

论著 • 临床研究

# miRNA-802 表达与炎症性肠病患者炎症反应关系的相关性研究

郭鹏飞<sup>1</sup>,程钦全<sup>1</sup>,夏 婧<sup>1</sup>,周小斌<sup>2△</sup>

(1. 同济大学附属第十人民医院检验科,上海 200072;2. 泰州市人民医院检验科,江苏泰州 225300)

**摘要:****目的** 探讨 miRNA-802 的表达变化与炎症性肠病(IBD)患者炎症因子的相关性及其意义,了解 IBD 发生发展的相关机制。**方法** 选取 2015 年 8 月至 2017 年 2 月在泰州市人民医院住院的 80 例活动期 IBD 患者作为活动期 IBD 组。另选取同期 40 例非活动期 IBD 患者和 40 例健康体检者分别作为非活动期 IBD 组和健康对照组。采用荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测各组受试者的肠黏膜及外周血单核细胞中 miRNA-802 表达水平。此外,检测经英夫利西单抗克隆抗体(IFX)治疗的 43 例克罗恩病(CD)患者肠黏膜及外周血单核细胞中 miRNA-802 的相对表达量,并分析其与血清 TNF- $\alpha$  的相关性。**结果** 活动期 IBD 组患者肠黏膜及外周血单核细胞中 miRNA-802 的表达水平均显著高于非活动期组和健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。IFX 治疗后 12 周,CD 患者肠黏膜组织及外周血单核细胞 miRNA-802 表达水平显著低于治疗前,血清中 TNF- $\alpha$  表达水平低于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。相关性分析发现,血清中 TNF- $\alpha$  表达水平与外周血单核细胞中 miRNA-802 表达水平呈正相关,使用 TNF- $\alpha$  刺激体外培养的外周血单核细胞,能显著提高 miRNA-802 的 mRNA 表达量。**结论** IBD 患者中升高的 miRNA-802 表达与血清 TNF- $\alpha$  表达水平密切相关,miRNA-802 可能成为 IBD 治疗新靶点。

**关键词:**炎症性肠病; miRNA-802; 荧光定量 PCR; 炎症因子; 单克隆抗体

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.023 **中图法分类号:**R574;R446.6

**文章编号:**1673-4130(2018)12-1488-05 **文献标识码:**A

## The correlation study between miRNA-802 expression and inflammatory response in patients with inflammatory bowel disease

GUO Pengfei<sup>1</sup>,CHENG Qinquan<sup>1</sup>,XIA Jing<sup>1</sup>,ZHOU Xiaobin<sup>2△</sup>

(1. Clinical Laboratory, the Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China;2. Clinical Laboratory, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation and significance between miRNA-802 and inflammatory factors in the patients with inflammatory bowel disease(IBD), and to understand pathologic mechanisms of IBD. **Methods** 80 patients with active IBD, who were hospitalized in Department of Gastroenterology, Taizhou People's Hospital, from August 2015 to February 2017, were selected as active IBD group. Another 40 inactive IBD patients and 40 healthy persons who underwent the healthy assessment during the same period were selected as inactive IBD group and healthy control group. The expression level of miRNA-802 in intestinal mucosa and peripheral blood mononuclear cells of each group was detected by fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR). In addition, the relative expression of miRNA-802 in the intestinal mucosa and peripheral blood mononuclear cells of 43 patients with Crohn's disease (CD) treated by IFX (IFX) was detected and the correlation with the serum TNF- $\alpha$  was analyzed. **Results** The expression level of miRNA-802 in the intestinal mucosa and peripheral blood mononuclear cells of active IBD patients was significantly higher than that of inactive IBD patients and healthy control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). After 12 weeks of IFX treatment, the expression level of miRNA-802 in the intestinal mucosa and peripheral blood mononuclear cells of CD patients was significantly lower than that before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). The results of correlation analysis have shown that the expression level of serum TNF- $\alpha$  was positively correlated with miRNA-802 expression in peripheral blood monocytes, and the expression of miRNA-802 mRNA was significantly increased after the stimulation of TNF- $\alpha$  on peripheral blood monocytes cultured in vitro. **Conclusion** The increased expression level of miRNA-802 in IBD patients is closely correla-

**作者简介:**郭鹏飞,男,技师,主要从事临床检验工作。△ **通信作者,** E-mail: shoppingchow@sina.com。

**本文引用格式:**郭鹏飞,程钦全,夏婧,等. miRNA-802 表达与炎症性肠病患者炎症反应关系的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (12):1488-1491.

ted with the expression level of TNF- $\alpha$ , and miRNA-802 could be a new treatment target for IBD.

