

• 论 著 •

乙型肝炎肝硬化合并食管胃底静脉曲张患者肠道屏障功能变化情况*

邓永东¹, 邢乐康², 张 红^{3△}

(1. 兰州大学第一医院感染科, 甘肃兰州 730099; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730099; 3. 西北民族大学附属医院/甘肃省第二人民医院急诊科, 甘肃兰州 730099)

摘要:目的 观察乙型肝炎肝硬化代偿期合并食管胃底静脉曲张患者肠道屏障功能指标变化情况, 并分析其临床意义。方法 选取 2017 年 7 月至 2019 年 5 月兰州大学第一医院感染科收治的乙型肝炎肝硬化代偿期患者 92 例, 按照食管胃底静脉曲张程度分为未合并组($n=20$)、轻度曲张组($n=21$)、中度曲张组($n=25$)和重度曲张组($n=26$), 并选取同期健康体检者 20 例作为对照组, 收集所有研究对象血清标本进行肝功能和肠道屏障功能指标检测, 并进行统计学分析。结果 未合并组、轻度曲张组、中度曲张组和重度曲张组丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均升高, 清蛋白(ALB)降低, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 未合并组、轻度曲张组、中度曲张组和重度曲张组 D-乳酸和内毒素较对照组均升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 未合并组和轻度曲张组中二胺氧化酶(DAO)水平较对照组升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而中度曲张组、重度曲张组中 DAO 水平较对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 肝功能水平指标 ALT 与 AST 均与 DAO、D-乳酸和内毒素呈正相关, 而 ALB 与三者呈负相关。结论 乙型肝炎肝硬化合并中重度食管胃底静脉曲张患者肠道屏障功能较差, 且随着食管胃底静脉曲张的严重程度增加, 患者肠道屏障功能越差。

关键词:肠道屏障; 乙型肝炎肝硬化; 食管胃底静脉曲张

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.011 中图法分类号:R575.1

文章编号:1673-4130(2020)16-1966-04 文献标识码:A

Changes of intestinal barrier function in patients with hepatitis B cirrhosis complicated with esophagogastric varices*

DENG Yongdong¹, XING Lekang², ZHANG Hong^{3△}

(1. Department of Infection, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730099, China; 2. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730099, China; 3. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Northwest University for Nationalities/ the Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730099, China)

Abstract: Objective To observe the changes of intestinal barrier function in patients with hepatitis B cirrhosis complicated with esophagogastric varices during the compensatory period, and to clarify its clinical significance. **Methods** A total of 92 patients with compensatory hepatitis B cirrhosis from department of infection in First Hospital of Lanzhou University from July 2017 to May 2019 were divided into different groups according to the degrees of esophagogastric varices, including uncombined group ($n=20$), mild varicose group ($n=21$), moderate varicose group ($n=25$) and severe varicose group ($n=26$). Other 20 healthy people in the same period were selected as control group. Serum samples from all the subjects were tested and statistically analyzed for liver function and intestinal barrier function. **Results** Compared with those in the control group, the liver function indexes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) increased, and the albumin (ALB) decreased in the uncombined group, mild varicose group, moderate varicose group and severe varicose group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with those in the control group, intestinal barrier function indexes D-lactic acid and endotoxin in the uncombined group, mild varicose group, moderate varicose group and severe varicose group increased ($P<0.05$). The diamine oxidase (DAO) level in the uncombined group and mild varicose group was higher than that in the control group,

* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2017-40)。

作者简介: 邓永东, 男, 副主任医师, 主要从事临床感染病研究。 △ 通信作者, E-mail: 976464339@qq.com。

本文引用格式: 邓永东, 邢乐康, 张红. 乙型肝炎肝硬化合并食管胃底静脉曲张患者肠道屏障功能变化情况[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1966-1969.

while the DAO level in the moderate varicose group and severe varicose group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ALT and AST positively correlated with DAO, D-lactic acid and endotoxin, while ALB negatively correlated with the three indexes. **Conclusion** The intestinal barrier function of patients with hepatitis B cirrhosis complicated with moderate to severe esophagogastric varices is worse, and the intestinal barrier function decreased with the severity of esophagogastric varices.

