

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.031>

益生菌联合肠内营养在重症患者疾病治疗中的应用

杨芳 综述 郭瑞凤 审校

(福州总医院心血管内科, 福州 350001)

[摘要] 肠内营养是目前重症患者常用的营养支持方式。重症患者应激状态下的肠道微环境发生变化, 出现肠道菌群失调, 致病菌增多。益生菌联合肠内营养能够保护肠黏膜屏障, 减少腹泻、腹胀以及感染的发生, 增强免疫功能, 促进疾病的康复, 目前已被应用于多种重症疾病。

[关键词] 益生菌; 肠内营养; 重症患者

Application of probiotics combined with enteral nutrition in the treatment of critical patients

YANG Fang, GUO Ruifeng

(Department of Cardiovascular Medicine, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350001, China)

Abstract Enteral nutrition is a commonly used nutritional support method for severe patients at present. Under stress conditions, the intestinal microenvironment of critical patients changes, intestinal dysbacteriosis occurs and pathogens increase. Probiotics combine with enteral nutrition can protect intestinal mucosa, reduce diarrhea, abdominal distension and the occurrence of infection, enhance immunity, and promote the recovery of patients, which is now used to treat a variety of critical diseases.

Keywords probiotics; enteral nutrition; critical patient

肠内营养(enteral nutrition, EN)是指经胃肠道提供人体代谢所需要的营养物质及其他各种营养素的营养支持方式^[1]。益生菌是正常肠道菌群中的一组优势菌株, 通过与肠黏膜紧密结合形成生物屏障而定植于宿主肠道内; 可以抑制有害菌株的生长, 减少炎性细胞因子对肠道黏膜屏障的损害^[2]。以双歧杆菌和乳杆菌为代表的乳酸菌是目前临床最常用的益生菌种^[3]。研究^[2,4-5]显示: 在肠内营养支持的基础上联合应用益生菌制剂, 对于补充肠道正常菌群, 纠正肠道微生态失衡, 维持肠黏膜通透性, 减

少细菌移位及细菌内毒素的释放和扩散有重要作用。重症患者机体处于高分解代谢状态, 胃肠功能障碍可导致菌群移位, 肠道黏膜受损、内毒素入血加重感染, 甚至引起全身炎症反应。近年来, 研究者^[2,6-9]对益生菌联合肠内营养在多种危重疾病如脑卒中、颅脑损伤、结直肠癌、急性胰腺炎、重度呼吸系统疾病等方面的应用进行了深入研究, 取得了较好的疗效。本文对益生菌联合肠内营养在重症患者中的应用情况进行综述, 以期为更好地促进危重患者的疾病康复提供依据。

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-17

通信作者 (Corresponding author): 郭瑞凤, Email: 250255973@qq.com

1 重症患者应激状态下的肠道微环境变化

肠道中的正常菌群主要是厌氧菌, 肠道菌群参与宿主的免疫系统发育、营养代谢、行为模式及应激反应等多种生理过程^[10]。肠道菌群的组成稳定和关键菌种的存在, 对于维护肠道局部或者全身菌群的稳态都非常重要。当外部环境因素、饮食等发生变化, 肠道微生态平衡就可能被打破。常规治疗过程中长期、大量应用广谱抗生素导致肠道菌群定植能力降低, 同时耐药菌株产生, 而有益厌氧菌群被破坏, 表现为双歧杆菌与肠杆菌科细菌的数量比值(B/E值)下降, 即大肠杆菌(革兰阴性需氧菌)过度生长, 而双歧杆菌和乳杆菌数量减少^[11]。特定菌种的缺失或者比例失衡容易导致各种生理异常和疾病的产生。在创伤、手术和严重感染等应激条件下, 肠道菌群的结构和数量发生明显改变, 使肠道成为“未引流的脓肿”^[12]。免疫力低的患者容易发生正常菌群移位和条件致病菌感染, 并且肠道微生态紊乱常引起胃肠动力异常及肠内营养并发症^[13]。有研究^[14]表明: 手术患者术前3 d的肠道准备要求禁饮禁食和导泻, 很容易引起菌群失调、肠黏膜萎缩和屏障功能下降; 手术带来的创伤和应激反应以及术后抗生素的应用, 会进一步破坏肠道的微生态平衡, 加重菌群失调和菌群移位。唐帅等^[15]研究发现: 肝硬化患者治疗期间经常需要大量服用抗生素, 容易导致肠道菌群失调, 致病菌群增多产生大量的肠毒素和代谢废物, 当肠黏膜屏障功能受损时, 这些肠毒素和代谢废物很容易穿过肠壁侵入机体淋巴系统而引起感染, 尤其是肺部感染。

