

· 全军老年医学会议专栏 ·

长期卧床高龄患者医院内感染前后血浆白蛋白水平及细胞免疫功能的变化

吴 军¹, 刘 泽¹, 张源源¹, 冯德光¹, 彭 艳², 刘 凌², 苏 磊², 郭振辉^{2*}(广州军区广州总医院: ¹老年病中心, ²广东省老年感染与器官功能支持重点实验室, 广州 510010)

【摘要】目的 探讨长期卧床高龄患者医院内感染前后血浆白蛋白 (ALB) 水平及细胞免疫功能的变化及关系。
方法 选择2009年1月至2012年12月在广州军区广州总医院住院的长期卧床且住院期间发生院内感染的高龄患者共78例, 按感染前、感染持续 $\geq 5d$ 、感染持续 $\geq 10d$ 以及感染进一步发展成严重脓毒症或脓毒性休克4个时期分为B组 ($n = 78$)、C组 ($n = 52$)、D组 ($n = 33$)、E组 ($n = 25$); 随机选择同期住院非长期卧床、无感染的高龄患者作为对照组 (A组, $n = 40$)。分别检测不同时期患者血浆ALB水平、细胞免疫功能[包括外周血单核细胞表面人白细胞抗原-DR (HLA-DR) 及T细胞亚群]; 统计处理时进一步将感染前患者 (B组) 按血浆ALB水平分为ALB正常组 (B₁组, $n = 16$) 和ALB偏低组 (B₂组, $n = 62$)。
结果 与A组相比, B组血浆ALB显著降低 ($P = 0.000$); 与A组及B组相比, C、D、E三组血浆ALB均显著降低 ($P = 0.000$)。与A组相比, B₁组细胞免疫功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$), B₂组HLA-DR的表达、CD3⁺T细胞绝对值以及CD4/CD8比值均显著降低 ($P = 0.000$), CD8⁺T细胞占CD3⁺T细胞的百分数 (CD8/CD3) 显著升高 ($P = 0.000$), CD4⁺T细胞占CD3⁺T细胞的百分数 (CD4/CD3) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与A组及B组相比, C、D、E三组HLA-DR的表达、CD3⁺T细胞的绝对值、CD4/CD3以及CD4/CD8比值均显著减低 ($P = 0.000$), CD8/CD3显著升高 ($P = 0.000$); 而且HLA-DR、CD3⁺T细胞绝对值、CD4/CD3、CD8/CD3、CD4/CD8比值与血浆ALB水平的相关系数分别为 $r_1 = 0.791$, $r_2 = 0.638$, $r_3 = 0.534$, $r_4 = -0.575$, $r_5 = 0.580$ (均 $P = 0.000$)。
结论 长期卧床高龄患者医院内感染前血浆ALB已显著减低, 感染后血浆ALB水平进一步下降, 血浆ALB水平降低的患者其细胞免疫功能也下降, 而且患者感染前后细胞免疫功能的下降与血浆ALB水平的降低密切相关。

【关键词】 老年人, 80以上; 医院感染; 血清白蛋白; 细胞免疫**【中图分类号】** R592**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00161

Plasma albumin level and cellular immune function in elderly bed-ridden patients before and after nosocomial infection

WU Jun¹, LIU Ze¹, ZHANG Yuan-Yuan¹, FENG De-Guang¹, PENG Yan², LIU Ling², SU Lei², GUO Zhen-Hui^{2*}¹Geriatric Center, ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Geriatric Infection and Organ Function Support, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】Objective To investigate the changes of plasma albumin (ALB) level and cellular immune function, and their relationship in elderly bed-ridden patients before and after nosocomial infection. **Methods** Seventy-eight elderly bed-ridden patients getting nosocomial infection during hospitalization in our department from January 2009 to December 2012 were enrolled in this study. The clinical data of the patients before getting nosocomial infection (group B, $n = 78$), suffering from infection for $\geq 5d$ (group C, $n = 52$) and for $\geq 10d$ (group D, $n = 33$), and having severe sepsis/septic shock (group E, $n = 25$) were collected and retrospectively analyzed. Another 40 elderly patients hospitalized in the same period without bed-ridden or infection served as control (group A). Plasma ALB level and cellular immune function, including peripheral blood mononuclear cell surface human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) and T cell subsets, were compared among the patients at different periods. The group B were further assigned into group B₁ (normal ALB level, $n = 16$) and group B₂ (lower ALB level, $n = 62$) according to their ALB level. **Results** Plasma ALB level was significantly lower in group B than in group A ($P = 0.000$), and significantly lower in group C, D, and E than in group A and B ($P = 0.000$). Cellular immune

