

· 综 述 ·

重型颅脑损伤肠内营养中辅助添加剂的研究进展

邹国虎 金胜昔 综述 周 游 审校

【关键词】 重型颅脑损伤;肠内营养;免疫增强添加剂;微生态制剂;中药制剂

【文章编号】 1009-153X(2017)10-0730-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

重型颅脑损伤常造成颅内出血或脑挫裂伤等,从而导致颅内压(intracranial pressure, ICP)升高,引起严重后果^[1]。急性颅脑损伤后机体处于高分解、高代谢状态,常伴有应激性胃肠道粘膜受损导致的消化功能障碍,因此,早期合理的营养支持是降低重型颅脑损伤病死率的重要环节^[2]。目前,肠内营养(enteral nutrition, EN)越来越受到重视^[3]。本文就重型颅脑损伤肠内营养中辅助添加剂的研究进展进行综述。

1 免疫增强添加剂

1.1 谷氨酰胺 Painter 等^[4]认为 EN 治疗添加免疫增强剂,如谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 脂肪酸等,可以增加前白蛋白水平和抗感染能力。Kallweit 等^[5]认为谷氨酰胺在热应激状态下可增加热休克蛋白(heat shock protein, HSP)-25、32、70 的表达,在氧化应激情况下可增加 HSP-32 的表达,从而增加小肠细胞在应激时的存活率;同时可减少 caspase3 激活,减少细胞凋亡。金梅等^[6]研究表明,谷氨酰胺添加剂可增加重型颅脑损伤白蛋白、前白蛋白、淋巴细胞总数($P<0.05$)。王海燕等^[7]认为谷氨酰胺不仅可以减少危重症疾病氧化应激状态下的氧化损伤,而且还可以明显改善重型颅脑损伤的消化道症状。另外,谷氨酰胺是维持肠道屏障功能的主要物质,当谷氨酰胺损耗时,会导致肠绒毛萎缩,紧密结合蛋白表达降低,从而增加肠道通透性;当机体受到损伤时,如果谷氨酰胺得到补充,可以改善肠道屏障功能^[8]。马更平等^[9]在 EN 治疗中添加谷氨酰胺,结果表明添加谷氨酰胺治疗后, T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺

水平,免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 水平及淋巴细胞总数均明显增加($P<0.05$)。总之,谷氨酰胺不仅改善重型颅脑损伤的营养状态,而且促进免疫功能恢复。

1.2 精氨酸 有研究认为精氨酸对颅脑损伤具有神经保护作用^[10,11]。系统性补充精氨酸不仅可以促进肉芽组织增生、胶原沉积及血管化,从而以利于神经损伤的修复;而且还可以改善脑缺血引起的神经损伤^[12,13]。精氨酸可以有效地促进 T 淋巴细胞对外源性凝集素的有丝分裂,刺激淋巴细胞的增殖,而且有效地提升 CD4 含量;还可以抑制白介素(interleukin, IL)-2 分泌^[14]。张海军等^[15]研究表明精氨酸可显著增加重型颅脑损伤白蛋白、血红蛋白、前白蛋白含量及总淋巴细胞、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平($P<0.05$),且精氨酸可减少术后并发症发生率($P<0.05$)。王后兴等^[16]研究表明,精氨酸可明显增加颅脑损伤血清 IgG、CD4⁺、CD8⁺ 水平($P<0.05$),而且降低感染发生率($P<0.05$)。因此,精氨酸不仅可以有效改善重型颅脑损伤的营养指标和免疫功能,对神经功能起到保护作用,还可以有效地降低并发症的发生率。

1.3 ω -3 脂肪酸 ω -3 脂肪酸可取代细胞膜磷脂中 ω -6 脂肪酸,减少前列腺素、白细胞三烯的形成,从而降低促炎因子的产生,降低超敏反应,增强机体的免疫功能,减少内毒素移位等^[17,18]。许会彬等^[19]研究表明, ω -3 脂肪酸可使颅脑损伤病人 CD4、CD4/CD8 水平明显升高($P<0.05$),而 CD8、IL-6、C-反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 水平明显下降($P<0.05$)。另外, ω -3 脂肪酸还可以减轻脑缺血后引起的血脑屏障的破坏,对神经功能起到保护作用^[20]。另有研究认为, ω -3 脂肪酸可能会降低高脂血症、动脉粥样硬化、高脂血症、炎症性疾病的风险,但是对于长期口服抗凝药的颅脑损伤病人, ω -3 脂肪酸可能会导致不可逆的凝血功能障碍及出血^[21]。因此,含 ω -3 脂肪酸的 EN 治疗能提高病人的细胞免疫功能,降低感染率,改善预后,但是对于口服抗凝药的颅脑损伤病人,应

doi:10.1379/2017.09/j.issn.1009-153X.2017.10.023

作者单位: 430064 武汉, 武汉科技大学附属天佑医院神经外科(邹国虎、金胜昔、周 游)

