

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.020

不同比例肠内联合肠外营养治疗方案对重型颅脑创伤患者的影响*

何琦 高英 陈英 余小琴 陈鹏 王科[△]

(重庆市急救医疗中心 / 重庆大学附属中心医院神经外科 重庆 400014)

摘要 目的:探讨不同比例的肠内联合肠外营养治疗方案对重型颅脑创伤患者(sTBI)的影响。**方法:**选择2020年10月-2022年8月重庆市急救医疗中心神经重症监护室收治的sTBI患者为研究对象。将符合纳入和排除标准70例患者随机分为实验组和对照组各35例。计算患者每日所需热量,按不同比例的肠内联合肠外营养方案给予营养支持。实验组为按2:1比例肠内联合肠外营养支持,对照组为按1:1比例肠内联合肠外营养支持。统计比较两组的营养状态指标(血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、总蛋白),免疫功能指标[CD3、CD4、CD4/CD8、免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG],炎症指标[C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)]并发病的差异。**结果:**在免疫功能方面,营养支持14d后实验组患者的CD4、CD4/CD8、IgA水平高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);而在营养状态、炎症指标及并发症等方面两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**肠内营养为主的联合营养支持方式更能促进sTBI患者的免疫功能恢复,但不同比例肠内联合肠外营养治疗方案在营养状态、炎症指标及并发症等指标方面无明显差异。

关键词:重型颅脑创伤;不同比例;肠内营养;肠外营养;营养状态;免疫功能;炎症指标;并发症

中图分类号:R651.1;R459.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)17-3304-06

Effect of Different Proportions of Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment on Patients with Severe Traumatic Brain Injury*

HE Qi, GAO Ying, CHEN Ying, YU Xiao-qin, CHEN Peng, WANG Ke[△]

(Department of Neurosurgery, Chongqing Emergency Medical Center/Affiliated Central Hospital of Chongqing University, Chongqing, 400014, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of different proportions of enteral combined with parenteral nutrition treatment on patients with severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods:** The subjects of study were sTBI patients admitted to the Neurointensive Care Unit of Chongqing Emergency Medical Center from October 2020 to August 2022. 70 patients who met the inclusion and exclusion criteria were randomly divided into the experimental group and the control group with 35 cases each. Calculate the daily caloric requirements of patients and provide nutritional support according to different proportion of enteral and parenteral nutrition programs. The experimental group was given enteral and parenteral nutrition support at a ratio of 2:1, while the control group was given enteral and parenteral nutrition support at a ratio of 1:1. The differences of nutritional status indicators (hemoglobin, albumin, prealbumin, total protein), immune function indicators [CD3, CD4, CD4/CD8, immunoglobulin (Ig)A, IgM, IgG], inflammatory indicators [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)] and complications between the two groups were statistically compared. **Results:** In terms of immune function, the levels of CD4, CD4/CD8 and IgA in the experimental group were significantly higher than those in the control group 14 d after nutritional support ($P<0.05$); There was no significant difference between the two groups in nutritional status, inflammatory indicators and complications ($P>0.05$). **Conclusions:** Enteral nutrition-based combined nutritional support can promote the recovery of immune function in patients with sTBI, but there is no significant difference in nutritional status, inflammatory indicators and complications between different proportions of enteral combined parenteral nutrition treatment.

Key words: Severe traumatic brain injury; Different proportions; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Nutritional status; Immune function; Inflammatory indicators; Complications

Chinese Library Classification (CLC): R651.1; R459.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)17-3304-06

前言

重型颅脑创伤(sTBI)后早期即出现严重的全身代谢紊乱,包括氧耗量及能量消耗增加,血糖升高,糖异生增强及糖耐量

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目防疫一线医务人员项目(2020FYYX155)

作者简介:何琦(1986-),女,本科,讲师,研究方向:神经重症,E-mail: HeQi0815@126.com

△ 通讯作者:王科(1983-),女,本科,副教授,研究方向:神经重症,E-mail: W13996048216@163.com

(收稿日期:2023-02-09 接受日期:2023-03-06)

