

颅脑损伤后肠道黏膜屏障功能障碍的研究进展

丁春龙 奚少东 刘 民 周勤伟 王辉军 陈俊杰 邱 杰

【关键词】 颅脑损伤;肠道黏膜屏障;功能障碍  
【文章编号】 1009-153X(2022)11-0949-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致青壮年死亡和残疾的主要原因之一,已成为全球性的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。虽然 TBI 主要是以头部损伤为特征,但是一个同时存在着多种非神经系统损伤的病理生理过程,例如全身性炎症反应和以心血管系统、呼吸系统和胃肠道系统功能障碍为主的多器官损伤<sup>[2]</sup>。肠道黏膜作为人体内环境和外界环境之间最大的生理性屏障<sup>[3]</sup>。肠道既起着消化吸收作用,肠上皮又可以起防御作用,防止肠道内致病性抗原的入侵。TBI 后缺血缺氧、氧化应激和全身性炎症反应导致肠上皮细胞凋亡<sup>[4]</sup>,使肠道黏膜通透性增加,引起细菌及内毒素移位,加重全身炎症反应,导致多器官功能衰竭甚至死亡<sup>[5]</sup>。本文就 TBI 后肠道黏膜屏障功能障碍的研究进展进行综述。

1 肠道黏膜屏障的结构

肠道黏膜屏障主要包括机械性、化学性、生物性和免疫屏障,是人体最主要的防御屏障。它具有双重功能,一方面允许吸收养分、水和电解质,另一方面限制宿主与肠道内有害物质接触。

1.1 黏液层 整个肠道黏膜表面覆盖有一层由杯状细胞分泌的黏液层,厚度超过 100 μm。黏液层主要由黏蛋白、水、磷脂、三叶肽和其他抗菌物质组成,例如分泌型 IgA、抗菌肽和防御素等<sup>[6]</sup>。黏液层保护肠道黏膜不受肠道内容物剪切力的损害以及肠道微生物、毒素和抗原的入侵。它还可以保存包含抗菌肽和消化酶在内的黏膜分泌物,以及保持肠黏膜上皮水化。黏液层作为一个半渗透屏障,不仅能够进行营养物质的交换,还能阻隔大多数细菌和病原体<sup>[7]</sup>。

1.2 肠上皮细胞层 肠道内衬有一层厚度约为 20 μm 的柱状上皮,将肠管与机体内环境隔离。除肠上皮细胞外,上皮细胞层含有内分泌细胞,主要是杯状细胞、潘氏细胞和肠道内分泌细胞<sup>[8]</sup>。肠上皮细胞的完整性和上皮细胞间紧密连接维持着正常肠道屏障功能。肠上皮细胞是上皮细胞层的关键组成部分,其最重要的功能是维持肠道机械屏障的完整性。分子、溶质和离子通过跨细胞或细胞旁途径通过上皮细胞层,较大的颗粒(例如营养素、蛋白质、细菌及其产物)通过内吞或胞吐的方式通过上皮细胞<sup>[9]</sup>。相邻肠上皮细胞间的细胞间隙被顶端连接复合物(包括紧密结节和黏附连接)以及下端的桥粒封闭。紧密连接是肠上皮细胞间的重要连接方式,形成了机体防止肠道内细菌和毒素发生移位的重要屏障。细胞间紧密连结在上皮细胞外膜的顶端形成一个连续的网络,防止小分子物质通过细胞间隙转移到黏膜下层<sup>[10]</sup>。紧密连接由多种蛋白复合物组成,包括跨膜蛋白(例如闭锁蛋白、水闸蛋白、连接黏附分子)和胞质蛋白(例如闭锁小带蛋白)。带电荷和选择性细胞旁通道的闭锁蛋白和水闸蛋白受细胞内支架蛋白以及肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)的调节。肠上皮的细胞旁途径可分为三种类型:小孔途径、泄漏途径和无限制途径<sup>[11]</sup>。紧密连接是一个不稳定结构,翻译后修饰、紧密连接蛋白的位置以及其活性变化都能改变其通透性。当肠上皮细胞凋亡、坏死或溃疡形成时,肠腔中的物质可不受限制的进入黏膜下层。

1.3 免疫屏障 人体中,约 70% 的免疫细胞在胃肠道内,形成肠道相关淋巴样组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)。GALT 分泌的抗体构成了肠道的免疫屏障。弥漫性 GALT 包括上皮内淋巴细胞和固有层中的淋巴细胞。大部分上皮内淋巴细胞是 CD8<sup>+</sup> T 细胞,不断监测并应答肠腔内细菌和其他抗原。肠道免疫主要是先天性免疫应答,其主要成

