

中医药调控感染后肠易激综合征细胞因子失衡机制探析

陈婷¹ 唐旭东² 王凤云² 张北华²

(1 中国中医科学院研究生院,北京,100700; 2 中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 近些年来,随着PI-IBS概念的提出及对其研究的不断深入,对IBS病理机制的探析已逐渐由功能性转向器质性。探究中医药调控PI-IBS细胞因子失衡的作用机制,是为了在探寻IBS有效治疗药物的征途中开发和评估新的治疗措施,为更好的治疗本病提供新的思路,同时亦可为中医药治疗本病从宏观定性向微观定量发展提供了良好的契机。

关键词 感染后肠易激综合征;中医药;细胞因子失衡

Analysis of Mechanism of TCM on Regulating Cytokine Imbalance of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome

Chen Ting¹, Tang Xudong², Wang Fengyun², Zhang Beihua²

(1 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract As the concept of “post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS)” and related research became increasingly popular nowadays, the research on the Irritable bowel syndrome has been upgraded from functional level to organic level. The objective of mechanism research of TCM is to develop and evaluate new treatments for PI-IBS, and reveal TCM from a microscopic quantitative perspective.

Key Words Post-infectious irritable bowel syndrome; TCM; Cytokine imbalance

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.006

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)以腹痛或腹部不适为主要症状,排便后可改善,常伴有排便习惯改善,缺乏可解释症状的形态学和生化学异常^[1]。本病为世界范围内的多发病,现代医学多将其作为功能性肠病进行解读,以消除患者顾虑、改善症状、提高生活质量作为其治疗目的。20世纪50年代,英国学者Stewart^[2]提出了早期胃肠道感染与肠易激综合征的相关性,感染后肠易激综合征(Post-infectious Irritable Bowel Syndrome, PI-IBS)或称炎症后肠易激综合征(Post-inflammatory Irritable bowel syndrome, PI-IBS)这一疾病继而成为研究的热点。PI-IBS概念的提出及其病理生理机制的探讨,为探究IBS与细胞因子的相关性提供了强有力的佐证。中医药治疗强调整体观念与辨证论治,可为本病的个体化治疗提供良好的契机。探析中医药调控PI-IBS细胞因子失衡的作用机制,可为开发和评估IBS的有效治疗药物提供新的思路,同时可提高中医药辨证治疗本病的循证医学等级。

1 PI-IBS与细胞因子失衡的相关性研究

既往研究表明,PI-IBS的发病与持续的肠道低度炎症、结肠通透性增高、肠道免疫异常等因素密切

相关^[3-6]。而细胞因子作为神经-内分泌-免疫网络调控的重要递质,对机体感染、免疫应答、炎症反应等具有重要的调节作用^[7]。根据细胞因子在炎症反应中的作用,可分为促炎细胞因子与抗炎细胞因子。促炎细胞因子主要由Th1细胞介导,如白介素-1(Interleukin-1, IL-1)、IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ);抗炎因子主要由Th2细胞介导,包括IL-4、IL-10等。正常生理状况下,Th1细胞亚群与Th2细胞亚群通过分泌细胞因子进行调节,维持比例平衡。而某些病理条件下,病变局部微环境改变,表现为某群占优势的免疫模式^[8]。一项Meta分析结果显示^[9],因促炎细胞因子与抗炎细胞因子失衡而造成的一系列复杂的连锁反应俨然成为PI-IBS主要发病机制之一。Ji等^[8]研究发现,PI-IBS患者结肠黏膜中IFN- γ mRNA及蛋白表达明显高于正常对照组及IBS-D患者,但正常组与IBS-D患者并无显著差异;而PI-IBS患者IL-10 mRNA及蛋白表达明显低于正常对照组及IBS-D患者,正常组与IBS-D患者该细胞因子的表达亦无明显差异。Charles等^[10]研究发现,IBS-D患者血清及粪便中

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目(编号:2013CB531703);国家自然科学基金资助项目(编号:81173209)

通信作者:唐旭东(1963.3—),男,主任医师,教授,博士研究生导师,中国中医科学院首席研究员,地址:北京市海淀区西苑操场1号中国中医科学院西苑医院,100091, E-mail: txdy@sina.com

TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 的浓度明显高于健康志愿者，而 IL-10 的水平明显低于健康志愿者。Charles 进一步发现，PI-IBS 患者的细胞因子水平与 IBS-D 患者细胞因子的水平表达并无明显差异，但 2 组患者与正常志愿者之间细胞因子的表达均存在差异。提示 IBS 与 PI-IBS 虽发病原因不同，但可能存在同样的免疫应答损伤机制。一项基础研究结果表明^[11]，PI-IBS 大鼠十二指肠与回肠组织中 IFN- γ 与 IL-17 含量明显高于正常组大鼠，而空肠、回肠、结肠组织中 IL-10 的含量明显低于正常组大鼠，2 组大鼠 IL-1 β 的表达并无明显差异。该结果提示由特定细胞因子介导的肠道低度炎症与免疫活化是 PI-IBS 发病的重要机制。

作为免疫应答中不可或缺的一员，细胞因子的动态变化及相互作用与 PI-IBS 的发生、发展密切相关^[12]。随着对 PI-IBS 与细胞因子关系研究的不断深入，越来越多的证据表明促炎细胞因子与抗炎细胞因子的失衡在 PI-IBS 的发病机制中起了重要的作用。但是不同种类细胞因子的作用通路不尽相同，目前对于因细胞因子表达失衡而引起的复杂的作用途径及作用靶标尚未有统一定论，故对其作用机制的研究仍需进一步深入。

2 中医药审症求因论治 PI-IBS

PI-IBS 虽与早期胃肠道感染密切相关，但其临床表现多与 IBS-D 一致。中医古籍并无“肠易激综合征”一病，但已有其相关症状的详细记载。IBS-D 作为 IBS 最常见的证型，主要以“痛”“泻”等症状相兼出现为主要特征，契合了古代医家对“泄泻”“腹痛”等病证的表述，其中“大肠泄”“痛泻”“肠郁”等疾病的记载更贴合了现代医学对 IBS-D 的认识。古代医家对 IBS-D “痛”“泻”等相关病证的表述多从肝、脾、肾立论，而肝、脾两脏在证候的演变过程中起主导作用。强调肝郁气滞是本病的诱发因素，脾胃虚弱是致病之本。气滞脾虚继而可生湿、食、痰、瘀诸邪，日久可迁延及肾，导致疾病缠绵难愈^[13]。

PI-IBS 多表现为急性胃肠道感染后出现的反复发作的腹痛、腹泻。故在对其中医病因病机辨识上，在遵循肝郁气滞、脾胃虚弱的基础上，更加重视邪气未尽，伏藏于内，缠绵难愈的病机特点。PI-IBS 的致病邪气首推湿邪。湿为阴邪，其性重浊黏滞，湿邪停聚中焦，脾胃气机升降失常，气滞湿阻，腹痛不适等症状相应而生。另则湿伤阳气，脾胃运化失常，遂生内湿，产生湿、痰等病理产物，继而流注肠腑，故可致泄泻不止。而情志伤肝，肝失疏泄，木郁土壅，或饮

食劳倦，损伤脾胃，土壅木郁，以致脾胃气机阻滞。“气为血之帅”，气行则血行，气滞则血瘀，故本病初起在气，气滞日久影响血络运行，导致气滞血瘀；若素体阳虚，阳气不足，无力推动血行，血脉运行不畅亦可成瘀。痰浊瘀血是 PI-IBS 继发的病理因素，往往在本病病程较长后发生。各种病理因素亦可相互影响，故见本病反复发作，缠绵难愈，难以速去。临证时宜于复杂多变的症状中把握辨证关键，治疗应掌握先后缓急，攻补时机。

