

炎症性肠病研究新进展

熊洋洋 王金荣 李斌超 付 瑜 张雅琳 孔 娟

摘 要 炎症性肠病 (IBD) 目前病因尚不明确, 但由于其发生率相对较高、迁延不愈、反复发作, 不但影响患者生命质量, 而且为社会带来了沉重的经济负担, 所以一直受到人们重视。由于以往关于 IBD 研究相对片面, 综合性研究鲜有报道, 为更好了解 IBD, 本文就 IBD 一般特征、流行病学、影响因素、治疗及其动物模型的最新研究做一综述。

关键词 炎症性肠病 流行病学 影响因素 治疗 动物模型

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.048

炎症性肠病 (IBD) 是免疫介导的一组特发性疾病, 以慢性肠道炎症反复发作作为特点, 包括溃疡性结肠炎 (UC)、克罗恩病 (CD)。UC 属于一种非特异性炎症, 原因尚不明确, 病变好发于大肠, 呈弥漫的连续性分布, 直肠、乙状结肠为主要受累部位。典型的临床过程包括黏液脓血便, 腹痛和腹泻。CD 是一种病因未明的胃肠道慢性炎症, 病变主要位于回肠, 可发生在从口腔到肛门的腔道内任何部位, 也可发生在胃肠道以外部位, 如黏膜皮肤连接处、肌肉、眼、肝胆等系统, 偶见报道表现为多发性神经性病变。CD 主要表现为肠道黏膜炎症和溃疡, 可出现消化碍、腹痛、血便、营养不良、发育缓慢等现象。

一、流行病学特征

IBD 发生率呈现出显著的种族和地域差异, 在不同地区、国家和民族都有所不同。Molodecky 等^[1]发现, 在世界范围内, IBD 在北美和欧洲等发达国家发生率最高, 在这些地区 UC 和 CD 的最高发生率可分别达到 5% 和 3.2%。然而近年来, 该病在以前发生率较低的地区如亚洲也变得越来越普遍。一个基于医院的研究显示, 在亚洲前来诊疗的患者中 IBD 呈现逐年增多趋势, 因此提高了医生对该病的重视^[2]。Ahuja 等^[3]流行病学研究也揭示了此现象。一些学者的最新调查研究显示, 在亚洲 IBD 每年粗发生率为 1.37/10 万, 中国是亚洲发生率最高的国家为 3.44/10 万, 从症状出现到确诊的平均时间为 5.5 个

月^[4]。

二、影响因素研究

1. 基因及其多态性: 近年来随着分子生物学进展和基因工程方面取得的突破, 发现一系列与 IBD 相关的基因及其多态性。①肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 基因: Ahmad 和 Sashio 等研究发现 TNF- α 启动子区域的单核苷酸多态性 (SNP) 与 UC 的发生、发展及严重程度具有密切相关性。研究表明, TNF- α (308A, -238G) 在 UC 患者中频率高于一般人群^[5]; ②环氧化物水化酶 2 (cox-2) 基因的激活与表达^[6,7]; ③定位在染色体 1p31 上的 IL223R 基因有 10 个 SNP 与 IBD 相关, 其中有 4 个是保护的, 6 个是易感的^[8]; ④与我国汉族、土族发病密切相关的 P268 基因, 该基因为 NOD2 的一个突变体^[9]; ⑤ Zhang 等^[10]研究发现与我国汉族人群发病相关的 SNP, 4 个都位于 IL-17A 基因上。

