DOI:10.16016/j.1000-5404.202003003

四联益生菌联合低聚半乳糖预防颅脑内伤重症患者腹泻研究

李 利[1],杨 昊[1],何 涛[2],朱文艺[1],刘 俊[1],付 华[1],王 建[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:营养科[1],神经内科[2]

[摘要] **目的** 观察四联益生菌和低聚半乳糖对颅脑内伤ICU重症患者腹泻的影响。**方法** 采用病例对照研究,纳入因颅脑内伤入住第二附属医院神经内科重症加护病房(ICU)危重症患者共90例,按随机数字表法分为试验组和对照组(n=45)。对照组采用常规营养治疗,试验组采用常规营养治疗联合四联益生菌和低聚半乳糖,两组均通过鼻胃管连续滴注肠内营养液治疗5 d,记录患者腹泻情况、ICU停留时间、胃管留置时间、血清总蛋白(total serum protein,TP)、血清白蛋白(serum albumin,ALB)、血清前白蛋白(prealbumin,PA)等并进行比较。**结果** 试验组腹泻发生率显著低于对照组(2.22% *vs* 17.78%,P<0.05)。试验组的胃管留置时间显著短于对照组[(10.04±5.39)d *vs* (14.27±8.14)d,P<0.01]。营养治疗前对照组和试验组TP、ALB、PA相比差异无统计学意义(P>0.05)。营养治疗第5天试验组的PA明显高于对照组[(180.50±58.73)mg/L *vs* (169.55±67.85)mg/L,P<0.01]。**结论** 在使用肠内营养滴注的同时加用四联益生菌和低聚半乳糖可以有效预防神内重症患者出现腹泻症状,改善营养状况,缩短胃管留置时间。

[关键词] 益生菌;低聚半乳糖;颅脑损伤;肠内营养;腹泻

[中图法分类号] R442.2; R651.15; R977.6 [文献标志码] A

Tetralogy probiotics combined with galactooligosaccharides in prevention of diarrhea in patients with severe craniocerebral injury

LI Li[1], YANG Hao[1], HE Tao[2], ZHU Wenyi[1], LIU Jun[1], FU Hua[1], WANG Jian[1] [1]Department of Nutrition, [2]Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] Objective To observe the clinical effect of tetralogy probiotics combined with galactooligosaccharides on diarrhea in patients after severe craniocerebral injury. Methods A case-control study was conducted on 90 patients with severe craniocerebral injury admitted in the intensive care unit (ICU) of neurological department of our hospital during January to June 2019. They were randomly divided into control and experimental groups, with 45 patients in each group. The patients of the former group was given conventional nutrition therapy, while those of the latter group were treated with conventional nutrition therapy combined with tetralogy probiotics and galactooligosaccharides. After 5 days' enteral nutrition through nasogastric tube, occurrence of diarrhea, ICU duration, indwelling time of gastric tube, and serum levels of total serum protein (TP), albumin (ALB) and prealbumin (PA) were recorded and compared between the 2 groups. Results The experimental group had significantly lower incidence of diarrhea (2.22% *vs* 17.78%, P<0.05), and shorter indwelling time of gastric tube (10.04±5.39 *vs* 14.27±8.14 d, P<0.01) when compared with the control group. There were no statistical differences in the TP, ALB and PA levels between

[通信作者] 王 建,E-mail: wangjian_1996@aliyun.com

the 2 groups before nutrition treatment ($P>0.05$). On the 5th day post nutritional treatment, the PA level of the experimental group was obviously higher than that of the control group (180.50±58.73 *vs* 169.55±67.85 mg/L, $P<0.01$). **Conclusion** Conventional nutrition therapy combined with tetralogy probiotics and galactooligosaccharides can effectively prevent diarrhea in patients after severe craniocerebral injury, improve their nutritional status and shorten the indwelling time of gastric tube.

