

doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.02.001

溃疡性结肠炎外周细胞 Cx26 及 Cx43 表达研究^{*}

冯 燕, 刘卫东, 刘 欢, 史 甜, 李得阳, 阿迪来·阿布都热西提, 高 峰[△]

(新疆维吾尔自治区人民医院消化科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要:[目的]探讨溃疡性结肠炎(UC)外周细胞连接蛋白(connexin,Cx)26 及 Cx43 表达情况。[方法]选择 8 周龄雄性大鼠 30 只,按照随机数字表法将所有大鼠分为实验组($n=15$)和对照组($n=15$)。其中实验组大鼠采用 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇灌肠建立大鼠 UC 模型,而后分别取 2 组大鼠外周血、脾脏及肠道黏膜固有层细胞。使用蛋白质印迹分析检测外周血、脾脏及肠道黏膜固有层淋巴细胞中 Cx26 及 Cx43 表达情况,并对外周血中干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)水平进行检测,分析 2 组之间差异。而后选择确诊 UC 的患者 50 例为 UC 组($n=50$),并纳入同期体检的健康人群 50 例为健康组($n=50$)。抽取外周静脉血通过蛋白质印迹分析检测外周血中 Cx26 及 Cx43 表达情况,并通过建立 ROC 曲线了解上述 2 个指标对于 UC 诊断的效能。[结果]实验组大鼠 IFN- γ 高于对照组,而 IL-4 则低于对照组,有统计学意义($P<0.001$)。2 组大鼠组内外周血、脾脏及肠道黏膜固有层单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);实验组外周血、脾脏及肠道黏膜固有层单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平显著高于对照组($P<0.05$)。2 组大鼠的各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平与 IFN- γ 呈显著正相关($P<0.001$);2 组大鼠的各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平与 IL-4 呈显著负相关($P<0.001$)。UC 组 Cx26 及 Cx43 表达水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.001$)。Cx26 及 Cx43 以及二者联合检验对 UC 患者预测均具有一定价值(均 $P<0.05$);联合检测的 AUC 显著高于 Cx26 及 Cx43,差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]UC 患者外周血细胞 Cx26 及 Cx43 的表达水平显著升高,但将其作为 UC 临床诊断指标,尚需要进一步研究大样本予以证实。

关键词:结肠炎,溃疡性;外周血;缝隙连接蛋白;受试者工作曲线

中图分类号:R574.62

文献标志码:A

文章编号:1005-541X(2023)02-0085-06

Study on the expression of Cx26 and Cx43 in peripheral cells from ulcerative colitis subjects

FENG Yan, LIU Wei-dong, LIU Huan, SHI Tian, LI De-yang, Adilai Abdurexit, GAO Feng[△]

(Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur

Autonomous Region, 830001 Urumqi, China)

[△]Corresponding author, Tel:13009698851

Abstract:[Objective]To investigate the expression of Cx26 and Cx43 in peripheral cells from ulcerative colitis(UC)subjects. [Methods]Thirty male rats of 8 weeks old were selected,and all rats were divided into experimental group($n=15$)and control group($n=15$)according to the random number table method. The experimental group of rats used 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid(TNBS)/ethanol enema to establish a rat UC model,and then the peripheral blood,spleen and intestinal mucosal lamina propria cells of the two groups of rats were taken. Western blot analysis was used to detect the expression of Cx26 and Cx43 in peripheral blood,spleen and intestinal lamina propria lymphocytes,and the levels of IFN- γ and IL-4 in peripheral blood were detected to analyze the differences between the two groups. Then,50 patients diagnosed with UC in our hospital from January 2020 to May 2021 were selected as the UC group($n=50$),and 50 healthy people included in the physical examination during the same period were selected as the healthy group($n=50$). Peripheral venous blood was drawn to detect the expression of Cx26 and Cx43 in peripheral

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(青年基金)(2020D01C128)

