

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.12.024

不同剂量维生素 D₃ 对腹泻型肠易激综合征模型大鼠 内脏敏感性及脑肠肽的影响^{*}

王 刚,马厉英,连 颖,田 乐,韩俊岭[△]

河北省秦皇岛市第一医院消化科,河北秦皇岛 066000

摘 要:**目的** 探讨不同剂量维生素 D₃ 对腹泻型肠易激综合征(IBS-D)模型大鼠内脏敏感性及脑肠肽的影响。**方法** 将 60 只雄性大鼠随机分为对照组、模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组,每组 10 只。模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组均参考文献构建 IBS-D 模型。对照组和模型组给予等量花生油灌胃,维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组分别给予维生素 D₃ 0.075、0.150、0.300 μg/(kg·d)灌胃,阳性对照组给予匹维溴铵 13.5 mg/kg 灌胃。采用结直肠扩张实验评估各组大鼠的内脏敏感性。采用苏木精-伊红染色观察各组大鼠结肠组织的病理情况。采用实时荧光定量聚合酶链反应和 Western Blot 试验分别检测各组大鼠结肠组织维生素 D 受体(VDR) mRNA 和 VDR 蛋白水平。采用对应试剂盒检测各组下丘脑和结肠组织 5-羟色胺(5-HT)、P 物质(SP)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平。采用免疫组织化学法检测各组促肾上腺皮质激素释放因子(CRH)的积分吸光度。**结果** 模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5、2.0 mL 球囊容积下的腹壁撤退反射(AWR)评分均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5 和 2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5 和 2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组结肠结构均保持完整,模型组结肠黏膜层和固有层可见血管轻度充血和炎症细胞浸润,维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组及阳性对照组结肠黏膜均未见明显充血、水肿和炎症细胞浸润。维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组下丘脑组织 5-HT、SP、CRH 水平均明显低于模型组,BDNF 水平明显高于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 5-HT、SP、CRH 和 BDNF 水平均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高剂量维生素 D₃ 可减轻 IBS-D 大鼠内脏敏感性,调节脑肠肽和 VDR,并且可改善相关临床症状。

关键词:维生素 D₃; 腹泻型肠易激综合征; 模型大鼠; 内脏敏感性; 脑肠肽

中图法分类号:R574.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)12-1707-07

Effects of different doses of vitamin D₃ on visceral sensitivity and brain gut peptide in rats with diarrhic irritable bowel syndrome^{*}

WANG Gang, MA Liying, LIAN Ying, TIAN Le, HAN Junling[△]

Department of Gastroenterology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Heibei 066000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of different doses of vitamin D₃ on visceral sensitivity and brain-gut peptide in a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods** Sixty male rats were randomly divided into control group, model group, low dose vitamin D₃ group, medium dose vitamin D₃ group, high dose vitamin D₃ group and positive control group, with 10 rats in each group. The model group, low dose vitamin D₃ group, medium dose vitamin D₃ group, high dose vitamin D₃ group and positive control group were all referred to the literature to construct IBS-D models. The control group and the model

^{*} 基金项目:河北省秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(202101A097)。

作者简介:王刚,女,副主任医师,主要从事消化系统疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: vrfe0628@163.com。

