

系统性红斑狼疮患者外周血Zonulin检测的临床意义

初小迪¹, 刘又维², 赵娜娜², 李淑亚², 邢 倩^{3*}

¹青岛大学青岛市市立医院, 山东 青岛

²山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

³康复大学青岛市市立医院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月12日

摘 要

目的: 为探究外周血Zonulin在评估系统性红斑狼疮(SLE)患者肠道通透性、疾病活动度以及受累脏器的临床价值。方法: 共纳入60名SLE女性患者, 通过ELISA测量血清连蛋白(Zonulin)及脂肪酸结合蛋白(IFABP)水平, 并收集系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI-2k)评分及临床指标评估疾病活动度, 通过线性回归和Pearson相关性评估外周血Zonulin、IFABP水平与SLEDAI-2k及临床指标之间的相关性。结果: SLE患者中外周血Zonulin ($p < 0.001$)及IFABP ($p < 0.001$)显著高于健康对照组, 重度SLE患者Zonulin显著高于轻度SLE患者($p < 0.001$)及中度SLE患者($p < 0.001$), 且SLEDAI-2k ($R^2 = 0.5247, p < 0.001$)随着Zonulin的升高而增加。C反应蛋白、双链DNA、血沉、免疫球蛋白G与Zonulin ($p < 0.001$)存在正相关关系, 补体C3 ($p < 0.001$)为负相关关系。但是, 不同脏器受累患者间的外周血Zonulin及IFABP无统计学意义。结论: 外周血Zonulin可能与疾病活动及加重存在一定的关系, 或许可以作为SLE患者疾病严重程度及进展的潜在生物标志物, 但与受累脏器及系统无关。

关键词

系统性红斑狼疮, 肠道通透性, Zonulin, SLEDAI-2k

Clinical Significance of Zonulin Testing in Peripheral Blood in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Xiaodi Chu¹, Youwei Liu², Nana Zhao², Shuya Li², Qian Xing^{3*}

¹Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

²School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

*通讯作者。

文章引用: 初小迪, 刘又维, 赵娜娜, 李淑亚, 邢倩. 系统性红斑狼疮患者外周血 Zonulin 检测的临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 278-285. DOI: 10.12677/acm.2025.152344

³Qingdao Municipal Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 12th, 2025

Abstract

Objective: To explore the clinical value of peripheral blood Zonulin in the evaluation of intestinal permeability, disease activity, and affected organs in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** 60 female patients with SLE were enrolled. Serum levels of Zonulin and intestinal fatty acid-binding protein (IFABP) were measured by ELISA. The SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2k) score and clinical indicators were collected to assess disease activity. Linear regression and Pearson correlation were used to evaluate the correlations between Zonulin, IFABP in peripheral blood and SLEDAI-2k, clinical indicators. **Results:** Compared to healthy controls, the levels of Zonulin ($p < 0.001$) and IFABP ($p < 0.001$) in peripheral blood were significantly higher in SLE patients. Zonulin levels were significantly higher in severe patients compared to both mild ($p < 0.001$) and moderate ($p < 0.001$) SLE patients. Additionally, SLEDAI-2k ($R^2 = 0.5247$, $p < 0.001$) increased with rising Zonulin levels. C-reactive protein, double-stranded DNA, erythrocyte sedimentation rate, and immunoglobulin G were positively correlated with Zonulin ($p < 0.001$), while complement C3 ($p < 0.001$) was negatively correlated. However, there was no statistically significant difference in Zonulin and IFABP levels in peripheral blood among patients with different organ involvements. **Conclusion:** Zonulin in peripheral blood may be associated with disease activity and exacerbation, potentially serving as a biomarker for the severity and progression of SLE, but it is unrelated to the involved organs and systems.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Intestinal Permeability, Zonulin, SLEDAI-2k

