

危重烧伤患者早期应用肠内营养的进展

曹丽萍 邓诗琳

烧伤后由于肠粘膜结构和功能受损,导致肠道细菌移位而引发全身感染,已被众多的实验及临床研究证实。近年研究表明,早期肠道营养能维护肠道功能,减少肠道细菌移位。笔者就烧伤后肠道细菌移位的发生机制、早期肠道营养在维护肠道功能中的作用、特殊营养物质的肠道功能保护作用及危重患者早期肠内营养实施中产生“肠内营养不耐受”的原因,进行文献综述。

一、烧伤后肠道细菌移位发生的可能机制

严重烧伤后先于创面出现的全身侵袭性感染的原因,曾经是困惑烧伤学科的难题,因而激发了国内外学者的研究兴趣。20 世纪 80 年代初经动物实验证实:严重烧伤后肠道细菌或毒素能通过损伤的肠粘膜移位到肠系膜淋巴结,继而遍布全身各脏器,成为引起烧伤后内源性感染的主要原因。在随后近 20 年的动物实验及临床研究中,这一结论得到进一步证实,并将其定义为“肠源性感染”。烧伤后由于肠道粘膜的应激性损害,使肠粘膜出现了一系列形态学及病理生理学改变,导致肠粘膜水肿、通透性增加,致使肠粘膜的机械屏障及免疫屏障功能下降,从而促进了肠道细菌移位。烧伤后肠道粘膜上皮细胞的形态学变化主要为肠粘膜绒毛厚度变薄、宽度变窄、肠绒毛的柱状上皮细胞变为立方、滤泡细胞数目减少^[1],削弱了肠道对细菌的廓清能力;另外,烧伤后肠道内某些活性因子的激活或抑制,在肠粘膜屏障功能的损害中起重要作用。诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)主要存在于肠上皮细胞内,当它被激活后直接参与组织细胞的损害或释放一氧化氮(NO),与超氧化物快速反应生成有毒物质——过亚硝酸盐,导致组织损害。Chen 等^[2]的动物实验结果表明:烧伤后肠道 iNOS 活性明显增加,因而导致肠粘膜屏障功能损害。此外,血小板活化因子(PAF)、氧自由基等活性因子在烧伤后均被激活,使肠粘膜屏障功能受到损害。正常肠道功能的维持与肠道的机械屏障及免疫屏障功能有关。分泌型免疫球蛋白

(SIgA)是体液免疫的主要成分,分布在肠粘膜表面形成抗体-粘液屏障,阻止肠内细菌定植在肠粘膜表面。体外实验证实,烧伤后肠道粘液中 SIgA 的量减少,粘附细菌及毒素的能力下降^[3]。Coudhry 等^[4]采用大鼠烧伤模型研究烧伤后细菌移位与肠 T 细胞功能变化的关系及机制,结果表明,烧伤后肠道的 T 细胞功能不全,前列腺素 E₂ 介导了 T 细胞激活信号分子 p59fyn 的活性下调,使 T 细胞在肠道的增殖受到抑制。这两方面的作用结果,使肠粘膜免疫屏障功能受损。

二、早期肠内营养维护肠粘膜功能,防止肠道细菌移位

在认识了烧伤后肠道细菌移位的发生过程及与全身感染的关系后,寻求有效防治或减轻烧伤后肠道细菌移位方法的研究随之成为另一热点。因烧伤后发生肠道细菌移位的机制复杂,单靠某一因素很难达到理想疗效。应用早期肠内营养降低肠道细菌的移位,从而减少感染并发症发生率的有关研究,目前已成为该领域的主要方向。笔者查阅了 20 世纪 80 年代以来的研究论文,涉及早期肠内营养与肠道细菌移位关系的研究占 1/3,甚至更多。Peng^[5]等对 22 例严重烧伤患者分别给予早期肠内营养及延迟肠内营养,比较 24 h 尿乳糖(L)及甘露醇(M)量、血浆脂多糖(LPS)和肿瘤坏死因子 α(TNFα),结果上述指标明显低于延迟肠内营养组。实验结果表明:烧伤后早期肠内营养能降低肠粘膜通透性,保护肠粘膜屏障功能,对减少肠源性感染有较好的作用。早期肠内营养的主要作用是改善了肠道结构的完整性,维护了肠道屏障功能。通过早期肠内营养,一方面使肠粘膜的高代谢反应降低,增加了粘膜下血流量,减轻了肠道的再灌注损伤及“内毒素-炎症介质-肠粘膜损伤”连锁反应,确保了肠粘膜结构的完整^[6];另一方面早期肠内营养能直接滋养肠粘膜上皮细胞,逆转损伤的肠粘膜、维护肠道生态平衡,发挥其粘膜营养作用,防止肠道细菌移位^[7]。此外,许多临床研究已证明,危重患者应用早期肠内营养安全有效。Marik 等^[8]对包括 753 例研究对象的 15 个临床研究资料进行 Meta 分析,结果早期肠