[△]通信作者,电话:13009698851

blood by Western blot analysis, and the ROC curve was established to understand the effectiveness of the above two indicators in the diagnosis of UC. [Results] The IFN- γ of the experimental group was higher than that of the control group, while the IL-4 was lower than that of the control group. The difference was statistically significant ($P < 0.001$). There was no significant difference in the expression of Cx26 and Cx43 in peripheral blood, spleen and lamina propria monocytes of the intestinal mucosa between the two groups of mice ($P > 0.05$); the experimental group had no significant difference in the expression of monocytes in the lamina propria of the peripheral blood, spleen and intestinal mucosa. The expression levels of Cx26 and Cx43 were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The expressions of Cx26 and Cx43 in monocytes in each part of the two groups of mice were significantly positively correlated with IFN- γ ($P < 0.001$). The expression of Cx26 and Cx43 in monocytes of each part of the two groups of mice was significantly negatively correlated with IL-4 ($P < 0.001$). The expression of Cx26 and Cx43 in the UC group was higher than that in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). Cx26 and Cx43 and the combined test of the two have a certain value in the prediction of UC patients ($P < 0.05$). The combined detection of AUC area was larger than Cx26 and Cx43, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). [Conclusion] The expressions of Cx26 and Cx43 in peripheral blood cells of UC patients are significantly increased. However, further studies and investigations are needed to confirm the use of these as clinical diagnostic indicators of UC.

Key words: colitis, ulcerative; peripheral blood; connexin; receiver operating characteristic curve

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD),目前临床资料中对于 UC 病因探讨较多,但无确定性结论,且其临床特点为病情反复发作、迁延不愈,并具有癌变倾向并伴随多种肠外症状,严重影响患者生活质量^[1-2]。在 Gajendran 等^[3]的研究中提示,UC 发病机制可能与肠黏膜屏障缺陷、遗传易感人群在肠道持续感染以及环境改变等多因素作用下发生肠道免疫功能紊乱有关,而细胞间缝隙连接为途径进行细胞间直接的信息交流与肠道屏障功能的缺陷和免疫功能紊乱密切相关,故推测二者之间可能存在相关性。

连接蛋白(connexin, Cx)是构建细胞间缝隙连接的主要递质,其对于对细胞的新陈代谢、内环境稳定、增殖和分化等生理过程起着重要的调控作用^[4]。其中 Cx 的亚型 Cx26 及 Cx43 在胃肠道中表达水平较高,且已经被证实其与金属基质蛋白酶家族的表达存在相关性,说明其在胃肠道炎性反应中可能起到一定作用^[5]。由于部分 UC 患者病理改变不具有特异性,故此种疾病的诊断在临床上仍然是亟待解决的问题之一^[6],目前临床上针对 Cx26 及 Cx43 对 UC 的预测研究较少,本研究通过分析 UC 大鼠模型及患者中 Cx26 及 Cx43 表达水平,旨在为完善 UC 诊疗方案提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 实验动物 选择 8 周龄 SPF 级雄性健康大鼠(新疆医科大学实验动物中心提供)各 30 只,所有大鼠平均体质量为 (161.23 ± 19.45) g,按照随机数字表法将所有大鼠分为实验组($n=15$)和对照组($n=15$)。

1.1.2 实验人群 选择 2020-01—2021-05 期间在我院确诊 UC 的患者 50 例为 UC 组($n=50$),并纳入同期体检的健康人群 50 例为健康组($n=50$)。纳入标准:①UC 患者符合《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》中对于 UC 的诊断标准^[7];②年龄 ≥ 18 岁,具有独立行为能力;③患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①既往 UC 诊断史或治疗史;②1 个月内抗生素、激素、免疫抑制剂等药物服用史;③严重的全身性慢性疾病,如:恶性肿瘤疾病;④严重的器官功能障碍;⑤短期内肠道炎症疾病病史;⑥合并有其他消化道疾病,如:CD、消化道结核、肠道阿米巴病等。符合上述条件,并报我院伦理委员会审核通过后纳入研究。UC 组 50 例中,男 30 例,女 20 例;平均年龄 (41.54 ± 7.93) 岁;平均 BMI: 22.54 ± 3.02 ;吸烟史 14 例,饮酒史 6 例。健康组 50 例中,男 34 例,女 16 例;平均年龄 (42.33 ± 8.12) 岁;平均 BMI: 21.97 ± 3.15 ;吸烟史 12 例,饮酒史 4 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 试剂及仪器

