

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.010

血清免疫炎症相关蛋白复合物、25-羟维生素 D、脂肪细胞因子与炎症性肠病患者疾病活动性和肠道菌群的相关性研究*

杨 宏 张铭光 王治东 周 敏 任宏飞 王 毅^Δ

(四川大学华西医院消化内科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨血清免疫炎症相关蛋白复合物(IIRPCs)、25-羟维生素 D[25(OH)D]、脂肪细胞因子(Chemerin)与炎症性肠病(IBD)患者疾病活动性和肠道菌群的相关性。**方法:**选取 2020 年 12 月~2021 年 12 月我院收治的 150 例 IBD 患者,其中溃疡性结肠炎(UC)组 65 例、克罗恩病(CD)组 85 例,另取同期健康体检者 70 例作为对照组,检测并比较三组血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平。此外,UC 组和 CD 组患者分别根据克罗恩病活动指数(CDAI)和溃疡性结肠炎的改良梅奥(Mayo)评分分为活动期组、缓解期组,分别比较 UC 组和 CD 组患者活动期组与缓解期组间的血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平、肠道菌群差异,并作相关性分析。**结果:**IBD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平高于对照组,而 25(OH)D 水平低于对照组($P<0.05$);UC 组血清 IIRPCs、Chemerin 水平高于 CD 组,25(OH)D 水平低于 CD 组($P<0.05$)。活动期 UC、CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平以及肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均高于缓解期 UC、CD 患者,而血清 25(OH)D 水平以及双歧杆菌、乳酸杆菌数量均低于缓解期 UC、CD 患者($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,UC、CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈正相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈负相关($P<0.05$);UC、CD 患者的血清 25(OH)D 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关($P<0.05$)。**结论:**血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 与 IBD 患者的疾病活动性、肠道菌群有关,检测上述指标对评估 IBD 患者病情程度有一定价值。

关键词:炎症性肠病;免疫炎症相关蛋白复合物;25-羟维生素 D;脂肪细胞因子;疾病活动性;肠道菌群

中图分类号:R574 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)14-2653-05

Correlation Study of Serum Immune Inflammation Related Protein Complexes, 25-Hydroxyvitamin D, Chemerin with Disease Activity and Intestinal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease*

YANG Hong, ZHANG Ming-guang, WANG Zhi-dong, ZHOU Min, REN Hong-fei, WANG Yi^Δ

(Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum immune inflammation related protein complexes (IIRPCs), 25-hydroxyvitamin D [25 (OH)D], Chemerin (Chemerin) and disease activity and intestinal flora in patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Methods:** 150 patients with IBD who were treated in our hospital from December 2020 to December 2021 were selected, including 65 cases of ulcerative colitis (UC) group and 85 cases of Crohn's disease (CD) group, and 70 healthy subjects in the same period were taken as the control group. The levels of serum IIRPCs, 25 (OH)D and Chemerin in the three groups were detected and compared. In addition, patients in UC group and CD group were divided into active group and remission group according to the Crohn's disease activity index (CDAI) and the modified Mayo score of ulcerative colitis. The levels of serum IIRPCs, 25 (OH)D, Chemerin and intestinal flora between active group and remission group were compared, and correlation analysis was made. **Results:** The levels of serum IIRPCs and Chemerin in patients with IBD were higher than those in the control group, while the level of 25(OH)D was lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum IIRPCs and Chemerin in UC group were higher than those in CD group, and the level of 25 (OH)D was lower than that in CD group ($P<0.05$). The levels of serum IIRPCs, Chemerin, Enterococcus, enterobacter, yeast and bacteroides in patients with active UC and CD were higher than those in patients with remission UC and CD, while the levels of serum 25 (OH)D, bifidobacteria and lactobacillus were lower than those in patients with remission UC and CD ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum IIRPCs and Chemerin in patients with UC and CD were positively correlated with the number of Enterococcus, enterobacter, yeast and Bacteroides, and negatively correlated with the number of Bifidobacterium and Lactobacillus ($P<0.05$). The level of serum 25 (OH)D in patients with UC and CD was negatively correlated with the number of Enterococcus, enterobacter, yeast and Bacteroides, and positively correlated with the number of Bifidobacterium and Lactobacillus ($P<0.05$).

