

双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁对脓毒症机械通气患者肠道菌群及外周血NLRP3、Caspase-1的影响

陈蓉¹, 刘洪峰^{2*}

1. 重庆市急救医疗中心 急诊科, 重庆 400010

2. 重庆市九龙坡区人民医院 呼吸内科, 重庆 400050

摘要: 目的 观察双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁对脓毒症机械通气患者肠道菌群及外周血核苷酸结合寡聚化结构域样受体3 (NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸酶-1 (Caspase-1) 的影响。方法 回顾性收集2017年1月—2020年12月重庆市急救医疗中心收治的98例脓毒症机械通气患者为研究对象, 按照治疗方法不同分为对照组和试验组, 每组各49例。所有患者均予以常规基础治疗, 对照组采用乌司他丁注射液治疗, 每次静脉滴注 1.0×10^3 U, 每天3次; 试验组在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊治疗, 口服, 每次0.42 g, 每天2次。两组均在治疗7 d后评估治疗效果。比较两组疗效、机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间, 分别于治疗前、治疗7 d后检测肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌)菌含量、黏膜屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、内毒素(ET)]、免疫功能相关指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平及外周血NLRP3、Caspase-1蛋白水平, 观察两组治疗期间的不良反应发生情况。结果 试验组总有效率为91.84%, 较对照组的75.51%显著升高($P < 0.05$)。试验组患者机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌含量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗7 d后两组患者肠道双歧杆菌和乳酸杆菌含量均显著升高($P < 0.05$), 葡萄球菌含量较治疗前显著降低($P < 0.05$); 治疗7 d后试验组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌含量显著高于对照组, 葡萄球菌含量显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清DAO、D-乳酸、ET水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗7 d后两组患者血清DAO、D-乳酸、ET水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 试验组治疗后血清DAO、D-乳酸、ET水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗7 d后两组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$), CD8⁺水平较治疗前显著降低($P < 0.05$); 治疗后试验组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组($P < 0.05$), CD8⁺显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组外周血NLRP3、Caspase-1蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗7 d后两组外周血NLRP3、Caspase-1蛋白水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 治疗后试验组外周血NLRP3、Caspase-1蛋白水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁治疗脓毒症机械通气患者效果显著, 可有效缩短患者机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间, 恢复肠道菌群平衡, 提高黏膜屏障功能及免疫功能, 调节外周血NLRP3、Caspase-1水平, 且安全性高。

关键词: 双歧杆菌三联活菌胶囊; 乌司他丁; 脓毒症; 机械通气; 肠道菌群

中图分类号: R977.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)05-0957-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.020

Effects of Bifidobacterium Triple Viable Capsule combined with ulinastatin on intestinal flora and peripheral blood NLRP3 and Caspase-1 in patients with septic mechanical ventilation

CHEN Rong¹, LIU Hongfeng²

1. Emergency Department, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400010, China

2. Department of Respiratory Medicine, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400050, China

Abstract: Objective To explore the effect of Bifidobacterium Triple Viable Capsules combined with ulinastatin on intestinal flora and peripheral blood nucleotide binding oligomerization domain-like receptor 3 (NLRP3), Caspase-1 (Caspase-1) of sepsis patients

收稿日期: 2021-10-25

第一作者: 陈蓉(1982—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为急危重症的诊治。E-mail: chenrong1982012@163.com

