

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.09.013

血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 与克罗恩病患者疾病活动度和肠道菌群的相关性及其对克罗恩病的鉴别诊断价值*

曹晓伟¹,黎晓光²,吴佳愉³

上海和睦家医院:1. 检验科;2. 急诊科;3. 内科,上海 200336

摘要:目的 探讨细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3)、核因子- κ B(NF- κ B)、CX3C 趋化因子配体 1(CX3CL1)与克罗恩病患者疾病活动度和肠道菌群的相关性,并分析其对克罗恩病的鉴别诊断价值。方法 选取 2022 年 5 月至 2025 年 3 月在该院就诊的 106 例克罗恩病患者作为克罗恩病组,以及同期该院收治的 92 例溃疡性结肠炎患者作为溃疡性结肠炎组,另选取同期在该院进行体检的 108 例健康体检者作为对照组。根据简化克罗恩疾病活动指数(CDAI)评分,将克罗恩病患者分为缓解期组(CDAI 评分 <150 分)和活动期组(CDAI 评分 ≥ 150 分)。检测血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平及肠道菌群数量。采用 Pearson 相关分析克罗恩病患者血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及肠道菌群数量的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析克罗恩病发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 对克罗恩病的鉴别诊断价值。采用 Bootstrap 法对血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 联合模型进行内部验证,校准曲线分析模型校准度。结果 克罗恩病组血清 SOCS3 水平低于对照组和溃疡性结肠炎组,且溃疡性结肠炎组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。克罗恩病组血清 NF- κ B、CX3CL1 水平高于对照组和溃疡性结肠炎组,且溃疡性结肠炎组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。活动期组血清 SOCS3 水平低于缓解期组,血清 NF- κ B、CX3CL1 水平高于缓解期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。活动期组 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量高于缓解期组,乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于缓解期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,克罗恩病患者血清 SOCS3 水平与 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量呈负相关,与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈正相关($P < 0.05$)。克罗恩病患者血清 NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量呈正相关($P < 0.05$),与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SOCS3 水平升高为克罗恩病发生的保护因素($P < 0.05$),血清 NF- κ B、CX3CL1 水平升高为克罗恩病发生的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合鉴别诊断克罗恩病的曲线下面积(AUC)分别为 0.959,大于血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 单独检测的 AUC($Z = 4.543, 5.183, 3.807$,均 $P < 0.05$)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 6.875, P = 0.306$,校准曲线结果中联合模型预测概率与实际概率基本一致,校准度良好。结论 血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 联合检测可有效鉴别诊断克罗恩病,其表达异常与疾病活动度和肠道菌群数量相关。

关键词: 克罗恩病; 细胞因子信号转导抑制因子 3; 核因子- κ B; CX3C 趋化因子配体 1; 疾病活动度; 肠道菌群; 鉴别诊断

中图法分类号:R446.1;R318.14

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)09-1227-07

Correlation of serum SOCS3, NF- κ B, CX3CL1 with disease activity and intestinal flora in patients with Crohn's disease and their differential diagnostic value for Crohn's disease*

CAO Xiaowei¹, LI Xiaoguang², WU Jiayu³

1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Emergency Medicine; 3. Department of Internal Medicine, Shanghai United Family Healthcare Hospital, Shanghai 200336, China

Abstract: Objective To explore the correlation between suppressor of cytokine signaling 3(SOCS3), nuclear factor- κ B(NF- κ B), CX3C chemokine ligand 1(CX3CL1) and disease activity and intestinal flora in patients with Crohn's disease, and to analyze their diagnostic value for differential diagnosis of Crohn's disease. **Methods** A total of 106 patients with Crohn's disease who were treated in the hospital from May 2022 to March 2025 were selected as the Crohn's disease group, and 92 patients with ulcerative colitis treated in the hospital during the same period were selected as the ulcerative colitis group. Another 108 healthy individuals

* 基金项目:上海市浦东新区卫生系统学科建设项目(PWZxk2022-08)。

作者简介:曹晓伟,女,主管技师,主要从事检验微生物学方向的研究。

引用格式:曹晓伟,黎晓光,吴佳愉.血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 与克罗恩病患者疾病活动度和肠道菌群的相关性及其对克罗恩病的鉴别诊断价值[J].检验医学与临床,2026,23(9):1227-1233.

