

- is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation [J]. Clin Experim Pharm Physiol, 2007, 34(12): 1240 – 1244.
- [4] 张海霞. OATP1B1 和 CYP2C19 基因多态性与肝胆结石、原发性肝癌和结直肠癌的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2008: 1 – 40.
- [5] OZDEMIR V, KALOWA W, TANG B K, et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method [J]. Pharmacogenetics, 2000, 10(5): 373 – 388.
- [6] DALLY H, EDLER L, JAGER B, et al. The CYP3A4 * 1B allele increases risk of small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13(10): 607 – 618.
- [7] DU J, XING Q H, XU L Y, et al. Systematic screening for polymorphisms in the CYP3A4 gene in the Chinese population [J]. Pharmacogenomics, 2006, 7(6): 831 – 841.
- [8] SHI Y, XIANG P, LI L, et al. Analysis of 50 SNPs in CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 and CYP1A2 by MALDI-TOF mass spectrometry in Chinese Han population [J]. Foren Scien Internat, 2011, 207(1-3): 183 – 187.
- [9] ZHOU Q, YU X M, SHU C, et al. Analysis of CYP3A4 genetic polymorphisms in Han Chinese [J]. J Hum Genet, 2011, 56(6): 415 – 422.
- [10] PASANEN M K, NEUVONEN P J, NIEMI M. Global analysis of genetic variation in SLC01B1 [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(1): 19 – 33.
- [11] HO R H, CHOI L, LEE W, et al. Effect of drug transporter genotypes on pravastatin disposition in European- and African American participants [J]. Pharmac Genom, 2007, 17(8): 647 – 656.
- [12] MORIMOTO K, UEDA S, SEKI N, et al. OATP-C (OATP1B1) * 15 is associated with statin induced myopathy in hypercholesterolemic patients [J]. Clin Pharmacol Therap, 2005, 77(2): 21 – 28.

微生态制剂联合早期肠内营养对 重型颅脑损伤患者临床结局指标影响的 Meta 分析

雷婷¹, 汪泳², 于刚², 刘丽萍¹, 王媛媛¹

(安徽医科大学第二附属医院 1. 药学部; 2. 普外科, 合肥 230601)

摘要 目的 系统评价微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局指标的影响。方法 利用计算机检索建库至 2015 年 4 月国内外文献数据库, 包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI) 及维普数据库 (VIP) 等, 纳入微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局指标影响的随机对照试验 (RCTs) 文献。对纳入的研究进行方法学质量评价, 并采用 RevMan5.2.0 软件进行 Meta 分析。结果 共 7 篇随机对照试验文献的研究符合纳入标准。Meta 分析结果显示: 微生态制剂联合早期肠内营养可以缩短重症颅脑损伤患者的 ICU 住院日 [$MD = -4.73, 95\% CI = (-6.45, -3.00), P < 0.000\ 01$], 降低病死率 [$RR = 0.44, 95\% CI = (0.30, 0.66), P < 0.000\ 1$], 降低总感染率 [$RR = 0.52, 95\% CI = (0.39, 0.68), P < 0.000\ 1$]。结论 微生态制剂联合早期肠内营养可以改善重症颅脑损伤患者的临床结局。

关键词 微生态制剂; 肠内营养; 损伤; 颅脑

中图分类号 R977.6; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)12-1364-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.12.017

Meta-analysis of the Effect of Probiotics Combined with Early Enteral Nutrition on Clinical Outcome of Severe Traumatic Brain Injury Patients

LEI Ting¹, WANG Yong², YU Gang², LIU Liping¹, WANG Yuanyuan¹ (1. Department of Pharmacy; 2. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

