

# 早期肠内营养治疗对重型颅脑损伤患者的营养状态、炎症因子及胃肠黏膜屏障功能的影响

金迪, 谢红, 全静雯, 肖桂珍, 梁伟芬, 蒋孟柳, 慕容敏  
(中国人民解放军南部战区总医院营养科, 广东 广州 510010)

**【摘要】目的** 分析早期肠内营养治疗对重型颅脑损伤患者营养状态、炎症因子及胃肠黏膜屏障功能的影响, 为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 5 月中国人民解放军南部战区总医院收治的重型颅脑损伤患者 60 例, 根据随机数字表法分为对照组 (31 例, 给予患者全肠外营养治疗) 和研究组 (29 例, 给予患者早期肠内营养治疗)。两组患者均持续治疗 2 周。比较两组患者治疗前后营养指标 (氮平衡、前白蛋白、转铁蛋白)、胃肠黏膜屏障功能评价指标 (D-乳酸、肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶)、炎症因子 (肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8、白细胞介素-6) 水平。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者氮平衡、血清前白蛋白、血清转铁蛋白水平均呈上升趋势, 且研究组高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血浆 D-乳酸、肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平均呈下降趋势, 且研究组低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8、白细胞介素-6 水平均呈下降趋势, 且研究组低于对照组 (均  $P<0.05$ )。**结论** 早期肠内营养治疗重型颅脑损伤能够改善患者营养状态, 增强机体胃肠黏膜屏障保护功能, 并抑制炎症反应, 疗效显著。

**【关键词】** 重型颅脑损伤; 早期肠内营养治疗; 营养状态; 胃肠黏膜屏障功能; 炎症因子

**【中图分类号】** R459.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.13.0083.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.028

颅脑损伤是因暴力直接或间接作用于头部引起颅脑组织损伤。若颅脑损伤患者格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分<sup>[1]</sup> 3~8 分, 且意识丧失或精神状态改变持续 6 h 以上则为重型颅脑损伤, 其具有病情危重、并发症多及致残率、死亡率高的特点。重型颅脑损伤患者因急性应激反应, 机体基础代谢率升高, 对营养的需求增加, 同时因颅脑损伤会造成机体进食障碍, 出现吞咽功能与胃排空功能不全, 因此重型颅脑损伤患者多因营养不良导致机体免疫功能下降、感染率上升<sup>[2]</sup>。目前临床常采用通过中心静脉管输注的全肠外营养治疗, 为机体提供所需营养物质, 有利于患者预后, 但长期应用全肠外营养治疗易造成机体肠黏膜萎缩与通透性增大, 增加了机体发生肠道细菌移位、肠源性内毒素血症、脓毒血症的风险, 疗效欠佳。早期肠内营养治疗即术后早期通过鼻饲或经口方式将机体所需营养物质注入消化道, 肠内营养治疗除能够为机体代谢提供营养、提高患者免疫功能外, 因营养物质经机体消化道消化、吸收, 有助于患者胃肠道功能的恢复, 是安全、全面、经济的治疗方式<sup>[3-4]</sup>。基于此, 本研究选取中国人民解放军南部战区总医院 2020 年 3 月至 2021 年 5 月收治的 60 例重型颅脑损伤患者作为研究对象, 进行前瞻性研究, 旨在探讨采用早期肠内营养治疗对患者营养状态、胃肠黏膜屏障功能及炎症因子水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将中国人民解放军南部战区总医院 2020 年 3 月至 2021 年 5 月收治的重型颅脑损伤患者 60 例, 采用随机数字表法分为对照组和研究组。对照组 (31 例) 患者中男性 20 例, 女性 11 例; 身高 162~175 cm, 平均 (168.13 $\pm$ 4.56) cm; 体质量 55~72 kg, 平均 (63.13 $\pm$ 6.96) kg; 年龄 28~49 岁, 平均 (39.97 $\pm$ 7.52) 岁; GCS 评分 5~7 分, 平均 (6.03 $\pm$ 0.80) 分; 其中 19 例开放性颅脑损伤, 12 例闭合性颅脑损伤。研究组 (29 例) 患者中男性 20 例, 女性 9 例; 身高 163~181 cm, 平均 (167.62 $\pm$ 4.12) cm; 体质量 56~70 kg, 平均 (62.62 $\pm$ 6.12) kg; 年龄 35~52 岁, 平均 (42.41 $\pm$ 7.06) 岁; GCS 评分 5~7 分, 平均 (5.90 $\pm$ 0.90) 分; 其中 17 例开放性颅脑损伤, 12 例闭合性颅脑损伤。两组患者身高、体质量、年龄、GCS 评分等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 有可比性。纳入标准: 均符合《中国成人重型颅脑损伤大骨瓣开颅手术标准技术专家共识》<sup>[5]</sup> 中重型颅脑损伤的诊断标准者; 经临床症状、体征、影像学等检查确诊者; 自创伤发生至入院不超过 24 h 者; GCS 评分 3~8 分者; 需去骨瓣减压术治疗者; 预计生存周期 14 d 以上者等。排除标准: 既往有胃肠道疾病或功能障碍者; 合并严重多发伤患者; 合并感染性疾病者; 合并甲状

