

AO 双钢板及平行钢板可以为大多数骨折提供稳定的固定,可以术后早期活动,取得良好效果。对于高龄、骨质疏松严重、严重粉碎的髁间骨折患者,全肘关节置换术不失为一种有效的治疗方法。

参考文献

- Anglen J. Distal humerus fractures[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2005, 13(5): 291-297
- Pollock JW, Faber KJ, Athwal GS. Distal humerus fractures[J]. Orthop Clin North Am, 2008, 39(2): 187-200
- Marsh JL, Slongo TF, Age J, *et al.* Fracture and dislocation classification compendium - 2007: Orthopaedic Trauma Association classification, database and outcomes committee[J]. J Orthop Trauma, 2007, 21(10 Suppl): S1-S133
- Jupiter JB, Mehne DK. Fractures of the distal humerus[J]. Orthopedics, 1992, 15(7): 825-833
- Strauss EJ, Alaia M, Egol KA, *et al.* Management of distal humeral fractures in the elderly[J]. Injury, 2007, 38(suppl 3): 10-16
- Chaudhary S, Patil N, Bagaria V, *et al.* Open intercondylar fractures of the distal humerus; management using a mini-external fixator construct[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2008, 17(3): 465-470
- Haasper C, Jagodzinski M, Krettek C, *et al.* Hinged external fixation and closed reduction for distal humerus fracture[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2006, 126(3): 188-191
- Deuel CR, Wolinsky P, Shepherd E, *et al.* The use of hinged external fixation to provide additional stabilization for fractures of the distal humerus[J]. J Orthop Trauma, 2007, 21(5): 323-329
- Wong AS, Baratz ME. Elbow fractures; distal humerus[J]. J Hand Surg Am, 2009, 34(1): 176-190
- Athwal GS, Rispoli DM, Steinmann SP. The anconeus apransolecranon approach to the distal humerus[J]. J Orthop Trauma, 2006, 20

- (4): 282-285
- Ring D, Gulotta L, Chin K, *et al.* Olecranon osteotomy for exposure of fractures and nonunions of the distal humerus[J]. J Orthop Trauma, 2004, 18(7): 446-449
- Coles CP, Barei DP, Nork SE, *et al.* The olecranon osteotomy: a six-year experience in the treatment of intra-articular fractures of the distal humerus[J]. J Ornlip Trauma, 2006, 20(3): 164-171
- Huang TL, Chiu FY, Chuang TY, *et al.* The results of open reduction and internal fixation in elderly patients with severe fractures of the distal humerus: a critical analysis of the results[J]. J Trauma, 2005, 58(1): 62-69
- Korner J, Diederichs G, Arzdorf M, *et al.* A biomechanical evaluation of methods of distal humerus fracture fixation using locking compression plates versus conventional reconstruction plates[J]. J Orthop Trauma, 2004, 18(5): 286-293
- O'Driscoll SW. Optimizing stability in distal humeral fracture fixation[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2005, 14(1 suppl S): 186S-194S
- O'Driscoll SW. Supracondylar fractures of the elbow: open reduction, internal fixation[J]. Hand Clin, 2004, 20(4): 465-474
- Arnander MW, Reeves A, MacLeod IA, *et al.* A biomechanical comparison of plate configuration in distal humerus fractures[J]. J Orthop Trauma, 2008, 22(5): 332-336
- Schwartz A, Oka R, Odell T, *et al.* Biomechanical comparison of two different periarticular plating systems for stabilization of complex distal humerus fractures[J]. Clinical Biomechanics, 2006, 21(9): 950-955
- Ali A, Douglas H, Stanley D. Revision surgery for nonunion after early failure of fixation of fractures of the distal humerus[J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87(8): 1107-1110

(收稿:2011-06-10)

(修回:2011-06-27)

肠道微生物与新生儿坏死性小肠结肠炎

帅向华

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿消化系统极为严重的疾病,有较高的发病率和病死率。临床上以腹胀、呕吐、腹泻、便血、严重者发生休克及多系统器官功能衰竭为主要临床表现,腹部X线检查以肠壁囊样积气为特征。有报道,NEC的发病率大概在2%~5%之间^[1]。随着新生儿学的发展,极低出生体重儿(VLBW)存活率不断提高,NEC的发病率还在上升。NEC的病死率在10%~50%之间,重度NEC的病死率接近100%。存