Key words: intestinal barrier; hepatitis B cirrhosis; esophagogastric varices

肠道屏障是维持人体健康最重要的保护屏障之一。在临床治疗乙型肝炎肝硬化过程中经常发现患者出现肠道菌群结构失调和肠道屏障功能受损现象,在合并有食管胃底静脉曲张的患者中更为明显。本研究对乙型肝炎肝硬化合并食管胃底静脉曲张患者肝功能和肠道屏障功能指标进行比较分析,旨在为临床干预乙型肝炎肝硬化病情发展提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2019 年 5 月兰州大学第一医院感染科门诊及住院部收治的乙型肝炎肝硬化代偿期患者 92 例为研究对象,按食管胃底静脉曲张程度分为未合并组($n = 20$)、轻度曲张组($n = 21$)、中度曲张组($n = 25$)和重度曲张组($n = 26$)。未合并组中男 11 例、女 9 例,平均(45.09 ± 8.30)岁;轻度曲张组中男 12 例、女 9 例,平均(50.18 ± 11.67)岁;中度曲张组中男 17 例、女 8 例,平均(48.17 ± 10.15)岁;重度曲张组中男 15 例、女 11 例,平均(53.31 ± 20.12)岁。选择同期健康体检者 20 例作为对照组,其中男 11 例、女 9 例,平均(42.9 ± 10.29)岁。纳入标准:(1)乙型肝炎肝硬化患者符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》^[1] 诊断标准;(2)健康人群由兰州大学第一医院体检健康人员组成,符合世界卫生组织对健康的定义,且各项检查指标均在正常范围内;(3)食管胃底静脉曲张诊断标准参考《消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009 年)》^[2]。排除标准:(1)纳入 1 个月前或术后 3 个月后曾服用过抗菌药物和肠道菌群调节药物,合并其他并发症;(2)合并其他病毒感染的慢性肝炎、自身免疫性肝炎等其他肝病;(3)有胃肠道系统疾病症状等。4 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经兰州大学第一医院医学伦理委员会审批通过后进行,所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有研究对象清晨空腹静脉血 9 mL,置于真空管中,严格遵守无菌操作规程,3 200 r/min 离心两次,每次各 5 min。采用全自动生化分析仪进行天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和清蛋白(ALB)检测,采用酶法检测肠道屏障功能指标二胺氧化酶(DAO)、内毒素和 D-乳酸水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数

据处理及统计分析,计量资料呈偏态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两独立样本比较采用 U 检验。采用 Spearman 相关分析法对各指标间的相关性进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间肝功能指标比较 未合并组、轻度曲张组、中度曲张组和重度曲张组肝功能指标 ALT 和 AST 均较对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),由低到高依次为未合并组、轻度曲张组、中度曲张组、重度曲张组。未合并组、轻度曲张组、中度曲张组、重度曲张组中 ALB 均较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),由低到高依次为重度曲张组、中度曲张组、轻度曲张组、未合并组。未合并组 ALB 与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);未合并组 ALB 与轻度曲张组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);轻度曲张组 ALB 与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 ALB 与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),中度曲张组 ALB 与重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组间肠道屏障功能指标比较 D-乳酸和内毒素在未合并组、轻度曲张组、中度曲张组和重度曲张组中较对照组均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),由低到高依次为未合并组、轻度曲张组、中度曲张组、重度曲张组。未合并组 D-乳酸、内毒素与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);未合并组 D-乳酸、内毒素与轻度曲张组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);轻度曲张组 D-乳酸和内毒素与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 D-乳酸和内毒素与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);中度曲张组 D-乳酸和内毒素与重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而未合并组和轻度曲张组中 DAO 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),由低到高依次为对照组、未合并组、轻度曲张组。中度曲张组与重度曲张组 DAO 较对照组均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而未合并组 DAO 与中度曲张组、重度曲张组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 肝功能指标与肠道屏障功能指标相关性分析 通过对乙型肝炎肝硬化患者肝功能指标和肠道屏障功能指标进行相关性分析发现,ALT、AST 与 DAO、

