

脓毒症胃肠功能障碍患者 IL-33/ST2 通路 过度激活和大黄类药物的应用

王倩飞¹ 梅建强² 王晨曦³ 李佳² 张贺² 高海运² 陈分乔²

河北中医学院¹ 研究生学院,³ 基础医学院, 河北石家庄 050091; ² 河北中医学院第一附属医院,
河北石家庄 050011

通信作者: 陈分乔, Email: chenfenqiao@126.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍,是急诊科常见的急危重症之一,患者机体内白细胞介素-33/生长刺激表达基因2蛋白(IL-33/ST2)通路与炎症相关。无论从中医角度还是西医角度,都应及早应用大黄类药物。现主要从IL-33/ST2通路与脓毒症胃肠功能障碍关系的方向探讨其作用机制,并从中西医不同角度分析大黄类药物的应用。

【关键词】 脓毒症; 胃肠功能障碍; 白细胞介素-33; 生长刺激表达基因2蛋白; 大黄

基金项目: 河北省政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目(2016034829)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.029

Overactivation of IL-33/ST2 pathway and application of rhubarb drugs in treatment of patients with septic gastrointestinal dysfunction Wang Qianfei¹, Mei Jianqiang², Wang Chenxi³, Li Jia², Zhang He², Gao Haiyun², Chen Fenqiao²

¹Graduate School, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, Hebei, China; ²The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011 Hebei, China; ³Basic Medical School, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050020, Hebei, China

Corresponding author: Chen Fenqiao, Email: chenfenqiao@126.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by host's maladjusted response to infection, and it is one of the commonly seen acute critical diseases in emergency department. From the 306 cases reported so far, it is known that the interleukin-33 (IL-33) /growth stimulation expression gene 2 protein (ST2) pathway in the patient's organism is related to inflammation, so rhubarb drugs should be used as soon as possible for treatment of sepsis either from the traditional Chinese medicine or from the Western medicine point of view. This article mainly approaches the effective mechanism of IL-33/ST2 pathway involved in septic gastrointestinal dysfunction, and carries out the analysis on using rhubarb drugs for treatment of sepsis from different points of view of Western and traditional Chinese medicine.

【Key words】 Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; Interleukin-33; Growth stimulating expression gene 2 protein; Rhubarb

Fund program: Hebei Provincial Government Subsidizes the Training of Excellent Talents in Clinical Medicine and Basic Research Project (2016034829)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.029

脓毒症(sepsis)为常见的急危重症,是宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍,其中胃肠道感染最常见且最严重^[1-4],发病率高达78.8%^[5]。临床报道的306例脓毒症患者出现可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)和白细胞介素-33(IL-33)水平升高^[6-9]。有研究显示,心力衰竭患者sST2中位数水平是正常人群的2.5倍、肺炎患者的3.5倍、慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的5倍、脓毒症患者为70倍^[10]。因此推测脓毒症胃肠功能障碍患者因胃肠道出现炎症感染可能存在IL-33、生长刺激表达基因2蛋白(ST2)水平升高的情况。IL-33与跨膜型ST2(ST2L)过度结合,导致下游核转录因子- κ B(NF- κ B)通路过度激活,炎症反应剧烈。而大黄能有效抑制IL-33水平和NF- κ B通路,并且从中医角度来看,能够有效改善胃肠道功能。因此,及早应用大黄能够抑制肠道内感染状况,对于改善脓毒症胃肠功能障碍患者胃肠功能意义显著。

1 脓毒症胃肠功能障碍

脓毒症胃肠功能障碍患者因肠内感染、应激状态等造

成胃肠道屏障系统受损和肠道功能障碍,胃肠道各类细胞损伤,IL-33被认为是内皮细胞或上皮细胞损伤时释放的警报信号。脓毒症患者病死率与sST2水平呈正相关^[3,11],因此推测脓毒症胃肠功能障碍患者与ST2有关。中医则认为胃肠功能障碍的发病机制是毒邪乘虚侵袭机体,耗伤机体阴津,瘀血阻滞胃肠之络,导致胃肠通降功能失常。

