

脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义

何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华

何显, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科 河北省衡水市 053000

王文智, 衡水市哈励逊国际和平医院检验科 河北省衡水市 053000

何显, 主治医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 何显负责论文的设计与文章的撰写; 王文智负责实验研究; 赵彩红负责实验数据与资料整理; 孙建顺负责文章的审核、校对; 王丽华负责论文的写作指导。

通讯作者: 何显, 主治医师, 053000, 河北省衡水市人民东路180号, 衡水市哈励逊国际和平医院消化科。

hexian0608@sina.com

电话: 0318-2187171

收稿日期: 2015-01-28 修回日期: 2015-03-04

接受日期: 2015-03-12 在线出版日期: 2015-04-28

Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis

Xian He, Wen-Zhi Wang, Cai-Hong Zhao, Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang

Xian He, Cai-Hong Zhao, Jian-Shun Sun, Li-Hua Wang, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Wen-Zhi Wang, Department of Clinical Laboratory, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xian He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Harison International Peace Hospital of Hengshui City, 180 Renmin East Street, Hengshui 053000, Hebei Province, China. hexian0608@sina.com

Received: 2015-01-28 Revised: 2015-03-04

Accepted: 2015-03-12 Published online: 2015-04-28

Abstract

AIM: To investigate the adiponectin levels in serum and intestinal tissue of patients with ulcerative colitis and to analyze the clinical significance.

METHODS: Serum adiponectin levels were

detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and the presence of adiponectin in the intestinal mucosa was detected by immunohistochemical staining in 38 patients with ulcerative colitis and 10 healthy controls. The correlation of adiponectin level with the clinical characteristics of ulcerative colitis was analyzed.

RESULTS: The levels of adiponectin in serum and intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis were significantly higher than those in the normal control group, and can reflect the severity of ulcerative colitis to a certain extent. There was a significant positive correlation between adiponectin level in the intestinal mucosa and disease activity index in patients with active ulcerative colitis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Adiponectin may play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Adiponectin; Interleukin

He X, Wang WZ, Zhao CH, Sun JS, Wang LH. Significance of expression of adiponectin in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(12): 1999-2002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1999>

摘要

目的: 检测溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者肠黏膜及血清脂联素水平, 探讨其

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症。其发病机制仍未完全阐明, 研究发现免疫调节紊乱是UC发病的关键因素。通过研究脂联素在UC患者体内脂联素的变化, 为UC的发病机制及治疗提供临床靶点。

同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

■ 研究前沿

脂联素是近年新发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抗炎调节免疫功能, 通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 分析其与疾病活动指数的相关性, 评价UC患者疾病状态及治疗效果。

临床意义。

方法: 应用免疫组织化学染色及酶联免疫吸附试验检测38例UC患者和10例健康体检者肠黏膜及血清脂联素水平, 并分析其与UC临床特征的相关性。

结果: UC患者肠黏膜脂联素表达及血清脂联素水平均较正常对照组升高, 并在一定程度上反应UC患者病情严重程度。活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数正相关。

结论: 脂联素可能参与UC疾病的发生发展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 脂联素; 白介素

核心提示: 脂联素是今年发现的具有抗炎的脂肪细胞因子, 与胰岛素抵抗负相关, 在非酒精性肝病、肥胖、2型糖尿病患者体内表达降低。有研究发现溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者血清脂联素表达升高, 并与疾病活动指数具有相关性, 因此本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点。

何显, 王文智, 赵彩红, 孙建顺, 王丽华. 脂联素在溃疡性结肠炎患者体内的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(12): 1999-2002 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1999.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i12.1999>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结肠的慢性炎症性肠道疾病, 发病率近年呈上升趋势。其主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便。研究^[1]认为UC的发病因素主要为宿主基因易感性、环境因素、感染及免疫因素等方面相互作用的结果。其中宿主免疫功能异常是UC发病的关键因素^[1,2]。近些年研究^[3,4]发现脂联素、瘦素及抵抗素等脂肪细胞因子参与人体炎症发生、发展过程。有研究^[5]发现炎症性肠病患者肠黏膜脂肪组织中脂联素高度表达, 提示炎症性肠病患者肠黏膜脂肪细胞具有免疫调节作用, 肠黏膜脂肪组织分泌产生的脂联素等脂肪细胞因子参与炎症性肠病的发病过程。故本研究通过检测UC患者血清及肠黏膜脂联素水平, 进一步探讨脂联素在

