

# 克罗恩病患者血清总 25 羟维生素 D 及细胞因子水平表达与疾病活动指数的相关性研究

杨莉丽, 江丹玲, 陈文科, 关幸求, 邹 兵 (北京大学深圳医院, 广东深圳 518036)

**摘要:** **目的** 探讨克罗恩病患者血清总 25 羟基维生素 D、细胞因子白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 在克罗恩病不同时期的表达水平以及其与疾病活动指数 (CDAI) 的相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月~2020 年 12 月在北京大学深圳医院就诊的克罗恩病患者共 100 例纳入研究。收集患者的空腹静脉血, 检测总 25 羟基维生素 D, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平; 采用 CDAI 评估患者疾病活动情况, 并根据 CDAI 评分将患者分为四组, 缓解期 21 例, 轻度活动期 32 例, 中度活动期 29 例和重度活动期 18 例。比较 CDAI 评分不同分期患者的血清总 25-羟基维生素 D, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达水平。并进一步分析比较患者 CDAI 与血清总 25-羟基维生素 D 水平及细胞因子 IL-6, IL-8 及 TNF- $\alpha$  表达水平之间的相关性。**结果** 四组患者血清总 25-羟基维生素 D 及细胞因子 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  的差异均存在统计学意义 ( $F=34.281 \sim 128.53$ , 均  $P<0.05$ )。缓解期患者血清总 25-羟基维生素 D ( $23.49 \pm 3.46 \mu\text{g/L}$ ), IL-8 ( $86.39 \pm 11.23\text{ng/L}$ ) 和 TNF- $\alpha$  ( $24.05 \pm 2.12\text{ng/L}$ ) 水平高于其他三组 (轻度活动期分别为  $19.47 \pm 2.83 \mu\text{g/L}$ ,  $70.48 \pm 9.48\text{ng/L}$ ,  $20.59 \pm 3.22\text{ng/L}$ ; 中度活动期  $14.30 \pm 2.64 \mu\text{g/L}$ ,  $65.38 \pm 10.91\text{ng/L}$ ,  $17.48 \pm 4.12\text{ng/L}$ ; 重度活动期  $11.39 \pm 3.93 \mu\text{g/L}$ ,  $46.58 \pm 12.32\text{ng/L}$ ,  $13.44 \pm 3.98\text{ng/L}$ ), 但 IL-6 水平 ( $4.37 \pm 0.78\text{ng/L}$ ) 明显低于其他三组 (轻度活动期  $6.48 \pm 1.12 \text{ng/L}$ , 中度活动期  $65.38 \pm 10.91 \text{ng/L}$ , 重度活动期  $46.58 \pm 12.32 \text{ng/L}$ ), 差异均具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。采用 Spearman 相关性分析发现克罗恩病患者 CDAI 与血清总 25-羟基维生素 D 水平呈负相关 ( $r=-0.691$ ,  $P<0.05$ ), 与细胞因子 IL-6 水平呈正相关 ( $r=0.889$ ,  $P<0.05$ ), 与 IL-8 和 TNF- $\alpha$  均呈负相关 ( $r=-0.675$ ,  $-0.658$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** 不同疾病活动期的克罗恩病患者总 25-羟基维生素 D 和细胞因子水平存在明显差异, 患者血清 IL-6 水平与疾病活动性呈正相关, 而总 25-羟基维生素 D, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平与疾病活动性呈负相关。

**关键词:** 克罗恩病; 疾病活动指数; 总 25-羟基维生素 D; 细胞因子

**中图分类号:** R572; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-195-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.040

## Correlation Study on Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Cytokine Levels with Disease Activity Index in Patients with Crohn's Disease

