

# 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响

陈金莹 罗云英 朱珍萍 朱碧宏 傅攀

台州市第一人民医院神经内科, 浙江台州 318020

通信作者: 朱珍萍, Email: 710676369@qq.com

**【摘要】目的** 观察早期肠内营养(EN)联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月台州市第一人民医院收治的重症缺血性脑卒中患者 69 例,将患者按随机数字表法分为 EN 联合益生菌组(35 例)和单纯 EN 组(34 例)。两组均给予早期 EN 支持治疗,EN 联合益生菌组在此基础上添加益生菌(双歧杆菌三联活菌制剂),每次 0.42 g,每日 3 次,共 14 d。观察两组患者治疗后血清炎症指标[超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)]、肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌、拟杆菌)、肠道黏膜屏障指标[内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)]及免疫指标[免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)]的变化。**结果** 两组 EN 后双歧杆菌、乳酸杆菌、HLA-DR、IgA、IgG、IgM 均随时间延长呈先降低后升高的趋势,于 EN 3 d 达到最低水平,以后逐渐升高,于 EN 14 d 达峰值,且 EN 联合益生菌组明显高于单纯 EN 组[双歧杆菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $8.31 \pm 1.49$  比  $7.49 \pm 1.32$ ,乳酸杆菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $8.04 \pm 1.45$  比  $7.19 \pm 1.37$ , HLA-DR:  $(67.22 \pm 9.11)\%$  比  $(61.21 \pm 9.69)\%$ , IgA(mg/L):  $170.34 \pm 40.13$  比  $149.54 \pm 38.76$ , IgG(g/L):  $4.88 \pm 0.88$  比  $4.31 \pm 0.86$ , IgM(mg/L):  $879.47 \pm 100.82$  比  $821.52 \pm 97.75$ , 均  $P < 0.05$ ]。两组 EN 后产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌、拟杆菌、hs-CRP、PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-10、内毒素、D-乳酸、DAO、I-FABP 随时间延长均呈先升高后降低的趋势,均于 EN 3 d 达到最高水平,以后逐渐降低,于 EN 14 d 达谷值,且 EN 联合益生菌组明显低于单纯 EN 组[产气荚膜梭菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $5.23 \pm 0.87$  比  $5.79 \pm 0.91$ , 肠杆菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $7.45 \pm 1.21$  比  $8.62 \pm 1.32$ , 肠球菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $7.32 \pm 1.05$  比  $8.12 \pm 1.23$ , 拟杆菌( $\times 10^7$  cfu/g):  $9.16 \pm 1.35$  比  $9.87 \pm 1.42$ , hs-CRP(mg/L):  $18.45 \pm 12.98$  比  $25.47 \pm 15.55$ , PCT(ng/L):  $3.24 \pm 1.21$  比  $4.18 \pm 1.32$ , TNF- $\alpha$  (ng/L):  $9.43 \pm 8.69$  比  $13.59 \pm 9.45$ , IL-10( $\mu$ g/L):  $39.45 \pm 10.72$  比  $48.52 \pm 11.42$ , 内毒素(U/L):  $6.74 \pm 2.12$  比  $9.21 \pm 3.28$ , D-乳酸(mg/L):  $98.74 \pm 20.74$  比  $114.78 \pm 19.89$ , DAO(mg/L):  $21.45 \pm 8.49$  比  $29.47 \pm 9.41$ , I-FABP(ng/L):  $1.4 \pm 0.2$  比  $1.6 \pm 0.2$ , 均  $P < 0.05$ ]。**结论** 早期 EN 联合益生菌可有效调节重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及肠道黏膜屏障功能,降低炎症反应水平,提高机体免疫力。

**【关键词】** 益生菌; 缺血性脑卒中; 肠道菌群; 肠道黏膜; 免疫功能

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019

**Effects of early enteral nutrition combined with probiotics on intestinal flora and immune function in patients with severe ischemic stroke** Chen Jinying, Luo Yunying, Zhu Zhenping, Zhu Bihong, Fu Pan

Department of Neurology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, Zhejiang, China

