

引用本文:顾新红,王亚民,蔡海建,等.早期肠内营养和益生菌对急性胰腺炎肠黏膜屏障功能和免疫功能的影响[J].安徽医药,2022,26(10):1977-1980.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.016.



◇临床医学◇

早期肠内营养和益生菌对急性胰腺炎肠黏膜屏障功能和免疫功能的影响

顾新红^{1a},王亚民²,蔡海建^{1b},范辉^{1a},徐伟松^{1a},刘玉峰^{1a}

作者单位:¹南通市第二人民医院,^a消化内科,^b急诊科,江苏 南通 226000;

²南通市第一人民医院消化内科,江苏 南通 226000

通信作者:蔡海建,男,副主任医师,研究方向为危重急症的救治,Email:h-j-cai@sohu.com

基金项目:江苏省南通市科技局社会发展项目(MSZ18203)

摘要: 目的 评价早期肠内营养、补充益生菌对急性胰腺炎(AP)病人肠黏膜屏障功能和免疫功能指标的疗效。方法 选取2015年1月至2020年12月南通市第一人民医院及南通市第二人民医院收治的AP病人160例,按照给予肠内营养的不同时间点,按照随机数字表法随机分为早期肠内营养组(观察组1, $n=85$),常规营养组(观察组2, $n=75$)。观察组1予入院后48 h内给予益生菌、肠内营养;观察组2先给予肠外营养1周,再给予肠内营养;另选择健康体检人员72例为对照组。于病人入院第1、7、14天分别检测并比较3组间血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率、免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度。结果 第1天,观察组1、观察组2血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率的浓度差异无统计学意义,但均显著高于对照组($P<0.05$) [内毒素(0.69 ± 0.08)比(2.06 ± 0.39)比(2.08 ± 0.38) $\mu\text{g/L}$, D-乳酸(3.06 ± 0.90)比(13.48 ± 0.75)比(13.39 ± 1.23) $\mu\text{g/L}$, 尿乳果糖/甘露醇排泄率(0.16 ± 0.10)比(0.51 ± 0.21)比(0.50 ± 0.17)], 观察组1、观察组2免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度显著低于对照组($P<0.05$) [IgG(18.84 ± 2.12)比(14.32 ± 2.45)比(14.27 ± 2.39) g/L , IgM(1.83 ± 0.36)比(1.59 ± 0.42)比(1.48 ± 0.33) g/L]。第7天,观察组1、观察组2血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率有显著差别($P<0.05$);第14天,观察组1血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著低于观察组2($P<0.05$);观察组1免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度显著高于观察组2($P<0.05$)。结论 早期给予肠内营养、补充益生菌可有效保护急性胰腺炎病人肠道黏膜屏障,改善免疫功能,有利于病人早期恢复。

关键词: 胰腺炎; 肠道营养; 肠黏膜屏障; 益生菌; 免疫球蛋白类

Effect of early enteral nutrition and probiotics on maintenance of the intestinal mucosal barrier function and immunological function in acute pancreatitis patients

GU Xinhong^{1a}, WANG Yaming², CAI Haijian^{1b}, FAN Hui^{1a}, XU Weisong^{1a}, LIU Yufeng^{1a}

Author Affiliations:^{1a}Department of Gastroenterology, ^{1b}Emergency Department, The Second People's Hospital of Nantong City, Nantong, Jiangsu 226000, China;²Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Nantong City, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the curative effect of early enteral nutrition (EEN) and probiotics on maintenance of the intestinal mucosal barrier and immunological function in acute pancreatitis (AP) patients. **Methods** A total of 160 AP cases admitted to The Second People's Hospital of Nantong City and The First People's Hospital of Nantong City from January 2015 to December 2020 were enrolled into this study. According to different time points of enteral nutrition, the patients were assigned into early enteral nutrition group (observation group 1, $n=85$) and routine nutrition group (observation group 2, $n=75$) by random number method. Early enteral nutrition and probiotics were started within 48h after admission in observation group 1. Parenteral nutrition was given to patients in observation group 2 for one week, and then enteral nutrition was administered. Another 72 healthy people were enrolled as the control group. The serum endotoxin, D-lactate, urine lactulose/mannitol excretion rate, immunoglobulin G and immunoglobulin M were determined and compared on the 1st, 7th and 14th day after admission. **Results** On the 1st day of admission, there were no significant differences in serum endotoxin, D-lactate and urine lactulose/mannitol excretion rate between the two observation groups, but these indicators were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$) [endotoxin: (0.69 ± 0.08) vs. (2.06 ± 0.39) vs. (2.08 ± 0.38) $\mu\text{g/L}$, D-lactate: (3.06 ± 0.90) vs. (13.48 ± 0.75) vs. (13.39 ± 1.23) $\mu\text{g/L}$, lactulose/mannitol excretion rate: (0.16 ± 0.10) vs. (0.51 ± 0.21) vs. (0.50 ± 0.17)], while the concentrations of immunoglobulin G and immunoglobulin M were significantly lower [IgG: (18.84 ± 2.12) vs. (14.32 ± 2.45) vs. (14.27 ± 2.39) g/L , IgM: (1.83 ± 0.36) vs. (1.59 ± 0.42) vs. (1.48 ± 0.33) g/L]. On the 7th day of admission, there were significant differences in serum

