



肠粘膜屏障损伤的机制 收稿日期：2001-01-24

肠道不仅能消化、吸收营养物，而且对肠道细菌及其毒素具有重要的屏障作用。危重病人的肠道不是处于传统所认为的休眠状态，而是活跃地参与应激反应，机体应激过度可首先累及肠道屏障特别是肠粘膜屏障，引起肠道细菌易位(Bacterial translocation, BT)及肠源性脓毒症，使之成为全身炎症反应综合征的细菌来源，触发多器官功能衰竭(Multiple organ failure, MOF)，甚至危及生命[1]。因此，了解肠粘膜屏障损伤的机制，对控制肠道细菌移位，防治MOF，降低危重病人的病死率有重要意义。

1 肠粘膜屏障损伤的原因

正常肠粘膜屏障作用的维持有赖于肠粘膜支持系统的正常和肠粘膜连续性的完整，众多的理化与病理因素可能使两者异常，导致肠粘膜屏障损伤。

1.1 肠粘膜支持系统失常

肠粘膜支持系统，主要包括肠道细菌生态平衡、合适的营养摄入和健全的免疫系统。这些因素失常本身虽不至于影响肠粘膜连续性的完整，但易导致肠粘膜受损，使其更新、修复能力下降[2]。由胃肠相关淋巴组织(Gut-associated lymphoid tissue, GALT)产生的特异性分泌型免疫球蛋白(S-IgA)进入肠道能选择性地包被革兰氏阴性菌，形成抗原抗体复合物，阻碍细菌与上皮细胞受体相结合，同时刺激肠道粘液分泌并加速粘液层的流动，可有效地阻止细菌对肠粘膜的粘附。在创伤、感染、休克等应激状态下，GALT呈现选择性的抑制状态，S-IgA分泌减少，增加了细菌粘附机会进而发生易位[3]。Widdison[4]对急性胰腺炎病人进行了观察，发现发病早期即有T细胞总数减少，CD4+/CD8+ 比值下降，重症病人尤其是合并胰腺感染者减少得更明显，提示T细胞免疫与BT有关。Liras等[5]在临床观察到严重病人肠系膜淋巴结中的巨噬细胞(M ϕ)吞噬功能是下降的。在一组实验急性胰腺炎大鼠中，小肠M ϕ 的摄取虽然增加，但培养M ϕ 得到的菌数却增多，M ϕ 的杀菌能力降低，因而不但未能发挥吞噬功能，反而成为细菌运载的工具，促使细菌向GALT更远的器官移位[6]。

1.2 肠粘膜组织结构

肠粘膜连续性的完整，是防止BT的基础和主要屏障。造成肠粘膜组织结构损伤的因素很多，诸如炎症肠道疾病、放疗、化疗及某些药物等；而严重创伤、感染、烧伤和休克等可使肠粘膜组织缺血、缺氧，肠粘膜结构发生改变，肠通透性增加，这是临床上肠粘膜屏障受损的常见原因。

2 肠粘膜屏障损伤的机制

机在应激状态下，存在由神经-内分泌介导的适应性反应，即出现选择性内脏血管痉挛以保持心、肺及脑等重要脏器的血液供应，结果导致肠粘膜缺血、缺氧，血管通透性增加，粘膜上皮水肿，上皮细胞膜及细胞间连接断裂，细胞坏死或凋亡，上皮从绒毛顶端开始脱落甚至粘膜全层脱落而形成溃疡，导致肠通透性增加、

BT发生[7]。粘膜缺血、缺氧致粘膜破坏的机制是多方面的。

2.1 粘膜酸中毒

粘膜酸中毒是由于局部缺氧产生大量酸性代谢产物堆积所引起。文献报道[8]在实验性粪性腹膜炎的研究中发现粘膜 pH值下降与肠通透性增加相一致。酸中毒本身可直接引起细胞代谢障碍、组织损伤，也可间接通过细胞外Ca²⁺的内流增加而使细胞及组织水肿加重，上皮通透性增加；应用Ca²⁺通透拮抗剂可以减轻肠粘膜损伤程度[8]。

