

- Oncogene*, 1995, 11(2): 211~219.
- [5] Nishikawa R, Fuman FB, Lin H, *et al.* Loss of p16^{INK4} expression is frequent in high grade gliomas[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(9): 1 941~1 945.
- [6] Hayashi Y, Ueki K, Waha A, *et al.* Association of EGFR gene amplification and CDKN₂ (p16/MTS1) gene deletion in glioblastoma multiforme[J]. *Brain Pathol*, 1997, 7(3): 871~875.
- [7] 邱吉庆, 赵刚, 王长坤, 等. 星形细胞瘤恶性进展与 P16 蛋白表达[J]. 中华神经外科杂志, 2001, 17(2): 113~115.
- [8] 翟广, 袁先厚, 宋来君. 脑胶质瘤中 P16 蛋白与 PCNA 表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2000, 15(6): 569~570.
- [9] Hemman JG, Merlo A, Mao L, *et al.* Inactivation of the CAKN2/p16/MTS1 Gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers[J]. *Cancer Research*, 1995, 55(20): 4 525~4 530.
- [10] Costello JF, Berger MS, Huang HS, *et al.* Silencing of p16/CDKN₂ expression in human gliomas by methylation and chromatin condensation[J]. *Cancer Res*, 1996, 56(10): 2 405~2 410.
- [11] 焦保华, 蒲佩玉, 何瑞荣. 脑胶质瘤 p16 基因 CPG 岛高甲基化与基因失活的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(3): 170~172.
- [12] Strauss BE, Fontes RB, Lotfi CF, *et al.* Retroviral transfer of the p16^{INK4} cDNA inhibits C6 glioma formation in Wistar rats[J]. *Cancer Cell Int*, 2002, 2(1): 2.
- [13] Li J, Simpson L, Takahashi M, *et al.* The PTEN/MMAC1 tumor suppressor induces cell death that is rescued by the AKT/protein kinase B oncogene[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(24): 5 667~5 672.
- [14] Tamura M, Gu J, Takino T, *et al.* Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth: Differential involvement of focal adhesion kinase and P130Cas[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(2): 442~449.
- [15] Furnari FB, Huang HJ, Cavenee WK. The phosphoinositol phosphatase activity of PTEN mediates a serum-sensitive G₁ growth arrest in glioma cells[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5 002~5 008.
- [16] Maier D, Zhang Z, Taylor E, *et al.* Somatic deletion mapping on chromosome 10 and sequence analysis of PTEN/MMAC1 point to the 10q25-26 region as the primary target in low-grade and high-grade gliomas[J]. *Oncogene*, 1998, 16(24): 3 331~3 335.
- [17] Steck PA, Peishouse MA, Jasser SA, *et al.* Identification of a candidate tumour suppressor gene MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers[J]. *Nat Genet*, 1997, 15(4): 356~362.
- [18] Duerr EM, Rollbrocker B, Hayashi Y, *et al.* PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors[J]. *Oncogene*, 1998, 16(17): 2 259~2 264.
- [19] Rasheed BK, Stenzel TT, McLendon RE, *et al.* PTEN gene mutations are seen in high grade but not in low-grade gliomas [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(19): 4 187~4 190.
- [20] Davies MP, Gibbs FE, Halliwell N, *et al.* Mutation in the PTEN/MMAC1 gene in archival low grade and high grade gliomas[J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(9-10): 1 542~1 548.
- [21] 屈洪涛, 袁先厚, 袁忠惠, 等. 成胶质细胞瘤与 PTEN 基因及 NCAM 的关系[J]. 武汉大学学报·医学版, 2001, 22(3): 219~221.
- [22] Kaghad M, Bonnet H, Yang A, *et al.* Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers[J]. *Cell*, 1997, 90(4): 809~819.
- [23] Dickman S. First p53 relative may be a new tumor suppressor [J]. *Science*, 1997, 277(5332): 1 605~1 606.
- [24] Ng SW, Yiu GK, Liu Y, *et al.* Analysis of p73 in human borderline and invasive ovarian tumor[J]. *Oncogene*, 2000, 19(15): 1 885~1 890.
- [25] Fang L, Lee SW, Aaronson SA. Comparative analysis of p73 and p53 regulation and effector functions[J]. *Cell Biol*, 1999, 147(4): 823~830.
- [26] 李爱冰, 袁先厚, 潘惠锦. 人脑胶质瘤 p73 等位基因缺失及转录水平的实验研究[J]. 武汉大学学报·医学版, 2001, 22(3): 217~218.
- [27] 贾丛林, 张晓杰, 迟凤玲, 等. 神经胶质瘤中 p63 和 p73 基因的表达变化[J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(1): 32~34.
- [28] Liu L, Cui X, Sakaguchi T, *et al.* Expression of p73 in colorectal cancer: Clinicopathological relevance[J]. *J Int Med Res*, 2001, 29(4): 297~303.

