

- ders. A critical review of the literature[J]. Spine, 1995, 20(24 Suppl): 126S-137S.
- 4 Onesti ST. Failed back syndrome[J]. Neurologist, 2004, 10(5): 259-264.
 - 5 范顺武, 胡志军, 方向前. 腰椎后路手术中脊旁肌保护的相关思考[J]. 中华骨科杂志, 2011, 31(4): 400-407.
 - 6 范顺武, 方向前, 赵兴, 等. X-Tube辅助下微创后路腰椎椎体间融合术的价值研究[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(7): 488-492.
 - 7 Tsutsumimoto T, Shimogata M, Ohta II, et al. Mini-open versus conventional open posterior lumbar interbody fusion for the treatment of lumbar degenerative spondylolisthesis: comparison of paraspinal muscle damage and slip reduction[J]. Spine, 2009, 34(18): 1923-1928.
 - 8 Shinagawa N, Mashita K, Iwai S, et al. Report of questionnaire about prevention of infection following orthopedic surgery[J]. J Jpn Assoc Infect Dis, 2001, 7(5): 398-405.
 - 9 Schuster JM, Rehtine G, Norvell DC, et al. The influence of perioperative risk factors and therapeutic interventions on infection rates after spine surgery: a systematic review[J]. Spine, 2010, 35(9): 125-137.
- (收稿日期 2014-09-02)
(本文编辑 王劲)

·经验交流·

短肽和整蛋白型联合肠内营养对重症患者免疫功能及营养状况影响的研究

余晓婷 朱克毅 徐雁 高天巍 汪建英 陈欣

改善重症患者的营养状况并恢复其免疫功能是改善临床预后的重要措施。肠内营养因其更符合肠道微生态生理,并能改善患者免疫功能,保护肠黏膜屏障以及应用方便、价格低廉等优点而被临床广泛应用。本次研究对重症患者采取短肽与整蛋白联合的肠内营养方案。报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2012年10月至2013年10月杭州市肿瘤医院重症医学科收住的重症患者64例作为研究对象,纳入标准:急性生理及慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)为10~25分,具备肠内营养支持的指征。排除:①有严重肝、肾、心脏、急性造血功能疾病者;②入科前已经使用过肠内营养液治疗者,发生严重消化道出血者,胃肠功能衰竭、入住重症医

学科<14 d、胃肠切除术后、慢性疾病终末期出现器官功能障碍、恶性肿瘤终末期等病人。其中男性36例、女性28例;年龄42~83岁,平均年龄(67.23±9.21)岁。64例患者有肿瘤疾病13例、脑血管病18例、呼吸系统疾病26例、重症创伤2例、感染性休克5例。采用随机数字法将患者随机分为研究组和对照组,每组

表1 两组患者的一般资料比较

指标	研究组(n=31)	对照组(n=30)
性别(男/女)	18/13	17/13
平均年龄/岁	67.61±10.17	66.83±8.21
APACHE Ⅱ评分/分	20.69±2.93	21.33±2.87
各系统疾病构成/例		
呼吸系统	13	13
肿瘤疾病	6	6
感染性休克	2	2
脑血管病	9	8
重症创伤	1	1