2.2 氧自由基

有活性的氧代谢产物的生成开始是通过黄嘌呤氧化酶途径，在缺血后期也可以由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐氧化酶催化所生成。正常情况下，在细胞膜内含有大量有清除嘌呤功能的黄嘌呤脱氢酶。当缺血60 min，黄嘌呤脱氢酶通过钙依赖的蛋白水解作用而转变为黄嘌呤氧化酶，同时ATP降解为次黄嘌呤并大量堆积；再灌注后，在有氧条件下，次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶催化下生成黄嘌呤，O₂转变为O²⁻，并生成具有极强细胞毒性的OH⁻和H₂O₂，最终破坏粘膜结构[9]。

2.3 细胞因子和炎性介质

细胞因子和炎性介质在肠粘膜损伤中以及相互间的作用尚不十分清楚，主要包括内毒素、肿瘤坏死因子(TNF)、 γ 干扰素(IFN- γ)、一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)、血小板激活因子(PAF)等，这些分子均有细胞毒作用，可直接引起组织水肿和破坏。内毒素可使肠粘膜上皮细胞超微结构(微绒毛和细胞终末网)发生病理改变，通过损伤细胞内支架系统而破坏细胞间紧密连接，也可使TNF、PAF增高以及促进中性多核粒细胞(PMN)粘附而发挥作用。在正常情况下，来自血管内皮的NO可调节肠粘膜灌注，不同肠上皮细胞也可以是NO的来源。在炎症期，由于可诱导的一氧化氮合酶活化，导致NO生成增多，而高浓度的NO可破坏细胞内支架、抑制ATP生成，使细胞间紧密连接变得松弛而致肠粘膜处于高通透状态。TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-13、IL-4和IFN- γ 同样是通过破坏细胞间紧密连接引起肠粘膜损伤的。在细胞因子复杂的连锁反应中，TNF可能起着核心作用。在严重创伤、感染、休克时，上述活性物质大量产生并相互作用而呈不断循环逐渐加大趋势，表现为“瀑布样”反应，使肠粘膜损伤逐渐加重甚至衰竭[10][11][12]。

2.4 PMN粘附

PMN在小肠中集聚及活化对肠粘膜的损伤有着重要作用。PMN引起肠粘膜损伤是通过释放氧自由基、细胞因子和某些重金属蛋白如弹性硬蛋白酶、髓过氧化物酶等来实现的[13]。由氧代谢产物引起的肥大细胞脱颗粒而产生的炎性介质如组胺、5-HT、PAF、细胞因子等在PMN进入肠道积聚的过程中有着重要作用[14]，因而应用组胺拮抗药物可以减轻小肠缺血-再灌注损伤[15]。粘附分子为存在于细胞表面的一类糖蛋白，主要作用是促进细胞与细胞间及细胞与组织间粘附，在PMN渗出、游走及浸润中起重要作用。Wyble等[16]认为，在严重感染、创伤、缺血等应激状态下，内皮粘附分子(P-选择素、E-选择素和ICAM-1)的表达增强并与TNF- α 、IL-1升高相一致。内皮细胞表面粘附分子配体Mac-1(CD11b/CD18)可与PMN表面粘附分子受体结合而促进PMN接触并通过血管壁进入组织，因而CD11b/CD18单克隆抗体可以减轻小肠缺血-再灌注损伤。文献[17]报道了P-选择素、CD11b/CD18、ICAM-1单克隆抗体对猫小肠缺血1 h后PMN与血管内皮细胞的粘附关系。再灌注10 min时P-选择素单克隆抗体明显地抑制了PMN的粘附，对CD11b/CD18、ICAM-1单克隆抗体对PMN无影响；而再灌注1 h后CD11b/CD18、ICAM-1单克隆抗体对PMN粘附发挥了明显的抑制作用，提示在再灌注早期主要是P-选择素起作用，而在再灌注后期主要是CD11b/CD18、ICAM-1起作用。