2. 环境因素: (1) 气候因素: 最新研究表明在高温期间每增加 1 天, IBD 发生率会增加 4.6%^[11]。Szilagyi 也揭示了从地球南北两级到赤道, IBD 的发生率呈现梯度递减的现象^[12]。但不排除不同地区生活方式不同, 以及在低纬度日照时间长增加了被认为具有调节免疫作用的维生素 D 的生成。(2) 吸烟与否: Gearry 等^[13]研究表明吸烟者是不吸烟者患 CD 风险的 1.99 倍, 而吸烟是 UC 的保护因素。(3) 饮食因素: 丰富的蔬菜饮食和母乳喂养可有效抵抗 IBD 的发生, 水果、酸奶、大米等都是 CD 的保护因素^[13,14]; 同时表明精制糖摄入增加 IBD 的患病, 脂肪也被证实与 IBD 的发生、发展存在关联^[15,16]。Cabr 等^[17]研究发现, η -3 多不饱和脂肪酸是 UC 保护因素, η -6 多不饱和脂肪酸、亚麻酸是 UC 危险因素。

3. 微生物感染以及菌群失衡: IBD 多发生在感染

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30971401, 81170065); 辽宁省攀登学者计划; 辽宁省十百千计划

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院营养科

通讯作者: 孔娟, 教授, 博士生导师, 电子信箱: kongjl@sj-hospital.org

之后,微生物感染作为致病因素主要包括病毒与肠道菌群失衡:①巨细胞病毒(CMV):有研究报道在重度 IBD 中,CMV 检出率为 21% ~ 34%^[18];②Nancy 等^[19]发现单纯性疱疹病毒在 IBD 患者中更常见;③Flores 等^[20]一项前瞻性研究表明,IBD 患者的多瘤病毒 BK 感染率较对照组相比显著升高,而且 IBD 患者经环丙沙星治疗后 BK 病毒感染成下降趋势;④有研究者通过对 IBD 病人肠道菌群进行研究,发现 IBD 患者肠道内需氧和兼性厌氧菌数量增多,厌氧菌数量减少,尤其是脆弱拟杆菌^[21];⑤Frank 等^[22]通过宏基因组学对 16SrDNA 测序,证实 CD 和 UC 患者存在肠道菌群失衡,主要表现为拟杆菌门和硬壁菌门的下降。

三、治疗研究

1. 药物治疗:(1)氨基水杨酸制剂:该药是目前治疗轻度 CD,轻、中度 UC 的首选药物,主要包括柳氮磺胺吡啶(SASP)和不同类型的 5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂。有证据示,SASP 较 5-ASA 不良反应多见,没有证据提示不同类型 5-ASA 的治疗效果存在差别。(2)激素类药物:该类药物是中、重度活动性 CD 首选治疗药物。应用该药时,可选用布地奈德减轻中度患者的全身激素不良反应。但需要注意其疗效不如全身作用糖皮质激素。全身作用激素的方式为口服或静脉给药,剂量相当于泼尼松 0.75 ~ 1mg/(kg·d)。但激素类药物需要注意的是不适合用于维持治疗,症状改善后需要缓慢减量,推荐每周减 5 ~ 10mg,最终以 20mg/d 较为适宜。(3)免疫抑制剂:主要包括硫唑嘌呤(AZA)和 6-巯基嘌呤(6-MP)。美国胃肠病学会(AGA)于 2013 年公布了《硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和抗肿瘤坏死因子生物制剂治疗 CD 诱导和维持缓解的临床指南》,其中不推荐 AZA 单药用于中重度克罗恩病活动期缓解治疗,但推荐其用于克罗恩病维持期缓解治疗。(4)抗生素:虽然 IBD 病因尚不明确,但如上所述,其发病可能与某些细菌、病毒等引起免疫反应的病原体有关,因此在临床上针对部分患者也采用抗生素治疗,并且取得了一定的成效。治疗 CD 最常用的抗菌药是环丙沙星和甲硝唑,不但能用于各种并发症的治疗,而且对急性 CD 的治疗均有一定的效果。(5)生物制剂:主要包括抗炎因子、前炎性因子抑制药、生长因子等,目前应用较多的主要是英夫利西单抗(IFX)和阿达木单抗。近年来,用于 IBD 治疗的新型药物 TNF- α 单克隆抗体在控制疾病症状、促进黏膜愈合的方面都获

