

- 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¹, 张 乐¹, 蓝 程²综述, 周旭春^{1△}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^[1]。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^[2-3]。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^[4]。

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^[5-6]。

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^[7-8]。

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^[9]。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^[7]。

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^[7]。

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^[10-11]。

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。

SIBO^[12]。Sergio 等^[11]通过对 97 名已经确诊为 IBS 的患者进行 LBHT, 其中 54% LBHT 阳性, 而腹泻型 IBS (IBS-D)、便秘型 IBS (IBS-C)、混合型 IBS (IBS-M) 中 LBHT 的阳性率分别为 61.3%、52.2%、52.0%, 说明 IBS 患者存在不同程度的小肠细菌过度生长。SIBO 导致 IBS 的可能机制如下: (1) 存在 SIBO 时, 肠杆菌属、难辨梭菌、克雷伯菌属等有增多, 这些微生物通过发酵产生包括甲烷、氢气在内的气体更明显, 气体的增多直接影响肠道蠕动, 最终导致腹胀的出现; (2) SIBO 患者空肠的 SCFA 较健康对照组有增多, SCFAs 可影响肠道蠕动^[13]。

肠道菌群失调在 IBS 患者中表现明显。有研究发现, IBS 患者肠道中的大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌等菌种较健康者有减少, 但厌氧菌、球杆菌所占比例有升高。通过对 IBS 患者及健康者粪便研究发现, IBS 患者粪便中几乎无拟杆菌。与健康者相比, IBS-D 患者肠道中变形杆菌属及厚壁菌属有增多, 拟杆菌属及不动杆菌属有减少。不同 IBS 亚型肠黏膜生物屏障中数量异常的微生物种类存在差异。IBS-C 患者肠黏膜生物屏障中韦荣球菌属较健康者多。与 IBS-C 相比较, IBS-D 患者肠黏膜中乳酸杆菌数量更少^[14]。

与健康者相比, IBS 患者肠黏膜生物屏障中的微生物存在质和量的异常, 而恢复正常肠黏膜生物屏障可通过调整肠道菌群失调或恢复肠道正常菌群、抑制 SIBO 实现, 即可通过益生菌、益生元、抗生素、粪菌移植修缮被破坏的肠黏膜生物屏障改善 IBS 临床症状。

3 肠黏膜生物屏障与 IBS 的治疗

3.1 益生菌治疗 IBS 益生菌是一种通过改善宿主肠道菌群生态平衡而发挥有益作用, 达到提高宿主(人和动物)健康水平和健康佳态的活菌制剂及其代谢产物。其黏附于肠黏膜上皮组织, 可产生抗菌物质及影响宿主的代谢活性, 具有如下生物活性: (1) 与致病菌竞争黏附于肠黏膜上皮, 影响致病菌的定植, 如植物乳酸杆菌、鼠李糖杆菌等; (2) 通过增加黏蛋白的合成, 防止致病菌破坏上皮细胞, 降低上皮细胞渗透性, 诱导抑菌肽合成增强肠黏膜屏障功能; (3) 发酵营养物质酸化结肠, 同时产生细菌素、伊氏素等抗菌肽类物质抑制致病菌的过度生长, 如乳酸菌通过发酵作用产生 SCFAs 酸化肠腔、合成杀菌蛋白抑制致病菌的生长, 其中细菌通过发酵作用产生的丁酸可滋养肠上皮细胞和加强肠黏膜的完整性; (4) 增加肠黏膜 SIgA 调节肠黏膜免疫功能, 减轻因肠道急性炎症反应所致的肠道过强收缩, 调整抗炎及炎症因子之间的比例; (5) 通过调节肠道上皮细胞上阿片受体的表达改善内脏敏感性; (6) 减轻肠腔中压力诱导的细菌黏附, 改善肠黏膜渗透性及敏感性增加; (7) 改善肠道蠕动障碍^[14-15]。益生菌的治疗效果与其种类、剂量、剂型、给药途径有关。目前临床上常用的益生菌有链球菌、乳酸菌属、双歧杆菌属、凝结芽孢杆菌等^[14, 16]。有研究发现单用植物乳酸菌 299v (DSM 9843) (每粒含 100 亿 CFU, 1 粒/天, 服用 4 周) 能明显改善腹泻 IBS 患者的腹胀、腹泻症状, 且服用后无明显不良反应^[16]; 单用双歧杆菌 MIMBb75 (每粒含 1×10^9 CFU, 1 粒/天, 服用 4 周) 能明显改善 IBS 患者腹痛、腹胀、大便急迫感、消化不良^[17]; 而嗜酸乳杆菌 (NCIMB 3015 和 30156)、乳双歧杆菌 (NCIMB 30172) 及两歧双歧杆菌 (NCIMB30153) 混合而成的混合制剂 LAB4 (每粒含 2.5×10^{10} CFU/粒, 1 粒/天, 8 周) 能明显改善 IBS 患者生活质量、腹痛及排便, 能有效预防艰难梭状芽孢杆菌的生长, 还可调节抗生素治疗后肠道菌群的再生, 较单用两者中的一种益生菌效果更佳^[18]。很多研究发现, 与安慰剂相比, 益生菌对改善腹痛相关性功能型肠病效果明显, 且 IBS-D 通过服用益生菌可明显获