3 中医药治疗 PI-IBS 的现代机制研究

基于中国传统文化的中医药治疗强调整体观念与辨证论治，其多靶点的治疗优势对功能性胃肠病的双重症状有明显的改善作用。现阶段，越来越多的中医学者对 PI-IBS 的研究已从整体水平深入到代谢组学、蛋白组学及基因组学等微观水平，从多个角度探讨中医药治疗 PI-IBS 的作用机制。既往研究多着眼于胃肠动力异常、内脏高敏感性、胃肠激素变化等方面的靶点效应机制。王迎寒等^[14]通过研究戊己丸不同配方对 PI-IBS 模型大鼠结肠运动功能的作用，并基于结肠和大脑边缘系统中 5-羟色胺的变化探讨其作用机制，研究证实戊己丸可通过调节脑-肠轴功能、抑制肥大细胞活化改善 PI-IBS 大鼠结肠运动功能。胡旭光等^[15]研究表明，痛泻要方可通过降低 PI-IBS 模型大鼠肠黏膜 PAR2mRNA 基因表达，降低结肠黏膜炎症递质 SP、TNF- α 表达，调控蛋白酶激活受体 (PAR2) 信号通路，从而降低内脏痛觉高敏感性，改善肠道运动紊乱状态，继而改善 PI-IBS 一系列症状。

4 中医药调控细胞因子失衡机制探析

目前国内外对中医药调控细胞因子的研究较少，但随着分子生物学和细胞生物学的不断开展，越来越多的研究表明中医药可在一定程度上改善多种原因所致的细胞因子失衡状态。PI-IBS 多表现为促炎细胞因子占优势的免疫模式，而该类细胞因子多通过破坏肠黏膜细胞的紧密连接结构参与了 PI-IBS 的发生发展^[16-18]。不同种类的促炎细胞因子对紧密连接的破坏途径不尽相同。有研究表明，IL-1 β 主要是通过激活 NF- κ B，抑制 occludin 启动子的活性，从而导致其蛋白表达下调，而下调的 occludin 蛋白是否发生移位进而引起细胞紧密连接结构重塑，有待进一步研究^[19]；IL-6 主要通过 STAT-3 信号转导及转录激活途径上调细胞间黏附因子 (ICAM-1)，促进炎症时中性粒细胞与上皮细胞的黏附作用^[20]。作为肠黏膜屏障损伤的重要启动因子，TNF- α 在细胞

因子复杂的连锁反应中,可能起到核心作用。该细胞因子能通过激活 NF- κ B 启动基因转录,同时诱导多种促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等的产生,形成级联放大效应,进一步加强对肠黏膜的损伤^[21]。TNF- α 引起细胞紧密连接改变是一个复杂的过程,有多条信号通路参与其中。一方面可通过蛋白激酶(Protein Kinase C, PKC)途径引起细胞凋亡,另一方面则可能通过肌球蛋白轻链激酶(Myosin Light Chain Kinase, MLCK)途径引起肌球蛋白轻链的磷酸化以改变细胞骨架^[22-23]。

现阶段多项研究皆表明,中药单体或复方干预肠黏膜屏障损伤,已经取得了较好的效果。胡俊等^[24]研究表明,中药术灌肠液可降低肠黏膜上活化的免疫细胞数目、上调抗炎细胞因子表达并增强其抗炎活性,以纠正促炎细胞因子与抗炎细胞因子失衡状态,从而达到治疗 IBS-D 的目的。Cao M 等^[25]研究发现,中药单体黄连素可通过 MLCK-MLC 磷酸化信号通路拮抗促炎细胞因子 TNF- α 与 IFN- γ 对肠上皮紧密连接结构和功能的破坏,从而对 IBS 患者的肠黏膜屏障有一定的保护作用,继而改善 PI-IBS 所致的一系列症状。Zhu Y^[26]同样发现,藿香正气液能明显改善 PI-IBS 大鼠肠上皮细胞的紧密连接,调控 ZO-1 和 occludin 蛋白的表达与分布,从而增强肠黏膜屏障功能,改善炎症所致的肠黏膜通透性增加又可维持肠黏膜屏障的完整性。

以痛泻要方为代表的疏肝健脾药可明显改善 PI-IBS 所致的“痛”“泻”症状。基于课题组前期研究结果,痛泻要方及其化裁方可在一定程度上改善 PI-IBS 大鼠细胞因子失衡状态,并对血清中高表达的促炎细胞因子 TNF- α 的改善作用尤为显著。有鉴于此,我们推测以痛泻要方为代表的疏肝健脾药物可通过调控 MLCK 途径降低 MLC 磷酸化水平以拮抗 TNF- α 对细胞紧密连接的破坏作用,使移位的细胞骨架得以恢复,从而改善紧密连接破坏状态,在一定程度上使肠黏膜的通透性恢复至正常水平,进而改善 PI-IBS 所致的腹泻、腹痛症状。