Copyright © 2025 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/>



Open Access

1. 前言

系统性红斑狼疮是一种慢性自身免疫性疾病，它可以影响各个系统，并且对脑、肾脏、心脏、皮肤等多个器官造成损害[1]。系统性红斑狼疮的发病机制可能受到复杂的遗传性、激素性、感染性、免疫性和环境因素等因素影响[2]。越来越多的证据表明，肠道菌群失衡引起的肠道屏障缺陷可能导致疾病的发展[3]，同时，肠粘膜屏障受损与许多自身免疫性疾病比如克罗恩病之间存在一定的相关性[4]。肠道屏障的完整性受到饮食和生活方式等因素的影响，是影响自身免疫性疾病发展的重要因素之一。肠道中的肠上皮细胞不止在吸收营养物质、调节电解质等方面发挥作用，在抵御肠腔中微生物、抗原和有毒物质中起到保护性屏障作用[5]。肠粘膜屏障主要由物理屏障、化学屏障、免疫屏障和微生物屏障组成。各屏障相关通过肠黏膜屏障功能标志物(血清中连蛋白(Zonulin)、肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)、脂多糖结合蛋白(LBP)、脂多糖(LPS))共同作用，共同通过 Zonulin 途径、肠道微生物组和 Toll 样受体信号通路维持免疫稳态的平衡[6]。Zonulin 目前是唯一被认可的细胞内紧密连接中的生理调节剂[7]。Zonulin 水平升高导致抗原通过损伤的肠道黏膜，刺激粘膜和全身炎症发生，从而引起自身免疫性疾病的发展[8]。本研究的主要目的是评估诊断为系统性红斑狼疮的患者的血清 Zonulin 水平。此外，为进一步研究肠道通透性对系统

性红斑狼疮疾病发展和严重程度的潜在影响, 本文分析系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI-2k 评分)及免疫相关指标与 Zonulin 水平的相关性。

2. 材料和方法

2.1. 参与者与样本采集

在 2022 年 9 月至 2024 年 6 月青岛市市立医院风湿免疫科参照 1997 年美国风湿病学会(ACR)分类标准选取了 60 例初发系统性红斑狼疮患者, 并招募了 60 例健康个体作为健康对照(HC)。由于在系统性红斑狼疮患者中, 女性发病率远高于男性, 故本实验选取的系统性红斑狼疮患者均为女性。所有受试者均来自于中国山东省不同地区。排除怀孕或哺乳患者, 入组受试者均未有除 SLE 外任何基础疾病, 包括其他自身免疫性疾病、高血压、糖尿病、严重精神疾病、炎症性肠病、其他炎症性疾病、自身免疫性和感染性疾病或恶性肿瘤等疾病。所有受试者中近 8 周内使用大剂量激素、口服益生菌及应用抗生素者排除。本实验在获得青岛大学市立医院伦理委员会批准的基础上进行, 并且每一位受试者都自愿签署了参与研究的知情同意书, 并收集患者外周血。

分别记录年龄、病程、使用的治疗方法、胃肠道系统(GIS)症状(消化不良、腹泻、便秘和腹痛)、并对患者进行系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI-2k 评分)评估患者疾病活动度、血沉、C-反应蛋白、免疫球蛋白、补体等临床指标。

2.2. 外周血的收集与存放

禁食 12 小时后, 从所有患者和对照组获得 5 ml 的血样, 在 4℃下收集混合抗凝全血并以 2400 rpm 离心 10 分钟, 取出上清液并放入 Eppendorf 管中。溶血的血清样本被排除在本研究之外。血清样本均存放于-80℃的冰箱中。

2.3. 酶联免疫法检测 Zonulin 及 IFABP

从 SLE 组和 HC 组的参与者中收集血清样本, 采用 ELISA 检测试剂盒, 严格按照说明书的步骤检测 Zonulin 以及 IFABP 的水平。

2.4. 统计学分析

从研究中获得的数据通过使用 SPSS 23.0 版进行统计分析进行分析。除了描述性统计(频率、平均值和标准)外, 还采用独立样本 t 检验比较正态分布的参数, 而采用 Mann-Whitney U 检验来比较没有正态分布的 2 组参数。通过进行 Pearson 相关检验以表现符合正态分布的参数之间的关联, 并使用 Spearman 相关分析来分析不符合正态分布的参数之间的关系。当 p 值 < 0.05 时, 获得的结果被认为具有统计学意义。

