

• 经验交流 •

感染后肠易激综合征证候及病理机制研究思路探讨*

秦书敏¹ 杨元明² 吴皓萌¹ 郑欢¹ 黄绍刚¹

[摘要] 感染后肠易激综合征是肠易激综合征的一种类型,即以前无 IBS 症状的人群在感染性胃肠炎发作后随即发生的肠易激综合征。肠道免疫活化、持续低度炎症和内脏高敏感是感染后肠易激综合征主要的病理特征;而在肝郁脾虚的基础上存在邪气未尽、伏藏于内的正邪交争状态是其中医病机特点,其中湿邪是导致其反复发作、难以速去的关键。该文从肠道免疫活化介导内脏高敏感的角度探讨其核心病机肝郁脾虚夹湿证病理机制的研究思路,以期为进一步深入研究提供参考。

[关键词] 感染后肠易激综合征;内脏高敏感;肠道免疫;肝郁脾虚夹湿证

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.01.11

[中图分类号] R574.4 **[文献标志码]** B

Discussion on the research idea of the syndromes and pathological mechanism of post-infectious irritable bowel syndrome

QIN Shumin¹ YANG Yuanming² WU Haomeng¹ ZHENG Huan¹ HUANG Shaogang¹

(¹Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China; ²Guangzhou University of Chinese Medicine)

Corresponding author: HUANG Shaogang, E-mail: huangshaogang@126.com

Abstract Post-infectious irritable bowel syndrome is a type of irritable bowel syndrome that occurs immediately after the onset of infectious gastroenteritis in people who previously had no symptoms of irritable bowel syndrome. Intestinal immune activation, persistent low-grade inflammation and visceral hypersensitivity are the main pathological features of post-infectious irritable bowel syndrome. On the basis of liver stagnation and spleen deficiency, there is a state of conflict between healthy Qi and pathogenic evils, which is the characteristic of Traditional Chinese Medicine pathogenesis. Meanwhile, damp evil is the key to its repeated attacks and difficult to go away quickly. Therefore, from the perspective of intestinal immune activation mediating visceral hypersensitivity, this paper discussed the research ideas on the pathological mechanism of the syndrome of dampness with depression of liver and deficiency of spleen, which is the core pathogenesis, in order to provide reference for further research.

Key words post-infectious irritable bowel syndrome; visceral hypersensitivity; intestinal immunity; liver stagnation and spleen deficiency with dampness syndrome

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床最常见的功能性胃肠病,影响了全球9%~23%的普通人群^[1]。感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)是早期胃肠道感染恢复后出现持续性腹痛、腹泻等

症状的一种常见的 IBS 疾病类型,发病率约为10%^[1]。早期胃肠道感染在 IBS 的发病中具有重要作用,使 IBS 的发生风险增加6倍^[2-4]。虽然 PI-IBS 有明确的病原体诱因,但急性胃肠道感染后持续存在腹痛、腹泻等的机制仍不明确。近年来,随着越来越多的学者提出功能性胃肠病的器质性病理概念,PI-IBS 的发病机制研究逐渐受到关注。研究表明,中枢与外周因素相互作用是导致 PI-IBS 发病的关键环节,前者主要为内脏高敏感,而后者包括肠道微生物失调、肠道免疫紊乱、肠道低度炎症和神经内分泌失调等^[1]。作为临床诊疗的优势病种之一,中医对 IBS 的认识日趋完善并已形成共识,情志失调、饮食不节、感受外邪等是其主要的发病诱因,脾胃虚弱和(或)肝失疏泄是 IBS 发病的重

*基金项目:国家自然科学基金(No: 81904148, No: 81703992, No: 81974563);中国博士后科学基金项目(No: 2018M640222);北京市自然科学基金资助项目(No: 7192184);广东省普通高校青年创新人才项目(No: 2019KQNCX023);广东省医学科学技术研究基金项目(No: A2020181, No: A2017394);广东省中医药局中医药科研项目(No: 20192024);广州市科技计划项目(No: 20210201040527);广东省中医院中医药科学技术研究专项(No: YN2016QJ14)

¹广州中医药大学第二附属医院消化科(广州, 510006)

²广州中医药大学

通信作者:黄绍刚, E-mail: huangshaogang@126.com

引用本文:秦书敏,杨元明,吴皓萌,等.感染后肠易激综合征证候及病理机制研究思路探讨[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(1):61-64. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.01.11.