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.11.022  
作者单位:214000 江苏,无锡市锡山人民医院神经外科(丁春龙、奚少东、刘 民、周勤伟、王辉军、陈俊杰、邱 杰)  
通讯作者:奚少东,E-mail:xishiaodong@sina.com

分包括识别受体和抗菌肽。肠道菌群还可以促进肠道屏障的建立,帮助黏液产生,并促进肠道上皮细胞的再生<sup>[12]</sup>。

2 TBI 后肠道屏障功能障碍

中、重型 TBI 后,肠道收缩和吸收功能减弱,主要表现为呕吐和腹胀。TBI 破坏肠道屏障并导致黏膜通透性增高,导致一些离子、溶质、蛋白质、细菌和细菌产物自由地进出肠腔。肠壁损伤还会导致营养不良、电解质紊乱、细菌移位、全身性炎症反应、败血症和多器官功能衰竭,增加病死率<sup>[13]</sup>。

3 TBI 后肠道屏障功能障碍的病理机制

TBI 后肠道屏障功能障碍的发病机制尚不清楚。脑肠轴是大脑和胃肠道之间的双向信号传递系统,包含神经、激素和免疫相关的传入和传出信号<sup>[14]</sup>。原发性和继发性脑损伤可破坏脑肠轴,导致消化吸收、免疫调节、神经内分泌信号和肠道屏障功能紊乱<sup>[15]</sup>。脑肠轴及相关发现有助于了解和探索 TBI 后肠道屏障功能障碍的病理生理机制。

3.1 肠上皮细胞旁通透性增高 细胞旁高通透性是 TBI 后肠道屏障功能障碍的基础。研究发现,小鼠 TBI 后肠道上皮屏障功能破坏并伴随紧密连接蛋白的表达降低,以及肠道 MLCK 的表达增加<sup>[16]</sup>。这提示 TBI 后肠道通透性的增加主要是通过肠上皮细胞旁通路而非跨上皮细胞通路。

3.2 缺血再灌注损伤 TBI 后,氧自由基损伤和肠上皮细胞凋亡增加肠道黏膜的通透性。人体处于严重的创伤作用下,同时遭受低血容量性休克,这会显著降低胃肠道血流量并引起肠道黏膜缺血和缺氧,进一步加重肠道黏膜损伤和屏障功能障碍<sup>[17]</sup>。缺血再灌注损伤后,活化的中性粒细胞释放出蛋白酶和氧自由基,再次加重肠道黏膜水肿、细胞凋亡和坏死。

3.3 炎症反应 机体应对伤害的第一道防线是先天免疫系统,其中巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和  $\gamma\delta$  T 细胞参与先天性免疫反应<sup>[18]</sup>。免疫细胞的激活导致炎症介质的释放,例如核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、一氧化氮和血小板激活因子引起肠黏膜损伤。TNF- $\alpha$  是通过紧密连接诱导肠道高通透性的核心因素。病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和 NF- $\kappa$ B 形成正反馈回路。PAMPs 激活黏膜下巨噬

细胞和其他细胞的 Toll 样受体,促进 TNF- $\alpha$  的表达。TNF- $\alpha$  与肠上皮细胞 TNF 受体的结合激活多种途径,例如 NF- $\kappa$ B 途径,上调 IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达,增加紧密连接的通透性。

3.4 神经递质和激素的异常释放 TBI 后,肾上腺髓质和交感神经末梢会释放大量的儿茶酚胺,这会导致整个交感神经兴奋性增加,内脏血管出现痉挛,肠黏膜血流减少,损伤肠道黏膜,并使内毒素进入血液循环。神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 广泛分布于中枢和周围神经系统,通常与去甲肾上腺素同时释放,在交感神经连接处产生作用。TBI 大鼠血浆 NPY 和空肠基因浓度以及 NPY 蛋白表达显著增加,提示 NPY 可能与 TBI 后肠道功能障碍有关<sup>[19]</sup>。多巴胺是中枢神经系统重要的神经递质,广泛分布于神经系统和周围组织。消化道包含许多多巴胺能细胞。神经系统多巴胺能神经元兴奋可导致多巴胺释放到突触间隙,减少胃肠道血液供应并损害肠粘膜屏障。在应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 受刺激,皮质醇从肾上腺释放,影响肠功能效应细胞的活动<sup>[20]</sup>。

