

肥大细胞与肠易激综合征低度炎症关系的研究进展*

张 乐¹, 蓝 程², 邓昌玉¹ 综述, 周旭春^{1△} 审校 (1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 海南省人民医院消化内科, 海口 570311)

【关键词】 肠易激综合征; 肥大细胞; 低度炎症; 细胞因子; 肠黏膜上皮屏障

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 13. 069 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)13-1966-03

肠易激综合征(IBS) 是临床上一种常见的慢性功能性肠道疾病, 以持续性或间歇性腹痛和(或) 腹部不适、排便习惯及性状改变为主要特征, 而又缺乏形态学和生化异常。流行病学调查显示, IBS 的全球患病率为 5%~15%^[1], 因 IBS 发病率高, 症状顽固, 对患者生活工作影响较大, 所以越来越受到人们的重视。尽管目前对 IBS 的研究越来越多, 但目前尚无单一的发病机制能够解释其所具有的所有症状。目前认为可能是多因素综合作用的结果, 包括遗传因素、精神心理因素、免疫及肠黏膜屏障异常、内脏高敏感性、胃肠动力异常、脑-肠轴失调、感染后低度炎症等因素。本文针对肥大细胞在 IBS 低度炎症方面的机制作一综述。

1 肥大细胞在 IBS 中数量和活化增加

肥大细胞作为一种在肠道广泛存在的炎症-免疫细胞, 是肠道主要的抗原感受器, 调节肠道免疫状态, 在 IBS 发病机制中起重要的作用。Wang 等^[2]研究发现, 腹泻型 IBS 患者回肠末端、回盲部以及升结肠黏膜肥大细胞数量均明显增多, 细胞脱颗粒及活化增加, 而且多数与黏膜及黏膜下神经接触紧密。Guilarte 等^[3]研究发现, 腹泻型 IBS 患者空肠黏膜肥大细胞数明显高于正常对照组, 并指出炎症不仅存在于结肠, 小肠肥大细胞数量的增多也介导了炎症的产生。亦有研究发现, IBS 患者的肠道和外周血中存在轻度免疫异常, 包括肥大细胞增生活化、肠嗜铬细胞数量增多、T 细胞浸润增加、细胞因子表达异常等^[4]。大量临床研究表明 IBS 患者肠黏膜肥大细胞数量增多, 尤其以回盲部多见^[5], 腹泻型及感染后 IBS 患者更明显^[6]。

当机体遇到各种刺激(如感染、应激、缺氧、休克等) 时肥大细胞脱颗粒, 释放多种生物活性物质(如组胺、5-HT、蛋白酶、类胰蛋白酶、前列腺素和细胞因子等), 参与调节胃肠道上皮屏障, 防御宿主微生物, 增加内脏敏感性及调节肠道运动, 进一步引发 IBS 症状。

2 肥大细胞与肠道感染、炎症

近些年来, 越来越多的研究报道肠道感染和炎症与 IBS 相关, 其可能在 IBS 的发生和发展中起了至关重要的作用^[7-8]。肠道发生急性感染后, 肠功能紊乱的发生率增高, 并伴随肠黏膜免疫细胞的增多以及炎性介质表达的异常。大约有 3%~30% IBS 患者在其患病前曾有急性胃肠道感染史, 在病原体已清除及肠道黏膜炎症消退后, 仍可发生 IBS 样症状, 对此称之为感染后肠易激综合征(PI-IBS)^[9]。

感染因素在 IBS 的发病机制中起着重要作用。Han 等^[10]发现 PI-IBS 患者结肠黏膜肥大细胞的数量及活性均较健康对照组增加。亦有研究发现 PI-IBS 患者十二指肠、空肠、回肠末端、结肠和直肠黏膜肥大细胞数量均较正常对照组及非感染后

IBS 组增加, 且其增加程度与 IBS 症状的严重程度呈正比^[5]。Halvorsen 等^[11]研究发现, 急性胃肠道感染后发生 IBS 的概率大大增高, 比无感染性胃肠炎发生 IBS 的人群高出 7 倍。

尽管 IBS 患者缺乏形态学改变, 且并不被认为是一种炎症性肠道疾病, 结肠镜检查肠道黏膜无或仅有轻度水肿, 无充血、糜烂、溃疡等形态学改变, 但是在显微镜下观察肠黏膜活检组织却可见上皮内和黏膜固有层肠嗜铬细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞增生等非特异炎症改变^[4]。亦有免疫组织化学分析表明, PI-IBS 患者结直肠组织存在微观炎症^[12]。Ohman 等^[13]在 IBS 患者结肠组织及外周血中均发现存在低度炎症, 但其免疫细胞浸润程度较轻微结肠炎和溃疡性结肠炎患者低下, 有学者认为此为存在低度炎症的证据。

