

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.020

溃疡性结肠炎患者肠道菌群与血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平的关系徐素芳<sup>1</sup>, 张 英<sup>2</sup>, 赵小燕<sup>3</sup>

1. 河南省驻马店市新蔡县人民医院检验科, 河南驻马店 463500; 2. 河南省人民医院检验科, 河南郑州 450000; 3. 河南省驻马店市中心医院检验科, 河南驻马店 463000

**摘要:**目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )水平与肠道菌群的关系。方法 选取河南省驻马店市新蔡县人民医院 2019 年 8 月至 2021 年 6 月收治的 158 例 UC 患者作为研究对象,按病情严重程度将 UC 患者分为轻度组 53 例,中度组 57 例,重度组 48 例。另选取同期 79 例健康体检者作为对照组。比较入院时轻度组、中度组、重度组、对照组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、大肠杆菌)数。分析入院时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与肠道菌群数、UC 病情严重程度的相关性。随访 3 个月后,根据 UC 复发情况将患者分为复发组、未复发组,比较上述两组入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠道菌群数。结果 轻度组、中度组、重度组入院时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠球菌、大肠杆菌数均高于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌数均低于对照组,且随着 UC 严重程度的增加,血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平逐渐升高,肠球菌、大肠杆菌数逐渐增加,双歧杆菌、乳酸杆菌数逐渐减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。入院时 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数呈负相关( $P < 0.05$ ),与肠球菌、大肠杆菌数及 UC 病情严重程度呈正相关( $P < 0.05$ )。与未复发组比较,复发组入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平较高,双歧杆菌、乳酸杆菌数较少,肠球菌、大肠杆菌数较多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与肠道菌群数具有相关性,临床可通过检测上述指标评估患者预后情况,以制订针对性的治疗方案,降低复发率。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 可溶性白细胞介素-2 受体;  $\gamma$ -干扰素; 肠道菌群

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)05-0664-05

**Relationship between intestinal flora and serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R in patients with ulcerative colitis**XU Sufang<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, ZHAO Xiaoyan<sup>3</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Xincai County People's Hospital, Zhumadian, Henan 463500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan 463000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R),  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ) and intestinal flora in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 158 UC patients admitted to Xincai County People's Hospital from August 2019 to June 2021 were selected as research objects. According to the severity of UC, the patients were divided into mild group (53 cases), moderate group (57 cases) and severe group (48 cases). Another 79 healthy people underwent physical examination in the same period were selected as control group. The serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R and the number of intestinal flora (Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Escherichia coli) in mild group, moderate group, severe group and control group were compared at admission. The correlation of serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R with the number of intestinal flora and the severity of UC was analyzed. After 3 months of follow-up, patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to UC recurrence situation, and serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , sIL-2R and the number of intestinal flora in the two groups were compared at 2 weeks after admission. **Results** The levels of serum IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R and the numbers of Enterococcus and Escherichia coli in mild, moderate and severe groups were higher than those in control group, while the numbers of Bifidobacterium and Lactobacillus were lower than those in control group, with the increased of the severity of UC, the serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , sIL-2R and the numbers of Enterococcus and Escherichia coli were gradually increased, while the numbers of Bifidobacterium and Lactobacillus were gradually decreased, the differences were statistically significant ( $P <$

0.05)。The serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R in UC patients at admission were negatively correlated with the numbers of Bifidobacterium and Lactobacillus ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with the numbers of Enterococcus and Escherichia coli and the severity of UC ( $P < 0.05$ ). Compared with the non-recurrence group, the serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R in the recurrence group were higher, the numbers of Bifidobacterium and Lactobacillus were less, and the numbers of Enterococcus and Escherichia coli were more at 2 weeks after admission, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  and sIL-2R in UC patients are correlated with the number of intestinal flora. The above indicators could be detected to evaluate the prognosis of patients in clinical practice, so as to formulate targeted treatment plans and reduce the recurrence rate.

