

# 肥大细胞活化参与肠易激综合征发病的研究进展

马祥雪, 王凤云, 唐旭东

马祥雪, 王凤云, 唐旭东, 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 北京市 100091

马祥雪, 博士研究生, 主要从事功能性胃肠病的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373580, 81403393; 北京市科委科研基金, No. Z151100003815023.

作者贡献分布: 本文综述由马祥雪完成; 王凤云指导; 唐旭东审校.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所.  
txdly@sina.com  
电话: 010-6283-5641

收稿日期: 2017-04-14  
修回日期: 2017-05-24  
接受日期: 2017-06-19  
在线出版日期: 2017-10-18

## Role of mast cell activation and degranulation in irritable bowel syndrome

Xiang-Xue Ma, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang

Xiang-Xue Ma, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373580 and No. 81403393; Research and Development Program for 10 Diseases and Medicines of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100003815023.

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Yard Road, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-19

Published online: 2017-10-18

## Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder whose treatment is unsatisfactory as its pathophysiology is multifactorial. The factors involved in IBS pathophysiology include visceral hypersensitivity, intestinal dysmotility, psychological factors, dysregulated gut-brain axis, intestinal microbiota alterations, impaired intestinal permeability, and mucosal immune alterations. Recently, mucosal immune alterations have received much attention in IBS. Mast cells are abundant in the intestine, and they communicate with adjacent cells such as epithelial, neuronal, smooth muscle cells or other immune cells through the mediators released when they are activated. Many studies have suggested that mast cells play a role in the pathophysiology of IBS. This review will focus on the role of mast cells in IBS.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mast cell activation; Degranulation; Irritable bowel syndrome

Ma XX, Wang FY, Tang XD. Role of mast cell activation and degranulation in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2637-2644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2637>

## 背景资料

肥大细胞在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病理生理机制中起重要作用, 包括影响肠道感觉、动力、分泌、渗透性及炎症等各方面. 已有一些小样本的临床试验逐步开展, 初步的研究结果表明抑制肥大细胞活化, 或减少其活性介质释放或许是治疗IBS的有效方法.

## 同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科; 河北省肿瘤医院; 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃外科

## 应用要点

基于肥大细胞对IBS重要的病理生理学作用,可进一步开展有关肥大细胞膜稳定剂或活性介质拮抗剂的临床研究,评价其有效性、安全性以及适用范围,从而丰富IBS临床治疗手段。

## 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,发病机制复杂,现有的治疗药物难以取得满意的效果。IBS可能与脑-肠功能失调、内脏高敏感、胃肠动力异常、肠道菌群紊乱、肠道通透性增高等因素有关。近年来,肠黏膜免疫紊乱在IBS中的作用受到重视。肥大细胞(mast cell, MCs)是广泛分布于胃肠道的免疫细胞,多种原因引起的MCs活化脱颗粒,通过MCs释放的活性介质作用于邻近的上皮细胞,神经细胞,平滑肌细胞或其他免疫细胞,常可导致IBS内脏高敏感、肠道动力异常、上皮通透性增高、肠道持续低度炎症的发生。许多研究已经证实MCs在IBS的病理生理过程中发挥着关键作用。因此,本文就近年来MCs活化参与IBS的相关机制进行综述,以期为进一步研究IBS的发病机制以及治疗药物的研发提供依据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肥大细胞活化; 脱颗粒; 肠易激综合征

**核心提要:** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,发病机制复杂,且缺乏满意的药物治疗方案。肥大细胞在IBS病理生理机制中起重要作用,本文就肥大细胞活化参与IBS发病的研究展开综述,以期后续的基础与临床研究提供参考文献。

马祥雪, 王凤云, 唐旭东. 肥大细胞活化参与肠易激综合征发病的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2637-2644  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2637>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,以腹痛、腹胀、排便习惯改变,或伴大便性状异常为主要临床表现,症状持续或间歇性发作。流行病学调查显示IBS全球的患病率约为7%-21%<sup>[1]</sup>。我国不同地区IBS患病情况调查结果显示在我国IBS的患病率地区差异较大,约在5%-10%左右<sup>[2]</sup>。IBS的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,肠黏膜低度炎症与局部免疫失调在IBS发病中的重要作用日益受到关注<sup>[3]</sup>。肥大细胞(mast cell, MCs)

