

## · 综述 ·

## 肠黏膜屏障功能障碍在重症急性胰腺炎中的研究进展

陈辉 兰涛

**【摘要】**重症急性胰腺炎(SAP)病情险恶、并发症多,且病死率高。过去几十年来,SAP发病率显著增加,SAP可导致肠道黏膜屏障损伤,从而引起细菌或内毒素易位,继而出现胰腺组织继发感染,导致全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍综合征,进而影响SAP患者的预后。在SAP发病过程中肠黏膜屏障损伤具有重要作用。因此,对肠道黏膜屏障功能障碍在SAP发病机制研究中尤为重要。现将重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍的研究进展进行综述。

**【关键词】**胰腺炎,重症,急性(SAP);肠黏膜屏障;炎症介质

**Progress of intestinal mucosal barrier dysfunction in severe acute pancreatitis** Chen Hui, Lan Tao.  
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cangzhou People's Hospital, Southern Medical University, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Lan Tao, Email: alan200300i@163.com

**【Abstract】** Severe acute pancreatitis (SAP) is a severe disease, with many complications and high fatality rate. In the past few decades, the incidence rate of SAP increased significantly, which could damage the intestinal mucosa barrier, lead to bacterial and endotoxin translocation, pancreatic tissue infection, and then systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome, eventually affects the prognosis of the patients. During SAP, intestinal mucosa barrier damage plays a key role. Therefore, the research of intestinal mucosal barrier dysfunction mechanism in SAP is important. The progress of intestinal mucosal barrier dysfunction in SAP were reviewed.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis (SAP); Intestinal mucosa barrier; Inflammation medium

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)为临床常见的急腹症,随着胰腺坏死的发展,出现继发性感染和多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MOF),目前临床病死率较高<sup>[1-3]</sup>。对于该病的发病机制,胆源性因素为最主要原因,其次为酒精因素,其他原因为创伤、缺血、机械梗阻、感染、自身免疫、遗传和药物等<sup>[4]</sup>。近年来,SAP肠源性感染,肠黏膜屏障功能障碍引起临床中广泛重视。SAP起病初期,胰腺腺泡内各种酶类、血管舒缓素和缓激肽等均被激活,自身消化胰腺组织,发生出血坏死;虽本为无菌炎症,但胰腺组织坏死后,氧自由基、补体、促炎因子和花生四烯酸等物质释放,导致肠屏障功能损害,引发细菌移位和细菌感染<sup>[5]</sup>。肠黏膜屏障在防止肠道的细菌和毒素等有害物质穿透肠壁,维护稳定的内部环境方面起着重要的作用<sup>[6-7]</sup>。由各种原因引起的肠黏膜屏障功能

损伤,导致细菌和内毒素移位,形成肠源性内毒素血症,可诱发或加重全身炎症反应及多器官功能障碍<sup>[8]</sup>。

#### 一、肠黏膜屏障的结构和功能

肠黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物学屏障共同构成。指肠道上皮具有分隔肠腔内物质,同时防止有害物质(如细菌和毒素等)穿过肠黏膜,进入血液循环以及其他组织器官,这些功能称为肠黏膜屏障功能。机械屏障在肠黏膜屏障中最为重要,主要指完整的肠黏膜上皮结构,紧密连接结构是维持肠黏膜屏障功能的重要因素,正常情况下肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接、上皮基底膜和黏液下固有层等一并组成了肠道的机械屏障,阻止毒性物质透过肠黏膜进入血液循环。肠道的化学屏障是由肠黏膜上皮分泌的黏液、肠道消化液以及一些抑菌物质(肠腔内正常寄生菌产生)共同构成。由于化学屏障的存在使潜在的条件致病菌难以黏附到肠上皮上。免疫屏障由肠相关淋巴组织和弥散免疫细胞构成。在肠黏膜中,淋巴组织占约25%,通过体液免疫和细胞免疫来阻止各种有害物质对肠黏膜的损害。Peyer结是肠道的集合淋巴结,是免疫应答的诱导和活化部位,效应部位是弥散免疫细胞。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.06.003

基金项目:河北省卫生厅医学研究课题(No. 1120140016)