*通信作者: 刘洪峰(1981—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为呼吸危重症、肺恶性肿瘤的诊治。E-mail: lhf810421@163.com

with mechanical ventilation. **Methods** A total of 98 patients with sepsis treated by mechanical ventilation in Chongqing Emergency Medical Center from January 2017 to December 2020 were collected retrospectively. They were divided into control group and experimental group according to different treatment methods, with 49 cases in each group. All patients were given routine basic treatment, and patients in the control group were treated with Ulinastatin Injection, with 1.0×10^5 U intravenous drip each time, three times a day. On the basis of the control group, patients in the experimental group were treated with Bifidobacterium Triple Viable Capsule, orally, 0.42 g each time, twice a day. Both groups were evaluated after seven days of treatment. The curative effect, mechanical ventilation time, symptom improvement time, ICU stay time and hospitalization time of two groups were compared. The bacterial content of intestinal flora (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Staphylococcus*), mucosal barrier function indexes [diamine oxidase (DAO), *D*-lactic acid, endotoxin (ET)], immune function related indexes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and peripheral blood NLRP3 and Caspase-1 protein levels were measured before and seven days after treatment. The adverse reactions of the two groups during treatment were observed. **Results** The total effective rate in the experimental group was 91.84%, which was significantly higher than 75.51% in the control group ($P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation, symptom improvement, ICU stay and hospital stay in the experimental group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the contents of intestinal *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* and *Staphylococcus* between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After seven days of treatment, the contents of intestinal *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* in the two groups increased significantly ($P < 0.05$), and the content of *Staphylococcus* decreased significantly ($P < 0.05$). After seven days of treatment, the contents of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the contents of *Staphylococcus* were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum DAO, *D*-lactic acid and ET between two groups before treatment ($P > 0.05$). After seven days of treatment, the levels of serum DAO, *D*-lactic acid and ET in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of serum DAO, *D*-lactic acid and ET in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood of patients in two groups ($P > 0.05$). After seven days of treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the level of $CD8^+$ was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in peripheral blood of the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and $CD8^+$ was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in peripheral blood NLRP3 and Caspase-1 protein levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After seven days of treatment, the levels of peripheral blood NLRP3 and Caspase-1 protein in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of peripheral blood NLRP3 and Caspase-1 protein in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium Triple Viable Capsule combined with ulinastatin is effective in treatment of septic patients with mechanical ventilation. It can effectively shorten the time of mechanical ventilation, symptom improvement, ICU stay and hospital stay, restore the balance of intestinal flora, improve the function of mucosal barrier and immunity, regulate the levels of peripheral blood NLRP3 and Caspase-1, and has high safety.

Key words: Bifidobacterium Triple Viable Capsule; ulinastatin; sepsis; mechanical ventilation; intestinal flora

脓毒症是指由于感染造成的全身炎症反应综合征,患者免疫系统、循环代谢系统等发生障碍,随病情进展,可引发多器官功能衰竭,危及患者生命^[1-2]。对于脓毒症并发呼吸窘迫综合征的患者,需行机械通气治疗,但整体治疗效果欠佳^[3]。研究指出,脓毒症主要特点为过度炎症反应,因此抑制机体炎症反应对改善脓症患者预后十分重要^[4-5]。乌司他丁属于蛋白酶阻滞剂,可通过抑制水解酶活性、稳定溶酶体膜发挥抗炎效果,可有效缓解多器官功能衰竭,常用于脓毒症的辅助治疗^[6]。另有研究指出,过度炎性反应可使肠道

损伤,导致肠内微生物、内毒素通过肠道进入淋巴液、血液,是造成脓症患者多器官功能障碍、组织损伤的重要原因^[7]。因此,维持肠道菌群稳定对提高脓毒症患者的治疗效果十分重要。双歧杆菌三联活菌胶囊属肠道微生态调节剂,可调节肠道菌群平衡,降低肠源性毒素产生,改善肠黏膜屏障功能^[8]。基于此,本研究将双歧杆菌三联活菌胶囊与乌司他丁联合应用于脓毒症机械通气患者的治疗中,从多方面综合探究其治疗效果,为临床脓毒症机械通气患者的治疗提供用药依据和参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性收集2017年1月—2020年12月重庆市急救医疗中心收治的98例脓毒症机械通气患者为研究对象,其中男50例、女48例;年龄26~66岁,平均(45.06±5.61)岁;体质指数(BMI)17.2~27.3 kg·m⁻²,平均(23.10±1.46)kg·m⁻²;疾病原因:创伤29例、感染56例、术后13例;急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)评分17~27分,平均(21.84±1.76)分;体温38~40℃,平均(39.15±0.40)℃。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学相关要求,所有患者或家属均知情同意。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)均符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[9]诊断标准:高度疑似或确诊感染患者,同时多器官功能障碍评估得分≥2分;(2)均诱发呼吸窘迫综合征,接受机械通气治疗;(3)生命体征稳定;(4)依从性良好,均配合完成相应治疗、检查;(5)临床资料完整。

