

. 论 著 .

鼻饲置管深度对重型颅脑损伤患者肠道菌群的影响

荣 亮 祝小梅 申松波 胡 玮

【摘要】目的 探讨鼻饲置管深度对重型颅脑损伤患者肠道菌群的影响。**方法** 2015年6月至2016年6月收治符合标准的重型颅脑损伤126例,根据鼻饲插管深度分为鼻胃管组(66例)和鼻肠管组(60例)。利用高通量实验测序分析患者肠道菌群的分布和多样性,采用Logistic回归分析检验院内感染与肠道菌群的关系。**结果** 与鼻胃管组相比,鼻肠管组肠道菌群数量明显增多($40\ 310.6\pm 1\ 115.7$ vs $34\ 473.7\pm 883.4$; $P<0.05$),双歧杆菌属相对丰度也明显增高[(44.8 ± 9.7)% vs (11.8 ± 10.6)%]; $P<0.05$],而肠球菌属相对丰度明显降低[(7.7 ± 5.5)% vs (4.3 ± 9.5)%]; $P<0.05$],艰难梭菌属相对丰度也明显降低[(26.5 ± 4.5)% vs (2.9 ± 1.1)%]; $P<0.05$]。Logistics回归分析显示菌群多样性增多是造成院内肺炎的危险因素(OR=208.580,95% CI为14.877~2924.311; $P=0.000$),而菌群的种类数(OR=0.0004,95% CI为0.000~0.163; $P=0.010$)和双歧杆菌属的增多是抑制胃肠道感染发生的重要因素(OR=0.006,95% CI为0.000~0.248; $P=0.007$)。**结论** 对重型颅脑损伤,鼻肠管喂养可导致肠道内细菌种类数和双歧杆菌属相对丰度的增多,在不增加菌群多样性的前提下,细菌总种类数目和双歧杆菌的增多是预防患者发生院内胃肠道感染的保护因素。

【关键词】 重型颅脑损伤;肠内营养;鼻饲;置管深度;肠道菌群;院内感染

【文章编号】 1009-153X(2017)03-0152-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5

Effects of different feeding methods on gut microbiota in patients with severe traumatic brain injury

RONG Liang¹, ZHU Xiao-mei², SHEN Song-bo¹, HU Wei¹. 1. Department of Neurosurgery, Huangshi Municipal Central Hospital; 2. Medical Department of Serious Illness, Huangshi Municipal Central Hospital, Huangshi 435000, China

【Abstract】 Objective To compare the characteristics of gut microbiota between the patients with severe traumatic brain injury (sTBI) receiving small intestinal feeding and ones receiving gastric feeding. **Methods** One hundred and twenty-six patients with sTBI were divided into two groups, i.e. group A in which 66 patients received gastric feeding and group B in which 60 received small intestinal feeding. The distribution and diversity of gut microbiota were detected by Illumina sequencing in both the groups. The factors related to the bacterial flora were analyzed in the patients with nosocomial infection. **Results** The total bacterial species number and Bifidobacterium abundance were significantly more in group B than that in group A ($P<0.05$). However, Enterococcus and Clostridium abundances were significantly higher in group A than that in group B ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that a more complex diversity of gut microbiota was the risk factor of the nosocomial pneumonia. The increases in the total bacterial species number and Bifidobacterium abundance were the important factors to inhibit the nosocomial gastrointestinal tract infection ($P<0.05$) in the patients with STBI. **Conclusions** The increases in the total bacterial species number and Bifidobacterium abundance can be produced by small intestinal feeding in the patients with sTBI. Under the circumstance of not increasing the microbiota diversity, the increases in total bacterial species number and Bifidobacterium abundance were the protective factors for nosocomial gastrointestinal tract infections in the patients with STBI.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Feeding method; Gut microbiota; Nosocomial infection

重型颅脑损伤具有较高的病死率和致残率^[1]。颅脑损伤会使患者的抵抗力下降,增加院内细菌性感染的危险性^[2]。早期、合理的肠内营养是颅脑损伤患者最常见的营养途径^[3]。本研究探讨鼻胃管和鼻肠管进行肠内营养对重型颅脑损伤患者肠道菌群和并发症的影响,为临床选择合适的肠内营养方式提

