

重症肝炎与肠黏膜屏障

邓芝云, 单体栋, 张方信

邓芝云, 单体栋, 张方信, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科 甘肃省兰州市 730050

作者贡献分布: 本文由邓芝云综述; 张方信审校; 单体栋协助完成.
通讯作者: 张方信, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科. shantidong26@163.com
电话: 0931-8994268

收稿日期: 2010-05-06 修回日期: 2010-10-06
接受日期: 2010-10-20 在线出版日期: 2010-12-18

Severe hepatitis and intestinal mucosal barrier

Zhi-Yun Deng, Ti-Dong Shan, Fang-Xin Zhang

Zhi-Yun Deng, Ti-Dong Shan, Fang-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Fang-Xin Zhang, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. shantidong26@163.com

Received: 2010-05-06 Revised: 2010-10-06

Accepted: 2010-10-20 Published online: 2010-12-18

Abstract

Besides digestion and absorption of nutrients, another important feature of the intestine is epithelial mucosal barrier. Intestinal epithelial mucosal barrier consists of mechanical, immune, chemical, and biological barriers. Although different barriers have different structures and functions, they can interact with each other in a complicated manner. Severe hepatitis is the most serious form of hepatitis. Some studies have demonstrated that severe hepatitis is closely related to intestinal mucosal injury. Therefore, intestinal mucosal injury has become an important topic for research of severe hepatitis. In this paper, we review the relationship between severe hepatitis and intestinal mucosal barrier.

Key Words: Severe hepatitis; Intestinal mucosal barrier; Injury

Deng ZY, Shan TD, Zhang FX. Severe hepatitis and intestinal mucosal barrier. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3761-3766

摘要

肠黏膜屏障功能是肠除消化、吸收功能外的

一个重要机能, 他由机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障组成. 这4个屏障具有不同的结构和机能, 同时又通过复杂的方式相互作用、相互影响. 重症肝炎是肝炎中最严重的病症之一. 研究认为重症肝炎和肠黏膜损伤密切相关. 因此肠黏膜的损伤是目前研究领域的一个重要课题. 本文就重症肝炎与肠黏膜关系作一综述.

关键词: 重症肝炎; 肠黏膜屏障; 损伤

邓芝云, 单体栋, 张方信. 重症肝炎与肠黏膜屏障. 世界华人消化杂志 2010; 18(35): 3761-3766

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3761.asp>

0 引言

我国肝炎患者较多, 其中病毒性肝炎占大多数, 重症肝炎是病毒性肝炎的主要病症, 重型肝炎/肝衰竭(肝炎重症化, 2006年《肝衰竭诊疗指南》)病情重、发展快, 其病死率高达70%以上. 肠道屏障涉及到免疫屏障、化学屏障、生物屏障等. 消化系统和非消化系统的疾病常导致肠黏膜屏障障碍, 而肠屏障功能障碍又可进一步加重原发病的病情, 甚至导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)以及多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF), 甚至危及生命. 由肠道屏障损伤造成的细菌移位(bacterial translocation, BT)及继发的肠道内毒素血症(intestinal endotoxemia, ITEM)会引起一系列炎症, 导致肝脏的损伤及恶性并发症^[1]. 同样重症肝炎也可导致肠黏膜屏障的损伤^[2]. 本文就重症肝炎与肠黏膜屏障之间的关系做一综述.

1 重症肝炎与肠黏膜机械屏障

1.1 重症肝炎对肠黏膜机械屏障的影响 肠道的机械屏障是由肠道的运动、肠道上皮本身及其紧密连接、上皮基底膜、黏膜固有层及黏膜表面的黏液层等组成. 正常肠道黏膜的机械屏障能防止肠腔的有害物质如毒素或者细菌穿过肠

■背景资料

我国肝炎患者较多, 其中病毒性肝炎占大多数, 重症肝炎是病毒性肝炎的主要病症, 病情重、发展快, 其病死率70%以上. 由肠道屏障损伤造成的细菌移位及继发的肠道内毒素血症会引起一系列炎症, 导致肝脏的损伤及恶性并发症. 同样重症肝炎也可导致肠黏膜屏障的损伤.