1.2.1 实验试剂 DMEM 高糖培养基、磷酸缓冲液(PBS)均由 GIBC 公司提供,胶原蛋白酶由 GIBCO 公司提供,胎牛血清(FBS)由 MRC 公司提供,Cx26 及 Cx43 单克隆抗体由 USBiological 公司提供,红细胞裂解液 biosharp 公司提供

1.2.2 实验仪器 L600-A 型低速台式离心机由湖南湘仪离心机仪器有限公司提供,EP5-300 电泳仪蛋白电泳系统凝胶电泳仪由上海天能生命科学有限公司提供,转蛋白 PVDF 膜由赛默飞世尔公司提供。

1.3 方法

1.3.1 大鼠 UC 模型构建方法 实验动物禁食 24 h,用 2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,大鼠使用 PVC 导管进入距肛门约 8 cm 的结肠内,慢慢注入 2% TNBS/乙醇溶液,剂量为 100 mg/kg 体质量,再注入 0.3 ml 空气。导入 TNBS 时,采取头低尾高的体位,防止灌注液体外溢出,并倒提大鼠 30 s。轻揉大鼠腹部 1 min,使 TNBS/乙醇液均匀地与大鼠结肠黏膜接触。造模后大鼠平躺,自然清醒,常规饲养。3 d 后麻醉处死,取结肠组织,并进行病理切片验证模型。

1.3.2 大鼠外周血单核细胞(PBMC)分离 大鼠麻醉状态下,采集腹主动脉外周血,置于肝素抗凝真空采血管内。取血 1 ml,以 1 ml PBS 稀释后,缓慢加入盛有 1 ml 淋巴细胞分离液的离心管中,2 000 r/min 离心 5 min,将白膜层 PBMC 移入另一试管中,入 1 ml PBS 溶液,2 000 r/min 离心 5 min 沉淀 PBMC,弃上清,重悬 PBMC 至 100 μ l 左右待用。

1.3.3 大鼠脾脏单细胞悬液制备 大鼠处死浸泡于 75 %乙醇中,于生物安全柜中进行无菌解剖,取脾脏后置于装有预冷 PBS 的培养皿中,漂洗除去血渍,剔除外膜,剪刀剪碎脾脏。研磨脾脏至看不到明显组织团块为止,所得悬液过 200 目滤网,PBS 冲洗培养皿收集剩余细胞并过滤网,所有滤液入离心管。离心管于 4℃ 3 500 r/min 条件下离心 8 min 后弃上清。向离心管中加入 1 ml 红细胞裂解液(10 倍细胞压积比例),充分混匀细胞悬液。室温静置 5 min 后加入 8 ml 预冷的 PBS,置于 4℃ 3 500 r/min 离心 8 min 后弃上清,加入适量预冷的 PBS 充分混匀悬液,取少量悬液再次进行适当稀释。

1.3.4 大鼠肠道黏膜固有层单核细胞(LPMCs)制备 大鼠处死浸泡于 75 %乙醇中,于生物安全柜中进行无菌解剖取结肠至直肠段。取出肠组织置于预冷的 PBS 中,剪至 4~5 cm 每段。纵向切开肠道组织,剪至 1 cm 每段,继续用 PBS 洗涤肠段,弃去液体。收集肠组织于 50 ml 离心管中。加入 5 ml 预

