

文章编号 1006-8147(2020)06-0538-04

论 著

溃疡性结肠炎患者血浆 sIL-2R、MUC1 检测及其意义

谭莉霞, 仝甲钊, 王航宇, 董勇, 华静, 魏书堂, 杨文义

(河南大学第一附属医院消化内科, 开封 475000)

摘要 目的: 分析溃疡性结肠炎患者血浆可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)、上皮细胞膜结合黏液素1(MUC1)检测的意义。方法: 检测溃疡性结肠炎患者(研究组)及体检健康者(对照组)血浆sIL-2R、MUC1水平。对比分析研究组轻、中、重度及活动期、缓解期患者各指标水平, 另外比较活动期预后良好与预后不良患者各指标水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血浆sIL-2R、MUC1水平检测对活动期患者预后的预测价值。结果: 研究组sIL-2R、MUC1水平 $[(354.71 \pm 11.26), (11.93 \pm 2.38) \text{ U/mL}]$ 高于对照组 $[(91.65 \pm 8.32), (6.84 \pm 1.52) \text{ U/mL}]$ ($t=158.329, 15.038$, 均 $P=0.000$), 研究组活动期sIL-2R、MUC1水平 $[(390.72 \pm 11.63), (14.85 \pm 3.06) \text{ U/mL}]$ 高于缓解期 $[(287.34 \pm 9.25), (6.47 \pm 1.04) \text{ U/mL}]$ ($t=42.754, 14.765$, 均 $P=0.000$), 研究组预后良好者sIL-2R、MUC1水平 $[(365.71 \pm 10.48), (13.43 \pm 2.16) \text{ U/mL}]$ 低于预后不良者 $[(477.29 \pm 11.73), (19.77 \pm 1.94) \text{ U/mL}]$ ($t=32.933, 9.521$, 均 $P=0.000$), sIL-2R、MUC1水平在轻、中、重度患者中依次升高 ($F=627.902, 67.224$, 均 $P<0.05$); 二者单项及联合检测的灵敏度76.92%、84.62%、76.92%, 特异度80.00%、77.78%、86.67%。结论: 溃疡性结肠炎患者血浆sIL-2R、MUC1水平升高, 与病情程度、活动性相关, 可预测预后。

关键词 溃疡性结肠炎; 可溶性白细胞介素-2受体; 上皮细胞膜结合黏液素1

中图分类号 R574.62

文献标志码 A

Detection and significance of plasma sIL-2R and MUC1 in patients with ulcerative colitis

TAN Li-xia, TONG Jia-zhao, WANG Hang-yu, DONG Yong, HUA Jing, WEI Shu-tang, YANG Wen-yi

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract **Objective:** To analyze the significance of detection of plasma soluble interleukin-2 receptor(sIL-2R) and membrane-bound mucin-1 of epithelial cells(MUC1) levels in patients with ulcerative colitis. **Methods:** The levels of sIL-2R and MUC1 in ulcerative colitis patients(study group) and healthy people(control group) were measured. The indicators of mild, moderate and severe patients of study group and in active and remission patients were compared and analyzed, and the levels of indexes between the patients with good prognosis and the patients with poor prognosis in the active period were compared, then the prediction values of sIL-2R and MUC1 levels in the prognosis of patients with active stage were evaluated by receiver operator characteristic(ROC) curve. **Results:** The levels of sIL-2R and MUC1 in study group $[(354.71 \pm 11.26), (11.93 \pm 2.38) \text{ U/mL}]$ were higher than those in control group $[(91.65 \pm 8.32), (6.84 \pm 1.52) \text{ U/mL}]$ ($t=158.329, 15.038$, all $P=0.000$), and the levels of sIL-2R and MUC1 in active phase of study group $[(390.72 \pm 11.63), (14.85 \pm 3.06) \text{ U/mL}]$ were higher than those in remission stage $[(287.34 \pm 9.25), (6.47 \pm 1.04) \text{ U/mL}]$ ($t=42.754, 14.765$, all $P=0.000$), and levels of sIL-2R and MUC1 in the good prognosis patients of study group $[(365.71 \pm 10.48), (13.43 \pm 2.16) \text{ U/mL}]$ were lower than those in the poor prognosis patients $[(477.29 \pm 11.73), (19.77 \pm 1.94) \text{ U/mL}]$ ($t=32.933, 9.521$, all $P=0.000$), and the levels of sIL-2R and MUC1 in mild, moderate and severe patients were increased in turn ($F=627.902, 67.224$, all $P<0.05$). The sensitivity of the two indexes single and combined detection in predicting the prognosis were 76.92%, 84.62%, 76.92% and the specificity were 80.00%, 77.78%, 86.67%. **Conclusion:** The plasma levels of sIL-2R and MUC1 in patients with ulcerative colitis are high, which are related to the severity and activity of the disease, and can predict the prognosis.

