

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.017

活动期溃疡性结肠炎血清 S100A2、S100A12 与炎症因子的相关性分析及对复发的预测价值*

张迪¹ 顾挺¹ 桑国耀¹ 牛瑶¹ 刘扬^{1Δ}

(1 新疆医科大学第一附属医院医学检验中心 新疆 乌鲁木齐 830054;

2 新疆医科大学第一附属医院肛肠科 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要 目的:探讨活动期溃疡性结肠炎(UC)血清 S100 钙结合蛋白(S100)A2、S100A12 与炎症因子的相关性分析及对复发的预测价值。**方法:**选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月我院收治的 102 例活动期 UC 患者为活动期组,根据 2 年后是否复发分为复发组和未复发组,另选取同期来院复查的 50 名缓解期 UC 患者为缓解期组,50 名体检健康者为对照组。检测并比较三组血清 S100A2、S100A12 与炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。采用 Pearson/Spearman 相关性分析活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与炎症因子水平的相关性,单因素及多因素 Logistic 回归分析活动期 UC 复发的影响因素,受试者工作特征曲线分析血清 S100A2、S100A12 水平对活动期 UC 复发的预测价值。**结果:**对照组、缓解期组、活动期组血清 S100A2、S100A12、CRP、IL-6、TNF- α 水平依次升高($P<0.05$)。活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与 CRP、IL-6、TNF- α 水平均呈正相关(P 均 <0.001)。随访 2 年,102 例活动期 UC 患者复发率为 56.86%(58/102)。单因素分析显示,病情严重程度、CRP、IL-6、TNF- α 、S100A2、S100A12 为活动期 UC 患者复发的影响因素($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,病情严重程度为重症和 CRP、IL-6、TNF- α 、S100A2、S100A12 升高为活动期 UC 患者复发的独立危险因素($P<0.05$)。血清 S100A2、S100A12 水平单独和联合预测活动期 UC 复发的曲线下面积分别为 0.782、0.784、0.876,两指标联合预测活动期 UC 患者复发的预测价值大于各指标单独预测。**结论:**活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与炎症因子水平和复发密切相关,血清 S100A2、S100A12 联合预测活动期 UC 患者复发的价值较高。

关键词: 溃疡性结肠炎;S100 钙结合蛋白 A2;S100 钙结合蛋白 A12;炎症;复发;预测

中图分类号: R574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)01-91-05

Correlation Analysis of Serum S100A2, S100A12 and Inflammatory Factors in Active Ulcerative Colitis and Their Predictive Value for Recurrence*

ZHANG Di¹, GU Ting¹, SANG Guo-yao¹, NIU Yao¹, LIU Yang^{1Δ}

(1 Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

2 Department of Anorectal, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation analysis of serum S100 calcium-binding protein (S100) A2 and S100A12 and inflammatory factors in active ulcerative colitis (UC) and their predictive value for recurrence. **Methods:** 102 active UC patients who were admitted to our hospital from January 2019 to January 2021 were selected as active stage group, patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether recurrence after 2 year, another 50 remission stage UC patients who came to the hospital for follow-up during the same period were selected as remission stage group, 50 healthy individuals undergoing physical examination were selected as control group. The levels of serum S100A2, S100A12 and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were detected and compared among three groups. The correlation between serum S100A2, S100A12 and inflammatory factors in active UC patients were analyzed by Pearson/Spearman correlation, the influencing factors of recurrence of active UC were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression analysis, the predictive value of serum S100A2 and S100A12 levels on the recurrence of active UC were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results:** The levels of serum S100A2, S100A12, CRP, IL-6 and TNF- α in control group, remission stage group and active stage group increased in turn ($P<0.05$). The serum levels of S100A2 and S100A12 in active UC patients were positively correlated with the levels of CRP, IL-6 and TNF- α (all $P<0.001$). Follow up for 2 year, the recurrence rate of 102 active UC patients was 56.86% (58/102). Single factor analysis shows that, the severity of disease, CRP, IL-6, TNF- α , S100A2 and S100A12 were the influencing factors of recurrence in active UC patients($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, the severity of the disease was severe and the increase of CRP, IL-6, TNF- α , S100A2 and S100A12 were independent risk factors of recurrence in active UC patients ($P<0.05$). The areas under the curve of serum

