

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.013

FSTL1 在溃疡性结肠炎患者外周血中的表达及意义 *

易蕊^{1,2} 王娟¹ 常娟^{1△} 郝楠³

(1 北京军区总医院 北京 100700; 2 解放军医学院 北京 100083; 3 北京市 66011 部队 北京 102600)

摘要 目的:探讨溃疡性结肠炎患者外周血和肠组织中卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)的表达及其临床意义。**方法:**选取 2013 年 3 月-2014 年 3 月我院收治的溃疡性结肠炎患者为研究组(n=60),另选取病理和肠镜均正常者为对照组(n=60)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测两组患者外周血中 FSTL1 水平,采用免疫组织化学染色法检测两组肠粘膜组织中的 FSTL1 水平,应用 Pearson 相关性分析来分析溃疡性结肠炎活动指数(DAI)评分和 FSTL1 水平的相关性。**结果:**研究组血浆 FSTL1 高于对照组,差异具有统计学意义($t=11.063, P=0.025$);研究组肠粘膜组织中 FSTL1 阳性表达率高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=12.987, P=0.019$);研究组 DAI 评分和 FSTL1 水平呈正相关关系($r=0.719, P=0.023$)。**结论:**溃疡性结肠炎患者 FSTL1 表达水平升高,并且和疾病的活动性呈正相关关系。

关键词:卵泡抑素样蛋白 1; 溃疡性结肠炎; 肠粘膜组织

中图分类号:R574.62 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)17-3250-03

Expression and Clinical Significance of FSTL1 in Peripheral Blood and Intestinal Tissues of Ulcerative Colitis*

YI Rui^{1,2}, WANG Juan¹, CHANG Juan^{1△}, HAO Nan³

(1 General Hospital of Beijing Military Command, Beijing, 100700, China;

2 Medical School of PLA, Beijing, 100083, China; 3 66011 Troops, Beijing, 102600, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and significance of follistatin-like protein 1 (FSTL1) in peripheral blood and intestinal tissues of patients with ulcerative colitis (UC). **Methods:** Patients with ulcerative colitis in our hospital from March 2013 to March 2014 were selected as the study group (n=60), and subjects with normal pathology and colonoscopy were chosen as the control group (n=60). FSTL1 levels in the peripheral blood of the two groups were detected by ELISA, and the FSTL1 level in the intestinal tissues of the two groups were detected by the immunohistochemical staining. Then the correlation between the ulcerative colitis activity index (DAI) and FSTL1 were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** The plasma FSTL1 level of the study group was significantly higher than that of the control group with statistically significant difference ($t=11.063, P=0.025$). The positive rate of FSTL1 in the intestinal tissues of the study group was significantly higher than that of the control group with statistically significant difference ($\chi^2=12.987, P=0.019$); DAI and FSTL1 of the study group was positively correlated ($r=0.719, P=0.023$). **Conclusion:** The FSTL1 expression level was elevated in patients with ulcerative colitis, and was positively correlated with disease activity.

Key words: Follistatin-like protein 1; Ulcerative colitis; Intestinal tissue

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

Article ID: 1673-6273(2015)17-3250-03

前言

溃疡性结肠炎在欧美等国家发病率较高,近年来我国发病率也呈上升的趋势,该病的发病机制和病因尚不清楚,大多数学者认为和遗传、免疫反应以及环境因素有关,促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间出现失衡均会在溃疡性结肠炎的发展起作用^[1-3]。卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)是一种分泌型糖蛋白,和自身免疫、肿瘤以及心血管疾病存在一定的关系,也有研究发现

溃疡性结肠炎患者 FSTL1 水平会较健康者显著升高^[4-6]。本研究旨在分析溃疡性结肠炎患者外周血和肠组织中的 FSTL1 的表达及其意义,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月到 2014 年 3 月我院收治的溃疡性结肠炎患者为研究组(n=60),所有患者均符合溃疡性结肠炎的诊断

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81301239)

作者简介:易蕊(1981-),男,主治医师,硕士研究生,主要从事社会医学与公共卫生事业管理

△ 通讯作者:常娟,主要研究方向:公共卫生事业管理

(收稿日期:2014-12-11 接受日期:2014-12-30)

标准^[79],并排除其他自身免疫性疾病、肿瘤以及病毒感染性的疾病。其中男 36 例,女 24 例,年龄 24-60 岁,平均(40.3± 0.2)岁;另选取病理和肠镜均正常者为对照组(n=60),男 35 例,女 25 例,年龄 25-60 岁,平均(40.2± 0.4)岁,两组入选者年龄、性别无显著差异(P>0.05),具有可比性。本研究经伦理委员会批准,所有入选者均知情同意并签订《知情同意书》。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 检测外周血 FSTL1 表达 所有入选者均于清晨抽取空腹静脉血 3 ml,应用肝素抗凝,并离心分离血浆,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法监测血清中的 FSTL1。试剂均由美国 GBD 公司提供。