活的NEC患儿常有长期后遗症,包括肠管狭窄、短肠综合征、反复感染、体重不增和脑瘫等^[2]。由于NEC病死率高,长期后遗症重,从根本明确该病的发病机制显得非常迫切与重要。

一、肠道微生物参与NEC发病的临床证据

目前NEC的病因及发病机制尚未完全明确,一般认为是多因素综合作用所致,包括低胎龄、低出生体重、低Apgar评分、透明膜病、配方奶喂养、脐静脉插管和肠道缺血等^[3],导致肠黏膜屏障功能不全或受损、细菌在肠腔内过度繁殖并产生大量炎性介质,

最终导致肠壁损伤甚至坏死、穿孔和全身炎症反应(SIRS)甚至休克、多器官衰竭。有数据显示,预防性口服万古霉素或庆大霉素可以减少 NEC 的发生率^[4]。广谱抗生素治疗 NEC 及微生态制剂在临床上应用取得的良好效果,提示控制肠道微生物可以影响 NEC 患儿的预后^[5]。从晚期 NEC 患儿的血、腹腔积液和大便中能分离出肠道细菌,包括大肠杆菌属、肠杆菌属、克雷伯杆菌属等,偶有凝固酶阴性的葡萄球菌属^[6]。这些感染可能是由于细菌移位,即肠道原籍菌通过不成熟、受损的肠黏膜引起的。因此有学者推测,肠道微生物在 NEC 发病机制中起重要的作用。

二、肠道微生物参与 NEC 发病的作用机制

1. 肠道微生物构成肠黏膜的部分屏障功能:肠黏膜具有阻止病原微生物和抗原进入体循环的屏障功能,包括外屏障功能和内屏障功能^[7]。胃酸、肠蠕动、黏液层、分泌型免疫球蛋白 A 及正常肠道菌群等构成了肠黏膜的外屏障功能,它抑制了病原微生物在肠道内的定植和在肠上皮细胞上的黏附^[8]。肠上皮细胞的半透膜和细胞间的紧密连接(TJs)等构成了肠黏膜的内屏障功能,又称为细胞防御机制,它能阻止病原微生物通过和限制大分子物质的弥散^[9]。保持肠黏膜屏障功能的完整,才能保护机体免受病原微生物的侵害。

新生儿出生后就有细菌在肠道内定植。新生儿和成人比较,肠道菌群有很大的不同。在新生儿,原籍菌在黏膜表面和肠腔内的定植有一种特殊的方式,即所谓的“连续过程(succession)”^[10]。它可分为 4 个期,第 I 期,也就是最初获得期,从出生至生后 2 周,在这一期,链球菌和大肠杆菌在肠道内占绝对优势,革兰阳性菌、无芽孢厌氧菌开始出现,包括母乳喂养的新生儿以双歧杆菌占优势,配方奶喂养的新生儿以乳杆菌占优势,梭状芽孢杆菌和类杆菌属也能发现,但数量较少。第 II 期发生于第 I 期结束至开始消化固体食物之前,在这一期内,类杆菌属数量逐渐增加。第 III 期发生于开始添加辅食至彻底断母乳之前,这一期一直持续到肠道菌群与成人相似(第 IV 期)。肠道原籍菌、特别是厌氧菌,抑制了大肠菌的数量,使他们处于相对低的水平。实际上,细菌定植是 NEC 发病的前提条件^[11]。在第 I 期由于厌氧菌相对缺乏,使得病原微生物非常容易在新生儿消化道内定植,从而促成了 NEC 的发病,所以在临床上,NEC 通常在生后 2 周左右发病。有研究显示,共生菌不仅能调控某种保护基因的表达^[12],而且还能产生有毒物

