

## 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合肠内营养混悬液改善脓毒症的临床观察

郭轶男

沈阳市第四人民医院 重症医学科, 辽宁 沈阳 110031

**摘要:**目的 探讨双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合肠内营养混悬液改善脓毒症的临床意义。方法 选择2012年5月—2014年4月沈阳市第四人民医院收治的脓毒症患者100例,随机分为对照组和治疗组,每组50例。对照组在对症治疗基础上给予肠内营养混悬液,从30 mL/h开始,每4小时监测患者胃潴留量1次,依患者耐受情况酌情增加鼻饲量,维持量一般60~100 mL/h。治疗组在对照组基础上应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片4片/次,碾碎后温开水溶解鼻饲,3次/d。两组均连续治疗8 d。比较两组治疗前及治疗2、4、8 d时营养指标血浆白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TRF),血糖,感染性指标降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)的变化,同时比较两组不良反应发生情况。结果 对照组在治疗第8天,ALB、PA、TRF均较治疗前显著升高;治疗组在第4、8天这些营养指标较治疗前显著升高,同组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组在治疗第4、8天,ALB、PA、TRF高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组在治疗第4、8天时,血糖水平较治疗前明显下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗第4、8天时,治疗组血糖水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗第2、4、8天两组患者的CRP、PCT均较治疗前显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合肠内营养混悬液对脓毒症患者具有较好的营养支持效果,可以改善脓毒症患者应激性高血糖,抑制炎症反应,减少胃肠道不良反应发生率,值得临床推广应用。

**关键词:** 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片; 肠内营养混悬液; 脓毒症; 白蛋白; 前白蛋白; 转铁蛋白; 降钙素原

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)02-0180-04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.015

## Clinical observation of Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets combined with Enteral Nutritional Suspension in improvement of sepsis

Guo Yi-Nan

Department of Intensive Care Unit, Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, China

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical effect of Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets combined with Enteral Nutritional Suspension in the improvement of sepsis. **Methods** The patients with sepsis (100 cases) of Shenyang the Fourth Hospital of People from May 2012 to April 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were given enteral nutritional suspension on the basis of symptomatic treatment, beginning from 30 mL/h, and gastric retention amount were monitored every 4 h. Nasal feeding amounts were increased according to the situation of patients, and the amounts of maintaining were general 60–100 mL/h. The patients in the treatment group were given Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets on the basis of control group, 4 tablets/time, dissolved with warm boiling water after crushed, three times daily. The patients in two groups were treated for 8 d. The changes of nutrient indexes including ALB, PA, TRF, blood glucose, infectious indexes including CRP, PCT before treatment and 2, 4, 8 d after the treatment in two groups were compared. At the same time, incidence of adverse reactions in two groups were compared. **Results** ALB, PA, and TRF in the control group was significant improved on the eighth day of treatment, while these nutrition indexes in the treatment group were significantly increased on the fourth and eighth day of treatment, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). ALB, PA, and TRF in the treatment group were higher than those in the control group on the fourth and eighth day of treatment, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). Blood glucose in the treatment group was significantly decreased on the fourth and

收稿日期: 2014-11-16

作者简介: 郭轶男(1976—),女,副主任医师,研究方向是重症及急诊疾病的诊断和治疗。E-mail: gyn7797@163.com

eighth day of treatment, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). Blood glucose in the treatment group was significantly lower than that in the control group on the fourth and eighth day of treatment, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). CRP and PCT in the two groups were significantly reduced on the second, fourth and eighth day of treatment, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The extent of these indicators in the treatment group was better than those of control group, and there were differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets combined with Enteral Nutritional Suspension has good nutrition support in patients with sepsis, and can improve stress hyperglycemia, while can inhibit inflammatory reaction and reduce the incidence of gastrointestinal adverse reactions, which is worth clinical promotion.

**Key words:** Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets; Enteral Nutritional Suspension; sepsis; ALB; PA; TRF; PCT

脓毒症是感染源引起的不可控制的全身炎症反应导致的一种复杂的综合征,临床以多种表象为特征,并导致一个或多个脏器功能不全或衰竭,甚至最终死亡,其病死率高达 30%~70%<sup>[1]</sup>。脓毒症的治疗除了抗感染、液体复苏、机械通气、血液净化等,营养支持的作用也至关重要。危重病人营养支持指南推荐只要胃肠道解剖与功能允许,应积极采用早期(进入 ICU 24~48 h)肠内营养支持<sup>[2]</sup>。但脓毒症患者早期进行肠内营养支持经常面临胃肠排空障碍、肠内营养不耐受及应激性高血糖等问题,而双歧杆菌乳杆菌三联活菌片内含丰富的生理活菌,对于改善肠道黏膜屏障、促进肠道营养吸收、调节肠内菌群、提高患者抵抗力等具有重要作用。本研究采用前瞻性随机对照研究方法,在使用肠内营养混悬液进行早期肠内营养支持的同时加用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,观察对脓毒症治疗的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 5 月—2014 年 4 月沈阳市第四人民医院 ICU 收治的脓毒症患者 100 例,其中男 65 例,女 35 例,年龄 21~89 岁,平均年龄( $73 \pm 11.4$ )岁,其中肺部感染 52 例,泌尿系感染 23 例,肠道感染 9 例,肝脓肿 9 例,导管相关性感染 5 例,皮肤软组织感染 2 例。入选标准:符合 2001 年国际脓毒症会议制定的脓毒症诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准:血流动力学不稳定;胃肠道功能衰竭;严重腹腔内感染;完全肠梗阻;孕妇。本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会批准,所有治疗及检测获得患者或家属的知情同意。