下降,蛋白质分解利用增加引起尿氮增加和低蛋白血症等^[1]。sTBI患者还伴有意识障碍,胃排空时间延长,膈肌括约肌松弛,能量补充不足,呈明显的负氮平衡。创伤后体重下降,能量贮备耗竭,免疫功能降低,从而加重脑损伤,延长病情恢复时间,提高患者的死残率^[2]。针对临床困境,患者全身营养支持和免疫调节越来越得到重视^[3],而sTBI患者能量达标率低,能量达标率与预后明显相关^[4]。在早期实施肠内营养的共识基础上,有研究探索实施肠内联合肠外营养治疗成为sTBI患者的推荐方式,并认为联合方式可以改善昏迷患者的营养状态及免疫功能,降低肺部感染等并发症发生率,甚至提高生存率^[5]。既往文献主要采取回顾性研究方法,对肠内联合肠外营养的比例也有不同的实施方案,没有高级别的证据推荐。本研究实施单中心前瞻性随机对照研究,针对sTBI患者实施不同比例的肠内联合肠外营养支持方案,探讨不同比例的治疗方案对患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究为单中心前瞻性随机对照研究,获得了重庆市急救医疗中心伦理委员会的批准。研究实施取得病人监护人的知情同意,研究开展过程中遵守《赫尔辛基宣言》和相关的法律法规。选择2020年10月-2022年8月重庆市急救医疗中心神经

重症监护室收治的sTBI患者为研究对象。纳入标准:(1)外伤后24h内入院,经头颅CT确诊为颅脑损伤,符合《重型颅脑创伤救治指南》的诊断标准^[6];(2)格拉斯哥昏迷评分(GCS)为3-8分;(3)年龄18-70岁,性别不限;(4)伤后营养风险筛查评分简表(NRS2002)≥3分,评估可以同时进行肠内营养和肠外营养支持治疗;(5)患者和家属依从性好,自愿为研究对象,并签署知情同意书。排除标准:(1)生命体征不稳定,预计1周内死亡的;(2)伴发严重胸部腹部外伤等多发伤,无法肠内营养;(3)严重的肝、肾、心、肺功能不全;(4)严重的消化道出血,凝血功能障碍以及严重内分泌系统疾病病史;(5)入院时即存在明显肺炎或其他感染性疾病的患者;(6)癌症患者;(7)妊娠或哺乳期妇女。按照纳入,排除标准总计79例重型颅脑创伤患者参与,因剔除,脱落,中途退出等原因,最终纳入研究70例患者,按随机数字表法随机分为实验组和对照组各35例。两组患者年龄、性别、GCS评分、基础疾病、体质量指数(BMI)、NRS2002评分等基础基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。实验组的sTBI患者实施手术31人,占比88.6%,手术时间(2.7 ± 0.3)h,失血量(354.5 ± 45.7)mL,对照组患者实施手术33人,占比94.3%,手术时间(2.8 ± 0.3)h,失血量(387.2 ± 48.2)mL,手术相关指标也差异无统计学意义($P>0.05$),两组基础资料具有可比性。

表1 两组患者基线情况比较

Table 1 Comparison of baseline conditions between two groups of patients

Indexes	Experimental group(n=35)	Control group(n=35)	χ^2/t value	P value
Age(years)	64.5± 7.7	67.8± 6.4	0.024	0.744
Gender (male/female)	26/9	28/7	0.121	0.678
GCS score	5.7± 1.7	6.0± 1.4	0.187	0.587
Hypertension(%)	18(51.43)	14(40.00)	0.545	0.614
Diabetes(%)	9(25.71)	11(31.43)	0.104	0.744
Hyperlipidemia(%)	9(25.71)	10(28.57)	0.256	0.721
Hyperuricemia(%)	8(22.86)	6(17.14)	0.511	0.655
BMI	23.6± 3.5	24.2± 3.4	2.454	0.471
NRS2002 score	4.1± 0.5	3.9± 0.5	4.555	0.231

1.2 实施方法

受试患者在伤后48h内完成鼻胃管置管及深静脉穿刺置管操作,深静脉置管选用锁骨下静脉置管或颈内静脉置管,准备肠内联合肠外营养方式进行治疗。患者能量计算按照美国肠外肠内营养学会(ASPEN)推荐25 kcal/kg/d给予支持^[7]。肠内营养支持采用经鼻胃管,按50-75 mL/h速度,使用输液泵维持。使用肠内营养制剂包括:能全力,百普力(荷兰纽迪希亚公司);佳维体,伊力佳(美国雅培公司)。肠外营养制剂按照碳水化合物与脂肪热卡比为2:1以及热氮比为100:1自行配置,从中心静脉给予肠外营养治疗,使用静脉泵维持速度100 mL/h。另外每日所需白蛋白,电解质,维生素,微量元素等均按需补充。实验组:根据需求热量,肠内联合肠外营养治疗按2:1比例给予,

