

溃疡性结肠炎活动期患者血清 TRIM22 和 KLF2 水平与病情及临床结局的关系

沈丹丹, 王 鸿 (上海健康医学院附属崇明医院消化内科, 上海 202150)

摘要: **目的** 探讨溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 活动期患者血清三结构域家族蛋白 22 (tripartite motif protein 22, TRIM22)、Kruppel 样转录因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2) 水平与病情及临床结局的关系。**方法** 选取上海健康医学院附属崇明医院 2020 年 1 月~2023 年 1 月收治的 97 例溃疡性结肠炎活动期患者为活动期组、56 例缓解期患者 (缓解期组) 和 80 例健康体检者 (对照组) 为对照。活动期患者根据病情分为轻度组 ($n=46$)、中度组 ($n=31$) 和重度组 ($n=20$), 根据治疗后临床结局分为好转组 ($n=68$) 和未好转组 ($n=29$)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 TRIM22 和 KLF2 水平, Pearson 积矩相关分析其与改良 Mayo 评分相关性, 多因素 Logistic 回归分析溃疡性结肠炎活动期患者未好转的影响因素, 绘制 ROC 曲线评估两指标对未好转的预测价值。**结果** 对照组、缓解期组和活动期组血清 TRIM22 (37.16 ± 9.22 pg/ml, 51.05 ± 10.83 pg/ml, 64.29 ± 13.51 pg/ml) 依次升高, 血清 KLF2 (45.27 ± 7.98 pg/ml, 36.91 ± 7.34 pg/ml, 27.03 ± 6.25 pg/ml) 依次降低, 差异具有统计学意义 ($F=121.076, 143.946$, 均 $P<0.05$)。轻度组、中度组和重度组血清 TRIM22 (56.07 ± 11.18 pg/ml, 67.29 ± 13.04 pg/ml, 78.56 ± 13.69 pg/ml) 依次升高, 血清 KLF2 (32.07 ± 4.95 pg/ml, 25.86 ± 4.32 pg/ml, 17.25 ± 4.09 pg/ml) 依次降低, 差异具有统计学意义 ($F=24.541, 74.141$, 均 $P<0.05$)。溃疡性结肠炎活动期患者血清 TRIM22 与改良 Mayo 评分呈正相关性 ($r=0.692, P<0.05$), 血清 KLF2 与改良 Mayo 评分呈负相关性 ($r=-0.716, P<0.05$), 血清 TRIM22 与 KLF2 呈负相关性 ($r=-0.659, P<0.05$)。与轻度患者比较, 中度和重度患者未好转风险增加 ($OR=1.232, 2.298$, 均 $P<0.05$), 血清 TRIM22 水平升高是未好转的危险因素 ($OR=1.835, P<0.05$), 血清 KLF2 水平升高是保护因素 ($OR=0.731, P<0.05$)。血清 TRIM22, KLF2 和联合检测对未好转有预测价值, AUC 分别为 0.806, 0.803 和 0.907, 指标联合检测预测价值大于单独指标检测 ($Z=2.049, 2.053$, 均 $P<0.05$)。**结论** 溃疡性结肠炎活动期患者血清 TRIM22 水平升高, KLF2 水平下降, 并与病情严重程度及临床结局有关, 指标联合检测可作为临床早期预测未好转的生化标志物。

关键词: 三结构域家族蛋白 22; Kruppel 样转录因子 2; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R574.62; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-143-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.026

Relationship among Serum TRIM22 and KLF2 Levels, Disease Condition and Clinical Outcome of Patients with Active Ulcerative Colitis

SHEN Dandan, WANG Hong (Department of Gastroenterology, Chongming Hospital Affiliated to

Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 202150, China)

Abstract: Objective To explore the relationship among serum tripartite motif protein 22 (TRIM22) and Kruppel-like factor 2 (KLF2) levels, conditions and clinical outcomes of patients with active ulcerative colitis (UC). **Methods** A total of 97 patients with active ulcerative colitis admitted to Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medical and Health Sciences from January 2020 to January 2023 were selected as active group, 56 patients with remission (remission group) and 80 healthy volunteers (control group) as control subjects. The patients in active group were divided into mild group ($n=46$), moderate group ($n=31$) and severe group ($n=20$) according to severity of the disease, which also were divided into improved group ($n=68$) and non-improved group ($n=29$) according to the clinical outcome. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum TRIM22 and KLF2 levels. Pearson product moment correlation analysis was used to analyze its association with modified Mayo score. Multi-factorial logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of failure to improve, and the ROC curve was used to assess the predictive value of serum TRIM22 and KLF2 on failure to improve. **Results** The levels of serum TRIM22 (37.16 ± 9.22 pg/ml, 51.05 ± 10.83 pg/ml, 64.29 ± 13.51 pg/ml) in control group, remission group and active group were increased in turn, while the levels of serum KLF2 (45.27 ± 7.98 pg/ml, 36.91 ± 7.34 pg/ml, 27.03 ± 6.25 pg/ml) in