**Key words:** inflammatory bowel disease; miRNA-802; fluorescence quantitative PCR; inflammatory factor; monoclonal antibodies

炎症性肠病( IBD) 是一组具有非特异性炎性反应的肠道慢性疾病<sup>[1-4]</sup>, 其发病原因不详, 但有研究表明可能存在一种重要机制使患者的肠黏膜环境遭破坏, 屏障发生缺陷及持续性感染等多种原因导致异常肠道免疫反应<sup>[1-3, 5]</sup>, 免疫系统异常可致使免疫炎症因子表达紊乱更促进了肠道组织的病理性损伤。结肠炎或 IBD 的反复发作是导致结肠癌发生的重要原因之一, 有研究显示, 多达 20% 结肠炎患者最终发展成了结肠癌<sup>[1]</sup>。因此, 非特异性结肠炎或 IBD 的患者其自身健康不但受到了严重影响, 而且一旦恶化形成结肠癌, 也会为患者及其家属带来沉重的经济和精神负担<sup>[3, 5]</sup>。miRNA 是一类具有重要价值的内源性单链非编码小 RNA 分子, 约由 17~25 个核苷酸构成, 是一种具有高度保守性的功能性分子。有研究表明, 在自身免疫性疾病类型中出现了多种 miRNA 的异常表达<sup>[2]</sup>。miRNA 对机体免疫反应可通过控制免疫细胞的分化及功能而实现, 而且 miRNA-802 与多种免疫介导的炎性疾病包括 IBD 发生发展过程都有密切关联<sup>[2, 6-7]</sup>, 但是目前对 IBD 患者中 miRNA-802 与免疫炎症因子的相关性及其在 IBD 发病机制中的作用尚不完全清楚。本研究通过测量活动期 IBD 患者肠黏膜和外周血单核细胞中 miRNA-802 的相对表达量及血清炎症因子 TNF- $\alpha$  的表达水平, 探索 miRNA-802 在 IBD 发病中的相关作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 8 月至 2017 年 2 月在泰州市人民医院住院的 80 例活动期 IBD 患者作为活动期 IBD 组, 其中女 41 例, 男 39 例, 年龄为 26~61 岁, 平均(46.38 $\pm$ 15.82)岁。另选取同期 40 例非活动期 IBD 患者和 40 例健康体检者分别作为非活动期 IBD 组和健康对照组, 其中非活动期 IBD 组女 23 例, 男 17 例, 年龄 25~57 岁, 平均(43.28 $\pm$ 12.65)岁; 健康对照组女 19 例, 男 21 例, 年龄 24~59 岁, 平均(45.16 $\pm$ 13.74)岁。疾病活动期依据临床症状和实验室指标综合判断, 其中实验室指标依据红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)的变化来进行判断。采集所有研究对象的外周血单核细胞和结肠黏膜组织标本。此外, 收集经英夫利西单抗克隆抗体( IFX) 治疗前及治疗后 12 周的 43 例克罗恩病( CD) 患者外周血单核细胞和结肠黏膜组织标本, 其中女 23 例, 男 20 例, 年龄 20~54 岁, 平均(44.10 $\pm$ 8.26)岁。所纳入的 IBD 患者诊断标准均符合 2007 年中华医学会消化病学分会 IBD 协作组共识意见。所有受试者均签署知情同意书, 本次究通过医院伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本收集** 采集全部行结肠镜检查患者组织标本, 同时采集健康人群中与患者取材部位对应的结肠黏膜标本, 此外采集所有研究对象 5 mL 静脉全血, 离心后采集外周血单个核细胞。