收稿日期: 2013-07-30; 修回日期: 2013-08-18

基金项目: 中国人民解放军保健专项课题 (10BJZ09)

通信作者: 郭振辉, E-mail: micugzh@126.com

function was similar in group B₁ and group A. Patients of group B₂ had significantly lower expression of HLA-DR, decreased absolute number of CD3⁺T cells and CD4/CD8 ratio ($P = 0.000$), significantly increased percentage of CD8⁺T cells among CD3⁺T cells (CD8/CD3; $P = 0.000$), and unchanged percentage of CD4⁺T cells among CD3⁺T cells (CD4/CD3; $P > 0.05$). Compared with those of group A and B, HLA-DR expression, absolute number of CD3⁺T cells, CD4/CD8 ratio, and CD4/CD3 ratio were significantly lower in group C, D and E ($P = 0.000$), and CD8/CD3 was significantly higher ($P = 0.000$). The changes of HLA-DR, absolute number of CD3⁺T cells, and CD4/CD3, CD8/CD3 and CD4/CD8 ratios were all correlated with plasma ALB level ($r_1 = 0.791$, $r_2 = 0.638$, $r_3 = 0.534$, $r_4 = -0.575$, $r_5 = 0.580$; $P = 0.000$). **Conclusion** Plasma ALB level has been significantly reduced in elderly bed-ridden patients before nosocomial infection, and the level declines steadily thereafter the infection. The decreased cellular immune function before and after nosocomial infection is closely associated with the declined plasma ALB levels.

【Key words】 aged, 80 and over; nosocomial infection; serum albumin; cellular immune

This work was supported by the Chinese People's Liberation Army Health Care Special Project (10BJZ09).

Corresponding author: GUO Zhen-Hui, E-mail: micugzh@126.com

长期卧床高龄患者常因感染而反复住院, 每次住院的时间较长, 院内感染甚至脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克的发生较非长期卧床高龄患者明显增多。在长期卧床高龄患者尤其是伴有院内感染的患者中, 蛋白质-能量营养不良伴微量营养缺乏是很普遍的问题。本研究探讨长期卧床高龄患者院内感染前后血浆白蛋白 (albumin, ALB) 水平与细胞免疫功能的变化、关系及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2012年12月因各种原因在广州军区广州总医院老年病中心、神经医学中心、康复中心、重症监护中心住院的长期卧床高龄患者、且在住院期间发生院内感染者 (病史1~13年) 共78例, 主要感染部位为肺部及泌尿系, 其中男性64例、女性14例, 年龄80~106 (86.9 ± 4.7) 岁, 院内感染诊断标准按卫生部制定的《医院感染诊断标准》^[1]。排除恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫性疾病以及近半年内使用免疫抑制剂的患者。另在同期住院的患者中随机选择40例无感染的高龄患者作对照组 (A组), 其中男性32例、女性8例, 年龄80~95 (86.4 ± 4.7) 岁。所有患者均伴有不同的基础性疾病, 如高血压病, 糖尿病, 冠心病, 卒中, 慢性呼吸系统疾病 (包括慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、肺结核), 泌尿系统疾病 (包括肾囊肿、肾结石、慢性肾功能不全)。两组患者的性别构成、年龄、基础疾病构成等差异无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$)。

本研究符合医学伦理学标准, 并经过医院伦理委员会批准, 所有治疗和检测都取得患者及其家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组及检测指标 长期住院的高龄患者在住院期间发生院内感染者共78例, 若感染时间超过5d,

