

·综述·

老年人多器官功能不全与肠道微生态变化

李兰娟 吴仲文

人类寿命的延长,老年人在人口结构中占的比重越来越大,人口老龄化正日益成为一个突出的社会问题。随着年龄的增长,老年人的各项生理功能包括免疫功能、肠道生理功能等均发生了显著的变化,此使得老年人易发生感染,尤其容易发生多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)甚至多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)。

肠道微生态是人体最大最复杂的生态系统,细菌种类达 400 余种,总量达 1 014 个集落形成单位(colony forming units, CFU),近 10 倍于人体体细胞数量。这些细菌主要寄居于远段小肠、盲肠、结肠等部位,每克肠内容物含菌达 1 012CFU, 99% ~ 99.9% 是专性厌氧菌,兼性厌氧菌约为 0.1% ~ 1%。专性厌氧菌主要有双歧杆菌、类杆菌、真杆菌等,属肠道原籍菌,兼性厌氧菌主要为乳杆菌、肠杆菌科细菌及肠球菌等。目前的研究认为双歧杆菌、乳杆菌是人体有益生理菌,视为人体肠道健康卫士,其重要性已得到了相当的研究。

1 肠道微生态与老年人健康、疾病发生的一些关系

肠道微生态变化与人体健康、衰老、疾病发生发展有密切的关系。研究表明,人类的免疫、生化指标均与之有关^[1]。一方面肠道微生态有益菌通过提供营养、定植抗力(生物拮抗)、刺激人体免疫等方式,维护着人体的健康;另一方面,肠道潜在致病菌(主要为兼性厌氧的肠杆菌科细菌)及内毒素通过细菌移位(bacterial translocation)成为人体重要的感染源,尤其在老年人。此外,肠道腐败菌(如梭菌、肠杆菌科细菌等)通过产生能为人体吸收的如酚、吲哚、硫化氢等有毒代谢物加速人体的衰老过程。肠道微生态的这些作用与肠道微生态的平衡与否有密切关系。

作者研究发现,老年人由于胃酸分泌减少、肠蠕动减慢,肠道菌群构成已发生了很大的变化,有益菌双歧杆菌等明显减少,而肠杆菌科细菌及梭菌显著增加,肠道定植抗力下降,这些变化是老年人易发生胃肠道感染的原因之一^[2]。国外研究则发现,老年人肠道双歧杆菌的种类及其粘附功能变化与老年人肠道双歧杆菌数量减少有关^[3]。老年人全身免疫功能变化与肠道菌群变化有关,补充具有免疫刺激功能的微生态益生菌乳双歧杆菌(*Bifidobacterium lactis* HN019)后,老年人细胞免疫功能得到较好的恢复,如 CD4⁺, CD25⁺ T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(natural killer)数量上升,多形核细胞、单核细胞吞噬功能增强。研究还发现,年龄越大且免疫功能越低者,补充双歧杆菌等益生菌后免疫功能的恢复程度越高^[4]。因此,调节肠道微生态及补充肠道有益菌对老年人细胞、体液免疫功能的恢复,提高抗病能力起着重要的作用。

2 肠道屏障及肠道微生态在肠道屏障构建中的作用

老年人严重感染、内毒素血症、重型胰腺炎、肝功能不全、休克等易继发多器官功能衰竭,除与老年人全身性的免疫功能下降有关外,还与肠道屏障功能受损后肠道细菌、内毒素移位有关。由于肠道正常细菌在肠道屏障的构建、肠道屏障受损后细菌移位过程中起重要的作用,因此,肠道微生态变化与局部肠道屏障功能有密切关系。肠道屏障包括多个层面^[5]:①肠道正常菌群;②粘液层;③肠上皮细胞层;④肠道免疫系统;⑤肠-肝轴;⑥防御素(defensins)^[6]。肠道屏障功能主要在于防止肠道内细菌及内毒素移位,其重要性已得到了充分的研究。