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项 (2020514)。

作者简介: 沈丹丹 (1985-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 胃肠疾病诊治, E-mail: shendandan6875@126.com。

通讯作者: 王鸿 (1975-), 女, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 胰腺疾病, E-mail: wanghong667511@163.com。

control group, remission group and active group were decreased in turn, and the differences were statistically significant ($F=121.076, 143.946$, all $P<0.05$). The levels of serum TRIM22 (56.07 ± 11.18 pg/ml, 67.29 ± 13.04 pg/ml, 78.56 ± 13.69 pg/ml) in mild group, moderate group and severe group were increased in turn, while the levels of serum KLF2 (32.07 ± 4.95 pg/ml, 25.86 ± 4.32 pg/ml, 17.25 ± 4.09 pg/ml) in control group, remission group and active group were decreased in turn, and the differences were statistically significant ($F=24.541, 74.141$, all $P<0.05$). Serum TRIM22 was positively associated with modified Mayo score ($r=0.692, P<0.05$), while serum KLF2 was negatively associated with modified Mayo score ($r=-0.716, P<0.05$) and serum TRIM22 ($r=-0.659, P<0.05$) in patients with active ulcerative colitis. Compared with mild patients, moderate and severe patients with active ulcerative colitis had an increased risk of failure to improve after clinical treatment (OR=1.232, 2.298, all $P<0.05$). Elevated TRIM22 level was a risk factor for failure to improve after clinical treatment (OR=1.835, $P<0.05$) and elevated KLF2 level was a protective factor (OR=0.731, $P<0.05$). Serum TRIM22, KLF2 and two indicators combined had predictive value for failure to improve, with AUC of 0.806, 0.803 and 0.907, respectively. The predictive value of the combination indicators was greater than that of single indicator ($Z=2.049, 2.053$, all $P<0.05$). **Conclusion** Serum TRIM22 level was elevated and KLF2 was decreased in patients with active ulcerative colitis, which were related to disease severity and clinical outcome. Combined testing of two indicators can be used as the biochemical marker for early clinical prediction of failure to improve after clinical treatment.

Keywords: tripartite motif protein 22; Kruppel-like factor 2; ulcerative colitis

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常发生于肠黏膜和黏膜下层的非特异性炎症性肠病, 具有病程长、病情反复发作、迁延不愈等特点, 临床目标是控制急性发作, 促进疾病好转^[1]。早期诊断疾病并评估病情严重性是制定个体化治疗方案的关键。结肠镜检查是诊断溃疡性结肠炎的“金标准”, 但属侵入性操作, 检查准确性易受肠道准备质量、生理结构和病理特征影响^[2]。寻找无创且敏感度高、特异度好的生化指标辅助临床诊断溃疡性结肠炎成为研究热点。溃疡性结肠炎发病机制与遗传、炎症反应及免疫失调等相关, 炎症反应贯穿疾病全过程^[3]。三结构域家族蛋白 (tripartite motif containing, TRIM) 参与了细胞增殖、分化和凋亡等生理过程, 异常升高时可激活转录因子核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 促进炎症介质释放而诱发炎症反应^[4]。TRIM22 属于 TRIM 家族成员, 在胶质瘤中表达上调可促进 I κ B α 降解并激活 NF- κ B 信号通路, 加速炎症反应^[5]。研究显示^[7], TRIM22 可能参与了溃疡性结肠炎发病过程, 但是尚未阐明其与病情及预后的关系。Kruppel 样转录因子 2 (kruppel-like factor 2, KLF2) 是具有锌指结构域的核转录因子, 激活 T 淋巴细胞可促进炎症细胞凋亡, 从而抑制炎症反应, 其表达下调通过抑制 T 细胞表面趋化因子受体 7 (chemokine receptor 7, CCR7) 而促进趋化因子受体 3 (C-X-C chemokine receptor type 3, CXCR3) 的表达, 可以减少 T 细胞归巢而促进心脏炎症反应^[8,9]。关于 KLF2 与溃疡性结肠炎关系的研究相对较少, 且鲜有研究报道其对临床结局的影响。本研究旨在探讨血清 TRIM22, KLF2 在溃疡性结肠炎患者中的表达水平及其与病情及临床结局的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以 2020 年 1 月 ~ 2023 年 1 月到上海健康医学院附属崇明医院就诊并确诊的 97 例溃疡性结肠炎活动期患者为活动期组, 纳入标准: ①病理组织学检查确诊为溃疡性结肠炎, 并符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 北京)》^[10]; ②初发型溃疡性结肠炎; ③改良 Mayo 评分^[10] ≥ 3 分; ④纳入研究前未接受对症治疗; ⑤年龄 ≥ 18 岁; ⑥患者及家属均签署知情同意书。排除标准: ①妊娠期及哺乳期女性患者; ②心脏功能不全及肝、肾功能障碍者; ③细菌性痢疾、血吸虫、阿米巴性结肠炎及肠结核等肠道感染性疾病患者; ④复发溃疡性结肠炎及既往有溃疡性结肠炎史者; ⑤其他急、慢性炎症反应性疾病及自身免疫性疾病者; ⑥肠穿孔、肠梗阻等结肠扩张者; ⑦恶性肿瘤患者及精神疾病患者; ⑧未接受临床治疗或中途退出者, 以及未追踪到临床结局者。并于同期随机选取与活动期组患者年龄、性别相近的 56 例溃疡性结肠炎缓解期患者 (缓解期组) 和 80 例健康体检者 (对照组) 为对照。缓解期组患者符合溃疡性结肠炎诊断标准且改良 Mayo 评分 < 3 分, 对照组纳入研究前三个月内无重大外伤史, 两组患者排除标准同活动期组。