who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the simplified Crohn's disease activity index (CDAI) score, the patients with Crohn's disease were divided into the remission group (CDAI score < 150 points) and the active group (CDAI score ≥ 150 points). The levels of serum SOCS3, NF- κ B, CX3CL1 and the number of intestinal flora were detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of serum SOCS3, NF- κ B, CX3CL1 and CDAI score and the number of intestinal flora in patients with Crohn's disease. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of Crohn's disease. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum SOCS3, NF- κ B, CX3CL1 for Crohn's disease. The Bootstrap method was used to internally validate the combined model of serum SOCS3, NF- κ B, CX3CL1, and the calibration curve was used to analyze the calibration of the model. **Results** The serum SOCS3 level in the Crohn's disease group was lower than that in the control group and the ulcerative colitis group, and the serum SOCS3 level in the ulcerative colitis group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum NF- κ B and CX3CL1 levels in the Crohn's disease group were higher than those in the control group and the ulcerative colitis group, and the serum NF- κ B and CX3CL1 levels in the ulcerative colitis group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum SOCS3 level in the active group was lower than that in the remission group, and the serum NF- κ B and CX3CL1 levels in the active group were higher than those in the remission group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The CDAI score and the numbers of Escherichia coli, Streptococcus, Enterococcus and Helicobacter pylori in the active group were higher than those in the remission group, and the numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium were lower than those in the remission group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum SOCS3 level in patients with Crohn's disease was negatively correlated with the CDAI score and the numbers of Escherichia coli, Streptococcus, Enterococcus, and Helicobacter pylori ($P < 0.05$), which were positively correlated with the numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium ($P < 0.05$). The serum NF- κ B and CX3CL1 levels in patients with Crohn's disease were positively correlated with the CDAI score and the numbers of Escherichia coli, Streptococcus, Enterococcus and Helicobacter pylori ($P < 0.05$), which were negatively correlated with the numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum SOCS3 level was a protective factor for Crohn's disease ($P < 0.05$), and increased serum NF- κ B and CX3CL1 levels were risk factors for Crohn's disease ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of the three indicators for Crohn's disease was 0.959, which was greater than the AUC of the individual detection of serum SOCS3, NF- κ B, and CX3CL1 ($Z = 4.543, 5.183, 3.807$, all $P < 0.05$). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test $\chi^2 = 6.875, P = 0.306$, and the calibration curve results showed that the predicted probability of the combined model was basically consistent with the actual probability, with good calibration.

Conclusion The combined detection of serum SOCS3, NF- κ B and CX3CL1 can effectively discriminate and diagnose Crohn's disease, and their abnormal expression is related to disease activity and the number of intestinal flora.

Key words: Crohn's disease; suppressor of cytokine signaling 3; nuclear factor- κ B; CX3C chemokine ligand 1; disease activity; intestinal flora; differential diagnosis

克罗恩病是一种影响消化道的自身炎症性疾病, 目前在美国约有 50 万患者, 患病率为 1%~3%^[1]。中国的克罗恩病患病率目前同样呈现显著且快速的增长趋势。基于全国医保数据研究估算, 中国克罗恩病的患病率为 0.02%~0.04%, 患病人数 10 万至 20 万^[2]。克罗恩病的症状包括慢性腹泻、腹痛、发热、直肠出血等, 与溃疡性结肠炎的症状类似且不易鉴别^[3]。克罗恩病和溃疡性结肠炎不仅影响消化道, 还可能影响眼睛、关节及其他器官, 严重降低患者生活质量^[4]。因此, 需进行早期鉴别诊断, 从而采取有效的针对性治疗方案。既往研究认为, 克罗恩病与肠道菌群存在密切的双向因果关系, 克罗恩病患者常表现

为存在有益菌减少、致病菌增多、菌群多样性降低的特征^[5-6]。此外, 肠道菌群通过多种途径影响克罗恩病, 如破坏肠黏膜屏障、激活免疫系统^[7]。而克罗恩病疾病活动度越高, 其生理功能越受限, 并发症发生风险越高^[8-9]。因此, 探讨相关标志物与肠道菌群及疾病活动度的关系, 可能对探索克罗恩病新的生物标志物的有重要意义。细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3) 可负调控 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 (JAK/STAT) 通路, 抑制其通路中 STAT1 和 STAT3 的激活, 且 SOCS3 基因启动子甲基化异常变化与克罗恩病易感性相关^[10]。典型的核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路受炎症刺激激活后, 会进一步放大

