

· 综述 ·

肠道免疫机制对肠内营养改善患者结局的影响

张睿 何桂珍

【摘要】胃肠道作为人体最大的保护屏障,能够帮助机体抵御外界有害物质的侵袭和攻击,其保护屏障分别为:机械屏障、生物屏障和免疫屏障。近年来越来越多的研究表明胃肠道免疫屏障的重要性及其免疫机制在肠内营养改善患者结局过程中发挥着重要作用。本文将从肠道免疫机制对肠内营养改善患者结局的影响作一综述。

【关键词】肠道免疫机制;肠内营养;固有免疫;获得性免疫; ω -3 多不饱和脂肪酸

【中图分类号】R659 【文献标志码】A 【文章编号】1674-635X(2011)05-0330-04

Gut immunologic mechanism in the improvement of clinical outcome by enteral nutrition ZHANG Rui*,

HE Gui-zhen. * Department of Parenteral and Enteral Nutrition, PUMC Translational Medicine Center, Peking Union Medical College Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: HE Gui-zhen, E-mail: hgzpumc@163.com

【Abstract】As the largest protective barrier of the body, gastrointestinal tract helps the organism resist the invasion and attacks of harmful substances from the outside world. There are three kinds of protective barriers: mechanical barrier, biotical barrier, and immune barrier. In recent years, increasing researches indicate the importance of gastrointestinal immune barrier and the important immunologic mechanism of enteral nutrition in improving the clinical outcome. This article reviews the effect of gut immunity in the improvement of clinical outcome by enteral nutrition.

【Key words】Gut immunologic mechanism; Enteral nutrition; Innate immunity; Adaptive immunity; ω -3 polyunsaturated fatty acids

临床及动物实验已证实肠内营养 (enteral nutrition, EN) 具有保护肠黏膜,提高肠道免疫修复功能的作用^[1-2]。EN 通过改变细胞因子分泌和淋巴细胞及嗜中性粒细胞来促进机体固有免疫和获得性免疫,影响全身的免疫反应,从而引起机体代谢的变化,改善患者营养状态,达到降低感染率和缩短住院时间的效果^[3-4]。本文从 EN 对肠道免疫的影响及改善患者结局作一综述。

1 胃肠道免疫机制

胃肠道免疫由一个复杂的肠道免疫系统组成,肠道免疫系统是指由有结构的组织黏膜滤泡和弥散淋巴组织构成的肠伴随淋巴组织 (gut-associated

lymphoid tissue, GALT), 也称肠道黏膜免疫系统,是人体最大的一个免疫器官^[5]。

1.1 先天性防御机制

肠黏膜的面积约 400 m²,为消化、吸收以及免疫系统与外环境接触提供了很大空间,它和其中的内容物包括细菌、毒素及其产物对各种疾病的发生发展起着重要作用,直接影响患者的临床预后^[6]。正如 Wilmore^[7]教授指出的“肠道是应激的中心器官”,胃肠道目前被认为是一个具有重要的免疫、内分泌和屏障功能的脏器。

先天性免疫为人体提供对抗外来有害因素的第一道防线,并从胃肠道排除大多数致病菌而不引起炎症。先天性免疫以非免疫学成分和免疫学成分对抗致病菌和其他有害抗原。非免疫学成分由体内的生理性抗菌剂 (包括胃酸、胆盐等) 和机械屏障组成,免疫学成分则包括吞噬细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 和补体系统。作为机械屏障重要组成部分的小肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 在肠道免疫防御过程中发挥着重要

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2011.05.012

基金项目: 北京自然科学基金资助项目 (7102127)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肠外肠内营养科 协和转化医学中心

通信作者: 何桂珍, E-mail: hgzpumc@163.com

作用,这是一类非专职性抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC),呈递抗原的能力在很大程度上取决于肠道的炎症状态。IECs 对非炎症状态下黏膜免疫的维持及炎症状态下免疫系统的激活都十分重要。由 IECs 刷状缘表面分布的糖萼、碱性磷酸酶、sIgA 以及杯状细胞分泌的黏液共同组成的屏障可以阻止食物抗原和外来微生物抗原的侵入,进而控制宿主局部和系统反应,发挥屏障作用^[8]。IECs 产生的因子还可以作用于 APCs 和淋巴细胞来调节肠内免疫的动态平衡^[9]。

