

免疫营养素临床应用的合理选择



陈博, 熊茂明, 孟翔凌

安徽医科大学第一附属医院胃肠外科(合肥 230022)

【摘要】 营养不足不仅对人体组织器官功能有损害, 还可能对患者围手术期并发症发生率和病死率的增加产生影响。存在营养风险的患者在临床治疗过程中, 特殊免疫营养素能够发挥重要作用, 能降低机体炎症反应, 改善患者不良临床结局。特殊免疫营养素包括了谷氨酰胺、 ω -3 多不饱和脂肪酸、精氨酸、核苷酸等。有证据显示在不同疾病和阶段, 补充不同种类的免疫营养素对机体代谢和炎性反应都能起到调节作用, 影响到临床结局和患者预后。目前, 部分临床医务人员对免疫营养素的选择及应用存在不规范化现象, 亟待相关理论知识推广。该文通过对免疫营养素临床应用的评述, 旨在更好地指导临床营养支持实践工作的开展, 促进营养支持的规范化发展, 使患者获益。

【关键词】 肠外营养; 肠内营养; 营养不足; 免疫营养; 临床应用

Better understanding and clinical application of immunonutrition

CHEN Bo, XIONG Maoming, MENG Xiangling

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, P. R. China

Corresponding author: MENG Xiangling, Email: anyimxl@163.com

【Abstract】 Malnutrition is associated with many adverse clinical outcomes, including increased deaths and complications. The immunonutrition support plays an important role in the recovery process of patients with nutritional risk. Reasonable support can efficiently improve the condition of these cases and strongly suppress the inflammatory response. The immuno-nutrients include glutamine, ω -3 polyunsaturated fatty acids, arginine, nucleotides and so on. More and more evidences show that different kinds of immune-nutrients play a regulatory role in metabolism and inflammatory response in patients with different disease stage and course, and affect clinical outcomes and prognosis. Nowadays, there is an urgent need to standardize immunonutrition support in clinical work. In this paper, the related literatures about immunonutrition in recent years were reviewed. Our goal is to reduce the number of irregularities in the nutrition support practice, and to help nutritional risk patients achieve better clinical outcomes.

【Key words】 Parenteral nutrition; Enteral nutrition; Undernutrition; Immunonutrition; Clinical application

临床实践中, 住院患者普遍存在蛋白质-热量缺乏性营养不良, 营养不良不仅对人体组织器官功能有损害, 还能对患者围手术期并发症发生率和病死率的增加产生影响。针对患者不同情况, 选择合理肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 或肠内营养 (enteral nutrition, EN) 支持, 是提升、优化患者 (尤其是危重症患者) 营养支持效果的重中之重。因为严重应激或营养不足患者的代谢水平不同, 所以在确定患者个体化营养支持途径中, 医护人员对营养

制剂的合理选择就显得格外重要。目前, 由于工业技术提高, 许多高质量的免疫营养制剂已在市场推广, 为临床营养支持的学科发展起到重要的促进作用^[1-2]。

随着免疫营养素的开发利用及机制的研究不断深入, 营养药理学作用也逐渐受到研究者的重视。同时, 营养支持的作用也由传统的维持能量和氮平稳, 以及维护瘦组织群稳定, 保持器官功能, 拓展升华到调节机体代谢和免疫稳态, 及提高对应激反应的耐受性, 从细胞组织和器官 3 个层面共同维护机体生理功能及整体健康的高度, 所以说代谢免疫支持是新世纪临床营养支持新靶点^[3]。其中, 特殊免疫营养素包括了谷氨酰胺 (Glutamine,

DOI: 10.7507/1002-0179.201611034

基金项目: 安徽省省级质量工程项目 (2016jyxm0529); 国际教育类教学研究项目 (gjyym201406)

通信作者: 孟翔凌, Email: anyimxl@163.com

Gln)、 ω -3 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA)、精氨酸、核苷酸等。有证据显示在不同疾病和阶段, 补充不同种类的免疫营养素对机体代谢和炎性反应都能起到调节作用, 影响到临床结局和患者预后^[4]。这也正体现了以下观点: 营养底物绝非仅有支持效果, 还有重要的“治疗”效果, 而治疗所涵盖的范围远远超越了支持。现对免疫营养素的临床应用作一综述。