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2015.01.017

作者单位: 310003 浙江杭州, 杭州市第一人民医院(吴山院区)、杭州市肿瘤医院重症医学科

各32例。至研究终点时,研究组死亡1例,对照组死亡1例,退出研究1例,最终完成观察的患者研究组31例,对照组30例。所有患者或者法定监护人均签署知情同意书。两组患者的一般资料比较见表1,两组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 两组患者均在入科24 h内留置鼻胃管,若回抽胃液 <100 ml,且无消化道出血表现,则可以进行肠内营养。两组患者肠内营养液均采用肠内营养混悬液整蛋白型或/和肠内营养混悬液短肽型(由荷兰纽迪希亚公司生产)营养液,目标能量供给以 $25\text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 标准配制。研究组患者入科第1天、第2天经鼻胃管鼻饲肠内营养混悬液短肽型溶液500 ml,第3天鼻饲肠内营养混悬液短肽型溶液1 000 ml,第4天予以鼻饲肠内营养混悬液短肽型溶液500 ml+肠内营养混悬液整蛋白型溶液1 000 ml。对照组患者入科后第1天、第2天经鼻胃管鼻饲肠内营养混悬液整蛋白型溶液500 ml,第3天鼻饲肠内营养混悬液整蛋白型溶液1 000 ml,第4天鼻饲肠内营养混悬液整蛋白型溶液1500 ml。两组鼻饲滴注初始速度设置为40 ml/h,如无呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等不良反应则滴注速度逐渐增至100 ml/h。营养液鼻饲滴注过程中采用专用肠内营养泵对营养液输注速度进行调控,温度用恒温器控制在 $38^{\circ}\text{C}\sim 41^{\circ}\text{C}$ 。两组患者能量不足部分以补充肠外营养达到目标供给量。

1.3 观察指标 ①胃肠道并发症:分别统计两组患者在肠内营养治疗前后腹胀、腹泻、返流、应激性溃疡的发生例数。②营养指标:在治疗前、治疗后第7天、第14天分别检测血红蛋白(hemoglobin, HB)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)的变化值。③免疫功能指标:在治疗前、治疗后第7天、第14天分别检测C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgG、IgM、 CD^{+4} 、 CD^{+8} ,计算 $\text{CD}^{+4}/\text{CD}^{+8}$ 值。

1.4 统计学方法 采用软件SPSS17.0统计学软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组营养指标变化见表2

由表2可见,研究组ALB、PA、HB组内比较,差异有统计学意义(F 分别=30.90、106.20、7.37, P 均 <0.05),对照组ALB、PA、HB组内比较,差异有统计学

表2 研究组与对照组营养指标变化的比较/g/L

组别		ALB	PA	HB
研究组	治疗前	28.11 $\pm$ 2.18	0.14 $\pm$ 0.03	88.53 $\pm$ 4.66
	治疗后第7天	29.36 $\pm$ 2.08*	0.19 $\pm$ 0.03**	89.97 $\pm$ 4.50*
	治疗后第14天	32.14 $\pm$ 2.03**	0.25 $\pm$ 0.03**	92.38 $\pm$ 4.13*
对照组	治疗前	28.26 $\pm$ 2.60	0.14 $\pm$ 0.03	91.03 $\pm$ 6.13
	治疗后第7天	29.43 $\pm$ 2.35*	0.18 $\pm$ 0.03*	92.50 $\pm$ 5.74*
	治疗后第14天	31.03 $\pm$ 2.20*	0.22 $\pm$ 0.02*	94.68 $\pm$ 5.27*

注: *:与治疗前比较, $P<0.05$; *:与对照组比较, $P<0.05$ 。

意义(F 分别=10.79、65.01、3.20, P 均 <0.05)。其中研究组治疗后第7天、第14天ALB、PA、HB较治疗前明显升高,差异有统计学意义(t 分别=14.41、35.09、14.41; 19.41、33.41、20.70, P 均 <0.05),对照组治疗后第7天、第14天ALB、PA、HB较治疗前明显升高,差异有统计学意义(t 分别=13.40、24.11、3.53; 20.64、35.96、7.64, P 均 <0.05)。两组治疗前ALB、PA、HB比较,差异均无统计学意义(t 分别=-0.25、-0.13、-1.82, P 均 >0.05)。研究组治疗后第7天PA明显高于对照组,差异有统计学意义($t=2.02$, P 均 <0.05);而两组间ALB、HB比较,差异无统计学意义(t 分别=-0.13、-1.96, P 均 >0.05);研究组治疗后第14天ALB、PA明显高于对照组,差异有统计学意义(t 分别=2.10、3.78, P 均 <0.05),而两组间HB比较,差异无统计学意义($t=-1.96$, $P>0.05$)。