是广泛分布于胃肠道的免疫细胞,研究发现<sup>[4]</sup> IBS患者肠黏膜MCs数量增多,脱颗粒比例增加,且与患者腹痛、腹部不适症状的严重程度相关。MCs活化释放的生物活性物质参与IBS的病理生理过程,对肠道动力、肠道感觉、肠黏膜屏障存在不同程度的影响。临床试验结果表明,MCs稳定剂色甘酸钠、酮替芬可以改善IBS患者临床症状,提高患者的生活质量<sup>[5]</sup>。鉴于MCs在IBS中重要的病理生理学作用,本文就近年来MCs参与与IBS的相关机制进行综述,以期为进一步研究IBS的发病机制及治疗提供依据。

## 1 肥大细胞

**1.1 肥大细胞亚群与组织分布** MCs是一种组织居住型卫士细胞,主要分布于皮肤、消化道、气管黏膜等机体与外界环境直接接触的界面,具有免疫监视的功能,参与机体固有免疫和适应性免疫应答,因此可以有效对抗不同形式的外界刺激和损伤。

MCs前体早期由造血干细胞分化而来,晚期由粒单核细胞前体来源的髓系细胞分化而来,该前体与嗜碱性粒细胞的前体相同。按照MCs形态学特征、组织定位和蛋白酶种类,人MCs通常分成两类:一种是含有类胰蛋白酶的MCs,称为MC<sub>T</sub>,这类MCs通常分布于呼吸道及胃肠道黏膜;另一类是含有胰蛋白酶和其他蛋白酶的MCs,如含有羧化酶A或组织蛋白酶G,所以将其称为MC<sub>TC</sub>,这类细胞通常分布于结缔组织处,如皮肤、胃肠道黏膜下层、乳腺小叶、淋巴结、眼结膜及关节滑膜组织等。

**1.2 肥大细胞活化方式及发挥功能的效应分子**

**1.2.1 肥大细胞活化的方式:** MCs发挥作用主要是通过活化后脱颗粒释放多种活性介质来实现的。目前发现活化的MCs所释放的介质包括细胞因子、前列腺素、血小板活化因子、组胺、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)等超过40余种。诱发MCs脱颗粒的方式包括免疫性刺激和非免疫性刺激两种途径。MCs的免疫性刺激是由特异性抗原进入机体后引起的。抗原进入机体后,可以选择性诱导B细胞产生特异性IgE抗体。每个MC或嗜碱性粒细胞的表面大约存在 $3 \times 10^5$ 高亲和力和IgE受体。IgE一般通过Fc段与MCs表面FcεRI受体结合,这个时候机体会处于致敏状态,如果相应的抗原再次

进入到机体, 可以与MCs膜表面特异性IgE抗体结合, 造成细胞膜表面的FcεRI交联活化, 活化的受体通过对免疫受体酪氨酸活化基序的磷酸化进而激活Syk和Fyn蛋白酪氨酸激酶, 形成MCs脱颗粒的起始信号。MCs的非免疫性刺激包括: 神经递质(乙酰胆碱, 多巴胺), 神经肽(P物质), 激素(促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放因子), 生长因子(神经生长因子、转化生长因子), 化合物C48/80, 以及某些药物(可待因, 吗啡)等。一些理化因素亦可激活MCs, 如NO、渗透压、pH值等。上述因素都是拟受体激动剂, 可以绕过传统的受体激活步骤直接激活三聚体G蛋白, G蛋白通过 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 单个亚基继续进行下一步信号传导进程, 但是关于G蛋白通过何种下游途径触发细胞脱颗粒还存在争议。

1.2.2 肥大细胞发挥功能的效应分子: MCs是促炎介质的重要来源。MCs释放的生物活性物质主要包括以下三种类型: 第一种是颗粒内预先合成的介质, 如组胺、5-HT、蛋白酶等; 第二种是细胞中新合成的脂类物质, 如白三烯、前列腺素等花生四烯酸代谢产物; 第三类是具有促进炎症反应和免疫调节作用的细胞因子, 如Th1相关[干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 白介素(interleukin, IL)-2, IL-3, GM-CSF及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )], Th2相关(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33)及偏向Th17的细胞因子(转化生长因子- $\beta$ , IL-6, IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), 趋化因子及包括VEGF和胰酶在内的血管形成因子等。不同表型的MCs在不同条件下所分泌的细胞因子及颗粒物的成分不尽相同。

