

本文引文格式:李启梁,李慧晨,朱恒,等.结构脂肪乳对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):886-891.

【论著与临床报道】

## 结构脂肪乳对重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响

李启梁,李慧晨,朱恒,徐志鹏,郑传明,王振杰

(蚌埠医学院第一附属医院急诊外科,安徽 蚌埠 233004)

**摘要:**目的 探讨结构脂肪乳对重症急性胰腺炎(SAP)患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子影响。方法 选择2021年8月至2023年1月某院急诊外科EICU救治的SAP患者120例,根据随机表法分为研究组与对照组,各60例。两组患者入院后在采取常规治疗(维持水电解质酸碱平衡、抗感染、抑酶、胃肠减压等)的基础上分别给予 $\omega$ -3鱼油脂肪乳+结构脂肪乳(研究组)和 $\omega$ -3鱼油脂肪乳+中长链脂肪乳(对照组)应用,检测对比两组患者的肠黏膜屏障功能[肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、血浆内毒素、二胺氧化酶(DAO)、血浆D-乳酸];治疗前和治疗第5天肠道菌群数目(乳酸杆菌、双歧杆菌、葡萄球菌和大肠埃希菌);细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-8);TG和TC的变化,同时观察对比两组患者临床症状和体征的恢复时间。结果 研究组患者腹痛、肠鸣音和体温恢复正常时间比对照组缩短( $P < 0.05$ )。两组患者治疗5d后的血清I-FABP、血浆内毒素、DAO、血浆D-乳酸水平比入院时下降( $P < 0.05$ );研究组患者治疗5d血清I-FABP、血浆内毒素、DAO、血浆D-乳酸水平低于对照组( $P < 0.05$ )。两组治疗5d的葡萄球菌和大肠埃希菌比入院时下降( $P < 0.05$ ),而乳酸杆菌、双歧杆菌则比入院时上升( $P < 0.05$ );研究组治疗5d的葡萄球菌和大肠埃希菌低于对照组,而乳杆菌和双歧杆菌则比对照组上升( $P < 0.001$ )。两组治疗5d血清细胞因子水平比入院时下降( $P < 0.05$ );两组患者治疗5d后血清细胞因子水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者入院时TG和TC水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗5d后,研究组患者TG水平较入院时差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),对照组患者TG水平较入院时升高( $P < 0.05$ )。两组患者治疗5dTG水平比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论 结构脂肪乳肠外营养对重症急性胰腺炎患者效果较好,它可以改善患者肠黏膜屏障功能和肠道菌群,稳定血脂水平,是重症急性胰腺炎早期肠外营养脂肪乳治疗的理想选择。

**关键词:**胰腺炎;脂肪乳;肠黏膜屏障功能;肠道菌群;细胞因子;血脂

**中图分类号:**R657.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)06-0886-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.008

### Effect of structured lipid on intestinal mucosal barrier function, intestinal flora and cytokines in patients with severe acute pancreatitis

Li Qiliang, Li Huichen, Zhu Heng, Xu Zhipeng, Zheng Chuanming, Wang Zhenjie

(Department of Emergency Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of structured lipid on intestinal mucosal barrier function, intestinal flora, and cytokines in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** A total of 120 SAP patients treated in the Emergency Intensive Care Unit (EICU) of the emergency surgery department of a hospi-

