

## 心肺复苏后肠黏膜屏障功能受损机制的研究进展

罗梦笛 何庆

(西南交通大学临床医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

**【摘要】** 心脏骤停后进行心肺复苏已得到广泛应用,但其生存率仍然不高。肠黏膜屏障损伤是心肺复苏后导致患者死亡的重要原因之一。心肺复苏后,肠道对缺血缺氧极其敏感,可能引起缺血再灌注损伤,导致细菌移位、炎症反应以及肠道菌群紊乱等,进而引起肠黏膜屏障功能受损,最终发展为多器官功能障碍综合征,但其受损机制尚未完全清楚。因此,明确心肺复苏后肠黏膜屏障功能的受损机制有利于提高心肺复苏后患者的预后与转归。未来应对心肺复苏后肠黏膜屏障功能受损的机制进行更深入的探讨,为后续治疗提供理论基础。

**【关键词】** 心肺复苏;心脏骤停;肠黏膜屏障

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.013

## Mechanism of Intestinal Mucosal Barrier Function Impairment After Cardiopulmonary Resuscitation

LUO Mengdi, HE Qing

(College of Clinical Medicine, Southwest Jiaotong University, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】** Cardiopulmonary resuscitation (CPR) after cardiac arrest has been widely used, but its survival rate is still not high. Intestinal mucosal barrier injury is one of the important causes of patient death after CPR. After CPR, the intestine is extremely sensitive to ischemia and hypoxia, which may cause ischemia reperfusion injury, leading to bacterial translocation, inflammatory response and intestinal flora disorder, which in turn causes impaired intestinal mucosal membrane barrier function and eventually develops into multiple organ dysfunction syndrome, but the mechanism of impairment is not fully understood. Therefore, the mechanism of impaired intestinal mucosal barrier function after CPR should be clarified to improve the prognosis and regression of patients after CPR. The mechanism of impaired intestinal mucosal barrier function after CPR should be explored more deeply in the future to provide a theoretical basis for subsequent treatment.

**【Key words】** Cardiopulmonary resuscitation; Cardiac arrest; Intestinal mucosal barrier

中国心血管疾病导致的死亡人数处于居高不下的状态,其中心脏骤停(cardiac arrest, CA)占据很大部分,给社会造成极大的负担<sup>[1]</sup>。尽管在CA后进行心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)等一系列急救措施,但其复苏率及远期生存率仍然很低,其重要原因之一是CPR后的自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)易引起全身缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI),进而导致多器官功能障碍综合征。肠道是内脏器官中对IRI反应最敏感的器官,也是恢复最慢的器官,随着CA导致的肠道血流量的持续减少,最终造成肠黏膜屏障通透性增加,进而触发全身炎症反应<sup>[2]</sup>。肠道独特的肠绒毛

细血管祥的分布特点使之对IRI高度敏感,极易造成肠黏膜上皮屏障功能破坏,随后引起一系列全身炎症反应。因此,有效预防CPR后肠黏膜屏障功能损伤,有助于改善患者的预后。但目前CPR后的重点保护器官还是心脏和大脑,对肠黏膜屏障功能损伤的防治还处于探索阶段。现就近年来对CPR后肠黏膜屏障受损机制的研究进行综述,并对其研究进展进行分析,以改善CA后肠黏膜屏障的恢复,进而改善CA的预后。

### 1 肠黏膜屏障的构成及功能

完整的肠黏膜屏障是人体各器官系统运行的基本保障,主要由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(2017FZ0058)

通信作者:何庆, E-mail: kk555888@126.com

屏障构成。

### 1.1 机械屏障

机械屏障是覆盖整个肠道表面的第一道屏障,又叫做物理屏障,在肠黏膜屏障中起主要作用,其结构基础为完整的肠黏膜上皮细胞和上皮细胞间的紧密连接。肠上皮间的紧密连接是一种选择性渗透屏障,能限制细胞旁转运的速度<sup>[3]</sup>。构成紧密连接的蛋白及分子主要包括三种跨膜蛋白:咬合蛋白、闭合蛋白和连接黏附分子及闭合小环蛋白<sup>[4]</sup>,肠黏膜屏障的完整性与上皮细胞紧密连接蛋白密切相关。

