

• 论 著 •

炎症性肠病患者血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度及预后的关系*

周紫琦,任鹤勤,沈栋林[△]

徐州医科大学附属医院儿科,江苏徐州 221000

摘要:目的 探讨炎症性肠病(IBD)患儿血清组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平与疾病活动度及预后的关系。方法 前瞻性选取 2023 年 1 月至 2024 年 10 月徐州医科大学附属医院收治的活动期 IBD 患儿 133 例为活动期 IBD 组,按照 2:1 比例选取同期缓解期 IBD 患儿为缓解期 IBD 组($n=67$)及健康体检儿童为对照组($n=67$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TIMP-1、ADMA 水平。根据疾病活动度将活动期 IBD 患儿进一步分为轻度 IBD 组(34 例)、中度 IBD 组(54 例)和重度 IBD 组(45 例),采用 Spearman 相关分析 IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度的相关性。根据 6 个月预后将活动期 IBD 患儿分为不良组和良好组,采用多因素 Logistic 回归分析 IBD 患儿预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TIMP-1、ADMA 水平对 IBD 患儿预后的预测效能。结果 对照组、缓解期 IBD 组、活动期 IBD 组血清 TIMP-1、ADMA 水平依次升高($P<0.05$)。轻度、中度和重度 IBD 组血清 TIMP-1、ADMA 水平依次升高($P<0.017$)。IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度呈正相关($r_s=0.740, 0.738$, 均 $P<0.001$)。随访 6 个月,IBD 患儿预后不良率为 30.08%(40/133),与良好组比较,不良组血清 TIMP-1、ADMA 水平升高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,C 反应蛋白、红细胞沉降率、TIMP-1 和 ADMA 升高为 IBD 患儿预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。血清 TIMP-1、ADMA 单独及联合预测 IBD 患儿预后不良的曲线下面积分别为 0.811、0.792、0.895,灵敏度分别为 0.779、0.547、0.875,特异度分别为 0.710、0.893、0.792,联合检测可提升预测效能($P<0.05$)。结论 IBD 患儿血清 TIMP-1、ADMA 水平升高,与疾病活动度加重及预后不良相关,血清 TIMP-1、ADMA 水平联合预测预后的效能较高。

关键词:炎症性肠病; 组织金属蛋白酶抑制剂-1; 不对称二甲基精氨酸; 疾病活动度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.014

中图法分类号:R574.62

文章编号:1673-4130(2026)09-1105-06

文献标志码:A

**Association of serum TIMP-1 and ADMA levels with disease activity and prognosis
in children with inflammatory bowel disease***

ZHOU Ziqi, REN Heqin, SHEN Donglin[△]

Department of Pediatric, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University,
Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels with disease activity and prognosis in children with inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** A total of 133 children with active IBD admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2023 to October 2024 were prospectively selected as the active IBD group. According to the ratio of 2:1, children with IBD in remission during the same period were selected as the remission IBD group ($n=67$) and healthy children were selected as the control group ($n=67$). The serum levels of TIMP-1 and ADMA were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Children with active IBD were further divided into mild IBD group ($n=34$), moderate IBD group ($n=54$) and severe IBD group ($n=45$) according to disease activity. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum TIMP-1, ADMA levels and disease activity. Children with active IBD were divided into poor group and good group according to the prognosis of 6 months. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis of children with IBD, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of serum TIMP-1 and ADMA levels on the prognosis of children with IBD. **Results** The serum levels of TIMP-1 and ADMA in control group, remission IBD

