秩相关分析,活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 与改良的 Mayo 评分呈正相关($r_s=0.695, 0.627, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,与 <159.32 ng/mL 比较,血清 TSG-6 四分位数间距分段为 $289.15\sim 413.55$ ng/mL、 >413.55 ng/mL 患者预后不良发生风险较高。ROC 曲线分析结果显示,TSG-6、col-16 预测预后不良的曲线下面积分别为 $0.776, 0.764$,血清 TSG-6、col-16 联合检测的预测价值优于单一指标($Z=3.392, 4.218, P<0.05$)。结论 活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 水平异常升高,且与病情严重程度及临床结局密切相关,血清 TSG-6、col-16 水平可作为判断病情及预测临床结局的潜在生化指标。

关键词:溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6; XVI 型胶原蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.011

中图法分类号:R574.62

文章编号:1673-4130(2024)04-0441-06

文献标志码:A

Relationship between serum TSG-6 and col-16 levels and severity of the illness and clinical outcome in patients with active ulcerative colitis*

WANG Jinting, XU Chunyan, LIU Jie, SUN Kaifeng, ZHOU Zhen[△]Department of Gastroenterology, the Fifth People's Hospital of Huai'an,
Huai'an, Jiangsu 223300, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum tumor necrosis factor α stimulated gene 6 (TSG-6) and collagen XVI (col-16) levels and severity of the illness and clinical outcome in patients with active ulcerative colitis(UC). **Methods** A total of 79 patients with active UC admitted to the department of gastroenterology in the hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the active UC group, 56 patients with UC in remission who were similar in gender and age to the active UC group were selected as the remission UC group, and 60 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Patients with active UC were divided into mild group ($n=25$), moderate group ($n=34$) and severe group ($n=20$) according to the modified Mayo score. Patients with active UC were divided into good prognosis group ($n=58$) and poor prognosis group ($n=21$) according to colonoscopy results after 2 months of treatment. Serum TSG-6 and col-16 levels in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, Spearman rank correlation analysis was used to analyze the relationship between serum TSG-6 and col-16 levels and severity of the illness, and the influence of serum TSG-6 and

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020048)。

作者简介:王金婷,女,副主任医师,主要从事炎症性肠病研究。 [△] 通信作者, E-mail: ywx7802@163.com。

col-16 levels on clinical outcome was analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum TSG-6 and col-16 for poor prognosis in patients with active UC. **Results** The serum TSG-6 and col-16 levels in active UC group and remission UC group were higher than those in control group, and the serum TSG-6 and col-16 levels in active UC group were higher than those in remission UC group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum TSG-6 and col-16 levels in severe group and moderate group were higher than those in mild group, and serum TSG-6 and col-16 levels in severe group were higher than those in moderate group, with statistical significance ($P<0.05$). By Spearman rank correlation analysis, serum TSG-6 and col-16 in active UC patients were positively correlated with modified Mayo scores ($r_s=0.695, 0.627, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that compared with <159.32 ng/mL, patients with serum TSG-6 interquartile interval of $289.15-413.55$ ng/mL and >413.55 ng/mL had a higher risk of poor prognosis. ROC curve analysis results showed that the area under the curve of TG-6 and col-16 in predicting poor prognosis was 0.776 and 0.764 , respectively. The predictive value of serum TG-6 and col-16 combined detection was better than that of single index ($Z=3.392, 4.218, P<0.05$). **Conclusion** The serum TSG-6 and col-16 levels in active UC patients are abnormally elevated, which is closely related to severity of the illness and clinical outcome. The levels of serum TSG-6 and col-16 can be used as potential biochemical indicators to judge the disease and predict the clinical outcome.