正常情况下,肠道微生态处于平衡状态。一方面正常菌群中的专性厌氧菌如双歧杆菌通过脂壁磷酸(lipoteichoic acids)粘附作用占据于肠上皮细胞表面,形成一层菌膜屏障,抑制肠道内(主要为肠杆菌科细菌)及外源性潜在致病菌(potentially pathogenic microorganisms, PPMOs)对肠上皮细胞的粘附、定植,起定植抗力作用^[5,7]。另一方面,肠道内双歧杆菌、乳杆菌等生理有益菌还具有多种生物拮抗功能,

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染科

作者简介:李兰娟,主任医师,大学博士生导师,卫生部病毒性肝病重点实验室副主任,浙江省卫生厅厅长

通讯作者:吴仲文, E-mail: Wu zhongwen @ sina. com

如通过营养争夺、酸性代谢产物(乙酸、乳酸)降低肠道局部 pH、产生具有广谱抗菌作用的物质,如亲脂分子(lipophilic molecules)^[8]、小菌素(microcin)、过氧化氢等^[9],对肠道内的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、链球菌等起抑菌或杀菌作用,抑制肠道 PPMOs 生长。可以认为肠道正常菌群参与了肠道第一道屏障的构建。

肠道粘液层:主要由肠杯状细胞及上皮细胞分泌的粘蛋白组成,同时粘液层中也包含了分泌性免疫球蛋白(SIgA,见肠道免疫系)。粘蛋白碳氢结构特异,有细菌粘附结合的生态位点(niche)。粘液蛋白中的结合位点可与肠上皮细胞上的结合位点竞争,以阻止细菌(主要为 PPMOs)对肠上皮的结合,使细菌处于粘液层,以利于肠蠕动时清除^[6,10]。一般认为粘液层为专性厌氧菌提供了良好的生态环境,可促进其生长;另一方面,双歧杆菌、乳杆菌非但不降解粘蛋白^[11],还可促进肠道粘蛋白分泌,并抑制大肠埃希菌、产气荚膜梭菌等有害菌对粘液、肠上皮细胞的粘附。如鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG)可定植到肠上皮细胞上,并可诱导肠上皮细胞(HT-29 细胞)粘蛋白 MUC2 及 MUC3 mRNA 表达与粘蛋白的分泌,减少致病性大肠杆菌对肠上皮细胞的粘附^[6]。因此,肠道双歧杆菌、乳杆菌对维护、稳定肠粘液层屏障功能有重要作用。

肠上皮细胞层:主要由肠上皮细胞及细胞间紧密连接组成,可阻止肠道细菌及毒素等大分子物质的通过。近年发现,肠上皮细胞具有吞噬细胞样的功能(称为非专业吞噬细胞),可吞噬并杀灭细菌^[12]。肠上皮细胞主要由隐窝中的多能干细胞分化而来,其寿命为 6~7 天,更新速度很快。肠道正常菌群成分对肠上皮细胞分化有影响作用,且这种影响作用与细菌的数量呈明显的依赖关系,即细菌必须达相当的数量($\geq 10^7$ CFU)才能对肠上皮细胞的分化产生影响^[13]。悉生动物的研究表明,给无菌小鼠单联丝状分枝细菌(segmented filamentous bacterium, SFB)后,窝隐细胞分化增殖,肠绒毛处肠上皮细胞对杯状细胞的比值增加^[13]。体外研究也显示,双歧杆菌、乳杆菌及其代谢产物可促进肠上皮细胞(IEC-6)DNA 的合成,有促进肠上皮细胞增殖的作用。肠道专性厌氧菌可通过产生丁酸,为肠上皮细胞生长提供营养。此外,肠道有益菌还可通过增强肠上皮细胞的紧密连结,加强肠上皮细胞层的屏障功能^[14]。

肠道免疫系统:对称肠道相关淋巴组织(gut as-

sociated lymphatic tissue, GALT),包括肠上皮细胞间、固有层淋巴细胞、淋巴滤泡, Peyer 淋巴集结(Peyer's patches, PP),肠系膜淋巴结。GALT 在防止细菌粘附及细菌移位中起重要作用。由 B 细胞转化为浆细胞后产生的 SIgA 被认为是肠道免疫屏障的一个重要方面, SIgA 位于粘液层,可通过与细菌胞壁抗原决定簇结合包裹细菌,抑制细菌对肠上皮细胞的粘附,起免疫排斥作用。研究发现,双歧杆菌、乳杆菌均可促肠道 GALT 产生 SIgA。此外,研究还发现长双歧杆菌(*B. longum* 6001)及德氏乳杆菌付加利亚亚种(*L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 株 1023)对小鼠 PP 细胞有较强的丝裂原活性,可促进 PP 细胞的增生,尤其是 B 细胞^[15,16]。目前尚未见到老年人肠道 SIgA 变化的研究。