**基金项目:**安徽省科研编制计划项目(2022AH051437);安徽省医学会急诊医学临床研究项目(Ky2021024)

**第一作者简介:**李启梁(1994-),男,硕士,住院医师,研究方向:外科急危重症,E-mail:530350850@qq.com

**通讯作者简介:**王振杰(1963-),男,本科,教授,主任医师,博士/硕士生导师,研究方向:外科急危重症,E-mail:ahbyfywzj@

tal from August 2021 to January 2023 were randomly divided into two groups: study and control (60 patients each). Both groups received routine treatment upon admission (maintaining water-lectrolyte acid-base balance, anti-infection, enzyme inhibition, gastrointestinal decompression, etc.) and were administered  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion + structured lipid (study group) or  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion + medium and long-chain fat emulsion (control group). We compared intestinal mucosal barrier function (intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), plasma endotoxin, diamine oxidase (DAO), plasma D-lactic acid), intestinal flora counts (lactobacillus, bifidobacterium, staphylococcus and escherichia coli), cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8), TG, TC changes, and observed the recovery time of clinical symptoms and signs between the two groups. **Results** The study group demonstrated shorter recovery times for abdominal pain, bowel sounds and normalization of body temperature compared to the control group ( $P < 0.05$ ). both groups exhibited decreased levels of serum I-FABP, plasma endotoxin, DAO and plasma D-lactic acid compared to admission after 5 days of treatment ( $P < 0.05$ ). The study group showed lower levels of these indicators than the control group after 5 days of treatment ( $P < 0.05$ ). Staphylococcus and escherichia coli decreased in both groups after 5 days of treatment compared to admission ( $P < 0.05$ ), while lactobacillus and bifidobacterium increased ( $P < 0.05$ ). The study group had lower levels of staphylococcus and escherichia coli but higher levels of lactobacillus and bifidobacterium than the control group after 5 days of treatment ( $P < 0.001$ ). Both groups exhibited decreased serum cytokine levels after 5 days of treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the comparison of serum cytokine levels between the two groups after 5 days of treatment ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in TG and TC levels between the two groups at admission ( $P > 0.05$ ). After 5 days, the study group's TG levels remained statistically unchanged from admission ( $P > 0.05$ ), while the TG levels in the control group increased significantly ( $P < 0.05$ ). Notably, there were significant differences in TG levels after 5 days of treatment between the two groups ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Structured lipid parenteral nutrition demonstrates favorable effects in SAP patients. It improves intestinal mucosal barrier function, intestinal flora, and stabilizes blood lipid levels. It stands as an ideal choice for early parenteral nutrition fat emulsion treatment in severe acute pancreatitis.

**Key words:** severe acute pancreatitis; fat emulsion; intestinal mucosal barrier function; intestinal microbiota; cytokines; blood fat

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的一种急性炎症性疾病,其发生有多种致病因素,如酒精、感染、梗阻和肠道微生态因素等,其特征是局部和全身炎症反应。AP的发病率逐年增加,总死亡率为3%~10%,但重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者死亡风险较高,死亡率为36%~50%<sup>[1-2]</sup>。多项研究证实,在SAP的发病过程中,患者肠黏膜屏障功能被破坏,导致肠道菌群失调和易位,进入循环引起胰腺组织坏死、脓毒血症和多器官功能衰竭,是SAP患者病情进展和死亡的主要原因之一<sup>[3-5]</sup>。因此,稳定肠黏膜屏障功能,恢复肠道菌群稳态是SAP救治和改善预后的关键。营养支持被认为在保护肠黏膜屏障,减少相关并发症的发生具有重要作用<sup>[6]</sup>,但考虑到SAP患者常合并严重的胃肠道功能障碍等因素,且对肠内营养开通的时机尚存在争议,肠外营养就成为营养支持的主要手段之一。

脂质乳剂是肠外营养(parenteral nutrition, PN)的重要组成部分,因为它们不仅提供能量和必需脂肪

酸,而且有助于维持细胞膜结构和功能、改善基因表达和免疫调节等<sup>[7]</sup>。结构化甘油三酯(STG)是一种新型合成脂肪乳剂,由等摩尔的长链甘油三酯和中链甘油三酯进一步水解和再酯化而成,与传统MCT/LCT相比,STG的研究主要集中在血液清除率,对肝功能的影响等方面,在肠黏膜屏障功能、细菌易位和炎症反应等方面研究较少。因此,本研究主要探讨结构脂肪乳对SAP患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子等的影响,以期为临床应用选择合适的早期肠外营养脂肪乳治疗SAP提供客观依据,具体报告如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年8月至2023年1月本院急诊外科EICU救治的SAP患者120例,根据随机表法分为对照组与研究组,各60例。两组患者的临床症状和体征、相关辅助检查均符合中华医学会儿科学分会胰腺外科学组制定的中国急性胰腺炎诊治指南(2021)中关于SAP诊断标准。对照组平均年龄(56.78 $\pm$ 14.32)岁;男性28例,女性32例。研究组

平均年龄(55.67±15.66)岁;男性 29 例,女性 31 例;意义( $P > 0.05$ ),可以进行对比,见表 1。  
两组患者性别、年龄、基础病等一般资料差异无统计学