Key words: ulcerative colitis; tumor necrosis factor α stimulated gene 6; collagen XVI

溃疡性结肠炎(UC)是临床常见的慢性非特异性炎症性肠病,临床表现包括腹泻、腹痛、血便等,病程特点为发作与缓解交替进行^[1-2]。早期监测疾病活动度并评估严重程度是制订个体化治疗方案的关键,而早期预测患者临床结局有利于及时采取干预措施改善预后。血清标记物具有获取简便、无创等优点,在评估疾病进展方面具有明显优势。肿瘤坏死因子 α 刺激基因6(TSG-6)是在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导下由多种抗炎基因表达的具有抗炎效应的蛋白质,参与胰腺炎、病理性瘢痕等炎症性疾病的发生发展过程^[3-5]。UC作为炎症性疾病,炎症反应介导的肠黏膜损伤贯穿疾病整个过程^[6]。但关于TSG-6与UC的关系,目前相关报道较少。胶原蛋白(col)是组成细胞外基质的重要成分,XVI型胶原蛋白(col-16)是一种与纤维相关的胶原蛋白,col-16过度合成或降解不足使细胞外基质大量累积,造成肠上皮下肌成纤维细胞与底层基质长期粘连,导致持续性纤维反应而损伤肠黏膜,但col-16在UC发生过程中的临床意义还尚不明确^[7]。本研究旨在探讨血清TSG-6和col-16与活动期UC病情严重程度及临床结局的关系,旨在为临床诊治活动期UC提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2023年1月本院消化内科收治的79例活动期UC患者为活动期UC组,男46例、女33例,年龄35~77岁、平均 (49.38 ± 8.50) 岁,依据蒙特利尔分型判断病变部位:直肠25例,左半结肠18例,广泛结肠36例。纳入标准:(1)根据临床表现、肠镜及病理检查确诊为活动期UC,并符合文献[8]中活动期UC诊断标准;(2)首次确诊;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)心功能不全及

肝肾功能障碍;(2)妊娠期及哺乳期女性;(3)既往有UC病史或者UC复发;(4)与UC具有相似症状的细菌性痢疾、肠结核、阿米巴性结肠炎等;(5)急慢性炎症性疾病;(6)自身免疫性疾病;(7)恶性肿瘤;(8)未接受临床治疗而自动转出院或无临床结局。另选取同期本院收治的性别、年龄与活动期UC组相近的56例缓解期UC患者作为缓解期UC组,以及同期在本院体检的60例体检健康者作为对照组,两组近期内无任何外伤史、急慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等可能影响本研究结果的疾病。其中缓解期UC组年龄38~75岁、平均 (47.92 ± 9.11) 岁,男34例、女22例。对照组年龄33~79岁,平均 (50.29 ± 8.68) 岁,男39例、女21例。本研究得到医院伦理委员会的批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组 采用改良的Mayo评分(包括排便次数、便血、内镜发现和医师整体评价)对活动期UC组进行评估^[9]。(1)0分:排便次数正常且未见便血,内镜检查无活动性病变;(2)1分:排便次数较以往正常时增加1~2次且少部分时间出现便血,内镜检查有轻度红斑和血管纹理减少等;(3)2分:排便次数较以往正常时增加3~4次且大部分时间出现便血,内镜检查有明显红斑且血管纹理缺乏或呈糜烂状;(4)3分:排便次数较以往正常时增加 ≥ 5 次且一直存在便血,内镜检查有自发性出血和溃疡。评分 ≤ 2 分为缓解期UC,评分3~5分为活动期UC轻度,评分6~10分为活动期UC中度,评分11~12分为活动期UC重度。根据评分将活动期UC组分为轻度组($n=25$)、中度组($n=34$)、重度组($n=20$)。

1.2.2 治疗方法 活动期UC组入院后给予美沙拉

噤肠溶片配合中药制剂灌肠。美沙拉噤肠溶片购自德国 Losan Pharma GmbH,生产批号 H20030501,每天 3 次,每次口服 2 片。中药制剂采用复方黄柏液联合锡类散,其中复方黄柏液购自山东汉方制药有限公司,生产批号:国药准字 Z10950097,锡类散购自精华制药集团股份有限公司,生产批号:国药准字 Z32020970,生理盐水 50 mL+复方黄柏液 75 mL+锡类散 4.5 g 混匀,每天 2 次灌肠。治疗时间 7~10 d。缓解期 UC 组给予美沙拉噤肠溶片维持治疗,视病情控制情况控制用药时间。

