肠紧密连接在腹泻型肠易激综合征中的作用及中医药干预的研究进展

王金鑫¹, 谢胜², 黄茂光¹, 罗峰¹, 陈月莹¹, 李玉玲¹, 黎丽群^{2*}

(1. 广西中医药大学 研究生院, 南宁 530001;
2. 广西中医药大学 第一附属医院, 南宁 530001)

[摘要] 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是以腹痛、大便含水量增加为主要表现的慢性肠道病变。该病病理机制复杂,由多因素共同促成。其中,肠黏膜屏障功能受损在 IBS-D的发病中起重要作用。肠黏膜细胞间紧密连接(TJ)主要由闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白(Claudins)及闭锁小带蛋白(ZOs)组成,是机械屏障的重要成分,可显著影响黏膜功能。现代医学认为该病发病机制尚未明确,治疗常以对症处理,疗效往往不尽人意。中医学认为,肠黏膜上皮屏障功能与“脾为之卫”理论相对应,较多研究报道中药活性成分及复方可通过调控 TJ蛋白恢复 IBS-D大鼠肠上皮屏障功能,降低其通透性,减少肠腔内水和电解质渗出,从而改善症状。该文综述了 TJ及其关键靶点蛋白与 IBS-D的关系,以明确 TJ在 IBS-D病理生理的关键作用。同时,对靶向调控 TJ从而可能治疗 IBS-D的中医药进行总结,以期为 IBS-D的治疗及进一步的药物开发提供理论依据。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 紧密连接; 中医药; 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R285;R96;R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0253-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222493

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220824.1311.002.html>

[网络出版日期] 2022-08-25 9:23

Effect of Intestinal Tight Junction in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

WANG Jinxin¹, XIE Sheng², HUANG Maoguang¹, LUO Feng¹, CHEN Yueying¹,

LI Yuling¹, LI Liqun^{2*}

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is a chronic intestinal disease characterized by abdominal pain and increased water content in stool. The pathological mechanism of this disease is complex and attributed to many factors, where the impairment of intestinal mucosal barrier is pivotal in the pathogenesis of IBS-D. The intercellular tight junction (TJ) in intestinal mucosa is mainly composed of Occludin, Claudins, and zonula occludens (ZOs), which is an important component of mechanical barrier and can significantly affect mucosal function. Since modern medicine holds that the pathogenesis of this disease is not fully revealed, symptomatic treatment is the first choice in clinical practice even though the outcomes are not satisfactory. According to traditional Chinese medicine (TCM), the epithelial barrier function in intestinal mucosa corresponds to the TCM theory of "the spleen acts as the guard". Many studies have reported that the

[收稿日期] 2022-03-28

[基金项目] 广西中医脾胃病临床医学研究中心项目(桂科 AD19245168);广西自然科学基金项目(2021GXNSFBA196055);广西中医药大学校级课题项目(2021QN018)

[第一作者] 王金鑫,在读硕士,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:1185884631@qq.com

[通信作者] *黎丽群,硕士,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:2215713788@qq.com

active components of Chinese medicine and compound prescriptions can restore the intestinal epithelial barrier function of IBS-D rats by regulating TJ protein, reduce its permeability, and inhibit intestinal water and electrolyte exudation, thereby improving symptoms. This study reviewed the relationship of IBS-D with TJ and its key target proteins to clarify the key role of TJ in the pathophysiology of IBS-D and summarized the TCM treatment of IBS-D through the target regulation of TJ, with the purpose to provide a theoretical basis for the treatment of IBS-D and further drug development.

[Keywords] diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D); tight junction; traditional Chinese medicine; action mechanism

肠易激综合征(IBS)为多维度的慢性胃肠道疾患,特征为腹痛、腹胀迁延不愈伴排便习惯异常和粪便含水量增加^[1],其中以腹泻、腹痛为主要表现者称为腹泻型肠易激综合征(IBS-D)^[2]。IBS-D在临床上最为常见,占 IBS 患者 40%~65%^[3]。尽管 IBS-D 并未危及生命,但对患者的工作和生活产生了巨大的负面影响,加重了国家及其家庭的经济负担^[4]。

