

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.011

血清 Visfatin、PRDX1 水平与克罗恩病患者活动度指标和肠道菌群的相关性分析*

黄更新 陈玲红 林慧玲 连丽凤 黄永德[△]
(联勤保障部队第九一〇医院 消化内科 福建泉州 362000)

摘要 目的:分析血清内脂素(Visfatin)、过氧化物还原蛋白 1(PRDX1)水平与克罗恩病(CD)患者活动度指标和肠道菌群的相关性。方法:选取 2019 年 4 月~2022 年 12 月期间联勤保障部队第九一〇医院收治的 146 例 CD 患者,根据简化克罗恩病疾病活动指数(CDAI)将所有 CD 患者分为中重度活动组(n=36)、轻度活动组(n=49)、缓解期组(n=61)。对比三组血清 Visfatin、PRDX1、C 反应蛋白(CRP)水平、血沉(ESR)、肠道菌群数量。采用 Pearson 相关性分析血清 Visfatin、PRDX1 与 CDAI、CRP、ESR 和肠道菌群数量的相关性。结果:中重度活动组、轻度活动组的血清 Visfatin、PRDX1 水平高于缓解期组,且中重度活动组血清 Visfatin、PRDX1 水平高于轻度活动组($P<0.05$)。中重度活动组、轻度活动组的 CRP、ESR 高于缓解期组,且中重度活动组 CRP、ESR 高于轻度活动组($P<0.05$)。中重度活动组、轻度活动组的肠球菌、大肠杆菌高于缓解期组,且中重度活动组的肠球菌、大肠杆菌高于轻度活动组($P<0.05$),中重度活动组、轻度活动组的双歧杆菌、类杆菌低于缓解期组,且中重度活动组的双歧杆菌、类杆菌低于轻度活动组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,血清 Visfatin、PRDX1、CRP 水平与肠球菌、大肠杆菌菌群数量、CDAI、ESR 呈正相关,而与双歧杆菌、类杆菌菌群数量呈负相关($P<0.05$)。结论:CD 患者的血清 Visfatin、PRDX1 升高,可导致疾病进展,肠道菌群紊乱加重。

关键词: 克罗恩病; Visfatin; PRDX1; 活动度指标; 肠道菌群; 相关性

中图分类号: R574 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)24-4660-04

Correlation Analysis of Serum Visfatin and PRDX1 Levels with Activity Index and Intestinal Flora in Patients with Crohn's Disease*

HUANG Geng-xin, CHEN Ling-hong, LIN Hui-ling, LIAN Li-feng, HUANG Yong-de[△]

(Department of Gastroenterology, 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Quanzhou, Fujian, 362000, China)

ABSTRACT Objective: The correlation between serum visfatin and peroxiredoxin 1 (PRDX1) levels and activity indexes and intestinal flora in patients with Crohn's disease (CD) was analyzed. **Methods:** 146 CD patients who were admitted to the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force from April 2019 to December 2022 were selected, all CD patients were divided into mild moderate to severe activity group (n=36), activity group (n=49), remission group (n=61) according to the simplified Crohn's disease activity index (CDAI). Serum Visfatin, PRDX1, CRP levels, ESR, and intestinal flora were compared among three groups. The correlation between serum Visfatin, PRDX1 and CDAI, C-reactive protein (CRP), Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and intestinal flora were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** The levels of serum visfatin and PRDX1 in moderate to severe activity group and mild activity group were higher than those in remission group, and the levels of serum Visfatin and PRDX1 in moderate to severe activity group were higher than those in mild activity group ($P<0.05$). The CRP and ESR in moderate to severe activity group and mild activity group were higher than those in remission group, and the CRP and ESR in moderate to severe activity group were higher than those in mild activity group ($P<0.05$). The enterococcus and *escherichia coli* in moderate to severe activity group and mild activity group were higher than those in remission group, and the *enterococcus* and *escherichia coli* in moderate to severe activity group were higher than those in mild activity group ($P<0.05$), the *bacillus bifidus* and *bacteroides* in moderate to severe activity group and mild activity group were lower than those in remission group, and the *bacillus bifidus* and *bacteroides* in moderate to severe activity group were lower than those in mild activity group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, serum Visfatin, PRDX1 and CRP levels were positively correlated with the number of *enterococcus* and *escherichia coli* flora, CDAI and ESR, but negatively correlated with the number of *bacillus bifidus* and *bacteroides* flora ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Visfatin and PRDX1 in CD patients are increase, which can lead to disease progression and aggravation of intestinal flora disorder.