endotoxin, D-lactic acid level and urinary lactulose / mannitol excretion rate between the two observation groups ($P < 0.05$). On the 14th day of admission, the serum endotoxin, D-lactic acid and urinary lactulose / mannitol excretion rate in observation group 1 were significantly lower than those in observation group 2 ($P < 0.05$), and the concentrations of IgG and IgM in observation group 1 were significantly higher than those in observation group 2 ($P < 0.05$). **Conclusion** EEN and probiotics can maintain the integrity of intestinal mucosal barrier and improve the immunological function in AP patients, which is conducive to the early recovery of patients.

Key words: Pancreatitis; Enteral nutrition; Intestinal mucosal barrier; Probiotics; Immunoglobulins

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的消化系急症,尤其重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病人有较高的致死率,有文献报道, SAP病死率为15%~40%^[1]。AP病人早期处于全身炎症反应综合征(system inflammation response syndrome, SIRS)阶段,病人体内的炎症介质会导致病人多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)及多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),引起病人死亡。病人肠黏膜屏障受损,肠道细菌易位,引起内毒素血症和菌血症,后期的继发感染会产生第二死亡高峰。而在SIRS发生、发展过程中,AP病人的肠黏膜屏障功能和免疫功能也发生相应变化,在AP病人治疗过程中给予肠内营养具有较好的辅助治疗作用。为评价早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)在治疗过程中的价值,笔者进行此项研究,取得较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2020年12月在南通市第一人民医院及南通市第二人民医院消化内科收治的AP病人160例作为研究对象。纳入标准:(1)病人均符合2019年《中国急性胰腺炎诊治指南》;(2)发病至入院在24 h之内;(3)无恶性肿瘤及传染性疾病等;(4)无孕妇及哺乳期妇女;(5)近期末使用影响本研究检测的药物;(6)临床资料齐全;(7)所有病人或其近亲属均签署了书面知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。采用随机数字表法将AP病人分为早期肠内营养组(观察组1, $n=85$),其中轻症急性胰腺炎(MAP)55例,重症急性胰腺炎(SAP)30例,男性49例,女性36例,年龄(45.6 ± 11.5)岁,范围为23~72岁。常规营养组(观察组2, $n=75$),其中MAP 53例, SAP 22例,男性42例,女性33例,年龄(45.9 ± 10.6)岁,范围为24~71岁。两组间性别、年龄、体质量和病情严重程度均可比($P > 0.05$)。选择同期来南通市第二人民医院健康体检的72例志愿者为对照组,男39例,女33例,年龄(41.6 ± 12.8)岁,范围为26~75岁。

1.2 方法

1.2.1 早期肠内营养方法 病人入院后在常规治

疗的基础上48 h内给予肠内营养,采用胃镜或X线引导下置入螺旋型鼻肠管,营养管远端放入空肠上段。营养制剂采用肠内营养混悬液SP(纽迪希亚)。根据病人所需要的总热卡来调整滴速和剂量,肠内营养液与静脉输液量的总量约 $75 \sim 100 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。益生菌使用双歧杆菌三联活菌散制剂,由营养管内注入,每次2 g,每日3次。

