

论著

文章编号:1000-5404(2013)06-0536-04

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

熊小伟¹,周已焰¹,董荔²,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;400014 重庆,重庆市急救中心护理部²)

[摘要] **目的** 观察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。**方法** 选取重型颅脑损伤患者38例,按随机数字表分为研究组(17例)和对照组(21例)。2组患者均在入院后24~72h内开始经鼻胃管行肠内营养,研究组在肠内营养基础上添加益生菌。于肠内营养开始后1、4、7、15d晨空腹抽血监测白细胞、淋巴细胞、C-反应蛋白等指标,记录患者感染发生时间、严重程度,观察患者预后情况,比较ICU住院天数和GCS、SOFA、APACHE II评分。**结果** 研究组白细胞计数在营养后7d显著低于对照组($P < 0.05$),C-反应蛋白在15d显著低于对照组($P < 0.05$),而淋巴细胞计数在各时相点两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组总感染发生率、肺部感染发生率也显著低于对照组($P < 0.05$),其ICU住院天数明显降低($P < 0.05$)。在营养第15天,研究组GCS评分显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 与单纯早期肠内营养相比,添加益生菌能更好地降低重型颅脑损伤患者的感染发生率,缩短ICU住院天数,改善患者的预后。

[关键词] 重型颅脑损伤;益生菌;早期肠内营养;感染发生率

[中图分类号] R459.3;R630.1;R651.15

[文献标志码] A

Probiotics as supplement for early enteral nutrition decreases infection in severe brain injury

Xiong Xiaowei¹, Zhou Yiyen¹, Dong Li², Zhu Jingci¹ (¹Department of Basic Nursing, School of Nursing, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; ²Department of Nursing, Chongqing Center of Emergency, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] **Objective** To determine the effect of probiotics as supplement in early enteral nutrition on infection status of patients with severe brain injury. **Methods** Thirty-eight patients with identified severe brain injury and Glasgow coma scale (GCS) of 5 to 8 for over 12 h who admitted in Chongqing Center of Emergency from September 2011 to July 2012 were enrolled in this study. They were randomized into study group ($n = 17$) and control group ($n = 21$), with no significant difference in age, GCS score, sequential organ failure assessment (SOFA), and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II). All patients received enteral nutrition *via* nasogastric tube within 24–72 h following admission, and those from the former group was supported with probiotics in the nutrition. In 1, 4, 7 and 15 d after enteral nutrition, fasting blood samples were collected for the counts of leukocyte and lymphocyte, and levels of C-reactive protein (CRP) and other indicators. The infection time and severity, ICU time, GCS, SOFA, and APACHE II score during were recorded and compared in 2 groups. **Results** The study group had a lower count of leukocytes and level of CRP than control group on day 7 ($P < 0.05$), and lower level of CRP on day 15 ($P < 0.05$). However, there was no difference in terms of lymphocyte in each time point ($P > 0.05$). The incidences of total infection and pulmonary infection rate were significantly lower in study group than in control group ($P < 0.05$). The hospitalization time was also shorter in the form than in the later group ($P < 0.05$). The former group had a higher GCS scores on day 15 compared with the later group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with early enteral nutrition, supplement of probiotics lowers infectious rate, shortens ICU time and promotes prognosis in patients with severe brain injury.

[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.20130107.1727.003.html>(2013-01-07)

[Key words] severe brain injury; probiotics; early enteral nutrition; infectious rate

