

溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫球蛋白水平与肠道菌群的关系分析

李 燕

(包头市中心医院检验科, 内蒙古 包头 014040)

【摘要】目的 分析溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫球蛋白水平,并分析上述指标与患者肠道菌群的相关性。**方法** 回顾性分析包头市中心医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 52 例溃疡性结肠炎患者的临床资料,按照疾病严重程度分为缓解期组(32 例)、活动期组(20 例),另选取同期于院内进行体检的 62 例健康人群的体检资料作为健康组。所有研究对象均进行血清白细胞介素-33(IL-33)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)水平、乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、大肠埃希杆菌数量检测,比较健康组、缓解期组、活动期组上述指标的水平变化情况,并分析溃疡性结肠炎患者血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6、IgG、IgM、IgA 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、大肠埃希杆菌数量的相关性。**结果** 与健康组比,缓解期组、活动期组患者血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 水平及肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈逐渐升高趋势,IgG、IgM、IgA 水平及乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈逐渐降低趋势;经 Pearson 相关系数分析发现,血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 与乳酸杆菌、双歧杆菌均呈负相关,与肠球菌、大肠埃希杆菌均呈正相关;血清 IgG、IgM、IgA 与乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈正相关,与肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论** 溃疡性结肠炎患者出现明显的血清炎症因子水平升高,免疫球蛋白水平降低,以及肠道菌群失衡现象,且和病情严重程度相关;血清炎症因子、免疫球蛋白水平与肠道菌群均存在一定相关性,临床上可通过对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫球蛋白水平、肠道菌群进行检测以评估患者病情,并制定针对性干预方案。

【关键词】 溃疡性结肠炎;炎症因子;免疫球蛋白;肠道菌群;相关性

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.03.0106.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.03.032

作者简介:李燕,硕士研究生,副主任技师,研究方向:临床检验。

参 考 文 献

- [1] 段玉香,范晔,杨海峰,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染对血清炎症因子的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(4):754-757.
- [2] LIU L, LUAN Y, XIAO L, et al. The predictive value of serum procalcitonin for non-invasive positive pressure ventilation in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine, 2021, 100(16): e25547.
- [3] 黄双旺,钟广智.慢性阻塞性肺疾病急性加重期 WBC、CRP、PCT 检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(17):2456-2457,2458.
- [4] 毛宇光,辛太锋,邱小松.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血糖水平与 APACHE II 评分及预后的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2017,12(7):698-700.
- [5] 杨志宏.临床内科疾病诊断与治疗[M].长春:吉林科学技术出版社,2019:144-150.
- [6] 丁宁,王胜.慢性阻塞性肺疾病发病机制最新研究进展[J].临床肺科杂志,2016(1):133-135,136.
- [7] 查兆煜,王春艳.CRP、PCT、NLR 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床价值探讨[J].安徽医药,2017,21(5):856-858.
- [8] ZHOU W, TAN J. The expression and the clinical significance of eosinophils, PCT and CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3451-3458.
- [9] 范维,杨桂,徐智高,等.AECOPD 患者血清 PCT, UA, WBC 和 Glu 的水平变化及其临床意义[J].现代生物医学进展,2016,16(23):4443-4446,4457.
- [10] 柳星星,钱粉红,庄琼馨,等.血糖和血脂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者气流受限程度的影响分析[J].临床肺科杂志,2019,24(9):1553-1557.
- [11] 许玲芬,李吉梅,姜明远.慢阻肺急性加重期患者炎症因子与肺功能的相关性分析[J].医学临床研究,2019,36(6):1153-1154.
- [12] 吕侯强,谢轩,范素芳.高血糖对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子和肺功能的影响及相关性分析[J].临床误诊误治,2020,33(1):45-49.