2.5 细胞凋亡

Ikeda等[18]对缺血15 min再灌注60 min的小鼠进行了观察，发现小肠绒毛上皮的分离是肠粘膜损伤的早期行态学改变，组织学观察分离的上皮细胞80%具有凋亡细胞形态学特征，即染色质凝结和核碎裂；采用免疫组化和琼脂凝胶电泳分析DNA片段也证实细胞凋亡的存在，提示细胞凋亡是小肠缺血-再灌注损伤时肠粘膜上皮细胞死亡但有别于坏死的另一主要形式，上皮细胞与基质间联系中断可能是细胞凋亡的主要原因。bcl-2是一种抑制细胞凋亡的基因，周德俊等[19]采用逆转录-定量聚合酶链式反应技术检测了小鼠冷缺血-再灌注损伤小肠中bcl-2基因mRNA表达水平，发现冷缺血-再灌注12 h bcl-2基因mRNA转录水平出现增高趋势，而再灌注24 h bcl-2基因mRNA转录水平明显降低，推测bcl-2基因在细胞凋亡早期尚未出现形态学改变之前起到抑制细胞凋亡的作用，而后期则以低表达协同促进细胞凋亡。然而，c-myc基因mRNA转录水平在热缺血1 h时

无明显改变, 冷缺血1 h时未检出; 冷缺血及热缺血后再灌注时其水平均逐渐增高, 并分别与再灌注后6、12 h达到高峰。因而认为缺血-再灌注早期c-myc基因转录水平增高, 可促进肠粘膜上皮细胞凋亡发生[20]。

总之, 肠粘膜屏障损伤涉及微生态、免疫及分子生物学等诸多领域, 是个相当复杂的过程。近20年来, 通过大量的动物实验和临床研究, 在肠粘膜屏障损伤的原因、发生发展过程以及对机体的影响等方面取得了不少成绩, 为肠屏障功能障碍的诊断和防治打下了基础, 但也仅仅是一个轮廓性的了解, 具体到参与其中的细胞、分子及相互间的作用等仍有许多不够明确之处, 有待进一步深入地研究与探讨。

参考文献:

- [1] Kombean JL, Takala J. Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness[J]. Intensive Care Med, 1997, 23:476.
- [2] Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract[J]. J Med, 1992, 23(384):217-25.
- [3] Alverdy J, Abs E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation[J]. Ann Surg, 1991, 214:719-83.
- [4] Widdison AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 1996, 83:633-9.
- [5] Liras G, Carballo F. An impaired phagocytic function is associated with leucocyte activation in the early stages of severe acute pancreatitis[J]. Gut, 1996, 39:39-45.
- [6] Wang S, Ancersson R, Soltesz V, et al. Gut origin sepsis, macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat[J]. World J Surg, 1996, 20:299-304.
- [7] Boros M, Takaichi S, Hataka K. Ischaemic time-dependent microvascular changes and reperfusion injury in the rat intestine[J]. J Surg Res, 1995;59(2):311-20.
- [8] Wang XD, Deng XM, Haraldsen P, et al. Anti-oxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 1995, 30:1129-36.
- [9] Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischaemia[J]. Am J Physiol, 1986, 251:G567-74.
- [10] Salzman AL. Nitric oxide in the gut[J]. New Horiz, 1995, 3:352-64.
- [11] Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium[J]. J Immunol, 1994, 153:2122-9.
- [12] Wang W, Smaid N, Wang P, et al. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with up regulation of local and systemic IL-6[J]. J Surg Res, 1998, 79(1):39-46.
- [13] Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion-induced leukocyte infiltration: Role of elastase[J]. Am J Physiol, 1990, 259:H390-4.
- [14] Boros M, Ordogh B, Kaszaki J, et al. The role of mast cell degranulation in ischaemia-reperfusion-induced mucosal injury in the small intestine[J]. Ann Acad Med Singapore, 1999, 28(1):79-84.
- [15] Kaszaki J, Boros M, Szabo A, et al. Role of histamine in the intestinal flow response following mesenteric ischaemia[J]. Shock, 1994, 2:413-20.
- [16] Wyble CW, Desai TR, Clark ET, et al. Physiologic concentration of TNF alpha and IL-1 beta released from reperfused human intestine upregulate E-selectin and ICAM-1[J]. J Surg Res, 1996, 63(1):333-8.
- [17] 刘金保, 冉丕鑫. 粘附分子在缺血再灌注损伤中的作用[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 1997, 17(3):247-8.
- [18] Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, et al. Apoptosis is a major mode of cell death

