

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 01. 008

## 腹泻型肠易激综合征患者肠屏障功能的治疗研究\*

颜美珠, 沈曼茹, 崔 英, 安 敏, 黄继英, 唐 鄂, 高振军<sup>△</sup>  
(复旦大学医学院附属中山医院青浦分院消化科, 上海 201700)

**摘要:**目的 探讨肠屏障功能在腹泻型肠易激综合征(D-IBS)的作用和评价谷氨酰胺联合酪酸梭菌(米雅)的治疗效果。方法 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月该院消化科 D-IBS 患者 240 例(D-IBS 组),另选 100 例健康对照者(健康对照组),检测 2 组研究对象的血清肠黏膜屏障功能指标,包括血内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶活性(DAO)水平,同时检测炎症指标,包括 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )。将 240 例 D-IBS 患者随机分为 3 组,每组 80 例,分别为谷氨酰胺组(复方谷氨酰胺 500 mg,口服,每天 3 次)、酪酸梭菌组(米雅 2 粒,口服,每天 3 次),联合治疗组(复方谷氨酰胺 500 mg,口服,每天 3 次+米雅 2 粒,口服,每天 3 次)。用药 1 个月后检测 D-IBS 组患者 3 个亚组肠黏膜屏障功能指标、炎症指标并记录临床症状(腹痛、腹胀、腹泻次数等)。结果 D-IBS 组患者血清内毒素、D-乳酸、DAO 水平均明显高于健康对照组( $P < 0.05$ )。3 个亚组经治疗 1 个月后内毒素、D-乳酸、DAO 水平均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );组间比较显示联合治疗组优于另外 2 个组( $P < 0.05$ ),单一用药的 2 个组之间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3 个亚组治疗后 CRP、IL-6、IL-1 $\beta$  均较治疗前下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );谷氨酰胺组与酪酸梭菌组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );谷氨酰胺组与联合治疗组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 个亚组的症状均有明显改善,治疗总有效率分别为联合治疗组 95%,谷氨酰胺组 86.1%,酪酸梭菌组 84.8%,联合治疗组明显高于其他 2 个组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关性分析显示疗效与肠黏膜屏障指标呈正相关关系。3 个亚组均无严重的不良反应。结论 D-IBS 患者存在肠黏膜屏障功能受损。谷氨酰胺、酪酸梭菌可通过改善黏膜通透性、修复黏膜屏障,有效改善症状,且联合治疗的效果最佳。

**关键词:**腹泻型肠易激综合征; 谷氨酰胺; 酪酸梭菌; 内毒素; D-乳酸; 二胺氧化酶活性

**中图分类号:** 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)01-0027-04

## Treatment of intestinal barrier function in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome\*

YAN Meizhu, SHEN Manru, CUI Ying, AN Min, HUANG Jiying, TANG E, GAO Zhenjun<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Fudan University Medical College, Shanghai 201700, China.)

**Abstract: Objective** To investigate the role of intestinal barrier in irritable bowel syndrome and the effect evaluation of the therapeutic effect of glutamine combined with clostridium butyricum (Mia). **Methods** A total of 240 patients with D-IBS and 100 healthy controls were detected in serum of intestinal mucosal barrier function index including blood endotoxin, D-lactate and double amine oxidase (DAO) levels. The results were compared and analysed. A total of 240 cases of D-IBS patients were randomly divided into 3 groups, with different treatment, glutamine group, Mia group and combination group. After one month treatment, the plasma levels changes of endotoxin, D-lactate and DAO of the three groups were detected again and compared. The inflammatory cytokines including C-reactive protain (CRP), interleukin (IL)-6 and IL-1 $\beta$  were also examed. The clinical symptoms (abdominal pain, abdominal distension, diarrhea times) were recorded and compared. **Results** The levels of serum endotoxin, D-lactic acid and DAO in patients with D-IBS were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After one month treatment, endotoxin, D-lactic acid and DAO were significantly decreased compared with those before treatment in all three groups ( $P < 0.05$ ). The comparison between the two groups showed that the combination group was superior to the other two groups ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference between the two single drug group. After treatment CRP, IL-6, and IL-1 $\beta$  decreased than before in all groups, the difference was statistically significant. Comparison among groups showed significant difference between the glutamine group and Mia group ( $P < 0.05$ ), and there

