

中医药对溃疡性结肠炎患者 黏膜屏障影响的研究进展

沈春艳¹, 朱叶珊²

(1. 华北理工大学, 河北 唐山, 063000;

2. 河北省唐山市中医医院, 河北 唐山, 063000)

[关键词] 溃疡性结肠炎; 中医药疗法; 黏膜屏障; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.746.2 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.070

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性疾病, 属非特异性炎症, 其发病机制尚不十分明确。UC 的病变部位主要累及肠黏膜层和黏膜下层^[1], 是由食物抗原、基因易感、环境及肠道菌群共同作用下导致的结肠黏膜免疫反应失常而形成的肠道慢性炎症性疾病, 主要临床表现为腹痛、腹泻及黏液脓血便。该病病情严重程度不等, 具有病情顽固、反复发作的特点, 对患者的生活带来严重的困扰。其中结肠黏膜屏障是肠腔内环境与微生物的第一道屏障, 主要包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障、生物屏障, 并相互支撑保证了结肠黏膜功能的正常运转, 使结肠不受侵害, 而其高度选择渗透性也保证了机体内外环境物质交换的平衡。肠黏膜屏障是肠道防御机制最重要的环节, 当肠黏膜屏障被破坏后, 其肠道黏膜的渗透性也会相应地发生改变, 从而诱发一系列由炎症性反应引起的相关组织损伤^[2]。

UC 属中医学“久痢”“下利”“大肠泄”“休息痢”“血痢”“滞下”“肠澼”等范畴。近年来, 许多学者研究发现, 中医药可通过修复肠道黏膜屏障, 促进溃疡愈合, 进而减轻免疫反应及炎症反应, 达到对 UC 的治疗作用^[3-4]。肠道黏膜屏障中的四大屏障在肠道形成了一个巨大的防御体系, 任何部分的损伤都会引起肠道功能的障碍, 导致肠道感染及肠道菌群的移位, 从而引发疾病^[5]。肠道黏膜损伤机制在 UC 的研究中具有重要意义^[6]。现就中医药对 UC 患者黏膜屏障影响的相关性研究综述如下。

1 机械屏障

机械屏障由肠黏膜上皮细胞、肠黏膜表面黏液紧密连接而成, 是机体防御的第一道防线, 构成了一个任何离子物质都无法通过的脂蛋白层, 可有效地防止物理及化学损伤, 并能阻止有害物质 (细菌和内毒素等) 通过肠黏膜。肠黏膜机械屏障的整体性与细胞间的连接方式密切相关^[7], 其中细胞的紧密连接在机械屏障中起主导作用, 紧密连接中的紧密连接蛋白和咬合蛋白具有屏障功能和栅栏功能^[8-9]。此外, 肠黏膜上皮细胞还离不开机体的免疫应答, 其参与促

炎症基因的表达、细胞因子的分泌, 并能将炎症细胞募集到机体黏膜的损伤处^[10]。同时在肠道的液体动力的作用机制下, 肠道上皮组织中不断脱落更新的细胞碎片能阻挡和吸附外来的病原菌, 从而使病原菌更容易被清除^[11]。肖超等^[12]用复方苓柏汤灌肠法治疗 UC 大鼠, 其肠黏膜病理学检查结果显示, 黏膜充血、水肿及溃疡糜烂较模型组、奥沙拉嗪组明显减轻, 表现为溃疡小、黏膜糜烂不严重、黏膜充血及水肿程度轻, 表明复方苓柏汤能使 UC 大鼠结肠上皮细胞增殖, 进而促使肠黏膜屏障修复。赵文韬等^[13]运用健脾清热活血方联合常规西药治疗 UC 患者, 研究结果显示治疗组腹泻、肠道溃疡、糜烂、充血水肿等症状积分明显低于对照组, 表明健脾清热活血方可促进 UC 患者肠黏膜愈合。陈浩^[14]通过观察甘草泻心汤对三硝基苯磺酸 UC 模型大鼠的作用, 得出其治疗机制可能是通过对白介素-6/信号传导和转录激活因子3通路的调节, 从而实现对结肠屏障的保护作用, 结果表明甘草泻心汤的治疗机制与恢复肠黏膜的机械屏障相关。臧凯宏等^[15]研究当归补血汤 (DBD) 对 UC 大鼠肠黏膜屏障的作用, 其病理检验可见 DBD 治疗组大鼠的肠道黏膜得到了明显修复, 表明 DBD 可明显降低 UC 大鼠过氧化物酶的活性, 具有促进其肠道黏膜修复、改善黏膜机械屏障功能的作用。

