

免疫型肠内营养对颅脑损伤患者炎症反应水平和免疫功能的保护性作用研究

杨 静 牛瑞芳 窦长武 王 飞 苏优勒

摘 要 **目的** 探讨早期免疫性肠内营养对颅脑损伤患者机体炎症反应和免疫功能的影响。**方法** 自 2015 年 1 月 ~ 2016 年 10 月纳入笔者医院所收治的颅脑损伤患者 92 例,将其随机对照的方法分为研究组(46 例)和对照组(46 例)。对照组给予常规肠内营养支持治疗,研究组在此基础上联合谷氨酰胺、鱼油及精氨酸。比较两组患者一般临床资料及营养指标、炎症指标、免疫指标和临床预后的差异。**结果** 两组患者入院时一般临床资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组患者在第 1 天和第 7 天血清营养指标,炎症因子浓度和免疫功能指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。至第 14 天,研究组血清白蛋白($t = 2.578, P = 0.012$)显著高于对照组;血清 CRP 浓度($t = 4.431, P = 0.000$)和血清 PCT 浓度($t = 3.486, P = 0.001$)显著性低于对照组;血清 IgA 浓度($t = 2.801, P = 0.006$)及 IgG 浓度($t = 3.386, P = 0.001$)显著性高于对照组。研究组 Glasgow 评分($t = 2.655, P = 0.009$),APACHE II 评分($t = 1.983, P = 0.049$),SOFA 评分($t = 2.847, P = 0.005$)较前均明显改善,ICU 天数显著性低于对照组($t = 3.366, P = 0.001$);但两组 30 天病死率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.555, P = 0.456$)。**结论** 免疫型肠内营养可以更有效地降低机体炎症因子水平,提高机体免疫功能,从而改善患者预后。

关键词 颅脑损伤 免疫型肠内营养 炎症反应 免疫功能

中图分类号 R605

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.016

Protective Effect of Immune Enteral Nutrition on Inflammation Response and Immune Function in Craniocerebral Injury Patients. Yang

Jing, Niu Ruifang, Dou Changwu, et al. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010050, China

Abstract Objective To investigate the protective effect of nutrition management therapy on intestinal barrier function and immune function in intra-abdominal infected (IAI) patients. **Methods** From Jan. 2015 to Oct. 2016, a total of 92 craniocerebral injured patients admitted to our hospital were randomly divided into a study group (46 cases) and a control group (46 cases). General enteral nutrition support was given in the control group and immune enteral nutrition support including fish oil, glutamine and arginine was implemented in the study group. Clinical characteristics and the level of serum nutritive indexes, inflammation cytokines, immune function index and clinical outcomes were compared between these two groups. **Results** No significant differences were found in the demographic characteristics between these two groups (all $P > 0.05$). No significant differences were found in serum nutritional index, inflammation cytokines and immune function index at the 1st and 7th day between these two groups (all $P > 0.05$). However, the study group showed significantly higher serum level of serum albumin ($t = 4.431, P = 0.000$); significantly lower serum level of CRP ($t = 4.431, P = 0.000$) and PCT ($t = 3.486, P = 0.001$); significantly higher serum level of IgA ($t = 2.801, P = 0.006$) and IgG ($t = 3.386, P = 0.001$) than the control group. Glasgow score ($t = 2.655, P = 0.009$), APACHE II score ($t = 1.983, P = 0.049$) and SOFA score ($t = 2.847, P = 0.005$) improved significantly than the control group. Meanwhile, the study group showed obviously shorter length of ICU stays (10.13 ± 3.82 days vs 13.56 ± 4.73 days, $t = 3.366, P = 0.001$). However, statistical differences were not found in 30 days mortality ($9/37$ vs $12/34, \chi^2 = 0.555, P = 0.456$) between these two groups. **Conclusion** Immune enteral nutrition can effectively improve craniocerebral injured patients' nutritional status, decrease the level of serum inflammation cytokines, and protect immune function to ameliorate their clinical outcomes.

Key words Craniocerebral injury; Immune enteral nutrition; Inflammation response; Immune function

近年来研究已证实,肠道作为人体内最大的免疫

器官,在疾病的发生、发展过程中发挥着重要的作用^[1,2]。虽然颅脑损伤的发生率在所有创伤类型中并不处于首位,但其病死率却一直居于第 1 位^[3-5]。感染是一直以来都是影响颅脑损伤患者预后重要的危险因素^[6,7]。颅脑损伤时,应激反应、神经系统损

基金项目:内蒙古自治区教育厅基金资助项目(NJ10147)

作者单位:010050 内蒙古医科大学附属医院神经外科

通讯作者:牛瑞芳,副主任护师,电子信箱:dalinyang@163.com

伤、炎性反应等可导致肠道黏膜受损,肠道屏障功能下降,肠道菌群失衡进而导致肠道菌群移位,可诱发或加重机体感染,炎性反应,严重时可导致多器官功能障碍综合征甚至死亡^[8]。

