

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.013

新疆维吾尔族与汉族溃疡性结肠炎患者肠黏膜组织炎性细胞因子及信号传导蛋白和转录激活物 3 表达差异研究*

杨涛, 周禾, 崔旻, 姚萍[△], 谭庆华

(新疆医科大学第一附属医院消化科, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨新疆维吾尔自治区维吾尔族溃疡性结肠炎(UC)患者肠黏膜组织中炎性细胞因子及信号传导蛋白和转录激活因子 3(STAT3)表达与汉族 UC 患者的差异。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 10 月该院住院 UC 患者 30 例(维吾尔族 15 例, 汉族 15 例)作为 UC 组, 另选取同期健康检查者 26 例(维吾尔族 13 例, 汉族 13 例)作为对照组, 取受试者肠黏膜组织采用反转录 PCR 检测干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平, 并采用免疫组织化学法进行 STAT3 的检测。**结果** 与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族 UC 组患者 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平都上调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与汉族对照组相比, 汉族 UC 组患者上述炎性因子 mRNA 表达水平都上调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而汉族 UC 组与维吾尔族 UC 组患者上述炎性因子 mRNA 表达水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。通过免疫组织化学法, STAT3 在肠黏膜上皮细胞胞质中着色, 汉族、维吾尔族 UC 组阳性表达率均高于相应对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而维吾尔族 UC 组与汉族 UC 组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在新疆维吾尔自治区, 维吾尔族和汉族 UC 患者肠黏膜 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F 及 STAT3 表达明显增高, 但上述因子在维吾尔族与汉族患者 UC 的发生、发展中可能无明显差异。

[关键词] 结肠炎, 溃疡性; 干扰素- γ ; 白细胞介素 22; 白细胞介素 17A; 白细胞介素 17F; 信号传导蛋白和转录激活因子 3

[中图分类号] R574.62

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-4938-05

Study on difference of inflammatory cytokines and STAT3 expressions in intestinal mucosal tissue between Uyghur and Han patients with ulcerative colitis in Xinjiang region*

Yang Tao, Zhou He, Cui Min, Yao Ping[△], Tan Qinghua

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the difference of inflammatory cytokines and STAT3 expressions in intestinal mucosal tissue between Uyghur and Han patients with ulcerative colitis (UC) in Xinjiang Uyghur Autonomous Region. **Methods** Thirty inpatients (15 Uyghur cases and 15 Han cases) with UC in this hospital from June 2015 to October 2016 were selected as the UC group. Contemporaneous 26 individuals (13 Uyghur cases and 13 Han cases) undergoing physical examination served as the control group. The colonic mucosa tissue were taken for detecting the mRNA expression of IFN- γ , IL-22, IL-17A and IL-17F by reversal transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression of STAT3 was detected by using the immunohistochemical staining technique. **Results** Compared with the Uyghur control group, the mRNA levels of IFN- γ , IL-22, IL-17A and IL-17F in the Uyghur UC group were up-regulated, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); compared with the Han healthy control group, the mRNA levels of above inflammatory cytokines in the Han UC group were up-regulated, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); but the mRNA levels of above inflammatory cytokines had no statistical difference between the Uyghur UC group and Han UC group ($P > 0.05$). The immunohistochemical method found that the STAT3 was found to be colored in the cytoplasm of intestinal mucosal epithelial cells. The positive expression rate of STAT3 in Han and Uyghur UC groups was higher than that in the corresponding control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), however there was no statistically significant difference between Uyghur UC group and Han UC group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** In Xinjiang Uyghur Autonomous Region, the expressions of intestinal mucosal IFN- γ , IL-22, IL-17A, IL-17F and STAT3 in Uyghur and Han patients with UC are significantly increased, but the above cytokines may have no obvious difference in UC occurrence and development between Uyghur and Han patients.

