

# 大手术后免疫增强型肠内营养对血浆内毒素水平、血浆灭活内毒素能力和预后的影响

姚国相, 薛新波, 卢兴培, 王剑明, 王欣, 俞亚红, 朱峰, 姜立, 申铭, 丁志强, 秦仁义, 邹声泉, 钱家勤

姚国相, 薛新波, 卢兴培, 王剑明, 王欣, 俞亚红, 朱峰, 姜立, 申铭, 丁志强, 秦仁义, 邹声泉, 钱家勤, 华中科技大学同济医学院附属同济医院外科 湖北省武汉市 430030

姚国相, 男, 1971-06-18, 辽宁省朝阳市人, 2002 年中国协和医科大学博士研究生毕业, 主治医师, 主要从事普通外科疾病的研究工作。

通讯作者: 姚国相, 430030, 湖北省武汉市汉口解放大道 1095 号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院外科. qxyao@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-610486782 传真: 027-610486782

收稿日期: 2005-06-02 接受日期: 2005-06-13

## Effects of postoperative enteral immune-enhancing nutrients on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical prognosis

Guo-Xiang Yao, Xin-Bo Xue, Xing-Pei Lu, Jian-Ming Wang, Xin Wang, Ya-Hong Yu, Feng Zhu, Li Jiang, Ming Shen, Zhi-Qiang Ding, Ren-Ri Qin, Sheng-Quan Zou, Jia-Qin Qian

Guo-Xiang Yao, Xin-Bo Xue, Xing-Pei Lu, Jian-Ming Wang, Xin Wang, Ya-Hong Yu, Feng Zhu, Li Jiang, Ming Shen, Zhi-Qiang Ding, Ren-Ri Qin, Sheng-Quan Zou, Jia-Qin Qian, Department of Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Xiang Yao, Department of Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. qxyao@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2005-06-02 Accepted: 2005-06-13

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of immune-enhancing nutrients such as glutamine, arginine and  $\omega$ -3-fatty acid on the plasma endotoxin, plasma sCD14, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical prognosis of patients received gastrointestinal operations.

**METHODS:** Forty patients received gastrointestinal operations were randomly divided into two groups (20 for each). One group received standard enteral nutrition and the other was fed the standard formulation supplemented with glutamine, arginine and  $\omega$ -3-fatty acid. One day after the operation, the patients were administered with the above nutrients that contained equal energy and equal amount of nitrogen for 7 days. Blood samples were collected 1 day before the operation and 1, 4 and 7 days after the operation for the detection of plasma endotoxin level and endot-

oxin inactivation capacity (EIC). The infection-associated complications and the prognosis were also evaluated.

**RESULTS:** There were no significant differences between the two groups in plasma endotoxin levels and the infection-associated complications. After the operation, a rapid reduction in plasma endotoxin inactivation capacity was observed in both groups, but a significant restoration the plasma endotoxin inactivation capacity was observed 4 days after the operation in the study group ( $0.12 \pm 0.02$  kEU/L and  $0.078 \pm 0.022$  kEU/L for the control and study group, respectively,  $P < 0.01$ ). Shortened hospital stay was observed in the study group ( $11.7 \pm 2.0$  and  $10.6 \pm 1.2$  days in the control study group, respectively,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Perioperative parenteral nutrition supplemented with immune-enhancing nutrients can ameliorate the postoperative immunodepression, but it has no significant effect on endotoxemia.

**Key Words:** Gastrointestinal operation; Immune-enhancing nutrients; Endotoxin; Endotoxin inactivation; Prognosis

Yao GX, Xue XB, Lu XP, Wang JM, Wang X, Yu YH, Zhu F, Jiang L, Shen M, Ding ZQ, Qin RR, Zou SQ, Qian JQ. Effects of postoperative enteral immune-enhancing nutrients on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(16):1992-1995

## 摘要

**目的:** 探讨含谷氨酰胺、精氨酸、 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸等特殊营养物质的免疫增强型肠内营养制剂对大手术后血浆内毒素水平、血浆灭活内毒素能力和预后的影响。

