

血清 HIF-1 α 对溃疡性结肠炎患者疾病活动性及黏膜愈合评估价值的研究

李赛莲¹ 许保¹ 黄晓曦¹

[摘要] **目的:**探讨血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达与溃疡性结肠炎(UC)疾病活动性及其黏膜愈合的关系。**方法:**以2017年9月—2022年3月收治的82例UC患者及30例同期健康体检者(对照组)为研究对象。采用ELISA法测定血清HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、C反应蛋白(CRP)水平,氯化硝基四氮唑蓝(NBT)法检测超氧化物歧化酶(SOD)含量,硫代巴比妥酸(TBA)法检测丙二醛(MDA)含量;分析HIF-1 α 表达与UC患者病情活动性、内镜分级、上述各指标及临床疗效的关系;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估HIF-1 α 、炎症因子、CRP、氧化应激指标对内镜下黏膜愈合的预测价值。**结果:**活动期组UC患者血清HIF-1 α 水平较缓解期组和对照组明显升高,且HIF-1 α 在不同临床严重程度、内镜表现分级间表达差异有统计学意义,并与其呈显著正相关($r=0.812, 0.719, P<0.05$);随着UC临床严重程度增加,IL-1 β 、IL-6、IL-17及CRP水平增加,HIF-1 α 表达与其呈正相关($r=0.527, 0.476, 0.612, 0.571, P<0.05$);SOD表达下降,HIF-1 α 表达与其呈负相关($r=-0.497, P<0.05$);MDA表达增加,HIF-1 α 表达与其呈正相关($r=0.502, P<0.05$);ROC曲线结果显示,SOD、MDA、IL-1 β 、IL-17、IL-6、CRP、HIF-1 α 预测的曲线下面积(AUC)分别为0.648、0.761、0.718、0.731、0.795、0.804、0.874,具有一定的区分度。HIF-1 α 的AUC大于其他指标预测的AUC,区分度更好。HIF-1 α 在UC患者黏膜愈合预测中具有较高的灵敏度和特异度。**结论:**血清HIF-1 α 水平与UC疾病活动性及黏膜愈合具有相关性,血清HIF-1 α 表达水平随UC严重程度增加而增加,并且HIF-1 α 表达量与机体炎症反应、氧化应激反应功能紊乱程度具有相关性。血清HIF-1 α 在UC患者疾病活动性及黏膜愈合评估上具有重要意义。

[关键词] 溃疡性结肠炎;低氧诱导因子-1 α ;疾病活动性;黏膜愈合;炎症反应;氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.12.06

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Evaluation value of serum HIF-1 α in disease activity and mucosal healing in ulcerative colitis patients

LI Sailian XU Bao HUANG Xiaoxi

(Department of Gastroenterology, Haikou Hospital, Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, 570208, China)

Corresponding author: LI Sailian, E-mail: yinshi0471815@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between the expression of serum hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and the disease activity and mucosal healing in ulcerative colitis (UC). **Methods:** Eighty-two patients with UC and 30 healthy subjects in the same period (control group) were admitted from September 2017 to March 2022. Determination of serum HIF-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 and C-reactive protein (CRP) by ELISA. Determination of superoxide dismutase (SOD) by nitroblue tetrazolium (NBT) method. Determination of malondialdehyde (MDA) by thiobarbituric acid (TBA). To analyze the relationship between the expression of HIF-1 α and disease activity, endoscopic grading, above-mentioned indexes and clinical efficacy in patients with UC. The value of HIF-1 α , inflammatory cytokines, CRP and oxidative stress in predicting endoscopic mucosal healing was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The level of serum HIF-1 α in active UC patients was significantly higher than that in remission group and control group, and the expression of HIF-1 α was significantly different among different clinical severity and endoscopic manifestation grades, and positively correlated with it ($r=0.812, 0.719, P<0.05$). With the increase of clinical severity of UC, the levels of IL-1 β , IL-6, IL-17 and CRP increased, and the expression of HIF-1 α was positively correlated with it ($r=0.527, 0.476, 0.612, 0.571, P<0.05$); the expression of SOD decreased, and the expression of HIF-1 α negatively correlated with it ($r=-0.497, P<0.05$); the expression of MDA increased, and the expression of HIF-1 α positively correlated with it ($r=0.502, P<0.05$). The results of ROC curve show that the area under the curve (AUC) predicted by