溃疡性结肠炎是非特异性慢性肠道炎症性疾病,病理表现为肠道黏膜损伤、溃疡、糜烂,临床表现为腹痛、腹泻、里急后重等症状,长期的肠道炎症反应给患者身体造成沉重负担,影响患者生活质量。溃疡性结肠炎影响因素众多,其中遗传因素、环境、免疫异常、肠道微生态与溃疡性结肠炎关系密切^[1]。正常情况下人体肠道内存在种类多样的细菌群体,共同参与肠道内物质的代谢、分解,维持肠道内免疫系统的稳定,肠道菌群一旦失衡会破坏肠黏膜保护屏障,造成机体免疫力低下,引发全身性的炎症反应,加重病情^[2]。有研究显示,机体免疫系统失衡、细胞炎症反应及肠道菌群紊乱是诱发溃疡性结肠炎的关键病理过程,也是溃疡性结肠炎反复发作的重要原因,甚至是癌症转化的重要机制^[3]。因此,本研究旨在分析溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫球蛋白水平变化,并分析上述指标与肠道菌群的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析包头市中心医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 52 例溃疡性结肠炎患者的临床资料,按照疾病严重程度分为缓解期组(32 例)、活动期组(20 例),另选取同期于院内进行体检的 62 例健康人群的体检资料作为健康组。缓解期组中男、女患者分别为 17、15 例;年龄 28~60 岁,平均(48.28±6.45)岁;病程 1~3 年,平均(2.12±0.36)年。活动期组中男、女患者各 10 例;年龄 28~61 岁,平均(48.26±6.43)岁;病程 1~4 年,平均(2.14±0.35)年。健康组中男性、女性分别为 32、30 例;年龄 28~61 岁,平均(48.25±6.41)岁。比较 3 组研究对象的年龄、性别一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可进行比较。诊断标准:将《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[4]中的相关标准作为溃疡性结肠炎的诊断依据,且经结肠镜检查确诊。纳入标准:与上述诊断标准一致者;言语组织能力正常者;近期末服用益生菌制剂、抗生素者等。排除标准:严重免疫系统疾病者;肾脏、心脏、肝脏功能不全者;精神状态异常者等。本研究方案已通过包头市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 ①血清炎症因子、免疫球蛋白检测:在所有研究对象空腹时进行采血操作,取 5 mL 静脉血,以 3 000 r/min 的转速,离心 10 min 获得血清,血清白细胞介素-33(IL-33)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平检测方法均为酶联免疫吸附实验法,血清免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)水平检测方法均为免疫比浊法。②

肠道菌群检测:取所有研究对象新鲜粪便标本 1 g 放入厌氧菌稀释液中,通过振荡器(山东博科再生医学有限公司,型号:OLB-100C)震荡摇匀后,采用 0.9% 氯化钠溶液按照 10 倍连续法稀释,依次在不同稀释度下取标本液 50 μ L,在对应培养基上培养,37 $^{\circ}$ C 厌氧培养箱培养厌氧菌 48 h,37 $^{\circ}$ C 普通温箱培养需氧菌 24 h,使用菌落计数器(杭州泽析生物科技有限公司,型号:ZX-100)统计乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、大肠埃希杆菌数量。

1.3 观察指标 ①比较健康组、缓解期组、活动期组研究对象血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6、IgG、IgM、IgA 水平。②比较健康组、缓解期组、活动期组研究对象肠道菌群数量,包括乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、大肠埃希杆菌。③分析血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6、IgG、IgM、IgA 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、大肠埃希杆菌的相关性。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,使用 S-W 法检验计量资料数据是否服从正态分布,对于符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间比较采用 F 检验,以 Pearson 相关性分析法分析血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6、IgG、IgM、IgA 水平与肠道菌群数量的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血清炎症因子、免疫球蛋白水平比较 与健康组比,缓解期组、活动期组患者血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 水平均呈逐渐升高趋势,IgG、IgM、IgA 水平均呈逐渐降低趋势,组间两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组研究对象肠道菌群数量比较 与健康组比,缓解期组、活动期组患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈逐渐降低趋势;肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈逐渐升高趋势,组间两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 血清炎症因子水平、免疫球蛋白与肠道菌群的相关性 经 Pearson 相关性分析发现,血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 与肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈负相关,与肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈正相关;血清 IgG、IgM、IgA 与肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈正相关,与肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈负相关,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

