

# 血清SOCS-3、IL-6、TNF- $\alpha$ 在溃疡性结肠炎患者中的变化及其相互关系

万国仕, 赵振中, 钱一龙, 谢中华, 王珠美, 朱建俊

## ■背景资料

溃疡性结肠炎的发病机制尚不完全明确, 其中某些细胞因子、信号传导通路等与溃疡性结肠炎的发病密切相关。随着我国近年来溃疡性结肠炎的发病率快速上升, 对这些方面因素的探讨有重要的现实意义。

万国仕, 赵振中, 钱一龙, 谢中华, 王珠美, 朱建俊, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

作者贡献分布: 万国仕与赵振中对此文所作贡献均等, 本课题由万国仕、赵振中及谢中华共同设计, 标本收集与管理以及ELISA检测由王珠美、钱一龙及朱建俊完成, 数据管理及统计由万国仕与赵振中完成, 论文撰写由赵振中与谢中华完成。

通讯作者: 赵振中, 硕士研究生, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院。

zjz2008001@sina.com.cn

收稿日期: 2011-06-14 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-11-09 在线出版日期: 2011-11-18

## Changes in serum levels of SOCS-3, IL-6 and TNF- $\alpha$ and their correlation in patients with ulcerative colitis

Guo-Shi Wan, Zhen-Zhong Zhao, Yi-Long Qian, Zhong-Hua Xie, Zhu-Mei Wang, Jian-Jun Zhu

Guo-Shi Wan, Zhen-Zhong Zhao, Yi-Long Qian, Zhong-Hua Xie, Zhu-Mei Wang, Jian-Jun Zhu, the Second People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhen-Zhong Zhao, Master, the Second People's Hospital of Yuhang District, 80 Anle Road, Yuhang Street of Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zjz2008001@sina.com.cn

Received: 2011-06-14 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-11-09 Published online: 2011-11-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the changes in the levels of serum suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in patients with ulcerative colitis (UC) and to analyze the role of SOCS-3, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the genesis and development of ulcerative colitis (UC).

**METHODS:** According to the severity of UC, 59 patients with UC were divided into active group ( $n = 46$ ) and remission group ( $n = 13$ ). The numbers of patients with mild, moderate, and severe UC in the active group were 15, 24 and 7, respectively. Twenty healthy individuals served as normal controls. The levels of serum SOCS-3, IL-6 and TNF- $\alpha$  were determined by ELISA.

**RESULTS:** The levels of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly higher and that of serum SOCS-3 was significantly lower in patients in the active group than in those in the remission group and control group (all  $P < 0.01$ ). The levels of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  gradually increased and that of serum SOCS-3 gradually decreased with the aggravation of UC. Significant differences were found in serum levels of SOCS-3, IL-6 and TNF- $\alpha$  among patients with mild, moderate or severe disease (all  $P < 0.05$ ). A positive correlation was noted between the levels of serum IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.817$ ,  $P < 0.01$ ), and a negative correlation was observed between serum level of SOCS-3 and those of IL-6 and TNF- $\alpha$ .

**CONCLUSION:** A decrease in serum levels of SOCS-3 in patients with UC may correlate with the progression of UC by negatively regulating serum levels of IL-6 and TNF- $\alpha$ .

**Key Words:** Ulcerative colitis; Suppressor of cytokine signaling-3; IL-6; TNF- $\alpha$

Wan GS, Zhao ZZ, Qian YL, Xie ZH, Wang ZM, Zhu JJ. Changes in serum levels of SOCS-3, IL-6 and TNF- $\alpha$  and their correlation in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3370-3373

## 摘要

**目的:** 观察溃疡性结肠炎(UC)患者血清SOCS-3、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平变化, 探讨其在UC发生发展中的关系及意义。

**方法:** 选取UC患者( $n = 59$ ), 其中活动期( $n = 46$ ), 缓解期( $n = 13$ ), 活动期患者中, 轻度( $n = 15$ ), 中度( $n = 24$ ), 重度( $n = 7$ )。采用ELISA法检测各组血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOCS-3含量, 并和20例正常体检者进行对照。

**结果:** UC活动组患者血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均明显高于对照组及缓解组( $P < 0.01$ ), 而血清SOCS-3含量显著低于对照组及缓解组。

## ■同行评议者

邢建峰, 副教授, 西安交通大学医学院

( $P < 0.01$ ); 活动组中, 轻、中、重度患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 含量随严重程度逐渐升高, 血清SOCS-3含量逐渐降低, 三级之间差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 相关性分析表明, 血清IL-6含量与TNF- $\alpha$ 含量呈明显正相关( $r = 0.817$ ,  $P < 0.01$ ); 血清SOCS-3含量与IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均呈明显负相关( $r = -0.667$ 、 $-0.611$ ,  $P < 0.01$ ).