1 不同免疫营养素的临床应用

Gln 是体内含量最高的氨基酸, 是小肠黏膜上皮细胞的主要能源物质, 抑制蛋白分解, 系肝脏糖异生和合成蛋白质的底物, 也是目前公认的具有免疫调节的营养底物, 可减少氧化应激损害, 对促炎介质产生和活性能起到调节作用^[5-9]。Gln 还能在组织间作为载体作用转运氮, 补充 Gln 可促进机体内蛋白合成。一旦机体遭遇严重应激时, 血和瘦组织群中 Gln 浓度降低, 直接影响到蛋白的合成, 造成器官功能的受损。外源性的 Gln 补充对于机体免疫功能的恢复具有明显效果, 良性临床结局发生比例增高。围手术期患者在肠道有蠕动吸收功能情况下, 提供 0.2 ~ 0.5 g/(kg·d) 的 Gln 能使患者获益。Tsai 等^[10]发现饮食补充 Gln 还能增强抗氧化作用, 降低白细胞黏附分子表达和组织氧化应激水平。Kallweit 等^[11]发现 Gln 在热应激和氧化应激下对肠上皮细胞不同热休克蛋白的表达起到增加作用, 其作用是提高器官对应激的反应性, 作者还观察到 Gln 对细胞凋亡关键因子的下调影响现象。此外, Gln 影响机体免疫功能还有可能通过刺激 T 细胞合成细胞因子、维护肠相关淋巴组织结构功能等途径有关^[12-13]。Gln 因其单体在溶液中稳定性不佳, 故临床应用的 Gln 相关制剂均是以 Gln 双肽结构方式来制作生产, 即包括了丙氨酰-Gln 和甘氨酰-Gln。在 Gln 双肽相关临床研究方面, 有学者报道在 PN 配方中添加药理剂量的 Gln 制剂对于患者维持血糖平衡、降低感染率、改善生存率等方面有作用^[14-15]。Wang 等^[16]对含 Gln 二肽 PN 配方对术后患者临床结局影响做了分析, 纳入 14 项随机对照研究, 结果显示含 Gln 二肽配方 PN 能缩短患者住院时间, 与对照组相比能缩短约 5 d ($P < 0.001$), 且患者术后感染并发症风险明显降低 ($P = 0.02$)。Kuhn 等^[17]发现在恶性肿瘤患者抗肿瘤治疗期间应用 Gln 还可以降低放化疗治疗风险。Gln 在 PN 中的应用得到了广泛支持和肯定, 但是在 EN 配方中加入 Gln 能不能取得显著的效果还尚未有肯定性

的证据, 极少数研究虽有阳性发现, 但是每日给予患者 Gln 的剂量过大, 故安全性尚待考证^[18-20]。

精氨酸在严重应激情况下成为机体必需氨基酸, 它促进蛋白和肌酐合成, 改善免疫细胞功能, 能够刺激体内相关激素的分泌而达到促进氮代谢作用^[21]。相关基础实验和临床资料显示, 精氨酸作为免疫增强剂一方面能恢复促进重要脏器血供, 减少血小板附集, 另一方面还能通过一氧化氮合成导致促炎反应和氧化应激加重, 加剧组织器官功能障碍^[22-24]。因此, 关于精氨酸的应用有争论, 目前的观点是精氨酸的合理应用应注意疾病特异性和剂量特异性, 如果患者存在严重感染或处于严重应激早期, 机体精氨酸相关代谢紊乱, 此时不适合在营养支持配方中加入精氨酸。另外, 高剂量的精氨酸因在炎症环境中具有促血管舒张的负面影响作用, 加重组织损伤而不推荐对此类患者使用。有系统评价结果显示, 大手术患者术前补充精氨酸和 ω -3 PUFA 等免疫营养 EN 制剂后, 对于术后感染和住院时间有改善作用^[25]。但部分研究不如人意, 有学者对早期免疫营养支持在脓毒症患者中的运用进行了大型多中心随机试验, 结果发现包含精氨酸免疫营养组死亡率远远超过对照组, 试验不得不中途停止^[26]。

对于 ω -3 PUFA 的相关基础研究和临床研究可谓是经久不衰, 研究者们一直对其给予了较多关注^[27-31]。人体必需脂肪酸主要包括 ω -6 系列的亚油酸 (18:2) 和 ω -3 系列的亚麻酸 (18:3), 它们都归属于 PUFA, 其中 ω -3 PUFA 具有抗炎、调节免疫功能的作用。 ω -3 PUFA 系花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 竞争抑制剂, 而 AA 是 ω -6 PUFA 前体, ω -3 PUFA 可使 AA 转化为低活性促炎因子。传统 PN 制剂中脂肪均是植物来源, 只含有极少量的 ω -3 PUFA, 而 ω -3 PUFA 在危重患者或大手术后患者支持过程中可能会对临床结局有益。

