**·**

**分类号： R6515.1 学校代码：10114**

**密** 级： **公开 学** **号：2012200709**

**肠道菌群对重症颅脑损伤患者肠内营养的影响**

# **The effect of intestinal flora on intestinal nutrition of patients having severe craniocerebral injury**

**研 究 生 ： 葛 立 峰**

**指 导 教 师 ： 段 虎 斌** 副 **主 任 医 师专 业 名 称 ： 外 科 学**

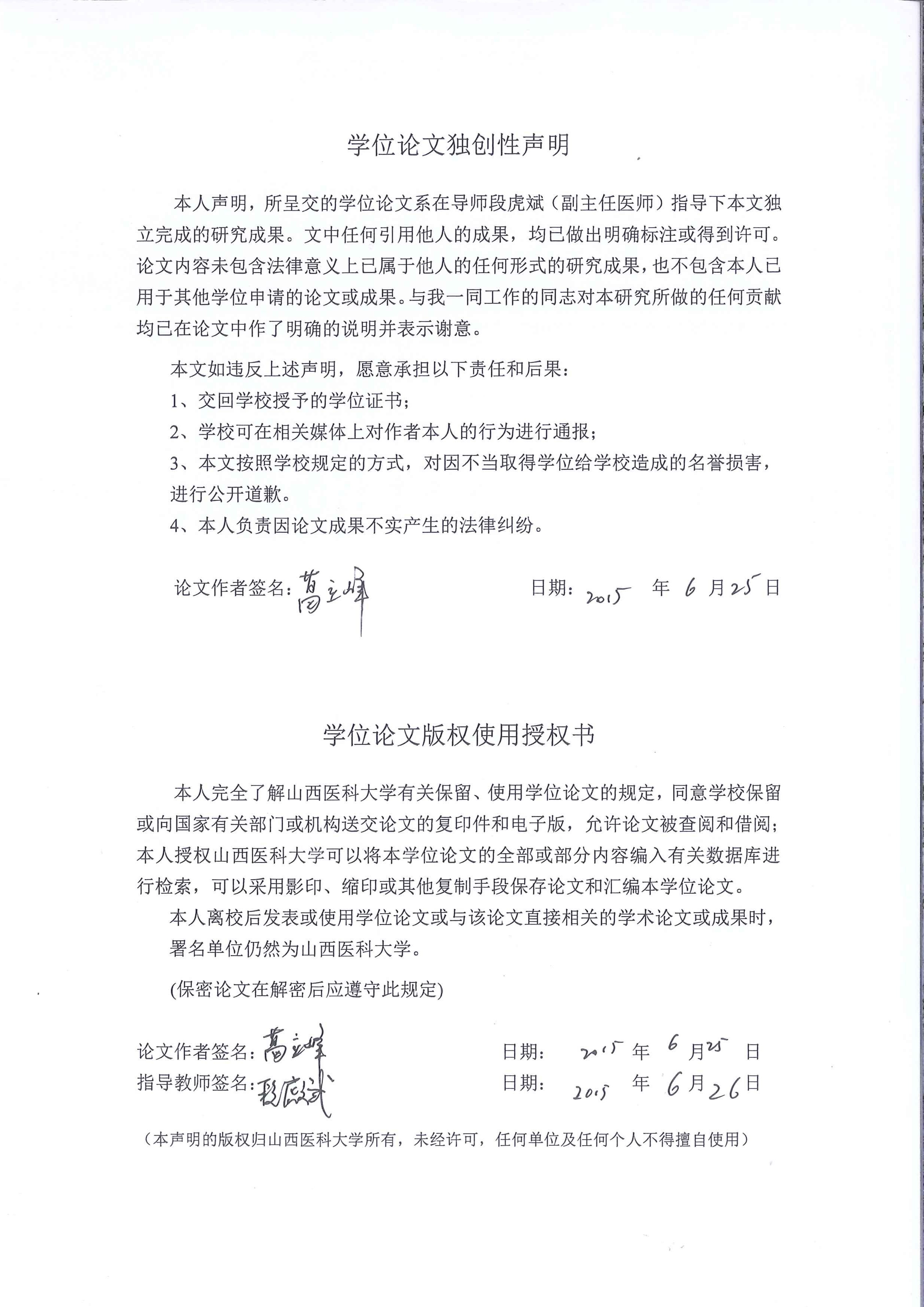
**研 究 方 向 ： 颅 脑 创 伤 的 重 症 监 护学 位 类 型 ： 专 业 学 位**

**所 在 学 院 ： 第 一 临 床 医 学 院**

**中国ft西**

**二〇一五年三月二十五**

ft西医科大学硕士学位论文



**肠道菌群对重症颅**

目 录

**[The effect of intestinal flora on intestinal nutrition of patients having severe craniocerebral injury](#_Toc686803355)** 1

[脑损伤患者肠内营养的影响摘 要](#_Toc686803356) 2

[结论：](#_Toc686803357) 3

**[Abstract](#_Toc686803358)** 3

[前 言](#_Toc686803359) 3

**[1](#_Toc686803360)** [研究对象和材料](#_Toc686803360) 3

[1.1 试剂](#_Toc686803361) 3

[1.2 实验仪器](#_Toc686803362) 4

[1.3 研究对象](#_Toc686803363) 4

**[2](#_Toc686803364)** [研究方法](#_Toc686803364) 4

[2.1 标本选择](#_Toc686803365) 4

[2.2 分组及营养方案](#_Toc686803366) 4

[2.3 观察内容](#_Toc686803367) 4

[2.4 观察结果](#_Toc686803368) 5

[2.5 统计学分析](#_Toc686803369) 5

**[3](#_Toc686803370)** [结 果](#_Toc686803370) 5

**[4](#_Toc686803371)** [讨论](#_Toc686803371) 6

**[5](#_Toc686803372)** [结论](#_Toc686803372) 7

[参考文献](#_Toc686803373) 7

[综述](#_Toc686803374) 8

[摘要](#_Toc686803375)**[:](#_Toc686803375)** 8

[参考文献](#_Toc686803376) 9

[个人简历](#_Toc686803377) 11

# 脑损伤患者肠内营养的影响摘 要

**目的：**

比较颅脑创伤中清醒患者与意识障碍患者肠道球杆菌比例的改变有无差异；比较出现肠道菌群改变的颅脑创伤患者有消化道症状组和无消化道症状组有无差异；比较两种肠内营养制剂使用前后对重症颅脑损伤患者血清白蛋白的改变有无差异；比较两种肠内营养制剂使用后出现的消化系统并发症的多少有无差异；观察肠内营养制剂使用后出现消化道症状时给予益生菌制剂后症状有无改善。

