

metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(3): 137-143.

[24] Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(2): 81-85.

[25] Kajiya M, Silva MJ, Sato K, et al. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran so-

dium sulfate[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 11-15.

[26] Yang X, Guo L, Sun X, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline in preeclampsia rat model[J]. *Placenta*, 2011, 32(9): 681-686.

(收稿日期: 2013-10-01 修回日期: 2013-12-25)

· 综 述 ·

## 微生态制剂在呼吸和危重症疾病中的应用进展\*

李 健 综述, 刘大鹰 审校

(广西壮族自治区柳州市柳铁中心医院呼吸内科 545007)

**关键词:** 微生态制剂; 呼吸和危重症疾病; 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0740-03

微生态制剂是由调理微生态失调、保持微生态平衡、提高宿主健康水平或增进健康状态的益生菌及其代谢产物和促进物质制成的制剂, 可达到防病治病、增进健康的目的, 包括益生菌、益生元、合生元<sup>[1]</sup>。常用的微生态制剂包括复合乳酸菌胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)、口服酪酸梭菌活菌片等, 微生态制剂多用于治疗消化不良和腹泻。近年来大量研究显示, 微生态制剂具有降低炎症介质、抗菌、增强免疫功能的作用, 而且微生态制剂在呼吸内科和危重症疾病中的应用研究也取得了较大的进展。现就微生态制剂的作用机制和在呼吸和危重症疾病中的应用进展作一综述。

### 1 微生态制剂的作用机制

**1.1 微生态制剂对肠道菌群的调节** 益生菌可通过对肠道菌群的调节来发挥其对机体有益作用, 由此益生菌可治疗与菌群失调有关的诸多疾病<sup>[2]</sup>。益生菌具有定植性、排他性及繁殖性, 通过磷壁酸与肠黏膜上皮细胞相互作用而密切结合, 与其他厌氧菌一起占据肠黏膜表面, 共同形成一道生物学屏障, 提高上皮细胞的防御能力。补充益生菌使原籍菌重新成为优势菌群, 并与致病菌竞争附着及强固肠黏膜细胞间的紧密连接, 提高黏膜对致病菌的免疫应答, 保护和稳定黏膜屏障; 同时益生菌与肠黏膜上皮细胞受体结合, 由于空间位阻作用而阻止了致病菌或条件致病菌与肠黏膜上皮细胞的再黏附, 使肠道微生态环境恢复正常, 菌群间的平衡与交互抑制重新稳定, 菌群失调纠正, 肠黏膜屏障作用重现<sup>[3]</sup>。

**1.2 降低炎症介质** 研究表明, 微生态制剂具有降低炎症介质作用。周丽红等<sup>[4]</sup>给非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型使用金双歧进行干预。结果, 与模型组相比, 大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及内毒素水平明显降低。另一项研究<sup>[5]</sup>是给肝硬化患者予以微生态制剂联合莫沙必利治疗 12 周, 结果发现微生态制剂组血浆内毒素、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平显著降低。以上研究提示微生态制剂降低了肝炎、肝硬化患者血浆内毒素和炎症介质, 这可能是微生态制剂具有抗炎性反应作用的机制。

**1.3 抗菌作用** 研究显示, 乳酸菌可产生一些有抗菌作用的物质, 如有机酸、游离脂肪酸、过氧化氢、氨和细菌素等。Kla-

rin 等<sup>[6]</sup>将 50 例机械通气危重患者随机分为两组, 一组给予 0.1% 氯己定清洁口腔, 另一组给予口服植物乳杆菌 299, 在口咽标本中, 植物乳杆菌 299 组有 8 例, 氯己定组有 13 例检出潜在的病原菌 ( $P=0.13$ )。对气管分泌物的分析亦得出相似的结论, 提示在口腔护理中, 植物乳杆菌 299 和氯己定清除潜在的病原菌效果没有差别。

**1.4 增强机体免疫功能** 微生态制剂可刺激宿主的免疫应答, 增强体液免疫和细胞免疫。研究显示, 树突状细胞和细菌的相互作用是控制乳酸菌制剂胃肠道外免疫效应的关键。动物实验<sup>[7]</sup>证明, 给老鼠喂戊糖乳杆菌能显著增强脾细胞的自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性, 增强 NK1.1 阳性 NK 细胞和 NKT 细胞产生 IFN- $\gamma$ 。IFN- $\gamma$  产生的增加不是通过戊糖乳杆菌直接作用于 NK 细胞, 而是通过 Toll 样受体 2 和(或)Toll 样受体 4 依赖的乳酸杆菌和树突状细胞相互作用, 从而诱导 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞产生 IL-12 而实现的。另外, 肺泡巨噬细胞是抵抗病原微生物侵入下呼吸道的第一道防线, 研究证明口服干酪乳酸杆菌能剂量依赖地增强肺泡巨噬细胞的吞噬能力<sup>[8]</sup>。

