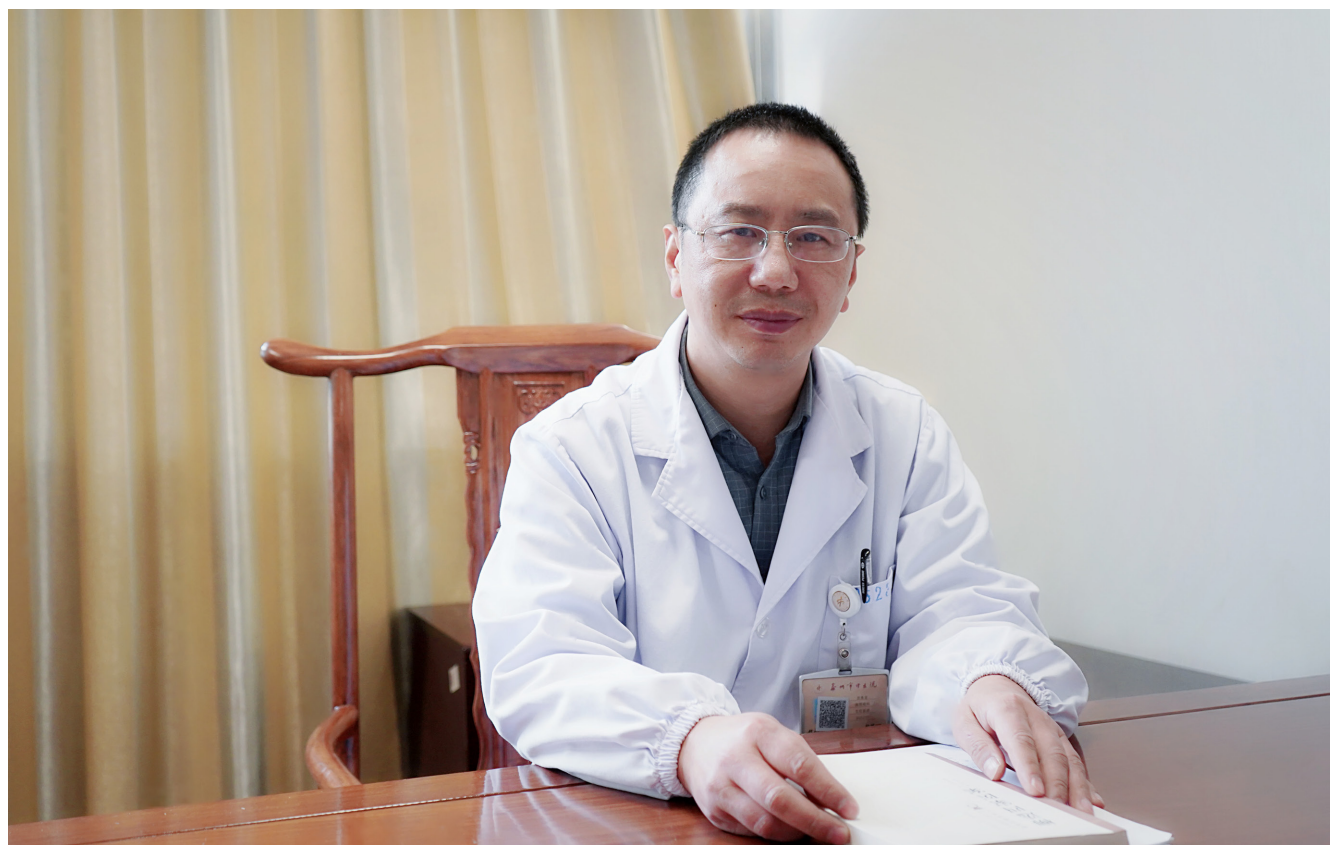


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 4 月 8 日 第 31 卷 第 7 期 (Volume 31 Number 7)



7 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 249 止血粉治疗急性上消化道出血的研究进展
苏东帅, 李成坤, 高聪, 祁兴顺

基础研究

- 256 基于网络药理学研究一贯煎治疗肝纤维化的有效成分及作用机制
崔欣怡, 姜晓丹, 李汶航, 张睿, 油红捷, 唐佐青, 马赟, 杨铮, 车念聪, 刘玉兰

临床研究

- 268 胃癌患者血清人附睾蛋白4、糖链抗原72-4、胃泌素-17水平检测意义
施玲芳, 王秀芳, 吕赛华

临床实践

- 275 采用双因素理论支持下的照顾者介入护理对功能性消化不良患儿遵医行为、症状改善的影响
朱红玲, 张丽香, 郑聪霞
- 282 基于Lasso回归的慢性乙型肝炎发生肝硬化列线图预测模型的构建
李影, 韩可兴, 苏倩, 徐楠, 谢琴秀, 郜玉峰
- 290 TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义
郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

消 息

- 255 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
274 《世界华人消化杂志》正文要求
289 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