1.2 获得性防御机制

胃肠道的获得性免疫主要通过 GALT 来发挥作用。GALT 既能抵御致病因子入侵,又可耐受肠道非致病菌群,其作用机制是在抗原刺激下产生局部免疫反应,中和抗原物质 (主要是产生大量的 sIgA)^[10]。GALT 通过屏障机制阻止有害微生物和致病菌侵入全身循环^[11],在体内以 3 种形态存在:肠上皮内淋巴细胞 (intraepithelial lymphocyte, IELs),是位于基底膜附近上皮细胞之间的单个免疫细胞;存在于固有层的淋巴细胞;聚集的淋巴组织,包括派氏集合淋巴结 (Peyer's patches) 和肠系膜淋巴结等。

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和巨噬细胞被称为专职 APC。DC 也是目前所知抗原提呈能力最强的 APC。肠道中的 DC 接受和处理各种抗原,然后将处理后的抗原呈递给幼稚型 T 辅助细胞 (naive T helper CD4⁺, Th0)。由于提呈抗原的不同, Th0 和 DC 之间相互作用并通过结合 MHC II 类分子,使 Th0 分化成为 3 种类型的 Th 细胞,即 Th1、Th2 和 Th3^[12]。

B 细胞在 Th2 细胞因子如 IL-5、IL-6、IL-10 和 TGF- β 影响下,在固有层分化成浆细胞,浆细胞产生 IgA (占总免疫球蛋白的 70%~80%) 和 IgM (占总免疫球蛋白的 5%~15%)^[13]。

2 EN 对肠道免疫功能的影响

胃肠道结构和功能的完整性取决于肠内进食。肠内进食可维持 IECs 之间的紧密连接,刺激肠道血流产生和释放各种内源性物质如胆囊收缩素、胃泌素、蛙皮素和胆盐等,这些物质对小肠上皮有极大的营养作用^[6]。以往的实验已经证明蛙皮素在肠外营养、小肠移植手术、免疫抑制剂、严重烧伤、缺血再灌注损伤、胆道梗阻大鼠等动物模型中具有促进肠黏膜和免疫功能损伤修复的作用^[1]。洪书剑

等^[2]的研究指出,在营养充足的情况下,IELs 和 CD8⁺ 细胞因子的数量明显高于营养不良的状态,粘蛋白-2 阳性细胞数量和黏膜厚度均增加,说明 EN 可有效保护肠黏膜,提高肠上皮的免疫功能。早期 EN 可增加胃黏膜能量贮备,对胃黏膜具有细胞保护作用^[14]。EN 能够明显降低患者上消化道黏膜内的促炎因子如 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 的表达^[15]。最近的研究报道,对于急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征这类危重患者来说,早期 EN 支持可调节机体应激反应和系统性免疫反应,降低疾病的严重程度^[16]。蒋朱明等^[17-18]的多中心临床研究表明,在等氮等热量的基础上,与肠外营养相比,EN 能够增加血浆谷氨酰胺水平,降低肠道通透性,减少营养液费用,缩短住院时间。在急性重症胰腺炎患者中,EN 相对于全胃肠外营养能够降低血浆内毒素、二胺氧化酶浓度和肠道通透性,具有改善肠道屏障功能和降低脓毒性并发症的作用^[19-20]。

