

• 综 述 •

细胞因子及胆汁酸在肠易激综合征与胃食管反流病重叠中的作用*

何 琴 综述, 彭云丽, 周旭春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

摘 要: 肠易激综合征(IBS)与胃食管反流病(GERD)是常见的胃肠道疾病,二者的高发病率严重影响患者的生活质量并增加患者的经济负担。在临床中,IBS 与 GERD 常常重叠发病,其中以 IBS 与非糜烂性反流病(NERD)重叠更多见。目前二者重叠发病的机制尚不清楚。近年来研究发现细胞因子的失平衡、内脏高敏感性及胆汁酸在二者的病理生理过程中均起着一定作用。现将 IBS 与 GERD 在上述方面的研究进展做一综述。

关键词: 肠易激综合征; 胃食管反流病; 细胞因子失平衡; 内脏高敏感性; 胆汁酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.025

中图法分类号:R57

文章编号:1673-4130(2018)17-2166-04

文献标识码:A

肠易激综合征(IBS)是一种通过目前常规临床检查方法尚未发现其形态学、代谢、神经方面异常的功能性肠病。胃食管反流病(GERD)的典型临床症状表现为胃灼热及反流,其可分为反流性食管炎和非糜烂性反流病(NERD)。有研究显示近年来 IBS 与 GERD 的患病率较前有所上升。有文献报道全球 IBS 的患病率约为 11.2%,其中欧洲和北美地区 IBS 的患病率约为 10%~20%,亚洲地区 IBS 的患病率约为 6.8%~33.3%^[1]。亚太地区 GERD 的患病率约为 18.7%~25.0%,其中 NERD 的患病率约占反流性疾病的 78%~93%^[2]。DE BORTOLI 等^[3]调查发现 GERD 患者中 IBS 的患病率为 33%。另一项调查发现 NERD 患者中 IBS 的患病率约为 43.8%^[4]。NAM 等^[5]研究发现在调整了心理应激和幽门螺杆菌感染等混杂因素后,NERD 与 IBS 的患病率存在正相关性。

近年来有研究认为,IBS 的发病与内脏高敏感性、肠道黏膜屏障受损、免疫功能异常、肠道菌群改变、肠道动力改变、脑-肠轴互动异常及胆汁酸代谢异常有关^[6]。GERD 的发病与食管动力改变、内脏高敏感性、食管黏膜屏障异常、免疫功能异常、胃酸及胆汁酸反流等有关。二者的病理生理过程中均有免疫功能异常如细胞因子的失平衡、内脏高敏感性及胆汁酸的参与,提示二者的发病机制存在相似之处,这可能是二者常常同时存在的原因。现将 IBS 与 GERD 在细胞因子的失平衡、内脏高敏感性及胆汁酸方面的研究进展做一综述。

1 IBS 和 GERD 与细胞因子的关系

1.1 白细胞介素-8(IL-8) IL-8 是一种重要的中性

粒细胞和 T 淋巴细胞趋化因子。物理、化学及生物因素可刺激肠上皮细胞分泌 IL-8,从而诱导中性粒细胞聚集并释放炎症介质,导致肠道炎性反应的发生。有研究显示 IBS 各亚型患者的血清及肠黏膜中 IL-8 的表达水平均明显高于对照组^[7]。而降低 IBS 患者血清中 IL-8 的水平,其腹痛、腹胀、腹泻等肠道症状可明显缓解^[8]。以上研究提示 IL-8 的表达增高可能与 IBS 肠道症状的产生有关。

在食管十二指肠吻合术后的 GERD 小鼠模型中,盐酸和胆盐可通过诱导食管上皮细胞分泌 IL-8,继而趋化 T 淋巴细胞及聚集中性粒细胞,促进食管上皮细胞发生炎症反应^[9]。KIM 等^[10]研究发现 GERD 患者食管黏膜中 IL-8 的表达水平明显高于对照组,且 IL-8 的表达水平与患者反流症状有关。而经质子泵抑制剂治疗后,GERD 患者食管黏膜中 IL-8 的表达水平较前有下降。由此可见,IL-8 的表达升高参与了 GERD 的发生及发展过程。

