

## 肠道淋巴系统在多器官功能障碍综合征中的作用

刘勇军(综述) 毛恩强 汤耀卿(审校)

【关键词】 淋巴液; 肠系膜; 多器官功能障碍综合征; 淋巴系统

近 20 年,人们对肠道在脓毒症、感染、多器官功能障碍综合征(MODS)发病机制中的作用已经有了相当的认识。近年来,重症加强治疗病房(ICU)对肠道功能的评估局限在监测胃肠 pH 值和肠道的运动能力。这种方法反映了临床上的推测:如果除外应激性胃肠道出血,正常的胃肠道运动就等同于正常的肠道功能。按这种理论,肠道仅仅是一个把吸收的营养输送到机体全身的工厂。现在人们认识到,消化道不是一个被动的器官,胃肠道功能障碍不仅仅局限于上消化道出血。目前认为,肠道及其内容物,包括细菌、细菌产物都可以影响到患者的临床预后;肠道除了具有以往认识的营养吸收功能外,还具有重要的免疫、内分泌和屏障功能。

在休克、创伤、烧伤等危重患者中,肠道屏障功能障碍和明确的细菌、内毒素移位在全身感染和 MODS 形成中的重要作用越来越被广泛认识<sup>[1]</sup>。肠道被看作是 MODS 的“原动力”器官,肠源性脓毒症概念的提出是基于近年的临床观察,主要包括:①肠道内的细菌能够逸出肠道,可诱发致死性和非致死性感染综合征。②肠道屏障功能丧失导致了全身感染、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和 MODS<sup>[2]</sup>。③外科患者的肠道细菌繁殖与日益增多的细菌移位和脓毒症的患病率密切相关<sup>[3]</sup>。④脓毒症、大面积烧伤、创伤、危重患者以及进行腹部大手术和血管外科手术患者的肠道通透性增加。⑤危重患者和创伤患者的临床试验表明,用胃张力法测定的肠道缺血是一个比氧输送能更好预测 ARDS 和 MODS 的指标。

细菌移位和肠道屏障功能障碍似乎

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科

作者简介:刘勇军(1979-),男(汉族),江西省人,硕士研究生,主要从事危重病休克细胞因子方面的研究(Email: yjliu2004@163.com)。

可以解释以下矛盾现象:在菌血症患者中(包括因脓毒症和 MODS 死亡的患者),超过 30%无明确临床或解剖学上的感染灶。肠源性门静脉内毒素或全身性内毒素血症被认为是潜在触发或加剧免疫炎症反应的信号,最终导致患者出现无微生物感染的脓毒症。因此,细菌移位和肠道屏障功能丧失解释了为什么患者在无明确感染灶情况下会出现全身菌血症,或在无微生物感染证据下能发展到脓毒症阶段。

尽管临床研究和实验研究都表明,全身脓毒症和 MODS 病程中存在肠道损伤和细菌移位,但 Moore 等<sup>[4]</sup>研究创伤患者后开始对细菌移位提出了疑问,他们在严重创伤患者,包括已经发展形成 MODS 患者的门静脉血中未能发现细菌和内毒素。脓毒症和 MODS 肠源性假说的另一个缺陷就是选择性肠道去污剂(SDD)。SDD 治疗的策略基于危重患者和严重创伤患者的致命性感染来源于肠道这个观念。基于此,许多研究者企图通过 SDD 来减少高危患者全身感染的发生率。一方面 SDD 能够降低肺炎、原发性菌血症和其他感染并发症的发生率;然而,对 SDD 的临床疗效仍然存在争议,大多数研究表明,尽管感染并发症明显减少,但生存率并没有明显提高。近年来一项用 SDD 治疗 5 000 例患者的研究结果提示,Meta-分析表明 SDD 提高了危重患者的生存率<sup>[5]</sup>。然而,大多数用 SDD 治疗的临床试验显示,SDD 未能提高患者的生存率,这与 Moore 等<sup>[4]</sup>在严重创伤患者门静脉血中未发现细菌和内毒素的结论一致,这使得我们必须重新评估细菌移位的现象。

