

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.010

· 临床研究 ·

免疫增强型与普通肠内营养制剂对老年重症肺炎营养状态、肠黏膜屏障功能及T细胞亚群的影响*

张晓曼¹ 冯雷² 童金莲¹ 胡晓颖¹ 寇晨¹ 魏彦芳^{2△}

(1 北京医院 / 国家老年医学中心 / 中国医学科学院老年医学研究院 北京 100730;

2 北京市红十字会急救中心重症医学科 北京 100730)

摘要 目的:观察免疫增强型与普通肠内营养制剂对老年重症肺炎营养状态、肠黏膜屏障功能及T细胞亚群的影响。**方法:**选择2017年7月~2020年3月期间我院收治的136例老年重症肺炎患者,根据随机数字表法分为研究组(n=68)、对照组(n=68),对照组患者给予普通肠内营养制剂进行干预,研究组给予免疫增强型肠内营养制剂进行干预,对比两组肠道菌群失调发生率、营养状态、肠黏膜屏障功能、T细胞亚群及并发症发生率。**结果:**研究组的肠道菌群失调发生率低于对照组($P<0.05$)。并发症发生率两组对比无差异($P>0.05$)。两组干预10d后各项营养状态指标:白蛋白(ALB)、前白蛋白(PAB)、血红蛋白(HGB)均较干预前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。干预10d后两组各项肠黏膜屏障功能指标:内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)均较干预前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。干预10d后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较干预前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),CD8⁺较干预前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**免疫增强型肠内营养制剂与普通肠内营养制剂相比,安全性相当,但前者对老年重症肺炎患者的营养状态、肠黏膜屏障功能、免疫功能改善效果均更好,且肠道菌群失调发生率更低。

关键词:肠内营养制剂;老年;重症肺炎;营养状态;肠黏膜屏障功能;T细胞亚群**中图分类号:**R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2245-04

Effects of Immunoenhanced and Common Enteral Nutrition Preparations on Nutritional Status, Intestinal Mucosal Barrier Function and T-cell Subsets in Elderly with Severe Pneumonia*

ZHANG Xiao-man¹, FENG Le¹, TONG Jin-lian¹, HU Xiao-ying¹, KOU Chen¹, WEI Yan-fang^{2△}

(1 Beijing Hospital/National Geriatric Medical Center/Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China;

2 Department of Critical Care Medicine, Beijing Red Cross Emergency Center, Beijing, 100730, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of immunoenhanced and common enteral nutrition preparations on nutritional status, intestinal mucosal barrier function and T-cell subsets in elderly with severe pneumonia. **Methods:** 136 elderly patients with severe pneumonia admitted to our hospital from July 2017 to March 2020 were selected, and randomly divided into study group(n=68), control group(n=68). The control group was treated with common enteral nutrition preparations for intervention, and the study group was treated with immunoenhanced enteral nutrition preparations for intervention. The incidence rate of intestinal flora imbalance, nutritional status, intestinal mucosal barrier function, T cell subpopulation and complication rate were compared between the two groups. **Results:** The incidence rate of intestinal flora imbalance in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). No significant difference in incidence rate of complications between two groups ($P>0.05$). 10 d after intervention, the nutritional status indicators of the two groups: albumin (ALB), prealbumin (PAB) and hemoglobin (HGB) were higher than before intervention, and study group was higher than control group ($P<0.05$). 10d after intervention, functional indicators of intestinal mucosal barrier in the two groups: endotoxin (ET) and di-amino oxidase (DAO) were lower than before intervention, and study group was lower than control group ($P<0.05$). 10 d after intervention, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in two groups were higher than before intervention, and study group was higher than control group ($P<0.05$), and CD8⁺ was lower than before intervention, and study group was lower than control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with common enteral nutrition preparations, immunoenhanced enteral nutrition preparations can improve the nutritional status of elderly patients with severe pneumonia, promote recovery of intestinal mucosal barrier function, improve the body's immune function, and reduce the incidence rate of intestinal flora imbalance.