2 免疫屏障

免疫屏障主要包括分泌性的免疫球蛋白、防御素和消化道的淋巴组织等, 并通过体液免疫和细胞免疫共同发挥效应, 防止致病性抗原对机体造成伤害^[5]。肠道作为体内最大的免疫器官, 其中起核心作用的是肠道分泌最多的分泌性免疫球蛋白 A^[7]。它能阻止病原菌的黏附与定植^[16], 达到保护机体的作用。此外, 还有很多在肠道黏膜固有层中呈弥散分布的其他细胞 (如上皮内淋巴细胞和自然杀伤细胞等)^[17]参与了免疫反应的调节、免疫细胞的分化、炎症反应的介导及组织的修复等, 在免疫系统中发挥着重要的作用。朱叶珊等^[18]运用美沙拉嗪肠溶片联合中药制剂 (清中汤加减: 黄连、黄芩、黄柏、陈皮、茯苓、竹茹、栀子、半夏、连

翘、阿胶、伏龙肝等)治疗 UC 患者,观察在“土郁夺之”的理论指导下治疗湿热内蕴型 UC 的临床效果,并对其可能的作用机制进行探讨。观察表明,运用“土郁夺之”理论治疗湿热内蕴型 UC,患者的肠镜结果和临床症状均有显著改变,其作用机制可能与修复肠黏膜免疫屏障有关。崔惠娟^[19]运用调胃理肠汤治疗 UC 患者,治疗后治疗组补体 C3 和免疫球蛋白的指标均高于对照组($P < 0.05$),由表明调胃理肠汤治疗 UC 可通过调节其肠黏膜屏障而达到治疗效果。刘莲等^[20]采用健脾清肠汤治疗 UC,观察其对肠黏膜屏障的影响,对照组患者予柳氮磺胺嘧啶及诺氟沙星胶囊治疗。结果显示,观察组患者肠黏膜屏障痊愈率明显高于对照组,表明健脾清肠汤能有效促进 UC 患者肠黏膜屏障的痊愈,并增强屏障抵抗力。

3 化学屏障

经胃肠道分泌的胃酸、胰液、胆汁及糖脂、糖蛋白等进入肠腔后所形成的具有保护作用屏障即化学屏障。有研究指出,胆汁中的胆酸可有效降解细菌的内毒素分子^[17]。细菌还可与消化液中的糖脂、糖蛋白相结合,在肠道动力作用下最终随粪便排出。朱雄伟^[21]提出结肠黏蛋白是具有保护结肠道黏膜的作用的一种糖蛋白,对保护肠黏膜发挥着重要的作用。化学屏障具有强大的抑菌作用,能维护肠黏膜屏障的完整性,并抑制微生物入侵^[22],有效地避免化学因素引起的肠道黏膜损伤。王亚华等^[23]运用改良愈疡方灌肠法来治疗 UC 小鼠模型,结果显示该方有助于改善 UC 小鼠黏膜屏障的结构和功能。韩玉娜^[24]通过观察改良愈疡方对 3% 葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的 UC 小鼠模型结肠黏膜的保护作用,提出改良愈疡方能修复小鼠的肠黏膜损伤。黄婧渝等^[25]探讨四君子汤对 UC 小鼠模型肠黏膜屏障的作用机制,研究表明,四君子汤可加强肠黏膜 occludin 蛋白的表达、减少血浆 D-乳酸的含量,并指出四君子汤可显著改善 UC 小鼠的肠黏膜屏障作用。