供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①年龄18~50岁;②头部AIS评分 ≥ 4 分;③入院时GCS评分 ≤ 8 分;④人工肠内营养持续时间大于3 d;⑤无其他基础性疾病或慢性非传染性疾病。2015年6月至2016年6月收治符合标准的重型颅脑损伤126例,其中男58例,女68例;平均年龄为(32 ± 4.8)岁;肥胖患者21例;入院时GCS评分为(5.6 ± 2.1)分;入院时肠内营养能量需求量为(20.6 ± 2.1)kCal/(kg·d)。根据鼻饲插管深度分为

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.03.008

作者单位:435000 湖北,黄石市中心医院神经外科(荣 亮、申松波、胡 玮),重症医学科(祝小梅)

通讯作者:祝小梅,E-mail:zhuxiaomei0126@163.com

鼻胃管组(66例)和鼻肠管组(60例)。两组患者性别、年龄和入院时疾病严重程度无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 插管方法 鼻胃管组采用传统置管法置入鼻胃管^[4]。鼻肠管组采用螺旋型鼻肠管,当患者采用传统方法置入鼻胃管后,向胃内注气约300 ml使幽门开放,同时在X线引导下穿过幽门缓慢推进至Treize韧带远端,固定鼻肠管^[5]。两组患者输注营养液的种类根据指南^[6]由主管医生决定,且一切喂养食物种类相同。

1.3 肠道菌群评估指标 两组患者在进行肠内营养48 h后收集粪便样本,采用专用试剂盒提取粪便总DNA,然后交给深圳市千年盛世基因科技有限公司进行2代基因测序工作。采用Illumina测序方法得到各样本的细菌操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)数目。OTU数目反映微生物群落的种类多少,并计算香农指数反应细菌多样性,同时计算部分特殊菌属,如双歧杆菌、大肠埃希菌、艰难梭菌、肠球菌属等相对丰度。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0进行整理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用Logistics回归分析探讨感染发生情况与细菌种类数和多样性水平的关系; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 菌群分析结果 共收集到粪便样本126份,总DNA在测序后共构建1个shortgun文库,DNA平均读长为298 bp,总序列数为12 356 709条,总OTU数目为4 693 897,超过90%的序列碱基质量在Q30以上。样本条带数在检测达到终点前已达到平台期。鼻肠管组菌群数量和双歧杆菌属相对丰度明显多于鼻胃管组($P<0.05$),鼻胃管组肠球菌属和艰难梭菌属相对丰度明显高于鼻肠管组($P<0.05$),详见表1。

2.2 肠道菌群与院内感染的关系 鼻胃管组患者院

内感染的发生率明显高于鼻肠管组(45.5% vs 18.3%; $P<0.05$),且发生院内感染的主要类型为肺炎和胃肠道感染。Logistics回归分析结果发现菌群多样性是造成院内肺炎发生的危险因素($P<0.05$),而菌群的种类数和双歧杆菌属是胃肠道感染的保护因素($P<0.05$),见表2。

3 讨论

重型颅脑损伤后颅内压增高和下丘脑神经功能紊乱等均可导致胃肠蠕动能力的不足,影响胃的消化能力,从而导致机体营养摄入不良^[7]。重型颅脑损伤后,存在强烈的分解代谢能力和长时间空腹情况,患者需要专门的营养支持^[8]。早期肠内营养可以维持重型颅脑损伤患者的肠道结构和功能^[9]。常用的肠内营养支持方式为鼻饲,根据置管深度分为鼻胃管和鼻肠管。鼻肠管喂养的重型颅脑损伤呼吸机相关性肺炎和其他并发症的发生率明显低鼻胃管喂养的患者,而且鼻肠管喂养可以直接增加机体的能量摄入^[10]。本研究同样发现鼻肠管组院内感染的发生率明显高于鼻胃管组,除此之外,鼻肠管组肠道内菌群种类总数也明显多于鼻胃管组。这提示鼻肠管喂养方式更有助于肠道内营养的摄入。

目前,鼻肠管喂养减少肺炎发生率的原因尚不清楚。一种假说认为是胃内残余量的增加会引发患者的反流和误吸,从而增加肺炎的发生率^[11]。但本研究认为肠道内菌群在其中也可能发挥着重要作用。健康成人肠道内细菌总数约为1 014个,是人体组织细胞总数的10倍,并且肠道菌群的建立和免疫系统的发育有着紧密的联系^[12]。肠道菌群的组成和结构还与肠道内炎症、消化及神经调节,甚至是肥胖都存在联系^[13]。本研究发现鼻饲置管深度影响肠道内细菌总种类数,尽管菌群多样性差异性不明显,但部分菌属,如双歧杆菌、肠球菌和艰难梭菌的占比均发生明显变化,菌群结构的改变会对机体的免疫系统造成直接的影响。Tim等^[14]发现机体存在一个胃肠肺轴系统,使肠道菌群通过某些细胞因子调整肺泡组织的免疫力,从而减少肺炎和因肺炎链球菌导致的脓毒血症的发生率。本研究发现菌群多样性是造成重型颅脑损伤患者发生院内肺炎的重要危险因素。这说明肠道菌群在重型颅脑损伤患者的感染发生上起着重要作用。