目前,国内外普遍认为 IBS 发病与肠道菌群失调、胃肠道动力学异常、肠道低度炎症、免疫调节失调、内脏高敏感性、脑-肠轴功能失调、肠上皮屏障通透性升高、食物不耐受、遗传和心理社会因素等相关^[5-7]。实验表明,IBS-D 患者肠黏膜机械屏障完整性丧失^[8]。肠黏膜屏障功能受损后,病原物质汇聚于肠壁,诱导相关免疫因子表达,导致肠道上皮通透性升高,使水和电解质渗出增多,出现腹痛、腹泻^[9]。IBS-D 在治疗上常以调节免疫、抑制肠道蠕动及恢复肠道微生态等为主^[10],疗效不尽如人意。

中医学认为肠屏障功能与“脾为之卫”理论相对应。“脾为之卫”的内涵是脾具有抵御邪气,固护正气的功能。脾胃虚弱,无力运化饮邪,水湿浸渍大肠,出现泄泻。中气不足,气血生化乏源,无法提供肠黏膜屏障所需的营养物质,肠上皮紧密连接(TJ)表达受阻,无法隔绝有害物质而致腹痛、腹泻^[11]。近年来,越来越多研究表明,中药活性成分及复方对 IBS-D 的治疗机制与肠 TJ 密切相关,中药对此结构中关键蛋白的调控成为 IBS-D 新的治疗方向。基于此认识,本文通过查阅近年来 IBS-D 国内外相关文献,对 TJ 在 IBS-D 的作用、中医药对其干预作用进行系统的归纳总结,以期对 IBS-D 的治疗及进一步的药物开发提供依据。

1 TJ 及关键蛋白因子结构和作用机制

TJ 是细胞间连接,对于构建上皮屏障结构和维持上皮极性至关重要。闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白(Claudins)及闭锁小带蛋白(ZOs)是 TJ 的

关键蛋白,构成了肠黏膜屏障的基础结构^[12]。TJ 蛋白对上皮细胞间离子、小分子和溶质具有选择透过性,在细胞间物质运输过程中起关键作用。此外,TJ 蛋白还能够调控细胞极性,对细胞的生长发育、形态功能等起重要作用^[13]。

1.1 Occludin Occludin 是一类常以跨膜蛋白的形式存在于上皮或内皮细胞表面的复合物,相对分子质量约为 65 kDa,含有 4 个跨膜结构域。该蛋白包括胞内环和胞外环,其中胞外环与邻近细胞上的 Occludin 产生亲和反应。Occludin 末端分为 N 端和 C 端,C 端区域通过与 ZO 蛋白相互联系,最终与细胞骨架连接^[14]。Occludin 的生成减少将直接引起有害物质的选择透过性增加^[15],导致肠机械屏障功能破坏。由此可见,Occludin 在 TJ 的维持和组装中起重要作用。

1.2 Claudins Claudins 属于 TJ 中表达最丰富的蛋白,相对分子质量为 21~27 kDa,在哺乳动物中最多可分为 27 种变体,具有很高的序列同源性^[16]。Claudins 按功能可分为^[17]①封闭蛋白,降低肠上皮通透性,如 Claudin-1、Claudin-3、Claudin-4、Claudin-5、Claudin-7、Claudin-8;②成孔蛋白,升高肠上皮通透性,如 Claudin-2、Claudin-7、Claudin-10、Claudin-12、Claudin-15, Claudin-1 为表达及研究最多的蛋白之一。与 Occludin 结构类似,Claudins 同样含有 4 个跨膜结构域、胞外环及胞内环。家族之间的链锁连接构成细胞旁路通径^[18],对分子物质及微生物存在选择透过性,可显著调节黏膜防护功能^[19]。

1.3 ZO 蛋白 ZO 蛋白家族均含有 PDZ 结构域、Src 同源结构域 3(SH3)结构域和 1 个与鸟苷酸蛋白激酶类似的区域,充当着肌动蛋白和跨膜 TJ 蛋白相互作用的中介^[20],促进 TJ 的组成和装配。其中,ZO-1 不仅能够与自身、ZO-2 或 ZO-3 发生二聚反应,还可与跨膜蛋白 Occludin、Claudin-1 作用后再与肌动蛋白连接,维持 TJ 的稳定性和透过性,被看作 TJ 构成的桥梁蛋白^[21]。因此,ZO-1 表达水平的变化常被视为

黏膜屏障功能与上皮通透性的指标^[22]。

综上, TJ属于细胞间多蛋白复合结构, 是肠黏膜上皮屏障功能的基础, 通过调控水及电解质的转运, 在肠道物质运输中起重要作用。对TJ的继续深入研究, 在将来极有可能为IBS-D的治疗提供更多新方向。