沈美龙, 医学博士. 主任医师, 江苏省泰州市中医院感染病科副主任, 发热门诊主任, 脾胃2科肝病科主任. 研究方向为肝病基础与临床, 现担任江苏省中西医结合感染病学会委员, 江苏省中医肝病学会委员, 江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员, 《世界华人消化杂志》编委. 积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外发表论文30余篇, 参编书籍3本, 主持并完成省级以上课题2项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 7 April 8, 2023

REVIEW

- 249 Hemostatic powder for acute upper gastrointestinal bleeding: Recent research advances
Su DS, Li CK, Gao C, Qi XS

BASIC RESEARCH

- 256 Investigation of effective components and action mechanism of Yiguanjian in treatment of liver fibrosis based on network pharmacology
Cui XY, Jiang XD, Li WH, Zhang R, You HJ, Tang ZQ, Ma Y, Yang Z, Che NC, Liu WL

CLINICAL RESEARCH

- 268 Significance of serum levels of HE4, CA72-4, and G-17 in patients with gastric cancer
Shi LF, Wang XF, Lv SH

CLINICAL PRACTICE

- 275 Effect of caregiver intervention nursing based on two-factor theory on compliance behavior and symptom improvement in children with functional dyspepsia
Zhu HL, Zhang LX, Zheng CX
- 282 Construction of a Lasso regression-based prediction model for development of cirrhosis in chronic hepatitis B
Li Y, Han KX, Su Q, Xu N, Xie QX, Gao YF
- 290 Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease
Guo LL, Wu ZP, Yang BF

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physician, Department of Infection Disease, TaiZhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE
EDITORS FOR
THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date April 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义

郭丽丽, 吴中平, 杨碧锋

郭丽丽, 杨碧锋, 浙江金华广福肿瘤医院检验科 浙江省金华市 321000

吴中平, 浙江金华广福肿瘤医院消化内科 浙江省金华市 321000

郭丽丽, 主管技师, 研究方向为临床医学检验.

作者贡献分布: 此课题由郭丽丽、吴中平、杨碧锋设计; 研究过程由郭丽丽、吴中平、杨碧锋操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由杨碧锋提供; 数据分析由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成; 本论文写作由郭丽丽、吴中平、杨碧锋完成.

通讯作者: 郭丽丽, 主管技师, 321000, 浙江金华广福肿瘤医院检验科, 浙江金华市婺城区环城北路1296号. dunzhui439907@163.com

收稿日期: 2023-02-01

修回日期: 2023-02-26

接受日期: 2023-03-27

在线出版日期: 2023-04-08

Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease

Li-Li Guo, Zhong-Ping Wu, Bi-Feng Yang

Li-Li Guo, Bi-Feng Yang, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Zhong-Ping Wu, Department of Gastroenterology, Guangfu Tumor Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Li Guo, Technician in Charge, Department of Laboratory Medicine, Guangfu Tumor Hospital, No. 1296 Huancheng North Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. dunzhui439907@163.com

Received: 2023-02-01

Revised: 2023-02-26

Accepted: 2023-03-27

Published online: 2023-04-08

Abstract

BACKGROUND

Toll-like receptors (TLRs) are type I transmembrane proteins

that are widely expressed in intestinal mucosal tissues, suggesting that they may be involved in inflammatory bowel disease. The present study was conducted to investigate the correlation of the expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

AIM

To investigate the relationship of the expression of TLRs in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease with altered bacterial flora and serum immunoglobulins.

METHODS

A total of 139 patients with inflammatory bowel disease admitted to our hospital from June 2020 to June 2022 were selected as a study group, including 61 patients with Crohn's disease (CD) and 78 patients with ulcerative colitis (UC), and 46 healthy volunteers were recruited as a control group. Bacterial flora alteration, serum immunoglobulins [(immunoglobulin (Ig)G, IgM, and IgA], and mRNA and protein expression of TLR2, TLR4, and TLR9 were compared between the two groups, and their correlation was assessed by Pearson analysis. The levels of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein in colonic mucosal tissues of CD and UC patients in different disease states were also compared. The diagnostic value of each index for CD and UC was analyzed by ROC analysis.

RESULTS

Compared with the control group, the levels of bifidobacterium, lactobacillus, anaplasma, and TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA and protein expression were significantly increased and those of enterococci, IgG, IgM, and IgA were significantly decreased in the study group ($P < 0.05$). TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA expression in intestinal mucosal tissue was negatively correlated with altered flora and serum immunoglobulins in the study group. TLR2, TLR4,

and TLR9 mRNA and protein levels differed significantly among different morbidity states of UC and CD (mild < moderate < severe). The performance of combined diagnosis of TLR2, TLR4, and TLR9 mRNA in colonic mucosal tissues of CD and UC patients was better than that of either of alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in colonic mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease is significantly correlated with altered flora and serum immunoglobulins, and the combined assay is diagnostically effective in inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Altered flora; Immunoglobulins; TLRs

Citation: Guo LL, Wu ZP, Yang BF. Significance of expression of Toll-like receptors in colonic mucosal tissue of patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(7): 290-298
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.290>

