

• 综 述 •

肠道微生态改变与消化系统有关疾病的临床研究进展

欧阳晓玲 综述,邢凤媛 审校

(辽宁省沈阳市红十字会医院 110013)

关键词:肠道微生态; 消化系统; 肠道疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.064 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0895-03

人体的肠道系统是一个较为复杂的微生物生态系统,内有大量的微生物群落,对于机体构建肠道黏膜屏障和维护肠道微生态平衡发挥重要作用。近几年来,随着社会经济发展和生活水平的提高,人们的生活习惯和饮食习惯也随之发生改变,消化系统疾病的发病率呈现出逐年上升的趋势。肠道微生态改变可直接影响消化系统物质代谢、消化、吸收等功能,微生物菌落改变可引发肠道炎症反应,对消化系统的免疫应答功能造成损伤。本文为探讨肠道微生态改变对消化系统相关疾病的影响,收集大量国内外临床文献资料进行整理,简单阐述肠道微生态改变与消化系统有关疾病的临床研究进展及现状,为消化系统相关疾病的治疗提供理论参考依据。

1 肠道微生态系统

肠道微生物栖息在人体肠道中,是机体四大微生态系统中最为主要的生物系统。在现有的临床研究水平中发现,人体的肠道微生态系统中约存在有超过 1 000 种的微生物^[1],细菌种类可达 10 000 以上^[2]。在肠道微生物基因分析中发现,人体肠道菌落的基因总数超过人类总数的 150 倍,其中肠道不同部位和不同解剖的菌种存在差异^[3]。在机体正常状态下,肠道微生物具有促进肠道消化吸收的作用,还在肠道对物质的新陈代谢过程产生影响,人体的肠道微生态系统会处于相对稳定的状态^[4-8]。

2 肠道微生态与消化系统疾病的相关性

近几年来临床有研究发现,人类机体肠道的微生态平衡对于肠胃道的正常功能及机体生态环境稳态具有重要作用^[9]。在肠道的消化吸收作用中,微生物菌落可促进膳食纤维发酵消化后形成可供肠道细胞能量的短链脂肪酸,促进胰高血糖素的释放,为肠道消化吸收提供能量保证^[10-13]。在受到外界刺激后,肠道微生态系统会进行内环境组合状态调整,呈现出微生态病理性失调的状态及菌落改变。有学者在研究中指出,肠道微生态的失衡可引起慢性肠道炎症、食物过敏、糖尿病等多种疾病^[14]。

2.1 肠道肠易激综合征 肠易激综合征是指肠道功能紊乱的一种现象,肠道内脏神经高度敏感、肠道动力过缓或过快出现动力失调。近几年来,临床不断有研究报道指出肠易激综合征与肠道微生态改变存在一定的相关性^[15]。在肠道微生物菌落种类缺乏状态下,可导致肠道小肠部位蠕动速度放缓,引起结肠部位的扩张,在微生态环境重建后,菌落种类和数量恢复,肠蠕动活动及肠道菌落的分解代谢能力也恢复正常。目前,临床将肠易激综合征主要分为肠道菌落结构改变和菌落数量改变两大类^[16]。在 20 世纪 90 年代,有学者指出,肠易激综合征患者的结肠部位扩张,有大量的气体产生,这可能与肠道内产气菌紊乱有关,产气菌活性增强大量繁殖,导致结肠部位的气体

分泌过多。另有学者指出,其在临床实验中发现肠易激综合征患者的肠道内普遍存在小肠细菌生长过度的现象,可诱导小肠部位的甲烷、氢气等产量上升,使小肠出现炎症反应,干扰小肠的正常蠕动能力。因此,这项研究中,也将小肠细菌生长过度列入肠易激综合征的主要致病因素中,强调肠道微生态结构和数量的改变可引发肠易激综合征^[17]。

2.2 肠道炎症反应 炎症性肠道的病理机制较为复杂,目前尚未完全确立,近几年在临床研究中发现肠道菌落改变导致肠道免疫应答能力损伤与炎症性肠道密切相关^[18]。在非洲等贫困和环境恶劣地区,儿童炎症性肠道的患病率显著高于经济发达地区。环境污染是感染性疾病的传播的主要诱因,在婴幼儿早期,机体对于肠道的常驻菌落的耐受性减弱,胃肠道抗原病原体暴露,导致肠道胃黏膜的损伤^[19]。目前,在肠道微生态结构与炎症性肠道的相关性研究,主要肠道黏液上皮屏障破坏和免疫应答反应异常两个方面作为重点研究方向^[20]。

