

重症溃疡性结肠炎患者血清闭锁小带蛋白-1、GATA结合蛋白-3 表达与预后有关^{*}

阎春英¹ 宗伟¹ 张蓉¹ 金燕¹ 高淑娟¹ 王雪¹ 张玲娟¹ 李新强^{2*}

¹陕西省人民医院 ¹消化内科;²重症医学科,陕西西安 710068

摘要 目的:检测重症溃疡性结肠炎(UC)患者血清中闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、GATA结合蛋白-3(GATA-3)水平,探讨其与重症UC患者预后相关性。方法:收集重症UC患者97例为重症组,并根据患者预后情况将其分为预后良好组68例和预后不良组29例;另选取轻症UC患者50例为轻症组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组患者血清ZO-1、GATA-3水平,Pearson法分析ZO-1、GATA-3水平与Mayo评分的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ZO-1、GATA-3对重症UC患者预后不良的预测价值。结果:与轻症组比较,重症组患者血清ZO-1水平显著降低,血清GATA-3水平、Mayo评分显著升高(P 均 <0.05);相关性分析显示,重症UC患者血清ZO-1水平与Mayo评分呈负相关($r = -0.650, P < 0.05$),GATA-3水平与Mayo评分呈正相关($r = 0.474, P < 0.05$);与预后良好组比较,预后不良组患者血清ZO-1水平显著降低,血清GATA-3水平、Mayo评分显著升高(P 均 <0.05);血清ZO-1、GATA-3及Mayo评分联合预测重症UC患者预后不良的曲线下面积为0.966,灵敏度为93.75%,特异性为92.31%。结论:重症UC患者血清ZO-1水平降低、GATA-3水平升高,且与患者疾病严重程度和预后有关,可能作为预测重症UC患者预后不良的潜在标志物。

关键词 闭锁小带蛋白-1; GATA结合蛋白-3; 重症溃疡性结肠炎; 预后

中图分类号 R574.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230407

Correlation between expressions of serum zonula occluden-1 and GATA-binding protein-3 and apoptosis in patients with severe ulcerative colitis YAN Chun-ying¹, ZONG Wei¹, ZHANG Rong¹, JIN Yan¹, GAI Shu-juan¹, WANG Xue¹, ZHANG Ling-juan¹, LI Xin-qiang^{2*}. ¹Department of Digestive Medicine; ²Department of Critical Care Medicine, Shaanxi People's Hospital, Shanxi Xi'an 710068, China

Corresponding author: LI Xin-qiang, E-mail: 271101761@qq.com

Abstract Objective: To detect the expression of zonula occluden-1 (ZO-1) and GATA-binding protein-3 (GATA-3) in the serum of patients with severe ulcerative colitis (UC), and to explore their correlation with the prognosis of patients with severe UC. Methods: A total of 97 patients with severe UC who were treated in our hospital from November 2019 to February 2021 were collected as the observation objects (critical group), and they were divided into 68 cases of a good prognosis group and 29 cases of a poor prognosis group according to the prognosis of the patients. A total of 50 patients with mild UC were selected as controls (mild group). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of ZO-1 and GATA-3 in the serum. Pearson method was used to analyze the correlation between ZO-1, GATA-3 levels and Mayo score. The ROC curve was used to analyze the predictive value of serum ZO-1 and GATA-3 in poor prognosis of patients with severe UC. Results: Compared with the mild group, the serum ZO-1 level in the severe group was significantly reduced, and the serum GATA-3 and Mayo score were significantly increased ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that serum ZO-1 expression level in severe UC patients was negatively correlated with Mayo score ($r = -0.650, P < 0.05$), and GATA-3 expression level was positively correlated with Mayo score ($r = 0.474, P < 0.05$). As compared with the good prognosis group, the serum ZO-1 level in the poor prognosis group was significantly reduced, and the serum GATA-3 level and Mayo score were significantly increased ($P < 0.05$). The area under the curve for the combined detection of serum ZO-1, GATA-3 and Mayo scores to predict poor prognosis of patients with severe UC was 0.966, sensitivity was 93.75%, and specificity was 92.31%. Conclusion: The serum ZO-1 level in patients with severe UC decreases and the GATA-3 level increases. They are related to the disease severity and prognosis, and may be used as potential markers for predicting the poor prognosis of patients with severe UC.