**1.2.2 ESR 和 CRP 的检测** ESR 采用血沉仪进行检测, CRP 采用速率散射免疫比浊法进行检测。

**1.2.3 试剂** 青霉素、胎牛血清、链霉素、2-巯基乙醇、改良型 RPMI1640 培养基、羟乙基哌嗪乙磺酸( HEPES) 溶液等主要试剂均购自美国 HyClone 公司。人淋巴细胞分离液购自美国 GE Healthcare 公司。TNF- $\alpha$  购自美国 Bio Legend 公司。miRNA-802、RT-qPCR 检测试剂盒、miRNA 反转录试剂盒和内参 U6 引物均购自天根生物化学科技(北京)有限公司。miRNA-802 和 U6 的上下游扩增引物序列如下。miRNA-802: 正向 5'-ACGTTGTGTAGCTTATCAGACTG-3' 和逆向 5'-AATGGTTGTTCTCCACACTCTC-3'; U6: 正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3' 和逆向 5'-AACGCTTCAGGAATTTGCGT-3'。

**1.2.4 人外周血单核细胞分离和培养** 用含有肝素抗凝的采血管收集所有受试者外周静脉血 5 mL, 用等体积 PBS 稀释, 加入预先装有淋巴细胞分离液的 50 mL 离心管内, 20 $^{\circ}$ C 2 000 r/min 梯度离心 20 min, 吸取中间云雾层置于 50 mL 离心管内; 加入适量预冷的 PBS 清洗, 4 $^{\circ}$ C 1 500 r/min 离心 8 min, 弃上清液获得单个核细胞。待细胞计数及活性鉴定后, 取 0.5 $\times$ 10<sup>6</sup> 个细胞置于 24 孔板内, 并且将培养基补充至 1 mL。对健康对照组细胞进行 TNF- $\alpha$  刺激, 48 h 后收集细胞提取 RNA, 用来检测 miRNA-802 相对表达量。

**1.2.5 实时定量 PCR** 采用 TRIzol 试剂将外周血单核细胞和肠黏膜组织总 RNA 进行提取, 反转录为 cDNA, 采用 SYBR 染料法测定 miRNA-21 的 Ct 值, 以 U6 为内参, 计算各组样本中 miRNA-802 的表达水平。重复 3 次实验, 取平均值。

**1.2.6 ESR、CRP 及血清 TNF- $\alpha$  水平检测** 分别抽取 43 例 CD 患者治疗前与治疗 12 周后外周血 5 mL, 采用 ELISA 法检测每份样品中的 TNF- $\alpha$  水平。

**1.3 统计学处理** 应用 GraphPad Prism5 统计软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 3 组间比较采用方差分析, 治疗前后 miRNA-802 和 TNF- $\alpha$  水平均值变化比较采用配对 *t* 检验, 两指标间相关性分析采用 Spearman 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 ESR 和 CRP 水平比较** 活动期 IBD 组、

非活动期 IBD 组、健康对照组受试者 ESR 和 CRP 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ );活动期 IBD 组患者 ESR 和 CRP 水平均显著高于非活动期 IBD 组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 各组肠黏膜组织和外周血单核细胞中 miRNA-802 的表达** 活动期 IBD 组、非活动期 IBD 组、健康对照组受试者结肠黏膜及外周血单个核细胞中 miRNA-802 表达比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ );活动期 IBD 组患者结肠黏膜组织及外周血单核细胞中 miRNA-802 相对表达量均高于非活动期 IBD 组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 2。

