

# 营养支持对烧伤后免疫紊乱的调理作用

彭代智



严重烧伤改变了机体免疫细胞和免疫分子所处的内环境,导致伤后免疫系统功能紊乱,后者参与了多器官功能不全和全身性感染等致死性并发症的发生和发展<sup>[1]</sup>。防治烧伤后免疫紊乱将可降低致死性并发症的发生率,进一步提高严重烧伤患者的治愈率。营养支持是烧伤临床救治综合措施的重要组成部分,在减轻高代谢、改善免疫紊乱、促进创面修复等诸多方面发挥着重要的作用。近年来,它对烧伤后机体免疫功能的调理作用引起了人们广泛的重视<sup>[2]</sup>,笔者着重对此进行介绍。

## 一、不同营养素对烧伤免疫紊乱的调理作用

广泛性营养不良和单一营养素营养不良都可对机体天然和适应性免疫应答产生不良甚至是破坏性影响。因此,要改善烧伤患者免疫功能,必须在补充足够蛋白质、脂肪和糖等大营养素的基础上,重视补充所缺乏的单一微量营养素。

### (一) 蛋白质

蛋白质可加强细胞免疫和抗体对抗原的应答反应,但可能由于含各种氨基酸的比例不同,各种蛋白质所起的作用也不一样。如谷氨酰胺(Gln)和精氨酸(Arg)具有免疫刺激作用,苏氨酸和色氨酸影响抗体分泌。缺乏必需氨基酸时,机体可通过蛋白质合成而改变免疫功能。烧伤、创伤、感染等应激状态下,组织细胞对Gln和Arg的需求往往超过机体的提供能力,两者由此成为重要的条件性必需氨基酸。

1. Gln: Gln 可被免疫细胞、肠黏膜细胞等体内增殖迅速的细胞大量摄取作为呼吸燃料,促使淋巴细胞、巨噬细胞(M $\phi$ )分化增殖,促进肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ 、白细胞介素(IL)1等产生,具有重要的免疫调节作用。有研究显示,用Gln喂养的小鼠抗铜绿假单胞菌特异性抗体在烧伤后24 h明显升高、丝裂原刺激脾细胞分泌的IL-4水平也明显升高,Gln还能提高烧伤后感染铜绿假单胞菌小鼠的存活率<sup>[3]</sup>。Gln不仅能增强烧伤患者中性粒细胞(PMN)的体外杀菌活性,还具有抗氧化作用,可以减轻烧伤后出现的氧化应激反应<sup>[4]</sup>。因为它较易通过细

胞膜进入细胞,在胞内脱氨转化为谷氨酸,为谷胱甘肽的合成提供前体,从而发挥抗氧化作用。烧(创)伤患者口服Gln颗粒能提高血浆Gln、前白蛋白、转铁蛋白及IL-2的浓度,表明口服Gln能明显改善患者的细胞免疫功能<sup>[5]</sup>。

2. Arg: Arg 具有增强T淋巴细胞对丝裂原的增殖反应,促进T淋巴细胞表达IL-2受体(IL-2R)和分泌IL-2、干扰素(IFN) $\gamma$ ,降低M $\phi$ 中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的产生量,以进一步促进IL-2合成等免疫刺激作用,还能促进体内生长激素(GH)、胰岛素样生长因子I(IGF-I)、胰岛素等合成激素的分泌。严重烧伤大鼠经肠道喂养Arg后,脾和肺TNF- $\alpha$ 、肺IFN- $\gamma$ 、脾IL-1 $\beta$ 、肝和胸腺IL-6的mRNA表达显著降低;经伴刀豆球蛋白A(ConA)刺激的脾淋巴细胞产生的TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 明显减少,未受刺激的脾淋巴细胞产生的TNF- $\alpha$ 和一氧化氮(NO)也明显减少;喂养Arg可明显预防伤后5 d的CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降和提高烧伤后7 d的大鼠存活率<sup>[6]</sup>。可见,经肠道补充Arg能够降低炎症细胞因子的表达和释放,改善烧伤大鼠的细胞免疫功能和存活情况。补充Arg的免疫小鼠增强了烧伤后的体液免疫,减轻了氧化应激,可提高M $\phi$ 的反应能力,但不能改善免疫接种小鼠烧伤后铜绿假单胞菌感染的存活率<sup>[7]</sup>。临床观察表明,给以II度烧伤为主的患者补充左旋(L)Arg,对其T淋巴细胞总量和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>无影响,但可增加自然杀伤细胞的活性和IL-2的产生<sup>[8]</sup>。