ABSTRACT Objective To explore the effect of probiotics combined with early enteral nutrition on clinical outcome of severe traumatic brain injury patients. **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CBM, CNKI and VIP were searched to indentify randomized controlled trails (RCTs) concerning probiotics combined with early enteral nutrition in treatment

of severe traumatic brain injury patients. Methodological quality of included studies was evaluated, and data were analyzed with The Cochrane Collaboration's software RevMan 5.2.0. **Results** Seven prospective RCTs met the criteria. Meta analysis showed that probiotics combined with early enteral nutrition could shorten the length of ICU stay [$MD = -4.73$, $95\% CI = (-6.45, -3.00)$, $P < 0.0001$], reduce mortality rates [$RR = 0.44$, $95\% CI = 0.30, 0.66$, $P < 0.0001$], reduce overall infection rates [$RR = 0.52$, $95\% CI = (0.39, 0.68)$, $P < 0.0001$]. **Conclusion** Probiotics combined with early enteral nutrition could improve the clinical outcomes of severe brain injury patients.

KEY WORDS Probiotics; Enteral nutrition; Injury, traumatic brain

颅脑损伤是指外界暴力直接或间接作用于头部造成的损伤。伤后昏迷时间 $> 6\text{ h}$ 或者再次发生昏迷者称为重型颅脑损伤^[1]。颅脑严重受损后,机体易出现严重的应激反应,应激期间代谢水平明显增高,免疫功能受到抑制,易导致患者并发继发感染,严重时出现全身脏器功能衰竭,危及生命。因而寻求新的治疗方法以改善患者的临床结局是目前的研究热点之一。微生态制剂(microecologics)又称为微生态调节剂(microecological),是根据微生态学基本原理,利用人体正常菌群成员或对其有促进作用的其他微生物等物质制成的生物制品。随着研究的不断深入,越来越多的微生态制剂联合早期肠内营养运用于重型颅脑损伤患者的治疗中,众多研究报道指出,在早期肠内营养支持的基础上添加微生态制剂,有利于纠正肠道生态失衡,维持肠黏膜通透性,减少细菌易位。本研究旨在采用 Meta 分析探讨微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者结局指标的影响,从而使其在临床得到合理应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 利用计算机检索建库至 2015 年 4 月国内外文献数据库,包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)及维普数据库(VIP)等。英文检索词包括(“brain injury” or “cerebral injury” or “brain trauma” or “cerebral trauma” or “head trauma” or “head injury”)和(“probiotics” or “bifidobacterium” or “bacillus subtilis”等)和(“nutrition”);中文检索词包括(“重型颅脑损伤”、“颅脑损伤”等)和(“益生菌”“合生元”“益生元”“微生态制剂”等)和(“肠内营养”“营养支持”等)。所有检索采用主题词与自由词相结合的方式检索。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:①研究设计:

均为随机对照的临床研究(randomized controlled trials, RCT),并设立平行对照,排除自身对照和交叉试验;②试验对象:临床和 CT 均证实为重型颅脑损伤患者;③干预措施:分为试验组和对照组,试验组给予微生态制剂联合早期肠内营养,对照组给予早期肠内营养;两组实施肠内营养时营养液输注的滴速、温度、渗透压以及其他治疗均相同;④结局指标:ICU 住院时间,病死率,总感染率。

1.3 文献质量评价标准 由 2 名研究参与人员对检索文章进行质量评价和资料提取,若意见分歧由两人讨论后进行解决,本研究采用 cochrane handbook for systematic reviews of intervention 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④不完整资料报告;⑤选择性结果报告;⑥其他偏倚。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.2.0 版软件进行 Meta 分析。首先对纳入的研究进行异质性分析,然后根据异质来源对各研究进行亚组分析,异质性分析采用 χ^2 检验,若 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时应用固定效应模型分析;当 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$ 时应用随机效应模型分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$,其结果采用森林图呈现。