益, 但关于益生菌治疗 IBS-C 的疗效需要进一步研究^[19]。

3.2 益生元治疗 IBS 益生元为食物中不能被消化的部分, 通过刺激肠道中定植菌生长及增强肠道定植菌活性而增强机体健康, 可被肠腔中某些定植菌发酵生成 SCFAs, 如乳果糖、菊粉^[20-21]。Silk 等^[22]研究发现, 与对照组相比, 连续服用反式低聚半乳糖 3.5 g/d、12 周可明显改善 IBS 患者的腹胀, 且患者粪便中双歧杆菌数量明显增加, 剂量加倍后患者临床症状的改善、生活质量的提高更明显, 但该研究中, 少数 IBS-D 患者服用后可导致症状加重。

3.3 抗菌药物治疗 IBS 如前所述, SIBO 可导致 IBS 的发生, 而 SIBO 包括需氧菌和厌氧菌, 包括革兰阳性、革兰阴性细菌, 抗菌药物通过抑制 SIBO 可治疗 IBS。治疗 IBS 比较理想的抗菌药物需具备以下特点: (1) 不被肠道吸收; (2) 仅在肠道起作用; (3) 可选择性的消除肠道细菌; (4) 没有不良反应。利福昔明具有上述特点, 作为利福霉素家族的一员, 其作用机制同利福平, 对革兰阳性、革兰阴性需氧菌及厌氧菌均有抑制效应, 已被食品药品监督管理局 (FDA) 推荐用于治疗 SIBO, 致病性感染(如旅行者腹泻)及肝性脑病^[23]。一项大样本的临床研究发现服用利福昔明 (550 mg, 3 次/天) 3 月可明显改善非便秘型 IBS 患者的临床表现 (41% vs. 31%, $P < 0.001$), 能明显改善 IBS 患者的 LBHT 结果, 且具有良好的耐受性, 研究结束后没有一例出现艰难梭状芽孢杆菌的感染 (CDI)^[24]。Low 等^[25]通过比较单用利福昔明 (400 mg, 3 次/天, $n=27$)、单用新霉素 (500 mg, 2 次/天, $n=8$) 及联合应用同剂量新霉素及利福昔明 ($n=39$) 的患者研究发现: (1) 联合应用两种抗菌药物的 IBS 患者的 LBHT 正常; (2) 联合应用两种抗菌药物的反应率明显高于其他两组 ($P < 0.001$)。由此得出: 联合应用新霉素及利福昔明优于单用, 且利福昔明治疗 IBS 的效果与其剂量有关。抗菌药物通过改善肠黏膜生物屏障治疗 IBS。