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C332)

作者简介:张迪(1988-),女,本科,主管技师,研究方向:医学检验、诊断,E-mail: zhangdi202305@163.com

Δ 通讯作者:刘扬(1988-),男,硕士,主治医师,研究方向:结直肠肛门疾病,E-mail: 654545162@qq.com

(收稿日期:2023-05-28 接受日期:2023-06-24)

S100 A2 and S100 A12 levels alone and in combination for predicting the recurrence of active UC were 0.782, 0.784 and 0.876 respectively, the predictive value of the combination of the two indicators in predicting the recurrence of active UC patients was greater than that of each indicator alone. **Conclusion:** Serum S100 A2 and S100 A12 are closely relate to the levels of inflammatory factors and recurrence active UC patients, and combination of serum S100A2 and S100A12 has a high value in predicting the recurrence of active UC patients.

Key words: Ulcerative colitis; S100 calcium-binding protein A2; S100 calcium-binding protein A12; Inflammation; Recurrence; Prediction

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)01-91-05

前言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是结直肠黏膜的炎症性疾病,以腹痛、腹泻和黏液脓血便为主要临床表现,活动期 UC 是 UC 的发病期。大多活动期 UC 患者在漫长病程中经历 "缓解 - 复发 - 缓解 - 又复发",不仅会严重影响肠道功能,引起营养不良、低蛋白质血症、贫血等营养障碍,还可增加消化道肿瘤风险^[1,2]。准确预测活动期 UC 治疗缓解后复发对控制病情进展和改善预后非常重要。研究表明,炎症反应参与活动期 UC 的复发^[3]。S100 钙结合蛋白(S100 calcium-binding protein, S100)是一类钙离子结合蛋白,能通过与其他蛋白相互作用参与炎症反应^[4]。S100A2 可激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路促进炎症反应^[5],S100A12 可激活 NF- κ B、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)等多条信号通路促进炎症发生发展^[6]。另有学者报道,血清/粪便 S100A2、S100A12 水平与 UC 病情活动度有关^[7,8]。本研究拟探讨活动期 UC 血清 S100A2、S100A12 与炎症因子的相关性分析及对复发的预测价值,旨在为改善活动期 UC 患者预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月我院收治的 102 例活动期 UC 患者为活动期组,女 46 例、男 56 例;年龄范围 18~84 岁,平均(40.38 $\pm$ 7.16)岁;病程范围 1~7 年,四分位数[3.00(3.00,4.00)]年;病变累及范围:直肠 52 例、左半结肠 28 例、广泛结肠 22 例。纳入标准:(1)UC 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》^[9]诊断标准:活动期 UC 为 Mayo 评分 >2 分;缓解期为 Mayo 评分 ≤ 2 分且无单项评分 >1 分;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)治疗依从性良好;(4)临床资料完整;(5)患者或其家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并其他胃肠道疾病(肠易激综合征、消化性溃疡等);(2)合并急性慢性感染或银屑病、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;(3)合并严重心肝肾等脏器损害;(4)合并恶性肿瘤;(5)近 2 周内接受免疫制剂、生物制剂等治疗;(6)妊娠、哺乳期妇女。剔除标准:(1)经过治疗后未能达到缓解期患者;(2)纳入后未按治疗方案完成治疗的病例;(3)发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化,不宜继续参与研究者。另选取同期来院复查的 50 名缓解期 UC 患者为缓解期组,女 23 例、男 27 例;年龄范围 22~84 岁,平均(40.76 $\pm$ 7.21)岁;病程范围 1~5 年,四分位数[3.00(1.00,3.00)]

