

溃疡性结肠炎中肠道动力学研究进展

戴彦成, 唐志鹏, 李凯, 王臻楠

戴彦成, 唐志鹏, 李凯, 王臻楠, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032
上海市科学技术委员会科学研究计划资助项目, No. 06411941

通讯作者: 唐志鹏, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. zhipengtang@sohu.com

电话: 021-64385700-3925

收稿日期: 2006-12-12 接受日期: 2007-01-11

Research progress in intestinal motility during ulcerative colitis

Yan-Cheng Dai, Zhi-Peng Tang, Kai Li, Zhen-Nan Wang

Yan-Cheng Dai, Zhi-Peng Tang, Kai Li, Zhen-Nan Wang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by the Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Committee, No. 06411941

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2006-12-12 Accepted: 2007-01-11

Abstract

Ulcerative colitis, which is fairly difficult to be treated, has an extended course and frequent recurrent rate. As a new direction in the pathogenesis of ulcerative colitis, the role of intestinal motility is being recognized and becoming a hotspot. It is reported that the changes of number and structure in interstitial cells of Cajal and colonic manometry, the abnormality of electrophysiology in the intestine and the expression of neurotransmitters, including acetylcholine (ACh), vasoactive intestinal peptide (VIP), nitric oxide (NO), and carbon monoxide (CO), are associated with the pathogenesis of ulcerative colitis. Further investigation of intestinal motility has an important significance in realizing the pathogenic mechanism of ulcerative colitis.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal motility; Interstitial cells of Cajal; Intestinal electrophysiology; Neurotransmitter

Dai YC, Tang ZP, Li K, Wang ZN. Research progress in intestinal motility during ulcerative colitis. *Shijie Huaren*

Xiaohua Zazhi 2007;15(7):721-724

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)治疗难度大, 疗程长, 而且治愈后常易复发. 近年来, 肠道动力学异常与UC的发病关系得到医学界的重视, 并逐渐成为UC发病机制研究的热点. Cajal间质细胞结构改变与数量异常、肠道电生理紊乱、结肠压变化, 以及肠道相关神经递质(ACh、VIP、NO、CO等)表达异常与UC的发病有关. 相关肠道动力学异常参与UC发病的具体机制则有待于进一步深入研究.

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠道动力学; Cajal间质细胞; 神经递质

戴彦成, 唐志鹏, 李凯, 王臻楠. 溃疡性结肠炎中肠道动力学研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(7):721-724

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/721.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等为主要症状, 以直、结肠黏膜及黏膜下层炎症和溃疡形成为病理特点的一种慢性非特异性消化道疾病. 其病因可能与遗传, 肠道菌群, 免疫失调, 饮食过敏, 精神抑郁及焦虑等有关. 本病治疗难度大, 疗程长, 而且治愈后常易复发. 尤其是UC病程较长, 病变范围广泛, 病情反复发作, 被认为结肠癌的癌前病变. 本病的发病率和患病率在我国有明显增加趋势^[1]. 近年来, 肠道动力学异常与UC的发病关系得到医学界的重视, 并逐渐成为UC发病机制研究的热点. 本文就目前溃疡性结肠炎的肠道动力学研究进展作一综述.

1 Cajal间质细胞与溃疡性结肠炎

1.1 ICC的概念 Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)是胃肠道内一种与神经系统密切相关的特殊类型的间质细胞, 其主要功能有^[2-3]:

(1)胃肠平滑肌的起搏细胞, 能产生胃肠道慢波

■背景资料

胃肠道动力学异常与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病关系得到医学界的重视, 并逐渐成为UC发病机制研究的热点. 而作为胃肠起搏的Cajal间质细胞在胃肠道电生理和动力发生以及动力障碍上具有重要作用.

