

脓毒症肠道功能障碍小鼠肠道组织多肽组学分析

陈玉梅 杨依霖 杜施霖 宋振举 童朝阳[△]

(复旦大学附属中山医院急诊科 上海 200032)

【摘要】 目的 观察脓毒症肠道功能障碍小鼠肠道组织多肽谱差异表达,探索脓毒症肠道功能障碍机制。**方法** 采用盲肠结扎穿孔法建立脓毒症肠道功能障碍小鼠模型,分假手术组($n=3$)和脓毒症组($n=3$),取回肠组织,运用液相色谱串联质谱法检测肠组织多肽谱,差异表达内源性多肽进行生物信息学分析,推断其在脓毒症肠功能障碍中的作用。**结果** 共鉴定到458条多肽序列,涉及129个前体蛋白,得出差异上调的多肽有101个,下调的多肽有9个,差异内源性多肽可能通过调控代谢途径、抗原处理和呈递、氧化磷酸化、MAPK信号通路、细胞凋亡等参与脓毒症肠道功能障碍的发生发展,并预测出脓毒症肠道功能障碍相关的15条内源性多肽。**结论** 发现了15条差异表达内源性多肽,可能是参与脓毒症肠道功能障碍的关键生物活性多肽,为脓毒症肠道功能障碍的防治提供了新的方向。

【关键词】 内源性多肽; 差异表达; 脓毒症; 肠道功能障碍

【中图分类号】 R574 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2022.06.007

Peptidomics analysis of intestinal tissues in mice with sepsis-induced intestinal dysfunction

CHEN Yu-mei, YANG Yi-lin, DU Shi-lin, SONG Zhen-ju, TONG Chao-yang[△]

(Department of Emergency Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To observe differential peptidomics of intestinal tissues in mice with sepsis-induced intestinal dysfunction, and to investigate the mechanism of sepsis-induced intestinal dysfunction. **Methods** The mice model of sepsis-induced intestinal dysfunction was established by cecal ligation and perforation and divided into sham operation group (3 mice) and sepsis group (3 mice). The peptidomic profiling of intestinal tissue was detected by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and the differentially expressed endogenous peptides were subjected to bioinformatics analysis to assess their possible roles in sepsis-induced intestinal dysfunction. **Results** A total of 458 peptides and 129 precursor proteins were identified, and 110 of them were differentially expressed, including 101 upregulated peptides and 9 downregulated peptides. Differential endogenous peptides may be involved in the occurrence and development of sepsis-induced intestinal dysfunction through regulation of metabolic pathways, antigen processing and presentation, oxidative phosphorylation, MAPK signaling pathway, cell apoptosis, etc. And 15 endogenous peptides related to sepsis-induced intestinal dysfunction were predicted. **Conclusion** We found 15 differentially expressed endogenous peptides, which may be the key bioactive peptides involved in sepsis-induced intestinal dysfunction. This study provides a new direction for the prevention and treatment of intestinal dysfunction in sepsis.

【Key words】 endogenous peptides; differential expression; sepsis; intestinal dysfunction

国家自然科学基金(81800230);上海市急危重症临床医学研究中心课题(21MC1930400)

[△]Corresponding author Email: tong.chaoyang@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2022-07-13 09:40:40 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220711.1830.004.html>

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81800230) and the Program of Clinical Medicine Research Center for Acute and Critical Care of Shanghai (21MC1930400).

脓毒症是机体对感染反应失调所致的危及生命的器官功能障碍,胃肠道是严重脓毒症累及最严重的器官之一^[1]。脓毒症患者并发胃肠功能障碍可促使病情迅速进展,延长住院时间,增加患者的病死率,是脓毒症患者预后不良的独立危险因素之一^[2],临床上已将肠道功能障碍列为评价危重患者预后的关键指标之一。因而,胃肠功能障碍的防治成为脓毒症治疗的关键。

