

· 论著 · 烧伤营养与代谢 ·

本文亮点:

- (1) 对适用于烧伤的营养风险筛查 2002 进行了二次改良以更为准确地评估成年烧伤患者的营养风险,值得在临床推广应用。
- (2) 结合 Ig、T 细胞亚群及自然杀伤细胞比例等免疫指标更为全面地评估了烧伤患者免疫功能,观察血浆游离线粒体 DNA 拷贝数、可溶性髓系细胞触发受体 1 以评估烧伤患者炎症反应强度。
- (3) 证实肠内免疫营养支持治疗可改善不同程度烧伤的成年烧伤患者的营养代谢、免疫功能、炎症反应,为烧伤救治提供了新的营养方案。



肠内免疫营养支持治疗对具有营养风险的成年烧伤患者疗效的前瞻性随机对照研究

娄家祺 李琦 崔庆伟 张盼 孙晗 唐浩 庄梦梦 孙勇

徐州医科大学附属淮海医院 陆军第七十一集团军医院烧伤整形科,徐州 221004

通信作者:孙勇,Email:sunyong_97@163.com

【摘要】 目的 探讨应用肠内免疫营养支持治疗对二次改良营养风险筛查(NRS)2002 评定结果为具有营养风险的成年烧伤患者的营养代谢、免疫功能和炎症反应的影响。 **方法** 采用前瞻性随机对照研究方法。将 2019 年 12 月—2022 年 1 月,于徐州医科大学附属淮海医院住院的 500 例经二次改良 NRS 2002 筛选为具有营养风险的成年烧伤患者纳入研究,按烧伤严重程度分为一般烧伤患者(450 例)与严重烧伤患者(50 例),按随机数字表法将一般烧伤患者分为一般烧伤膳食营养组和一般烧伤膳食+肠内免疫营养组,每组 225 例;将严重烧伤患者分为严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组,每组 25 例。各组患者在常规烧伤救治基础上分别采用相应的营养支持治疗。伤后 1、3、7、14、21 d,记录 4 组患者摄入总能量及总蛋白质摄入量;检测 4 组患者血浆前白蛋白、白蛋白、转铁蛋白,血清免疫球蛋白 A(IgA)、IgG、IgM,外周血 CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数、CD8 阳性 T 细胞计数、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值、自然杀伤细胞比例,血浆白介素 6(IL-6)、游离线粒体 DNA(mtDNA)拷贝数、可溶性髓系细胞触发受体 1(sTREM-1);计算 4 组患者当日氮平衡。于伤后 7、14、21 d,重新对 4 组患者行二次改良 NRS 2002 评分。记录 4 组患者治疗期间脓毒症发生率及住院时间,严重烧伤 2 组患者住重症监护病房(ICU)时间。对数据行 χ^2 检验、Fisher 确切概率法检验、Mann-Whitney *U* 检验、独立样本 *t* 检验、重复测量方差分析、Bonferroni 校正。 **结果** 476 例患者顺利完成试验,其中一般烧伤膳食营养组 213 例[男 112 例、女 101 例,年龄(37±19)岁]、一般烧伤膳食+肠内免疫营养组 218 例[男 115 例、女 103 例,年龄(42±16)岁]、严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组 22 例[男女各 11 例、年龄(35±8)岁]、严重烧伤膳食+肠内免疫营养组 23 例[男 12 例、女 11 例,年龄(35±8)岁]。与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 1 d 摄入总能量明显更高($t=6.06, P<0.01$),伤后 7 d 摄入总能量、伤后 1 d 总蛋白质摄入量均明显更低(t 值分别为 6.17、4.59, $P<0.01$)。严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 21 d 摄入总能量明

DOI: 10.3760/ema.j.cn501225-20220327-00094

本文引用格式: 娄家祺,李琦,崔庆伟,等. 肠内免疫营养支持治疗对具有营养风险的成年烧伤患者疗效的前瞻性随机对照研究[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(8): 722-734. DOI: 10.3760/ema.j.cn501225-20220327-00094.

Lou JQ, Li Q, Cui QW, et al. A prospective randomized controlled study on the curative effects of enteral immunonutrition support therapy in adult burn patients at nutritional risk[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(8): 722-734. DOI: 10.3760/ema.j.cn501225-20220327-00094.



显低于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组($t=2.70, P<0.01$)。严重烧伤 2 组患者伤后各时间点总蛋白质摄入量均相近($P>0.05$)。与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 3、7、14、21 d 前白蛋白均明显更高(t 值分别为 2.05、2.33、2.45、2.11, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d 白蛋白均明显更高(t 值分别为 2.30、2.56、2.15, $P<0.05$), 伤后 7、14 d 转铁蛋白均明显更高(t 值分别为 1.99、2.27, $P<0.05$), 伤后 14、21 d 氮平衡均明显更高(t 值分别为 2.51、2.07, $P<0.05$), 伤后 21 d 二次改良 NRS 2002 评分明显更低($t=1.99, P<0.05$)。与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 3、7、14、21 d 前白蛋白均明显更高(t 值分别为 2.50、2.64、2.18、2.39, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d 白蛋白均明显更高(t 值分别为 2.27、2.39、2.69, $P<0.05$), 伤后 14、21 d 转铁蛋白和氮平衡均明显更高而二次改良 NRS 2002 评分均明显更低(t 值分别为 2.30、2.35、2.41、2.16、2.31、2.73, $P<0.05$)。与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d IgA、IgG 均明显更高(t 值分别为 2.19、2.36、2.17、2.49、1.97、2.24, $P<0.05$), 伤后 21 d IgM 明显更高($t=2.06, P<0.05$), 伤后 3、7、14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均明显更高(t 值分别为 2.49、2.25、2.33、2.41、2.39、2.24、2.46、2.18, $P<0.05$), 伤后 14、21 d CD4 阳性 T 细胞计数均明显更高(t 值分别为 2.15、2.27, $P<0.05$)而 CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低(t 值分别为 2.58、2.35, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d 自然杀伤细胞比例均明显更高(t 值分别为 2.53、2.21、2.36, $P<0.05$)。与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14 d IgA 均明显更高(t 值分别为 2.15、2.03, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d IgG 均明显更高(t 值分别为 2.09、2.56、2.15, $P<0.05$), 伤后 21 d IgM 明显更高($t=2.08, P<0.05$), 伤后 14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数和自然杀伤细胞比例均明显更高(t 值分别为 2.52、2.14、2.14、2.39、2.56、2.19, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低而 CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均明显更高(t 值分别为 2.27、2.81、2.01、2.11、2.69、2.05, $P<0.05$)。与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d IL-6(t 值分别为 2.34、2.32, $P<0.05$)、游离 mtDNA 拷贝数均明显更低(Z 值分别为 -2.28、-2.34, $P<0.05$), 伤后 7、14、21 d sTREM-1 均明显更低(t 值分别为 2.02、2.94、3.72, $P<0.05$)。与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d IL-6 和 sTREM-1 均明显更低(t 值分别为 2.15、2.29、2.47、2.43、2.07、2.32, $P<0.05$), 伤后 14、21 d 游离 mtDNA 拷贝数均明显更低(Z 值分别为 -2.49、-2.21, $P<0.05$)。治疗期间,一般烧伤 2 组患者脓毒症发生率相近($P>0.05$),严重烧伤 2 组患者脓毒症发生率相近($P>0.05$)。严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者住 ICU 时间为(11±3)d,明显短于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组的(14±3)d($t=3.12, P<0.01$)。一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者住院时间明显短于一般烧伤膳食营养组($t=3.11, P<0.01$),严重烧伤 2 组患者住院时间相近($P>0.05$)。 **结论** 对二次改良 NRS 2002 评定为具有营养风险的成年烧伤患者应用肠内免疫营养支持治疗可以更好地改善患者的营养状况和免疫功能,降低机体炎症反应,缩短一般烧伤患者住院时间和严重烧伤患者住 ICU 时间。

【关键词】 烧伤; 营养评价; 营养支持; 肠道营养; 免疫; 感染; 炎症趋化因子类; 营养风险筛查

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772082)