4 生物屏障

生物屏障是指常驻机体肠道内的正常菌群即肠道内的微生态系统,与机体本身既互相依赖又互相排斥的一道屏障。在肠腔内,肠道菌群存在三个生物层,深层主要包括乳酸杆菌和双歧杆菌,均为肠道共生菌,它们在维持肠道黏膜的生物屏障功能中发挥着极其重要的作用^[26];中层为粪杆菌、优杆菌和消化链球菌等厌氧菌,正常情况下,可阻止致病菌在体内定植,抑制致病菌生长,改善肠黏膜的免疫保护和营养代谢状况^[27];深层和中层的肠道菌群还具有免疫及清除功能,可防止病原体入侵;表层包括肠球菌、大肠杆菌等,表层菌群在特定条件下能直接侵袭机体,导致机体发病,为非优势菌群。因此,菌群失调可引起 UC 的发生。李丽秋等^[28]通过建立冰醋酸刺激复制的 UC 动物模型来研究不同剂型的健脾益肠汤(常态中药和纳米中药)对 UC 的治疗作用,提出健脾益肠汤可通过扶植肠道中的优势菌群来缓解 UC 的临床症状,即从调节肠道的生物黏膜屏障角

度来治疗 UC。王振疆^[29]研究了结肠宁保留灌肠法联合口服美沙拉嗪对 UC 患者肠黏膜屏障及肠道微生态的影响,结果表明,结肠宁组、激素组和对照组可缓解轻中度活动期 UC 患者临床症状的同时,也能改善肠黏膜的通透性,但在促进益生菌增殖及恢复肠道菌群多样性等方面,结肠宁组较激素组和对照组更具优势,即结肠宁能更好地调节肠道黏膜屏障。

5 结 语

目前研究认为,UC 的发病主要涉及免疫调节紊乱、遗传易感性、环境及肠黏膜屏障损伤等方面^[24]。UC 的临床治疗多以控制炎症反应、减少复发为目标,但临床治疗仍缺乏有效方法^[30]。西医在临床上治愈难度较大;而中医药在治疗 UC 方面具有独特的方式。通过以上相关资料可总结:中医药治疗可通过保护肠黏膜的机械屏障,调节肠黏膜化学屏障、免疫屏障、生物屏障,从而达到治疗效果。在今后的研究中,可通过结合中医辨证分型,针对性地研究中医药对 UC 肠道黏膜屏障的影响,为中医药治疗 UC 提供更坚实的理论依据。

参考文献

- [1] Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(7): 1022-1034.
- [2] Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases [J]. Intest Res, 2015, 13(1): 11-18.
- [3] Wan P, Chen H, Guo Y, et al. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: From bench to bedside [J]. World journal of gastroenterology, 2014, 20(39): 14099-14104.
- [4] Zhou T, Zhang SS, Cui C. Clinical study of comprehensive treatment of Chinese medicine in treating ulcerative colitis based on two steps according to the stage of disease [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2012, 32(2): 172-175.
- [5] 毛靖伟, 王英德. 肠黏膜屏障在炎症性肠病中作用机制的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(7): 695-698.
- [6] 庄肇朦, 吕宾. 溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤及其相关机制研究进展 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(8): 506-508.
- [7] 杨小兰, 胡美, 崔德军, 等. 中药提取物对溃疡性结肠炎黏膜屏障的研究进展 [J]. 当代医学, 2017, 23(24): 181-184.
- [8] Krug SM, Schulzke JD, Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases [J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 12(36): 166-176.
- [9] Schulzke JD, Fromm M. Tight junctions: molecular structure meets function [J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 5(1165): 1-6.
- [10] Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, et al. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis [J]. Innate Immun, 2010, 16(2): 93-103.
- [11] 钟英强, 黄光荣, 陈其奎, 等. 肠道溃疡性疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 67.