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科; 高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

■ 研发前沿

胃肠道的胃酸、胆汁及各种消化酶的检测在临床检测上的应用已较为广泛,但对反映化学屏障的小分子的糖蛋白等检测尚缺乏相关报道,有可能是以后的一个研究热点。

黏膜进入体内其他组织器官和血液循环^[3]。有研究发现急性肝衰竭大鼠模型的胃肠蠕动功能障碍^[4]。此外, Pérez-Paramo等^[5]通过大鼠的肝衰竭伴腹水的动物模型证实细菌的移位与肠蠕动减弱有关。肠上皮主要是由起机械屏障作用的吸收细胞和起免疫屏障作用的杯状细胞等组成,其中杯状细胞分泌的一种抵抗素样分子(resistin-like molecule, RELM) β ,能诱导细菌的聚集,而敲除这种基因能减少葡聚糖诱导的结肠炎症性损伤^[6]。研究发现^[7],重症肝炎肝硬化小鼠肠道黏膜上皮组织及超微结构的改变,可导致肠道细菌移位和血浆内毒素的升高。肠上皮的紧密连接是肠黏膜屏障中一个动态的、具有多种功能的复合体,主要有Claudin蛋白、occludin蛋白、连接黏附分子、Zos等结构蛋白及各类连接蛋白共同组成^[8]。其中occludin蛋白和claudin蛋白是一种整体膜蛋白,是紧密连接的重要组成部分,他能抵抗肠道黏膜通透性的增强^[9,10]。在暴发肝衰竭过程中,大肠上皮细胞间紧密连接蛋白occludin蛋白表达下降^[11]。重症肝炎产生大量的炎症介质如TNF- α 、IL-17等。他们可以动态调控肠上皮的紧密连接^[12]。炎症时血清中的TNF- α 可诱导上皮细胞凋亡和细胞间的紧密连接蛋白分解和功能的改变,从而导致肠上皮通透性增加^[13]。在炎症期细胞因子和炎症介质诱导一氧化氮合酶活化,导致NO合成增加,NO的增加在分子和蛋白水平影响紧密连接蛋白occludin的表达^[14]。Shapiro等^[15]发现姜黄可通过降低氧化应激,抑制诱导型NO合酶的表达,减轻肝细胞损伤,提高大鼠的存活率。黏膜下固有层中含有成纤维细胞、浆细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等,浆细胞可分泌IgA,分泌到肠腔起局部免疫的作用。巨噬细胞可吞噬穿过屏障的极少量共生菌,而不导致促炎因子的产生^[16],从而进一步保护肠道屏障。

1.2 反映肠黏膜机械屏障常用的检测 肠黏膜机械屏障最直接和最常用的依据就是组织形态学观察法。(1)运用光学显微镜或者电镜可直接以半定量的方式获得肠黏膜损伤变化程度,光学显微镜常用且操作简单,多以Chiu法^[17]评估其损伤程度。扫描电镜和透射电镜则可观察到肠上皮微绒毛的结构和细胞内细胞器的形态。电镜下对微绒毛的长度、宽度及紧密连接的结构等指标进行观察^[18],从超微结构观察肠黏膜机械屏障的损伤;(2)分子探针检测:肠道通透性检测的探针主要有糖分子探针、同位素探针和聚乙二醇类探针。糖分子探针是目前应用最多最

有效的探针,常用的是乳果糖/甘露醇组合,尿中两者的比值升高表明肠道通透性增强^[19,20]。同位素探针利用其不在体内代谢、检测敏感、准确等特点,但放射性对人体有一定的危害。聚乙二醇类探针由于其吸收易受渗透压的影响,敏感性和特异度不高,实际临床应用不大;(3)*D*-乳酸测定:*D*-乳酸是细菌发酵的代谢产物,在肠道通透性增加时他可通过肠黏膜屏障进入血液循环,所以*D*-乳酸可测定肠黏膜机械屏障的损伤和通透性^[21]。Sun等^[22]认为血中的*D*-乳酸水平高低有望成为肠黏膜屏障障碍的预警指标。但由于不同个体间血中*D*-乳酸浓度存在差异,需要进行大样本检测以确定正常值范围^[23]。