group were given the same amount of peanut oil by gavage, the vitamin D₃ low-dose group, vitamin D₃ medium-dose group and vitamin D₃ high-dose group were given 0.075, 0.150, 0.300 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ by gavage respectively, and the positive control group was given pinaverium bromide 13.5 mg/kg by gavage. The visceral sensitivity of rats in each group was evaluated by colorectal distension test. Hematoxylin and eosin staining was used to observe the pathological changes of colon tissue in each group. The mRNA and protein levels of vitamin D receptor (VDR) in colon tissue were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction and Western Blot respectively. The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), substance P (SP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hypothalamus and colon tissues of each group were detected by kits. The integral absorbance of corticotropin-releasing factor (CRH) in each group was detected by immunohistochemistry. **Results** The abdominal wall withdrawal reflex (AWR) scores at 0.5, 1.0, 1.5, and 2.0 mL balloon volume in the model group, low dose vitamin D₃ group, medium dose vitamin D₃ group, high dose vitamin D₃ group, and positive control group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The AWR scores at 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 mL balloon volumes in the medium dose vitamin D₃ group, the high dose vitamin D₃ group and the positive control group were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$). There was no significant difference in AWR scores at 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 mL balloon volume between the high dose vitamin D₃ group and the positive control group ($P > 0.05$). Mild vascular congestion and inflammatory cell infiltration were observed in the colonic mucosa and lamina propria of the model group. However, there were no obvious congestion, edema and inflammatory cell infiltration in the colonic mucosa of the low-dose vitamin D₃ group, the medium-dose vitamin D₃ group, the high-dose vitamin D₃ group and the positive control group. The levels of VDR mRNA and VDR protein in colon tissue of the medium dose vitamin D₃ group, the high dose vitamin D₃ group and the positive control group were significantly lower than those of the model group ($P < 0.05$). There were no significant differences in VDR mRNA and VDR protein levels between the high dose vitamin D₃ group and the positive control group ($P > 0.05$). The levels of 5-HT, SP and CRH in the hypothalamus of low dose vitamin D₃ group, medium dose vitamin D₃ group, high dose vitamin D₃ group and positive control group were significantly lower than those of the model group, and the level of BDNF was significantly higher than that of the model group ($P < 0.05$). The levels of 5-HT, SP, CRH and BDNF in colon tissue of low dose vitamin D₃ group, medium dose vitamin D₃ group, high dose vitamin D₃ group and positive control group were significantly lower than those of model group ($P < 0.05$). **Conclusion** High dose of vitamin D₃ can reduce visceral sensitivity, regulate brain intestinal peptide and VDR, and improve related clinical symptoms in IBS-D rats.

Key words: vitamin D₃; diarrhic irritable bowel syndrome; model rat; visceral sensitivity; brain gut peptide

腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 是 IBS 的最常见类型, 患者常伴随腹痛反复发作和排便习惯改变等^[1]。目前, IBS-D 的发病机制还未被完全阐明, 可能与内脏高敏感性、遗传和心理因素、肠黏膜屏障受损、脑-肠轴功能失调及慢性炎症反应等有关^[2-3]。目前临床 IBS-D 干预方案总体疗效差强人意, 临床需积极探索新疗法以消除该病对公共卫生的负面影响^[4]。既往有研究表明, 内脏高敏感性是导致 IBS 的主要原因, 也是导致腹痛、腹部不适等症状的核心机制^[5]。维生素 D₃ 作为维持肠道上皮屏障完整所必需的维生素, 其血清水平与 IBS 症状的严重程度呈负相关, 给予 IBS 患者维生素 D₃ 干预可能有益于 IBS 症状的改善, 其机制可能与维生素 D₃ 在肠道中直接或间接调节微生物群

和抗菌肽的释放、调节免疫系统和炎症反应过程有关, 但具体何种机制起关键作用尚不明确^[6]。脑肠肽具有神经递质和激素双重功能, 参与调节内脏感觉、分泌和运动等过程, 目前已有十余种脑肠肽被证明与 IBS 发病有关, 但维生素 D₃ 是否会影响体内脑肠肽分泌尚少有研究给出具体结论^[1]。基于此, 本研究通过构建 IBS-D 大鼠模型, 探讨不同剂量维生素 D₃ 对 IBS-D 大鼠内脏敏感性和脑肠肽水平的影响, 旨在为改善 IBS-D 症状提供新的治疗方向, 为 IBS-D 疾病的诊疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SD 新生雄性大鼠 60 只, 体质量 6~8 g, 均购自维通达(固安) 生物技术有限公司, 动物许

可证号:SCXK(冀)2024-002。每 10 只乳大鼠与哺乳母鼠饲养于一笼,自由饲养温度为 20~22℃,湿度为 50%~60% 的通风环境中,昼夜节律 12 h。本研究已通过本院医学伦理委员会审核批准(2021Q026)。