作者单位:300120 天津市第二中心医院烧伤整形科(曹丽萍);天津市烧伤研究所(邓诗琳)

内营养能明显降低患者住院天数、感染并发症的发生率。严重烧伤后的高代谢反应能导致机体免疫力下降、创面愈合延迟、增加感染并发症的发生率。早期肠内营养能明显降低严重烧伤后高代谢反应^[9]。任建安等^[10,11]在大鼠烫伤后 2 h 开始实施早期肠内营养,结果显示:伤后 3 d 肝脏白蛋白 mRNA 表达增加,血浆白蛋白水平增高;伤后 9 d,回肠粘膜 DNA 含量及肠粘膜上皮细胞增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞的分布等,早期肠内营养组均较延迟肠内营养组有明显不同。说明通过早期肠内营养能促进烫伤大鼠白蛋白合成,减轻肠粘膜损害。

三、“免疫营养”在肠内营养中的特殊作用

“免疫营养”可通过其特殊的免疫调节作用,提高危重患者的免疫反应。肠内营养+特殊营养素是免疫营养的策略之一,它能明显减少危重患者全身炎症反应综合征(SIRS)持续的时间,降低多器官功能衰竭(MOF)的发生率^[12]。谷氨酰胺(GLN)、精氨酸及膳食纤维作为“免疫营养素”近年来倍受关注,特别是对富含 GLN 的肠内营养在基本外科及危重症中作用的研究更为突出。GLN 不仅是机体淋巴细胞增殖及免疫细胞发挥作用的必需底物,亦是保证小肠粘膜完整所必需的代谢基质。烧伤后血浆及肌肉细胞内的 GLN 水平,由于其他器官的摄取,利用率明显降低。研究表明^[13]:含 GLN 的肠内营养与传统肠内营养方式比较,能明显增加肠道血流量,降低肠上皮细胞氧耗量及减轻肠道缺血-再灌注损伤,起到保护肠粘膜机械屏障的作用。同时,含 GLN 的肠内营养亦能增加肠粘膜 sIgA 的含量,提高了肠粘膜非特异性免疫防御功能。细胞能量电荷电位(ECP)是反映细胞功能的指标。烧伤后回肠细胞中 ECP 下降,经肠道补充 GLN 后提供了细胞代谢所需能量,因而阻止了 ECP 的下降^[14],维护了肠上皮细胞的正常功能。许多临床研究对含 GLN 的肠内营养在危重患者中的作用给予了肯定。Novak 等^[15]应用循证医学方法对 14 个应用 GLN 的研究结果进行分析后指出:应用含 GLN 的肠内营养可减少外科患者术后感染并发症的发生率和住院时间;降低危重患者并发症的发生率及死亡率。Houdi 等^[16]的研究表明,多发创伤患者应用含 GLN 的肠内营养后与对照组进行比较,院内感染、脓毒症及菌血症的发生频次更低。另有报道,SIRS 患者医源性肺炎的发生率降低^[17]亦与早期肠内营养有关。GLN 被认为是危重患者基本的免疫营养物^[18],精氨酸对正常人而言为非必需氨基酸,但对损伤及应激

患者则为必需氨基酸,除参与蛋白质的合成外,还有促进创面愈合、调节内分泌活性及加强免疫活性的作用。因此,将其作为“免疫营养素”成为某些肠内营养制剂中的主要成分。近年来对含膳食纤维的肠内营养的研究,已证明具有保护肠粘膜完整性、降低细菌移位的作用,其机制之一可能是减少了回肠内细菌量^[19]。

