

• 短篇论著 •

青藤碱调控 MCP-1/CCR2 通路改善脂多糖诱导的肠上皮细胞损伤和炎症*

严昌林¹, 孙兴伟², 张习禄^{1△}

1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000; 2. 西安市中医医院, 陕西西安 721000

摘要: 目的 探讨青藤碱(Sinomenine)对脂多糖(LPS)诱导的肠上皮细胞损伤及炎症反应的影响, 并研究其通过单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/CC 趋化因子受体 2(CCR2)通路的潜在机制。**方法** 采用人正常结肠上皮细胞 NCM460 为实验模型, 细胞分为对照组、LPS 组和 LPS+Sinomenine 组。通过 CCK-8 法测定细胞活性, 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和 IL-10 等炎症因子水平, DCFH-DA 法和 WST-8 法分别检测氧化应激水平和超氧化物歧化酶(SOD)活性, TBA 法测定丙二醛(MDA)水平, TUNEL 法检测细胞凋亡, Western blot 法分析 MCP-1/CCR2 通路相关蛋白的表达。**结果** Sinomenine 在 20 μ mol/L 浓度下能显著改善 LPS 诱导的 NCM460 细胞活性, 降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 升高 IL-10 水平($P < 0.05$)。Sinomenine 还显著减少 LPS 诱导的氧化应激反应, 提高 SOD 水平, 降低活性氧和 MDA 水平, 抑制细胞凋亡。Western blot 结果表明, Sinomenine 能显著降低 LPS 诱导的 MCP-1 和 CCR2 蛋白表达水平($P < 0.05$)。**结论** Sinomenine 通过调节 MCP-1/CCR2 通路, 改善 LPS 诱导的肠上皮细胞损伤和炎症反应, 具有潜在的治疗炎症性肠病的作用。

关键词: 青藤碱; 单核细胞趋化蛋白-1/CC 趋化因子受体 2 通路; 肠上皮细胞; 炎症; 氧化应激

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.019

文章编号: 1673-4130(2025)19-2421-07

中图法分类号: R285; R574

文献标志码: A

肠道是人体主要的消化吸收场所, 同时也是重要的黏膜免疫器官, 构成了防御外来有害物质的第一道防线。炎症是肠道对组织损伤的生理反应, 但当炎症反应失衡时, 往往成为急性或慢性疾病的重要诱因^[1]。炎症性肠病(IBD)是一种慢性疾病, 主要表现为肠炎和上皮细胞损伤, 且具有反复发作的特点。在急性肠病或腹泻的早期发病机制中, 以及在慢性肠道炎症性疾病中, 常见上皮细胞的损失和肠道屏障功能的缺陷^[2]。尽管目前已开发多种抗炎药物以缓解肠道炎症, 但这些药物常伴有不良反应, 如增加溃疡风险和引发肠道出血。因此, 开发新型的抗炎药物或治疗方法显得尤为重要。植物提取物中的生物活性物质因其较高的生物安全性而受到关注。

青藤碱(Sinomenine)是一种来源于青风藤的天然生物碱, 自 2005 年起被收录于《中国药典》。其盐酸盐形式的片剂或注射剂已在类风湿关节炎的治疗中使用多年^[3]。随着研究的深入, Sinomenine 在抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡方面的潜力逐渐受到关注^[4-5]。YANG 等^[6]发现, Sinomenine 能有效减轻脂

多糖(LPS)引起的小猪仔毒性反应, 调节炎症过程。JIANG 等^[7]研究表明, Sinomenine 通过调节色氨酸代谢和肠道微生物群激活芳香烃受体, 从而改善类风湿性关节炎。ZHANG 等^[8]则发现 Sinomenine 可能通过减轻内皮炎症、调节免疫细胞功能以及抑制血管平滑肌细胞增殖等机制, 延缓动脉粥样硬化的进展。

本研究旨在探讨 Sinomenine 对 LPS 诱导的肠上皮细胞损伤和炎症反应的影响, 并进一步研究其通过单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/CC 趋化因子受体 2(CCR2)通路的潜在机制, 以揭示 Sinomenine 在治疗 IBD 中的潜在治疗价值。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 细胞系人正常结肠上皮细胞 NCM460(SNL-519, 武汉尚恩); 试剂 Sinomenine(S302249, 上海阿拉丁); CCK-8 试剂盒(CA1210, 北京索莱宝); 活性氧(ROS)检测试剂盒(S0033S, 上海碧云天); 总超氧化物歧化酶(SOD)活性检测试剂盒(S0101S, 上海碧云天); 脂质氧化(MDA)检测试剂盒(S0131S, 上海碧云天); RPMI-1640 完全培养基