### 1 肠道的致炎作用

在重新评估细菌移位现象和近几年工作的基础上,肠道屏障功能障碍在肠源性脓毒症和 MODS 中的作用已超出了最初关于细菌移位的定义。现在看来,休克、创伤及脓毒症引起的肠道损伤使肠道成为一个产生细胞因子的器官<sup>[6]</sup>,并且肠系膜微环境是循环血中性粒细胞

的“激活床”<sup>[7]</sup>。也就是说,许多应激和炎症反应均能引起肠黏膜损伤,促进肠道细菌移位,同时还能够诱导肠道和肠道相关淋巴组织(GALT)产生细胞因子和其他炎症介质,最终导致全身炎症反应综合征(SIRS)和 MODS。有研究表明,肠道损伤以后,在门静脉和外周血中没有检查到细菌的情况下,肠道本身也能合成、释放细胞因子。这些研究中,在门脉循环和全身循环中即使很少发现细菌,肠道菌群在这个过程中仍然起重要作用,因为肠道菌群的改变引起细菌繁殖与肠道损伤以后的全身细胞因子反应的放大密切相关。

Moore 等<sup>[4]</sup>对未能在门静脉血中发现细菌、内毒素最可能的解释为,内毒素和肠源性炎症因子主要是通过肠系膜淋巴,而不是门脉循环从肠道释放出来。许多动物研究结果也支持此观点,因为肠系膜淋巴结是第一个、而且是惟一含有移位细菌的组织<sup>[2]</sup>。动物实验表明,胸导管在汇入门脉循环前,其内毒素浓度显著增加,因此认为,来自肠道中的内毒素和细菌移位主要通过淋巴途径到达全身循环。如果侵入细菌的毒力足够大(如高浓度、快速性的致死因子),门静脉可出现菌血症或内毒素血症。在创伤和严重休克患者中也可观察到类似的现象,这些患者出现全身菌血症是很普遍的。

### 2 肠道淋巴在 MODS 中的作用

肺脏是第一个暴露在肠系膜淋巴液中的器官(肠系膜淋巴液通过胸导管注入锁骨下静脉到达全身循环),并且肠损伤与肺损伤的病理变化有密切关系,有人提出了“引起肺部损伤的肠源性体液因子含在肠系膜淋巴液中而不是在门静脉血中<sup>[8]</sup>”的假说。在创伤失血性休克研究中,先将大鼠肠系膜淋巴管引流,使肠道淋巴液不能到达全身循环,淋巴管引流后,致大鼠发生失血性休克 90 min,随后进行扩容复苏,复苏后 3 h 将大鼠处死,检查肺损伤情况。结果表明,创伤失血性休克前将淋巴管引流能够完全预防休克诱导的肺部通透性增加、肺部中性

粒细胞扣留和肺泡内皮细胞凋亡;而这些改变在未进行淋巴管引流的创伤失血性休克大鼠中就可以观察到。表明休克后复苏之前的肠系膜淋巴管引流仅能部分改善休克诱导的肺部损伤<sup>[6]</sup>。该研究结果支持以上假说,即失血性休克后的肠道屏障功能障碍与急性肺损伤有关,这种损伤是通过肠系膜淋巴液中的肠源性因子介导的。其他研究者也证实,肠系膜淋巴管结扎可以保护失血性休克引起的肺损伤<sup>[9]</sup>。进一步研究表明,肠系膜淋巴管结扎对创伤失血性休克诱导肺损伤的保护作用至少持续 24 h<sup>[10]</sup>,甚至在创伤失血性休克前 1 周肠系膜淋巴管结扎仍然对肺有保护作用<sup>[11]</sup>,表明肠系膜淋巴管结扎对防止肠道有害物质的侵入起保护作用,并持续 1 周甚至更长。此外,肠系膜淋巴管结扎的类似保护作用在烧伤引起的肺损伤中也可以观察到<sup>[12]</sup>。