**Key words:** ulcerative colitis; interleukin-1 $\beta$ ; soluble interleukin-2 receptor;  $\gamma$ -interferon; intestinal flora

溃疡性结肠炎(UC)为临床常见的慢性非特异性胃肠道疾病,临床症状多表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛等,该病严重程度与发作状态不一致,易反复发作,从而延长治疗时间,对患者生活质量造成严重影响<sup>[1-2]</sup>。临床研究发现,肠道菌群变化与 UC 的发生、发展密切相关,肠道菌群失调为导致 UC 患者免疫功能异常、炎症反应的关键因素,但其他相关因子与 UC 发病机制的关系尚未明确<sup>[3-4]</sup>。可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)由活化的淋巴细胞膜上的白细胞介素-2 受体(IL-2R)脱落后进入血液循环中形成,其水平变化与机体多种免疫疾病的发生、发展密切相关。白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )主要由单核巨噬细胞产生,具有促进炎症细胞活化、聚集的作用。 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )为一种二聚体糖蛋白,可促进机体一氧化氮的生成,从而诱发炎症反应。目前,临床已证实上述因子与机体炎症反应相关疾病有关<sup>[5-7]</sup>,但关于其与 UC 关系的相关研究较少,因此,本研究对血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与 UC 患者肠道菌群的关系进行了探讨,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取河南省驻马店市新蔡县人民医院 2019 年 8 月至 2021 年 6 月收治的 158 例 UC 患者作为研究对象,其中男 83 例,女 75 例;年龄 42~73 岁,平均(58.84 $\pm$ 6.85)岁;体质指数(BMI)20.4~26.8 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.35 $\pm$ 1.21)kg/m<sup>2</sup>;病变部位:直肠 42 例,降结肠 39 例,乙状结肠 77 例;参照 True-love 和 Witts 疾病严重程度分型标准<sup>[8]</sup>将 UC 患者分为轻度组 53 例,中度组 57 例,重度组 48 例。另选取同期 79 例健康体检者作为对照组,其中男 42 例,女 37 例;年龄 39~75 岁,平均(59.53 $\pm$ 7.12)岁;BMI 20.2~27.1 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.19 $\pm$ 1.32)kg/m<sup>2</sup>。UC 患者与健康体检者性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。研究对象均知晓本研究,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核批准。

**1.2 纳入及排除标准** (1)纳入标准:UC 患者符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年)》<sup>[9]</sup>中 UC 相关诊断标准,并结合临床检查确诊。(2)排除标

准:入组前 1 个月内服用过微生态制剂;合并肾、肝、凝血功能障碍;合并精神障碍;合并全身感染性疾病;合并自身免疫性疾病;合并恶性肿瘤;合并其他胃肠道疾病;住院期间治疗及检查依从性较差;中途放弃治疗及自愿退出本研究。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清学指标检测** 采集所有 UC 患者入院时、入院 2 周时及对照组入院体检时空腹外周静脉血 5 mL,加入至抗凝管中,37 °C 以 3 500 r/min 离心 10 min,收集血清于-20 °C 冰箱保存待测。采用放射免疫分析法检测血清 IL-1 $\beta$  水平,检测仪器为 FJ22003 型全自动  $\gamma$  放射免疫计数器,试剂盒购于武汉生之源生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IFN- $\gamma$ 、sIL-2R 水平,检测仪器为 USA ELX800 型酶标仪,试剂盒购于深圳晶美生物工程有限公司。所有操作均严格按照试剂盒及仪器说明书进行。

**1.3.2 肠道菌群检测** 采集所有研究对象新鲜粪便 1 g 置于离心管中,加入 5 mL 蒸馏水稀释处理,经 300 r/min 混合 1 min 后分装至 8 个小瓶中,均稀释 10<sup>8</sup> 倍,分别取 5  $\mu$ L 接种于培养皿中,采用厌氧培养基培养双歧杆菌、乳酸杆菌,采用需氧培养基培养肠球菌、大肠杆菌,37 °C 恒温培养 2~3 d 后观察培养基上的菌落数量及分布情况。

**1.4 观察指标** (1)比较入院时轻度组、中度组、重度组、对照组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平。(2)比较入院时轻度组、中度组、重度组、对照组肠道菌群数,包括双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、大肠杆菌。(3)分析入院时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与肠道菌群数、UC 病情严重程度的相关性。(4)随访 3 个月,根据 UC 复发情况分为复发组、未复发组,比较上述两组入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平。(5)比较复发组、未复发组入院 2 周时肠道菌群数。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;采用 Pearson 或

