



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.011

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.011

· 论著 ·

外周血瘦素水平、辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞比值与溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能障碍的相关性

司小燕 司新敏

【摘要】 **目的** 探讨外周血瘦素(Leptin)、辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)与溃疡性结肠炎(UC)患者肠黏膜屏障功能障碍的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月~2020 年 6 月南京医科大学附属明基医院收治的 UC 患者 87 例,根据是否存在肠黏膜屏障功能障碍,将所有患者分为肠黏膜屏障功能障碍组(A 组,30 例)和非肠黏膜屏障功能障碍组(B 组,57 例)。收集所有患者基线资料(性别、年龄、病程、病变范围、病情程度、吸烟史)及治疗前实验室检查指标[外周血 Leptin、C 反应蛋白(CRP)、IL-17、Th17 及 Treg],计算 Th17/Treg 比值并对上述指标分组进行比较。采用二元 logistic 回归分析评估各主要指标与 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍之间的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 Leptin、Th17/Treg 对 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生风险的预测价值。**结果** A 组患者外周血 CRP、IL-17、Leptin 水平、Th17 百分比及 Th17/Treg 比值均高于 B 组,Treg 百分比低于 B 组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,高 CRP、IL-17 及 Leptin 水平和高 Th17/Treg 比值均为 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,外周血 Leptin、Th17/Treg 单独及联合预测 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生的 ROC 曲线下面积(AUC)均 > 0.80 ,有一定预测价值。**结论** UC 患者高外周血 Leptin 水平和高 Th17/Treg 比值均为肠黏膜屏障功能障碍的独立危险因素,早期监测 UC 患者外周血 Leptin 水平和 Th17/Treg 比值,对预测其肠黏膜屏障功能障碍发生有一定价值。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 瘦素; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 肠黏膜屏障功能障碍; 相关性

[中图分类号] R516.1

[文献标识码] A

肠黏膜屏障功能障碍是溃疡性结肠炎(UC)相关的病理环节,可加重全身炎症反应,诱发多器官功能障碍,增加病死风险^[1-4]。因此,寻求可早期评估、预测 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍的新型标志物十分必要。目前,临床尚缺乏直接反映肠黏膜屏障功能障碍的检测方法,多采用尿乳果糖/甘露醇(L/M)比值间接诊断,L/M 比值增大提示肠通透性增加,肠屏障功能损伤,但该方式无预测价值,应用受限^[5]。有研究指出,炎症反应在 UC 发病中发挥重要作用,而瘦素(Leptin)作为炎症相关脂肪因子,在能量代谢-内分泌及免疫调节中发挥重要作用,参与慢性炎症过程^[6]。另有研究报道,免疫反应在 UC 发生及发展中发挥重要作用,而

辅助性 T 细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)是 CD4⁺T 淋巴细胞在不同抗原刺激下分化而成的不同亚群,参与肠道内免疫反应^[7]。虽然目前临床已开展外周血 Leptin 水平、Th17/Treg 比值在 UC 患者中表达意义的相关研究^[8],但尚未探究二者与 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍的关系。基于此,本研究重点分析外周血 Leptin 水平、Th17/Treg 比值与 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍的相关性。

对象与方法

1. 对象:2018 年 3 月~2020 年 6 月南京医科大学附属明基医院收治的 UC 患者 87 例,其中男 46 例,女 41 例,年龄 22~49 岁,平均年龄(38.73 ± 3.02)岁,病程 1~8 个月,平均病程(4.55 ± 1.01)个月。纳入标准:(1)符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[9]中 UC 诊断标准,且经体格检查、结肠镜检查、黏膜活

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院消化内科(司小燕、司新敏);南京医科大学附属明基医院消化内科(司小燕)

通讯作者:司新敏,E-mail:sxmjspph@126.com

变量绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示, Leptin、Th17/Treg 单独及联合预测 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.846、0.880、0.911, 均有一定预测价值, 且当入院时外周血 Leptin、Th17/Treg 的最佳截断值分别取 9.13 ng/ml、2.67 时, 预测效果最佳。见图 1 和表 3。

