

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0040-06

实验研究·论著

腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜PRDX1、FXR的表达及其相关性分析*

杨保伟¹, 林力森¹, 周海娟¹, 王文婷²

(1.海口市中医医院 肛肠科,海南 海口 570216; 2.海南省农垦总医院,海南 海口 570100)

摘要:目的 探讨腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者肠黏膜PRDX1、FXR的表达及其相关性。**方法** 选取2016年5月—2018年9月在海口市中医医院就诊的81例IBS-D患者为观察组,根据肠易激综合征病情严重程度量表(IRS-SSS)积分将观察组分为3个亚组,19例轻度组(75~175分),45例中度组(>175~300分),17例重度组(>300分)。另选取与观察组年龄相匹配的同期该院健康体检者90例为对照组。采用HE染色观察肠黏膜组织结构形态及炎症反应,采用免疫组织化学染色法检查观察组、对照组肠黏膜PRDX1、FXR的表达,采用Spearman分析观察组肠黏膜PRDX1、FXR与IRS-SSS积分的相关性。**结果** 观察组肠黏膜PRDX1阳性表达率比对照组高($P<0.05$),FXR阳性表达率比对照组低($P<0.05$)。重度组肠黏膜PRDX1阳性表达率高于轻度组和中度组($P<0.05$),轻度组FXR阳性表达率高于中度组和重度组($P<0.05$),中度组FXR阳性表达率高于重度组($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组IRS-SSS积分依次升高($P<0.05$)。Spearman结果显示,观察组肠黏膜PRDX1阳性表达率与IRS-SSS积分呈正相关($r_s=0.516, P=0.000$),FXR阳性表达率与IRS-SSS积分呈负相关($r_s=-0.575, P=0.000$)。**结论** IBS患者肠黏膜PRDX1阳性表达率较高,FXR阳性表达率较低,且与IRS-SSS积分存在相关性,可能成为IBS-D新的生物标志物及治疗靶点。

关键词: 腹泻型肠易激综合征;肠黏膜;PRDX1;FXR

中图分类号: R574.4

文献标识码: A

The expressions of PRDX1 and FXR in intestinal mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and their correlations with disease severity*

Bao-wei Yang¹, Li-sen Lin¹, Hai-juan Zhou¹, Wen-ting Wang²

(1. Department of Anorectal Surgery, Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570216, China; 2. Hainan Provincial Agricultural Reclamation General Hospital, Haikou, Hainan 570100, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of peroxiredoxin 1 (PRDX1) and farnesoid X receptor (FXR) in intestinal mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) and to analyze their correlations with disease severity. **Methods** The 81 patients with IBS-D who were treated in Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2016 to September 2018 were selected as the observation group. According to the Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Scale (IRS-SSS) score, the observation group was divided into three subgroups, with 19 cases of mild group (75 to 175 points), 45 cases of moderate group (175 to 300 points) and 17 cases of severe group (more than 300 points). Another 90 healthy and age-matched people undergoing physical examination during the same period in Haikou Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as

收稿日期: 2021-02-19

* 基金项目: 2017年海南省自然科学基金项目(No.: 817335)

the control group. HE staining was used to observe the histological morphology and inflammatory response of intestinal mucosa. The expressions of PRDX1 and FXR in the intestinal mucosa were detected by immunohistochemistry. Besides, Spearman correlation analysis was performed to observe the relationship between the expressions of PRDX1 and FXR in intestinal mucosa and IBS-SSS score. **Results** The positive expression rate of PRDX1 in intestinal mucosa of patients in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the positive expression rate of FXR was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The positive expression rate of PRDX1 was higher in severe group than that in mild group and moderate group ($P < 0.05$). Besides, the positive expression rate of FXR in the mild group was higher than that in moderate group and severe group ($P < 0.05$), while that in moderate group was higher compared with severe group ($P < 0.05$). The IBS-SSS score of mild group, moderate group and severe group increased sequentially ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the positive expression rate of PRDX1 was positively correlated with IBS-SSS score ($P < 0.05$), and that the positive expression rate of FXR was negatively correlated with IBS-SSS score ($P < 0.05$). **Conclusions** The positive expression rate of PRDX1 is high but that of FXR is low in intestinal mucosa of IBS-D patients, yet both of them are correlated with IBS-SSS score. Thus, PRDX1 and FXR may be biomarkers and therapeutic targets of IBS-D.