**方法:** 腹部大手术患者 40 例, 随机分为普通肠内营养组(对照组)和特殊肠内营养组(研究组)。手术后 1 d 开始给予等热量、等含氮量的肠内营养支持 1 wk。于手术前、术后 1 d 和研究结束时, 分别检测血浆内毒素、血浆灭活内毒素能力并评价术后感染相关性并发症和术后住院日。

**结果:** 两组之间的血浆内毒素水平及感染相关性并发症没有显著性的差异。血浆灭活内毒素能力在手术后呈显著性下降; 研究组血浆灭活内毒素能力在术后 4 d 早晨较对照组有显著的恢复(对照组  $0.12 \pm 0.02$  kEU/L vs 研究组

0.068 ± 0.022 kEU/L,  $P < 0.01$ ). 研究组术后住院日较对照组有缩短(对照组 12.3 ± 1.6 vs 研究组 10.9 ± 1.7,  $P < 0.05$ ).

**结论:** 含特殊营养物质的免疫增强型肠内营养能改善手术后的免疫抑制, 对术后的内毒素血症没有影响.

**关键词:** 胃肠道手术; 免疫增强型肠营养; 内毒素; 内毒素灭活; 预后

姚国相, 薛新波, 卢兴培, 王剑明, 王欣, 俞亚红, 朱峰, 姜立, 申铭, 丁志强, 秦仁义, 邹声泉, 钱家勤. 大手术后免疫增强型肠内营养对血浆内毒素水平、血浆灭活内毒素能力和预后的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(16): 1992-1995

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1992.asp>

## 0 引言

创伤和大手术后肠黏膜屏障出现损伤, 内毒素移位, 出现内毒素血症. 近来, 国外在测定血浆内毒素的同时, 还测定血浆灭活内毒素能力, 反映血浆清除内毒素的程度, 但国内在这方面尚无报道<sup>[1-2]</sup>. 一些特殊营养物质如谷氨酰胺、精氨酸、 $\omega$ -3 不饱和脂肪酸和核苷酸等有提高机体的免疫功能的作用, 被称为免疫增强型肠内营养制剂; 同时这些免疫增强型肠内营养制剂还能保护肠黏膜屏障. 但他们在围手术期应用对肠黏膜屏障和术后免疫功能抑制影响目前尚无报道<sup>[3-4]</sup>.

我们观察围手术期接受含特殊营养物质的肠内营养对血浆内毒素水平、血浆灭活内毒素能力及对感染性相关并发症和术后住院日的影响如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2003-9/2005-12 外科大手术患者 40 例, 年龄 35-75 岁, 无明显的肝肾功能障碍, 其中食管肿瘤 30 例, 良性胃肠疾病 10 例. 患者均知情同意. 为前瞻、双盲、对照设计. 由控制员(经培训护师)按随机表向临床供应含特殊营养物质的肠内营养制剂 Stresson(Nutricia, 荷兰)(研究组)或普通的肠内营养制剂 Nutrison(Nutricia, 荷兰)(对照组); 两种药物剂型和外观相似, 40 例患者均完成双盲研究计划, 没有患者发生不良反应.

排除重度贫血(血红蛋白 < 90 g/dL), 术前有感染者, 未控制的内分泌疾病, 糖尿病需要口服降糖药或胰岛素治疗, 近 1 mo 用激素治疗者, 妊娠或哺乳期患者.

**1.2 方法** 参照 1989 年 Helsinki/Hong Kong 宣言/欧盟 GCP, 按中国 GCP 规范进行<sup>[7]</sup>. 营养输入设计: 两组患者均采用鼻胃管输液泵均匀输入. 术后 48 h 内开始应用, 1、2 d 用半量, 每日热量为 73.22 kJ/kg, 氮量为 0.175 g/kg, 滴速 60-100 mL/h. 3 d 开始用全量, 热量 146.44 kJ/kg, 氮量 0.35 g/kg, 滴速

