

## 肠渗漏学说与自发性细菌性腹膜炎

周小兵 曾辉 王宪波

自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 是晚期肝硬化腹水患者的一种常见且严重的感染并发症, SBP 发生后 1 年的病死率高达 65% ~ 93%<sup>[1]</sup>, 是导致肝硬化腹水患者死亡的主要原因之一。肠道细菌移位是晚期肝硬化患者发生感染的关键环节<sup>[2]</sup>, 是指肠道活菌或其毒性产物脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、多肽等穿过肠上皮细胞层到达固有层, 并进一步到达肠系膜淋巴结或其他肠外组织或器官的过程<sup>[3]</sup>。肝硬化患者血液及腹水中肠源性细菌 DNA 的检出更加印证了细菌移位这一学说, 并为 SBP 的早期诊断提供了依据<sup>[4]</sup>。肠道细菌移位与多种因素有关, 肝硬化时肠壁淤血水肿局部缺血缺氧, 肠黏膜受损; 肠道细菌过度繁殖, 致病菌过度生长, 优势菌比例下降; 肠局部免疫功能降低; 氧化应激、炎症细胞因子进一步损伤肠黏膜等造成肠道机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障共同受损, 导致肠黏膜通透性增加, 肠道细菌移位, 移位细菌首先到达肠系膜淋巴结, 进一步进入血循环造成菌血症或直接通过腹膜到达腹水, 在腹腔局部免疫功能低下的情况下即可造成 SBP 的发生。本综述将对肠壁通透性在自发性细菌性腹膜炎发生发展中的作用进行一个全面的探讨。

### 一、肠渗漏学说与肠道细菌移位

健康人体肠道屏障主要由 4 部分组成: 机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障, 这些屏障有效地阻止了有害物质、致病菌等进入人体, 且在维持肠道正常功能中发挥了重要作用。对肝硬化腹水患者肠壁通透性的变化这一问题过去有大量文献报道, 并一致认为肝硬化腹水患者存在肠壁通透性增加, 肠道细菌移位, 且这一改变参与了自发性细菌性腹膜炎的发生发展过程。

1. 机械屏障的改变: 肠道上皮细胞与细胞间的连接共同构成人体肠黏膜的机械屏障, 正常人体肠黏膜屏障不仅可以阻止有害物质侵入人体, 并且可以吸收有益的营养物质, 以供人体需要, 细胞间的连接在这一过程中发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。细胞间的连接方式主要包括紧密连接、黏附连接和桥粒等, 其中紧密连接在维持肠道屏障中的作用最关键, 其主要由 4 种蛋白组成: Occludin、Claudins、Junctional adhesion molecules (JAMs) 和 Tricellulin, 其中 Claudins 蛋白是影响紧密连接通透性的

最重要的蛋白, 其包括多种亚型, 除 Claudins-2、5、6 亚型增加可提高肠壁通透性外, 其他 Claudins 亚型表达减少会使肠壁屏障功能受损<sup>[6-7]</sup>。紧密连接蛋白的合成与更新极易受到炎症介质与氧化应激的影响<sup>[8-9]</sup>。Plessis 等<sup>[10]</sup>研究发现肝硬化合并腹水的患者, 肠道巨噬细胞可由于肠道菌群结构和数量的改变而被激活, 高表达活化分子 CD14、TREM-1, 并分泌 NO、IL-8、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症介质, 这些细胞因子可以通过不同途径影响到紧密连接蛋白的表达, 如 IL-6 可通过上调 claudins-2 的表达影响肠道的通透性, 导致肠道机械屏障功能的破坏, 促进细菌移位的发生。

Ramachandran 等<sup>[11]</sup>对肝硬化大鼠肠黏膜的超微结构研究发现, 失代偿期肝硬化大鼠肠绒毛上皮细胞受损, 绒毛顶端被覆上皮变短、核固缩, 胞浆退行性改变, 且常可见到死亡细胞。此研究还发现, 从隐窝细胞到绒毛细胞不同分化阶段的细胞其活力较正常对照组均有显著降低。细胞骨架在维持细胞完整性、形态以及结构方面具有重要作用, 但研究发现肝硬化大鼠单体肌动蛋白的比率有所改变。通过对肝硬化患者十二指肠黏膜的组织活检发现: 黏膜上皮细胞胞核固缩、线粒体肿胀, 细胞表面微绒毛减少, 上皮细胞紧密连接变宽, 肝硬化病情越重, 发生率越高。同肝硬化大鼠肠黏膜改变一致。Scarpellini 等<sup>[12]</sup>研究显示, 与健康对照组相比, 肝硬化患者肠壁通透性有明显增加, 且通透程度与 Child-Pugh 评分显著相关, 合并腹水或近期有 SBP 发生者通透性评分值更高。