通讯作者: 周 游, E-mail: yzhou2001whcn@163.com

慎重使用。

2 微生态制剂

微生态制剂包括益生菌、益生元及合生素^[22]。其作用机制为^[23,24]:微生态制剂进入肠道后,在肠黏膜表面形成屏障,既可改善肠道微生态环境失衡,还可以减少肠内细菌和内毒素易位,又有利于肠蠕动运动恢复,保护肠黏膜屏障功能,降低肠黏膜通透性,促进胃肠道营养吸收,并抑制肠黏膜局部炎症反应,及刺激肠道局部免疫,提高肠道 sIgA 含量,增强免疫功能。张纪兰^[25]研究发现益生菌可改善颅脑损伤 GCS 评分($P<0.05$),降低白蛋白和淋巴细胞计数及血清 IL-6、IL-8 水平($P<0.05$),使氮平衡明显上升($P<0.05$)。葛红娟等^[26]研究表明益生菌可明显改善颅脑损伤病人白细胞计数、淋巴细胞计数、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、IL-6 水平($P<0.05$),降低感染率、病死率($P<0.05$)。因此,益生菌联合早期 EN 治疗能降低重型颅脑损伤病人炎性因子的释放,减缓炎症反应,调节机体内的免疫功能恢复,从而改善预后。另有研究认为,益生菌不仅可以可提高重型颅脑损伤 GCS 评分,下调血清促炎症因子 IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平,抑制机体炎症反应;并可降低血清 D-乳酸和降钙素原水平,保护与修复其胃肠黏膜屏障,改善其胃肠功能^[27]。孙丽娟等^[28]研究表明益生元制剂有助于改善使用抗生素的颅脑损伤病人腹部症状以及对 EN 的耐受性。一项荟萃分析表明,微生态制剂联合早期 EN 可以缩短重型颅脑损伤病人的 ICU 住院时间,降低病死率,降低总感染率^[29]。

3 中药制剂

黄芪作用机制可能为^[30,31]:①黄芪多糖能使脾脏内浆细胞增生,促进抗体合成,黄芪皂苷甲也能明显促进 B 细胞增殖分化和浆细胞抗体合成;②黄芪可使刀豆素 A 激发的 T 淋巴细胞增殖反应明显,促进脾淋巴细胞增殖及 IL-2 产生。王晓希等^[31]研究表明,黄芪可使颅脑损伤病人 IgG、CD4 及 CD4/CD8 比值显著升高,明显降低空腹血糖水平,明显增高白蛋白和转铁蛋白水平,使负氮平衡转为正氮平衡。另有研究表明,采用中药膳食营养液进行早期 EN 支持,对于改善颅脑损伤的营养状况,提高免疫力等有着积极的意义^[32,33]。

综上所述,对于重型颅脑损伤而言,EN 支持可以改善病人临床预后,添加免疫增强添加剂(谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3 脂肪酸),不仅可以改善病人免疫功

能,降低感染率,改善预后,而且精氨酸和 ω -3 脂肪酸对神经功能还能起到保护作用,但是对于口服抗凝药的颅脑损伤病人,应慎重使用 ω -3 脂肪酸。同时,微生态制剂联合早期 EN 可以改善重型颅脑损伤的临床结局。除此之外,中药制剂的使用,对于提高重型颅脑损伤的免疫力也具有积极作用。

【参考文献】

[1] 陈家祥,李良平,梁一鸣,等. 标准大骨瓣减压术治疗重型颅脑损伤的疗效观察[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017,22(07):506-507.

[2] 刘文广,管伟,左建东,等. 重型颅脑损伤昏迷患者的超早期营养支持治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2015, 20(1):48-50.

[3] 康德智,魏俊吉,王任直. 应重视和规范神经外科重症患者气道、消化道及营养的管理[J]. 中华医学杂志,2016, 96(21):1634.

[4] Painter TJ, Rickerds J, Alban RF. Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury—a preliminary study [J]. Int J Surg, 2015, 21(9): 70-74.

[5] Kallweit AR, Baird CH, Stutzman DK, et al. Glutamine prevents apoptosis in intestinal epithelial cells and induces differential protective pathways in heat and oxidant injury models [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2012,36(5): 551-555.