炎症反应;NF- κ B 表达失调可导致多种炎症性病理改变,包括炎症性肠病^[11]。CX3C 趋化因子配体 1 (CX3CL1)是反映机体炎症反应的重要指标,参与各种炎症性疾病的生理病理进展^[12]。本研究探讨了 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 在克罗恩病鉴别诊断中的价值,及其与肠道菌群数量和疾病活动度的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2025 年 3 月在本院就诊的 106 例克罗恩病患者作为克罗恩病组,以及同期本院收治的 92 例溃疡性结肠炎患者作为溃疡性结肠炎组。纳入标准:(1)罗恩病和溃疡性结肠炎患者符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年·北京)》^[13]中二者各自的诊断标准;(2)临床资料完整;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)确诊克罗恩病/溃疡性结肠炎前 3 个月内未使用抗炎症、抗菌药物及免疫抑制剂。排除标准:(1)近 3 个月内有创伤、感染、寄生虫、肠结核及手术者;(2)有自身免疫性疾病、肝肾功能异常;(3)精神异常,无法配合研究;(4)合并其他肠道相关疾病;(5)菌种培养失败或菌落计数异常者。另选取同期在本院进行体检的 108 例健康体检者作为对照组。克罗恩病组年龄中位数为 30 岁;男 66 例,女 40 例;病程(1.24 \pm 0.35)年;体质量指数(BMI)为(22.81 \pm 2.47)kg/m²;合并肛周病变 8 例,合并肠梗阻 6 例;克罗恩疾病活动指数(CDAI)为(117.22 \pm 36.28)分;病变部位分型:L1(回肠末段型)22 例,L2(结肠型)18 例,L3(回结肠型)58 例,L4(上消化道型)8 例。溃疡性结肠炎组年龄中位数为 30 岁;男 59 例,女 33 例;病程(1.20 \pm 0.30)年;BMI 为(22.56 \pm 2.84)kg/m²;肛周病变 4 例,肠梗阻 3 例;病变范围分型:E1(直肠炎型)35 例,E2(左半结肠型)42 例,E3(广泛结肠型)15 例。对照组年龄中位数为 30 岁;男 64 例,女 44 例;BMI 为(22.79 \pm 2.96)kg/m²。对照组、溃疡性结肠炎组、克罗恩病组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。溃疡性结肠炎组、克罗恩病组病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20220025),且所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 疾病活动度评估 采用简化 CDAI^[14]对所有患者疾病活动度进行评估,评分项目包括体质量、主观症状、腹痛、腹块、腹泻、服用腹泻药、并发症数量和血细胞比容共 8 项内容,总分共 1 100 分,当 CDAI 评分 < 150 分时为无症状缓解,CDAI 评分 ≥ 150 分时为活动。根据 CDAI 评分,将克罗恩病患者分为缓解期组(CDAI 评分 < 150 分)和活动期组(CDAI 评分 ≥ 150 分)。

1.2.2 肠道菌群数量检测 采集克罗恩病患者就诊次日(治疗前)10 g 新鲜粪便,立即置于无菌粪便采集管中,采集后 30 min 内置于 -80 °C 冰箱冻存,直至统

一检测。称取 1 g 粪便标本,加入 9 mL 无菌磷酸盐缓冲液中,涡旋振荡混匀制成 10^{-1} 菌液,通过 10 倍稀释至 10^{-8} 。大肠埃希菌、链球菌、肠球菌培养和计数:各取 10 μ L 稀释液,涂布于哥伦比亚血琼脂平板和 MacConkey 琼脂平板,置于 37 °C 恒温需氧培养箱中培养 24~48 h,结束后进行菌落计数,选菌落数在 30~300 个的平板作为有效计数板,挑取不同形态单克隆菌落采用法国生物梅里埃 VITEK MS 全自动快速微生物质谱检测系统及 VITEK2 COMPACT 梅里埃全自动微生物鉴定及药敏分析系统进行菌群鉴定。乳酸杆菌、双歧杆菌培养和计数:所有操作均于厌氧工作站中进行(5% CO₂, 85% N₂, 10% H₂),取 10 μ L 置于稀释液,涂布于厌氧血琼脂平板,厌氧工作站内 37 °C 恒温厌氧培养 48~72 h,结束后计数方法同上。幽门螺杆菌培养和计数:取 10 μ L 稀释液,涂布于选择性培养基(在脑心浸液琼脂培养基中添加 5%~10% 脱纤维羊血或马血、万古霉素、头孢磺啶、甲氧苄氨嘧啶、两性霉素 B、L-半胱氨酸盐酸盐,pH 值 7.2~7.6),37 °C、85%~95% 湿度培养 3~7 d(培养条件 5% CO₂, 85% N₂, 10% H₂),结束后计数方法同上。肠道菌群数量以菌落数对数值 lgN 表示。