■研发前沿

UC中肠道动力学改变主要表现为患者便秘、便急与腹泻、腹痛等症状。研制中药口服pH依赖性结肠靶向制剂以最小剂量、最高疗效、最低毒副作用、最方便的途径给药,针对UC湿热瘀结的病理特点,先进的定位肠溶制剂使清热化湿、活血止血药物直接作用于靶器官,既能抗炎消肿,又能调节肠道动力,具有良好的开发和产业化前景。

■创新盘点

先前学者对UC的研究大多侧重于异常免疫应答、炎症因子等免疫发病机制为主的层面,而胃肠动力学则主要运用于功能性腹泻、肠易激综合征等功能性胃肠病的研究。有鉴于此,本文遂对溃疡性结肠炎中Cajal间质细胞、肠道电生理、结肠测压、肠道相关神经递质等肠道动力学异常变化的文献进行综述,寻求两者之间的结合点。

(slow wave, SW),控制胃肠道平滑肌的收缩和蠕动;(2)胃肠道非肾上腺素能,非胆碱能抑制性神经传递的介质;(3)促进电活动扩布。研究证实,Cajal间质细胞在胃肠道电生理和动力发生以及动力障碍上具有重要作用^[4]。

1.2 ICC的分类 胃肠道ICC分为4类^[5]:黏膜下ICC(sub mucosal IC-SM),位于黏膜下环状肌层表面;肌间ICC(my enteric IC-MY),存在于环状肌和纵行肌之间;肌内ICC(intramuscular IC-IM),存在于环状肌和纵行肌束内;深层肌丛ICC(deep muscular plexus IC-DMP)处于环状肌层内。结肠中存在IC-SM, IC-MY及IC-IM,而肛门内括约肌、回肠盲部括约肌仅有IC-IM。

1.3 ICC形态学 光镜下ICC的共同特征为核大,卵圆形,核周细胞质少,2-5个长的突起,使ICC的形状呈纺锤状或星状^[6]。电镜下超微结构具有5个特点:(1)胞质和突起内含丰富的线粒体、内质网和发育良好的高尔基体;(2)有膜内陷空泡(caveoli);(3)有较多中间丝,无粗肌丝;(4)非常接近三级神经束;(5)ICCs相互之间、与平滑肌细胞间可见缝隙连接(gap junction)^[7]。

1.4 ICC异常与UC发病 ICC表达c-kit,并依靠其激活酪氨酸激酶,引发细胞内信号转导,维持ICC表型,因此c-kit成为胃肠道ICC的特异性标志物。通过标记肠道神经丛ICC,从而间接反映ICC的数目和含量,并且c-kit信号途径对于ICC的发生、发育有重要作用。Sanders *et al*^[8]研究表明:Cajal间质细胞数量减少与炎症性肠病发生相关,但ICC数目的变化与人类胃肠道功能障碍严重程度,以及二者间确切的比例难以确定。

近年研究表明^[9]:UC和Crohn患者肠壁ICC不同程度缺失、减少或超微结构改变,可能影响神经信号传递及平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)功能,从而引起疾病伴发的肠运动障碍。UC患者ICC的超微结构异常表现为^[10]:出现次级溶酶体,与多个大的融合的脂滴和大簇的糖原颗粒紧密相关;大的糖原簇含有不规则的、空的、融合的裂口和空泡,空泡与紊乱的脂滴结合;粗面内质网池和胞质内的小腔合并;胞质内的致密体和中间丝有时移到外周,可见成簇的微丝;线粒体、滑面内质网、游离核糖体和高尔基器的结构无异常。在ICC中没有发现细胞死亡的信号,也未见结构修复的信号。平滑肌细胞显示正常,黏膜下神经丛神经末梢肿胀,伴递质小泡减少或消失^[11-12]。IC-SM周围存在大量巨噬细胞,这些巨噬细胞产生大量的细胞因

子和细胞毒物质(包括NO),引起IC-SM的改变和损害^[13]。

2 肠道电生理与溃疡性结肠炎

2.1 结肠运动功能类型 结肠运动功能是通过三种不同类型的肌层收缩来实现的^[14]:(1)节律性位相性收缩运动,表现为上消化道移行性运动复合波(migrating motor complexes, MMC)。其慢波是由Cajal细胞激发。平台期是由Ca²⁺通过L型膜通道内流产生;复极是由于Ca²⁺失活和K⁺通道激活造成的;(2)极速推进性收缩运动,包括巨大移行性收缩运动(giant migrating contractions, GMCs)、逆行性巨大收缩运动(retrograde giant contractions, RGCs)。其中GMCs可在结肠的起源位置以»1 cm/s的速度不断的传播很长的距离,可完全闭合肠腔,推动内容物移动;(3)张力性收缩。他是指张力的持续性增加并持续数分钟至数小时,能使肠腔狭窄而增强相性收缩再混合和推进方面的有效性。研究表明^[14]:健康人每日仅出现数次GMCs,通常也仅出现在末端回肠和近端结肠。而在炎症等病理状态下,GMCs出现频率显著增加,还会出现在十二指肠,并可在几分钟内传导至回肠。

