doi:10.11659/jjssx.06E021142

·临床研究·

CXCR4、IL-22 表达与肛周脓肿病理因素的关系及预测术后转归的价值

尤明辉[1],宗晶晶[2],王 伟[3],于海廷[4],吴现海[1] (1.山东省第二人民医院肛肠外科,山东 济南 250000;2.保定市第一中心医院生殖医学科,河北 保定 071000;3.山东省第二人民医院检验科,山东 济南 250000;4.潍坊市寒亭区第三人民医院检验科,山东 潍坊 261000)

[摘 要] **目的** 探究 CXC 型趋化因子受体 4(CXCR4)、白细胞介素-22(IL-22)表达与肛周脓肿患者临床病理因素的关系及其对术后转归的预测价值。**方法** 选取 91 例行手术治疗的肛周脓肿患者作为研究对象,根据术后转归情况分为治愈组(65 例)与未治愈组(26 例)。比较 2 组及不同临床病理因素患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白阳性表达率及 mRNA 相对表达量,分析局部组织中CXCR4、IL-22 与临床病理因素、术后转归的相关性,评价局部组织中 CXCR4、IL-22 对术后转归的预测价值。**结果** 未治愈组患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白阳性表达率及 mRNA 相对表达量高于治愈组($P<0.05$)。不同年龄、性别、脓肿位置、脓肿类型、病程的患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白阳性表达率及 mRNA 相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$);不同脓肿大小、愈合时间的患者局部组织中 CXCR4、IL-22 表达情况比较,差异存在统计学意义($P<0.05$)。局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白阳性表达率、mRNA相对表达量与脓肿大小、愈合时间呈正相关($P<0.05$)。调整其他因素后,*Logistic* 回归分析结果显示,局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 表达与术后转归显著相关($P<0.05$)。以未治愈组作为阳性样本,治愈组作为阴性样本,绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线,局部组织中 CXCR4 蛋白、CXCR4 mRNA、IL-22 蛋白、IL-22 mRNA 联合预测术后转归的曲线下面积(*AUC*)为 0.973(95% *CI*:0.916~0.996),敏感度为 88.46%,特异度为 95.38%,预测价值显著优于各指标单独预测($P<0.05$)。**结论** 肛周脓肿患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 表达与脓肿大小、愈合时间呈正相关,联合检测可作为预测术后转归的重要手段。

[关键词] 肛周脓肿;CXC 型趋化因子受体 4;白细胞介素-22;临床病理因素;术后转归

[中图分类号] R73;R44 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-06-29

Relationship between the expression of CXCR4 and IL-22 and pathological factors of perianal abscess and its value in predicting postoperative outcome

YOU Ming-hui[1], SONG Jing-jing[2], WANG Wei[3], YU Hai-ting[4], WU Xian-hai[1] (1. Department of Anus and Intestine Surgery, Shandong Second People's Hospital, Jinan Shandong 250000, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding Hebei 071000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shandong Second People's Hospital, Jinan Shandong 250000, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Hanting District Third People's Hospital in Weifang City, Weifang Shandong 261000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expressions of CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and interleukin-22 (IL-22) and clinicopathological factors in patients with perianal abscess and its predictive value for postoperative outcome. **Methods** A total of 91 patients with perianal abscess who underwent surgical treatment were selected as the research objects, and they were divided into the cured group (65 cases) and the uncured group (26 cases) according to the postoperative outcome. The positive expression rate of CXCR4 and IL-22 protein and the relative mRNA expression in the local tissues of the two groups and patients with different clinicopathological factors were compared. The correlation of CXCR4 and IL-22 in the local tissues with clinicopathological factors and postoperative outcome was analyzed, and the predictive value of CXCR4 and IL-22 in the local tissues on postoperative outcome was evaluated. **Results** The positive expression rate of CXCR4 and IL-22 protein and the relative mRNA expression in the local tissues of the uncured group were higher than those of the cured group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the positive expression rate of CXCR4 and IL-22 protein and relative mRNA expression in the local tissues of patients with different ages, genders, abscess locations, abscess types and disease courses ($P>0.05$). The expressions of CXCR4 and IL-22 in the local tissues of patients with different abscess size and healing time were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of CXCR4 and IL-22 protein and relative mRNA expression in the local tissues were positively correlated with the abscess size and healing time ($P<0.05$). After adjusting for other factors, *Logistic* regression analysis showed that the expressions of CXCR4, IL-22 protein and mRNA in the local tissues were significantly correlated with the postoperative outcomes ($P<0.05$). The *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was drawn with the uncured group as the positive sample and