1.2 试剂与仪器 主要试剂:番泻叶颗粒由本院中药房提供,使用饮用水配制 1 g/mL 的番泻叶水溶液;匹维溴铵购自法国 MYLAN LABORATORIES SAS 公司,批准文号为国药准字 HJ20160396/原注册证号 H20160396,规格为 50 mg:15 片,生产批号:0160396,使用蒸馏水配制 2.7 mg/mL 的混悬液;HE 染色试剂盒购自上海钦诚生物科技有限公司,批号:20221217;反转录试剂盒购自上海西格生物科技有限公司,批号:20230105;维生素 D₃ 受体(VDR)单克隆抗体购自英国 abcam 公司,批号:ab265430;5-羟色胺(5-HT)、P 物质(SP)、脑源性神经营养因子(BDNF)、促肾上腺素皮质激素释放因子(CRH)的酶联免疫吸附试验试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司,批号分别为:20220918、20230114、20221127、20230125。主要仪器:LightCycler 480 II 型聚合酶链反应(PCR)仪购自瑞士罗氏公司,COMPACT S 型电泳仪购自德国 Biometro 公司,ELx808 型多功能酶标仪购自美国安捷伦公司。

1.3 动物分组、IBS-D 模型构建和给药情况 动物分组:将自由饲养的 60 只新生雄性大鼠随机分为对照组、模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组,每组 10 只。采用 Al-Chaer 法构建大鼠 IBS-D 模型:模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组均参考文献[7]构建 IBS-D 模型,幼雄大鼠出生第 8、10、12 天接受结肠气囊扩张刺激,1 次/d,共 3 次。出生 30 d 后,通过药物致泻的方式获得腹泻模型,每天上午 9:00 番泻叶(10 mL/kg)灌胃 1 次,连续 4 周。给药^[8-9]:出生 60 d 后开始实验,对照组和模型组给予等量花生油灌胃,维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组分别给予维生素 D₃ 0.075、0.150、0.300 μg/(kg·d)灌胃,阳性对照组给予匹维溴铵 13.5 mg/kg 灌胃。均连续给药 14 d,末次给药后先评价各组大鼠内脏敏感性变化情况,然后采用 10%水合氯醛(3 mL/kg)进行麻醉,处死大鼠,取组织标本进行相应指标检测。

1.4 观察指标

1.4.1 内脏敏感性 采用结直肠扩张实验评估各组大鼠内脏敏感性,异氟烷气麻醉后,经肛门插入导尿管,使用胶布固定,将大鼠放置于无法转身的透明器具中,苏醒适应 10 min 后,通过注射器逐渐增加球囊容积(0.5、1.0、1.5、2.0 mL)进行肠道扩张实验,每次

20 s。使用腹壁撤退反射(AWR)定量评估各组大鼠的内脏敏感性,0 分表示无反应;1 分表示刺激后大鼠头部有轻微运动;2 分表示出现腹部肌肉收缩;3 分表示大鼠腹部抬离桌面;4 分表示身体拱起,盆腔抬起。每一压力值下重复 3 次肠道扩张,间隔时间 4 min,取平均值。

1.4.2 肠道组织病理情况 取各组大鼠的结肠组织,固定、脱水、切片等常规操作处理后,经苏木精-伊红(HE)染色,镜下观察各组大鼠的结肠组织病理情况。

1.4.3 结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平 取各组大鼠的结肠组织,剪碎后加入生理盐水制备的组织匀浆,采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测各组结肠组织 VDR mRNA 水平,TRIzol 法提取组织总 RNA,经反转录试剂盒反转录为 cDNA,以此为模板进行扩增,参考文献[10]设计引物,扩增条件:95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,共 30 个循环。VDR mRNA 正向引物序列为:5'-CTACTGGCGCAACCGAGTTA-3',反向引物序列为:5'-CTCACCCACGCTGTTGTCTA-3',内参为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。采用 Western Blot 实验检测各组结肠组织中 VDR 蛋白水平,采用试剂盒提取总蛋白,常规转膜、封闭,加一抗 VDR(1:1 000)和 GAPDH(1:1 000),4℃ 孵化过夜,洗涤,使用辣根过氧化物酶偶联的二抗孵育膜,室温孵育 1 h,电化学发光显像,Image J 进行图像分析。

