

Research Progress on the Relationship between Helicobacter Pylori and Irritable Bowel Syndrome

Ya'nan Gao Yingxia Hao

The First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, 071000, China

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional digestive disease with an increasing incidence every year. IBS is the result of a combination of multiple factors. In recent years, the research on the close relationship between Hp and IBS has been increasing year by year. A large number of literatures have concluded that Hp infection may aggravate the symptoms of IBS. Through the research of the paper, the possible mechanism of Ip caused by Hp is summarized as follows: after Hp infection, the intestinal mucosa permeability is changed by continuous inflammatory response; after Hp infection, the brain-gut axis is affected through different ways, and the secretion of brain-gut peptide is increased. Brain-gut interaction; local and systemic immune response after Hp infection; harmful bacteria in the intestinal tract increase after Hp infection, which makes the intestinal flora imbalance; after Hp infection, the above pathogenic process can be affected by oxidative stress. These mechanisms, alone or in combination, lead to abnormal intestinal motility and increased visceral sensitivity, which causes patients to show clinical symptoms such as abdominal pain, diarrhea, and constipation.

Keywords

Irritable bowel syndrome; Helicobacter pylori; chronic stress; brain-gut interaction; intestinal flora; inflammatory immune response; brain-gut peptide

Fund Project

Project of Chinese Medicine Administration of Hebei Provincial Health Department "Efficacy of Shugan Jieyu Capsules Combined with Weichangan Pills in the Treatment of Diarrhea Irritable Bowel Syndrome of Spleen Deficiency and Blood Stasis Syndrome of Spleen Deficiency and Blood Stasis" (Project No.: 2018435).

幽门螺杆菌与肠易激综合征相关性的研究进展

高亚楠 郝英霞

保定市第一中心医院, 中国·河北 保定 071000

摘要

肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome, IBS) 是一种常见的功能性消化系统疾病, 其发病率逐年升高。IBS 是多种因素共同致病的结果, 近年来提出 Hp 与 IBS 之间关系密切的研究呈逐年上升趋势, 大量文献总结到 Hp 感染可能使 IBS 症状加重。通过论文研究, 总结 Hp 引起 IBS 的可能机制为: Hp 感染后通过持续的炎症反应, 导致肠道粘膜通透性改变; Hp 感染后通过不同途径影响脑-肠轴, 脑肠肽分泌增加, 影响脑-肠互动; Hp 感染后机体出现局部及全身免疫反应; Hp 感染后肠道内有害菌群增加, 使肠道菌群失调; Hp 感染后可通过氧化应激反应影响上述致病过程等。通过这些机制单独或联合作用导致肠道动力异常以及内脏敏感性增高, 从而使患者表现腹痛、腹泻、便秘等临床症状。

关键词

肠易激综合征; 幽门螺杆菌; 慢性应激; 脑-肠互动; 肠道菌群; 炎症免疫反应; 脑肠肽

基金项目

河北省卫生厅中医药管理局课题“疏肝解郁胶囊联合胃肠安丸治疗腹泻型肠易激综合征脾虚血瘀型脾虚血瘀证的疗效研究”(项目编号: 2018435)。

1 引言

IBS 主要临床症状为腹痛、腹胀、排便习惯及大便性状改变, 其发作可呈持续性, 亦或间歇性^[1], 发病率比其他功能性肠道疾病高。有资料显示, 全球 IBS 的总体发病率为 8.8%,

中国 IBS 发病率为 6.5%^[2]。其发病是慢性应激、肠-脑互动、炎症与免疫反应、肠道菌群失调、脑肠肽改变等多种因素共同作用的结果, 这使 IBS 患者在日常生活中将面临较大身体及精神上的压力。

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染可引发慢性活动

性胃炎及消化性溃疡,也是致胃癌的危险因素^[3],但其在IBS中的致病作用尚不清楚。当前多数研究支持IBS与Hp之间存在密切联系, Hp可通过不同的途径增加IBS的发病率,较少研究提出两者无显著关联^[4]。笔者将从发病机制角度就Hp与IBS相关性做一探讨。

2 慢性应激

应激在IBS致病因素中发挥着重要作用, 应激状态下Hp感染的风险将增加, 诱导机体产生氧化应激反应^[5], 影响脑-肠互动、免疫反应、基因遗传等方面, 最终改变内脏敏感性。

