

添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者 临床结局影响的 Meta 分析

田 旭¹, 刘晓玲¹, 吴 静¹, 李 琦², 宋国敏³, 唐榕英⁴, 陈伟庆¹

(1. 重庆大学附属肿瘤医院 & 重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心消化内科, 重庆 400030;

2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 3. 天津市天津医院护理部, 天津 300211;

4. 重庆大学附属肿瘤医院 & 重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心乳腺中心, 重庆 400030)

【摘要】目的:评价添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局的影响。**方法:**电子检索 PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方及中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, CBM) 中有关添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局影响的随机对照研究, 并手工检索合格研究及主题相关综述的参考文献。2 位研究者独立筛查文献、提取资料、评价合格研究的偏倚风险后, 采用 STATA 12.0 软件行 Meta 分析。**结果:**纳入 18 篇合格文献, 包括研究对象 1 016 人。Meta 分析表明, 益生菌组患者的感染风险低于对照组人群 ($RR=0.53$, $96\%CI=0.44\sim0.65$, $P=0.000$); 益生菌组患者的死亡风险低于对照组人群 ($RR=0.56$, $96\%CI=0.38\sim0.82$, $P=0.003$); 益生菌组患者的胃肠道并发症发生风险低于对照组人群 ($RR=0.19$, $96\%CI=0.13\sim0.25$, $P=0.000$); 益生菌组患者的重症监护病房 (intensive care unite, ICU) 住院天数短于对照组人群 ($MD=-4.55$, $96\%CI=-5.91\sim-3.19$, $P=0.000$)。**结论:**添加益生菌的早期肠内营养有效降低了重型颅脑损伤患者的感染率、死亡率及胃肠道并发症发生率, 并明显缩短了患者的 ICU 住院天数, 建议临床推广使用。

【关键词】重型颅脑损伤; 肠内营养; 益生菌; Meta 分析

【中图分类号】R153.9

【文献标志码】

【收稿日期】2016-10-01

Meta-analysis of effects of early enteral nutrition supplemented with probiotics on clinical outcomes in patients with severe head injury

Tian Xu¹, Liu Xiaoling¹, Wu Jing¹, Li Qi², Song Guomin³, Tang Rongying⁴, Chen Weiqing¹

(1. Department of Gastroenterology, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing

Cancer Institute & Hospital & Cancer Center; 2. Graduate College, Tianjin University of

Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Nursing, Tianjin Hospital; 4. Chongqing University Cancer Hospital & Breast Center, Chongqing Cancer Institute & Hospital & Cancer Center)

【Abstract】Objective: To assess the effects of early enteral nutrition supplemented with probiotics on clinical outcomes in patients with severe head injury. **Methods:** PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China National Knowledge Infrastructure, Wan-fang database, and Chinese Biomedical Literature were electronically searched for the purpose of identifying the randomized controlled trials investigated the potential of early enteral nutrition supplemented with probiotics on patients with severe head injury, as well as the bibliographies of eligible studies and topic-related reviews were manually checked. Two investigators checked citations, extracted data, appraised risk of bias of included studies, and then STATA 12.0 was used to perform meta-analysis. **Results:** Totally 18 trials enrolling 1 016 patients were included. Meta-analysis indicated that early enteral nutrition supplemented with probiotics was associated with decreased risk of infection ($RR=0.53$, $96\%CI=0.44$ to 0.65 , $P=0.000$), decreased risk of mortality ($RR=0.56$, $96\%CI=0.38$ to 0.82 , $P=0.003$), decreased risk of gastrointestinal complications ($RR=0.19$, $96\%CI=0.13$ to 0.25 , $P=0.000$), and shortened stays in intensive care unit ($MD=-4.55$, $96\%CI=-5.91$ to -3.19 , $P=0.000$). **Conclusion:** Early enteral nutrition supplemented with probiotics

effectively decreases the risk of infection, mortality, and gastrointestinal complications, as well as shortens the stays in ICU, and thus it should be extensively adopted to manage these given patients.

【Key words】severe head injury; enteral nutrition; probiotics; Meta-analysis

作者介绍:田 旭, Email: yxtx880919@hotmail.com,

研究方向: 循证医学方法学、系统评价/Meta 分析、肿瘤营养及临床护理。

通信作者:陈伟庆, Email: chenwq20140809@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1102.028.html>

(2017-03-13)