得良好效果。

2. 营养支持治疗:有资料表明 IBD 患者在发病期间普遍存在营养不良的现象,如贫血、消瘦、低蛋白血症、维生素缺乏、电解质紊乱等。患者在营养欠缺的情况下,可能导致很多不良临床结局的发生,如并发症增多、感染率和病死率升高,住院时间延长。因此,营养支持在 IBD 的治疗中占有重要地位,并且贯穿于治疗的始终。对于 CD 患者而言,应着重检查体重及 BMI 的变化,铁、钾、钙等物质及维生素是否缺乏,并及时做到相应的补充。可考虑试用全肠内营养作为轻度患者的一线治疗。有关肠内营养的研究表明,是控制 CD 疾病活动的主要治疗手段。肠内营养指经口服或导管输送方式提供机体所需营养素的治疗方法。国内外研究表明肠内营养的优点为,减轻肠黏膜炎症、促进病变黏膜愈合。肠外营养指通过静脉途径提供机体所需的全部能量与氨基酸、电解质及微量元素等。肠外营养不但能使肠道得到充分休息还可以纠正患者营养不良状态。

3. 微生态制剂治疗:(1)益生菌是一种来源于人类,由具有生理活性的细菌组成。给药方式通常为口服,通过改善肠道微生态平衡而治愈疾病,常用的菌种包括地衣芽孢杆菌、双歧杆菌、肠球菌、嗜酸乳杆菌等。有学者指出鼠李糖乳杆菌可延迟 UC 的发生。Sood 等研究表明 VSL#3 对缓解轻、中度活动期 UC 是安全有效的。Hegazy 等研究表明给 UC 患者补充嗜酸乳杆菌和乳酸杆菌可缓解症状、预防复发。(2)益生元是一种通过选择性的刺激一种或几种菌落中细菌的生长与活性,进而对宿主产生有益影响从而改善宿主健康,同时却不被人体消化的成分,可以将益生元理解为肠道益生菌的“粮食”。它能够帮助益生菌生长、繁殖。(3)合生元主要成分包括益生菌和益生元,在补充益生菌的同时,益生元也使益生菌得到生长和繁殖。目前常应用于临床的微生态制剂主要为金双歧、整肠生、贝飞达等。在国外研究者的一项前瞻性研究中将 41 例临床诊断为 UC 的患者随机分为两组,实验组予以合生元治疗,对照组只给予基本的 UC 治疗。1 年治疗后,实验组患者肠镜下改善较对照组明显,治疗组粪便内类杆菌科细菌数均较对照组下降。

四、动物模型研究

随着 IBD 发生率的升高及对其并发症(穿孔、癌变等)严重性的认识,针对 IBD 相关机制、治疗托付于动物模型的研究也越来越深入。常用的动物模型

主要分为4类:化学试剂诱导模型,转基因或基因敲出模型,细胞移植模型,自发性动物模型。后3种模型价格昂贵、条件要求高、技术难度大,化学试剂诱导的动物模型价格便宜、方法简便、重复性好,因此广泛用于IBD的研究。化学试剂诱导的模型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。乙酸诱导模型但由于病变愈合快,免疫指标的改变都与人类IBD有较大差异,目前已经很少使用。OXZ模型的缺点较乙酸模型更多,因此应用也缺乏广泛性。TNBS模型与DSS模型根据诱导的浓度及频次不同,可产生不同的急、慢性模型,又因为病变特征与IBD较接近因此被广泛应用。

TNBS诱导的模型由于以Th1细胞介导的反应为主,导致黏膜炎症并伴随肿瘤坏死因子TNF- α 和IL-12以及干扰素等促炎因子的产生,所以该模型被认为与人类CD相似。针对8周龄的成年雄性C57BL/6J或BALB/c小鼠而言,该试剂的用法为5%(w/v)的TNBS水溶液与无水乙醇等比混合,结肠灌注100 μ l 1次,5~6天后出现急性炎症。TNBS浓度减低,每周灌注1次、连续7周形成慢性炎症。TNBS诱导IBD模型的可能的机制作为有机溶剂的乙醇能够使小鼠肠道黏膜屏障破损。随后TNBS作为半抗原与体内蛋白结合成为抗原,发生一系列免疫应答,进而诱发结肠炎症。

