



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.005
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4015.shtml

· 胰腺外科专题研究 ·

早期肠内生态免疫营养在重症急性胰腺炎中的应用

吴鸣宇¹, 周群燕², 王宏星³

(江苏省无锡市人民医院 1. 肝胆外科 2. 临床营养科, 江苏 无锡 214023; 3. 江苏省无锡市第三人民医院 临床营养科, 江苏 无锡 214041)

摘要

目的: 比较早期肠内生态免疫营养 (EIN) 与常规早期肠内营养 (EN) 支持对重症急性胰腺炎 (SAP) 患者的临床效果。

方法: 将 64 例先后入院的 SAP 患者随机分为观察组和对照组, 每组 32 例, 两组早期给予 EN; 观察组在此基础上应用谷氨酰胺颗粒及三联活菌制剂。观察两组的病例脱落情况, 以及 EN 支持前与 EN 支持 9 d 后的营养状况、炎症指标及全血细菌 DNA 阳性率、血浆 D-乳酸、血浆二胺氧化酶 (DAO)、血浆内毒素及尿中乳果糖 / 甘露醇 (L/M) 比值。

结果: 对照组有 4 例患者脱落未能按照营养支持要求进行。与 EN 前比较, EN 支持 9 d 后, 两组血清白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白变化绝对值均升高; 白细胞介素 2、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 均降低; 全血细菌 DNA 阳性率、血浆 D-乳酸、血浆 DAO、血浆内毒素和尿 L/M 比值均降低, 但观察组以上各项指标的变化幅度均明显大于对照组 (均 $P < 0.05$)。

结论: 早期合理的 EIN 有利于改善 SAP 患者营养状况、抑制炎症反应、维护肠黏膜屏障功能, 值得临床应用。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1182-1186]

关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 肠道营养; 生态免疫营养
中图分类号: R657.5

Application of early enteral ecoimmunonutrition in severe acute pancreatitis

WU Mingyu¹, ZHOU Qunyan², WANG Hongxing³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Clinical Nutrition, Wuxi People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214023, China; 3. Department of Clinical Nutrition, Wuxi No.3 Hospital, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

Corresponding author: ZHOU Qunyan, Email: qunyan224@163.com

ABSTRACT

Objective: To compare the clinical efficacy of early enteral ecoimmunonutrition (EIN) and conventional early enteral nutrition (EN) in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

Methods: Sixty-four consecutive SAP patients were randomly designated to observational group and control group, with 32 cases in each group. Patients in both groups received early EN support, while those in observational group were additionally supplemented with glutamine granules and triple vital bacteria composition. The case dropout, and nutrition status, inflammatory indexes and positive rate of bacterial DNA extraction in whole blood and plasma levels of diamine oxidase (DAO), D-lactate acidosis, endotoxin as well as the lactulose to mannitol ratio (L/M) in urine before and 9 d after of EN support were observed in the two groups.

收稿日期: 2014-05-29; 修订日期: 2014-08-06。

作者简介: 吴鸣宇, 江苏省无锡市人民医院副主任医师, 主要从事肝胆外科手术与营养支持方面的研究。

通信作者: 周群燕, Email: qunyan224@163.com

Results: There were 4 dropout cases in control group who were not able to follow the requirements of the nutritional support. In both groups on 9 d after EN support compared with the data before EN support, the levels of serum albumin, prealbumin and transferrin were increased; the levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were decreased; the positive rate of bacterial DNA extraction and the plasma levels of DAO, D-lactate acidosis, endotoxin and L/M ratio were decreased, however, the changing amplitudes in all these parameters in observational group were greater than those in control group (all $P < 0.05$).

Conclusion: Rational early EIN is beneficial in improving the nutrition status, inhibiting inflammatory responses and maintaining intestinal barrier function in SAP patients, so it is recommended to be used.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(9):1182-1186]