2. 生物屏障的破坏: 健康人体肠道微生物种类多达 500 多种, 其在营养物质的消化, 维生素、氨基酸、短链脂肪酸的吸收利用过程中发挥了重要作用, 除此之外, 这些微生物可以黏附于肠黏膜表面形成一层保护层, 从而阻止外来致病菌对肠道的黏附<sup>[13]</sup>, 并通过与致病菌竞争营养物质、酸化肠道、产生杀菌物质等方式很好的抑制致病菌的生长和入侵<sup>[14-15]</sup>, 形成对人体有益的必不可少的生物屏障。而肝硬化患者肠道细菌过度繁殖<sup>[16]</sup>, 且需氧革兰阴性菌等非正常菌群的数量升高明显, 肠道菌群失调正常菌群难以发挥生物屏障作用, 造成肠道生物屏障受损, 肠壁通透性增加, 导致细菌移位, 并促进了自发性细菌性腹膜炎的发生。使用菌敏感的抗菌药物后可显著降低 SBP 的发生, 印证了肠道细菌过度繁殖肠壁通透性增加在 SBP 发生发展中的作用。

造成肠道细菌过度繁殖的因素有很多, 如肠道环境异常、营养不良、肠道动力降低等。健康人体肠道内胆汁酸、黏蛋白和防御素等可有效地对抗肠道细菌移位, 且胆盐可以抑制细菌的生长繁殖, 但肝硬化患者胆汁的

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.031

基金项目: 北京市卫生系统高层次人才专项 (2013-2-11); 北京市科技计划课题 (No. Z111107056811044); 北京市中医药科技发展基金科技提升专项 (No. KJTS2011-05)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 (周小兵、王宪波); 传染病研究所 (曾辉)

通讯作者: 王宪波, Email: wangxb@ccmu.edu.cn

分泌显著降低,肠道胆盐含量下降,促使细菌的过度生长及细菌移位的发生。肠道动力降低同样可以促进细菌的过度生长,其主要与肾上腺能系统的功能亢进、NO水平升高,氧化应激及门脉高压肠壁淤血水肿等有关<sup>[17-18]</sup>,肠道细菌过度繁殖又可以加重胃肠道动力降低,如此形成恶性循环。Trikudanathan等<sup>[19]</sup>发现质子泵抑制剂可增加SBP的发生率可能与肠道酸性环境改变造成肠道细菌的过度生长有关。

3. 免疫屏障的破坏及细胞因子对肠道损害:有文献报道肝硬化鼠肠道上皮内淋巴细胞增殖能力及合成IFN- $\gamma$ 的能力下降<sup>[20]</sup>,酒精性肝硬化患者肠道及血清中分泌型IgA的含量易有明显下降。肠道局部免疫功能降低,难以抵抗致病菌的入侵,造成细菌移位,进一步入血或直接进入腹腔造成SBP的发生。

如前所述肠道细菌移位,除活菌之外,细菌的产物也会发生移位,晚期肝硬化患者免疫力降低,细菌以及产物可入血,促使机体产生大量促炎性细胞因子,如TNF- $\alpha$ 等,后者可进一步加重肝脏及肠道的损伤,肠壁受损后又加重了肠道细菌移位发生,如此形成恶性循环。

4. 化学屏障的改变:氧自由基在肠上皮细胞的损伤过程中发挥了重要作用,肠黏膜上皮氧自由基的一个重要来源就是黄嘌呤氧化酶,而肝硬化大鼠上皮细胞中此酶含量较正常对照组有显著升高<sup>[21]</sup>。除此之外,肠道内正常菌群的一些代谢产物如细菌素、过氧化氢和乙酸等可以直接影响革兰阴性菌等致病菌的存活,参与构成肠道的化学屏障,但肝硬化患者正常菌群比例下降导致以上物质含量降低,化学屏障受损。

5. 其他:肠道细菌移位还与细菌的种类与解剖有很大关系,研究发现某些类型的大肠埃希菌极易发生移位,而专性厌氧菌则很少发生移位,可能与致病性大肠埃希菌更易黏附于肠壁有关<sup>[22]</sup>。除此之外还有研究发现与含同等菌量的大肠相比,小肠更易发生细菌移位<sup>[23]</sup>。

