

(4):497-504.

[19] Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(10):953-962.

[20] Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(1):3-15.

[21] Bhakta A, Tafen M, Ahmed M, et al. Risk of catheter-associated deep venous thrombosis in inflammatory bowel disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(12):1379-1383.

[22] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3):835-848.

[23] Wakefield AJ, Dhillon AP, Rowles PM, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction[J]. *Lancet*, 1989, 334(8671):1057-1062.

[24] Zazos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38):13863-13878.

[25] Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(37):13501-13511.

[26] Patel KV, Farrant P, Sanderson JD, et al. Hair loss in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(8):1753-1763.

[27] Casella G, Tontini GE, Bassotti G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):8764-8782.

[28] Deepak P, Stobaugh DJ, Sherid M, et al. Neurological events with tumour necrosis factor alpha inhibitors reported to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(4):388-396.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-04-25)

• 综 述 •

## 蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血研究进展\*

闫 聪, 刘 耀 综述, 高 成<sup>△</sup> 审校(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院, 哈尔滨 150001)

【关键词】 蛛网膜下腔出血; 迟发性脑缺血; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.073 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2470-04

动脉瘤破裂导致的蛛网膜下腔出血(SAH)是一种病死率极高的疾病,幸存者大多终生伴有神经功能的障碍、迟发性脑缺血(DCI),导致患者生存质量严重下降。DCI是多因素共同作用的结果,最近有研究证实炎性反应、血脑屏障(BBB)的破坏、细胞凋亡、脑自身调节失衡、微血管痉挛、氧化应激等因素均有参与 DCI 的形成。本文将对当前 DCI 机制研究的进展进行综述,并介绍当前治疗 SAH 后脑血管痉挛(CVS)和 DCI 的主要措施及一些新的策略。

据报道,在美国 SAH 的年发生率大约是 9/10 万,而全世界每年大约有 60 万名动脉瘤患者,其中以年轻患者居多,病死率高,社会负担重<sup>[1]</sup>。近些年对 SAH 及 DCI 的研究取得了巨大的进展,SAH 患者的临床管理水平有了极大的提高,动脉瘤夹闭和血管内栓塞等手术的快速发展和尼莫地平的临床应用,也大大降低了 SAH 患者的病死率<sup>[2]</sup>。但是,目前临床上患者仍存在着不同程度的神经和认知功能缺失的情况<sup>[3]</sup>。DCI 被认为是 SAH 患者不良预后的最主要原因,其发生率占 SAH 患者的 40%<sup>[4]</sup>。

DCI 指 SAH 后初期无脑缺血表现,3 d 后出现与某一动脉狭窄或闭塞相一致的神经功能缺损,可发展至脑梗死,导致永久性神经功能缺陷,增加 SAH 患者的病死率和致残率<sup>[5]</sup>。DCI 有着复杂的病理生理机制,过去认为造影性脑血管痉挛是 SAH 后 DCI 的主要原因,但是靶向脑血管痉挛的治疗并不能

降低 DCI 的发生和改善患者的预后。这表明 DCI 的发病机制非常复杂,是由多种因素共同作用的结果。

### 1 DCI 发病机制

DCI 发生机制尚不明确,可能涉及多种因素。张元隆等<sup>[6]</sup>曾对 SAH 后脑血管痉挛、微血栓、皮层扩散抑制、微循环障碍等因素在 DCI 中的作用进行过中文综述。最近有文献报道,脑血流自身调节失衡、氧化应激、炎性反应、BBB 破坏及细胞凋亡等因素也与 SAH 后 DCI 有关。另外,代谢、遗传和表观遗传的改变等生理和遗传因素也会导致 DCI<sup>[7]</sup>。本文主要从以上方面对 SAH 后 DCI 的发病机制进行综述。

