

中药灌肠疗法对溃疡性结肠炎 β -arrestin 2 信号通路影响的研究概况

杨一天¹, 叶蔚², 刘彬彬²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市中医院, 浙江 杭州 310007

[摘要] 本文通过文献复习, 对溃疡性结肠炎(UC)中医病因病机、治法, UC与 β -arrestin 2信号转导通路的相关性, 中药灌肠疗法在UC治疗中的临床应用, 中药灌肠疗法对 β -arrestin 2通路下游因子NF- κ B p65表达的影响等进行综述了分析。认为中药灌肠能够直达病所, 充分发挥药物疗效, 使病灶局部炎症分泌物减少, 血络凝滞改善, 加速溃疡愈合; 而其机制可能通过加强 β -arrestin 2信号通路的活性, 从而减轻结肠组织炎症损伤, 有效改善溃疡临床症状。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 中药灌肠; β -arrestin 2 信号转导

[中图分类号] R574.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 12-0198-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.12.085

溃疡性结肠炎(UC)是以反复发作性腹泻、黏液脓血便及腹部疼痛为主要症状, 病因至今不清的一类炎症性肠病(IBD), 其病变部位局限于结直肠黏膜与黏膜下层, 主要以连续性弥漫性分布的慢性非特异性炎症及溃疡形成为特点, 易反复发作并能引起癌变^[1]。目前国内外已提出多种发病机制的假设, 其中 β 2AR/ β -arrestin2/NF- κ Bp65信号转导通路近年来越来越受到关注。中医在治疗UC上有特色的治疗疗法—中药灌肠疗法, 虽然中药灌肠能够直达病所, 充分发挥药物疗效, 减少病灶局部炎症分泌物, 改善血络凝滞, 加速溃疡愈合, 但其作用机制未知, 目前已有多项研究证实中药灌肠可能通过加强 β -arrestin 2信号通路的活性, 减轻结肠组织炎症损伤, 有效改善溃疡临床症状。现将中医灌肠疗法对UC β -arrestin2信号通路影响的研究进展概况陈述如下。

1 中医对UC的认识

中医学并无溃疡性结肠炎之具体病名, 但可根据其反复腹泻、黏液脓血便等临床症状, 归属为中医学肠澼、痢疾、便血等病, 目前临床多将其归属于肠澼范畴^[2]。根据2003年中国中西医结合学会消化专业委员会分型标准可将UC分为大肠湿热、脾胃气虚、脾肾阳虚、肝郁脾虚、气滞血瘀和阴血亏虚6个证型, 其中临床上以大肠湿热型居多。

中医学认为, 该病为本虚标实之证, 由于感受外邪、饮食不节、情志失调、劳倦内伤等多种原因导致脾胃虚弱, 中焦运化、通降功能失调, 湿热浊毒不能排出体外, 壅塞肠中, 阻滞气机, 瘀血内生, 与肠中糟粕搏结并滞积于肠道, 肉腐血败, 肠络被伤, 腐肉与络血共下, 故见下痢赤白, 其本在脾胃,

标在大肠^[3]。中医临床上除了运用汤药辨证治疗外, 还有保留灌肠治疗UC的特色疗法, 多个临床研究显示部分中药制剂灌肠对肠黏膜能起到直接的修复与保护作用, 促进炎症物质吸收和溃疡愈合; 另药物物理的温热刺激还能引起肠黏膜的血管扩张, 促进局部血液和淋巴循环, 增强新陈代谢, 改善局部组织的营养和全身机能^[4]。

2 UC与 β -arrestin 2信号转导通路

2.1 β -arrestin 2通路简介

β -arrestin 2信号转导通路中主要信号表达包扩 β 2AR(β 2肾上腺素能受体)、 β -arrestin2与NF- κ Bp。其中位于通路下游的NF- κ B是一种高度保守的转录因子, 它广泛存在于人体各类组织中, 可与多种细胞基因启动子、增强子的 κ B转录序列位发生特异性结合, 在免疫和炎症反应、细胞生长、病毒感染等方面发挥重要作用^[5]。NF- κ B是由p50、p52、p65(-RelA)、RelB及c-Rel组成的同源或异源二聚体复合物^[6], 静息状态时能与抑制蛋白结合形成三聚体, 以无活性方式存在, 当细胞受到通路上游信号因子直接或间接刺激时, NF- κ B即可被激活, 并移位至细胞核内发生转录, 启动炎症级联反应, 引起内皮细胞的损伤, 从而引发炎症, 其功能主要受I κ B蛋白家族调控。