重型颅脑损伤(severe head injury, SHI)指颅脑损伤昏迷 6 h 以上或再次昏迷的临床状态^[1],是神经外科常见的急危重症^[2]。重型颅脑损伤导致机体分解代谢增加,损伤机体免疫功能,破坏肠道屏障功能,加之侵袭性医疗治疗的影响,患者容易并发感染及脓毒症,其病死率高达 60.0%以上^[3]。早期肠内营养是纠正 SHI 患者全身代谢紊乱、提高机体免疫力和改善临床结局的重要途径^[4],然而 50%~80%的 SHI 患者在伤后 2 周内却无法耐受肠内营养,从而导致腹胀、腹泻和胃潴留等胃肠功能障碍,对患者的营养状态及预后造成不可小觑的影响^[5]。研究显示,肠道微生态平衡是保证机体正常胃肠功能、促进营养物质吸收及维持正常机体营养状态的主要因素^[6-7]。因此,已有部分临床研究^[8-10]探讨了添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局的影响,并认为添加益生菌的早期肠内营养可改善 SHI 患者的肠道稳态,进而改善患者的其他临床结局。然而,亦有研究表明^[11],SHI 患者并不能从添加益生菌的早期肠内营养方案中获益。因此,添加益生菌的早期肠内营养是否可降低 SHI 患者的死亡率、感染率,改善其胃肠道功能及缩短重症监护病房(intensive care unite, ICU)住院天数却尚无定论。此外,已开展的多数研究均存在样本量不足的问题,其较低的统计效能不足以支撑结果差异的发现。为此,本研究采用 Meta 分析方法对这一主题已有研究进行合并,客观地评价添加益生菌的早期肠内营养应用于 SHI 患者的效果,从而为该领域的政策制定和临床实践提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 受试者均确诊为 SHI,入院格拉斯哥昏迷(Glasgow coma scale, GCS)评分 5~8 分并持续 12 h 以上,且预计生存时间>7 d。排除处于妊娠,患有癌症、胃肠道损伤,合并严重多发伤及心肺功能不全者^[12]。

1.1.2 干预措施 对照组给予早期肠内营养干预,观察组在对照组干预方案的基础上添加益生菌。

1.1.3 研究类型 随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)。

1.1.4 观察指标 主要结局指标包括感染率及死亡率,次要结局指标包括 ICU 住院天数及胃肠道并发症发生率。

1.1.5 语种限制 仅纳入以中文或英文发表的原始研究。

1.1.6 排除标准 重复文献中数据报告欠佳及质量较低者,未报告本次研究所需结局指标的研究,无法获取有效数据的

研究,专家观点及述评。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方及中国生物医药文献数据库(Chinese Biomedical Literature Database, CBM)中研究添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局影响的 RCTs,检索时限均从建库至 2016 年 6 月 30 日,并将检索更新频率设定为一周,最后更新日期为 2016 年 8 月 10 日。同时手工检索合格研究和主题相关综述的参考文献,以保证文献查全率。英文检索词包括“Craniocerebral Trauma”“Head Injur*”“Craniocerebral Injur*”“Head Trauma*”“Probiotics”“Prebiotics”“Synbiotics”“Lactobacillus”“Bifidobacterium”“Akkermansia muciniphila”“Escherichia”及“random*”;中文检索词包括“益生菌”“益生元”“合生元”“乳酸杆菌”“双歧杆菌”“酪酸梭菌”“颅脑损伤”“颅脑创伤”“颅脑外伤”及“随机”。根据各数据库特点,经多次预检形成最终检索式,由 2 名研究者独立检索文献,并交叉核对检索结果,如遇分歧,则由 2 人讨论解决。

1.3 文献筛查与资料提取

2 名研究者采用事先设计的标准化资料提取表格,独立提取如下资料,包括作者信息、发表年份、样本量、研究对象基本信息、干预措施、结局指标及偏倚风险信息,并交叉核对提取结果,如遇分歧,则由 2 人讨论解决。

1.4 合格研究的偏倚风险评估

2 名研究者采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[13],独立评估合格研究的偏倚风险情况,并交叉核对评价结果。该工具主要从随机序列生成、分配方案隐藏、受试者与研究者盲法、结局评价者盲法、不完整数据、选择性报告结局及其他偏倚来源 7 个方面评价每篇文献的方法学质量,对于每一个条目,若信息充分且符合则标记“是”,代表低偏倚风险(L);若信息不符合则标记“否”,代表高偏倚风险(H);若信息不充分致使难以判断则标记为“不清楚”,代表不清楚偏倚风险(U)。

1.5 统计分析

采用 STATA 12.0 软件执行 Meta 分析。对于二分类结局(本研究包括感染率、死亡率和胃肠道并发症发生率),采用相对危险度(relative risk, RR)和 95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)作为效应量指标;由于本研究仅涉及 ICU 住院天数 1 个连续性指标,且该指标在不同研究中所用测度相同,因此采用加权均数差(mean difference, MD)和 95%CI 进行合并分析。本研究采用干预后的终点值与基线值的差值作为效应量参数,具体转化公式参照 Davidson 等的研究^[14]。对于提供中位数和全距的研究,数据的转化参照 Hozo 等的研究^[14]。本研究首先从纳入研究对象特征、研究设计与方法、干预方式、结局测量与统计分析等方面分析各研究的临床相似性和方法学可比性,若临床特征和方法学存在差异,则行描述性分析,反之则采用 Cochrane Q 与 I^2 定量分析异质性^[15]; $P<0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$,提示存在异质性,采用随机效应模型进行数据合并;若 $P\geq 0.1$ 且 $I^2<50\%$,提示研究同质,采用固定效应模型合并数据。若统计学异质性过大,则行描述性分析。对于纳入研究数量大于 10 个的结局指标^[16],采用 Egger

