

溃疡性结肠炎的中医证候 与肠道微生态关系的研究及思考*

□刘 力** (陕西中医学院中医临床医学院 咸阳 712046)

张 欢 (陕西中医学院第二附属医院医务科 咸阳 712000)

杜晓泉 (陕西中医学院附属医院脾胃病科 咸阳 712000)

吴晓康 杨晓航 (陕西中医学院医学技术系 咸阳 712046)

摘 要 :本文从溃疡性结肠炎与肠道微生态之间的关系为切入点 ,进而探讨溃疡性结肠炎的中医证候与肠道微生态之间的相关性 ,为最终证实“溃疡性结肠炎的中医辨证分型与肠道微生态存在相关性”的理论假设提供依据。

关键词 :溃疡性结肠炎 中医证候 肠道微生态

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.01.021

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis ,UC)是一种病因不明的炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD) ,发病率约为 5~12/10 万 ,且流行病学文献资料分析提示 ,UC 的发病率和癌变率均有逐年增高的趋势^[1~2]。目前研究发现 UC 的发病机制主要与肠道微生态中肠道菌群、宿主遗传易感性和机体免疫因素三者间的相互作用有关^[3~4]。同时 ,中医学将 UC 的病因病机概括为 :脾气亏虚为发病之本 ,湿热邪毒为致病之标 ,瘀血阻络贯穿疾病始终 ,内疡形成为局部病理变化。根据以上 UC 的病机特点 ,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定了 UC 的中医证候分型标准^[5] ,主要包括湿热内蕴、脾胃虚

弱、脾肾阳虚、肝郁脾虚、阴血亏虚、气滞血瘀等 6 个证型。鉴于中西医对于 UC 发病机制的论述基于不同的理论体系 ,故探求上述不同中医证候与肠道微生态变化的相关性 ,对于 UC 的“证”本质研究有重要意义。

一、UC 发病的肠道微生态学机制研究

目前肠道微生态学关于 UC 发病机制的研究主要从肠道菌群的差异性、致病性和与宿主免疫功能的关系等 3 个方面开展 ,首先 ,UC 患者在肠道菌群结构上与健康人群存在显著差异。Swidsinski^[6]对 UC 发作期与健康对照组粪便菌群进行比较 ,发现肠杆菌和肠球菌明显增加 ;主要原籍菌双歧杆菌、真杆菌、类杆菌和消化链球菌都明显减少 ,双歧杆菌检出

收稿日期 :2011-10-24

修回日期 :2012-02-13

* 国家自然科学基金项目(81173156) 溃疡性结肠炎虚实标本证候与肠道微生差异的相关性研究 ,负责人 :刘力 ;国家中医药管理局陕西中医学院附属医院脾胃病重点学科 ,学科带头人 ,沈舒文。