1.2.3 血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平检测 采集所有患者就诊次日(治疗前)及体检者体检当日 5 mL 静脉血,室温放置 1 h,离心处理收集血清,离心半径 14.0 cm,转速 3 500 r/min。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平,试剂盒均由上海瓦兰生物科技有限公司提供,货号分别为 E01389、E00317、E01414,所有检测批次的标准曲线 R^2 均 > 0.990 ,曲线拟合度优异。SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 批内变异系数(CV)分别 $< 8\%$ 、 $< 7\%$ 、 $< 10\%$,批间 CV 分别 $< 11\%$ 、 $< 12\%$ 、 $< 11\%$,最低检测限分别为 1.0 ng/mL、0.1 ng/mL、10 pg/mL。最终检测仪器为美国 Molecular Devices 的 SpectraMax Mini 多功能酶标仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 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,组间进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析克罗恩病患者血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及肠道菌群数量的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析克罗恩病发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 对克罗恩病的鉴别诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验;采用 Bootstrap 法对血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 联合模型进行内部验证,校准曲线分析模型校准度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、溃疡性结肠炎组、克罗恩病组血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平比较 克罗恩病组血清

SOCS3 水平低于对照组和溃疡性结肠炎组,且溃疡性结肠炎组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。克罗恩病组血清 NF- κ B、CX3CL1 水平高于对照组和溃疡性结肠炎组,且溃疡性结肠炎组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、溃疡性结肠炎组、克罗恩病组血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOCS3 (ng/mL)	NF- κ B (ng/mL)	CX3CL1 (pg/mL)
对照组	108	102.48±22.59	0.64±0.13	85.64±20.19
溃疡性结肠炎组	92	64.75±16.18 ^a	2.08±0.53 ^a	132.85±36.75 ^a
克罗恩病组	106	47.24±11.65 ^{ab}	3.05±0.92 ^{ab}	187.44±48.24 ^{ab}
<i>F</i>		278.154	410.033	204.667
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与溃疡性结肠炎组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 活动期组和缓解期组血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平比较 缓解期组有 47 患者,活动期组有 59 例患者。活动期组血清 SOCS3 水平低于缓解期组,血清 NF- κ B、CX3CL1 水平高于缓解期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 活动期组和缓解期组 CDAI 评分及肠道菌群数

表 3 活动期组和缓解期组 CDAI 评分及肠道菌群数量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CDAI 评分 (分)	乳酸杆菌 (lgCFU/g)	双歧杆菌 (lgCFU/g)	大肠埃希菌 (lgCFU/g)	链球菌 (lgCFU/g)	肠球菌 (lgCFU/g)	幽门螺杆菌 (lgCFU/g)
缓解期组	47	114.78±28.62	7.26±1.28	6.94±1.03	6.32±1.29	4.93±0.89	5.40±0.76	6.20±0.86
活动期组	59	226.45±50.76	5.42±0.91	5.18±0.76	8.45±1.57	7.57±1.04	7.93±1.45	8.94±1.26
<i>t</i>		-13.465	8.640	10.119	-7.499	-13.828	-10.829	-12.727
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 克罗恩病患者血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及肠道菌群数量的相关性

指标	SOCS3		NF- κ B		CX3CL1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
乳酸杆菌	0.514	<0.001	-0.492	<0.001	-0.486	<0.001
双歧杆菌	0.507	<0.001	-0.496	<0.001	-0.518	<0.001
大肠埃希菌	-0.498	<0.001	0.517	<0.001	0.493	<0.001
链球菌	-0.503	<0.001	0.513	<0.001	0.507	<0.001
肠球菌	-0.489	<0.001	0.506	<0.001	0.512	<0.001
幽门螺杆菌	-0.510	<0.001	0.504	<0.001	0.515	<0.001
CDAI 评分	-0.553	<0.001	0.550	<0.001	0.555	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析克罗恩病发生的影响因素 以是否发生克罗恩病作为因变量(是=1,否=0),以血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 作为自变量(均原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 SOCS3 水平升高为克罗恩病发生的保护因素($P < 0.05$),血清 NF- κ B、CX3CL1 水平升高克罗恩

