

sCD40L在炎症性肠病中的表达及临床意义

谢芳

谢芳, 成都市第二人民医院消化内科 四川省成都市 610017
通讯作者: 谢芳, 610017, 四川省成都市庆云南街10号, 成都市
第二人民医院消化内科. bearjoe2000@163.com
电话: 0411-83600680 传真: 0411-83631284
收稿日期: 2008-12-16 修回日期: 2009-01-15
接受日期: 2009-01-19 在线出版日期: 2009-03-08

Expression of soluble CD40L in inflammatory bowel disease and its clinical significance

Fang Xie

Fang Xie, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, Sichuan Province, China

Correspondence to: Fang Xie, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, Sichuan Province, China. bearjoe2000@163.com
Received: 2008-12-16 Revised: 2009-01-15

Accepted: 2009-01-19 Published online: 2009-03-08

Abstract

AIM: To determine the expression levels of soluble CD40L in sera of patients with inflammatory bowel disease (IBD), and to study its clinical significance to the pathogenesis.

METHODS: Sera were collected from 12 patients with crohn's disease (CD), 42 patients with ulcerative colitis (UC) and 34 healthy controls. sCD40L was analyzed by ELISA. These patients were treated routinely and sCD40L was detected after clinical remission.

RESULTS: Levels of sCD40L were significantly increased in sera of patients with CD and UC compared with healthy controls (2456.5 ± 264.3 ng/L, 2105.4 ± 238.1 ng/L vs 564.8 ± 188.6 ng/L, both $P < 0.005$). Moreover, sCD40L was found to be markedly decreased in sera from IBD patients after effective treatment ($P < 0.005$). Further analysis demonstrated that no relationship was present between sCD40L and other biochemical parameters such as CRP and liver and kidney function tests.

CONCLUSION: sCD40L is significantly increased in sera from patients with IBD, suggesting that

sCD40L is involved in the development of disease. Therefore, it can be used to evaluate early diagnosis and predict efficacy and prognosis.

Key Words: sCD40L; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease

Xie F. Expression of soluble CD40L in inflammatory bowel disease and its clinical significance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(7): 737-739

摘要

目的: 检测炎症性肠病(IBD)患者外周血清中可溶性CD40L(sCD40L)水平, 并探讨其在疾病发生过程中的临床意义。

方法: 收集12例克罗恩病、42例溃疡性结肠炎和34例健康者的外周血, 离心分离血清, 使用ELISA检测sCD40L水平。患者经有效治疗, 待症状控制后, 检测外周血sCD40L水平变化, 分析sCD40L与疾病发展的关系。

结果: CD和UC患者外周血清中sCD40L水平明显高于健康对照组(2456.5 ± 264.3 ng/L, 2105.4 ± 238.1 ng/L vs 564.8 ± 188.6 ng/L, 均 $P < 0.005$)。患者经过有效治疗, 发现外周血sCD40L水平明显降低($P < 0.005$)。进一步分析发现, sCD40L水平与患者的其他生化指标如CRP、肝肾功能指标等之间无相关关系。

结论: sCD40L在IBD患者外周血中明显升高, 可能作为早期诊断, 判断疗效和预后的指标。

关键词: 可溶性CD40L; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 炎症性肠病

谢芳. sCD40L在炎症性肠病中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(7): 737-739

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/737.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 其病因和发病机制仍

■背景资料

炎症性肠病(IBD)包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC), 其病因和发病机制仍不清楚。目前大多学者认为肠壁黏膜免疫调节异常, 持续的肠道感染, 肠壁黏膜屏障缺损, 遗传和环境因素等参与疾病进程。CD40主要表达在B细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞和少数成纤维细胞上的辅助信号分子, 而CD40L主要表达在其激活的T细胞。本文分析IBD患者外周血清中可溶性CD40L(sCD40L)水平, 旨在探讨其在IBD发生过程中的免疫病理作用, 以及疗效评价。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室

■相关报道

既往报道显示, CD40和CD40L分子在IBD患者炎症肠壁内有较高表达方式. CD40主要表达在肠壁内B细胞和CD68⁺巨噬细胞,而CD40L主要表达在肠壁固有层内CD4⁺ T细胞.

不清楚. 目前大多学者认为肠壁黏膜免疫调节异常, 持续的肠道感染, 肠壁黏膜屏障缺损, 遗传和环境因素等参于疾病进程^[1-2]. CD40主要表达在B细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞和少数成纤维细胞上的辅助信号分子, 而CD40L主要表达在其激活的T细胞. CD40和CD40L信号对相互作用可以诱导T细胞和抗原递呈细胞激活, 表达辅助信号分子, 以及分泌促炎症细胞因子^[3]. 已研究报道^[4-5], CD40和CD40L在IBD患者炎症肠壁黏膜组织中表达增高, CD40信号刺激可以激活IBD患者肠黏膜组织内T细胞分泌高水平的促炎症细胞因子, 如TNF和IFN- γ , 提示CD40信号在IBD发生过程中起着重要的病理作用. 本文分析IBD患者外周血清中可溶性CD40L(sCD40L)水平, 旨在探讨其在IBD发生过程中的免疫病理作用, 以及疗效评价.