**1.1 脑血流自身调节失衡** 脑血流自身调节是指脑灌注压发生改变时,脑血管维持血流量相对稳定的能力<sup>[8]</sup>。动脉瘤破裂致 SAH 后颅内压急剧升高,当达到收缩压水平时,就会出现脑循环骤停,若骤停时间过长或者损伤较重就会导致短暂性全脑缺血。全脑缺血会激发一系列病理生理级联反应,即早期脑损伤,其涉及的许多机制都会导致内皮细胞功能障碍,因此脑血流自身调节功能出现障碍。许多实验已经证实多种分子通路在 SAH 的急性期被激活,才最终导致了脑血流自身调节功能失衡,这些机制主要包括一氧化氮通路的破坏、超氧化物生成增加和前列腺素合成减少等。另外,有实验发现,SAH 后 CVS 并不会减少远端脑血流,除非存在其他的损伤机制,比如血压下降等。这些结果恰巧证实 Harper 的双重控制假说,即

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31371708、31372268)。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:gaocheng7730@163.com。

痉挛血管远端部分的自身调节性扩张代偿近端痉挛造成的血流减少<sup>[9]</sup>。然而这种代偿能力是有限的,当灌注压下降或者代谢需求增加使得血液和营养物质供不应求时,就会导致缺血脑损伤。Budohoski 等<sup>[10]</sup>在一项前瞻性实验中研究早期脑血流自身调节失衡能否作为预测 SAH 后 DCI 的指标,实验采用近红外线光谱和经颅多普勒超声技术检测相关指标,发现早期脑血流自身调节失衡仅在 SAH 后 5 d 就可以明显增加 DCI 风险。Jaeger 等<sup>[11]</sup>在另一项前瞻性实验中研究脑血流自身调节和 SAH 后预后的关系,脑组织氧分压反应性指数(ORx)评价脑血流自身调节功能,Glasgow 预后评分标准鉴定 SAH 后 6 个月的神经营养预后情况。实验结果同样证实预后不良的患者 ORx 较高,还发现随着脑血流自身调节功能越来越差,SAH 患者神经功能障碍逐渐加重。临床随机对照研究发现脑自身调节障碍的持续时间越短,DCI 和血管痉挛的发生率就越低。

**1.2 氧化应激** 机体内自由基的水平超过了脑组织抗氧化能力范围时就会导致氧化应激。氧化应激会导致细胞和血管结构的过氧化、蛋白氧化、DNA 断裂,抑制线粒体电子传递链,进而通过激活一系列凋亡和坏死通路诱导内皮损伤和 BBB 破坏。羟基、过氧亚硝酸盐、超氧阴离子、过氧化氢、一氧化氮和单线态氧等自由基水平在 SAH 后明显升高,在 DCI 存在和神经功能衰退时更高<sup>[12]</sup>。其涉及机制主要包括两个方面:一是血红蛋白的自动氧化,一氧化氮合酶和还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶的异常活动及缺血性电子传递链破坏引起线粒体中超氧阴离子释放等机制导致的自由基生成增加<sup>[13]</sup>;二是超氧化物歧化酶、谷胱甘肽氧化酶和过氧化氢酶等抗自由基系统在 SAH 后表达下调。Karaoglan 等<sup>[14]</sup>报道了一种酪氨酸激酶抑制剂-白藜芦醇,它通过降低脂质的过氧化作用和增加超氧化物歧化酶的表达提高大鼠 SAH 后的神经保护作用。Ersahin 等<sup>[15]</sup>通过枕大池单次注血法制作大鼠的 SAH 模型,然后给予一种强的抗氧化剂-褪黑激素,研究该药的神经保护作用。结果表明褪黑激素不仅能降低 SAH 后氧化应激的程度,还能有效减轻 BBB 的破坏和改善神经功能预后。

**1.3 炎症反应** 编码炎症相关蛋白(炎症相关细胞因子)在 SAH 后表达增加,同时表达增加的还有细胞增殖和细胞周期相关蛋白、信号转导相关蛋白、促凋亡蛋白及膜受体、细胞外基质成分和细胞黏附分子。大多数关于 SAH 炎症的研究都集中在其对造影性血管痉挛的作用。痉挛的动脉周围有许多炎症细胞和免疫球蛋白浸润,白细胞可能是穿过血管壁浸润到蛛网膜下腔中的血块,进而增加内皮素和炎症细胞因子的表达,从而触发氧化应激。