病比较 活动期组 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量高于缓解期组,乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于缓解期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 活动期组和缓解期组血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SOCS3 (ng/mL)	NF- κ B (ng/mL)	CX3CL1 (pg/mL)
缓解期组	47	58.91±16.83	2.35±0.61	151.09±33.25
活动期组	59	37.94±10.74	3.62±1.12	216.41±50.83
<i>t</i>		7.789	-6.988	-7.605
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 克罗恩病患者血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及肠道菌群数量的相关性 Pearson 相关分析结果显示,克罗恩病患者血清 SOCS3 水平与 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量呈负相关($P < 0.05$),与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈正相关($P < 0.05$);克罗恩病患者血清 NF- κ B、CX3CL1 水平与 CDAI 评分及大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量呈正相关($P < 0.05$),与乳酸杆菌、双歧杆菌数量呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

病发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析克罗恩病发生的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
SOCS3	-0.742	0.286	6.737	0.476(0.272~0.834)	0.009
NF- κ B	1.129	0.428	6.968	3.095(1.338~7.161)	0.008
CX3CL1	1.048	0.384	7.454	2.853(1.344~6.056)	0.006
常数项	-12.865	2.742	20.458	—	0.000

注:—表示无数据。

2.6 血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 对克罗恩病的鉴别诊断价值 以是否发生克罗恩病作为状态变量(否=0,是=1),以血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 单独及联合鉴别诊断克罗恩病的 AUC 分别为 0.808、0.777、0.836、0.959,3 项联合检测的 AUC 大于血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 单独检测的 AUC($Z = 4.543, 5.183, 3.807$, 均 $P < 0.05$)。构建模型:Logit(P) = -12.865 - 0.742 X_{SOCS3} + 1.129 $X_{NF-\kappa B}$ + 1.048 X_{CX3CL1} 。见表 6。

表 6 血清 SOCS3、NF-κB、CX3CL1 对克罗恩病的鉴别诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
SOCS3	0.808	0.747~0.868	62.32	87.36	54.50 ng/mL	0.50	<0.001
NF-κB	0.777	0.712~0.841	63.28	85.98	2.58 ng/mL	0.49	<0.001
CX3CL1	0.836	0.778~0.894	70.88	91.31	168.86 pg/mL	0.62	<0.001
3 项联合	0.959	0.934~0.983	86.88	94.64	—	0.82	<0.001

注：—表示无数据。

2.7 血清 SOCS3、NF-κB、CX3CL1 联合模型的内部验证 采用 Bootstrap 法对血清 SOCS3、NF-κB、CX3CL1 联合模型进行内部验证, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2 = 6.875, P = 0.306$, 校准曲线结果中联合模型诊断概率与实际概率基本一致, 校准度良好。见图 1。

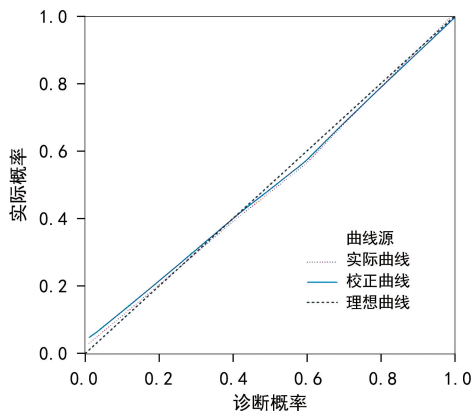


图 1 血清 SOCS3、NF-κB、CX3CL1 联合模型的校准曲线

3 讨论

克罗恩病的发病率正在上升, 已成为一种常见的消化道疾病, 严重影响患者的生活质量和生命健康。目前关于克罗恩病发病机制的研究仍较为有限, 既往认为该病由遗传、环境和免疫因素共同作用所致^[15]。此外, 肠道菌群失衡在克罗恩病患者中十分常见, 主要表现为菌群多样性和数量的改变^[16]。近期研究发现, 微生物可通过与免疫系统相互作用参与克罗恩病的发病过程^[17]。因此, 探讨与克罗恩病肠道菌群相关的血清指标变化, 可能对评估疾病进展和指导治疗具有重要提示作用。

