

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.009

文章编号: 1005-8982(2016)14-0042-06

论著

## 溃疡性结肠炎患者外周血及结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 变化的临床意义\*

黎莉, 杨卫文, 谭松, 刘正勇, 何天兰, 戴振媛

(贵州省贵阳市第二人民医院 消化内科, 贵州 贵阳 550081)

**摘要:目的** 考察溃疡性结肠炎(UC)患者外周血及结肠黏膜肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6)和白细胞介素 2(IL-2)变化并探讨其意义。**方法** 收集 2008 年 1 月-2013 年 1 月贵阳市第二人民医院门诊及住院的活动期 UC 患者 85 例。根据病情严重程度将患者分为 3 组:轻度 31 例、中度 25 例和重度 29 例,选肠镜检查正常的健康体检者 25 例为对照组。检测所有受试者,UC 患者治疗前后外周血和结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 水平,并进行比较。**结果** 治疗前,各个 UC 组外周血和结肠黏膜 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),IL-2 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),随着严重程度增加,TNF- $\alpha$  和 IL-6 增高,IL-2 降低,治疗后,UC 组外周血和结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 水平和对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),外周血 TNF- $\alpha$  分别与 IL-6 和 IL-2 呈正相关 ( $r = 0.733, P = 0.009$ )和负相关 ( $r = -0.674, P = 0.017$ ),IL-6 和 IL-2 呈负相关 ( $r = -0.615, P = 0.032$ ),结肠黏膜的 TNF- $\alpha$  分别与 IL-6 和 IL-2 呈正相关 ( $r = 0.755, P = 0.005$ )和负相关 ( $r = -0.584, P = 0.042$ ),IL-6 和 IL-2 呈负相关 ( $r = -0.533, P = 0.049$ ),外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 分别与 Geboes 呈正相关 ( $r = 0.684, P = 0.012$ ;  $r = 0.722, P = 0.0011$ ),IL-2 与 Geboes 呈负相关 ( $r = -0.631, P = 0.021$ )。所有患者随访 3、6、12 和 24 个月,UC 复发者分别为 1、3、3 和 4 例,合计 11 例,失访者分别为 1、2、1 和 2 例,复发率分别为 1.19%(1/84)、3.66%(3/82)、3.70%(3/81)和 5.06%(4/79),合计复发率为 13.90%。**结论** UC 患者外周血及结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 与 UC 严重程度相关,评估 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 有助于判断 UC 治疗的“黏膜愈合”,对预后有较准确的指导价值。

**关键词:** 溃疡性结肠炎;TNF- $\alpha$ ;IL-6;IL-2

**中图分类号:** R574.62

**文献标识码:** A

## Changes of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-2 in peripheral blood and colonic mucosa of ulcerative colitis patients\*

Li Li, Wei-wen Yang, Song Tan, Zheng-yong Liu, Tian-lan He, Zhen-yuan Dai

(Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550081, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-2 in peripheral blood and colonic mucosa in ulcerative colitis (UC) patients and their significance. **Methods** Eighty-five UC patients in our hospital from January 2008 to January 2013 were collected and divided into 3 groups: mild group with 31 cases, moderate group with 25 cases and severe group with 29 cases. Twenty-five healthy people having normal colonoscopic results were collected as control group. TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-2 in peripheral blood and colonic mucosa of all subjects were detected and compared before and after treatment. **Results** Before treatment, compared with the control group, TNF- $\alpha$  and IL-6 in peripheral blood and colonic mucosa were significantly increased ( $P < 0.05$ ) while IL-2 significantly

收稿日期: 2015-12-12

\* 基金项目: 贵阳市科技计划项目 (No: 20141001)

