

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.013

大承气汤联合益生菌对严重创伤患者血清蛋白的影响

朱丽娜¹,付少丽²,蒋艳³,杨文群⁴,梁泽平⁴,朱京慈^{1△}

(1. 第三军医大学护理学院基础教研室,重庆 400038;2. 重庆市中医院护理部,重庆 400021;
3. 第三军医大学护理学院护理学教研室,重庆 400038;
4. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所重症医学科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨大承气汤联合益生菌对严重创伤患者血清蛋白的影响。**方法** 将 2013 年 4 月至 2014 年 6 月收治的部位简明损伤定级标准(AIS)≥3 分或创伤严重程度评分(ISS)≥16 分且无腹部损伤的严重创伤患者 70 例,按随机数字表法分为单纯肠内营养组(对照组, $n=16$)、肠内营养+益生菌组(益生菌组, $n=16$)、肠内营养+大承气汤+益生菌组(联合用药组, $n=20$)及肠内营养+大承气汤组(大承气汤组, $n=18$);4 组患者均于入院后 24~72 h 内经胃管行肠内营养,并于肠内营养第 0、4、8、15 天清晨通过采集空腹静脉血检测血清总蛋白、清蛋白、前清蛋白、视黄醇结合蛋白、血红蛋白等指标。**结果** 4 组患者在各时间点血红蛋白、清蛋白等差异均无统计学意义($P>0.05$)。视黄醇结合蛋白:联合用药组于肠内营养第 4 天和 15 天,含量高于对照组($P<0.05$);第 4 天,显著高于大承气汤组($P<0.01$)。总蛋白:第 15 天,联合用药组含量显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。前清蛋白:第 4 天,联合用药组含量增加较其他 3 组显著($P<0.05$)。**结论** 大承气汤联合益生菌可通过较好地保护严重创伤患者的胃肠功能,改善血清蛋白水平,两种药物联合使用有协同作用,效果更佳。

[关键词] 大承气汤;创伤和损伤;益生菌;肠内营养;血清蛋白

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1765-03

Effects of Dachengqi Decoction combined with probiotics on serum proteins in patients with severe trauma

Zhu Lina¹, Fu Shaoli², Jiang Yan³, Yang Wenqun³, Liang Zeping⁴, Zhu Jingci^{1△}

(1. Department of Basic Nursing, School of Nursing, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;
2. Department of Nursing, Chongqing Traditional Chinese Medical Hospital, Chongqing 400021, China;
3. Department of Nursing, School of Nursing, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;
4. ICU, Daping Hospital, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Dachengqi Decoction(DCQT) combined with probiotics on the serum proteins in the patients with severe trauma. **Methods** 70 severe trauma patients (AIS≥3 or ISS≥16) without abdominal injury in our hospital from April 2013 to June 2014 were randomized into the enteral nutrition group(control group, $n=16$), enteral nutrition+probiotics group(probiotic group, $n=16$), enteral nutrition+DCQT+probiotics group(combined medication group, $n=20$) and enteral nutrition+DCQT group(DCQT, $n=18$);the 4 groups received the enteral nutrition via gastric tube within 24-72 h after admission. The indexes of serum total protein, albumin, prealbumin, retinol conjugated protein and hemoglobin were determined by collecting the fasting venous blood on 0,4,8,15 after enteral nutrition. **Results** There was no statistical differences in hemoglobin and albumin at each time point among 4 groups($P>0.05$). The retinol conjugated protein level on 4,15 d after enteral nutrition in the combined medication group was higher than that in the blank control group ($P<0.05$), which on 4 d was significantly higher than that in the DCQT group($P<0.01$). Total protein on 15 d in the combined medication group was significantly higher than that in the blank control group with statistical difference ($P<0.01$). The increase of prealbumin on 4 d in the combined medication group was obviously higher than that in the other 3 groups ($P<0.05$). **Conclusion** DCQT combined with probiotics can improve the level of serum proteins in the patients with severe trauma by better protecting the gastrointestinal function. Moreover, the synergetic use of the two drugs achieves the synergistic effect and better outcome.