近年来随着治疗理念的改变,肠内营养(enteral nutrition, EN)作为疾病综合治疗中重要的组成部分已深入人心,研究证实 EN 可以有效维持患者肠道黏膜免疫屏障、化学屏障、生物屏障和机械屏障,并能有效改善患者预后^[9,10]。随着对 EN 研究的不断深入,为更好利用 EN 的保护性作用,免疫型 EN 应用而生。本研究通过探讨免疫型 EN 与普通 EN 对颅脑损伤患者机体炎性反应和免疫功能的保护性作用,以求为临床免疫型 EN 的推广提供一定的理论支持。

资料与方法

1. 一般资料:前瞻性纳入自 2015 年 1 月~2016 年 10 月笔者医院神经外科所收治的颅脑损伤患者。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别(男性/女性)	Glasgow 昏迷评分	APACHE II 评分	SOFA 评分	急诊手术(是/否)
研究组	46	45.69 ± 11.68	35/11	10.23 ± 4.07	13.58 ± 5.44	5.39 ± 2.31	29/17
对照组	46	44.37 ± 12.56	30/16	9.79 ± 3.45	14.63 ± 5.21	5.73 ± 2.54	32/14
t/χ^2		0.518	1.311	0.559	0.945	0.672	0.438
P		0.606	0.252	0.577	0.347	0.504	0.508

2. 治疗方法:两组患者入院 24h 内均常规放置鼻肠管,并调整其尖端超过 Treitz 韧带。EN 方案参照美国肠外与肠内营养学会(ASPEN)指南制定,EN 喂养过程中反复评估 EN 耐受情况^[11]。首选预消化型 EN(百普力,纽迪希亚),初始剂量 25ml/h;每 6h 评估患者胃残留量(GRV),并根据 GRV 决定 EN 加量或减量;争取 EN 启动 3 天内达到 25~30kcal/(kg·d)。营养支持过程中相对禁忌证如肠痿或腹腔高压可通过调整营养管尖端位置或调整 EN 速度等措施继续维持。反复评估无法维持 EN 患者,改用肠外营养,并从次严重中剔除。研究组在以上基础上联合谷氨酰胺粉(美国美瑞克斯公司)12.5g,精氨酸(美国迪奥公司)25mg 加入 ω-3 鱼油脂肪乳剂(尤文,华瑞制药有限公司)200ml 内混匀后与 EN 双泵同时经鼻肠管喂养,速度 10ml/h。

3. 观察指标:一般临床资料包括患者入组时记录年龄、性别、Glasgow 昏迷评分、APACHE II 评分等。第 1、7、14 天留取外周血检测患者营养指标白蛋白等;炎性指标 CRP、PCT 等以及免疫指标 IgA、IgG 等情况,并比较两组患者临床预后差异。白蛋白采用全

(1)纳入标准:①临床明确诊断为颅脑损伤;②Glasgow 昏迷评分≤12 分;③年龄 18~70 岁;④预期生存天数≥14 天;⑤患者或家属知情并同意此研究方案。(2)排除标准:①合并严重消化道疾病,胃肠道穿孔,腹腔高压等;②合并严重心脏、肺、肾脏、肝脏等功能异常;③血流动力学紊乱超过 72h;④合并肿瘤或长期应用激素病史;⑤EN 使用过程中出现严重禁忌证或无法耐受 EN;⑥研究期间死亡或放弃治疗、转院等。研究期间共纳入满足以上标准患者 92 例,采用随机、对照、单盲的方法将患者分为研究组免疫型 EN 组(46 例)和对照组普通型 EN 组。两组患者入组时年龄、性别、Glasgow 昏迷评分、APACHE II 评分等一般临床资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05,表 1)。本研究经过笔者医院伦理委员会批准通过,所有患者或其家属均知情并签署知情同意书。

自动生化仪(日本日立公司)及分光光度仪(上海精科公司)检测所得。CRP、PCT、IgA 及 IgG 采用 ELISA 方法检测(武汉云克隆公司),操作步骤参照说明书。

4. 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,连续性变量资料采用 t 检验计算统计学差异;分类变量组间比较采用 χ^2 检验计算,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者血清白蛋白水平比较:两组患者入组时第 1 天和第 7 天,血清白蛋白未见明显统计学差异(P 均>0.05);至第 14 天,研究组血清白蛋白($t = 2.578, P = 0.012$)显著高于对照组,差异有统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者血清白蛋白水平比较(g/L)

