

生态免疫营养与应激状态下的感染防治

韩春茂

对胃肠道尚有功能的手术或创伤后患者给予肠内营养,其效果优于肠外营养,这已成共识。早期肠内营养可以刺激和改善内脏及肠黏膜血液循环,防止或减轻胃肠道缺血和肠道通透性紊乱,减少应激性溃疡的发生。然而,市售的肠内营养制剂配方主要为供小肠消化、吸收的营养物质,忽略了结肠的生理功能。人体 10% 的能量来自结肠,结肠黏膜细胞的营养物质主要为肠腔生理性细菌酵解纤维后的产物。在疾病应激状态下,尤其是应用抗生素和其他药品后,肠道原有的生理性细菌大大减少,相反致病菌增多且毒性增强,内源性感染就在所难免。1996 年 Bengmark 等^[1]首先提出生态免疫营养的概念,即在肠内营养支持中添加黏膜重建要素成分——新的表面活性物质(如极性脂类)、纤维、精氨酸和能黏附黏膜的乳酸菌(lactic acid bacteria, LAB)。

一、疾病应激状态下感染的发生和防治

营养不良和抵抗力下降是感染并发症发生的主要原因。欧洲和英国的研究表明,近 10 年来重症监护病房(ICU)中有一半患者出现营养不良和免疫功能受损^[2,3]。此外,有创性操作、未合理使用抗生素和交叉感染也是并发感染的原因。

疾病应激尤其是强烈的应激反应后,人体免疫功能下降。但人们很少注意到人体 80% 的免疫球蛋白(Ig)产生细胞位于肠道固有层,尤其忽视了肠道可分泌大量的 IgA,所以将防治感染的注意力放在肠道是可以理解的。条件致病菌的毒力增加是内源性感染的另一主要因素。应激反应时,去甲肾上腺素的释放可以增加细菌毒力,此时条件致病菌表型发生改变,成为致病菌^[4],如大肠杆菌黏附宿主

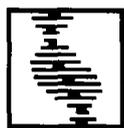
细胞壁,激活了黏膜细胞内接触依赖的信号转导途径,导致上皮细胞间紧密连接被破坏、细胞因子释放、细胞凋亡和中性粒细胞活化。

抗生素应用是防治感染的重要手段之一,但日益增多的耐药菌和不良作用使得人们更多地思考和尝试微生物干预治疗。20 世纪 90 年代有学者报道利用选择性肠道去污染(selective decontamination of the digestive tract, SDD)预防内源性感染,但有研究显示,SDD 对肝移植患者术后 30 d 的感染发生率没有影响^[5,6]。

早期肠内营养可改善肠道功能,加入益生元(prebiotics)作用更明显。益生元是一种不被人肠道酶消化的纤维成分,能选择性地刺激肠道某一种或几种细菌的生长和(或)活性,使少数有益于机体健康的细菌成为优势菌。此外,它在维持黏膜生长和功能、维持水与电解质平衡、为宿主提供能量和营养素等方面也是必需的。人初生时消化道就依赖益生元。人乳中富含复合岩藻糖寡糖类纤维,其结构类似于具有免疫调节功能的细胞表面的复合糖,而牛乳中不含益生元,这是母乳喂养的婴儿抵抗力强于牛乳喂养婴儿的原因之一。

二、以 LAB 合生元为代表的生态免疫营养的作用

益生元的主要作用靠益生菌来完成,益生元加上益生菌即称合生元。目前主要的益生菌是 LAB,从遗传学观点来看,LAB 有大量的变异。目前食品中添加的大多数 LAB 难以酵解纤维(如菊粉)、无良好的抗氧化系统、不能黏附人体黏液,最重要的是不能在胃酸和(或)含胆汁的小肠液中存活。来自植物的 LAB 酵解纤维的能力较强。现代人从地球上 195 000 种植物中只选择了 17 种作为主要食物,人体所需的 50% 的能量和蛋白质仅来自 8 种谷类,因而 LAB 的摄入明显偏少。此外,人们保存和制备食物的方法(如冷冻、干燥、烧煮和油炸等)使得其中的大量营养素和抗氧化物被破坏。LAB 至今仍是非洲人和亚洲农民肠道的主要定植菌,而 65% 的西方素食主义者肠道中亦有 LAB。瑞典 Lung 大学通过大量筛选,分析出源于人类的植物乳杆菌具有强



金磊® 赛增®
JINTROPIN

本栏目由长春金赛药业
有限责任公司协办

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院烧伤科

大的酵解燕麦纤维的能力,同时能存活在胃酸和含胆汁的小肠液中^[7]。大量基础研究表明,一些 LAB 有肠道免疫调节功能,临床研究也初步显示了 LAB 与益生元一起组成合生元有防治感染的作用。

