

内脏高敏感在肠易激综合征中的研究进展

陈俊杰 杨长青 魏子白

【摘要】 肠易激综合征患者的内脏高敏感发生机制尚未明确,通常认为可能与受体及通道的异常改变、神经递质的改变、肠道菌群的失调等多种因素有关。近年来大量研究发现,大麻素受体、瞬时受体电位香草酸受体 1、5-羟色胺及其受体、囊泡谷氨酸转运体、肠道菌群紊乱以及钠离子通道在内脏高敏感的发生中起重要作用。此文就近年来有关内脏高敏感发生机制的研究进展作一综述。

【关键词】 肠易激综合征;内脏高敏感;肠道菌群

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.05.002

肠易激综合征(IBS)是一种常见的功能性肠道疾病,临床上主要表现为腹痛、腹部不适和排便习惯改变,其中腹痛、腹部不适是较难缓解的症状,这些症状常持续存在或反复发作^[1]。大量研究表明这些症状的产生与内脏感觉异常有关,表现为内脏敏感性升高。内脏高敏感发生机制是目前的研究热点,本文就相关研究进展作一综述。

1 大麻素受体

大麻素受体(CB)属于 G 蛋白偶联受体家族,有 CB1 和 CB2 两个亚型。CB1 主要分布于中枢和外周神经元上。CB1 被激活后,可以抑制乙酰胆碱释放,减少胃肠道蠕动。CB1 也可通过 G 蛋白与离子通道耦联,促进 A 型 K⁺ 通道开放,引起 K⁺ 内流,并可使 D 型 K⁺ 通道和 N/P/Q 型电压依赖性 Ca²⁺ 通道关闭,从而调节疼痛信号的转导。CB1 被激活后还可抑制小鼠传入神经元上瞬时受体电位香草酸受体 1 (TRPV1)通道,从而降低内脏敏感性。

有研究发现,CB1 在束缚应激后小鼠内脏痛觉过敏的维持中起重要作用^[2]。Taranabant 作为 CB1 反向激动剂,可改善便秘型 IBS(IBS-C)大鼠的胃肠道蠕动和腹痛症状^[3]。Jiang 等^[4]对 292 例 IBS 患者和 298 名健康对照者进行了基因分型测序研究,结果表明 CB1 基因(AAT)n 重复变化会增加 IBS 发病风险。有研究发现在腹泻型 IBS(IBS-D)患者中,CB 受体激动剂屈大麻酚具有抑制空腹结

肠运动作用^[5]。

CB2 主要分布于回肠神经系统和免疫细胞。有研究对 54 例 IBS 患者及 12 名健康对照者的结肠黏膜行活组织检查,结果发现 IBS 患者结肠活检组织中 CB2 表达明显高于健康对照组^[6]。有研究发现在三硝基苯磺酸诱导的内脏高敏感大鼠中,高选择性 CB2 激动剂 RQ-00202730 具有剂量依赖的镇痛效应^[7],这可能是 IBS 治疗的一个新途径。

2 TRPV1

TRPV1 属于瞬时受体电位通道家族,广泛表达于中枢和外周神经,可被辣椒素及其类似物激活,激活后产生灼痛感,伴随 P 物质和降钙素基因相关肽(CGRP)释放。

Akbar 等^[8]研究表明,IBS 患者结肠活检组织中 TRPV1 免疫反应神经纤维比正常对照组增加 3~5 倍,尽管其他标志物如 P 物质、PGP9.5 蛋白、肥大细胞、c-kit、淋巴细胞(CD3)也有增加,但只有 TRPV1 免疫反应神经纤维和肥大细胞数量与腹部疼痛症状评分具有显著相关性。另一项研究结果表明,IBS-D 患者肠道小分子 miR-199a/b 表达明显减少,且与 TRPV1 的表达和内脏疼痛评分增加均有密切关系。通过腹腔内注射 miR-199 前体可减弱 TRPV1 信号转导,从而降低内脏疼痛敏感性^[9]。

有研究分析了快速摄入辣椒粉(相当于辣椒素 14 mg)对 IBS 男性患者和健康志愿者的影响,结果显示辣椒并没有改变两组的肠蠕动情况,但健康志愿者的直肠疼痛阈值升高。另有研究显示,连续 6 周摄入辣椒素(2.1 g/d)后,IBS-D 患者餐后腹部灼烧感减少,直肠感觉阈值升高。以上研究表明,辣