四、危重患者的早期肠内营养

尽管烧伤后早期肠内营养在维护肠道屏障功能、防止或减少肠道细菌移位方面的作用是肯定的,但值得注意的是:对危重患者开展早期肠内营养,可能出现“肠内营养不耐受”,在很大程度上限制了肠内营养特别是早期肠内营养在危重患者中的应用。Montejo^[20]经多中心研究,指出肠内营养进行过程中出现 1~2 个胃肠并发症(GICs)的有 62.8%,15.2% 的患者由于严重的 GICs 而终止了肠内营养。GICs 的主要表现为胃滞留、便秘、腹泻、腹胀、呕吐和返流,其中胃滞留发病率最高为 39%~51%。胃肠功能不全或衰竭是出现“肠内营养不耐受”的最常见原因^[21],胃滞留容量(gastric aspirate volume, GAV)升高则是胃肠功能不耐受的早期表现^[22],大多数临床医生以 150~200 ml 胃滞留量作为区别胃肠动力功能不全的指标^[23]。

正确认识和理解早期肠内营养的概念,是危重症及应激期患者实施早期肠内营养的前提。以往对早期肠内营养的理解着重在时间概念上,并试图以一个时间点来区分早期肠内营养或延迟肠内营养,但由于危重患者的不同病因、入院时疾病严重程度各异或早期肠内营养时出现“肠内营养不耐受”等,确定这一时间点是很难的。不断深入的研究,给早期肠内营养的“早”字增加了新的内涵。首先,应在危重患者有肠道功能时,并在全身血液动力学指标安全、有效的监测下,尽早开展肠内营养^[24]。其次,要明确对危重患者开展早期肠内营养的目的,是重在发挥营养药理作用,并非以营养支持为主要目的^[25]。因此,在早期肠内营养实施中,应避免一味追求摄入量,导致并发症发生。对危重患者开展早期肠内营养时,一般主张先从小剂量开始,根据患者的耐受情况逐渐增加肠内营养摄入量,在肠内营养初期可辅以肠外营养,最终过渡到全肠内营养支持^[25,26]。另外,正确放置喂养管是顺利进行早期肠内营养的关键,不容忽略。Sefotor 等^[27]曾对大面积烧伤患者实施早期肠内营养中鼻胃管喂养失败者,改用鼻空肠管喂养取得良好效果。通过鼻空肠管进

行早期肠内营养,减少了危重患者胃潴留量,降低了“肠内营养不耐受”的发生率^[28],值得借鉴。

参 考 文 献

- 1 Varedi M, Greeley GH, Herndon DN, et al. A thermal injury - induced circulating factor compromises intestinal cell morphology, proliferation, and migration. *Am J Physiol*,1999 ,277:175 - 182.
- 2 Chen LW, Hsu CM, Cha MC, et al. Changes in gut mucosal nitric oxide synthase (NOS) activity after thermal injury and its relation with barrier failure. *Shock*,1999,11:104 - 110.
- 3 Bai X, Liu X, Su Y. Inhibitory effects of intestinal mucus on bacterial adherence to cultured intestinal epithelial cells after surface burns. *Chin Med J(Engl)*, 2000 ,113:449 - 450.
- 4 Coudhry MA, Fazal N, Namak SY, et al. PGE2 suppresses intestinal T cell function in thermal injury: a cause of enhanced bacterial translocation. *Shock*,2001,16:183 - 188.
- 5 Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX, Effects of early feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns*, 2001,27:145 - 149.
- 6 汪仕良,黎鳌. 烧伤患者早期肠内营养对肠道功能保护作用的临床研究. *中华整形烧伤外科杂志*,1997,4:267 - 271.
- 7 Hansbrough JF. Enteral nutritional support in burn patients. *Gastrointest Endosc Clin N Am*,1998 ,8:645 - 667.
- 8 Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*,2001,29:2264 - 2270.
- 9 汪仕良,尤忠义. 早期肠内营养降低严重烧伤高代谢反应的临床研究. *中华外科杂志*,1997,35:44 - 47.
- 10 任建安,汪仕良,黎鳌. 富含精氨酸早期肠内营养对烧伤大鼠肝脏白蛋白合成的影响. *中华烧伤杂志*,2000,16:206 - 209.
- 11 任建安,汪仕良,黎鳌. 富含精氨酸早期肠内营养对烧伤后肠粘膜增殖的实验研究. *中华烧伤杂志*,2001,17:219 - 221.
- 12 Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. *Br J Nutr*,2002,87 Suppl 1:133 - 134.
- 13 余斌,汪仕良,尤忠义. 富含谷氨酰胺肠内营养对严重烧伤后肠道血流及氧耗的影响. *中华整形烧伤外科杂志*,1996,12:37 - 40.
- 14 Demling RH. Enteral glutamine administration prevents the decrease in cell energy charge potential in ileum after a skin burn in the rat. *J Burn Care Rehabil*,2000 ,21:275 - 279.
- 15 Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit*