Key words: Enteral nutrition preparation; Elderly; Severe pneumonia; Nutritional status; Intestinal mucosal barrier function; T cell subsets**Chinese Library Classification(CLC): R563.1 Document code: A****Article ID:** 1673-6273(2021)12-2245-04

* 基金项目:北京市科技计划项目(Z181100001718160)

作者简介:张晓曼(1981-),女,硕士研究生,研究方向:老年危急重症疾病,E-mail: zhangxiaoman120419@163.com

△ 通讯作者:魏彦芳(1977-),男,本科,副主任医师,研究方向:重症医学,E-mail: wylf15301059242@126.com

(收稿日期:2020-11-04 接受日期:2020-11-27)

前言

重症肺炎是呼吸系统疾病中常见的危急重症，其发病是由于肺组织遭受到病毒、细菌、缺氧以及酸中毒等的侵袭引起损伤，常常会累及多个器官，危急患者性命^[1]。尤其对于老年重症肺炎患者来说，其本身各脏器功能退化，免疫能力降低，受基础疾病、营养不良等方面的影响，病情进展更为迅速、危重，死亡率较高^[2]。重症肺炎患者机体处于高分解状态，能量需求较高^[3]。有报道表明^[4]，该病患者营养不良发生率高达60%，且营养不良还可引起全身脏器衰竭，增加各种并发症发生率。肠内营养是近年来提出的一种新的临床营养支持方式，可全面改善人体营养状况，促进机体各种功能恢复^[6,7]。普通肠内营养制剂可降低机体的高代谢，促进患者机体恢复，但其不含免疫增强物质^[8,9]。免疫增强型肠内营养制剂含有免疫增强物质，且含有膳食纤维，可促进肠道恢复^[10]。本研究通过对比免疫增强型与普通肠内营养制剂对老年重症肺炎营养状态、肠黏膜屏障功能及T细胞亚群的影响，旨在为该病营养支持方式的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年7月~2020年3月期间我院收治的136例老年重症肺炎患者，纳入标准：(1)符合中华医学会呼吸病学分会制订的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南（2016年版）》^[11]相关标准；(2)胃肠道解剖结构完整并具有一定的功能；(3)年龄≥60岁；(4)知情本研究且签署了同意书。排除标准：(1)存在肠内营养禁忌证或无法达到目标喂养量者；(2)有消化道手术史者；(3)存在恶性肿瘤病变者；(4)合并免疫缺陷、急慢性感染者；(5)严重胃肠道或肝肾等脏器疾患、代谢性疾病、心脑血管疾病患者。根据随机数字表法分为对照组(n=68)和研究组(n=68)，其中对照组男39例，女29例，年龄60~82岁，平均(72.46±3.85)岁；体质质量指数(BMI)20~27 kg/m²，平均(23.51±1.24)kg/m²。研究组男37例，女31例，年龄62~82岁，平均(72.25±2.96)岁；BMI 21~28 kg/m²，平均(23.83±1.36)kg/m²。两组一般资料对比无差异(P>0.05)，具有可比性。

1.2 方法

表1 两组营养状态指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of nutritional status indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	ALB(g/L)		PAB(mg/dl)		HGB(g/L)	
	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention
Control group(n=68)	32.87±5.22	38.71±5.26 ^a	18.68±3.71	23.02±2.57 ^a	96.53±8.17	107.08±9.29 ^a
Study group(n=68)	32.26±4.87	45.60±6.17 ^a	18.22±3.74	25.11±2.41 ^a	96.28±7.36	114.33±10.25 ^a
t	0.705	7.008	0.720	4.892	0.187	4.322
P	0.482	0.000	0.473	0.000	0.852	0.000

Note: compared with that before intervention, ^aP<0.05.

2.3 两组肠黏膜屏障功能指标对比

两组干预前肠黏膜屏障功能指标比较无统计学差异(P>0.05)，干预10d后两组ET、DAO均较干预前降低，且研究组低

入院后两组患者均给予常规综合治疗，包括氧疗、抗感染、抗休克等。入院1d后启动肠内营养支持干预。急性应激期患者予以20~25 kcal/(kg·d)，病情稳定后则加量至30~35 kcal/(kg·d)。在此基础上，对照组给予普通肠内营养制剂(国药准字J20130178，费森尤斯卡比华瑞制药有限公司，规格：500 mL)进行干预，研究组给予免疫增强型肠内营养制剂(国药准字H20020588，费森尤斯卡比华瑞制药有限公司，规格：500 mL)进行干预。两组均干预10d。