KEYWORDS Pancreatitis, Acute Necrotizing; Enteral Nutrition; Ecoimmunonutrition

CLC number: R657.5

重症急性胰腺炎 (server acute pancreatitis, SAP) 患者病程早期即存在过度炎症反应和免疫抑制,对预后产生严重影响^[1]。近来的理论认为肠内营养 (enteral nutrition, EN) 开始的时间越早,其效果越好;但实际上,当SAP患者的呼吸、循环、水电解质、酸碱平衡未稳定前应用EN,只会增加代谢的紊乱,盲目追求过早的EN对患者是有害无益的。目前EN的最佳时机尚不明确^[2],真正实践中结果也大相径庭,这给早期EN支持的应用造成巨大挑战。通过多年实践,笔者积累了一些早期肠内营养实施的经验,现在就早期肠内免疫营养治疗的研究情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年9月—2014年3月72 h内入院的SAP患者,入选标准为:(1)符合SAP诊断标准^[3];(2)患病72 h内入院;(3)年龄18~65岁;(4)拟行早期EN支持前,膀胱压力 $< 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)、肠鸣音 ≥ 1 次/min。剔除标准为:(1)妊娠性胰腺炎和自身免疫性胰腺炎;(2)在外院已接受手术治疗者;(3)既往有炎性肠病、免疫系统疾病和其他慢性感染病史者。所有患者按照入院先后顺序随机编号,按随机数字表法随机分组。经筛选分组后,分为观察组和对照组,各32例,观察组行肠内生态免疫营养组 (enteral

ecoimmunonutrition, EIN), 对照组行单纯早期EN。两组患者在年龄、性别、病因、APACHE II评分、发病到住院时间等方面差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表1)。

1.2 营养支持方法

两组均采用禁食、抑酸、抗炎及抑制胰酶分泌等治疗。患者入院后生命体征稳定即行全胃肠外营养 (total parenteral nutrition, TPN), 包括:1 800~2 000 kcal/d; 糖脂提供能源比例为1~2:1; 20% 中长链脂肪乳剂 500~750 mL; 非蛋白热卡:氮=120:1; 蛋白质 (1.5~2.0) g/kg·d; 7% 氨基酸 1 000~1 500 mL; 按照糖:胰岛素=(4~6):1 给予外源性胰岛素; 补充必需维生素及微量元素。患者入院后生命体征稳定、胃肠功能恢复 (胆源性胰腺炎在EST术后), 即开始予EEN (大多在入院第2 d置入空肠营养管)。医护人员在透视或内窥镜辅助下置鼻肠营养管,将鼻肠营养管置于十二指肠悬韧带以远25~30 cm处。第1天输注泵肠道内滴注500 mL等渗盐水,第2天予250~500 kcal预消化型肠内营养制剂百普力 (能量密度按0.8 kcal/mL由营养科专职人员配制), 后逐渐增加肠内营养液能量密度和总量。初始EEN能量提供不足者由肠外营养补足。

观察组在此基础上予谷氨酰胺颗粒 (谷奥) 663 mg/次, 3次/d, 间隔使用; 同时使用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌制剂 (培菲康) 109 CFU/d。

表1 两组患者一般情况比较 (n=32)

Table 1 Comparison of the general conditions between the two groups (n=32)

组别	性别 (n)		年龄 (岁)	病因 (n)				APACHE II 评分	发病到住院时间 (d)
	男	女		胆源性	酒精性	暴饮暴食	特发性		
观察组	17	15	41.4 ± 17.8	18	7	5	2	13.10 ± 2.83	1.9 ± 0.7
对照组	17	15	42.1 ± 16.9	18	7	6	1	12.99 ± 2.94	1.8 ± 0.7

1.3 测定指标

观察两组病例脱落情况, EN 前和支持后 9 d 的营养状况、炎症指标及全血细菌 DNA 阳性率、血浆 D-乳酸、血浆二胺氧化酶(DAO)、血浆内毒素和尿中乳果糖/甘露醇(lactulose to mannitol ratio, L/M) 比值。

1.3.1 营养状况指标检测 血清白蛋白(albumin, ALB) 采用美国 Beckman DXC800 全自动生化分析仪测定, 血清前白蛋白(prealbumin, PA)、转铁蛋白(transferrin, TRF) 测定采用美国 Beckman-Coulter 公司 Beckman Coulter Image 全自动免疫分析仪及相关试剂, 操作均严格按照说明书由专人进行。

1.3.2 炎症指标的检测 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 2(IL-2) 和白细胞介素 6(IL-6) 测定采用酶联免疫法测定, 试剂盒由上海亚都生物技术有限公司提供。操作均严格按照说明书由专人进行。