[Key words] colitis, ulcerative; interferon- γ ; interleukin-22; interleukin-17A; interleukin-17F; signal transduction and activators of transcription-3

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病。目前认为该病是在一定的遗传背景下, 人体免疫系统对肠道微生物出现局部免疫高反应所致^[1-2]。特

定的遗传变异是炎症性肠病发病的一个直接原因。辅助性 T 淋巴细胞(Th)17 是一类 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群, 其分泌的细胞因子白细胞介素(IL)-17A、IL-17F 与炎症表达密切相关, IL-

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2014211C033)。 作者简介:杨涛(1984-), 住院医师, 硕士, 主要从事消化系统常见疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: pingyaozh@sina.com。

22 的表达受信号转导蛋白和转录激活因子 3(STAT3)调控,释放干扰素- γ (IFN- γ)等促炎因子,引起炎症反应。此外,UC 的发病存在一定的种族和地区差异,这可能与患者居住的环境、卫生条件、生活水平、饮食习惯等相关^[3]。新疆是一个多民族聚集地,由于独特的地理环境、气候、饮食结构等,使许多疾病的发病情况和临床特点表现出独特之处。相关调查显示,新疆汉族与维吾尔族 UC 的发病情况及临床特点不同,维吾尔族 UC 的发病率高于汉族,且中、重度患者明显多于汉族,但导致这种差异的原因目前尚不清楚^[4]。本研究旨在通过检测新疆维吾尔族及汉族 UC 患者及对照结肠黏膜组织中 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F 及 STAT3 的表达,分析上述因子在维吾尔族与汉族患者间有无差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 6 月至 2016 年 10 月本院消化科住院的 UC 患者 30 例(UC 组),UC 的诊断采用 2001 年中华医学会消化病学分会《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》^[5]。UC 患者中维吾尔族患者 15 例(维吾尔族 UC 组),其中男 8 例,女 7 例,发病年龄(47.46 \pm 8.27)岁;汉族患者 15 例(汉族 UC 组),其中男 6 例,女 9 例,发病年龄(52.13 \pm 6.87)岁。所有 UC 患者均接受肠镜检查并随访半年以上。另选取同期在本院行结肠镜检查者 26 例作为健康对照组,其中维吾尔族 13 例(维吾尔族对照组),男 5 例,女 8 例,平均年龄(43.52 \pm 5.28)岁;汉族 13 例(汉族对照组),男 6 例,女 7 例,平均年龄(49.37 \pm 7.92)岁。临床数据从患者的病历和问卷调查中收集,分析、总结并研究受试者的主要临床特征;所有受试者的性别、年龄等经 Hardy-Weinberg 平衡检验显示处于遗传平衡状态。该研究通过本院伦理审批经(伦理号:20140818-03),所有标本的获取均获得研究对象的知情同意。

1.2 主要仪器与试剂 (1)试剂:TRIzol[®] Reagent RNA 提取试剂(美国 Invitrogen 公司);6 \times 上样缓冲液(日本 Takara 公司);溴化乙啶(美国 Sigma 公司);FastQuant RT Kit (With gDNase)试剂盒(北京天根生化科技有限公司);SYBR Select Master Mix(美国 ABI 公司);异丙醇、无水乙醇(天津市富宇精细化工有限公司);Agarose(美国 Sangon Biotech 公司);RPMI 1640(含 10%小牛血清)(美国 Gibco BRL 公司);兔抗 STAT3 抗体(美国 Sangon Biotech 公司,货号:D220083-0025);磷酸盐缓冲液(PBS)粉剂:pH 7.4~7.6(福州迈新生物

技术开发有限公司)。(2)仪器:GL-88B 漩涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);Neofuge 15R 台式高速冷冻离心机(上海力新公司);K5500 核酸蛋白定量仪(北京凯奥公司);DYCP-31DN 及 DYY-6C 型水平电泳仪及电源(北京六一电泳仪厂);凝胶成像系统(美国 UVP 公司);移液器(德国 Eppendorf 公司);梯度 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);实时荧光 PCR 仪(美国 ABI 公司);-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱(海尔公司)。

