

肠道屏障功能障碍的干预研究进展

王波, 宋怀宇, 杨建荣

王波, 宋怀宇, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
杨建荣, 广西壮族自治区人民医院肝胆科 广西壮族自治区南宁市 530021
广西壮族自治区卫生厅重点项目课题, No. 重2008010
作者贡献分布: 王波负责论文资料的收集和论文的撰写; 宋怀宇与杨建荣负责论文的修改, 审校。
通讯作者: 杨建荣, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院肝胆科。
yangjrgx@sohu.com
电话: 0771-2186545
收稿日期: 2011-05-08 修回日期: 2011-07-19
接受日期: 2011-07-22 在线出版日期: 2011-07-28

Progress in the treatment of intestinal barrier dysfunction

Bo Wang, Huai-Yu Song, Jian-Rong Yang

Bo Wang, Huai-Yu Song, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Jian-Rong Yang, Department of Hepatology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Key Project of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Zhong 2008010
Correspondence to: Jian-Rong Yang, Department of Hepatology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yangjrgx@sohu.com
Received: 2011-05-08 Revised: 2011-07-19
Accepted: 2011-07-22 Published online: 2011-07-28

Abstract

Intestinal barrier function plays a pivotal role in the development and progression of some severe diseases such as severe burn, severe acute pancreatitis, tumors, and severe liver disease. With a gradual understanding of the role of intestinal barrier dysfunction in the pathophysiology of various severe diseases, scholars have paid more attention to the basic and clinical research of the treatment of intestinal barrier function. This paper will review the latest advance in the treatment of intestinal barrier dysfunction.

Key Words: Intestinal barrier dysfunction; Intervention; Severe acute pancreatitis

Wang B, Song HY, Yang JR. Progress in the treatment of intestinal barrier dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua*

Zazhi 2011; 19(21): 2251-2256

摘要

目前已知, 肠道屏障功能在多种严重疾病如烧伤、重症胰腺炎、肿瘤、严重肝病等的发生、发展过程中发挥重要的“枢纽”作用。随着人们对肠黏膜功能障碍在各种严重疾病发生、发展中所起的重要病理生理作用的不断认识, 针对患者肠黏膜屏障功能变化进行干预的基础和临床研究日益受到广大学者的关注。本文就近年来国内外对这一领域的研究进展作一综述。

关键词: 肠黏膜屏障功能障碍; 干预; 重症胰腺炎

王波, 宋怀宇, 杨建荣. 肠道屏障功能障碍的干预研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(21): 2251-2256
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2251.asp>

0 引言

肠黏膜屏障是指正常肠道具有较为完善的功能隔离带, 可将肠腔与机体内环境分隔开来, 止致病性抗原(肠腔内的细菌、有毒物质、食物抗原物质、致癌物质等)侵入的功能, 使机体内环境保持相对稳定, 维持机体的正常生命活动。当各种原因引起肠黏膜损伤、萎缩、肠道通透性增加或肠道菌群失调时, 就容易导致肠道细菌易位和(或)肠源性内毒素血症, 从而诱发或加重全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)或引起多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF), 形成恶性循环。因此, 针对肠道屏障功能的异常及时施以干预治疗对打断疾病的恶性循环, 促进疾病的恢复具有非常重要的临床意义。

1 肠道屏障功能障碍的干预研究

近年来, 随着对肠道屏障功能在应激和各种危重疾病发生、发展过程中重要性认识的不断加深, 在肠道屏障功能维护上作了较多探索, 并取

■背景资料

在各种急性慢性严重疾病中, 肠黏膜屏障功能的变化对疾病的发生, 发展有重要的影响, 是其中的“枢纽环节”, 这已得到了公认。因此针对严重疾病患者肠黏膜屏障功能变化如何进行干预的基础和临床研究也在不断深入, 近年来研究报道不断增加。

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

■ 相关报道

Sukhotnik等研究发现,精氨酸对肠黏膜组织缺血/再灌注大鼠模型的肠道有较好的保护作用,精氨酸干预组大鼠的小肠质量、小肠黏膜质量及黏膜细胞增殖指数均较对照组明显改善。