### 1.2 化学屏障

化学屏障是由肠黏膜上皮分泌的黏蛋白、消化酶以及肠腔内正常寄生菌产生的抗菌肽构成,也叫作黏液层。其通过宿主和微生物酶以及细菌在肠道内繁殖的作用,进而形成一层化学屏障<sup>[5]</sup>。其中的抗菌肽是帕内特细胞分泌的一种多肽,具有杀菌、抗炎和促进组织修复的功能。帕内特细胞在维持肠黏膜屏障的正常运行中起着至关重要的作用,它分泌的抗菌肽包括  $\alpha$ -防御素、Reg3r 和溶菌酶等<sup>[6]</sup>。Teltschik 等<sup>[7]</sup>的研究指出,帕内特细胞上的抗菌肽缺失会导致细菌移位,进而导致肠黏膜屏障损伤。

### 1.3 生物屏障

肠黏膜生物屏障是微生物群自然定居在人体内的场所之一,由共生细菌紧密黏附于肠上皮表面形成的一道屏障,它能协助肠道抵抗外来菌株的侵蚀<sup>[8]</sup>。共生细菌在调节肠黏膜屏障功能中发挥着重要作用,能增加肠上皮间的紧密连接,确保肠黏膜屏障的正常运作,还可促进和维持肠道的免疫反应,进而分泌免疫球蛋白 A<sup>[9]</sup>。这些共生菌在人体内相互平衡,并且与宿主互惠互利形成一个相互依赖又相互作用的微生态系统,如果此系统遭到外来病菌的侵害,会导致肠道生物屏障的稳定性受到破坏。

### 1.4 免疫屏障

除了物理、化学和生物屏障以外,肠黏膜的免疫屏障也起着至关重要的作用。肠道免疫屏障是由肠黏膜相关淋巴组织通过抗原激活机体免疫应答和肠道内浆细胞分泌型抗体(sIgA)构成。肠黏膜相关淋巴组织由淋巴集结、孤立淋巴滤泡和肠系膜淋巴结构成,它们共同构成了机体最大的淋巴器官<sup>[10]</sup>。其次,sIgA 也是肠黏膜免疫系统中数量最多的抗体,它与黏附在肠上皮表面的微生物和病原体一起维持着肠黏膜屏障的稳定性。

## 2 CPR 后影响肠黏膜屏障损伤的相关发病机制

### 2.1 IRI

CA 和 CPR 的过程中出现的缺血再灌注是导致肠

道缺血再灌注发生的主要原因。CA 时,交感神经系统兴奋,导致人体内氧气输送突然停止,血流骤降,即使在成功的 CPR 后,由于血流动力学灌注不足以及微循环功能障碍等都会导致机体 IRI。虽然许多研究的重点都在心脏和大脑功能障碍上,但 Korth 等<sup>[11]</sup>的研究表明,肠道对组织缺氧缺血的敏感性也很高,甚至比心脏和大脑更为敏感。由于肠道缺血再灌注,进而导致肠黏膜屏障通透性增加,使细菌、内毒素和胰蛋白酶移位至整个循环系统中。而肠道 IRI 不仅导致血液供应中断,还会伴随着大量氧自由基的形成、炎症介质的释放以及白细胞的黏附和激活。氧自由基是细胞正常代谢的副产物,可修饰细胞内分子。在机体缺血时,氧自由基的产生破坏了细胞内脂质、蛋白质和 DNA,从而影响肠上皮稳态,损伤肠黏膜屏障,并最终诱导细胞凋亡<sup>[12]</sup>。黄嘌呤氧化酶是氧自由基的最初来源,可直接引起脂质过氧化或诱导中性粒细胞产生其他氧自由基,从而促进组织损伤。在机体缺血期间,随着抗氧化酶的消失,黄嘌呤氧化酶的不断增多,从而产生超氧阴离子和过氧化氢<sup>[13]</sup>。因此,肠道缺血再灌注产生的超氧阴离子和过氧化氢是导致肠黏膜损伤的最主要氧自由基<sup>[14]</sup>。再灌注后中性粒细胞被激活,也会产生大量氧自由基和细胞因子,其中 70% 的氧摄取量是经细胞内的还原型辅酶 II 氧化酶和还原型辅酶 I 氧化酶作用而形成的氧自由基<sup>[15]</sup>。总之,CPR 后由于肠道 IRI,会造成大量的氧自由基产生,进而损伤肠黏膜屏障功能<sup>[16]</sup>。

