

5-HT、IL-8 等炎性因子在肠易激综合征中的研究进展*

储浩然^{1#} 丁凤²

(1 安徽中医药大学第二附属医院 合肥 230061; 2 安徽中医药大学 合肥 230038)

关键词: 肠易激综合征; 炎性细胞因子; 中医中药治疗; 综述

中图分类号: R574.4

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.053

肠易激综合征 (IBS) 是一种常见的功能性胃肠病, 是一组包括腹胀、腹痛、大便性状和排便习惯异常, 持续存在或者间歇性发作的, 缺乏明显可以解释的生化学和形态学异常的症候群, 其明确的病因和发病机制目前还在研究中。肠易激综合征大致可以分为三类, 腹泻型 (D-IBS)、便秘型 (C-IBS) 和腹泻便秘交替型 (A-IBS)。在 20 世纪 90 年代, Weston 等^[1]就认为 IBS 的发病可能与肠道低度炎症反应以及肠道低度免疫活化有关。近年来国内外学者对于 IBS 发病机制的研究热点仍然是肠黏膜低度炎症及免疫因素。笔者现将最新的就 5-HT、IL-8 等炎性细胞因子在 IBS 中的发病机制研究及中医中药治疗现状综述如下:

1 发病机制

1.1 5-HT 与 IBS 5-HT 不仅是广泛存在于中枢神经系统和胃肠道的神经递质, 又是一种与胃肠道活动关系密切的脑肠肽, 是神经、内分泌机制中的代表因子。EC 细胞、肠道神经元、胃肠道平滑肌及存在于肠上皮细胞和免疫组织中的受体亚型决定 5-HT 的内在作用。大量的临床及实验研究显示, 目前已发现 5-HT 有 7 种受体和 15 种受体亚型, 多数研究认为在肠道内主要有 5-HT_{3R} 及 5-HT_{4R}。在胃肠道中 5-HT_{3R} 通过黏膜下神经丛的众多神经元, 将信号传入大脑, 引起胃肠道神经系统的信息传输调节肠道的蠕动和分泌反射。方秀才^[2]认为 5-HT_{3R} 拮抗剂是通过抑制肠神经系统 (ENS) 非选择性离子通道 5-HT_{3R}, 抑制内脏感觉反射, 从而改善 IBS 患者的粪便性状, 并缓解腹痛或腹部不适。Kozfowski 等^[3]的大鼠实验研究发现 5-HT_{3R} 可能位于初级传入或脊髓神经元, 参与内脏伤害感受的传递。Gershon 等^[4]研究发现 5-HT_{4R} 可增加乙酰胆碱的释放, 兴奋肠道平滑肌。有研究表明应激引起的内脏高敏感性与外周 5-HT 水平升高有关, 5-HT_{4R} 激动剂和拮抗剂可部分通过影响外周 5-HT 的释放而改善内脏高敏感性^[5]。5-HT_{4R} 兴奋剂可以加快胃、小肠及结肠运化转输, 增加肠道分泌。随着研究的

深入, 5-HT 信号系统在胃肠道中的作用渐渐明晰。SERT 是 5-HT 最主要的再摄取转运蛋白, SERT 在外周和中枢都能通过调控 5-HT 的表达, 在 5-HT 摄取的过程中起到至关重要的作用。5-HT 的研究为肠易激综合征的治疗提供了依据。近年来, 应用中医中药干预 5-HT 对 IBS 的影响, 有研究取得一定进展。杨玲等^[6]将 40 只 SD 大鼠随机分为西药组 (马来酸曲美布汀片)、电针组、模型组和正常组, 肠易激综合征大鼠模型制备成功后, 电针组和西药组均连续治疗 7 d。治疗后, 模型组大鼠结肠 5-HT 与正常组相比较, 含量增高; 电针组和西药组与模型组比较, 结肠 5-HT 含量降低, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。电针组 5-HT 浓度降低与西药组 5-HT 浓度降低之间的差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。陈奕霞等^[7]将 60 例腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 分别给予口服曲美布汀 + 三联活菌及四逆散合痛泻要方加味治疗, 1 个疗程后观察两组的水平, 两组 5-HT 均与治疗前有明显降低, $P < 0.05$ 。治疗总有效率观察组为 83.33%, 对照组为 60.00%, 两组差异有统计学意义。徐海珍等^[8]观察温中健脾方对于腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜 5-HT 表达的影响, 将 48 只大鼠分为模型组、中药组 (温中健脾方组)、西药组 (得舒特组) 和正常组, 每组各 12 只。模型组用番泻叶联合束缚刺激大鼠复制 D-IBS。治疗结果显示温中健脾方能降低 D-IBS 模型大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 的表达, 从而调控脑 - 肠轴以治疗 D-IBS。黄应杰等^[9]将 64 例 D-IBS 患者分为治疗组 (耳穴贴压) 和对照组 (匹维溴铵片), 每组 32 例, 治疗前后分别测定两组的 5-HT 含量, 两组治疗前后血清 5-HT 含量比较, 差异均具有统计学意义, $P < 0.05$, 两组之间差异无统计学意义, 表明耳穴贴压可抑制 5-HT 的过度表达。