**方法：**

收集自2013年3月至2013年12月ft西医科大学第一医院神经外科84例患者，其中有意识障碍需要鼻胃管肠内营养的42例，意识清醒能完全口服进食的42例。观察两组患者标本化验球球杆菌比值的变化；两种肠内营养制剂使用前后患者血清白蛋白值的变化量；肠内营养制剂使用后患者有无消化系统并发症；出现消化道并发症后患者大便中球杆菌比值的改变；给予活性菌制剂对症处理后患者消化道症状的改善及大便中球杆菌比值的变化。

**结果：**

（1）颅脑创伤后意识障碍组和意识清醒组肠道球杆菌比例变化有差异。（2）肠道菌群改变组和肠道菌群无改变组比较消化道症状有差异。（3）两组肠内营养使用后均可使患者血清白蛋白升高，两组比较无差异。（4）肠内营养混悬液组的消化道症状要少于肠内营养乳剂组。（5）出现消化道症状的患者在给予益生菌制剂和相关消化道药物及相关处理后症状均消失。

结论：

1.可以认为重症颅脑创伤的患者可出现肠道球杆菌比例的改变。2.可以认为重症颅脑损伤患者肠道球杆菌比例改变能引起消化系统并发症。3.肠内营养混悬液TPF和肠内营养乳剂TPF均能提高神经外科重症患者血清白蛋白的含量。4.肠内营养制剂的使用中混悬液组的消化道症状要小于乳剂组。5.益生菌的使用对使用肠内营养制剂时出现消化道症状的改善是有益的。

**关键词**：颅脑创伤；肠内营养；肠道菌群

**The effect of intestinal flo**

**Ra on intestinal nutrition of patients having severe craniocerebral injury**

**Abstract**

**Aims:**

Comparing the difference of ratio change between the intestinal coccobacillus of awake patients with craniocerebral trauma and Patients with disturbance of consciousness with craniocerebral trauma. Comparing the effect of two kind of enteral nutrition on patients with severe traumatic brain injury, before and after using it. And whether the comparison has statistical significance. Comparing whether the effect of two enteral nutritions on the digestive complications has statistical significance. Observing the effect of gastrointestinal symptomsare caused by the use of enteral nutrition on the probiotics symptoms.

**Methods:**

84 patients, from May to December in 2013, of Department of Neurosurgery, the first hospital of Shanxi Medical University were collected. There are 42 patients who have disturbance of consciousness and need nasogastric enteral nutrition. And the other 42 patients have clear consciousness and can completely oral feeding. Observing the ratio change of the two group patients' test specimens of coccobacillus. Observing the two group patients' serumalbumin values, before and after using two kinds of enteral nutrition. Observing whether the patients, after use of enteral nutrition, have the gastrointestinal complications, such as bloating and diarrhea. The ratio change of coccobacillus in the defecate of patients having gastrointestinal complications. The effect of active probiotics on the improvement of gastrointestinal complications and the ratio change of patients.

**Results:**

1. The patients having disturbance of consciousness caused by craniocerebral trauma will have the ratio change of Intestine coccobacillus.2. There was significant difference in digestive tract symptoms between changed intestinal flora group and control.3. The use of two kind of enteral nutrition can increase the patients' serum albumin, but the comparation of them has no statistical significance.4. gastrointestinal complications of enteral nutritional suspension is less than enteral nutritional emulsion.5. The gastrointestinal complications of patients disappear after being given probiotics or relative gastrointestinal drugs and treatmet.

**Conclusions:**

1. Severe craniocerebral trauma patients' ratio change of intestinal coccobacillus may change. 2. We cannot conclude that the ratio change of intestine coccobacillus will cause the gastrointestinal complications. 3. The serum albumin of severe patients in the department of neurosurgery was increased in TPF and TPF. 4. For the use of enteral nutritional, the gastrointestinal complications of suspension is less than that of emulsion. 5. The use of probiotics is helpful for the improvement of gastrointestinal complications caused by the enteral nutrition preparation.

**Key words ::** Craniocerebral trauma; Enteral nutrition; Intestinal microflora

前 言

神经外科中颅脑创伤重症监护是神经外科的一项重大课题，颅脑创伤的重症患者，病情较重，引起死亡的原因有一部分是因为原发的颅脑损伤，另一部分是由于颅脑创伤后引起的并发症，在并发症的众多原因中营养不良的患者占有相当大的比例，有研究表明营养不良引起感染和死亡的比例高达30%以上**。**患者昏迷后机体出现应激反应和高分解高代谢，蛋白消耗及能量需求量明显增加[1]。患者禁食24小时后，储存在体内的肝糖原耗尽，肌糖原又仅能被肌肉利用，蛋白质成为机供能的主要来源被大量消耗，因此，能量和营养底物不足严重影响患者神经功能恢复及相关愈后，如果能量和营养支持不能及时补给，会引起机体的免疫力下降，对患者的神经功能回复及预后造成严重影响，严重时可直接导致病人死亡[2]。因此对病人的肠内营养支持治疗显得非常重要。

颅脑创伤后，机体胃肠道功能障碍的发生率增高，发生机制不甚明确。有研究表明，肠道是人体储菌的最大器官，也是机体受到应激反应后出现多脏器功能衰竭的始动器官[3]。机体在受到应激打击后出现肠道粘膜的通透性改变，使肠道屏障的功能受到损伤，从而引起细菌的移位和/或内毒素血症，出现肠源性感染，引起全身炎性反应综合征（SIRS），严重时导致多脏器功能障碍MODS[4]，影响了患者的预后及生活质量。

有研究表明：重症患者在条件允许下早期给予肠内营养可以明显降低消化系统的并发症，有利于病情的恢复，对患者预后的生存质量也有很大的提高[5]。临床上对重症患者治疗的过程中，如果不能合理、正确的使用肠内营养制剂，出现并发症后严重影响病人的疾病恢复。而其中最常见的消化道并发症主要是腹胀、腹泻。

目前对重型脑损伤病人给予肠内营养后出现腹胀、腹泻原因的研究，主要包括：肠内营养支持的量和速度、营养不良（低蛋白血症）、大量使用广谱抗生素[6-7]、给予机械通气[8]以及胃肠道动力药物引起的相关性腹泻。因此研究肠屏障功能变化的规律有利于指导正确合理的使用肠内营养，积极防治并发症的出现及改善预后。

