IL-33/ST2 信号通道介导 Th2 免疫效应对溃疡性结肠炎发病机制及病程的影响*

广东省中医院 李玉玲[1] 陈延 黄穗平 时昭红[1]*,武汉 430022

摘要 目的:探讨 IL-33/ST2 系统与溃疡性结肠炎(UC)的关系,分析 UC 发病机制及联合多种指标监测 UC 的方法。方法:选取 UC 患者 40 例,分为 4 组:UC 缓解期组、UC 活动期轻度组、UC 活动期中度组、UC 活动期重度组,每组各 10 例。另选择同期健康体检者 10 例为健康对照组。测定各组血清中 IL-33、ST2、外周血 CRP、ESR 及血常规,进行统计学分析。结果:IL-33/ST2 系统在 UC 组表达水平高于健康对照组,且 UC 重度组高于轻度组和缓解期组,ST2 与 CRP、ESR、PLT、血白细胞计数相关,IL-33 与 ESR 相关。结论:IL-33/ST2 系统在 UC 的发病机制及不同病程中发挥一定作用,可预测 UC 的炎症活动程度,未来可作为 UC 的一个新生物学指标。

关键词 溃疡性结肠炎; IL-33/ST2; Th2 免疫效应; 生物指标

中图分类号 R574.62 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190314

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种以结肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病[1]。临床症状以腹泻、黏液脓血便、腹痛为主。因其病因和发病机制尚未完全阐明,目前尚无根治办法。本文探讨 IL-33/ST2 系统与 UC 的关系,试述 UC 发病机制。

资料与方法

一般资料 选择 2013 年 1 月~2017 年 2 月广东省中医院住院部及门诊诊断为 UC 患者 40 例,分为 4 组:UC 缓解期组,UC 活动期轻度组,UC 活动期中度组,UC 活动期重度组,每组 10 例。选择同期健康体检者 10 例为健康对照组,均无慢性疾病史,无肝肾功能异常,无其他感染史,无吸烟史,无服药史,无恶性肿瘤,儿童及孕妇除外。

诊断标准 参照 2012 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组"炎症性肠病诊断与治疗的共识意见"制定。病情分期参照 Sutherland 疾病活动指数(disease activity index,DAI),严重程度可分为轻度、中度和重度,参照见 Truelove 分度表。排除标准:患有急性感染、急性心肌梗死、急慢性心力衰竭、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、支气管哮喘、间质性肺疾病等。

方法 分别收集研究对象清晨空腹静脉外周血 3 mL,静置 1 h,3 000 r/min 离心 5 min,取血清,于 -20℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附(ELASA)法,检测血清中 IL-33、ST2 水平,试剂盒购自广州晶欣生物科技有限公司,由美国 Uscn Life Science Inc 公司生产。外周血 C 反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)及血常规由广东省中医院检验科测定。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,配对 2 组间均数比较采用 t 检验或秩和检验,多组间均数比较采用方差分析或秩和检验,两变量间的相关性分析采用 Pearson 双变量相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线资料 UC 缓解期组、UC 轻度组、UC 中度组、UC 重度组、健康对照组 5 组在年龄分布、性别方面比较,差异均无统计学意义。

血 IL-33 与 ST2 水平 UC 组的 ST2 、IL-33 水平均高于健康对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 UC 组与健康对照组 IL-33/ST2 水平比较

(pg/mL,$\bar{x} \pm s$)

组别	例	IL-33	ST2
UC 组	40	153.68 ± 42.76*	6.19 ± 4.11*
健康对照组	40	112.45 ± 25.97	4.39 ± 1.68

注:与健康对照组比较,*$P<0.05$

UC 不同分期组间 IL-33/ST2 水平比较 ST2 水平依次为:UC 重度组 > UC 中度组 > UC 轻度组 > UC 缓解期组;与 UC 缓解期比较,UC 重度组和中度组差异有统计学意义($P<0.05$),UC 轻度组无统计学意义($P>0.05$)。与 UC 缓解期 IL-33 比较,UC 重度组、中度组和轻度组差异均有统计学意义(均$P<0.05$),

★基金项目:国家中医药管理局(No:JDZX2012085)

[1]现在武汉市第一医院

*通信作者:时昭红,E-mail:Zhaohshi@126.com

且 UC 重度组高于中度组和轻度组(均$P<0.05$),见表 2。

表 2 UC 不同分期组间 IL-33 和 ST2 水平比较

(pg/mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	例	IL-33	ST2
UC 缓解期组	10	109.62±23.30	4.04±1.14
UC 轻度组	10	178.62±32.88*△	5.70±1.83△
UC 中度组	10	168.30±41.28*△	6.30±2.65*△
UC 重度组	10	181.25±30.67*	12.06±4.43*