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

重型颅脑损伤(severe head injury, SHI)后机体分解代谢增加、免疫功能下降、肠道屏障破坏以及侵入性治疗(机械通气、内置导管)等因素,易继发严重感染及脓毒症,死亡率可高达60%以上,是SHI患者常见的死亡原因之一。由于致病菌的耐药性和抗生素易导致肠道菌群紊乱等副作用,使得严重感染、感染性休克及脓毒症导致的死亡率仍居高不下,因而寻求新的治疗方法以降低创伤患者的感染发生率成为近年研究的热点^[1]。已有研究证实,益生菌能调节肠道菌群、保护肠免疫屏障、防止细菌移位、改善机体免疫平衡等以降低创伤患者感染发生率^[2],但对于益生菌是否可降低SHI患者感染的研究报道较少。本研究拟比较联合与未联合益生菌的早期肠内营养对SHI患者感染的影响,探讨其可能机制,为临床防治SHI患者感染提供新的治疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年9月至2012年7月入住重庆市急救中心的SHI患者41例,按随机数字表将患者分为研究组和对照组。患者纳入标准:临床诊断为重型颅脑损伤,格拉斯哥昏迷分级评分(Glasgow coma scale, GCS)5~8分持续时间为12h以上;无胃肠道损伤和严重的胃肠道疾病史;入院时间在伤后24h内;预计生存时间>7d;年龄18~60岁。排除标准:有消化道病史,胃肠复合伤,严重内分泌疾病;严重肝、肾、心、肺功能不全;严重免疫力低下;有原发疾病的低蛋白血症及化疗、癌症、妊娠;其他原因无法肠内营养的患者。剔除标准:研究过程中生存时间<7d,因手术或其他原因导致试验提前终止的患者。按要求共剔除3例患者,其中2例放弃治疗,1例生存时间<7d,共38例纳入统计。其中研究组17例,男性15例,女性2例,年龄(48.80±8.48)岁;对照组21例,男性16例,女性5例,年龄(49.09±8.77)岁。2组患者入院时年龄、GCS评分、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、手术治疗例数等方面差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。本研究均取得患者家属知情同意,获得该院伦理委员会批准,临床研究注册号为:ChiCTR-TRC-11001769。

表1 2组一般资料比较

组别	例数	GCS评分	SOFA评分	APACHE II评分	手术治疗[例(%)]
研究组	17	7.77±1.11	5.55±1.96	11.11±4.70	15(88.2)
对照组	21	7.23±1.30	5.50±2.35	12.20±3.36	18(85.7)

1.2 实施方案

1.2.1 肠内营养支持制剂 ①肠内营养制剂:选取雅培公

司生产的佳维体肠内营养悬液,能量密度为4.18 kJ/mL。②益生菌为蒙古双奇药业股份有限公司生产的金双歧三联活菌片。1.2.2 肠内营养喂养方式 根据2009年美国肠外与肠内营养协会(ASPEN)指南和2007年我国创伤和危重症营养指南推荐,结合临床实际应用情况,于患者入院后24~72h内进行肠内营养,热量摄入按125 kJ/(kg·d)计算,采用鼻胃管匀速泵入,第1天喂养量为所需量的1/4,在患者耐受的情况下每天以1/4递增至全量;温度37~42℃;喂养速度从25 mL/h开始,根据胃肠道反应情况,每4~24小时增加10~25 mL,4d后增至100 mL/h。金双歧3.5 g/次,3次/d(7:00、15:00、23:00)(保证给菌量不低于 1×10^8 CFU/d),药物研磨后分次用20 mL温水胃管注入,患者病情好转后可经口饮食者,则改为口服,持续时间为15 d。

1.3 观察指标及诊断标准

1.3.1 观察指标 分别于肠内营养开始第1、4、7、15天清晨空腹抽取静脉血液检测白细胞、淋巴细胞计数、C-反应蛋白等指标,观察患者感染情况及部位,记录患者ICU住院时间、营养第15天时的GCS、SOFA、APACHE II评分和死亡人数等。

1.3.2 感染 患者总感染例数包括肺部感染、颅内感染、切口感染、尿路感染等,诊断标准参考2001年颁发的《医院感染诊断标准(试行)》。

1.3.3 肺部感染 患者体温升高,X线片或CT显示肺部有炎性浸润性病变、痰或血培养阳性者考虑为肺部感染。

1.3.4 颅内感染 患者出现以下3条确认为颅内感染:①发热、头痛、颈强直等颅内感染的症状和体征;②CSF中白细胞计数 $>0.01 \times 10^9/L$,以多核细胞增高为主,糖 <2.25 mmol/L、氯化物 <120 mmol/L、蛋白 >0.45 g/L;③CSF细菌培养呈阳性结果;④有肯定的感染原因,如脑脊液漏等。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件行独立样本t检验、Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 白细胞计数、淋巴细胞计数、C-反应蛋白变化情况

