

IBD 的病理生理和病因学进展

任宏宇, 宋 军, 易粹琼

任宏宇, 宋军, 易粹琼, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

项目负责人: 任宏宇, 430022, 湖北省武汉市解放大道 1277 号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. hongyur@yahoo.com

电话: 027-85726381 传真: 027-85726343

收稿日期: 2003-05-14 接受日期: 2003-06-27

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 主要指溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和 Crohn's 病(crohn's disease, CD), 是胃肠系疾病的重要病征之一. 免疫反应异常是 IBD 发生的基本病理生理改变, 本文对免疫反应介导肠道炎症的最新认识, 进行了理论上的总结和回顾. 讨论了遗传因素对 IBD 发展的意义和肠腔菌群在 IBD 病程中表现的重要作用.

任宏宇, 宋军, 易粹琼. IBD 的病理生理和病因学进展. 世界华人消化杂志 2004;12(1):177-179

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/177.asp>

0 引言

炎症性肠病(IBD) 被准确定义已近 10 a, 其发病是世界范围的, 每年的发病率为 4-10/10 万人; 流行率为 40-100/10 万人. 通常 IBD 的患病年龄为 30-40 岁, 无男女性别差异. 发病率的日益增加, 使该病的研究受到广泛的重视, 发病机制的认识日臻完善, 从免疫、遗传、和病原学三方面, 本文对近期的研究进展进行了综述.

1 IBD 的免疫致病机制

1.1 经典的免疫致病过程 IBD 的病理特点为黏膜的炎症, 是由抗原启动的一系列过程和步骤的累积, 这种反应会针对未知的病原体, 也可能不恰当的对无害抗原产生反应. 现有的资料至少有两种机制支持肠上皮细胞参与黏膜细胞的初始免疫反应: 1 通过释放细胞因子、化学因子和其他炎症前因子来传导炎症进入细胞^[1]; 2 具有抗原提呈细胞(APC)功能^[2]. 通常, 抗原被吸收后, APC 将其和主要组织相容性抗原复合体(MHC) 一起提呈, T 细胞通过 T 细胞受体结合相应的 MHC 分子来识别特异的抗原多肽. 依 APC 是否经典, 如经典的巨噬细胞, 或非经典的 APC, 如肠细胞, 最终所产生的免疫反应有所不同. 正常情况下, T 细胞会对肠细胞参与的抗原提呈产生耐受^[3]. 可是, 在 IBD 患者, 肠细胞参与的抗原提呈可活化 T 细胞^[4]. 由 MHC II 抗原结合 APC 和 T 细胞受体 CD4 的复合物产生抗原特异的 T 细胞活

化, 但还不足以起始免疫反应^[5]. T 细胞活化所必须的是非抗原特异的第二个共刺激信号, 即在 APC 表面的 B7 分子结合到 T 细胞表面的 CD28 时, T 细胞活化. 没有这些第二信号, T 细胞会发生耐受和凋亡. 经几天的活化后, T 细胞表达第二个 B7 配体 CTLA-4(cytotoxin tell lymphocyto-associated molecular-4), 可抑制白介素-2(IL-2)的表达和进一步的 T 细胞增生, 因此免疫反应受挫^[6-7]. CD40 和 CD40 的配体相互作用提供另一共刺激信号^[8]. 抗原的特异性和第二信号决定着是否细胞介导的免疫或机体体液免疫占优势^[9]. 研究表明 CD 患者的辅助性 T 细胞 Th1 反应明显, UC 的机体免疫显著增高. 巨噬细胞参与了黏膜免疫的发生, 活化的 T 细胞产生干扰素- γ (IFN- γ)激活巨噬细胞, 活化的巨噬细胞产生 IL-12 和 IL-18, 而促使 Th1 细胞分化^[10]. Th1 细胞分泌的 IFN- γ 也抑制 Th2 细胞的分化^[10]. 相反, Th2 细胞的产物 IL-10 会抑制 Th1 细胞反应. 活化的巨噬细胞产生的炎症前细胞因子, 包括 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)和化学细胞因子 IL-8, 特别是 TNF 在 IBD 发生中有广泛的炎症前作用, TNF 的产物通过自分泌方式活化其他巨噬细胞. 结合到细胞表面的 TNF 提供共刺激信号, 进一步阻碍 T 细胞反应. TNF 诱导血管内皮表达黏附因子, 使得新产生的炎症细胞流进黏膜. TNF 也具血管内的前凝聚作用, 并可促使一氧化氮、血小板活化因子、前列环素的释放. TNF 激活颗粒状细胞通过: (1) 诱导颗粒状细胞表面的整合素黏附到内皮细胞, 随后血细胞渗进黏膜; (2) 由颗粒内产生超氧自由基产物, 为反应作准备; (3) 诱导颗粒释放^[11]. 最后, TNF 可升高金属蛋白酶的产物, 直接参与局部组织降解.