为 125-150 mL/h, 持续 1 wk. 分别于入院时、1 d 清晨、4 d 清晨、8 d 清晨取血 2.5 mL. 采用偶氮显色法试验定量检测外周血中的内毒素<sup>[5]</sup>. 建立的内毒素线性回归方程为:  $\text{Conc (kEU/L)} = 0.189 \cdot \text{Abs} + 0.0045$ ,  $r^2 = 0.992$ . 重复性误差 (CV) =  $7.9 \pm 2.5\%$ , 回收率 =  $95 \pm 10\%$ . 血浆灭活内毒素能力 (EIC) 需和内毒素标本测定同时进行<sup>[6]</sup>. 其基本原理: 定量分析血浆样品 (100  $\mu$ L) 在加入 3 EU 的内毒素标准品后测定值减去各点血浆的内毒素值. 所得到的回收值越高, 血浆灭活内毒素的能力越低. 用此方法来反映血浆灭活内毒素的能力. 测定中加入的内毒素标准品要和重现内毒素标准曲线的标准品一致. 方法的重复性误差 (CV) =  $8.6 \pm 1.2\%$ , 回收率 =  $90 \pm 5\%$ . 另在临床检验中心用多种自动分析仪进行血生化、血象方面的检测 (Celltac 61081C, Tokyo, 日本, Olympus, Tokyo, 日本), 按国际通用标准进行质量控制. 血常规, 白细胞计数和分类, 血液生化, 尿常规: 尿蛋白, 尿红细胞, 白细胞. 与感染有关并发症按照美国胸科医师协会/危重医学协调会 (ACCP/SCCM) 的定义和标准进行评价. 患者出院时计算其术后住院日, 如果出院时间延长, 则按已经完全恢复的日期计算. 每个患者都在门诊随访 2 wk, 注意其有无感染相关性并发症的发生.

**统计学处理** 病例记录表 (CRF) 上数据输入电脑、核对无误后开盲. 结果用均数 ± 标准差 (mean ± SD) 表示. 根据分布情况用  $t$  检验或 Wilcoxon 检验比较两组间计量数据 (前后差值) 之间的差异. 计数数据采用  $\chi^2$  分析.  $P < 0.05$  时为差异有显著性.

## 2 结果

开盲后进入对照组 20 例, 研究组 20 例 (表 1). 两组患者有可比性 ( $P = 0.44-0.91$ ). 对照组出现肝功能损害 1 例, 2 wk 后好转. 手术后 7 d 两组白细胞总数没有显著性差别. 肾功能, 尿常规和全身不良反应, 两组间无显著性差别.

表 1 两组大手术患者的临床资料

项目	对照组	研究组
年龄(岁)	57.1 ± 7.5	56.9 ± 8.7
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 4.7	23.1 ± 5.7
体重下降(%)	6.1 ± 3.3	5.7 ± 4.8
手术时间(h)	4.1 ± 2.1	4.0 ± 1.8
术前白蛋白(g/dL)	3.7 ± 0.7	3.9 ± 0.6
术中失血(mL)	400 ± 100	400 ± 100
头孢曲松钠	2 g(2 d)	2 g(2d)
食管肿瘤	16	14
良性胃肠疾病	4	6

$P > 0.05$ .

表2 血浆内毒素及其回收率水平(kEU/L, mean±SD)

时间点	内毒素		P	回收率		P
	对照组	研究组		对照组	研究组	
AOD	0.045 ± 0.009	0.047 ± 0.009	0.93	0	0	
POD+1	0.136 ± 0.014	0.129 ± 0.012	0.78	0.181 ± 0.041	0.183 ± 0.023	0.89
POD+4	0.083 ± 0.021	0.068 ± 0.012	0.09	0.120 ± 0.040	0.068 ± 0.021	0.03
POD+8	0.053 ± 0.012	0.051 ± 0.010	0.59	0.061 ± 0.013	0.047 ± 0.015	0.09