表 1 3 组研究对象血清炎症因子、免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	IL-33(ng/L)	MCP-1(μg/L)	HMGB1(μg/L)	TNF-α(μg/L)
健康组	62	215.95±61.29	103.52±12.26	2.51±0.35	6.97±1.16
缓解期组	32	253.64±58.63*	145.82±16.57*	8.96±1.84*	9.65±2.32*
活动期组	20	341.88±103.17**	181.42±25.62**	17.85±4.22**	16.54±4.21**
F 值		24.857	191.915	458.898	131.497
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	IL-6(μg/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)
健康组	62	135.05±7.45	11.95±1.28	1.39±0.42	1.75±0.36
缓解期组	32	163.25±8.76*	10.12±1.36*	1.21±0.31*	1.58±0.30*
活动期组	20	193.11±10.42**	8.37±1.45**	1.03±0.28**	1.34±0.29**
F 值		393.604	60.468	7.855	11.985
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与健康组比，* $P<0.05$ ，与缓解期组比，# $P<0.05$ 。IL-33：白细胞介素 -33；MCP-1：单核细胞趋化蛋白 -1；HMGB1：高迁移率族蛋白 B1；TNF-α：肿瘤坏死因子 -α；IL-6：白细胞介素 -6；IgG：免疫球蛋白 G；IgM：免疫球蛋白 M；IgA：免疫球蛋白 A。

表 2 3 组研究对象肠道菌群数量比较 (CFU/g, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌	大肠埃希杆菌
健康组	62	9.32±0.75	8.93±0.66	4.64±0.58	7.42±1.13
缓解期组	32	8.21±0.25*	7.46±0.68*	6.86±0.53*	8.95±1.08*
活动期组	20	6.18±0.89**	6.35±0.73**	7.56±0.47**	10.65±1.06**
F 值		164.253	127.167	300.976	69.866
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注：与健康组比，* $P<0.05$ ，与缓解期组比，# $P<0.05$ 。

表 3 血清炎症因子、免疫球蛋白水平与肠道菌群的相关性								
指标	乳酸杆菌		双歧杆菌		肠球菌		大肠埃希杆菌	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-33	-0.652	<0.05	-0.661	<0.05	0.672	<0.05	0.768	<0.05
MCP-1	-0.761	<0.05	-0.684	<0.05	0.725	<0.05	0.779	<0.05
HMGB1	-0.784	<0.05	-0.852	<0.05	0.765	<0.05	0.863	<0.05
TNF-α	-0.616	<0.05	-0.655	<0.05	0.698	<0.05	0.812	<0.05
IL-6	-0.769	<0.05	-0.742	<0.05	0.852	<0.05	0.866	<0.05
IgG	0.536	<0.05	0.683	<0.05	-0.976	<0.05	-0.652	<0.05
IgM	0.731	<0.05	0.812	<0.05	-0.768	<0.05	-0.525	<0.05
IgA	0.695	<0.05	0.513	<0.05	-0.652	<0.05	-0.564	<0.05

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种自身免疫性疾病，通过长期的用药、饮食调节可以控制病情，但其发病率在近年来呈不断上升的趋势，若不积极治疗可诱发肠梗阻、结肠癌等疾病，危害患者生命健康^[5]。

溃疡性结肠炎患者肠道菌群失衡，肠道细菌进入人

体微循环，引起自身免疫异常和全身炎症反应，造成免疫级联反应，致使炎症持续反复发作。本研究结果显示，健康组、缓解期组、活动期组研究对象血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF-α、IL-6 水平依次升高，分析其原因可能为 IL-33、IL-6 是重要的促炎因子，具有多种生物活性，对急相反应蛋白的合成有诱导作用，通过破

肠上皮细胞屏障功能, 损伤黏膜, 引发炎症反应, 导致溃疡性结肠炎拖延不愈; TNF- α 是炎症启动因子, 参与细胞免疫炎症反应, 在受损肠黏膜中呈高水平表达, 其水平越高代表溃疡性结肠炎病变越严重; MCP-1 属于趋化因子, 对炎症介质的表达起到促进作用; 另外, HMGB1 能够激活巨噬细胞释放炎症因子, 促进 TNF- α 、IL-33、IL-6 的分泌, 在溃疡性结肠炎发病中发挥重要作用, 能够和下游受体相互作用, 形成炎症反应及免疫应答, 造成肠道黏膜炎症反应^[6-7]。本研究结果显示, 健康组、缓解期组、活动期组研究对象乳酸杆菌、双歧杆菌数量依次降低, 肠球菌、大肠埃希杆菌数量依次升高, 分析其原因可能为, 结肠是消化系统中细菌存在非常密集的地方, 正常情况下肠道黏膜是机体的保护屏障, 肠道菌群处在一个动态平衡的状态, 但肠道内同时存在着多种致病菌, 当免疫力下降时, 可导致致病菌繁殖, 并引起机体感染, 出现乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌数量减少, 有害菌增多, 造成局部炎症反应, 故肠道菌群紊乱与溃疡性结肠炎发病密切相关^[8]。本研究结果还显示, 健康组、缓解期组、活动期组研究对象 IgG、IgM、IgA 水平依次降低, 分析其原因可能是, 溃疡性结肠炎患者肠道菌群失衡, 肠道黏膜屏障保护功能减退, 造成细菌无序繁殖, 损伤肠道内皮细胞, 形成炎症因子释放-肠道菌群失调-免疫功能异常的恶性循环, 加重患者病情^[9-10]。