2.2 ICC产生慢波的机制 结肠IC-SM、IC-MY参与其电活动的起搏,他们不仅产生慢波,还控制着慢波的传导。IC-IM参与介导神经冲动的传入^[15]。用膜片钳技术证明^[16]:ICC通过T型Ca²⁺通道,产生一种小的、持续性的内向电流,使ICC除极并逐渐接近阈值。这种低阈值Ca²⁺电流,不与电压依赖性外向电流进行交换,可产生正反馈除极效应。同时ICC上的电压依赖性的L型Ca²⁺通道也被激活,产生内向电流促使ICC除极达阈值后触发SW,通过缝隙连接传递至SMC,激活了SMC上的L型Ca²⁺通道,使SMC去极化并达阈值,产生动作电位。一个Ca²⁺敏感的电压依赖性K⁺整流电流,则使SW的复极并维持静息膜电位。Christensen^[17]用亚甲蓝和光照选择性地损害ICC,可导致选择性的SW活动消失。证明SW由ICC产生并传导。

2.3 结肠电生理紊乱与UC发病 江学良 *et al*^[18-19]研究表明,UC患者存在多种结肠动力紊乱,活动期患者推进性收缩波数目增多,推进速度加快,从而导致排便次数增多,出现腹泻。而鱼腥草灌肠可松弛平滑肌,减轻肠痉挛,延长内容物停留并有利于其吸收,从而缓解症状。研究表明^[14]:UC患者在体结肠慢波达6次/分,节律较正常频

率要快; 而体外肌条实验显示: 慢波频率和振幅无改变, 这可能与实验黏膜下起搏区(IC-SM)被去除有关。

3 结、直肠压与溃疡性结肠炎

新近研究表明^[20-21]: 正常人餐后压力乙状结肠>降结肠>结肠脾曲, 存在压力梯度, 通过节段性收缩混合和碾磨结肠内容物, 使其与肠黏膜充分接触, 以促进水和电解质重吸收。而UC患者远端结肠各部位压力均较正常人明显降低, 不同部位压力无明显差别, 使节段性收缩作用减弱, 加之肠黏膜炎症, 不能充分吸收水和电解质, 导致腹泻。UC患者远端结肠感觉阈值、排便阈值、疼痛阈值均较正常人明显下降, 说明其远端结肠敏感性升高, 所以少量的肠内容物刺激即产生排便反射, 导致便频、便急与腹泻、腹痛症状。经鱼腥草灌肠治疗后上述指标明显好转。

4 肠道运动相关递质与溃疡性结肠炎

4.1 肠道运动相关递质 肠道平滑肌受到兴奋性和抑制性肠神经元突触后的神经支配。兴奋性神经元的生理性神经递质是乙酰胆碱(Ach)。而抑制性运动神经元的神经递质可能是一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)以及三磷酸腺苷(ATP)等^[14]。免疫组织化学染色和电镜研究发现, ICC与神经轴突有紧密接触, 其中包括兴奋性和抑制性神经元。目前发现主要有NO, VIP, P物质(SP)及胆碱能神经元等。ICC与VIP神经元连接紧密, 其细胞膜上发现有VIP-1和VIP-2受体。胃肠道NO信号也可通过ICC实现。Ordog *et al*^[22]发现小鼠胃ICC免疫损伤后抑制性神经递质的作用减弱。现已证明ICC有NO受体, ICC能合成NO, 对氮能神经递质的作用有放大效应^[23]。研究发现, 在哺乳动物ICC上存在速激肽NK1受体。Lavin *et al*^[24]也发现豚鼠十二指肠和回肠ICC上存在速激肽NK1受体, 由此说明SP的作用也与ICC密切相关。现在ICC上发现毒蕈碱M2, M3受体, 表明ICC在乙酰胆碱信号传递中起重要作用^[25]。此外, 大鼠结肠中有胱硫醚 β -合成酶(CBS)和胱硫醚 γ -裂解酶(CES)的表达, 可松弛结肠。又如气性递质中的一氧化碳(CO)、硫化氢(H₂S)在胃肠动力中的作用也受到关注^[26]。