1.3.3 肠黏膜屏障功能指标检测 L/M 比值采用高效液相色谱示差检测(带脉冲电化学检测器的高压液相离子色谱仪, 美国 DIONEX 公司), 外

周血中细菌 DNA 的检测采用荧光定量 PCR 法进行相对定量。采用双抗体夹心法测定血浆中 DAO、D-乳酸水平(厦门慧嘉生物科技公司提供试剂盒), 采用鲎试剂法检测血浆内毒素水平(上海伊华科技公司提供试剂盒)。操作均严格按照说明书由专人进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 分析, 数值变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较数值变化绝对值情况采用 t 检验; 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落情况及营养状况

对照组有 4 例患者脱落未能按照营养支持要求进行(均系肠道不耐受), 但结果不影响统计学分析。两组 EN 后 ALB、PA、TRF 水平均较 EN 前升高, 但观察组各项指标升高的幅度均明显大于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组营养状况指标比较

Table 2 Comparison of the parameters in nutrition status between the two groups

组别	n	ALB (g/L)			PA (mg/L)			TRF (g/L)		
		EN 前	EN 9d	差值	EN 前	EN 9d	差值	EN 前	EN 9d	差值
观察组	32	35.30 \pm 5.41	39.53 \pm 6.02	5.79 \pm 1.51	204.39 \pm 32.12	229.41 \pm 22.49	36.74 \pm 15.43	1.89 \pm 0.28	2.11 \pm 0.34	0.52 \pm 0.20
对照组	28	34.65 \pm 5.50	37.31 \pm 7.07	3.04 \pm 1.99	205.81 \pm 35.06	218.60 \pm 52.19	21.35 \pm 10.88	1.86 \pm 0.33	1.97 \pm 0.36	0.21 \pm 0.11
t			6.73			10.32				14.25
P			0.04			0.03				0.02

2.2 炎症因子指标测定结果

两组 EN 后 IL-2、IL-6、TNF- α 水平均较 EN

前降低, 但观察组各项指标的变化幅度明显大于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\mu\text{g/mL}$)

Table 3 Comparison the levels of inflammatory factors between the two groups ($\mu\text{g/mL}$)

组别	n	TNF- α			IL-2			IL-6		
		EN 前	EN 9d	差值	EN 前	EN 9d	差值	EN 前	EN 9d	差值
观察组	32	3.71 \pm 1.82	2.81 \pm 1.65	1.02 \pm 0.37	17.9 \pm 6.0	8.0 \pm 4.2	10.2 \pm 5.5	46.7 \pm 7.9	33.7 \pm 5.1	16.8 \pm 7.1
对照组	28	3.68 \pm 1.49	3.10 \pm 1.59	0.55 \pm 0.23	18.2 \pm 6.5	13.3 \pm 3.1	7.0 \pm 4.2	46.5 \pm 8.3	41.1 \pm 4.2	8.4 \pm 4.5
t			8.41			12.04				13.73
P			0.04			0.03				0.02

2.3 肠黏膜屏障功能指标测定结果

两组 EN 后全血细菌 DNA 阳性率、血浆 D-乳酸、血浆 DAO、血浆内毒素和尿 L/M 比值均较

EN 前降低, 但观察组以上指标的降低程度均明显大于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 4)。

表4 两组肠黏膜屏障功能指标比较

Table 4 Comparison the parameters of intestinal barrier function between the two groups

组别	n	细菌DNA阳性率(%)		D-乳酸(μg/L)			DAO(U/mL)		
		EN前	EN 9 d	EN前	EN 9 d	差值	EN前	EN 9 d	差值
观察组	32	15.6	3.1	0.45 ± 0.09	0.11 ± 0.05	0.37 ± 0.10	0.38 ± 0.02	0.15 ± 0.08	0.20 ± 0.09
对照组	28	14.3	10.7	0.46 ± 0.08	0.22 ± 0.09	0.26 ± 0.15	0.39 ± 0.06	0.24 ± 0.11	0.16 ± 0.08
t/χ ²		—		16.35			9.47		
P		—		0.01			0.03		

表4 两组肠黏膜屏障功能指标比较(续)

Table 4 Comparison the parameters of intestinal barrier function between the two groups (continued)