相反,在肠道禁食时,用或不用肠外营养都可导致肠道功能和结构完整性退化。研究表明,动物禁食可导致细菌过量生长,黏膜丧失对细菌入侵的防御功能,需氧菌过度生长以及肠道 sIgA 水平下降,从而导致细菌移位^[21]。GALT 及 sIgA 减少会增加感染的敏感性^[2]。急性禁食可导致消化道黏膜局部的防御能力下降及胃肠道内细菌过度生长^[22]。肠黏膜机械屏障的防御在禁食状态下会降低,进而影响免疫屏障^[23]。有研究证实,肠道饥饿 18~20 h,肠上皮就开始萎缩和脱落^[24]。在危重病症中,肠内进食对患者的免疫状态有很大影响,通过维持正常肠道菌群,减少细菌等有害物质与天然免疫学成分 (巨噬细胞、IECs、NK 细胞等) 的相互作用,减少细菌对肠黏膜的侵犯。一些细菌和内毒素可以激活巨噬细胞释放炎症因子 IL-6、TNF- α 、NO 等,其中的 NO 是一种新型免疫分子和炎症递质,有较强的生物活性,可阻断线粒体功能,阻碍 DNA 合成,导致肠黏膜细胞损伤。感染后内毒素和细胞因子可刺激诱导型一氧化氮合酶 (induced nitric oxide synthase, iNOS) 催化生成 NO,产生大量 NO,抑制平滑肌收缩,使胃肠道运动减慢^[25]。有研究表明溃疡性结肠炎患者合并细菌感染时会产生大量内毒素,使结肠固有肌层中存在的 iNOS 活性增强,可导致肠道反应性增高,从而加重胃肠道炎症^[26]。肠道禁食时,不论是否给予肠外营养,这些淋巴细胞群的平衡都会改变。严重创伤后肠道禁食会增加细菌入侵和肠道黏膜巨噬细胞的活

化,从而刺激天然免疫^[27]。由此可知,食物对胃肠道的刺激对于黏膜免疫功能非常重要,也说明 EN 可能是通过影响胃肠道免疫机制来对机体进行调节的。

3 免疫 EN 对疾病结局的影响

动物实验和临床实践发现,一些特殊营养物质不仅能防治营养物质缺乏,而且以特定方式刺激免疫细胞增强应答功能,调控细胞因子的产生和释放,维持正常、适度的免疫反应,维持肠道屏障功能,因此在普通营养配方的基础上添加某些特殊营养物质,可利用其药理学作用达到治疗调节机体代谢和免疫功能的目的,改变抗炎性与促炎性细胞因子的平衡^[28]。已经证实谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFA)、核苷酸和益生菌属都对免疫功能具有重要影响,且具有改善肠道屏障功能的作用^[28]。有研究表明,严重烧伤患者在接受富含精氨酸的 EN 后,营养状况和细胞免疫功能明显改善^[29]。因此这类特殊营养物质被称为“免疫营养素”或“免疫调节物”。江华等^[30]对 17 个研究免疫 EN 对外科术后和危重患者预后影响的随机对照试验进行了 Meta 分析,结果表明外科术后患者应用免疫 EN 制剂可降低感染率,缩短住院时间,并可能减少住院费用。本课题组的研究表明,EN 液中添加谷氨酰胺和 ω -3PUFA 能够弱化大鼠肠道炎症,阻止肺损伤,降低系统性炎症反应的程度^[31]。创伤和败血症引起系统性炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 可能受肠道进食和禁食时不同免疫反应的影响^[32]。SIRS 通过增加促炎症细胞因子 IL-1、IL-2、INF- γ 和 TNF- α 的表达,上调和非特异性激活固有免疫系统,这是典型的 Th1 途径:创伤后禁食可能促进 SIRS 的发展,刺激固有免疫系统和获得性免疫系统,使得 Th2 向 Th1 途径转换;早期肠内进食通过刺激重返 Th2 途径,减弱 SIRS。在某些创伤和大外科手术中,患者的功能性免疫被抑制,实际可能属于 CARS,这时以 Th2 途径为主,IL-4、IL-10 和 IL-13 增加^[33]。此时加入精氨酸可刺激免疫系统^[34],减少感染率。如果患者在住院期间发生败血症,诱发 SIRS, Th1 途径将再次占主要地位,这时提供免疫营养剂 ω -3PUFA,可减弱后续炎症反应。本课题组实验证明,在肠道

缺血再灌注损伤模型中, ω -3PUFA 的 EN 效果显著优于普通 EN 组^[35]。Schmöcker 等^[36]发现,在小鼠化学性肝损伤时,给予 ω -3PUFA 可抑制 TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 和 IL-6 的表达,从而抑制炎症反应。蒋朱明等^[37]开展的 120 例随机、对照、双盲多中心临床研究发现,精氨酸、 ω -3 脂肪酸等强化的 EN 剂在改善肠黏膜通透性、体液免疫、细胞免疫指标和减少住院时间等方面优于基本型 EN 剂。另一项历时 14 年,包含 2730 名胃肠大手术患者的随机对照试验结果也显示,手术期间使用肠内免疫营养能够降低并发症发生率,缩短住院时间^[38]。虽然大量研究表明危重患者的营养支持已由过去的辅助治疗转变为一项基础治疗,但精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3PUFA、锌、硒等免疫营养制剂的作用仍需更多研究来证实^[39]。