年;病变累及范围:直肠 25 例、左半结肠 14 例、广泛结肠 11 例。再选取我院同期 50 名体检健康者为对照组,女 25 例、男 25 例;年龄范围 26~76 岁,平均(40.74 $\pm$ 7.42)岁。3 组性别、年龄比较无差异($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 采集活动期组入院次日和缓解期组复查、对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min(半径 8 cm),留取上层血清采用酶联免疫吸附法检测 S100A2(试剂盒购自上海名劲生物科技有限公司)、S100A12(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(试剂盒购自上海名劲生物科技有限公司),免疫比浊法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(试剂盒购自武汉纯度生物科技有限公司)。

1.2.2 资料收集 收集活动期 UC 患者性别、年龄、体质指数、病程、吸烟、饮酒、病变累及范围和病情严重程度^[9](轻度:排便次数 <4 次/d,轻度或无便血,脉搏、体温、血红蛋白正常,红细胞沉降率 <20 mm/1 h;中度:介于轻度与重度之间;重度: ≥ 6 次/d,重度便血,脉搏 >90 次/min,体温 $>37.8^{\circ}\text{C}$,血红蛋白 $<75\%$ 的正常值,红细胞沉降率 >30 mm/1h)等资料。

1.3 复发及分组

活动期 UC 患者入院后参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》^[9]接受治疗,轻度活动期 UC 患者先接受氨基水杨酸制剂治疗,若不能达到缓解则接受糖皮质激素或生物抑制剂、免疫抑制剂治疗;中度活动期 UC 先接受氨基水杨酸制剂治疗,若不能达到缓解或症状控制不佳,则接受糖皮质激素或硫嘌呤类药物、生物抑制剂、免疫抑制剂治疗;重度活动期 UC 首选糖皮质激素治疗,若不能达到则接受硫嘌呤类药物、生物抑制剂或免疫抑制剂治疗。达到缓解期后中重度活动期 UC 患者再接受氨基水杨酸制剂维持治疗,若对氨基水杨酸制剂无效、不耐受或激素依赖者则接受硫嘌呤类药物维持治疗。患者达到缓解期后通过门诊或电话随访 2 年(第一年 3 个月/次,第二年 6 个月/次),随访起始于出院后,截止于 2023 年 1 月或复发。根据病情是否复发分为复发组和未复发组。活动期 UC 复发定义为经药物治疗或自然进入缓解期后,活动期 UC 症状(腹痛、腹泻、血便等)再次出现,Mayo 评分 >2 分^[9]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料采用 χ^2 检验,以频率/百分比表示;计量资料两组采用 t 或 U 检验,多组间采用 F 或

H 检验,组间两两比较 LSD 或 U 检验,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示;活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与炎症因子水平的相关性采用 Pearson/Spearman 相关性分析;活动期 UC 复发的影响因素采用单因素及多因素 Logistic 回归分析;血清 S100A2、S100A12 水平对活动期 UC 复发的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析; $P<0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 S100A2、S100A12 和炎症因子水平比较

对照组、缓解期组、活动期组血清 S100A2、S100A12、CRP、IL-6、TNF- α 水平依次升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 S100A2、S100A12 和炎症因子水平比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25},P_{75})$]

Table 1 Comparison of serum S100A2, S100A12 and inflammatory factors in three groups[$\bar{x}\pm s, M(P_{25},P_{75})$]

Groups	n	S100A2(ng/mL)	S100A12(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
Active stage group	102	13.00 $\pm$ 1.83 ^{##}	12.78 (10.08,16.25) ^{##}	46.44 (37.92,55.16) ^{##}	30.20 $\pm$ 4.61 ^{##}	68.02 (63.98,72.39) ^{##}
Remission stage group	50	5.10 $\pm$ 1.02 [*]	9.35(7.21,10.56) [*]	8.87(6.94,11.05) [*]	15.51 $\pm$ 3.62 [*]	27.36 (19.65,27.36) [*]
Control group	50	3.11 $\pm$ 0.40	4.70(3.95,5.60)	3.99(2.97,4.69)	9.64 $\pm$ 2.60	18.75 (15.79,20.16)
F/H	-	1021.424	157.546	157.546	527.419	156.272
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compare with control group, ^{*} $P<0.05$; Compare with remission stage group, ^{##} $P<0.05$.