摘要

背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎症性疾病, Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在肠黏膜组织广泛表达, 提示TLRs可参与炎症性肠病发生, 本研究尝试探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织中TLR2、TLR4、TLR9与菌群改变、血清免疫球蛋白的相关性。

目的

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系。

方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者61例、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者78例, 并招募46例健康志愿者作为对照组。比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白[免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA]、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值。

结果

与对照组比较, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆

菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加, 肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低($P < 0.05$); 研究组肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断($P < 0.05$)。

结论

在炎症性肠病患者结肠黏膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 菌群改变; 免疫球蛋白; TLRs

核心提要: 炎症性肠病患者结肠黏膜组织内Toll样受体高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白有关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能。

文献来源: 郭丽丽, 吴中平, 杨碧峰. TLRs在炎症性肠病结肠黏膜组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2023; 31(7): 290-298

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i7/290.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i7.290>

0 引言

炎症性肠病是一种慢性肠道炎症性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 相关报道认为, CD、UC发病可能与环境、遗传、菌群改变、免疫系统损伤等有关^[1,2]。最近调查数据显示, 我国炎症性肠病发病率呈上升趋势增加, 也是当前消化医学研究的热点^[3]。Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属于I型跨膜蛋白, 在多种组织和细胞上广泛表达, 包括肠黏膜组织, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等^[4]。有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生, 并通过调控髓样分化因子88、核转录因子 κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)蛋白表达影响炎症性肠病发生发展^[5,6]。鉴于此, 本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠黏膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究对照, 61例CD患者设为CD组, 其中

男39例,女22例,年龄21-52(33.92 ± 5.96); 78例UC患者设为UC组,其中男43例,女35例,年龄21-53(34.19 ± 6.23)岁。纳入标准:均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年)》相关诊断标准^[6];经内镜、临床相关指标、组织病理检查确诊;均为首次发病,且疾病处于活性期。排除标准:自身免疫性疾病;伴有肠穿孔、巨结肠、肠梗阻等其他肠道疾病;妊娠期女性或哺乳期女性;近1个月内接受免疫抑制、激素、抗生素等治疗;血液系统疾病;存在肠道或全身感染疾病者;严重心脑血管疾病;内分泌系统疾病;恶性肿瘤;既往存在肠道手术史。并招募46例健康志愿者作为对照组,年龄20-53(34.52 ± 6.15)岁。2组年龄、性别比较,差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 菌群改变、血清免疫球蛋白检测:取2组受试者静脉血3 mL, 3000 rpm/min离心15 min后取上清液,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA。

取2组受试者新鲜粪便0.5 g,按照10倍稀释法将标本稀释至 10^{-8} ,取10 μ L稀释液接种,采用需氧培养基培养肠球菌,用厌氧培养基培养双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌,培养2 d,温度为37 $^{\circ}$ C,计菌落数。用革兰染色,并鉴定细菌,计算每克粪便所含菌群数量(CFU/g),结果以logN/g表示。

1.2.2 RT-PCR检测TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平:取CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织,利用RNA提取试剂盒(北京天根生化)抽提总RNA,并将RNA在紫外分光光度计下检测浓度和纯度,利用逆转录试剂盒(北京天根生化)合成cDNA,在PCR仪上进行扩增反应,反应体系共10 μ L:5.0 μ L SYBR Green Mix, 1.0 μ L cDNA (50 ng/ μ L),上、下游引物各0.5 μ L, ddH₂O 3.0 μ L。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平。引物由上海吉玛设计合成,引物序列见表1。

1.2.3 蛋白免疫印迹法检测TLR2、TLR4、TLR9蛋白:在CD组、UC组患者明显病变结肠粘膜组织及对照组结肠粘膜组织内加放射免疫沉淀法试剂(北京索莱宝)用于提取总蛋白,离心后取上清液,用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度,取1 $\times$ 蛋白上样缓冲液与蛋白样品混合,高温煮沸5 min,上样凝胶孔槽内分离处理样品,80 V电泳30 min,并转为120 V电泳120 min至溴酚蓝到分离胶底部,电泳结束后迅速转膜,封闭培养120 min,加一抗TLR2、TLR4、TLR9、 β -actin(英国Abcam)4 $^{\circ}$ C过夜孵育,次日与带标记的二抗(英国Abcam)37 $^{\circ}$ C孵育120 min,加发光试剂、显色、拍照,用Image J分析目的蛋白表达。

1.2.4 疾病活动评估:根据改良Mayo评分标准^[7]评估UC受试者临床活动度,其中11-12分为重度活动($n = 19$)、6-10分为中度活动($n = 23$),3-5分为轻度活动($n = 36$);根据CD活动指数(CDAI)^[8]评估CD受试者临床活动度,总分600分,其中>450分为重度活动($n = 15$)、221-450分为中度活动($n = 19$),150-220分为轻度活动($n = 27$)。

1.2.5 观察指标:(1)比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白;(2)比较2组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平;(3)Pearson分析研究组结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性;(4)比较CD、UC结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白表达;(5)比较CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白表达;(6)采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对CD、UC的诊断价值。

