

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 8 月 28 日 第 31 卷 第 16 期 (Volume 31 Number 16)



16 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 659 他汀类药物治疗脂肪性肝病的研究进展
方晓慧, 王彩娥, 邓娇, 祁兴顺
- 666 基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用
杜林柯, 郑烈, 段盛蕾

临床研究

- 671 双倍剂量链霉菌蛋白酶联合西甲硅油改善胃内清洁度的临床研究
李为民, 应苏回, 董赛, 李国栋, 李国熊
- 677 IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特征及复发的影响因素
曹卉, 曹仕琼, 高雨彤, 杜凡

临床实践

- 688 参附注射液联合瑞舒伐他汀对合并冠心病胃癌手术切除患者心肌损伤及不良事件发生率的影响
周威, 张占丰

消 息

- 676 《世界华人消化杂志》栏目设置
694 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

本刊编委吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组委员, 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心(IBDQCC)炎症性肠病诊疗区域中心(广西)主任, 广西炎症性肠病中心主任, 广西炎症性肠病专科联盟会长, 科技部科技专家库成员. 获国家级及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目8项, 获省厅级科研成果奖4项, 发表专业论文90余篇, 其中SCI论文20篇, 参编教材及专著2部, 培养博士及硕士研究生70名.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 659 Statins for treatment of fatty liver disease: Recent advances

Fang XH, Wang CE, Deng J, Qi XS

- 666 Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on "spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress" theory

Du LK, Zheng L, Duan SL

CLINICAL RESEARCH

- 671 Improvement of gastric cleanliness by double-dose pronase and simethicone: A clinical study

Li WM, Ying SH, Dong S, Li GD, Li GX

- 677 Clinical features of IgG4-associated autoimmune pancreatitis and factors related to its recurrence

Cao H, Cao SQ, Gao YT, Du F

CLINICAL PRACTICE

- 688 Effect of Shenfu injection combined with rosuvastatin on myocardial injury and incidence of adverse events in coronary heart disease patients undergoing surgical resection for gastric cancer

Zhou W, Zhang ZF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 16 August 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No. 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用

杜林柯, 郑烈, 段盛蕾

杜林柯, 郑烈, 段盛蕾, 陕西省中医医院 陕西省西安市 710003

杜林柯, 初级职称, 主要从事中医药防治胃肠道疾病的基础和临床研究.

基金项目: 西安市科技局计划项目, No. 2023JH-YXYB-0197; 陕西省中医医院“苗圃培优”计划项目, No. 2021-07, 陕西省自然科学基金基础研究计划一般项目, No. 2019JM-580(面上); 陕西省中医药管理局科研项目, No. 2019-ZZ-JC010; 陕西省中医医院院级课题, No. 2018-04和No. 2021-07.

作者贡献分布: 此课题思路由郑烈设计; 杜林柯执笔, 郑烈负责指导修改; 杜林柯、郑烈、段盛蕾负责查找文献; 论文写作由杜林柯、郑烈共同完成.

通讯作者: 郑烈, 副主任医师, 710003, 陕西省西安市莲湖区西华门4号, 陕西省中医医院. 492688049@qq.com

收稿日期: 2023-07-19

修回日期: 2023-08-06

接受日期: 2023-08-16

在线出版日期: 2023-08-28

Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan

Lin-Ke Du, Lie Zheng, Sheng-Lei Duan, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Supported by: Xi'an Science and Technology Bureau Plan Project, No. 2023JH-YXYB-0197; “Nursery Cultivation” Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 2021-07; General Project of Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program, No. 2019JM-580; Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine Administration of Shaanxi Province, No. 2019-ZZ-JC010; Hospital Project of Shaanxi Provincial Hospital of Traditional

Chinese Medicine, No. 2018-04 and No. 2021-07.