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院消化内科(海口,570208)

通信作者:李赛莲,E-mail:yinshi0471815@163.com

SOD, MDA, IL-1 β , IL-17, IL-6, CRP and HIF-1 α is 0.648, 0.761, 0.718, 0.731, 0.795, 0.804 and 0.874 respectively, which has a certain degree of distinction. The AUC of HIF-1 α is higher than that of AUC predicted by other indexes, and the degree of differentiation is better. HIF-1 α has high sensitivity and specificity in predicting mucosal healing in patients with UC. **Conclusion:** The level of serum HIF-1 α was correlated with the activity of UC disease and mucosal healing, and increased with the increase of the severity of UC, and the expression of HIF-1 α was correlated with the degree of inflammation and oxidative stress. Serum HIF-1 α plays an important role in the evaluation of disease activity and mucosal healing in patients with UC.

Key words ulcerative colitis; serum hypoxia-inducible factor-1 α ; disease activity; mucosal healing; inflammatory response; oxidative stress

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一类病因复杂、病程较长且慢性持续、反复发作的结肠炎症, 主要临床表现为腹痛、腹泻、便血等, 主要累及结肠黏膜, 容易反复发作, 给患者的生活造成极大影响^[1-2]。其病因和发病机制复杂, 目前认为是由环境、遗传、免疫系统紊乱、微生物感染等因素相互作用导致^[3]。准确评估 UC 患者疾病活动性对临床治疗、预测预后具有重要意义。临床上常用结肠镜下组织活检进行 UC 的诊断, 虽然评估方法可靠, 但结肠镜成本较高, 属于侵入性检查, 患者不易忍受且具有创伤性, 难以满足 UC 患者病情动态变化的监测, 所以寻找无创的血清学标记物用来诊断 UC 和评估病情一直是消化内科医生关注的热点^[4-5]。低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 是一种低氧诱导因子, 在缺氧环境下广泛存在于人和其他哺乳动物细胞中, 在大多数的缺氧性疾病中均存在高表达^[6-8]。HIF-1 α 主要起氧活性调节作用, 作为基因转录的核调节因子, 能够调节与缺氧相关的基因转录, 在低氧适应和病理反应中起媒介作用, 同时也在 UC 的发生和发展中起关键作用^[9-10]。研究发现 UC 患者的 HIF-1 α 表达量明显升高, 并且与疾病活动性密切相关, 但是 HIF-1 α 在黏膜愈合方面的研究较少^[11-12]。目前在黏膜愈合评估中由于缺乏特征性的生物标志物, 使得无法预测黏膜愈合情况^[13]。本研究通过探讨 UC 患者血清 HIF-1 α 的表达与疾病活动性及其黏膜愈合的关系, 进一步阐述其在 UC 发病机制中的调控作用, 为临床有效诊断 UC、评价病情活动性、黏膜愈合奠定临床基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 9 月—2022 年 3 月我院收治的 82 例 UC 患者为研究对象, 其中男 40 例, 女 42 例; 年龄 18~72 岁。UC 疾病活动性依据改良的 Mayo 评分系统^[14]进行划分, 其中活动期 UC 患者 59 例 (活动期组), 男 30 例, 女 29 例; 年龄 (36.37 \pm 12.9) 岁; 缓解期 UC 患者 23 例 (缓解期组), 男 10 例, 女 13 例; 年龄 (38.54 \pm 15.4) 岁。59 例活动期 UC 患者根据 Truelove-Witts 标准^[15]划分病情严

重程度, 具体分为轻型 26 例、中型 21 例和重型 12 例。内镜分级参照改良 Mayo 评分与 UC 内镜严重程度指数^[16], 分为 I 级 23 例、II 级 26 例和 III 级 10 例。另选 30 例健康体检者为对照组, 男 17 例, 女 13 例; 年龄 (42.31 \pm 15.8) 岁。对照组和 UC 组研究对象在性别、年龄方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

所有研究对象均签署知情同意书, 本研究已获得我院伦理委员会批准 [No: 2022-(伦审)-182]。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①均符合 UC 的诊断标准^[17]; ②未经过治疗; ③无重大疾病或传染病。