目前关于 ω -3 PUFA 对机体的关键影响包括了^[32-33]: 对于 AA 衍生物的合成, 包括前列腺素类、凝血恶烷类和白细胞三烯类起调节作用, 调控炎性因子合成及炎性介质产生释放, 并可影响相关基因及信号分子的调控; 影响细胞生物膜的磷脂构成, 从而对膜的生物特性和膜表面的受体、通道结构起到影响; 变更质膜上富含胆固醇和鞘磷脂微结构域的脂肪酸构成和建构; 促进免疫细胞的噬菌功能; 参与多种信号转导通路, 在细胞周期循环中发挥作用。目前的研究均显示 ω -3 PUFA 在调控机体应激下炎性反应程度、调控免疫功能、降低死亡

率、改善临床不良结局等方面均有显著作用。Berger 等^[34]研究发现,对于体外循环手术患者,围手术期给予 ω -3 PUFA 能有效调控机体炎症反应和炎症因子的生成释放,对择期心脏手术患者是有益的。Heller 等^[35]在一项前瞻性随机对照研究中发现,在腹部肿瘤大手术患者中, ω -3 PUFA 的补充对于患者术后肝酶、胆红素和脂肪酶水平都有明显改善作用,还减少了住院时间,作者认为腹部大手术患者补充 ω -3 PUFA 有利于快速康复。我国蒋朱明教授团队对胃肠肿瘤患者应用 ω -3 PUFA 支持疗效进行研究,结果显示鱼油组患者较对照组在全身炎症反应综合征发生率减少、住院时间缩短等方面有明显改善,而两组的医疗花费差异无统计学意义^[36]。我们也对 ω -3 PUFA 在腹部大手术患者中的应用疗效进行了系统评价,结果发现 ω -3 PUFA 对于感染性并发症发生率减少、入住重症监护病房时间和总住院时间缩短、机体炎症反应刺激的减轻等方面有优势^[31]。Wang 等^[37]对富含 ω -3 PUFA 的中长链脂肪乳剂效果进行观察,对照组是普通中长链脂肪乳剂,结果发现试验组在改善患者肝功能和免疫状态方面有优势,肿瘤坏死因子- α 和核因子- κ B 的水平下降,且二者整体变化呈正相关。 ω -3 脂肪酸在有些轻型疾病或无严重应激患者应用中优势却不是很明显,如 Cabré 等^[38]对 19 项相关研究进行系统评价,结果发现 ω -3 PUFA 在炎症性肠病患者中的有效性不确定。

2 生态免疫营养介绍

近些年来,有研究者提出了“生态免疫营养”的概念(曾称之为“微生态营养”),它强调的是肠道的平衡稳态,即肠黏膜屏障、肠道由微生物构成的生态环境和营养代谢产物共同相互作用所构成动态平衡^[39-41]。生态免疫营养将营养调理治疗的前沿深入到了消化道,具有重要意义^[42]。生态营养免疫剂由益生菌和益生元构成,前者是对定植于机体胃肠道,能发挥有益作用活性微生物总称,它能对机体胃肠道微生物群进行调节(降低肠腔 pH 值)、分泌黏蛋白和防御素,调节黏膜免疫,直接抵抗病原菌的定植作用,改善菌群和消化酶的平衡,调节肠壁神经肌肉刺激,还能影响肠上皮细胞屏障功能和宿主非特异性免疫反应功能。益生菌的种类很多,包括双歧杆菌、革兰阳性球菌(如乳球菌、粪链球菌等)、嗜酸乳杆菌等。广谱抗菌药物的使用和过度的肠道准备会杀伤肠道正常有益菌群,二重感染概率大大增加,此外,肠道有益菌群随着宿

