

JNK通路相关磷酸酶水平变化在儿童炎症性肠病中的临床意义

张会会^{1,2}, 王彩霞¹, 郭兴青^{1*}

¹青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

²荣成市石岛人民医院儿科, 山东 威海

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

本研究旨在探讨血清C-Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶(C-Jun N-terminal kinase pathway-associated phosphatase, JKAP)水平在儿童炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)中的表达及其与炎症轻重程度、疾病活动度、Th17细胞水平的相关性。方法: 选取140例IBD患儿(包括60例克罗恩病(Crohn's Disease, CD)儿童和80例溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)儿童)作为实验组, 采用ELISA法检测其血清JKAP、TNF- α 、IL-23、IFN- γ 和IL-17A水平。同时, 选取10名健康儿童作为对照者, ELISA法检测血清JKAP水平。结果: ① 与健康对照组相比, CD儿童和UC儿童的血清JKAP水平降低(均 $p < 0.05$)。② 在CD患儿中, JKAP水平与CRP ($p = 0.016$)和ESR ($p = 0.029$)呈负相关; 在UC儿童中, JKAP也与CRP ($p = 0.006$)和ESR ($p = 0.022$)呈负相关。③ 血清JKAP水平与儿童克罗恩病活动指数(Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PDAI) ($p = 0.001$)和儿童溃疡性结肠炎临床活动性指数(Pediatric ulcerative colitis activity index, PUCAI) ($p = 0.002$)呈负相关。④ 在CD和UC儿童中, 血清JKAP水平与TNF- α 呈负相关(均 $p < 0.05$), 与IL-23无明显相关性(均为 $p > 0.05$)。⑤ 在CD或UC儿童中, JKAP与IFN- γ (Th1分泌细胞因子)无相关性(均为 $p > 0.05$)。⑥ 在CD和UC儿童中, JKAP与IL-17A (Th17分泌细胞因子)呈负相关(均为 $p < 0.05$)。结论: 血清JKAP水平在IBD儿童中呈低表达, 与炎症轻重程度、疾病活动度和Th17细胞分泌的细胞因子水平呈负相关。

关键词

C-Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶, 疾病活动度, 炎症性肠病, 儿童

Clinical Significance of the Level of Serum JNK Pathway-Associated Phosphatase in Children with Inflammatory Bowel Disease

*通讯作者。

文章引用: 张会会, 王彩霞, 郭兴青. JNK通路相关磷酸酶水平变化在儿童炎症性肠病中的临床意义[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 52-58. DOI: 10.12677/acm.2024.1461744

Huihui Zhang^{1,2}, Caixia Wang¹, Xingqing Guo^{1*}

¹Pediatrics Department of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Pediatrics Department of Shidao People's Hospital of Rongcheng, Weihai Shandong

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

The objective of this study was to investigate the expression of serum C-Jun N-terminal kinase pathway-associated phosphatase (JKAP) level in pediatric inflammatory bowel disease (IBD) and its correlation with inflammation, disease activity, and Th17. Methods: 140 children with IBD (including 60 children with Crohn's Disease (CD) and 80 children with Ulcerative Colitis (UC) were selected for the serum levels of JKAP, TNF- α , IL-23, IFN- γ and IL-17A by ELISA. Meanwhile, 10 healthy children were selected as controls and serum JKAP levels were measured by ELISA. Results: ① Serum JKAP levels were reduced in CD children and UC children compared with healthy controls (all $p < 0.05$). ② In children with CD, JKAP levels were negatively associated with CRP ($p = 0.016$) and ESR ($p = 0.029$); In children with UC, JKAP was also negatively associated with CRP ($p = 0.006$) and ESR ($p = 0.022$). ③ Serum JKAP levels were negatively associated with Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) ($p = 0.001$) and Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) ($p = 0.002$). ④ In children with CD and UC, serum JKAP levels were negatively associated with TNF- α (both $p < 0.05$), and no significant correlation with IL-23 (both $p > 0.05$). ⑤ There was no correlation between JKAP and IFN- γ (Th 1 secreted cytokines) in children with CD or UC (both $p > 0.05$). ⑥ JKAP was negatively correlated with IL-17A (Th17 secreted cytokine) in CD and UC children (both $p < 0.05$). Conclusion: JKAP shows low expression in IBD children and was negatively correlated with inflammation, disease activity, and Th17 cells.