营养第7天,研究组患者白细胞计数显著低于对照组($P<0.05$);第15天时,其C-反应蛋白显著低于对照组($P<0.05$);淋巴细胞计数2组患者各时相点均无统计学差异($P>0.05$)。见表2、3。

2.2 感染发生情况

营养第15天时,研究组总感染发生8例(47.06%),肺部感染7例(41.18%);对照组总感染17例(80.95%),肺部感染14例(66.67%);研究组总感染率及肺部感染发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。2组颅内感染均为1例,切口感染仅研究组发生1例,对照组其他感染发生2例,均无统计学差异($P>0.05$)。

表2 2组营养各时相点白细胞、淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞计数				淋巴细胞计数			
		第1天	第4天	第7天	第15天	第1天	第4天	第7天	第15天
研究组	17	15.15 ± 5.59	11.35 ± 3.98	10.28 ± 2.77 ^a	9.16 ± 3.76	0.81 ± 0.36	1.01 ± 0.50	1.14 ± 0.50	1.04 ± 0.37
对照组	21	14.09 ± 5.05	14.15 ± 4.04	12.67 ± 3.63	10.75 ± 5.18	1.06 ± 0.62	1.14 ± 0.46	1.26 ± 0.50	1.15 ± 0.50

a: $P < 0.05$, 与对照组比较

表3 2组各时相点C-反应蛋白情况比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第1天	第4天	第7天	第15天
研究组	17	179.58 ± 132.33	118.65 ± 112.56	80.12 ± 79.27	19.92 ± 23.07 ^a
对照组	21	202.02 ± 102.50	169.31 ± 114.33	175.54 ± 173.60	77.88 ± 89.55

a: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.3 营养第15天时患者病情比较

2组患者在营养第15天时死亡人数、SOFA评分、APACHE II评分均无统计学差异 ($P > 0.05$), 研究组GCS评分显著高于对照组, ICU住院天数研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 营养第15天时2组患者病情比较

组别	例数	ICU住院时间(d)	死亡[例(%)]	GCS评分	SOFA评分	APACHE II评分
研究组	17	6.38 ± 5.68 ^a	6(35.2)	12.40 ± 3.81 ^a	2.93 ± 2.69	9.25 ± 7.24
对照组	21	12.20 ± 6.43	3(14.3)	9.08 ± 0.61	2.75 ± 4.36	5.86 ± 5.06

a: $P < 0.05$, 与对照组比较

3 讨论

重型颅脑损伤后机体免疫功能遭受破坏, 感染发生率高达30%以上, 严重影响患者预后^[3]。研究证实, 胃肠道在感染、SIRS、脓毒症发生中既是枢纽器官, 也是动力部位和靶器官, 而胃肠道生态平衡与炎症反应存在密切关系^[4]。肠道正常菌群作为生物屏障, 一方面与致病菌竞争吸附肠上皮细胞抑制其繁殖, 另一方面通过调节肠道分泌免疫球蛋白, 平衡细胞因子的释放, 以控制炎症反应^[5]。肠道菌群失调时, 条件致病菌可诱导肠道局部炎症反应, 使得炎性因子上调, 损伤肠上皮细胞紧密连接蛋白, 加速肠黏膜功能损害, 导致肠通透性增加, 病菌与内毒素等有害物质进入血液, 加重患者炎症反应, 并且是导致肠源性肺部感染与脓毒症的关键因素^[6]。SHI患者伤后由于应激等因素导致免疫功能低下, 肠屏障功能受损, 机体出现严重菌群失调, 如果这个过程得不到遏制, 将进而发生SIRS、脓毒症及MODS^[7]。因此, 促进重型颅脑损伤后肠道功能的修复、维持肠道菌群的平衡、促进机体免疫功能恢复对防治患者感染等显得十分重要。研究证实给予创伤患者外源性的益生菌能够达到调节肠道菌群、修复肠屏障功能, 促进Th1/Th2免疫平衡预防感染的目的^[8]。本研究结果显示: 研究组营养第7天白细胞显著低于对照组, 营养第15天C-反应蛋白也较对照组