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划(202003031529)

[通信作者] 尤明辉,E-mail:du75627@21cn.com

the cured group as the negative sample. The *area under the curve* (*AUC*) of the combined prediction of CXCR4 protein, CXCR4 mRNA, IL-22 protein and IL-22 mRNA in the local tissue for the postoperative outcome was 0.973 (95% *CI*: 0.916 to 0.996), the sensitivity was 88.46%, and the specificity was 95.38%. The predictive value was significantly better than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of CXCR4, IL-22 protein and mRNA in the local tissues of patients with perianal abscess are positively correlated with abscess size and healing time, and the combined detection can be used as an important means to predict the postoperative outcome.

Keywords: perianal abscess; CXC chemokine receptor 4; interleukin-22; clinicopathological factors; postoperative outcome

肛周脓肿是一种直肠间隙化脓性感染性疾病,占所有肛肠疾病的10%~25%,多见于20~40岁人群,发病后主要表现为肛周局部肿胀疼痛,对患者生活质量造成严重影响[1-2]。目前,探索肛周脓肿相关分子病理机制、把握治疗靶点是强化治疗效果、促进疾病转归的关键所在。既往研究发现,CXC型趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)表达上调会促进溃疡性结肠炎、结直肠癌等肛肠疾病的发生及病情进展[3-4]。白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)是Th17细胞产生的细胞因子,能影响宿主抵御黏膜内致病菌的能力,参与多种炎症性疾病发生发展的过程[5-6]。但关于两者在肛周脓肿中的表达及检测价值仍缺乏循证依据。为此,本研究尝试分析局部组织中CXCR4、IL-22表达与肛周脓肿患者临床病理因素的关系及对术后转归的预测价值,旨在为临床提供相关数据支持,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取山东省第二人民医院2017年6月至2019年10月肛周脓肿患者91例作为研究对象,均行手术治疗,根据术后转归情况分为治愈组(65例)与未治愈组(26例)。治愈组男35例,女30例,年龄22~46岁,平均(37.71±4.18)岁;脓肿位置:两侧39例,前后位26例;病程2~8 d,平均(5.74±1.06)d;脓肿大小3~8 cm,平均(5.13±0.84)cm;脓肿类型:肛周皮下脓肿13例,会阴筋膜下脓肿6例,肛管后间隙脓肿14例,坐骨直肠窝脓肿3例,括约肌间隙脓肿7例,直肠黏膜下脓肿8例,直肠后间隙脓肿7例,骨盆直肠窝脓肿7例;病原菌:大肠埃希菌42株,肺炎克雷伯菌15株,奇异变形杆菌11株,金黄色葡萄球菌7株;愈合时间1~6周,平均(4.03±0.52)周。未治愈组男12例,女14例,年龄20~45岁,平均(37.03±3.67)岁;脓肿位置:两侧14例,前后位12例;病程2~8 d,平均(5.93±1.01)d;脓肿大小3~10 cm,平均(5.92±1.04)cm;脓肿类型:肛周皮下脓肿7例,会阴筋膜下脓肿3例,肛管后间隙脓肿3例,坐骨直肠窝脓肿2例,括约肌间隙脓肿4例,直肠黏膜下脓肿3例,直肠后间隙脓肿2例,骨盆直肠窝脓肿2例;病原菌:大肠埃希菌18株,肺炎克雷伯菌7株,奇异变形杆菌4株,金黄色葡萄球菌2株;愈合时间1~8周,平均(4.89±1.07)周。2组患者年龄、性别、脓肿位置、病程、脓肿类型、病原菌比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者脓肿大小、愈合时间比较差异存在统计学意义($P<0.05$)。本研究经山东省第二人民医院伦理委员会审批通过(编号:2017-05-002),患者及家属对本研究均知情,并签署知情同意书。