对正常茵群研究报道很多，目前了解较多的是肠道茵群。其中最重要的肠道益生菌是肠乳酸杆菌，构成了机体肠道内的生物屏障。有研究结果[9]显示颅脑创伤后的

患者机体内肠道的乳酸杆菌数量明显减少，大肠杆菌数量增多。大肠杆菌能够引起机体肠粘膜屏障的破坏，而肠道粘膜屏障破坏后乳酸杆菌能起到起保护的作用。

肠道茵群的生物学功能有：保持肠道的正常结构，维持肠道的生理功能，对机体体的免疫功能进行调控，这些功能相互影响，互相促进，共同维持肠道功能的动态平衡，对于指导颅脑创伤患者肠内营养的使用有着极其重要的意义。

本研究通过在神经外科重症患者早期肠内营养支持中出现消化道并发症后肠道杆球菌比例的变化及给予活性菌对症处理后杆球菌比例的改变，深入探讨肠道菌群对神经外科重症患者肠内营养支持的影响，为正确使用肠内营养制剂提供实验基础和临床指导。

# **1** 研究对象和材料

## 1.1 试剂

（1）白蛋白ALBm监测试剂。

（2）白蛋白测定干片，规格2\*2000ml。

（3）肠内营养混悬液TPF

（4）肠内营养乳剂TPF

（5）双歧三联杆菌片：长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌。

## 1.2 实验仪器

（1）BECKMANDXC800生化仪。

（2）显微镜：OLYMPUSDP-71型，OLYMPUS公司。

## 1.3 研究对象

组织标本取自2013年3月至2013年12月ft西医科大学第一医院神经外科84例患者，其中有意识障碍需要鼻胃管肠内营养的42例，意识清楚能完全口服进食的

42例，意识清醒者均为神经外科行开颅术后。

男性57例，女性27例，男女比例2.11: 1。年龄41-90岁，平均年龄59.03±10.32

岁。

高血压脑出血26例，动脉瘤破裂15例，脑外伤16例，颅内占位切除术后20

例，脑积水3例，三叉神经痛2例，颅骨缺损2例。

# **2** 研究方法

## 2.1 标本选择

### 2.1.1 入选标准：

(1)均为神经外科病人，无意识障碍的患者入院时无消化系统的并发症；意识障碍需鼻饲饮食，肠内营养的时间大于10天。

(2)所有入选病例标本采集均在使用抗生素后，抗生素为预防性应用，均为头孢曲松。

(3)口服进食患者分别取手术后首次大便；鼻饲肠内营养患者取意识障碍后首次大便；有消化道症状者取症状出现后首次大便和给予活性菌制剂对症治疗三天后大便，并观察消化道症状有无缓解及缓解后球杆菌比例有无变化。

(4)采取新鲜标本后送化验室涂片经显微镜分辨杆球菌比例变化。

(5)鼻饲肠内营养患者抽血化验肠内营养前后血清白蛋白值，其中肠内营养制剂选择使用肠内营养混悬液TPF或肠内营养乳剂TPF的患者，每组24例。

(6)腹泻是指大便次数多或排便次数频繁；粪便稀薄；有粘液脓血便或者含有不消化的食物。

### 2.1.2 排除标准：

(1)肿瘤晚期，

(2)肝肾功能严重异常，有心脏衰竭及呼吸衰竭患者，

(3)既往有消化道疾病病史的患者，

(4)采取标本前有应用其他抗生素的患者。

## 2.2 分组及营养方案

将84例患者分为两组，其中意识清醒能完全口服进食组42例，意识障碍不能口服进食需鼻饲肠内营养组42例。

肠内营养组分为肠内营养混悬液TPF组和肠内营养乳剂TPF，各取21例。肠内营养制剂用鼻饲胃管营养泵泵入，每天用量大于500ml，不超过1000ml,时间10天。

球杆菌比例1: 10为正常，1: 8--1:10为改变，小于1: 8为显著改变，球杆菌比例改变和显著改变的标记为阳性（+），球杆菌比例无改变的标记为阴性（—）。有消化系统并发症的病例标记为阳性（+），无消化系统并发症的病例标记为阴性（—）。使用活性菌制剂后球杆菌比例有改变的标记为阳性（+），无改变的标记为阴性（—）。

## 2.3 观察内容

### 2.3.1 比较意识清醒组和意识障碍组患者大便中球杆菌比例有无改变，比较两组有无差异。

### 2.3.2 观察球杆菌比例改变的患者中出现消化道并发症的例数，分为有消化系统并发症组和无消化系统并发症组，比较两组之间出现消化系统并发症的例数有无差异。

### 2.3.3 观察出现消化道并发症后患者大便中杆球菌有无改变，比较改变组和无改变组有无差异。

### 2.3.4 分别比较两种肠内营养制剂使用前后血清白蛋白值有无变化，比较两组变化值有无差异。

### 2.3.5 比较两组肠内营养制剂使用后出现消化道症状有无差异。

### 2.3.6 观察给予活性菌制剂对症处理后患者消化道症状的改善及大便中杆球菌比例的变化。

## 2.4 观察结果

84例患者中，意识清醒组的42例患者中球杆菌比例正常者38例，有改变者4例；意识障碍组的42例患者中球杆比正常者27例，有改变者15例。

84例患者中球杆比正常的患者共66例，其中有消化道并发症的3例，无并发症者63例；球杆比改变者18例，其中有消化道并发症的11例，无并发症的7例。

两组肠内营养制剂使用后血清白蛋白值较前增高的38例，血清白蛋白值较前下降的4例。下降的4例中肠内营养乳剂组1例，肠内营养混悬液组3例。混悬液TPF组，肠内营养前血清白蛋白35.86±5.18，肠内营养后37.48±5.33，平均升高1.88

±12.26。乳剂TPF组，肠内营养前血清白蛋白32.95±9.43，肠内营养后34.50±

4.02. 平均升高0.12±6.00.

肠内营养乳剂组出现消化道并发症者6例，肠内营养混悬液组出现消化道并发症者4例。

14例出现消化道并发症的患者中给予益生菌制剂及胃肠道药物对症处理后症状均在5天内缓解，症状缓解后球杆菌比例较并发症出现前有改变的10例，无改变的

4例。

## 2.5 统计学分析

采用SPSS16.0软件进行统计分析；定量资料采用*X**S*，两组定量资料比较采用*t*检验；计数资料采用χ2检验，检验水准P<0.05。

# **3** 结 果

表 3-1 意识清醒组和意识障碍组球杆菌的比较

| 组 别 | 意识清醒 | 意识障碍 | 合计 |
| --- | --- | --- | --- |
| 球杆比正常 | 38 | 27 | 65 |
| 球杆比改变 | 4 | 15 | 19 |
| 合 计 | 42 | 42 | 84 |

