

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170809.014

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170809.1110.028.html>

## 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 TLR/NK-kB、炎症介质表达的关系

马 涛

(陕西省延安市人民医院消化内科, 陕西 延安 716000)

**[摘要]** **目的:** 研究溃疡性结肠炎(UC)患者肠道菌群紊乱与 TLR/NK-kB、炎症介质表达的关系。**方法:** 选择在我院诊断为 UC 的患者, 活动期 UC 患者和缓解期 UC 患者纳入 AUC 组和 RUC 组; 另取同一时期在延安市人民医院体检发现结肠息肉的患者作为对照组。采集粪便并检测菌群数量, 采集病灶黏膜并检测 TLR/NK-kB、炎症介质的表达量, 采集血清并检测炎症介质的含量。**结果:** AUC 组和 RUC 组患者粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目显著低于对照组, 粪便中大肠埃希菌、肠球菌的数目以及病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量以及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量显著高于对照组; AUC 组粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目显著低于 RUC 组, 粪便中大肠埃希菌、肠球菌的数目以及病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量以及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量显著高于 RUC 组; 病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量以及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关, 与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。**结论:** 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱能够通过激活 TLR/NK-kB 通路来增加炎症介质的表达。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎; 肠道菌群紊乱; Toll 样受体; 炎症介质

**[中图分类号]** R574.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1903-04

### Relationship of intestinal flora disorder with TLR/NK-kB and inflammatory mediator expression in patients with ulcerative colitis

MA Tao

(Department of Gastroenterology, Yan'an People's Hospital in Shaanxi Province, Yan'an City, Shaanxi Province, 716000, China)

[Foundation Project]: This study was supported by Shaanxi Science and Technology Department project (9612013Y0286).

[Author]: MA Tao (1980-), Male, Shaanxi Province, Medium-grade Professional Title, M.M., Tel: 15389278319, 18729032595, E-mail: mataoyz@foxmail.com.

Received: 2017-06-26 Revised: 2017-07-03

JHMC, 2017; 23(14): 1903-1906

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the relationship of intestinal flora disorder with TLR/NK-kB and inflammatory mediator expression in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods:** Patients who were diagnosed with UC in Yan'an People's Hospital were selected, patients with active UC and patients with remission UC were included as the AUC and RUC group; patients who were diagnosed with colonic polyps in Yan'an People's Hospital through physical examination during the same period were selected as the control group. Feces was collected to test the flora number, mucosa lesion was collected to determine the expression of TLR/NK-kB and inflammatory mediators, and serum was collected to detect the levels of inflammatory media-

[基金项目] 陕西省科学技术厅项目(9612013Y0286)

[作者简介] 马涛(1980-), 男, 陕西人, 中级, 硕士, 电话: 15389278319, 18729032595, E-mail: mataoyz@foxmail.com.

[收稿日期] 2017-06-26 [修回日期] 2017-07-03 网络出版时间: 2017-08-09 11:10:27

tors. **Results:** Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus and bacteroides counts in feces of AUC group and RUC group were significantly lower than those of control group while Escherichia coli and Escherichia enterococcus number in feces, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, NK-kB, HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 mRNA expression in intestinal mucosa lesion as well as HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 levels in serum were significantly higher than those of control group; Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus and bacteroides counts in feces of AUC group were significantly lower than those of RUC group while Escherichia coli and Escherichia enterococcus number in feces, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, NK-kB, HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 mRNA expression in intestinal mucosa lesion as well as HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 levels in serum were significantly higher than those of RUC group; TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, NK-kB, HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 mRNA expression in intestinal mucosa lesion as well as HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 levels in serum were negatively correlated Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus and bacteroides counts, but positively correlated with Escherichia coli and Escherichia enterococcus counts. **Conclusion:** The intestinal flora disorder in patients with ulcerative colitis can increase the expression of inflammatory mediators by activating the TLR/NK-kB pathway.