1.2.2 排除标准:(1)合并重要器官功能障碍;(2)合并自身免疫、血液系统疾病;(3)精神异常、认知功能障碍;(4)近期存在活动性胃肠道疾病;(5)伴恶性肿瘤;(6)妊娠、哺乳期女性;(7)对本研究使用药物存在禁忌证。

1.3 方法

所有患者均予以常规基础治疗,对照组采用乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040506,规格:2 mL:1.0×10⁵ U,批号:161138、180896、190543、201001)治疗,每次静脉滴注1.0×10⁵ U,每天3次。试验组在对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字S10950032,规格:0.21 g,批号:20161119、20180908、20191126、20200801)治疗,口服,每次0.42 g,每天2次。两组均在治疗7 d后评估治疗效果。

1.4 疗效评估标准^[10]

显效:症状基本消失,体温及器官功能恢复正常,白细胞计数在正常范围;有效:症状明显改善,体温恢复正常,器官功能好转,白细胞计数下降但未在正常范围;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.5 观察指标

(1)比较两组患者临床疗效;(2)比较两组患者机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院

时间;(3)比较两组治疗前及治疗7 d后肠道菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌)改变情况,具体操作:分别于治疗前及治疗7 d后收集两组患者新鲜粪便,称取1 g粪便样品实施菌群培养,以平板菌落计数法计算1 g粪便中菌群含量,以湿质量1 g标本中菌落数对数值(lgCFU)表示;(4)比较两组治疗前、治疗7 d后肠黏膜屏障功能[具体检测指标为二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、内毒素(ET)],具体操作:分别于治疗前和治疗7 d后取晨起空腹静脉血约4 mL,离心(转速3 500 r·min⁻¹,时间15 min,离心半径8 cm),取血清,以分光光度法测定DAO、D-乳酸水平,试剂盒由北京百奥莱博科技公司提供;以鲎试剂法测定ET水平,试剂盒由厦门市鲎试剂实验厂有限公司提供;(5)比较两组治疗前、治疗7 d后免疫功能(具体检测指标为CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),具体操作:分别于治疗前和治疗7 d后采用肝素抗凝真空管采集晨起空腹肘静脉血约4 mL,PBS液等量稀释,加淋巴细胞分层液4 mL,离心20 min(3 000 r·min⁻¹),吸取下层细胞至新离心管,PBS液洗涤3次,离心20 min(2 000 r·min⁻¹),弃上清,PBS液洗涤,离心10 min(1 500 r·min⁻¹),弃上清,流式细胞分析仪(BD-FACSCalibu)自动记录CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平;(6)比较两组治疗前、治疗7 d后外周血中NLRP3、Caspase-1蛋白水平,具体操作:分别于治疗前和治疗7 d后采用肝素抗凝真空管采集肘静脉血4 mL,加IP细胞裂解液100 μL提取单个核细胞总蛋白,Western blotting法测定NLRP3、Caspase-1相对表达量。(7)比较两组不良反应发生率,包括便秘、腹泻、皮肤瘙痒、肠胀气等。

1.6 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料以例数或百分率描述,采用 χ^2 检验,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

按照治疗方法不同将98例患者分为对照组和试验组,每组各49例。两组患者性别、年龄、BMI、疾病原因、体温、APACHE II评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组疗效比较