2 重症肝炎与肠黏膜免疫屏障

2.1 重症肝炎对肠黏膜免疫屏障的影响 肠道是机体接触外界抗原物质最广泛的部位,通过细胞免疫和体液免疫来防止致病原对机体的伤害。肠道黏膜的免疫防御系统是抑制性免疫不是激活性免疫,由分泌性免疫球蛋白(secretory immunoglobulin, sIgA)和肠相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)等构成。GALT包括肠上皮细胞之间及位于板层的潘氏细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、滤泡细胞、Peyer's小体及肠系膜淋巴结复合物。DC在肠上皮皮下形成了大量的网络,同时通过上皮细胞间隙与肠腔内的抗原相互作用^[24]。Peyer's小体的腔内面覆盖滤泡上皮,在滤泡内主要是B淋巴细胞,他能分泌IgA、IgM等多种免疫球蛋白。IgA在黏膜表面与抗原结合后形成sIgA, sIgA位于肠黏液层,是肠道分泌物中含量最丰富的免疫球蛋白,可与细菌上的特异性抗原结合,防止细菌的黏附,中和毒素和病毒,增强具有FC受体的细胞吞噬功能,并能刺激肠道黏液的分泌,加速黏液在黏膜表面的移动,从而有助于细菌和内毒素的排出^[25]。创伤、感染和休克等应激状态主要是通过神经内分泌作用来影响肠黏膜的上皮细胞和免疫细胞^[26]。如GALT呈现抑制状态, sIgA分泌减少,增加细菌的黏附机会进而发生移位^[27]。肠黏膜IgA水平高低与肠黏膜免疫屏障损伤是否密切相关^[28],重症肝炎患者sIgA减少可导致肠道免疫屏障损伤,引起肠道免疫防御功能减弱^[29,30]。另外在肠道表面还存在着防御素、蛙皮素和蛾血素等微生物抗肽,他不仅能调节结肠内的菌群,还有抵抗革兰氏阴性和阳性菌侵袭的功能。在重症肝炎肝衰竭时,防御素表达的降低则会影

响肠道的固有免疫对菌群的调控能力^[31]. DeWitt等^[32]研究表明蛙皮素对肠道局部免疫功能具有直接调节和增强作用. 重型肝炎产生的高水平内毒素血症不仅与肝脏损伤互为因果, 而且与细胞免疫功能紊乱密切相关^[33]. 80%的吞噬细胞位于肝脏, 当发生急性肝衰竭时, 免疫系统常严重受损, 使得易移位的细菌不易被杀灭而扩散入体循环及其他组织, 引起严重感染. 由此可见, 肠道和肝脏的免疫关系是相辅相成又相互制约的, 如何适度的发挥他们的免疫作用值得进一步研究^[34,35].

2.2 反映肠黏膜免疫屏障常用的检测 (1)IgA表达水平的检测: 主要是通过免疫组织化学法观察黏膜下固有层IgA浆细胞表达水平来检测. 可通过量化每个肠绒毛表达IgA的浆细胞数^[36,37]或者检测粪便中sIgA含量来反映肠道黏膜的免疫功能; (2)IEL计数和固有层巨噬细胞表达水平: IEL是通过HE染色黏膜组织随机计数500-1 000个黏膜上皮细胞并计数其间的淋巴细胞数, 取百分比即IEL. 固有层巨噬细胞水平表达主要用CD68做标记, 进行免疫组织化学观察巨噬细胞的分布^[38,39], 可直接反映肠道免疫屏障的功能.

3 重症肝炎与肠黏膜化学屏障

3.1 重症肝炎对肠黏膜化学屏障的影响 胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、粘多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质组成肠黏膜的化学屏障. 胃酸能够杀灭经口入侵的细菌, 胰液中的胰蛋白酶亦能杀灭细菌. 溶菌酶主要作用于革兰氏阳性菌的细胞壁成分-肽聚糖, 切断连接N-乙酰葡萄糖胺和乙酰胞壁酸的聚糖链, 使细胞失去韧性, 从而使细菌在低渗状态下发生裂解. 排泄到肠腔的胆汁酸盐(胆盐)能与肠腔内的内毒素结合, 形成难以吸收的去垢样复合物, 从而阻止内毒素从肠道的吸收. 糖蛋白和糖脂是细菌黏附受体的类似物, 可改变细菌的结合位点, 有利于细菌的排出. 肠道分泌的大量消化液可稀释毒素, 冲洗清洁肠腔, 使潜在的条件致病菌难以黏附在肠上皮上.