临床试验注册:中国 chictr.org.cn 注册,注册号为 ChiCTR-TRC-13003806

A prospective randomized controlled study on the curative effects of enteral immunonutrition support therapy in adult burn patients at nutritional risk

Lou Jiaqi, Li Qi, Cui Qingwei, Zhang Pan, Sun Han, Tang Hao, Zhuang Mengmeng, Sun Yong

Department of Burns and Plastic Surgery, the 71st Group Army Hospital of Army, Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: Sun Yong, Email: sunyong_97@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of enteral immunonutrition support therapy on nutritional metabolism, immune function, and inflammatory response in adult burn patients at nutritional risk as assessed by the modified 2nd nutrition risk screening (NRS) 2002. **Methods** A prospective randomized controlled study was conducted. From December 2019 to January 2022, 500 adult patients who were admitted to the Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University and had nutritional risk assessed by the modified 2nd NRS 2002 were recruited into the study. According to burn severity, the patients were divided into common burn patients ($n=450$) and severe burn patients ($n=50$). According to the random

number table, the patients with common burn were divided into common burn diet nutrition group and common burn diet enteral immunonutrition group, with 225 patients in each group, and the patients with severe burn were divided into severe burn diet enteral non-immunonutrition group and severe burn diet enteral immunonutrition group, with 25 patients in each group. The patients in each group were given the corresponding nutritional support therapies on the basis of routine burn treatment. On post injury day (PID) 1, 3, 7, 14, and 21, the total energy intake and total protein intake of the patients in 4 groups were recorded, the plasma prealbumin, albumin, transferrin, serum immunoglobulin A (IgA), IgG, IgM, peripheral blood CD3 positive T cell percentage, CD4 positive T cell count, CD8 positive T cell count, the ratio of CD4 positive T cells to CD8 positive T cells, natural killer cell percentage, plasma interleukin-6 (IL-6), free mitochondrial DNA (mtDNA) copy number, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) of the patients in 4 groups were detected, and the nitrogen balance of the patients in 4 groups on the day was calculated. On PID 7, 14, and 21, the modified 2nd NRS 2002 scores of the patients in 4 groups were reassessed. The sepsis incidence during treatment and the length of hospital stay of the patients in 4 groups and the length of intensive care unit (ICU) stay of the patients in the 2 severe burn groups were recorded. Data were statistically analyzed with chi-square test, Fisher's exact probability test, Mann-Whitney *U* test, independent sample *t* test, analysis of variance for repeated measurement, and Bonferroni correction.

Results A total of 476 patients completed the trial, with 213 patients in common burn diet nutrition group (112 males and 101 females, aged (37±19) years), 218 patients in common burn diet enteral immunonutrition group (115 males and 103 females, aged (42±16) years), 22 patients in severe burn diet enteral non-immunonutrition group (11 males and 11 females, aged (35±8) years), and 23 patients in severe burn diet enteral immunonutrition group (12 males and 11 females, aged (35±8) years). Compared with those in common burn diet nutrition group, the patients in common burn diet enteral immunonutrition group had significantly higher total energy intake on PID 1 ($t=6.06, P<0.01$), significantly lower total energy intake on PID 7 and significantly lower total protein intake on PID 1 (with *t* values of 6.17 and 4.59, respectively, $P<0.01$). On PID 21, the total energy intake of patients in severe burn diet enteral immunonutrition group was significantly lower than that in severe burn diet enteral non-immunonutrition group ($t=2.70, P<0.01$). The total protein intake of patients in severe burn diet enteral immunonutrition group and severe burn diet enteral non-immunonutrition group were similar at each time point post injury ($P>0.05$). Compared with those in common burn diet nutrition group, the patients in common burn diet enteral immunonutrition group had significantly higher level of prealbumin on PID 3, 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.05, 2.33, 2.45, and 2.11, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of albumin on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.30, 2.56, and 2.15, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of transferrin on PID 7 and 14 (with *t* values of 1.99 and 2.27, respectively, $P<0.05$), significantly higher nitrogen balance on PID 14 and 21 (with *t* values of 2.51 and 2.07, respectively, $P<0.05$), and significantly lower modified 2nd NRS 2002 score on PID 21 ($t=1.99, P<0.05$). Compared with those in severe burn diet enteral non-immunonutrition group, the patients in severe burn diet enteral immunonutrition group had significantly higher level of prealbumin on PID 3, 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.50, 2.64, 2.18, and 2.39, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of albumin on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.27, 2.39, and 2.69, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of transferrin and nitrogen balance but significantly lower modified 2nd NRS 2002 score on PID 14 and 21 (with *t* values of 2.30, 2.35, 2.41, 2.16, 2.31, and 2.73, respectively, $P<0.05$). Compared with those in common burn diet nutrition group, patients in common burn diet enteral immunonutrition group had significantly higher level of IgA and IgG on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.19, 2.36, 2.17, 2.49, 1.97, and 2.24, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of IgM on PID 21 ($t=2.06, P<0.05$), significantly higher percentage of CD3 positive T cells and ratio of CD4 positive T cells to CD8 positive T cells on PID 3, 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.49, 2.25, 2.33, 2.41, 2.39, 2.24, 2.46, and 2.18, respectively, $P<0.05$), significantly higher CD4 positive T cell count (with *t* values of 2.15 and 2.27, respectively, $P<0.05$) but significantly lower CD8 positive T cell count on PID 14 and 21 (with *t* values of 2.58 and 2.35, $P<0.05$), and significantly higher percentage of natural killer cells on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.53, 2.21, and 2.36, respectively, $P<0.05$). Compared with those in severe burn diet enteral non-immunonutrition group, patients in severe burn diet immunonutrition group had significantly higher level of IgA on PID 7 and 14 (with *t* values of 2.15 and 2.03, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of IgG on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.09, 2.56, and 2.15, respectively, $P<0.05$), significantly higher level of IgM on PID 21 ($t=2.08, P<0.05$), significantly higher percentage of CD3 positive T cells, CD4 positive T cell count, and percentage of natural killer cells on PID 14 and 21 (with *t* values of 2.52, 2.14, 2.14, 2.39, 2.56, and 2.19, respectively, $P<0.05$), significantly lower CD8 positive T cell count but significantly higher ratio of CD4 positive T cells to CD8 positive T cells on PID 7, 14, and 21 (with

t values of 2.27, 2.81, 2.01, 2.11, 2.69, and 2.05, respectively, $P < 0.05$). Compared with those in common burn diet nutrition group, patients in common burn diet enteral immunonutrition group had significantly lower level of IL-6 (with *t* values of 2.34 and 2.32, respectively, $P < 0.05$) and significantly lower free mtDNA copy number on PID 14 and 21 (with *Z* values of -2.28 and -2.34, respectively, $P < 0.05$), significantly lower level of sTREM-1 on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.02, 2.94, and 3.72, respectively, $P < 0.05$). Compared with those in severe burn diet enteral non-immunonutrition group, patients in severe burn diet enteral immunonutrition group had significantly lower level of IL-6 and sTREM-1 on PID 7, 14, and 21 (with *t* values of 2.15, 2.29, 2.47, 2.43, 2.07, and 2.32, respectively, $P < 0.05$), and significantly lower free mtDNA copy number on PID 14 and 21 (with *Z* values of -2.49 and -2.21, respectively, $P < 0.05$). During treatment, the sepsis incidences of patients in 2 common burn groups were similar ($P > 0.05$), the sepsis incidences of patients in 2 severe burn groups were similar ($P > 0.05$). The length of ICU stay of patients in severe burn diet enteral immunonutrition group was (11±3) d, which was significantly shorter than (14±3) d in severe burn diet enteral non-immunonutrition group ($t = 3.12$, $P < 0.01$). The length of hospital stay of patients in common burn diet enteral immunonutrition group was significantly shorter than that in common burn diet nutrition group ($t = 3.11$, $P < 0.01$). The length of hospital stay of patients in severe burn diet enteral non-immunonutrition group was similar to that in severe burn diet enteral immunonutrition group ($P > 0.05$).

Conclusions Enteral immunonutrition support therapy for adult burn patients at nutritional risk assessed by the modified 2nd NRS 2002 can better improve the nutritional status and the immune function of patients, reduce inflammatory response of the body, and shorten the length of hospital stay in common burn patients and the length of ICU stay in severe burn patients.