[通信作者] 杨卫文, E-mail: [LiLiyw@126.com](mailto:LiLiyw@126.com); Tel: 13985153026

decreased by a severity-dependent manner in all the UC groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, there was no significant difference in TNF- $\alpha$ , IL-6 or IL-2 of peripheral blood and colonic mucosa between the UC groups and the control group ( $P > 0.05$ ). Peripheral blood and colonic mucosa TNF- $\alpha$  and IL-6, TNF- $\alpha$  and Geboes, IL-6 and Geboes were in positive linear relationships ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  and IL-2, IL-6 and IL-2, IL-2 and Geboes were in negative linear relationships ( $P < 0.05$ ). All patients accepted 3, 6, 12 and 24 months of follow-up; but 1, 2, 1 and 2 cases failed to be followed up in the respective period; UC recurrence was found in 1, 3, 3 and 4 cases respectively with the relapse rate of 1.19% (1/84), 3.66% (3/82), 3.70% (3/81) and 2.53% (3/79) respectively. The total recurrence rate was of 10.59%. **Conclusions** Peripheral blood and colonic mucosa TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-2 are correlated with the severity of UC. Assessing TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-2 can help to determine mucosal healing of UC.

**Keywords:** ulcerative colitis; TNF- $\alpha$ ; IL-6; IL-2

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性、非特异性肠道炎症反应,病变多累及直肠和乙状结肠的黏膜和黏膜下层,并可向全结肠蔓延。临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重等症多见,病情多延绵,发作和缓解交替发生。临床对 UC 没有特效的药物,因此治疗的目标仅止于“内镜下黏膜愈合”及降低或延迟 UC 复发。现存的矛盾是,这种“黏膜愈合”后可能仍存在组织学的炎症反应,炎症反应的存在有助于 UC 复发,是 UC 反复的病理基础。因此参与炎症反应的炎症因子的研究对于探讨 UC 病理特点和制定治疗方案具有积极意义<sup>[1]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 和白细胞介素 2 (Interleukin-2, IL-2) 是研究相对成熟的炎症因子<sup>[2-3]</sup>, 本课题拟考察结肠黏膜与外周血的 TNF- $\alpha$  和 IL-6、IL-2 变化,为临床 UC 研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

经贵阳市第二人民医院伦理委员会同意,收集 2008 年 1 月-2013 年 1 月门诊及住院的活动期 UC 患者 85 例。其中,男性 53 例,女性 32 例;年龄 19~66 岁,平均(39.5 $\pm$ 3.12)岁;均经电子结肠镜和病理检查确诊,符合 2007 年 5 月济南全国炎症性肠病研讨会修订的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中初发型 UC 诊断标准<sup>[4]</sup>。根据临床症状和病情严重程度,将患者分为 3 组:轻度组 31 例、中度组 25 例和重度组 29 例;另选结肠镜检查正常的健康体检者 25 例为对照组。其中,男性 17 例,女性 8 例,年龄 20~61 岁,平均(40.1 $\pm$ 8.2)岁。UC 组与对照组的年龄及性别构成均具可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 临床排除标准

①细菌性痢疾、阿米巴痢疾、肠结核等感染性结

肠炎,以及克罗恩病、放射性肠炎、缺血性肠炎、变态反应性肠炎、结直肠癌患者;②外科手术后 UC 以及有并发症如中毒性巨结肠、肠穿孔、下消化道大出血、癌变的患者;③其他自身免疫性疾病患者;④妊娠和 / 或哺乳期妇女。

### 1.3 试剂和仪器

TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 试剂盒均购自基因科技(上海)有限公司, MK3 全自动酶标仪,赛默飞世尔公司。

### 1.4 方法

**1.4.1 治疗** 所有患者均给予柳氮磺氨吡啶 4 g/d, 分 4 次服用,中、重度组加用地塞米松 10 mg/d 或甲基强的松龙 80 mg/d, 3 d 后逐渐减量,疗程 2 个月。

**1.4.2 外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 测定** 所有受试者空腹 12 h 后,收集清晨肘静脉血 10 ml,分离得外周血,于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻待测。严格参照 ELISA 试剂盒说明书,用酶标仪在 450 nm 波长处依次测定各组吸光度(OD 值),通过标准曲线计算外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 水平(单位均为 ng/L)。UC 患者治疗结束后再次同法测定 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 水平,ELISA 法检测由专人盲法操作。