2.2 活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与炎症因子水平的相关性

Pearson/Spearman 相关性分析显示,活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 与 CRP、IL-6、TNF- α 水平均呈正相关($r/rs=0.671、0.672、0.705、0.697、0.688、0.727, P$ 均 <0.001)。

2.3 活动期 UC 复发的单因素分析

随访 2 年,无失访病例,102 例活动期 UC 患者复发 58 例(复发组),复发率为 56.86%(58/102)。单因素分析显示,两组病情严重程度、CRP、IL-6、TNF- α 、S100A2、S100A12 比较有差异($P<0.05$),两组性别、年龄、体质指数、病程、吸烟、饮酒、病变累及范围比较无差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 活动期 UC 复发的单因素分析

Table 2 Single factor analysis of recurrence of active UC

Factor	Recurrence group(n=58)	Non-recurrence group(n=44)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender [n (%)]				
Male	30(51.72)	26(59.09)	0.548	0.459
Female	28(48.28)	18(40.91)		
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	41.12 $\pm$ 7.37	39.40 $\pm$ 7.23	1.177	0.242
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.45 $\pm$ 1.69	22.11 $\pm$ 1.81	0.982	0.328
course of disease [year, M(P_{25},P_{75})]	3.50(3.00,4.00)	3.00(3.00,4.00)	0.196	0.844
Smoke [n (%)]	18(31.03)	13(29.55)	0.026	0.871
Drink [n (%)]	21(36.21)	14(31.82)	0.214	0.644
Range of lesion involvement [n (%)]			4.861	0.088
Rectum	33(56.90)	19(43.18)		
Left colon	17(29.31)	11(25.00)		
Extensive colon	8(13.79)	14(31.82)		
Severity of disease [n (%)]			5.358	<0.001
Mild	9(15.52)	25(56.82)		
Moderate	27(46.55)	19(43.18)		
Severe	22(37.93)	0(0.00)		
CRP [mg/L, M(P_{25},P_{75})]	31.14(28.09,35.69)	28.32(26.08,30.82)	3.095	0.002
IL-6(ng/L, $\bar{x}\pm s$)	31.59 $\pm$ 4.80	28.36 $\pm$ 3.65	3.857	<0.001
TNF- α [ng/L, M(P_{25},P_{75})]	69.95(66.18,73.33)	66.13(62.37,69.95)	3.480	0.001
S100A2(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	13.77 $\pm$ 1.58	11.98 $\pm$ 1.65	5.551	<0.001
S100A12 [ng/mL, M(P_{25},P_{75})]	14.58(12.74,17.46)	10.26(8.51,12.38)	4.890	<0.001

2.4 活动期 UC 复发的多因素 Logistic 回归分析

以表 2 中差异有统计学意义的病情严重程度(重度/轻度=1/0)、CRP、IL-6、TNF- α 、S100A2、S100A12(均为连续变量,原值输入)为自变量,复发(是/否=1/0)为因变量。多因素 Lo-

gistic 回归分析显示,病情严重程度为重度 and CRP、IL-6、TNF- α 、S100A2、S100A12 升高为活动期 UC 患者复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 活动期 UC 复发的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of recurrence of active UC

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Severity of disease (reference: mild)	-	-	11.343	0.003	-	-
Severe	1.491	0.442	11.385	0.001	4.440	1.868~10.554
CRP increase	0.090	0.029	9.956	0.002	1.094	1.035~1.157
IL-6 increase	0.234	0.086	7.464	0.006	1.264	1.068~1.494
TNF- α increase	0.125	0.062	4.124	0.042	1.133	1.004~1.278
S100A2 increase	0.784	0.202	15.017	<0.001	2.189	1.473~3.254
S100A12 increase	0.269	0.078	11.840	<0.001	1.309	1.123~1.525