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2022SF-369)。

△ 通信作者, E-mail: zhangxilu198711@163.com。

(SNM-001E, 武汉尚恩); 特级胎牛血清(164210-50, 武汉普诺赛); 青霉素-链霉素溶液(PB180120, 武汉普诺赛); 0.25% 胰酶(SNT-002, 武汉尚恩); 一步法TUNEL原位细胞凋亡检测试剂盒(E-CK-A320, 武汉伊莱瑞特); 白细胞介素(IL)-6酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(ml001532, 上海酶联); 人类肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA检测试剂盒(ml028595, 上海酶联); IL-1 β ELISA检测试剂盒(ml028595, 上海酶联); IL-10 ELISA检测试剂盒(ml064299, 上海酶联); MCP-1一抗(ab214819, abcam); CCR2一抗(ab313463, abcam); IgG二抗(30000-0-AP, 武汉三鹰); 超速离心机(湖南湘仪), 恒温细胞培养箱(新加坡ESCO公司), 多功能酶标仪(TECAN), 超净工作台(苏净安泰), 激光共聚焦显微镜(德国徕卡公司TCS, SP8)。

1.2 细胞培养 将人正常结肠上皮细胞NCM460培养在含有10% FBS、1%链霉素和1%青霉素的RPMI-1640培养基中, 并置于37℃、5% CO₂恒温培养箱中培养。当细胞生长密度在80%~90%时, 用0.25%的胰酶进行消化处理并以1 000 r/min的速度离心, 按照1:3的比例进行细胞传代, 以便用于后续的实验研究。

1.3 实验分组 取对数生长期的NCM460细胞接种于12孔板中, 随机分为对照组、LPS组和LPS+Sinomenine组。对照组: 细胞进行常规培养; LPS组: 细胞给予含50 μg/mL LPS的培养基培养; LPS+Sinomenine组: 细胞给予含50 μg/mL LPS和一定浓度Sinomenine培养。所有组均置于37℃、5% CO₂恒温培养箱中培养24 h。

1.4 CCK-8测定细胞活力 将人正常结肠上皮细胞NCM460以5×10³个/孔接种于96孔板中, 加入含10% FBS、1%青霉素和1%链霉素的RPMI-1640培养基, 置于37℃、5% CO₂培养箱中培养至对数生长期。实验处理后, 加入20 μL CCK-8试剂, 混匀后继续培养2 h。反应结束后, 在450 nm波长下测定各孔吸光度(A)值, 计算细胞活力: 细胞活力 = (实验组A值/对照组A值)×100%。

1.5 ELISA测定炎症因子 NCM460细胞以5×10³个/孔的密度接种于96孔板中, 按照1.3方法分组处理, 其中Sinomenine浓度为20 μmol/L。所有细胞置于37℃、5% CO₂恒温培养箱中培养24 h。收集各组细胞, 在4℃、2 500 r/min条件下离心10 min, 收集上清液。依据ELISA试剂盒说明书测定细胞上清液中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10的水平。

1.6 氧化应激测定 NCM460细胞按上述方法分组处理并培养24 h。收集各组细胞并加入1 mL RIPA裂解液, 充分裂解后, 在4℃以12 000 r/min速度离心30 min, 弃去沉淀, 收集上清液。(1)DCFH-DA法测定细胞ROS水平: 参照ROS检测试剂盒说明书测定样品中ROS水平, 激光共聚焦显微镜观测和拍摄细胞荧光图片。(2)WST-8法测定SOD水平: 参照总SOD活性检测试剂盒说明书测定样品中SOD的水平, 在多功能酶标仪450 nm处测定每孔A值, 并计算样品中总SOD活力。(3)TBA法测定MDA水平: 参照MDA检测试剂盒说明书测定样品中MDA水平, 在多功能酶标仪532 nm处测定每孔A值, 并计算样品中MDA水平。

1.7 TUNEL测定细胞凋亡 收集各组细胞, 弃去培养液并用PBS溶液清洗。用4%多聚甲醛在室温下对细胞固定25 min, 用PBS溶液再次清洗。用0.5%的Triton X-100透化液处理细胞10 min, 根据TUNEL试剂盒说明书依次添加相应的试剂进行染色, 并在避光条件下进行孵育。加入DAPI试剂对细胞核进行复染, 在室温下避光反应10 min。再次使用PBS溶液洗涤细胞, 并加入防荧光淬灭剂进行密封。最后, 使用荧光显微镜观察每组细胞TUNEL阳性染色情况, 计算各组细胞凋亡率。