2 结 果

本研究初步检索获得文献题录 140 条,手工检索与灰色文献查找未获得补充文献,采用 EndNote 软件剔除重复文献后,经过初筛与复筛,最终纳入 18 项合格研究^[3,8-11,18-30],包括 1 016 名研究对象。文献检索与筛查流程图如图 1 所示。

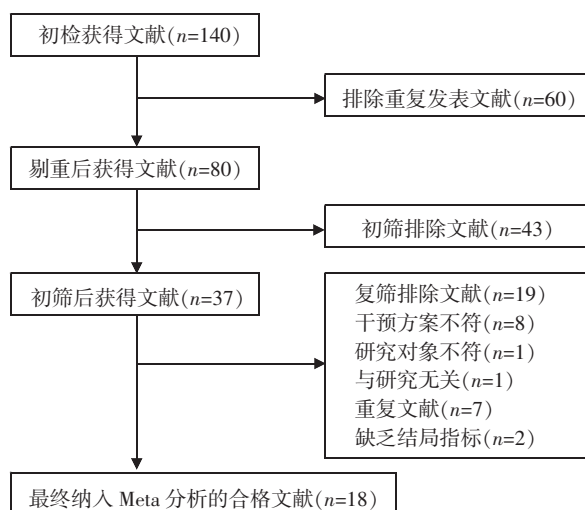


图 1 文献检索与筛查流程图

Fig.1 Process of literature screening and results

本研究共纳入 18 项合格研究^[3,8-11,18-30],发表年限介于 2010 至 2016 年,单项研究纳入样本量介于 35~110 例,共计 1 016 人。所有研究均由我国研究者完成,且其中 1 篇以英文形式发表。纳入研究的基本特征见表 1。

18 项研究均提及随机,其中 5 项研究采用了随机数字表法^[10-11,21,24,26],4 项研究应用了电脑随机化法^[3,8,25,31],2 项研究根据入院顺序随机^[18,23];18 项研究^[3,8-11,18-30]均未描述随机序列分配隐藏及对受试者和研究者实施盲法的情况;由于本研究所评价的结局均为客观指标,因此是否对结局评价者实施盲法对结局评价不会有实质性影响,故而将该条目定义为低偏倚风险;2 项研究^[8,11]有人员脱落,其中 1 项研究^[8]采用了意向性分析(ITT)进行数据处理;18 项研究^[3,8-11,18-30]均报告了方法学部分设定的结局指标;7 项研究^[3,8,10-11,26,28,31]由于样本量过小,可能存在其他偏倚。纳入研究的偏倚风险评估结果如图 2 所示。

2.4.1 感染率 纳入的 18 项研究中,有 10 项^[8-10,21-24,26-27,29]评价了添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者总体感染率的影响,其中观察组 318 人,对照组 325 人,共计 643 人。各研究临床特征和方法学同质,且异质性检验显示 $P=0.0\%$, $P=0.804$,故采用固定效应模型执行 Meta 分析,结果显示益生菌组患者的感染风险低于对照组人群($RR=0.53$, 95% $CI=0.44-0.65$, $Z=6.27$, $P=0.000$),如图 3 所示。

	随机序列生成	分配隐藏	受试者与研究者	评价者	数据不完整	选择性结局报告	其他偏倚
陈露萍 2015 ^[29]	U	U	U	L	L	L	L
高卫丰 2014 ^[28]	U	U	U	L	L	L	U
葛红娟 2014 ^[27]	U	U	U	L	L	L	L
韩东景 2015 ^[21]	L	U	U	L	L	L	L
郎史文 2015 ^[23]	U	U	U	L	L	L	L
马新然 2016 ^[18]	U	U	U	L	L	L	L
彭华军 2015 ^[19]	U	U	U	L	L	L	L
谈锦科 2015 ^[20]	U	U	U	L	L	L	L
谭敏 2014 ^[11]	L	U	U	L	L	L	U
谭敏 2014 ^[25]	L	U	U	L	L	L	L
谭敏 2014 ^[13]	L	U	U	L	L	L	U
王伟 2015 ^[24]	L	U	U	L	L	L	L
夏威 2015 ^[22]	U	U	U	L	L	L	L
谢彩霞 2010a ^[9]	U	U	U	L	L	L	L
谢彩霞 2010b ^[10]	L	U	U	L	L	L	U
熊小伟 2013 ^[26]	L	U	U	L	L	L	U
周已焰 2013 ^[31]	L	U	U	L	L	L	U
Tan M 2011 ^[8]	L	U	U	L	L	L	U