2.1 血浆内毒素水平 两组患者血浆内毒素水平均在手术后1 d明显升高, 4 d下降, 7 d已经降至接近正常水平, 各点之间比较没有明显差别(表2)。

2.2 血浆灭活内毒素能力 血浆灭活内毒素能力以测定血浆中加入定量内毒素标准品后血浆中内毒素的回收值来评定, 测定的值越高, 表明被灭活的内毒素越多, 血浆灭活内毒素的能力越弱。手术后1 d, 血浆灭活内毒素的能力最弱, 而后这种能力逐渐恢复。到手术后7 d, 恢复到接近正常的水平。两组比较结果: 研究组的内毒素灭活能力在手术后4和8 d均较对照组有改善, 但仅手术后4 d两组间有显著性差异, ( $P = 0.01$ , 表2)。

2.3 并发症、费用和术后住院日 对照组中两例患者出现感染, 1例于手术后3 d仍发热, 白细胞升高 $14.1 \times 10^9/L$ ; 血培养为革兰阴性杆菌生长, 菌种鉴定为变形杆菌。另1例患者出现腹腔感染, 无细菌学诊断。但是两组之间比较差异没有显著性。研究组术后住院日数( $10.9 \pm 1.7$ )d较对照组( $12.3 \pm 1.6$ )d减少( $1.4 \pm 1.6$ )d, 两组间有显著性差异( $P = 0.04$ )。出院随访2 wk 两组患者均无感染相关性并发症发生。

### 3 讨论

手术后早期肠内营养支持可以降低手术创伤所致的高代谢率, 减少肠源性感染的发生, 有利于康复<sup>[8-10]</sup>。常规的营养支持并不能有效地减轻创伤等应激后机体的分解代谢、炎症反应过程和免疫功能损害, 提出应用含特殊营养物质的免疫增强型肠内营养制剂, 希望这些特殊的营养底物能发挥代谢和免疫方面的独特作用, 改变应激状态时机体的代谢反应, 增强患者的免疫功能, 从而改善预后<sup>[11-12]</sup>。我们观察到, 应用含有特殊营养物质的肠内营养制剂和对照组相比, 对血中内毒素水平没有显著的影响; 但是, 应用含有特殊营养物质的肠内营养制剂能改善术后血浆灭活内毒素的能力。因为二者的测定方法有一些步骤相同, 说明在防止内毒素移位入血和免疫系统清除内毒素的动态平衡过程中, 与对照组相比, 应用含有特殊营养物质的肠内营养制剂组增强了后者。另外, 含有特殊营养物质的肠内营养制剂组术后住院日较对照组缩短。说明

含有特殊营养物质的肠内营养制剂促进机体术后恢复的作用。通过查阅文献, 我们认为含特殊营养物质的肠内营养制剂下列独特的生理作用有关: 谷氨酰胺双肽进入人体后, 迅速分解释放谷氨酰胺单体, 所以有与谷氨酰胺单体相同的药物和代谢效果。(1) 研究表明, 肠黏膜的完整性取决于谷氨酰胺的补充, 因为即使在有葡萄糖的情况下, 肠道黏膜细胞也将谷氨酰胺作为其能源物质。已经有报告显示, 肠外营养制剂中增加谷氨酰胺双肽可以减轻创伤和应激后肠通透性的增加。(2) 免疫细胞和其他快速增殖的细胞(如肠黏膜上皮细胞)一样需要利用大量的谷氨酰胺, 谷氨酰胺被用于核酸的合成。低水平的谷氨酰胺将会发生免疫抑制。因此, 谷氨酰胺不但对肠黏膜有保护作用, 而且对免疫系统功能有增强作用<sup>[13]</sup>。