**结论:** UC患者血清SOCS-3水平明显降低, 其可能通过负性调节IL-6、TNF- $\alpha$ 参与UC的发生发展, 且与病情的严重程度有关.

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 细胞因子信号转导抑制因子-3; IL-6; TNF- $\alpha$

万国仕, 赵振中, 钱一龙, 谢中华, 王珠美, 朱建俊. 血清SOCS-3、IL-6、TNF- $\alpha$ 在溃疡性结肠炎患者中的变化及其相互关系. 世界华人消化杂志. 2011; 19(32): 3370-3373  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3370.asp>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的肠道慢性非特异性炎症性肠病, 病程迁延, 容易反复发作, 是一种难治性疾病<sup>[1]</sup>. 其发病和多种因素有关, 其中先天性免疫和适应性免疫调节异常在UC中发挥重要作用, 而这些免疫系统分泌的细胞因子在UC的发生和发展过程中扮演了重要角色. 国内外不少研究已经证实白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等众多细胞因子参与调控UC炎症的发展和变化<sup>[2,3]</sup>, 但对其作用机制却不是十分明确. 本研究通过检测溃疡性结肠炎患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOCS-3含量, 探讨SOCS-3在UC发病机制中的作用及其与IL-6、TNF- $\alpha$ 的关系, 以期UC的防治提供新靶点和途径.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采集2009-10/2011-02门诊及体检UC患者( $n = 59$ ), 诊断标准参照2007-05济南召开的中华医学会第7次全国消化病学术会议上制定的《中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》<sup>[4]</sup>, 所有入组病例在1 mo内均未服用激素及细胞毒药物, 并排除肠道肿瘤及风湿性疾病患者. 入组的病例均接受全结肠镜检查, 并根据临床表现、全结肠镜检查结果及病理组织学检查, 采用Mayo评分系统<sup>[5]</sup>分为活动期和缓解期, 其中活动期( $n = 46$ ), 缓解期( $n = 13$ ), 并相应地将其分为活动组和缓

解组. 再根据标准<sup>[4]</sup>中的疾病严重分度将UC患者( $n = 46$ )分为轻度( $n = 15$ )、中度( $n = 24$ )和重度( $n = 7$ ). 并选取健康体检者( $n = 20$ )作为对照组进行对照. UC活动组中男( $n = 26$ ), 女( $n = 20$ ), 平均年龄( $43.18 \pm 2.58$ )岁; 缓解组中男( $n = 7$ ), 女( $n = 6$ ), 平均年龄( $42.20 \pm 3.64$ )岁; 对照组中男( $n = 9$ ), 女( $n = 11$ ), 平均年龄( $43.32 \pm 3.78$ )岁.

### 1.2 方法

**1.2.1 标本处理:** 对满足条件的患者和体检者于空腹状态下采集前臂静脉血5 mL, 置于未抗凝的塑料试管中, 室温下放置1 h后, 4  $^{\circ}\text{C}$ 离心10 min(2 000 r/min), 取血清放置在-20  $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待用.

**1.2.2 观察指标和方法:** 采用ELISA法检测血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOCS-3含量, IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOCS-3 ELISA试剂盒均由深圳晶美生物工程有限公司提供, 严格按照操作说明书进行检测. 测定仪器为上海迅达医疗仪器公司XD-7n型酶标分析仪.

**统计学处理** 采用SPSS11.5软件进行统计, 对数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验; 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的 $t$ 检验, 非正态分布数据用两独立样本的非参数检验; 相关性分析采用Spearman进行分析,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 UC组与对照组血清IL-6、SOCS-3、TNF- $\alpha$ 含量比较** UC活动组患者血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均明显高于对照组及缓解组( $P < 0.01$ ), 血清SOCS-3含量显著低于对照组及缓解组( $P < 0.01$ ), 而缓解组与对照组间无统计学差异( $P > 0.05$ , 表1).

**2.2 轻、中、重度UC患者血清IL-6、SOCS-3、TNF- $\alpha$ 含量比较** 随着病情严重程度的增加, UC患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 含量亦呈增加趋势, 血清SOCS-3含量则逐渐下降. 其中重度UC患者IL-6较轻、中度患者明显增加( $P < 0.01$ ), 中度患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 含量较轻度患者亦有明显增加( $P < 0.05$ ). 中、重度UC患者血清SOCS-3含量较轻度患者显著减少( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 重度患者减少更为明显( $P < 0.05$ , 表2).

**2.3 相关性** Spearman检验显示, 血清IL-6含量与TNF- $\alpha$ 含量呈明显正相关( $r = 0.817$ ,  $P < 0.01$ ); 血清SOCS-3含量与IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均呈明显负

### ■ 研发前沿

国内外不少研究已经证实IL-6、TNF- $\alpha$ 等众多细胞因子参与调控UC炎症的发展和变化, 但对其作用机制却不是十分明确.