从机体循环补充炎症细胞是炎症反应扩大的关键步骤. 这是一个完善协调的过程, 涉及整合素和选择素在白细胞表面的表达. 免疫球蛋白超家族的膜和选择素的相互作用, 如细胞间黏附分子 1(Inter cellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 和血管细胞间黏附分子 1 (vascular cellular adhesion molecular 1, VCAM-1), 在内皮细胞的表达. 循环中的淋巴细胞、单核细胞和颗粒细胞表面的选择素会致这些细胞对血管内皮细胞的初次接触, 随后结合在免疫球蛋白超家族膜上的整合素加强这种接触, 白细胞活化, 血细胞渗入黏膜. $\alpha 4 \beta 1$ 整合素与 IBD 的关系尤为密切. 多数的单核细胞和淋巴细胞有 $\alpha 4 \beta 1$, 并结合与 VCAM-1. 而 $\alpha 4 \beta 7$ 选择性作用于肠组织, 结合于黏膜性细胞黏附分子(mucosal addressin cell adhesion molecular 1, MAdCAM1)^[12]. ICAM-1 主要

结合于单核细胞和中性粒细胞, 需要 $\beta 2$ 整合素. 然后, 白细胞沿化学因子梯度和化学黏附作用进入黏膜和黏膜下层. 随即细胞产生大量的非特异性的炎性物质, 主要为花生四烯酸的代谢产物, 如血栓素、白三烯、自由基、前列腺素, 也包括氧反应代谢物和一氧化氮, 终致组织炎性损伤. 相关的其他细胞因子有IL-15, 其是具有多种生物活性的细胞因子, 在炎性部位能刺激T细胞的增生和移行. CD的固有层T淋巴细胞产生IL-15水平升高. 据报道, UC患者的固有层T淋巴细胞分泌大量的IL-5.

1.2 自身免疫现象 特别是UC, 炎症反应损伤自身抗原, 如黏液蛋白、高雪氏细胞、结肠细胞或其他细胞, 被认为是IBD发生的基础. 在大部分UC患者, 发现抗中性粒细胞抗体. 可是, 抗体的滴度与UC的活动程度不太相符. 有些研究认为, UC患者的抗人肠原肌球蛋白抗体升高. 另外, 在肠腔上皮表面, 发现有伴随抗结肠抗体的活性补体成分聚集. 有些微生物多肽, 具有和人体自身抗原相同的免疫决定簇时, 会导致阻断对固有肠道抗原的免疫耐受. 如有些研究发现, 分枝杆菌的热休克蛋白HSP65与人的HSP60有交叉识别. 迄今, 导致炎症反应的固有抗原和致病过程尚不明确.