得了可喜的成绩。目前的研究表明,下列多种方法对正常肠黏膜的生长及损伤后的再生、修复发挥着重要作用。

1.1 肠内营养 肠内营养(enteral nutrition, EN)对刺激胃肠激素产生、维持肠黏膜完整、增加肠血流、促进肠蠕动及分泌型IgA(solution IgA, SIgA)、黏液和胆汁的分泌,防止细菌移位有重要意义。只要患者胃肠功能存在,不管是在术后或是创伤后,都应早期给予EN。此外EN制剂中还可添加精氨酸、谷氨酰胺(glutamine, GLN)、纤维素及生长激素等物质,可调节肠道免疫,增强肠屏障功能。

1.1.1 GLN: 诸多动物实验和临床研究表明,适当剂量GLN的肠外营养(parenteral nutrition, PN)和EN,可以增加肠绒毛高度、降低肠黏膜通透性和增强肠免疫功能,可防止细菌移位,维持肠黏膜屏障^[1]。有研究^[2]发现,重度慢性病毒性乙型肝炎患者在常规治疗的基础上加用GLN颗粒后,无论是肠黏膜通透性,内毒素血症还是肝功能指标均较对照组有较好的改善。方和平等^[3]及汤照峰等^[4]的研究发现门静脉高压患者术后加用GLN和生长激素(GLN+rhGH),其L/M的变化,十二指肠黏膜绒毛高度、陷窝深度及肠黏膜增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)指数的变化均优于对照组。提示联用GLN和rhGH对门静脉高压患者有较好的修复肠黏膜屏障损伤和改善营养状态的作用。其可能机制是:(1)GLN是肠黏膜代谢的重要底物,他既能通过三羧酸循环产生ATP供能,又能提供氮源作为合成核酸及蛋白质的原料,在维持肠道屏障完整性中起重要作用;(2)GLN可有效地防止肠黏膜萎缩,保持正常肠黏膜重量、结构及蛋白质含量,阻止肠黏膜内浆细胞和淋巴细胞的减少,增强胃肠相关淋巴组织功能,改善肠道免疫功能,减少肠道细菌及内毒素的移位,降低危重患者肠源性感染的发生率;(3)补充GLN可阻止SIgA的减少,还有利于还原型谷胱甘肽的储存,增强肠黏膜抗氧化能力可减轻内毒素血症大鼠肠黏膜氧自由基损伤^[5]。

1.1.2 精氨酸: 精氨酸是人体的条件必需氨基酸,具有促进蛋白质合成,降低分解代谢,维持机体平衡等作用。Sukhotnik等^[6]研究发现,精氨酸对肠黏膜组织缺血/再灌注大鼠模型的肠道有较好的保护作用,精氨酸干预组大鼠的小肠质量、小肠黏膜质量及黏膜细胞增殖指数均较对照组明显改善。任永锋等^[7]给严重腹腔感染患者连续

5 d静脉滴注左旋精氨酸,发现术后4 d精氨酸治疗组较常规治疗组血浆内毒素、血浆D-乳酸水平、C反应蛋白水平及SIRS评分较常规治疗组均显著减轻,提示左旋精氨酸可减轻严重腹腔感染患者SIRS,维护肠屏障功能。同时精氨酸能促进肠黏膜上皮细胞分化和更新、维持肠黏膜屏障的完整^[8]。其可能的机制是:精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的作用下,可以代谢生成一氧化氮(nitric oxide, NO),NO具有扩张血管、抑制血小板黏附、参与杀菌等多种生物学功能。精氨酸可增加肠组织局部NO合成,从而扩张微血管,改善局部血液灌流,进而减轻肠组织的脂质过氧化损伤。此外,肠内补充精氨酸可刺激肠黏膜下淋巴组织小结(peyer patches)内淋巴细胞的增生及肠道SIgA分泌,有效地保护肠道免疫屏障在应激状态下免受损害^[9]。