排除标准: ①1 个月内使用过激素或免疫调节剂; ②有消化道溃疡和肿瘤; ③妊娠或哺乳期女性; ④有心、肝、肾等重大脏器疾病者。

1.3 研究方法

所有研究对象清晨空腹清醒时采静脉血 4 mL, 于 3000 g 离心分离上层血清, 使用 ELISA 试剂盒 (购自上海碧云天生物技术有限公司) 检测血清中 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 含量 (批号及最小检出量分别为: PH 368, 13.0 pg/mL; PI 305, 2.2 pg/mL; PI 330, 2.8 pg/mL; PI 550, 1.8 pg/mL; PC 190, 1.4 ng/L), 按照试剂盒说明书依次加入样品或标准品、生物素化抗体、HRP 标记抗体、显色剂 TMB 溶液、终止液, 于酶标仪 (购自上海热电仪器有限公司) 450 nm 处测定吸收度, 通过标准曲线计算血清中 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 含量; 采用氯化硝基四氮唑蓝 (nitroblue tetrazolium, NBT) 法检测超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量 (购自上海碧云天生物技术有限公司, 批号: S0109, 0.5 IU/mL), 按照试剂盒说明书依次加入待测样品、SOD 检测液、NBT/酶工作液、反应启动工作液, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, 于酶标仪 560 nm 处测定吸收度, 代入 SOD 酶活力计算公式; 采用硫代巴比妥酸 (thio-barbituric acid, TBA) 法检测丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量 (购自上海碧云天生物技术有限公司, 批号: S0131S, 检测限度 1~200 μ mol/L), 按照试剂盒说明书绘制标准曲线, 将样品和 MDA 工

作液混合,于酶标仪 532 nm 处测定吸收度,根据标准曲线计算获得 MDA 的摩尔浓度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 版统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立 t 检验;HIF-1 α 表达与病情严重程度、内镜分级的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析;HIF-1 α 表达与炎症因子、CRP、氧化应激指标的相关性分析采用 Pearson 线性分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标对内镜下黏膜愈合的预测价值。曲线下面积(area under curve, AUC) ≥ 0.70 表示模型区分度较好。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 HIF-1 α 表达水平的比较

活动期组、缓解期组及对照组的 HIF-1 α 表达水平分别为 (62.00 ± 22.56) ng/L、 (24.13 ± 10.46) ng/L、 (23.64 ± 6.60) ng/L;缓解期组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与缓解期组和对照组比较,活动期组 UC 患者 HIF-1 α 表达显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 活动期 UC 患者血清 HIF-1 α 表达水平与病情严重程度、内镜分级的相关性分析

HIF-1 α 水平在不同 UC 病情严重程度间表达差异有统计学意义($P < 0.05$),其中重型 UC 患者 HIF-1 α 表达水平显著高于中型,中型 UC 患者 HIF-1 α 表达水平显著高于轻型($P < 0.05$)。病情严重程度越高,HIF-1 α 的表达水平越高。HIF-1 α 表达水平在不同内镜分级间差异有统计学意

义($P < 0.05$),其中 III 级患者 HIF-1 α 表达水平显著高于 II 级,II 级患者 HIF-1 α 表达水平显著高于 I 级($P < 0.05$)。内镜分级越高,HIF-1 α 表达水平越高。活动期组 UC 患者血清 HIF-1 α 的表达水平与病情严重程度、内镜分级呈显著正相关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 活动期 UC 患者血清 HIF-1 α 表达水平与病情严重程度、内镜分级的相关性分析 $\bar{X} \pm S$

指标	例数	HIF-1 α /(ng · L ⁻¹)	r	P
临床病情				
轻型	26	39.79 ± 4.32	0.812	<0.05
中型	21	70.35 ± 4.23 ¹⁾		
重型	12	95.52 ± 9.19 ¹⁾²⁾		
内镜分级				
I 级	23	38.79 ± 3.50	0.719	<0.05
II 级	26	68.87 ± 9.69 ³⁾		
III 级	10	97.50 ± 8.75 ³⁾⁴⁾		