【 Key words 】 Burns; Nutrition assessment; Nutritional support; Enteral nutrition; Immunity; Infection; Chemokines; Nutritional risk screening

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81772082)

Clinical trial registration: this study was registered at the [chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn), with the number of ChiCTR-TRC-13003806

免疫营养近年来被应用于烧伤救治,如谷氨酰胺已被证实是一种可应用于重度烧伤患者中且具有较明确疗效的免疫营养素^[1]。然而针对其他免疫营养物质,尚缺乏足够的研究证实其在烧伤救治中的优越性,也鲜有将肠内免疫营养应用于不同严重程度烧伤患者的临床研究。

营养风险筛查 2002(NRS 2002)作为欧洲肠外肠内营养学会推荐的住院患者 NRS 方式,被引入中国并经历近 20 年的临床应用后,在筛选高营养风险患者、营养支持治疗的适应人群方面取得满意效果。改良 NRS 2002 于 2014 年由韩春茂课题组发明并率先应用于浙江大学医学院附属第二医院烧伤科的日常诊疗中,其单中心回顾性研究结果显示改良 NRS 2002 相较传统 NRS 2002 能够更为全面地评估烧伤患者的营养状态^[2],但其效能尚缺乏更多临床试验的验证。本研究结合改良 NRS 2002 的优点与不足对传统 NRS 2002 进行了二次改良,根据二次改良后的 NRS 2002 筛选出具有营养风险的成年烧伤患者,并对其进行不同方式的营养支持治疗,拟通过比较各组患者治疗后营养状况、免疫功能、炎症反应、住院时间等指标的差异,探讨应用二次改良 NRS 2002、肠内免疫营养在成年烧伤患者救治中的价值。

1 对象与方法

本前瞻性随机对照研究为陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院临床试验项目的子项目,统一由该院伦理委员会审批,批号:2014 年科研第(46)号。临床试验注册:中国 [chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn) 注册,注册号为 ChiCTR-TRC-13003806。参与试验的患者自愿签署知情同意书,因病情原因无法亲自签署者由其直系亲属代为签署。

1.1 入选标准

纳入标准:(1)年龄≥18 岁且≤90 岁,性别不限。(2)烧伤总面积≤70%TBSA 且Ⅲ度烧伤面积≤40%TBSA。(3)烧伤后 24 h 内即送至徐州医科大学附属淮海医院(以下简称本院)接受正规完整治疗,入院时创面无感染。(4)入院时经本院烧伤整形科二次改良 NRS 2002 评估,总评分≥3 分。

排除标准:(1)入院时已存在严重肝、肾等器官功能障碍或糖尿病、皮质醇增多症等内分泌系统疾病,或合并胃肠道功能衰竭、严重消化不良或吸收不良、急慢性胰腺炎、肠梗阻或消化道出血,或合并肿瘤。(2)入院时合并严重外伤,或存在呼吸道、食道烧伤或合并休克。(3)入院前正在应用谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、肠内或肠外营养液等营养类药物,对试验药物过敏或对试验药物存在先天性代谢

障碍。

剔除标准:(1)试验依从性差或在试验过程中失访。(2)至伤后 7 d 摄入总热量和总蛋白质摄入量未达目标值的 80%。(3)治疗期间因急性肾衰竭、脓毒症等进行了血液净化治疗。(4)治疗期间死亡。(5)住院时间 ≤ 21 d。

1.2 样本量估算

应用 G-power 软件估算独立样本 *t* 检验所需样本量,选择双侧检验,设定效应量 *d* 值为 0.5,第 I 类错误 α 值为 0.01,把握度为 0.8,得到 2 组患者的总样本量为 51。对一般烧伤患者,增加总例数至 450 例;对严重烧伤患者,设定总例数为 50 例。

1.3 分组

将 2019 年 12 月—2022 年 1 月于本院住院的 500 例符合入选标准的成年烧伤患者纳入研究,按烧伤严重程度分为一般烧伤患者(烧伤总面积 $< 30\%$ TBSA 或 III 度烧伤面积 $< 10\%$ TBSA,450 例)与严重烧伤患者(烧伤总面积 $\geq 30\%$ TBSA 且 $\leq 70\%$ TBSA,或 III 度烧伤面积 $\geq 10\%$ TBSA 且 $\leq 40\%$ TBSA,50 例)。采用信封法对随机分配方案进行隐藏,按随机数字表法将一般烧伤患者分为一般烧伤膳食营养组和一般烧伤膳食+肠内免疫营养组,每组 225 例;将严重烧伤患者分为严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组,每组 25 例。

1.4 治疗方法

所有患者入院后均予常规烧伤综合治疗,均按照第三军医大学烧伤热量公式计算所需热量碳水化合物、蛋白质和脂肪的量:碳水化合物、蛋白质、脂肪分别占每日所需总热量的 50%、20%、30%,且尽量保证患者每日补充蛋白质 2.0 g/kg。

一般烧伤膳食营养组患者在无病情影响三餐进食的情况下予常规膳食营养支持治疗。一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者在常规膳食营养支持治疗的基础上,口服肠内营养乳剂(商品名为瑞能,费森尤斯卡比华瑞制药有限公司),控制瑞能摄入剂量为 10 mL \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 。因病情等原因无法口服者可经胃管给药,第 1 天管饲输注速度约 20 mL/h,之后逐日增加 20 mL/h,最大输注速度为 100 mL/h。一般烧伤 2 组患者如果经过上述营养支持仍无法满足每日所需热量时加用肠外非免疫营养支持治疗,通过静脉途径给予葡萄糖注射液、果糖注射液等肠外营养液,尽量使总供给能量达到每日计算所需能量。

严重烧伤 2 组患者处于休克期时,在肠鸣音尚未恢复前以全肠外营养供给。待肠鸣音恢复后,经胃管管饲或口服给予持续小剂量的肠内营养液治疗:严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组患者予肠内营养混悬液[商品名为能全力,纽迪希亚制药(无锡)有限公司]补充营养,管饲喂养最高滴速为 100~125 mL/h(滴速由慢到快),初始剂量为每日 4 186 kJ,在 2~3 d 内逐渐增加至需要量。严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者予瑞能补充营养,控制瑞能摄入剂量为 25 mL \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 。且允许休克期严重烧伤 2 组患者每日供应的能量低于计算所需的需要量。感染期严重烧伤 2 组患者采取膳食+肠内营养+肠外营养相结合的营养支持治疗,遵照循序渐进的原则,逐渐撤除胃管,向口服肠内营养特别是经口膳食过度。感染期尽量使供能接近第三军医大学烧伤热量公式计算的能量需求量。恢复期严重烧伤 2 组患者营养供给以经口进食为主,辅以肠内营养与肠外营养支持治疗,并缓慢撤除肠外营养。

1.5 评估指标

1.5.1 摄入总能量及总蛋白质摄入量 记录伤后 1、3、7、14、21 d,4 组患者摄入总能量及总蛋白质摄入量。

1.5.2 营养指标 于伤后 1、3、7、14、21 d 8:00,抽取 4 组患者静脉血 5 mL 送至本院检验科(下同)检测血浆前白蛋白、白蛋白和转铁蛋白。于伤后 1、3、7、14、21 d,记录 4 组患者 24 h 尿量,并留取尿液标本检测尿氮。计算 24 h 尿氮,24 h 尿氮(g)=24 h 尿液总量(L) \times 尿氮(mmol/L) $\times 0.028$;同时从 4 组患者当日进食、口服或输注的营养物质记录中计算患者当日摄入蛋白质量或摄入氮量(食物根据常见膳食营养物质含量表、药物根据说明书中配方说明计算蛋白质量或含氮量,蛋白质含氮量占蛋白质量的 16%),最后计算 4 组患者当日氮平衡,当日氮平衡(g/d)=当日摄入氮量(g/d)-[24 h 尿氮(g)+3 g]。于伤后 7、14、21 d,重新评估 4 组患者二次改良 NRS 2002 评分。

