

肠道菌群与肠道相关脓毒血症研究进展*

骆恒芳, 曾钊宇 综述, 张 宇 审校

(佛山市高明区人民医院检验科, 广东佛山 528500)

摘 要: 脓毒血症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征, 而肠道菌群在脓毒血症的发病机制中发挥着重要的作用。机体在正常生理状态下, 肠道细菌及其代谢产物维持肠道黏膜屏障正常功能, 各种肠道菌群之间相互抑制从而维持肠道动态平衡。因此, 完整的肠黏膜屏障可以防止肠源性疾病。机体一旦发生脓毒血症, 肠道内环境破坏, 炎性因子产物增加, 肠道黏膜屏障受到破坏, 肠黏膜通透性发生改变, 致使肠道菌群失调, 从而引发脓毒血症和重要器官功能衰竭。因此, 本文就肠道与脓毒血症的发生、发展过程展开综述。

关键词: 肠道菌群; 脓毒血症; 黏膜屏障; 菌群失调

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.030

中图法分类号: R446.5; R-1

文章编号: 1673-4130(2018)18-2310-04

文献标识码: A

近年来由于基因测序技术的进步, 研究者发现, 肠道微生物组成的改变与几种自身免疫性、炎症和过敏性疾病中的免疫病理学都有相关性, 并且与肠道菌群对传染性疾病的易感性的改变相关^[1-2]。先进的基因测序技术可以更好地了解宿主和微生物之间的共生关系^[3]。而脓毒血症是一种临床综合征, 全世界每年大概 0.19 亿人感染进而发生脓毒病^[4], 其特点是机体免疫功能障碍而随之发生器官功能损伤。

人类一旦出生, 就会在所有上皮屏障上被微生物定居^[5]。而人类胃肠道被 100 万亿数的微生物定居^[6], 比人体细胞数还要多 10~100 倍。尽管最近的数据提出了修订共生细菌与人类细胞的比例接近 1:1.5, 定居于典型人类的大量细菌仍然转化为携带比细胞基因多 100 倍的细菌基因^[7]。这种多样性和密度的肠道内微生物菌落可以通过抗菌药物、疾病共病、饮食和其他环境因素改变。LANKELEMA 等^[8]研究显示, 肠道菌群多样性的减少在危重患者(特别是脓毒血症患者)中有很重要的临床意义, 更好地了解肠道菌群与疾病、免疫系统的关系对于患者的预后非常重要, 或许基于肠道菌群的治疗手段会更受益。本文主要对肠道菌群与肠道相关脓毒血症之间的机制进行综述。

1 肠道菌群概述

肠道菌群寄居在肠道的不同部位, 通过特有的菌群结构、菌群活动、代谢产物等来影响机体的新陈代谢, 维持机体内环境稳态。四门寄居在成年人类的微生物群包括厚壁菌门(如肠球菌属、链球菌属、梭菌属、乳杆菌属等)、拟杆菌门(如普里沃菌属、拟杆菌属等)、变形菌门(如肠杆菌属、幽门螺杆菌属等)、放线

菌门(如罗思菌属、双歧杆菌属等)。厚壁菌门和拟杆菌门占肠道菌群总数的 80%。当然, 对于肠道细菌, 还应包括未被培养和命名的细菌。利用基因测序, 发现了更多的肠道细菌^[9], 目前还在命名中。然而, 肠道细菌的组成比例并不完全是静态的, 如人类出生后立即发生的变化, 肠道的第一个居民是兼性厌氧细菌, 包括大肠杆菌和厚壁菌门。这些细菌可以利用新生儿丰富的氧气, 但是当氧化还原电位降低时, 第 2 周就失去了这个优势。此时, 两门专性厌氧菌接管(如梭菌、拟杆菌、双歧杆菌)。断奶后厌氧菌的组成更是占主要地位, 以维持肠道微生态组成的稳定^[5]。除新生儿时期外, 后天的环境因素也可能影响个体微生物群体的成员, 这种环境调控的主要影响因素是饮食, 安全的饮食是预防胃肠道疾病的基础^[10]。饮食习惯强烈影响肠道微生物菌群^[11]。在具有高脂肪, 高碳水化合物、高糖的西方饮食的宿主中, 微生物群富含来自厚壁菌门并且表现为细菌突变体, 这可能是因为厚壁菌门在从给定饮食的肉类和脂肪中提取能量更占优势。在完全不同的饮食中, 如富含植物多糖的饮食, 如素食人群中肠道菌群以放线菌门和拟杆菌门为主。然而, 目前不同膳食模式通过肠道菌群调节代谢的机制尚不完全明确^[12]。