Spearman 相关进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 入院时各组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平比较** 轻度组、中度组、重度组入院时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平均高于对照组,且随着 UC 严重程度的增加,上述指标水平逐渐升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 入院时各组肠道菌群数比较** 轻度组、中度组、重度组入院时双歧杆菌、乳酸杆菌数均低于对照组,且随着 UC 严重程度的增加,双歧杆菌、乳酸杆菌数逐渐减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。轻度组、中度组、重度组入院时肠球菌、大肠杆菌数均高于对照组,且随着 UC 严重程度的增加,肠球菌、大肠杆菌数

逐渐增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 入院时各组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IFN- $\gamma$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	sIL-2R(U/mL)
轻度组	53	21.57 $\pm$ 3.16* $\Delta$	0.38 $\pm$ 0.09* $\Delta$	247.19 $\pm$ 12.37* $\Delta$
中度组	57	29.43 $\pm$ 3.85* $\#$	0.62 $\pm$ 0.14* $\#$	352.93 $\pm$ 21.54* $\#$
重度组	48	36.84 $\pm$ 4.79*	1.53 $\pm$ 0.27*	562.93 $\pm$ 38.29*
对照组	79	16.28 $\pm$ 2.84	0.16 $\pm$ 0.04	94.28 $\pm$ 5.93
F		367.591	909.896	5 090.024
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与重度组比较, $\#P < 0.05$ ;与中度组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 入院时各组肠道菌群数比较( $\bar{x} \pm s$ ,lgCFU/g)

组别	n	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠球菌	大肠杆菌
轻度组	53	8.62 $\pm$ 1.59* $\Delta$	7.42 $\pm$ 2.16* $\Delta$	7.94 $\pm$ 1.18* $\Delta$	8.94 $\pm$ 1.92* $\Delta$
中度组	57	6.79 $\pm$ 1.38* $\#$	5.84 $\pm$ 1.59* $\#$	9.29 $\pm$ 1.32* $\#$	11.84 $\pm$ 2.53* $\#$
重度组	48	4.82 $\pm$ 1.17*	3.28 $\pm$ 1.25*	10.86 $\pm$ 1.48*	14.32 $\pm$ 3.52*
对照组	79	9.64 $\pm$ 1.75	9.92 $\pm$ 2.59	7.08 $\pm$ 1.26	7.24 $\pm$ 2.28
F		112.904	112.724	93.509	88.072
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与重度组比较, $\#P < 0.05$ ;与中度组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

**2.3 相关性分析** 相关性分析结果显示,入院时 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数呈负相关( $P < 0.05$ ),与肠球菌、大肠杆菌数及 UC 病情严重程度呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 入院时 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与肠道菌群数、UC 病情严重程度的相关性

指标	IFN- $\gamma$		IL-1 $\beta$		sIL-2R	
	r	P	r	P	r	P
双歧杆菌	-0.733	<0.001	-0.786	<0.001	-0.767	<0.001
乳酸杆菌	-0.705	<0.001	-0.742	<0.001	-0.751	<0.001
肠球菌	0.652	<0.001	0.695	<0.001	0.669	<0.001
大肠杆菌	0.668	<0.001	0.724	<0.001	0.686	<0.001
UC 病情严重程度	0.705	<0.001	0.766	<0.001	0.723	<0.001

注:对 UC 患者病情严重程度进行赋值,轻度=1,中度=2,重度=3。

**2.4 不同预后 UC 患者入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平比较** 随访 3 个月后,根据复发情况分为复发组 37 例,未复发组 121 例。与未复发组比较,复发组入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 不同预后 UC 患者入院 2 周时肠道菌群数比较** 与未复发组比较,复发组入院 2 周时双歧杆菌、乳酸杆菌数较少,肠球菌、大肠杆菌数较多,差异有统

计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 不同预后 UC 患者入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IFN- $\gamma$ (ng/L)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	sIL-2R(U/mL)
复发组	37	24.83 $\pm$ 3.17	0.48 $\pm$ 0.15	219.62 $\pm$ 12.37
未复发组	121	18.94 $\pm$ 2.32	0.27 $\pm$ 0.09	152.58 $\pm$ 7.35
t		12.336	10.459	40.703
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同预后 UC 患者入院 2 周时肠道菌群数比较( $\bar{x} \pm s$ ,lgCFU/g)