## ■相关报道

细胞因子信号传导抑制因子-3(suppress of cytokine signaling-3, SOCS-3)可由IL-6、TNF- $\alpha$ 诱导产生,并进而负反馈抑制其信号传导。

表 1 UC组与对照组血清IL-6、SOCS-3、TNF- $\alpha$ 含量比较 (ng/L, mean  $\pm$  SD)

分组	n	IL-6	TNF- $\alpha$	SOCS-3
UC活动组	46	78.21 $\pm$ 31.76 <sup>bd</sup>	33.61 $\pm$ 10.25 <sup>bd</sup>	33.81 $\pm$ 12.01 <sup>bd</sup>
缓解组	13	15.91 $\pm$ 7.10	9.53 $\pm$ 3.42	98.66 $\pm$ 13.92
对照组	20	16.55 $\pm$ 6.33	8.26 $\pm$ 4.10	96.49 $\pm$ 15.05

<sup>b</sup>P<0.01 vs 缓解组; <sup>d</sup>P<0.01 vs 对照组。

表 2 轻、中、重度UC患者血清IL-6、SOCS-3、TNF- $\alpha$ 含量比较 (ng/L, mean  $\pm$  SD)

严重程度	n	IL-6	TNF- $\alpha$	SOCS-3
轻度组	15	70.73 $\pm$ 25.66	37.99 $\pm$ 10.17 <sup>e</sup>	36.37 $\pm$ 12.04
中度组	24	77.02 $\pm$ 27.93 <sup>e</sup>	38.06 $\pm$ 9.78 <sup>a</sup>	31.08 $\pm$ 10.36 <sup>e</sup>
重度组	7	88.20 $\pm$ 16.71 <sup>bd</sup>	30.77 $\pm$ 11.23	24.55 $\pm$ 11.42 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 轻度; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 中度; <sup>e</sup>P<0.05 vs 轻度。

相关( $r = -0.667$ 、 $-0.611$ ,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

近年来,随着人们生活水平的提高,生活方式的变化,UC发病率有逐年升高的趋势。有资料显示,在过去20年内,我国UC的发病率增高了6倍<sup>[6]</sup>。近年来,对UC的发病机制有了进一步深入的研究。目前认为,细胞因子失衡是UC产生肠道非特异性炎症反应的核心环节。UC患者肠黏膜促炎细胞因子表达升高,抑炎因子分泌相对不足,使肠黏膜产生过强的炎症反应,引起肠道损伤<sup>[7]</sup>。其中过度表达的炎症细胞因子是炎症反应的关键介质。不少研究发现IL-6、TNF- $\alpha$ 等众多促炎症细胞因子介导了UC的发病,其过度表达可影响肠上皮细胞的电解质分泌,使其通透性增强,破坏肠道黏膜的屏障功能<sup>[8]</sup>,但具体机制仍不清楚。

近年有体外试验发现,SOCS-3能被IL-6、TNF- $\alpha$ 诱导生成<sup>[9]</sup>。SOCS-3是SOCS家族的主要成员之一,广泛分布于心脏、肠道、肝脏等组织器官,主要参与负调控生长激素、IL、TNF等细胞因子信号转导,在许多免疫性疾病和感染性疾病中发挥重要的作用,不仅作为许多信号通路中的负调控蛋白,还参与许多免疫反应的启动和信号通路网络的串话作用<sup>[10,11]</sup>。目前,SOCS-3在UC中的作用仍不清楚。本研究通过检测UC患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 与SOCS-3含量发现,UC活动组患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 显著高于对照组及缓解组,且在UC不同的病变程度

下,其含量随着病情的加重逐渐升高,其中重度UC患者较轻、中度患者显著升高,相关性分析表明血清IL-6含量与TNF- $\alpha$ 含量呈明显正相关,提示IL-6、TNF- $\alpha$ 均参与了UC的发病,且与UC病变程度密切相关,这与国内任保从的研究一致<sup>[12]</sup>。其可能的原因是UC程度越重,刺激免疫系统产生的促炎因子的能力越强。IL-6是主要的前炎症因子,在复杂的细胞因子网络中处于中心地位。IL-6可通过诱导磷脂酶-2基因的表达刺激TNF- $\alpha$ 产生。TNF- $\alpha$ 是主要由单核巨噬细胞产生的一个多效性的炎症性细胞因子,其在T细胞依赖的肠道炎症中起着重要的促进和放大作用。在UC的发生发展中,IL-6与TNF- $\alpha$ 起协同作用。

