



基于中医病因学说 探讨 HMGB1 与 IBS-D 的相关性*

谢小玲¹, 黄 适^{2△}, 何锦轶¹, 王 凯¹, 覃川峰¹, 龚 纯¹

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011

[摘要] 基于中医病因学说探讨高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box-1, HMGB1)与腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant-irritable bowel syndrome, IBS-D)的相关性, 指出 IBS-D 中医病因主要涉及外感、饮食、情志、脏腑虚损等方面, 病机为五脏功能失调及气机逆乱; HMGB1 是参与炎症反应和免疫机制的重要因子, 与外感、饮食、情志、脏腑虚损等致病因素有一定联系, 因此可从 HMGB1 角度研究 IBS-D, 以扩展 IBS-D 的研究范围。

[关键词] 肠易激综合征, 腹泻型; 高迁移率族蛋白 B1; 中医病因学说

[中图分类号] R256.34 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2023)05-0112-04

The Correlation between HMGB1 and IBS-D from the Etiology of TCM

XIE Xiaoling¹, HUANG Shi^{2△}, HE Jinyi¹, WANG Kai¹, QIN Chuanfeng¹, GONG Chun¹

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2 Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

Abstract The paper discusses the correlation between HMGB1 and IBS-D based on the etiology of TCM, TCM causes of IBS-D mainly involve external factors, diet, emotion and visceral deficiency, and the pathogenesis belong to the dysfunction of five viscera and Qi movement disturbance; HMGB1 is the important factors involved in inflammatory reaction and immune mechanism, related to pathogenic factors such as external factors, diet, emotion and visceral deficiency to a certain degree, hence, IBS-D could be studied from the angle of HMGB1, so as to expand the scope of IBS-D.

Keywords irritable bowel disease, diarrhea predominant; HMGB1; the etiology of TCM

肠易激综合征(irritable bowel syndrome IBS)是临床常见的、以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变的无器质性病变的疾病。据不完全统计在国内消化门诊就诊患者中 IBS 占半数以上^[1-2]。一份调查报告显示因为该疾病, 受访工人每月不得不旷工 8 天, IBS 严重影响了他们的生产效率^[3]。根据粪质情况目前把 IBS 分为便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)、混合型(IBS-M)、不定型(IBS-U)4 种类型。IBS 发病机制尚未明确, 目前研究的重点大多围绕胃肠动力、内脏感觉阈值及肠道菌群等方面。西医治疗 IBS 主要从缓解腹痛、止泻、调节肠道菌群、抗焦虑抑郁等方面考虑。由于缺乏特效药, 随访发现患者大多面临反复发病问题, 因此研究该病的治疗将为患者、医院、社会带来益处。

高迁移率族蛋白 B1(high-mobility group box-1, HMGB1)是一种高度保守的核蛋白, 由 215 个氨基酸组成, 在多种细胞类型中表达。所处位置的不同使 HMGB1 可以发挥多种作用, 在核内主

要维持核小体结构稳定, 调节基因转录、复制和 DNA 修复; 而在细胞外则具有炎症因子活性, 发挥促炎作用^[4-7]。在结构上 HMGB1 蛋白由三个独特的结构域组成(A 盒、B 盒和酸性 C 端尾)。A 盒在 DNA 结合和诱导抗炎反应中起重要作用, B 盒与 HMGB1 蛋白表现出的促炎症反应功能有关, 酸性 C 端尾的意义在于增加 HMGB1 结构稳定性和对 DNA 的损伤修复。功能上 HMGB1 可通过一系列级联反应促进白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)在内的促炎细胞因子过度表达, 进而介导炎症反应^[8]。除了参与炎症机制, HMGB1 与免疫应答也有联系, 研究显示 HMGB1 与核酸的相互作用可引起机体免疫反应^[9]。对 IBS-D 患者肠道活检组织进行的蛋白质组学分析发现 HMGB1 在内的几种分子明显改变^[10]。而从病因方面分析 HMGB1 与 IBS 的关系将为治疗 IBS-D 带来新思路。

