

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.013

论著·临床

溃疡性结肠炎患者血清 miR-21、miR-155 表达与艰难梭菌感染的相关性分析

庞国进, 周美佳, 皮丽娟, 韩磊磊

基金项目: 北京市科学技术委员会科研计划项目(D204700000532006)

作者单位: 100016 北京, 清华大学第一附属医院急诊内科

通信作者: 韩磊磊, E-mail: 176615367@qq.com

【摘要】 目的 探究溃疡性结肠炎(UC)患者血清微小RNA-21(miR-21)、miR-155表达水平与艰难梭菌感染(CDI)的相关性。方法 选取2021年2月—2022年8月清华大学第一附属医院收治的124例UC患者为研究对象,根据UC患者是否感染艰难梭菌分为非CDI组58例和合并CDI组66例,同时选取55例健康体检者为健康对照组。收集所有受试者临床资料;检测血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(NEUT)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)等生化指标;实时荧光定量PCR法检测血清中miR-21、miR-155表达水平;Pearson法分析UC合并CDI患者血清miR-21、miR-155表达水平与生化指标的相关性,多因素Logistic回归分析影响UC合并CDI发生的因素,受试者工作特征曲线(ROC)评价血清miR-21、miR-155对UC患者合并CDI的诊断价值。结果 Hb、Alb水平比较,合并CDI组<非CDI组<健康对照组($F/P=55.339/ <0.001, 433.328/ <0.001$), NEUT、CRP水平比较,合并CDI组>非CDI组>健康对照组($F/P=64.375/ <0.001, 532.313/ <0.001$);合并CDI组WBC、ESR水平高于非CDI组和健康对照组($P < 0.05$)。血清miR-21、miR-155表达水平比较,合并CDI组>非CDI组>健康对照组($F/P=207.397/ <0.001, 339.643/ <0.001$)。UC合并CDI患者血清miR-21与miR-155表达水平呈正相关($r/P=0.449/ <0.001$),血清miR-21、miR-155与WBC、NEUT、CRP、ESR均呈正相关(miR-21: $r/P=0.257/0.037, 0.490/ <0.001, 0.405/0.001, 0.287/0.020$; miR-155: $r/P=0.313/0.011, 0.526/ <0.001, 0.492/ <0.001, 0.310/0.011$),与Hb、Alb均呈负相关(miR-21: $r/P=-0.451/ <0.001, -0.417/ <0.001$; miR-155: $r/P=-0.436/ <0.001, -0.397/ <0.001$)。Hb高、Alb高是UC合并CDI发生的保护因素[OR(95%CI)=0.527(0.349~0.767)、0.624(0.440~0.885)], NEUT高、CRP高、miR-21高、miR-155高是UC合并CDI发生的危险因素[OR(95%CI)=2.042(1.207~3.455)、4.620(1.086~19.659)、3.457(1.625~7.352)、4.527(1.791~11.440)]。血清miR-21、miR-155及二者联合诊断UC合并CDI患者的曲线下面积(AUC)分别为0.915、0.878、0.950;二者联合诊断的AUC高于单项指标诊断($Z/P=2.565/0.010, 3.338/0.001$)。结论 UC合并CDI患者血清中miR-21、miR-155表达均升高,二者是UC合并CDI发生的危险因素,联合检测可用于诊断UC合并CDI的发生。

【关键词】 溃疡性结肠炎;艰难梭菌感染;微小RNA-21;微小RNA-155;相关性**【中图分类号】** R574.62 **【文献标识码】** A

Analysis of the correlation between the expression of miR-21, miR-155 and clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis Pang Guojin, Zhou Meijia, Pi Lijuan, Han Leilei. Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Correspondent author: Han Leilei, E-mail: 176615367@qq.com

