

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.11.19

肠道微生态与胆汁淤积的关系

李晓玲, 孙凤霞, 隋京利, 李攀, 王琮

(首都医科大学附属北京中医医院 感染科, 北京 100010)

关键词: 肠道微生态, 胆汁淤积

中图分类号: R575.6

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2016)11-0886-03

肠道微生态是由人体肠道中的菌群与宿主细胞之间的相互作用构成的统一体。近年来研究发现,肠道微生态的破坏与多种肝病的发生有关。当肠道微生态发生变化时,一方面,肠道内多数优势菌被抑制,少数菌种过量繁殖,进而出现肠道菌群失调;另一方面,肠道屏障功能受损,导致肠道细菌及其代谢产物移位和内毒素血症,进一步加重机体损害,出现内源性感染和多脏器功能损伤。

胆汁淤积性肝病是由于各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)排泄障碍引起的肝脏疾病。根据病因可分为肝细胞性、胆管性和混合性胆汁淤积。若胆汁淤积持续6个月以上可称为慢性胆汁淤积^[1]。临床以黄疸长期不退、皮肤瘙痒、大便颜色变浅等,伴有血清胆红素、胆盐、碱性磷酸酶活性的增高为主要表现。胆汁淤积时胆汁分泌、排泄异常,胆汁排入肠道减少,一方面导致肠道黏膜屏障破坏,肠道微生态改变;另一方面因致病菌、内毒素移位,导致肝损伤,加重胆汁淤积。因此,肠道微生态与胆汁淤积性肝病关系密切。本文将针对肠道微生态与胆汁淤积的关系作一综述。

1 正常状态下的肠道微生态

在肠黏膜屏障的保护下,肠道内的菌群种类和数量之间相互制约、相互依存,始终保持着动态平衡。肠道微生态的平衡是维持人体健康所必需的关键生物系统。正常肠黏膜屏障是受多种因素影响^[2]:①机械屏障。机械屏障在肠黏膜屏障中最为重要,以完整的肠上皮细胞、细胞间的彼此紧密连接为其结构基础,能够有效的阻止细菌、内毒素等有害物质透过肠黏膜屏障进入血液。②化学屏障。化学屏障由胃肠道黏膜上皮分泌的消化液如胃酸、胆汁酸盐、消化酶以及胃肠道内由正常菌群产生的抑菌物质如溶菌酶、杀菌肽、粘多糖等构成^[3],这些化学

物质能够起到抑制细菌生长、繁殖,稀释毒素,促进细菌排出的作用^[4]。③免疫屏障。免疫屏障由肠相关淋巴组织、浆细胞免疫球蛋白A和Kuffer细胞组成,能够刺激肠道黏液分泌,防止细菌粘附,在细胞免疫和体液免疫作用下,维持着肠道微生态的平衡。④生物屏障。生物屏障是维持肠道微生态平衡的重要组成部分,能够抵抗外来菌株在肠道内定植。⑤“肠-肝轴”。肠黏膜屏障损伤后,肠道内的致病菌和内毒素大量移位,经门静脉入肝,进一步激活肝脏内的巨噬细胞,促使巨噬细胞释放出一系列炎症因子,从而造成肠黏膜及远隔器官的损伤。

2 胆汁淤积时肠道微生态的变化

关于胆汁淤积时肠黏膜屏障的损伤和修复是人们一直所关注的话题,胆汁淤积时肠黏膜屏障的损伤是受多种因素影响。

2.1 机械屏障的破坏

胆汁淤积,肝功能损害明显时,可使肠黏膜组织结构破坏,肠黏膜正常支持系统失常,肠黏膜机械屏障的损伤,肠上皮细胞间的紧密连接破坏,难以阻止微生物及其代谢产物的入侵,进而导致肠源性内毒素血症和多脏器功能衰竭^[5-7]。研究发现,胆管结扎后的大鼠肠黏膜在光镜下可见到中性粒细胞的浸润,肠黏膜绒毛排列结构紊乱、坏死、脱落、出血、伪膜形成等病理改变,细胞间紧密连接破坏等^[8-9]。多项动物实验研究已发现,梗阻性黄疸大鼠肠黏膜上紧密连接蛋白 occludin 和闭锁蛋白 ZO-1 表达下调^[10-12],提示紧密连接表达的改变可能是胆汁淤积时肠黏膜屏障损伤,通透性增加的一个重要的分子机制^[13]有研究发现,急性肝内胆汁淤积幼年大鼠的胆汁流量较正常大鼠减少,胆汁流量的减少可引起胃肠消化间期移行性肌电复合波节律消失或者周期延长^[14],导致肠黏膜屏障破坏。

2.2 化学屏障的破坏

胆汁酸盐具有抑制肠道细菌生长,促进细菌排除体外的作用。胆盐还可直接和肠道内的细菌、内毒素相结合形成难以吸收的复合物,从而抑制细菌

收稿日期:2016-06-08

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81573897);北京市卫生系统高层次卫生技术人才项目(No:2013-3-024)

