

部队卫生

高原人员肠屏障损伤评估及其与维生素 D、IGF-1 和 IL-6 的相关性

白文栋, 许 琴, 彭红艳, 王 坤, 张 楠, 赵咏梅

【摘要】 目的 评估高原驻训人员肠屏障损伤, 分析其与维生素 D、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 和白细胞介素 6 (IL-6) 的相关性, 为高原病防治提供理论依据。 **方法** 选取高原地区驻训、平原地区驻营和驻训人员, 分析其肠屏障损伤及肠道疾病的影响。检测高原驻训人员不同时间点 D-二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸 (DLA)、内毒素 (END) 肠屏障损伤指标以及 25(OH)D3、IGF-1 和 IL-6 水平, 分析高原驻训人员肠屏障损伤变化规律及与 25(OH)D3、IGF-1、IL-6 的相关性。 **结果** 高原驻训组人员 DAO、DLA、END 水平高于平原驻营、驻训组 ($P < 0.05$)。肠易激综合征、炎症性肠病高原驻训组人员的肠屏障损伤指标水平高于无肠道疾病人员 ($P < 0.05$)。高原驻训人员 DAO、DLA、END 和 IL-6 水平随驻训时间延长呈先升高后降低趋势, 25(OH)D3、IGF-1 水平呈降低趋势 ($P < 0.05$)。且高原驻训人员 DAO、DLA、END 水平与 25(OH)D3、IGF-1 水平呈负相关, 与 IL-6 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。 **结论** 高原驻训人员易发生肠屏障损伤, 肠道疾病、驻训时间、维生素 D、IGF-1 和 IL-6 水平与肠屏障损伤相关, 在高原病防治中应予以重视。

【关键词】 高原; 驻训; 肠屏障损伤; 维生素 D; 胰岛素样生长因子 1; 白细胞介素 6

【中图分类号】 R823 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)03-0328-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.024

0 引 言

肠屏障损伤是危重疾病发生发展的“启动器”和中心环节, 高原低氧环境和高强度训练均为肠上皮细胞损伤的关键诱发因素^[1]。高原驻训人员面临低氧、高强度训练的双重复合应激, 肠屏障损伤情况可能更为严峻, 但在高原相关疾病防治中易被忽视。目前高原驻训人员肠屏障损伤相关研究未见报道, 开展相关研究的意义较大。

维生素 D 与肠道炎症和免疫调节有关, 低维生素 D 状态可能会加重肠屏障功能损伤^[2]。胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 对肠屏障功能具有调节作用^[3], 白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 是介导了肠道炎症反应和免疫调节^[4]。理论上, 维生素 D、IGF-1 和 IL-6 均可能参与肠屏障功能损伤进程。本文调查了高原驻训

人员肠屏障损伤状况, 探讨了肠屏障损伤指标与维生素 D、IGF-1、IL-6 的相关性, 为高原驻训人员肠屏障功能损伤干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2020 年 6 月至 2021 年 4 月, 以高原地区 (海拔 3700 米以上) 驻训、平原地区 (海拔 1000 米以下) 驻营和驻训为条件分别抽取 253、60 和 64 名人员作为高原驻训组、平原驻营组和平原驻训组。纳入标准: ①高原驻训人员为初次进入高原; ②年龄 ≥ 18 岁; ③无心肺、肝肾疾病、胃肠道手术病史。一般资料比较差异无统计学意义, 见表 1。为研究高原驻训人员肠屏障损伤变化规律, 另在即将进入高原驻训的人员中随机抽取 56 名, 进入高原后 1 周、2 个月和 6 个月时检测肠屏障损伤指标、25(OH)D3、IGF-1、IL-6 水平。纳入标准: 人员具有良好的随访依从性, 其余标准同上述高原驻训组纳入标准。56 例高原驻训人员中, 男 50 例, 女 6 例, 年龄 (26.28 ± 5.13) 岁; BMI (23.56 ± 2.82) kg/m²。本研究所有研究对象均签署知情同意书, 且本研究经过新疆军区总医院伦理委员会批准 (批准号: 2019RR0506)。