Funding program: Scientific Research Program of Beijing Municipal Commission of Science and Technology (D204700000532006)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between the expression levels of serum microRNA-21 (miR-21) and miR-155 in patients with ulcerative colitis (UC) and Clostridium difficile infection (CDI). **Methods** One hundred and twenty-four patients with UC admitted to the First Affiliated Hospital of Tsinghua University from February 2021 to August 2022 were selected as the study subjects. According to whether the UC patients were infected with Clostridium difficile, they were divided into non-CDI group (58 cases) and combined CDI group (66 cases). At the same time, 55 healthy persons were selected as the healthy control group. Collect clinical data of all subjects; Hemoglobin (Hb), albumin (Alb), white blood cell count (WBC), neutrophil ratio (NEUT), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and other bio-

chemical indicators were detected; The expression levels of miR-21 and miR-155 in serum were detected by real-time fluorescence quantitative PCR; Pearson's method was used to analyze the correlation between the expression levels of serum miR-21 and miR-155 and biochemical indicators in patients with UC complicated with CDI. Multifactor logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the occurrence of UC complicated with CDI. The diagnostic value of serum miR-21 and miR-155 in patients with UC complicated with CDI was evaluated by the working characteristic curve (ROC) of subjects. **Results** Comparison of Hb and Alb levels , combined CDI group < non-CDI group < healthy control group ($F/P = 55.339 / < 0.001$, $433.328 / < 0.001$) , and comparison of NEUT and CRP levels , combined CDI group > non-CDI group > healthy control group ($F/P = 64.375 / < 0.001$, $532.313 / < 0.001$) . The levels of WBC and CRP in CDI group were higher than those in non-CDI group and healthy control group ($P < 0.05$) . Compared with the expression level of miR-21 and miR-155 in serum , the expression level of combined CDI group > non-CDI group < healthy control group ($F/P = 207.397 / < 0.001$, $339.643 / < 0.001$) . In patients with UC complicated with CDI , serum miR-21 was positively correlated with the expression level of miR-155 ($r/P = 0.449 / < 0.001$) , and serum miR-21 and miR-155 were positively correlated with WBC , NEUT , CRP and ESR (miR-21: $r/P = 0.257 / 0.037$, $0.490 / < 0.001$, $0.405 / 0.001$, $0.287 / 0.020$; miR-155: $r/P = 0.313 / 0.011$, $0.526 / < 0.001$, $0.492 / < 0.001$, $0.310 / 0.011$) Alb was negatively correlated (miR-21: $r/P = -0.451 / < 0.001$, $-0.417 / < 0.001$. miR-155: $r/P = -0.436 / < 0.001$, $-0.397 / < 0.001$) . High Hb and high Alb are protective factors for UC combined with CDI [OR (95% CI) = 0.527 ($0.349 - 0.767$) , 0.624 ($0.440 - 0.885$)] , and high NEUT , CRP , miR-21 and miR-155 are risk factors for UC combined with CDI [OR (95% CI) = 2.042 ($1.207 - 3.455$) , 4.620 ($1.086 - 19.659$) , 3.457 ($1.625 - 7.352$) , 4.527 ($1.791 - 11.440$)] . The area under curve (AUC) of serum miR-21 , miR-155 and their combined diagnosis of UC with CDI were 0.915 , 0.878 and 0.950 , respectively; The AUC of the combined diagnosis was higher than that of the single index diagnosis ($Z/P = 2.565 / 0.010$, $3.338 / 0.001$) . **Conclusion** The expression of miR-21 and miR-155 in the serum of patients with UC complicated with CDI are both increased , which are risk factors for the occurrence of UC complicated with CDI. Combined detection can be used to diagnose the occurrence of UC complicated with CDI.

【Key words】 Ulcerative colitis; Clostridium difficile infection; MicroRNA-21; MicroRNA-155; Correlation

艰难梭菌感染(clostridium difficile infection , CDI) 是引起抗生素相关性腹泻的重要原因 , 已经成为医院获得性腹泻的主要病因^[1]。尽管在过去十年中 , 人们对 CDI 的流行病学、发病机制、危险因素和管理方面的研究越来越多 , 但 CDI 发病率和严重程度的增加仍对医学界构成挑战^[2]。炎症肠病包括克罗恩病 (Crohn's disease , CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis , UC) , 是一种慢性复发性炎症反应 , 经常需要长期药物治疗 , 定期住院 , 甚至手术^[3]。长期使用抗生素、皮质类固醇、免疫调节剂已被证明会增加炎症肠病患者发生 CDI 的风险^[4-6]。微小 RNA (microRNA , miRNA) 是一种小的非编码 RNA 分子 , 可通过改变与信号传导、增殖、分化和凋亡相关基因的表达来调节许多生物学过程。此外 , 越来越多的证据表明 , 特殊 miRNA 可以在调节与炎症肠病发病机制相关的关键基因中发挥关键作用^[7]。miR-21、miR-155 等特异性 miRNAs 可被炎症介质激活 , 在结肠炎患者巨噬细胞中均有表达 , 它们被认为参与了巨噬细胞炎症反应过程的调节^[8]。目前对 miR-21、miR-155 的研究主要集中于其在 UC 患者中的表达及作用 , 二者在 UC 合并 CDI 患者中的研究较少 , 基于此 , 本研究尝试通过检测 UC 合并 CDI 患者血清中 miR-21、miR-155 的表达情况 , 探讨其与