2.5 血清 S100A2、S100A12 水平对活动期 UC 复发的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 S100A2、S100A12 水平单独和联合预测活动期 UC 复发的曲线下面积 (area under curve,

AUC)分别为 0.782、0.784、0.876,血清 S100A2、S100A12 水平联合预测活动期 UC 患者复发的预测价值大于各指标单独预测。见表 4 和图 1。

表 4 血清 S100A2、S100A12 水平对活动期 UC 复发的预测价值
Table 4 Predictive value of serum S100A2 and S100A12 levels for recurrence of active UC

Index	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum joden index
S100A2	0.782	0.690~0.858	13.60 ng/mL	58.62	84.09	0.427
S100A12	0.784	0.691~0.859	11.16 ng/mL	86.21	72.73	0.589
Binomial union	0.876	0.796~0.933	-	74.14	88.64	0.628

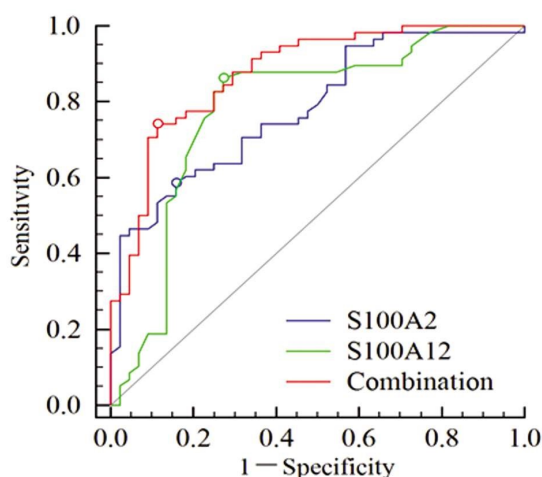


图 1 血清 S100A2、S100A12 水平预测活动期 UC 患者复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum S100A2 and S100A12 levels in predicting the recurrence of active UC patients

3 讨论

UC 是临床常见的炎症性肠病,近年来随着人们生活饮食习惯和环境的改变,UC 发病率逐年增加^[10]。目前尚未完全明确 UC 发病机制,可能与肠道微生态、遗传、环境等多种因素相互作用引起肠道免疫失衡有关^[11],因此尚无特效治愈方法。UC 按

照病情分为活动期与缓解期,活动期 UC 是 UC 的发病期,其中活动期又根据病情的严重程度分为轻度、中度与重度,虽然大多数活动期 UC 患者在糖皮质激素、5-氨基水杨酸类药物、免疫抑制剂或生物制剂等治疗后病情可以得到有效控制,黏膜得以愈合^[12],但仍有部分患者在达到缓解期后病情再次复发,给其家庭和社会造成了负担^[13,14]。

研究表明,炎症反应在活动期 UC 发生发展中扮演重要角色,炎症反应能通过损伤肠黏膜生物屏障导致肠黏膜功能损害,促进肠道菌群、外源性致病菌、代谢产物等侵入肠黏膜上皮引起肠道溃疡即活动期 UC^[15]。CRP、IL-6、TNF- α 是活动期 UC 发生发展的关键炎症因子,其介导的炎症能降低肠道细菌免疫耐受性,引起肠道损伤和慢性肠道炎症^[16]。本研究结果显示,对照组、缓解期组、活动期组 CRP、IL-6、TNF- α 水平依次升高,表明活动期 UC 患者体内炎症因子水平显著上调。研究活动期 UC 患者炎症相关调控机制,可能为活动期 UC 诊治提供新的研究方向。S100 蛋白是一种钙离子传感器,能通过钙离子依赖引起的构象改变,在胞内和胞外发挥生物活性,进而参与炎症反应调节^[17]。S100A2 最初被认为是 S100 家族中唯一抑癌蛋白,近年研究发现 S100A2 可通过 NF- κ B 信号通路调控炎症反应,如 Pan SC 等^[18]报道,上调 S100A2 能激活 NF- κ B 信号通路,延缓小鼠皮肤伤口的修复。Haase-Kohn C 等^[18]报道,S100A2 能激活 NF- κ B 信号通路导致 TNF- α 分泌增加,进而促进黑色素瘤细胞转移。上述研究表明,S100A2 在炎症反应中发挥重要作用