椒素可作用于 TRPV-1, 从而减轻 IBS 患者的内脏高敏感, 其机制可能是由于辣椒素的反复应用刺激 TRPV-1 后诱导过度的 Ca^{2+} 涌入, 导致感觉神经元功能缺失和一段时间内转导递质枯竭, 这可能是腹痛改善的基础^[10]。

3 5-羟色胺及其受体

5-羟色胺(5-HT)是脑肠循环中一种重要的神经递质, 全身约 80% 的 5-HT 位于消化道。人体 95% 5-HT 的生产和存储都是在肠道上皮的嗜铬细胞中。

Chen 等^[11]对内脏高敏感大鼠及正常对照大鼠结肠组织的 5-HT 及 5-HT 转运体 mRNA 表达进行测定, 结果显示内脏高敏感组结肠组织 5-HT 的分泌增多, 而 5-HT 转运体 mRNA 表达减少。

5-HT 通过与不同的受体结合发挥生物活性。根据受体的结构、换能机制和药理特点分为 7 种, 其中 5-HT₃ 受体可以调节多巴胺、 γ -氨基丁酸(GABA)、P 物质和乙酰胆碱等神经递质释放, 参与内脏高敏感的形成。动物实验研究表明, 5-HT₃ 受体可参与结直肠扩张腹痛信号在髓质腹外侧的转导^[12]。5-HT₃ 受体抑制剂在治疗 IBS 的内脏高敏感上也取得了明显效果。一项前瞻性研究通过对 576 例女性 IBS-D 患者随机给予 5-HT₃ 受体拮抗剂雷莫司琼 2.5 μg ($n = 292$) 或安慰剂 ($n = 284$), 1 次/d, 连续 12 周, 结果表明雷莫司琼组的腹痛、腹泻症状及生活质量改善明显优于安慰剂组^[13]。

4 囊泡谷氨酸转运体

谷氨酸是重要的兴奋性神经递质, 谷氨酸在神经元中的浓度主要靠囊泡谷氨酸转运体(VGLUT)维持, VGLUT 在神经递质谷氨酸的储存和释放过程中起重要作用。囊泡谷氨酸转运体有 3 个亚型, 分别为 VGLUT1、VGLUT2 和 VGLUT3^[14]。

有研究利用敲除 VGLUT3 基因的小鼠造模, 发现在其发生炎症反应后表现为对轻微机械刺激的敏感性升高。VGLUT3 基因的缺失能特异地造成躯体机械疼痛感觉系统损伤, 特别是在伴随炎症反应、神经损伤和外伤的情况下, 呈现出对无伤害机械刺激的高敏感^[15]。另有研究表明, 结直肠扩张刺激可激活大鼠 VGLUT3 表达, 并且与激活的 5-HT 和 c-fos 表达存在共存现象。在旋毛虫诱导的内脏高敏感大鼠外周初级传入神经元中观察到 VGLUT3 表达增加, 而在应激诱导的内脏高敏感大鼠中则未观察到^[16]。

5 肠道菌群紊乱

健康成人的肠道是一个极其复杂且庞大的微生态系统, 目前诸多研究表明肠道菌群紊乱在内脏高敏感中起着重要作用。

诸多研究表明, 与健康对照组相比, IBS 患者肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌占比减少, 厚壁菌门和拟杆菌门占比增加^[17]。有研究发现经结直肠扩张的无菌大鼠可表现为内脏高敏感, 而健康对照组粪便悬浮液接种的无菌大鼠内脏敏感性无变化^[18]。Zhou 等^[19]研究表明, 梭菌属可能参与内脏高敏感发生机制, 而丹毒丝菌科可能预防内脏高敏感发生。

益生菌在降低内脏高敏感方面的研究也日渐增多, 如有报道指出乳酸杆菌和双歧杆菌对于改善内脏高敏感动物模型的腹痛、腹胀、腹泻、便秘等症状效果明显^[20]。Eutamene 等^[21]评估了 3 种益生菌(*Bifidobacterium lactis* NCC 362、*Lactobacillus johnsonii* NCC 533 和 *L. paracasei* NCC 2461) 对内脏高敏感大鼠模型的保护作用, 结果表明其中只有一种菌株(*L. paracasei* NCC 2461) 可以逆转内脏高敏感, 说明可能只有特定种类的益生菌能改善内脏高敏感, 今后应进一步研究予以明确。