综上,EN 符合肠道的生理状态以及肠道免疫机制,并且与其相互作用,在临床上达到了改善患者结局的作用。随着对胃肠道免疫屏障的认识逐渐深入,人们意识到肠道功能的重要性,特别是在危重患者中,肠道、全身免疫反应和 EN 之间存在着重要的相互关系,在临床中可运用这种相互关系来辅助治疗胃肠道疾病。运用肠道与免疫营养素的相互作用可抵御细菌对宿主的侵犯,改变淋巴细胞增殖和细胞因子的释放,有助于全身免疫反应,减弱疾病发展和生理应激反应。肠内给予益生菌可降低结肠常驻菌落的致病性,对这些“好”细菌进行基因工程改造使它们产生某些生长因子或特殊营养物质以维持危重患者肠道的正常状态,改善患者的免疫功能,有利于预后。肠道免疫提出了一个新的辅助治疗手段,可使 EN 进一步改善患者的临床结局,但如何更好地加以利用还有待深入研究探索。

参 考 文 献

- [1] Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Charonis AS, et al. Experimental obstructive jaundice alters claudin-4 expression in intestinal mucosa: effect of bombesin and neurotensin [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(21):3410-3415.
- [2] 洪书剑,顾国胜,任建安,等. 肠内营养对长期禁食肠痿患者肠黏膜上皮内淋巴细胞及黏液屏障功能的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(6):527-529.
- [3] 蒋朱明,王秀荣,顾倬云,等. 肠内或肠外营养对手术后病人的氮平衡、肠通透性、血浆氨基酸及费用等的影响 (60 例随机、对照、多中心临床研究) [J]. 中国临床营养杂志, 2001, 9(2):73-76.
- [4] Nickkhogh A, Schneider H, Encke J, et al. PROUD: Effects of