创伤失血性休克大鼠肠系膜淋巴液引起肺损伤的机制可能是肠系膜淋巴液对内皮细胞的直接作用或是淋巴液介导内皮细胞之间的相互作用。为进一步检验“是肠系膜淋巴液而不是门静脉血含有致炎因子”这个假说,并且弄清楚肠系膜淋巴液的生物学特性,许多研究者已经开展了选择性肠系膜淋巴管插管方面的研究<sup>[8,10]</sup>。在这些研究中,分别收集肠系膜淋巴液和门静脉血,休克后大鼠的肠系膜淋巴液增加了内皮细胞的通透性,对内皮细胞具有细胞毒性作用,激活了中性粒细胞,加强了中性粒细胞介导的内皮细胞损伤<sup>[8,10]</sup>;而假休克大鼠的肠系膜淋巴液和门静脉血则没有这些作用。由此,Zallen 等<sup>[9]</sup>证实,是休克大鼠的肠系膜淋巴液激活了中性粒细胞。这些研究表明,肠系膜淋巴液(而不是门静脉血)是组织损伤因子释出肠道的主要途径,这就解释了创伤患者为什么出现远隔器官损伤,而门静脉血不含有细菌和内毒素。实际上,近来都有来源于缺血损伤组织的淋巴液介导了其他不同系统中组织细胞和器官损伤的报道<sup>[13]</sup>。例如,烧伤产生毒性因子引起的呼吸衰竭可以用烧伤大鼠的淋巴液灌入健康大鼠的肺脏来检验,实验研究中发现,烧伤后的淋巴液增加了肺动脉压和肺血管阻力<sup>[13]</sup>。其他研究者在犬科动物模型研究中发现,缺血/再灌注后的心脏淋巴液能够激活中性粒细胞,增加中性粒细胞表达黏附分子 CD11b/CD18,增加内皮细

胞黏附分子表达以及黏附分子依赖的中性粒细胞对内皮细胞的黏着。

关于失血性休克后淋巴液激活中性粒细胞,引起内皮细胞损伤,增加血管通透性的确切机制目前尚不完全清楚。然而,Zallen 等<sup>[14]</sup>的研究表明,休克后淋巴液中脂质成分与中性粒细胞激活有关;最近本研究小组又做了进一步的研究,表明休克后淋巴液的脂质成分能够延缓中性粒细胞凋亡,触发了还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶<sup>[15]</sup>。与此类似,Deitch 研究小组发现,休克后淋巴液的生物学活性以及内皮细胞损伤和通透性增加均随时间变化而改变,并且这些发挥效应的因子其分子质量的大小都超过 100 ku<sup>[16,16]</sup>。尽管休克导致内皮细胞损伤的确切成分尚未完全清楚,但 Deitch 研究小组的研究表明,肠系膜淋巴液的毒性作用不是源于细菌和细菌产物,因为淋巴液是无菌的,不含有内毒素<sup>[16]</sup>。

### 3 针对肠道屏障的治疗

有 3 种基本的治疗策略可以预防肠道损伤和功能障碍,包括使用 SDD、肠内营养(EN)和防止氧化酶介导的肠道损伤<sup>[17]</sup>。

SDD 治疗原理和最近一项 Meta-分析表明,SDD 可降低感染并发症的发生率和危重患者的病死率<sup>[5]</sup>。由于营养、感染和肠道屏障功能的内在联系,这个研究领域近年来越来越受到临床工作者的重视。

关于选择性肠道营养不良,在评估肠道功能障碍中的作用研究表明,进行 EN 脓毒症动物的生存率远高于肠外营养(PN),且 PN 比 EN 更容易并发感染。鉴于这些研究,目前已经研制了一种增强免疫和保护肠道黏膜的流质肠道营养制剂。一项 15 例随机对照试验的 Meta-分析<sup>[18]</sup>比较了标准 EN 患者和免疫增强饮食患者,尽管 EN 对病死率没有显著改善,但给予免疫增强饮食患者的感染率却明显降低,且机械通气时间和住院时间缩短。此后一项前瞻性,随机多中心临床试验表明,给予免疫增强饮食能够显著降低危重患者脓毒症的发生率和病死率<sup>[19]</sup>。另外,最近一项前瞻性随机对照临床试验表明,早期行 EN(损伤和休克 6 h 开始)与那些创伤 24 h 后才开始 EN 的患者相比,能够显著降低患者器官功能衰竭的发生率,预防创