**1.4.3 结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 测定** 所有标本均由 10%中性甲醛固定,石蜡包埋后,4 $\mu$ m 连续切片,采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(SP)法,浓度为 TNF- $\alpha$  1:180、IL-6 1:200、IL-2 1:200,参考试剂说明书进行操作。磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗为阴性对照。结果判定:以细胞膜或细胞质中出现棕黄色物质者定 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2 阳性细胞。利用 MIAS 图像分析系统测定 200 倍视野下每张切片选择 5 处阳性细胞测定其平均光密度值,检测由专人盲法操作。

### 1.5 愈合判断

治疗结束后,由同一经验丰富的内镜医生复查结肠镜,在原炎症最明显处取组织活检,行 Geboes 评

分, Geboes < 3.1 分为“组织学愈合”,  $\geq 3.1$  分作为炎症活动指标(慢性炎症细胞明显浸润, 上皮内有中性粒细胞增多, 伴或不伴隐窝破坏及糜烂)<sup>[9]</sup>, 判断 UC 患者是否存在黏膜低度炎症反应。

### 1.6 随访

治疗后随访 2 年, 主要记录治疗后 UC 患者是否出现腹痛、腹泻和黏液便等肠易激综合征样症状; 对疑似低度炎症反应患者需进行结肠镜及病理组织学检查, 再给予对症治疗。

### 1.7 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组均数比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 UC 治疗前后各组外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 及 Geboes 指数水平比较

治疗前, UC 轻度组 [TNF- $\alpha$ :  $t = 3.584, P = 1.183 (10^{-3})$ , IL-6:  $t = 2.617, P = 1.375 (10^{-2})$ , Geboes:  $t = -21.201, P = 1.316 (10^{-19})$ ]; UC 中度组 [TNF- $\alpha$ :  $t = 10.750, P = 1.182 (10^{-10})$ , IL-6:  $t = 10.191, P = 3.394 (10^{-10})$ , Geboes:  $t = 23.385, P = 5.013 (10^{-18})$ ]; UC 重度组 [TNF- $\alpha$ :  $t = 15.342, P = 3.712 (10^{-15})$ , IL-6:  $t = 6.941, P = 1.529 (10^{-7})$ , Geboes:  $t = 45.454, P = 8.783 (10^{-28})$ ]。外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 Geboes 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); UC 轻度组 [ $t = 3.832, P = 6.051 (10^{-4})$ ], UC 中度组 [ $t = 10.191, P = 3.399 (10^{-10})$ ] 和 UC 重度组 [ $t = 16.575, P = 5.246 (10^{-16})$ ] 外周血的 IL-2 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 随着严重程度增加, TNF- $\alpha$

[ $F = 134.962, P = 1.153 (10^{-26})$ ] 和 IL-6 [ $F = 13.285, P = 1.004 (10^{-5})$ ] 增高, IL-2 [ $F = 104.292, P = 2.970 (10^{-23})$ ] 降低, 治疗后, UC 组外周血 TNF- $\alpha$  ( $F = 0.262, P = 0.852$ )、IL-6 ( $F = 1.813, P = 0.149$ )、IL-2 ( $F = 0.626, P = 0.600$ ) 和 Geboes ( $F = 0.008, P = 0.999$ ) 水平和对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 UC 治疗前后各组结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 水平

治疗前, UC 轻度组 [(TNF- $\alpha$ :  $t = 68.616, P = 1.530 (10^{-34})$ ; IL-6:  $t = 3.205, P = 3.196 (10^{-3})$ ], UC 中度组 [TNF- $\alpha$ :  $t = 57.641, P = 2.997 (10^{-27})$ ; IL-6:  $t = 4.508, P = 1.452 (10^{-4})$ ], UC 重度组 [TNF- $\alpha$ :  $t = 39.318, P = 4.795 (10^{-26})$ ; IL-6:  $t = 4.706, P = 6.207 (10^{-5})$ ]。结肠黏膜 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); UC 轻度组 [ $t = 10.924, P = 5.617 (10^{-12})$ ], UC 中度组 [ $t = 16.341, P = 1.669 (10^{-14})$ ] 和 UC 重度组 [ $t = 19.983, P = 4.158 (10^{-18})$ ]。结肠黏膜的 IL-2 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 随着严重程度增加, TNF- $\alpha$  [ $F = 162.001, P = 3.286 (10^{-29})$ ] 和 IL-6 [ $F = 60.278, P = 7.906 (10^{-17})$ ] 增高, IL-2 [ $F = 154.514, P = 1.533 (10^{-28})$ ] 降低, 治疗后, UC 组结肠黏膜 TNF- $\alpha$  ( $F = 1.341, P = 0.265$ )、IL-6 ( $F = 0.391, P = 0.760$ ) 及 IL-2 ( $F = 1.638, P = 0.185$ ) 水平和对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2、附图。