4.2 UC中递质的改变 Cao *et al*^[27]研究表明, UC患者乙状结肠环状肌和细胞中H₂O₂的含量较正常人高, 提示H₂O₂可减少UC患者中神经递质A(NKA)所引起的“钙池”中Ca²⁺的释放, 并可

用来检测结肠运动障碍。Kinoshita *et al*^[28]研究发现: 三硝基苯磺酸(TNBS)所诱导的结肠炎大鼠模型中, L型Ca²⁺通道的离子流显著减少, 邻近的SMC内Ca²⁺水平下降, 而这些可以被NF- κ B抑制剂所逆转。Bossone *et al*^[29]研究发现, 炎症性大鼠肠道自发性收缩运动增加, 而这与一氧化氮合酶生成减少相关。这点也被临床研究所证实^[30]。董卫东 *et al*^[31]用泻剂酚酞(果导片)所建立大鼠“泻剂结肠”模型, 症状与UC腹泻等症状相似。实验发现, 酚酞组大鼠结肠AChE阳性神经元数目减少, 提示胆碱能神经受损, ACh合成或释放减少。ACh的释放与肠神经系统和其他神经递质密切相关, 神经肽Y和内源性NO可抑制ACh释放, 生长抑素(SOM)、降钙素基因相关肽及某些5羟色胺(5-HT)受体激动剂可以促进ACh释放。

总之, 先前学者对UC的研究大多侧重于异常免疫应答、炎症因子等免疫发病机制为主的层面, 而胃肠动力学则主要运用于功能性腹泻、肠易激综合征等功能性胃肠病的研究。近年来, 肠道动力学异常与UC的发病关系得到医学界的重视, 并逐渐成为UC发病机制研究的热点。通过对溃疡性结肠炎中Cajal间质细胞、肠道电生理、结肠测压、肠道相关神经递质等肠道动力学异常变化的研究, 以进一步探求UC中潜在的发病机制, 寻找调节UC肠道动力学的有效药物, 对于调整UC的临床治疗策略是有意义的。

5 参考文献

- 1 江学良, 崔慧斐. 中国溃疡性结肠炎10218例的特点. 世界华人消化杂志 2001; 9: 869-873
- 2 Tong WD, Liu BH, Zhang LY, Zhang SB, Lei Y. Decreased interstitial cells of Cajal in the sigmoid colon of patients with slow transit constipation. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 467-473
- 3 Kito Y, Suzuki H. Electrophysiological properties of gastric pacemaker potentials. *J Smooth Muscle Res* 2003; 39: 163-173
- 4 Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 112-117
- 5 Vannucchi MG. Receptors in interstitial cells of Cajal: identification and possible physiological roles. *Microsc Res Tech* 1999; 47: 325-335
- 6 Torihashi S, Gerthoffer WT, Kobayashi S, Sanders KM. Identification and classification of interstitial cells in the canine proximal colon by ultrastructure and immunocytochemistry. *Histochemistry* 1994; 101: 169-183
- 7 Torihashi S, Fujimoto T, Trost C, Nakayama S. Calcium oscillation linked to pacemaking of interstitial cells of Cajal: requirement of calcium influx and localization of TRP4 in caveolae. *J Biol*

■应用要点

UC中肠道动力有改变这一事实无可争议, 但具体机制尚待研究。西药SASP, 5-SA联合中药治疗, 可抗炎、恢复肠道免疫作用、调节肠道动力, 且副作用低, 可能是其条新的治疗途径。

■名词解释

Cajal间质细胞(ICC): 是胃肠道内一种与神经系统密切相关的特殊类型的间质细胞, 由1893年西班牙神经解剖学家Cajal首先描述, 以后人们发现他在三个方面起作用: 胃肠道平滑肌活动的起搏, 推进电活动的传播, 调节神经递质。

同行评价

本文所选文献较新,文献的可信度较高,内容归纳较精辟,条理清楚,是一篇较好的综述.