Key words: Crohn's disease; Visfatin; PRDX1; Activity index; Intestinal flora; Correlation

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

Article ID: 1673-6273(2023)24-4660-04

* 基金项目:福建省医学创新课题(2018-CX-30)

作者简介:黄更新(1985-),男,本科,主治医师,从事消化病学方向的研究,E-mail: huanggx56@163.com

[△] 通讯作者:黄永德(1971-),男,本科,副主任医师,从事消化病学方向的研究,E-mail: hyd9925@163.com

(收稿日期:2023-05-25 接受日期:2023-06-21)

前言

克罗恩病(CD)是一种病变累及全消化道,以末端回肠及其临近结肠为主的慢性炎性肉芽肿性疾病^[1]。现临床尚缺乏对CD诊断的金标准,目前诊断方法主要为结肠镜检查 and 黏膜组织活检,虽准确性较高,但操作复杂、可重复性差;而C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)等指标虽可一定程度上反映疾病严重程度,但也仍存在一定的漏诊、误诊^[2,3]。相关报道证实,环境、遗传、机体炎症状态、肠道菌群失调等因素均与CD的发生存在密切关系^[4]。因此,寻找与CD患者活动度指标和肠道菌群有关的血清学指标对指导临床治疗具有重要意义。

内脂素(Visfatin)是一种脂肪细胞因子,参与炎症反应的病理生理过程,可能通过扩大炎症反应而加重机体肠道炎症程度,与活动期炎症性结肠炎的发生发展有关^[5]。过氧化物还原蛋白1(PRD1)属于过氧化物氧化还原酶蛋白家族成员之一,既往研究证实,其可扩大机体炎症反应,包括参与肠道炎症等炎症疾病的发生发展^[6,7]。本研究分析血清Visfatin、PRDX1水平与CD患者活动度指标和肠道菌群的相关性,旨在为临床CD治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年4月~2022年12月期间联勤保障部队第九一〇医院收治的146例CD患者。纳入标准:(1)CD的诊断参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[8],经结肠镜检查和黏膜组织活检确诊;(2)年龄 ≥ 18 岁,男女不限;(3)临床资料完整者;(4)患者或家属知情同意;(5)近6个月内未服用免疫制剂、抗炎药物。排除标准:(1)近6个月内有创伤、感染及手术史者;(2)合并自身免疫性疾病者;(3)伴有糖尿病、高血压、心血管系统疾病等;(4)妊娠或哺乳期妇女者;(5)肝肾功能异常。本次研究方案通过联勤保障部队第九一〇医院医学伦理学委员会批准进行。根据简化克罗恩病疾病活动指数(CDAI)将所有CD患者分为中重度活动组($n=36$)、轻度活动组($n=49$)、缓解期组($n=61$),其中轻度活动组男26例,女23

例,年龄20~57岁,平均(36.84 ± 3.97)岁。缓解期组男37例,女24例,年龄19~58岁,平均(36.49 ± 4.17)岁。中重度活动组男20例,女16例,年龄23~58岁,平均(36.55 ± 3.86)岁。三组一般资料对比未见差异($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 Visfatin、PRDX1 水平及实验室指标检测 所有CD患者采集入院次日5 mL 静脉血,室温静置半小时后进行离心处理待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清Visfatin、PRDX1水平和ESR。血清Visfatin、PRDX1试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;ESR试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。采用乳胶增强免疫比浊法检测CRP水平,相关试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。

1.2.2 肠道菌群指标检测 所有CD患者采集新鲜粪便10 g,在无菌环境下置于肠道菌群培养液中进行培养,通过半自动微生物鉴定系统(北京泽平生物科技有限责任公司生产)进行鉴定,检测粪便中大肠杆菌、肠球菌、类杆菌、双歧杆菌的数量,以菌落培养对数lgN表示。

