

- overactivity[J]. *Urology*, 2011, 78(3): 721.
- [20] 吴枫, 孔令韬, 汤艳清. 抗抑郁药物对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经生长因子表达的影响[J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(2): 117-120.
- [21] Xian H, Xian Y, Jiang CY, et al. Decreased expression of  $\beta$ -nerve growth factor correlated with histological changes in a cryptorchidism rat model[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(4): 713-716.
- [22] Tsai MS, Ko YH, Hsu WM, et al. Enhanced aortic nerve growth factor expression and nerve sprouting in rats following gastric perforation[J]. *J Surg Res*, 2011, 171(1): 205-211.
- [23] Zucchi EV, Jármy-Di Bella ZI, Castro RA, et al. Influence of estrogen replacement and aging on the expression of nerve growth factor in the urethra of female rats[J]. *Neurourol Urodyn*, 2012, 31(5): 702-705.
- [24] Liang CC, Tseng LH, Ko YS, et al. Expression of nerve growth factor immunoreactivity and messenger RNA in ischemic urinary bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(3): 512-516.
- [25] Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): R82.
- [26] 李晓燕, 冷金花, 郎景和. NGF 及其受体 trkA 及 p75NTR 在子宫内膜异位症患者在位内膜中的表达及其与内异症疼痛的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(6): 435-439.
- [27] Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, et al. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(12): 1228-1234.
- [28] 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 等. 神经生长因子及其受体在人胰腺导管癌组织中的表达[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(7): 562-565.
- [29] Mao QQ, Zhong XM, Li ZY, et al. Herbal formula SYJN increases neurotrophin-3 and nerve growth factor expression in brain regions of rats exposed to chronic unpredictable stress[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1): 182-186.
- [30] 于立明, 张伟, 吴亚东, 等. 神经生长因子及其受体 (TrkA) 在下颌骨骨折愈合中的表达及意义[J]. *实用口腔医学杂志*, 2011, 27(4): 460-464.
- [31] 林浩东, 王欢, 陈德松, 等. 银杏酮酯对大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子基因表达的影响[J]. *中华手外科杂志*, 2006, 22(5): 305-307.
- [32] 匡洪影, 邵华, 侯丽辉, 等. 人参总皂苷对戊酸雌二醇诱导的多囊卵巢大鼠神经生长因子表达的影响[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(7): 725-728.
- [33] Cui Q, Zhang J, Zhang L, et al. Angelica injection improves functional recovery and motoneuron maintenance with increased expression of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2009, 6(2): 117-123.

(收稿日期: 2013-10-03 修回日期: 2013-11-27)

## · 综 述 ·

# 抗氧化剂在子痫前期防治中的新进展\*

邹应芬 综述, 程蔚蔚<sup>△</sup> 审校

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇产科, 上海 200030)

**关键词:** 抗氧化剂; 子痫前期; 防治

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0737-04

子痫前期为胎盘源性妊娠期特有疾病, 发生在妊娠中晚期、分娩期及产后早期, 表现为高血压、蛋白尿及其他全身系统性紊乱, 可伴有胎儿综合征(胎儿生长受限、宫内窘迫、围产儿病率和病死率增高等), 是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一, 其发病率约为 5%<sup>[1]</sup>。氧化应激反应是子痫前期由基本病理生理变化阶段发展至器官损害阶段的重要联系纽带, 抗氧化剂可有效减轻氧化应激。维生素 C、维生素 E、番茄红素等的研究显示, 传统抗氧化剂对子痫前期具有预防作用, 但是近年的大样本随机实验证实传统抗氧化剂无法有效预防子痫前期疾病, 且可能增加胎儿的并发症。本文结合子痫前期氧化应激来探讨抗氧化剂在子痫前期中的应用。