Keywords

JNK Pathway-Associated Phosphatase, Disease Activity, IBD, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

IBD 是一种自身免疫性疾病, 主要包括 CD 和 UC [1], 严重影响着患病儿童的生长、生活质量和心理健康等[2]。近几十年来, 世界各国的儿童 IBD 发病率稳步上升, 我国儿童 IBD 发病率也呈现上升趋势, 这使得儿童 IBD 成为一个在国际上备受关注的疾病[3]。目前临床上反映儿童 IBD 发病风险和特征的生物标志物比较缺乏, 这可能延误 IBD 儿童的治疗, 探索敏感度和特异度高的生物标志物仍是一个全世界儿科医生探索的热点[4]。

JKAP 是一种双特异性磷酸酶, 可通过激活 JNK 通路, 去磷酸化酪氨酸-394 残基来抑制 LcK, 从而抑制 T 细胞活化, 抑制 T 细胞受体(T-Cell Rceptor, TRC)信号通路介导的自身免疫过程[5]。在临床上, 大量的研究已经报道显示 JKAP 具有作为自身免疫性疾病的生物标志物的潜力[6] [7] [8]。有研究显示 JKAP 与类风湿性关节炎、强直性脊柱炎及银屑病患者的炎症和疾病活动有关[9] [10]。另一项研究显示, 血清

JKAP 水平在 IBD 患者中下降, 与疾病活动性呈负相关[11], 但这项研究仅纳入了成人 IBD 患者, 且受到样本量有限的限制($N = 81$), 具有一定的偏差。因此, JKAP 是否能作为 IBD 中的生物标志物仍需得到大样本量研究以得到验证, 而 JKAP 是否也可以作为儿童 IBD 中的生物标志物目前尚不清楚。

本研究通过检测实验组血清 JKAP 水平, 探讨 JKAP 在 IBD 儿童中的表达, 及其与 IBD 儿童炎症程度、疾病活动度及 Th17 细胞相关性。

2. 方法

2.1. 研究对象

选取在 2019 年 7 月至 2022 年 1 月就诊于青岛大学附属医院的 IBD 儿童 140 名(包括 60 名 CD 儿童和 80 名 UC 儿童)。纳入标准是: 1) 根据影像学、内窥镜和组织学检查确认为 IBD (CD 或 UC); 2) 未满 14 岁; 3) 愿意提供外周血样本。排除标准为: 1) 合并其他免疫系统疾病; 2) 既往有血液系统恶性肿瘤或实体瘤病史。本研究还招募了同一时期在医院接受 10 名健康检查的健康儿童作为健康对照组, 有 IBD 病史或存在上述排除标准的儿童不纳入对照组研究。本研究经过青岛大学附属医院伦理委员会的批准。所有研究对象的法定监护人签署了知情同意书。

2.2. 实验对象一般情况及实验方法

收集实验组及对照组儿童的一般情况, 包括年龄、性别、身高、体重、CRP 和 ESR。根据 PCDAI 评估 CD 儿童疾病活动性, 将其分为非活动期和轻度、中度、重度活动期[12]。根据 PUCAI 评估 UC 儿童疾病活动性, 将其分为缓解期和轻度、中度、重度活动期[13]。

采集 IBD 儿童及健康对照组儿童血清标本, 使用试剂盒通过 ELISA 法检测 IBD 儿童血清 JKAP、TNF- α 、IL-23、IFN- γ 、IL-17A 水平及健康儿童的血清 JKAP 水平, 研究中使用的所有试剂盒均购自上海酶联生物技术有限公司, 实验步骤严格按照厂家提供的说明书进行。