多肽组学是研究体液、器官、组织和细胞中的全部内源性多肽^[3]。多肽因其独特的生物学活性,如抗氧化、抗凋亡、免疫调节等,在心血管、神经、肿瘤等系统发挥重要作用^[4-6]。目前多肽组学在脓毒症疾病中也逐渐受到关注,Wakabayashi等^[7]发现8种血液标志物肽,用于预测脓毒症患者弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)并发症。研究者们亦开始从多肽角度不断探索治疗脓毒症的新手段,如抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)和宿主防御肽(host defense peptides, HDP)已经开始用于新的抗菌药物和宿主反应调节疗法的开发^[8];多肽VSAK能够维持组织葡萄糖摄取并减弱脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)引起的促炎反应^[9]。而多肽在脓毒症肠道功能障碍的发生发展报道鲜见。因此,本研究从多肽组学角度出发探索脓毒症肠道功能障碍的发生发展,有望为脓毒症肠道功能障碍患者的临床治疗提供新的研发线索。

材 料 和 方 法

脓毒症小鼠模型构建 雄性SPF级C57BL/6小鼠,购自上海灵畅生物科技有限公司,生产许可号:SCXK(沪)2018-0003。动物实验符合伦理要求,并获得复旦大学附属中山医院动物伦理委员会的批准(伦理审查号:201804001Z)。采用盲肠结扎穿孔(cecum ligation and puncture, CLP)法建立脓毒症小鼠模型^[10],分为假手术组($n=3$)和脓毒症组($n=3$)。

肠组织多肽提取 术后24 h以脊椎脱臼法处死实验小鼠,取距离回盲部2 cm处回肠组织,生理盐水冲洗去除肠内容物,装入冻存管于液氮中保存。将肠组织于液氮中研磨成粉末,移入预冷的EP

管并加入萃取液,冰上均质化1 min,超声碎裂,离心(4°C , $14\,000\times g$, 30 min),取上清并转移到3K超滤管(美国Millipore公司)中, 4°C , $12\,000\times g$ 离心,收集流穿液,C18除盐柱除盐,冻干备用。

液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)检测多肽 色谱流动相由溶剂A(0.1%甲酸水溶液)和溶剂B(0.1%甲酸ACN溶液)组成。基于非标记定量技术,将除盐冻干后的肽段溶于30 μL 溶剂A(0.1%甲酸水溶液)后经由配备在线纳喷离子源的LC-MS/MS进行分析。整套系统为串联EASY-nano-LC 1200的Q ExactiveTM质谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。共上样3 μL (分析柱Acclaim PepMap C18, $75\,\mu\text{m}\times 15\,\text{cm}$),120 min梯度分离:5%~35%溶剂B(0.1%甲酸ACN溶液),溶剂B相梯度从0起始,在106 min以非线性梯度升高到60%,1 min内升高到100%,维持13 min。柱流量控制在300 nL/min。每组3个样本,每个样本进样3次。Q ExactiveTM质谱仪在数据依赖采集模式下运行,自动在MS和MS/MS采集间切换。质谱参数设置如下:质谱的一级质谱质量范围: $m/z=300\sim 1800$;电喷雾电压2 kV;动态排除持续时间20 s;MS分辨率为70 000,MS/MS分辨率为17 500;母离子的电荷量设置2~7。通过PEAKS Studio version X(加拿大Bioinformatics Solutions公司)分析串联质谱图;PEAKS DB对数据库uniprot_proteome_mus_musculus_201902(54185 entries)搜库,设置非酶切。搜库参数碎片离子质量容许误差:0.05 g/mol,母离子质量容许误差:10 ppm,可变修饰:氧化(M) 15.99,脱酰胺化(NQ) 0.98。肽段经过1%错误发现率(false discovery rate, FDR)和1条唯一多肽匹配数质控过滤,最终鉴定的多肽。我们将每组中在2个以上的样品中定量到的肽段计为有效的鉴定结果,取均值;每组中在2个以上的样品中没有定量到的肽段计为无效的鉴定结果,计为0。

生物信息学分析 采用在线计算工具(http://web.expasy.org/compute_pi/)获得差异多肽的等电点(isoelectric point, PI)和分子量(molecular weight, MW);Blast2GO version 5进行功能注释;GOATOOLS进行差异蛋白功能富集,揭示多肽蛋

白前体可能发挥的作用,以确定多肽潜在的生理功能。为了进一步探索差异表达多肽及其前体蛋白的生物学意义,本研究采用KOBAS (<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>)进行差异多肽的前体蛋白通路分析,KOG(EuKaryotic Orthologous Groups)数据库对鉴定到的差异多肽的前体蛋白进行基于序列相似度的功能分类注释及预测,使用STRING v10.5 (www.string-db.org)分析蛋白-蛋白相互作用网络。

