

综 述

重视肠道菌群失衡与重症急性胰腺炎的关系

乔隽 褚传莲*

山东第一医科大学附属中心医院消化内科 济南消化疾病临床研究中心 济南市胃肠疾病转化重点实验室

关键词 重症急性胰腺炎; 肠道菌群失调; 关系; 治疗

中图分类号 R576 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230114

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被异常激活,引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的急性炎性疾病。最新指南^[1]中,将 AP 分为轻症、中重症与重症,其中 48 h 内出现器官功能障碍不能缓解的为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。SAP 可累及全身多个脏器及系统,其中肠道是其重要靶器官之一,可导致全身炎症反应,引起肠衰竭,危及生命^[2]。肠屏障^[3]是指肠道避免肠内有害物质如细菌、毒素等穿过肠黏膜进入人体其他组织、器官和血液循环的结构和功能的总和,包括肠黏膜上皮、肠黏液、肠道菌群、分泌性免疫球蛋白(SIg)、肠道相关淋巴组织等,其中,肠道菌群是不可或缺的重要部分^[4],它是肠道常驻菌和宿主之间形成的相互依存与作用的微生态系统。SAP 与肠道菌群失衡二者相互影响,互为因果,甚至形成恶性循环,最终影响 SAP 患者的预后。

SAP 与肠道菌群之间的关系可以概括为两方面:一方面,肠道菌群紊乱及肠屏障受损是 SAP 发生发展的重要病理生理过程,此时机会致病菌增多,后者进入血循环,即肠道菌群易位,引起 SAP 的发生和进展,导致各种并发症^[5];另一方面,肠道是 SAP 最早损伤的器官之一,SAP 的发生必然导致肠道菌群发生改变。

肠道菌群失衡对 SAP 的影响

正常情况下,人体肠道菌群处于动态平衡,一旦平衡被打破,肠道菌群结构出现紊乱,肠道微生物就会通过各种途径影响人类的健康。日本学者^[6]早在 1994 年就发现,大鼠在实验性 AP 期间感染并发症可以用肠道菌群特别是结肠菌群的细菌移位来解释,这可能导致胰腺炎的加重。Tan 等^[7]研究发现,

肠道菌群变化越显著的 SAP 患者,感染并发症及多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)的发生率越高。因此,肠道菌群失衡促进 AP 的进展,进而引起 SAP,其具体机制可能有很多。

首先,肠道菌群紊乱导致肠屏障结构受损,使机会致病菌通过破损的肠屏障入血;其次,肠道菌群代谢产物失衡,直接引起细胞代谢障碍,导致肠屏障功能受损,肠黏膜通透性增加,也给致病菌入血提供了机会。肠道菌群可将肠腔内碳水化合物酵解为乙酸、丙酸及丁酸等短链脂肪酸。初级胆汁酸在肠道中转化为次级胆汁酸,胆汁酸作为信号分子激活 TGR5 和 FXR 等特异受体,以维持完整的肠黏膜屏障^[8];再者,革兰氏阴性菌裂解后释放大量内毒素,后者是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和微量蛋白质的复合物,其中 LPS 是主要抗原及致病性部分。当 SAP 发生时,肠道菌群产物中内毒素增多,肠黏膜屏障受损,且内毒素易位,进一步加重 SAP,引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[9]。鲜黎明等^[10]对 84 例 AP 患者(其中 23 例为 SAP)的血清进行研究,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中的 HMGB1、TLR9、二胺氧化酶(DAO)水平,并采用 Pearson 相关分析法发现,血清中 HMGB1、TLR9 表达水平上调可能与肠黏膜屏障损伤有关,且与肠道菌群失衡密切相关。

SAP 对肠道菌群的影响

胰腺为人体内仅次于肝脏的第二大腺体,是内外分泌混合腺,其中外分泌的胰液(pH 7.4~8.4)及 HCO_3^- 可调控肠腔内的 pH 值,是维持肠道稳态不可或缺的一方面。AP 胰腺结构破坏、胰酶分泌异