Corresponding author: Lie Zheng, Deputy Chief Physician, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 4 Xihuamen, Lianhu District, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. 492688049@qq.com

Received: 2023-07-19

Revised: 2023-08-06

Accepted: 2023-08-16

Published online: 2023-08-28

Abstract

Intestinal fibrosis is one of the common complications of inflammatory bowel disease (IBD), and endoplasmic reticulum (ER) stress plays an important role in the pathogenesis of fibrosis. The ER is the largest membrane network structure in the cell, which is mainly involved in the anabolism of proteins. Governing transportation and transformation is the normal physiological function of the spleen, and spleen deficiency leads to the failure of transporting the fine water and valley, resulting in dampness-heat, phlegm turbidness, blood stasis and other pathological products obstructed in the intestine, intestinal wall thickening, and even intestinal cavity stenosis and obstruction, thus inducing the development of IBD. Physiologically, the spleen and ER have a certain correlation. Pathologically, spleen deficiency is the essence of ER stress and the core pathological link of IBD intestinal fibrosis. Therefore, spleen-strengthening therapy is helpful to improve the metabolic function of the ER. Exploring the regulation of ER stress and restoration of ER homeostasis by spleen-strengthening therapy based on the “spleen deficiency-ER stress” theory is of great significance for studying and treating IBD intestinal fibrosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: “Spleen deficiency-endoplasmic reticulum

stress”; Spleen-strengthening therapy; Inflammatory bowel disease; Intestinal fibrosis

Citation: Du LK, Zheng L, Duan SL. Research of regulatory effect of spleen-strengthening therapy on endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease with intestinal fibrosis based on “spleen deficiency and endoplasmic reticulum stress” theory. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(16): 666-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.666>

摘要

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一,内质网应激参与纤维化形成是其重要发病机制。内质网是细胞内最大的膜网络结构,主要参与机体蛋白质的合成代谢。脾主运化是脾脏正常的生理功能,脾虚不能运化水谷精微,导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物壅滞于肠道,肠壁增厚,甚至肠腔狭窄、梗阻,诱发本病。生理学上,脾和内质网有一定相关性;病理学上,脾虚是内质网应激的本质,是IBD肠纤维化的核心病理环节。因此,从健脾法治疗有助于改善内质网代谢功能。所以,基于“脾虚-内质网应激”理论探讨健脾法调节内质网应激、恢复内质网稳态是研究和治疗IBD肠纤维化作用机制的重要理论。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: “脾虚-内质网应激”;健脾法;炎症性肠病;肠纤维化

核心提要: 从“脾虚-内质网应激”相关理论角度出发,深入探讨健脾法对调节内质网应激、恢复内质网稳态是治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)肠纤维化的根本大法,也为临床研究IBD肠纤维化作用机制提供客观依据和重要理论基础。

文献来源: 杜林柯,郑烈,段盛蕾. 基于“脾虚-内质网应激”探讨健脾法对炎症性肠病肠纤维化内质网应激的调节作用. *世界华人消化杂志* 2023; 31(16): 666-670

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i16/666.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i16.666>

0 引言

肠纤维化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)常见并发症之一,严重者导致肠腔狭窄、乃至肠梗阻、穿孔和瘘管发生,最终需要手术治疗。研究表明^[1],30%的克罗恩病(Crohn's disease, CD)及5%的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者因纤维化进行手术治疗。虽然,纤维化已被证实在皮肤、肝脏和肺等慢性炎症纤维化

疾病中发挥重要作用,但在IBD中的作用机制尚不清楚。

IBD纤维化几乎都发生在炎症受累肠段,即炎症-纤维化后遗症,尽管目前抗炎治疗取得了显著效果,但尚未发现IBD患者纤维化发病率和手术治疗患者呈下降趋势。部分IBD患者肠道已经出现瘢痕组织,因此在临床过程中不仅需要早期预防纤维化,而且在纤维化完全形成后需要进一步逆转。现代医学目前尚无有效治疗药物,而中医药治疗IBD已具有潜在优势。为了解决这些问题,需要更好的深入了解IBD肠纤维化的发病机制。既往研究表明^[2],内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物所引起的肠上皮细胞损伤是IBD肠纤维化的重要原因。

该病归属于中医学“痢疾”和“肠癖”等范畴。脾虚是发病的根本,感受外邪、饮食不节、情志失调等是关键致病诱因,而湿邪、瘀热、热毒是其重要病理因素^[3]。中医学认为,脾虚不能运化水液,导致湿热、痰浊、瘀毒等病理产物内生,壅滞于肠道而发本病。与“内质网应激”障碍时均有“异曲同工”之妙,由此可见,内质网应激功能障碍引起肠上皮损伤导致的慢性复发性炎症与中医“脾虚”具有一定的相关性,也可能是中医“脾虚”在微观层面的一种表现形式。