1 材料和方法

1.1 材料 于2005-06/2008-10收集了在我院消化内科门诊和住院的CD患者12例, 其中男8例, 女4例, 年龄18-42(平均31)岁, 包括5例回肠末端病变, 4例回肠末端及降结肠病变, 3例降结肠病变. 其中8例接受柳氮磺吡啶或美沙拉秦治疗, 4例未接受任何治疗. 42例UC患者, 男性28例, 女14例, 年龄19-63(平均44)岁. 其中25例接受柳氮磺吡啶或美沙拉秦、甲硝唑和/或泼尼松治疗, 17例未接受任何药物治疗. 所有患者均未接受任何免疫抑制剂和生物免疫抑制剂治疗, 且均未合并其它自身免疫性疾病和HIV感染. 诊断符合中华医学会消化病学分会炎症性肠病学科组制定的诊断指南^[6]. 另外还采集34例健康体检者, 男21例, 女13例, 年龄18-51(平均35)岁. 所有检查对象在征求同意后, 行纤维结肠镜检查 and/或 X-线钡餐造影, 并经组织病理学检查得到确诊. 本研究得到医院医政科批准后进行.

1.2 方法 所有观察对象均于早晨空腹采集静脉血, 离心分离血清, 置于-80℃冰箱保存待用. 离心分离血清, 使用ELISA检测sCD40L水平. 试剂盒有美国R&D公司提供, 实验操作严格按照说明书进行. 上述患者经过有效治疗, 待症状控制后, 继续检测外周血sCD40L水平变化, 分析sCD40L与疾病发展的关系.

统计学处理 数据以mean \pm SD表示. 两组之间数据比较采用t检验, $P<0.05$ 认为差异有显著.

2 结果

2.1 IBD患者外周血sCD40L变化 如表1所示, CD

表 1 IBD患者治疗后sCD40L变化分析 (mean \pm SD, μ g/L)

分组	n	治疗前	治疗后
克罗恩病	11	2324.4 \pm 242.7	769.4 \pm 198.5 ^a
溃疡性结肠炎	39	2265.1 \pm 251.4	691.1 \pm 201.3 ^a

^a $P<0.05$ vs 健康者.

患者外周血清中sCD40L水平为2456.5 \pm 264.3 μ g/L, UC患者外周血清sCD40L水平为2105.4 \pm 238.1 μ g/L, 而健康对照组血清中sCD40L水平仅为564.8 \pm 188.6 μ g/L, 经统计学分析发现IBD患者sCD40L浓度明显比健康者升高($P<0.005$).

2.2 IBD患者有效治疗后sCD40L变化 上述IBD患者接受正规药物治疗, 如柳氮磺胺吡啶(1.0, qid)片剂或美沙拉秦颗粒剂(艾迪莎, 1.0, tid), 结合强的松片剂治疗(开始剂量0.75-1.0 mg/kg, 2-3 wk后减量5 mg/wk). 经治疗3-4 wk后, 其中11例CD患者、39例UC患者的临床症状得到控制, 收集这些患者的外周血清, 通过ELISA分析sCD40L水平, 结果发现IBD患者的sCD40L水平比治疗前显著下降($P<0.005$, 表1).

2.3 IBD患者血清sCD40L水平与其他生化指标相关分析 经统计学分析发现, IBD患者sCD40L水平与患者的其他生化指标, 如CRP、ALT、AST、T-Bil、 γ -GT等之间无相关关系($P>0.05$).

3 讨论

既往报道显示^[7], CD40和CD40L分子在IBD患者炎症肠壁内有较高表达方式. CD40主要表达在肠壁内B细胞和CD68⁺巨噬细胞, 而CD40L主要表达在肠壁固有层内CD4⁺ T细胞. CD40L可直接刺激外周血单核细胞分泌IL-12和TNF. 这些促炎症细胞因子可引起肠壁组织损伤. 动物实验证实, 使用抗小鼠CD40L单克隆抗体可有效阻断实验性慢性结肠炎的发生^[4]. 这些研究工作均说明CD40-CD40L信号通路在炎症性肠病时炎症发生起着重要作用.