用。同时 NF- κ B 还是活动期 UC 炎症反应激活和放大的关键信号通路,能加重促炎与抗炎失衡,促进活动期 UC 进展^[19]。因此推测 S100A2 可能参与活动期 UC 进展过程。本研究结果显示,对照组、缓解期组、活动期组 S100A2 水平依次升高,说明血清 S100A2 水平升高参与活动期 UC 发生发展。结果还显示,活动期 UC 患者血清 S100A2 与 CRP、IL-6、TNF- α 水平呈正相关,是活动期 UC 复发的独立危险因素。说明血清 S100A2 水平升高可能通过炎症反应参与活动期 UC 进展过程,并会增加活动期 UC 复发风险。分析原因可能是血清 S100A2 水平升高能通过 C 末端结合 NF- κ B 激活 NF- κ B 信号通路,促进 CRP、IL-6、TNF- α 等细胞因子释放,加重结肠炎症反应,导致活动期 UC 复发风险增加^[20]。

NLRP3、ERK1/2 也是活动期 UC 炎症反应发生发展的关键信号通路^[21,22]。S100A12 又称钙粒蛋白 C,作为晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 的配体,二者结合后能启动下游信号激活 NF- κ B、NLRP3、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 等信号通路,促进炎症发生发展^[23]。如 Singh H^[24]报道, S100A12 能结合 RAGE 激活 ERK1/2、NF- κ B 信号通路,增加促炎细胞因子表达,促进动脉粥样硬化发展。Zhu J 等^[25]报道,敲低 S100A12 能抑制 NLRP3 信号通路激活,进而抑制脓毒症大鼠肺部炎症反应。上述研究表明, S100A12 也在炎症反应中发挥重要作用。本研究结果显示,对照组、缓解期组、活动期组 S100A12 水平依次升高,说明血清 S100A12 水平升高参与活动期 UC 发生发展。结果还显示,活动期 UC 患者血清 S100A12 与 CRP、IL-6、TNF- α 水平呈正相关,是活动期 UC 复发的独立危险因素。说明血清 S100A12 水平升高可能通过炎症反应参与活动期 UC 进展过程,并会增加活动期 UC 复发风险。原因可能是 S100A12 水平升高能结合 RAGE 激活 NF- κ B、NLRP3、ERK1/2 等信号通路,促进 CRP、IL-6、TNF- α 等细胞因子释放,加重结肠炎症反应,导致活动期 UC 复发风险增加^[26]。

本研究结果还显示,重度活动期 UC 为活动期 UC 复发的独立危险因素,分析原因可能是重度 UC 患者肠道炎症更严重,对药物的反应更差^[27],因此其复发率更高。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 S100A2 为 13.60 ng/mL 时,预测活动期 UC 复发的 AUC 为 0.782;血清 S100A12 为 11.16 ng/mL 时,预测活动期 UC 复发的 AUC 为 0.784;血清 S100A2、S100A12 联合预测活动期 UC 复发的 AUC 为 0.876,大于 S100A2、S100A12 单独预测。说明血清 S100A2、S100A12 水平可能成为活动期 UC 复发的辅助预测指标,且联合检测血清 S100A2、S100A12 水平能提升预测价值。

综上所述,活动期 UC 患者血清 S100A2、S100A12 水平升高,与炎症因子水平和复发有关,血清 S100A2、S100A12 联合预测活动期 UC 复发的价值较高,可能有助于活动期 UC 患者复发预测。但本文为初步研究结果,其结果还有待多中心、大样本研究验证。

参考文献(References)

- [1] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 5-11.
- [2] 万健, 张玉洁, 王卓, 等. 炎症性肠病消化道肿瘤的发生风险与监测

[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(4): 287-292.