组别	n	内毒素(EU/mL)			L/M比值		
		EN前	EN 9 d	差值	EN前	EN 9 d	差值
观察组	32	0.32 ± 0.06	0.10 ± 0.02	0.25 ± 0.07	0.078 ± 0.009	0.015 ± 0.006	0.060 ± 0.011
对照组	28	0.35 ± 0.08	0.19 ± 0.10	0.14 ± 0.06	0.077 ± 0.009	0.034 ± 0.012	0.041 ± 0.015
t/χ ²		6.71		10.67			
P		0.04		0.03			

3 讨论

SAP 一项重要治疗措施就是避免刺激胰液分泌。理论上,避开头相、胃相、肠相刺激,直接经空肠输注营养液可达到胰腺休息的目的^[4-5]。已有相当多实验生理学研究证实早期 EN 是安全的^[6],且能在保护肠黏膜屏障及防止细菌移位方面起到较积极地意义^[7-10]。笔者在研究 SAP 患者早期 EN 支持上已经积累了很多成功经验,为了最大化确保实施成功,一般按照国际惯例要求,避开胰腺刺激,将鼻饲管插入空肠位置;早期 EN 支持前进行等渗盐水试滴注,无不适后逐步采用低能量密度且易消化性的短肽型肠内营养制剂(如试验中所用百普力即为此类品种)。研究结果显示早期 EN 确实在改善营养状况、抑制炎症反应和维持肠黏膜屏障功能等方面起到积极的作用。

然而,很多研究证实 EN 尤其是早期 EN 不仅不能消化吸收,反而会加重肠道损害,增加细菌和内毒素的移位^[10],同时也并不能有效降低病死率,减少感染发生率,也不能减少需要手术介入比例^[11]。另外,早期 EN 常从小剂量逐渐增加,故起始能量摄入往往不足。对 SAP 患者行早期 EN 时要求较高,即便再小心,仍会时常出现恶心、呕吐、腹泻、腹胀等消化道不耐受症状,以致不得不减慢 EN 滴速甚至暂停,正如本实验 EEN 组中 4 例脱落病例。

观察组采用谷氨酰胺和双歧杆菌等三联活菌相结合的早期 EIN 支持,明显可使患者耐受性改善,观察组无脱落。通过研究发现观察组在改善营养状况诸多指标方面有着更好的效果,同时也很好

地抑制了炎症因子。考虑其主要原因,可能是作为控制 SAP 发生发展的“中心器官”之一的肠道黏膜屏障得到了较好地保护^[12]。谷氨酰胺作为 21 世纪明星营养素,已有学者证实在 SAP 肠外营养同时使用谷氨酰胺对于改善肠黏膜屏障功能起到十分重要的作用^[13-14]。

研究证实,SAP 时肠道菌群出现明显微生态失调,表现为肠道中以大肠杆菌为主的革兰氏阴性需氧菌过度生长,而双歧杆菌及乳酸杆菌数量显著下降。李燕军等^[15]通过利用双歧杆菌三联活菌胶囊联合 EN 治疗 SAP 发现比常规 EN 在减少 SAP 严重感染的发生率,也可以促进患者胃肠功能的恢复,显示出更好效果。但在其研究中也仍然发现较高几率的较严重胃肠道不适反应,并且关于肠黏膜屏障功能的积极意义方面的研究没有进一步涉及。益生菌可改善宿主肠道菌群生态平衡,通过减少小肠细菌的过度生长,预防感染的发生,恢复肠道屏障功能,调节免疫系统而发挥有益作用。王晓亮等^[16]运用益生菌的微生态肠内营养于 SAP 大鼠,发现能有效调节 SAP 大鼠炎症细胞因子水平,减轻肠道屏障损害,增强免疫功能。崔立红等^[17]随机对照研究指出添加益生菌的 EN 组患者在减少促炎性细胞因子的产生、缩短胃肠道功能恢复时间、减少感染并发生及缩短住院时间方面显示出很大的优势。但益生菌应用于 SAP 患者还存在一定争议,Besselink 等^[18]对 298 例 SAP 患者进行多中心随机双盲对照临床试验表明,益生菌组中胰腺感染率为 30%,对照组为 28%;益生菌组病死率为 16%,对照组为 6%,研究表明,SAP 患者预

防使用益生菌并没有减少感染并发症的发生,反而引起肠缺血和增加死亡的风险。Sharma 等^[19]对 50 例 SAP 患者进行随机双盲对照试验显示,益生菌组和对照组在住院时间、重症监护室停留时间和病死率均无明显差异。

