

炎症性肠病肠道微生物 与中医证型相关性研究进展

莫红梅¹, 祝焕杰¹, 戴世学², 迟宏罡³, 郑学宝⁴

(1. 广东医科大学, 广东 东莞, 523808; 2. 广东省人民医院, 广东 广州, 510080;

3. 广东医科大学第二临床医学院, 广东 湛江, 524023;

4. 广州中医药大学中医药数理工程研究院, 广东 东莞, 523808)

[关键词] 炎症性肠病; 肠道微生态; 中医证型; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.74 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.05.090

炎症性肠病(IBD)是一组病因未明、发病机制亦未明确的免疫介导特发性疾病,以慢性肠道炎症反复发作作为特点,尤以溃疡性结肠炎(UC)与克罗恩病(CD)为首要研究疾病。目前认为IBD病因为宿主遗传易感性、黏膜免疫因素和肠道微环境三者间相互作用,肠道微生态动态改变伴随着IBD整个发生发展过程。随着微生物生态学的不断发展,越来越多的研究表明,肠道微生态与IBD之间密切相关。本文对IBD肠道微生态的中医相关证型研究进行综述,旨在研究通过中医病症论治探索治疗IBD的优势及特异性过程,为提升炎症性肠病的疗效迈出新步伐。

1 临床研究

1.1 IBD与肠道微生态 人体肠道中的微生物数量庞大及种类丰富,这些微生物除了占99.9%以上的细菌家族之外,还包括病毒、真菌、寄生虫和原虫等^[1]。这些肠道微生物可以帮助人类消化吸收、减轻病痛、抵抗胃肠炎症以及调节血脂。维持人体健康的正常肠道菌群是必要因素,同时也反映了机体内环境稳定。近年研究虽未明确肠道炎症发生与微生态平衡被打破“谁先谁后”的问题,但IBD患者肠道内菌群失调及通过改善肠道微生态环境可以缓解肠炎症状已被越来越多的研究所证实,因此两者之间有着密切联系。生理上,肠道微生物构成具有时间(不同年龄)和空间(肠道不同部位)的特异性,即其微生物种类和数量均呈现各自特征^[2]。病理上,肠道部位不同,集聚的微生态菌群种类、数量也不同,所引起的相关症状体征亦不相同。结肠、直肠、回肠等均为IBD的发病部位,也是菌群种类和数量最多的部位,并且IBD与肠道感染性疾病的某些临床特征相似。由于肠道感染,肠黏膜屏障被一些致病菌和/或条件致病菌损害,肠腔内抗原移位至肠黏膜固有层,同时肠黏膜免疫系统被激活,诱导IBD发病^[3]。

1.2 肠道微生态失调与IBD发病的关系 在IBD发生发展过程中,肠道微生态扮演着重要角色,其一直处于失衡状态,即细菌在肠黏膜与粪便中数量和种类上均异于健康人群。在IBD初期及进展过程中,微生态的动态平衡非常重要,这也是

目前IBD研究的热点与难点。有学者运用FISH法,将IBD患者及正常人的肠道菌群进行对照比较,结果显示IBD组与正常对照组的肠道菌存在整体差异,具体为IBD患者肠道菌群多样性减少及其特异性改变。随着肠道微生物检测技术在IBD研究中的应用,更多的证据表明肠道微生物菌落是参与IBD发病机制的重要环境因素^[4-5]。目前大多学者认为,在肠道微生态方面,肠道菌群作为发病因素之一,应该将其看作一个整体,而不是某种单一细菌起作用。尽管各类型IBD模型的发病机制及病理组织类型各不相同,但肠道黏膜炎症的发生与肠道微生态菌群改变均是IBD的相同特征。

