

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.016
文章编号: 1005-8982(2018)06-0085-05

微生物制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者 全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响

李锦春¹, 钱传云¹, 蔡乙明², 崔若玫³

(昆明医科大学第一附属医院 1. 急诊医学科, 2. 全科医学科,
3. 风湿免疫科, 云南 昆明 650032)

摘要: 目的 探讨微生物制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎(SAP)患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响。**方法** 收集该院收治的急性重症胰腺炎患者72例,随机分为观察组和对照组,每组各36例。观察组患者接受微生物制剂联合肠内营养,对照组患者仅接受肠内营养,持续2周。入院时及治疗2周后,采用流式细胞微球阵列(CBA)测定血清炎症因子水平,采用流式细胞仪检测外周血T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗2周后,观察组血清中白介素2(IL-2)、白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)、内毒素、D-乳酸的水平低于对照组($P < 0.05$);外周血CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞比例,CD4⁺/CD8⁺比值高于对照组,CD8⁺T淋巴细胞比例低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者的治疗有效率高与对照组患者($P < 0.05$)。**结论** 微生物制剂联合肠内营养可缓解急性重症胰腺炎患者的全身炎症反应,抑制肠道菌群移位,提升机体免疫力,提高近期治疗效果。

关键词: 急性重症胰腺炎;微生物制剂;炎症反应;细菌移位;免疫功能

中图分类号: R576

文献标识码: A

Influence of probiotics combined with enteral nutrition on Inflammation, bacterial translocation and immune function in severe acute pancreatitis patients

Jin-chun Li¹, Chuan-yun Qian¹, Yi-ming Cai², Ruo-mei Cui³

(1. Department of Emergency Medicine; 2. Department of General Medicine; 3. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Objective To study the influence of probiotics combined with enteral nutrition on Inflammation, bacterial translocation and immune function in severe acute pancreatitis (SAP) patients. **Methods** Seventy-two cases of SAP patients in our hospital from July 2013 to December 2015 were collected and divided into observation group and control group according to the double blind randomized method, each group had 36 cases in it. Patients in observation group were treated with probiotics combined with enteral nutrition and those in control group were treated enteral nutrition only, each lasted for two weeks. On admission and two weeks after treatment, serum contents of inflammatory cytokines were measured by cytometric bead array (CBA). **Results** Two weeks after treatment, serum IL-2, IL-6, IL-10, Endotoxin, D-lactate were lower in observation group than those in control group ($P < 0.05$); peripheral blood CD3⁺T lymphocytes, CD4⁺T lymphocytes and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were higher in observation group than those in control group, CD8⁺T lymphocyte level was lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$). Effective rate of observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2017-04-21

[通信作者] 崔若玫, Tel: 15987117683

Probiotics combined with enteral nutrition can relieve systemic inflammatory response, inhibit intestinal flora translocation, improve the immune function in patients with SAP and improve the short-term treatment effect.

Keywords: severe acute pancreatitis; probiotics; Inflammation; bacterial translocation; immune function

急性重症胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是胰蛋白酶发生自身消化而出现的疾病, 其由酗酒、暴饮暴食及胆道系统疾病所导致, 严重者多并发全身多脏器功能衰竭, 宜早进行积极治疗^[1-2]。禁食、胃肠道减压、抗感染及抗休克等在 SAP 常规治疗中较为普遍, 但在抑制病情进展方面作用有限, 需进一步结合其他针对性治疗措施。营养支持是 SAP 治疗的重要手段, 如何最大程度减少 SAP 患者感染性并发症发生是目前临床研究的重点^[3]。有学者推荐, 将微生态制剂加入肠内营养中, 以抑制肠道菌群移位, 缓解 SAP 感染严重程度。但相关研究并不多^[4]。本研究将微生态制剂联合肠内营养加入本院 SAP 患者的治疗, 初步阐述其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 7 月 -2015 年 12 月于本院接受治疗的急性重症胰腺炎患者 72 例作为研究对象。并将其随机分为观察组和对照组, 每组各 36 例。对照组中, 男性 20 例, 女性 16 例; 年龄 27 ~ 68 岁, 平均 (45.26 ± 9.11) 岁; 急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分 8 ~ 23 分, 平均 (15.87 ± 7.12) 分。观察组中, 男性 21 例, 女性 15 例; 年龄 28 ~ 69 岁, 平均 (45.09 ± 9.53) 岁; APACHE II 评分 9 ~ 24 分, 平均 (15.45 ± 7.85) 分。纳入标准: ①结合腹部 CT、血、尿淀粉酶等检查结果, 确诊急性重症胰腺炎; ②患者明确的暴饮暴食史; ③发病 10 h 内入院。排除标准: ①伴基础性严重心肝肾功能不全; ②伴原发性全身感染性疾病; ③伴胃肠道动力障碍; ④胆源性胰腺炎; ⑤伴肠道肿瘤及机械性肠梗阻。本研究通过本医院伦理委员会批准, 患者及其亲属均签署知情同意书。两组基本资料分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者均接受急性重症胰腺炎常规治疗, 包括禁食、胃肠道减压、抗感染、抗休克、酸碱平衡及电解质紊乱纠治。同时给予质子泵抑制剂、生长抑素等