统计学分析 EAKS DB搜库数据结果使用R语言 aov() 函数进行ANOVA分析,显著性(Significance) >13 ($P<0.05$)为差异有统计学意义。

结 果

脓毒症小鼠肠组织差异表达多肽 将萃取得

到的小鼠肠组织内源性多肽样本进行质谱分析,共鉴定到458条多肽序列,涉及129个前体蛋白(卡值标准:1.0% FDR,1条唯一多肽匹配数)。每组中在2个以上的样品中定量到的肽段计为“有效的鉴定结果”,取平均值;每组中在2个以上的样品中没有定量到的肽段计为“无效的鉴定结果”,计为0,Significance >13 ($P<0.05$)为差异有统计学意义。得出差异上调的多肽有101个,下调的多肽有9个(其中下调9条多肽肽段及对应前体蛋白分别为GPKGFGGRGAESHTFK-Crip1; GFGRGGAESHTFK-Crip1; SASNRHIAAKDHA-Rps21; SNRIHIAAKDHA-Rps21; SEGTKAVTKYTSSK-H2bc14; NKTGKAVSYLGPK-Atox1; TPEELGLDKV-Cox5a; AGDKLVVVDFS-Txn; AAGDKLVVVDF-Txn)(图1)。

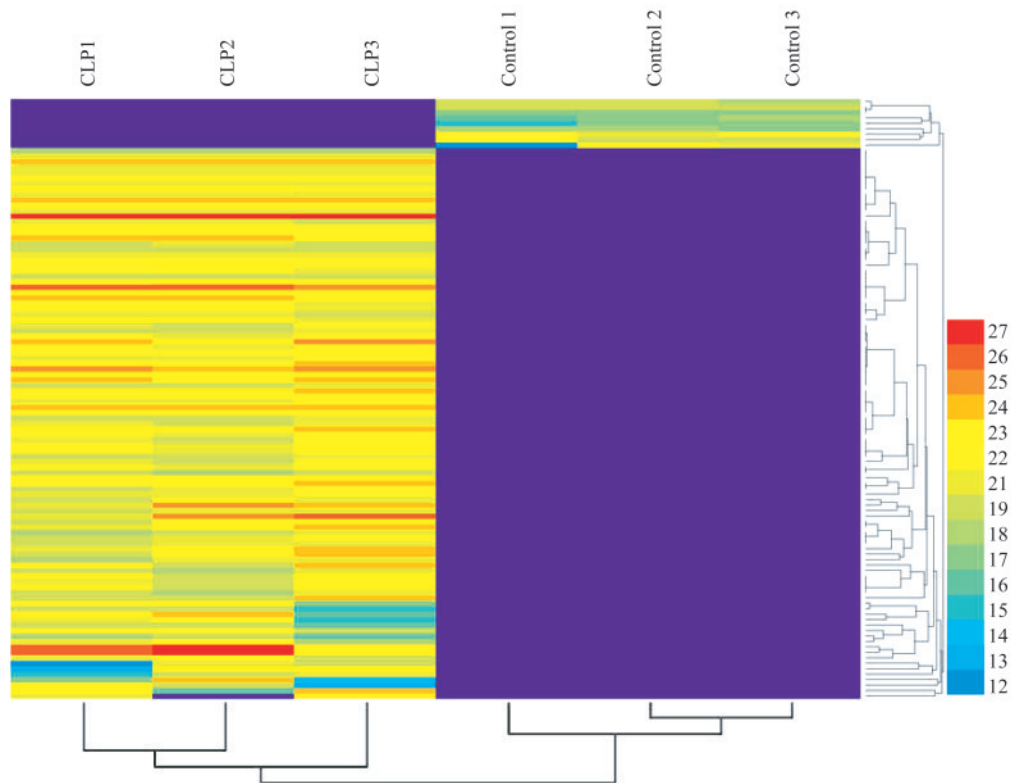


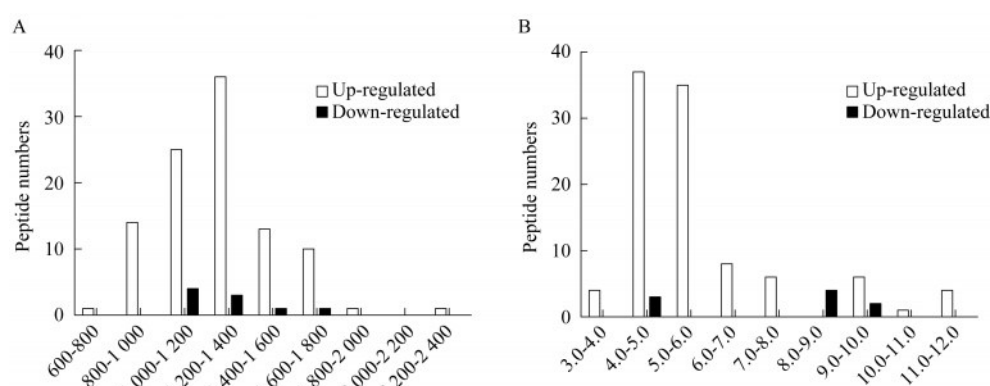
图1 脓毒症小鼠肠组织多肽差异表达的内源性多肽聚类分析

