

• 论 著 •

肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 表达水平及临床意义*

罗小丽¹, 胡俊泽¹, 王文革², 张明华¹, 马建伟^{1△}
临汾市中心医院: 1. 检验科; 2. 骨科, 山西临汾 041000

摘要:目的 探讨肠易激综合征患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、白细胞介素-33(IL-33)的表达水平及临床意义。方法 纳入 2017 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 103 例肠易激综合征患者作为观察组, 根据肠易激综合征症状严重程度量表(IBS-SSS)分为轻度组、中度组、重度组。另将同期在该院进行体检的 88 例健康人作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 sTREM-1、IL-33 水平。采用 Pearson 相关分析探讨血清 sTREM-1、IL-33 与肠易激综合征病情程度的关系, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sTREM-1、IL-33 对肠易激综合征的诊断价值。结果 观察组血清 sTREM-1、IL-33 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。重度组肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平均明显高于中度组、轻度组, 中度组高于轻度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示, 肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平与 IBS-SSS 评分均呈正相关($r=0.547、0.510$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 sTREM-1、IL-33 诊断肠易激综合征的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.854; 二者联合评诊断肠易激综合征的 AUC 为 0.935, 灵敏度、特异度分别为 87.85%、86.49%。结论 肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 呈高表达, 且与病情程度呈正相关, 有望作为诊断肠易激综合征发生的生物标志物。

关键词: 肠易激综合征; 可溶性髓系细胞触发受体-1; 白细胞介素-33; 生物标志物
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.008 **中图法分类号:**R574.4; R446.1
文章编号:1673-4130(2024)07-0800-04 **文献标志码:**A

Expression levels of serum sTREM-1 and IL-33 in patients with irritable
bowel syndrome and their clinical significance*
LUO Xiaoli¹, HU Junze¹, WANG Wenge², ZHANG Minghua¹, MA Jianwei^{1△}
1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Orthopedics,
Linfen Central Hospital, Linfen, Shanxi 041000, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of serum soluble myeloid cell triggering receptor-1 (sTREM-1) and interleukin-33 (IL-33) in patients with irritable bowel syndrome and their clinical significance. **Methods** A total of 103 patients with irritable bowel syndrome admitted to the hospital from January 2017 to December 2022 were selected as the observation group, and divided into mild group, moderate group and severe group according to the irritable bowel syndrome symptom severity scale (IBS-SSS). In addition, 88 healthy people who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum sTREM-1 and IL-33 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between serum sTREM-1 and IL-33 and the severity of irritable bowel syndrome. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum sTREM-1 and IL-33 in patients with irritable bowel syndrome. **Results** The levels of serum sTREM-1 and IL-33 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum sTREM-1 and IL-33 levels in patients with irritable bowel syndrome in severe group were significantly higher than those in moderate and mild groups, and the moderate group was higher than that in mild group, with statistical significance ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum sTREM-1 and IL-33 were positively correlated with IBS-SSS scores in patients with IBS ($r=0.547, 0.510$, both $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum sTREM-1 and IL-33 in the diagnosis of IBS was 0.841 and 0.854, respectively. The AUC of IBS was 0.935, the sensitivity and specificity were 87.85% and 86.49% respectively. **Conclusion** The expres-

* 基金项目: 山西省卫生健康委科研课题计划(2020161)。
作者简介: 罗小丽, 女, 主管技师, 主要从事临床检验研究。 △ 通信作者, E-mail: mch98@126.com。

sion levels of serum sTREM-1 and IL-33 were increased in patients with irritable bowel syndrome, and were positively correlated with the severity of the disease, which is expected to be used as biomarkers for the diagnosis of irritable bowel syndrome.

Key words: irritable bowel syndrome; soluble myeloid cell trigger receptor-1; interleukin-33; bio-markers