1.5.3 免疫指标 同 1.5.2 相同时间点抽血,采用免疫比浊法检测 4 组患者血清 IgA、IgG、IgM,流式细胞术检测 4 组患者外周血 CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数、CD8 阳性 T 细胞计数、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值、自然杀伤细胞比例。

1.5.4 炎症指标 同 1.5.2 相同时间点抽血,立即注入无菌抗凝管中混匀,2~8 °C 冷冻保存,12 h 内送至徐州医科大学中心实验室,根据线粒体 DNA (mtDNA) 核酸检测试剂盒(上海邦景实业有限公司)、人可溶性髓系细胞触发受体 1 (sTREM-1) ELISA 检测试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司)、人 IL-6 ELISA 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)说明书操作并检测 4 组患者血浆 IL-6、游离 mtDNA 拷贝数、sTREM-1 水平。记录 4 组患者治疗期间脓毒症发生率,脓毒症定义为机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,临床诊断标准为对于感染乃至疑似感染的患者,当其床边快速脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)≥2 分时,短期内进一步评估患者是否有器官功能障碍,若短期内患者 SOFA 评分的急性变化程度≥2 分则诊断为脓毒症^[3]。

1.5.5 住院相关指标 统计严重烧伤 2 组患者住 ICU 时间、4 组患者住院时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料数据以频数、率或百分比表示,2 组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验(软件自动略去该统计量值)。符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间总体比较行重复测量方差分析,2 组间比较行独立样本 t 检验,并对 P 值行 Bonferroni 校正;非正态分布的计量资料数据以 $M(IQR)$ 表示,2 组间比较行 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

治疗期间,一般烧伤膳食营养组中 12 例患者、一般烧伤膳食+肠内免疫营养组中 7 例患者因为提前出院或不愿继续配合试验被剔除;严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组中 2 例患者、严重烧伤膳食+肠内免疫营养组中 1 例患者治疗期间死亡被剔除,严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组中 1 例患者、严重烧伤膳食+肠内免疫营养组中 1 例患者因并发脓毒症且进行了血液净化治疗而被剔除。其余 476 例患者顺利完成试验,其中一般烧伤膳食营养组 213 例、一般烧伤膳食+肠内免疫营养组 218 例、严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组 22 例、严重烧伤膳食+肠内免疫营养组 23 例。

与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者年龄更高($P < 0.01$)、烧伤总面积更大($P < 0.01$);其余临床资料均相近($P > 0.05$),见表 1。严重烧伤 2 组患者临床资料均相近($P > 0.05$),见表 2。

2.2 摄入总能量及总蛋白质摄入量

与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 1 d 摄入总能量明显更高($t = 6.06, P < 0.01$),伤后 7 d 摄入总能量、伤后 1 d 总蛋白质摄入量均明显更低(t 值分别为 6.17、4.59, $P < 0.01$)。见表 3。

严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 21 d 摄入总能量明显低于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组($t = 2.70, P < 0.01$)。严重烧伤 2 组患者伤后各

表 1 一般烧伤 2 组患者临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	烧伤总面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)	烧伤指数[%TBSA, $M(IQR)$]	二次改良 NRS 2002 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
一般烧伤膳食营养组	213	112	101	37±19	10±3	5.1(4.0)	3.7±0.6
一般烧伤膳食+肠内免疫营养组	218	115	103	42±16	11±4	4.5(5.5)	3.7±0.5
统计量值		$\chi^2 < 0.001$		$t = -3.36$	$t = -2.97$	$Z = -1.11$	$t = -0.75$
P 值		0.972		<0.001	<0.003	0.267	0.455

注:TBSA 为体表总面积, NRS 为营养风险筛查

表 2 严重烧伤 2 组患者临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	烧伤总面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)	烧伤指数[%TBSA, $M(IQR)$]	二次改良 NRS 2002 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组	22	11	11	35±8	49±12	18±6	4.8±1.0
严重烧伤膳食+肠内免疫营养组	23	12	11	35±8	50±11	18±6	4.8±1.2
统计量值		$\chi^2 = 0.02$		$t = -0.23$	$t = -0.32$	$t = -0.34$	$t = -0.09$
P 值		0.884		0.816	0.754	0.734	0.930

注:TBSA 为体表总面积, NRS 为营养风险筛查

表 3 一般烧伤 2 组患者伤后各时间点摄入总能量及总蛋白质摄入量比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
一般烧伤膳食营养组	213					
摄入总能量(kJ)		5 726± 699 ^a	7 426± 774	8 213± 540 ^a	8 192± 632	8 757± 774
总蛋白质摄入量(g)		86± 30 ^a	95± 23	109± 27	119± 38	116± 35
一般烧伤膳食+肠内免疫营养组	218					
摄入总能量(kJ)		6 170± 816	7 342± 594	7 924± 427	8 275± 733	8 807± 1 009
总蛋白质摄入量(g)		74± 24	91± 26	106± 31	115± 36	118± 31

注:摄入总能量、总蛋白质摄入量处理因素主效应, *F* 值分别为 1.57、2.37, *P* 值分别为 0.792、0.687; 时间因素主效应, *F* 值分别为 122.37、1.64, *P* 值分别为 <0.001、0.896; 两者交互作用, *F* 值分别为 1.89、1.67, *P* 值分别为 0.862、0.923; 与一般烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, ^a*P*<0.01

时间点总蛋白质摄入量均相近(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 严重烧伤 2 组患者伤后各时间点摄入总能量及总蛋白质摄入量比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组	22					
摄入总能量(kJ)		4 378± 1 147	6 220± 954	9 263± 628	10 812± 850	11 193± 657 ^a
总蛋白质摄入量(g)		59± 16	78± 16	122± 31	129± 20	139± 26
严重烧伤膳食+肠内免疫营养组	23					
摄入总能量(kJ)		4 780± 1 017	6 392± 992	9 033± 733	10 306± 1 218	10 620± 762
总蛋白质摄入量(g)		57± 21	74± 18	116± 29	125± 29	146± 31

注:摄入总能量、总蛋白质摄入量处理因素主效应, *F* 值分别为 1.97、1.95, *P* 值分别为 0.873、0.741; 时间因素主效应, *F* 值分别为 137.31、1.73, *P* 值分别为 <0.001、0.681; 两者交互作用, *F* 值分别为 1.97、1.84, *P* 值分别为 0.735、0.842; 与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, ^a*P*<0.01

2.3 营养指标

与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 3、7、14、21 d 前白蛋白均明显更高(*t* 值分别为 2.05、2.33、2.45、2.11, *P*<

0.05), 伤后 7、14、21 d 白蛋白均明显更高(*t* 值分别为 2.30、2.56、2.15, *P*<0.05), 伤后 7、14 d 转铁蛋白均明显更高(*t* 值分别为 1.99、2.27, *P*<0.05), 伤后 14、21 d 氮平衡均明显更高(*t* 值分别为 2.51、2.07, *P*<0.05), 伤后 21 d 二次改良 NRS 2002 评分明显更低(*t*=1.99, *P*<0.05)。见表 5。

表 5 一般烧伤 2 组患者伤后各时间点营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
一般烧伤膳食营养组	213					
前白蛋白(mg/L)		326± 42	287± 62 ^a	262± 72 ^a	268± 54 ^a	288± 51 ^a
白蛋白(g/L)		40.9± 7.6	37.3± 4.4	35.2± 6.3 ^a	36.2± 4.2 ^a	36.9± 3.2 ^a
转铁蛋白(g/L)		1.97± 0.23	1.79± 0.19	1.89± 0.10 ^a	2.03± 0.12 ^a	2.14± 0.11
氮平衡(g/d)		1.2± 0.5	1.2± 0.7	1.3± 0.6	1.4± 0.8 ^a	1.6± 0.7 ^a
二次改良 NRS 2002 评分(分)		—	—	3.7± 0.5	3.4± 0.5	3.7± 0.7 ^a
一般烧伤膳食+肠内免疫营养组	218					
前白蛋白(mg/L)		322± 40	298± 28	286± 54	301± 34	308± 44
白蛋白(g/L)		41.2± 6.9	37.2± 4.8	36.8± 5.1	37.6± 3.8	38.1± 2.9
转铁蛋白(g/L)		1.97± 0.21	1.75± 0.20	2.09± 0.15	2.16± 0.09	2.16± 0.11
氮平衡(g/d)		1.2± 0.4	1.2± 0.7	1.4± 0.5	1.6± 0.4	1.7± 0.5
二次改良 NRS 2002 评分(分)		—	—	3.7± 0.6	3.6± 0.5	3.4± 0.5