按感染前、感染持续 $\geq 5d$ 、感染持续 $\geq 10d$ 以及感染进一步发展成严重脓毒症或脓毒性休克4个时期分为B组 (78例)、C组 (52例)、D组 (33例)、E组 (25例), 分别检测不同时期患者血浆ALB水平、细胞免疫功能 [包括外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 表面人白细胞抗原-DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 及T细胞亚群]; 统计处理时进一步将感染前患者 (B组) 按血浆ALB水平分为ALB正常组 (B₁组, 16例) 和ALB偏低组 (B₂组, 62例)。严重脓毒症/脓毒性休克诊断参照2001年在华盛顿举行的国际脓毒症定义会议标准^[2]。其中血浆ALB (正常35~50g/L) 的数值来自于广州军区广州总医院检验科确定检测报告。细胞免疫功能用流式细胞仪检测HLA-DR (以百分数表达) 和T细胞亚群分析 [包括CD3⁺T细胞的绝对值、CD4⁺T细胞占CD3⁺T细胞 (即CD4/CD3) 的百分数、CD8⁺T细胞占CD3⁺T细胞 (即CD8/CD3) 的百分数以及CD4/CD8比值]。

1.2.2 PBMC表面HLA-DR的检测^[3] 单核细胞HLA-DR的检测由本院检验科完成, 取所有参与研究者晨起静脉全血3ml送本院检验科, 结果用表达HLA-DR/CD14⁺的百分数来表示。流式细胞仪 (FACS-Calibur, Becton Dickinson) 为德国San Jose公司产品, 异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的抗CD14抗体和藻红蛋白 (PE) 标记的抗HLA-DR抗体均为德国BD公司产品。

1.2.3 外周血T细胞绝对值及亚群分析^[4] 向绝对值管中 (Bead count 52187, Lot 89813) 分别加入三色免疫荧光抗体CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP各20 μ l, 再各自加入EDTA抗凝静脉全血标本50 μ l, 混匀, 室温避光15min, 加入溶血素2ml, 旋涡混匀后, 室温避光溶血15min, 2h内用流式细胞仪检测。流式细胞仪采用CD3-PerCP设门对白细胞进行分群, 选择淋巴细胞亚群, BD Tritest软件获取与分析数据。

分析CD3⁺T细胞的绝对值、CD4/CD3(%)、CD8/CD3(%)、以及CD4/CD8比值。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 院内感染前后血浆ALB水平的变化

与A组比较,B组血浆ALB显著减低[(39.8±3.3) vs (34.1±3.7) g/L, $P = 0.000$]。与A、B组比较,C、D、E三组血浆ALB呈进行性下降,各组间血浆ALB值由高至低依次为:A组(39.8±3.3) g/L, B组(34.1±3.7) g/L, C组(31.4±2.4) g/L, D组(27.8±3.1) g/L, E组(23.3±3.1) g/L ($P = 0.000$;表1)。

2.2 院内感染前后细胞免疫功能的变化

与A组比较,B₁组细胞免疫功能无显著性差异($P > 0.05$)。与A组及B₁组比较,B₂组部分细胞免疫功能出现显著性异常,主要表现为HLA-DR的表达、CD3⁺T细胞绝对值及CD4/CD8比值均显著减低($P = 0.000$),CD8/CD3显著升高($P = 0.000$),而CD4/CD3无显著差异($P > 0.05$;表1)。

与A组及B组相比,C、D、E各组细胞免疫功能显著异常,包括HLA-DR的表达、CD3⁺T细胞绝对值、CD4/CD3以及CD4/CD8比值均明显减低($P = 0.000$),而CD8/CD3明显升高($P = 0.000$;表1)。

2.3 长期卧床高龄患者血浆ALB水平与细胞免疫功能变化的关系

长期卧床高龄患者感染前后细胞免疫功能的异常,包括HLA-DR(%)、CD3⁺T细胞绝对值、CD4/CD3(%)、CD8/CD3(%)、CD4/CD8比值的改变,均与血浆ALB的水平相关,相关系数分别

为 $r_1 = 0.791$, $r_2 = 0.683$, $r_3 = 0.534$, $r_4 = -0.575$, $r_5 = 0.580$ (均 $P = 0.000$)。

3 讨论

随着社会医疗保障的逐步完善以及现代急救医学的发展,急危重症患者的病死率明显降低,相当一部分患者脱离濒死险境成为长期卧床患者,尤其是高龄患者,部分患者甚至因回到家中无法被适当照料而长期被患者家属遗留在医院,导致了医疗资源的极大消耗,给社会和家庭带来了巨大负担。