## 2 IBS与肥大细胞

MCs主要分布于胃肠道黏膜固有层和黏膜下层, 在胃肠道上皮内、肌层及浆膜层也有分布, 是肠道主要的抗原感受器, 参与肠道免疫调节以及脑肠轴的信息传递, 因此被认为可能在IBS发病机制中起着重要的作用。

早在1993年Weston等<sup>[6]</sup>就报道过IBS患者回肠末端黏膜固有层MCs数目增多, 此后关于IBS和MCs的相关性的研究逐渐增多。Wang等<sup>[7]</sup>研究发现, IBS-D患者的回肠末端、回盲部及近端结肠肠黏膜MCs数量显著增多, 并且MCs活化脱颗粒率增加, 并且大多数与黏膜、黏膜下的

神经纤维紧密接触。Guilarte等<sup>[8]</sup>等在IBS-D患者空肠黏膜中也发现MCs数量和脱颗粒率增加的现象, 指出高位肠道MCs增多也介导炎症的产生。上述研究表明MCs数量增多及活化脱颗粒与IBS发病密切相关, 可能是IBS重要的病理生理机制之一<sup>[9-11]</sup>。

2.1 肥大细胞活化与IBS内脏高敏感 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)遍布于肠道黏膜层到浆膜层的整个肠壁, 其神经元、神经纤维和许多神经介质把肠与自主神经和中枢神经系统联系起来; 肠道有丰富的传入神经, 能把感觉信息传入到大脑, 同时肠道也受自主神经和大脑各级中枢的控制。近年研究发现IBS患者存在ENS生理或生化异常及自主神经功能紊乱, 是IBS肠道动力紊乱、感觉异常发生的病理生理基础。MCs紧邻节后交感神经末梢, 肽能迷走神经纤维以及肠神经元, 肠黏膜70%的MCs与神经纤维直接接触, 20%的MCs与神经纤维距离在2  $\mu\text{m}$ 以内<sup>[12,13]</sup>, 这就成为MCs参与肠道神经-免疫调节的结构基础。当机体受到伤害性刺激时, MCs活化脱颗粒, 释放出一系列生物活性介质, 可以直接作用于邻近的伤害性感受神经纤维, 从而间接改变神经元感觉阈值和传入神经的信息传输。

Park等<sup>[4]</sup>通过电镜观察了IBS-D患者的结肠、直肠活检标本, 并与正常人活检标本进行了对比研究, 结果发现IBS-D患者不仅肠黏膜MCs的数量高于正常人群, 在神经纤维附近活化的MCs数目也明显增多。活化的MCs释放组胺、前列腺素等活性物质直接作用于邻近的肠神经系统或传入神经, 进而引起内脏高敏感的发生。P物质、CGRP等神经肽被认为参与疼痛发生, 电镜下观察可以发现MCs与P物质、CGRP免疫阳性的神经纤维紧密相邻, 进一步说明MCs通过参与肠道神经-免疫调节, 与IBS内脏高敏感发生密切相关。

2.2 肥大细胞活化与IBS肠道动力异常 与正常人群相比, IBS患者的直肠结肠收缩的幅度和频率也出现异常。临床上不同类型的IBS患者(便秘型、腹泻型或混合型), 肠道收缩程度和收缩频率各有其特点。在基础的状态下, IBS患者的胃肠动力处于正常状态, 当受到某些外在因素, 如饮食、精神心理因素的刺激后, IBS患者可能出现多种形式的胃肠动力紊乱。