\* 基金项目:上海市青科委资助项目(2016-07)。

作者简介:颜美珠,女,副主任医师,主要从事消化疾病尤其胃肠道功能性疾病研究。△ 通信作者,E-mail:shouchen11@163.com。

was no significant difference between the glutamine group and combination group. The total efficiency of treatment was 95.0% in the combination group, glutamine group 86.1%, Mia group 84.8%, so combined group was significantly higher than that of MIA group and glutamine group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The correlation analysis showed that the curative effect was positively correlated with the index of intestinal mucosal barrier. There was no serious adverse effect observed in all groups. **Conclusion** The intestinal mucosal barrier function is impaired in the patients with D-IBS. Combination of glutamine and clostridium butyricum are effective in the recovery of the permeability of mucosal ombination, they are effective for diarrhea predominant irritable bowel disease.

**Key words:** diarrhea-type irritability bowel syndrome; glutamine; clostridium butyricum; endotoxin; D-lactate; double amine oxidase

肠易激综合征(IBS)是临床常见的一种胃肠功能紊乱性疾病,该病在我国的患病率为5%~6%,近年来呈上升趋势,多见于中青年,症状易迁延不愈,对患者及社会造成重大的经济负担<sup>[1]</sup>。IBS根据临床表现分为腹泻型、便秘型、混合型,其中以腹泻型最常见,就诊率最高,其病因及发病机制与多种因素有关,但尚未明确,国内外多项研究提示可能与肠道黏膜屏障受损相关<sup>[2-4]</sup>。谷氨酰胺能通过降低黏膜通透性恢复肠道黏膜上皮屏障功能,肠道益生菌——酪酸梭菌(米雅)通过调节肠道菌群改善肠道微环境,两者在IBS患者中应用较广泛,但临床关于其对肠黏膜屏障功能的影响研究较少<sup>[5]</sup>。本研究通过检测腹泻型IBS(D-IBS)患者和健康者的血清肠黏膜屏障功能指标,探讨肠道黏膜屏障受损在D-IBS发病中的作用,并通过比较复方谷氨酰胺和酪酸梭菌对D-IBS患者治疗前后的临床症状、肠黏膜屏障功能指标等的变化,评价对肠黏膜的保护作用及症状改善情况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2016年1月至2017年6月本院消化科门诊就诊的D-IBS患者240例(D-IBS组)。纳入标准:按照罗马Ⅲ诊断标准,最近3个月内每月至少3d,且合并以下2条或2条以上症状,包括排便后症状改善、发作时合并排便次数改变、发作时合并排便性状改变。根据Bristol大便性状分型作为IBS亚型的分型标准。排除标准:胃肠道器质性病变,妊娠期及哺乳期女性,严重心、脑、肾、呼吸系统、血液、内分泌系统疾病患者。同时选择年龄、性别匹配的健康对照者100例(健康对照组)。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组给药** 将240例D-IBS患者随机分为3个亚组,每组80例,分别为酪酸梭菌(米雅)组(A组):米雅(日本)2粒,口服,每天3次;谷氨酰胺组(B组):复方谷氨酰胺(地奥集团成都药业股份有限公司)500mg,口服,每天3次;联合治疗组(C组):复方谷氨酰胺500mg,口服,每天3次+米雅2粒,口服,每天3次。连续治疗1个月。

**1.2.2 指标检测** 肠黏膜屏障功能检测:血内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶活性(DAO)水平采用酶联免疫吸

附(ELISA)法检测,试剂盒购自北京中生金域诊断技术有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。炎症指标检测:C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)指标,通过自动化生化检测仪统一检测,所有对象均检测上述指标。D-IBS组患者于用药后1个月检测指标及记录临床症状。