连续14d。对照组:根据需求热量,肠内联合肠外营养治疗按1:1比例给予,连续14d。受试患者均按照手术指征评估实施相关手术,术后维持气道通畅,阶梯性控制颅内压,以及防止卧床并发症等综合治疗。

1.3 观察指标

观察指标由神经外科医师采用盲法收集。(1)两组患者入院一般情况指标:包括年龄,性别,GCS,基础疾病,身体质量指数(BMI),NRS2002评分,手术情况等。(2)营养状态指标:分别于三个时间点(营养支持24h前,营养支持7d后,营养支持14h后)清晨,空腹状态下,使用含促凝剂采血管采集患者外周静脉血标本3 mL,在3000 r/min下离心10 min,分离后吸取血清装于Eppendorf管,保存于-80℃冰箱冻存待测;使用含ED-

TA 盐抗凝剂采血管采集血液 3 mL。取血清样本,采用罗氏 C701 生化分析仪(瑞士 Roche 公司),利用比色法和免疫比浊法对白蛋白,前白蛋白,总蛋白进行检测。使用迈瑞血细胞分析仪 6800Plus(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)及配套试剂检测血红蛋白。(3)免疫状态指标:使用流式细胞仪 FAC-SCANTC II(美国 BD 公司)及配套试剂检测 CD3、CD4、CD8;采用罗氏 C701 生化分析仪(瑞士 Roche 公司),利用免疫比浊法对 IgA、IgM、IgG 进行检测。(4)炎症指标:采用全自动化学发光免疫分析仪 Wan200+ (厦门万泰凯瑞生物技术有限公司)及配套试剂,利用磁微粒化学发光法对 PCT、IL-6 进行检测。利用全血标本,采用特种蛋白分析仪 PA-990 Pro(深圳普门科技股份有限公司)及配套试剂,利用散射比浊法对 CRP 进行检测。(5)并发症:腹泻、肠麻痹、胃食管反流、消化道出血、肺部感染等。

1.4 统计学方法

统计由统计专员采用盲法实施,采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量数据采用均值±标准差

($\bar{x} \pm s$),计数资料采用(n,%)表示。符合正态分布计量资料采用单因素方差分析或独立样本 t 检验分析,非正态分布计量资料采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精准检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试患者的营养状态比较

两组受试患者在营养支持 24 h 前的入院基线血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、总蛋白等营养状态指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 7 d 后两组受试患者的血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、总蛋白等指标均较入院基线水平明显下降 ($P < 0.05$),而两组患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 14 d 后,两组受试患者的血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、总蛋白水平较营养支持 7 d 后有明显升高 ($P < 0.05$),除了前白蛋白水平仍降低外,血红蛋白、白蛋白、总蛋白水平基本恢复入院基线水平,而两组患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组受试患者的营养状态比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of nutritional status of two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Experimental group(n=35)	Control group(n=35)	t value	P value
24 h before nutrition support				
Hemoglobin(g/L)	122.3± 8.8	126.1± 8.1	1.882	0.092
Albumin(g/L)	38.7± 2.5	37.8± 3.1	1.545	0.111
Prealbumin(mg/L)	257.4± 31.2	248.4± 30.7	0.401	0.343
Total protein(g/L)	63.2± 6.2	61.8± 5.5	0.421	0.323
7 d after nutritional support				
Hemoglobin(g/L)	104.0± 9.4 ^a	102.1± 8.4 ^a	0.811	0.221
Albumin(g/L)	33.7± 3.5 ^a	33.5± 3.0 ^a	0.221	0.434
Prealbumin(mg/L)	217.4± 25.2 ^a	221.4± 22.7 ^a	3.211	0.087
Total protein(g/L)	51.2± 6.0 ^a	50.4± 5.5 ^a	1.113	0.162
14 d after nutritional support				
Hemoglobin(g/L)	118.5± 9.4 ^b	117.8± 9.2 ^b	0.664	0.254
Albumin(g/L)	37.1± 3.1 ^b	35.8± 3.4 ^{ab}	4.221	0.072
Prealbumin(mg/L)	229.4± 26.6 ^{ab}	233.8± 24.6 ^{ab}	3.564	0.083
Total protein(g/L)	60.2± 6.1 ^b	58.8± 6.4 ^b	1.232	0.136

Note:Compared with 24 h before nutrition support, ^a $P < 0.05$. Compared with 7 d after nutrition support, ^b $P < 0.05$.

