

论著 · 临床研究

溃疡性结肠炎患者血清 IDO 水平与调节性 T 细胞的关系研究*

张瑜鸿¹, 苗新普²

(1. 海南省疾病预防控制中心门诊内科, 海口 570203; 2. 海南省人民医院消化内科, 海口 570311)

摘要:目的 研究溃疡性结肠炎(UC)患者血清吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)水平与调节性 T 细胞(Treg)的关系。方法 选择 2015 年 1 月至 2017 年 2 月海南省人民医院治疗的 UC 患者 70 例进行研究,将其作为观察组。另选同期在院内进行体检的健康志愿者 70 例作为对照组,对比两组血清 IDO 和 Treg 的表达水平,观察组不同疾病时期及活动期 UC 不同病情程度患者血清 IDO 和 Treg 的表达水平,分析 UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 表达水平的相关性。**结果** 观察组血清 IDO 水平明显较对照组升高,而 Treg 的表达水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组活动期 UC 患者的血清 IDO 明显较缓解期升高,而 Treg 的表达水平较缓解期降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。活动期 UC 患者不同病情程度之间的血清 IDO 和 Treg 的表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。中度组和重度组血清 IDO 水平较轻度组升高,而 Treg 的表达水平较轻度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度组患者的血清 IDO 水平较中度组明显升高,而 Treg 的表达水平较中度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析显示,UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 表达水平之间呈负相关($r=-0.798, P=0.000$)。**结论** UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 的表达水平呈负相关,共同影响 UC 的发生与发展。

关键词: 溃疡性结肠炎; 吲哚胺 2,3-双加氧酶; 调节性 T 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.006

中图法分类号:R574.51

文章编号:1673-4130(2018)01-0021-04

文献标识码:A

Study on relationship between serum IDO level and regulatory T cells in patients with ulcerative colitis*

ZHANG Yuhong¹, MIAO Xinpu²

(1. Outpatient Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Haikou, Hainan 570100, China; 2. Department of Gastroenterology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To study the relationship between serum indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO) and the level of regulatory T cells(Treg) in the patients with ulcerative colitis(UC). **Methods** Seventy cases of UC treated in the Hainan Provincial People's Hospital from January 2015 to February 2017 were selected as the observation group. In the same period, 70 healthy volunteers undergoing physical examination were selected as the control group. The levels of serum IDO and Treg were compared between the two groups, the expression levels of serum IDO and Treg in of the patients with different disease activity periods and different severity degrees of UC were observed, and the correlation between the level of serum IDO and the Treg expression level in the patients with UC was analyzed. **Results** The serum IDO level in the observation group was significantly increased compared with that in the control group, while the Treg expression level decreased which compared with the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum IDO level in the patients with activity period of the observation group was significantly increased compared with that in the patients with remission period, but the Treg expression level was decreased compared with that in the patients with remission period, the difference was significant ($P<0.05$). The serum IDO and Treg expression levels had statistical difference among different disease degrees in the patients with active UC ($P<0.05$). The serum IDO level in the moderate and severe groups increased which compared with that in the mild group, while the

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360603)。

作者简介:张瑜鸿,女,主治医师,主要从事内科学研究。

本文引用格式:张瑜鸿,苗新普. 溃疡性结肠炎患者血清 IDO 水平与调节性 T 细胞的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1):

Treg expression level was significantly decreased compared with that in the mild group, the difference was significant ($P<0.05$). The level of serum IDO in the severe group was significantly higher than that in the moderate group, while the Treg expression level was significantly lower than that in the moderate group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conducting the correlation analysis according to the Spearman method found that there was a negative correlation between the serum IDO level and the Treg expression level in the patients with UC($r=-0.798, P=0.000$). **Conclusion** The level of serum IDO in the patients with UC is negatively correlated with the Treg expression level, which jointly influence the occurrence and development of UC.