* 基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(H2023028)。

作者简介:周紫琦,女,医师,主要从事儿科消化系统疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:sdlin99@sina.com。

group and active IBD group were increased in turn ($P < 0.05$). The serum levels of TIMP-1 and ADMA in the mild, moderate and severe IBD groups were increased in turn ($P < 0.017$). The serum levels of TIMP-1 and ADMA in IBD patients were positively correlated with disease activity ($r_s = 0.740, 0.738$, both $P < 0.001$). After 6 months of follow-up, the poor prognosis rate of IBD children was 30.08% (40/133). Compared with the good group, the poor group had significantly higher serum levels of TIMP-1 and ADMA ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, TIMP-1 and ADMA were independent risk factors for poor prognosis in children with IBD ($P < 0.05$). The area under the curve of serum TIMP-1 and ADMA alone and in combination for predicting poor prognosis of IBD children was 0.811, 0.792 and 0.895, respectively, the sensitivity was 0.779, 0.547 and 0.875, and the specificity was 0.710, 0.893 and 0.792, respectively. Combined detection could improve the prediction efficiency ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum TIMP-1 and ADMA are increased in children with IBD, which are related to the aggravation of disease activity and poor prognosis. The combination of serum TIMP-1 and ADMA levels has a high efficacy in predicting prognosis.

Key words: inflammatory bowel disease; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; asymmetric dimethylarginine; disease activity; prognosis

炎症性肠病(IBD)是由感染因素、免疫因素、环境因素、遗传因素、精神因素等多种因素引起的一种慢性反复发作的非特异性炎症性肠道疾病,全球儿童 IBD 患病人数从 1990 年的 74 976 例增加至 2019 年的 88 829 例,给患儿生命健康造成了严重影响^[1-2]。尽管多种新型药物的使用显著提升了 IBD 患儿治疗效果,但仍无法治愈,且缓解后又极易复发,尤其是重度活动性 IBD 患儿^[3]。因此,有效监测疾病活动度对判断预后的意义重大。研究表明,炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍和组织纤维化在 IBD 发生发展中扮演重要角色^[4-5]。组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)是一种蛋白聚糖,受炎症刺激而上调,并参与调节组织纤维化过程^[6]。不对称二甲基精氨酸(ADMA)是一氧化氮合酶(NOS)的内源性抑制剂,可导致炎症反应、氧化应激及内皮功能障碍^[7]。KHAN 等^[8]通过生物信息学分析发现,TIMP-1 可能作为 IBD 早期诊断的标志物之一。PRZEPIERA-BEDZAK 等^[9]报道,IBD 患者血清 ADMA 水平升高。然而,关于 IBD 患儿血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度及预后的关系尚不清楚,鉴于此本研究拟报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2023 年 1 月至 2024 年 10 月徐州医科大学附属医院收治的活动期 IBD 患儿 133 例为活动期 IBD 组,其中男 78 例,女 55 例;年龄 1~17 岁,平均(10.73±4.37)岁;病程 1~8 个月,平均(4.65±1.37)个月;IBD 类型:克罗恩病(CD)者 71 例,溃疡性结肠炎(UC)者 62 例;病变范围:直肠炎/回肠型者 20 例,左半结肠炎/结肠型者 24 例,广泛结肠炎/回结肠型者 78 例,上消化道型者 11 例。按照 2:1 比例选取同期缓解期 IBD 患儿 67 例为缓解期 IBD 组,其中男 42 例,女 25 例;年龄 1~17 岁,平均(10.44±4.20)岁;病程 1~8 个月,平均(4.57±1.28)个月;IBD 类型:CD 者 34 例,UC 者 33 例;病变