研究显示, 在应激诱导建立的内脏高敏感大鼠模型中, 利福昔明可以通过改变肠道菌群预防肠道炎症反应, 改善肠道屏障和内脏痛觉过敏反应^[22]。在Ⅲ期双盲安慰剂对照试验中, 应用利福昔明治疗 2 周可以改善 IBS 患者症状, 包括腹胀、腹痛和粪便性状。而在Ⅳ期临床试验中也证实了之前的研究结果^[23]。目前利福昔明已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 IBS-D。

有研究表明, 罗伊氏乳杆菌(DSM17938)可减少辣椒素和结直肠扩张诱发的大鼠脊髓神经动作电位。DSM17938 可使辣椒素在背根神经节诱发的 TRPV1 离子电流从 $(83 \pm 11)\%$ 减少至 $(41 \pm 8)\%$, 表明肠道菌群通过作用于外周和中枢神经元的 TRPV1 通道可能是 IBS 内脏高敏感形成的重要途径^[24]。另有研究推测, 肠道菌群失调可抑制结肠中紧密连接蛋白 1(ZO-1) 的表达, 并增加 Toll 样受体 4(TLR4) 的表达, 进而导致慢性低度炎症反应发生, 这可能是肠道菌群失调导致内脏敏感性升高的作用机制之一^[25]。

有研究表明, IBS 患者菌群代谢产物短链脂肪酸可使疼痛加重, 这可能与短链脂肪酸导致 CB 和阿片受体在胃肠道中表达下降有关^[26]。研究表明

IBS-C 患者粪便中硫酸盐还原菌数量明显增多,可导致更多的硫化物和氢气产生。硫化氢可以引起大鼠的疼痛反应,这可能使大鼠的初级传入通道上 T 型通道致敏或激活,从而导致内脏高敏感^[27]。

6 电压门控钠通道

电压门控钠通道(Nav)是离子通道家族的成员。Nav 广泛分布于中枢和外周神经元上,其在神经元兴奋性的调控和动作电位的产生中起着重要作用。Nav 由 α 和 β 两种亚基组成,根据 α 亚基的不同可分为 Nav1.1~Nav1.9。

有研究发现 2% 的 IBS 患者携带 Nav1.5 编码(SCN5A)突变基因,这些患者的 Nav1.5 通道功能丧失与内脏敏感性升高存在密切联系^[28]。有研究发现与对照组相比,内脏高敏感大鼠模型脊髓背根神经节中结肠感觉神经节上白细胞介素-2(IL-2)和 Nav1.7 的 mRNA 数量分别增加了 3.5 倍和 2 倍,进一步研究发现 IL-2 和 Nav1.7 相互作用可增强内脏敏感性^[29]。另有研究发现,母婴分离大鼠模型的慢性内脏高敏感性与神经元兴奋性增高以及脊髓背根神经节中结肠感觉神经节上河豚毒素抵抗型钠离子通道电流增强相关(尤其是 Nav1.8)^[30]。通过敲除大鼠 Nav1.8 基因和 Nav1.9 基因,发现 Nav1.9 有调节内脏疼痛的作用,其诱导神经性疼痛的发病机制是由于寒冷刺激形成的,而不是机械刺激诱发的疼痛^[31]。以上研究结果表明,Nav 拮抗剂可能是 IBS 治疗的一个新途径。

7 小结和展望

IBS 的发病机制尚未完全明确,可能存在多种发病机制,但内脏高敏感性已经在一定程度上成为了 IBS 的生物学标志物,在 IBS 的发生发展中占据重要的地位,降低内脏敏感性已成为治疗 IBS 的一个新方向。目前在 IBS 的治疗方面,针对内脏高敏感性机制的干预在动物模型中已取得了一定进展,但在临床试验中仍未取得满意的结果,这可能与 IBS 复杂的发病机制有关。随着研究方法和技术的不断发展,IBS 的病因和发病机制将会进一步明确,从而为临床治疗提供更多的、个性化的指导和帮助。

参 考 文 献

- 1 Torpy JM, Golub RM. JAMA patient page. Irritable bowel syndrome[J]. JAMA, 2011, 306: 1501.
- 2 Shen L, Yang X, Qian W, et al. The role of peripheral cannabinoid receptors type 1 in rats with visceral hypersensitivity induced by chronic restraint stress [J]. J