溃疡性结肠炎患者血清 IL-33、TNF- α 等炎症因子的过量分泌, 破坏肠黏膜屏障, 乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌数量减少, 肠球菌、大肠埃希杆菌数量增加, 肠道菌群平衡被破坏, 导致肠道功能障碍, 加重病情^[11-12]。本研究结果显示, 血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 与肠道乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈负相关, 与肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈正相关; 血清 IgG、IgM、IgA 与乳酸杆菌、双歧杆菌数量均呈正相关, 与肠球菌、大肠埃希杆菌数量均呈负相关, 原因在于, 溃疡性结肠炎患者肠内细菌可激活淋巴细胞, 引发不同的免疫病理损伤, 致使免疫球蛋白出现异常表达, 使机体的免疫功能受到影响, IgG、IgM、IgA 水平随之发生变化, 表明溃疡性结肠炎患者机体血清炎症因子、免疫球蛋白表达水平均与肠道菌群失衡密切相关, 且随着溃疡性结肠炎患者严重程度的改变, 血清 IL-33、MCP-1、HMGB1、TNF- α 、IL-6 水平也会明显升高, 造成肠道菌群紊乱^[13]。

综上, 溃疡性结肠炎患者出现明显的血清炎症因子水平升高, 免疫球蛋白水平降低, 以及肠道菌群失衡现象, 且和病情严重程度相关; 血清炎症因子、免疫球蛋白水平与肠道菌群均存在一定相关性, 临床上可通过对

溃疡性结肠炎患者血清炎症因子、免疫球蛋白水平、肠道菌群进行检测以评估患者病情, 并制定针对性干预方案, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 何碧瑜, 王佩茹, 杨维忠, 等. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析 [J]. 华南预防医学, 2022, 48(2): 178-181.
- [2] 陈娇娇, 周莹群. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制中作用的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2019, 40(5): 324-328.
- [3] 叶雅丽, 闫李侠. 肠道菌群分析及粪便炎症标志物检测在炎症性肠病活动度评估中的作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 312-316, 326.
- [4] 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.
- [5] 唐琴, 王玉芳. 炎症性肠病相关血清标志物在克罗恩病诊断中的研究 [J]. 成都医学院学报, 2020, 15(6): 711-715, 719.
- [6] 王艳, 李俊霞, 王化虹, 等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1631-1634.
- [7] 刘姝, 王飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 Th17/Treg 及其分泌炎症细胞因子免疫平衡的关系 [J]. 现代医学, 2020, 48(7): 862-867.
- [8] 李超, 王丹, 石喜习, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群分布及其与炎症指标和免疫球蛋白水平的关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(11): 1293-1296.
- [9] 杜鹏程, 韩璠, 谷九莲. 溃疡性结肠炎患者血清单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白 B1、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和白细胞介素-10 水平与肠道菌群的相关性 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(4): 370-373.
- [10] 刘文奇, 杨晓航, 李舒, 等. 溃疡性结肠炎中医证候与免疫及肠道菌群紊乱关系研究进展 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(6): 639-642.
- [11] 高磊, 张英剑, 刘晓敏, 等. 不同发病状态的溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和免疫球蛋白变化及与肠道菌群变化的相关性 [J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1342-1346.
- [12] ZHENG J D, HE Y, YU H Y, et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(15): 1865-1878.
- [13] MITSIALIS V, WALL S, LIU P, et al. Single-cell analyses of colon and blood reveal distinct immune cell signatures of ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): 591-608.