Key words ulcerative colitis; soluble interleukin-2 receptor; epithelial membrane-bound mucin-1; prognosis

溃疡性结肠炎属慢性非特异性炎性疾病, 多发于直肠与乙状结肠, 近年来, 其发病率呈逐渐上升趋势。此类患者临床表现主要为腹泻、腹痛及便血等, 病程较长, 易反复发作, 难以彻底治愈, 严重影响其生活质量^[1]。目前, 溃疡性结肠炎发病机制尚未

完全明了, 但有研究表明, 免疫炎症损伤参与该病的发病过程^[2]。可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)是衡量体内细胞免疫功能的一个重要指标, 对白细胞介素2具有调节作用, 有研究显示, 其水平升高表明免疫系统被激活, 可引发结肠黏膜炎性反应^[3]。黏蛋白可保护黏膜上皮, 其中上皮细胞膜结合黏液素1(MUC1)影响细胞增殖与凋亡, 具有维持肠道内环境稳定的作用, 有研究报道, MUC1表达异常, 可

基金项目 开封市科技发展计划项目(1903099)

作者简介 谭莉霞(1988-), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向: 消化道肿瘤; 通信作者: 杨文义, E-mail: Yangwenyihgz@163.com。

诱发直肠炎症与肿瘤^[4]。本研究对溃疡性结肠炎患者血浆 sIL-2R、MUC1 水平进行检测,并分析其与疾病严重程度、活动性、预后的关系,为临床诊治提供有益依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 10 月–2019 年 12 月本院收治的 89 例溃疡性结肠炎患者(研究组),另选取 64 例同期体检健康者(对照组)。其中研究组男 47 例,女 42 例;年龄 21~74 岁,平均(43.98±10.36)岁;病程 1 个月~12 年,平均(4.28±0.63)年;轻度 35 例,中度 44 例,重度 10 例;活动期 58 例,缓解期 31 例。对照组男 29 名,女 35 名;年龄 19~80 岁,平均(46.13±11.23)岁。两组参与者在性别及年龄方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究已获取医院伦理委员会审批。

纳入标准:研究组患者均符合溃疡性结肠炎诊断标准^[5];对照组均为体检健康者,无内、外科疾病;均知情同意。

排除标准:自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;伴心脑血管疾病、肺、肝、肾严重疾病者;感染性疾病者;风湿性疾病者;肠结核、阿米巴痢疾等感染性结肠炎者;放射性结肠炎、克隆性结肠炎以及缺血性结肠炎者。

1.2 方法

1.2.1 血浆 sIL-2R、MUC1 水平检测 研究组于入院第 2 天清晨,对照组于体检时,抽取空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血浆 sIL-2R、MUC1 水平,试剂盒均购自上海将来实业股份有限公司。

1.2.2 治疗和预后评估 研究组入院后均根据《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》^[6]实施常规治疗(活动期:柳氮磺胺吡啶或 5-氨基水杨酸制剂治疗,病情严重者加用糖皮质激素;缓解期:柳氮磺胺吡啶或 5-氨基水杨酸制剂维持治疗);于治疗 2 个月后,行内镜复查,观察黏膜愈合情况,并据此将活动期溃疡性结肠炎患者划分为预后良好组(Mayo 内镜评分=0 分)与预后不良组(Mayo 内镜评分≥1 分),对比血浆 sIL-2R、MUC1 水平,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估血浆 sIL-2R、MUC1 水平单项及联合检测在评估活动期溃疡性结肠炎患者预后中的价值,确定最佳截断点(cut-off 值)、灵敏度以及特异度,并计算曲线下面积(AUC)、95%可信区间(95%CI)。