重型颅脑损伤患者在鼻饲过程中发生腹泻时,一般认为与鼻饲液的温度、成份的清纯度等相关,这其实是抗生素治疗后引发的伪膜性肠炎,跟艰难梭

表1 两组患者肠道菌群差异性比较

肠道菌群特点	鼻胃管组	鼻肠管组
菌群属水平种类数	34473.7±883.4	40310.6±1115.7*
菌群属水平多样性指数	1.2±0.3	1.2±0.5
双歧杆菌属相对丰度	(11.8±10.6)%	(44.8±9.7)%*
大肠埃希菌属相对丰度	(239.3±90.0)%	(225.2±68.4)%
肠球菌属相对丰度	(7.7±5.5)%	(4.3±9.5)%*
艰难梭菌属相对丰度	(26.5±4.5)%	(2.9±1.1)%*

注:与鼻胃管组相应值比,* $P<0.05$

表2 重型颅脑损伤患者肠道菌群与院内感染关系的Logistics回归分析结构

影响因素	回归系数	标准误	P值	比值比	95%可信区间
肺炎相关因素					
菌群种类数	-0.109	1.171	0.926	0.897	0.090~8.901
菌群多样性	5.340	1.347	0.000	208.580	14.877~2924.311
大肠埃希菌属	0.491	0.327	0.133	1.634	0.861~3.103
双歧杆菌属	-0.127	0.707	0.858	0.881	0.220~3.522
肠球菌属	-0.343	0.400	0.391	0.709	0.324~1.555
艰难梭菌属	1.376	1.085	0.205	3.959	0.472~33.207
胃肠道感染相关因素					
菌群种类数	-7.272	3.016	0.010	0.0004	0.000~0.163
菌群多样性	-0.869	0.798	0.276	0.419	0.088~2.005
大肠埃希菌属	0.131	0.420	0.755	1.140	0.500~2.598
双歧杆菌属	-5.200	1.941	0.007	0.006	0.000~0.248
肠球菌属	0.262	0.866	0.762	1.300	0.238~7.097
艰难梭菌属	0.727	1.785	0.684	2.068	0.063~68.393

菌有关^[15]。本研究虽没有明确指出艰难梭菌与院内胃肠道感染的直接关系,但鼻肠管组患者的艰难梭菌相对丰度却明显低于鼻胃管组,而且鼻胃管组感染发生率也较高,可能因为其他菌属的相互作用抵消了艰难梭菌的直接影响。双歧杆菌是人体成长初期的肠道定植菌,双歧杆菌可与肠上皮细胞粘附,有效地拮抗大肠杆菌和真菌,进而减轻细菌和内毒素移位^[16]。余雪梅等^[17]发现双歧杆菌的肠内营养液可效治疗颅脑损伤合并的腹泻。本研究鼻肠管组患者肠道内的双歧杆菌丰度明显增多,而增多的双歧杆菌也是胃肠道感染的保护因素,提示早期鼻肠管喂养可以预防胃肠道感染的发生。

总之,重型颅脑损伤患者鼻饲置管深度影响肠道菌群结构,鼻肠管喂养可导致肠道内细菌种类数和双歧杆菌属相对丰度增多,在不增加菌群多样性的前提下,增加细菌总种类数目和双歧杆菌的丰度是抑制患者发生院内胃肠道感染的重要因素。

【参考文献】

[1] 郭宏伟,高玉松,罗新名,等. 重型颅脑损伤继发脑梗死的早期防治[J]. 中国临床神经外科杂志,2016,21(7):416-417.

[2] Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta analysis of randomized trials [J]. Crit Care, 2013, 17:v R127.

[3] 刘芳,魏娜,阮征,等. 小肠喂养管在重症脑损伤合

并胃潴留患者中的应用效果[J]. 解放军护理杂志,2013,30(23):72-74.

[4] 高伟. 内镜下经皮胃造口与鼻胃管置入术行肠内营养的并发症比较及护理[J]. 全科护理,2012,10(10):2623-2624.