1.4.4 脑肠肽水平 采用 1.4.3 的方法制备各组下丘脑和结肠的组织匀浆,采用对应试剂盒检测 5-HT、SP 和 BDNF 水平。另取下丘脑和结肠组织,常规切片,抗原修复后滴入 CRH 一抗(1:500),Strept Avidin-Biotin Complex 法孵育二抗,经二氨基联苯胺显色后复染,阴性对照使用磷酸盐缓冲液为一抗,电镜下观察阳性细胞(胞浆染成棕黄色),Image-Pro 分析 CRH 阳性的积分吸光度值,共选取 3 个视野,取平均值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同球囊容积下的 AWR 评分比较 模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5、2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5、2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分均明显低于模型组,差异均有

统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组 0.5、1.0、1.5、2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组肠道组织情况病理比较 各组结肠结构均保持完整,模型组结肠黏膜层和固有层可见血管轻度充血和炎症细胞浸润,维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠黏膜均未见明显充血、水肿和炎症细胞浸润。见图 1。

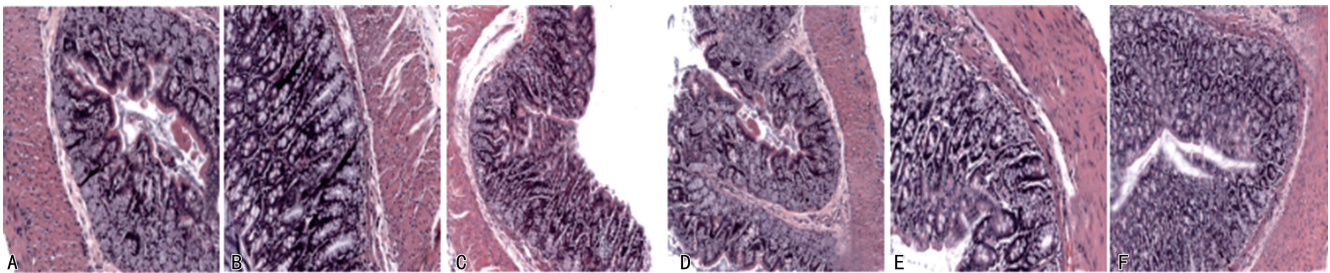
2.3 各组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平

比较 模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组不同球囊容积下的 AWR 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	0.5 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL
对照组	10	0.00±0.00	1.89±0.37	3.29±0.41	3.75±0.20
模型组	10	2.03±0.29 [*]	3.20±0.24 [*]	3.79±0.14 [*]	4.00±0.00 [*]
维生素 D ₃ 低剂量组	10	1.92±0.25 [*]	3.16±0.19 [*]	3.75±0.21 [*]	4.00±0.00 [*]
维生素 D ₃ 中剂量组	10	1.44±0.20 ^{*#△}	3.01±0.28 ^{*#△}	3.63±0.19 ^{*#△}	4.00±0.00 [*]
维生素 D ₃ 高剂量组	10	1.02±0.31 ^{*#△▲}	2.82±0.35 ^{*#△▲}	3.42±0.17 ^{*#△▲}	3.89±0.05 ^{*#△▲}
阳性对照组	10	1.07±0.32 ^{*#△▲}	2.86±0.37 ^{*#△▲}	3.46±0.15 ^{*#△▲}	3.92±0.04 ^{*#△▲}
<i>F</i>		125.327	59.216	37.298	67.854
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与维生素 D₃ 低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与维生素 D₃ 中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为维生素 D₃ 低剂量组;D 为维生素 D₃ 中剂量组;E 为维生素 D₃ 高剂量组;F 为阳性对照组。

图 1 各组肠道组织病理学变化(HE 染色,100×)