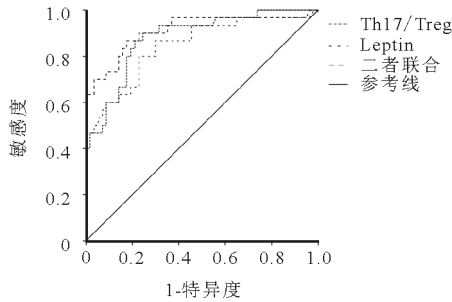


图 1 外周血 Leptin、Th17/Treg 对 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生风险预测的 ROC 曲线

表 3 外周血 Leptin、Th17/Treg 对 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生风险的预测价值

指标	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	特异度	敏感度	约登指数
Th17/Treg	0.880	0.805 ~ 0.954	<0.001	2.67	0.684	0.933	0.617
Leptin	0.846	0.755 ~ 0.937	<0.001	9.13 ng/ml	0.702	0.867	0.569
二者联合	0.911	0.838 ~ 0.984	<0.001	-	0.632	0.967	0.599

讨 论

UC 患者的免疫功能失调、肠道菌群失调、炎症反应等均为肠黏膜屏障功能障碍发生的重要机制, 且各机制可相互作用及影响, 加剧 UC 病情发展^[12-14]。本研究结果显示, 肠黏膜屏障功能障碍组患者血清 CRP、IL-17 水平高于非肠黏膜屏障功能障碍组, 且高 CRP、IL-17 水平均为 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍的独立危险因素。本研究结果提示 CRP、IL-17 水平可能通过炎症机制导致 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍。但 CRP 属于急性时相蛋白, 容易受合并肺炎、慢性阻塞性肺疾病、其他炎症性疾病、感染等因素影响, 水平不稳定, 而 IL-17 主要经 Th17 分泌, 因此本研究并未重点分析 CRP 与 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生的关系, 而将 Th17 百分比作为重点分析指标。

Th17/Treg 转化平衡是维持肠道免疫稳态的重要因素, 具有免疫调节作用, 在正常情况下 Treg 可使免疫系统耐受自身成分, 保证机体处于免疫稳态^[15]。机体处于炎症反应中, 随着抗原提呈细胞活化, Treg 将迅速转移至炎症反应部位, 与抗原提呈细胞结合后活化,

抑制自身反应性 T 淋巴细胞功能, 维持机体处于免疫平衡状态^[16]。在 UC 患者中, Treg 发挥免疫抑制作用, 不仅杀伤 CD4⁺、CD8⁺ 等 T 淋巴细胞, 还可分泌 CRP、IL-10、IL-17 等炎症细胞因子, 达到抑制免疫作用^[17]。Th17 主要分泌 IL-17 细胞因子, 具有较强的促炎症作用, 在多种免疫性疾病中发挥重要作用^[18]。Th17、Treg 之间存在较为复杂的相互关系, 二者在功能上相互拮抗, 在分化过程中则具有相关性, 维持机体免疫稳定状态, 若 Treg 的减少可导致 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17 的分化, Th17 表达升高, 进一步增加炎症细胞因子分泌, 导致炎症反应^[19]。Leptin 参与多种慢性炎症发病过程, 在代谢-内分泌及免疫调节中发挥一定作用^[20], 且 Leptin 诱导的 Th1 型促炎症免疫应答可导致免疫性疾病发展。张凯等^[21] 研究报道, Leptin 在 UC 患者中水平较高, 可能参与 UC 的发生及发展。

