

肥大细胞与肠易激综合征关系的研究进展

霍涛, 胡团敏

■背景资料

肠易激综合征 (IBS)最早由Powell于1820年报道,是临床上最常见的胃肠功能紊乱性疾病之一,世界各国均有发病,且发病率高,患者以中青年居多,其特征为持续或间歇性发作的腹痛、腹胀、排便习惯改变和大便形状改变。由于其病因和发病机制尚未完全清楚,诊断主要依靠症状学和排除器质性疾病。

霍涛, 胡团敏, 中国人民解放军第180医院消化内科 福建省泉州市 362000
南京军区“十一五”医药卫生科研基金资助项目, No. 08MA075

作者贡献分布: 胡团敏与霍涛共同完成论文的选题; 霍涛完成文献的检索及论文撰写; 胡团敏负责论文的审核和修改。

通讯作者: 胡团敏, 教授, 主任医师, 362000, 福建省泉州市, 中国人民解放军第180医院消化内科. yihu180@yahoo.com.cn
电话: 0595-28919151

收稿日期: 2010-11-29 修回日期: 2011-01-19

接受日期: 2011-01-20 在线出版日期: 2011-02-18

Advances in understanding the relationship between mast cells and irritable bowel syndrome

Tao Huo, Tuan-Min Hu

Tao Huo, Tuan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Supported by: the 11th Five-year the Medical and Scientific Research Fund of Nanjing Military Command of Chinese PLA during the 11th Five-year Period, No. 08MA075

Correspondence to: Professor Tuan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. yihu180@yahoo.com.cn

Received: 2010-11-29 Revised: 2011-01-19

Accepted: 2011-01-20 Published online: 2011-02-18

Abstract

The pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS) is very complicated. At present, it is generally believed that IBS is related to infection and inflammation, visceral hypersensitivity, gastrointestinal neuro-endocrine-immune dysfunction, psychological stress, intestinal food allergy, and other factors. Recently, attention has been directed to the role of low inflammation in the pathogenesis of IBS, especially the relationship between mast cells and IBS. Numerous studies have shown that the development of IBS involves abnormal alterations of mast cells. Mast cell degranulation leads to the release of many bioactive mediators that participate in the pathophysiological process of IBS. Abnormal alterations of mast cells in IBS are related not only to intestinal low-grade inflammation but also to other pathogenic factors.

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Key Words: Irritable bowel syndrome; Mast cells; Degranulation

Huo T, Hu TM. Advances in understanding the relationship between mast cells and irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(5): 494-497

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病机制复杂,目前普遍认为IBS与感染和炎症、内脏高敏、肠道局部神经-内分泌-免疫系统紊乱、心理压力及肠道食物过敏等多因素有关。近年来IBS的低度炎症更是关注的热点,尤其是肥大细胞与IBS的关系探讨。多项研究结果表明IBS肠道肥大细胞的数量及表达存在异常,且肥大细胞脱颗粒释放的多种生物活性介质参与了IBS的病理生理过程。本文综述了IBS肠道肥大细胞异常的数量及其表达不仅与肠低度炎症有关而且与其他发病因素密切相关。

关键词: 肠易激综合征; 肥大细胞; 脱颗粒

霍涛, 胡团敏. 肥大细胞与肠易激综合征关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(5): 494-497

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/494.asp>

0 引言

肥大细胞是一种能贮存和分泌多种介质的免疫细胞,在肠道中作为一种抗原感受器,参与了肠黏膜的局部免疫。肥大细胞内含有特定的胞质颗粒,其中贮存有炎性介质,当遇到各种理化因素或内源性物质的刺激时产生脱颗粒作用,并释放多种生物活性介质如组胺、5-羟色胺、前列腺素、白三烯、血小板活化因子和细胞因子等,这些介质可引起感觉神经末梢兴奋以及发挥信号传递等各种作用。越来越多的研究表明,肥大细胞在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病过程中起到了重要作用,IBS患者的肠黏膜中的肥大细胞存在异常^[1-6],抑制了肥大细胞脱颗粒就可以减轻IBS的临床症状,因此对肥大细胞更加深入的认识愈发显得重要。

