

- 进展,2012,21(9):725-726.
- [5] 杨湘怡,陶润知,聂亚雄. mTOR 依赖的自噬通路与神经变性疾病[J]. 中南医学科学杂志,2014,42(2):191-192.
- [6] 汤智平,关中. 自噬调节与肿瘤治疗相关的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2013,20(6):477-478.
- [7] Itakura E, Mizushima N. Atg14 and UVRAG: mutually exclusive subunits of mammalian Beclin 1-PI3K complexes[J]. Autophagy,2009,5(4):534-536.
- [8] 袁文华,宋云霄. 自噬相关基因 Beclin 1 与肿瘤[J]. 中国医药指南,2012,12(5):47-48.
- [9] Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages[J]. Nat Cell Biol,2009,11(4):385-396.
- [10] 成娟. 自噬在白血病 K562/ADM 细胞多药耐药性及三氧化二砷抗白血病效应中的作用[D]. 兰州:兰州大学,2013.
- [11] Tannous P, Zhu H, Nemchenko A, et al. Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy[J]. Circulation,2008,117(24):3070-3078.
- [12] Younce CW, Kolattukudy PE. MCP-1 causes cardiomyoblast death via autophagy resulting from ER stress caused by oxidative stress generated by inducing a novel zincfinger protein, MCPIP[J]. Biochem J,2010,426(1):43-53.
- [13] 黄佳圆,王锐,陈龙邦. Notch-1 信号通路与肿瘤耐药研究进展[J]. 医学研究生学报,2011,24(12):1301-1305.
- [14] 潘半舟,封冰. 自噬在调控抗肿瘤药物耐药中的研究进展[J]. 医学研究生学报,2012,25(12):1302-1305.
- [15] Giansanti V, Torriglia A, Scovassi AI. Conversation between apoptosis and autophagy: "Is it your turn or mine?"[J]. Apoptosis,2011,16(4):321-333.
- [16] 潘耀柱,王璇. 自噬与肿瘤[J]. 肿瘤防治研究,2011,38(9):1082-1083.
- [17] Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, et al. Expression of Beclin1, an autophagy related protein, in gastric and colorectal cancers[J]. APMIS,2007,115(12):1344-1349.
- [18] 严俊,吴祖泽,王立生. 白血病细胞自噬调控的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2010;18(2):540-543.
- [19] 吴昂,高贻. 自噬与肿瘤发生及治疗抵抗的相关研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2014,20(3):248-249.
- [20] Tsuchihara K, Fujii S, Esumi H. Autophagy and cancer: dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues [J]. Cancer Lett,2009,278(2):130-138.
- [21] Kanzawa T, Kondo Y, Ito H, et al. Induction of autophagic cell death in malignant glioma cells by arsenic trioxide [J]. Cancer Res,2003,63(9):2103-2108.
- [22] Qian W, Liu J, Jin J, et al. Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via up-regulation of Beclin1[J]. Leuk Res,2007,31(3):329-339.
- [23] Cheng J, Wei HL, Chen J, et al. Antitumor effect of arsenic trioxide in human K562 and K562 /ADM cells by autophagy[J]. Toxicol Mech Methods,2012,22(7):512-519.
- [24] Ertmer A, Huber V, Gilch S, et al. The anticancer drug imatinib induces cellular autophagy[J]. Leukemia,2007;21(5):936-942.
- [25] Mishima Y, Terui Y, Mishima Y, et al. Autophagy and autophagic cell death are next targets for elimination of the resistance to tyrosine kinase inhibitors [J]. Cancer Sci,2008,99(11):2200-2208.
- [26] Lee YJ, Won AJ, Lee J, et al. Molecular mechanism of SAHA on regulation of autophagic cell death in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells [J]. Int J Med Sci,2012,9(10):881-893
- [27] Amrein L, Soulires D, Johnston J, et al. p53 and autophagy contribute to dasatinib resistance in primary CLL lymphocytes [J]. Leuk Res,2011,35(1):99-102.
- [28] Carew JS, Nawrocki ST, Kahue CN, et al. Targeting autophagy augments the anticancer activity of the histone deacetylase inhibitor SAHA to overcome Bcr-Abl-mediated drug resistance [J]. Blood,2007,110(1):313-322.