血红蛋白可能介导 SAH 后脑损伤,由于天然蛋白触珠蛋白结合血红蛋白并且减低其毒性,已有研究开始研究触珠蛋白在 SAH 中的作用。人类触珠蛋白基因有两种等位基因形式, Hp1 和 Hp2。Hp1 基因型与抗炎和血管舒张的联系比 Hp2 更密切。有研究表明 Hp2 基因型的小鼠血管痉挛的发生率和蛛网膜下腔中巨噬细胞、中性粒细胞的数量比 Hp1 型基因的小鼠高。

甲泼尼龙的随机临床试验结果表明患者 DCI 发生率没有降低,但是神经功能预后明显改善,由此可见炎症可能并非直接参与 DCI 的病理生理过程<sup>[16]</sup>。也有人认为炎症可能在脑卒中发挥有益的作用,所以单纯追求非特异性抗炎可能并非明智之举,但是在蛛网膜下腔出血中目前尚未见报道。

**1.4 血脑屏障的破坏和细胞凋亡** 脑微血管和毛细血管内皮细胞之间的连接非常紧密,是 BBB 的主要组成成分;脑表面的大动脉与脑组织之间也存在血动脉壁屏障,紧密连接较少,但

是功能同样重要。SAH 后不仅 BBB 破坏,血动脉壁屏障同样被破坏。Guo 等<sup>[17]</sup>在大鼠的视交叉前池注血诱导 SAH 模型中发现海马区 MMP-9 表达上调,并证实 MMP-9 通过诱导层粘连蛋白降解破坏 BBB。Edvinsson 等<sup>[18]</sup>同样证实 SAH 后 MMP-9 的 mRNA 和蛋白水平均上调,但是大鼠体内给予 Raf 抑制剂 SB386023-b 后 MMP-9 表达下降, BBB 通透性下降,并且证实 MEK-ERK1/2 (Raf 下游)信号通路的下游就是 MMP-9。Beg 等<sup>[19]</sup>在大鼠 SAH 后 6 h 就给予 MEK-ERK1/2 抑制剂,实验结果表明 SAH 后 48 h 减少的脑血流得以恢复,缩血管性的 ETB 和 5-HT<sub>1B</sub> 表达均下降,血脑屏障破坏减轻,神经功能障碍也有所减轻。

激活凋亡通路也会导致全脑 DCI,其凋亡机制的始动因素可能为 SAH 引起的急性脑损伤。颅内压的急剧升高导致脑血流的失代偿会造成脑灌注压的下降,从而激活应激反应转录调控蛋白缺氧诱导因子-(HIF-), HIF-诱导 BCL2 和 BNIP3 表达增加,通过线粒体释放细胞色素 C 促进细胞凋亡。有实验通过使用小干扰 RNA 废除促凋亡蛋白 PUMA 的活性,结果 BBB 破坏程度减轻,病死率降低,神经功能也得到了不同程度的改善<sup>[20]</sup>。

## 2 DCI 的预测

有文献报道脑脊液中内皮素-1、IL-6 和凝血酶活化的一些标记有助于预测 SAH 后 DCI。血清标志物,包括 TNF、IL-6、磷酸化的轴突神经丝重链、基质金属蛋白酶、血管性血友病因子、血管内皮生长因子、黏附分子选择素等,都被证实和 DCI 有关,但是没有一项被最终确认。近期前瞻性研究结果表明脑自身调节可以作为预测 SAH 后 DCI 和长期预后的指标。

## 3 治疗策略

DCI 的治疗原则是尽可能地减少影响脑组织血氧和血糖供应的因素,尽可能地减少使脑组织对血氧和血糖需求增加的因素;尽量维持脑组织生理需求的变化。

**3.1 靶向造影性血管痉挛** 目前大量的动物实验及临床试验均将 DCI 治疗的研究焦点集中在造影性血管痉挛上,取得了一定的研究成果。尼莫地平、克拉生坦、法舒地尔、丹曲林、亚硝酸钠等均被用于临床随机对照试验的研究,他们通过不同的作用机制舒张 SAH 后痉挛的血管,然而 Meta 分析结果发现仅仅尼莫地平能够降低 DCI 和迟发性神经功能障碍的发生。另外研究发现鞘内给予纤溶药、抗炎药及血管舒张剂均能减少造影性血管痉挛、迟发性神经功能缺失、脑积水和不良预后的发生<sup>[21]</sup>。