[Key words] Dachengqi Decoction; wounds and injuries; probiotics; enteral nutrition; serum protein

严重创伤后机体处于应激状态,蛋白质合成减慢与分解速率加快,可在短期内导致蛋白-能量营养不良,出现低蛋白血症、负氮平衡等内环境变化。低清蛋白血症被认为是营养不良炎症反应综合征的标志^[1]。血清蛋白水平可以反映蛋白质分解与合成的情况,且有研究发现^[2],脊髓损伤患者出现低蛋白血症和营养不良时所表现的血清低蛋白水平可作为患者死亡率的重要指标。故有效纠正创伤后机体血清蛋白代谢水平对改善临床预后具有重要意义。本研究通过将大承气汤早期应用于严重创伤患者,同时联合益生菌行肠内营养,探讨对严重创伤后患者血清蛋白水平的影响,以期临床为患者提供新

的营养支持思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用随机、平行对照、单盲的前瞻性临床研究方法,所有患者均签署知情同意书,经医院伦理委员会批准后在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR-TRC-13003251)。选取 2013 年 4 月至 2014 年 6 月入本院的严重创伤患者。纳入标准:部位简明损伤定级标准(AIS)≥3 分,或多发伤创伤严重程度评分(ISS)≥16 分的创伤患者;入院时间在伤后 24~72 h 内,预计生存时间大于 7 d 者;若为重型颅脑损伤患者,GCS 评分介于 5~8 分,持续时间大于或等于 12 h;年

龄 18~65 岁;患者和家属自愿作为观察对象并填写知情同意书。排除标准:腹部有损伤的患者;入院时即存在感染性疾病,癌症,严重内分泌疾病,严重肝、肾、心、肺功能不全及严重免疫力低下者;处于化学治疗、妊娠、哺乳期者;肥胖(BMI>30)或者营养不良(BMI<18.5)者;其他原因无法实施肠内营养者。脱落标准和剔除标准:治疗有效,但不能完成整个疗程,致使临床资料收集不全等影响疗效判断者;治疗期间出现严重不良事件,不宜继续接受试验者;误诊、误纳者。通过 SAS8.02 软件产生随机对照数字表,将 76 例严重创伤患者按入院时间先后以 1:1:1:1 比例分为 4 组,其中 6 例患者因住院时间小于 7 d,予以剔除,实际 70 例患者纳入研究。4 组分别为单纯肠内营养组(对照组,16 例)、肠内营养+益生菌组(益生菌组,16 例)、肠内营养+大承气汤+益生菌组(联合用药组,20 例)及肠内营养+大承气汤组(大承气汤组,18 例)。4 组患者年龄、性别、疾病构成、ISS 评分、APACHE II 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 制剂选择 (1)肠内营养制剂选用纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产的百普力(国药准字 YBH16292005)。百普力为复方乳剂,其组分为水、麦芽糊精、乳清蛋白水解物、植物油、维生素、矿物质和微量元素等人体必需的营养要素。(2)采用上海信谊制药总厂生产的双歧杆菌三联活菌胶囊,即培菲康(成分为长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌),每粒胶囊含药粉 210 mg,含活菌数分别应不低于 1.0×10^7 CFU。(3)大承气汤采用第三军医大学大坪医院野战外科研究所生产的中成药舒畅合剂,成分为大黄、枳实、厚朴、芒硝、苏梗、藿香及大腹皮。