近年来内质网应激参与纤维化的形成已经成为研究的热点^[4]。通过“脾虚-内质网应激”理论研究IBD肠纤维化的发病机制不仅有助于更好的深入研究其发病基础,也为将来更好的治疗IBD纤维化提供理论基础。本文从中医“脾”和西医学“内质网”角度出发,重点探讨二者相关性及其与IBD肠纤维化的关系,进一步阐释IBD肠纤维化病机特点,以期临床治疗提供客观依据。

1 中医“脾”与内质网在生理上相关性

中医学认为,脾为仓廪之官,乃后天之本,主运化水谷精微,对机体精微物质的代谢输布发挥重要作用。从说文解字角度来看:运,《说文》:“运,移徙也。”化,《高级汉语大词典》:“古字为‘匕’,会意。甲骨文,从二人,象二人相倒背之形,一正一反,以示变化。本义:变化,改变。”《说文》:“匕,变也。”由此可知,运化的最初本义当是转运,改变之意。所以,脾主运化包括消化、吸收、输布及气化等功能,是机体物质代谢的重要枢纽,为机体维持生命活动提供能量。人体一身之气血,全赖脾的运化功能。

内质网是真核细胞中最大的细胞器之一,它是由分支小管和扁平囊组成的膜网络结构,通过内质网腔相互连接。主要功能是参与体内蛋白质和脂质的合成、加工、包装和运输^[5]。机体超过1/3蛋白的合成、折叠和结

构成成熟都在内质网中进行^[6]。可见,内质网对蛋白的“运化”也起着重要的调节作用。蛋白的“运化”可能也是脾主运化的分子生物学体现,所以脾主运化和内质网存在一定的相关性。

中医学脾系统范围较广,包括胃、小肠、大肠、肝等,相当于西医学的消化系统、内分泌系统和血液系统等,主要参与机体物质的消化、内分泌代谢和体液生化代谢等^[7]。其中参与消化的过程主要依赖于胃蛋白酶、胰蛋白酶等作用,蛋白质等物质需要参与催化、代谢调节、运输、免疫防御等生命活动。机体的物质代谢均离不开内质网的关键作用,维持内质网稳态是脾运化功能的具体体现和重要保障^[8]。有研究表明^[9],脾对脂质代谢(包括脂蛋白)有重要调节作用。而且脾也和多种受体蛋白、酶蛋白关系密切。根据中医学取类比象法,脾主运化代谢,也包括蛋白质合成、折叠、分解等过程,可知中医的脾和现代医学的内质网之间在生理功能上存在一定的相似性。所以,从内质网生理角度探讨脾的运化功能具有重要科学依据。

2 中医“脾虚”与内质网应激在病理上的相关性

中医学认为,脾虚水谷精微生成不足,机体脏腑器官失于滋养,故临床表现多为腹胀纳少、食后腹胀、肢体倦怠、神疲乏力、少气懒言、形体消瘦,也有的以形体肥胖或浮肿为表现^[10]。上述症状与机体合成蛋白不足或摄取减少有关,如水肿与低蛋白血症有关,形体消瘦与蛋白摄入不足有关。蛋白质代谢在消化系统具有重要意义,由于消化道含有多种糖蛋白的消化酶,可以润滑和保护黏膜组织,当蛋白酶发生糖基化修饰时有助于食物的吸收和消化^[11]。在脾虚患者也进一步发现血清总蛋白、白蛋白均降低。通过动物实验也证明^[12],在脾虚模型小鼠中,脾脏、小肠组织蛋白质含量降低。

细胞中有细胞核、质膜、线粒体、粗面内质网、光滑内质网等细胞器,其中内质网是细胞内最大的膜网络结构,主要担负着蛋白质修饰、加工以及新生肽链的折叠、组装和运输的重任,且是细胞内 Ca^{2+} 的贮存场所^[13]。细胞是生命活动的基本单位,在正常生命活动中,细胞与各种酶的生物活性关系密切,而酶的本质就是蛋白质,其合成主要在内质网中完成,完成后的蛋白质要经过加工、修饰、糖基化等才具有生物活性,才可以参与生命活动^[14]。

中医学认为,脾为后天之本,为一身之气血提供能量。现代医学认为,内质网也是 Ca^{2+} 的主要储存场所, Ca^{2+} 是引发平滑肌收缩的重要递质,是细胞第二信使,为机体提供更多能量^[15]。根据中医脾为“后天之本”的重要性地位,中医“脾”与西医学“内质网”关系密切,所