纳入标准:①经肛门彩超、组织病理学检查证实为肛周脓肿;②首次发病;③具备手术指征与适应证;④术前未接受任何相关药物治疗。排除标准:①伴有心、肝、肾等重要脏器功能严重异常;②合并其他急慢性感染性疾病或自身免疫性疾病;③发病前合并结核性肛瘘、肠炎;④存在甲状腺机能亢进、糖尿病;⑤有心脑血管病史。术后转归情况判定标准:术后6个月未见复发及肛瘘形成则判定为治愈;术后6个月可见复发或肛瘘形成则判定为未治愈。

1.2 方法

2组均根据病原菌培养及药敏试验结果合理给予针对性抗菌药物进行抗感染治疗,并采取肛周脓肿切开引流术治疗,取脓肿壁组织作为标本,标本采集后,一部分采用4%多聚甲醛固定,另一部分置于-80 ℃恒温冰箱内冷冻保存待检。

1.2.1 免疫组化检测CXCR4、IL-22蛋白表达

将采用4%多聚甲醛固定的组织标本进行脱水、透明、浸蜡及石蜡包埋,制备3 μm石蜡切片,脱腊、水合后经柠檬酸钠抗原修复,取过氧化氢将内源性过氧化酶消除,于10%山羊血清中封闭30 min,在4 ℃条件下采用CXCR4、IL-22一抗孵育过夜,以PBS孵育的切片作为阴性对照。PBS清洗后,于室温下以山羊抗兔IgG二抗孵育1 h,PBS洗涤3次,DAB显色,在光镜下观察蛋白染色情况。IL-22蛋白:阴性为细胞质不着色,弱阳性为细胞质呈浅黄色,阳性为细胞质呈黄色,强阳性为细胞质呈棕黄色,其中弱阳性、阳性、强阳性均定义为阳性表达;CXCR4蛋白:以细胞质呈棕黄色判定为阳性。阳性细胞数评分:无阳性细胞为0分,阳性细胞1%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~

75%为3分,76%~100%为4分。细胞阳性着色程度评分:阴性为0分,弱阳性为1分,中等强度阳性为2分,强阳性为3分。随机观察5~10个高倍视野,取其均值,最终评分=阳性细胞数评分×细胞阳性着色程度评分,3分及以上判定为阳性表达。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测CXCR4、IL-22 mRNA表达 将冷冻的组织标本解冻,采用RNA提取试剂盒提取组织中总RNA,测定纯度,以反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA。由上海艾跃生物科技有限公司设计引物序列(表1),qRT-PCR反应体系共10 μL:cDNA样品1 μL,SYBR反应液5 μL,上下游引物各0.3 μL,ddH_2O 3.4 μL,行扩增反应,反应条件:95 ℃变性10 min,95 ℃变性15 s,60 ℃退火60 s,共40个循环。每个样品均重复检测3次,取平均值。CXCR4以GAPDH作为内参,IL-22以β-actin为内参,以$2^{-\triangle\triangle Cq}$法计算CXCR4 mRNA、IL-22 mRNA相对表达量。

表1 CXCR4、IL-22及内参引物序列

CXCR4(439 bp)	上游:3'-GGCAGCAGGTAGCAAAGTGACGC-5'
	下游:3'-AGAGGAGGTCGGCCACTGACA-5'
GAPDH(152 bp)	上游:5'-CATCACCATCTTCCAGGAGCG-3'
	下游:5'-TGACCTTGCCCACAGCCTTG-3'
IL-22(457 bp)	上游:5'-CTAAATCTGAACTCTACTAAGAC-3'
	下游:5'-TGCAGACAATTCTAACTCGAG-3'
β-actin(285 bp)	上游:5'-AGCGAGCATCCCCCAAAGTT-3'
	下游:3'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-5'