表 2 各组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VDR mRNA	VDR 蛋白
对照组	10	1.01±0.18	0.98±0.06
模型组	10	1.65±0.41 [*]	1.32±0.16 [*]
维生素 D ₃ 低剂量组	10	1.59±0.46 [*]	1.29±0.28 [*]
维生素 D ₃ 中剂量组	10	1.48±0.32 ^{*#△}	1.17±0.19 ^{*#△}
维生素 D ₃ 高剂量组	10	1.26±0.25 ^{*#△▲}	1.08±0.15 ^{*#△▲}
阳性对照组	10	1.34±0.31 ^{*#△▲}	1.09±0.17 ^{*#△▲}
<i>F</i>		37.495	48.362
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与维生素 D₃ 低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与维生素 D₃ 中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

2.4 各组下丘脑组织中脑肠肽水平比较 模型组、

维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组下丘脑组织 5-HT、SP、CRH 水平均明显高于对照组,BDNF 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组下丘脑组织 SP 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组下丘脑组织 5-HT、CRH 和 BDNF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组下丘脑组织 5-HT、SP、CRH 水平均明显低于模型组,BDNF 水平明显高于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 各组结肠组织中脑肠肽水平比较 模型组、维生素 D₃ 低剂量组、中剂量组结肠组织 5-HT、SP、CRH 和 BDNF 水平均明显高于对照组,差异均有统

计学意义($P<0.05$);维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 5-HT、SP、CRH 和 BDNF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性

对照组结肠组织 5-HT、SP、CRH 和 BDNF 水平均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 各组下丘脑组织中脑肠肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	5-HT(ng/g)	SP(μg/L)	CRH(IA)	BDNF(μg/L)
对照组	10	48.87±4.15	201.98±36.05	0.16±0.02	157.28±30.81
模型组	10	71.82±7.21 [*]	320.29±55.03 [*]	0.25±0.02 [*]	102.34±21.66 [*]
维生素 D ₃ 低剂量组	10	67.28±6.94 ^{*#}	300.44±50.42 ^{*#}	0.21±0.03 ^{*#}	116.58±19.14 ^{*#}
维生素 D ₃ 中剂量组	10	57.34±6.26 ^{*#△}	271.58±41.96 ^{*#△}	0.19±0.01 ^{*#}	125.01±23.47 ^{*#}
维生素 D ₃ 高剂量组	10	51.46±4.31 ^{#△▲}	236.93±39.58 ^{*#△▲}	0.17±0.02 ^{#△▲}	142.56±24.32 ^{#△▲}
阳性对照组	10	52.07±4.46 ^{#△▲}	243.94±37.19 ^{*#△▲}	0.17±0.03 ^{#△▲}	140.16±22.39 ^{#△▲}
<i>F</i>		52.137	59.489	48.786	51.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与维生素 D₃ 低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与维生素 D₃ 中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 4 各组结肠组织中脑肠肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	5-HT(ng/g)	SP(μg/L)	CRH(IA)	BDNF(μg/L)
对照组	10	155.05±10.46	601.72±123.08	0.13±0.01	208.02±24.91
模型组	10	266.76±21.08 [*]	934.76±288.93 [*]	0.20±0.02 [*]	254.78±38.45 [*]
维生素 D ₃ 低剂量组	10	243.65±16.52 ^{*#}	820.43±267.85 ^{*#}	0.18±0.02 ^{*#}	240.14±29.32 ^{*#}
维生素 D ₃ 中剂量组	10	218.61±15.49 ^{*#△}	703.20±189.38 ^{*#△}	0.15±0.02 ^{*#△}	238.59±27.18 ^{*#}
维生素 D ₃ 高剂量组	10	164.81±13.52 ^{#△▲}	635.53±162.48 ^{#△▲}	0.13±0.02 ^{#△▲}	215.47±23.94 ^{#△▲}
阳性对照组	10	163.85±13.23 ^{#△▲}	641.83±174.92 ^{#△▲}	0.14±0.02 ^{#△▲}	223.39±25.62 ^{#△▲}
<i>F</i>		75.164	54.357	54.287	46.491
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与维生素 D₃ 低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与维生素 D₃ 中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