以,脾虚和内质网应激存在相关性。有研究表明,脾阴虚糖尿病大鼠大脑皮质中IRE1 α 和p-JNK1以及p-JNK2的蛋白和下丘脑GRP78蛋白表达较正常组升高,提示有内质网应激发生。

3 内质网应激是IBD肠纤维化重要的发病机制

纤维化是导致机体晚期器官衰竭的主要原因。其在传统观念上被认为是炎症的旁观者,对参与某种疾病的发病机制可以忽略不计。但近日,来自麻省总医院等机构的科学家们在国际杂志《Gastroenterology》发表一篇文章明确指出中,纤维化对于炎症性肠病的发生发展具有直接影响作用^[16]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与肠纤维化发生发展密切相关。当机体遭受缺血、缺氧、感染、营养底物缺乏、氧化应激及毒性物质等多种应激因素后容易损伤肠上皮细胞,破坏上皮细胞内质网腔内 Ca^{2+} 平衡、抑制蛋白糖基化、引起二硫键错配、减少蛋白质向高尔基体转运等途径,导致内质网中错误折叠蛋白增加,从而发生ERS^[17]。为了应对ERS,细胞启动未折叠蛋白反应(unfold protein response, UPR),最初旨在恢复蛋白稳态,但持续的UPR将导致细胞死亡。由于内质网应激会引起肠道微环境的改变,成为肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)活化和分化的主要驱动因素,内质网稳态和IEC的分化二者相互影响,发生ERS时往往伴随IEC形态和功能的变化,这对IBD肠纤维化的发生发展起重要作用^[18]。

内质网应激主要通过ER腔内的重要分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(GRP78)介导的三种途径引起UPR,包括肌醇酶1 α (inositolase 1 α , IRE1 α)、蛋白激酶相关的内质网激酶(protein kinase-related endoplasmic reticulum kinases, PERK)和转录激活因子6(transcription activator 6, ATF6)^[19]。当应激产生时,GRP78分离与未折叠蛋白结合,引起这三种通路下游蛋白的激活。有研究发现^[20],ERS与IBD相关后,ERS在IBD的发病机制中备受关注,已发现IBD患者ERS是显著的。即使在非活动期IBD患者中,肠上皮细胞也存在ERS^[21]。此外,敲除PERK-eIF2 α 基因可抑制ERS诱导IEC发生纤维化,从而证实了PERK-eIF2 α 对于IEC发生纤维化是必须的^[22]。

4 “脾虚”是IBD肠纤维化的核心病理环节

饮食物入胃后皆依赖脾的运化功能,脾旺则气血旺盛,脾虚则气血生成不足,一身之气血皆依赖脾的运化能力。饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养、禀赋不足等是导致脾虚的重要病因,继而产生痰湿、瘀血等病理产物蓄积于体内诱发疾病。如《外科正宗·肠痈论》曰:“肠痈,

皆湿热瘀血流入小肠而成……如积袭日久……以致毒攻内脏, 肠胃受伤。” IBD肠纤维化病位在肠, 与脾关系最为密切; 脾虚不能运化水谷则水湿内生, 湿邪缠绵难愈, 以此为病, 可见脾虚是IBD肠纤维化的发病基础; 加之外邪侵犯机体导致气机不利, 出现湿热、痰浊、瘀毒等标实之证, 壅滞于肠道, 肠壁增厚, 甚至肠腔狭窄、梗阻。可见, 脾虚是IBD肠纤维化的关键病机, 脾虚不能运化是IBD肠纤维化的核心病理环节。

脾虚不能运化导致水谷精微失于布散, 与细胞内质网不能正确折叠、转运蛋白, 或不能将错误折叠蛋白折叠, 引起内质网应激蓄积于体内, 从而引起多种酶、受体的合成失调, 脾虚与内质网应激障碍关系密切^[23]。中医学认为, 饮食不节(洁)、情志不畅、久病失养及禀赋不足等是导致脾虚的重要原因, 这与现代医学饥饿、营养物质缺乏、各种不良应激原刺激等影响细胞内质网稳态、引起内质网应激障碍有一定相关性^[24]。可见, 从内质网应激入手探讨脾虚在IBD肠纤维化中的分子生物学实质符合中医理论特点及临床实际, 具有重要价值和理论意义。