肠肝轴的主要功能是防止肠道内毒素的移位. 在肝衰竭时, 肝脏的免疫功能受损, 内毒素刺激机体产生多种炎症因子和介质, 扩大其生物效应, 进一步导致肝损伤和全身其他组织的损伤^[40]. 其机制主要是通过刺激单核巨噬细胞产生以TNF为主的多种细胞因子和激活肝脏Kupffer细胞产生的大量氧自由基, 而大量氧自

由基引起的脂质过氧化可对T淋巴细胞产生直接的损伤作用, 使T淋巴细胞功能受损甚至溶解, 从而使机体的免疫功能受到影响^[41]. 肝功能不全的患者尤其是急性肝功能不全的患者, 常有胆汁淤积和肝胆分泌不足的情况, 从而使内毒素结合形成难以吸收的去垢样复合物受到影响, 影响到化学屏障的功能. Lorenzo-Zúñiga等^[42]通过大鼠的肝硬化腹水模型发现, 给予口服胆酸盐能增加大鼠的胆汁酸分泌, 减少内毒素吸收, 增加生存率. 内毒素的移位通过循环又可进一步损伤肠黏膜屏障, 加重细菌和内毒素的移位^[43], 彼此互为因果, 形成恶性循环, 造成肠源性感染、脓毒症、加重肝脏的损伤. 此外, 在严重炎症应激下, 下丘脑-垂体反应增加, 使抗利尿激素和醛固酮分泌增加, 导致皮肤功能紊乱, 使副交感神经兴奋性降低, 引起消化液分泌减少^[44]. 这些因素都使肠黏膜的化学屏障受到损害.

3.2 反映肠黏膜化学屏障常用的检测 肠肝轴的主要功能是防止肠道内毒素的移位, 内毒素的检测: (1)流式细胞术, 他是利用内毒素表面抗原决定簇单克隆抗体对内毒素荧光标定后用流式细胞仪进行检测的一种方法. 他在血中内毒素水平较低时仍具有正确性高的优点^[45]; (2)ELISA法, 他是对内毒素刺激后炎症细胞产生的细胞因子检测, 从而确定内毒素的含量. 他比传统的试剂更为灵敏和经济; (3)化学发光法, 此法可减少标本污染的可能性, 准确性较高^[46]. 此外, 胃肠道的胃酸、胆汁及各种消化酶的检测在临床检测上的应用已较为广泛, 但对反映化学屏障的小分子的糖蛋白等检测尚缺乏相关报道, 有可能是以后的一个研究热点.

4 重症肝炎与肠黏膜生物屏障

4.1 重症肝炎对肠黏膜生物屏障的影响 肠道作为人体最大的细菌库, 寄居着大约 10^{13} - 10^{14} 个细菌, 肠菌中多数为厌氧菌如乳酸杆菌、双歧杆菌等, 还有较少的需氧菌与兼性厌氧菌. 肠道内微生物对肠黏膜屏障功能扮演着双重角色, 一方面, 肠道微生物作为抗原对肠黏膜屏障存在着潜在危险. 例如研究发现致病大肠杆菌能分泌EspF蛋白, 可黏附在肠上皮细胞上通过调节细胞骨架或使上皮细胞表面电阻抗消失, 导致紧密连接蛋白分子重新分布或增加肠上皮的通透性. 另一方面, 肠道内寄生菌可为肠黏膜细胞提供某些营养成分, 维持肠道微生态系统平衡, 激活肠道免疫系统, 构成肠道屏障功能组成

■相关报道

Pérez-Paramo等通过大鼠的肝衰竭伴腹水的动物模型证实细菌的移位与肠蠕动减弱有关.