Key words: ulcerative colitis; indoleamine 2,3-dioxygenase; regulatory T cells

溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病的一类,当前关于其发病机制并未完全明确。有研究报道认为 UC 可能与免疫、遗传及感染和精神等多种因素均有关^[1]。但目前临床上较为倾向于认为免疫学因素是引起 UC 患者肠道性炎症的重要环节。通常情况下,慢性炎症性肠病主要是健康机体遭受肠道菌群异常侵入后免疫耐受情况被打破而导致。生理状态下,肠道内的固有免疫系统可降低针对膳食抗原及肠道共生菌产生的免疫反应,引起免疫耐受,但在 UC 患者机体中,此种免疫耐受随之破坏,致使辅助型 T 细胞不断增殖活化,分泌出大量的炎症介质,最终引起炎症反应^[2-3]。调节性 T 细胞(Treg)属于免疫抑制型的 T 淋巴细胞,能够有效地预防和减弱,以及终止各类炎症反应,对于维持机体的免疫稳态具有重要作用。吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO)通常是单核-巨噬细胞以及树突状细胞所产生,可在胃肠道内广泛分布。有研究报道证实,IDO 能够抑制 T 细胞的增殖和分化过程,已成为 UC 等自身免疫型疾病的临床研究热点^[4-5]。本文通过分析 UC 患者的血清 IDO 水平与其 Treg 的关系,为临床治疗提供数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 2 月海南省人民医院治疗的 UC 患者 70 例进行研究,将其作为观察组。其中男 42 例,女 28 例;年龄 30~56 岁,平均(42.37±2.14)岁。70 例患者中 UC 活动期 48 例,缓解期 22 例。观察组活动期 UC 患者按病情程度分为轻度组 21 例,中度组 13 例,重度组 14 例。纳入标准:(1)患者均满足《2012 年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中关于 UC 的诊断标准^[6];(2)年龄≥30 岁;(3)所有患者或其家属均对于此次研究已经做到了知情同意,且签署了同意书。排除标准:(1)其他种类的消化系统性疾病者;(2)有恶性肿瘤者;(3)病历数据存在缺失者;(4)有血液性疾病或其他感染性疾病者。另选同期在海南省人民医院进行体检的健康志愿者 70 例作为对照组,其中男 40 例,女 30 例;年龄 28~65 岁,平均(42.88±2.06)岁。两组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可

比性。

1.2 方法 对各组受试者抽取其晨间的空腹肘静脉血约 4 mL,并经乙二胺四乙酸二钠抗凝,利用产自美国 BD 公司的淋巴亚群有关检测试剂盒及流式细胞术测定两组外周血内的 Treg 细胞(CD4⁺CD25⁺)。血清 IDO 的检测选择酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,试剂盒购于 R&D 公司,操作步骤按照试剂盒的说明书逐步进行。疾病情况的评估选择梅奥评分法进行判定,<2 分记为缓解期,≥3 分为活动期,其中轻度活动的分值为 3~5 分,中度活动的分值为 6~10 分,重度活动的分值为 11~12 分^[7]。

1.3 观察指标 对比两组血清 IDO 和 Treg 的表达水平,观察组不同疾病时期及活动期 UC 不同病情程度患者的血清 IDO 和 Treg 的表达水平,分析 UC 患者的血清 IDO 水平与 Treg 表达水平的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间比较行 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比 观察组血清 IDO 水平明显较对照组升高,而 Treg 的表达水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	IDO(U/L)	Treg(%)
观察组	70	132.28±25.41	2.03±0.72
对照组	70	45.69±18.27	5.41±1.06
<i>t</i>		23.149	22.069
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 观察组不同疾病时期患者的血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比 观察组活动期 UC 患者的血清 IDO 明显较缓解期升高,而 Treg 的表达水平较缓解期降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 活动期 UC 患者不同病情程度的血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比 活动期 UC 患者不同病情程度之间的血清 IDO 和 Treg 的表达水平比较,差异有

统计学意义($P<0.05$)。中度组和重度组血清 IDO 水平较轻度组明显升高,而 Treg 的表达水平较轻度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度组患者血清 IDO 水平较中度组明显升高,而 Treg 的表达水平较中度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 观察组不同疾病时期患者的血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IDO(U/L)	Treg(%)
活动期	48	128.57±21.50	3.12±0.94
缓解期	22	106.16±19.27	4.63±0.78
<i>t</i>		4.177	6.563
<i>P</i>		0.000	0.000

表 3 活动期 UC 患者不同病情程度的血清 IDO 和 Treg 的表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IDO(U/L)	Treg(%)
轻度组	21	43.24±12.39	4.59±0.33
中度组	13	105.62±36.88*	3.21±0.24*
重度组	14	142.54±16.36*△	2.05±0.52*△
<i>F</i>		15.861	3.981
<i>P</i>		0.000	0.002

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,△ $P<0.05$

2.4 UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 表达水平的相关性分析 Spearman 秩相关分析显示,UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 表达水平呈负相关($r=-0.798$, $P=0.000$)。

3 讨 论

临床上,UC 的发病机制可能是机体内肠黏膜有关免疫系统对于菌群产生的异常性免疫反应。在健康机体中含有多类免疫调节机制以较好地防止自身免疫功能的损伤,此过程中的 Treg 细胞可发挥重要的免疫调节功能。IDO 属于肝脏外唯一能够对色氨酸/犬尿氨酸这一途径进行分解代谢发挥催化作用的限速酶,其在机体的胃肠道内广泛地分布^[8-9]。有报道指出,UC 患者的 IDO 水平可能同其发病过程具有较为紧密的联系。分析 UC 患者的血清 IDO 水平与其 Treg 细胞的表达水平具有较大的临床意义^[10-11]。

