

文章编号:1000-5404(2013)08-0793-03

论著

益生菌对重型颅脑损伤后高血糖反应的影响

周已焰¹,熊小伟¹,曾 兢¹,谭 敏²,董 荔³,朱京慈¹ (400038 重庆,第三军医大学护理学院基础护理学教研室¹; 637000 四川 南充,川北医学院附属医院护理部²;400014 重庆,重庆市急救中心护理部³)

[摘要] 目的 观察益生菌对重型颅脑损伤患者高血糖反应的影响。方法 选取重型颅脑损伤患者40例,在取得患者家属知情同意后按照随机数字表法分别纳入试验组(18例)和对照组(22例)。试验组在入院后24~72 h内,将益生菌制剂研磨后加入20 mL温水经鼻胃管注入,对照组单纯给予20 mL温水。于营养开始第0、4、7、15天检测患者血糖水平,比较干预前后GCS评分。结果 2组患者血糖水平在干预第0天差异无统计学意义($P > 0.05$),在干预第4、7、15天,试验组血糖水平均低于对照组($P < 0.05$);试验组、对照组在干预后GCS评分均高于干预前($P < 0.05$),试验组干预后GCS评分高于对照组($P < 0.05$)。结论 益生菌能改善重型颅脑损伤后高血糖反应。

[关键词] 颅脑损伤;益生菌;高血糖症

[中图分类号] R37;R587.1;R651.15

[文献标志码] A

Effects of probiotics on hyperglycemia in patients with severe craniocerebral injury

Zhou Yiyang¹, Xiong Xiaowei¹, Zeng Jing¹, Tan Min², Dong Li³, Zhu Jingci¹ (¹Department of Basic Nursing, School of Nursing, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; ²Department of Nursing, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan Province, 637000; ³Department of Nursing, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] **Objective** To determine the effects of probiotics on the hyperglycemia in patients with severe craniocerebral injury. **Methods** Forty patients who diagnosed as severe closed craniocerebral injury with Glasgow coma scale (GCS) from 5 to 8 over 12 h, admitted in Chongqing Emergency Medical Center from September 2011 to July 2012 were subjected in this study, and were randomized into observation group ($n = 18$) and control group ($n = 22$). The former was given probiotics solved into 20 mL warm water within 24 to 72 h following admission, while the later was treated only with 20 mL warm water. Other treatment was same to the 2 groups. Blood glucose were detected on days 0, 4, 7 and 15 after probiotics treatment, GCS scores before and after treatment were also recorded. **Results** The observation group had no difference in blood glucose compared with control group before probiotics treatment ($P > 0.05$). But the level of blood glucose was significantly lower in the observation group than that control group on days 4, 7 and 15 ($P < 0.05$). The observation group and control group both showed higher GCS scores than before intervention ($P < 0.05$), but the score was significantly higher in observation group than that in control group after intervention ($P < 0.05$). **Conclusion**

The treatment of probiotics can relieve hyperglycemia in patients with severe craniocerebral injury.

[Key words] severe craniocerebral injury; probiotics; hyperglycemia

Supported by the General Project of the "Eleventh Five-year Plan" of Medical Scientific Research of PLA (09MA009). Corresponding author: Zhu Jingci, Tel: 86-23-68771156, E-mail: zhujingci@163.com

重型颅脑损伤(severe craniocerebral injury)后高血糖反应的发生率高达87%以上^[1],可引起对脑组织的第2次损伤,并增加机体感染发生率和病死率。胰岛素强化治疗是临床控制应激性高血糖的有效手段,Ling等^[2]研究表明,采用胰岛素强化治疗不但没有降低危重症患者病死率,反而显著升高了低血糖的发生率。近年有研究表明,益生菌能明显降低糖尿病大鼠

高血糖水平,且对血糖水平正常的健康大鼠无影响,能在控制血糖的同时又避免低血糖的发生^[3]。但益生菌对创伤后高血糖反应是否具有改善作用少见报道。本研究以重型颅脑损伤患者为对象,观察了益生菌对其伤后高血糖反应的影响,旨在为改善重型颅脑损伤后高血糖状态提供新的临床辅助治疗手段,以期减少胰岛素低血糖反应副作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验经中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR-

[基金项目] 全军医学科研“十一五”计划面上课题(09MA009)

[通信作者] 朱京慈,电话:(023)68771156,E-mail:zhujingci@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130228.1713.003.html> (2013-02-28)

表1 2组患者一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	GCS评分	APACH II评分	SOFA评分	入院血糖(mmol/L)	手术例数[例(%)]	胰岛素治疗例数[例(%)]
试验组	18	16/2	46.80 ± 8.68	7.12 ± 1.15	11.27 ± 4.89	5.61 ± 1.97	9.74 ± 3.21	16(88.9)	9(50.0)
对照组	22	17/5	49.36 ± 8.49	7.14 ± 1.13	12.44 ± 3.44	5.63 ± 2.19	8.33 ± 2.39	19(86.3)	10(45.5)