**1.2.3 疗效观察** 3个亚组患者均于治疗后1个月复诊,详细询问并记录治疗后腹痛、腹泻、腹胀的轻重程度及发作频率的变化。记录药物不良反应。疗效判定标准:显效表示症状完全消失;有效表示腹胀、腹痛、腹泻等排便异常症状中有2项消失;无效表示稍有改善或无变化者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;肠黏膜屏障功能指标和各项因子相关性检验采用Pearson相关分析;药物疗效相关性分析采用Spearman相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 D-IBS组患者与健康对照组肠黏膜屏障功能指标和炎症指标结果比较** D-IBS组患者240例,男97例,女143例,其性别、年龄等一般资料与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。D-IBS组患者内毒素为(1.65 $\pm$ 0.37)U/L,DAO为(2.04 $\pm$ 0.39)U/L,D-乳酸为(53.79 $\pm$ 4.32)mg/L,与健康对照组比较,各指标明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组研究对象的炎症指标水平比较,差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson相关性分析结果显示,内毒素、DAO、D-乳酸与年龄、性别均无相关性,与炎症指标(CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6)均呈正相关关系,相关系数( $r$ )均大于0.65( $P < 0.05$ )。见表1。

**2.2 D-IBS患者用药前后各指标结果比较** A、B组均有1例患者因合并其他内外科疾病服用药物而被剔除,最终各79例患者进入研究,C组80例患者。

**2.2.1 肠黏膜屏障功能指标** 3个亚组治疗前内毒素、D-乳酸、DAO水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗1个月后3组内毒素、D-乳酸、DAO均较治疗前

明显下降( $P < 0.05$ ), C 组下降幅度明显大于其他 2 个组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), A 组和 B 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2.2 炎性指标** 3 个亚组治疗前 CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1 个月后各指标均明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); B、C 组 CRP、IL-6 下降比 A 组更明显, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。C 组治疗后 CRP、IL-6 指标水平均低于 B 组, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.2.3 临床症状** 治疗后 3 个亚组患者的腹痛、腹胀症状均较治疗前明显改善, 大便次数也减少( $P < 0.05$ )。A 组 79 例, 显效 40 例, 有效 27 例, 总有效率为 84.8%; B 组显效 41 例, 有效 27 例, 总有效率为 86.1%, 略高于 A 组, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); C 组显效 46 例, 有效 30 例, 总有效率为 95%, 明显高于 A、B 组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关性分析显示, 药物的有效性与内毒素、DAO、D-乳酸呈正相关, 内毒素相关系数( $r$ )为 0.30,

DAO 相关系数( $r$ )为 0.31, D-乳酸( $r$ )为 0.35( $P < 0.01$ )。3 个亚组患者用药期间均未发生明显的药物不良反应。

表 1 2 组研究对象一般资料结果比较

因素	D-IBS 组	健康对照组	$P$
性别( $n$ )			
男性	97	50	0.24
女性	143	50	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	34.12 $\pm$ 6.35	33.77 $\pm$ 5.97	0.68
内毒素(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.65 $\pm$ 0.37	0.39 $\pm$ 0.07	<0.05
D-乳酸(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	53.79 $\pm$ 4.32	13.25 $\pm$ 1.89	<0.05
DAO(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.04 $\pm$ 0.39	0.53 $\pm$ 0.16	<0.05
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	14.21 $\pm$ 3.08	5.90 $\pm$ 1.49	0.02
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	22.08 $\pm$ 5.08	5.21 $\pm$ 1.12	0.01
TNF(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	48.29 $\pm$ 6.11	23.94 $\pm$ 3.92	0.03
IL-1 $\beta$ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	11.64 $\pm$ 2.15	5.60 $\pm$ 1.13	0.02

表 2 3 个亚组用药前后肠黏膜屏障功能指标结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	内毒素(U/L)		D-乳酸(mg/L)		DAO(U/L)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
A 组	1.65 $\pm$ 0.36	0.71 $\pm$ 0.21* $\Delta$	53.76 $\pm$ 3.97	30.81 $\pm$ 5.76* $\Delta$	2.03 $\pm$ 0.48	0.94 $\pm$ 0.18* $\Delta$
B 组	1.66 $\pm$ 0.37	0.74 $\pm$ 0.38* $\Delta$	54.19 $\pm$ 4.72	29.72 $\pm$ 8.01* $\Delta$	2.05 $\pm$ 0.71	0.92 $\pm$ 0.34* $\Delta$
C 组	1.65 $\pm$ 0.38	0.69 $\pm$ 0.39*	53.62 $\pm$ 5.16	23.56 $\pm$ 7.82*	2.04 $\pm$ 0.69	0.81 $\pm$ 0.31*