Corresponding author: Zhu Zhenping, Email: 710676369@qq.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects of early enteral nutrition (EN) combined with probiotics on intestinal flora and immune function in patients with severe ischemic stroke. **Methods** Sixty-nine severe ischemic stroke patients were admitted and continuously enrolled in Taizhou First People's Hospital from June 2017 to June 2018, and they were randomly divided into an EN combined with probiotics group (35 cases) and a simple EN group (34 cases). Early EN support was given to both groups and probiotics (Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus capsules) was added to the EN combined with probiotics group, 0.42 g each time, 3 times a day for 14 days. The changes of serum inflammatory markers [hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-10 (IL-10)], intestinal flora (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacteroides*), intestinal mucosal barrier [endotoxin, D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), intestinal fatty acid binding protein (I-FABP)], and immune indexes [immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), human leukocyte DR antigen (HLA-DR)] were observed in two groups of patients after treatment. **Results** With the prolongation of time, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, HLA-DR and IgA, IgG, IgM after EN in both groups all decreased first and then had a tendency of increase, all reaching the lowest value on the EN 3rd day and then gradually elevated arriving at the peak value on the EN 14th day, and the levels in EN combined with probiotics group were significantly higher than those in the simple EN group [*Bifidobacterium* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $8.31 \pm 1.49$  vs.  $7.49 \pm 1.32$ , *Lactobacillus* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $8.04 \pm 1.45$  vs.  $7.19 \pm 1.37$ , HLA-DR:  $(67.22 \pm 9.11)\%$  vs.  $(61.21 \pm 9.69)\%$ , IgA (mg/L):  $170.34 \pm 40.13$  vs.  $149.54 \pm 38.76$ , IgG (g/L):  $4.88 \pm 0.88$  vs.  $4.31 \pm 0.86$ , IgM (mg/L):  $879.47 \pm 100.82$  vs.  $821.52 \pm 97.75$ , all  $P < 0.05$ ]. With the prolongation of time, the *Clostridium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, hs-CRP, PCT, TNF- $\alpha$ , endotoxin, D-lactic acid, DAO, I-FABP after EN in both groups all increased first and then had a tendency of decrease, reaching the highest level on the EN 3rd day, then gradually decreased arriving at the valley value on the EN 14th day, and the levels in the EN combined

with probiotics group were significantly lower than those in the simple EN group [*Clostridium* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $5.23 \pm 0.87$  vs.  $5.79 \pm 0.91$ , *Enterobacter* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $7.45 \pm 1.21$  vs.  $8.62 \pm 1.32$ , *Enterococcus* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $7.32 \pm 1.05$  vs.  $8.12 \pm 1.23$ , *Bacteroides* ( $\times 10^7$  cfu/g):  $9.16 \pm 1.35$  vs.  $9.87 \pm 1.42$ , hs-CRP (mg/L):  $18.45 \pm 12.98$  vs.  $25.47 \pm 15.55$ , PCT (ng/L):  $3.24 \pm 1.21$  vs.  $4.18 \pm 1.32$ , TNF- $\alpha$  (ng/L):  $9.43 \pm 8.69$  vs.  $13.59 \pm 9.45$ , IL-10 ( $\mu$ g/L):  $39.45 \pm 10.72$  vs.  $48.52 \pm 11.42$ , endotoxin (U/L):  $6.74 \pm 2.12$  vs.  $9.21 \pm 3.28$ , D-lactic acid (mg/L):  $98.74 \pm 20.74$  vs.  $114.78 \pm 19.89$ , DAO (mg/L):  $21.45 \pm 8.49$  vs.  $29.47 \pm 9.41$ , I-FABP (ng/L):  $1.4 \pm 0.2$  vs.  $1.5 \pm 0.2$ , all  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** Early EN combined with probiotics can effectively regulate the intestinal flora and intestinal mucosal barrier function, reduce the level of inflammatory response and enhance the body immunity in patients with severe ischemic stroke.

**【Key words】** Probiotics; Ischemic stroke; Intestinal flora; Intestinal mucosa; Immune function

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019

近年来,缺血性脑卒中的发病率及全因病死率均呈显著上升趋势,且缺血性脑卒中具有高致残率的特点,严重威胁着人民的生命健康<sup>[1-2]</sup>。营养支持是重症缺血性脑卒中治疗中相对新兴的领域,且发展极为迅速,深受广大医务工作者的认同和支持。胃肠道是人体最大的免疫器官,由于神经功能的缺失和应激等因素的影响,重症缺血性脑卒中患者往往无法自主饮食,且常合并胃肠道缺血性病变和激素分泌失调,因此绝大多数重症缺血性脑卒中患者处于营养高风险状态,进而会诱发或增加并发症的发生,导致患者预后不良<sup>[3-5]</sup>。肠内营养(EN)是目前临床营养支持应用最广且疗效确切的治疗手段。近年来随着研究的深入,益生菌的应用越来越受到临床医务人员的重视,但有关益生菌在重症缺血性脑卒中患者应用的研究尚少。本研究通过观察添加益生菌对重症缺血性脑卒中患者胃肠道功能及免疫功能的影响,以期临床治疗缺血性脑卒中提供一定的理论基础。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月本院收治的急性缺血性脑卒中患者。