1.2 IL-6 与 IL-1 β IL-6 主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等产生。DARKOH 等^[11]研究显示 IBS 患者血浆及肠黏膜中 IL-6 的表达水平明显升高。另一项研究发现 IBS 患者血浆中的 IL-6 可引起大鼠肠黏膜下和肌间的神经元电活动增加^[12]。肠黏膜感觉神经末梢的电活动增加可导致内脏高敏感性的形成,继而参与 IBS 肠道症状的产生。而降低 IBS 患者血清中 IL-6 的水平可明显缓解其肠道症状^[13]。由此可见,IL-6 的升高可能参与了 IBS 的病理生理过程。

IL-1 β 是 IL-1 的亚型。有研究发现 IL-1 β 参与了结肠高敏感性的产生^[14]。IL-1 β 可抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,影响肠道对水、钠的重吸收,继而引起

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研课题(2016MSXM002)。

[△] 通信作者, E-mail: chqxchzh@163.com。

腹泻。一项研究发现在 IBS 患者血浆及肠黏膜中 IL-1 β 的水平较对照组明显升高^[11]。因此, IBS 患者腹痛及腹泻症状的产生可能与 IL-1 β 的表达升高有关。

在猫反流性食管炎模型中, 盐酸可诱导食管上皮细胞产生血小板活化因子及 IL-1 β , 血小板活化因子再扩散到食管环形肌层诱导产生 IL-6, 从而激活食管环形肌中的还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶产生过氧化氢, 诱导产生 IL-1 β 。而产生的 IL-1 β 又可诱导食管环形肌产生更多的血小板活化因子, 形成恶性循环, 进一步加重食管黏膜的损伤^[15]。GARGUS 等^[16] 研究结果显示盐酸可刺激体外培养的食管肌成纤维细胞分泌 IL-6 及 IL-1 β 。

由此可见, IL-6 及 IL-1 β 均参与了 IBS 和 GERD 的发病过程, 这可能是 GERD 常常合并 IBS 的原因之一。

1.3 IL-17 IL-17 可通过激活 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶等诱导多种炎症介质的产生, 参与炎症反应。IL-17A 是 IL-17 的重要亚型。有研究发现感染后肠易激综合征 (PI-IBS) 患者的外周血中 IL-17A 的表达水平比对照组明显升高, 并且与患者胃肠道症状严重程度有关^[16]。因此, IL-17A 的表达升高可能与 IBS 的发生发展过程。

在 NERD 大鼠模型中发现, 大鼠血清中 IL-17 的表达升高与大鼠食管黏膜下水肿、中性粒细胞浸润、基底细胞增生及肌层损伤有关; 治疗后大鼠食管黏膜的炎症反应较前好转, 其血清中 IL-17 的水平也恢复至基线值^[18]。由此可见, IL-17 可能参与了 NERD 食管黏膜炎症的发生发展。

1.4 干扰素 (IFN)- γ IFN- γ 是一种主要由 NK 细胞和辅助性 T 细胞产生的促炎细胞因子, 其可激活单核-巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子 (TNF)- α , 在促进肠黏膜炎症反应过程中和 IL-17 起协同作用。IFN- γ 还可促进组胺表达增多, 引起局部血管扩张、通透性增加, 肠道平滑肌收缩, 诱发腹泻。有研究显示在 IBS 患者的外周血中发现 IFN- γ 的表达水平较对照组升高, 且与患者的胃肠道症状严重程度有一定关系^[17]。由此可见, IFN- γ 可能在 IBS 的发病过程中起到一定作用。

在 GERD 中, 有研究显示 IFN- γ 可激活丝裂原活化蛋白激酶及酪氨酸激酶/转录因子信号通路, 上调食管上皮细胞核内的 IL-33 的表达, 诱导产生 IL-6、IL-8^[19], 参与 GERD 的发生及发展过程。

1.5 IL-4 与 IL-10 IL-4 和 IL-10 由 Th2 细胞产生, 二者可抑制 Th1 细胞增殖分化及抗原刺激反应, 促进 B 细胞增殖分化, 从而在机体内发挥重要的免疫调节和抗炎作用。一项研究发现 PI-IBS 大鼠模型的结肠黏膜中 IL-4 的水平较对照组明显降低, 而 IL-1 β 及 IL-17 的水平较对照组明显升高^[20]。由此可见, 在 IBS 的病理生理过程中存在抗炎细胞因子和促炎细胞