Fig 1 Cluster analysis of differentially expressed endogenous peptides in intestinal tissues of mice with sepsis

差异表达多肽的理化特征 全部差异表达的内源性多肽MW的分布范围在600~2 400 g/mol,其中在上调多肽中,MW主要集中在800~1 800 g/mol;而在下调多肽中,MW主要集中在1 000~1 400 g/mol(图2A);PI的分布范围在3~12,大部分多肽PI集中在4~6(图2B)。MW和PI的分布在一个比较宽

的范围,但大多数多肽的MW低于3 000 g/mol,证实了分离的多肽的纯度。了解差异多肽PI,为后续多肽的分离纯化奠定基础。

差异表达内源性多肽前体蛋白的GO与Pathway分析 我们对差异内源性多肽的前体蛋白进行GO与Pathway分析,来预测差异内源性多肽



A: MW of differentially expressed peptides; B: PI of differentially expressed peptides.

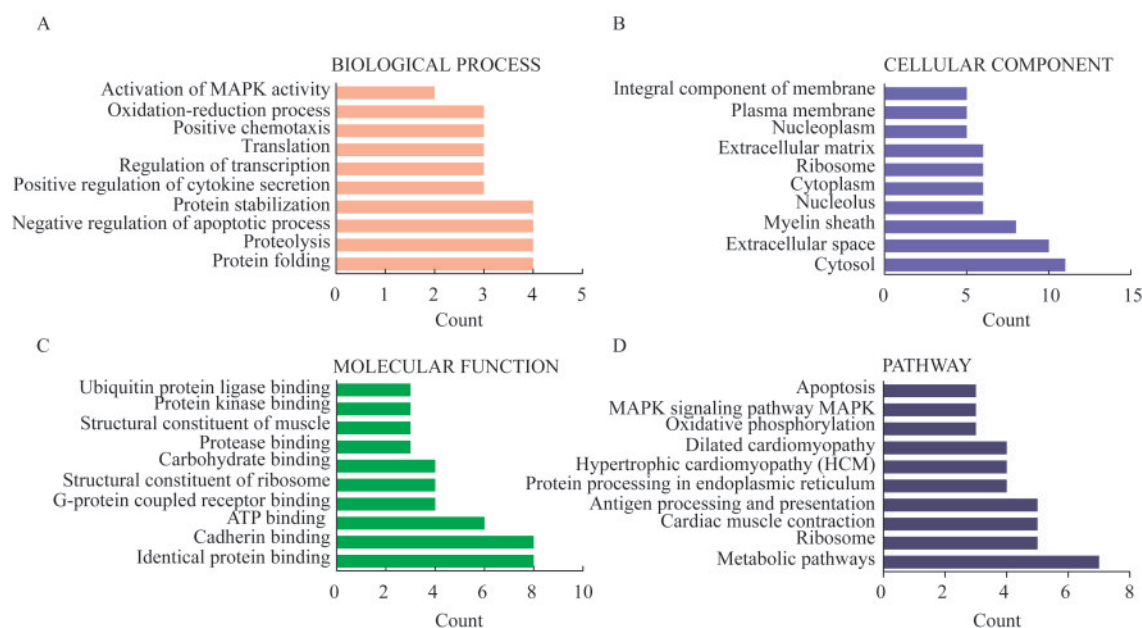
图2 脓毒症小鼠肠道组织差异表达内源性多肽的特点

Fig 2 Characteristics of differentially expressed endogenous peptides in intestinal tissues of mice with sepsis

