

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.010

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

陈侶林,李 卉,朱俊臣,兰 英[△]
(成都大学附属医院重症医学科,成都 610000)

[摘要] **目的** 探讨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。**方法** 选取 2015 年 2 月 15 日至 2017 年 3 月 15 日来该院接受治疗的脓毒血症休克患者 60 例作为研究对象,将其分为 A (早期肠道内营养+抗生素治疗)、B(益生菌+早期肠道内营养+抗生素治疗)两组。观察两组患者治疗前后营养状况指标、血清炎症因子指标,观察随访 3 个月内死亡和存活患者入院时炎症因子指标,并进行 Logistic 回归分析。**结果** 两组患者治疗后各指标均显著降低,且 B 组显著低于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 与治疗前相比,均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。B 组各项指标显著低于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);死亡组入院时各项炎症因子均显著高于存活组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析可知,IL-1($OR=1.591,95\%CI 1.005\sim 1.863$)、IL-6($OR=1.347,95\%CI 1.121\sim 1.684$)、IL-8($OR=1.529,95\%CI 1.225\sim 1.645$)、TNF- α ($OR=2.545,95\%CI 1.658\sim 2.664$)是脓毒血症休克患者死亡的危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 添加益生菌的早期肠内营养对脓毒血症休克患者血清部分炎症因子具有下调作用,抗炎作用明显,减少患者病死率,值得推广。

[关键词] 肠道营养;休克,脓毒性;益生菌;血清炎症因子
[中图分类号] R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)21-2804-03

Effect of early enteral nutrition adding probiotics on serum inflammatory cytokines in septic shock patients

CHEN Lulin, LI Hui, ZHU Junchen, LAN Ying[△]
(Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of early enteral nutrition adding probiotics on serum inflammatory factors in septic shock patients. **Methods** Sixty patients with septic shock receiving the treatment in this hospital from February 15, 2015 to March 15, 2017 served as the study subjects and randomly divided into the group A (early enteral nutrition + antibiotic therapy) and B (probiotics + early enteral nutrition + antibiotic therapy). The nutritional status indexes and serum inflammatory factors before and after treatment were observed in the two groups. The inflammatory factor indicators at admission were observed in the dead patients within 3-month follow up period or survival patients and the Logistic regression analysis was performed. **Results** The various indexes after treatment in the two groups were significantly decreased, moreover the group B was significantly lower than the group A, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α after treatment in the two groups were significantly decreased compared with before treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The indexes in the group B were significantly lower than those in the group A the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of inflammatory factors at admission in the death group were significantly higher than those in the survival group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that IL-1($OR=1.591,95\%CI=1.005-1.863$), IL-6($OR=1.347,95\%CI=1.121-1.684$), IL-8 ($OR=1.529,95\%CI=1.225-1.645$) and TNF- α ($OR=2.545,95\%CI=1.658-2.664$) were the risk factors for death in the patients with septic shock, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The early enteral nutrition adding probiotics has a down-regulation effect on partial serum inflammatory cytokines in the patients with septic shock, has obvious anti-inflammatory effect and reduces mortality, and is worthy of popularization.

[Key words] enteral nutrition; shock, septic; probiotics; serum inflammatory cytokines

脓毒血症起病急,发展快,临床症状严重,严重者 多存在多器官功能受损,并伴有休克症状^[1-2]。研究

作者简介:陈侶林(1974—),副主任医师,本科,主要从事镇痛镇静、脓毒性休克救治流程、严重多发伤的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 53470754@qq.com。