YANG Li-li, JIANG Dan-ling, CHEN Wen-ke, GUAN Xing-qiu, ZOU Bing

(Peking University Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518036, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of serum total 25-hydroxyvitamin D, cytokines interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with Crohn's disease at different stages of Crohn's disease and their correlation with Crohn's disease activity index (CDAI). **Methods** A total of 100 patients with Crohn's disease who were treated at Peking University Shenzhen Hospital from January 2018 to December 2020 were included in the study. Fasting venous blood of the patients was collected, and the levels of total 25-hydroxyvitamin D, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  were determined. Crohn's disease activity index (CDAI) was used to evaluate patients' disease activity. According to CDAI score, the patients were divided into four groups, 21 cases in remission stage, 32 cases in mild active stage, 29 cases in moderate active stage, and 18 cases in severe active stage. The expression levels of serum total 25-hydroxyvitamin D, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in patients with different CDAI scores were compared. The correlation between CDAI and serum total 25-hydroxyvitamin D levels and the expression levels of cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  was further analyzed and compared. **Results** There were significant statistical differences in serum total 25-hydroxyvitamin D and cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  among 4 groups ( $F=34.281 \sim 128.53$ ,  $P<0.05$ ). The serum levels of total 25-hydroxyvitamin D ( $23.49 \pm 3.46 \mu\text{g/L}$ ), IL-8 ( $86.39 \pm 11.23\text{ng/L}$ ) and TNF- $\alpha$  ( $24.05 \pm 2.12\text{ng/L}$ ) in patients in remission stage were significantly higher than those in the other three groups (mild activity stage:  $19.47 \pm 2.83 \mu\text{g/L}$ ,  $70.48 \pm 9.48\text{ng/L}$  and  $20.59 \pm 3.22\text{ng/L}$ . Moderately active stage:  $14.30 \pm 2.64 \mu\text{g/L}$ ,  $65.38 \pm 10.91\text{ng/L}$

**基金项目:** 深圳市科技计划项目 (项目编号: JCYJ20150403091443320)。

**作者简介:** 杨莉丽 (1978-), 女, 硕士, 副主任医师, 主研方向: 功能性胃肠病。

**通讯作者:** 邹兵, 主任医师, E-mail: gfwuig1234@163.com。

and  $17.48 \pm 4.12 \text{ ng/L}$ . Severe active stage:  $11.39 \pm 3.93 \mu\text{g/L}$  and  $46.58 \pm 12.32 \text{ ng/L}$ ,  $13.44 \pm 3.98 \text{ ng/L}$ ), but the level of IL-6 ( $4.37 \pm 0.78 \text{ ng/L}$ ) was significantly lower than that in the other three groups ( $6.48 \pm 1.12 \text{ ng/L}$  in mild active stage,  $65.38 \pm 10.91 \text{ ng/L}$  in moderate active stage,  $46.58 \pm 12.32 \text{ ng/L}$  in severe active stage), the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that CDAI was negatively correlated with serum total 25-hydroxyvitamin D ( $R = -0.691$ ,  $P < 0.05$ ) and positively correlated with cytokine IL-6 ( $r = 0.889$ ,  $P < 0.05$ ) in Crohn's disease patients. And it was significantly negatively correlated with IL-8 and TNF- $\alpha$  ( $r = -0.675$ ,  $-0.658$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** There were significant differences in total 25-hydroxyvitamin D and cytokine levels among patients with Crohn's disease at different disease activity stages. Serum IL-6 levels were positively correlated with disease activity, while total 25-hydroxyvitamin D, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were negatively correlated with disease activity.