1 中医关于 IBS 及其病因的认识

中医学中没有与 IBS 完全对应的疾病名称,

但对于该病的认识可以参考“腹痛”“腹胀”“便秘”“泄泻”等关于病因病机及诊疗思路的论述。《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[11]将IBS-D的证型划分为肝气乘脾、脾虚湿盛、脾肾阳虚、大肠湿热4个证型。其中尤以肝气乘脾为甚,治法以疏肝健脾为主,最具代表性的方剂为“痛泻药方”。目前医家较为肯定张仲景“千般灾难,不越三条”的说法,其按发病机制将病因分为三部分。陈无择继承了张仲景观点,提出了“三因学说”。认为四时不正之气由外到内致病为外因;由脏腑经络气血逆乱致病为内因;虫兽、金刃、疮痍等因素所致为“不内外因”。现代对于疾病的病因大多从外感(六淫、疫疠、毒物)、内伤(七情、劳倦、饮食)、外伤(金石、水火烫伤、虫兽)及病理产物(瘀血、痰饮、水湿)等方面综合分析。因此,可从以上病因分析IBS发病机理。

2 外感邪气

关于外邪致病,《黄帝内经》中有“寒暑燥湿风火”之说。此六气就是六淫之气。由于外感邪气致病具有地域性、季节性特点,在治疗过程中要遵循三因治疗的指导原则。IBS-D与中医学肝、脾、肾3脏密切相关,外感六淫中与“风、寒、湿”三邪密切相关。

风为百病之长,风邪最先侵犯人体,同时可与其他邪气一起致病,如与寒、与湿一起形成风寒、风湿。关于风邪与腹泻的关系各医家都有不同看法,郭霭春^[12]认为:“风在肠中,上熏于胃”;李中梓《医宗必读·卷七·泄泻》中提到:“经曰:春伤于风,夏生飧泄,邪气留连,乃为洞泄。”^[13]认为泄泻与伏气有关;王肯堂《证治准绳·杂病》中描述:“(戴复庵)飧泄者,水谷不化而完出,湿兼风也”^[14]认为泄泻与风湿二邪有关。可见风邪侵犯人体,留滞胃(脾)肠,导致脾虚湿郁,胃肠清浊不分,水谷不化,从而引发泄泻、肠鸣等症状。关于寒邪与腹痛、腹泻的关系,《素问·举痛论篇》记载:“寒气客于小肠,小肠不得成聚,故后泄腹痛矣。”^[15]包含了不通则痛的理论。寒性凝滞、寒性收引,当寒邪克于胃肠时,气血运行不畅,经脉壅塞,引起泄泻、腹痛。《医方集解》提到:“风(防风)能胜湿,为理脾引经要药。”^[16]李东垣认为:“若补脾胃,非此引用不能行。”防风、柴胡等风药的运用在IBS的治疗中越来越受到重视。现代研究证实,防风中的有效成分可以减少HMGB1蛋白及其mRNA的表达水平,从而减少炎症反应^[17]。糖尿病小鼠腰段脊髓背角HMGB1表达上调,抑制HMGB1后其神经病理性疼痛

症状减轻^[18]。研究表明急性胰腺炎早期,巨噬细胞局部分泌的HMGB1参与了胰腺疼痛的发生机制^[19]。HMGB1与疼痛机制密切相关,而诊断IBS的必备条件就是腹痛,可见HMGB1在IBS的发生发展进程中具有重要作用。

3 内伤因素

3.1 饮食失宜

中医对于饮食物的消化吸收有“饮入于胃,游溢精气,上输于脾……揆度以为常也”理论。这是对于食物消化吸收过程的高度概括。人体是一个有机整体,人体的生命活动需要水谷精微充养,而饮食是后天水谷精微化生的来源。关于饮食致病,张仲景提出:“凡饮食滋味,以养于生……若得宜则益体,害则成疾,以此致危”,由此可知饮食失宜是疾病发生的重要致病因素。饮食失宜主要包括过食、不洁、味道及食物的偏嗜等。《素问·痹论篇》载:“饮食自倍,肠胃乃伤”,可见古人对于饮食致病有较为详细的认知。脾胃为仓廪之官,胃主受纳腐熟水谷,脾主为胃行其津液,脾胃是食物在体内消化的主要场所,为气血化生之源,其化生的水谷精微可充养全身。当饮食失宜时最先受损的是脾胃功能,脾胃功能失调则清气不升,浊气不降,小肠不能泌别清浊,易发生腹痛、腹胀、泄泻等疾病。