### 1.2 药物

肠内营养混悬液由纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产,规格为 1.5 kcal/mL (1 kcal=4 186 J),产品批号 1202004;双歧杆菌乳杆菌三联活菌片由内

蒙古双奇药业股份有限公司生产,规格 0.5 g/片,每片含长双歧杆菌活菌应不低于  $5 \times 10^6$  CFU,保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌活菌均应不低于  $5 \times 10^5$  CFU,产品批号 20120425。

### 1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者随机分为治疗组和对照组,每组 50 例。其中,对照组男 33 例,女 17 例,平均年龄( $72 \pm 12.5$ )岁,急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分( $28.5 \pm 3.7$ )分。治疗组男 32 例,女 18 例;平均年龄( $74 \pm 10.8$ )岁,APACHE II 评分( $29.5 \pm 2.9$ )分。两组患者性别组成、年龄、APACHE II 评分比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均按照脓毒症治疗指南要求进行早期目标指导性治疗和集束化治疗,包括抗感染、液体复苏、机械通气、血糖管理、适当镇静等。对照组入 ICU 24~48 h,若无禁忌即给予经鼻胃管或空肠管开始肠内营养,床头抬高 30°,应用肠内营养混悬液,从 30 mL/h 开始,每 4 小时监测患者胃潴留量 1 次,依患者耐受情况酌情增加鼻饲量,维持量一般 60~100 mL/h。治疗组在对照组基础上应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 4 片/次,碾碎后温开水溶解鼻饲,3 次/d。两组均连续治疗 8 d。

### 1.4 观察指标

于肠内营养治疗前及治疗后 2、4、8 d 清晨空腹抽取患者外周静脉血液,检测患者营养指标包括血白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、转铁蛋白(TRF),血糖、感染性指标包括降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)等。

PCT 检测采用法国生物梅里埃公司 Minividas 全自动免疫荧光分析仪及配套原装试剂;CRP 检测使用美国贝克曼 IMMAGE 全自动酶免分析仪及配套试剂;ALB、PA、TRF、血糖检测采用日本 OLYMPUS 公司生产的 Olympus AU2700 全自动生

化分析仪及配套试剂。

### 1.5 不良反应

观察并记录营养支持期间两组患者有无腹泻、反流、便秘、胃潴留等不良反应发生。

### 1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组营养指标比较

治疗后, 对照组患者在治疗第 8 天, ALB、PA、TRF 均较治疗前显著升高; 治疗组在第 4、8 天这些营养指标较治疗前显著升高, 同组差异有统计学意义

( $P < 0.05$ )。治疗组患者在治疗第 4、8 天, ALB、PA、TRF 高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组血糖水平比较

治疗组在治疗第 4、8 天时, 血糖水平较治疗前明显下降, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗第 4、8 天时, 治疗组血糖水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组感染性指标比较

治疗第 2、4、8 天两组患者的 CRP、PCT 均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者治疗前后营养指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

Table 1 Comparison on nutrient indexes before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

组别	观察时间	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	PA/(mg·L <sup>-1</sup> )	TRF/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	0 d	22.1±2.98	140.5±9.69	1.12±0.33
	2 d	23.1±2.84	142.2±9.35	1.39±0.28
	4 d	25.5±1.96	146.9±8.51	1.48±0.12
	8 d	27.9±1.13*	156.8±7.17*	1.81±0.08*
治疗	0 d	21.9±2.37	141.2±9.38	1.13±0.37
	2 d	24.0±2.76	143.2±8.94	1.42±0.26
	4 d	27.6±1.87* <sup>▲</sup>	151.2±8.47* <sup>▲</sup>	1.56±0.15* <sup>▲</sup>
	8 d	30.5±1.07* <sup>▲</sup>	162.3±7.23* <sup>▲</sup>	1.97±0.07* <sup>▲</sup>

与同组 0 d 比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs 0 h in the same group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

表 2 两组血糖水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

Table 2 Comparison on blood glucose between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

组别	血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )			
	0 d	2 d	4 d	8 d
对照	9.84±4.22	9.62±3.05	9.78±4.39	9.81±4.15
治疗	9.79±2.73	9.56±3.10	7.19±2.01* <sup>▲</sup>	7.32±2.66* <sup>▲</sup>

与同组 0 d 比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs 0 h in same group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

表 3 两组感染性指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

Table 3 Comparison on infectious indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=50$ )