1.3 方法

1.3.1 RNA 提取 取肠黏膜组织标本于-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱中保存,用液氮研磨组织,取 100 mg 肠黏膜组织至 1.5 mL 离心管中,加入 1 mL Trizol,涡旋混匀,室温静置 15 min;加入 200 μ L 氯仿,颠倒混匀,室温静置 5 min;4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 15 min;取上清液至另一新的 1.5 mL 离心管,加入等体积异丙醇,颠倒混匀,-20 $^{\circ}$ C 静置 30 min;4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 15 min,弃上清液;加入 1 mL 75%乙醇[75%乙醇用焦碳酸二乙酯(DEPC)水配制]清洗 RNA 沉淀,混匀;4 $^{\circ}$ C,12 000 r/min 离心 3 min,弃上清液保留沉淀,室温干燥 2~3 min;RNase-free H₂O 溶解 RNA;核酸蛋白定量仪检测 RNA 水平、260 nm 与 280 nm 处吸光度值比值(A₂₆₀/A₂₈₀),电泳检测 RNA 完整性。确保 RNA 样品的 A₂₆₀/A₂₈₀ 值在 1.8~2.1 之间。将标本保存在-80 $^{\circ}$ C 环境下备用。

1.3.2 反转录 质检合格的 RNA 样品按[5 \times gDNA 缓冲液取 2 μ L+ RNase-Free 双蒸水(ddH₂O)补足到 10 μ L]体系配制基因组去除体系,彻底混匀。简短离心,并置于 42 $^{\circ}$ C,孵育 3 min;然后置于冰上放置。将其配制成反转录体,加到 gDNA 去除步骤的反应液中,充分混匀,42 $^{\circ}$ C,孵育 15 min;95 $^{\circ}$ C,孵育 3 min 之后放于冰上,得到的 cDNA 可用于后续试验或低温保存。

1.3.3 反转录 PCR 将 cDNA 加入引物、SYBR Select Master Mix、RNase-free ddH₂O 配成体系,对 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F 基因进行扩增,2%琼脂糖凝胶电泳、拍照,切胶回收纯化 DNA,用标准曲线法测 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平,结果以待测基因(IFN- γ 、IL-22、IL-17A 和 IL-17F)与 β -actin 的比值表示。引物序列见表 1。PCR 反应条件:DNA 激活 50 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 1 min,60 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,40 个循环,之后用 2%琼脂糖凝胶电泳,以凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)分析 PCR 产物量。

表 1 基因 PCR 扩增引物序列

基因 ID	基因名称	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
3458	hsa IFN- γ -F	TCG GTA ACT GAC TTG AAT GTC CA	93
	hsa IFN- γ -R	TCG CTT CCC TGT TTT AGC TGC	
50616	hsa IL-22-F	GCT TGA CAA GTC CAA CTT CCA	140
	hsa IL-22-R	GCT CAC TCA TAC TGA CTC CGT	
3605	hsa IL-17A-F	AGA TTA CTA CAA CCG ATC CAC CT	151
	hsa IL-17A-R	GGG GAC AGA GTT CAT GTG GTA	
112744	hsa IL-17F-F	GCT GTC GAT ATT GGG GCT TG	160
	hsa IL-17F-R	GGA AAC GCG CTG GTT TTC AT	
2597	hsa GAPDH-F	GGA GCG AGA TCC CTC CAA AAT	197
	hsa GAPDH-R	GGC TGT TGT CAT ACT TCT CAT GG	

表 2 维吾尔族 UC 组与维吾尔族对照组各炎症因子 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN- γ	IL-22	IL-17A	IL-17F
维吾尔族 UC 组	15	2.023 \pm 0.949	1.580 \pm 0.602	1.526 \pm 0.759	1.618 \pm 0.639
维吾尔族对照组	13	1.159 \pm 0.574	1.053 \pm 0.328	1.080 \pm 0.446	1.029 \pm 0.265
P		0.007	0.008	0.047	0.005