在IBS-D发病机制中,胃肠道的状态也是因素之一,不管是胃肠蠕动功能变化、肠道菌群改变还是肠道屏障功能强弱,均参与IBS的发病机制^[20-22]。在1项对自闭症患儿的研究中发现,粪便HMGB1水平与胃肠道症状严重程度呈正相关,甚至粪便HMGB1可作为检测胃肠道症状的非侵入性生物标志物^[23]。肠黏膜屏障功能障碍是急性胰腺炎发生的一个因素,抑制HMGB1不仅对肠黏膜屏障功能有保护作用,而且对于肠道微生物群改变有保护作用,可减轻肠道氧化应激^[24]。目前对高脂饮食(HFD)ASC小鼠的研究中发现肠道微生物区系紊乱,ASC-HFD组肠黏膜损伤较其他组严重,而且HMGB1在肠道组织中的表达水平增加^[25]。HMGB1不仅与疼痛的发生有关,而且其表达水平与肠道菌群、肠道屏障等肠道状态也有关联,参与了IBS-D的发病过程。

3.2 情志失调

《素问·六节藏象论篇》中记载:“五脏六腑,共为十一,禀赋不同,情志亦异”,这里的情志指五脏的神智活动,主要为人类“喜、怒、忧、思、悲、恐、惊”情绪。随着对情志致病认识的不断加深,明代张介宾单设“情志九气”一篇来阐述情志与疾病。据统计在《临证指南医案》中与情

志相关的医案有296例,涉及的疾病种类达60种^[26]。由此可见情志因素也是发病的重要原因之一,是治疗疾病不可忽视的一面。正所谓“人活一口气”,气对于正常生命活动是必须的,“百病生于气也”“出入废则神机灭化,升降息则气立孤危”气机的变化以及气的功能变化可导致诸多疾病。关于情志和气的关系,《素问·举痛论篇》载:“怒则气上,喜则气缓……思则气结”,可看出情志失调可引起气的升降出入异常,从而引发疼痛和胀满;甚至波及人体水液代谢时会出现瘀血、水湿、痰凝。情志因素致病与五脏中的心、肝、脾密切相关,叶天士归纳出以肝胆、心、脾为核心的辨治原则^[26]。肝木曲直,具有向上生发之性,与上焦肺之肃降功能结合形成龙虎循环,调畅全身气机,为气血津液正常运行提供保障。若情志失调,肝失条达会产生诸多疾病,比如“癭病”“积聚”。心主宰神智活动、脾胃居于中焦,为气机升降的枢纽,此二者与情志致病密切相关。IBS-D虽分为4个证型,但临床多见肝郁脾虚型。

随着快节奏成为生活的常态,情志致病率也逐年增加^[27]。研究表明HMGB1在抑郁小鼠中枢神经系统中的释放活跃,经阻断HMGB1后可消除脂多糖或rHMGB1诱导的抑郁行为^[28]。为探讨HMGB1介导的炎症与抑郁症患者快感缺失/精神运动发育迟缓之间的相关性,筛选出7篇符合纳入标准的文章,研究表明HMGB1与类似于动机缺陷的抑郁行为有关^[29]。现代医学中的抑郁与中医学中“脏躁”“郁证”等对应,与肝、脾、心等脏腑有直接关联。可见HMGB1与肝郁脾虚的病机有关,在IBS诊断中或可作为检验的1项指标。

3.3 劳倦虚损 劳倦虚损属三因学说中的内伤病,乃人体阴阳气血失调,正气亏虚所致。主要包括两个方面,一为症状较轻的劳倦,二为症状较重损及脏腑的劳损。主要临床表现为倦怠乏力、纳差、心悸、少寐、面色不华、腰膝酸痛、精神萎靡等。关于劳倦虚损的影响,《素问·调经论篇》描述:“有所劳倦,形气衰少,谷气不盛,上焦不行,下脘不通”。肾为先天之本,脾胃为后天之本,劳倦虚损最终会导致脾肾亏虚^[30]。现代研究发现中医脾胃是平衡肠道菌群的重要因素^[31],中医治疗IBS也多用白术、茯苓等健脾药^[32]。