**1.1.1 纳入标准:**① 诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》标准<sup>[6]</sup>,急性起病;神经功能局灶性缺损,少数为全面缺损;症状或体征持续时间不限(影像学检查显示有责任缺血病灶)或持续 24 h 以上(影像学检查显示缺乏责任病灶);② 首次发病,或既往发病无严重后遗症且距上次发病 3 个月以上;③ 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>9 分或急性生理学与慢性健康状况评分 II

(APACHE II)>17 分;④ 就诊距起病 $\leq 48$  h;⑤ 无脑出血、脑肿瘤等。

**1.1.2 排除标准:**① 合并严重器官功能障碍;② 合并自身免疫性疾病、肿瘤、长期服用生物制剂和激素类药物;③ 合并帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫、脑积水、颅内感染等;④ 非血管性病因导致的疾病,CT 或磁共振成像(MRI)证实为出血性脑血管疾病;⑤ 有 EN 禁忌证或无法耐受 EN;⑥ 研究期间死亡、放弃治疗、转院等。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并通过本院医学伦理委员会批准(审批号:AF/SC-07/v1.0),对患者采用的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

**1.2 研究分组:**共纳入 69 例患者,将患者按随机数字表法分为 EN 联合益生菌组(35 例)和单纯 EN 组(34 例)。两组性别、年龄、既往史、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、APACHE II、NIHSS 评分等一般临床资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ;表 1),说明两组资料均衡,具有可比性。

**1.3 治疗方法:**所有患者入科后立即放置鼻胃管,EN 首选免疫型制剂(瑞能,由华瑞制药有限公司生产),支持方案参照美国肠外与肠内营养学会(ASPEN)指南<sup>[7]</sup>。EN 初始泵入速度均为 25 mL/h,目标热卡 3 d 内达到  $104.6 \sim 125.5 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,蛋白目标为  $1.5 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,血糖控制在  $7.8 \sim 11.1 \text{ mmol/L}$ ;热卡目标完全由 EN 实现,蛋白目标通过额外鼻饲乳清蛋白实现。实施过程中每 8 h 检测 1 次胃残留量以评估患者 EN 耐受情况,并根据胃残留量调整 EN 泵入速度,具体为:每隔 8 h 检测 1 次

表 1 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者一般资料比较

| 组别           | 例数<br>(例) | 性别(例) |    | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 吸烟史<br>(例) | 饮酒史<br>(例) | GCS 评分<br>(分, $\bar{x} \pm s$ ) | APACHE II<br>(分, $\bar{x} \pm s$ ) | NIHSS<br>(分, $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|-----------|-------|----|-----------------------------|------------|------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|              |           | 男性    | 女性 |                             |            |            |                                 |                                    |                                |
| 单纯 EN 组      | 34        | 19    | 15 | $71.37 \pm 12.56$           | 13         | 12         | $10.49 \pm 3.45$                | $22.63 \pm 5.21$                   | $15.73 \pm 4.54$               |
| EN 联合益生菌组    | 35        | 23    | 12 | $70.69 \pm 11.68$           | 11         | 15         | $11.23 \pm 4.07$                | $23.58 \pm 5.44$                   | $16.39 \pm 4.31$               |
| $\chi^2/t$ 值 |           | 0.699 |    | 0.233                       | 0.352      | 0.414      | 0.813                           | 0.740                              | 0.621                          |
| $P$ 值        |           | 0.403 |    | 0.816                       | 0.552      | 0.520      | 0.419                           | 0.462                              | 0.537                          |

胃残留量,若胃残留量 $<200$  mL,增加 EN 速度;胃残留量为 $200\sim 500$  mL,则维持原速度;若胃残留量 $>500$  mL 或伴严重腹泻、呕吐、误吸等,则减慢或暂停 EN,或更换为 EN 制剂类型;预计 3 d 内无法重启 EN 者,则改为全肠外营养(TPN)支持,并剔除出研究。所有患者均同时给予促胃肠动力药物治疗,EN 联合益生菌组患者在上述常规治疗的同时增加益生菌,给予双歧杆菌三联活菌制剂(培菲康,由上海信谊药厂有限公司生产),每次 0.42 g、每日 3 次,共 14 d。