2 TJ与IBS-D的关系

消化道屏障是预防有害物质和病原菌的主要防护手段^[23], 包括化学、生物、免疫、机械等屏障^[24], 其中机械屏障居于主导地位。机械屏障由上皮细胞以及包括TJ在内的多蛋白复合物共同构成^[25]。TJ蛋白构成了肠黏膜机械屏障的基础结构, 大多数位于各种上皮细胞间连接的最顶端, 其蛋白表达量及结构分布与IBS-D患者肠上皮屏障通透性的变化紧密相关^[26]。病理情况下, 肠上皮相邻细胞空隙因TJ蛋白表达减少而增宽^[27], 使屏障通透性上升, 导致IBS-D症状进一步加重。研究已证实, IBS-D患者肠黏膜TJ蛋白表达受到显著抑制, 肠机械屏障完整性遭到破坏, 肠上皮选择透过性增高, 导致腹痛、腹泻等症状^[28]。通过调节TJ蛋白表达, 可维持肠屏障功能, 恢复正常肠上皮通透性, 防止IBS-D病情的进一步恶化, 可作为治疗该病的潜在靶点。

3 中药对TJ的干预作用

IBS-D是消化科难治疾病之一, 困扰众多医生及患者。目前, 该病尚无特效治疗方法, 主要以减轻症状为着手点^[29], 腹痛予解痉药、降低内脏高敏的药物, 腹泻则抑制肠道蠕动, 另予精神类药、肠道微生物制剂, 以及心理和行为治疗, 效果尚可, 但易复发。

中医学根据IBS-D临床特征, 将其归为“泄泻”等范畴。“泄泻”发病本质归咎于脾虚^[30]。《沈氏尊生书》载:“泄泻脾病也, 脾受湿而不能渗泄, 致水入大肠而成泄泻”, 是对中气不足型IBS-D的病机本质最确切的说明。肠黏膜机械屏障可以有效隔绝外界病原体, 体现了肠黏膜屏障的保护功能, 与“脾为之卫”理论相对应。“脾为之卫”即脾胃能够化生气血、充养正气^[31], “脾主运化”及“脾主升清”是该功能的基础, “正气存内, 邪不可干”是“脾为之卫”的关键。从中西医结合角度理解, “脾为之卫”观点与肠黏膜机械屏障功能相符合, 都是对机体抗御病原体的描述。近年来实验证实, 脾虚型IBS-D肠黏膜机械屏障结构遭到破坏, 肠道对有害物质的防护功能被削弱, 进而出现腹痛、腹泻症状; 而脾健则肠道消化、吸收功能正常, 肠黏膜机械屏障完整, 可显著减少

病原体的侵害, 缓解脾虚型IBS-D症状^[32]。

3.1 中药活性成分 研究发现, 调控TJ的中药活性成分多为生物碱、黄酮类等^[33]。WANG等^[34]研究发现, 葛根素可促进Occludin表达, 维持肠黏膜屏障功能, 降低肠道通透性。白术为益气健脾祛湿之良药。XIE等^[35]实验发现, 白术油可促进Occludin和ZO-1表达, 恢复肠上皮机械屏障完整性, 减少肠腔内水及电解质的渗出。临床上苦瓜具有良好的调节免疫作用。JI等^[36]研究显示, 苦瓜多糖能促进IBS-D大鼠Occludin和ZO-1表达, 并抑制肠道炎症扩散, 从而保护肠上皮屏障完整性。小檗碱来源于黄连, 临床上被广泛用于治疗炎症性肠病。HOU等^[37]研究发现, 小檗碱可上调Occludin、Claudin-1和ZO-1表达水平, 从而保护肠上皮TJ, 修复IBS-D小鼠的肠上皮屏障损伤。综上, 葛根素、白术油、苦瓜多糖、小檗碱等中药活性成分通过调节TJ的功能, 从而有效治疗IBS-D。