1.3 观察指标

比较2组局部组织中CXCR4、IL-22蛋白阳性表达率、mRNA相对表达量。统计不同临床病理因素患者局部组织中CXCR4、IL-22蛋白阳性表达率、mRNA相对表达量。分析局部组织中CXCR4、IL-22表达与临床病理因素的相关性及其与术后转归的关系,评价其对术后转归的预测价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料采取*Bartlett*方差齐性检验与*Shapiro-Wilk*正态性检验,均确认方差齐性且近似符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本t检验;计数资料用率(%)表示,行χ^2检验;相关性采用*Spearman/Pearson*相关系数模型、*Logistic*回归分析;预测价值采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析,获取曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)、置信区间、敏感度、特异度及截断值,联合预测实施*Logistic*二元回归拟合,返回预测概率Logit(P),将其作为独立检验变量。$P<0.05$表明差异存在统计学意义。

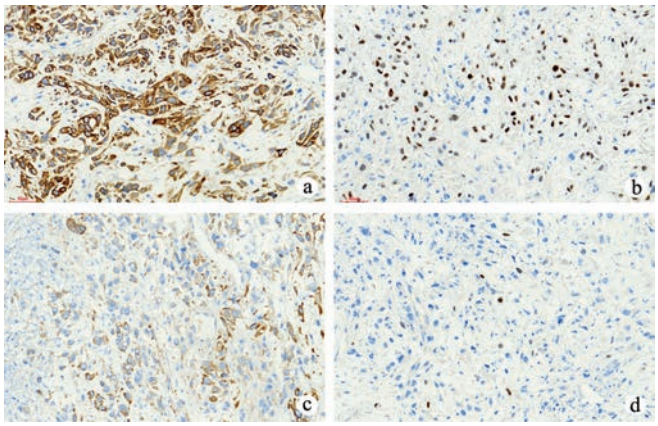
2 结果

2.1 2组患者局部组织中CXCR4、IL-22表达情况

未治愈组患者局部组织中CXCR4、IL-22蛋白阳性表达率、mRNA相对表达量均高于治愈组($P<0.05$),见表2、图1。凝胶电泳结果显示PCR扩增出符合预期的条带,CXCR4大小约为439 bp,IL-22为457 bp(图2)。

表2 2组患者局部组织中CXCR4、IL-22表达情况

组别	n	CXCR4		IL-22	
		蛋白阳性表达/例(%)	mRNA相对表达量	蛋白阳性表达/例(%)	mRNA相对表达量
未治愈组	26	21(80.77)	0.94±0.15	19(73.08)	0.31±0.06
治愈组	65	4(6.15)	0.81±0.12	7(10.77)	0.23±0.04
t		51.892	4.338	35.329	7.415
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



a:未治愈组患者局部组织中CXCR4表达情况;b:未治愈组患者局部组织中IL-22表达情况;c:治愈组患者局部组织中CXCR4表达情况;d:未治愈组患者局部组织中IL-22表达情况

图1 CXCR4、IL-22蛋白免疫组化染色图(×200)

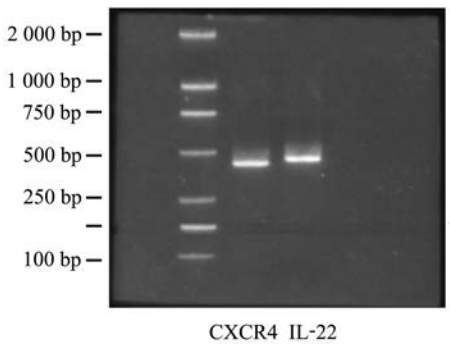


图2 CXCR4、IL-22凝胶电泳图

2.2 不同临床病理因素患者局部组织中CXCR4、IL-22表达情况

不同年龄、性别、脓肿位置、脓肿类型、病程的患者局部组织中CXCR4、IL-22蛋白阳性表达率、mRNA相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$);不同脓肿大小、愈合时间的患者局部组织中CXCR4、IL-22表达情况比较,差异存在统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 不同临床病理因素患者局部组织中 CXCR4、IL-22 表达情况