1.3 观察指标

(1)采集两组患者干预10d后的粪便标本，进行粪便细菌培养。记录两组肠道菌群失调发生率。肠道菌群失调的标准为干预过程中患者突然出现腹泻或症状加重，粪便培养出白假丝酵母、葡萄球菌或其他耐药细菌。(2)于干预前、干预10d后采集患者空腹肘静脉血6mL，血清样本经离心半径15.5 cm，3300 r/min离心14 min，取上清液置于冰箱中待测。采用改良酶学分光光度法测定白蛋白(ALB)、前白蛋白(PAB)、血红蛋白(HGB)及内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)水平。采用美国BD公司生产的Fiscalibar流式细胞仪检测T细胞亚群，包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺，并计算CD4⁺/CD8⁺。检测过程中所用仪器及试剂盒购自碧迪医疗器械(上海)有限公司，严格遵守说明书步骤进行操作。(3)记录两组干预期间并发症发生情况。

1.4 统计学方法

SPSS 25.0进行数据分析。以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料，采用t检验。计数资料以百分率表示，采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组肠道菌群失调发生率对比

干预10d后，对照组的肠道菌群失调发生率为13.24%(9/68)，研究组的肠道菌群失调发生率为2.94%(2/68)，研究组的肠道菌群失调发生率低于对照组($\chi^2=4.847, P=0.028$)。

2.2 两组营养状态指标对比

干预前两组各项营养状态指标比较无统计学差异($P>0.05$)，干预10d后两组ALB、PAB、HGB均较干预前升高，且研究组高于对照组($P<0.05$)，详见表1。

于对照组($P<0.05$)，详见表2。

2.4 两组T淋巴细胞亚群对比

干预前两组各项T淋巴细胞亚群指标比较无统计学差异

($P>0.05$), 干预 10 d 后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4^{+/CD8⁺ 均较干预前升高, 且研究组高于对照组($P<0.05$), CD8⁺ 较干预前降低,}

且研究组低于对照组($P<0.05$), 详见表 3。

表 2 两组肠黏膜屏障功能指标对比(±s)

Table 2 Comparison of intestinal mucosal barrier function between the two groups(±s)

Groups	ET(EU/mL)		DAO(U/mL)	
	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention
Control group(n=68)	0.64±0.08	0.47±0.07 ^a	4.34±0.21	3.17±0.24 ^a
Study group(n=68)	0.63±0.09	0.31±0.06 ^a	4.29±0.28	2.21±0.18 ^a
t	0.685	14.311	1.178	26.388
P	0.495	0.000	0.241	0.000

Note: compared with that before intervention, ^a $P<0.05$.

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群对比(±s)

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups(±s)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ^{+/CD8⁺}	
	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention	Before intervention	10 d after intervention
Control group(n=68)	37.51±4.64	41.83±5.32 ^a	34.23±4.53	37.92±4.15 ^a	29.59±3.68	26.85±3.59 ^a	1.16±0.27	1.41±0.33 ^a
Study group(n=68)	37.27±4.71	45.99±5.28 ^a	33.82±4.42	41.23±5.14 ^a	29.67±3.78	23.16±3.14 ^a	1.14±0.19	1.78±0.29 ^a
t	0.299	4.577	0.534	4.132	0.125	10.961	0.500	6.945
P	0.765	0.000	0.594	0.000	0.901	0.000	0.618	0.000

Note: compared with that before intervention, ^a $P<0.05$.

2.5 两组并发症发生率对比

干预 10 d 后, 对照组发生呼吸衰竭、弥漫性血管内凝血、菌血症各 1 例, 心力衰竭 2 例, 并发症发生率为 7.35%(5/68); 研究组发生弥漫性血管内凝血、心力衰竭、呼吸衰竭各 1 例, 并发症发生率为 4.41%(3/68); 两组并发症发生率对比差异无统计学意义($\chi^2=0.531$, $P=0.466$)。两组均未出现死亡病例。