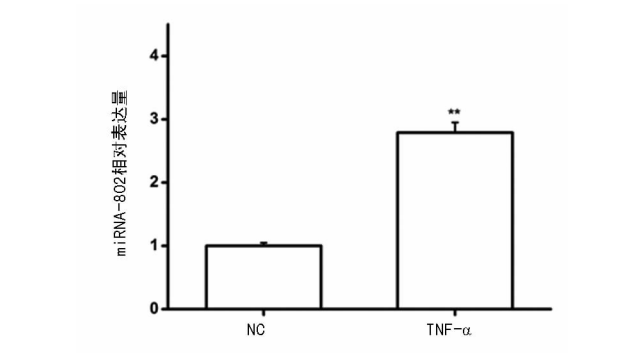
表 1 各组 ESR 和 CRP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )			
组别	<i>n</i>	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
活动期 IBD 组	80	39.84±12.05	52.66±19.53
非活动期 IBD 组	40	15.68±4.16 *	8.74±2.49 *
健康对照组	40	13.28±3.92 *	6.58±1.65 *
<i>F</i>		16.845	23.498
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与活动期 IBD 组比较, \*  $P<0.05$

表 2 各组结肠黏膜和外周血单核细胞中 miRNA-802 相对表达量比较			
组别	<i>n</i>	结肠黏膜	外周血单核细胞
活动期 IBD 组	80	3.521±0.862	21.489±4.316
非活动期 IBD 组	40	1.154±0.548 *	5.874±1.059 *
健康对照组	40	1.461±0.183 *	6.126±1.452 *
<i>F</i>		18.754	11.363
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与活动期 IBD 组比较, \*  $P<0.05$

**2.3 TNF-α 对单核细胞中 miRNA-802 表达的影响** 使用 TNF-α 蛋白刺激健康对照组外周血单核细胞 48 h 后,采用 RT-qPCR 检测 miRNA-802 的表达量。结果显示,外周血单核细胞经 TNF-α 刺激后 miRNA-802 的表达水平比未刺激细胞显著提高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见图 1。



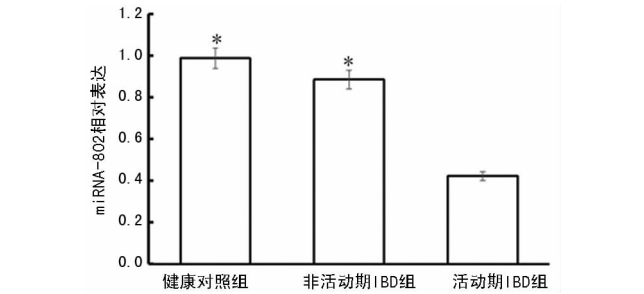
注: \*\* 表示  $P<0.01$

图 1 TNF-α 对单核细胞中 miRNA-802 表达的影响

**2.4 IBD 患者血清 TNF-α 水平与外周血单核细胞**

miRNA-802 表达水平的相关性分析 相关性分析发现,非活动期 IBD 患者血清中 TNF-α 表达水平与其外周血单核细胞 miRNA-802 表达水平呈正相关( $r=0.5146, P<0.05$ ),活动期 IBD 组患者血清中 TNF-α 表达水平与其外周血单核细胞中 miRNA-802 表达水平呈正相关( $r=0.8213, P<0.05$ ),且相关性要更高。

**2.5 IBD 患者外周血单核细胞与 IFX 共培养后 miRNA-802 表达水平** 使用 IFX 或者对照溶剂分别刺激活动期 IBD 组和非活动期 IBD 组患者外周血单核细胞,使用实时定量 PCR 检测 miRNA-802 表达量在不同细胞组中的差异。结果显示,IFX 刺激活动期 IBD 组患者外周血单核细胞后,miRNA-802 的表达量相比非活动期 IBD 组和健康对照组细胞显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 2。



注:与活动期 IBD 组患者比较, \*  $P<0.05$

图 2 IBD 患者外周血单核细胞与 IFX 共培养后 miRNA-802 的表达水平

**2.6 IFX 治疗前后 CD 患者 miRNA-802 相对表达量和血清 TNF-α 水平变化** RT-qPCR 检测 43 例 CD 患者 IFX 治疗前及治疗后 12 周的肠黏膜、外周血单核细胞。结果表明,治疗后患者肠黏膜组织及外周血单核细胞 miRNA-802 表达水平相比治疗前显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,43 例 CD 患者血清 TNF-α 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 IFX 治疗前后 CD 患者 miRNA-802 相对表达量及血清 TNF-α 水平( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	<i>n</i>	结肠黏膜	外周血单核细胞	TNF-α(pg/mL)
IFX 治疗前	43	3.421±0.648	5.247±1.097	158.231±13.924
IFX 治疗后	43	1.045±0.322	1.169±0.221	73.724±12.615
<i>t</i>		4.049	24.6393	8.2183
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