[文章编号] 1000-2200(2005)02-0277-04

· 综 述 ·

肠道屏障功能损伤机制的研究进展

张 嘉 综述, 刘瑞林, 刘牧林 审校

[关键词] 肠道细菌(内毒素)移位; 肠屏障功能; 损伤; 综述

[中国图书资料分类号] R 631 [文献标识码] A

[收稿日期] 2004-03-06

[基金项目] 安徽省卫生厅科研基金资助项目(2002A013)

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 普外科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 张 嘉(1972—), 男, 安徽定远县人, 硕士研究生, 主治医师。

长期以来, 人们对肠道功能的认识偏重于肠道对营养物质的消化吸收。对危重病人通常认为胃肠功能处于休眠状态, 忽略了胃肠功能在病人整体病理生理过程中的作用。20世纪60年代, Ravin等首先提出胃肠道是发生多器官功能衰竭前无明确感染灶的病人发生脓毒症的潜在致病源。20世纪80年代 Border等进一步提出肠源脓毒症(gut origin

sepsis Gos)的概念。临床上死于脓毒症的多器官功能障碍综合征(MODS)患者30%找不到感染灶,但经血培养发现血中存在与肠道常驻菌相似的细菌^[1]。已有许多研究证明肠道在全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、MODS的连续发生发展中起重要作用^[2,3],因此人们认为肠道不仅是MODS的靶器官,更是MODS的启动者^[4]。近年来,肠道屏障功能已成为判断危重病人预后的一个重要指标,肠道屏障功能障碍、肠内细菌及内毒素移位是导致SIRS、MODS,甚至MSOF的一个重要因素。对肠道屏障功能的研究已成为当今医学领域研究的一个重要课题。本文就肠道屏障功能的损伤机制进行综述。

1 肠黏膜物理屏障功能的丧失

1.1 缺血缺氧与肠黏膜损伤

机体在正常情况下,循环血流的30%流经胃肠道。当机体遭受严重创伤或休克时,机体为了保护心、脑等重要器官,使全身血液重新分配,胃肠道血流明显减少。若全身血流量减少10%,即可导致胃肠道血流减少40%^[5]。研究表明,在各种应激时,胃肠道最早发生缺血缺氧,又最迟得到恢复,易较早受损或衰竭^[6]。并且肠黏膜在解剖上有其特点:小肠绒毛营养血管呈发夹状,发夹顶端位于绒毛顶部,故其血供较差。加之绒毛营养血管从母支直角分发,出现血球“跳跃”现象,致营养绒毛血液的氧容量下降,因此在病理情况下,肠绒毛顶端更容易发生缺血性损害。缺血缺氧时,使得肠黏膜上皮水肿,上皮细胞膜及细胞间连接断裂,细胞坏死,上皮从绒毛顶端开始脱落甚至黏膜全层脱落而形成溃疡,导致肠通透性增加,细菌移位发生^[7]。Saydjari等在烧伤模型上证明肠系膜血流量与肠道细菌移居率呈负相关。提高肠系膜血管血流量则可抑制细菌移居。同时缺血缺氧会导致局部产生大量酸性代谢产物,酸中毒本身可直接引起细胞代谢障碍,组织损伤,也可间接通过增加细胞外 Ca^{2+} 内流而使细胞组织水肿加重,引起上皮通透性增加。