[**Key words**] probiotics; galactooligosaccharides; craniocerebral injury; enteral nutrition; diarrhea

Corresponding author: WANG Jian, E-mail: wangjian_1996@aliyun.com

重度颅脑损伤危重症患者极易出现腹泻症状,是困扰临床医师的棘手问题,但始终未得到有效改善。目前有研究表明,重度颅脑损伤患者的腹泻,一方面是由于病患早期的高应激状态导致植物神经中枢失调,引起消化、运动和分泌功能的异常[1];另一方面,应激或禁食导致的肠道菌群失调,肠道微环境结构和功能的破坏也是引起腹泻的重要原因[2-4]。国内研究显示颅脑损伤患者的腹泻率约10%[5],重型颅脑损伤患者的腹泻率为20%~62%[6-7],国外研究表明ICU患者的抗生素相关性腹泻的发生率可达30%[8],腹泻为肠内营养治疗的常见并发症之一[9-11],且大多数腹泻发生在鼻饲喂养期间[12]。而腹泻会降低肠内营养的效果,甚至可能导致肠内营养终止[13]。虽然抗生素及抗腹泻药物的使用一定程度上缓解症状,但此类药物副作用大,易耐药等因素限制了其临床使用。因此,继续探寻安全有效的腹泻防治方案是科研工作者的重要任务。

世界胃肠病学组织的实践指南指出,益生菌和益生元,临床可应用于急性腹泻的治疗,调节免疫功能[14]。益生菌可以调节肠道菌群、改善肠上皮的屏障功能、调节免疫应答、拮抗病原微生物,低聚半乳糖是益生元的一种,可以促进一种或多种益生菌增殖,进而促进肠道健康[15]。本研究拟在对神经内科重症加护病房收治的危重症患者实施添加了四联益生菌和低聚半乳糖的肠内营养,观察其对腹泻的预防作用,以期为腹泻的防治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1-6月陆军军医大学第二附属医院神经内科ICU收治的90例颅脑损伤患者作为研究对象,按随机数字表法分为试验组与对照组($n=45$)。对照组男性23例,女性22例,年龄(66.71±12.25)岁。基础疾病:急性脑梗死28例,脑出血6例,病毒性脑膜炎2例,癫痫2例,化脓性脑膜炎2例,其他5例。试验组男性26例,女性19例,年龄(66.40±12.45)岁。基础疾病:急性脑梗死28例,脑出血4例,脑血管意外4例,病毒性脑膜炎3例,其他6例。入ICU前对照组和试验组血清总蛋白(total serum protein,TP)(65.30±8.09)g/L *vs* (64.81±7.30)g/L、血清白蛋白(serum albumin,ALB)(38.73±5.57)g/L *vs* (38.72±5.48)g/L、血清前白蛋白(prealbumin,PA)(169.55±67.85)mg/L *vs* (180.50±58.73)mg/L。两组间年龄,性别,基础疾病,入ICU前TP、ALB、PA及入ICU时APACHE Ⅱ评分差异无统计学意义($P>0.05$)。两组具有可比性。

纳入标准:①神经内科ICU收治并进行肠内营养治疗的,未出现腹泻的危重症患者;②预计生存时间≥5 d;③患者及其家属知情同意。排除标准:①5~7 d内无法行肠内营养治疗者;②严重免疫缺陷或HIV阳性者;③因疾病或自身因素中断营养治疗者;④已出现感染性腹泻的患者。

本研究经陆军军医大学第二附属医院伦理委员会研究批准同意后(2020-研第032-01),对所有病例建立个人基本情况、腹泻情况、胃管留置时间及蛋白水平等指标跟踪随访表,签署营养支持同意书,并告知研究基本情况和基本内容。

1.2 方法

两组患者均给予常规神内重症监护治疗:营养脑神经、保护脑细胞、防治感染、控制血压、维持水盐电解质平衡等。对照组,常规肠内营养液(能量密度:1 kcal/mL);试验组,常规肠内营养液+四联益生菌(宝体安:鼠李糖杆菌、乳双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、动物双歧杆菌)和低聚半乳糖(亿可力)。四联益生菌(2.5 g/次,含400亿活菌)和低聚半乳糖(3.6 g/次)为粉剂,溶于10 mL温水(<40 ℃),于肠内营养液灌注后经鼻饲管灌注,2次/d。入ICU第1天,两组患者皆通过鼻饲管给予500 mL肠内营养液,约500 kcal能量;第2天,两组患者若无胃肠道不良反应(腹泻、消化道出血等),则给予1 000 mL肠内营养液,约1 000 kcal的能量,喂养

