

造血干细胞移植预处理对肠屏障功能的损伤及其营养干预

李冠臻, 丁丽丽, 李长平, 程博, 杨子艳

(北京医院营养科, 国家老年医学中心, 北京 100730)

[摘要] 造血干细胞移植目前广泛应用于恶性血液病、非恶性难治性血液病、遗传性疾病和某些实体瘤治疗, 其治疗效果得到了临床充分肯定, 移植前预处理是移植成功的关键一步, 但超大剂量放化疗会对正常肠道屏障功能造成不可避免的损伤。目前对于白血病移植预处理患者的营养干预案例较少, 国内尚无通过营养手段减轻大剂量放化疗对造血干细胞移植患者肠屏障功能损伤的报道, 本文就此予以综述。

[关键词] 造血干细胞移植; 移植预处理; 肠道营养

中图分类号: R617 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.034

Injury of intestinal barrier function after the pretreatment of hematopoietic stem cell transplantation and its nutritional intervention Li Guanzhen, Ding Lili, Li Changpin, Cheng Bo, Yang Ziyang (Department of Nutrition, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

[Abstract] Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently widely used in malignant hematologic diseases, non-malignant refractory hematological diseases, genetic diseases and some solid tumor treatment, the effect of the treatment got the clinical fully affirmed. Pretreatment is the key to the success of transplantation, however, high dose radiotherapy and chemotherapy can cause the injury of intestinal barrier function. At present, there are rarely cases of nutritional intervention pretreatment patients with HSCT, there is no domestic through nutrition intervention to alleviate the high dose radiotherapy and chemotherapy on hematopoietic stem cell transplantation in patients with intestinal barrier function injury reports. We reported the latest advances in the nutritional treatment of intestinal barrier damage after pretreatment of HSCT.

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation conditioning; Enteral nutrition

造血干细胞移植(HSCT)是目前治疗恶性血液病、骨髓衰竭性疾病、部分先天性及代谢性疾病的有效手段之一^[1]。移植预处理是指给患者超大剂量化疗和(或)超致死量的全身放疗照射(TBI), 尽可能地杀灭体内残留的肿瘤细胞; 腾空造血细胞利于植入; 抑制或摧毁受者体内的免疫细胞, 减少排斥, 为移植的造血干细胞准备空间, 是 HSCT 过程中不可缺少的环节。人体肠屏障是由肠上皮细胞层、黏液层、肠道正常菌群、肠道免疫系统等组成的复合屏障, 可以有效阻挡肠腔内寄生菌及毒素对人体的侵害, HSCT 预处理方案中化(放)疗强度较大, 极易引起肠屏障损伤及功能障碍^[2]。目前对于血液病患者临床营养治疗的研究较少, 通过营养干预手段防治 HSCT 患者预处理肠屏障损伤缺乏统一的方

案, 故本文就近年来国内外相关研究进行综述。

1 预处理方案对肠屏障功能的损伤

1.1 预处理化疗方案对肠屏障功能的影响 当机体接受预处理大剂量冲击化疗时, 肠绒毛萎缩, 小肠吸收功能减弱而导致腹泻。同时肠黏膜易形成溃疡, 溃疡内细胞紧密连接中断, 细菌和肠道内毒素易穿透肠壁产生细菌移位。大剂量化疗会对肠黏膜毛细血管造成损伤而影响黏膜血液供应, 导致肠腔内微生物侵袭肠黏膜形成局灶性感染^[3]。同时还可引起肠屏障功能不同程度的破坏: 肠黏膜黏液分泌功能下降, 小肠定向蠕动消失导致机械屏障功能受损; 肠腔内定植菌群紊乱, 致病菌过度繁殖并通过其产生的外毒素损伤生物屏障; 肠黏膜抵抗力下降, 通透性增加, 对肠腔内化学物质的损害抵抗力下降导致化学屏障功能减弱; 肠黏膜细胞分泌免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM) 和免疫球蛋白 E(IgE) 等免疫球蛋白减少, T 细胞屏障功能受损^[4]。大剂

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270917)

作者简介: 李冠臻, 医师, Email: LGZ20072007@126.com

量化疗既可以减少免疫细胞数量,同时也可导致免疫调控异常,细胞免疫及体液免疫均受到影响。研究证实^[5-6],高剂量化疗可特异性导致肠黏膜免疫功能障碍,引起 T 淋巴细胞及肠道派伊尔氏淋巴结内细胞减少,促进炎症介质释放,造成肠屏障功能紊乱。预处理化疗可导致肠-肝轴明显受损,近年来研究证实^[7-9]化疗可导致肝功能受损,致使肝脏清除毒素能力下降。当肝功能受损时,肠道黏膜屏障功能明显下降,通透性增加,大量内毒素通过肠道吸收后转移至肝脏,导致肝脏网状内皮系统进一步损伤,从而激活补体替代途径引发高热、低血压、弥漫性血管内凝血等全身反应。同时,损伤的肝脏网状内皮系统会释放大量炎性因子、花生四烯酸代谢产物及活性氧自由基等,可导致全身炎症反应综合征,出现全身高代谢状态、脓毒症,甚至发生多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭。

