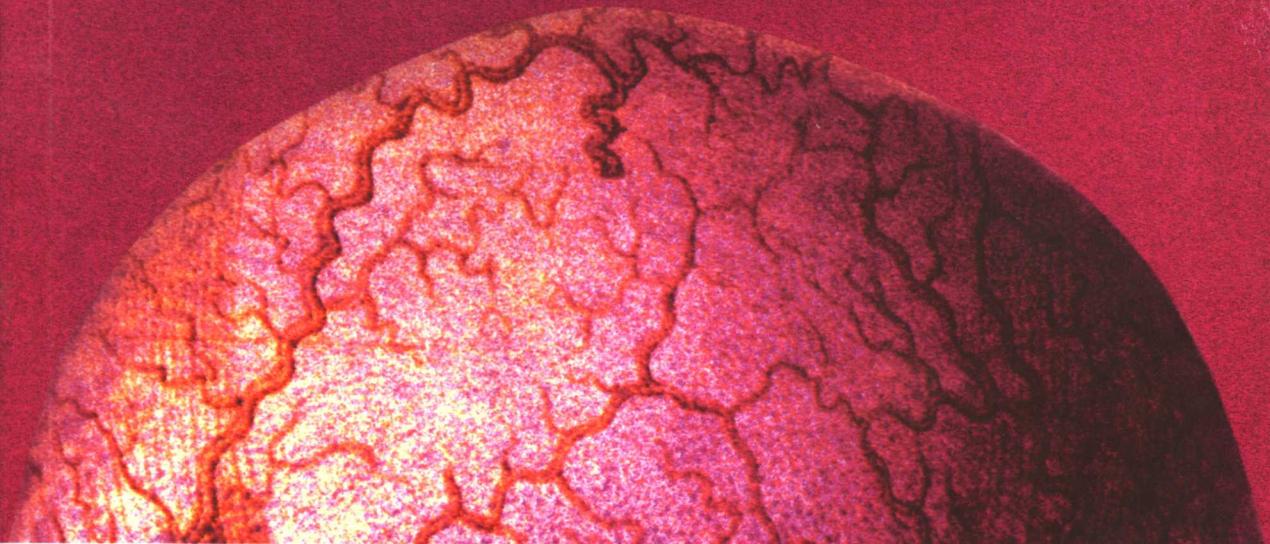


创伤及危重病人
营养支持
指南

曹海华 张赛 孙世中／主编



图书在版编目(CIP)数据

创伤及危重病人营养支持指南 / 曹海华, 张赛, 孙世中主编. —天津: 南开大学出版社, 2007. 1

ISBN 978-7-310-02652-4

I . 创... II . ①曹... ②张... ③孙... III . ①创伤
—病人—临床营养—指南②险症—临床营养—指南
IV . ①R64-62②R459. 7-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 153378 号

版权所有 侵权必究

南开大学出版社出版发行

出版人:肖占鹏

地址:天津市南开区卫津路 94 号 邮政编码:300071

营销部电话:(022)23508339 23500755

营销部传真:(022)23508542 邮购部电话:(022)23502200

*

天津市蓟县宏图印务有限公司印刷

全国各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月第 1 次印刷

787×1092 毫米 16 开本 9.875 印张 2 插页 182 千字

定价:28.00 元

如遇图书印装质量问题,请与本社营销部联系调换,电话:(022)23507125

《创伤及危重病人营养支持指南》

编委会

主 编 曹海华 张 赛 孙世中

编 者 (以姓氏笔画为序)

马铁柱 孙世中 孙洪涛 毕 询 李建军

李建伟 刘振林 陈宝友 陈 镛 邱 谨

张 赛 胡群亮 高培龙 曹海华 常斌鸽

蒋显峰 薛德友

序

自 20 世纪 60 年代后期我国外科界开始进行临床营养学的实践和理论研究以来，已经积累了相当丰富的经验，并根据我国国情提出了一些具有实际意义的独特见解。

随着 20 世纪后叶展开的高新技术革命，医学科学突飞猛进，不断创造出许多新的理论、技术、设备及器材，探索出大量新的研究途径和实践方法，外科学的发展也同生命科学的其他分支一样，达到前所未有的境地，临床营养学就显得更加重要。回顾其发展史，临床营养的应用经历了早期的高能喂养、节氮疗法，近年的代谢支持与调理、药理营养、免疫营养等，目前更趋向于个体化治疗，强调合理的热氮摄入和特殊氨基酸的应用，同时也更注重价格效益比。