1.2.2 肠黏膜屏障功能相关指标检测 AP病人肠黏膜损伤相关指标测定:分别在病人入院第1、7、14天,操作过程按照说明书严格执行。(1)血清内毒素浓度:使用鲎试剂动态比浊法测定。病人于清晨空腹状态下抽取外周静脉血5 mL,标本放入无热原试管中,离心速度3 500 r/min,离心时间12 min。(2)尿乳果糖和甘露醇比值(L/M)测定:采用离子色谱法测定尿乳果糖和甘露醇浓度,并计算L/M值。(3)D-乳酸测定:使用酶学分光光度检测,空腹状态下抽取外周静脉血离心后血浆置于试管中,采用浓度为4.6 mmol/L烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的碳酸盐溶液混合。待测试管中注入50 μL D-乳酸脱氢酶,空白管加入50 μL 蒸馏水,以空白管调零于340 nm处测定吸光度。

1.2.3 血清免疫球蛋白G(immunoglobulin, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin, IgM)浓度的检测 IgG、IgM的测定分别在病人入院第1、7、14天,空腹抽取上肢静脉血5 mL, EDTA抗凝,以3 000 r/min离心5 min,取上清液,采用免疫比浊法测定免疫球蛋白IgG、IgM浓度。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0统计学软件进行分析处理,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间计量资料采用单因素方差分析,进行方差齐性检验,如方差齐采用ANOVA检验;如方差不齐,采用Welch检验;组间效应比较、时间效应比较、组间时间交互效应比较采用重复测量方差分析或Huynh-Feldt检验校正。取 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠黏膜屏障功能相关指标比较 入院第1天,观察组1、观察组2血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著高于对照组;观察组1、观察组2组间差异无统计学意义。入院第7天,观察组1血

清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著低于观察组2,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。第14天,观察组1血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著低于观察组2,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组间血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率不同时间点的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	内毒素/ $(\mu\text{g/L})$	D-乳酸/ $(\mu\text{g/L})$	尿乳果糖/甘露醇排泄率
对照组	72			
第1天		0.69±0.08	3.06±0.90	0.16±0.10
第7天		0.71±0.08	3.12±0.79	0.17±0.10
第14天		0.68±0.07	3.15±0.82	0.15±0.10
观察组1	85			
第1天		2.06±0.39	13.48±0.75	0.51±0.21
第7天		1.61±0.11 ^①	4.85±1.58 ^①	0.45±0.15
第14天		0.81±0.15 ^{①②}	4.12±0.78 ^{①②}	0.19±0.08 ^{①②}
观察组2	75			
第1天		2.08±0.38	13.39±1.23	0.50±0.17
第7天		1.91±0.12 ^①	8.12±1.62 ^①	0.53±0.18 ^①
第14天		1.42±0.31 ^{①②}	4.28±0.65 ^{①②}	0.41±0.06 ^{①②}
整体分析(HF系数)				
组间 F, P 值	1 261.96, <0.001	1 175.43, <0.001	236.91, 0.110	
时间 F, P 值	492.44, <0.001	2 464.20, <0.001	87.97, <0.001	
交互 F, P 值	152.86, <0.001	688.35, <0.001	34.87, <0.001	

注:①与同组第1天比较, $P<0.05$ 。②与同组第7天比较, $P<0.05$ 。

2.2 血清免疫球蛋白IgG、IgM浓度比较 入院第1天,观察组1、观察组2血清免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度显著低于对照组;观察组1与观察组2差异无统计学意义。入院第7天,观察组1、观察组2血清免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度组间差异无统计学意义。入院第14天,观察组1血清免疫球蛋白IgG、IgM的浓度显著高于观察组2。见表2。

3 讨论

AP的病理生理过程是急性全身性炎症反应综合征、继发性感染,如果同时出现全身多脏器功能受损、功能衰竭等,即为SAP。在AP的发生、发展过程中,胰腺自身消化、坏死的过程是不可逆的进行性过程,SAP的病程中病人出现两次死亡高峰,早期的SIRS期和其后继发感染期之间没有明确分界。SAP继发性感染细菌绝大多数来源于肠道细菌易位,肠道细菌易位与内毒素血症可加重SIRS、诱发MODS与MOF^[2]。此外,AP发展过程中,病人免疫功能紊乱也是病情加重的重要因素。在治疗AP过程中加强肠黏膜结构与功能的维护具有重要意义,早期肠内营养对AP的价值一方面满足了病人对能