图 2 纳入研究的偏倚风险评估结果

Fig.2 Evaluation on quality evaluation of included studies

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included studies

研究项目	样本量						干预描述	结局指标
	干 预 组	对 照 组	干 预 组	对 照 组	干 预 组	对 照 组		
陈露萍 等 ^[29] 2015	57	53	40.3	40.5	7.42	7.42	对照组:肠内营养悬液,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:酪酸梭菌活菌散剂 1.0 g, 3 次/d,视病情口服,联合肠内营养	感染率、死亡率、ICU 住院天数
高卫丰 等 ^[28] 2014	18	18	31.4	32.2	6.93	7.05	对照组:能全力,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度接近体温 干预组:双歧杆菌三联胶囊活菌,按说明书使用,联合肠内营养	胃肠道并发症
葛红娟 等 ^[27] 2014	35	35	49.2	48.9	7.23	7.15	对照组:肠内营养悬液,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:益生菌制剂 2.0 g,3 次/d,视病情口服,联合肠内营养	感染率、死亡率
韩东景 等 ^[21] 2015	41	41	70.5	71.8	7.20	7.00	对照组:瑞素,初始速度 25 mL/h,最大滴速不超过 125 mL/h 干预组:金双歧口服,2.0 g/次,3 次/d,用药 2 周,联合肠内营养	感染率、死亡率、ICU 住院天数
郎史文 等 ^[23] 2015	30	30	38.2	37.8	7.68	7.35	对照组:肠内营养悬液,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:双歧杆菌,每天给菌量为 1×10^8 CFU/d,联合肠内营养	感染率、死亡率、ICU 住院天数
马新然 等 ^[18] 2016	35	35	41.5	40.4	未提及		对照组:肠内营养,初始速度 20~30 mL/h,逐步增加至 80~100 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:双歧杆菌乳酸菌三联活菌片,3 次/d,3.5 g/次,联合肠内营养	胃肠道并发症
彭华军 等 ^[19] 2015	31	31	53.1	51.9	7.21	7.19	对照组:肠内营养悬液,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 110 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,3 次/d,3.5 g/次,联合肠内营养	胃肠道并发症、ICU 住院天数
谈锦科 等 ^[20] 2015	15	15	32.3	33.7	7.03	7.05	对照组:肠内营养悬液,初始速度 20 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度接近体温 干预组:双歧杆菌四联活菌片,20 mL 温水经鼻导管注入,3 次/d,视病情口服,联合肠内营养	胃肠道并发症
谭敏 等 ^[11] 2014	14	25	40.2	41.0	6.3	6.4	对照组:肠内营养悬液,初始速度 20~30 mL/h,逐步增加至 100~125 mL/h 干预组:金双歧,3.5 g/次,3 次/d,以 20 mL 温水经胃管注入,联合肠内营养	胃肠道并发症
谭敏 等 ^[25] 2013	26	26	40.5	40.8	6.3	6.4	对照组:肠内营养悬液,初始速度 20~30 mL/h,逐步增加至 100~125 mL/h 干预组:金双歧,3.5 g/次,3 次/d,以 20 mL 温水经胃管注入,联合肠内营养	死亡率、ICU 住院天数
谭敏 等 ^[3] 2011	17	18	38.4	41.0	6.41	6.5	对照组:肠内营养悬液,初始速度 20~30 mL/h,逐步增加至 100~125 mL/h 干预组:金双歧,3.5 g/次,3 次/d,以 20 mL 温水经胃管注入,联合肠内营养	胃肠道并发症
王伟 等 ^[24] 2015	35	36	41.2	40.8	6.9	6.8	对照组:能全力,1 500~2 000 mL/d,初始速度 30 mL/h,逐步增加滴速直至全量 干预组:双歧杆菌三联活菌胶囊 420 mg,自胃管注入,3 次/d,连用 2 周,联合肠内营养	胃肠道并发症
夏威 等 ^[22] 2015	45	45	71.3	70.1	未提及		对照组:瑞素,全剂量为 125 kJ/(kg·d),鼻胃管泵入 干预组:合生元,2 g/次,3 次/d,口服,用药 2 周,联合肠内营养	感染率、死亡率
谢彩霞 等 ^[9] 2010 ^a	25	24	40.6	41.4	6.84	7.13	对照组:瑞素,初始速度 20 mL/h,逐步增加至 125 mL/h 干预组:金双歧,2 g/次,3 次/d,口服,用药 2 周,联合肠内营养	感染率
谢彩霞 等 ^[10] 2010 ^b	20	19	40.3	41.1	6.7	7.0	对照组:瑞素,初始速度 20 mL/h,逐步增加至 125 mL/h 干预组:金双歧,2 g/次,3 次/d,口服,用药 2 周,联合肠内营养	感染率
熊小伟 等 ^[26] 2013	17	21	48.8	49.1	7.77	7.23	对照组:肠内营养,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 100 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:金双歧,3.5 g/次,3 次/d,以 20 mL 温水经胃管注入,用药 15 d,联合肠内营养	感染率、死亡率、ICU 住院天数
周已焰 等 ^[31] 2013	18	22	46.8	49.4	7.12	7.14	对照组:肠内营养,初始速度 20~30 mL/h,逐步增加至 100~120 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,3.5 g/次,3 次/d,联合肠内营养	胃肠道并发症、ICU 住院天数
Tan M et al ^[8] 2011	22	21	40.5	40.8	6.31	6.42	对照组:肠内营养,初始速度 25 mL/h,逐步增加至 125 mL/h,温度 37~42 ℃ 干预组:双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,3.5 g/次,3 次/d,用药 21 d,联合肠内营养	感染率、死亡率、ICU 住院天数