### 2.2 内毒素与细菌移位

CA 是发生一过性和全局性的内脏缺氧或缺血的典型情况,CPR 后引起的 IRI 会导致急性肠道损伤,从而导致肠上皮稳态破坏和肠黏膜的通透性增加,使细菌和内毒素迅速移位至循环系统<sup>[17]</sup>。在 ROSC 期间,大量细菌与内毒素会直接突破肠黏膜屏障,使之入血,严重者会导致脓毒症的发生。内毒素是革兰氏阴性杆菌的细胞外壁溶解后释放出的脂多糖,在人体肠道中大量存在。在肠黏膜屏障功能正常时,肠上皮细胞的紧密连接封闭,使细胞旁运输受限制,细菌和内毒素很难通过肠黏膜屏障进入体内,不会引起肠道损伤。但 CPR 后,肠道缺血再灌注破坏肠黏膜屏障,导致紧密连接紊乱,使得脂多糖和细菌通过细胞旁运输直接进入循环系统<sup>[18]</sup>。内毒素通过与 Toll 样受体 4 的脂多糖依赖性结合触发巨噬细胞活化,诱导产生肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素 (interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8 和 IL-12 等细胞因子,释放溶菌酶,以及生成氧自由基,严重者可导致中毒性休克、弥漫性血管内凝血和多器官功能障碍综合

征等,甚至引起机体死亡<sup>[19-20]</sup>。

### 2.3 炎症介质

CPR 后,虽然机体恢复自主循环,但存活率仍很低。在血液中,内毒素被携带到脂多糖结合蛋白或脂蛋白上,并与免疫细胞上的表面受体(如 Toll 样受体 4)相互作用,在这些物质的循环作用下导致炎症“瀑布效应”,这种现象会刺激炎症介质的活化,造成肠黏膜损伤,如果持续存在,会发展为全身性炎症反应综合征<sup>[21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>报道显示,炎症因子(IL-6、IL-8、IL-10、IL-1 $\beta$ 以及 TNF- $\alpha$ )和血小板活化因子都会引起肠黏膜上皮损伤。其中 TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ 是主要的促炎介质,其表达的高低可反映炎症的严重程度<sup>[23]</sup>。TNF- $\alpha$ 和肠黏膜 IRI 会引起严重的氧化应激反应和 caspase-3 通路的活化,进而导致肠黏膜上皮细胞严重凋亡<sup>[24]</sup>。Huang 等<sup>[25]</sup>的研究发现,坏死的腺泡细胞会释放大量的高迁移率族蛋白 B1,高迁移率族蛋白 B1 会导致肠黏膜机械屏障损伤,通过后续研究发现抑制高迁移率族蛋白 B1 的表达后,可保留紧密连接中的咬合蛋白来降低肠道通透性,进而减轻炎症的严重程度。此外,活化的中性粒细胞也会促进炎症反应和进一步氧化损伤,这种损伤会产生额外的氧自由基,因此用抗氧化剂进行治疗可减轻中性粒细胞的蓄积和肠道缺血再灌注中的炎症过程<sup>[26]</sup>。

### 2.4 肠道菌群紊乱

肠黏膜的完整性维持着整个机体的健康,尤其是黏液层至关重要。而肠黏膜屏障结构特殊,呈夹状结构,这使得其在 CPR 后最容易出现损伤表现,还会导致复苏后类脓毒症样综合征<sup>[27-28]</sup>。正常生理状态下,肠道菌群和肠黏膜屏障相互作用,形成稳定的动态平衡,根据其功能可分为生理性细菌、条件致病菌和致病菌三类,一旦打破这种动态平衡,致病菌开始过度繁殖,专性厌氧菌和短链脂肪酸逐渐减少,肠黏膜将严重受损<sup>[29]</sup>。短链脂肪酸是肠上皮细胞的重要燃料,促进杯状细胞黏液分泌,维持和增强肠黏膜屏障功能,在维持肠内动态平衡中起到重要作用<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[31]</sup>表明,肠道菌群向肠上皮细胞的线粒体发出信号,以改变线粒体的代谢,增加肠道通透性,以此来调控炎症反应。因此,肠道菌群失调可能会加重 CA-CPR-ROSC 过程中患者的肠黏膜屏障功能损伤,从而影响患者预后。此外,CPR 后进行肠外营养的过程中,肠外营养也易导致部分肠黏膜的萎缩、肠上皮间紧密连接蛋白的减少以及短链脂肪酸利用率的下降,使肠黏膜屏障的完整性降低<sup>[32]</sup>。