注:与用药前比较,\* $P < 0.05$ ;与 C 组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 3 个亚组用药前后炎性指标结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		IL-1 $\beta$ (ng/mL)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
A 组	14.16 $\pm$ 3.07	9.18 $\pm$ 2.23*	21.37 $\pm$ 5.07	10.79 $\pm$ 5.37*	11.68 $\pm$ 2.30	8.27 $\pm$ 1.89*
B 组	14.28 $\pm$ 3.18	7.84 $\pm$ 3.74* $\#$	22.12 $\pm$ 5.12	9.91 $\pm$ 6.07* $\#$	11.52 $\pm$ 2.04	6.32 $\pm$ 3.50* $\#$
C 组	14.19 $\pm$ 2.99	6.53 $\pm$ 2.18* $\blacktriangle$	21.89 $\pm$ 5.04	8.16 $\pm$ 4.33* $\blacktriangle$	11.58 $\pm$ 2.13	6.06 $\pm$ 1.86* $\blacktriangle$

注:与用药前比较,\* $P < 0.05$ ;与 A 组比较, $\# P < 0.05$ ;与 B 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

### 3 讨 论

肠黏膜屏障由完整的上皮细胞通过细胞间紧密连接蛋白牢固联系在一起, 只允许水离子小分子物质通过, 而不允许细菌和内毒素通过, 肠道上皮细胞间的紧密连接, 是保持肠黏膜屏障功能的结构基础<sup>[6-7]</sup>。近年来研究表明, IBS 患者存在肠黏膜屏障功能异常, 肠黏膜通透性增加, 导致肠腔细菌等病原体通过肠上皮屏障进入固有层, 致使肠道免疫系统激活或紊乱<sup>[8]</sup>。已有研究显示, D-IBS 患者黏膜通透性较健康者增加<sup>[2,9]</sup>。动物实验还发现, 肠黏膜通透性的增加与腹痛症状的严重程度具有相关性<sup>[10]</sup>。

目前临床肠黏膜屏障功能的测定通常是通过检测某些物质的肠黏膜通透率来间接、准确地反映, 其中血清 D-乳酸、DAO、血内毒素水平是应用较多的血

液学指标。D-乳酸由胃肠道固有细菌产生, 当肠道通透性增高时, 可导致其进入血液循环, 血清 D-乳酸升高是反映肠道通透性增加和肠衰竭的早期预测指标。DAO 是一种高活性的细胞内酶, 一旦肠黏膜屏障受损, DAO 大量释放进入肠间隙和血流, 引起血浆 DAO 异常升高。内毒素来源于肠道内毒素细菌, 肠道感染时细菌移位, 肠黏膜通透性下降, 内毒素进入血液循环, 故血清指标升高, 提示肠道通透性增加, 肠黏膜受损严重。肠黏膜屏障功能检查可直接反映肠黏膜完整及屏障功能, 有助于发现肠黏膜的早期损伤。

本研究对 180 例 D-IBS 患者进行检测, 结果表明 D-IBS 组患者血清 D-乳酸、DAO、血内毒素水平都明显高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提

示患者肠道黏膜通透性显著增加,肠屏障功能受损,证实肠黏膜屏障受损是 IBS 的致病机制之一。同时患者 IL-6、IL-1 $\beta$ 、CRP 明显升高,说明肠道存在一定程度的炎性反应,与既往研究结果符合<sup>[11-12]</sup>。肠道炎性因子激活,从而破坏肠道黏膜屏障的完整性<sup>[13]</sup>。