有显著性下降; 表明添加益生菌的早期肠内营养能降低SHI患者炎性因子的释放, 一定程度上减缓早期炎症反应, 并且益生菌与肠内营养的联合作用降低了总感染与肺部感染的发生率。这与Giamarellos等^[9]将益生菌用于创伤患者的研究结果一致。其原因一方面可能是益生菌改善肠上皮跨膜蛋白和免疫球蛋白的表达, 加强紧密部连接来降低胃肠黏膜通透性, 减轻或遏制了细菌与内毒素移位, 进而降低了肺部感染、SIRS和脓毒症的发生率^[10-11]; 另一方面, 益生菌可调节肠道淋巴细胞和树突状细胞的免疫, 促进SHI患者细胞免疫功能恢复, 减轻早期炎症反应^[12]。同时, 炎症因子降低, 也减轻了对肺部的损害, 从而降低肺部感染发生的风险^[13]。

研究表明, SHI患者的预后与机体的白细胞计数、感染、营养、GCS评分等有显著相关^[14]。SHI患者损伤早期, 由于创伤、手术、禁食等因素一方面使得机体出现炎症反应, 白细胞增多, 炎性因子大量释放, 导致微循环障碍, 影响脑部供血供氧^[15]; 另一方面肠道的局部炎症反应可使肠黏膜屏障功能破坏, 肠通透性增加, 肠道菌群失调, 继发肠源性感染尤其是肺部感染, 出现低氧血症, 影响脑供氧不足, 更进一步加重脑损伤; 同时导致SHI患者胃肠动力受损, 肠上皮绒毛萎缩坏死, 营养物质吸收障碍, 影响机体免疫力恢复^[16]; 以上多因素联合导致SHI患者预后差。因此, 早期干预SHI患者炎症反应、维持胃肠道微生态稳定、防治肠功能损害对于预后有着重要的作用。课题组前期动物实验发现, 益生菌可以调节SHI大鼠肠道菌群、降低炎症反应、恢复肠动力、提高营养物质吸收率。本研究结果显示, 益生菌的喂养使得患者白细胞计数、总感染、肺部感染显著降低, 研究组患者GCS评分显著升高, ICU住院时间缩短。这些结果表明, 益生菌联合早期肠内营养的干预对于改善SHI患者的总体情况和预后起到了积极的促进作用, 分析其可能原因是: 益生菌通过①上调肠道局部免疫, 促进机体细胞免疫恢复, 纠正抑炎/抗炎失衡, 降低早期炎症反应, 使得白细胞计数下降, 炎性因子减少; ②纠正肠道微生态环境失衡, 抑制致病菌生长繁殖, 预防了其对于肠黏膜的损害, 减少病菌及内毒素等物质进入血液机会, 降低了总感染、肺部感染发生率; ③促进小肠收缩运动恢复, 提高了小肠传输率, 减缓肠上皮绒毛萎缩, 促进蛋白质、糖等营养物质

的吸收,改善肠内营养不耐受,提高营养物质的吸收率,增强机体免疫力^[17-18];因此益生菌与早期肠内营养共同作用,改善了影响SHI患者的预后的相关因素。但对于能否提高其预后、降低其死亡率,还需要更大样本的研究,以及长期的预后追踪。

综上所述,益生菌联合早期肠内营养能够在一定程度上降低SHI患者感染发生率,减缓其炎症反应程度,改善患者预后,但其作用机制仍不明确。我们推测,可能与益生菌增加了肠道有益菌群,减少致病菌的黏附,降低肠道通透性,预防肠道细菌、内毒素移位,同时增强患者免疫功能,降低了感染发生率有关。

参考文献:

[1] Cohen-Wolkowicz M, Benjamin D K Jr, Capparelli E. Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21(2): 177-181.

[2] Verna E C, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(5): 307-319.

[3] LaPar D J, Rosenberger L H, Walters D M, et al. Severe traumatic head injury affects systemic cytokine expression[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4): 478-486.

[4] 王小文. 危重症患者肠源性感染及肠管复苏[J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2010, 5(2): 146-153.

