

免疫微生态肠内营养方案可改善重症急性胰腺炎患者肠道菌群和预后

李易晨* 柏承文

深圳市人民医院急诊科, 广东深圳 518000

摘要 目的:研究免疫增强型(IE)与免疫微生态(IM)肠内营养方案对重症急性胰腺炎(SAP)患者肠道菌群及预后的影响。方法:选择86例符合早期肠内营养支持的SAP患者病例资料,采用数字表随机法分为IE组(43例)和IM组(43例),均给予相同的基础治疗和对症支持治疗,在此基础上IE组给予免疫增强型肠内营养方案,IM组给予免疫微生态肠内营养方案。治疗前、治疗7d后取粪便标本检测并比较2组肠道菌群变化;进行急性生理学与慢性健康状况评估(APACHE)Ⅱ、Ranson及Balthazar CT评分,比较2组预后;记录2组患者并发症发生情况。结果:2组治疗7d后双歧杆菌均较治疗前明显增加,IM组乳杆菌较治疗前明显增加,肠杆菌数量明显减少(P 均 <0.05)。治疗7d后IM组双歧杆菌、乳杆菌数量明显高于IE组,肠球菌、肠杆菌数量均低于IE组(P 均 <0.05)。2组均无死亡病例,2组治疗7d后Balthazar CT评分差异无统计学意义($P>0.05$)。IM组住院时间短于IE组,住院费用低于IE组(P 均 <0.05)。IM组感染发生率明显低于IE组(16.28% vs 27.91%, $P<0.05$)。2组肠内营养不耐受、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、胰腺囊肿发生率比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。结论:SAP患者早期应用免疫微生态肠内营养方案在改善肠道菌群和预后、降低感染方面均优于免疫增强型肠内营养方案。

关键词 免疫增强型; 免疫微生态; 重症急性胰腺炎; 肠道菌群; 预后; 影响

中图分类号 R576 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20230107

Immune microecological enteral nutrition can improve intestinal flora and prognosis in patients with severe acute pancreatitis LI Yi-cheng*, BAI Chen-gwen. Department of Emergency, Shenzhen People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China

Corresponding author: LI Yi-cheng, E-mail: 1072295304@qq.com

Abstract Objective: To investigate the effects of immuno-enhanced (IE) and immunomicroecology (IM) enteral nutrition regimen on intestinal flora and prognosis of patients with severe acute pancreatitis (SAP). Method: A total of 86 SAP patients eligible for early enteral nutrition support were randomly divided into IE group (43 cases) and IM group (43 cases) by a digital table method. Both groups were given the same basic treatment and symptom-specific supportive treatment. On this basis, IE group was given immune-enhanced enteral nutrition program, and IM group was given immune-microecological enteral nutrition program. Fecal samples were collected before and 7 days after treatment and the changes of intestinal flora in the two groups were compared. Acute physiology and chronic health status assessment (APACHE) Ⅱ, Ranson and Balthazar CT scores were performed to compare the prognosis of the two groups. Complications were recorded in the two groups. Results: After 7 days of treatment, the number of *bifidobacterium* in 2 groups was significantly increased, that of *lactobacillus* in IM group was significantly increased, and that of *Enterobacterium* in IM group was significantly decreased as compared with those before treatment (all $P<0.05$). The number of *enterobacter* in IM group was significantly less than that before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 7 days of treatment, the number of *bifidobacterium* and *Lactobacillus* in IM group was significantly larger than that in IE group, while the number of *enterococcus* and *Enterobacter* in IM group was less than that in IE group ($P<0.05$). There were no deaths in the two groups, and there was no significant difference in Balthazar CT score between the two groups after 7 days of treatment ($P>0.05$). The hospital stay in IM group was shorter than that in IE group, and the hospitalization cost was lower than that in IE group ($P<0.05$). The incidence of infection in IM group was significantly lower than that in IE group (16.28% vs 27.91%, $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of enteral feeding intolerance, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), acute respiratory distress syndrome (ARDS) and pancreatic cyst between 2 groups ($P>0.05$). Conclusion: Early application of IM enteral nutrition program in SAP patients is not superior to IE enteral nutrition program in improving intestinal flora, improving prognosis and reducing infection.