中医药调节内质网应激通路治疗疾病以及揭示其作用靶点和机制的研究日益增多, 中医“脾虚”可能与细胞内质网应激时功能障碍有一定的相关性。“脾虚不能运化”状态下的痰湿、热毒、瘀血等致病产物相当于现代医学内质网应激功能障碍时产生的大量未折叠或错误折叠蛋白、炎症介质、微血栓等病理产物。治疗上中医通过“健脾”以维持脏腑阴阳平衡, 其机制与现代医学通过抑制内质网应激通路减轻异常蛋白过多沉积和细胞器大量受损以维持细胞内环境稳态的作用机制是一致的。因此, 细胞内质网应激功能障碍导致的细胞损伤可能是中医“脾虚”在微观层面的一种表现形式。

5 以“健脾”为根本大法调节内质网应激治疗IBD肠纤维化

由于IBD病情迁延难愈, 中医认为病邪内蕴与正气消伐并存, 属本虚标实。根据叶天士“久病入络”“久痛入血”理论, 采用络脉理论指导辨治。络脉是气血津液输布、环流的枢纽和通路, 主要参与营血的生成、输布和贯通营卫、沟通表里经脉的生理功能。湿、热、瘀、毒是IBD肠纤维化病理因素, 蕴结肠腑, 损伤血络, 气血运化失司, 组织渗灌不足, 血败肉腐^[25]。吴以岭《络病论》也认为络病有“易滞易瘀、易入难出、易积成形”的特点。《灵枢·痼疽》云:“荣卫稽留于经脉之中, 则血泣而不行, 不行则卫气从之而不通, 壅遏而不得行, 故热, 大热不止, 热胜则肉腐, 肉腐则为脓。”痰湿热毒灼伤络

脉导致营卫之行受阻, 气机阻滞, 引起血液运行涩滞、津血互换异常, 使津凝成痰, 血滞为瘀, 代谢废物蓄积为毒; 痰、瘀、毒等病理产物聚积又引起络脉瘀阻、闭塞, 络息成积, 进一步损伤络脉, 加重络脉自身营卫不通, 形成络脉病变的恶性循环, 故补气健脾药常与清肠化湿、活血通络药同用。

《素问·至真要大论篇》曰:“伏其所主, 而先其所因。”治疗IBD肠纤维化疾病重在健脾, 恢复脾的运化功能。脾的运化功能正常依赖于脾气的升降、脾阴的滋润和布散功能, 补益脾气是健脾运化的重要思路。“脾气宜健、痰湿宜化, 湿热宜清、瘀血宜通”, 治疗IBD肠纤维化应补脾胃以健脾, 燥湿清热化痰以通络, 破血消积通络以化瘀, 从而达到健脾清肠通络之效。临床可选取黄芪、党参等以益气健脾, 欲令脾实。基于以上认识, 提倡IBD肠纤维化以健脾清肠通络, 活血通络, 扶正祛邪为主。

研究发现^[26], 内质网应激是肠上皮细胞损伤的重要致病因素, 中医健脾法能减轻内质网应激, 下调内质网应激标记蛋白CHOP的表达, 调控内质网应激信号分子活化, 减轻炎症因子的反复刺激, 从而改善肠道炎症。大量研究表明^[27], 健脾法有助于增强脾的运化功能, 调节内质网应激保护肠黏膜屏障治疗IBD。如唐志鹏教授^[28]以健脾为根本大法, 创制健脾清肠方能有效减少IBD小鼠肠黏膜PERK、Bip蛋白表达, 改善UPR以恢复内质网稳态; 郑春菊^[29]以健脾、疏肝之方能改善IBD小鼠p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α , 有效抑制内质网应激, 减轻细胞凋亡。

中医学认为, 脾主运化水谷精微, 为机体提供能量; 现代医学认为, 内质网是合成蛋白质及储存Ca²⁺的主要场所, 也为机体储备能量, 二者有相同的功能作用, 因此从中医“脾虚”的微观层面阐释细胞内质网应激功能障碍在IBD肠纤维化发病中的重要作用。将中医学传统理论与现代医学有机结合, 以“脾虚-内质网应激功能障碍”为切入点, 对IBD肠纤维化“脾虚-内质网应激”相关理论进行了科学研究, 对研究其发病机制和临床治疗提供客观依据。