活动期组男性 51 例, 女性 46 例; 年龄 39 ~ 53 (46.37 ± 5.18) 岁; 体质指数 20~25 (21.49 ± 2.25) kg/m^2 ; 病变范围: 直肠炎及乙状结肠炎 45 例, 左半结肠炎 29 例, 全结肠炎 23 例。缓解期组男性 31 例, 女性 25 例; 年龄 40 ~ 51 (45.60 ± 4.99) 岁; 体质指数 20~24 (22.06 ± 2.34) kg/m^2 ; 病变范围: 直肠炎及乙状结肠炎 23 例, 左半结肠炎 16 例, 全结肠炎 17 例。对照组男性 49 例, 女性 31 例; 年龄 39 ~ 52 (45.92 ± 5.34) 岁; 体质指数 19~24

(22.25 ± 2.41) kg/m^2 。活动期组、缓解期组和对照组性别、年龄、体质指数、病变范围等基线资料比较,差异均无统计学意义($F/\chi^2=1.362, 0.418, 2.539, 0.847$, 均 $P>0.05$), 有可比性。

本研究实施过程符合《赫尔辛基宣言》, 且研究得到我院伦理委员会批准 ([2020] 伦审批第 006 号)。

1.2 仪器与试剂 TG16-II 台式高速离心机 (湖南平凡科技有限公司), 800TS- 酶标仪 (美国伯腾), TRIM22 和酶联免疫吸附检测试剂盒 KLF2 (上海酶联生物科技有限公司), LX20 全自动生化分析仪 (Beckman 公司)。

1.3 方法

1.3.1 Mayo 评分: 采用改良 Mayo 评分系统^[11]评定溃疡性结肠炎活动性, 评定内容包括排便次数、便血、内镜发现及医师总体评价四个方面, 分数分别为 0 ~ 3 分, 总分 12 分; 总评分 3 ~ 5 分为轻度活动组 ($n=46$), 6 ~ 10 分为中度活动组 ($n=31$), 11 ~ 12 分为重度活动组 ($n=20$)。

1.3.2 治疗及临床结局: 活动期患者入院后根据病情给予对症治疗, 口服美沙拉嗪肠溶片 (德国 Losan Pharma GmbH, L2003OA), 1 次 2 片, 一天 3 次; 口服地塞米松片 (广东南国药业有限公司, 20180611), 1 次 1 片, 一天 3 次。缓解期患者口服美沙拉嗪肠溶片, 用法用量同活动期患者。14 天为一个疗程, 视病情转归情况连续用药 1 ~ 2 个疗程。治疗两个月后复查结肠镜并判断临床结局^[10]:

①好转: 腹泻及黏液血便次数明显减少、腹痛减轻, 甚至完全消失, 肠黏膜改善或恢复至正常水平; ②未好转: 临床症状未明显好转, 肠黏膜病变未明显改善甚至有加重趋势。其中好转组 68 例, 未好转组 29 例。

1.3.3 血清 TRIM22, KLF2 水平检测: 采集对照组体检当日, 溃疡性结肠炎患者入院次日治疗前的空腹肘静脉血 4ml, 3 000r/min 离心 20min, 离心半径 10cm, 分离血清保存在 -80°C 冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 TRIM22 和 KLF2 水平, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 其他临床资料收集: 收集人口学资料, 包括性别、年龄、身高、体重、吸烟史、饮酒史, 并计算体质指数 (body mass index, BMI); 实验室指标, 包括空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 - 胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白 - 胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.4 统计学分析 所有数据采用 SAS9.3 软件进行