统计学处理 采用统计学软件SPSS 24.0分析数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,计量资料用(mean $\pm$ SD)表示,多组间比较用单因素方差分析,组内比较用LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;应用Pearson分析相关性;ROC分析结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对炎症性肠病的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌群改变、血清免疫球蛋白 与对照组比较,研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌增加($P < 0.05$),肠球菌、IgG、IgM、IgA显著降低($P < 0.05$)。见表2。

2.2 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平 与对照组比较,研究组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平显著增加($P < 0.05$)。见图1、表3。

2.3 各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性分析 TLR2 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgM、IgA呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$);TLR4 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、IgG、IgM呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$);TLR9 mRNA与双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、IgG、IgA呈负相关($P < 0.05$),与肠球菌呈正相关($P < 0.05$)。见表4。

2.4 结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平 UC组、CD组TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较,差异无统计学意义。见图2、表5。

2.5 CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达 CD、UC不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),轻度<中度<

表 1 引物序列

基因	引物
TLR2 mRNA	上游: 5'-CTCCTGAAGCTGTTGCGTTAC-3' 下游: 5'-TACTTTACCCAGCTCGCTCACTAC-3'
TLR4 mRNA	上游: 5'-CGCTTTCACCT CTGCCTTCACTACAG-3' 下游: 5'-ACACTACCACAATAACCTTCCGGCTC-3'
TLR9 mRNA	上游: 5'-TGGTTACCTGGCAAGACGC-3' 下游: 5'-GGAAACTGGCAGCAAGAG-3'
β -actin	上游: 5'-CATCCGTA AAGACCTCTATGCCAAC-3' 下游: 5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3'

TLRs: Toll样受体; β -Actin: β -肌动蛋白.

表 2 2组菌群改变、血清免疫球蛋白比较

组别	例数	双歧杆菌(logN/g)	乳酸杆菌(logN/g)	肠球菌(logN/g)	拟杆菌(logN/g)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)
研究组	139	6.29 $\pm$ 0.84 ^a	5.55 $\pm$ 0.85 ^a	7.95 $\pm$ 0.88 ^a	9.03 $\pm$ 1.25 ^a	11.19 $\pm$ 1.45 ^a	0.79 $\pm$ 0.14 ^a	2.15 $\pm$ 0.42 ^a
对照组	46	8.78 $\pm$ 0.94	8.33 $\pm$ 1.02	4.59 $\pm$ 0.70	11.39 $\pm$ 1.32	12.25 $\pm$ 1.59	1.52 $\pm$ 0.19	2.43 $\pm$ 0.38
<i>t</i>		16.910	18.265	23.535	10.946	4.195	27.902	4.010
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, ^a*P*<0.05. IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M; IgA: 免疫球蛋白A.

表 3 2组结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
研究组	139	2.45 $\pm$ 0.29 ^a	1.92 $\pm$ 0.35 ^a	2.11 $\pm$ 0.32 ^a	0.70 $\pm$ 0.11 ^a	0.54 $\pm$ 0.09 ^a	0.76 $\pm$ 0.13 ^a
对照组	46	1.01 $\pm$ 0.07	0.98 $\pm$ 0.11	0.99 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.06	0.37 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		33.302	17.896	23.326	21.446	23.199	19.161
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, ^a*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.

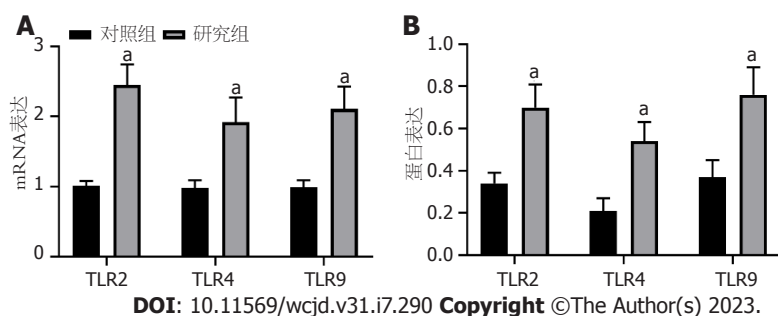


图 1 TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与对照组比较, ^a*P*<0.05. TLRs: Toll样受体.

重度(*P*<0.05). 见图3、图4、表6.

2.6 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA对UC的诊断价值 以78例UC患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC结果显示, 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分

别为0.695、0.809、0.740, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.882. 见图5、表7.

2.7 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9对CD的诊断价值 以61例CD患者为阳性样本, 46例健康志愿者为阴性样本, 绘制ROC曲线显示, 结肠黏膜组织TLR2、TLR4、

表 4 研究组黏膜组织各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性

指标	TLR2 mRNA		TLR4 mRNA		TLR9 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
双歧杆菌	-0.456	<0.05	-0.452	<0.05	-0.367	<0.05
乳酸杆菌	-0.411	<0.05	-0.485	<0.05	-0.452	<0.05
肠球菌	0.526	<0.05	0.437	<0.05	0.388	<0.05
拟杆菌	-0.346	<0.05	-0.219	>0.05	-0.410	<0.05
IgG	-0.247	>0.05	-0.315	<0.05	-0.358	<0.05

TLRs: Toll样受体; IgG: 免疫球蛋白G.