要环节,肝郁脾虚是导致 IBS 发生的重要病机^[5]。PI-IBS 则具有感受外邪的明确诱因,这种外邪诱发与核心病机肝郁脾虚间的关系对应着其病理机制的外周和中枢因素,本文即从这一角度出发探讨 PI-IBS 的证候与病理机制研究的思路。

1 PI-IBS 的免疫活化与肠道持续低度炎症

由于有急性胃肠道感染病史,PI-IBS 发病前必然存在免疫活化的过程。正常情况下,当病原体被消除、炎症消退后机体免疫功能随即恢复至正常状态,然而研究发现,PI-IBS 患者或者动物体内仍存在着免疫功能的异常^[6-7]。相较于正常人,PI-IBS 患者血清中单核细胞和炎症因子 IL-8、IL-6 及 IL-17 的含量显著增加^[8],肠黏膜中 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞表达均明显升高^[9],且这些免疫异常的现象与 PI-IBS 的肠内及肠外症状均具有显著的相关性^[10]。动物实验也表明,在感染恢复后的内脏高敏感期,小鼠肠道仍处于持续的免疫活化状态, Th17 细胞特异性细胞因子 IL-17 的表达与 PI-IBS 小鼠的内脏高敏感状态呈正相关的关系^[11-12]。

2 PI-IBS 的外周与中枢敏化过程

PI-IBS 患者表现出的反复发作的腹痛、腹部不适等症状均是内脏高敏感性的外在表现,内脏高敏感是 IBS 的关键病理机制之一,也是 PI-IBS 特征性生物学标志,表现为引起患者内脏疼痛或不适刺激的阈值降低、内脏对生理性刺激产生不适感或对伤害性刺激反应更为强烈。内脏敏感性的变化分为外周敏感化和中枢敏感化,各种原因引起感觉神经末梢和初级传入神经元的外周致敏可以诱导中枢敏感化从而导致内脏高敏感。外周神经致敏即指这些传递胃肠道痛觉信息的传入神经纤维的高兴奋性和背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的去极化,其在正常情况下发展迅速,持续时间相对短暂。然而,如果损伤或炎症持续存在,敏感化可通过基因表达的改变而被延长,这些基因可能改变感觉神经元上通道、受体或递质的表达,也可能更改大脑和脊髓内中枢神经末梢神经递质的释放量和释放模式,从而改变感觉信号在中枢神经系统内处理的方式,导致中枢敏感化^[13]。

3 PI-IBS 肠道炎症与内脏高敏感的关系

肠道中的免疫细胞、感觉神经元和内分泌细胞在空间结构上存在紧密联系,这种解剖上的紧密关系提供了肠道神经与免疫系统相互作用的可能,肠道免疫细胞可通过分泌炎症细胞因子来影响肠神经电活动及其分泌功能,而支配肠道的神经也可以通过分泌神经递质和炎症递质来影响肠道局部免疫和运动功能,研究发现,炎症因子 IL-6 和 IL-1 β 不仅能够促进肠神经元的生长,兴奋初级传入神经元,还与 PI-IBS 直肠高敏感密切相关^[14-15],而 5-HT 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related

peptide, CGRP) 则是参与神经内分泌与免疫炎症对话的重要递质。

3.1 5-HT 参与的肠道炎症与神经敏化

作为肠神经敏感化间接机制中的重要神经递质,5-HT 信号通路对肠道的感觉信号转导及内脏高敏感性的形成具有重要作用^[16],其不仅能够通过与脊髓传入神经及迷走神经纤维上特异性表达的受体 5-HT₃R 结合引起感觉神经末梢兴奋,也能通过 5-HT₃R 信号通路在 DRG 上诱导去极化进而致敏外周神经^[17]。同时,作为一种炎症递质,5-HT 不仅能够作为树突状细胞、肥大细胞和嗜酸粒细胞的趋化因子调节局部免疫和炎症,也能通过与多种受体的结合参与 B 细胞、T 细胞等免疫细胞的免疫活动。这类作用在 PI-IBS 发生、发展的过程中表现得可能更为突出,研究发现,PI-IBS 患者血清和肠黏膜组织中的 5-HT 含量比没有感染性胃肠炎病史的 IBS-D 患者显著增加^[18-19]。