■应用要点

本文综述了在临床上治疗重症肝炎的同时要保护好肠道屏障,同样在肠道病变时要注意肝脏功能。对肠道或/和肝脏病变诊断和治疗具有很好的指导作用。

部分。实验证明乳酸杆菌能增强肠黏膜屏障功能,特别是增强T淋巴细胞的针对抗原的免疫表达^[47],双歧杆菌可显著抑制*E.coli* O157:H7对肠Caco-2上皮细胞的黏附^[48]和增加肠黏膜机械屏障中紧密连接蛋白occludin的表达^[49]。因此一个广泛的和有活性的肠道免疫系统的存在依赖于共生菌群。研究显示,肝衰竭患者存在严重的肠道微生态失衡,肠道厌氧菌如双歧杆菌等显著减少,肠杆菌科细菌过度生长,肠道定植抗力下降,可能会导致肠道细菌移位^[50]。Wu等^[51]发现肠道细菌过度生长可能会降低非酒精性肝炎小鼠模型的肠道的蠕动,进而言之,急性肝衰竭时大鼠的肠蠕动减弱、胆汁分泌不足、低蛋白血症、内毒素血症等与肠道菌群失调有关^[52]。动物实验表明,肝衰竭时发现较为明显的肠道菌群失调^[53]。此外有研究发现肠道细菌过度生长^[54]是细菌移位的原因之一,而重症肝炎的病理生理改变提供了细菌移位的必须的条件^[55]。因此重症肝炎后细菌移位可能会导致败血症、自发性腹膜炎和多器官功能衰竭。

4.2 反映肠黏膜生物屏障常用的检测 细菌移位检测目前多采用组织细菌培养和细菌16SrRNA基因的检测。(1)细菌培养方法对肠系膜淋巴结的细菌培养最常用。在严格无菌条件下,摘取肠系膜根部淋巴结,研磨后进行血培养,做菌落计数和菌种鉴定^[56]。(2)16SrRNA基因为所有细菌共有,PCR法对细菌的DNA片段检测可提高检测速度和阳性率,有研究在肝硬化小鼠模型中通过检测血液中细菌DNA来表明细菌的移位^[57]。但他是一种定性的检测,不能很好的评估肠黏膜屏障的损伤程度^[58]。实时定量PCR克服了这一缺点,他可对细菌进行定量的检测,Francés等^[59]利用RT-PCR对肝硬化患者的血浆进行检测,发现细菌的移位且以大肠杆菌为主。此外有研究发现,可溶性髓细胞表达触发受体是一种在中性粒细胞及巨噬细胞表达免疫球蛋白,而在无感染性组织中表达很低,可以协助诊断患者有无菌血症及预后^[60]。因此,他可能会成为提示细菌和真菌感染的生物标志物^[61]。

5 结论

肠黏膜的机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障是相互联系、相辅相成的。而重症肝炎对肠黏膜的屏障损伤涉及微生态、免疫及分子生物学等诸多领域,是一个相当复杂的过程。随着重症肝炎肠黏膜屏障功能障碍的临床研究的

深入及检测治疗方法上的成熟,将对指导如何保护肠屏障功能,促进肠功能的恢复,减少肠道细菌和内毒素移位,防止肠源性感染提供新的理论依据,对改善患者的治疗和预后具有重要的意义。这为消化系统疾病的诊治翻开了新的一页。

