

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.11.03

NGAL 通路关键因子与溃疡性结肠炎复发的相关性研究及临床应用

刘海燕, 陈军贤, 徐平珍, 谢齐贵

(浙江省立同德医院 消化内科, 浙江 杭州 310012)

摘要:[目的]探究 NGAL 通路关键因子与溃疡性结肠炎复发的相关性研究及临床应用。[方法]随机收集我院收治的 89 例溃疡性结肠炎患者,根据其严重程度分为轻、中度 UC 组与重度 UC 组,分别检测患者体内的 NGAL 通路关键因子水平,并对比分析两组患者治疗缓解后的复发情况。[结果]治疗前重度 UC 组患者的血清 NGAL 水平明显高于轻、中度 UC 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后重度 UC 组患者的血清 NGAL 水平与轻、中度 UC 组患者相比未见明显差异($P > 0.05$)。治疗缓解患者重度 UC 组停药后 3 个月、停药后 6 个月的复发率明显高于轻、中度 UC 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论]NGAL 水平在溃疡性结肠炎患者中明显升高,且疾病活动程度越高,其 NGAL 水平升高越明显,患者的复发率也随之升高,控制患者 NGAL 水平,有利于预防疾病复发,具有重要临床意义。

关键词:NGAL 通路关键因子;溃疡性结肠炎;复发;相关性

中图分类号:R574.62

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)11-0812-04

Correlation between the key factor of NGAL pathway and recurrence of ulcerative colitis and its clinical application

LIU Hai-yan, CHEN Jun-xian, XU Ping-zhen, XIE Qi-gui

(Department of Gastroenterology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China)

Corresponding author: LIU Hai-yan, E-mail: 13725501@qq.com

Abstract:[Objective]To study the correlation between the key factor of NGAL pathway and the recurrence of ulcerative colitis and its clinical application. [Methods]89 patients with ulcerative colitis were randomly selected. According to the severity of ulcerative colitis, the patients were divided into mild and moderate UC group and severe UC group. The levels of NGAL pathways in the patients were detected, and the relapse rate of the two groups was analyzed retrospectively. [Results]Serum NGAL levels in patients with severe UC were significantly higher than those in patients with mild to moderate UC ($P < 0.05$). The recurrence rate of severe UC group was significantly higher than that of moderate UC group at 3 months and 6 months after remission ($P < 0.05$). [Conclusion]The level of NGAL in patients with ulcerative colitis was significantly increased. And the higher the degree of disease activity, the more obvious NGAL levels increased. At the same time the recurrence rate of patients was also increased, It may have important clinical significance to control the levels of NGAL in patients with UC for prevention of disease recurrence.

Key words:NGAL pathway key factor; Ulcerative colitis; Relapse; Correlation

溃疡性结肠炎(UC)是临床中常见的非特异性肠道炎症性疾病,目前发病原因尚不明确^[1]。部分

研究指出^[2],溃疡性结肠炎的发病机制与感染、机体免疫功能、遗传等多种因素有关,患者在患病后,病程迁延,往往反复发作,病程越长,结肠癌变的风险越大,对患者的心理及身体健康造成严重影响,造成患者极大的痛苦。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)是脂质运载蛋白 Lipocalin 家族的一种新物质,其分子量在 25×10^3 KD 左右,在十九世纪末

收稿日期:2017-07-20

基金项目:公益技术研究社会发展项目(No:2014C33208)

作者简介:刘海燕,女,硕士,副主任医师,研究方向:炎症性肠胃病,消化道癌前病变及早癌的诊治

通讯作者:刘海燕, E-mail: 13725501@qq.com

期由 Kjeldsen 等首先在人中性粒细胞中发现,与 UC 的病变过程联系密切^[3]。因此,我院为进一步研究 NGAL 通路关键因子与溃疡性结肠炎复发的相关性研究及临床意义,特选取 89 例患者资料进行本次研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

随机选取 2010 年 6 月~2015 年 4 月我院收治的 89 例溃疡性结肠炎患者,根据其严重程度分为轻、中度 UC 组与重度 UC 组。轻、中度 UC 组中女性患者 33 例,男性患者 27 例;年龄 24~58 岁,平均年龄(44.34±9.24)岁;重度 UC 组中女性 17 例,男性患者 12 例,年龄 19~53 岁,平均年龄(41.25±10.27)岁。本次研究已通过医学伦理委员会的批准,患者及其家属均对本次研究目的和方法知情同意,自愿参与本次研究并主动签署了知情同意书。在性别比、年龄等基本资料方面未发现明显差异($P>0.05$),可比性强。

纳入标准:①经结肠镜检等多种临床检查确诊为溃疡性结肠炎,且临床症状明显的患者;②精神状态良好,可以自行配合研究的患者;③未见其他肝脏、肾脏等重大脏器疾病或血液病的患者。排除标准:①患者未经明确诊断,或临床症状不明显的患者;②反复多次发病的溃疡性结肠炎患者;③哺乳期、妊娠期的女性患者;④精神状态异常,甚至患有精神疾病的患者。