与此同时，围绕临床营养的研究手段正逐渐从生物化学、分子生物学发展到细胞分子生物学。这将更具体地推动对某些疾病提供有效的代谢支持与营养治疗，如遭严重创伤病人和严重感染等所致的危重住院病人以及患慢性心、肺、肝、肾疾患和肿瘤等消耗性疾病的慢性危重病人的临床营养治疗。

我院脑系科中心曹海华护士长和神经外科主任张赛教授及神经科 ICU 孙世中主任主编的《创伤及危重病人营养支持指南》一书，及时地反映了当前国内外营养支持在临床应用方面的发展动向，总结了各家观点，从全新角度简明扼要地阐述了严重创伤病人、住院危重病人及慢性危重病人临床营养支持方面的一些最基本的观点和最关键性的问题，内容重点突出，观点新颖。相信该书的出版将对我国在上述三大类疾病的营养支持乃至整体治疗与护理方面起到积极的完善和推动作用。

曹海华等主编及全体编委不辞辛苦地总结经验，查阅资料编写出此书，成绩不凡。预祝他们不断总结经验，在临床营养支持方面取得更大的成绩，为推动临床营养支持工作的进一步发展，为人类的健康事业作出新的贡献。

武警医学院附属医院院长
武警部队心血管病研究所所长
内科学主任医师教授
博士生导师



2006 年 7 月 24 日

前 言

现代重症医学与临床营养支持理论和技术的发展几乎是同步的,都经历了约半个世纪的历史。数十年来大量强有力的证据表明,住院病人中存在着普遍的营养不良;而这种营养不良(特别是低蛋白性营养不良)不仅增加了住院病人死亡率,并且显著增加了平均住院时间和医疗费用的支出;而早期适当的营养支持治疗,则可显著地降低上述时间与费用。

在过去的20~30年中,医、护工作者对与饥饿、应激、败血症相关的代谢变化的了解已有所加深,也更好地认识到了创伤患者营养支持的时间、成分、给予途径的重要性。对于严重的创伤患者,营养支持是其整体救治计划中不可缺少的部分,但这类患者伤后的营养支持有其特殊性,如年轻伤者居多,伤前一般不存在营养缺乏,而伤后出现的营养不良主要是高代谢所致等。尽管目前已有不少营养实践资料和经验,但是在实验动物或非创伤重病患者身上取得成功的措施对于严重创伤患者不一定会达到同样效果。

近年来,虽然医学科学有了长足的进步,但住院重症病人营养不良的发生比率却未见下降。其原因包括:社会人口老龄化;医学水平的提高使得重症病人生命延长、病情更加复杂迁延;应激时的乏氧代谢使得各种营养底物难以利用;严重的病理生理损害(意识、体力、消化器官功能)妨碍重症病人进食;部分慢性病人往往有长期的基础疾病消耗;病理性肥胖病人的增多;特别是许多病人在其入院时多忽视了营养状态的评估。因此,营养支持作为重症病人综合治疗的重要组成部分,应该得到足够的重视。

慢性危重病患者常常表现出一系列显著的临床特点。积极的医学治疗手段对这一特殊的患者群恐怕无效,这类患者被认为是无法医治的且常常被忽略。然而事实上,很多慢性危重病患者在经过精心的护理后能够脱离机械通气和ICU病房,并逐步走向康复。作为综合治疗方案的一部分,营养支持显得十分重要,其目的是提高患者的存活率和生活质量。

营养支持的临幊上应用即临幊营养学源于外科学,作为一门新兴学科,其广泛交叉性和普遍应用性已突破传统外科学的知识框架,几乎涉及临幊和基础各个学科。我们在临幊上救治和护理各类危重病人的实践中发现,创伤病人、住院危重病人以及慢性危重病人的营养支持问题各有其特点,不能一概而论。因此,在总结经

验的基础上,引用中华医学会危重病学分会关于“危重病人营养支持参考意见”,并吸取欧美等国外近年来有关创伤病人、慢性危重病人营养支持指南中的一些重要原则和观点,编写出这本《创伤及危重病人营养支持指南》,希望对我国相关临床医护人员在处理创伤危重病人、住院危重病人及慢性危重病人的过程中正确把握营养支持原则和方法有所帮助。