2 结果

2.1 纳入文献特征与质量 通过检索电子数据库,共检索到微生态制剂联合早期肠内营养对重度颅脑损伤患者结局指标影响的文献共 121 篇,通过阅读题名、摘要,排除综述、动物实验、个案报道等,剩余随机对照研究共 18 篇,按照纳入标准进行筛选,最终有 7 篇 RCT 进行研究分析,共纳入患者 476 例,其中试验组 234 例,对照组 242 例。7 篇文献中 1 篇为英文文献,6 篇为中文文献。纳入研究的文献具体情况。见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价 本研究纳入的 7 篇文献均为 RCT 文献,3 个研究正确描述了文献随机序列产生的方法,1 个研究说明了分配隐藏和盲法的使用,7 个研究均完成了干预治疗,并进行了随访统计。见图 1。

收稿日期 2015-05-25 修回日期 2015-08-17

作者简介 雷婷(1982-),女,安徽宣城人,主管药师,硕士,研究方向:临床营养。E-mail:ningmylt@163.com。

通信作者 刘丽萍(1958-),女,安徽合肥人,主任药师,硕士,研究方向:临床药学。E-mail:ayfyllp@126.com。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Baseline characteristics of the included studies

纳入研究	例数		平均年龄/岁		性别			
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组		对照组	
					男	女	男	女
TAN 等 ^[2]	26	26	40.5 ± 13	40.8 ± 12.8	19	7	21	5
熊小伟等 ^[3]	17	21	48.8 ± 8.5	40.1 ± 8.8	15	2	16	5
葛红娟等 ^[4]	35	35	49.2 ± 6.3	48.9 ± 5.9	未详细说明			
陈露萍等 ^[5]	53	57	40.5 ± 3.8	40.3 ± 4.0	31	22	33	24
韩东景等 ^[6]	41	41	71.8 ± 5.0	70.5 ± 5.2	24	17	25	16
彭华军等 ^[7]	31	31	53.1 ± 2.6	51.9 ± 2.4	19	12	20	11
秦德广 ^[8]	31	31	未详细说明		未详细说明			

纳入研究	试验组	对照组	疗程	观察指标
TAN 等 ^[2]	肠内营养乳剂 + 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	肠内营养乳剂	21 d	病死率,总感染率,ICU 住院时间
熊小伟等 ^[3]	肠内营养混悬液(+ 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片间	肠内营养混悬液	15 d	病死率,ICU 住院时间
葛红娟等 ^[4]	肠内营养混悬液 + 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	肠内营养混悬液	15 d	病死率,总感染率
陈露萍等 ^[5]	肠内营养混悬液 + 酪酸梭菌活菌片	肠内营养混悬液	21 d	病死率,总感染率,ICU 住院时间
韩东景等 ^[6]	肠内营养乳剂 + 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	肠内营养乳剂	14 d	病死率,总感染率,ICU 住院时间
彭华军等 ^[7]	肠内营养混悬液 + 双歧杆菌乳杆菌三联活菌	肠内营养混悬液	21 d	ICU 住院时间
秦德广等 ^[8]	肠内营养混悬液 + 双歧杆菌四联活菌	肠内营养混悬液	未详细描述	ICU 住院时间,病死率

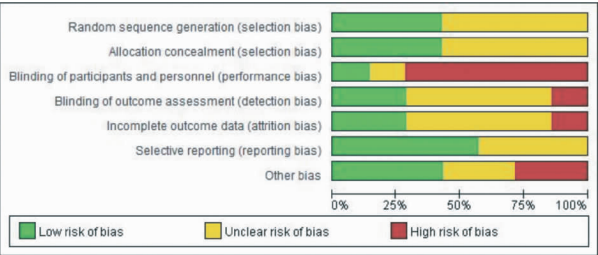


图 1 Cochrane 偏倚风险图

Fig. 1 Figure of the risk of Cochrane bias

2.3 微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者结局指标的影响

2.3.1 对患者 ICU 住院时间的影响 本组共有 5 个研究(344 例)报告患者行微生态制剂联合早期肠内营养支持后的 ICU 住院时间,经分析提示 $\chi^2 = 21.53, P = 0.0002, I^2 = 81\%$,各研究间具有异质性,采用随机效应模型并发并进行分析。结果显示微生态制剂联合早期肠内营养支持对于重型颅脑损伤患者 ICU 住院时间有所降低,差异有统计学意义,并发后的 MD 值为 -4.73,95% CI 为 (-6.45, -3.00), $P < 0.00001$,见