3.2 中药复方 目前, 众多研究表明中药复方也可以通过调控TJ蛋白^[38], 修复肠黏膜屏障, 到治疗多种炎症性肠病的效果。王艳天等^[39]研究发现, 柴参解郁汤可上调Occludin和ZO-1蛋白的表达水平, 减少粪便含水量, 缓解IBS-D小鼠空肠组织病理损伤。HOU等^[40]实验发现, 痛泻药方可以显著增加IBS-D大鼠结肠中Occludin和ZO-1的表达, 并下调相关炎症因子, 从而改善大鼠症状, 使小鼠排便频率、粪便含水量等指标降低。前期研究发现, 肠激安方能够明显缓解腹痛、腹泻症状。祝赫等^[41]进一步发现, 肠激安方可促进ZO-1和Claudin 1表达, 维持肠上皮功能, 降低大鼠粪便含水量。王森蕾^[42]实验发现, 平胃胶囊可上调ZO-1和Occludin表达水平, 改善肠黏膜组织损伤, 起到治疗IBS-D的效果。谢慧等^[43]实验显示, 肠康方可促进ZO-1表达, 降低肠黏膜通透性, 改善模型大鼠的腹泻症状。国外一研究显示^[44], 清化止泻方可上调Occludin、Claudin-1和ZO-1表达, 恢复肠黏膜组织完整性, 从而缓解IBS-D症状。由此可见, 中药复方对TJ具有很好的靶向调节作用, 从而有效治疗IBS-D。中药活性成分及复方靶向TJ蛋白修复IBS-D肠黏膜屏障的研究模型及作用机制见表1。

3.3 常用中药类别 孙闯等^[45]基于数据挖掘分析得出治疗IBS-D时频率最高的10位中药分别是白术、白芍、茯苓、陈皮、防风、党参、炙甘草、柴胡、木香、山药, 从药物功效上来看偏重益气祛湿、调理肝脾、理气活血, 这与调控TJ常用的中药类别相同^[38],

表1 中药活性成分及复方靶向TJ蛋白修复IBS-D肠黏膜屏障的研究模型及作用机制

Table 1 Research model and mechanism of active components of traditional Chinese medicine and compound targeted TJ protein repairing intestinal mucosal barrier of IBS-D

中药	活性成分/复方	动物模型	剂量	作用机制	参考文献
葛根	葛根素	IBS-D大鼠	6、12、24 mg·kg ⁻¹	促进Occludin表达	[34]
白术	白术油	IBS-D大鼠	93、370 mg·kg ⁻¹	上调Occludin和ZO-1表达	[35]
苦瓜	苦瓜多糖	IBS-D大鼠	50、100 mg·kg ⁻¹	上调Occludin和ZO-1表达	[36]
黄连	小檗碱	IBS-D小鼠	50 mg·kg ⁻¹	促进Occludin、Claudin-1和ZO-1表达	[37]
柴胡、党参、白术、茯苓等	柴参解郁汤	IBS-D小鼠	15 g·kg ⁻¹	上调Occludin和ZO-1表达	[39]
陈皮、白术、白芍、防风等	痛泻药方	IBS-D大鼠	4.725 g·kg ⁻¹	上调Occludin和ZO-1表达	[40]
党参、白术、白芍、防风等	肠激安方	IBS-D大鼠	16.74、33.48 g·kg ⁻¹	促进ZO-1和Claudin 1表达	[41]
苍术、柴胡、陈皮、厚朴等	平胃胶囊	IBS-D大鼠	0.275、0.55、1.1 g·kg ⁻¹	上调ZO-1和Occludin水平	[42]
白芍、防风、熟地黄、菟丝子等	肠康方	IBS-D大鼠	10 mL·kg ⁻¹	上调ZO-1表达	[43]
黄连、白术、防风、补骨脂等	清化止泻方	IBS-D大鼠	10、20、30 mg·kg ⁻¹	促进Occludin、Claudin-1和ZO-1表达	[44]

也与肠黏膜屏障、IBS-D病因病机相符合^[46],该病初犯肝脾,变现为肝气不疏而横犯脾胃;继则脾不运化而湿困脾土;脾虚甚则累及先天之本,致脾肾两虚,火不暖土;以上病理过程互相影响,最终致本病病机虚实寒热错杂,难以治愈。因此,在今后深入研究中药调控TJ时,或许可以参考中医对IBS-D的辨证分型、遣方用药的规律,合理精准选择药物,也为IBS-D的临床诊断、治疗和研究提供一定的参考。临床治疗IBS-D的常用中药类别及代表性中药见表2。

表2 临床治疗IBS-D的常用中药类别及代表性中药

Table 2 Common Chinese medicine categories and representative Chinese medicine for clinical treatment of IBS-D

