

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.017

• 临床研究 •

IL-6 和 IL-23 在溃疡性结肠炎患者肠粘膜中的表达及意义 *

辛 群^{1,2} 孙 擎² 葛现才² 张 勤² 齐元福³

(1 山东中医药大学 中西医结合专业 博士后流动站 山东 济南 266071;

2 济南军区 401 医院 山东 济南 266071; 3 山东中医药大学 第一附属医院 肿瘤内科 山东 济南 266071)

摘要 目的:研究溃疡性结肠炎患者炎症粘膜中 IL-6 及 IL-23 的表达及其临床意义。**方法:**选取 2013 年 4 月到 2014 年 4 月我院收治的溃疡性结肠炎患者 60 例,根据 Sutherland 疾病活动指数分为轻度组(11 例)、中度组(19 例)、重度组(14 例)、缓解期组(16 例),另选健康志愿者 20 名为对照组。分别检测各组粘膜细胞因子 IL-6 及 IL-23 的表达水平。**结果:**轻度组、中度组及重度组患者的 IL-6 和 IL-23 表达水平逐渐增高,显著高于缓解期组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);缓解期组患者 IL-23 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 IL-6 表达与对照组比较无显著差异($P > 0.05$)。**结论:**IL-6 和 IL-23 在溃疡性结肠炎的发生与发展中起重要作用,其表达能够反应溃疡性结肠炎的炎性程度。

关键词:溃疡性结肠炎;炎症粘膜;白细胞介素-6;白细胞介素-23

中图分类号:R574.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)08-1471-03

The Expression of Inflammatory Factor in Inflamed Mucosa of Patients with Ulcerative Colitis and its Clinical Significance*

XIN Qun^{1,2}, SUN Qing², GE Xian-cai², ZHANG Qin², QI Yuan-fu³

(1 Postdoctoral Research Station of Integrated Chinese and Western Medicine, Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan, Shandong, 266071, China; 2 401 Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong, 266071, China; 3 Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan, Shandong, 266071, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of IL-6 and IL-23 in inflammatory mucosa of patients with ulcerative colitis and its clinical significance. **Methods:** A total of 60 patients with ulcerative colitis who were treated in our hospital between April 2013 and 2014 were selected. According to the Sutherland disease activity index, the patients were divided into the slight group (11 cases), the moderate group (19 cases), the severe group (14 cases) and the remission group (16 cases). And another 20 healthy people were chosen as the control group. Then the expressions of mucosal cytokines IL-6 and IL-23 were detected and compared. **Results:** The expressions of IL-6 and IL-23 in slight group, moderate group and severe active group increased significantly with statistical differences ($P < 0.05$); the expressions of IL-6 and IL-23 in the three group were significantly higher than those of the patients in the remission group and the control group ($P < 0.05$); the expression of IL-23 in the remission group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference about the expression of IL-6 between the remission group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** IL-6 and IL-23 play the important roles in the occurrence and development of ulcerative colitis, and the expressions of IL-6 and IL-23 could reflect the activity of the disease.

Key words: Ulcerative colitis; Inflammatory mucosa; Interleukin-6; Interleukin-23

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)08-1471-03

前言

溃疡性结肠炎的病因和发病机制均不明确,是一种慢性的非特异性的炎症性疾病。据研究报道,炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、IL-17、肿瘤坏死因子等在溃疡性结肠炎的发生与发展中起重要作用^[1-3]。IL-23 可以使记忆的 T 细胞活化,还可以产生 IL-17 和 IL-6,导致肠道发生慢性炎症^[4,5]。本研究通过

检测溃疡性结肠炎患者炎症粘膜中的炎症因子(IL-6、IL-23)表达,探讨其临床意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 4 月到 2014 年 4 月我院收治的溃疡性结肠炎患者 60 例为研究对象,所有患者均符合《对我国炎症性肠病

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(30901795)

作者简介:辛群,男,博士,博士后,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗, E-mail: laohushanshang@163.com

(收稿日期:2014-10-10 接受日期:2014-11-03)

诊断治疗规范的共识意见》的诊断标准,且均经临床表现、病史、结肠镜和病理检查确诊为溃疡性结肠炎。排除标准:各种原因引起的急性感染性肠炎、肠结核、肠道寄生虫病、放射性肠炎、缺血性的肠病、肠肿瘤以及全身性疾病导致的肠道疾病。其中男 24 例,女 36 例,年龄 19-80 岁,平均(48.2±1.1)岁,病程 0.3-6 个月,平均(2.2±0.7)个月。根据 Sutherland 的疾病活动指数,将患者分为轻度组(11 例)、中度组(19 例)、重度组(14 例)、缓解组(16 例)。另选取健康者 20 例为对照组,其中男 8 例,女 12 例,年龄 20-80 岁,平均(48.3±1.3)岁;研究对象与对照组的年龄、性别无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有入选者均行电子结肠镜检查,溃疡性结肠炎的患者在炎症较明显的地方取肠粘膜 3-5 块,健康者则取相同块数的正常肠粘膜。活检的标本应用 4% 的甲醛溶液进行固定,用石蜡进行包埋,然后进行 3 μm 厚度的连续切片,再进行染色。应用非生物素免疫组化的 EliVisionTM plus 的检测试剂盒以及 DAB 显色剂,应用兔抗人 IL-6 多克隆抗体、兔抗人 IL-23 多克隆抗体,按照说明进行操作,已知的 IL-6 和 IL-23 染色阳性的切片