1.3 IBD肠道微生态与中医证型分类及治疗

1.3.1 IBD中医辨证分型及治疗 IBD属于中医学“泄泻”或“痢疾”范畴,多与先天禀赋不足、脾胃虚弱、外感时邪夹杂寒、湿、热,饮食不节(洁)、内伤脾胃,情志内伤、肝脾失调等有关,主要病机为脾虚失运、肠失传导。2010年中华医学会脾胃病分会提出了IBD的中医证候分类:大肠湿热证、寒热错杂证、脾虚湿蕴证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证^[6]。近年来,各大医家对IBD的病因病机的认识不断更新。如刘启泉教授首次提出“伏毒致病”学说^[7],李佃贵教授认为浊毒既是本病的致病因素,又是其病理产物^[8],这些新观点为IBD提出了新的研究方向。在治疗方面,临床多采用中西医结合多途径治疗。姚瑞^[9]临床研究结果显示:给予IBD患者常规基础治疗、静脉补液,可以纠正其水电解质紊乱和控制胃肠道继发感染。同时,采取中医辨证分型,遵循补肾益气、匡扶正气、健脾养神的原则,则可起到消炎止痛作用,可以明显改善肠道环境,优化胃肠黏膜血液循环状况,促进创口愈合,缩短治疗时间。由此可见中医药在改善生活质量,减少不良反应,降低复发率等方面存在一定的优势。

1.3.2 克隆恩病中医辨证分型及治疗 克隆恩病属于中医学“泄泻”“肠痈”等范畴。关于本病的中、西医相关文献不多,中医辨证分型目前尚无统一标准,一些学者提出将克隆恩病证型分为4型,即湿热证、气滞证、脾胃虚弱证、瘀血内结证^[10]。目前中医治疗克隆恩病尚未提出明确的治法及方

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81573932)

第一作者:莫红梅,女,2015级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治消化系统疾病

通讯作者:郑学宝,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治消化系统疾病, E-mail: xuebaozheng@sina.com

药,因此在该病研究方向及深度上有很大的探索空间。

2 实验研究

2.1 IBD 动物模型研究 随着 IBD 发病率逐渐增高的趋势,越来越多的学者从不同角度探索研究其病因病机、发病机制、发展过程及中西医治疗,因此托付于 IBD 动物模型研究越来越深入。目前 IBD 动物模型大致可分为 5 种类型:(1)基因敲除型;(2)转基因型;(3)诱导结肠炎型;(4)自发性结肠炎型;(5)过继性转移型。由于第 4、5 种动物模型造价较高,且与肠炎的发生及肠道菌群无关,因此采用甚少。第 1、2 项动物模型造价及技术要求较高,小鼠存活率低等因素影响其运用。第 3 种动物模型价格低、方法简单易行、重复性好,因此被广泛应用。外源性刺激物诱导结肠炎主要包括三硝基苯磺酸(TNBS)动物模型、恶唑酮(OXZ)动物模型、乙酸动物模型、葡聚糖硫酸钠(DSS)动物模型。乙酸动物模型由于病变及免疫指标均与人类 IBD 差异性较大,目前已经较少使用。OXZ 模型较其他模型缺点更多,因此应用也缺乏广泛性。TNBS 模型与 DSS 模型根据诱导的频次及浓度不同,可产生不同的急、慢性模型,又因为病变特征与 IBD 较接近,故被广泛应用^[11]。

2.2 IBD 动物模型肠道微生态研究 目前在 IBD 的研究中,尚未发现具体致病微生物,但有研究发现,某些致病微生物的改变在引起免疫应答调控中起到重要作用,同时肠道菌群也会发生相应的改变,即肠道微生态平衡被破坏。大量研究表明 IBD 患者肠道菌群中需氧和兼性厌氧菌数量增多,而厌氧菌数量减少,其中尤以脆弱拟杆菌显著^[12];李春根等^[13]通过宏基因组学对 16 SrDNA 测序,证实 CD 和 UC 患者存在肠道菌群失调,其主要为拟杆菌门和硬壁菌门的下降。近 10 年科技的发展,使计算机分析方法和 DNA 测序技术在研究 IBD 患者体内微生物群的特征提供了独特优势。多项研究发现,在 IBD 发展初期,微生物群结构发生改变,继而出现典型特征,包括生物数量种类减少、一些变形菌属的增加及一些厚壁菌门代表性种群降低等^[14]。IBD 患者肠道炎症特征均受这些变化的影响。