1.1.3 膳食纤维: 饮食中水溶性和非水溶性纤维素,对小肠、大肠的黏膜生长和细胞增殖均有刺激和促进作用。非水溶性纤维(如纤维素)可增加粪便容积,加速肠道运送。而特异性水溶性纤维(如果胶)则可延缓胃排空,减慢肠道运送时间。对肠道微生物正常生态平衡的维持非常重要,且其经细菌发酵的最后产物对肠上皮有营养作用,可预防肠黏膜萎缩,防止细菌移位,降低肠道通透性,改善肠黏膜的免疫功能^[10,11]。刘玉江等^[12]给炎症性肠病模型大鼠喂食膳食纤维,发现门静脉血内毒素水平、肠道损伤评分低于对照组,提示添加适量膳食纤维的肠内营养能降低门静脉血中的内毒素水平、促进肠道黏膜的修复、加强肠黏膜屏障的保护作用。其作用机制有:(1)增加小肠下段和结肠内食物的机械性刺激,促进肠黏膜细胞的生长;(2)刺激胆汁和胰液的分泌,减少胆胰源性肠黏膜萎缩的发生;(3)防止肠道内致病细菌的过度生长,维持肠道内的正常菌群,纤维素直接附着于黏膜表面而减少细菌的附着;(4)纤维素尚可分解为短链脂肪酸而发挥多种生理作用以维护肠黏膜的完整性,防止细菌易位的发生;(5)增强免疫的作用,肠道免疫系统包括巨噬细胞、天然杀伤细胞、肥大细胞、上皮内淋巴细胞与免疫球蛋白,其中最重要且分布最广的是SIgA,他能阻止细菌附着于肠道黏膜细胞。

1.1.4 表皮生长因子: 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)是肠道损伤后细胞恢复正常和治疗的最重要因子之一,可促进细胞的增殖,抑制胃酸的分泌,对回肠黏膜的缺陷和胃、

十二指肠溃疡的治疗起着重要的作用, 对多种细胞特别是黏膜上皮细胞的生长、分化及组织修复起重要作用^[13]. 李可洲等^[14]给异位全小肠移植模型大鼠微量输液泵持续均匀输入EGF, 发现尿液乳糖含量及乳糖/甘露醇比值、移植肠系膜淋巴结细菌阳性率显著低于对照组, 提示EGF能够降低同种移植小肠的通透性及细菌易位率, 改善肠黏膜屏障功能. 陈冬利等^[15]给急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)模型大鼠皮下注射EGF, 发现血清淀粉酶含量, 血浆、空肠组织丙二醛含量及空肠黏膜凋亡指数显著低于对照组, 提示EGF能迅速恢复血清淀粉酶正常活性, 可明显降低急性胰腺炎大鼠血浆、空肠黏膜中丙二醛含量, 减轻氧自由基的损害作用, 从而减轻AP所致的空肠黏膜细胞凋亡损害. 其可能机制是: EGF通过提高GLN酶和GLN合成酶的活性, 增加骨骼肌及肝组织的GLN合成及小肠、肝对GLN的摄取和利用, 以利于多种蛋白质及嘌呤的合成, 与GLN具有对肠道有益的协同作用. 另外, EGF也可能作为自由基清除剂, 促进组织愈合或通过扩张血管作用而增强黏膜防御功能^[14,16,17].

1.1.5 胰岛素样生长因子: 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)主要由肝细胞合成的, 是一类参与调节物质代谢、促进细胞增殖和分化的小分子多肽类生长因子. 王映珍等^[18]应用外源性IGF给SAP大鼠模型进行干预治疗, 发现IGF-I可通过调节Bcl-2家族基因的表达而明显减轻氧化应激和缺血再灌注等原因所致的肠黏膜细胞的过度凋亡. 对肠黏膜屏障功能具有保护效应. 并认为IGF可减轻禁食或全PN引起的肠黏膜萎缩, 并维持其完整性. 肠腔内灌注IGF, 可以增加多胺合成限速酶的活性, 产生营养肠黏膜的作用. 在对烧伤大鼠的研究中, 发现他刺激肠黏膜细胞DNA和蛋白质增加, 减轻肠黏膜萎缩和屏障的破坏, 降低肠系膜淋巴结移位率及感染致死率^[19,20].

1.1.6 生长激素: 生长激素是具有广泛功能的生长调节素, 同时具有调节物质代谢和能量平衡的作用. 邓宇等^[21]对肝硬化患者给予谷氨酰胺与生长激素各单独应用及联合应用, 发现小肠黏膜通透性较对照组有显著性的降低, 肠黏膜绒毛高度和隐窝深度较对照组有显著性的增高, 提示联合应用生长激素与谷氨酰胺能降低小肠黏膜通透性, 维持小肠黏膜屏障的形态和功能. 冷雪芹等^[22]将生长激素用于65例肝硬化失代偿期患者, 发现患者血清ALT、AST、总胆红素及

凝血酶原时间等重要肝功能指标明显好转, 肝功能Child分级也逐渐好转, 对胃肠道黏膜有明显的促生长和分化作用, 能维护胃肠道黏膜屏障, 降低因肠道细菌和毒素易位所诱发的炎症细胞因子释放, 防止病情恶化. 目前认为肠上皮细胞表面有丰富的生长激素受体和IGF受体表达, 生长激素本身或是通过IGF促进黏膜上皮细胞的增生, 提高肠黏膜细胞GLN的活性, 增加其对GLN的摄取和利用, 从而起到对肠黏膜损伤修复的促进作用^[23,24].