消化液于 50 ml 离心管中,置于水浴摇床,37℃ 孵育 20 min。100 μ m 滤网过滤,收集网上残余组织继续于水浴摇床低速 37℃ 孵育 20 min,滤液收集于离心管中置于 4℃ 避光保存。

1.3.5 人 PBMC 分离 患者取清晨空腹肘正中静脉血 1 ml,以 1 ml PBS 稀释后,缓慢加入盛有 1 ml 淋巴细胞分离液的离心管中,2 000 r/min 离心 5 min,将白膜层 PBMC 移入另一试管中,入 1 ml PBS 溶液,2 000 r/min 离心 5 min 沉淀 PBMC,弃上清,重悬 PBMC 至 100 μ l 左右待用。

1.3.6 大鼠外周血干扰素- γ (IFN- γ)及白细胞介素-4(IL-4)水平检测 采用武汉赛培生物科技有限公司生产的大鼠 IFN- γ 及 IL-4 试剂盒(ELISA 法)对大鼠外周血 IFN- γ 及 IL-4 水平进行检测,严格按照说明书操作,通过标准曲线计算标本中细胞因子浓度。

1.3.7 蛋白质印迹分析 将已经制备好的单细胞悬液提取蛋白后根据样品浓度上样,进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳后转 PVDF 膜,将 PVDF 膜放入 5%TBST 脱脂牛奶中在室温下封闭 2 h,分别滴加 Cx26 及 Cx43 单克隆抗体(一抗浓度为 1:2 000)后置入 4℃ 冰箱内过夜,然后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(二抗浓度为 1:1 500)并继续在室温下孵育 2 h,采用增强化学发光的方法将 PVDF 膜显色后显影于 X 线胶片上。用凝胶图像分析系统获取蛋白质信号条带图像后,测定目的蛋白 Cx26 及 Cx43 和内参蛋白 GAPDH 的光密度值,计算两者的比值作为 Cx26 及 Cx43 蛋白的表达水平。

1.4 统计学处理

计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;各部位 Cx26 及 Cx43 表达水平与 IFN- γ 及 IL-4 表达水平之间的相关性采用 Person 相关性分析,建立 ROC 曲线,并计算曲线下面积(area under the curve,AUC)分析上述外周静脉血淋巴细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平对 UC 之间的诊断效能情况,AUC 面积比较采用 Z 检验,并计算曲线上各坐标点(敏感度+特异度-1)对应数值,取该数值最大坐标点所对应的结果记为截断值,达到截断值的结果记为检测阳性(此处对截断值计算方法进行了描述)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组大鼠模型外周血 IFN- γ 及 IL-4 水平情况比较

实验组大鼠 IFN- γ 高于对照组,而 IL-4 则低于对照组,差异有统计学意义,详见表 1。

表1 实验组与对照组大鼠模型外周血
IFN- γ 及 IL-4 水平情况比较

组别	IFN- γ	IL-4
实验组($n=15$)	238.47 $\pm$ 33.67	202.54 $\pm$ 59.52
对照组($n=15$)	138.57 $\pm$ 24.75	268.97 $\pm$ 52.84
t	46.857	18.012
P	<0.001	<0.001

表2 实验组与对照组大鼠之间各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	Cx26			Cx43		
	外周血	脾脏	肠道黏膜固有层	外周血	脾脏	肠道黏膜固有层
实验组($n=15$)	1.21 $\pm$ 0.35 ¹⁾	1.33 $\pm$ 0.24 ¹⁾	1.27 $\pm$ 0.29 ¹⁾	1.29 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.41 $\pm$ 0.39 ¹⁾	1.34 $\pm$ 0.31 ¹⁾
对照组($n=15$)	0.84 $\pm$ 0.14	0.91 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.23	1.09 $\pm$ 0.25	1.01 $\pm$ 0.21

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。2.3 实验组与对照组大鼠各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平与外周血 IFN- γ 及 IL-4 的相关性分析

实验组与对照组大鼠的各部位单核细胞中

表3 实验组与对照组大鼠各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平
与外周血 IFN- γ 及 IL-4 的相关性分析

