

## · 综 述 ·

## 肠道细菌移位与血流感染

王 颖, 奚海燕, 李玲慧, 史利宁 综述, 王卫萍 审校

〔摘要〕 细菌移位是肠道细菌穿过肠道黏膜对正常无菌组织和内脏器官的侵袭。肠梗阻患者和免疫功能低下者更易发生细菌移位,并进一步引发血流感染。肠道菌群移位的发生受免疫功能破坏,肠道菌群失调,肠黏膜通透性升高等因素的影响。在重症患者尤其其免疫力低下患者的血流感染发生过程中,肠道细菌移位起重要的作用。本文回顾有关文献对肠道细菌移位及其与血流感染的关系如下。

〔关键词〕 细菌移位;血流感染;肠道菌群

〔中图分类号〕 R446 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.05.022

血流感染是一种严重的感染性疾病,包括菌血症和败血症。近年来,其发病率逐年增高,是导致患者住院时间延长、住院费用增加及死亡率增高的主要原因之一。肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)是指肠道内的细菌穿过肠黏膜屏障对正常无菌组织和器官侵袭的过程。目前各种研究显示,BT 与血流感染的发生、发展密切相关。要预防血流感染的发生,必须认识到肠道菌群的作用机制,尤其是 BT 在患者感染发生过程中的重要地位。本文对 BT 与血流感染的关系作一综述,希望能对血流感染的预防及临床治疗有一定帮助。

## 1 肠道细菌移位

正常情况下,肠道微环境是动态平衡且相对稳定的<sup>[1]</sup>。但在一些病理情况下,肠道功能异常时,可发生 BT。细菌移位常是自发性腹膜炎、血流感染,甚至是全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的诱因。BT 在健康人体肠道也时有发生,正常免疫系统在细菌迁移过程中能够及时对其清除。但当宿主的免疫功能低下时,移位的细菌不能被有效地遏制和消除,继而引发感染。肠源性败血症假说认为,危重患者肠道杆菌尤其是肠杆菌科细菌的过度生长与血流感染密切相关<sup>[2]</sup>。Marshall 等<sup>[3]</sup>研究表明大于 90% 的重症监护病房患者曾感染过至少一种与上消化道相同种属的细菌。BT 更频繁地发生在肠梗阻患者和免疫功能低下患者,是导致血流感染的一个重要因素。已经有研究通过细菌培养或 16S rRNA 基因测序证明 BT 的发生<sup>[4]</sup>。

## 2 影响肠道细菌移位的因素

**2.1 机体的免疫缺陷和免疫抑制** 机体的免疫功能受损可能是 BT 发生最重要的因素之一<sup>[5]</sup>。患者因严重的疾病导致自身免疫防御功能受损时,移位的细菌则不能被及时地吞噬并杀死,现在普遍认为血液系统恶性肿瘤是 BT 引发血流感染的一个危险因素。O'Boyle 等<sup>[6]</sup>认为 BT 可能是免疫抑制的一种表现,老年患者是细菌移位发生的最危险人群。此外,还发现免疫抑制剂的使用、淋巴瘤、严重烧伤、内毒素休克和失血性休克以及器官移植等也是细菌移位的促发因素。

**2.2 肠道微生态失衡** 肠道菌群失调也是 BT 发生的重要原因之一。肠道优势菌群过度生长,肠道内有益菌群抵抗力被破坏,肠道微生态失衡,是肠道细菌突破肠黏膜屏障作用致细菌移位的重要诱发因素。肠道菌群受多种因素相互影响,如饮食、胃酸、胃和肠道分泌物、胆汁盐、溶菌酶、分泌型 IgA 抗体、抗菌药物、细菌间的相互作用和肠道蠕动等。

**2.3 肠黏膜屏障通透性** 肠道上皮细胞分泌的黏液层是抵御细菌入侵的第一道防线,可以阻止肠道细菌对肠道上皮的黏附。此外,肠道黏液层中还含有丰富的 IgA 抗体,能够结合过度生长的细菌及其产生的抗原物质,通过免疫清除作用阻止其移位,而且能够把移位至固有层的细菌及其抗原再泵回肠腔内。位于肠腔面的 Toll 样受体能够识别入侵的微生物并激活宿主的防御机制,一旦病原体通过黏膜和上皮屏障,将会被黏膜下的巨噬细胞吞噬。然而,肠道黏膜最重要的屏障还是黏膜上皮细胞本身,其选择性通过作用可以有效阻止病原体及其有害产物移位至其他组织。但肠黏膜缺血、缺氧或缺血-再灌注

基金项目: 国家青年自然科学基金项目(81302536)