统计分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两组间比较采用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, Dunnett- t 检验行两两比较, 定性资料用 n (%) 表示, 采用 χ^2 检验; Pearson 积矩相关分析血清 TRIM22, KLF2 与改良 Mayo 评分的相关性, 多因素 Logistic 回归分析溃疡性结肠炎活动期患者未好转的影响因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 TRIM22, KLF2 对未好转的预测价值, 采用 Delong 检验方法比较不同指标下的曲线下面积 (AUC), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 TRIM22, KLF2 水平比较 见表 1。单因素方差分析显示, 活动期组和缓解期组血清 TRIM22 水平高于对照组 ($t=6.829, 6.902$), 活动期组高于缓解期组 ($t=15.551$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 活动期组和缓解期组血清 KLF2 水平低于对照组 ($t=6.715, 8.239$), 活动期组低于缓解期组 ($t=16.902$), 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1 三组血清 TRIM22, KLF2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项目	活动期组 ($n=97$)	缓解期组 ($n=56$)	对照组 ($n=80$)	F	P
TRIM22	64.29 ± 13.51	51.05 ± 10.83	37.16 ± 9.22	121.076	0.001
KLF2	27.03 ± 6.25	36.91 ± 7.34	45.27 ± 7.98	143.946	0.001

2.2 不同病情严重程度患者血清 TRIM22, KLF2 水平比较 见表 2。单因素方差分析显示, 中度和重度组血清 TRIM22 水平高于轻度组 ($t=3.187, 3.917$), 重度组高于中度组 ($t=6.811$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 中度和重度组血清 KLF2 水平低于轻度组 ($t=5.822, 12.055$), 重度组低于中度组 ($t=12.055$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

2.3 血清 TRIM22, KLF2 与改良 Mayo 评分的相关性 经 Pearson 积矩相关分析, 血清 TRIM22 与改良 Mayo 评分呈正相关性 ($r=0.692, P=0.001$), 血清 KLF2 与改良 Mayo 评分呈负相关性 ($r=-0.716, P=0.001$), 血清 TRIM22 与 KLF2 呈负相关性 ($r=-0.659, P=0.001$)。

表 2 不同病情严重程度患者血清 TRIM22, KLF2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

项目	轻度组 ($n=46$)	中度组 ($n=31$)	重度组 ($n=20$)	F	P
TRIM22	56.07 ± 11.18	67.29 ± 13.04	78.56 ± 13.69	24.541	0.001
KLF2	32.07 ± 4.95	25.86 ± 4.32	17.25 ± 4.09	74.141	0.001

2.4 不同临床结局患者临床资料比较 见表3。未好转组病情较好转组严重,血清 TRIM22 高于好转组,血清 KLF2 低于好转组,差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。其他指标两组间比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表3 溃疡性结肠炎活动期不同临床结局患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

类别		好转组 (n=68)	未好转组 (n=29)	t/χ^2	P
性别	男	33 (48.53)	18 (62.07)	1.495	0.221
	女	35 (51.47)	11 (37.93)		
年龄 (岁)		46.01 \pm 5.06	47.22 \pm 5.29	1.064	0.290
体质指数 (kg/m ²)		21.26 \pm 2.34	22.04 \pm 2.46	1.679	0.098
吸烟史	是	23 (33.82)	13 (44.83)	1.055	0.304
	否	45 (66.18)	16 (55.17)		
饮酒史	是	19 (27.94)	14 (48.28)	3.745	0.053
	否	49 (72.06)	15 (51.72)		
FBG (mmol/L)		6.22 \pm 0.46	6.25 \pm 0.45	0.307	0.768
TC (mmol/L)		2.19 \pm 0.58	2.23 \pm 0.53	0.329	0.751
TG (mmol/L)		1.57 \pm 0.39	1.52 \pm 0.38	0.582	0.562
LDL-C (mmol/L)		2.65 \pm 0.63	2.59 \pm 0.61	0.431	0.666
HDL-C (mmol/L)		1.62 \pm 0.38	1.67 \pm 0.40	0.583	0.561
病情严重程度	轻度	39 (57.35)	7 (24.14)	20.324	0.001
	中度	23 (33.82)	8 (27.59)		
	重度	6 (8.82)	14 (48.28)		
TRIM22 (pg/ml)		59.61 \pm 12.17	75.26 \pm 14.59	5.463	0.001
KLF2 (pg/ml)		28.95 \pm 7.34	22.53 \pm 6.10	4.149	0.001