糖尿病、慢性肾功能衰竭等慢性疾病属中医内伤劳倦虚损病范畴。对慢性肾功能衰竭或脓毒症的研究发现, HMGB1、白细胞介素6或白细胞介素10有积聚增加现象^[33]。CHEN等^[34]研究发现阻断

HMGB1与其受体之间的相互作用可能是预防糖尿病肾病的有效方法。在劳倦虚损疾病中HMGB1表达异常,虽然其具体机制还不明确,但可通过降低HMGB1表达来治疗劳倦虚损疾病。

4 病理产物

病理产物泛指由机体脏腑经络、气血津液等功能失调所致的病理结果,包括痰饮、水湿、瘀血等。从古至今有“百病多因痰作祟”“怪病多痰”的说法;《黄帝内经·素问》载:“病久入深,营卫之行涩,经络时疏,故不通。”陶春潮等^[35]阐述了王清任的瘀血见解,王清任在原有瘀血的认识上,总结提出了50余种瘀血病证,为后世治疗瘀血病证提供了经验。可见病理产物作为致病因素也是致病的重要环节。诸湿肿满,皆属于脾,脾气亏虚,不能上输津液于肺,水液代谢失常,易致痰饮、水湿、瘀血等病理产物生成,而脾土喜干燥恶湿郁,新生成的痰饮又加剧了脾虚状态,痰饮与脾虚相互影响,往复循环。当肢体淋巴水肿时,血清HMGB1、Caspase-1、serpin等浓度升高^[36],表明HMGB1参与水液代谢。

5 小结

IBS-D病因主要涉及外感、饮食、情志、脏腑虚损等方面,病机为五脏功能失调及气机逆乱。HMGB1与机体炎症反应、免疫机制有关,与外感、饮食、情志、脏腑虚损等致病因素也有一定联系,可通过HMGB1来研究IBS-D,从而扩展其研究范围。

参考文献

- [1] SPERBER AD, DUMITRASCU D, FUKUDO S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review[J]. Gut, 2017, 66(6): 1075-1082.
- [2] GUAGNOZZI D, ARIAS Á, LUCENDO A J. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(8): 851-862.
- [3] BALLOU S, MCMAHON C, LEE H N, et al. Effects of irritable bowel syndrome on daily activities vary among subtypes based on results from the IBS in America survey[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(12): 2471-2478.
- [4] DENG M H, SCOTT M J, FAN J, et al. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(1): 161-169.
- [5] KARUPPAAOUNDEO V, GIRIDHARAN V V, ARUMUGAM S, et al. Modulation of macrophage polarization and HMGB1-TLR2/TLR4 cascade plays a crucial role for cardiac remodeling in senescence-accelerated prone mice[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152922.
- [6] BANGERT A, ANDRASSY M, MULLEO A M, et al. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease[J].

- Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(2):E155-164.
- [7] LI B,PENG X,LI H,et al. The performance of the alarmin HMGB1 in pediatric diseases:from lab to clinic[J]. Immun Inflamm Dis,2021,9(1):8-30.
- [8] ZHENG S X,PAN Y B,WANG C R,et al. HMGB1 turns renal tubular epithelial cells into inflammatory promoters by interacting with TLR4 during sepsis[J]. J Interferon Cytokine Res,2016,36(1):9-19.
- [9] MANDKE P J,VASQUEZ K M. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: Implications in DNA repair and immune responses[J]. DNA Repair(Amst),2019,83:102701.
- [10] CHAI Y N,QIN J,LI Y L,et al. TMT proteomics analysis of intestinal tissue from patients of irritable bowel syndrome with diarrhea: implications for multiple nutrient ingestion abnormality[J]. J Proteomics,2021,231:103995.
- [11] 李军祥,陈谌,唐旭东,等. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):227-232.
- [12] 郭霁春. 黄帝内经素问校注[M]. 北京:人民卫生出版社,1992:549.
- [13] 包来发. 李中梓医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:221.
- [14] 陆拯. 王肯堂医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:211-214.
- [15] 吕林,唐旭东,王凤云,等. 肠易激综合征从脾论治理论探讨[J]. 中华中医药杂志,2017,32(3):943-946.
- [16] 田代华,李怀芝. 医方集解译注[M]. 北京:中国人民大学出版社,2009:167.
- [17] CHANG C Z,WU S C,KWAN A L,et al. 4'-O- β -D-glucosyl-5-O-methylvisaminol, an active ingredient of Saposhnikovia divaricata, attenuates high-mobility group box 1 and subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm in a rat model [J]. Behav Brain Funct, 2015,11(1):28.
- [18] WU B, GUO Y Y, CHEN Q B, et al. MicroRNA-193a down-regulates HMGB1 to alleviate diabetic neuropathic pain in a mouse model [J]. Neuroimmunomodulation, 2019,26(5):250-257.
- [19] IRIE Y H, TSUBOTA M, ISHIKURA H, et al. Macrophage-derived HMGB1 as a pain mediator in the early stage of acute pancreatitis in mice: targeting RAGE and CXCL12/CXCR4 axis [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017,12(4):693-707.
- [20] MASUY I, VAN O L, TACK J, et al. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls [J]. Neurogastroenterol Motil, 2018,30(1):13167.
- [21] CHAO G Q, ZHANG S. The characteristics of intestinal flora of IBS-D with different syndromes [J]. Immun Inflamm Dis, 2020,8(4):615-628.
- [22] WILMS E, TROOST F J, ELIZALDE M. Intestinal barrier function is maintained with aging—a comprehensive study in healthy subjects and irritable bowel syndrome patients [J]. Sci Rep, 2020,10(1):475.
- [23] CARISSIMI C, LAUDADIO I, PALONE F, et al. Functional analysis of gut microbiota and immunoinflammation in children with autism spectrum disorders [J]. Dig Liver Dis, 2019,51(10):1366-1374.
- [24] CHEN Y, SUN H H, BAI Y, et al. Gut dysbiosis-derived exosomes trigger hepatic steatosis by transiting HMGB1 from intestinal to liver in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019,509(3):767-772.
- [25] HUANG L Q, ZHANG D L, HAN W L, et al. High-mobility group box-1 inhibition stabilizes intestinal permeability through tight junctions in experimental acute necrotizing pancreatitis [J]. Inflamm Res, 2019,68(8):677-689.
- [26] 陈芊宇,战丽彬.《临证指南医案》辨治情志致病的特色[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(11):1346-1349.
- [27] 贾兹晓,李雪. 中医药在精神心理健康防治中的作用[J]. 医学综述,2020,26(20):3953-3958.
- [28] WU T Y, LIU L, ZHANG W, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior [J]. J Psychiatr Res, 2015,64:99-106.
- [29] ZHANG H F, DING L, SHEN T, et al. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review [J]. Gen Psychiatr, 2019,32(4):175-183.
- [30] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:144.
- [31] 冯文林,伍海涛.《黄帝内经》“脾为之使”理论指导下健脾法论治肠易激综合症的机理[J]. 西部中医药,2019,32(12):33-35.
- [32] 窦志芳,张俊龙,阎川慧,等. 肠易激综合征用药规律研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(2):299-300.
- [33] LEELAHAVANICHKUL A, HUANG Y N, HU X Z, et al. Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing high mobility group box protein-1 [J]. Kidney Int, 2011, 80(11): 1198-1211.
- [34] CHEN X C, MA J, KWAN T, et al. Blockade of HMGB1 attenuates diabetic nephropathy in mice [J]. Sci Rep, 2018,8(1):8319.
- [35] 陶春潮,刘群. 基于“从痰论治”理论浅谈对失眠症的认识[J]. 中医临床研究,2020,12(30):18-20.
- [36] ZALESKA M T, OLSZEWSKI W L. Serum immune proteins in limb lymphedema reflecting tissue processes caused by lymph stasis and chronic dermato-lymphangiadenitis (cellulitis) [J]. Lymphat Res Biol, 2017,15(3): 246-251.

收稿日期:2022-12-07

*基金项目:国家自然科学基金地区基金(81560754);广西中医药大学校级创新项目(YCSY201900110)。

作者简介:谢小玲(1993—),女,硕士学位。研究方向:消化系统疾病的中西医结合诊治。

△通讯作者:黄适(1966—),男,硕士研究生导师,主任医师。研究方向:消化系统疾病的中西医结合诊治。