3.5 营养不良 TBI 早期,人体经常出现营养不良。脑损伤可引起神经内分泌变化导致分解代谢强于合成代谢,导致低蛋白血症,肠道上皮细胞的再生能力下降。营养不良与小肠组织学异常有关,包括绒毛变钝、黏液杯状细胞减少和炎症反应<sup>[21]</sup>。在营养不良的状态下,肠道各种消化酶减少,化学酶杀菌作用减弱,这些利于肠道外来细菌的过度繁殖。此外,严重创伤早期,经常需要禁食,没有肠内营养的刺激,肠道黏膜可能发生萎缩,导致肠道屏障功能受损。

4 TBI 后肠道屏障功能的保护

肠道屏障功能障碍会加重原发疾病的病情。因此,对于 TBI,除治疗脑损伤外,应采取针对性措施防止 TBI 后因肠道屏障功能障碍而发生的肠道细菌移位和败血症。解决肠道屏障功能障碍的干预措施分为两类:①恢复肠道上皮,其中包括肠道干细胞移植和表皮生长因子;②调节紧密连接,主要作用于 MLCK 和紧密连接蛋白-2。

4.1 Ghrelin Ghrelin 是一种含有 28 个氨基酸的脑肠肽,主要由胃细胞分泌。Ghrelin 是生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的内源性配体,因此它具有多种生物学功能。Ghrelin 可以与免疫细胞上的 GHS-R 结合并抑制

GHS-R 释放 PAMP 诱导的 TNF- $\alpha$ 。外源性 Ghrelin 可以预防 TBI 后肠道屏障功能障碍。研究表明小鼠 TBI 后使用 Ghrelin 可以抑制肠道 TNF- $\alpha$  和 MLCK 的过度表达并防止肠道高通透性。颅内出血小鼠模型发现, Ghrelin 可减轻肠道黏膜损伤, 恢复紧密连接蛋白的表达, 抑制肠内毒素移位, 提高生存率<sup>[22]</sup>。

4.2 迷走神经刺激 迷走神经刺激可促进运动和认知恢复, 减轻脑水肿和炎症, 减轻血脑屏障破坏, 起神经保护作用<sup>[23]</sup>。迷走神经刺激还可以促进迷走神经末梢释放乙酰胆碱, 从而抑制表达乙酰胆碱受体的免疫细胞产生 TNF- $\alpha$ 。在 TBI 小鼠模型中, VNS 阻止 TBI 诱导的肠道高通透性, 预防肠道损伤, 显著降低肠道 TNF- $\alpha$  表达水平。

4.3 激素下调 肾上腺素能阻滞剂可以阻断 HPA 的激活, 从而减轻应激反应并扩张肠黏膜血管。拉贝洛尔是高选择性  $\alpha 1$  受体阻滞剂。TBI 大鼠腹腔注射拉贝洛尔降低血浆肾上腺素水平, 使肠道黏膜通透性降低, 降低 TNF- $\alpha$  在肠道内的表达<sup>[24]</sup>。

4.4 合理的肠内营养 及时、适当和充足的肠内营养直接影响 TBI 的预后。早期肠内营养和特殊营养素的添加有助于 TBI 后肠道黏膜屏障功能的恢复。益生菌帮助维持肠道的正常菌群并防止有害细菌移位<sup>[25]</sup>。乳杆菌改善 TBI 小鼠回肠末端绒毛形态, 恢复受损的 Cajal 间质细胞<sup>[26]</sup>。

总之, TBI 引起肠道黏膜屏障功能障碍的机制复杂。针对不同病理生理机制的干预措施有助于保护肠道屏障功能, 促进病人恢复。但是, TBI 后肠道屏障功能异常的原因尚未明确, 确切的发病机理有待进一步阐明, 相关针对性的干预研究仍然有限。

【参考文献】

[1] 李春伟, 伊志强, 李 良. 重型创伤性颅脑损伤的治疗进展[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(7): 656-660.

[2] Dobrovolny J, Smrcka M, Bienertova-Vasku J. Therapeutic potential of vitamin E and its derivatives in traumatic brain injury- associated dementia [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(6): 989-99.

[3] Julio- Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, *et al.* Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders--a controversial association [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(10): 1187-1120.

[4] Liu Y, Bao Z, Xu X, *et al.* Extracellular signal- regulated kinase/nuclear factor- erythroid2- like2/heme oxygenase- 1

pathway- mediated mitophagy alleviates traumatic brain injury- induced intestinal mucosa damage and epithelial barrier dysfunction [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(13): 2119- 2131.

[5] Ma EL, Smith AD, Desai N, *et al.* Bidirectional brain- gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 56-69.

[6] 胡艳艳, 刘小伟. 肠道杯状细胞结构和功能的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2013, 33(5): 424-430.

[7] 黄春兰, 曾 悦. 杯状细胞及肠道黏液屏障的功能研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2017, 37(6): 357-360.

[8] César Machado MC, da Silva FP. Intestinal barrier dysfunction in human pathology and aging [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(30): 4645-4650.

