

## 不同肠内营养时机对重型颅脑损伤患者免疫功能及预后的影响

苏方华<sup>1</sup>, 张焕生<sup>1</sup>, 王志威<sup>2</sup>

广东三九脑科医院药剂科<sup>1</sup>、ICU<sup>2</sup>, 广东 广州 510510

**【摘要】** 目的 对比不同肠内营养时机对重型颅脑损伤患者免疫功能及预后的影响。方法 选择广东三九脑科医院 ICU 于 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的 86 例重型颅脑损伤患者为研究对象, 根据随机数表法将患者分为观察组和对照组各 43 例, 观察组患者在伤后 24 h 内置入鼻肠管开始肠内营养治疗, 对照组患者则在伤后 24 h 后开始肠内营养治疗, 比较两组患者入院时及 7 d 时 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平; 记录感染发生率; 对患者随访至出院后 6 个月, 采用格拉斯哥预后量表(GOC)评价患者的预后。结果 治疗后, 观察组患者的血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>分别为(63.54±3.41)%、(34.28±2.24)%、1.27±0.13, 明显高于对照组的(60.47±2.64)%、(31.27±2.51)%、1.20±0.15, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者感染总发生率为 18.60%, 明显低于对照组的 39.53%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 随访 6 个月时, 观察组患者预后良好率为 65.12%, 明显高于对照组的 44.19%, GOC 平均分为(3.5±0.9)分, 明显高于对照组的(2.9±0.7)分, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 早期肠内营养支持应用于重型颅脑损伤的营养治疗, 可提高患者的免疫功能, 降低感染率, 进而有利于患者预后的改善。

**【关键词】** 重型颅脑损伤; 肠内营养; 营养支持; 免疫功能; 预后

**【中图分类号】** R651.1\*5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3205—03

**Effects of different enteral nutrition timing on immune function and prognosis in patients with severe craniocerebral injury.** SU Fang-hua<sup>1</sup>, ZHANG Huan-sheng<sup>1</sup>, WANG Zhi-wei<sup>2</sup>. Department of Pharmacy<sup>1</sup>, ICU<sup>2</sup>, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To compare the effects of different enteral nutrition timing on immune function and prognosis in patients with severe craniocerebral injury. **Methods** A total of 86 patients with severe craniocerebral injury treated in ICU of Guangdong 999 Brain Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as the research objects. According to random number table method, the patients were randomly divided into the observation group and control group, with 43 patients in each group. The patients in the observation group were given enteral nutrition treatment by inserting nasointestinal tube in 24 hours after injury, while those in the control group were given enteral nutrition treatment after 24 hours after injury. After enteral nutrition treatment, T lymphocyte subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) were compared between the two groups at admission and 7 days after admission. The incidence of infection was recorded. The patients were followed up for 6 months after discharge, the prognosis of the patients was evaluated by Glasgow Prognosis Scale (GOC). **Results** After treatment, the serum CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the observation group were (63.54±3.41)%, (34.28±2.24)%, 1.27±0.13, respectively, which were significantly higher than corresponding (60.47±2.64)%, (31.27±2.51)%, 1.20±0.15 in the control group (all  $P < 0.05$ ); the total incidence of infection in the observation group was 18.60% versus 39.53% of the control group ( $P < 0.05$ ). At 6 months of follow-up, the good prognosis rate of the observation group was 65.12%, which was significantly higher than 44.19% of the control group, and the average GOC score was (3.5±0.9) points, which was significantly higher than (2.9±0.7) points of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Early enteral nutrition support in the nutritional treatment of severe craniocerebral injury is beneficial to improve immune function, reduce the incidence of infection and improve the prognosis.