**3.2 快速清除蛛网膜下腔血液** 蛛网膜下腔的血液裂解产物参与 SAH 后 CVS 和 DCI 的形成,因此快速清除蛛网膜下腔残留的血液可能有利缓解 DCI 的形成,改善神经功能。Aydin 等<sup>[22]</sup>对 70 名动脉瘤术后患者进行腰椎穿刺操作,观察发现迟发性脑梗死发生率明显降低,并且与释放的脑脊液体积有关。

**3.3 挽救性治疗** 目前认为发展为 DCI 的患者理想的治疗方案是血液动力学疗法和血管内成形术等挽救性治疗措施,其中血液动力学治疗方法以 3H 疗法(hypervolemia, hemodilution, hypertension)为典型代表,但是越来越多的证据表明 3H 疗法并不能明显改善 SHA 患者的临床预后。虽然临床经常应用气囊血管成形术和动脉注射血管舒张剂等方法治疗 DCI,但是鲜有临床随机试验评价其治疗后的神经功能改善情况。

**3.4 雌激素治疗** 在中枢神经系统,雌激素具有舒血管作用和神经保护作用,其中舒血管机制包括激活内皮一氧化氮合酶、抑制诱导型一氧化氮合酶和降低内皮素-1 的合成;同时雌二醇还能通过增加硫氧还蛋白和神经珠蛋白表达、复苏 AKT

通路、抑制腺苷 A2a 受体表达等机制发挥其神经保护作用,从而保护神经元,抑制凋亡、氧化应激和炎症反应。同时,由于雌激素的多效性符合 DCI 联合治疗的策略,因此该方法备受推崇。然而雌激素也有许多不良反应,如癌症、痛经、肺栓塞、卒中等,仍然需要进一步研究雌激素的药理药效学,为治疗 SAH 后 CVS 和 DCI,改善神经功能预后提供新的方向。

**3.5 清蛋白和促红细胞生成素治疗** 清蛋白具有神经保护作用,人类观察性研究发清蛋白可以减少 DCI 发生,改善预后。在一项开放性药物剂量递增试验中,受试者静脉注射人清蛋白,观察发现 SAH 患者每天耐受量高达 1.25 g/kg,且该剂量有改善预后的趋势<sup>[23]</sup>。Tseng 等<sup>[24]</sup>报道促红细胞生成素可以降低 SAH 后 CVS 的严重程度和缩短自身调节失衡的持续时间,从而减少 DCI 的发生、改善预后。有研究同样认为促红细胞生成素能够降低 CVS 的严重程度,改善预后,但是对 CVS 的发生率并无明显的影响。

**3.6 其他治疗策略** 除此之外,他汀类药物、镁剂、西洛他唑等多效性药物也被用于研究治疗 SAH 后 DCI 及改善患者神经功能预后,虽然取得一部分成功,但是仍然存在许多问题需要解决。回顾性分析评价抗血小板药物辅助动脉瘤栓塞手术治疗破裂动脉瘤的效果,结果表明,该方法虽然可以降低血栓的形成,但是对改善神经功能并没有太大作用。

#### 4 小 结

DCI 的发生机制非常复杂,为多种因素共同作用的结果,现在研究虽然证实了造影性血管痉挛、脑自身调节失衡等因素参与了 DCI 的发生,但是可能还涉及其他的未知因素。阐明 DCI 的发病机制对提高治疗的效果、改善 SAH 的患者预后有着重大的临床意义,尽管尼莫地平的使用,动脉瘤患者早期处理,神经重症监护等有效治疗措施大大改善了患者的神经功能及提高了生存率,但是 DCI 的机制及治疗等许多问题并未完全解决,鞘内药物注射清蛋白、雌激素、丹曲林及西洛他唑等多效性药物的应用或许是新的治疗方向,将有待于进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 355-369.
- [2] Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage Population-based study and systematic review [J]. *Neurology*, 2010, 74(19): 1494-1501.
- [3] Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 519-536.
- [4] Vergouwen MD, Haan RJ, Vermeulen M, et al. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update[J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 47-52.
- [5] Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurology*, 2009, 72(7): 635-642.
- [6] 张元隆, 康德智, 王灯亮. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血机制和治疗[J]. *医学综述*, 2011, 17(22): 3423-3425.