抑酸剂。

1.2.1 对照组 患者在常规治疗基础上早期给予肠内营养, 具体如下: 经鼻置入空肠营养管, 经 X 射线透视确认位置准确。经空肠营养管缓慢滴注 500 ml 37℃ 生理盐水, 随后给予能全力 (无锡纽迪希亚制药有限公司, 国药准字 H20010284) 20 ~ 30 ml/h 匀速滴注, 根据患者的肠道耐受情况实时调节滴注速度, 最高至 120 ml/h。1 周后根据患者营养情况给予长肽营养制剂, 待患者临床症状消失、检验室检查指标恢复正常后, 停止肠内营养并逐步恢复正常饮食。

1.2.2 观察组 患者在常规治疗基础上, 加入微生态制剂联合肠内营养, 具体如下: 肠内营养制剂选择及营养方法同对照组患者, 每日在肠内营养管中注入微生态制剂贝飞达 (晋城海斯制药有限公司, 国药准字 S19993065) 420 mg 口服、2 次/d, 连续 2 周。

1.3 血液学指标

入院后即刻治疗, 2 周后, 均抽取两组患者的同一时间外周静脉血 3.0 ml、加入抗凝剂。其中, 1.5 ml 置入 -70℃ 冰箱冷冻保存待测, 另 1.5 ml 低速离心取上层澄清液, 冷冻保存于 -70℃ 待测。具体检测指标如下: ①炎症反应: 采用流式细胞微球阵列 (cytometric bead array, CBA) 法测定血清中白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 含量。CBA 试剂盒 (Human Th1/Th2 Cytokine Kit II, No: 551809, 美国 BD 公司); ②细菌移位: 采用动态比浊法测定血清中内毒素 (endotoxin) 含量, 采用酶联免疫吸附法测定其中 D-乳酸 (D-lactate) 含量; ③细胞免疫指标: 采用流式细胞仪测定外周血中细胞免疫指标水平, 包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞比例, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4 治疗效果

治疗 2 周后, 评估两组患者的宏观疗效。痊愈: 临床症状体征完全消失, 实验室各项检查指标均恢复正常; 好转: 临床症状体征减轻, 实验室各项检查指标较入院即刻改善, 但未达正常标准; 无效: 临床症状体征无改变甚至加重, 实验室指标恶化。治疗有效

率=(痊愈人数+好转人数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验或独立样本 t 检验,计数资料以率(%)表示;行 χ^2 检验,等级资料以等级表示,做秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症反应比较

治疗前,两组患者血清中的炎症因子IL-2、IL-6、IL-10水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清中的炎症因子IL-2、IL-6、IL-10水平较治疗前低($P<0.05$)。治疗后,观察组血清中的炎症因子IL-2、IL-6、IL-10水平较对照组低($P<0.05$)。见表1。

2.2 细菌移位比较

治疗前后,两组血清中肠黏膜屏障指标endotoxin、D-lactate含量的比较如下:治疗前,两组血清中Endotoxin、D-lactate含量的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清中Endotoxin、D-lactate的含量较治疗前低($P<0.05$)。治疗后,观察组血清中Endotoxin、D-lactate的含量较对照组低($P<0.05$)。见表2。

2.3 细胞免疫指标比较

治疗前,两组细胞的免疫功能指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组外周血中CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞比例,CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前高,CD8⁺T淋巴细胞比例较治疗前低($P<0.05$)。