* 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0251)

作者简介:杨宏(1987-),女,硕士研究生,从事炎症性肠病方向的研究,E-mail: yhhxxh6688@163.com

^Δ 通讯作者:王毅(1986-),男,硕士,主治医师,从事消化系统疾病方向的研究,E-mail: wangyi19860422@163.com

(收稿日期:2022-04-19 接受日期:2022-05-08)

05). **Conclusion:** Serum IIRPCs, 25 (OH)D and Chemerin are related to disease activity and intestinal flora in patients with IBD. The detection of the above indicators is of certain value in evaluating the severity of patients with IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease; Immune inflammation related protein complexes; 25-hydroxyvitamin D; Chemerin; Disease activity; Intestinal flora

Chinese Library Classification(CLC): R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2653-05

前言

炎症性肠病(IBD)是一种可以累及回肠、结肠、直肠的特发性肠道的炎症性疾病,患者往往表现为腹痛、腹泻以及大便异常等症状反复发作,部分患者甚至伴有皮疹以及关节炎等肠外表现^[1-3]。目前,临床上针对 IBD 的治疗方案主要是按照病情严重程度及病变累及范围制定和实施。因此,对 IBD 患者的疾病活动性以及肠道菌群结构进行准确评估显得尤为重要。免疫炎症相关蛋白复合物(IIRPCs)属于血液循环中的蛋白复合物之一,其含有部分和机体免疫、炎症、补体系统息息相关的蛋白质,在病理状态下往往呈异常高表达^[4-6]。25-羟维生素 D[25 (OH)D]可发挥抗感染、调节免疫以及增强黏膜屏障等功能,可能与肠道菌群相互影响,继而介导肠道疾病的发生、发展过程^[7-9]。脂肪细胞因子(Chemerin)是新近发现的脂肪因子,对白细胞具有一定的趋化作用,间接调节了炎症细胞因子的合成、分泌,介导了炎症性疾病的发生、发展^[10-12]。鉴于此,本文通过研究上述三项血清指标与 IBD 患者疾病活动性和肠道菌群的相关性,以期为该病诊治提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月~2021 年 12 月我院收治的 150 例 IBD 患者。纳入标准:(1)符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[13]中 IBD 的诊断标准;(2)经相关临床检查、内镜检查以及组织病理检查确诊;(3)患者及家属知情且签署同意书。排除标准:(1)1 个月内有非甾体类抗炎药、他汀类、维生素 D 制剂等药物治疗史;(2)伴有免疫系统疾病或恶性肿瘤;(3)既往有肠道手术史。150 例 IBD 患者中,男性 84 例、女性 66 例;年龄 15~55 岁,平均(26.67±3.82)岁。另取我院同期健康体检者 70 例作为对照组,其中男性 38 例,女性 32 例,年龄 18~62 岁,平均(27.34±4.02)岁。IBD 患者与对照组间一般资料比较差异较小($P>0.05$),有可比性。我院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 分组方法

(1)根据疾病类型的不同,150 例 IBD 患者分为溃疡性结肠炎(UC)组 65 例、克罗恩病(CD)组 85 例。UC 组男性 35 例,女性 30 例;年龄 18~55 岁,平均(33.82±4.36)岁;病变范围:直肠型 15 例、左半结肠型 9 例,广泛结肠型 41 例。CD 组男性 49 例,女性 36 例;年龄 15~49 岁,平均(21.20±2.56)岁;病变范围:回末型 11 例、结肠型 13 例、回结肠型 54 例、上消化道型 7 例。(2)采用溃疡性结肠炎的改良梅奥(Mayo)评分^[14]评估 UC 患者的疾病活动性。Mayo 评分包含 4 个单项,每个单项 0~3 分,Mayo 评分总分 0~12 分。其中,完整 Mayo 评分≤2 分且无单个分项评分>1 分视为临床缓解,反之则为处于活动期。据

此将 UC 组 65 例患者分为活动期组 22 例、缓解期组 43 例。(3)采用克罗恩病活动指数(CDAI)评分^[15]评估 CD 患者的疾病活动性。CDAI 评分根据腹痛、腹泻、腹部包块等 8 个变量,通过 1 周的观察计分,乘以规定的权重,求得各自的分值,8 项分值之和为总分。其中,CDAI 评分<150 分为缓解期,≥150 分为活动期。据此将 CD 组 85 例患者分为活动期组 28 例、缓解期组 57 例。