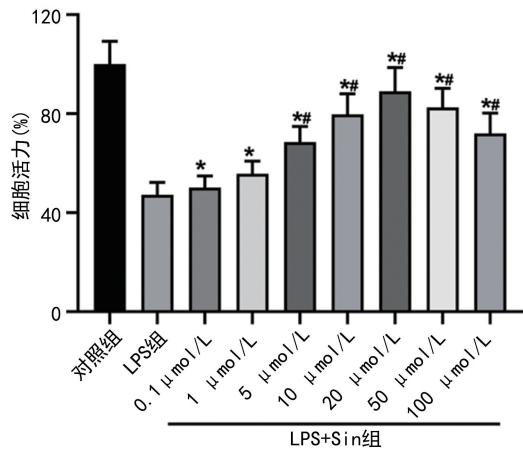
1.8 Western blot检测MCP-1/CCR2通路相关蛋白表达 收集各组细胞, 弃去培养基并加入RIPA裂解液提取总蛋白, 使用BCA法测定总蛋白浓度。将样品加载到SDS-PAGE凝胶中进行电泳分离, 湿转法将蛋白质转移到PVDF膜上。室温下用10%脱脂奶粉对膜封闭2 h, 然后剪切出目标蛋白的条带, 并将其浸泡在含有MCP-1(1:1 000)和CCR2(1:1 000)抗体的稀释液中4℃孵育过夜。洗膜, 加入含有辣根过氧化物酶标记二抗(稀释1:5 000)的稀释液, 在室温下摇床孵育1 h。洗膜, 加入ECL化学发光液。β-actin作内参, 以目的蛋白与内参蛋白的灰度值之比作为目的蛋白相对表达量。

1.9 统计学处理 采用GraphPad Prism 9统计学软件进行数据分析及绘图, 计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组比较采用t检验; 多组间比较采用单因素方差分析; 组间两两比较采用LSD-t检验。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 Sinomenine浓度对LPS诱导的肠上皮细胞活性影响 通过CCK-8法测定Sinomenine对LPS刺激下肠上皮细胞活性的影响。在初步实验中, 本研究筛

选了不同浓度的 Sinomenine(0.1~100.0 $\mu\text{mol/L}$)，并观察其对细胞活性的作用。结果显示，在0.1~20.0 $\mu\text{mol/L}$ 内，Sinomenine 浓度的增加逐渐增强 LPS 诱导的肠上皮细胞活性；而在20~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度区间，细胞活性则逐渐下降。基于这些实验结果，20 $\mu\text{mol/L}$ Sinomenine 浓度表现出最佳的细胞活性，因此被确定为后续实验中的使用浓度。见图1~2。



注：与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与 LPS 组相比，# $P < 0.05$ 。

图 1 不同浓度 Sinomenine 对 LPS 诱导肠上皮细胞活性的影响

2.2 Sinomenine 调节 LPS 诱导的肠上皮细胞炎症因子水平 通过 ELISA 检测 Sinomenine 对 LPS 诱

导的肠上皮细胞炎症因子水平的调节作用，实验发现，与对照组相比，LPS 组细胞中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著增加，而 IL-10 显著降低，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与 LPS 组相比，LPS+Sin 组细胞 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著降低，IL-10 则显著升高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 IL-10 升高水平趋近于对照组，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3。

2.3 Sinomenine 降低 LPS 诱导的肠上皮细胞氧化应激反应 ROS 荧光结果显示，与对照组相比，LPS 组 ROS 阳性细胞数显著增多($P < 0.05$)；与 LPS 组对比，LPS+Sin 组 ROS 阳性细胞数则显著减少($P < 0.05$)。同样，与对照组相比，LPS 组抗氧化指标 SOD 水平显著降低，MDA 水平显著增加($P < 0.05$)；与 LPS 组相比，LPS+Sin 组细胞 SOD 水平显著升高，MDA 水平显著下降，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4、5。

2.4 Sinomenine 抑制 LPS 诱导的肠上皮细胞凋亡 通过 TUNEL 实验检测 Sinomenine 对 LPS 诱导的肠上皮细胞凋亡的影响，结果显示，与对照组相比，LPS 组凋亡阳性细胞率显著增加($P < 0.05$)；与 LPS 组相比，LPS+Sin 组凋亡阳性细胞率显著降低($P < 0.05$)。见图 6、7。