Key words Immune enhanced type; Immune microecology; Severe acute pancreatitis; Intestinal flora; Prognosis; influence

* 通信作者: 李易晨, E-mail: 1072295304@qq.com, 广东省深圳市罗湖区东门北路1017号

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)起病急,病程进展快,可引发胰腺组织细菌感染、全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等,病死率高达 20% ~ 40%^[1]。SAP 因胰腺病变,易导致肠道生态环境改变、肠道菌群失调,引起炎症级联反应、菌血症及弥漫性血管内凝血等。因此,早期联合肠内免疫、微生态营养支持对菌血症、腹腔感染的防治和改善肠道菌群有重要作用,所以 SAP 患者早期肠内营养支持已被公认为积极有效的治疗策略^[2]。但营养支持方案的选择尚存在争议,本研究观察免疫增强型 (immune enhancement, IE) 肠内营养与免疫微生态 (immune microecology, IM) 肠内营养方案对 SAP 患者肠道菌群及预后的影响。

资料与方法

一般资料 深圳市人民医院 2018 年 1 月-2019 年 1 月收治 86 例 SAP 患者,采用数字表随机分为 2 组,IE 组 43 例,年龄 21 ~ 63 岁;IM 组 43 例,年龄 23 ~ 65 岁;2 组患者年龄、Ranson 评分、急性生理学及慢性健康状况评估系统 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分、性别、病因构成比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合《急性胰腺炎诊治指南》中 AP 诊断标准,且有以下表现之一者:①器官衰竭;②胰腺坏死、胰腺囊肿等局部并发症;③Ranson 评分 ≥ 3 分,或急性胰腺炎 Balthazar CT 分级为 II 级及以上;④APACHE II 评分 ≥ 8 分;(2)年龄 18 ~ 65 岁,发病 48 h 内入院。排除标准:①伴有肠道菌群紊乱引起的腹泻患者;②原发性胃肠道功能失调,或继发性严重胃肠功能失调,无法行肠内营养支持者;③出现并发症需行外科手术治疗者;④近 3 个月内接受过激素治疗或有免疫增强剂应用史者;⑤代谢功能亢进或减低者;⑥开始肠内营养治疗后转科或放弃治疗者;⑦合并妊娠者。本研究经院医学伦理委员会批准,患者及家属知情并签署同意书。

方法 患者入院后均给予禁食、胃肠减压,给予抗感染、抑制胰酶活性及抑酸等对症治疗,补充血容量、维持水、酸碱及电解质平衡等支持治疗及 SAP 基础治疗。入院后 48 h 左右给予肠内营养,所有患者均采用鼻-空肠管饲喂养,置入后经 X 线进行透视确认营养管的位置。使用复尔凯针刺式瓶装英特泵管和复尔凯配套营养泵[纽迪希亚贸易(上海)有限公司]匀速泵入。IM 组给予免疫微生态肠内营养,包括营养液采用能全力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司,国药准字 H20010284]、3 L 袋营养液(华瑞公司)、水溶性膳食纤维、谷氨酰胺粉剂[美国美瑞克斯 (MET-Rx) 公司]、三联活菌制剂(上海信谊制药厂),由营养师根据患者所需能量及最终使用的肠内营养制剂剂量设定处方,基础能量消耗按 Harris-Benedict 公式推算,确保每日热量、氮量与预设一致。首日用量为全量的 1/3,分 3 段以 20 ~ 30 mL/h 速度慢滴注入,肠内营养不足部分由肠外营养供给。在第 2 ~ 3 天逐渐增加至全量,以 70 ~ 100 mL/h 快滴,分 3 段 (10:00, 15:00; 20:00) 注入,益生菌用注射器经鼻-空肠管单独推注,6 g/d。IE 组给予免疫增强型肠内营养,采用瑞能(华瑞制药有限公司,国药准字 H20040723),每日热量、氮量与 IM 组一致,由营养师根据患者所需能量及最终使用的肠内营养制剂剂量设定处方,但不给予水溶性膳食纤维、谷氨酰胺粉剂和三联活菌制剂。泵入量及方法同 IM 组,2 组肠内营养支持治疗均为 7 d。

观察指标 ①肠内营养支持治疗前、治疗 7 d 后采用平板活菌计数法行肠道菌群检测。②2 组患者肠内营养支持治疗前、治疗 7 d 后急性胰腺炎 Balthazar CT 评分(共 10 分:胰腺炎 4 分和胰腺坏死程度 6 分。 ≥ 4 分为 SAP,评分越高病情越严重)。③2 组住院时间、住院费用、治疗期间并发症发生情况,包括感染(肺部感染、泌尿系统感染等)、肠内营养不耐受、MODS、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、胰腺囊肿等。

统计学分析 应用 SPSS 18.0 统计学软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,计数资料用百分

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	男 [例 (%)]	胆源性/酗酒 暴饮暴食/高脂血症	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	Ranson 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
IE 组	43	19(44.18)	18/15/10	48.7 $\pm$ 10.9	4.82 $\pm$ 0.43	13.27 $\pm$ 2.08
IM 组	43	20(46.51)	17/15/11	49.3 $\pm$ 11.4	5.04 $\pm$ 0.37	13.86 $\pm$ 2.19
t/χ^2		0.160	0.373	0.219	0.309	0.482
P 值		0.814	0.716	0.871	0.782	0.607

