

miR-125b 和 miR-335 在炎症性肠病患者 外周血和肠黏膜中的表达研究*

杨文宏¹, 孙惠芳^{2△}, 杨 洁³

(河北省秦皇岛市第一医院:1. 内科 ICU;2. 重症医学一科;3. 消化内一科 066000)

[摘要] **目的** 研究 miR-125b 和 miR-335 在炎症性肠病(IBD)患者外周血和肠黏膜中的表达情况并分析其意义。**方法** 将 2018 年 5 月至 2019 年 6 月该院消化内科收治的 117 例 IBD 患者纳入研究,其中克罗恩病(CD)患者 62 例(CD 组)、溃疡性结肠炎(UC)患者 55 例(UC 组),另选取健康体检者 51 例作为对照(对照组),收集所有研究对象外周血血清及其肠黏膜组织,采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平;根据改良 Mayo 评分标准评估 UC 患者活动度,根据 CD 活动指数(CDAI)评估 CD 患者活动度;分别采用修正 Baron 评分系统、CD 内镜严重程度指数(CDEI)评估 UC、CD 患者内镜下病变严重程度。**结果** 与对照组比较,轻度活动组、中度活动组、重度活动组 UC、CD 患者外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平均依次下降($P < 0.05$);轻度活动组、中度活动组、重度活动组 CD 患者 CDAI、CDEI 依次升高($P < 0.05$);轻度活动组、中度活动组、重度活动组 UC 患者的改良 Mayo 评分、修正 Baron 评分依次升高($P < 0.05$);CD 患者外周血血清 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与 CDAI、CDEI 均呈负相关($P < 0.05$);UC 患者外周血血清 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与改良 Mayo 评分和修正 Baron 评分均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** CD 患者及 UC 患者外周血及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 表达均下调,二者与 CD 患者及 UC 患者疾病活动度和病情严重程度有关,可能成为评估 IBD 疾病活动度的分子标志物。

[关键词] 炎症性肠病;miR-125b;miR-335;克罗恩病;溃疡性结肠炎

[中图分类号] R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)05-0800-06

Study on expressions of miR-125b and miR-335 in peripheral blood and intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease*

YANG Wenhong¹, SUN Huifang^{2△}, YANG Jie³

(1. Department of Internal Medicine ICU;2. First Department of ICU;3. First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Qinhuangdao City, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

[Abstract] **Objective** To study the expressions of miR-125b and miR-335 in peripheral blood and intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease (IBD) and analyze their significance. **Methods** A total of 117 patients with IBD admitted to the Department of Gastroenterology of this hospital from May 2018 to June 2019 were included in the study, including 62 patients with Crohn's disease (CD, CD group), 55 patients with ulcerative colitis (UC, UC group), and another 51 healthy subjects were selected as controls (control group), the peripheral blood serum and intestinal mucosa of all subjects were collected, the relative expressions of miR-125b mRNA and miR-335 mRNA in peripheral blood serum and intestinal mucosa were detected by real-time fluorescent PCR (RT-PCR). The activity of UC patients was evaluated according to the modified Mayo scale, the activity of CD patients was evaluated by CD activity index (CDAI); the modified Baron scoring system and CD endoscopy severity index (CDEI) were used respectively to evaluate the severity of endoscopic lesions in patients with UC and CD. **Results** Compared with the control group, the relative expressions of miR-125b mRNA and miR-335 mRNA in the peripheral blood serum and intestinal mucosal tissues of CD patients and UC patients in the mild activity group, the moderate activity group and the severe activity group decreased sequentially ($P < 0.05$); CDAI and CDEI of CD patients in the mild activity group, the moderate

* 基金项目:秦皇岛市科学技术局 2018 年市级科技计划项目(201805A131)。 作者简介:杨文宏(1982-),主治医师,硕士,主要从事重症医学研究。 △ 通信作者, E-mail: shf_0009@163.com。

activity group and the severe activity group increased in turn ($P < 0.05$); the modified Mayo score and modified Baron score of UC patients in the mild activity group, the moderate activity group and the severe activity group increased in turn ($P < 0.05$). The relative expressions of miR-125b mRNA and miR-335 mRNA in peripheral blood serum of CD patients were negatively correlated with CDAI and CDEI (all $P < 0.05$); and the relative expressions of miR-125b mRNA and miR-335 mRNA in peripheral blood of UC patients were negatively correlated with the modified Mayo score and modified Baron score (all $P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of miR-125b and miR-335 in the peripheral blood and intestinal mucosa of CD patients and UC patients are down-regulated, which are related to the disease activity and severity of CD patients and UC patients, and may become molecular markers to evaluate the disease activity of IBD.