功能类别	代表性中药
补气药	白术、党参、炙甘草、黄芪、茯苓、甘草
补血药	白芍、山药
利水渗湿药	薏苡仁、砂仁、白扁豆、肉豆蔻、莲子
理气药	陈皮、木香、枳壳、神曲、香附
温里药	干姜、吴茱萸、补骨脂、附子、炮姜
风药	防风、柴胡
其他	黄连(清热燥湿药)

3.4 中医外治法 近年来,不仅中药治疗IBS-D取得了巨大进展,中医外治方法防治此疾病也受到越来越多学者的关注。外治方法不仅有操作简易的特点,而且安全性高,可以显著提高患者依从性。目前临床用于治疗IBS-D的中医外治法主要有针刺^[47-48]、艾灸^[49]、中药灌肠^[50]、穴位埋线^[51]、耳穴贴压^[52]、穴位注射^[53]等,均对IBS-D有较好的治疗效果。姚俊鹏等^[54]研究显示,电针治疗可促进

Claudin-1和Occludin表达,恢复肠道组织完整性,减轻肠上皮黏膜屏障病理损伤,显著缓解IBS-D模型腹痛、腹泻等症状。李湘力等^[55]采用Wistar大鼠复制IBS-D大鼠模型,发现针刺疗法通过促进模型大鼠ZO-1和Occludin表达,恢复上皮屏障的完整性,限制水及电解质的渗出,缓解IBS-D症状。

4 结语与展望

IBS-D是临床常见的慢性胃肠道病变。胃肠动力紊乱、肠道微生态失衡、遗传以及是社会心理因素等都可能是IBS-D的发病因素,临床治疗常予对症处理,疗效往往不如人意。肠黏膜屏障功能受损是IBS-D的重要特征。TJ可积极调控肠上皮机械屏障功能的行使,赋予肠上皮选择透过性,在营养物质的吸收、有害物质的隔绝等过程发挥关键的调控作用。中医药通过调控TJ蛋白表达拮抗IBS-D可显著提高疾病治愈率和降低复发率,可显著减轻患者负担,具有西医难以超越的独特优势,并逐渐成为IBS-D的治疗领域的热门方向。

本文首先通过对TJ的结构功能及其与IBS-D的关系加以详细阐述,旨在阐述TJ蛋白在IBS-D中的关键作用。继则对调控TJ的相关中药活性成分、中药复方和中医外治法进行总结,发现多为疏肝健脾、渗湿止泻之品,与前文所述TJ、IBS-D与中医理论“脾为之卫”相符合。中医认为“脾主卫”“脾主运化、为气血生化之源”及“脾主生清”等理论与肠黏膜的免疫、防御和汲取营养等功能密切相关。中气不足,无力运化水饮,湿邪内生,导致腹泻症状;脾胃亏虚,气血生化乏源,肠黏膜上皮细胞所需营养物质不足,TJ蛋白表达受阻,有害物质直接穿过肠水平进入肠腔,导致腹痛、腹泻的产生。

综上,肠黏膜机械屏障破坏是IBS-D关键的病理表现,TJ通过调控肠机械屏障功能,对肠腔内物质的有选择透过的特性。中药可以多途径、多靶点调控TJ,阻断未知的疾病途径,从而修复疾病状态的不平衡,达到治疗目的。中医学以“脾为之卫”为出发点,重视脾不足时肠上皮机械屏障受损机制,进一步研究脾虚与肠上皮机械屏障损伤的联系性。鉴于JT在IBS-D病理生理中的关键作用,应该加强相关中医药通过促进TJ表达和分布治疗IBS-D的研究,为IBS-D治疗提供新思路及理论支撑,积极开启中西医结合恢复肠上皮黏膜完整性拮抗IBS-D的现代研究道路。

[参考文献]