D-乳酸和内毒素呈正相关, ALB 与 DAO、D-乳酸和内毒素呈负相关。见表 2。

表 1 各组间肝功能指标与肠道屏障功能指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	DAO(mg/L)	D-乳酸(mg/L)	内毒素(EU/mL)
对照组	20	27.20(12.10,25.00)	25.10(11.15,28.10)	46.20(33.10,49.40)	2.51(1.71,2.86)	7.27(5.23,8.18)	3.87(2.12,4.32)
未合并组	20	43.30(23.50,54.10)	41.20(24.50,52.30)	45.30(30.10,47.30)	2.82(1.88,2.91)	7.76(5.87,8.02)	5.55(4.38,6.93)
轻度曲张组	21	47.20(24.00,57.60)	45.80(29.20,58.10)	43.70(32.10,48.20)	3.25(2.14,3.79)	8.87(6.21,9.65)	5.72(4.32,7.41)
中度曲张组	25	48.20(25.30,59.10)	46.30(28.10,59.20)	41.00(29.80,45.21)	2.24(1.62,3.21)	10.32(7.15,12.27)	6.21(5.57,7.89)
重度曲张组	26	49.70(22.10,60.20)	49.20(28.30,59.50)	36.20(28.30,42.50)	2.08(1.98,3.01)	12.46(8.21,14.52)	6.80(5.79,8.03)
U_1		687.20	888.50	673.00	34.30	32.30	39.30
P_1		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_2		765.00	954.00	882.10	65.20	59.00	22.00
P_2		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_3		1 213.70	1 621.00	234.80	37.00	54.00	38.50
P_3		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_4		1 229.60	864.20	501.20	41.20	29.00	47.70
P_4		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_5		1 492.00	897.50	235.50	37.40	32.00	35.20
P_5		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_6		31.50	800.10	157.30	31.20	24.10	30.70
P_6		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
U_7		1 134.20	884.20	410.50	45.80	58.50	40.40
P_7		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
U_8		1 476.50	843.50	430.20	51.50	40.10	51.30
P_8		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: U_1, P_1 为对照组与中度曲张组比较; U_2, P_2 为对照组与重度曲张组比较; U_3, P_3 为轻度曲张组与中度曲张组比较; U_4, P_4 为轻度曲张组与重度曲张组比较; U_5, P_5 为中度曲张组与重度曲张组比较; U_6, P_6 为未合并组与轻度曲张组比较; U_7, P_7 为未合并组与中度曲张组比较; U_8, P_8 为未合并组与重度曲张组比较。

表 2 肝功能指标与肠道屏障功能指标相关性分析

肝功能指标	参数	DAO	D-乳酸	内毒素
ALT	r	0.344	0.537	0.493
	P	0.001	0.001	0.003
AST	r	0.657	0.415	0.322
	P	0.012	0.003	0.001
ALB	r	-0.308	-0.521	-0.417
	P	0.016	0.001	0.001

3 讨 论

乙型肝炎肝硬化是临床常见的肝脏终末期病变之一,根据病情严重程度可分为肝硬化代偿期和失代偿期。近年来,在临床治疗过程中发现越来越多的乙型肝炎肝硬化代偿期患者合并有不同程度的食管胃底静脉曲张,常引发静脉破裂出血而出现严重并发症。有研究发现,食管胃底静脉曲张会影响肠道屏障功能,静脉发生曲张后,常通过神经体液系统导致血容量升高,从而造成肠壁固有层水肿和肠上皮细胞间隙增加,使肠道通透性增加,屏障功能破坏^[3]。有学者认为法尼基衍生物 X 受体(FXR)激动剂的使用可改善小鼠静脉曲张现象,并降低内毒素水平^[4]。同时相关研究显示,合并血管扩张或食管静脉曲张的肝硬化患者对乳果糖的肠道通透性增加,通过颈静脉肝内分流(TIPS)术后,肠道通透性和门静脉压力明显降低^[5]。REIBERGER 等^[6]的研究发现,肝硬化门静脉高压患者的门静脉压力与肠道通透性相关。由此可

见,食管胃底静脉曲张可在不同程度上影响肠道屏障功能,对患者预后造成不良影响。

在肝硬化发展过程中,因肠-肝轴会造成不同程度的肠道菌群结构失衡现象,导致细菌内毒素、代谢物的增加,以及炎性反应的发生^[7-9]。肠道通透性的增加同样也会使患者肠道菌群易位,加重肝脏损伤。二者共同影响使肠道屏障功能降低。

肠道屏障是由肠道黏膜上皮细胞互相连接,将内外环境分开,同时阻止潜在有害物质通过,吸收营养物质和电解质的有效半透性屏障^[10],具有机械屏障、生物屏障、化学屏障和免疫屏障 4 大功能。肠道菌群构成的生物屏障可维持肠道微生态稳定,并合成维生素等相关营养物质,胃液、胆汁和胰液等消化液形成化学屏障可有效破坏致病菌生长环境,而肠道黏膜相关淋巴组织是人体重要的免疫组织之一,可调节肠道免疫功能,中和细菌内毒素,并保护肠道上皮细胞和维持肠道菌群结构稳定。

ZHAO 等^[11]的研究表明,乙型肝炎肝硬化发展过程中,肠上皮细胞间紧密连接相关蛋白 occludin、claudin-1 表达水平下降,而内毒素水平上升,且连接相关蛋白的表达与 Child-Pugh 分级和食管静脉曲张分级呈负相关。内毒素的增加严重破坏肠上皮细胞间的紧密联系,导致内毒素血症和肠道屏障功能障碍形成恶性循环。