(收稿日期:2015-06-23 修回日期:2015-07-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.041

高压氧治疗炎症性肠病作用机制的研究进展*

陈晨¹综述,孔德润²审校

(1. 皖南医学院弋矶山医院高压氧科,安徽芜湖 241001;2. 安徽医科大学第一附属医院消化内科,安徽合肥 230032)

[关键词] 炎症性肠病;高压氧;神经免疫调节;干细胞

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4434-03

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚未完全明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,该病反复发作、迁延不愈,严重影响患者的生活质量,目前已有的治疗措施

并不能很好地控制病情及疾病进展,探索新的治疗方法已成为当务之急。近年来临床上对应用糖皮质激素、柳氮磺胺吡啶、甲硝唑、6-巯基嘌呤等常规药物及饮食治疗无效的重度溃疡性

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271736);高校国家级大学生创新创业训练计划项目(201410366001)。作者简介:陈晨(1988—),住院医师,主要从事高压氧相关的神经疾病研究。

结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者使用高压氧治疗 (hyperbaric oxygen treatment, HBOT), 取得了一定效果, 且未发现严重不良反应^[1-2]。

IBD 的发病机制涉及遗传易感性、免疫异常、环境因素和肠道菌群改变等多方面, 已报道高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 在 IBD 治疗中发挥重要作用: 它可增加肠黏膜局部的氧分压及氧含量, 提高组织氧储备, 改善机体抗氧化能力, 使机体恢复正常的有氧代谢与生理功能, 促进细胞增生及胶原纤维形成, 帮助肠道溃疡修复, 同时抑制需氧菌与厌氧菌的生长繁殖; 收缩组织血管, 降低毛细血管通透性, 减轻肠壁水肿; 促进侧支循环的建立, 改善肠壁血供, 促进溃疡愈合; 促进肾上腺皮质激素分泌, 抑制细胞免疫反应; 压缩胸腔内的气体, 减少中毒性巨结肠等严重并发症的产生^[3-4]。其中免疫因素在 IBD 的发病过程中发挥着至关重要的作用, 关于该方面的研究日益深入。本文将重点以 HBOT 对 IBD 的免疫调节作用为重点, 综述近年来关于 HBOT 对 IBD 治疗机制研究中的新进展。

1 HBO 的抗炎作用

在基础和临床研究中, HBO 都表现出了强大的抗炎作用, Atug 等^[5]经研究发现, HBO 的抗炎作用可与地塞米松相媲美。

IBD 患者的肠道黏膜屏障功能被破坏、黏膜通透性增加, 肠道组织直接暴露于抗原中, 致使免疫系统过度反应, 巨噬细胞与淋巴细胞被激活, 释放炎症介质, 形成炎症级联反应, 最终导致组织损伤并出现相应病理改变及临床表现^[6]。多个临床试验与动物实验研究结果表明, HBO 能够降低 IL-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、新蝶呤水平^[7-8], 升高 IL-10 水平^[9], 发挥抗炎作用。IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 都是重要的促炎因子^[10]。TNF- α 是重要的促炎因子与免疫调节因子, 能够促进中性粒细胞聚集、使 IL-1 β 、IL-8 等细胞因子表达增加、促使核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 进一步活化, 并诱导肠道上皮细胞凋亡^[11-12], 其水平与 IBD 患者炎症活动度正相关^[13]。目前, 英夫利昔单抗、阿达木等抗 TNF- α 单克隆抗体制剂已用于 IBD 的临床治疗, 可显著改善患者的临床症状并促进病变肠道黏膜愈合^[14-15]。新蝶呤属蝶呤类化合物, 可能在调节氧化应激、影响信号转导与细胞因子表达、诱导细胞凋亡方面起一定作用^[16]。IL-10 为抗炎细胞因子, 可作用于肠黏膜相关淋巴组织来源调节性 T 细胞, 使其分泌高水平 IL-10、TGF- β 以纠正 Th1/Th2 之间的偏离, 在一定程度上达到治疗 IBD 的目的^[17]。

2 HBO 对 IBD 氧化应激的作用

多种炎症介质参与了 IBD 的致病过程, 活动期 IBD 患者肠道黏膜中的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 表达骤增, 可抑制超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性、促使脂质自由基形成, 导致肠黏膜通透性增加、黏膜屏障功能受损^[18]。研究发现, 经 HBO 处理的大鼠 NO 和 NO 合成酶水平降低, SOD、谷胱甘肽过氧化酶、过氧化氢酶的生成增加^[19], 说明 HBO 能限制或降低缺血组织氧化应激的程度, 减轻组织损伤。尽管 HBO 能引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加, 但当抗氧化酶活性的增加超过 ROS 的增加程度时即可减轻氧化应激, 在 HBO 过程中逐渐增加暴露时间, 有利于机体抗氧化功能逐渐提高, 建立新平衡以提高对 HBO 暴露的适应性。