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院中心实验科

通讯作者: 王卫萍, E-mail: njglyyzyw@sina.com

损伤是介导肠黏膜屏障损伤的重要机制;肠黏膜通透性增高,屏障功能减弱,BT 即可能发生<sup>[7-8]</sup>。

**2.4 阻塞性黄疸** 发生阻塞性黄疸时,肠道的胆汁缺乏导致肠道免疫功能下降,黏膜屏障破坏,肠道细菌过度繁殖和大量内毒素产生,亦可导致细菌移位。

**2.5 肠道蠕动** 正常的肠蠕动能防止肠内致病菌过度增殖和黏附。肠运动减弱是细菌移位发生的一个危险因素。

**2.6 其他因素** 辐射过度、心理失衡和各种药物因素如免疫抑制剂、非甾体类抗炎药及某些抗生素均可影响肠道细菌移位。此外,过度产生一氧化氮、白介素-6、内毒素等亦可导致肠黏膜屏障作用减弱,增加黏膜的通透性。

### 3 细菌移位的检测

细菌移位的检测分为直接检测和间接检测,分述如下。

**3.1 直接检测** 包括以下几种。

**3.1.1 肠系膜淋巴结培养** 细菌移位可通过肠系膜淋巴结培养来检测<sup>[6,9]</sup>,培养结果阳性即可诊断 BT。虽然这种检测方法是检测 BT 的直接证据,但假阴性率较高。

**3.1.2 通过使用标记的细菌** 这是在活体内应用示踪核素或是质粒来标记细菌用于检测的技术。这种方法的优点是,当细菌穿过肠上皮屏障,即使被肠相关淋巴组织吞噬,仍然可以被定位。由于成本和技術的原因该方法仅限于实验室用于科研。

**3.2 间接检测** 细菌移位的间接检测有以下方法。

**3.2.1 血培养** 血培养包括对肠道细菌的检测,是目前通用的经典方法。该方法一般需要 3~4 d 甚至 1 周的时间,且有约 70% 的肠道细菌无法被培养检测出来<sup>[10]</sup>。

**3.2.2 宏基因组学 (Metagenomics)** 又称微生物环境基因组学、元基因组学。通过直接从环境样品中提取全部微生物的 DNA,构建宏基因组文库,利用基因组学的研究策略研究环境样品所包含的全部微生物的遗传组成及其群落功能。这类方法在细菌检测上能够克服传统培养所需时间较长等缺点,不仅可以作为 BT 发生的标志,还可以作为预后指标,为 BT 的早期诊断提供可能<sup>[11-14]</sup>。

**3.2.3 内毒素检测** 内毒素是所有革兰阴性菌细胞壁的外部特有结构,检测血液中的内毒素也是一种间接检测细菌移位的方法。

**3.2.4 非代谢糖类及二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 的检测** 患者尿液中乳果糖、甘露醇排泄率

的比值及血中 DAO 水平的升高均提示肠黏膜屏障的完整性受破坏,细菌移位的风险加强<sup>[15-18]</sup>。

### 4 细菌移位的防治

目前,肠道细菌移位的防治主要着眼于抑制细菌的过度生长和对肠道菌群的调节,以保持肠道微生态平衡。此外,各项研究也在不断探索对肠黏膜屏障作用及机体的免疫功能的调节与保护。有人提出了增加肠道营养,维持肠道微生物的生长可能会阻止细菌移位。母乳含有丰富的双歧杆菌和乳酸杆菌,而配方奶中则具有肠球菌和肠杆菌;营养素如谷氨酰胺、精氨酸、益生元、益生菌和抗氧化剂等均能营养肠道黏膜上皮细胞以增加其屏障功能<sup>[19-23]</sup>。益生元是一种不可被消化的膳食补充剂,通过选择性的刺激某些细菌的生长与活性而对机体产生有益的影响。益生菌在调节肠道微环境方面发挥重要作用,能够阻遏病原菌对肠道上皮的黏附并能够增强机体的免疫能力。益生元与益生菌经常被联合使用。动物研究中证实,在发生梗阻性黄疸时予环丙沙星和熊去氧胆酸对预防细菌移位有协同效应<sup>[24]</sup>。药物西沙必利、普萘洛尔、硫糖铝、胆汁盐和前列腺素衍生物等药物已被证明能够减少细菌移位。高压氧治疗也被证明可以减少 BT 的发生。而广谱抗生素可大量杀灭肠道内敏感的原生菌,导致肠道微生态环境破坏,科学合理地使用抗生素可降低 BT 的发生率。肠杆菌科细菌引起的血流感染与粒细胞减少之间关系密切,这些感染菌的细菌分型与粪便分离菌株之间具有很强的相关性<sup>[25]</sup>,BT 可诱发多种炎性细胞因子的产生,并进一步导致血流感染<sup>[26]</sup>。对重症患者特别是免疫力低下患者,BT 是介导其血流感染发生的重要因素。

目前对于细菌移位的防治已有多种不同的方案,但是由于患者个体的异质性,以及各种研究结果的不同解读,对于细菌移位的防治尚未达成共识,只有通过更深入广泛的临床研究才能进一步评估这些防治措施的临床价值。