2 IL-33与ST2

IL-33是白细胞介素-1(IL-1)家族的新成员,被认为是细胞坏死后释放的一种“警报素”(即内源性警报信号),提醒临近的细胞和组织,在激发免疫系统引起组织损伤或反应以及刺激炎症反应中发挥重要作用^[12]。IL-33在人体内为编码270个氨基酸的多肽结构,其相对分子质量为30000,在人的成纤维细胞、平滑肌细胞、肠上皮细胞、肾小球膜细胞以及支气管、小气道的上皮细胞中广泛表达。例如,脓毒症患者胃肠道感染时,吞噬细胞和树突状细胞会产生IL-33;溃疡性结肠炎皮下肌成纤维细胞被认为是IL-33的主要细胞来源,并且高度表达。IL-33在核内调控基因转录,在核外

促进炎症反应,尤其加重辅助性 T 细胞 2(Th2 细胞)和肥大细胞介导的炎症性疾病,主要功能为结合 IL-1 受体家族成员 ST2,活化 NF- κ B 和丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)通路,参与炎症反应。

ST2 是 1989 年 Tominaga^[13] 首先在 BALB/C-3T3 细胞系中发现的,被认为是 Toll 样受体(TLR)信号的负调节因子。作为 IL-1 家族受体之一,IL-33 相对分子质量为 18 000 的 C 末端部分足以与 ST2 受体结合并激活,ST2 仅与 IL-33 结合,是 IL-33 的唯一受体。ST2 共分为 sST2、ST2L、ST2V 和 ST2LV 4 种类型,其中 ST2L 和 sST2 是 ST2 基因编码的 2 种主要蛋白质异构体并起主要作用,二者与 IL-33 结合大致呈现相反作用机制的 2 条信号通路。ST2L 在人和小鼠 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞、第 2 组天然淋巴样细胞(ILC2s)、肥大细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞、单核细胞、树突状细胞、自然杀伤性 T 细胞(NKT 细胞)和小鼠 NK 细胞上均有表达,ST2 具有直接作用于巨噬细胞的抗炎特性。正常情况下在血液中几乎检测不到 sST2,其主要表达于胃肠道(但目前尚无机制阐明原因)。sST2 处理骨髓源巨噬细胞(BMDMs)可抑制脂多糖(LPS)诱导的促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,但不改变白细胞介素-10(IL-10)的产生。

3 IL-33/ST2L 通路

由于 IL-33 在胃肠道内高度表达,当脓毒症患者发生胃肠道感染时,肠道内皮细胞和上皮细胞释放大量的 IL-33,同时巨噬细胞和树突状细胞在感染期间产生 IL-33。体内 ST2L 水平升高时,IL-33 与 ST2L 过度结合,IL-33/ST2L 信号通路过度激活,IL-33 通过与 ST2L 和 IL-1R 辅助蛋白(IL-1 RAcP)结合产生异二聚体受体复合物,诱导髓样分化因子 88(MyD88)、IL-1R 相关激酶(1RAK1、1RAK4)、TNF 受体相关因子(TRAP6)等募集到 ST2 细胞质区域的受体区域,诱导多种信号蛋白激活,从而启动 MAPK 和 NF- κ B 通路的激活。促炎因子基因过度表达,巨噬细胞和天然免疫系统的其他细胞释放促炎介质,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)、TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)和单核细胞趋化蛋白。幼稚 T 细胞在体内通过产生 Th2 相关的细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-13)来响应 IL-33,导致肺部和胃肠道组织发生病理改变,使得炎症反应活跃。sST2 作为诱骗受体与 IL-33 结合,主要表达于胃肠道,起负向调节作用,拮抗 IL-33/ST2L 通路,抑制下游炎症反应。sST2 和可溶性 IL-1 RAcP(IL-1 RAcP 的信使 RNA 剪接变体)协同作用抑制 IL-33 的活性。