慢性应激可通过影响情感运动系统^[6] (Motional motor system, EMS) 发生IBS, 诱发患者出现一系列情绪异常, 其中下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(Hypothalamic-pituitary adrenal-HPA)最受影响。在应激状态下, 神经内分泌系统生成并释放促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)增加, CRF与促肾上腺皮质激素受体1(CRF-R1)结合, 可使肠道运动加快, 也可使促肾上腺皮质激素、去甲肾上腺素释放增加, 最终HPA轴呈持续兴奋状态^[7]。生活上的应激或创伤等亦可激活HPA轴释放CRF等信号分子, CRF作用于肥大细胞、嗜铬细胞及淋巴细胞等免疫细胞, 分泌细胞因子及神经递质^[8], 激活肠道免疫系统。广布于消化道的神经生长因子(NGF), 具有营养、保护神经及促进神经再生的作用, 可通过影响神经纤维的密度及免疫细胞的活性调节免疫反应。有研究表明^[9], 急慢性应激可使NGF分泌增多, 调节神经纤维的辣椒素受体对感觉神经末梢的刺激, 导致内脏高敏感性。SIgA是肠道粘膜上的第一道防线, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体都有抵抗作用, 慢性应激通过影响Th1及Th2辅助细胞功能, 进而影响肠道分泌SIgA^[10]。

慢性应激在基因遗传方面也发挥着重要作用。有研究表明^[11], 慢性应激参与的IBS患者存在共同的易感基因, 应激可激活这些基因, 使患者出现临床症状。有研究^[12]提出应激之后的生活有长期效应的原因是因为表观遗传机制, HPA轴反应性在出生后早期低, 童年时期的应激反应会增加机体对疾病的易感性。

3 脑-肠互动异常

Hp可通过不同途径影响脑-肠轴导致IBS的发病, 下面主要讲述对中枢神经系统(CNS)、肠神经系统(ENS)的影响。

Hp的毒力因子在致病过程中起着重要作用, 有研究发现^[13], Hp引起IBS疼痛过敏的原因可能为CNS中一些区域存在灰质密度减少, Hp致病因子空泡细胞毒素(VacA)与Na⁺-K⁺-ATP酶A亚基有同源性的序列, 抗VacA抗体因与Na⁺-K⁺-ATP酶A亚基错误的结合, 使中枢神经发生炎症反应, 引起神经系统脱髓鞘, 出现灰质密度减少^[14]。Hp致病因子VacA、细胞毒素相关蛋白(CagA)等通过炎症反应激活肥大细胞、肠嗜铬细胞及T淋巴细胞, 产生5-羟色胺(5-HT)、降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、c-Fos蛋白等神经递质, 进而影响肠道动力异常及敏感性增高。

Hp对ENS的影响表现在其可通过不同途径使肠神经元兴奋性增高。Hp感染后机体发生免疫反应, 此过程可释放促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)^[15], 这些细胞因子可增强交感神经的活性, 使肾上腺素及去甲肾上腺素合成增加, 分泌的激素与ENS的胆碱能受体结合后使致肠道功能出现异常, 最终导致肠道动力及敏感性改变。IL-6亦可能通过活化JAK-STST、ERK-MAP级联反应使神经元兴奋性增高影响ENS功能。Hp感染后增多的中性粒细胞可释放大量弹性蛋白酶、组织蛋白酶、G蛋白酶等丝氨酸蛋白酶, 这些蛋白酶与肠道的跨膜受体蛋白酶活化受体2(PAR2)结合并刺激肠神经元, 引起IBS患者疼痛过敏^[16]。目前, 研究提出^[17], 慢性Hp感染的小鼠胃中SP、CGRP、VIP等含量增高, 这些神经递质可直接与ENS神经元上的受体结合, 引起肠道动力异常及肠道高敏感。

4 炎症免疫反应

IBS致病机理为炎症-免疫反应, 其病理生理学基础是肠道局部持续性、低级别的炎症-免疫状态。其可能机制为:
① IBS患者降结肠粘膜的肥大细胞数量较健康对照多^[18], 活化的肥大细胞可释放组胺、细胞因子、蛋白酶、前列腺素等物质, 这些物质作用于结肠黏膜神经末梢使内脏高敏感性增高。
② IBS患者外周血和空肠黏膜激活的B细胞显著增多, B细胞通过激活T细胞参与免疫反应。
③ IBS患者小肠黏膜TLR4、TLR5mRNA以及结肠黏膜TLR2、TLR4和TLR5mRNA表达量较健康人升高。IBS患者外周血细胞被TLRs刺激后, 产生明显高于健康人的IL-8、IL-1 β 和TNF α 。
④ 鞭毛蛋白是细菌的鞭毛纤维的粒状蛋白, IBS患者出现高滴度抗鞭毛蛋白抗体。以上机制提示肠道感染通过固有免疫与适应性免疫发挥作用, 使患者出现腹痛等临床症状。

