

·论著·

先天性巨结肠患者血清 miR-223 与炎症因子水平及其临床意义研究



全文二维码



开放科学码

陈宏坤 张大森

【摘要】 目的 探讨先天性巨结肠患者血清 miR-223 与炎症因子水平及其临床意义。 **方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 8 月在枣庄市立医院行先天性巨结肠(Hirschsprung disease, HD)根治术的患者 66 例(观察组)作为研究对象,同时参照 HD 患者基线资料选取同期健康患者 70 例作为健康组。术后随访 6 个月,根据术后随访是否出现小肠结肠炎(Hirschsprung associated enterocolitis, HAEC)将观察组患者分为 HAEC 组($n=20$)和非 HAEC 组($n=46$)。对比分析所有患者术前血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,并进行术后 HAEC 的多因素 Logistic 分析及 ROC 曲线分析。 **结果** 观察组患者血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 均高于健康组($P<0.05$)。HAEC 组患者血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 高于非 HAEC 组($P<0.05$)。HD 患者术前高表达的 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 均是术后发生 HAEC 的独立危险因素($P<0.05$)。HD 患者术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 预测术后 HAEC 的 AUC 面积分别为 0.889、0.826、0.678、0.657,对应截断值分别为 3.90(灵敏度:86.70%,特异度:80.00%)、34.20 pg/ml(灵敏度:83.30%,特异度:75.00%)、45.15 pg/ml(灵敏度:60.00%,特异度:75.00%)、21.60 pg/ml(灵敏度:60.00%,特异度:80.00%)。 **结论** 先天性巨结肠患者术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 呈高表达,且是术后小肠结肠炎的危险因素。同时术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 对术后小肠结肠炎的发生具有较高的预测价值,临床可通过对术前相关指标的检测,进行术后 HAEC 的风险评估,以及及时采取干预方案,提高患者生存质量。

【关键词】 先天性巨结肠/诊断;先天性巨结肠/并发症;小肠结肠炎;miR-223;炎症因子

【中图分类号】 R574 R726

Clinical significance of serum levels of mir-223 and inflammatory factors in children with Hirschsprung's disease. Chen Hongkun, Zhang Dasen. Department of Pediatric Surgery, Municipal Hospital, Zaozhuang 277100, China. Corresponding author: Zhang Dasen, Email: guohong7070@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of serum levels of mir-223 and inflammatory factors in children with Hirschsprung's disease (HD). **Methods** From January 2017 to August 2018, 66 children undergoing radical operations for HD were selected as study subjects while another 70 healthy counterparts in the same period were selected as healthy group according to the baseline data. The observation group were further divided into HAEC group ($n=20$) and non-AEC group ($n=46$). The serum levels of mir-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 were compared and analyzed before and after operation and analyses of multiple factor and ROC curve of HAEC were conducted. **Results** The serum levels of mir-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 in observation group were significantly higher than those in healthy group ($P<0.05$) while those in HAEC group were significantly higher than those in non-HAEC group ($P<0.05$). Serum levels of mir-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 were independent risk factors of HAEC ($P<0.05$). The AUC of HAEC was 0.889, 0.826, 0.678 and 0.657 as predicted by mir-223, IL-6, TNF- α and IL-8 respectively. The corresponding cutoff values were 3.90 (sensitivity = 86.70%, specificity = 80.00%), 34.20 (sensitivity = 83.30%, specificity = 75.00%), 45.15 (sensitivity = 60.00%, specificity = 75.00%) and 21.60 (sensitivity = 60.00%, specificity = 80.00%). **Conclusion** The pre-operative serum levels of mir-223, IL-6, TNF- α and IL-8 in HD children are significantly up-regulated and they are risk factors of postoperative enterocolitis. At the same time, the preoperative serum levels of mir-223,

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.04.011

作者单位:山东省枣庄市立医院小儿外科(山东省枣庄市,277100)

通信作者:张大森, Email: guohong7070@qq.com

IL-6, TNF- α and IL-8 have a high predictive value for the postoperative occurrence of enterocolitis. Clinical interventions may adopted timely through detecting the relevant preoperative indicators for assessing the risk of postoperative HAEC and improving the quality-of-life of children.