指标	统计值	外周血		脾脏		肠道黏膜固有层	
		Cx26	Cx43	Cx26	Cx43	Cx26	Cx43
IFN- γ	r 值	0.553	0.439	0.641	0.482	0.669	0.559
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-4	r 值	-0.516	-0.391	-0.555	-0.470	-0.672	-0.496
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 UC 组与健康组患者 PBMC 中 Cx26 及 Cx43 表达水平比较

UC 组 Cx26 及 Cx43 表达水平高于健康组,差异有统计学意义,详见表4。

表4 UC 组与健康组患者 PBMC 中 Cx26
及 Cx43 表达水平比较

组别	例数	Cx26	Cx43
UC 组	50	1.36 $\pm$ 0.47	1.46 $\pm$ 0.52
健康组	50	0.95 $\pm$ 0.23	1.11 $\pm$ 0.37
t	—	8.974	7.064
P	—	<0.001	<0.001

表5 PBMC 中 Cx26 及 Cx43 表达水平对 UC 的诊断价值分析

因素	截断值	AUC	标准误	P 值	95CI%
Cx26	≥ 1.12	0.785	0.032	<0.001	0.711~0.848
Cx43	≥ 1.32	0.762	0.034	<0.001	0.695~0.828
联合检测	Cx26 ≥ 1.12 , Cx43 ≥ 1.32	0.876 ¹⁾	0.027	<0.001	0.819~0.919

与 Cx26 比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

目前临床上对于 UC 的诊断方法通常是综合病理活检、临床症状及肠镜下表现特点进行判断,但部分 UC 患者由于表现不典型,很容易导致漏诊,进而

2.2 实验组与对照组大鼠各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平比较

实验组与对照组大鼠组内外周血、脾脏及肠道黏膜固有层单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);实验组外周血、脾脏及肠道黏膜固有层单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平显著高于对照组,详见表2。

Cx26 及 Cx43 表达水平与 IFN- γ 呈显著正相关,2 组大鼠的各部位单核细胞中 Cx26 及 Cx43 表达水平与 IL-4 呈显著负相关,详见表3。

2.5 PBMC 中 Cx26 及 Cx43 表达水平对 UC 的诊断价值分析

将 Cx26 及 Cx43 及二者联合检验(并联方式)纳入对 UC 患者预测价值 ROC 曲线指标,结果显示:Cx26 及 Cx43 及二者联合检验对 UC 患者预测均具有一定价值(均 $P<0.05$);其中,联合检测 AUC 显著高于 Cx26 及 Cx43,差异有统计学意义($P<0.05$),而 Cx26 及 Cx43 的 AUC 间无统计学差异($P>0.05$),详见表5。PBMC 中 Cx26 及 Cx43 表达水平对 UC 的诊断价值 ROC 曲线图见图1。

引起病情持续发展^[8]。而根据现有针对 UC 的病理机制研究结果,提示免疫反应在 UC 的发生及发展过程中有着举足轻重的作用,而有研究提示,Cx 作为细胞之间信息、能量和物质的交换的主要载体,其