肠道内微生物在维持正常肠屏障功能中扮演着重要角色,不仅为肠道黏膜细胞提供某些营养成分,维持微生物生态系统平衡性,而且还形成微生物膜,构成肠机械屏障的重要组成部分。最新研究显示^[10],正常肠道微生物对骨髓移植大剂量化疗后的炎症反应及移植物抗宿主反应具有保护效应,可以减少 HSCT 患者移植后并发症。但当机体接受预处理后,肠黏膜屏障功能减弱,菌群微生态环境受到破坏,大量保护肠道的益生菌被杀灭,一旦肠道黏膜上皮遭到破坏后细菌就会易位,从而导致脓毒症等全身感染症状。

1.2 全身放疗照射(TBI)对肠屏障功能的影响

目前认为胃肠道可耐受的放射线剂量为 45Gy,直肠为 55 Gy,但 HSCT 患者预处理时放射剂量常高于胃肠道可耐受剂量,因此放射性肠屏障功能损伤不可避免。预处理 TBI 方案可以对肠道机械、化学、生物及免疫屏障造成不同程度地损伤。肠隐窝干细胞在维持肠机械屏障结构和功能的完整性及损伤后修复中扮演着极为重要的角色,肠上皮细胞及肠隐窝干细胞对放射线极为敏感,高剂量 TBI 可导致小肠隐窝细胞发生增殖抑制、凋亡上调及细胞变性坏死,使小肠绒毛上皮缺乏更新来源,进而破坏肠上皮结构的完整性,损伤肠道机械屏障。动物实验表明,当小鼠接受高剂量 TBI 后,肠隐窝干细胞大量死亡,放疗结束后极少或再无上皮细胞再生^[11]。此外,预处理 TBI 方案可以使肠道炎症介质分泌增多,损伤杯状细胞的分泌功能,导致肠黏液分泌异常,影响肠道机

械蠕动功能,造成严重腹泻、腹胀及体液丢失。

由于放射线改变了肠道菌群内环境,接受预处理的患者普遍存在肠道菌群失调。双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌等优势菌群数量减少,大肠杆菌等条件致病菌数量增加。过度增殖的致病菌可直接对肠上皮产生破坏作用,并可产生大量的内毒素,当肠生物屏障减弱时,内毒素可大量进入血液循环产生内毒素血症,激活体内补体系统、凝血及纤溶系统,对机体多个脏器产生损害。预处理 TBI 方案可直接对肠道黏膜免疫屏障产生损伤,抑制肠道淋巴细胞增殖及分泌免疫活性物质,肠源性感染风险显著增加。对小鼠进行 TBI 可导致其肠黏膜免疫系统受到严重损伤^[12],表现为全小肠派伊尔氏淋巴结和上皮内淋巴细胞数量减少,分泌功能减退,照射结束后肠道免疫细胞数量减少 50% 以上。

2 造血干细胞移植预处理的营养干预

2.1 营养筛查与评估 2016 年欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)癌症患者营养指南^[13]建议,为早期发现癌症患者营养不良,推荐从患者确诊开始常规评估营养摄入、体质量变化和体质量指数等营养指标,是否重复评估取决于其临床病情的稳定情况。对于筛查异常的患者,需要客观、定量评估其全天营养摄入、受营养影响的表现、肌肉含量、身体活动能力和全身炎症反应程度。对于接受 TBI 的患者应进行吞咽困难筛查和管理,并鼓励和教育患者在肠内营养期间如何维护其吞咽功能。

2.2 能量和营养物质需求 在造血干细胞移植预处理期间及移植术后,建议患者根据身体状态保持一定量的活动并确保充足的能量摄入,能量供给量为 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质摄入量应高于 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,如果可能,应达到 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以避免营养状态恶化,干扰治疗进程。对合并胰岛素抵抗、体质量下降的患者,可增加脂肪供能比例,以便提高膳食能量密度并降低血糖负荷。对于经口摄入食物不足的患者,可首先选择口服营养补充剂(ONS)及肠内管饲。如果患者有严重的黏膜炎、顽固性呕吐、肠梗阻、严重吸收不良、长期腹泻或出现移植物抗宿主病(GVHD)胃肠道排异时,可选用补充性肠外营养(PN)^[13]。为了维护 HSCT 预处理患者肠道黏膜屏障及消化吸收功能,在没有肠内营养(EN)绝对禁忌证情况下,可予以 PN 联合小剂量 EN 缓慢持续泵入。