3. 结果

1) 该研究包括 60 名系统性红斑狼疮患者和 60 名健康对照者。SLE 患者和对照组的人口统计学特征和受累系统汇总于表 1。患者和对照组的平均年龄分别为 32.84 ± 11.46 岁和 30.71 ± 14.19 岁。两组之间的年龄和性别没有显著差异。在患者组中, 有消化不良、腹泻、便秘和腹痛等消化系统症状(GIS)的患者占入组的系统性红斑狼疮患者的 51.66%, 有肾脏累及(狼疮性肾病)患者占 28.33%, 发生脑梗死及神经系统表现等累及脑的患者占 15.00%。SLE 组中患者 SLEDAI-2k 评分平均值为 4.67 ± 4.29 分, 其中重度活动(SLEDAI-2k > 12)有 13 人, 中度活动(7~12 分)及轻度活动(≤ 6 分)分别有 34、13 人。

Table 1. Sample demographics and involvement of the system
表 1. 样本的人口统计学和受累系统

	SLE (n = 60) (%)	HC (n = 60)
年龄(岁)	32.84 ± 11.46	30.71 ± 14.19
消化系统症状(GIS)	31 (51.66)	
肾	17 (28.33)	
脑	9 (15.00)	
SLEDAI-2k (分)	4.67 ± 4.29	
轻度活动(≤6 分)	13 (21.67)	
中度活动(7~12 分)	34 (56.67)	
重度活动(>12 分)	13 (21.67)	

Values are expressed as mean ± standard deviation (number of persons) or number (%). CIS: Digestive symptoms; SLEDAI-2k: SLE disease activity index. 值以平均值 ± 标准差(人数)或数字(%)表示。CIS: 消化系统症状; SLEDAI-2k: 系统性红斑狼疮疾病活动指数。

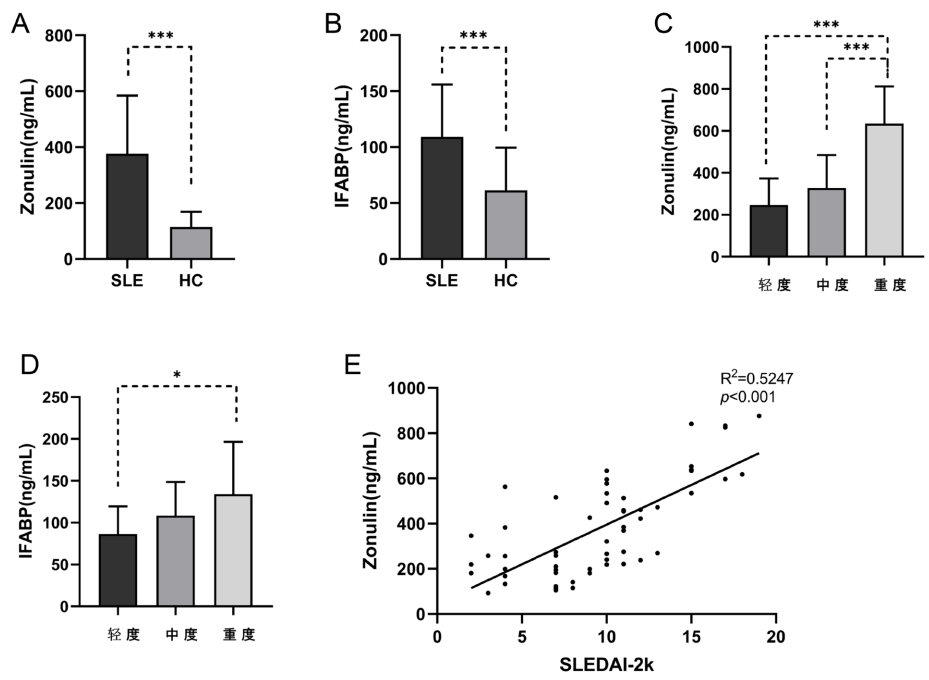


Figure 1. Zonulin and IFABP levels. (A), (B): levels of intestinal mucosal barrier markers between SLE and HC. (C), (D): intestinal mucosal barrier marker levels between the three groups of mild, moderate and severe. E: Correlation analysis between SLEDAI-2k and Zonulin. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ was considered statistically significant

图 1. 不同分组方式 Zonulin 及 IFABP 水平。(A)、(B): SLE、HC 二组间肠黏膜屏障标志物水平。(C)、(D): 轻度、中度、重度三组患者之间肠黏膜屏障标志物水平。(E): SLEDAI-2k 与 Zonulin 间相关性分析。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 认为有统计学意义