1.2 缺血再灌注与肠黏膜损伤

组织缺血后,最根本的治疗措施是尽快恢复组织的血液灌注,然而在动物实验和临床上观察发现,恢复血液再灌注后,部分动物或患者细胞代谢障碍及结构破坏反而加重,这种损伤远超过原缺血对组织细胞的损伤,这种现象称之为缺血再灌注损伤。导致肠缺血再灌注损伤的主要机制是形成具有毒性的活性氧代谢产物,包括超氧阳离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基(OH^\bullet)等。这些氧代谢产物可损伤核酸、蛋白质、脂质等,导致细胞功能障碍甚至细胞死亡。活性氧代谢产物的生成主要通过(1)黄嘌呤氧化酶途径:正常时,黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)主要存在于毛细血管内皮细胞中,XO的前身是XD。XO占10%,XD占90%。缺血时,一方面ATP减少,膜泵功能障碍, Ca^{2+} 进入细胞,激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶,使XD变构,大量转变为XO;另一方面ATP不能释放能量,故使次黄嘌呤堆积。再灌注时,大量氧分子进入,使XO再催化次黄嘌呤转变为黄嘌呤并进而催化黄嘌呤转变为尿酸的两步反应中,都以分子氧为电子受体,从而产生大量 O_2^- 和 H_2O_2 ,后者再在金属离子参与下形成 OH^\bullet 。(2)中性粒细胞“呼吸爆发”:中性粒细胞摄取氧的70%经细胞内的还原型辅酶II(NADPH)氧

化酶和还原型辅酶I(NADH)氧化酶的作用形成氧自由基,用以杀灭微生物及外来异物。中性粒细胞被激活时,通过吞噬细胞的“呼吸爆发”,氧耗量显著增加,所产生的氧自由基也显著增加。此外,中性粒细胞内的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)能催化氯离子和 H_2O_2 形成次氯酸(HOCl)。HOCl是一种强氧化剂,氧化能力为 H_2O_2 的100倍。中性粒细胞激活释放大量的氧化代谢产物和蛋白酶,损伤破坏肠内皮细胞和实质细胞,造成肠组织损害。(3)儿茶酚胺途径:在应激时,交感肾上腺髓质系统分泌大量儿茶酚胺。儿茶酚胺的氧化能产生氧自由基。总之,缺血再灌注时,大量氧自由基产生,造成了组织损伤,损害了肠屏障功能。而且肠组织中富含黄嘌呤氧化酶,肠黏膜细胞所遭受的氧应激损伤更为显著^[8]。

1.3 炎症介质与肠黏膜损伤

在严重创伤感染或休克时,炎症介质大量产生并相互作用,形成网络,且不断循环促进,形成“瀑布样”反应,造成肠黏膜损伤并加重甚至衰竭。参与的炎症介质包括血小板活化因子(PAF)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)、 γ 干扰素(IFN- γ)、一氧化氮(NO)等。TNF作为一种细胞因子主要由巨噬细胞产生,在机体受到致病因素作用后,产生最快,到达高峰的时间亦最早, TNF α →IL-1→IL-6是细胞因子级联反应的基本过程^[8]。在细胞因子复杂的连锁反应中, TNF- α 可能起着核心作用, TNF- α 能激活中性粒细胞,促使中性粒细胞释放大量的活性氧与弹性蛋白酶,对血管内皮细胞和器官组织细胞产生损害作用。TNF- α 还可诱导大量NO生成,造成持续低血压,微循环淤血,加重组织的缺血缺氧。TNF- α 还能通过交感-肾上腺髓质系统使儿茶酚胺分泌增加,而后者可以促进多种血管活性物质释放,如白三烯、PAF、TXA₂等。加剧了微循环障碍,研究表明TNF- α 对肠黏膜有直接损伤作用,给狗注入TNF- α 后小肠血流量明显下降,肠黏膜下血管有灶性栓塞,黏膜糜烂,血培养阳性率增加。PAF在肠黏膜损害中发挥重要作用,它可引起血小板聚集,中性粒细胞脱颗粒和呼吸爆发,同时可导致低血压,血管通透性增加,胃肠黏膜损伤。余佩武等^[9]通过研究发现大鼠烫伤后,血和肠细胞PAF水平均显著升高,与内毒素水平呈正相关,大鼠肠通透性增加。给予PAF拮抗剂治疗能明显降低血浆内毒素水平以及肠黏膜通透性。在严重的创伤、休克等多种病理条件下,均有补体系统的激活,补体活化产物(C3a、C3b、C5a等)可刺激巨噬细胞和多形核中性细胞,巨噬细胞通过释放细胞因子,又参与前述炎症反应过程,造成器官组织细胞损伤,此外,补体活化产物还可以影响血管舒缩活性物质的表达,造成微循环淤血,功能障碍,加重器官的损伤。