1.3 研究方法

(1)血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 检测:采集所有受试者的空腹静脉血 5 mL,常规离心处理获取血清。采用 Native-PAGE 电泳方案完成血清蛋白电泳,随后采用人血清转铁蛋白相关蛋白复合物对 IIRPCs 实施相对定量检测,并以凝胶扫描仪实施扫描,采用 Quantity One 软件完成 IIRPCs 的计算。取血清标本,采用酶联免疫吸附法检测 25(OH)D、Chemerin 水平,按试剂盒(深圳晶美生物科技有限公司)说明书操作步骤完成检测。(2)肠道菌群检测:采集所有 IBD 患者的粪便标本 0.5 g,以 10 倍法完成稀释处理。选择肠球菌、肠杆菌、酵母菌、双歧杆菌、拟杆菌以及乳酸杆菌进行培养、鉴定以及检测。采用需氧培养基完成肠球菌、肠杆菌以及酵母菌的培养,以厌氧菌培养基完成其他细菌的培养。培养温度以 37℃为准,时间分别设置为 24h 以及 72h。采用半自动微生物鉴定系统(购自法国生物梅里埃公司)完成相关指标检测,以每克标本中含有均数的 IgCFU/g 进行菌落数量的表示。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件分析数据。观测资料主要为符合正态分布的计量资料,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用 Pearson 相关系数分析两变量间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 IBD 患者与对照组血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平对比

IBD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平高于对照组,而 25(OH)D 水平低于对照组($P<0.05$);不同 IBD 患者中,UC 组血清 IIRPCs、Chemerin 水平高于 CD 组,25(OH)D 水平低于 CD 组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同疾病活动性 UC 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平以及肠道菌群对比

活动期 UC 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平以及肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均高于缓解期 UC 患者,而血清 25(OH)D 水平以及双歧杆菌、乳酸杆菌数量均低于缓解期 UC 患者($P<0.05$)。见表 2。

2.3 UC 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平与肠道菌

群的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,UC 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈正相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈负相关($P<0.05$);UC 患者

的血清 25(OH)D 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 1 不同 IBD 患者与对照组血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of serum IIRPCs, 25 (OH) D and Chemerin levels between different patients with IBD and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IIRPCs	25(OH)D(ng/mL)	Chemerin(μ g/L)
UC group	65	88.20 $\pm$ 22.01 [#]	10.70 $\pm$ 3.20 [#]	136.31 $\pm$ 33.28 [#]
CD group	85	84.97 $\pm$ 21.30 [#]	12.57 $\pm$ 4.36 [#]	114.05 $\pm$ 22.14 [#]
Control group	70	40.13 $\pm$ 10.78	16.30 $\pm$ 5.17	76.92 $\pm$ 14.59
F	-	12.505	7.489	14.068
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [#] $P<0.05$. Compared with CD group, * $P<0.05$.

表 2 不同疾病活动性 UC 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平以及肠道菌群对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of levels of serum IIRPCs, 25 (OH) D, Chemerin and intestinal flora in patients with active UC of different diseases($\bar{x}\pm s$)

Indicators	Active group(n=22)	Remission group(n=43)	t	P
IIRPCs	95.42 $\pm$ 22.56	84.51 $\pm$ 19.56	2.020	0.048
25(OH)D(ng/mL)	9.01 $\pm$ 3.04	11.57 $\pm$ 3.36	2.999	0.004
Chemerin(μ g/L)	148.58 $\pm$ 34.56	130.03 $\pm$ 32.55	2.129	0.037
Enterococcus(IgCFU/g)	6.51 $\pm$ 0.34	5.70 $\pm$ 0.32	9.456	0.000
Enterobacter(IgCFU/g)	8.01 $\pm$ 0.24	7.45 $\pm$ 0.21	9.691	0.000
Yeast(IgCFU/g)	3.34 $\pm$ 0.24	2.35 $\pm$ 0.16	19.832	0.000
Bifidobacteria(IgCFU/g)	6.44 $\pm$ 0.24	7.12 $\pm$ 0.34	8.361	0.000
Bacteroides(IgCFU/g)	5.34 $\pm$ 0.21	4.51 $\pm$ 0.17	17.181	0.000
Lactobacillus(IgCFU/g)	5.87 $\pm$ 0.32	7.14 $\pm$ 0.25	17.598	0.000