1.3 观察指标

1.3.1 研究组与对照组各指标水平比较。

1.3.2 轻度^[7](腹泻<4 次/d,无便血或便血轻,内镜下 Mayo 评分 1 分,黏膜充血但无出血)、中度(腹泻

4~6 次/d,有便血,内镜下 Mayo 评分 2 分,黏膜明显变红,糜烂,接触性出血)、重度(腹泻>6 次/d,明显黏液血便,内镜下 Mayo 评分 3 分,溃疡,非接触性出血)患者各指标水平比较。

1.3.3 活动期^[8](反复发作腹痛、腹泻、黏液血便,内镜下 Mayo 评分 1~3 分,病变部位充血、水肿,表面糜烂、溃疡)与缓解期(无腹痛、腹泻、血便及发热等症状,内镜下 Mayo 评分为 0 分)患者各指标水平比较。

1.3.4 预后良好组与预后不良组各指标水平比较。

1.3.5 血浆 sIL-2R、MUC1 水平单项及联合检测对活动期溃疡性结肠炎患者预后的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件,符合正态分布的两样本计量资料采用 t 检验,多样本计量资料采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验;另采用 ROC 曲线评估血浆 sIL-2R、MUC1 对活动期溃疡性结肠炎患者预后的预测价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组各指标水平比较 研究组 sIL-2R、MUC1 水平均高于对照组(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组 sIL-2R、MUC1 水平比较

Tab 1 Comparison of sIL-2R, MUC1 level between study group and control group

组别	例数	sIL-2R(U/mL)	MUC1(U/mL)
研究组	89	354.71±11.26	11.93±2.38
对照组	64	91.65±8.32	6.84±1.52
t		158.329	15.038
P		0.000	0.000

注:sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;MUC1:上皮细胞膜结合黏液素 1

2.2 轻、中、重度患者各指标水平比较 sIL-2R、MUC1 水平在轻度、中度及重度患者中依次升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 轻、中、重度溃疡性结肠炎患者各指标水平比较

Tab 2 Comparison of indicators of patients with mild, moderate and severe ulcerative colitis

组别	例数	sIL-2R(U/mL)	MUC1(U/mL)
轻度	35	313.65±9.28	9.13±2.05
中度	44	369.42±10.33 ^a	12.65±2.54 ^a
重度	10	433.70±12.69 ^{ab}	18.56±2.38 ^{ab}
F		627.902	67.224
P		0.000	0.000

注:sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;MUC1:上皮细胞膜结合黏液素 1;与轻度比较,^a $P<0.01$;与中度比较,^b $P<0.01$

2.3 活动期与缓解期患者各指标水平比较 活动期 sIL-2R、MUC1 水平均高于缓解期($P<0.05$),见表 3。

表 3 活动期与缓解期患者各指标水平比较

Tab 3 Comparison of indicators between active and remission patients

组别	例数	sIL-2R(U/mL)	MUC1(U/mL)
活动期	58	390.72±11.63	14.85±3.06
缓解期	31	287.34±9.25	6.47±1.04
<i>t</i>		42.754	14.765
<i>P</i>		0.000	0.000

注:sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;MUC1:上皮细胞膜结合黏液素 1

2.4 预后良好组与预后不良组各指标水平比较 活动期溃疡性结肠炎患者中预后良好者 45 例,预后良好组 sIL-2R、MUC1 水平均低于预后不良组(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 预后良好组与预后不良组 sIL-2R、MUC1 水平比较

Tab 4 Comparison of sIL-2R, MUC1 between good prognosis group and poor prognosis group

组别	例数	sIL-2R(U/mL)	MUC1(U/mL)
预后良好组	45	365.71±10.48	13.43±2.16
预后不良组	13	477.29±11.73	19.77±1.94
<i>t</i>		32.933	9.521
<i>P</i>		0.000	0.000

注:sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;MUC1:上皮细胞膜结合黏液素 1

2.5 血浆 sIL-2R、MUC1 水平在活动期溃疡性结肠炎患者预后中的预测价值 血浆 sIL-2R、MUC1 水平单项及联合检测预测活动期溃疡性结肠炎患者预后的灵敏度分别为 76.92%、84.62%、76.92%,特异度分别为 80.00%、77.78%、86.67%,AUC 分别为 0.805、0.821、0.873,见图 1 和表 5。

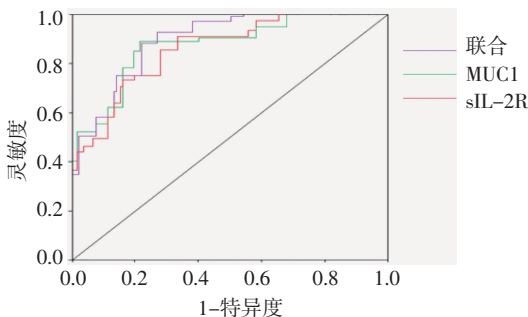


图 1 血浆 sIL-2R、MUC1 对活动期溃疡性结肠炎患者预后的 ROC 曲线

Fig 1 Roc curve of plasma sIL-2R and MUC1 in patients with active ulcerative colitis

表 5 ROC 曲线分析

Tab 5 ROC curve analysis

指标	Cut-off 值 (U/mL)	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
sIL-2R	418.62	76.92(10/13)	80.00(36/45)	0.805	0.784~0.816
MUC1	15.46	84.62(11/13)	77.78(35/45)	0.821	0.803~0.842
联合检测	-	76.92(10/13)	86.67(39/45)	0.873	0.857~0.895

注:sIL-2R:可溶性白细胞介素-2 受体;MUC1:上皮细胞膜结合黏液素 1

3 讨论

溃疡性结肠炎属于炎症性肠病,其病因尚未完全明确,多认为是由遗传、环境以及免疫等多因素相互作用而引起^[9]。此类患者疾病活动期经免疫制剂及生物制剂治疗后,虽病情可获得缓解,但易反复发作,给患者造成严重痛苦^[10]。因此,积极寻求反映疾病严重程度并能预测患者预后的相关指标,以指导临床治疗与预防,对患者预后改善具有十分重要的临床意义。

本研究结果发现,研究组血浆 sIL-2R、MUC1 水平较对照组升高,提示溃疡性结肠炎患者血浆 sIL-2R、MUC1 水平异常升高。溃疡性结肠炎患者肠黏膜免疫系统被激活,B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞激活后大量表达 sIL-2R,则表现血浆 sIL-2R 水平升高^[11]。有研究表明,溃疡性结肠炎患者血清 sIL-2R 水平较健康体检者显著升高,与本研究结果相符合^[12]。MUC1 作为膜结合型黏蛋白,在正常肠道上皮细胞中处于低水平表达,当肠黏膜发生炎症或癌变时,MUC1 表达量增多,有研究报道,溃疡性结肠炎患者血清 MUC1 表达水平明显高于健康体检者,与本研究结果相一致^[13]。本研究结果还发现,sIL-2R、MUC1 水平在轻度、中度、重度患者中逐渐升高,活动期患者 sIL-2R、MUC1 水平较缓解期患者明显升高,提示溃疡性结肠炎患者 sIL-2R、MUC1 水平的升高与病情严重程度及活动性关系密切。溃疡性结肠炎患者病情越严重,则免疫系统被激活愈加明显,炎症反应越重,继而 sIL-2R、MUC1 等表达更多;另外处于疾病活动期,肠黏膜炎症反应越活跃,进而表达 sIL-2R、MUC1 等亦增加。有研究也指出,血清 sIL-2R 水平在重度溃疡性结肠炎患者中最高,中度次之,轻度最低,血清 sIL-2R 水平与患者病情严重程度紧密相关^[14]。