- [7] Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Genetic determinants of cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(4): 676-688.
- [8] Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, et al. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(3): 152-163.
- [9] Harper AM, Deshmukh VD, Sengupta D, et al. The effect of experimental spasm on the CO<sub>2</sub> response of cerebral bloodflow in primates [J]. *Neuroradiology*, 1972, 3(3): 134-136.
- [10] Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3230-3237.
- [11] Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, et al. Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2097-2101.
- [12] Lin CL, Hsu YT, Lin TK, et al. Increased levels of F<sub>2</sub>-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(8): 1466-1473.
- [13] Pyne-Geithman GJ, Caudell DN, Prakash P, et al. Glutathione peroxidase and subarachnoid hemorrhage: implications for the role of oxidative stress in cerebral vasospasm [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 195-199.
- [14] Karaoglan A, Akdemir O, Barut S, et al. The effect of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Surg Neurol*, 2008, 70(4): 337-343.
- [15] Ersahin M, Toklu HZ, Cetinel S, et al. Melatonin reduces experimental subarachnoid hemorrhage induced oxidative brain damage and neurological symptoms [J]. *J Pineal Res*, 2009, 46(3): 324-332.
- [16] Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(3): 681-688.
- [17] Guo Z, Sun X, He Z, et al. Matrix metalloproteinase-9 potentiates early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(7): 715-720.
- [18] Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP, a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(5): 633-640.
- [19] Beg SA, Hansen-Schwartz JA, Vikman P, et al. ERK1/2 inhibition attenuates cerebral blood flow reduction and abolishes ET(B) and 5-HT(1B) receptor upregulation after subarachnoid hemorrhage in rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(6): 846-856.
- [20] Yan J, Li L, Khatibi NH, et al. Blood-brain barrier disruption

tion following subarachnoid hemorrhage may be facilitated through PUMA induction of endothelial cell apoptosis from the endoplasmic reticulum[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(2):240-247.

[21] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(1):44-58.

[22] Aydin HE, Ozbek Z, Aydin N, et al. Application of lumbar drainage in vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage and prevention of late cerebral infarction[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120(7):255-258.

[23] Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, et al. The albumin in subarachnoid hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes[J]. *Stroke*, 2012, 43(3):683-690.

[24] Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(1):171-180.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-20)

• 综 述 •

## 肠黏膜生物屏障与肠易激综合征的治疗\*

邓昌玉<sup>1</sup>, 张 乐<sup>1</sup>, 蓝 程<sup>2</sup>综述, 周旭春<sup>1△</sup>审校(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016; 2. 海南省人民医院消化内科, 海口 570511)

【关键词】 肠黏膜生物屏障; 肠易激综合征; 益生菌; 抗菌药物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.074 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2473-03

肠黏膜屏障结构和功能的完整性是机体健康的重要保障之一。肠黏膜屏障包括机械屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障。肠黏膜表面被一层黏蛋白及脂质覆盖,能阻隔肠黏膜上皮细胞与肠腔内的有害物质及微生物直接接触,还具有分泌抑菌肽、分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)、调节肠道菌群和免疫应答的作用<sup>[1]</sup>。肠黏膜具有吸收营养物质、防止致病微生物及毒素的入侵、参与免疫调节、参与某些维生素的合成、调节生物应答等作用,而上述作用的完成基于完整的肠黏膜屏障功能<sup>[2-3]</sup>。参与构成肠黏膜屏障的细胞包括吸收上皮细胞、杯状细胞、分泌肽类激素的肠分泌细胞、分泌抑菌肽的潘氏细胞,还包括内源性及获得性免疫细胞、肥大细胞、浆细胞、树突细胞、巨噬细胞。上皮细胞之间通过由紧密连接(TJ)、黏着连接、桥粒、缝隙连接构成的顶端连接复合体相互联系,通过 Toll 样受体(TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域(NODs)等调节肠黏膜免疫功能<sup>[4]</sup>。