感染症状消失后, 尽管病原体已被清除, 但肠黏膜仍存在轻度炎症, 且肠道黏膜促炎性细胞因子在胃肠道感染恢复后仍维持在较高水平, 提示肠道感染恢复后仍可能存在持续炎症反应。越来越多的证据表明, 低级别黏膜炎症在 IBS 的发展中扮演一个重要的角色^[14], 肠道局部低度炎症目前成为公认的 PI-IBS 的主要病理生理机制。

肠道感染被认为是发生 IBS 的一个独立危险因素。感染导致肠道发生炎症, 入侵的病原体、内毒素和炎性因子可共同破坏肠黏膜上皮屏障, 增加其通透性, 导致水钠吸收功能障碍而产生腹泻; 与此同时, 感染引起抗原的过度暴露、刷状缘的缺失, 从而激活肠道免疫系统和肠神经系统, 引起肥大细胞、淋巴细胞、内分泌细胞等炎症细胞趋化及免疫细胞激活、增生和功能异常。由于肠道感染和炎症激活了肥大细胞, 引起炎症消退后肥大细胞增生、浸润和活化增加, 促使其释放各种生物活性物质, 同时导致炎性细胞因子表达增加, 又形成正反馈导致肥大细胞表达上调, 使肠黏膜屏障破坏加重, 增加肠道通透性, 最终导致肠道分泌增加、运动异常和内脏高敏感性, 而产生一系列胃肠道症状, 使 PI-IBS 患者在感染恢复后仍遗留 IBS 的病理生理状态。

类胰蛋白酶是肥大细胞脱颗粒时释放的一种重要生物活性介质, 可通过刺激外周血 T 细胞, 产生微粒子激活肥大细胞, 释放白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-8 等多种细胞因子, 激活炎症细胞, 诱导炎症细胞浸润, 加重炎症的发生。

以上研究表明感染后 IBS 患者肠黏膜肥大细胞增加, 活性增强, 并脱颗粒释放炎症介质, 增加肠黏膜细胞通透性, 使得肠道炎症持续存在, 导致 PI-IBS 症状反复。

3 肥大细胞与细胞因子

越来越多研究表明细胞因子在 IBS 表达改变, 并且参与

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160057)。

△ 通讯作者, E-mail: chqxchzh@163. com。

IBS 发病机制。肥大细胞可释放许多细胞因子,其中促炎性细胞因子包括 IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、IL-19、TNF- α 及干扰素 (IFN)- γ 等,它们在肠道中发挥促炎症性作用并充当黏膜介质,可使粒细胞、单核细胞和巨噬细胞增殖,进一步释放细胞因子,引起机体的免疫炎症反应。抗炎性细胞因子包括 IL-1ra、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、IL-23 及转化生长因子- β (TGF- β),它们主要以抗炎的方式起作用,抑制促炎性细胞因子的释放,减轻炎症的发生。

Gwee 等^[8]研究观察到 PI-IBS 的患者在急性感染期及感染 3 个月后的直肠黏膜中 IL-1 β mRNA 表达较对照组表达增强,而且感染虽已过去很长时间,但这些患者肠黏膜内仍然留有感染的征象。Ortiz-Lucas 等^[15]研究也发现在 IBS 患者中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 有增高趋势,而抗炎细胞因子 IL-10 有下降趋势。

抑炎因子可以抑制促炎细胞因子释放,下调单核细胞、巨噬细胞分泌促炎细胞因子,减轻促炎因子反应所致的黏膜损伤。IBS 患者抑炎因子水平明显降低,在一定程度上不能有效下调炎症应答,使轻微炎症持续存在,且 IBS 患者还存在促炎因子及抑炎因子调节失衡,PI-IBS 患者尤为明显,可能为肠道黏膜持续低度炎症的一个原因。

Th1 和 Th2 平衡在调节机体炎症免疫应答及感染后肠功能紊乱中起了很重要的作用,Th1 型细胞因子属于促炎细胞因子,Th2 型细胞属于抗炎细胞因子,正常生理情况下 Th1、Th2 相互作用,以保持平衡的免疫反应。Chen 等^[16]通过 RT-PCR 技术检测发现,PI-IBS 患者 IFN- γ mRNA 的表达均较对照组明显增高,而 IL-4 与 IL-10 较健康对照组有所下降,非感染性 IBS 患者 Th1 和 Th2 类细胞因子较对照组表达无明显性差异。以上研究表明 PI-IBS 患者结肠黏膜内存在 Th1/Th2 平衡漂移,Th1 类细胞因子表达增高,Th2 类细胞因子表达降低,感染可能影响 Th1/Th2 的平衡。