此外,本研究结果发现,活动期溃疡性结肠炎患者经治疗后,预后不良者 sIL-2R、MUC1 水平较预后良好者高,另外血浆 sIL-2R、MUC1 水平单独及联合检测预测患者预后不良的灵敏度分别为 76.92%、84.62%、76.92%,特异度分别为 80.00%、77.78%、86.67%,AUC 分别为 0.805、0.821、0.873,提示对活动期溃疡性结肠炎患者进行血浆 sIL-2R、MUC1 水平检测,可反映患者预后情况,具有较好的预测价值。有研究表明,sIL-2R 可作为炎症性肠病患者肠黏膜完全愈合的一个生物标志物^[15]。sIL-2R 作为免疫抑制物,具有与封闭因子类似的作用,可对 T 细胞周围的白细胞介素-2 进行中和,促使机体自分泌效应减少,且其高水平可减低自然杀伤细胞

活性,与某些疾病以及机体免疫状态关系密切;另外 sIL-2R 水平升高可部分地与 B 细胞膜相结合,增强 B 细胞对白细胞介素 2 受体的反应,导致异常抗体产生,引发抗原-抗体反应,促使补体激活,进而引发组织炎性损伤^[16]。另有研究表明,MUC1 可作为炎症性肠病治疗的靶点^[17]。MUC1 在维持肠道内环境的稳定中有重要作用,其不适当表达可促使肠道形成易感的环境,易引发炎症性疾病或炎症相关性肿瘤^[18]。MUC1 表达失控,异常增多,大量 MUC1 可通过调节信号通路影响细胞增殖及凋亡,进而促进结直肠炎症的发生。sIL-2R、MUC1 水平越高,患者病情越重,炎症活动性越强,预后越差。对溃疡性结肠炎患者进行血浆 sIL-2R、MUC1 水平检测,可作为评估患者预后的参考指标。

综上,溃疡性结肠炎患者血浆 sIL-2R、MUC1 水平异常升高,与疾病严重程度、活动性密切相关,对患者预后具有一定的预测价值。

参考文献:

- [1] Sugiyama T, Sasaki M, Nakagawa S, et al. The association among enterobacterial flora, dietary factors, and prognosis in patients with ulcerative colitis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2020, 66(2): 152
- [2] Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 30(1): 1
- [3] Sharma P, Poojary G, Dwivedi S N, et al. Effect of Yoga-based intervention in patients with inflammatory bowel disease[J]. Int J Yoga Therap, 2015, 25(1): 101
- [4] Kvorjak M, Ahmed Y, Miller M L, et al. Cross-talk between colon cells and macrophages increases ST6GALNAC1 and MUC1-sTn expression in ulcerative colitis and colitis-associated colon cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(2): 167
- [5] 林三仁. 消化内科诊疗常规[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 35-36
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 61
- [7] 张天生. 溃疡性结肠炎[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 21-22
- [8] 袁柏新. 溃疡性结肠炎内镜下评分与临床及实验室炎症指标相关性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(15): 2042
- [9] Okada T, Kanda T, Ueda N, et al. IL-8 and LYPD8 expression levels are associated with the inflammatory response in the colon of patients with ulcerative colitis[J]. Biomed Rep, 2020, 12(4): 193
- [10] Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, et al. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(1): 91
- [11] Smids C, Horjus Talabur Horje C S, Nierkens S, et al. Candidate serum markers in early crohn's disease: predictors of disease course[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(9): 1090
- [12] 沈浩. 溃疡性结肠炎患者免疫功能状态的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(4): 554
- [13] 邓磊, 何松, 赵晓莉. 溃疡性结肠炎和结直肠癌患者血清 MUC1 的表达水平及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(23): 3631
- [14] 刘别影. 中药灌肠对溃疡性结肠炎患者血清细胞因子 sIL-2R、CIC 的影响[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(9): 1267
- [15] Hosomi S, Yamagami H, Itani S, et al. Sepsis markers soluble IL-2 receptor and soluble CD14 subtype as potential biomarkers for complete mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(1): 87
- [16] Hofmann S R, Kubasch A S, Range U, et al. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)[J]. Rheumatol Int, 2016, 36(6): 769
- [17] Vancamelbeke M, Vanuytsel T, Farré R, et al. Genetic and transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(10): 1718
- [18] Khemiri M, Doghri R, Mrad K, et al. Mucin-1 expression and localization in epithelial cells shows characteristic and distinct patterns in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(5): 1731

(2020-05-29 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