UC发病过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-07/2012-12衡水市哈励逊国际和平医院收治的UC患者38例, 其中男22例, 女16例; 年龄19-63岁, 平均年龄39岁±14岁, 平均体质指数(body mass index, BMI)22.8 kg/m²。全部病例均符合2012年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见^[6]。并根据该诊断标准将入组UC患者分为轻度(13例)、中度(14例)、重度(11例)3组。所有入组病例均经过门诊或者住院治疗后达到病情缓解, 随访资料完整者(缓解期)15例。正常对照组10例, 无慢性腹泻、便秘病史, 经病理证实为结肠息肉、自愿健康体检电子结肠镜检查全结肠未见异常者。排除标准: (1)不符合上述诊断标准与入组标准; (2)重度UC患者, 病理提示肠黏膜肠上皮化生或异型增生者; 或者合并有消化系统肿瘤病变患者; (3)合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病患者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)应用免疫抑制剂及研究中认为有任何不适宜入选的情况。试验所用试剂由武汉博士德公司提供。

1.2 方法

1.2.1 UC患者血清脂联素检测: 所有受试者均于清晨空腹采肘静脉血5 mL, 离心取血清, 置-20℃冰箱保存待同时检测。应用双抗夹心酶联免疫吸附实验检测血清脂联素水平。

1.2.2 UC患者肠黏膜脂联素检测: 采用Power Vision™二步法对UC患者肠黏膜进行脂联素免疫组织化学染色, 棕黄色着色为阳性表达, 用多功能病理图象分析仪测定脂联素表达面积百分比, 每张片子取中央和四周五个区域, 20倍物镜下计算平均面密度(阳性面积与统计场面积百分比)。

1.2.3 UC的疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: DAI总分为腹泻次数、便血情况、内镜下黏膜表现、医师病情评估分数之和。症状缓解<2分; 轻度活动3-5分; 中度活动6-10分; 重度活动11-12分。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件对实验数据进行分析。计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验。相关性分析采用Pearson相关分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC患者血清脂联素水平变化 与正常对照

■ 相关报道

目前国内外对于脂联在UC患者体内的表达已有多篇报道, 多数研究认为脂联素在UC患者体内高表达, 认为脂联素参与UC患者发病过程中的炎症反应。

组相比, 中度($9.33 \text{ pg/mL} \pm 2.83 \text{ pg/mL}$)及重度($11.08 \text{ pg/mL} \pm 3.85 \text{ pg/mL}$)UC患者血清脂联素水平较正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)明显升高($F = 13.296, P < 0.05$). 轻度UC患者($8.57 \text{ pg/mL} \pm 2.67 \text{ pg/mL}$)与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)相比血清脂联素水平无明显升高($P > 0.05$).

2.2 肠黏膜脂联素的变化 与正常对照组(4.04 ± 0.71)相比, 轻、中、重度UC患者肠黏膜脂联素水平明显升高, 且以轻(5.54 ± 0.49)、中(6.55 ± 0.83)、重(8.48 ± 0.77)组顺序依次递增, 各组间比较差异均有统计学意义. F 值分别为45.675和63.386, 均 $P < 0.05$.

2.3 治疗前后脂联素变化 活动期UC患者血清及肠黏膜脂联素水平分别为($10.81 \text{ pg/mL} \pm 4.37 \text{ pg/mL}$ 、 7.55 ± 0.61), 与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$ 、 4.04 ± 0.71)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 治疗后缓解期UC患者血清脂联素水平为($8.64 \text{ pg/mL} \pm 3.14 \text{ pg/mL}$), 与正常对照组($8.36 \text{ pg/mL} \pm 2.59 \text{ pg/mL}$)相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 但是缓解期肠黏膜脂联素水平为($8.64 \text{ pg/mL} \pm 3.14 \text{ pg/mL}$), 仍高于正常对照组($4.04 \text{ pg/mL} \pm 0.71 \text{ pg/mL}$)($P < 0.05$). 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平均与疾病活动指数正相关($r = 0.916, P < 0.05$).

3 讨论

脂联素是近年发现的具有抗炎作用的脂肪细胞因子, 在非酒精性脂肪肝、肥胖、2型糖尿病患者体内低表达, 脂联素与胰岛素抵抗呈负相关^[7,8]. 研究^[9,10]发现脂联素通过抑制肿瘤坏死因子的产生及其活性, 抑制核因子的活化, 并诱导单核细胞、巨噬细胞及树突细胞产生IL-10等抗炎细胞因子, 发挥其抗炎作用.

Karmiris等^[5]研究发现炎症性肠病患者血清脂联素水平升高, 但是, Waluga等^[11]对UC患者研究发现, UC患者与健康对照组相比, 血清脂联素无明显升高, 研究认为脂联素不参与UC发病过程. 我们研究也发现轻度UC患者血清脂联素与正常对照组相比较, 血清脂联素无明显升高. 但是, 轻度UC患者肠黏膜脂联素表达升高, 与正常对照组相比差异具有统计学意义. 我们通过研究认为: 轻度UC患者免疫功能紊乱以病变肠黏膜为主, 故肠黏膜脂联素升高,

轻度UC患者全身炎症反应轻, 免疫功能平衡未出现紊乱, 血清脂联素与正常对照组相比无明显升高. 提示轻度UC患者病变以肠道局部黏膜为主, 全身炎症反应较轻.