Key words Zonula occluden-1; GATA-binding protein-3; Severe ulcerative colitis; Prognosis

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(No:2020JM-654)

* 通信作者:李新强,E-mail:271101761@qq.com,陕西省西安市友谊西路256号

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为慢性非特异性炎症疾病,重症 UC 病情凶险,寻找有效标志物,评估 UC 病情及预后具有重要意义^[1,2]。闭锁小带蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)属于紧密连接蛋白家族成员,在维持细胞间连接稳定和肠黏膜屏障的完整性方面发挥着重要作用^[3]。研究显示感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)小鼠肠组织中 ZO-1 表达水平降低,可能是导致 PI-IBS 小鼠内脏高敏感性和粪便含水百分数增高的原因之一^[4]。GATA 结合蛋白-3(GATA-binding protein-3, GATA-3)是一种重要的转录因子,在调节细胞的发育过程中发挥重要作用,GATA-3 是辅助性 T 细胞 2(Th2)特异性转录因子,促进 Th2 分化,在炎症性疾病、免疫性疾病中发挥重要调节作用^[5,6]。本研究采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测重症 UC 患者血清 ZO-1、GATA-3 表达情况,探讨 ZO-1、GATA-3 与重症 UC 患者预后相关性。

资料与方法

一般资料 收集 2019 年 11 月-2021 年 2 月在陕西省人民医院治疗的重症 UC 患者 97 例为重症组(男 59,女 38),年龄 28 ~ 56 岁,平均(45.4 ± 6.7)岁。根据患者预后情况将重症 UC 患者分为预后良好组 68 例和预后不良组 29 例。纳入标准:符合重症活动期 UC 诊断标准^[7]。排除标准:①患肠道之外的其他感染性疾病;②伴有结肠或直肠癌等肠道恶性肿瘤疾病者;③服用非甾体抗炎药、质子泵抑制剂药物者;④合并严重心、肝、肾等系统疾病、自身免疫性疾病者;⑤妊娠或哺乳期女性。另选取轻症 UC 患者 50 例为轻症组(男 32,女 18),年龄 27 ~ 57 岁,平均年龄(45.8 ± 6.5)岁。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

方法

1. 样品采集及保存。分别采集所有患者治疗前清晨空腹静脉血 6 mL,室温静置 30 min,1 500 转/min,离心半径 10 cm,离心 10 min,取上层血清,置于 -80℃ 冰箱保存备用。

2. ELISA 检测血清 ZO-1、GATA-3 水平。ELISA 操作步骤严格按照试剂盒说明书。人 ZO-1、GATA3 ELISA 试剂盒购自美国 Aviva systems biology 公司。

3. 治疗及疗效评定。UC 患者活动度采用 Mayo

评分评价^[7]。重症活动期 UC 患者均给予对症、营养支持等常规治疗,并给予口服美沙拉嗪肠溶片,0.25/片,3 片/次,3 次/d,和联合口服泼尼松片,剂量为 0.75 mg/(kg · d),症状缓解后减量,改为 0.5 mg/(kg · d),逐渐递减,连续治疗 1 个月,评估患者病情。

疗效评定^[7]:①缓解:临床症状消失,无血便、腹痛等表现,结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎症;②有效:临床症状基本消失,存在少量血便或伴有轻微腹痛,结肠镜复查见黏膜轻度炎症;③无效:临床症状、结肠镜复查黏膜愈合均无改善,甚至加重。缓解与有效患者 68 例为预后良好组,无效患者 29 例为预后不良组。

统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 分析重症 UC 患者血清 ZO-1、GATA-3 表达水平与 Mayo 评分的相关性;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 ZO-1、GATA-3 对重症 UC 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