Keywords: diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; intestinal mucosa; peroxiredoxin 1; farnesoid X receptor

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是常见的功能性胃肠疾病, 其发病率不断升高, 严重影响患者生活质量, 临床表现为腹痛或腹部不适, 伴粪便性状或排便习惯改变, 临床可分为腹泻型、便秘型、混合性、未分型 4 种类型^[1], 其中腹泻型肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D) 是最常见类型, 近年来临床研究广泛。目前 IBS 主要通过排除器质性疾病后, 依靠临床表现积分诊断。肠易激综合征病情严重程度量表 (IBS symptom severity scale, IBS-SSS) 评估 IBS 病情可信度较高^[2-4]。FXR 是核受体家族的一员, 对胆汁酸代谢及循环具有调节作用^[5]。PRDX 是一类具有抗氧化功能的蛋白, 可以调控细胞产生 H_2O_2 的过程, 参与多种氧化信号通路, 与多种肿瘤相关^[6]。PRDX1、FXR 与 IBS-D 研究较少, 本文旨在通过检测 PRDX1、FXR 在肠黏膜中的表达, 分析其与 IBS-SSS 积分的相关性, 探讨两者与 IBS-D 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 9 月在海口市中医医院就诊的 81 例 IBS-D 患者为观察组。参考 IBS 最新诊断标准罗马 IV 标准^[7]: ①近来 3 个月, 每周 ≥ 1 次发生反复腹部不适或腹痛; ②症状出现 > 6 个月; ③与排便有关; ④伴排便频率改变; ⑤伴粪便性状

改变。满足①、②及③~⑤中 ≥ 2 条者可确诊为 IBS。根据 IBS-SSS 积分将观察组分为 3 个亚组, 75~175 分为轻度组 (19 例), $> 175 \sim 300$ 分为中度组 (45 例), > 300 分为重度组 (17 例)。另选取与观察组年龄相匹配的同期该院健康体检者 90 例为对照组。对照组 IBS-SSS 积分 < 75 分, 年龄 23~50 岁。本研究经医院伦理委员会批准, 所有研究对象签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①确诊为 IBS-D; ②年龄 18~60 岁; ③ IBS-SSS 积分 > 75 分。

1.2.2 排除标准 ①伴肠道器质性疾病者; ②接受过腹部手术者; ③合并严重心、肺、肾疾病者; ④妊娠、哺乳期女性; ⑤近 1 个月接受过药物治疗者; ⑥有精神病史者。

1.3 方法

电子结肠镜检查前 1 天告知受检者食用容易消化的食物, 勿食辛辣刺激类食物, 检查前受检者服用聚乙二醇电解质散剂, 检查前受检者最后一次排便应为无粪质的淡黄色水样便, 检查中动作轻柔, 退镜至距离肛门 20 cm 处, 用活检钳取黏膜下层大小为 0.1~0.2 cm 的乙状结肠处肠黏膜组织, 标本立即用 4% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm 连续切片, 行 HE 染色及免疫组织化学染色。PRDX1、FXR 试剂盒均购于上海生工生物工程有限公司。PRDX1 主要定位在细胞质; FXR 主要定位