临床病理因素		n	CXCR4		IL-22	
			蛋白阳性表达/例(%)	mRNA 相对表达量	蛋白阳性表达/例(%)	mRNA 相对表达量
年龄	<35 岁	31	7(22.58)	0.83±0.11	10(32.26)	0.26±0.07
	≥35 岁	60	18(30.00)	0.86±0.13	16(26.67)	0.24±0.06
	χ^2/t		0.565	1.097	0.313	1.423
	P		0.452	0.276	0.576	0.158
性别	男	47	14(29.79)	0.86±0.12	13(27.66)	0.25±0.05
	女	44	11(25.00)	0.84±0.15	14(31.82)	0.26±0.08
	χ^2/t		0.261	0.705	0.188	0.720
	P		0.609	0.483	0.664	0.473
脓肿位置	两侧	53	13(24.53)	0.84±0.10	16(30.19)	0.26±0.06
	前后位	38	12(31.58)	0.85±0.14	10(26.32)	0.24±0.05
	χ^2/t		0.552	0.398	0.163	1.678
	P		0.457	0.692	0.667	0.097
脓肿类型	肛周皮下脓肿	20	6(30.00)	0.85±0.10	6(30.00)	0.24±0.06
	会阴筋膜下脓肿	9	2(22.22)	0.83±0.12	3(33.33)	0.24±0.05
	肛管后间隙脓肿	17	5(29.41)	0.85±0.11	5(29.41)	0.25±0.08
	括约肌间隙脓肿	11	3(27.27)	0.86±0.14	2(18.18)	0.26±0.09
	直肠黏膜下脓肿	11	3(27.27)	0.87±0.16	3(27.27)	0.24±0.07
	直肠后间隙脓肿	9	2(22.22)	0.84±0.13	3(33.33)	0.26±0.06
	坐骨、骨盆直肠窝脓肿	14	4(28.57)	0.87±0.15	4(28.57)	0.25±0.05
	χ^2/F		0.354	0.146	0.817	0.204
	P		0.999	0.990	0.991	0.975
病程	<3 d	35	12(34.29)	0.87±0.11	10(28.57)	0.25±0.08
	≥3 d	56	17(30.36)	0.84±0.10	14(25.00)	0.24±0.06
	χ^2/t		0.153	1.340	0.142	0.679
	P		0.696	0.184	0.707	0.499
脓肿大小	<5 cm	50	5(10.00)	0.80±0.09	7(14.00)	0.21±0.04
	≥5 cm	41	20(48.78)	0.91±0.12	19(46.34)	0.30±0.07
	χ^2/t		17.004	4.994	11.546	7.693
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
愈合时间	<4 周	43	7(16.28)	0.77±0.13	5(11.63)	0.20±0.05
	≥4 周	48	18(37.50)	0.92±0.15	21(43.75)	0.29±0.08
	χ^2/t		5.126	5.070	11.468	6.348
	P		0.024	<0.001	0.001	<0.001

注:因坐骨直肠窝脓肿例数较少,故将其与骨盆直肠窝脓肿合并统计

2.3 局部组织中 CXCR4、IL-22 表达与临床因素的相关性

相关性分析结果显示,患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白阳性表达率及 mRNA 相对表达量与脓肿大小、愈合时间呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 局部组织中 CXCR4、IL-22 表达与临床因素的相关性

临床因素		CXCR4		IL-22	
		蛋白阳性表达率	mRNA 相对表达量	蛋白阳性表达率	mRNA 相对表达量
脓肿大小	r	0.528	0.551	0.493	0.507
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
愈合时间	r	0.634	0.606	0.534	0.572
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 局部组织中 CXCR4、IL-22 与术后转归的相关性

以肛周脓肿患者术后转归情况作为因变量(治愈=0,未治愈=1),将脓肿大小、愈合时间等其他因素调整后,以局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 作为自变量(CXCR4、IL-22 蛋白:阴性=0,阳性=1;CXCR4、IL-22 mRNA 以所有患者平均值为界:≤平均值=1,>平均值=2),*Logistic* 回归分析显示,局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 表达与术后转归显著相关($P<0.05$),见表 5。

表 5 局部组织中 CXCR4、IL-22 与术后转归的相关性

变量	β	*S. E.*	*Wald* χ^2	P	*OR*	95% *CI*
CXCR4 蛋白	1.355	0.416	10.617	<0.001	3.879	2.460~6.115
CXCR4 mRNA	1.609	0.379	18.015	<0.001	4.996	3.028~8.243
IL-22 蛋白	1.250	0.404	9.581	<0.001	3.492	2.109~5.782
IL-22 mRNA	1.543	0.388	15.813	<0.001	4.678	2.996~7.305