1.2 方法

在 2 组患者治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月,于清晨空腹时采集患者的静脉血标本 3 ml,在室温条件下凝集,并以 3000 r/min 的转速进行离心处理后,取上层血清标本检测其 NGAL 水平情况。采用 ELSIA 法,检测患者的血清中 NGAL 含量,本研究中使用仪器为 Beckman AU5800 全自动生化分析仪。同时,均采用常规治疗措施对两组患者实施治疗。

1.3 观察指标

对比分析 2 组患者治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月血清中 NGAL 水平情况。统计 2 组经过治疗获得缓解的患者在停药后 3 个月、停药后 6 个月内的复发情况。

1.4 统计学处理

统计分析时采用 SPSS 20.0 软件分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,用 χ^2 检验计数资料,用 t 检验比较组间,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 NGAL 水平对比

治疗前重度 UC 组患者的血清 NGAL 水平明显高于轻、中度 UC 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后重度 UC 组患者的血清 NGAL 水平与轻、中度 UC 组患者相比未见明显差异($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组患者 NGAL 水平对比

组别	例数	$\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$		
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
轻、中度 UC 组	60	118.53±7.34	82.85±5.87	70.83±5.54
重度 UC 组	29	139.42±8.65 ¹⁾	85.77±9.79	75.06±6.31

与轻、中度 UC 组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 2 组治疗后复发情况对比

89 例 UC 患者经过治疗,69 例获得缓解,其中轻、中度 UC 组 49 例,重度 UC 组 20 例。重度 UC 组患者治疗后 3 个月、治疗后 6 个月的复发率明显高于轻、中度 UC 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组停药后复发情况比较 $n(\%)$

组别	例数	停药后 3 个月	停药后 6 个月
轻、中度 UC 组	49	3(6.12)	9(18.37)
重度 UC 组	20	3(15.00) ¹⁾	7(35.00)

与轻、中度 UC 组相比,¹⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

溃疡性结肠炎的发病机制与诱发因素迄今为止尚不明确,多数学者认为^[4],在不同的环境因素作用下,遗传易感的患者其肠道菌群发生异常变化,使肠道内出现一定程度的获得性免疫反应现象,且免疫反应一旦发生,难以停止,进而引起患者肠道黏膜自然屏障的损害,出现经久不愈的溃疡或炎症性增生等异常性病理改变。溃疡性结肠炎的症状主要表现为反复性发作或持续性的粘液脓血便,伴腹痛、腹泻以及里急后重与不同程度的全身性表现,其病程多持续在六周以上;同时能够对患者的皮肤、肝脏、关节、眼睛、以及口腔等造成损害,严重影响患者的身体与心理健康^[5]。目前针对溃疡性结肠炎,临床上

尚无理想的治疗方法,且疾病治疗后易反复反作,影响治疗的效果。溃疡性结肠炎发病机制复杂,疾病在发生与发展的不同阶段,病变机制也不尽相同,大部分患者发病后,黏液蛋白的性质发生改变,进而破坏了肠道黏膜的正常屏障作用,改善肠道内菌群,使食物、肠道内的共生菌群等不容易进入患者的肠道黏膜,进而激发一系列的特异性免疫反应以及炎症反应,使炎症因子大量释放入患者的血液循环中,诱发疾病的加重^[6-7]。

本研究中显示,治疗前重度 UC 组患者的血清 NGAL 水平与复发率均明显高于轻、中度 UC 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),但经过治疗获得缓解的患者血清 NGAL 水平并无明显差异($P > 0.05$)。NGAL 通路关键因子是人体细胞内三价铁离子逆转录的重要作用因子,正常生理条件下,患者血清中的 NGAL 主要由吞噬细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞、脂肪细胞、神经元、肝实质细胞及新生细胞、各种上皮细胞分泌^[8]。健康人体中血清内 NGAL 的浓度在 100 ng/ml 以内,是患者尿液中含量的 10 倍左右,而唾液中的含量则高于血液中该物质的含量,在各种慢性、急性的细胞应激性疾病发病过程中,NGAL 含量均有所增加,并与机体感染性疾病的发生联系密切^[9]。NGAL 在血清中含量的变化,与溃疡性结肠炎患者发病机制之间存在较大联系。在正常的人体生理状态时,NGAL 多在中性粒细胞中表达,且在肝脏、肾脏、结肠、胃、前列腺及胰腺、胸腺等组织中表达,但表达的水平相对较低,一旦患者的上皮细胞受到刺激出现损伤时,NGAL 才会在机体中大量表达^[10]。机体中,NGAL 能够与疏水性配体相结合,凭借细胞表面受体的吞噬作用,使之进入细胞内并发挥生理作用,主要有调节机体免疫、合成相关酶物质、运转脂肪酸以及对细胞的代谢和生长的调节等作用^[11-12]。临床中有研究表明^[13],NGAL 水平的变化,还可以预测患者的肿瘤因子及炎症变化状态,对检测溃疡性结肠炎患者疾病的发生与发展有显著意义,并可以通过对结肠病变的生物学行为评估,预测患者的治疗预后效果。