的潜在功能。GO分析结果主要包括:生物学过程、细胞组分及分子功能集簇。生物学过程涉及(图3A):蛋白质折叠、蛋白质分解、蛋白质稳定、凋亡过程的负调节、细胞因子分泌的正性调节、氧化还原过程、MAPK活性的激活等;细胞组分包括(图3B):细胞质、细胞外间隙、髓鞘、核仁、核糖体等;分子功能集簇包含(图3C):相同的蛋白结合、钙黏蛋白结合、ATP结合、G蛋白耦联受体结合、核糖体的结构成分、蛋白激酶结合等。Pathway分析主要涉及代谢途径、心肌收缩、抗原处理和呈递、氧化磷酸

化、MAPK信号通路、细胞凋亡等途径(图3D)。

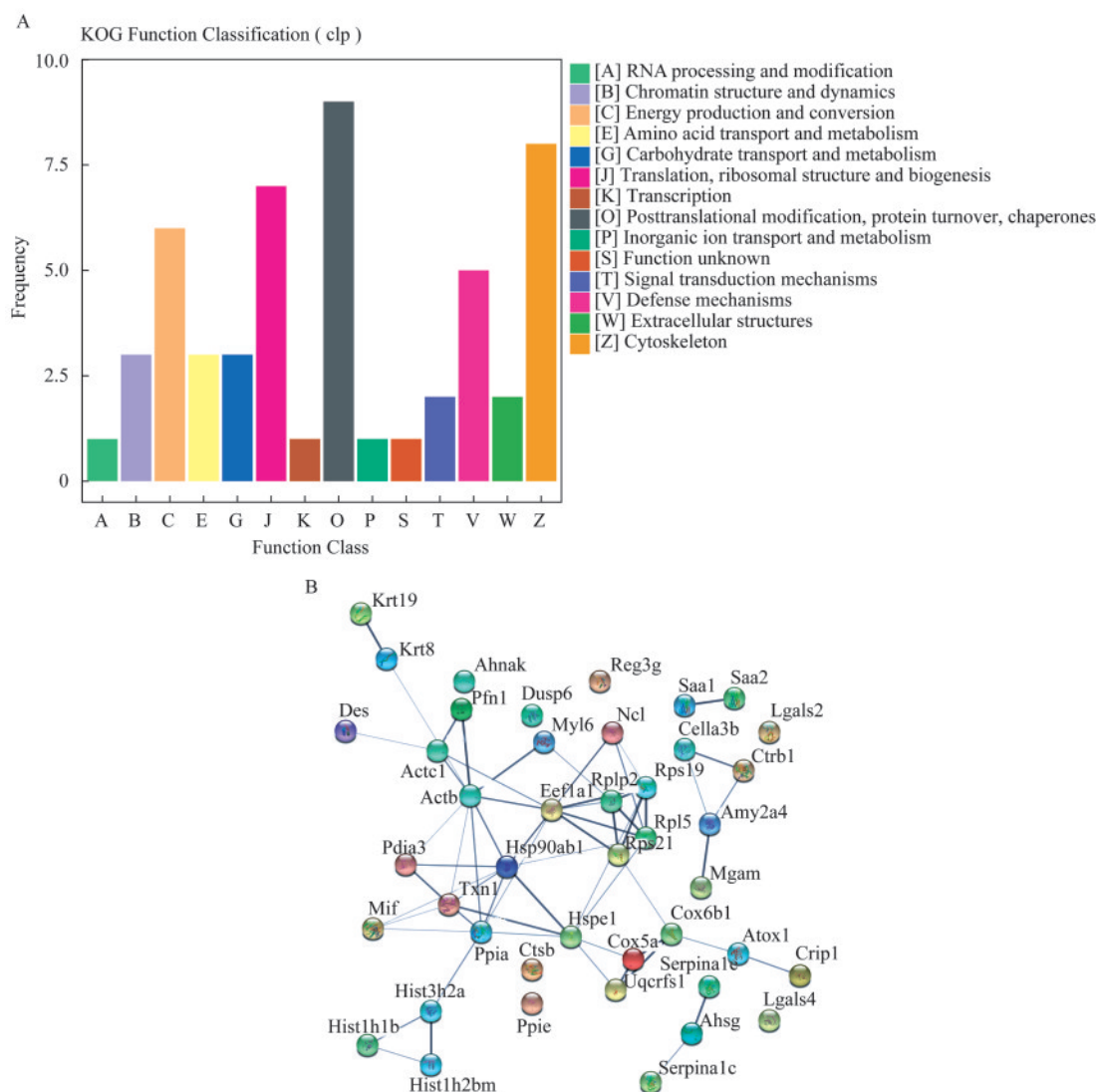
差异表达内源性多肽前体蛋白 KOG 及互作网络分析 使用KOG数据库对鉴定到的差异内源性多肽的前体蛋白进行基于序列相似度的功能分类注释及预测,以柱形图展示鉴定前体蛋白的KOG功能分类情况,主要包括翻译后修饰、蛋白质转换、分子伴侣;翻译、核糖体结构和生物发生;细胞骨架;能量生产和转化;信号转导机制等(图4A)。提交每组差异蛋白名至STRING官网,经分析得出前体蛋白相互作用网络图(图4B)。