我们在短时间内能够完成此书,要感谢武警医学院附属医院院长李玉明教授的关心和鼓励,特别是在他的倡导下建立了规模宏大的现代化神经科 ICU 及临床营养中心,同时,感谢李玉明教授在百忙中为本书作序。由于我们经验不足、水平有限及时间仓促,书中难免有不妥之处,敬请批评指正。

曹海华

2006年6月30日

目 录

第一部分 创伤病人营养支持指南

第一章	创伤病人营养支持概论	(3)
第二章	创伤病人营养支持的途径	(8)
第三章	创伤病人早期及晚期肠内喂养	(17)
第四章	创伤病人肠内喂养的部位:胃还是空肠	(29)
第五章	创伤病人对能量及底物需求的评价	(36)
第六章	创伤病人营养支持的监测	(57)
第七章	创伤病人标准营养支持和加强营养支持	(68)

第二部分 慢性危重病病人营养支持指南

第八章	慢性危重病病人营养支持概述	(81)
第九章	慢性危重病综合征的异常稳态过载现象	(83)
第十章	针对慢性重病病人的营养对策	(84)
第十一章	慢性重病病人的营养评估	(85)
第十二章	慢性重病病人的营养过度现象	(87)
第十三章	慢性重病病人的再喂养综合征	(88)
第十四章	慢性重病病人的肠内营养支持	(89)
第十五章	慢性重病病人的肠外营养支持	(91)
第十六章	慢性重病病人的加强胰岛素治疗	(92)
第十七章	慢性重病病人的营养药理学	(93)
第十八章	慢性重病病人营养支持的结论	(95)

第三部分 危重病人营养支持指南

第十九章	危重病人与营养支持	(103)
第二十章	危重病人肠外营养(PN)支持	(109)
第二十一章	危重病人肠内营养(EN)支持	(115)

第二十二章 不同危重病人的代谢特点与营养支持原则.....	(120)
第二十三章 危重病人营养支持的相关问题.....	(137)

附表 主要营养制剂成分与含量

附表 1 肠内营养制剂主要成分	(146)
附表 2 氨基酸注射液	(147)
附表 3 脂肪乳剂注射液	(147)

第一部分

创伤病人营养支持指南

第一章 创伤病人营养支持概论

对于严重的创伤病人，营养支持显然常常被忽略。在过去的20~30年中，医护人员对与饥饿、应激、败血症相关的代谢变化的了解已有所加深，也更好地认识到了创伤患者营养支持的时间、成分、给予途径的重要性。尽管目前已有不少营养实践资料和经验，但是外科医生还是认为在实验动物或非创伤重病患者身上取得成功的措施对于严重创伤患者不一定会达到同样效果。被称为美国外科营养先祖的Dudrick曾就此问题说：“在涉及创伤尤其是烧伤时，由于我们混淆了动物和正常人、饥饿者的数据资料，我们的确陷入了很大的麻烦和分歧。”鉴于此，本指南中介绍的内容都基于对创伤或烧伤患者的研究。同时，作为本指南中临床研究背景知识的营养支持的基本理论及原则被简短地附于其后。

本指南包括下面6个部分，每一部分就其创伤患者营养支持的一个具体方面进行论述：

1. 营养支持的途径(全肠外还是肠内?)
2. 营养支持的时间(早期还是晚期?)
3. 营养支持给予的部位(胃还是空肠?)
4. 微量营养素处方(包括多少热量？蛋白质、碳水化合物和脂肪的比例如何？)
5. 营养支持的监测(需做哪些检测？多久做一次？)
6. 营养支持的类型(标准型还是加强型？)

以上亚指南是彼此分隔和独立的，有各自的介绍、证据表格和参考文献；在需要的地方我们也尽可能地删除重复的内容，保证各亚指南之间前后连贯。但是要给出十分简明、合乎要求的指导有时是很难的。这是由于支持每一话题的科学资料在数量和质量上都存在很大差异，而且有些临床情况并不能套用一个单一的指南。目前，尽管存在I类研究(前瞻性随机对照研究)的文献，但其病例数有限、定义前后不一致，使研究结论的可靠性下降，我们有理由怀疑真实情况可能会是另外的样子。本指南末尾附有算法提要，因为在创伤患者营养支持的具体实践中，我们需要将各亚指南中的主要推荐整合到一个总的方案中去。在此算法中，不能对不同级别(I、II和III)推荐方案进行区别，但是，这个算法为营养支持提供了一个安全、合理、有文献支持的方法，我们希望它能引起读者有建设性的讨论，促进进一步的研究。