2.2 免疫功能指标变化见表3

由表3可见,研究组和对照组IgA、IgG、IgM、 CD^{+4} 、 CD^{+8} 、 $\text{CD}^{+4}/\text{CD}^{+8}$ 、CRP组内比较,差异均有统计学意义(F 分别=35.09、27.03、10.12、24.41、7.48、30.62、89.43; 28.16、4.51、4.25、6.59、8.26、13.19、53.55, P 均 <0.05);其中研究组治疗后第7天、第14天IgA、IgG、IgM、 CD^{+4} 、 $\text{CD}^{+4}/\text{CD}^{+8}$ 较治疗前明显升高, CD^{+8} 、CRP较治疗前明显下降,差异有统计学意义(t 分别=9.25、7.47、10.37、17.41、8.70、-6.00、-19.11; 18.06、14.42、16.56、17.23、13.53、-15.67、-26.10, P 均 <0.05),对照组治疗后第7天、第14天IgA、IgG、IgM、 CD^{+4} 、 $\text{CD}^{+4}/\text{CD}^{+8}$ 较治疗前明显升高, CD^{+8} 、CRP较治疗前明显下降,差异有统计学意义(t 分别=10.22、5.34、9.63、15.94、18.12、-12.08、-15.22; 14.68、5.98、10.10、20.24、19.94、-14.90、-17.08, P 均 <0.05)。两组治疗

表3 研究组与对照组免疫功能指标变化的比较

指标	研究组(n=31)			对照组(n=30)		
	治疗前	治疗后第7天	治疗后第14天	治疗前	治疗后第7天	治疗后第14天
IgA/g/L	1.83± 0.17	2.04± 0.20* [#]	2.37± 0.22* [#]	1.77± 0.12	1.92± 0.11*	2.12± 0.15*
IgG/g/L	12.18± 2.51	14.45± 1.72*	17.72± 1.91* [#]	12.47± 2.58	14.38± 2.74*	15.75± 3.04*
IgM/g/L	0.89± 0.29	1.03± 0.31*	1.37± 0.30* [#]	0.86± 0.22	0.98± 0.23*	1.12± 0.22*
CD ⁴⁺ /%	28.63± 2.67	30.97± 2.68*	33.15± 2.42*	28.74± 3.32	30.52± 3.23*	32.12± 3.33*
CD ⁸⁺ /%	28.17± 4.25	26.39± 4.83*	23.97± 3.95*	28.35± 3.38	26.46± 3.02*	24.77± 2.91*
CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	1.03± 0.15	1.20± 0.20*	1.41± 0.23*	1.03± 0.19	1.17± 0.19*	1.31± 0.20*
CRP/mg/L	148.97±29.67	106.82±23.39* [#]	66.41±20.03* [#]	149.18±29.99	120.71±28.26*	81.02±20.08*

注: *: 与治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

前IgA、IgG、IgM、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、CRP比较, 差异无统计学意义(t 分别=1.20、-0.31、0.30、-0.09、-0.17、0.05、-0.029, P 均 >0.05)。研究组治疗后第7天、第14天IgA均明显高于对照组, CRP均明显低于对照组, 差异有统计学意义(t 分别=2.10、3.16; -2.14、-2.91, P 均 <0.05)。两组治疗后第7天IgG、IgM比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.53、0.08, P 均 >0.05)。研究组治疗14天IgG、IgM均高于对照组, 差异有统计学意义(t 分别=2.08、2.47, P 均 <0.05)。两组治疗后第7天、第14天CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.58、-0.07、0.64; 1.38、-0.85、1.76, P 均 >0.05)。

2.3 胃肠道并发症的比较见表4

表4 研究组与对照组胃肠道并发症的比较/例(%)