本文就肥大细胞与IBS关系的研究进展综述如下。

1 肥大细胞数目的改变与活化

国外学者Weston等^[1]早在1993年报道过IBS患者回肠末端黏膜固有层肥大细胞数目增多, 人们逐渐认识到肥大细胞的改变在IBS中可能起到重要作用, 对于IBS中肥大细胞的研究也越来越多。1997年杨云生等^[2]分别对IBS患者及对照组进行回盲部肥大细胞计数, 其结果比较, 发现IBS组回盲部肥大细胞计数明显增多, 与Weston等的研究结果相类似。2003年王伟岸等^[3]研究报道IBS患者直肠乙状结肠交界处黏膜肥大细胞数增多, 且肥大细胞活化比率明显增高, 肥大细胞活化的数目与症状严重程度之间呈成正相关。2007年Guilarte等^[4]对20例腹泻型IBS患者的研究发现IBS患者空肠黏膜肥大细胞数目也明显高于正常对照组, 指出IBS患者黏膜炎症指标不仅局限在低位肠道, 高位肠道的肥大细胞增多也介导了炎症的产生。2008年Lee等^[5]在对不同分型的IBS患者直肠活组织标本研究中发现, 感染后和非感染后腹泻型IBS肥大细胞均明显增多, 而先前没有感染史的便秘型和腹泻便秘交替型IBS患者, 直肠黏膜肥大细胞并没有明显增多。通过以上研究我们可以发现, 肥大细胞的异常可能导致IBS症状的发生, 并且与IBS的亚型和肠道的部位有一定的关系。

2 肥大细胞与感染及炎症的关系

近些年来, 越来越多的学者报道IBS与肠道感染和炎症相关^[7-9], 大约有30%患者在患IBS之前有急性肠炎的病史^[10]。Neal等^[11]对544例急性胃肠炎患者进行随访观察, 发现感染后6 mo肠功能紊乱的发生率为25%, 高于对照组。部分被肠道病毒、细菌或寄生虫感染的患者, 在病原体已经消除及黏膜炎症消退后, 可发生IBS的症状, 对此称之为感染后IBS(post-infective IBS, PI-IBS)。自PI-IBS的概念提出后, 现在已被大多数学者所接受, 有研究表明, PI-IBS患者肠黏膜肥大细胞增多更明显^[12-14]。由于肠道感染和炎症激活了肥大细胞, 促使其释放了组胺、前列腺素、五羟色胺、白三烯等引发肠道的高敏状态^[15,16], 产生了一系列胃肠道不适症状。

然而尚有研究表明仅有1/3的IBS患者有急性肠道感染史, 而另外2/3无急性肠道感染史的IBS患者亦表现肥大细胞增多, 考虑与其他因素有关。尤其值得重视的是肠道内, 特别是大肠内存在的大量微生物, 由于肠黏膜有丰富的淋巴

组织, 这些微生物不断刺激淋巴细胞使之活化, 有学者称之为生理性炎症。尚有研究表明IBS患者小肠内存在细菌过度增长现象^[17,18], Peralta等^[19]对97例IBS患者进行了乳果糖呼气试验(breath test with lactulose, BTLact), 阳性率55.6%, 表明小肠内细菌过度增长, 经过对BTLact阳性的患者用利福昔明治疗3 wk后, 约50%转阴, 且相关症状也明显减轻, 提示小肠内细菌的过度增长也可能是IBS致病的一个危险因素, 至于小肠内细菌过度增长与肠黏膜肥大细胞增多之间的相关性, 尚有待于进一步研究论证。总之, 肠道内各种复杂繁多的微生物的长期持续性刺激可能是导致IBS患者肠黏膜肥大细胞增多和活化的一个重要原因。