肠-肝轴:主要功能在于防止肠道内毒素移位,因为胆盐可与内毒素结合形成去污剂样的难以吸收的复合物,抑制内毒素移位,这在肝、胆系统疾病如阻塞性黄疸、肝衰竭中有重要的意义。

防御素^[6]:是一类由肠细胞分泌的肽类抗菌物质。防御素包括主要由潘氏细胞产生的 α -防御素(HD-5, HD-6),肠上皮细胞产生的 β -防御素(hBD-1, hBD-2)及 cathelicidins(LL37/hCAP18)。作用机制在于其独特的结构及阳离子作用,它可与原核细胞膜磷脂中的阴离子结合并插入细胞膜中,形成膜孔,使原核细胞丧失能量及其他离子成分,细胞随之裂解。研究发现,大鼠失血性休克后,肠道潘氏细胞 α -防御素产生增加 10 倍,结合失血性休克后,肠壁屏障功能下降,易发生细菌移位这一事实,认为防御素是肠壁粘膜屏障的组成部分^[17]。

3 肠道屏障损伤的一些原因及后果

严重感染、重型肝炎、内毒素血症、休克、应用广谱抗生素、放化疗、全胃肠外营养等均可从不同的角度损伤肠道屏障功能。

严重疾病时,常有肠道菌群失衡。研究发现,慢性重型肝炎病人肠道双歧杆菌、类杆菌数量明显减少,而肠杆菌科细菌、肠球菌等显著增加,有肠道 PPMOs 过度生长的情况,存在肠壁屏障功能受损的依据^[18,19]。动物实验证明,急性肝衰竭大鼠存在肠道微生态失调,肠道细菌及内毒素移位。

长期应用广谱抗生素,一方面杀灭肠道敏感的专性厌氧菌,菌膜屏障功能丧失殆尽,正常菌群肠道定植抗力及其他生物拮抗功能消失;另一方面使易产生耐药的肠杆菌科细菌(如大肠埃希菌、克雷伯菌

等)、外源性耐药菌及真菌易粘附到肠上皮细胞上,并得到优势生长,同时扩大肠道内毒池,引起肠道细菌及内毒素移位^[7]。老年人由此引起的难以控制的二重感染、脓毒血症、MODS 甚至 MOF 在临床屡见不鲜,是临床面临的一个十分棘手的问题。

肠道过度生长的细菌通常为兼性厌氧的革兰阴性杆菌,这些细菌可通过产生细菌蛋白酶直接破坏肠上皮细胞微绒毛膜蛋白,或通过改变肠道上皮细胞的生化反应,使绒毛受损甚至消失^[20]。此外,这些过度生长的细菌还可产生各种毒素或其他代谢产物抑制肠上皮细胞的蛋白质合成,从而损伤肠上皮细胞屏障。研究发现白色念珠菌、铜绿假单胞菌及某些肠杆菌科细菌可产生可降解 IgA 的蛋白酶^[21],如降解 IgA1 的特异性 IgA1 蛋白酶,降解 IgA1 和 IgA2 的非特异性蛋白酶。已知 IgA2 亚簇占肠道总 SIgA 分泌量的 30%,占初乳 SIgA 的 45% 以上。因此,肠道微生态失衡,肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌及白色念珠菌等获得优势生长后,此类蛋白酶即可大量降解肠道 SIgA,使肠道的这种由 SIgA 引起的免疫排斥功能减弱或消失,进一步促进这些 PPMOs 对肠上皮细胞的粘附、定植,这在细胞免疫功能低下的老年患者可引起严重的临床后果。如何从肠道微生态平衡的角度修复、维护肠道屏障功能是临床必须面对的问题。

