

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.013

❖ 临床研究 ❖

血清 SIRT1、GLP-2 水平与溃疡性结肠炎患者病情严重程度及临床转归的关系

卢丽娜, 郭慧丽, 庞敏

(北京市平谷区医院消化内科, 北京 101200)

【摘要】目的: 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血清沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)、胰高血糖素样肽 2(GLP-2)表达水平与病情严重程度和临床转归的相关性。**方法:** 选取 88 例 UC 患者(UC 组)作为研究对象,按照 Mayo 评分将患者分为活动期组($n=59$)与缓解期组($n=29$),根据预后结果将患者分为好转组($n=61$)与未好转组($n=27$);另选取同期健康体检者 50 名作为对照组。比较各组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平,采用 ROC 曲线评价 SIRT1、GLP-2 对患者临床转归的预测效能。**结果:** 与对照组相比,UC 组血清 SIRT1、GLP-2 水平均降低($P<0.05$)。活动期组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平低于缓解期组($P<0.05$),且活动期组患者随着病情加重,血清 SIRT1、GLP-2 水平逐渐降低($P<0.05$)。与好转组比较,未好转组血清 SIRT1、GLP-2 水平均降低($P<0.05$)。Logistic 回归分析表明,血清 SIRT1、GLP-2 水平降低是 UC 患者治疗后未好转的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 SIRT1、GLP-2 水平预测 UC 患者治疗后未好转的曲线下面积(AUC)为 0.722、0.713,二者联合预测的 AUC 为 0.832,高于单独预测($P<0.05$)。**结论:** SIRT1、GLP-2 表达降低与 UC 患者疾病活动度及病情程度相关,并对患者临床转归有较高预测能力,二者可作为 UC 的诊断指标。

【关键词】 溃疡性结肠炎;沉默信息调节因子 2 相关酶 1;胰高血糖素样肽 2;病情严重程度;临床转归

【中图分类号】 R574.62 **【文献标志码】** A

Relationship between serum SIRT1, GLP-2 levels and the severity and clinical outcome of patients with ulcerative colitis

LU Li-na, GUO Hui-li, PANG Min

(Department of Gastroenterology, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between the expression levels of serum silent information regulator 2-related enzyme 1 (SIRT1), glucagon-like peptide 2 (GLP-2) and the severity of the disease and clinical outcome of patients with ulcerative colitis (UC). **Methods:** 88 UC patients (UC group) were selected as the research subjects and divided into active phase group ($n=59$) and remission phase group ($n=29$) according to the Mayo score. According to the prognosis results, patients were divided into an improved group ($n=61$) and a non improved group ($n=27$). Another 50 healthy examinees during the same period were selected as the control group. The levels of serum SIRT1 and GLP-2 in different groups were compared, and the ROC curve was used to evaluate the predictive efficacy of SIRT1 and GLP-2 on the clinical outcome of patients. **Results:** Compared with the control group, the levels of serum SIRT1 and GLP-2 in the UC group were decreased ($P<0.05$). The levels of serum SIRT1 and GLP-2 in patients with active UC were lower than those in patients with remission ($P<0.05$), and the levels of serum SIRT1 and GLP-2 decreased gradually with the aggravation of the disease ($P<0.05$). Compared with the improved group, the levels of serum SIRT1 and GLP-2 in the unimproved group decreased ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the decrease of serum SIRT1 and GLP-2 levels was a risk factor for unimproved UC patients after treatment ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum SIRT1 and GLP-2 levels predicting unimproved UC patients after treatment was 0.722 and 0.713, and the AUC of combined prediction was 0.832, which was higher than that of individual prediction ($P<0.05$). **Conclusion:** The decreased expression of SIRT1 and GLP-2 is related to the disease activity and severity of UC patients, and has a high predictive ability for the clinical outcome of patients. They can be used as diagnostic indicators of UC.