在细胞核,出现黄色、棕黄色、棕褐色颗粒的细胞为阳性细胞。根据细胞阳性率计分:阳性率<5%为0分,5%~<25%为1分,25%~<50%为2分,50%~<75%为3分,≥75%为4分。根据细胞染色强度计分:无色为0分,淡黄色为1分,黄色或棕黄色为2分,棕褐色为3分。细胞阳性率计分与细胞染色强度计分的乘积为总分,总分≥3分为阳性表达,总分<3分为阴性表达。

1.4 IBS-SSS量表

IBS-SSS包括5个分项:腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便满意度、生活影响程度,每项0~100分,总分500分,积分在75~175分为轻度,>175~300分为中度,>300分为重度。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,进一步两两比较用LSD- t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用Spearman法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组一般资料比较

观察组与对照组年龄、性别构成、体重指数(BMI)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 观察组与对照组一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
对照组	90	34/56	45.20 ± 5.56	23.52 ± 3.32
观察组	81	23/58	46.19 ± 6.92	23.47 ± 3.51
χ^2/t 值		1.689	1.036	0.096
P 值		0.194	0.302	0.924

2.2 电子结肠镜检查结果

观察组电子结肠镜检查结果显示,观察组无明显病理改变,黏膜表现基本正常,部分有轻度红斑或水肿。见图1。

2.3 HE染色结果

对照组肠黏膜结构完整,腺体排列整齐、致密,黏膜上皮及固有层仅有少量淋巴细胞、单核

细胞。观察组肠黏膜腺体结构轻度变化,部分腺体破坏,黏膜固有层淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、肥大细胞浸润增多。见图2。

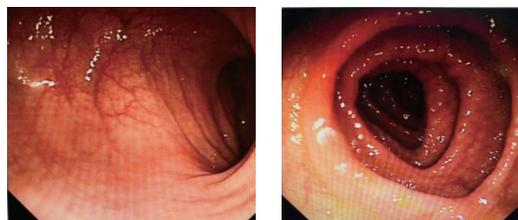


图1 观察组电子结肠镜

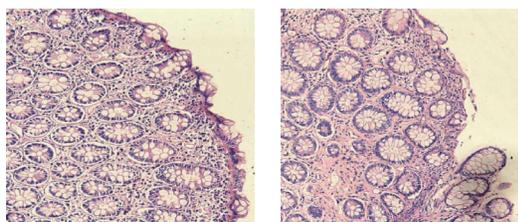


图2 肠黏膜 (HE染色×100)

2.4 观察组、对照组肠黏膜PRDX1、FXR阳性表达率比较

对照组与观察组肠黏膜PRDX1、FXR阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组肠黏膜PRDX1阳性表达率比对照组高,FXR阳性表达率比对照组低。见表2。

表2 观察组、对照组肠黏膜PRDX1、FXR阳性表达率比较 例(%)

组别	n	PRDX1	FXR
对照组	90	12(13.33)	90(100.00)
观察组	81	43(53.09)	45(55.56)
χ^2 值		29.083	48.028
P 值		0.000	0.000

2.5 观察组各亚组肠黏膜PRDX1、FXR阳性表达率比较

轻度组、中度组、重度组肠黏膜PRDX1、FXR阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步两两比较结果:重度组肠黏膜PRDX1阳性表达率高于轻度组和中度组($P < 0.05$),轻度组FXR阳性表达率高于中度组和重度组($P < 0.05$),中度组FXR阳性表达率高于重度组($P < 0.05$)。见表3。

表 3 观察组各亚组肠黏膜 PRDX1、FXR 阳性表达率比较 例(%)

组别	n	PRDX1	FXR
轻度组	19	4(21.05)	17(89.47)
中度组	45	24(53.33)	25(55.56) ^①
重度组	17	15(88.24) ^{①②}	3(17.65) ^{①②}
χ^2 值		16.263	18.747
P 值		0.000	0.000