注:NRS 为营养风险筛查,“—”表示无此项;前白蛋白、白蛋白、转铁蛋白、氮平衡、二次改良 NRS 2002 评分处理因素主效应, *F* 值分别为 189.78、170.43、412.24、256.60、25.49, *P* 值均 <0.001; 时间因素主效应, *F* 值分别为 275.23、187.38、442.94、264.33、164.83, *P* 值均 <0.001; 两者交互作用, *F* 值分别为 2.92、1.09、5.13、6.98、2.24, *P* 值分别为 0.855、0.954、0.905、0.813、0.697; 与一般烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, ^a*P*<0.05

与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 3、7、14、21 d 前白蛋白均明显更高(*t* 值分别为 2.50、2.64、2.18、2.39, *P*<0.05), 伤后 7、14、21 d 白蛋白均明显更高(*t* 值分别为 2.27、2.39、2.69, *P*<0.05), 伤后 14、21 d 转铁蛋白和氮平衡均明显更高而二次改良 NRS 2002 评分均明显更低(*t* 值分别为 2.30、2.35、2.41、

2.16, 2.31, 2.73, $P < 0.05$)。见表 6。

表 6 严重烧伤 2 组患者伤后各时间点营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组	22					
前白蛋白(mg/L)		94±7	77±12 ^a	152±12 ^a	162±19 ^a	182±17 ^a
白蛋白(g/L)		25.7±3.1	24.2±2.6	27.2±3.5 ^a	31.2±4.1 ^a	32.8±3.1 ^a
转铁蛋白(g/L)		1.23±0.12	1.08±0.14	1.07±0.09	1.29±0.16 ^a	1.85±0.13 ^a
氮平衡(g/d)		-1.49±0.62	-1.73±0.68	-0.81±0.37	0.74±0.29 ^a	0.94±0.62 ^a
二次改良 NRS 2002 评分(分)		—	—	5.5±1.5	5.4±1.6 ^a	4.9±1.2 ^a
严重烧伤膳食+肠内免疫营养组	23					
前白蛋白(mg/L)		94±8	85±14	167±10	201±16	209±15
白蛋白(g/L)		25.2±3.5	24.4±2.9	30.2±3.9	33.6±2.6	35.8±3.4
转铁蛋白(g/L)		1.23±0.09	1.12±0.11	1.07±0.10	1.46±0.13	2.42±0.14
氮平衡(g/d)		-1.57±0.56	-1.84±0.77	-0.78±0.42	0.89±0.21	1.04±0.29
二次改良 NRS 2002 评分(分)		—	—	5.5±1.5	5.0±1.6	4.5±1.3

注: NRS 为营养风险筛查, “—”表示无此项; 前白蛋白、白蛋白、转铁蛋白、氮平衡、二次改良 NRS 2002 评分处理因素主效应, F 值分别为 81.29、145.24、152.45、85.24、27.96, P 值均 < 0.001 ; 时间因素主效应, F 值分别为 572.18、144.85、146.74、79.22、125.41, P 值均 < 0.001 ; 两者交互作用, F 值分别为 2.47、12.74、5.19、8.49、8.85, P 值分别为 0.576、0.451、0.477、0.385、0.429; 与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, $^a P < 0.05$

2.4 免疫指标

与一般烧伤膳食营养组相比, 一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d IgA、IgG 均明显更高(t 值分别为 2.19、2.36、2.17, 2.49、1.97、2.24, $P < 0.05$), 伤后 21 d IgM 明显更高($t = 2.06$, $P < 0.05$), 伤后 3、7、14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均明显更高(t 值分别为 2.49、2.25、2.33、2.41, 2.39、2.24、2.46、2.18, $P < 0.05$), 伤后 14、21 d CD4 阳性 T 细胞计数均明显更高(t 值分别为 2.15、2.27, $P < 0.05$) 而 CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低(t 值分别为 2.58、2.35, $P < 0.05$), 伤后 7、14、21 d 自然杀伤细胞比例均明显更高(t 值

分别为 2.53、2.21、2.36, $P < 0.05$)。见表 7。

与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比, 严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14 d IgA 均明显更高(t 值分别为 2.15、2.03, $P < 0.05$), 伤后 7、14、21 d IgG 和伤后 21 d IgM 均明显更高(t 值分别为 2.09、2.56、2.15、2.08, $P < 0.05$), 伤后 14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数和自然杀伤细胞比例均明显更高(t 值分别为 2.52、2.14, 2.14、2.39、2.56、2.19, $P < 0.05$), 伤后 7、14、21 d CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低而 CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均明显更高(t 值分别为 2.27、2.81、2.01、2.11、2.69、2.05, $P < 0.05$)。见表 8。

2.5 炎症指标

与一般烧伤膳食营养组相比, 一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d IL-6(t 值分别为 2.34、2.32, $P < 0.05$)、游离 mtDNA 拷贝数均明显更低(Z 值分别为 -2.28、-2.34, $P < 0.05$), 伤后 7、14、21 d sTREM-1 均明显更低(t 值分别为 2.02、2.94、3.72, $P < 0.05$)。见表 9。

与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比, 严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d IL-6 和 sTREM-1 均明显更低(t 值分别为 2.15、2.29、2.47, 2.43、2.07、2.32, $P < 0.05$), 伤后 14、21 d 游离 mtDNA 拷贝数均明显更低(Z 值分别为 -2.49、-2.21, $P < 0.05$)。见表 10。

治疗期间, 一般烧伤膳食营养组患者脓毒症发生率为 0.94% (2/213), 高于一般烧伤膳食+肠内免疫营养组的 0.46% (1/218), $P = 0.621$; 严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组患者脓毒症发生率为 13.64% (3/22), 高于严重烧伤膳食+肠内免疫营养组的 4.35% (1/23), $P = 0.609$ 。

2.6 住院相关指标

严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者住 ICU 时间为 (11±3)d, 明显短于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组的 (14±3)d ($t = 3.12$, $P < 0.001$)。一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者住院时间为 (24.6±2.4)d, 明显短于一般烧伤膳食营养组的 (26.5±2.8)d ($t = 3.11$, $P < 0.001$); 严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组患者住院时间为 (43±12)d, 与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组的 (39±10)d 相近 ($t = 0.60$, $P = 0.306$)。

3 讨论

2014 年由国内学者对传统 NRS 2002 进行的改

表 7 一般烧伤 2 组患者伤后各时间点免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
一般烧伤膳食营养组	213					
IgA(g/L)		3.3±1.1	2.2±0.8	2.4±1.3 ^a	2.5±1.6 ^a	3.3±0.9 ^a
IgG(g/L)		15.9±5.5	10.4±5.1	11.5±4.9 ^a	11.9±3.2 ^a	14.9±4.2 ^a
IgM(g/L)		1.55±0.32	1.28±0.41	1.17±0.25	1.29±0.52	1.48±0.32 ^a
CD3 阳性 T 细胞比例(%)		68±7	56±6 ^a	51±9 ^a	60±6 ^a	64±4 ^a
CD4 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		10.5±6.1	8.2±3.6	7.6±2.4	12.9±4.0 ^a	15.3±3.6 ^a
CD8 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		10.4±2.4	13.2±2.3	15.5±1.7	12.5±2.6 ^a	11.1±1.7 ^a
CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值		1.31±0.46	0.72±0.38 ^a	0.51±0.29 ^a	1.02±0.37 ^a	1.44±0.43 ^a
自然杀伤细胞比例(%)		25±4	18±7	14±5 ^a	23±7 ^a	33±7 ^a
一般烧伤膳食+肠内免疫营养组	218					
IgA(g/L)		3.4±1.2	2.3±0.8	2.6±1.2	2.9±1.3	3.6±0.7
IgG(g/L)		15.4±5.3	10.3±5.5	12.8±4.3	13.8±2.9	16.4±3.3
IgM(g/L)		1.60±0.35	1.25±0.47	1.17±0.38	1.28±0.31	1.77±0.37
CD3 阳性 T 细胞比例(%)		67±7	62±6	60±7	65±5	66±4
CD4 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		10.3±6.3	8.1±3.3	7.7±2.0	14.5±3.4	17.0±3.4
CD8 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		10.5±2.5	13.2±2.5	15.4±2.0	9.7±2.6	7.8±2.3
CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值		1.27±0.53	0.78±0.14	0.58±0.21	1.29±0.25	1.91±0.52
自然杀伤细胞比例(%)		24±4	19±6	17±5	25±6	35±6