- [1] LONG Y, HUANG Z, DENG Y, et al. Prevalence and risk factors for functional bowel disorders in South China: A population based study using the Rome III criteria [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29 (1) : e12897.
- [2] SAYUK G S. Medical therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50(3) : 611-637.
- [3] XU X J, LIU L, YAO S K. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): A potential therapeutic target? [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(1) : 1-9.
- [4] AMANI R, ABBASNEZHAD A, HAJIANI E, et al. Vitamin D₃ induced decrease in IL-17 and malondialdehyde, and increase in IL-10 and total antioxidant capacity levels in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Iran J Immunol*, 2018, 15 (3) : 186-196.
- [5] CHUNG H G, MIN Y W, LEE C, et al. Effects of novel probiotics in a murine model of irritable bowel syndrome [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2020, 75 (3) : 141-146.
- [6] QUIGLEY E. The Gut-brain axis and the microbiome: Clues to pathophysiology and opportunities for novel management strategies in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(1) : 6.
- [7] 曾灏瑜,白涛,侯晓华. 肠易激综合征发病机制研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(2) : 115-118.
- [8] 汪龙德,张萍,任培培,等. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制及治疗的研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(1) : 16-19.
- [9] JIN C, LIU J, JIN R, et al. Linarin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6J mice via the improvement of intestinal barrier, suppression of inflammatory responses and modulation of gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (20) : 10574-10586.
- [10] 李毅,李坚. 复方嗜酸乳杆菌联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的效果观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(24) : 17-19.
- [11] 张伟戈,廖玉婷,孟捷. 肠黏膜通透性增高与IBD、IBS发病机制和脾气虚关系探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(1) : 187-189.
- [12] HEINEMANN U, SCHUETZ A. Structural features of tight-junction proteins [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (23) : 6020.
- [13] MARINCOLA S P, CHOKSI Y A, MARKHAM N O, et al. Colon epithelial cell TGF β signaling modulates the expression of tight junction proteins and barrier function in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(6) : G936-G957.
- [14] BUCKLEY A, TURNER J R. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (1) : a029314.
- [15] MIR H, MEENA A S, CHAUDHRY K K, et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(4) : 765-774.
- [16] TSUKITA S, TANAKA H, TAMURA A. The claudins: From tight junctions to biological systems [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(2) : 141-152.
- [17] MEOLI L, GÜNZEL D. Channel functions of claudins in the organization of biological systems [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(9) : 183344.
- [18] HASHIMOTO I, OSHIMA T. Claudins and gastric cancer: An overview [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (2) : 290.
- [19] TAYLOR A, WARNER M, MENDOZA C, et al. Chimeric claudins: A new tool to study tight junction structure and function [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9) : 4947.
- [20] SCHWAYER C, SHAMIPOUR S, PRANJIC-FERSCHA K, et al. Mechanosensation of tight junctions depends on ZO-1 phase separation and flow [J]. *Cell*, 2019, 179(4) : 937-952.
- [21] 曹程鸣,李宝,张瑜,等. 日粮中添加大豆抗原蛋白对断奶仔猪血清中IgG和IgE水平以及肠道ZO-1表达的影响 [J]. *中国兽医科学*, 2017, 47(3) : 389-396.
- [22] KUO W T, ZUO L, ODENWALD M A, et al. The