2.3 肠道癌症 结肠癌是临床消化道恶性肿瘤中的常见类型,具有较高的发病率,在以往的临床研究中证实肠道微生物菌落的改变与结肠癌的发生、病情发展及癌细胞转移之间存在一定的联系^[21]。在针对结肠癌的肠道微生态环境的一项研究中指出,分别对结肠癌组与健康对照组设立对比研究^[22],采集两组研究对象的肠道厚壁菌落作为研究样本,结果显示,结肠癌患者的梭杆菌门和乳球菌属的峰度均呈现出大幅度增加的现象,而贺氏杆菌属的峰度却呈现出明显降低的现象^[23]。近几年来,结肠癌与肠道微生态之间的相关性研究逐渐受到研究者的重视,研究推论认为肠道某种关键菌属改变引起的一些菌落变化是引起肠道肿瘤和癌变的关键因素,这类菌落的变化与肿瘤细胞的产生、生长及转移过程之间存在联系,但确切的致癌机制仍然需要临床研究证实,其相互促进和抑制关系可为临床肠道癌症的诊断治疗提供新依据,有待进一步的深入研究^[24]。

3 肠道微生态改变引发消化系统疾病的临床治疗

3.1 微生态制剂作用机制 由于微生态制剂的主要成分即为各类微生物菌落,其中大部分为益生菌,在微生态制剂治疗后,消化系统疾病患者肠道内的益生菌的活性及数量明显增加,可有效促进肠道致病菌的失活,调节紊乱的菌落恢复至平衡。学者在临床研究中发现,口服微生态制剂治疗后,患者肠道内会形成游离脂肪酸和有机酸,缓解肠道内的酸性环境,提高益生菌等的抗菌杀菌能力^[25]。有国外学者研究证实,微生态制剂中的乳酸杆菌可在肠道内的分泌产生的一种抗菌物质 ABP-118,对于各类由于感染引起的消化系统疾病具有较好的治疗效果^[26]。微生态制剂还可以帮助人体建立肠道的生物化学屏障,增强人体免疫系统的免疫应答能力,促进肠道参与膳食纤

维、维生素类物质的吸收代谢过程,吸收各类物质供生命活动能量所需,微生态制剂中的乳酸菌可促进机体肠道对铁、磷、钙等元素的吸收,调节食欲,参与肠道微生物生态系统的重建,充分改善肠道菌落失衡现象^[27]。

3.2 微生态制剂的临床应用 目前,微生态制剂主要应用于临床防治胃肠道疾病,各类消化性、感染性、应激性腹泻,幽门螺杆菌感染病,肠易激综合征,炎症性肠病,防治肝病及抗肿瘤的治疗中^[28]。在微生态制剂临床研究中发现,微生态制剂嗜酸性乳酸杆菌治疗轮状病毒性感染腹泻的疗效确切,患者的腹泻症状在用药后即明显改善,显著缩短了患者的病程及住院时间^[29]。在肠易激综合征治疗中,有学者针对肠易激综合征患者的肠道微生物群落情况设立健康对照组进行对比研究,结果显示肠易激综合征患者肠道内肠杆菌数量明显增多,而双歧杆菌数量明显减少;对 20 例肠易激综合征患者分别给予口服微生态制剂治疗和安慰剂治疗,其中微生态制剂治疗患者的治疗总有效率为 80.00%,安慰剂为 20.00%。除此以外,在抗肿瘤的临床应用,微生态制剂中的益生菌可抑制致癌物活性转化的过程,有效抑制致癌物与活性的物质的结合,抑制肿瘤细胞的活性和生长^[30]。同时,微生态制剂中的双歧杆菌可调节癌症患者体内的 T 淋巴细胞群的分布,改善患者细胞的免疫应答能力,及时识别癌细胞并作出免疫反应,提高患者的抗癌能力。

4 结 语

综上所述,人体肠道微生物与肠道疾病之间的病理机制逐渐被人类所了解,肠道微生态失衡与消化系统疾病之间的相关性研究进入新阶段,为了解肠道微生态环境、功能及消化系统疾病的病理机制及诊断治疗提供新的有利依据。在肠道微生态改变引起的消化系统疾病的临床治疗中,可适当采用微生态制剂治疗,改善肠道微生态失衡环境,增强患者免疫能力,来达到治疗的目的。目前,肠道微生态与消化疾病的确切关联目前也尚未确立,仍然需要临床开展进一步研究。