作者单位:061000 沧州市,南方医科大学附属沧州市人民医院肝胆外科

通讯作者:兰涛, Email: alan200300i@163.com

肠黏膜表面大量的淋巴细胞形成肠道免疫系统。有研究表明,像体内任何其他系统一样,这个分支的免疫系统亦会受到老龄化的影响<sup>[9]</sup>。肠道常驻菌与宿主的微空间结构形成了一个相互依赖又相互作用的微生态系统,而生物屏障即是由这些对外来菌株有定植抵抗作用的肠道内正常共生菌群构成。这些微生物群落参与消化、免疫过程,阻挡病原微生物入侵,对维持肠屏障功能起着重要作用。

## 二、肠屏障功能障碍机制

1. 肠道微循环的影响:微循环障碍是SAP胰腺损伤的主要原因之一,而胃肠道是最常受累的器官之一<sup>[10]</sup>。SAP患者血浆蛋白和组蛋白会由高浓度的活性蛋白酶分解生成许多携带正电荷大分子,能够吸引带负电荷的血细胞,导致细胞聚合。同时,细胞膜的流动性将会直接伤害许多氧自由基。此外,急性期反应蛋白和纤维蛋白原的增加,大量的液体外渗、血黏度会引起血液流变学异常。作为一种系统性病变、血液流变学异常不仅影响胰腺微循环,也导致其他器官的微循环障碍,尤其是肠道。微循环障碍包括区域血流量和血流速度降低,白细胞黏附和毛细血管通透性增加和功能降低等。这些变化将导致肠血流量减少,形成毛细血管堵塞和微血栓,导致肠道黏膜的损害。SAP早期肠血流量显著降低和肠道毛细血管灌注量明显减少<sup>[11]</sup>。肠黏膜的组织学损伤也可能是因一系列的神经内分泌系统变化所导致肠血流量的突然下降引起的内脏血流再分配。肠道黏膜缺血和缺氧较为敏感,随着病情的发展会进一步减少循环量,炎症介质的过度激活<sup>[12]</sup>和肠血流量进一步减少,肠道黏膜的损伤进一步加剧,形成一个恶性循环。肠道微循环的损伤导致黏膜屏障功能恶化从而释放管腔内的细菌及其毒素进入体循环。这种机制可能会影响SAP患者疾病的严重程度和预后。Kianian等<sup>[13]</sup>研究表明大麻素受体1能改善肠道微循环,减少白细胞黏附和增加功能性肠道壁的毛细血管密度。针对大麻素受体1药物可能治疗SAP患者系统性炎症。

2. 缺血-再灌注损伤:缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤也是肠道黏膜屏障功能损伤的常见原因<sup>[14]</sup>。缺血会导致不同程度的局部组织损伤,而再灌注将进一步加重组织损伤。IR诱导上皮细胞和细胞间紧密连接蛋白的破坏(occludin),导致上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)的脱离。IR也显著增加CD8 $\alpha$  $\beta$ 、CD4、TCR $\alpha$  $\beta$  IEL亚种群和IEL衍生细胞因子的表达。以上发现均提示IEL介导肠IR后上皮屏障功能障碍的重要作用<sup>[15]</sup>。黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤会累积在缺血组织中。灌注后,导致质膜过氧化反应,损伤细胞的结构和功能。肠道缺血和再灌注损伤会导致损伤的组织 and 细胞释放炎症介质包括PLA2和IL-1 $\beta$ 。级联反应将导致肠黏

膜屏障功能的损伤。SAP发病过程中可瀑布式释放炎症等因素导致肠道黏膜缺血-再灌注损伤,严重的氧化应激和Caspase-3途径激活,出现严重的肠道黏膜细胞凋亡。因此,在肠道屏障功能障碍过程中,肠道黏膜氧化应激可能发挥着十分重要的作用<sup>[16]</sup>。缺血再灌注损伤可能是急性胰腺炎过程中肠道黏膜屏障功能损伤的主要原因。耿艳霞等<sup>[17]</sup>研究表示表皮生长因子对小肠缺血再灌注损伤有一定保护作用。