不同严重程度 UC 患者血清中 ZO-1、GATA-3 表达水平及 Mayo 评分 与轻症组比较,重症组 UC 患者血清 ZO-1 水平显著降低,血清 GATA-3 水平、Mayo 评分显著升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同严重程度 UC 患者血清中 ZO-1、GATA-3 表达水平及 Mayo 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ZO-1 (pg/mL)	GATA-3 (pg/mL)	Mayo 评分 (分)
轻症组	50	428.42 ± 51.62	10.15 ± 3.23	3.57 ± 0.78
重症组	97	345.38 ± 68.29	23.55 ± 5.48	11.30 ± 0.48
t 值		7.553	15.909	74.194
P 值		0.000	0.000	0.000

重症 UC 患者血清 ZO-1、GATA-3 表达水平与 Mayo 评分相关性 相关性分析显示,重症 UC 患者血清 ZO-1 表达水平与 Mayo 评分呈负相关($r = -0.650, P < 0.05$),GATA-3 表达水平与 Mayo 评分呈正相关($r = 0.474, P < 0.05$),见图 1。

不同预后重症 UC 患者血清中 ZO-1、GATA-3 表达水平及 Mayo 评分 与预后良好组比较,预后不良组 UC 患者血清 ZO-1 水平显著降低,GATA-3 水平、Mayo 评分显著升高(P 均 < 0.05),见表 2。

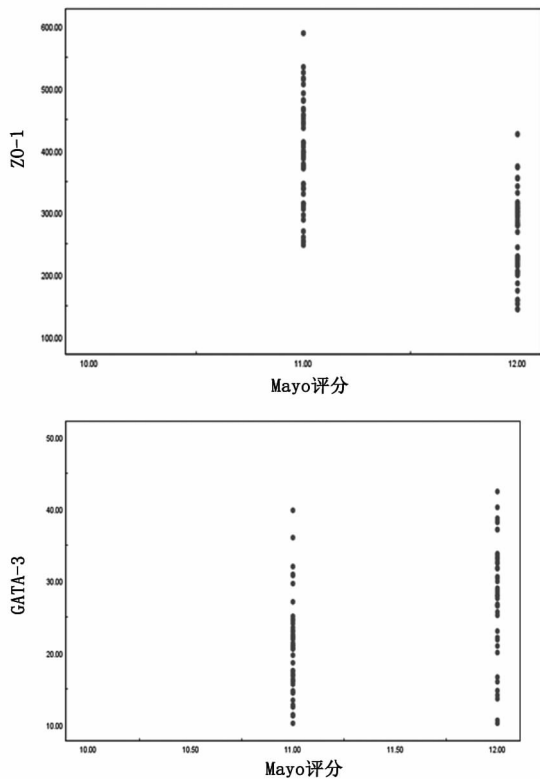


图1 重症UC患者血清ZO-1、GATA-3水平与Mayo评分相关性

表2 不同预后患者血ZO-1、GATA-3水平及Mayo评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ZO-1 (pg/mL)	GATA-3 (pg/mL)	Mayo评分 (分)
预后良好组	68	373.55 ± 69.43	19.48 ± 4.73	10.47 ± 0.52
预后不良组	29	280.47 ± 60.34	32.49 ± 6.54	11.00 ± 0.43
<i>t</i> 值		6.275	11.010	4.826
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

血清ZO-1、GATA-3及Mayo评分对重症UC患者预后不良的预测价值 血清ZO-1预测重症UC患者预后不良的曲线下面积为0.887,截断值为346.58 pg/mL,灵敏度78.12%,特异性为83.08%。血清GATA-3预测重症UC患者预后不良的曲线下面积为0.826,截断值为24.68 pg/mL,灵敏度为84.37%,特异性为84.62%。Mayo评分预测重症UC患者预后不良的曲线下面积为0.783,截断值为11分,灵敏度为81.25%,特异性为75.38%。血清ZO-1、GATA-3及Mayo评分联合预测重症UC患者预后不良的曲线下面积为0.966,灵敏度为93.75%,特异性为92.31%,见图2。