参考文献

- [1] 陈曦. 肠道微生态与肠道疾病[J]. 四川解剖学杂志, 2014, 22(2): 35-41.
- [2] 任卫英, 张顺财. 微生态制剂在消化系统疾病中的应用进展[J]. 中国临床医学, 2005, 12(6): 1184-1185.
- [3] Shen TY, Qin HL, Gao ZG, et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(27): 4352-4358.
- [4] Andoh A, Fujiyama Y. Therapeutic approaches targeting intestinal microflora in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(28): 4452-4460.
- [5] Qin HL, Shen TY, Gao ZG, et al. Effect of lactobacillus on the gut microflora and barrier function of the rats with abdominal infection [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(17): 2591-2596.
- [6] Tao Lan, Bao-chun Chen, Li-ping Fu, et al. Liver Cirrhosis and Intestinal Bacterial Translocation [J]. Infect Intern (Electronic Edition), 2014, 20(3): 133-138.
- [7] 张婧, 程中. 肠道微生态制剂及其临床应用和研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008, 15(6): 463-465.
- [8] 吴宛蔚, 张艳丽. 肠道微生态在功能性便秘中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2015, 13(12): 1312-1316.
- [9] 方戴琼, 顾思岚, 石鼎, 等. 人体肠道微生态与疾病发生发展的关系及机制研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 614-617.
- [10] Bhatnagar A, Lamba R. Antimicrobial ability and growth promoting effects of feed supplemented with probiotic bacterium isolated from gut microflora of *Cirrhinus mrigala* [J]. J Integr Agric, 2015, 14(3): 583-592.
- [11] Cristiano P, Gianfranco DF, Giorgos B. Probiotics in inflammatory bowel disease: Pathophysiological background and clinical applications [J]. World J Immunol, 2013, 19(3): 31-43.
- [12] Huang XZ, Zhu LB, Li ZR, et al. Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development [J]. World J Clin pediatr, 2013, 2(4): 46-53.
- [13] Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(11): 1304-1313.
- [14] Park BJ, Lee YJ, Lee HR. Chronic liver inflammation: clinical implications beyond alcoholic liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(9): 2168-2175.
- [15] 刘萍, 罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(4): 251-254.
- [16] Ettreiki C, Gadonna-Widehem P, Mangin I. Mose coëffier, carine Delayre-Orthez, pauline M anton. juvenile ferric iron prevents microbiota dysbiosis and colitis in adult rodents [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(1): 2619-2629.
- [17] Muscatello MA. Antonio bruno, giuseppe scimeca, gianluca polfo, rocco a zoccali. role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(4): 7570-7586.
- [18] Solga SF. Breath volatile organic compounds for the gut-fatty liver axis: promise, peril, and path forward [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27): 9017-9025.
- [19] 刘华, 韩涛. 肠道微生态对肝脏疾病的影响研究现状 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2016, 21(4): 332-336.
- [20] 郑鹏, 嵇武. 肠道菌群与肠道疾病的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(24): 4479-4481.
- [21] 陶亮, 任志刚, 王伟林. 肝脏移植与肠道微生态变化的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(12): 1458-1462.
- [22] 李瑜元. 肠道微生态失调与非酒精性脂肪性肝病关系研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015(15): 2355-2362.
- [23] 李琦. 肠道微生态与肝、肾疾病的相互影响 [J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(3): 375-378.
- [24] 刘骏, 孙经梦, 王辉. 肠道菌群与疾病发生及中草药调节和治疗作用的研究概述 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(7): 855-857, 860.
- [25] 王威, 杨强. 微生态制剂及其临床应用和研究进展 [J]. 临

床消化病杂志,2010,22(1):56-59.

[26] 刘佳,彭颖,吴春福,等. 微生态制剂在老年人肠道菌群失衡中的应用[J]. 现代生物医学进展,2009,9(14):2737-2740.

[27] 杨昭徐,李瑞军. 微生态制剂在消化系统疾病中的临床应用[J]. 临床药物治疗杂志,2004,2(5):27-34.

[28] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know[J]. World J Gastroenterol,2014,20(36):12956-12980.

[29] Kim W, Kim DJ. Severe alcoholic hepatitis-current concepts, diagnosis and treatment options[J]. World J Hepatol,2014,6(10):688-695.

[30] Wang H, Zhao JX, Hu N, et al. Side-stream smoking reduces intestinal inflammation and increases expression of tight junction proteins[J]. World J Gastroenterol,2012,18(18):2180-2187.

(收稿日期:2016-09-29 修回日期:2016-12-12)

• 综 述 •

流式细胞术在临床检验中的应用

王 师¹, 张孟源², 童能胜¹综述, 张火兵^{1△} 审校

(1. 北京中同蓝博临床检验所, 北京 100076; 2. 南京大学生命科学院, 南京 210093)

关键词: 流式细胞术; 临床检验; 免疫学; 血液学; 肿瘤学
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 06. 065 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)06-0897-03

流式细胞术(FCM)是一种能对单个细胞或者亚细胞结构进行计数分析的技术,它不仅可以对细胞表面抗原进行检测,也能对细胞内部的生物大分子进行检测,能够在细胞水平上对相关疾病进行诊断和病程监测。由于 FCM 具有快速、灵敏、精确和简便等特点,使其在临床检验中广泛应用。本文将对 FCM 在免疫学、血液学、肿瘤学、精子功能检测等临床检验相关的领域的应用作一综述。