组别	<i>n</i>	腹泻	返流	腹胀	应激性溃疡
研究组	31	4(12.90)*	2(6.45)*	3(9.68)*	2(6.45)
对照组	30	12(40.00)	9(30.00)	10(33.33)	4(13.33)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见, 研究组腹泻、返流、腹胀等胃肠道并发症的发生率均较对照组明显降低, 差异有统计学意义(χ^2 分别=5.39、5.42、5.09, P 均 <0.05), 两组应激性溃疡的发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.22$, $P > 0.05$)。

3 讨论

营养支持是危重病人重要的综合治疗措施之一。重症患者一旦出现胃肠道功能衰竭, 则提示病情加重或预后不良^[1]。危重症患者代谢具有低落期、高涨期和高潮期, 本次研究在治疗过程的前3天给予短肽型肠内营养剂, 后逐步给予肠内营养混悬液整蛋白型, 从小剂量开始逐渐达到全量。结果显示:

两组患者治疗后第7天、第14天ALB、PA、HB较治疗前有显著提高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 研究组治疗后第7天PA明显高于对照组, 第14天差异更加显著($P < 0.05$), 第14天ALB明显高于对照组($P < 0.05$), 而两组间HB比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。这证实了只要肠道有功能就应进行肠内营养支持^[2], 说明短肽与整蛋白联合的配方比单用整蛋白制剂更能改善患者的营养状态, 短肽制剂为危重症患者提供了更多的蛋白合成的原料, 而整蛋白型制剂含膳食纤维具有促进胃肠道黏膜功能的恢复作用, 较单用整蛋白型制剂更易达到或接近目标能量供给, 有利于营养要素的吸收、蛋白的合成。蔡冰娜等^[3]研究发现, 含整蛋白型、肽类型和氨基酸型三种不同形式氮源的肠内营养制剂, 可以维持小鼠正常的生理功能, 增强小肠的蠕动, 促进营养物质在小肠的消化吸收功能。而刘晓岚等^[4]研究认为, 短肽制剂和整蛋白营养制剂的联合序贯性应用, 在改善蛋白质水平和降低并发症方面的效果优于整蛋白制剂和自制均浆水膳食。

肠道除了具有消化吸收营养要素、分泌激素等功能外, 还具有重要的生理、免疫及生物屏障功能, 人体60%的淋巴细胞分布在肠道系统。动物实验研究发现, 细菌能够“钻过”肠黏膜的紧密连接部, 进入肠淋巴和门静脉系统, 进而侵犯全身各器官, 肠道内细菌易位可以导致多器官功能衰竭。早期肠内营养可减轻肠黏膜损伤, 维护肠道屏障功能, 加强肠道免疫调控功能。危重症患者发病后, 机体迅速呈免疫抑制状态, 主要表现为T辅助淋巴细胞的数量和功能明显下降, 同时体液免疫也受损^[5]。本次研究结果显示, 研究组和对照组患者治疗前后的血清IgA、IgG、IgM均有明显提高($P < 0.05$), 研究组治疗

后第7天IgA高于对照组,CRP低于对照组,在治疗后第14天差异更明显($P<0.05$),且研究组治疗后第14天IgG、IgM高于对照组($P<0.05$),说明短肽与整蛋白联合的配方比单用整蛋白制剂更能改善机体体液免疫。原因可能为肠内营养通过调节肠道屏障改善机体免疫功能,提高机体肠道分泌型IgA水平^[6]。两组治疗后第7天、第14天CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组间治疗后第7天、第14天CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺差异无统计学意义($P>0.05$),说明肠内营养的方式均能改善患者的细胞免疫功能。理论上,研究组的胃肠道并发症发生率较对照组低,且营养指标也优于对照组,两组间细胞免疫及体液免疫功能应该也有较明显的差别,而在本次研究中细胞免疫在两组间并无统计学差异,其原因还有待进一步深入探讨。