1.2 炎性细胞因子与 IBS 长期以来 IBS 并不被认为是一种炎性反应性疾病, 但近期有学者研究表明, 肠道急性感染后发展为 IBS 者高达 10%, 越来越多的证据表明, 肠道感染是 IBS 的一个危险因

* 基金项目: 安徽省卫生厅中医药科研项目 (编号: 2009ZY27)

通讯作者: 储浩然, E-mail: 871552884@qq.com

子。Parry 等^[10]研究显示:有 4%~26% 的患者在急性胃肠炎后出现 IBS,提示肠道感染与 IBS 的发病有密切关系。梁海清等^[11]为分析感染因素是否影响外周血炎性细胞因子失衡,比较了非 PI-IBS 组、PI-IBS 组及对照组中 3 种炎性细胞因子 IL-18、IL-6、IL-13 的血清表达。其结果表明:感染因素影响了腹泻型 IBS 患者全身炎性细胞因子的分泌代谢,促炎因子分泌增加,造成 PI-IBS 患者促炎细胞因子和抗炎细胞因子的失衡。PI-IBS 患者肠道黏膜内持续存在炎症反应,越来越多的研究表明这种炎症反应可导致肠黏膜内细胞的结构发生变化,如肠嗜铬细胞、肥大细胞(mast cell, MC)、中性粒细胞、T 淋巴细胞等增多,使得多数炎症因子表达增强,例如环氧合酶 2(COX-2)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18(IL-18)、前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)、白介素-10(IL-10)、神经生长因子(NGF)等,这些炎症因子作用于肠道黏膜层和平滑肌层的神经纤维,通过神经、内分泌等途径影响肠道动力和感觉,从而产生 IBS 症状。随着对 IBS 与炎症因子关系的不断深入研究,越来越多的证据表明抑炎因子与促炎因子的失衡在导致 IBS 的过程中起了重要的作用。何晓荣等^[12]分析腹泻型肠易激综合征患者血清炎性细胞因子时发现,IBS 患者血清 TH1 类促炎类细胞 TNF- α 、IL-12、IFN- γ 、IL-8 增高,TH2 类抑炎类细胞 IL-4、IL-10 水平与对照组比较,差异无统计学意义。Gonsalkorale 等^[13]发现一些 IBS 患者对炎症的遗传易感性可能是因为抑炎因子 IL-10 和转换生长因子的分泌不足,使 IBS 患者炎症调节失衡。刘修波等^[14]研究发现 IBS 患者回肠末端及升结肠的肠黏膜 IL-6 及 IL-23 的表达水平比健康人显著升高,IL-6 及 IL-23 可能为 IBS 的重要致病因素并且与 IBS 的临床症状有相关性。Papadakis 等^[15]研究表明,低浓度的 TNF- α 在肠黏膜内通过自分泌或旁分泌方式在局部发挥作用,诱发肠黏膜炎症反应。低浓度的 TNF- α 为活化肥大细胞释放的免疫炎症介质之一,并进一步通过 IL-8 诱发肠黏膜炎症。周磊等^[16]通过结肠镜钳取 30 例 PI-IBS 患者和 10 名正常人的乙状结肠黏膜作为标本,应用特殊的染色法对 IFN- γ 进行染色,并在光镜下观察,发现发作期的 IBS 患者肠黏膜 IFN- γ 表达增强。近年来国内关于中医中药对炎性细胞因子表达水平的影响研究卓有成效。张润洪^[17]将纳入罗马标准 II 的 98 例患者分为对照组和观察组各 49 例,对照组给予美常安 500 mg,马来酸曲美布汀片 0.1 g;观察组在对照