2.3. 统计学方法

分别使用 SPSS V.24.0 (IBM 公司)和 GraphPad Prism V.6.01 (GraphPad 软件公司)进行统计分析和图形构建。三组间临床特征的差异采用单因素方差分析检验、卡方检验和 K-W 检验。三组间血清 JKAP 水平的比较采用 K-W 检验, 组间比较采用 Bonferroni 检验进行校正。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析和曲线下面积(AUC)分析, 评估通过 JKAP 水平来区分受试者的能力。两个变量的关联采用 Spearman 相关性分析评估。

3. 结果

3.1. 临床特征

各组间一般情况见表 1, 比较分析显示, UC 儿童、CD 儿童和对照组在年龄、性别、身高或体重方面无明显差异(均 $p > 0.05$)。如表 2 所示, 三组 CRP 的 IQR 分别为 31.1 (18.0~45.5) mg/L、25.2 (16.9~43.2) mg/L、2.6 (1.4~3.3) mg/L, ESR 的 IQR 分别为: 29.9 (19.2~40.9) mm/h、30.5 (20.6~45.1) mm/h、10.1 (8.8~13.7) mm/h, 存在显著差异(均 $p < 0.001$)。此外, TNF- α 、IL-23 和 IL-17A 在 UC 儿童和 CD 儿童之间无明显差异(均 $p > 0.05$), 而 IFN- γ 在 CD 儿童中较 UC 儿童高($p < 0.001$)。UC 儿童疾病活动性方面, PUCAI 评分 IQR 为 25.0 (15.0~40.0), 其中缓解期患儿 12 例(15.0%), 轻度 39 例(48.8%), 中度或重度 29 例(36.2%)。在 CD 儿童疾病活动性方面, PCDAI 评分 IQR 为 25.0 (17.5~40.0), 其中非活动期、轻度和中度/重度 CD 儿童分别为 9 例(15.0%)、28 例(46.7%)和 23 例(38.3%)。

Table 1. General situation of IBD and healthy control children**表 1.** IBD 儿童和健康对照儿童一般情况

类别	HCs (N = 10)	UC 儿童 (N = 80)	CD 儿童 (N = 60)	统计数据 (F/ χ^2 /H/Z)	p 值
年龄(岁), 平均值 \pm SD	8.8 \pm 2.3	8.5 \pm 2.6	8.6 \pm 2.8	0.058	0.944
性别(%)				0.566	0.753
男	4 (40.0)	34 (42.5)	29 (48.3)		
女	6 (60.0)	46 (57.5)	31 (51.7)		
身高(cm), 平均值 \pm SD	134.8 \pm 13.1	128.7 \pm 18.0	133.1 \pm 20.2	1.206	0.302
体重(kg), 平均值 \pm SD	29.9 \pm 8.6	27.9 \pm 8.7	28.9 \pm 10.0	0.314	0.731

缩写: HCs, 健康对照组; SD, 标准差。

Table 2. Results of the examination between the respective groups**表 2.** 各组间检查结果

类别	HCs (N = 10)	UC 儿童 (N = 80)	CD 儿童 (N = 60)	统计数据 (F/ χ^2 /H/Z)	p 值
CRP (mg/L), (IQR)	2.6 (1.4~3.3)	31.1 (18.0~45.5)	25.2 (16.9~43.2)	27.682	<0.001
ESR (mm/h), (IQR)	10.1 (8.8~13.7)	29.9 (19.2~40.9)	30.5 (20.6~45.1)	22.440	<0.001
PUCAI, (IQR)	-	25.0 (15.0~40.0)	-	-	-
UC 的严重程度, (%)				-	-
缓解期	-	12 (15.0)	-		
轻度	-	39 (48.8)	-		
中度或重度	-	29 (36.2)	-		
PCDAI, (IQR)	-	-	25.0 (17.5~40.0)	-	-
CD 的严重程度, (%)				-	-
非活动期	-	-	9 (15.0)		
轻度	-	-	28 (46.7)		
中度或重度	-	-	23 (38.3)		
TNF- α (pg/ml), (IQR)	-	67.4 (52.8~107.0)	83.2 (57.4~147.2)	-1.756	0.079
IL-23 (pg/ml), (IQR)	-	107.0 (85.2~160.0)	124.1 (91.2~172.9)	-1.392	0.164
IFN- γ (pg/ml), (IQR)	-	9.8 (8.0~12.5)	12.9 (9.6~17.2)	-3.622	<0.001
IL-17A (pg/ml), (IQR)	-	75.7 (59.2~90.8)	70.8 (55.7~101.4)	-0.101	0.920