[9] Van Spaendonck H, Ceuleers H, Witters L, *et al.* Regulation of intestinal permeability: the role of proteases [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(12): 2106-2123.

[10] Takizawa Y, Kishimoto H, Tomita M, *et al.* Changes in the expression levels of tight junction components during reconstruction of tight junction from mucosal lesion by intestinal ischemia/reperfusion [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 39(3): 211-220.

[11] Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 9-21.

[12] Caroline Z, Ramesh G, Thomas P, *et al.* A review of traumatic brain injury and the gut microbiome: insights into novel mechanisms of secondary brain injury and promising targets for neuroprotection [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(6): 113.

[13] Kemp CD, Johnson JC, Riordan WP, *et al.* How we die: the impact of nonneurologic organ dysfunction after severe traumatic brain injury [J]. *Am Surg*, 2008, 74(9): 866-872.

[14] Sundman MH, Chen NK, Subbian V, *et al.* The bidirectional gut- brain- microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 31-44.

[15] Patterson TT, Nicholson S, Wallace D, *et al.* Complex feed- forward and feed- back mechanisms underlie the relationship between traumatic brain injury and the gut- microbiota- brain axis [J]. *Shock*, 2018, 52(3): 1.

[16] Bansal V, Ryu SY, Blow C, *et al.* The hormone Ghrelin prevents traumatic brain injury induced intestinal dysfunction [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(12): 2255-2260.



[17] Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(1): 114-123.

[18] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, *et al*. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.

[19] Duan H, Hao C, Fan Y, *et al*. The role of neuropeptide Y and aquaporin 4 in the pathogenesis of intestinal dysfunction caused by traumatic brain injury [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(2): 1006-1012.

[20] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, *et al*. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203-209.

[21] Walson JL, Berkley JA. The impact of malnutrition on childhood infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(3): 231-236.

[22] Cheng Y, Wei Y, Yang W, *et al*. Ghrelin attenuates intestinal barrier dysfunction following intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 17(12): E2032.

[23] Neren D, Johnson MD, Legon W, *et al*. Vagus nerve stimulation and other neuromodulation methods for treatment of traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(2): 308-319.

[24] Lang Y, Fu F, Sun D, *et al*. Labetalol prevents intestinal dysfunction induced by traumatic brain injury [J]. *Plos One*, 2015, 10(7): e0133215.

[25] Bo S, Chen H, Huan F, *et al*. The effects of lactobacillus acidophilus on the intestinal smooth muscle contraction through PKC/MLCK/MLC signaling pathway in TBI mouse model [J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0128214.

[26] Brenner LA, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, *et al*. Growing literature but limited evidence: a systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 57-67.

(2020-09-14 收稿, 2020-11-29 修回)

~~~~~

(上接第 891 页)

[4] 杨鑫, 邵钰阳, 聂盼, 等. 脑深部电刺激术治疗毁损术后帕金森病的疗效 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(12): 904-906, 911.

[5] Miocinovic S, Khemani P, Whiddon R, *et al*. Outcomes, management, and potential mechanisms of interleaving deep brain stimulation settings [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12): 1434-1437.

[6] Franca C, Barbosa ER, Iglesias R, *et al*. Interleaving stimulation in Parkinson disease: interesting to whom [J]. *World Neurosurg*, 2019, 130: e786-e793.

[7] Aquino CC, Duffley G, Hedges DM, *et al*. Interleaved deep brain stimulation for dyskinesia management in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1722-1727.

[8] Kern DS, Picillo M, Thompson JA, *et al*. Interleaving stimulation in Parkinson's disease, tremor, and dystonia [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2018, 6(6): 379-391.

[9] Blomstedt P, Stenmark Persson R, Hariz GM, *et al*. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomised blinded evaluation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 710-716.

[10] 陈礼道, 张修民, 聂盼, 等. 帕金森病丘脑底核脑深部电刺激术后程控分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(12): 210-215.

[11] Anderson TR, Hu B, Iremonger K, *et al*. Selective attenuation of afferent synaptic transmission as a mechanism of thalamic deep brain stimulation-induced tremor arrest [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(3): 841-850.

[12] Wojtecki L, Vesper J, Schnitzler A. Interleaving programming of subthalamic deep brain stimulation to reduce side effects with good motor outcome in a patient with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(4): 293-294.

[13] Zhang S, Zhou P, Jiang S, *et al*. Interleaving subthalamic nucleus deep brain stimulation to avoid side effects while achieving satisfactory motor benefits in Parkinson disease: a report of 12 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5575.

(2022-08-15 收稿, 2022-09-28 修回)