范围:直肠炎/回肠型者 9 例,左半结肠炎/结肠型者 14 例,广泛结肠炎/回结肠型者 41 例,上消化道型者 3 例。纳入标准:(1)有完整的临床资料;(2)年龄<18 岁;(3)IBD 符合《儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识》^[10]诊断标准,CD 缓解期与活动期定义为儿童 CD 活动指数(PCDAI)<10.0 与≥10.0,UC 缓解期与活动期定义为儿童 UC 活动指数(PUCAI)<10 与≥10;(3)活动期 IBD 患儿可接受随访。排除标准:(1)精神病患者;(2)合并其他肠道疾病患儿(急性肠感染、肠易激综合征、肠结核等);(3)恶性肿瘤患儿;(4)活动性感染患儿;(5)合并心、肝、肾、脑等重要器官严重损害患儿;(6)合并其他自身免疫性疾病(1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、多发性肌炎等)患儿;(7)已出现大出血、急性穿孔、瘘管形成、腹腔脓肿、肠梗阻等并发症患儿。按照 2:1 比例选取年龄和性别相匹配的健康体检儿童 67 例为对照组,其中男 38 例,女 29 例;年龄 1~17 岁,平均(10.37±4.09)岁。3 组年龄、性别及活动期 IBD 组与缓解期 IBD 组病程、病变范围比较,差异无统计学意义,有可比性($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(批号:XYFY2023-KL402-01),且研究对象家属自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 TIMP-1 试剂盒(货号:DL-TIMP1-Hu1,检测限:0.37 ng/mL)购自无锡市东林科技发展有限公司,ADMA 试剂盒(货号:DL-ADMA-Ge1,检测限:0.016 μmol/L)购自无锡市东林科技发展有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清 TIMP-1、ADMA 水平检测 采集 IBD 患儿入院时和健康体检儿童体检时 3 mL 静脉血,离心提取血清采用酶联免疫吸附试验检测 TIMP-1、ADMA 水平。

1.3.2 资料收集 收集 IBD 患儿资料,包括性别、年龄、病程、IBD 类型、病变范围、C 反应蛋白(CRP)和红

细胞沉降率(ESR)。

1.4 疾病活动度及预后分组 根据疾病活动度将活动期 IBD 患儿分为轻度 IBD 组[CD 患儿 PCDAI 在 10.0~27.5、PUCAI 在 10~34, 34 例]、中度 IBD 组[CD 患儿 PCDAI 在 30.0~37.5、PUCAI 在 35~64, 54 例]、重度 IBD 组[CD 患儿 PCDAI 在 40.0~100.0、PUCAI ≥ 65 , 45 例]^[10]。所有患儿参考指南^[10]接受相关治疗,根据 6 个月预后分为不良组和良好组。预后不良定义为临床症状(腹痛、黏液血便、腹泻)、结肠镜下肠黏膜病变未减轻甚至加重^[11]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析,邦弗伦尼进行两两校正(校正后 $P < 0.017$);等级资料采用 *U* 检验;Spearman 相关分析 IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度的相关性,采用多因素 Logistic 回归 IBD 患儿预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TIMP-1、ADMA 水平对 IBD 患儿预后的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 TIMP-1、ADMA 水平比较 对照组、缓解期 IBD 组、活动期 IBD 组血清 TIMP-1、ADMA 水平依次升高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同疾病活动度 IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平比较 轻度 IBD 组、中度 IBD 组、重度 IBD 组血清 TIMP-1、ADMA 水平依次升高($P < 0.017$)。见表 2。Spearman 相关分析显示,IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平与疾病活动度呈正相关($r_s = 0.740, 0.738$, 均 $P < 0.001$)。

表 1 各组血清 TIMP-1、ADMA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TIMP-1(ng/mL) | ADMA($\mu\text{mol/L}$) |
|-----------|----------|----------------------------------|-------------------------------|
| 活动期 IBD 组 | 133 | 400.48 \pm 91.51 ^{ab} | 0.91 \pm 0.25 ^{ab} |
| 缓解期 IBD 组 | 67 | 254.20 \pm 53.90 ^a | 0.42 \pm 0.12 ^a |
| 对照组 | 67 | 196.93 \pm 33.54 | 0.32 \pm 0.10 |
| <i>F</i> | | 207.141 | 420.191 |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.017$;与缓解期 IBD 组比较,^b $P < 0.017$ 。