数(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

肠道菌群变化 2组治疗前双歧杆菌、类杆菌、乳杆菌数量比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗7d后,2组双歧杆菌明显增加,IM组乳杆菌明显增加(P 均 < 0.05),IM组双歧杆菌、乳杆菌数量明显高于IE组(P 均 < 0.05),见图1~2、表2。

2组治疗前肠球、肠杆菌数量比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗7d后IM组肠杆菌数量明显减少($P < 0.05$),IM组肠球菌、肠杆菌数量均低于IE组(P 均 < 0.05),见表3。

预后 2组均无死亡病例。2组治疗前、治疗7d后Balthazar CT评分比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。IM组住院时间短于IE组,住院费用低于IE组(P 均 < 0.05),见表4。

并发症发生情况 IM组感染发生率低于IE组($P < 0.05$)。2组肠内营养不耐受、MODS、ARDS、胰腺囊肿发生率比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表5。

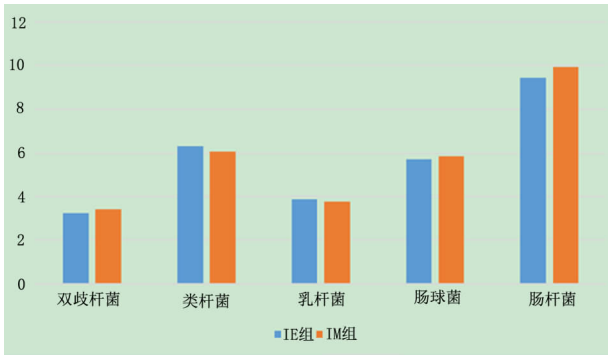


图1 2组治疗前肠道菌群比较

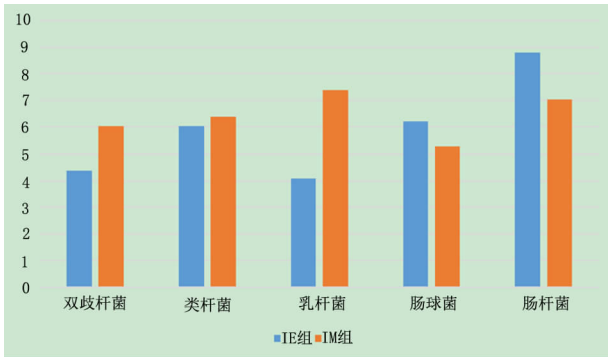


图2 2组治疗7d后肠道菌群比较

表2 2组患者肠道益生菌数量变化(In/d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	双歧杆菌		类杆菌		乳杆菌	
		治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d
IE组	43	3.26±0.59	4.38±0.71*	6.29±0.81	6.05±0.72	3.86±0.44	4.09±0.50
IM组	43	3.42±0.49	6.05±0.93*	6.07±0.73	6.38±0.92	3.76±0.59	7.38±0.86*
<i>t</i> 值		0.973	11.386	-0.830	1.243	-0.492	17.862
<i>P</i> 值		0.137	<0.001	0.283	0.087	0.629	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表3 2组患者肠道肠球菌、肠杆菌数量变化[In/d, $\bar{x} \pm s$]

组别	例	肠球菌		肠杆菌	
		治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d
IE组	43	5.71±0.42	6.21±0.75	9.42±1.08	8.80±0.97
IM组	43	5.83±0.51	5.27±0.84	9.92±1.25	7.05±0.73*
<i>t</i> 值		0.813	-7.246	0.792	-10.826
<i>P</i> 值		0.290	0.002	0.317	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表4 2组治疗前、治疗7d、住院时间、住院费用比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Balthazar CT评分		住院时间	住院费用
		治疗前	治疗7d	(d)	(万元)
IE组	43	5.83±0.51	3.08±0.40*	26.72±3.16	3.91±0.62
IM组	43	5.62±0.47	2.71±0.32*	21.05±2.21	3.16±0.41
<i>t</i> 值		0.281	-0.729	-7.193	-4.825
<i>P</i> 值		0.838	0.380	0.008	0.028

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 5 2 组患者并发症发生情况比较[例(%)]

组别	例	感染	肠内营养不耐受	MODS	ARDS	胰腺囊肿
IE 组	43	12(27.91)	6(13.95)	9(20.93)	5(11.63)	2(4.65)
IM 组	43	7(16.28)	7(16.28)	8(18.60)	5(11.63)	1(2.33)
χ^2 值		-4.081	0.984	-0.713	0.000	0.673
P 值		0.036	0.107	0.382	1.000	0.448

