

# 炎症性肠病患者肠黏膜组织细胞凋亡

王晓娣

王晓娣, 卫生部中日友好医院消化内科 北京市 100029  
通讯作者: 王晓娣, 100029, 北京市, 卫生部中日友好医院消化内科. xdwang60@hotmail.com  
收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-09-01  
接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-10-08

## Apoptosis in bowel mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease

Xiao-Di Wang

Xiao-Di Wang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Ministry of Health, Beijing 100029, China

Correspondence to: Xiao-Di Wang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Ministry of Health, Beijing 100029, China. xdwang60@hotmail.com

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-09-01

Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-10-08

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is non-specific inflammatory disease in intestinal tract, and its etiology and pathogenesis are still unclear, which are probably associated with environmental factors, genetic factors and immunological factors. Studies have demonstrated that cell apoptosis plays an important role in the development of IBD, characterized by increased intestinal epithelial cell apoptosis, apoptosis resistance of intestinal lamina propria lymphocytes and apoptosis delay of polymorphonuclear neutrophils. Further studies have indicated that activation of Fas/FasL signaling transduction, Bcl-2 and Bax pathways is involved in cell apoptosis. This paper highlights the potential role of mucosal cell apoptosis in the pathogenesis and treatment of IBD.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; Intestinal mucosa; Apoptosis

Wang XD. Apoptosis in bowel mucosal tissues of patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3197-3199

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

是发生在胃肠道慢性非特异性炎症性疾病, 其病因及发病机制尚未十分明确, 可能与环境因素、遗传因素和免疫因素等有关. 研究表明细胞凋亡在IBD的发病中起着重要的作用, 表现为炎症肠黏膜组织内存在细胞凋亡紊乱, 肠上皮细胞凋亡过度、黏膜固有层组织内淋巴细胞凋亡抵抗, 以及PMN凋亡迟滞, 这是造成IBD肠道炎症发生和持续的重要原因. 研究发现发生细胞凋亡的主要机制在于激活了Fas/FasL信号传导途径、Bcl-2和Bax调节途径而实施的, 研究细胞凋亡机制对揭示IBD的发病机制, 靶向性阻断细胞凋亡通路治疗IBD发生有重要意义.

**关键词:** 炎症性肠病; 肠黏膜; 细胞凋亡

王晓娣. 炎症性肠病患者肠黏膜组织细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2008; 16(28): 3197-3199

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3197.asp>

## 0 引言

细胞凋亡失调可导致肿瘤、自身免疫性疾病的发生. 越来越多的证据显示细胞凋亡对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的组织损伤和免疫功能紊乱有着重要的影响.

## 1 细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是一种由基因调控的细胞自主性死亡过程. 细胞主动地运用基因调控程序引起自身死亡, 可使机体清除受损伤的、衰老的或无用的细胞, 而不引起机体微环境损伤和炎症, 对维持组织内环境的稳定、细胞群的动力学平衡和组织器官的各种生理功能和病理反应是不可缺少的<sup>[1]</sup>. 细胞凋亡涉及基因表达的级联反应. Fas基因介导的细胞凋亡需要天然配体(FasL)参与, 抗Fas抗体或FasL与Fas结合后可诱导Fas+细胞凋亡, Fas与FasL在淋巴细胞的发育分化、免疫反应调节中起重要作用<sup>[2]</sup>. Bcl-2是一种原癌基因, 是重要的凋亡抑制基因, 通过抑制凋亡而延长细胞存活时间, 但不能使细胞避免死亡及发生增殖. Bax-是Bcl-2的同源蛋白, 二者的作用相反, Bax能诱导细胞凋亡<sup>[3]</sup>.

## ■背景资料

细胞凋亡是一种由基因调控的细胞自主性死亡过程. 细胞主动地运用基因调控程序引起自身死亡, 可使机体清除受损伤的、衰老的或无用的细胞, 而不引起机体微环境损伤和炎症, 对维持组织内环境的稳定、细胞群的动力学平衡和组织器官的各种生理功能和病理反应是不可缺少的. 越来越多的证据显示细胞凋亡对炎症性肠病的组织损伤和免疫功能紊乱有着重要的影响.

