

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.012
文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0072-06

临床研究·论著

不同疾病活动度炎症性肠病患者血清 microRNA-146a-5p、microRNA-145 水平的变化及与免疫调节的相关性*

熊慧琳¹, 何涛宏², 贺平¹

(1. 西南医科大学附属中医医院 肛肠科, 四川 泸州 646099; 2. 成都中医药大学附属医院 肛肠科, 四川 成都 610032)

摘要: 目的 探讨不同疾病活动度炎症性肠病(IBD)患者血清 microRNA-146a-5p (miR-146a-5p)、microRNA-145 (miR-145) 水平的变化及与免疫调节的相关性。**方法** 选取2021年6月—2022年6月在西南医科大学附属中医医院就诊的88例IBD患者作为IBD组, 其中溃疡性结肠炎(UC)43例, 克罗恩病(CD)45例。另取同期该院86例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清和肠黏膜组织 miR-146a-5p、miR-145 表达, 流式细胞术检测 Th1、Th2, 酶联免疫吸附试验测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-12(IL-12)水平。Pearson法分析患者 miR-146a-5p、miR-145 表达与 Th1/Th2 的相关性。**结果** 与对照组比较, UC组和CD组 miR-145 相对表达量降低($P < 0.05$), Th1、Th1/Th2 升高($P < 0.05$); 与UC组比较, CD组 miR-145 相对表达量降低($P < 0.05$), Th1、Th1/Th2 升高($P < 0.05$)。对照组、UC组、CD组 miR-146a-5p 都在固有层中表达。UC组和CD组 miR-146a-5p 表达水平高于对照组($P < 0.05$)。UC组和CD组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-12 水平高于对照组($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果表明, miR-146a-5p、miR-145 表达与 Th1/Th2 均呈负相关($r = -0.424$ 和 -0.395 , 均 $P = 0.000$)。miR-146a-5p、miR-145 诊断 UC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.850 和 0.794, 敏感性分别为 79.5% (95% CI: 0.718, 0.857) 和 74.4% (95% CI: 0.696, 0.822), 特异性分别为 94.3% (95% CI: 0.982, 0.896) 和 72.5% (95% CI: 0.679, 0.773)。miR-146a-5p、miR-145 诊断 CD 的 AUC 分别为 0.927 (95% CI: 0.875, 0.977) 和 0.846 (95% CI: 0.803, 0.902), 敏感性分别为 92.3% (95% CI: 0.875, 0.978) 和 71.9% (95% CI: 0.668, 0.773), 特异性分别为 94.3% (95% CI: 0.991, 0.892) 和 90.9% (95% CI: 0.945, 0.847)。miR-146a-5p、miR-145 对 CD 的诊断效能较高。**结论** 不同疾病活动度 IBD 患者血清 miR-146a-5p、miR-145 表达与免疫调节呈负相关。

关键词: 炎症性肠病; 免疫调节; microRNA-146a-5p; microRNA-145

中图分类号: R574

文献标识码: A

Changes in serum levels of miRNA-146a-5p and miRNA-145 in patients with different disease activity levels of inflammatory bowel disease and their correlation with immune regulation*

Xiong Hui-lin¹, He Tao-hong², He Ping¹

(1. Department of Proctology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646099, China; 2. Department of Proctology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China)

收稿日期: 2023-08-08

* 基金项目: 四川省科学技术重点研发项目(No.2019YFS0187)