注:Ig为免疫球蛋白;IgA、IgG、IgM、CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数、CD8 阳性 T 细胞计数、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值、自然杀伤细胞比例处理因素主效应, F 值分别为 164.57、204.92、318.24、158.84、164.23、87.55、411.97、92.85, P 值均 <0.001 ;时间因素主效应, F 值分别为 276.23、84.37、58.84、121.87、421.91、173.77、71.94、181.75, P 值均 <0.001 ;两者交互作用, F 值分别为 1.84、4.41、1.48、1.64、1.81、3.48、0.73、1.93, P 值分别为 0.364、0.573、0.622、0.275、0.942、0.184、0.551、0.283;与一般烧伤膳食+肠内免疫营养组比较,^a $P<0.05$

表 8 严重烧伤 2 组患者伤后各时间点免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组	22					
IgA(g/L)		1.51±0.26	1.26±0.21	0.91±0.18 ^a	1.29±0.31 ^a	1.68±0.31
IgG(g/L)		8.7±0.6	8.2±0.6	7.3±0.7 ^a	9.6±0.8 ^a	10.9±0.7 ^a
IgM(g/L)		1.23±0.17	1.21±0.14	1.15±0.23	1.21±0.16	1.27±0.22 ^a
CD3 阳性 T 细胞比例(%)		53±10	47±12	45±10	48±13 ^a	55±9 ^a
CD4 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		11±4	10±4	11±4	14±4 ^a	15±4 ^a
CD8 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		16±4	17±7	18±4 ^a	17±5 ^a	13±4 ^a
CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值		0.72±0.16	0.67±0.32	0.55±0.37 ^a	0.82±0.26 ^a	1.17±0.19 ^a
自然杀伤细胞比例(%)		15±8	14±6	10±5	17±6 ^a	25±7 ^a
严重烧伤膳食+肠内免疫营养组	23					
IgA(g/L)		1.52±0.23	1.23±0.22	1.41±0.34	1.66±0.34	1.71±0.29
IgG(g/L)		8.2±0.6	8.2±0.8	9.3±0.6	10.5±0.8	11.5±0.4
IgM(g/L)		1.24±0.12	1.18±0.11	1.16±0.21	1.23±0.13	1.34±0.17
CD3 阳性 T 细胞比例(%)		53±10	47±12	45±9	52±9	58±7
CD4 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		11±4	11±4	11±4	15±4	16±3
CD8 阳性 T 细胞计数($\times 10^5$ /mL)		15±4	17±7	17±4	15±4	11±3
CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值		0.76±0.15	0.64±0.26	0.59±0.24	1.02±0.17	1.49±0.33
自然杀伤细胞比例(%)		15±8	14±6	10±5	20±6	28±8

注:Ig为免疫球蛋白;IgA、IgG、IgM、CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数、CD8 阳性 T 细胞计数、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值、自然杀伤细胞比例处理因素主效应, F 值分别为 85.69、127.24、91.96、23.58、153.22、109.90、153.46、378.58, P 值均 <0.001 ;时间因素主效应, F 值分别为 572.92、274.52、487.29、515.94、1 103.64、476.28、91.13、127.06, P 值均 <0.001 ;两者交互作用, F 值分别为 1.75、2.26、2.50、1.04、1.69、1.09、0.74、6.74, P 值分别为 0.641、0.183、0.274、0.641、0.821、0.462、0.604、0.284;与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组比较,^a $P<0.05$

表 9 一般烧伤 2 组患者伤后各时间点炎症指标比较

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
一般烧伤膳食营养组	213					
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		143±23	134±29	132±33	104±28 ^a	89±26 ^a
游离 mtDNA 拷贝数[个/mL, M(IQR)]		55(38)	96(56)	145(78)	98(31) ^a	44(26) ^a
sTREM-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		26±9	34±8	35±8 ^a	28±7 ^a	16±7 ^a
一般烧伤膳食+肠内免疫营养组	218					
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		144±23	136±29	133±33	97±21	77±18
游离 mtDNA 拷贝数[个/mL, M(IQR)]		61(59)	98(41)	125(86)	49(61)	30(22)
sTREM-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		26±9	34±8	29±6	21±4	13±6

注:IL-6 为白细胞介素 6, mtDNA 为线粒体 DNA, sTREM-1 为可溶性髓系细胞触发受体 1; IL-6、游离 mtDNA 拷贝数、sTREM-1 处理因素主效应, *F* 值分别为 83.92、264.84、145.50, *P* 值分别为 0.010、<0.001、<0.001; 时间因素主效应, *F* 值分别为 197.26、437.47、410.85, *P* 值均 <0.001; 两者交互作用, *F* 值分别为 11.85、12.95、12.43, *P* 值分别为 0.749、0.329、0.365; 与一般烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, ^a*P*<0.05

表 10 严重烧伤 2 组患者伤后各时间点炎症指标比较

组别与指标	例数	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组	22					
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		28±56	263±46	228±36 ^a	172±45 ^a	153±39 ^a
游离 mtDNA 拷贝数[个/mL, M(IQR)]		564(218)	624(598)	775(854)	519(492) ^a	298(362) ^a
sTREM-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		67±21	90±13	112±21 ^a	79±19 ^a	59±26 ^a
严重烧伤膳食+肠内免疫营养组	23					
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		283±57	262±46	188±40	156±37	141±35
游离 mtDNA 拷贝数[个/mL, M(IQR)]		601(363)	654(539)	718(732)	459(312)	246(259)
sTREM-1(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		68±23	89±14	95±12	62±14	47±16

注:IL-6 为白细胞介素 6, mtDNA 为线粒体 DNA, sTREM-1 为可溶性髓系细胞触发受体 1; IL-6、游离 mtDNA 拷贝数、sTREM-1 处理因素主效应, *F* 值分别为 109.80、264.84、422.46, *P* 值分别为 0.029、<0.001、<0.001; 时间因素主效应, *F* 值分别为 84.37、97.46、410.85, *P* 值分别为 0.008、<0.001、<0.001; 两者交互作用, *F* 值分别为 1.38、12.95、0.97, *P* 值分别为 0.565、0.329、0.815; 与严重烧伤膳食+肠内免疫营养组比较, ^a*P*<0.05

进局限于增加了烧伤面积及深度的得分项^[2]。本课题组对改良 NRS 2002 进行了二次改良,在前者基础上增加了数条可能较大程度影响烧伤患者营养代谢的平行得分项,提高了同层次得分范围营养筛查的灵敏度。本研究基于二次改良后的 NRS 2002,对具有营养风险的成年烧伤患者给予肠内免疫营养支持治疗。因休克期高能量营养喂养易致严重烧伤患者肠道不耐受和高血糖并发症增加,且此期机体无法代谢过多营养物质,故治疗过程中允许严重烧伤患者每日摄入能量低于计算量。本研究结果显示,与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 21 d 摄入总能量明显更低,伤后 14、21 d 前白蛋白、白蛋白、转铁蛋白和氮平衡均明显更高,说明肠内免疫营养支持治疗更好地改善了严重烧伤患者的营养状况。随着治疗的进行、病情的好转,本课题组观察到伤后 21 d 一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者二次改良 NRS 2002 评分明显低于一般烧伤膳食营养组患者,伤后 14、21 d 严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者二次改良 NRS 2002 评分明显低于严重烧伤膳食+