PI-IBS 患者存在免疫调节功能紊乱,Th1 反应增强,分泌更多促炎细胞因子,作用于肠道,引起肠道运动、感觉异常,产生一系列 IBS 症状。感染症状消失后,尽管病原体已被清除,但肠黏膜内 Th1 类炎性细胞因子的表达仍明显增高,表明 PI-IBS 患者肠黏膜内还残留感染炎症的征象,IBS 可能是肠道急性感染某种形式的延续。

4 肥大细胞与肠黏膜上皮屏障

越来越多证据表明肠道通透性增加和肠屏障功能缺陷在 IBS 发病中起一定作用。肠黏膜屏障能维持肠道微生态平衡,抵御肠道内细菌、食物抗原和内毒素入侵。炎症、感染、休克、缺血缺氧等情况下,肠黏膜组织结构破坏,导致肠黏膜屏障损伤。Zhou 等^[17]应用乳果糖/甘露醇的检测方法发现,腹泻型 IBS 患者肠黏膜通透性较正常人增加。同时 Wilcz-Villega 等^[18]通过超微电镜发现腹泻型 IBS 及感染后 IBS 患者肠上皮细胞间紧密连接间隙增宽,示踪剂有不同程度的外渗现象,提示 IBS 患者存在黏膜屏障异常。

Lee 等^[19]发现肠道黏膜肥大细胞的数量与肠道通透性呈正相关,肥大细胞在 IBS 患者的肠道通透性增加方面发挥了重要作用。肠道内肥大细胞数量增多、活化增强,分泌类胰蛋白酶等活性介质,进而激活上皮细胞蛋白酶活化受体-2,引起细胞上皮细胞的紧密连接的骨架组织的重排,通过细胞旁途径破坏结肠黏膜屏障的完整性,增加肠上皮细胞渗透性,导致结肠炎症持续加重。越来越多的证据表明,一些促炎细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-13 可损害屏障功能,使紧密连接蛋白表达改变,通过细胞旁通路增加肠上皮通透性,导致肠上皮屏

障功能障碍^[20]。

研究表明,Caco-2 层连接黏附分子水平接触类胰蛋白酶后明显降低,旁细胞渗透率的增加。在 Caco-2 与肥大细胞共培养体系中,肥大细胞脱颗粒处理后,连接黏附分子表达水平下降,改变上皮完整性,通过肥大细胞脱颗粒释放类胰蛋白酶,增加肠道通透性和细胞因子的产生。该研究显示,肥大细胞类胰蛋白酶介导了肠上皮通透性的增加,伴有紧密连接蛋白表达的改变。肥大细胞在 IBS 患者肠道上皮完整性的受损中起关键作用。

通过以上研究发现,肥大细胞数量及表达的异常可能导致 IBS 症状的发生。当机体处于感染等刺激后肥大细胞被极大增生、活化,脱颗粒释放许多炎症介质及细胞因子,反之,炎症介质又能参与肥大细胞增生活化,其次,促炎因子分泌增加,造成 IBS 患者促炎和抗炎细胞因子失衡,持续增多的促炎细胞因子又可促进炎症性介质的释放,使肠道屏障破坏,增加肠道通透性,增加内脏敏感性及调节肠道运动,进一步引发 IBS 的各种症状。

越来越多研究证明,脑-肠轴异常、感染、肠黏膜通透性改变、肠道持续低度炎症等参与 IBS 的发生,这些病理生理改变让更多学者对 IBS 是否属于"功能性疾病"提出了强烈质疑。综上所述,肥大细胞在 IBS 发病机制中起重要的作用,但目前研究尚在初始阶段,仍需要进一步探索肥大细胞形态学及脱颗粒释放的活性介质所产生的生物学效应,随着对 IBS 病理生理及发病机制的深入研究,IBS 的诊疗水平必然在未来走上新的台阶。

参考文献

- [1] Ballou SK, Keefer L. Multicultural considerations in the diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a selective summary [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(10): 1127-1133.
- [2] Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis [J]. Gut, 2004, 53(8): 1096-1101.
- [3] Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum [J]. Gut, 2007, 56(2): 203-209.
- [4] Foley S, Garsed K, Singh G, et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): 1434-1443.
- [5] Goral V, Kucukoner M, Buyukbayram H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57 (101): 751-754.
- [6] Kim HS, Lim JH, Park H, et al. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection-an observation in a small case control study [J]. Yonsei Med J, 2010, 51(1): 45-51.
- [7] Feng B, La JH, Schwartz ES, et al. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Neural and neuroimmune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302(10): 1085-1098.