**1.4 观察指标及方法:**于治疗前和 EN 支持 3、7、14 d 取患者外周血及粪便,检测血清炎症因子超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)水平和血清免疫指标免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、人白细胞 DR 抗原(HLA-DR),以及血清肠道黏膜屏障指标内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)、肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)和粪便双歧杆菌、乳酸杆菌、产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌、拟杆菌等肠道细菌的数量。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,符合正态分布的连续性变量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;分类变量以例表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者肠道细菌的变化比较(表 2):**EN 后各时间点,EN 联

合益生菌组肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量均高于单纯 EN 组,产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌、拟杆菌数量均低于单纯 EN 组。EN 7 d 起,EN 联合益生菌组双歧杆菌数量显著高于单纯 EN 组,持续到 EN 14 d(均  $P<0.05$ );EN 3 d 起,EN 联合益生菌组乳酸杆菌数量显著高于单纯 EN 组,持续到 EN 14 d(均  $P<0.05$ );EN 14 d 时 EN 联合益生菌组产气荚膜梭菌、肠杆菌、肠球菌和拟杆菌数量均显著低于单纯 EN 组(均  $P<0.05$ )。

**2.2 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者血清炎症因子水平比较(表 3):**两组 EN 后不同时间点炎症因子水平随时间延长呈先升高后降低趋势,EN 14 d 达最低水平。EN 7 d 起,EN 联合益生菌组血清 hs-CRP、PCT、TNF- $\alpha$  及 IL-10 水平均显著低于单纯 EN 组(均  $P<0.05$ )。

**2.3 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者血清肠道黏膜屏障指标比较(表 4):**两组 EN 后不同时间点血清肠黏膜屏障指标均随时间延长呈先升高后降低的趋势;EN 7 d 起,EN 联合益生菌组血清内毒素、D-乳酸、DAO 及 I-FABP 水平均显著低于单纯 EN 组(均  $P<0.05$ )。

**2.4 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者血清免疫功能指标比较(表 5):**随 EN 时间延长,两组患者血清免疫功能指标均呈先降低后升高的趋势。EN 14 d,EN 联合益生菌组 HLA-DR 阳性率和血清 IgA、IgG 及 IgM 水平均显著高于单纯 EN 组(均  $P<0.05$ )。

表 2 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者肠道细菌的变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别        | 例数<br>(例) | 双歧杆菌( $\times 10^7$ cfu/g)   |                              |                              |                              | 乳酸杆菌( $\times 10^7$ cfu/g) |                               |                              |                              |
|-----------|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|           |           | 治疗前                          | EN 3 d                       | EN 7 d                       | EN 14 d                      | 治疗前                        | EN 3 d                        | EN 7 d                       | EN 14 d                      |
| 单纯 EN 组   | 34        | 7.81 $\pm$ 0.72              | 3.73 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup> | 5.67 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup> | 7.49 $\pm$ 1.32              | 7.85 $\pm$ 1.15            | 5.12 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>  | 6.28 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup> | 7.19 $\pm$ 1.37 <sup>a</sup> |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 7.55 $\pm$ 0.89              | 4.05 $\pm$ 0.67 <sup>a</sup> | 6.54 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup> | 8.31 $\pm$ 1.49 <sup>a</sup> | 7.74 $\pm$ 1.12            | 5.75 $\pm$ 1.27 <sup>a</sup>  | 6.96 $\pm$ 1.31 <sup>a</sup> | 8.04 $\pm$ 1.45              |
| $t$ 值     |           | 1.332                        | 1.912                        | 3.160                        | 2.417                        | 0.402                      | 2.084                         | 2.229                        | 2.501                        |
| $P$ 值     |           | 0.187                        | 0.060                        | 0.002                        | 0.018                        | 0.688                      | 0.041                         | 0.029                        | 0.015                        |
| 组别        | 例数<br>(例) | 产气荚膜梭菌( $\times 10^7$ cfu/g) |                              |                              |                              | 肠杆菌( $\times 10^7$ cfu/g)  |                               |                              |                              |
|           |           | 治疗前                          | EN 3 d                       | EN 7 d                       | EN 14 d                      | 治疗前                        | EN 3 d                        | EN 7 d                       | EN 14 d                      |
| 单纯 EN 组   | 34        | 5.42 $\pm$ 0.79              | 7.98 $\pm$ 1.53 <sup>a</sup> | 6.87 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup> | 5.79 $\pm$ 0.91              | 9.64 $\pm$ 1.18            | 9.54 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>  | 9.49 $\pm$ 1.11              | 8.62 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup> |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 5.29 $\pm$ 0.88              | 7.35 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup> | 6.47 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup> | 5.23 $\pm$ 0.87              | 9.55 $\pm$ 1.28            | 9.39 $\pm$ 1.07               | 8.72 $\pm$ 0.99 <sup>a</sup> | 7.45 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup> |
| $t$ 值     |           | 0.645                        | 1.821                        | 1.395                        | 2.613                        | 0.303                      | 0.590                         | 3.586                        | 3.839                        |
| $P$ 值     |           | 0.521                        | 0.073                        | 0.167                        | 0.011                        | 0.762                      | 0.556                         | 0.001                        | 0.000                        |
| 组别        | 例数<br>(例) | 肠球菌( $\times 10^7$ cfu/g)    |                              |                              |                              | 拟杆菌( $\times 10^7$ cfu/g)  |                               |                              |                              |
|           |           | 治疗前                          | EN 3 d                       | EN 7 d                       | EN 14 d                      | 治疗前                        | EN 3 d                        | EN 7 d                       | EN 14 d                      |
| 单纯 EN 组   | 34        | 8.02 $\pm$ 1.20              | 9.87 $\pm$ 1.92 <sup>a</sup> | 8.89 $\pm$ 1.43 <sup>a</sup> | 8.12 $\pm$ 1.23              | 9.72 $\pm$ 1.62            | 10.97 $\pm$ 2.46 <sup>a</sup> | 10.31 $\pm$ 1.27             | 9.87 $\pm$ 1.42              |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 7.95 $\pm$ 1.15              | 9.59 $\pm$ 1.69 <sup>a</sup> | 8.63 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup> | 7.32 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup> | 9.43 $\pm$ 1.65            | 10.56 $\pm$ 1.98 <sup>a</sup> | 9.79 $\pm$ 1.42              | 9.16 $\pm$ 1.35              |
| $t$ 值     |           | 0.247                        | 0.643                        | 0.776                        | 2.908                        | 0.736                      | 0.764                         | 1.602                        | 2.129                        |
| $P$ 值     |           | 0.805                        | 0.522                        | 0.440                        | 0.005                        | 0.464                      | 0.447                         | 0.114                        | 0.037                        |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$