【Key words】 Ulcerative colitis; Silent information regulator 2 related enzyme 1; Glucagon-like peptide 2; Severity of the disease; Clinical outcome

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种非特异性炎症性肠病,临床表现主要为腹痛、腹泻及粪便等,病情易反复发作,对患者身心健康造成严重影响。目前,临床常将 Mayo 内镜评分用于 UC 病情的评估,但结肠镜检查属于有创操作,不易被患者接受,且存在评估不准确的情况^[1]。因此,探寻能够辅助评估 UC 病情的生物标志物有着重要意义。研究^[2-3]表明,炎症反应所致的肠黏膜损伤是 UC 发病的重要病理改变,多种细胞因子参与其中。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 是一种具有抗炎活性的蛋白质,参与着肠道炎症反应调节过程^[4]。胰高血糖素样肽 2 (GLP-2) 是一种新型的肠上皮特异性生长因子,能够通过介导 G 蛋白偶联受体而对肠道细胞产生保护作用^[5]。研究^[6]发现, GLP-2 有助于抑制炎症反应,促进肠黏膜的修复。目前关于 SIRT1、GLP-2 水平与 UC 相关性研究的报道尚缺乏。本研究通过检测 UC 患者血清 SIRT1、GLP-2 水平,并探讨其与病情程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月北京市平谷区医院收治的 88 例 UC 患者为研究对象。其中男性 53 例,女性 35 例;年龄 (41.78 ± 6.27) 岁。纳入标准:(1) 经结肠镜组织病理学检查确诊为 UC,符合《中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见》^[7] 中有关诊断标准;(2) 年龄 ≥ 18 岁;(3) 自愿参与研究。排除标准:(1) 既往有 UC 病史者;(2) 合并重要脏器(心、肝、肾等)功能不全者;(3) 合并肠结核或肠梗阻者;(4) 合并严重感染性疾病者;(5) 合并严重血液系统疾病者;(6) 合并恶性肿瘤者;(7) 孕妇或处于哺乳期女性。根据 Mayo 评分进行病情分级,将患者分为活动期组 (Mayo 评分 > 2 分, $n = 59$) 与缓解期组 (Mayo 评分为 0 ~ 2 分, $n = 29$); 59 例活动期患者中,轻度者 19 例 (Mayo 评分为 3 ~ 5 分),中度者 22 例 (Mayo 评分为 6 ~ 10 分),重度者 18 例 (Mayo 评分为 11 ~ 12 分)。另选取同期在本院的体检健康者 50 名作为对照组,其中男性 29 名,女性 31 名,年龄 (40.58 ± 6.14) 岁。UC 组与对照组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究获得本院伦理委员会批准,且与受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 SIRT1、GLP-2 水平的检测 患者均于入院次日清晨采集空腹静脉血 4 mL,于 4 °C 条件下离心 (3 000 r/min, 半径 13.5 cm) 10 min,收集血清,置于 -70 °C 环境下保存待测,于 48 h 内完成检测。采用酶联免疫吸附法进行 SIRT1、GLP-2 的检测,试剂盒均由南京健成生物工程研究所提供,检测步骤

严格遵照试剂盒说明书进行。对照组于体检当天采血,采取同样方法检测 SIRT1、GLP-2 水平。

1.2.2 治疗方法及预后分组 活动期组患者中轻中度患者予以美沙拉嗪肠溶片 (德国福克制药有限公司) 口服,每次两片,4 次/d,重度患者予以美沙拉嗪肠溶片上述剂量及醋酸泼尼松片 (剂量为 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 天津天药药业股份有限公司) 口服;缓解期组患者予以美沙拉嗪肠溶片每次 2 片,3 次/d 口服,以 28 d 为 1 个疗程,根据患者病情控制状况,服用 1 ~ 2 个疗程。于治疗两个月后行结肠镜检查,根据患者疗效预后将患者分为好转组 (患者腹泻、腹痛等症状明显减轻或者消失,镜检显示肠黏膜改善, $n = 61$) 与未好转组 (患者临床症状及镜下肠黏膜未见改善, $n = 27$)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS26.0 软件进行数据处理。计量资料采取 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间对比用成组 t 检验,三组间对比用单因素方差分析;计数资料用 [$n(\%)$] 表示,比较采用 χ^2 检验;患者治疗后疗效预后因素采用 Logistic 回归模型分析;SIRT1、GLP-2 对 UC 患者治疗后未好转的预测能力采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行评价,两组曲线下面积 (AUC) 对比采用 Mann-Whitney 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC 组与对照组血清 SIRT1、GLP-2 水平比较

UC 组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 UC 组与对照组血清 SIRT1、GLP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	SIRT1	GLP-2
UC 组 ($n = 88$)	6.42 ± 1.87	1.26 ± 0.31
对照组 ($n = 50$)	10.86 ± 2.23	1.98 ± 0.43
t 值	12.491	11.359
P 值	<0.001	<0.001