表 3 汉族 UC 组与汉族对照组各炎症因子 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN- γ	IL-22	IL-17A	IL-17F
汉族 UC 组	15	2.006 \pm 1.394	1.459 \pm 0.582	1.504 \pm 0.551	1.628 \pm 0.626
汉族对照组	13	1.062 \pm 0.376	1.009 \pm 0.146	1.019 \pm 0.216	1.017 \pm 0.182
P		0.023	0.011	0.005	0.002

表 4 汉族 UC 组与维吾尔族 UC 组各炎症因子 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN- γ	IL-22	IL-17A	IL-17F
维吾尔族 UC 组	15	1.132 \pm 0.531	1.082 \pm 0.412	1.136 \pm 0.564	1.074 \pm 0.425
汉族 UC 组	15	1.237 \pm 0.860	0.988 \pm 0.394	1.355 \pm 0.497	1.308 \pm 0.503
P		0.691	0.529	0.268	0.181

1.3.4 免疫组织化学检测 STAT3 的表达 将石蜡切片脱蜡脱水,3%过氧化氢(H_2O_2)溶液孵育 10 min,高压热修复,滴加一抗(兔抗 STAT3 抗体,稀释比例 1:50)50 μ L,4 $^{\circ}$ C 过夜,PBS 洗 3 次各 3 min,滴加生物素化二抗,二甲基联苯胺(DAB)显色 5~10 min,在显微镜下掌握染色程度,苏木精复染 3 min,盐酸乙醇分化,逐步脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每张片子随机拍 5 个视野($\times 400$)计数阳性细胞率。评分标准:(1)染色强度判断,与背景一致判为 0 分,轻度染色判为 1 分,深度染色判为 2 分;(2)阳性细胞百分比, $\leq 5\%$ 判为 0 分, $> 5\% \sim < 26\%$ 判为 1 分, $26\% \sim < 50\%$ 判为 2 分, $\geq 50\%$ 判为 3 分。评分结束后将两项数值相乘,得分 0~1 分判为(-),2 分判为(+),3~4 分判为(++),5~6 分判为(+++)。使用 Image-pro plus 6.0 软件计算积分吸光度值(IA 值)。以 GraphPad Prism 5.0 软件作图。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,所有计量资料(反转录 PCR 数据采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示,免疫组织化学所得数据为 IA 值)均满足方差齐性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维吾尔族 UC 组与维吾尔族对照组肠黏膜各炎症因子 mRNA 表达水平比较 与维吾尔族对照组相比,维吾尔族 UC 组肠黏膜 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平都上调,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 汉族 UC 组与汉族对照组肠黏膜各炎症因子 mRNA 表达水平比较 与汉族对照组相比,汉族 UC 组肠黏膜 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平都上调,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 汉族 UC 组与维吾尔族 UC 组肠黏膜各炎症因子 mRNA 表达水平比较 汉族 UC 组与维吾尔族 UC 组肠黏膜 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 表达水平比较,差异均无统计学

意义($P > 0.05$),见表 4。

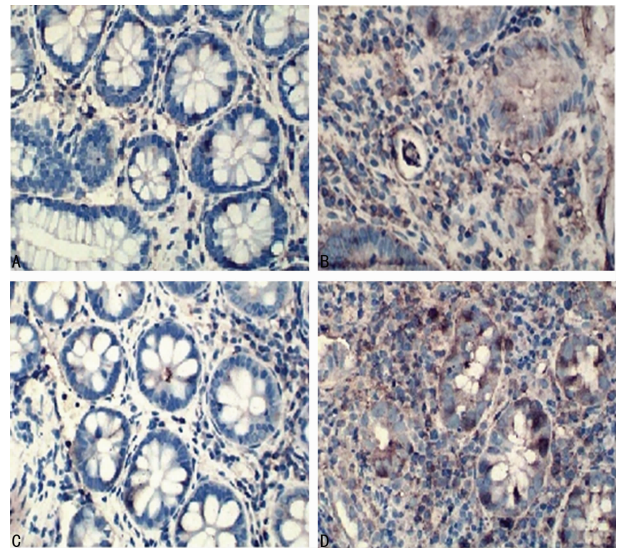


图 1 各组肠黏膜 STAT3 表达($\times 400$)
A:汉族对照组;B:汉族 UC 组;C:维吾尔族对照组;D:维吾尔族 UC 组

图 1 各组肠黏膜 STAT3 表达($\times 400$)

