

肠道微生态在急性胰腺炎中的是与非

▲ 南昌大学第一附属医院消化科 何丛 丁玲 祝荫



祝荫 教授

人类肠道中含有大量能够与之共生的微生物，称之为肠道菌群，其数量达 10^{14} 之多（人体自身细胞数量的 10 倍），种类达 500~1000 种。正常肠道菌群参与人体多种生命过程，在肠道发育和稳态、肠道免疫系统的建立及防御病原体入侵等多种生理过程中发挥重要作用。

目前越来越多证据表明，肠道菌群失衡与多种疾病密切相关，如代谢综合征、肥胖、肝病、炎症性肠病和结肠癌等。目前关于肠道菌群在急性胰腺炎（AP）中的改变及其在疾病发生发展中作用的报道较少。

肠道菌群和肠黏膜屏障呈双向调控作用

重症急性胰腺炎（SAP）起病急、病情进展迅速、并发症多，死亡率高，被称为 21 世纪医学界急待攻克的一个堡垒。SAP 病程早期并发多脏器功能衰竭及病程后期并发胰腺坏死感染是 SAP 的主要死

因。其中，肠功能障碍是 SAP 的常见并发症，也是促进病情发展甚至诱发多脏器功能障碍的重要原因。而且肠黏膜屏障损伤导致的肠道细菌移位是引起胰腺坏死感染的关键环节。

目前研究认为，肠

道菌群和肠黏膜屏障呈双向调控作用。肠道菌群可通过影响肠黏膜上皮细胞更新、肠道通透性、肠道抗菌肽的释放及肠道黏液层，调节肠黏膜屏障功能；同时，肠黏膜屏障的稳态也能影响肠道菌群的结构和数量。

急性胰腺炎患者肠道菌群发生改变

2015 年，我国学者研究报道 AP 患者肠道菌群结构的改变。结果显示，在 AP 患者发病早期已发生肠道微生态的变化。肠道有益菌属减少和条件致病菌明显增多，提示肠道菌群失调可能在 AP 发病中起一定的作用，加重了全身的炎症反应，导致器官衰竭的发生。但该研究采用梯度变形凝胶电泳法。该方法灵敏度较低，只能检测肠道中高丰度的微生物，有一定的局限性。

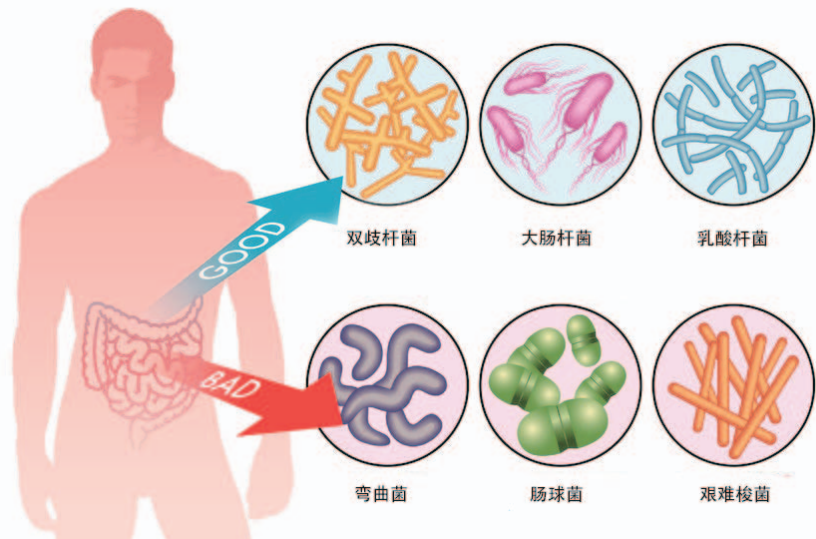
笔者团队前期采用目前最常用的 16S rRNA 法，检测不同病情分级 AP 患者的肠道菌群结构。

结果显示，AP 患者肠道菌群结构与正常人存在显著差异。AP 患者肠道内有益菌属，如双歧杆菌属和柔嫩梭菌属明显减少，条件致病菌属，如埃希氏菌属则明显增加。且 SAP 患者肠道有益菌相对丰度较轻度急性胰腺炎相比，明显下降。