主年龄的增高而出现不同程度的老化和减少,菌群稳定性也明显下降。因此,老年人肠道屏障能力在抵御应激风险时较青年人会有大幅度减弱。术后因为手术应激影响,如果不注意 EN 支持和益生菌的补充,会对肠腔内微环境产生不利影响。目前,关于益生菌的使用疗效问题有争论,但在临床应用研究报道上,还是可以看出益生菌的使用给患者带来益处。Liu 等^[43]对结直肠癌手术患者应用益生菌的情况进行了随机双盲研究,结果显示益生菌在维护肠道黏膜屏障和减少围手术期肠道感染方面有其明显优势。Höermannsperger 等^[44]还发现益生菌通过对肠道免疫系统的调节功能,对炎症肠病有治疗作用。但是也存在不同的研究结论,Ferrie 等^[45]对乳酸菌 GG 益生菌对危重患者腹泻影响进行观察,结论并不支持 EN 期间腹泻时使用乳酸菌 GG。

益生元是一类不可被消化吸收的膳食补充剂,能选择性刺激结肠内有益菌群的生长,其种类包括有纤维(复合、可溶和不可溶 3 类)和低聚寡糖,代谢终产物有肠黏膜细胞的呼吸燃料——短链脂肪酸。有研究者将添加短链低聚果糖 EN 联合 PN 治疗肠功能障碍动物,结果显示短链低聚果糖不仅仅对肠黏膜上皮修复、肠道吸收(尤其是钙离子和铁离子)、合成功能均起到恢复作用,还能够对肠道益生菌群的稳定活化、有害细菌的去除起到重要作用^[46]。

生态免疫营养剂应用的主要目的是为了重建或恢复肠腔内微生物环境的平衡,减轻肠道生物屏障的损伤^[47]。由于对肠道益生菌和益生元作用机制的研究深入,生态免疫营养学也成了一门新兴学科,人们也逐渐开展了对生态免疫剂的开发、人体代谢和治疗效果等方面的研究。

3 结语

目前,尽管各类特殊免疫营养素(免疫营养和生态免疫营养制剂)在临床实践中已经得到广泛使用,但是对于它们的具体作用机制、最佳给予时间或方式、各营养素之间如何进行最优化合比、各类营养素在不同疾病和同一疾病不同阶段状况下的效用问题都需要进一步研究。

参考文献

- 1 Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. Clin Nutr, 2009, 28(4): 378-386.
- 2 Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E, Elizondo Armendáriz J. Parenteral nutrition-associated liver disease and lipid emulsions.