本次研究观察到研究组返流、腹泻、腹胀的发生率明显低于对照组(P 均 <0.05),而两组间应激性溃疡的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明危重患者肠内营养选择从短肽逐渐过渡到整蛋白配方的方式与选择整蛋白配方相比,胃肠道并发症的发生率明显下降。因为在应激状态下,重症患者肠道屏障功能将发生一系列病理生理变化,导致肠黏膜萎缩及通透性增大^[7],胃肠道消化吸收能力均有不同程度的降低,而短肽肠内营养制剂的吸收利用不依赖于消化酶的参与^[8],因此,短肽肠内营养制剂在早期肠内营养时会有更好的耐受性。但是,在重症医学病房进行肠内营养支持的患者腹泻发生率在20%~50%^[9~11],肠内营养混悬液短肽型由于渗透压高于肠内营养混悬液整蛋白型,高渗透浓度的营养液对胃肠功能有一定的抑制作用,特别是已有胃肠功能障碍的病人,可引发病人恶心、呕吐、腹泻等严重不良反应^[12]。另外,短肽型配方是预消化配方,对消化酶分泌的化学性刺激较弱,长时间使用会削弱病人的消化功能。因此,当患者肠道功能恢复后,短肽型配方应向整蛋白型配方过渡。本次研究将肠内营养混悬液短肽型与肠内营养混悬液整蛋白型联合使用,既可避免完全短肽配方渗透浓度较高的问题,又可以发挥短肽型制剂肠道内易吸收利用的优势。应激性溃疡在两组间未发现统计学差异

($P>0.05$),可能与此次样本量偏少有关,需要进一步增加样本量展开研究。

综上所述,短肽型和整蛋白型制剂联合使用进行肠内营养可以及时补充危重患者机体消耗的蛋白质,有助于肠道黏膜对蛋白质的吸收,降低喂养不耐受综合征发生率,提高血浆前蛋白、白蛋白水平,提高机体免疫球蛋白的水平,对于改善免疫力、防止肠道细菌移位具有积极作用。

参考文献

- 1 Gnocchi CA. Intra-abdominal infection and new quinolones[J]. Medicina (B Aires), 1999, 59(Suppl): 47-54.
- 2 黎介寿. 肠内营养——外科临床营养支持的首选途径[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(2): 67-69.
- 3 蔡冰娜, 吴园涛, 孙恢礼. 牡蛎肽肠内营养制剂对小鼠肠道功能作用的研究[J]. 中国食物与营养, 2010, 1(5): 64-66.
- 4 刘晓岚, 刘娅, 高岚, 等. 重症脑卒中患者肠内营养制剂干预效果分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(9): 828-830.
- 5 Roquilly A, Lejus C, Asehnoune K. Brain injury, immunity and infections[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2012, 31(6): 97-100.
- 6 Li Y, Chen Y, Zhang J, et al. Protective effect of glutamine enriched early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier injury after liver transplantation in rats[J]. Am J Surg, 2010, 199(1): 35-42.
- 7 黎介寿. 临床营养支持的发展趋势[J]. 肠内与肠外营养, 2010, 17(1): 1-4.
- 8 Chun HH, Ji XS, Bing WS. Apoptosis and functional changes of dipeptide transporter (PepT1) in the rat small intestine after traumatic brain injury[J]. J Surg Res, 2007, 137(1): 53-60.
- 9 宋兰英. 谷氨酰胺在重度颅脑损伤病人肠内营养相关腹泻的应用研究[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(15): 1390-1291.
- 10 唱荣艳, 周花. ICU危重患者早期肠内营养相关并发症的护理[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(8): 696.
- 11 闵小彦, 吴碎秋, 陈玉桃. ICU患者交替使用能全力与瑞素行肠内营养并发腹泻的临床观察[J]. 护理学报, 2009, 16(8): 67-68.
- 12 周旋, 于锋. 国内外肠内营养最佳组成的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(5): 435-438.

(收稿日期 2014-10-12)

(本文编辑 蔡华波)