**2=4.12，*P*<0.05，结果有统计学意义，两组比较有差异，可以认为颅脑创伤的重症患者可引起肠道球杆菌比例。

表 3-2 球杆菌正常组和球杆菌变化组出现并发症的比较

组别有并发症无并发症合计发生率%球杆比正常3 62 65 4.6

球杆比改变11 8 19 61.1

合计14 70 84 16.7

2=19.94，*P*<0.05，结果有统计学意义，两组比较有差异，可以认为重症颅脑损伤患者肠道球杆菌比例改变能引起消化系统并发症。

表 3-3 肠内营养混悬液组和肠内营养乳剂组使用前后血清白蛋白的比较

组别例数使用前使用后平均增高混悬液组21 35.86±5.18 37.48±5.33 1.88±12.26

乳剂组21 32.95±9.43 34.50±4.02 0.12±6.00

*P*> 0.05，结果无统计学意义，两组比较无差异，不能认为两种肠内营养制剂使用后对患者血清白蛋白的升高值有

差异。

表 3-4 肠内营养混悬液组和肠内营养乳剂组出现消化道症状的比较

| 组 别 | 无并发症 | 有并发症 | 合计 | 发生率% |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 混悬液组 | 17 | 4 | 21 | 23.8 |
| 乳剂组 | 15 | 6 | 21 | 28.6 |
| 合 计 | 32 | 10 | 42 | 26.2 |

**2=0.525 *P*<0.05，结果有统计学意义，两组比较有差异，可以认为肠内营养混悬液的消化道并发症要少于肠内营养乳剂。

# **4** 讨论

随着社会的进步，神经外科在近些年来飞速发展，临床上开展了很多高难度手术，在某些领域已达国际领先水平。手术技术提高的同时，危重病人的术后管理也越来越受到临床医生的重视。在重症病人的管理中，肠内营养的早期应用已经得到了大家的广泛认同，对年轻医生来说是值得重视的一个问题，但在使用过程中还有很多方面值得大家去研究。

颅脑创伤的重症患者，病情较重，引起死亡的原因有一部分是因为原发的颅脑损伤，另一部分是由于颅脑创伤后引起的并发症，在并发症的众多原因中营养不良的患者占有相当大的比例，有研究表明营养不良引起感染和死亡的比例高达30%以上

[10]**.** 患者昏迷后机体出现应激反应和高分解高代谢，蛋白消耗及能量需求量明显增加。患者禁食24小时后，储存在体内的肝糖原耗尽，肌糖原又仅能被肌肉利用，蛋白质成为机供能能的主要来源被大量消耗，因此，能量和营养底物不足严重影响患者神经功能恢复及相关愈后，甚至导致患者院内死亡[11]**。**因此对病人的肠内营养支持治疗显得非常重要。

颅脑创伤后患者胃肠功能的改变主要表现在：消化道黏膜的缺血、缺氧性损害，胃肠蠕动功能出现障碍[12、13]；机体肠黏膜屏障功能遭到破坏，引起体内细菌移位，内毒素增多，导致患者出现全身炎症反应综合征（SIRS），严重者进一步出现多器官功能障碍MODS[14]，病情加重甚至直接导致临床治疗失败。

由于重症患者昏迷不能口服进食，在患者病情较重时给予静脉高营养来提供机体代谢所需的能量物质可以使患者的胃肠道正常功能处于关闭状态，使患者的胃肠道消化和吸收功能受损，更容易出现相关的机体并发症，引起机体的水电解质紊乱、导管感染等一系列症状。颅脑创伤后可出现胃肠道功能障碍，胃肠蠕动开始恢复时的功能还难以适应消化对营养物质的吸收需求。神经外科的重症患者中，营养不良是引起住院感染和死亡的一个重要因素，相关报道发生率高达30-50%[15]。因此，早期对重症患者使用肠内营养制剂提供能量，对重症患者预后的生活质量有明显的改善。研究者认为，在应激后的危重患者，如果肠道功能允许，即使胃肠道功能只有部分结完整或功能正常时，对重症患者使用肠内营养制剂是有益的[ 3]。在颅脑创伤的重症患者中，

早期给予足够的肠内营养支持能够明显改善患者机体的代谢状态，维持体内蛋白的稳定[4]。因此，合理正确的肠内营养支持在重症患者的临床治疗过程中非常重要，如果患者的肠道消化功能允许，多数临床医生认为及早给予肠内营养制剂对重症患者的治疗来说是一个正确的选择[5] 。

在肠内营养的使用中，常出现各种消化道症状，主要表现为腹胀、腹泻，食管反流，肠源性感染等。颅脑创伤后，机体胃肠道功能障碍的发生率增高，发生机制不甚明确。因此在使用肠内营养的同时，有效的监测和评价方法也至关重要。

本研究通过肠道菌群中球杆菌比例的变化来指导肠内营养的合理使用，并提出在肠内营养使用过程中如何更能有效的减少相关并发症的发生。通过比较神经外科患者中清醒组与意识障碍的重症组肠道中球杆菌比例的变化是否能引起消化道并发症的出现，来指导临床医生更加合理的使用肠内营养制剂。

本研究表明在颅脑创伤的重症患者中，肠道菌群中球杆菌可以出现不同程度的变化，在使用肠内营养制剂的过程中更容易出现消化道的并发症。结论提示：1.重症颅脑创伤的患者可出现肠道球杆菌比例的改变。2.可以认为重症颅脑损伤患者肠道球杆菌比例改变能引起消化系统并发症。3.由于目前市场上肠内营养制剂的种类较多，抽取两种常用的价格相近、适应症相同的肠内营养制剂，结果表明神经外科重症患者使用的两种肠内营养制剂混悬液TPF和乳剂TPF均能提高血清白蛋白的值**，**但化验使用前后两组血清白蛋白升高值，比较并无差异，但在使用过程出现不同程度的消化道并发症。4.肠内营养制剂的使用中混悬液(TPF)组的消化道症状要小于乳剂(TPF)组。

5.肠道球杆菌比例变化着给予益生菌制剂纠正患者的消化道症状的研究因存在医学伦理学，在本研究中未能进行更进一步的临床试验，但适用结果表明益生菌的使用对使用肠内营养制剂时出现消化道症状的改善是有益的。

本研究针对神经外科重症病人，对肠道菌群影响较大的因素是抗生素的使用，因此在选取病例时无意识障碍组的病人均为在颅脑外科行开颅手术需预防性使用抗生素的患者，且所用抗生素均为神经外科常用的、对通过血脑屏障较好的头孢曲松钠患者。意识障碍组所选病例同样均为单独使用头孢曲松钠的患者。所以本研究结果对合并使用其他抗生素或单独使用其他抗生素及未使用抗生素的神经外科患者缺乏指导意义。

