

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.012
文章编号: 1005-8982(2020)24-0061-05

益生菌联合整蛋白型肠内营养辅助治疗脓毒血症的疗效及对肠道和免疫功能的影响*

吕艳超, 李兴华, 刘颖

(保定市第一中心医院 重症医学科, 河北 保定 071000)

摘要: 目的 探讨益生菌联合整蛋白型肠内营养辅助治疗脓毒血症的疗效及对肠道功能、炎症因子和免疫功能的影响。**方法** 选取2015年6月—2018年6月保定市第一中心医院西院收治的脓毒血症患者134例。随机分为观察组和对照组。对照组根据患者病情予以抗感染、液体复苏、清创引流、机械通气等治疗。在此基础上, 观察组另加用双歧杆菌四联活菌片联合整蛋白型肠道营养进行支持治疗。分别观察两组治疗前和治疗3 d、10 d后APACHE-II评分、SOFA评分、肠道功能、炎症因子水平和外周血T淋巴细胞亚群水平。**结果** 观察组治愈率较对照组高($P < 0.05$), 病死率较对照组低($P < 0.05$)。两组APACHE-II评分、SOFA评分在不同时间、不同组间不变化趋势上有差异($P < 0.05$)。观察组治疗后肠道功能评分较对照组低($P < 0.05$)。两组PCT、IL-6、CRP及SAA水平在不同时间、不同组间不变化趋势上有差异($P < 0.05$)。两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平在不同时间、不同组间不变化趋势上有差异($P < 0.05$)。**结论** 益生菌联合整蛋白型肠内营养支持治疗脓毒血症, 能提高疗效, 改善肠道功能, 并对炎症因子水平、免疫力的改善有积极作用, 有效降低病死率。

关键词: 脓毒血症; 益生菌; 整蛋白型肠内营养; 肠道功能; 免疫功能

中图分类号: R631.2

文献标识码: A

Effect of probiotics combined with enteral nutrition with a nonelemental diet on sepsis and intestinal and immune function*

Yan-chao Lü, Xing-hua Li, Ying Liu

(Department of Critical Care Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To study the efficacy of probiotics combined with enteral nutrition with a nonelemental diet in the treatment of sepsis and its effects on intestinal function, inflammatory factors and immune function. **Methods** A total of 134 patients with sepsis admitted to our hospital from June 2015 to June 2018 were divided into the observation group ($n = 67$) and the control group ($n = 67$) randomly. Both groups were given basic treatment including anti-infection, fluid resuscitation, debridement and drainage, and mechanical ventilation, based on which the observation group was additionally treated with Bifidobacterium quadruple viable tablets combined with enteral nutrition with a nonelemental diet. APACHE-II and SOFA scores, intestinal function, inflammatory factor level and peripheral blood T lymphocyte subsets were observed before treatment, 3 days and 10 days after treatment. The conditions of cure, death or survival outcome in the two groups were followed up for 3 months after discharge. **Results** The cure rate of the observation group [89.55% (60/67)] was higher than that of the control group [79.10% (53/67)], and the mortality rate of the observation group [5.97% (4/67)] was lower than that of the control group [11.94% (8/67)] ($P < 0.05$). The APACHE-II and SOFA scores of the both group were different at distinct time points ($P < 0.05$), and were significantly different between the observation group and the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-06-17

* 基金项目: 保定市科学技术研究与发展指导计划项目 (No: 17ZF231)

There was a difference in the change trend of APACHE-II and SOFA scores between the observation group and the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the intestinal function score before treatment between the observation group and the control group ($P > 0.05$), while the intestinal function score after treatment of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of PCT, IL-6, CRP, and SAA were different at different time points ($P < 0.05$), and were different between the observation group and control group ($P < 0.05$). There were differences in the change trends of PCT, IL-6, CRP and SAA levels between the observation group and the control group ($P < 0.05$). Besides, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+ / CD8^+$ were different at different time points ($P < 0.05$) and were different between the two groups ($P < 0.05$). There was a difference in the change trend of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+ / CD8^+$ levels between the observation group and the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Probiotics combined with enteral nutrition with a nonelemental diet can improve the curative effect for sepsis, enhance the intestinal function, positively regulate the inflammatory factors and immunity, and reduce mortality effectively.