本指南形成的背景过程涉及全面,但仍可能存在不足的地方。Alexander 和一些学者通过一项研究首次提出营养支持的途径及类型影响患者的临床结局,在这项研究中,严重的烧伤患者随机接受标准肠内饮食或蛋白添加饮食。接受高蛋白肠内饮食的儿童比接受标准肠内饮食的儿童存活率高,败血症发生率较低。尽管当时没有讨论,但高蛋白饮食组比标准饮食组接受肠外营养要少。同时期的实验观察也描述了肠外和肠内营养之间的差异。在脓毒性腹膜炎的模型中,肠内接受营养的动物存活率显著高于静脉接受全肠外营养液的动物组的存活率。在这些最初的研究之后,很多临床试验通过比较接受肠内营养(各种肠内营养产品)与未得到喂养的患者以及静脉接受肠外营养液的创伤或烧伤患者来研究营养支持的途径和类型对其预后转归的影响。此外,研究者还观察了烧伤患者接受各种肠内营养(高蛋白或标准蛋白营养、加强或标准营养)后的情况;而遭受严重头部创伤的患者随机分为静脉营养组和胃饲组,或者胃饲组和幽门后喂养组。

尽管这些研究中的多数结果表明了肠内营养途径的益处,以及对于一些特定患者加入多种专用酶时效果被改善,但是研究者们一直在探索肠内喂养降低感染率的机制。静脉营养增加肠通透性,增加细菌向肠系膜淋巴结的移位,导致了毒性分子从肠腔透过肠黏膜屏障而进入血液循环及造成全身性的破坏。在实验研究中,细菌移位的发生在静脉营养、肠内要素营养、烧伤、出血、休克等情况下有所增加,在单纯饥饿状态时并不增加,除非伴有炎性病灶。炎性分子,如酵母多糖,也增加肠道对细菌的通透性。当胃肠道内的细菌(尤其是需氧菌)过度生长时,免疫球蛋白A(IgA)会减少,细菌移位的发生增加。肠道对小分子通透性的增加在对烧伤患者和躯干钝伤或穿通伤患者的观察中已有记录。从很多对细菌移位重要性的研究得出一个假说,即肠道屏障通透性的增加允许毒性物质进入体循环,对许多重要器官产生有害影响,但是通透性增加与腹内及肺部感染并发症并不相关。近来,胃肠道被认为是最初创伤发生后白细胞启动的一个场所;在肺内,白细胞启动可在二次损伤后上调炎症反应。通过胃肠道控制这种初始启动是当前研究的一个焦点。

对肠黏膜免疫系统的营养控制的研究发现,起源于肠道相关淋巴组织(GALT)的黏膜及淋巴组织发挥整个机体免疫系统作用的 50%,而且 70%~80% 的免疫球蛋白尤其是免疫球蛋白 A(IgA)都由其产生。在实验中,使细菌移位增加的营养方案(如静脉全肠外营养或要素营养)都伴有淋巴细胞集合、黏膜固有层及上皮间肠道相关淋巴组织细胞的严重减少,以及肠道及消化道免疫球蛋白 A(IgA)水平的降低。功能上,营养摄取不足导致的肠道相关淋巴组织的再生不良,会削弱 IgA 介导的抗病毒黏膜免疫和对气管内假单胞菌属的免疫抵抗。这种变化可能伴有系统免疫功能的丢失以及多形核白细胞和单核细胞功能的损伤。在体外实验中发现,IgA 水平的降低可以增强肠内细菌的毒力,反而提高细菌黏附及潜在