- Tight junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1924-1939.
- [23] XIE X, GENG C, LI X, et al. Roles of gastrointestinal polypeptides in intestinal barrier regulation [J]. *Peptides*, 2022, 151: 170753.
- [24] 杨靖源, 蒙俊, 杨堃. 肠紧密连接蛋白与肠道屏障功能[J]. *医学综述*, 2022, 28(2): 235-239.
- [25] CHEN S, ZHANG C, HE B, et al. The role of lncRNAs in regulating the intestinal mucosal mechanical barrier [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2294942.
- [26] JIANG Y, SONG J, XU Y, et al. Piezo1 regulates intestinal epithelial function by affecting the tight junction protein claudin-1 via the ROCK pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 275: 119254.
- [27] MIGLIETTA S, BORGHINI R, RELUCENTI M, et al. New insights into intestinal permeability in irritable bowel syndrome-like disorders: Histological and ultrastructural findings of duodenal biopsies [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2593.
- [28] IVASHKIN V, POLUEKTOV Y, KOGAN E, et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252930.
- [29] 李鲜, 张璐鹏, 李英宵, 等. 腹泻型肠易激综合征的中西医研究现状 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(4): 298-302.
- [30] 邹维, 毛靓瑶, 刘敏, 等. 温针灸治疗脾胃虚弱证腹泻型肠易激综合征临床研究 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(12): 1786-1788.
- [31] 许月月, 陈敏, 谢欣, 等. 从“脾为之卫”浅析腹泻型肠易激综合征肠黏膜机械屏障损伤机制 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(8): 1096-1099.
- [32] 韩亚飞, 王允亮, 李军祥. 腹泻型肠易激综合征发病机制及中药干预研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 114-117.
- [33] 吉丽, 王垂杰, 刘林. 中医药干预紧密连接治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2021, 42(5): 78-82.
- [34] WANG Q S, WANG Y L, ZHANG W Y, et al. Puerarin from *Pueraria lobata* alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome-diarrhea [J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2211-2224.
- [35] XIE Y, ZHAN X, TU J, et al. *Atractylodes oil* alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925.
- [36] JI S, ZHANG Q. *Momordica charantia* polysaccharides alleviate diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and barrier via NF- κ B pathway [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(3): 62-70.
- [37] HOU Q, ZHU S, ZHANG C, et al. Berberine improves intestinal epithelial tight junctions by upregulating A20 expression in IBS-D mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109206.
- [38] 许亚辉, 吴佳佳, 李杰, 等. 中医药调节肠道紧密连接的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11): 5308-5312.
- [39] 王艳天, 顾欣, 王帆, 等. 柴参解郁汤对腹泻型肠易激综合征小鼠粪便胆汁酸代谢轮廓的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(3): 220-227.
- [40] HOU Q, HUANG Y, ZHU Z, et al. *Tong-Xie-Yao-Fang* improves intestinal permeability in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome rats by inhibiting the NF- κ B and notch signalling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 337.
- [41] 祝赫, 柴玉娜, 张毅靖, 等. 肠激安方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜超微结构及 ZO-1、CLDN1 表达的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(7): 905-911.
- [42] 王森蕾. 平胃胶囊对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠黏膜屏障功能及肠道微生态的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [43] 谢慧, 陆敏, 樊欣钰. 肠康方联用结肠靶向益生菌对 IBS-D 大鼠的协同治疗作用研究 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(5): 45-49.
- [44] HUANG H, ZHAO P, XI M, et al. Mechanism of *QingHuaZhiXie* prescription regulating TLR4-IECs pathway in the intervention of diarrhea predominant irritable bowel syndrome [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5792130.
- [45] 孙闯, 陈晖, 李鹤, 等. 基于数据挖掘探讨腹泻型肠易激综合征组方用药规律 [J]. *山东中医药大学学报*, 2022, 46(1): 79-85.
- [46] 李海燕, 刘维明, 解坤. 腹泻型肠易激综合征中医药治疗进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(2): 221-225.
- [47] PEI L, CHEN H, GUO J, et al. Effect of acupuncture and its influence on visceral hypersensitivity in IBS-D patients: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(21):

- e10877.
- [48] 邓多喜,郭奎奎,谭洁,等. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征临床研究的Meta分析[J]. 中国针灸,2017,37(8):907-912.
- [49] DAI Y Q, WENG H, WANG Q, et al. Moxibustion for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Complement Ther Clin Pract, 2022,46:101532.
- [50] 任培培,汪龙德,刘俊宏,等. 腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的研究方法[J]. 中医研究,2019,32(6):49-52.
- [51] 魏景景,郝莉莉,王红霞,等. 穴位埋线结合健脾疏肝法治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征疗效观察及安全性评价[J]. 天津中医药,2021,38(5):620-624.
- [52] 郭建峰,刘新新,邹晓辉,等. 安肠止痛颗粒联合耳穴贴压治疗肠易激综合征30例临床观察[J]. 中国肛肠病杂志,2020,40(9):40-43.
- [53] 付怡茗,魏晓彤,柏寒,等. 电针与穴位注射法治疗腹泻型肠易激综合征小鼠模型效果的比较研究[J]. 中医药导报,2021,27(9):47-51.
- [54] 姚俊鹏,赵妍,陈颖,等. 电针对腹泻型肠易激综合征大鼠肠上皮黏膜屏障功能的影响[J]. 针刺研究,2020,45(5):357-362.
- [55] 李湘力,蔡敬宙,林泳,等. 针刺疗法调节IBS-D大鼠肠道菌群结构和促进肠紧密连接的作用研究[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(7):1022-1028.
- [责任编辑 王鑫]