2.3 IBD 患儿预后的单因素分析 随访 6 个月,IBD 患儿预后不良率为 30.08%(40/133)。单因素分析显示,疾病活动度、CRP、ESR、TIMP-1、ADMA 与 IBD 患儿预后有关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 IBD 患儿预后的多因素分析 以 CRP(原值录入)、ESR(原值录入)、TIMP-1(原值录入)、ADMA(原值录入)为自变量(疾病活动度与 TIMP-1、ADMA 存在多重共线性,故不纳入),IBD 患儿预后(不良/良好=1/0)为因变量建立多因素 Logistic 回归模型,多重共线性较弱(*VIF* 均 < 5)。结果显示,CRP 升高($OR = 1.185$)、ESR 升高($OR = 1.151$)、TIMP-1 升高($OR = 1.020$)、ADMA 升高($OR = 1.698$)为 IBD 患儿预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 不同疾病活动度 IBD 患者血清 TIMP-1、ADMA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TIMP-1(ng/mL) | ADMA($\mu\text{mol/L}$) |
|-------------|----------|----------------------------------|-------------------------------|
| 轻度 IBD 组 | 34 | 287.23 \pm 61.47 | 0.58 \pm 0.13 |
| 中度 IBD 组 | 54 | 408.16 \pm 44.51 ^a | 0.92 \pm 0.17 ^a |
| 重度 IBD 组 | 45 | 476.82 \pm 62.93 ^{ab} | 1.14 \pm 0.08 ^{ab} |
| <i>F</i> | | 224.045 | 333.212 |
| <i>P</i> 趋势 | | <0.001 | <0.001 |

注:与轻度 IBD 组比较,^a $P < 0.017$;与中度 IBD 组比较,^b $P < 0.017$ 。

表 3 IBD 患儿预后的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

| 项目 | 不良组(<i>n</i> =40) | 良好组(<i>n</i> =93) | χ^2/t | <i>P</i> |
|------------|--------------------|--------------------|------------|----------|
| 性别 | | | 0.314 | 0.575 |
| 男 | 22(55.00) | 56(60.22) | | |
| 女 | 18(45.00) | 37(39.78) | | |
| 年龄(岁) | 10.90 \pm 3.85 | 10.66 \pm 4.59 | 0.295 | 0.769 |
| 病程(月) | 4.90 \pm 1.17 | 4.54 \pm 1.44 | 1.522 | 0.132 |
| IBD 类型 | | | 0.390 | 0.533 |
| CD | 23(57.50) | 48(51.61) | | |
| UC | 17(42.50) | 45(48.39) | | |
| 病变范围 | | | 3.983 | 0.263 |
| 直肠炎/回肠型 | 6(15.00) | 14(15.05) | | |
| 左半结肠炎/结肠型 | 8(20.00) | 16(17.20) | | |
| 广泛结肠炎/回结肠型 | 20(50.00) | 58(62.37) | | |
| 上消化道型 | 6(15.00) | 5(5.38) | | |
| 疾病活动度 | | | 1 073.500 | <0.001 |
| 轻度 | 3(7.50) | 31(33.33) | | |
| 中度 | 14(35.00) | 40(43.01) | | |
| 重度 | 23(57.50) | 22(23.66) | | |

续表 3 IBD 患儿预后的单因素分析[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

| 项目 | 不良组(n=40) | 良好组(n=93) | χ^2/t | P |
|--------------------|--------------|--------------|------------|--------|
| CRP(mg/L) | 25.39±6.37 | 20.03±5.74 | 4.773 | <0.001 |
| ESR(mm/h) | 25.20±5.36 | 20.40±4.71 | 5.172 | <0.001 |
| TIMP-1(ng/mL) | 468.40±68.44 | 371.27±84.63 | 6.409 | <0.001 |
| ADMA(μ mol/L) | 1.08±0.15 | 0.84±0.25 | 6.917 | <0.001 |

2.5 血清 TIMP-1、ADMA 水平对 IBD 患儿预后不良的预测效能 以不良预后患儿为阳性样本,良好预后患儿为阴性样本绘制 ROC 曲线。通过多因素 Logistic 回归拟合血清 TIMP-1、ADMA 水平联合预测 IBD 患儿预后不良的概率[Logit(P) = -21.379 +