**【Key words】** Severe craniocerebral injury; Enteral nutrition; Nutritional support; Immune function; Prognosis

重型颅脑损伤在世界范围内均属于常见创新型疾病, 多由各种外伤引起, 具有病情危重、病情变化快且进展迅速的特点, 因而预后较差, 表现为患者存在较高致残率和病死率<sup>[1]</sup>。重型颅脑损伤一旦发生则不可避免的会使机体伴发严重应激反应, 以及一系列的代谢紊乱、免疫功能紊乱, 而营养支持具有举足轻重

的作用, 是不可缺少的一个治疗手段。合理的营养支持对改善患者的预后有利<sup>[2]</sup>。营养支持具有不同的应用方式, 常用的为肠内与肠外营养, 前者更加符合机体的生理, 且对胃肠动力的改善、肠道屏障功能的保护及免疫功能的调节均具有确切的效果, 是营养支持治疗的第一选择<sup>[3]</sup>。但是目前对于重型颅脑损伤损伤

患者营养支持治疗时机的选择仍然未达成一致意见, 仍然是临床研究的重要课题。本研究对比了不同肠内营养时机对患者免疫功能及预后的影响, 现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广东三九脑科医院 ICU 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的 86 例重型颅脑损伤患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 > 18 岁; ②经临床及颅脑影像学检查证实为重型颅脑损伤(闭合

性); ③伤后入院时间在 12 h 内, 预期患者的生存时间在 7 d 及以上; ④入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)为 6~8 分。排除标准: ①合并严重多发伤者; ②既往有严重的消化道疾病、内分泌疾病及合并恶性肿瘤者; ③开放性颅脑损伤者。根据随机数表法将患者分为观察组与对照组各 43 例, 两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者或其家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者的基线资料比较

组别	例数	年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男/女(例)	手术(例)		GCS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	APACHE II 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)
				是	否		
观察组	43	52.6 ± 11.2	25/18	26	17	6.8 ± 1.4	15.2 ± 3.7
对照组	43	51.2 ± 12.4	22/21	28	15	6.6 ± 1.6	15.9 ± 3.2
$t/\chi^2$ 值		0.549	0.422	0.328		0.117	0.357
$P$ 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05		> 0.05	> 0.05

1.2 治疗方法 观察组患者在伤后 24 h 内进行肠内营养干预, 置入鼻肠管行肠内营养治疗; 对照组患者则在伤后 24 h 后开始肠内营养治疗。两组患者摄入热量均为 30 kcal/(kg·d)。肠内营养剂选择能全力(生产商为纽迪希亚制药无锡有限公司), 该营养剂能量含量为 1.5 kcal/mL, 组分包括水、矿物质、酪蛋白、麦芽糊精、膳食纤维、植物油、维生素和微量元素等, 包含 18.5% 的碳水化合物、6% 的蛋白质、5.84% 的脂肪。患者开始泵入的速度均为 100~125 mL/h, 观察患者有无胃肠道反应及不耐受表现, 初始剂量从每天 1 000 kcal 开始, 在 2~3 d 内逐渐向全量进行过渡, 每天总用量一般为 2 000~4 000 kcal, 不足的部分则以肠外营养予以补足。

1.3 观察指标 (1)观察比较两组患者的 T 淋巴细胞水平。两组患者分别于入院时及治疗 7 d 后抽取静脉血, 采用流式细胞计数仪测定细胞免疫功能指标, 包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>; (2)记录两组患者肺部感染以及泌尿系、胃肠道等感染的发生情况。(3)随访至出院后 6 个月时, 比两组患者的预后情况。患者的预后采用格拉斯哥预后量表(GOC)<sup>[4]</sup> 进行评价。评价标准: 1 分指患者死亡; 2 分指患者处于植物生存状态, 存在较小的反应; 3 分患者存在重度残疾, 日常生活需要被照顾, 但是患者仍然清醒; 4 分指患者可以独立生活, 但是存在轻度残疾; 5 分指患者恢复良好, 日常生活不受影响, 但是存在轻度缺陷。其中将 4~5 分者定义为预后良好, 1~3 分者定义为预后不佳。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 均数比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的 T 淋巴细胞水平比较 治疗前, 两组患者的血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者的血清 CD8<sup>+</sup> 水平无明显变化, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但两组患者的血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显升高, 且观察组升高更加明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者的 T 淋巴细胞水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
观察组	43	治疗前	57.04 ± 3.29	28.64 ± 1.95	23.74 ± 1.58	1.13 ± 0.17
		治疗后	63.54 ± 3.41 <sup>a</sup>	34.28 ± 2.24 <sup>a</sup>	22.66 ± 1.92	1.27 ± 0.13 <sup>a</sup>
		$t$ 值	8.995	7.172	0.382	4.289
		$P$ 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05
对照组	43	治疗前	56.63 ± 3.37	27.98 ± 2.14	22.53 ± 1.45	1.12 ± 0.14
		治疗后	60.47 ± 2.64	31.27 ± 2.51	22.39 ± 1.28	1.20 ± 0.15
		$t$ 值	6.214	6.038	0.321	3.627
		$P$ 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注: 与对照组治疗后比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者的感染情况比较 观察组患者发生肺部、泌尿系及胃肠道感染分别为 3 例、3 例、2 例, 感染总发生率为 18.60%; 对照组患者发生肺部、泌尿系及胃肠道感染分别为 7 例、3 例、3 例, 其他感染 4 例, 感染总发生率为 39.53%, 观察组患者的感染发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.568$ ,  $P < 0.05$ )。