2 遗传因素

许多临床研究发现遗传因素增加了IBD的易感性. 理由是, CD和UC在不同人群表现出不一样的发病率和流行率; 罕见遗传病患者的远亲有IBD相关的现象; 更进一步IBD存在家庭聚集性. 同时发现, 发生IBD患者的第一代亲属罹患IBD的危险性较背景人群高4-20倍, IBD的绝对危险性为7%^[13-14]. 特别是CD患者, 单合子(单卵)的双胞胎与双合子(双卵)的双胞胎相比, IBD的发病率有一致性^[13]. 这些发现均提示易感性是遗传的, 而且对CD的发病作用更显重要. 由于, 在IBD的遗传因素研究中未见简单孟德尔遗传表现, 说明IBD的遗传危险性为多基因产物造成. 经广泛的候选基因研究, 最相关的发现是MHC位点. 最近, 通过小片段广泛基因组微卫星DNA标志的筛选方法, 获得一定的进展. 在多发疾病的亲戚成员作DNA筛选, 证实CD患者的亲戚间有一个连锁于16号染色体的区域^[15-16]. 尽管危险性同这个假定区有关, 命名为IBD1, 但不太高. 这些研究也发现IBD连锁于其他几个基因组区域. 这些位点多数均同CD和UC相关, 提示CD和UC可能有共同的遗传特征. 经过对16号染色体的详细图谱分析, 确认一基因连锁位点, 这个基因编码胞质蛋白名为NOD2(也称CARD15), 表达于巨噬细胞, 作为细菌脂多糖型识别受体, 调节核因子 κB (NF- κB)的活性和巨噬细胞的调亡. 欧洲和北美的CD患者更多见NOD2突变体. 这些NOD2突变体可能抑制巨噬细胞NF- κB 对细菌脂多糖的活化反应. 具纯合子NOD2突变的人易患CD要高20倍, 病变常见于回肠^[17-18]. 杂合子NOD2突变者的危险

也升高, 约少于20% CD患者会有纯合子NOD2突变. 另外, 5号染色体附近基因编码一些细胞因子受体, 是与CD发作早期相关的一个位点^[19].

3 环境和疾病的相互作用

无论遗传因素如何增加IBD的易感性, 疾病的发生仍依赖致病因子的参与. 已明确的致病因子有非甾体类抗炎药的使用, 可损伤肠上皮黏膜而致病; 吸烟可能改变基因的表现型, 尽管可防止UC, 但提高CD的危险性^[20]. 逐渐多的证据表明肠腔菌群为IBD发病所必需, 甚至起中心环节的作用. 相关依据为, 在IBD相关的肠黏膜, 发现细菌抗原增多和细菌的核酸序列; 作基因改造后的鼠结肠炎模型研究发现, 如敲除IL-10基因的鼠, 若将这些鼠放在无菌环境, 不发生结肠炎, 殖入共生菌后则快速发生结肠炎^[21]. 临床上, 多数抗生素和原生素(Probiotic)治疗IBD有效. 研究也发现IBD患者的结肠上皮出现表面黏附性的和细胞间的细菌增加. 现有研究仍未明确正常黏膜与肠腔菌群的相互作用机制, 和他们的改变与IBD的关系, 而成为现研究的热点. 尽管尚未发现任何IBD特异性致病菌, 但一些研究发现, UC易感染志贺氏菌和弯曲菌; CD则多与厌氧菌如类细菌和艰难梭菌相关. 细菌成分如脂多糖、鞭毛蛋白多具有强烈的炎性前作用, 可能参与炎症的起动, 尤其细菌脂多糖会活化NOD2的信号传导, 有可能成为CD发病因素.

总之, 最近对IBD发病机制的深入研究, 对免疫介导肠炎症反应的系统认识, 为临床治疗提供了新的策略和方法. 在IBD的发生中, 遗传因素会导致患者的黏膜免疫反应失调. 虽然, 肠腔菌群的确切致病作用还不清楚, 但相信随研究的进展, 将会有更多发现.