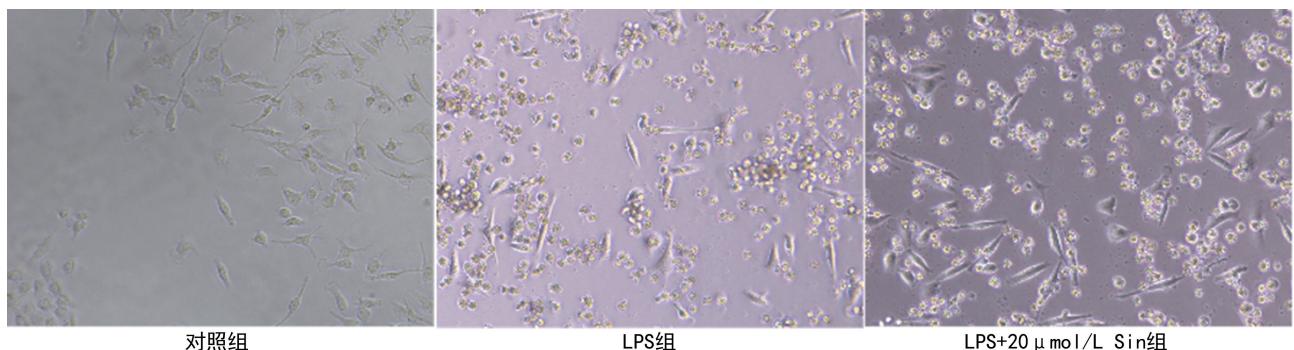
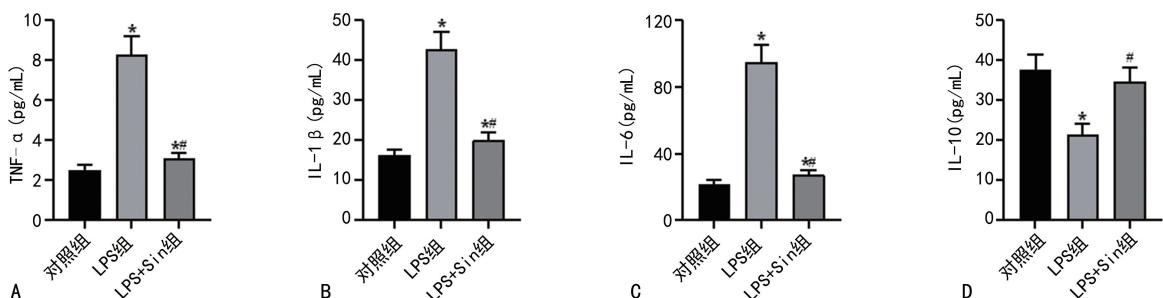
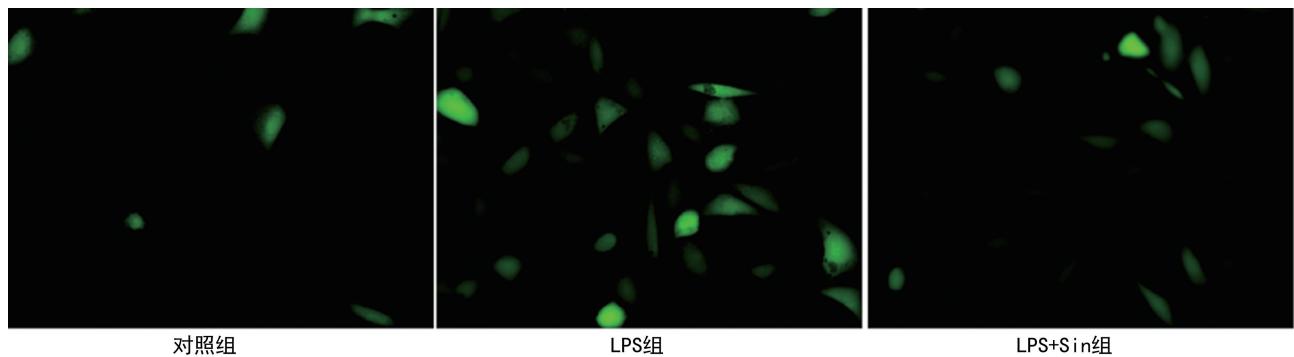
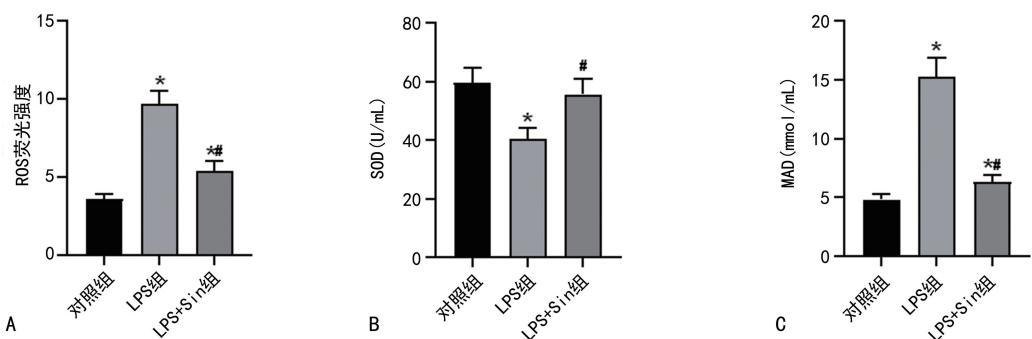


图 2 显微镜下观察各组细胞生长情况($\times 100$)



