

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2013.10.018

# 中医药治疗溃疡性结肠炎的机制研究现状

翟金海<sup>1</sup>, 陈 兰<sup>1</sup>, 邢益阳<sup>1</sup>, 沈 洪<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 江阴市中医院 脾胃病科, 江苏 江阴 214400; <sup>2</sup> 江苏省中医院 脾胃病科, 江苏 南京 210000)

**关键词:** 结肠炎, 溃疡性; 中医药; 机制研究。

**中图分类号:** R574.62

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1671-038X(2013)10-0555-03

中医药治疗溃疡性结肠炎(UC)的临床有效性, 已经被诸多临床研究所证实, 对疗效的现代科学机制的研究, 也被诸多临床和实验研究所揭示。现综述如下。

## 1 免疫细胞与 UC

### 1.1 T 淋巴细胞与 UC

T 淋巴细胞是免疫反应中的主要效应细胞, 可分为 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群。有研究发现, UC 患者的外周血淋巴细胞中, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例升高, 导致免疫调节功能异常, 从而导致炎性细胞和炎性因子产生增多<sup>[1]</sup>。

### 1.2 肠上皮细胞和炎性细胞凋亡

UC 患者结肠上皮细胞凋亡加速, 而炎性细胞凋亡减慢, 上皮细胞损伤, 黏膜屏障破坏, 从而导致结肠黏膜的损伤和溃疡形成。施斌等<sup>[2]</sup>发现清肠栓可以增加 UC 大鼠肠黏膜淋巴细胞的凋亡, 其机制与降低 Bcl-2/Bax 比率有关。

### 1.3 树状突细胞(DCs)

DCs 是最重要的一种专职抗原递呈细胞, 在介导 T 淋巴细胞功能活化中起关键作用。UC 患者结肠黏膜和肠系膜淋巴结中 DCs 数目增多和活化程度增加。DCs 有望成为治疗 UC 的重要靶细胞, 报道有抑制 DC 的中药有雷公藤内酯、青藤碱、毛地黄黄酮等<sup>[3-5]</sup>。

### 1.4 调节性 T 细胞(Treg)

Treg 在免疫应答的负调节和自身免疫耐受过程中, 发挥重要作用。UC 患者结肠黏膜和外周血中 Treg 数目减少, 从而对免疫抑制功能的减弱, 导致肠黏膜炎症的持续。赵忠正<sup>[6]</sup>研究发现大黄牡丹汤可以增加实验小鼠 UC 外周血、小肠 PPs 和结肠组织 Treg 的数目, 从而达到治疗 UC 的目的。

## 2 UC 通路研究

### 2.1 Ti 淋巴细胞受体(1TLRs)/核因子(NF)-κB

通路

TLRs 是一类广泛分布在免疫细胞以及某些体细胞表面的模式识别受体。不同的 TLRs 对不同配体的结合有一定的选择性, 革兰阴性菌产生的脂多糖可通过 TLR4 来向细胞内传递活化信号, 激活 NF-κB, 促进细胞因子的释放和炎性细胞的活化, 从而导致 UC 黏膜的炎症损伤。正常人体的肠道黏膜上皮细胞仅表达少量的 TLR2 和 TLR4, 而 UC 患者 TLR2 和 TLR4 表达明显增加。刘智群<sup>[7]</sup>采用清肠化湿方体外观察对 HT-29 细胞株 TLR4 表达水平和 NF-κB 活化程度的影响, 结果显示清肠化湿方可以通过抑制结肠上皮 TLR4/NF-κB 通路, 达到治疗 UC 的效果。

### 2.2 NF-κB/环氧化激酶-2(COX-2)通路

COX-2 的转录激活与 NF-κB 的活化密切相关, COX-2 的转录激活受 NF-κB 调控, NF-κB 是 COX-2 上游调控基因, NF-κB 的活化, 导致 COX-2 表达增加, 从而导致多种炎性递质产生增多, 导致炎症的发生和持续。陈文敏<sup>[8]</sup>研究发现川芎嗪注射液可以抑制 NF-κB/COX-2 通路, 从而减轻实验性 UC 的炎症。