## 1 子痫前期与氧化应激

**1.1 氧化应激** 1990 年美国 Sohal 教授首先提出氧化应激的概念。氧化应激是指机体内活性氧生成与抗氧化防御系统之

间的不平衡状态。器官在血液减少后重新被灌注, 能量(ATP)生成减少而活性氧生成增多, 随着再灌注及再给氧, 氧化应激发生。表现为活性氧生成超过抗氧化防御系统, 或者抗氧化剂活性降低。活性氧自由基(ROS)及活性氮自由基(RNS)包括: 羟基(-OH)、超氧阴离子( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、一氧化氮(NO)、过氧亚硝基阴离子( $ONOO^-$ )等。这些物质氧化化学性质极为活泼, 易于失去电子(氧化)或获得电子(还原), 参与体内的电子转移、杀菌、物质代谢等过程, 可以损伤细胞 DNA、氧化脂质和蛋白质, 破坏细胞与组织结构与功能。在这些活性氧中  $H_2O_2$ 、NO 等在信号传导过程中起重要作用, 毒性作用弱, 而羟自由基和过氧亚硝基阴离子毒性强, 是导致细胞氧化损伤的主要介质。

\* 基金项目: 上海市卫生局课题(20114137)。 作者简介: 邹应芬(1984—), 硕士, 主要从事围产医学研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 18017316001; E-mail: wwcheng29@163.com。

**1.2 胎盘缺血-再灌注损伤与氧化应激** 人体螺旋动脉的营养区域是以胎盘小叶为单位与胎儿循环进行物质交换,且相邻的胎盘小叶的母血灌注几乎没有重叠。绒毛的密度很高,当单个小叶内子宫螺旋动脉的血流量一过性降低时,很难从邻近的螺旋动脉获得代偿。正常妊娠时,胎盘的血流供给呈波动性。而产前子痫患者,子宫螺旋动脉由于滋养细胞侵入受限,子宫螺旋动脉平滑肌重塑不良,螺旋动脉近端扩张减少或消失,使胎盘血流灌注量减少。由于子宫内膜段血管仍保留有大量平滑肌组织,使得大多数血管仍具有血管反应性,动脉自身的周期性收缩更为显著。母体血液在进入绒毛间隙时压力更高、速率更快,成喷射状,胎盘绒毛处于氧浓度极不稳定的波动状态,加重胎盘的缺血-再灌注损伤。子痫前期患者胎盘不断地重复着“缺氧-有氧-再缺氧”的病理过程,破坏了氧化与抗氧化的平衡,处于氧化应激状态,滋养细胞凋亡和坏死增多,排入母体血液循环的合体滋养层细胞微粒(syncytiotrophoblast microparticles, STBM)增多,进而导致母体内皮功能紊乱、全身炎症反应。

## 2 子痫前期母体抗氧化情况

机体内抗氧化系统包括细胞内酶类和非酶类的自由基清除剂,及饮食中的物质等。人体内的抗氧化系统可使机体免受自由基的损害,内源性抗氧化物质主要是小分子物质,能够预防氧化应激的发生。正常妊娠时,氧化应激的底物增加,同时抗氧化物质如维生素 E、维生素 C,酶类如过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、超氧化物歧化酶等增加,氧化和抗氧化作用保持相对平衡。子痫前期患者体内氧化物质增加,抗氧化物质减少,氧化还原系统平衡失调,呈现氧化应激状态。研究发现子痫前期患者外周血中抗氧化剂维生素 E、维生素 C、胡萝卜素低于正常妊娠妇女。Mistry 等<sup>[2]</sup>研究显示,子痫前期患者血清硒水平及血浆 GPx 活性显著比正常孕妇低。

## 3 抗氧化剂预防子痫前期

### 3.1 传统抗氧化剂

**3.1.1 维生素类** 早期研究发现补充维生素 C、维生素 E 及番茄红素(一种类胡萝卜素)等,对预防子痫前期有益。Chappell 等<sup>[3]</sup>的随机对照实验发现,对有发展为子痫前期的高风险孕妇在孕 16~22 周补充维生素 C 和维生素 E 可以减少子痫前期的发病率,认为高危孕妇补充维生素 C 和维生素 E 对预防子痫前期是有益的。Rumbold 等<sup>[4]</sup>统计发现,补充抗氧化剂如维生素 E 和 C 的妊娠妇女发生子痫前期的危险度明显比对照组和安慰剂组低。