侵入黏膜的能力。这些实验为我们理解严重创伤、烧伤及头部创伤患者营养支持途径及类型的临床试验提供了背景知识。

参考文献

1. Dudrick SJ. Nutritional therapy in burned patients. *J Trauma*, 1979, 19:908~909.
2. Alexander JW, Macmillan BG, Stinnett JD, et al. Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. *Ann Surg*, 1980, 192:505~517.
3. Kudsk KA, Carpenter G, Petersen SR, Sheldon GF. Effective enteral and parenteral feeding in malnourished rats with *E. coli*-hemoglobin adjuvant peritonitis. *J Surg Res*, 1981, 31:105~110.
4. Kudsk KA, Stone JM, Carpenter G, Sheldon GF. Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin-*E. coli* peritonitis in normal rats. *J Trauma*, 1983, 23:605~609.
5. Moore FA, Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma — A prospective randomized study. *J Trauma*, 1986, 26:874~881.
6. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets following severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg*, 1996, 224:531~543.
7. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TEN versus TPN following major abdominal trauma — reduced septic morbidity. *J Trauma*, 1989, 29:916~923.
8. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity following blunt and penetrating trauma. *Ann Surg*, 1992, 215:503~513.
9. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg*, 1992, 216:172~183.
10. Herndon DN, Barrow RE, Stein M, et al. Increased mortality with intravenous supplemental feeding in severely burned patients. *J Burn Care Rehabil*, 1989, 10:309~313.
11. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr*, 1990, 14:225~236.
12. Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg*, 1983, 58:906~912.
13. Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*, 1987, 67:668~676.
14. Graham TW, Zadrozny DB, Herrington T. The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery*, 1989, 25:729~735.

15. Borzotta AP, Penning J, Papasadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma*, 1994, 37:459~468.
16. Rothman D, Latham MC, Walker WA. Transport of macromolecules in malnourished animals: Evidence of increased uptake of intestinal antigens. *Nutr Res*, 1982, 2:467.
17. Purandare S, Offenbartl K, Westrom B, Bengmark S. Increased gut permeability to fluorescein isothiocyanate-dextran after total parenteral nutrition in rat. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24:678~682.
18. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg*, 1987, 205:681~692.
19. Alverdy JC, Aoys E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*, 1988, 104:185~190.
20. Deitch EA. Does the gut protect or injure patients in the ICU? *Perspect Crit Care*, 1988, 1:1~31.
21. Deitch EA, Specian RD, Grisham MB, Berg RD. Zymosan-induced bacterial translocation: a study of mechanisms. *Crit Care Med*, 1992, 20:782~788.
22. Deitch EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery*, 1990, 107:411~416.
23. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, Demling RH, Wilmore DW. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg*, 1988, 123:1313~1319.
24. Langkamp-Henken B, Donovan TB, Pate LM, Maull CD, Kudsk KA. Increased intestinal permeability following blunt and penetrating trauma. *Crit Care Med*, 1995, 23:660~664.
25. Janu P, Li J, Minard G, Kudsk K. Systemic interleukin-6 (IL-6) correlates with intestinal permeability. *Surg Forum*, 1996; 47:7~9.
26. Koike K, Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, Fontes B, Kim FJ. CD11b blockade prevents lung injury despite neutrophil priming after gut ischemia/reperfusion. *J Trauma*, 1995, 39:23~27.
27. Kim FJ, Moore EE, Moore FA, Biffl WL, Fontes B, Banerjee A. Reperfused gut elaborates PAF that chemoattracts and primes neutrophils. *J Surg Res*, 1995, 58:636~640.
28. Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, Kim FJ, Billf WL, Banerjee A. The post-ischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J Trauma*, 1994, 37:881~887.
29. Langkamp-Henken B, Glezer JA, Kudsk KA. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract*, 1992, 7:100~108.
30. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B. Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma*, 1995, 39:44~52.
31. Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with par-

enteral feeding. *Ann Surg.*, 1996, 223: 629~638.

32. King BK, Kudsk KA, Li J, Wu Y, Renegar KB. Route and type of nutrition influence mucosal immunity to bacterial pneumonia. *Ann Surg.* (In Press)

33. Svanborg C. Bacterial adherence and mucosal immunity. In: Ogra PL, Lamm ME, McGhee JR, Mestecky J, Strober W, Bienenschock J, eds. *Handbook of Mucosal Immunology*, San Diego, CA: Academic Press, Inc., 1974: 71~78.