【Key words】 Hirschsprung Disease/DI; Hirschsprung Disease/CO; Enterocolitis; mir-223; Inflammatory Factors

先天性巨结肠 (Hirschsprung disease, HD) 又称为肠管无神经节细胞症, 是一种常见的小儿先天性消化道畸形, 其发病率为 1/5 000, 男女比例约 4 : 1, 发病年龄主要集中在出生后几个月^[1]。目前 HD 的主要治疗方法是手术, 多数患者术后生存率和生活质量均得到一定提高, 但是部分患者术后会出现小肠炎 (Hirschsprung associated enterocolitis, HAEC), 据统计造成 HD 患者死亡的主要原因为巨结肠性小肠炎, 其发病率高达 42%, 严重影响患者生活质量并威胁患者生命安全^[2,3]。HD 及术后 HAEC 的发病机制尚不明确, miRNA 是一类单链非编码 RNA, 其在肠黏膜炎症反应、机体免疫、肿瘤形成以及肠上皮细胞增殖与凋亡等方面均产生重要影响。Neudecker 等^[4]发现 miR-223 可通过抑制炎症反应来调节肠道炎症。Wang 等^[5]研究表明, 在坏死性小肠炎患者中 miR-223 作为促炎因子呈高表达, 并进一步引起肠道的炎症及免疫反应。目前, 国内关于 HD 与 miR-223 及相关炎症因子的研究仍未有涉及。因此, 本研究探讨 HD 患者血清 miR-223 与炎症因子 (TNF- α 、IL-6、IL-8) 水平及其临床意义。

材料与方法

一、一般资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 8 月在枣庄市立医院行 HD 根治术的患者作为研究对象。纳入标准: ①经临床症状初步诊断、查体与钡剂灌肠提示 HD, 并经术后病理证实; ②均行一期根治手术 (包括 Soave 术和 Ikeda 术); ③术前未出现 HAEC; ④获得患者监护人的知情同意。排除标准: ①合并恶性肿瘤; ②合并严重心、肝、肾等脏器疾病; ③合并其他感染性疾病; ④临床资料不完整。本研究经医院医学伦理委员会批准。最终纳入 66 例 HD 患者作为观察组。同时参照 HD 患者基线资料选取同时期健康患者 70 例作为健康组。观察组和健康组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明两组具有可比性, 见表 1。

表 1 观察组和健康组一般资料比较

Table 1 Comparison of general profiles between observation and healthy groups

分组	n	性别 (男/女)	年龄 [岁, ($\bar{x} \pm s$)]	BMI [kg/m ² , ($\bar{x} \pm s$)]
健康组	70	53/17	1.10 \pm 0.36	16.20 \pm 2.09
观察组	66	50/16	0.95 \pm 0.30	16.17 \pm 2.06
t/χ^2 值	-	0.569	1.690	0.084
P 值	-	0.451	0.093	0.933

二、检测方法

入院时抽取患者静脉血约 5 mL, 离心 (3 500 r/min, 15 min) 后取上层清液。常规生化检测白细胞 (white blood cell, WBC)、红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (Hemoglobin, HGB)、白蛋白 (albumin, ALB)、球蛋白 (Globulin, GLO)、前白蛋白 (Pre-albumin, PA)。采用酶联免疫吸附法检测 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平, 实验操作严格按照说明书 (上海酶联生物科技有限公司) 执行。应用总 RNA 提取试剂盒 (上海恒斐生物科技有限公司) 提取总 RNA, 并同时检测其吸光度值。取 2 μ g 总 RNA 置于反转录试剂盒 (上海恒斐生物科技有限公司) 中合成 cDNA, 采用 PCR 仪将 cDNA 进行扩增。反应条件为: 94 $^{\circ}$ C 10 min 预变; 94 $^{\circ}$ C 45 s、60 $^{\circ}$ C 45 s、72 $^{\circ}$ C 45 s, 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示患者血清中 miR-223 的相对表达量。

三、术后随访及 HAEC 诊断评分系统

由 Park 等^[6]提出, 评估 HD 相关性 HAEC 项目包括: 临床病史、体格检查、影像学检查 (腹部立位 X 线片)、食盐水检查 (白细胞以及有无核转移) 等。术后随访 6 个月, 随访截止时间为 2019 年 2 月 28 日, HAEC 评分 ≥ 10 分即诊断为 HD 相关性 HAEC, HAEC 评分 < 10 分表示患者术后未出现 HAEC。根据术后随访是否出现 HAEC 将观察组患者分为 HAEC 组和非 HAEC 组。对比分析两组患者手术年龄、性别、术前身体质量指数 (body mass index, BMI)、巨结肠类型、术前相关生化指标 (WBC、RBC、HGB、ALB、GLO、PA)、术前 TNF- α 、IL-6、IL-8 等相关因素。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行整理与分析。服从正态分布的定量资料采用均数加减标准