[通信作者] 贺平, E-mail: 1327255153@qq.com; Tel: 15882447726

Abstract: Objective To investigate the changes in serum levels of miRNA-146a-5p and miRNA-145 in patients with different disease activity levels of inflammatory bowel disease (IBD) and their correlation with immune regulation. **Methods** A total of 88 IBD patients who were treated in the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University from June 2021 to June 2022 were selected as the IBD group, including 43 patients with ulcerative colitis (UC group) and 45 patients with Crohn's disease (CD group). Meanwhile, 86 healthy people undergoing health checkup in the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of miRNA-146a-5p and miRNA-145 in serum and intestinal mucosa were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction. The frequency of Th1 and Th2 cells was measured by flow cytometry. The serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4) and interleukin-12 (IL-12) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson method was applied to analyze the correlation between the expressions of miRNA-146a-5p and miRNA-145 and the Th1/Th2 ratio. **Results** Compared with the control group, the relative expression level of miR-145 was lower ($P < 0.05$) but the frequency of Th1 cells and the Th1/Th2 ratio were higher ($P < 0.05$) in the UC group and the CD group. Compared with the UC group, the relative expression level of miR-145 was lower ($P < 0.05$) but the frequency of Th1 cells and the Th1/Th2 ratio were higher ($P < 0.05$) in the CD group. In all groups, miR-146a-5p was expressed in the lamina propria. The expression levels of miR-146a-5p in the UC group and the CD group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IFN- γ , IL-4 and IL-12 in the UC group and the CD group were also higher than those in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis demonstrated that the expressions of miR-146a-5p and miR-145 were both negatively correlated with the Th1/Th2 ratio ($r = -0.424$ and -0.395 , both $P = 0.000$). The areas under the curves (AUCs) of miR-146a-5p and miR-145 for diagnosing UC were 0.850 and 0.794, with sensitivities being 79.5% (95% CI: 0.718, 0.857) and 74.4% (95% CI: 0.696, 0.822), and specificities being 94.3% (95% CI: 0.982, 0.896) and 72.5% (95% CI: 0.679, 0.773). The AUCs of miR-146a-5p and miR-145 for diagnosing CD were 0.927 and 0.846, with the sensitivities being 92.3% (95% CI: 0.875, 0.978) and 71.9% (95% CI: 0.668, 0.773), and the specificities being 94.3% (95% CI: 0.991, 0.892) and 90.9% (95% CI: 0.945, 0.847), indicating that miR-146a-5p and miR-145 exhibited higher diagnostic efficacy for CD. **Conclusions** The serum expression levels of miR-146a-5p and miR-145 are negatively correlated with immune regulation in patients with different disease activity levels of IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease; immune regulation; microRNA-146a-5p; microRNA-145

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是消化内科常见的慢性疾病, 根据病理类型不同可分为溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 好发部位为胃肠道^[1]。有研究表明, IBD 在我国的发病率不断上升, 对我国居民的生活和健康造成严重威胁^[2]。然而目前临床对 IBD 的病因和发病的机制仍不明确^[3]。MicroRNA (miRNA) 是一种微小 RNA 分子, 由约 20 个碱基构成。miRNA 参与多种病理生理过程, 还能调节基因表达, 进一步影响个体发育、细胞增殖、细胞凋亡及细胞分化等^[4]。有研究表明 microRNA-146a-5p (miR-146a-5p)、microRNA-145 (miR-145) 能够介导机体中多条代谢通路, 影响 IBD 的发生、发展, 但具体作用机制仍不清楚^[5]。CD4⁺T 细胞能够分化成为 I 型辅助性的 T 细胞 (type I helper T cells, Th1) 和 II 型辅助性 T 细胞 (type II helper T cells, Th2), 若机体出现两者失衡, 则导致机体免疫功能下降, 进一步诱发过敏性疾病、自身免疫性疾病及感染性疾病。本研究

通过检测 IBD (UC 和 CD) 患者外周血及其肠黏膜组织 miR-146a-5p、miR-145 的表达, 分析其疾病活动度与病变严重程度的相关性, 以期后续慢性炎症疾病的研究提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月—2022 年 6 月在西南医科大学附属中医医院就诊的 88 例 IBD 患者作为 IBD 组, 其中 UC 43 例, CD 45 例。另取同期本院 86 例健康体检者作为对照组。两组性别构成、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《炎症性肠病诊断与治疗

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	86	48/38	41.42 ± 7.93	22.53 ± 2.42	7.95 ± 2.94
IBD组	88	45/43	42.53 ± 8.03	23.01 ± 2.63	21.34 ± 5.83
χ^2/t 值		0.383	0.917	1.252	5.765
<i>P</i> 值		0.536	0.360	0.212	0.000