表 5 UC、CD结肠黏膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC	78	2.39 ± 0.49	1.88 ± 0.35	2.14 ± 0.42	0.69 ± 0.11	0.56 ± 0.19	0.74 ± 0.13
CD	61	2.53 ± 0.34	1.97 ± 0.26	2.07 ± 0.58	0.71 ± 0.19	0.51 ± 0.12	0.79 ± 0.17
<i>t</i>		1.901	1.678	0.825	0.778	1.794	1.965
<i>P</i>		0.059	0.096	0.411	0.438	0.075	0.051

TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

表 6 不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达比较

组别	例数	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	TLR9 mRNA	TLR2蛋白	TLR4蛋白	TLR9蛋白
UC组							
轻度	36	2.02 ± 0.35	1.52 ± 0.29	1.85 ± 0.23	0.50 ± 0.08	0.41 ± 0.09	0.55 ± 0.08
中度	23	2.51 ± 0.29 ^a	2.02 ± 0.32 ^a	2.21 ± 0.24 ^a	0.71 ± 0.10 ^a	0.54 ± 0.08 ^a	0.82 ± 0.12 ^a
重度	19	2.95 ± 0.30 ^a	2.39 ± 0.42 ^{ab}	2.60 ± 0.39 ^a	1.03 ± 0.11 ^{ab}	0.87 ± 0.09 ^{ab}	1.00 ± 0.11 ^{ab}
<i>F</i>		54.226	45.056	45.850	198.613	173.988	135.010
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
CD组							
轻度	27	2.11 ± 0.42	1.43 ± 0.19	1.69 ± 0.22	0.47 ± 0.06	0.33 ± 0.07	0.55 ± 0.09
中度	19	2.73 ± 0.39 ^a	2.12 ± 0.32 ^a	2.15 ± 0.43 ^a	0.73 ± 0.10 ^a	0.57 ± 0.10 ^a	0.76 ± 0.11 ^a
重度	15	3.03 ± 0.41 ^{ab}	2.75 ± 0.36 ^{ab}	2.65 ± 0.36 ^{ab}	1.08 ± 0.12 ^{ab}	0.76 ± 0.12 ^{ab}	1.26 ± 0.16 ^{ab}
<i>F</i>		35.889	144.619	54.335	289.178	140.337	233.400
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与轻度比较, ^a*P*<0.05; 与中度比较, ^b*P*<0.05. TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎.

TLR9 mRNA水平单独诊断UC的AUC分别为0.741、0.733、0.703, 对以上各指标进行综合回归, 得到联合诊断UC的AUC为0.894. 见图6、表8.

3 讨论

目前研究普遍认为, 菌群改变、免疫系统受损与炎症性肠病发展密切相关, 正常情况下, 肠道菌群处于动态平衡, 利于肠道营养代谢、免疫调节、抵抗感染等^[10]; 当人体抵抗力降低, 可引起肠道菌群异常, 破坏肠道免疫耐受性、激活机体免疫系统, 导致患者炎症免疫系统失

常^[11]. 而本研究发现, 研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌高于对照组, 而肠球菌、IgG、IgM、IgA低于对照组, 这与何启卓等^[12]研究相似, 提示菌群改变、免疫功能改变可能参与炎症性肠道发生发展.

TLRs是先天性免疫受体, 识别不同细菌、真菌、病毒等进而激活细胞内炎症因子, 从而诱导机体发生炎症反应^[13], TLRs还可诱导多个基因表达参与信号转导途径, 如核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、干扰素调节因子-3、c-Jun氨基末端激酶等^[14]. 研究发现^[15], TLRs能有效阻碍病原微生物入侵胃肠细胞, 且对细胞吞噬、凋

表 7 结肠粘膜组织各指标对UC的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off	P	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.695	0.687–0.716	>1.78	<0.05	62.82	76.09
TLR4 mRNA	0.809	0.782–0.825	>1.62	<0.05	76.92	84.78
TLR9 mRNA	0.740	0.721–0.753	>1.55	<0.05	65.38	82.61
联合	0.882	0.873–0.912		<0.05	87.18	89.13

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; UC: 溃疡性结肠炎。

表 8 结肠粘膜组织各指标对CD的诊断价值

指标	AUC	95%CI	Cut-off	P	敏感度(%)	特异度(%)
TLR2 mRNA	0.741	0.712–0.753	>1.85	<0.05	65.57	82.61
TLR4 mRNA	0.733	0.720–0.769	>1.60	<0.05	70.49	76.09
TLR9 mRNA	0.703	0.682–0.715	>1.72	<0.05	68.85	71.74
联合	0.894	0.886–0.921		<0.05	85.25	93.48