4 大黄在中西医结合治疗脓毒症胃肠功能障碍中的应用

《本草崇原》中记载大黄“主下淤血,血闭寒热,破症瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,通利水谷……”^[14],作为一种传统中医常用药物,在调节脓毒症胃肠功能障碍方面发挥了巨大作用。刘福生等^[15]在一项 Meta 分析中指出,16 项高质量随机对照试验(RCT)应用大黄类药物(以大黄为主的中药汤剂)联合常规治疗可有效改善脓毒症胃肠功能障碍患者的胃肠功能评分、急性生理学与慢性健康状况评分 II

(APACHE II)和 28 d 病死率。梅建强团队^[16-17]研究表明,肠胃舒(大黄为君药)联合常规治疗组患者的 APACHE II 评分、胃肠功能评分、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率与对照组比较差异均有统计学意义。有其他学者应用黄龙汤系列^[18-19]、承气汤系列^[20]、大黄附子汤^[21]治疗该病的疗效较好。以上可以看出,中医应用大黄治疗胃肠功能障碍较为广泛,主要利用其泄热通腑的强大功效来增加胃肠道蠕动,改善胃肠道内环境。目前大黄在中医治疗脓毒症胃肠功能障碍方面的应用已经十分成熟,在现代西医治疗中亦有不俗功效。现代药理学表明,大黄中有效蒽醌类游离成分包括大黄素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚和大黄素甲醚,在机体抗炎过程中发挥重要作用。

4.1 大黄酸在 IL-33/ST2 通路中能够明显降低促炎因子尤其 IL-33 的释放。例如,一项小鼠实验指出,大黄酸能够减少小鼠体内 IL-1 β 、IL-6、IL-18、IL-33 和 TNF- α 等促炎细胞因子的释放^[22]。Xiang 等^[23]研究大黄素对牛磺胆酸钠诱导的胰腺腺泡细胞损伤的保护作用及其分子机制,发现其不仅可以降低诸多炎症因子水平,还可以降低 IL-33 水平。由此可推断,早期应用大黄可在源头截断 IL-33 和 ST2 结合,降低胃肠道感染向严重化发展的风险。目前 ST2 与大黄相关成分的作用机制尚不明确,不进行详细介绍。

4.2 胃肠道感染后尚未能及早切断 IL-33 与 ST2 通路,因此在 IL-33/ST2 通路过分激活后抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路等下游信号通路尤为重要,大黄的 5 种有效抗炎成分在抑制 MAPK 通路从而降低胃肠道内炎症损伤方面作用显著。大黄素可诱导 HepG2 细胞差异表达基因(Degs)正向调节 MAPK 信号通路和 LPS 的结合^[24]。研究显示,大黄素可抑制 CD4⁺ 和 F4/80⁺ 细胞的浸润及激活 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞的 p38MAPK-NF- κ B 通路^[25]。大黄酚通过调节信号转导途径[NF- κ B、MAPK、磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)等]具有潜在的抗炎活性^[26]。Hu 等^[27]认为,芦荟大黄素的抗炎机制可能与抑制 NF- κ B、MAPK 和 PI3K 通路,减少 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞促炎因子的产生有关。有研究显示,大黄酸可通过抑制 p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK),激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路,发挥抗炎、抗氧化作用,对抗 LPS 诱导的肠屏障损伤^[28]。大黄酸在抑制 NF- κ B 通路方面同样效果显著。一般认为脓毒症胃肠功能障碍中大黄酸抑制炎症反应主要通过 NF- κ B 通路实现,其中大黄酸抗炎作用较为明显,可降低血浆和结肠中 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 的表达水平。Zhuang 等^[29]研究显示,大黄酸可增加苯酚红通量并降低转化率,减弱 NF- κ B 的活化。并且 LPS 刺激 IL-1 β 和 IL-6 表达下调,TLR4、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)和裂解天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)表达减弱,NF- κ B 失活。一项转基因斑马鱼实验表明,大黄酸可能通过抑制 NF- κ B 和 NALP3 炎性小体通路发挥抗炎作用^[30]。Zhang 等^[31]发现,经免疫组织化学和蛋白质免疫印迹试验测定,大黄酸能降低结肠组织中 TLR4 的表达,抑制 NF- κ B 磷酸化。此外,大黄酚通过抑制 LPS 刺激巨噬细胞中 NF- κ B 和 caspase-1 的活化来实现抗炎作用。