2.2 两组受试患者的免疫功能比较

两组受试患者在营养支持 24 h 前的 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA、IgM、IgG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 7 d 后两组受试患者免疫指标较基线水平均有提升,特别是 CD4、CD4/CD8、IgA、IgG 等指标明显升高 ($P < 0.05$),而两组患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 14 d 后,实验组患者 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA、IgG 水平均高于营养支持 7 d 后 ($P < 0.05$)。而对照组 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA、IgM 水平与营养支持 7 d 后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),仅 IgG 水平升高,与营养支持 7 d 后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组

患者营养支持 14 d 后的 CD4、CD4/CD8、IgA 水平均高于同时期的对照组患者 ($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组受试患者的炎症指标比较

两组受试患者营养支持 24 h 前的 CRP、PCT、IL-6 均较正常值高,但两组指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 7 d 后两组受试患者的 CRP、PCT、IL-6 与营养支持 24 h 前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),且两组之间也差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。营养支持 14 d 后两组受试患者的 CRP、PCT、IL-6 等均较营养支持 24 h 前及营养支持 7 d 后指标有所下降,特别是 CRP 下降明显 ($P < 0.05$),但两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 3 两组受试患者的免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function of two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Experimental group(n=35)	Control group(n=35)	t value	P value
24 h before nutrition support				
CD3(%)	62.3± 7.5	60.8± 6.8	2.324	0.243
CD4(%)	25.4± 3.1	26.6± 3.3	5.122	0.131
CD4/CD8	1.24± 0.3	1.20± 0.3	1.842	0.244
IgA(g/L)	2.3± 0.3	2.5± 0.3	5.332	0.103
IgM(g/L)	1.3± 0.2	1.1± 0.2	0.532	0.487
IgG(g/L)	9.5± 1.8	10.5± 2.2	6.745	0.085
7 d after nutritional support				
CD3(%)	60.3± 6.4	61.0± 5.8	3.453	0.241
CD4(%)	34.4± 3.7 ^a	34.7± 4.4 ^a	0.256	0.529
CD4/CD8	1.48± 0.2 ^a	1.41± 0.3 ^a	4.765	0.104
IgA(g/L)	3.1± 0.3 ^a	3.3± 0.4 ^a	1.223	0.322
IgM(g/L)	1.5± 0.2	1.5± 0.3 ^a	0.621	0.456
IgG(g/L)	12.5± 2.9 ^a	12.9± 2.6 ^a	0.833	0.433
14 d after nutritional support				
CD3(%)	64.3± 7.2 ^b	62.3± 6.4	3.555	0.241
CD4(%)	41.1± 3.5 ^{ab}	37.1± 3.8 ^a	12.544	0.042
CD4/CD8	1.57± 0.3 ^{ab}	1.45± 0.2 ^a	14.554	0.031
IgA(g/L)	3.7± 0.5 ^{ab}	3.3± 0.4 ^a	13.333	0.037
IgM(g/L)	1.5± 0.3	1.7± 0.3 ^a	7.012	0.077
IgG(g/L)	15.5± 2.9 ^{ab}	15.7± 3.1 ^{ab}	6.333	0.101

Note: Compared with 24 h before nutrition support, ^aP<0.05. Compared with 7 d after nutrition support, ^bP<0.05.

表 4 两组受试患者的炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of inflammatory indexes of two groups of patients($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Experimental group(n=35)	Control group(n=35)	t value	P value
24 h before nutrition support				
CRP(mg/L)	79.1± 10.4	89.3± 14.1	4.412	0.083
PCT(ng/mL)	0.9± 0.1	0.8± 0.1	2.442	0.131
IL-6(pg/mL)	32.4± 5.1	39.2± 4.5	0.977	0.214
7 d after nutritional support				
CRP(mg/L)	68.3± 8.4	82.5± 12.6	4.875	0.081
PCT(ng/mL)	0.9± 0.3	0.7± 0.1	1.025	0.222
IL-6(pg/mL)	31.2± 4.3	32.4± 3.7	0.044	0.243
14 d after nutritional support				
CRP(mg/L)	56.5± 12.4 ^{ab}	48.5± 14.4 ^{ab}	6.384	0.076
PCT(ng/mL)	0.7± 0.1	0.8± 0.2	0.056	0.242
IL-6(pg/mL)	27.4± 4.8	29.2± 4.5	1.343	0.152

Note: Compared with 24 h before nutrition support, ^aP<0.05. Compared with 7 d after nutrition support, ^bP<0.05.