1.2.3 CDAI 评分标准^[9] CDAI评分项目包括一般情况、腹块、腹痛、腹泻及伴随疾病等。总分1100分,其中0~149分提示无症状缓解,150~220提示轻度活动CD,>221提示中重度活动CD。

1.3 统计学方法

使用SPSS25.0软件进行数据分析。血清Visfatin、PRDX1水平等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据对比采用t检验,多组数据对比采用单因素方差分析;男女比例等计数资料以例数或%表示,采用 χ^2 检验。采用Pearson法分析血清Visfatin、PRDX1与CDAI、CRP、ESR和肠道菌群数量的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 Visfatin、PRDX1 水平对比

中重度活动组、轻度活动组的血清Visfatin、PRDX1水平高于缓解期组,且中重度活动组血清Visfatin、PRDX1水平高于轻度活动组($P<0.05$),见表1。

表1 三组血清 Visfatin、PRDX1 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Visfatin and PRDX1 levels in three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Visfatin($\mu\text{g/ml}$)	PRDX1($\mu\text{g/L}$)
Remission group($n=61$)	26.11 ± 3.87	16.82 ± 2.34
Mild activity group($n=49$)	37.96 ± 4.02^a	23.53 ± 3.52^a
Moderate to severe activity group($n=36$)	49.82 ± 6.55^{ab}	30.59 ± 4.28^{ab}
F	293.345	199.999
P	0.000	0.000

Note: Compare with remission group, ^a $P<0.05$. Compare with mild activity group, ^b $P<0.05$.

2.2 三组 CRP、ESR 对比

中重度活动组、轻度活动组的CRP、ESR高于缓解期组,且中重度活动组CRP、ESR高于轻度活动组($P<0.05$),见表2。

2.3 三组粪便中肠道菌群数量对比

中重度活动组、轻度活动组的肠球菌、大肠杆菌高于缓解期组,且中重度活动组高于轻度活动组($P<0.05$),中重度活动组、轻度活动组的双歧杆菌、类杆菌低于缓解期组,且中重度活动组低于轻度活动组($P<0.05$),见表3。

表 2 三组血清 CRP、ESR 对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum CRP and ESR in three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
Remission group(n=61)	12.39± 1.83	12.76± 2.82
Mild activity group(n=49)	17.05± 1.90 ^a	17.23± 2.71 ^a
Moderate to severe activity group(n=36)	22.18± 2.84 ^{ab}	24.65± 3.92 ^{ab}
F	240.051	167.349
P	0.000	0.000

Note: Compare with mild activity group, ^bP<0.05. Compare with remission group, ^aP<0.05.

表 3 三组粪便中肠道菌群数量对比(CFU/g, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of the number of intestinal flora in three groups of feces(CFU/g, $\bar{x} \pm s$)

Groups	<i>Enterococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus bifidus</i>	<i>Bacteroides</i>
Remission group(n=61)	7.41± 0.93	8.64± 1.47	12.84± 1.96	12.42± 2.87
Mild activity group(n=49)	11.73± 1.82 ^a	12.82± 2.15 ^a	9.56± 1.72 ^a	9.08± 1.67 ^a
Moderate to severe activity group(n=36)	16.82± 2.59 ^{ab}	17.83± 3.21 ^{ab}	6.95± 1.38 ^{ab}	6.62± 1.59 ^{ab}
F	325.188	193.894	134.218	80.572
P	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compare with mild activity group, ^bP<0.05. Compare with remission group, ^aP<0.05.

2.4 血清 Visfatin、PRDX1 与 CDAI、CRP、ESR 和肠道菌群数量的相关性分析

水平与肠球菌、大肠杆菌菌群数量、CDAI、ESR 呈正相关,而与双歧杆菌、类杆菌菌群数量呈负相关($P<0.05$),见表 4。

Pearson 相关性分析结果显示,血清 Visfatin、PRDX1、CRP

表 4 血清 Visfatin、PRDX1 与 CDAI、CRP、ESR 和肠道菌群数量的相关性分析
Table 4 Correlation analysis of serum Visfatin, PRDX1 and CDAI, CRP, ESR and intestinal flora