Hp 损伤黏膜的重要机制即炎症 - 免疫反应。Hp 主要通过其自身产生的细胞毒素、毒性酶磷脂酶及代谢产物的直接破坏作用并介导炎症反应诱发宿主的局部和全身免疫反应,从而导致机体损伤^[19]。Hp 主要致炎机制表现为:① Hp 感染的 IBS 患者降结肠黏膜的肥大细胞及活化的数量均较健康人增多,降结肠黏膜中的类胰蛋白酶和组胺含量也较健康对照增多^[20]。② VacA 可抑制 B 细胞的抗原呈递作用下调 IL2 转录,使 T 细胞增殖与活化减弱,进而使宿主免疫反应作用降低。VacA 还可通过细胞内信号途径,使 NF- κ B 激活、核心因子发生磷酸化,最终诱导 IL-8 的表达。③ Hp 分泌的 HtrA 丝氨酸蛋白酶,能使胃粘膜上皮细胞 PAR2 的表达激活,PAR2 可诱导细胞产生 COX-2 等产物导致炎症反应和组织损伤。PARs 还可参与体内 Toll 样受体等多种受体的作用进而影响非特异性免疫的发展。④ Hp 的纤毛结构包括 CagL、CagY、CagI 等,其中 CagY 不仅可以调节其自身 IV 型分泌系统(T4SS)的功能,还可以使宿主炎症反应扩大加重感染。上述提示 HP 感染通过启动肠道免疫机制导致 IBS。

5 肠道菌群

当前研究表明^[21],IBS 患者存在肠道菌群失调,主要表现为有益菌双歧杆菌、乳酸杆菌等减少,有害菌肠杆菌、拟杆菌等明显增加,肠道出现微生物的多样性和稳定性降低且定植力受损。有研究发现^[22],Hp 阳性患者,肠道菌群中乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌的数量及比例明显减少,证明 Hp 感染可能会影响肠道正常菌群。

短链脂肪酸(SCFAs)是在结肠发酵的作用下肠道微生物产生的,包括醋酸、丙酸和丁酸等,可再摄取结肠未吸收的碳水化合物、吸收水及电解质等,目前认为,SCFAs 可能在 IBS 发病中有重要作用。Hp 感染后各种炎症因子比例失衡、破坏肠黏膜屏障得到、使肠道菌群失调,增多的无益菌可产生 SCFAs,通过增加的脑源性神经营养因子(BDNF)作用于神经纤维增加其密度,引起肠道动力增及敏感性增加。

6 脑肠肽

与 IBS 发病相关的脑肠肽有很多,如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、生长抑素(Somatostatin, SS)、胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)、胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin)等,这些脑肠肽而相互影响共同促

进 IBS 的发生。

人体内大部分 5-HT 在胃肠道分布,约占总量的 95%,参与调节胃肠运动和内脏敏感性。IBS 患者血清 5-HT 含量高,这是小肠蠕动增强及张力增高的原因之一。Hp 感染后通过诱导炎症反应及氧化应激反应,CRF 与 CRF1 受体结合后使外周神经元兴奋,肠嗜铬细胞及肥大细胞分泌 5-HT 等神经递质增加,进而影响肠动力及敏感性。有研究发现^[23],Hp 感染影响体内胃肠激素的变化,使 IBS 患者的 GAS 升高,MTL 降低,SS 下降,内源性 CCK 缺陷,从而降低胃动力,导致胃肠功能障碍。其机制可能是因为:Hp 感染后将尿素分解为氨,在胃窦部高 pH 值的环境里 G 细胞将分泌大量 GAS,且下降的 SS 对 GAS 分泌的生理反馈抑制作用减弱,亦使 GAS 分泌水平高。Hp 感染后可能通过诱导肥大细胞释放组胺后激活 H3 受体,使 TNF α 增多,阻断辣椒素的感觉传入神经纤维,进而抑制 D 细胞释放 SS。