TRC-11001769)和重庆市急救中心伦理委员会批准。患者纳入标准:经临床诊断为闭合性重型颅脑损伤;格拉斯哥昏迷分级评分(Glasgow coma scale, GCS)在5~8分,且持续时间大于12h;于受伤后24h内入院;预计生存时间>7d;年龄在18~60岁,性别不限;入院后72h内能经鼻胃管给药。排除标准:合并重型颅脑损伤的严重多发伤患者;有糖尿病史或内分泌系统病史;有胃肠道损伤或既往胃肠道疾病史;有严重肝、肾、心、肺功能不全;化疗、癌症患者;妊娠或哺乳期妇女。剔除标准:研究过程中生存时间小于7d;因手术或其他原因导致试验提前终止者。

选取2011年9月至2012年7月入住于重庆急救中心的重型颅脑损伤患者43例,通过SAS 8.02软件产生随机对照数字表,在患者家属知情同意后将患者纳入试验组及对照组,其中试验组21例,对照组22例。试验组因有2例在研究期间自动出院,1例生存时间小于7d而予以剔除,最终试验组患者18例,对照组22例。2组患者入院后均常规采取手术、脱水、抗炎、促醒、脑保护和肠内营养支持等治疗。患者身体一般状况、入院时GCS评分、急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、入院随机血糖、手术与否、使用胰岛素与否等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 方法

1.2.1 益生菌制剂 益生菌制剂选用蒙古双奇药业股份有限公司生产的金双歧(国药准字S19980004),成分为长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌,规格0.5g/片,每片含长双歧杆菌活菌不低于 0.5×10^7 CFU,保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌活菌不低于 0.5×10^6 CFU。

1.2.2 喂养方法 患者入院后24~72h内,给予试验组金双歧喂养,7片/次,3次/d(7:00、15:00、23:00),研磨后加入20mL温水中经鼻胃管注入,保证给菌量不低于 1×10^8 CFU/d,对照组只单纯给予20mL温水。

1.2.3 指标观察 分别于干预开始第0、4、7、15天清晨检测指血糖,并记录患者GCS评分。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较行独立样本 t 检验,前后对照行配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 血糖检测

2组患者血糖水平在干预第0天差异无统计学意义($P > 0.05$),但在干预第4、7、15天,试验组血糖水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者不同时相点血糖比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第0天	第4天	第7天	第15天
试验组	18	9.28 ± 2.76	7.57 ± 2.01 ^a	7.20 ± 1.99 ^a	7.40 ± 2.70 ^a
对照组	22	9.45 ± 4.14	9.43 ± 3.00	9.99 ± 4.35	9.90 ± 4.32

a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.2 GCS评分

试验组与对照组干预前GCS评分差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后试验组GCS评分高于对照组($P < 0.05$);试验组、对照组干预后GCS评分均高于干预前($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者干预前后GCS评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后
试验组	18	7.27 ± 1.01	12.05 ± 3.91 ^{ab}
对照组	22	7.22 ± 1.26	9.17 ± 4.20 ^a

a: $P < 0.05$,与干预前比较;b: $P < 0.05$,与对照组比较

3 讨论

重型颅脑损伤患者由于强烈应激反应或损伤累及下丘脑,机体促肾上腺皮质激素、糖皮质激素等大量释放,引起高血糖反应^[4]。患者在受伤当时即出现不同程度的血糖升高,并在24h内达高峰,持续时间一般在1周左右^[5],病情严重或死亡患者的高血糖持续时间会更长^[6]。大量葡萄糖在缺血缺氧条件下经无氧酵解途径产生乳酸,引起细胞酸中毒,导致脑神经元发生继发性损伤。同时,高血糖使组织修复能力减弱,体液和细胞免疫功能下降,机体抗感染能力降低。研究表明^[7-8],持续高血糖状态可作为重型颅脑损伤患者预后判断的独立指标,重型颅脑损伤患者在入院后24h内血糖峰值超过160mg/dL则提示严重预后不良。

益生菌是一类通过促进肠道微生态平衡对宿主产生有利影响的活的微生物制剂,能通过降低肠道pH值、竞争性粘附、生成具有抗菌活性的细菌素等途径抑制致病菌和条件致病菌的生长,纠正菌群失衡;同时,益生菌还可以阻止由病原体引起的肠上皮细胞支架和紧密连接蛋白破裂,减少肠上皮细胞凋亡,保护肠黏膜屏障,防止细菌移位^[9]。近年来,人们逐渐认识到肠道微生态平衡在血糖调节中的重要作用。1997年,Matsuzaki等^[10]发现了口服益生菌能明显降低血浆葡萄糖水平;随后,Yadav等^[11]又发现,益生菌可有效减轻由高浓度果糖所诱导的大鼠高血糖症和糖耐量受损,延缓糖尿病的发病进程;Yamano等^[12]在给予大鼠益生菌口服2周后,经大鼠颅内注射脱氧葡萄糖发现,益生菌能有效抑制脱氧葡萄糖所引起的高血糖症。本研究给予试验组 1×10^8 CFU/d益生菌喂养,观察益生菌对重型颅脑损伤后应激性高血糖反应的影响发现,在研究开始第0天,2组患者血糖值差异不大,且均处于较高水平,而试验组在益生菌喂养第4天,血糖水平下降到(7.57 ± 2.01)mmol/L,明显低于对照组。在随后