[Key words] inflammatory bowel disease; miR-125b; miR-335; Crohn's disease; ulcerative colitis

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性病, 主要发生于机体的胃肠等消化道部位, 临床病理类型主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。最近数据资料显示, IBD 的发病率在我国呈上升趋势^[1-3], 给我国人民健康造成严重威胁。目前有关该疾病的病因和发病机制仍不清楚。微 RNA (microRNA, miRNA) 是由 20 个左右碱基构成的微小 RNA 分子, 可与 mRNA 3' 端非编码区 (3' UTR) 结合, 调节基因表达, 参与个体发育、细胞增殖、细胞凋亡和细胞分化等生命活动过程^[4-5]。已有研究表明 miR-125b 与 miR-335 可通过介导多条代谢通路影响 UC 和 CD 的发生发展^[6], 但具体作用机制尚不清楚。本研究通过对 IBD 患者 (CD 患者及 UC 患者) 外周血血清及其肠黏膜组织中 miR-125b 与 miR-335 的表达水平进行检测, 分析二者与疾病活动度、病变严重程度的相关性, 以期为临床研究肠道相关慢性炎症疾病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 5 月至 2019 年 6 月在本院消化内科经诊断确诊的 IBD 患者 117 例, 其中 CD 患者 62 例, 男 35 例, 女 27 例, 平均年龄 (39.19 ± 6.75) 岁; UC 患者 55 例, 男 34 例, 女 21 例, 平均年龄 (42.91 ± 8.13) 岁。纳入标准: (1) 年龄 20 ~ 70 岁; (2) 符合 2012 年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中关于 UC、CD 的诊断标准^[7]; (3) 各项检查资料完整; (4) 患者及患者家属均签署知情同意书。排除标准: (1) 过去 3 个月内使用过水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂及

生物制剂等; (2) 合并心血管疾病和肝肾疾病; (3) 合并恶性肿瘤; (4) 合并其他自身免疫性疾病; (5) 哺乳及妊娠期妇女。同期招募健康志愿者 51 例 (对照组), 男 32 例, 女 19 例, 平均年龄 (40.26 ± 6.98) 岁。在肠镜下取患者黏膜 2 块与对照者的小肠黏膜 2 块置于液氮中保存备用; 分别采集 IBD 患者与健康对照者空腹静脉血 4 mL, 分离血清置于冰箱备用。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器

RNA 提取试剂盒购自北京天根生化有限公司; AceQ qPCR SYBR[®] Green Mix 购自南京 Vazyme 生物公司; 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 仪购自美国 Bio-Rad 公司; 本研究引物由西安擎科生物公司合成。

1.3 方法

1.3.1 RT-PCR 检测 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平

从液氮取出肠黏膜组织及血清, 采用 RNA 提取试剂盒 (天根) 提取组织及血清中的总 RNA, 经反转录得 cDNA。采用 RT-PCR 仪对 miR-125b 和 miR-335 进行 PCR 扩增。RT-PCR 反应体系共 10 μL: miScript SYBR[®] Green Mix 5.0 μL, cDNA (50 ng/μL) 1.0 μL, 上、下游引物 (10 μmol/L) 各 0.5 μL, ddH₂O 3.0 μL。反应条件: 95 °C 90 s; 95 °C 30 s, 63 °C 30 s, 72 °C 15 s, 40 个循环。miR-125b 和 miR-335 及内参 U6 的引物序列见表 1。采用 2^{-ΔΔCT} 法对 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平进行定量分析。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 (5'-3')	反向引物 (5'-3')
miR-125b	ATTTGAGCTACAGCACGGTCGA	GGCTAGTGAAGTTTACCCCCTGC
miR-335	GAGTTGACCACAGCACCTC	GAGACAGTTCTCGTTATTGC
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTACGAATTTGCGT

1.3.2 IBD 患者的活动度、病变严重程度比较

根据改良 Mayo 评分标准^[8] 评估 UC 患者活动

度,其中轻度活动 20 例(UC 轻度活动组)、中度活动 23 例(UC 中度活动组)、重度活动 12 例(UC 重度活动组);根据 CD 活动指数(CDAI)^[9]评估 CD 患者活动度,其中轻度活动 18 例(CD 轻度活动组)、中度活动 25 例(CD 中度活动组)、重度活动 19 例(CD 重度活动组)。采用修正 Baron 评分系统^[8]、CD 内镜严重程度指数(CDEIS)分别评估 UC、CD 患者内镜下病变严重程度。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,计数资料采用百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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;相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD 患者外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平比较

与对照组比较,CD 轻度活动组、CD 中度活动组、CD 重度活动组患者外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平依次降低($P < 0.05$),见表 2。

2.2 UC 患者外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平比较

与对照组比较,UC 轻度活动组、UC 中度活动组、UC 重度活动组患者外周血血清及肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平依次降低($P < 0.05$),见表 3。

表 2 miR-125b、miR-335 mRNA 在 CD 患者外周血血清及肠黏膜组织中的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清		肠黏膜组织	
		miR-125b/U6	miR-335/U6	miR-125b/U6	miR-335/U6
对照组	51	2.37±0.15	2.09±0.16	1.58±0.13	1.39±0.12
CD 轻度活动组	18	1.05±0.14 ^a	0.72±0.12 ^a	0.73±0.14 ^a	0.63±0.05 ^a
CD 中度活动组	25	0.89±0.15 ^{ab}	0.51±0.14 ^{ab}	0.55±0.17 ^{ab}	0.32±0.03 ^{ab}
CD 重度活动组	19	0.51±0.13 ^{abc}	0.27±0.13 ^{abc}	0.31±0.16 ^{abc}	0.21±0.04 ^{abc}
F		859.314	1 006.297	558.166	739.612
P		0.000	0.000	0.000	0.000

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 CD 轻度活动组比较;^c: $P < 0.05$,与 CD 中度活动组比较。

表 3 miR-125b、miR-335 mRNA 在 UC 患者外周血血清及肠黏膜组织中的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清		肠黏膜组织	
		miR-125b/U6	miR-335/U6	miR-125b/U6	miR-335/U6
对照组	51	2.37±0.15	2.09±0.16	1.58±0.13	1.39±0.12
UC 轻度活动组	20	1.03±0.14 ^a	0.93±0.14 ^{ab}	0.95±0.14 ^{ab}	0.81±0.13 ^{ab}
UC 中度活动组	23	0.84±0.15 ^{ab}	0.74±0.15 ^{ab}	0.76±0.13 ^{ab}	0.72±0.12 ^{ab}
UC 重度活动组	12	0.61±0.14 ^{abc}	0.52±0.13 ^{abc}	0.54±0.12 ^{abc}	0.49±0.11 ^{abc}
F		732.165	526.404	259.461	225.862
P		0.000	0.000	0.000	0.000

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 UC 轻度活动组比较;^c: $P < 0.05$,与 UC 中度活动组比较。

2.3 CD 患者活动度、病变严重程度比较

CD 轻度活动组、CD 中度活动组、CD 重度活动组患者的 CDAI、CDEI 均依次升高($P < 0.05$),进一步两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 UC 患者活动度、病变严重程度比较

UC 轻度活动组、UC 中度活动组、UC 重度活动组患者的改良 Mayo 评分、修正 Baron 评分均依次升高($P < 0.05$),进一步两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 4 CD 患者的 CDAI、CDEI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CDAI	CDEI
CD 轻度活动组	18	163.57±41.18	1.37±0.68
CD 中度活动组	25	315.38±43.38 ^a	3.42±0.65 ^a
CD 重度活动组	19	432.37±49.29 ^{ab}	6.99±0.69 ^{ab}
F		203.479	335.704
P		0.000	0.000