因子的失平衡。

在 NERD 大鼠模型中发现抗炎细胞因子 IL-10 的表达下降, 促炎细胞因子 IL-17 的表达升高; 而治疗后大鼠食管黏膜炎症较前好转, IL-10 和 IL-17 的水平也恢复至基线值^[18], 提示在 NERD 中同样存在着细胞因子的失平衡。

IBS 和 GERD 中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 的表达升高, IL-4 和 IL-10 的表达降低, 提示 IBS 和 GERD 的病理生理过程中均存在促炎细胞因子和抗炎细胞因子的失平衡, 这可能是二者高重叠发病的基础之一。

2 IBS 和 GERD 与内脏高敏感性的关系

内脏高敏感性是指内脏对物理、化学等刺激的感知阈值下降, 一些轻微的物理、化学和生物性刺激即可引起患者的不适感。肠道受损时肠黏膜中的肥大细胞、中性粒细胞等可释放大量炎症介质作用于肠黏膜感觉神经末梢, 进而增加肠道的敏感性。致敏后的肠道存在局部反射异常, 临床症状可表现为腹痛和腹泻。IBS 患者的内脏高敏感性与中枢和外周致敏有关。近年来有研究发现瞬时感受器电位 (TRP) 通道如 TRPV1、TRPA1 参与了内脏高敏感性的发生。ZHOU 等^[21] 研究发现腹泻型 IBS 患者结肠黏膜中 TRPV1 的表达水平比对照组显著升高; 降低的 miR-199 可通过上调 TRPV1 的表达来增加 IBS 患者的内脏痛。由此可见, IBS 的内脏高敏感性可能与 TRPV1 的表达升高有关。

近年来研究认为蛋白激酶受体 2 (PAR-2) 也与内脏高敏感性密切相关。HU 等^[22] 研究发现 PI-IBS 小鼠结肠黏膜中 PAR-2 的表达水平明显升高, 而降低 PI-IBS 小鼠结肠黏膜中 PAR-2 的表达, 小鼠腹壁撤回反应评分较前降低, 大便次数较前减少, 提示 PAR-2 的表达升高可能与 IBS 内脏高敏感的形成密切相关。

反流的胃酸可刺激食管黏膜中的肥大细胞释放组胺、5-羟色胺等炎症介质, 继而降低食管黏膜 TRPV1 的信号转导阈值, 引起食管敏感性增高。组胺、5-羟色胺等炎症介质还可刺激食管黏膜的感觉神经纤维末梢, 释放神经活性物质如 P 物质、降钙素基因相关肽和谷氨酰胺等, 参与食管高敏感性的形成。有研究发现 GERD 患者食管黏膜中 TRPV1 mRNA 和 PAR-2 mRNA 的表达水平明显高于对照组, 且与患者的食管反流症状有关^[10], 提示 TRPV1 和 PAR-2 可能参与了 GERD 食管症状的产生。

TRPV1 及 PAR-2 均参与了 IBS 和 GERD 的病理生理过程中, 这是否 IBS 与 GERD 高重叠发病的原因之一, 还需要进一步研究证实。

3 IBS 和 GERD 与胆汁酸的关系

胆汁酸是体内胆固醇代谢的最终产物, 在小肠中可乳化脂肪、促进脂质和脂溶性维生素的消化和吸

收。回肠末端的肠上皮细胞可通过胆汁酸转运体重吸收约 95% 的胆汁酸。肠上皮细胞内的胆汁酸可激活法尼酯 X 受体,增加成纤维细胞生长因子 19(FGF-19)的合成。FGF-19 在门脉循环中可下调肝细胞内胆汁酸的合成,因此回肠末端肠上皮细胞内 FGF-19 的合成障碍或纤维母细胞生长因子受体遗传变异,可导致结肠内胆胆汁酸量增加,继而:(1)刺激结肠内分泌细胞分泌 5-羟色胺,激活胆汁酸 G 蛋白偶联受体 1;(2)加快结肠转运导致结肠蠕动加快;(3)增加内脏敏感性;(4)增加细胞内环磷酸腺苷、肠黏膜通透性或氯离子分泌,导致肠液分泌增加。而胆汁酸 G 蛋白偶联受体 1 与腹泻型 IBS 患者的结肠转运密切相关^[23]。部分腹泻型 IBS 患者存在胆汁酸的合成和分泌增加、吸收障碍,导致粪便中胆汁酸的含量增加,继而加快结肠转运时间,影响 IBS 患者的排便习惯^[24-25]。而使用考来烯胺降低肠道内胆胆汁酸含量后,腹泻型 IBS 患者结肠转运时间较前有所减慢,腹泻症状较前有好转^[26]。由此可见,胆汁酸代谢异常参与了 IBS 的发病过程。