MCs对肠道肌间运动神经元兴奋性及平滑

## 同行评价

本文对肥大细胞参与肠易激综合征的机制进行了综述。本文有较好的应用价值, 从基础研究出发, 为临床应用提供了一定依据。



肌功能也存在影响<sup>[14,15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现慢传输性便秘患者肠道黏膜和肠道平滑肌中的MCs数量显著升高。5-HT是MCs释放的重要活性介质之一, IBS患者血清中5-HT的含量显著高于正常人。5-HT对肠道动力有一定的调节作用, 5-HT的受体尤其是5-HT<sub>3</sub>受体和5-HT<sub>4</sub>受体也参与肠道动力调控, 其作用机制可能是肠道神经系统和肌肉组织之间相互协调的结果。MCs活化, 胃肠道5-HT合成异常、再摄取与失活障碍等都参与了IBS肠道动力紊乱的发生<sup>[17,18]</sup>。

**2.3 肥大细胞活化影响肠黏膜屏障** IBS患者肠道通透性增加, 而这与MCs活化也有密切关系<sup>[19]</sup>。临床研究<sup>[20]</sup>结果表明MCs膜稳定剂可以降低IBS患者肠道通透性。Zhou等<sup>[21]</sup>使用乳果糖/甘露醇对IBS-D患者肠道黏膜通透性进行检测发现IBS-D肠道黏膜通透性显著高于正常人群。Wilcz-Villega等<sup>[22]</sup>使用超微电镜对IBS患者肠道上皮细胞的紧密连接进行观察发现, 这类患者的紧密连接间隙显著加宽, 并且示踪剂也出现了不同程度外渗, 这说明IBS患者的黏膜屏障存在缺损。Lee等<sup>[23]</sup>发现肠黏膜MCs数量与肠道通透性呈正相关, 肠道MCs数量增加, 并且活化脱颗粒分泌出大量的类胰蛋白酶, 激活肠上皮细胞表面的PAR-2受体, 造成上皮细胞紧密连接的骨架组织重排, 使肠黏膜完整性受到破坏, 通透性增加, 肠道炎症反应持续加重。MCs分泌的某些促炎因子如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-13也可以损害屏障功能, 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<sup>[24]</sup>。

**2.4 肥大细胞与肠道免疫紊乱** 细胞因子表达失衡参与IBS的发生机制。MCs可以释放促炎因子及抗炎因子, 促炎因子在肠道中发挥促炎症性作用, 充当黏膜介质使粒细胞、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。抗炎因子具有抑制促炎细胞因子释放的作用, 不仅可以减少免疫细胞分泌促炎因子, 还可以减轻炎症反应所造成的黏膜损伤。研究显示IBS患者促炎因子水平有增高趋势<sup>[25]</sup>, 抗炎因子水平显著降低<sup>[26]</sup>, 促炎因子与抗炎因子调节比例失调, 造成了肠道低度炎症持续存在。

### 3 影响肥大细胞活化的因素

#### 3.1 食物过敏 食物因素是造成MCs活化的关键

因素。在临床中大约有50%以上的IBS患者在进食后出现症状加重的情况<sup>[27]</sup>, 所以推测食物过敏可能是IBS发生的机制之一。当前有关IBS患者血清食物特异性抗体IgE和IgG的报道所得的结论并不一致。Shanahan等<sup>[28]</sup>指出由IgG所介导的食物迟发性过敏反应与IBS的发生密切相关。杨崇美等<sup>[29]</sup>研究发现, IBS-D患者血清中IgE和IgG含量比健康人群显著升高。已有证据<sup>[30]</sup>表明IgE所介导的是速发型过敏反应, 主要是通过MCs表面的IgE受体交联引发MCs脱颗粒产生一系列的炎症反应。IgG具有介导多种食物所引起的过敏反应, 但是过敏症状隐秘, 常在摄入过敏性食物24 h以后甚至几天以后才能显现出症状, 所以患者很难将症状与饮食之间的关系作出判断, 因此IgG在IBS中介导的免疫反应是否与MC有关, 其是否在MC的活化中发挥重要作用, 尚需进一步探讨<sup>[31,32]</sup>。