中医药治疗强调整体观念与辨证论治,其多靶点、多通路的治疗优势为本病的个体化治疗提供了良好的契机,但同一中药复方是否可以从不同的作用通路对不同的促炎细胞因子产生影响,仍需我们进一步诠释。因此,进一步探寻有效中药对 PI-IBS 的调控机制,可为开发和评估治疗 PI-IBS 的有效药物提供新的思路,同时可提高中医药辨证治疗本病的循证医学等级。

5 展望

随着对 PI-IBS 病理机制的不断探索,越来越多的证据显示部分 PI-IBS 患者肠道存在非特异性炎症反应,且其外周血与肠黏膜组织中均存在高表达的促炎细胞因子与低表达的抗炎细胞因子。至此我们不难看出,PI-IBS 与炎症的相关性毋庸置疑。探索 PI-IBS 与炎症细胞因子表达失衡的相关性,并结合炎症细胞因子等客观指标辅助临床诊疗,可为中医药疗效从宏观定性向微观定量发展提供了良好的契机。在今后关于 PI-IBS 的探索中,我们应将临床观察与机制探讨有机整合,以基础实验反证临床诊疗、疗效评价的标准化,从而提高中医药诊治本病的循证医学等级,并为开发和评估治疗 PI-IBS 的有效药物提供新的思路。

参考文献

- [1] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1480-1491.
- [2] Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 4(6): 71-80.
- [3] Sundin J, Rangel I, Fuentes S, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(4): 342-351.
- [4] Song J, Zhang L, Bai T, et al. Mast Cell-dependent Mesenteric Afferent Activation by Mucosal Supernatant From Different Bowel Segments of Guinea Pigs With Post-infectious Irritable Bowel Syndrome[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(2): 236-246.
- [5] Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2014, 79(2): 96-134.
- [6] Darkoh C, Comer L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93144.
- [7] 谢建群, 袁建业. 中医药治疗肠易激综合症的机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(21): 2230-2233.
- [8] Chen JI, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2(Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome[J]. *BMC Gastroenterology*, 2012, 12: 91.
- [9] Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(7): 1036-1048.
- [10] Charles Darkoh, Latoya Comer, Getie Zewdie, et al. Chemotactic Chemokines Are Important in the Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(3): 1-8.
- [11] Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 43.