的共识意见(2012年·广州)》^[6]中 IBD 诊断标准;②临床资料完整;③年龄 20~70 岁。

1.2.2 排除标准 ①其他自身免疫性疾病;②急性、慢性感染;③14 d 内使用过免疫抑制剂、激素类药物;④恶性肿瘤、严重器质性病变;⑤妊娠或哺乳期女性;⑥拒绝参加本研究。

1.3 主要试剂与仪器

RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒(德国 Qiagen 公司),实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒(大连宝生生物工程有限公司)。干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、人肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-12(Interleukin-12, IL-12)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒均购自上海信帆生物科技有限公司。

1.4 方法

1.4.1 样品的采集及保存 所有患者清晨空腹状态下抽取静脉血 6 mL,取其中 2 mL 置于室温下,1 500 r/min 离心 15 min,留取上层血清,放置于-80 °C 冰箱中保存,检测血清指标。剩余静脉血则放置于 EDTA 抗凝管中,加入淋巴细胞分离液后 3 000 r/min 离心 30 min。随后分离外周血单核细胞,分别用于检测 Th1、Th2 和 miR-145、miR-146a-5p。

1.4.2 qRT-PCR 检测 miR-145、miR-146a-5p 表达 使用 RNA 提取试剂盒总 RNA,检测 RNA 的纯度和浓度,采用 miScript Reverse Transcription 逆转录试剂盒得到 cDNA。qRT-PCR 总反应体系 20 μ L。反应条件:95 °C 预变性 90 s,95 °C 变性 75 s,60 °C 退火 45 s;70 °C 扩增 15 s,共 40 个循环。以 U6 为内参照,miR-145 引物由上海生物工程技术有限公司进行设计合成,采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 法计算 miR-145 相对表达量。qRT-PCR 引物序列见表 2。

需要使用原位杂交的方法检测 miR-146a-5p 的

表 2 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
miR-145	正向: 5'-GTCCAGTTTTCCAGGA-3'	484
	反向: 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'	
U6	正向: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	94
	反向: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'	

定位及相应的表达,探针序列 GCGGCGGTGAGAACTGAATTCC,长度 22 bp。使用 FAM 荧光在 37 °C 条件下孵育 \leq 16 h,避免脱靶效应。在显微镜下随机选择 3 个视野观察,与 DAPI 共表达的带有绿色荧光信号的细胞为阳性细胞。阳性细胞数的平均值即为 miR-146a-5p 表达水平。

1.4.3 流式细胞术检测 Th1、Th2 取外周血单核细胞,分别加入 20 μ L CD3-PE-Cy5、20 μ L CD8-FITC,设置同型检测管及对照管,在室温下避光孵育 20 min。加入固定液 100 μ L 后室温下避光温育 15 min,PBS 洗涤后加入 100 μ L 破膜液,室温下固定 15 min,分别加入 IFN- γ -PE、IL-4-PE 抗体,避光温育 25 min,PBS 洗涤后加入多聚甲醛溶液,采用流式细胞仪检测 Th1、Th2,计算 Th1/Th2。

1.4.4 ELISA 检测血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-12 水平 采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清检测患者 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-12 水平,操作步骤参考 ELISA 试剂盒说明书。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验或方差分析,进一步两两比较用 LSD-*t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用 Pearson 法;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 miR-145、Th1、Th2、Th1/Th2 比较

对照组、UC 组、CD 组 miR-145、Th1、Th1/Th2 比较,经方差分析,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。与对照组比较,UC 组和 CD 组 miR-145 相对表达量降低(*P* < 0.05),Th1、Th1/Th2 升高(*P* < 0.05);与 UC