### 【参考文献】

- [1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [J]. Cell, 2012, 148 (6): 1258-1270.
- [2] MacFie J, O' Boyle C, Mitchell CJ, 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.
- [3] Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract;

- The undrained abscess of multiple organ failure [J]. *Ann Surg*, 1993, 218(2):111-119.
- [4] Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1283-1292.
- [5] Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis; pathophysiology, diagnosis and clinical implications [J]. *Liver Int*, 2013, 33(1):31-39.
- [6] O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans [J]. *Gut*, 1998, 42(1):29-35.
- [7] 杨俊山, 孙广新, 田玉芝. 肠道细菌易位与重症急性胰腺炎继发感染 [J]. *医学综述*, 2003, 9(6):359-360.
- [8] Wang F, Li Q, Wang C, Tang C, et al. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e42027.
- [9] Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and potentiates lung injury following hemorrhagic shock [J]. *Ann Surg*, 1998, 228(4):518-527.
- [10] Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(10):776-788.
- [11] Callum BP, Vitaly Z, Iwona B, et al. Using the polymerase chain reaction coupled with denaturing gradient gel electrophoresis to investigate the association between bacterial translocation and systemic inflammatory response syndrome in predicted acute severe pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(45):7142-7147.
- [12] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59-65.
- [13] Peng JS, Liu ZH, Li CJ, et al. Development of a real-time PCR method for the detection of bacterial colonization in rat models of severe acute pancreatitis [J]. *Chin Med J*, 2010, 123(3):326-331.
- [14] Wang YL, Zheng YJ, Zhang ZP, et al. Effects of gut barrier dysfunction and NF- $\kappa$ B activation on aggravating mechanism of severe acute pancreatitis [J]. *J Dig Dis*, 2009, 10(1):30-40.
- [15] Gupta R, Wig JD, Bhasin DK, et al. Severe acute pancreatitis: the life after [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(7):1328-1336.
- [16] Pan L, Wang X, Li W, et al. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study [J]. *Pancreas*, 2010, 39(5):633-638.
- [17] Cariello R, Federico A, Sapone A, et al. Intestinal permeability in patients with chronic liver diseases: its relationship with the aetiology and the entity of liver damage [J]. *Digest Liver Dis*, 2010, 42(3):200-204.
- [18] De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(2):372-390.
- [19] Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, et al. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis [J]. *Surgery*, 2009, 145(2):157-167.
- [20] Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(2):e4512.
- [21] Papoff P, Ceccarelli G, d'Ettorre G, et al. Gut microbial translocation in critically ill children and effects of supplementation with pre-and probiotics [J]. *Int J Microbiol*, 2012, 2012:151393.
- [22] 王晨光, 傅芬兰, 张鹏程, 等. 论胃切除术早期肠内外营养的临床研究 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15(1):30-32.
- [23] 邵洁, 陈邦文, 李雯, 等. 早期肠内营养对休克后患者炎症反应的疗效研究 [J]. *东南国防医药*, 2011, 13(3):226-227.
- [24] Kaya O, Ozdemir F, Atli M, et al. The effects of ciprofloxacin and ursodeoxycholic acid on bacterial translocation in obstructive jaundice [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2009, 20(3):186-191.
- [25] Tancrede CH, Andremon A. Bacterial translocation and gram negative bacteremia in patients with hematological malignancies [J]. *J Infect Dis*, 1985, 152(1):99-103.
- [26] Bateman SL, Seed PC. Progression to pediatric bacteremia and sepsis: a series of covert operations and failures in diplomacy [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(1):137-150.

(收稿日期:2014-06-12;修回日期:2014-07-05)

(本文编辑:张仲书)

(上接第 510 页)

- [11] 黄燕洁, 徐晔, 华银萍. 声门下气囊上滞留物持续吸引预防呼吸机相关性肺炎的临床观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(7):1113-1114.
- [12] 唐爱忠, 姜小鹰, 邓丽金. 呼吸科病人医院感染相关因素分析 [J]. *护理管理杂志*, 2012, 12(4):290-291.
- [13] Hui X, Haider AH, Hashmi ZG, et al. Increased risk of pneumonia among ventilated patients with traumatic brain injury: every day counts [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(1):438-443.
- [14] Rosseau S, Schütte H, Suttrop N. Ventilator-associated pneumonia [J]. *Internist (Berl)*, 2013, 54(8):954-962.
- [15] Al-Tawfiq JA, Amalraj A, Memish ZA. Reduction and surveillance

of device-associated infections in adult intensive care units at a Saudi Arabian hospital, 2004-2011 [J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(12):1207-1211.

- [16] Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, et al. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6(5):533-555.
- [17] Su SY, Chao CM, Lai CC. The association between antibiotic consumption and the rate of ventilator-associated pneumonia in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(5):53-54.

(收稿日期:2014-06-16;修回日期:2014-07-16)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)