**Keywords:** Crohn's disease; disease activity index; total 25-hydroxyvitamin D; cytokines

克罗恩病是一种以腹痛、腹泻、肠梗阻为主要表现的胃肠道炎症肉芽肿性疾病,其往往反复发作、迁延不愈;该病的发病人群以青年居多,特别是年轻男性<sup>[1]</sup>。克罗恩病患者体内的免疫系统往往失去平衡,特别是Th1细胞和Th17细胞的功能异常<sup>[2]</sup>。克罗恩病除了肠道表现外,有时还会出现皮肤、口腔、关节黏膜损害、骨质疏松等肠外表现<sup>[3]</sup>。本次研究主要旨在探讨克罗恩病患者血清总25-羟基维生素D、细胞因子白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素8(interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在克罗恩病不同时期的表达水平以及其与疾病活动指数的相关性,以期探讨上述细胞因子水平在克罗恩病诊疗中的价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月~2020年12月在北京大学深圳医院就诊的克罗恩病患者共100例纳入本次研究。其中男性62例,女性38例,年龄18~70岁,平均年龄 $39.67 \pm 11.39$ 岁。所有患者根据CDAI评分分组可分为缓解期21例,轻度活动期32例,中度活动期29例,重度活动期18例。四组患者的一般资料比较,如年龄、性别、病程等,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:①经肠镜病理确诊为克罗恩病患者,符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)》中克罗恩病的诊断标准<sup>[4]</sup>;②患者自愿接受静脉采血检测总25-羟基维生素D和细胞因子水平。排除标准:①患者并发有维生素D代谢障碍相关疾病者;②检测时并发有除原发病外其他器官系统炎症感染者;③需服用影响维生素D代谢相关药物、免疫抑制剂、激素等药物者;④并发有其他器官系统严重疾病、恶性肿瘤者;⑤不愿参与本次研究者。

1.2 仪器与试剂 25-羟基维生素D检测试剂盒购于广州江康贸易有限公司;人白介素6(IL-6)检测试剂盒、人白介素8(IL-8)检测试剂盒和人肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )检测试剂盒购于北京百奥莱博特有限公司。酶标仪采用赛默飞Multiskan

FC酶标检测仪、电化学发光仪采用赛默飞250全自动荧光免疫分析仪。

1.3 方法 采集患者空腹时的静脉血约10ml,分别装入3个预先抗凝处理过的试管中,在常温下高速离心( $3\,000 \text{ r/min}$ )10min,收集上层血清,于 $-80^\circ\text{C}$ 妥善保存。运用上述仪器和设备检测血清中总25-羟基维生素D, IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 的水平,具体操作严格按照试剂盒说明书及仪器操作说明进行。

根据克罗恩疾病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分表<sup>[5]</sup>,包括最近一周排便、腹痛、全身状况、是否存在瘘管、是否服用止泻药、腹部包块等方面进行评估,计算患者的CDAI对疾病活动情况进行评估,并根据所得CDAI将疾病分为:CDAI  $\leq 149$ 分为缓解期,  $150 \leq \text{CDAI} \leq 220$ 分为轻度活动期,  $221 \leq \text{CDAI} \leq 450$ 分为中度活动期, CDAI  $\leq 451$ 分为重度活动期。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学处理和分析。计量资料经方差检验后采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,两组间采用独立样本 $t$ 检验,多组间采用One-way ANOVA进行比较;相关性分析采用Spearman相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同CDAI评分分组患者血清总25-羟基维生素D及细胞因子水平比较 见表1。四组患者血清总25-羟基维生素D及细胞因子IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。缓解期患者血清总25-羟基维生素D, IL-8和TNF- $\alpha$ 水平高于其他三组,但IL-6水平明显低于其他三组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

2.2 患者CDAI与血清总25-羟基维生素D水平及细胞因子之间的相关性分析 采用Spearman相关性分析发现克罗恩病患者CDAI与血清总25-羟基维生素D水平呈负相关( $r = -0.691$ ,  $P < 0.05$ ),与细胞因子IL-6水平呈正相关( $r = 0.889$ ,  $P < 0.05$ ),