2.4 肠黏膜 STAT3 蛋白的表达 镜下观察:(1)肠黏膜间质见数量不等的急、慢性炎性细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、单核细胞等)聚集、浸润,部分间质见淋巴滤泡形成;UC 组部分可见黏膜腺上皮组织增生、隐窝脓肿形成,间质纤维组织增生等。(2)STAT3 染色:可见腺上皮细胞及黏膜间质内中性粒细胞、浆细胞、单核细胞、部分淋巴细胞及淋巴滤泡生发中心细胞群着色。(3)镜下观察 UC 组与对照组 STAT3 染色对比(汉、维两组):UC 组阳性表达率均高于对照组($P < 0.05$);维吾尔族 UC 组与汉族 UC 组镜下观察对比显示,阳性表达率未见明显差异($P > 0.05$),见图 1。各组 IA 值比较:维吾尔族 UC 组较维吾尔族对照组(10 834.769 \pm 2 223.562 vs. 7 895.642 \pm 998.740, $t = -4.67$, $P = 0.000$)、汉族 UC 组较汉

族对照组 IA 值均明显升高($11\ 899.884 \pm 2\ 488.163$ vs. $6\ 921.265 \pm 2\ 881.709$, $t = -5.355$, $P = 0.000$); 维吾尔族 UC 组与汉族 UC 组 IA 值比较, 差异无统计学意义($10\ 834.769 \pm 2\ 223.562$ vs. $11\ 899.884 \pm 2\ 488.163$, $t = 1.236$, $P = 0.227$)。

3 讨 论

UC 是炎症性肠病的一种, 其病因及机制尚不明确, 目前认为主要与环境、遗传和免疫因素相关。最近的研究证实了 UC 的发病具有家族聚集性的特点^[6], 这提示遗传因素在 UC 的发生、发展过程中起着重要作用。相关调查显示, 新疆汉族与维吾尔族 UC 的发病情况及临床特点不同, 维吾尔族 UC 的发病率高于汉族, 且中、重度患者明显多于汉族^[4]; 但导致这种差异的原因目前尚不清楚, 可能与炎性因子及信号通路密切相关。本研究通过比较汉族与维吾尔族患者炎症相关的 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F、STAT3 的表达, 分析在维吾尔族与汉族患者间有无差异, 以及与疾病发展有无关联。

有研究发现, T 淋巴细胞亚群及其释放的细胞因子之间的相互作用参与了 UC 的发病过程^[7], 其中又以 CD4⁺ T 淋巴细胞与 UC 的发病最为密切。初始 CD4⁺ T 淋巴细胞在 IFN- γ 、IL-12、IL-4 的诱导下分化成 Treg、Th1、Th2 和 Th17 4 个主要的细胞亚群。近年来研究发现, Th1 与 Th2 细胞的比例失衡可引起多种自身免疫性疾病, 在 UC 的发生过程中起着重要作用。IFN- γ 是一种二聚体糖蛋白, 由 Th1 细胞分泌, 它的免疫调节活性强, 是强有力的吞噬细胞和中性粒细胞激活物^[8-9]。IFN- γ 可激活各类细胞表面抗原, 提高抗原抗体的呈递能力, 促进一氧化氮(NO)的生成, 从而诱导炎症的发生。本研究中, IFN- γ 在 UC 患者肠黏膜的表达中明显高于对照组, 考虑其与溃疡性结肠炎的发生密切相关, 但该因子在维吾尔族与汉族 UC 患者中的表达无明显差异。