表达情况与局部及全身免疫反应有着密切的关系^[9-10]。

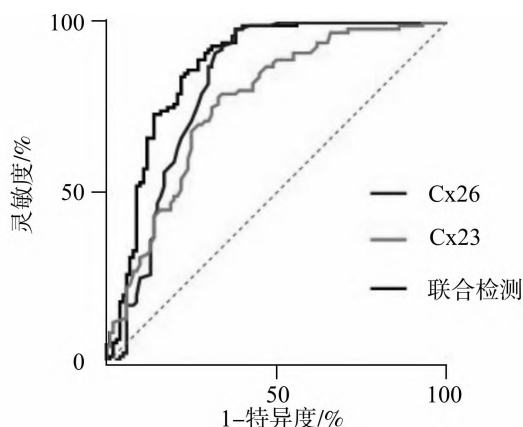


图1 PBMC中Cx26及Cx43表达水平对UC的诊断价值ROC曲线图

在本次研究中,首先利用动物模型来对Cx在UC过程中的相关性进行了验证,结果显示,UC模型大鼠外周血、脾脏及肠道黏膜固有层中的细胞Cx26及Cx43水平均显著升高,且与IFN- γ 及IL-4具有显著的相关性。有研究指出,由于T细胞在细胞因子的作用下分化为Th1并释放IFN- γ ,而IFN- γ 活化单核巨噬细胞,调节免疫细胞增殖和凋亡,双向调节炎症因子的表达,同时血清中IFN- γ 可正向反馈调节促使Th细胞向Th1细胞的分化,导致局部炎症反应加重,最终形成黏膜炎症^[11-12]。而UC的病理学改变主要就是黏膜炎症,故可以认为IFN- γ 是UC的病理机制过程中的重要节点。既往有研究指出,IL-4首先是由抗原细胞分泌,并作用于Th细胞表面受体,从而促使其向Th2分化,而Th2细胞又可以继续分泌IL-4从而抑制局部免疫反应,起到抗炎的作用^[13]。在UC大鼠外周血中,IL-4水平出现了明显的下降,说明局部炎症水平得不到有效抑制,导致了黏膜炎症反应的发生。结合之前IFN- γ 水平变化的分析,可以看出,UC大鼠存在Th1/Th2失衡的情况,这一结果与Saba等^[14]的研究结果类似。

Cx因子家族是细胞之间传递信息的重要递质,在之前的研究已经指出,在炎症反应的细胞之间,Cx26及Cx43水平会明显升高,这加剧了细胞间炎症反应信号的传递,从而导致炎症反应加重^[15-16]。Al-Ghadban等^[17]的研究也指出,炎症反应会导致基底膜上的Cx26及Cx43重新分布,建立起巨噬细胞和正常细胞之间的缝隙连接通路,导致正常细胞发生炎症改变。通过相关性分析结果可以看出,Cx26及Cx43与IFN- γ 及IL-4存在着显著的相关性,这一结果从侧面证实了Cx26及Cx43与炎症因

子传递相关。从以上分析中不难看出,Cx26及Cx43是导致炎症反应的关键因素,而本研究的UC模型大鼠外周血、脾脏及肠道黏膜固有层的Cx26及Cx43均显著上升,这之前列举的研究结果类似。值得一提的是,本次研究中所使用的外周血、脾脏及肠道黏膜固有层细胞,均为有效反应机体免疫状态的部位,其中脾脏是淋巴细胞代谢的重要器官,而肠道黏膜固有层是UC病理改变的主要位置,二者对于UC病理改变均具有较好的体现^[18-19]。对比二者间Cx26及Cx43表达情况,目的是为了求证外周血中Cx26及Cx43的改变是否能有效的反映出UC改变的情况,为之后对患者进行外周血检测提供参考。对比结果显示,外周血、脾脏及肠道黏膜固有层之间的Cx26及Cx43情况比较差异并无统计学,这说明通过外周血Cx26及Cx43检测对于UC的预测具有可行性,同时也说明了Cx26及Cx43在UC患者中表达情况稳定,受器官差异的影响较小。

在对UC患者与健康者外周血Cx26及Cx43表达情况的研究结果提示,2组Cx26及Cx43外周血水平均显著升高,这与之前动物模型试验结果相同,而后的ROC曲线结果也提示,两者对于UC预测的AUC均高。需要特别说明的是,目前对于IBD患者,肠镜、肠黏膜活检等检查的普及已经显著提升了诊断的敏感性,而临床上需要对疾病进行准确的鉴别,提升检验的特异性,故本次研究采用了2种指标并联的方式来进行分析,结果也较理想,联合检测的AUC显著高于二者单独检测,说明联合检测对于提升UC的诊断效能具有明显的作用。