本研究中所有长期卧床高龄患者病史均超过1年,最长13年,大多数患者呈永久性植物状态、最小意识状态或重度痴呆状态。他们身体上都留置多种管道,如鼻胃(肠)管、导尿管、气管套管(气管切开状态)、经皮内镜下胃造口、经皮内镜下空肠造口置管、膀胱造口置管、脑室腹腔分流管等。几乎所有患者都呈慢性持续性炎症状态,绝大多数患者反复咳嗽、咳痰,每天需要几十根吸痰管经口腔、鼻腔或气管套管从气道内吸出大量痰液,部分患者反复出现伴有絮状物的混浊尿液、甚至尿尿,部分伴有迁延不愈的压疮,还有其他慢性炎症如胆囊炎、胰腺炎、胃炎、肠炎等。本研究结果显示,长期卧床高龄患者院内感染前血浆ALB就比非长期卧床高龄患者明显减低;院内感染后随着感染时间的延长、感染程度的加重,血浆ALB呈进行性下降。据报道^[5,6]血浆ALB减低的主要原因有:(1)因胃肠功能减低而摄入减少;(2)慢性炎症反复急性发作导致代谢率增高,蛋白质消耗速度大于正常;(3)炎症反应时肝脏蛋白质的合成失去优先地位,而且间断出现的炎症应激状态对肝脏代谢的干扰可导致ALB合成、代谢障碍。另外各种感染严重时可发展成严重脓毒症/脓毒性休克,产生的大量炎性介质、组织细胞的损伤以及毛细血管壁通透性增加、渗漏

表1 长期卧床高龄患者院内感染前后血浆白蛋白及细胞免疫功能的变化
Table 1 Changes in plasma albumin levels and cellular immune function in elderly bed-ridden patients before and after nosocomial infection

Group	n	ALB(g/L)	HLA-DR(%)	CD3 ⁺ T cells(/μl)	CD4/CD3(%)	CD8/CD3(%)	CD4/CD8
A	40	39.8±3.3	94.2±2.5	1226±385	44.7±7.9	26.1±10.8	1.98±0.78
B	78	34.1±3.7*	—	—	—	—	—
B ₁	16	39.5±2.3	90.1±5.1	1224±342	45.6±6.6	26.9±9.1	1.87±0.66
B ₂	62	32.7±2.6*#	78.5±5.7*#	797±147*#	44.3±6.2	33.3±9.3*#	1.46±0.54*#
C	52	31.4±2.4*#△	71.3±8.5*#△	663±155*#△	41.1±6.6*#△	35.5±8.8*#	1.26±0.50*#△
D	33	27.8±3.1*#△▲	63.0±7.6*#△▲	483±169*#△▲	35.8±5.3*#△▲	40.2±8.7*#△	0.91±0.28*#△▲
E	25	23.3±3.1*#△▲☆	45.7±12.1*#△▲☆	345±370*#△▲☆	26.9±4.9*#△▲☆	57.8±12.9*#△▲☆	0.48±0.14*#△▲☆
F value		158.447	183.273	74.373	35.829	40.348	32.618
P value		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

ALB: albumin; HLA-DR: human leukocyte antigen-DR. Compared with group A, * $P < 0.05$; compared with group B₁, # $P < 0.05$; compared with group B₂, △ $P < 0.05$; compared with group C, ▲ $P < 0.05$; compared with group D, ☆ $P < 0.05$

加重,大量蛋白质被滤出而进入组织间隙,也是导致血浆ALB减低的重要原因^[7,8]。除了上述原因外,长期卧床高龄患者多处于各脏器功能代偿终末阶段,感染时最常见并发心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭,临床上看到几乎所有长期卧床高龄患者感染时都伴随恶心、呕吐,抗炎治疗后常伴有腹泻,所以长期卧床高龄患者感染后无一例外都会出现血浆ALB进行性降低。

本研究结果显示,长期卧床高龄患者院内感染前血浆ALB正常组(B₁组)细胞免疫功能可以维持在正常水平,而血浆ALB减低组(B₂组)细胞免疫功能出现部分受损。提示细胞免疫功能的受损与血浆ALB的降低有关,而慢性持续性炎症只要不引起血浆ALB降低,患者的细胞免疫功能可以长期维持在相对正常的范围。