肠易激综合征是一种以反复发作的腹部不适、伴随大便性状和习惯的改变为主要临床特征的慢性功能性胃肠疾病,发病后虽不威胁生命,但可严重影响患者的生活质量^[1-2]。因此,尽早识别肠易激综合征发生与进展并及时给予干预措施是消化内科的临床难点和研究热点之一。可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)作为免疫球蛋白超家族成员之一,目前与炎症反应密切相关^[3],既往研究显示,骨折术后感染患者血清中 sTREM-1 表达明显升高,可以作为判断术后感染病情和病程的重要指标^[4]。而白细胞介素-33(IL-33)作为白细胞介素-1 家族的新成员,在炎症与免疫反应中发挥作用^[5]。既往研究显示,血清 IL-33 水平在炎症性肠病中升高,且对疾病的诊断和治疗具有重要意义^[6]。但目前血清 sTREM-1、IL-3 与肠易激综合征的关系尚不清楚。因此,本研究主要分析血清 sTREM-1、IL-33 在肠易激综合征患者血清中的表达水平及与病情程度的关系,以期为临床防治肠易激综合征提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的 103 例肠易激综合征患者纳入观察组,其中男 55 例、女 48 例,年龄 20~60 岁、平均(40.33±2.21)岁,病程 2~13 年、平均(6.22±1.14)年。纳入标准:(1)符合罗马Ⅲ中关于肠易激综合征的诊断标准^[7];(2)无近期服用药物史。排除标准:(1)伴有重要脏器功能不全者;(2)合并恶性肿瘤疾病者;(3)发病前伴有神经系统功能性缺陷者;(4)有胃肠手术史者;(5)近期内使用中枢类及皮质类固醇等药物者;(6)妊娠期或哺乳期女性;(7)有精神病史者;(8)临床资料不完整者;(9)中途退出研究者。另将同期在本院进行体检的 88 例健康人作为对照组,其中男 48 例、女 40 例,年龄 21~60 岁、平均(40.88±2.54)岁。本研究获得本院医学伦理委员会的批准,所有受试者对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 收集各组年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、文化程度等一般资料,以及血清丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)生化检验指标。

1.2.2 血清 sTREM-1、IL-33 水平检测 于入院后 24 h 或体检时分别采集受试者空腹外周静脉血 10 mL,将其分为 2 份并及时送检。室温下 3 000 r/min

离心 15 min 后取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 sTREM-1、IL-33、TNF-α 水平,采用硫代巴比妥酸法测定 MDA 水平。检测试剂盒均购自日本 Shino-Test 公司,具体步骤严格按照说明书进行。

1.2.3 病情严重程度评估^[8] 采用肠易激综合征症状严重程度量表(IRS-SSS)进行肠易激综合征病情评估,该量表包括腹痛程度、腹痛时间、腹胀情况、排便满意度、生活干扰程度 5 个项目,每个项目 0~100 分,总分 500 分,分数越高表示病情越严重。根据 IRS-SSS 评分将 103 例肠易激综合征患者分为轻度组(36 例,<175 分)、中度组(41 例,175~300 分)和重度组(26 例,>300 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验;多组比较采用单因素方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以频数或百分率[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析探讨血清 sTREM-1、IL-33 与肠易激综合征病情程度的关系,采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 sTREM-1、IL-33 对肠易激综合征的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组、对照组基础资料比较 观察组、对照组年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、文化程度比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);观察组血清 MDA、TNF-α 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 观察组、对照组基础资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*/*n* 或 *n*(%)]

指标	观察组 (<i>n</i> =103)	对照组 (<i>n</i> =88)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	40.33±2.21	40.88±2.54	-1.600	0.111
性别(男/女)	55/48	48/40	0.025	0.874
体重指数(kg/m ²)	22.65±3.25	22.87±3.41	-0.456	0.649
胃肠道感染病史	36(34.95)	12(13.63)	11.459	0.001
吸烟史	20(19.42)	15(17.05)	0.178	0.673
饮酒史	19(18.42)	16(18.18)	0.002	0.962
文化程度			0.002	0.965
大专以下	50(48.54)	43(48.86)		
大专及以上	53(51.46)	45(51.14)		
MDA(nmol/L)	4.52±1.11	1.88±0.54	19.368	<0.001
TNF-α(pg/mL)	7.88±1.54	5.52±1.10	11.995	<0.001

2.2 观察组、对照组血清 sTREM-1、IL-33 水平比较 观察组血清 sTREM-1、IL-33 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组、对照组血清 sTREM-1、IL-33 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	sTREM-1(pg/L)	IL-33(ng/mL)
观察组	103	77.41±12.28	44.85±8.96
对照组	88	44.66±8.64	21.17±5.11
<i>t</i>		20.983	21.927
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同病情程度肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平比较 重度组肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平高于中度组、轻度组,中度组高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情程度肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	sTREM-1(pg/L)	IL-33(ng/mL)
轻度组	36	68.64±11.64	34.61±8.10
中度组	41	78.62±12.87 ^a	44.62±9.26 ^a
重度组	26	87.65±13.28 ^{ab}	59.39±10.74 ^{ab}
<i>F</i>		36.650	57.874
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平与 IBS-SSS 评分的关系 Pearson 相关分析显示,肠易激综合征患者血清 sTREM-1、IL-33 水平与 IBS-SSS 评分均呈正相关($r=0.547、0.510,P=0.001、0.005$)。