IL-22 是 IL-10 家族成员之一, 参与多种自身免疫性疾病, 研究证实 IL-22 在类风湿性关节炎、克隆恩病、银屑病等疾病中高表达, 在结节病、系统性红斑狼疮等疾病中低表达^[10], 这说明 IL-22 可能在自身免疫性疾病中起着双重作用。UC 患者肠黏膜中 IL-22 水平上升, 这与刘雪平等^[11]、Hanash 等^[12]报道一致。李莉等^[13]在研究中提出, UC 患者外周血 IL-22 水平、Th17 与 Th22 细胞比例明显升高, 且与疾病活动度密切相关, 提示 IL-22 与 UC 的发病密切相关。考虑 IL-22 与促炎因子的表达相关而具有致病作用, 近期研究逐渐表明其对肠黏膜损伤具有保护作用。IL-22 与转录激活的 STAT3 通路密切相关, 通过 IL-22 的活化, STAT3 可促进炎性因子如 IL-8 和 IFN- γ 的表达, 加重炎性反应, IL-22/STAT3 通路可以活化诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、DMBT1 和 REG α , 进而参与 UC 的发生过程^[14-17]。而 IL-22 诱导的磷酸化 STAT3 被认为对肠黏膜起着保护作用, 其通过促进黏液产生、增强黏蛋白和杯状细胞修复, 促进肠黏膜上皮细胞屏障的形成, 起到了抑制炎症反应的作用^[18-21]。本研究中, IL-22 在 UC 患者肠黏膜的表达中明显高于对照组, 考虑其与溃疡性结肠炎的发生密切相关, 可能通过导致肠道炎性反应与促进肠黏膜上皮细胞屏障形成双向调节, 但该因子在维吾尔族与汉族 UC 患者中的表达无明显差异, 考虑可能与民族差异无关联。

STAT3 与 UC 的发病密切相关, STAT3 信号是 T 淋巴细胞表达 IL-22 和 IL-17 必不可少的, STAT3 是介导细胞因子信

号通路的重要转录因子, 可与多种细胞因子相结合并通过 Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/STAT 途径发挥诱导细胞信号传导作用, 促进肠上皮细胞编码多种促炎因子^[22-23]。STAT3 信号通路可能通过影响肠黏膜上皮细胞间紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-1 的表达引起 UC 肠黏膜机械屏障损伤^[24-25]。本研究中, STAT3 在 UC 组阳性表达率高于对照组, 考虑其参与诱发信号转导引起肠道炎症, 对于 STAT3 基因的干预可能成为治疗 UC 的一个潜在靶点。

Th17 是炎症性肠病发病的关键因子, 在有关 UC 的临床试验中, UC 患者的 Treg 细胞数量减少或者功能异常, Th17 细胞数量的增加, 炎性因子刺激 Th17 细胞产生特异性转录因子维 A 酸相关孤儿受体 γ t(ROR- γ t), 分泌 IL-17A、IL-17F、IL-17A、IL-17F 动员中性粒细胞兴奋, 激活前炎性反应, 促进炎性因子、趋化因子及金属蛋白酶的释放, 从而造成肠黏膜组织破坏^[19, 26-28]。本研究中 UC 患者肠黏膜 IL-17A、IL-17F 表达水平明显升高, 考虑其与 UC 的炎性反应密切相关, 但该指标在维吾尔族与汉族患者中未见明显差异。

综上所述, 新疆地区维吾尔族和汉族 UC 患者 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 水平及 STAT3 表达较对照组明显升高, 考虑上述指标均参与 UC 的发病, 而维吾尔族与汉族 UC 患者之间 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F mRNA 水平及 STAT3 无明显差异, 提示以上细胞因子在汉族患者及维吾尔族患者中表达可能无差异。此外, 新疆是一个多民族聚集地, 本研究仅初步、小规模地探讨维吾尔族与汉族 UC 患者肠黏膜 IFN- γ 、IL-22、IL-17A、IL-17F 及 STAT3 表达的差异, 还需进一步进行大样本、多民族之间的临床与实验室研究, 以探讨 UC 发生、发展的炎症通路, 并探讨该疾病有无民族遗传特异性, 为今后 UC 的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Andoh A, Yagi Y, Shioya M, et al. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(33): 5154-5161.
- [2] Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen resistance mediated by IL-22 signaling at the Epithelial-Microbiota interface[J]. J Mol Biol, 2015, 427(23): 3676-3682.
- [3] Aheman A, Gao F, Kuerbanjiang A, et al. Difference in DRB1 * gene polymorphisms between Han and Uyghur ulcerative colitis patients in China[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(17): 2709-2713.
- [4] 高峰, 刘兴, 丁努, 等. 新疆地区汉族及维吾尔族溃疡性结肠炎临床特点分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(6): 423-426.
- [5] 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议[J]. 胃肠病学, 2001, 6(1): 56-59.
- [6] Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(1): 6-21.
- [7] Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(46): 5784-5788.