- preoperative long-term immunonutrition in patients listed for liver transplantation [J]. *Trials*, 2007, 8(1):20.
- [5] Phillips-Qualigiani JM, Lamm ME. Migration of lymphocytes in mucosal immune system [M] // Husband AJ, ed. *Migration and homing of lymphoid cells*, Vol II. Boca Raton: CRC Press, 1988: 53-75.
- [6] Jabbar A, Chang WK, Dryden GW, et al. Gut immunology and the differential response to feeding and starvation [J]. *Nutr Clin Pract*, 2003, 18(6):461-482.
- [7] Wilmore DS, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. The gut: a central organ after surgical stress [J]. *Surgery*, 1988, 104(5):917-923.
- [8] Castellini C, Cardinali R, Rebollar PG, et al. Feeding fresh chicory (*Chicoria intybus*) to young rabbits: performance, development of gastrointestinal tract and immune functions of appendix and Peyer's patch [J]. *Anim Feed Sci and Tech*, 2007, 134(1-2):56-65.
- [9] Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut [J]. *Nature*, 2008, 455(7216):425-435.
- [10] 曹珊. 胃肠道黏膜屏障与自身免疫性疾病 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2007; 16(2):198-200.
- [11] Kobozev I, Karlsson F, Grisham MB. Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1207 Suppl 1:E86-E93.
- [12] Agrawal S, Gupta S, Agrawal A. Human dendritic cells activated via dectin-1 are efficient at priming Th17, cytotoxic CD8 T and B cell responses [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13418.
- [13] Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78 Suppl 1:S47-S60.
- [14] 高英丽, 朱京慈. 早期肠内营养对重型颅脑损伤后大鼠胃黏膜能量合成的影响 [J]. *中国实用护理杂志*, 2005, 21(12):32-33.
- [15] Smith AR, Macfarlane S, Furrie E, et al. Microbiological and immunological effects of enteral feeding on the upper gastrointestinal tract [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 3):359-365.
- [16] Krzak A, Pleva M, Napolitano LM, et al. Nutrition Therapy for ALI and ARDS [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(3):647-659.
- [17] 蒋朱明, 曹金铎, 蔡东联, 等. 肠内或肠外营养对术后患者肝功能、肠通透性、血谷氨酰胺的影响及费用比较 (120 例随机、对照、多中心临床研究). *中国临床营养杂志*, 2002, 10(1):6-9.
- [18] 蒋朱明, 王秀荣, 顾倬云, 等. 肠内、肠外营养对术后病人肠通透性等影响的随机、对照、多中心临床研究. *中国临床营养杂志*, 2001, 9(1):7-11.
- [19] 许春芳, 黄晓曦, 沈云志, 等. 肠内营养与肠外营养对重症急性胰腺炎患者肠屏障功能影响的比较 [J]. 2011, 50(5):370-373.
- [20] Vieira JP, Araújo GF, Azevedo JR, et al. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis [J]. *Acta Cir Bras*, 2010, 25(5):449-454.
- [21] Gomez FE, Lan J, Kang W, et al. Parenteral nutrition and fasting reduces mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) mRNA in Peyer's patches of mice [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(1):47-52.
- [22] 潘国忠, 曹世植. *现代胃肠病学* [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1994: 114-117.
- [23] Kantsos H, Papadopoulos S, Perrea D, et al. Effects of nimodipine administration on small bowel mucosa under conditions of laparotomy and consequent 48-hour starvation in a rat model [J]. *Ann Ital Chir*, 2008, 79(2):143-149.
- [24] Hermesen JL, Sano Y, Kudsk KA. Food fight! Parenteral nutrition, enteral stimulation and gut-derived mucosal immunity [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(1):17-30.
- [25] Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002, 122:44-54.
- [26] 刘建生, 田怡, 冯丽, 等. 溃疡性结肠炎与一氧化氮和氧自由基及 Cajal 间质细胞关系研究 [J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(11):785-786.
- [27] Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition [J]. *Am J Surg*, 2002, 183:390-398.
- [28] Huang Y, Shao XM, Neu J. Immunonutrients and neonates [J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(3):122-128.
- [29] 郭光华, 白祥军. 强化精氨酸肠内营养对烧伤患者营养状况和细胞免疫的影响 [J]. *中华烧伤杂志*, 2009, 25(3):211-214.
- [30] 江华, 蒋朱明, 罗斌, 等. 免疫肠内营养临床有效性的证据: 中英文文献的系统评价 [J]. *中国医学科学院学报*, 2002, 24(6):552-558.
- [31] He GZ, Dong LG, Cheng XF, et al. Lymph duct ligation during ischemia/reperfusion prevents pulmonary dysfunction in a rat model with ω -3 polyunsaturated fatty acid and glutamine [J]. *Nutrition*, 2011, 27(5):604-614.
- [32] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock*, 2001, 16(2):83-96.
- [33] Miller AC, Rashid RM, Elamin EM. The "T" in trauma: the helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients [J]. *J Trauma*, 2007, 63(6):1407-1417.
- [34] Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, et al. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy [J]. *Surgery*, 2010, 148(3):573-581.
- [35] 何桂珍, 董良广, 周开国, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对肠道缺血再灌注损伤和淋巴干结扎的影响 [J]. *中华临床营养杂志*, 2010, 18(2):95-100.
- [36] Schmöcker C, Weylandt KH, Kahlke L, et al. Omega-3 fatty acids alleviate chemically induced acute hepatitis by suppression of cytokines [J]. *Hepatology*, 2007, 45(4):864-869.
- [37] 蒋朱明, 顾倬云, 陈佛来, 等. 精氨酸、 ω -3 脂肪酸等强化的肠内营养对术后患者免疫、肠通透性及预后的影响 (120 例随机、对照、双盲多中心的临床研究) [J]. *中国医学科学院学报*, 2001, 23(5):515-518.
- [38] Cerantola Y, Hübner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(1):37-48.
- [39] Gerlach AT, Murphy C. An update on nutrition support in the critically ill [J]. *J Pharm Pract*, 2011, 24(1):70-77.