本研究为单中心小样本量研究,同时由于时间及经费的限制,无法将上述指标与既往提出的有效预测指标^[20-21]进行对比,但这并不影响本次研究得出的UC患者外周血细胞Cx26及Cx43的表达水平显著升高的结论。在下一步的研究会进一步扩大样本量的同时,通过纳入既往研究中较为有效的指标建立预测模型,进一步提升UC的预测准确性。

参考文献

- [1] FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99: 1051-1062.
- [2] FEUERSTEIN J D, MOSS A C, FARRAYE F A. Ulcerative colitis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94: 1357-1373.
- [3] GAJENDRAN M, LOGANATHAN P, JIMENEZ G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis[J]. Dis Mon, 2019, 65: 100851.
- [4] TOTLAND M Z, RASMUSSEN N L, KNUDSEN L M, et al. Regulation of gap junction intercellular com-

- munication by connexin ubiquitination: physiological and pathophysiological implications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 573–591.
- [5] PESCE VIGLIETTI A I, GIAMBARTOLOMEI G H, DELPINO M V. Endocrine modulation of *Brucella abortus*-infected osteocytes function and osteoclastogenesis via modulation of RANKL/OPG[J]. *Microbes Infect*, 2019, 21: 287–295.
- [6] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3): s1–s 106.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2): 105–111+120.
- [8] KO C W, SINGH S, FEUERSTEIN J D, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 748–764.
- [9] DIEZMOS E F, BERTRAND P P, LIU L. Purinergic signaling in gut inflammation: The role of connexins and pannexins [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 311–311.
- [10] VALDEBENITO S, BARRETO A, EUGENIN E A. The role of connexin and pannexin containing channels in the innate and acquired immune response[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860: 154–165.
- [11] ZHU X, ZHU J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8011–8011.
- [12] RAGUSA F. Th1 chemokines in ulcerative colitis[J]. *Clin Ter*, 2015, 166: e126–e131.
- [13] MARTINEZ-FIERRO M L, GARZA-VELOZ I, ROCHA-PIZANA M R, et al. Serum cytokine, chemokine, and growth factor profiles and their modulation in inflammatory bowel disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e17208–e17208.
- [14] SABA E, LEE Y Y, RHEE M H, et al. Alleviation of ulcerative colitis potentially through th1/th2 cytokine balance by a mixture of Rg3-enriched Korean red ginseng extract and persicaria tinctoria [J]. *Molecules*, 2020, 25: 5230–5230.
- [15] GARCÍA-VEGA L, O' SHAUGHNESSY E M, JAN A, et al. Connexin 26 and 43 play a role in regulating proinflammatory events in the epidermis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 56: 28206–28206.
- [16] DIERKS A, BADER A, LEHRICH T, et al. Stimulation of the A2 B adenosine receptor subtype enhances connexin26 hemichannel activity in small airway epithelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53: 606–622.
- [17] AL-GHADBAN S, KAISSE S, HOMAIDAN F R, et al. Cross-talk between intestinal epithelial cells and immune cells in inflammatory bowel disease [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29783–29783.
- [18] WANG D, LI H, DUAN Y Y, et al. TL1 A modulates the severity of colitis by promoting Th9 differentiation and IL-9 secretion [J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116536–116536.
- [19] LOW E, MOKHTAR N M, WONG Z, et al. Colonic mucosal transcriptomic changes in patients with long-duration ulcerative colitis revealed colitis-associated cancer pathways [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13: 755–763.
- [20] AMOUZADEH-GHADIKOLAI O, REICHT G, QUEHENBERGER F, et al. Basophilia of the peripheral blood in patients with ulcerative colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55: 248–250.
- [21] MA R, MENG R, ZHANG X, et al. Correlation between fecal calprotectin, ulcerative colitis endoscopic index of severity and clinical outcome in patients with acute severe colitis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20: 1498–1504.

(收稿日期: 2021-09-16; 修回日期: 2022-01-17)