A: The top ten biological process categories; B: The top ten cellular component categories; C: The top ten molecular function categories; D: Mapping of precursor proteins to pathways.

图3 脓毒症小鼠肠道组织差异表达内源性多肽对应前体蛋白的 GO 和 Pathway 分析

Fig 3 GO and Pathway analyses of precursor proteins from differentially expressed endogenous peptides in intestinal tissues of mice with sepsis



A:KOG analysis; B:Protein interaction network analysis.

图4 脓毒症小鼠肠道组织差异表达内源性多肽对应前体蛋白的 KOG 和蛋白互作网络分析

Fig 4 KOG and protein interaction network analysis of precursor proteins from differentially expressed endogenous peptides in intestinal tissues of mice with sepsis

肠道功能障碍相关的差异表达内源性多肽

基于上述差异内源性多肽及其前体蛋白的生物学功能和特征分析,我们取差异内源性多肽差异的显著性 (Significance) > 13, 最大比值 (Max Ratio) > 14, 且结合 UniProt 数据库分析多肽是否存在前体蛋白功能域, 我们预测了 15 个可能与脓毒症肠道功能障碍相关的内源性多肽 (图 5); 并在表 1 中列出了多肽的质控评分、信号强度、差异的显著性、最大比值、前体蛋白及位于前体蛋白的功能域位置, 提示这些肽可能参与了脓毒症肠道功能障碍的发生和发展。

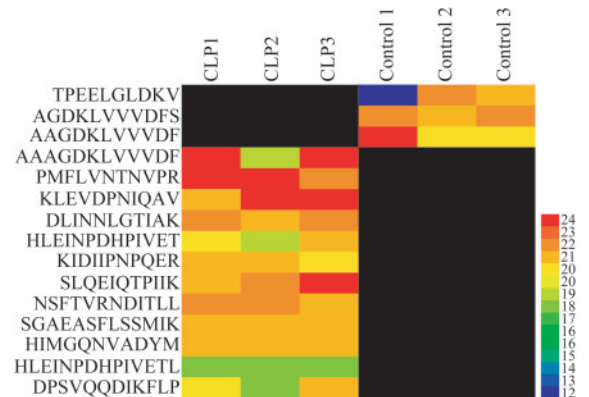


图5 脓毒症肠道功能障碍相关的差异表达内源性多肽
Fig 5 Differentially expressed endogenous peptides associated with sepsis-induced intestinal dysfunction

表 1 位于功能域的肠道功能障碍相关的差异表达内源性多肽

Tab 1 Intestinal dysfunction-related differentially expressed peptides in functional domains and/or containing functional sites