组别	n	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠球菌	大肠杆菌
复发组	37	6.23 $\pm$ 1.27	5.57 $\pm$ 1.36	8.63 $\pm$ 1.36	10.84 $\pm$ 2.82
未复发组	121	8.24 $\pm$ 1.52	7.95 $\pm$ 2.38	7.84 $\pm$ 1.23	8.95 $\pm$ 2.19
t		7.298	5.792	3.334	4.280
P		<0.001	<0.001	0.001	<0.001

## 3 讨 论

UC 为一种病变累及结肠及直肠的非特异性炎症性疾病,具有反复发作、进展缓慢等特征。研究表明,肠道菌群失调可诱发多种消化系统疾病,在进行胃肠道疾病的诊断、治疗研究时应考虑机体与肠道菌群之间的相互作用<sup>[10-11]</sup>。

本研究发现,入院时不同严重程度 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠道菌群数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),可推测上述指标在 UC 的发生、发展中发挥一定作用。肠道菌群为较复杂的微生态系统,双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌可产生细菌素、有机酸以对抗致病菌对肠道黏膜的侵袭,肠球菌、大肠杆菌等属于条件致病菌,具有一定的侵袭作用<sup>[12-13]</sup>。朱东东等<sup>[14]</sup>研究表明,若 UC 患者肠道菌群处于失衡状态,大肠杆菌、肠球菌等条件致病菌侵袭程度可不断增强,对肠道黏膜造成破坏,提示临床治疗时应注重对肠道菌群稳态的干预。sIL-2R 可与血液循环中 IL-2 结合或与细胞膜 IL-2R 竞争性结合,在免疫系统激活相关炎症反应性疾病中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。古学文<sup>[16]</sup>研究表明,随着 UC 患者病情加重,黏膜免疫系统被激活,可促使巨噬细胞、B 淋巴细胞及自然杀伤细胞(NK 细胞)持续表达 sIL-2R,提示血清 sIL-2R 与 UC 病情严重程度密切相关。笔者认为,UC 患者细胞免疫功能处于相对抑制状态,局部黏膜防御功能减弱,sIL-2R 可与 B 淋巴细胞结合,增强对 IL-2R 的反应性,产生更多异常抗体,从而激活补体,致使组织发生炎症反应<sup>[17]</sup>。IL-1 $\beta$  主要由单核-巨噬细胞合成,当机体有核细胞受外界抗原刺激后可分泌 IL-1 $\beta$ ,促进炎症因子活化、聚集<sup>[18]</sup>。研究报道,IL-1 $\beta$  可促使巨噬细胞、中性粒细胞脱颗粒和活化,促进炎症细胞分泌并释放血栓素、前列腺素等活化因子,提高上皮细胞、内皮细胞通透性,从而加重肠黏膜炎症状态<sup>[19]</sup>。唐月华等<sup>[20]</sup>研究表明,IL-1 $\beta$  可促进 sIL-2R 表达,从而促进 T 淋巴细胞活化、B 淋巴细胞分泌抗原,增强细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤作用及 NK 细胞活性。因此,血清 IL-1 $\beta$  与 UC 的发生、发展密切相关。IFN- $\gamma$  为一种二聚体糖蛋白,主要由机体辅助性 T 淋巴细胞分泌,可激活细胞表面抗原,提高抗原、抗体呈递作用<sup>[21]</sup>。高鸿亮等<sup>[22]</sup>研究表明,IFN- $\gamma$  抗病毒作用较弱,主要发挥免疫调节作用,有较强的中性粒细胞、吞噬细胞激活作用,可促进 T、B 淋巴细胞分化。本研究通过相关性分析发现,入院时 UC 患者血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、大肠杆菌数均具有相关性( $P < 0.05$ ),进一步说明其在 UC 发生、发展过程中发挥重要作用,可协同促进 UC 病情进展。