2 益生菌联合肠内营养的应用机制

2.1 肠道菌群保护胃肠黏膜的机制

益生菌有调节患者肠道菌群平衡的作用, 可以增加危重症患者肠道有益菌的数量, 抑制致病细菌繁殖, 对维持肠黏膜的屏障功能有一定作用^[16]。肠黏膜的机械屏障主要由肠上皮细胞、细胞间连接、上皮基膜和上皮表面的菌膜等构成^[14]。

肠道组织中的杯状细胞分布于整个肠道, 其能够分泌黏蛋白, 高度糖基化的黏蛋白分布于细胞膜或者分泌进肠腔中形成一层黏液层。黏液层具有保护肠道上皮细胞免受病原微生物的侵袭和润滑肠道的功能。当肠道某区域发生炎症反应, 那么该区域的黏液层会变薄, 容易导致病原微生物的入侵。益生菌能够通过增加黏蛋白的分泌量来增强肠道屏障

功能, 阻止病原微生物的侵袭^[17]。肠道上皮细胞的胞间连接, 是肠道屏障发挥功能的基础。许多成分构成了胞间连接复合体: 紧密连接、黏附连接、间隙连接以及细胞桥粒等^[18]。益生菌能够降低肠黏膜的通透性并增强肠黏膜上皮细胞的修复能力, 有利于肠黏膜屏障作用的建立^[19]。益生菌还可以通过与病原微生物竞争性黏附肠道上皮细胞的结合位点来对抗入侵的病原微生物。益生菌通过与肠上皮细胞的特异性受体结合, 以一定的顺序定植在肠上皮细胞表面, 构成有一定层次的厌氧菌膜, 并与其他厌氧菌一起构成膜菌群, 起到占位性保护作用, 保护肠黏膜免受其他病原菌的黏附和侵袭^[14]。益生菌合成分泌的抗菌因子可以看作是肠道上皮屏障的重要组成部分, 尤其是一些能够抑制或者杀死病原体的抗菌因子。在肠道屏障的黏液层中, sIgA通过与病原微生物的表面抗原结合来保护肠道上皮细胞不受微生物侵袭^[20]。益生菌能酵解可溶性膳食纤维, 产生乳酸和短链脂肪酸, 从而降低肠道pH值, 可有效保护与维持肠壁结构的完整性^[21]。另外, 益生菌还能通过分泌有毒代谢产物的方式, 抑制其他有害的细菌在肠道中过度繁殖^[14]。

2.2 益生菌刺激机体免疫反应, 提高机体免疫力

胃肠道不仅是单纯的消化吸收器官, 也是重要的免疫器官。益生菌通过激活机体免疫应答, 诱导机体的非特异性和特异性免疫, 增强细胞免疫和体液免疫, 促进抗体的形成和加强相应的免疫功能^[22]。益生菌可以促进肠道上皮细胞的生长, 增加黏蛋白的分泌和中性粒细胞的数目, 减少炎症细胞因子的产生, 进而通过下调IL-10的产生和上调IgA的分泌来增强免疫^[23]。双歧杆菌在肠道内通过诱导激活肠黏膜免疫系统, 促进细胞因子和抗体的产生, 来促进sIgA的分泌^[8]。重型颅脑损伤患者促炎因子TNF- α 和IL-6过度释放, 添加益生菌的早期肠内营养在一定程度上可以减少TNF- α 和IL-6的产生, 对于抑制机体炎症反应有一定作用^[7]。益生菌在肠道中还有其他的免疫调控效应, 包括增强树突细胞和T细胞免疫功能, 阻止致炎性细胞因子的合成以及增强自然杀伤细胞的作用^[24]。

