

肠 疾 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002288

肠道微生态与放射性肠炎发生发展的相关性

黄海燕,毛 莉,肖 潇

(成都中医药大学临床医学院,成都 611137)

【摘 要】稳定的肠道微生态是维持人体健康的重要保障和必要条件。肠道微生态的失衡和紊乱与多个系统疾病的发生发展有关,与肠道疾病的关系尤为密切。放射性肠炎是腹盆腔及腹膜后恶性肿瘤患者经放射治疗后并发的肠道放射性损伤,它的发生发展过程很复杂。肠道微生态失衡是形成该疾病的一个重要因素;而它的常规药物治疗效果非常有限,以调整肠道微生态为核心的治法表现出较好的治疗效果和安全性。本文从肠道微生态对放射性肠炎发生发展的影响机制进行综述,为临床通过调整肠道微生态治疗放射性肠炎提供依据。

【关键词】肠道微生态;肠道菌群;放射性肠炎;机制

【中图分类号】R735.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-19

Correlation between gut micro-ecology and development of radiation enteritis

Huang Haiyan, Mao Li, Xiao Xiao

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine School of Clinical Medicine)

【Abstract】Stable gut micro-ecology is an important guarantee and necessary condition for maintaining human health. The imbalance and disorder of gut micro-ecology are related to the occurrence and development of many diseases, and its relationship with intestinal diseases is particularly close. Radiation enteritis is a radiation injury of the intestines in patients with abdominal and retroperitoneal malignant tumors after radiotherapy. The process of its occurrence and development is complex, and gut micro-ecological imbalance is an important factor in the formation of the disease. Effect of conventional drug treatment effect is very limited for radiation enteritis, and therapies focusing on gut micro-ecology has shown better therapeutic effect and safety. Therefore, this paper reviews the mechanism of the influence of gut micro-ecology on the development of radiation-induced enteritis in hope of providing a basis for the clinical treatment of radiation enteritis via regulation of gut micro-ecology.

【Key words】gut microbial dysbiosis; gut bacteria; radiation enteritis; mechanism

在人体的皮肤黏膜处存在大量微生物群落,其中,寄居在肠道内的微生物群落种类最多、组成最复杂、数目也最多^[1]。它们对人体的生长发育、肠道功能、营养、机体免疫和物质代谢等具有重要意义^[2]。肠道微生态失衡不仅会导致肠道本身的疾病,而且与肥胖、糖尿病、神经系统及精神类疾病、免疫失调疾病、传染性疾病、癌症、慢性肾病、动脉高血压等肠道外疾病的发生息息相关^[3-4]。目前研究发现放射性肠炎患者体内存在肠道微生态的失衡,通过检测肠道微生态的改变

可以预测肿瘤患者放疗期间是否会出现放射性肠炎,提示调整靶向肠道微生物群落可以防治放射性肠炎^[5]。临床研究表明,使用微生态制剂(如向肠道内引入益生菌)和粪菌移植、细菌改造等^[6]方法可以纠正肠道微生态紊乱,降低放射性肠炎的发生率,延长肿瘤患者的生存周期,并且这些方法具有安全有效的特点^[7]。

1 肠道微生态及肠道菌群概况

肠道微生态是由寄生在肠道的相对稳定的微生物群落与宿主相互影响、相互作用而形成的具有共生关系的有机整体^[1]。健康人体肠道微生态的特点是始终处于动态平衡状态,其肠道微生物群落的种类、数量和各种微生物群落的比例保持相对稳定,并受年龄、生活地域、饮食^[8-9]、运动^[10]、心理因

作者简介:黄海燕,Email:2315354759@qq.com,

研究方向:肿瘤内科。

通信作者:李卓虹,Email:358969032@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:8180152373)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190917.1111.040.html>
(2019-09-18)