^a: $P < 0.05$,与 CD 轻度活动组比较;^b: $P < 0.05$,与 CD 中度活动组比较。

表 5 UC 患者的改良 Mayo 评分和修正 Baron 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	改良 Mayo 评分	修正 Baron 评分
UC 轻度活动组	20	4.32 ± 0.89	1.21 ± 0.31
UC 中度活动组	23	8.35 ± 0.95 ^a	2.72 ± 0.34 ^a
UC 重度活动组	12	11.93 ± 0.98 ^{ab}	3.89 ± 0.4136 ^{ab}
F		196.313	257.010
P		0.000	0.000

^a: $P < 0.05$, 与轻度活动组比较; ^b: $P < 0.05$, 与中度活动组比较。

2.5 CD 患者血清 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与病变严重程度及活动度的相关性

CD 患者外周血血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与 CDAI、CDEI 均呈负相关 ($r = -0.816$ 、 -0.829 , $P < 0.05$), 见图 1、2; CD 患者外周血血清 miR-335 相对表达水平与 CDAI、CDEI 均呈负相关 ($r = -0.772$ 、 -0.501 , $P < 0.05$)。

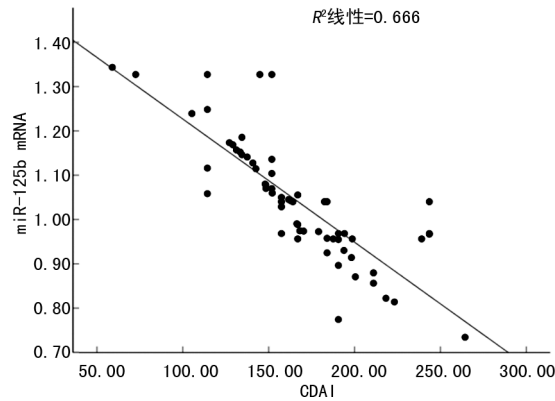


图 1 CD 患者血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与疾病活动度相关性分析

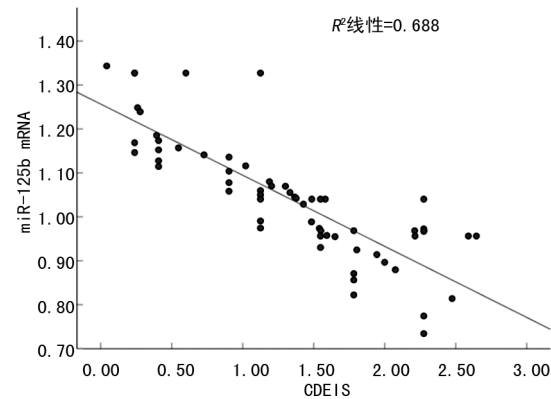


图 2 CD 患者血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与病变严重程度相关性分析

2.6 UC 患者外周血血清 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与病变严重程度及活动度的相关性

UC 患者外周血血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与改良 Mayo 评分和修正 Baron 评分均呈负相关 ($r = -0.729$ 、 -0.779 , $P < 0.05$), 见图 5、6; UC 患者外周血血清中 miR-335 mRNA 相对表达水平改良 Mayo 评分和修正 Baron 评分均呈负相关 ($r = -0.819$ 、 -0.840 , $P < 0.05$), 见图 7、8。

