

# 克罗恩病患者中胰岛素样生长因子-1 水平检测的临床观察

丁晓春<sup>1,2</sup> 梅 俏<sup>1</sup> 胡 静<sup>1</sup> 丁 浩<sup>1</sup> 刘晓昌<sup>1</sup> 许建明<sup>1</sup>

**摘要** 目的 通过检测克罗恩病(CD)患者中血浆胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,探讨 IGF-1 与 CD 的临床关联。方法 选取 30 例 CD 患者和 10 例正常对照者,采用 ELISA 方法检测血浆 IGF-1 和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 水平。结果 CD 组患者中血浆 IGF-1 水平低于正常对照组, MMP-2、MMP-9 水平高于正常对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 CD 生物学行为中,狭窄型 CD 患者中血浆 IGF-1 水平低于非狭窄非穿透型 CD 患者,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 CD 患者中血浆 IGF-1 水平降低,可能与狭窄型 CD 患者生物学行为相关。

**关键词** 克罗恩病; 胰岛素样生长因子; 生物学行为; 肠纤维化

中图分类号 R 574.62; R 34

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)12-1802-03

2014-06-27 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1308085MH146)

作者单位: <sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院消化内科,安徽省消化重点实验室,合肥 230022

<sup>2</sup>安徽医科大学附属六安医院消化内科,六安 237005

作者简介: 丁晓春,男,硕士研究生;

梅 俏,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: meiqiao@hotmail.com

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是消化道慢性非特异性炎症性疾病,目前病因尚不明确。在 CD 的临床过程中,近 1/3 的 CD 患者在 10 年内发生肠管狭窄,80% 的 CD 患者因肠腔狭窄、腹腔脓肿、肠穿孔或瘘管形成需外科手术治疗<sup>[1]</sup>。因此,在 CD 的临床过程中逐渐形成的肠壁纤维化,是 CD 发生肠管狭窄的主要原因,但目前 CD 中的肠纤维化机制尚不清楚。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是器官纤维化过程中重要因素之一,研究<sup>[2]</sup>显示 IGF-1 可刺激肠壁成纤维细胞、肌成纤维细胞、平滑肌细胞增殖,产生大量细胞外基质,引起肠管管壁增厚、狭窄形成。因此,该研究通过检测 CD 患者中 IGF-1 水平,探讨 CD 患者 IGF-1 水平与临床关联。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取安徽医科大学第一附属医院消化内科 2012 年 1 月~2013 年 8 月临床确诊 CD 患者共 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 16~51(31.00 ± 10.33)岁。同时选取 10 名健康体检者作为正常

## Expression and clinical significance of autophagy gene Beclin-1 in prostate cancer

Xu Lingfan, Liang Chaozhao, Tai Sheng, et al

(Dept of Urology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the expression of the autophagy gene Beclin-1 in prostate cancer, explore its clinical significance and analyze the relationship between Beclin-1 and prognosis after radical prostatectomy. **Methods** Super Vision immunohistochemistry technique was used to detect the expression of Beclin-1 among 132 prostate cancer cases and paracancerous cases. The correlations between the expression of Beclin-1 and the clinical significance were analyzed. **Results** The positive incidence of Beclin-1 expression in prostate cancer tissues and paracancerous tissues was 38.6% and 54.5%, respectively ( $P = 0.01$ ). The expression rates of Beclin-1 were lower in the groups with high Gleason grade ( $P = 0.011$ ). The Beclin-1 expression was associated with lymph node metastases ( $P = 0.017$ ), bone metastases ( $P = 0.002$ ) and biochemical recurrence after radical prostatectomy ( $P = 0.024$ ) while showed no statistic significance in age, family history and prostatitis history. **Conclusion** The expression of autophagy gene Beclin-1 decreases in prostate cancer and is related to lymph node metastases and bone metastases, which indicates tumorigenesis and development.

**Key words** prostate cancer; autophagy; immunohistochemistry; Beclin-1

对照组。CD 诊断标准参考 2012 年中华医学会消化病学分会炎症性肠病诊断及治疗的共识意见<sup>[3]</sup>。

**1.2 检测方法** 采用 ELISA 方法检测 CD 患者及正常对照者血浆 IGF-1、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9 水平。ELISA 试剂盒由武汉新启迪生物科技有限公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示 组间比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