组别	n	第 1 天	第 7 天	第 14 天
对照组	46	34.43 ± 5.98	28.77 ± 5.36	31.06 ± 4.15
研究组	46	35.31 ± 6.32	29.76 ± 5.13	33.41 ± 4.87
t/χ^2		0.697	0.922	2.578
P		0.488	0.358	0.012

2. 两组患者血清炎性因子浓度比较:两组患者入组第 1 天及第 7 天,血清 CRP 及 PCT 浓度均无统计学意义($P>0.05$)。至第 14 天起,研究组血清 CRP

浓度显著性低于对照组($t=4.431, P=0.000$);血清 PCT 浓度亦显著低于对照组($t=3.486, P=0.001$),差异均有统计学意义(表 3)。

表 3 两组患者血清炎性因子浓度比较

组别	n	CRP(mg/L)			PCT (ng/ml)		
		第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 7 天	第 14 天
对照组	46	178.92 ±41.23	145.89 ±36.29	76.32 ±24.52	13.96 ±4.21	9.12 ±3.03	4.19 ±1.66
研究组	46	170.18 ±35.78	133.46 ±32.77	56.71 ±19.84	14.77 ±3.89	8.33 ±2.76	3.11 ±1.34
t/χ^2		1.007	1.743	4.431	0.947	1.344	3.486
P		0.317	0.085	0.000	0.346	0.182	0.001

3. 两组患者免疫功能指标比较:两组患者入组第 1 天及第 7 天血清 IgA 及 IgG 浓度均未见明显统计学意义(P 均 >0.05)。至 14 天研究组血清 IgA 浓度

($t=2.801, P=0.006$)及 IgG 浓度($t=3.386, P=0.001$)均显著高于对照组,差异有统计学意义(表 4)。

表 4 两组患者免疫功能指标比较

组别	n	IgA(mg/ml)			IgG(μg/ml)		
		第 1 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 7 天	第 14 天
对照组	46	110.12 ±34.75	119.87 ±31.28	153.45 ±34.24	3478.76 ±816.69	3988.79 ±848.41	4596.11 ±990.71
研究组	46	101.32 ±32.09	123.76 ±30.65	172.89 ±31.81	3358.91 ±821.37	4266.14 ±873.62	5294.76 ±987.67
t/χ^2		1.307	0.629	2.801	0.703	1.549	3.386
P		0.194	0.531	0.006	0.484	0.125	0.001

4. 两组患者临床预后比较:研究组 Glasgow 评分(12.87 ± 5.12 vs $10.37 \pm 4.23, t=2.655, P=0.009$),APACHE II 评分(10.43 ± 4.13 vs $12.17 \pm 4.37, t=1.983, P=0.049$),SOFA 评分(3.27 ± 1.39 vs $4.11 \pm 1.44, t=2.847, P=0.005$)较前对照组明显

改善,ICU 天数显著低于对照组(10.13 ± 3.82 天 vs 13.56 ± 4.73 天, $t=3.366, P=0.001$),差异有统计学意义;但两组 30 天病死率差异无统计学意义($9/37$ vs $12/34, \chi^2=0.555, P=0.456$,表 5)。

表 5 两组患者临床预后比较

组别	n	Glasgow 评分	APACHE II 评分	SOFA 评分	ICU 天数(天)	30 天病死率
对照组	46	10.37 ±4.23	12.17 ±4.37	4.11 ±1.44	13.56 ±4.73	12/34
研究组	46	12.87 ±5.12	10.43 ±4.13	3.27 ±1.39	10.13 ±3.82	9/37
t/χ^2		2.655	1.983	2.847	3.366	0.555
P		0.009	0.049	0.005	0.001	0.456

讨 论

随着近年来对营养支持疗法的不断深入研究,营养支持作为危重患者综合治疗中重要的组成部分,其地位和作用越来越受到临床医务工作者的重视。颅脑损伤患者应激反应、神经功能损伤、炎性反应等因素会导致患者处于高分解代谢状态,也会导致患者肠道黏膜屏障损伤,导致菌群移位,继发感染,免疫功能下降,严重时可导致患者多器官功能障碍综合征,是导致颅脑损伤患者后期病死率升高的重要原

因^[12,13]。因此,如何有效的降低颅脑损伤患者机体炎性反应水平,增强患者免疫力,预防后期感染和脏器功能损伤,在提高此类患者整体预后中占据着举足轻重的地位。

肠道既是颅脑损伤的远隔损伤靶向器官,又能够诱发或加重患者炎性反应、感染以及器官功能障碍等,可以说肠道在颅脑损伤患者的疾病发生、发展过程中起到了交通枢纽的作用^[14-16]。相比于肠外营养,EN 因其并发生较少,且被证明能够有效保护人