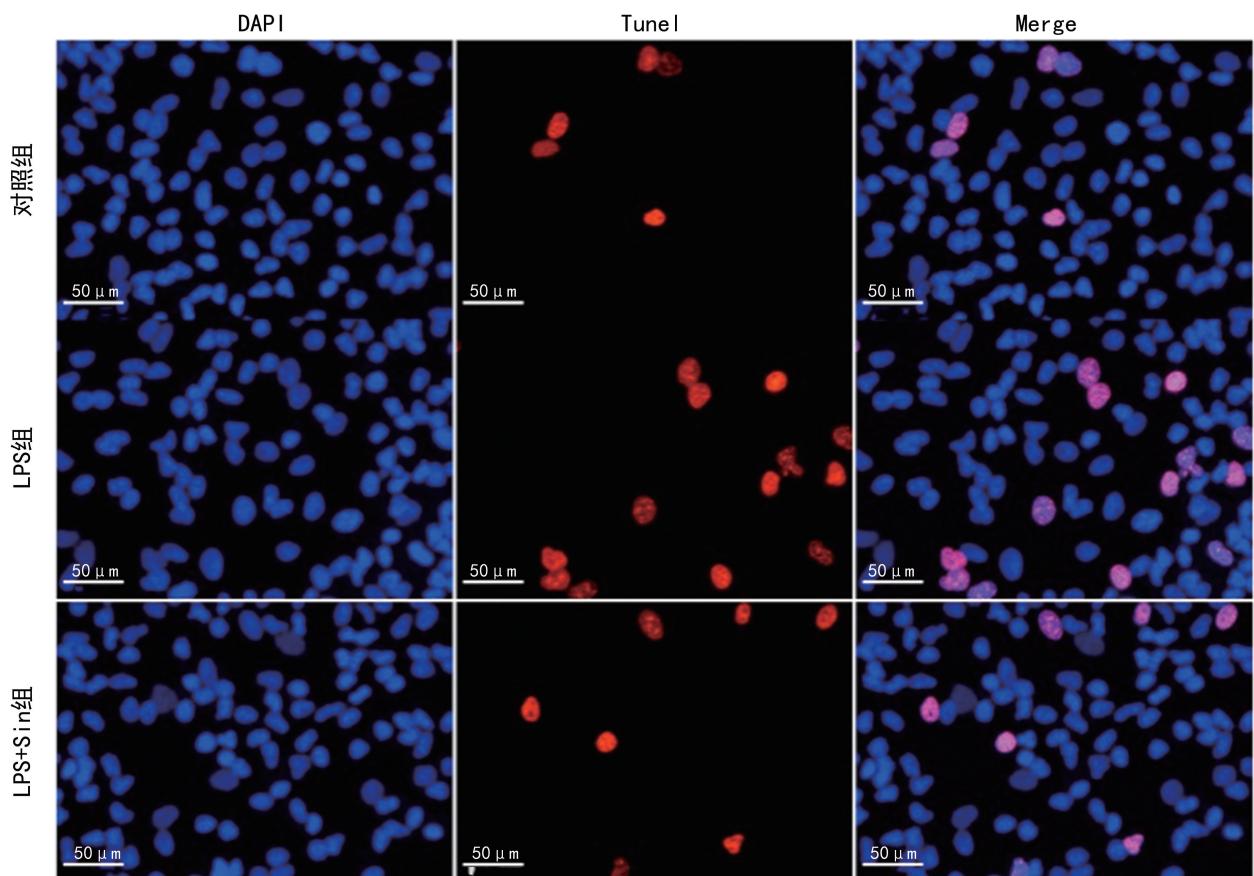
注：A 为 TNF- α 水平；B 为 IL-1 β 水平；C 为 IL-6 水平；D 为 IL-10 水平；与对照组相比，* $P < 0.05$ ；与 LPS 组相比，# $P < 0.05$ 。

图 3 Sinomenine 对 LPS 诱导的肠上皮细胞炎症因子水平的影响

图 4 各组细胞 ROS 荧光强度比较(DCFH-DA 法, $\times 400$)

注: A 为 ROS 水平; B 为 SOD 水平; C 为 MAD 水平。与对照组相比, * $P < 0.05$; 与 LPS 组相比, # $P < 0.05$ 。

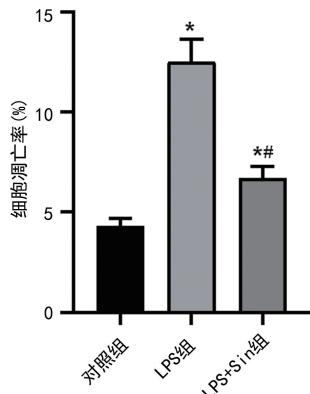
图 5 Sinomenine 对 LPS 诱导的肠上皮细胞氧化应激的影响

图 6 各组细胞凋亡情况比较(TUNEL 法, $\times 400$)

2.5 Sinomenine 对 LPS 诱导肠上皮细胞中 MCP-1/CCR2 通路相关蛋白表达的影响 通过 Western blot

实验检测 Sinomenine 对 LPS 诱导肠上皮细胞中 MCP-1/CCR2 通路相关蛋白表达的影响, 结果发现,

与对照组相比, LPS 组细胞中 MCP-1 和 CCR2 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, LPS+Sin 组细胞中 MCP-1 和 CCR2 蛋白表达水平则显著降低 ($P < 0.05$)。其中 CCR2 降低水平趋近于对照组 ($P > 0.05$), 见图 8、9。