准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;定性资料采用频数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HD 患者术后发生 HAEC 的危险因素;采用受试者特征工作曲线(ROC 曲线)检测 HD 患者术前血清 miR-223 与炎症因子水平对术后 HAEC 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、观察组和健康组血清 miR-223、TNF- α 、IL-

6、IL-8 比较

观察组患者血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 均高于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

二、HD 患者术后发生 HAEC 的单因素分析

随访期间无一例失访,亦无一例死亡。观察组 66 例患者中有 20 例(30.30%)术后出现 HAEC,即非 HAEC 组 46 例和 HAEC 组 20 例。经单因素分析显示,HAEC 组患者血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 高于非 HAEC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 观察组和健康组血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of miR-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 between observation and healthy groups($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	miR-223 相对表达量	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)
观察组	66	3.86 \pm 0.85	44.20 \pm 10.66	32.40 \pm 8.66	18.70 \pm 5.02
健康组	70	0.80 \pm 0.14	7.06 \pm 2.08	9.88 \pm 2.56	6.84 \pm 1.66
t 值	-	29.70	28.58	20.82	18.70
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 HD 患者术后发生 HAEC 的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of postoperative HAEC in HD children

因素	非 HAEC 组($n=46$)	HAEC 组($n=20$)	χ^2/t 值	P 值
手术年龄[$n(\%)$]	<1 岁	27(71.05)	0.112	0.946
	1~3 岁	12(66.67)		
	>3 岁	7(70.00)		
性别[$n(\%)$]	男	35(87.50)	0.009	0.925
	女	11(68.75)		
巨结肠类型 [$n(\%)$]	短段型	16(69.57)	0.105	0.949
	常见型	20(71.43)		
	长段 + 全结肠	10(66.67)		
术前 BMI[kg/m^2 , ($\bar{x} \pm s$)]	16.10 \pm 2.05	16.32 \pm 2.10	0.362	0.719
WBC[$\times 10^9/\text{L}$, ($\bar{x} \pm s$)]	10.66 \pm 3.15	11.28 \pm 3.20	0.731	0.467
RBC[$\times 10^{12}/\text{L}$, ($\bar{x} \pm s$)]	4.68 \pm 0.80	4.86 \pm 0.88	0.815	0.418
HGB[g/L , ($\bar{x} \pm s$)]	110.96 \pm 26.50	112.45 \pm 30.33	0.201	0.841
ALB[g/L , ($\bar{x} \pm s$)]	42.80 \pm 10.08	43.66 \pm 11.04	0.310	0.758
GLO[g/L , ($\bar{x} \pm s$)]	22.04 \pm 5.60	20.10 \pm 5.14	1.324	0.190
PA[mg/L , ($\bar{x} \pm s$)]	166.28 \pm 40.10	180.30 \pm 50.70	1.203	0.233
TNF- α [pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]	39.06 \pm 10.33	47.60 \pm 11.02	3.025	0.004
IL-6[pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]	28.40 \pm 7.66	36.05 \pm 8.46	3.613	0.001
IL-8[pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]	16.20 \pm 4.02	23.06 \pm 6.55	5.217	<0.001
miR-223 相对表达量($\bar{x} \pm s$)	3.16 \pm 0.75	4.25 \pm 0.80	5.318	<0.001

三、HD 患者术后发生 HAEC 的多因素 Logistic 回归分析

将以上单因素分析中有统计学意义的因素(对于连续变量数据,以中位数取临界点转换成二分类资料)纳入二元 Logistic 多因素回归分析。结果显示,HD 患者术前高表达的血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 均是术后发生 HAEC 的独立危险因素($P <$

0.05),见表 4。

四、HD 患者术前血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 预测术后 HAEC 的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示,HD 患者术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 预测术后 HAEC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.889、0.826、0.678、0.657,详见图 1 和表 5。