组的基础上加用针灸治疗,取穴:天枢(双)、百会、印堂、三阴交(双)、上巨虚(双)、太冲(双)。治疗后观察组血清中促炎因子 IL-23、IL-18 和 TNF- α 的表达明显低于对照组。庄李磊等^[18]观察黄术灌肠液对肠易激综合征患者 TNF- α 表达的影响得出结论:黄术灌肠液治疗 IBS-D 患者后,观察组中 TNF- α 水平较治疗前明显下降, $P<0.05$ 。谢文娟等^[19]通过测定大鼠血清肿瘤坏死因子和白介素-10 的含量,表明用附子理中汤治疗腹泻型肠易激综合征,可使大鼠血清 TNF- α 表达下降,IL-10 升高。石君杰^[20]的观察以慢性束缚加夹尾刺激作为应激原诱导的 IBS 大鼠模型,治疗前大鼠血清 TNF、IL-8 含量明显升高,宁长汤治疗后 IBS 大鼠血清 TNF、IL-8 含量明显降低, $P<0.05$ 。表明宁肠汤能调节应激引起的 IBS 大鼠免疫功能紊乱,改善其免疫功能。

2 讨论

IBS 发病因素较复杂,可能与内脏感觉异常、肠道动力异常、炎症、神经-内分泌、感染、饮食、遗传等多种因素相互作用有关,目前,IBS 确切的发病机制仍然不清楚,临床仍缺乏特异性诊断指标和统一的诊断标准。常用的 IBS 的罗马 II 诊断标准只是基于特征性的临床症状进行诊断的标准。因此,明确 IBS 的发病机制,用于临床实践是现在及未来研究 IBS 的趋势,本文仅对 5-HT 及炎性细胞因子在 IBS 发病机制中的作用及中医中药对其的影响作了一个简单的总结性认识。

IBS 一直被认为不存在形态学的改变,但是 IBS 患者肠道的低度炎症改变了这一认识。目前肠道微炎症的发生几率及原因依旧不明确,相关的研究还不能充分解释这种现象,低度炎症是怎样影响肠道产生 IBS 的症状,这些问题都有待于进一步研究。5-HT 信号系统在肠道疾病中的病理生理作用逐渐明晰,其中 5-HT_{3R}、5-HT_{4R} 的表达对胃肠道生理病理功能的影响,阐明其对肠道疾病的治疗机制发挥了一定作用 5-HT 对于 IBS 的临床诊断、治疗、干预等的影响都有待于进一步研究证实。

近年来,关于中医中药治疗 IBS 的研究较多,临床有研究发现中药在改善 IBS 患者症状及调节炎症细胞因子和 5-HT 水平方面有明显疗效,因此,临床可将中医中药治疗效果与炎症细胞因子和 5-HT 等客观指标相结合,推动中医药发展从宏观定性转向微观定量,将中医临床症状观察与发病机制探讨相结合,统一临床诊断,使疗效评价标准化。中医中药治疗 IBS 具有安全、有效、价廉的特点,从而

提高其治疗 IBS 诊疗体系的可信度和可行性。研究有效的中药制剂治疗 IBS，是未来中医药工作人员研究的重点。

参考文献

[1]Weston AP,Biddle WL,Bhatia PS,et al.Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome [J].Dig Dis Sci,1993,38 (9): 1590-1595
[2]方秀才.肠神经系统在功能性胃肠病发病中的作用[J].胃肠病学, 2009,14(2):65-68
[3]Kozfowski CM,Green A,Grundy D,et al.The 5-HT (3) receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetized rat[J].Gut,2000,46(4):474-480
[4]Gershon MD,Tack J.The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders [J].Gastroenterology,2007,132(1):397-414
[5]迟雁,刘新光,李江.5-羟色胺₄受体在调节应激大鼠内脏敏感性中的作用[J].中华消化杂志,2004,24(9):533-536
[6]杨玲,施征,王晓梅,等.电针对便秘型肠易激综合征大鼠结肠组织 5-HT、5-HT₄受体的调节作用[J].上海针灸杂志,2014,33(3):266-269
[7]陈奕霞,王海燕,邓素萍.四逆散合痛泻要方加味对肠易激综合征患者血清 5-羟色胺表达水平的影响研究[J].检验医学与临床,2014,11 (11):1462-1463
[8]徐海珍,谢建群,吴大正,等.温中健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠下丘脑及结肠黏膜 5-HT 表达的影响[J].上海中医药大学学报,2009,23 (3):29-32