素、抗菌药物使用等的影响。

人体的肠道微生物群落包括细菌性生物群落(即肠道细菌)和非细菌性生物群落(如真菌、病毒、螺旋体等)。其中,肠道细菌为其主体成分,约有 1 000 种,总数为 1 013~1 014 个^[11]。人体肠道内定植的第一个细菌来源于母体的肠道菌群,该菌群从母体的肠道转移至胎儿的肠道,并在胎儿出生后立即稳定地定植下来^[12]。该过程受宿主基因型的影响,因母亲生产方式的不同,出生后婴儿肠道微生物的组成也有所不同^[13]。婴儿出生后,随着他与周围环境的接触,环境中的部分微生物群落进入婴儿肠道内并逐渐定植下来,最终形成稳定且健康的肠道微生态。

肠道微生物群落对人体生长发育、肠道功能调节、肠道黏膜屏障形成、免疫系统成熟、免疫防御和物质代谢等生理病理过程有着重要的意义^[12,14-15],故被称为“被遗忘的器官”“新的器官”^[16]“第二大脑”“第二基因组”。受机体内外环境变化的刺激,会出现肠道微生态失衡,如肠道菌群的种类、数量、比例及其代谢产物发生改变等。

2 放射性肠炎的成因与病理

所谓放射性肠炎(radiation enteritis, RE),是指经放射线治疗腹腔、盆腔及腹膜后的原发性或继发性恶性肿瘤时所产生的放射性肠损伤,放射线引起肠道蠕动功能下降、肠道上皮细胞死亡、肠道条件致病菌过度生长及炎症反应等参与了放射性肠炎的发生发展。因放射线缺乏辨识肿瘤组织和正常肠道组织的能力,且含有快速更新细胞的肠道正常组织对放射线的耐受性较肿瘤组织差^[17]。因此,放射线在杀灭肿瘤细胞时也会损伤正常的肠道组织。另一方面,因腹盆腔脏器解剖结构位置的特殊性,临床上在使用放射线治疗腹盆腔肿瘤时会不可避免地损伤正常肠道组织。

辐射诱导肠损伤的病理生理学变化,是由肠道微生物群的变化、上皮细胞的损伤和修复、内皮细胞的损伤和重塑、纤维增生及肠神经系统改变等的动态相互作用引起的^[18]。其基本病理改变包括 2 个方面,一是放射线引起的肠黏膜损伤,二是放射线损伤血管内皮细胞引起的血管结缔组织损伤^[19]。损伤初期表现为具有快速分裂能力的肠道上皮细胞的增殖和成熟出现异常,从而引起隐窝细胞有丝分裂减少,继而引起肠黏膜变薄、肠绒毛萎缩变短等。除此之外还有毛细血管扩张和水肿、炎症细胞浸润等病理改变,最终导致肠道黏膜充血水肿、渗出,出现以腹胀、腹痛、腹泻、里急后重、便秘、黏液血便为主的临床表现;后期肠黏膜下小动脉内皮细胞肿胀、增生、纤维化,导致闭塞性脉管炎形成,从而引起肠壁组织缺血缺氧,继而肠黏膜发生糜烂、溃疡,黏膜下层纤维组织增生,平滑肌发生透明变性等病理改变,最终导致肠壁纤维化及增厚、肠腔狭窄等,出现以肠坏死、肠痿、肠穿孔及肠梗阻

等为主的临床表现^[20]。

3 肠道菌群失调参与放射性肠炎发生发展的机制

正常的肠道菌群是构成肠道生物屏障的主体部分,是除机械、化学、免疫屏障外,人体肠黏膜屏障的重要组成部分之一。许多研究都已证实放射性肠炎患者存在肠道菌群失调,并表现为专性厌氧菌的减少和兼性厌氧菌如肠杆菌等的增加。Wang 等^[5]研究发现,放射性肠炎患者肠道微生物的多样性和组成发生了显著改变。除此之外,肠道微生物的变化与放射性肠炎的等级存在一定的相关性,并提示该现象可能与局部黏膜炎症严重程度的差异、细胞因子的分泌和肠道上皮的通透性或黏膜屏障的变化有关。