UC 合并 CDI 的相关性 , 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月—2022 年 8 月清华大学第一附属医院确诊为 UC 的患者 124 例为研究对象。根据 UC 患者是否感染艰难梭菌分为非 CDI 组 58 例和合并 CDI 组 66 例。合并 CDI 组中男 29 例 , 女 37 例 , 年龄 23 ~ 67 (42.33 ± 10.62) 岁; 非 CDI 组中男 30 例 , 女 28 例 , 年龄 22 ~ 70 (38.69 ± 11.56) 岁。纳入标准: (1) 患者均符合 UC 的诊断标准^[9]; (2) 患者均进行 CDI 筛查 , 且合并 CDI 的患者均符合“艰难梭菌感染诊断 (T/CPMA 008-2020) ”中的相关内容^[10]。排除标准: (1) 合并慢性阻塞性肺疾病、严重肝功能不全、终末期肾病、恶性肿瘤和免疫缺陷综合征等; (2) 近 4 周内使用过抗生素类药物者; (3) 合并糖尿病、自身免疫性疾病和心理问题者。同时选取同期医院健康体检者 55 例为健康对照组 , 其中男 32 例 , 女 23 例 , 年龄 20 ~ 65 (41.24 ± 10.35) 岁。本研究经医院伦理委员会批准 [伦审 (LS) 2021-01-03] , 且所有参与者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 检测指标与方法

1.2.1 临床资料收集: 收集所有研究对象一般资料及临床特征 , 包括性别、年龄、吸烟史、腹泻、腹痛、发热、

便血状况等。

1.2.2 血生化指标检测:采集 UC 患者就诊时、健康体检者体检时空腹静脉血 8 ml,分成 2 份,一份 8 300 r/min 离心处理 15 min 后取血清置于 -70℃ 保存备用。另一份血液样本采用枸橼酸钠抗凝后,全自动血细胞分析仪(型号 DxH800,购自厦门海菲生物技术有限公司)检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(NEUT);魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)。取 -70℃ 保存的部分血清,采用全自动生化分析仪(型号 SELECTRA-XL,购自上海一贝科技有限公司)检测血清血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)水平;酶联免疫吸附法(购自重庆业为基生物科技有限公司)检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.2.3 血清 miR-21、miR-155 表达水平检测:取 -70℃ 保存的剩余血清样本,使用 RNA 分离试剂盒(北京康润诚业生物科技有限公司)从血清中提取总 RNA,分光光度计(南京新飞达光电科技有限公司,型号 UV-5100)检测 RNA 浓度后,将提取的 RNA 用于反转录,获得 cDNA,以 cDNA 为模板,采用荧光定量 PCR 法检测 miR-21、miR-155 的表达水平。PCR 反应体系为:2 μl cDNA 模板,上下游引物各 0.5 μl,PCR 试剂 10 μl,灭菌水 3 μl。反应条件:92℃ 预变性 10 min;然后 90℃ 变性 10 s、62℃ 退火 20 s、70℃ 延伸 10 s,共 40 个循环,所有条件均按照检测系统严格进行。miR-21、miR-155 及内参 U6 引物由武汉时胜生物科技有限公司合成,引物序列为:miR-21 上游引物 5'-GC-CCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3',下游引物 5'-GT-GCAGGGTCCGAGGT-3';miR-155 上游引物 5'-TTA-