3 讨 论

IBS-D 是一种常见的功能性肠病,发病机制较为复杂,涉及的病理、生理因素较多,具体机制尚未明确^[11]。维生素 D 缺乏是人群中广泛存在的问题,在既往报道维生素 D₃ 具有改善 IBS 患者临床症状的作用后,维生素 D₃ 治疗 IBS 的扩大样本量研究不断开展,目前关于维生素 D₃ 能够使 IBS 患者明显获益的结论得到广泛认同,但针对国人的循证医学研究证据还需要补充^[12]。本文通过研究不同剂量维生素 D₃ 对 IBS 模型大鼠内脏敏感性和脑肠肽的影响,旨在进一步明确维生素 D 在调节肠道功能和疼痛感知方面的作用机制,为临床治疗提供新思路。

内脏敏感性异常是 IBS 患者的标志性特征之一,是引起患者腹痛和腹胀的主要因素,有 50%~90% 的患者出现不同程度的内脏高敏感性^[13]。本研究结果显示,模型组、维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组、阳性对照组在 0.5、1.0、1.5、

2.0 mL 球囊容积下的 AWR 评分均明显高于对照组,一方面说明造模成功,另一方面说明 IBS-D 大鼠给予任何药物干预均表现出区别于正常大鼠的内脏高敏感性,只是敏感程度的高低有所区别。因此,在使用中、高剂量维生素 D₃ 和阳性对照药匹维溴铵干预后,大鼠各种不同球囊容积下的 AWR 评分均有明显下降,说明中、高剂量维生素 D₃ 和匹维溴铵能够降低 IBS-D 大鼠的内脏敏感性。匹维溴铵是一种临床常用来治疗 IBS 的胃肠道解痉剂,可阻断肠壁平滑肌细胞的钙离子通道,从而减少肠平滑肌过度收缩,维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组各种不同球囊容积下的 AWR 评分比较均无明显差异,说明高剂量维生素 D₃ 降低 IBS-D 大鼠内脏敏感性的效果最明显,可能改善 IBS-D 大鼠的腹泻症状^[14]。陈旭桑等^[15]研究指出,雌性 IBS 大鼠的内脏敏感性高于雄性,给予不同剂量的维生素 D 干预后,性别因素对内脏敏感性的影响依旧存在,考虑是雌激素参与了内脏敏感性的调节

过程。由于本研究仅选择雄性大鼠进行研究,因此不存在性别因素引起内脏敏感性的差异,但也提示在实际应用中需要多斟酌男性和女性 IBS 患者的用药选择。

本研究病理检查结果显示,各组大鼠结肠结构完整,未进行给药处理的 IBS-D 大鼠可见轻度炎症浸润和血管充血,但经维生素 D₃ 处理后,黏膜充血和炎症浸润均得到明显缓解。本研究结果显示,维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 VDR mRNA 和 VDR 蛋白水平均明显低于模型组。既往研究发现,IBS 患者肠黏膜中存在异常增多的肥大细胞,肥大细胞可羟化 25-羟维生素 D₃,其代谢产物能结合 VDR,发挥抑制肥大细胞的血管扩张作用和促炎作用,维生素 D 缺乏会导致肥大细胞激活,引起一系列炎症反应,维生素 D 可通过作用于肥大细胞上的 VDR 稳定肥大细胞^[15]。既往有研究也指出,维生素 D/VDR 信号通路广泛参与了肠黏膜屏障功能的调节^[16-17]。