1.4 内毒素与肠黏膜损伤

内毒素是G⁻菌胞壁的脂多糖(LPS)部分,其生物学效应及生理作用是由脂多糖的类脂A部所致。内毒素可引起黏膜水肿,肠绒毛顶部细胞坏死,肠通透性增加,从而破坏肠黏膜屏障功能。当机体受到严重创伤、烧伤、感染和长期传统的肠外营养时,肠黏膜有可能发生通透性增高,导致细菌和内毒素移位。内毒素可以激活补体,激活血液凝固,产生刺激血管的激肽和激活巨噬细胞的IL-1等。当门静脉内毒素浓度增高时,又可使肝脏免疫功能受损,同时肝脏库普弗细胞吞噬内毒素后可释放一系

列花生四烯酸产物及细胞因子,如前列腺素、血栓素、TNF、IL-1、IL-6 等引起多器官损害。Chakravorty 等^[1]通过试验发现内毒素对肠黏膜屏障功能的破坏作用是通过成纤维细胞来调节的,内毒素可刺激成纤维细胞产生 TNF- α 等细胞因子,给予 TNF- α 抗体时,内毒素对肠黏膜屏障功能的破坏作用明显减弱。

1.5 营养障碍与肠黏膜损伤 严重创伤、休克、感染等患者处于高代谢、负氮平衡和负热量平衡状态,往往伴有营养代谢障碍。营养不良可引起肠上皮细胞 DNA 含量减少、蛋白质合成及细胞增生减弱,肠腔内黏液层厚度变薄,导致黏膜萎缩及继发肠黏膜酶活性下降。同时营养不良又降低了机体蛋白质水平,使免疫球蛋白水平下降,淋巴细胞减少,影响了肠道及全身的免疫功能。过去人们对危重患者给予营养支持时,只着重于能量与蛋白质的补充,而忽视了特殊成分供给,如谷氨酰胺、微量元素、磷等的摄入,结果造成肠黏膜萎缩、肠通透性增加、细菌和内毒素移位^[12]。另外,长期禁食或 TPN 患者,其肠黏膜缺少食物和消化道激素刺激,黏膜更新修复能力降低。同时,胃酸、胆汁、溶菌酶、粘多糖等分泌减少,肠液化学杀菌能力减弱,都可促使肠道致病菌大量繁殖,导致肠屏障功能障碍。

1.6 细胞凋亡与肠黏膜损伤 Ikeda 等^[13]对缺血 15 min 再灌注 60 min 的小鼠进行了观察,发现肠黏膜损伤的早期形态学改变为小肠绒毛上皮分离。通过组织学观察分离的上皮细胞 80% 具有凋亡细胞的形态学特征。采用免疫组化和琼脂凝胶电泳分析 DNA 片段也证实了细胞凋亡的存在,这提示细胞凋亡是小肠缺血再灌注损伤时肠黏膜上皮细胞死亡但是有别于坏死的另一主要形式。王兴鹏等^[14]分别采用 DNA 琼脂糖凝胶电泳、流式细胞术及免疫组化法检测三种方法从不同角度观察急性坏死型胰腺炎大鼠肠黏膜上皮细胞凋亡的发生。结果表明,急性坏死型胰腺炎大鼠肠黏膜上皮细胞凋亡发生频率明显上调,充分揭示了急性坏死型胰腺炎早期细胞凋亡为肠黏膜上皮细胞死亡的主要模式。因此推测出细胞死亡的上调为急性坏死型胰腺炎早期肠黏膜屏障功能障碍的一个重要分子生物学基础。周德俊等^[15]通过模拟小肠移植中供体小肠的条件,对移植前供体小肠再灌注损伤中 bcl-2 基因 mRNA 表达水平进行研究发现,在热缺血组和冷缺血组中 bcl-2 基因 mRNA 表达未出现明显升高,而在冷缺血再灌注组倒出现明显降低,这说明 bcl-2 基因在细胞凋亡早期起到抑制细胞凋亡的作用,而在后期则通过低表达促进细胞凋亡,因此推测 bcl-2 是一种抑制细胞凋亡的基因。

2 肠道生态环境的破坏

正常情况下,肠道内大量厌氧菌能阻止病原微生物过度生长及限制它们黏附于黏膜。病理因素和治疗干扰可引起肠道菌群紊乱,促进细菌移居。危重患者长期使用广谱抗生素,肠道内菌群拮抗平衡被破坏,代之以致病菌过度生长。Stone 等发现当念珠菌达到一定数量后可穿越肠黏膜进入门静脉系统,肠球菌和链球菌也有类似现象。肠道菌群失衡加之正常肠屏障功能障碍,使胃肠成为“病原库”,大量细菌和内毒素侵入循环系统导致全身性感染。