试验组显效19例、有效26例、无效4例,总有效

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

资料	对照组(n=49)	试验组(n=49)
性别(男/女)/例	24/25	26/23
年龄/岁	28~66(45.85±6.12)	26~63(44.26±5.63)
BMI/(kg·m ⁻²)	17.5~26.9(23.21±1.40)	17.2~27.3(22.98±1.53)
疾病原因/例(占比/%)		
创伤	15(30.61)	14(28.57)
感染	27(55.10)	29(59.18)
术后	7(14.29)	6(12.24)
APACHE II评分	17~27(22.15±1.71)	17~26(21.53±1.85)
体温/°C	38~40(39.12±0.38)	38~40(39.18±0.41)

率为91.84%(45/49);对照组显效14例、有效23例、无效12例,总有效率为75.51%(37/49),试验组总有效率显著高于对照组($\chi^2=4.781, P=0.029$)。

2.3 两组机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间及住院时间比较

试验组患者机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间均显著短于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 肠道菌群菌含量比较

治疗前两组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后两组患者肠道双歧杆菌和乳酸杆菌含量均显著升高($P<0.05$),葡萄球菌含量较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗7 d后试验组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌含量显著高于对照组,葡萄球菌含量显著低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.5 肠黏膜屏障功能相关指标比较

治疗前两组患者血清DAO、D-乳酸、ET水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后两组患者血清DAO、D-乳酸、ET水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),试验组治疗后血清DAO、D-乳酸、ET水平均显著低于对照组($P<0.05$),见表4。

2.6 免疫功能相关指标比较

治疗前两组患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7 d后两组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较治疗前显著升高($P<0.05$),CD8⁺水平较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗后试验组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组($P<0.05$),CD8⁺显著低于对照组($P<0.05$),见表5。

表2 机械通气、症状改善、ICU入住、住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of duration of mechanical ventilation, time of clinical symptom improvement and ICU admission, and length of hospital stay ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	机械通气时间/d	症状改善时间/d	ICU入住时间/d	住院时间/d
对照	49	10.51±2.89	8.31±1.75	14.05±4.02	21.02±4.96
试验	49	9.26±2.41*	7.59±1.46*	12.43±3.86*	18.89±4.67*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组肠道菌群菌含量比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of intestinal flora between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	双歧杆菌(IgCFU)	乳酸杆菌(IgCFU)	葡萄球菌(IgCFU)
对照	49	治疗前	4.34±0.78	3.62±0.49	5.59±0.51
		治疗后	5.98±1.02*	5.33±0.86*	4.03±0.45*
试验	49	治疗前	4.53±0.96	3.51±0.57	5.78±0.62
		治疗后	6.56±1.14*#	5.74±0.94*#	3.86±0.34*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组肠黏膜屏障功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of indexes of intestinal mucosal barrier function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	DAO/(U·L ⁻¹)	D-乳酸/(mg·L ⁻¹)	ET/(U·L ⁻¹)
对照	49	治疗前	18.98±3.93	29.15±5.14	1.93±0.61
	49	治疗后	13.08±2.61*	15.72±3.89*	1.03±0.36*
试验	49	治疗前	20.15±3.35	30.53±4.75	1.89±0.55
	49	治疗后	11.52±2.56*#	14.09±3.47*#	0.86±0.25*#

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

表5 两组免疫功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of indexes of immune function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	49	治疗前	51.47±4.68	25.87±3.29	24.25±3.36	1.06±0.25
	49	治疗后	57.19±6.54*	34.94±4.96*	21.06±3.98*	1.62±0.43*
试验	49	治疗前	52.14±4.12	26.52±3.51	23.86±3.14	1.10±0.21
	49	治疗后	60.26±5.95*#	37.75±4.35*#	19.45±3.47*#	1.87±0.39*#