注:GCS 指格拉斯哥昏迷评分

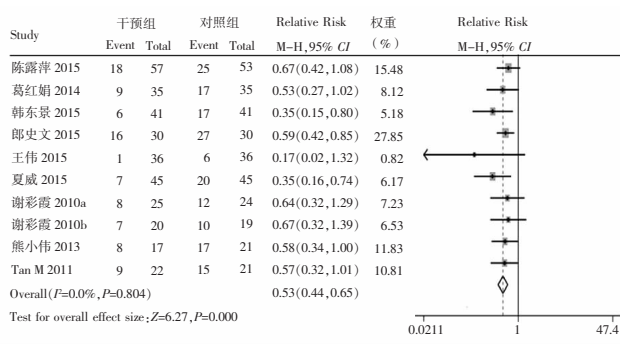


图3 对总体感染发生风险影响的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis on overall risk of infection between early enteral nutrition supplemented with probiotic and conventional intervention in patients with severe head injury

在报告感染事件发生率的 10 项研究中^[8-10,21-24,26-27,29],9 项研究^[8-10,21,23-24,26-27,29]报告了肺部感染,5 项研究^[21,24,26-27,29]报告了颅内感染,5 项研究^[8-10,24,29]报告了尿路感染,3 项研究^[23,26,29]报告了切口感染,5 项研究^[9-10,23,26-27]报告了其他感染。因此,本研究采用亚组分析方法进一步评价了添加益生菌的早期肠内营养对不同感染事件发生风险的影响。异质性检验显示所有亚组 $P=0.0\%$,故采用固定效应模型执行 Meta 分析,结果显示益生菌组患者的肺部感染风险低于对照组人群($RR=0.56, 95\%CI=0.43\sim0.74, P=0.000$),然而对其他感染事件发生风险的影响均未达到统计学显著性,如图 4 所示。

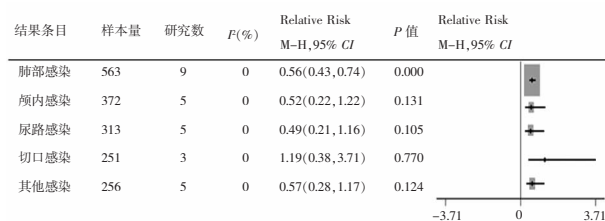


图4 对不同感染事件发生风险影响的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis on the risk of each infectious event between early enteral nutrition supplemented with probiotic and conventional intervention in patients with severe head injury

2.4.2 死亡率 8 项研究^[8,21-23,25-27,29]评价了添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤患者死亡率的影响,观察组 273 人,对照组 272 人,共计 545 人。异质性检验显示 $P=11.07\%$, $P=0.136$,故采用固定效应模型执行 Meta 分析,结果显示益生菌组患者的死亡风险低于对照组人群($RR=0.56, 95\%CI=0.38\sim0.82, Z=2.95, P=0.003$),如图 5 所示。

2.4.3 胃肠道并发症发生率 7 项研究^[3,11,18-20,28,31]报告了胃肠道并发症的发生情况,共包括患者 322 人。异质性检验显示 $P=20.6\%$, $P=0.278$,故采用固定效应模型执行 Meta 分析,结果显示益生菌组患者的胃肠道并发症发生风险低于对照组人群($RR=0.19, 95\%CI=0.13\sim0.25, Z=6.38, P=0.000$),如图 5 所示。此外,本研究亦分析了添加益生菌早期肠内营养对

不同胃肠道并发症发生风险的影响,结果显示该方案亦显著降低了腹胀、腹泻、呕吐、胃潴留、便秘和反流的发生风险,如图 6 所示。

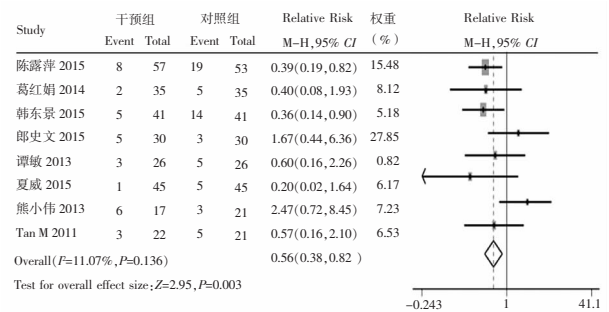


图5 对重型颅脑损伤患者死亡率影响的 Meta 分析

Fig.5 Meta-analysis on mortality between early enteral nutrition supplemented with probiotic and conventional intervention in patients with severe head injury

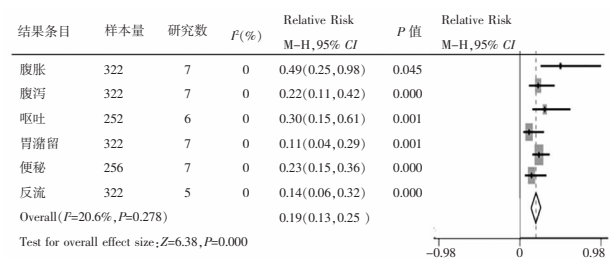


图6 对重型颅脑损伤患者胃肠道并发症发生风险影响的 Meta 分析

Fig.6 Meta-analysis on gastrointestinal complications between early enteral nutrition supplemented with probiotic and conventional intervention in patients with severe head injury