图 2。

2.3.2 对患者病死率的影响 本组共有 6 个研究(414 例)报告了微生态制剂联合早期肠内营养支持对重型颅脑损伤患者病死率的影响,经分析提示 $\chi^2 = 1.12, P = 0.95, I^2 = 0\%$,各研究间不存在异质性,采用固定效应模型并发并进行分析。结果显示微生态制剂联合早期肠内营养支持对于重型颅脑损伤患者病死率有所降低,差异有统计学意义,并发后 RR 值为 0.44,95% CI 为 (0.30, 0.66), $P < 0.0001$ 。见图 3。

2.3.3 对患者总感染率的影响 本组共有 5 个研究(376 例)报告了微生态制剂联合早期肠内营养支持对重型颅脑损伤患者总感染率的影响,经分析提示 $\chi^2 = 2.33, P = 0.68, I^2 = 0\%$,各研究间不存在异质性,采用固定效应模型并发并进行分析。结果显示微生态制剂联合早期肠内营养支持对于重型颅脑损伤患者总感染率有所降低,差异有统计学意义,并发后 RR 值为 0.52,95% CI 为 (0.39, 0.68), $P < 0.0001$,见图 4。

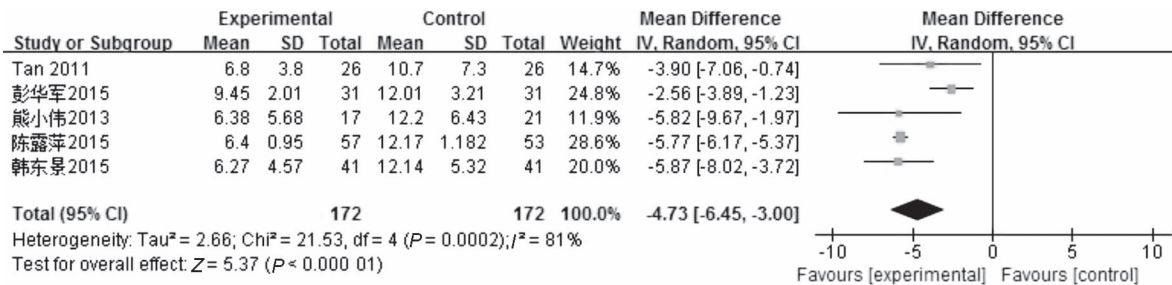


图2 微生态制剂联合早期肠内营养对患者ICU住院时间的影响

Fig.2 Effect of probiotics combined with early enteral nutrition on hospitalization period of the patients in ICU

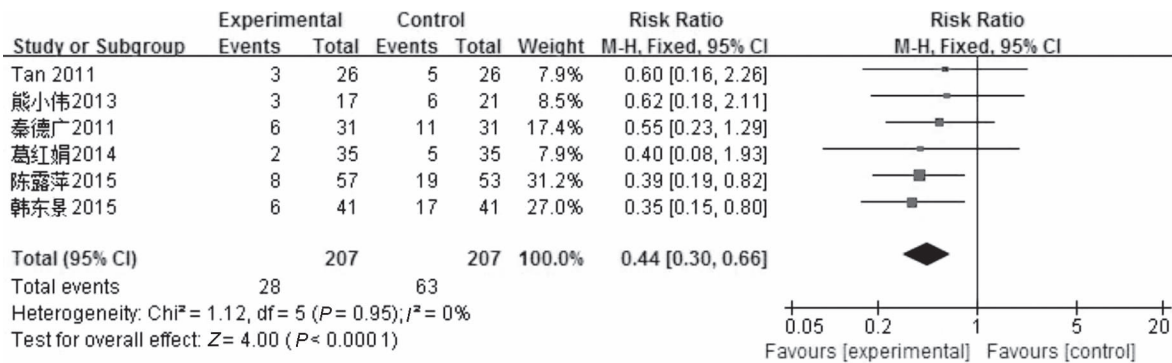


图3 微生态制剂联合早期肠内营养对患者病死率的影响

Fig.3 Effect of probiotics combined with early enteral nutrition on mortality rate of the patients in ICU