表2 三组间血清免疫球蛋白IgG、IgM浓度不同时间点的比较/ $(\text{g/L}, \bar{x} \pm s)$

组别	例数	IgG	IgM
对照组			
第1天	72	18.84±2.12	1.83±0.36
第7天	72	18.91±2.25	1.87±0.41
第14天	72	18.93±2.27	1.89±0.37
观察组1			
第1天	85	14.32±2.45	1.59±0.42
第7天	85	16.89±1.54 ^①	1.71±0.42
第14天	85	20.23±1.96 ^{①②}	2.65±0.55 ^{①②}
观察组2			
第1天	75	14.27±2.39	1.48±0.33
第7天	75	14.98±1.38 ^①	1.49±0.51
第14天	75	17.65±1.52 ^{①②}	1.81±0.42 ^{①②}
整体分析(HF系数)			
组间 F, P 值		114.37, <0.001	49.11, <0.001
时间 F, P 值		161.05, <0.001	89.85, <0.001
交互 F, P 值		47.48, <0.001	35.38, <0.001

注:IgG为免疫球蛋白G,IgM为免疫球蛋白M。

①与同组第1天比较, $P<0.05$ 。②与同组第7天比较, $P<0.05$ 。

量的需求,另外一方面还具有维护病人肠黏膜屏障结构功能作用^[3,4]。

AP病人在SIRS期间大量体液进入腹腔,有效循环量降低后导致微循环不畅,毛细血管处于淤积、“泥化”状态,引起多器官受损,肠道黏膜屏障功能受损、破坏,细菌从黏膜面向浆膜面、周围组织、淋巴结等处易位引起继发感染。由于肠腔内食物提供肠黏膜所需的70%营养物质,肠外营养导致肠道黏膜缺少营养成分增加了黏膜屏障损伤的机会,细菌及内毒素易位引起胰腺坏死继发感染及全身脓毒血症^[5-8]。王文、吴仕平^[9]研究发现,SAP病人入院48h内早期肠内营养可有效改善SAP病人的营养状况,减少血清淀粉酶恢复正常时间、平均住院时间。本研究结果中,AP病人入院第1天,血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著高于对照组;表明肠黏膜屏障功能较正常人群受损明显。林浩等^[10]研究发现,大鼠AP造模后8~18h出现肠道细菌易位、继发感染,和本研究结果相仿。张宏伟等^[11]研究发现,早期肠内营养支持治疗SAP能提高临床治疗效果,减少并发症的发生。本研究AP病人入院第7天、14天,观察组1血清内毒素、D-乳酸水平、尿乳果糖/甘露醇排泄率显著低于观察组2,结果表明,早期肠内营养可显著降低肠道细菌易位发生率和程度,对于改善AP病人黏膜屏障功能具有较好作用。此外,AP早期肠内营养补充益生菌可抑制肠内致病菌在黏膜表面的定植和易位。

AP病人早期SIRS进展过程中,引发机体代偿

性抗炎症反应综合征,产生大量抗炎症反应介质,引起病人免疫功能损害。本研究结果中,AP病人入院第1天,观察组1、观察组2免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度显著低于对照组,观察组1、观察组2组间差异无统计学意义,入院第7天,观察组1、观察组2间免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度组间差异无统计学意义;表明AP病人早期出现免疫功能受损。入院第14天,观察组1免疫球蛋白IgG、免疫球蛋白IgM的浓度显著高于观察组2,给予早期肠内营养及补充益生菌后病人免疫功能有效改善。研究发现,早期肠内营养可提高免疫球蛋白的水平,降低继发感染率,对肠道黏膜屏障功能积极保护,是控制重症急性胰腺炎发展成多器官功能障碍综合征及急性呼吸窘迫综合征的重要方法^[12-15]。

免疫抑制可促使病情急剧恶化,容易并发感染和MODS、MOF,成为MAP发展成SAP引起病人后期死亡的重要原因。从临床实践来看,早期改善AP病人营养状态、调节免疫功能是治疗AP热点之一,早期肠内营养联合其他治疗方法可有效降低AP病人肠黏膜通透性,对于调整AP病人炎症反应平衡、改善免疫功能、降低或减少肠道菌群易位引起的“二次打击”具有较好的应用价值^[16-18]。此外,减少病人住院天数也有助于降低SAP合并胰腺坏死组织感染发生,刘芳^[19]分析了61例SAP合并胰腺坏死组织感染IPN发现,减少SAP病人在ICU时间、缩短住院天数可有效减少医源性感染发生,特别在降低多重耐药性鲍曼不动杆菌感染等方面更有价值。有研究表明,在病人生命体征平稳的情况下,入院后24~72 h内给予肠内营养可显著改善AP病人综合疗效^[20-21]。