2.4.4 ICU 住院天数 8 项研究^[8,19,21,23,25-26,29,31]报告了 ICU 住院天数,共纳入患者 418 例。异质性检验显示 $P=69.4\%$, $P=0.002$,故采用随机效应模型执行 Meta 分析,结果显示添加益生菌早期肠内营养缩短了 ICU 住院天数($MD=-4.55, 95\%CI=-5.91\sim-3.19, Z=6.57, P=0.000$),如图 7 所示。

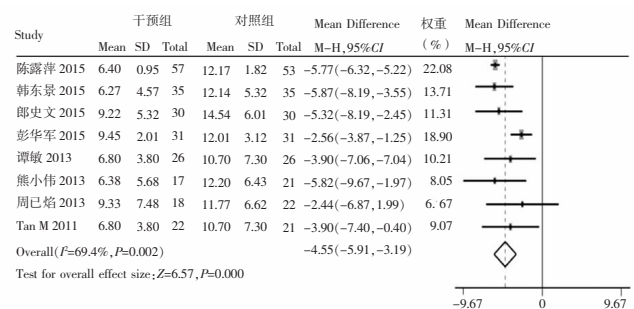


图7 对重型颅脑损伤患者 ICU 住院天数影响的 Meta 分析

Fig.7 Meta-analysis on ICU length of hospital stay between early enteral nutrition supplemented with probiotic and conventional intervention in patients with severe head injury

2.5 发表偏倚检验

在所有结局指标中,仅有总体感染率纳入研究数符合执行发表偏倚检验的标准。Egger 线性回归检验结果显示 $t=-2.61$, $P=0.03$,提示可能存在发表偏倚。对总体感染率结果实施剪补法,以检验合并结果的稳定性,检验结果显示稳定,如图 8 所示。

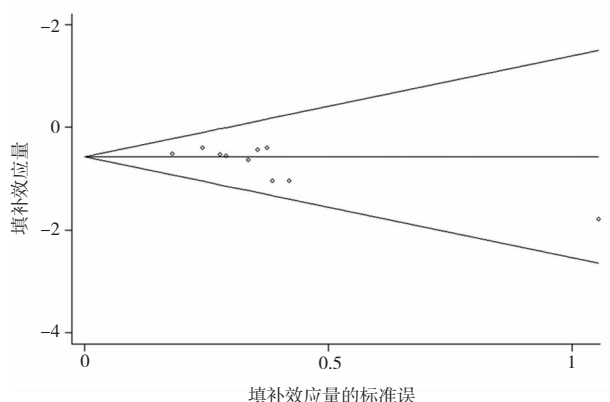


图 8 基于剪补法的总体感染发生风险合并结果敏感性分析
Fig.8 Sensitive analysis on summary result of overall risk of infection by using trimming and filled method

3 讨论

重型颅脑损伤是常见的神经外科急危重症,尽管早期的肠内营养支持可纠正因应激和侵入性操作等因素引起的全身代谢紊乱,从而改善患者预后^[31]。但是,由于重型颅脑损伤的发生同时会导致肠道微生态失衡及肠道菌群移位,破坏肠道生态屏障^[32],致使胃肠道功能受损及免疫力降低^[33],既严重影响肠内营养的实施与效果,又显著增加患者感染性事件的发生风险和死亡率^[34]。研究证实,补充外源性益生菌可调节肠道菌群,从而维持肠道微生态平衡,同时又能保护肠道黏膜的完整性,提高肠道黏膜的免疫力^[35]。因此,探讨益生菌对重型颅脑损伤患者临床结局的影响极为必要。

3.1 添加益生菌的早期肠内营养可改善重型颅脑损伤患者的临床结局

重型颅脑损伤患者常伴随机体免疫功能破坏,患者住院期间感染发生率可高达 41%~80%,其中肺部感染发生率可高达 60%,是影响患者预后的主要因素^[36]。因此,有效控制感染发生或将感染风险降低,将有助于改善患者预后,降低患者死亡风险。本

研究结果表明,添加益生菌的早期肠内营养显著降低了重型颅脑损伤患者的感染事件发生风险和死亡风险,亚组分析显示其亦能显著降低患者的肺部感染风险。其他研究亦显示,益生菌与肠内营养联合可降低烧伤^[37]和创伤^[38]等危重症患者的感染事件发生风险,并降低患者的死亡率。当前认为益生菌发挥抗感染作用的可能机制包括如下 3 点:①改善上皮跨膜蛋白和免疫球蛋白的表达,加强紧密连接而降低胃黏膜通透性,从而纠正肠道微生态失衡,保持肠道黏膜的完整性,减轻或遏制细菌与内毒素移位^[39]。②上调肠道黏膜的 SIgA,促进肠道黏膜免疫功能的恢复,减轻早期炎症反应^[40]。③增强小肠的收缩运动,促进营养物质的吸收,从而进一步增强患者的免疫力^[41]。