有研究发现益生菌可通过肠道菌群调节改善 IBS 症状,酪酸梭菌可产生短链脂肪酸,抑制肠道内脏的高敏感性,降低肠黏膜通透性恢复肠黏膜屏障<sup>[14]</sup>。谷氨酰胺是人体的必须氨基酸,为胃肠黏膜细胞提供能源物质,可在一定程度上降低肠道损伤所致的炎性介质升高,有效保护肠道黏膜<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,A、B 组治疗 1 个月后患者腹痛、腹胀、腹泻等症状都较治疗前好转,有效率达 80% 以上,C 组有效率更高,达到 92%,与 A、B 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。肠屏障功能指标检测结果显示,3 个亚组内毒素、DAO、D-乳酸经治疗后均明显下降,证实谷氨酰胺、酪酸梭菌可通过修复肠黏膜减少肠黏膜受损,改善肠道症状从而达到治疗效果。本研究结果显示,经过治疗后,3 个亚组炎性指标也较治疗前明显下降,两两比较发现 B 组更优于 A 组,提示谷氨酰胺可通过降低炎性因子,抑制炎性反应,保护肠道黏膜的稳定性,从而有效改善肠易激综合征的临床症状,其调控炎性因子的机制还需进一步研究探讨。相关性分析显示药物治疗效果与肠屏障功能的改善呈正相关关系,再次证实肠黏膜屏障受损是 D-IBS 的发病机制之一,为内毒素等肠屏障指标作为临床长期随访指标提供基础。本研究结果提示,单一使用谷氨酰胺的效果相对于单一使用酪酸梭菌的效果略佳,可能与其有抗炎效果有关,但两者联合使用有效率明显优于单药使用,既能调节肠道菌群改善肠道微环境,又能调节机体免疫,增加肠道细胞功能,多种有效成分相互补充和协同作用,使患者生活质量明显提高,且无严重的不良反应发生,更适合于治疗 D-IBS 患者。

综上所述,肠黏膜屏障功能受损是 D-IBS 的发病机制之一,联合复方谷氨酰胺、酪酸梭菌治疗,可通过修复肠黏膜,减少炎性反应,有效改善患者的临床症状,肠屏障功能指标内毒素等可作为临床随访指标。

## 参考文献

- [1] LIU J S, HOU X H. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(Suppl 3): 88-93.
- [2] PICHE T, BARBARE G, AUBERT P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators[J]. Gut, 2009, 58(11): 196-201.
- [3] TEITELBAUM A A, GAREAU M G, JURY J, et al. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 29(5): G452-459.
- [4] YU Y, LIU Z Q, LIU X Y, et al. Stress-derived corticotropin releasing factor breaches epithelial endotoxin tolerance[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65760.
- [5] GOERTERS C, WENN A, MERTES N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2002, 30(9): 2032-2037.
- [6] ANNAHAZI A, FERRIER L, BEZIRARD V, et al. Luminal Cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in Constipation-Predominant IBS[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(8): 1322-1331.
- [7] ARBARA G, ZECCHI L, BARBARO R, et al. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(Suppl): S52-S55.
- [8] RAO S, WEBER H C. New treatment targets for the management of irritable bowel syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(1): 9-14.
- [9] ZHENG P Y, FENG B S, OLUWOLE C, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine[J]. Gut, 2009, 58(11): 1473-1479.
- [10] ZHOU Q Q, ZHANG B Y, NICHOLAS-VERNE G. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome[J]. Pain, 2009, 146(1/2): 41-46.
- [11] 谭立军. 肠易激综合征患者 CRP 水平及其与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. 中国热带医学, 2013, 9(9): 1143-1145.
- [12] WANG X P, LIU Y T, REN Q T. The relationship between anxiety, depression and the CRP in the IBS patients[J]. China Moedrn Doctor, 2012, 30(8): 146-147.
- [13] RAZIEH C, AMIR A, AMIN H, et al. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: association with digestive symptoms and quality of life[J]. Cytokine, 2017, 93(14): 34-43.
- [14] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. Nature, 2013, 504(48): 446-450.
- [15] ZHOU Q Q, SOUBA W W, CROCE C M, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2010, 59(6): 775-784.