SOCS3 蛋白表达变化可导致包括炎症性肠病在内的多种自身免疫性疾病发展^[18]。CHAUVET 等^[19]研究发现, 结肠中 SOCS3 表达上调可改变肠道菌群多样性。本研究结果中克罗恩病患者 SOCS3 呈低表达, 且在活动期中表达更低, SOCS3 水平与 CDAI 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。而 ZHOU 等^[20]研究发现, 髓系细胞中 SOCS3 缺失可加重结肠炎, 且会导致巨噬细胞和中性粒细胞在固有层中的深度浸润。基于上述研究推测病理因素造成克罗恩病患者 SOCS3 水平降低, SOCS3 与炎症通路相关, 患者体内炎症水平进一步升高, 可能与疾病进展相关。NF-κB 信号传导不仅能增强炎症反应, 还有助于免疫器官的

形成^[21-22]。ISMAIL 等^[23]结果发现, 多酚通过靶向 NF-κB 等信号途径, 阻断免疫细胞激活, 减少炎症性肠病的肠道炎症。本研究结果中, 活动期克罗恩病患者血清 NF-κB 水平升高, 且 NF-κB 水平与 CDAI 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。基于上述研究认为, 克罗恩病炎症持续发生可能与 NF-κB 信号通路的激活相关, 而炎症与肠道黏膜损伤有关, 炎症因子水平升高和肠道黏膜损伤与疾病活动度增加有关。CX3CL1 参与自身免疫性疾病和炎症疾病进展^[24-25]。ESTALEEN 等^[26]研究发现, CX3CL1 及其受体与肠道微生物群相互作用可影响系统性红斑狼疮的疾病进展。本研究结果中 CX3CL1 在克罗恩病患者中呈高表达, 且 CX3CL1 水平与 CDAI 评分及部分肠道菌群数量均具有显著相关性。推测克罗恩病患者血清 CX3CL1 水平高表达可能与肠道屏障完整性损害有关, 而肠道屏障完整性损害和肠道炎症增加与疾病进展有关。

目前证据表明, 肠道微生物群在炎症、免疫、代谢和稳态中发挥作用^[27]。党青华等^[28]研究发现, 患有炎症性肠病患者的肠道微生物群组成会发生显著改变, 其中乳酸杆菌、双歧杆菌丰度减少, 大肠埃希菌、链球菌、肠球菌等丰度增加。本研究在缓解期组和活动期组克罗恩病患者中同样发现类似变化, 提示上述几种特定细菌失调严重程度与克罗恩病患者病情相关, 病情严重的患者表现为乳酸杆菌、双歧杆菌数量减少, 大肠埃希菌、链球菌、肠球菌、幽门螺杆菌数量增加。分析认为上述微生物群数量失衡, 进而调节局部免疫反应, 产生微生物特异性代谢产物, 加重代谢紊乱, 激活炎症反应并损伤肠道黏膜, 进而推动克罗恩病的发生和进展^[29]。然而与肠道菌群相比, 血清标志物可更直接、简便地观察到克罗恩病疾病进展过程中的代谢变化, 因此其是检测疾病的有潜力的标志物。本研究通过相关性分析证实了本研究血清指标 SOCS3、NF-κB、CX3CL1 与肠道菌群数量均呈显著相关性。分析推测克罗恩病患者部分肠道菌群失衡(益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌减少, 潜在致病菌大肠埃希菌、链球菌等增多), 这种部分肠道菌群失衡是免疫反应的初始环节, 双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌可通过短链脂肪酸等代谢产物影响 NF-κB 通路, 并促进促炎性细胞因子产生, CX3CL1 作为重要的趋化因子, 可趋化免疫细胞至炎症部位, 放大炎症反应, 同时反映了免疫系统功能减弱。而大肠埃希菌等致病菌的病