1.2.3 收集临床资料 收集各组临床资料,包括性别、年龄、身高、体重[计算体重指数(BMI)]、糖尿病史、高血压史、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。FBG 通过葡萄糖氧化酶法检测,TG、TC、HDL-C、LDL-C 采用酶法检测,以上均采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)及其配套试剂检测。

1.2.4 血清 TSG-6 和 col-16 水平检测 采集活动期 UC 患者入院次日清晨肘静脉血 5 mL,缓解期 UC 患者和体检健康者于入院时采集,血液在室温下静置 1 h,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,离心半径为 12 cm,留取上层血清于冻存管中,在-70℃冰箱中保存,留待检测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 TSG-6 和 col-16 水平,TSG-6 检测试剂盒由上海臻科生物科技有限公司提供,col-16 检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。检测仪器为 RT6000 酶标仪。严格按照试剂盒上说明进行相关操作。

1.3 观察临床结局 活动期 UC 患者治疗 2 个月后

进行结肠镜复查,并根据其结肠镜复查结果分为预后良好组($n=58$)和预后不良组($n=21$)。判断标准如下:(1)预后良好为腹泻及黏液血便次数明显减少,腹痛减轻甚至完全消失,结肠镜下肠黏膜显著改善甚至恢复正常;(2)预后不良为临床症状未减轻甚至加重,结肠镜下肠黏膜病变未见明显改善甚至进展^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SAS9.4 统计软件进行数据分析,计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行拟合优度检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组独立样本比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验,两组比较采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验,计数资料以率或构成比表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 秩相关分析血清 TSG-6、col-16 与改良的 Mayo 评分的相关性,多因素 Logistic 回归分析活动期 UC 患者血清 TSG-6 和 col-16 与预后不良的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TSG-6 和 col-16 对预后不良的预测价值,采用 Z 检验对各指标的效能进行比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组临床资料比较 活动期 UC 组、缓解期 UC 组和对照组血清 TSG-6、col-16 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);活动期 UC 组、缓解期 UC 组血清 TSG-6、col-16 水平高于对照组,且活动期 UC 组血清 TSG-6、col-16 水平高于缓解期 UC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组年龄、性别、BMI、糖尿病史比例、高血压史比例、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

临床资料	活动期 UC 组($n=79$)	缓解期 UC 组($n=56$)	对照组($n=60$)	$F/Z/\chi^2$	P
年龄(岁)	49.38±8.50	47.92±9.11	50.29±8.68	1.084	0.341
性别(男/女)	46/33	34/22	39/21	—	—
BMI(kg/m ²)	22.79±2.03	21.95±2.36	22.57±2.30	3.141	0.455
糖尿病史(有/无)	9/70	5/51	6/54	—	—
高血压史(有/无)	16/63	7/49	11/49	—	—
FBG(mmol/L)	6.35±1.02	6.41±0.95	6.28±0.98	0.252	0.778
TC(mmol/L)	2.27±0.56	2.31±0.49	2.35±0.50	0.402	0.670
TG(mmol/L)	1.53±0.41	1.50±0.38	1.56±0.43	0.313	0.731
HDL-C(mmol/L)	1.64±0.35	1.56±0.40	1.69±0.38	1.776	0.172
LDL-C(mmol/L)	2.67±0.67	2.61±0.75	2.78±0.69	0.892	0.412
TSG-6(ng/mL)	324.29(159.32,413.55)* [△]	213.39(102.60,312.50)*	155.08(78.29,251.79)	3.867	0.001
col-16(ng/mL)	1.51(0.95,2.76)* [△]	0.89(0.51,1.64)*	0.35(0.12,1.23)	4.951	0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与缓解期 UC 组比较,[△] $P<0.05$;—表示无数据。