与 IL-8 和 TNF- $\alpha$  呈负相关 ( $r=-0.675$ ,  $-0.658$ , 均  $P<0.05$ )。

表 1 不同 CDAI 分组患者血清总 25-羟基维生素 D 及细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	缓解期 ( $n=21$ )	轻度活动期 ( $n=32$ )	中度活动期 ( $n=29$ )	重度活动期 ( $n=18$ )	F 值	P 值
CDAI 值 (分)	94.39 $\pm$ 32.12	183.49 $\pm$ 22.81	304.32 $\pm$ 56.40	504.38 $\pm$ 38.63	400.987	0.000
总 25-羟基维生素 D ( $\mu\text{g/L}$ )	23.49 $\pm$ 3.46	19.47 $\pm$ 2.83	14.30 $\pm$ 2.64	11.39 $\pm$ 3.93	62.346	0.000
IL-6 ( $\text{ng/L}$ )	4.37 $\pm$ 0.78	6.48 $\pm$ 1.12	10.31 $\pm$ 2.31	15.46 $\pm$ 3.07	128.53	0.000
IL-8 ( $\text{ng/L}$ )	86.39 $\pm$ 11.23	70.48 $\pm$ 9.48	65.38 $\pm$ 10.91	46.58 $\pm$ 12.32	44.933	0.000
TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ )	24.05 $\pm$ 2.12	20.59 $\pm$ 3.22	17.48 $\pm$ 4.12	13.44 $\pm$ 3.98	34.281	0.000

### 3 讨论

克罗恩病是一种可以发生在胃肠道任何部位的炎症性肠病,但多好发于末端回肠和右半结肠,其发病原因至今仍不十分清楚。既往的研究发现,与正常人群相比,克罗恩病患者体内总 25-羟基维生素 D 水平有明显降低<sup>[6]</sup>。且在维生素 D 不足或缺乏的人群中,克罗恩病的发病率有明显增高<sup>[7]</sup>。本次研究则进一步发现,克罗恩病患者体内总 25-羟基维生素 D 水平与疾病活动性呈明显负相关。人体胃肠道对维生素 D 的吸收部位主要集中于空肠和回肠,克罗恩病好发于末端回肠,一定程度上会影响人体对维生素 D 的吸收。此外,既往有学者指出,克罗恩病患者多发现维生素 D 受体基因多态性,因此也一定程度上影响了维生素 D 的吸收和利用<sup>[8]</sup>。国内外有部分研究已经发现,补充维生素 D 提高患者血清维生素 D 水平能够明显改善克罗恩病患者的疾病活动性<sup>[9-10]</sup>。近期对克罗恩病的研究发现,除了常规的红细胞沉降率、C 反应蛋白等指标外,粪便钙卫蛋白等也可用于评估克罗恩病的活动性情况,而补充维生素 D 可降低克罗恩病患者粪便钙卫蛋白水平<sup>[11]</sup>。上述这些研究都提示了维生素 D 在克罗恩病治疗中的抗炎作用。

本次研究结果发现,克罗恩病患者疾病活动性与血清 IL-6 呈正相关,但与另外两种细胞因子 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平呈负相关。IL-6 是一种由多种免疫细胞,包括巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等产生的细胞因子,其在外周血中的表达升高往往认为是炎症状态的持续<sup>[12]</sup>。研究发现,1, 25-羟基维生素 D 能够抑制外周免疫细胞产生 IL-6,其主要是通过上调磷酸酶增强 p38 的去磷酸化,抑制 PI3K/NF- $\kappa\text{B}$  信号得以实现<sup>[13]</sup>。陈丹<sup>[14]</sup>等人的研究发现克罗恩病患者血清总 25-羟基维生素 D 水平与 IL-6 表达呈负相关,这也验证了本次的研究结果。

IL-8,又称为趋化因子 CXCL8,是由巨噬细胞和上皮细胞分泌的细胞因子,其对中性粒细胞有明显的趋化作用,吸引和激活中性粒细胞,并与中性粒细胞结合释放活性产物,从而发挥炎症作用<sup>[15]</sup>。本次研究结果显示克罗恩病的疾病活动性与 IL-8 呈