目前为止Arrestin家族共发现六大类成员, 其中 β -arrestin 1、 β -arrestin 2广泛存在于各种细胞中, 可调节大多数G蛋白偶联受体(GPCR)的活性^[7]。研究证实, β -arrestin2可以通过以下2种途径抑制NF- κ B活化, 进而参与免疫调节与炎症抑制^[8]。一是与NF- κ B的抑制蛋白I κ B α 结合形成复合物, 掩盖核定位信号, 进而阻止NF- κ B从细胞

[收稿日期] 2016-05-12

[基金项目] 杭州市卫生局资助课题 (2013B16)

[作者简介] 杨一天 (1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 消化内科。

质转移到细胞核中调节基因转录；二是抑制肿瘤坏死因子受体相关蛋白6(TrAF6)的自动泛素化负性调节NF- κ B的活化^[9]。

β -arrestin2是Benovic等^[10]在对牛脑中的 β -肾上腺素受体激酶(β ARK)提纯的过程中发现的。研究证实用 β 2AR的激动剂异丙肾上腺素(isoprot-erenol, Iso)处理细胞后能够显著增强 β -arrestin2与抑制蛋白I κ B α 的结合作用,加强抑制NF- κ B下游基因转录的作用^[11]。这也间接揭示了 β 2AR和NF- κ B间存在着以 β -arrestin2为介导的信号传导通路,并提示交感神经系统调控免疫系统是一种可能的作用方式。

2.2 UC中 β -arrestin2信号通路的表达 β -arrestin2可通过与抑制蛋白I κ B α 和TrAF6相互作用限制NF- κ B的活化,并通过 β 2AR/ β -arrestin2信号通路与另一条信号通路——TLR/NF- κ B的交叉对话等机制调节TLR活化的NF- κ B活性^[12]。因此 β -arrestin2可以通过调节NF- κ B的活化进而影响多种炎症相关基因的表达,参与到IBD的炎症反应和免疫调节的过程中。

有研究表明,UC模型组结肠黏膜表面上皮细胞NF- κ B p65表达较正常组显著增强,呈弥漫状分布,固有层也有NF- κ B p65的高表达,可总结为UC患者肠黏膜炎症反应越重,NF- κ B p65表达越强^[13],说明UC患者可见NF- κ B的异常活化。另外Gao等^[14]研究发现, β -arrestin2的氨基末端结构域可以与I κ B α 的羧基末端结构域直接结合,显著抑制I κ B激酶对I κ B α 的磷酸化过程,通过加强稳定I κ B α 来阻止NF- κ B进入细胞核,从而减弱NF- κ B的活化,证实了 β -arrestin2对NF- κ B存在抑制作用。而 β 2AR受体信号可降低 β -arrestin2磷酸化和诱导 β -arrestin2的特异性构象改变,加强 β -arrestin2与I κ B α 的结合,稳定I κ B α ,抑制NF- κ B活化。因此 β 2AR/ β -arrestin2/NF- κ Bp信号通路中,增强 β 2AR可加强 β -arrestin2对NF- κ B的抑制作用,为UC的诊治提供新的临床思路。

3 中药灌肠疗法

中药灌肠疗法作为一种中医针对UC局部治疗的特色方法,通过直接使用特定中药制剂灌肠,直达病灶,使局部药物浓度达到最大化,充分延长药物与病灶接触时间,发挥中药疗效。研究表明中药灌肠疗法可减少病灶局部炎症分泌,改善血络凝滞,加速溃疡愈合,药液保留时间越长,吸收可越充分,病情症状改善越快,预后愈佳^[15]。

3.1 中医灌肠疗法治疗UC的临床应用 中医灌肠疗法能直接使药物与患者病灶接触,缓解炎症,促进溃疡愈合,有明确的临床疗效,有临床推广的意义。如宋丽琴等^[16]通过灌肠疗法和柳氮磺吡啶的对比研究,显示治疗组患者应用中药保留灌肠治疗后疗效较对照组显著提高,进一步证实了中药治疗的良好效果。灌肠方由芍药、当归、马齿苋、白头翁、白花蛇舌草、黄连、黄芩、黄柏、木香、槟榔、白芨、五倍子、苦参等组成,诸药合用,共奏清热化湿、凉血解毒和止泻之功效。窦红