综上所述,早期肠内营养结合补充益生菌可较好地维护AP病人的肠道黏膜结构和功能的完整性,在一定程度上可改善病人免疫功能,是一种安全、有效的营养支持方式。

参考文献

[1] 潘一枝.急性重症胰腺炎微循环障碍机制及液体复苏治疗研究进展[J].现代医药卫生,2020,36(17):2764-2766.
[2] 牛高华,曹艳茹,赵然楚,等.ω-3鱼油脂肪乳注射液对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及肠道微生物定植抗力的影响[J].中华胰腺病杂志,2016,16(1):52-53.
[3] 邱兆磊,王振杰,程峰,等.超早期肠内营养联合微生态制剂治疗重症急性胰腺炎患者的临床价值[J].中华急诊医学杂志,

2018,27(9):967-971.

- [4] 杜姗,卜爱.肠内营养治疗在重症监护室重症急性胰腺炎治疗中的临床研究[J].陕西医学杂志,2019,48(7):913-915.
[5] 张付杰.比较早期肠内营养和肠外营养支持在重症急性胰腺炎治疗中的效果[J].河南外科学杂志,2019,25(4):102-103.
[6] 王晓辉,崔立红,闫志辉,等.经胃管早期肠内营养在重症急性胰腺炎治疗中的临床效果分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(6):685-688.
[7] 刘旭,郭晓钟,李宏宇,等.鼻胃镜介导安置鼻空肠营养管治疗重症急性胰腺炎疗效分析[J].创伤与急危重病医学,2018,6(2):100-102.
[8] 翟红兵,贾泽博,王永席,等.早期经口营养对轻症急性胰腺炎患者临床疗效的研究[J].中国临床医生杂志,2019,47(8):932-934.
[9] 王文,吴仕平.重症胰腺炎早期管饲肠内营养与全肠外营养的疗效比较[J].安徽医药,2018,22(4):732-734.
[10] 林浩,陈杰,刘立玺,等.超早期肠内营养对重度急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(13):1785-1792.
[11] 张宏伟,丁威,张琴,等.早期肠内营养支持治疗对重症急性胰腺炎患者临床效果及手术方式安全性的影响[J].中国综合临床,2018,34(1):49-53.
[12] 崔海涛,赵红梅.谷氨酰胺联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者菌群移位及炎症反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(12):1334-1337.
[13] 朱长举,王巧芳,宋耀东,等.益生元、益生菌联合早期肠内营养对胰腺损伤胃肠功能恢复的影响[J].中华急诊医学杂志,2018,27(6):668-671.
[14] 王启明,刘汉影.早期肠内营养联合肠外营养对重症急性胰腺炎患者的临床效果[J].临床医学,2018,38(7):18-19,22.
[15] 贺家勇,徐茜.不同营养支持对重症急性胰腺炎炎症反应及免疫功能的影响[J].海南医学,2018,29(18):2524-2526.
[16] 许文捷,朱培庭,钮宏文.早期肠内营养联合锦红汤对急性重症胰腺炎患者免疫功能影响[J].中国中西医结合外科杂志,2020,26(2):259-263.
[17] 袁小祥,管建宝,徐爱忠,等.联合Gln的早期肠内营养对SAP患者全身炎症反应和免疫功能的影响[J].肝胆胰外科杂志,2018,30(1):21-25.
[18] 李丽,薛婷,丁伟超,等.早期不同肠内营养方式对重症急性胰腺炎患者炎症因子及预后的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(8):954-958.
[19] 刘芳.重症急性胰腺炎患者鲍曼不动杆菌感染的危险因素和耐药性分析[J].安徽医药,2019,21(10):1810-1813.
[20] 陈洋,王永,刘向耿,等.肠内营养开始时间对重症急性胰腺炎疗效的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(31):3470-3473.
[21] 郭子依,刘智勇,朱泽民,等.重症急性胰腺炎早期肠内营养最佳时机选择的研究进展[J].国际外科学杂志,2019,46(10):717-720.

(收稿日期:2021-06-20,修回日期:2021-08-10)