注: * $P < 0.05$; 与 LPS 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 7 Sinomenine 对 LPS 诱导的肠上皮细胞凋亡的影响

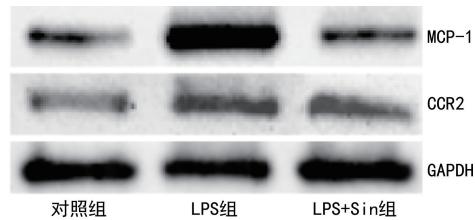
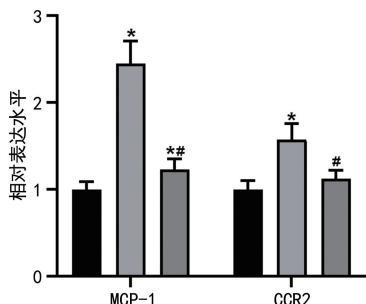


图 8 各组细胞 MCP-1、CCR2 蛋白表达情况



注: 与对照组相比, * $P < 0.05$; 与 LPS 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 9 Sinomenine 对 LPS 诱导肠上皮细胞 MCP-1/CCR2 通路相关蛋白表达的影响

3 讨 论

IBD 是一种涉及胃肠道的慢性炎症性疾病, 其发生受到多种致病因素的共同作用, 包括环境变化、基因易感性、肠道微生物群失衡以及免疫失调。这些因素导致肠道组织的破坏及肠道屏障功能的损伤^[9-10]。流行病学研究表明, IBD 已经成为全球性的健康问题。在美国和欧洲, 分别有超过 1 万和 2 万居民被诊断为 IBD 患者, 且在亚洲、非洲和南美等发展中国家, IBD 的发病率也在逐年上升^[11-12]。IBD 的慢性、反复发作和并发症多的特点给患者及医疗系统带来了巨大负

担。因此, 深入探讨 IBD 的发病机制、潜在干预靶点, 以及开发新的防治药物和治疗方法具有重要意义。

目前, IBD 的治疗主要依赖免疫调节剂、针对炎症相关细胞因子的生物制剂, 以及旨在恢复肠道微生物群平衡的疗法^[13]。已有研究证明, Sinomenine 在多种疾病中具有抗炎保护作用, 包括脓毒症引起的急性肺损伤、类风湿关节炎和脑缺血再灌注损伤等。Sinomenine 显著改善了心房颤动大鼠心肌组织病理损伤及心肌纤维化程度, 并下调了 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子水平^[5]。CD4 $^{+}$ T 细胞是适应性免疫反应的重要组成部分, 在 IBD 的病理发展中起着关键作用^[14]。IBD 患者肠道组织中 T 细胞及相关炎症细胞因子的积累是其显著特征^[15]。此外, 在 IBD 活动期患者的外周血和肠黏膜中, 常见 Th1 细胞反应的过度激活, 表明 IBD 患者的免疫系统异常激活, 肠道黏膜防御机制遭到破坏^[16]。

例如, SONG 等^[17] 的研究和 NIU 等^[18] 的研究均表明 Sinomenine 能够通过改善肠道菌群平衡和减轻结肠病理损伤来缓解炎症反应。这与本研究中观察到的 Sinomenine 减轻 LPS 诱导的氧化应激和炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)升高的作用一致。此外, 本文发现 Sinomenine 在提高 IL-10 水平和增加抗氧化能力方面同样表现出显著的效果, 进一步支持了其抗炎和保护肠道屏障功能的潜力。Sinomenine 还改善了肠道病理损伤部位的抗氧化指标, 如 SOD、CAT、GPx、GR 和 MDA 等, 降低了血清和结肠组织中的 TNF- α 、IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17 等细胞因子水平^[18]。本研究发现 Sinomenine 能够显著改善 LPS 诱导的人正常结肠细胞活力, 降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平, 并提高 IL-10 水平。同时, Sinomenine 显著减轻了 LPS 诱导的氧化应激反应, 增加了 SOD 水平, 降低了 ROS 和 MDA 水平, 并抑制了细胞凋亡, 进一步支持了 Sinomenine 对 LPS 引起的肠上皮损伤具有潜在的治疗价值。

MCP-1 是一种关键的趋化因子, 能激活单核细胞和巨噬细胞, 调节炎症反应并触发其他炎症介质的释放。MCP-1 通过与其受体 CCR2 结合发挥生物学功能^[19]。已有研究表明, MCP-1/CCR2 信号通路在炎症发展中具有不可替代的作用^[20-21]。在 IBD 患者的肠黏膜中, 除了正常肠巨噬细胞外, 还发现了反应性巨噬细胞群体和高水平的 MCP-1。MCP-1 能够诱导单核细胞迁移并干扰血液单核细胞向非反应性肠巨噬细胞的分化, 在 IBD 的黏膜病理过程中发挥作用^[22]。本研究发现 LPS 刺激后肠上皮细胞中 MCP-1