治疗后,观察组外周血中CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比值较对照组高,CD8⁺T淋巴细胞比例较对照组低($P<0.05$)。见表3。

表1 两组患者血清中的炎症因子水平比较

($n=36$, ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | IL-2 | IL-6 | IL-10 |
|-----|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 12.17±1.93 | 45.37±5.12 | 48.35±5.48 |
| | 治疗2周 | 2.63±0.34 ⁽¹⁾²⁾ | 7.63±0.89 ⁽¹⁾²⁾ | 9.73±0.98 ⁽¹⁾²⁾ |
| | t 值 | 42.933 | 29.494 | 31.292 |
| | P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | 治疗前 | 12.09±1.76 | 45.19±5.83 | 49.17±5.63 |
| | 治疗2周 | 5.02±0.63 ⁽¹⁾ | 14.82±1.95 ⁽¹⁾ | 17.52±2.44 ⁽¹⁾ |
| | t 值 | 12.494 | 21.392 | 14.593 |
| | P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:1)与组内治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表2 两组患者血清中的肠黏膜屏障指标水平比较

($n=36$, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | endotoxin/(FU/ml) | D-lactate/(mg/L) |
|-----|-------|-----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 84.28±5.45 | 0.23±0.01 |
| | 治疗2周 | 16.37±2.91 ⁽¹⁾²⁾ | 0.07±0.01 ⁽¹⁾²⁾ |
| | t 值 | 52.393 | 22.395 |
| | P 值 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | 治疗前 | 83.16±5.09 | 0.25±0.01 |
| | 治疗2周 | 32.56±3.76 ⁽¹⁾ | 0.11±0.03 ⁽¹⁾²⁾ |
| | t 值 | 14.942 | 12.044 |
| | P 值 | 0.000 | 0.000 |

注:1)与组内治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表3 两组患者外周血中细胞免疫指标水平比较 ($n=36$, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | | CD3 ⁺ | CD4 ⁺ | CD8 ⁺ | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ |
|-----|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 49.64±5.74 | 26.85±3.53 | 27.37±3.54 | 1.21±0.15 |
| | 治疗2周 | 61.45±6.09 ⁽¹⁾²⁾ | 31.67±3.73 ⁽¹⁾²⁾ | 21.54±2.03 ⁽¹⁾²⁾ | 1.53±0.19 ⁽¹⁾²⁾ |
| | t 值 | 8.392 | 6.394 | 5.938 | 6.110 |
| | P 值 | 0.000 | 0.002 | 0.005 | 0.003 |
| 对照组 | 治疗前 | 48.54±5.91 | 26.53±3.09 | 28.37±3.42 | 1.21±0.14 |
| | 治疗2周 | 53.82±5.93 ⁽¹⁾ | 28.18±3.04 ⁽¹⁾ | 24.15±2.94 ⁽¹⁾ | 1.39±0.16 ⁽¹⁾ |
| | t 值 | 6.595 | 5.482 | 5.182 | 4.982 |
| | P 值 | 0.002 | 0.008 | 0.012 | 0.016 |

注:1)与组内治疗前比较, $P<0.05$;2)与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 治疗效果比较

治疗 2 周后, 两组患者的疗效比较差异有统计学

意义 ($P > 0.05$)。其中观察组患者的治疗有效率高于对照组患者 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者的治疗效果比较 [$n = 36$, 例 (%)]

| 组别 | 痊愈 | 好转 | 无效 | 治疗有效率 |
|---------------|------------|------------|-----------|------------|
| 观察组 | 14 (38.89) | 19 (52.78) | 3 (8.33) | 33 (91.67) |
| 对照组 | 8 (22.22) | 21 (58.33) | 7 (19.44) | 29 (80.56) |
| Z/ χ^2 值 | -12.381 | | | 10.962 |
| P 值 | 0.000 | | | 0.000 |

3 讨论

SAP 属临床危急性疾病, 患者死亡的病因分析中感染性并发症占很大比例。有研究在 SAP 患者腹内分离出存在于肠道内的细菌, 证实肠道菌群移位与胰腺感染性并发症发生关系密切^[5-6]。早期肠内营养已在研究中被证实更有利于患者的肠道屏障功能恢复, 抑制 endotoxin 和肠源性细菌移位, 成为普遍应用的营养支持方式。微生态制剂是指益生菌及其代谢产物, 其具有调节肠道菌群失衡、提高宿主免疫力等功能。有学者提出, 将微生态制剂加入肠内营养中以进一步促进肠道功能恢复, 但是此类研究目前在动物模型中开展较多, 相关临床应用报道较少^[7-8]。