## 二、细菌移位如何导致SBP的发生

肠道屏障功能受损,细菌及其产物移位至肠系膜淋巴结,然后通过淋巴循环进入血液循环或直接到达腹腔引起感染,前者为主要方式。晚期肝硬化患者肝脏组织结构改变,网状内皮系统受损功能降低,对血液中有毒物质清除能力下降,肝脏合成能力下降使得血液中补体水平降低,中性粒细胞吞噬功能及趋化能力下降导致单核巨噬细胞系统功能缺陷等,导致机体不能将血液中的细菌及其毒性产物清除,Plessis等<sup>[10]</sup>发现肝硬化腹水患者血液中LPS、脂多糖结合蛋白(LPS binding protein, LBP)、细菌DNA含量均升高,细菌或其产物随血液循环到达全身各处,当到达腹腔后,能否引起感染与局部免疫功能有关。而肝硬化患者腹水中蛋白含量低,补体、调理素水平下降,如果腹水量大可进一步将腹水中的抗菌物质稀释,这些因素均可导致SBP的发生。

## 三、SBP患者肠壁通透性的治疗

1. 选择性肠道去污染:选择性肠道去污染(selective intestinal decontamination, SID)是指口服不易被人体吸

收或难以被吸收的抗菌药物,以清除肠道内的需氧革兰阴性菌,而厌氧菌不被破坏的一种治疗方法。SID是治疗以及预防肠源性内毒素血症及SBP再发生的有效治疗手段。预防性使用氟哌酸可以降低SBP的发病率并可延长患者的存活时间<sup>[24]</sup>。

2. 补充益生菌:大多数肝硬化患者存在肠道菌群失调,外来菌占优势,而肠道正常菌群比例下降,所以补充一些活菌制剂恢复肠道正常菌群的优势地位,更好的发挥肠道的生物屏障作用是很必要的。益生菌可以纠正肠道细菌过度繁殖、改善肠黏膜的屏障作用,使细菌移位的发生率降低。除此之外,益生菌可以降低血液中内毒素的水平以及多种细胞因子的量<sup>[25-27]</sup>;富硒乳酸菌可以通过增强巨噬细胞的功能、增强抗氧化酶的活性、降低脂质过氧化以及抑制TNF- $\alpha$ 的过量产生从而抑制了四氯化碳诱导的小鼠肝损伤<sup>[28]</sup>;预防性使用乳杆菌制剂可以阻止大肠埃希菌所致的肠通透性增加<sup>[29]</sup>;双歧杆菌可保护坏死性肠炎肠道上皮紧密连接蛋白Claudins的稳定性,改善肠道屏障功能等<sup>[30]</sup>。

3. 胃肠动力药物:促进肠动力的药物如西沙比利等可加速肠道的运转从而显著降低肠道细菌的数量<sup>[31]</sup>,普萘洛尔等贝塔受体阻滞剂可通过加快肠运输速度,同样使肠道细菌数量降低,减少肠道细菌移位与SBP的发生<sup>[32]</sup>,但贝塔受体阻滞剂对心脏有不良反应,所以应用时需谨慎。

4. 抗氧化剂与细胞因子抑制剂:抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸不仅可以抑制氧自由基的产生还可以清除已生成的氧自由基,从而减少其对肠道屏障的破坏,降低肠道屏障功能<sup>[33]</sup>。细胞因子抑制剂可降低细胞因子的水平,保护肠道屏障功能,如TNF- $\alpha$ 抑制剂乙酮可可碱已被证实可降低细菌移位<sup>[34]</sup>。

5. 其他:谷氨酰胺和精氨酸可以在多种模型中改善肠壁的通透性,谷氨酰胺可以促进肠黏膜上皮细胞的生长,提高IgA的含量,增强肠道屏障功能<sup>[35-38]</sup>。除此之外,牛奶的一些蛋白成分可以通过影响紧密连接蛋白的功能及表达而改善肠道的屏障功能<sup>[39-40]</sup>,但由于晚期肝硬化患者易并发肝性脑病而限制蛋白的摄入,所以失代偿期肝硬化合并腹水的患者应慎用牛奶。胆盐可以抑制肠道细菌的生长繁殖(前述),补充胆汁酸可以增加胆汁的排出量,增加肠道胆盐的浓度抑制细菌的过度生长。

## 三、展望

目前,科研工作者们对于自发性细菌性腹膜炎与肠壁通透性二者之间的关系虽已做了大量的工作并取得可喜的成果,但对二者之间的相互作用机制目前尚未完全明确。自发性细菌性腹膜炎是晚期肝硬化腹水患者严重的并发症,病死率很高,对于如何有效地预防SBP的发生以及其治疗方式还需广大临床工作者及科研人员的继续努力。