3.2 CGRP 参与的肠道炎症与神经敏化

CGRP 是胃肠道中的一种传导有害性刺激信息的重要神经递质,也是炎症过程中合成和释放的一种重要的炎症递质,主要由肠传入神经纤维和肠上皮内分泌细胞分泌。CGRP 的受体存在于 C 类传入纤维上,在外周组织发生炎症时被激活。受到刺激后,神经纤维大量分泌和释放 CGRP,细胞间的 CGRP 通过介导轴突反射来调节感觉的传入。研究发现,结肠炎症的小鼠在炎症急性期,支配炎症肠段的 DRG 中 CGRP 和 TRPV1 的表达明显升高,这种异常增高的表达可以持续存在至炎症消退后^[20],提示炎症过程不仅诱导了肠传入神经纤维受体 TRPV1 的过表达,也刺激其分泌了过量的 CGRP,两者同时通过去极化 DRG 致敏外周神经。

因此,肠传入神经敏化的核心机制在于:受到上游刺激后,第一,肠传入神经纤维自身受体,如 TRPV1 过表达,导致其对化学及机械刺激的高兴奋性;第二,肠内分泌细胞及传入神经元分泌神经递质 CGRP 及 5-HT,这类神经递质作用于神经突触内的特异性受体诱导 DRG 去极化从而导致中枢神经的敏化;在 PI-IBS 中,这类上游刺激则主要来源于免疫活化介导的炎症。

4 PI-IBS 的中医病机特点

中医学按临床表现将 IBS 归于“腹痛”“泄泻”等范畴,病位在肠,涉及肝、脾、肾三脏,脾胃虚弱和肝气疏泄障碍存在于发病的整个过程,肝郁脾虚,肝脾不和是其核心病机^[5]。而 PI-IBS 既有 IBS 的临床特征,又有其病因的独特性,因此 PI-IBS 在中医认识中也应有其独有的病机特点,即在肝郁脾虚、肝脾不和的基础上又存在邪气未尽、伏藏于内的正邪交争状态。

湿邪致病是胃肠道感染所致腹泻的关键病机,

一项1078例感染性腹泻患者的中医证型分布研究显示,湿热证占43.04%、寒湿证占29.79%、暑湿证占20.22%^[21]。作为胃肠道感染的因素,外湿邪气是诱发PI-IBS发病的外在始动因素,即外因,然而,并非所有的胃肠道感染患者都能发展为PI-IBS疾病,即外湿是PI-IBS发生的必要非充分条件。研究表明,胃肠道感染期间或之前伴随心理因素如焦虑、抑郁、躯体化和神经质与PI-IBS的发生、发展具有密切关系^[22]。因此,情志不畅所致的肝郁乃是PI-IBS的内在基础,内、外因相互作用是导致PI-IBS疾病发生的关键。随着急性胃肠炎症的恢复,邪气易消,但前期肝郁与外湿相合,已致脾运失健,水谷内停而出现脾虚和湿阻的病理因素并最终形成了肝郁脾虚夹湿的病理状态,此时的湿为内生湿浊,性黏滞重浊,在肝郁脾虚的基础上极易受外邪及情志诱发而出现病情反复,也即PI-IBS反复发作的内在基础。此外,行业内专家意见也表明:基于PI-IBS腹胀、稀便、大便窘迫为主要表现的临床症状,湿当为其内伏之邪气^[23]。湿为阴邪、易耗伤阳气,因此湿邪之为病,常易停聚中焦,阻滞脾胃气机致气滞湿阻,导致腹部不适、腹痛等症状。脾喜燥恶湿,当湿邪耗损脾阳,加之肝气郁滞横逆犯脾,脾胃运化失常而致内生水湿,内湿停滞则清浊难分,常常引起大便稀溏等腹泻症状。因此,在肝郁脾虚的基础上兼夹湿证是PI-IBS的关键病理机制,正如《医方考》所言:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾虚肝实故令痛泻”。所以,外湿诱发是PI-IBS发病的外在始动因素,肝郁脾虚是导致PI-IBS腹痛、腹泻等临床表现的生理基础,而正虚邪恋、湿邪留伏是导致痛泻反复发作的关键。