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

2.7 外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白水平比较

治疗前两组外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗7 d后两组外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白水平均较治疗前显著降低(P<0.05), 治疗后试验组外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白水平均显著低于对照组(P<0.05), 见图1和表6。

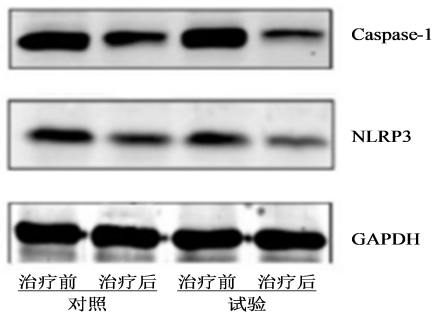


图1 外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达

Fig. 1 Expression of NLRP3 and Caspase-1 in peripheral blood

表6 两组外周血 NLRP3、Caspase-1 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of NLRP3 and Caspase-1 levels in peripheral blood between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	蛋白相对表达量	
			NLRP3	Caspase-1
对照	49	治疗前	1.68±0.71	1.97±0.88
	49	治疗后	1.31±0.51*	1.52±0.75*
试验	49	治疗前	1.75±0.62	2.05±0.81
	49	治疗后	1.09±0.43*#	1.21±0.68*#

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

2.8 不良反应情况比较

两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表7。

3 讨论

脓毒症是由细菌等病原微生物入侵机体导致的全身炎症反应综合征, 涉及多个器官及系统, 病理机制较为复杂, 若治疗不及时可发展为脓毒症休克、多器官功能障碍等, 死亡率高达70%^[11-12]。因此

表7 两组不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮肤发红/例	便秘/例	腹泻/例	皮肤瘙痒/例	总发生率/%
对照	49	2	2	3	2	18.37
试验	49	3	1	0	1	10.20

临床需采取及时有效的治疗方式,控制病情进展,改善预后。

临床针对脓毒症患者主要通过全方位综合治疗为主,以控制疾病进展,改善临床症状^[13]。脓毒症发展过程中,炎症贯穿始终,感染使炎症因子大量释放损伤内皮细胞,造成组织灌溉不足,而灌溉不足造成的缺氧与炎症又相互影响,最终引发多器官功能障碍,甚至死亡^[14]。因此抑制机体炎症对于脓毒症的治疗具有积极意义。近年来,随研究深入,乌司他丁作为广谱蛋白酶抑制剂,逐渐应用于脓毒症的辅助治疗中,并发挥重要作用。乌司他丁属尿胰蛋白酶抑制剂,其可通过抑制水解酶活性、稳定溶酶体膜,发挥抗炎、抗休克、清除氧自由基等作用,同时其可提升淋巴细胞活性,进而调节免疫功能。此外,乌司他丁还可在诱导作用下降低炎症介质释放,阻断机体炎症反应恶性循环,减轻对机体的损伤,从而发挥治疗效果^[15]。但由于脓毒症发生机制较为复杂,仅采用乌司他丁进行辅助治疗仍无法达到理想预期效果,因此仍需优化治疗方案,提升治疗效果。既往研究指出,脓毒症发生过程中肠道具有十分重要的地位,胃肠道中存在大量微生物及毒素,正常机体中在肠黏膜的保护下,内部微生物及毒素难以移位,对人体不会产生损害,但在重症感染情况下,肠道黏膜会由于缺氧等造成损伤,使得肠黏膜屏障功能受损,导致肠道内微生物、毒素移位,参与脓毒症的发展,进一步加重病情,同时脓毒症造成的免疫抑制、过度炎症又进一步损伤肠黏膜屏障功能,造成恶性循环^[16]。因此,稳定肠道菌群、改善肠黏膜屏障功能在脓毒症的治疗过程中十分重要。大量研究证实对于危重症患者采用益生菌辅助治疗可稳定肠道菌群,抑制菌群移位,促使肠黏膜屏障功能恢复,同时对于减轻机体炎症、改善免疫功能也具有一定帮助^[17-18]。基于此,本研究采用双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁治疗脓毒症机械通气患者,结果发现试验组效果更显著,且机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间均短于对照组,治疗7 d后试验组双歧杆菌、乳酸杆菌含量高于对照组,葡萄球菌含量低于对照组($P < 0.05$),可见双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁治疗脓毒症机械通气患者可有效缩短机械通气时间、ICU入住时间、住院时间,恢复肠道菌群平衡。分析原因在于双歧杆菌三联活菌胶囊由肠道益生菌组成,进入机体后可直接补充肠道有益菌,抑制有害菌繁殖,进而促使肠内环境稳定,减少