2 肠道黏膜免疫与共生菌群

肠道表面与大量的共生和致病微生物直接接触, 所以屏障尤其重要。肠道黏膜屏障作为防止微生物侵入人体的强有力防线, 一般微生物是不能够破坏该屏障的。限制肠道菌群与肠道上皮细胞的接触是通过肠上皮杯状细胞分泌黏液, 以及各种抗菌物质来实现^[13]。杯状细胞分泌的大量黏液, 属于一种高度糖基

* 基金项目: 佛山市自筹经费科技计划项目(2017AB001074)。

本文引用格式: 骆恒芳, 曾钊宇, 张宇. 肠道菌群与肠道相关脓毒血症研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2310-2312.

化的蛋白质,能够抵抗消化酶侵入。哺乳动物的肠道表面覆盖着一层未附着在上皮细胞表面的松散黏液层,两者之间还有一层牢固地附着在上皮细胞上,这是肠内黏膜免疫的前线^[13]。由单层的柱状上皮细胞组成包括肠细胞、神经内分泌细胞、M 细胞、潘氏细胞和杯状细胞。这些细胞的总和被称为肠上皮细胞。这种上皮是免疫的活性成分。而这种上皮细胞不是固定不变的,而是周期再生循环的。这可能是由于肠道菌群的功能性压力(即共生菌群的不断变化以及病原体入侵)与肠道细菌的密切相互作用导致上皮屏障中的模式识别受体(PRR),特别是 Toll 样受体(TLR)和 NOD 样受体(NLR)的信号传导增加^[13]。该识别的下游作用包括用于呈递的 Ag 的极化转运和增殖性[如白细胞介素(IL)-7 和 IL-22]或抑制性(如 IL-25 和 IL-33)细胞因子的分泌直接影响特异性先天的激活或抑制免疫细胞^[14]。总之,肠道黏膜屏障在肠道中形成免疫防御的第一线,是一个不可渗透的屏障系统。这种障碍的完整性是免疫监测和抗原识别的关键。除了上皮屏障之外,参与肠道免疫系统的还有肠相关淋巴组织(GALT);而肠组织常驻 T 细胞以及特异性 T 细胞亚群中,分泌的癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)可以促进调节与控制肠道正常共生菌群和针对肠道病原体产生相关 IgA 等^[15]。所以说,肠道黏膜与共生菌群是互生互利的,肠道黏膜依赖于共生菌群,共生菌群居住在肠道黏膜。

3 菌血症发生诱因

经过几十年的研究,大量的实验和临床观察证明,肠道菌群在脓毒血症发病机制中起关键作用^[16]。目前大部分学说都认为引发肠道相关性菌血症的前提是肠道菌群的严重失衡。有证据表明,在危重疾病的急性期,肠道菌群成分组成发生快速变化。当检查严重脓毒症患者的粪便时,正常共生微生物大量损失^[17]。同样,危重病脓毒症患者常见的肠外营养导致保护性黏液层变薄,屏障完整性降低^[18-19]。本组作者在临床工作中收集到的典型患者牛链球菌入血的为例,发现牛链菌引起的菌血症与结肠肿瘤密切相关,所有牛链菌引起菌血症后查 CA199 升高,结肠癌或是结肠病变。原因是结肠肿瘤侵袭肠道正常上皮细胞,使得肠黏膜屏障失去屏障作用。同时,肠道菌群的变化使厚壁菌门占明显优势,如失衡的饮食,高脂肪,高碳水化合物可以让链球菌属、肠球菌属比例升高,若是使用一些抗菌药物或是其他诱因导致肠道菌群失重失调,就会诱发牛链球菌从已经破坏的肠上皮系统中进入血液^[20]。所以说,肠道黏膜与共生菌群的互生互利平衡一旦破坏,就会引发肠道相关的菌血症。