ATGCTAATCGTGATAGGGG-3',下游引物 5'-CCAGT-GCAGGGTCCGAGGTAT-3';U6 上游引物 5'-CTCGCT-TCGGCAGCACA-3',下游引物 5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对血清 miR-21、miR-155 表达水平进行定量分析。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 24.0 进行统计学分析。计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 法分析 UC 合并 CDI 患者血清 miR-21、miR-155 表达水平与生化指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 UC 合并 CDI 发生的因素;受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 miR-21、miR-155 对 UC 合并 CDI 患者的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料和生化指标比较 3 组性别、年龄、吸烟史比较,以及非 CDI 组和合并 CDI 组腹泻、腹痛、发热、便血比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);Hb、Alb 水平比较,合并 CDI 组 < 非 CDI 组 < 健康对照组($P < 0.01$),NEUT、CRP 水平比较,合并 CDI 组 > 非 CDI 组 > 健康对照组($P < 0.01$);合并 CDI 组 WBC、ESR 水平高于非 CDI 组和健康对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组血清 miR-21、miR-155 表达水平比较 血清 miR-21、miR-155 表达水平比较,合并 CDI 组 > 非 CDI 组 > 健康对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 各组临床资料和生化指标比较

Tab. 1 Comparison of clinical data and biochemical indicators in each group

| 项 目 | 健康对照组 (n=55) | 非 CDI 组 (n=58) | 合并 CDI 组 (n=66) | F/ χ^2 值 | P 值 |
|--|---------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|--------|
| 性别(男/女,例) | 32/23 | 30/28 | 29/37 | 2.462 | 0.292 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 41.24 ± 10.35 | 38.69 ± 11.56 | 42.33 ± 10.62 | 1.797 | 0.169 |
| 吸烟史[例(%)] | 25(45.45) | 28(48.28) | 32(48.48) | 0.132 | 0.936 |
| 腹泻[例(%)] | — | 43(74.14) | 54(81.82) | 1.069 | 0.301 |
| 腹痛[例(%)] | — | 36(62.07) | 45(68.18) | 0.509 | 0.475 |
| 发热[例(%)] | — | 4(6.90) | 12(18.18) | 3.498 | 0.061 |
| 便血[例(%)] | — | 49(84.48) | 51(77.27) | 1.028 | 0.311 |
| Hb($\bar{x} \pm s$,g/L) | 135.42 ± 8.12 | 106.09 ± 19.91 ^a | 97.05 ± 27.31 ^{ab} | 55.339 | <0.001 |
| Alb($\bar{x} \pm s$,g/L) | 44.29 ± 2.92 | 34.05 ± 3.83 ^a | 26.77 ± 2.98 ^{ab} | 433.328 | <0.001 |
| WBC($\bar{x} \pm s$,×10 ⁹ /L) | 6.92 ± 2.83 | 7.56 ± 2.91 | 9.66 ± 3.15 ^{ab} | 14.319 | <0.001 |
| NEUT($\bar{x} \pm s$) | 0.50 ± 0.03 | 0.65 ± 0.08 ^a | 0.71 ± 0.15 ^{ab} | 64.375 | <0.001 |
| CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L) | 1.68 ± 0.56 | 25.36 ± 8.59 ^a | 57.02 ± 13.15 ^{ab} | 532.313 | <0.001 |
| ESR($\bar{x} \pm s$,mm/h) | 14.21 ± 2.57 | 14.50 ± 3.37 | 44.01 ± 5.68 ^{ab} | 1 039.567 | <0.001 |

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与非 CDI 组比较,^b $P < 0.05$

表 2 各组血清 miR-21、miR-155 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum miR-21 and miR-155 expression levels in each group

| 组别 | 例数 | miR-21 | miR-155 |
|----------|----|---------------------------|---------------------------|
| 健康对照组 | 55 | 1.11 ± 0.33 | 0.92 ± 0.14 |
| 非 CDI 组 | 58 | 2.32 ± 0.67 ^a | 1.91 ± 0.38 ^a |
| 合并 CDI 组 | 66 | 3.52 ± 0.81 ^{ab} | 2.55 ± 0.42 ^{ab} |
| F 值 | | 207.397 | 339.643 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与非 CDI 组比较,^b $P < 0.05$