- Chem 2002; 277: 19191-19197
- 8 Sanders KM, Ordog T, Ward SM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G747-756
- 9 Porcher C, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Jule Y, Ward SM. Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 118-125
- 10 Ozaki H, Kinoshita K, Hori M. Mechanism of the intestinal dysmotility in the inflammatory bowel diseases: possible involvement of muscularis resident macrophages. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003; 122 Suppl: 46P-50P
- 11 Huizinga JD. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. IV. Pathophysiology of GI motility related to interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1998; 275: G381-386
- 12 Wang XY, Berezin I, Mikkelsen HB, Der T, Bercik P, Collins SM, Huizinga JD. Pathology of interstitial cells of Cajal in relation to inflammation revealed by ultrastructure but not immunohistochemistry. *Am J Pathol* 2002; 160: 1529-1540
- 13 Rumessen JJ. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the colonic submuscular border in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1447-1455
- 14 马文M, 舒斯特. 胃肠动力学. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社 2003: 1-20
- 15 Yoneda S, Kadowaki M, Sugimori S, Sekiguchi F, Sunano S, Fukui H, Takaki M. Rhythmic spontaneous contractions in the rat proximal colon. *Jpn J Physiol* 2001; 51: 717-723
- 16 Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, Russwurm M, Allescher HD. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 331-340
- 17 Christensen J. A commentary on the morphological identification of interstitial cells of Cajal in the gut. *J Auton Nerv Syst* 1992; 37: 75-88
- 18 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐风. 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1207-1210
- 19 江学良, 权启镇, 王东, 孙自勤, 王要军, 齐风. 鱼腥草治疗溃疡性结肠炎大鼠对结肠压力的影响. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 639
- 20 江学良, 权启镇, 董兴成, 刘涛. 鱼腥草对溃疡性结肠炎患者直肠肛门动力学的研究. *中医药学报* 2000; 28: 43-44
- 21 江学良, 权启镇, 王要军, 孙自勤, 王东, 齐风. 溃疡性结肠炎患者直肠容量、顺应性和肛门压力测定. *中华消化内镜杂志* 2000; 17: 170-171
- 22 Ordog T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739
- 23 Koh SD, Kim TW, Jun JY, Glasgow NJ, Ward SM, Sanders KM. Regulation of pacemaker currents in interstitial cells of Cajal from murine small intestine by cyclic nucleotides. *J Physiol* 2000; 527 Pt 1: 149-162
- 24 Lavin ST, Southwell BR, Murphy R, Jenkinson KM, Furness JB. Activation of neurokinin 1 receptors on interstitial cells of Cajal of the guinea-pig small intestine by substance P. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 263-271
- 25 Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Relationship between interstitial cells of Cajal and enteric motor neurons in the murine proximal colon. *Cell Tissue Res* 2000; 302: 331-342
- 26 莫剑忠. 硫化氢与消化系统. 2006年胃肠动力学进展学术研讨会. 上海, 2006
- 27 Cao W, Vrees MD, Kirber MT, Fioocchi C, Pricolo VE. Hydrogen peroxide contributes to motor dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G833-843
- 28 Kinoshita K, Sato K, Hori M, Ozaki H, Karaki H. Decrease in activity of smooth muscle L-type Ca²⁺ channels and its reversal by NF-kappaB inhibitors in Crohn's colitis model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G483-493
- 29 Bossone C, Hosseini JM, Pineiro-Carrero V, Shea-Donohue T. Alterations in spontaneous contractions *in vitro* after repeated inflammation of rat distal colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G949-957
- 30 刘建生, 田怡, 冯丽, 张晓红, 刘进, 袁耀宗. 溃疡性结肠炎与一氧化氮和氧自由基及Cajal间质细胞关系研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 785-786
- 31 董卫东, 张胜本, 刘宝华, 张连阳, 黄显凯. 酚酞对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 723-726

电编 张敏 编辑 王晓瑜