老年人易发生休克,如感染性休克、心源性休克等。休克常可引起肠屏障功能损伤,主要涉及到肠细胞屏障功能损伤,缺血/再灌注损伤是肠上皮细胞损伤的主要原因之一^[22,23]。在缺血缺氧状态下,一方面,肠上皮细胞内 ATP 转化为次黄嘌呤,再灌注时,次黄嘌呤经黄嘌呤氧化酶作用,与氧(O₂)发生反应,生成有细胞毒性作用的超氧阴离子等一系列氧自由基,引起肠上皮组织的损伤;另一方面,缺血/再灌注损伤可促进肠上皮细胞表达细胞因子(IL-6, TNF 等),增加肠粘膜的通透性。因此肠上皮细胞既是氧自由基、炎性细胞因子产生的部位,又是其作用的靶位,这使得肠上皮细胞极易受到损伤^[22]。研究还发现缺血/再灌注损伤还可使肠上皮细胞吞噬细菌增加,而杀菌功能下降,促进细菌移位的发生。

适量的一氧化氮(NO)对抗感染有益,但严重感染、内毒素血症时,内毒素诱导可使诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达显著增加,导致 NO 过量产生,则会引起一系列不良后果^[24]。NO 与过氧化物反应,可在肠上皮细胞形成过氧化亚硝酸盐,引起肠上皮细胞凋亡、坏死,屏障

功能下降。研究发现,NO 形成过氧化亚硝酸盐后,可通过氧化铁—硫中心、蛋白质巯基,损伤 DNA、脂质过氧化,灭活 Na⁺ 通道、破坏细胞肌动蛋白骨架,抑制 ATP 形成,松解肠上皮细胞间的紧密连接等方式破坏肠上皮细胞屏障功能。用二硫代氨基甲酸盐衍生物清除过量的 NO 及其毒性衍生物过氧化亚硝酸盐可阻止内毒素引起的肠屏障功能下降及肠道细菌移位。

此外,内毒素还可通过激活其效应细胞(单核-巨噬细胞)释放一系列炎性介质,如 TNF, IL-1, IL-6 血小板活化因子等损伤肠上皮细胞,增加肠壁通透性,加重细菌移位。如不及时阻断内毒素引起的炎性反应,则可形成恶性循环,导致 MOF,如在肝功能不全并发内毒素血症时常发生肝肾综合征、肝性脑病、消化道大出血等多器官损伤。

谷氨酰胺(glutamine, Gln)是肠上皮细胞及 GALT 生长主要能量来源。老年人胃肠道消化吸收功能下降,容易发生营养不良,或由于全胃肠道外营养等导致 Gln 缺乏,引起肠粘膜萎缩,影响肠上皮细胞屏障功能。肠道专性厌氧菌的主要代谢产物短链脂肪酸尤其是丁酸,是结肠上皮细胞的主要营养来源,缺乏可促进专性厌氧菌生长的纤维素食物,或由于滥用广谱抗生素后肠道菌群失调,且长时间不能纠正,则也可影响结肠上皮细胞的生长^[25]。

4 肠道微生态在肠道屏障功能维护中的作用

临床医师对那些可能会导致肠道屏障功能受损的疾病或治疗措施应当有充分的认识,并尽早有针对性地采取措施加以预防和治疗,以减少 MODS 的发生率,降低 MOF 的死亡率。根据肠道屏障的结构、受损原因及病理生理变化,可将肠道屏障功能保护措施分为两大类:一类针对恢复、维持肠道微生态平衡;另一类针对修复保护肠上皮细胞功能。临床应根据实际情况综合应用。

肠道正常菌群在全身免疫功能调节,尤其在肠道屏障构建、维护方面起重要作用。因此,维护肠道微生态平衡有重要的临床意义,这必须引起高度重视:①合理应用抗生素:早期经验性用药,并及时根据细菌培养、药敏试验结果调整用药,这是基本要求,并应尽可能选用窄谱抗生素,如临床确有需要用广谱抗生素的指征,则也不能长期盲目使用。这样做的目的在于尽可能保护肠道正常菌群中的专性厌氧菌,尽可能地保护菌膜屏障功能;②选择性肠道脱污染:即利用针对兼性厌氧的革兰阴性杆菌及真菌