2.3 UC 合并 CDI 患者血清 miR-21、miR-155 与生化指标的相关性分析 Pearson 法分析结果显示,UC 合并 CDI 患者血清 miR-21 与 miR-155 表达水平呈正相关($r = 0.449, P < 0.001$)。UC 合并 CDI 患者血清 miR-21、miR-155 与 WBC、NEUT、CRP、ESR 均呈正相关,与 Hb、Alb 均呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 UC 合并 CDI 患者血清 miR-21、miR-155 表达水平与生化指标的相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of serum miR-21, miR-155 expression levels and biochemical indicators in UC patients with CDI

| 项目 | miR-21 | | miR-155 | |
|------|--------|--------|---------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| Hb | -0.451 | <0.001 | -0.436 | <0.001 |
| Alb | -0.417 | <0.001 | -0.397 | <0.001 |
| WBC | 0.257 | 0.037 | 0.313 | 0.011 |
| NEUT | 0.490 | <0.001 | 0.526 | <0.001 |
| CRP | 0.405 | 0.001 | 0.492 | <0.001 |
| ESR | 0.287 | 0.020 | 0.310 | 0.011 |

2.4 影响 UC 合并 CDI 发生的多因素 Logistic 回归分析 以 UC 是否发生 CDI 为因变量(未发生 = 0,发生 = 1),以 WBC、NEUT、CRP、ESR、Hb、Alb、miR-21、miR-155 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,Hb 高、Alb 高是 UC 合并 CDI 发生的保护因素($P < 0.01$),NEUT 高、CRP 高、miR-21 高、miR-155 高是 UC 合并 CDI 发生的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清 miR-21、miR-155 对 UC 合并 CDI 患者的诊断价值 ROC 曲线结果显示,血清 miR-21、miR-155 及二者联合诊断 UC 合并 CDI 患者的 AUC 分别为 0.915、0.878、0.950,二者联合诊断的 AUC 高于血清 miR-21、miR-155 各自单独诊断($Z/P = 2.565/0.010$ 、 $3.338/0.001$),见图 1、表 5。

3 讨论

UC 是一种慢性黏膜疾病,主要的症状是腹泻、黏液脓血便、体质量下降等。患者在疾病期间,由于治疗

表 4 Logistic 回归分析 UC 合并 CDI 发生的影响因素

Tab. 4 Logistic regression analysis of the factors affecting the occurrence of UC merger CDI

| 因素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| Hb 高 | -0.640 | 0.211 | 9.216 | 0.002 | 0.527 | 0.349 ~ 0.767 |
| Alb 高 | -0.472 | 0.178 | 7.020 | 0.008 | 0.624 | 0.440 ~ 0.885 |
| WBC 高 | 0.604 | 1.014 | 0.355 | 0.551 | 1.829 | 0.251 ~ 13.332 |
| NEUT 高 | 0.714 | 0.268 | 7.077 | 0.008 | 2.042 | 1.207 ~ 3.455 |
| CRP 高 | 1.530 | 0.739 | 4.290 | 0.038 | 4.620 | 1.086 ~ 19.659 |
| ESR 高 | 0.010 | 0.014 | 0.510 | 0.475 | 1.019 | 0.982 ~ 1.039 |
| miR-21 高 | 1.240 | 0.385 | 10.380 | 0.001 | 3.457 | 1.625 ~ 7.352 |
| miR-155 高 | 1.510 | 0.473 | 10.192 | 0.001 | 4.527 | 1.791 ~ 11.440 |

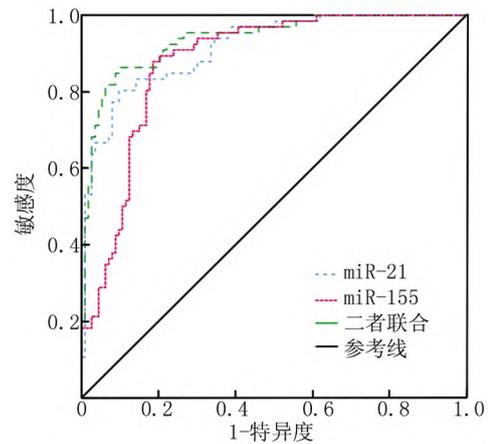


图 1 血清 miR-21、miR-155 诊断 UC 合并 CDI 患者的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-21 and miR-155 in diagnosis of UC patients with CDI