为阳性对照,用 PBS 代替 - 抗为阴性的对照。IL-6 和 IL-23 阳性的染色呈棕黄色,其中 IL-6 主要表达在细胞膜或者细胞质中,IL-23 则主要表达在细胞质中。先进行定性观察,然后再高倍镜下随机的选取 5 个不重叠的视野,用 Image-Pro Plus6.0 的软件来测定每个视野中的阳性染色的物质累计光密度的值,取平均值为切片中 IL-6/IL-23 的表达量。

1.3 统计学处理

数据用 SPSS17.0 软件进行分析处理,计量资料用($\bar{X}\pm S$)表示,t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

由表 1 可知,轻度组、中度组及重度组患者的 IL-6 和 IL-23 表达水平呈增高趋势,差异具有统计学意义($P<0.05$);三组患者的 IL-6 和 IL-23 均显著高于缓解期组与对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);缓解期组 IL-23 的表达显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),而 IL-6 的表达量与对照组比较无显著差异($P>0.05$)。

表 1 各组患者 IL-6 和 IL-23 的表达情况($\bar{X}\pm S$)
Table 1 Expression levels of IL-6 and IL-23 in different groups

Group	Case	IL-6	IL-23
Slight	11	821.1±3.8▲	673.5±1.9▲
Moderate	19	934.2±1.9▲△	768.2±2.1▲△
Severe	14	1103.2±3.8▲#	932.3±1.8▲
Relief	16	711.3±2.9	589.8±6.8&
Control	20	718.3±2.1	443.2±7.2

Note: ▲ $P<0.05$, △ $P<0.05$, # $P<0.05$, & $P<0.05$.

3 讨论

溃疡性结肠炎的发病率呈逐年上升的趋势,但是该病的发病机制和发病原因均不明确,给临床诊断和治疗带来一定的困扰^[6-10]。大多数学者认为溃疡性结肠炎可能与遗传、环境、免疫及粘膜屏障功能等有关,其中免疫因素关注较多^[11-13]。免疫调节异常以及细胞信号传导的通路是该病的研究重要领域。细胞因子则是一种由免疫细胞或者非免疫细胞产生的,可以在细胞间传递信息,而且具备免疫调节功能的小分子的蛋白质或者小分子的多肽,能广泛的作用于机体的免疫应答,而且还可以参与炎症和损伤等过程^[14]。在遗传易感的宿主中抗原呈递的细胞和局部的肠道菌群相互作用,引起肠道粘膜中的 CD4⁺T 细胞的异常活化作用,进而释放肿瘤坏死因子- α , IL-6, IL-17, IL-12 及 IL-23 等炎症因子,参与疾病的发生及发展过程^[15]。

据研究报道,IL-6 可由活化的 T 细胞、巨噬细胞、单核细胞或成纤维细胞等多种细胞产生,能够参与免疫及炎症反应^[16]。IL-6 的凋亡信号可在溃疡性结肠炎的发病中产生重要作用。溃疡性结肠炎的 IL-6 对转录因子 STAT3 起诱导活化的作用,进而造成 T 细胞产生凋亡抵抗,导致炎症部位的 T 细胞聚集作用,最终引起慢性的炎症疾病^[17, 18]。

IL-23 是由 IL-12 产生的,IL-12 可以在 T 细胞介导的免疫和炎症反应中起重要的作用,IL-23 主要在抗原呈递细胞中产生,可以和靶细胞膜上的 IL-23 的受体结合,激活细胞内信号分子作用,使记忆 T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞以及树突细胞发生作用。是记忆 T 细胞被 IL-23 特异性的激活,产生促炎症因子,进而引起慢性肠道的疾病^[19, 20]。

本研究发现,轻度活动期组、中度活动期组以及重度活动期组的溃疡性结肠炎患者的 IL-6 和 IL-23 表达量依次增高,两组间比较具有显著差异,三组 IL-6 和 IL-23 显著高于缓解期组和对照组($P<0.05$)。结果说明,IL-6 和 IL-23 在溃疡性结肠炎的进展中起重要的作用,而且粘膜中的 IL-6 和 IL-23 表达量可以反映疾病的活动程度,缓解期组 IL-23 表达量显著高于对照组($P<0.05$),而 IL-6 表达量与对照组比较无显著差异($P>0.05$)。结果说明,IL-6 在溃疡性结肠炎的发生中产生重要作用,而 IL-23 则在慢性炎症的维持中产生重要的作用。但 IL-6 和 IL-23 这两者的具体相互作用机制并不明确,需要进一步的研究发现。