脑-肠轴的存在证实人体中枢神经系统和肠神经系统之间存在双向关联,二者能够相互影响,IBS-D 是较为典型的脑-肠轴异常疾病,一方面情绪变化会引起 IBS-D 患者结肠收缩增强,内脏敏感性增加,出现腹泻等症状;另一方面结肠炎症反应可影响脑区活动,患者表现为明显的腹痛,通过调节脑-肠轴相关因子水平也是治疗 IBS 的一种途径^[18]。本研究结果显示,维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组下丘脑组织 5-HT、SP、CRH 水平均明显低于模型组,BDNF 水平明显高于模型组;维生素 D₃ 低剂量组、维生素 D₃ 中剂量组、维生素 D₃ 高剂量组和阳性对照组结肠组织 5-HT、SP、CRH 和 BDNF 水平均明显低于模型组。5-HT 是一种存在于胃肠道的神经递质,当胃肠道受到机械或化学刺激时,5-HT 分泌增多,以调节胃肠道与中枢神经系统之间的感觉传递;SP 可传递痛觉信息,肠神经系统 SP 则能够强刺激胃肠道平滑肌,增加肠组织血管通透性,促进结肠运动;BDNF 可参与神经元对疼痛的调节,其水平异常升高与疼痛增加有关,也参与了内脏敏感性的增加过程;CRH 由中枢应激时释放,再通过结合相应受体引起内脏敏感性变化^[19-23]。本研究结果显示,给予维生素 D₃ 会影响 IBS-D 大鼠的脑肠肽分泌,并且在中枢和结肠组织中的影响有区别,主要表现在模型组结肠组织 BDNF 水平升高,在下丘脑中其水平反而降低,经不同剂量维生素 D₃ 干预后,大鼠结肠组织 BDNF 水平降低,在下丘脑中其水平明显升高,说明维生素 D₃ 可修复脑肠肽平衡,改善肠道高敏状态,从而缓解 IBS-D 的相关症状。

综上所述,高剂量维生素 D₃ 可改善 IBS-D 大鼠内脏敏感性,调节其脑肠肽水平,有望应用于临床 IBS-D 患者的治疗。但本研究尚处于基础研究阶段,后期将进一步深入研究,探讨临床水平对 IBS-D 患者的疗效。

参考文献

- [1] ZYUOD S H, SMALE S, WARING W S, et al. Global research trends in the microbiome related to irritable bowel syndrome: a bibliometric and visualized study[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(13): 1341-1353.
- [2] ZHOU D, LIU X, LAN L, et al. Protective effects of lipupao tea against high-fat diet/cold exposure-induced irritable bowel syndrome in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16613.
- [3] ZLOOF Y, PERETZ L, BRAUN M, et al. Hypermobility spectrum disorders and irritable bowel syndrome: a nationwide study of 1.6 million adolescents[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(12): 2076-2082.
- [4] ZHOU Y L, ZHANG F, MAO L Q, et al. Bifico relieves irritable bowel syndrome by regulating gut microbiota dysbiosis and inflammatory cytokines[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(1): 139-155.
- [5] ZHOU C, FANG X, XU J, et al. Bifidobacterium longum alleviates irritable bowel syndrome-related visceral hypersensitivity and microbiota dysbiosis via paneth cell regulation[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1782156.
- [6] XIE N, XIE J L, WANG Z W, et al. The role of calcium, 25-Hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in irritable bowel syndrome: a bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5109.
- [7] AL-CHAER E D, KAWASAKI M, PASRICHA P J. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1276-1285.
- [8] 韩涵. 维生素 D₃ 通过 NF- κ B/PPAR γ 通路对 2 型糖尿病大鼠脂肪组织炎症的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [9] 蒋天媛, 牛然, 刘倩, 等. 基于“肠-脑互动”探讨温肾健脾方对脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征大鼠内脏敏感性及 c-Fos 表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(10): 96-102.
- [10] YANG X, ZHANG N, WANG X N, et al. Optimal dietary levels of 1 α -hydroxycholecalciferol in broiler chickens from 1 to 42 days of age[J]. *J Poult Sci*, 2020, 57(2): 124-130.
- [11] 田维, 黄适, 周炜潜, 等. 腹泻型肠易激综合征发病机制及中医药治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2023, 29(18): 3667-3673.
- [12] UBERTI F, TROTTA F, CAVALLI R, et al. Enhancing vitamin D₃ efficacy: insights from com- (下转第 1717 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.12.025