- [J]. 广州医药, 2012, 43(3): 14-16.
- [22] 杨磊, 孙洁, 李滢, 等. 电针对 IBS 模型大鼠肠系膜微血管管径与血浆 CGRP、VIP 水平的影响[J]. 西部中医药, 2014, 27(3): 22-25.
- [23] 王威, 吕恩基, 张燕, 等. 针刺对肠易激综合征大鼠 NO 及 NOS 水平的影响[C]. 2011 中国针灸学会年会论文集, 2011: 671-674.
- [24] Dong ming, 董明. Guo xinxin. 郭欣欣. Weng Zhijun. 翁志军. Wu Huang. 吴焕淦. Liu Huirong. 刘慧荣 电针对内脏高敏感 IBS 大鼠 P2X3 受体调节作用的研究[C]. 第八届上海国际针灸临床与科研学术研讨会, 2012: 298-303.
- [25] 吴璐一, 翁志军, 窦传字, 等. 针灸对 IBS 内脏痛大鼠结肠肌间神经丛神经元 P2X2 受体表达的调节[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6): 601-604.
- [26] 张亚楠, 王世军, 卢岩, 等. 电针对便秘型肠易激综合征大鼠结肠 TRPV1 mRNA 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(8): 778-780.
- [27] 王智君, 李为民. Zhi-jun Wang. Wei-min Li 电针对肠易激综合征大鼠肠道运动异常的调节作用[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(9): 883-887.
- [28] 周恩来, 丁光宏, 吴焕淦, 等. 针刺对腹泻型肠易激综合征患者结肠蠕动的即时效应观察[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 293-296.
- [29] 杜艳军, 赵东升, 赵东杰, 针灸治疗便秘型肠易激综合征疗效观察[J]. 长治医学院学报, 2001, 15(1): 56.
- [30] 石学慧, 罗杰坤, 谭涛, 电针治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(5): 72-73.
- [31] 吴晓亮, 王烨林, 孙建华, 等. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床观察及其对 Th1/Th2 的影响[J]. 中国针灸, 2013, 33(12): 1057-1060.
- [32] 张润洪. 针灸治疗老年人肠易激综合征的疗效及对血清中 IL-18、IL-23 和 TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1435-1436.
- [33] 滕超. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠 AQP8 调节机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(8): 451-457.
- [34] 王艳杰, 刘慧慧, 刘旭东, 等. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(9): 899-904.
- [35] Liu S, Shi Q, Zhu Q, et al. P2X7 receptor of rat dorsal root ganglia is involved in the effect of moxibustion on visceral hyperalgesia[J]. Purinergic Signal, 2015, 11(2): 161-169.
- [36] 周次利, 吴璐一, 吴蓓玲, 等. 艾灸及其生成物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠内脏痛和结肠水液代谢的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(6): 1261-1267.
- [37] 金坚, 赵玲丹. 针刺联合痛泻要方治疗肠易激综合征患者临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(12): 644-646.
- [38] 逢利, 臧秀贤, 吴扬. 神经-免疫-内分泌网络在肠易激综合征发病中的作用[J]. 医学综述, 2010, 13(1C): 334-336.

(2015-06-24 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 993 页)

- [12] Bashashati M1, Rezaei N, Andrews CN, et al. Cytokines and irritable bowel syndrome; where do we stand? [J]. Cytokine, 2012, 57(2): 201-209.
- [13] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [14] 王迎寒, 周淑媛, 王娅杰, 等. 戊己丸不同配伍方对炎症后肠易激综合征模型大鼠结肠运动及 5-羟色胺含量的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(3): 1226-1233.
- [15] 胡旭光, 廖淑丽, 王颖芳, 等. 痛泻要方中配伍“风药”对 PI-IBS 模型大鼠 PAR2 mRNA 表达及炎性介质的影响[J]. 中国新药与临床药理, 2013, 24(1): 5-9.
- [16] Salzman AL. Nitric oxide in the gut[J]. New Horiz, 1995, 3: 352-364.
- [17] Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium[J]. J Immunol, 1994, 153: 2122-2129.
- [18] Wang W, Smaid N, Wang P, et al. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with up regulation of local and systemic IL-6[J]. J Surg Res, 1998, 79(1): 39-46.
- [19] Al-Sadi RM, MaTY. IL-1 β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability[J]. J Immuno, 2007, 178(7): 4641-4649.
- [20] Wang L, Walia B, Evans. J, et al. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia[J]. J Immunol, 2003, 171(6): 3194-3201.
- [21] Ian A. Clark. How TNF was recognized as a key mechanism of disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2007, 18(34): 335-343.
- [22] Fengjun Wang, W. Vallen Graham, Yingmin Wang, et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Synergize to Induce Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Up-Regulating Myosin Light Chain Kinase Expression[J]. American journal of Pathology, 2005, 166(2): 409-419.
- [23] Scott KG, Meddings JB, Kirk DR, et al. Intestinal Infection With Giardia spp. Reduces Epithelial Barrier Function in a Myosin Light Chain Kinase-Dependent Fashion[J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1179-1190.
- [24] 胡俊, 胡团敏, 何文钦, 等. 黄术灌肠液对腹泻型肠易激综合征大鼠 IL-1、IL-10 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(21): 2188-2191.
- [25] Cao M, Wang P, Sun C, He W, Wang F. Amelioration of IFN- γ and TNF- α -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e61944.
- [26] Liu Y, Liu W, Peng QX, et al. Protective Effect of Huoxiang Zhengqi Oral Liquid on Intestinal Mucosal Mechanical Barrier of Rats with Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Induced by Acetic Acid[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 218383.

(2015-06-24 收稿 责任编辑: 洪志强)