3. 牛磺酸:牛磺酸是体内甲硫氨酸、半胱氨酸代谢生成的磺化 $\beta$ -氨基酸。人淋巴细胞的游离氨基酸池中,牛磺酸占50%。在创伤、脓毒症时,血浆牛磺酸浓度明显下降。补充牛磺酸可抑制自由基诱导的细胞毒性,维持免疫细胞的杀菌活性和机体的细胞免疫功能。体外实验显示,0.8和1.6 mmol/L的牛磺酸均可改善健康人PMN的吞噬活性,而牛磺酸仅在1.6 mmol/L时才能提高严重烧伤患者PMN的吞噬活性<sup>[9]</sup>。

### (二) 脂类

脂肪酸是构成脂类的主要成分,具有重要的免

疫调节作用。必需脂肪酸的缺乏会削弱多种免疫功能,但是过多的不饱和脂肪酸也会产生免疫抑制作用,如  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸(PUFA)以竞争的方式影响花生四烯酸的代谢,减少  $\text{PGE}_2$  等炎性脂质介质和 IL-1、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子的产生,而  $\omega$ -6PUFA 代谢后产生的  $\text{PGE}_2$  可阻止 T 淋巴细胞增殖,从而抑制机体的细胞免疫功能。有研究显示,与假伤组比较,低脂组(1% 脂肪)喂养的烧伤小鼠脾细胞增殖反应正常;而高脂组(25% 脂肪)和标准饮食组(5% 脂肪)的  $\text{PGE}_2$ 、NO 产生增多,伴随脾细胞增殖反应低下;高脂组的总硫醇浓度高于假伤组,低脂组的丙二醛(MDA)水平低于高脂组和标准饮食组<sup>[10]</sup>。然而,食物脂肪酸类型不影响脾细胞增殖反应,而烧伤后 NO 产生浓度与淋巴细胞低反应呈负相关<sup>[11]</sup>。临床研究表明,膳食脂肪可以调节严重烧伤患者的可溶性 IL-2R $\alpha$  浓度,低脂膳食对烧伤患者能发挥有益效应<sup>[12]</sup>。

目前临床常用的脂肪乳剂中,长链甘油三酯(LCT)多为豆油,富含 PUFA;以中链甘油三酯(MCT)代替部分 LCT,可以防止摄入过多的 PUFA 抑制免疫功能。早期肠内喂养含 MCT/LCT 肠内营养制剂的烧伤患者,较喂养单纯 LCT 肠内营养制剂患者的血浆 TNF- $\alpha$ 、 $\text{PGE}_2$  水平明显下降,血浆 IL-4 及 T 淋巴细胞转化率均明显升高<sup>[13]</sup>。可见,含 MCT/LCT 的肠内营养制剂能减少烧伤后炎性细胞因子的分泌,从而改善烧伤患者的炎性反应和细胞免疫功能。最近有学者报道,单乙酰乙酸甘油酯(MA)肠道喂养可以显著降低烧伤大鼠的血清细胞因子水平和肠系膜淋巴结细菌量<sup>[14]</sup>。

### (三) 维生素和微量元素

维生素、微量元素、核苷以及核苷酸都属于微量营养素。免疫反应改变常出现在微量营养素不足的早期。维生素 E 可能通过降低  $\text{PGE}_2$  的合成、减少自由基的形成和维持免疫细胞结构的完整性来增强天然免疫和获得性免疫。维生素 C 对免疫功能的增强作用可能是通过恢复维生素 E 的抗氧化剂状态,参与对机体有防御功能的金属元素铁、铜等的运输而实现的。抗氧化剂维生素 E、C、A 还具有一定的抗炎作用,从而发挥对细胞的保护效应。有报道,抗氧化剂维生素 E、C、A 可抑制烧伤大鼠核因子  $\kappa\text{B}$  的核移位和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 细胞因子的分泌,进而改善心功能及左心室压力<sup>[15]</sup>。

微量元素也参与免疫应答,例如,补充锌可以抑制内毒素/脂多糖(LPS)诱导的主要组织相容性复

合物 II 类分子和共刺激分子的上调<sup>[16]</sup>;硒可通过还原免疫细胞内的有机和无机过氧化物,参与花生四烯酸过氧化物的代谢以及调节吞噬细胞中含硒的谷胱甘肽过氧化物酶活性,发挥广泛的免疫调节作用。烧伤患者伤后常存在急性微量元素缺乏及其转运蛋白水平的降低<sup>[17]</sup>,补充微量元素常伴随白细胞计数增加、住院时间缩短。临床随机对照试验表明,补充铜、硒和锌后烧伤患者的血浆硒水平维持正常,PMN 数目升高,肺部感染发生率明显降低;而安慰剂组患者的血浆硒在伤后 1、5 d 却明显减少<sup>[18]</sup>。