4 参考文献

- 1 Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest* 1997;100:6-10
- 2 Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans. Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:3-12
- 3 Mayer L, Sperber K, Chan L, Child J, Toy L. Oral tolerance to protein antigen. *Allergy* 2001;56(Suppl 67):12-15
- 4 Lenschow DJ, Su GH, Zuckerman LA, Nabavi N, Jellis CL, Gray GS, Miller J, Bluestone JA. Expression and functional significance of an additional ligand for CTLA-4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11054-11058
- 5 Janeway CA Jr, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994;76:275-285
- 6 Boussiotis VA, Freeman GL, Gribben JG, Daley J, Gary G, Nadler LM. Activated human B lymphocytes express three CTLA-4 counterreceptors that costimulate T-cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11059-11063
- 7 Stuber E, Strober W, Neurath M. Blocking the CD40L-CD40 interaction in vivo specifically prevents the priming of Thelper 1 cells through the inhibition of interleukin 12 secretion. *J Exp Med* 1996;183:693-698
- 8 Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF- α and mucosal T help-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997;159:6276-6282

- 9 Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1 Pt 1):11-24
- 10 Creery WD, Diaz-Mitoma F, Filion L, Kumar A. Differential modulation of B7-1 and B7-2 isoform expression on human monocytes by cytokines which influence the development of T helper cell phenotype. *Eur J Immunol* 1996;26:1273-1277
- 11 Beutler B. TNF, immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. *J Invest Med* 1995;43:227-235
- 12 Picarella D, Hurlbut P, Rottman J, Shi X, Butcher E, Ringler DJ. Monoclonal antibodies specific for beta 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecular-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstituted with CD45RBhigh CD4⁺ T cells. *J Immunol* 1997;158:2099-2106
- 13 Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996
- 14 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88
- 15 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603
- 16 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606
- 17 Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-866
- 18 Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-874
- 19 Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. *Nat Genet* 2001;29:223-228
- 20 Cosnes J, Beaugerie L, Carbornnel F, Gendere JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-1099
- 21 Rath HC, Schultz M, Freitag R. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun* 2001;69:2277-2285

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 答读者问 •

如何订购《世界胃肠病学杂志(英文版)》?

1 如何订购 2004 年《世界胃肠病学杂志(英文版)》?

答:《世界胃肠病学杂志(英文版)》由北京报刊发行局公开发售,邮发代号 82-261。订阅 2004 年《世界胃肠病学杂志(英文版)》,请在邮局办理订阅事宜。

2 2004 年《世界胃肠病学杂志(英文版)》的订阅价格是多少?

答:《世界胃肠病学杂志(英文版)》2004 年由月刊改为半月刊,单价 50.00 元/期,全年 24 期,共计 1200.00 元(含邮资)。

3 如错过邮局征订时间,如何补订《世界胃肠病学杂志(英文版)》?

如错过邮局征订时间,您可直接向编辑部联系办理邮购、补订手续。

4 购买历年《世界胃肠病学杂志(英文版)》应该如何办理?

答:《世界胃肠病学杂志(英文版)》自 1995 年创刊至 2002 年,存有少量的精装合订本。如您需订购,请参阅下表,选择您所需要的《世界胃肠病学杂志(英文版)》合订本。

5 如何办理汇款手续?

答:请您按以下详细地址办理邮局汇款:

邮政编码: 100023

收款人地址: 北京市 2345 信箱

收款人姓名: 世界胃肠病学杂志社发行部

电话: 010-85381892

附:《世界胃肠病学杂志》订单

订书目录	期数	单价	订数	合计金额
世界胃肠病学杂志 1996 年合订本	1-4 期	288.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 1997 年合订本	1-4 期	288.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 1998 年合订本	1-6 期	338.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 1999 年合订本	1-6 期	338.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 2000 年合订本	1-6 期	338.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 2001 年合订本	1-6 期	338.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 2002 年合订本	1-6 期	338.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 2003 年合订本	1-12 期	676.00 元/套		
世界胃肠病学杂志 2004 年(半月刊)	1-24 期	1200.00 元/套		

6 订刊时我还需注意什么?

答:特别要提醒的是,请将您所需订购年份的期刊及数量在汇款单附言栏写清楚,并将您的邮政编码、收件人地址、收件人姓名工整、清晰书写清楚,以便我部及时正确的邮寄给您。