### 2.3 JAK/STAT 通路

JAK 为酪氨酸蛋白激酶, STAT 为信号转导和转录激活因子, STATs 是一类核转录因子, 能与靶基因启动子或增强子 DNA 序列特异性结合, 是 JAKs 的下游底物。JAK/STAT 通路也是重要的炎性通路。林静<sup>[9]</sup>采用肠愈宁颗粒治疗 UC 模型大鼠, 结果显示肠愈宁颗粒可以通过抑制白细胞介素(IL)-6/JAK2/STAT3 通路, 是其治疗机制之一。

### 2.4 MEK/ERK 通路

Ras-MEK1/2-ERK1/2 是 MAPK 信号转导通路的一条, 主要参与细胞的分化、增生和凋亡等过程。生长因子等有丝分裂原可以激活细胞外信号, 级联激活的 ERK 可使细胞发生增殖和分化。该通路对 UC 的结肠黏膜具有保护作用。黄秋凌等<sup>[10]</sup>采用溃结灵治疗 UC 模型大鼠, 发现溃结灵可以提高 MEK/ERK 的表达水平, 促进肠黏膜修复, 是其

收稿日期: 2013-05-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(81072778); 江苏省自然科学基金项目 BK2011078)

通讯作者: 沈 洪, E-mail: shenhong@163.com

治疗 UC 的机制之一。

## 2.5 $\beta 2$ - $\beta$ -arrestin-2-NF- $\kappa$ B 和 DOR- $\beta$ -arrestin-1-Bcl-2 通路

UC 大鼠结肠组织和 T 淋巴细胞  $\beta 2$ - $\beta$ -arrestin-2 表达水平降低, NF- $\kappa$ B 表达水平增加; DOR- $\beta$ -arrestin-1-Bcl-2 表达水平增加, 从而导致炎性细胞活化, 凋亡减少, 是 UC 发病的机制之一。廖奕<sup>[11]</sup>研究发现氧化苦参碱可以提高  $\beta 2$ - $\beta$ -arrestin-2 表达水平, 降低 NF- $\kappa$ B 水平; 降低 DOR- $\beta$ -arrestin-1-Bcl-2 表达水平, 从而降低 UC 模型大鼠结肠炎症反应。

## 3 细胞因子

细胞因子与 UC 发病的关系是肯定的, 促炎细胞因子表达升高, 抗炎细胞因子分泌不足, 就可使肠黏膜产生炎症反应, 导致肠黏膜损伤。高庆华等<sup>[12]</sup>采用温脾清肠饮治疗 UC 患者, 观察血清炎性细胞因子水平变化, 结果显示温脾清肠饮口服治疗后, UC 患者 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的水平显著下降, 中药组显效率明显高于柳氧磺胺吡啶 (SASP) 对照组。

## 4 黏附分子

黏附分子在炎性细胞由外周向炎性区域的迁移以及炎性细胞间的相互作用和活化的过程中发挥着重要的作用。赵晓霞等<sup>[13]</sup>采用芍药汤观察对实验性大鼠结肠炎结肠组织细胞间黏附分子 (ICAM-1) 的影响, 结果发现治疗组肠组织 ICAM-1 的含量明显下降。

## 5 肠黏膜屏障功能

UC 患者肠黏膜通透性增加, 肠黏膜屏障功能障碍, 保护结肠黏膜上皮紧密连接, 恢复肠黏膜屏障功能是治疗 UC 的重要靶点。卢璐等<sup>[14]</sup>采用清肠栓观察对大鼠结肠黏膜上皮紧密连接 TJ 蛋白 ZO-1 和闭锁蛋白 (occludin) 影响, 结果显示清肠栓可以提高 ZO-1 和闭锁蛋白的表达水平, 保护肠黏膜屏障功能。