**1.5 营养作用** 微生态制剂中的有益细菌经过体内生化作用参与多种维生素代谢, 产生人体所需的叶酸、生物素、烟酸、泛酸、维生素 B1 等多种物质。所以, 可通过补充益生菌增加肠道内正常菌群数量来纠正机体营养不良<sup>[9]</sup>。

### 2 微生态制剂在呼吸内科疾病中的应用

**2.1 防治抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)** 近年来, 随着广谱抗菌药物在呼吸内科的滥用, 导致肠道内正常菌群减少, 难辨梭状芽孢杆菌异常繁殖, 使 AAD 成为常见病。许多小规模开放性微生态制剂治疗的研究结果显示, 微生态制剂可降低 AAD 的发生率。邓媛等<sup>[10]</sup>选择患有严重肺和(或)腹腔感染患者 150 例, 随机分为双歧杆菌四联活菌片治疗(A 组, 50 例)、金双歧(B 组, 50 例)及对照组(C 组, 50 例), 结果 C 组患者 AAD 发生率(24%)明显高于 A、B 两组 ( $P<0.01$ )。在对呼吸危重症患者的研究中, 也发现微生态制剂有类似的效果。王传涓等<sup>[11]</sup>给住 ICU 的慢性阻塞性肺疾病

\* 基金项目: 广西卫生厅自筹经费课题(Z2011235)。 作者简介: 李健(1978—), 主治医师, 硕士, 主要从事慢性阻塞性肺疾病的诊治。

患者应用益生菌治疗,结果发现益生菌治疗组腹泻发生率为 12.50%,对照组为 40.43% ( $P < 0.05$ ),且益生菌治疗组菌群失调患者例数明显少于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示在呼吸科长期、大量使用抗生素的患者,其 AAD 的发生率明显增高,而上述研究提示,微生态制剂具有防治 AAD 的作用。

**2.2 对哮喘患者的影响** 近年来,由于工业化国家抗菌药物的使用和饮食结构的不同造成肠道菌群的紊乱,导致微生物介导的免疫耐受机制紊乱,从而导致过敏性疾病的发生率升高,包括哮喘<sup>[12]</sup>。临床试验表明,在胎儿期和出生后早期,给母亲服用乳酸杆菌,如鼠李糖乳杆菌和发酵乳杆菌,对预防和治疗儿童早期遗传性过敏性疾病有效<sup>[13]</sup>。动物实验证实,口服某种乳酸杆菌能调节呼吸道的过敏反应<sup>[14]</sup>。然而,另外一些实验提示相同的益生菌株在降低变应性疾病的发生率和严重性方面没有明显的益处<sup>[15]</sup>。还应当指出,迄今为止,在变应性疾病高危的儿童实验中,还没有益生菌能显著降低哮喘发病率的报道。提示微生态制剂对哮喘发病机制的影响还需要进行多中心、随机、对照实验加以研究。

**2.3 在呼吸道感染中的应用** 研究发现,某些乳酸菌对呼吸道和胃肠道感染有保护性作用<sup>[16]</sup>,可降低健康和住院儿童呼吸道感染的发生率<sup>[17]</sup>。动物实验显示,鼻内给予乳酸菌制剂可降低呼吸道病原体感染率<sup>[18]</sup>。然而,益生菌发挥上述作用并不需要直接接触呼吸道黏膜,而是通过与实验动物肠道淋巴组织(如肠道集合淋巴结细胞)相互作用起到使实验动物免受呼吸道感染的作用,从而间接增强呼吸道免疫力<sup>[19]</sup>。不论是通过鼻腔还是口服给予益生菌治疗,其保护作用主要是通过上调气道黏膜的 NK 细胞和(或)巨噬细胞的活力来实现的<sup>[20]</sup>。