表 3 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者血清炎症因子水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 例数<br>(例) | hs-CRP (mg/L) |                |               |               | PCT (ng/L)    |               |             |             |
|-----------|-----------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-------------|
|           |           | 治疗前           | EN 3 d         | EN 7 d        | EN 14 d       | 治疗前           | EN 3 d        | EN 7 d      | EN 14 d     |
| 单纯 EN 组   | 34        | 59.51 ± 26.29 | 134.59 ± 36.81 | 42.63 ± 19.35 | 25.47 ± 15.55 | 14.12 ± 10.03 | 23.81 ± 14.32 | 9.19 ± 7.66 | 4.18 ± 1.32 |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 53.54 ± 25.73 | 128.18 ± 35.45 | 33.18 ± 18.48 | 18.45 ± 12.98 | 12.31 ± 9.76  | 24.77 ± 13.29 | 6.11 ± 4.34 | 3.24 ± 1.21 |
| t 值       |           | 0.953         | 0.736          | 2.074         | 2.038         | 0.759         | 0.289         | 2.063       | 3.085       |
| P 值       |           | 0.343         | 0.463          | 0.042         | 0.045         | 0.45          | 0.774         | 0.043       | 0.003       |

  

| 组别        | 例数<br>(例) | TNF-α (ng/L)  |               |               |              | IL-10 (ng/L)  |                |               |               |
|-----------|-----------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
|           |           | 治疗前           | EN 3 d        | EN 7 d        | EN 14 d      | 治疗前           | EN 3 d         | EN 7 d        | EN 14 d       |
| 单纯 EN 组   | 34        | 48.29 ± 10.38 | 54.65 ± 12.67 | 20.56 ± 12.89 | 13.59 ± 9.45 | 92.29 ± 23.44 | 114.68 ± 28.71 | 65.51 ± 16.29 | 48.52 ± 11.42 |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 43.61 ± 11.22 | 57.72 ± 17.94 | 14.25 ± 11.67 | 9.43 ± 8.69  | 87.56 ± 20.21 | 102.58 ± 26.49 | 54.29 ± 15.35 | 39.45 ± 10.72 |
| t 值       |           | 1.797         | 0.818         | 2.132         | 2.362        | 0.898         | 1.82           | 3.365         | 3.402         |
| P 值       |           | 0.077         | 0.415         | 0.036         | 0.021        | 0.373         | 0.073          | 0.001         | 0.001         |