** 通讯作者 :刘力 ,教授 ,主任医师 ,硕士生导师 ,主要研究方向 :溃疡性结肠炎的发病机制与中医药治疗研究、脾胃病诊疗技术的标准化与临床疗效评价方法研究 ,E-mail :liuyan791@163.com。

率尤其低。崔海宏等^[7]采用梯度稀释法行肠黏膜菌群分析,结果发现发作期 UC 患者菌群中肠杆菌、肠球菌及小梭菌的数量显著增加,而双歧杆菌和乳杆菌的数量明显下降,而缓解期与对照组比较无明显差异。这些结果初步证实了 UC 患者与健康人群的肠道菌群结构在个别菌种上表现出显著差异。然而,实际人类肠道中的 1000 余种细菌只有 10%~20% 可用培养的方法进行鉴别^[8],仅观察可培养菌群的差异性距离反映肠道菌群结构的整体差异性还相差较远。其次,肠道细菌结构的变化是 UC 发病的始动和持续因素^[9]。Watanabe K^[10]和 Rowan FE^[11]分别通过实验研究发现结肠共生的硫酸盐还原菌(Sulfate-reducing bacteria, SRB)与 UC 的发病有关,并认为这是结肠黏膜炎性反应和损伤的主要原因;Wang M^[12]也利用 16S rRNA 为引物的定量 PCR 在 UC 患者的结肠切除的样本检测中发现了高于正常人的肠杆菌科、脆弱拟杆菌、肠道产丁酸细菌等优势菌群,并认为这应该是影响疾病症状的主要原因。Bamias G^[13]利用 IL-10 基因敲除小鼠和 HLAB27 转基因大鼠的动物模型在无菌条件下喂养不会形成肠道炎症,但置于有菌条件下可诱发肠道炎症反应。以上研究结果证实了肠道细菌结构的变化是导致 UC 发病的始动和持续因素的可能性。同时,肠道细菌结构的变化(菌群失调)可能诱导肠黏膜免疫功能失衡,使肠黏膜免疫系统对肠腔内抗原失去耐受,从而引发 UC 的发生。Duchmann^[14~15]研究发现,正常人肠黏膜局部免疫系统对自身的肠菌存在耐受,而 UC 患者的这种耐受被打破。Obermeier^[16]发现,DSS 动物结肠炎发生后,用细菌 CpGs 处理动物会加重动物急性慢性结肠炎的病情;而在诱导结肠炎开始前,用细菌 CpGs 处理动物可能会诱导免疫耐受,并明显减轻结肠炎病情。以上研究结论证实,肠道细菌及其产物能刺激肠黏膜免疫系统,诱发这些具有 UC 遗传易感性人群肠黏膜免疫系统功能紊乱,产生异常的免疫反应,导致 UC 发病。病原微生物抗原经抗原递呈细胞的作用进而激活 T 淋巴细胞,再经 T 细胞产生的具有不同激活效应的细胞因子而激发不同特征的免疫病理损伤^[17]。

二、UC 中医证型与肠道微生态相关性的研究近况

关于中医学与微生态学相关性的探讨较多,如

蔡子微^[18]对中医学与微生态学原理的统一性以及各自系统的研究特征做了比较,结果显示了极大的统一性;杨景云^[19]从中医学的整体观与微生态学的生物与内外环境统一论、阴阳学说与生态平衡与失调论、脏象学说与微生态系统论、调整阴阳扶正祛邪理论与微生态调节论等方面阐述中医药学与现代微生态学理论的相通之处。这些研究为开展 UC 与肠道微生态的相关性研究奠定了理论基础并提供了思路和方向。

同时,国内外学者开展了 UC 中医证型与肠道微生态部分因素间相关性的研究工作,如:贾育新等^[20~21]针对脾虚证和肝郁脾虚证开展了肠黏膜组织 Toll 样受体 2 及相关粘附分子表达的研究;常廷民、周秀丽等^[22~23]分别开展的 6 类中医证型与 T 细胞亚群、免疫球蛋白水平的相关性研究;郑学宝^[24]开展的黄芩汤治疗实验性湿热型溃疡性结肠炎免疫机制研究。这些研究为中医证型与机体免疫因素的相关性提供了佐证。陈韵如^[25]对肠道菌群最重要代表菌—双歧杆菌和大肠杆菌的 DNA 进行了荧光定量分析,研究溃疡性结肠炎的脾胃湿热证与肠道菌群关系,证实了脾胃湿热证粪便中的双歧杆菌含量低于脾气虚证及正常人组,而脾气虚组与正常人组无异。以上研究结论初步证实了 UC 中医证型与肠道微生态学的个别指标间存在相关性,但忽略了肠道菌群及其与宿主免疫协同效应构成的整个肠道微生态环境与 UC 中医证型是否相关这一根本问题。

三、讨论和展望

最近欧洲分子生物实验室(Teuropean Molecular Biology Laboratory, EMBL)以及国际有体肠道元基因组研究计划(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT)联合会的一项研究发现,人类肠道菌群可以分成 3 种不同的类型,并且推测这种差异可能与宿主的免疫系统对细菌抗原的识别或者与细胞释放废物的不同方式有关^[26],此种分类方法与中医证候的分型较为相似。同时基于肠道微生态与 UC 的发病机制密切相关,并结合 UC 中医证型与肠道微生态学的个别指标间存在相关性的研究结论,笔者认为在以后的研究中,应当以 UC 患者不同中医证型与肠道菌群结构差异性和全身及局部免疫功能特异性的关系为切入点,从肠道菌群结构的宏观差异度分析着手,逐步深入到具体菌

属、菌种的差异,并将肠道菌群结构紊乱与临床症状联系起来,最终证实“UC 的中医辨证分型与肠道微生态存在相关性”的理论假设,为阐明 UC 中医证候的本质提供微生态学依据。