IBD 主要的两种临床类型分别是 CD 和溃疡性结肠炎(UC),然而这两种类型疾病所对应的临床特点不完全相同,CD 可累及消化道中的任何部位,主要病理改变为慢性炎性及透壁性病变,而 UC 主要病变部位在结肠黏膜层<sup>[1]</sup>。目前关于 IBD 的确切病因仍不明确,大多数相关研究学者认为 IBD 发生、发展的重

要原因是由于遗传及环境等因素引发的肠道共生菌群失调从而导致肠道黏膜组织免疫系统混乱<sup>[1,8]</sup>,从而引起肠道组织黏膜损伤。

miRNA 是一类单链非编码小分子 RNA,由 22 个核苷酸组成,其对主要基因的调控功能是通过抑制靶基因 mRNA 转录和蛋白质的合成而发挥作用<sup>[9]</sup>。目前已经在人体内发现有一千多种类型 miRNA,不但每一个 miRNA 都可以同时调节控制若干个靶基因,而且多种 miRNA 也可以同时对同一基因进行调控。而对于 miRNA 在 IBD 发病机制中的研究表明,多种 miRNAs 表达表现出异常状态时,则可通过多种机制调节肠上皮细胞屏障功能或免疫细胞的激活从而参与 IBD 的发生和发展过程<sup>[7,9-10]</sup>。有关研究显示,IBD 患者外周血和肠黏膜组织中出现了表达下调的 miRNA-10a,而 miRNA-10a 的下调促进了树突状细胞激活和 Th1/Th17 免疫细胞活化反应,这表明 miRNA-10a 在 IBD 发生过程中具有非常重要的免疫调节功能。此外,miRNA-150 可通过抑制 c-Myb 而促进肠上皮细胞凋亡,从破坏肠黏膜组织屏障的完整性,进一步加重肠道炎症反应<sup>[11-12]</sup>,这表明多种 miRNAs 在 IBD 发生发展中可能起到了协同作用,共同促进肠道组织的病理性损伤。

随着研究的深入,更多在 IBD 发病中具有重要作用的 miRNAs 被发现,如 miRNA-802。据多项研究结果显示,miRNA-802 与炎症有着密切联系,如胆脂瘤中 miRNA-802 可被多种类型炎症因子激活,在角质细胞中多种炎症因子也可激活 miRNA-802 的表达,这些炎症因子包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等;进一步研究显示,NF- $\kappa$ B 的激活对于上调 miRNA-802 表达量有非常密切联系<sup>[13]</sup>。然而在 IBD 中,对 miRNA-802 在该类型疾病发生发展机制中的研究尚不多。本研究结果显示,IBD 患者肠黏膜组织内 miRNA-802 的表达量明显高于健康对照组,进一步对比 IBD 患者和健康对照组外周血单核细胞中 miRNA-802 相对表达量的数值,结果发现 IBD 患者外周血单核细胞中 miRNA-802 平均表达水平显著高于健康对照组的,这些结果说明 miRNA-802 可能通过调控外周血单核细胞增殖数量、分化及炎症反应等从而参与 IBD 发生、发展的病理过程。

根据大量研究证实,IBD 发生过程涉及多种炎症因子的共同参与,比如在患者肠组织和血清中检测出了 TNF- $\alpha$  水平均显著高于健康对照组,而且 miRNAs 在 IBD 患者体内的表达异常与炎症因子表达水平失调有一定的相关性<sup>[14-17]</sup>。为进一步明确 miRNA-802 与血清炎症因子表达的调控关系,本研究利用 TNF- $\alpha$  体外刺激单核细胞后发现,单核细胞中 miRNA-802 的表达水平随着 TNF- $\alpha$  的刺激而发生显著上调。进一步研究分析相关性得知,IBD 患者血清中 TNF- $\alpha$  表达水平与外周血单核细胞中 miRNA-802 表达水平呈