[6] 金梅,玄丽霞,裴元元,等. 添加谷氨酰胺肠内营养对重型颅脑损伤患者的生化指标影响[J]. 卫生研究,2013,42 (2):313-314.

[7] 王海燕,武丽萍,杨秀芬,等. 谷氨酰胺强化的肠内营养在重症颅脑损伤患者中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(9):945-947.

[8] Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2017, 20(1): 86-91.

[9] 马更平,康全利,陈善文. 早期免疫营养对重型颅脑损伤患者营养状态及免疫学指标的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(4):498-500.

[10] Chiu LS, Anderton RS, Knuckey NW, et al. Peptide pharmacological approaches to treating traumatic brain injury: a case for arginine-rich peptides [J]. Mol Neurobiol, 2016, 14 (11): 1-20.

[11] Chiu LS, Anderton RS, Knuckey NW, et al. The neuroprotective potential of arginine-rich peptides for the acute treatment of traumatic brain injury [J]. Expert Rev Neuro-

- ther, 2016, 16(4): 361–363.
- [12] Ahmadi SA, Jafari M, Darabi MR, *et al.* The effect of larginine on dural healing after experimentally induced dural defect in a rat model [J]. *World Neurosurg*, 2017, 97: 98–103.
- [13] Milani D, Clark VW, Cross JL, *et al.* Poly-arginine peptides reduce infarct volume in a permanent middle cerebral artery rat stroke model [J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1): 1–8.
- [14] Chung CK, Whitney R, Thompson CM, *et al.* Experience with an enteral-based nutritional support regimen in critically-ill trauma patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(6): 1108–1117.
- [15] 张海军. 富含精氨酸肠内营养支持对重型颅脑损伤患者预后的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(32): 5228–5232.
- [16] 王后兴, 王雄雄, 傅志华. 强化精氨酸肠内营养对重型颅脑损伤患者营养及免疫功能的影响[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(8): 1020–1021.
- [17] Ren H, Luo C, Feng Y, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- β clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system [J]. *FASEB J*, 2017, 31(1): 282–293.
- [18] 何玉翎, 邵高峰, 赵明飞, 等. ω -3 脂肪酸对重型颅脑损伤术后病人 T 细胞亚群和预后的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2010, 17(6): 326–328.
- [19] 许会彬, 王 青, 王化芬, 等. ω -3 多不饱和脂肪酸对重度颅脑损伤患者免疫功能及炎性细胞因子的影响[J]. *实用医药杂志*, 2013, 30(6): 483–485.
- [20] Zhang W, Zhang H, Mu H, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids mitigate blood-brain barrier disruption after hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91(7): 37–46.
- [21] Gross BW, Gillio M, Rinehart CD, *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury [J]. *J Trauma Nurs*, 2017, 24(1): 15–18.
- [22] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识 (2016)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(21): 1643–1647.
- [23] Lamont RF, Nhanchang CL, Sobel JD, *et al.* Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3): 177–190.
- [24] Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, *et al.* Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 133(1): 89–93.
- [25] 张纪兰. 益生菌强化早期肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况、免疫功能及炎症因子的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(4): 462–464.
- [26] 葛红娟, 王 奇, 郭 英, 等. 益生菌联合早期肠内营养治疗对重型颅脑损伤患者感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(17): 4324–4326.
- [27] 姜明明, 方 强, 孙 勤, 等. 添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者血清炎症因子与肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(10): 1177–1180.
- [28] 孙丽娟, 薛森海, 闫 凤, 等. 益生元对使用抗生素的颅脑损伤病人肠道及免疫功能的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2015, 22(6): 351–354.
- [29] 雷 婷, 汪 泳, 于 刚, 等. 微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局指标影响的 Meta 分析[J]. *医药导报*, 2016, 35(12): 1364–1368.
- [30] 张建新, 邱世翠, 李波清, 等. 黄芪对小鼠免疫功能影响的研究[J]. *时珍国医国药*, 2000, 11(6): 488–489.
- [31] 王晓希, 阎 敏, 刘载道, 等. 黄芪联合肠内营养对重型颅脑损伤患者免疫功能和营养代谢的影响[J]. *上海医学*, 2007, 30(10): 741–743.
- [32] 连董彪. 中药膳食营养液早期肠内营养对重型颅脑损伤患者胃黏膜 pH 及血清蛋白的影响[J]. *中国中医急症*, 2010, 19(6): 945–945.
- [33] 李建军. 中药营养液对重型颅脑损伤患者营养支持效果观察[J]. *河南中医*, 2011, 31(7): 755–757.

(2017-08-12 收稿, 2017-09-11 修回)