参考文献

- Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease what does it mean?. *Eur J Intern Med*, 2000,(11):191~196.
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol*, 2002,(8):158~161.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2002,347(6):417~429.
- 张盛洪, 钟碧慧, 陈旻湖. 肠道微生态在炎症性肠病发病中的作用. *胃肠病学*, 2008, 13(8):508~510.
- 陈治水, 危北海, 张万岱, 等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案). *中国中西医结合消化杂志*, 2005, 13(2):133~136.
- Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002,12(1):44~54.
- 崔海宏, 陈村龙, 孙勇, 等. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜菌群改变及抗体反应. *中国微生态学杂志*, 2003,15(3):151~155.
- Junjie Qin, Ruiqiangli, Jeroen Raes, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010,464(4):59~65.
- Seksis P, Rigottier-Gois L-Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*, 2003,2(2):237~242.
- Watanabe K, Mikamo H, Tanaka K. Clinical significance of sulfate-reducing bacteria for ulcerative colitis. *Nippon Rinsho*, 2007,65 (7):1337~1346.
- Rowan FE, Docherty NG, Coffey JC, O'Connell PR. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis. *Br J Surg*, 2009,96(2):151~158.
- Wang M, Molin G, Ahm  S, Adawi D, Jeppsson B. High proportions of proinflammatory bacteria on the colonic mucosa in a young patient with ulcerative colitis as revealed by cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *Dig Dis Sci*, 2007,52(3):620~627.
- Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 2005,143(12):895~904.
- Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum B schenfelde KH, Neurath M. Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol*, 1996,26(4):934~938.
- Duchmann R, Kaiser I, Hemmn E, Mavet W, EweK, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance existstowards resident intestinal flora but is broken inactive inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol*, 1995,(102):448~455.
- Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Hofmann C, B ich A, Grunwald N, Hedrich HT, Aschenbrenner E, Schlegelberger B, R  ler G, Sch  merich J, Falk W. CpG motifs of bacterial DNA essentially contribute to the perpetuation of chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2005,(129):913~927.
- 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(14):645~649.
- 蔡子微, 康白. 关于中医学与微生态学在原理上的统一性. *中国微生态学杂志*, 1995, 7(7):43~48.
- 杨景云, 杨继新. 中医药微生态学的研究现状. *中国微生态学杂志*, 2003, 11(1):1~3.
- 贾育新, 刘喜平, 吴建军. 溃疡性结肠炎大鼠模型 CD44、CD62p 和 CD54 表达与中医证候相关性研究. *中医研究*, 2009, 22(5):10~12.
- 贾育新, 刘喜平, 吴建军. 溃疡性结肠炎大鼠模型 TLR2 表达与中医证候相关性研究. *北京中医药大学学报*, 2009, 32(7):462~464.
- 常廷民, 李秀敏, 赵习德. 溃疡性结肠炎中医分型与 T 细胞亚群关系. *辽宁中医杂志*, 2008, 25(12):1803~1805.
- 周秀丽, 邢军, 常丽丽. 溃疡性结肠炎外周血粘附分子表达增高及其在中西医结合辨证分型相关性研究中的意义. *河北医药*, 2008, 30(7):958~959.
- 郑学宝, 戴世学, 荣向路, 等. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠调节性 T 细胞功能的影响. *中华中医药学刊*, 2008, 26 (12):2533~2536.
- 陈韵如. 溃疡性结肠炎脾胃湿热证的微生态研究. 广州:广州中医药大学, 2010.
- Manimozhayan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011,473(12):174~180.

Research and Thinking about Relationship between TCM Syndrome of Ulcerative Colitis and Intestinal Microflora

Liu Li¹, Zhang Huan², Du Xiaoquan³, Wu Xiaokang⁴, Yang Xiaohang⁴,

(1. Department of Chinese Medical College, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Department of Medical, The Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, 712000, China;

3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine,

Xianyang, 712000, China;

4. Department of medical technology, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, 712000, China)

Abstract: In this paper, the relationship between ulcerative colitis(UC) and intestinal microflora was discussed as the starting point. And then the relation between syndrome of traditional Chinese medicine (TCM) of UC and intestinal microflora was explored. This article finally provides evidences for the confirmation of theoretical assumption of "syndrome differentiation of UC correlated with the intestinal microflora."

Keywords: Ulcerative colitis, syndrome of traditional Chinese medicine, intestinal microflora

(责任编辑 李沙沙 张志华 责任译审 王 晶)