质对抗需氧菌、竞争占位效应、降低肠腔内 pH 值等,从而削弱病原微生物的黏附力,保护宿主。因此,正常的肠道菌群在整体上维持肠黏膜的屏障功能发挥了重要作用。

2. 细菌在 NEC 发病中的分子学作用机制:病原微生物通过表面的病原体相关分子模式(PAMPs)与肠道的免疫系统发生相互作用。病原体相关分子模式是众多微生物共有的一种保守的模式分子,它广泛存在于病原体细胞表面,如脂多糖(LPS)、糖脂、鞭毛蛋白和核酸等。能识别 PAMPs 的受体称为模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs),它们与细菌 PAMPs 的相互作用,对保持肠壁完整性起关键作用。Toll-like 受体(TLRs)是一个非常好的模式识别受体(PRRs),至今已发现 TLRs 家族中的 TLR1 ~ 10,其中,TLR-4 已被广泛研究,体内与体外的 NEC 动物试验研究,都证实 LPS 通过 TLR-4 结合进行信号传递,促进细胞凋亡,导致 NEC 症状的出现。Leaphart 等^[13]研究显示 TLR-4 增加了小鼠患 NEC 的风险,从而证实了 TLR-4 信号的重要性。Caplan 等^[14]研究显示母乳喂养动物的肠上皮细胞上的 TLR-4 表达短暂下降,试验动物的 NEC 发病率明显下降。在 NEC 小鼠试验中,LPS 浓度不仅在动物血浆中,而且在大便样本中都有升高^[15]。与这些研究结果一致,LPS 浓度在 NEC 患儿血浆中也明显升高。因此 LPS 通过与 TLR-4 结合进行信号传递是 NEC 发病机制中的重要分子学机制。

三、阪崎肠杆菌与 NEC 暴发

阪崎肠杆菌(*enterobacter sakazakii*, ES)是一种少见的微生物,它是革兰染色阴性、无芽胞杆菌,以前被称为黄色阴沟肠杆菌(*yellow-pigmented Enterobacter cloacae*),1980 年重新归类为一种独立的菌群。阪崎肠杆菌高度耐热,并能耐受渗透压和干燥,因此能在干燥的配方奶粉中存活。阪崎肠杆菌高度有毒,从 0.36 到 66 菌落形成单位/100 克就足以引起疾病^[16]。阪崎肠杆菌与新生儿脓毒症和脑膜炎有关,也与 NEC 的暴发有关。Van Acker 等^[17]曾报道,在 NICU 中的 12 例 NEC 患儿,ES 是 NEC 暴发的病因。其中 2 例由于 ES 感染而死亡,并证实这些病例直接与使用被 ES 污染的配方奶粉有关,因此作者推荐在 NICU 中使用灭菌的液体牛奶来防止由于 ES 引起的 NEC 暴发。另外一个 ES 暴发发生在美国的孟菲斯市,包括 4 个新生儿,其中 3 个有脓毒症和 NEC 相关的血样便腹泻,4 个病例中培养出具有相同质粒的

ES,且追踪到患儿曾使用同一罐奶粉^[18]。这些报道均说明,细菌在 NEC 发病机制中发挥重要作用。绝大部分病原体通过有毒因子与特殊受体结合发挥对宿主的影响,如靶细胞表面的 TLRs。通过 NEC 动物模型研究,细菌黏附肠上皮是 ES 入侵肠黏膜的第一步。Hunter 等显示 ES 与小肠上皮细胞(IEC-6 细胞)结合,导致小鼠上皮细胞凋亡,并引起炎症因子上调,如 IL-6 等,从而引起试验小鼠的 NEC 临床表现和形态学改变^[19]。这种现象,在小鼠肠上皮细胞的体外试验中得到同样的结果。因此可以证实,异常的细菌定植改变肠上皮细胞炎症信号,从而影响肠上皮修复及肠上皮细胞增殖,最终导致临床 NEC。

四、生态制剂在治疗和预防 NEC 中的作用

根据世界卫生组织,生态制剂是“活的微生物,当给予足够的数量时,对宿主的健康有利”^[20]。应用生态制剂主要是通过这些共生菌使婴儿胃肠道菌群正常化。这些保护性的细菌属包括双歧杆菌和乳杆菌。最常用的生态制剂包括多种类型的双歧杆菌属(*bifidobacterium*),比如短双歧杆菌(*B. breve*)和乳双歧杆菌(*B. lactis*),乳杆菌属(*lactobacillus*),如嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)和干酪乳杆菌(*L. casei*),链球菌属(*streptococcus*),如唾液链球菌(*S. salivaris*)等^[21]。