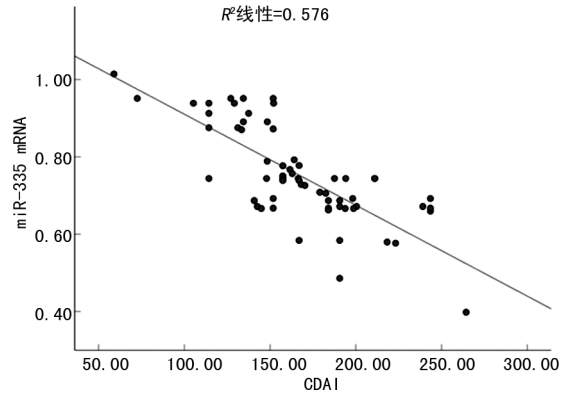


图 3 CD 患者血清 miR-335 mRNA 相对表达水平与疾病活动度相关性分析

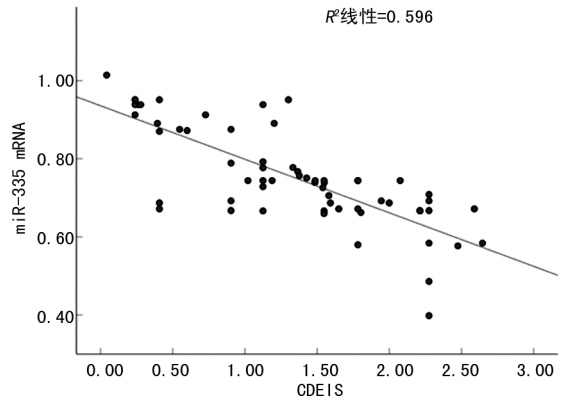


图 4 CD 患者血清 miR-335 mRNA 相对表达水平与病变严重程度相关性分析

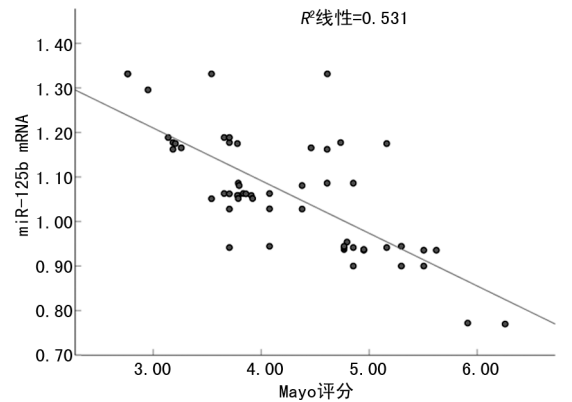


图 5 UC 患者血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与疾病活动度相关性分析

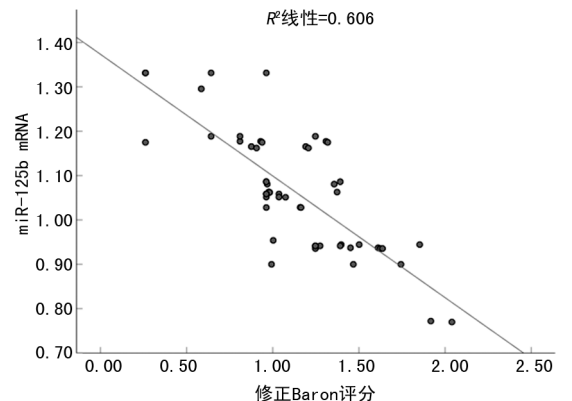


图 6 UC 患者血清 miR-125b mRNA 相对表达水平与病变严重程度相关性分析

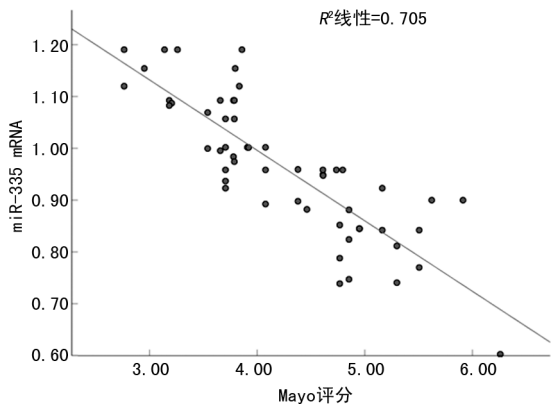


图7 UC患者血清miR-335 mRNA相对表达水平与疾病活动度相关性分析

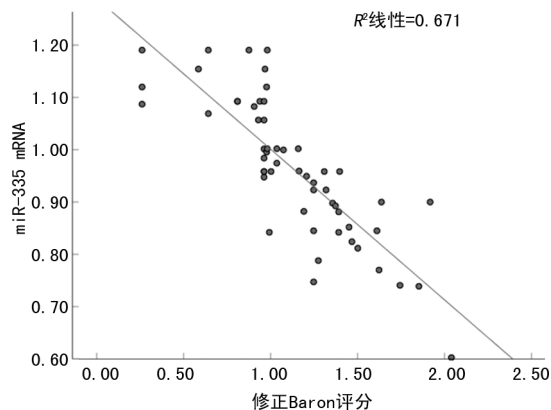


图8 UC患者血清miR-335 mRNA相对表达水平与病变严重程度相关性分析

3 讨论

IBD 疾病是一类非特异性肠道炎症性疾病,其病因和发病机制尚不明确^[10]。近年我国该病发病率呈不断上升趋势^[11],给人们生活带来严重危害,因此对该病发病机制的研究显得尤为重要。本研究通过对本院 117 例 IBD 患者外周血血清和肠黏膜组织中 miR-125b、miR-335 表达情况进行检测,分析外周血血清中 miR-125b 与 miR-335 表达与疾病活动度、病变严重程度的相关性,探索 miR-125b、miR-335 表达对 IBD 发生发展的影响,以期临床上更好地治疗和控制 IBD 疾病提供参考。

miRNA 是一类起始于细胞核,成熟于细胞质的非编码单链 RNA 分子,由 19~25 个核苷酸组成^[12],广泛存在于真核细胞中,在哺乳动物中成熟的 miRNA 可对体内 60% 左右的基因进行调节^[13],人类基因中有 2%~3% 的 miRNA 参与体内 30% 左右的基因调控,miRNA 在人体所有组织及血液、尿液、唾液、脑脊液等体液中均可表达,体液中 miRNA 与蛋白质等构成复合物,可抵抗 RNA 酶的降解,使得 miRNA 在体液中具有高度的稳定性和保守性^[14]。在健康个体中 miRNA 的表达谱较一致,而在不同疾病状态下其表达谱可发生显著变化,这种表达谱的变化往往早于生化及影像学的改变,是早期诊断疾病的理想潜在标