[KEY WORDS] Ulcerative colitis; Intestinal flora disorder; Toll-like receptor; Inflammatory mediator

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是涉及多因素、多环节的非特异性炎症性肠道疾病,患者可出现腹痛、黏液脓血便等,药物治疗效果并不理想。结肠黏膜弥漫性炎症反应和组织损伤是 UC 患者的局部病理特征,但造成上述病理特征的具体发病机制仍未明确。Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)是体内介导炎症反应重要的模式识别受体,能够识别多种病原分子并启动下游信号通路,最终通过核转录因子 NF-kB 的活化来启动炎症介质的表达、激活局部组织的炎症反应<sup>[1]</sup>。肠道是多种细菌的聚居场所,当菌群紊乱时,肠杆菌、肠球菌等条件致病菌会大量繁殖并被 TLR 识别,进而激活肠黏膜的炎症反应、造成 UC 的病情发展<sup>[2,3]</sup>。在下列研究中,我们具体分析了 UC 患者肠道菌群紊乱与 TLR/NK-kB、炎症介质表达的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 5 月~2017 年 2 月期间在延安市人民医院诊断为溃疡性结肠炎的患者,所有患者均经结肠镜检查及病理学活检诊断为溃疡性结肠炎,根据病情将活动期溃疡性结肠炎患者和缓解期溃疡性结肠炎患者纳入 AUC 组和 RUC 组。另取同一时期在延安市人民医院体检发现结肠息肉的患者作为对照组。AUC 组共 48 例,包括男性 27 例,女性 21 例,年龄 42~55 岁;RUC 组共 42 例,包括男性 22 例,女性 20 例,年龄 41~53 岁;对照组共 50 例,包括男性 26 例、女性 24 例,年龄 40~56 岁。三组受试者一般资料的比较无显著性差异。

### 1.2 肠道菌群数目的检测方法

留取三组患者的新鲜粪便组织约 1 g、称重,加入 PBS 缓冲液 9 mL 后混匀并 1 000 转/分离心,取上清并重复上述步骤 3 次,收集上清液并以 13 000 转/分离心 10 分钟,取沉淀并用基因组 DNA 提取试剂盒分离粪便中的基因组 DNA,设计针对双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌、大肠埃希菌、肠球菌基因组 DNA 的引物,进行 PCR 扩增,得到循环数 n 并计算 lg n/g。

### 1.3 基因表达的检测方法

取结肠镜活检的病灶组织,采用 RNA 抽提试剂盒分离病灶组织中的总 RNA,采用反转录试剂盒将总 RNA 反转录合成 cDNA,最后设计 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的引物并进行 PCR 扩增,根据循环数计算 mRNA 表达量。

### 1.4 血清炎症介质的检测方法

三组患者均在入院后、结肠镜检查前采集空腹静脉血,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件录入数据,三组间计量资料的分析采用方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组受试者的肠道菌群数目

AUC 组和 RUC 组患者粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目显著低于对照组,大肠埃希菌、肠球菌的数目显著高于对照组;AUC 组患者粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目显著低于 RUC 组,大肠埃希菌、肠球菌的数目显著高于 RUC 组。三组受试者粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌、大肠埃希菌、肠球菌数目两两比较的差异有统计学意义。见表 1。

表 1 各组受试者的肠道菌群数目(lg n/g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	双歧杆菌	嗜酸乳杆菌	拟杆菌	大肠埃希菌	肠球菌
AUC 组	48	5.29±0.78* &	4.18±0.64* &	8.38±0.95* &	8.25±0.94* &	9.21±1.15* &
RUC 组	42	6.42±0.89*	5.08±0.78*	9.45±1.06*	7.16±0.89*	8.06±0.94*
对照组	50	7.25±0.94	5.88±0.83	10.98±1.32	6.04±0.78	7.32±0.89

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与 RUC 组比较,& $P < 0.05$ 。

## 2.2 各组受试者肠黏膜中 TLRs/NK-kB 的表达量

AUC 组和 RUC 组患者病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB 的 mRNA 表达量均显著高于对照组, AUC 组患者病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB 的 mRNA 表达量均显著高于 RUC 组。三组受试者肠黏

膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB mRNA 表达量两两比较的差异有统计学意义。Pearson 相关性分析显示:肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB 的 mRNA 表达量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关,与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。见表 2。

表 2 各组受试者肠黏膜中 TLRs/NK-kB 的表达量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TLR2	TLR4	TLR5	TLR9	NF-kB
AUC 组	48	2.87±0.35* &	2.25±0.32* &	3.05±0.53* &	2.67±0.37* &	2.35±0.38* &
RUC 组	42	1.77±0.24*	1.56±0.19*	1.86±0.25*	1.88±0.20*	1.65±0.21*
对照组	50	1.03±0.16	1.01±0.12	0.98±0.15	1.05±0.14	0.97±0.09

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与 RUC 组比较,& $P < 0.05$ 。

## 2.3 各组受试者肠黏膜中炎症介质的表达量

AUC 组和 RUC 组患者病变肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量均显著高于对照组, AUC 组患者病变肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量均显著高于 RUC 组。三组受试者肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 mRNA 表达量两两比较的差异有统计学意义。Pearson 相关性分析显示:肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关,与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。见表 3。