双歧杆菌属是最常用的生态制剂,他们中的长双歧杆菌(*B. longum*)和两歧双歧杆菌(*B. bifidum*)通常发现于婴儿时期的肠内。也是母乳喂养的婴儿肠腔内能检测到的最普遍的微生物。多种类型的双歧杆菌对人体有益,比如刺激肠道淋巴组织分泌保护性因子,并抵抗病原微生物的定植。有些种属的双歧杆菌如动物双歧杆菌(*B. animalis*)和乳双歧杆菌被应用于奶制品、食物添加剂和药物制剂中。生态制剂对肠黏膜的保护作用,其机制还没有被完全阐明,研究表明,应用生态制剂能保护早产儿肠道。一项有关生态制剂在 NEC 中的应用的 multicenter 回顾性研究,包括近 1500 个新生儿,结果显示肠道内补充生态制剂可以减少发生严重 NEC 的风险和早产儿的病死率。到目前为止,有 4 个关于在 NICU 患者中预防性使用生态制剂的随机对照研究。Hoyos 等在 1999 年应用嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌(*bifidobacterium infantis*)于 NICU 患儿中可以减少 NEC 的发病率和 NEC 相关的病死率,而没有不良反应。Bin-Nun 等将婴儿双歧杆菌应用于 145 个 VLBW 新生儿,结果显示研究组 NEC 的发病率和 NEC 相关的死亡病例低于对照组,然而,脓毒症的发生率和抗生素的

应用时间在研究组和对照组没有区别。为了更好地阐明生态制剂在 NEC 中发挥保护性作用的机制,许多的动物研究正在进行当中。曾有研究显示,给暴露于组织缺氧、配方奶喂养的新生小鼠口服婴儿双歧杆菌,结果显示对肠道炎症反应有保护作用。最近的动物试验研究显示,预防性应用保加利亚乳杆菌(*lactobacillus bulgaricus*)可以抑制细胞因子的上调,减少 ES 导致的细胞凋亡,进一步推测,应用保加利亚乳杆菌可以保护被 ES 污染配方奶喂养的幼鼠发展成 NEC,因此生态制剂可能成为一种减少新生儿发生 NEC 发病率的一种预防性治疗方法。

总之,NEC 是多因素作用的结果,病因复杂,最终通过肠黏膜屏障功能受损、从而细菌繁殖、入侵,释放大炎症性介质,导致 NEC 发病。人类胃肠道的生态极其复杂,但随着高通量(*high-throughput*)技术的进步,肠道微生物促成 NEC 的发病机制研究将会有新的发现。由于新生儿肠道内微生物缺乏多样性,且容易控制,应用宏基因组(*metagenomics*)等高通量技术研究新生儿肠道微生物生态,对有 NEC 高风险的极低出生体重儿(VLBW)的存活和预后有重大意义。将来更多的治疗方法和预防策略将从 NEC 的发病机制上进一步探索。

参考文献

- 1 Weidmeier SE, Henry V, Baer VL, *et al.* Center differences in NEC within one health-care system may depend on feeding protocol[J]. *Amer J Perinat*, 2008, 25(1): 5-11
- 2 Blakely ML, Lally KP, McDonald S, *et al.* Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network[J]. *Ann Surg*. 2005, 241(6): 984-994
- 3 Boccia D, Stofli I, Lana S, *et al.* Nosocomial necrotizing enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures[J]. *Eur J Pediatr*, 2001, 160(6): 385-391
- 4 Potoka DA, Nadler EP, Upperman JS, *et al.* Role of nitric oxide and peroxynitrite in gut barrier failure[J]. *World J Surg*, 2002, 26(7): 806-811
- 5 Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *J Perinatol*, 2009, 29 suppl 2: S2-S6
- 6 Potoka DA, Upperman JS, Nadler EP, *et al.* NF-kappaB inhibition enhances peroxynitrite-induced enterocyte apoptosis[J]. *J Surg Res*, 2002, 106(1): 7-14
- 7 Upperman JS. Glutathione (GSH) levels in necrotizing enterocolitis (NEC)[J]. *J Pediatr Surg*, 2005, 40(11): 1813
- 8 Muller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(12): 1297-1307

(转第 130 页)