3 HBO 可改善肠黏膜缺氧

慢性炎症可导致肠黏膜水肿及从血液中的获氧能力下降, 而

缺氧通过诱导炎症因子的转录与表达促进炎症反应, 行成炎症与缺氧之间的恶性循环。既往研究在 IBD 实验小鼠模型和 IBD 患者肠黏膜中均发现了不同程度的缺氧, 是 IBD 发病过程中的一项不可忽视的影响因子^[4]。缺氧可促进氧化应激及炎症反应, 抑制线粒体功能^[20]; 引起肠黏膜血管炎症, 与肠道黏膜屏障损伤密切相关; 诱导缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 生成, 启动炎症级联反应^[21], 激活 NF- κ B, 进而刺激 TNF- α 等炎症因子的转录与表达, 参与炎症反应。多个动物实验与临床研究发现, HBOT 可减轻病变黏膜组织水肿^[5,8,22]、改善血供, 通过改善缺氧和抑制 HIF-1 的生成来减轻 IBD 患者的炎症反应^[23]。

4 HBO 对线粒体功能的影响

线粒体是细胞的“发电厂”, 通过内膜代谢磷酸化产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 为细胞代谢提供能量。Beltran 等^[24]于 2010 年首次描述了 IBD 患者的外周血免疫细胞中观察到线粒体功能紊乱, Iborra 等^[25]的研究也证实了该发现。缺氧可导致线粒体能量代谢障碍, 产生大量 ROS 组, 引起细胞膜和线粒体膜通透性及离子流向改变, 导致线粒体膜的蛋白质通道及电压门控通道开放, 进一步致使细胞色素-C 释放, 诱导细胞凋亡。研究发现, 部分药物如瑞巴派特可减轻非甾体类抗炎药肠病模型中线粒体肿胀度, 维持正常线粒体膜电位, 增强能量代谢^[26]。HBOT 对缺氧的改善作用毫无疑问, 能否由此改善线粒体功能、抑制细胞凋亡、纠正能量代谢紊乱, 进一步改善 IBD 患者预后, 仍有待进一步研究。

5 HBO 对 IBD 患者干细胞治疗的辅助作用

干细胞 (stem cells, SC) 是一类具有自我复制能力的多潜能细胞, 在一定条件下可分化成多种功能细胞, 修复组织损伤, 为 IBD 的治疗开辟了一条崭新的道路, 将间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 移植用于 IBD 治疗成为近期研究热点之一。研究发现, MSC 治疗能够抑制炎症反应、调节免疫、促进肠道上皮再生^[27]。Lazebnik 等^[28]发现, 应用 MSC 治疗的大部分 IBD 患者 (约 80%) 在免疫抑制剂停用、激素减量甚至停用的情况下仍可维持临床缓解, 肠镜下可见病变范围缩小, 与仅接受药物治疗者相比, 临床症状改善更为明显。

研究表明, HBOT 能够促进 SC 生长分化^[29], IBD 患者联合 SC 及 HBOT 治疗, 疗效优于单用 SC 治疗^[30], 说明 HBOT 可能与 SC 治疗 IBD 起协同作用, 其中的具体机制尚有待进一步研究, HBO 治疗压力仍需要探索, 过低可能达不到进行 SC 增殖的效用, 过高反而会抑制其增殖^[31]。

IBD 的发病机制错综复杂, 目前的研究仅局限于几个信号通路, 具体而全面的机制仍有待进一步探索。本文以 HBO 对 IBD 的免疫调节作用为重点, 综述了近年在该领域的新进展, HBO 可调节炎症因子、限制氧化应激、改善肠黏膜缺氧, 经多途径在 IBD 治疗中发挥重要作用。临床上对常规药物治疗无效的重度 IBD 患者辅以 HBOT, 可改善患者的临床症状, 提高生活质量。HBO 可能改善由缺氧诱发的线粒体功能紊乱、抑制细胞凋亡, 其联合干细胞移植治疗应用于 IBD 具有广阔的前景, 值得研究者们进一步关注。

参考文献

- [1] Green MS, Purohi M, Sadacharam K, et al. Efficacy of hyperbaric Oxygen in patients with Crohn's disease: two case reports[J]. Undersea Hyperb Med, 2013, 40(2): 201-204.