表 3 各组受试者肠黏膜中炎症介质的表达量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HMGB1	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-17
AUC 组	48	2.54±0.37* &	2.18±0.32* &	2.89±0.41* &	2.66±0.38* &
RUC 组	42	1.77±0.22*	1.65±0.20*	2.04±0.32*	1.80±0.27*
对照组	50	1.04±0.17	0.96±0.12	0.98±0.11	1.02±0.16

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与 RUC 组比较,& $P < 0.05$ 。

## 2.4 各组受试者血清中炎症介质的含量

AUC 组和 RUC 组患者血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量均显著高于对照组, AUC 组患者血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量均显著高于 RUC 组。三组受试者血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 含量两两比较的差异有统计学意义。Pearson 相关性分析显示:血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关,与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。见表 4。

表 4 各组受试者血清中炎症介质的含量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HMGB1 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-17 (ng/mL)
AUC 组	48	32.54±4.21* &	64.21±9.32* &	221.38±32.19* &	34.52±4.49* &
RUC 组	42	19.38±2.46*	40.39±5.64*	114.52±14.62*	20.32±3.36*
对照组	50	11.28±1.85	26.58±3.58	67.54±9.34	9.38±1.03

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与 RUC 组比较,& $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

UC 是病因及发病机制不明确的慢性炎症性肠道疾病,结肠黏膜炎症及溃疡是 UC 的病理特征。感染、免疫紊乱、炎症反应、氧化应激等被认为与 UC 的发病密切相关<sup>[4-6]</sup>。肠道是微生物聚居的场

所,在生理条件下,双歧杆菌属、类杆菌属、乳酸菌属等专性厌氧菌是肠道内的优势菌群,能够形成肠黏膜的生物屏障并保证肠道正常的功能<sup>[7]</sup>;当肠道菌群发生紊乱时,专性厌氧菌的生长受到抑制,肠杆菌、肠球菌属等兼性厌氧条件致病菌会大量繁殖并影响优势菌群的繁殖,进而造成肠黏膜生物屏障损伤、肠道功能紊乱<sup>[8]</sup>。近年来,肠道菌群紊乱与 UC 的关系受到了越来越多的关注,异常繁殖的条件致病菌能够参与炎症反应的激活、组织黏膜的损伤<sup>[9,10]</sup>。在上述研究中,为了明确肠道菌群紊乱与 UC 病情发展变化的相关性,我们对三组受试者粪便中的菌群数目进行了分析,结果显示:UC 患者粪便中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目显著低于肠息肉患者,大肠埃希菌、肠球菌的数目显著高于肠息肉患者且 AUC 患者上述肠道菌群的变化较 RUC 患者更为显著。这就说明肠道菌群紊乱与 UC 的发生及病情的活动密切相关,具体表现为生理性优势菌群减少、条件性致病菌增多。

肠道内条件性致病菌增多能够通过模式识别受体结合来影响炎症反应的激活<sup>[11]</sup>。TLRs 是体内重要的模式识别受体,能够识别多种病原模式分子并通过下游信号通路的转导来激活 NF-kB,进而通过 NF-kB 与靶基因启动子的结合来调节基因表达。TLR2、TLR4、TLR5、TLR9 是 TLRs 家族中与肠黏膜炎症反应密切相关的成员,识别大肠埃希菌、肠球菌等条件性致病菌后能够活化 NF-kB 并激活炎症反应<sup>[12-14]</sup>。为了明确肠黏膜内 TLR/NF-kB 通路激活与 UC 病情发展变化的相关性,我们对三组受试者肠黏膜中上述 TLRs 及 NF-kB 的表达量进行了分析,结果显示:UC 患者病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB 的 mRNA 表达量均显著高于对照组且 AUC 患者病变肠黏膜中 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、NK-kB 表达量的变化较 RUC 患者更为显著。这就说明肠黏膜内 TLR/NF-kB 通路的激活与 UC 的发生及病情的活动密切相关。进一步分析肠道菌群紊乱与 TLR/NF-kB 通路激活的关系可知:TLR2、TLR4、TLR5、TLR9、

NK-kB 的 mRNA 表达量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关,与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。由此说明肠道内条件性致病菌群增多、生理性优势菌群减少会造成模式识别受体 TLRs 激活,进而活化 NK-kB 并介导下游炎症反应。