速度以 20 mL/h 开始,逐步增加至 80~100 mL/h 左右,保持上半身与床面呈 30°~45°角,营养液温度保持在 36.9~37.9 ℃。两组患者能量不足部分由补充性肠外营养提供,保证患者能量≥25 kcal/kg。两组患者经鼻饲营养液 5 d 后观察治疗效果。

1.3 指标观察及判断标准

腹泻的判断:排便次数≥3 次/d 或者粪便量次>200 g/d,且粪便性状为水样便,记录试验组和对照组的腹泻发生率(腹泻发生率=治疗期间腹泻发生人数/观察组总人数);观察两组营养治疗前和营养治疗第 5 天后的 TP、ALB、PA 水平;观察并记录两组 ICU 住院时间和胃管留置时间。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 进行统计处理,计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布,采用成组 t 检验,不符合正态分布,采用秩和检验;率和构成比的比较用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者治疗后腹泻发生率比较

肠内营养治疗 5 d 后,两组患者发生腹泻的共 9 例(腹泻率 10.0%)。其中对照组发生腹泻 8 例(腹泻率 17.78%),试验组 1 例(腹泻率 2.22%)。试验组腹泻率远低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者 ICU 住院时间比较

试验组的 ICU 住院时间[(13.91±6.15)d]与对照组[(17.67±9.81)d]比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者的胃管留置时间比较

试验组胃管留置时间[(10.04±5.39)d]短于对照组[(14.27±8.14)d],差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 两组患者蛋白水平的比较

营养治疗第 5 天,对照组血清 PA 低于试验组,差异有统计学意义($P<0.01$);营养治疗第 5 天,两组 TP,ALB 差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组患者治疗第 5 天蛋白水平比较

指标	组别	含量	Z	P
TP/g·L^{-1}	对照组	63.71±9.08	−0.968	0.333
	试验组	65.49±7.07		
ALB/g·L^{-1}	对照组	38.89±6.81	−1.119	0.263
	试验组	40.92±6.09		
PA/mg·L^{-1}	对照组	123.47±54.62	−3.006	0.003
	试验组	173.05±60.79		

3 讨论

腹泻是颅内损伤重症患者最常见的并发症,临床多采用抗生素或抗腹泻药物解决此类问题,但易导致耐药或破坏肠道菌群,甚至加重腹泻。因此,寻找安全有效的方式防治腹泻至关重要。

益生菌是含有生理性活菌的微生物制剂,口服后在肠道定植,增加肠道有益菌,可恢复失衡的肠道微生态,提高肠黏膜局部防御功能,减少有害菌及毒素易位,阻止外来致病菌的入侵,改善胃肠道功能[16-18]。目前,国内外对益生菌治疗腹泻的作用已得到认可,且目前临床已将益生菌用于治疗腹泻,益生菌可降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率[17]。本研究采用的四联菌益生菌,含有鼠李糖杆菌、乳双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌、动物双歧杆菌,其中鼠李糖杆菌对头孢曲松引起的肠道菌群紊乱有明显改善作用,已有报道[19]。但是,临床上仍存在益生菌对预防腹泻预防作用不明显的争论,鉴于此,我们采取益生菌联合其他微生态制剂,以期更有效地降低患者腹泻发生率。本研究加用四联益生菌和低聚半乳糖的试验组腹泻率为 2.0%,远低于对照组 17.7%,说明四联益生菌和低聚半乳糖可预防神经内科危重症患者腹泻,有利于肠内营养治疗的进行。其原因可能与低聚半乳糖促进了益生菌的繁殖,使其在与致病菌的竞争抑制中占主导有关,使患者更快恢复到正常的肠道微生态,恢复肠道的正常功能,更好地吸收营养物质。

此外,四联益生菌和低聚半乳糖及其代谢产物也可调节肠道恢复功能,分泌消化酶,增加氨基酸或短肽的吸收。试验组的血清 PA 水平较对照组,下降的幅度更小,提示四联益生菌和低聚半乳糖的干预治疗确实对肠内营养吸收有积极作用,可降低患者出现低蛋白血症的风险,维持患者的胃肠道功能,预防营养不良性腹泻的发生。试验组胃管留置时间短于对照组,提示益生元联合益生菌使用可以改善胃肠道功能,促进食欲,减轻患者痛苦,对疾病恢复有积极影响。而 TP、ALB 虽然有所改善,但差异无统计学意义,可能是与 TP 和 ALB 的半衰期长,第 5 天的变化不大有关。对照组和试验组住 ICU 时间相比差异无统计学意义,可能与干预和观察时间较短、样本量较小有关。