Keywords: sepsis; probiotics; enteral nutrition with a nonelemental diet; intestinal function; immune function

脓毒血症一词来源于古希腊语，意为腐烂的肉，由各种病原菌感染侵入血液中，并通过血液扩散至全身，激活宿主细胞和免疫系统，产生各种细胞炎症因子，引发机体的全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome, SIRS），从而出现急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）、休克、多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）^[1-2]。故从本质上来讲，脓毒血症是机体对感染因素的应激性反应。脓毒血症发展极快，可迅速出现组织低灌注/低血压状态，经早期液体复苏后无法纠正的低血压往往会引起脓毒性休克，进而伴发 ≥ 1 个急性脏器功能障碍。目前，脓毒血症治疗主要包括抗感染（应用广谱/窄谱抗生素）、营养支持、液体复苏、机械通气等。胃肠道不单纯是消化吸收器官，也是重要的免疫器官。由于脓毒血症患者机体细胞免疫功能下调，肠道功能及营养吸收出现异常^[3-4]。因此，提升患者肠道和免疫功能对本症的治疗具有积极意义。骆恒芳等^[5]研究表明，益生菌可以调节系统免疫功能，利于肠道菌群平衡。并且益生菌能刺激细胞分泌抗体，刺激肠道产生分泌性球蛋白 A，提高免疫力，保护机体健康^[6]。且益生菌可以缓解机体的炎症反应，有效改善机体炎症因子水平^[7]。对危重患者予以肠内营养（enteral nutrition, EN），不仅可以给予代谢所需的营养物质，而且助于维持肠黏膜的结构和屏障功能的完整性，增强机体免疫力^[8]。整蛋白型肠内营养剂含酪蛋白、维生素、矿物质等，适用于脓毒血症患者^[9]。笔者在长期对脓毒血症患者的治疗中，摸索出益生菌联合整蛋白型肠内营养支持临床基础抗感染的治疗方案，旨在提

高脓毒血症患者治愈率，降低病死率并改善预后，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月—2018 年 6 月保定市第一中心医院西院收治的脓毒血症患者 134 例。将患者随机分为观察组和对照组，各 67 例。其中，男性 76 例，女性 58 例；年龄 32 ~ 71 岁，平均（55.2 ± 6.8）岁。感染因素：术后感染 4 例，严重皮肤软组织感染 9 例，尿道感染 11 例，急性化脓性胆管炎 17 例，慢性阻塞性支气管炎 27 例，重症肺炎 66 例。患者均符合《中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南》^[10]中关于脓毒血症的诊断标准。

1.2 方法

对照组根据患者病情予以抗感染、液体复苏、清创引流、机械通气等。在此基础上，观察组另加用双歧杆菌四联活菌片联合整蛋白型肠道营养剂进行治疗。采用能全素营养剂（无锡市纽迪希亚制药有限公司，国药准字 J20040077），4℃ 保存，视患者营养需求给予 1 000 ~ 2 000 kcal/d（1 kcal=4.184 kJ），两组均连续治疗 10 d。分别比较两组治疗前和治疗 3 d、10 d 后急性生理和慢性健康状况（APACHE-II）评分和序贯器官衰竭（SOFA）评分。采用酶联免疫吸附法测定两组患者降钙素原（PCT）、白细胞介素-6（IL-6）、C 反应蛋白（CRP）及血清淀粉样蛋白酶 A（SAA）。按我国 1995 年庐山会议所定的 MODS 病情分期及严重程度评分（2015 年修订版）^[11]进行肠功能评分，0 分：肠鸣音正常，无胀气，消化吸收功能正