体内最大的免疫器官肠道的黏膜屏障功能而在临床中得到广泛应用^[17,18]。免疫型 EN 是指在普通 EN 的基础上联合益生菌、鱼油、精氨酸、谷氨酰胺等一种或多种免疫调节剂以最大限度改善机体免疫功能的 EN 方式。本研究结果证实免疫型 EN 相比于普通 EN 可以有效提高颅脑损伤患者血清白蛋白水平,降低 CRP 及 PCT 等炎症因子浓度,提高 IgA 和 IgG 等免疫功能指标,并能有效缩短患者 ICU 时间,改善患者相应病情评分。熊小伟等^[19]在其研究中发现免疫型 EN 可以纠正重型颅脑损伤患者 Th17/Treg 细胞失衡,降低机体炎性反应水平,改善肠道黏膜屏障功能,降低患者血清内毒素水平,改善肠道黏膜通透性,提高机体免疫功能,并能降低此类患者后期感染发生率,从而缩短 ICU 住院时间改善预后。同时免疫型 EN 更为有效的保护性作用在其他疾病模型中的也得到了广泛认可。

研究显示,鱼油中所富含人体必需的 $\omega-3$ 不饱和脂肪酸可以有效阻断蛋白因子 - κB 的磷酸化,抑制 NF - κB 的激活,从而阻断下游作用元件,控制下游炎性因子转录水平,从而降低机体炎性反应水平。谷氨酰胺是生物合成所必须的组成部分,其代谢产物谷胱甘肽是细胞抗氧化的重要组成部分,应激状态下机体对谷氨酰胺的需求明显增加,因此补充外源性谷氨酰胺极为重要。精氨酸的代谢产物一氧化氮具有扩张血管,改善微循环,同时精氨酸作为机体必需氨基酸还参与蛋白质代谢,调节机体免疫的功能等重要功效。

综上所述,相比于普通型 EN,免疫型 EN 可以更好地维持机体免疫功能,降低机体炎性反应水平,提高机体免疫功能,从而改善疾病预后。然而现阶段研究多为观察性研究,且如何选择免疫制剂的种类、剂量、应用方式、频率等问题仍需开展进一步研究。

参考文献

- Hansen JJ. Immune responses to intestinal microbes in inflammatory bowel diseases[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015,15(10):61
- Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria[J]. *Gastroenterology*, 2014,146(6):1477 - 1488
- Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, *et al.* Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes; results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014,95(3 Suppl):S152 - 173
- Dunham CM, Cutrona AF, Gruber BS, *et al.* Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality[J]. *Int J Burns Trauma*,

2014,4(1):14 - 24

- Strnad M, Borovnik Lesjak V, Vujanovic V, *et al.* Predictors of mortality in patients with isolated severe traumatic brain injury[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 22(3):108 - 112
- Alharfi IM, Charyk Stewart T, Al Helali I, *et al.* Infection rates, fevers, and associated factors in pediatric severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014,31(5):452 - 458
- Coritsidis G, Diamond N, Rahman A, *et al.* Hypertonic saline infusion in traumatic brain injury increases the incidence of pulmonary infection[J]. *J Clin Neurosci*, 2015,22(8):1332 - 1337
- Chen J, Li Y, Tian Y, *et al.* Interaction between microbes and host intestinal health: modulation by dietary nutrients and gut - brain - endocrine - immune axis[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015,16(7):592 - 603
- Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015,39(1):114 - 123
- Poole A, Deane A, Summers M, *et al.* The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill[J]. *Crit Care*, 2015,19:16
- Druyan ME, Compheer 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]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012,36(1):77 - 80
- Bondarenko VM, Riabichenko EV. Intestinal - brain axis. Neuronal and immune - inflammatory mechanisms of brain and intestine pathology[J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 2013,2:112 - 120
- Kohler CA, Maes M, Slyepchenko A, *et al.* The gut - brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 31(11):155 - 161
- Katzenberger RJ, Ganetzky B, Wassarman DA. The gut reaction to traumatic brain injury[J]. *Fly (Austin)*, 2015,9(2):68 - 74
- Katzenberger RJ, Chtarbanova S, Rimkus SA, *et al.* Death following traumatic brain injury in *Drosophila* is associated with intestinal barrier dysfunction[J]. *Elife*, 2015,4:31 - 35
- Carr KR, Shah M, Garvin R, *et al.* Post - Traumatic brain injury (TBI) presenting with Guillain - Barre syndrome and elevated anti - ganglioside antibodies: a case report and review of the literature[J]. *Int J Neurosci*, 2015,125(7):486 - 492
- Oshima T, Singer P, Pichard C. Parenteral or enteral nutrition: do you have the choice? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016,22(4):292 - 298
- Peng L, Wu LG, Li B, *et al.* Early enteral nutrition improves intestinal immune barrier in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016,23(11):681 - 687
- 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

(收稿日期:2016 - 12 - 28)

(修回日期:2017 - 01 - 08)