4 肠道相关脓毒血症与肠道菌群

肠道相关脓毒血症发生后,目前对于肠道细菌入

血症发生引起的以 T 细胞免疫为主的机制研究很多。病原菌侵入肠组织引发一系列 T 细胞、巨噬细胞和骨髓细胞的免疫应答。如抗原附和的树突细胞从肠道迁移至肠系膜淋巴结时,启动幼稚 T 细胞活化为 Th1 和 Th17 效应细胞,并回到外周血液循环,定植于肠黏膜固有层。Th1 和 Th17 源炎性细胞因子相互作用,并激活抗原呈递细胞和组织巨噬细胞,导致其他炎性递质的产生,包括 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12 和一氧化氮^[21],从而更好地招募白细胞进入肠组织协助参与宿主防御系统。其中肠道 CD4 T 细胞是免疫反应中最重要的外周淋巴细胞亚群。每个 CD4 T 细胞都是控制炎症反应和产生免疫耐受^[22]。而通过调节肠道菌群来调节肠道免疫功能的说法在近年来也得到越来越多的关注^[23]。最近的研究表明,肠道正常细菌通过菌群变化和对 Ag 的同源识别来刺激 CD4 T 细胞分化而参与适应性免疫应答的过程。肠道菌群对机体针对感染病毒和细菌免疫系统的影响,已经得到很好的确证^[24],但是很难理解微生物群在没有 T 细胞和共同抗原的相互作用下是如何影响非黏膜 T 细胞反应的。有理论说某些细菌物种诱导促炎症(ROR γ t 表达“Th17”CD4 T 细胞)或 T 细胞调节群体(表达 FoxP3 的 CD4 调节性 T 细胞)。这些变化是 Ag 特异性的(如来自微生物的 Ag 被 T 细胞亚群特异性识别),但由细菌代谢物和其中 T 细胞首先呈递 Ag 的细胞因子环境调节。目前,肠道菌群和肠道针对脓毒血症的免疫机制的关系还有待确证。然而,脓毒血症发生后,在机体中肠道上皮细胞被破坏,肠道菌群严重失调,这已经在临床和科研中都得到了共识。有研究对大鼠进行结肠切除手术,发现肠道组织受损后,肠道菌群的丰度和比例都发生了很大变化,肠杆菌属和肠球菌属比例升高,入侵肠道上皮细胞与肠杆菌属和肠球菌属密切相关^[25]。同时,发现粪肠球菌的特有明胶酶是肠组织黏膜吻合的关键成分^[25],这给粪肠球菌提供重要的科学证据。但是可以确定的是,在脓毒血症发生之前,首先是肠道菌群的失调,这会是一个提示脓毒血症产生的风险之一。还是以牛链球菌引起的菌血症为例,在菌血症发生的初期,发现血和大便培养均发现牛链球菌,而且占大大的优势,正常培养出的大肠杆菌,肠球菌等都不见踪影。而大便的菌群以厚壁菌门(以肠球菌属、链球菌属)为主。这个实际工作中的临床病例和 TAFT 等^[26]的临床研究是一致的,只不过 TAFT 等研究的对象是早产儿,而牛链球菌病例是成人,但结果却是一致的。败血症在发生之前肠道菌群发生了很大的变化,肠道菌群比例失调和肠道细菌代谢产物发生变化等。因此,给肠道添加益生菌(其他主要三门:拟杆菌门、变形菌门、放线菌门)调节肠道菌群,让肠道免疫应答得到正常的调节,让

身体中免疫系统得到常见细菌产物的有效调节。所以益生菌已经越来越多地被应用到临床来预防感染和脓毒症的发生,但存在一定的安全问题,在应用中也受到限制^[27]。虽然许多“未知区域”限制了研究者对肠道免疫的理解,但微生物群在诱导宿主免疫系统的系统耐受中起重要作用是不容置疑的^[28]。此外,成功的肠道免疫不仅依赖于肠道菌群,而且还依赖于正常的肠上皮细胞与及正常的组织结构,与共生微生态一起维持体内的平衡,提高宿主对入侵病原体的保护作用^[29]。另外,由微生物与肠细胞屏障之间的直接和间接相互作用产生的细胞因子环境似乎在 T 的极化中发挥重要作用细胞以及 T 细胞介导的对肠道病原体的免疫反应是否趋向致残或炎性 Ag 特异性反应^[4]。事实上,近十年来微生物研究的热门使得我们对肠上皮屏障完整性,肠道菌群的平衡性和充分的先天性自然免疫反应三重性对健康效应 T 细胞反应的发展具有独特的作用。