原分子模式同样会激活 NF- κ B、CX3CL1,使其强烈表达。而致病菌的持续刺激,可能会通过表观遗传修饰等作用机制抑制 SOCS3 的表达,进而解除对免疫系统的抑制,在机体中形成恶性循环。ROC 曲线分析结果显示,血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 虽均在一定程度上能鉴别诊断克罗恩病和溃疡性结肠炎,但其诊断效能均存在不足,特异度和灵敏度均不高。3 项指标联合检测后,其鉴别诊断的 AUC 增加至 0.959,灵敏度和特异度分别为 86.88%、94.64%,其内部验证结果显示其诊断概率与实际概率基本一致,在临床中的应用价值更高,可为治疗方案的制订提供有效参考。分析认为单独指标诊断效能不足主要是由于各指标仅反映了免疫紊乱的其中 1 个侧面,无法综合全面反映疾病状态。其中 NF- κ B 是广泛炎症的关键转录因子,其水平升高是肠道炎症活动加剧的重要标志;CX3CL1 是主要介导表达其受体的免疫细胞(如巨噬细胞)向炎症部位趋化,倾向于反映克罗恩病中炎症的严重程度和细胞浸润模式;SOCS3 低表达体现了患者机体处于免疫抑制状态,其负反馈机制的作用减弱进一步揭示了免疫失调程度。3 种指标同时异常,即模型同时识别到 NF- κ B 高表达代表的炎症驱动加强,CX3CL1 高表达代表的炎症浸润加剧,SOCS3 低表达代表的免疫抑制状态,实质上是识别到一个处于失控性方法的免疫炎症网络。此种多方位信息的叠加,极大地降低了单个指标或单个通路变化造成的错误诊断风险,进而精确地对疾病进行诊断。

传统微生物培养法虽为经典金标准,但其本身存在固有局限:如部分肠道微生物培养困难,灵敏度和分辨率较低^[30]。而血清指标具有较强的客观性和检测便捷性,大大缩短诊断周期,人力投入较少。但本研究仍存在局限性,本研究仅为观察性研究,无法完全排除混杂因素干扰,同时无法明确指标与疾病发展的因果关系。此外,本研究未能动态监测指标水平和菌群变化,且未能观察同一患者不同疾病活动度时的指标变化,有待今后研究验证。另外,未对溃疡性结肠炎患者中肠道菌群进行研究和探讨,此后需对此进行完善补充。本研究仅采用传统的微生物培养计数法,无法反映肠道菌群的多样性,今后将采用 16S rRNA 基因测序进行研究。

综上所述,克罗恩病患者血清 SOCS3 低表达,NF- κ B、CX3CL1 高表达,3 项指标表达异常均与患者体内部分肠道菌群失衡有关,且能有效鉴别诊断克罗恩病和溃疡型结肠炎。临床中检测血清 SOCS3、NF- κ B、CX3CL1 水平有利于评估克罗恩病疾病活动度,进而为制订针对性治疗方案,调整患者肠道菌群组成、修复肠道黏膜损伤提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 曹晓伟:设计研究方案,研究实施,文章撰写,文献查找;黎晓光:数据整理与分析、论文修

改;吴佳愉:资料收集、整理,参与研究实施。

参考文献

- [1] GOWEN R, GAMAL A, DI MARTINO L, et al. Modulating the microbiome for Crohn's disease treatment[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5):828-840.
- [2] XU L, HE B J, SUN Y X, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in urban China: a nationwide population-based study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(13):3379-3386.
- [3] DIEZ-MARTIN E, HERNANDEZ-SUAREZ L, MUÑOZ-VILLAFRANCA C, et al. Inflammatory bowel disease: a comprehensive analysis of molecular bases, predictive biomarkers, diagnostic methods, and therapeutic options[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13):7062.
- [4] CARROLL D, KAVALUKAS S. Management of complications in Crohn's disease[J]. *Adv Surg*, 2024, 58(1):19-34.
- [5] KANG D Y, PARK J L, YEO M K, et al. Diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis using the microbiome[J]. *BMC Microbiology*, 2023, 23(1):336.
- [6] QUAGLIO A E, MAGRO D O, IMBRIZI M, et al. Creeping fat and gut microbiota in Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(1):102042.
- [7] BUFFET-BATAILLON S, DURÃO G, LE HUËROU-LURON I, et al. Gut microbiota dysfunction in Crohn's disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1540352.
- [8] EDWARDS T S, HO S S C, BROWN S C, et al. Fecal myeloperoxidase levels reflect disease activity in children with Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2025, 31(3):800-811.
- [9] WANG P P, LIU Y, WANG Y J. Prediction Crohn's disease activity using computed tomography enterography-based radiomics and serum markers[J]. *Acad Radiol*, 2025, 32(11):6579-6590.
- [10] SANATI G, JAFARI D, NORUZINIA M, et al. Association of aberrant promoter methylation changes in the suppressor of cytokine signaling 3(SOCS3) gene with susceptibility to Crohn's disease[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14(2):165-169.
- [11] IBRAHIM S, ZHU X, LUO X L, et al. PIK3R3 regulates ZO-1 expression through the NF- κ B pathway in inflammatory bowel disease[J]. *Int*