**3.2 感染与炎症 MC活化与感染关系密切**<sup>[33]</sup>。早在2001年Gwee等<sup>[34]</sup>发现在胃肠道急性感染恢复后, 许多患者出现IBS相关症状, 由此提出PI-IBS的概念。Kim等<sup>[35]</sup>通过对急性幽门螺杆菌感染后IBS患者的小样本研究发现, 感染后IBS患者结肠镜下虽未见明显结构异常, 但可见5-HT阳性的嗜铬细胞, CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的淋巴细胞, MCs和CD68<sup>+</sup>的巨噬细胞较正常组明显增加, 且CD8<sup>+</sup>的淋巴细胞、MCs和CD68<sup>+</sup>巨噬细胞较non-PI-IBS也明显增加。另外Schmulson等<sup>[36]</sup>发现急性感染后肠道菌群失调, 小肠内细菌过度生长, 代谢产物及产生的内毒素作为抗原激发肠道免疫功能, MCs作为肠道免疫系统中的“明星细胞”发挥重要作用, 但感染后肠道菌群失调活化MCs的相关机制尚有待研究, 其可能与急性炎症肠黏膜通透性增加, 屏障功能受损, 细菌产物易位等有关。

**3.3 应激 精神心理应激**, 或是早期不良的生活事件与IBS的发生和症状的加重密切相关, 尤其是在女性患者中<sup>[37,38]</sup>。Guilarte等<sup>[8]</sup>研究发现IBS-D患者心理压力比其他类型IBS患者要高, 同时研究发现这类患者空肠黏膜中MCs数量更多, 空肠液中胰蛋白酶含量显著高于健康人群, 所以推测IBS-D患者空肠黏膜MCs的增殖活化与患者的心理压力有关, 心理压力造成MCs活化数目增多, 从而导致肠道功能紊乱。有研究<sup>[39]</sup>表明, 在持续的低压刺激下中枢系统和外周组织中均可产生促肾上腺皮质激素释放激

素(corticotropin-releasing factor, CRF), CRF与相应受体CRF1/2结合发挥其生物学效应, 其中CRF1受体在压力导致的IBS中发挥着更重要作用. 研究<sup>[20,40]</sup>显示MCs的活化是CRF发挥作用的关键, 在肠道神经及MCs中均有CRF受体的表达. Overman等<sup>[41]</sup>通过对豚鼠回肠的离体研究发现CRF作用于回肠可激活MC, 并提出其可能通过直接和间接两条信号通路激活MCs: CRF直接作用于MCs上的CRF受体; CRF作用于肠神经上的CRF受体, 促进P物质和降钙素的释放, 反过来激活MCs, 但其具体机制还有待进一步研究探讨.

#### 4 肥大细胞可能是IBS治疗的潜在靶点

近年来, 随着对MCs在IBS发病中重要作用的研究不断深入, 针对MCs及其活化后释放活性介质的药物研发也不断深入. 色甘酸钠和酮替芬是两种经典的MCs稳定剂, 之前的临床研究结果显示6 mo色甘酸钠治疗可以显著减少IBS患者空肠组织类胰蛋白酶的释放, 并改善IBS-D患者的肠道功能<sup>[42]</sup>. 一个60例IBS患者的安慰剂对照研究<sup>[43]</sup>结果显示8 wk酮替芬治疗可以提高内脏高敏感患者发生腹部不适的阈值, 缓解IBS症状, 改善患者健康相关的生活质量. 一个纳入120例伴有对一种或多种食物不耐受的IBS-D受试者的研究<sup>[42]</sup>结果显示口服色甘酸钠可以使这些受试者长期获益. 然而这些研究也有一些局限, 如试验设计不够严谨, 样本量较小, 可能存在选择偏倚等. 因此, MCs膜稳定剂对IBS患者有效性和安全性的研究尚需进一步深入和推进, 同时, MCs稳定剂更适用于IBS的哪个亚型也是需要进一步研究的问题.

抗IgE人源化单克隆抗体是一种新型MCs稳定剂, 它可以中和可溶性的IgE, 降低MCs膜表面FcεRI密度, 从而降低其对过敏原的敏感性<sup>[44]</sup>, 病例报告<sup>[45,46]</sup>研究显示抗IgE抗体奥马珠单抗可以显著改善IBS症状, 它可能是治疗复杂的难治性IBS的一种有效办法. 此外, 一些针对MCs释放介质的药物也逐渐引起关注. 一项随机双盲对照研究显示, 12 wk组胺受体拮抗剂依巴斯汀的治疗可以显著缓解IBS的症状, 并提高患者的生活质量, 提示抗组胺治疗也许是IBS治疗的一种有效方法<sup>[47]</sup>. 还有一些研究结果显示丝氨酸蛋白抑制剂和PAR-2拮抗剂在IBS治疗方面效果值得关注, 研究结果显示其可以控制

肠道黏膜的炎症, 削弱肠道伤害性感受器的影响, 改善IBS内脏高敏感<sup>[48]</sup>.