Factor	Visfatin		PRDX1	
	r	P	r	P
CDAI	0.462	0.000	0.457	0.000
CRP	0.392	0.001	0.406	0.000
ESR	0.384	0.003	0.388	0.002
<i>Enterococcus</i>	0.409	0.000	0.421	0.000
<i>Escherichia coli</i>	0.397	0.000	0.426	0.000
<i>Bacillus bifidus</i>	-0.425	0.000	-0.437	0.000
<i>Bacteroid</i>	-0.438	0.000	-0.428	0.000

3 讨论

近年来,我国炎症性肠病患者率呈现升高趋势,其中以 CD 较为常见,CD 患者病情复杂且极易迁延^[10,11]。既往临床主要依靠内镜、组织学等手段评估 CD 活动度,但其属侵入性操作,易增加患者诊治痛苦^[12]。现有研究证实,炎症和肠道菌群紊乱均是 CD 发病重要机制^[13]。故而本研究尝试寻找与 CD 患者活动度指标和肠道菌群相关的生物学指标,就此展开分析。

Visfatin 可通过诱导多种炎症因子表达来促进炎症性疾病的发生、发展^[14]。PRDX1 则被认为是一种新的损伤相关分子,

参与着细胞增殖、分化、凋亡、活性氧清除及炎症反应过程^[15]。本次研究结果发现,中重度活动组、轻度活动组的血清 Visfatin、PRDX1 水平高于缓解期组,且中重度活动组血清 Visfatin、PRDX1 水平高于轻度活动组,提示 CD 患者的血清 Visfatin、PRDX1 升高,且病情越重,水平升高越明显。推测可能是因为 CD 患者在微炎症状态的作用下,肠道局部组织细胞大量分泌 PRDX1、Visfatin,二者又可促进炎症级联反应,从而加重 CD 患者的病情^[14,15]。相关报道显示^[16],PRDX1 在慢性炎症导致的肠炎患者中水平明显上调,其可能参与调节促炎因子水平,进而在 CD 发生发展中发挥促炎作用。同时也有研究证实^[17],Visfatin

水平升高可促使 CRP 等多种炎性因子表达,活化 T 细胞,激活全身炎症反应,加重病情。CRP 是一种急性期蛋白,受多种促炎细胞因子调节,参与着机体的炎症反应。既往报道发现^[18],CRP 的半衰期更短,动力学更快,是急性炎症反应疾病的首选血清标志物。ESR 是指红细胞静止状态下每小时下降的速度,ESR 加快可见于妇女月经期、妊娠期、高龄者,而其加快在病理情况中则常见于各种炎症^[19]。现有的研究证实^[20,21],CRP、ESR 是判断炎症肠病活动度的重要指标之一。本次研究结果证实,随着 CD 患者的疾病严重程度增加,CRP、ESR 不断升高。这主要是因为 CD 患者存在肠道炎症反应,促使机体产生大量 CRP,并加快红细胞沉降速度,最终导致 CRP、ESR 异常升高。CD 作为一种慢性炎症性肠道疾病,其在肠道慢性炎症状况下可导致肠道微生态失衡现象加重^[22]。肠道菌群参与肠道屏障的组成,也参与机体免疫应答的调控,当肠道菌群发生紊乱时,肠道屏障功能减弱,肠腔内的 D-乳酸和上皮细胞中的二胺氧化酶大量释放进入血液循环,进一步加重肠道损伤^[23]。本次研究结果显示,CD 患者的双歧杆菌、类杆菌、肠球菌、大肠杆菌菌群数量均异常变化,且随着病情的增加,波动幅度越大。分析原因主要是因为随着肠道菌群紊乱的加重,黏膜屏障的完整性受到破坏,导致机体肠道内稳态无法维持,进一步加重肠道损伤^[24,25]。本次研究结果还显示,血清 Visfatin、PRDX1 与 CDAI、CRP、ESR、肠球菌、大肠杆菌呈正相关,而与双歧杆菌、类杆菌呈负相关,提示血清 Visfatin、PRDX1 水平变化可改变肠道菌群结构,促进炎症反应扩大。推测监测血清 Visfatin、PRDX1 水平变化情况,将有利于采取针对性治疗措施并及时调节患者肠道菌群结构,有效地改善肠道炎症状态,进而控制机体全身炎症反应。有助于延缓 CD 的疾病进展。