现较为紧密的负相关。既往的研究发现在 IL-8 基因多态性与中国人群炎症性肠病风险具有一定相关性,虽然某些单体型在克罗恩病发病率中无明显相关性<sup>[16]</sup>,但也提示 IL-8 基因某些单体型的存在可能与疾病活动性有关。但既往的研究也发现,IL-8 作为一个促炎因子,其在正常人群中的表达水平明显低于克罗恩病患者<sup>[17]</sup>;但也有学者发现克罗恩病并发感染的患者血清 IL-8 水平明显低于未并发感染者<sup>[14]</sup>,提示在克罗恩病患者中 IL-8 可能发挥抑炎作用,其中的机制还有待进一步挖掘。

与 IL-8 的结果相似,本次研究发现克罗恩病患者血清 TNF- $\alpha$  的水平与疾病活动性也呈现较为紧密的负相关。TNF- $\alpha$  主要是由巨噬细胞分泌的细胞因子,其可以通过调节免疫细胞,引起细胞凋亡。与健康人群相比,克罗恩病患者 TNF- $\alpha$  水平明显升高,提示 TNF- $\alpha$  参与克罗恩病对黏膜的炎症损害;抗 TNF- $\alpha$  制剂也是克罗恩病的常用药物<sup>[18-19]</sup>。但与既往的研究结果相悖的是,本研究发现活动期克罗恩病患者,特别是重度活动期的克罗恩病患者其血清 TNF- $\alpha$  水平明显低于缓解期患者。这一结果可能是由于本次研究对象数量较少有关,但李青霞等<sup>[19]</sup>人的研究发现早期使用抗 TNF- $\alpha$  制剂降阶梯治疗克罗恩病在部分患者中取得较好疗效,这一结果联系本次研究结果,提示我们需考虑抗 TNF- $\alpha$  制剂在治疗克罗恩病的过程中是否需要结合患者本身 TNF- $\alpha$  水平以及疾病所处的活动时期<sup>[20]</sup>。

综上所述,不同疾病活动期的克罗恩病患者总 25-羟基维生素 D 和细胞因子水平存在明显差异,患者血清 IL-6 水平与疾病活动性呈正相关,而总 25-羟基维生素 D、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平与疾病活动性呈负相关。

### 参考文献:

- [1] 朱益佳,宁明哲,杨平,等.血清炎症性肠病抗体谱的检测对 IBD 诊断及鉴别诊断的临床价值[J].现代检验医学杂志,2017,32(1):141-143.
- ZHU Yijia, NING Mingzhe, YANG Ping, et al. Clinical value of diagnosis and differential diagnosis of detection of serum inflammatory bowel disease antibody spectrum in IBD[J]. Journal of Modern



- Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 141-143.
- [2] NAGAYAMA M, YANO T, ATARASHI K, et al. TH1 cell-inducing *Escherichia coli* strain identified from the small intestinal mucosa of patients with Crohn's disease[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1788898.
- [3] 汪海潮, 叶晨, 吴亚玲, 等. 克罗恩病患者合并肠外表现的临床特征及相关因素分析[J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(3):206-211.
- WANG Haichao, YE Chen, WU Yaling, et al. Clinical characteristics and factors related to extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease [J]. Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases, 2020, 4(3):206-211.
- [4] 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]. 中华消化杂志, 2018, 38(5):292-311.
- 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 Digestion, 2018, 38(5):292-311.
- [5] BEST W R, BECKTEL J M, SINGLETON J W, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative crohn's disease study[J]. Gastroenterology, 1976, 70(3): 439-444.
- [6] VALVANO M, MAGISTRONI M, MANCUSI A, et al. The usefulness of serum vitamin D levels in the assessment of IBD activity and response to biologics[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 323.
- [7] BATTISTINI C, BALLAN R, HERKENHOFF M E, et al. Vitamin D modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 362.
- [8] GISBERT-FERRÁNDIZ L, SALVADOR P, ORTIZ-MASIÁ D, et al. A single nucleotide polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with decreased levels of the protein and a penetrating pattern in Crohn's disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2018, 24(7): 1462-1470.
- [9] BENDIX M, DIGE A, JØRGENSEN S P, et al. Seven weeks of high-dose vitamin D treatment reduces the need for infliximab dose-escalation and decreases inflammatory markers in Crohn's disease during one-year follow-up[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1083.
- [10] 尤国莉, 沈阳, 刘翠, 等. 维生素D对克罗恩病患者铁调节蛋白和炎性因子的影响[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(5): 298-302, 329.
- YOU Guoli, SHEN Yang, LIU Cui, et al. Effect of vitamin D on iron regulatory protein and inflammatory factors in patients with Crohn's disease [J]. International Journal of Digestive Diseases, 2020, 40(5): 298-302, 329.
- [11] 张宪波, 刘月皎, 陈云峰. 粪便钙卫蛋白在肠易激综合征和炎症性肠病鉴别诊断中的意义分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 124-127.
- ZHANG Xianbo, LIU Yuejiao, CHEN Yunfeng. Significance of fecal calprotectin in differential diagnosis of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 124-127.
- [12] ZHENG Wanwei, SONG Huan, LUO Zhongguang, et al. Acetylcholine ameliorates colitis by promoting IL-10 secretion of monocytic myeloid-derived suppressor cells through the nAChR/ERK pathway[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(11): e2017762118.
- [13] DI LIBERTO D, SCAZZONE C, LA ROCCA G, et al. Vitamin D increases the production of IL-10 by regulatory T cells in patients with systemic sclerosis[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2020, 38(6): 1276.
- [14] 陈丹, 李骥, 张鑫垚, 等. 克罗恩病患者维生素D水平与细胞因子的相关性研究[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10):757-762.
- CHEN Dan, LI Ji, ZHANG Xinyao, et al. Study of the correlation between vitamin D status and cytokine levels in patients with Crohn's disease[J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(10):757-762.
- [15] BERTANI L, CAVIGLIA G P, ANTONIOLI L, et al. Serum interleukin-6 and -8 as predictors of response to vedolizumab in inflammatory bowel diseases[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(5): 1323.
- [16] SU Yanzhuo, ZHAO Haomin. Predisposition of inflammatory bowel disease is influenced by IL-8, IL-10, and IL-18 polymorphisms: a meta-analysis[J]. International Archives of Allergy and Immunology, 2020, 181(10): 799-806.
- [17] 杨贝贝, 王许平, 王丹丹, 等. RANKL/OPG系统及白细胞介素8在炎症性肠病中的表达及作用研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(4):434-438.
- YANG Beibei, WANG Xuping, WANG Dandan, et al. RANKL / OPG system and interleukin-8 in inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2019, 28(4):434-438.
- [18] 邓雳, 毛成荣, 赵家文. 血清TNF- $\alpha$ , IL-35在炎症性肠病患者中的表达及临床价值[J]. 河北医药, 2020, 42(2):295-297.
- DENG Li, MAO Chengrong, ZHAO Jiawen. The expression and clinical significance of serum TNF- $\alpha$  and IL-35 in patients with inflammatory bowel disease [J]. Hebei Medical Journal, 2020, 42(2):295-297.
- [19] 李青霞, 刘立新, 郭晓红. 抗TNF- $\alpha$ 制剂降阶梯治疗克罗恩病的疗效与安全性的Meta分析[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(12):1383-1388.
- LI Qingxia, LIU Lixin, GUO Xiaohong. Efficacy and safety of anti-TNF- $\alpha$  agents in the top-down treatment of Crohn's disease:a meta-analysis [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2020, 51(12): 1383-1388.
- [20] GREUTER T, MAILLARD M H, JUILLERAT P, et al. Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: A delphi Technique-Based consensus[J]. Digestion, 2020, 101(6): 683-691.

收稿日期: 2021-04-15

修回日期: 2021-06-10