## 6 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )

UC 患者结肠上皮存在丁酸盐的氧化缺陷, 而丁酸盐是结肠上皮细胞的主要能量来源之一, PPAR- $\gamma$  参与了丁酸盐氧化的生理过程。UC 患者 PPAR- $\gamma$  的表达明显下降, 结肠上皮能量供给下降, 导致肠道炎症的发生。朱磊<sup>[15]</sup>采用清肠化湿, 益气健脾贯泻治疗 UC, 并通过实验研究证实清肠化湿方可以上调 PPAR- $\gamma$  mRNA 的表达水平, 是其治疗 UC 的机制之一。

## 7 基底金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases, MMP)

MMP 是细胞外基质降解过程中重要的酶, 在

正常组织中 MMP 表达量极少, 在炎症细胞因子刺激下, 生成量增加, 使细胞外基质降解过度, 导致组织结构破坏和功能受损。赵增仁<sup>[16]</sup>研究发现溃结汤可以降低 UC 大鼠结肠黏膜 MMP-9 的表达水平, 从而可以减轻炎症反应, 达到治疗 UC 的目的。

## 8 血小板功能活化, 血液高凝状态

UC 患者的血小板处于活化状态, 微循环障碍, 血管内皮损伤, 加重肠黏膜损伤。赵海梅等<sup>[17]</sup>采用活血理肠丸 (补骨脂、肉豆蔻、吴茱萸、五味子、桃仁、红花) 可以减少 UC 小鼠的血小板计数及血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 的表述水平, 降低高凝状态。

## 9 热休克蛋白 70 (HSP70)

HSP70 是肠道的保护性蛋白, 对肠上皮细胞及整个肠黏膜都具有保护作用。研究证实 UC 大鼠的结肠黏膜 HSP70 和 mRNA 表达比正常大鼠表达水平降低, 从而使肠道的损伤加重。周恩华等<sup>[18]</sup>采用隔姜灸治疗 UC 大鼠, 发现可以提供结肠黏膜 HSP70 和 mRNA 的表达水平, 是其治疗 UC 的机制之一。

## 10 $\beta$ 防御素-2

$\beta$  防御素-2 具有抗微生物和肠黏膜保护作用, UC 患者由于肠道菌群的改变,  $\beta$  防御素-2 产生增多。李云海<sup>[19]</sup>研究发现加味白头翁汤可以降低 UC 大鼠结肠黏膜  $\beta$  防御素-2 基因的表达水平, 是其治疗 UC 的有效机制之一。

## 11 骨髓间充质干细胞 (MSCs)

MSCs 是骨髓中的一种非造血干细胞, 可分化为多种细胞来修复损伤组织, 同时有免疫抑制作用。中医药可以提供 MSCs 的结肠种植率。杨晋<sup>[20]</sup>研究发现健脾补肾活血法可以增加 MSCs 的结肠种植率, 增加疗效。

## 12 水通道蛋白 (aquaporin, AQP)

AQP 是一种细胞膜通道蛋白, 介导水的跨膜转运, 是维持水代谢平衡的重要基础。李姿慧<sup>[21]</sup>研究发现脾虚湿困证模型大鼠结肠黏膜 AQP3、AQP4 的表达水平下降, 经健脾化湿法治疗后, AQP3、AQP4 表达水平增高, NF- $\kappa$ B、MAPK 通路介导了 AQP3、AQP4 损伤的过程。

## 13 原癌基因 c-jun

c-jun 是一种原癌基因, 其蛋白产物为 AP-1 转录因子亚基之一, AP-1 可与 DNA 分子的 AP-1 位点结合, 启动靶基因的转录过程。c-Jun 蛋白是细胞增殖及蛋白合成的早期标志之一。龙梅<sup>[22]</sup>研究发现 UC 模型大鼠 c-jun 表达增加, 与 UC 的炎性活动有关, 而维药溃结安可以抑制 c-jun 的表达水平,

