

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.025

## 肠内营养治疗对老年 AECOPD 患者血清 TLR4 及体液免疫功能的影响\*

徐丽倩, 杨 霖, 杨云梅<sup>△</sup>

(浙江大学医学院附属第一医院老年病科, 浙江杭州 310003)

**摘要:**目的 研究肠内营养治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血清 Toll 样受体 4 (TLR4)、免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM 的影响。方法 将该院收治的 60 例 AECOPD 患者纳入研究,随机平均分为两组。对照组进行常规治疗,观察组进行常规治疗联合肠内营养治疗,比较两组外周血 TLR4 的 mRNA 水平、血清 IgA、IgG、IgM 水平。结果 观察组外周血中 TLR4 的 mRNA 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组的 IgG、IgA 水平显著升高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),IgM 水平与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 肠内营养治疗可降低 TLR4 水平,控制炎症反应、上调机体免疫功能,是 AECOPD 患者理想的辅助治疗方法。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 肠内营养治疗; Toll 样受体 4; 免疫功能

**中图分类号:**R592

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)08-1097-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以进行性进展、不完全可逆性气流受限为特征的一种气道及肺部疾病。COPD 急性加重期(AECOPD)常因各类病原体的感染而诱发,若没有得到及时、正确的治疗可进一步发展为呼吸功能衰竭、肺心病、心功能衰竭,以及其他器官功能障碍等<sup>[1]</sup>。营养不良是多数 COPD 患者预后较差的高危因素,并且随病情发展程度会逐渐加重,导致治疗时间延长,病死率增加。COPD 患者出现营养不良后,体液免疫功能下降,抗感染的能力削弱,患者更容易发生呼吸衰竭,甚至达到危重状态及多器官功能不全。COPD 患者采用肠内营养治疗可改善营养状况,提高机体的免疫力,有助于减少入院次数,明显改善临床症状<sup>[2]</sup>。肠内营养制剂(能全力),其疗效已得到广泛的肯定,它是一种灰白色至微黄棕色乳状混悬液,味微甜,它的主要成分是水、麦芽糊精、酪蛋白、植物油、膳食纤维(大豆多糖等)、矿物质、维生素和微量元素等人体必需的营养要素,每瓶规格为 500 mL,每瓶可以提供 750 kcal 的热量。该肠内营养制剂是不含乳糖的,其渗透压为 250 mOsm/L,各种营养成分比较齐全,足以满足人体所需的各种营养<sup>[3]</sup>。Toll 样受体 4(TLR4)是人类发现的第一个 Toll 样受体(TLRs)相关蛋白,主要表达在参与宿主防御能力的细胞上,如粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞、内皮细胞和上皮细胞等,TLR4 属先天性免疫的病原相关分子模式(PAMPs)识别受体,能够识别特定类型微生物的保守分子成分,在天然免疫和获得性免疫中均具有非常重要的作用<sup>[4]</sup>。本试验通过检测

肠内营养制剂对 AECOPD 患者治疗前后外周血单个核细胞 TLR4 及血清中免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG 表达的影响,进一步阐明 TLR4 在 AECOPD 发病机制中可能存在的作用,以及肠内营养治疗对 AECOPD 患者血清 TLR4、体液免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 8 月至 2017 年 6 月本院收治的 60 例 AECOPD 患者纳入本研究,所有入选患者的诊断均符合中华医学会呼吸学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中关于 AECOPD 的标准,同时排除严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、肺结核、肝肾功能障碍患者,对所有入组患者进行治疗风险告知,并签署知情同意书。将入组的 60 例患者分为两组,每组各 30 例。对照组男 18 例、女 12 例,年龄( $67.18 \pm 6.85$ )岁,COPD 病程( $4.65 \pm 0.75$ )年;观察组男 22 例、女 8 例,年龄( $65.23 \pm 7.62$ )岁,COPD 病程( $5.28 \pm 0.62$ )年。两组患者的性别、年龄、病程及症状等一般情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组均进行吸氧、 $\beta$ 受体激动剂+布地奈德雾化吸入、维持水、电解质和酸碱平衡,根据体液病原体培养结果给予敏感抗感染药物。观察组在此基础上给予肠内营养制剂(能全力,纽迪希亚制药有限公司,规格:1.5 kcal $\times$ 500 mL)进行肠内营养剂鼻饲或口服,每日用量 1 000 mL,每天 1 次,少量多次口服或营养剂经鼻胃管持续泵入,疗程共 30 d。

\* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2014KYB086)。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1194070@zju.edu.cn。

**1.2.2 外周血单个核细胞中 TLR4 的 mRNA 水平检测** 两组患者治疗前和治疗后 3 d 时,均抽取空腹肘静脉血 5 mL,并用淋巴细胞分离管分离提取外周血单个核细胞,加入 1 mL trizol(invitrogen)混匀后提取 RNA。采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法,按照 Prime Script™ RT(TaRaKa 公司)的说明书进行逆转录反应得到 cDNA,按照 PCR 说明书(TaRaKa 公司)进行 PCR 反应,反应结束后以 SDS 3.3 软件分析其 ct 值及计算相对表达量(RQ), $RQ = 2^{-\Delta\Delta CT}$ 。该指标由生物技术公司测定。