6 结论

从生理角度讲, 脾与内质网具有相关性, 通过内质网应激障碍探讨脾虚不运化实质有助于阐释中医健脾法调节内质网稳态的科学内涵, 探索内质网应激相关分子蛋白的表达为中医药防治IBD肠纤维化提供客观依据。深入分子生物学研究有助于开展动物实验模型和临床研究“脾虚-内质网应激”的相关性, 并进一步通过健脾法干预疗效应靶点, 为阐明内质网应激形成IBD肠纤维化作用机制提供客观依据, 为揭示IBD肠纤维化提供全新视角。

和新理论,对丰富中医药治疗提供新思路和新方法。

7 参考文献

- Iwata K, Mikami Y, Kato M, Yahagi N, Kanai T. Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: from inflammatory bowel diseases to endoscopic surgery. *Inflamm Regen* 2021; 41: 21 [PMID: 34261521 DOI: 10.1186/s41232-021-00174-7]
- Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 115-140 [PMID: 34702991 DOI: 10.1038/s41573-021-00320-3]
- 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方治疗葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠的作用机制研究. *中华中医药杂志* 2019; 34: 106-110
- Souza-Neto FV, Jiménez-González S, Delgado-Valero B, Jurado-López R, Genty M, Romero-Miranda A, Rodríguez C, Nieto ML, Martínez-Martínez E, Cachafeiro V. The Interplay of Mitochondrial Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Cardiovascular Fibrosis in Obese Rats. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10 [PMID: 34439522 DOI: 10.3390/antiox10081274]
- Tang Y, Zhou X, Cao T, Chen E, Li Y, Lei W, Hu Y, He B, Liu S. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in Inflammatory Diseases. *DNA Cell Biol* 2022; 41: 924-934 [PMID: 36356165 DOI: 10.1089/dna.2022.0353]
- Feng YX, Sokol ES, Del Vecchio CA, Sanduja S, Claessen JH, Proia TA, Jin DX, Reinhardt F, Ploegh HL, Wang Q, Gupta PB. Epithelial-to-mesenchymal transition activates PERK-eIF2 α and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress. *Cancer Discov* 2014; 4: 702-715 [PMID: 24705811 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-13-0945]
- 吕林, 唐旭东, 王凤云, 尹晓岚, 石啸双, 段国志, 谢璟仪, 张敏. 基于内质网应激角度探讨中医脾虚本质. *中华中医药学刊* 2018; 36: 819-823 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.04.013]
- 冷玉琳, 刘晓可, 朱建伟, 高泓, 周秀娟, 谢春光, 富晓旭. 基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用. *中医杂志* 2020; 61: 866-869
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 王静, 黄穗平, 康楠, 陈婷, 王晓鸽, 朱恩林. 基于内质网功能探讨“脾主运化”“脾主统血”的科学内涵. *中医杂志* 2015; 56: 1174-1177 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.14.002]
- 战丽彬. 脾虚与物质能量代谢. *大连医科大学学报* 2014; 36: 1-6 [DOI: 10.11724/jdmu.2014.01.01]
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织GRP78/BiP蛋白表达及脾虚1号方干预研究. *中国中西医结合杂志* 2018; 38: 54-59 [DOI: 10.7661/j.cjcm.20171129.291]
- 吕林, 王凤云, 唐旭东, 黄穗平, 王静, 陈婷, 马祥雪, 尹晓岚. 脾虚型功能性消化不良大鼠胃组织PERK蛋白表达及脾虚一号方干预作用. *中华中医药杂志* 2017; 32: 3963-3967
- Rodrigues BL, Dotti I, Pascoal LB, Morari J, Esteller M, Coope A, Ayrizono MLS, Salas A, Leal RF. Endoplasmic Reticulum Stress in Colonic Mucosa of Ulcerative Colitis Patients Is Mediated by PERK and IRE1 Pathway Activation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 6049500 [PMID: 35185383 DOI: 10.1155/2022/6049500]
- 王英, 那琳琳, 贾连群, 鹿琳琳, 宝小双, 张雅琳. 化痰祛痰方含药血清通过抑制内质网应激通路蛋白表达减轻氧化低密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞损伤. *中华中医药学刊* 2021; 39: 10-14+262 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.04.003]
- Zhou S, Yang J, Wang M, Zheng D, Liu Y. Endoplasmic reticulum stress regulates epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *Mol Med Rep* 2020; 21: 173-180 [PMID: 31746423 DOI: 10.3892/mmr.2019.10814]