常; 1 分: 恶心呕吐, 肠鸣音减弱或消失, 或有胀气, 肠动力减弱; 2 分: 肠鸣音消失, 胀气, 肠道消化吸收能力严重受损; 3 分: 大量胃潴留, 持续性肠道麻痹, 肠内出血, 腹腔内高压。免疫标记法测量外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的水平, 所用试剂盒均购自上海仁捷生物科技有限公司, 严格按照说明书进行操作。随访 3 个月, 记录患者出院后病死 / 存活转归情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治愈率、病死率比较

治疗期间观察组有 3 例患者家属签字同意终止或转院治疗, 对照组有 6 例。观察组治愈率为 89.55%, 对照组为 79.10%, 观察组病死率为 5.97%, 对照组为

11.94%。两组治愈率、病死率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.767$ 和 3.465, $P=0.036$ 和 0.039), 观察组治愈率较对照组高, 病死率较对照组低。

2.2 两组 APACHE- II 评分、SOFA 评分比较

两组治疗前和治疗 3 d、10 d 的 APACHE- II 评分、SOFA 评分比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 APACHE- II 评分、SOFA 评分比较, 差异有统计学意义 ($F=6.529$ 和 7.053, $P=0.002$ 和 0.000); ②两组 APACHE- II 评分、SOFA 评分比较, 差异有统计学意义 ($F=4.982$ 和 5.384, $P=0.016$ 和 0.011); ③两组 APACHE- II 评分、SOFA 评分变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=5.168$ 和 6.058, $P=0.014$ 和 0.005)。见表 1。

2.3 两组治疗前后肠道功能评分比较

两组治疗前肠道功能评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后肠道功能评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组较对照组低。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 APACHE- II 评分、SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE-II 评分			SOFA 评分		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d
对照组	61	26.4 ± 5.2	25.2 ± 4.9	22.63 ± 4.5 [†]	15.2 ± 3.1	14.5 ± 2.9	11.2 ± 2.1 [†]
观察组	64	27.2 ± 5.1	21.8 ± 4.3 [†]	16.5 ± 2.4 [†]	15.4 ± 3.5	11.4 ± 2.5 [†]	8.1 ± 1.6 [†]

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后肠道功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 10 d
对照组	61	0.72 ± 0.33	0.59 ± 0.16
观察组	64	0.69 ± 0.29	0.44 ± 0.12
<i>t</i> 值		0.541	4.965
<i>P</i> 值		0.589	0.016

2.4 两组治疗后炎症因子水平比较

两组治疗前和治疗 3 d、10 d 的 PCT、IL-6、

CRP 及 SAA 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 PCT、IL-6、CRP 及 SAA 水平比较, 差异有统计学意义 ($F=7.524$ 、5.863、6.189 和 7.162, 均 $P=0.000$); ②两组 PCT、IL-6、CRP 及 SAA 水平比较, 差异有统计学意义 ($F=4.297$ 、5.743、6.895 和 4.583, $P=0.025$ 、0.009、0.000 和 0.021); ③两组 PCT、IL-6、CRP 及 SAA 水平变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=7.351$ 、7.592、6.519 和 6.834, 均 $P=0.000$)。见表 3。

表 3 两组治疗后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT/ ($\mu\text{g/L}$)			IL-6/ (pg/ml)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d
对照组	61	12.5 ± 3.8	7.7 ± 2.3 [†]	1.4 ± 1.2 [†]	85.4 ± 16.7	68.9 ± 11.6 [†]	47.1 ± 5.6 [†]
观察组	64	12.4 ± 3.7	4.6 ± 1.7 [†]	0.8 ± 0.4 [†]	84.7 ± 17.4	51.7 ± 9.4 [†]	28.4 ± 5.4 [†]