Peptide	Quality	Average area	Significance	Max ratio	Accession	Protein	Peptidelocation	PTM/Processing (Position)	Differentially expressed
TPEELGLDKV	4.00	1 060 000	60	64	P12787	Cox5a	137-146	137-146	Down
AGDKLVVVDFS	2.83	2 730 000	60	64	P10639	Txn	18-28	18-28	Down
AAGDKLVVVDF	1.04	4 910 000	60	64	P10639	Txn	17-27	17-27	Down
AAAGDKLVVVDF	4.72	6 480 000	60	64	P10639	Txn	16-27	16-27	Up
HLEINPDHPIVETL	13.92	135 000	60	64	P11499	Hsp90ab1	625-638	625-638	Up
DLINNLGTIAK	5.06	1 770 000	60	14.35	P11499	Hsp90ab1	97-107	97-107	Up
HLEINPDHPIVET	0.45	489 000	60	64	P11499	Hsp90ab1	625-637	625-637	Up
KIDIIPNPQER	0.35	884 000	60	64	P11499	Hsp90ab1	72-82	72-82	Up
KLEVDPNIQAV	4.31	5 200 000	60	19.51	P11679	Krt8	83-93	83-93	Up
DPSVQQDIKFLP	3.07	433 000	60	64	P20029	Hspa5	106-117	106-117	Up
NSFTVRNDITLL	2.98	1 610 000	60	64	Q9CR35	Ctrb1	113-124	113-124	Up
PMFIVNTNVPR	2.93	3 770 000	60	64	P34884	Mif	02-12	02-12	Up
SGAEASFLSSMIK	1.10	930 000	60	64	O09049	Reg3g	81-93	81-93	Up
SLQEIQTPIIK	0.49	2 100 000	60	64	Q8R0I0	Ace2	84-94	84-94	Up
HIMGQNVADYM	0.13	746 000	60	64	P47962	Rpl5	198-208	198-208	Up

讨 论

脓毒症发生时,往往伴有肠道黏膜完整性破坏及肠道内菌群失衡,导致肠上皮的多种紊乱,例如上皮细胞凋亡增加、屏障功能障碍和细胞因子产生,进而促进脓毒症的进展^[11-12],因此,肠道功能障碍被认为是脓毒症病情加重的重要驱动力。探索脓毒症肠损伤的病理机制将会极大地促进对脓毒症肠功能障碍机制的理解。

本研究中我们通过质谱检测脓毒症肠道组织内源性多肽,共鉴定到 458 条多肽序列,110 条多肽存在差异表达,其中 101 条多肽上调,9 条多肽下调。一般来说,多肽作为其前体蛋白的水解产物,常保留前体蛋白的部分空间结构及作用位点,能够通过激活或拮抗其前体蛋白的作用靶点发挥与前体蛋白相似或相反的生物学功能^[13]。因此,我们通过前体蛋白的生物信息学分析以预测差异多肽的功能。GO 与 Pathway 分析显示前体蛋白主要参与调控代谢途径、抗原处理和呈递、氧化磷酸化、MAPK 信号通路、细胞凋亡等途径;KOG 及蛋白互作网络分析显示:前体蛋白相互作用,形成互作网络,可能通过翻译后修饰、蛋白质转换、分子伴侣;翻译、核糖体结构和生物发生;能量生产和转化;信号转导机制等发挥分子功能。据此,我们推断差异内源性多肽可能通过上述分子功能及生物途径参与脓毒症肠

道功能障碍的发生发展。

根据内源性多肽差异显著性,以及是否位于前体蛋白的功能域,我们预测出脓毒症肠道功能障碍相关的 15 条多肽。我们研究中发现前体蛋白细胞色素 c 氧化酶亚基 5a(Cox5a)参与脓毒症诱导心肌线粒体损伤^[14]。推测肠道组织鉴定到的来源 Cox5a 的肽段 TPEELGLDKV 可能通过线粒体途径参与脓毒症肠道功能障碍的发生。多肽 PMFIVNTNVPR 来源巨噬细胞迁移抑制因子(Mif),研究发现 Mif 参与炎症反应及免疫应答^[15],MIF 互变异构酶抑制剂可使得 MIF 的活性减弱或消失,显著降低炎症因子的释放,提高脓毒症小鼠的存活率^[16]。PMFIVNTNVPR 处于 Mif 的质子受体激活位点区域,且位于 Mif 的功能区域(2-115aa),我们推测该小肽分子可能参与调控炎症反应。SLQEIQTPIIK 来源血管紧张素转化酶 2(ACE2),ACE2 是膳食氨基酸稳态、先天免疫、肠道微生物生态学 and 结肠炎传染性易感性的关键调节剂^[17-18]。因此我们推测 SLQEIQTPIIK 在脓毒症肠道功能障碍中亦可能扮演重要角色。SGAEASFLSSMIK 来源胰岛再生源蛋白 3-gamma(Reg3g),Reg3g 在肠道炎症疾病中发挥重要作用^[19]。SGAEASFLSSMIK 定位于 Reg3g 的 81-93aa,属于 Reg3g 的功能域内(47-171aa),SGAEASFLSSMIK 在脓毒症小鼠肠道高表达,推测可能通过调节肠道炎症参与脓毒症肠道功能障碍的发生。