在对脂联素基因敲除小鼠模型研究后发现, 在相同诱导条件下, 脂联素基因敲除小鼠较野生小鼠进展致更为严重的结肠炎症, 提示脂联素参与结肠黏膜炎症发生发展过程^[12]. 在对葡聚糖硫酸酯钠诱导小鼠结肠炎模型中研究发现, 脂联素具有抑制肠上皮细胞趋化因子的产生, 抑制巨噬细胞的吞噬作用及促炎细胞因子的释放, 证实脂联素具有抑制肠黏膜炎症发生、发展的作用^[13].

但是我们通过研究发现, 中、重度UC患者无论血清脂联素还是肠黏膜脂联素, 均较正常对照组明显升高, 随着病情进展, UC患者体内脂联素水平升高越明显. 这与多数研究认为脂联素在UC发病过程高表达相符合^[14]. 提示脂联素参与UC患者发病过程. 随着疾病发生、发展, UC患者炎症反应由结肠黏膜局部进展到全身炎症反应, UC患者免疫平衡被打破, 进而出现各种临床症状.

Ponemone等^[15]研究发现UC患者体内脂联素表达升高, 脂联素通过调节IL-10高表达发挥其抗炎作用. 我们通过研究认为UC患者体内脂联素水平升高, 与UC患者免疫失衡, 促炎细胞因子表达增强, 抗炎细胞因子表达减弱, 血清脂联素被动性升高, 上调抗炎细胞因子的表达, 发挥其抗炎作用, 以进一步恢复抗炎细胞因子与促炎细胞因子之间的平衡有关.

通过对UC患者治疗前后血清及肠黏膜脂联素水平变化发现, 缓解期UC患者血清脂联素水平与正常对照组差异无统计学意义, 但是治疗后UC患者肠黏膜脂联素水平仍高于正常对照组. 提示肠黏膜局部仍有炎症反应存在, 这有可能成为UC容易复发的原因. 通过脂联素水平与疾病活动指数研究发现, 活动期UC患者肠黏膜脂联素水平与疾病活动指数呈正相关, 因此肠黏膜脂联素水平可作为评测UC疾病状态的一个参考指标.

当然, UC发病中涉及多种炎症因子, 并且相互影响. 我们对于UC患者体内脂联素的研究只是为探讨UC发病机制及寻找新的治疗方法提供一个切入点. 脂联素在UC发病过程中的免疫调节作用仍需进一步、大样本研究.

创新亮点

通过检测轻、中、重3组UC患者血清及黏膜脂联素水平, 评价UC患者疾病严重程度及治疗效果.

应用要点

通过与正常对照组相比较, 评判血清脂联素及肠黏膜脂联素在UC患者疾病严重程度评价及治疗效果评判中的应用价值.

同行评价

脂联素在UC患者发病过程中的作用已有初步研究, 通过对UC患者血清及肠黏膜脂联素水平检测, 判定UC患者疾病程度及治疗效果. 但是血清脂联素及肠黏膜脂联素的检测技术仍需进一步研究应用.

4 参考文献

1 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

2 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2249-2254

3 Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1550-1557 [PMID: 22407798 DOI: 10.1002/ibd.22893]

4 Olszanecka-Glinianowicz M, Handzlik-Orlik G, Orlik B, Chudek J. Adipokines in the pathogenesis of idiopathic inflammatory bowel disease. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 226-231 [PMID: 23873428]

5 Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-105 [PMID: 16432373]

6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. *中华消化杂志* 2012; 51: 818-831

7 Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579 [PMID: 25232450 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570]

8 Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014; 10: 54-59 [PMID: 24877038 DOI: 10.12965/jer.140100]

9 Cheng X, Folco EJ, Shimizu K, Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 36896-36904 [PMID: 22948153 DOI: 10.1074/jbc.M112.409516]

10 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783 [PMID: 16998510 DOI: 10.1038/nri1937]

11 Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korcza K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6912-6917 [PMID: 24944482 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6912]

12 Saxena A, Fletcher E, Larsen B, Baliga MS, Durstine JL, Fayad R. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J Inflamm (Lond)* 2012; 9: 30 [PMID: 22909126 DOI: 10.1186/1476-9255-9-30]

13 Nishihara T, Matsuda M, Araki H, Oshima K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Gastroenterology* 2006; 131: 853-861 [PMID: 16952554 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.015]

14 Batra A, Zeitz M, Siegmund B. Adipokine signaling in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1897-1905 [PMID: 19408337 DOI: 10.1002/ibd.20937]

15 Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, Fletcher E, Larsen B, Durstine LJ, Fantuzzi G, Fayad R. Apoptosis and inflammation: role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010; 1: e1 [PMID: 23238652 DOI: 10.1038/ctg.2010.1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