本研究亦显示,添加益生菌的早期肠内营养能有效地降低重型颅脑损伤患者的胃肠道并发症发生风险,改善患者的胃肠道功能。Husebye 等^[42]发现,若大鼠肠道处于无菌状态,则肠道动力明显紊乱,给予大肠杆菌定植不但不能纠正动力紊乱,反而会加剧紊乱程度,而给予乳酸杆菌或双歧杆菌等有益菌群定植,则可纠正肠道运动模式。重型颅脑损伤患者早期即出现肠道微生态失衡,乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌数量显著减少,而大肠杆菌等致病菌则大量增加,从而严重影响患者的胃肠动力^[32]。诸多研究表明,补充外源性益生菌可恢复感染幽门螺杆菌大鼠的胃排空功能^[43],纠正肠道感染大鼠的肠道紧张性收缩状态^[44],促进重型颅脑损伤大鼠的胃排空及肠传输速率^[32]。因此,通过添加外源性益生菌能恢复重型颅脑损伤患者的肠道微生态平衡,进而改善胃肠动力障碍。

本研究发现添加益生菌的早期肠内营养干预显著缩短了重型颅脑损伤患者的 ICU 住院天数。其可能原因在于益生菌能缩短患者达到目标喂养量的时间,同时亦能通过增加小肠绒毛表面积而促进营养物质的吸收,进而促进患者营养状态的恢复。

3.2 纳入研究的局限性及对未来研究的启示

本研究纳入的 18 项研究均未对受试者和研究者实施盲法,致使研究结果受到主观偏倚的影响;纳入的合格研究中,仅有 1 项研究的样本量较大 ($n=110$),而小样本研究受偏倚影响较大,所得结果的可信度较低;因此,未来的研究在设计阶段应注

意盲法的设置,同时应在现有研究结果的基础上估计所需的最佳样本量,从而保证所开展研究得到的结论具有足够的可信度。纳入的合格研究中,使用的益生菌菌株不尽相同,干预周期亦存在差异,因此建议未来的研究可关注不同菌株及相同菌株在不同干预周期下的临床效果。由于重型颅脑损伤患者人群分布较为广泛,因此进一步研究添加益生菌的早期肠内营养对不同年龄阶段的患者的作用效果极有必要。此外,尽管已有大量研究对益生菌的作用机制进行研究,然而尚未得知确切机制。因此,有必要开展更多的基础研究,以进一步明确其具体机制,为临床护理实践活动提供理论支撑。

3.3 本研究的局限性

由于获取数据库权限所致,本研究只检索了 PubMed 和 CENTRAL 2 个外文数据库,而未检索 Embase 和 CINAHL(cumulative index to nursing and allied health literature)等相关数据库,或许会影响文献获取的全面性。本研究只纳入了中文和英文发表的原始研究,语种的限制可能会引入选择性偏倚,从而影响合并结果的可靠性。由于本次研究纳入的合格研究多数为小样本研究,其结果受偏倚影响较大,对合并结果的可靠性亦将产生一定影响。本研究并未针对各结局指标开展序贯分析,亦未计算各指标合并后的统计效能,因此无法定量判断合并结果的稳定性。此外,本研究针对总体感染率执行了发表偏倚检验,结果显示存在发表偏倚的可能,进一步采用剪补法进行稳定性检验,提示合并结果稳定,因此可以认为该结局合并结果可信。此外,由于阳性结果易于发表,阴性结果不易于发表,故存在发表性偏倚,会对本次研究结果的可靠性产生一定影响。

重型颅脑损伤后早期肠内营养支持面临巨大的挑战,而益生菌因具备调节急危重症患者肠道微生态平衡,保护肠道黏膜屏障完整性,提高肠道黏膜免疫力,增加肠道动力及提高早期肠内营养的应用效果等能力,而逐渐被用于干预重型颅脑损伤患者。尽管本次研究及所纳入的合格研究存在一定局限性,但各研究具有较高的同质性,而且针对同一临床结局时,效应量的方向一致性较高,因此可以认为本次研究所得结果具有一定的可靠性。