本文通过相应的对比研究后发现,观察组的血清 IDO 水平明显较对照组升高,而 Treg 的表达水平较对照组降低,这与相关报道结果类似^[12-13]。提示 UC 患者血清 IDO 水平明显升高,而 Treg 表达水平明显降低的状态。主要原因可能与 IDO 及 Treg 在 UC 患者机体中的作用机制有关。Treg 能够有效地预防和减弱,以及终止机体内的各类炎性反应,对于机体的免疫稳态具有重要的维持作用。同时,其还可帮助维持 UC 患者肠道的免疫耐受,对异常性激活的固有和适应性的免疫过程具有抑制作用,进而缓解患者肠道

对于环境及食物变应原产生的免疫反应。所以,机体中出现 Treg 的表达水平异常时,往往与 UC 的发病紧密联系。IDO 对于淋巴细胞自身的增殖与活化均具有较好的控制作用,IDO 发生过表达可能会致使色氨酸消耗,犬尿氨酸蓄积,前者可激活 GCN2 激酶以诱导机体内淋巴细胞的生长停滞,或对其分化过程产生抑制,而后者经由芳香族化合物有关受体的活化以对淋巴细胞的分化产生抑制^[14-15]。有研究报道指出,IDO 阳性细胞能够抑制机体内的 T 细胞活化以及克隆增殖来诱导相应的免疫耐受。同时,本文还发现,观察组活动期 UC 患者的血清 IDO 明显较缓解期升高,而 Treg 的表达水平较缓解期降低,这与马亚会等^[16]和吴铁龙等^[17]的研究报道相类似。提示处于活动期的 UC 患者具有更高的血清 IDO 水平和更低的 Treg 表达水平。原因可能与血清 IDO 水平及 Treg 表达水平参与了疾病的进展有关,且中度组和重度组血清 IDO 水平较轻度组明显升高,而 Treg 的表达水平较轻度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);重度组患者的血清 IDO 水平较中度组明显升高,而 Treg 的表达水平较中度组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),这再次表明 UC 的严重程度与血清 IDO 水平及 Treg 表达有关。也进一步提示了血清 IDO 水平及 Treg 均参与了炎性反应的进展,而这对 UC 的形成及发展均具有重要的作用。Spearman 秩相关分析显示,UC 患者血清 IDO 水平与 Treg 表达水平呈负相关。这证实了在 UC 患者机体中,血清 IDO 水平与 Treg 表达水平存在紧密联系。原因可能是因为血清 IDO 水平的高表达能够抑制 Treg 细胞的不断增殖和分化,进而使得肠道的免疫耐受功能受损,致使辅助 T 细胞随之活化,分泌出大量的炎症介质以促进 UC 疾病的发生和发展。这在廖山婴等^[18]的报道中可加以证实。

综上所述,UC 患者的血清 IDO 水平出现明显升高,而 Treg 的表达水平出现明显降低,二者与其疾病时期及病情程度均有关,且血清 IDO 水平与 Treg 的表达水平呈负相关,临床上可考虑将其作为监测指标。

参考文献

[1] 吴铁龙,薛丽莉,戴圆圆,等. 溃疡性结肠炎患者外周血调节性 T 细胞及自然杀伤细胞比例的变化[J]. 江苏医药, 2015,41(17):2020-2022.

[2] 李晓冰,崔利宏,陈玉龙,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性 T 细胞免疫调节作用[J]. 中成药, 2014, 36(6):1295-1297.

[3] 杭冬云,刘懿. 调节性 T 细胞在炎症性肠病中的作用[J]. 国际消化病杂志, 2015,35(1):42-45.