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

## ■相关报道

Ueyam *et al* 用分子生物学方法分析了IBD患者的FasL的表达,发现FasL mRNA在UC患者中呈高表达,但在CD患者中未见表达,认为其可能的作用机制是FasL在细胞毒性T淋巴细胞有高表达,可以诱导细胞的凋亡。

## 2 细胞凋亡与IBD

IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD),是一类肠道慢性炎症性疾病,其病因及发病机制尚未十分明确。目前认为他的发病是多种因素相互作用的结果,包括环境因素、遗传因素和免疫因素等<sup>[4]</sup>。越来越多研究表明细胞凋亡在IBD的发病中起着重要的作用,主要表现为上皮细胞凋亡加速,炎症细胞凋亡减慢。

2.1 肠上皮细胞凋亡与IBD 肠黏膜上皮细胞增殖分化是一个动态变化的过程,新生上皮细胞沿着隐窝绒毛轴向上迁移<sup>[5]</sup>。生理状态下,增殖的未成熟干细胞位于肠道隐窝的基底部。正常结肠上皮细胞通过凋亡,调控进入隐窝、轴的细胞数目,清除突变的细胞,是肠上皮细胞更新的生理过程<sup>[6]</sup>。在病理情况下,上皮细胞沿隐窝绒毛轴增殖-分化-凋亡的正常顺序被打破。

研究认为IBD患者肠上皮细胞的凋亡加速,特别是活动期上皮细胞的凋亡明显增加,参与IBD的发病。UC肠道病变区域或其附近的区域,结肠隐窝上皮细胞均有凋亡现象。用多种凋亡标记物检测UC和正常结肠凋亡的程度和范围,发现活动性UC病变区域上皮细胞凋亡发生的程度和范围都高于正常组织<sup>[7]</sup>。上皮细胞的凋亡导致大量上皮细胞提前死亡,而发生上皮细胞大量凋亡的原因主要集中在激活Fas/FasL信号传导途径、Bcl-2和Bax调节途径而实行的<sup>[8-9]</sup>。

正常结肠上皮细胞表达Fas,只有少量FasL阳性细胞散在分布于黏膜固有层内,有研究显示在UC组织中,FasL阳性的细胞数量明显增加,与表达Fas的结肠上皮细胞结合即引起凋亡,大量结肠上皮细胞凋亡导致上皮细胞损伤,破坏肠黏膜屏障,因此,认为上皮细胞的大量凋亡与Fas/FasL信号传导途径密切相关<sup>[10]</sup>。最新的一个研究也显示Fas调节途径是UC的发病机制之一<sup>[11]</sup>。

Ueyam *et al* 用分子生物学方法分析了IBD患者的FasL的表达,发现FasL mRNA在UC患者中呈高表达,但在CD患者中未见表达,认为其可能的作用机制是FasL在细胞毒性T淋巴细胞有高表达,可以诱导细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。日本Imura *et al*<sup>[13]</sup>观察到UC肠黏膜中Bax蛋白及mRNA表达均下调,而Bcl-2与正常对照无明显差异,提示Bax/Bcl-2系统可能不参与UC肠上皮细胞凋亡的调控。

UC的特征性表现在于结肠上皮表浅而广泛的缺失和固有层的炎症改变。UC病变结肠的上皮细胞凋亡和增殖的平衡打破,细胞凋亡的速

率超过代偿性的细胞增殖,导致上皮层的缺失,这可能是UC上皮层破坏的机制。

2.2 炎性细胞凋亡与IBD IBD的特征之一是炎症细胞浸润,包括淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等。炎症细胞的持续存在导致结肠黏膜炎症反应的持续。目前的研究表明细胞凋亡参与组织中炎症细胞数量的调节,IBD患者炎性细胞凋亡减慢。