此外,经随访发现,本研究 UC 复发患者入院 2 周时血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠道菌群数与未复发患者比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),据此可推测其与 UC 预后存在一定联系。罗莉芸等<sup>[23]</sup>研究发现,血清炎症因子水平及肠道菌群对 UC 患者疗效具有重要影响,且与患者预后存在显著相关性( $P < 0.05$ ),提示临床可通过检测血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平及肠道菌群数对 UC 患者进行早期预后评估,以针对性地制订治疗方案。

综上所述,血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、sIL-2R 水平与 UC 患者肠道菌群数密切相关,且可为临床预后评估、制订治疗方案提供一定参考依据。

### 参考文献

- [1] 王焯,张艳霞,杨晓茹,等.芍药四君健脾方联合中药灌肠治疗脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子和激素撤退的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(6):753-757.
- [2] 尹令迪,郑雪洁,宋丹丹,等.基于网络药理学和分子对接探究葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制[J].现代药物与临床,2022,37(3):474-482.
- [3] 杨夏,王秀丽,李伟.不同病情溃疡性结肠炎患者肠道菌群数目与其辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞免疫平衡的相关性[J].中国医学工程,2022,30(6):103-106.
- [4] 张秀娜.益生菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J].中国现代药物应用,2022,16(4):172-174.
- [5] 罗丹,高路,仝战旗,等.五味苦参肠溶胶囊对溃疡性结肠炎小鼠半胱天冬氨酸蛋白酶 1、白细胞介素-1 $\beta$  蛋白的影响[J].解放军医学院学报,2018,39(2):140-143.
- [6] 罗勇,冯万锐.美沙拉嗪口服联合灌肠对溃疡性结肠炎患者血小板参数、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):825-826.
- [7] 曾微微,麦联任,张玲.葛根苓连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平影响[J].中华中医药学刊,2021,39(9):212-215.
- [8] TRUELOVE S C, WITTS L J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955,2(49):1041-1048.
- [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(2012 年)[J].胃肠病学,2012,17(12):763-781.
- [10] 郭世强,刘春林,张晓槟,等.肠道菌群移植联合美沙拉嗪对中度溃疡性结肠炎患者炎症因子及肠道屏障功能的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(4):259-262.
- [11] 乔炜,张永欢,李娜,等.溃疡性结肠炎组织中 suPAR 表达情况与炎症因子和肠道菌群的相关性[J].临床医学研究与实践,2022,7(4):106-109.
- [12] 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,等.溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J].华南预防医学,2022,48(2):178-181.
- [13] 王燕玲,刘蔚.丹参注射液联合复合乳酸菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J].临床医药实践,2021,30(4):280-281.
- [14] 朱东东,孙孟甜.肠道菌群与溃疡性结肠炎患者血清 ET、SOCS-3、TLRs 水平的相关性[J].中国微生态学杂志,2021,33(4):436-440.
- [15] 李莲乔,黄倩蕾,齐琦,等.血清 IFN- $\gamma$ 、ESR 以及 sIL-2R 在急性淋巴细胞白血病患者中的表达水平与病情的相关性[J].现代生物医学进展,2022,22(11):2176-2180.
- [16] 古学文.溃疡性结肠炎患者血清 IL-2 及 sIL-2R 浓度变化的研究[J].临床和实验医学杂志,2003,2(3):153-155.
- [17] 吴晓玲,曹琳.盐酸氨溴索联合含环丝氨酸(下转第 672 页)