讨论

ZO-1属于膜相关鸟苷酸激酶(membrane associ-

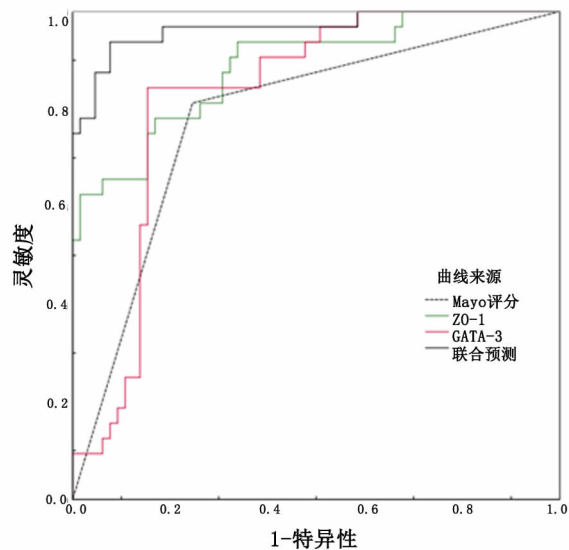


图2 血清ZO-1、GATA-3及Mayo评分对重症UC患者预后不良的预测价值

ated guanylate kinase, MAGUK)家族成员,是紧密连接的重要成分之一,与同源异构体ZO-2、ZO-3共同维持和调节上皮的屏障功能,其表达下调会使内皮细胞屏障功能受到损害,导致肠黏膜上皮细胞的通透性增高。多项研究显示,ZO-1在肠屏障功能障碍、保护血脑屏障等方面发挥重要作用^[8,9]。ZO-1在UC患者结肠组织中表达水平降低程度,与患者肠道炎症严重度有关,可作为评估UC患者病情变化和预测黏膜愈合的指标。王魁彬等^[10]研究表明,急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者肠黏膜中ZO-1蛋白表达水平显著降低,且与炎症因子白介素(IL)-18呈负相关,可反映患者病情严重程度。本研究表明,与轻度UC患者比较,重症UC患者血清中ZO-1表达明显降低,与先前报道一致^[9],提示ZO-1与UC患者病情严重程度有关。另有研究显示,血浆ZO-1对感染性休克患者预后评估有一定临床价值^[11]。本研究显示,与预后良好组比较,预后不良组UC患者血清ZO-1水平显著降低,表明ZO-1对重症UC患者的预后可能也有一定评估价值。

GATA-3属于GATA蛋白家族,为IV型锌指蛋白,是调节细胞发育过程的重要转录因子,可促进Th2细胞分化及细胞因子的表达,抑制Th1细胞分化,在Th1/Th2细胞平衡中发挥重要作用,与多种炎症性疾病发生有关^[12]。研究显示,UC小鼠结肠黏膜存在Th1/Th2平衡异常,经过治疗后可上调GATA-3介导Th2免疫修复,抑制结肠组织细胞因

(下转第348页)

- tomy[J]. *Ann Surg*,2011,253(4):786-790.
- 17 Singh Ospina N,Thompson GB, Lee RA, et al. Safety and efficacy of percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with recurrent primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(1):E87-E90.
 - 18 Andrioli M,Riganti F,Pacella CM, et al. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012,199(5):1164-1168.
 - 19 Kovatcheva RD,Vlahov JD,Stoinov JI, et al. High-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2012,27(1):76-80.
 - 20 Nawrot I,Chudzinski W,Ciacka T, et al. Reoperations for persistent

- or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center[J]. *Med Sci Monit*,2014, 20:1604-1612.
- 21 Yue W,Chen L,Wang S, et al. Locoregional control of recurrent papillary thyroid carcinoma by ultrasound-guided percutaneous microwave ablation: A prospective study[J]. *Int J Hyperthermia*,2015,31(4):403-408.
- 22 Wei Y,Yu MA,Qian LX, et al. Hypocalcemia after ultrasound-guided microwave ablation and total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: a retrospective study[J]. *Int J Hyperthermia*,2020, 37(1):819-825.