是其治疗 UC 的机制之一。

#### 14 结论与展望

中医药治疗 UC 的疗效是肯定的,中药复方、单药、单体的具体机制不断被诸多临床和实验研究所揭示,由于中药复方成分的复杂性,决定了干预靶点的多样性。同一种复方,对多个靶点都有干预作用,对中药单体的具体靶点的研究,尚不够深入。因此,对中药复方应进一步探究其有效成分,进一步研究其具体作用靶点。

#### 参考文献

[1] 李桂芝,温方红,李廷军,等. 淋巴细胞亚群检测与溃疡性结肠炎[J]. 临床荟萃,2004,19(12):711-711。

[2] 施斌,谢建群,张涛,等. 清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡调控蛋白 Bcl-2 和 Bax 的影响[J]. 河南中医,2008,28(12):28-31

[3] CHEN X, MURANKAMI T, OPPENHEIM J J, et al. Truoptolide, a Constituent of immunosuppressive Chinese herbal medicine, is a potent suppressor of dendritic cell maturation and trafficking[J]. Blood, 2005, 106:2409-2416.

[4] 赵毅,余克强,李娟,等. 青藤碱抗炎抗风湿作用机理研究[J]. 广州中医药大学学报,2004,21(1):34-36

[5] KIM J S, JOBIM C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide induced NF- $\kappa$ B signaling and gene expression by blocking I $\kappa$ B kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells [J]. Immunology, 2005, 115:375-387.

[6] 赵忠正. 大黄牡丹汤对实验性结肠炎 Treg 细胞的影响[D]. 广州:广东中医药大学,2011-05-26.

[7] 刘智群. 清肠化湿法治疗溃疡性结肠炎的疗效评价及对 NF- $\kappa$ B/TLR4 通路和肠黏膜屏障的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2012-06.

[8] 陈文敏. 川芎嗪对实验性溃疡性结肠炎 NF- $\kappa$ B/COX-2 通路的影响[D]. 重庆:重庆医科大学,2012-05.

[9] 林静. 肠愈宁颗粒对溃疡性结肠炎大鼠 JAK/STAT 通路的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2011-06.

[10] 黄秋凌,李燕舞,王汝俊. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠

结肠黏膜 pMEK 1/2、pERK 1/2 蛋白水平动态变化的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(1):81-83.

[11] 廖奕. 氧化苦参碱对溃疡性结肠炎大鼠  $\beta$ -arrestin-1/2 相关信号转导通路的影响[D]. 武汉:华中科技大学,2010-06.

[12] 高庆华,廖圣宝. 温脾清肠饮对溃疡性结肠炎患者血清细胞因子 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1137-1139

[13] 赵晓霞,郭胜,李宝鹤,等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 ICAM-1、TNF- $\alpha$ 、IL-10 影响的实验研究[J]. 中国中医药科技,2008,15(3):174-175.

[14] 卢璐,谢建群,郭春荣. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(22):2322-2327.

[15] 朱磊. 清肠化湿、益气健脾法序贯治疗溃疡性结肠炎疗效观察及调控 PPAR- $\gamma$ 、NF-B 的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2009-06-08.

[16] 赵增仁. 溃结汤对大鼠溃疡性结肠炎治疗作用及肠黏膜 MMP-9 影响的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2003-03.

[17] 赵海梅,刘端勇,汤菲,等. 活血理肠丸治疗溃疡性结肠炎的药理学机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(1):169-171.

[18] 周恩华,穆敬平,吴焕淦,等. 隔药灸对溃疡性结肠炎大鼠 HSP70 及 mRNA 的影响[J]. 杭州:中国针灸学会 2009 学术年会论文集,2009:423-424.

[19] 李云海. 加味白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜损伤修复作用和机理研究[D]. 长沙:湖北中医药大学,2010-05-28.

[20] 杨晋. 健脾补肾活血法对骨髓间充质干细胞移植治疗结肠炎大鼠干预的研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2009-04-16.

[21] 李姿慧. 健脾化湿法对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠水通道蛋白 3、4 表达的影响及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012-05-18.

[22] 龙梅. 探讨维药溃结安对大鼠溃疡性结肠炎中 c-jun 的作用及 RNA 干扰技术[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2007-03.