CD40主要表达在B细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞和少数成纤维细胞等. 而CD40L主要表达在激活的T细胞, 以及部分NK细胞和NK-T细胞等. 通过CD40信号可诱导T细胞激活, 并产生细胞因子; 刺激B细胞可诱导其产生免疫球蛋白; 刺激单核巨噬细胞、树突状细胞可诱导它们分泌细胞因子、杀伤肿瘤细胞和抑制细胞凋亡; CD40可刺激血管内皮细胞表达辅助信号分子如CD54、CD58和CD62E等^[3]. 这些分子

生物学特征说明了CD40信号可以参与机体细胞与体液免疫反应. 近年来研究报道, CD40信号通路已在许多自身免疫性疾病和炎症性疾病中起着重要作用, 如类风湿性关节炎、红斑狼疮疾病、多发性硬化和器官移植等^[8-9]. CD40L在上述疾病中外周血或炎症组织的T细胞上有很高表达, 通过CD40信号可诱导各种淋巴细胞激活并产生各种促炎症细胞因子(如IL-1、IL-2、IFN- α 、TNF), 吸引白细胞血管外浸润, 引起组织损伤和功能障碍.

我们检测IBD患者外周血清中sCD40L水平, 发现IBD患者比健康对照组明显升高, 经过有效治疗后, sCD40L水平呈显著下降. 这些结果说明CD40L信号通路可直接诱导IBD的发生, 与既往报道接近^[10-11]. 目前, 在临床上已开展使用抗人CD40L单克隆抗体对个别自身免疫性疾病展开治疗, 如类风湿性关节炎和血小板减少性紫癜, 而在CD患者中也进行了二期临床试验^[12]. 因此, 进一步研究CD40-CD40L信号通路在IBD中的免疫病理作用显的尤其重要.

4 参考文献

- 1 Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514-521
- 2 刘占举, 王丽萍. 肠黏膜先天性免疫应答与炎症损伤. *胃肠病学* 2007; 12: 120-123
- 3 Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 307-328
- 4 Daness S, Sans M, Fiocchi C. The CD40/CD40L costimulatory pathway in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1035-1043
- 5 刘占举, 酒金霞. CD40辅助信号诱导对炎症性肠病患者淋巴细胞因子分泌的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2006; 41: 823-825
- 6 中华医学消化病学分会炎症性肠病协作组. 中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *中华内科杂志* 2008; 47: 73-79
- 7 Liu Z, Colpaert S, D'Haens GR, Kasran A, de Boer M, Rutgeerts P, Geboes K, Ceuppens JL. Hyperexpression of CD40 ligand (CD154) in inflammatory bowel disease and its contribution to pathogenic cytokine production. *J Immunol* 1999; 163: 4049-4057
- 8 Howard LM, Miller SD. Immunotherapy targeting the CD40/CD154 costimulatory pathway for treatment of autoimmune disease. *Autoimmunity* 2004; 37: 411-418
- 9 Toubi E, Shoenfeld Y. The role of CD40/CD40L interactions in autoimmunity and the benefit of disruption this pathway. *Autoimmunity* 2004; 37: 457-464
- 10 Danes S, Katz JA, Saibeni S, Papa A, Gasbarrini A, Vecchi M, Fiocchi C. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 1435-1441
- 11 Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Xidakis C, Sfiridaki A, Notas G, Kolios G, Kouroumalis EA. Associated between enhanced soluble CD40 ligand and prothrombotic state in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1147-1152
- 12 Kasran A, Boon L, Wortel CH, Hogezaand RA, Scheriber S, Goldin E, Boer M, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab cd5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 111-122

编辑 史景红 电编 吴鹏朕

■同行评价

本文立题有依据, 设计严谨, 目的明确, 内容集中, 研究方法较先进, 结果可靠, 讨论条理尚清晰, 有利于炎症性肠病发病机制的理论探讨和临床诊治的参考.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 荣获2007年“中国百种杰出学术期刊” 和2008年中国国际化精品科技期刊

本刊讯 由中国科学技术信息研究所主办的中国科技论文统计结果发布会于2008-12-09在北京国际会议中心召开, 世界胃肠病学主编马连生和编辑部主任程剑侠参加此项发布会. 本次会议介绍了中国精品科技期刊服务与保障系统, 中国科技论文研究项目进展及精品科技期刊遴选, 百篇最具影响学术论文评选, 世界科技产出趋势和利用科学计量学工具分析领域发展趋势以及发布了中国科技论文统计结果. 根据2007年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD2007)统计结果, WJG荣获2007年度“中国百种杰出学术期刊”称号, 同时被选入2008年中国国际化精品科技期刊, 中国精品科技期刊包括23种中国国际化精品期刊和301种中国精品科技期刊.(编辑: 程剑侠 2009-03-08)