2) 健康对照组相比,系统性红斑狼疮患者的外周血 Zonulin 明显升高(376.6 ± 207.8 VS 114.10 ± 54.90 , $p < 0.001$, 图 1(A)), 同时, Zonulin 和 IFABP 也较健康对照组明显升高(109.25 ± 46.62 vs 61.36 ± 38.20 , $p < 0.001$, 图 1(B))。为进一步探究其与疾病活动度关系, 本文将 Zonulin 与 SLEDAI-2k 进行线性回归分析, 并以 SLEDAI-2k 作为标准将系统性红斑狼疮患者分为轻度、中度、重度相比较。结果显示 Zonulin 与 SLEDAI-2k 呈正相关关系($R^2 = 0.5247$, $p < 0.001$, 图 1(E)), 而 IFABP 与 SLEDAI-2k 之间无明显相关

性,且在系统性红斑狼疮患者中,重度患者 Zonulin (634.50 ± 177.83)显著高于轻度患者(246.70 ± 126.50 , $p < 0.001$)及中度患者(327.66 ± 156.75 , $p < 0.001$)。虽然轻度组 Zonulin 明显低于中度组,但二组之间并无统计学意义(图 1(C))。重度组(133.98 ± 62.63) IFABP 仅显著高于轻度组(86.55 ± 33.03 , $p < 0.05$),中度组(108.48 ± 40.23)与重度组及轻度组均无统计学意义(图 1(D))。因此, Zonulin 可能作为一种评估患者疾病重度活动的潜在生物标志物之一。

3) 为进一步研究 Zonulin 与 IFABP 与疾病活动度的关系,我们统计了入组患者及健康对照组之间免疫指标如图 2(A), 系统性红斑狼疮患者的血沉(42.42 ± 24.44 , $p < 0.001$)、CRP (22.96 ± 30.87 , $p < 0.001$)、ds-DNA (53.25 ± 42.48 , $p < 0.001$)、IgG (19.20 ± 7.04 , $p < 0.001$)显著高于健康对照组(9.07 ± 5.41 、 2.66 ± 1.39 、 2.18 ± 1.2 、 9.95 ± 3.36)。SLE 组补体 C3 (0.51 ± 0.26 , $p < 0.001$)、C4 (0.22 ± 0.16 , $p < 0.05$)均显著低于 HC 组(1.09 ± 1.43 、 0.28 ± 0.12)。与 Zonulin 存在正相关关系的临床免疫指标是 CRP ($r = 0.491$, $p < 0.001$)、ds-DNA ($r = 0.447$, $p < 0.001$)、血沉($r = 0.519$, $p < 0.001$)、免疫球蛋白 G ($r = 0.365$, $p < 0.001$), 负相关的为补体 C3 ($r = -0.391$, $p < 0.001$, 表 2)。与 IFABP 存在正相关关系的是 CRP ($r = 0.199$, $p < 0.05$)、ds-DNA ($r = 0.377$, $p < 0.001$)、血沉($r = 0.451$, $p < 0.001$)、免疫球蛋白 G ($r = 0.272$, $p < 0.05$), 存在负相关关系的是补体 C3 ($r = -0.235$, $p < 0.01$, 表 2)。然而,将系统性红斑狼疮患者分为有消化系统症状、确诊狼疮性肾病及狼疮性脑病三组,我们发现,三组之间 Zonulin 以及 IFABP 均无明显差异及统计学意义(图 2(B)、图 2(C))。以上结果也从侧面表明了肠粘膜屏障损伤标志物 Zonulin 一定程度上可能与疾病活动加重存在一定的关系,但与受累脏器及系统无关。