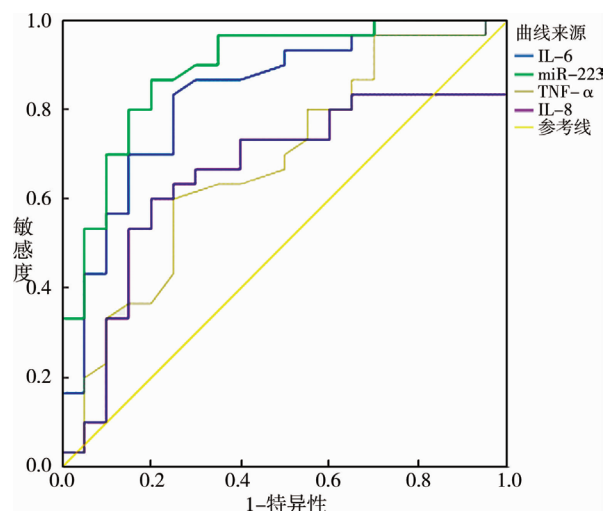
表 4 HD 患者术后发生 HAEC 的多因素二元 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of HAEC in HD children

变量	β 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
TNF- α > 43.20 (pg/mL)	0.839	6.607	0.010	2.314(1.806, 7.366)
IL-6 > 32.20 (pg/mL)	0.670	14.805	<0.001	2.007(1.605, 6.714)
IL-8 > 20.10 (pg/mL)	0.682	7.813	0.005	1.978(1.220, 6.660)
miR-223 相对表达量 > 3.65	1.631	7.004	0.008	5.110(3.402, 10.644)

表 5 HD 患者术前血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 预测术后 HAEC 的 ROC 曲线分析Table 5 ROC curve analysis of predicting postoperative HAEC with preoperative levels of miR-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 in HD children

变量	曲线下面积	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值	曲线下面积 95% CI	
						下限	上限
miR-223 相对表达量	0.889	3.90	86.70	80.00	<0.001	0.795	0.983
IL-6 (pg/mL)	0.826	45.15	83.30	75.00	<0.001	0.705	0.947
TNF- α (pg/mL)	0.678	34.20	60.00	75.00	0.035	0.524	0.831
IL-8 (pg/mL)	0.657	21.60	60.00	80.00	0.043	0.498	0.815

图 1 HD 患者术前血清 miR-223、TNF- α 、IL-6、IL-8 预测术后 HAEC 的 ROC 曲线Fig.1 ROC curve analysis for predicting postoperative HAEC with preoperative levels of miR-223, TNF- α , IL-6 and IL-8 in HD

讨论

HAEC 是 HD 手术的主要并发症。自 Harald 于 1886 年首次向柏林国际儿童疾病大会提交了 2 例 HAEC 患者病例资料后,各国医学专家学者都致力于对 HAEC 进行病因学、病理学、遗传学等的相关研究^[7]。目前认为可能与肠管机械性扩张、肠道防御屏障异常、肠道感染以及基因表达异常有关^[8,9]。其中,正常的肠道防御屏障可阻止病原微生物跨结肠上皮侵入,减少细菌感染,而肠道防御功能异常则会引发相关疾病^[10,11]。TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均由炎症反应激活的炎症细胞合成分泌,具有促炎作

用,均属于常见的炎症反应标志物。胡星等^[12]研究表明,先天性巨结肠相关性小肠结肠炎患者血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均高于正常人群,且与 HAEC 评分呈正相关,提示炎症反应在 HD 相关性 HAEC 的发生发展中发挥重要作用,炎症系统被激活进而使炎症反应加速,炎症反应因子水平升高,最终引发 HAEC。该研究认为 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子在 HD 相关性 HAEC 病情评估中具有较高的临床价值。同时,本研究结果显示,HD 患者术前血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 均高于健康组,HD 术后 HAEC 患者术前血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 均高于非 HAEC 组,提示 HD 患者术前血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 呈高表达,与术后 HAEC 密切相关,本研究结果与上述研究结果相似。进一步多因素 Logistic 分析发现,HD 患者术前血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 高水平是引发术后 HAEC 的独立危险因素。因此,临床可根据 HD 患者术前的炎症因子水平给予对应的干预措施,可减少术后 HAEC 的风险。