3 益生菌联合肠内营养在重症患者中的应用

3.1 保护肠黏膜屏障, 减少腹泻、腹胀

研究^[25]表明: 在肠内营养支持的基础上添加益生菌对于改善患者胃肠道不适如腹胀、便秘

等有较好的作用, 有利于患者肠内营养的顺利开展和术后的康复。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者在早期肠内营养中适当添加益生菌制剂, 不仅可以保护肠道屏障功能, 而且还能改善其肠黏膜的吸收功能, 增加肠道的耐受性和肠内营养素的吸收^[26]。另外, 益生菌还可以改善胃肠道的供血, 促进胃肠蠕动, 减少腹泻、反流并发症, 加速创伤的修复与神经功能的恢复^[27]。腹泻是肠内营养支持最常见的并发症, 瞿美君等^[28]研究发现: 益生菌可以有效预防COPD患者肠内营养相关性腹泻, 减少肠道菌群失调, 提高粪便中sIgA的含量, 有利于患者的营养供应。Xie等^[29]研究也发现: 益生菌联合肠内营养可以减少胃癌术后病人的腹泻发生率, 减少炎症反应, 增强肠黏膜的屏障功能。

3.2 减少感染的发生

肠道菌群代谢失衡成为多种疾病病理演变的基础。外科重症患者手术前传统的肠道准备是给予患者抗生素抑制肠道细菌生长, 通过口服缓泻剂或者灌肠使肠内容物排出, 从而达到清洁肠道的目的。但抗生素可抑制肠内大部分菌群的生长, 打破致病菌和益生菌的平衡, 引起菌群失调以及感染^[30]。一项Meta分析^[30]发现: 与传统的肠道准备相比, 益生菌可以很明显地减少结直肠癌术后患者的伤口感染、肺部感染、尿路感染等情况, 术后血清中炎症反应的指标下降也比较明显。肝移植术后的感染可能由肝移植术后的肠道微生态的失衡引起。有研究^[23]发现: 与传统的肠道准备相比, 使用益生菌不但可以明显地减少肝移植术后患者的尿路感染、胆管感染、败血症等发生率, 而且能缩短患者的住院时间和减少抗生素应用的疗程。

3.3 增强免疫功能, 促进疾病的康复

内科重症患者经常需要肠内营养维持代谢, 添加益生菌有利于改善肠道功能, 增强免疫力, 同时促进疾病的恢复。益生菌联合早期肠内营养支持, 能够维护重型颅脑损伤病人肠道黏膜结构与功能完整性, 有利于肠道细胞分泌免疫球蛋白, 进一步刺激分泌胃蛋白酶与胃肠激素, 保证肠道的免疫及屏障功能^[31]。杨艺朝^[9]研究发现: 对COPD合并呼吸衰竭患者采用双歧杆菌粉制剂或复合益生菌活菌制剂联合肠内营养支持均能改善肠道不良事件的发生率; 改善患者的呼吸困难症状评分; 调节体内免疫水平和炎症水平, 促进人体

内环境的平衡, 且不影响患者肝肾功能等指标。李涛^[32]研究表明: 早期添加益生菌的肠内营养对于改善脑出血患者的营养状态, 增强机体的免疫反应, 提高患者的抗感染能力有一定作用; 还可以促进患者的苏醒, 有利于患者后期神经功能的恢复。

4 结语

重症患者机体处于高分解代谢状态, 肠内营养是重症患者最常用的营养支持方式。重症患者由于治疗和疾病本身的影响, 肠道微环境往往会发生变化, 出现肠道菌群失调, 致病菌增多。益生菌可以补充肠道正常生理性优势菌群, 调节肠道微生态平衡, 通过在肠道内形成有层次的菌膜, 降低肠黏膜通透性, 增强黏膜的修复能力; 同时还可以刺激机体的免疫反应, 提高机体免疫力。目前研究者已将益生菌联合肠内营养应用于多种重症疾病如脑卒中、颅脑损伤、结直肠癌、急性胰腺炎、重度呼吸系统疾病等, 发现益生菌联合肠内营养可以保护肠道黏膜, 减少腹泻、腹胀等胃肠道不适; 增强机体免疫力, 减少感染的发生, 促进疾病康复。益生菌在多种疾病中的应用展现了良好的前景, 也是目前的研究热点问题。但目前多数研究规模较小, 同时研究方法有待于提高。由于不同的益生菌在组成成分和生物活性方面有一定的差异, 某一种益生菌很难扩展到其他疾病中, 有待于进行更加广泛、深入的研究。