·书讯·

牙列缺损伴牙颌畸形运用正畸与修复可以有效提升牙齿的治疗效果 ——评《口腔正畸临床教程第5版》

牙列缺损是指一颗或多颗恒牙由于各种因素导致缺失,使得牙列不完整。牙齿的缺失在影响口腔美观的同时,也严重影响患者的咀嚼功能,长期不进行治疗,甚至会改变牙齿的排列及生长方向,引起牙颌畸形。对于牙列缺损伴有牙颌畸形的患者,治疗方式常采取单纯修复或正畸,其治疗效果往往不尽人意,随着社会及医疗水平的发展,牙列缺损伴牙颌畸形患者对治疗效果及治疗后口腔的美观度均有较高需求。相关研究指出,正畸结合修复治疗牙列缺损伴牙颌畸形具有较好的疗效。

《口腔正畸临床教程(第5版)》西蒙·利特伍德主编,玉楼,赵震锦,冯翠娟译。由辽宁科学技术出版社2021年5月出版,该书是口腔正畸学的经典著作,对口腔科常见疾病如错颌畸形、反颌、牙列缺损等进行系统讲解,并给出了详细的正畸治疗方法。并介绍有关牙列缺损的相关知识点,正畸结合修复治疗牙列缺损伴牙颌畸形的效果及对牙齿功能的改善。正畸结合修复治疗的基础理论,正畸是使用方丝弓辅助矫正牙齿位置,以此恢复牙颌的正常形态的方式。牙齿修复则是在正畸治疗保证牙间隙完全集中后,在牙间隙留出适当的位置进行牙列修复。以往的治疗方式常采取单用正畸或修复,其疗效相对不尽人意。正畸的目的是把牙齿排列整齐,牙齿的咬合关系正常,形成正常的牙尖交错颌,初步使患者牙列趋于正常水平,为后期的修复打好基础,而美容修复的目的是对牙齿的缺损部位进行修补,尽快使其恢复正常。美容修复还能对牙体畸形、牙列缺损、牙冠形态异常等口腔疾病进行纠正,促进牙齿功能的恢复。对于牙列缺损的患者,若单采用正畸修复,牙列虽恢复正常形态,但其美观程度仍有待改进。二者联合使用,可以达到相互完善补充的作用,最大程度的还原患者牙列美观度,改善其咬合、咀嚼甚至消化功能。正畸作为矫正牙弓的首要治疗方式,在牙列缺损导致的牙颌畸形上也能起到很好的矫正作用,正畸借力的作用,对缺失的牙两侧邻牙出现的歪斜等情况进行纠正,对排列不整齐的牙齿进行调整,解决患者牙齿排列及牙弓外突方面的不足。在进行修复之前给予正畸,可以在很大程度上改善患者畸形,初步促进牙弓恢复到正常形态,也能减少因直接修复造成的疼痛感,有效恢复口腔功能并提高牙齿的美观度。正畸虽能恢复牙弓正常形态,整齐排列牙齿,但其无法修正牙齿的畸形,不能很好地改善牙齿美观度,这就需要美容修复参与到畸形牙的治疗中。牙列缺损导致的牙颌畸形以上颌突出、下颌回缩为主要特征表现,采用正畸联合修复疗法治疗牙列缺损牙颌畸形,能相互进行补充,起到调整牙齿缺损部位、矫正上下颌的同时,还能修复牙龈、畸形牙,使牙周和牙体间联合更紧密。当出现牙列缺损时需尽早就医,其并发症不容小觑,避免早期未行处理,导致出现牙颌畸形等严重后果。我们发现正畸结合修复治疗通过整体移动、转矩移动对牙齿倾斜度进行调整,在较大范围下不会让倾斜发生太大变化引起牙根松动,二者联合在改善牙齿美观度的同时,还能保证患者正常发音、咬合和咀嚼能力,这表示经该疗法治疗后的患者,临床效果能够较好地改善患者牙齿美观和口腔功能基本恢复正常,并显著改善患者的生活质量。正畸结合修复治疗牙列缺损导致牙颌畸形是一种相辅相成、相互补充的治疗方式,最终达到了恢复健康、重建功能和改善美观的治疗效果。

《口腔正畸临床教程(第5版)》内容基于大量临床实践及文献研究,在牙齿正常发育知识体系的基础上,对不同口腔问题如何进行正畸联合修复进行讲解,非常适合口腔医学学生、正畸医师助理、处于职业初期的研究生、对正畸感兴趣的口腔医生或者经验丰富的临床医生和正畸护士研读。

[基金项目] 2020年度海南省卫生健康行业科研项目(20A200468)

(作者庞红霞,孙小春,文少敏,海南医学院第一附属医院,海口 570102)