2.3 两组患者的预后比较 随访至出院后 6 个月时, 观察组患者的预后良好率为 65.12%, 明显高于对照组的 44.19%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 3。出院后 6 个月, 观察组患者的 GOC 分平均为 (3.5 ± 0.9) 分, 明显高于对照组的 (2.9 ± 0.7) 分, 差异有统计学意义( $t = 3.451$ ,  $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者的预后比较[例(%)]

组别	例数	预后良好			预后不佳	
		5分	4分	3分	2分	1分
观察组	43	13 (30.2)	15 (34.9)	6 (14.0)	5 (14.0)	4 (9.3)
对照组	43	7 (16.3)	12 (27.9)	9 (20.9)	8 (18.6)	7 (16.3)
$\chi^2$ 值		3.943			3.943	
P值		<0.05			<0.05	

### 3 讨论

随着我国交通运输事业的快速进步、经济的不断发展,创伤性疾病也越来越常见,其中多以颅脑损伤、四肢创伤常见,颅脑损伤虽然发生率占第2位,不过其死亡率居第1位,远远高于四肢创伤等其他外伤性疾病<sup>[5]</sup>。重型颅脑损伤发生时,机体处于应激状态,加之颅脑创伤常常合并损伤下丘脑-垂体轴系统的功能,进而使患者代谢率明显升高,大大加速了机体的能量消耗,同时也使蛋白质分解增加;另一方面,该病患者往往处于昏迷状态,自然而然的也无法自行进食,且常常合并胃肠动力障碍,造成负氮平衡及不同程度营养不良<sup>[6-7]</sup>。因此,营养支持是必不可少治疗手段。目前营养支持方法不同,可以经肠内与肠外两种途径,其中前者通过肠内给予营养制剂,与人体正常的生理进食存在共同点,不仅有效解决胃肠动力障碍、减轻患者的肠缺血,降低分解代谢激素水平、促进水和电解质的重吸收,还可以保护肠道所具有的屏障功能,进而也大大降低肠源性感染的发生风险,是营养支持治疗的首选措施。临床上对于肠内营养的重要性已经达成共识,但是具体的干预时机目前尚未形成一致意见。欧洲肠内肠外营养协会的指南中并未对早期实施早期肠内营养进行推荐,但是美国肠胃病协会最新指南<sup>[8]</sup>中指出,在重症患者的治疗作用方面,早期肠内营养干预要优于延期肠内营养,推荐在重症患者肠内营养在入院早期开始实施。