缩写: CRP, C 反应蛋白; ESR, 红细胞沉降率; IFN- γ , 干扰素- γ ; IL-17A, 白细胞介素 17A; IL-23, 白细胞介素 23; IQR, 四分位距; PCDAI, 小儿克罗恩病活动指数; PUCAI, 小儿溃疡性结肠炎活动指数; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α 。

3.2. 血清 JKAP 水平在 IBD 儿童中的表达

血清 JKAP 水平在 CD 儿童中 IQR: 51.6 (36.8~69.5) pg/ml, 在 UC 儿童中 IQR: 57.5 (43.4~78.5) pg/ml, 在健康对照组中 IQR: 101.8 (70.0~143.2) pg/ml ($p < 0.001$)。与健康对照组相比, 血清 JKAP 水平在 CD 儿童($p < 0.001$)和 UC 儿童($p = 0.005$)中降低。而 CD 儿童和 UC 儿童之间的血清 JKAP 水平相似($p = 0.281$)。ROC 曲线显示, 血清 JKAP 水平在鉴别 CD 儿童(AUC: 0.868, 95%置信区间(CI): 0.759~0.978)、UC 儿童(AUC: 0.824, 95%CI: 0.687~0.961)和健康儿童中具有很好的潜力。从结果中还可以看出, 区分 CD 儿童与健康儿童的临界血清 JKAP 数值为 73.25 pg/ml, 区分 UC 儿童与健康儿童的临界血清 JKAP 数值为 83.65 pg/ml。

3.3. JKAP 与炎症标志物的相关性

在 CD 儿童中, 血清 JKAP 水平与 CRP ($r_s = -0.310, p = 0.016$)及 ESR ($r_s = -0.281, p = 0.029$)呈负相关。在 UC 儿童中, 血清 JKAP 水平也与 CRP ($r_s = -0.307, p = 0.006$)、ESR ($r_s = -0.257, p = 0.022$)呈负相关。

3.4. JKAP 与疾病活动度的相关性

在 CD 儿童中, JKAP 与 PCDAI 评分呈负相关($r_s = -0.421, p = 0.001$); 根据评分, 将 CD 儿童分为非活动期、轻度和中度/重度, 发现 JKAP 与 CD 儿童的疾病严重程度呈负相关($r_s = -0.392, p = 0.002$)。同时, 在 UC 儿童中, JKAP 与 PUCAI 评分负相关($r_s = -0.342, p = 0.002$); 根据评分, 将 UC 儿童分为缓解期、轻度或中度/重度, 相关性分析表明, JKAP 与 UC 儿童的疾病严重程度呈负相关($r_s = -0.241, p = 0.031$)。

3.5. JKAP 与促炎细胞因子的相关性

在 CD 儿童($r_s = -0.437, p < 0.001$)和 UC 儿童($r_s = -0.238, p = 0.033$)中, 血清 JKAP 水平均与 TNF- α 呈负相关。而在 CD 儿童($r_s = -0.240, p = 0.065$)及 UC 儿童($r_s = -0.205, p = 0.068$)中, 血清 JKAP 水平均与 IL-23 无相关性。

血清 JKAP 水平与 IFN- γ 无相关性($r_s = -0.186, p = 0.156$), 而它与 IL-17A 呈负相关($r_s = -0.342, p = 0.008$); 在 CD 儿童中, JKAP 与 IFN- γ /IL-17A 比值无相关性($r_s = -0.149, p = 0.256$)。在 UC 儿童中, JKAP 与 IFN- γ 无相关性($r_s = -0.101, p = 0.373$), 但它与 IL-17A 呈负相关($r_s = -0.255, p = 0.022$), 其与 IFN- γ /IL-17A 比值亦无相关性($r_s = -0.035, p = 0.756$)。