2.5 溃疡性结肠炎活动期患者未好转的影响因素分析 见表4。以临床结局是否好转为因变量 (0=好转, 1=未好转), 将表3中具有统计学意义的变量如病情严重程度、TRIM22, KLF2 为自变量构建多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, 与轻度患者比较, 中度和重度患者未好转发生风险增加 (OR=1.232, 2.298, 均 $P<0.05$), 血清 TRIM22 水平升高是未好转的危险因素 (OR=1.835, $P<0.05$), 血清 KLF2 水平升高是未好转的保护因素 (OR=0.731, $P<0.05$)。

表4 溃疡性结肠炎活动期患者未好转的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE (β)	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病情严重程度*	-	-	56.389	0.001	-	-
中度	0.209	0.038	30.250	0.001	1.232	1.144 ~ 1.328
重度	0.832	0.251	10.983	0.001	2.298	1.405 ~ 3.758
TRIM22	0.607	0.228	7.088	0.001	1.835	1.163 ~ 2.891
KLF2	-0.313	0.089	12.368	0.001	0.731	0.614 ~ 0.871
常数项	-6.134	0.928	43.691	0.001	0.002	-

注: *轻度为参照水平。

2.6 血清 TRIM22, KLF2 对未好转的预测价值 见表5和图1。以未好转为阳性样本, 好转为阴性样本, 绘制 ROC 曲线评估血清 TRIM22 和 KLF2 对未好转的预测价值, 结果显示, 血清 TRIM22, KLF2 对未好转均有预测价值, AUC 分

表5 血清 TRIM22, KLF2 对未好转的预测价值

项目	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数
TRIM22	0.806	0.750 ~ 0.862	67.56 pg/ml	0.83	0.63	0.46
KLF2	0.803	0.747 ~ 0.861	25.70 pg/ml	0.83	0.66	0.49
联合检测	0.907	0.850 ~ 0.963	-	0.90	0.74	0.64

注: $\text{Logit}(P) = -5.076 + 0.673 \times (\text{TRIM22}) - 0.281 \times (\text{KLF2})$ 。

别为 0.806, 0.803, 以两指标构建联合预测模型, 并将返回 Logit (P) 作为独立检验变量, 获得联合检测的 AUC 为 0.907, 联合检测的预测价值大于单一指标检测 ($Z=2.049, 2.053, P=0.023, 0.022$)。

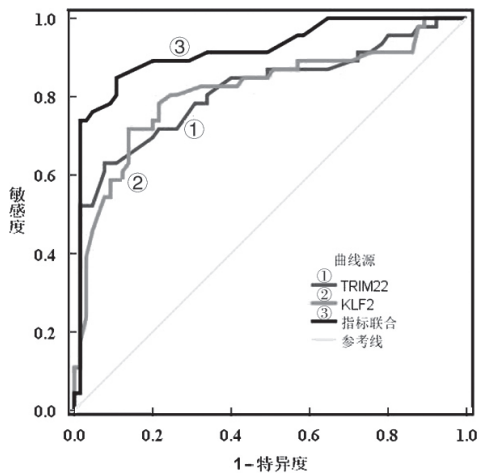


图1 血清 TRIM22, KLF2 预测未好转的 ROC 曲线

3 讨论

我国溃疡性结肠炎发病率约为 11.6/ 万, 并不断上升趋势^[12]。肠道黏膜免疫功能失调诱发的炎症级联反应是溃疡性结肠炎发病基础, 持续性肠道黏膜炎症从直肠延伸到结肠近端段可致肠屏障功能损伤, 加大治疗难度, 且活动期和缓解期交替进行, 反复发作严重影响患者身心健康^[13]。准确判断病情与治疗方案制定及临床结局息息相关。疾病活动指数、Mayo 评分是评估溃疡性结肠炎疾病活动性常见方式, 但评估过程易受主观感受影响, 结肠镜下病理活检可准确反映疾病严重程度, 但侵入性操作对患者创伤较大^[14-15]。常见炎症标志物如白细胞介素-6、C-反应蛋白、降钙素原等可客观反映疾病活动性, 但与临床结局关系的相关研究并不多见^[16]。