注:与 UC 缓解期组比较,*$P<0.05$;与 UC 重度组比较,*△$P<0.05$

各项指标与疾病严重程度的相关性分析 采用 Pearson 相关性分析提示,IL-33、ST2、CRP 与疾病的严重程度之间有相关性(均 $P<0.05$);其余各项指标与疾病的严重程度之间无相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 各项指标与疾病严重程度的相关性分析

指标	Pearson 相关系数	P 值
IL-33	0.315	0.043*
ST2	0.301	0.045*
CRP	0.312	0.049*
ESR	0.165	0.362
WBC	0.332	0.065
PLT	0.129	0.456

各项指标之间的相关性分析 采用 Pearson 相关性分析提示,IL-33 与 ST2、ESR,ST2 与 CRP、ESR、WBC、PLT 分别具有相关性(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 各项指标之间的相关性分析

指标	Pearson 相关系数	P 值
IL-33 与 ST2	0.605	0.001*
IL-33 与 CRP	0.232	0.172
IL-33 与 ESR	0.345	0.035*
IL-33 与 WBC	0.230	0.169
IL-33 与 PLT	0.289	0.081
ST2 与 CRP	0.548	0.000*
ST2 与 ESR	0.605	0.000*
ST2 与 WBC	0.338	0.039*
ST2 与 PLT	0.450	0.006*

讨 论

本研究中 UC 组的 IL-33 和 ST2 水平高于健康对照组;在 UC 患者中,ST2 值依次为:UC 重度组 > UC 中度组 > UC 轻度组 > UC 缓解期组($P<0.05$),UC 重度组和中度组的 ST2 表达水平高于轻度组和缓解期组(均 $P<0.05$);UC 重度组的 IL-33 表达水平高于中度组、轻度组和缓解期组(均$P<0.05$),与疾病的严重程度之间有相关性,提示IL-33/ST2可能作为监测 UC 的生物学标志物。Pastonelli[2] 认为,IL-33/ST2 系统可能参与 UC 的发展,这与本研究一致。

IL-33 是 IL-1 家族成员之一,认为炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)肠道组织细胞发生损伤时,IL-33 被凋亡的细胞释放,作为机体组织损伤的预警信号。当机体由于各种原因导致肠内黏膜损伤后,IL-33 可以活化机体的免疫系统调控免疫反应[3]。ST2 是 IL-33 的特异性受体,在结构上和其他的 IL-1 类受体相似,具有 Toll 受体样结构域,它包括两种类型:可溶性 ST2(ST2)和跨模型 ST2(ST2L)。ST2L 的分子结构类似于 IL-1RI 和 I-18Ra,含有 3 个胞外免疫球蛋白结构域和 1 个胞内 Toll 受体样结构域。IL-33/ST2 信号通路是一个促炎系统,IL-33 通过受体 ST2 活化 NF-KB 和 MAPK 信号通路,促进 Th2 细胞因子的产生,如促进 IL-5、IL-6、IL-17 生成增加,其中 IL-17 在 IBD 中的重要作用较为明确。而这种促炎作用可以被 sST2 负向调节。sST2 为 ST2L 的同源性物质,其结构与 ST2L 的胞外结构相似,因此可以与 IL-33 结合,阻止 IL-33 与 ST2L 的结合,抑制 IL-33/ST2L 轴引起的信号转导通路及其一系列反应[4,5]。

研究显示,治疗后 UC 患者 IL-33 水平较治疗前显著降低,提示抑制 IL-33 的表达有可能对控制 UC 炎性反应具有重要作用[6]。因此推测对于 IL-33 的表达进行干预可以为 UC 的治疗提供有效治疗靶点和参考依据。

国外一项研究发现 ST2 水平与疾病严重程度和炎性细胞因子相关,能够判定 UC 炎症活动性,可能作为检测 UC 的生物学标志物[7]。研究发现在 UC 患者结肠和血清 ST2 总量增加,分布于结肠黏膜的上皮细胞和浸润细胞,血清 ST2 水平与结肠黏膜 ST2 水平显著相关,UC 患者结肠黏膜的总 ST2 表达水平与内窥镜和组织病理学活动的分数显著相关,预测将可用 ST2 水平代替肠镜预测肠道黏膜愈合情况[7],监测 UC 癌变的风险[8]。

综上,本研究推测 IL-33/ST2 系统在 UC 的发病机制及不同病程中发挥一定作用,可预测 UC 的炎症活动程度,未来可作为 UC 的一个新生物学指标。

参 考 文 献

1 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(2012 年·广州)[J]. 中华内科杂志,2012,51(10):818-831.