重型颅脑损伤引起的创伤及应激状态不可避免的在一定程度上使神经-内分泌-免疫紊乱,出现大量炎症介质的释放,引起了组织和细胞的损伤;胃肠道黏膜功能也会受到损伤,这则加剧机体的免疫因子分泌不正常,降低了机体免疫系统;由于正常情况下,肠道屏障功能起到重要的免疫保护作用,而屏障的破坏及肠道菌群移位则大大增加了感染的发生率,影响患者的预后<sup>[9-10]</sup>。机体发挥细胞免疫功能主要取决于T淋巴细胞,其中最重要的为CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>,前者反映成熟T淋巴细胞的数量,后者则辅助/诱导T淋巴细胞;CD8<sup>+</sup>也同样具有重要作用,可以对靶细胞发挥直接特异性杀伤作用<sup>[11]</sup>。正常生理状态下,CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>保持动态平衡,细胞免疫功能的强弱也可以通过二者的比值来反映。彭顺刚等<sup>[12]</sup>研究指出,肠内营养支持治疗可以有效改善患者的免疫功能。本研究以重型颅脑损伤患者为研究对象,均给予肠内营养支持,但是分为不同的干预时机,观察组在伤后24 h内予以干预,对照组则在24 h

后进行。结果表明,伤后10 d,两组患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均有明显升高,且观察组升高更加明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而观察组患者感染发生率明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明早期肠内营养可以使患者的细胞免疫功能得以改善,进而降低感染的发生风险。其机制可能是由于早期的肠内营养支持可以补充胃肠黏膜细胞所需要的成分,使胃肠道供血增加,保持其正常黏膜结构和功能,进而减少吸收肠道毒素,避免或者减少肠道细菌与内毒素移位的发生风险。另一方面,创伤早期处于高分解代谢状态,早期肠内营养支持可降低这一状态,刺激胃肠激素的分泌,增加免疫球蛋白的分泌,对改善患者的营养状况有利,且同时可以改善免疫功能。此外,本研究对患者进行了为期6个月的随访,结果表明观察组预后良好率明显高于对照组,格拉斯哥预后量表评分平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示早期肠内营养可以取得更好的收益,其机制可能与其更明显的改善了免疫功能、减少了感染等并发症的发生等多种机制有关。

综上所述,早期肠内营养支持应用于重型颅脑损伤的营养治疗,对提高机体的免疫功能有利,且可以进一步降低感染的发生,进而有利于患者预后的改善。

#### 参考文献

- [1] 孙敬伟, 赵振林, 黄富, 等. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(3): 279-283.
- [2] PU H, JIANG X, WEI Z, et al. Repetitive and prolonged omega-3 fatty acid treatment after traumatic brain injury enhances long-term tissue restoration and cognitive recovery [J]. Cell Transplant, 2017, 26(4): 555-569.
- [3] 龚鸿昌, 余锡斌, 邓琳, 等. 不同肠内营养时机对重型颅脑损伤患者术后并发感染的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(21): 3559-3560.
- [4] 刘振兴, 白祥琰, 刘显灼, 等. 全面无反应性量表评分和格拉斯哥昏迷量表评分对脑创伤患者早期预后预测作用的Meta分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(8): 940-943.
- [5] 庞继彦. 重型颅脑损伤患者的生存风险因素分析[J]. 海南医学, 2014, 25(21): 3222-3224.
- [6] 张寒珏, 程茵. 重型颅脑损伤病理生理改变与肠内营养与支持疗法[J]. 武警医学, 2017, 28(2): 211-214.
- [7] 卞伟伟, 王文斌. 重症脑卒中伴吞咽困难患者早期肠内营养支持的探讨[J]. 南通大学学报(医学版), 2016, 36(1): 77-78.
- [8] MCCLAVE SA, DIBAISE JK, MULLIN GE, et al. ACG clinical guideline: nutrition therapy in the adult hospitalized patient [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(3): 315-334.
- [9] 吴春颖, 曹文军, 吕建华, 等. 颅脑损伤患者术后血清中细胞因子与体液免疫变化的临床意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(5): 577-579.
- [10] 费毅, 王鹏程, 陈宝智, 等. 乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对急性颅脑损伤患者免疫功能的影响观察[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 287-290.
- [11] 张映城, 赵婧, 顾雨芳, 等. 外周血免疫细胞亚群及肿瘤标记物对胃大部切除术后患者预后预测的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2014, 15(2): 302-307.
- [12] 彭顺刚, 卢建刚, 曾秋蓉, 等. 肠内营养支持对老年慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者心肺功能及免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 261-264.

(收稿日期: 2020-06-19)