[9]黄应杰,陈加云.耳穴贴压对腹泻型肠易激综合征患者疗效及血清 5-羟色胺的影响[J].上海针灸杂志,2013,32(11):916-918
[10]Parry S,Forgacs I.Intestinal infection and irritable bowel syndrome [J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2005,17(1):5-9
[11]梁海清,王世和,祝莹,等.感染后肠易激综合征患者肠黏膜炎性细胞因子的失衡[J].胃肠病学和肝病杂志,2010,19(11):1032-1035
[12]何晓荣,田尧,郑志存,等.腹泻型肠易激综合征患者血清炎性细胞因子分析[J].现代医药卫生,2013,29(2):180-181
[13]Gonsalkorale WM,Perrey C,Pravica V,et al.Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component[J]?Gut,2003,52(1):91-93
[14]刘修波,卫红军,张巍巍,等.IL-6、IL-23 在肠易激综合征患者肠黏膜的表达及意义[J].现代生物医学进展,2011,11(7):1250-1252
[15]Papadakis KA,Targan SR.Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors[J].Gastroenterology,2000,119(4):1148-1157
[16]周磊,张旭,杨清峰,等.感染后肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与细胞因子的相关性研究[J].中华全科医学,2010,8(2):201
[17]张润洪.针灸治疗老年人肠易激综合征的疗效及对血清 IL-18、IL-23 和 TNF- α 的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1435-1436
[18]庄李磊,胡团敏,黄思付,等.黄芩灌肠液对肠易激综合征患者 TNF- α 表达的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(1):144-148
[19]谢文娟,张志敏,武志娟.附子理中汤对 D-IBS 大鼠血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J].中国中医急症,2013,22(8):1287-1288
[20]石君杰.宁肠汤对肠易激综合征大鼠炎性细胞因子影响的实验研究[J].中国中医药科技,2008,15(2):103-104

(收稿日期:2014-11-17)

肺癌的治疗现状及研究新进展

李慧

(广西壮族自治区百色市人民医院呼吸内科 百色 533000)

关键词:肺癌;化疗;介入;手术;基因;免疫;综述

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.054

肺癌在全球肿瘤相关死亡原因中占据首位,尤其在欧美一些发达国家男性恶性肿瘤死亡中,肺癌的发生率更是首屈一指。肺癌的种类较多,其中最常发生的是非小细胞肺癌,而且当多数患者确诊时病情已发展至中晚期,治疗难度进一步加大。目前临床上对肺癌的主要治疗方法有化疗、介入、手术、基因、免疫治疗等等。本文就其治疗现状做一综述如下:

1 化学治疗

目前临床上常用的化疗药物有顺铂、吉西他滨、多柔比星、紫杉醇、长春新碱等^[1]。虽然治疗肺癌的药物较多,但是患者的生存率并没有明显改善,而且化疗属于姑息性的,主要目的是延长患者生存期,提高其生活质量。

1.1 破坏 DNA 结构和功能的药物 顺铂、卡铂、奥沙利铂属于铂类药物,主要是破坏 DNA 结构和功能,具体是作用于 DNA 的嘌呤和嘧啶碱基,抑制癌

细胞的 DNA 复制,损伤其细胞膜结构^[2]。铂类化疗药物的特点是抗癌谱广、作用强、与多种抗肿瘤药物可以协同合作,并且无交叉耐药,对治疗非小细胞肺癌效果极佳。相关研究报道显示,用铂类治疗肺癌的总体有效率 30%左右,中位生存时间 10 个月左右,1 年存活率 35%左右。环磷酰胺是烷化剂类药物,对 G1 期及 M 期细胞作用敏感,大剂量时可对各周期的细胞和非增殖细胞均有杀伤作用,其在临床上广泛使用,常用于恶性淋巴瘤、白血病、乳腺癌、卵巢癌、鼻咽癌、肺癌等,有一定的疗效^[3]。

1.2 干扰转录过程抑制 RNA 合成的药物 多柔比星,一般又叫阿霉素,既能抑制 RNA 的合成,又能抑制 DNA 的合成,能够作用于细胞周期的各个阶段,抗癌谱广,而且对乏氧细胞也具有一定的疗效。在治疗肺癌过程中常见的不良反应是骨髓抑制、脱发以及恶心呕吐等^[4]。偶可发生心脏毒性,引发心肌炎、心力衰竭。