表 3 UC 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平与肠道菌群的相关性分析(r, P)Table 3 Correlation analysis between levels of serum IIRPCs, 25 (OH) D, Chemerin and intestinal flora in patients with UC(r, P)

Indicators	IIRPCs		25(OH)D		Chemerin	
	r	P	r	P	r	P
Enterococcus	0.546	0.000	-0.593	0.000	0.516	0.000
Enterobacter	0.578	0.000	-0.472	0.003	0.524	0.000
Yeast	0.511	0.000	-0.466	0.004	0.537	0.000
Bifidobacteria	-0.512	0.000	0.579	0.000	-0.482	0.001
Bacteroides	0.535	0.000	-0.431	0.006	0.558	0.000
Lactobacillus	-0.533	0.000	0.546	0.000	-0.562	0.000

2.4 不同疾病活动性 CD 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平以及肠道菌群对比

活动期 CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平以及肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均高于缓解期 CD 患者,而血清 25(OH)D 水平以及双歧杆菌、乳酸杆菌数量均低于缓解期 CD 患者($P<0.05$)。见表 4。

2.5 CD 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平与肠道菌

群的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈正相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈负相关($P<0.05$);CD 患者的血清 25(OH)D 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同疾病活动性 CD 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平以及肠道菌群对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of serum IIRPCs, 25(OH)D, Chemerin and intestinal flora in patients with active CD of different diseases($\bar{x} \pm s$)

Indicators	Active group(n=28)	Remission group(n=57)	t	P
IIRPCs	91.34±22.72	81.84±18.69	2.049	0.044
25(OH)D(ng/mL)	9.35±3.69	14.15±4.67	4.754	0.000
Chemerin(μg/L)	124.31±29.55	109.01±20.35	2.795	0.006
Enterococcus(IgCFU/g)	6.61±0.34	5.61±0.31	13.538	0.000
Enterobacter(IgCFU/g)	8.23±0.22	7.33±0.20	18.865	0.000
Yeast(IgCFU/g)	3.45±0.23	2.46±0.15	23.836	0.000
Bifidobacteria(IgCFU/g)	6.41±0.25	7.05±0.32	9.274	0.000
Bacteroides(IgCFU/g)	5.26±0.22	4.36±0.16	21.463	0.000
Lactobacillus(IgCFU/g)	5.66±0.34	7.12±0.34	18.607	0.000

表 5 CD 患者血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 水平与肠道菌群的相关性分析(r,P)

Table 5 Correlation analysis between levels of serum IIRPCs, 25(OH)D, Chemerin and intestinal flora in patients with CD(r,P)

Indicators	IIRPCs		25(OH)D		Chemerin	
	r	P	r	P	r	P
Enterococcus	0.514	0.000	-0.572	0.000	0.523	0.000
Enterobacter	0.533	0.000	-0.495	0.000	0.519	0.000
Yeast	0.508	0.000	-0.512	0.000	0.526	0.000
Bifidobacteria	-0.526	0.000	0.509	0.000	-0.494	0.001
Bacteroides	0.540	0.000	-0.469	0.003	0.516	0.000
Lactobacillus	-0.566	0.000	0.582	0.000	-0.533	0.000

3 讨论

随着近年来人们饮食结构的不断变化,国内 IBD 患者的数量与日俱增,发病率呈逐年攀升趋势,已成为严重威胁患者生活质量的肠道疾病之一^[16]。迄今为止,IBD 的具体病因以及发病机制尚未彻底阐明,目前普遍认为可能和遗传、免疫以及肠道微生态等因素有关,特别是肠道微生态紊乱的相关作用机制开始受到广泛的关注^[17-19]。目前,临床上用以评估 UC 以及 CD 疾病活动性的手段包括内镜检查、临床表现及体征等^[20],随着相关研究的深入,新型血清标志物进入人们的视野,血清 IIRPCs、25(OH)D、Chemerin 或与 IBD 疾病活动度及肠道菌群有关,本文就此展开研究。