(下转第 242 页)

也更为复杂。因此,应对符合上述高发因素的人群重点加强健康宣教,减少高峰期及高发地域的户外活动,在外出时作好个人防护工作,号召病例高发区域做好消杀灭蜂工作。

本院报道的胡蜂蜇伤住院天数多为 1 ~ 7 d,且随天数增加呈递减趋势,绝大多数病例均痊愈或好转(90.9%),不同住院天数间转归情况差异有统计学意义,在院患者多于 1 ~ 3 内痊愈或好转,死亡病例占总发病数的 4.48%,大多在第 1 天死亡。本研究发现 MODS 的发生率较高(34.45%),在 32 例死亡病例中,MODS 发生率高达 65.63%,其中以溶血为首的血液系统损伤最为多见,其次是肝脏、肾脏、呼吸功能损伤。胡蜂蜇伤临床表现为全身过敏反应、局部反应及系统性器官损伤,系统性器官损伤累及神经系统、呼吸系统、循环系统、消化系统、血液系统等[8]。溶血反应较常发生,主要是由于胡蜂毒素中的蜂毒肽与磷脂酶 A2 协同作用,引起红细胞渗出性溶血。过敏反应为蜂蜇伤后最常见,据报道,发达国家多为蜜蜂蜇伤,主要是针对过敏反应的抗过敏和脱敏治疗[9]。部分东南亚的报道则与本调查相似,为胡蜂蜇伤所致的多器官功能障碍[10]。综上,胡蜂蜇伤后应及时就医治疗,以免病情加重,发展为 MODS 危及生命。在院患者在控制过敏症状的同时,应重点监护血液、肝脏、肾脏、呼吸等功能情况。

参 考 文 献

1 谢华,肖敏. 群蜂蛰伤治疗临床研究进展[J]. 临床急诊杂志,2014,15(7):445-447.

2 李涛,张建鄂,张庆红,等. 血液净化治疗蜂螫伤合并多器官功能障碍综合征的临床观察[J]. 内科急危重症杂志. 2009,15(6):297-298.

3 李远波. 毒蜂蛰伤凝血功能检验 126 例结果分析[J]. 中国伤残医学,2014,22(10):193-194.

4 王兴华,徐慧玲,吴刚,等. 蜂蜇伤中毒 146 例临床回顾分析[J]. 医学新知杂志,2014,24(3): 180-183.

5 李甫罡,刘利,张勇,等. 蜂蛰伤后临床特点及发生急性肾损伤的危险因素分析[J]. 临床肾脏病杂志,2017,17(11):663-666.

6 陈传熹,蒋臻,高永莉,等. 926 例蜂蛰伤的回顾性分析[J]. 中国中医急症,2015, 24(12): 2103-2105.

7 郜枫,戴建平. 血液净化治疗 118 例毒蜂蜇伤致急性肾损伤的临床疗效[J]. 内科急危重症杂志. 2010,16(2):92-93.

8 杨贤义,肖敏. 胡蜂螫伤规范化诊治中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学. 2018, 30(9): 819-823.

9 Bilò MB. Anaphylaxis caused by hymenoptera stings: from epidemiology to treatment[J]. Allergy, 2011, 66(95):35-37.

10 Sharmila R Rathi, Chetan G, Narayanan P, et al. Multiple organ dysfunction syndrome following single wasp sting[J]. Indian journal of pediatrics, 2007, 74(12):1111-1112.

(2018-08-27 收稿 2018-12-17 修回)

(上接第 223 页)

2 Pastorelli L, Garg RR, Hoang SB, et al. Epithelial-derived IL-33 and its receptor ST2 are dysregulated in ulcerative colitis and in experimental Th1/Th2 driven enteritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 8017-8022.

3 Pastorelli, Garg RR, Houngs, et al. Epithelial-derived IL-33 and its receptorST2 are dysregulated in ulcerative colitis and inexperimental Thl/Th2 driven enteritis[J]. Proe Nail Acad sci USA, 2010, 107(17):80174022.

4 Rankin AL, Mumm J. IL-33 induces IL-33-dependent cutaneous fibrosis[J]. J Immunol, 2010, 1:1526-1535.

5 Molly Smithgall. The IL-33: ST2 pathway activates multiple human lmune cell type[J]. Inflammation Research, 2005, 23:479-490.

6 刘凯,杨学忠,胡茜. 白细胞介素-33 及其受体 ST2 在小儿炎性肠病中的免疫调节作用[J]. 中国医学前沿杂志,2014,6(10):43.

7 David Díaz-Jiménez, Lucía E Nú? ez, Caroll J Beltrún. Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2011. 7, 17(17):2181-2190.

8 沈镭,房静远. 重视结直肠癌的筛查和预警[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(1):9-13.

(2018-02-23 收稿 2019-04-06 修回)