坏疽性脓皮病合并溃疡性结肠炎及结核的临床研究^{*}明睿媛¹, 何佳¹, 李锋², 熊心猜^{1△}, 王晓俊³

1. 川北医学院附属医院皮肤科, 四川南充 637000; 2. 遂宁市第一人民医院皮肤科, 四川遂宁 629000; 3. 重庆市人民医院麻醉科, 重庆 401100

摘要:目的 探讨坏疽性脓皮病(PG)合并溃疡性结肠炎(UC)及结核患者的临床表现和治疗方法。方法 回顾性选取 2024 年 1 月 22 日于川北医学院附属医院皮肤科就诊的 1 例 32 岁女性 PG 合并 UC 及腰椎结核患者作为研究对象。分析该例患者的临床特点、诊断及治疗过程。分别以“坏疽性脓皮病”“溃疡性结肠炎”“结核”和“pyoderma gangrenosum”“ulcerative colitis”“tuberculosis”为中、英文关键词,在万方数据库和 PubMed 进行检索,检索 PG 合并 UC、PG 合并结核及 PG 同时合并 UC 和结核的相关文献。分析并总结文献报道的 PG 合并 UC 和结核的临床表现和治疗方法。**结果** 根据患者既往病史、临床表现、皮损活组织病理学等检查结果诊断为 PG 合并 UC 及腰椎结核。治疗 10 d 后,患者皮疹明显好转,表面结痂且无新发皮疹。文献复习结果显示,PG 可以合并 UC,PG 也可以合并结核,但 PG 同时合并 UC 和结核国内外少见报道。PG 合并结核需要谨慎用药,有可能导致结核活动。**结论** 当 UC 患者出现皮肤病变时,需尽早完善皮肤活检检查,避免漏诊。PG 合并 UC 症状可能反复发生。PG 合并结核需要谨慎用药,同时需长期随访结核的活动情况。

关键词:坏疽性脓皮病; 溃疡性结肠炎; 腰椎结核; 皮肤疾病; 炎症性肠病**中图法分类号:**R634;R751.05**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2025)12-1713-05Clinical study of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis and tuberculosis^{*}MING Ruiyuan¹, HE Jia¹, LI Feng², XIONG Xincan^{1△}, WANG Xiaojun³

1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Dermatology, Suining First People's Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 3. Department of Anesthesiology, Chongqing People's Hospital, Chongqing 401100, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical manifestations and treatment of pyoderma gangrenosum (PG) complicated with ulcerative colitis (UC) and tuberculosis. **Methods** A 32-year-old female patient with PG, UC and lumbar tuberculosis who was treated in the Department of Dermatology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College on January 22, 2024 was retrospectively selected as the research object. The clinical features, diagnosis and treatment of this patient were analyzed. "pyoderma gangrenosum" "ulcerative colitis" "tuberculosis" and "pyoderma gangrenosum" "ulcerative colitis" "tuberculosis" were used as Chinese and English keywords to search in Wanfang database and PubMed. The relevant literature was searched for PG complicated with UC, PG complicated with tuberculosis, and PG complicated with both UC and tuberculosis. The clinical manifestations and treatment methods of PG complicated with UC and tuberculosis reported in the literature were analyzed and summarized. **Results** According to the patient's past medical history, clinical manifestations, skin lesion biopsy and other examination results, the patient was diagnosed as PG with UC and lumbar tuberculosis. After 10 days of treatment, the patient's rash was significantly improved, with crust on the surface and no new rash. The results of literature review showed that PG could be complicated with UC, and PG could also be complicated with tuberculosis. However, there are few reports at home and abroad about the coexistence of PG with UC and tuberculosis. PG with tuberculosis requires careful medication and may lead to tuberculosis activity. **Conclusion** When UC patients have skin lesions, skin biopsy should be performed as soon as possible to avoid missed diagnosis. The symptoms of PG combined with UC may occur re-

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上项目(2022MSXM059)。

作者简介:明睿媛,女,在读硕士研究生,主要从事皮肤病及性病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: xiongxincan@163.com。