表 4 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者肠道黏膜屏障指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 例数<br>(例) | 内毒素 (U/L)   |                           |                           |                          | D-乳酸 (mg/L)   |                             |                             |                             |
|-----------|-----------|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|           |           | 治疗前         | EN 3 d                    | EN 7 d                    | EN 14 d                  | 治疗前           | EN 3 d                      | EN 7 d                      | EN 14 d                     |
| 单纯 EN 组   | 34        | 5.32 ± 2.46 | 17.65 ± 5.18 <sup>a</sup> | 14.43 ± 4.49 <sup>a</sup> | 9.21 ± 3.28 <sup>a</sup> | 89.45 ± 14.45 | 172.62 ± 29.48 <sup>a</sup> | 131.43 ± 21.76 <sup>a</sup> | 114.78 ± 19.89 <sup>a</sup> |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 5.45 ± 2.39 | 16.46 ± 4.89 <sup>a</sup> | 11.07 ± 3.56 <sup>a</sup> | 6.74 ± 2.12 <sup>a</sup> | 85.67 ± 13.42 | 165.54 ± 24.67 <sup>a</sup> | 112.24 ± 18.32 <sup>a</sup> | 98.74 ± 20.74 <sup>a</sup>  |
| t 值       |           | 0.223       | 0.981                     | 3.449                     | 3.726                    | 1.126         | 1.083                       | 3.967                       | 3.278                       |
| P 值       |           | 0.824       | 0.330                     | 0.001                     | 0.000                    | 0.264         | 0.283                       | 0.000                       | 0.002                       |

  

| 组别        | 例数<br>(例) | DAO (mg/L)   |                            |                           |                           | I-FABP (μg/L) |                        |                        |                        |
|-----------|-----------|--------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|           |           | 治疗前          | EN 3 d                     | EN 7 d                    | EN 14 d                   | 治疗前           | EN 3 d                 | EN 7 d                 | EN 14 d                |
| 单纯 EN 组   | 34        | 16.52 ± 4.78 | 47.53 ± 10.41 <sup>a</sup> | 36.95 ± 8.71 <sup>a</sup> | 29.47 ± 9.41 <sup>a</sup> | 2.0 ± 0.2     | 2.5 ± 0.3 <sup>a</sup> | 2.0 ± 0.2              | 1.6 ± 0.2 <sup>a</sup> |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 15.43 ± 3.45 | 43.72 ± 8.57 <sup>a</sup>  | 32.77 ± 7.32 <sup>a</sup> | 21.45 ± 8.49 <sup>a</sup> | 1.9 ± 0.2     | 2.4 ± 0.3 <sup>a</sup> | 1.8 ± 0.2 <sup>a</sup> | 1.4 ± 0.2 <sup>a</sup> |
| t 值       |           | 1.088        | 1.662                      | 2.160                     | 3.719                     | 0.913         | 1.363                  | 2.608                  | 3.217                  |
| P 值       |           | 0.280        | 0.101                      | 0.034                     | 0.000                     | 0.364         | 0.177                  | 0.011                  | 0.002                  |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05表 5 不同营养方式两组重症缺血性脑卒中患者血清免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 例数<br>(例) | HLA-DR (%)   |                           |                           |                           | IgA (mg/L)     |                             |                |                             |
|-----------|-----------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
|           |           | 治疗前          | EN 3 d                    | EN 7 d                    | EN 14 d                   | 治疗前            | EN 3 d                      | EN 7 d         | EN 14 d                     |
| 单纯 EN 组   | 34        | 57.06 ± 5.14 | 42.71 ± 7.45 <sup>a</sup> | 49.78 ± 8.19 <sup>a</sup> | 61.21 ± 9.69 <sup>a</sup> | 147.51 ± 30.37 | 123.43 ± 34.28 <sup>a</sup> | 143.31 ± 33.81 | 149.54 ± 38.76              |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 56.13 ± 7.18 | 45.23 ± 8.13 <sup>a</sup> | 53.43 ± 7.81              | 67.22 ± 9.11 <sup>a</sup> | 145.89 ± 32.45 | 134.21 ± 35.41 <sup>a</sup> | 149.45 ± 34.56 | 170.34 ± 40.13 <sup>a</sup> |
| t 值       |           | 0.617        | 1.341                     | 1.894                     | 2.655                     | 0.214          | 1.284                       | 0.745          | 2.189                       |
| P 值       |           | 0.539        | 0.184                     | 0.062                     | 0.010                     | 0.813          | 0.203                       | 0.458          | 0.032                       |