众多文章也对传统抗氧化剂的预防作用产生质疑。近期发表在 Lancet 和 New Engl J Med 杂志上两份大型随机对照试验的结论是:分别对中晚期<sup>[5]</sup>及 9~16 周<sup>[6]</sup>的孕妇给予大剂量维生素 C 及维生素 E 口服,不能降低妊娠高血压的发病率,却增加了低出生体重儿的发生率,提出孕期使用大剂量抗氧化剂不合理。Tannetta 等<sup>[7]</sup>足月滋养细胞离体培养实验证实,维生素 C 和维生素 E 可以显著减少线粒体诱导的细胞凋亡,延长了合体滋养细胞的生存时间,但同时,合体化过程也受到抑制。从侧面证实 ROS 对滋养细胞合体化是必需的,在孕期补充大剂量抗氧化性维生素可能存在弊端。Banerjee 等<sup>[8]</sup>入选 159 名初产健康孕妇的一项前瞻性随机双盲安慰剂对照研究表明,番茄红素对健康孕妇无法预防子痫前期的发生,且可以增加胎儿早产和低体重儿的发生率。2012 年 Salles 等<sup>[9]</sup>针对全球 15 项随机对照研究进行分析,共入选 21 012 名孕

妇、21 647 名胎儿,结果显示接受抗氧化剂治疗组的孕妇和安慰剂处理组的孕妇产前、重度子痫前期、早产、小于胎龄儿发生率(小于 10 个百分点)均无显著差异,且使用抗氧化剂组的不良反应较安慰剂组多,但无显著统计学差异,由此该作者认为目前所得的实验证据不支持在妊娠期预防性使用抗氧化剂(如维生素 C、维生素 E、番茄红素、维生素 A 等单独或组合使用)防治子痫前期及其他并发症。

这可能是由于传统抗氧化剂(维生素 C、维生素 E 等)治疗剂量安全窗口较窄,且药理作用范围广,容易过量使用而增加药物不良反应<sup>[4]</sup>,特别是对胎儿将产生较大影响,难以在临床获得满意疗效,临床推广受限。

**3.1.2 其他** 硒是高等动物的必需微量元素,与动物生长、繁殖密切相关,其生物学功能主要以硒蛋白形式表现,参与构成 GPx、硫氧还蛋白还原酶等,对维持正常甲状腺功能必不可少。很多硒蛋白或酶作为细胞重要的抗氧化防御系统而发挥清除氧自由基、保护生物膜完整、解毒和增强机体免疫等功能。GPx 就是机体抗氧化防御系统的主要组成部分,能够还原脂质过氧化物,防止人体内丙二醛及自由基对细胞和亚细胞系统的破坏,保持生物膜完整性。

McGlashan 等<sup>[10]</sup>发现,母亲血浆及新生儿脐带血中硒水平和抗氧化能力低者易发生婴儿猝死综合征,均说明孕母全血硒水平低会对胎儿发育、围生期结局有一定影响。Vanderlelie 等<sup>[11]</sup>在大鼠模型实验中发现,限制大鼠饮食中的硒摄入量,肝内及胎盘的 GPx 活性呈剂量依赖性下降,胎盘氧化应激加强,产生类似人类子痫前期的一系列病理改变及症状,说明硒缺乏在子痫前期的发病中起着重要作用。在孕早期(8~12 周),给低抗氧化状态的孕妇补充硒、维生素 A、E、C、B6、B12,同型半胱氨酸,铜,锌等抗氧化剂可以减少胎儿发育迟缓及子痫前期的发生率<sup>[12]</sup>。2008 年 Rumbold 等<sup>[4]</sup>分析了 10 项大样本随机试验,共计 6 533 名正常孕妇,常规补充维生素 C、维生素 E、阿司匹林、番茄红素、硒、红棕榈油及鱼油等抗氧化剂也并不会降低妊娠高血压疾病患病风险。