二、不同营养相关性体液因子对烧伤免疫紊乱的调理作用

### (一) IGF- I

IGF- I 是免疫系统释放的一种生长因子,通过促进淋巴细胞增殖而增加淋巴细胞数,可加速胸腺内  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  未成熟 T 淋巴细胞的恢复,降低脾内  $\text{CD8}^+$  T 淋巴细胞的比例。实验显示,烧伤前给予 IGF- I 治疗 4 d 的小鼠,其存活率、肠黏膜绒毛高度和隐窝有丝分裂数明显高于盐水组<sup>[19]</sup>,IGF- I 还可提高老龄烧伤小鼠的骨骼肌 Gln 含量、增强皮肤迟发型过敏反应(DTH)。在烧伤大鼠创面局部经脂质体转移 IGF- I 基因,可引起烧伤大鼠的 IGF- I 蛋白水平短暂升高,减轻烧伤后炎性反应,促进创面愈合<sup>[20]</sup>。临床观察显示,严重烧伤后当天患者 IGF- I 水平下降,与 IGF- I 结合蛋白(IGFBP)1、2 相关,与 IGFBP-3、4 无关。IGFBP-3 在受伤后一直处于低水平,6 d 开始恢复,10 d 恢复至正常值的 35%。IGFBP-1、2 则持续增多。然而,IGFBP-4 的浓度在伤后 1 d 与正常值相近,而后随时间推移逐步增加。烧伤血清不能引起重组人糖基化 IGFBP-3 蛋白分解,蛋白水解似乎不是大面积烧伤患者全身性 IGF- I 和 IGFBP-3 水平减少的机制<sup>[21]</sup>。

### (二) GH

GH 是一种合成激素,由垂体产生,主要是通过 IGF- I 发挥作用。GH 用于烧伤患者可以促进创面愈合、改进蛋白质代谢,并可以改善肠外营养时机体的免疫功能。IFN- $\gamma$  作为一种典型的抗病毒细胞因子,外源性 GH 治疗可通过调节抑制性 M $\phi$  的产生恢复重新分泌 IFN- $\gamma$  的能力,进而改善烧伤小鼠对致死剂量病毒的抵抗力,使死亡率显著降低<sup>[22]</sup>。GH 可促进烧伤小鼠肠黏膜修复,提高肠源性脓毒症的治愈率<sup>[19]</sup>。烫伤大鼠给予 GH 可增加血清白蛋白、转铁蛋白、IGF- I、P-选择素的水平,降低血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的水平<sup>[23]</sup>。GH 通过对急性期反应的



