

· 海外发表论文选读 ·

编者按 近年来,人们逐渐认识到益生菌可通过调节肠道微生态平衡对机体免疫及肠道屏障功能发挥重要作用,但目前尚缺乏足够的临床资料。该文为单中心临床随机对照研究,采用了意向处理分析及符合方案集法对结果进行分析,结果可信度高。该文发表仅半年被点击阅读就达 7363 次,被《Crit Care》列为重点推荐论文,并被列入 2012 年 F1000 推荐论文。

该项研究证实,预防性使用益生菌可以纠正重型颅脑损伤后的免疫失衡状态,提高细胞免疫功能,降低感染发生率,改善患者预后。重症烧伤和重度颅脑损伤患者的病理生理反应有一定相似性,该文对重症烧伤患者的临床救治具有较高的借鉴价值。

早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者辅助性 T 淋巴细胞 1/2 免疫平衡及临床预后的影响

谭敏 朱京慈 杜江 张丽梅 尹华华

重型颅脑损伤后,机体免疫功能严重受抑,以 Th1 向 Th2 严重偏移为特点的细胞免疫功能受损在伤后数小时内发生并可持续数周,这是导致机体发生感染、脓毒症及 MOF 的重要因素。随着多药耐药菌株的日益增多,依赖抗生素治疗各种感染已备受挑战。因此,“非抗生素”疗法——益生菌的应用引起了医疗界的关注。基础研究表明,益生菌可以减少或清除致病微生物、多种肠源性毒素及诱变原,改善肠黏膜屏障功能,调节局部及全身免疫反应。目前的临床资料也显示,益生菌可有效治疗感染性、抗生素性腹泻,以及坏死性小肠结肠炎,但是否有益于重症患者尚存在较大争议。Morrow 等认为,被研究群体病种复杂、研究设计不一、使用菌株不一以及益生菌的作用机制不完全清楚等是导致这一结果的重要原因。因此,有必要针对特定的病种和人群,设计周密的临床试验,同时观测一些与临床效应相关的客观生物指标,如免疫指标、微生物的改变情况等,以加深对益生菌的认识。本研究结合临床实际情况,采用随机、对照、单盲的原则,观察联合益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者细胞免疫功能、感染及临床预后的影响,旨在为临床循证治疗提供更多有价值的依据。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)伤后 24 h 内入院的闭合性重型颅脑损伤患者;(2)格拉斯哥昏迷分级评分为 5~8 分;(3)年龄 18~60 岁;(4)入院后 48 h 内可经鼻胃管进行肠内营养。排除标准:(1)严重的消化道、血液病及内分泌系统病史;(2)入院时即存在肺炎或其他感染性疾病的患者;(3)免疫抑制或人

类免疫缺陷病毒阳性的患者;(4)伴发胸腹部外伤者;(5)癌症患者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)肥胖[身体质量指数(BMI) > 30]或者营养不良(BMI < 18.5)患者。

1.2 临床资料

本研究经医院伦理委员会批准(AHNSMC, 2009066),中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-TRC-10000835),患者签署知情同意书。由于之前尚无其他观察益生菌对重型颅脑损伤患者免疫平衡方面的研究,缺乏数据计算样本量,初拟定总样本量为 40 例,据该院医师经验其失访率可达 30%,最终确定总样本量为 52 例。选取 2009 年 10 月—2011 年 1 月川北医学院附属医院神经外科 ICU 收治的 52 例患者。采用 SPSS 11.5 统计软件按 1:1 的比例提取随机数字表,将患者分为益生菌组(早期肠内营养+益生菌)及对照组(单纯早期肠内营养),每组 26 例。纳入患者、研究单位检测标本人员及护士均不清楚患者具体分组情况。

1.3 治疗方法

所有患者于入院后 24~48 h,即开始经鼻胃管持续滴入肠内营养乳剂(商品名为瑞素,华瑞制药有限公司),摄入量从 41.8 kJ·kg⁻¹·d⁻¹开始逐渐递增,入院后第 3 天达到 126 kJ·kg⁻¹·d⁻¹、氮 0.2 g·kg⁻¹·d⁻¹。滴入速度则从 25 mL/h 开始,根据胃肠道反应情况每隔 4 h 增加 25 mL/h 直至 125 mL/h。每隔 6 h 使用 60 mL 空针监测胃内残留量 1 次,如连续 2 次超过 150 mL,则启用肠动力药物。如开始肠内营养 5 d 后,患者仍不能达到目标喂养量,不足部分则由肠外营养补充。如患者更换为全肠外营养且 2 d 内不能重新开始肠内营养,则提前终止患者试验。

益生菌组在前述处理基础上,同时给予益生菌制剂——双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(商品名为金双歧,内蒙古双奇药业股份有限公司,每片 0.5 g),每片含长双歧杆菌活菌不少于 0.5 × 10⁸ 个,保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌活菌不少于 0.5 × 10⁷ 个,每次 3.5 g,3 次/d,于每天 7:00、15:00、23:00 给予益生菌制剂,且保证每天给菌量不低于 1 × 10⁹ 个,研磨后分次以 20 mL 温水稀释经胃管缓慢注入,如果患者意识好

DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2013.04.032

作者单位:400038 重庆,第三军医大学护理学院[谭敏(现在川北医学院附属医院护理部,637000)、朱京慈、张丽梅、尹华华];川北医学院附属医院普外科(杜江)