正相关性,根据这些结果笔者认为在 IBD 患者体内 miRNA-802 表达极有可能与体内 TNF- $\alpha$  水平升高有着协同关系,推测 IBD 患者体内 TNF- $\alpha$  诱导性 NF- $\kappa$ B 的活性升高与外周血单核细胞内 miRNA-802 表达上调存在直接的联系。

根据 IBD 患者通过接受 IFX 治疗前后比较肠黏膜组织和外周血单核细胞细胞中 miRNA-802 表达量发现,因 miRNA-802 可能参与了 IBD 的发病过程,并且 miRNA-802 在 IBD 患者中的表达显著升高及其与 TNF- $\alpha$  存在正相关性。本研究结果表明,可通过抗 TNF- $\alpha$  治疗来降低 IBD 患者体内 miRNA-802 的表达,从而可能获得一定的治疗效果,根据在活动期 IBD 组患者外周血单核细胞进行体外培养的研究,不难发现加入 IFX 培养的细胞内 miRNA-802 的表达量和加入对照溶剂组比较明显减少,而 IFX 是 TNF- $\alpha$  的抑制剂,加入 IFX 后 miRNA-802 表达显著下降,进一步证实了上述提到的 TNF- $\alpha$  与 miRNA-802 之间的直接调控关系,而且推测 TNF- $\alpha$  可能是 miRNA-802 的一种上游调控因子。

综上所述,外周血单核细胞 miRNA-802 相对表达量变化和 IBD 患者肠黏膜组织有着密切关系,同时血清 TNF- $\alpha$  水平与肠道炎症反应程度也有着密切关联,肠道炎症反应加重时 miRNA-802 表达量明显升高,反之当肠道炎症反应减轻时 miRNA-802 表达量明显降低。此外,对于 IBD 患者血清中 miRNA-802 表达显著上调的情况,则可通过抗 TNF- $\alpha$  治疗来降低其表达以提高临床疗效。

本研究的不足之处在于,相关样本量较少,且未对 IBD 患者按照 CD 患者和 UC 患者进行分组研究。因此在未来的研究中,需要扩大样本量,进一步研究 miRNA-802 的表达变化是否在 CD 患者和 UC 患者中有相关的差异性。

## 参考文献

- [1] FROLKIS A, DIELEMAN L A, BARKEMA H W, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases[J]. Canadian Journal of Gastroenterology, 2013, 27(3): E18-24.
- [2] PEKOW J R, KWON J H. MicroRNAs in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(1): 187-193.
- [3] 钱家鸣, 杨红. 中国炎症性肠病研究现状和进展[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(7): 433-436.
- [4] AMOSY E, M' KOMA. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem[J]. Clin Med Insights Gastroenterol, 2013(6): 33-47.
- [5] 江学良, 崔慧斐. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见的解析[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(11): 1141-1143.
- [6] 邬瑞金, 刘嫦钦, 刘占举. Mirna 在炎症性肠病发病过程中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(07): 602-606.
- [7] FISHER K, LIN J. MicroRNA in inflammatory bowel disease: translational research and clinical(下转第 1501 页)