5 问题与小结

技术进步和对黏膜免疫的新见解反映了人体中免疫系统和常见细菌生物的共同代谢。也发现脓毒血症是以胃肠道为主要的器官反应。然而脓毒血症中的微生物组成和免疫系统的联系还未找到,特别是脓毒血症中 T 细胞的作用在本质上比我们以前想象的要复杂得多,脓毒血症多器官损伤和抗菌药物治疗引起的不良反应更能让肠道菌群失去平衡,这也可能导致脓毒血症预后差的原因。在使用抗菌药物的同时更应该关注肠道菌群的变化,这是临床实践中经常被忽略的方面,却是很重要的一方面。近年来,因为抗菌药物的使用不仅导致了多重耐药菌的产生,也让临床发现杀菌或抑菌效果越来越差,只能通过加大剂量和缩短给药时间来达到杀菌或抑菌效果。长期这样后果只会是超级细菌的产生和让无药可用的时代提前到来。近年来肠道菌群研究带来了很多关于人体免疫有效和潜在的信息,很多疾病已通过调节肠道菌群得到很好的治疗效果。相信通过调节肠道菌群来改善脓毒血症的预后以代替抗菌药物的长期使用将会是一个很有临床价值的研究领域,怎么调节肠道菌群也对医学治疗、疾病预防、养生保健等都具有很大的临床价值。结合全文,饮食干预是最直接和有意义的研究方向。

参考文献

- [1] HSIAO E Y, MCBRIDE S W, HSIEN S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Cell*, 2013, 155(7):1451-1463.
- [2] KHOSRAVI A S. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections Arya Khosravi and

- Sarkis K Mazmanian[J]. *Current Opinion Microbiology*, 2013, 16(4):221-227.
- [3] CONTRERAS A V, COCOM-CHAN B, HERNANDEZ-MONTES G, et al. Host-Microbiome interaction and cancer: potential application in precision medicine [J]. *Front Physiol*, 2016, 7(12):1-23.
- [4] CABRERA-PEREZ J, BADOVINAC V P, GRIFFITH T S. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: re-thinking the germ theory of disease[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2016, 242(2):127-139.
- [5] HILL C J, LYNCH D B, MURPHY K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort[J]. *Health Res Policy Syst*, 2017, 5(4):2-18.
- [6] CHEN J, PITMON E, MICROBIOME W K. Inflammation and colorectal cancer [J]. *Semin Immunol*, 2017, 3(10):1-11.
- [7] LI J, JIA H, CAI X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8):834-841.
- [8] LANKELMA J M, VAN VUGHT L A, BELZER C A, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1):59-68.
- [9] KONSTANTINIDIS K T, ROSSELLO-MORA R, AMANN R. Uncultivated microbes in need of their own taxonomy[J]. *ISME J*, 2017, 11(11):2399-2406.
- [10] CIAMPA B P, RAMOS E R, BORUM M, et al. The emerging therapeutic role of medical foods for gastrointestinal disorders[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017, 13(2):104-115.
- [11] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2369-2379.
- [12] YADAVA K. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2):159-166.
- [13] HODZIC Z, BOLOCK A M, GOOD M. The role of mucosal immunity in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5(3):1-17.
- [14] SAENZ S A, SIRACUSA M C, MONTICELLI L A, et al. IL-25 simultaneously elicits distinct populations of innate lymphoid cells and multipotent progenitor type 2 (MPPtype2) cells[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9):1823-1837.
- [15] CHEN L F, CHEN Z G, BAKER K, et al. The short isoform of the CEACAM1 receptor in intestinal T cells regulates mucosal immunity and homeostasis via Tfh cell induction[J]. *Immunity*, 2012, 37(5):930-946.
- [16] DICKSON R P, SINGER B H, NEWSTEAD M W, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J].