和CCR2水平显著升高,而Sinomenine则逆转了这一生理现象,提示Sinomenine通过调节MCP-1/CCR2通路对LPS诱导的肠上皮细胞损伤和凋亡具有保护作用。

Sinomenine的抗炎和修复机制可能涉及多个信号通路的调节。首先,Sinomenine可能通过抑制MAPK和NF- κ B信号通路,减少炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达,从而减轻肠道炎症反应。其次,Sinomenine通过增强抗氧化酶的活性,如SOD、CAT和GPx,减轻氧化应激对肠道上皮细胞的损害,保护细胞免受自由基的攻击。此外,Sinomenine通过调节MCP-1/CCR2通路,抑制单核细胞和巨噬细胞的过度激活与迁移,减少肠道屏障的破坏,进一步促进肠道组织的修复。这一多重机制共同作用,表明Sinomenine具有潜在作为治疗IBD的一种有效药物。综上所述,Sinomenine通过调控炎症因子、增强抗氧化能力以及调节免疫反应,为LPS诱导的肠上皮损伤提供了有效的治疗策略,展现了其在临床应用中的广阔前景。

在本研究中,虽然揭示了Sinomenine在调节MCP-1/CCR2信号通路及改善LPS诱导的肠上皮细胞损伤中的潜在作用,但仍存在一些局限性。首先,本研究主要在细胞水平进行,缺乏体内动物模型的验证,限制了对Sinomenine体内作用效果和机制的全面理解。未来的研究应在动物模型中进一步验证Sinomenine的效果,探索其在体内的机制,以更好地推动其临床应用。其次,尽管本研究观察到Sinomenine对炎症因子和氧化应激指标的影响,但对其长期效应及剂量-效应关系的研究尚不足。由于研究主要集中在短期作用,未来研究应更深入地探讨不同剂量和长期使用Sinomenine对肠上皮细胞的影响,特别是其剂量依赖性,以便为临床应用中的剂量确定和治疗窗界定提供科学依据。另外,值得注意的是,本研究未涉及Sinomenine可能导致的不良反应和安全性评估。Sinomenine作为一种潜在的治疗药物,其安全性是临床应用的关键问题。未来的研究需要进行Sinomenine的毒理学评估,确保其在临床中的安全性,从而推动其作为抗炎药物在IBD治疗中的广泛应用。因此,未来的研究需要在动物模型中进一步验证Sinomenine的效果,探索其剂量依赖性,并评估其安全性,从而促进其在IBD治疗中的应用。

综上所述,Sinomenine通过调控MCP-1/CCR2信号通路,有效改善LPS诱导的肠上皮细胞损伤和炎症反应,显示出治疗IBD的潜在效能。

参考文献

- [1] 平艳玲,田慕秋,王玥梅,等.芳香烃受体调控炎症性肠病肠道免疫平衡的研究进展[J/OL].中国免疫学杂志,1-16[2025-02-21].
- [2] 黄蕴,陈雅澜,刘洪杜,等.炎症性肠病的发生发展关键环节及其干预药物[J].中国科学:生命科学,2023,53(10):1467-1478.
- [3] CHEN X, LU C, DUAN Y, et al. Recent advancements in drug delivery of sinomenine, a disease-modifying anti-rheumatic drug[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 2820.
- [4] 谢小荣,吕晓丹,范俊华,等.盐酸青藤碱对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠肠道炎症损伤的影响及其机制[J].山东医药,2023,63(1):15-18.
- [5] 王霞,赵丽,杜庆玲,等.青藤碱调控TLR4/NOX4信号通路对心房颤动大鼠炎症反应及心肌纤维化的影响[J].现代药物与临床,2024,39(5):1092-1098.
- [6] YANG H, JIANG C, CHEN X, et al. Protective effects of sinomenine against LPS-induced inflammation in piglets [J]. Microb Pathog, 2017, 110: 573-577.
- [7] JIANG Z M, ZENG S L, HUANG T Q, et al. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(14): 1540-1555.
- [8] ZHANG M W, WANG X H, SHI J, et al. Sinomenine in cardio-cerebrovascular diseases: potential therapeutic effects and pharmacological evidences[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 749113.
- [9] KENNEDY J M, DE SILVA A, WALTON G E, et al. A review on the use of prebiotics in ulcerative colitis[J]. Trends Microbiol, 2024, 32(5): 507-515.
- [10] RIVIÈRE P, SUEN C L W, CHAPARRO M, et al. Acute severe ulcerative colitis management: unanswered questions and latest insights[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(3): 251-262.
- [11] WETTWITTAYAKHLANG P, GOLOVICS P A, GONCZI L, et al. Stable incidence and risk factors of colorectal cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort between 1977–2020[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(1): 191-193.
- [12] CATASSI G, D'ARCANGELO G, NORSA L, et al. Outcome of very early onset inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: a multicenter study from the pediatric IBD porto Group of ESPGHAN[J]. Inflamm Bowel Dis, 2024, 30(10): 1662-1669.
- [13] 申洋,李昌平.补充维生素D对炎性肠病患者肠道微生物群的稳态分析[J].中国病原生物学杂志,2024,19(9):1047-1052.