### 2.3 外周血和结肠黏膜的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 与 Geboes 的关系

外周血 TNF- $\alpha$  分别与 IL-6 和 IL-2 呈正相关 ( $r = 0.733, P = 0.009$ ) 和负相关 ( $r = -0.674, P = 0.017$ ), IL-6 和 IL-2 呈负相关 ( $r = -0.615, P = 0.032$ ), 结肠

表 1 UC 治疗前后各组外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 及 Geboes 指数比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-2	Geboes
对照组 ( $n = 25$ )	81.43 $\pm$ 51.52	9.82 $\pm$ 1.75	24.53 $\pm$ 5.21	0.51 $\pm$ 0.16
UC 轻度组 ( $n = 31$ )				
治疗前	126.51 $\pm$ 42.63 <sup>1)</sup>	11.42 $\pm$ 2.62 <sup>1)</sup>	19.62 $\pm$ 4.38 <sup>1)</sup>	2.76 $\pm$ 0.51 <sup>1)</sup>
治疗后	82.61 $\pm$ 53.69	10.25 $\pm$ 2.41	25.64 $\pm$ 4.96	1.49 $\pm$ 0.75
UC 中度组 ( $n = 25$ )				
治疗前	246.51 $\pm$ 56.93 <sup>1)2)</sup>	13.67 $\pm$ 2.98 <sup>1)2)</sup>	12.10 $\pm$ 3.17 <sup>1)2)</sup>	3.55 $\pm$ 0.63 <sup>1)2)</sup>
治疗后	84.65 $\pm$ 62.14	11.05 $\pm$ 2.61	25.39 $\pm$ 5.62	2.46 $\pm$ 0.84
UC 重度组 ( $n = 29$ )				
治疗前	436.92 $\pm$ 105.41 <sup>1)2)3)</sup>	15.69 $\pm$ 3.90 <sup>1)2)3)</sup>	7.12 $\pm$ 2.06 <sup>1)2)3)</sup>	4.65 $\pm$ 0.43 <sup>1)2)3)</sup>
治疗后	93.96 $\pm$ 67.77	11.18 $\pm$ 2.97	26.48 $\pm$ 5.30	2.84 $\pm$ 0.29

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 UC 轻度组比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 UC 中度组比较,  $P < 0.05$

黏膜的 TNF- $\alpha$  分别与 IL-6 和 IL-2 呈正相关 ( $r=0.755, P=0.005$ ) 和负相关 ( $r=-0.584, P=0.042$ ), IL-6 和 IL-2 呈负相关 ( $r=-0.533, P=0.049$ ) ( $P<0.05$ ), 外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 分别与 Geboes 呈正相关 ( $r=0.684, P=0.012; r=0.722, P=0.001$ ), IL-2 与 Geboes 呈负相关 ( $r=-0.631, P=0.021$ )。