caused by ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium[J]. Gut, 1998, 42(4):530-7

[19] 周德俊, 王鹏志, 朱理玮, 等. bcl-2基因在供体小肠缺血-再灌注损伤中作用的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14(1):76-7.

[20] 周德俊, 王鹏志, 朱理玮, 等. c-myc基因在供体小肠缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华器官移植杂志, 1998, 19(3):151-3 .

参考文献:

[1] Kombean JL, Takala J. Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness[J]. Intensive Care Med, 1997, 23:476.

[2] Berg RD . Bacterial translocation from the gastrointestinal tract[J]. J Med, 1992, 23(384):217-25.

[3] Alverdy J, Abs E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation[J]. Ann Surg, 1991, 214:719-83.

[4] Widdison AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 1996, 83:633-9.

[5] Liras G, Carballo F. An impaired phagocytic function is associated with leucocyte activation in the early stages of severe acute pancreatitis[J]. Gut, 1996, 39:39-45.

[6] Wang S, Ancersson R, Soltesz V, et al. Gut origin sepsis, macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat[J]. World J Surg, 1996, 20:299-304.

[7] Boros M, Takaichi S, Hataka K. Ischaemic time-dependent microvascular changes and reperfusion injury in the rat intestine[J]. J Surg Res, 1995;59(2):311-20.

[8] Wang XD, Deng XM, Haraldsen P, et al. Anti-oxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 1995, 30:1129-36.

[9] Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischaemia[J]. Am J Physiol, 1986, 251:G567-74.

[10] Salzman AL. Nitric oxide in the gut[J]. New Horiz, 1995, 3:352-64.

[11] Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium[J]. J Immunol, 1994, 153:2122-9.

[12] Wang W, Smaid N, Wang P, et al. Increased gut permeability after hemorrhage is associated with up regulation of local and systemic IL-6[J]. J Surg Res, 1998, 79(1):39-46.

[13] Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion-induced leukocyte infiltration: Role of elastase[J]. Am J Physiol, 1990, 259:H390-4.

[14] Boros M, Ordogh B, Kaszaki J, et al. The role of mast cell degranulation in ischaemia-reperfusion-induced mucosal injury in the small intestine[J]. Ann Acad Med Singapore, 1999, 28(1):79-84.

[15] Kaszaki J, Boros M, Szabo A, et al. Role of histamine in the intestinal flow response following mesenteric ischaemia[J]. Shock, 1994, 2:413-20.

[16] Wyble CW, Desai TR, Clark ET, et al. Physiologic concentration of TNF alpha and IL-1 beta released from reperfused human intestine upregulate E-selectin and ICAM-1[J]. J Surg Res, 1996, 63(1):333-8.

[17] 刘金保, 冉丕鑫. 粘附分子在缺血再灌注损伤中的作用[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分

册, 1997, 17(3):247-8.

[18] Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, et al. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium[J]. Gut, 1998, 42(4):530-7

[19] 周德俊, 王鹏志, 朱理玮, 等. bcl-2基因在供体小肠缺血-再灌注损伤中作用的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14(1):76-7.

[20] 周德俊, 王鹏志, 朱理玮, 等. c-myc基因在供体小肠缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华器官移植杂志, 1998, 19(3):151-3 .

[回结果列表](#)