表 1 两组患者一般资料比较

| 组别       | n  | 男  | 女     | 年龄/岁               | 基础疾病 |       |     | 并发症 |       |     | BMI                | 病因  |        | APACHEII<br>评分     | SOFA<br>评分         |
|----------|----|----|-------|--------------------|------|-------|-----|-----|-------|-----|--------------------|-----|--------|--------------------|--------------------|
|          |    |    |       |                    | 高血压  | 糖尿病   | 冠心病 | 肺损伤 | 肝损伤   | 肾损伤 |                    | 胆源性 | 非胆源性   |                    |                    |
| 对照组      | 60 | 28 | 32    | 56.78±14.32        | 14   | 7     | 4   | 8   | 5     | 3   | 24.80±3.10         | 55  | 5      | 8.70±2.10          | 6.23±1.34          |
| 研究组      | 60 | 29 | 31    | 55.67±15.66        | 15   | 6     | 5   | 7   | 4     | 4   | 25.60±2.60         | 56  | 4      | 8.90±1.80          | 6.36±1.03          |
| $\chi^2$ |    |    | 0.033 | 0.408 <sup>a</sup> |      | 0.287 |     |     | 0.402 |     | 1.356 <sup>a</sup> |     | <0.001 | 0.842 <sup>a</sup> | 0.595 <sup>a</sup> |
| P        |    |    | 0.855 | 0.684              |      | 1.000 |     |     | 1.000 |     | 0.178              |     | 1.000  | 0.402              | 0.553              |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②a表示  $t$  值。

1.2 纳入标准 ①入院时间<12 h;②行 PN 支持治疗≥5 d;③签订相关知情同意书;④年龄>18 岁。

1.3 排除标准 ①伴有严重并发症需要行穿刺或手术治疗者;②患者合并严重内分泌、消化、免疫等系统基础疾病;③既往患者存在抗生素滥用或服用免疫抑制药;④恶性肿瘤者;⑤过敏体质及高脂血症者;⑥患者临床信息收集不完整及中途因自身原因退出者;⑦入院时患者即存在严重的循环呼吸衰竭;⑧哺乳期妇女或孕妇。

1.4 治疗方法 两组患者入院时均给予禁食水、维持水电解质酸碱平衡、抗感染、胃肠减压、导泻、抑酶、改善脏器功能等基础治疗,同时均予以锁骨下静脉穿刺置管术,通过穿刺导管予以等氮等热量的标准化肠外营养(PN),由复方氨基酸(绿支氨,18AA-V II)提供 PN 中的氮源,由葡萄糖和脂肪乳提供 PN 中的热量,总热量供给为 84.68 kJ/(kg·d),糖脂提供的热量比为 5:5~6:4,研究组采用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液(尤文,100 mL/d)+结构脂肪乳(力文,250 mL/d),对照组采用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液(尤文,100 mL/d)+中长链脂肪乳(250 mL,20%/d),所有脂肪乳均来自华瑞制药有限公司。另根据情况适当补充磷、镁等微量元素,水溶性,脂溶性维生素,电解质等,所有营养药品由静配中心混合配置成全合一营养液经穿刺导管输注。

1.5 观察指标 ①临床症状和体征变化:肠鸣音、体温及腹痛的恢复时间;②肠黏膜屏障功能变化:分别于治疗前和治疗第 5 天采集患者的静脉血 6 mL,经离心等处理后,肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)采用酶联免疫吸附测定检测,试剂盒购于杭州联科生物技术有限公司,血浆内毒素采用鲎变形细胞溶解物试验检测,试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司,DAO 及血浆 D-乳酸采用分光光度法检测;③细胞因子变化:分别于治疗前和治疗第 5 天采集患者的静脉血 5 mL,经促凝、离心后严格按照说明书使用双抗体夹心法检测 TNF-