志物。刘嫦钦等^[15]报道 miR-10a 在 IBD 疾病中表达下调,对 IBD 的发生发展具有重要作用。SCHÖNAUEN 等^[16]发现 miR-16、miR-21 和 miR-223 在 IBD 患者血清中高表达,参与调控 IBD 的发生发展。miR-31 和 miR-155 通过直接和间接靶向 IL-13 依赖性途径中的基因,在 IBD 疾病中表达上调^[17],以上均表明多种 miRNA 参与 IBD 疾病的发生发展,但目前 miR-125b、miR-335 在 IBD 疾病中研究报道较少。miR-125b 是 miRNAs 家族中较为活跃的成员之一,其主要分布在脑部神经元细胞和星形胶质细胞中,miR-125b 在调节炎症、免疫活动和凝血方面均具有重要的作用。目前国外文献已经证明 miR-125b 在 UC 患者结肠黏膜组织中呈高表达,其可能是通过调节炎症信号通路 MARK/NFκB 等促进炎症细胞及相关介体的传播^[18]。同时还有文献显示^[19],miR-125b 与结直肠癌的发生发展及预后不良密切相关,其可作为结直肠癌的预后标志物。miR-335 在人类定位与染色体 7q32.2,其主要作用是调节人干细胞的增殖、迁移和分化,经过采用生物信息研究分析发现 miR-335 可能参与 IBD 过程,但是具体的机制尚不明确。而本研究发现,与健康对照者比较,轻度活动、中度活动、重度活动 CD 患者及 UC 患者外周血血清和肠黏膜组织中 miR-335、miR-125b mRNA 相对表达水平均明显下降,提示 miR-335 与 miR-125b 表达可能与 IBD 发生发展过程有关。

UC 是 IBD 的主要类型,其发病机制可能与遗传、感染及自身免疫有关,CD 是一种目前原因不明的慢性肉芽肿性炎症性疾病,异常的自身免疫可能与发病有关^[20]。UC 和 CD 的主要区别在于 UC 的发病部位主要在结肠和直肠,而 CD 可影响整个消化道^[21],且两者基因表达谱及细胞表现差异明显。本研究结果显示,UC 患者外周血血清中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与 Mayo 评分、修正 Baron 评分均呈负相关;CD 患者外周血血清中 miR-125b、miR-335 mRNA 相对表达水平与 CDAI、CDEIS 均呈负相关,说明外周血血清 miR-125b、miR-335 表达与 UC 患者及 CD 患者疾病活动度、病变严重程度均有关,提示外周血血清 miR-125b、miR-335 表达水平也许可作为评估 UC 患者及 CD 患者疾病活动度、病变严重程度的指标。