中西医结合治疗 Graves 病的研究进展

覃诗华¹, 刘春红², 王府存¹, 陈芝燕¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] Graves 病; 中西医结合疗法; 综述, 学术性

[中图分类号] R259.811 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.09.071

Graves 病是指由多种因素引起血循环中甲状腺激素过多而导致的临床综合征, 临床上常以甲状腺肿大、突眼征以及循环、神经、消化等系统代谢亢进和兴奋性增高为主要表现。现代研究证实本病与遗传因素、免疫系统异常及其他因素(如感染、精神创伤、应激)等密切相关, 但其确切病因迄今仍不明了。目前针对 Graves 病型甲亢的治疗包括抗甲状腺药物(ATD)、放射性碘剂(I^{131})及甲状腺外科手术为代表的3种主要治疗手段, 然而以上治疗方式尚存在一定的局限性及毒副作用。近年来的研究表明, 中西医结合比单独

应用西药治疗 Graves 病型甲亢疗效更好, 在改善症状、降低复发率等方面有独特优势。笔者拟对近年来中西医结合治疗该病的研究进展做如下综述。

1 西医治疗

1.1 抗甲状腺药物 现代医学认为 Graves 病的发病机制主要是由于甲状腺功能亢进, 合成分泌过多的甲状腺激素, 导致机体代谢亢进和交感神经兴奋所致。故本病的治疗应通过抑制过氧化物酶进而抑制甲状腺素的释放, 减少机体血循环甲状腺素的含量, 从而使血中的甲状腺激素维持在

第一作者: 覃诗华, 女, 2016 级硕士研究生, 研究方向: 中医药防治甲状腺疾病、糖尿病及其慢性并发症

通讯作者: 刘春红, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治甲状腺疾病、糖尿病及其慢性并发症, E-mail:

nfmluich@163.com

[12] 肖超, 王真权. 复方苓柏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(7): 170-172.

[13] 赵文韬, 吴金萍, 王业皇. 健脾清热活血方治疗溃疡性结肠炎对肠黏膜屏障修复的随机对照研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 591-594.

[14] 陈浩. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究及临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[15] 臧凯宏, 姚旭芳, 任远, 等. 当归补血汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 905-908.

[16] Dong Yan L, Weiguo J, Pei L. Reduction of the amount of intestinal secretory Ig A in fulminant hepatic failure[J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(5): 477-482.

[17] 赵晓雷, 彭俊生, 詹文华, 等. 生态免疫肠内营养对肠黏膜屏障的保护作用及其应用前景[J]. 中华胃肠外科杂志, 2003, 6(4): 280.

[18] 朱叶珊, 陈建权, 刘建平. 运用“土郁夺之”理论指导治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎的系统评价[J]. 中国医药导报, 2017, 14(10): 109-112.

[19] 崔惠娟. 调胃理肠汤治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(5): 475-476.

[20] 刘莲, 黄红生, 彭绪涛. 健脾清肠汤对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(3): 95-97.

[21] 朱雄伟. 粘蛋白硫酸化与溃疡性结肠炎[J]. 国外医学: 消

化系疾病分册, 2003, 23(1): 18-21.

[22] 周莎, 许春娣, 陈舜年. 肠黏膜屏障的组成及其保护因素[J]. 国外医学: 儿科学分册, 2004, 31(S1): 60-62.

[23] 王亚华, 朱叶珊, 雷森娜, 等. 愈疡方对溃疡性结肠炎模型小鼠黏膜屏障的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(5): 703-705.

[24] 韩玉娜, 雷森娜, 朱叶珊, 等. 改良愈疡方对溃疡性结肠炎模型小鼠黏膜紧密蛋白表达的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(6): 69-70.

[25] 黄婧渝, 农辉, 裴溪, 等. 四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜屏障的作用机制[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(27): 4326-4334.

[26] Turrone F, Ventura M, Butto LF, et al. Molecular dialogue between the human gut microbiota and the host: a Lactobacillus and Bifidobacterium perspective[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(2): 183-203.

[27] Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteribiofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors[J]. BMC Microbiol, 2009, 11(9): 35.

[28] 李丽秋, 樊华, 吕方舟, 等. 纳米中药对实验大鼠脾虚型溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(4): 268-269.

[29] 王振疆. 探讨中药结肠宁对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障和肠道微生态的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2016.

[30] Danese S, Rudzinski J, Brandt W, et al. Tralokinumab for moderate to severe UC: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II a study[J]. Gut, 2015, 64(2): 243-249.

(收稿日期: 2018-10-09)