TLR/NF-kB 通路激活后核转录因子 NK-kB 转位进入细胞核,进而与 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 等多种炎症介质表达基因的启动子区域结合并启动基因表达、激活炎症反应。HMGB1 是受到 TLR2 调节的炎症介质,能够促进单核巨噬细胞的激活并释放多种促炎因子、炎性因子<sup>[15]</sup>; TNF- $\alpha$ 、IL-6 是受到 TLR4 调节的炎症介质,能够促进炎症反应的级联放大以及炎症细胞在黏膜病灶内的浸润<sup>[16]</sup>; IL-17 是受到 TLR5、TLR9 调节的炎症介质,具有促炎活性<sup>[17]</sup>。为了明确炎症介质表达和分泌与 UC 病情发展变化的相关性,我们对三组受试者肠黏膜及血清中上述炎症介质的含量进行了分析,结果显示:UC 患者病变肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量均显著高于对照组且 AUC 患者肠黏膜及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的变化较 RUC 患者更为显著。这就说明炎症介质的异常表达和分泌与 UC 的发生及病情的活动密切相关。进一步分析肠道菌群紊乱与炎症介质表达、分泌的关系可知:肠黏膜中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的 mRNA 表达量及血清中 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的含量与双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、拟杆菌的数目呈负相关,与大肠埃希菌、肠球菌的数目呈正相关。由此说明肠道内条件性致病菌群增多、生理性优势菌群减少会通过 TLR/NF-kB 通路的激活来增加炎症介质 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的表达和分泌。

肠道菌群紊乱与 UC 的发生及病情的活动密切相关;生理性优势菌群减少、条件性致病菌群增多能够通过 TLR/NF-kB 通路的激活来增加炎症介质 HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 的表达和分泌。

## 参考文献

- 1 Fan Y, Liu B. Expression of Toll-like receptors in the mucosa of patients with ulcerative colitis [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1455-1459.
- 2 Autenrieth DM, Baumgart DC. Microbiome and Gut Inflammation [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017, 142(4): 261-266.
- 3 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2): 327-339.
- 4 Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate im-

- 5 munity and adaptive immunity [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2490-2497.
- 6 Pereira C, Coelho R, Grácio D, et al. DNA Damage and Oxidative DNA Damage in Inflammatory Bowel Disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11): 1316-1323.
- 7 Tomaselto G, Mazzola M, Leone A, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(4): 461-466.
- 8 Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease [J]. *J Med Invest*, 2016, 63(1-2): 27-37.
- 9 Kedia S, Rampal R, Paul J, et al. Gut microbiome diversity in acute infective and chronic inflammatory gastrointestinal diseases in North India [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(7): 660-671.
- 10 Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. Microbiome Survey of the Inflamed and Noninflamed Gut at Different Compartments Within the Gastrointestinal Tract of Inflammatory Bowel Disease Patients [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(4): 817-825.
- 11 Yao P, Cui M, Wang H, et al. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uyghur and Han Ethnic Chinese Patients with Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 9186232.
- 12 Smolinska S, Groeger D, Perez NR, et al. Histamine Receptor 2 is Required to Suppress Innate Immune Responses to Bacterial Ligands in Patients with Inflammatory Bowel Disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(7): 1575-1586.
- 13 Atreya R, Bloom S, Scaldaferrri F, et al. Clinical Effects of a Topically Applied Toll-like Receptor 9 Agonist in Active Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(11): 1294-1302.
- 14 Wu H, Li XM, Wang JR, et al. NUR77 exerts a protective effect against inflammatory bowel disease by negatively regulating the TRAF6/TLR-IL-1R signalling axis [J]. *J Pathol*, 2016, 238(3): 457-469.
- 15 Fernandes P, MacSharry J, Darby T, et al. Differential expression of key regulators of Toll-like receptors in ulcerative colitis and Crohn's disease: a role for Tollip and peroxisome proliferator-activated receptor gamma? [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(3): 358-68.
- 16 Palone F, Vitali R, Cucchiara S, et al. Fecal HMGB1 Reveals Microscopic Inflammation in Adult and Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical and Endoscopic Remission [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(12): 2886-2893.
- 17 Nourian M, Chaleshi V, Pishkar L, et al. Evaluation of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  mRNA expression level and the rs1799964 polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene in peripheral mononuclear cells of patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(6): 698-702.
- 18 Velikova T, Kyurkchiev D, Spassova Z, et al. Alterations in cytokine gene expression profile in colon mucosa of Inflammatory Bowel Disease patients on different therapeutic regimens [J]. *Cytokine*, 2017, 92: 12-19.