续表 3

组别	n	CRP/ (mg/L)			SAA/ (mg/L)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d
对照组	61	87.7 ± 25.4	71.9 ± 15.7 [†]	14.7 ± 5.8 [†]	5.57 ± 0.87	5.15 ± 1.07	4.41 ± 0.52 [†]
观察组	64	89.5 ± 24.7	51.4 ± 13.3 [†]	7.5 ± 2.7 [†]	5.54 ± 1.23	4.13 ± 0.94 [†]	3.05 ± 0.73 [†]

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较

两组治疗前和治疗 3 d、10 d 的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 5.284$ 、 4.681 和

4.019 , $P = 0.014$ 、 0.021 和 0.029); ②两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 4.359$ 、 5.018 和 4.883 , $P = 0.024$ 、 0.016 和 0.017); ③两组的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 5.394$ 、 6.128 和 4.953 , $P = 0.013$ 、 0.007 和 0.016)。见表 4。

表 4 两组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD_3^+/ul			CD_4^+/ul			CD_4^+/CD_8^+		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 10 d
对照组	61	38.01 ± 2.37	40.02 ± 2.75	44.37 ± 3.61 [†]	32.13 ± 2.89	35.10 ± 2.85	40.05 ± 3.1 [†]	1.16 ± 0.18	1.21 ± 0.23	1.28 ± 0.31 [†]
观察组	64	37.86 ± 2.51	44.64 ± 3.25 [†]	49.46 ± 4.07 [†]	31.26 ± 2.27	39.26 ± 2.96 [†]	44.57 ± 3.47 [†]	1.14 ± 0.24	1.32 ± 0.26 [†]	1.46 ± 0.32 [†]

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒血症是一种较为棘手的炎性重症, 病死率极高。脓毒血症通常是由微生物侵入人体血液循环, 其中较为常见的致病细菌有革兰阴性菌、革兰阳性菌及真菌诱发的过度激烈全身炎症反应, 其严重程度取决于机体的反应性。但是脓毒血症发病往往不明确病因, 有研究者指出约有 1/3 的脓毒血症患者找不到明确的致病菌^[12]。所以, 脓毒血症的临床诊断不能单一凭培养菌的阳性结果。脓毒血症患者通常因血压急剧降低, 体内环境紊乱, 重要器官灌注不足, 死于器官衰竭, 且从发病到病死的时间极短。目前临床一般治疗手段包括强力抗生素进行抗感染、液体复苏、抗休克治疗等, 但治疗手段仍较为单一, 往往由于脓毒血症的进行性发展导致应激性溃疡、弥漫性血管内凝血、MODS 等严重并发症进而病死。

脓毒血症本质上来讲是一种急性全身性炎症。在发病过程中, 会产生大量炎症细胞因子, 如 PCT、CRP、SAA 等^[13]。其中 PCT 是由 116 个氨基酸序列组成的蛋白质, 局部有限的细菌感染或轻微炎症不会引起 PCT 升高, 往往是由于细菌内毒素的诱导/重症炎症才导致 PCT 水平升高。检测血清 PCT 可以预测脓

毒血症进展, 降低脓毒血症病死率, 对于炎症的发生、发展具有较好的参考意义^[14-15]。CRP 作为与炎症严重程度呈正相关的非特异性高敏炎症指标, 是临床应用较多的炎症指示性细胞因子^[15]。SAA 作为急性相蛋白, 用以评估急性相反应进程, 在感染性疾病中 SAA 的绝对上升要高于其他炎症因子, 对正常以及微小的炎性反应具有较好的参考意义^[16]。T 淋巴细胞亚群水平与机体免疫功能密切相关, 监测外周血 T 淋巴细胞亚群可以分析发病机制, 且可以观察治疗方案的疗效, 监测预后^[17]。