2.5 局部组织中 CXCR4、IL-22 对术后转归的预测价值

以未治愈组作为阳性样本,治愈组作为阴性样本,绘制 *ROC* 曲线,结果显示,局部组织中 CXCR4 蛋白、CXCR4 mRNA、IL-22 蛋白、IL-22 mRNA 单独预测术后转归的 *AUC* 依次为 0.873、0.796、0.812、0.813,将

CXCR4 蛋白、CXCR4 mRNA、IL-22 蛋白、IL-22 mRNA 进行 *Logistic* 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P)作为独立检验变量,获取联合预测的 *AUC* 为 0.973,95% *CI*为 0.916 ~ 0.996,敏感度为 88.46%,特异度为 95.38%,联合预测价值显著优于各指标单独预测($P<0.05$),见表 6、图 3。

表 6 局部组织中 CXCR4、IL-22 对术后转归的预测价值

指标	*AUC*	95% *CI*	*Z*	*P*	截断值	敏感度/%	特异度/%
CXCR4 蛋白	0.873	0.787 ~ 0.934	8.846	<0.001	阳性	80.77	93.85
CXCR4 mRNA	0.796	0.699 ~ 0.874	5.645	<0.001	>0.94	61.54	87.69
IL-22 蛋白	0.812	0.716 ~ 0.886	6.436	<0.001	阳性	73.08	89.23
IL-22 mRNA	0.813	0.718 ~ 0.887	6.366	<0.001	>0.27	69.23	78.46
联合	0.973	0.916 ~ 0.996	33.974	<0.001		88.46	95.38

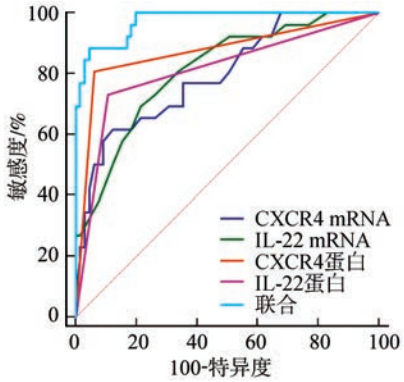


图 3 局部组织中 CXCR4、IL-22 对术后转归的预测价值

3 讨论

肛周脓肿属于肠道内细菌感染导致的急性化脓性感染疾病,手术是其主要治疗方法,能有效减轻临床症状,促进疾病转归,但相关调查数据显示,肛周脓肿术后有 30% 的患者会发展为肛瘘,增加复发及预后不良风险[7-9]。因此,积极寻找可靠的分子标志物,明确其在肛周脓肿进展中的相关机制及预测术后转归的价值是临床亟需解决的重要问题。

CXCR4 是趋化因子受体亚家族重要成员,主要由骨髓基质细胞分泌,属于基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1,SDF-1)的特异性受体,具有趋化炎症反应的作用,两者结合能调控细胞信号传递、细胞转移,从而参与多种疾病的发生进展[10]。Foroutan 等[11]研究证实,CXCR4 结合 SDF-1 能够调节内皮细胞蛋白 C 系统,加快溃疡性结肠炎发病。Ottaiano 等[12]则发现,CXCR4 蛋白表达上调与结直肠癌发生及肿瘤转移密切相关。以上研究表明,CXCR4 表达在肠道炎症及肿瘤的发生中具有重要作用。在此基础上,本研究发现,不同脓肿大小、愈合时间的患者局部组织中 CXCR4 蛋白、mRAN 表达情况存在显著差异,且 CXCR4 蛋白、mRAN 表达与脓肿大小、愈合时间呈正相关。究其原因,考虑为 CXCR4 在多种组织与细胞中广泛表达,炎症细胞表面的 CXCR4 特异性结合 SDF-1 能够加快炎症细胞穿过血管内皮到达并聚集于炎症部位,从而加重局部炎症程度,扩大炎症浸润范围[13]。同时,有文献指出,CXCR4 相关信号通路可通过调控核转录因子 κB 调节肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 等多种经典炎症因子,进一步促进炎症反应发展[14]。故推测CXCR4可能通过上调表达、加重炎症反应等途径参与肛周脓肿的发生进展过程。本研究将其他因素控制后,*Logistic* 回归分析显示,局部组织中 CXCR4 蛋白、mRNA 与术后转归密切相关,可见检测局部组织中 CXCR4 蛋白、mRNA 的表达可能成为临床预测术后转归的新途径。