- Endocrinol Nutr, 2015, 62(6): 285-289.
- 3 Wang F, Hou MX, Wu XL, *et al.* Impact of enteral nutrition on postoperative immune function and nutritional status. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 6065-6072.
 - 4 Cerantola Y, Hübner M, Grass F, *et al.* Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2011, 98(1): 37-48.
 - 5 Wischmeyer P. Glutamine supplementation in parenteral nutrition and intensive care unit patients: are we throwing the baby out with the bathwater?. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(8): 893-897.
 - 6 Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, *et al.* Glutamine improves innate immunity and prevents bacterial enteroinvasion during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(6): 688-697.
 - 7 Fan J, Wu L, Li G, *et al.* Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological function in septic rats. *Br J Nutr*, 2015, 113(11): 1712-1722.
 - 8 Fan J, Li GP, Wu LD, *et al.* Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats. *Nutrition*, 2015, 31(5): 766-774.
 - 9 Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, *et al.* A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract*, 2011, 26(4): 479-494.
 - 10 Tsai PH, Liu JJ, Chiu WC, *et al.* Effects of dietary glutamine on adhesion molecule expression and oxidative stress in mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Clin Nutr*, 2011, 30(1): 124-129.
 - 11 Kallweit AR, Baird CH, Stutzman DK, *et al.* Glutamine prevents apoptosis in intestinal epithelial cells and induces differential protective pathways in heat and oxidant injury models. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(5): 551-555.
 - 12 Jordan I, Balaguer M, Esteban ME, *et al.* Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation *versus* standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr*, 2016, 35(1): 34-40.
 - 13 Fu X, Zhu M, Sun X, *et al.* Hyperbaric Oxygen treatment and enteral nutrition support with glutamine relieves traumatic brain injury in the rats. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5686-5690.
 - 14 Genton L, Pichard C. Protein catabolism and requirements in severe illness. *Int J Vitam Nutr Res*, 2011, 81(2-3): 143-152.
 - 15 McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, *et al.* Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(3): 277-316.
 - 16 Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, *et al.* The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 521-529.
 - 17 Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer PA. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr*, 2010, 49(4): 197-210.
 - 18 Guo M, Li Y, Li J. Role of growth hormone, glutamine and enteral nutrition in pediatric short bowel syndrome: a pilot follow-up study. *Eur J Pediatr Surg*, 2012, 22(2): 121-126.
 - 19 Cavalcante AA, Campelo MW, De Vasconcelos MP, *et al.* Enteral nutrition supplemented with l-glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome due to pulmonary infection. *Nutrition*, 2012, 28(4): 397-402.
 - 20 Van Zwol A, Moll HA, Fetter WP. Glutamine-enriched enteral nutrition in very low birthweight infants and allergic and infectious diseases at 6 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2011, 25(1): 60-66.
 - 21 Huebner J, Muecke R. Arginine-supplemented enteral nutrition. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(4): 681-683.
 - 22 De Luis DA, Izaola O, Terroba MC, *et al.* Effect of three different doses of arginine enhanced enteral nutrition on nutritional status and outcomes in well nourished postsurgical cancer patients: a randomized single blinded prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6): 950-955.
 - 23 Ueno C, Fukatsu K, Maeshima Y, *et al.* Arginine-Enriched total parenteral nutrition improves survival in peritonitis by normalizing NF kappa B activation in peritoneal resident and exudative leukocytes. *Ann Surg*, 2010, 251(5): 959-965.
 - 24 De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, *et al.* High dose of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical head and neck cancer patients. A randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13(4): 279-283.
 - 25 Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 378-386.
 - 26 Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis - Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*, 2003, 29(5): 834-840.
 - 27 Terashima M, Aoyama-Ishikawa M, Ueda TA, *et al.* The effects of n-3 polyunsaturated fatty acid-rich total parenteral nutrition on neutrophil apoptosis in a rat endotoxemia. *J Clin Biochem Nutr*, 2013, 52(2): 154-159.
 - 28 Xu Z, Li Y, Wang J, *et al.* Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr*, 2012, 31(2): 217-223.
 - 29 Tillman EM, Helms RA. Omega-3 long chain polyunsaturated Fatty acids for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: a review of the literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2011, 16(1): 31-38.
 - 30 D'Ascenzo R, D'Egidio S, Angelini L, *et al.* Parenteral nutrition of preterm infants with a lipid emulsion containing 10% fish oil: effect on plasma lipids and Long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*, 2011, 159(1): 33-38.
 - 31 Chen B, Zhou Y, Yang P, *et al.* Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 387-394.
 - 32 Nandivada P, Cowan E, Carlson SJ, *et al.* Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 89(4): 153-158.
 - 33 Waitzberg DL, Torrinhos RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr Clin Pract*, 2009, 24(4): 487-499.
 - 34 Berger MM, Delodder F, Liaudet L, *et al.* Three short perioperative infusions of n-3 PUFAs reduce systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled trial.

- Am J Clin Nutr, 2013, 97(2): 246-254.
- 35 Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, *et al.* Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer*, 2004, 111(4): 611-616.
- 36 Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, *et al.* Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone *versus* soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*, 2010, 97(6): 804-809.
- 37 Wang J, Yu JC, Kang WM, *et al.* Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial. *Nutrition*, 2012, 28(6): 623-629.
- 38 Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr*, 2012, 107(Suppl 2): S240-S252.
- 39 Xu XD, Shao F. Enteral ecoimmunonutrition reduced enteral permeability and serum ghrelin activity in severe cerebral stroke patients with lung infection. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 195-198.
- 40 Wang G, Wen J, Xu L, *et al.* Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res*, 2013, 183(2): 592-597.
- 41 Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, *et al.* Effect of lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62(7): 923-930.
- 42 He Q, Gao Y, Jie Z, *et al.* Two distinct metacommunities characterize the gut microbiota in Crohn's disease patients. *Gigascience*, 2017, 6(7): 1-11.
- 43 Liu Z, Qin H, Yang Z, *et al.* Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery: a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(1): 50-63.
- 44 Höermannsperger G, Haller D. Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol*, 2010, 300(1): 63-73.
- 45 Ferrie S, Daley M. Lactobacillus GG as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(1): 43-49.
- 46 Barnes JL, Hartmann B, Holst JJ, *et al.* Intestinal adaptation is stimulated by partial enteral nutrition supplemented with the prebiotic short-chain fructooligosaccharide in a neonatal intestinal failure piglet model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(5): 524-537.
- 47 Wang QH. Effect of ecological immune-enhanced enteral nutrition on patients with gastrointestinal fistulas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9): 2261-2267.

收稿日期: 2016-11-06 修回日期: 2018-01-08

本文编辑: 凌雪梅