2.4 两组受试患者的并发症比较

两组受试患者营养支持 14 d 后,出现包括腹泻、肠麻痹、胃食管反流、消化道出血等并发症发生率较低,而肺部感染发

生率高,但两组之间并发症比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 两组患者的并发症比较[n(%)]

Table 5 Comparison of complications between two groups of patients[n(%)]

Indexes	Experimental group(n=35)	Control group(n=35)	χ^2 value	P value
Diarrhea	4(11.43)	5(14.29)	0.023	0.711
Enteroparalysis	0(0.00)	2(5.71)	0.444	0.394
Gastroesophageal reflux	0(0.00)	1(2.86)	0.214	0.504
Gastrointestinal bleeding	3(8.57)	4(11.43)	0.188	0.623
Pulmonary infection	13(37.14)	15(42.86)	0.279	0.435

3 讨论

重型颅脑损伤后,受损大脑分泌促肾上腺皮质激素、血管加压素,类固醇,进而引起胰高血糖素、儿茶酚胺等分泌明显增加。上述激素的异常对维持血压,稳定脑损伤后血流灌注有重要作用,同时激素紊乱也导致机体代谢、氧耗的紊乱,导致血糖升高,蛋白分解加强,骨骼肌消耗等,患者的代谢率提高 30%-200%,代谢提高的程度和损伤程度呈正相关^[8]。代谢增加同时,患者处于明显的负氮平衡,机体主要依靠蛋白质的消耗,占能量消耗 25%以上,蛋白质消耗增加会进一步降低机体免疫功能以及减弱修复功能,对恢复和预后及其不利^[9]。考虑 sTBI 后高代谢,负氮平衡的特点,患者经常处于重度的营养不良状态,发生比例大于 60%,体重下降大于 10%,因此建议对于 sTBI 患者外源性补充营养物质减少内源性营养消耗,促进患者机体恢复^[10,11]。目前国内外指南及共识均推荐早期(48 h 内),评估血流动力学稳定等条件后对 sTBI 患者进行营养支持,可以降低病死率和感染风险,提高患者 3 个月的预后评分^[5,12]。同样根据推荐,针对意识昏迷无法自主进食患者首选肠内营养支持,帮助尽早恢复肠道功能和免疫功能,改善腹腔脏器供血及功能恢复,缓解高血糖,促进蛋白合成^[13]。

sTBI 患者早期多伴胃肠功能障碍,部分患者早期无法完全从胃肠道摄入足够的营养制剂。并且患者早期存在意识障碍,食管下括约肌的力量降低,增高增加食管反流率,不合适的肠内营养可能导致吸入肺炎等并发症。所以早期的肠内营养支持需合理的限制速度和剂量,而引起不充分的能量供应需支持性肠外营养补充,并调整肠内制剂和肠外制剂的用量^[14,15]。本次针对 sTBI 患者开展前瞻性研究,通过 NRS2002 筛选出需要营养支持治疗的患者,并通过不同比例的肠内结合肠外营养方式进行治疗,探索最优的联合治疗方案。

在营养状态方面,通过对血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、总蛋白等指标的检测,提示创伤后早期(7 d),患者存在负氮平衡,考虑蛋白质消耗以及手术失血等原因^[16,17]引起相关指标均呈现下降趋势,两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。继续肠内结合肠外营养支持治疗,在支持治疗 14 d 后相应指标明显较前增加,基本回到基线水平。而其中前白蛋白恢复速度较慢,可能原因是前白蛋白较白蛋白半衰期更短,更能反应患者短期的蛋白质水平变化。营养支持 14 d 后,两组患者白蛋白水平较正常值也是偏低水平,结合前白蛋白水平提示营养支持 14 d 疗程偏短,sTBI 患者还需要继续营养支持治疗^[18,19]。而在此过程中,不同比例的肠内结合肠外营养方式差异无统计学意义