3 讨论

老年重症肺炎患者常伴有组织灌注不足、低氧血症, 上述病理变化可导致肠道黏膜缺氧、缺血、细胞能力代谢障碍, 引起肠道细菌移位、ET 入血, 加重炎性反应, 更有甚者导致全身炎症功能综合征^[12-14]。由于肠黏膜屏障功能障碍能量消耗增加等原因导致重症肺炎患者存在营养不良, 能量的摄入不足可加重脏器耗损, 致使病情加重, 直接影响患者的预后^[15]。肠内营养是老年重症肺炎患者常用的能量供给方式, 主要是指应用于临床中经口食入或消化道管饲的方式摄入机体所需要的营养基质和营养素^[16,17]。该方式符合人体胃肠道的生理功能需求, 可及时补充机体所需营养^[18]。加之肠内营养使胃肠道黏膜屏障受到保护, 改善胃肠道血液灌注, 稳定机体内环境。大量临床研究表明^[19,20], 重症肺炎患者给予肠内营养干预可有效改善其营养不良状况。普通肠内营养制剂、免疫增强型肠内营养制剂均是临床常用的肠内营养乳剂, 但有关两者的具体效果优劣尚存在一定的争议。

本次研究结果显示, 免疫增强型肠内营养制剂可促进老年重症肺炎患者的肠黏膜屏障功能恢复, 降低肠道菌群失调发生率。普通肠内营养制剂的主要营养成分包括氨基酸、蛋白质、糖类、脂肪类、膳食纤维、维生素、矿物质等, 可促进患者机体恢复, 维持肠黏膜形态的完整性^[21]。而免疫增强型肠内营养制剂除了具有普通肠内营养制剂该有的作用外, 其还富含核苷酸、ω-3 多不饱和脂肪酸、膳食纤维和精氨酸等营养成分, 其中核苷酸由 RNA 与 DNA 结合而成, 是快速更新组织细胞代谢的能量来源, 一旦核苷酸不足, 会造成肠黏膜细胞、巨噬细胞数量减少^[22]。精氨酸能刺激 B 淋巴细胞的增殖, 增强巨噬细胞的吞噬能力的溶解作用, 增强机体的免疫作用, 同时其还可降低肠黏膜通透性, 增加小肠绒毛数量及黏膜厚度, 减少肠道细菌易位机会^[23]。膳食纤维具有良好的可调节肠道功能和维护肠黏膜屏障功能等作用^[24]。ω-3 多不饱和脂肪酸可减少蛋白质消耗, 降低感染、创伤后患者的代谢率^[25]。本研究结果显示, 免疫增强型肠内营养制剂可有效改善老年重症肺炎患者的营养状态, 提高机体免疫功能。这与既往宋歌等^[26]学者的研究结果基本一致。免疫增强型肠内营养制剂中含有的膳食纤维可在肠道中发酵产生短链脂肪酸, 短链脂肪酸与结肠黏膜细胞结合后, 可刺激胃肠道激素释放而促进肠黏膜细胞的增殖与分化, 同时增强机体对水、钠的吸收, 为机体提供强力营养和保护作用^[27]。近年来, 也有研究指出^[28], 补充核苷酸, 能够改善机体免疫力。而 ω-3 多不饱和脂肪酸的代谢成分具有免疫调节作用, 可通过降低单

核细胞的吞噬作用,减轻嗜中性粒细胞的趋化能力,进而抑制淋巴细胞激活、抗原呈递细胞的作用,最终达到抑制相应的免疫分析表达,调节机体免疫功能的效果^[29,30]。在并发症的发生情况方面,两组并发症发生率对比差异无统计学意义,可能是入选患者存在个体差异所致。有关确切的安全性还有待以后纳入大样本量的深入研究。

综上所述,免疫增强型肠内营养制剂与普通肠内营养制剂相比,安全性相当,但前者对老年重症肺炎患者的营养状态、肠黏膜屏障功能、免疫功能改善效果均更好,且肠道菌群失调发生率更低。

参考文献(References)