的第7天和第15天,试验组血糖与对照组相比也仍然维持在较低水平,而对照组各个时间点血糖水平则无明显变化。此结果说明益生菌也可降低重型颅脑损伤患者的血浆葡萄糖水平,改善应激性高血糖反应。分析其内在机制之一可能与益生菌减轻下丘脑-垂体-肾上腺轴的应激反应有关:Sudo等^[13]采用无菌小鼠模型发现,应激使无菌小鼠下丘脑-垂体-肾上腺活动增强,促肾上腺皮质激素和皮质酮等具有升血糖效应的激素水平显著升高,而当内源性菌群如双歧杆菌定植于肠道时,下丘脑-垂体系统反应即可恢复正常,大肠杆菌定植则导致相反结果。益生菌可能通过阻止细菌及内毒素移位后大量促炎因子释放引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋性增高,防止血糖水平上升^[14]。机制之二:益生菌可能通过与肠嗜铬细胞相互作用来达到调节血糖的目的。肠嗜铬细胞又称肠神经内分泌细胞,益生菌能影响肠嗜铬细胞分泌促皮质激素释放激素、胆囊收缩素等与血糖调节密切相关的激素水平,从而控制血糖^[15]。机制之三:益生菌能刺激肠道细菌产生胰岛素肽和类高血糖素肽,这两种肽类能促进肌肉和肝脏组织对血浆葡萄糖的摄取,减少并抑制糖异生,血糖水平也因此降低^[3]。

重型颅脑损伤后高血糖症的发生率高,并严重影响脑神经功能。Takanashi等^[16]回顾性分析了88例颅脑损伤患者,按GCS评分将患者分为重度($GCS \leq 8$)和轻度($9 \leq GCS \leq 12$)颅脑损伤,发现重度颅脑损伤患者的血糖水平明显高于轻度损伤的患者,此外,发生了严重残疾、植物人状态或死亡的患者,其血糖水平明显增高。苏亦明等^[17]也发现了类似结果,认为GCS评分与血糖水平呈显著负相关性,颅脑损伤越重,GCS评分越低的患者,血糖水平就越高,相反,合理控制血糖将有利于脑神经功能的恢复。本研究中,试验组在益生菌干预后GCS评分显著高于对照组,表明试验组患者较对照组相比神经功能恢复更好,其原因之一可能与益生菌降低患者血糖水平,减少高浓度血糖对大脑组织的损伤有关。此外,益生菌能改善重型颅脑损伤后高炎症反应,降低感染发生率,减少炎症因子及感染对脑组织的损伤也是患者意识恢复较好的重要原因^[18]。

综上所述,益生菌能改善重型颅脑损伤患者血糖增高,临床可作为除胰岛素治疗之外的辅助疗法。

参考文献:

[1] Zygun D A, Steiner L A, Johnston A J, et al. Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2004, 55(4): 877-881.
[2] Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in

critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(6): 564-574.
[3] Al-Salami H, Butt G, Fawcett J P, et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 33(2): 101-106.
[4] Prisco L, Iscra F, Ganau M, et al. Early predictive factors on mortality in head injured patients: a retrospective analysis of 112 traumatic brain injured patients[J]. *J Neurosurg Sci*, 2012, 56(2): 131-136.
[5] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9(2): 159-166.
[6] 励东, 付小君, 闻路通. 颅脑外伤患者血糖变化与预后的关系[J]. *浙江创伤外科*, 2012, 17(1): 55-56.
[7] Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome [J]. *Am Surg*, 2009, 75(1): 25-29.
[8] Liu-DeRyke X, Collingridge D S, Orme J, et al. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(2): 151-157.
[9] Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(6): 679-692.
[10] Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice[J]. *Endocr J*, 1997, 44(3): 357-365.
[11] Yadav H, Jain S, Sinha P R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. *Nutrition*, 2007, 23(1): 62-68.
[12] Yamano T, Tanida M, Nijima A, et al. Effects of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on autonomic nerves and blood glucose in rats[J]. *Life Sci*, 2006, 79(20): 1963-1967.
[13] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263-275.
[14] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11): 1885-1895.
[15] Gareau M G, Jury J, MacQueen G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. *Gut*, 2007, 56(11): 1522-1528.
[16] Takanashi Y, Shinonaga M, Nakajima F. Relationship between hyperglycemia following head injury and neurological outcome[J]. *No To Shinkei*, 2001, 53(1): 61-64.
[17] 苏亦明, 孙亚邓, 李龙, 等. 重型颅脑损伤急性期高血糖、伤情和预后的临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10(5): 44-46.
[18] 熊小伟, 周已焰, 董荔, 等. 益生菌联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者感染的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(6): 536-539.

(收稿:2013-01-16;修回:2013-02-19)

(编辑 王小寒)