与轻型比较,¹⁾ $P < 0.05$;与中型比较,²⁾ $P < 0.05$;与 I 级比较,³⁾ $P < 0.05$;与 II 级比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 血清炎症因子及 CRP 的表达水平与患者病情严重程度度的关系

不同病情严重程度 UC 患者 IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中重型患者 IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达水平显著高于中型患者,中型患者 IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达水平显著高于轻型患者($P < 0.05$)。病情越严重,IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达越高。见表 2。

表 2 血清炎症因子及 CRP 的表达水平与患者病情严重程度度的关系

病情	例数	IL-1 β	IL-6	IL-17	CRP
轻型	26	8.31 ± 0.45	5.32 ± 0.34	13.35 ± 1.04	5.27 ± 0.27
中型	21	15.11 ± 0.43 ¹⁾	7.56 ± 0.35 ¹⁾	20.81 ± 2.03 ¹⁾	9.16 ± 0.28 ¹⁾
重型	12	24.41 ± 0.53 ¹⁾²⁾	13.12 ± 0.92 ¹⁾²⁾	35.72 ± 1.61 ¹⁾²⁾	13.22 ± 0.32 ¹⁾²⁾

与轻型比较,¹⁾ $P < 0.05$;与中型比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 血清氧化应激指标的表达水平与患者病情严重程度度的关系

不同临床严重程度 UC 患者间 SOD、MDA 的表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中轻型患者 SOD 表达水平显著高于中型患者,中型患者 SOD 表达水平显著高于重型患者;重型患者的 MDA 表达水平显著高于中型患者,中型患者的 MDA 表达水平显著高于轻型患者($P < 0.05$)。临床病情活动程度越大,MDA 的表达水平越高、SOD

的表达水平越低。见表 3。

2.5 血清 HIF-1 α 表达水平与炎症因子、CRP、氧化应激指标的相关性分析

相关性分析发现,UC 患者血清 HIF-1 α 表达水平与炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达水平呈正相关($r = 0.527, 0.476, 0.612, 0.571, P < 0.05$);与氧化应激指标 SOD 的表达水平呈负相关,与 MDA 的表达水平呈正相关($r = -0.497, 0.502, P < 0.05$)。

表 3 血清氧化应激指标的表达与患者病情严重程度的关系

病情	例数	SOD/(IU · mL ⁻¹)	MDA/(μ mol · L ⁻¹)
轻型	26	52.38 \pm 1.32	13.52 \pm 1.23
中型	21	35.61 \pm 1.16 ¹⁾	16.51 \pm 1.21 ¹⁾
重型	12	20.74 \pm 1.21 ¹⁾²⁾	22.92 \pm 1.17 ¹⁾²⁾

与轻型比较,¹⁾P<0.05;与中型比较,²⁾P<0.05。

2.6 血清 HIF-1 α 、炎症因子、CRP、氧化应激指标对 UC 患者内镜下黏膜愈合的预测价值

为了进一步评价 HIF-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP、SOD、MDA 对内镜下黏膜愈合的预测价值,采用 ROC 曲线进行分析,结果显示,SOD、MDA、IL-1 β 、IL-17、IL-6、CRP、HIF-1 α 预测的 AUC 分别为 0.648、0.761、0.718、0.731、0.795、0.804、0.874,具有一定的区分度。HIF-1 α 的 AUC 大于其他指标预测的 AUC,区分度更好。见表 4、图 1。

表 4 血清 HIF-1 α 、炎症因子、CRP、氧化应激指标对 UC 患者内镜下黏膜愈合的预测价值

指标	AUC	截断值	灵敏度	特异度	阳性预测值/%	阴性预测值/%
SOD	0.648	31.37	0.689	0.710	65.3	71.6
MDA	0.761	17.65	0.784	0.803	68.8	78.5
IL-1 β	0.718	14.31	0.726	0.741	70.6	73.4
IL-17	0.731	22.37	0.715	0.782	71.4	72.3
IL-6	0.795	8.32	0.789	0.796	71.3	79.5
CRP	0.804	9.60	0.854	0.797	74.7	80.7
HIF-1 α	0.874	72.69	0.873	0.836	77.5	83.6