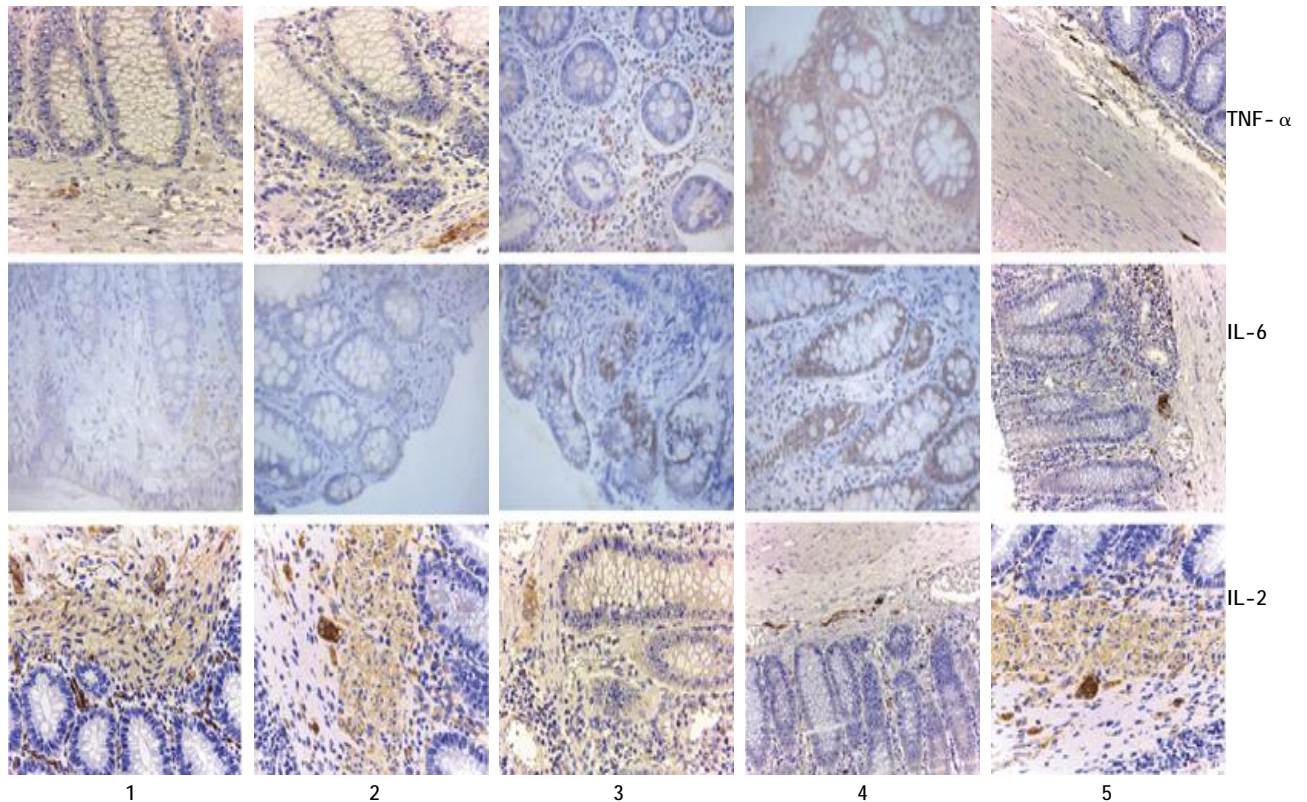
2.4 随访

随访 3、6、12 和 24 个月,UC 复发者分别为 1、3、3 和 4 例,合计 11 例,外周血及病理组织检查均显示不同程度的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 表达异常,治疗的 Geboes 均  $>3.1$ 。失访者分别为 1、2、1 和 2 例,复发率分别为 1.19%(1/84)、3.66%(3/82)、3.70%(3/81)和 5.06%(4/79),合计复发率为 13.90%,失访率合计为 7.06%。

表 2 UC 治疗前后各组结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-2 水平 (ng/L,  $10^{-1}, \bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-2
对照组 (n=25)	1.33 $\pm$ 0.09	1.24 $\pm$ 0.76	5.23 $\pm$ 0.89
UC 轻度组 (n=31)			
治疗前	2.99 $\pm$ 0.09 <sup>1)</sup>	1.76 $\pm$ 0.44 <sup>1)</sup>	3.26 $\pm$ 0.42 <sup>1)</sup>
治疗后	1.36 $\pm$ 0.10	1.29 $\pm$ 0.52	5.59 $\pm$ 0.82
UC 中度组 (n=25)			
治疗前	3.65 $\pm$ 0.18 <sup>1)2)</sup>	2.13 $\pm$ 0.63 <sup>1)2)</sup>	2.15 $\pm$ 0.31 <sup>1)2)</sup>
治疗后	1.37 $\pm$ 0.12	1.35 $\pm$ 0.62	5.67 $\pm$ 0.75
UC 重度组 (n=29)			
治疗前	4.01 $\pm$ 0.33 <sup>1)2)3)</sup>	3.06 $\pm$ 0.31 <sup>1)2)3)</sup>	1.76 $\pm$ 0.27 <sup>1)2)3)</sup>
治疗后	1.39 $\pm$ 0.13	1.39 $\pm$ 0.54	5.65 $\pm$ 0.79