2.2 缓解期组与活动期组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平比较

活动期组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平均低于缓解期患者 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 缓解期与活动期 UC 患者血清 SIRT1、GLP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	SIRT1	GLP-2
活动期组 ($n = 59$)	5.67 ± 1.22	1.15 ± 0.28
缓解期组 ($n = 29$)	7.95 ± 1.67	1.49 ± 0.38
t 值	7.271	4.744
P 值	<0.001	<0.001

2.3 活动期组不同病情程度患者血清 SIRT1、GLP-2 水平比较

活动期组患者中,随病情程度加重,患者血清 SIRT1、GLP-2 水平均逐渐降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 活动期 UC 患者不同病情程度组血清 SIRT1、GLP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

病情程度	SIRT1	GLP-2
轻度 ($n = 19$)	6.58 ± 1.01	1.31 ± 0.24
中度 ($n = 22$)	5.61 ± 1.02*	1.17 ± 0.22*
重度 ($n = 18$)	4.78 ± 0.99*#	0.96 ± 0.18*#
F 值	16.587	12.587
P 值	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$,与轻度组相比;# $P < 0.05$,与中度组相比。

2.4 血清 SIRT1、GLP-2 水平与患者疗效预后比较

与好转组比较,未好转组患者血清 SIRT1、GLP-2 水平及 CRP、ESR 水平降低($P < 0.05$)。以治疗后是否好转为因变量(好转 = 0,未好转 = 1)为因变量,以单因素分析中有统计学意义的因素为自变量进行 Logistic 回归分析,结果表明,患者血清 SIRT1、GLP-2 水平降低是 UC 患者治疗后未好转的危险因素($P < 0.05$)。见表 4 及表 5。

表 4 不同疗效预后组血清 SIRT1、GLP-2 水平等临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	好转组 ($n = 61$)	未好转组 ($n = 27$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.674	0.412
男	35(57.38)	18(66.67)		
女	26(42.62)	9(33.33)		
年龄(岁)	41.26 ± 5.89	42.95 ± 5.84	1.244	0.217
吸烟史			0.025	0.874
有	35(57.38)	15(55.56)		
无	26(42.62)	12(44.44)		
病变范围			0.310	0.857
直肠及乙状结肠	25(40.98)	12(44.44)		
左半结肠	19(31.15)	9(33.33)		
全结肠	17(27.87)	6(22.22)		
肠外表现			3.423	0.064
有	19(31.15)	14(51.85)		
无	42(68.85)	13(48.15)		
CRP(mg/L)	2.68 ± 0.71	3.23 ± 0.79	3.237	0.002
ESR(mm/h)	13.14 ± 2.78	14.84 ± 3.12	2.547	0.013
SIRT1(ng/mL)	6.94 ± 1.74	5.24 ± 1.74	4.227	< 0.001
GLP-2(ng/mL)	1.32 ± 0.28	1.12 ± 0.25	3.189	0.002

表 5 UC 患者治疗后疗效预后影响因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
SIRT1	-0.125	0.048	6.782	0.010	0.882	0.803 ~ 0.970
GLP-2	-0.146	0.063	5.371	0.021	0.864	0.764 ~ 0.978

2.5 血清 SIRT1、GLP-2 对 UC 患者治疗后未好转的预测价值

血清 SIRT1、GLP-2 水平预测 UC 患者治疗后未

好转的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.722、0.713,差异无统计学意义($Z = 0.096, P = 0.924$);二者联合预测的 AUC 为 0.832,高于单一 SIRT1、GLP-2 检测($Z = 2.057, 2.432, P = 0.040, 0.015$)。见表 6 及图 1。

表 6 血清 SIRT1、GLP-2 水平预测 UC 患者治疗后未好转的效能

指标	截断值	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度(%)	特异度(%)
SIRT1	≤ 5.6(ng/mL)	0.722	0.616 ~ 0.812	< 0.001	55.6	86.9
GLP-2	≤ 1.06(ng/mL)	0.713	0.607 ~ 0.804	< 0.001	51.9	78.7
二者联合	-	0.832	0.737 ~ 0.903	< 0.001	88.9	65.6