通信作者:朱京慈, Email: zhujingci@163.com, 电话: 023-68771156

转,开始经口进食,则改为口服,直至肠内营养第 21 天。2 组患者的其余治疗相同。

1.4 检测指标

(1)分别于肠内营养第 1、4、8、15、21 天清晨,采集 2 组患者空腹静脉血检测 C 反应蛋白(CRP)水平、血常规、血气分析、肝肾功能,根据血常规、血气分析、肝肾功能水平统计患者的序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理和慢性健康状况评价(APACHE) II 分值,并留取血清标本存于 -80 ℃ 冰箱。另选取 20 名年龄、性别与患者匹配的健康志愿者作为健康对照组,收集其血清。采用 ELISA 法检测各组患者及健康对照组人员血清中 IL-12p70、 γ 干扰素、IL-4、IL-10、IL-6 水平。记录 2 组患者的感染发生率(肺部、血液、泌尿系统、伤口感染)、抗生素使用情况、ICU 住院日、28 d 病死率及用药过程中的不良反应。

1.5 统计学处理

本研究采用意向处理分析及符合方案集分析结果。采用 SPSS 11.5 统计软件进行独立样本 *t* 检验、单因素方差分析、秩和检验、 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究期间有 9 例患者失访,共计 43 例患者完成整个试验,其中益生菌组 22 例、对照组 21 例。由于意向处理分析及符合方案集分析结果相似,因此本文仅报道意向处理分析的结果。

2 组患者血清中 IL-12p70 及 γ 干扰素水平在伤后早期显著下降,至肠内营养第 8 天达最低水平,之后逐渐呈恢复趋势;血清中 IL-4 及 IL-10 水平则表现出完全相反的趋势。益生菌组患者恢复情况较好,肠内营养第 15 天时,血清中 IL-12p70 水平已明显高于对照组 ($P = 0.042$),肠内营养第 21 天时血清中 IL-12p70 及 γ 干扰素水平均明显高于对照组 (P 值分别为 0.023、0.017)。益生菌组患者 IL-4 及 IL-10 水平在肠内营养第 21 天时均显著低于对照组 (P 值分别为 0.017、0.027),且 IL-4 水平已接近健康对照组水平 ($P = 0.06$)。2 组患者血清中 IL-6 及 CRP 水平于伤后早期即显著升高,至肠内营养第 4 天达最高水平,之后呈下降趋势;其中

益生菌组恢复更快,肠内营养第 15 天时 IL-6 以及 CRP 水平已明显低于对照组 (P 值分别为 0.034、0.039),肠内营养第 21 天时益生菌组该 2 项指标已接近健康对照组水平 (P 值均大于 0.05),但对对照组患者仍明显高于益生菌组 (P 值分别为 0.042、0.016)及健康对照组 (P 值均小于 0.05)。

2 组患者 SOFA 及 APACHE II 分值各时相点比较,差异均无统计学意义 (P 值均大于 0.05)。研究期间,益生菌组总体感染发生率及肺部感染发生率较对照组有下降趋势,但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。肠内营养 7 d 时,对照组患者肺部感染细菌超过 2 种的数量与后期感染发生率远多于益生菌组 (P 值分别为 0.017、0.002),且其中 2 例患者发生泌尿系统感染。2 组患者抗生素使用时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但对对照组患者使用抗生素种类明显多于益生菌组 ($P = 0.021$)。益生菌组患者 ICU 住院日短于对照组 ($P = 0.034$),2 组患者 28 d 病死率接近 ($P > 0.05$)。研究期间未发生与益生菌应用相关的不良反应。

3 讨论

本研究首次探讨了联合益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者 Th1/Th2 免疫平衡的影响,并较全面系统观察了对此类患者临床预后的影响。结果表明,联合益生菌的早期肠内营养可以纠正重型颅脑损伤后 Th1/Th2 的失衡状态,提高机体细胞免疫功能,并可以降低感染发生率,尤其是后期感染发生率。

但本研究尚存在如下不足:(1)样本量较小且为单中心研究,研究结果可能存在一些偏倚;(2)由于受研究单位条件限制,无法进行安慰剂对照和双盲控制;(3)未追踪对患者远期效果的影响。因此,有待设计更为严密的大样本多中心研究予以验证。

[本文已以英文发表,全文见于“Tan M, Zhu JC, 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. Crit Care, 2011, 15(6): R290.”]

(收稿日期:2013-04-27)

(本文编辑:莫愚)

· 产品信息 ·

海肤康人工皮膜

海肤康人工皮膜是以甲壳胺为主要原料制成的烧伤创面覆盖材料。透气、透湿,结构强度高,生物相容性好。具有保护创面、促进皮肤细胞增殖的作用。使用方法简单,无需更换,创面愈合后自行脱落。愈合创面平整,少留瘢痕,无过敏和排斥反应。适应证:(1)供皮区创面;(2)浅 II 度烧伤创面;(3)深 II 度脱痂或削痂创面;(4)网状植皮和小皮片(或条状)植皮创面;(5)后期残余小创面。禁忌证:详见说明书。注册证号:琼食药监械(准)字 2008 第 2640010 号。生产企业:海南民福药业公司,地址:海南省海口市海府路 22 号,邮编:570203。电话:0898-66726088,网址:www.hyphencan.com。免费咨询电话:如果您有任何关于海肤康的事宜,请拨打 13807691273,听到“嘟”音后即挂机,我们会立刻给您回电话。恭候垂询!

海肤康人工皮膜诚招省级区域总代理

海南民福药业公司