本文将微生态制剂贝飞达加入观察组肠内营养中, 贝飞达又称双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 (含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌活菌), 既往多用于急慢性腹泻的治疗。肠道菌群移位可以加重胰腺及周围脏器的感染, 促使全身炎症级联反应发生, 具体表现为机体循环血液中大量促炎因子及炎症介质的释放^[9-10]。故本研究首先比较两组患者的炎症反应, 明确微生态制剂肠内营养作用, 证实微生态制剂肠内营养可有效抑制 SAP 患者的全身炎症反应, 这也是肠道菌群紊乱改善后多种感染性疾病得到控制最直观表现。SAP 患者肠道屏障功能损伤、肠道细菌移位发生是促使多种感染性并发症发生的根本原因^[11-12]。在证实微生态制剂可缓解全身炎症的基础上, 本研究进一步对两组患者 endotoxin、D-lactate 含量的检测来评估菌群紊乱程度, 由此进一步说明微生态制剂肠内营养可有效抑制肠道菌群移位。

SAP 患者有严重的免疫功能障碍, 是感染发生并持续加重的重要原因^[13]。生理状态下 T 淋巴细胞中 CD4⁺、CD8⁺ 标志的细胞比例相互协调、制约, 共同调节免疫应答, 病理状态下 CD4⁺ T 淋巴细胞功能受抑制、

CD8⁺ T 淋巴细胞大量产生并导致细胞免疫功能紊乱^[14-15]。细胞免疫功能状态可间接反映 SAP 病情, 也是肠内微生态制剂应用效果衡量的客观指标之一^[16]。本研究证实, 微生态制剂加入肠内营养可有效提升机体免疫功能, 是 SAP 患者感染情况得到控制的根本原因。

综上所述, 微生态制剂联合肠内营养可缓解急性重症胰腺炎患者的全身炎症反应、抑制肠道菌群移位以及提高机体免疫力, 提升患者的治疗效果, 值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] BUDDINGH K T, KOUDSTAAL L G, VAN SANTVOORT H C, et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(1): 26-32.
- [2] 张立海, 王娇, 孙国娟, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者炎症细胞因子水平及免疫功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(6): 758-761.
- [3] KARPAVICIUS A, DAMBRAUSKAS Z, GRADAUSKAS A, et al. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 99.
- [4] 缙永华, 王学红, 马臻琦, 等. 益生菌治疗重症急性胰腺炎的荟萃分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(5): 954-957.
- [5] 李进展, 张会迎, 吴俊伟, 等. 早期应用肠内营养对急性重症胰腺炎预后的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(11): 1597-1600.
- [6] JI L, LV J C, SONG Z F, et al. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(4): 428-433.
- [7] 姚红兵, 曾荣城, 文明波, 等. 早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(14): 2231-2234.
- [8] STIMAC D, POROPAT G, HAUSER G, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(4): 523-528.
- [9] 陈健, 黄莹, 王磊, 等. 乌司他丁对急性重症胰腺炎患者血清

- ZO-1occludin、IL-18 水平影响的多中心研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 101-104.
- [10] 李诗阳, 王日兴, 吕有凯, 等. 早期肠内营养治疗对急性重症胰腺炎患者炎性因子水平的影响及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2429-2432.
- [11] 李燕, 吴浩, 邓一芸, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的变化 [J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(2): 413-416.
- [12] ŞENOCAK R, YIGIT T, KILBAŞ Z, et al. The effects of total colectomy on bacterial translocation in a model of acute pancreatitis[J]. Indian J Surg, 2015, 77(2): 412-418.
- [13] 朱妍, 王志勤, 林兆奋. 谷氨酰胺联合早期肠内营养对急性重症胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位以及炎症反应的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 347-349.
- [14] 许守明. 早期肠内营养与延迟肠内营养对重症急性胰腺炎患者腹内高压及免疫功能的影响 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(14): 1711-1714.
- [15] SUN J K, MU X W, LI W Q, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(6): 917-922.
- [16] 张彩红. 灯盏花素持续性动脉介入对老年重症急性胰腺炎的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(8): 1669-1702.

(唐勇 编辑)