DSS模型是目前又一应用广泛的IBD模型。该模型中病变主要以远段结肠为主,大量的胶原质沉淀在结肠的黏膜层和黏膜下层,偶尔可见结肠的平滑肌层和浆膜层,这一特性与人类UC病变非常相似。目前针对8周龄的成年雄性C57BL/6J或BALB/c小鼠常用的方法是,小鼠自由饮用3%~5%DSS溶液1周或稍多造成急性UC。让小鼠自由饮用3%~5%DSS溶液1周后改为蒸馏水自由饮用7天为1个周期,2~4个周期后造成慢性UC。其机制可能为DSS影响DNA合成,抑制上皮细胞增生,破坏肠道黏膜屏障从而形成炎症,最终导致UC。

IBD病程迁延反复,影响患者生活质量、耗费卫生资源,所以其发病机制及治疗一直是国内外研究的热点。IBD的影响因素主要包遗传、环境、自身免疫及肠道菌群失调。然而每个人都有其独特的生物学特性,复杂的影响因素。如何为每一位患者设定个性化、合理有效的诊疗方案,对IBD的治疗具有重要的临床意义。

参考文献

- 1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 46-54
- 2 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, *et al.* Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(8): 1266-1280
- 3 Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(3): 134-141
- 4 Ng SC, Tang W, Ching JY, *et al.* Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 158-165
- 5 Cünther C, Martini E, Wittkopf N, *et al.* Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial and terminal ileitis[J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 335-339
- 6 Berho M, Allende D. The role of the pathologist in the diagnosis and treatment of dysplasia in inflammatory bowel disease[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 189(7): 1231-1233
- 7 Chapman CG, Rubin DT. The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease[J]. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 2014, 24(3): 353-365
- 8 Lv C, Yang X, Zhang Y, *et al.* Confirmation of three inflammatory bowel disease susceptibility loci in a Chinese cohort[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(11): 1465-1472
- 9 Yu P, Shen F, Zhang X, *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms of IL23 and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): 46-54
- 10 Zhang X, Yu P, Wang Y, *et al.* Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(8): 743-750
- 11 Manser CN, Paul M, Rogler G, *et al.* Heat waves, incidence of infectious gastroenteritis, and relapse rates of inflammatory bowel disease: a retrospective controlled observational study[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(9): 1480-1485
- 12 Szilagyi A, Leighton H, Burstein B. Latitude, sunshine, and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: the inflammatory bowel disease model[J]. *Clinical Epidemiology*, 2014, (27)6: 183-198
- 13 Gearry RB, Richardson AK, Frampton GM. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25(2): 325-333
- 14 Ohen AB, Dale L, Millie DL, *et al.* Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel diseases[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(5): 1322-1328
- 15 Hansen TS, Jess T, Vind I, *et al.* Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort[J]. *J Crohns Colitis*, 2011, 5(6): 577-584

(下转第173页)