综上所述,CD 患者的血清 Visfatin、PRDX1 升高,其水平升高可导致疾病进展,肠道菌群紊乱加重。

参考文献(References)

- [1] Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician, 2018, 98(11): 661-669
- [2] 李珍艳,李罗红,李小琼,等. ALB、CRP、PLT 水平变化与克罗恩病患者黏膜愈合状态的关系研究[J]. 四川医学, 2019, 40(7): 690-693
- [3] Daniluk U, Daniluk J, Krasnodebska M, et al. The combination of fecal calprotectin with ESR, CRP and albumin discriminates more accurately children with Crohn's disease [J]. Adv Med Sci, 2019, 64(1): 9-14
- [4] Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 22
- [5] 包文霞,李岭,陶丽华,等. 活动期炎症性肠病患者血清内脂素水平及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2017, 22(1): 30-33
- [6] 胡成云,张哲波. 过氧化物还原酶 1 在炎症相关疾病中的研究[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 731-737
- [7] Horie K, Mikami T, Yoshida T, et al. Peroxiredoxin 1 expression in active ulcerative colitis mucosa identified by proteome analysis and involvement of thioredoxin based on immunohistochemistry [J]. Oncol Lett, 2018, 15(2): 2364-2372
- [8] 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一致意见 (2018 年, 北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311
- [9] Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity [J]. Lancet, 1980, 1(8167): 514
- [10] 陈昊湖,毛仁. 中国炎症性肠病研究 40 年 (1980-2020)[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(9): 577-581
- [11] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755
- [12] 丘栋豪,欧阳春晖,汪春莲,等. 胶囊内镜对小肠克罗恩病诊断及疾病活动评估的价值[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(4): 358-362
- [13] 宫幼勃,钟雪梅,朱丹,等. 基于 16S rDNA 高通量测序技术对克罗恩病患者肠道菌群变化的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(9): 993-999
- [14] 陆游,陶丁霞,和明丽. 炎症性肠病患者血清脂肪细胞因子、内脂素、IL-33 表达及与肠道菌群的相关性 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(1): 85-90
- [15] 钱粒,陆舒旻,何鑫,等. PRDX1、HMGA2、FMNL2 在胃癌组织中的表达及与临床病理特征、上皮间充质转化和预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(17): 3367-3372
- [16] 刘靖,代鹏,罗润晗,等. 肠易激综合征患者肠黏膜组织中 PRDX1 和 FXR 的表达及其临床意义 [J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(6): 388-392
- [17] 苏桂兰,唐灵,唐忠秀,等. 糖尿病肾病与血清内脂素、C 反应蛋白的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(17): 38-40
- [18] 周正宇,景丽玲,宋珊珊,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C 反应蛋白、红细胞沉降率、粪便隐血联合检测在克罗恩病与肠易激综合征辅助鉴别中的意义[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1): 24-27
- [19] 黄志梅,刘焕云. 克罗恩病患者血清生化指标的相关性研究[J]. 西南国防医药, 2013, 23(4): 369-371
- [20] 王金乐,陈娟,张蓉,等. FCP、MPO、ESR、CRP 评价溃疡性结肠炎活动度的应用价值分析[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(3): 311-314
- [21] 蔡云平,陶钱红,王家辉,等. 血清 C-反应蛋白、白蛋白及腹部超声弹性成像技术对活动期克罗恩病患者抗肿瘤坏死因子- α 单抗治疗疗效的预测价值 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(20): 2630-2635
- [22] 杨文宏,孙惠芳,邱方. 炎性因子联合 CD4 在炎症性肠病患者中的表达及与肠道菌群的关系研究 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(11): 1674-1676
- [23] 卓凌豪,陈胜源,朱垠,等. 克罗恩病合并肠道菌群失调的临床分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(6): 583-587
- [24] 沈海燕,阮水良,徐水凌,等. 克罗恩病患者肠道菌群多样性变化研究初探[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 662-666
- [25] 巫协宁. 饮食、肠道菌群、免疫等因素在克罗恩病发病机制中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(6): 325-328