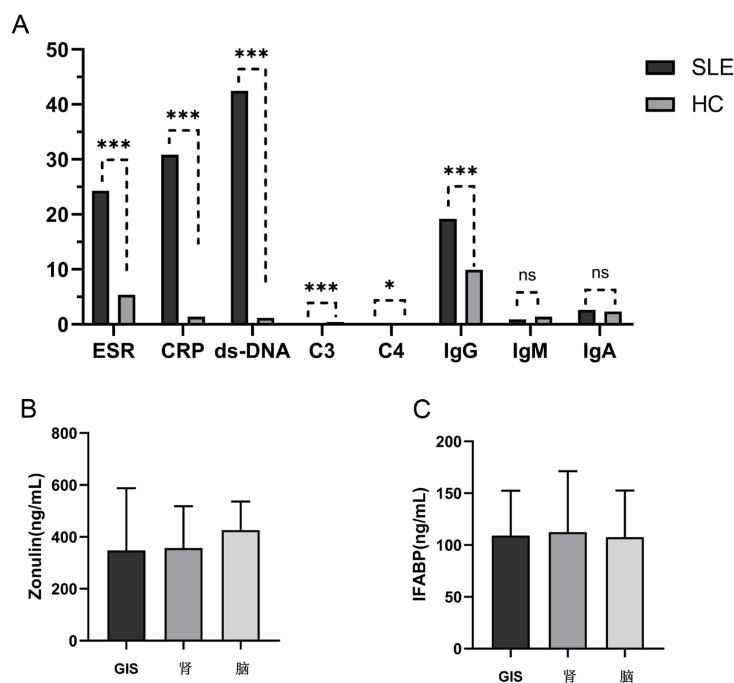


Figure 2. Clinical indicators and Zonulin and IFABP levels in patients with different organ involvement. (A): Clinically relevant index level between SLE and HC, CRP: C-reactive protein; ds-DNA: double-stranded DNA; ESR: sedimentation; C3: complement C3; C4: complement C4; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IgA: immunoglobulin A, (B) and (C): The level of intestinal mucosal barrier damage between the three groups. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

图 2. 临床指标及不同脏器累及患者 Zonulin、IFABP 水平。(A): SLE、HC 二组之间临床相关指标水平, CRP: C-反应蛋白; ds-DNA: 双链 DNA; ESR: 血沉; C3: 补体 C3; C4: 补体 C4; IgG: 免疫球蛋白 G; IgM: 免疫球蛋白 M; IgA: 免疫球蛋白 A。(B)、(C): 有消化系统反应、肾、脑脏器累及三组之间肠粘膜屏障损伤标志物水平。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Table 2. Zonulin, IFABP and related immune indicators
表 2. Zonulin、IFABP 和相关免疫指标相关性分析

	Zonulin (ng/mL)	IFABP (ng/mL)
CRP (mg/L)	0.491***	0.199*
ds-DNA, IU/ml	0.447***	0.377***
ESR (mm/h)	0.519***	0.451***
C3 (g/L)	-0.391***	-0.235**
C4 (g/L)	-0.086	-0.093
IgG (g/L)	0.365***	0.272*
IgM (g/L)	-0.038	0.057
IgA (g/L)	0.098	0.132

CRP: C-reactive protein; ds-DNA: double-stranded DNA; ESR: sedimentation; C3: complement C3; C4: complement C4; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; IgA: immunoglobulin A. All values were Pearson correlation test r-values, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. CRP: C-反应蛋白; ds-DNA: 双链 DNA; ESR: 血沉; C3: 补体 C3; C4: 补体 C4; IgG: 免疫球蛋白 G; IgM: 免疫球蛋白 M; IgA: 免疫球蛋白 A. 数值均为 Pearson 相关检验 r 值, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

4. 讨论

肠粘膜肠道通透性改变与许多自身免疫性疾病、代谢性疾病、神经及精神类疾病甚至皮肤病等有关联[9]。Zonulin 是迄今为止唯一已知的细胞间紧密连接的生理调节剂,它作为结合珠蛋白 2 的前体,负责通过 PAR2 反式激活表皮生长因子受体。通过 Zonulin 通路,这两个受体都被激活,肠道通透性增加[10]。此外,IFABP 也被认为是肠道损伤的标志物之一,因为它在小肠上皮细胞的细胞膜完整性受损后立即释放,随后仅在肠上皮细胞损伤后才出现在循环中,但并未得到国际统一认可[11]。Zonulin 上调是由环境因素比如肠腔中的细菌(大肠杆菌、伤寒沙门氏菌)、肠毒素和某些食物(麸质)触发,而 Zonulin 长期上调会导致肠道通透性升高和抗原从肠腔易位到粘膜下层。在自身免疫性疾病中,由于肠道通透性增加导致非自身抗原通过细胞旁到固有层,并在那里与免疫系统相互作用[12]。