$\alpha$ 、IL-6 和 IL-8,ELISA 试剂盒购于杭州联科生物技术有限公司;④肠道菌群数目变化:分别于治疗前和治疗第 7 天采集 1g 患者新鲜的、中后段、内部的粪便样本进行检测;⑤TG 和 TC 的变化水平:分别于治疗前和治疗第 5 天采集患者的静脉血送检。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件处理数据,计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本  $t$  检验及  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般临床表现恢复时间对比 研究组患者腹痛、肠鸣音和体温恢复正常时间比对照组缩短,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组临床表现恢复时间比较 单位:d

| 组别  | n  | 腹痛恢复时间    | 肠鸣音恢复时间   | 体温恢复时间    |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 60 | 4.68±1.12 | 5.17±1.56 | 4.89±1.14 |
| 研究组 | 60 | 3.34±0.97 | 3.12±1.86 | 3.08±1.46 |
| $t$ |    | 7.024     | 6.508     | 7.614     |
| P   |    | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

注:表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示。

2.2 两组肠黏膜屏障功能比较 两组患者治疗 5 d 后的血清 I-FABP、血浆内毒素、DAO、血浆 D-乳酸水平比入院时下降且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组患者治疗 5 d 血清 I-FABP、血浆内毒素、DAO、血浆 D-乳酸水平低于对照组且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.3 两组肠道菌群比较 两组治疗 5 d 的葡萄球菌和大肠埃希菌比入院时下降且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而乳酸杆菌、双歧杆菌则比入院时上升且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组治疗 5 d 的葡萄球菌和大肠埃希菌低于对照组,而乳杆菌和双歧杆菌则比对照组上升且差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 4。

表 3 两组肠黏膜屏障功能比较

| 组别  | n  | I-FABP/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                          | 血浆内毒素/( $\text{EU} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                        | DAO/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                        | 血浆 D-乳酸酸/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |                         |
|-----|----|--|--------------------------|---|------------------------|--|------------------------|--|-------------------------|
|     |    | 入院时  | 5 d                      | 入院时                                       | 5 d                    | 入院时                                    | 5 d                    | 入院时  | 5 d                     |
| 对照组 | 60 | 152.90±40.65                                 | 89.50±36.80 <sup>a</sup> | 2.13±0.35                                 | 1.23±0.28 <sup>a</sup> | 16.32±2.13                             | 9.45±1.12 <sup>a</sup> | 12.81±1.37                                   | 10.13±1.18 <sup>a</sup> |
| 研究组 | 60 | 154.20±38.71                                 | 68.90±34.70 <sup>a</sup> | 2.19±0.31                                 | 0.71±0.13 <sup>a</sup> | 17.12±2.33                             | 5.67±1.33 <sup>a</sup> | 12.95±1.61                                   | 5.32±1.46 <sup>a</sup>  |
| t   |    | 0.193  | 3.170                    | 0.980                                     | 12.770                 | 1.943                                  | 16.877                 | 0.548  | 19.798                  |
| P   |    | 0.847  | 0.002                    | 0.329                                     | <0.001                 | 0.054                                  | <0.001                 | 0.585  | <0.001                  |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②a表示与入院时比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 4 两组肠道菌群比较

单位:ln/g

| 组别  | n  | 乳酸杆菌      |                         | 双歧杆菌      |                         | 葡萄球菌      |                        | 大肠埃希菌     |                        |
|-----|----|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
|     |    | 入院时       | 5 d                     | 入院时       | 5 d                     | 入院时       | 5 d                    | 入院时       | 5 d                    |
| 对照组 | 60 | 4.42±0.46 | 10.69±0.61 <sup>a</sup> | 4.28±0.59 | 8.89±0.71 <sup>a</sup>  | 4.24±0.35 | 3.56±0.31 <sup>a</sup> | 8.86±0.48 | 5.12±0.56 <sup>a</sup> |
| 研究组 | 60 | 4.45±0.41 | 12.15±0.53 <sup>a</sup> | 4.13±0.67 | 10.37±0.62 <sup>a</sup> | 4.21±0.43 | 2.67±0.26 <sup>a</sup> | 8.67±0.67 | 4.35±0.37 <sup>a</sup> |
| t   |    | 0.380     | 14.034                  | 1.301     | 12.074                  | 0.282     | 17.322                 | 1.776     | 8.938                  |
| P   |    | 0.704     | <0.001                  | 0.196     | <0.001                  | 0.778     | <0.001                 | 0.078     | <0.001                 |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②a表示与入院时比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.4 两组血清细胞因子水平比较 两组治疗 5 d 血清细胞因子水平比入院时下降且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者治疗 5 d 后血清细胞因子水平相互对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组病人治疗前后外周血细胞