组比较, CD 组 miR-145 相对表达量降低 ($P < 0.05$), Th1、Th1/Th2 升高 ($P < 0.05$)。3 组 Th2 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 miR-145、Th1、Th2、Th1/Th2 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-145	Th1/%	Th2/%	Th1/Th2
对照组	86	1.02 ± 0.21	0.73 ± 0.25	1.14 ± 0.45	0.68 ± 0.18
UC 组	43	0.82 ± 0.23 ^①	2.01 ± 0.58 ^①	1.19 ± 0.52	1.81 ± 0.52 ^①
CD 组	45	0.59 ± 0.16 ^{①②}	2.36 ± 0.71 ^{①②}	1.08 ± 0.38	2.12 ± 0.48 ^{①②}
F 值		66.876	195.718	0.656	262.075
P 值		0.000	0.000	0.520	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 UC 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3 组 miR-146a-5p 表达水平比较

对照组、UC 组、CD 组 miR-146a-5p 都在固有层中表达, 分别为 (1.10 ± 0.15)、(1.31 ± 0.21)、(1.27 ± 0.18), 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 29.778$, $P = 0.000$); UC 组和 CD 组 miR-146a-5p 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 3 组血清炎症因子水平比较

对照组、UC 组、CD 组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-12 水平比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); UC 组和 CD 组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-12 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IFN- γ	IL-4	IL-12
对照组	86	14.31 ± 4.37	9.31 ± 1.38	20.03 ± 2.53	8.81 ± 2.32
UC 组	43	29.97 ± 5.39	12.13 ± 2.04	23.39 ± 3.62	14.05 ± 2.97
CD 组	45	44.64 ± 6.84	19.42 ± 3.01	30.34 ± 4.86	15.19 ± 3.39
F 值		489.512	352.712	125.873	96.379
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 相关性比较

Pearson 相关性分析结果表明, miR-146a-5p、miR-145 表达与 Th1/Th2 均呈负相关 ($r = -0.424$ 和 -0.395 , 均 $P = 0.000$)。

2.5 miR-146a-5p、miR-145 诊断 UC、CD 的价值

miR-146a-5p、miR-145 诊断 UC 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.850 (95% CI: 0.795, 0.912) 和 0.794 (95% CI: 0.729, 0.863), 敏感性分别为 79.5% (95% CI: 0.718, 0.857) 和 74.4% (95% CI:

0.696, 0.822), 特异性分别为 94.3% (95% CI: 0.982, 0.896) 和 72.5% (95% CI: 0.679, 0.773)。miR-146a-5p、miR-145 诊断 CD 的 AUC 分别为 0.927 (95% CI: 0.875, 0.977) 和 0.846 (95% CI: 0.803, 0.902), 敏感性分别为 92.3% (95% CI: 0.875, 0.978) 和 71.9% (95% CI: 0.668, 0.773), 特异性分别为 94.3% (95% CI: 0.991, 0.892) 和 90.9% (95% CI: 0.945, 0.847)。miR-146a-5p、miR-145 对 CD 的诊断效能较高。见图 1。