7 结语

近年来,人们生活水平显著提高,社会经济发迅速展,IBS 的发病率也在逐年上升。目前研究表明大多数 IBS 患者会伴有一些精神症状,其中以焦虑抑郁多见,有研究提出,IBS 患者发生焦虑、抑郁的风险是普通人群的 2.6-7 倍^[24],这些负面心理情绪将给患者的生活带来诸多不便。由于其发病率显著增高,且目前只能改善症状无可治愈的手段,故尽早明确 IBS 的发病机制极为重要。IBS 发病是多种因素共同作用的结果,关于 Hp 在 IBS 发病机制中的作用目前尚未完全明确,本文通过对大量文献研究发现, Hp 主要通过其自身产生的毒力因子(Cag A、Vac A 等)、丝氨酸蛋白酶、纤毛结构及其他代谢产物参与 IBS 致病过程,上述物质可通过直接破坏作用,可通过慢性应激作用影响 HPA 轴、免疫功能、基因遗传等方面,可通过诱发炎症反应影响肠道菌群结构、机体免疫反应、使脑肠肽改变等致 IBS 发病。关于 Hp 其他毒力因子及代谢物质与 IBS 的致病关系需要进一步探索。

综上所述, Hp 在 IBS 致病机制方面有明显作用,可通过多种途径使 IBS 发病率增加。罗马 IV 功能性胃肠病诊疗指南指出 IBS 患者应结合自身情况,如诱因、临床特征、伴随心理疾病及菌群变化特征,有合适的个体化治疗方案^[25]。相信随着继续规范诊断及注重患者个体化治疗的落实,今后 IBS 患者数量将大幅减少,其生活质量将有很大改善并且可减

少部分医疗资源的浪费。

参考文献

- [1] 文拉法辛缓释片治疗肠易激综合征临床研究协作组. 文拉法辛缓释片加匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的多中心随机对照研究[J]. 中华消化杂志, 2013(05):307-311.
- [2] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组; 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海) [J]. 中华消化杂志. 2016(05): 299-312.
- [3] Sanders MK, Peura DA. Helicobacter pylori-Associated Diseases[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2002(06):448-454.
- [4] 张璐, 段丽萍, 刘懿萱等. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素 Meta 分析 [J]. 中华内科杂志. 2014(12): 969-975.
- [5] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*. 2015(10): 3072-84.
- [6] Huerta-Franco MR, Vargas-Luna M, Tienda P, Delgadillo-Holtfort I, Balleza-Ordaz M, Flores-Hernandez C. Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013(04): 108-18.
- [7] Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015(10): 592-605.
- [8] Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014(39):26-31.
- [9] Xu XJ, Liu L, Yao SK. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016(01):1-9.
- [10] You Z, Luo C, Zhang W, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: involvement in depression [J]. *Behav Brain Res*, 2011(01):135-41.
- [11] Orand A, Naliboff B, Gadd M, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRH-R1) polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome and acoustic startle response [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016(73):133-141.
- [12] Labonté B, Suderman M, Maussion G, et al. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012(07): 722-731.
- [13] Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2010(01): 48-57.
- [14] Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al. Helicobacter pylori infection may trigger Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis[J]. *J Neurol Sci*, 2011(02): 167-168.
- [15] Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009(05): 1205-1212.
- [16] Kessenbrock K, Dau T, Jenne DE. Kessenbrock K, Dau T, Jenne DE[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011(01): 23-28.
- [17] Bercik P, De Giorgio R, Blennerhassett P, et al. Immunemediated neural dysfunction in a murine model of chronic Helicobacter pylori infection[J]. *Gastroenterology*, 2002(04):1205-1215.
- [18] Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2004(03): 693-702.
- [19] 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 等. 对幽门螺杆菌若干问题共识意见 [J]. 世界华人消化杂志, 2004(10):195-196.
- [20] Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2004(03): 693-702.
- [21] Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. Treating irritable bowel syndrome with probiotics: the evidence[J]. *Proc Nutr Soc*, 2010(02): 187-94.
- [22] 董红霞, 梁浩, 闵敏. 幽门螺杆菌感染对肠道菌群的影响 [J]. 科技导报. 2015(07):90-94.
- [23] 崔振琴. Hp 感染对肠易激综合征患者胃肠激素的影响 - 附 76 例报告 [J]. 新医学, 2009(04):239-240.
- [24] 程艳霞, 邹敏, 任林, 等. 奥氮平所致不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2012(24): 2022-2024.
- [25] Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016.