结果表明,系统性红斑狼疮患者血清 Zonulin 显著高于健康对照组, SLE 患者存在肠粘膜受损的情况。最近的研究指出, SLE 与肠道菌群失调有关,其特征是微生物多样性减少和群落组成改变,与不同的性别、种族群体和疾病活动无关[13]。有研究通过鸟枪法宏基因组测序的方法发现,大肠杆菌属的代表物种大肠杆菌在 SLE 患者中的富集度显著最高,并且与 SLEDAI 呈正相关,并且大肠埃希氏菌的多个表位与疾病活动或肾脏受累表型之间相关[14]。先前的一项研究表明,大肠埃希氏菌也确实是通过多种元素(如紧密连接蛋白)来促进肠上皮屏障功能障碍[15]。有相关研究表明, SLE 患者的肠道生物组(Chao 1 和 ACE)的 α 多样性降低,尤其是在中重度狼疮患者中更为显著,表明 SLE 患者的丰富度和均匀度较低。在 β 多样性水平, SLE 患者与健康人群的肠道菌群组成存在显著差异。在门水平上,肠道的微生物群特征主要以厚壁菌门、拟杆菌门以及变形菌门为主,厚壁菌门显著降低,而拟杆菌门、变形菌门以及放线菌门丰度更高,进一步表明了 SLE 患者中存在着菌群失调[2]。

SLEDAI 是 SLE 患者的全球疾病活动指标,可以充分代表狼疮表现的复杂性。它被用作研究[16]和临床试验[17]中最常用的疾病活动指标之一。通过分析 Zonulin 与 SLEDAI-2k 得出随着肠粘膜屏障损伤加重,血清 Zonulin 升高,患者疾病活动度呈加重趋势。大肠杆菌感染的核苷酸平衡反应代谢物的变化可能参与了 SLE 的发病机制,同时参与大肠埃希氏菌的显著相关的肽聚糖生物合成途径,与 SLEDAI-2k 评分呈正相关[14]。

在研究中, 临床评估患者疾病活动的指标(血沉、C 反应蛋白、ds-DNA、免疫球蛋白 G 的升高及补体 C3 的降低)与 Zonulin 存在显著相关, 同时也证明了血清 Zonulin 与疾病活动存在某种联系。表观遗传可能影响着系统性红斑狼疮患者的肠粘膜屏障, 近期有相关文章表明, 狼疮患者肠道通透性与疾病活动度呈正相关, 这与我们的结果一致。同时得出 926 个 CpG 位点的 DNA 甲基化水平与肠道通透性显著相关, 尤其在 LRIG1 中并在肠道稳态中发挥作用。在系统性红斑狼疮患者中, 随着肠道通透性增加, 细胞间粘附相关的基因可能在低甲基化的基因中富集[18]。

尽管有许多研究已经表明, Zonulin 可评估系统性硬化症患者的胃肠道受累情况[19]、与强迫症患者中抑郁患者存在某种关联[8]。更有研究进一步通过粪便大肠杆菌饲养法证明了, Zonulin 上调了狼疮相关血清性状并加重了 MRL/lpr 小鼠模型的肾小球病变[14]。遗憾的是, 在本研究中, 不同脏器及系统受累患者的血清 Zonulin 及 IFABP 均无显著区别, 这可能与患者本实验样本量较小有关。本实验局限性在于仅研究实验时间过程中入院的患者, 并未严格要求为初发未经过免疫抑制剂以及生物制剂治疗, 不排除药物治疗对肠道菌群微生物组的改变以及对肠道黏膜屏障的影响, 且对于可能影响肠粘膜屏障标志物的因素(饮食、生活习惯等)并无法做到严格把控。