基金项目: 军队医学科技青年培育项目 (19QN001)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆军区总医院血液科 (白文栋、王坤、张楠、赵咏梅); 830000 乌鲁木齐, 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 (许琴); 841700 乌鲁木齐, 解放军 63650 部队医院内科 (彭红艳)

通信作者: 赵咏梅, E-mail: zymjip@126.com

表 1 不同组别人员一般资料比较

项目	平原驻营组 (<i>n</i> = 60)	平原驻训组 (<i>n</i> = 64)	高原驻训组 (<i>n</i> = 253)	<i>P</i> 值
男/女	52/8	57/7	226/27	0.84
年龄(岁)	27.37±4.61	26.75±5.37	27.69±4.82	0.38
BMI(kg/m ²)	24.23±3.24	24.02±3.09	24.14±2.93	0.08
驻训时间(月)	—	1.59±0.26	1.66±0.30	0.09
合并肠道疾病	9	10	61	0.19

1.2 方法 采用 ELISA 法(试剂盒购自厦门慧嘉生物公司)检测血清 D 二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, END)、25(OH)D3、IGF-1、IL-6 水平。采用比色检测 D-乳酸(D-lactic acid, DLA)水平,试剂盒购自美国 Biovision 公司。

1.2.1 肠屏障损伤评估 比较高原驻训组、平原驻营组和平原驻训组 DAO、DLA、END 水平。根据高原驻训组人员合并肠道疾病情况,将其分为无肠道疾病组(*n* = 192)、肠易激综合征组(*n* = 43)和炎症性肠病组(*n* = 18),比较高原驻训人员不同组别肠屏障损伤状况。

1.2.2 肠屏障损伤变化规律及与 25(OH)D3、IGF-1、IL-6 的相关性分析 随机抽取的 56 名即将进入高原驻训人员,在入驻高原 1 周、2 个月和 6 个月时检测和比较不同时间点血清 DAO、DLA、END 及 25(OH)D3、IGF-1、IL-6 水平,分析时间变化规律及血清 DAO、DLA、END 与 25(OH)D3、IGF-1、IL-6 的相关性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 分析,计量资料用 *t* 检验和单因素方差分析,计数资料用 χ^2 分析,相关采用 Pearson 相关分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肠屏障损伤指标比较 高原驻训组 DAO、DLA、END 水平高于平原驻营组和平原驻训组($P < 0.05$);平原驻营组和平原驻训组各指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同组别人员肠屏障损伤指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DAO(U/mL)	DLA(μg/mL)	END(EU/L)
平原驻营组	60	4.52±1.52	5.09±2.96	72.14±25.81
平原驻训组	64	5.53±2.53	6.68±3.62	94.88±26.08
高原驻训组	253	19.60±7.00 ^{##}	19.70±7.05 ^{##}	437.91±137.55 ^{##}

与平原驻营组相比,* $P < 0.05$;与平原驻训组相比,# $P < 0.05$

2.2 肠道疾病对高原驻训人员肠屏障损伤指标的影响 肠易激综合征、炎症性肠病组肠屏障损伤指标水平平均高于无肠道疾病组人员($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肠道疾病对高原驻训人员肠屏障损伤指标的影响($\bar{x} \pm s$)

肠道疾病	<i>n</i>	DAO(U/mL)	DLA(ug/mL)	END(EU/L)
无肠道疾病	192	16.41±3.98	15.96±3.51	367.85±54.20
肠易激综合征	43	27.67±6.07 [*]	29.08±5.46 [*]	595.45±109.29 [*]
炎症性肠病	18	33.74±6.41 [*]	32.97±5.46 [*]	744.02±163.42 [*]