腺疾病、内分泌疾病者；过敏体质者；其他原因无法进行早期肠内营养治疗者等。本研究经中国人民解放军南部战区总医院医学伦理委员会批准，且患者家属均已签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 所有患者入院后均进行去骨瓣减压术、抗感染、降颅压、调节内环境稳定、维持血流动力学等常规治疗。两组均按照能量：25~30 kcal/(kg·d) (1 kcal=4.2 kJ)，蛋白质：1.2~2.0 g/(kg·d)计算所需营养液，以保证两组患者摄入相等氮量与能量。给予对照组患者全肠外营养治疗，即术后第2天起计算每位患者每天摄入量，通过输液泵经中心静脉置管为患者输注脂肪乳氨基酸（17）葡萄糖（11%）注射液（费森尤斯卡比华瑞制药有限公司，国药准字H20103135，规格：1 440 mL/袋），24 h连续输注。研究组患者采取早期肠内营养治疗，患者入住重症病房（ICU）24~48 h内留置鼻胃管[纽迪希亚制药（无锡）有限公司，型号：2.00 mm（CH6-60）]，为刺激肠蠕动，先在胃管内缓慢滴注250 mL 0.9%氯化钠溶液，肠内营养混悬液[纽迪希亚制药（无锡）有限公司，国药准字H20103536，规格：0.75 kcal/mL]采用肠内营养输注泵持续泵入，确保肠内营养混悬液温度维持在38~40℃，200 mL/次，观察记录患者胃肠道耐受情况，以调整输注速度、增减用量。为防止胃液反流，每次输注至肠内营养结束后30 min内均需保持患者头部抬高约35°。在治疗期间监测患者血糖，当患者血糖>10 mmol/L，进行胰岛素降糖。两组患者均持续干预2周后进行疗效评估。

**1.3 观察指标** ①营养指标。分别于治疗前后采集患者空腹外周静脉血2 mL，置于离心机（2 500 r/min,10 min），提取血清，保存在-20℃冰箱中，以待检测，采用全自动特定蛋白分析仪（深圳市国赛生物技术有限公司，型号：

Omlipo）检测患者血清前白蛋白、转铁蛋白水平；留取患者24 h尿液，采用凯氏定氮法测定机体氮排出量，计算氮平衡水平，氮平衡=24 h氮摄入量（g/d）-24 h氮排出量（g/d）。②胃肠黏膜屏障功能评价指标。血液采集方法同①，肝素抗凝，置于离心机离心（2 000 r/min,20 min），提取血浆后，采用酶联免疫吸附法检测患者血浆二胺氧化酶、肠型脂肪酸结合蛋白水平，应用紫外可见分光光度计[哈希水质分析仪器（上海）有限公司，型号：DR6000]检测D-乳酸水平。③炎症因子。采血制备、离心方法同①，血液不进行抗凝处理，离心取血清，采用酶联免疫吸附法检测患者血清肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-8、白细胞介素-6水平。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 26.0统计学软件分析数据，计量资料经S-W检验符合正态分布，以( $\bar{x} \pm s$ )表示，采用t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者营养指标比较** 与治疗前比，治疗后两组患者氮平衡、血清前白蛋白、血清转铁蛋白水平均升高，且研究组高于对照组，差异均有统计学意义（均P<0.05），见表1。