表 5 血清 miR-21、miR-155 对 UC 合并 CDI 患者的诊断价值

Tab. 5 Diagnostic value of serum miR-21 and miR-155 in UC patients with CDI

| 指标 | 截断值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| miR-21 | >2.89 | 0.915 | 0.864 ~ 0.952 | 0.803 | 0.903 | 0.706 |
| miR-155 | >2.17 | 0.878 | 0.821 ~ 0.922 | 0.879 | 0.814 | 0.693 |
| 二者联合 | | 0.950 | 0.907 ~ 0.977 | 0.864 | 0.929 | 0.793 |

或疾病本身的性质,病情会恶化或缓解^[11]。艰难梭菌属于革兰阳性厌氧芽孢杆菌,CDI 在炎症肠病患者中变得越来越普遍^[12-13]。在发作期间伴有 CDI 的 UC 患者可能会出现更高的发病率和病死率^[14]。因此,早期检测 CDI 对 UC 患者具有重要意义。

miRNA 是长度约为 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA 分子,与各种细胞调节过程有关,如细胞代谢、细胞生长、分化及细胞死亡^[15]。由于其简单的化学结构和由此产生的生物稳定性,循环 miRNA 已被建议作为

包括炎症疾病、急性肝功能衰竭和癌症在内的多种疾病的潜在生物标志物。有报道称 miRNA 的表达可能与 UC 患者疾病变化有关,与 UC 的致病机制存在密切联系^[16-17]。miR-21 是癌症和炎症反应相关疾病中过度表达和研究最充分的 miRNA 之一^[18]。李红等^[19]研究表明,miR-21 在 UC 患者血清中呈高表达,可能在 UC 的发生发展过程中发挥重要作用。本研究中 UC 患者血清 miR-21 表达水平高于健康者,且随着 CDI 的发生而升高,UC 合并 CDI 患者血清 miR-21 与 WBC、NEUT、CRP、ESR 均呈正相关,与 Hb、Alb 均呈负相关。表明 miR-21 可能在调节炎症反应和损伤反应中发挥关键作用,提示 miR-21 参与 UC 的发生、发展过程,且与 CDI 的发生密切相关。

miR-155 是一种典型多功能基因,参与炎症反应、免疫及肿瘤等多种生理病理过程。此外,近年来已经有许多研究表明,miR-155 在炎症肠病的发病机制中发挥重要作用^[20]。黄晓丽等^[21]研究显示,miR-155 可以通过促进 Th17 细胞的分化及功能,参与对 UC 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞的调控,进一步说明 miR-155 在 UC 发病机制中发挥重要作用。张凤等^[22]研究表明,miR-155 在 UC 患者血清中表达升高,与疾病活动严重程度相关。在本研究中 UC 合并 CDI 患者血清中 miR-155 表达水平高于非 CDI 患者和健康者。本研究通过 Pearson 法进行相关性分析,结果显示 UC 合并 CDI 患者血清中 miR-155 表达水平与 WBC、NEUT、CRP、ESR 呈正相关,与 Hb、Alb 均呈负相关,提示 miR-155 可能通过影响机体内炎症因子指标,影响 CDI 的发生,进一步影响疾病的发展进程。本研究进一步发现 UC 合并 CDI 患者血清中 miR-21 与 miR-155 表达水平呈正相关,提示二者之间可能存在某种正反馈机制,共同作用于疾病的发生发展。Logistic 回归分析结果显示,Hb 高、Alb 高是 UC 合并 CDI 发生的保护因素,NEUT 高、CRP 高、miR-21 高、miR-155 高是 UC 合并 CDI 发生的危险因素,进一步表明血清 miR-21、miR-155 异常表达会影响 UC 患者的疾病严重程度,参与 UC 合并 CDI 疾病发展进程。ROC 曲线结果显示,血清 miR-21、miR-155 诊断 UC 合并 CDI 患者的 AUC 分别为 0.915、0.878,对应的敏感度分别为 0.803、0.879,特异度分别为 0.903、0.814;血清 miR-21 联合 miR-155 诊断 UC 合并 CDI 患者的 AUC 为 0.950,敏感度为 0.864,特异度为 0.929,二者联合诊断的 AUC 高于血清 miR-21、miR-155 各自单独诊断的 AUC。提示两者可作为诊断 UC 合并 CDI 患者的生物学标志物,且二者联合检测的诊断效能高于单一指标检测。