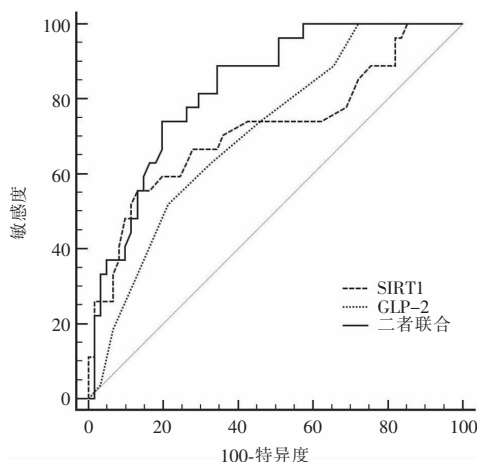


图 1 血清 SIRT1、GLP-2 水平预测 UC 患者治疗后未好转的 ROC 曲线

3 讨论

UC 是一种肠道慢性炎症疾病,肠道黏膜免疫失衡所致的炎症反应是其重要发病机制,持续性的肠道黏膜炎症可造成肠道屏障功能损伤,由于病情反复,给患者造成巨大的痛苦^[8]。准确评估 UC 患者病情对于临床诊治有着重要意义。目前,对于 UC 病情的评估,常规生化指标如 CRP、ESR 的效能有限^[9]。因此,探寻 UC 病情评估的新型生物标志物尤为重要。

炎症因子过度释放是肠道炎症疾病发病的关键因素^[10]。SIRT1 是细胞核中被广泛研究的一种乙酰化酶,作为 Sirtuin 蛋白家族的重要成员,其能够通过去乙酰化作用抑制核因子- κ B 与核内炎症相关基因的结合,而发挥抗炎、抗氧化的作用^[11]。研究^[12]证实,在慢性炎症损伤过程中,SIRT1 可发挥保护作用。Tang^[13]发现,在机体缺血、缺氧状态下,上调 SIRT1 表达能够抑制心肌细胞凋亡,发挥心肌保护作用。Hansen 等^[14]报道,SIRT1 能够抑制结肠炎小鼠模型白细胞介素-6 等炎症因子的表达,有效缓解炎症反应,减轻肠道黏膜损伤。在 UC 动物模型中,SIRT1 能够抑制炎症因子的产生,缓解 UC 小鼠模型肠黏膜损伤^[15]。以上研究提示 SIRT1 可能

通过调控炎症反应,而参与 UC 的病理过程中。有研究^[16]报道,血清 SIRT1 可用于新生儿小肠结肠炎的诊断,但关于 SIRT1 是否可用于 UC 的病情评估尚不清楚。本研究结果发现,UC 患者血清 SIRT1 水平表达降低,活动期患者 SIRT1 水平低于缓解期,且随着病情程度加重,血清 SIRT1 水平逐渐降低,这提示 SIRT1 表达降低与 UC 疾病活动性及病情程度相关,可作为临床辅助诊断的指标。

GLP-2 是近年新发现的肠上皮特异性生长因子,是一种由 33 个氨基酸所组成的多肽物质,主要由肠道 L 内分泌系统合成,具有促进肠道、黏膜生长和维持肠道屏障功能的作用^[17]。研究^[18]发现, GLP-2 能够通过作用于肠上皮细胞 GLP-2 受体而促进肠上皮细胞的增殖。GLP-2 还可抑制肠壁促炎症因子的表达,利于肠黏膜的再生与修复。在坏死性小肠结肠炎的动物模型中, GLP-2 能够通过抑制肿瘤坏死因子- α 等炎症介质的释放,而减轻肠壁损伤^[19]。王金虎等^[20]研究显示,坏死性小肠结肠炎患儿血清 GLP-2 表达降低,且与病情严重程度相关。本研究中,UC 患者血清 GLP-2 水平表达降低,活动期患者水平低于缓解期,且随着病情程度加重,血清 GLP-2 水平逐渐降低,提示 GLP-2 可能参与了 UC 的发病和进展过程。随着 UC 发生发展,肠上皮黏膜屏障破坏,机体炎症因子释放增多,引起上皮屏障共破坏,刺激核因子- κ B 活化,使得 GLP-2 表达降低,随着病情加重而变化^[5],因此 GLP-2 可作为 UC 病情的评估指标。