1.2.2 喂养方法 4 组患者均在入院 24~72 h 内、血流动力学稳定且于 48 h 后胃潴留量小于 200 mL 后经胃管实施肠内营养,每 4 小时检查胃潴留量 1 次,若大于 200 mL,则暂停 2~4 h。热量摄入按 $20 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 进行计算,采用肠内营养泵匀速泵入百普力乳剂,如有不耐受及时减慢或调整输入速度和输入量。对照组采用常规治疗方案,即积极处理危重伤、循环和呼吸支持、止血、输血和抗菌药物抗感染等,并同时实施肠内营养。其他 3 组除常规治疗方案及肠内营养支持外,益生菌组同时服用益生菌每日 2 次,1 次 4 粒(总含菌量不低于 1×10^8 CFU/d),药物用 20 mL 温水溶解后胃管注入,持续 14 d。大承气汤组同时服用大承气汤,1 日 2 次,1 次 50 mL,由胃管注入,持续时间为 3~5 d。若大便次数超过 3 次/d、稀水样、大便潜血试验阳性则立即停止使用大承气汤。大承气汤联合益生菌组,服用大承气汤 2 h 后给予益生菌,给药方式同上。

1.2.3 检测指标 分别于第 0、4、8、15 天清晨采集空腹静脉血检测血清总蛋白、清蛋白、前清蛋白、视黄醇结合蛋白、血红蛋白等蛋白指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间、不同时间点均值比较采用完全随机设计单因素重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 视黄醇结合蛋白 随治疗时间延长,联合用药组第 4、8、15 天含量均高于其他 3 组,有逐渐升高趋势。第 0 天,4 组视黄醇结合蛋白含量组间差异无统计学意义($P>0.05$);第 4 天,联合用药组含量明显高于对照组($P<0.05$)和大承气汤组($P<0.01$);第 8 天,联合用药组含量与大承气汤组差异有统

计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 总蛋白 除对照组外,其他 3 组含量均有逐渐升高趋势,且于第 15 天达最高值;第 0、4、8 天,4 组总蛋白的含量差异均无统计学意义($P>0.05$),第 15 天,益生菌组和大承气汤组含量均高于对照组($P<0.05$),联合用药组含量较对照组升高显著($P<0.01$)。见表 2。

2.3 前清蛋白 4 组第 4、8、15 天前清蛋白含量均逐渐升高,且于第 15 天达到峰值;第 4 天,联合用药组较其他 3 组差异有统计学意义($P<0.05$),第 8、15 天,4 组前清蛋白含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 视黄醇结合蛋白情况比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 15 天
对照组	16	21.68±7.49	19.80±6.03	27.24±19.16	23.00±8.59
益生菌组	16	22.83±11.80	23.45±6.94	24.62±9.92	26.75±8.03
联合用药组	20	23.06±12.14	28.29±11.29 ^{ab}	31.18±17.47	34.90±14.52 ^a
大承气汤组	18	22.29±9.33	16.77±5.78	23.62±8.36	29.64±16.32

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与大承气汤组比较。

表 2 总蛋白情况比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	n	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 15 天
对照组	16	44.84±3.89	53.90±4.85	54.77±7.17	47.65±13.80
益生菌组	16	47.92±6.45	49.66±3.12	54.10±12.36	58.09±8.81 ^a
联合用药组	20	44.53±15.49	51.98±18.51	57.7±6.71	62.32±8.01 ^b
大承气汤组	18	46.57±10.92	52.72±11.62	51.69±6.71	55.91±7.79 ^a

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与对照组比较。

表 3 前清蛋白情况比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	第 0 天	第 4 天	第 8 天	第 15 天
对照组	16	113.42±36.13	96.14±50.16	121.72±55.20	141.04±73.09
益生菌组	16	122.41±40.60	93.75±32.93	133.07±40.18	175.56±75.78
联合用药组	20	120.62±36.77	150.46±84.16 ^{abc}	135.24±53.66	181.7±72.02
大承气汤组	18	116.21±40.55	98.65±59.74	135.54±58.54	148.19±58.56

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与益生菌组比较;^c: $P<0.05$,与大承气汤组比较。

2.4 其他指标 4 组血红蛋白、清蛋白于肠内营养支持第 0、4、8、15 天比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