本文研究结果发现,UC 组及 CD 组患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平均高于对照组,而 25(OH)D 水平均低于对照组,UC 组血清 IIRPCs、Chemerin 水平高于 CD 组,25(OH)D 水平低于 CD 组。这提示了 IBD 患者血清 IIRPCs、Chemerin 异常高表达,而 25(OH)D 异常低表达,且相较于 CD 患者而言,UC 患者上述指标异常表达幅度更为明显。考虑原因,IIRPCs 的主要成分较多,有补体因子 H,补体 C3、C4 以及 C7 组合,免疫球蛋白 α、γ 以及 k 组分,转铁蛋白以及载脂蛋白等,和免疫、炎症以及补体系统密切相关^[21-23]。其中补体系统不但能帮助机体检测以及清除细菌,且在维持肠道免疫稳态中发挥着至关重要的作用。当血清 IIRPCs 表达异常升高时,机体炎症反应加

重,继而促进了病情的恶化。25(OH)D 具有刺激骨髓细胞分化为巨噬细胞的潜能,继而促进了巨噬细胞的合成分泌,进一步抑制树突状细胞合成、发育,从而实现对免疫应答的调节。同时,25(OH)D 可通过影响淋巴细胞以及相关细胞因子合成、分泌,继而调节免疫应答^[24-26]。而肠道疾病的发生会影响患者对钙以及维生素 D 的吸收,加之患者往往会接受糖皮质激素以及免疫抑制剂的治疗,继而加重了维生素 D 的缺乏,最终导致 25(OH)D 水平的降低。Chemerin 可通过受体 CMKLP1 促进未成熟树突细胞以及巨噬细胞朝炎症部位迁移,继而参与炎症的发生、发展过程,而 IBD 患者的 Chemerin 水平升高会抑制巨噬细胞的 M2 极化,继而导致炎症信号通路的激活,促进大量炎症介质表达,继而导致机体处于慢性炎症状态下,加剧病情恶化,并形成恶性循环^[27,28]。此外,活动期 UC、CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平以及肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均高于缓解期 UC、CD 患者,而 25(OH)D 水平以及双歧杆菌、乳酸杆菌数量均低于缓解期 UC、CD 患者。且经 Pearson 相关性分析发现,UC、CD 患者的血清 IIRPCs、Chemerin 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均呈正相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈负相关;25(OH)D 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量均呈负相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈正相关。究其原因,血清 IIRPCs、Chemerin 表达的异常改变会通过促进自由基的生成以及炎症反应等途径导致肠道菌群结构的异常,继而参与 IBD 的发生、发展。活性维生素 D 主要是通过

刺激巨噬细胞分泌抗菌肽以及 β 防御素等起到杀菌作用,而维生素D受体可通过上调单核细胞核苷酸结合寡聚化域2的表达,起到杀菌作用,但上述通路受损之后,肠上皮ATG16L1基因表达下调,继而引起肠上皮细胞自噬的缺陷,进一步影响潘氏细胞功能,导致抗菌肽以及溶解酵素的减少,为致病菌的增殖起到促进作用^[29,30]。

综上所述,血清IIRPCs、25(OH)D、Chemerin均与IBD患者疾病活动性、肠道菌群有关,监测上述血清指标水平可能有助于临床评估IBD患者的病情程度,继而为改善肠道炎症、调节肠道菌群结构提供参考依据。

参考文献(References)