* 通信作者:褚传莲, E-mail: chuchuel@163.com, 山东省济南市历下区解放路 105 号

常,打破了肠道稳态的动态平衡。国内动物实验研究显示^[11],AP 患者尤其是 SAP 患者的肠道菌群组成发生了显著变化,其多样性明显减少,且条件致病菌如肠杆菌计数明显增多,有益菌如双歧杆菌、乳酸杆菌计数明显减少。Yu 等^[12]通过 16S rRNA 测序方法检测以及 Tan 等^[7]首次通过聚合酶链式反应变性梯度凝胶电泳法(PCR-DGGE)分析 AP 患者的肠道菌群,均发现了类似的改变。但吕农华团队从 AP 患者和动物模型两个层面研究发现,应用 PCR-DGGE 检测肠道菌群的灵敏度低,仅能检测到肠道内高丰度的微生物,而 16S rRNA 灵敏度则高达 84%^[13]。国内外引起 AP 的病因以胆源性、酒精性及高脂血症性 3 大类为主,Huang 等^[14]通过高脂血症 AP 大鼠模型研究发现,肠道菌群失衡与潘氏细胞抗菌肽减少呈显著相关性,从而证实不同病因的 AP 可能均与肠道菌群失衡及肠屏障功能障碍有关。李雪洋等^[15]进一步通过高通量测序技术发现,AP 严重程度不同,肠道菌群的组成及多样性也会有所不同,间接提示肠道菌群失衡可能参与 AP 重症化。国外研究者也认为肠道菌群紊乱可能与 AP 的严重程度呈正相关^[16,17]。

药物治疗对 SAP 患者肠道菌群的影响

抗菌药物在 SAP 中的应用 由于 SAP 和肠道菌群之间相互影响,关于 AP 发生时是否使用抗菌药物,国内外指南存在不同的意见。多伦多大学普外科最佳实践小组 Joshua 等主持发布的《2016 年急性胰腺炎管理临床实践指南》^[18]明确指出,对轻度 AP 或 SAP 患者均不推荐预防使用抗菌药物,其原因是抗菌药物的使用无疑会增加抗生素相关性腹泻及艰难梭状芽孢杆菌肠炎的发生,并且会增加耐药菌的数量。这是目前为止唯一一篇有此观点的指南。另有多项研究结果一致认为,对于降低 SAP 患者病死率、胰腺坏死感染发生率及外科手术率,预防性应用抗生素并不让人满意,其仅对降低胰腺外感染的发生率有作用^[19~21]。但国内外学者根据小鼠 AP 模型研究发现,肠道菌群可能通过调解 NLRP3 炎症小体活化影响 AP 的严重程度,且进一步观察到抗生素可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化发挥改善 AP 的作用^[22]。2019 年世界急诊外科学会(world society of emergency surgery, WSES)关于 SAP 的管理指南也明确指出,AP 患者的预防性使用抗生素与死亡率或发病率的显著降低无关,所有 AP 患者均不再推荐常规使用预防性抗生素^[23]。

益生菌在 SAP 患者中的应用 近年来,关于益生菌在 AP 治疗中的意义,多项动物实验、随机对照临床试验及荟萃分析研究如雨后春笋般进行,但益生菌是否有助于 SAP 的治疗,目前仍存在争议。荷兰 Utrecht 大学医学中心 Besselink 等^[24]报告,对于有发生 SAP 风险的患者,预防性使用复合菌株益生菌对降低患者感染性并发症的发生率无益,且增加患者的死亡率,我们推测这可能与益生菌增加 AP 患者胃肠道氧需求及降低胃肠道血供有关。他们认为,对 SAP 患者的治疗应禁止使用益生菌。此外,在最近的美国处理胰腺坏死管理的指南^[25]中,并没有提到在临床实践中使用益生菌的情况。然而国内临床试验及荟萃分析^[26,27]认为服用益生菌胶囊没有更差的结局,可以缩短 SAP 患者的住院时间,器官衰竭的风险更低。Kamata 等^[28]开辟了新的研究前景,AP 患者可以用来源于有益微生物的聚磷治疗,改变肠道微生物群组成,并可能改变肠道细胞通透性。由于益生菌对 SAP 患者的具体机制尚不明确,因此目前国内外均无推荐对 AP 患者使用益生菌的指南。

综上所述,SAP 与肠道菌群关系密切,二者相互影响、相互促进。SAP 肠道菌群结构和数量的改变与肠屏障损伤有关,而肠屏障损伤、肠道菌群易位至周围组织器官及血液,又加速 AP 进展,导致 SAP 的发生。随着对肠道菌群失调与 SAP 关系及 SAP 治疗方案的重视和进一步深入研究,相信越来越多的 SAP 患者会因此受益。

参考文献

- 1 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. 中华胰腺病杂志. 2019,19(5):321-331.
- 2 王晓君. 血必净对重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(5):418-420.
- 3 Mehndru S, Colombel JF. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021,18(2):83-84.
- 4 Fischer M. Recent research on fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients[J]. Gastroenterol Hepatol (NY) 2019,15(1):44-47.
- 5 Wang YH. Current progress of research on intestinal bacterial translocation[J]. Microb Pathog, 2021,152(3):104652.
- 6 Iwasaki G, Takeda K, Sunamura M, et al. The role of intestinal flora in the pathogenesis of infection and aggravation of experimental acute pancreatitis in rats[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1994,95(9):669-677.