褪黑素(melatoine, MT)是生物体内普遍存在的一种吲哚类激素,可由多种组织和器官分泌,人体内主要由松果体产生,现在发现一些器官如视网膜、胃肠道、皮肤,脑内部分核团也可产生。MT 的化学名为 5-甲氧基-N-乙酰色胺,是 L-色胺酸的代谢产物。高效液相色谱分析和电子顺磁共振仪研究发现 MT 清除羟自由基的能力比谷胱甘肽、甘露醇高 5~14 倍,是维生素 E 的两倍。MT 是脂溶性物质,极易通过细胞膜、血脑屏障和胎盘屏障,并与中枢神经系统有极佳的亲和性。MT 可通过抗氧化和激活一氧化氮合酶达到降压目的。Milczarek 等<sup>[13]</sup>报道,孕期使用 MT 可减少胎盘自由基损伤,可能有助于减少子痫前期相关的全身氧化应激。Wakatsuki 等<sup>[14]</sup>发现,MT 可以通活性氧 ROS 和活性氮 RNS 对抗氧化应激来保护胎儿,同时发现 MT 在胎盘也有类似的抗氧化保护作用。Nagai 等<sup>[15]</sup>提出了 MT 在妊娠期高血压疾病方面的使用,并证明 MT 可以减轻其症状并减少先兆子痫的发生。

### 3.2 新型抗氧化剂——氢气

**3.2.1 氢气的抗氧化作用** 氢气是一种无色、无味、可燃的气体,氢元素是宇宙中最丰富的元素,占全宇宙的 75%。氢气具有一定的还原性,相对分子质量小,运动速度快,易扩散至太空中,故大气中氢气含量极低,几乎只有二百万分之一,且大多数集中在地球大气层的顶层。常温常压下,氢气极不活泼,溶解度极低,且不能与血红蛋白等体内物质结合。目前氢气主要作

为燃料,氢气浓度超过 5%时,与空气反应可发生爆炸和燃烧,空气中氢气浓度低于 4.6%,无危险性,不会燃烧和爆炸。Ohsawa 等<sup>[16]</sup>研究显示,吸入氢气具有抗氧化作用,首次提出氢气能选择性的与-OH 及 ONOO-反应,减轻大鼠大脑缺血再灌注损伤。这项研究预示着高扩散能力的氢气是一种新型的抗氧化剂,能特异地清除细胞内的 ROS,减少机体氧化应激损伤。氢气特异的与-OH 及 ONOO-反应,而不与过氧化氢、一氧化氮等在信号传导过程中起重要作用的氧自由基反应,无维生素 C、维生素 E 等抗氧化剂的弊端。

随后的研究证实,氢气对肝脏<sup>[17]</sup>及心肌<sup>[18]</sup>缺血再灌注损伤、肾脏移植后损伤及器官排斥反应<sup>[19]</sup>、新生儿脑缺血缺氧性脑病<sup>[20]</sup>、中重度毒脓毒症<sup>[21]</sup>、应激引起的神经损伤抑制记忆力降低<sup>[22]</sup>、2 型糖尿病<sup>[23]</sup>、帕金森病<sup>[24]</sup>、结肠炎<sup>[25]</sup>等都有很好的治疗作用。

**3.2.2 氢气在妇产科的研究进展** Yang 等<sup>[26]</sup>利用 L-NAME 诱导 SD 大鼠子痫前期模型,饱和氢气生理盐水腹腔注射,结果显示富氢盐水治疗组可以降低造模组大鼠血液和胎盘的 MDA,降低尿蛋白,降低胎盘组织炎性分子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ 。

#### 4 结 语

维生素 C、维生素 E、硒、MT 等抗氧化剂均为体内重要的物质,作用范围广,过量或者缺乏都会导致身体异常。氢气与其他抗氧化剂相比对人体组织有更高的兼容性。具有以下优势:未见不良反应报道;过量氢气可以迅速通过肺泡排出体外,几乎不存在过量可能;安全剂量范围广;氢气存在广泛,取材较易等。因此,氢气可作为一种更为有效和安全的抗氧化剂为干预子痫前期疾病提供了新的途径。

#### 参考文献:

[1] 梁娟,李维敏,王艳萍,等. 1996~2000 年全国孕产妇死亡率变化趋势分析[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(5):257-260.

[2] Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, et al. Reduced Selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies[J]. Hypertension, 2008, 52(5): 881-888.

[3] Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomized trial [J]. Lancet, 1999, 354(9181):810-816.

[4] Rumbold A, Duley L, Crowther C, et al. Antioxidants for preventing pre-eclampsia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1):CD004227.

[5] Poston L, Briley AL, Seed PT, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2006, 367(9517):1145-1154.

[6] Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14):1282-1291.