GERD 患者常常伴有胆汁酸反流,反流的胆汁酸可破坏食管上皮的紧密连接,引起食管上皮细胞间隙增宽,破坏食管黏膜的机械屏障。刘贝妮等^[27]发现内镜下 NERD 患者食管上皮细胞间隙明显增宽,且增宽的细胞间隙与患者症状积分呈正相关。由此推测胆汁酸可能在 NERD 的机制中起着一定的作用。

IBS 和 GERD 还存在其他相似的发病机制,如都有动力紊乱及胃肠肽激素代谢异常,且二者常常伴有焦虑、抑郁状态。但二者同时还存在着不同的发病机制,如在 IBS 的病理生理过程中,脑-肠轴互动异常及肠道菌群紊乱发挥着非常重要的作用;而在 GERD 中,胃酸反流及胆汁酸反流发挥着重要作用。

4 小 结

IBS 与 GERD 发病机制存在相似性,如抗炎细胞因子及促炎细胞因子的失平衡、内脏高敏感性、动力紊乱、胆汁酸代谢或分布异常等,可能是二者高重叠发病率的原因之一。IBS 与 GERD 相似的发病机制提示二者可能存在相关性。那么 IBS 与 GERD 是同一疾病的不同阶段、不同部位的表现形式,还是有相似的发病机制的两种疾病,还需要进一步研究。

参考文献

- [1] GWEE K A, GHOSH U C, CHEN M. Irritable bowel syndrome in Asia: pathogenesis, natural history, epidemiology and management [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 99-110.
- [2] FOCK K M, TALLEY N, GOH K L, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and barrett's oesophagus [J]. Gut, 2016, 65(9): 1402-

- 1415.
- [3] DE BORTOLI N, FRAZZONI L, SAVARINO E V, et al. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(12): 1711-1717.
- [4] LEE S W, CHANG C S, LIEN H C, et al. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease [J]. Med Princ Pract, 2015, 24(5): 491-495.
- [5] NAM S Y, RYU K H, PARK B J. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(4): 521-531.
- [6] Drossman D A, Tack J, Ford A C, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a rome foundation working team report [J]. Gastroenterology, 2018, 154(4): 1140-1171.
- [7] SEYEDMIRZAEI S, HAYATBAKHSHE M M, AHMADI B, et al. Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(5): 631-637.
- [8] 史盛梅, 古巧燕, 孟存英, 等. 黛力新加安肠宁腑汤对腹泻型肠易激综合征 IL-8 及 TNF- α 的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 34-36.
- [9] SOUZA R F, HUO X, MITTAL V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury [J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 1776-1784.
- [10] KIM J J, KIM N, CHOI Y J, et al. Increased TRPV1 and PAR2 mRNA expression levels are associated only with the esophageal reflux symptoms, but not with the extraesophageal reflux symptoms [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(32): 4387.
- [11] 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.
- [12] O'MALLEY D, BUCKLEY M M, MCKERNAN D P, et al. Soluble mediators in plasma from irritable bowel syndrome patients excite rat submucosal neurons [J]. Brain Behav Immun, 2015(44): 57-67.
- [13] 李超, 崔立红, 贺星, 等. 布拉酵母菌治疗腹泻型肠易激综合征的效果及机制分析 [J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(8): 75-78.
- [14] NOZU T, KUMEI S, MIYAGISHI S, et al. Colorectal distention induces acute and delayed visceral hypersensitivity: role of peripheral corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in rats [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(12): 1153-1161.
- [15] CHENG L, CAO W, FIOCCHI C, et al. HCl-induced inflammatory mediators in cat esophageal mucosa and inflammatory mediators in esophageal circular muscle in an in vitro model of esophagitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(6): 1307-1317.