2.5 血清 sTREM-1、IL-33 对肠易激综合征发生的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 sTREM-1、IL-33 诊断肠易激综合征的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.854,二者联合诊断肠易激综合征的 AUC 为 0.935。见图 1 和表 4。

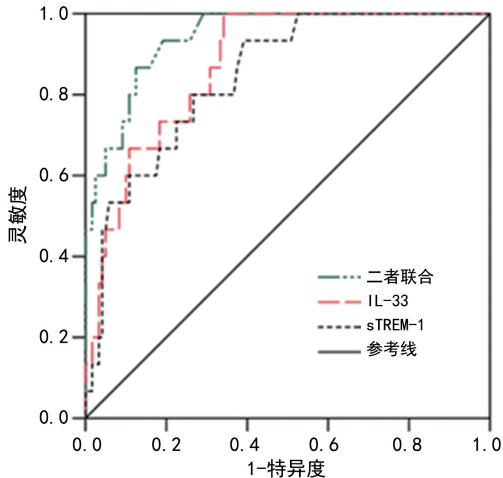


图 1 血清 sTREM-1、IL-33 对肠易激综合征发生的预测效能

表 4 血清 sTREM-1、IL-33 对肠易激综合征发生的预测效能					
指标	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
sTREM-1	0.841	0.791~0.891	58.64 pg/L	91.31	60.57
IL-33	0.854	0.804~0.904	33.45 ng/mL	91.31	69.96
二者联合	0.935	0.885~0.985	—	87.85	86.49

注:—表示此项无数据。

3 讨论

肠易激综合征作为目前常见的慢性功能性肠道疾病,虽不会危及患者生命,但具有发病率高、疗效差及反复发作等特点^[9],研究数据显示,肠易激综合征全球患病率约为 11.2%^[10]。近年来,随着人们生活节奏的加快,肠易激综合征发病率呈上升趋势,已严重影响人们的身心健康和生活质量。因此,寻找有效评估肠易激综合征发生发展的生物学指标至关重要。本研究主要分析血清 sTREM-1、IL-33 在肠易激综合征患者血清中的表达水平及与病情程度的关系。

sTREM-1 作为近年新发现的相对分子质量为 26 000 的炎症激发受体,可作为诊断炎症性疾病的重要标志物,其可有效反映机体炎症情况^[11-12]。卞慧敏等^[13]研究显示,脓毒症患者血清 sTREM-1 水平升高,并且与疾病严重程度相关。唐春雪等^[14]研究显示,血清中 sTREM-1 有助于原发性肾病综合征并发感染临床诊断,且其高水平是并发感染的危险因素。本研究发现,观察组血清 sTREM-1 水平明显高于对照组($P<0.05$),说明肠易激综合征患者血清 sTREM-1 水平升高,其水平变化可能与疾病发生有关。同时,本研究结果显示,重度组肠易激综合征患者血清 sTREM-1 水平均明显高于中度组、轻度组,血清 sTREM-1 水平与 IBS-SSS 评分均呈正相关($P<0.05$),说明血清 sTREM-1 参与肠易激综合征的病情发展,其水平变化随着肠易激综合征病情进展而升高,与左玉等^[15]研究结论一致,可能是由于血清 sTREM-1 水平升高而引起的机体炎症反应是导致肠易激综合征发生的病理基础。另外,本研究 ROC 曲线分析显示,血清 sTREM-1 诊断肠易激综合征的 AUC 为 0.841,提示 sTREM-1 可作为早期诊断肠易激综合征发生的指标,因此通过检测血清 sTREM-1 可能提前预测肠易激综合征发生发展。目前,关于肠易激综合征的发病机制较为复杂,但肠道微生态失衡、炎症介质异常表达在疾病发生、发展、转归过程中发挥重要作用^[16]。sTREM-1 作为免疫球蛋白超家族成员,可协同微生物产物调节急性炎症反应,WANG 等^[17]研究显示,TREM-1 活化可促进血管平滑肌细胞炎症、增殖和迁移。因此本研究患者 TREM-1 水平升高可促进炎症因子释放增加,加重机体炎症反应,进