6 参考文献

- 1 Norman K, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 613-619
- 2 Song HY, Jiang CH, Yang JR, Chen QH, Huang J, Huang YH, Liang LX. [The change of intestinal mucosa barrier in chronic severe hepatitis B patients and clinical intervention] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 754-758
- 3 崔红远, 韦军民, 朱明炜. 梗阻性黄疸肠黏膜屏障损伤的研究现状. *中国临床营养杂志* 2007; 15: 242-246
- 4 Liu M, Xu WH, Duan ZP, Chen Y, Zheng SJ, Liu XH, Zhang J, Zhao J, Ding M, Lü ZW. [The changes of interdigestive migrating motor complex in rats with acute liver failure]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 618-621
- 5 Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000; 31: 43-48
- 6 McVay LD, Keilbaugh SA, Wong TM, Kierstein S, Shin ME, Lehrke M, Lefterova MI, Shifflett DE, Barnes SL, Cominelli F, Cohn SM, Hecht G, Lazar MA, Haczku A, Wu GD. Absence of bacterially induced RELMβ reduces injury in the dextran sodium sulfate model of colitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 2914-2923
- 7 李静, 程留芳, 杜斌, 丛玉文. 肝硬化大鼠模型肠壁结构及细菌移位的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 25-27
- 8 Hewitt KJ, Agarwal R, Morin PJ. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues. *BMC Cancer* 2006; 6: 186
- 9 Hamada K, Shitara Y, Sekine S, Horie T. Zonula Occludens-1 alterations and enhanced intestinal permeability in methotrexate-treated rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66: 1031-1038
- 10 Wang N, Yu H, Ma J, Wu W, Zhao D, Shi X, Tian H, Jiang H. Evidence for tight junction protein disruption in intestinal mucosa of malignant obstructive jaundice patients. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 191-199
- 11 崔巍, 马力, 闻颖, 刘沛. 暴发性肝衰竭时肠上皮细胞间紧密连接蛋白Occludin表达下降. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3008-3012
- 12 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- 13 Gitter AH, Bendfeldt K, Schulzke JD, Fromm M. Leaks in the epithelial barrier caused by spontaneous and TNF-α-induced single-cell apoptosis. *FASEB J* 2000; 14: 1749-1753
- 14 刘冬妍, 崔巍. NO体外对肠上皮细胞表达紧密连接蛋白occludin的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2296-2298
- 15 Shapiro H, Ashkenazi M, Weizman N, Shahmurov

- M, Aeed H, Bruck R. Curcumin ameliorates acute thioacetamide-induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 358-366
- 16 Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Mosteller-Barnum M, Meng G, Benjamin WH, Orenstein JM, Smith PD. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest* 2005; 115: 66-75
- 17 Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. II. The protective effect of intraluminal glucose as energy substrate. *Arch Surg* 1970; 101: 484-488
- 18 Such J, Guardiola JV, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR, Solá-Vera J, Pérez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 371-376
- 19 Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581
- 20 Farhadi A, Keshavarzian A, Fields JZ, Sheikh M, Banan A. Resolution of common dietary sugars from probe sugars for test of intestinal permeability using capillary column gas chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 836: 63-68
- 21 张嘉, 吕德超. 肠道屏障功能监测方法的现状及进展. *中国急救复苏与灾害医学杂志* 2007; 2: 630-633
- 22 Sun XQ, Fu XB, Zhang R, Lu Y, Deng Q, Jiang XG, Sheng ZY. Relationship between plasma D(-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 555-558
- 23 张妮, 朱宝权, 张庆立, 唐玉英, 卢金萍. 危重症患儿血浆D-乳酸水平和二胺氧化酶活性与胃肠功能障碍关系研究. *临床儿科杂志* 2006; 24: 974-976
- 24 Chieppa M, Rescigno M, Huang AY, Germain RN. Dynamic imaging of dendritic cell extension into the small bowel lumen in response to epithelial cell TLR engagement. *J Exp Med* 2006; 203: 2841-2852
- 25 Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21: 303-309
- 26 Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 718-733
- 27 Alverdy J, Aoye E. The effect of glucocorticoid administration on bacterial translocation. Evidence for an acquired mucosal immunodeficient state. *Ann Surg* 1991; 214: 719-723
- 28 Fu JL, Wang ZH, Li GZ, Wang YR, Liu P. Decreased IgA+ plasma cells and IgA expression in acute liver necrosis mice. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3827-3833
- 29 刘冬妍, 鲁学恒, 刘沛. 重症肝炎患者肠道屏障功能的变化. *中国结合临床* 2008; 24: 412-414
- 30 刘冬妍, 丁鹏, 刘沛. 急性肝坏死动物模型肠道SIgA的变化. *中国医科大学学报* 2010; 39: 613-615
- 31 Menendez A, Brett Finlay B. Defensins in the immunology of bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 385-391
- 32 DeWitt RC, Wu Y, Renegar KB, King BK, Li J, Kudsk KA. Bombesin recovers gut-associated lymphoid tissue and preserves immunity to bacterial pneumonia in mice receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg* 2000; 231: 1-8
- 33 华静, 岳德凯, 李恩灵, 沈冠凤. 益生菌对肝硬化患者免疫功能的影响. *胃肠病学* 2007; 12: 658-661
- 34 Adams DH, Eksteen B, Curbishley SM. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship. *Gut* 2008; 57: 838-848
- 35 Son G, Kremer M, Hines IN. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: pii: 453563
- 36 Nilssen DE, Oktedalen O, Lygren I, Opstad PK, Brandtzaeg P. Intestinal IgA- and IgM-producing cells are not decreased in marathon runners. *Int J Sports Med* 1998; 19: 425-431
- 37 王忠堂, 姚永明, 肖光夏, 曹卫红, 盛志勇. 补充双歧杆菌可促进烫伤大鼠肠道分泌型IgA合成与分泌. *中华外科杂志* 2003; 41: 385-388
- 38 Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, Sahel J, Raoult D. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003; 34: 589-596
- 39 Rodrigues M, Zerbini MC, Barbieri D. [Immunohistochemical study of colonic mucosa macrophages in children with Crohn's disease and ulcerative colitis] *Arq Gastroenterol* 1998; 35: 283-291
- 40 李文渊, 卢明芹, 陈永平. 内毒素耐受的研究进展. *中华传染病杂志* 2010; 28: 189-192
- 41 王坤泽, 谢君. 肠源性内毒素血症对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能影响的研究. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2008; 2: 48-51
- 42 Lorenzo-Zúñiga V, Bartoli R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557
- 43 Yao GX, Shen ZY, Xue XB, Yang Z. Intestinal permeability in rats with CCl₄-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 479-481
- 44 Dosek A, Ohno H, Acs Z, Taylor AW, Radak Z. High altitude and oxidative stress. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 158: 128-131
- 45 Takeshita S, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, Sekine I. Detection of circulating lipopolysaccharide-bound monocytes in children with gram-negative sepsis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1549-1552
- 46 Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, Paice J, Foster DM, Walker PM, Marshall JC. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 1998; 212: 169-185
- 47 Gareau MG, Wine E, Reardon C, Sherman PM. Probiotics prevent death caused by *Citrobacter rodentium* infection in neonatal mice. *J Infect Dis* 2010; 201: 81-91
- 48 Gagnon M, Kheadr EE, Le Blay G, Fliss I. In vitro inhibition of *Escherichia coli* O157:H7 by bifidobacterial strains of human origin. *Int J Food Microbiol* 2004; 92: 69-78
- 49 张文远, 姜伟伟. 肠道微生态对三硝基苯磺酸诱导大鼠结肠炎肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白occludin保护作用的研究. *临床消化病杂志* 2010; 22: 21-24
- 50 李兰娟. 肝衰竭的发病机制及治疗. *国际流行病学传染病学杂志* 2008; 35: 217-220
- 51 Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 313-317
- 52 Wang X, Soltesz V, Axelson J, Andersson R. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and transloca-