5 PI-IBS证候及病理机制研究思路探讨

有研究收集317例IBS-D患者的临床资料和血液标本进行外周敏化相关指标的检测和相关性分析,发现神经递质CGRP和5-HT与IBS-D患者的内脏高敏感性密切相关,且与肝失疏泄导致的脾虚失运的病机相关;进一步动物实验发现IBS-D大鼠的肠道外周神经敏化机制可能与CGRP→5-HT/5-HT₃R信号转导通路有关^[24-25]。另外,研究者通过不可预知的温和应激方法干预6周的大鼠处于肝郁脾虚证型的时间窗,此时大鼠表现为内脏高敏感及其他“肝郁”和“脾虚”的表现^[26];其他的临床及基础研究均证实了IBS肝郁脾虚证与内脏高敏感性间的密切关系^[27-28],提示内脏高敏感性与肝郁脾虚证密切相关。

另一方面,大量的研究表明,湿邪、湿证与炎症及免疫功能具有密切的相关性。环境中的湿度变化能够影响人体免疫功能^[29];高湿环境可引起动物体内炎症因子水平改变,打破Th1/Th2平衡,使其免疫自稳状态发生变化^[30];且常温高湿能使

大鼠外周血T淋巴细胞表现为CD4⁺升高,CD8⁺相对降低,CD4⁺/CD8⁺比值升高的特征^[31],提示湿邪致病可引起T细胞介导的细胞免疫功能紊乱。而另一项研究发现在湿热环境下,小鼠除CD4⁺/CD8⁺比值改变外,肠黏膜中多聚免疫球蛋白受体(pIgR)、sIgA和IgA均显著降低^[32],进一步提示湿邪致病不仅影响细胞免疫功能,也与体液免疫相关。此外,研究者发现模拟的外湿环境能够改变大鼠空肠、回肠及结肠不同肠段组织内细胞因子IL-2及IL-10的表达,对大鼠的肠道免疫功能具有显著影响^[33],提示湿邪致病与肠道炎症及免疫功能密切相关。

综上所述,肝郁脾虚夹湿证是PI-IBS的关键病理机制,其中肝郁脾虚证与内脏高敏感性密切相关、湿证与炎症及免疫功能失调密切相关,结合PI-IBS内脏高敏感性及肠道炎症及免疫活化的病理特点,从肠道免疫活化致敏外周神经从而诱导内脏高敏感的角度,阐明PI-IBS肝郁脾虚兼夹湿证外因诱发内因导致疾病发生的病理机制具有内在的逻辑性,或是PI-IBS的病理机制及其核心证候内在基础研究的一种可行方向。因此,基于临床队列及其生物标本的动态随访和检测,或通过模拟疾病及证候发展的过程,动态观察及检测相关指标以明确PI-IBS肠道免疫活化的进程及神经内分泌的变化规律,将是下一步研究的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 46-58.
- [2] Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(8): 1245-1253.
- [3] Scallan WE, Crim SM, Bruce BB, et al. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(10): 1649-1656.
- [4] Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, et al. Characteristics and Risk Factors of Post-Infection Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Enteritis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(9): 1855-1863.
- [5] 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [6] Du L, Long Y, Kim JJ, et al. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3): 729-739.
- [7] Ghoshal UC. Postinfection Irritable Bowel Syndrome