- tionale for its use in the treatment of cartilage lesions[J]. J Biomed Mater Res A, 2012, 7 (11) : 1552 – 1562
- 8 Bettiol E, Clement S, Krause KH, *et al.* Embryonic and adult stem cell derived cardiomyocytes: lessons from in vitro models[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2006, 157(3) : 1 – 30
- 9 Xinyun C, Zhi Z, Bin Z, *et al.* Effects of cardiotrophin – 1 on differentiation and maturation of rat bone marrow mesenchymal stem cells induced with 5 – azacytidine in vitro[J]. Int J Cardiol, 2010, 143 (2) : 171 – 177
- 10 李伟望, 王海萍, 张娟娟, 等. 丹酚酸 B 体外诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(12) : 1312 – 1315
- 11 袁文丹, 李京敏, 徐芳, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞体外向血管平滑肌样细胞的诱导分化[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(10) : 1719 – 1723
- 12 Liu Z, Huang D, Zhang M, *et al.* Cocaine and amphetamine regulated transcript promotes the differentiation of mouse bone marrow derived mesenchymal stem cells into neural cells[J]. BMC Neurosci, 2011, 12 (67) : 2197 – 2202
- 13 Black IB, Woodbury D. Adult rat and human bone marrow stromal stem cells differentiate into neurons[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 27(3) : 632 – 636
- 14 邓为民, 李长虹, 廖联明, 等. 成体骨翻源多能间充质干细胞体内分化皮肤干细胞和皮肤组织[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 25 : 99 – 103
- 15 李仙松, 杜娟, 宋振岚, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞重建表皮细胞及皮肤附件[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(6) : 853 – 859
- 16 Choi KS, Shin JS, Lee JJ, *et al.* In vitro trans – differentiation of rat mesenchymal cells into insulin – producing cells by rat pancreatic extract[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(4) : 1299 – 1305
- 17 Sun J, Yang Y, Wang X, *et al.* Expression of Pdx – 1 in bone marrow mesenchymal stem cells promotes differentiation of islet – like cells in vitro[J]. Sci China C Life Sci, 2006, 49(5) : 480 – 489
- 18 陈鹏飞, 吴小翎, 周伟, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞向肝样细胞的定向诱导分化[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(1) : 20 – 24
- 19 刘晓刚, 邓宇斌, 赵晓娟, 等. 猴骨髓间充质干细胞体外诱导分化为脂肪细胞的实验探讨[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29 (6) : 658 – 662
- 20 Sanchez – ramos J, Song S, Cardozo – pelaez F, *et al.* Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro[J]. Exp Neurol, 2010, 164(2) : 247 – 256
- 21 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 in vitro and bone formation in vivo[J]. J Orthop Res, 2009, 156(17) : 43 – 50
- 22 李春根, 宋广明, 康晓乐, 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
- 23 龙华, 袁华, 马保安, 等. 腺病毒介导 TGF – β 1 及 BMP – 7 基因共表达感染骨髓间充质干细胞修复兔关节软骨缺损[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2008, 23(6) : 471 – 475
- 24 Strauer BE, Brehm M, Zeus T, *et al.* Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 46(9) : 1651 – 1658
- 25 Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, *et al.* Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 2010, 112(8) : 1128 – 1135

(收稿日期: 2014 – 11 – 28)

(修回日期: 2014 – 12 – 25)

(上接第 170 页)

- 16 Gruber L, Kisling S, Lichti P, *et al.* High fat diet accelerate spathogenesis of murine Crohn's disease – like ileitis independently of obesity[J]. PLoS One, 2013, 8(8) : 22 – 29
- 17 Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(29) : 3814 – 3822
- 18 Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(11) : 2456 – 2462
- 19 Fu N. P – 066 YI herpes simplex virus infections are more common among patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2013, 53(19) : 56 – 62
- 20 Virginia F. Prospective study of BK virus infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. The Scientific World Journal, 2014, 27 (4) : 322 – 328
- 21 Fang C, Zhuang Y, Xu T, *et al.* Changes in rice allelopathy and rhizosphere microflora by inhibiting rice phenylalanine ammonia – lyase gene expression[J]. J Chem Ecol, 2013, 39(2) : 204 – 212
- 22 Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, *et al.* Molecular – phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007, 104(34) : 13780 – 13785
- 23 Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, *et al.* Efficacy of 5 – aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta – analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(4) : 601 – 616
- 24 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2012 年, 广州)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12) : 796 – 813
- 25 Mowat C, Cole A, Windsor A, *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2011, 60(5) : 571 – 607

(收稿日期: 2014 – 12 – 21)

(修回日期: 2014 – 12 – 26)