综上所述,血清 miR-21、miR-155 在 UC 合并 CDI 患者血清中均呈高表达,与 UC 合并 CDI 的发生密切相关,联合检测血清 miR-21、miR-155 的表达水平可作为 UC 合并 CDI 患者早期诊断的生物学指标,具有重要的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

庞国进:课题设计,设计研究方案,论文撰写;周美佳:实施研究过程,收集并处理试验数据;皮丽娟:资料收集,论文审核;韩磊磊:进行统计学分析

参考文献

- [1] Zyoud SH. Global research on Clostridium difficile-associated diarrhoea: A visualized study [J]. World J Gastroenterol 2022, 28(28): 3720-3731. DOI: 10.3748/wjg.v28.i28.3720.
- [2] Johnston M, Irwin J, Roberts S, et al. Clostridioides difficile infection in a rural New Zealand secondary care centre: An incidence case-control study [J]. Intern Med J 2022, 52(6): 1009-1015. DOI: 10.1111/imj.15220.
- [3] Attauabi M, Madsen GR, Bendtsen F, et al. Vedolizumab as the first line of biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease - a systematic review with meta-analysis [J]. Dig Liver Dis 2022, 54(9): 1168-1178. DOI: 10.1016/j.dld.2021.11.014.
- [4] Conrad MA, Kelsen JR. Editorial to temporal gut microbial changes predict recurrent Clostridium difficile infection in patients with and without ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis 2020, 26(11): 1759-1760. DOI: 10.1093/ibd/izz336.
- [5] Cheng F, Huang Z, Li Z, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Rev Esp Enferm Dig 2022, 114(9): 543-549. DOI: 10.17235/reed.2022.8814/2022.
- [6] Del Valle JP, Lee GC, Serrato JC, et al. Recurrence of Clostridium difficile and cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis who undergo ileal pouch-anal anastomosis [J]. Dig Dis Sci 2021, 66(12): 4441-4447. DOI: 10.1007/s10620-020-06772-8.
- [7] Malham M, James JP, Jakobsen C, et al. Mucosal microRNAs relate to age and severity of disease in ulcerative colitis [J]. Aging (Albany NY) 2021, 13(5): 6359-6374. DOI: 10.18632/aging.202715.
- [8] Qu S, Shen Y, Wang M, et al. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis [J]. Int Immunopharmacol 2019, 67(1): 22-34. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.045.
- [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共识意见(2018年·北京) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813. DOI: 10.19538/j.nk2018090106. Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018) [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine 2018, 38(9): 796-813. DOI: 10.19538/j.nk2018090106.
- [10] 中华预防医学会. 艰难梭菌感染诊断(T/CPMA 008-2020) [J].