伤引起的肠道通透性增加<sup>[20]</sup>。

最后,针对内脏器官的抗氧化治疗有助于预防 MODS<sup>[21]</sup>。实验表明,创伤、应激反应以及休克过程中内脏血流量减少<sup>[1]</sup>。危重患者和创伤患者的临床试验也表明,用胃张力法测定的肠道缺血是一个比氧输送能更好预测 ARDS 和 MODS 的指标。

总之,这些以治疗为基础的临床试验表明,针对肠道屏障的治疗能够改善一些高危患者的临床转归,肠道和肠内容物在脓毒症和 MODS 发病机制中发挥重要作用。

### 4 小结

MODS 的肠源性假说在过去 20 年中经历了一系列概念的变化。最初的概念是肠源性细菌、内毒素移位到血液循环和全身组织,触发了脓毒症,促进了 MODS 的形成。尽管细菌移位的概念从概念表面上很有说服力,但当越来越多的实验数据,特别是临床患者的研究结果与之相矛盾时,细菌、内毒素移位是肠道引起 MODS 最重要的原因这一观点就变得越来越不可信了。

鉴于这些有冲突的实验数据,近几年的研究结果证实了肠道屏障功能障碍在肠源性脓毒症和 MODS 病理中的作用,这些概念已经超出了最初关于细菌移位的定义。休克、创伤或者脓毒症引发的肠道损伤使肠道成为一个细胞因子产生器官<sup>[6]</sup>,肠系膜的微循环成为循环血中性粒细胞的“激活床”<sup>[7]</sup>。而且,大量的实验表明,肠源性非细菌性炎症因子主要通过肠系膜淋巴液而不是门静脉释出肠道,这就解释了为什么在创伤患者门静脉血中未能找到细菌和内毒素的证据。肠源性毒性因子和炎症因子通过肠道淋巴到达血液循环的观点与大量临床证据一致,这些实验表明,肠道缺血和随后远隔器官损伤之间有一定的内在联系。此外,有毒性的肠系膜淋巴液是无菌的,不含有高水平的内毒素,这与最近一项 ICU 中 MODS 患者胸导管淋巴液的研究结果是一致的<sup>[22]</sup>。在这项研究中,胸导管淋巴液是无菌的,内毒素水平也很低,与那些未发展成 MODS 的患者比较差异无显著性;而这两组患者细胞因子和细胞因子拮抗剂水平差异有显著性<sup>[22]</sup>。表明肠道引起的远隔器官损伤与肠系膜淋巴液中的肠源性因子有关,这为理解肠道在 MODS 中的作用提供了

新思路。

参考文献:

- Deitch E A. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy [J]. Ann Surg, 1992, 216(2): 117-134.
- Woodcock N P, Sudheer V, El-Barghouti N, et al. Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair [J]. Br J Surg, 2000, 87(4): 439-442.
- MacFie J, O'Boyle C, Mitchell C J, et al. Gut origin of sepsis; a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity [J]. Gut, 1999, 45(2): 223-228.
- Moore F A, Moore E E, Poggetti R, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein; a clinical perspective with major torso trauma [J]. J Trauma, 1991, 31(5): 629-636.
- D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials [J]. BMJ, 1998, 316(7140): 1275-1285.
- Welborn M B, Oldenburg H S, Hess P J, et al. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair [J]. Crit Care Med, 2000, 28(9): 3191-3197.
- Biffl W L, Moore E E. Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure [J]. Br J Anaesth, 1996, 77(1): 59-70.
- Magnotti L J, Upperman J S, Xu D Z, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock [J]. Ann Surg, 1998, 228(4): 518-527.
- Zallen G, Moore E E, Johnson J L, et al. Posthemorrhagic shock mesenteric lymph primes circulating neutrophils and provokes lung injury [J]. J Surg Res, 1999, 83(2): 83-88.
- Deitch E A, Adams C, Lu Q, et al. A time course study of the protective effect of mesenteric lymph duct ligation on hemorrhagic shock-induced pulmonary injury and the toxic effects of lymph from shocked rats on endothelial cell monolayer permeability [J]. Surgery, 2001, 129(1): 39-47.
- Sambol J T, Xu D Z, Adams C A, et al. Mesenteric lymph duct ligation provides long term protection against hemorrhagic shock-induced lung injury [J]. Shock, 2000, 14(3): 416-419.
- Magnotti L J, Xu D Z, Lu Q, et al. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury [J]. Arch Surg, 1999, 134(12): 1333-1340.
- Hao Q, Hyman A L, Choe E U, et al. A novel model to study the effects of burn lymph on pulmonary vascular hemodynamic variables [J]. J Trauma, 1997, 43(3): 453-457.
- Zallen G, Moore E E, Ciesla D J, et al. Lipids from post-shock mesenteric lymph are responsible for systemic neutrophil priming [J]. Forum, 1999, 50: 240-242.
- Gonzalez R J, Moore E E, Biffl W L, et al. The lipid fraction of post-hemorrhagic shock mesenteric lymph (PHSML) inhibits neutrophil apoptosis and enhances cytotoxic potential [J]. Shock, 2000, 14(3): 404-408.
- Adams C A Jr, Xu D Z, Lu Q, et al. Factors larger than 100 ku in post-hemorrhagic shock mesenteric lymph are toxic for endothelial cells [J]. Surgery, 2001, 129(3): 351-363.
- 董军, 张淑文, 王宝恩. 肠功能障碍与多器官功能障碍综合征 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 764-767.
- Beale R J, Bryg D J, Bihari D J. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome [J]. Crit Care Med, 1999, 27(12): 2799-2805.
- Galban C, Montejo J C, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients [J]. Crit Care Med, 2000, 28(3): 643-648.
- Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury [J]. Intensive Care Med, 1999, 25(2): 157-161.
- Porter J M, Ivatury R R, Azimuddin K, et al. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study [J]. Am Surg, 1999, 65(5): 478-483.
- Lemaire J C, van Lanschot J B, Stoutenbeek C P, et al. Thoracic duct in patients with multiple organ failure; no major route of bacterial translocation [J]. Ann Surg, 1999, 229(1): 128-136.

(收稿日期: 2006-08-14)

修回日期: 2006-10-20)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 严重 G<sup>-</sup>菌脓毒症患者 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞和 NK 细胞的早期变化

为了探讨严重脓毒症时淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK)的早期改变以及其与表达于骨髓样细胞上的可溶性触发受体-1(sTREM-1)的关系,最近有研究者收集 49 例患者严重脓毒症发生前 12 h 内及 6 例健康志愿者的血液标本。其中 49 例患者均存在高度怀疑革兰阴性(G<sup>-</sup>)菌感染的证据。白细胞用单克隆抗体标记,并在流式细胞仪上检测,sTREM-1 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。结果表明,脓毒症患者 CD3/CD4 比值明显低于对照组( $P < 0.0001$ ),而 NK 细胞数量明显高于对照组( $P = 0.011$ )。患者的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和 CD14<sup>+</sup>细胞平均值分别为(7.41 ± 2.26)%, (7.69 ± 3.42)%和(1.96 ± 4.22)%。NK 细胞 > 20%和 sTREM-1 > 180 g/L 的患者存活时间较长。CD4<sup>+</sup>细胞和 CD3/CD4 比值间呈负相关( $r = -0.305, P = 0.049$ ),而血清 sTREM-1 和 NK 细胞百分比呈正相关( $r = 0.395, P = 0.014$ )。从健康志愿者血液中分离出来的 NK 细胞在内毒素的刺激下可释放 sTREM-1。因此,CD4 淋巴细胞减少和 NK 细胞增加是脓毒症的早期标志。NK 细胞 > 20%对于患者存活率的增加是有利的,这可能与 sTREM-1 的增加有关。

于燕,编译自《Crit Care》,2006,10(6):R166;胡森,审校