4.3 一项实验表明,大黄素能够下调 IL-3、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAP6 以及 NF- κ B 蛋白水平^[32]。大黄其他成分,例如大黄素甲醚 8-O- β -吡喃葡萄糖苷能抑制转化生长因子- β (TGF- β)/NF- κ B/MAPK 通路而降低促炎细胞因子和炎性介质的表达。现代药理学表明,除大黄外,决明子、芦荟、虎杖也具有大黄素的相关成分,应用也较为广泛,但其作用机制尚未明确。例如,有研究显示,虎杖根中大黄素(3-甲基-1,6,8-三羟基蒽醌)对 NF- κ B 活化和黏附分子的表达有很强的抑制作用。

4.4 大黄作为中药在脓毒症胃肠功能障碍治疗中发挥吸热通腑的作用,诸多临床医家根据患者不同病情加减应用组成中药汤剂,效果较明显。而大黄在西医治疗中发挥着明显的靶向作用,目前发现大黄中的 5 种成分抗炎机制明确,值得推广应用。

5 小结

我国的传统中医药大黄在邪热逐淤、改善微循环方面具有多成分、多靶点起效,不良反应较小等特点,因而备受中西医结合临床医家的青睐。脓毒症胃肠功能障碍患者 IL-33 和 ST2 水平升高与胃肠感染有关,应引起临床高度重视。无论从中医还是西医角度,大黄均可能起到积极作用,应在治疗早期积极干预^[30],尽早加入大黄类药物,改善患者胃肠道感染状况,值得临床进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩磊,任爱民. 脓毒症胃肠功能损伤机制及保护修复的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (5): 314-317. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.025.
- [2] 梁立新,吴彦青,郭玉红,等. 脓毒症急性胃肠损伤评估的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12 (4): 741-745. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.007.
- [3] Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2020, 101 (7): 409-418.
- [4] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2 (2): 135-143. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.
- [5] 林瑾,王海曼,李昂,等. 多器官功能障碍综合征患者胃肠功能损伤流行病学调查[J]. 中国临床医学, 2009, 16 (6): 863-864. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2009.06.015.
- [6] Brunner M, Krenn C, Roth G, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (7): 1468-1473. DOI: 10.1007/s00134-004-2184-x.
- [7] Wagenaar JF, Gasem MH, Goris MG, et al. Soluble ST2 levels are associated with bleeding in patients with severe leptospirosis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3 (6): e453. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000453.
- [8] Hoogerwerf JJ, Tanck MW, van Zoelen MA, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (4): 630-637. DOI: 10.1007/s00134-010-1773-0.
- [9] Çekmez F, Fidanci MK, Ayar G, et al. Diagnostic value of upar, IL-33, and ST2 levels in childhood sepsis [J]. Clin Lab, 2016, 62 (5): 751-755. DOI: 10.7754/clin.lab.2014.141013.
- [10] Mueller T, Leitner I, Egger M, et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases [J]. Clin Chim Acta, 2015, 445: 155-160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
- [11] Hur M, Kim H, Kim HJ, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis [J]. Ann Lab Med, 2015, 35 (6): 570-577. DOI: 10.3343/alm.2015.35.6.570.
- [12] Pichery M, Mirey E, Mercier P, et al. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain [J]. J Immunol, 2012, 188 (7): 3488-3495. DOI: 10.4049/jimmunol.1101977.
- [13] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor [J]. FEBS Lett, 1989, 258 (2): 301-304. DOI: 10.1016/0014-5793(89)81679-5.
- [14] 张志聪. 本草崇原[M]. 张森, 伍悦, 校. 北京: 学苑出版社, 2011.
- [15] 刘福生, 方晓磊, 刘陟, 等. 大黄类制剂治疗脓毒症急性胃肠功能损伤的疗效: 基于随机对照临床试验的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (5): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.010.
- [16] 陈分乔, 许文忠, 高海运, 等. 中药肠胃舒对脓毒症胃肠功能障碍患者的抗炎效果及肠道机械屏障保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (5): 458-460. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.003.
- [17] 陈婷婷, 陈分乔, 高海运, 等. 肠胃舒联合常规疗法治疗脓毒症胃肠功能障碍临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34 (2): 163-167. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2017.02.004.