同行评价

本文观点新颖, 对理解重症肝炎时肠黏膜屏障损伤发生机制具有参考价值。

- tion in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996; 57: 67-72
- 53 Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Chen S, Zhang G, Gao Z. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1481-1486
- 54 Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1279-1286
- 55 Duan L, Chen X, Alexander JW. Regulatory effect of histamine on the barrier function of intestinal mucosal. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1180-1185
- 56 何桂珍, 崔晓雨, 董良广, 舒红, 陈雪峰. 大鼠肠道缺血/再灌注时肠淋巴干结扎对肠道屏障的影响. *中国临床营养杂志* 2007; 15: 155-159
- 57 Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, Soriano G, Francés R, Chiva M, Zapater P, Benlloch S, Muñoz C, Pascual S, Balanzó J, Pérez-Mateo M, Such J. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology* 2006; 44: 633-639
- 58 Ono S, Tsujimoto H, Yamauchi A, Hiraki S, Takayama E, Mochizuki H. Detection of microbial DNA in the blood of surgical patients for diagnosing bacterial translocation. *World J Surg* 2005; 29: 535-539
- 59 Francés R, Benlloch S, Zapater P, González JM, Lozano B, Muñoz C, Pascual S, Casellas JA, Uceda F, Palazón JM, Carnicer F, Pérez-Mateo M, Such J. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39: 484-491
- 60 Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410: 1103-1107
- 61 Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, Bollaert PE. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 9-15

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology(WJG)*(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)