1.1.7 高糖素样肽2: 胰高糖素原衍生肽类, 是高血糖素原基因在肠上皮内分泌细胞表达翻译后形成的特异产物. 作为一种肠道特异性生长调控因子, 大量实验已经证实了他对肠黏膜机械屏障的保护及修复作用^[25,26]. 李杭等^[27]给肠道缺血再灌注后肠黏膜免疫模型小鼠皮下注射胰高糖素样肽2, 发现肝脏、脾脏和肠系膜淋巴结细菌易位率、血浆内毒素水平明显低于对照组, 肠道灌洗液免疫球蛋白水平在5 d恢复或接近正常, 提示胰高糖素样肽2能够通过维持肠道免疫球蛋白水平, 在一定程度上维护肠黏膜的免疫屏障. 推测胰高糖素样肽2对正常肠上皮生长有明显促进作用, 可以防止肠黏膜萎缩, 促进肠道炎症性疾病及部分肠切除后肠黏膜的适应性增生反应, 改善肠道吸收功能, 保护肠黏膜机械屏障.

1.1.8 酪酪肽: 左利平等^[28]给AP细菌移位模型大鼠皮下注射酪酪肽, 发现肠黏膜蛋白含量显著高于对照组, 肝脏及脾脏细菌培养阳性率显著低于对照组, 提示酪酪肽对AP大鼠肠黏膜屏障具有保护作用.

1.1.9 蛙皮素: 蛙皮素是一种含14个氨基酸的脑肠肽, 具有广泛的生理作用, 尤其值得重视的是他在防止黏膜损伤、促进黏膜修复以及抑制肠道细菌移位中起重要作用. 王军民等^[29]给失血感染肠黏膜屏障模型大鼠皮下注射蛙皮素, 发现大鼠肠系膜淋巴结和肝脏组织匀浆体外培养后的细菌量、细菌移位率以及门静脉内毒素水平明显低于对照组, 提示一定剂量的蛙皮素有保护肠黏膜屏障抑制细菌移位的作用. 龚俊等^[30]给内毒素致肠黏膜损伤模型大鼠皮下注射蛙皮素, 发现肠黏膜损伤较对照组明显减轻, 肠组织匀浆丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶的含量较对照组明显降低, 提示蛙皮素具有抗氧化损伤及抗炎作用的作用, 对肠黏膜损伤具有修复及保护作用. 其机制可能是: (1)在肠上皮细胞上存在蛙皮素受体, 蛙皮素受体可与特定的G蛋白偶

■应用要点

本文对肠道屏障损伤的保护方法这一领域的研究进展进行总结, 能够帮助临床医生在临床工作中及早关注各种急慢性严重疾病患者的肠道屏障功能的异常变化并了解其针对性的临床干预措施, 从而提高针对各种急慢性严重疾病的临床诊疗水平.

■同行评价

本文选题恰当,具有一定的可读性.

联受体结合,激活细胞内蛋白磷酸化通路,动员细胞内的 Ga^{2+} ,从而维持肠道结构和功能的稳定^[31]; (2)蛙皮素通过对于蛋白激酶C(PKC)的激活调节claudin-4的表达, claudin-4可能是大鼠肠道屏障破坏的一个重要因素,有研究表明PKC的激活在维持肠道上皮屏障的完整性方面是必需的^[32]; (3)蛙皮素对于大鼠的肠道上皮有着抗凋亡的作用,可以减少肠道黏膜屏障的破坏^[33]. 蛙皮素可增加肠上皮细胞的循环,同时刺激了肠道结构的适应性, Bax表达的减少可能在蛙皮素抑制肠上皮凋亡方面起一定作用^[34]; (4)蛙皮素对于肠道上皮结构和功能的调节作用减少了肠道的氧化应激反应.