**1.2.3 体液免疫功能检测** 治疗前和治疗后 3 d 时,对两组患者采集空腹静脉血,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)对血清 IgA、IgM、IgG 进行检测。严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

表 2 两组 IgA、IgG、IgM 水平比较( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

组别	n	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	2.54 ± 0.20	2.50 ± 0.50	11.00 ± 1.10	11.50 ± 1.20	0.90 ± 0.30	0.96 ± 0.10
观察组	30	2.49 ± 0.50	2.87 ± 0.30	11.20 ± 1.03	13.50 ± 1.30	0.90 ± 0.20	1.01 ± 0.10

## 3 讨 论

COPD 患者营养不良发生率高,究其原因,一是因为长期慢性缺氧、心功能不全、胃肠道淤血导致消化吸收功能低下,其次是机体分解代谢及能量消耗增加<sup>[5]</sup>。对 COPD 患者早期进行营养干预,可缩短平均住院日,减少 COPD 患者并发症,营养支持治疗已经成为 COPD 治疗中重要的一环。TLRs 是一类天然免疫受体,最早是在研究果蝇胚胎发育过程中被发现的,决定着果蝇的背腹侧分化<sup>[6]</sup>。随着研究的不断深入,哺乳动物及人类体内也被发现有类似的同源性受体,并统一称为 TLR 家族。目前,已经发现的人 TLRs 家族成员有 12 个,不同的 TLR 配体也有所不同。其中 TLR4 是介导革兰阴性细菌的细胞壁成分脂多糖(LPS)应答的最主要受体<sup>[7]</sup>。大肠埃希菌及一些非肠杆菌属的细菌,例如鲍曼不动杆菌、脑膜炎奈瑟菌及脆弱类杆菌等,都可以通过细胞壁上的 LPS 对单核细胞上 TLR4 信号通路产生作用,通过下游的信号转导途径激活 NF- $\kappa$ B,进而介导 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等炎症因子的释放,直接造成肺泡损伤、病情加重<sup>[8-10]</sup>。近年来,越来越多的研究发现,AECOPD 患者体内多种 TLRs 分子的表达量显著升高且与病情严重程度、炎

性反应程度密切关系。本研究结果显示,AECOPD 观察组患者的单核细胞 TLR4 表达要明显低于对照组,说明 TLR4 表达的减少在 COPD 的病理机制过程中起到重要的作用。肠内营养制剂可提高患者机体免疫力,有助于患者改善营养状况,且减少患者入院治疗次数,使临床效果得到明显改善<sup>[11]</sup>。目前,关于该肠内营养制剂是否通过影响 TLRs 分子的表达来抑制 AECOPD 患者体内的炎性反应也少见报道。为了明确肠内营养制剂辅助治疗对 AECOPD 患者体内 TLRs 所介导炎性反应的影响,本文首先对治疗前后外周血单个核细胞中多种 TLRs 的 mRNA 水平进行了分析,结果显示:AECOPD 患者治疗后外周血单个核细胞中 TLR4 的 mRNA 水平均显著低于治疗前,这说明肠内营养制剂辅助治疗能够抑制 AECOPD 患者体内 TLR4 的表达。Ig 指具有抗体活性或化学结构与抗体分子相似的球蛋白,IgG 是血清中最主要、含量最高的一种 Ig,是机体抗感染的一种重要物质;IgM 是在感染或免疫后最早产生的 Ig,可用于早期感染的诊断,其细胞毒活性和细胞溶解活性也最强;IgA 存在于分泌液中,是机体黏膜局部抗感染免疫的主要抗体。本研究结果显示,观察组患者的血清 IgG、IgA

表 1 两组外周血单个核细胞中 TLR4 mRNA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TLR4	
		治疗前	治疗后
对照组	30	1.003 ± 0.468	0.693 ± 0.357
观察组	30	1.013 ± 0.547	0.332 ± 0.181

**2.2 治疗前后两组免疫功能比较** 两组治疗前 IgA、IgG、IgM 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后观察组 IgA、IgG 水平显著升高,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),IgM 水平与对照组变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

性反应程度密切关系。本研究结果显示,AECOPD 观察组患者的单核细胞 TLR4 表达要明显低于对照组,说明 TLR4 表达的减少在 COPD 的病理机制过程中起到重要的作用。肠内营养制剂可提高患者机体免疫力,有助于患者改善营养状况,且减少患者入院治疗次数,使临床效果得到明显改善<sup>[11]</sup>。目前,关于该肠内营养制剂是否通过影响 TLRs 分子的表达来抑制 AECOPD 患者体内的炎性反应也少见报道。为了明确肠内营养制剂辅助治疗对 AECOPD 患者体内 TLRs 所介导炎性反应的影响,本文首先对治疗前后外周血单个核细胞中多种 TLRs 的 mRNA 水平进行了分析,结果显示:AECOPD 患者治疗后外周血单个核细胞中 TLR4 的 mRNA 水平均显著低于治疗前,这说明肠内营养制剂辅助治疗能够抑制 AECOPD 患者体内 TLR4 的表达。Ig 指具有抗体活性或化学结构与抗体分子相似的球蛋白,IgG 是血清中最主要、含量最高的一种 Ig,是机体抗感染的一种重要物质;IgM 是在感染或免疫后最早产生的 Ig,可用于早期感染的诊断,其细胞毒活性和细胞溶解活性也最强;IgA 存在于分泌液中,是机体黏膜局部抗感染免疫的主要抗体。本研究结果显示,观察组患者的血清 IgG、IgA