Suzuki *et al*<sup>[12]</sup>研究则显示UC患者表达FasL的淋巴细胞和单核细胞数增多,与表达Fas的结肠上皮细胞结合即引起上皮细胞凋亡,而肠黏膜固有层T淋巴细胞的凋亡抵抗,T细胞凋亡的减少<sup>[14]</sup>。Asakura *et al*研究认为Fas/FasL途径介导的凋亡导致UC患者肠黏膜CD4及CD8 T细胞亚群的不平衡<sup>[15]</sup>。有研究表明UC患者Bcl-2表达明显增多,且与疾病活动性有关,活动期较非活动期升高更为明显,提示Bcl-2表达增加可抑制活化的自身反应性淋巴细胞凋亡,产生自身免疫反应,加重炎症程度。应用皮质激素治疗后好转的UC患者Bcl-2表达下调,表明皮质激素可通过抑制Bcl-2表达诱导活化的自身免疫反应性淋巴细胞凋亡,减轻炎症反应<sup>[16]</sup>。对CD的研究则发现CD患者T淋巴细胞对多种诱导凋亡途径表现耐受。CD患者炎症区域黏膜固有层T细胞Fas表达减少,FasL表达的水平则高于对照组,结肠黏膜固有层FasL表达水平增多,而T细胞及巨噬Fas表达没有相应增多,提示了T细胞对Fas/FasL信号途径转导凋亡的敏感性下降<sup>[17]</sup>。同时大量的研究显示,在IBD的组织和外周血液中,一些细胞因子的水平增高,这些细胞因子与肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡的关系密切。IL-2的缺乏可诱导T淋巴细胞凋亡,而CD患者对此诱导途径耐受<sup>[18]</sup>,在IBD中IL-15在肠黏膜中的过度表达,则介导T淋巴细胞逃避凋亡<sup>[19]</sup>。

以上研究结果提示,IBD肠黏膜病变部位的T细胞出现凋亡抵抗,细胞凋亡减少使活性T细胞不能及时清除而大量聚集,产生针对自身肠组织的免疫反应。T细胞的增殖与凋亡失衡引起的肠黏膜局部活性T细胞蓄积是导致肠道慢性炎症的主要原因之一。

中性粒细胞是机体免疫防御系统中的一类重要细胞,同时也是一类十分重要的炎症细胞。PMN可产生多种炎性介质,如前列腺素、白三烯、血小板活化因子和活化酶等,他是最早到达炎症部位的炎症细胞可介导和放大炎症反应<sup>[20]</sup>。PMN是以凋亡的方式被巨噬细胞识别、吞噬而清除的,因此,中性粒细胞的凋亡是机体自我限

制炎症反应的一种重要方式<sup>[21]</sup>。而IBD患者组织中PMN的蓄积可能与其凋亡迟滞有关。

对IBD患者肠组织和外周血中性粒细胞的凋亡研究证实, IBD患者PMN的凋亡受到抑制。Brannigan *et al*<sup>[22]</sup>研究认为IBD患者的中性粒细胞在体外的条件下, 细胞凋亡较对照组减少, 这种现象与患者血清IL-8增高有关, 患者中性粒细胞促Caspase 3减少也有助凋亡减少, 因为促Caspase 3减少可导致PMN自然凋亡减少和Fas/FasL途径介导凋亡减少。尚有研究指出, IL-2、IL-6、TNF, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等对PMN的凋亡有抑制作用<sup>[23-24]</sup>。PMN凋亡的抑制使炎症反应持续存在, 进一步引起组织损伤, 这可能是IBD肠组织损伤的重要机制之一。

### 3 结论

IBD中存在细胞凋亡紊乱, 表现为肠黏膜上皮细胞凋亡过度、黏膜固有层淋巴细胞凋亡抵抗, 和PMN凋亡迟滞, 这是造成IBD肠道炎症的发生和持续的重要原因。深入研究IBD中细胞凋亡失调机制有助于揭示IBD的发病机制, 对其加以阻断可能为今后IBD的治疗提供新的途径。