1.2 选择性肠道去污染 邓群等^[35]给AP肠源性内毒素血症模型大鼠喂服三联抗生素,发现抗生素治疗组致病菌的数量减少,双歧杆菌数量不变,双歧杆菌/大肠杆菌比值回升,血浆D-乳酸下降,门静脉内毒素水平下降,提示选择性消化系统灭菌可减少肠道革兰氏阴性菌含量,保护正常菌群,维护肠屏障,减轻了肠源性内毒素血症. 口服肠道不吸收的窄谱抗生素去除肠道革兰阴性杆菌及真菌,尽可能保护肠道专性厌氧菌,减少肠道革兰阴性杆菌过度繁殖,缩小肠道内毒素水平,从而减少细菌移位,降低感染及内毒素血症的发生率. 目前认为短期应用肠道去污剂治疗某些类型的肝病是相对安全的,长期使用则有待商议^[36].

2 肠道微生态调节剂

2.1 益生菌 益生菌主要有双歧杆菌、乳酸杆菌两大类,补充之目的在于抵制致病菌的生长与定植刺激宿主免疫细胞,使其激活,产生促分裂因子,促进吞噬细胞活力发挥特异性免疫功能,促进B淋巴细胞产生抗体促进机体对蛋白质的消化吸收. Johnsonii Lal乳杆菌联合抗氧化剂治疗后,肝硬化大鼠肠道内肠杆菌和肠球菌,细菌移位及回肠内丙二醛水平降低,可有效预防肝硬化时细菌移位的发生^[37]. 恢复肠道微生态平衡,修复肠道菌膜屏障.

2.2 益生元 益生元是指一类能够选择性的促进一种或多种有益菌生长. 从而促进宿主健康的非消化性低聚糖,包括乳果糖(杜秘克)、乳梨醇(拉克替醇)、果聚糖、木寡糖等制剂. 王超等^[38]对门静脉高压模型大鼠灌服乳果糖治疗,发现与对照组及模型组比较,大鼠细菌移位发生率明显降低,其肝功能得到显著改善,血清内毒素

水平亦有明显降低,紧密连接蛋白表达亦有显著差异,提示乳果糖灌胃可增加门静脉高压大鼠肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达,维持肠上皮紧密连接,减少肠道细菌移位,减轻内毒素血症,并在一定程度上改善肝功能;乳果糖还可直接灭活内毒素,并通过其酸性代谢产物促进肠蠕动;加快肠道细菌及毒素的排出.

2.3 合生元 合生元是有选择性地将益生菌和益生元组合使用,旨在起到协同作用. 国际上多采用双歧杆菌、乳酸杆菌和发酵型纤维联用. 考虑到肠道内细菌的多样性和复杂性,采用单一的菌群疗法似乎力不从心,为此合生元将是今后重点研究的方向. 合生元保护肠黏膜屏障的机制可能是:合生元能通过选择性地促进肠道有益菌的生长以提高其定植抗力,并借以抑制潜在致病菌生长及其有害代谢物的产生,从而避免肠源性内毒素的产生. 另外因肝病常有胃肠动力障碍,而肠动力异常易导致小肠细菌过度生长,用熊去氧胆酸(优思弗)、胆宁片等利胆剂(胆汁可抑制肠道内许多细菌的生长)联合全胃肠道促动力药物西沙比利、莫沙比利,也可维持肠道微生态的稳定^[39,40].

3 中医药对肠道屏障功能的改善作用

3.1 维持肠黏膜组织的完整性 益气健脾药如党参、黄芪、白术等的不同提取部位对小肠上皮细胞增殖具有调控作用,从而保护黏膜损伤,促进黏膜修复^[41]. 目前研究较多是大黄制剂,可以提高肠道有益菌的数量和降低血清炎症细胞因子水平^[42],大黄不仅对大鼠肠黏膜有保护作用,而且可以促进肠黏膜杯状细胞增生,分泌黏液保护肠黏膜,阻止毒素与上皮细胞接触,从而对肠黏膜完整性有较好的保护作用^[43].