- [J]. Gut Liver, 2022, 16(3): 331-340.
- [8] Pike BL, Paden KA, Alcalá AN, et al. Immunological Biomarkers in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome[J]. J Travel Med, 2015, 22(4): 242-250.
- [9] Sundin J, Rangel I, Kumawat AK, et al. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(9): 1068-1075.
- [10] Lee YY, Annamalai C, Rao S. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(11): 56.
- [11] Chabbi-Achengli Y, Coman T, Collet C, et al. Serotonin Is Involved in Autoimmune Arthritis through Th17 Immunity and Bone Resorption [J]. Am J Pathol, 2016, 186(4): 927-937.
- [12] Long Y, Wang W, Wang H, et al. Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(5): 935-944.
- [13] Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain[J]. J Anesth, 2019, 33(1): 131-139.
- [14] Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Lipopolysaccharide induces visceral hypersensitivity; role of interleukin-1, interleukin-6, and peripheral corticotropin-releasing factor in rats [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1): 72-80.
- [15] Zhao Q, Yang WR, Wang XH, et al. Clostridium butyricum alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of lamina propria dendritic cells [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(36): 5469-5482.
- [16] Yu YC, Li J, Zhang M, et al. Resveratrol Improves Brain-Gut Axis by Regulation of 5-HT-Dependent Signaling in the Rat Model of Irritable Bowel Syndrome[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 30.
- [17] Yu Y, Villalobos-Hernandez EC, Pradhananga S, et al. Deoxycholic acid activates colonic afferent nerves via 5-HT3 receptor-dependent and-independent mechanisms[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317(3): G275-G284.
- [18] Zhang Y, Qin G, Liu DR, et al. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor is correlated with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(2): 269-281.
- [19] Sadeghi A, Biglari M, Nasser MS. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review [J]. Middle East J Dig Dis, 2019, 11(2): 69-75.
- [20] Fattori V, Pinho-Ribeiro FA, Staurengo-Ferrari L, et al. The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(11): 1728-1744.
- [21] 李安德, 崔宁, 裴华颖, 等. 急性感染性腹泻的证候分布特点[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2011, 18(5): 5-8.
- [22] Wouters MM, Van Wanrooy S, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis[J]. Gut, 2016, 65(8): 1279-1288.
- [23] 杨俭勤, 唐旭东. 中医药治疗感染后肠易激综合征思路探讨[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 560-564.
- [24] 吴皓萌, 敖海清, 徐志伟, 等. 腹泻型肠易激综合征中医证候与外周敏化关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1371-1375.
- [25] 吴皓萌, 敖海清, 黄绍刚, 等. 疏肝健脾方干预腹泻型肠易激综合征内脏高敏感性大鼠的效应机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 317-320.
- [26] 李晓娟. 肝郁脾虚证-逍遥散(方证)弓状核的全基因组 DNA 甲基化及其调控[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [27] 汪正芳, 贾玉, 侯亚男. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床观察及对血清脑肠肽水平的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2685-2688.
- [28] 张北华, 王微, 王风云, 等. 痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4341-4346.
- [29] Fehervari Z. Humidity and immunity[J]. Nat Immunol, 2019, 20(7): 776.
- [30] Wang C, Bing A, Liu H, et al. High ambient humidity aggravates ammonia-induced respiratory mucosal inflammation by eliciting Th1/Th2 imbalance and NF-kappaB pathway activation in laying hens[J]. Poult Sci, 2022, 101(9): 102028.
- [31] 郭鑫, 李昆, 王超, 等. 高湿环境对大鼠免疫功能的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(1): 89-92.
- [32] Deng L, Xu H, Liu P, et al. Prolonged exposure to high humidity and high temperature environment can aggravate influenza virus infection through intestinal flora and Nod/RIP2/NF-kappaB signaling pathway [J]. Vet Microbiol, 2020, 251: 108896.
- [33] 王菁. 基于“脾恶湿”探讨湿因素对大鼠各肠段免疫因子和肠道菌群的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

(收稿日期: 2022-09-30)