有学者随机对照研究 45 例重症急性胰腺炎患者,其中对照组 22 例通过鼻空肠管饲 LAB 合生元,治疗组 23 例同法使用热灭活 LAB 合生元,结果治疗组仅 1 例出现感染、胰腺坏死和脓肿,对照组则有 7 例出现上述症状 ($P = 0.023$)^[8]。腹部手术患者中,30 例使用 LAB 合生元者脓毒症发生率为 10%,未用 LAB 合生元者则为 30% ($P = 0.01$)^[9]。在肝移植患者中,SDD 组、灭活 LAB 合生元组和 LAB 合生元组的术后感染率分别为 48%、34% 和 13%,SDD 组明显高于 LAB 合生元组 ($P = 0.0017$),而 SDD 组与灭活 LAB 合生元组比较,差异无显著性意义 ($P > 0.05$)^[10]。另外,初步临床研究显示,早期肝性脑病的肝硬化患者^[11]和烧伤患者^[12]应用 LAB 合生元后效果均较好。

三、有关 LAB 的学说

1. 所有疾病都是感染性的吗? 人体健康大多与微生物有关。人们利用现代技术如 PCR 得知,特异的感染微生物与疾病的存在具有一定关系。可以这样理解:感染是各种疾病的原因或参与因素或危险因素,如消化性溃疡(幽门螺杆菌)和动脉硬化/心血管病(肺炎衣原体)。现代人的食物缺乏 LAB,而结肠中由细菌酵解释放的短链脂肪酸、氨基酸、多胺、维生素和抗氧化剂是有益健康的营养素。在体外和体内研究中,LAB 都显示出对幽门螺杆菌的强大拮抗作用^[13,14]。

2. 营养基因观:1985 年 Eaton 等^[15]提出了假说,认为几百万年前人类适应农业前生活方式的基因不能适应现代生活方式(包括饮食习惯的巨变)。旧石器时代人类极少食用饱和脂肪、蛋白质和钠盐,而消耗更多的是水果、蔬菜纤维、维生素、抗氧化剂、 ω -3 脂肪酸和 10 亿倍的非致病菌,主要是 LAB。因为当时的食物都储存在泥土中,任其自然发酵,而且食用方式为生吃,这样就摄入大量的 LAB。现代人的基因没有改变,但不能适应现代饮食,因而所谓代谢综合征(如高血压、关节炎、异常脂血症、异常的葡萄糖耐受和胰岛素抵抗)常常发生在城市居民中,尤其是较少食用含 LAB 饮食及纤维的西方人。一旦出现创伤应激,肠道原有的菌群失调和抵抗力低下等问题就会显现,导致急性期的超高应激反应(如细胞因子和炎性因子的急剧升高)以及慢性期

持续应激反应(如细胞因子和炎性因子的持续升高),最终导致感染和脏器功能不全或衰竭^[16]。

为什么现在很少提及全肠外营养? 因为当初既未认识到消化道免疫功能和黏膜屏障完整性的重要性,也未意识到下消化道微生物酶释放抗氧化剂和其他营养素对人体健康极为有益,同时没有认识到消化道每天分泌 10 L 分泌液有利于局部免疫和防治感染。在当今临床治疗中,最危重的患者(如被 ICU 收治者)往往得到并不理想的食物,常常是半合成的营养粉。笔者认为应该立即改变这种状态,让这些患者食用新鲜水果、蔬菜以及 LAB。当今抗生素治疗处境日益困难,需要探寻一种新的治疗策略。合生元治疗危重病的经验尚有限,但有限的研究结果给今后带来很大的希望。

参 考 文 献

- 1 Bengmark S, Gianotti L. Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg*, 1996, 20:474 - 481.
- 2 McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *British Medical J*, 1994, 308:945 - 948.
- 3 Giner M, Laviano A, Meguid MM, et al. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition*, 1996, 12:23 - 29.
- 4 Kinney KS, Austin CE, Morton DS, et al. Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria; mechanistic studies. *Life Science*, 2000, 67:3075 - 3085.
- 5 D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients; systemic review of randomized controlled trials. *British Medical J*, 1998, 316: 1275 - 1285.
- 6 Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation*, 2002, 73:1904 - 1909.
- 7 Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, et al. Administration of different lactobacillus strains in fermented oatmeal soup; in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol*, 1993, 59:15 - 20.
- 8 Olah A, Belagyi T, Issekuts A, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2002, 89:1103 - 1107.
- 9 Rayes N, Hansen S, Boucsein K, et al. Early enteral supply of fiber and lactobacilli vs parenteral nutrition-a controlled trial in major abdominal surgery patients. *Nutrition*, 2002, 18:609 - 615.
- 10 Rayes N, Hansen S, Seehofer D, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber vs selective bowel decontamination-a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*, 2002, 74: 123 - 127.
- 11 Liu Q, Riordan SM, Bengmark S, et al. Modulation of gut flora with synbiotics and fermentable fiber; effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2004, 36: 1441 - 1449.
- 12 陆新, 韩春茂, 余建新, 等. 严重烧伤患者应用含合生元制剂的早期肠内营养初步观察. *中华烧伤杂志*, 2004, 20:198 - 201.
- 13 Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of helicobacter pylori infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut*,

- 1997, 41:49-55.
- 14 Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, et al. Antagonistic activity against helicobacter infection in vitro and in vivo by the human lactobacillus acidophilus strain LB. Appl Environ Microbiol, 1998, 64: 4573-4580.
- 15 Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. N Engl J Med, 1985, 312:283-289.
- 16 Bengmark S. Prospect for a new and rediscovered form of therapy:

probiotics and phage. In: Andrew PW, Oyston P, Smith GL, eds. Fighting Infection in the 21st century. London: Blackwells, 2000. 101.