($P>0.05$)。在免疫功能方面,本研究发现肠内联合肠外支持治疗可以提升 sTBI 患者 CD3、CD4、CD4/CD8、IgA、IgM、IgG 等指标水平,并且以肠内营养为主的(比例 2:1)的实验组表达指标更优。

免疫反应是机体对严重创伤的重要应对措施,大多数伴有营养不良的 sTBI 患者直接导致循环 T 淋巴细胞数量减少,辅助性细胞失衡,T 淋巴细胞活化和增殖受损,引起低免疫状态,免疫紊乱^[20,21]。免疫系统紊乱在脑损伤的病理生理过程中起着重要作用,而胃肠道不仅是一个吸收营养的地方,而且还是一个重要的免疫器官,体内 70-80%的淋巴组织都位于此,组成肠道的上皮细胞、黏膜免疫系统和共生正常菌群,都在免疫反应中起着重要作用^[22]。所以早期进行肠内营养,维持肠道屏障的完整性,防止肠黏膜萎缩和肠黏膜通透性异常,肠内营养还可以有效地恢复血液淋巴细胞的刺激能力,提供谷氨酰胺和膳食纤维,对维持正常免疫功能重要作用^[23,24]。

sTBI 后脑组织结构损伤,血脑屏障破坏,周围浸润的免疫细胞以及细胞因子参与炎症反应。炎症反应既可以加重神经组织损伤,也可能对神经再生发挥重要作用。在炎症指标的比较中发现实验组和对照组在颅脑创伤后 CRP、PCT 及 IL-6 的表达水平均升高,这可能与创伤后应激反应有关^[25,26],早期炎症反应导致神经元代谢异常,血流动力学紊乱,继而发生脑组织缺血、颅内压增高、脑水肿,甚至脑出血等,与不良预后相关^[27]。经肠内联合肠外营养支持,营养支持 7 d 后炎症指标变化并不明显,说明 sTBI 继发脑损伤引起的炎症反应持续时间较长,早期炎症指标变化不明显^[28]。营养支持 14 d 后两组受试者表达炎症指标水平均下降,特别是 CRP 下降明显,说明充分的营养支持配合规范的治疗可以降低 sTBI 患者的炎症指标,而不同比例的肠内结合肠外营养方式差异无统计学意义($P>0.05$)。

在并发症方面,本研究对临床常见的并发症如腹泻、肠麻痹、胃食管反流、消化道出血、肺部感染进行分析比较。既往文献发现腹泻是肠内营养最常见并发症^[29],而本研究以肠内营养支持为主的实验组患者腹泻发生率为 10%左右,反而还低于对照组,考虑腹泻的原因是多方面的,与包括胃肠功能恢复,菌群状态,甚至抗生素使用情况等有关。并发症中肺部感染发生率是最高的,这可能与意识昏迷,长期卧床,免疫下降,呼吸机使用等综合因素相关^[30]。两组之间并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,本研究发现肠内营养为主的联合营养支持方式更能促进 sTBI 患者的免疫功能恢复,但不同比例肠内联合肠外营养治疗方案在营养状态、炎症指标及并发症等指标方面无

明显差异。本研究也存在相应不足,首先单中心的临床研究限制了受试患者的数量,需要更大规模的开展前瞻研究。其次针对评价指标建议收集并采纳更广泛综合的参数,包括肝功,生化,血糖等,并评估与预后的关系。最后在研究实施过程中患者的干预以及操作同质性难以完全一致也可能对最终结果产生影响。

参考文献(References)