肠内非免疫营养组,说明免疫营养降低了烧伤患者的营养风险。有研究表明,富含 ω-3 多不饱和脂肪酸的营养补剂能够维持机体正氮平衡^[4]、改善严重烧伤早期胰岛素抵抗状态^[5],或通过调节环氧合酶活性^[6]等途径增强机体免疫力与对病原体的抵抗力,间接减少因炎症、感染等原因消耗的营养物质。

严重烧伤带来的免疫紊乱已被证实以高度免疫抑制(免疫麻痹)为主^[7],可表现 IgA、IgG、IgM 分泌减少^[8]。在本研究中,4 组患者在伤后早期 Ig 和 T 细胞亚群均出现了不同程度的减少。而在随后的病程中,4 组患者 Ig 均升高,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d IgA、IgG 及伤后 21 d IgM 均明显高于一般烧伤膳食营养组;严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14 d IgA 与伤后 7、14、21 d IgG 及伤后 21 d IgM 均高于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组。以上结果说明营养支持治疗增加了包括 Ig 在内的血浆蛋白的合成,同时 ω-3 多不饱和脂肪酸缓解了免疫抑制^[9-10]、减少了肠道屏障感染^[11]而增加体内 Ig 含量,最终提高患者免疫力。有研究证明,静脉滴注大量 Ig 具有拮抗机体免疫抑制

状态、有效阻断 Fas 介导的细胞凋亡、参与各种细胞因子释放的调节及抗感染的作用^[12]。

外周血淋巴细胞亚群的检测和分类可以提示机体是否发生免疫功能障碍^[13]。淋巴细胞数量减少和功能下降主要反映了获得性免疫功能的抑制^[14]。在本研究中,4 组患者 CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值、自然杀伤细胞比例于伤后 1~3 d 普遍出现下降,而 CD8 阳性 T 细胞计数出现上升,该趋势与何小龙等^[15]的研究结果基本一致。T 细胞亚群中 CD4 阳性 T 细胞和 CD8 阳性 T 细胞参与细胞免疫调节,两者彼此制约^[16]。当 CD4 阳性 T 细胞绝对计数 $< 2 \times 10^5/\text{mL}$ 、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值 < 0.2 时,人体机会性感染明显增加,且随着病情进展同时发生多种机会性感染的概率也明显增加^[17]。在伤后 1~3 d,4 组患者 CD4 阳性 T 细胞降低、CD8 阳性 T 细胞升高,伤后 7 d 后开始逆转,4 组患者 CD4 阳性 T 细胞回升而 CD8 阳性 T 细胞降低,表明在烧伤后早期免疫抑制背景下 T 细胞亚群的生成通路受抑。在烧伤治疗过程中,患者机体免疫抑制状态不断解除。伤后 7 d 时所有患者基本已安全度过休克期而处于感染期,4 组患者 CD4 阳性 T 细胞计数开始升高,有研究通过基因富集分析证实烧伤患者的病程中期与 CD4 阳性 T 细胞比例和存活率有关的关键基因可能与烧伤休克期过后 CD4 阳性 T 细胞计数升高有关^[18]。国外相关临床试验证明了应用免疫营养后可提高患者 CD3 阳性 T 细胞与 CD4 阳性 T 细胞血清含量^[19]。在本试验中,与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 3、7、14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均更高,伤后 14、21 d CD4 阳性 T 细胞计数均更高而 CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低;与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d CD3 阳性 T 细胞比例、CD4 阳性 T 细胞计数和自然杀伤细胞比例均更高,伤后 7、14、21 d CD8 阳性 T 细胞计数均明显更低而 CD4 阳性 T 细胞与 CD8 阳性 T 细胞的比值均更高。以上结果提示,无论烧伤病情是否严重,应用肠内免疫营养支持治疗可更好地改善患者 T 细胞亚群免疫功能紊乱,更快地使机体逆转免疫抑制状态。

烧伤后早期,活化的 T 细胞诱导自然杀伤细胞凋亡^[20];同时,烧伤应激驱动外周血自然杀伤细胞

募集到脂肪组织中^[21-22];两者共同降低外周血自然杀伤细胞比例。随后,包括 IL-12、IL-18 等细胞因子可以增加自然杀伤细胞的细胞毒性并促进其增殖^[23-25],从而引起烧伤感染期中自然杀伤细胞比例的回升,通过反馈回路,自然杀伤细胞放大了此期的抗炎反应并自我塑造抗炎微环境。本研究结果表明,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 7、14、21 d 自然杀伤细胞比例高于一般烧伤膳食营养组,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d 自然杀伤细胞比例明显高于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组,证明了在烧伤感染期应用免疫营养支持治疗可升高患者血浆中自然杀伤细胞比例,从而增强患者的免疫力与抵抗力。

IL-6、游离 mtDNA 拷贝数、sTREM-1 是近年来用于评估患者机体炎症或感染状况的新型生物标志物,已有证据评价并认可了其作为感染标志物的效能^[26-28]。烧伤患者伤后 1 d IL-6、游离 mtDNA 拷贝数和 sTREM-1 均处于正常高值或高于正常范围,反映了烧伤早期患者机体内高炎症水平,且严重烧伤患者可能因休克期和感染期中并发更为严重的创面感染或血液感染导致上述指标升高幅度更大,若合并脓毒症,则极易发展成持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)^[29-30]。本研究结果表明,与一般烧伤膳食营养组相比,一般烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d IL-6 和游离 mtDNA 拷贝数、sTREM-1 更低;与严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组相比,严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者伤后 14、21 d IL-6 和 sTREM-1 及游离 mtDNA 拷贝数更低。以上结果说明应用肠内免疫营养支持治疗可使患者炎症反应得以改善。烧伤引发的肠道血流灌注减少、肠黏膜屏障受损可能导致细菌由肠道入血继而引发血液感染甚至败血症,早期免疫肠内营养的使用保持了肠黏膜功能和结构的完整性,增强了患者的免疫力并促进了炎症消退^[31]。本研究结果还表明免疫营养支持治疗可以缩短一般烧伤患者住院时间和严重烧伤患者住 ICU 时间。严重烧伤膳食+肠内免疫营养组患者脓毒症发生率低于严重烧伤膳食+肠内非免疫营养组患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与样本量不足和烧伤救治的综合水平提高有关。

本研究提示,对二次改良 NRS 2002 评定为具有营养风险的成年烧伤患者应用肠内免疫营养支持治疗,可以更好地改善患者的营养状况、免疫功能

和炎症反应。但作为单中心前瞻性随机对照研究,本试验设计及实施过程不够完善,例如存在样本量偏小、代表性不足等问题。同时,在最终试验的一般烧伤 2 组中观察到患者年龄与烧伤总面积比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),影响了对照试验中试验对象基线资料的可比性,降低了组间比较的均衡性,且可能是造成除治疗方式外一般烧伤 2 组最终疗效差异的原因之一。此外,二次改良 NRS 2002 也需要进一步完善及更广泛地应用以提高其在烧伤患者的营养风险评估及营养支持治疗中的筛查、指导作用。未来有待试验设计更为完善、更具科学性的研究对本研究结论行进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 娄家祺、李琦、崔庆伟:研究酝酿和设计、研究实施、数据采集、数据分析/解释、文章起草、统计分析;张盼、孙哈、唐浩、庄梦梦:对文章的知识性内容作批评性审阅;孙勇:研究指导、行政支持、技术支持、材料支持