2.3 营养组件在保护预处理患者肠屏障功能的应

用 研究证实^[14],在肠内营养中添加谷氨酰胺、精氨酸、生长因子及益生菌等组件不仅能防治营养缺乏,而且能刺激免疫细胞增强免疫应答,维持肠屏障功能,减少放化疗对肠黏膜造成的损伤。

2.3.1 谷氨酰胺 谷氨酰胺(Gln)的应用目前在临床上存在争议,2016 年 ESPEN 癌症营养指南中指出,目前尚无足够一致的临床数据资料推荐使用 Gln 以改善接受大剂量放化疗和造血干细胞移植患者的临床结局,但 Gln 对黏膜炎、腹泻、临床感染、GVHD 和肿瘤复发率的作用目前仍有待进一步研究。肿瘤患者接受放化疗后,由于机体应激反应,消耗大量的储存 Gln,导致血液中浓度下降,骨骼肌释放增加,各组织内 Gln 浓度下降。由于 Gln 是人体内快速增殖细胞的主要能源,也是蛋白质、核酸合成的前体,在放化疗引起机体应激反应状态下为条件必须氨基酸,对于肠道黏膜屏障及肠上皮细胞具有一定的保护作用^[15]。2016 年美国肠外肠内营养学会(ASPEN)会刊发表了 Sayles 等^[16]的回顾性研究,口服 Gln 可以有效防治成人癌症患者放化疗相关性黏膜炎,可以显著减少 2 级以上黏膜炎的发生率和(或)减少体质量降低以及黏膜炎的持续时间、发生时间和严重程度。陈幸华等^[17]通过对 38 例接受外周造血干细胞移植的患者进行 Gln 肠外营养对照试验,证实添加 Gln 的全胃肠外营养可改善造血干细胞移植患者的营养状态,减少胃肠黏膜损害,保护肠屏障功能。但有研究证实,谷氨酰胺也是肿瘤细胞生物合成的重要营养底物,在缺氧环境下 Gln 和醋酸盐会替代葡萄糖成为肿瘤三羧酸循环的主要能量来源;此外 Gln 还可作为脯氨酸的前体物质促进肿瘤细胞生长,在压力条件下脯氨酸会作为肿瘤细胞主要能量来源,而肿瘤细胞这一代谢特点及全身炎症状态导致了机体的营养状况受损、生理功能及免疫功能下降,从而损害机体对放化疗的抵抗力^[18]。因此谷氨酰胺在移植预处理患者中的使用效果和临床结局改善仍有待进一步探索。

2.3.2 精氨酸 精氨酸是目前研究认为可以有效抑制肿瘤细胞生长的一种条件必须氨基酸,参与体内尿素循环,是蛋白质、多胺及一氧化氮合成的前体物质,通过促进淋巴细胞增殖与代谢发挥增强细胞免疫的作用,对维持和保护肠道黏膜屏障功能及肿瘤特异性免疫具有重要作用^[19]。此外,精氨酸还可以促进肠道具有合成作用激素的释放和维持氮代谢的平衡,并具有免疫刺激和胸腺刺激作用,适量的精

氨酸补充可提高预处理患者血液中 IgE、免疫球蛋白 C 的浓度,改善机体及体液免疫功能,其潜在机制可能是通过改善氮平衡,增加功能性蛋白质合成而发挥作用^[20]。

2.3.3 生长因子 目前研究已知三叶因子家族、角化细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 、巨噬细胞-粒细胞集落刺激因子、重组人生长激素、表皮生长因子等肠源性分子对于维持肠屏障功能及黏膜完整性具有积极作用。其中重组人生长激素可以刺激肝脏和肠黏膜上皮细胞产生大量胰岛素样生长因子,发挥促进肠黏膜细胞蛋白质合成、细胞分裂增殖加速、抑制细胞凋亡、增加黏膜厚度、改善肠道绒毛活力、刺激肠上皮再生等保护作用。研究表明,表皮生长因子可以显著提高全肠外营养的放射性肠炎大鼠肠黏膜对谷氨酰胺的摄取能力,促进放射性肠黏膜损伤的修复及形态结构的改善,对肠屏障功能发挥保护作用^[21]。