本研究表明在神经外科的重症病人及开颅术后预防性使用头孢曲松钠的患者进行肠道球杆菌的监测对使用肠内营养有指导作用，可以预防相关消化道并发症的发生。

目前对体内菌群的研究较多，但比较深入的还是肠道菌群，并且许多学者报道，肠道菌群与许多消化道疾病的发生有着密切的关系，比如直肠癌，尿毒症等，还有肥胖及许多小儿先天性免疫疾病。已经有文献报道通过肠道菌群的移植来治疗某些消化系统疾病。益生菌是肠道粘膜屏障的重要组成部分，主导肠道内微生态平衡系统。现阶段关于颅脑创伤患者肠道菌群的变化和肠道粘膜屏障功能的研究较少，颅脑创伤后患者肠道菌群和肠道粘膜屏障功能具体有何变化？在颅脑创伤患者中具体是那种肠道菌发挥作用？改善患者肠道菌群的比例后能否改善重症颅脑损伤患者的预后？监测重症患者的肠道菌群对指导患者肠内营养制剂的使用有何意义？应该用何种指标来准确检测重症颅脑损伤患者肠道菌群的指标来预防消化道并发症的发生？维持肠道菌群的平衡和修复肠道粘膜屏障功能对改善颅脑创伤患者预后的意义值得进一步研究。

# **5** 结论

意识障碍组和意识清醒组比较球杆菌比例有无改变，两组有差异，可以认为颅脑创伤的重症患者可引起肠道球杆菌比例。球杆菌正常者组合球杆菌变化组出现消化道并发症的比较，两组有差异，可以认为重症颅脑损伤患者肠道球杆菌比例改变能引起消化系统并发症。两组不同肠内营养制剂使用前后对患者血清白蛋白的值均有增高，两组比较增高值无差异，但两组使用后出现消化道并发症的比较，两组有差异，可以认为肠内营养使用后出现消化道并发症少于乳剂组。出现消化道症状的患者在给予益生菌制剂和相关消化道药物及相关处理后症状均消失，大便中有部分病例球杆菌较症状出现前有变化，但由于存在医学伦理学暂无对照组的比较。

参考文献

[1] Oddo M, Schmidt J M, Mayer SA, Glucose control after sever brain injury [J]. Curr Opin Clin Nulr Melab Care, 2008, 11(2): 134.

[2] Elan J, Laurel A O, Michael D, et al. The im pacl of hypergly cemia on patienls with severe brain injury [J]. Trauma. 2005, 58(2): 47.

[3] 蔡志敏. 危重患者机械通气期间肠内营养并发症的预防及护理[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(2): 281-282.

[4] 朱蓓蕾, 邵蓓, 王贞. 序贯肠内营养治疗对急性脑梗死患者营养状况和预后的影响[J]. 临床神经医学杂志, 2009, 22(5): 337．

[5] 白文元. 重视抗生素相关性腹泻的预防和治疗. [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(8): 449-450．

[6] Nolmell G, Niederman MS. Nosoeomial pneumonia: the importance of ade—escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. [J]. Chest. 2002, 122(6): 2183-2196．

[7] 高秋琦, 陈向荣, 林锡芳. 机械z通kq气期2问0腹15泻1的12预5防[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(3): 176—178．

[8] LIBONI K C, LI Nan, SCUMPIA P O, et al. Glutamine modulates LPS induced IL-8 production through IKappaBNF-KappaB in human fetal and adult intestinal epithelium [J]. Nutr, 2005, 135(2): 245-251.

[9] Muza—Moons MM, Koutsouris A, Hecht G. Disruption of cell polarity by enteropathogenic Escherichia coli enables basolateral membrane proteins to migrate apically and to potentiatephysiological consequences [J]. Infect Immun, 2003, 7l(12): 7069—7078．

[10] 汤伟强. 重型颅脑损伤合并医院感染相关因素及预防对策[J]. 中围医学创新, 2009, 6(26): 99-100．

[11] KennethJ, RyanC, RayG. Sherris'medicaI microbioIogy [J]. 4thed. NewYork: McGrawHiII MedicaI PubDivision, 2004: 141-149.

[12] Brooks GF, ButeI JS, Morse SA. MedicaI microbioIogy [M]. 3th ed. NewYork: McGrawHiII MedicaI Pubdivision, 2004: 196-201.

[13] ParsIowTG, BaintionDF. MedicaI immunoIogy [M]. 10thed. NewYork: McGrawHiII MedicaI

PubDivision, 2001: 19-35.

[14] Hao WL, Lee YK: MicrofIora of the gastrointestinaI tract areview [J]. MethodsMoI BioI, 2004, 268: 491-502.

[15] KreymannKG, BergerMM, DeutzNE, etal, ESPENGuidelinesonEnteral, Nutrition: Intensivecare[J]. ClinNutr, 2006, 25(4): 210－223．

Zkq 20151125

# 综述

**肠道菌群对颅脑创伤患者肠内营养的影响**

摘要**:**

颅脑创伤重症患者肠道屏障破坏，早期给予肠内营养较为重要，肠内营养制剂使用中出现不同程度的相关并发症，颅脑创伤后肠道粘膜屏障受到破坏，肠道菌群的变化能够影响肠道粘膜屏障的功能，肠道菌群的监测可以指导临床医生更加合理的使用肠内营养制剂，调节肠道菌群可以改善机体的肠道粘膜屏障，减少肠内营养制剂使用过程中并发症的发生。

**关键词：**颅脑创伤；肠内营养；肠道屏障；肠道菌群

神经外科中颅脑创伤重症监护是神经外科的一项重大课题，而重型颅脑损伤的患者病情危重，由于意识障碍、z吞k咽q功2能0障15碍11不25能口服进食容易导致机体营养不良。在神经外科的重症患者中，引起死亡的原因有一部分是因为原发的颅脑损伤，另一部分是由于颅脑创伤后引起的并发症，在并发症的众多原因中营养不良的患者占有相当大的比例，有研究表明营养不良引起感染和死亡的比例高达30%以上[1]**。**患者昏迷后机体出现高分解高代谢反应，全身代谢反应增高，蛋白消耗和能量需求量明显增加。患者禁食24小时后，体内储存的肝糖原耗尽，肌糖原仅能被肌肉本身利用，蛋白质成为机供能能的主要来源被大量消耗，因此，能量和营养底物不足严重影响患者神经功能恢复及相关愈后，甚至导致患者院内死亡[2] **。**

重症患者早期肠内营养的重要性

在早期给予营养支持对重症患者来说是非常有必要的，由于患者昏迷不能口服进食，在传统的营养支持治疗中临床上多采用静脉高营养，在患者病情较重时给予静脉高营养来提供机体代谢所需的能量物质可以使患者的胃肠道正常功能处于关闭状态，使患者的胃肠道消化和吸收功能受损，更容易出现相关的机体并发症。颅脑创伤后可出现胃肠道功能障碍，当病情好转初期，胃肠道的功能还不足以消化吸收足量营养物