而促使肠易激综合征患者病情加重。

IL-33 作为广泛研究的 IL-1 家族细胞因子,可通过结合 IL-1 受体家族成员 ST2,活化核转录因子 κ B (NF- κ B)和 MAPK 信号通路,促进 Th2 细胞因子的产生,参与多种炎症与免疫反应过程^[18]。王也等^[19]研究显示,牙周炎伴发类风湿关节炎患者 IL-33 水平显著升高,且与疾病进展密切相关。王远明等^[20]研究显示,变应性鼻炎中 IL-33 表达上调促进了 Th2 和 Th17 相关炎症反应。而本研究结果显示,观察组血清 IL-33 水平明显高于对照组($P < 0.05$),表示血清 IL-33 水平在肠易激综合征患者中升高,可能参与疾病的发生。本研究结果发现,重度组肠易激综合征患者血清 IL-33 水平明显高于中度组、轻度组($P < 0.05$),且血清 IL-33 水平与 IBS-SSS 评分呈正相关,提示血清 IL-33 水平与肠易激综合征病情严重程度密切相关,可能原因是血清 IL-33 水平升高可促进炎症细胞分泌增加,导致病情加重。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-33 诊断肠易激综合征的 AUC 为 0.854,说明 IL-33 可作为诊断肠易激综合征的有效指标。IL-33 作为 IL-1 家族中具有较强炎症调节功能的一员,其分泌量增加可重炎症反应而使疾病病情急性加重^[21]。本研究还发现,血清 sTREM-1 联合 IL-33 诊断肠易激综合征的 AUC 为 0.935,提示二者联合应用有助于临床评估肠易激综合征的发生发展,可为临床及时采取积极有效的治疗措施提供指导。

综上所述,血清 sTREM-1、IL-33 在肠易激综合征患者中表达水平均升高,且与病情程度呈正相关,能够作为诊断肠易激综合征发生的生物标志物。但本研究为单中心研究,纳入对象可能存在选择偏倚,对结论存在一定影响,后续研究中将扩大样本来源单位进一步分析。

参考文献

- [1] 丁姮月,孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(1):119-124.
- [2] BLACK C J, FORD A C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8): 473-486.
- [3] 杨志明,陈鸣娣,刘晓月,等. 可溶性髓系细胞表达触发受体-1 评估重症肺炎病情的价值[J]. 中国现代医生, 2020, 58(5): 34-37.
- [4] 宋倩. 血清可溶性髓系细胞触发受体-1 在骨折术后感染中的诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(1): 77-81.
- [5] 李鑫,刘圆圆,张才攀. 白介素-33 在支气管哮喘发病机制中的作用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 14(5): 389-392.
- [6] CHEN J, HE Y, TU L, et al. Dual immune functions of

- IL-33 in inflammatory bowel disease[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(2): 137-146.
- [7] 吴硕儒,夏静,徐言,等. 罗马IV 诊断标准对肠易激综合征患者的影响程度[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(3): 167-172.
- [8] 卞立群,陆芳,李振华,等. IBS-SSS、AR 及 IBS-QOL 在 IBS 临床疗效评价中的反应度分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1191-1196.
- [9] 吴雪莲. 肠易激综合征临床治疗体会[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(21): 2665-2666.
- [10] 魏薇,费贵军. 焦虑抑郁状态在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(1): 77-80.
- [11] 张红红,王利军,杨世情,等. 重症肺炎患者血清可溶性髓样细胞触发受体 1、白介素 17 水平与肠道菌群的相关性分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(11): 42-46.
- [12] NOOIJER A, GRONDMAN I, LAMBDEN S, et al. Increased sTREM-1 plasma concentrations are associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19[J]. Biosci Rep, 2021, 41(7): BSR20210940.
- [13] 卞慧敏,刘克琴. sTREM-1、降钙素原、IL-18 在脓毒症中水平及其对疾病严重程度的评估价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(11): 1048-1051.
- [14] 唐春雪,徐革,葛斌,等. 原发性肾病综合征患者血清 sTREM-1 和 sCD14 水平及与并发感染的关系分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(12): 2097-2101.
- [15] 左玉,王震文,王栋,等. 血清 MCP-1、sTREM-1、sICAM-1 在肺炎患儿表达水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1186-1189.
- [16] 方秀才. 肠易激综合征发病机制研究进展[J]. 胃肠病学, 2020, 25(6): 321-325.
- [17] WANG F, LI C, DING F H, et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis, 2017, 267: 10-18.
- [18] LI Y, SHI J, QI S, et al. IL-33 facilitates proliferation of colorectal cancer dependent on COX2/PGE2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 196.
- [19] 王也,张力木,齐帅,等. IL-6、IL-33、IL-10 在牙周炎和类风湿关节炎中的表达和相关性分析[J]. 上海口腔医学, 2021, 30(5): 498-503.
- [20] 王远明,李楚凌,罗香林,等. 变应性鼻炎患儿中白介素-33 高表达对 Th2 和 Th17 炎症反应的正向调控作用[J]. 中国医学创新, 2021, 18(6): 10-14.
- [21] WERDER R B, ZHANG V, LYNCH J P, et al. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increasing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(5): 1607-1619. e9.