与无肠道疾病相比,* $P < 0.05$

2.3 高原驻训人员不同时间的相关指标比较 高原驻训人员 DAO、DLA、END 水平随驻训时间延长有升高趋势,在 2 个月升高至最高值,随后下降,但第 6 月时各指标水平仍高于 1 周时的水平($P < 0.05$)。见表 3。高原驻训人员血清 25(OH)D3、IGF-1 水平随驻训时间延长有降低趋势,IL-6 水平随驻训时间延长有升高趋势,在 2 个月升高至最高值,随后下降,但第 3 月时仍高于 1 周时的水平($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 高原驻训人员不同时间相关指标比较($n = 56, \bar{x} \pm s$)

项目	1 周	2 个月	6 个月
肠屏障损伤指标			
DAO(U/mL)	7.68±1.93	19.67±6.78 [*]	17.55±3.88 ^{##}
DLA(μg/mL)	8.40±4.11	21.77±5.26 [*]	16.36±4.39 ^{##}
END(EU/L)	208.52±61.56	430.19±97.70 [*]	380.94±40.23 ^{##}
血清指标			
25(OH)D3(ng/mL)	22.08±6.16	19.16±6.05 [*]	14.91±4.71 ^{##}
IGF-1(ng/mL)	277.98±56.33	220.17±62.53 [*]	176.38±53.26 ^{##}
IL-6(pg/mL)	14.15±6.01	24.09±4.83 [*]	18.34±5.14 ^{##}

与 1 周时相比,* $P < 0.05$;与 2 个月时相比,# $P < 0.05$

2.4 高原驻训人员肠屏障损伤指标与 25(OH)D3、IGF-1、和 IL-6 水平的相关性分析 Pearson 相关分析,高原驻训人员 DAO、DLA、END 水平在不同时间均与 25(OH)D3、IGF-1 水平呈负相关,与 IL-6 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 高原驻训人员肠屏障损伤指标与维生素 D3、IGF-1、IL-6 水平的相关性

不同时间肠屏障损伤指标	25(OH)D3		IGF-1		IL-6	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
1 周						
DAO	-0.502	<0.001	-0.464	<0.001	0.589	<0.001
DLA	-0.578	<0.001	-0.513	<0.001	0.391	0.003
END	-0.412	0.002	-0.317	0.017	0.309	0.021
2 个月						
DAO	-0.422	0.001	-0.416	0.001	0.604	<0.001
DLA	-0.385	0.003	-0.316	0.018	0.512	<0.001
END	-0.561	<0.001	-0.434	0.001	0.432	<0.001
6 个月						
DAO	-0.571	<0.001	-0.425	0.001	0.419	0.001
DLA	-0.429	0.001	-0.307	0.002	0.409	0.002
END	-0.438	0.001	-0.391	0.003	0.546	<0.001

3 讨 论

高原驻训人员面临高原低氧和高强度训练的双重复合应激,可能更易发生肠屏障功能损伤。DAO 是存在于肠黏膜上层绒毛细胞中的细胞内酶,肠黏膜上皮细胞受损后,DAO 将释放进入血液中,导致水平升高^[5]。DLA 是胃肠道多种固有细菌产生的代谢产物,肠黏膜受损时可通过肠黏膜进入血液使其水平升高^[6]。END 是一种脂多糖成分,其血清水平在肠屏障损伤时升高^[7]。

本研究中,高原驻训人员 DAO、DLA、END 水平高于平原驻营人员和平原驻训人员,且在高原驻训人员中,肠易激综合征、炎症性肠病组人员 DAO、DLA、END 水平均高于无肠道疾病组人员,表明高原驻训人员更易发生肠屏障损伤,肠道疾病会加重肠屏障损伤。高原驻训人员面临高原低氧和高强度训练的复合应激,一方面高原低氧刺激会通过多种作用机制造成肠道屏障功能损伤,另一方面高强度运动会破坏肠道上皮细胞间连接蛋白,从而较平原驻营和平原驻训人员更易发生肠屏障损伤。因此,应关注高原驻训人员的肠屏障损伤,尤其是合并肠道疾病者,及时给予干预。