- [8] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(1): 80-89.
- [9] Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, et al. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(5): 578-593.
- [10] Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2271-2279.
- [11] 刘雪平, 王轶, 赵治彬, 等. 炎症性肠病患者外周血 Th17 细胞的变化及其临床意义[J]. *胃肠病学*, 2010, 15(5): 284-287.
- [12] Hanash AM, Dudakov JA, Hua GQ, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from Immune-Mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 339-350.
- [13] 李莉, 曹江, 刘玲, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血 IL-22 及相关 CD4⁺ T 细胞亚群的表达[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2012, 32(4): 323-325.
- [14] Xu AT, Li Y, Zhao D, et al. High suppressor of cytokine signaling-3 expression impairs STAT3-dependent protective effects of interleukin-22 in ulcerative colitis in remission[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(2): 241-250.
- [15] Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(3): 969-984.
- [16] Yu LZ, Wang HY, Yang SP, et al. Expression of interleukin-22/STAT3 signaling pathway in ulcerative colitis and related carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(17): 2638-2649.
- [17] Kannappan R, Yadav VR, Aggarwal BB. γ -Tocotrienol but not gamma-tocopherol blocks STAT3 cell signaling pathway through induction of protein-tyrosine phosphatase SHP-1 and sensitizes tumor cells to chemotherapeutic agents[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(43): 33520-33528.
- [18] Mudter J, Weigmann B, Bartsch B, et al. Activation pattern of signal transducers and activators of transcription (STAT) factors in inflammatory bowel diseases [J]. 2005, 100(1): 64-72.
- [19] Petanidis S, Anastakis D, Argyraki M, et al. Differential expression of IL-17, 22 and 23 in the progression of colorectal cancer in patients with K-ras mutation; ras signal inhibition and crosstalk with GM-CSF and IFN- γ [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73616.
- [20] Boulton TG, Zhong Z, Wen Z, et al. STAT3 activation by cytokines utilizing gp130 and related transducers involves a secondary modification requiring an H7-sensitive kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(15): 6915-6919.
- [21] 刘晓, 仲人前. 白细胞介素-2 在炎症性肠病中的免疫调节作用[J]. *临床军医杂志*, 2011, 39(4): 798-800.
- [22] Murano T, Okamoto R, Ito G, et al. Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3): 840-846.
- [23] Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, et al. STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1452-1462.
- [24] Cénit MC, Alcina A, Márquez A, et al. STAT3 locus in inflammatory bowel disease and multiple sclerosis susceptibility[J]. *Genes Immun*, 2010, 11(3): 264-268.
- [25] 卫江鹏, 刘刚, 张霆, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与 STAT3 信号通路关系的研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(1): 47-50.
- [26] Sutton C, Brereton C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1685-1691.
- [27] Yao J, Wei C, Wang JY, et al. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6572-6581.
- [28] Ueno A, Jijon H, Chan R, et al. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4⁺ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3⁺ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(12): 2522-2534.

(收稿日期: 2017-07-11 修回日期: 2017-09-15)

《重庆医学》对临床研究论文医学伦理学要求

凡投本刊的涉及人的生物医学研究论文, 作者应说明所在用的试验程序是否经过伦理审查委员会(单位性的、地区性的或国家性的)评估, 注明批准号。涉及患者(受试者)的应签订知情同意书。

《重庆医学》编辑部