长期卧床高龄患者院内感染后,随着感染时间的延长、感染程度的加重,血浆ALB的减低逐渐加重,同时出现逐渐加重的细胞免疫功能障碍,包括HLA-DR的表达减低、CD3⁺T细胞绝对值的减少、CD4⁺T细胞占CD3⁺T细胞的百分数明显减低。研究表明,CD14⁺单核细胞表面HLA-DR表达量的下降提示单核细胞功能的损害^[9,10];CD3⁺T细胞绝对值减低以及CD4⁺T细胞占CD3⁺T细胞百分数的减少,表明免疫细胞不能对病原体产生足够有效的免疫应答^[11,12]。另外,从CD3⁺T细胞的绝对值、CD4⁺T细胞占CD3⁺T细胞的百分数、CD8⁺T细胞占CD3⁺T细胞的百分数以及CD4/CD8的比值可以推算出,长期住院高龄患者感染伴低血浆ALB时,CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞的绝对值均有所减少,但CD4⁺T细胞绝对值的减少比CD8⁺T细胞绝对值的减少更显著,提示感染所致低血浆ALB可能引起Th₁/Th₂亚群平衡失调进而导致CD4/CD8比值失衡^[13,14]。研究结果还提示细胞免疫功能障碍与血浆ALB水平的减低密切相关,说明低血浆ALB或严重营养不良可能是长期卧床高龄患者院内感染时尤其是严重脓毒症/脓毒性休克时细胞免疫紊乱^[15,16]的重要原因之一;这个结果对进一步理解脓毒症以及严重脓毒症/脓毒性休克时发生细胞免疫紊乱的机制、临床治疗都有重要的意义。但临床上在通过输注血浆或白蛋白来治疗感染,尤其是严重脓毒症/脓毒性休克低血浆ALB时,即使血浆ALB达到正常水平,细胞免疫功能并不能恢复正常水平^[17,18]。报道显示,补充外源性血浆ALB除了提高血浆ALB水平外,与氮平衡、前白蛋白和转铁蛋白等营养指标变化均无相关性^[19-21]。究其原因,在于血浆ALB的半衰期长(21d),进入体

内后不能被机体利用,而是先分解成氨基酸代谢库,再在有能量和其他营养素供给的情况下参与新的蛋白质合成。因此临床所见的输入外源性血浆ALB后数天内血浆ALB水平的升高只是暂时的表面现象,并不能直接改善营养状况。我们知道长期卧床高龄患者除了慢性持续性炎症、胃肠功能减弱、蛋白质摄入不足导致的低血浆ALB外,通常还伴有维生素缺乏(尤其是具有抗氧化作用的维生素A、C、E等)和微量元素供应不足(尤其是对免疫功能淋巴细胞增殖应答至关重要的锌等)^[22,23],以及用药较多(如解热镇痛药、非类固醇抗炎药、类固醇药物、抗生素、抗抑郁药物、降压药、别嘌醇等)^[24-27],这些都会引起淋巴细胞的减少及免疫功能障碍。另外机体内一些营养物质(如谷氨酰胺、 ω -3多不饱和脂肪酸、精氨酸、核苷和核苷酸、膳食纤维等),这些物质不仅能提供生长迅速的细胞(如淋巴细胞)生长、修复所必需的能量,防治营养缺乏,而且可以通过调控细胞因子、炎症介质的产生和释放等来维持免疫平衡^[28-31]。因此,改善长期卧床高龄患者的营养状况对维持患者细胞免疫功能、增强体质、减少感染的发生率,从而降低住院率及住院时间有重要意义。

【参考文献】

- [1] 国家卫生部. 医院感染管理规范[S]. 2000: 11.
- [2] Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, *et al.* New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 880-886.
- [3] Wu J, Li W, Liu Z, *et al.* Ageing-associated changes in cellular immunity based on the SENIEUR protocol[J]. Scand J Immunol, 2012, 75(6): 641-646.
- [4] Wu J, Liu ZL, Zhang YY, *et al.* Age-dependent alteration of HLA-DR expression and effect of lipopolysaccharide on cytokine secretion of peripheral blood mononuclear cells in the elderly population[J]. Scand J Immunol, 2011, 74(6): 603-608.
- [5] Frisard MI, Broussard A, Davies SS, *et al.* Aging, resting metabolic rate, and oxidative damage: results from the Louisiana Healthy Aging Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62(7): 752-759.
- [6] Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia[J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(Suppl 3): 193-199.
- [7] Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, *et al.* Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock[J]. J Crit Care, 2010, 25(2): 276-281.
- [8] Ryan AM, Hearty A, Prichard RS, *et al.* Association of hypoalbuminemia on the first postoperative day and