因子水平比较 单位:pg/mL

| 组别            | n  | 入院时          | 5 d                       |
|---------------|----|--------------|---------------------------|
| IL-6          |    |              |                           |
| 对照组           | 60 | 167.56±18.78 | 123.87±17.16 <sup>a</sup> |
| 研究组           | 60 | 164.67±20.12 | 119.33±22.43 <sup>a</sup> |
| t             |    | 0.810        | 1.245                     |
| P             |    | 0.419        | 0.216                     |
| IL-8          |    |              |                           |
| 对照组           | 60 | 80.67±9.43   | 46.83±6.71 <sup>a</sup>   |
| 研究组           | 60 | 82.67±10.98  | 44.66±7.46 <sup>a</sup>   |
| t             |    | 1.076        | 1.683                     |
| P             |    | 0.284        | 0.095                     |
| TNF- $\alpha$ |    |              |                           |
| 对照组           | 60 | 79.42±15.43  | 44.56±9.18 <sup>a</sup>   |
| 研究组           | 60 | 82.78±13.98  | 42.42±7.13 <sup>a</sup>   |
| t             |    | 1.254        | 1.425                     |
| P             |    | 0.212        | 0.157                     |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②a表示与入院时比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.5 两组病人治疗前后 TG 和 TC 变化水平比较 两组患者入院时 TG 和 TC 水平对比无明显差异。治疗 5 d 后,研究组患者 TG 水平较入院时无明显差异,对照组患者 TG 水平较入院时升高且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 5 d TG 水平水平比较,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 6。

表 6 两组病人治疗前后 TG 和 TC 变化水平比较

单位:mmol/L

| 组别  | n  | TG        |                        | TC        |           |
|-----|----|-----------|------------------------|-----------|-----------|
|     |    | 入院时       | 5 d                    | 入院时       | 5 d       |
| 对照组 | 60 | 1.50±0.80 | 2.30±0.90 <sup>a</sup> | 2.50±0.90 | 2.40±0.80 |
| 研究组 | 60 | 1.60±0.30 | 1.60±0.70              | 2.40±1.10 | 2.30±0.90 |
| t   |    | 0.238     | 4.276                  | 0.543     | 0.352     |
| P   |    | 0.812     | <0.001                 | 0.588     | 0.725     |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②a表示与入院时比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

SAP 是一种由多种原因导致胰酶被异常激活,引起胰腺局部组织坏死和全身级联炎症反应,进而导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍的胰腺炎性疾病,其特点是病程快,致死率高,预后差等。SAP 常伴随着胃肠动力障碍、全身微循环障碍、低血容量和炎症介质的瀑布式释放,进而引起肠黏膜缺血再灌注损伤导致严重的氧化应激和 caspase-3 通路的激活,导致肠黏膜细胞严重凋亡,此外,坏死的腺泡细胞释放的大量 HMGB1 会影响肠黏膜的物理屏障功能<sup>[8-9]</sup>。同时在 AP 的早期阶段可以观察到肠道免疫抑制导致肠道免疫功能障碍<sup>[10]</sup>,在上述因素共同作用下,SAP 患者出现肠黏膜屏障受损,其特征是肠道上皮细胞坏死、黏液层变薄、紧密连接破坏、肠道微生物组失调和肠道免疫功能障碍。而完整有效的肠黏膜屏障是维持肠道功能和防止细菌和毒素易位的关键<sup>[11]</sup>。因此早期评估肠黏膜屏障的状态并予以干预是改善肠源性感染,治疗 SAP 的关键之一。目前评价肠黏膜屏障功能的主要指标包括 I-FABP、血浆内毒素、DAO、血浆 D-乳酸。部分实验证明,血浆中 D-乳酸的水平和肠黏膜受损具