0.020×TIMP-1+0.530×ADMA]。结果显示,血清 TIMP-1、ADMA 水平及二者联合预测 IBD 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.811、0.792、0.895,联合检测可提升预测效能(Z=2.965、3.135, P=0.003、0.002)。见表 5。

表 4 IBD 患儿预后的多因素分析

| 变量 | 容差 | VIF | β | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|-----------|-------|-------|---------|-------|---------------|--------|--------|-------------|
| CRP 升高 | 0.888 | 1.126 | 0.170 | 0.052 | 10.624 | 0.001 | 1.185 | 1.070~1.313 |
| ESR 升高 | 0.886 | 1.128 | 0.141 | 0.060 | 5.471 | 0.019 | 1.151 | 1.023~1.295 |
| TIMP-1 升高 | 0.875 | 1.143 | 0.020 | 0.005 | 16.651 | <0.001 | 1.020 | 1.010~1.030 |
| ADMA 升高 | 0.843 | 1.187 | 0.530 | 0.176 | 9.104 | 0.003 | 1.698 | 1.204~2.395 |
| 常量 | — | — | -21.379 | 3.838 | 31.035 | <0.001 | <0.001 | — |

注:—为此项无数据。

表 5 血清 TIMP-1、ADMA 水平对 IBD 患儿预后不良的预测效能

| 项目 | AUC | 95%CI | P | 截断值 | 灵敏度 | 特异度 | 约登指数 |
|--------|-------|-------------|--------|------------------|-------|-------|-------|
| TIMP-1 | 0.811 | 0.734~0.874 | <0.001 | 421.91 ng/ml | 0.779 | 0.710 | 0.489 |
| ADMA | 0.792 | 0.713~0.858 | <0.001 | 0.98 μ mol/L | 0.547 | 0.893 | 0.440 |
| 二者联合 | 0.895 | 0.831~0.942 | <0.001 | — | 0.875 | 0.792 | 0.667 |

注:—为此项无数据。

3 讨论

儿童 IBD 是一种累及胃肠道黏膜、以慢性炎症为特征的自身免疫性疾病,疾病活动性是指炎症是否处于活跃状态,控制不佳可导致肠道狭窄、穿孔、瘘管形成、营养不良等严重并发症,影响患儿生长发育和和生活质量,甚至危及生命^[12]。目前 IBD 治疗主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂及营养支持治疗,尽管部分患儿对药物反应良好可缓解症状,但因病因复杂、免疫紊乱持续存在,易在缓解后复发,反复发作最终可能需接受肠道手术^[13]。临床上常使用 PC-DAI 和 PUCAI 评估 IBD 患儿疾病活动度,但其依赖主观症状与体征,且操作烦琐;CRP、ESR 等传统炎症标志物虽然有助于病情及预后评估,但灵敏度和特异度较低,还需寻找其他可靠的血清指标。

炎症反应、氧化应激和内皮功能障碍是 IBD 重要的发病机制,炎症反应与氧化应激相互作用共同破坏胃肠道黏膜屏障,导致通透性增加和黏膜屏障功能障碍,诱发 IBD 发生和病情加重;随着胃肠黏膜反复受损,可引起组织纤维化、肠壁增厚和肠道狭窄,导致黏膜修复延迟甚至难以愈合,推动 IBD 向慢性化、复杂