- [3] 王燕, 黄冬梅, 董雪, 等. HR-HPV 和 STING 在宫颈癌中的表达及临床价值[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(2): 208-211.
- [4] 刘海霞, 司百会, 万辉, 等. 宫颈癌继发阴道炎患者的病原菌分布及其危险因素分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(10): 1167-1171.
- [5] 韩一栩, 周晖. 海南地区 HSIL 与宫颈癌 hr-HPV 分布特点及意义[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(6): 133-136.
- [6] HAN C, ZHAO F, WAN C, et al. Associations between the expression of SCCA, MTA1, P16, Ki-67 and the infection of high-risk HPV in cervical lesions[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 884-892.
- [7] MCHOME B L, KJAER S K, MANONGI R, et al. HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3416 Tanzanian women[J]. *Sex Transm Infect*, 2021, 97(1): 56-62.
- [8] 赵爽, 赵雪莲, 胡尚英, 等. 汉族和蒙古族女性 HPV 感染率及型别分布的差异分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(11): 1439-1444.
- [9] 郑家凤, 周燕. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1107-1109.
- [10] MILLER D L, GRAHAM A, DAVIS K E, et al. Risk assessment of human papillomavirus-positive cytology-negative cervical cancer screening in black and white women[J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(3): 399-405.
- [11] 吕元婧, 丁玲, 李巧玲, 等. hnRNP E1 与 HPV16 早期基因 E2 和 E6 在宫颈癌变中的作用及交互效应[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(4): 466-470.
- [12] 闫华, 刘苏颖, 熊洪平, 等. 宫颈癌与阴道菌群紊乱及 PD-1 分子高表达的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(6): 867-873.
- [13] 黄刚, 刘联斌, 余瑛, 等. 宫颈癌患者根治术后泌尿系统感染细菌谱及药物敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(1): 69-70.
- [14] GAO X, JIN Z, TAN X, et al. Hyperbranched poly ( $\beta$ -amino ester) based polyplex nanoparticles for delivery of CRISPR/Cas9 system and treatment of HPV infection associated cervical cancer[J]. *J Control Release*, 2020, 321(1): 654-668.
- [15] LI X, GUO M, HOU B, et al. CRISPR/Cas9 nanoeditor of double knockout large fragments of E6 and E7 oncogenes for reversing drugs resistance in cervical cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 231-243.
- [16] 周方玥, 丁景新. 宫颈阴道菌群的构成特点及其影响宫颈癌发生发展的机制探讨[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(2): 146-148.
- [17] 施瑜, 王震, 张汉园, 等. 肺炎克雷伯菌荚膜血清型、毒力基因和耐药性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1720-1725.
- [18] YE F, WANG H, LIU J, et al. Genetic variants of the dUT-Pase-encoding gene DUT increase HR-HPV infection rate and cervical squamous cell carcinoma risk[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 513-521.
- [19] PRUSKI D, MILLERT-KALINSKA S, LEWEK A, et al. Sensitivity and specificity of HR HPV E6/E7 mRNA test in detecting cervical squamous intraepithelial lesion and cervical cancer[J]. *Ginekolo pol*, 2019, 90(2): 66-71.
- [20] CHEN H, WANG H, LIU J, et al. Association of the MUTYH Gln324His (CAG/CAC) variant with cervical carcinoma and HR-HPV infection in a Chinese population[J]. *Medicine*, 2019, 98(17): e15359.
- [21] WESTON G, DOMBROWSKI C, HARVEY M J, et al. Original research: use of the aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): 13-22.
- [22] 王升科, 王冬冬, 赵福杰. 细菌性阴道病与 HPV 感染、宫颈癌前上皮内瘤变及宫颈浸润癌相关性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(11): 1358-1361.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2022-12-08)

(上接第 667 页)

- 酸抗结核方案治疗耐多药肺结核的效果及对 IFN- $\gamma$ 、sIL-2R、IP-10、LL-37 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(15): 35-38.
- [18] 李博林, 赵丹阳, 杜朋丽, 等. 化浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-8 含量及结肠黏膜 NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7): 1045-1049.
- [19] 曾微微, 麦联任, 张玲, 葛根苓连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 212-215.
- [20] 唐月华, 王小平. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的表达及临床意义[J]. 河北医药, 2015, 37(10): 1534-1535.
- [21] 姚本海, 刘海军, 张霞, 等. NBP 对慢性酒精中毒大鼠学习、记忆能力及血清和海马组织 IL-12、IFN- $\gamma$  和 BDNF 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3784-3787.
- [22] 高鸿亮, 周禾, 姚萍, 等. 溃疡性结肠炎患者血清  $\gamma$ -干扰素、白细胞介素 10(IL-10)、IL-17、辅助性 T 细胞 17 表达的荟萃分析[J]. 临床荟萃, 2017, 32(10): 891-895.
- [23] 罗莉芸, 陈梅, 骆恒芳, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群、外周血中 IL-32、miR-223、miR-505 水平与预后相关性[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(5): 692-695.

(收稿日期: 2022-08-19 修回日期: 2022-11-23)