- complications following esophagectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(10): 1355–1360.
- [9] Boomer JS, To K, Chang KC, *et al.* Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594–2605.
- [10] Venet F, Guignant C, Monneret G. Flow cytometry developments and perspectives in clinical studies: examples in ICU patients[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 761: 261–275.
- [11] Roger PM, Hyvernat H, Ticchioni M, *et al.* The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 384–393.
- [12] Carson WF 4th, Cavassani KA, Ito T, *et al.* Impaired CD4⁺T-cell proliferation and effector function correlates with repressive histone methylation events in a mouse model of severe sepsis[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(4): 998–1010.
- [13] Gautam M, Saha S, Bani S, *et al.* Immunomodulatory activity of *Asparagus racemosus* on systemic Th₁/Th₂ immunity: implications for immunoadjuvant potential[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(2): 241–247.
- [14] Hamdi W, Ogawara H, Handa H, *et al.* Clinical significance of Th₁/Th₂ ratio in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Int J Lab Hematol*, 2009, 31(6): 630–638.
- [15] Jiang LN, Yao YM, Sheng ZY. The role of regulatory T cells in the pathogenesis of sepsis and its clinical implication[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(8): 341–349.
- [16] Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, *et al.* A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis[J]. *Cytokine*, 2012, 57(3): 332–336.
- [17] Uhing MR. The albumin controversy[J]. *Clin Perinatol*, 2004, 31(3): 475–488.
- [18] Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, *et al.* Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial[J]. *Arch Surg*, 1990, 125(6): 739–742.
- [19] Melinyshyn A, Callum J, Jeschke MC, *et al.* Albumin supplementation for hypoalbuminemia following burns: unnecessary and costly[J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(1): 8–17.
- [20] Cartotto R, Callum J. A review of the use of human albumin in burn patients[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(6): 702–717.
- [21] Dowd PS, Kelleher J, Walker BE, *et al.* Nutrition and cellular immunity in hospital patients[J]. *Br J Nutr*, 1986, 55(3): 515–527.
- [22] Coodley G. Update on vitamins, minerals, and the carotenoids[J]. *J Physicians Assoc AIDS Care*, 1995, 2(1): 24–29.
- [23] Pallast EG, Schouten EG, de Waart FG, *et al.* Effect of 50- and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(6): 1273–1281.
- [24] Martino DJ, Currie H, Taylor A, *et al.* Relationship between early intestinal colonization, mucosal immunoglobulin A production and systemic immune development[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(1): 69–78.
- [25] Han X, Uchida K, Jurickova I, *et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4): 1261–1271.
- [26] Page ST, Plymate SR, Bremner WJ, *et al.* Effect of medical castration on CD4⁺ CD25⁺ T cells, CD8⁺ T cell IFN-gamma expression, and NK cells: a physiological role for testosterone and/or its metabolites[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(5): E856–E863.
- [27] Kröger K, Lindemann M, Kreuzfelder E, *et al.* Effect of atorvastatin and clopidogrel on cellular immune function[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 68(3): 251–255.
- [28] Theilla M, Schwartz B, Zimra Y, *et al.* Enteral n-3 fatty acids and micronutrients enhance percentage of positive neutrophil and lymphocyte adhesion molecules: a potential mediator of pressure ulcer healing in critically ill patients[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(7): 1056–1061.
- [29] Lin MT, Hsu CS, Yeh SL, *et al.* Effects of omega-3 fatty acids on leukocyte Th₁/Th₂ cytokine and integrin expression in rats with gut-derived sepsis[J]. *Nutrition*, 2007, 23(2): 179–186.
- [30] Boelens PG, Houdijk AP, Fonk JC, *et al.* Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients[J]. *J Nutr*, 2002, 132(9): 2580–2586.
- [31] Trushina EN, Mustafina OK, Nikitiuk DB, *et al.* Immune dysfunction in highly skilled athletes and nutritional rehabilitation[J]. *Vopr Pitan*, 2012, 81(2): 73–80.

(编辑: 张青山)