化方向发展^[4-5]。TIMP-1 是由成纤维细胞、巨噬细胞、内皮细胞等在炎症状态下大量合成和分泌的一种糖蛋白,其主要功能是抑制基质金属蛋白酶(MMP)的活性,组织其过度降解细胞外基质成分,从而维持组织结构的稳定性和平衡,细胞外基质沉积与纤维化密切相关,因此 TIMP-1 被作为炎症反应和纤维化重要指标^[14]。研究显示,在 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠肠纤维化模型中,使用抗白细胞介素-17A 能下调 TIMP-1 来抑制肠纤维化^[15]。TIMP-1 在实验性肠损伤后 UC 中过表达,并伴随细胞外基质沉积增加,在 CD 患者肠道组织中也观察到 TIMP-1 表达失衡,恢复 TIMP-1 平衡能缓解肠纤维化^[16-17]。这些研究提示 TIMP-1 与炎症和肠纤维化相关。尽管有生物学信息分析发现,TIMP-1 为 IBD 免疫相关差异表达基因之一,且有助于 IBD 的早期诊断^[8,18]。但关于 IBD 患儿血清 TIMP-1 水平变化及临床预后仍缺乏报道。本研究结果显示,IBD 患儿血清 TIMP-1 水平升高,活动性患儿血清 TIMP-1 水平进一步升高,这提示 TIMP-1 水平升高与儿童 IBD 发生和疾病活动性相关。进一步研究发现,IBD 患儿血清 TIMP-1 水平随着疾病活动性加重而升高,且每升高 1 ng/mL,IBD

患儿预后不良风险增加 1.020 倍。其机制可能为在 IBD 的慢性炎症状态下, TIMP-1 作为炎症反应的参与因子, 可由巨噬细胞、成纤维细胞等免疫和结构细胞大量分泌, 因此血清 TIMP-1 水平升高反映 IBD 患儿炎症反应增强。炎症反应能通过直接破坏胃肠道黏膜屏障, 加重 IBD 疾病活动性, 并影响预后。另一方面, TIMP-1 作为 MMP 的特异性抑制因子, 其升高能抑制 MMP 导致细胞外基质降解减少, 使其在肠壁持续沉积, 促进肠纤维化形成, 导致肠壁增厚和管腔狭窄, 进而加重 IBD 患儿疾病活动性和增加不良预后风险^[19]。相关研究也证实, TIMP-1 介导的组织纤维化是 IBD 的重要发病原因, 而下调 TIMP-1 能减轻肠纤维化, 保护肠道上皮屏障完整性, 进而缓解结肠炎^[20-21]。

ADMA 是由含有精氨酸残基蛋白质, 在白蛋白合成过程中被蛋白精氨酸甲基转移酶甲基化而形成的一种 NOS 抑制因子, 其主要功能是竞争性抑制内皮型 NOS, 阻止 L-精氨酸生成一氧化氮(NO), 导致内皮功能障碍和超氧阴离子大量生成, 进而促进炎症反应, 被作为炎症反应、氧化应激及内皮功能障碍的重要指标^[7]。实验研究显示, ADMA 在认知缺陷小鼠肠道中过表达, 且 ADMA 表达增加可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体, 破坏肠道屏障^[22]。EFREMOVA 等^[23]报道, 肝硬化患者血清 ADMA 水平升高不仅可作为内皮功能障碍的敏感生物标志物, 也与炎症反应、氧化应激及肠道菌群失衡相关。同时 KRZYSTEK-KORPACKA 等^[24]报道, L-精氨酸/NO 信号通路在 IBD 异常改变, 且与炎症反应和内皮功能障碍相关。但 ADMA 作为 L-精氨酸/NO 信号通路的关键因子, 尚不清楚其对 IBD 患儿的临床意义。本研究结果显示, IBD 患儿血清 ADMA 水平升高, 活动性患儿血清 ADMA 水平进一步升高, 这提示 ADMA 水平升高与儿童 IBD 发生和疾病活动性相关。进一步研究发现, IBD 患儿血清 ADMA 水平随着疾病活动性加重而升高, 且每升高 0.1 $\mu\text{mol/L}$, IBD 患儿预后不良风险增加 1.698 倍。其机制可能为 ADMA 通过竞争性抑制内皮型 NOS, 减少 NO 合成, 导致血管内皮功能障碍, 破坏肠道屏障; NO 合成减少可引起解偶联而生成大量超氧阴离子, 诱导氧化应激, 氧化应激破坏上皮细胞完整性的同时激活炎症反应, 二者共同加剧胃肠道黏膜损伤, 从而加重 IBD 患儿疾病活动性和增加不良预后风险^[25]。柳朝晴等^[26]也报道, 清肠愈疡汤留置灌肠联合高压氧治疗 IBD 的部分机制与血清 ADMA 水平降低有关。