[4] MOHAMMADNIA-AFROUZI M, HOSSEINI AZ, KHALI-

- LI A, et al. Altered microRNA expression and immunosuppressive cytokine production by regulatory T cells of ulcerative colitis patients[J]. Immunol Invest, 2016, 45(1): 63-74.
- [5] 李昕, 陈明锴, 金锦莲, 等. 益生菌治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及其机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5361-5363.
- [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]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-781.
- [7] ELSHAL M F, ALDAHLAWI A M, SAADAH O I, et al. Expression of CD200R1 and its ligand CD200 on T-helper lymphocytes of pediatric patients with ulcerative colitis and crohn's disease[J]. Clin Lab, 2016, 62(8): 1521-1529.
- [8] 郭淦华, 沈哲. 调节性 T 细胞分化在炎症性肠病中作用机制的综述[J]. 现代实用医学, 2014, 26(7): 919-920.
- [9] 程正位. 溃疡性结肠炎患者 B10 细胞与 ICOS 阳性调节性 T 细胞的检测及临床意义[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(10): 705-707.
- [10] MA Y H, ZHANG J, CHEN X, et al. Increased CD4(+) CD45RA(-) FoxP3(low) cells alter the balance between Treg and Th17 cells in colitis mice[J]. World J Gastroen, 2016, 22(42): 9356-9367.
- [11] 卞秀梅, 吴正祥, 陶科明, 等. 血清 IDO 和 KYN 在溃疡性结肠炎中的临床价值研究[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(12): 1484-1487.
- [12] SKLYAROV A Y, PANASYUK N B, FOMENKO I S. Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase/lipoxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis[J]. J Physiol Pharmacol, 2011, 62(1): 65-73.
- [13] 刘鹏霞. 炎症性肠病患者血清 2,3-双加氧酶表达水平及其与调节性 T 细胞的相关性[J]. 临床荟萃, 2015, 30(1): 98-99.
- [14] 赖洁莹, 郝丽萍, 宋思宇, 等. 双歧三联活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对 CD4+CD25+调节性 T 细胞和 IL-10 的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(1): 40-42.
- [15] 李艳荣, 郭莲怡. 溃疡性结肠炎患者外周血 T 细胞表面 CD4+CD45+ 分子表达的变化及临床意义[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(2): 127-129.
- [16] 马亚会, 张杰, 刘心娟, 等. 溃疡性结肠炎模型小鼠调节性 T 细胞特点的研究[J]. 中国医药, 2016, 11(1): 87-90.
- [17] 吴铁龙, 薛丽莉, 戴圆圆, 等. 活动期溃疡性结肠炎患者外周血 CD4+CD25+ Treg 细胞与肠道炎性反应的相关性研究[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4): 293-294.
- [18] 廖山婴, 朱小波, 沙卫红, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞水平及其临床意义[J]. 新医学, 2013, 44(11): 764-766.

(收稿日期: 2017-06-26 修回日期: 2017-09-26)

(上接第 20 页)

- methylation microarray-based scanning[J]. Endocr Relat Cancer, 2011, 18(4): 465-478.
- [5] KIM M S, FROESE C D, ESTEY M P, et al. SEPT9 occupies the terminal positions in septin octamers and mediates polymerization-dependent functions in abscission[J]. Cell Biol, 2011, 195(5): 815-826.
- [6] SCOTT M, HYLAND P L, MCGEGOR G, et al. Multimodality expression profiling shows SEPT9 to be overexpressed in a wide range of human tumours[J]. Oncogene, 2005, 24(29): 4688-4700.
- [7] GDEVOS T, TETZNER R, MODEL F, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer[J]. Clin Chem, 2009, 55(7): 1337-1346.
- [8] LOFTONDAY C, MODEL F, DEVOS T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening[J]. Clin Chem, 2008, 54(2): 414-423.
- [9] WARREN J D, XIONG W, BUNKER A M, et al. Septin9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer[J]. BMC Medicine, 2011, 133(9): 1741-1750.
- [10] GLORIA R, MANUEL M, FRANCESCA M, et al. Simultaneous analysis of SEPT9 promoter methylation status, micronuclei frequency, and folate-related gene polymorphisms: the potential for a novel blood-based colorectal cancer biomarker[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12): 28486-28497.
- [11] SHAHIN S, SHAHRIAR H, MOUSAVI A, et al. Detection of aberrant methylated SEPT9 and NTRK3 genes in sporadic colorectal cancer patients as a potential diagnostic biomarker[J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 5335-5343.
- [12] 杨勇, 雷孝锋, 李尔华, 等. 《体外诊断试剂注册管理办法》解读[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(4): 286-288.
- [13] ALEXANDER S, ANNE E, SEBASTIAN M, et al. SEPT9 and SHOX2 DNA methylation status and its utility in the diagnosis of colonic adenomas and colorectal adenocarcinomas[J]. Clin Epigenetics, 2016, 8(1): 100-105.
- [14] AHLQUIST D A, TAYLOR W R, MAHONEY D W, et al. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin9 test in detecting colorectal neoplasia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(3): 272-277.
- [15] BEHROUZ S, HASHEMZADEH S, Mousavi R, et al. Detection of aberrant methylated SEPT9 and NTRK3 genes in sporadic colorectal cancer patients as a potential diagnostic biomarker[J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 5335-5343.
- [16] SONG L, PENG X, LI Y, et al. The SEPT9 gene methylation assay is capable of detecting colorectal adenoma in opportunistic screening[J]. Epigenomics, 2017, 9(5): 599-610.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-09-16)