[7] Tannetta DS, Sargent IL, Linton EA, et al. Vitamins C and E inhibit apoptosis of cultured human term placenta trophoblast[J]. Placenta, 2008, 29(8):680-690.

[8] Banerjee S, Jeyaseelan S, Gulena R. Trial of lycopene to prevent pre-eclampsia in healthy primigravidas: results

show some adverse effects[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2009, 35(3):477-482.

[9] Salles AM, Galvao TF, Silva MT, et al. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review[J]. Scientific World J, 2012, 2013:243476.

[10] McGlashan ND, Cook SJ, Melrose W, et al. Maternal selenium levels and sudden infant death syndrome(SIDS)[J]. Aust N Z J Med, 1996, 26(9):677-682.

[11] Vanderlelie J, Venardos K, Perkins AV. Selenium deficiency as a model of experimental preeclampsia in rats [J]. Reproduction, 2004, 128(5):635-641.

[12] Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, et al. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status[J]. Hypertens Pregnancy, 2006, 25(3):241-253.

[13] Milczarek R, Klimek J, Zelewski L. Melatonin inhibits NADPH-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria[J]. Horm Metab Res, 2000, 32(2):84-85.

[14] Wakatsuki A, Okatani Y, Shinohara K, et al. Melatonin protects against ischemia/reperfusion-induced oxidative damage to mitochondria in fetal rat brain [J]. J Pineal Res, 2001, 31(2):167-172.

[15] Nagai R, Watanabe K, Wakatsuki A, et al. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta[J]. J Pineal Res, 2008, 45(3):271-276.

[16] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. Nat Med, 2007, 13(6):688-694.

[17] Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 361(3):670-674.

[18] Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373(1):30-35.

[19] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats[J]. Kidney Int, 2010, 77(2):101-109.

[20] Cat J, Kang Z, Liu WW, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. Neurosci Lett, 2008, 441(2):167-172.

[21] Xie K, Yu Y, Zhang Z, et al. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model[J]. Shock, 2010, 34(5):495-501.

[22] Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(2):501-508.

[23] Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose

metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(3): 137-143.

[24] Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(2): 81-85.

[25] Kajiya M, Silva MJ, Sato K, et al. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran so-

dium sulfate[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 11-15.

[26] Yang X, Guo L, Sun X, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline in preeclampsia rat model[J]. *Placenta*, 2011, 32(9): 681-686.

(收稿日期: 2013-10-01 修回日期: 2013-12-25)

· 综 述 ·

## 微生态制剂在呼吸和危重症疾病中的应用进展\*

李 健 综述, 刘大鹰 审校

(广西壮族自治区柳州市柳铁中心医院呼吸内科 545007)

**关键词:** 微生态制剂; 呼吸和危重症疾病; 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0740-03

微生态制剂是由调理微生态失调、保持微生态平衡、提高宿主健康水平或增进健康状态的益生菌及其代谢产物和促进物质制成的制剂, 可达到防病治病、增进健康的目的, 包括益生菌、益生元、合生元<sup>[1]</sup>。常用的微生态制剂包括复合乳酸菌胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(金双歧)、口服酪酸梭菌活菌片等, 微生态制剂多用于治疗消化不良和腹泻。近年来大量研究显示, 微生态制剂具有降低炎症介质、抗菌、增强免疫功能的作用, 而且微生态制剂在呼吸内科和危重症疾病中的应用研究也取得了较大的进展。现就微生态制剂的作用机制和在呼吸和危重症疾病中的应用进展作一综述。

### 1 微生态制剂的作用机制

**1.1 微生态制剂对肠道菌群的调节** 益生菌可通过对肠道菌群的调节来发挥其对机体有益作用, 由此益生菌可治疗与菌群失调有关的诸多疾病<sup>[2]</sup>。益生菌具有定植性、排他性及繁殖性, 通过磷壁酸与肠黏膜上皮细胞相互作用而密切结合, 与其他厌氧菌一起占据肠黏膜表面, 共同形成一道生物学屏障, 提高上皮细胞的防御能力。补充益生菌使原籍菌重新成为优势菌群, 并与致病菌竞争附着及强固肠黏膜细胞间的紧密连接, 提高黏膜对致病菌的免疫应答, 保护和稳定黏膜屏障; 同时益生菌与肠黏膜上皮细胞受体结合, 由于空间位阻作用而阻止了致病菌或条件致病菌与肠黏膜上皮细胞的再黏附, 使肠道微生态环境恢复正常, 菌群间的平衡与交互抑制重新稳定, 菌群失调纠正, 肠黏膜屏障作用重现<sup>[3]</sup>。