藿香正气软胶囊可使肢体缺血,再灌注所致肠屏障功能提高,有益于肠上皮细胞的完整性,维持肠机械性屏障功能的正常^[44]. 李俭等^[45]给免疫抑制肝脏细菌移位模型小鼠用四君子汤治疗6 h后,发现小鼠吞噬细胞吞噬功能显著提高,肝脏细菌移位明显减少,而对照组恰恰相反,提示四君子汤能有效地控制免疫抑制小鼠肝脏细菌移位. 解基良等^[46]利用大鼠MODS动物模型,发现四君子汤治疗明显提高大鼠肠组织二胺氧化酶含量、降低血中内皮素含量、提高肠黏膜组织蛋白含量、提高肠内容SIgA含量,降低肠组织中NO和iNOS水平,病理形态学观察显示全身主要脏器病理形态学结构明显改善,维持肠黏

膜层、基底膜纤维结构于正常,提示承气方剂对肠屏障功能具有保护作用.四君子汤加大黄能降低脓毒症大鼠肠黏膜通透性,防止肠道细菌移位,对肠黏膜屏障功能有明显的保护作用^[47].

3.2 调节肠道免疫功能 研究发现黄芪连液保留灌肠能够提高肠道免疫能力,保护肠黏膜^[48].黄芪多糖可明显促进机体免疫功能,对机体细胞多种损伤有保护作用.他能使肠黏膜固有层中浆细胞明显增多,从而促进SIgA分泌,增强肠道局部免疫能力^[49].

3.3 提高机体抗氧化功能 高卉等^[50]研究了川芎嗪对大鼠肠缺血/再灌注肝损伤的作用,结果发现川芎嗪治疗组肝组织中丙二醛含量明显低于对照组,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的含量均明显高于对照组,提示川芎嗪具有促进氧自由基清除,对抗脂质过氧化作用.可促进内皮细胞合成NO,抑制TNF- α 和IL-1 β 等炎症介质的分泌释放,从而减轻失血再灌注肠黏膜损伤^[51].夏中元发现生脉注射液能有效地抑制NO活性,发挥抗炎效应,其清除氧自由基的作用可能与人参皂甙直接灭活黄嘌呤氧化酶,清除氧自由基的效应有关^[52].杜仲叶中主要有效成分槲皮素能改善烫伤所致肠黏膜损伤,使肠黏膜损伤指数降低,蛋白质、DNA及还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量增加, DNA损伤程度减轻,其机制与槲皮素的抗氧化作用有关^[53].目前这些中药研究方法多为散在资料,不够系统化,对疾病作用机制研究需继续研究.

4 结论

目前认为,在各种严重疾病的发生,发展过程中,肠道屏障功能损伤居于非常关键的“枢纽”地位.肠道屏障功能的损伤以及由此而来的肠道细菌移位及内毒素血症,是SIRS及MOF的强力诱导因素,并可导致恶性循环和级联反应的发生.因此积极采取各种有效的干预措施,有助于减少肠道细菌及内毒素移位,减少SIRS及MOF的发生.但是,目前在肠道屏障功能干预的研究中尚存在下列问题:(1)以基础实验研究居多,临床干预研究偏少,在临床实践中取得公认的防治办法并不多;(2)缺乏多中心、大规模的临床研究,循证医学证据少,所得研究成果的有效性,可行性尚待增强;(3)虽然干预方式众多,但真正得到临床验证并能广泛推广应用的仍较少.因此,加强对肠道屏障功能障碍的病理生理机制的认识,针对性的进行有效的干预治疗仍是临床工

作中亟待解决的重要问题.