- [3] Yao D, Dong M, Dai C, et al. Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(10): 1595-1602.
- [4] Singh P, Ali SA. Multifunctional role of S100 protein family in the immune system: An update[J]. Cells, 2022, 11(15): 2274.
- [5] Pan SC, Li CY, Kuo CY, et al. The p53-S100A2 positive feedback loop negatively regulates epithelialization in cutaneous wound healing[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5458.
- [6] 武鑫鑫, 陶李, 杨媛媛, 等. S100A12 蛋白在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22): 2797-2801.
- [7] 王欣欣, 吴博, 刘言. 血清 Eotaxin-1 和 IL-35 及 S100A2 表达水平对溃疡性结肠炎合并 Hp 感染的评估价值[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(6): 832-836.
- [8] 杨思贤, 慕奕彤, 牛福玉. 粪便 S100A12、钙卫蛋白和乳铁蛋白对溃疡性结肠炎患者疾病活动度和黏膜愈合评估价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 172-176.
- [9] 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.
- [10] Zhang Y, Liu J, Han X, et al. Long-term trends in the burden of inflammatory bowel disease in China over three decades: A joinpoint regression and age-period-cohort analysis based on GBD 2019 [J]. Front Public Health, 2022, 10(9): 994619.
- [11] 赵曼, 高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(16): 3160-3165.
- [12] Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, et al. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach[J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 43(Suppl 1): 1-57.
- [13] 岑俊威, 郑丽梅, 陈仕梅, 等. 溃疡性结肠炎复发的多因素分析及预防措施[J]. 中外医学研究, 2021, 19(16): 182-184.
- [14] 张凤, 罗德兰, 钟玉全. 血清微小 RNA-155 表达与溃疡性结肠炎患者病情严重程度及复发的关系[J]. 山东医药, 2021, 26(1): 73-76.
- [15] 谢晶日, 陈善涛, 刘芝伟. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(23): 1835-1840.
- [16] 王蓉, 周玉霞, 姚晓文, 等. 生物标志物在溃疡性结肠炎中的应用研究进展[J]. 中国医刊, 2023, 58(1): 23-27.
- [17] Sreejit G, Flynn MC, Patil M, et al. S100 family proteins in inflammation and beyond[J]. Adv Clin Chem, 2020, 63(98): 173-231.
- [18] Haase-Kohn C, Wolf S, Lenk J, et al. Copper-mediated cross-linking of S100A4, but not of S100A2, results in proinflammatory effects in melanoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 413(3): 494-498.
- [19] Giri R, Hoedt EC, Khushi S, et al. Secreted NF- κ B suppressive microbial metabolites modulate gut inflammation[J]. Cell Rep, 2022, 39(2): 110646.
- [20] Müller EK, Białas N, Eppele M, et al. Nanoparticles carrying NF- κ B p65-specific siRNA alleviate colitis in mice by attenuating NF- κ B-related protein expression and pro-inflammatory cellular mediator secretion[J]. Pharmaceuticals, 2022, 14(2): 419.
- [21] 张慧欣, 辜银萍, 胡宇声, 等. NLRP3 炎性小体和细胞焦亡在消化系统疾病中的作用机制[J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(1): 96-101.

(下转第 156 页)

参考文献(References)