3. 炎症介质的过度释放:急性胰腺炎过度释放炎症介质是肠黏膜损伤的主要原因。Wang等<sup>[18]</sup>发现有更多的炎症介质,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和IL-1 $\beta$ 等释放,大鼠肠黏膜重症急性胰腺炎早期与对照组比较结果显示,表明一些炎症介质在重症急性胰腺炎的早期阶段已被合成。首先,多形核粒细胞通过增加TNF- $\alpha$ 的激活导致释放多种损伤物质,如氧化剂和蛋白水解酶,并导致肠黏膜损伤。另一方面, TNF- $\alpha$ 可以引发多种损伤因子的级联反应,主要通过多种细胞因子、炎症递质得相互作用来实现的。肠道的炎症反应及微循环障碍可能由TNF- $\alpha$ 诱导IL-1 $\beta$ 和IL-6等的基因表达,激活磷脂酶A2,导致花生四烯酸的分解,并产生炎症递质如PAF、白三烯(LT)、前列腺素E和血栓素A2。此外, TNF- $\alpha$ 激活的补体系统通过细胞毒性作用加重组织损伤。其次,细胞核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的过度释放炎症介质起到了关键的作用。NF- $\kappa$ B在不活跃细胞的细胞质中无效。当急性胰腺炎时,炎症介质(TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ )、内毒素、溶血磷脂酰胆碱和氧化产物,代谢物和胰腺中一些胰酶是NF- $\kappa$ B<sup>[19]</sup>的强效刺激物。这些刺激物将通过微循环到达肠道,激活在肠道效应细胞的NF- $\kappa$ B。活化后,会发生NF- $\kappa$ B的核转位。NF- $\kappa$ B会绑定 $\kappa$ B的位点上启动子的靶基因,或促进增强细胞核、黏附分子和趋化因子,以及调节炎症和免疫反应。肠黏膜屏障受到炎症介质的破坏,导内毒素入血,促进恶性循环的形成<sup>[20]</sup>。Lu等<sup>[21]</sup>研究表明,血管活性肠肽对SAP可通过抑制肠道黏膜炎症反应保护肠道屏障。

4. 细胞凋亡:肠黏膜屏障的稳定性取决于上皮细胞增殖和凋亡之间的平衡。细胞凋亡是生物个体的保护机制。但是,细胞凋亡的抑制将导致细胞增殖和肠上皮增生,甚至癌变。过度凋亡抑制肠上皮细胞的再生和恢复,造成功能障碍。上皮细胞和基质细胞之间关联的断裂被认为是细胞凋亡的主要原因。急性胰腺炎发病过程中,肠上皮细胞凋亡导致肠黏膜屏障功能障碍。急性胰腺炎发病时,内脏血流灌注降低,肠黏膜就会发生缺血缺氧,产生大量的氧自由基,同时出现钙超载。氧自由基可破坏细胞的DNA、蛋白质和影响基因转录。钙离子可以分裂DNA,增加细胞内cAMP,导致细胞凋亡。同时,炎症反应和细胞因子

(TNF- $\alpha$ 和IL-6)可通过减慢肠蠕动、损伤肠上皮,增加细菌黏附和肠上皮的渗透性,诱导和调节肠上皮细胞凋亡的过程。此外,上皮细胞和基质细胞之间的关联将被细胞黏附分子的异常表达而损坏,而在体内或体外的细胞凋亡也将过度表达炎性细胞因子,如TNF- $\alpha$ 和白细胞介素-1 $\beta$ 。这可能会导致肠道免疫屏障功能损伤,引起肠道细菌和内毒素易位,启动SIRS和MODS。Chen等<sup>[22]</sup>研究表明,胰高糖素肽2 (GLP-2)通过促进细胞生长和抑制肠道上皮细胞凋亡对肠道屏障功能障碍起保护作用。Rao等<sup>[23]</sup>研究表明益生菌有利于抗细胞凋亡,可以加强黏膜上皮紧密连接和保护屏障功能。