**1.2 降低炎症介质** 研究表明, 微生态制剂具有降低炎症介质作用。周丽红等<sup>[4]</sup>给非酒精性脂肪性肝炎大鼠模型使用金双歧进行干预。结果, 与模型组相比, 大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )及内毒素水平明显降低。另一项研究<sup>[5]</sup>是给肝硬化患者予以微生态制剂联合莫沙必利治疗 12 周, 结果发现微生态制剂组血浆内毒素、IL-2、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平显著降低。以上研究提示微生态制剂降低了肝炎、肝硬化患者血浆内毒素和炎症介质, 这可能是微生态制剂具有抗炎性反应作用的机制。

**1.3 抗菌作用** 研究显示, 乳酸菌可产生一些有抗菌作用的物质, 如有机酸、游离脂肪酸、过氧化氢、氨和细菌素等。Kla-

rin 等<sup>[6]</sup>将 50 例机械通气危重患者随机分为两组, 一组给予 0.1% 氯己定清洁口腔, 另一组给予口服植物乳杆菌 299, 在口咽标本中, 植物乳杆菌 299 组有 8 例, 氯己定组有 13 例检出潜在的病原菌 ( $P=0.13$ )。对气管分泌物的分析亦得出相似的结论, 提示在口腔护理中, 植物乳杆菌 299 和氯己定清除潜在的病原菌效果没有差别。

**1.4 增强机体免疫功能** 微生态制剂可刺激宿主的免疫应答, 增强体液免疫和细胞免疫。研究显示, 树突状细胞和细菌的相互作用是控制乳酸菌制剂胃肠道外免疫效应的关键。动物实验<sup>[7]</sup>证明, 给老鼠喂戊糖乳杆菌能显著增强脾细胞的自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性, 增强 NK1.1 阳性 NK 细胞和 NKT 细胞产生 IFN- $\gamma$ 。IFN- $\gamma$  产生的增加不是通过戊糖乳杆菌直接作用于 NK 细胞, 而是通过 Toll 样受体 2 和(或)Toll 样受体 4 依赖的乳酸杆菌和树突状细胞相互作用, 从而诱导 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞产生 IL-12 而实现的。另外, 肺泡巨噬细胞是抵抗病原微生物侵入下呼吸道的第一道防线, 研究证明口服干酪乳酸杆菌能剂量依赖地增强肺泡巨噬细胞的吞噬能力<sup>[8]</sup>。

**1.5 营养作用** 微生态制剂中的有益细菌经过体内生化作用参与多种维生素代谢, 产生人体所需的叶酸、生物素、烟酸、泛酸、维生素 B1 等多种物质。所以, 可通过补充益生菌增加肠道内正常菌群数量来纠正机体营养不良<sup>[9]</sup>。

### 2 微生态制剂在呼吸内科疾病中的应用

**2.1 防治抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)** 近年来, 随着广谱抗菌药物在呼吸内科的滥用, 导致肠道内正常菌群减少, 难辨梭状芽孢杆菌异常繁殖, 使 AAD 成为常见病。许多小规模开放性微生态制剂治疗的研究结果显示, 微生态制剂可降低 AAD 的发生率。邓媛等<sup>[10]</sup>选择患有严重肺和(或)腹腔感染患者 150 例, 随机分为双歧杆菌四联活菌片治疗(A 组, 50 例)、金双歧(B 组, 50 例)及对照组(C 组, 50 例), 结果 C 组患者 AAD 发生率(24%)明显高于 A、B 两组 ( $P<0.01$ )。在对呼吸危重症患者的研究中, 也发现微生态制剂有类似的效果。王传涓等<sup>[11]</sup>给住 ICU 的慢性阻塞性肺疾病

\* 基金项目: 广西卫生厅自筹经费课题(Z2011235)。 作者简介: 李健(1978—), 主治医师, 硕士, 主要从事慢性阻塞性肺疾病的诊治。