综上所述,miR-125b、miR-335 在 UC 患者及 CD 患者外周血血清和肠黏膜组织中表达下调,miR-125b、miR-335 在外周血血清中的表达与 UC 患者及 CD 患者疾病活动度和病变严重程度有关,其有望成为评估 IBD 疾病活动度的指标,但由于本研究样本量较少,其结论准确性尚需进一步扩充样本量加以验证。

参考文献

- [1] 王忠伟,何彦,曾念宜,等. 各地区炎症性肠病患者肠道菌群特征观察性研究[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(10):734-741.
- [2] 卢洁,谢鑫友,张钧. 新型生物标志物在炎症性肠病精准诊疗中的应用及展望[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(10):703-707.
- [3] 王玉芳,欧阳钦,胡仁伟,等. 炎症性肠病流行病学研究进展[J]. 胃肠病学,2013,86(1):54-57.
- [4] 阮芳芳. 微小 RNA-21 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报,2015,10(1):1457-1459.
- [5] LI B S, ZUO Q F, ZHAO Y L, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer migration, invasion and proliferation by directly targeting transducer of ERBB2, 1 and correlates with poor survival[J]. *Oncogene*,2015,34(20):2556-2565.
- [6] BAI J, LI Y, SHAO T, et al. Integrating analysis reveals microRNA-mediated pathway crosstalk among Crohn's disease, ulcerative colitis and colorectal cancer [J]. *Mol Biosyst*,2014,10(9):2317-2328.
- [7] 王寅璞,屈亚威,贾馥华,等. 高分辨率显微内镜对溃疡性结肠炎黏膜愈合的评估价值[J]. 中华消化内镜杂志,2019,36(4):255-260.
- [8] 王志斌,陈晨,郭一,等. 清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(1):15-19.
- [9] 张怡,王培学,马晶晶,等. 血清降钙素原评估炎症性肠病活动度 107 例初探[J]. 中华消化杂志,2017,37(4):232-237.
- [10] MURO M, LÓPEZ-HERNÁNDEZ R, MRO W A. Immunogenetic biomarkers in inflammatory bowel diseases: role of the IBD3 region [J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(41):15037-15048.
- [11] SHOUVAL D S, RUFO P A. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review[J]. *Jama Pediatr*,2017,171(10):569-574.
- [12] 单鑫,朱根宝,刘亚. microRNA 与生殖[J]. 黑龙江畜牧兽医,2018,59(15):698-703.
- [13] 凌笑笑,唐朋,梁春年,等. miRNAs 对骨骼肌调控的研究进展[J]. 中国畜牧兽医,2018,45(6):234-238.
- [14] PRADHAN A K, EMDAD L, DAS S K, et al. The Enigma of miRNA Regulation in Cancer [J]. *Adv Cancer Res*,2017,135(25):25-52.
- [15] 刘嫦钦,邬瑞金,陈腾飞,等. 微小核糖核酸-10a 在炎症性肠病中的表达及其临床意义[J]. 中华消化杂志,2013,33(5):321-325.
- [16] SCHÖNAUEN K, LE N, VON ARNIM U, et al. Circulating and fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*,2018,24(7):1547-1557.
- [17] WHITEOAK S R, SANCHEZ-ELSNER T, CUMMINGS J F. PTH-074 Drug therapies in ulcerative colitis influence the expression of microRNAs and cytokines in the sigmoid mucosa in an ex vivo model [J]. *Gut*,2015,64(1):438-443.
- [18] 王许平,王素敏,孙亚星,等. 炎症性肠病患者结肠组织和血清中白细胞介素 34 的表达[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(3):287-290.
- [19] 萧志昊,肖瑶,卢晓丹. 环状 RNA 作为生物标志物在结直肠癌发生发展及预后中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(1):122-126.
- [20] 段红霞,赵玉洁,刘占举,等. 炎症性肠病 607 例临床分析[J]. 中华消化杂志,2018,38(5):334-336.
- [21] BAUMGART D C, SANDBORN W J. Crohn's disease [J]. *Lancet*,2012,380(9853):1590-1605.

(收稿日期:2020-10-18 修回日期:2020-12-08)