- [16] GARGUS M, NIU C, VALLONE J G, et al. Human esophageal myofibroblasts secrete proinflammatory cytokines in response to acid and Toll-like receptor 4 ligands [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308 (11):904-923.
- [17] 代迎欢, 蓝程, 刘丹, 等. 感染后肠易激综合征患者临床特征和细胞因子的表达[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(2):260-266.
- [18] ZAYACHKIVSKA O, HAVRYLUK O, HRYCEVYCH N, et al. Cytoprotective effects of Hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110688.
- [19] SHAN J, OSHIMA T, WU L, et al. Interferon γ -Induced nuclear interleukin-33 potentiates the release of esophageal epithelial derived cytokines [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3):e0151701.
- [20] WANG F Y, SU M, ZHENG Y Q, et al. Herbal prescription Chang'an II repairs intestinal mucosal barrier in rats with post-inflammation irritable bowel syndrome[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6):708-715.
- [21] ZHOU Q, YANG L, LARSON S, et al. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1 [J]. *Gut*, 2016, 65 (5):797-805.
- [22] HU X, ZHANG X, HAN B, et al. The inhibitory effect of
- tongxieyaofang on rats with post infectious irritable bowel syndrome through regulating colonic par-2 receptor [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013(13):246.
- [23] CAMILLERI M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms[J]. *J Physiol*, 2014, 592(14):2967-2980.
- [24] SLATTERY S A, NIAZ O, AZIZ Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(1):3-11.
- [25] BAJOR A, TORNBLOM H, RUDLING M, et al. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS[J]. *Gut*, 2015, 64(1):84-92.
- [26] WEDLAKE L, A'HERN R, RUSSELL D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(7):707-717.
- [27] 刘贝妮, 姚树坤, 张艳丽, 等. 非糜烂性反流病患者食管阻抗基线与酸暴露、上皮细胞间隙的相关研究[J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(3):204-207.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-04-28)

• 综 述 •

VAP(+)在心血管剩留风险相关血脂异常药物选择上的应用*

梁纯子^{1,2,3}, 朱 满^{1,2,3} 综述, 涂建成^{1,2,3△} 审校

(武汉大学中南医院:1. 检验科;2. 检验系;3. 基因诊断中心, 武汉 430000)

摘 要: 心血管剩留风险是指在低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平通过他汀类药物治疗干预达标后, 部分患者仍然面临发生心血管事件的风险。剩留风险与一系列致动脉粥样硬化(AS)的脂质紊乱密切相关, 通常以高三酰甘油(TG)成分的脂蛋白(TRLs)上升为主, 具体表现为高 TG 血症、低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、高脂蛋白残粒(RLP)和高小而密 LDL 颗粒(sd-LDL-P)水平等。但是, 传统的临床实验室血脂项目大多无法直接检测出该型别的血脂异常, 导致针对性地调脂用药缺少数据支持。美国 VAP(+) 血脂全套分析填补了这一空白, 该检测方法通过垂直超速离心分离血浆脂蛋白, 并使其连续与胆固醇试剂反应, 获取每一组分的胆固醇含量、脂蛋白颗粒的型别和浓度。在了解患者剩留风险相关的血脂参数后, 临床上有多种个性化的用药方案, 包括贝特类、烟酸和胆固醇转移蛋白抑制剂等。已经有大量的临床试验发现这些药物单独或者与他汀类的联合使用与脑血管疾病(CVD)管理密切相关。因此, 本文通过简要介绍利用 VAP(+) 检测剩留风险相关的脂质异常特点, 再针对该风险的调脂药物的临床试验研究及应用的进展进行综述。

关键词: 心血管剩留风险; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; VAP(+); 临床用药

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 17. 026

中图法分类号:R972

文章编号:1673-4130(2018)17-2169-06

文献标识码:A

在世界范围内动脉粥样硬化型心血管疾病(AS-CVD)以其高发病率和致死率严重威胁着人们的健

* 基金项目:武汉大学自主科研项目(413000061)。

△ 通信作者, E-mail: jianchengtu@whu. edu. cn.

本文引用格式:梁纯子, 朱满, 涂建成. VAP(+)在心血管剩留风险相关血脂异常药物选择上的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (17):2169-2174.