益生菌是可以参与并促进肠道营养物质的微生物。且益生菌能缓解机体炎症反应, 提高免疫力。由于脓毒血症属于危重症, 大多数患者进食困难, 需给予其他营养支持方式, 肠内营养是通过口服、导管输入两种方式, 直接作用于肠道进行吸收的营养支持方式, 摄入方式视患者情况选择。对于病理性需求, 必须给予营养支持的患者, 肠内营养较其他营养供给方式有着符合生理、直接经肠道吸收、给药方便及价格低廉的优势, 是临床上常用的营养支持方式^[18-19]。有研究显示, 对于急性重症胰腺炎患者, 给予肠内营养, 可以有效改善患者代谢, 降低全身炎症反应, 提高患

者免疫力^[20]。本研究结果显示, 益生菌联合整蛋白肠内营养能有效改善患者炎症情况, 提升患者 T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺ 和 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平, 提高患者免疫力, 降低病死率。

综上所述, 益生菌联合整蛋白型肠内营养支持治疗脓毒血症, 能提高疗效, 改善肠道功能, 并对炎症细胞因子水平以及免疫力的改善也有积极作用, 有效降低病死率, 值得临床推广。

参 考 文 献:

- [1] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143.
- [2] 孙守松, 张鑫雨, 陈静, 等. 老年脓毒症和脓毒性休克患者 30 天死亡率的危险因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19): 3698-3701.
- [3] WISCHMEYER P E. Nutrition therapy in sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 107-125.
- [4] STADLBAUER V, HORVATH A, KOMAROVA I, et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: a randomised controlled pilot trial[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(3): 265-278.
- [5] 骆恒芳, 曾钊宇. 肠道菌群与肠道相关脓毒血症研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018(1): 2310-2313.
- [6] 翟云, 托娅. 益生菌的免疫调节作用及其相关应用研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(2): 235-239.
- [7] BALLESTEROS P M, GONZALEZ A E. Role of prebiotics and probiotics in the functionality of the microbiota in the patients receiving enteral nutrition[J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(2): 18-26.
- [8] RICE-TOWNSEND S E, ALDRINK J H. Controversies of enteral nutrition in select critically-ill surgical patients: traumatic brain injury, extracorporeal life support, and sepsis[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2019, 28(1): 47-52.
- [9] 许磊, 王婷, 陈亭, 等. 重症患者肠内营养喂养不耐受临床常用措施效果分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(11): 1171-1176.

- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(1): 3-22.
- [11] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准 (2015)[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(2): 99-101.
- [12] 韩涛, 邓秋明, 万献尧. 脓毒症患者低白蛋白血症研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(3): 228-231.
- [13] 黄国兰, 谢宗贤, 裴杰, 等. 炎症因子评估脓毒症患者疾病预后的应用价值 [J]. *现代医学*, 2019, 47(7): 778-782.
- [14] 唐亚纯, 符浩, 郭涛, 等. 血清 IL-6 联合降钙素原及 C-反应蛋白在经皮肾镜碎石术后尿源性脓毒血症诊断中的意义 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(13): 2198-2203.
- [15] 李雨佳, 毕宏远, 高岩. PCT、CRP 动力学评估脓毒血症预后及诊断意义的研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(3): 250-256.
- [16] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, TSAGANOS T, TSANGARIS I, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(2): 104-109.
- [17] 李华福, 谢群, 叶啸, 等. CD₃⁺, CD₄⁺ 及 CD₈^T 淋巴细胞数目改变作为早期诊断脓毒血症指标可行性的 Meta 分析 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1450-1459.
- [18] 陈佰林, 李卉, 朱俊臣, 等. 添加益生菌的早期肠内营养对脓毒血症休克患者血清炎症因子的影响 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(21): 2804-2806.
- [19] SRINIVASAN V. Probiotics in pediatric severe sepsis: the time has come to trust our ‘gut’[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(10): 1707-1708.
- [20] 李锦春, 钱传云, 蔡乙明. 等. 微生态制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(6): 85-89.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吕艳超, 李兴华, 刘颖. 益生菌联合整蛋白型肠内营养辅助治疗脓毒血症的疗效及对肠道和免疫功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(24): 61-65.