- 中华流行病学杂志 ,2021 ,42(1) :58-63. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112338-20201026-01273.
- Chinese Preventive Medicine Association. Diagnosis of Clostridioides difficile infection (T/CPMA 008-2020) [J]. Chinese Journal of Epidemiology ,2021 ,42(1) :58-63. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112338-20201026-01273.
- [11] Abreu MT ,Rowbotham DS ,Danese S ,et al. Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerative colitis through 3 years: UNIFI long-term extension [J]. J Crohns Colitis ,2022 ,16(8) :1222-1234. DOI: 10. 1093/ecco-jcc/jjac030.
- [12] 张瑞苗 ,尹凤荣 ,韩菲 ,等. 溃疡性结肠炎患者合并艰难梭菌感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中华炎性肠病杂志 ,2020 ,4(3) :212-216. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101480-20191107-00130.
- Zhang RM ,Yin FR ,Han F ,et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors of Clostridium difficile infection in ulcerative colitis [J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases ,2020 ,4(3) :212-216. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101480-20191107-00130.
- [13] Shrestha MP ,Taleban S. Colectomy rates are increasing among inpatients with concomitant ulcerative colitis and clostridioides difficile [J]. J Clin Gastroenterol ,2021 ,55(8) :709-715. DOI: 10. 1097/MCG. 0000000000001412.
- [14] Kuenzig ME ,Benchimol EI ,Bernstein CN ,et al. Hospitalization with clostridioides difficile in pediatric inflammatory bowel disease: A Population-Based Study [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr ,2022 ,75(2) :173-180. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000003489.
- [15] Ahmed Hassan E ,El-Din Abd El-Rehim AS ,Mohammed Kholef EF ,et al. Potential role of plasma miR-21 and miR-92a in distinguishing between irritable bowel syndrome ,ulcerative colitis ,and colorectal cancer[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench ,2020 ,13(2) :147-154. DOI: 10. 1080/13813455. 2020. 1762656.
- [16] Naghdalipour M ,Moradi N ,Fadaei R ,et al. Alteration of miR-21 , miR-433 and miR-590 tissue expression related to the TGF- β signaling pathway in ulcerative colitis patients[J]. Arch Physiol Biochem ,2022 ,128(5) :1170-1174. DOI: 10. 1080/13813455. 2020. 1762656.
- [17] Yao D ,Zhou Z ,Wang P ,et al. MiR-125-5p/IL-6R axis regulates macrophage inflammatory response and intestinal epithelial cell apoptosis in ulcerative colitis through JAK1/STAT3 and NF- κ B pathway [J]. Cell Cycle ,2021 ,20(23) :2547-2564. DOI: 10. 1080/15384101. 2021. 1995128.
- [18] Xu C ,Zhou G ,Wang X ,et al. Correlation analysis of serum miR-21 and miR-210 with hs-CRP , TNF- α , IL-6 , and ICAM-1 in patients with sepsis after burns [J]. Burns ,2022 ,48(3) :633-638. DOI: 10. 1016/j. burns. 2021. 05. 026.
- [19] 李红 ,刘震雄 ,窦维佳. 溃疡性结肠炎患者 miR-21 和 miR-206 的表达及临床意义[J]. 医学综述 ,2019 ,25(15) :3085-3089. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2019. 15. 033.
- Li H ,Liu ZX ,Dou WJ. Expression and clinical significance of miR-21 and miR-206 in ulcerative colitis [J]. Medical Recapitulate ,2019 ,25(15) :3085-3089. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2019. 15. 033.
- [20] Yang ZB ,Qiu LZ ,Chen Q ,et al. Artesunate alleviates the inflammatory response of ulcerative colitis by regulating the expression of miR-155 [J]. Pharm Biol ,2021 ,59(1) :97-105. DOI: 10. 1080/13880209. 2020. 1867196.
- [21] 黄晓丽 ,王平 ,葛建新 ,等. miR-155 对溃疡性结肠炎患者外周血 Th17 细胞分化及功能的影响 [J]. 中国临床研究 ,2019 ,32(12) :1707-1710. DOI: 10. 13429/j. cnki. cjcr. 2019. 12. 025.
- Huang XL ,Wang P ,Ge JX ,et al. Effect of miR-155 on Th17 cell differentiation and function in peripheral blood of patients with ulcerative colitis [J]. Chinese Journal of Clinical Research ,2019 ,32(12) :1707-1710. DOI: 10. 13429/j. cnki. cjcr. 2019. 12. 025.
- [22] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 01. 017.
- Zhang F ,Luo DL ,Zhong YQ. Relationship between serum microRNA-155 expression and disease severity and recurrence in patients with ulcerative colitis [J]. Shandong Medical Journal ,2021 ,26(1) :73-76. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2021. 01. 017.

(收稿日期: 2022 - 10 - 28)

更正

本刊 2022 年第 21 卷第 11 期李艳光等《干扰脊椎蛋白 2 表达抑制肺腺癌细胞增殖和转移能力的研究》一文中 ,1176 页右栏倒数第 6 行“si-SPON2 组细胞中 SPON2 的表达量为 (1.00 ± 0.03) ,明显高于 si-NC 组的 (0.41 ± 0.02) ”更正为“si-SPON2 组细胞中 SPON2 的表达量为 (0.41 ± 0.02) ,明显低于 si-NC 组的 (1.00 ± 0.03) ”。同时中英文摘要中 si-SPON2 组细胞中 SPON2 的表达明显“高于 si-NC 组”更正为“低于 si-NC 组”。

本刊编辑部

2023 年 3 月 18 日