本研究结果显示入院时外周血 Leptin、Th17/Treg 在肠黏膜屏障功能障碍患者中呈高表达, 且 logistic 回归分析结果也证实以上两项指标异常高表达为 UC 患者发生肠黏膜屏障功能障碍的独立危险因素。分析其原因可能为: Treg 数量减少提示免疫调节功能受到抑制, 对炎症反应的抑制作用降低, 使机体更易发生病理性免疫应答, 进而激活炎症反应, 导致 UC 发生, 加重肠黏膜损伤, 形成肠黏膜屏障功能障碍^[22]。而 Th17 分泌的 IL-17 属于促炎因子, Th17 表达越高则分泌促炎因子水平越高, 进而导致 IL-17 分泌参与中性粒细胞募集反应, 使单核细胞分泌多种炎症因子, 与 IL-17 发挥协同作用, 进一步加重炎症反应^[23]。Th17、Treg 异常表达可使 Th17/Treg 比值失衡, 进而增加 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍风险。随着 Leptin 水平异常升高可诱导结肠上皮细胞损伤、嗜中性粒细胞浸润, 进一步加重肠黏膜炎症损伤程度, 使 UC 患者肠黏膜屏障功能障碍发生风险显著提高^[24]。李思慧等^[25] 研究亦证实, Th17/Treg 轴之间的分化平衡在肠黏膜屏障功能障碍的发生、发展中发挥重要作用, 二者失衡后可加重肠道炎症反应。与本研究结果一致。

此外, 本研究进一步绘制 ROC 曲线发现, UC 患者入院时外周血 Leptin、Th17/Treg 单独及联合预测其肠黏膜屏障功能障碍风险均有一定价值, 且当二者的最佳截断值分别取 9.13 ng/ml、2.67 时, 可获得最佳预测价值。该研究结果提示, 未来可考虑早期监测 UC 患者外周血 Leptin 水平及 Th17/Treg 比值, 若发现二者异常升高, 可采取抗炎、提高免疫功能等措施, 以降低肠黏膜屏障功能障碍的发生风险。

综上所述, UC 患者入院时外周血 Leptin 水平、Th17/Treg 比值高可能与其肠黏膜屏障功能障碍的发

生存在一定联系,临床可考虑早期监测患者外周血 Leptin 水平和 Th17/Treg 比值,对早期预测肠黏膜屏障功能障碍发生有一定价值。

参 考 文 献

[1] Chen S, Zuo S, Zhu J, et al. Decreased Expression of Cystathionine β-Synthase Exacerbates Intestinal Barrier Injury in Ulcerative Colitis [J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(8):1067-1080.

[2] 朱庆曦,田霞.老年人炎症性肠病诊治现状[J].临床内科杂志, 2019, 36(2):84-87.

[3] 柳慧,张玉洁,吴开春.炎症性肠病临床研究现状及进展[J].临床内科杂志, 2021, 38(2):90-93.

[4] 潘春生,王维,王科菊.维多珠单抗联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者的效果及对肠黏膜屏障功能和免疫功能的影响[J].中国医药, 2021, 16(12):1837-1840.

[5] 孔灿,徐鹏远.肠屏障功能受损评估指标的研究进展[J].医学综述, 2017, 23(17):3348-3353.

[6] 杨林,乔永霞,李红艳,等.瘦素在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J].医学综述, 2017, 23(3):421-421.

[7] Long Y, Zhao X, Xia C, et al. Upregulated IL-17A secretion and CCR6 co-expression in Treg subsets are related to the imbalance of Treg/Th17 cells in active UC patients[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(6):e12842.

[8] 夏盛隆, 闵全佳, 邵晓晓, 等. 溃疡性结肠炎患者结肠维生素 D 受体表达与 Th17/Treg 细胞失衡的关系[J]. 中华炎症肠病杂志, 2021, 5(1):62-67.

[9] 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(2018 年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9):796-813.

[10] 杨武, 肖桢, 黄永坤. 肠屏障功能障碍发生机制与诊断治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2007, 22(19):1514-1518.

[11] Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial[J]. Br Med J, 1955, 2(4947):1041-1048.

[12] 戴悦婷, 唐志鹏. 溃疡性结肠炎肠黏膜损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(6):545-549.

[13] 曹倩. 炎症性肠病的治疗目标[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6

(3):196-201.

[14] 陆世琪,魏舒纯,董卫国.具核梭杆菌与炎症性肠病相关性的研究进展[J].临床内科杂志, 2021, 38(4):217-219.

[15] Li J, Ueno A, Iacucci M, et al. Crossover Subsets of CD4+ T Lymphocytes in the Intestinal Lamina Propria of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9):2357-2368.

[16] Wang S, Qin C. Interleukin 35 Rescues Regulatory B Cell Function, But the Effect Is Dysregulated in Ulcerative Colitis[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(5):413-421.