注:1)与对照组比较,  $P<0.05$ ;2)与 UC 轻度组比较,  $P<0.05$ ;3)与 UC 中度组比较,  $P<0.05$



1:对照组;2:UC 轻度组;3:UC 中度组;4:UC 重度组;5:UC 治疗后  
附图 结肠黏膜的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 表达 ( $\times 200$ )

3 讨论

UC 的最大特点就是发作和缓解反复交替,其病因与发病机制目前尚不清楚,早期认为 UC 发病涉及系统免疫功能紊乱,肠道黏膜的免疫功能异常,近些年进一步的研究显示,细胞因子参与免疫反应与炎症过程,导致持续肠道感染和肠黏膜屏障受损。既

往我国着重强调控制症状,即所谓的“临床缓解”,2007 年以后,大量学者呼吁需设立新的治疗目标,尽快诱导并维持长期缓解,黏膜愈合,防止并发症以改善患者生活质量,因此“黏膜愈合”作为评价疗效的重要提法延续至今<sup>[6]</sup>。但越来越多的文献报道,达到“黏膜愈合”标准的 UC 患者仍然会出现腹痛、腹

泻和黏液便等肠易激综合征样症状,理论与实践的矛盾进一步证实了所谓的黏膜愈合部位可能还存在低度炎症反应,从而导致肠易激综合征样症状的发生和持续<sup>[7]</sup>。因此解决并解释该矛盾对于 UC 的临床治疗大有裨益。

TNF- $\alpha$  主要由激活的巨噬细胞及单核细胞所分泌的促炎细胞因子,在炎症性肠病发病中起主要作用,参与引起肠道黏膜损伤的机制有<sup>[8-9]</sup>:①通过促进血小板活化因子的释放,生成白三烯和氧自由基,TNF- $\alpha$  在与炎症性细胞作用后还可以加重肠黏膜损伤作用;②诱导合成 NO,NO 可引起肠黏膜细胞的损伤,导致 UC 固有膜内小血管形成不同程度的微小血栓,破坏肠道黏膜的微循环而加重肠道缺血缺氧状态。作为一种多向性的细胞因子,IL-6 是由巨噬细胞及 T 细胞产生,可通过激活 NK- $\kappa$  B,促进细胞间黏附分子表达,诱导 UC 患者体内的中性粒细胞和上皮细胞的相互作用,诱导肝细胞生成急性期蛋白,尤其在过度表达时,常导致机体内环境紊乱,影响肠上皮细胞电解质分泌特性,使内皮细胞肿胀,通透性增强,使黏附在内皮细胞的中性粒细胞涌出则加重炎症程度<sup>[10-11]</sup>。IL-2 作为淋巴因子,具有多种生物学活性,在免疫调节方面具有重要意义,IL-2 可与 T、B 及单核细胞表面的 IL-2 受体结合,引起 T 细胞活化和增殖,增强 NK 细胞活性,促进 T 细胞的杀伤作用和促进 B 细胞分泌等免疫反应。因此 IL-2 从侧面可反映 T 淋巴细胞活化程度和免疫系统清除自身衰老变性细胞的能力<sup>[12-13]</sup>。

本课题结果显示 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 在外周血和结肠黏膜水平与 UC 严重程度密切相关,前两者呈正相关,后者呈负相关,说明 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 参与了 UC 的发生发展,与病变严重程度密切相关,该结果与大量文献报道一致<sup>[14]</sup>。另一方面,UC 患者治疗前外周血和结肠黏膜的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 水平明显偏离正常范围,治疗后,3 者均回复至正常,且治疗后的检查结果显示,Geboes 评分 <3.1,即黏膜上皮不存在中性粒细胞浸润,不伴有隐窝破坏或糜烂,达到“黏膜愈合”。且随访 2 年,合计复发率为 13.90%,类似的结果 BESSISSOW<sup>[5]</sup>也研究获得,与 Geboes 评分 <3.1 比较,Geboes 评分  $\geq$ 3.1 分的 UC 患者随访的 1 年复发率达 37%,而前者的复发率为 9%,如本课题中随访复发者多为 Geboes 评分  $\geq$ 3.1 分,可见持续存在的低度炎症反应可促使“黏膜愈合”的 UC 患者复发。李炎摘<sup>[15]</sup>等人研究了