- He S, Lei P, Kang W, Cheung P, Xu T, Mana M, Park CY, Wang H, Imada S, Russell JO, Wang J, Wang R, Zhou Z, Chetal K, Stas E, Mohad V, Bruun-Rasmussen P, Sadreyev RI, Hodin RA, Zhang Y, Breault DT, Camargo FD, Yilmaz OH, Fredberg JJ, Saeidi N. Stiffness Restricts the Stemness of the Intestinal Stem Cells and Skews Their Differentiation Toward Goblet Cells. *Gastroenterology* 2023; 164: 1137-1151.e15 [PMID: 36871599 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.030]
- Li C, Grider JR, Murthy KS, Bohl J, Rivet E, Wiegand N, Kuemmerle JF. Endoplasmic Reticulum Stress in Subepithelial Myofibroblasts Increases the TGF- β 1 Activity That Regulates Fibrosis in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 809-819 [PMID: 32031621 DOI: 10.1093/ibd/izaa015]
- Wang S, Huang Y, Zhou C, Wu H, Zhao J, Wu L, Zhao M, Zhang F, Liu H. The Role of Autophagy and Related MicroRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 7565076 [PMID: 30046303 DOI: 10.1155/2018/7565076]
- Stengel ST, Fazio A, Lipinski S, Jahn MT, Aden K, Ito G, Wottawa F, Kuiper JWP, Coleman OL, Tran F, Bordoni D, Bernardes JP, Jentzsch M, Luzius A, Bierwirth S, Messner B, Henning A, Welz L, Kakavand N, Falk-Paulsen M, Imm S, Hinrichsen F, Zilbauer M, Schreiber S, Kaser A, Blumberg P, Haller D, Rosenstiel P. Activating Transcription Factor 6 Mediates Inflammatory Signals in Intestinal Epithelial Cells Upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Gastroenterology* 2020; 159: 1357-1374.e10 [PMID: 32673694 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.088]
- Powell N, Pantazi E, Pavlidis P, Tsakmaki A, Li K, Yang F, Parker A, Pin C, Cozzetto D, Minns D, Stolarczyk E, Saveljeva S, Mohamed R, Lavender P, Afzali B, Digby-Bell J, Tjir-Li T, Kaser A, Friedman J, MacDonald TT, Bewick GA, Lord GM. Interleukin-22 orchestrates a pathological endoplasmic reticulum stress response transcriptional programme in colonic epithelial cells. *Gut* 2020; 69: 578-590 [PMID: 31792136 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318483]
- Lie MRKL, van der Giessen J, Fuhler GM, de Lima A, Peppelenbosch MP, van der Ent C, van der Woude CJ. Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J Transl Med* 2018; 16: 55 [PMID: 29523156 DOI: 10.1186/s12967-018-1427-5]
- Ma X, Dai Z, Sun K, Zhang Y, Chen J, Yang Y, Tso P, Wu G, Wu Z. Intestinal Epithelial Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis: An Update Review. *Front Immunol* 2017; 8: 1271 [PMID: 29118753 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01271]
- Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2021; 21: 71-88 [PMID: 33214692 DOI: 10.1038/s41568-020-00312-2]
- 贾连群, 甄毕贤, 徐笑, 杨关林. 应用液质联用技术研究脾虚大鼠血清代谢物谱群特征. *中国中西医结合杂志* 2016; 36: 359-365
- 张亚利, 郭倩, 郑烈, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方治疗脾虚湿热型激素依赖溃疡性结肠炎患者的临床疗效. *中国实验方剂学杂志* 2019; 25: 195-199 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190829]
- Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1738-1747 [PMID: 21530740 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.048]
- 徐速, 曾莉. 三棱九方干预克罗恩病大鼠肠壁纤维化的作用研究. *辽宁中医杂志* 2016; 10: 2188-2191 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2016.10.060]
- 郑烈, 张亚利, 戴彦成, 唐志鹏. 健脾清肠方含药血清对HT29细胞内质网应激模型NF- κ B信号通路的影响. *中华中医药杂志* 2019; 34: 1194-1197
- 郑春菊, 王斌, 赵恩春, 郑勇. 基于疏肝健脾法的怡情止泻汤调控内质网应激/NF- κ B通路治疗溃疡性结肠炎. *中药药理与临床* 2022; 38: 173-178 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20220315.002]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