### 3 在危重症患者中的应用

**3.1 在防治呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)中的应用** 近年来,随着呼吸机,特别是有创呼吸机的广泛应用,VAP 的发生率显著提高。研究表明,使用益生菌治疗可降低 VAP 的发生率。Lee 等<sup>[21]</sup>将 138 例机械通气患者随机分为 2 组,分别给予服用乳酸杆菌和安慰剂,结果发现与安慰剂组对比,乳酸杆菌组患者 VAP 发生率显著降低 ( $P = 0.007$ );艰难梭菌相关腹泻发生率显著降低 ( $P = 0.02$ );与安慰剂组对比,乳酸杆菌组患者使用抗菌药物治疗 VAP 的时间显著缩短 ( $P = 0.05$ ),未发现使用益生菌相关的不良反应。Forestier 等<sup>[22]</sup>发现,给上呼吸机的患者鼻饲乳酸菌制剂可以延缓呼吸道感染假单胞菌,与安慰剂组比较,鼻饲乳酸菌组患者 VAP 发生率显著降低 ( $P < 0.05$ )。微生态制剂的应用,给 VAP 的防治提供了新的有效手段。

**3.2 微生态制剂在其他危重症中的应用** 研究显示,微生态制剂对危重病患者胃肠功能障碍具有较好的治疗作用,可明显降低多器官功能不全的发生率和病死率。魏炜<sup>[23]</sup>将 96 例住 ICU 胃肠功能障碍的危重病患者分为金双歧治疗组(56 例)和对照组(40 例),结果发现金双歧治疗组多器官功能不全的发生率和病死率均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。Tan 等<sup>[24]</sup>将 52 例创伤性颅脑损伤、格拉斯哥昏迷评分在 5~8 分的患者分为益生菌治疗组和对照组,结果与对照组比较,益生菌治疗组血清 IL-12/p70、IFN- $\gamma$  显著升高,而 IL-4、IL-10 水平显著降低,而急性生理和慢性健康状况评分 II 和序贯器官衰竭评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。另外,益生菌治疗组院内活动性肺炎发生率和住 ICU 时间显著低于对照组。然而,两组患者 28 d 病死率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 4 微生态制剂的风险

实验证明,使用益生菌不会增加腹泻的发生率<sup>[25]</sup>。但是微生态制剂的应用是存在风险的。一个风险是乳酸菌的定植和过度生长,特别是给因重病而导致免疫抑制的患者使用益生菌活菌制剂,这些患者会发生益生菌定植,从而发生益生菌相关性疾病。

综上所述,微生态制剂的种类繁多,近年来的研究发现,其作用不仅仅局限于治疗消化道疾病,其具有降低炎症介质、抗菌和提高机体免疫力的作用,大大地拓宽了微生态制剂的应用领域。其在 VAP、哮喘、肺部感染和危重症疾病的治疗方面的应用研究取得了较大的进展,给呼吸系统疾病的治疗研究指出了新的研究方向。微生态制剂在其他呼吸系统疾病的应用报道国内外很少见,可以通过相关的研究加以阐明,但要注意防治微生态制剂相关性疾病。

### 参考文献:

- [1] 熊德鑫. 现代微生物学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2000:58.
- [2] Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(2):300-310.
- [3] 王曦钟, 吕益中, 梁永权, 等. 微生态制剂与胃肠黏膜屏障[J]. *中国基层医药*, 2005,2(12):217-218.
- [4] 周丽红, 赵彩彦, 王玮, 等. 微生态制剂对非酒精性脂肪性肝炎的干预作用及其机制[J]. *中华消化杂志*, 2010,30(10):769-780.
- [5] 田峰, 饶芳, 梁少红, 等. 微生态制剂联合莫沙必利治疗肝硬化患者内毒素血症的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2010,8(24):98-100.
- [6] Klarin B, Molin G, Jeppsson B, et al. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study[J]. *Crit Care*, 2008,12(6):R136.
- [7] Koizumi S, Wakita D, Sato T, et al. Essential role of Toll-like receptors for dendritic cell and NK1.1(+) cell-dependent activation of type 1 immunity by *Lactobacillus pentosus* strain S-PT84[J]. *Immunol Lett*, 2008,121(2):173-174.
- [8] Villena J, Barbieri N, Salva S, et al. Enhanced immune response to pneumococcal infection in malnourished mice nasally treated with heat-killed *Lactobacillus casei* [J]. *Microbiol Immunol*, 2009,53(11):636-646.
- [9] DeLegge MH. Enteral feeding[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008,24(2):184.
- [10] 邓媛, 吴建明. 微生态制剂预防抗生素相关性腹泻的临床研究[J]. *医学临床研究*, 2009,26(10):1804-1808.
- [11] 王传涓, 徐丽丹, 赖小燕, 等. 加用益生菌肠内营养对预防 COPD 患者菌群失调性腹泻的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2010,15(3):332-333.
- [12] Noverr MC, Huffnagle GB. The microflora hypothesis of allergic diseases[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005,35(12):1511-1520.
- [13] Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Effects of probi-