4. 讨论

据报道, JKAP 通过灭活淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(Lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase, Lck)来抑制 TCR 信号传导和自身免疫[8]。基于这一发现, 很多研究探讨了 JKAP 在自身免疫性疾病中的临床作用, 这些研究表明 JKAP 在类风湿性关节炎或 IBD 患者血清中含量较低[11]。然而, JKAP 是否在 IBD 儿童中也表现出异常表达仍不清楚。在我们的研究中, 与健康儿童相比, CD 儿童和 UC 儿童的血清 JKAP 水平降低。考虑其原因是: JKAP 通过去磷酸化酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸使 MAP 激酶(包括 c-Jun N 末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)和 p38 激酶)失活。低水平的 JKAP 通过激活 T 细胞受体信号通路促进 IBD 患者的 T 细胞活化、免疫激活和炎症因子水平升高, 进一步促进了 IBD 的进展。而 JKAP 的下调可能促进 T 细胞、T 辅助性 1 型细胞(Th1)细胞和 Th17 细胞的活化, 从而导致炎症细胞因子的释放, 包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 等[8] [14]。因此, 与健康儿童相比, IBD 儿童血清 JKAP 水平较低。目前, IBD 的诊断需结合临床症状、实验室检查、内镜检查、组织病理学检查和影像学检查, 缺乏诊断 IBD

的金标准, 这可能导致 IBD 治疗延迟[15]。我们的数据显示, JKAP 在区分 IBD 儿童和健康儿童方面显示出良好的潜力, 这意味着 JKAP 可能有助于儿童 IBD 的诊断, 这在未来的研究中需进一步探索。

本研究结果显示, JKAP 能够反映自身免疫性疾病患者的疾病活动性。例如, JKAP 与银屑病患者银屑面积与严重程度指数(Psoriasis area and severity index, PASI)评分呈负相关[9]; 同时, JKAP 与成人 CD 患者的 PCDAI 评分呈负相关[16]; 此外, 在类风湿性关节炎患者中, JKAP 与基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分呈负相关[17]。这些研究表明, JKAP 可以作为一种潜在的生物标志物, 及时监测自身免疫性疾病的疾病活动性。然而, 这种相关性是否也存在于 IBD 儿童中还有待研究。在本研究中, 观察到 JKAP 与 IBD 儿童的炎症标志物、促炎细胞因子和疾病活动度评分呈负相关。考虑其原因可能是: 1) JKAP 作为一种磷酸酶, 可能通过多种途径下调炎症, 例如 JNK 途径和 TCR 途径[8]。因此, JKAP 与 IBD 儿童的炎症呈负相关; 2) 通过下调炎症, JKAP 可降低 IBD 患者的疾病活动度。

CD4⁺ T 细胞在 IBD 的病理生理学中起着重要作用。有研究显示, IBD 患者的 Th1 和 Th17 失调[18]。同时, Th1 和 Th17 也调节 IBD 的进展[19]。既往也有研究表明, JKAP 不仅与慢性阻塞性肺病、阿尔茨海默病、帕金森病等几种综合性疾病中的 Th1 和 Th17 相关, 而且还调节 IBD 中 Th1 和 Th17 的分化[11][20]。因此可以推断, JKAP 也与 IBD 儿童的 Th1 和 Th17 相关。在我们的研究中, JKAP 与 IBD 儿童的 Th17 呈负相关, 这可能是因为 JKAP 可能抑制 IBD 儿童 Th17 的分化[11]。同时, 由于 Th17 对 IBD 的发病机制和进展具有重要调节作用, 上述数据也可以解释 JKAPIBD 发病风险和疾病活动性的相关性。

本研究得出结论, 血清 JKAP 水平在 IBD 儿童中呈低表达, 与炎症轻重程度、疾病活动度和 Th17 细胞分泌的细胞因子水平呈负相关。但研究的样本量相对较小, 研究具有一些局限性。在未来, 我们要进一步探讨 JKAP 在儿童 IBD 中的作用机制及临床意义, 探讨 JKAP 调控 IBD 中 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞的分子机制, 以期通过监测 JKAP 水平变化, 来监测儿童 IBD 活动性、炎症程度, 为儿童 IBD 生物制剂的研制提供方向及理论依据。