有一致性<sup>[12]</sup>。DAO 是主要存在于肠黏膜、肾脏等部位的一种活性较高的细胞内酶,和肠黏膜细胞的绒毛高度、核酸和蛋白合成具有相关性。内毒素是多种革兰氏阴性菌的细胞壁成分,由菌体裂解后释出的毒素。I-FABP 是一种只表达于肠道黏膜中的蛋白,只有当黏膜受损时才会在外周血中被检测出来,是早期发现肠缺血的主要标志物<sup>[13]</sup>。本研究发现,在 SAP 患者入院时,肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、血浆内毒素、DAO、血浆 D-乳酸均较正常值升高,提示 SAP 发病初期就出现了不同程度的肠黏膜屏障功能损伤。

肠道微生物是肠道屏障系统的重要组成部分,它可以保护肠道,介导宿主的免疫和代谢<sup>[14]</sup>。研究表明,AP 患者肠道微生物的多样性显著降低以及特定细菌类群的相对丰度出现了变化<sup>[15]</sup>。肠道微生物的显著变化可破坏肠黏膜的黏液层和细胞膜屏障,刺激多种细胞因子的产生,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等,放大了炎症级联反应并促进 SIRS 和 MODS 的发生,进而加重病情<sup>[16]</sup>。目前被普遍认可的在维持肠道黏膜功能、调节肠道菌群的最重要的治疗措施是营养支持,由于 SAP 患者常合并较明显胃肠道功能失调且具有高代谢营养不良风险的特点,目前主流的观点是早期肠外营养联合阶段性肠内营养,在满足营养支持的同时又考虑到患者的耐受性以及减少应激性溃疡等相关并发症的风险。因此做好早期肠外营养支持是 SAP 治疗的重中之重。既往部分研究证明, $\omega$ -3 鱼油脂肪乳可以改善 SAP 患者营养状态和肠道血液循环,减少炎症介质释放,维持肠道黏膜功能和减少肠道细菌易位<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,经过早期肠内营养支持,两组患者的肠黏膜屏障功能的主要指标均较入院时下降,但研究组下降的更明显,这提示与对照组相比, $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合结构脂肪乳在改善患者肠道黏膜屏障功能上更具优势,具体机制可能是结构脂肪乳能够通过促进肠道上皮细胞间的连接修复、改善肠道微循环及脂类代谢,减少肠黏膜局部炎症因子如 IL-6 等的释放,阻断级联炎症反应,保障肠黏膜屏障的完整有关。同时研究通过观察 SAP 患者肠道微生物变化发现,经过早期营养支持,两组患者的葡萄球菌和大肠埃希菌均较入院时减少,乳酸杆菌、双歧杆菌较入院时升高。研究组治疗 5 d 的葡萄球菌和大肠埃希菌明显低于对照组,而乳杆菌和双歧杆菌则比对照组上升。这说明  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合结构脂肪乳在减少肠道细菌易位,改善肠道微生物多样性和特定细菌类群的相对丰度方面较对照组更具优势,其中的机制可能是结构脂肪乳利用其水解氧化速度快,等速度释放中长链脂肪酸,减少血液中游离中链脂肪酸的水平等特点,使生酮作用减少,外源蛋白质利用增加进而保障机体氮平衡,减少肠道细菌失

衡及抑制机会致病菌生长有关。

SAP 作为一种急性全身严重反应性疾病,常伴随着多种炎症细胞因子大量释放,TNF- $\alpha$  是一种由单核细胞/巨噬细胞分泌的强效促炎介质,在 SAP 的早期起着至关重要的作用,ZHU Y<sup>[19]</sup> 证明 TNF- $\alpha$  的升高会降低肺功能,进而导致 SAP 患者急性肺损伤。IL-6 和 IL-8 血清水平是 AP 严重程度的可靠指标,两者通过 Janus 激酶(JAK)/STAT 等途径引起级联炎症反应,可引起 SAP 和多脏器功能衰竭的发生,是 SAP 预后的独立危险因素<sup>[20]</sup>。本次研究观察到,两组患者治疗 5 d 血清细胞因子水平比入院时下降且差异具有统计学意义,但两组患者治疗 5 d 后血清细胞因子水平相互对比差异没有统计学意义。这提示在减轻机体炎症反应方面两组均起到一定效果但相互对比没有明显差异。此外本次研究还发现,研究组肠鸣音、体温以及腹痛的恢复正常时间显著短于对照组。这可能和结构脂肪乳能够更好地维持肠黏膜屏障,减少细菌易位同时能增加有益菌的数量,促进肠道功能恢复及调整肠道神经功能紊乱有关。SAP 患者营养不良发生率高达 30%~50%,常合并脂代谢异常和脂肪需求依赖性增加等情况,高血脂特别是高 TG 会导致游离脂肪酸增加,激活胰腺部分酶原,加重胰腺自身的消化反应,且 TG 的升高也会对胰腺细胞产生细胞毒性进而发生细胞线粒体肿胀引起自溶及微血管内皮屏障被破坏引起微循环障碍。此时在保证安全性和避免并发症的前提下,给予最接近患者需求的混合营养液是极为重要的。本研究发现治疗 5 d 后,研究组患者 TG 水平较入院时无明显差异,对照组患者 TG 水平较入院时升高且差异具有统计学意义。两组患者治疗 5 d TG 水平水平比较,差异具有统计学意义。这可能和结构脂肪乳具有结构甘油三酯,能够保证长链脂肪酸和中链脂肪酸 1:1 释放,均匀快速提供能量的同时能稳定输注后血脂水平减少异常血脂升高有关。