水平和对照组相比明显增加,说明患者体液免疫功能提升,促进病原体的清除,起到了缓解患者症状和治疗的作用。

综上所述,经肠内营养制剂治疗后,AECOPD 患者中单核细胞表面 TLR4 的表达下调,血清 Ig 水平上调,都反映了 COPD 发病时机体的调节机制,因此为有效预防和治疗 AECOPD 患者提供了新的科学根据和思路。

参考文献

[1] STEIDL E, RIBEIRO C S, GONÇALVES B F, et al. Relationship between dysphagia and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a literature review[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2015, 19(1): 74-79.  
 [2] COLLINS P F, STRATTON R J, ELIA M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(6): 1385-1395.  
 [3] 黄朝玲, 夏宣平, 郭旭日, 等. 能全力在溃疡性结肠炎患者中的营养支持的应用研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(16): 13-16.  
 [4] JANEWAY C A, MEDZHITOV R. Innate immune recognition[J]. Annu Rev Immunol, 2002(20): 197-216.

[5] 容敏贤, 邓红. 慢性阻塞性肺疾病患者难治性营养不良的机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(12): 2063-2065.  
 [6] MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY C A. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. Nature, 1997, 388(6640): 394-397.  
 [7] POLTORAK A, HE X, SMIRNOVA I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice; mutations in Tlr4 gene[J]. Science, 1998, 282(5396): 2085-2088.  
 [8] GIOANNINI T L, WEISS J P. Regulation of interactions of Gram-negative bacterial endotoxins with mammalian cells[J]. Immunol Res, 2007, 39(1/2/3): 249-260.  
 [9] METCALFE H J, LEA S, HUGHES D, et al. Effects of cigarette smoke on Toll-like receptor (TLR) activation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) macrophages[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 176(3): 461-472.  
 [10] 陈洁, 姜虹. TLR4 信号通路与炎症反应[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2902-2904.  
 [11] 孙莹, 王醒梅. 老年卧床患者使用能全力与瑞素行肠内营养的疗效[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(5): 444-445.

(收稿日期: 2018-09-20 修回日期: 2018-11-12)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 08. 026

## 右美托咪定对舒芬太尼抑制气管插管反应的半数有效量的影响\*

林 慧, 伍东焕, 林 菊, 欧阳碧山  
 (海南省人民医院麻醉科, 海口 570311)

**摘要:**目的 通过序贯法测定右美托咪定对舒芬太尼诱导抑制气管插管反应的半数有效量(ED<sub>50</sub>)的影响。方法 选取择期全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术患者 80 例, 年龄 21~60 岁, 体质量 45~70 kg, 美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级, 随机分为右美托咪定组(A 组, n=40)和对照组(B 组, n=40)。A 组患者麻醉诱导前泵注 0.8 μg/kg 右美托咪定(10 min 内注射完毕), B 组患者给予同种方法泵注等量生理盐水。按序贯法确定舒芬太尼的剂量(相邻剂量之间的比率为 1.1), 患者意识消失后给予罗库溴铵行气管插管。比较两组麻醉诱导前(T<sub>0</sub>), 插管前即刻(T<sub>1</sub>), 插管后 1 min(T<sub>2</sub>)、5 min(T<sub>3</sub>)时的血压(BP)、心率(HR)和脑电双频指数(BIS)的指标变化情况。结果 A 组和 B 组舒芬太尼抑制插管反应的 ED<sub>50</sub>(95%CI)分别为 2.6 μg/kg(2.3~2.9 μg/kg)和 3.5 μg/kg(3.1~3.9 μg/kg), A 组 ED<sub>50</sub> 低于 B 组(P<0.05)。结论 右美托咪定能减少舒芬太尼抑制气管插管反应的 ED<sub>50</sub>, 提示其可加强舒芬太尼抑制插管反应的作用。

**关键词:**右美托咪定; 舒芬太尼; 气管插管反应法; 剂量效应关系

**中图分类号:**R614.2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)08-1099-04

右美托咪定是一种新型、高选择性、高效 α<sub>2</sub> 受体激动剂, 具有镇静、镇痛、抑制交感神经反射并降低应激反应等作用<sup>[1]</sup>。早期主要应用于重症监护室(ICU)

患者的镇静和镇痛, 目前右美托咪定已经广泛应用于对全身麻醉的辅助用药, 发现其对全身麻醉具有良好的协同作用, 能显著减少全身麻醉药的使用剂量, 特

\* 基金项目: 海南省医药卫生科研项目(1601320212A2001)。