2.2 不同严重程度活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 水平比较 不同严重程度活动期 UC 患者血清

TSG-6、col-16 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);重度组和中度组血清 TSG-6、col-16 水平高于

轻度组,且重度组血清 TSG-6、col-16 水平高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 比较活动期 UC 不同严重程度患者血清 TSG-6、col-16 水平[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]				
组别	<i>n</i>	TSG-6	col-16	
轻度组	25	226.95(133.32,387.69)	1.09(0.91,1.67)	
中度组	34	335.18(203.53,598.32)*	1.56(1.03,2.78)*	
重度组	20	427.51(276.15,622.38)* Δ	1.93(1.52,3.34)* Δ	
<i>Z</i>		6.059	4.625	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.3 血清 TSG-6、col-16 与改良的 Mayo 评分的关系 经 Spearman 秩相关分析,活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 与改良的 Mayo 评分呈正相关($r_s=0.695、0.627,P<0.05$)。

2.4 不同临床结局患者血清 TSG-6、col-16 水平 将活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 根据四分位数间距分段,结果显示,与 $<P_{25}$ 水平患者比较, $>P_{75}$ 水平患者预后不良比例较高($P<0.05$)。见表 3。

2.5 单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 TSG-

6、col-16 与预后不良的关系 以临床结局为因变量(1=预后不良,0=预后良好),血清 TSG-6、col-16 为自变量,人口学资料和实验室指标为协变量构建 Logistic 回归模型。单因素 Logistic 回归分析结果显示,TSG-6 和 col-16 不同四分位数间距分段均是预后不良的危险因素($P<0.05$)。TSG-6 和 col-16 水平越高,预后不良发生风险越高,多因素 Logistic 回归分析结果显示,与 <159.32 ng/mL 比较,血清 TSG-6 四分位数间距分段为 289.15~413.55 ng/mL、 >413.55 ng/mL 患者预后不良发生风险较高,OR 分别为 1.863、2.195($P<0.05$);与 <0.95 ng/mL 比较,血清 col-16 四分位数间距分段为 1.26~2.76 ng/mL、 >2.76 ng/mL 患者预后不良发生风险较高,OR 分别为 1.642、1.853($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 TSG-6、col-16 对活动期 UC 患者预后不良的预测价值 绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)评估血清 TSG-6、col-16 对活动期 UC 患者预后不良的预测价值,ROC 曲线分析结果显示,TSG-6、col-16 预测预后不良的 AUC 分别为 0.776、0.764,血清 TSG-6、col-16 联合检测的预测价值优于单一指标($Z=3.392、4.218,P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 3 比较不同临床结局患者血清 TSG-6、col-16 水平[$n(\%)$]

指标	四分位数间距分段	预后不良组(<i>n</i> =21)	预后良好组(<i>n</i> =58)	χ^2	<i>P</i>
TSG-6(ng/mL)	<159.32	2(9.52)	26(44.83)	23.937	<0.001
	159.32~<289.15	5(23.81)	21(36.21)		
	289.15~413.55	5(23.81)	9(15.52)		
	>413.55	9(42.86)	2(3.45)		
col-16(ng/mL)	<0.95	0(0.00)	29(50.00)	31.448	<0.001
	0.95~<1.26	5(23.81)	17(29.31)		
	1.26~2.76	6(28.57)	10(17.24)		
	>2.76	10(47.62)	2(3.45)		