1.2.2 肠黏膜组织中 FSTL1 表达情况 应用肠镜取溃疡性结肠炎患者炎性反应最明显处,对照组常规取或组织检查,应用甲醛固定然后切片。其中 FSTL1 由英国 Abcam 生物技术公司提供,二抗和 DAB 显色也均由上海基因科技有限公司提供。将切片脱蜡,修复抗原,然后用 PBS 洗涤,加入 3%的双氧水避光孵育来灭活内源性酶,再用 PBS 洗涤,加入 FSTL1 抗工作也于 4℃中孵育,然后复温洗涤,加入二抗于室温下孵育 40 min,然后洗涤加入 DAB 显色,应用蒸馏水洗涤,苏木精染色,脱水透明以后封固。

1.3 评价指标

阳性:是指显微镜下呈褐色细胞。根据着色程度:0 分表示基本着色,1 分表示着色较浅,2 分表示中等着色,3 分表示着色较深。按照阳性细胞评分:0 分表示未见阳性细胞,1 分表示阳性细胞比例<25%,2 分表示阳性细胞介于 25-50%,3 分表示阳性细胞超过 50%。两项评分相加总分≤ 1 者表示 FSTL1 阴性,≥ 2 分表示 FSTL1 阳性。溃疡性结肠炎活动指数(DAI)评分:1 分:指腹泻 1-2 次/天,无便血;2 分:指腹泻超过 2 次/天,有少许便血,粘膜轻度易脆;3 分:指腹泻超过 4 次/天,有明显便血,粘膜中度易脆;4 分:指腹泻超过 5 次/天,便血较重,粘膜重度易脆并伴渗出。

1.4 统计学方法

全部数据均在 SPSS17.0 软件统计,其中计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,应用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验,FSTL1 水平和 DAI 评分用 Pearson 相关性分析,检验标准以 P<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血和肠组织中 FSTL1 表达情况比较

由表 1 可知,研究组血浆中 FSTL1 为(14.5± 0.9) μg/L 显著高于对照组(5.7± 0.6) μg/L,两组比较差异具有统计学意义(t=11.063,P=0.025);研究组组织中 FSTL1 阳性表达率为 88.3%(53/60)显著高于对照组 45.0%(27/60),差异具有统计学意义($\chi^2=12.987$,P=0.019)。

2.2 相关性分析

Pearson 相关性显示,研究组 DAI 评分和 FSTL1 水平呈正

表 1 两组外周血和肠组织中 FSTL1 表达情况比较

Table 1 Comparison of FSTL1 expression in peripheral blood and intestinal tissues

Group	Case	Peripheral blood	Intestinal tissues
Control	60	5.7± 0.6	53(88.3)
Study	60	14.5± 0.9	27(45.0)
t/ χ^2		11.063	12.987
P		0.025	0.019

相关关系(r=0.719,P=0.023)。

3 讨论

溃疡性结肠炎会累积直肠和结肠,病变局限在粘膜以及粘膜下层且连续分布,病因和发病机制均不明确。据研究报道^[10-12],促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间平衡失衡在溃疡性结肠炎的发病中起到一定作用,溃疡性结肠炎也是一种自身免疫性疾病,其中 FSTL1 是一种和卵泡抑素高度同源的物质,是属于卵泡抑素家族的物质。在结构上,FSTL1 与富含半胱氨酸的分泌蛋白存在相同点,也具备卵泡抑素样的结构域和细胞外与钙离子结合的机构域,但是该物质细胞外钙离子结合的结构域无功能性^[13-15]。FSTL1 具有多种生理功能,而且与细胞的增殖、凋亡、分化、免疫及新陈代谢等有关。许多细胞表达该物质是由转换生长因子、IL-1β、TNF-α 以及 IL-6 等诱导表达,提示该物质可能是一种炎性的分泌蛋白,可以连接固有存在的免疫和适应性的免疫。大量研究显示,自身免疫性疾病患者血清中 FSTL1 浓度明显升高^[16-18]。

相关研究报道,溃疡性结肠炎患者会出现上皮损伤、促炎细胞因子分泌以及上皮修复功能紊乱增强,本研究发现,研究组血浆 FSTL1 显著高于对照组(P<0.05),且研究组 DAI 评分和 FSTL1 水平呈正相关关系(P<0.05)。这与其他研究结果具有一致性,提示 FSTL1 表达水平可能和溃疡性结肠炎的发病有一定关系。本研究还发现,研究组肠黏膜组织中 FSTL1 阳性表达率显著高于对照组,提示 FSTL1 确实和溃疡性结肠炎的发生存在一定关系。有文献显示^[19],FSTL1 可以调节 c-fos、ets-2 以及 IL-6 等基因的表达来起到抑制炎症反应。还有研究显示,FSTL1 是一种促炎细胞因子,可以激活 T 细胞来起到作用^[20]。本研究粘膜组织以腺体细胞为主,提示 FSTL1 可能参与到溃疡性结肠炎的肠粘膜病变,但其具体作用需进一步研究探讨。