质**。**在临床治疗重症患者中肠内营养与肠外营养比较，肠内营养相对于静脉高营养费用较低，出现的并发症相对较少，对维持患者胃肠道粘膜屏障功能是有益的，并且能提高肠道的免疫功能。因此在重症患者的治疗中，选择肠内营养近年来越来越受到临床医生的重视。

有研究者认为，在重症患者的治疗中，尽管只有部分胃肠道具有功能，肠内营养仍是为患者补充营养底物的最佳治疗方案，而且有应激后的重症患者更明显[ 3]。当颅脑受到创伤后，如果早期及时提供足够的肠内营养支持，可以改善患者高代谢对患者带来的影响，保持体内蛋白的稳定，增加患者肠道的免疫功能[4]。所以，合理的肠内营养支持是颅脑创伤昏迷患者临床治疗的有效手段。只要患者胃肠道功能允许，早期选择合理的肠内营养支持已成为重症患者治疗的一项准则[5]。合理的使用肠内营养制剂在对昏迷患者提供营养底物的同时还能保持患者肠道粘膜屏障的功能，使机体保持正常免疫力，使炎症反应的发生明显减少[6]。医学研究的不断进展使肠内营养制剂的成分更加完整，肠内营养制剂的种类也更加全面，早期使用肠内营养对昏迷患者的消

化道功能和动力状态具有促进作用[7]。对重症患者使用营养制剂后，进入消化道的物质经过门静脉系统进入肝脏，对蛋zk白q质的20代15谢11与2合5成调节有积极的作用，同时能使肝

脏系统的血流量明显增加，从而保护机体肝脏网状内皮系统的完整，明显降低患者免疫功能下降的程度，使机体保持正常免疫功能[8]。营养底物中的某些成分能刺激免疫细胞的应答功能，减轻机体的炎症反应的程度，营养的摄入在抵抗感染上有着重要的作用，任何一种营养物质的缺乏对免疫系统都有不利的影响[9]。

肠内营养使用中出现的并发症

在肠内营养的使用中，常出现各种消化道症状，主要表现为腹胀、腹泻，食管反流，肠源性感染等，如处理不当，则会造成严重后果，极大影响病人的恢复，严重时直接导致临床治疗的失败。颅脑创伤后，机体胃肠道功能障碍的发生率增高，发生机制不甚明确。机体在受到打击出现应激反应后出肠道粘膜的通透性改变，使肠道粘膜屏障功能受到损伤，从而引起细菌的移位和内毒素的增加，出现肠源性感染，导致病情加重，严重的影响了患者预后[10]。

有研究报道，在使裸鼠的胃肠道休息三天后，能使裸鼠的胃肠道粘膜通透性增加，并引起细菌移位。当人体空腹36小时以后，可导致机体的胃肠道粘膜功能降低。当

患者昏迷后不能进食，胃排空障碍时间较长，可导致患者肠粘膜出现萎缩，胃肠道的粘膜屏障功能，明显下降，容易引起细菌移位和毒素吸收。有研究表明，长期给予静脉高营养物质可明显抑制患者的胃肠动力，其原理与迷走神经兴奋受到抑制有关。进入肠腔的营养物质刺激肠粘膜分泌各种激素参与肠道的适应性变化，促进其消化、吸收作用[11]。

目前对重型脑损伤病人给予肠内营养后出现腹胀、腹泻原因的研究主要包括：肠内营养使用过程中给予的剂量、营养液的滴注速度、广谱抗生素的使用、机械通气及胃肠道药物的影响**。**但近期有研究表明肠道屏障功能和肠道菌群的改变也是影响消化道症状的重要因素。重型颅脑损伤的患者出现消化道症状的时间通常是肠内营养开始时，当提供的营养物质进入胃肠道后，消化道分泌大量水份使高渗食物的浓度降低，刺激肠蠕动加速，产生腹泻，临床肠内营养腹泻的发生率达30%以上。腹泻、腹胀是肠内营养最常见的并发症，在使用肠内营养制剂治疗疾病时占消化道并发症一定的比例[12]。

肠道屏障和肠道菌群

Zkq 20151125

人体内环境中，微生物层是机体内环境的重要部分，对人体的宿主是有益无害的，机体中产生菌群最多的是肠道，而肠道菌群也是机体受到应激后出现反应的中心器官之一[13]。

人体内的消化道含有大量的肠道菌群，但分布主要以结肠为主，包括致病性细菌，益生菌和条件致病菌，各种菌群中又含有不同性质的细菌，它们各自的数量不同，但都有着各自的特征，在机体免疫应答中发挥着不同的作用[14-17]。肠道菌群分为厌氧菌、需氧菌和兼性厌氧菌，其中专性厌氧菌约占肠道菌群数量的99%以上，又以类杆菌和双歧杆菌数量最多[18]。

人体内正常的肠道菌群包括：生理性细菌、条件菌和过路菌。生理性细菌对机体的影响主要有：有助于维生素的合成，能迅速排出有害物质，避免病原菌的入侵，辅助肠道吸收水分，缓和肠道的蠕动，促使粪便的顺利排出。条件菌在受到应激时或在特定的条件下会对肠道粘膜产生侵袭力，如果有害菌群在肠道内占优势，会导致菌群产生有害物质，肠道蠕动过快或过慢，可引起便秘，肠道在此时吸收对身体有害的物质，降低机体免疫力，使病原体更容易入侵。过路菌的数量很少，在肠道菌群生态

平衡时是不会致病的，如果数量超出正常水平，则可引发一些肠道疾病，严重时引起肠道感染，因此保持肠道菌群的动态平衡对保持患者肠道粘膜屏障的功能来说是非常重要的。

进入胃肠道的食物经过消化和吸收产生能量和部分代谢产物，肠道粘膜通过自身的生理活动维持肠道菌群的数量和正常比例来保持粘膜屏障的免疫功能。健康的肠道菌群环境能够促机体对营养底物的吸收和能量代谢。机体内肠道菌群的代谢方式有发酵、甲烷化和硫还原，其中发酵对人体正常的生理活动具有最重要的意义，而发酵所需的底物是复杂的碳水化合物以及蛋白质[19]。

机体受到外来侵害时，肠道菌群的改变能使粘膜免疫功能及时作出反应和调整，正常的肠道粘膜对外来物质的免疫应答网络是由宿主细胞间的信号传递控制，肠道菌群也与免疫系统进行信号交换，健康的肠道菌群能诱导T细胞和B细胞活化，帮助机体抵抗外来病原菌的侵袭[20]。所以研究者们认为，健康的肠道菌群有利于肠道内正常的免疫应答，使机体免于致病菌的侵袭，另一方面，基因、不同的生活方式、服用药物都可以影响到肠道菌群的动态平衡导致炎症反应和疾病的发生，在临床实践中，