- fusion is associated with increased perioperative morbidity and adverse oncologic outcomes in bladder cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2715-2722.
  - [17] SQUIRES M H, KOOBY D A, POULTSIDES G A, et al. Effect of perioperative transfusion on recurrence and survival after gastric cancer resection: a 7-Institution analysis of 765 patients from the US gastric cancer collaborative [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(3): 767-777.
  - [18] LI X X, MENG J, SUN G P, et al. Effects of perioperative blood transfusion on the prognosis in hereditary and sporadic colon cancer [J]. *Biomarkers*, 2015, 20 (6/7): 481-486.
  - [19] KANEKO M, SASAKI S, ISHIMARU K, et al. The impact of perioperative allogeneic blood transfusion on survival in elderly patients with colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3553-3558.
  - [20] 李苏亮, 叶芸. 围手术期输血对胃癌患者术后生存的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(11): 1114-1117.
  - [21] 谢姆孜牙·买买提热夏提, 沙吉代木·买买提, 刘昱. 围手术期输血对肝恶性肿瘤术后复发率的影响 [J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(12): 652-654.
  - [22] 陈超, 陈腾, 奉典旭, 等. 围手术期输血对老年胃癌术后近期影响及远期复发率的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(5): 517-519.
  - [23] 李岚, 孙彦. 异体输血对恶性肿瘤患者的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(23): 3250-3251.
  - [24] 褚进海, 李永, 曹开宏, 等. 食管癌、贲门癌围手术期自体输血 50 例临床分析 [J]. *临床输血与检验*, 2012, 14(1): 72-73.
  - [25] POSTLEWAIT L M, SQUIRES M H, KOOBY D A, et al. The relationship of blood transfusion with peri-operative and long-term outcomes after major hepatectomy for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional study of 456 patients [J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(2): 192-199.
  - [26] GOUBRAN H A, ELEMARY M, RADOSEVICH M, et al. Impact of transfusion on cancer growth and outcome [J]. *Cancer Growth Metastasis*, 2016, 9: 1-8.
  - [27] ZDRAVKOVIC D, BILANOVIC D, RANDJELOVIC T, et al. Allogeneic blood transfusion in patients in Dukes B stage of colorectal cancer [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 170-174.
  - [28] 韩昌波. 自体输血对肠肿瘤者免疫球蛋白的影响研究 [J]. *临床血液学杂志: 输血与检验版*, 2011, 24(5): 597-598.
  - [29] 褚金龙, 王希涛, 李伟. 自体输血对肠肿瘤患者体内免疫球蛋白水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(18): 3924-3925.
  - [30] 周炜鑫, 许凯强, 黄远帅. 肿瘤患者回输辐照自体血的研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(24): 3769-3771.
  - [31] 李春香. 围术期回收式自体输血去除白细胞对患者红细胞免疫功能和炎症反应的意义 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(33): 54-56.
- (收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-03-27)
- 
- (上接第 1491 页)
- implication [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (43): 12274-12282.
  - [8] XU X R, LIU C Q, FENG B S, et al. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(12): 3255-3264.
  - [9] IBORRA M, BERNUZZI F, CORREALE C, et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(2): 250-258.
  - [10] DE LUDICIBUS S, LUCAFO M, MARTELOSSI S A, et al. MicroRNAs as tools to predict glucocorticoid response in inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 7947-7954.
  - [11] COSKUN M, BJERRUM J T, SEIDELIN J B, et al. MicroRNAs in inflammatory bowel disease—pathogenesis, diagnostics and therapeutics [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(34): 4629-4634.
  - [12] STADTHAGEN G, TEHLER D, HØYLAND-KROGHSSØ N M, et al. Loss of miR-10a activates lpo and collaborates with activated Wnt signaling in inducing intestinal neoplasia in female mice [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(10): e1003913.
  - [13] LI N, QIN Z B. Inflammation-induced miR-802 promotes cell proliferation in cholesteatoma [J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(9): 1753-1759.
  - [14] CAVALLARO F, DUCA L, PISANI L F, et al. Anti-TNF-mediated modulation of prohepcidin improves iron availability in inflammatory bowel disease, in an IL-6-mediated fashion [J]. *Canadian J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 6843976.
  - [15] XUE X, CAO A T, CAO X, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c(+) myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(3): 673-682.
  - [16] CHAKRABORTY S, ZAWIEJA D C, DAVIS M J, et al. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(10): C680-692.
  - [17] MOSLI M H, AL-HARBI O, FEAGAN B G, et al. A Saudi gastroenterology association position statement on the use of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 185-197.
- (收稿日期: 2018-01-13 修回日期: 2018-03-18)