[5] 金婷,吴丹,鲍龙. 螺旋型鼻肠管与鼻胃管在成人重度颅脑损伤患者中应用效果的比较[J]. 中国医科大学学报,2015,44(6):549-551.

[6] Mcclave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N) [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(2): 159-211.

[7] Krenitsky J. Gastric versus jejunal feeding: evidence for Emotion [J]. Practi Gastroenterol, 2006, 42(9): 49-65.

[8] Acosta EJ, Herrero MI, Conejero GR. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: neurocritical patient [J]. Nutr Hosp, 2011, 26(Suppl 2): 72-75.

[9] 刘慧,王国良. 重型颅脑损伤患者早期肠内营养支持的临床效果观察[J]. 中国临床神经外科杂志,2011,16(6):357-359.

[10] Acosta EJ, Fernández VM, Grau CT, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial [J]. Intensive Care Med, 2010, 36: 1532-1539.

(下转第157页)

AVP强烈的收缩血管,使心脑肾等重要器官缺血缺氧,导致器官进一步损伤。这也可能是下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能降低的原因。其次,神经-内分泌系统过度激活导致机体稳态失衡,进一步激活免疫-炎症调控网络,组织细胞缺血、缺氧。故TBI患者血浆和肽素浓度越高,患者预后越差。

总之,急性重型、特重型TBI患者早期下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能降低,而下丘脑-神经垂体-AVP系统功能亢进。下丘脑-神经垂体-AVP系统功能亢进可能是导致TBI患者预后不良的原因之一。

【参考文献】

- [1] Esposito E, Impellizzeri D, Mazzon E, *et al.* The namp1 inhibitor fk866 reverts the damage in spinal cord injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 66.
 - [2] Harsh V, Yadav P, Kumar A. Traumatic brain injury and hypopituitarism: a legal relationship [J]? *World Neurosurg*, 2014, 82(1-2): e384-e386.
 - [3] 郭俊,陈苏蓉,时忠兰,等. 急性颅脑外伤后血清中甲状腺素的改变及其临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2004, 26(4): 247-248.
 - [4] 盛罗平,陈仁辉,陆林其,等. 急性颅脑损伤后血清甲状腺素和促甲状腺素的研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2004, 3(4): 369-370.
 - [5] Crupi R, Paterniti I, Campolo M, *et al.* Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury [J]. *Pharmacol Re*, 2013, 70(1): 80-89.
 - [6] Anand T, Skinner R. Arginine vasopressin: the future of pressure-support resuscitation in hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2012, 178: 321-329.
 - [7] Lin C, Wang N, Shen ZP, *et al.* Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury [J]. *Peptides*, 2013, 42(4): 43-47.
 - [8] Łukaszyk E, Małyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact [J]. *Adv Med Sci-Poland*, 2015, 60: 335-341.
 - [9] De Fazio MV, Rammo RA, Robles JR, *et al.* The potential utility of blood-derived biochemical markers as indicators of early clinical trends following severe traumatic brain injury [J]. *World Neurosurg*, 2014; 81: 151-158.
 - [10] Dong XQ, Huang M, Yang SB, *et al.* Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury [J]. *J Trauma*, 2011, 71: 1194-1198.
 - [11] Zhang ZY, Zhang LX, Dong XQ, *et al.* Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury [J]. *Peptides*, 2014, 60: 613-6017.
- (2016-11-30收稿, 2017-02-06修回)
-
- (上接第154页)
- [11] Wang X, Dong Y, Han X, *et al.* Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Plos One*, 2013, 8(3): e58838.
 - [12] 王涛,胡旭,吴晓丽,等. 肠道共生微生物与免疫[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(8): 980-986.
 - [13] Vittoria B, Emanuele N, Alfredo G. Functions of intestinal microflora in children [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 31-38.
 - [14] Tim JS, Jacqueline ML, Brendon PS, *et al.* The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. *Gut*, 2016, 65: 575-583.
 - [15] 闫金伟,刘道兵,王青山. 颅脑损伤患者术后抗生素相关性肠炎8例报道[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2005, 10(5): 384-385.
 - [16] 王忠堂,肖光夏,姚咏明,等. 肠道双歧杆菌与烫伤大鼠肠源性细菌/内毒素移位[J]. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(6): 365-369.
 - [17] 余雪梅,邓波,杨咏涛. 膳食纤维、双歧杆菌、焦米糊联合应用于脑损伤腹泻患者效果分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2008, 5(5): 95-97.
- (2016-11-11收稿, 2016-12-21修回)