TRIM 具有锌指结构域、B-Box 结构域和卷曲螺旋结构域在内的三个典型结构域, 广泛参与细胞生长、分化、凋亡等生理活动, 大多数 TRIM 家族成员具备 E3 泛素连接酶活性, 可介导多种蛋白或底物的泛素化修饰, 功能失调则与恶性肿瘤、心血管疾病及免疫炎症疾病发生发展相关^[17-18]。TRIM22 属于 TRIM 家族成员, 表达基因位于人第 11 号染色体上, 在 P53、脂多糖等因素刺激下表达上调, 并作为免疫分子参与抗病毒固有免疫应答^[19]。TRIM22 与 Toll 通路中进化保守的中间信号体相互作用, 可正向调控 NF- κ B 信号通路, 促进多种炎症介质转录和分泌, 进而诱发炎症反应^[20]。敲除 TRIM22 可抑制 NF- κ B/NLRP3 轴, 减少脑缺血/再融合诱导的炎症反应和细胞凋亡^[21]。研究发现^[22], TRIM22 功能变异与炎症性肠病有关, 对结肠癌有促癌作用。本研究中, 溃疡性结肠炎患者血清 TRIM22 表达上调, 且活动期患者升高水平较缓解期更为显著, 提示该指标与溃疡性结肠炎发生发展有关。NF- κ B 信号通路是一条经典促

炎信号通路, TRIM22 可激活 NF- κ B 信号通路, 促进 IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等炎症因子释放, 加速溃疡性结肠炎炎症反应^[7]。此外, 自噬是细胞自我降解和修复的过程, 自噬异常可引起细胞内垃圾物质积累和炎症增强, TRIM22 表达上调可引起自噬功能异常而促进溃疡性结肠炎发生发展^[23]。结果还表明, 血清 TRIM22 在溃疡性结肠炎活动期不同严重程度患者中表达水平有差异, 并且与改良 Mayo 评分呈正相关, 提示早期检测血清 TRIM22 可作为临床辅助评估疾病严重程度的指标。

KLF2 具有锌指结构域、转录激活域以及自抑制域, 广泛表达于肺、心脏、脾脏、胰腺和胎盘等器官组织, 主要参与编码转录激活剂以及阻遏蛋白, 可发挥抗炎、保护内皮、抗动脉粥样硬化等作用, 是调节健康与疾病的“分子开关”^[24]。KLF2 通过激活血管内皮细胞保护基因表达, 可维持正常内皮细胞功能及成年血管完整性, 通过调控血管内皮细胞代谢功能可抑制内皮细胞代谢和凋亡, 通过影响斑块中内皮细胞及平滑肌细胞可影响动脉粥样硬化过程, 保护冠状动脉免受损伤^[25]。动物实验表明^[26], 敲除 KLF2 的小鼠模型 T 细胞表面 CCR7, CD62L 表达下调, CXCR3 表达升高, 外周淋巴组织中 T 淋巴细胞减少, 而在非淋巴组织中 T 淋巴细胞大量聚集, 最终暴发心肌炎症反应。KLF2 还可抑制 IL-1 β , TNF- α 和 IL-8 等单核细胞炎症因子活化而发挥抗炎效应^[9]。本研究结果显示, 血清 KLF2 在溃疡性结肠炎患者中表达下降, 且活动期患者下降更多, 表明 KLF2 参与了该疾病发生发展。推测可能与以下机制有关: 溃疡性结肠炎作为炎症性肠道疾病, 炎症反应的主导作用抑制了 KLF2 mRNA 表达而致其水平降低; KLF2 还参与了肠道上皮细胞的黏附连接以及细胞极性过程, 对维持正常肠道屏障至关重要, 其水平降低可致肠道上皮屏障功能受损, 加剧溃疡性结肠炎发展^[27]; KLF2 通过调控免疫细胞分化可抑制炎症因子产生, 其水平降低表明免疫细胞异常活化及炎症因子过度释放, 免疫调节失衡, 也会促进疾病进展^[28]。既往研究发现^[21], KLF2 是 TRIM22 上游转录因子, TRIM22 的 3' 非翻译区是 KLF2 的直接靶标, 当 KLF2 表达受到抑制, 血液中会存在大量游离 TRIM22, 本研究得到相似结论, 即血清 TRIM22 与 KLF2 呈负相关。该结果提示 KLF2 可作为潜在治疗靶点, 通过改善 KLF2 表达水平有助于治疗溃疡性结肠炎。研究也发现, 血清 KLF2 与改良 Mayo 评分呈负相关性, 说明该指标也可作为评估疾病严重程度的辅助指标。

溃疡性结肠炎活动期患者治疗关键在于控制疾病进展,促进疾病好转,早期预测患者临床结局,对制定精准治疗策略有重要意义。本研究发现,血清 TRIM22, KLF2 与临床结局有关,TRIM22 水平升高的患者未好转发生风险增高,可能是因为 TRIM22 水平越高的患者炎症反应越强,肠黏膜损伤越重,而 KLF2 水平升高的患者未好转发生风险降低,推测可能与 KLF2 抑制炎症反应保护肠黏膜免受损伤有关。ROC 曲线结果显示,血清 TRIM22, KLF2 可早期预测未好转发生风险,两个指标联合构建的预测模型可明显提高对未好转的预测价值,AUC 可达 0.907,提示指标联合检测对指导临床治疗具有更高价值。