因此,益生菌联合益生元的使用,可促进益生菌的繁殖,维持患者胃肠道功能屏障,减少有害菌的滋生,促进患者食欲及胃肠功能的恢复,预防腹泻,更好地实

施肠内营养治疗,从而改善患者的预后。

经过多年的临床实践我们发现,益生菌种类繁多,单一菌种的益生菌调节肠道功能可能效果不如多菌种益生菌,尽管某些单一菌种也有报道对肠道的明显调节作用,但考虑益生菌之间相互协同作用,临床中我们建议使用多联益生菌。而对于益生元来说,其本质来源于食物,主要是低聚糖,相对来说容易被肠道益生菌利用而产气,因此,建议尽量少选择对胃肠道产气过多的益生元,如菊粉、低聚果糖等。

四联益生菌和低聚半乳糖的联合使用尽管有颇多优势,但仍需注意:①存在免疫缺陷或者免疫力极低的患者尽量避免使用,可能会导致菌血症、真菌血症以及脓毒血症的发生[20];②对于正在进行抗生素治疗的患者,推荐与之间隔 2 h 以上使用;③冲调温度<40 ℃,以避免温度过高导致的菌群活性降低或丧失等问题;④大部分益生菌和益生元在肠道能够产气,腹胀明显的患者应谨慎使用。

当然,本研究也有一定局限性:①样本量相对偏少,总体样本量相对不足;②营养治疗监测时间相对较短;③由于受患者条件、医院检验项目和经费项目等限制,有些指标如腹胀情况、肛门排气情况、免疫指标如 CD4 及 CD8 细胞、炎性因子如 IL-6 及 IL-8 等没有收集或收集不全而舍弃;④只是研究四联益生菌和低聚半乳糖的联合作用,没有区分四联益生菌和低聚半乳糖的单独作用。

目前,本研究仍在持续中,从效果来看较为显著,患者腹泻率明显降低,下一步拟再分组,进一步比较四联益生菌、低聚半乳糖、四联益生菌联合低聚半乳糖对预防腹泻的影响。

参考文献:

[1] COOK A M, PEPPARD A, MAGNUSON B. Nutrition considerations in traumatic brain injury[J]. Nutr Clin Pract, 2008, 23(6): 608-620. DOI: 10.1177/0884533608326060.

[2] 张赤, 王焱林, 杜朝晖, 等. ICU 颅脑损伤患者应用不同肠内营养及益生菌制剂的临床效果[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(2): 283-288.
ZHANG C, WANG Y L, DU Z H, *et al*. Outcomes of early different types of nutritional support applicated in patients of ICU with craniocerebral injury[J]. Med J Wuhan Univ, 2017, 38(2): 283-288.

[3] ERDIL A, SAKA M, ATES Y, *et al*. Enteral nutrition *via* percutaneous endoscopic gastrostomy and nutritional status of patients: five-year prospective study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(7): 1002-1007. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03892.x.

[4] 许强宏, 戴海文, 陈进, 等. 加用早期微生态制剂的肠内营养在高血压脑出血术后的应用[J]. 临床外科杂志, 2008,16(5):336-338.
XU Q H, DAI H W, CHEN J, *et al*. The early use of microecopharmaceutics-supplemented enteral nutrition in postoperative patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Surg, 2008, 16(5): 336-338.

[5] 黄明火, 张正洪. 经鼻胃管早期规范化肠内营养对颅脑损伤患者的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(6): 888-891. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.06.025.
HUANG M H, ZHANG Z H. Effect of early standardized enteral nutrition *via* nasogastric tube on patients with brain injury[J]. Guangdong Med J, 2016, 37(6): 888-891. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.06.025.

[6] 贾改香. 肠内营养液温度调节对重型颅脑损伤病人应激性溃疡的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(15): 2476-2478.
JIA G X. Influence of enteral nutrient solution temperature regulation on stress nicer in severe craniocerebral injury patients[J]. Chin Nurs Res, 2018, 32(15): 2476-2478.