[8] Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2003, 52(4):523-526.

[9] Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2009, 136(6):1979-1988.

[10] Han W, Lu Z, Wang X, et al. Protease activated receptor 4 status of mast cells in postinfectious irritable bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(2):113-119.

[11] Halvorson H A, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome-a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8):1894.

[12] Ahn JY, Lee KH. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: Comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis[J]. Dig Sci, 2014, 59(5):1001-1011.

[13] Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(3):163-173.

[14] El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(37):5151-5163.

[15] Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the

role of cytokines [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2010, 102(12):711-717.

[16] Chen J, Zhang YD, Deng ZS. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome[J]. BMC, 2012, 16(12):91-96.

[17] Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome[J]. Pain, 2009, 146(1/2):41-46.

[18] Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A(JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(7):1140-1451.

[19] Lee H, Park JH, Park DI, et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(2):244-250.

[20] Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, et al. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(11):6123-6142.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-15)

• 综 述 •

儿童供肝在肝移植胆管重建术中的研究进展

颜 科^{1,2}, 李乾国²综述, 杜成友¹审校(1. 重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400016; 2. 重庆市南岸区人民医院普外科 400060)

【关键词】 肝移植; 儿童供肝; 胆管重建
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 13. 070 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)13-1968-03

原发性肝癌是全世界五大恶性肿瘤之一,其发病原因多元化,在国外主要以丙型肝炎、酒精性肝病和血色病为主^[1],而在我国由于乙型肝炎病毒的蔓延、烟酒及工业污染的泛滥、饮食安全等多因素的作用下,我国成为肝癌患者最多的国家,且年轻化趋势明显^[2]。尽管随着科技的进步,放化疗及靶向治疗在一定程度上延长了患者的生存期^[3-5],晚期肝癌患者预后还是很不理想。对于早期肝癌来说,肝移植已成为公认的治疗肝癌的优先选择,肝移植患者的 5 年生存率约为 75%,但供体和胆管并发症是影响预后的主要因素。近年来儿童供肝成人移植胆管重建成为移植界的热点话题,现将儿童供肝成人移植胆管重建技术的进展作如下综述。

1 供体的选择

关于实行肝移植胆管重建术的首选类型是在移植界还没有完全达成共识。国外研究者在分析了 384 例活体供肝和 216 例尸体供肝移植术后,发现活体供肝的生存期略长于尸体供肝,相对而言并发症更多^[6]。死者器官的捐赠并不容易,需要患者本人及家属的知情同意,且受到时效性和死者本身疾病等因素的限制^[7],因此并未广泛应用;活体供肝来源相对比较广泛,主要来源于与患者有血缘关系的亲属,其次是与受体相匹配的其他捐赠者;由于肝的再生能力较强,研究已证实使用活体供肝在捐赠者身上的安全性。活体供肝尽管在肝癌移植

术中的可行性更大,但是要降低胆管并发症仍然存在着不少的技术挑战^[8]。

2 胆道并发症影响因素及处理

虽然多年来一直在不断改善肝移植术后生存率,但移植后不良反应的发生仍然是患者死亡的主要原因之一。其中一个最重要的并发症是急性排斥反应,其他主要不良事件有动静脉狭窄和血栓形成、胆管狭窄与胆管漏、丙型肝炎病毒感染疾病和肿瘤复发等^[9]。其中胆道不良事件是肝移植胆管重建术最常见的并发症,多变量分析表明,移植前血清肌酐和动脉缺血超过 30 min 是肝移植胆管重建术后的独立风险因子^[10]。胆管吻合口狭窄可能的原因有三,即血液供应受损、胆道异常和技术的缺陷。胆管狭窄的发生率在高级别医师和初级医师中差别不大,然而胆漏的发生率在初级医生的患者比那些资深外科医生更高,因此提高技术水平和增加临床经验在减少胆漏的发生率上也有着很重要的作用^[11-12]。Seven 等^[13]研究发现移植术后胆管并发症的总发生率为 36%,胆管吻合口狭窄是最常见的胆道并发症(42%),其次是胆漏(28%)。出现胆漏采用内镜逆行胰胆管造影(ERCP)引导下穿刺引流及支架置入球囊扩张是最常见的治疗方式,大多数是成功的。有研究发现吲哚菁绿(ICG)荧光造影可能在活体肝移植中的应用可减少胆