2.3.4 益生菌制剂 益生菌是指能在肠道生态系统中存活的正常菌群或具有调节和有益作用的外来菌,其对肠屏障的保护作用目前被广泛认可,保护作用机制可能包括:维持肠内菌群平衡,抑制致病菌过度繁殖;促进肠黏膜细胞紧密连接相关蛋白表达;改善肠道免疫功能,提高机体免疫力;及时清除肠内致癌物,诱导肿瘤细胞凋亡^[22]。目前研究及使用较多的益生菌有乳酸杆菌、双歧杆菌等,及时补充益生菌制剂对移植患者预处理期间肠道菌群失调引起的全身感染、炎症反应综合征、MODS 等的防治具有重要意义^[23]。

3 问题与展望

移植预处理是造血干细胞移植患者均要接受的治疗手段,而大剂量放化疗必然会造成肠屏障功能损伤,目前国内尚无造血干细胞移植患者的营养干预指南,对于预处理造成的胃肠道功能损伤营养干预仍处在探索阶段,因此,如何进一步完善 HSCT 患者胃肠功能损伤的诊疗手段,找到适合于造血干细胞移植患者的营养干预及治疗方法,通过营养支持减少预处理过程中不良反应,是未来研究中有待解决的问题。

参考文献

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:892-893.
- [2] BILINSKI J,ROBAK K,PERIC Z,et al. Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes

- of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; a retrospective, single-center study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(6):1087-1093.
- [3] FILICKO J, LAZARUS HM, FLOMENBERG N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation; new approaches to prophylaxis and treatment [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(1):1-10.
- [4] 李幼生, 黎介寿. 化疗对肠屏障功能的影响及其防治 [J]. *医学研究生学报*, 2005, 18(9):845-848.
- [5] KHEMISSA F, MINEUR L, AMSELLEM C, et al. A phase III study evaluating oral glutamine and transforming growth factor-beta 2 on chemotherapy-induced toxicity in patients with digestive neoplasm [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(3):327-332.
- [6] CARIO E. Toll-like receptors in the pathogenesis of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2):157-164.
- [7] KLIONSKY DJ, ABDALLA FC, ABELIOVICH H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(4):445-544.
- [8] FLÓREZ AB, SIERRA M, RUAS-MADIEDO P, et al. Susceptibility of lactic acid bacteria, bifidobacteria and other bacteria of intestinal origin to chemotherapeutic agents [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(5):547-550.
- [9] MANRIQUE P, BOLDUC B, WALK ST, et al. Healthy human gut phageome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(37):10400-10405.
- [10] DOCAMPO MD, AULETTA JJ, JENQ RR. Emerging influence of the intestinal microbiota during allogeneic hematopoietic cell transplantation; control the gut and the body will follow [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8):1360-1366.
- [11] 石玮, 华海清, 王兴华. 放疗对肠屏障功能的影响及研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(1):89-92.
- [12] 钟波, 徐辉, 栗永萍, 等. 重组人白细胞介素-11 对放射后小鼠肠道黏膜免疫系统的保护作用的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(12):1256-1258.
- [13] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients [J/OL]. *Clin Nutr*, 2016 [2016-09-06]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- [14] 李苏宜. 肿瘤患者营养不良的临床管理 [J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(2):113-116.
- [15] 唐凯, 陈群, 姜建平, 等. 谷氨酰胺治疗老年危重症患者肠功能障碍疗效观察 [J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(5):536-537.
- [16] SAYLES C, HICKERSON SC, BHAT RR, et al. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(2):171-179.
- [17] 陈幸华, 何刚, 张曦, 等. 谷氨酰胺防治造血干细胞移植并发症的临床研究 [C]. 杭州: 中华骨髓库第四届年会, 2013:3-52.
- [18] SCHLEMMER M, SUCHNER U, SCHAPERS B, et al. Is glutamine deficiency the link between inflammation, malnutrition, and fatigue in cancer patients? [J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(6):1258-1265.
- [19] 陈亚军, 齐玉梅. 精氨酸免疫营养作用的研究进展 [J]. *中国临床营养杂志*, 2007, 15(5):310-314.
- [20] BUIJS N, LANGIUS JA, LEEMANS CR, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5):1151-1156.
- [21] MIYAMOTO S, YAGI H, YOTSUMOTO F, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a novel targeting molecule for cancer therapy [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(5):341-347.
- [22] 姜彬言, 王巧民, 胡乐义, 等. 肠易激综合征患者肠道菌群分析及应用益生菌疗效观察 [J]. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(2):132-134.
- [23] 蒙烨, 黄永坤. 化疗药物对肠黏膜屏障的损伤及其防治 [J]. *医学综述*, 2012, 18(9):1325-1327.

(收稿日期:2016-11-27)