调查发现,高原驻训人员血清 DAO、DLA、END 水平随驻训时间延长有升高趋势,在 2 个月升高至最高值,随后下降,但第 6 个月时各指标水平仍高于 1 周时的水平,表明刚进入高原驻训时,肠屏障功能损伤随时间延长加重,随后逐渐适应。因此,应动态观察高原驻训人员的肠屏障损伤,尽早筛查肠屏障功能不能适应高原低氧和高强度训练复合应激的驻训人员,并在进入高原前进行适应性训练。

本研究还发现,血清 25(OH)D3、IGF-1 水平随驻训时间延长有降低趋势,IL-6 水平随驻训时间延长有升高趋势,在 2 个月升高至最高值,随后下降,但第 6 个月时仍高于 1 周时的水平。高原驻训人员随驻训时间 25(OH)D3 水平逐渐下降,可能与其刚进入高原应激时肠屏障功能损伤致维生素 D 吸收障碍、肝脏羟化酶抑制致维生素 D 代谢受限有关^[8]。IGF-1 水平随驻训时间降低与 END 进入血液抑制 IGF-1 释放有关^[9]。IL-6 水平变化趋势与低氧环境刺激机体释放炎性因子及机体自身适应过程有关^[10]。相关分析显示,高原驻训人员 DAO、DLA、END 水平在不同时间均与 25(OH)D3、IGF-1

水平呈负相关,与 IL-6 水平呈正相关。维生素 D 具有减轻肠道炎症-免疫反应作用,可缓解肠黏膜损伤。IGF-1 具有抑制肠道炎症反应和降低肠黏膜通透性作用^[11]。IL-6 能够诱导肠道促炎因子释放,加重肠黏膜损伤。因此,低维生素 D、低 IGF-1 水平和 IL-6 水平与高原驻训人员肠屏障损伤相关。这些结果提示补充维生素 D、提高 IGF-1 水平和降低 IL-6 水平可能会减轻高原驻训人员的肠屏障损伤,为预防高原驻训人员肠屏障损伤提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] Wang Y, Huo L. Role of TLR4/NF- κ B pathway in the damage of acute hypobaric hypoxia to small intestinal mucosa in rats[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(1):79-88.
- [2] Hassanshahi M, Anderson PH, Sylvester CL, et al. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(12):1040-1052.
- [3] Zhou W, Rowitz BM, Dailey MJ. Insulin/IGF-1 enhances intestinal epithelial crypt proliferation through PI3K/Akt, and not ERK signaling in obese humans[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(11):911-916.
- [4] Guo Y, Wang B, Wang T, et al. Biological characteristics of IL-6 and related intestinal diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1):204-219.
- [5] Cao YY, Wang ZH, Xu QC, et al. Sepsis induces variation of intestinal barrier function in different phase through nuclear factor kappa B signaling[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(4):375-383.
- [6] Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, et al. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5):1463-1482.
- [7] Assimakopoulos SF, Mastronikolis S, DE Lastic AL, et al. Intestinal Barrier Biomarker ZO1 and Endotoxin Are Increased in Blood of Patients With COVID-19-associated Pneumonia[J]. *In Vivo*, 2021, 35(4):2483-2488.
- [8] Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, et al. Vitamin D Deficiency is Associated with Increased Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9):1319-1326.
- [9] Bohin N, McGowan KP, Keeley TM, et al. Insulin-like Growth Factor-1 and mTORC1 Signaling Promote the Intestinal Regenerative Response After Irradiation Injury[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(4):797-810.
- [10] 印中鹏,宋令雄,王苏梦,等. 血浆抗凝血酶Ⅲ和血清 IL-6 与降钙素原对判断克罗恩病活动性的临床价值[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(1):22-25.

(收稿日期:2021-12-08; 修回日期:2022-02-24)

(责任编辑:刘玉巧)