本研究 ROC 曲线分析结果显示, 血清 TIMP-1、ADMA 二者联合预测 IBD 患儿预后不良的 AUC 于单独预测。这说明血清 TIMP-1、ADMA 水平有助于预测 IBD 患儿预后, 而同时检测血清 TIMP-1、ADMA 水平具备更高的预测效能。但本研究为单中心

研究, 样本量有限, 可能存在选择偏倚; 此外, 未结合细胞或动物实验验证 TIMP-1、ADMA 参与 IBD 的作用机制。未来应开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性研究, 并结合细胞或动物实验验证其机制。

综上所述, 血清 TIMP-1、ADMA 水平升高与 IBD 患儿疾病活动度加重及预后不良相关, 二者联合对预后有较高的预测效能。

参考文献

- [1] HRACS L, WINDSOR J W, GOROSPE J, et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages[J]. *Nature*, 2025, 642(8067): 458-466.
- [2] ZHANG Z M, LIN Z L, HE B X, et al. Epidemiological analysis reveals a surge in inflammatory bowel disease among children and adolescents: a global, regional, and national perspective from 1990 to 2019 - insights from the China study[J]. *J Glob Health*, 2023, 13: 04174.
- [3] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 许玲芬, 等. 儿童炎症性肠病治疗药物监测实践指南(2025)[J]. *中华儿科杂志*, 2025, 63(7): 705-713.
- [4] LONG D. Crohn's disease and ulcerative colitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches[J]. *Bio-medicines*, 2024, 12(3): 689.
- [5] 刘海燕, 胥华猛, 陈锦, 等. CTLA4 和 GPER1 在炎症性肠病患者中的表达及其与肠道菌群分布变化分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(7): 892-896.
- [6] KIM H D, CHOI H, PARK J Y, et al. Distinct structural basis and catalytic classification of matrix metalloproteinases and their endogenous tissue inhibitors with glycosylation issue in cellular and tissue regulation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2025, 769: 110436.
- [7] 王亚卿, 刘晓红. 非对称二甲基精氨酸、N-单甲基左旋精氨酸与慢性肾脏疾病并发心血管疾病关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(1): 84-86.
- [8] KHAN F, ABDULLA N, DU PLESSIS T L, et al. Identification and validation of biomarkers to predict early diagnosis of inflammatory bowel disease and its progression to colorectal cancer[J]. *Biochem Genet*, 2025, 63(4): 3717-3743.
- [9] PRZEPIERA-BEDZAK H, FISCHER K, BRZOSKO M. Axial spondyloarthritis and inflammatory bowel disease: association between disease activity and endothelial dysfunction markers[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(2): 273-277.
- [10] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组, 陈洁, 等. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 501-507.
- [11] 张桂珍, 宋云净, 高凯杰, 等. T 细胞因子、血细胞炎症指标在合并艰难梭菌感染的炎症性肠病患儿中的表达及评估不良预后的价值[J]. *广东医学*, 2024, 45(10): 1312-1318.
- [12] ASHTON J J, BEATTIE R M. Inflammatory bowel disease: recent developments[J]. *Arch Dis Child*, 2024, 109

(5);370-376.