宇等^[17]自拟消溃方,与使用硫酸依替米星联合奥硝唑的对照组对照,结果显示中药保留灌肠组患者近期疗效显著高于对照组($P < 0.05$),说明中药保留灌肠有利于促进溃疡愈合,减轻肠黏膜病变,提示自拟消溃方保留灌肠治疗UC在改善消化道症状方面较西药药物优势明显。席作武^[18]拟清溃灌肠方(黄连、白术、白芨、地榆、三七粉、赤芍、乌梅等)保留灌肠,并根据不同中医证型配以不同的中成药内服治疗本病,结果显示治疗后中药组Baron评分和Sutherland疾病活动指数评分低于西药组,腹泻、脓血便和腹痛评分低于西药组,总有效率为91.2%高于西药组的75.0%,提示了中药干预措施能促进溃疡的愈合、减轻临床症状、降低疾病活动指数。

3.2 中药灌肠疗法对 β -arrestin2通路下游因子NF- κ B p65表达的影响 到目前为止,大多数实验研究通过测量通路中NF- κ B p65表达来证实中药灌肠的临床疗效,对 β 2AR、 β -arrestin2指标含量相对关注较少。如杜群等^[19]通过给予四神丸浸膏剂灌胃肠,与对照组进行对比,发现空白组大鼠结肠黏膜NF- κ B p65 mRNA表达处于较低水平,与空白组比较,模型组NF- κ B p65 mRNA表达水平显著升高($P < 0.01$),与模型组比较,四神丸组NF- κ B p65 mRNA表达水平明显降低,说明四神丸浸膏剂灌胃肠能显著降低NF- κ B p65含量,从而发挥抗炎作用。徐进等^[20]通过灌肠复方甘草酸苷剂及SAPA,并与正常对照组及模型组进行对比,结果证实复方甘草酸苷保留灌肠对UC有一定治疗作用并能影响NF- κ B p65蛋白表达。陆文洪等^[21]采用复方芩柏颗粒剂通过保留灌肠干预治疗,并与正常组、模型组、西药组进行对比,结果提示复方芩柏颗粒剂保留灌肠对UC实验大鼠有良好的治疗作用,能有效抑制NF- κ B的活性,减轻结肠组织的炎症损伤,从而改善结肠组织病理学分级水平。

4 展望

4.1 临床治法的选择 目前UC的治疗药物主要是5-ASA类和激素类,如有激素抵抗和激素依赖的患者则需用免疫抑制剂^[22]。但临床上可见5-ASA类价格昂贵;氢化可的松灌肠液效果确切,但不能维持临床缓解,且长期使用可能引发激素不良反应^[23]。对病变在远段结肠的患者,笔者推荐局部用药灌肠为主,优于口服给药,中药保留灌肠可通过清热解毒、活血祛瘀、利湿消肿等手段达到控制症状,改善患者的生活质量的作用。笔者查找文献时发现很多实验研究着重于中药灌胃对UC发病的影响,却忽略了最直接的中药灌肠疗法,这也是目前灌肠疗法在临床上难以推广开的原因。

4.2 组方用药的选择 纵观大部分中药灌肠治疗,其所用药物或为清热解毒,或为凉血止血,或为健脾燥湿之品,大多数方中包含黄连、生白术、白芨、地榆、三七粉、延胡索、赤芍、乌梅等,这提示清热凉血、健脾利湿法在UC诊治中的重要作用,这与上文所提临床多见之大肠湿热型相符合,可见血热、浊毒、湿邪是UC发展过程中重要的病机及病理产物,也

为进一步研究中中药治疗 UC 提供了客观依据。

4.3 检测指标的选择 虽然许多研究及临床应用也证实中药灌肠法有很好的改善 UC 症状,减轻患者痛苦的作用,但对中药在体内如何发挥其药理作用却研究甚少。笔者所引用的上述很多实验研究仅仅从通路下游因子 NF- κ B p65 含量来探讨 UC 的可能发病机制,已证明大部分中药灌肠能抑制 NF- κ B 活化及表达,减少促炎因子的释放,调节 UC 患者结肠中异常的免疫反应,从而减轻结肠炎症,证实 NF- κ B 的活化是目前所认知的 UC 发病过程中的重要环节之一。但笔者同时也发现,目前鲜有实验测量 β 2AR、 β -arrestin2 的表达浓度并探究其与 UC 发病的内在关系,所查阅中仅有乌梅丸灌胃、氧化苦参碱肌肉注射等实验中同时检测了上述指标,而对于中药灌肠之指标检测少之又少。若能在实验中留意 β 2AR、 β -arrestin2 的表达,则可发现中药灌肠在治疗溃疡性结肠炎的可能机制,并能证实中药灌肠疗法是通过加强 β -arrestin2 信号通路的活性,从而抑制 NF- κ B 的表达,减轻结肠组织炎症损伤,促进黏膜愈合,有效改善溃疡临床症状。