[5] Gatt M, Reddy B S, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill—evidence and methods of prevention[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(7): 741-757.

[6] Isakow W, Morrow L E, Kollef M H. Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations[J]. *Chest*, 2007, 132(1): 286-294.

[7] Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4): 1171-1177.

[8] Tan M, Zhu J C, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2-cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): R290.

[9] Giamarellos-Bourboulis E J, Bengmark S, Kanellakopoulou K, et al. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries[J]. *J Trauma*, 2009, 67(4): 815-821.

[10] Shen T Y, Qin H L, Gao Z G, et al. Influences of enteral nutrition combined with probiotics on gut microflora and barrier function of rats with abdominal infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(27): 4352-4358.

[11] Zeuthen L H, Fink L N, Frokiaer H. Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta[J]. *Immunology*, 2008, 123(2): 197-208.

[12] Mengheri E. Health, probiotics, and inflammation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(Suppl 3 Pt 2): S177-S178.

[13] Knight D J, Gardiner D, Banks A, et al. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(5): 854-861.

[14] 刘建平. 影响重型颅脑损伤患者预后的相关因素研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2007.

[15] Gurkanlar D, Lakadamyali H, Ergun T, et al. Predictive value of leucocytosis in head trauma[J]. *Turk Neurosurg*, 2009, 19(3): 211-215.

[16] Cahill N E, Heyland D K. Bridging the guideline-practice gap in critical care nutrition: a review of guideline implementation studies[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(6): 653-659.

[17] Yu X Y, Yin H H, Zhu J C. Increased gut absorptive capacity in rats with severe head injury after feeding with probiotics[J]. *Nutrition*, 2011, 27(1): 100-107.

[18] 张丽梅, 朱京慈, 梅峰, 等. 重型颅脑损伤对小鼠小肠平滑肌自主节律运动和Cajal间质细胞的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(10): 1020-1023.

(收稿:2012-11-26;修回:2012-12-28)

(编辑 王小寒)

(上接 535 页)

映出亚洲发展中国家的口腔保健认识与发达国家的巨大差异。Jasmin等^[5]的调查显示,马来西亚军人中约有90%需要口腔治疗。

本调查还发现,软垢和牙龈炎检出率西班牙军人均低于我国军人,印尼军人检出率最高。印尼军人中60%左右没有严格按照要求刷牙,其中约50%的人刷牙方法不对,中国军人情况稍好于印尼军人,而绝大多数西班牙军人懂得如何口腔保健。表明牙周疾病患病情况与国家经济、健康宣教等情况密切相关。

综上所述,口腔疾病是影响各国官兵战斗力的主要因素之一,口腔疾病的预防与治疗尤为重要。美军调查分析,在重大战役中,每种牙科疾病就诊可致非战斗减员平均5人次,每年损失战斗力上万人次,口腔疾病就诊对非战斗减员有明显影响^[6]。本调查显示,各国维和官兵口腔状况差异较大,很多国家官兵口腔健康存在严重问题。因此,必须加强维和官兵的口腔宣教工作,有侧重点的关注各国家维和官兵的口腔健康,根

据各国口腔疾病患病特点给予干预措施。

参考文献:

[1] World Health Organization. Oral Health Surveys Basic Methods[M]. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1997:21-22.

[2] Bravo M, Cortes J, Casals E, et al. Basic oral health goals for Spain 2015/2020[J]. *Int Dent J*, 2009, 59(2): 78-82.

[3] 全国牙病防治指导组. 第二次全国口腔健康流行病学抽样调查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999:2.

[4] 郭静, 李刚, 王胜朝, 等. 我军现役人员口腔健康现状的变化和发展[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2012, 22(9): 533-536.

[5] Jasmin B, Jaafar N. Dental health status and treatment needs in the infantry regiment of the Malaysian Territorial Army[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2011, 23(2): 203-208.

[6] Moss D L. The 2008 Army Recruit oral health survey results [J]. *US Army Med Dep J*, 2011(1/3): 62-67.

(收稿:2012-12-05;修回:2013-01-22)

(编辑 张维)