参考文献

- [1] 丁圣, 韩际奥. 生物标志物在炎症性肠病中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(2): 208-213.
- [2] 吴捷, 张添卓. 儿童炎症性肠病的研究现状及展望[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(11): 801-807.
- [3] Huang, J.G. and Aw, M.M. (2020) Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Asia: Epidemiology and Natural History. *Pediatrics & Neonatology*, **61**, 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.008>
- [4] 曹忠强, 周慧妍, 王朝霞. 生物制剂在儿童炎症性肠病中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(4): 271-276.
- [5] Zhou, X. and Li, M. (2022) JKAP Serves as a Potential Biomarker for the Evaluation of Inflammatory Condition, Disease Activity, and Treatment Response to TNF Inhibitor in Ankylosing Spondylitis Patients. *Modern Rheumatology*, **32**, 613-618. <https://doi.org/10.1093/mr/roab039>
- [6] Salvador-Martín, S., Melgarejo-Ortuño, A. and López-Fernández, L.A. (2021) Biomarkers for Optimization and Personalization of Anti-TNFs in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics*, **13**, Article No. 1786. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111786>
- [7] 王歆琼, 许春娣. 儿童炎症性肠病的精准治疗[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(11): 813-818.
- [8] Zhou, R., Chang, Y., Liu, J., Chen, M., Wang, H., Huang, M., Liu, S., Wang, X. and Zhao, Q. (2017) JNK Pathway-Associated Phosphatase/DUSP22 Suppresses CD4⁺ T-Cell Activation and Th1/Th17-Cell Differentiation and Negatively Correlates with Clinical Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00781>
- [9] Cailing, E., Fang, Y., Wu, S., Meng, Z., Qin, G. and Yang, J. (2022) Dual Specificity Phosphatase 22 Relates to Skin Lesion Degree and Biologics History, While Its Longitudinal Elevation during Treatment Reflects Better Outcome in Psoriasis Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24199. <https://doi.org/10.1002/jcla.24199>
- [10] Zhang, J., Yang, J., Hu, J. and Zhao, W. (2022) Clinical Value of Serum JKAP in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24270. <https://doi.org/10.1002/jcla.24270>

- [11] Shi, X., Yang, W., Wang, N. and Zhu, J. (2019) Circulating JNK Pathway-Associated Phosphatase Level Correlates with Decreased Risk, Activity, Inflammation Level and Reduced Clinical Response to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor in Crohn Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e16622. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016622>
- [12] 傅昌雨. 儿童克罗恩病的血清学指标与疾病活动相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [13] 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. 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.
- [14] Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S.R., *et al.* (2019) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 144-164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- [15] 段亚群. 血清 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 、CRP 在儿童 IBD 早期诊断及活动性评估中的应用研究[J]. 中国医学创新, 2023, 20(30): 5-9.
- [16] Song, D., Zhu, X., Wang, F. and Sun, J. (2021) Longitudinal Monitor of Jun N-Terminal Kinase Pathway Associated Phosphatase Reflects Clinical Efficacy to Triple Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients. *Inflammopharmacology*, **29**, 1131-1138. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00823-w>
- [17] Zhu, Q., Zheng, P., Zhou, J., *et al.* (2018) Andrographolide Affects Th1/Th2/Th17 Responses of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Ulcerative Colitis Patients. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 622-626. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8992>
- [18] 袁天媛, 王韶轩. 基于 Th17、Treg 及 Th17/Treg 平衡治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中国医学工程, 2024, 32(1): 59-66. <https://doi.org/10.19338/j.issn.1672-2019.2024.01.010>
- [19] 赵继亭, 黄迪, 闫华, 等. Treg/Th17 细胞在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 中医学报, 2024, 39(2): 343-348.
- [20] Zeng, J., Liu, J., Qu, Q., Zhao, X. and Zhang, J. (2021) JKAP, Th1 Cells, and Th17 Cells Are Dysregulated and Inter-Related, among Them JKAP and Th17 Cells Relate to cognitive Impairment Progression in Alzheimer's Disease Patients. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, **191**, 1855-1861. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02749-2>