显示,脓毒血症休克患者均伴有全身促炎因子大量分泌与表达,炎症细胞在血管壁周围募集,导致机体炎症因子失调^[3]。有报道指出,益生菌不仅能够调节肠道菌群,还具有抗炎作用;而脓毒血症患者在早期多需要肠道营养以维持代谢稳定,但由于机体免疫功能紊乱,使得肠道菌群和肠道对营养的吸收和利用异常^[4-5]。本研究旨在通过采用益生菌对脓毒血症休克患者进行肠道营养配合临床治疗,以期发现其对脓毒血症休克患者的血清炎症因子和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2015 年 2 月 15 日至 2017 年 3 月 15 日来本院接受治疗的脓毒血症休克患者 60 例作为研究对象,采用随机数字表法将其分为 A(早期肠道内营养)、B(益生菌+早期肠道内营养)两组。A 组 30 例,其中男 19 例,女 11 例,年龄 32~77 岁,平均(54.10±5.63)岁。B 组 30 例,其中男 19 例,女 11 例;年龄 35~72 岁,平均(53.90±5.91)岁。所有患者均符合 2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南^[6]。排除标准:患有免疫系统疾病者,全身炎症反应的疾病者,内科合并症急性期者,血液系统疾病者及对治疗所用药物过敏者。所有患者或其家属均签署知情同意书,研究过程符合人体伦理学原则,并已通过本院伦理审查。两组患者一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组患者均根据 2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南,采用常规综合疗法进行治疗,包括营养支持、积极抗感染、对症治疗原发病、纠正水电解质及酸碱平衡、加用抗微生物制剂等,必要者给予机械通气或者肾脏替代疗法。A 组患者采用早期肠道营养,即采用鼻饲方式匀速泵入肠内营养混悬液[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,国药准字 H20030011,规格 500 mL·1.5 kcal⁻¹·mL⁻¹],500 mL/d,逐渐加量至 1 500 mL/d。B 组患者在肠内营养混悬液中加入益生菌制剂[益生菌胶囊(法国拉曼公司,国食健字 G20090291,210 mg×24 粒)],3 次/

天,每次 3 粒。

1.3 观察指标 观察两组治疗前后血清总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)和血红蛋白(Hb)水平以评估其营养状况。酶链免疫吸附试验(ELISA)检测两组治疗前后血清中白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达水平;检测两组患者中存活组和死亡组在入院时血清中 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF-α 的表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重 SNK- q 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,多因素的相关性分析,采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后一般营养状况比较 两组患者治疗前 TP、ALB 和 Hb 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后各指标均显著降低,且 A 组显著低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清炎症因子结果比较 两组患者治疗后 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF-α 与治疗前相比,均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组各项指标显著低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 死亡亚组炎症因子结果比较 随访 3 个月,A 组患者死亡 1 例,B 组患者死亡 9 例,病死率相比差异有统计学意义($\chi^2=4.06, P<0.05$)。将其分为存活组和死亡组,分析可知,死亡组入院时各项炎症因子均显著高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析可知,IL-1($OR=1.591, 95\%CI=1.005\sim1.863$)、IL-6($OR=1.347, 95\%CI=1.121\sim1.684$)、IL-8($OR=1.529, 95\%CI=1.225\sim1.645$)、TNF-α($OR=2.545, 95\%CI=1.658\sim2.664$)是脓毒血症休克患者死亡的危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、4。

表 1 两组患者治疗前后一般营养状况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TP(g/L)		ALB(g/L)		Hb(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	68.3±6.5	50.7±4.7	38.1±3.9	28.8±3.2	145.7±18.2	112.5±14.4
B 组	68.5±5.9	62.6±5.5	38.5±4.2	34.5±3.4	145.5±19.5	135.7±10.2
t	0.017	6.214	0.020	4.425	0.025	8.464
P	0.422	0.000	0.428	0.000	0.634	0.000

表 2 两组患者血清炎症因子结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)
A 组	治疗前	143.77±4.39	244.17±9.31	185.33±10.25	144.24±8.21
	治疗后	100.99±9.64 ^a	110.79±6.40 ^a	122.37±6.69 ^a	99.63±5.59 ^a
B 组	治疗前	143.99±6.25	248.85±5.81	182.33±15.07	144.97±8.47
	治疗后	87.24±12.51 ^{ab}	96.52±9.25 ^{ab}	99.20±10.37 ^{ab}	85.59±5.63 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与治疗前相比;^b: $P<0.05$,与 A 组相比

表 3 3 个月存活组和死亡组患者入院时血清促炎因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
存活组	50	93.32 \pm 5.33	100.58 \pm 6.25	100.61 \pm 6.28	96.55 \pm 12.70
死亡组	10	143.77 \pm 4.39	244.17 \pm 9.31	185.33 \pm 10.25	144.24 \pm 8.21
<i>t</i>		23.141	32.959	26.511	19.254
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 死亡与血清炎症因子表达 Logsitic 回归分析					
变量	β	<i>S. x</i>	OR 值	95%CI	<i>P</i>
IL-1	0.73	0.662	1.591	1.005~1.863	<0.05
IL-6	0.86	0.539	1.347	1.121~1.684	<0.05
IL-8	0.88	0.622	1.529	1.225~1.645	<0.05
TNF-a	0.92	0.733	2.545	1.658~2.664	<0.05