**2.1 CD 组和正常对照组中 IGF-1、MMP-2、MMP-9 水平的比较** CD 组血浆 IGF-1 水平低于正常对照组, 两组之间差异有统计学意义 ( $t = -2.118, P < 0.05$ )。CD 组 MMP-2 水平高于正常对照组, 两组之间差异有统计学意义 ( $t = 3.258, P < 0.01$ )。CD 组 MMP-9 水平高于正常对照组, 两组之间差异有统计学意义 ( $t = 2.508, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 CD 组与正常对照组中 IGF-1、MMP-2、MMP-9 水平比较 ( $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IGF-1	MMP-2	MMP-9
CD	6.29 $\pm$ 3.22*	6.04 $\pm$ 1.50**	5.61 $\pm$ 2.11*
正常对照	8.82 $\pm$ 3.35	3.83 $\pm$ 1.64	3.78 $\pm$ 0.92

与正常对照组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.2 CD 患者中 IGF-1 水平与临床特征的关联分析** CD 患者中, IGF-1 血浆水平在性别、年龄、病变部位差异均无统计学意义。在病变生物学行为中, 狭窄型 CD 血浆 IGF-1 水平进一步降低, 与非狭窄非穿透型 CD 血浆 IGF-1 水平比较差异均无统计学意义。穿透型 CD 血浆 IGF-1 水平较狭窄型 CD 血浆 IGF-1 水平降低, 两组之间差异有统计学意义 ( $t = 2.637, P < 0.05$ )。穿透型 CD 血浆 MMP-2 水平较狭窄型 CD 血浆 MMP-2 水平升高, 两组之间差异有统计学意义 ( $t = -2.464, P < 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

IGF-1 由肝细胞合成, 作用于靶器官或组织, 产生胰岛素样生长作用。在肠道中, IGF-1 主要由固有层间质细胞分泌, 以旁分泌方式促进上皮细胞生长, 自分泌方式促进间质细胞合成细胞外基质<sup>[4]</sup>。IGF-1 正常表达可以促进上皮细胞损伤修复, IGF-1 过度表达导致肠壁平滑肌层过度生长, 胶原过度沉

表 2 CD 患者中 IGF-1 水平与临床特征的关联分析 ( $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

临床特征	n	IGF-1	MMP-2	MMP-9
病变部位				
末端回肠	21	5.72 $\pm$ 3.19	6.03 $\pm$ 1.44	5.76 $\pm$ 2.49
结肠	2	8.78 $\pm$ 5.50	4.87 $\pm$ 0.00	4.20 $\pm$ 0.07*
回结肠	7	7.13 $\pm$ 2.67	6.40 $\pm$ 1.82	5.60 $\pm$ 0.77
病变生物学行为				
非狭窄非穿透型	7	7.13 $\pm$ 3.16	6.73 $\pm$ 1.91	4.19 $\pm$ 0.90
狭窄型	19	6.49 $\pm$ 3.45	5.55 $\pm$ 1.02	5.94 $\pm$ 2.27
穿透型	4	3.98 $\pm$ 0.90#	7.18 $\pm$ 1.95#	6.25 $\pm$ 2.04
肛周病变	8	7.49 $\pm$ 3.76	6.28 $\pm$ 1.92	6.13 $\pm$ 2.86

与末端回肠比较: \*  $P < 0.05$ ; 与狭窄型比较: #  $P < 0.05$

积, 间质细胞过度生长, 导致肠纤维化, 肠腔狭窄形成<sup>[4]</sup>。

在 CD 的临床过程中, 80% 的 CD 患者因肠腔狭窄或瘘管形成等原因常需外科手术治疗。肠壁纤维化是 CD 发生肠管狭窄的主要原因, 但目前 CD 中的肠纤维化机制尚不明确。IGF-1 可刺激肠壁成纤维细胞、肌成纤维细胞、平滑肌细胞增殖, 产生大量细胞外基质, 引起肠管管壁增厚、狭窄形成。因此, 本研究通过检测 CD 患者中 IGF-1 水平, 探讨 CD 患者 IGF-1 水平与临床关联。