- [2] Bedioui H, Makni A, Magherbi H, et al. Hyperbaric Oxygen in the treatment of perineal Crohn's disease era of infliximab: a renewal interest? [J]. *Tunis Med*, 2012, 90(6):427-430.
- [3] Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, et al. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric Oxygen therapy for inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(11):1266-1275.
- [4] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573):1627-1640.
- [5] Atug O, Hamzaoglu H, Tahan V, et al. Hyperbaric Oxygen therapy is as effective as dexamethasone in the treatment of TNBS-E-induced experimental colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(2):481-485.
- [6] 田亮,傅颖璐,谢勇. 青藤碱对炎症性肠病中肠道免疫炎症影响的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(14):1494-1499.
- [7] Nandi J, Saud B, Zinkievich JM, et al. TNF-alpha modulates iNOS expression in an experimental rat model of indomethacin-induced jejunoileitis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 336(1/2):17-24.
- [8] Altinel O, Demirbas S, Cakir E, et al. Comparison of hyperbaric Oxygen and medical ozone therapies in a rat model of experimental distal colitis[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(3):185-192.
- [9] Buras JA, Holt D, Orlow D, et al. Hyperbaric Oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(10):2624-2629.
- [10] Taghipour N, Aghdaei HA, Haghighi A, et al. Potential treatment of inflammatory bowel disease: a review of helminthes therapy[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2014, 7(1):9-16.
- [11] Ostanin DV, Pavlick KP, Bharwani S, et al. T cell-induced inflammation of the small and large intestine in immunodeficient mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(1):G109-119.
- [12] Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, et al. Targeting TNF-alpha for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(1):75-101.
- [13] Pedersen J, Coskun M, Soendergaard C, et al. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1):64-77.
- [14] Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis-comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015(11):63-73.
- [15] Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5):981-989.
- [16] Enzinger C, Wirleitner B, Spottl N, et al. Reduced pteridine derivatives induce apoptosis in PCI2 cells[J]. *Neurochem Int*, 2002, 41(1):71-78.
- [17] 周长玉,王江滨. 调节性 T 细胞及其分化因子 IL-10 治疗炎症性肠病的研究进展[J]. *国外医学:消化系疾病分册*, 2004, 24(6):332-334.
- [18] Ljung T, Lundberg S, Varsanyi M, et al. Rectal nitric oxide as biomarker in the treatment of inflammatory bowel disease: responders versus nonresponders [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(21):3386-3392.
- [19] Rossignol DA. Hyperbaric Oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis [J]. *Med Gas Res*, 2012, 2(1):6.
- [20] Eltzhig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7):656-665.
- [21] Kappler M, Taubert H, Eckert AW. Oxygen sensing, homeostasis, and disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19):1845-1846.
- [22] Buchman AL, Fife C, Torres C, et al. Hyperbaric Oxygen therapy for severe ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33(4):337-339.
- [23] Rossignol D. Hyperbaric Oxygen therapy might improve certain pathophysiological findings in autism [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68(6):1208-1227.
- [24] Beltran B, Nos P, Dasi F, et al. Mitochondrial dysfunction, persistent oxidative damage, and catalase inhibition in immune cells of naive and treated Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(1):76-86.
- [25] Iborra M, Moret I, Rausell F, et al. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(4):1102-1106.
- [26] 刁磊,梅俏,许建明,等. 瑞巴派特对 NSAIDs 肠病中肝线粒体功能的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(10):993-996.
- [27] 左冬梅,寿折星,范恒,等. 间充质干细胞与炎症性肠病的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(3):182-184.
- [28] Lazebnik LB, Konopliannikov AG, Kniazev OV, et al. Use of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of intestinal inflammatory diseases[J]. *Ter Arkh*, 2010, 82(2):38-43.
- [29] Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, et al. Hyperbaric Oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(2):711-728.
- [30] Khan M, Meduru S, Gogna R, et al. Oxygen cycling in conjunction with stem cell transplantation induces NOS3 expression leading to attenuation of fibrosis and improved cardiac function[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1):89-99.
- [31] 李宁,吴桂英,李启明,等. 不同氧浓度微环境对大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响实验研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(8):891-893.