3.1 炎症机制

肠道菌群失调与肠道炎症的关系就好比“先有鸡还是先有蛋”的问题。一方面,炎症反应可引发肠道菌群失调,如 Winter 等^[21]发现肠道发生炎症时会产生高度氧化副产物如硝酸盐等,肠道内的兼性厌氧肠杆菌科可以利用硝酸盐,以它作为无氧呼吸的末端电子受体,因此可以通过无氧呼吸作用产生能量而大量生长繁殖,从而引起肠道菌群失调。同时,肠道菌群失调可打破肠道免疫耐受而诱发炎症反应,如 Gerassy-Vainberg 等^[22]的实验研究指出失调的肠道微生态通过提高白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达而诱发炎症反应。此外,当放射线损伤肠道正常组织的黏膜时,肠黏膜的机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障都遭到破坏,肠黏膜发生糜烂、溃疡,使肠道内致病菌与肠黏膜的接触增多,肠道菌群作为抗原可刺激机体产生免疫反应,加重炎症损伤。肠道菌群失调和炎症反应相互促进,形成恶性循环,造成放射性肠炎的发生。

3.2 细菌毒素机制

有研究发现,失调的肠道菌群会引起其代谢能力发生相应改变^[23]。放射性肠炎发生时,失调的肠道菌群会释放多种细菌毒素,如硫化氢、次级胆汁酸等。细菌毒素可对肠黏膜上皮细胞产生毒性作用,能诱导肠道炎症的发生,导致肠道黏膜屏障功能障碍。硫化氢和次级胆汁酸都能通过诱导肠道上皮细胞 DNA 损伤而引起细胞凋亡,促进炎症反应的发生,并导致肠道黏膜的完整性被破坏。此外,硫化氢还能通过直接损伤肠道上皮细胞,次级胆汁酸能通过诱导活性氧簇的产生而引起放射性肠炎的发生。

4 肠道菌群减轻放射性肠炎的机制

许多研究发现,通过调节肠道微生态平衡,使失调的肠道菌群恢复正常,可以防治放射性肠炎,如通过调整靶向肠道微生物群落来防治放射性肠炎,临床常用的方法有益生菌

和粪菌移植等。Visich 等^[24]研究发现,添加益生菌可明显降低肠癌患者放疗期间放射性肠炎的发生率。Cui 等^[25]发现粪菌移植能改善照射后胃肠道的功能和上皮的完整性,主要是通过影响宿主的 mRNA 和长的非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达谱、促进宿主肠道血管生成,以及恢复受辐射小鼠的脾脏大小,来强化辐射暴露小鼠的免疫系统而减轻辐射诱导的毒性,防止放射性损伤诱导的死亡。

4.1 抗致病微生物作用

肠道内的益生菌有直接和间接 2 方面抗致病微生物的作用,两者均能避免致病菌对肠黏膜的损伤,起到保护受辐射的肠黏膜的作用。前者主要体现在益生菌通过抑制致病菌与肠道上皮细胞结合及抑制致病菌侵入肠道上皮细胞、促进肠道分泌型 IgA(secretory-IgA, sIgA)的分泌^[26]及促进肠上皮细胞 β 防御素的分泌等机制而发挥直接抗致病微生物作用。另一方面,益生菌可通过与致病菌竞争生存空间和营养物质而抑制致病菌的定植,并且能产生短链脂肪酸、细菌素、活性氧等直接或间接地抑制和杀灭致病微生物而发挥间接抗致病微生物作用^[27]。Borody 和 Khoruts^[28]的研究也发现,肠道微生物能通过产生细菌素选择性地杀死致病菌,以维持微生物群的稳定性,防止放射性肠炎的发生。

4.2 抑制肠道上皮细胞凋亡

发生放射性肠炎的肠道上皮细胞有促凋亡基因的表达增加和抗凋亡基因的表达下降的特点。Yan 等^[29]发现,益生菌能够通过本身及其分泌的可溶性蛋白质 P75 和 P40 激活 AKT 抗凋亡通路,抑制细胞因子诱导的肠道上皮细胞凋亡和凋亡损伤,从而能够减轻肠道黏膜屏障的破坏,维持肠道黏膜的完整性,此发现提示益生菌可以增强宿主对辐射诱导的肠上皮凋亡的抵抗能力。

