

· 论著 ·

炎性肠病活动期血脂和炎症因子的研究

广东省佛山市三水区人民医院消化内科 (广东 佛山 528100)

陆勇文 姚凡保 黄仕尧 唐志凌 温舒茵

【摘要】目的 研究炎症因子、血脂水平和脂肪酸(fatty acid FA)组成与活动期溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)和克隆恩氏病(Crohn's disease, CD)的相关性。方法 对28例UC和30例CD患者的饮食、Harvey-Bradshaw 活动指数(HBAI)、炎症因子、脂蛋白和脂肪酸组成进行记录和分析。结果 两组间患者的临床资料无统计学差异。两组患者血浆总胆固醇水平与肠蠕动频率成反比。CD患者血浆总脂蛋白和HDL与CRP成反比,而UC患者HDL与CRP成反比。UC和CD患者中CRP、IL-6与饱和FA均具有相关性;另CRP与n-6 MUPF和HDL具有正相关性,而与n-3 MUPF呈负性相关。结论 UC和CD患者发生脂蛋白、脂肪酸等代谢变化,均与全身性炎症状态相关,与饮食的摄入和胃肠道的运动无关。

【关键词】溃疡性结肠炎;克隆恩氏病;活动期;血脂;炎症因子

【中图分类号】R574

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2018.03.021

The Study on Plasma Lipids and Inflammation in Active Inflammatory Bowel Diseases

LU Yong-wen, YAO Fan-bao, HUANG Shi-yao, et al., Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Sanshui, Foshan 528100, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To evaluate the relationships between inflammatory parameters, plasma lipids and phospholipid fatty acid (FA) composition in patients with active UC and CD. Methods Diet, the Harvey-Bradshaw Activity Index (HBAI), inflammatory parameters, lipoproteins and FA composition were assessed in 28 UC and 30 CD. Results No differences in clinical parameters were observed in the two groups. Total cholesterol correlated inversely with the number of bowel movements in both groups. Total and HDL cholesterol were inversely related to C-reactive protein (CRP) in CD while HDL correlated with CRP in UC. CRP and IL-6 were related to Saturated FA in the both group, in addition, CRP correlated positive with n-6 MUPF and HDL but inversely with n-3 MUPF. Conclusion Lipoproteins and FA composition were varied in active inflammatory bowel diseases and were correlated with the systemic inflammatory status, but was unrelated to dietary intake and intestinal disease activity.

【Key words】Ulcerative Colitis(UC); Crohn's Disease(CD); Activity; Plasma Lipids; Inflammatory Parameters

UC和CD能影响胃肠道功能而导致血液中代谢物和炎症因子发生变化^[1]。白细胞介素(IL-6)和C-反应蛋白(CRP)之间关系密切,同时对脂质代谢具有重要的影响^[2]。多不饱和脂肪酸(PUFA)是类花生酸的前体,而后者是重要的炎症介质。血清脂肪酸(FAs)一定程度上能反映食谱中脂类物质组成,同时FA成分能调节不同细胞因子的释放。研究发现在活动性或静止性的炎性肠病中,血浆中PUFA含量发生异常变化。饮食中n-6 PUFAs,尤其是花生四烯酸的大量摄入,减少n-3 PUFAs的摄入会导致IBD发病率的提高;相反,n-3 PUFAs能与n-6 PUFAs发生竞争从而增加类花生酸的合成同时减少炎症活动^[3]。目前,极少研究对IBD活动期与血中脂蛋白、FA组成和炎症因子相关性进行分析。本研究比较分析UC和CD患者与健康对照组之间

血中脂类物质的特征,同时探讨脂类物质与炎症因子的相关性。

1 材料和方法

1.1 患者资料 收集我科2013年3月~2015年8月收治的活动性CD和UC的患者58名,其中男性32名,女性26名,平均年龄46.5岁;其中剔除了Harvey-Bradshaw活动指数(HBAI)小于5,小于18岁,遗传性血脂代谢异常和接受化疗患者。患者具体资料如表1所示。同时收集42例健康患者作为对照组,年龄23~65岁,在进入研究前2个月均无感染性病变。所有研究对象均了解本实验内容并签订知情同意书。

1.2 研究设计 UC和CD的通过临床和肠镜,血

液检查确诊；记录患者患病时间，IBD发病过程，药物使用和相关测量指标(体重指数，BMI)。患者临床疾病的活动期采用修正的HBAI进行评估，包括：每天软便的量，腹痛，舒适感，消化道其余并发症和腹部肿块存在(CD)或便血(UC)。抽血检测磷脂FA组成，甘油三脂，低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平，载脂蛋白(apo)-B，血沉，CRP，IL-6，IL-8和