组别	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )				PCT/(ng·mL <sup>-1</sup> )			
	0 h	2 d	4 d	8 d	0 d	2 d	4 d	8 d
对照	218.6±18.6	195.8±18.2*	170.6±10.4*	96.5±9.3*	2.89±0.71	2.25±0.88*	1.57±0.62*	0.89±0.06*
治疗	217.8±19.2	184.5±18.6* <sup>▲</sup>	165.4±11.2* <sup>▲</sup>	82.6±9.7* <sup>▲</sup>	2.87±0.67	1.92±0.76* <sup>▲</sup>	1.38±0.55* <sup>▲</sup>	0.47±0.07* <sup>▲</sup>

与同组 0 d 比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs 0 h in same group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group in same time of treatment

## 2.4 不良反应

治疗过程中,对照组发生腹泻 12 例,反流 16 例,便秘 17 例,胃潴留 19 例;治疗组发生腹泻 3 例,反流 2 例,便秘 4 例,胃潴留 5 例,对照组不良反应发生率高于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

脓毒症患者处于严重应激期,在内分泌激素与炎症介质共同作用下,使机体代谢状态迅速改变,出现分解大于合成为特征的高代谢状态<sup>[4]</sup>,迅速出现不同程度的营养不良。早期肠内营养因符合生理要求、能为患者提供全面营养物,维护肠黏膜屏障的完整性,促进肠道运动、分泌、消化,并能释放胃肠激素,阻止细菌和内毒素移位,调节炎性介质和细胞因子水平,已经作为重症患者营养方式的首选。但早期肠内营养支持经常面临许多临床问题,影响营养支持的持续。分析其主要原因包括脓毒症患者机体免疫力低,肠道黏膜的防御力低下,易发生肠道菌群失调,由于肠道微生态环境的平衡性被打破,肠道的代谢不良反应明显增加。

双歧杆菌乳杆菌三联活菌片内含丰富的生理活菌,对于改善肠道黏膜屏障、促进肠道营养吸收、调节肠内菌群、提高患者抵抗力等具有重要作用。本研究中,治疗组患者能够更迅速地改善营养状态,说明双歧杆菌乳杆菌三联活菌片提高了患者的胃肠道适应性,促进肠道的蠕动与吸收,从而使肠内营养混悬液用量更快达到预定值,使患者能够更早获得所需营养量。同时,治疗组患者胃肠不良反应发生率明显低于对照组患者,提示双歧杆菌乳杆菌三联活菌片能够调节患者肠道内微环境平衡、增强患者肠道营养吸收,强化肠内营养的作用和效率。

危重病患者应激性高血糖现象普遍存在<sup>[5]</sup>。过高的血糖可能通过抑制天然免疫系统功能、损害线粒体功能、上调促炎细胞因子等机制,导致机体多器官功能损害<sup>[6]</sup>,与病死率的增加和相关并发症发生率的上升密切相关<sup>[7]</sup>。相关研究表明,患者血糖水平超过 8.9~10 mmol/L 者较血糖<8.3 mmol/L 者,感染发生率增高 40%~60%<sup>[8]</sup>。而近年有研究表明,益生菌能明显降低糖尿病大鼠高血糖水平,且对血糖水平正常的健康大鼠无影响,能在控制血

糖的同时又避免低血糖的发生<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10-11]</sup>也发现,益生菌对重度颅脑损伤患者的血糖及 CRP、白细胞等感染指标均有明显的改善作用。本研究结果也观察到双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合肠内营养混悬液不仅对脓毒症患者血糖水平有明显改善,而且对 PCT、CRP 均有显著改善作用;表明双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可以改善应激性高血糖反应,降低炎性因子的释放,改善机体免疫紊乱状态,具有一定程度上减缓早期炎症反应的作用。

综上所述,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合肠内营养混悬液治疗脓毒症具有较好的营养支持效果,可以改善患者应激性高血糖,抑制炎症反应,减少胃肠道不良反应发生率,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 曹书华. 脓毒症与多脏器功能失常综合征 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(7): 781-782.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南-重症医学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 9.
- [3] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [4] 邱海波. ICU 主治医师手册 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2007: 653-655.
- [5] Dungan K M, Braithwaite S S, Preiser J C. Stress hyperglycaemia [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1798-1807.
- [6] 吴晓静. 危重患者应激性高血糖与胰岛素强化治疗 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(1): 60-62.
- [7] Chen L. A literature review of intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients [J]. *Clin Nurse Spec*, 2010, 24(2): 80-86.
- [8] 许媛. 重症患者的血糖控制 [J]. 外科理论与实践, 2008, 13(3): 189-190.
- [9] Al-Salami H, Butt G, Fawcett J P, et al. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, 33(2): 101-106.
- [10] 周已焰, 熊小伟, 曾兢, 等. 益生菌对重型颅脑损伤后高血糖反应的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(8): 793-795.
- [11] 熊小伟, 周已焰, 董荔, 等. 益生菌联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者感染的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(6): 536-539.