- 34(1):57-61.
- 7 Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma: a series of 112 consecutive cases [J]. *Medicine*, 2001, 80(3):159-172.
- 8 Aggarwal SK, Barik R, Sarma TCSR, et al. Clinical presentation and investigation findings in cardiac myxomas: new insights from the developing world [J]. *American Heart Journal*, 154(6):1102-1107, 2007.
- 9 Demir M, Akpınar O, Acartürk E. Atrial myxoma: an unusual cause of myocardial infarction [J]. *TexHeart Inst J*, 2005, 32(3):445-447.
- 10 Ha JW, Kang WC, Chung N, et al. Echocardiographic and morphologic characteristics of left atrial myxoma and their relation to systemic embolism [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(11):1579-1582. A8.
- 11 Ringleb P, Bousser M, Ford G, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. The European Stroke Organisation (ESO) [J]. *Cerebrovascular Dis*, 2008, 26(5):571-572.
- 12 Bjessmo S, Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years' experience in 63 patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63(3):697-700.
- (2020-09-08 收稿 2023-02-10 修回)
-
- (上接第 52 页)
- 7 Tan C, Cong Z, Huang Y, et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(6):868-875.
- 8 Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e25637.
- 9 Liu T, Huang W, Szatmary P, et al. Accuracy of circulating histones in predicting persistent organ failure and mortality in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(9):1215-1225.
- 10 鲜黎明, 王秀荣, 张巡. 血清 HMGB1、TLR9 与急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤的关系 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(09):1111-1115.
- 11 Zhao HB, Jia L, Yan QQ, et al. Effect of clostridium butyricum and butyrate on intestinal barrier functions: study of a rat model of severe acute pancreatitis with intra-abdominal hypertension [J]. *Front Physiol*, 2020, 11(10):561061.
- 12 Yu S, Xiong Y, Xu J, et al. Identification of dysfunctional gut microbiota through rectal swab in patients with different severity of acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(11):3223-3237.
- 13 何丛, 祝萌, 吕农华. 肠道菌群失衡对急性胰腺炎发生发展的影响及意义 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2018, 18(1):5-7.
- 14 Huang C, Chen J, Wang J, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota and decreased antimicrobial peptide level in paneth cells during hypertriglyceridemia-related acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. *Fraont Microbiol*, 2017, 8(5):776.
- 15 李雪洋, 祝萌. 肠道菌群失衡在急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的作用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1):14-17.
- 16 Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Oral-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):635-646.
- 17 Tilg H, Adolph TE. Beyond digestion: the pancreas shapes intestinal microbiota and immunity [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):495-496.
- 18 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Greenburg, Jonathan Hsu, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. *Can J Surg*, 2016, 59(2):128-140.
- 19 Ikeda Kurakawa K, Okada A, Jo T, et al. Effects of prophylactic antibiotics on length of stay and total costs for pediatric acute pancreatitis: a nationwide database study in Japan [J]. *Pancreas*, 2020, 49(10):1321-1326.
- 20 Horibe M, Sanui M, Sasaki M, et al. Impact of antimicrobial prophylaxis for severe acute pancreatitis on the development of invasive candidiasis: a large retrospective multicenter cohort study [J]. *Pancreas*, 2019, 48(4):537-543.
- 21 Ding N, Sun YH, Wen LM, et al. Assessment of prophylactic antibiotics administration for acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(2):212-220.
- 22 李德钊, 郭晓林, Sendler M, et al. NLRP3 炎症小体对急性胰腺炎小鼠全身炎症反应及代偿性抗炎反应综合征的调节作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(3):712.
- 23 Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14(7):27.
- 24 Besselink MGH, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *The Lancet*, 2008, 371(9613):651-659.
- 25 Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American gastroenterological association clinical practice update: Management of pancreatic necrosis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1):67-75.
- 26 Wan YD, Zhu RX, Bian ZZ, et al. Effect of probiotics on length of hospitalization in mild acute pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2021, 27(2):224-232.
- 27 Yu C, Zhang Y, Yang Q, et al. An updated systematic review with meta-analysis: efficacy of prebiotic probiotic and synbiotic treatment of patients with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2021, 50(2):160-166.
- 28 Kamata K, Watanabe T, Minaga K, et al. Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis via activation of plasmacytoid dendritic cells. *Int Immunol*. 2019;31(12):795-809.
- (2021-03-22 收稿 2022-11-30 修回)