- Care Med*,2002,30:2022 - 2029.
- 16 Houdi AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine - enriched enteral nutrition on infections morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet*,1998,352:772 - 776.
- 17 Conejero R, Bonet A, Grau T. Effect of a glutamine - enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized single - blind prospective multicenter study. *Nutrition*,2002,18:716 - 721.
- 18 Andrews FJ, Griffiths RD. Glutamine: essential for immune nutrition in the critically ill. *Br J Nutr*,2002,87 Suppl 1:83 - 88.
- 19 Nelson JL, Alexander JW, Hianotti L, et al. Influence of dietary fiber on microbial growth in vitro and bacterial translocation after burn injury in mice. *Nutrition*,1994 ,10:32 - 36.
- 20 Montejo JC. Enteral nutrition - related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. *Crit Care Med*,1999, 27:1447 - 1453.
- 21 Heyland D, Cook DJ, Winder B, et al. Enteral nutrition in the critically ill patients: a prospective survey. *Crit Care Med*,1995,23:1055 - 1060.
- 22 Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency risk factors and complications. *Crit Care Med*,2001,29:1955 - 1961.
- 23 MacLaren R. Intolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill patients: complications and management. *Pharmacotherapy*, 2000,20:1486 - 1498.
- 24 Mianard G, Kudsk KA. Is early feeding beneficial? How early is early? *New Horiz*,1994,2:156 - 163.
- 25 Bastian L, Weimann A. Practical aspects of early enteral feeding. *Anaesthesiol Reanim*,1999,24:95 - 100.
- 26 Twyman D. Nutritional management of the critically ill neurologic patient. *Crit Care Clin*,1997,13:39 - 49.
- 27 Sefotor EJ, Boulton - Jones JR, Anderton D. Enteral feeding in patients with major burn injury, the use of nasojejunal feeding after the failure of nasogastric feeding. *Burns*,2002 ,28:386 - 390.
- 28 Davies AR, Froomes PR, French CJ, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med*,2002,30:586 - 590.

(收稿日期:2002 - 06 - 26)

(本文编辑:王 旭)

· 消息 ·

“中华医学论坛”征文通知

由中华医学会主办的“中华医学论坛”将于2003年9月9~11日在北京举行,本次会议是以防治严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)为主要内容的综合性学术会议。欢迎从事传染病学、呼吸病学、急诊、急救、微生物及免疫学、病毒学、药理学、检验学及护理学等临床和科研工作的同道撰写论文,交流防治“SARS”的经验,欢迎踊跃投稿。会议期间,将邀请我国相关医学领域中的学术权威和专家作专题学术报告,并将录用的论文编入“中华医学论坛论文集”。征文的具体要求如下:

1. 稿件内容:有关“SARS”病防治、临床、科研等方面的文章,论文内容也可以是相关传染病的防治等等。
2. 征文要求:3 000 字左右全文以及 600 字左右摘要各 1 份。来稿请一律使用 A4 纸,电脑打印,1.5 倍行距,不用稿纸方式打印。欢迎使用电子邮件投稿,电子信箱为:Tongweixun@cma.org.cn
3. 截稿日期:稿件请于 2003 年 7 月 31 日以前寄至北京东四西大街 42 号,中华医学会学术部余维训主任收(请在信封左下角注“中华医学论坛”字样),邮编:100710,联系电话:010 - 65249989-1502。
4. 论文被大会录用并参加会议者,可获得中华医学会论文证书及 I 类继续医学教育学分。