参考文献

- [1] Sun YM, Zhu SN, Li SL, et al. Glutamine on critical-ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1503-1520. DOI: 10.21037/apm-20-702.
- [2] 靳云云. 运用改良的营养风险筛查工具指导烧伤患者营养治疗的回顾性调查[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [4] Nilsson MI, Mikhail A, Lan L, et al. A five-ingredient nutritional supplement and home-based resistance exercise improve lean mass and strength in free-living elderly[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2391. DOI: 10.3390/nu12082391.
- [5] Gammone MA, Riccioni G, Parrinello G, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: benefits and endpoints in sport[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1):46. DOI: 10.3390/nu11010046.
- [6] Christie WW, Harwood JL. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators[J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(3): 401-421. DOI: 10.1042/EBC20190082.
- [7] Rani M, Schwacha MG. Aging and the pathogenic response to burn[J]. *Aging Dis*, 2012, 3(2):171-180.
- [8] 刘军. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的共识与争议[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(13): 961-964. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2019.13.001.
- [9] Li D, Wahlqvist ML, Sinclair AJ. Advances in n-3 polyunsaturated fatty acid nutrition[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(1):1-5. DOI: 10.6133/apjn.201903_28(1).0001.
- [10] Schulze MB, Minihane AM, Saleh RNM, et al. Intake and metabolism of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: nutritional implications for cardiometabolic diseases[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(11): 915-930. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30148-0.
- [11] Rousseau G. Microbiota, a new playground for the omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular diseases[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(2):54. DOI: 10.3390/md19020054.
- [12] 吴学军, 马少军, 赵翔. 糖皮质激素联合免疫球蛋白+烧伤救治技术治疗中毒性表皮坏死松解症 10 例[J]. *宁夏医学杂志*, 2018, 40(4):364-365. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2018.04.0364.
- [13] Shi J, Mu RQ, Wang P, et al. The development of autoverification system of lymphocyte subset assays on the flow cytometry platform[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60(1):92-100. DOI: 10.1515/cclm-2021-0736.
- [14] Balk SJ, Gottschlich EA, Holman DM, et al. Counseling on sun protection and indoor tanning[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(6): 457-462. DOI: 10.1542/peds.2017-1680.
- [15] 何小龙, 李巍, 李峥, 等. 不同程度烧伤患者淋巴细胞亚群的变化及其意义[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(11):1397-1399. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.11.009.
- [16] Zander R, Schauder D, Xin G, et al. CD4⁺T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8⁺T cell subset that protects against chronic infection and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1028-1042.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.10.009.
- [17] 吕一鸣, 黄玉军, 俞雷来, 等. 重症急性胰腺炎患者出现肠源性感染的炎症指标与肠内营养支持治疗分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(2):373-376. DOI:10.11816/cn.ni.2017-162956.
- [18] Wang P, Zhang ZX, Yin B, et al. Identifying changes in immune cells and constructing prognostic models using immune-related genes in post-burn immunosuppression[J]. *PeerJ*, 2022, 10:e12680. DOI:10.7717/peerj.12680.
- [19] Svetikiene M, Ringaitiene D, Vezeliene J, et al. The efficacy of early postoperative enteral immunonutrition on T-lymphocyte count: a randomised control study in low-risk cardiac surgery patients[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(2): 372-379. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.009.
- [20] Cichoeki F, Bjordahl R, Gaidarova S, et al. iPSC-derived NK cells maintain high cytotoxicity and enhance in vivo tumor control in concert with T cells and anti-PD-1 therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(568):eaaz5618. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5618.
- [21] Xiao QQ, Li XT, Li Y, et al. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(4):941-960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018.
- [22] Bähr I, Spielmann J, Quandt D, et al. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:245. DOI:10.3389/fimmu.2020.00245.
- [23] Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 42: 37-46. DOI:10.1016/j.cytogr.2018.08.001.
- [24] Abel AM, Yang C, Thakar MS, et al. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1869. DOI:10.3389/fimmu.2018.01869.
- [25] Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(11):671-688. DOI:10.1038/s41577-018-0061-z.
- [26] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028456. DOI:10.1101/cshperspect.a028456.
- [27] 项小凤, 王健祺, 杨泽华. 血浆游离线粒体 DNA 拷贝数与烧伤患者病情的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(11): 61-66, 83. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.0222.
- [28] Hung SK, Lan HM, Han ST, et al. Current evidence and limitation of biomarkers for detecting sepsis and systemic infection[J]. *Biomedicine*, 2020, 8(11): 494. DOI: 10.3390/biomedicine8110494.
- [29] Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical

- illness after sepsis[J]. Shock, 2018, 49(3): 249-258. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000981.
- [30] Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, et al. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9: 595. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00595.
- [31] Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Folwarski M, et al. Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(4): 454-460. DOI: 10.5114/ceji.2020.103339.

(收稿日期: 2022-03-27)

· 科技快讯 ·

精氨酸和谷氨酰胺对创面愈合影响的系统评价和荟萃分析

引用格式: Arribas-López E, Zand N, Ojo O, et al. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2498. DOI: 10.3390/nu13082498.

在应激条件下, 机体对营养素的代谢需求增加, 如果不能满足其需要, 可能会减缓乃至阻碍创面愈合, 从而导致慢性创面。该文旨在探讨精氨酸和谷氨酰胺对创面愈合的影响, 并基于现有证据进行系统评价和荟萃分析。通过查找 10 个数据库, 共纳入了 5 项关于精氨酸和 39 项关于谷氨酰胺治疗急、慢性创面的人体研究。荟萃分析结果表明, 补充精氨酸能显著提高羟脯氨酸水平(平均差=4.49, 95% 置信区间为 3.54~4.45, $P < 0.000 01$); 补充谷氨酰胺能显著提升氮平衡(平均差=0.39, 95% 置信区间为 0.21~0.58, $P < 0.000 1$), 降低 IL-6 水平(平均差=-5.78, 95% 置信区间为 -8.71~-2.86, $P = 0.000 1$) 和 TNF- α 水平(平均差=-8.15, 95% 置信区间为 -9.34~-6.96, $P < 0.000 01$), 提高乳果糖/甘露醇比率(平均差=-0.01, 95% 置信区间为 -0.02~-0.01, $P < 0.000 01$), 降低患者病死率(比值比=0.48, 95% 置信区间为 0.32~0.72, $P = 0.000 4$) 和 C 反应蛋白水平(平均差=-1.10, 95% 置信区间为 -1.26~-0.93, $P < 0.000 01$), 减少患者住院时间(平均差=-2.65, 95% 置信区间为 -3.10~-2.21, $P < 0.000 01$), 使 T 淋巴细胞水平小幅度下降(平均差=-0.16, 95% 置信区间为 -0.33~0.01, $P = 0.07$)。该研究得出结论: 适量补充营养素(精氨酸和谷氨酰胺)能在 1 个或多个阶段促进创面愈合。

张宇翔, 编译自《Nutrients》, 2021, 13(8): 2498; 韩春茂, 审校

维生素 C 与瘢痕强度: 对历史性试验的分析及胶原相关疾病的启示

引用格式: Hujuel PP, Hujuel MLA. Vitamin C and scar strength: analysis of a historical trial and implications for collagen-related pathologies[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 115(1): 8-17. DOI: 10.1093/ajcn/nqab262.

维生素 C 在胶原蛋白的合成中扮演着重要的角色。1944 年的一项双盲对照试验认为, 每天摄入 10 mg 维生素 C 可预防和治疗创面愈合障碍, 且推断其他与胶原相关的疾病, 如心脏病或中风也需要维生素 C。世界卫生组织(WHO)根据这一结论确定了维生素 C 的推荐摄入量, 但这种数据评估主要依靠肉眼观察。1944 年的试验公布了关于瘢痕强度的数据, 其可在统计学层面验证每天补充 10 mg 维生素 C 的有效性。结果表明, 在平均 11.5 个月的随访期内, 与每天补充 80 mg 维生素 C 相比, 每天补充 10 mg 维生素 C 仅使瘢痕强度减弱 42% ($P < 0.001$)。瘢痕强度和维生素 C 摄入量之间的剂量反应曲线表明, 美国医学会和欧洲食品安全局推荐的预防胶原相关疾病所需的每日维生素 C 摄入量为 75~110 mg/d, 而 WHO 推荐水平为 45 mg/d。此外, 平均随访时间超过 6.5 个月观察到, 65 mg/d 的维生素 C 摄入量不能恢复维生素 C 大量减少的组织的正常愈合能力, 且其瘢痕强度较无大量维生素 C 减少的组织降低 49% ($P < 0.05$)。因此, 每日维生素 C 摄入量高于 WHO 推荐的 50% 可能仍不能有效治疗胶原相关疾病。之前缺乏对里程碑试验的统计分析可能导致预防和治疗胶原相关疾病所需维生素 C 的误解。

张宇翔, 编译自《Am J Clin Nutr》, 2021, 115(1): 8-17; 韩春茂, 审校