此外, 还有一些可以抑制MCs活化的药物, 如CRF受体拮抗剂和白介素受体拮抗剂, 在不远的将来也将成为新的治疗IBS的药物. Alpha-helical CRH 9-41, 是一种非选择性的CRF受体拮抗剂, 它可以改善IBS患者肠道扩张所致的动力和感觉的异常<sup>[49]</sup>. 然而随着对CRF1和CRF2受体研究的深入, 学者发现二者的作用完全不同, 甚至截然相反, 因此选择性的CRF受体拮抗剂的使用就显得十分必要. 令人欣喜的是CRF1受体拮抗剂, 如pexacerfont, antalarmin, GW876008等相继被研制, 也逐渐用于IBS的研究<sup>[50,51]</sup>. 最近, 一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究结果显示一种选择性白介素受体2拮抗剂ibodutant, 呈剂量依赖性的改善IBS-D患者腹痛、腹部不适的症状, 并有很好的安全性和耐受性<sup>[52]</sup>. 但是值得注意的是, 上述两种受体除了可以抑制MCs活化外, 还有其他广泛的作用, 因此他们的安全性和患者的实际获益还需进一步探讨. 目前以MCs为作用靶点的药物研究相继开展, 虽然取得了一定的成果, 但是未来还需更多的工作和研究.

#### 5 小结

IBS患者肠黏膜MCs数量及释放活性介质的含量增多, 这为人们深入研究IBS的机制以及研发IBS治疗药物提供了新的切入点. MCs活化脱颗粒释放多种生物介质, 参与内脏感觉、肠道动力、肠道免疫调节等多项机制调控. 然而MCs活化受多种因素的影响, 所释放的活性介质不尽相同, 产生的生物学效应也多种多样. 这就为研究人员的工作提出了更高的要求, 特别是MCs与神经系统、内分泌系统和免疫系统之间的相互关系成了今后研究的方向.

#### 6 参考文献

- 1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- 2 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 83-88
- 3 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456]
- 4 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 [PMID: 12692417 DOI: 10.3346/jkms.2003.18.2.204]
- 5 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Dethel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- 6 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 [PMID: 8359068 DOI: 10.1007/BF01303164]
- 7 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 8 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 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- 9 Chatterjea D, Martinov T. Mast cells: versatile gatekeepers of pain. *Mol Immunol* 2015; 63: 38-44 [PMID: 24666768 DOI: 10.1016/j.molimm.2014.03.001]
- 10 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinielli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- 11 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
- 12 Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 1-7 [PMID: 24125568 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.018]
- 13 Santos J, Guilarte M, Alonso C, Malagelada JR. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 129-140 [PMID: 15764142 DOI: 10.1080/00365520410009410]
- 14 DuPont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, DuPont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 119-123 [PMID: 24503633 DOI: 10.1159/000356314]
- 15 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17 [PMID: 16371078 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x]
- 16 Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Cadei M, Manenti S, Sabatino G, Maurer CA, Cathomas G, Salerni B. Colonic mast cells in controls and slow transit constipation patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 92-99 [PMID: 21539589 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04684.x]
- 17 Farmer AD, Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull* 2009; 91: 123-136 [PMID: 19620136 DOI: 10.1093/bmb/ldp026]
- 18 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.004]
- 19 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]
- 20 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
- 21 Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-46 [PMID: 19595511 DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017]
- 22 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. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]
- 23 Lee H, Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Chae SW. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 244-250 [PMID: 23667756 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.244]
- 24 Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, Yang WX. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6123-6142 [PMID: 24062072 DOI: 10.1007/s11033-013-2724-y]
- 25 Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mochhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]
- 26 Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 711-717 [PMID: 21198313 DOI: 10.4321/S1130-01082010001200006]
- 27 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1093/cn/nyp026]