参考文献

1. 刘晓敏. 喉癌术后肠内营养综合干预措施的建立与评价[D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
LIU Xiaomin. The construction and effects of a nursing intervention for laryngocarcinoma patients receiving enteral nutrition therapy[D]. Qingdao: Qingdao University, 2016.
2. 董文舒, 范旻, 姚俊英. 益生菌肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床效果分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(5): 664-667.
DONG Wenshu, FAN Min, YAO Junying. Clinical research of enteral microecopharmaceutics in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. Modern Medicine Health, 2014, 30(5): 664-667.
3. 房晓, 段荣帅, 王凤山. 肠道菌群调节剂的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 142-144.
FANG Xiao, DUAN Rongshuai, WANG Fengshan. Research progress in the modulators of intestinal microbiota[J]. Chinese Journal of

- Biochemical Pharmaceutics, 2014, 34(1): 142-144.
4. 龙彦. 肠内、外营养支持治疗重症急性胰腺炎[J]. 中国医药导报, 2012, 9(3): 71-72.
LONG Yan. Enteral and parenteral nutrition support in the treatment of patients with severe acute pancreatitis[J]. China Medical Herald, 2012, 9(3): 71-72.
 5. 汪志明, 李宁. 肠道微生态与营养支持[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(2): 167-169.
WANG Zhiming, LI Ning. Intestinal microecology and nutritional support[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2012, 32(2): 167-169.
 6. 何萍. 添加益生菌治疗对重症缺血性脑卒中患者早期胃肠动力障碍疗效研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
HE Ping. The clinical study of Probiotics as an add-on therapy for early gastrointestinal motility disturbance of severe acute ischemic attack patients[D]. Suzhou: Suzhou University, 2017.
 7. 谢彩霞. 添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者免疫功能的影响[D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
XIE Caixia. Effect of early enteral nutrition supplemented with probiotics on immune function in patients with severe head injury[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2010.
 8. 韦瑞丽, 马辉, 董雪云. 肠内营养联合益生菌在结直肠癌术前肠道准备中的效果研究[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(22): 2026-2028.
WEI Ruili, MA Hui, DONG Xueyun. Effectiveness study of enteral nutrition combined with probiotics for colorectal cancer patients' pre-operative bowel preparation[J]. Journal of Nurses Training, 2009, 24(22): 2026-2028.
 9. 杨艺朝. 复合益生菌肠内营养治疗COPD合并呼吸衰竭患者的临床研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
YANG Yichao. Clinical study of probiotic compound combined with enteral nutrition on COPD patients with respiratory failure[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2017.
 10. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
 11. Einvik G, Vistnes M, Hrubos-Strøm H, et al. Circulating cytokine concentrations are not associated with major depressive disorder in a community-based cohort[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(3): 262-267.
 12. 王婕. 益生菌干预对危重患者肠道菌群及临床预后的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
WANG Jie. Impact of administration of probiotics on gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients[D]. Shanghai: Fudan University, 2014.
 13. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(1): 23-32.
 14. 邵峰, 张彦波, 杨道贵. 免疫微生态营养对结直肠癌病人术后应激和免疫状态的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(4): 215-217.
SHAO Feng, ZHANG Yanbo, YANG Daogui. Effect of microecopharmaceutics and glutamine enhanced microbial immune enteral nutrition on postoperative stress status and immune function in colon cancer patients[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2011, 18(4): 215-217.
 15. 唐帅, 全红, 陈剑. 肠内营养联合肠道益生菌在肝硬化失代偿期治疗中的价值研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(19): 49-52.
TANG Shuai, QUAN Hong, CHEN Jian. Value of enteral nutrition combined with intestinal probiotics in the treatment of liver cirrhosis in loss compensation period[J]. *Medical Innovation of China*, 2016, 13(19): 49-52.
 16. Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, et al. Mucosal permeability and immuneactivation as potential therapeutic targets of probiotics in irritablebowel syndrome[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(Suppl): S52-S55.
 17. 胡艳艳, 刘小伟. 肠道杯状细胞结构和功能的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(5): 424-430.
HU Yanyan, LIU Xiaowei. Research advance in structure and function of intestinal goblet cell[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(5): 424-430.
 18. 高侃, 汪海峰, 章文明. 益生菌调节肠道上皮屏障功能及作用机制[J]. 动物营养学报, 2013, 25(9): 1936-1945.
GAO Kan, WANG Haifeng, ZHANG Wenming. Functions of Intestinal Epithelial Barriers Modulated by Probiotics and Mechanisms [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2013, 25(9): 1936-1945.
 19. 潘小娟, 黄月霞. 双歧三联活菌胶囊对肝硬化患者血浆内毒素和炎症因子的影响[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(9): 1056-1057.
PAN Xiaojun, HUANG Yuexia. Effects of bifidum triple viable capsules on plasma endotoxin and inflammatory factors in patients with cirrhosis[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2011, 11(9): 1056-1057.
 20. Mihai S, Nimmerjahn F. The role of Fc receptors and complement in autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(6): 657-660.
 21. Warren M, McCarthy MS, Roberts PR. Practical application of the revised guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: a case study approach[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(3): 334-341.
 22. 龚春华, 王渝华, 余水情, 等. 益生菌临床应用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(24): 3752-3754.
GONG Chunhua, WANG Yuhua, YU Shuiqing, et al. Advances in clinical application of probiotics[J]. *Modern Medicine Health*, 2015, 31(24): 3752-3754.
 23. 王有军, 张翠萍. 益生菌对肝移植术后患者感染的影响及相关因素Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(11): 1261-1264.
WANG Youjun, ZHANG Cuiping. Effect of probiotics and related