本研究还发现,UC活动组患者血清SOCS-3水平较对照组及缓解组明显减低( $P < 0.01$ ),且随UC程度的增加而下降,在重度UC患者中减低最显著。相关性分析发现,血清SOCS-3含量与IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均呈明显负相关,提示SOCS-3可能通过负性调节IL-6、TNF- $\alpha$ 参与UC的发生发展。SOCS-3是细胞信号转导通路JAK/STAT最重要的抑制信号因子,正常情况下,细胞内的SOCS-3表达水平极低,但多种细胞因子、生长因子可诱导SOCS-3在15-30 min内迅速合成。已被证实,IL-6和TNF- $\alpha$ 可通过Janus激酶/信号转导和转录激活子(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号途径诱导SOCS-3的表达<sup>[13]</sup>。SOCS-3与特异性细胞因子受体结合后,通过JAK/STAT信号转导而诱导表

达, 其表达产物又反过来特异性地抑制细胞因子介导的JAK/STAT信号通路。目前发现, SOCS-3主要通过抑制JAK的内在激酶活性, 与细胞因子受体结合, 介导信号蛋白依赖蛋白酶体(proteasome)的降解过程3种方式对JAK/STAT通路进行调节<sup>[14]</sup>。Berlato等<sup>[15]</sup>发现LPS能诱导巨噬细胞产生SOCS-3, 而产生的SOCS-3又能抑制LPS刺激巨噬细胞分泌一氧化氮(NO)、TNF- $\alpha$ 、IL-6等效应分子。由此可见, SOCS-3的表达增加, 能抑制炎症因子的产生, 减轻炎症损伤。

总之, SOCS-3可能通过负性调节IL-6、TNF- $\alpha$ 参与UC的发生发展, 且与UC的严重程度相关。以SOCS-3为靶标, 通过促进SOCS-3的表达可能是抑制UC炎症发展的新途径, 但UC中IL-6、TNF- $\alpha$ 与SOCS-3的确切关系及机制尚须相关基础与临床继续深入研究。

#### 4 参考文献

- 1 宋卫生, 刘思德. 溃疡性结肠炎药物治疗进展. 中国消化内镜 2008; 2: 18
- 2 张凯, 邓子辉, 薛辉, 郝秀华, 颜光涛. 溃疡性结肠炎患者血清中Leptin与炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达水平及意义. 军医进修学院学报 2011; 32: 386-388
- 3 Fantini MC, Pallone F. Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 375-380
- 4 中华医学会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: 73-78
- 5 Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, Manguso F, Maieron R, Lecis PE, Valpiani D, Iaquinio G, Annesse V, Balzano A, Varoli G, Campieri M. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 291-297
- 6 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654
- 7 Sventoraityte J, Zvirbliene A, Kiudelis G, Zalinkevicius R, Zvirbliene A, Praskevicius A, Kupcinskis L, Tamosiunas V. Immune system alterations in patients with inflammatory bowel disease during remission. *Medicina(Kaunas)* 2008; 44: 27-33
- 8 宋爱玲. TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8与溃疡性结肠炎严重程度相关研究. 中国实用医药 2008; 3: 3-4
- 9 Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 13740-13746
- 10 Dimitriou ID, Clemenza L, Scotter AJ, Chen G, Guerra FM, Rottapel R. Putting out the fire: coordinated suppression of the innate and adaptive immune systems by SOCS1 and SOCS3 proteins. *Immunol Rev* 2008; 224: 265-283
- 11 Li Y, Chu N, Rostami A, Zhang GX. Dendritic cells transduced with SOCS-3 exhibit a tolerogenic/DC2 phenotype that directs type 2 Th cell differentiation in vitro and in vivo. *J Immunol* 2006; 177: 1679-1688
- 12 任保从. 溃疡性结肠炎患者血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平变化及意义. 山东医药 2010; 50: 57
- 13 El Kasmi KC, Holst J, Coffre M, Mielke L, de Pauw A, Lhocine N, Smith AM, Rutschman R, Kaushal D, Shen Y, Suda T, Donnelly RP, Myers MG, Alexander W, Vignali DA, Watowich SS, Ernst M, Hilton DJ, Murray PJ. General nature of the STAT3-activated anti-inflammatory response. *J Immunol* 2006; 177: 7880-7888
- 14 樊娟. SOCS和IFN对JAK/STAT活化的影响和意义. 国际免疫学杂志 2008; 31: 311-313
- 15 Berlato C, Cassatella MA, Kinjyo I, Gatto L, Yoshimura A, Bazzoni F. Involvement of suppressor of cytokine signaling-3 as a mediator of the inhibitory effects of IL-10 on lipopolysaccharide-induced macrophage activation. *J Immunol* 2002; 168: 6404-6411

#### ■同行评价

本研究通过检测溃疡性结肠炎患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、SOCS-3含量, 以探讨其与溃疡性结肠炎以及疾病严重程度的关系, 有一定的新意。

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。