经本研究发现,在溃疡性结肠炎患者中,NGAL 通路关键因子的水平变化与患者发病机制之间存在密切联系,但针对尿液、血液中的 NGAL 含量检测结果特异性较低,多种疾病均能够造成患者的血液、尿液中 NGAL 水平变化,如早期肾损伤急性发作、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、或食管癌、甲状腺癌等恶性肿瘤疾病,均可诱发该物质升高^[14]。NGAL 与患者体内的铁结合蛋白中细菌载体、肾上腺素类似蛋白有较强的亲和力,可以通过对含铁载体的粘附作用隔

绝细菌,是细菌缺乏营养,生长受到抑制,进而产生阻碍细菌正常生长的作用^[15]。同时,部分细菌可以与 NGAL 合成修饰铁载体,从而实现降低细菌活动的目的。因此,本研究中的创新之处在于对溃疡性结肠炎不同疾病活动状态的患者进行分类研究,探究其疾病活跃程度与患者血清中 NGAL 水平的联系,并对该物质诱发溃疡性结肠炎反复发作的情况进行了详细的分析,对今后临床治疗溃疡性结肠炎的远期预后效果提供了可靠的治疗依据。

综上所述,溃疡性结肠炎患者中,其体内 NGAL 含量显著升高,且随着疾病活动程度的升高而增多,对患者的疾病复发有重要影响,临床意义重大。

参考文献

- [1] 李宝全,安翠平,赵小洁,等.溃疡性结肠炎患者血清 NGAL 检测及意义[J].标记免疫分析与临床,2015,22(2):113-115.
- [2] 刘晓昌,梅俏,黄健,等.溃疡性结肠炎患者小肠黏膜通透性改变及其机制研究[J].中华消化杂志,2013,33(8):559-561.
- [3] 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.
- [4] 王艳,李俊霞,王化虹,等.溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性[J].实用医学杂志,2016,32(10):1631,1634.
- [5] Denmark VK, Mayer L. Current status of monoclonal antibody therapy for the treatment of inflammatory bowel disease: an update[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(1):77-92.
- [6] 朱娟,刘志峰.溃疡性结肠炎患儿血清炎症因子及氧化应激水平变化及意义[J].现代中西医结合杂志,2016,25(14):1492-1494,1498.
- [7] 蒋继周,金一,郑舒丹.外周血中 MMP-2、MMP-9 与溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性的相关性分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2015,24(11):1387-1389.
- [8] Lindberg S, Jensen J S, Mogelvang R, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the general population; association with inflammation and prognosis[J]. Atheroscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9):2135-2142.
- [9] 朱玉,赵孝文,丁浩,等.溃疡性结肠炎患者粪便中 Cal、MMP-9、MPO 水平检测的临床研究[J].安徽医科大学学报,2015,50(6):847-849,854.
- [10] Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, et al. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(4):742-56.

- M, et al. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(4):1251-1260. e1-e5.
- [5] Harris TJ, Drake CG. Primer on tumor immunology and cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2013, 1:12-12.
- [6] Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(9):509-523.
- [7] 郭晓冬, 韩克起, 方盛泉, 等. 紫杉醇顺铂和替吉奥联合化疗方案治疗晚期胃癌的疗效和安全性[J]. *肿瘤*, 2012, 32(6):453-456.
- [8] NING P F, LIU H J, YUAN Y. Dynamic expression of pepsinogen C in gastric cancer, precancerous lesion and Helicobacter pylori associated gastric diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(17):2545-2548.
- [9] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):202-208.
- [10] Hu HB, Jia AP, Lian XL, et al. Distribution quantity of Treg and relationship with IL-10 and TGF- β in gastric carcinoma tissue [J]. *CHONGQING Medical*, 2012, 39(3):266-267.
- [11] Liu X, Xu X, Lin X, et al. PTD-h FOXP3 protein acts as an immune regulator to convert human CD4⁺ CD25⁻ T cells to regulatory T-like cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(12):3797-3805.
- [12] Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, et al. Phenotype, distribution, generation and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments [J]. *Blood*, 2009, 114(6):1141-1147.
- [13] Zhang Y, Pan KF, Zhang L, et al. Helicobacter pylori, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions: results from an intervention trial in China. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12):1572-1579.
-
- (上接第 814 页)
- [11] 杨卫文, 黎莉, 谭松, 等. 溃疡性结肠炎缓解期肠道粘膜低度炎症反应与复发的关系[J]. *贵州医药*, 2015, 39(8):734, 736.
- [12] 丁磊, 张秀峰, 张延祥, 等. 结直肠癌患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白检测的临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(6):589-593.
- [13] 徐希, 陈卫昌, 朱一凡, 等. 胃癌患者血清 MMP-9、NGAL 水平及其临床意义[J]. *胃肠病学*, 2014, 19(8):468-471.
- [14] FREHN L, JANSENA, BENNEK E, et al. Distinct patterns of IgG and IgA against food and microbial antigens in serum and Feces of patients with inflammatory bowel diseases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106750.
- [15] 何雁, 伏建峰, 王岚. 溃疡性结肠炎血清中 IL-6 和 IL-8 水平分析[J]. *西北国防医学杂志*, 2014, 35(3):265-266.