TLRs: Toll样受体; AUC: 曲线下面积; Cut-off: 截断值; CD: 克罗恩病。

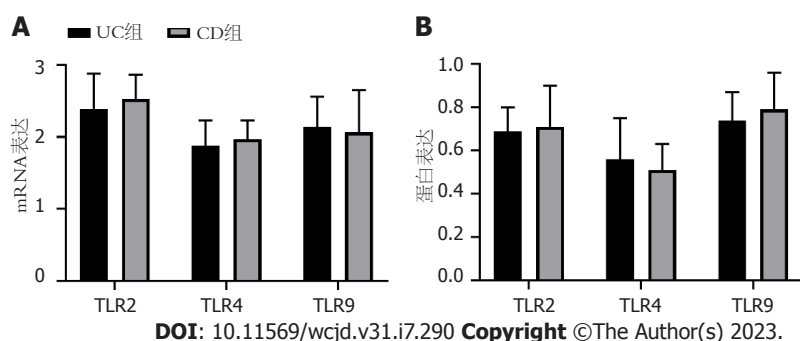


图 2 UC、CD结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较。A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达; TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病; UC: 溃疡性结肠炎。

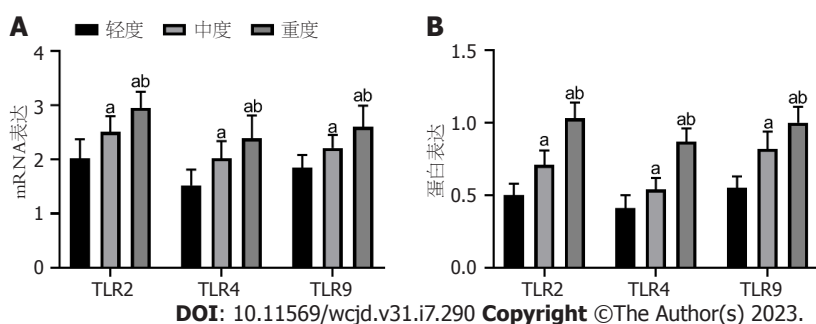


图 3 CD患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达。A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达。与轻度比较, ^a $P < 0.05$; 与中度比较, ^b $P < 0.05$ 。TLRs: Toll样受体; CD: 克罗恩病。

亡、增殖等过程有影响。TLR2是TLRs家族成员,可在肠粘膜细胞上表达,并能识别脂蛋白、细胞壁酵母聚糖和脂磷壁酸,TLR2活化后可诱导NF- κ B活化,进而诱导细胞炎症因子、趋化因子表达^[16,17]。本研究发现,在炎症性

肠病患者肠粘膜组织内TLR2 mRNA和蛋白水平高于对照组,故笔者认为,炎症性肠病发生发展可能与TLR2变化有关。本研究还发现,TLR2与菌群改变、血清免疫球蛋白负相关,笔者推测可能是因为肠粘膜组织内TLR2

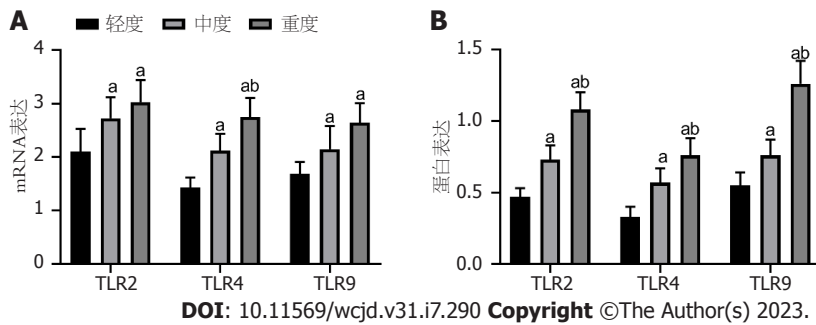


图 4 UC患者不同疾病活动TLR2、TLR4、TLR9表达. A: TLR2、TLR4、TLR9 mRNA表达; B: TLR2、TLR4、TLR9蛋白表达. 与轻度比较, ^a $P<0.05$; 与中度比较, ^b $P<0.05$. TLRs: Toll样受体; UC: 溃疡性结肠炎.