### 4 参考文献

- Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462
- Suzuki A, Sugimura K, Ohtsuka K, Hasegawa K, Suzuki K, Ishizuka K, Mochizuki T, Honma T, Narisawa R, Asakura H. Fas/Fas ligand expression and characteristics of primed CD45RO<sup>+</sup> T cells in the inflamed mucosa of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1278-1283
- Merritt AJ, Potten CS, Watson AJ, Loh DY, Nakayama K, Nakayama K, Hickman JA. Differential expression of bcl-2 in intestinal epithelia. Correlation with attenuation of apoptosis in colonic crypts and the incidence of colonic neoplasia. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 6): 2261-2271
- Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4807-4812
- Allan A, Bristol JB, Williamson RC. Crypt cell production rate in ulcerative proctocolitis: differential increments in remission and relapse. *Gut* 1985; 26: 999-1003
- Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994; 107 (Pt 12): 3569-3577
- Iwamoto M, Koji T, Makiyama K, Kobayashi N, Nakane PK. Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. *J Pathol* 1996; 180: 152-159
- Martin CA, Panja A. Cytokine regulation of human intestinal primary epithelial cell susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G92-G104
- Lu J, Caplan MS, Saraf AP, Li D, Adler L, Liu X, Jilling T. Platelet-activating factor-induced apoptosis is blocked by Bcl-2 in rat intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G340-G350
- 严谨, 欧阳钦, 陈代云, 刘卫平, 李甘地. 溃疡性结肠炎中Fas/FasL介导的结肠上皮细胞凋亡. *中华消化杂志* 2001; 21: 397-399
- Xia B, Yu YH, Guo QS, Li XY, Jiang L, Li J. Association of Fas-670 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 415-417
- Ueyama H, Kiyohara T, Sawada N, Isozaki K, Kitamura S, Kondo S, Miyagawa J, Kanayama S, Shinomura Y, Ishikawa H, Ohtani T, Nezu R, Nagata S, Matsuzawa Y. High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. *Gut* 1998; 43: 48-55
- Iimura M, Nakamura T, Shinozaki S, Iizuka B, Inoue Y, Suzuki S, Hayashi N. Bax is downregulated in inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 228-235
- Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001; 22: 21-26
- Asakura H, Suzuki A, Ohtsuka K, Hasegawa K, Sugimura K. Gut-associated lymphoid tissues in ulcerative colitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S25-S28
- 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 齐风, 王东, 张修礼. 溃疡性结肠炎患者淋巴细胞凋亡调控蛋白的表达. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 903-904
- Souza HS, Tortori CJ, Castelo-Branco MT, Carvalho AT, Margallo VS, Delgado CF, Dines I, Elia CC. Apoptosis in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease: evidence of altered expression of FasL and perforin cytotoxic pathways. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 277-286
- Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K, Imada A, Binion DG, Musso A, West GA, Dobrea GM, McCormick TS, Lapetina EG, Levine AD, Ottaway CA, Fiocchi C. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999; 163: 1081-1090
- Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol* 2000; 164: 3608-3615
- Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res* 2003; 82: 82-90
- Simon HU. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation. *Immunol Rev* 2003; 193: 101-110
- Brannigan AE, O'Connell PR, Hurley H, O'Neill A, Brady HR, Fitzpatrick JM, Watson RW. Neutrophil apoptosis is delayed in patients with inflammatory bowel disease. *Shock* 2000; 13: 361-366
- Ina K, Kusugami K, Hosokawa T, Imada A, Shimizu T, Yamaguchi T, Ohsuga M, Kyokane K, Sakai T, Nishio Y, Yokoyama Y, Ando T. Increased mucosal production of granulocyte colony-stimulating factor is related to a delay in neutrophil apoptosis in Inflammatory Bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 46-53
- Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7-10

### ■同行评价

本文提供了炎症性肠病患者与肠黏膜组织细胞凋亡方面较有意义的信息, 构思合理, 科学性较强, 具有较好的学术价值。