3 肥大细胞与内脏高敏及肠道局部神经-内分泌-免疫系统的关系

肥大细胞是神经免疫轴的固有成分, 电镜下可见肥大细胞与含神经肽P物质和降钙类基因相关肽等感觉神经纤维密切相连, 而这些神经肽参与疼痛的病理生理过程, 并诱发肥大细胞脱颗粒^[20], 因此, 推测肥大细胞与IBS的内脏高敏状态关系密切, Park等^[21]证实了在腹泻型IBS患者中, 在一定范围内肥大细胞的数目与内脏敏感程度成正相关。王利华等^[22]研究也发现IBS组和对照组患者肠黏膜内多数肥大细胞与神经纤维紧邻, 且IBS组肠黏膜内肥大细胞数量增多及其周围神经肽(神经元特异性烯醇化酶、P物质、降钙素基因相关肽、五羟色胺)表达增强。多项研究已表明IBS是肠道局部神经-内分泌-免疫系统紊乱导致的肠道动力性疾病, 而肥大细胞是这个复杂体系中的一个重要节点, 起到信息调控的作用。肠道激活状态的肥大细胞可能在IBS中所表现的以动力改变、感觉异常为特征的内脏高敏感性的病理生理过程中起到关键性作用; 肥大细胞将刺激的免疫反应信息传达到神经系统, 并接受神经系统的调控, 反馈靶器官产生免疫应答^[22,23]。

4 肥大细胞与心理压力的关系

心理因素一直被人们认为是IBS的一种发病因素, 在IBS的发病中不容忽视。近年来Guilarte等^[4]研究发现腹泻型IBS患者表现更高的心理压力, 同时伴有空肠黏膜显示肥大细胞数目显著增加, 空肠液里发现肥大细胞活化的标志物类胰蛋白酶含量明显高于健康对照组, 提出IBS是一种伴有空肠黏膜肥大细胞增殖活化的心理压力相

■研发前沿

越来越多的观点支持IBS肠道存在低度炎症, 而肥大细胞与IBS之间的联系逐渐成为研究的热点之一。

■相关报道

Peralta等在对97例IBS患者进行乳果糖呼气试验中发现, 约55.6% IBS患者存在小肠内细菌过度增长现象, 小肠内细菌过度增长可能是IBS致病的一个危险因素。

■应用要点

IBS发病机制复杂,为临床治疗带来一定困难,现多采用对症治疗等措施,治疗效果欠佳,随着人们对肥大细胞在IBS发病中发挥作用更为深入的认识,各种新型肥大细胞稳定剂等相关制剂的研制开发可能成为缓解IBS症状的有效药物。

关的肠功能紊乱疾病。最近Kim等^[24]报道,在心理压力介导下,大鼠结肠黏膜肥大细胞数目显著高于无压力组,促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin-releasing factor, CRF)拮抗剂处理组肥大细胞数目明显低于生理盐水处理组,提出压力可通过改变CRF的表达,进而影响肥大细胞数目。人们已发现IBS患者肠神经纤维与活化的肥大细胞紧密毗邻^[25],是否是中枢致敏,焦虑等不良情绪通过神经纤维将信号传导至肥大细胞引起脱颗粒进而引起IBS症状,这种假设可以解释IBS与心理压力的关系^[26],但需要更多的研究来论证。