通讯作者:孙凤霞,E-mail:sunfengxia01969@163.com

和内毒素的移位。胆汁淤积时,胆汁不能正常进入肠道或者进入肠道量明显减少,导致肠道内有害微生物细菌过度生长,使肠道细胞通透性增加,毛细血管屏障功能损害,进而出现肠道内细菌和内毒素移位。胆盐缺乏可引起肠道细菌紊乱,导致革兰阴性菌过度生长^[15]。在胆道闭锁的动物模型中发现,动物肠道菌群过度生长,肠道黏膜屏障功能破坏^[16-17]。体外实验研究发现,牛磺脱氧胆酸可通过 C-myc 蛋白调控肠上皮细胞的增殖和分化^[18]。胆汁酸盐可通过激活核转录因子中 NF- κ B,进一步抑制肠黏膜上皮细胞的凋亡,促进肠黏膜上皮细胞增殖^[19]。另外,胆汁中的 IgA 或其他特异性、非特异性抗体具有保护肠黏膜的作用。Yang 等^[20]体外研究发现,体外培养的人体肠上皮细胞胆汁中含有多种抗体,这些抗体能够有效地阻止致细菌、内毒素等有害物质对肠上皮细胞侵袭。

2.3 免疫屏障的破坏

胆汁淤积时,肝脏巨噬细胞功能紊乱,释放出一系列炎症细胞因子,如白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、前列腺素 E2、血栓素 A2、血小板活化因子 PAF 等^[21-22]。这些炎症介质之间通过相互作用,可以损伤紧密连接蛋白的结构和功能,破坏肠道黏膜屏障,导致肠道细菌和内毒素移位入血,进一步造成了肠黏膜以及其他一些器官组织的损伤^[23]。研究发现,大鼠经胆总管结扎后,肠黏膜免疫球蛋白 A、CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞显著减少,T 淋巴细胞对丝裂原的反应率显著降低^[24],提示胆汁淤积与肠道免疫功能密切相关^[25-26]。

2.4 生物屏障的破坏

胆汁淤积与肠道微生态破坏可互为因果,胆汁淤积时可导致肠黏膜屏障功能受损,大量细菌和 LPS 移位,引起肠道菌群紊乱,而肠道菌群失调可进一步加重胆汁淤积^[27]。研究发现,大鼠经胆管结扎后,胆汁分泌和排泄发生障碍,肠道内细菌过度生长、繁殖并释放大量毒素导致肠黏膜损伤,肠道内细菌、内毒素及其他物质移位入血,引起肠外组织器官发生炎症,甚至引发败血症^[28]。

3 结语

综上所述,肠道微生态的改变与胆汁淤积关系密切。近年来,国内外研究已取得不少进展,但关于胆汁淤积肠道细菌过度生长的机制、免疫异常如何改变肠道通透性等诸多方面尚不十分明确,需要作进一步更深入的研究和探讨。随着研究的逐步深入,胆汁淤积肠黏膜屏障损伤的原因与机制一定会逐渐清楚,为临床指导胆汁淤积性肝病的治疗开辟新的领域。

参考文献

- [1] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2015 年更新专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015 年更新[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2):1-10.
- [2] 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014(11):1525-1530.
- [3] 邓芝云, 单体栋, 张方信. 重症肝炎与肠黏膜屏障[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(35):3761-3766.
- [4] ZHOU K, JIANG M, LIUY, et al. Effect of bile pigments on the compromised gut barrier function in a rat model of bile duct ligation[J]. PLoS One, 2014, 9: e98905.
- [5] RIDLON J M, HARRIS S C, BHOWMIK S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria[J]. Gut Microbes, 2016, 7:22-39.
- [6] TSUJI M, SUZUKI K, KINOSHITA K, et al. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis[J]. Semin Immunol, 2008, 20:59-66.
- [7] KANG W, KUDSK K A. Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans? [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007, 31:246-258.
- [8] 杨连祥. 梗阻性黄疸大鼠肠黏膜 ET-1, iNOS 的表达及肠黏膜屏障功能的实验研究[D]. 河北:河北联合大学, 2011.
- [9] ZHANG C, XU Y G, DUAN X N, et al. Role of granulocyte colony-stimulating factor in paclitaxel-induced intestinal barrier breakdown and bacterial translocation in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124:1870-1875.
- [10] YANG R, HARADA T, LI J, et al. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism[J]. Intensive Care Med, 2005, 31:709-717.
- [11] ASSIMAKOPOULOS S F, SCOPA C D, CHARONIS A, et al. Experimental obstructive jaundice disrupts intestinal mucosal barrier by altering occludin expression: beneficial effect of bombesin and neurotensin[J]. J Am Coll Surg, 2004, 198:748-757.
- [12] 陈振勇, 冯贤松, 周有生. 梗阻性黄疸大鼠肠黏膜上皮紧密连接蛋白和 MLCK 的研究[J]. 中国普通外科杂志. 2008, 17(2):140-144.
- [13] STELIOS F, ASSIMAKOPOULOS, ATHANASSIOS C, et al. Intestinal epithelial cell proliferation, apoptosis and expression of tight junction proteins in patients with obstructive jaundice[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41:117-125.
- [14] 胡玉莲, 王晓东, 黄志华. 实验性急性肝内胆汁淤积幼年大鼠胃肠消化间期移行性肌电复合波的变化[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(32):3098-3102.