作为本世纪生命科学领域的一个重大发现,miRNA 被发现在疾病的发生发展和生物进化等生命活动中发挥着重要的调控作用。miR-223 作为一种重要的 miRNA,多项实验表明,miR-223 对脂质代谢、炎症和癌变等都具有重要意义^[13]。近年来,人们逐渐认识到 miR-223 作为靶向调控因子在多种疾病的诊断和预测中起到重要作用。有研究表明,miR-223 在肠黏膜炎症反应、先天免疫、肿瘤生成等方面均发挥着重要作用,miR-223 可通过多种途径对肠道炎症或者免疫反应进行调节,进而影响多种肠道生理及病理过程^[14-16]。杨丽等^[17]研究发现,

miR-223 在坏死性小肠结肠炎患者中显著上调。经生物学分析发现, *CLDN8*、*FOXO3a*、*NLRP8*、*ICAM1* 等主要的 miR-223 的靶基因可通过 PPAR、MAPK 等多种信号通路参与肠道屏障系统组成以及肠道炎症和免疫调节等过程, 在相关肠道疾病的发生发展中起重要作用。其中, *CLDN8* 是组成肠道屏障的重要部分, 当肠道感染时, miR-223 显著上调, 促进炎症反应, 同时抑制靶基因 *CLDN8* 的表达, 并激活 IL-23/T17 细胞通路, 进而破坏肠道屏障功能, 进一步加剧肠道炎症^[5]。因此, 推测 miR-223 对 HD 患者术后 HAEC 可能有重要的调控作用。本研究结果显示, HD 患者术前 miR-223 高于健康组, HD 术后 HAEC 患者术前 miR-223 高于非 HAEC 组, 提示 HD 患者术前 miR-223 呈高表达, 与术后 HAEC 密切相关, 这与上述研究结果一致。但是, 在 Neudecker 等^[18] 对小鼠的实验中, 肠炎样本 miR-223 相对表达量升高, 而高表达的 miR-223 可通过抑制 NLRP3 炎性体及 IL-8 从而减轻实验性肠炎。这与本研究结果存在一定差异, 可能与研究对象和实验方法不同有关, 因此需对此领域进一步研究。进一步多因素 Logistic 分析发现, HD 患者术前 miR-223 高表达是引发术后 HAEC 的独立危险因素。因此, 积极对 HD 患者术前进行 miR-223 的检测, 可及时作出有效的预防措施, 减少术后 HAEC 的发生。

ROC 曲线分析结果显示, HD 患者术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 预测术后 HAEC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.889、0.826、0.678、0.657, 对应截断值分别为 3.90 pg/mL (灵敏度 = 86.70%, 特异度 = 80.00%)、34.20 pg/mL (灵敏度 = 83.30%, 特异度 = 75.00%)、45.15 pg/mL (灵敏度 = 60.00%, 特异度 = 75.00%)、21.60 pg/mL (灵敏度 = 60.00%, 特异度 = 80.00%)。可见, HD 患者术前 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 对术后 HAEC 均有较高的预测效能, 临床可通过对术前相关指标的检测, 来进行术后 HAEC 的风险评估, 及时采取干预方案, 提高 HD 患者生存质量。由于本研究存在样本量较小、观察时间较短等不足, 结果可能会存在一定偏倚, 因此仍需更深入的研究予以进一步证实。

综上所述, 先天性巨结肠患者术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 高表达, 且是术后发生 HAEC 的独立危险因素; 同时术前血清 miR-223、IL-6、TNF- α 、IL-8 对术后 HAEC 的发生具有较高的预测价值, 临床可通过对术前相关指标的检测, 来进行术后 HAEC 的风险评估, 以及时作出干预, 提高患者生存质量。