综上所述,IL-6 和 IL-23 在溃疡性结肠炎发生和发展中起重要作用,能够反映疾病的活动程度,IL-6 在溃疡性结肠炎的发生中产生重要作用,而 IL-23 则在慢性炎症的维持中产生重

要的作用,这为临床诊断和治疗提供了依据。

参考文献(References)

- [1] Brighenti E, Calabrese C, Liguori G, et al. Interleukin 6 downregulates p53 expression and activity by stimulating ribosome biogenesis: a new pathway connecting inflammation to cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(35): 4396-4406
- [2] Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Abuhashish HM, et al. Pretreatment of *Gymnema sylvestre* revealed the protection against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 10(14): 49
- [3] Li J, Chen C, Cao XN, et al. Efficacy of topical versus oral 5-aminosalicylate for treatment of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(1): 59-65
- [4] Rana SV, Sharma S, Kaur J, et al. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(8): 859-865
- [5] Motavallian A, Minaian M, Rabbani M, et al. Involvement of 5HT3 Receptors in Anti-Inflammatory Effects of Tropisetron on Experimental TNBS-Induced Colitis in Rat [J]. *Bioimpacts*, 2013, 3(4): 169-176
- [6] Waldner MJ, Neurath MF. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 75-79
- [7] Feng M, Shu Y, Yang Y, et al. Ulinastatin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by enhancing anti-inflammatory responses[J]. *Neurochem Int*, 2014, 64: 64-72
- [8] Qian Y, Zhao X, Song JL, et al. Inhibitory effects of resistant starch (RS3) as a carrier for stachyose on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(5): 1312-1316
- [9] Xiao HT, Lin CY, Ho DH, et al. Inhibitory effect of the gallotannin corilagin on dextran sulfate sodium-induced murine ulcerative colitis [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(11): 2120-2125
- [10] Wang S, Zhou T, Zhai JP, et al. Effects of Modified Sanhuang Decoction enema on serum tumor necrosis Factor- α and colonic mucosa interleukin-1 β , interleukin-6 levels in ulcerative colitis rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 14[Epub ahead of print]
- [11] Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NF- κ B signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 907-916
- [12] Bamba T, Yamamoto T, Umegae S, et al. Effects of preoperative leukocytapheresis on inflammatory cytokines following surgery for ulcerative colitis: a prospective randomized study [J]. *J Clin Apher*, 2014, 29(2): 107-112
- [13] Schwanke RC, Marcon R, Meotti FC, et al. Oral administration of the flavonoid myricitrin prevents dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice through modulation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(11): 1938-1949
- [14] Koukos G, Polytaichou C, Kaplan JL, et al. MicroRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 842-852
- [15] Yang X, Zhang F, Wang Y, et al. Oroxylin A inhibits colitis-associated carcinogenesis through modulating the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 1990-2000
- [16] Galvez-Llompart M, Del Carmen Recio Iglesias M, Gálvez J, et al. Novel potential agents for ulcerative colitis by molecular topology: suppression of IL-6 production in Caco-2 and RAW 264.7 cell lines [J]. *Mol Divers*, 2013, 17(3): 573-593
- [17] Mihaljević S, Kibel A, Stefanić M, et al. Polymorphisms of interleukin-23 receptor in patients with inflammatory bowel disease in a Croatian tertiary Center[J]. *Coll Antropol*, 2013, 37(4): 1171-1177
- [18] Ebrahimi Daryani N, Najmi Varzaneh F, Hedayat M, et al. Interleukin-23 receptor single nucleotide polymorphisms in ulcerative colitis. A study in Iranian populations [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(3): 360-365
- [19] Gheita TA, El Gazzar IL, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(5): 713-717
- [20] Song L, Zhou R, Huang S, et al. High intestinal and systemic levels of interleukin-23/T-helper 17 pathway in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 425915

(上接第 1524 页)

- [13] Fera M, Abad F, Sanchez A. Magnesium sulphate injected subcutaneously suppresses autonomy in peripherally deafferented rats [J]. *Pain*, 1993, 53(3): 287-293
- [14] Ryu J-H, Sohn I-S, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanyl and magnesium sulphate [J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103: 490-495
- [15] Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, et al. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(6): 1532-1539
- [16] Sirvinskas E, Laurinaitis R. Use of magnesium sulfate in anesthesiology[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2002, 38(7): 695-698
- [17] Altura BT, Altura BM. Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions [J]. *Br J Pharmacol*, 1987, 91(3): 449-451
- [18] Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations[J]. *Br J Anaesth*, 1991, 66(2): 189-195
- [19] James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(4): 465-467
- [20] Jee D, Lee D, Yun S, et al. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(4): 484-489
- [21] Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management [J]. *Drugs*, 2001, 61(15): 2193-2205