- 2 Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Moon A. Mechanism of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 1119 - 1128.
- 3 Shang HF, Tsai HT, Lu WC, et al. Effect of dietary arginine supplementation on antibody production and antioxidant enzyme activity in burned mice. *Burns*, 2003, 29: 43 - 48.
- 4 Yeh S, Shang HF, Lin MT, et al. Effects of dietary glutamine on antioxidant enzyme activity and immune response in burned mice. *Nutrition*, 2003, 19: 880 - 885.
- 5 彭曦, 尤忠义, 黄显凯, 等. 口服谷氨酰胺颗粒对烧伤患者的疗效及安全性分析. *中华烧伤杂志*, 2004, 20: 206 - 209.
- 6 Cui XL, Iwasa M, Iwasa Y. Arginine-supplemented diet decreases expression of inflammatory cytokines and improves survival in burned rats. *J Parenter Enteral Nutr*, 2000, 24: 89 - 96.
- 7 Shang HF, Tsai HJ, Chiu WC, et al. Effects of dietary arginine supplementation on antibody production and antioxidant enzyme activity in burned mice. *Burns*, 2003, 29: 43 - 48.
- 8 岑琰, 罗旭松, 刘晓雪, 等. L-精氨酸对二度烧伤治疗作用的临床研究. *中国修复重建外科杂志*, 1999, 13: 227 - 231.
- 9 Farriol M, Venereo Y, Rossello J, et al. Effects of taurine on polymorphonuclear phagocytosis activity in burned patients. *Amino Acids*, 2002, 23: 441 - 445.
- 10 Jobin N, Garrel DR, Champoux J. Improved immune functions with administration of a low-fat diet in a burn animal model. *Cell Immunol*, 2000, 206: 71 - 84.
- 11 Borde VD, Bernier J, Garrel DR. Effects of dietary fatty acids on burn-induced immunosuppression. *Cell Immunol*, 2002, 220: 116 - 124.
- 12 Jobin N, Garrel D, Bernier J. Increased serum-soluble interleukin-2 receptor in burn patients: characterization and effects on the immune system. *Hum Immunol*, 2000, 61: 233 - 246.
- 13 颜洪, 黄贤慧, 肖康菊, 等. 烧伤后早期应用中/长链甘油三酯对患者免疫功能的影响. *中华烧伤杂志*, 2003, 19: 202 - 205.
- 14 Takahata T, Ohira M, Nishiguchi Y. Effect of enteral nutrition of monoacetocetin on bacterial translocation in burned rats. *J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28: 301 - 307.
- 15 Horton JW, White DJ, Maass DL, et al. Antioxidant vitamin therapy alters burn trauma-mediated cardiac NF-kappaB activation and cardiomyocyte cytokine secretion. *J Trauma*, 2001, 50: 397 - 406.
- 16 Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, et al. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol*, 2006, 7: 971 - 977.
- 17 彭代智, 王一健, 汪仕良, 等. 烧伤病人血清铁、铜、锌含量和转运蛋白的变化. *中华创伤杂志*, 1994, 10: 26 - 27.
- 18 Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68: 365 - 371.
- 19 Fukushima R, Saito H, Inoue T, et al. Prophylactic treatment with growth hormone and insulin-like growth factor I improve systemic bacterial clearance and survival in a murine model of burn-induced gut-derived sepsis. *Burns*, 1999, 25: 425 - 430.
- 20 Dasu MR, Herndon DN, Nesic O, et al. IGF- I gene transfer effects on inflammatory elements present after thermal trauma. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285: 741 - 746.
- 21 Nedelec B, de-Oliveira A, Garrel DR. Acute phase modulation of systemic insulin-like growth factor-I and its binding proteins after major burn injuries. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1794 - 1801.
- 22 Takagi K, Suzuki F, Barrow RE, et al. Growth hormone improves the resistance of thermally injured mice infected with herpes simplex virus type 1. *J Trauma*, 1998, 44: 517 - 522.
- 23 Basoglu M, Kiziltunc A, Yildirman M1, et al. Recombinant human growth hormone modulates the hepatic acute-phase response and P-selectin in burned rats. *Burns*, 2002, 28: 760 - 764.
- 24 Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Recombinant human growth hormone treatment in pediatric burn patients and its role during the hepatic acute phase response. *Crit Care Med*, 2000, 28: 1578 - 1584.
- 25 许辉, 黄跃生, 彭毅志, 等. 重组人生长激素应用于烧伤治疗的临床评价. *中华烧伤杂志*, 2002, 18: 288 - 291.
- 26 赵云, 王凤君, 王裴, 等. 胰高血糖素样肽-2 对烧伤大鼠肠黏膜细胞增殖的影响. *中华烧伤杂志*, 2003, 19: 209 - 212.
- 27 Chance WT, Sheriff S, McCarter F, et al. Glucagon-like peptide-2 stimulates gut mucosal growth and immune response in burned rats. *J Burn Care Rehabil*, 2001, 22: 136 - 143.
- 28 王占科, 许霖水, 汪仕良, 等. 极化液对严重烫伤大鼠多器官功能不全综合征炎症细胞因子变化的影响. *中华烧伤杂志*, 2005, 21: 422 - 425.
- 29 郑少瑜, 陈文, 曾斯明, 等. 早期肠道喂养对大鼠烧伤后血中 IgA 含量的影响. *实用医学杂志*, 2003, 19: 950 - 951.
- 30 谭银玲, 汪仕良, 董燕麟. 肠道喂养和肠外营养对烫伤大鼠骨髓肌 19S 调节复合体作用的影响. *中国普通外科杂志*, 2003, 12: 910 - 913.
- 31 郭光华, 蔡晨, 李国辉. 肠内免疫营养对烫伤大鼠血清内毒素/脂多糖肿瘤坏死因子  $\alpha$  及其 mRNA 和肝脏 CD14 mRNA 表达的影响. *中华烧伤杂志*, 2005, 21: 295 - 296.
- 32 陆树良, 金曙雯, 张剑, 等. 烫伤后胃肠道营养支持中强化特殊营养素的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2003, 19: 197 - 201.
- 33 Choudhry MA, Haque F, Khan M, et al. Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1764 - 1770.
- 34 Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, et al. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma*, 1997, 42: 793 - 802.
- 35 蔡晨, 郭光华, 李国辉. 肠内营养联合生长激素对烫伤大鼠免疫功能和炎症反应的影响. *肠外与肠内营养*, 2005, 12: 1 - 4.
- 36 Meruy S, Vincenzo DS, Domenico V, et al. Multiorgan failure is an adaptive endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, 364: 545 - 548.
- 37 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 772 - 783.
- 38 Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? *JAMA*, 2001, 286: 944 - 953.

(收稿日期: 2006 - 10 - 16)

(本文编辑: 赵敏)