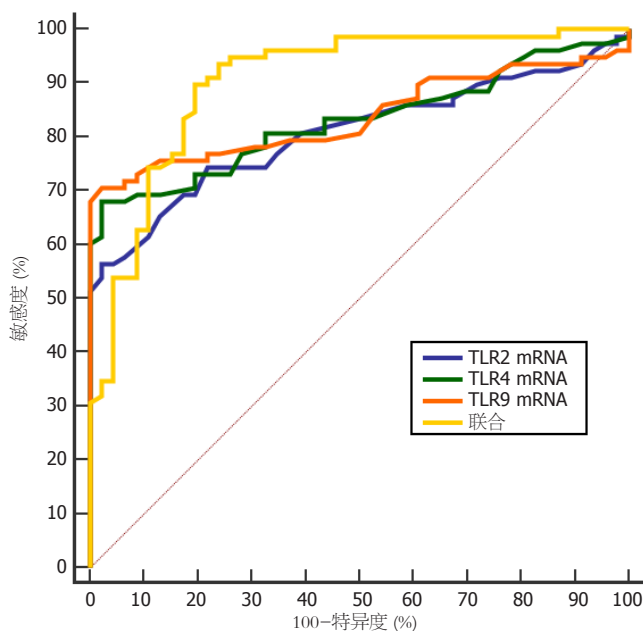


图 5 各指标对UC的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

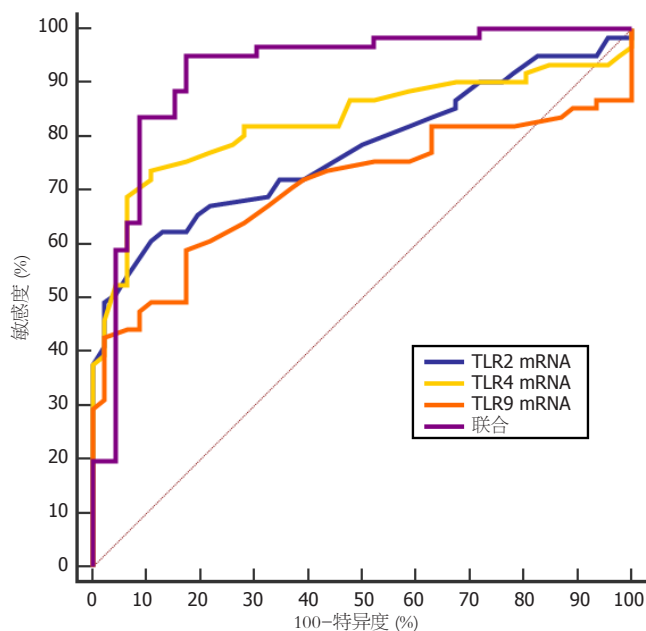
表达增加, 可能影响组织发生炎症反应, 释放更多炎症因子和介质, 继而机体肠菌群改变及免疫功能改变.

TLR4是TLRs家族典型识别受体, 可在免疫细胞、胃肠道细胞等多种细胞内表达, 且对胃肠道细胞作用较复杂, 即可抵抗病原微生物又可维持共生菌的免疫耐受^[18]. 相关研究发现, TLR4通过识别脂多糖, 并介导肠上皮细胞增殖、凋亡等, 低表达TLR4可减轻脂多糖刺激的肠上皮细胞凋亡和炎症反应^[19,20]. TLR9也是TLRs家族成员, 在溃疡性结肠炎患者结肠黏膜中高表达, TLR9活化后可促进炎症因子生成, 诱导细胞免疫应答过程^[21]. 但TLR9在炎症性肠病中的研究较少. 本研究发现, TLR4、TLR9在炎症性肠病组织中表达均上调, 且表现趋势与TLR2一致, 由此可见, TLR4、TLR9可能参与炎症性肠病发展. 究其原因, 机体抵抗力降低, 导致肠道内厌氧菌和需氧菌动态平衡破坏, 激活肠道组织炎症反应^[22], 促

进TLR4、TLR9水平增加; 此外, 免疫系统改变, 机体难以抵抗病原微生物入侵, 也可影响疾病发展. 本研究分析显示, UC、CD患者内TLR2、TLR4、TLR9表达无明显差异, 但各指标不同疾病活动比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度<中度<重度; 通过绘制ROC曲线, 发现结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA水平联合诊断CD、UC优于单独诊断, 表明以上指标联合有助于提高临床炎症性肠病的诊断. 但本研究也存在不足之处, 关于TLR2、TLR4、TLR9与炎症性肠病具体作用机制有待进一步考究.

4 结论

综上所述, TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切相关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i7.290 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 6 各指标对CD的ROC分析. UC: 溃疡性结肠炎; ROC: 受试者工作特征曲线; TLRs: Toll样受体.

文章亮点

实验背景

炎症性肠病是一种慢性肠道炎性疾病, 临床根据病理类型分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)属I型跨膜蛋白, 在包括肠粘膜组织广泛表达, 能识别机体多种病原体, 且有10个成员在人体内表达, 如TLR2、TLR4、TLR9等. 有报道称, TLRs可介导参与炎症性肠病发生.

实验动机

本研究尝试探究TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中的表达, 并分析其与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 旨在为临床研究炎症性肠病提供参考.

实验目标

探究炎症性肠病患者结肠黏膜组织TLRs表达与菌群改变、血清免疫球蛋白的关系. 在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

实验方法

选择2020-06/2022-06我院收治的139例炎症性肠病患者作为研究组, 其中CD患者61例、UC患者78例, 并招

募46例健康志愿者作为对照组. 比较2组菌群改变、血清免疫球蛋白、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, Pearson分析研究中各指标与菌群改变、血清免疫球蛋白相关性, 比较CD、UC不同发病状态结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平, ROC分析研究组各指标对CD、UC的诊断价值.

实验结果

研究组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平较对照组高, 肠球菌、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA较对照组高低($P<0.05$); 研究组肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA与菌群改变、血清免疫球蛋白呈负相关; CD、UC不同发病状态TLR2、TLR4、TLR9 mRNA和蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 轻度<中度<重度; CD、UC患者结肠粘膜组织TLR2、TLR4、TLR9 mRNA联合诊断优于单独诊断($P<0.05$).