5. 肠内营养缺乏对损伤肠黏膜屏障的影响:肠内营养的缺乏也是肠道屏障功能损伤的原因。肠黏膜上皮细胞的更新需要许多能量,谷氨酰胺和精氨酸为主要“燃料”,以维持机体的免疫功能和微生态环境,保护肠道的黏膜屏障功能。急性胰腺炎,尤其是重症急性胰腺炎时,身体处于高代谢状态,需要一个更强大的能源。急性胰腺炎发病时,营养缺乏或禁食会导致谷氨酰胺和精氨酸的缺乏,促使肠黏膜上皮细胞合成较少的生长因子,导致淋巴细胞和巨噬细胞功能障碍以及肠黏膜损伤。目前,许多严重疾病的治疗中谷氨酰胺已经被用来保护肠道黏膜屏障。谷氨酰胺和肠外营养和肠内营养通过抑制肠道上皮细胞的凋亡维护肠道黏膜屏障的完整性已在多项研究中被证实<sup>[24]</sup>。此外,虽然可以通过长期全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)提供足够的能量和氮源,肠黏膜功能仍会受到修复其损伤所需营养的不足以及因食品短缺刺激消化代谢不足的影响。早期肠内营养(enteral nutrition, EN)可能对大鼠肠黏膜屏障的保护必不可少。Grady等研究<sup>[25]</sup>发现,PAF在胰腺炎的进展与肠黏膜屏障功能障碍起到了重要作用,其拮抗剂可能是其潜在的治疗药物。作为透明质酸的重要配体,胞外基质的主要成分,CD44能保持上皮结构的紧凑性和完整性,因其可介导细胞与细胞或细胞与基质之间的联系。根据肠黏膜损伤和黏膜脱落病理改变,细胞与细胞或细胞与肠上皮基质,以及肠上皮细胞层之间联系的恢复会受到影响。重症急性胰腺炎后CD44表达的减少,而生长激素在维持肠黏膜上皮结构和免疫功能完整性的作用,可能与CD44 mRNA表达的增加有关。P物质与其受体如神经激肽-1受体(NK-1R)和神经激肽2受体(NK-2R)在急性胰腺炎的发病和进展中发挥重要作用。由于NK-1R和NK-2R的表达在结肠重症急性胰腺炎中显著增加<sup>[26]</sup>,神经激肽的作用受到严重干扰,同时加重肠黏膜损伤。

综上所述,在SAP进程中,微循环障碍、缺血-再灌注损伤、过度释放炎性介质以及细胞凋亡等多种方式均可引

起肠黏膜屏障功能障碍。近年来研究表明,肠上皮细胞犹如一个高度管制的通信网络,在底层的肠黏膜细胞发送必要的信号,这些信号对维持肠道黏膜防御和体内平衡至关重要<sup>[27]</sup>。对肠黏膜屏障功能的保护,近年来取得了一定进展,包括肠道微生态制剂的应用、肠内外免疫营养<sup>[28]</sup>、肠道清洁剂<sup>[29]</sup>、肠动力药和肽类生长因子等。在判断危重患者的预后方面,肠黏膜屏障已成为的重要指标,深入认识肠黏膜屏障结构和功能对SAP患者的治疗和预后具有十分重要的意义。