**2.2 两组患者胃肠黏膜屏障功能指标比较** 与治疗前比，治疗后两组患者血浆D-乳酸、肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平均降低，且研究组低于对照组，差异均有统计学意义（均P<0.05），见表2。

**2.3 两组患者炎症因子水平比较** 与治疗前比，治疗后两组患者血清肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-8、白细胞介素-6水平均降低，且研究组低于对照组，差异均有统计学意义（均P<0.05），见表3。

表 1 两组患者营养指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	氮平衡 (g/d)		前白蛋白 (mg/L)		转铁蛋白 (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	-13.31±2.16	-0.07±0.03*	214.05±20.49	238.05±23.96*	1.69±0.34	2.44±0.56*
研究组	29	-13.12±1.97	1.67±0.56*	214.13±20.05	252.57±20.12*	1.69±0.30	2.79±0.53*
t 值		0.355	17.284	0.015	2.533	0.000	2.483
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\*P<0.05。

表 2 两组患者胃肠黏膜屏障功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	D-乳酸 (mg/L)		肠型脂肪酸结合蛋白 (ng/mL)		二胺氧化酶 (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	20.03±6.36	15.80±4.87*	29.52±3.46	23.74±3.94*	4.65±0.88	3.36±0.72*
研究组	29	20.19±5.11	12.03±3.73*	28.49±3.51	15.73±3.99*	4.38±0.79	2.27±0.55*
t 值		0.107	3.349	1.144	7.821	1.248	6.556
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\*P<0.05。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	肿瘤坏死因子- $\alpha$ (ng/L)		白细胞介素-8(pg/mL)		白细胞介素-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	53.96 $\pm$ 12.65	39.53 $\pm$ 12.52*	264.57 $\pm$ 70.61	152.72 $\pm$ 43.46*	166.25 $\pm$ 29.88	89.83 $\pm$ 26.75*
研究组	29	53.92 $\pm$ 11.80	31.72 $\pm$ 8.62*	285.25 $\pm$ 33.04	110.83 $\pm$ 51.61*	163.00 $\pm$ 22.85	66.02 $\pm$ 21.59*
<i>t</i> 值		0.013	2.795	1.436	3.409	0.471	3.778
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\**P*<0.05。

3 讨论

重型颅脑损伤属于危重病，多数患者术后不能主动进食，机体代谢所需营养物质不足，易导致患者代谢紊乱、营养不良、免疫力下降等，若不及时采取措施干预，会影响机体恢复，导致致残率和死亡率升高，严重威胁患者生命安全和生活质量<sup>[6]</sup>。给予重型颅脑损伤患者营养支持能够为机体维持组织器官结构与正常生理功能提供能量。临床常采用直接将营养物质输送到患者体内的肠外营养治疗，但长期应用会导致肝脏酶学异常、胆汁淤积、胆囊炎等并发症的发生，严重时甚至可导致肠黏膜的废用性萎缩。与肠外营养治疗相比，早期肠内营养支持经鼻饲管提供细胞代谢所需能量，更符合机体生理状态，具有改善患者胃肠功能、预防内毒素及肠道菌群移位的优势，可有效降低病死率<sup>[7-8]</sup>。

重型颅脑损伤患者发生营养不良的概率非常高，氮平衡是指机体摄入氮和排出氮的平衡状态，可反映机体蛋白质代谢情况；前白蛋白作为由肝细胞合成的机体组织修补材料，是一种灵敏的营养蛋白质指标，可通过测定其在血浆中的浓度判断机体营养状态；转铁蛋白在急性时相反应中降低，其可在机体营养不良时下降，在炎症、恶性病变时随着白蛋白、前白蛋白变化，反映机体营养状态<sup>[9-10]</sup>。本研究中，与治疗前比，治疗后两组患者氮平衡、血清前白蛋白、血清转铁蛋白水平均升高，且研究组高于对照组，提示采用早期肠内营养治疗对改善重型颅脑损伤患者营养状态有积极作用。有研究表明，营养不良是导致手术并发症增多的主要因素，早期肠内营养治疗可有效为机体提供合理的营养物质，使机体组织的分解代谢降低到合理水平，有助于改善患者营养状态，利于稳定机体内环境<sup>[11]</sup>。氮平衡对维持机体蛋白质和组织修复起关键作用，若长期处于负氮平衡状态则严重影响预后，因此临床治疗的关键点之一是减少机体氮的丢失，纠正患者负氮平衡，早期肠内营养治疗能够有效促进肝脏蛋白质合成，并减少内源性蛋白质分解，从而可显著减轻患者负氮平衡，促进患者恢复<sup>[12]</sup>。