本研究显示, CD 组 IGF-1 水平比正常对照组明显下降, 在 CD 生物学行为中, 狭窄型 CD 患者中血浆 IGF-1 水平进一步降低, 提示可能与疾病生物学行为相关。本研究中穿透型 CD 血浆 IGF-1 水平低于狭窄型, 可能与样本量较少有关。Katsanos et al<sup>[5]</sup> 研究发现, 炎症性肠病中血浆 IGF-1 水平降低, 提示低水平 IGF-1 与获得性生长激素抵抗相关, IL-1 及 TNF- $\alpha$  水平升高降低 IGF-1 生物活性。同时, 炎症性肠病患者血浆 IGF-1 降低可能与营养不良有关。CD 患者肠道黏膜屏障受损, 肠道局部炎症加重, 肠管间质细胞在炎症条件下合成分泌大量 IGF-1。研究<sup>[6]</sup>显示在大鼠 CD 模型中, IGF-1 单基因敲除大鼠 IGF-1 表达水平相对野生型大鼠显著下降, 且胶原沉积及纤维化明显减轻, 表明 IGF-1 调控肠平滑肌细胞增生及胶原生成。Flynn et al<sup>[7]</sup> 研究发现, 狭窄型 CD 患者外科切除的狭窄肠段标本中, 平滑肌细胞中 IGF-1 蛋白及 IGF-1 mRNA 和纤维连接蛋白呈高表达, 狭窄肠段中 Erk1/2、p70S6 激酶和 GSK-3 $\beta$  磷酸化显著增加, 提示内源性 IGF-1 促进狭窄型 CD 肠管中平滑肌细胞增生。因此, CD 患者血浆中 IGF-1 为低水平, 肠壁病变部位中 IGF-1 蛋白及 mRNA 呈高表达现象。本研究显示狭窄型 CD 患者中血浆 IGF-1 水平低于非狭窄型组患者, 可能与

炎症因素引起获得性生长激素抵抗有关。

MMPs 通过降解细胞外基质,调控细胞外基质的生成与降解的平衡过程。MMP-2、MMP-9 主要参与基底膜 IV 型胶原代谢,过度表达导致肠黏膜损伤。Garg et al<sup>[8]</sup> 研究发现,MMP-2 及 MMP-9 在小鼠结肠炎模型中表达上调,抑制 MMP-9 活性有助于结肠炎症的控制。Gao et al<sup>[9]</sup> 发现炎症性肠病患者肠黏膜组织 MMP-2、MMP-9 表达明显增加,MMP-9 表达和炎症严重程度呈正相关。与本研究结果一致。

因此,CD 患者血浆中 IGF-1 和 MMP-2、MMP-9 水平与生物学行为有一定相关,提示检测血浆 IGF-1 和 MMP-2、MMP-9 水平有助于评估 CD 患者生物学行为,为防治 CD 肠纤维化提供理论依据。

### 参考文献

- [1] Rieder F, Kessler S, Sans M, et al. Animal models of intestinal fibrosis: new tools for the understanding of pathogenesis and therapy of human disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(7): G786–801.
- [2] Pucilowska J B, McNaughton K K, Mohapatra N K, et al. IGF-1 and procollagen alpha1(1) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(6): G1307–22.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断及治疗的共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12): 796–813.
- [4] Specia S, Giusti I, Rieder F, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(28): 3635–61.
- [5] Katsanos K H, Tsatsoulis A, Christodoulou D, et al. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2001, 11(6): 364–7.
- [6] Mahavadi S, Elynn R S, Grider J R, et al. Amelioration of excess collagen I, fibrosis, and smooth muscle growth in TNBS-induced colitis in IGF-1 (+/-) mice [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(3): 711–9.
- [7] Flynn R S, Murthy K S, Grider J R, et al. Endogenous IGF-1 and alphaVbeta3 integrin ligands regulate increased smooth muscle hyperplasia in stricturing Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 285–93.
- [8] Garg P, Vijay-Kumar M, Wang L, et al. Matrix metalloproteinase-9-mediated tissue injury overrides the protective effect of matrix metalloproteinase-2 during colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(2): G175–84.
- [9] Gao Q, Meijer M J, Kubben F J, et al. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(8): 584–92.

## Clinical observation of determining the level of insulin-like factor-1 level in Crohn's disease

Ding Xiaochun<sup>1,2</sup>, Mei Qiao<sup>1</sup>, Hu Jing<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, The Key Laboratory of Digestive Anhui Province, Hefei 230022; <sup>2</sup>Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237005)

**Abstract Objective** To investigate the clinical correlation between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and Crohn's disease (CD) by determination of plasma IGF-1 level in patients with CD. **Methods** ELISA assay was used to measure the levels of IGF-1 and matrix metalloproteinase-2/9 (MMP-2/9) in 30 CD patients and 10 healthy controls. **Results** Compared with healthy controls, the plasma level of IGF-1 in CD patients was decreased significantly, the levels of MMP-2 and MMP-9 were increased significantly, both with statistical significance ( $P < 0.05$ ). According to the biological behavior, the level of plasma IGF-1 was further decreased in stricturing CD than non-stricturing, non-penetrating behavior, but with no statistical significance ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The plasma IGF-1 level of CD patients is significantly decreased than healthy controls and is associated with its specific biological behaviour in stricturing CD.

**Key words** Crohn's disease; insulin-like growth factor-1; biological behaviour; intestinal fibrosis