第二章 创伤病人营养支持的途径

一、概述

对创伤的代谢反应是通过动员氨基酸等来支持创伤愈合、免疫反应和加快蛋白质合成的。早期强有力的营养支持,目的是通过支持高代谢和保持非脂肪体重来维持机体的免疫防御。营养给予的途径影响上述反应,早期肠内喂养的益处已经被详细阐明。实验室和临床研究都显示了早期营养对肠黏膜、免疫完整性、脓毒性腹膜炎和肺炎患者的存活、预防脓肿形成等都有益处。

所以由此引出了多系统损伤伴高代谢的创伤患者,如严重头部创伤、烧伤、钝伤及穿通伤者的营养支持途径问题。在这类复杂的患者群中,肠内和肠外营养都有各自的风险和益处。本综述的目的是通过回顾过去 25 年中的出版物的相关内容来确定严重创伤患者采用不同营养支持途径的风险和益处,并且在科学的方法学基础之上通过其研究结论制定推荐方案和指南。

二、研究程序

1. 参考文献的确定

通过计算机搜索美国国家医学图书馆 1976~2000 年的英文引文来获取参考文献。关键词包括营养、肠内、肠外、创伤、损伤和烧伤。对于计算机搜索没找到的参考文章,我们则回顾其参考书目,最终选定 28 篇参考文献。

2. 文献质量/性质

文献质量的评价方法由美国脑创伤基金会制定,随后被美国东部实践操作指南委员会采纳。依据以下定义,文献被分为 I、II、III 类。

I 类:前瞻性随机临床试验。本文选择和分析了 14 篇此类文章。

II 类:前瞻性非对照临床研究或对可靠资料的回顾性分析。本章选择和分析了 10 篇此类文章。

III 类:回顾性分析个案群或资料库。本章选择和分析了 4 篇此类文章。

三、推荐方案

1. 一级

在可行的情况下,钝伤或穿通伤的患者应当接受肠内喂养,因为与肠外营养相比,肠内营养的患者发生脓毒并发症的几率要小些。

2. 二级

严重头部创伤的患者应当在早期优先给予肠内喂养,因为其效果与肠外喂养相似但花费及并发症比肠外喂养的少。如果早期肠内喂养不可行或患者不耐受,则应该给予肠外营养。

3. 三级

(1)对重伤患者,如果肠内喂养不成功,应在第 7 天开始给予全肠外营养。
(2)患者在伤后第 7 天仍不能耐受达标率至少 50% 的肠内营养时,应该接受全肠外营养;但是当患者能够耐受达标率大于 50% 肠内营养时应中止全肠外营养。

四、科学基础

Moore 和 Jones 于 1986 年应用即时空肠喂养报道了肠内营养的益处。此研究中的患者由于严重腹部创伤(腹部创伤指数即 ATI>15)接受了剖腹术。营养参数和总的并发症在肠内营养组和肠外营养组之间没有差别;败血症发生率在全肠外营养组较高($p<0.025$)。Peterson 等对此做了进一步评价,并且报道 $15<\text{ATI}<40$ 的腹部创伤患者接受全肠外营养时急性期蛋白质升高。全肠外营养组患者在第 10 天结构蛋白质的量达到最低水平,而全肠内营养组患者血浆球蛋白和视黄醇结合蛋白升高($p<0.05$)。1989 年,Moore 等报道对 $15<\text{ATI}<40$ 的患者,肠内营养组比肠外营养组败血症并发症发生率低。对 8 个案例的前瞻性随机试验的结果分析,证明了对高危创伤患者术后早期给予肠内喂养的可行性。在 1992 年和 1994 年,Kudsk 等也给出了肠内营养较肠外营养有效的进一步证据。在更早的研究中,ATI>15 的患者接受肠内营养组的脓毒性并发症包括肺炎、腹内脓肿等的发生率显著降低。此外,接受肠内营养的病情更重的患者(ATI>24,损伤严重度评分即 ISS>20,输血>20 单位,二次手术)感染发生率也显著降低。后来的研究进一步证实了先前 Peterson 等的报道,并总结严重创伤后肠内营养能够增加结构蛋白质,减少急性期蛋白质;这主要是由于肠内营养减少了脓毒症的发生率。与脓毒症相关的其他因素包括细菌移位、内毒素、白细胞介素-1、白细胞介素-2、白细胞介素-6、白细胞介素-11、白细胞介素-12 和巨噬细胞刺激。这些因素的作用不在讨论范围之内。