- [1] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [2] Leone M, Einav S. Severe preeclampsia: what's new in intensive care? [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(7): 1343-1346.
- [3] 陈洵艳, 张小峰, 陈惠华. 重度子痫前期并发胎盘早剥的特征及母婴结局分析[J]. 中国基层医药, 2014, 21(13): 2029-2030.
- [4] 娄水平, 喻玲, 汤森云, 等. 胎盘早剥 86 例的临床表征与病因分析 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(25): 4907-4909, 4933.
- [5] 郑媛媛, 刘晓巍. 胎盘早剥高危因素及病因研究进展 [J]. 北京医学, 2021, 43(7): 640-642.
- [6] Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, et al. Placental growth factor (PLGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(9): 668-674.
- [7] Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, et al. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology[J]. Cells, 2019, 8(5): 471.
- [8] 王春晓, 任娜, 闫锡钊, 等. 血清 Sestrin 2 在子痫前期中的表达及其与不良妊娠结局的关系[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(12): 90-94.
- [9] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [10] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12): 957-958.
- [11] 黄建春. 重度子痫前期并发胎盘早剥的临床特点 [J]. 中国性科学, 2013, 22(2): 35-36, 52.
- [12] Br?ila AD, Gluhovschi A, Neacsu A, et al. Placental abruption: etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications [J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(1): 187-195.
- [13] Qiu Y, Wu L, Xiao Y, et al. Clinical analysis and classification of placental abruption [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(18): 2952-2956.
- [14] Fadl SA, Linnau KF, Dighe MK. Placental abruption and hemorrhage-review of imaging appearance [J]. Emerg Radiol, 2019, 26(1): 87-97.
- [15] Gong L, Wang Z, Wang Z, et al. Sestrin2 as a Potential Target for Regulating Metabolic-Related Diseases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(11): 751020.
- [16] 陈岚, 杨纯, 孟磊. 血清 Sestrin 2 在子痫前期孕妇中的变化及诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3296-3299.
- [17] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2): 168-180.
- [18] Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, et al. Placental growth factor (PLGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2016, 74 (3): 259-267.
- [19] 杨楷, 叶巍, 童艳. 血清 PLGF、乳酸脱氢酶及 uE3 水平对晚发型子痫前期患者胎盘早剥预测价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28 (3): 362-365.
- [20] 杨子月. 血清 D-二聚体、胎盘生长因子与重度子痫前期患者胎盘早剥的关系分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(3): 425-427.
- [21] 王丽静, 董瑞峰, 张倩, 等. 子痫前期孕妇血管生成素 2 表达研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(1): 119-120, 123.
- [22] 李兰花, 杜秀萍, 杨姗姗, 等. 血清 Fibulin-3 与 Ang2 水平预测重度子痫前期患者胎盘早剥价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31 (2): 438-442.
- [23] 王婉文, 符平. 超声测定子痫前期孕妇心肌功能指数与子宫动脉血流搏动指数、子宫动脉阻力指数的相关性及联合预测胎盘早剥的价值[J]. 中国性科学, 2021, 30(10): 91-95.
- [24] 刘娟, 杨丽珍, 侯凯文. 重度子痫前期患者血清纤维蛋白原、尿素氮、NEP、LRP-1 表达水平预测胎盘早剥的临床价值分析 [J]. 转化医学杂志, 2022, 11(3): 133-137.
- [25] Wang L, Matsunaga S, Mikami Y, et al. Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(7): 796-802.
- [26] 桂瑞. 重度子痫前期并发胎盘早剥的危险因素及相关干预措施分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11): 2474-2477.
- [27] 邝清梅, 许韶荣. 子痫前期并发胎盘早剥的相关因素研究[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(7): 1210-1211, 1212.
- [25] Zhu J, Lin X, Yan C, et al. Tocilizumab attenuates acute lung injury in rats with sepsis by regulating S100A12/NLRP3 [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(1): 99-113.
- [26] 李慕然, 孙静, 刘艳迪. S100A12 在溃疡性结肠炎和腹泻型肠易激综合征患者中的表达及其意义 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(3): 199-201.
- [27] 朱林林. 溃疡性结肠炎住院患者复发影响因素分析 [D]. 安徽: 安徽医科大学, 2019.

(上接第 95 页)

- [22] 翟晓明, 谭嗣伟, 易玉君, 等. ERK1/2 通过调控 NADPH 氧化酶和线粒体分裂在结肠炎中的作用[J]. 新医学, 2023, 54(3): 197-204.
- [23] Carvalho A, Lu J, Francis JD, et al. S100A12 in Digestive Diseases and Health: A Scoping Review [J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 14 (2020): 2868373.
- [24] Singh H, Rai V, Agrawal DK. LPS and oxLDL-induced S100A12 and RAGE expression in carotid arteries of atherosclerotic Yucatan microswine[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(9): 8663-8672.