- 前疾病的作用[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1999, 7(2):68-71.
- [3] EICHLER G, HABS M, SCHMAHL D. Induction of tumors of the forestomach in rats by oral application of N-methyl-N'-nitro-nitrosoguanidine [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 1983, 105:194-196.
- [4] 谢晶日, 王业莉, 张 扬, 等. 复合造模法建立大鼠胃癌前病变模型的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(11):2341-2342.
- [5] 吕岩红, 李玉兰, 董国刚, 等. 多因素诱导构建大鼠胃癌模型[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2005, 39(3):226-227.
- [6] 张良运, 彭 军, 宋 颖, 等. 吐温化合物对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2004, 32(1):20-25.
- [7] 朱正纲, 燕 敏, 尹浩然, 等. 甲硝基亚硝胍诱发大鼠胃癌的实验研究[J]. *上海第二医科大学学报*, 1992, 35(2):121-124.
- [8] 苏 琦, 甘润良, 罗招阳, 等. 实验性胃癌及癌前病变的病理生物学与防治系列研究[J]. *医学研究通讯*, 2004, 33(9):20-21.
- [9] 江 梅, 李 汀, 张 沥, 等. 热盐水致大鼠萎缩性胃炎血清和胃黏膜组织 SOD 和 MDA 的动态变化[J]. *中国消化内镜*, 2009, 3(2):34-38.
- [10] KOBORI O, SCHMEROLD I, LUDEKE B, et al. DNA methylation in rat stomach and duodenum following chronic exposure to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and the effect of dietary taurocholate [J]. *Carcinogenesis*, 1988, 9(12):2271-2274.
- [11] 基础部组织胚胎教研组. N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱发大白鼠腺胃腺癌的实验研究[J]. *北京医学院学报*, 1979, 25(1):11-13, 75-76.
- [12] 朱晓东, 林庚金, 许祖德, 等. 高盐饲料配合甲基硝基亚硝基胍诱发大鼠胃癌[J]. *上海实验动物科学*, 2003, 23(2):85-88, 97.
- [13] PROCTOR DM, GATTO NM, HONG SJ, et al. Mode-of-action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98:331-326.
- [14] 邓大君, 朱少侠, 陈 强, 等. MNNG 诱发新生大鼠腺胃癌模型的建立及其在胃癌发病机制研究上的应用[J]. *中华病理学杂志*, 1994, 40(5):293-295.
- (上接第 887 页)
- [15] ASSIMAKOPOULOS S F, VAGIANOS C E, PAT-SOUKIS N, et al. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats[J]. *Acta Physiol Scand* 2004;180:177-185.
- [16] PANDE C, KUMAR A, SARIN S K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:1273-1281.
- [17] GUNNARSDOTTIR S A, SADIK R, SHEV S, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98:1362-1370.
- [18] YAMAGUCHI J, TOLEDO A, BASS B L, et al. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression[J]. *Surgery*, 2004, 135:215-221.
- [19] TURNER DJ, ALAISH S M, ZOU T, et al. Bile salts induce resistance to apoptosis through NF-kappaB-mediated XIAP expression[J]. *Ann Surg*, 2007, 245:415-425.
- [20] YANG R, HARADA T, LI J, et al. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism. [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31:709-717.
- [21] 陈意生, 史景泉. 多器官功能障碍综合征的病理学变化[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(6):355-360.
- [22] 吴孟超, 吴在德. 黄家驷外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:400-429.
- [23] KURU B, DINC S, ALTINOK G, et al. Effect of different enteral nutrients on bacterial translocation in experimental obstructive jaundice [J]. *Eur Surg Res*, 2004, 36:45-52.
- [24] LI W, CHAN A C, LAU Y, et al. Superoxide and nitric oxide production by Kupffer cells in rats with obstructive jaundice; effect of internal and external drainage[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19:160-165.
- [25] SANO T, AJIKI T, TAKEYAMA Y, et al. Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocytes and MAd-CAM-1 expression in jaundiced rats[J]. *Surgery*, 2004, 136:693-699.
- [26] 赵增虎, 李成云, 张建宇, 等. 阻塞性黄疸对肠道微生态环境影响的实验研究[J]. *山东医药*, 2006, 46(31):19-20.
- [27] 李兰娟. 感染与微生物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:295-300.
- [28] WHITE J S, HOPER M, PARKS R W, et al. The probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* species 299 reduces intestinal permeability in experimental biliary obstruction[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2006, 42:19-23.