3 讨 论

脓毒血症是临床上常见的危重症疾病,是 ICU 死亡的主要原因^[7]。有研究指出,脓毒症患者多导致机体炎症介质迅速升高,炎症因子、白三烯、组织胺等高表达入血,刺激血管壁细胞,使得动脉和小动脉扩张,周围阻力下降,心排出量增加^[8-10];但此时血液流入毛细血管进行交换的功能障碍,氧气供给、二氧化碳清除功能障碍,导致炎症反应进一步加重,心排出量进行性减少,而出现典型休克特征。早期肠道内营养是治疗危重症患者的关键,尤其是脓毒血症患者。有研究显示,早期肠道内营养能够改善脓毒血症患者代谢功能障碍,同时能够有效降低全身炎症反应^[11]。故本文旨在通过采用益生菌对脓毒血症休克患者进行肠道营养配合临床治疗,以期发现其对脓毒血症休克患者的血清炎症因子和预后的影响。

本研究结果显示,添加益生菌的脓毒血症休克患者治疗后营养状况相关指标显著优于常规治疗的患者,这说明益生菌确实能够改善脓毒血症休克患者的营养摄入,这可能是由于益生菌属于活性生物,能够在一定程度上对抗有害细菌,其所携带的半乳糖苷酶能够提高肠道的消化吸收功能,且竞争性的产生抑菌物质以达到抗炎作用。PLAZA-DIAZ 等^[12]在研究中指出,益生菌在肠道内能够分泌细菌素,细菌素一方面具有定植作用,提高益生菌竞争性,另一方面能够直接杀灭病原菌。本研究显示,添加了益生菌治疗的 B 组的 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 均显著低于 A 组,说明益生菌能够改善机体炎症因子表达,这可能是由于益生菌能够抑制核因子(NF)- κ B 激活。有研究显示,益生菌能够阻断 I κ B 活化从而防止 p60/p105 入核,从而 NF- κ B 无法被激活并转录翻译出相应炎症因子,如 IL-1 和 TNF- α 等^[13]。同时,益生菌能够促进分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)的分泌,增加肠道免疫屏障,可以作用于 NF- κ B、MAPK、Akt/PI3K 等多个信

号通路以调节炎症介质的形成。SADEGHI 等^[14]在研究中发现,对脓毒血症休克患者采用益生菌进行早期肠道内营养能够显著降低患者的 IL-6 和 TNF- α 的表达,同时降低病死率,与本研究结果相一致。本研究结果显示,IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 是脓毒血症休克患者死亡的危险因素,要提高对血清炎症因子的关注度,及时采取措施预防脓毒血症休克患者病情加重。

综上所述,添加益生菌的早期肠内营养对脓毒血症休克患者血部分清炎症因子具有下调作用,抗炎作用明显,减少患者病死率,值得推广。

参考文献

[1] 吴先龙,周燕飞,张盛,等. 集束化治疗依从率对脓毒血症休克患者的疗效及预后影响的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(15):3427-3430.

[2] 徐少博,刘雪兰,应泽亮,等. 血液炎症指标与脓毒血症细菌感染患者病情的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(2):280-283.

[3] 陈森,林晓军,张红璇,等. 降钙素原和 C 反应蛋白在肺炎合并脓毒血症中的意义[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(7):15-16.

[4] 黄启涛,周琳,钟梅. 肠道菌群及益生菌与妊娠期并发症的相关性研究进展[J/CD]. 妇产与遗传(电子版),2017(1):56-60.

[5] 周明锴,赵治国,陈春艳,等. 早期肠内营养联合益生菌用于脓毒血症治疗的效果观察[J]. 中国当代医药,2013,20(20):65-66.

[6] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.

[7] LAI J L,LIU Y H,LIU C,et al. Indirubin inhibits LPS-Induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Inflammation,2017,40(1):1-12.

[8] DOS SANTOS J C,HEINHUIS B,GOMES R S,et al. Cytokines and microbicidal molecules regulated by IL-32 in THP-1-derived human macrophages infected with New WorldLeishmaniaspecies.[J]. PLoS Negl Trop Dis,2017,11(2):e0005413.

[9] HUANG J,LIU S,QUNYAN L E,et al. Clinical significance of serum procalcitonin and cardiac troponin I in patients with sepsis[J]. China Modern Doctor,2017,15(22):14-16.