- Neurogastroenterol Motil, 2010, 16: 281-290.
- 3 Fichna J, Sibaev A, Salaga M, et al. The cannabinoid-1 receptor inverse agonist taranabant reduces abdominal pain and increases intestinal transit in mice [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25: e550-e559.
- 4 Jiang Y, Nie Y, Li Y, et al. Association of cannabinoid type 1 receptor and fatty acid amide hydrolase genetic polymorphisms in Chinese patients with irritable bowel syndrome [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29: 1186-1191.
- 5 Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome [J]. Gastroenterology, 2011, 141: 1638-1647. e7.
- 6 Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, et al. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45: 909-922.
- 7 Iwata Y, Ando K, Taniguchi K, et al. Identification of a highly potent and selective CB2 agonist, RQ-00202730, for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25: 236-240.
- 8 Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain[J]. Gut, 2008, 57: 923-929.
- 9 Zhou Q, Yang L, Larson S, et al. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1[J]. Gut, 2016, 65: 797-805.
- 10 Evangelista S. Novel therapeutics in the field of capsaicin and pain[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8: 373-375.
- 11 Chen MX, Chen Y, Fu R, et al. Activation of 5-HT and NR2B contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome in rats[J]. Am J Transl Res, 2016, 8: 5580-5590.
- 12 Panteleev SS, Martseva AA, Lyubashina OA. The inhibitory effect of granisetron on ventrolateral medulla neuron responses to colorectal distension in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 749: 49-55.
- 13 Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Ramosetron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of life in women[J]. Gastroenterology, 2016, 150: 358-366. e8.
- 14 Filpa V, Moro E, Protasoni M, et al. Role of glutamatergic neurotransmission in the enteric nervous system and brain-gut axis in health and disease[J]. Neuropharmacology, 2016, 111: 14-33.
- 15 Seal RP, Wang X, Guan Y, et al. Injury-induced mechanical hypersensitivity requires C-low threshold mechanoreceptors[J]. Nature, 2009, 462: 651-655.
- 16 Yang CQ, Duan LP, Qiao PT, et al. Increased VGLUT3 involved in visceral hyperalgesia in a rat model of irritable bowel syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 2959-2966.
- 17 O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a

- key regulator of visceral pain[J]. *Pain*, 2017, 158(Suppl 1): S19-S28.
- 18 Crouzet L, Gaultier E, Del' Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25: e272-e282.
- 19 Zhou XY, Li M, Li X, et al. Visceral hypersensitive rats share common dysbiosis features with irritable bowel syndrome patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 5211-5227.
- 20 Moraes-Filho JP, Quigley EM. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review[J]. *Arq Gastroenterol*, 2015, 52: 331-338.
- 21 Eutamene H, Lamine F, Chabo C, et al. Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats [J]. *J Nutr*, 2007, 137: 1901-1907.
- 22 Xu D, Gao J, Gilliland M, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 484-496. e4.
- 23 Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1033-1042.
- 24 Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld KA, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938[J]. *J Physiol*, 2015, 593: 3943-3957.
- 25 邵琿, 王进海, 张杰, 等. 肠道菌群失调对内脏敏感性的影响及其机制 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 6: 758-764, 781.
- 26 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22: 512-519. e114-e115.
- 27 Xu GY, Winston JH, Shenoy M, et al. The endogenous hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine- β synthase contributes to visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome[J]. *Molecular pain*, 2009, 5: 44.
- 28 Beyder A, Mazzone A, Strege PR, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV 1. 5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1659-1668.
- 29 Campaniello MA, Harrington AM, Martin CM, et al. Activation of colo-rectal high-threshold afferent nerves by Interleukin-2 is tetrodotoxin-sensitive and upregulated in a mouse model of chronic visceral hypersensitivity [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28: 54-63.
- 30 Hu S, Xiao Y, Zhu L, et al. Neonatal maternal deprivation sensitizes voltage-gated sodium channel currents in colon-specific dorsal root ganglion neurons in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304: G311-G321.
- 31 Leo S, D'Hooge R, Meert T. Exploring the role of nociceptor-specific sodium channels in pain transmission using Nav 1. 8 and Nav 1. 9 knockout mice[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208: 149-157.

(收稿日期:2017-05-31)

(本文编辑:周骏)