IL-22 作为一种新兴的 $CD4^+$ Th 细胞因子,在炎症性疾病中的作用逐渐被重视。既往研究证实,IL-22 能够促进抗细菌蛋白生成、加速肠道上皮细胞增殖、抵抗细菌或病毒感染、加快黏膜愈合[15-16]。张保龙等[17]研究显示,在大鼠类风湿关节炎模型中,Th22 细胞会分泌过多 IL-22,刺激转录激活因子 3 信号通路,加快成纤维样滑膜细胞增殖,从而参与类风湿关节炎发病。另一项大鼠实验表明,溃疡性结肠炎大鼠 IL-22 以转录激活因子 3 依赖方式促使黏液相关分子表达上调,促进黏液上皮细胞重建,加速上皮细胞外屏障形成,从而发挥抑制肠道炎症反应的作用[18]。有研究显示,IL-22 具有双重调控功能,兼具促炎与抗炎作用,在不同炎症性疾病中作用不一[19-21]。本研究结果显示,不同脓肿大小、愈合时间的患者局部组织中 IL-22 蛋白、mRNA 表达情况存在显著差异,且 IL-22 蛋白、mRNA 表达与肛周脓肿大小、愈合时间呈正相关,提示其表达水平对肛周脓肿病情及转归有重要影响。原因可能是肛周发生炎症反应后导致肠道上皮细胞损伤,促使 Th22 细胞大量增殖,过度分泌 IL-22,参与肛周组织损伤和修复过程[22]。本研究 *Logistic* 回归分析结果显示,局部组织中 IL-22 蛋白、mRNA 与术后转归显著相关,说明可将 IL-22 作为预测术后转归的重要指标,提示以 IL-22 为治疗靶点制订针对性治疗方案可能是控制肛周脓肿炎症反应、促进疾病转归、避免肛瘘形成的重要环节。

此外,本研究结果还显示,局部组织中 CXCR4、IL-22蛋白及 mRNA 虽然对肛周脓肿的术后转归具有一定预测价值,但仍有较大提升空间。为此,本研究进一步分析局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 联合预测术后转归的价值,结果显示,与单一指标预测相

比,联合预测的价值显著较高。

综上,肛周脓肿患者局部组织中 CXCR4、IL-22 蛋白及 mRNA 表达与脓肿大小、愈合时间具有正相关关系,联合检测可作为预测术后转归的潜在依据。但本研究纳入样本量较少,可能造成数据偏倚,需扩大样本量进一步分析。

[参考文献]

[1] Amato A, Bottini C, De Nardi P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement[J]. Tech Coloproctol, 2020, 24(2): 127 - 143. doi: 10.1007/s10151 - 019 - 02144 - 1.

[2] 陈永乐,王世霞. 1330 例肛肠疾病患者发病特征分析[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(20):119 - 120. doi:10.19347/j.cnki.2096 - 1413.201820057.

[3] 顾 园,龚 攀. SDF-1/CXCR4 轴在溃疡性结肠炎病理过程中的作用[J]. 中国临床研究,2018,31(6):43 - 45. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2018.06.010.

[4] Mitchell A, Hasanali SL, Morera DS, et al. A chemokine/chemokine receptor signature potentially predicts clinical outcome in colorectal cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2019, 26(3): 291 - 301. doi: 10.3233/CBM - 190210.

[5] 高 闯,杜晓博,王丹丹. 白细胞介素 22 与炎症性肠病的研究进展[J]. 医学研究生学报,2018,31(11):1196 - 1200. doi:10.16571/j.cnki.1008 - 8199.2018.11.017.