实验结论

在炎症性肠病患者结肠粘膜组织内TLR2、TLR4、TLR9高表达, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白显著相关, 且联合检测对炎症性肠病具有一定诊断效能.

展望前景

TLR2、TLR4、TLR9在炎症性肠病患者结肠粘膜组织中表达上调, 并与菌群改变、血清免疫球蛋白密切相关, 可为临床诊断炎症性肠病提供数据支撑.

5 参考文献

- Xiao Q, Li X, Li Y, Wu Z, Xu C, Chen Z, He W. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11: 941-960 [PMID: 33996408 DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018]
- Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev* 2022; 42: 1856-1887 [PMID: 35603998 DOI: 10.1002/med.21893]
- 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 李华军. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2021; 30: 10-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.003]
- Orlacio A, Mazzone P. The Role of Toll-like Receptors (TLRs) Mediated Inflammation in Pancreatic Cancer Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34884547 DOI: 10.3390/ijms222312743]
- Larabi A, Barnich N, Nguyen HT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* 2020; 16: 38-51 [PMID: 31286804 DOI: 10.1080/15548627.2019.1635384]
- 贺雅静, 谢勇. Toll样受体信号通路及TAM受体在炎症性肠病中的作用. *中国免疫学杂志* 2021; 37: 1271-1273+1278 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.10.024]
- 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(2018年, 北京). *中华消化杂志* 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 林笑晗, 贾腾, 马林, 田尧. 血浆外泌体源性miR-1224-5p与溃疡性结肠炎患者炎症反应状态及预后的关系. *转化医学杂志* 2022; 11: 14-18 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.01.004]
- 程艳春. 血浆25(OH)D与谷胱甘肽过氧化物酶在评估克罗恩病患者基本活动度的应用价值. *现代消化及介入诊疗* 2019; 24: 1296-1299 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.018]
- Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 971-977 [PMID: 31810607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.158]
- 徐翰南, 蔡征真, 王云, 吴多尔, 戎伟芳, 张国花. 肠道菌群对肠道神经-内分泌-免疫系统的影响及其病理生理意义. *生理学报* 2020; 72: 347-360 [DOI: 10.13294/j.aps.2020.0033]
- 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究. *中国中西医结合消化杂志* 2019; 27: 844-849 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.10]
- Mehta P, Ray A, Mazumder S. TLRs in Mycobacterial Pathogenesis: Black and White or Shades of Gray. *Curr Microbiol* 2021; 78: 2183-2193 [PMID: 33844035 DOI: 10.1007/s00284-021-02488-8]
- Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, Bagath M, Krishnan G, Bhatta R. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol* 2018; 37: 20-36 [PMID: 29028369 DOI: 10.1080/08830185.2017.1380200]
- Chang CW, Lee HC, Li LH, Chiang Chiau JS, Wang TE, Chuang WH, Chen MJ, Wang HY, Shih SC, Liu CY, Tsai TH, Chen YJ. Fecal Microbiota Transplantation Prevents Intestinal Injury, Upregulation of Toll-Like Receptors, and 5-Fluorouracil/Oxaliplatin-Induced Toxicity in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 31936237 DOI: 10.3390/ijms21020386]
- 吴少辉, 黄晓冬, 徐智航. TLRs信号通路和炎症因子的表达与反复呼吸道感染的关系分析. *中国儿童保健杂志* 2021; 29: 205-208 [DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0897]
- Lu BL, Williams GM, Brimble MA. TLR2 agonists and their structure-activity relationships. *Org Biomol Chem* 2020; 18: 5073-5094 [PMID: 32582902 DOI: 10.1039/d0ob00942c]
- 朱宏亮, 陈帆, 吴豫, 易伟, 杨志刚. 铜绿假单胞菌外膜囊泡经TLR4/NF- κ B通路诱导巨噬细胞炎症反应. *国际免疫学杂志* 2020; 43: 257-262 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.03.004]
- 凌琳, 游丽娟, 袁葵. miR-548a-3p调控TLR4抑制脂多糖诱导结肠上皮细胞的凋亡. *安徽医学* 2022; 43: 906-911 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.08.008]
- 王梦竹, 贾军峰, 崔一喆, 王秋菊. 脂多糖诱导的肠屏障蛋白及其信号通路研究进展. *动物营养学报* 2020; 32: 2060-2065 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2020.05.014]
- 刘阳, 徐纉龙. 不同发病时期溃疡性结肠炎患者肠道菌群差异及对血清TLRs/NF- κ B和SOCS-3及Cingulin蛋白水平的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 1285-1288+1296 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202011008]
- 李旺林, 刘梦鳌, 曹杰, 杨平, 郑晓彬, 董博业, 卢嘉宝. TLR4在LPS诱导的结肠炎症恢复中的作用. *中国病理生理杂志* 2017; 33: 336-343 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.02.023]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