[17] 尚瑞, 吴军, 郑雪皎, 等. 外周血 Th17、Treg 细胞水平在溃疡性结肠炎和克罗恩病中的比较研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(5):559-561.

[18] Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders [J]. Molecules, 2017, 22(1):134.

[19] Lou A, Leach ST, Barres R, et al. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells; In Search of a Balanced Immune System[J]. Front Immunol, 2017, 8(1):417.

[20] 汤海焦. 2 型糖尿病大血管病变与血清生化物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4):428-432.

[21] 张凯, 邓子辉, 薛辉, 等. 溃疡性结肠炎患者血清中 Leptin 与炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平及意义[J]. 军医进修学院学报, 2011, 32(4):386-388.

[22] 陈孝国, 王荣芋, 施培华. Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子对溃疡性结肠炎发病的影响[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(4):325-327, 331.

[23] 马海芹, 赵小静, 张红杰. 血清炎症活动指标、Th17/Treg 细胞在溃疡性结肠炎患者中的改变及其临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(8):51-56.

[24] Tian YM, Tian SY, Wang D, et al. Elevated expression of the Leptin receptor obR may contribute to inflammation in patients with ulcerative colitis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5):4706-4712.

[25] 李思慧, 吴巧凤. 肠道菌群对 Th17/Treg 免疫平衡和炎症性肠病影响的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(8):722-726.

(收稿时间:2021-12-18)

(本文编辑:高婷)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2023 年 3 期《临床内科杂志》综述与讲座——“特发性炎症性肌病的诊疗进展”栏目导读

特发性炎症性肌病(简称特发性炎性肌病)是一组临床特点、病理表现和治疗预后各异的自身免疫性疾病,常累及骨骼肌、皮肤、关节、肺脏、心脏等器官。本期“综述与讲座”栏目特别邀请上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科扶琼教授为“特发性炎症性肌病的诊疗进展”专栏组稿,并邀请该领域知名专家撰稿。复旦大学附属华山医院神经内科朱雯华教授撰写的《特发性炎症性肌病的分子病理研究进展》主要阐述特发性炎性肌病各亚型(包括皮肌炎、抗合成酶抗体综合征、免疫介导坏死性肌病、散发性包涵体肌炎及多发性肌炎)分子病理研究的最新进展。扶琼教授撰写的《特发性炎性肌病的评估与监测》系统阐述特发性炎性肌病临床疾病评估方法和监测内容,包括整体疾病活动性评估、身体功能评估、肌肉力量评估、皮肤评估、实验室评估和肌外评估。抗 MDA5 抗体阳性皮肌炎患者易出现间质性肺病,特别是快速进展型间质性肺病。约 90% 抗 MDA5 抗体阳性皮肌炎患者合并间质性肺病,其中约 30% 患者进展为快速进展型间质性肺病。发生快速进展型间质性肺病后,患者常对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗抵抗,尽管积极治疗,死亡率仍高达 50%~70%。南京医科大学第一附属医院风湿免疫科谈文峰教授撰写的《抗 MDA5 抗体阳性皮肌炎合并快速进展型间质性肺病的早期识别》总结了目前抗 MDA5 抗体阳性皮肌炎患者快速进展型间质性肺病发生、发展相关的危险因素及预后评估方法,希冀对临床快速进展型间质性肺病早期预警提供一定帮助。特发性炎性肌病的发病原因及机制尚不清楚,但有研究表明感染尤其是病毒感染可能参与特发性炎性肌病的发病,且特发性炎性肌病在糖皮质激素、免疫抑制剂治疗过程中发生感染并不少见。中日友好医院风湿免疫科舒晓明教授撰写的《重视肌炎诊疗中的感染及其对策》结合相关文献及临床实践,阐述感染对特发性炎性肌病发病及预后的影响,以期促进对特发性炎性肌病患者感染的认识。上海交通大学医学院附属瑞金医院皮肤科曹华教授撰写的《新型冠状病毒感染与皮肌炎在皮肤、肺部表现的异同点》通过比较新型冠状病毒感染与皮肌炎临床表现的异同点,有助于理解发病机制,更好地评估预后并制定治疗方案。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!