肠易激综合征(IBS)为一种常见的胃肠道疾病,是一种肠道功能疾病,主要表现为反复腹痛、腹胀等腹部不适及排便习惯改变。目前其发病机制尚不完全清楚,可能与内脏高敏感性、肠道蠕动障碍、社会心理因素、遗传环境因素、脑肠轴功能失调、肠道低度炎症、肠黏膜生物屏障异常及肠道免疫功能失调有关,而在上述因素中,肠黏膜生物屏障功能异常在 IBS 的发生中有着重要作用<sup>[5-6]</sup>。

### 1 肠黏膜生物屏障概述

肠黏膜生物屏障主要是指与人体共生的肠道定植菌,有约 1 014 个细菌,由 500~1 000 个独立细菌属构成,细菌数约是人体细胞总数的 10 倍,其中包括革兰阳性细菌及革兰阴性细菌及兼性厌氧菌,从远端小肠到结肠,肠道内定植菌逐渐增多。肠道中能检测到的细菌种类中,厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门数量较多,肠黏膜生物屏障细菌中的厚壁菌门的种类与机体的遗传因素、免疫功能、生活环境有关,影响着机体肠道的免疫和

生理功能。按肠道内定植菌所处部位不同,分为腔内定植菌及膜定植菌,且两种细菌种类存在一定差别<sup>[7-8]</sup>。

肠黏膜生物屏障是确保机体健康的重要部分,对维护和调节肠黏膜正常屏障功能至关重要,且对肠黏膜及整个机体均有影响<sup>[9]</sup>。正常的肠黏膜生物屏障具有如下作用:防止肠黏膜受到致病菌的侵袭,调整免疫系统,保证食物耐受,帮助消化吸收营养物质,启动机体的固有免疫应答,还可合成一些对机体有用的物质,如短链脂肪酸(SCFAs)。肠黏膜生物屏障可能通过以下机制参与保护机体健康:(1)肠道特定细菌可通过抑制致病菌导致的肠黏膜上皮细胞凋亡延长上皮细胞寿命;(2)肠黏膜定植菌通过诱导肠黏膜上皮细胞增殖维护肠黏膜屏障功能完整性,上调肠细胞桥粒基因、诱导 TJ 蛋白移位增强肠黏膜屏障功能;(3)定植菌的发酵产物可通过激活一磷酸腺苷(AMP)蛋白激酶促使 TJ 重组增强肠黏膜屏障功能;(4)与致病菌竞争营养物质及生存环境、改变肠黏膜环境抑制致病菌的生长;(5)肠黏膜生物屏障可通过包括 TLRs 在内的跨膜受体调节肠黏膜免疫应答<sup>[7]</sup>。

肠黏膜生物屏障功能的异常与肠道疾病的发生有关,致病菌、炎性因子、缺血、缺氧均可导致肠黏膜生物屏障破坏和内毒素易位。越来越多的研究已经证实肠黏膜生物屏障的破坏与医院内感染、内脏性肥胖、炎性肠病有关<sup>[7]</sup>。

### 2 肠黏膜生物屏障与肠易激综合征

如前所述,功能完整的肠黏膜生物屏障对维持机体的健康有着重要作用。已有研究发现,因沙门氏菌、志贺菌、空肠弯曲菌等导致肠道急性感染后更易罹患 IBS,即感染后 IBS(PI-IBS),一些 IBS 患者经抗菌药物治疗后症状可以缓解。研究发现,与健康对照组相比,IBS 患者肠黏膜生物屏障中的微生物存在质和量的变化,包括肠道菌群失调及小肠细菌过度生长(SIBO),导致肠道蠕动异常及内脏敏感性增高<sup>[10-11]</sup>。

通过乳果糖氢呼吸试验(LBHT)可检测受检者是否存在

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160057)。

△ 通讯作者, E-mail: chqxchzh@163.com。