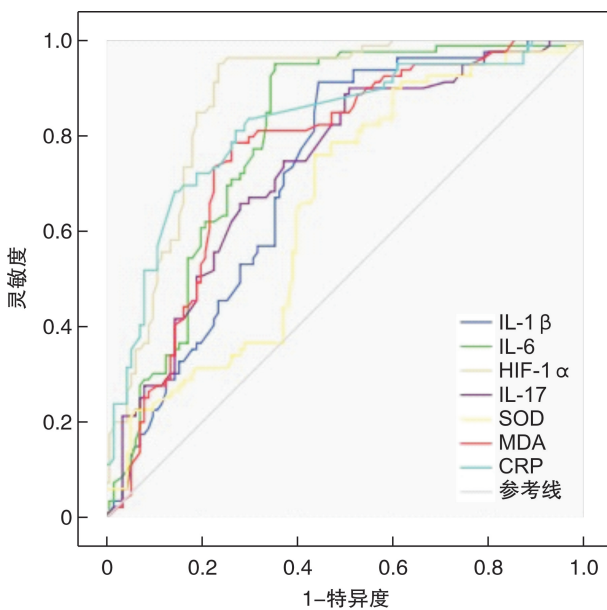


图 1 血清 HIF-1 α 、炎症因子、CRP、氧化应激指标预测 UC 患者内镜下黏膜愈合的 ROC 曲线

2.7 不同病情严重程度 UC 患者入院、出院 HIF-1 α 表达的比较

不同病情严重程度 UC 患者入院 HIF-1 α 表达与出院 HIF-1 α 表达比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 5 不同病情严重程度 UC 患者入院、出院 HIF-1 α 表达的比较

病情	例数	入院 HIF-1 α	出院 HIF-1 α
轻型	26	42.07 \pm 12.88	29.64 \pm 9.42 ¹⁾
中型	21	71.93 \pm 16.45	41.26 \pm 13.65 ¹⁾
重型	12	86.63 \pm 5.98	56.74 \pm 9.57 ¹⁾

与入院 HIF-1 α 比较,¹⁾P<0.05。

3 讨论

HIF-1 α 主要存在于肿瘤坏死病灶周围,在肿瘤细胞适应缺氧、促进生长方面起重要作用,与维持和修复肠黏膜屏障功能关系密切^[18]。在本研究中,活动期组患者血清 HIF-1 α 表达水平较对照组、缓解期组显著升高,且血清 HIF-1 α 水平与病情严重程度和内镜分级呈正相关。在 UC 进展中,上皮细胞的凋亡、再生以及淋巴细胞的代谢造成患者肠黏膜整体缺氧,局部病灶部位氧供应失衡,使得血清 HIF-1 α 含量升高。郁丽亚等^[19]对 UC 患者进行研究发现患者均存在 HIF-1 α 高表达现象。Brown 等^[20]发现 UC 患者肠黏膜缺氧与测量部位的炎症程度相关,病变组织对缺氧更加敏感,从而增强了保护性 HIF 反应的激活。炎症反应是 UC 最基础的病理改变,IL-1 β 、IL-6、IL-17 是典型的促炎因子,CRP 可反映机体的炎症程度,与 UC 病情呈正相关^[21-22]。本研究中,随着病情严重程度增加,UC 患者血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-17、CRP 的表达显著上升,并且 HIF-1 α 表达与上述炎症因子含量呈正相关,说明 HIF-1 α 可能通过炎症反应影响 UC 病情进展。Kumar 等^[23]发现 HIF-1 α 能够通过调控泛素结合酶 9 基因表达间接抑制 IL-17 水平,降低 UC 结肠黏膜炎症反应程度。持续炎症反应可产生大量活性氧,破坏机体氧化平衡,扩大氧化应激,并且能与机体炎症反应相互作用,最终导致 UC 病情加剧^[24]。本研究发现,随着病情严重程度增加,患者血清 SOD 含量下降而 MDA 含量增加,且 HIF-1 α 表达与 SOD 含量呈负相关,与 MDA 含量呈正相关,说明 HIF-1 α 可能通过氧化应激反应影响 UC 的病情进展。