注:159.32 和 0.95 ng/mL 为 P_{25} 水平,413.55 和 2.76 ng/mL 为 P_{75} 水平。

表 4 血清 TSG-6、col-16 与临床结局的关系

指标	单因素分析		多因素分析模型 1		多因素分析模型 2	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
TSG-6(ng/mL)						
<159.32	1.000	—	1.000	—	1.000	—
159.32~<289.15	1.108(1.039~1.227)	0.009	1.035(0.928~1.164)	0.067	1.002(0.911~1.056)	0.089
289.15~413.55	2.237(1.527~3.019)	<0.001	2.057(1.398~2.685)	<0.001	1.863(1.137~2.509)	<0.001
>413.55	2.950(1.694~4.346)	<0.001	2.394(1.403~4.112)	<0.001	2.195(1.322~3.376)	<0.001
col-16(ng/mL)						
<0.95	1.000	—	1.000	—	1.000	—
0.95~<1.26	1.092(1.017~1.156)	0.026	1.031(1.006~1.059)	0.043	1.000(0.923~1.019)	0.006
1.26~2.76	2.017(1.326~2.738)	<0.001	1.735(1.217~2.356)	<0.001	1.642(1.322~2.134)	<0.001
>2.76	2.328(1.416~3.214)	<0.001	2.187(1.390~3.102)	<0.001	1.853(1.586~2.217)	<0.001

注:模型 1 为纳入年龄、性别、BMI、糖尿病史、高血压史;模型 2 为在模型 1 的基础上纳入 FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C;—表示无数据。

表 5 血清 TSG-6、col-16 对活动期 UC 患者预后不良的预测价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TSG-6	0.776	0.738~0.829	358.56 ng/mL	76.86	71.19	0.481
col-16	0.764	0.712~0.817	1.69 ng/mL	81.22	61.03	0.423
联合检测	0.904	0.831~0.958	—	93.31	76.95	0.653

注：—表示无数据。

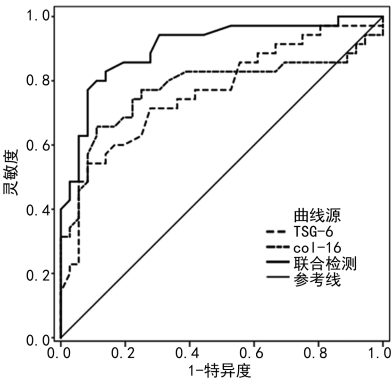


图 1 血清 TSG-6、col-16 预测活动期 UC 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

UC 是一种以直肠和结肠的浅表性、非特异性炎症病变为主的肠道疾病，随着人们生活节奏的加快及饮食结构的改变，其发病率呈逐年上升趋势，严重影响患者生命质量^[10-11]。结肠镜下病理活检是诊断 UC 的“金标准”，但侵入性操作对患者创伤较大，另外一些常用的炎症指标如 C 反应蛋白、白细胞介素-6 及降钙素原等可客观反映疾病活动性，但灵敏度和特异度较低，临床应用价值受限^[12-15]。因此，寻找与 UC 发病密切相关的其他生化指标辅助临床诊断成为研究热点之一。

肠黏膜局部和全身炎症反应是 UC 的病理学基础，一系列炎症细胞因子介导的持续性炎症反应是病情进展的重要原因^[16]。TSG-6 是基因位于人第 2 号染色体上、相对分子质量为 35 000 的具有抗炎效应的分泌蛋白。TSG-6 对基质分子与细胞表面受体及细胞外信号分子的结合具有调节作用，并与透明质酸具有很好的亲和力，通过 Link 区域直接与透明质酸结合并使透明质酸构象改变，使透明质酸与细胞表面结合蛋白 CD44 特异性结合后发挥抗炎作用^[17]；与 CD44 结合后 TSG-6 可抑制下游信号通路中干扰素调节因子-7 (IRF-7) 的磷酸化，进而抑制 α 干扰素和 TNF- α 的表达而抑制炎症反应^[18]；与 CD44 结合后 TSG-6 还可抑制 Toll 样受体 2 (TLR2)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路活性，进而抑制该信号通路而减弱酵母聚糖诱导的炎症级联反应^[19]。束金辉等^[17]研究显示，TSG-6 通过介导 NF- κ B 信号通路可减少炎症细胞因子分泌而修复病理性瘢痕。另有研究发现，间充质干细胞通过分泌 TSG-6 可促进小神经胶质细胞从 M1 型分化为 M2 型，实现抗神经炎症功能^[20]。此外 TSG-6 还可减少中性粒细胞浸润及高迁移率族蛋