3 机体自身免疫抵抗力下降

3.1 肠道免疫防御体系障碍 严重的创伤、休克时,肠道免疫防御体系会发生影响。Hoyt 等^[16]通过研究发现,在失血性休克时 T 淋巴细胞分化繁殖能力降低,细胞免疫功能受到明显抑制。于勇等^[17]对烫伤大鼠肠道固有层及上皮内淋巴细胞数量进行测定,证实 CD3⁺、CD4⁺ 淋巴细胞明显减少,导致 CD4⁺/CD8⁺ 比值倒置。SIgA 是机体分泌量最大免疫球蛋白,能中和毒素,防止细菌粘于肠壁,在创伤、烧伤致 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白减少,黏膜面 SIgA 含量下降,有利于细菌、毒素侵入体内^[18]。在正常情况下,巨噬细胞能吞噬细菌及内毒素,并转移递呈抗原。在创伤后,造成 M ϕ 功能紊乱,丧失杀菌功能。Wang 等^[19]在急性胰腺炎大鼠实验中发现, M ϕ 杀菌能力降低,不但未能吞噬杀灭细菌,反而成为细菌运载工具。

3.2 肝脏库普弗细胞功能障碍 肝脏库普弗细胞数量占全身吞噬细胞的 70%,吞噬能力占 95%。细菌和内毒素由肠道进入肝脏,逃逸库普弗细胞吞噬后方能进入体循环。在生理情况下,肠道有少量内毒素进入门静脉,回流进入肝脏后可被库普弗细胞吞噬清除。所以肝脏库普弗细胞在调节机体防御反应方面起重要作用,这也就是 JcMarshall 等提出的肠肝轴(gut-liver axis)假说,在机体遭受严重创伤、休克时,肝脏库普弗细胞功能受抑制,一方面,肠道内细菌和内毒素侵入循环系统引起肠源性感染;另一方面,库普弗细胞被进入肝脏的内毒素激活,可以释放一系列炎症介质,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、前列腺素 E₂、血栓素 A₂、血小板活化因子等^[20,21]。这些炎症介质可以相互作用,形成网络,循环促进,进一步造成肠黏膜以及远距离器官组织损伤,库普弗细胞的双重性作用在危重患者具有重要的病理生理意义。Pardy 等实验发现封闭失血性休克动物库普弗细胞功能,能明显提高感染发生率和死亡率。

总之,肠黏膜屏障损伤机制涉及免疫学、分子生物学及微生物学诸多领域,是个相当复杂的过程。近年来,通过大量动物实验和临床研究,取得了一些成果,但许多领域尚有待于进一步深入研究与探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 张平,杨午鸣.肠源性脓毒症[J].急诊医学,1999,8(6):423~425.
- [2] Wang X, Andersson R, Soltes Z, et al. Gut origin sepsis, macrophage function and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat[J]. *World J Surg*, 1996, 20(3): 299~308.
- [3] Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction[J]. *JAMA*, 1994, 271(3): 226~232.
- [4] Gennari R, Alexander JW. Effects of hyperoxia on bacteria translocation and mortality during gut-derived sepsis[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(1): 57~62.
- [5] 刘春峰,袁壮.内脏缺血缺氧代谢障碍在 SIRS 和 MODS 中的作用[J].小儿急救医学,2000,7(4):180~182.
- [6] Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, et al. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats[J]. *J Surg*