2.3 IBD 基因敲除模型的肠道微生态研究 IBD 疾病整个研究进展中,其中病因学遗传易感性备受关注,相关性基因研究报道不断翻新。目前研究中,已证实大约有 9 个基因位点与 IBD 有关。根据其功能的不同,大致分为免疫应答相关基因、细菌识别相关基因以及黏膜转运和极性相关基因。目前有关 IBD 相关基因研究中,主要以基因敲除模型及转基因模型为主^[15],其中运用较多的基因敲除模型包括 IL-2 基因敲除、IL-2 α 受体敲除、IL-10 敲除、TNF- α 基因 3 端非翻译区敲除、T 细胞受体(TCR)基因敲除、G 蛋白 $\alpha 2$ 基因敲除、MDR 因子基因敲除、三叶因子基因敲除。而转基因型模型包括 STAT-4 转基因模型、IL-7 转基因模型、HLA-B27 转基因模型。由于 IBD 是一种多因素疾病,并不是某一单一因素或特定因素所致。因此,迄今还没有任何一个动物模型能够完全模拟人类疾病并能阐明其全部的发病机制。在 IBD 基因型动物模型的研究中,我们仍需进一步深入探讨。

2.4 IBD 动物模型肠道微生态失调与中医证型 目前大量研究报道有关于 IBD 动物模型及微生态之间的密切联系,

但鲜有研究有关中医证型及治疗方向的探索。依据中医证型,小鼠中模拟相关临床表现,观察小鼠粪便及肠道菌群是否有差异性改变,及辨证论治后肠道微生态的改变。类比不同方法引起的 IBD 肠道微生态紊乱的动物模型,观察其相对应的中医证候,利用现代科技方法,观察肠道中是否有特异性菌群升高,相对应的会出现不同症状及体征,而这些不同症状体征可以将其归属于中医不同证型,在统计分析上符合统计学意义,再根据不同证型予之相应治法及方药。

3 总结与展望

目前大量研究证实,IBD 发生发展与肠道微生态失调密切相关,表现为益生菌缺失而致病菌滋生。但到目前为止尚未证实微生态失调是 IBD 的发病原因还是继发事件。目前西医治疗 IBD 具有局限性及不彻底性,中医在本病的治疗上注重整体性与个体化,因此有独特的优势,但作用机制的探索仍然较少,特别是 IBD 微生态菌群失调方面,与之相关的中医治法及方药均有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. Cell, 2012, 148(6):1258-1270.
- [2] 杨福权,唐玉琴,淮文英,等. 肠道微生态与疾病发生发展[J]. 大家健康:学术版, 2016(2):2-3.
- [3] 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素[J]. 世界华人消化杂志, 2006(7):645-649.
- [4] 陈章兴,戴益琛,谢军培,等. DNA 指纹图谱在炎症性肠病肠道菌群分析中的价值[J]. 临床军医杂志, 2013(9):955-956,958.
- [5] Wang ZK, Yang YS, Sun G, et al. The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease[J]. Chin J Microecol, 2013, 11(25):1360-1363.
- [6] 张声生. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[S]. 中华中医药杂志, 2010(6):891-895.
- [7] 王志坤,李博林,杜志杰,等. 刘启泉教授治疗溃疡性结肠炎经验[J]. 中华中医药杂志, 2013(12):3589-3591.
- [8] 杜艳茹,张纛,王延峰,等. 李佃贵从毒浊论治溃疡性结肠炎[J]. 上海中医药杂志, 2009(2):45-49.
- [9] 姚瑞. 溃疡性结肠炎的中西医多途径治疗方法研究[J]. 中医临床研究, 2015(22):76-78.
- [10] 危北海. 中医脾胃学说应用研究[M]. 北京:北京出版社, 1993:276, 330.
- [11] 熊洋洋,王金荣,李斌超,等. 炎症性肠病研究新进展[J]. 医学研究杂志, 2015(7):168-170,173.
- [12] Lou J, Xu F, Merkel K, et al. Gene therapy: adenovirus mediated human bone morphogenetic protein-2 gene transfer induces mesenchymal progenitor cell proliferation and invitro and bone formation in vivo[J]. J orthop Res, 2009, 156(17):43-50.
- [13] 李春根,宋广明,康晓东,等. 补肾活血汤结合组织工程软骨修复兔膝关节软骨缺损[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(9):62-65.
- [14] Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome[J]. Trends Genet, 2013, 29(1):51-58.
- [15] 陈迟,刘菲. 炎症性肠病基因型动物模型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(34):3870-3876.

(收稿日期:2017-07-12)