- [1] Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23(3): 193-197
- [2] Garnacho-Montero J, Barrero-García I, Gómez-Prieto MG, et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(9): 667-677
- [3] Chahin A, Opal SM. Severe Pneumonia Caused by Legionella pneumophila: Differential Diagnosis and Therapeutic Considerations [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31(1): 111-121
- [4] Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(2): 179-184
- [5] Leoni D, Rello J. Severe community-acquired pneumonia: optimal management[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(2): 240-247
- [6] Masaki S, Kawamoto T. Comparison of long-term outcomes between enteral nutrition via gastrostomy and total parenteral nutrition in older persons with dysphagia: A propensity-matched cohort study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0217120
- [7] Albert BD, Zurakowski D, Bechard LJ, et al. Enteral Nutrition and Acid-Suppressive Therapy in the PICU: Impact on the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(10): 924-929
- [8] Olveira G, Ángel Martínez-Olmos M, de Bobadilla BF, et al. Patients' and professionals' preferences in terms of the attributes of home enteral nutrition products in Spain. A discrete choice experiment [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(2): 272-280
- [9] Valizadeh Hasanloei MA, Shariatpanahi ZV, Vahabzadeh D, et al. Non-diabetic Hyperglycemia and Some of Its Correlates in ICU Hospitalized Patients Receiving Enteral Nutrition [J]. *Maedica (Buchar)*, 2017, 12(3): 174-179
- [10] Bonam SR, Partidos CD, Halmuthur SKM, et al. An Overview of Novel Adjuvants Designed for Improving Vaccine Efficacy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(9): 771-793
- [11] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279
- [12] 李晓娟, 周亮, 金丽娟, 等. 血必净联合利奈唑胺注射液对老年重症肺炎患者血清肺表面活性蛋白、基质金属蛋白酶及其组织抑制剂水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4773-4777
- [13] Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103 (3): 487-501
- [14] Jonnalagadda S, Rodríguez O, Estrella B, et al. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0171687
- [15] Zhang S, Sammon PM, King I, et al. Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis [J]. *J Glob Health*, 2016, 6(1): 010408
- [16] Fan M, Wang Q, Fang W, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes [J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31(4): 213-220
- [17] Peters EG, Smeets BJJ, Nors J, et al. Perioperative lipid-enriched enteral nutrition versus standard care in patients undergoing elective colorectal surgery (SANICS II): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 242-251
- [18] Akiyama Y, Iwaya T, Endo F, et al. Evaluation of the need for routine feeding jejunostomy for enteral nutrition after esophagectomy [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(12): 6854-6862
- [19] Nishioka S, Okamoto T, Takayama M, et al. Malnutrition risk predicts recovery of full oral intake among older adult stroke patients undergoing enteral nutrition: Secondary analysis of a multicentre survey (the APPLE study)[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(4): 1089-1096
- [20] Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, et al. Pectin-containing liquid enteral nutrition for critical care: a historical control and propensity score matched study[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(1): 57-63
- [21] Wang G, He F, Xu Y, et al. Immunopotentiator Thymosin Alpha-1 Promotes Neurogenesis and Cognition in the Developing Mouse via a Systemic Th1 Bias[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(6): 675-684
- [22] Zhang W, Wang L, Yang T, et al. Immunopotentiator-Loaded Polymeric Microparticles as Robust Adjuvant to Improve Vaccine Efficacy [J]. *Pharm Res*, 2015, 32(9): 2837-2850
- [23] Azim A, Haider AA, Rhee P, et al. Early feeds not force feeds: Enteral nutrition in traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(3): 520-524
- [24] Lee JC, Williams GW, Kozar RA, et al. Multitargeted Feeding Strategies Improve Nutrition Outcome and Are Associated With Reduced Pneumonia in a Level 1 Trauma Intensive Care Unit [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(3): 529-537
- [25] Ohbe H, Jo T, Matsui H, et al. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(2): 378-384
- [26] 宋歌, 吕月涛, 狄林林, 等. 免疫肠内营养对重症肺炎病人肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(2): 86-89, 93
- [27] Toh Yoon EW. A novel semi-solidifying liquid formula via the nasogastric route to maintain enteral nutrition in the event of recurrent aspiration pneumonia: A case report [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6 (9): 1708-1712
- [28] 池东, 潘胜平, 周文. 脱氧核苷酸钠片治疗成人病毒性心肌炎的免疫学观察[J]. 重庆医学, 2020, 49(14): 2368-2372
- [29] 廖新成, 郭光华. ω-3 多不饱和脂肪酸对急性肺损伤炎症反应及免疫功能影响的机制研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志, 2020, 15(3): 219-222
- [30] 刘金霞, 陈祥荣, 黄天造, 等. 含ω-3 多不饱和脂肪酸肠内免疫营养支持对重型颅脑损伤机械通气患者呼吸机相关性肺炎的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(5): 267-271