- Immunopharmacol, 2020, 85:106610.
- [12] ALARCÓN-SÁNCHEZ M A, BECERRA-RUIZ J S, GUERRERO-VELÁZQUEZ C, et al. The role of the CX3CL1/CX3CR1 axis as potential inflammatory biomarkers in subjects with periodontitis and rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. Immun Inflamm Dis NCBI, 2024, 12(2): e1181.
- [13] 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.
- [14] GOEBELL H, WIENBECK M, SCHOMERUS H, et al. Evaluation of the Crohn's disease activity index (CDAI) and the dutch index for severity and activity of Crohn's disease. An analysis of the data from the European cooperative Crohn's disease study[J]. Med Klin (Munich), 1990, 85(10): 573-576.
- [15] OZBEY D, SARIBAS S, KOCAZEYBEK B. Gut microbiota in Crohn's disease pathogenesis[J]. WJG, 2025, 31(6): 101266.
- [16] GAO X, SUN R C, JIAO N, et al. Integrative multi-omics deciphers the spatial characteristics of host-gut microbiota interactions in Crohn's disease[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(6): 101050.
- [17] NÚÑEZ-SÁNCHEZ M A, MELGAR S, O'DONOGHUE K, et al. Crohn's disease, host-microbiota interactions, and immunonutrition: dietary strategies targeting gut microbiome as novel therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8361.
- [18] 郝海艳, 杨绥宇, 武旭峰, 等. UC 患儿肠道菌群及血清 MUC1、SOCS-3 的表达水平与病情程度的相关性[J]. 海南医学, 2023, 34(23): 3438-3441.
- [19] CHAUVET L, RANDUINEAU G, GUÉRIN S, et al. The protein ingredient quality of infant formula influences colonic physiology and microbiota and the serum metabolomic profile in neonatal mini-piglets[J]. Food Res Int, 2025, 200: 115511.
- [20] ZHOU L, YAN Z, YANG W, et al. Socs3 expression in myeloid cells modulates the pathogenesis of dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis[J]. Front Immunol, 2023, 14(1): 1-7.
- [21] MUKHERJEE T, KUMAR N, CHAWLA M, et al. The NF- κ B signaling system in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Sci Signal, 2024, 17(818): eadh1641.
- [22] LI L, HUANG J, FENG L, et al. Altechromone ameliorates inflammatory bowel disease by inhibiting NF- κ B and NLRP3 pathways [J]. Marine Drugs, 2024, 22(9): 410-418.
- [23] ISMAIL E N, ZAKUAN N, OTHMAN Z, et al. Polyphenols mitigating inflammatory mechanisms in inflammatory bowel disease (IBD): focus on the NF- κ B and JAK/STAT pathways [J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(2): 759-765.
- [24] PEZESHKIAN F, SHAHRIARIRAD R, MAHRAM H. An overview of the role of chemokine CX3CL1 (fractalkine) and CX3C chemokine receptor 1 in systemic sclerosis[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(10): e70034.
- [25] 史秋霞, 李瑞, 邸亚星. 慢性萎缩性胃炎患者血清 LTB4 和 CX3CL1 表达水平及其诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 149-153.
- [26] ESTALEEN R A, REILLY C M, LUO X M. A double-edged sword: interactions of CX3CL1/CX3CR1 and gut microbiota in systemic lupus erythematosus [J]. Front Immunol, 2024, 14(1): 1-10.
- [27] CAPARRÓS E, WIEST R, SCHARL M, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1949096.
- [28] 党青华, 谷丽芳, 张先霞, 等. 炎症性肠病患儿血清 AGR2、TMAO 水平及与肠道菌群的相关性[J]. 天津医药, 2025, 53(2): 156-160.
- [29] XU S, LI X Z, ZHANG S H, et al. Oxidative stress gene expression, DNA methylation, and gut microbiota interaction trigger Crohn's disease: a multi-omics mendelian randomization study[J]. BMC Medicine, 2023, 21(1): 179.
- [30] WU J T, LV Y Y, HAO P, et al. Immunological profile of lactylation-related genes in Crohn's disease: a comprehensive analysis based on bulk and single-cell RNA sequencing data [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 300.