精氨酸是半必须氨基酸, 在创伤和感染等应激情况下, 精氨酸有利于机体的蛋白合成, 调节机体的免疫功能。体外细胞培养研究表明, 培养基中缺乏精氨酸时细胞生长受抑制, 外周血淋巴细胞转化率下降, 细胞DNA、RNA和蛋白质合成减少。淋巴因子IL-2、可溶性IL-2受体、 $\gamma$ -IFN产生减少<sup>[14]</sup>。另外,  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸可以改变细胞膜的结构, 影响细胞膜的流动性, 细胞膜上的信号传递和受体功能, 减少炎性递质PGE<sub>2</sub>的产生, 降低IL-1, TNF等细胞因子的产生, 调节细胞的免疫功能, 抑制炎症反应<sup>[15]</sup>。综上, 围手术期补充含特殊营养物质的免疫增强型肠内营养可以改善术后的免疫抑制, 促进机体恢复; 对术后的内毒素血症没有直接的影响。

### 4 参考文献

- 1 Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988;104:917-923
- 2 Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6:298-305
- 3 Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:379-414
- 4 Warren HS, Novitsky TJ, Ketchum PA, Roslansky PF, Kania S, Siber GR. Neutralization of bacterial lipopolysaccharides by human plasma. *J Clin Microbiol* 1985;22:590-595
- 5 Berger D, Schleich S, Seidelmann M, Beger HG. Correlation

- between endotoxin-neutralizing capacity of human plasma as tested by the limulus-amebocyte-lysate-test and plasma protein levels. *FEBS Lett* 1990;277:33-36
- 6 Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, Seidelmann M, Beger HG. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *Am J Surg* 2001;181:36-43
- 7 Hiki N, Berger D, Mimura Y, Frick J, Dentener MA, Buurman WA, Seidelmann M, Kaminishi M, Beger HG. Release of endotoxin-binding proteins during major elective surgery: role of soluble CD14 in phagocytic activation. *World J Surg* 2000;24:499-506
- 8 Yao GX, Xue XB, Jiang ZM, Yang NF, Wilmore DW. Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome. *Clin Nutr* 2005;24:510-515
- 9 Cohen J, McConnell JS. Observation on the measurement and evaluation of endotoxemia by a quantitative limulus lysate microassay. *J Infect Dis* 1984;150:916-924
- 10 Muckart D, Bhagwanjee S. American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:1789-1795
- 11 Senkal M, Haaker R, Deska T, Hummel T, Steinfort C, Zumtobel V, Altheheld B, Stehle P. Early enteral gut feeding with conditionally indispensable pharmacutrients is metabolically safe and is well tolerated in postoperative cancer patients-a pilot study. *Clin Nutr* 2004;23:1193-1198
- 12 Kitchens RL, Thompson PA. Impact of sepsis-induced changes in plasma on LPS interactions with monocytes and plasma lipoproteins: roles of soluble CD14, LBP, and acute phase lipoproteins. *J Endotoxin Res* 2003;9:113-118
- 13 Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-2029
- 14 Sato N, Moore FA, Smith MA, Zou L, Moore-Olufemi S, Schultz SG, Kozar RA. Immune-enhancing enteral nutrients differentially modulate the early proinflammatory transcription factors mediating gut ischemia/reperfusion. *J Trauma* 2005;58:455-461
- 15 Senkal M, Haaker R, Linseisen J, Wolfram G, Homann HH, Stehle P. Preoperative oral supplementation with long-chain {omega}-3 Fatty acids beneficially alters phospholipid Fatty Acid patterns in liver, gut mucosa, and tumor tissue. *J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:236-240

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2005年第四次全国幽门螺杆菌学术会议征文通知

本刊讯 由中华医学会消化病学分会主办, 湖南省医学会、湖南省医学会消化病学专业委员会承办的第四次全国幽门螺杆菌学术会议定于2005-10月中旬在湖南省长沙市召开, 现将征文通知如下:

### 1 内容

文章内容包括: 幽门螺杆菌流行病学及其他传播途径、幽门螺杆菌的致病机理及其分子机制、幽门螺杆菌相关性疾病的研究、幽门螺杆菌与胃肠道外疾病、幽门螺杆菌与胃癌的研究进展、幽门螺杆菌诊治进展、幽门螺杆菌耐药研究进展。

### 2 论文寄送地址

湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院消化科 袁伟健教授 收; 邮编: 410008. 电话: 0731-4327106, 4327282. 请在信封上注明“全国幽门螺杆菌会议征文”。