综上所述,溃疡性结肠炎活动期患者血清 TRIM22 水平升高, KLF2 水平降低,并与病情严重程度和临床结局有关,两生化标志物构建的联合预测模型可有效改善对未好转的预测价值。溃疡性结肠炎是一个发病机制涉及多种因素和途径相互作用的复杂疾病,TRIM22, KLF2 在其中的发病机制和作用还需通过前瞻性、多中心队列研究进一步验证。

参考文献:

- [1] LE BERRE C, HONAP S, PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401):571-584.
- [2] 王飞,祝靳,赵宝林. 溃疡性结肠炎患者血清 LncRNA Mirt2 和 LncRNA IFNG-AS1 表达水平及与预后相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 114-118, 148.
WANG Fei, ZHU Jin, ZHAO Baolin. Study on the expression levels of serum LncRNA Mirt2 and LncRNA IFNGAS1 in patients with ulcerative colitis and their correlation with prognosis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 114-118, 148.
- [3] 许月仙,李颖. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在溃疡性结肠炎病情评估中的应用价值[J]. *中国肛肠病杂志*, 2023, 43(5): 35-36.
XU Yuexian, LI Ying. The application values of the serum procalcitonin and C-reactive protein in evaluating the condition of ulcerative colitis [J]. *Chinese Journal of Coloproctology*, 2023, 43(5): 35-36.
- [4] KUCHARZIK T, KOLETZKO S, KANNENGISSER K, et al. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Deutsches Arzteblatt International*, 2020, 117(33/34): 564-574.
- [5] YANG Luting, XIA Haibin. TRIM proteins in inflammation: from expression to emerging regulatory mechanisms[J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 811-820.
- [6] JI Jianxiong, DING Kaikai, LUO Tao, et al. TRIM22 activates NF- κ B signaling in glioblastoma by accelerating the degradation of I κ B α [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(1): 367-381.
- [7] YE Bin, LU Zhongkai. Role of TRIM22 in ulcerative colitis and its underlying mechanisms[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2022, 26(2): 249.
- [8] WITTNER J, SCHUH W. Krüppel-like factor 2 (KLF2) in immune cell migration[J]. *Vaccines*, 2021, 9(10): 1171.
- [9] 陈亮,柏洁,郑扣龙. KLF2 在急性冠脉综合征中的作用研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(3): 345-351.
CHEN Liang, BAI Jie, ZHENG Kouloung. The role of KLF2 in acute coronary syndrome[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2022, 42(3): 345-351.
- [10] 吴开春,梁洁,冉志华,等. 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.
WU Kaichun, LIANG Jie, RAN Zhihua, et al. Chinese consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (Beijing, 2018)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38(9): 796-813.
- [11] GAJENDRAN M, LOGANATHAN P, JIMENEZ G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis [J]. *Disease-A-Month*, 2019, 65(12): 100851.
- [12] YE Lingna, CAO Qian, CHENG Jianfeng. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2013: 296470.
- [13] 杨思贤,慕奕彤,牛福玉. 粪便 S100A12, 钙卫蛋白和乳铁蛋白对溃疡性结肠炎患者疾病活动度和黏膜愈合评估价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 172-176.
YANG Sixian, MU Yitong, NIU Fuyu. Evaluation value of stool S100A12, fecal calprotectin and lactoferrin for disease activity and mucosal healing in patients with ulcerative colitis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(3): 172-176.
- [14] GROS B, KAPLAN G G. Ulcerative colitis in adults: a review [J]. *Journal of the American Medical Association*, 2023, 330(10): 951-965.
- [15] 卢加杰,刘晶,李紫琼,等. 粪便 CHI3L1 对溃疡性结肠炎镜下活动和病情严重程度的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 60-64.
LU Jiajie, LIU Jing, LI Ziqiong, et al. Predictive value of fecal chitinase 3-like 1 in predicting endoscopic activity and severity of ulcerative colitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 60-64.
- [16] 曹婷婷,张娟. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在评价溃疡性结肠炎病情中的临床价值[J]. *数理医药学杂志*, 2017, 30(8): 1153-1154.
CAO Tingting, ZHANG Juan. Clinical value of serum procalcitonin and C-reactive protein in evaluating ulcerative colitis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2017, 30(8): 1153-1154.
- [17] MERONI G. TRIM E3 ubiquitin ligases in rare genetic disorders[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1233: 311-325.
- [18] DI RIENZO M, ROMAGNOLI A, ANTONIOLI M, et al. TRIM proteins in autophagy: selective sensors