### 2.5 自噬

自噬是肠道细胞存活和对肠损伤及修复过程中

所必需的过程,自噬失调会导致氧自由基的累积,进而损伤肠黏膜屏障。自噬的过程是真核细胞中高度保守的分子过程,它将细胞质内容物,包括受损的细胞器、畸形蛋白质以及入侵的微生物导向溶酶体后再进行降解,然后再循环。整个过程包括五个阶段:分别是起始、成核、延伸,自噬体融合为溶酶体,最后降解。这一过程通过一系列依赖于特定压力的信号通路而发生,雷帕霉素靶蛋白复合物 1 被认为是自噬启动的关键调节因子<sup>[33-34]</sup>。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是通过激活自噬相关蛋白 14 和空泡分选蛋白 34 形成最初的自噬体,启动自噬。在延伸过程中,两个泛素样结合系统,即自噬相关蛋白复合物和自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 复合物结合,促进自噬体的扩张和闭合。此后,成熟的自噬体与溶酶体融合,形成自溶体,溶酶体酸性水解酶可降解管腔,最后自溶体融合释放溶酶体,从而终止自噬过程<sup>[35]</sup>。肠道在缺血再灌注等因素刺激下,肠道细胞可通过自噬提高对缺血缺氧的耐受力,起到保护细胞的作用。近年来,很多研究表明靶向自噬可调节肠黏膜屏障,从而维持肠道内环境稳定。Shakeri 等<sup>[36]</sup>研究表明包括维生素 D、葫芦素和白藜芦醇在内的一些营养物质通过调节自噬在炎性结肠炎的治疗中发挥保护作用,自噬还可以保护肠道免受 c-Jun 氨基末端激酶下游信号通路中活性氧的影响<sup>[37]</sup>,但目前的研究还不完全阐明肠黏膜屏障自噬调控的机制,所以了解和研究其机制对预防肠黏膜屏障损伤以及胃肠道疾病有很大的帮助。

### 3 小结

综上所述,CPR 后肠黏膜屏障损伤的相关病理生理机制是多方面原因造成的。CPR 后的肠道 IRI 产生的大量氧自由基,ROSC 后导致的内毒素和细菌移位、炎症反应、肠道菌群紊乱以及自噬都是引起肠黏膜屏障损伤的重要机制。相关 CPR 的研究中,心脏和大脑的相关损伤机制研究已比较成熟,但对于肠黏膜屏障损伤的病理生理机制还缺乏深入的研究,在治疗手段上也较单一,目前主要以中医治疗为主,例如大承气汤和柴胡等<sup>[38-39]</sup>,而西医的治疗甚少,仅有研究发现乌司他丁能缓解 CPR 后肠黏膜屏障的损伤<sup>[40]</sup>。所以了解 CA 以及 CPR 后肠黏膜屏障损伤的机制,可能为临床预防和治疗肠黏膜屏障损伤奠定基础。

### 参考文献

- [1] Jalife J. The tornadoes of sudden cardiac arrest[J]. *Nature*, 2018, 555 (7698): 597-598.
- [2] Qian J, Yang Z, Cahoon J, et al. Post-resuscitation intestinal microcirculation: its relationship with sublingual microcirculation and the severity of post-resuscitation syndrome[J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (6): 833-839.