- otics on atopic dermatitis; a randomised controlled trial [J]. Arch Dis Child, 2005, 90(9): 892-897.
- [14] Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice; a bacterial strain comparative study[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 15(12): 107-117.
- [15] Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, et al. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma; systematic review of randomized controlled trials [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(6): 570-579.
- [16] Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics; an overview [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 96-100.
- [17] Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections [J]. Pediatrics, 2010, 125(5): 1171-1177.
- [18] Izumo T, Maekawa T, Ida M, et al. Effect of intranasal administration of Lactobacillus pentosus S-PT84 on influenza virus infection in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(9): 1101-1106.
- [19] Harata G, He F, Kawase M, et al. Differentiated implication of Lactobacillus GG and L. gasseri TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch [J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(8): 475-480.
- [20] Izumo T, Maekawa T, Ida M, et al. Effect of intranasal administration of Lactobacillus pentosus S-PT84 on influenza virus infection in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(9): 1101-1106.
- [21] Lee E, Marin H, Thomas B, et al. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1058-1064.
- [22] Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al. Oral probiotic and prevention of pseudomonas aeruginosa infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients [J]. Crit Care, 2008, 12(3): 1269.
- [23] 魏炜. 微生态制剂对危重病患者胃肠功能障碍的治疗作用 [J]. 临床外科杂志, 2008, 16(6): 406-408.
- [24] Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients; a prospective randomized pilot study [J]. Crit Care, 2011, 15(6): 290.
- [25] Barraud D, Blard C, Hein F, et al. Probiotics in the critically ill patient; a double blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(9): 1540-1547.

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2013-12-22)

• 综 述 •

## 胃肠道 Cajal 细胞相关信号通路的研究进展\*

郭小虎<sup>1</sup>, 刘晓燕<sup>2</sup>综述, 张有成<sup>1,3,△</sup>审校

(1. 兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030;

3. 甘肃省消化肿瘤重点实验室, 兰州 730030)

**关键词:** Cajal 间质细胞; 胃肠间质细胞; 胃肠道

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.042

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)06-0742-04

Cajal 间质细胞 (ICC) 是在 1893 年由西班牙神经解剖学家 Cajal 在胃肠道发现的特殊类型的间质细胞, 是胃肠电活动的起搏细胞<sup>[1]</sup>。绝大多数 ICC 都表达由原癌基因 c-kit 编码的一种跨膜型酪氨酸激酶 (PTK) 受体, 这种受体所介导的信号通路是 ICC 的发育和维持 ICC 表现型所必需的, 由于平滑肌细胞和肠神经元不表达 kit, 所以通过 kit 可鉴别 ICC<sup>[2]</sup>。ICC 分为四类: 黏膜下 ICC (submucosal ICC, IC-SM), 位于黏膜下, 环状肌层表面; 肌间 ICC (myenteric ICC, IC-MY), 存在于环状肌和纵行肌束内; 深层肌丛 ICC (deep muscular plexus ICC, IC-DMP) 处于环状肌层内<sup>[2]</sup>。ICC 数量只有不到消化道肌层细胞的 10%, 却是胃肠基本电活动 (慢波电位) 的发生器, 在推进电活动传播、介导神经信号传递以及控制胃肠自主节律性运动方

面发挥关键作用<sup>[3]</sup>。有研究表明, 从食管到肛门内括约肌都能发现 ICC 且呈网状分布, ICC 与平滑肌细胞、ICC 之间形成缝隙连接, 使得 ICC 和平滑肌、ICC 之间形成信号耦合<sup>[4]</sup>, 所以 ICC 在胃肠神经-ICC-SMC 为基础的胃肠网络结构中具有重要作用。

### 1 ICC 相关的胃肠运动神经通路

有研究发现, ICC 与肠神经系统关系密切, 应用电镜的形态学研究显示肠道运动性神经元的曲张体与 ICC 之间的距离小于 20 nm<sup>[5]</sup>, 比肠道运动神经与 SMC 的接触更紧密, 通过突触前后膜的特殊连接 (电密度增加) 形成神经元和 ICC 的紧密关系。观察超微结构发现在肠神经末梢与 ICC 之间存在突触样结构, 而肠神经与平滑肌细胞之间没有形成紧密连接或突触样结构<sup>[6]</sup>。胃肠道运动取决于兴奋性肠神经和抑制性肠神经

\* 基金项目: 甘肃省中医药科技项目 (GZK-2012-51)。作者简介: 郭小虎 (1986-), 硕士, 主要从事消化道疾病的外科治疗。△ 通讯作者, Tel: 13919975286; E-mail: zhangychphd@yahoo.cn。