内镜检查常用来诊断和监测黏膜状态,但具有侵袭性和加重疾病的潜在风险,所以非侵入性生物标志物可能更适合评估黏膜愈合情况。目前临床上可用的生物标志物有粪钙卫蛋白(faecal calpro-

tectin,FC)、粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test,FIT)、粪便乳铁蛋白(fecal lactoferrin,FL)、CRP 等^[25-26]。Fukunaga 等^[27]对 UC 患者进行内镜和临床诊断评估,并对患者的粪便和血清进行分析,发现 FC 水平与内镜等级和临床疾病活动密切相关。Chang 等^[28]也证明了 FC 更适合监测活动性炎症的黏膜状态。Hiraoka 等^[29]研究表明 FIT 在 Mayo 评分为 0 时更加敏感,其 FIT 阴性结果可以准确反映黏膜愈合和疾病的缓解,但与疾病程度没有相关性。Wakai 等^[30]研究发现 CRP 与 UC 患者的内镜活动仅有轻微的相关性,特异度不强,单独检测的应用效果较差,仅用于 UC 活动期的辅助监测。本研究采用 ROC 曲线对内镜下黏膜愈合的预测价值进行评价,结果显示,SOD、MDA、IL-1 β 、IL-17、IL-6、CRP、HIF-1 α 预测的 AUC 分别为 0.648、0.761、0.718、0.731、0.795、0.804、0.874,具有一定的区分度;而且 HIF-1 α 的 AUC 大于其他指标预测的 AUC,区分度更好,提示 HIF-1 α 可用于监测黏膜状态。

综上所述,本研究发现 UC 患者血清 HIF-1 α 表达水平较高,明显高于健康对照组,与临床病情严重程度、内镜分级及黏膜愈合相关,在黏膜愈合中具有较高的灵敏度及特异度;并且 HIF-1 α 的表达量与机体炎症反应、氧化应激反应功能紊乱程度呈正相关,提示 HIF-1 α 可作为评估 UC 疾病活动性及预测黏膜愈合的新型标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Marin M, Alzueta N, Pio M, et al. Ulcerative colitis induced by ixekizumab; a case report[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2021, 28(1): 50-52.
- [2] Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-epidemiology, genetics, and pathogenesis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 307-317.
- [3] 岳宁宁, 陈香宇. VitD 联合美沙拉秦治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效研究[J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(12): 50-53.
- [4] Yang M, Yang XM, Yin DH, et al. Beclin1 enhances cisplatin-induced apoptosis via Bcl-2-modulated autophagy in laryngeal carcinoma cells Hep-2[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(1): 42-48.
- [5] 张静文. 溃疡性结肠炎内镜下评分与细胞免疫指标的相关性分析[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(12): 1085-1087, 1089.
- [6] Novianti T, Juniantito V, Jusuf AA, et al. Expression and role of HIF-1 α and HIF-2 α in tissue regeneration: a study of hypoxia in house gecko tail regeneration[J]. *Organogenesis*, 2019, 15(3): 69-84.
- [7] Li H, Jia Y, Wang Y. Targeting HIF-1 α signaling pathway for gastric cancer treatment[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(1): 3-7.
- [8] 冯力, 苏然. COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 α 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(2): 214-217, 221.
- [9] Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2340-2354.
- [10] 吴响棣. 常美安配合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者结肠黏膜 ZO-1 mRNA、Occludin mRNA 及 T 细胞亚群比例的影响[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(5): 768-771.
- [11] 成斌. HIF-1 α 和 COX-2 在溃疡性结肠炎患者外周血及黏膜组织中的表达及临床意义[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(16): 4-6, 18.
- [12] Yu SX, Li B, Hao JH, et al. Correlation of Hypoxia-inducible factor-1 α and C-reactive protein with disease evaluation in patients with ulcerative colitis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12): 7826-7835.
- [13] Bertani L, Rossari F, Barberio B, et al. Novel prognostic biomarkers of mucosal healing in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(10): 1579-1587.
- [14] 宋泽军, 张明君, 任渝棠, 等. 改良 Mayo 内镜评分对溃疡性结肠炎有较高的评估价值[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(7): 997-1005.
- [15] Cortes X, Borrás-Blasco J, Flor L, et al. Successful use of golimumab in a patient with ulcerative colitis refractory to infliximab and adalimumab[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 59(3): 257-260.
- [16] Di Ruscio M, Variola A, Vernia F, et al. Role of ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) versus Mayo endoscopic subscore (MES) in predicting patients' response to biological therapy and the need for colectomy[J]. *Digestion*, 2021, 102(4): 534-545.
- [17] 周升凤, 张广清, 丁美祝, 等. 中西医结合联合慢病管理模式治疗溃疡性结肠炎患者的临床研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(12): 2304-2307.
- [18] Shao T, Zhao CQ, Li FY, et al. Intestinal HIF-1 α deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 886-895.
- [19] 郁丽亚, 缪敏慧, 尤建良. 溃疡性结肠炎患者血清 HIF-1 α 、Beclin1、TLR4 水平与其病情严重程度的关系研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(3): 206-209, 214.
- [20] Brown E, Rowan C, Strowitzki MJ, et al. Mucosal inflammation downregulates PHD1 expression promoting a barrier-protective HIF-1 α response in ulcerative colitis patients[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 3732-3742.
- [21] Zamora C, Canto E, Nieto JC, et al. Inverse association between circulating monocyte-platelet complexes and inflammation in ulcerative colitis patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(4): 818-828.