FCM 作为一种由光学、电子学、计算机科学、免疫学和细胞生物学等多领域高度结合发展而来的技术,具有多种特点:(1)它能够实现对细胞的高通量操作,在 1 s 内对数万个细胞进行检测分析;(2)可对特定的细胞亚群进行分析,通过标记不同的细胞表面抗原,能够检测细胞的多种参数,以实现对特定的细胞亚群进行分析;(3)可进行多种细胞功能的检测,可以检测细胞表面标记、细胞的凋亡及增值周期、基因表达产物、细胞内的生物大分子^[1-2]。

流式细胞仪主要由液流系统、光学系统、检测系统和计算机分析系统组成。染色后的单细胞悬液在一定压力下单行排列依次通过检测区域,受到激光照射后的细胞会产生激发荧光和散射光,产生荧光被接收并产生不同波长的荧光信号,这些荧光信号在光电倍增管中转换成了能被计算机软件识别电信号,最后经过计算机处理成为可视的结果^[3]。自从上世纪 70 年代研制出的流液束、照明光轴和检测系统光轴 3 者相互正交的流式细胞计以来,经过半个世纪的发展,流式细胞仪和样品制备方法的日臻完善,FCM 在生命科学领域发挥的作用越来越大,尤其是临床检验工作中得到了广泛的应用^[4]。

1 FCM 在免疫学中的应用

随着单克隆抗体技术的发展,FCM 在免疫学中的作用越来越大。借助 FCM 检测淋巴细胞表面特定的抗原,能够计算各种淋巴细胞的数量和比例,从而了解机体的免疫功能,辅助相关疾病的诊断,指导相关临床疾病的治疗。健康人的外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞的比例为 2:1,当患有类风湿关节炎等自身免疫病时,患者血液中 CD4⁺T 淋巴细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞的比例就会升高,因此,利用 FCM 检测

CD4⁺T 淋巴细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞的比例对类风湿关节炎等自身免疫病的早期诊断具有重要的意义^[5]。艾滋病患者的 CD4⁺T 淋巴细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞的比例低于健康人,感染人类免疫缺陷病毒(HIV)未发病的人 CD4⁺T 淋巴细胞超过每微升 200 个,艾滋病患者的 CD4⁺T 淋巴细胞低于每微升 200 个,通过流式细胞仪检测淋巴细胞亚群的计数和比例对艾滋病患者的筛查及 HIV 感染者的发病状况的监测具有重要的作用^[6]。

人类白细胞抗原 B27(HLA-B27)是人类白细胞抗原,属于 MHC I 类分子,在所有的有核细胞表面均有表达,特别是在淋巴细胞表面表达水平较高。强直性脊柱炎是一种慢性的自身免疫性疾病,在医学上也称为迁延性疾病,主要表现为胸、颈、腰段的脊柱韧带和关节以及骶髋关节的骨化和炎症,作为一种较常见的疾病,起病隐袭,病程长,容易造成脊柱的受损使身体残疾,故早期的诊断尤为重要。研究发现,强直性脊柱炎的发与 HLA-B27 的表达有着密切的关系。健康人群中 HLA-B27 的阳性率仅为 5%~11%,强直性脊柱炎患者 HLA-B27 的阳性率高达 90%,在临床诊断中,由于强直性脊柱炎与其他相关疾病有着较多类似的特征致使其难以确诊,因此 HLA-B27 的检测在强直性脊柱炎疾病的诊断中具有重要的临床意义^[7]。在临床检验中,利用 FCM 的检测时间短、方法简便、灵敏度高、特异度强等特点,较快捷的检测 HLA-B27 的表达,进而通过检测外周血 CD3⁺T 淋巴细胞中 HLA-B27 阳性的阳性率来诊断强直性脊柱炎。因此利用 FCM 检测 HLA-B27 的表达对于强直性脊柱炎的诊断、预防和预后判断都具有重要意义。

2 FCM 在血液学中的应用

在血液学的研究中,人们对白血病的研究尤为关注。白血病是一类因造血干细胞的分化受阻、增殖失控、凋亡受到抑制等机制引起的造血干细胞恶性增殖疾病。对白细胞表面抗原的研究为白血病的分型、诊断和治疗提供了重要的基础。如 B 淋巴细胞的 CD22、CD20、CD19 等抗原,T 淋巴细胞 CD3、CD5、CD8 等抗原,巨核系的 CD61、CD42、CD41 抗原,髓系细

△ 通信作者, E-mail: zhanghuobing2010@163. com。