注: ①与轻度组比较, $P < 0.05$; ②与中度组比较, $P < 0.05$ 。

2.6 观察组各亚组 IBS-SSS 积分比较

观察组 IBS-SSS 积分为 (264.62 ± 87.50) 分, 轻度组、中度组、重度组 IBS-SSS 积分分别为 (139.95 ± 29.70) 分、 (248.49 ± 31.12) 分和 (387.98 ± 60.44) 分, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 184.577$, $P = 0.000$)。进一步两两比较结果: 轻度组、中度组、重度组 IBS-SSS 积分依次升高 ($P < 0.05$), 重度组 IBS-SSS 积分高于中度组 ($P < 0.05$)。

2.7 观察组肠黏膜 PRDX1、FXR 阳性表达率与 IBS-SSS 积分的相关性分析

Spearman 结果显示, 观察组肠黏膜 PRDX1 阳性表达率与 IBS-SSS 积分呈正相关 ($r_s = 0.516$, $P = 0.000$), FXR 阳性表达率与 IBS-SSS 积分呈负相关 ($r_s = -0.575$, $P = 0.000$)。见图 3。

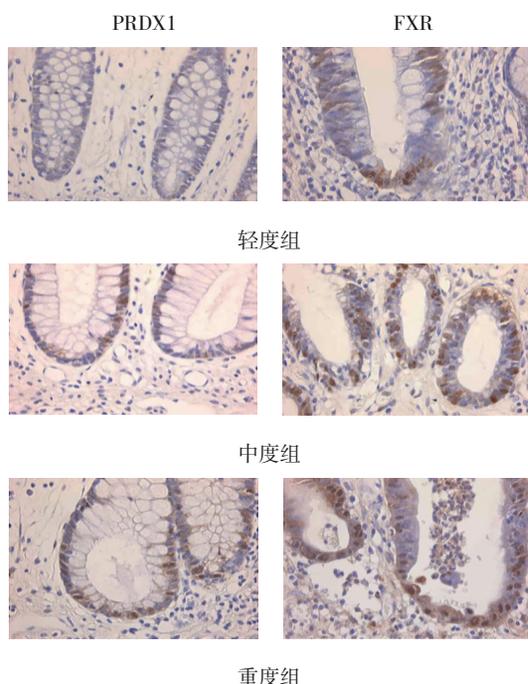


图 3 不同严重程度 IBS 患者肠黏膜组织 PRDX1、FXR 的表达 (免疫组织化学法 $\times 200$)

3 讨论

IBS 病程漫长, 发病机制复杂, 可能与黏膜免疫反应、脑-肠轴功能异常、胃肠动力异常、内脏高度敏感性等有关^[8], IBS-SSS 对 IBS 严重程度有较好的评估价值, 本研究中, 轻度组、中度组、重度组比较, IBS-SSS 积分依次升高。

PRDX 是在机体内广泛分布的重要抗氧化蛋白, 6 种亚型在不同疾病中表达存在差异, PRDX1 是 PRDX 家族的典型成员, 与多种疾病有关^[9]。欧阳竹等^[10]研究发现, 脑胶质瘤组织与正常脑组织相比, PRDX1 表达较高, 且与临床病理分级、预后生存率相关。方虹等^[11]研究发现, 绝经后骨质疏松症女性与骨密度正常的绝经后女性相比, 血浆 PRDX1 低表达, 单个核细胞 PRDX1 mRNA 较低, PRDX1 与高密度脂蛋白胆固醇及炎症生物标志物中性粒细胞淋巴细胞比、淋巴细胞单核细胞比均有相关性, 对绝经后骨质疏松女性有一定诊断价值。