- [18] 李容, 王芳芳, 李淑芳, 等. 黄龙汤加减灌肠治疗创伤脓毒症胃肠功能障碍的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29 (3): 513-515. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.03.038.
- [19] 何巧萍, 林悦平, 邓玉婷, 等. 新加黄龙汤加味灌肠治疗颅脑损伤后脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (11): 1980-1982, 1992. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.11.026.
- [20] 张潇月, 李探, 邵龙刚, 等. 小承气汤不同途径给药对老年脓毒症患者胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (8): 1420-1422, 1434. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.08.028.
- [21] 黄丹, 张晓霞, 俞辰斌, 等. 早期应用大黄附子汤改善脓毒症患者胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (4): 393-398. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.014.
- [22] Shen CS, Zhang ZG, Xie T, et al. Rhein suppresses lung inflammatory injury induced by human respiratory syncytial virus through inhibiting NLRP3 inflammasome activation via NF- κ B pathway in mice [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1600. DOI: 10.3389/fphar.2019.01600.
- [23] Xiang H, Tao XF, Xia SL, et al. Emodin alleviates sodium taurocholate-induced pancreatic acinar cell injury via microRNA-30a-5p-mediated inhibition of high-temperature requirement A/transforming growth factor beta 1 inflammatory signaling [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1488. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01488.
- [24] Zhou RS, Wang XW, Sun QF, et al. Anticancer effects of emodin on HepG2 cell: evidence from bioinformatic analysis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 3065818. DOI: 10.1155/2019/3065818.
- [25] Xue JH, Chen F, Wang J, et al. Emodin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting activation of the p38 MAPK-NF- κ B signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35 (4): 1557-1570. DOI: 10.1159/000373971.
- [26] Su SY, Wu JS, Gao Y, et al. The pharmacological properties of chrysophanol, the recent advances [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 110002. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110002.
- [27] Hu BY, Zhang H, Meng XL, et al. Aloe-emodin from rhubarb (Rheum rhabarbarum) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153 (3): 846-853. DOI: 10.1016/j.jep.2014.03.059.
- [28] Zhuang S, Zhong J, Bian YF, et al. Rhein ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal barrier injury via modulation of Nrf2 and MAPKs [J]. Life Sci, 2019, 216: 168-175. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.048.
- [29] Zhuang S, Zhong J, Zhou QL, et al. Rhein protects against barrier disruption and inhibits inflammation in intestinal epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 321-327. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.030.
- [30] Ge H, Tang H, Liang YB, et al. Rhein attenuates inflammation through inhibition of NF- κ B and NALP3 inflammasome *in vivo* and *in vitro* [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 1663-1671. DOI: 10.2147/DDDT.S133069.
- [31] Zhang K, Jiao XF, Li JX, et al. Rhein inhibits lipopolysaccharide-induced intestinal injury during sepsis by blocking the toll-like receptor 4 nuclear factor- κ B pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 12 (3): 4415-4421. DOI: 10.3892/mmr.2015.3925.
- [32] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (5): 518-530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.

(收稿日期: 2020-07-10)