进一步对肠道菌群变化与炎症（肿瘤坏死因子 TNF- α 、白细胞介素 IL-1 β ）和肠屏障指标（二胺氧化酶 DAO）的相关性分析显示，双歧杆菌与 TNF- α 、DAO 呈显著负相关，粪球菌属与 IL-1 β 呈显著正相关，肠球菌属、变形杆菌属、

假单胞菌属与 TNF- α 呈显著正相关。这表明，该肠道菌群的失衡可能参与了 AP 炎症反应和肠黏膜屏障损伤。

肠道菌群的失衡，如维持肠黏膜屏障的有益菌减少，而产内毒素的条件致病菌增加，可破坏肠屏障，从而使肠道内致病菌通过损伤的肠黏膜释放入血，导致细菌移位，继发肠源性感染。因此，我们推测，在 AP 早期，肠道菌群失调可能通过引起肠黏膜上皮细胞炎症和肠屏障功能破坏，最终促进疾病的进展。其因果关系及确切的分子机制仍有待进一步研究。



调节肠道菌群在急性胰腺炎治疗中的作用存争议

近年来，通过应用益生菌纠正肠道菌群失衡治疗 AP 一直是研究的热点，已由早期的动物实验转化到临床应用，但仍存在争议。

2002 年，来自匈牙利学者首次针对益生菌治疗 AP 疗效进行了一项随机双盲对照试验。结果发现，益生菌组患者感染性胰腺坏死、胰腺脓肿等感染性并发症的发生显著低于对照组，提示益生菌在一定

程度上可改善 AP 的预后。

而 2008 年，在 Lancet 发表的一项荷兰的多中心随机对照试验得出相反的结论。研究结果提示，预防性使用益生菌反而增加 SAP 患者死亡的风险，而感染性并发症的发生率无明显差别。此外，实验组出现严重并发症，有 9 例患者出现肠缺血，而对照组无一例发生。这项研究引起了全世界对益生菌治

疗 AP 的广泛关注。

2016 年，美国学者对该研究进行重新评估，认为益生菌使用延迟、剂量低以及治疗组用药前器官衰竭发生率较对照组高，是治疗组死亡率升高的原因。建议 SAP 患者应该尽早且大剂量应用益生菌（ 10^{12} ~ 10^{14} CFU/d），同时限制多糖的摄入，从而防止肠道自身菌群过度生长。

我国指南重视肠道微生态平衡及黏膜微生态屏障建立

目前，2013 年国际胰腺协会与美国胰腺协会制定的 AP 诊治指南中指出，不推荐使用益生菌预防 AP 的感染性并发症。同年，我国急性胰腺炎诊治指南提出，益生菌可调节肠道免疫和纠正肠道菌群失调，从而重建肠道微

生态平衡。但目前对 SAP 是否应该使用益生菌治疗尚存在争议。

2016 年，中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识中对于胃肠道黏膜微生态屏障功能障碍、衰竭，建议大剂量微生态活菌制剂冲击治

疗，以预防肠黏膜屏障功能的恶化，促进肠道微生态的恢复。建议微生态调节剂口服剂量应达 10^{10} ~ 10^{12} CFU 以上，必要时配合微生态活菌制剂灌肠；如禁食状态下更需使用微生态调节活菌制剂灌肠治疗。

结语

临床上对 AP，应根据病情采取积极的液体复苏，改善肠黏膜微循环障碍、尽早开始肠内营养、促进肠蠕动，以

及肠道去污通便等综合措施，同时合理使用抗菌药，保护肠道微生态环境，以预防和减少多脏器功能衰竭及胰腺感

染性并发症的发生及进展。有关益生菌制剂在 AP 治疗中的疗效及机制还需要更多基础与临床研究进一步明确。

关注医学

剖析医事

服务医师



医师报
中国医师协会唯一报纸

周报，单价：4.0元，全年48期；定价192元

全国各地邮局均可随时订阅（邮发代号：1-351）

服务热线：010-58302970

医师网的正确打开方式
www.mdweekly.com.cn

全新改版上线