严重创伤后蛋白质代谢反应增强使机体处于负氮平衡状态,易致营养不良、免疫功能低下等创伤后并发症;而创伤后常见的胃肠功能障碍又可导致肠道对氮类物质的摄入和吸收减少,进一步加重机体负氮平衡和低蛋白血症。目前对于能否通过输注外源性清蛋白改善患者预后仍存在一定争议。本课题组前期临床研究发现,添加益生菌的肠内营养能较好地纠正重型颅脑损伤后代谢紊乱和胃肠动力障碍,纠正机体蛋白水平,改善患者的营养状况及预后^[3-4];前期动物研究^[5]亦发现大承气汤联合益生菌可有效改善重型颅脑损伤小鼠胃肠动力,且较单独使用益生菌效果好,提示二者联合应用可较好改善创伤后胃肠功能,促进吸收。本研究通过在肠内营养的基础上添加大承气汤和益生菌,对创伤后血清蛋白水平的改善具有一定优势。视黄醇结合蛋白(RBP)是一种由肝脏合成的相对分子质量较小的蛋白,能够间接反映个体营养性疾病的发展与转归。因其半衰期仅为 12 h,故较体质量、皮下脂肪及前清蛋白等人体测量指标更为敏感,可特异地反映机体的营养状态,也是诊断早期营养不良的敏感指标。本研究中,联合用药组干预第 4、15 天,RBP 含量均明显高于对照组($P<0.05$);第 8 天,联合用药组含量较其他 3 组仍维持在较高水平($P>0.05$),且在正

常含量范围内(25.0~70.0 mg/L)。Kraft 等^[6]根据 372 例烧伤患者的 RBP 含量分组并进行临床预后的研究分析后,提出 RBP 可作为烧伤患者病死率的一项新的预后指标;而 Cynober^[7]则指出 RBP 是否能作为临床患者预后指标还有争议。

益生菌作为微生态制剂,可提高肠道对蛋白质和糖类的吸收能力和利用率。其机制主要是通过发酵产生乳酸,降低肠内 pH 值,调节肠道菌群;阻止细胞素引起的细胞凋亡,增强肠屏障功能;产生蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶等重要酶类促进吸收等^[8]。本研究统计发现,在干预第 15 天,益生菌组可明显升高总蛋白含量,这与 Zaharoni 等^[9]对益生菌的临床研究结果一致。前清蛋白在临床上也常作为评价蛋白-能量营养不良和反映近期膳食摄入状况的敏感指标。Taylor 等^[10]通过研究已证实前清蛋白与氮平衡之间具有良好的相关性。另有研究^[11]发现,前清蛋白水平与重型颅脑损伤患者的 GCS 评分成正比,且其低水平可预示患者不良临床结局的发生。本研究第 4 天时,大承气汤组前清蛋白和 RBP 含量明显低于联合用药组($P < 0.05$, $P < 0.01$),且在前 15 天内前清蛋白一直未达到正常值范围(160.0~384.0 mg/L),原因可能是大承气汤虽能够通过泻下通便,及时清除胃肠道内腐败物质,保护胃肠屏障,促进胃肠蠕动,改善胃肠功能^[12];但其泻下过猛又可致使蛋白由肠道直接丢失,造成蛋白水平的降低。

