

# 肠粘膜屏障损伤的机制

谭建美<sup>1</sup> 综述 袁祥成<sup>2</sup> 审校 渊开远<sup>59</sup> 中心医院普外科 袁南开远 661600; <sup>2</sup> 第一军医大学南方医院普外科 袁东 广州 510515 冤

摘要 综述肠粘膜屏障损伤的原因及粘膜酸中毒、氧自由基、细胞因子、炎性介质、中性多核粒细胞粘附和细胞凋亡等因素参与肠粘膜屏障损伤的机制。

关键词 肠粘膜屏障损伤、氧自由基、细胞因子、细胞凋亡

中图分类号 R574.5 文献标识码 文章编号 000-2588(2001)08-0627-03

肠道不仅能消化吸收营养物质,而且对肠道细菌及其毒素具有重要的屏障作用。严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(arterial 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。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。由胃肠相关淋巴组织(Mucosa-associated lymphoid tissue, GALT)产生的特异性分泌型免疫球蛋白(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, IgA 分泌减少,增加了细菌粘附机会,进而发生易位。Widdison 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 等在临床观察到严重病人肠系膜淋巴结中的巨噬细胞吞噬功能是下降的。在一组实验急性

胰腺炎大鼠中,小肠 M 渍的摄取虽然增加,但培养 M 渍得到的菌数却增多, M 渍的杀菌能力降低,因而不但未能发挥吞噬功能,反而成为细菌运载的工具,致使细菌向 GALT 更远的器官移位。

### 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,诸如炎性肠道疾病、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,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

机体在应激状态下,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、脑、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, T 发生。肠粘膜缺血、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,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  $Ca^{2+}$  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  $Ca^{2+}$  通透拮抗剂可以减轻肠粘膜损伤程度。

### 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 60min 时,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。

收稿日期 001-01-24

作者简介 谭建美, 1965 年男,湖南茶陵人, 1986 年毕业于第一军医大学, 内科主治医师, 电话: 020-85141888-87170

呤并大量堆积。再灌注后在有氧条件下黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶催化下生成黄嘌呤 $O_2$ 转变为 $O_2^{\cdot-}$ 并生成具有极强细胞毒性的 $OH^{\cdot}$ 和 $H_2O_2$ 最终破坏粘膜结构。

### 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作用的作用尚不十分清楚。主要包括内毒素、肿瘤坏死因子、NF- $\kappa$ B 的干扰素、TNF- $\alpha$ 、一氧化氮、IL-1、白细胞介素、血小板激活因子、AF 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- $\alpha$ 、AF 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。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- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-13、IL-4 和 IFN- $\gamma$  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 NF- $\kappa$ B 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。

### 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。由氧化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、HT、AF、细胞因子等在 PMN 进入肠道积聚的过程中有着重要作用。因而应用组胺拮抗药物可以减轻小肠缺血-再灌注损伤。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 等认为在严重感染、创伤、缺血等应激状态下内皮粘附分子、选择素、选择素和 ICAM-1 的表达增强并与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 升高相一致。内皮细胞表面粘附分子配体 Mac-1、D11b/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。文献报道了 P-选择素、D11b/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

Ikedo 等对缺血 15min 再灌注 60min 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形态学改变。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 Bcl-2 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、2 h 达到高峰。因而认为缺血-再灌注早期 Bcl-2 基因转录水平增高。促进了肠粘膜上皮细胞凋亡发生。

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 roundtable conference: gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 476.
2. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med*, 1992, 23(384): 217-25.
3. Alverdy J, Abs E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. *Ann Surg*, 1991, 214: 719-83.
4. Widdison AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *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. *Gut*, 1996, 39: 39-45.

响暂 Wang S, Ancersson R, Soltész V, 藻藻藻utorigin sepsis, macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat 响暂 World J Surg, 1996, 20: 299-304.

响暂 Boros M, Takaichi S, Hatake K. Ischaemic time-dependent microvascular changes and reperfusion injury in the rat intestine 响暂 JSurg Res, 1995; 59: 11-20.

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

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

响暂 Salzman AL. Nitric oxide in the gut 响暂 New Horiz, 1995, 3: 352-64.

响暂 Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, 藻藻藻IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium 响暂 J Immunol, 1994, 153: 2122-9.