5 参考文献

- 1 蒋朱明, 于康. 肠黏膜屏障损害与肠外/肠内营养的现代概念. 医学研究通讯 2000; 29: 25
- 2 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄钧, 梁列新. 谷氨酰胺颗粒对重度慢性乙型病毒性肝病患者肠道通透性、内毒素血症与肝功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1247-1252
- 3 方和平, 邓美海, 汤照峰, 林楠, 许瑞云. 谷氨酰胺和生长激素对门静脉高压症术后营养状态和肠黏膜屏障的影响. 中华实验外科杂志 2008; 25: 792-794
- 4 汤照峰, 凌云彪, 郝峥, 林楠, 许瑞云. 谷氨酰胺和重组人生长激素对门静脉高压症患者术后肠黏膜屏障功能的影响. 中国临床营养杂志 2006; 14: 296-299
- 5 喻文立. 谷氨酰胺的肠屏障保护功能研究进展. 中国医药 2007; 2: 316-318
- 6 Sukhotnik I, Helou H, Mogilner J, Lurie M, Bernstein A, Coran AG, Shiloni E. Oral arginine improves intestinal recovery following ischemia-reperfusion injury in rat. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 191-196
- 7 任永锋, 吴承堂, 刘晋峰. 左旋精氨酸对严重腹腔感染患者肠屏障功能的影响. 实用医学杂志 2007; 23: 1564-1566
- 8 石刚, 陈嘉勇, 徐鹏远. 肠道黏膜屏障的损伤与保护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 61
- 9 Shang HF, Wang YY, Lai YN, Chiu WC, Yeh SL. Effects of arginine supplementation on mucosal immunity in rats with septic peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23: 561-569
- 10 张小平, 王瑞刚, 邱方, 张宏伟, 浦践一. 复合膳食纤维对弥漫性轴索损伤大鼠肠屏障功能影响的研究. 山东医药 2004; 44: 48-49
- 11 郑聪, 刘纳新. 膳食纤维肠内营养对全肠道缺血再灌注大鼠肠屏障功能的影响. 实用医学杂志 2007; 23: 1295-1297
- 12 刘玉江, 武华. 膳食纤维对炎症肠病大鼠肠黏膜屏障的影响. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 538-539
- 13 Stern LE, Erwin CR, O'Brien DP, Huang F, Warner BW. Epidermal growth factor is critical for intestinal adaptation following small bowel resection. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 138-148
- 14 李可洲, 伍晓汀, 李宁, 黎介寿. 表皮生长因子改善移植小肠黏膜屏障功能的实验研究. 消化外科 2006; 5: 333-335
- 15 陈冬利, 王为忠, 刘小南, 季刚, 张溪. EGF对急性胰腺炎大鼠肠道细胞凋亡的影响. 中国现代普通外科进展 2006; 9: 158-160
- 16 陈曦, 孙炳伟. 表皮生长因子(EGF)与肠道黏膜损伤的修复. 江苏大学学报·医学版 2006; 16: 177-180
- 17 Abud HE, Watson N, Heath JK. Growth of intestinal epithelium in organ culture is dependent on EGF signalling. *Exp Cell Res* 2005; 303: 252-262
- 18 王映珍, 王世文, 李培杰, 党登峰, 孙志江, 王先坤, 徐庆杰. 胰岛素样生长因子-1对重症急性胰腺炎大鼠小肠黏膜上皮细胞bax和bcl-2 mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1396-1401
- 19 Valentinis B, Romano G, Peruzzi F, Morrione A, Prisco M, Soddu S, Cristofanelli B, Sacchi A, Baserga R. Growth and differentiation signals by the insulin-like growth factor 1 receptor in hemopoietic cells are mediated through different pathways. *J Biol Chem* 1999; 274: 12423-12430
- 20 范海健, 王勇, 吴效科. 胰岛素样生长因子系统的研究进展. 医学研究生学报 2005; 18: 746-750