- 710052.
- [21] Cai Y, Li S, Zhang X, et al. Integrated microbiome-metabolomics analysis reveals the potential therapeutic mechanism of Zuo-Jin-Wan in ulcerative colitis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 98:153914.
- [22] Dong L, Fan X, Li Q, et al. Anemone chinensis Bunge aqueous enema alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of inflammation and regulation of the colonic mucosal microbiota[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288:114916.
- [23] Kou FS, Shi L, Li JX, et al. Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis: A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21903.
- [24] Kunzmann AT, Murray LJ, Cardwell CR, et al. PTGS2(Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(9): 1490-1497.
- [25] Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Immunological Mechanisms in Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3062.
- [26] 谷园园, 邹延峰, 徐建华, 等. 中国人群中 Hsp90AB1 基因多态性和 SLE 发病的关联研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(8):1151-1155.
- [27] 翟勇聪, 夏顺利, 王雪, 等. 附子-干姜对慢性溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜微循环障碍的改善作用[J]. *中草药*, 2021, 52(7):1987-1993.
- [28] Qu L, Lin X, Liu C, et al. Atractylodin Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis and Inhibiting Inflammatory Response Through the MAPK Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:665376.
- [29] Shen J, Cheng J, Zhu S, et al. Regulating effect of bicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:193-200.
- [30] 何泽慧, 温红珠, 林江. 青黛治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展[J]. *中医药学报*, 2022, 50(1):101-105.
- [31] 张勇, 沈文华, 查正霞, 等. 白头翁皂苷 B4 对大鼠溃疡性结肠炎的作用机制实验研究[J]. *抗感染药学*, 2020, 17(10):1405-1410.

(收稿日期:2022-07-13)

(上接第 848 页)

- [22] Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/antophagy pathway is associated with neutrophil-driven IL-1 β inflammatory response in active ulcerative colitis[J]. *J Immunol*, 2018, 200(12):3950-3961.
- [23] Kumar R, Singh AK, Starokadomskyy P, et al. Cutting edge: Hypoxia-induced Ubc9 promoter hypermethylation regulates IL-17 expression in ulcerative colitis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(5):936-940.
- [24] 赵新跃, 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌对溃疡性结肠炎患者肠黏膜及机体氧化应激因子的影响[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(12):2201-2202.
- [25] 胡艺丽, 李媛媛, 杨勤. 溃疡性结肠炎黏膜愈合相关生物标志物的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(21):3644-3647.
- [26] Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 197-204.
- [27] Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1):107-118.
- [28] Chang JY, Cheon JH. Fecal immunochemical test and fecal calprotectin measurement are noninvasive monitoring tools for predicting endoscopic activity in patients with ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(2):117-118.
- [29] Hiraoka S, Inokuchi T, Nakarai A, et al. Fecal immunochemical test and fecal calprotectin results show different profiles in disease monitoring for ulcerative colitis[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(2):142-148.
- [30] Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, et al. Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C-reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 85-93.

(收稿日期:2022-08-08)