D-乳酸是细菌发酵的代谢产物,当肠道通透性增加时肠道中细菌产生大量 D-乳酸通过受损黏膜入血使血浆 D-乳酸水平升高,故检测血浆 D-乳酸水平可及时反映肠壁通透性变化^[20]。DAO 是肠黏膜上层绒毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶,在肠黏膜细胞受损、坏死后该酶释放入血或随坏死脱落的肠黏膜细胞进入肠腔内,可通过测定其在外周血中变化,作为反映肠黏膜完整性相对稳定的生化指标^[21]。本研究通过补充双歧杆菌在内的三联活菌和具有一定免疫和促肠黏膜生长修复的谷氨酰胺,可以明显发现观察组在全血细菌 DNA 阳性率、D-乳酸、DAO、内毒素以及 L/M 比值等反应肠黏膜屏障功能情况的指标改善上有更好效果,可见在谷氨酰胺辅助下,可以较好确保积极效果。

综上所述,采用谷氨酰胺结合益生菌的早期 EIN 可以很好地维护和改善肠黏膜屏障功能,对改善 SAP 患者营养状况、抑制炎症反应有较好作用,可以在临床上尝试推广应用并进一步深入研究。

参考文献

- Yu WK, Li WQ, Li N, et al. Mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression in the early phase of acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2004, 4(3/4):233-243.
- 么改琦, 安卫红, 朱曦, 等. 肠内和肠外联合阶段性营养对重症急性胰腺炎患者治疗效果的影响[J]. *中国临床营养杂志*, 2008, 16(1):31-35.
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海)[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4):217-222.
- 莫波, 何卿玮, 王云侠, 等. 空肠营养在急性重症胰腺炎治疗中的效果评估[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(5):489-491.
- 查晓华. 重症急性胰腺炎 27 例临床治疗体会[J]. *当代医学*, 2014, 20(19):98-99.
- Passaglia C. Nutritional problems in acute pancreatitis[J]. *Recent Prog Med*, 2007, 98(6):335-338.
- 田伯乐, 曹鸿峰, 胡伟明, 等. 重症急性胰腺炎术后早期肠内营养支持治疗人体肠黏膜的形态学变化[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2007, 38(2):264-267.
- Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42 (8): 681-689.
- Casas M, Mora J, Fort E, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007, 99(5):264-269.
- 冷凯, 罗燕青, 曾鹏飞. 肠内营养支持治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):392-394.
- Doley RP, Yadav TD, Wig JD, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis[J]. *JOP*, 2009, 10(2):157-162.
- 刘晓臣, 白顺滢, 彭燕. 重症急性胰腺炎时肠屏障功能障碍的发生机制[J]. *泸州医学院学报*, 2007, 30(1):77-80.
- 李虎, 易鸣, 何滨岑. 谷氨酰胺对急性重症胰腺炎患者全胃肠外营养(TPN)的疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2012, 25(12):1418-1419.
- 吕晓芳, 方立峰, 马瑞丽, 等. 早期肠内营养加用谷氨酰胺对重症急性胰腺炎患者营养状态的影响研究[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(15):104-105.
- 李燕军, 赵浩亮. 活菌生态制剂联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的疗效观察[J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2013, 8(5):512-514.
- 王晓亮, 汤志刚, 黄强, 等. 微生态肠内营养对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜损伤的防护作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(9):918-921.
- 崔立红, 王晓辉, 彭丽华, 等. 早期肠内营养加微生态制剂对重症急性胰腺炎患者疗效的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4):224-228.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9613):651-659.
- Sharma B, Srivastava S, Singh N, et al. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(5):442-448.
- Lord RS, Bralley JA. Clinical applications of urinary organic acids. Part 2. Dysbiosis markers[J]. *Altern Med Rev*, 2008, 13(4):292-306.
- 林敏, 陈卫昌, 薛乐宁, 等. TOLL 样受体 4 在猪急性坏死性胰腺炎肠道组织中的表达及其意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(15):1338-1341.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 吴鸣宇, 周群燕, 王宏星. 早期肠内生态免疫营养在重症急性胰腺炎中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(9):1182-1186. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.005
Cite this article as: WU MY, ZHOU QY, WANG HX. Application of early enteral ecoimmunonutrition in severe acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(9):1182-1186. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.005