综上所述,临床应用  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合结构脂肪乳行早期肠外营养较  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳联合中长链脂肪乳更有助于 SAP 患者稳定肠黏膜屏障功能,恢复肠道菌群稳态,同时能减轻患者炎症反应和稳定输注后血脂水平,这对于 SAP 患者尽快康复、改善预后、缩短住院时间等有重要意义,值得临床应用推广。但本研究样本量较少,研究观察时间短,且对患者的并发症和远期转归未进行观察,也未对结构脂肪乳治疗的具体机制进一步深入研究,因此具体机制等还需要后续的大样本、多中心研究进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] XIAO A Y, TAN M L Y, WU L M, et al. Global incidence

- and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1):45-55.
- [2] KOMARA N L, PARAGOMI P, GREER P J, et al. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5):G573-G583.
- [3] LIU J B, HUANG L, LUO M, et al. Bacterial translocation in acute pancreatitis[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5-6):539-547.
- [4] AHUJA M, SCHWARTZ D M, TANDON M. Oral-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):635-646.
- [5] TILG H, ADOLPH T E. Beyond digestion; the pancreas shapes intestinal microbiota and immunity [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):495-496.
- [6] TRIKUDANATHAN G, WOLBRINK D R J, SANTVOORT H C V, et al. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: an evidence-based approach[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1994-2007.
- [7] LI C, QIAN N, DEI Y F, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of structured triglyceride lipid emulsions in parenteral nutrition therapy in China[J]. *Clin Nut*, 2019, 38(4):1524-1535.
- [8] TIAN R, TAN J T, WANG R L, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3):349-355.
- [9] HUANG L Q, ZHANG D L, HAN W L, et al. High-mobility group box-1 inhibition stabilizes intestinal permeability through tight junctions in experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(8):677-689.
- [10] KYLÄNPÄÄ-BÄCK M L, TAKALA A, KEMPPAINEN E, et al. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(10):1100-1107.
- [11] ZHU Y, MEI Q X, FU Y, et al. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111850.
- [12] 汪洁, 马保金, 吴钢, 等. 急性坏死性胰腺炎大鼠肠道黏膜屏障功能的损害及肠道细菌移位[J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(5):570-572.
- [13] 张培趁, 石玲燕, 周锋, 等.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(12):2580-2582.
- [14] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3):473-493.
- [15] TAN C C, LING Z X, HUANG Y, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6):868-875.
- [16] LEAL-LOPES C, VELLOSO F J, CAMPOPIANO J C, et al. Roles of commensal microbiota in pancreas homeostasis and pancreatic pathologies [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:284680.
- [17] 许强宏, 蔡国龙, 吕晓春, 等.  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳剂对重症急性胰腺炎患者炎症免疫与器官功能的影响[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(12):962-965.
- [18] 徐静, 刘立鹏, 刘颖, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9):2223-2225.
- [19] ZHU Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and procalcitonin level variations in the serum and their effects on organ function in patients with severe acute pancreatitis during infected stage[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4):1413-1416.
- [20] SATHYANARAYAN G, GARG P K, PRASAD H, et al. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(4):550-554.

收稿日期:2023-08-12;修回日期:2023-09-02