TNF- α 。探讨血中脂类代谢物和临床，炎症性因子的相关性。在参与研究2周时间内嘱患者清单饮食。

1.3 统计学分析 使用SPSS 13.0统计软件，所有测量指标表示为($\bar{x} \pm s$)；组间指标对比采用独立样本T检验。患者血清脂肪酸和炎症性因子相关性研究采用Spearman相关分析；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 UC和CD患者的基本资料

	UC	CD	P
性别(男/女)	13/15	19/11	0.08
年龄(岁)	54(48-58)	52(46-57)	0.26
病程(年)	9(6-11)	9(6-12)	0.53
HBAI	8.0(6.65-9.76)	7.54(6.68-8.96)	0.08
药物治疗(有/无)	4/24	6/24	0.98
BMI(kg/m ²)	23.5	20.2	0.02
肠蠕动(次/天)	6	3	0.02
脂类摄入	65	69	0.23

表2 UC和CD血液生化和炎症因子指标

	UC	CD	P
白细胞($\times 10^9/L$)	7.83	7.65	0.52
白蛋白	45	42	0.65
ApoB	0.96	0.88	0.24
ESR(mm/h)	36	33	0.82
CRP(mg/L)	19	15	0.36
IL-6(ng/L)	5.8	5.4	0.41
TNF α	14.8	26.6	0.04
IL-8(ng/L)	162	186	0.46

表3 IBD患者和健康者血浆脂蛋白浓度和FA的情况

	UC	CD	健康者	P		
				UC Vs CD	UC Vs 健康者	CD Vs 健康者
胆固醇	156	158	212	0.87	0.00	0.00
LDL	94	96	138	0.96	0.00	0.00
HDL	46	49	58	0.93	0.95	0.96
n-6 PUFA	33.43	34.87	34.65	0.31	0.46	0.65
n-3 PUFA	4.84	4.96	4.78	0.886	0.921	0.845
饱和FA	43.89	42.43	46.28	0.473	0.732	0.342

表4 UC和CD患者血浆中脂肪酸和肠蠕动、炎症因子的相关性分析

	UC				CD			
	肠蠕动	IL-6	CRP	ESR	肠蠕动	IL-6	CRP	ESR
总胆固醇	-0.396	-0.457	-0.127	-0.052	-0.403	-0.267	-0.367	-0.060
LDL	-0.346	-	-	-	-0.428	-	-	-
HDL	-	-0.367	-0.402*	-0.201	-	-0.287	-0.299*	-0.025
饱和FAs	0.287	0.468**	0.245**	0.129	0.125	-0.013*	0.141*	-0.030
n-6 MUPF	-0.355	0.456*	0.265*	0.328	-0.042	0.241*	0.341*	0.243
n-3 MUPF	0.284	-0.389	-0.466*	-0.025	0.341	-0.012	-0.319*	-0.067

注：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.05$

2 结果

CD和UC的临床资料如表1所示。所有患者病程为6-12年，平均9.8年。UC组患者的BMI和肠蠕动明显高于CD组，而能量摄入较低，两者差异具有统计学意义。HBAI提示两组患者病变均为活动期。患者相关生化指标和浓度水平见表2。脂蛋白浓度和炎症因子水平在两组疾病间差别无统计学意义。IL-6，IL-8和TNF- α 浓度水平均很低。

表3显示脂蛋白和磷脂类脂肪酸浓度水平在两组间无统计学差异。与健康者相比，UC和CD患者总胆固醇和LDL浓度均较低，具有显著统计学差异。FA家族物质在IBD和健康组间差异无统计学意义。表4结果显示UC和CD患者中CRP、IL-6与饱和FA均具有相关性；另CRP与n-6 MUPF和HDL具有正相关性，而与n-3 MUPF呈负性相关。

3 讨 论

UC和CD患者同时表现为炎症性改变和代谢变化。免疫系统对肠道抗原的应答能导致各种代谢改变,而这种代谢的变化是由一系列炎症因子和蛋白系统激活所介导的。研究发现,IBD患者在急性炎症修复期,脂质和脂蛋白水平会发生改变^[4]。Levy等^[1]发现UC和CD患者血中总胆固醇和LDL较健康者低。既往研究尚未阐明IBS患者低血脂的生物学机制^[5]。本研究发现UC和CD患者从每天记录食谱可见能量和脂质类物质的摄入是正常的,与血液中脂质浓度无明显相关性。诸多研究发现患者总胆固醇水平的变化可能与炎症状况和吸收不良有关,而主要是由于IL-6或CRP导致了食物在肠道内运输的速度加快;发现肠蠕动是影响胆固醇变化的独立因素^[6-7]。