- [13] EROZKAN K, COSTEDIO M M, DEROSS A L. Operative management of inflammatory bowel disease in children[J]. *Surg Clin North Am*, 2025, 105(2):329-356.
- [14] KHURANA A, SAYED N, ALLAWADHI P, et al. It's all about the spaces between cells; role of extracellular matrix in liver fibrosis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8):728.
- [15] LI J, LIU L, ZHAO Q, et al. Role of interleukin-17 in pathogenesis of intestinal fibrosis in mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(7):1971-1979.
- [16] SEIDELIN J B, BRONZE M, POULSEN A, et al. Non-TGF β profibrotic signaling in ulcerative colitis after in vivo experimental intestinal injury in humans[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 327(1):G70-G79.
- [17] WANG Z, ZHOU H, CHENG F, et al. MiR-21 regulates epithelial-mesenchymal transition in intestinal fibrosis of Crohn's disease by targeting PTEN/mTOR[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(10):1358-1366.
- [18] ZHU Y, PAN Y, FAN L, et al. Bioinformatics analysis-based mining of potential markers for inflammatory bowel disease and their immune relevance[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(8):3960-3973.
- [19] QIAO L, FANG L, ZHU J, et al. Total flavone of *Abelmoschus manihot* ameliorates TNBS-induced colonic fibrosis by regulating Th17/Treg balance and reducing extracellular matrix[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:769793.
- [20] TRAN M T. Identification of TIMP1-induced dysregulation of epithelial-mesenchymal transition as a key pathway in inflammatory bowel disease and small intestinal neuroendocrine tumors shared pathogenesis [J]. *Front Genet*, 2024, 15:1376123.
- [21] PRADOS M E, GARCÍA-MARTÍN A, UNCITI-BROCETA J D, et al. Betulinic acid hydroxamate prevents colonic inflammation and fibrosis in murine models of inflammatory bowel disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7):1124-1138.
- [22] HSU M H, HUANG Y C, CHEN Y C, et al. Increased circulating ADMA in young male rats caused cognitive deficits and increased intestinal and hippocampal NLRP3 inflammasome expression and microbiota composition alterations; effects of resveratrol [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(6):825.
- [23] EFREMOVA I, MASLENNIKOV R, POLUEKTOVA E, et al. Gut microbiota and biomarkers of endothelial dysfunction in cirrhosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):1988.
- [24] KRZYSZEK-KORPACKA M, FLESZAR M G, BEDNARZ-MISA I, et al. Transcriptional and metabolomic analysis of L-arginine/nitric oxide pathway in inflammatory bowel disease and its association with local inflammatory and angiogenic response: preliminary findings [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1641.
- [25] JANASZAK-JASIECKA A, PŁOSKA A, WIERONSKA J M, et al. Endothelial dysfunction due to ENOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):21.
- [26] 柳朝晴, 孙鹏, 叶新颖, 等. 清肠愈疡汤留置灌肠联合高压氧治疗溃疡性结肠炎 54 例疗效分析[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(5):612-616.

(收稿日期:2025-09-01 修回日期:2026-01-03)

(上接第 1104 页)

- [17] LEE D E, MCKAY L K, BAREJA A, et al. Meteorin-like is an injectable peptide that can enhance regeneration in aged muscle through immune-driven fibro/adipogenic progenitor signaling [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7613.
- [18] WANG Z Y, LI Y M, YAN J J, et al. Low serum Metrnl levels are associated with increased risk of sarcopenia in the older adults[J]. *Eur Geriatr Med*, 2024, 15(6):1849-185.
- [19] BAHT G S, BAREJA A, LEE D E, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(3):278-289.
- [20] 黄雁凌, 赵若飞, 严翠玲, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 Metrnl, E-FABP 水平与肌少症的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2):181-185.
- [21] ZHANG T, XUE Q, ZHU R, et al. Diagnostic value of PICP and PIIINP in myocardial fibrosis; a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2022, 73:1706.
- [22] KIM J Y, GIL T H, LEE H G, et al. Plasma extracellular vesicles biomarkers linked to lower muscle mass, function and physical performance in sarcopenia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(2):e13784.
- [23] WON C W, KIM M, SHIN H E. From a solitary blood-derived biomarker to combined biomarkers of sarcopenia: experiences from the Korean frailty and aging cohort study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2025, 80(6):glae237.

(收稿日期:2025-09-11 修回日期:2025-12-06)