4.3 抗炎

益生菌可以通过上调抗炎细胞因子和下调促炎细胞因子基因的表达,而使组织中抗炎细胞因子 IL-10 的含量比促炎细胞因子 IL-6 的含量高,形成抗炎细胞因子的高表达,从而抑制前列腺素的合成、抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化而发挥抗炎特性^[30]。此外,益生菌还能通过调节肠上皮细胞和抗原提呈细胞的功能而提高抗感染能力,避免炎症反应的发生^[31]。

4.4 保护肠黏膜屏障

肠黏膜屏障功能障碍是导致放射性肠炎发生的重要机制。益生菌能通过减轻肠黏膜屏障的损伤和维持肠黏膜的完整性^[32]两方面发挥保护肠黏膜屏障的作用,因此使用益生菌可以减少放射性肠炎的发生。益生菌能通过刺激紧密连接蛋白的表达,产生 γ -氨基丁酸而促进肠上皮细胞保护性黏蛋白的表达而维持肠道上皮的完整性^[33]。益生菌通过作用于 Toll 样受体 2 和 MyD88 依赖性信号通路使 COX-2 阳性的间充质干细胞由绒毛向基底区域移位,使辐射引起的隐窝细胞凋亡减少,增加隐窝细胞的存活率,从而维持肠道黏膜的完整性^[34]。Borody 和 Khoruts^[28]发现肠道微生物还能通过促进微生

物共聚集和生物表面活性剂的产生来促进生物膜形成而作用于上皮细胞,能增强肠黏膜屏障功能而具有保护肠黏膜屏障功能作用。

4.5 提高肠黏膜抗氧化能力

放射线治疗可以通过产生氧自由基而对肿瘤细胞产生不可逆的杀伤作用^[35],从而发挥治疗效应。与此同时,当放射线照射在正常的肠道上皮细胞时,引起细胞内的水分子分解并产生氧自由基,继而引起细胞 DNA 的损伤,最终导致上皮细胞的凋亡。然而,放射线损伤并不能增强肠上皮细胞的抗氧化防御系统^[36]。因此,通过抑制氧自由基的产生、增强肠上皮细胞的抗氧化防御系统,可以防止放射性肠炎的发生。一方面,益生菌能通过产生细胞外抗氧化化合物^[37]、提高宿主抗氧化酶活性^[38],而增强肠黏膜上皮细胞的抗氧化系统的能力;另一方面,益生菌通过抑制氧自由基的生成、调节肠道微生物而具有抗氧化作用^[39]。

5 结 语

肠道菌群失调是形成放射性肠炎的一个重要机制。通过测定放射性肠炎患者肠道菌群失调的具体情况,了解失调肠道菌群引起放射性肠炎的机制,阐释调整肠道菌群可减轻放射性肠炎的内在机制,可为临床防治放射性肠炎提供新思路和新方法。但关于通过调整靶向肠道微生物治疗放射性肠炎的研究还较少,缺乏精准调整、高效治疗放射性肠炎的证据,需要进一步研究具有精准高效治疗放射性肠炎的靶向肠道菌群。

参 考 文 献

- [1] 向毅,巫贵成. 肠道微生态的基本概念[J]. 现代医药卫生, 2019,35(1):5-7.
- [2] Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases[J]. J Physiol Pharmacol, 2015,66(4):483-491.
- [3] 刘志鹏,冯强. 肠道微生态与疾病[J]. 营养学报, 2017,39(2):105-111.
- [4] Noce A, Marrone G, Di Daniele F, et al. Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases[J]. Nutrients, 2019,11(5):E1073.
- [5] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy[J]. J Cell Mol Med, 2019,23(5):3747-3756.
- [6] 杨波,铁宝霞,蔡小玲,等. 肠道微生态研究方法及应用研究进展[J]. 广西医学, 2018,40(10):1219-1221.
- [7] 林乐,李为民,汤斌斌,等. 粪移植治疗炎症性肠病疗效的系统评价及单个率的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2016,45(6):118-