综上所述,本研究首先提供了脓毒症肠道功能障碍相关多肽发生差异表达的概况,通过生物信息学分析,发现了15条显著差异表达的内源性多肽,并分析了其参与脓毒症肠道功能障碍发生发展可能的作用机制,提示这些多肽可能是脓毒症肠道损伤过程中的关键生物活性多肽,为脓毒症肠道功能障碍机制的研究提供了新的方向和打下了重要基础。然而,本研究仍具有一定局限性,需要扩大样本量挖掘更多脓毒症肠道功能障碍相关内源性多肽,进一步实验探索差异内源性多肽在脓毒症肠道功能障碍中的调控作用及机制。

作者贡献声明 陈玉梅 多肽提取,数据分析,论文撰写。杨依霖 构建动物模型,生物信息学分析。杜施霖,宋振举,童朝阳 论文审核和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 陈周燕,闫如玉,杨晋翔.脓毒症胃肠功能障碍的研究进展[J].实用中医内科杂志,2021,35(11):108-111.
- [2] PITON G, BELON F, CYPRIANI B, *et al.* Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9):2169-2176.
- [3] GONZALEZ-RIANO C, DUDZIK D, GARCIA A, *et al.* Recent developments along the analytical process for metabolomics workflows[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(1): 203-226.
- [4] LIU W, TANG H, LI L, *et al.* Peptide-based therapeutic cancer vaccine: Current trends in clinical application, J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(5):e13025.
- [5] KIM YK, KIM OY, SONG J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1270.
- [6] CHENG Z, ZHANG H, ZHANG L, *et al.* Exercise-induced peptide TAG-23 protects cardiomyocytes from reperfusion injury through regulating PKG-cCbl interaction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):41.
- [7] WAKABAYASHI I, MAMBO N, UEDA T, *et al.* New biomarkers for prediction of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(9_suppl):223S-229S.
- [8] LUNA-REYES I, PÉREZ-HERNÁNDEZ EG, DELGADO-COELLO B, *et al.* Peptides as therapeutic molecules to neutralize gram-negative bacterial lipopolysaccharides in sepsis and septic shock [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(8):798-807.
- [9] LUNA-REYES I, PÉREZ-HERNÁNDEZ EG, DELGADO-COELLO B, *et al.* Peptide VSAK maintains tissue glucose uptake and attenuates proinflammatory responses caused by LPS in an experimental model of the systemic inflammatory response syndrome: a PET study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:14752.
- [10] RUIZ S, VARDON-BOUNES F, MERLET-DUPUY V, *et al.* Sepsis modeling in mice: ligation length is a major severity factor in cecal ligation and puncture [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2016, 4(1): 22.
- [11] MITTAL R, COOPERSMITH CM. Redefining the gut as the motor of critical illness [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4):214-223.
- [12] XIE SH, YANG T, WANG ZF, *et al.* Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78:106066.
- [13] 李云,王菲,王兴,等.内源性多肽的潜在作用方式与功能预测[J].中国儿童保健杂志,2017,25(1):41-43,50.
- [14] YE G, WANG MN, LIU DL, *et al.* Mechanism of naringenin blocking the protection of ltb4/blt1 receptor against septic cardiac dysfunction [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(6):769-774.
- [15] KANG I, BUCALA R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(7):427-437.
- [16] AL-ABED Y, DABIDEEN D, ALJABARI B, *et al.* ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(44):36541-36544.
- [17] HASHIMOTO T, PERLOT T, Rehman A, *et al.* ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation [J]. *Nature*, 2012, 487(7408):477-481.
- [18] PENNINGER JM, GRANT MB, SUNG JJY. The role of angiotensin converting enzyme 2 in modulating gut microbiota, intestinal inflammation, and coronavirus infection [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):39-46.
- [19] SUN C, WANG XY, HUI YY, *et al.* The potential role of reg family proteins in inflammatory and inflammation-associated diseases of the gastrointestinal tract [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):7196.

(收稿日期:2021-10-18;编辑:王蔚)