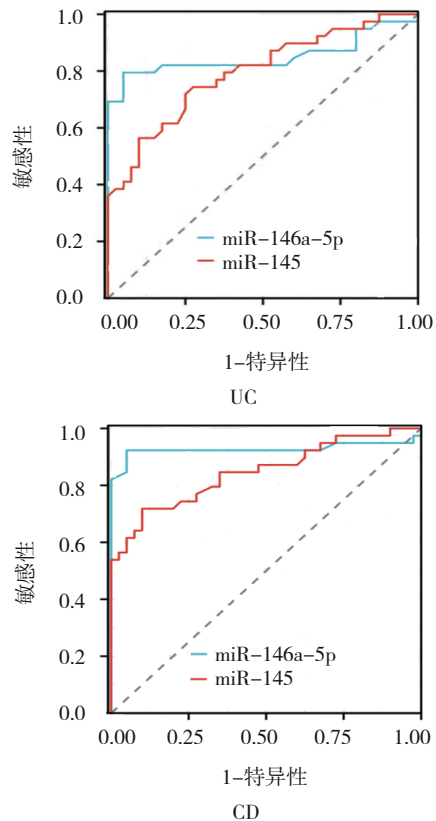


图 1 miR-146a-5p、miR-145 诊断 UC、CD 的 ROC 曲线

3 讨论

IBD 是一种特异性炎症性疾病, 目前关于 IBD 的发病机制探讨较多, 但是具体病因和机制仍然具有较大争议^[7]。随着我国人民生活水平提升, IBD 发病率也不断升高, 其对人体健康危害较大, 寻找 IBD 发病机制意义重大^[8]。UC、CD 是 IBD 的 2 种不同病理类型。有研究指出, UC 的发生与患者自身免疫、遗传及感染等有关^[9]; CD 则是一种慢性肉芽肿性的炎症性疾病, 具体发病机制尚不明确, 目前研究认为 CD 与患者自身免疫有一定关联^[10]。UC、CD 虽然均属于 IBD, 但是两者存在一定区别, CD 会对患者整个消化道产生影响, 而 UC 病灶仅限于结肠和直

肠, 2 种疾病不仅发病部位不同, 基因表达谱、细胞表现也有较大差异^[11-12]。

Th1、Th2 均属于 T 辅助细胞, Th1 细胞可以分泌细胞因子, 如 IL-12、IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等, 进一步促进机体细胞免疫反应^[13]。Th2 可分泌 IL-5、IL-10、IL-4、IL-13 等的细胞因子, 促进机体体液免疫反应, 两者失衡时可发生免疫性疾病^[14-17]。正常情况下, Th1、Th2 保持平衡, 维持机体正常免疫反应^[18-19]。疾病状态下, 体内 Th1、Th2 失衡, 进一步介导免疫反应^[20]。本研究结果表明, 对照组相比, UC 组、CD 组 miR-145 表达明显降低, Th1、Th1/Th2 明显升高。与 UC 组相比, CD 组 miR-145 表达降低, 而且 Th1、Th1/Th2 明显升高, 提示 IBD 患者体内 Th1、Th2 失衡可能与 IBD 发病及病情进展有关, 而且 Th1 可能会在 IBD 发生过程中占据一定的免疫优势。Th1、Th2 是通过相应的细胞因子发挥后续的作用。有研究表明, UC 患者细胞因子表达出现异常^[21]。UC 组和 CD 组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-12 水平明显高于对照组; 与 UC 组相比, CD 组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-12 水平明显升高, 表明 IBD 患者已出现炎症反应。miR-146a-5p 都在固有层中表达, CD 组表达水平明显高于对照组和 UC 组。miR-145 能够靶向调节 Runx3, 促进 Th1/Th2 平衡, 参与哮喘的发生^[22]。相关性分析结果表明, miR-146a-5p、miR-145 表达与 Th1/Th2 均呈负相关, 表明 miR-145 能够调节 Th1/Th2 平衡, 影响炎症细胞因子的合成, 参与 IBD 的发生、发展。本研究结果表明, miR-146a-5p、miR-145 对 CD 的诊断效能较高, 可见其可作为 IBD 的诊断指标。

抗炎性因素与损伤程度同时升高可能是机体正试图通过上调 miR-146a-5p 表达来抑制肠道炎症, 但这个时间段内的炎症因子水平已超出 miR-146a-5p 调控的范围^[23]; 也可能是 miR-146a-5p 主要在 M1 型巨噬细胞中表达, 能够参与到炎症瀑布反应中, 所以机体的炎症反应越重, miR-146a-5p 表达水平也就越高。有研究表明, miR-146a 能够靶向调控 TRAF6、IRAK1, 激活 TLR4 信号通路, 而 TRAF6、TLR4、IRAK1 都是 NF- κ B 信号通路中的上游节点, 该通路还能调节 TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-1 β 等炎症因子水平, 所以 miR-146a 也能间接参与相关炎症因子的调控^[24]。因为 miR-146a-5p 对巨噬细胞及相关炎症通路的调控作用比较复杂, 所以笔者认为其在