- in cell damage and innate immune responses[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2020, 27(3): 887-902.
- [19] 吕洁, 齐新伟, 再海比亚·艾合买提, 等. 病毒感染时 IFITM3 与 TRIM22 和 Foxp3 表达及关联基因的富集分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(1): 38-43. LÜ Jie, QI Xinwei, ZAIHAIBIYA·Aihemaiti, et al. Relative expression of the IFITM3 and TRIM22 genes and enrichment analysis of related genes during infection with three viruses[J]. *Journal of Pathogen Biology*, 2021, 16(1): 38-43.
- [20] LOU Jun, WANG Yongli, ZHENG Ximing, et al. TRIM22 regulates macrophage autophagy and enhances *Mycobacterium tuberculosis* clearance by targeting the nuclear factor-multiplicity κ B/beclin 1 pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(11): 8971-8980.
- [21] KANG Chongyang, LU Zhaofeng, ZHU Gangyi, et al. Knockdown of TRIM22 relieves oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis and inflammation through inhibition of NF- κ B/NLRP3 axis [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2021, 41(2): 341-351.
- [22] LIU Ronghong, ZHAO Wenzeng, WANG Haigang, et al. Long noncoding RNA LINC01207 promotes colon cancer cell proliferation and invasion by regulating miR-3125/TRIM22 axis [J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 1216325.
- [23] PAGANI I, POLI G, VICENZI E. TRIM22. A multitasking antiviral factor[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1864.
- [24] DABRAVOLSKI S A, SUKHORUKOV V N, KALMYKOV V A, et al. The role of KLF2 in the regulation of atherosclerosis development and potential use of KLF2-Targeted therapy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 254.
- [25] THAKAR S, KATAKIA Y T, RAMAKRISHNAN S K, et al. Intermittent high glucose elevates nuclear localization of EZH2 to cause H3K27me3-dependent repression of KLF2 leading to endothelial inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2548.
- [26] ZHAO Kai, TIAN Yu, WANG Junjie, et al. Fluvastatin-pretreated donor cells attenuated murine aGVHD by balancing effector T cell distribution and function under the regulation of KLF2[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 7619849.
- [27] WANG Z L, WANG Y D, WANG K, et al. KLF2 participates in the development of ulcerative colitis through inhibiting inflammation via regulating cytokines[J]. *European Review for Medical And Pharmacological Sciences*, 2018, 22(15): 4941-4948.
- [28] TURPAEV K T. Transcription factor KLF2 and its role in the regulation of inflammatory processes[J]. *Biochemistry(Mosc)*. 2020, 85(1): 54-67.

收稿日期: 2023-11-13

修回日期: 2023-12-25

(上接第104页)

- [13] KARRAR A, RAJPUT B, HARIHARAN S, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A alleles and histology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology Communications*, 2021, 5(1): 63-73.
- [14] SONG G G, KIM J H, LEE Y H. Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis[J]. *Rheumatology International*, 2014, 34(1): 117-123.
- [15] LUANGTRAKOOL P, VEJBAESYA S, LUANGTRAKOOL K, et al. Major histocompatibility complex class I chain-related A and B (MICA and MICB) gene, allele, and haplotype associations with dengue infections in ethnic thais[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222(5): 840-846.
- [16] TSUKAGOSHI M, WADA S, YOKOBORI T, et al. Overexpression of natural killer group 2 member D ligands predicts favorable prognosis in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Science*, 2016, 107(2): 116-122.
- [17] BARANWAL A K, GOSWAMI S, BHAT D K, et al. Soluble major histocompatibility complex class I related chain A (sMICA) levels influence graft outcome following renal transplantation[J]. *Human Immunology*, 2018, 79(3): 160-165.
- [18] WEI Xiaobin, REN Biqiong, LIN Danqin, et al. Serum soluble major histocompatibility complex class I-related chain A/B expression in patients with alcoholic liver disease in Hainan Li Community[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(8): 13928-13936.
- [19] SPADA R, ROJAS J M, PÉREZ-YAGÜE S, et al. NKG2D ligand overexpression in lupus nephritis correlates with increased NK cell activity and differentiation in kidneys but not in the periphery[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, 97(3): 583-598.
- [20] PÉREZ-FERRO M, ROMERO-BUENO F I, SERRANO DEL CASTILLO C, et al. A subgroup of lupus patients with nephritis, innate T cell activation and low vitamin D is identified by the enhancement of circulating MHC class I-related chain A[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2019, 196(3): 336-344.
- [21] HAMADA S, CABALLERO-BENITEZ A, DURAN K L, et al. Soluble MICB in plasma and urine explains population expansions of NKG2D⁺CD4⁺ T cells in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Open Journal of Immunology*, 2017, 7(1): 1-17.

收稿日期: 2023-11-29

修回日期: 2024-01-04