[参考文献]

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8): 488-494.
- [2] 王飞, 石健, 王建民, 等. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎临床研究进展[J]. 中医外治杂志, 2011, 20(6): 39-41.
- [3] 陈英俊, 黎氏画, 陈明德, 等. 中药治疗溃疡性结肠炎研究简况[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(8): 181-183.
- [4] 罗世英, 周乐, 吕小华, 等. 白花蛇舌草总黄酮对实验性溃疡性结肠炎的作用及免疫学机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 896-900.
- [5] 蔺晓源, 刘杰民. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在溃疡性结肠炎[J]. 胃肠病学, 2013, 18(4): 244-246.
- [6] 加秀凤, 沈霖, 范恒, 等. NF- κ B p65 在溃疡性结肠炎与结肠癌患者肠黏膜中的表达差异与意义[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 279-285.
- [7] Xiao KH, Sudha KS, Kelly N, et al. Activation-dependent conformational changes in β -Arrestin 2[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(53): 55744-55753.
- [8] Ma L, Pei G. β -arrestin signaling and regulation of transcription[J]. J Cell Sci, 2007, 120(Pt 2): 213-218.
- [9] 彭爱妮, 闫福岭. β -arrestin2 在免疫调节中的作用[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(2): 170-174.
- [10] Benovic JL, Kuhn H, Weyand I, et al. Functional

desensitization of the isolated beta- adrenergic receptor by the beta- adrenergic receptor kinase: potential role of an analog of the retinal protein arrestin (48- kDa protein)[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84: 8879-8882.

- [11] Du T, Li H, Li M, et al. Signaling pathways of isoproterenol-induced ERK1/2 phosphorylation in primary cultures of astrocytes are concentration-dependent[J]. J Neurochem, 2010, 115: 1007-1023.
- [12] 梁丽, 范恒, 段雪云, 等. 溃疡性结肠炎大鼠 β 2AR、 β -arrestin2、NF- κ B p65 的表达及乌梅丸的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(16): 1650-1655.
- [13] 徐晓云, 李冬斌, 李彬, 等. TLR4、NF- κ B p65、IL-8 在溃疡性结肠炎中的表达[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(3): 181-183.
- [14] Gao H, Sun Y, Wu Y, et al. Identification of beta-arrestin2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF-kappaB pathways[J]. Mol Cell, 2004, 14(3): 303-317.
- [15] 祖智博, 王垂华. 中医药治疗溃疡性结肠炎概况[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(3): 180-181.
- [16] 宋丽琴, 王国夫. 中药灌肠治疗溃疡性结肠炎对炎症相关因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 414-415.
- [17] 窦红宇, 孙滨滨, 丁柯, 等. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效探讨[J]. 中国医药指南, 2015(2): 30-31.
- [18] 席作武. 中药内服联合清溃方保留灌肠治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 198-201.
- [19] 杜群, 李红, 王建华, 等. 四神丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中核转录因子 Kp65 基因和蛋白表达的影响. 广州中医药大学学报, 2007, 24(5): 396-399.
- [20] 徐进, 杜勇, 卢光新, 等. 复方甘草酸苷对 TNBS 结肠炎大鼠肠道炎症的影响[J]. 胃肠病学, 2013, 18(4): 221-224.
- [21] 陆文洪, 贺荔枝, 王真权, 等. 复方芩柏颗粒剂保留灌肠治疗溃疡性结肠炎大鼠的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(2): 128-130.
- [22] Gracie DJ, Ford AC. Evidence-based management of ulcerative colitis[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2012, 58(2): 87-99.
- [23] Girlich C, Scholmerich J. Topical delivery of steroids in inflammatory bowel disease[J]. Curr Drug Deliv, 2012, 9(4): 345-349.

(责任编辑:冯天保)