白 B1 和 TLR2 的表达，进而抑制基质金属蛋白酶-9 的合成而保护血脑屏障，减少脑梗死体积及脑水肿^[21]。TSG-6 通过抑制巨噬细胞和中性粒细胞分泌炎症因子，以及抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖而减缓动脉粥样硬化病变进展^[22]。本研究结果发现，活动期 UC 组、缓解期 UC 组血清 TSG-6 水平高于对照组，且活动期 UC 组血清 TSG-6 水平高于缓解期 UC 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，推测可能与机体的代偿性反应有关，UC 发病时中性粒细胞、单核巨噬细胞等释放大促炎因子形成“瀑布式”炎症反应，加剧肠黏膜慢性炎症，为应对这种病理性改变，机体分泌 TSG-6 促进内皮细胞和中性粒细胞黏附，抑制炎症细胞迁移到炎症部位而减少 TNF- α 等炎症因子的分泌，以此达到抑制炎症反应目的。本研究结果还发现，重度组和中度组血清 TSG-6 水平高于轻度组，且重度组血清 TSG-6 水平高于中度组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，可能是因为病情越严重的患者炎症反应越剧烈，此时机体代偿性的抗炎效应越强，TSG-6 水平越高。

col-16 是具有中断的三螺旋的纤维相关胶原蛋白，主要分布在真皮表皮连接处及血管基底膜附近的狭窄区域成纤维细胞和角质形成细胞中，在人体组织中的表达水平较低。col-16 由上皮细胞和上皮下的肌成纤维细胞表达，主要沉积在上皮细胞的基质中，对固定基底膜的微纤维有积极作用。有研究显示，col-16 过表达可诱发细胞外基质重塑及基底膜破坏，从而促进口腔鳞状细胞癌的浸润和转移^[23]。JENS-EN 等^[24]发现，col-16 在结肠癌和 UC 患者中表达上调，有望成为辅助诊断疾病的靶向标志物。本研究结果显示，活动期 UC 组、缓解期 UC 组血清 col-16 水平高于对照组，且活动期 UC 组血清 col-16 水平高于缓解期 UC 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，col-16 可维持肌成纤维细胞的病理特性，col-16 增加会诱导肠上皮下的肌成纤维细胞与底层基质长期粘连，导致细胞外基质成分过度积累，最终产生持续性的纤维反应而损伤肠黏膜。本研究结果还发现，重度组和中度组血清 col-16 水平高于轻度组，且重度组血清 col-16 水平高于中度组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，col-16 水平越高，纤维反应越严重，加剧了肠黏膜的损伤。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示，血清 TSG-6、col-16 水平越高预后不良发生风险越高，TSG-6 水平越高表明机体炎症反应越剧烈，col-16 水平越高提示肠纤维化程度越严重，故而预后较差。

ROC 曲线分析结果表明,血清 TSG-6、col-16 对 UC 患者预后不良均有一定的预测价值。分析原因为血清 TSG-6、col-16 水平越高预示着剧烈的肠道炎症反应和严重的肠黏膜损伤和纤维化,临床治疗难度更大,因此临床结局较差。血清 TSG-6、col-16 联合检测的预测价值优于单一指标($Z=3.392, 4.218, P<0.05$),说明血清 TSG-6 和 col-16 联合检测对指导临床治疗更具价值。

综上所述,活动期 UC 患者血清 TSG-6、col-16 水平异常升高,且与病情严重程度及临床结局密切相关,血清 TSG-6、col-16 水平可作为判断病情及预测临床结局的潜在生化指标。此外,本研究为单中心、小样本研究,所得结果需开展多中心、前瞻性队列研究进一步验证。

参考文献

[1] SEGAL J P,LEBLANC J F,HART A L. Ulcerative colitis:an update[J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.