## 参考文献

- 1 Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites,



- without gastro-intestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2009,15(2):CD004791.
- 2 Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2010,8(11):979-985.
- 3 Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut[J]. *Gastroenterology*,2003,117(3):397-425.
- 4 Soriano G, Esparcia O, Montemayor M, et al. Bacterial DNA in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2011,33(2):275-284.
- 5 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2009,9(11):799-809.
- 6 Cerejido M, Contreras RG, Flores-Benítez D, et al. New diseases derived or associated with the tight junction[J]. *Arch Med Res*,2007,38(5):465-478.
- 7 Sonoda N, Furuse M, Sasaki H, et al. Clostridium perfringens enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier[J]. *J Cell Biol*,1999,147(1):195-204.
- 8 John LJ, Fromm M, Schulzke JD. Epithelial barriers in intestinal inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*,2011,15(5):1255-1270.
- 9 Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. IL-6 regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium[J]. *J Biol Chem*,2011,286(36):31263-31271.
- 10 Plessis JD, Vanheel H, Janssen CE, et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function[J]. *J Hepatol*,2013,58(6):1125-1132.
- 11 Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals[J]. *Hepatology*,2002,35(3):622-629.
- 12 Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed?[J]. *Am J Gastroenterol*,2010,105(2):323-327.
- 13 Chiva M, Soriano G, Rochat I, et al. Effect of Lactobacillus johnsonii Lc1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2002,37(4):456-462.
- 14 Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health[J]. *Am J Gastroenterol*,2000,95(Suppl 1):S2-S4.
- 15 Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut ? ora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*,2004,39(5):1441-1449.
- 16 Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Dig Dis Sci*,2008,53(6):1443-1454.
- 17 Zhang SC, Wang W, Ren WY, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2003,9(3):534-538.
- 18 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia[J]. *Am J Gastroenterol*,2002,97(9):2364-2370.
- 19 Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients--a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*,2011,65(6):674-678.
- 20 Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, et al. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis[J]. *Immunol Lett*,2003,90(1):3-11.
- 21 Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals[J]. *Hepatology*,2002,35(3):622-629.
- 22 Ljungdahl M, Lundholm M, Katouli M, et al. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora[J]. *Scand J Gastroenterol*,2000,35(4):389-397.
- 23 Koh IH, Guatelli R, Montero EF, et al. Where is the site of bacterial translocation--small or large bowel[J]? *Transplant Proc*,1996,28(5):2661.
- 24 Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2007,133(3):818-824.
- 25 Adawi D, Kasravi FB, Molin G, et al. Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat[J]. *Hepatology*,1997,25(3):642-647.
- 26 Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases[J]. *J Clin Gastroenterol*,2005,39(6):540-543.
- 27 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2008,48(6):945-951.
- 28 Chen L, Pan DD, Zhou J, et al. Protective effect of selenium-enriched Lactobacillus on CCl4-induced liver injury in mice and its possible mechanisms[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(37):5795-5800.
- 29 Mangell P, Nejdfors P, Wang M, et al. Lactobacillus plantarum 299v inhibits *Escherichia coli*-induced intestinal permeability[J]. *Dig Dis Sci*,2002,47(3):511-516.
- 30 Berqmann KR, Liu SX, Tian R, et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis[J]. *Am J Pathol*,2013,182(5):1595-1606.
- 31 Liu MT, Rothstein JD, Gershon MD, et al. Glutamatergic enteric neurons.[J] *J Neurosci*,1997,17(12):4764-4784.
- 32 Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites[J]. *Hepatology*,2000,31(1):43-48.
- 33 Oz S, Okay E, Karadenizli A, et al. N-acetylcysteine improves intestinal barrier in partially hepatectomized rats[J]. *ANZ J Surg*,2007,77(3):173-176.
- 34 Corradi F, Fernandez J, Navasa M, et al. Pentoxifylline prevents small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), bacterial translocation (BT) and spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in experimental cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2004,44(40):14-14.
- 35 Li N, Lewis P, Samuelson D, et al. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2004,287(3):G726-G733.
- 36 Rhoads MJ, Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine[J]. *Amino Acids*,2009,37(1):111-122.
- 37 Corl BA, Odle J, Niu X, et al. Arginine activates intestinal p70(S6k) and protein synthesis in piglet rotavirus enteritis[J]. *J Nutr*,2008,138(1):24-29.
- 38 Viana ML, Santos RG, Generoso SV, et al. Pretreatment with arginine preserves intestinal barrier integrity and reduces bacterial translocation in mice[J]. *Nutrition*,2010,26(2):218-223.
- 39 Hering NA, Andres S, Fromm A, et al. Transforming growth factor-beta, a whey protein component, strengthens the intestinal barrier by upregulating claudin-4 in HT-29/B6 cells[J]. *J Nutr*,2011,141(5):783-789.
- 40 Visser JT, Lammers K, Hoogendijk A, et al. Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat[J]. *Diabetologia*,2010,53(12):2621-2628.

(收稿日期: 2013-03-21)

(本文编辑: 孙荣华)