(2022-03-29 收稿 2023-06-24 修回)

(上接第292页)

子释放^[13]。本研究表明,重症组 UC 患者血清中 GATA-3 表达水平高于轻症组 UC 患者,提示 GATA-3 与 UC 病情的发展程度有关,可能与机体免疫反应有关。本研究显示,预后不良组 UC 患者血清 GATA-3 水平显著高于预后良好组,提示 GATA-3 可能作为 UC 患者的预后标志物。

UC 的病因尚不完全清楚,目前认为与遗传、感染、免疫等多种因素有关,多种因素触发机体的免疫反应和炎症发生。研究显示,UC 的发生与 Th1/Th2 细胞免疫失衡有关^[14],GATA-3 水平升高,刺激 Th2 细胞分化,引起炎症反应。炎症刺激使肠黏膜组织损伤,引起 ZO-1 水平下降,肠黏膜屏障功能发生障碍,肠黏膜的通透性增加。进一步研究发现,血清 ZO-1、GATA-3 对重症 UC 患者预后不良均有一定预测价值,血清 ZO-1、GATA-3 及 Mayo 评分联合预测重症 UC 患者预后不良的曲线下面积为 0.966,灵敏度为 93.75%,特异性为 92.31%,提示血清 ZO-1、GATA-3 水平联合 Mayo 评分对于预测重症 UC 患者预后不良有较高价值,有一定临床应用意义。

综上所述,重症 UC 患者血清 ZO-1 水平降低、GATA-3 水平升高,且其改变程度与患者疾病严重程度和预后有关,可能作为预测重症 UC 患者预后不良的潜在标志物。但由于本研究临床样本数据少,需要扩大样本量进行进一步研究。

参考文献

- 1 黄晓伟,丁强,罗学来,等.溃疡性结肠炎合并中毒性巨结肠 1 例及文献复习[J]. *内科急危重症杂志*,2021,27(2):170-176.
- 2 Singh S,Murad MH,Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis:

- an updated network meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18(10):2179-2191.
- 3 Assimakopoulos SF,Akinosoglou K,de Lastic AL, et al. The prognostic value of endotoxemia and intestinal barrier biomarker ZO-1 in bacteremic sepsis[J]. *Am J Med Sci*,2020,359(2):100-107.
- 4 彭云丽,代迎欢,何琴,等.感染后肠易激综合征小鼠 IL-17、occludin 和 ZO-1 的动态改变[J]. *中山大学学报(医学版)*,2018,39(3):341-348.
- 5 杨虹,杨小红,青玉凤,等.原发性痛风性关节炎患者外周血中辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 的表达变化及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*,2018,22(11):731-736.
- 6 Khadem Azarian S,Jafarnejad-Ansariha F,Nazeri S, et al. Effects of gularonic acid, as a new NSAID with immunomodulatory properties on IL-17, ROR γ t, IL-4 and GATA-3 gene expression in rheumatoid arthritis patients[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2020,42(1):22-27.
- 7 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*,2018,38(9):796-813.
- 8 Chen L,Li L,Han Y, et al. Tong-fu-li-fei decoction exerts a protective effect on intestinal barrier of sepsis in rats through upregulating ZO-1/occludin/claudin-1 expression[J]. *J Pharmacol Sci*,2020,143(2):89-96.
- 9 谭悦,郑长清.紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 在溃瘍性结肠炎中的表达及其临床意义[J]. *现代药物与临床*,2018,33(7):1803-1808.
- 10 王魁彬,郭玲.急性重症胰腺炎患者肠黏膜及外周血中闭锁小带蛋白-1 以及白介素-18 的表达及其意义[J]. *中国临床医生杂志*,2017,45(5):46-48.
- 11 桑珍珍,高杰,贾春梅,等.血浆闭锁小带蛋白联合血清降钙素原检测对感染性休克患者预后评估的临床价值[J]. *中国急救医学*,2021,41(4):307-311.
- 12 Chen Z,Deng Y, Li F, et al. MicroRNA-466a-3p attenuates allergic nasal inflammation in mice by targeting GATA3[J]. *Clin Exp Immunol*,2019,197(3):366-375.
- 13 林丽萍,王承党.粪菌移植对溃瘍性结肠炎小鼠结肠黏膜 Th1/Th2 细胞及其细胞因子表达的影响[J]. *中国微生物学杂志*,2017,29(12):1365-1372.
- 14 任科雨,勇春明,谭军英,等. T-bet 在溃瘍性结肠炎中的作用研究[J]. *中国临床实用医学*,2016,7(6):55-57.

(2021-07-01 收稿 2022-04-01 修回)