[2] ADAMS S M,CLOSE E D,SHREENATH A P. Ulcerative colitis:rapid evidence review[J]. Am Fam Physician, 2022,105(4):406-411.

[3] LI R,JI C,DAI M,et al. An update on the role of tumor necrosis factor alpha stimulating gene-6 in inflammatory diseases[J]. Mol Immunol,2022,152(1):224-231.

[4] LI Q,SONG W J,RYU M O,et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress down-regulation in mice[J]. Stem Cell Res Ther,2018,9(1): 255.

[5] LI X Y,LI T,LI X J,et al. TSG-6 induces apoptosis of human hypertrophic scar fibroblasts via activation of the Fas/FasL signalling pathway[J]. Folia Biol (Praha), 2018,64(5/6):173-181.

[6] DU L,HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49(4):643-654.

[7] RATZINGER S,EBLE J A,PASOLDT A,et al. Collagen XVI induces formation of focal contacts on intestinal myofibroblasts isolated from the normal and inflamed intestinal tract[J]. Matrix Biol,2010,29(3):177-193.

[8] 吴开春,梁洁,冉志华,等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.

[9] COSTELLO S P,HUGHES P A,WATERS O,et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial[J]. JAMA,2019,321(2):156-164.

[10] YE L,CAO Q,CHENG J. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. Sci World J,2013,2013(1):296470.

[11] KUCHARZIK T. Living guideline colitis ulcerosa[J].

Chirurg,2022,93(3):261-265.

[12] WALSH A J,BRYANT R V,TRAVIS S P. Current best practice for disease activity assessment in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2016,13(10):567-579.

[13] IKEYA K,HANAI H,SUGIMOTO K,et al. The ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the mayo endoscopic score[J]. J Crohns Colitis,2016,10(3):286-295.

[14] 卢加杰,刘晶,李紫琼,等. 粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(11):60-64.

[15] 曹婷婷,张娟. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在评价溃疡性结肠炎病情中的临床价值[J]. 数理医药学杂志,2017,30(8):1153-1154.

[16] WEI S C,SOLLANO J,HUI Y T,et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(3):275-289.

[17] 束金辉,张俊玲,赵俊,等. 肿瘤坏死因子 α 刺激基因/诱导蛋白-6 的抗炎作用研究进展[J]. 微生物与感染,2021,16(1):57-62.

[18] KUI L,CHAN G C,LEE P P. TSG-6 downregulates IFN-alpha and TNF-alpha expression by suppressing IRF7 phosphorylation in human plasmacytoid dendritic cells[J]. Mediators Inflamm,2017,2017(1):7462945.

[19] YANG H,TIAN W,WANG S,et al. TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting the TLR2/NF- κ B signaling pathway[J]. Lab Invest,2018,98(6):755-772.

[20] LIU Y,ZENG R,WANG Y,et al. Mesenchymal stem cells enhance microglia M2 polarization and attenuate neuroinflammation through TSG-6[J]. Brain Res,2019,1724(1):146422.

[21] 刘扬,余列,卜淑芳,等. 肿瘤坏死因子- α 刺激基因-6 蛋白对脑梗死早期炎症反应和血脑屏障的影响[J]. 中华神经医学杂志,2015,14(5):443-447.

[22] QU Y,YANG F,MENG F,et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 as a novel diagnostic and 3-month prognostic indicator in non-cardioembolic acute ischemic stroke[J]. Front Immunol,2022,13(1):713379.

[23] RATZINGER S,GRASSEL S,DOWEJKO A,et al. Induction of type XVI collagen expression facilitates proliferation of oral cancer cells[J]. Matrix Biol,2011,30(2): 118-125.

[24] JENSEN C,NIELSEN S H,MORTENSEN J H,et al. Serum type XVI collagen is associated with colorectal cancer and ulcerative colitis indicating a pathological role in gastrointestinal disorders[J]. Cancer Med,2018,7(9):4619-4626.