- 21 邓宇, 许瑞云, 刘波, 陈郁鲜. Gln与rhGh对肝硬化病人肠黏膜屏障的影响. 中国现代医学杂志 2006; 16: 2336-2338
- 22 冷雪芹, 郭秀兰, 李鸿斌, 云玉珍, 张占军, 苏秉忠. 生长激素治疗肝硬化的临床研究. 中国新药与临床杂志 2009; 9: 1017-1018
- 23 黄英, 易成, 龙洋, 赵秋玲, 江从勋, 崔勇霞, 贺荣华, 王树人. 重组人生长激素对败血症大鼠肠黏膜屏障功能保护作用的机制研究. 四川大学学报·医学版 2006; 37: 10-13
- 24 Darmaun D, Hayes V, Schaeffer D, Welch S, Mauras N. Effects of glutamine and recombinant human growth hormone on protein metabolism in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1146-1152
- 25 Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531-544
- 26 Jasleen J, Ashley SW, Shimoda N, Zinner MJ, Whang EE. Glucagon-like peptide 2 stimulates intestinal epithelial proliferation in vitro. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1135-1140
- 27 李杭, 吴国豪, 陈吉. 胰高糖素样肽2对肠道缺血再灌注小鼠黏膜免疫变化的影响. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 67-70
- 28 左利平, 董蕾, 朱建伟. 酪酪肽对急性胰腺炎细菌易位的影响. 陕西医学杂志 2007; 36: 1279-1281
- 29 王军民, 张正, 文黎明. 蛙皮素抑制失血感染大鼠肠道细菌移位的实验研究. 中国危重病急救医学 2002; 14: 496-498
- 30 龚俊, 朱允庆. 蛙皮素对内毒素致肠黏膜损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3050-3054
- 31 Seybold VS, Parsons AM, Aanonsen LM, Brown DR. Characterization and autoradiographic localization of gastrin releasing peptide receptors in the porcine gut. *Peptides* 1990; 11: 779-787
- 32 Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Charonis AS, Alexandris IH, Spiliopoulou I, Thomopoulos KC, Nikolopoulou VN, Scopa CD. Experimental obstructive jaundice alters claudin-4 expression in intestinal mucosa: effect of bombesin and neurotensin. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3410-3415
- 33 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, Mylonas PG, Georgiou C, Nikolopoulou V, Vagianos CE. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg* 2005; 241: 159-167
- 34 Sukhotnik I, Slijper N, Karry R, Shaoul R, Coran AG, Lurie M, Shiloni E, Mogilner JG. Bombesin stimulates enterocyte turnover following massive small bowel resection in a rat. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 397-404
- 35 邓群, 黎洁良, 熊德鑫. 选择性消化道灭菌对急性胰腺炎肠源性内毒素血症的预防作用. 中国普外基础与临床杂志 2001; 8: 361-363
- 36 黄文豹, 刘寿荣, 娄国强. 肝硬化后肠道细菌移位的发生与防治进展. 国际消化病杂志 2006; 26: 5-7
- 37 Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T, Mirelis B, Schiffrin EJ, Guarner C, Balanzó J. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 37: 456-462
- 38 王超, 杨镇, 肖亮, 李崇健, 乌剑利, 罗剑. 乳糖对门静脉高压鼠肠道屏障功能的影响. 外科理论与实杂志 2010; 15: 34-37
- 39 孙天燕, 王惠吉, 原庆. 微生态制剂对肝硬化大鼠肠道细菌过度生长及肠道细菌易位的影响. 医学研究杂志 2008; 37: 78
- 40 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118
- 41 张子理, 陈蔚文. 党参、黄芪、白术、甘草提取部位对小肠上皮细胞增殖的影响. 中药药理与临床 2002; 18: 10
- 42 张永华, 潘锋, 蔡龙, 过建春. 大黄对肝硬化患者肠道微生态及血清细胞因子的影响. 浙江中西医结合杂志 2007; 17: 731
- 43 刘承哲, 刘牧林. 大黄对多器官衰竭大鼠肠黏膜屏障的保护作用. 蚌埠医学院学报 1998; 23: 380
- 44 谢肄聪, 唐方. 藿香正气软胶囊对肠屏障功能保护作用的机理研究. 中国中药杂志 2004; 29: 456
- 45 李俭, 王琳, 杨景云, 刘君星, 薛艳华, 李丽秋, 施中凯, 杨春佳. 四君子汤对免疫抑制小鼠肝脏细菌易位的影响. 中国微生态学杂志 2005; 17: 102-103
- 46 解基良, 张志尧, 吴咸中. 承气方剂对肠屏障功能保护作用的实验研究. 中国中西医结合外科杂志 2002; 8: 189-191
- 47 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加大黄对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 160
- 48 尤家平, 蒋道国, 李广元. 芪连液保留灌肠治疗婴幼儿秋季腹泻临床及实验研究. 中国中西医结合杂志 2000; 20: 664
- 49 刘蓉, 唐方. 中药保护肠屏障功能研究概况. 上海中医药杂志 2004; 38: 57
- 50 高卉, 万敬之, 周水生. 川芎嗪对大鼠肠缺血再灌注肝损伤的保护作用. 中华实验外科杂志 2004; 21: 1497
- 51 王万铁, 徐正, 林丽娜, 王卫, 李东, 王宗敏. 川芎嗪对肠黏膜屏障功能的保护作用. 中国病理生理杂志 2001; 17: 882
- 52 夏中元, 罗涛, 夏芳, 刘先义, 黄海波. 生脉注射液对肠黏膜再灌注损伤保护作用机制的实验研究. 中华麻醉学杂志 2001; 21: 299
- 53 孟德胜, 汪仕良. 槲皮素等对烫伤后小鼠肠黏膜损伤的保护作用. 中国药理学通报 2000; 16: 673

编辑 曹丽鸥 电编 何基才