- [1] Wettervik TS, Engquist H, Howells T, et al. Arterial lactate in traumatic brain injury - Relation to intracranial pressure dynamics, cerebral energy metabolism and clinical outcome[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(9): 1075-1083
- [2] Rendel R, Mullen J, Kaufman D, et al. Gastrostomy Versus Non-gastrostomy Enteral Access for Severe Traumatic Brain Injury [J]. *Am Surg*, 2022, 88(8): 1940-1942
- [3] Suwal S, Karki S, Mandal D, et al. Computed Tomographic Evaluation of Craniocerebral Trauma in Dhulikhel Hospital[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2017, 15(57): 71-74
- [4] Abdullah MI, Ahmad A, Syed Saadun Tarek Wafa SWW, et al. Determination of calorie and protein intake among acute and sub-acute traumatic brain injury patients [J]. *Chin J Traumatol*, 2020, 23(5): 290-294
- [5] 中华医学会创伤学分会神经创伤专业学组. 颅脑创伤患者肠内营养管理流程中国专家共识 (2019)[J]. *中华创伤杂志*, 2019, 35(3): 193-198
- [6] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(1): 6-15
- [7] Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(1): 12-41
- [8] Foley N, Marshall S, Pikul J, et al. Hypermetabolism following moderate to severe traumatic acute brain injury: a systematic review [J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(12): 1415-1431
- [9] Cook AM, Peppard A, Magnuson B. Nutrition considerations in traumatic brain injury[J]. *Nutr Clin Pract*, 2008, 23(6): 608-620
- [10] 章露文,范锐心,常颖,等. 微生物制剂肠内营养对43例重型颅脑损伤患者的疗效[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(6): 111-116
- [11] 周德仲,韦迪岱,柯炎斌,等. 重型颅脑损伤患者早期肠内营养支持中不同营养剂对临床预后、营养状态、炎症指标及胃肠耐受性的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(6): 357-362
- [12] 中华医学会创伤学分会神经创伤专业学组. 颅脑创伤患者肠内营养管理流程中国专家共识 (2019)[J]. *中华创伤杂志*, 2019, 35(3): 193-198
- [13] Ohbe H, Jo T, Matsui H, et al. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(2): 378-384
- [14] 冯二艳,罗书引,潘幸尧,等. 肠内序贯营养支持联合益生菌对重型颅脑损伤患者营养状况及胃肠功能障碍的改善作用研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(9): 127-130
- [15] 邹国虎,金胜昔. 重型颅脑损伤肠内营养中辅助添加剂的研究进展 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(10): 730-732
- [16] Bai X, Wang R, Zhang Z, et al. A prognostic model incorporating bilirubin-to-albumin ratio for patients with traumatic brain injury [J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(2): 756-758
- [17] Li Y, Liu C, Luo X, et al. Controlling nutritional status score and prognostic nutrition index predict the outcome after severe traumatic brain injury [J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(4): 690-697
- [18] Xu W, Ge Z, Cao J, et al. Significance of the ratio of C-reactive protein to prealbumin in patients with traumatic brain injury [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020, 32(8): 965-969
- [19] Li X, Yang Y, Ma ZF, et al. Enteral combined with parenteral nutrition improves clinical outcomes in patients with traumatic brain injury [J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(3): 530-536
- [20] Sirbulescu RF, Chung JY, Edmiston WJ, et al. Intraparenchymal Application of Mature B Lymphocytes Improves Structural and Functional Outcome after Contusion Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(17): 2579-2589
- [21] Sabouri E, Majidi A, Jangjui P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Traumatic Brain Injury: A Review Study [J]. *World Neurosurg*, 2020, 140: 142-147
- [22] 苏方华,张焕生,王志威. 不同肠内营养时机对重型颅脑损伤患者免疫功能及预后的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(24): 3205-3207
- [23] 狄晓芸. 早期肠内营养支持对重型颅脑损伤患者的临床研究 [J]. *浙江创伤外科*, 2020, 25(4): 716-717
- [24] Fan M, Wang Q, Fang W, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes [J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31(4): 213-220
- [25] Wang YR, Zheng QB, Wei GF, et al. Elevated PCT at ICU discharge predicts poor prognosis in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (5): 300060520922456
- [26] Li Z, Xiao J, Xu X, et al. M-CSF, IL-6, and TGF-beta promote generation of a new subset of tissue repair macrophage for traumatic brain injury recovery [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(11): eabb6260
- [27] Naghibi T, Mohajeri M, Dobakhti F. Inflammation and Outcome in Traumatic Brain Injury: Does Gender Effect on Survival and Prognosis? [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): PC06-PC09
- [28] Lassaren P, Lindblad C, Frostell A, et al. Systemic inflammation alters the neuroinflammatory response: a prospective clinical trial in traumatic brain injury [J]. *Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 221
- [29] Vieira LV, Pedrosa LAC, Souza VS, et al. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5): 1755-1760
- [30] Sevdı MS, Demirgan S, Erkalp K, et al. Continuous Endotracheal Tube Cuff Pressure Control Decreases Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Traumatic Brain Injury [J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(3): 525-530