  

| 组别        | 例数<br>(例) | IgG (g/L)   |                          |                          |                          | IgM (mg/L)     |                             |                             |                              |
|-----------|-----------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|           |           | 治疗前         | EN 3 d                   | EN 7 d                   | EN 14 d                  | 治疗前            | EN 3 d                      | EN 7 d                      | EN 14 d                      |
| 单纯 EN 组   | 34        | 3.91 ± 0.79 | 3.33 ± 0.82 <sup>a</sup> | 3.91 ± 0.83 <sup>a</sup> | 4.31 ± 0.86 <sup>a</sup> | 579.52 ± 50.45 | 475.42 ± 43.72 <sup>a</sup> | 668.29 ± 58.89 <sup>a</sup> | 821.52 ± 97.75 <sup>a</sup>  |
| EN 联合益生菌组 | 35        | 3.81 ± 0.75 | 3.60 ± 0.80              | 4.20 ± 0.85 <sup>a</sup> | 4.88 ± 0.88 <sup>a</sup> | 563.82 ± 44.58 | 489.73 ± 36.48 <sup>a</sup> | 689.87 ± 72.36 <sup>a</sup> | 879.47 ± 100.82 <sup>a</sup> |
| t 值       |           | 0.565       | 1.384                    | 1.447                    | 2.710                    | 1.301          | 1.478                       | 1.356                       | 2.423                        |
| P 值       |           | 0.573       | 0.171                    | 0.152                    | 0.009                    | 0.175          | 0.144                       | 0.179                       | 0.018                        |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05

### 3 讨论

随着基础研究和临床实践的不断丰富和深入,越来越多的学者认识到营养支持在疾病治疗中的重要地位,因此不断有学者呼吁将营养支持纳入疾病的一线治疗措施中。重症缺血性脑卒中患者往往合并严重中枢神经系统损伤,进而会影响内脏神经和自主神经系统,导致患者胃肠动力下降,胃酸分泌增加,肠道酸碱失衡,因此,患者往往合并不同程度的胃肠道功能损伤和肠道菌群结构失衡,且与原发疾病严重程度呈明显正相关,进而导致患者消化、吸

收功能下降,诱发或加重患者营养不良,降低机体免疫力,增加患者感染及并发症发生风险,影响患者预后<sup>[8-10]</sup>。

胃肠道是人体最大的免疫器官,早期 EN 作为临床维护胃肠道功能、调节肠道菌群最关键的治疗措施,不仅可有效改善重症脑卒中患者的营养状态,还可减少并发症的发生率,改善患者预后<sup>[11-12]</sup>。但单纯 EN 支持并不能完全满足临床需求。因此如何进一步纠正肠道菌群失衡,维护胃肠道功能,成为控制疾病进展、减少并发症及改善患者预后的重要内

容。正常情况下,胃肠道内存在的一定数量和种类的细菌是肠道免疫最重要组成部分;作为胃肠道的优势菌群,益生菌可以通过降低肠道 pH 值、竞争性黏附及分泌细菌素等方式抑制机会致病菌和外来致病菌的生长<sup>[13-15]</sup>,还可通过减少病原体所致的黏膜上皮细胞凋亡,保护肠道黏膜屏障,维持肠道菌群的微生态体系,从而调节肠道及机体免疫功能<sup>[16-17]</sup>。当胃肠功能受损时,患者肠道菌群的种类和数量会受到不同程度影响,主要表现为益生菌减少,有害菌增多,不但损伤肠道菌群稳态,还会产生大量内毒素及炎症介质,进而损害肠道黏膜屏障,导致黏膜通透性增加,菌群移位<sup>[18-19]</sup>。

本研究在早期 EN 基础上同时增加益生菌治疗,结果显示,早期 EN 联合益生菌可有效降低重症缺血性脑卒中患者血清炎症介质水平,增加肠道益生菌数量,降低有害菌数量,进而改善肠道黏膜屏障功能,提高患者的免疫功能。同时,大量研究证实,补充外源性益生菌可以纠正肠道菌群失衡,恢复胃肠道动力<sup>[20-21]</sup>。研究也显示,早期 EN 联合益生菌可有效纠正重型颅脑损伤患者辅助性 T 细胞 / 调节性 T 细胞 (Th17/Treg) 比例失衡,促进机体促炎及抗炎反应平衡修复,降低患者血清内毒素水平,改善患者肠道黏膜屏障,提高患者免疫功能,降低炎症反应程度及感染发生率,缩短住院时间<sup>[22]</sup>;也有研究显示,添加益生菌可减少重症缺血性脑卒中患者感染发生率,促进缺损神经功能的恢复,这可能主要与添加外源性益生菌可更有效地调节肠道菌群稳态,促进胃肠道功能恢复,进而提高患者免疫功能,促进患者康复有关<sup>[23]</sup>。