本研究发现,在乙型肝炎肝硬化代偿期合并食管胃底静脉曲张、中度曲张和重度曲张患者中肝功

能都出现一定的受损现象。随着静脉曲张严重程度的加重, D-乳酸和内毒素水平上升, 但 DAO 水平下降。D-乳酸作为一种细菌代谢产物, 其水平与肠道缺血情况密切相关, 内毒素是革兰阴性菌细胞壁分泌的特异性标志物, 当肠道菌群发生紊乱时, 内毒素释放增加。DAO 大多数存在于哺乳动物小肠的黏膜或绒毛上皮细胞中, 在健康人血清中水平很低。当小肠黏膜屏障功能被破坏时, 肠上皮细胞功能受损, DAO 进入淋巴液和血液, 其检测水平上升。DAO 可反映肠道屏障受损与修复情况。本研究结果发现, 随着静脉曲张程度的增加, DAO 水平降低, 这可能是由于肠黏膜屏障严重受损, 黏膜细胞大量坏死、脱落, 造成 DAO 的耗竭, 故水平反而下降^[12]。

对肠黏膜屏障功能的检测能反映出肝脏损伤程度, 并作为乙型肝炎肝硬化合并食管胃底静脉曲张程度变化的参考指标。

4 结 论

乙型肝炎肝硬化合并不同程度食管胃底静脉曲张患者的肠道屏障功能会有损伤, 且损伤程度随着静脉曲张严重程度而加重。近年来, 有研究发现肝硬化患者肠黏膜中的 α 防御素、CD20⁺ B 淋巴细胞和上皮内 CD3⁺ T 淋巴细胞的表达水平可作为反映肠道屏障功能检测的新标志物^[13], 这提示肠道屏障功能与肝硬化之间的关系需要更为深入的研究, 可以通过寻找更多的治疗靶点和综合治疗的方式减轻肠道屏障功能受损, 延缓乙型肝炎肝硬化的病情发展。

参考文献

[1] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

[2] 中华医学会消化内镜食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案[J]. 中华消化内镜杂志, 2010, 27(1): 1-4.

[3] PIJLS K E, JONKERS D M, ELAMIN E E, et al. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature[J]. *Liver Int*, 2013, 33(10): (上接第 1965 页)

[13] 陈少霖, 张卫星, 张声, 等. 可溶性髓样细胞触发受体-1 在呼吸机相关性肺炎的早期诊断及预后评估中的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 2968-2971.

[14] 张婷婷, 高宝安, 陈世雄. 可溶性髓样细胞触发受体 1 对呼吸机相关性肺炎临床诊断价值的研究[J]. 中华呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 37-40.

[15] YU Y, ZHU C, LIU C, et al. Diagnostic performance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in ventilator-associated pneumonia of patients with ischemic stroke[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2017, 2017: 9513690.

1457-1469.

[4] SCHWABL P, HAMBRUCH E, SEELAND B A, et al. The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 724-733.

[5] FUKUI H, WIEST R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis[J]. *Inflam In Dis*, 2016, 1(1): 24-40.

[6] REIBERGER T, FERLITSCH A, PAYER B A, et al. Vienna hepatic hemodynamic lab non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 911-921.

[7] USAMI M, MIYOSHI M, YAMASHITA H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(41): 11597-11608.

[8] BETRAPALLY N S, GILLEVET P M, BAJAJ J S. Gut microbiome and liver disease[J]. *Transl Res*, 2017, 1(179): 49-59.

[9] MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395-411.

[10] SALVO R E, ALONSO C C, PARDO C C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2015, 105(17): 686-696.

[11] ZHAO T Y, SU L P, MA C Y, et al. IGF-1 decreases portal vein endotoxin via regulating intestinal tight junctions and plays a role in attenuating portal hypertension of cirrhotic rats[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 77-87.

[12] 顾林, 燕善军, 王启之, 等. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化[J]. 中华全科医学, 2014, 12(11): 1733-1735.

[13] TSIAOUSSIS G I, PAPAIOANNOU E C, KOUREA E P, et al. Expression of α -defensins, CD20⁺ B-lymphocytes, and intraepithelial CD3⁺ T-lymphocytes in the intestinal mucosa of patients with liver cirrhosis: emerging mediators of intestinal barrier function[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(10): 2582-2592.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-03-17)

[16] MATSUNO A K, CARLOTTI A P. Role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 for diagnosing ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: an observational study[J]. *BMC Cardiovasc Disor*, 2013, 13: 107-120.

[17] GROVER V, PANTELIDIS P, SONI N, et al. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109686.

(收稿日期: 2019-11-01 修回日期: 2020-01-06)