- [1] Lee HS, Lobbstaël E, Vermeire S, et al. Inflammatory, bowel, disease, and Parkinson's, disease: common pathophysiological links [J]. Gut, 2021, 70(2): 408-417
- [2] Ancona A, Petito C, Iavarone I, et al. The gut-brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(3): 298-305
- [3] Iliev ID, Cadwell K. Effects of Intestinal Fungi and Viruses on Immune Responses and Inflammatory Bowel Diseases [J]. Gastroenterology, 2021, 160(4): 1050-1066
- [4] Liu Y, Zhang D, Cheng Y, et al. Elevated serum immunoinflammation-related protein complexes are associated with psychosis [J]. Psychiatry Res, 2015, 230(1): 96-101
- [5] Wang Y, Song G, Wang Y, et al. Elevated serum levels of circulating immunoinflammation-related protein complexes are associated with cancer [J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 710-719
- [6] Chen T, He C, Zhang M, et al. Disease-specific haptoglobin- β chain N-glycosylation as biomarker to differentiate non-small cell lung cancer from benign lung diseases [J]. J Cancer, 2019, 10(23): 5628-5637
- [7] Horta G, Soto S, Labarca G. Vitamin D levels in patients with inflammatory bowel disease [J]. Rev Med Chil, 2021, 149(3): 393-398
- [8] El Amrousy D, El Ashry H, Hodeib H, et al. Vitamin D in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial [J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(9): 815-820
- [9] Shi S, Feng J, Zhou L, et al. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Turk J Gastroenterol, 2021, 32(6): 508-518
- [10] Tan SK, Mahmud I, Fontanesi F, et al. Obesity-Dependent Adipokine Chemerin Suppresses Fatty Acid Oxidation to Confer Ferroptosis Resistance [J]. Cancer Discov, 2021, 11(8): 2072-2093
- [11] Lin Y, Xiao L, Cai Q, et al. The chemerin-CMKLR1 axis limits thermogenesis by controlling a beige adipocyte/IL-33/type 2 innate immunity circuit [J]. Sci Immunol, 2021, 6(61): 9698-9699
- [12] Szpakowicz A, Szpakowicz M, Lapinska M, et al. Serum Chemerin Concentration Is Associated with Proinflammatory Status in Chronic Coronary Syndrome [J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1149-1150
- [13] 梁笑楠, 尹凤荣. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018年, 北京) 溃疡性结肠炎部分解读 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(11): 987-990
- [14] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(12): 1660-1666
- [15] 陈成龙, 汪望月, 陈光兰. 克罗恩病活动指数对术后患者症状复发的诊断价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(12): 1240-1243
- [16] 李学锋, 彭霞. 我国炎症性肠病流行病学研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1265-1267
- [17] 蔚晓霞, 刘占举, 胡艺, 等. 炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清TNF- α 与IL-6水平的相关性 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3076-3078, 3102
- [18] Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues [J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 524-537
- [19] 李超, 王丹. 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]. 中国微生物学杂志, 2020, 32(11): 1293-1296
- [20] 罗一富, 王艳. 炎症性肠病患者血清IgM、IgG、IgA水平与肠道菌群的相关性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(14): 1876-1878
- [21] Sun YH, Li J, Shu HJ, et al. Serum immunoinflammation-related protein complexes discriminate between inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(12): 160-1686
- [22] 李冬鑫, 马晓芬. IBD患病人群肠道菌群分布特征及其与血清IIRPCs、MPO、CYP27B1水平的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 334-338
- [23] 孙颖昊, 李骥. 血清新型蛋白复合物与炎症性肠病活动度评估的关系 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(8): 860-864
- [24] Wellington VNA, Sundaram VL, Singh S, et al. Dietary Supplementation with Vitamin D, Fish Oil or Resveratrol Modulates the Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 206-208
- [25] Ham NS, Hwang SW, Oh EH, et al. Influence of Severe Vitamin D Deficiency on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(2): 587-596
- [26] Guo Y, Zhang T, Wang Y, et al. Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Food Funct, 2021, 12(17): 7588-7606
- [27] Sochal M, Fichna J, Gabryelska A, et al. Serum Levels of Chemerin in Patients with Inflammatory Bowel Disease as an Indicator of Anti-TNF Treatment Efficacy [J]. J Clin Med, 2021, 10 (19): 4615-4616
- [28] Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, et al. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(7): 814-819
- [29] Brandvayman Y, Rinawi F, Shamir R, et al. Associations of seasonal patterns and vitamin D levels with onset and flares of pediatric inflammatory bowel disease [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2021, 73(1): 42-49
- [30] Hizarcioglu-Gulsen H, Kaplan JL, Moran CJ, et al. The Impact of Vitamin D on Response to Anti-tumor Necrosis Factor- α Therapy in Children With Inflammatory Bowel Disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(5): e125-e131