参考文献

- 1 黄敏诗, 吴江. 先天性巨结肠的诊疗进展及挑战[J]. 赣南医报, 2019, 39(7): 720-723, 728. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2019.07.019.
Huang MS, Wu J. The Diagnosis and treatment progress of Hirschsprung's disease[J]. Journal of Gannan Medical University, 2019, 39(7): 720-723, 728. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2019.07.019.
- 2 Le-Nguyen A, Righini-Grunder F, Piché N, et al. Factors influencing the incidence of Hirschsprung associated enterocolitis (HAEC) [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(5): 959-963. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.026.
- 3 Wester, Tomas, Granstrom, et al. Mortality in Swedish patients with Hirschsprung disease[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(11): 1177-1181. DOI: 10.1007/s00383-017-4150-z.
- 4 Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1737-1752. DOI: 10.1084/jem.20160462.
- 5 Wang HL, Chao K, Ng SC, et al. Pro-inflammatory miR-223 mediates the cross-talk between the IL23 pathway and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. Genome Biol, 2016, 17(1): 58. DOI: 10.1186/s13059-016-0901-8.
- 6 Park JS, Jeong S, Han JY, et al. Endoscopic balloon dilation lithotripsy for difficult bile duct stones [J]. Digest Dis Sci, 2014, 59(8): 1898-1901. DOI: 10.1007/s10620-014-3154-y.
- 7 Sergi C. Hirschsprung's disease: Historical notes and pathological diagnosis on the occasion of the 100 ~ (th) anniversary of Dr. Harald Hirschsprung's death [J]. World J Pediatr, 2015, 4(4): 120-125. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i4.120.
- 8 虞贤贤. 先天性巨结肠小肠结肠炎发病机制及防治研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(4): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.013.
Yu XX. Research advances in the pathogenesis, prevention and treatment of Hirschsprung's disease [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(4): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.013.
- 9 Langer JC, Rollins MD, Levitt M, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(5): 523-526. DOI: 10.1007/s00383-017-4066-7.
- 10 向广俊, 刘伟. 先天性巨结肠相关性小肠结肠炎发病机制研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(5): 59-62. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.019.
Xiang GJ, Liu W. Process in etiology of Hirschsprung-Asso-

- ciated Enterocolitis [J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2019, 25(5): 59-62. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.05.019.
- 11 安宗剑. 新生儿肠道菌群与坏死性小肠结肠炎发病关系的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 356-360. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.004.
An ZJ. Research advances of neonatal intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(5): 356-360. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.004.
 - 12 胡星, 王昕, 邬四明. 血清 TNF- α , IL-6 和 IL-8 炎症因子表达对先天性巨结肠相关性小肠结肠炎的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(3): 211-212, 215. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.03.014.
Hu X, Wang X, Wu SM. Clinical significance of serum TNF- α , IL-6 and IL-8 inflammatory factors expression in Hirschsprung's disease associated enterocolitis [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2017, 20(3): 211-212, 215. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.03.014.
 - 13 Wang J, Bai XJ, Song Q, et al. miR-223 inhibits lipid deposition and inflammation by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in macrophages [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 24965-24982. DOI: 10.3390/ijms161024965.
 - 14 Aziz F. The emerging role of miR-223 as novel potential diagnostic and therapeutic target for inflammatory disorders [J]. Cell Immunol, 2016, 303: 1-6. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.04.003.
 - 15 蒋逵葵. 非编码 RNA 在溃疡性结肠炎活动度评估和癌变监测的应用及机理初探[D]. 北京协和医学院, 2017. DOI: 10.7666/d.Y3277488.
Jiang KK. Application and mechanism of noncoding RNA in activity evaluation and cancer monitoring of ulcerative colitis [D]. Peking Union Medical College, 2017. DOI: 10.7666/d.Y3277488.
 - 16 Mangat R, Borthwick F, Haase T, et al. Intestinal lymphatic HDL miR-223 and ApoA-I are reduced during insulin resistance and restored with niacin [J]. FASEB J, 2018, 32(3): 1602-1612. DOI: 10.1096/fj.20160298RR.
 - 17 杨丽, 周伟, 尧杰, 等. 高通量测序技术检测新生儿坏死性小肠结肠炎患儿微小 RNA 的差异表达[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(1): 31-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.01.008.
Yang L, Zhou W, Yao J, et al. Differential expression of microRNA in neonatal necrotizing enterocolitis based on high-throughput sequencing [J]. J Perinat Med, 2017, 20(1): 31-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.01.008.
 - 18 Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome [J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1737-1752. DOI: 10.1084/jem.20160462.
- (收稿日期: 2019-12-16)

本文引用格式: 陈宏坤, 张大森. 先天性巨结肠患者血清 miR-223 与炎症因子水平及其临床意义研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(4): 359-364. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.04.011.

Citing this article as: Chen HK, Zhang DS. Clinical significance of serum levels of miR-223 and inflammatory factors in children with Hirschsprung's disease [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(4): 359-364. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.04.011.

《临床小儿外科杂志》被 Scopus 数据库收录

据学术期刊“走出去”专家委员会暨 Scopus 中国学术委员会网站消息,《临床小儿外科杂志》成功入选 2021 年 Scopus 数据库新收录中国期刊。

英文刊名	中文刊名	ISSN	主办方
Journal of Clinical Pediatric Surgery	临床小儿外科杂志	1671-6353	湖南省儿童医院 《临床小儿外科杂志》编辑部