(收稿日期:2004-03-22)

(本文编辑:罗勤)

· 论著摘要 ·

烧伤脓毒症患者血清降钙素原的变化

赵志伟 雷晋 明志国 张云涛 焦海梅 刘海岩

烧伤后的全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症及其诱发的脓毒性休克和多器官功能障碍综合征(MODS),已成为烧伤患者死亡的主要原因之一,因此,SIRS和脓毒症的早期诊断对其治疗有重要意义。近年来观察到,血清降钙素原(PCT)是SIRS和脓毒症的一个新的预警指标。笔者对本单位收治的40例烧伤患者进行了血浆PCT检测,以期将为PCT作为脓毒症的临床诊断指标提供依据。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择2002年2~10月笔者单位收治的烧伤患者40例,其中男35例、女5例,年龄(23.2±9.4)岁。烧伤总面积(35.6±10.9)%TBSA,其中烧伤面积≥50%TBSA者20例、<50%TBSA者20例。根据患者血培养结果分为阳性组和阴性组。从伤后第7天起,每日晨7时抽取患者血标本2份,分别做普通血培养及PCT-Q检测,连续3d。血培养和PCT-Q检测中有1次为阳性,即按阳性记录。

2. PCT-Q测定:按照德国Brahms公司提供的PCT-Q胶体金技术进行,PCT-Q试纸由北京百赛生物工程公司提供。取血浆200μl,滴加到Brahms PCT-Q的圆孔中,在室温下观察30min。选择PCT-Q值0.5μg/L为临界值,≤0.5μg/L为阴性,表示为PCT(-);>0.5μg/L为阳性,表示为PCT(+);>2μg/L为强阳性,表示为PCT(++).

3. 统计学处理:所得数据行 χ^2 检验。

二、结果

1. 烧伤面积≥50%TBSA的20例患者中,PCT(-)3例,PCT(+)17例;烧伤面积<50%TBSA的20例患者中,PCT(-)13例,PCT(+)7例;两组比较差异有非常显著性意义($P<0.01$)。

2. 阳性组(9例):PCT(-)者1例,PCT(+)者8例;阴性组(31例):PCT(-)者15例,PCT(+)者16例。两组比较,差异有显著性意义($P<0.05$)。

三、讨论

PCT是无激素活性的降钙素(CT)前肽物质,为相对分子质量 12.9×10^3 的糖蛋白,由CALC-1基因编码。PCT由降钙蛋白(21个氨基酸)、CT(32个氨基酸)和N端残基片段(57个氨基酸)组成。人体内半衰期约为20~24h,室温下

体内外稳定性好,正常情况下PCT在甲状腺C细胞中生成并裂解出CT^[1]。当发生全身严重细菌感染和脓毒症等异常情况时,血清PCT浓度异常升高。有学者观察到,细菌内毒素/脂多糖(LPS)是诱导PCT产生的主要原因,在外周血单核细胞里,LPS和多种致炎因子如白细胞介素(IL)1、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF) α 等,均可诱导PCTmRNA表达^[2]。动物实验提示PCT可能是一种次级炎症因子,它本身不能启动脓毒症反应,但可能放大并加重脓毒症病理过程^[3]。Nylen等^[4]报道,在动物脓毒症模型中PCT可能是一个潜在的致死因子。

从本组资料来看,烧伤面积≥50%TBSA的PCT(+)患者明显多于烧伤面积<50%TBSA的PCT(+)患者。阳性组PCT(+)的脓毒症患者明显多于阴性组PCT(+)的患者。非脓症患者血清PCT均<2μg/L,说明PCT是检测脓毒症的一个具有高特异性和敏感性的指标,可作为脓毒症的早期诊断依据。

严重烧伤患者全身抵抗力下降,体内正常菌群失调,细菌移位可致机体出现严重的细菌感染。本实验观察到在血培养阴性患者中,有16例PCT检测为阳性,这可能与采血时间晚(伤后7~9d)有关。且脓毒症患者的PCT也明显高于非细菌感染的SIRS患者。故PCT可作为监测烧伤患者脓毒症发生、发展的指标,指导临床医生早期诊断并制定合理的治疗方案,提高此类患者生存率。

参 考 文 献

- 1 Dandona P, Nix DL, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin infection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79:1605-1608.
- 2 Berthoff M, Stonans I, Russwurm S, et al. procalcitonin in Human peripheral blood mononuclear. Cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. J Lab Clin Med, 1999, 134: 49-55.
- 3 Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interaction in sepsis. Shock, 2000, 14:73-78.
- 4 Nylen ES, Whang KT, Sinider TH, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med, 1998, 26:1001-1006.

(收稿日期:2002-11-11)

(本文编辑:张红)