IBD 中的调控也比较复杂。有研究表明, miR-146a 能够通过葡聚糖硫酸钠诱导产生的 IBD 调节肠道的免疫和屏障功能^[25]。另有研究发现, 新生小鼠肠道中的 miR-146a 能够对内源性的免疫耐受反应产生一定的保护作用^[26]。同时 miR-146a-5p 能够抑制巨噬细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 中炎症小体的激活, 从而抑制 IBD 患者产生肠道炎症反应, 发挥肠道保护作用^[27]。有研究表明, miR-146a 能够保护 IBD 患者的肠道, 从而避免出现缺血再灌注损伤^[28]。上述研究均表明 miR-146a 会对肠道有一定的保护作用。

有研究表明, miR-146a 是具有抗炎性的一类 miRNA (主要包括 miR-146a-5p、miR-146a-3p), 该 miRNA 能够参与肠道的固有免疫和炎症调节^[29]。本研究结果表明 IBD 患者 miR-146a-5p 表达与肠道损伤的严重程度有相关性, 所以 miR-146a-5p 高表达患者需要进行积极的抗炎治疗、频繁的影像学 and 实验室的检查, 以监测病情进展^[30]。但是在临床上, 早期诊断一般采用血、尿、粪便等比较容易获取的标本进行 miR-146a-5p 检测, 肠道组织检测一般比较少, 所以后续研究可以使用不同的方法检测外周血 miR-146a-5p 表达。

综上所述, IBD 患者 miR-146a-5p、miR-145 低表达, 其机体 Th1/Th2 就会明显升高, 2 种指标呈负相关, 而且 miR-146a-5p、miR-145 可能通过调节 Th1/Th2, 参与疾病的发生、发展, 但是其作用机制尚不明确, 需要进行后续研究。

参 考 文 献 :

- [1] 陈双兰, 刘蓉, 刘青松, 等. TLR4 在炎症性肠病癌变中作用机制的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 626-630.
- [2] AOYAMA N, INOKUMA T, NAKANISHI Y, et al. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(12): e254189.
- [3] 曾榛琦, 邓蓓莹, 张吉翔, 等. 炎症性肠病患者对抗肿瘤坏死因子- α 单克隆抗体原发性失应答研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3159-3163.
- [4] SÁNCHEZ-VICENTE J L, LÓPEZ-HERRERO F, BARRERA-MOYANO R, et al. Endogenous ocular nocardiosis in an immunosuppressed patient with autoimmune enteropathy[J]. J Fr Ophthalmol, 2023, 46(1): e8-e12.
- [5] 张树辉, 张灿, 秘晨晓, 等. 肠道微生物群系对炎症性肠病发生发展影响的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(6): 1644-1649.