菌群移位,同时益生菌增加可促使机体产生抗菌肽物质,促进免疫球蛋白产生,发挥抗氧化应激、抑制NF- κ B炎症信号通路作用,进而降低机体炎症^[19]。因此与乌司他丁联合使用可进一步提升治疗效果。本研究还发现,治疗7 d后试验组血清DAO、D-乳酸、ET水平低于对照组($P < 0.05$),其中D-乳酸多来源于肠道,检测其水平可反映肠道黏膜通透性改变程度;ET、DAO可反映肠黏膜损伤情况,若肠黏膜受损,其可释放至血液中,水平越高,说明肠道黏膜通透性越大,对内毒素及细菌内移的阻止能力越低^[20]。上述数据表明,采用双歧杆菌三联活菌胶囊可促使肠黏膜屏障功能恢复,进而阻断肠道内细菌及内毒素内移,从而发挥治疗效果。另外,采用双歧杆菌三联活菌胶囊治疗并未明显增加药物不良反应,说明用药安全性良好。

有研究指出,脓毒症患者免疫功能处于异常情况,这与免疫抑制、大量淋巴细胞凋亡有关,使得淋巴细胞增殖能力降低,表现为CD3⁺、CD4⁺水平降低,CD8⁺水平升高,影响脓毒症患者预后^[21]。本研究结果发现治疗7 d后试验组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺低于对照组($P < 0.05$),表明采用双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁治疗可改善脓毒症患者免疫功能,这可能是试验组疗效显著的原因之一。另有研究指出,NLRP3炎症小体由NLRP3、Caspase-1等组成的多蛋白复合体,NLRP3、Caspase-1蛋白水平升高表明NLRP3炎症小体处于高表达,NLRP3炎症小体被激活后可导致Caspase-1前体活化,从而活化多个炎症因子前体,参与机体炎症反应^[22-23]。本研究结果发现,治疗7 d后试验组外周血NLRP3、Caspase-1水平低于对照组($P < 0.05$),提示双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁可通过调节外周血NLRP3、Caspase-1水平抑制NLRP3炎症小体被激活,从而发挥抗炎作用。但本研究作为临床观察研究尚未明确此过程具体机制,可作为后续研究重点。