本研究中,未好转组血清 SIRT1、GLP-2 水平低于好转组,且 Logistic 回归分析表明 SIRT1、GLP-2 水平降低是患者治疗后未好转的危险因素,可见 SIRT1、GLP-2 水平与患者临床转归有关。同时 ROC 曲线分析表明,血清 SIRT1、GLP-2 水平预测治疗后未好转的 AUC 分别为 0.722、0.713,二者联合的 AUC 为 0.832,表明二项指标对于疗效有中等价值的预测效能,且联合应用能进一步提高预测效能。因此,SIRT1、GLP-2 水平不仅能够评估患者病情,还可预测患者临床转归。

综上,本研究表明,UC 患者血清 SIRT1、GLP-2 水平表达降低,二者与疾病活动度有关,可作为病情评估指标,并对临床转归有较高的预测价值。本研究纳入样本量较小,所得结果仍需更大样本量来验证。

参考文献

[1] 宋泽军,张明君,任渝棠,等.改良 Mayo 内镜评分对溃疡性结肠炎有较高的评估价值[J].南方医科大学学报,2022,42(7):997-1005.

[2] Kvorjak M, Ahmed Y, Miller ML, et al. Cross-talk between colon cells and macrophages increases ST6GALNAC1 and MUC1-sTn

expression in ulcerative colitis and colitis-associated colon cancer [J]. *Cancer Immunology Research*, 2020, 8(2):167-178.

- [3] 李玉玲,陈延,黄穗平,等. IL-33/ST2 信号通道介导 Th2 免疫效应对溃疡性结肠炎发病机制及病程的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(3):222-223.
- [4] 尹珊珊,马红,姜琦,等. 安石榴苷通过 SIRT1/PGC-1 α /NRF1 通路对实验性结肠炎小鼠肠黏膜损伤的影响及其机制[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(8):655-664.
- [5] Besa EC, Chandwe K, Banda R, et al. Glucagon-like peptide 2 concentrations vary in Zambian children during diarrhoea, in malnutrition and seasonally [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2020, 70(4):513-520.
- [6] Sun D, Liu L, Mao S, et al. Aspartame supplementation in starter accelerates small intestinal epithelial cell cycle and stimulates secretion of glucagon-like peptide-2 in pre-weaned lambs [J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 2019, 103(5):1338-1350.
- [7] 中华医学会病理学分会消化病理学组筹备组,中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4):268-274.
- [8] Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms [J]. *Deutscherztsblatt International*, 2020, 117(33):564-574.
- [9] 李琛妮,蓝华,施佳伶,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值等 4 项指标对溃疡性结肠炎内镜活动度的判断价值[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(1):55-59.
- [10] 王亚东,徐志庆,夏丹,等. 基于 NLRP3 炎症小体研究白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植小鼠溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(13):3997-4006.
- [11] He M, Tan B, Vasan K, et al. SIRT1 and AMPK pathways are essential for the proliferation and survival of primary effusion lymphoma cells [J]. *The Journal of Pathology*, 2017, 242(3):309-321.
- [12] Cao Y, Jiang X, Ma H, et al. SIRT1 and insulin resistance [J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2016, 30(1):178-183.
- [13] Tang BL. Sirt1 and the Mitochondria [J]. *Molecules and Cells*, 2016, 39(2):87-95.
- [14] Hansen LW, Khader A, Yang WL, et al. Sirtuin 1 activator srt1720 protects against organ injury induced by intestinal ischemia-reperfusion [J]. *Shock*, 2016, 45(4):359-366.
- [15] 熊兴军,李小妹,何毓敏,等. 木瓜总三萜对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠 PPAR γ /SIRT1/NF- κ Bp65 信号通路及黏膜屏障的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21):4295-4304.
- [16] 刘刚,谭蔚,李世荣,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎血清 SIRT1 水平变化及其诊断价值分析[J]. 山东医药, 2020, 60(2):57-59.
- [17] 高艳红,徐洪雨. 胰高血糖素样肽-2 治疗溃疡性结肠炎机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(5):274-277.
- [18] Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 and the regulation of intestinal growth and function [J]. *Comprehensive Physiology*, 2018, 8(3):1185-1210.
- [19] Nakame K, Kaji T, Mukai M, et al. The protective and anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-2 in an experimental rat model of necrotizing enterocolitis [J]. *Peptides*, 2016, 75(1):1-7.
- [20] 王金虎,胡博,杨福江,等. 血清 GLP-2、ITF3 水平与新生儿坏死性小肠结肠炎病情严重程度关系[J]. 山东医药, 2021, 61(35):50-53.

(收稿日期:2023-01-17

修回日期:2023-03-11)