- Res, 2000, 89(1): 26~30.
- [7] Boros M, Takaichi S, Hatanaka K. Ischemic time-dependent microvascular changes and reperfusion injury in the rat small intestine[J]. *J Surg Res*, 1995, 59(2): 311~320.
- [8] Mitsuoka H, Schmid-Schonbein GW. Mechanisms for blockade of *in vivo* activator production in the ischemic intestine and multi-organ failure[J]. *Shock*, 2000, 14(5): 522~527.
- [9] Libermann TA, Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF- κ B transcription factor[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(5): 2327~2334.
- [10] 余佩武, 肖光夏, 府伟灵, 等. 血小板活化因子在烧伤大鼠早期肠源性内毒素血症发病中的作用[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(2): 136~138.
- [11] Chakravorty D, Kumark SN. Modulation of barrier function of small intestinal epithelial cells by lamina propria fibroblasts in response to lipopolysaccharide: Possible role in TNF α in inducing barrier dysfunction[J]. *Microbiol Immunol*, 1999, 43(6): 527~533.
- [12] 蒋朱明, 于康. 肠黏膜屏障损害与肠外和肠内营养[J]. 外科理论与实践, 2000, 5(1): 54~56.
- [13] Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, et al. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium[J]. *Gut*, 1998, 42(4): 530~537.
- [14] 王兴鹏, 王冰娴, 吴恺, 等. 细胞凋亡在急性坏死型胰腺炎早期肠黏膜上皮细胞死亡中的作用[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(5): 267~270.
- [15] 周德俊, 王鹏志, 朱理玮, 等. Bel-2 基因在供体小肠缺血再灌注损伤中作用的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14(1): 76~77.
- [16] Hoyt DB, Junger WG, Loomis WH, et al. Effects of trauma on immune cell function; Impairment of intracellular calcium signaling[J]. *Shock*, 1994, 2(1): 23~28.
- [17] 于勇, 盛志勇, 田惠民, 等. 大鼠烫伤后肠道免疫屏障损伤的实验研究[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1996, 12(2): 86~89.
- [18] Chen LW, Hsu CM, Huang JK, et al. Effects of bombesin on gut mucosal immunity in rats after thermal injury[J]. *J Formos Med Assoc*, 2000, 99(6): 491~498.
- [19] Wang X, Andersson R, Soltesz V, et al. Gut origin sepsis. Macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat[J]. *World J Surg*, 1996, 20(3): 299~308.
- [20] 陈意生, 史景泉. 多器官功能障碍综合征的病理基础[J]. 创伤外科杂志, 2001, 3(1): 72~74.
- [21] 陈德昌. 多器官功能障碍综合征[A]. 见: 吴阶平, 裘法祖主编. 黄家驹外科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 400~429.

[文章编号] 1000-2200(2005)03-0280-03

·综述·

糖尿病性黄斑水肿的激光治疗

高自清¹ 综述, 刘庆淮² 审校

[关键词] 糖尿病性视网膜病; 黄斑水肿; 激光/治疗应用; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 774.1; R 774.5 [文献标识码] A

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜病变最显著的并发症,是引起视力损害和丧失的重要原因^[1]。黄斑水肿的发病率与多因素密切相关^[2,3]。激光光凝治疗DME的效果与益处已得到充分肯定,且早期治疗效果最好^[4~6]。现就糖尿病性黄斑水肿的激光治疗作一综述。

1 定义

临床意义上的糖尿病性黄斑水肿是指黄斑中心1DD范围内的视网膜增厚,或有硬性渗出。而组织学上的黄斑水肿是指黄斑区视网膜内的细胞外液异常积聚。1985年,美国早期治疗糖尿病视网膜病变研究小组(ETDRS)确定了“临床显著黄斑水肿”(clinical significant macular edema, CDME)需具备以下至少一项:(1)视网膜水肿增厚,范围在黄斑中心500 μ m区域或包括它在内的视网膜;(2)硬性渗出侵犯黄斑中心

500 μ m区域或之内的视网膜;(3)病变位于黄斑区任何一象限,但有部分病变侵犯黄斑中心1DD范围之内。

2 发病机制

糖尿病性黄斑水肿主要是由于血管通透性增加,视网膜毛细血管异常渗漏,导致细胞外液聚集在Henle's层和内核层,其消长依赖水分在血管和组织间转运方向。血管与组织间的流体静力压使水分渗入组织,而血液与组织液间的渗透压差回收水分,正常状态下两者保持平衡,组织和血管间无水分流动。如血管流体静力压升高,水分渗入组织增多导致水肿,反之则减轻水肿。细胞外液主要来自血管内,血液成分外流的主要机制是视网膜内外屏障的破坏^[7,8],而视网膜屏障的破坏机制可能是紧密连接蛋白的变化,诱导蛋白改变的生化信使可能是血管内皮生长因子,长期高血糖导致该因子产生^[7]。色素上皮的损害使脉络膜毛细血管大量液体进入视网膜感觉层从而导致黄斑水肿,同时色素上皮泵功能下降减少了液体从视网膜感觉层流向脉络膜毛细血管。有研究显示,糖尿病人体内血管紧张素II含量升高,考虑与糖尿病黄斑水肿的血管通透性增加有关^[9]。还有观点认为黄斑水肿的主要原因是视网膜外层灌注不足^[10]以及玻璃体部

[收稿日期] 2004-05-10

[作者单位] 1. 蚌埠医学院附属医院眼科,安徽蚌埠 233004; 2. 江苏省人民医院眼科,江苏南京 210029

[作者简介] 高自清(1970—),男,安徽蚌埠人,主治医师,讲师。