PRDX1 与肠道疾病的关系引起了学者的广泛关注。HORIE 等^[12]研究发现, 溃疡性结肠炎患者黏膜隐窝上皮细胞 PRDX1 的表达随炎症程度加重而升高, PRDX1 可反映溃疡性结肠炎患者病情严重程度, 与溃疡性结肠炎有关肿瘤的氧化应激关系密切。CHU 等^[13]研究发现, 结直肠癌患者肠黏膜组织 PRDX1 高表达, 有一定诊断价值, 可能成为结直肠癌的炎症生物标志物。张红等^[14]进一步研究了 PRDX1 与结肠癌的关系, 发现 miR-581 在高侵袭性结肠癌细胞表达较低, 向高侵袭性结肠癌细胞转染 miR-581 后, 细胞增殖、侵袭能力均降低, 提示在 miR-581 调控作用下 PRDX1 表达受到抑制, 结肠癌细胞的增殖、侵袭能力减弱。本研究结果发现, 与对照组比较, 观察组肠黏膜结构发生变化, 炎症细胞增多, PRDX1 阳性表达率较高, 提示 PRDX1 与 IBS-D 形成有关。氧化应激反应及促炎因子共同激活炎症反应信号通路, 可能是 PRDX1 参与 IBS-D 的基础^[12]; 另 ZHANG 等^[15]研究显示, 当 IBS 患者 miR-510 被敲除时, 通过上调 PRDX1 的表达, 脂多糖诱导的炎症损伤加重。Spearman 相关分析显示, 观察组肠黏膜中 PRDX1 阳性表达率与 IBS-SSS 积分呈正相关, 可能为反映 IBS-D 病情的

生物标志物。

胆汁酸由肝脏合成分泌，是胆汁的主要成分，在肝脏循环、维持胃肠道稳态的自我调节中起重要作用，是一种肠道信号分子，可以促进活化氧簇、活性氮簇破坏细胞膜和线粒体，从而加剧DNA损伤，是多种消化道疾病的促进因素^[16]。配体依赖性转录因子FXR是其关键受体，FXR基因为典型核受体结构，在胃肠道大量表达。魏敏等^[17]研究发现，溃疡性结肠炎患者与健康对照者相比，肠黏膜FXR表达较低，表明FXR降低可能参与溃疡性结肠炎的形成，推测其通过NF- κ B通路抑制炎症反应而增强对肠道的保护，但其水平降低则肠道保护作用减弱。本研究发现，观察组肠黏膜FXR低表达，进一步分析显示，观察组肠黏膜FXR阳性表达率与IBS-SSS积分呈负相关，对反映IBS-D病情有一定临床价值。有研究表明，胆汁酸在IBS-D中发挥重要作用，过量分泌胆汁酸时，结肠中胆汁酸大量蓄积，同时其重吸收减少，引起促分泌及肠运动功能增强，最终导致结肠蠕动加快，发生腹泻^[18]。而FXR低表达与IBS-D形成有关，分析其原因是FXR调节胆汁酸代谢，维持其稳态，当胆汁酸过量蓄积时进行负反馈调节，抑制胆汁酸合成，从而减轻机体伤害，而FXR分泌过少则未能改善体内胆汁酸水平，引起IBS-D^[19-20]。另一方面，回肠胆汁酸转运抑制剂作为治疗功能型便秘的新药物可以促进胆汁到达近端结肠，对结肠分泌及运动功能产生促进作用^[21-22]。随着研究逐步深入，肠道菌群胆汁酸FXR-FGF19/15-JNK/ERK途径可能是引起IBS-D的潜在机制^[23]，但仍需大量临床实验加以证实。

综上所述，IBS-D肠黏膜PRDX1高表达，FXR低表达，可能参与IBS-D的形成，PRDX1、FXR与IBS-SSS积分有相关性，可能成为反映IBS-D病情变化的生物标志物及治疗靶点，但这一观点尚需大样本研究数据支持，具体作用机制也需进一步研究探讨。