综上所述,外源性添加益生菌可有效降低重型缺血性脑卒中患者肠道黏膜损伤程度,调节肠道菌群失衡,降低炎症反应水平,提高患者免疫功能。但本研究样本量较小,观察时间较短,此外益生菌的使用尚存在较多问题,益生菌菌群构成、剂量、EN 使用途径等问题仍需进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] Fox CK, Hills NK, Vinson DR, et al. Population-based study of ischemic stroke risk after trauma in children and young adults [J]. *Neurology*, 2017, 89 (23): 2310-2316. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004708.
- [2] Juan J, Liu G, Willett WC, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke: results from 2 prospective cohort studies [J]. *Stroke*, 2017, 48 (12): 3203-3209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018979.
- [3] Zhou R, Wang M, Huang H, et al. Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (3): DOI: 10.3390/nu10030277.
- [4] Sabbouh T, Torbey MT. Malnutrition in stroke patients: risk factors, assessment, and management [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29 (3): 374-384. DOI: 10.1007/s12028-017-0436-1.
- [5] Henke C, Foerch C, Lapa S. Early screening parameters for dysphagia in acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44 (5-6): 285-290. DOI: 10.1159/000480123.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [7] Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association Neurology Branch Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [8] Druyan ME, Compher C, Boullata JJ, et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36 (1): 77-80. DOI: 10.1177/0148607111420157.
- [9] Maruyama K, Nakagawa N, Koyama S, et al. Malnutrition increases the incidence of death, cardiovascular events, and infections in patients with stroke after rehabilitation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (3): 716-723. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.002.
- [10] Chen N, Li Y, Fang J, et al. Risk factors for malnutrition in stroke patients: a Meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 127-135. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.12.014.
- [11] Ballesteros PMD, Palazuelo AL. How is the patient's nutrition after a stroke? [J]. *Nutr Hosp*, 2017, 34 (Suppl 1): 46-56. DOI: 10.20960/nh.1239.
- [12] Ojo O, Brooke J. The use of enteral nutrition in the management of stroke [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (12): DOI: 10.3390/nu8120827.
- [13] Zheng T, Zhu X, Liang H, et al. Impact of early enteral nutrition on short term prognosis after acute stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22 (9): 1473-1476. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.03.028.
- [14] Gani A, Shah A, Ahmad M, et al.  $\beta$ -d-glucan as an enteric delivery vehicle for probiotics [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 864-869. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.093.
- [15] Saber A, Alipour B, Faghfoori Z, et al. Cellular and molecular effects of yeast probiotics on cancer [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43 (1): 96-115. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1179622.
- [16] Hu S, Wang L, Jiang Z. Dietary additive probiotics modulation of the intestinal microbiota [J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24 (5): 382-387. DOI: 10.2174/0929866524666170223143615.
- [17] Hajavi J, Esmaili SA, Varasteh AR, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (3): 2386-2398. DOI: 10.1002/jcp.27263.
- [18] Shi LH, Balakrishnan K, Thiagarajah K, et al. Beneficial properties of probiotics [J]. *Trop Life Sci Res*, 2016, 27 (2): 73-90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.
- [19] Liu D, Jiang XY, Zhou LS, et al. Effects of probiotics on intestinal mucosa barrier in patients with colorectal cancer after operation: Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (15): e3342. DOI: 10.1097/MD.0000000000003342.
- [20] Stavrou G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kotzampassi K. The role of probiotics in the prevention of severe infections following abdominal surgery [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46 Suppl 1: S2-4. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.003.
- [21] Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, et al. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8 (3): 484-494. DOI: 10.3945/an.116.014407.
- [22] Lahner E, Annibale B. Probiotics and diverticular disease: evidence-based? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 50 Suppl 2: S159-S160. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000684.
- [23] 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.
- [24] Xiong XW, Zhou JY, Dong L, et al. Probiotics as supplement for early enteral nutrition decreases infection in severe brain injury [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2013, 35 (6): 536-539.
- [25] 何萍. 添加益生菌治疗对重症缺血性脑卒中患者早期胃肠动力障碍疗效研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [26] He P. The clinical study of probiotics as an add-on therapy for early gastrointestinal motility disturbance of severe acute ischemic attack patients [D]. Suzhou: Suzhou University, 2017.

(收稿日期: 2019-01-17)