3.4 粪菌移植与 IBS 粪菌移植 (FMT) 是将适宜的健康供者的粪便悬液通过胃管或胃、肠镜等方式注入到患者肠道中恢复肠道正常菌群从而恢复肠道正常微生态环境。人类粪便中有大量的微生物, 且为大量混合的具有生物活性的微生物^[26]。已有很多研究证实 FMT 可用于治疗艰难梭状芽孢杆菌感染, 通过 FMT 可使很大一部分 CDI 患者治愈, 有研究认为粪菌移植有望成为治疗 CDI 的首选治疗方法^[26-27]。如前所述, IBS 患者肠黏膜生物屏障中的定植菌存在质和量的异常, 有研究发现通过结肠镜向肠腔注入健康供着的细菌悬液可明显改善患者的腹痛、腹胀症状, FMT 或许可能用于治疗 IBS, 但需要进一步研究^[28]。

4 小结及展望

肠道不仅是机体重要的消化器官, 也是最大的免疫器官, 肠黏膜生物屏障作为肠黏膜屏障的重要组成部分, 其功能的完整对正常的肠黏膜屏障功能至关重要。然而, 因肠道菌群失调、SIBO 等的发生破坏肠黏膜生物屏障功能, 导致 IBS 的发生, 通过益生菌、抗生素能修复肠黏膜生物屏障, 从而达到治疗 IBS 的目的。目前关于益生菌治疗 IBS 的研究大都未针对某种亚型进行研究, 需对益生菌的剂型、用量、疗程等进一步深入研究; IBS 患者或许可通过益生元改善症状, 但适用的益生元种类、剂量、疗程目前尚不清楚。FMT 可治疗 CDI, FMT 或许可能成为治疗 IBS 的一个选择, 但需要更多研究证实其治疗效果^[26]。

参考文献

[1] Martínez C, González-Castro A, Vicario M, et al. Cellular

- and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(3):305-315.
- [2] Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(6):256-264.
- [3] Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(1):31-38.
- [4] Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5):736-746.
- [5] Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):8886-8897.
- [6] Mohammed S, Richard W. Rifaximin in irritable bowel syndrome: rationale, evidence and clinical use[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(2):71-75.
- [7] Huang XZ, Zhu LB, Li ZR, et al. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development[J]. *World J Clin Pediatr*, 2014, 2(4):46-53.
- [8] Magnus S, Giovanni B, Harry JF, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report[J]. *Gut*, 2013, 62(1):159-176.
- [9] Maneesh D, Hiqqins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: current knowledge, challenges and future directions[J]. *Translational Res*, 2012, 160(4):246-257.
- [10] Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(8):529-541.
- [11] Sergio P, Claudia C, Tiziana D, et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with rifaximin[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(21):2628-2631.
- [12] Satya VR, Aastha M. Breath tests and irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24):7587-7601.
- [13] Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(3):252-266.
- [14] Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(10):1323-1334.
- [15] Roberts LM, Mccahon D, Holder R, et al. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1):45.
- [16] Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V, Source Philippe Ducrotté World J. *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterol*, 2012, 18(30):4012-4128.
- [17] Guglielmetti S, Mora D, Gschwender K M. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1123-1132.
- [18] Williams E, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 9(1):97-103.
- [19] Huan W, Jing G, Wenfeng W, et al. Are there any different effects of *bifidobacterium*, *lactobacillus* and *streptococcus* on intestinal sensation barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90153.
- [20] Guandalini S, Cernat E, Moscoso D. Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children[J]. *Beneficial Microbes*, 2015, 6(2):209-217.
- [21] Alexander CF, Eamonn MM, Brian E, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10):1547-1561.
- [22] Silk DBA, Davis A, Vulevic J, et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(5):508-518.
- [23] Robert JB, Weitsman S, Gillian M, et al. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2011, 7(7):455-493.
- [24] Pimentel M, Lembo A, William D, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):22-32.
- [25] Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(8):547-550.
- [26] Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 29(1):79-84.
- [27] Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions[J]. *Current Gastroenterol Rep*, 2013, 15(8):1-7.
- [28] Chang FY. Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2499-2514.