本研究结果表明,双歧杆菌三联活菌胶囊联合乌司他丁治疗脓毒症机械通气患者可通过调节外周血NLRP3、Caspase-1水平、恢复肠道菌群平衡、提高黏膜屏障功能及免疫功能缩短机械通气时间、症状改善时间、ICU入住时间、住院时间,是一种安全有效的治疗方式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Font M D, Thyagarajan B, Khanna A K. Sepsis and septic shock-basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573-585.
- [2] Napolitano L M. Sepsis 2018: Definitions and guideline changes [J]. *Surg Infect*, 2018, 19(2): 117-125.
- [3] van der Poll T, van de Veerdonk F L, Scicluna B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [4] Hwang J S, Kim K H, Park J, et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(2): 608-622.
- [5] Mira J C, Gentile L F, Mathias B J, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): 253-262.
- [6] 李祥, 杨春波, 古丽菲热·塔依尔, 等. 乌司他丁通过抑制脓毒症大鼠肠道NLRP3炎症小体活化发挥肠道黏膜屏障的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 192-197.
- Li X, Yang C B, Gulifeire T, et al. Ulinastatin protects intestinal mucosal barrier by inhibiting the activation of intestinal NLRP3 inflammasomes in septic rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33(2): 192-197.
- [7] Song D G, Zong X, Zhang H W, et al. Antimicrobial peptide Cathelicidin-BF prevents intestinal barrier dysfunction in a mouse model of endotoxemia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 141-147.
- [8] 王丽辉, 申亚晖, 郭艳青, 等. 双歧杆菌联合乌司他丁对脓毒症模型大鼠免疫功能的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(1): 95-98.
- Wang L H, Shen Y H, Guo Y Q, et al. Effect of *Bifidobacterium* combined with ulinastatin on immunologic function of CLP rats [J]. *Chin J Immunol*, 2018, 34(1): 95-98.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 401-426.
- Severe Medicine Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the treatment of severe sepsis/septic shock (2014) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27(6): 401-426.
- [10] 陈娇, 贾凌, 杨敬辉, 等. 益生菌对脓毒症机械通气患者呼吸机相关性肺炎发病的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(2): 179-182.
- Chen J, Jia L, Yang J H, et al. The effect of probiotic on reducing ventilator-associated pneumonia incidence in sepsis patients with mechanical ventilation [J]. *Chin J Emerg Med*, 2021, 30(2): 179-182.
- [11] Song J, Park D W, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the sepsis-3 definitions [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 968.
- [12] Xie J F, Wang H L, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [13] 马磊, 王高飞, 吴嘉荔, 等. 益生菌和丙氨酰谷氨酰胺联合应用对脓毒症患者肠道黏膜屏障的保护作用 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(9): 1035-1038.
- Ma L, Wang G F, Wu J L, et al. Protective effects of probiotics combined with alanyl glutamine on intestinal mucosal barrier function in septic patients [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2018, 40(9): 1035-1038.
- [14] Rice T C, Pugh A M, Caldwell C C, et al. Balance between the proinflammatory and anti-inflammatory immune responses with blood transfusion in sepsis [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2017, 29(3): 331-340.
- [15] 厉兵, 卢洪军, 崔乃强. 连续性血液净化联合乌司他丁治疗重症脓毒症的临床研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(1): 42-46.
- Li B, Lu H J, Cui N Q. Clinical study of continuous blood purification combined with ulinastatin in treatment of septic shock [J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2020, 26(1): 42-46.
- [16] Yoseph B P, Klingensmith N J, Liang Z, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in *Sepsis* [J]. *Shock*, 2016, 46(1): 52-59.
- [17] Kim S K, Guevarra R B, Kim Y T, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(9): 1335-1340.
- [18] Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A Meta analysis and systematic review [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2091-2103.
- [19] 刘学进, 陈垦. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合肠内营养治疗急性重症胰腺炎的临床观 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(10): 2008-2010.
- Liu X J, Chen K. Clinical observation of *Bifidobacterium* triple living bacteria capsule combined with enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Anhui Med*, 2018, 22(10): 2008-2010.
- [20] Liu H Z, Liu Z L, Zhao S P, et al. Effect of BML-111 on the intestinal mucosal barrier in sepsis and its mechanism of action [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 3101-3106.

- [21] 叶 瑞, 胡 炜, 刘炳炜, 等. 脓毒症患者T淋巴细胞亚群变化及与炎症状态的关系研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(17): 41-47.
Ye R, Hu W, Liu B W, et al. Correlation analysis between T lymphocyte subsets and inflammation in patients with sepsis [J]. *China J Mod Med*, 2019, 29 (17): 41-47.
- [22] Danielski L G, Giustina A D, Bonfante S, et al. The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 24-31.
- [23] Xie S H, Yang T, Wang Z F, et al. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106066.

[责任编辑 刘东博]