5 肥大细胞与肠道食物过敏的关系

临床工作中,我们发现进食某些特定食物可诱发或加重IBS症状,食物过敏可能是IBS的机制之一。目前有关IBS患者血清食物特异性抗体IgE和IgG的研究,国内鲜见报道,国外有少量报道,结论也并不一致,食物过敏导致IBS尚存在争议。Shanahan等^[27]报道IgG介导的食物迟发过敏反应在IBS中有重要作用,杨崇美等^[28]研究发现腹泻型IBS IgE和IgG抗体阳性率均高于健康对照组,便秘型IBS IgG抗体阳性率高于健康对照组,食物诱导的腹泻型IBS与便秘型IBS发病机制可能存在差异。IgE介导的是速发型过敏反应,主要是通过肥大细胞膜表面的IgE受体交联,导致肥大细胞脱颗粒,表现出一系列临床症状,已在体内外实验中得到证实^[26,29]。IgG介导的食物过敏反应由多种食物引发,症状比较隐密,一般在过敏食物摄入24 h至几天后发作,患者对症状与饮食的关系难以做出判断。在由食物诱发的IBS中,肥大细胞所产生的效应,是否腹泻型IBS大于便秘型IBS,尚需进一步研究。

6 结论

肥大细胞在IBS患者肠黏膜中数量及表达的异常,为人们研究IBS的发病机制提供了一个新的切入点。肥大细胞在IBS发病中的作用,主要是通过脱颗粒产生的多种生物介质参与了各项发病机制的调控。然而,目前各种新型肥大细胞稳定剂的研制开发将为缓解IBS症状提供有效的治疗药物^[30,31]。随着电镜技术和分子生物化学的发展,对肥大细胞形态学和释放的活性介质的研究已取得了一定进展,但是肥大细胞中含有的生物介质种类繁多,产生的生物学效应也不尽相同,因此对人们的研究工作提出了更高的

要求。尤其是肥大细胞与精神-神经-内分泌-免疫系统的联系将是我们以后研究的重点和难点。

7 参考文献

- Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595
- 杨云生, 周殿元, 张万岱, 张振书, 宋于刚. 肠易激综合征回盲部肥大细胞的研究. *中华内科杂志* 1997; 36: 231-233
- 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 263-266
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209
- Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1689-1694
- 王承党, 郭朝书. 肥大细胞和类胰蛋白酶在腹泻型肠易激综合征升结肠黏膜中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1682-1686
- Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mouchhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526
- Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 469-474
- Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 381-386
- 任建林, 焦兴元. 现代消化病诊疗学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2007: 272-276
- Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314: 779-782
- Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 235-245, vi-vii
- Spiller RC. Inflammation as a basis for functional GI disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 641-661
- Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. 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. *Yonsei Med J* 2010; 51: 45-51
- Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A. Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3027-3030
- Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of in-

- flammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173
- 17 Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808
- 18 Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut* 2008; 57: 1315-1321
- 19 Peralta S, Cottone C, Doveri T, Almasio PL, Craxi A. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2628-2631
- 20 Gui XY. Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 980-989
- 21 Park JH, Rhee PL, Kim HS, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, Rhee JC. Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 71-78
- 22 王利华, 方秀才, 潘国宗. 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与神经纤维的关联. *中华消化杂志* 2003; 23: 332-335
- 23 董文珠, 李兆申, 邹多武, 许国铭, 邹晓平, 朱爱勇, 尹宁, 龚艳芳. 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞与P物质的相关性. *中华内科杂志* 2003; 42: 611-614
- 24 Kim DH, Cho YJ, Kim JH, Kim YB, Lee KJ. Stress-induced alterations in mast cell numbers and proteinase-activated receptor-2 expression of the colon: role of corticotrophin-releasing factor. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1330-1335
- 25 Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 204-210
- 26 Addolorato G, Gasbarrini G, Marsigli L, Stefanini GF. Irritable bowel syndrome and food allergy: an association via anxiety-depression? *Gastroenterology* 1996; 111: 833-834
- 27 Shanahan F, Whorwell PJ. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1558-1559
- 28 杨崇美, 李延青. 肠易激综合征患者食物特异性抗体IgE和IgG的检测. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 346-349
- 29 Oliver MR, Tan DT, Scott RB. Colonic motor response to IgE-mediated mast cell degranulation in the Hooded-Lister rat. *Neurogastroenterol Motil* 1996; 8: 121-130
- 30 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17
- 31 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221

■同行评价

本文内容全面, 有助于IBS的临床诊断与治疗。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)