本研究结果显示联合用药组在改善 RBP、前清蛋白等血清蛋白水平方面具有明显优势,分析其原因可能是:(1)严重创伤后肠道可发生不同程度的组织学和超微结构改变,包括肠黏膜和黏膜下水肿,绒毛变短,肠上皮细胞分化、增殖加快,甚至肠道细胞坏死、凋亡,影响营养物质在肠道的吸收。大承气汤和益生菌联合应用,既可通过大承气汤保护小肠绒毛高度^[13],又可通过益生菌增加小肠绒毛表面积^[14],从而增加肠道对营养的吸收力度,维持蛋白水平。(2)El Mourabet 等^[15]指出,创伤后肠黏膜完整性受损、淋巴管压力增加或淋巴系统扩张,可能是蛋白从肠道大量丢失的重要原因。大承气汤不仅能够泻下通便,减少肠道有害菌群的滋生,还可联合益生菌共同保护胃肠道细胞的完整结构,维持细胞间的紧密联结,保护肠黏膜屏障^[16];而益生菌还可通过双向调节肠动力,防止大承气汤泻下过猛,从而减少肠道蛋白的丢失。(3)另有动物实验^[5]表明,大承气汤与益生菌联合应用可有效调节血浆胃动素及小肠推进率,通过改善胃肠蠕动,使肠内营养液与小肠黏膜充分接触吸收;而胃动素等胃肠激素能够有效调控食糜与肠黏膜接触的时间,提高吸收利用率,从而达到改善蛋白水平的效果。

本研究中,26.3%的患者在创伤 24~72 h 内即发生低蛋白血症(清蛋白含量小于 30 mg/dL),统计结果发现,干预后 4 组清蛋白含量差异无统计学意义($P > 0.05$),其原因可能与清蛋白半衰期(20 d)较长,且其在血清中的含量易受感染、经肾脏或肠道直接丢失、脱水、创伤、手术、输血等因素影响相关^[18]。

综上所述,早期肠内营养联合大承气汤及益生菌,具有协同作用,可有效改善严重创伤患者的血清蛋白水平,较单独应用益生菌或大承气汤有明显优势,为改善严重创伤患者的营养状况和临床预后提供了新的思路,但二者联合作用的具体机制还有待进一步研究。

参考文献

[1] Kalantar-Zadeh K, Ktlatrick RD, Kuwae N, et al. Revising mortality predictability of serum albumin in the dialysis

population; tiem dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(9):1880-1888.

- [2] Chen XB, Liu Z, Sun TS, et al. Relationship between nutritional status and mortality during the first 2 weeks following treatment for cervical spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 37(1):72-78.
- [3] 周已焰,熊小伟,董荔,等.早期肠内营养中添加益生菌对重型颅脑损伤患者胃肠动力障碍和营养状况的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(4):320-324.
- [4] 谭敏,朱京慈,王惠君,等.早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者营养状况的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2011, 27(4):316-319.
- [5] 付少丽,高英丽,朱丽娜,等.大承气汤联合嗜酸乳杆菌对重型颅脑损伤小鼠胃肠动力的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 32(10):1045-1049.
- [6] Kraft R, Herndon DN, Kulp GA, et al. Retinol binding protein; marker for insulin resistance and inflammation post burn? [J]. *JPEN J Parenter Enter Nutr*, 2011, 35(6):695-703.
- [7] Cynober L. What do RBP levels in burn patients mean? [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(5):502.
- [8] Yan F, Cao H, Cover TL, et al. So luble proteins produced by probiotic bacteria regulate in test ial epithelial cell survival and growth[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2):562-575.
- [9] Zaharoni H, Rimon E, Vardi H, et al. Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients-The proage study[J]. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15(3):215-220.
- [10] Taylor RM, Cheeseman P, Preedy V, et al. Can energy expenditure be predicted in critically ill children? [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4(2):176-180.
- [11] Chen D, Bao L, Lu SQ, et al. Serum albumin and prealbumin predict the poor outcome of traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e93167.
- [12] 宁志勇.“大承气汤”治结症变通法的体会[J]. *山东畜牧兽医*, 2012, 33(3):47-48.
- [13] 黄旻,吴小翎.柴芍承气汤对大鼠重症胰腺炎肠道屏障功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(10):588-590.
- [14] Yu XY, Yin HH, Zhu JC. Increased gut absorptive capacity in rats with severe head injury alter feeding with probiotics[J]. *Nutrition*, 2011, 27(1):100-107.
- [15] El Mourabet M, El-Hachem S, Harrison JR. Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(2):234-241.
- [16] 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[J]. *Critical Care*, 2011, 15(6):R290.