重症患者抗生素的使用是一个影z响k最q大2的015素11.25

颅脑创伤和肠道菌群

大脑可以影响肠道微生物群间接的通过胃肠蠕动和变化来改变肠道通透性。大脑和肠道之间有着双向调节的作用。肠道菌群是一个较大的生物种群[14]。肠道菌群能够不断刺激肠道轴分泌轴液素，对肠道粘膜有润滑、保护的作用；肠道菌群不断繁殖代谢，使肠腔内的酸碱度值保持在一个相对稳定的水平，并分泌一些维生素类物质。有动物研究指出，肠道菌群发育不良可以引起动物的肠轴膜的改变，使肠轴膜变得薄而且干燥，致病菌更容易穿透异常的肠壁[13, 16]。同样的研究报道颅脑损伤的患者肠粘膜也会出现类似的改变。在肠道粘膜阻止细菌侵入的过程中，肠道菌群有着积极的作用，当有致病菌出现时肠道粘膜的屏障功能能阻止致病菌无法粘附到轴膜上，不能形成微菌落群，肠道上皮细胞内的跨膜信号传导受阻，致病菌无法侵人到上皮细胞内，从而阻止感染的发生[21]。更重要的是，肠道内菌群数量较大，繁殖代谢的过程中消耗了肠道中细菌生长所需的大量铁离子和致病菌繁殖所需的营养物质，外部入侵的致病菌缺乏载铁体和营养物质无法同正常菌群竞争，从而避免了机体引发感染的可能

[22]. 在临床实践中，随着重症患者病情变化的需要，广谱抗生素的应用增多，或者抗

生素的应用时间较长，都是引起菌群失调的诱发因素。颅脑创伤的患者在创伤后出现消化道症状可能是肠道菌群的动态平衡出现改变，致病菌过度生长繁殖使积滞在肠道的内容物发酵过程增强，产生大量有害气体，进一步加重肠胀气和便秘。外科手术、创伤、感染、肿瘤生长以及环境恶化等因素均可引起菌群的改变[23]**。**

肠道菌群的生理功能包括：菌群的屏障作用，对黏膜免疫的影响，促进免疫器官的生长发育，进一步激活免疫因子，干预细胞免疫。这些功能密切关联，互相促进。有研表明，机体在创伤后的应激状态下使肠道粘膜的血流迅速下降导致粘膜水肿，导致肠壁的通透性改变，使肠道粘膜屏障功能的受到损害[24]。正常肠道内的肠道菌群是一个动态平衡状态，机械屏障与免疫屏障相互作用，使肠道免于致病菌的侵袭。当肠道菌群的动态平衡受到破坏，会引起肠道屏障功能的紊乱，出现一系列消化系统的症状，肠道内产生的内毒素进入淋巴液、血液循环引起肠源胜感染[25]。

益Th菌对肠道屏障的作用

益生菌是机体内一定数量的对宿主健康有益的微生物，有实验表明，益生菌可抑制病变细胞的生长并促进分化[26]。抑制病变细胞的线粒体而诱导细胞凋亡[27]；使肠壁细胞的连接更加完整[28]；降低了粪便中的毒性物质[29]。益生菌能使肠道菌群的代谢活性得到改善，以及理化性质改变，降低部分有害微生物酶类的生物活性，增强机体的免疫应答的能力[30]，在健康的肠道环境中肠道菌群有抑制和促进炎症反应的能力，其组成与免疫密切相关[31]。

益生菌是对人体健康有益的菌群，其中以乳酸杆菌和双歧杆菌最多，通过调节肠道菌群的动态平衡和宿主**-**菌群发挥作用。此外还有一种能在人体内被肠道菌群利用，对益生菌的生长和代谢有促进作用的物质称益生元，目前使用较多的有果寡糖和菊粉等。临床上益生菌和益生元经常一起使用，两者一起使用时合称为合生元，在给予重症患者肠内营养时加用合生元制剂对维持肠道菌群的正常生理状态是有益的，增强肠道粘膜对炎性物质的抵抗，使有害物质对肠道粘膜的侵袭力降低。

目前对肠道菌群的研究主要是对大便进行细菌培养观察肠道菌群变化来反应肠粘膜生物屏障的功能[32]。肠道菌群已经应用于治疗肥胖、溃疡性结肠炎、直肠癌、及有关消化道疾病，国外目前有研究报道灌输新的微生物群来恢复肠道功能和改善健

康，已有案例报道系粪便转移成功地用于治疗难治性、复发性梭状芽胞杆菌固执的感染[33]**。**

肠道菌群是肠道粘膜屏障的重要组成部分，保持着肠道内微生态的动态平衡，在肠道菌群中对肠道粘膜起保护作用的是双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌群。现阶段颅脑创伤后的患者肠道菌群有何变化，是否影响肠道屏障的作用？这方面的研究较少，此外，肠道菌群其在颅脑创伤患者使用肠内营养制剂中并发症的发生与预后方面有何作用，改善肠道菌群后能否降低患者胃肠道并发症的发生？目前对颅脑创伤患者肠道菌群的改变及如何合理有效的监测肠道菌群来指导临床医生正确使用肠内营养制剂缺乏认识，值得临床医生和有关学者进一步去研究。

参考文献

[16] KreymannKG, BergerMM, DeutzNE. ESPENGuidelinesonEnteral Nutrition: Intensivecare[J]. ClinNutr, 2006, 25(4): 210－223．

[17] 楼浩明, 曹同瓦. 早期肠内营养对危重患者的影响[J]. 中国急救医学, 2006, 26(11): 825－826．

[18] 杨国平. 颅脑术后昏迷病人应用肠内营养支持的体会[J]. 肠外与肠内营养杂志, 1999, 6( 4): 212- 213[ 2].

[19] 陈亚涛, 任疆. 危重病人早期肠内营养支持的临床研究[J]. 临床医学, 2006, 26(12): 57－58．

[20] Kattelmann KK, Hise M, Russell M. Preliminary evidance for a medical nutrition therapy protocol: enteral feedings for critically ill patients [J]. JAmDiet Assoc, 2006, 106(8): 1226－1241．

[21] Jacka MJ, Zygun D. Survey of management of severe head injury in Canada [J]. CanJNeurol Sci, 2007, 34(3): 307－312．

[22] 余玉慧, 林昭宇, 陈献东. 瑞代不同输注方法对2型糖尿病并发脑血管意外患者短期血糖和营养的影响[J]. 浙江实用医学, 2012, 17(1): 7－9．

[23] NguyenN, ChingK, FraserR, etal, Therelationshipbetweenbloodglucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness[J]． Intensive CareMed, 2007, 33(12): 2085－2092.