近 50%UC 患者的肠道黏膜组织中存在不同程度的炎症改变,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 水平异常,结合本课题结果,也从侧面验证了外周血和结肠黏膜的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 正常态与 Geboes 评分  $\geq$ 3.1 分也存在相关性。

本课题的问题与建议:首先,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 作为重要的炎症因子指标,本课题也得到上述 3 个炎症因子在外周血和结肠黏膜的一致性变化,以及 3 个炎症因子与 Geboes 评分的线性关系,因此有必要扩大样本地确证外周血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 与 Geboes 评分 <3.1 的关联度;进一步,因存在个体差异,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 正常阈值需要大数据支持,本课题纳入样本量过少,可能存在偏差而难以推而广之。

综上,本研究结果提示外周血及肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 与 UC 严重程度关系密切,有助于与判断低度炎症反应的存在,有益于评估“黏膜愈合”和预后。

#### 参 考 文 献:

- [1] 窦红宇,孙滨滨,丁珂,等.美沙拉嗪口服联合龙血竭灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者生活质量的影响[J].中国现代医学杂志,2014,26(34):81-85.
- [2] MIE K, TOMIHARI M, HOSHI K, et al. Influence of transfusion of lymphokine-activated T killer cells on inflammatory responses in dogs after laparotomy[J]. J Vet Med Sci, 2016, 78(4): 579-585.
- [3] VOIOSU T, BENGUS A, BALANESCU P, et al. Rapid fecal calprotectin testing predicts mucosal healing better than c-reactive protein and serum tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with ulcerative colitis[J]. Rom J Intern Med, 2015, 53(3): 253-260.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组.对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J].中华消化杂志,2007,27(8):545-550.
- [5] BESSISSOW T, LEMMENS B, FERRANTE M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(11): 1684-1692.
- [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(2012年广州)[J].中华消化杂志,2012,32(12):796-813.
- [7] 刘翔,丁元伟,林虹.溃疡性结肠炎患者肠道不同病变部位 Toll 样受体 4 的表达[J].中国现代医学杂志,2015,27(18):38-40.
- [8] MICHIELAN A, D'INCA R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut[J]. Mediators Inflamm, 2015, (5): 1-10.
- [9] GOPU B, DILEEP R, RANI MU, et al. Protective Role of curcumin and flunixin against acetic acid-induced inflammatory

- bowel disease via modulating inflammatory mediators and cytokine profile in rats[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2015, 34(4): 309-320.
- [10] HUANG X, ZHANG X, FEI X, et al. Effects of faecalibacterium prausnitzii supernatant on Th17 cell and IL-17A in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis mice[J]. *Journal of Central South University(Medical Science)*, 2015, 40(12): 1320-1326.
- [11] XU Z, WEI C, ZHANG R U, et al. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6): 2231-2238.
- [12] BRANDHORST G, PETROVA D T, WEIGAND S, et al. Lack of correlation between treg quantification assays in inflammatory bowel disease patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11): 3325-3329.
- [13] PEDERSEN M, ANDERSEN R, NØRGAARD P, et al. Successful treatment with ipilimumab and interleukin-2 in two patients with metastatic melanoma and systemic autoimmune disease[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(12): 1341-1346.
- [14] MITSUYAMA K, TOYONAGA A, SASAKI E, et al. Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6[J]. *Gut*, 1995, 36(1): 45-49.
- [15] 李炎摘. 炎症性肠病患者肠道黏膜细菌浓度增高[J]. *国外医学·消化系疾病分册*, 2003, 23(3): 190-191.

(张蕾 编辑)