- [6] 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(2012年·广州)[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-781.
- [7] CHUNG H, ZHENG B S, CHEN B, et al. S1556 Enteropathy in primary immunodeficiency diseases: a systematic review of cases[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(10S): e1111-e1113.
- [8] WENNOGLE S A, OLVER C S, SHROPSHIRE S B. Coagulation status, fibrinolysis, and platelet dynamics in dogs with chronic inflammatory enteropathy[J]. J Vet Intern Med, 2021, 35(2): 892-901.
- [9] SANGES S, GERMAIN N, VIGNES S, et al. Correction to: protein-losing enteropathy as a complication and/or differential diagnosis of common variable immunodeficiency[J]. J Clin Immunol, 2023, 43(1): 245.
- [10] 彭晨芮, 王一媚, 王斯栎, 等. 两歧双歧杆菌 TMC3115 促进生命早期肠道菌群构建及其对远期炎症性肠病的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5): 834-841.
- [11] LEE J Y. Protein-losing enteropathy: a big challenge in Fontan circulation[J]. Korean Circ J, 2022, 52(8): 621-622.
- [12] LISTON K, JEFFERS M, HOGAN J, et al. Protein-losing enteropathy in association with gastrointestinal IgM deposition in Waldenström macroglobulinaemia[J]. Br J Haematol, 2022, 198(5): 801.
- [13] CUNHA NEVES J A, ROSEIRA J, QUEIRÓS P. Severe hemorrhagic enteropathy secondary to *Salmonella typhi*[J]. GE Port J Gastroenterol, 2021, 29(4): 296-298.
- [14] 段正兰, 冯泽宇, 王包晟, 等. 白介素-1受体相关激酶的免疫调控及其在炎症性肠病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(12): 1528-1534.
- [15] ROULET L, BEDATSOVA L, MERZ L, et al. Case report: confirming a diagnosis of severe olmesartan-associated enteropathy[J]. Therapie, 2023, 78(3): 338-342.
- [16] SÁIZ-CHUMILLAS R M, BARRIO J, FERNÁNDEZ-SALAZAR L, et al. Incidence, and natural history of inflammatory bowel disease in Castilla y León: prospective and multicenter epidemiological study[J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46(2): 102-108.
- [17] YOO S Y, KIM J, JUNG K W. A case of sprue-like enteropathy associated with valsartan and irbesartan[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2022, 28(2): 327-329.
- [18] IZMAYLOV N. Olmesartan-induced enteropathy: an emerging iatrogenic mimic of celiac disease[J]. Am J Med, 2022, 135(4): e92.
- [19] MEARIN F, SANS M, BALBOA A. Relevance and needs of irritable bowel syndrome (IBS): comparison with inflammatory bowel disease (IBD) [J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(10): 789-798.
- [20] CONTE S, CHOUDHARY P, IYER A, et al. Midodrine to treat protein-losing enteropathy for heart transplant candidacy[J]. Heart Lung Circ, 2022, 31(S3): S90.
- [21] TAMURA Y, TERAOKA K, NEO S, et al. Successful treatment with oral alfacalcidol supplementation for nutritional hypocalcaemia with protein-losing enteropathy in a dog[J]. Vet Rec Case Rep, 2022, 10(1): e261.
- [22] 李宁, 金世柱, 杨宁宁. 间充质干细胞通过免疫调节机制治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 121-125.
- [23] DJUKIC M, DJORDJEVIC S A, PAVLOVIC A S, et al. Protein-losing enteropathy managed with percutaneous enlargement of a restrictive atrial septal defect[J]. Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2021, 40(11): 895.e1-895.e4.
- [24] KIM Y J, YU J, PARK S P, et al. Prevention of radiotherapy induced enteropathy by probiotics (PREP): protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1032.
- [25] HUSSAIN S, PAI V, MASOODI I. Parasitic cause of protein losing enteropathy and hypotension[J]. Indian J Med Microbiol, 2021, 39(S): S123.
- [26] OBLITAS C M, SANTOS-MARTÍNEZ A, MORENO-MIJARES S, et al. "Weight loss syndrome": a case of olmesartan-associated enteropathy[J]. J Pharm Pract, 2023, 36(1): 7-9.
- [27] DEL SORDO R, RICCARDI L, ENGEL P J H, et al. Olmesartan associated enteropathy. A multiface clinical and histological entity[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(5): 666-668.
- [28] SANDY N S, CAVALARO-SILVA M A C P, CARDOSO S R, et al. Juvenile polyposis of infancy presenting as protein-losing enteropathy[J]. ACG Case Rep J, 2021, 8(3): e00542.
- [29] 林毅, 张秋业. 儿童原发性免疫缺陷病与炎症性肠病[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(7): 485-490.
- [30] 陈玉琼, 顾天宇, 张思, 等. 短链脂肪酸在炎症性肠病中的免疫调节作用[J]. 现代免疫学, 2021, 41(3): 255-259.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 熊慧琳, 何涛宏, 贺平. 不同疾病活动度炎症性肠病患者血清 microRNA-146a-5p、microRNA-145 水平的变化及与免疫调节的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(10): 72-77.

Cite this article as: XIONG H L, HE T H, HE P. Changes in serum levels of miRNA-146a-5p and miRNA-145 in patients with different disease activity levels of inflammatory bowel disease and their correlation with immune regulation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(10): 72-77.