- 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
- 28 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 [PMID: 15984981 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50009.x]
  - 29 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
  - 30 Akhavein M A, Patel NR, Muniyappa PK, Glover SC. Allergic mastocytic gastroenteritis and colitis: an unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 950582 [PMID: 22577375 DOI: 10.1155/2012/950582]
  - 31 Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158-1174.e4 [PMID: 25680668 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.005]
  - 32 Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8837-8845 [PMID: 25083057 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8837]
  - 33 Podlech J, Ebert S, Becker M, Reddehase MJ, Stassen M, Lemmermann NA. Mast cells: innate attractors recruiting protective CD8 T cells to sites of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204: 327-334 [PMID: 25648117 DOI: 10.1007/s00430-015-0386-1]
  - 34 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074]
  - 35 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 [PMID: 20046513 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45]
  - 36 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004]
  - 37 Bradesi S, Eutamene H, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 75-82 [PMID: 11874556 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00305.x]
  - 38 Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385-390.e1-e3 [PMID: 22178460 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.018]
  - 39 Taché Y, Million M, Nelson AG, Lamy C, Wang L. Role of corticotropin-releasing factor pathways in stress-related alterations of colonic motor function and viscerosensitivity in female rodents. *Gend Med* 2005; 2: 146-154 [PMID: 16290887 DOI: 10.1016/S1550-8579(05)80043-9]
  - 40 Larauche M. Novel insights in the role of peripheral corticotropin-releasing factor and mast cells in stress-induced visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 201-205 [PMID: 22316289 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01867.x]
  - 41 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- $\alpha$ . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
  - 42 Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]
  - 43 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
  - 44 Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol* 2016; 778: 158-168 [PMID: 26130122 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.071]
  - 45 Magen E, Chikovani T. Case Report of Irritable Bowel Syndrome Responding To Omalizumab. *Georgian Med News* 2015; (243): 42-45 [PMID: 26087729]
  - 46 Pearson JS, Niven RM, Meng J, Atarodi S, Whorwell PJ. Immunoglobulin E in irritable bowel syndrome: another target for treatment? A case report and literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 270-277 [PMID: 26327917 DOI: 10.1177/1756283X15588875]
  - 47 Van Wanrooij S, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vermeire S, Rutgeerts P, Boeckstaens GE. Effect of the H1-Receptor Antagonist Ebastin on Visceral Perception and Clinical Symptoms in IBS. *Gastroenterology* 2013; 144: S160 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60576-4]
  - 48 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
  - 49 Hubbard CS, Labus JS, Bueller J, Stains J, Suyenobu B, Dukes GE, Kelleher DL, Tillisch K, Naliboff BD, Mayer EA. Corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist alters regional activation and effective connectivity in an emotional-arousal circuit during expectation of abdominal pain. *J Neurosci* 2011; 31: 12491-12500 [PMID: 21880911 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-11.2011]
  - 50 Labus JS, Hubbard CS, Bueller J, Ebrat B, Tillisch K, Chen M, Stains J, Dukes GE, Kelleher DL, Naliboff BD, Fanselow M, Mayer EA. Impaired emotional learning and involvement of the corticotropin-releasing factor signaling system in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 145: 1253-1261.e1-e3 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]

- 23954313 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.016]
- 51 Sweetser S, Camilleri M, Linker Nord SJ, Burton DD, Castenada L, Croop R, Tong G, Dockens R, Zinsmeister AR. Do corticotropin releasing factor-1 receptors influence colonic transit and bowel function in women with irritable bowel syndrome? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1299-G1306 [PMID: 19342506 DOI: 10.1152/ajpgi.00011.2009]
- 52 Tack JF, Dochev YS, Bochenek A, Atanasov I, Horynski M, Lundqvist P, Schumacher K, Otranto I, Capriati A, Maggi CA. 520 Efficacy of Ibodutant, a Selective Antagonist of Neurokinin 2 Receptors, in Irritable Bowel Syndrome With Diarrhoea (IBS-D): The Results of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase II Study (the IRIS-2). *Gastroenterology* 2013; 144: 92-93 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60340-6]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