- [3] Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(1): a029314.
- [4] 王希, 廖吕钊, 江荣林. 肠上皮细胞紧密连接蛋白的结构功能及其调节[J]. *浙江医学*, 2018, 40(8): 895-898.
- [5] Cai R, Cheng C, Chen J, et al. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the mucus layer in the colon[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 680-690.
- [6] Chen J, Huang C, Wang J, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota and decrease in paneth cell antimicrobial peptide level during acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. *PLoS One*, 2017, 8(4): e0176583.
- [7] Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1154-1163.
- [8] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193.
- [9] Hsieh CY, Osaka T, Moriyama E, et al. Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by *Bifidobacterium bifidum* [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(3): e12327.
- [10] Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract; maintaining balance between the good and the bad[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(11): 1185-1193.
- [11] Korth U, Krieter H, Denz C, et al. Intestinal ischaemia during cardiac arrest and resuscitation; comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis[J]. *Resuscitation*, 2003, 58(2): 209-217.
- [12] Wang Z, Sun R, Wang G, et al. SIRT3-mediated deacetylation of PRDX3 alleviates mitochondrial oxidative damage and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101343.
- [13] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes; advances in eicosanoid biology[J]. *Science*, 2001, 294(5548): 1871-1875.
- [14] Sasaki M, Joh T. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40(1): 1-12.
- [15] 李文静. 血红素氧合酶-1 对心肺复苏后大鼠肠道屏障保护作用的研究[D]. 广东: 中山大学, 2009.
- [16] El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V, et al. Priming of the neutrophil respiratory burst; role in host defense and inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1): 180-193.
- [17] Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(1): 60-65.
- [18] Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, et al. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2): bvx039.
- [19] Leaphart CL, Tepas JJ 3rd. The gut is a motor of organ system dysfunction[J]. *Surgery*, 2007, 141(5): 563-569.
- [20] 刘芳, 刘敏, 王峰, 等. 一氧化碳释放分子 2 对心肺复苏大鼠复苏后肠屏障功能的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 346-352.
- [21] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [22] Wang X, Li S, Chen M, et al. Activation of the nuclear receptor Fxr improves intestinal cell tolerance to ischemia-reperfusion injury[J]. *Shock*, 2018, 50(3): 316-323.
- [23] Ng CS, Wan S, Arifi AA, et al. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury[J]. *Surg Today*, 2006, 36: 205-214.
- [24] Tian R, Tan JT, Wang RL, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3): 349-355.
- [25] Huang L, Zhang D, Han W, et al. High-mobility group box-1 inhibition stabilizes intestinal permeability through tight junctions in experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(8): 677-689.
- [26] Burger E, Araujo A, López-Yglesias A, et al. Loss of Paneth cell autophagy causes acute susceptibility to *Toxoplasma gondii*-mediated inflammation[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 177-190. e4.
- [27] Wu MY, Yang GT, Liao WT, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1650-1667.
- [28] Hansson GC. Mucins and the microbiome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2020, 89: 769-793.
- [29] Paradis T, Bègue H, Basmaciyan L, et al. Tight junctions as a key for pathogens invasion in intestinal epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2506.
- [30] Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA; mechanisms and functional importance in the gut[J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37-49.
- [31] Jackson DN, Theiss AL. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 285-304.
- [32] Feng Y, Ralls MW, Xiao W, et al. Loss of enteral nutrition in a mouse model results in intestinal epithelial barrier dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1258: 71-77.
- [33] Abada A, Elazar Z. Getting ready for building; signaling and autophagosome biogenesis[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(8): 839-852.
- [34] 龚睿, 薛迎昌, 徐颖, 等. 外源性硫化氢对家兔心肺复苏后肠黏膜屏障的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(12): 1178-1183.
- [35] Wu Y, Tang L, Wang B, et al. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19406-19419.
- [36] Shakeri A, Cicero AFG, Panahi Y, et al. Curcumin; a naturally occurring autophagy modulator[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5643-5654.
- [37] Li X, Lemaitre B. Autophagy as a gatekeeper of intestinal homeostasis[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(1): 5-6.
- [38] 陈辰, 金盼盼, 孙建刚, 等. 大承气汤对心脏骤停后综合征胃肠功能恢复的影响[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(10): 1738-1740.
- [39] 程阔菊, 彭雷, 朱丹, 等. 柴胡疏肝散对胃肠功能紊乱大鼠模型胃肠道 Cajal 间质细胞凋亡的影响[J]. *西部中医药*, 2020, 33(1): 21-24.
- [40] 常瑞明, 常建星, 江志鹏, 等. 乌司他丁对心肺复苏后大鼠肠屏障的保护作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(11): 1234-1238.

收稿日期: 2021-11-22