- [14] LO B C, KRYCZEK I, YU J, et al. Microbiota-dependent activation of CD4⁺ T cells induces CTLA-4 blockade-associated colitis via Fc γ receptors[J]. Science, 2024, 383 (6678): 62-70.
- [15] JIMÉNEZ J M, CONTRERAS-RIQUELME J S, VIDAL P M, et al. Identification of master regulator genes controlling pathogenic CD4⁺ T cell fate in inflammatory bowel disease through transcriptional network analysis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10553.
- [16] GAO H, SUN M, LI A, et al. Microbiota-derived IPA alleviates intestinal mucosal inflammation through upregulating Th1/Th17 cell apoptosis in inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2467235.
- [17] SONG W, YANG X T, WANG W Q, et al. Sinomenine ameliorates septic acute lung injury in mice by modulating gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor/Nrf2 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 912: 174581.
- [18] NIU Z, LI X, YANG X, et al. Protective effects of sino- • 短篇论著 •
- menine against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats via alteration of HO-1/Nrf2 and inflammatory pathway[J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(3): 2007-2022.
- [19] 沈雁婕, 闫莉莉, 任振华, 等. CC 趋化因子受体 2/单核细胞趋化蛋白 1 与肾脏疾病的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 257-261.
- [20] 谢宇端, 李汉莲, 韩艳, 等. 茜草酸调节 MCP-1/CCR2 信号通路对慢性肾小球肾炎大鼠炎症反应的影响[J]. 现代免疫学, 2025, 45(1): 37-42.
- [21] 于现朝, 寇旺, 杨洋. 黄柏碱调节 MCP-1/CCR2 信号通路对特应性皮炎大鼠炎症反应的影响[J]. 中国美容医学, 2024, 33(10): 13-17.
- [22] 王岭玉, 田春艳, 吴瑾. 脱氧胆酸诱导小鼠肠上皮细胞 MCP-1 表达的作用及机制研究[J]. 军事医学, 2019, 43(12): 897-901.

(收稿日期: 2025-02-11 修回日期: 2025-06-23)

非小细胞肺癌患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与肿瘤标志物、病理分期的关系*

赵树强¹, 李淑勤²

1. 山西省汾阳医院检验科, 山西吕梁 032200; 2. 山西医科大学汾阳学院临床系内科, 山西吕梁 032200

摘要: 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血程序性死亡分子 1(PD-1)、程序性死亡分子 1 配体(PD-L1)表达水平与肿瘤标志物、病理分期的关系。**方法** 选取 2024 年 4—10 月山西省汾阳医院收治的 70 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组, 另选择 30 例体检健康者作为对照组。收集所有研究对象的基线资料, 采用流式细胞术检测外周血 T 细胞亚群 PD-1 和 D-L1 表达水平, 采用电化学发光免疫分析法检测血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)]表达水平; 采用流式细胞术检测外周血中调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞占 CD4⁺ T 细胞的比例。分析 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与其病理类型及 TNM 分期的关系, 相关性分析采用 Pearson 探讨。**结果** NSCLC 组患者的外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞表面 PD-L1 表达率均显著高于对照组($P < 0.05$)。不同病理类型的 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); TNM 分期为 III~IV 期 NSCLC 患者的外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞表面 PD-L1 表达水平均高于 I~II 期($P < 0.05$)。NSCLC 组患者血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 表达水平均高于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, NSCLC 患者 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1 及 CD8⁺ T 细胞 PD-L1 表达水平与血清肿瘤标志物(CEA、CYFRA21-1)表达水平及免疫细胞亚群(Treg、Th17)表达水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。NSCLC 组患者的 Treg 细胞、Th17 细胞表达水平均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** NSCLC 患者外周血 T 细胞 PD-1、PD-L1 表达水平不仅与血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 呈正相关, 且随 TNM 分期进展显著升高。此外, 外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与 Treg 细胞和 Th17 细胞两种免疫细胞亚群均存在正向关联。

关键词: 非小细胞肺癌; 程序性死亡分子 1; 程序性死亡分子 1 配体; 肿瘤标志物; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.020

文章编号: 1673-4130(2025)19-2427-06

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺部恶性肿瘤的主要

类型, 主要起源于支气管黏膜、腺体及肺泡组织, 占所

* 基金项目: 吕梁市重点研发项目(2024SHFZ31)。