## 参 考 文 献

- 1 Werner J, Feuerbach S, Uhl W, et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care[J]. Gut, 2005, 54(3): 426-436.
- 2 van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis[J]. Br J Surg, 2011, 98(1): 18-27.
- 3 Zerem E, Imamović G, Sušić A, et al. Step-up approach to infected necrotizing pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(6): 478-483.
- 4 Rebours V. Acute pancreatitis: an overview of the management[J]. Rev Med Interne, 2014, 35(10): 649-655.
- 5 曲鹏飞, 苗彬, 崔乃强. 重症急性胰腺炎感染与肠屏障学术进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(3): 307-309.
- 6 Garside P, Millington O, Smith KM. The anatomy of mucosal immune responses[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1029(1): 9-15.
- 7 Yang YJ, Gao NR. Influence of endogenous nitrogen monoxidum on permeability of intestinal mucosa of rats with acute necrotic pancreatitis[J]. World Chin J Digestol, 2005, 13(3): 389-391.
- 8 张浩, 崔乃强. 肠屏障与多器官功能障碍综合征[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(3): 316-318.
- 9 Man AL, Gicheva N, Nicoletti C. The impact of ageing on the intestinal epithelial barrier and immune system[J]. Cell Immunol, 2014, 289(1-2): 112-118.
- 10 Rahman SH, Ammori BJ, Holmfeld J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis[J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1): 26-35.
- 11 Zhang JX, Qu JG, Cheng GZ, et al. Changes of intestinal blood flow and phospholipase A2, interleukin-1 $\beta$  in serum of rats with acute necrotic pancreatitis[J]. Basic Med Sci Clin, 2003, 23(5): 556-558.
- 12 Shames BD, Barton HH, Reznikov LL, et al. Ischemia alone is sufficient to induce TNF-alpha mRNA and peptide in the myocardium[J]. Shock, 2002, 17(2): 114-119.
- 13 Kianian M, Kelly ME, Zhou J, et al. Cannabinoid receptor 1 inhibition improves the intestinal microcirculation[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 58(2): 333-342.
- 14 Yang FR, Lin XZ. Study progress on intestinal ischemic reperfusion injury[J]. Chin J Integr Tradit Western Med, 2002, 8(4): 319-321.
- 15 Qiu Y, Yu M, Yang Y, et al. Disturbance of intraepithelial lymphocytes



- in a murine model of acute intestinal ischemia/reperfusion[J]. *J Mol Histol*,2014,45(2):217-227.
- 16 Tian R, Tan JT, Wang RL, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2013,17(3):349-355.
- 17 耿艳霞, 黎介寿. 表皮生长因子对大鼠小肠缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. *肠外与肠内营养杂志*,2013,20(1):29-32.
- 18 Wang XP, Wang BX, Wu K, et al. Excessive cytokine expression mediated by NF- $\kappa$ B of intestinal mucosa and role of somatropin in acute necrotic pancreatitis[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*,2003,9(1):45-49.
- 19 Ji L, Yuan YZ, Xu JY. NF- $\kappa$ B and acute pancreatitis[J]. *Forei Med Intern Med*,2000,27(9):396-398.
- 20 Yin JB, Xiao JM, Wang YQ, et al. Acute pancreatitis and intestinal barrier injury, bacteria translocation and endotoxemia[J]. *Chin J Coal Ind Med*,2005,8(4):317-320.
- 21 Lu ZK, Ye JX, Chen WC. Vasoactive intestinal peptide promotes gut barrier function against severe acute pancreatitis[J]. *Mol Biol Rep*,2012,39(4):3557-3563.
- 22 Chen X, Zhao HX, Fu XS, et al. Glucagonlike peptide 2 protects intestinal barrier in severe acute pancreatitis through regulating intestinalepithelial cell proliferation and apoptosis[J]. *Pancreas*,2012,41(7):1080-1085.
- 23 Rao RK, Samak G2. Protection and restitution of gut barrier by probiotics: nutritional and clinical implications[J]. *Curr Nutr Food Sci*,2013,9(2):99-107.
- 24 Han T, Li XL, Cai DL, et al. Effects of glutamine-supplemented enteral or parenteral nutrition on apoptosis of intestinal mucosal cells in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2013,17(11):1529-1535.
- 25 Grady EF, Yoshimi SK, Maa J, et al. Substance P mediates inflammatory oedema in acute pancreatitis via activation of the neurokinin-1 receptor in rats and mice[J]. *Br J Pharmacol*,2000,130(3):505-512.
- 26 Zheng TB, Shi X, Gao NR, et al. Expression of NK-1R and NK-2R in colon during acute necrotic pancreatitis[J]. *J Pract Med*,2002,18(12):1272-1274.
- 27 Kagnoff MF. The intestinal epithelium is an integral component of a communications network[J]. *J Clin Invest*,2014,124(7):2841-2843.
- 28 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis[J]. *PLoS One*,2009,4(2):e4512.
- 29 Wang H, Zhang W, Zuo L, et al. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation[J]. *Lett Appl Microbiol*,2014,58(4):384-392.

(收稿日期: 2015-08-28)

(本文编辑: 孙荣华)

陈辉, 兰涛. 肠黏膜屏障功能障碍在重症急性胰腺炎中的研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(6):659-662.