总的来说, 肠道通透性改变与系统性红斑狼疮活动度存在一定的关系, 但具体调节机制尚未可知。外周血 Zonulin 一定程度上可能与 SLE 疾病活动加重存在一定的关系, 或许可以作为系统性红斑狼疮患者疾病严重程度及进展的潜在生物标志物。但是, 关于患者肠道屏障通透性的新数据可以为阐明发病机制和建立治疗方案开辟新的途径。为此, 需要进行全面的研究, 以评估系统性红斑狼疮患者肠道屏障的通透性和标志物(例如 Zonulin、IFABP 等)的存在, 并进一步明确 Zonulin 如何在系统性红斑狼疮疾病的发病机制中发挥作用, 并需要进一步体外实验验证。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Li, Y., Wang, H., Li, X., Li, H., Zhang, Q., Zhou, H., *et al.* (2019) Disordered Intestinal Microbes Are Associated with the Activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Science*, **133**, 821-838. <https://doi.org/10.1042/cs20180841>
- [2] Yao, H., Yang, H., Wang, Y., Xing, Q., Yan, L. and Chai, Y. (2022) Gut Microbiome and Fecal Metabolic Alteration in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Depression. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1040211. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1040211>
- [3] Kharrazian, D., Herbert, M. and Lambert, J. (2023) The Relationships between Intestinal Permeability and Target Antibodies for a Spectrum of Autoimmune Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16352. <https://doi.org/10.3390/ijms242216352>
- [4] An, J., Liu, Y., Wang, Y., Fan, R., Hu, X., Zhang, F., *et al.* (2022) The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 871713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.871713>
- [5] Ünal, A. and Ülfer, G. (2024) Assessment of Serum Zonulin Levels in Individuals Diagnosed with Chronic Spontaneous Urticaria. *Annals of Dermatology*, **36**, 231-235. <https://doi.org/10.5021/ad.24.020>
- [6] Mu, Q., Kirby, J., Reilly, C.M. and Luo, X.M. (2017) Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00598>
- [7] Fasano, A. (2012) Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **10**, 1096-1100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>
- [8] Zengil, S. and Laloglu, E. (2024) Evaluation of Serum Zonulin and Occludin Levels in Obsessive-Compulsive Disorder and the Effect of Major Depressive Disorder Comorbidity. *Frontiers in Psychiatry*, **15**, Article 1395235. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1395235>
- [9] Wood-Heckman, L.K., DeBoer, M.D. and Fasano, A. (2020) Zonulin as a Potential Putative Biomarker of Risk for Shared Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3309. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3309>

-
- [10] Tripathi, A., Lammers, K.M., Goldblum, S., Shea-Donohue, T., Netzel-Arnett, S., Buzza, M.S., *et al.* (2009) Identification of Human Zonulin, a Physiological Modulator of Tight Junctions, as Prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 16799-16804. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106>
- [11] Gajda, A.M. and Storch, J. (2015) Enterocyte Fatty Acid-Binding Proteins (FABPs): Different Functions of Liver and Intestinal FABPs in the Intestine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **93**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.10.001>
- [12] Sturgeon, C. and Fasano, A. (2016) Zonulin, a Regulator of Epithelial and Endothelial Barrier Functions, and Its Involvement in Chronic Inflammatory Diseases. *Tissue Barriers*, **4**, e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- [13] He, Z., Shao, T., Li, H., Xie, Z. and Wen, C. (2016) Alterations of the Gut Microbiome in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Gut Pathogens*, **8**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0146-9>
- [14] Gui, L., Zuo, X., Feng, J., Wang, M., Chen, Z., Sun, Y., *et al.* (2024) Outgrowth of *Escherichia* Is Susceptible to Aggravation of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **26**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03413-7>
- [15] Shawki, A. and McCole, D.F. (2017) Mechanisms of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.10.004>
- [16] Wang, Y., Chen, S., Chen, S., Du, J., Lin, J., Qin, H., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA Expression Profile and Association with SLEDAI Score in Monocyte-Derived Dendritic Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1640-x>
- [17] van Vollenhoven, R.F., Kalunian, K.C., Dörner, T., Hahn, B.H., Tanaka, Y., Gordon, R.M., *et al.* (2022) Phase 3, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **81**, 1556-1563. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222858>
- [18] Bowes, M.M., Casares-Marfil, D. and Sawalha, A.H. (2024) Intestinal Permeability Correlates with Disease Activity and DNA Methylation Changes in Lupus Patients. *Clinical Immunology*, **262**, Article ID: 110173. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110173>
- [19] Pellicano, C., Oliva, A., Colalillo, A., Gigante, A., D'Aliesio, E., Al Ismail, D., *et al.* (2024) Serum Markers of Microbial Translocation and Intestinal Damage in Assessment of Gastrointestinal Tract Involvement in Systemic Sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*, **24**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01466-1>