[6] 鲁 霞,罗 黎. 炎症性肠病患者 Th22 细胞亚群和 IL-22 水平变化及其临床意义[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(10):1203 - 1206. doi:10.13381/j.cnki.cjm.201910020.

[7] Wang JP, Cai C, Du JL, et al. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of perianal abscess and anal fistula: a clinical study on 50 patients with perianal abscess[J]. ANZ J Surg, 2019, 89(3): 244 - 247. doi: 10.1111/ans.14874.

[8] Baran M, Çagan Appak Y, Garipcin P, et al. The role of familial mediterranean fever gene mutation in treatment of infantile colitis with resistant perianal fistula[J]. Arch Rheumatol, 2018, 33(4): 473 - 477. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6741.

[9] 刘浏荣,王留珍,孙洁慧,等. 三间隙引流术和传统切开挂线术在治疗肛周脓肿中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(9):985 - 988. doi:10.3969/j.issn.1671 - 4695.2020.09.025.

[10] Heuninck J, Perpiñá Viciano C, Işbilir A, et al. Context-dependent signaling of CXC chemokine receptor 4 and atypical chemokine receptor 3[J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(6): 778 - 793. doi: 10.1124/mol.118.115477.

[11] Foroutan P, Boshagh MA, Moloudi MR, et al. Expression of CXC chemokine receptors in acute ulcerative colitis: initial study from an animal model[J]. Adv Biomed Res, 2019, 16(8): 56. doi: 10.4103/abr.abr_55_19.

[12] Ottaiano A, Scala S, Normanno N, et al. Prognostic and predictive role of CXC chemokine receptor 4 in metastatic colorectal cancer patients[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(10): 755 - 760. doi: 10.1097/PAI.0000000000000828.

[13] 杨宏丽,李双玲,杨 静,等. 溃疡性结肠炎大鼠中骨髓间充质干细胞 CXCR4 表达的作用及影响研究[J]. 川北医学院学报,2020,35(4):573 - 577. doi:10.3969/j.issn.1005 - 3697.2020.04.06.

[14] 郝 治,甄宏博,龚海峰. 肛周脓肿局部组织中 SDF-1 和 CXCR4 的表达及其临床意义[J]. 中国普外基础与临床杂志,2019,26(12):1434 - 1439. doi:10.7507/1007 - 9424.201906085.

[15] 叶石才,郑学宝,朱 朱,等. IL-22 基因单核苷酸多态性与结直肠癌易感性和临床病理参数的相关性[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(4):617 - 621. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2019.04.023.

[16] Nagao-Kitamoto H, Leslie JL, Kitamoto S, et al. Interleukin-22-mediated host glycosylation prevents Clostridioides difficile infection by modulating the metabolic activity of the gut microbiota[J]. Nat Med, 2020, 26(4): 608 - 617. doi: 10.1038/s41591 - 020 - 0764 - 0.

[17] 张保龙,尤笑迎,尹万乐,等. Th22 细胞和血清白细胞介素-22 在胶原诱导的关节炎大鼠模型外周血的表达水平及其机制[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(2):1 - 5. doi:10.3969/j.issn.1005 - 8982.2016.02.001.

[18] 谭妍妍,丁 康,张苏闽,等. 丁氏溃结灌肠液对溃疡性结肠炎模型大鼠 IL-22/STAT3 通路的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(4):156 - 160. doi:10.13412/j.cnki.zyyl.2018.04.036.

[19] Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, et al. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(4): 465 - 474. doi: 10.1007/s00535 - 017 - 1401 - 7.

[20] 马 静,陈达凡,宛新建. IL-22BP 在活动期炎症性肠病患者肠黏膜中的表达及其意义[J]. 胃肠病学,2018,23(4):216 - 220. doi:10.3969/j.issn.1008 - 7125.2018.04.005.

[21] 宁 珏,叶 华,朱宇珍,等. IL-22 介导通路在结肠癌发病机制中作用的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(9):97 - 99. doi:10.3969/j.issn.1002 - 266X.2017.09.034.

[22] 王建平,杜金林,蔡 成,等. 肛周脓肿局部组织及外周血中 IL-22 的表达及临床意义[J]. 浙江医学,2015,37(11):958 - 960.

(编辑:杨 颖)