部分学者研究发现IBD患者磷脂类FA特征与全身性炎症反应密切相关的;研究认为CD患者血浆中FA特征的变化主要是由于炎症导致异常消耗,而不是吸收不良所造成的^[8-9]。本结果发现IBD患者血浆中FA组成与健康者之间无差异性,但CRP和FAs的轻度相关性,可推测磷脂类FAs与IBD患者炎症性状态存在一定程度联系。炎症活动期,花生四烯酸和n-6 PUFAs参与合成炎症性相关的类花生烯酸,因此有研究发现IBD患者血浆中n-6 PUFAs浓度水平,炎症活动期要高于静止期;且本研究发现IBD患者中,n-6 MUFAs与IL-6、CRP和ESR均有一定相关性,提示n-6 PUFAs具有炎症性效应^[9]。本结果显示在UC和CD患者血浆中n-3 PUFA和CRP水平成反比,与Lopez-Garcia等^[10]研究结果相符;推测长链n-3 PUFAs能影响炎症因子的合成。细胞培养发现n-3 PUFA能有效抑制内皮细胞释放IL-6和IL-8。虽然确切的机制尚未阐明,但推测可能与花生四烯酸代谢物的改变有关,最终导致IL-8和CRP浓度降低,因此n-3 PUFA被视为抗炎有效物质。既往报道UC和CD患者HDL与炎症因子(CRP、ESR和IL-6)浓度水平呈负性相关,本结果与以往研究相符^[6,8-10]。

肠道疾病的活动参数(蠕动次数)与n-3和n-6 PUFAs没有相关性,提示FA与肠道运动过快导致吸收不良没有相关性。另在IBD患者和健康组之间,饮食中n-6 and n-3 FA前体均无差异,提示只要保证足量的FA摄入,肠道运动的加快不能影响脂类物质的吸收。虽然UC和CD患者间,生化指标、炎症因子水平和脂类物质或FA组成上无差异性,但是本研究存在以下

局限性:1)选择不一致性,IBD的类别,疾病的位置和治疗上均存在差异性;2)本研究病例较少,研究结果需要更大病例研究数据验证和支持;3)健康组中缺乏对胆固醇运输和炎症参数、细胞因子水平的相关性数据分析;4)未对饮食中纤维类进行研究,因为发现纤维类物质摄入减少会增加肠道对胆固醇类的吸收,从而增加血中的含量。

UC和CD患者全身炎症与脂蛋白、代谢变化相关,表现为总胆固醇和HDL水平改变;血浆FA的组成特征和变化,均通过全身性炎症变化和胃肠道的运动调节,与饮食的摄入无相关性。

参考文献

- [1] Levy E,Rizwan Y,Thibault L,et al.Alterd lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease[J].Am J Clin Nutr,2000,71(3): 807-815.
- [2] Greenberg AS,Nordan RP,McIntosh J,et al.Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia[J].Cancer Res,1992,52(15):4113-4116.
- [3] Gil A.Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases[J].Biomed Pharmacother,2002,56: 388-396.
- [4] Fong Y,Lowry SF.Cytokines and cellular response to injury and infection. In: Harken AH, Wilmore DW, eds. Care of the Surgical Patient[J]. Sci Am,1996,(Suppl.): 1-21.
- [5] Piquer BR,Nazih H,Bourreille A,et al.Alterd lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system[J].Metabolism, 2006,55(7): 980-988.
- [6] Artl A,Marsche G,Pussinen P,et al.Impaired capacity of acute-phase high density lipoprotein particles to deliver cholesteryl ester to the human HUH-7 hepatoma cell line[J].Int J Biochem Cell Biol,2002,34(4): 370-381.
- [7] Calder PC.Polyunsaturated fatty acids and inflammation[J].Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids,2006,75: 197-202.
- [8] Trebble TM,Arden NK,Wootton SA,et al.Peripheral blood mononuclear cell fatty acid composition and inflammatory mediator production in adult Crohn's disease[J].Clin Nutr,2004, 23(4): 647-655.
- [9] Figler M,Gasztonyi B,Cseh J,et al.Association ofn -3 and n -6 long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipid classes with inflammatory bowel diseases[J].Br J Nutr,2007,97(6):1154.
- [10]Lopez-Garcia E,Schulze MB,Manson JE,et al. Consumption of (n -3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women[J].J Nutr,2004,134(7):1806-1811.