(下转第 2811 页)

院,整体预后较好,在术后的住院时间,术后疼痛、胃肠道恢复等多方面均有较好效果。再次手术难度大,但在有相当熟练的腹腔镜技术和肝胆手术基础上^[22],选择好合适的病例,腹腔镜再次胆道手术联合肝切除术是安全、可行的。

参考文献

- [1] KIM S J, JUNG H, LEE D S, et al. The comparison of oncologic and clinical outcomes of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 86(2): 61-67.
- [2] XIONG J J, ALTAF K, JAVED M A, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(45): 6657-6668.
- [3] YIN Z, FAN X, YE H, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1203-1215.
- [4] TRANCHART H, DAGHER I. Laparoscopic liver resection: a review[J]. *J Visc Surg*, 2014, 151(2): 107-115.
- [5] 吴黎明,程彩涛,王江华,等.腹腔镜联合胆道镜再手术治疗肝内外胆管结石 35 例分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(7): 516-519.
- [6] 陈晓鹏,张卫东,王东,等.腹腔镜胆总管探查术与内窥镜下括约肌切开术治疗胆总管结石的临床应用比较[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2012, 24(3): 188-191.
- [7] 陈文,刘臻玉,黄擎雄.胆道手术史患者再次行腹腔镜与开腹手术治疗胆总管结石的临床对比[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(3): 273-274.
- [8] 葛超.腹腔镜与开腹再次胆道手术对肝内外胆管结石患者肝脏代谢及 CD₃⁺、CD₄⁺影响的临床观察[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(1): 58-60.
- [9] 索运生,陈安平,肖宏,等.腹腔镜下再次胆道手术 83 例报告[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2012, 6(4): 356-360.
- [10] 万春,王哲,万品文,等.单独全尾状叶肝切除术 14 例临

床经验[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(6): 367-369.

- [11] 秦红军,胡仁健,罗毅,等.腹腔镜再次胆道手术治疗肝胆管结石 75 例[J]. *武警医学*, 2015, 26(1): 96-98.
- [12] TIAN J, LI J W, CHEN J, et al. Laparoscopic hepatectomy with bile duct exploration for the treatment of hepatolithiasis: an experience of 116 cases[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(6): 493-498.
- [13] LAI E C, NGAI T C, YANG G P, et al. Laparoscopic approach of surgical treatment for primary hepatolithiasis: a cohort study[J]. *Am J Surg*, 2010, 199(5): 716-721.
- [14] NORIHIK O, KAWAB E, ZENICH I, et al. Laparoscopic liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 15(1): 137-141.
- [15] 郑树国.腹腔镜技术在肝脏外科的拓展应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(5): 324-327.
- [16] BODZIN A S, LEIBY B E, RAMIREZ C G, et al. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: a retrospective cohort study[J]. *Inter J Surg*, 2014, 12(5): 500-503.
- [17] 杨跃,张云,傅行礼,等.腹腔镜再次胆总管探查并一期缝合治疗胆总管结石的应用价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2016, 5(4): 221-224.
- [18] 张楷,詹峰,张云,等.腹腔镜再次胆道手术治疗胆总管结石[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(4): 265-268.
- [19] 梅锋,邱凌,徐伟宏.腹腔镜胆总管探查取石术在老年人再次胆管结石手术治疗中的应用[J]. *海南医学*, 2014, 25(4): 562-564.
- [20] 肖昌武,邱容,李宁.腹腔镜在二次胆道手术治疗胆总管结石中的应用[J]. *中国微创外科杂志*, 2015(11): 1004-1006.
- [20] 彭永海,杨倩,李洪永,等.腹腔镜术后切口疝的原因及防治对策[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2010, 15(11): 841-843.
- [22] CAI X, LI Z, ZHANG Y, et al. Laparoscopic liver resection and the leaning curve: a 14-year, single experience[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4): 1334-1341.

(收稿日期:2017-10-08 修回日期:2018-01-16)

(上接第 2806 页)

- [10] 陈明容.降钙素原在脓毒血症患者早期诊断及预后评估中的意义[J]. *养生保健指南*, 2017(9): 1254-1256.
- [11] 方喜斌,林浩,张淇钊,等.添加益生菌的早期肠内营养对脓毒血症休克患者 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(19): 8-9.
- [12] PLAZA-DIAZ J, RUIZ-OJEDA FJ, VILCHEZ-PADIAL LM, et al. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): E555.
- [13] JAROSZ M, OLBERT M, GABRIELA W, et al. Antioxi-

dant and anti-inflammatory effects of Zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 1-14.

- [14] SADEGHI A, SEYYED E S, GOLESTANI A, et al. Resveratrol ameliorates Palmitate-Induced inflammation in skeletal muscle cells by attenuating oxidative stress and JNK/NF- κ B pathway in a SIRT1-independent mechanism[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 12(14): 1474-1475.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-03-16)