- factors in patients after liver transplantation: A Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Microecology, 2017, 29(11): 1261-1264.
24. Marteau P. Probiotics in functional intestinal disorders and IBS: proof of action and dissecting the multiple mechanisms[J]. Gut, 2010, 59(3): 285-286.
25. 苏学艳, 薛苏娟, 李晓红. 添加益生菌的肠内营养对老年骨折术后患者肠道菌群变化及预后的影响[J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1776-1779.
SU Xueyan, XUE Sujuan, LI Xiaohong. The effects of enteral nutrition with probiotics and traditional enteral nutrition on intestinal flora and prognosis in elderly patients with bone fracture after surgery[J]. Hebei Medical Journal, 2017, 39(12): 1776-1779.
26. 乔晓萍, 蔡东联, 耿珊珊, 等. 益生菌(元)联合肠内营养对重症急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(6): 330-333.
QIAN Xiaoping, CAI Donglian, GENG Shanshan, et al. The effect of probiotics, prebiotics supplemented enteral nutrition on the intestinal barrier function of rats with severe acute pancreatitis[J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 2007, 14(6): 330-333.
27. Bar-Onab L, Aertbelien G, Molenaers A, et al. Instrumented assessment of the effect of Botulinum Toxin-A in the medial hamstrings in children with cerebral palsy[J]. Gait & Posture, 2014, 39(1): 17-22.
28. 瞿美君, 曹奇峰. 益生菌预防机械通气患者肠内营养相关性腹泻的效果[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(11): 9-10.
QU Meijun, CAO Qifeng. Effect of probiotics on prevention of enteral nutrition-related diarrhea in patients with mechanical ventilation[J]. Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy, 2016, 23(11): 9-10.
29. Xie H, Lu Q, Wang H, et al. Effects of probiotics combined with enteral nutrition on immune function and inflammatory response in postoperative patients with gastric cancer[J]. J Buon, 2018, 23(3): 678-683.
30. 于鹏飞, 于亚男, 杨林, 等. 益生菌减少结直肠癌术后患者感染的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(6): 639-642.
YU Pengfei, YU Ya'nan, YANG Lin, et al. Effect of probiotics to reduce postoperative infection in patients with colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Microecology, 2017, 29(6): 639-642.
31. Xu K, Mai J, He L, et al. Surface electromyography of wrist flexors and extensors in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. PMR, 2015, 7(3): 270-275.
32. 李涛. 联合益生菌的早期肠内营养对高血压脑出血患者营养状况的影响[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
LI Tao. Early enteral nutrition combined with probiotics effect on the nutritional status of the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[D]. Luzhou: Luzhou Medical College, 2014.

本文引用: 杨芳, 郭瑞凤. 益生菌联合肠内营养在重症患者疾病治疗中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2702-2706. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.031

Cite this article as: YANG Fang, GUO Ruifeng. Application of probiotics combined with enteral nutrition in the treatment of critical patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(12): 2702-2706. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.031