维持机体胃肠黏膜屏障功能依赖于完整的肠黏膜上皮、肠道内分泌物、肠道蠕动、肠道内正常菌群和肠道免

疫系统等。胃肠功能障碍可作为患者病情危重程度的提示，对于重型颅脑损伤患者，胃肠功能紊乱是极常见的，重型颅脑损伤后患者胃肠黏膜在机体缺氧、缺血状态下出现屏障功能受损，使胃肠道营养吸收率下降，进而导致机体发生营养不良与其他胃肠道不良反应的风险增加<sup>[13]</sup>。D-乳酸是一种肠道细菌发酵的代谢产物，人体内不具备分解代谢D-乳酸的酶系统，当肠道发生急性损伤时，肠道中细菌产生的大量D-乳酸通过受损肠道黏膜入血，其水平升高与肠黏膜受损程度呈正相关，因此检测患者血浆D-乳酸可反映机体肠黏膜损伤程度和通透性变化，是评价重型颅脑损伤患者肠黏膜损伤的有效标志物；肠型脂肪酸结合蛋白作为脂肪酸载体蛋白的一种，主要位于小肠黏膜微绒毛尖端，占肠黏膜细胞蛋白总量的2%~3%，当机体遭受到缺氧、缺血及再灌注损害时，肠上皮细胞通透性增加，肠型脂肪酸结合蛋白释出，是反映早期肠缺血的指标；二胺氧化酶是一种存在于小肠黏膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶，其活性与黏膜细胞的核酸与蛋白合成密切相关，通过检测二胺氧化酶水平可了解肠道屏障的损伤程度和完整性<sup>[14-15]</sup>。本研究中，与治疗前比，治疗后两组患者血浆D-乳酸、二胺氧化酶、肠型脂肪酸结合蛋白水平均降低，且研究组低于对照组，提示早期肠内营养支持有助于维护患者胃肠黏膜屏障保护功能。早期肠内营养支持能够刺激肠道蠕动，促进分泌胃肠激素并影响肠道血流灌注，保护胃肠黏膜屏障<sup>[16]</sup>。早期肠内营养治疗能够维持肠黏膜结构与功能的完整性，减少肠道细菌移位和肠源性感染，同时早期肠内营养治疗可促进肠蠕动恢复，减轻腹胀和肠黏膜损伤，促进肠黏膜生长和运动，纠正重型颅脑损伤患者内脏循环障碍，增强机体抵抗力，减少并发症的发生。相关研究表明，早期肠内营养治疗所用的肠内营养混悬液可中和胃酸，减少胃肠黏膜损伤；早期肠内营养治疗是有效的胃肠功能保护措施，减少了胃肠功能障碍的发生率<sup>[17-18]</sup>。

颅脑损伤的预后及继发性创伤与炎症因子的介导密切相关。肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在正常脑组织中含量极低，颅脑损伤后，血管内皮细胞、星形细胞及小胶质细胞释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ ，增强巨噬细胞、多形核白细胞的活性，加重机



体炎症状态；颅脑损伤后，由小胶质细胞分泌释放的白细胞介素-8通过激活和趋化中粒细胞、嗜碱性单粒细胞等细胞促进生成氧化代谢产物，会加剧炎症反应；而白细胞介素-6通过介导肝细胞合成急性期蛋白的过程，参与炎症反应<sup>[19-21]</sup>。本研究中，与治疗前比，治疗后两组患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8、白细胞介素-6水平均降低，且研究组低于对照组，表明给予重型颅脑损伤患者早期肠内营养治疗可减轻患者炎症反应。肠内营养治疗可促进机体胃肠蠕动，加速肠内血液循环，使内分泌激素发挥作用，减少重型颅脑损伤患者肠道内细菌移位，从而控制炎症反应。早期肠内营养治疗符合人体生理特点，能够改善和维持胃肠道固有菌群的生长，恢复肠道菌群平衡，且其对患者的各类免疫状态及细胞因子表达均有积极的控制和改善作用<sup>[22-23]</sup>。