综上所述,溃疡性结肠炎患者 FSTL1 的表达水平会升高,FSTL1 可能和溃疡性结肠炎的发生发展有一定关系,但是本研究并未检测溃疡性结肠炎患者炎性因子的水平和 FSTL1 的关系,不能说明 FSTL1 在溃疡性结肠炎所起的具体作用,有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 宋允娜,郑萍,肖军华,等. 卵泡抑素样蛋白 1 在溃疡性结肠炎患者外周血和肠组织中的表达及临床意义[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(12): 845-848

- Song Yun-na, Zheng Ping, Xiao Jun-hua, et al. Expression of follistatin-like protein 1 in the peripheral blood and intestinal tissue of patients with ulcerative colitis and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Digestion, 2013, 33(12): 845-848
- [2] Zhou PQ, Fan H, Hu H, et al. Role of DOR- β -arrestin1-Bcl2 signal transduction pathway and intervention effects of oxymatrine in ulcerative colitis [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(6): 815-820
- [3] Bewtra M. An Optimized Patient-reported Ulcerative Colitis Disease Activity Measure Derived from the Mayo Score and the Simple Clinical Colitis Activity Index [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014[Epub ahead of print]
- [4] Liang X, Hu Q, Li B, et al. Follistatin-like 1 attenuates apoptosis via disco-interacting protein 2 homolog A/Akt pathway after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3048-3054
- [5] 李艳, 张菲斐, 邱春光, 等. 急性冠脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 与病变严重程度的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 13(5): 678-680
- Li Yan, Zhang Fei-fei, Qiu Chun-guang, et al. Relationship between serum follistatin-like protein 1 level and severity of patients with acute coronary syndrome [J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences), 2013, 13(5): 678-680
- [6] Chaly Y, Hostager B, Smith S, et al. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases [J]. Immunol Res, 2014, 59(1-3): 266-272
- [7] Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, et al. Therapeutic Efficacy of pH-Dependent Release Formulation of Mesalazine on Active Ulcerative Colitis Resistant to Time-Dependent Release Formulation: Analysis of Fecal Calprotectin Concentration [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 342751
- [8] Tomita R. Neurological function of the puborectalis muscle in patients with or without soiling after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis in childhood [J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(11): 1626-1630
- [9] Suzuki T, Tsushima K, Sakairi Y, et al. Severe tracheobronchial stenosis and bronchiectasis complicating ulcerative colitis[J]. Respirol Case Rep, 2014, 2(1): 48-50
- [10] Chaly Y, Blair HC, Smith SM, et al. Follistatin-like protein 1 regulates chondrocyte proliferation and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. Ann Rheum Dis, 2014[Epub ahead of print]
- [11] Chaly Y, Fu Y, Marinov A, et al. Follistatin-like protein 1 enhances NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β secretion from monocytes and macrophages[J]. Eur J Immunol, 2014, 44(5): 1467-1479
- [12] Fan N, Sun H, Wang Y, et al. Follistatin-like 1: a potential mediator of inflammation in obesity [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 752519
- [13] Kim EH, Kim DH, Park SJ, et al. Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study [J]. Gut Liver, 2014, 5[Epub ahead of print]
- [14] 莫丽莎, 魏强华, 李大为, 等. 系统性红斑狼疮患者血清卵泡抑素样蛋白 1 表达水平及其临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(1): 38-41
- Mo Li-sha, Wei Qiang-hua, Li Da-wei, et al. The expression and clinical significance of serum follistatin-like protein 1 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2012, 16(1): 38-41
- [15] 陈斌, 孙黎明, 徐海涛, 等. 卵泡抑素样蛋白 1 的研究进展[J]. 中国基层医药, 2010, 17(10): 1426-1427
- Chen Bin, Sun Li-ming, Xu Hai-tao, et al. Research progression of follistatin-like protein 1[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2010, 17(10): 1426-1427
- [16] Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 16014-16019
- [17] Gorelik M, Fall N, Altaye M, et al. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2013, 40(7): 1191-1199
- [18] Görgens SW, Raschke S, Holven KB, et al. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells[J]. Arch Physiol Biochem, 2013, 119(2): 75-80
- [19] Li D, Wang Y, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1 is elevated in systemic autoimmune diseases and correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(1): R17
- [20] Bhandari HM, Jeevan D, Slinn J, et al. Postpartum ovarian vein thrombosis in a 29-year-old woman with ulcerative colitis [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014[Epub ahead of print]