[7] 李倩,孙德强,韩丁,等. 重型颅脑损伤患者肠内营养相关性腹泻调查分析[J]. 中国医药, 2013, 8(10): 1405-1406.
LI Q, SUN D Q, HAN D, *et al*. Investigation and analysis of enteral nutrition-related diarrhea in patients with severe craniocerebral injur[J]. China Med, 2013, 8(10): 1405-1406.

[8] MORROW L E, GOGINENI V, MALESKER M A. Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients[J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18(2): 186-191. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283514b17.

[9] MAJID H A, EMERY P W, WHELAN K. Definitions, attitudes, and management practices in relation to diarrhea during enteral nutrition: a survey of patients, nurses, and dietitians[J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(2): 252-260. DOI: 10.1177/0884533611431986.

[10] MAJID H A, BIN SIDEK M A, CHINNA K. Psychometric properties of DAPonDEN: definitions, attitudes and practices in relation to diarrhea during enteral nutrition questionnaire[J]. Prev Med, 2013, 57(Suppl): S64-S66. DOI: 10.1016/j.ypmed.2012.12.021.

[11] HEIDEGGER C P, GRAF S, PERNEGER T, *et al*. The

burden of diarrhea in the intensive care unit (ICU-BD). A survey and observational study of the caregivers' opinions and workload[J]. Int J Nurs Stud, 2016, 59: 163-168. DOI:10.1016/j.ijnurstu.2016.04.005.

[12] HOMANN H H, KEMEN M, FUESSENICH C, *et al*. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving total or supplemental enteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1994, 18(6): 486-490. DOI:10.1177/0148607194018006486.

[13] MOSENTHAL A C, XU D Z, DEITCH E A. Elemental and intravenous total parenteral nutrition diet-induced gut barrier failure is intestinal site specific and can be prevented by feeding nonfermentable fiber[J]. Crit Care Med, 2002, 30(2): 396-402. DOI: 10.1097/00003246-200202000-00022.

[14] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, *et al*. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 468-481. DOI:10.1097/MCG.0b013e3182549092.

[15] 高宇航, 夏敬胜. 益生菌临床应用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 98, 100. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.80.041.
GAO Y H, XIA J S. Progress in clinical application of probiotics[J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(80): 98, 100. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.80.041.

[16] 王慧, 钟燕, 蔡东联, 等. 添加益生元肠内营养对重症急性胰腺炎肠屏障损害和内毒素易位的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(7): 694-699.
WANG H, ZHONG Y, CAI D L, *et al*. Enteral nutrition with prebiotics on intestinal barrier dysfunction and endotoxin translocation in severe acute pancreatitis[J]. World Chin J Dig, 2007, 15(7): 694-699.

[17] 唐金莉, 荣加. 益生菌在预防老年患者肠内营养相关性腹泻中的应用及护理[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(10): 1003-1005.
TANG J L, RONG J. Probiotics in prevention and care of elderly patients with enteral nutrition-related diarrhea[J]. Acad J PLA Postgrad Med Sch, 2015, 36(10): 1003-1005.

[18] 王刚石, 吴本俨. 益生菌在防治老年人抗生素相关性腹泻中的应用与思考[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(8): 561-563.
WANG G S, WU B Y. Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in the elderly: the role of probiotics[J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2015, 14(8): 561-563.

[19] 郭佳汶, 程如越, 周玮忻, 等. 鼠李糖乳杆菌对肠道菌群的调节作用及对机体的影响[J]. 食品科技, 2019, 44(7): 30-36. DOI:10.13684/j.cnki.spkj.2019.07.005.
GUO J W, CHENG R Y, ZHOU W X, *et al*. Effects of Lactobacillus rhamnosus to regulate intestinal microbiota and organism[J]. Food Sci Technol, 2019, 44(7): 30-36. DOI:10.13684/j.cnki.spkj.2019.07.005.

[20] HWMPEL S, NEWBERRY S, RUELAZ A, *et al*. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(200): 1-645.

(**收稿**:2020-03-01;**修回**:2020-05-11)

(编辑 王 红)