综上所述,添加益生菌的早期肠内营养能有效

降低重型颅脑损伤患者的感染风险和死亡风险,改善患者的胃肠道功能障碍状态,缩短 ICU 住院天数,建议临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Lobato RD, Alen JF, Perez-Nuñez A, et al. Value of serial CT scanning and intracranial pressure monitoring for detecting new intracranial mass effect in severe head injury patients showing lesions type I – II in the initial CT scan[J]. Neurocirugia(Astur), 2005, 16(3): 217–234.
- [2] 刘 斌, 骆健明, 郭燕春. 急性颅脑损伤后肠黏膜屏障功能障碍的病理机制[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(4): 427–430.
- [3] 谭 敏, 朱京慈, 王惠君, 等. 早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者营养状况影响[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(4): 316–319.
- [4] Mangat HS. Severe traumatic brain injury[J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(3): 532–546.
- [5] Tan M, Zhu JC, Yin HH. Enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: reasons for intolerance and medical management [J]. Br J Neurosurg, 2011, 25(1): 2–8.
- [6] Rests SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling[J]. J Physiol, 2009, 587(17): 4169–4174.
- [7] Verdú EF, Bercik P, Collins SM. Effect of probiotics on gastrointestinal function: evidence from animal models[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2009, 2(4): 31–35.
- [8] Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study[J]. Crit Care, 2011, 15(6): R290.
- [9] 谢彩霞, 朱京慈, 黄光富, 等. 早期肠内营养联合益生元制剂对重型颅脑损伤病人肠道菌群及 SIgA 的影响[J]. 护理研究, 2010, 24(28): 2557–2560.
- [10] 谢彩霞, 朱京慈, 尹华华, 等. 早期肠内营养联合益生元提高重型颅脑损伤患者的免疫功能[J]. 解放军护理杂志, 2010, 27(6): 404–407.
- [11] 谭 敏, 段军伟, 彭 华. 益生菌对重型颅脑损伤患者肠内营养耐受性的影响[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(6): 567–570.
- [12] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [13] Davidson MB, Castellanos M, Kain D, et al. The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial[J]. Am J Med, 2005, 118(4): 422–425.
- [14] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and vari-

- ance from the median, range, and the size of a sample[J]. BMC Med Res Methodol, 2005, 5: 13.
- [15] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.
- [16] Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials[J]. BMJ, 2011, 343: d4002.
- [17] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [18] 马新然. 不同肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(44): 155-156.
- [19] 彭华军, 唐丹丹. 不同早期肠内营养方案对严重颅脑外伤患者胃肠功能和营养状况的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(1): 3-5.
- [20] 谈锦科. 对进行早期营养支持的重型颅脑损伤患者使用益生菌治疗的效果研究[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(20): 135-136.
- [21] 韩东景, 陈文芳. 合生元制剂联合早期肠内营养治疗老年重型颅脑损伤后感染的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1819-1821.
- [22] 夏 威. 合生元制剂联合早期肠内营养治疗老年重型颅脑损伤后感染的疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(12): 2160-2161.
- [23] 郎史文, 徐剑美. 双歧杆菌对颅脑损伤患者炎性反应的影响[J]. 中国基层医药, 2015, 22(3): 337-340.
- [24] 王 伟. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合早期肠内营养用于重型颅脑损伤疗效观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(3): 8-9.
- [25] 谭 敏, 卢小岚, 段军伟, 等. 益生菌对重型颅脑损伤患者血糖水平及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(10): 627-630.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 高卫丰. 益生菌在重型颅脑损伤患者治疗中的作用[J]. 当代医学, 2014, 20(28): 59-60.
- [29] 陈露萍, 刘维群, 程 军. 早期肠内营养联合益生菌对重型颅脑损伤患者术后感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1357-1359.
- [30] 周已焰, 熊小伟, 董 荔, 等. 早期肠内营养中添加益生菌对重型颅脑损伤患者胃肠动力障碍和营养状况的影响[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(4): 320-324.
- [31] 孙 鹏, 李双成, 陈凌志. 重型颅脑损伤患者术后不同营养方式对颅内感染影响的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 173-175.
- [32] Yu XY, Yin HH, Zhu JC. Increased gut absorptive capacity in rats with severe head injury after feeding with probiotics[J]. Nutrition, 2011, 27(1): 100-107.
- [33] Singh G, Harkema J, Mayberry AJ, et al. Severe depression of gut absorptive capacity in patients following trauma or sepsis[J]. J Trauma, 1994, 36(6): 803-809.
- [34] Burd I, Balakrishnan B, Kannan S, et al. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(4): 287-294.
- [35] Verma EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend?[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2010, 3(5): 307-319.
- [36] LaPar DJ, Rosenberger LH, Walters DM, et al. Severe traumatic head injury affects systemic cytokine expression[J]. J Am Coll Surg, 2012, 214(4): 478-486.
- [37] 韩春茂, 余建新, 付素珍. 含合生元的早期肠内营养对严重烧伤病人血浆内毒素的影响[J]. 营养学报, 2005, 27(1): 66-68.
- [38] Alenka SV, Stig B, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007, 31(2): 119-126.
- [39] Zeuthen LH, Fink LN, Frokiaer H. Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor- β [J]. Immunology, 2008, 123(123): 197-208.
- [40] Mengheri E. Health, probiotics, and inflammation[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(S3 Pt 2): S177-S178.
- [41] 谢彩霞, 朱京慈, 温贤秀, 等. 添加益生菌的早期肠内营养对重型颅脑损伤病人 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 护理研究, 2012, 26(29): 2702-2705.
- [42] Husebye E, Hellstrom PM, Sundler F, et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ free rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(3): G368-380.
- [43] Verdu EF, Bercik P, Huang XX, et al. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(4): G664-670.
- [44] Verdú EF, Bercik P, Bergonzelli GE, et al. *Lactobacillus paracasei* normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction[J]. Gastroenterology, 2004, 127(3): 826-837.

(责任编辑: 冉明会)