的窄谱抗生素,短期内预先清除这些 PPMOs,以有效保护专性厌氧菌,尤其是膜菌群,减少细菌移位及临床感染的发生,待患者渡过危险期后即可撤除。此法已被证明是控制感染的有效方法之一;③补充益生菌(probiotics):目前研究较多的是双歧杆菌及乳杆菌两大类。补充益生菌的目的在于恢复肠道微生态平衡,修复肠道菌膜屏障^[26],抑制 PPMOs 过度生长,促进肠上皮细胞粘蛋白分泌及 PP 细胞 SIgA 的分泌,调节全身免疫功能等。据研究肠道正常菌群可起一定的抗炎作用,因而又被称为抗炎微生物^[27,28]。因此,补充益生菌有多种潜在的生物学功效,这是临床必须注意的。但益生菌菌种选择、功能的确定及如何保证足量有效的活菌进入肠道是目前需要加强研究的问题,否则会影响其临床疗效;④补充益生元(prebiotics),又称结肠食品,如果寡糖、菊糖(inulin)、乳果糖等制剂,补充益生元可以促进肠道有益菌优势生长,并藉此抑制 PPMOs 生长及其有害代谢物的产生。有研究认为乳果糖一方面可通过扶植双歧杆菌等有益菌优势生长来抑制肠杆菌科细菌等生长,以减少内毒素的产生;另一方面,乳果糖也可直接灭活内毒素,并通过其酸性代谢产物促进肠蠕动,加快肠道细菌及毒素的排出,而几乎无任何毒副作用。益生菌、益生元目前又被称为生态免疫营养剂(eccommunonutrition)^[29],由于对人体有多种有益作用,已得到了广泛关注;⑤补充外源性 SIgA 是修复肠道免疫屏障的有效方法之一。

5 其他一些维护肠道屏障功能的方法

在修复、保护肠上皮细胞功能方面,则有以下诸多措施:尽早恢复经肠道营养,并在肠道营养配方中补充燕麦、精氨酸、 ω -3 脂肪酸等免疫营养剂,其目的主要在于保护肠粘膜屏障,增强肠道免疫功能,预防肠道细菌移位,其有效性已在重症胰腺炎、创伤等临床研究中得到证实;对那些不能经肠道营养者,应补充足量的 Gln,同时给予生长激素,以促进肠上皮细胞的生长;维持血流动力学的稳定,改善组织灌注,是减少缺血/再灌注损伤的重要措施;别嘌醇(allopurinol)可阻断氧自由基的产生;维生素 C、二巯代氨基酸盐衍生物的早期应用可清除自由基及减少 NO 的过量产生;对严重感染患者可用血液净化技术以清除血液中的内毒素及 TNF- α , IL-1 等炎症介质。

从目前的研究来看,肠道微生态并不是孤立于人体而存在的,而是与人体多项生理功能存在互动

关系,尤其是在老年人。其中肠道正常菌群与肠道屏障功能之间存在极为复杂的关系,还有很多问题需要阐明、需要加强深入研究,这是今后努力的方向。

参考文献

- 1 Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science, 2001, 291: 881-884.
- 2 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 肠道菌群正常参考值的检测. 中国微生态学杂志, 2001, 13: 314-315.
- 3 He F, Ouwehand AC, Isolauri E, et al. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. Curr Microbiol, 2001, 43: 351-354.
- 4 Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, et al. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. Am J Clin Nutr, 2001, 74: 833-839.
- 5 Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. World J Surg, 1996, 20: 411-417.
- 6 Hecht G. Innate mechanisms of epithelial host defense: spotlight on intestine. Am J Physiol (Cell Physiol, 46), 1999, 277: C351-C358.
- 7 Vollaard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. Anti-microb Agents Chemother, 1994, 38: 409-414.
- 8 Lievin V, Peiffer L, Hudault S, et al. *Bifidobacterium* strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. Gut, 2000, 47: 646-652.
- 9 Elmer GW, Surawice CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. JAMA, 1996, 275: 870-876.
- 10 Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence *in vitro* by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol, 1999, 276: G941-950.
- 11 Zhou JS, Gopal PK, Gill HS, et al. Potential probiotic lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019) do not degrade gastric mucin *in vitro*. Int J Food Microbiol, 2001, 63: 81-90.
- 12 Deitch EA, Haskel Y, Cruz N, et al. Caco-2 and IEC-18 intestinal epithelial cells exert bactericidal activity through an oxidant dependent pathway. Shock, 1995, 4: 345-350.
- 13 Gordon JJ, Hooper LV, McNevin MS, et al. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. Am J Physiol, 1997, 273:

- G565-G570.
- 14 Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73:1124S-1130S.
 - 15 Nagafuchi S, Takahashi T, Yajima T, et al. Strain dependency of the immunopotentiating activity of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63:474-479.
 - 16 Takahashi T, Nakagawa E, Nara T, et al. Effects of orally ingested *Bifidobacterium longum* on the mucosal IgA response of mice to dietary antigens. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, 62:10-15.
 - 17 Condon MR, Viera A, D'Alessio M, et al. Induction of a rat enteric defensin gene by hemorrhagic shock. *Infect Immun*, 1999, 67:4787-4793.
 - 18 Li LJ, Wu ZW, Ma WH, et al. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J*, 2001, 114:869-872.
 - 19 李兰娟, 吴仲文, 马伟杭, 等. 慢性重型肝炎患者肠道菌群的变化. *中华传染病杂志*, 2001, 19:345-347.
 - 20 Wang XD, Andersson AR, Soltesz V, et al. The influence of surgically induced acute liver failure on the intestine in the rat. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28:31-40.
 - 21 Diebel LN, Liberati DM, Diglio CA, et al. Synergistic effects of *Candida* and *Escherichia coli* on gut barrier function. *J Trauma*, 1999, 47:1045-1051.
 - 22 Xu DZ, Lu Q, Kubicka R, et al. The effect of hypoxia/reoxygenation on the cellular function of intestinal epithelial cells. *J Trauma*, 1999, 46:280-285.
 - 23 Bulkley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet*, 1994, 344:934-936.
 - 24 Dickinson E, Tuncer R, Nadler E, et al. NOX, a novel nitric oxide scavenger, reduces bacterial translocation in rats after endotoxin challenge. *Am J Physiol*, 1999, 277: G1281-1287.
 - 25 Bengmark S, Jeppsson B. Gastrointestinal surface protection and mucosa reconditioning. *J Parenter Enteral Nutr*, 1995, 19:410-415.
 - 26 Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, et al. Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut*, 2001, 48:503-507.
 - 27 Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination. *Science*, 2000, 289:1560-1563.
 - 28 Xavier RJ, Podolsky DK. Microbiology. How to get along friendly microbes in a hostile world. *Science*, 2000, 289: 1483-1484.
 - 29 Bengmark S, Garcia de Lorenzo A, Culebras JM. Use of pro-, pre- and symbiotics in the ICU-future options. *Nutr Hosp*, 2001, 16:239-256.

(收稿日期:2002-04-03)

(本文编辑 周国泰)

· 会 讯 ·

第八届全军老年医学专业学术会议

由全军老年医学专业委员会主办的全军第八届老年医学专业学术会议暨首届老年多器官疾病研讨会,定于2002年9月底至10月初在福州召开(具体时间、地点另通知)。会议将邀请相关专家、教授授课,并以分组形式由特邀中心发言人主持专题讨论,使到会者得到更大的收获。

征文内容 ① 老年人多器官疾病(2个或2个以上器官同时患病,或2种以上相关疾病)的病理生理基础与临床特征;② 老年人多器官疾病的临床防治经验;③ 老年人多器官疾病的合理用药;④ 老年人多器官疾病诊疗的新技术、新思维、新方法;⑤ 老年人多器官疾病的护理;⑥ 老年人多器官疾病的康复;⑦ 其他。

征文要求 ① 尚未在正式刊物发表的论著、综述、临床经验总结、研究进展、评论性文章均可;② 论文摘要一式两份,请务必提供打印稿和软盘;③ 截稿日期:2002年7月20日。不录用稿件恕不退稿。

来稿请寄:100853 北京市复兴路28号解放军总医院老年心血管病研究所 施伟伟 收,请在信封上注明“会议征文”字样。

E-mail:301igc@sina.com.cn