[24] 刘敏, 柳波, 温成泉. 围手术期营养支持合理用药分析[J]. 中国医刊, 2011, 46(6): 70.

[25] 朱蓓蕾, 邵蓓, 王贞． 序贯肠内营养治疗对急性脑梗死患者营养状况和预后的影响[J]. 临床神经医学杂志, 2009, 22(5): 337．

[26] 徐欣萍, 安博, 邹军. 缺血性脑卒中大鼠肝损害及与肠源性内毒素血症的关系研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 3(6): 7-10.

[27] 曹韦新, 李乐之. 外科护理学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 97.

[28] MALBRAIN M L, De LAETI. It's all in the gut: introducing the concept of acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2009, 37(1): 365-366.

[29] KennethJ, RyanC, RayG. Sherris'medicaI microbioIogy [M], 4thed. NewYork: McGrawHiII

MedicaI PubDivision, 2004: 141-149.

[30] Brooks GF, ButeI JS, Morse SA. MedicaI microbioIogy [M]. 23th ed. NewYork: McGrawHiII MedicaI Pubdivision, 2004: 196-201.

[31] Par sIowTG, BaintionDF. MedicaI immunoIogy [M]. 10thed. NewYork: McGrawHiII MedicaI PubDivision, 2001: 19-35.

[32] Hao WL, Lee YK: MicrofIora of the gastrointestinaI tract: a review [J]. MethodsMoI BioI, 2004, 268: 491-502.

[33] Wu JB, Wang JD, Zhang YL, Progress in intestinal mucosal barrier, World Chin [J] Digestol 2003, 11(5): 619-623.

[34] Van Hylckama Vlieg J E, Veiga P, Zhang C, etc. Impact of microbial transformation of food on health-from fermented foods to fermentation in the gastro-intestinal tract [J]. Curr Opin Biotechnol, 2011.

[35] Shanahan F. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut V. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 278(2): G191-6.

[36] HR. Roleof the host defensesy stemand intestinal microbial florain the Pathogenesis of neero tizin genteroeo litis [J]. SurgInfeet(Larehmt). 2009Oet; 10(5): 407一17.

[37] Pimentel MChangC In flammation and miero flora. Gastroenterol [J]. ClinNorthAm. 2011Mar; 40(1): 69一85.

[38] 成虹, 胡伏连, 微生态调节剂的临床应用[J]. 中国新药杂志, 1998, 8: 276-278.

[39] MALBRAIN M L, VIDTSW, RAVyTSM, Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure [J]. Minerva Anestesiol, 2008, 74(11): 657-673.

[40] Brooks GF, ButeI JS, Morse SA. MedicaI microbioIogy [M」. 23th ed. NewYork: McGrawHiIIMedicaI Pubdivision, 2004: 196-201.

[41] BoirivantM Strober W. Themee hanis mofaction of Probioties. Curr OPinGastroenterol. 2007, 23(6): 679一92.

[42] Baricault L, Denariaz G, Houri J, etc Use of HT-29, a cultured human colon cancer cell line, to study the effect of fermented milks on colon cancer cell growth and differentiation [J]. Carcinogenesis, 1995, 16(2): 245-52.

[43] Jan G, Belzacq A S, Haouzi D, etc. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria [J]. Cell Death Differ, 2002, 9(2): 179-88.

[44] Burns A J, Rowland I R. Antigenotoxicity of probiotics and prebiotics on faecal water-induced DNA damage inhuman colon adenocarcinoma cells [J]. Mutat Res, 2004, 551(1-2): 233-43.

[45] Fotiadis C I, Stoidis C N, Spyropoulos B G, etc. Role of probiotics prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(42): 6453-7.

[46] Macpherson A J, Harris N L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system [J]. Nature Rev. Immunol, 2004, 4478-485.

[47] Andoh, A. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis[J]. Gastroenterol. 46, 479–486 (2011).

[48] SimonGL, GorbachSL, Intestinal florain health and disease [J]. Gastroenterology, 1984, 86: 174一193.

致**谢**

三年的硕士学习生活即将结束，论文也以顺利完成，就要离开生活了三年的学校和医院，离别之际有太多的不舍，心中感慨万千，向所有曾将帮助过我的老师、同学、朋友及家人表示感谢！

感谢我的导师段虎斌老师，感谢三年来对我的精心指导和悉心培养，引导我迈进科研的大门。研究生期间承蒙导师段虎斌（副主任医师）在学习和工作上的精心培养和严格要求，使我在各方面均取得了很大的进步，并顺利完成临床课题的设计、研究和毕业论文的撰写。导师渊博的知识，严谨的治学，崇高的医德给我在人生的道路上树立了榜样，指明了方向。从师历时三载虽短，其人格魅力对我影响深远，为我以后成为一名合格的医生打下了扎实的基础，使我终生受益无穷。在此我向我的导师段虎斌老师表示崇高的敬意和衷心的感谢！

感谢ft西医科大学第一医院神经外科高刘民副教授、李涛副主任医师在我临床培养期间对我的严格要求及无私的关怀和帮助。两位老师朴实无华、平易近人，在临床工作中给我耐心的指导，在我生活中给我无私的帮助，愿您们在今后的工作中再攀高峰！

感谢ft西医科大学第一医院神经外科刘跃亭主任、郝解贺主任、范益民主任、王宏勤副教授、蒯东副主任医师、刘晓东老师、郭庚老师、马宁老师等科室医护人员，感谢您们在我临床培训期间对我的关心和帮助！

感谢家人和好友对我默默的支持和资助，使我能安心的完成三年的学业！

感谢各位专家评委对我论文的指证和建议，让我的毕业论文更加严谨和完美，谢谢您们的指导！

感谢三年来朝夕相处的2012级同学们，同窗之谊使我将终生难忘！

**在学期间承担/参与的科研课题与研究成果**

**承担/参与的科研课题**

**研究成果**

[1]葛立峰, 段虎斌, 孙建林, 郝春艳, 李涛, 高刘民, 穆慧斌, 郭剑, 崔刚. 不同肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况的影响. (已被中西医结合心脑血管病杂志I录用.2012（9）: 1095-1096. ).

# 个人简历

葛立峰，男，1981年6月14日生，ft西省吉县人。

2000年9月考入ft西医科大学临床医学系，2005年7月本科毕业并获得学士学位。

2012年9月考入ft西医科大学第一临床医学院神经外科专业。