- 126.
- [8] De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, et al. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(2): 151–162.
- [9] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations[J]. Nature, 2016, 529(7585): 212–215.
- [10] Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity[J]. Gut, 2014, 63(12): 1913–1920.
- [11] 仇艳光, 王江雁, 米 裕, 等. 肠道菌群的形成及影响因素研究进展[J]. 河北省科学院学报, 2014, 31(1): 61–65.
- [12] Makino H, Kushi A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism[J]. Appl Environ Microbiol, 2011, 77(19): 6788–6793.
- [13] Werlang ICR, Mueller NT, Pizoni A, et al. Associations of birth mode with cord blood cytokines, white blood cells, and newborn intestinal bifidobacteria[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0205962.
- [14] Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88[J]. Gut, 2012, 61(8): 1124–1131.
- [15] 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.
- [16] Burcelin R, Serino M, Chabo C, et al. Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis[J]. Diabetes Obesity and Metabolism, 2013, 15(S3): 61–70.
- [17] Tao S, Tang D, Morita Y, et al. Wnt activity and basal niche position sensitize intestinal stem and progenitor cells to DNA damage[J]. EMBO J, 2015, 34(5): 624–640.
- [18] Kumagai T, Rahman F, Smith AM. The microbiome and radiation induced–bowel injury: evidence for potential mechanistic role in disease pathogenesis[J]. Nutrients, 2018, 10(10): E1405.
- [19] 王中秋, 王清鑫, 袁智勇. 放射性肠炎肠黏膜屏障损伤及其相关机制的研究进展[J]. 胃肠病学, 2018, 23(7): 440–443.
- [20] Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation enteritis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(5): 383.
- [21] Winter SE, Winter MG, Xavier MN, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut[J]. Science, 2013, 339(6120): 708–711.
- [22] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, et al. Radiation induces proinflammatory dysbiosis: transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction[J]. Gut, 2018, 67(1): 97–107.
- [23] 王 生, 黄晓星, 余鹏飞, 等. 肠道菌群失调与结直肠癌发生发展之间关系的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1045–1048, 1049.
- [24] Visich KL, Yeo TP. The prophylactic use of probiotics in the prevention of radiation therapy–induced diarrhea[J]. Clin J Oncol Nurs, 2010, 14(4): 467–473.
- [25] Cui M, Xiao H, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation–induced toxicity[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(4): 448–461.
- [26] 管远志. 肠道菌群及其生物学意义[J]. 临床儿科志, 2009, 27(11): 1095–1097.
- [27] Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology[J]. Nat Rev Microbiol, 2013, 11(4): 227–238.
- [28] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(2): 88–96.
- [29] Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 562–575.
- [30] Ayyanna R, Ankaiah D, Arul V. Anti-inflammatory and antioxidant properties of probiotic bacterium *Lactobacillus mucosae* AN1 and *Lactobacillus fermentum* SNR1 in wistar albino rats[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 3063.
- [31] Villena J, Kitazawa H. Modulation of intestinal TLR4–inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937[J]. Front Immunol, 2014, 4: 512.
- [32] Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?[J]. Br J Nutr, 2017, 117(1): 93–107.
- [33] Sokovic Bajic S, Djokic J, Dinic M, et al. GABA–producing natural dairy isolate from artisanal zlatar cheese attenuates gut inflammation and strengthens gut epithelial barrier *in vitro*[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 527.
- [34] Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS, et al. Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR–2/cyclo-oxygenase–2–dependent manner[J]. Gut, 2012, 61(6): 829–938.
- [35] Anwar M, Ahmad S, Akhtar R, et al. Antioxidant supplementation: a linchpin in radiation–induced enteritis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017[Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1533034617707598.
- [36] Haton C, Francois A, Vandamme M, et al. Imbalance of the antioxidant network of mouse small intestinal mucosa after radiation exposure[J]. Radiat Res, 2007, 167(4): 445–453.
- [37] Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fotiadis C, et al. Antioxidant properties of probiotics and their protective effects in the pathogenesis of radiation–induced enteritis and colitis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 285–294.
- [38] Wang Y, Wu Y, Wang Y, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria[J]. Nutrients, 2017, 9(5): E521.

(责任编辑: 冉明会)