综上，采用早期肠内营养治疗重型颅脑损伤效果显著，能够有效提高机体营养水平，增强患者胃肠黏膜屏障保护功能，抑制机体炎症反应，值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1] GREEN S M, HAUKOOS J S, SCHRIGER D L. How to measure the glasgow coma scale[J]. *Ann Emerg Med*, 2017, 70(2): 158-160.
- [2] 赵杰, 武燕, 陈静, 等. 幽门后早期肠内营养在重型颅脑损伤病人中的应用[J]. *肠外与肠内营养*, 2020, 27(4): 235-239.
- [3] 杨江胜, 朱祖福, 沈丽萍, 等. 急性脑卒中伴吞咽障碍患者不同时期肠内营养支持的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(19): 3053-3056.
- [4] 秦殊, 顾宇丹, 费雅雅, 等. 早期肠内营养和延期肠内营养对重型颅脑外伤患者术后的影响比较[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(8): 88-91.
- [5] 中国医师协会神经损伤培训委员会, 中华医学会神经外科分会颅脑创伤学组, 中国医师协会神经修复学专业委员会颅脑创伤修复学组. 中国成人重型颅脑损伤大骨瓣开颅手术标准技术专家共识[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2020, 6(2): 68-75.
- [6] 何易培, 张玲, 咎学琴, 等. 分级食物对脑损伤吞咽障碍患者吞咽功能的影响[J]. *上海医学*, 2020, 43(1): 42-45.
- [7] 曾小康, 胡炜, 朱英, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道菌群与感染的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(8): 1186-1190.
- [8] YI L J, TIAN X, SHI B, et al. Early enteral nutrition supplemented with probiotics improved the clinical outcomes in severe head injury: Some promising findings from Chinese patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(17): e15426.
- [9] LI X, YANG Y, MA Z F, et al. Enteral combined with parenteral nutrition improves clinical outcomes in patients with traumatic brain injury[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(3): 530-536.
- [10] ARABI Y M, AL-DIRZI H M, MEHTA S, et al. Association of protein intake with the outcomes of critically ill patients: A post hoc analysis of the PermiT trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(5): 988-996.
- [11] 雷蕾, 张永玺, 刘雷, 等. 早期肠内营养在重型颅脑损伤合并腹部创伤术后患者的临床应用[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(7): 970-973.
- [12] 任征, 王立成, 汪海峡, 等. 术后早期肠内营养和肠外营养对肠道手术预后的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(1): 137-139.
- [13] FAN M, WANG Q, FANG W, et al. Early enteral combined with parenteral nutrition treatment for severe traumatic brain injury: Effects on immune function, nutritional status and outcomes[J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31(4): 213-220.
- [14] YE H D D, HEYLAND D K. Enteral nutrition in traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(3): 649-650.
- [15] 吴晶, 傅丹. 早期肠外营养和肠内营养支持治疗颅脑损伤合并糖尿病的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(3): 65-67.
- [16] DU T, JING X, SONG S, et al. Therapeutic effect of enteral nutrition supplemented with probiotics in the treatment of severe craniocerebral injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2020, 139(3): e553-e571.
- [17] 柳青, 李芳, 李伯恩, 等. 早期肠内营养对重症肺炎合并胃肠功能障碍患者肠黏膜屏障功能及预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(9): 1458-1461.
- [18] 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.
- [19] 葛凤, 蒋云召, 陆华, 等. 重型颅脑外伤术后颅内感染患者高迁移率族蛋白 B-1 和炎症因子表达水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(17): 2661-2664.
- [20] BUKHARI A, TASLIM N, AS'AD S, et al. Comparison of different early enteral feeding formulas on critically ill patients[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2020, 66 (Supplement): S2-S10.
- [21] AL-DORZI H M, ARABI Y M. Prevention of gastrointestinal bleeding in critically ill patients[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27(2): 177-182.
- [22] DICKERSON R N, CRAWFORD C N, TSIU M K, et al. Augmented renal clearance following traumatic injury in critically ill patients requiring nutrition therapy[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1681.
- [23] OHBE H, JO T, MATSUI H, et al. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(2): 378-384.