参考文献：

- [1] MORAES L, MAGNUSSON M K, MAVROUDIS G, et al. Systemic inflammatory protein profiles distinguish irritable bowel syndrome (IBS) and ulcerative colitis, irrespective of inflammation or IBS-like symptoms[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(6): 874-884.
- [2] 吴硕儒, 夏静, 徐言, 等. 罗马IV诊断标准对肠易激综合征患者的影响程度[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(3): 167-172.
- [3] 郁海燕, 熊文坚, 孙奕飞, 等. 二联益生菌辅助复方谷氨酰胺对腹泻型肠易激综合征患者疗效及胃肠激素水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(15): 1641-1644.
- [4] 陈俊杰, 杨长青, 张晓俊, 等. 催产素受体在肠易激综合征患者中的表达研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(15): 26-29.
- [5] 石森, 孙妮娜, 刘彩芳, 等. FXR和CDX2在胃黏膜肠化生及胃癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 967-972.
- [6] ELKO E A, CUNNIFF B, SEWARD D J, et al. Peroxiredoxins and beyond; redox systems regulating lung physiology and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(14): 1070-1091.
- [7] LACY B E, MEARIN F, CHANG L, et al. Bowel Disorders[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
- [8] FRANCAVILLA R, PICCOLO M, FRANCAVILLA A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(3): e117-e125.
- [9] 檀碧波, 李勇, 李淑军, 等. 过氧化物酶1在胃癌细胞上皮间充质转化过程中的作用及机制[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(11): 919-924.
- [10] 欧阳竹, 徐赣琼. 差异蛋白在脑胶质瘤中的表达及其相关性研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(3): 250-256.
- [11] 方虹, 鲁林. 绝经后女性Prdxs蛋白家族水平与骨质疏松的关系[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(11): 839-844.
- [12] HORIE K, MIKAMI T, YOSHIDA T, et al. Peroxiredoxin 1 expression in active ulcerative colitis mucosa identified by proteome analysis and involvement of thioredoxin based on immunohistochemistry[J]. *Oncol Lett*, 2017, 15(2): 2364-2372.
- [13] CHU G H, LI J T, ZHAO Y L, et al. Identification and verification of PRDX1 as an inflammation marker for colorectal cancer progression[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 842-859.
- [14] 张红, 冯继红, 丁婷婷, 等. miR-581对结肠癌细胞增殖与侵袭的影响及机制[J]. *山东医药*, 2018, 58(25): 35-38.
- [15] ZHANG Y, WU X X, WU J F, et al. Decreased expression of microRNA-510 in intestinal tissue contributes to post-infectious irritable bowel syndrome via targeting PRDX1[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7385-7397.
- [16] SU W W, ZHOU B, QIN G M, et al. Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: association with nutritional and metabolic status in healthy people[J]. *Medicine*, 2018, 97(20): 1-7.
- [17] 魏敏, 程文芳, 平晶, 等. 胆汁酸受体FXR和TGR5在溃疡性结肠炎中的表达[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(8): 465-468.

- [18] 李攀, 孙凤霞, 李晓玲, 等. 胆汁酸代谢异常与肠易激综合征相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(1): 110-113.
- [19] PIERRE J F, LI Y, GOMES C K, et al. Bile diversion improves metabolic phenotype dependent on farnesoid X receptor (FXR)[J]. Obesity (Silver Spring), 2019, 27(5): 803-812.
- [20] HOOFNAGLE J H. FXR agonists as therapy for liver disease[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 1-3.
- [21] HUANG F J, ZHENG X J, MA X H, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4971-4988.
- [22] WANG X J, CAMILLERI M. Personalized medicine in functional gastrointestinal disorders: Understanding pathogenesis to increase diagnostic and treatment efficacy[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(10): 1185-1196.
- [23] ZHAN K, ZHENG H, LI J Q, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk in diarrhea-irritable bowel syndrome[J]. Biomed Res Int, 2020(5):1-16.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 杨保伟, 林力森, 周海娟, 等. 腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜 PRDX1、FXR 的表达及其相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 40-45.

Cite this article as: YANG B W, LIN L S, ZHOU H J, et al. The expressions of PRDX1 and FXR in intestinal mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and their correlations with disease severity[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(12): 40-45.