响暂 Wang W, Smaid N, Wang P, 藻藻藻Increased gut permeability after hemorrhage is associated with upregulation of local and systemic IL-6 响暂 Surg Res, 1998, 79(1): 39-46.

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

响暂 Boros M, Ordogh B, Kaszaki J, 藻藻藻Role of mast cell degranulation in ischaemia-reperfusion-induced mucosal injury in the small intestine 响暂 Ann Acad Med Singapore, 1999, 28(1): 79-84.

响暂 Kaszaki J, Boros M, Szabo A, 藻藻藻Role of histamine in the intestinal flow response following mesenteric ischaemia 响暂 Shock, 1994, 2: 413-20.

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

响暂 刘金保, 冉丕鑫. 粘附分子在缺血再灌注损伤中的作用 响暂 国外医学: 生理病理科学与临床分册, 1997, 17(3): 247-8.

响暂 keda H, Suzuki Y, Suzuki M, 藻藻藻Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium 响暂 Gut, 1998, 42(4): 530-7

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

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

渊土接 614 页冤

DNA 量是否能恢复 CHB 患者的细胞免疫功能尚见不同的报道遥 Marinos 等 响暂比较干扰素单一治疗和拉米夫定 藻藻藻FN-琢联合治疗的 CHB 患者 HLA 限制性 Th1 细胞对 HBcAg 的增生反应表明袁无论是 IFN-琢单一治疗还是联合治疗袁 D4<sup>+</sup> 细胞的增生反应并无明显差异遥 但因为他们所选择的实验对象均为 IFN-琢治疗无效的病例袁 应谨慎分析其实验意义遥 Boni 等 响暂动态检测拉米夫定治疗前后 CHB 患者 PBMC 在 rHBcAg 或非特异性刺激剂如 PHA 藻藻藻破伤风毒素蛋白刺激下增生反应情况袁 结果显示袁 拉米夫定单一治疗能恢复 CHB 患者 T 细胞反应遥 本研究结果显示袁 拉米夫定治疗后 PBMC 培养上清 IFN-酌 藻藻藻略代表 Th1 类细胞因子 冤量较正常对照组明显升高袁 而 IL-10 藻藻藻略代表 Th2 类细胞因子 冤量降低袁 提示拉米夫定治疗似能增强 CHB 患者 Th1 类细胞因子反应遥 但进一步分析表明袁 在拉米夫定治疗无应答组袁 IFN-酌和 IL-10 含量在治疗前后并无明显变化袁 说明仅部分接受拉米夫定治疗的 CHB 患者 Th1 类细胞因子反应增强遥

拉米夫定不能作用于已与人体染色体整合的 HBV DNA 和游离基因模板, 故停药后会出现肝炎症状复发遥 拉米夫定与其他类型的药物联合应用治疗 CHB 已成为目前研究的热点之一遥 IFN-琢治疗 CHB 患者无效的原因是多方面的袁 其中袁 患者血清存在的

大量病毒和高水平 IL-10 的抑制作用为其主要原因之一遥 从理论上讲袁 通过拉米夫定治疗降低 HBV DNA 量和 IL-10 水平有可能增强效应遥 Schalm 等 响暂报道袁 拉米夫定同 IFN-琢联合应用治疗 CHB 袁 可提高 HBeAg 的阴转率袁 尤其对存在中等程度谷丙转氨酶水平增高的患者袁 其效果更为明显遥 但也有与此相反的报道遥 拉米夫定的联合治疗问题仍需进一步探讨遥

参考文献:

响暂 Marinos G, Noumov NV, Williams R. Impact of inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection 响暂 Hepatology, 1996, 24(5): 1991-5.

响暂 Boni C, Bertoletti A, Penna A, 藻藻藻Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B 响暂 Clin Investig, 1998, 102(5): 968-5.

响暂 Schlaak JF, Tully G, Lohf HF, 藻藻藻The presence of HBV-DNA in serum is associated with suppressed costimulatory effects of interleukin 12 on HBV-induced immune response 响暂 Hepat, 1999, 30(3): 353-8.

响暂 Schalm SW, Heathcote J, Farrell G, 藻藻藻Lamivudine and alpha-interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial 响暂 Gut, 2000, 46(4): 562-8.

响暂 Mutimer D, Naoumov N, Honkoop P, 藻藻藻Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study 响暂 Hepatol, 1998, 28(6): 923-9.