讨 论

SAP 是一种全身性炎症反应性疾病,一是早期由于胰酶的激活,释放大 量炎症因子引起强烈炎症反应,即 SIRS 和 MODS^[3];二是由于细胞内毒素、炎性因子等破坏了肠黏膜屏障,导致肠道内菌群易位,引发胰周及全身感染,最终诱发 MODS^[4]。而 90% 以上的继发感染均是肠道细菌易位所致。SAP 是消耗性疾病,患者多伴有严重的代谢功能和营养素代谢紊乱,处于负氮平衡状态,且治疗期间禁食、禁饮,吸收功能障碍等机体能量摄入相对或绝对不足,极易因营养不良而出现免疫防御功能低下及多器官功能障碍。因此保护肠道黏膜的屏障功能,防治肠道细菌易位并加强营养是改善 SAP 患者预后的重要措施之一。研究显示,给予 SAP 患者对症、支持等基础治疗会不同程度地影响肠道菌群与胃肠功能,多数患者会表现出肠蠕动消失,在治疗后 48 ~ 72 h 内逐渐恢复肠鸣音,并开始排气排便等^[5]。

近年来,随着微生物生态学研究的不断深入,利用益生菌制剂调节肠道菌群已开始 在临床用于多种疾病的治疗,以效果好,不良反应少逐渐引起国内外的关注,已成为一种新的辅助治疗方法^[6]。临床使用的益生菌主要有双歧杆菌、乳酸杆菌、类杆菌等。本研究在患者治疗后 48 h 左右分别给予 IE 与 IM 两种肠内营养方案治疗,此时患者液体平衡出现,应激反应趋于稳定,肠道功能逐渐恢复,此时行肠内营养支持治疗可为肠道黏膜直接提供所需的营养物质,是符合人体正常生理的治疗措施,可改善患者肠道菌群状态,增强生物和免疫屏障功能,保护肠道黏膜的屏障功能,因此多数学者提出只要 SAP 患者存在部分胃肠和吸收功能,就应当给予肠内营养支持治疗^[7]。本研究治疗 7 d 后 IM 组双歧杆菌、乳杆菌数量明显多于 IE 组,肠球菌、肠杆菌数量均低于 IE 组。研究显示,SAP 患者肠道内环境会发生显著改变,表现在双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少,肠杆菌增加。肠道菌群失调可增加 SAP 患者肠道感染的风险,还可能导致感染转移或扩散。IM 方案治疗可直接补充肠道生理活菌,对肠道菌群有调整作用,IM

组益生菌数量增加,有害细菌的过度繁殖相应受到抑制,因此 IM 组患者治疗 7d 后感染发生率为 16.28%,明显低于 IE 组的 27.91%。说明免疫微生态肠内营养支持治疗在改善肠道菌群方面效果优于 IE,而且可起到控制感染、促进胰腺功能恢复的作用。

IM 肠内营养优于 IE 的原因可能是 IM 营养方案采用能全力,内含谷氨酰胺,增加了谷氨酰胺补充途径。IM 方案联合三联活菌制剂有助于稳定肠道菌群,大大降低了肠道内毒素扩散的风险,达到控制炎症反应,减少白蛋白消耗的目的。肠内营养支持最常见的并发症就是腹胀、胃残余量增多、腹泻、呕吐、便秘、返流等喂养不耐受,多发生于肠内营养初期营养液的配方不当,或使用高渗营养液时,发生率约为 20% ~ 40%。比较两种肠内营养支持患者腹泻等并发症发生率,不仅可判断是否发生肠道菌群失调,而且对评价营养支持方式的合理性有积极的作用。

参 考 文 献

1 Olivares J, Ayala L, Salas-Salvadó J, et al. Assessment of risk factors and test performance on malnutrition prevalence at admission using four different screening tools[J]. Nutr Hosp, 2014, 29(3): 674-680.

2 张远军. 益生菌联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(9): 124-125, 128.

3 牛高华, 曹艳茹, 赵然楚, 等. ω-3 鱼油脂肪乳注射液对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及肠道微生物定植抗力的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2016, 16(1): 52-53.

4 Cereda E, Klersy C, Pedrolli C, et al. The geriatric nutritional risk index predicts hospital length of stay and in-hospital weight loss in elderly patients[J]. Clin Nutr, 2015, 34(1): 74-78.

5 Munk T, Beck AM, Holst M, et al. Positive effect of protein-supplemented hospital food on protein intake in patients at nutritional risk: a randomised controlled trial[J]. J Hum Nutr Diet, 2014, 27(2): 122-132.

6 Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies[J]. Nutr Clin Pract, 2014, 29(1): 29-43.

7 李君秋, 肖铁刚, 阙任辉, 等. 基于调节肠道菌群探讨大承气汤治疗急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(6): 758-761.