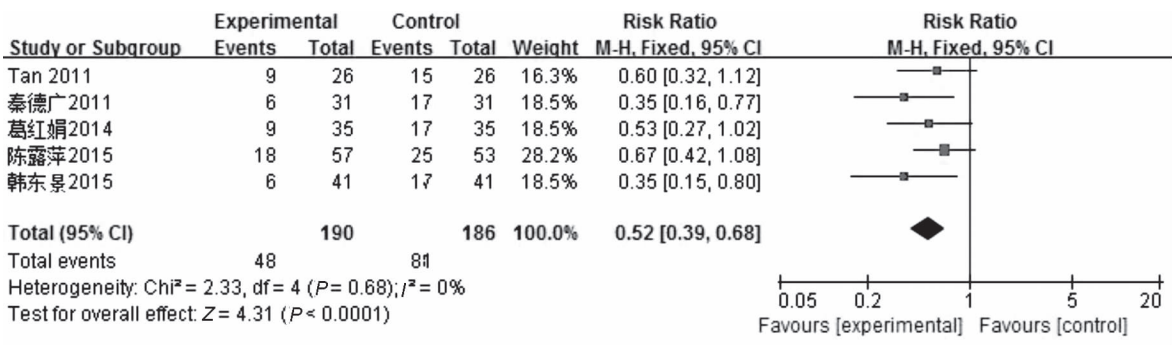


图4 微生态制剂联合早期肠内营养对患者总感染率的影响

Fig.4 Effect of probiotics combined with early enteral nutrition on overall infection rate of the patients in ICU

3 讨论

重度颅脑损伤是临床常见的神经外科危重疾病，患者受伤后由于应激等因素导致免疫功能下降，肠屏障功能受损，机体出现严重菌群失调，如果这个过程得不到遏制，将严重影响患者的预后^[9-10]。因此，促进重型颅脑损伤患者受伤后肠道功能的修复，维持肠道菌群的平衡，促进机体免疫功能恢复显得尤为重要。近年来，微生态制剂联合早期肠内营养对危重患者康复的意义逐步被人们所认识，相关的研究与应用也随之被人们所重视，微生态制剂可以改变肠道菌群比例及转化某些肠内物质。拮抗结合位点，阻止致病菌定植。

调节抗炎与促炎因子之间的平衡，促进损伤上皮修复以及增强上皮紧密连接，加强肠黏膜屏障保护作用，阻止细菌移位等^[11-12]。有临床研究已表明，微生态制剂联合早期肠内营养可以明显降低危重患者感染率，缩短入住ICU的时间及使用呼吸机的天数^[13-14]。

目前，微生态制剂联合早期肠内营养在重症颅脑损伤患者中的应用已有较多的报道，但由于亦有研究得出了不一致的结果，导致在临床实践过程中对于微生态制剂联合肠内营养是否值得应用的问题，尚存在不同观点。而Meta分析是循证医学的重要研究方法，用来比较和综合针对同一类科学问题所取得的研究结

果,使多个独立研究的个体得到全面、系统和定量的观察的观察和评价。本研究采用 Meta 分析系统评价了微生态制剂联合早期肠内营养对重症颅脑损伤患者临床结局指标的影响。通过评价发现,微生态制剂联合早期肠内营养支持可明显缩短重症颅脑损伤患者的 ICU 住院时间[$MD = -4.73, 95\% CI = (-6.45, -3.00), P < 0.000 01$],降低病死率[$RR = 0.44, 95\% CI = (0.30, 0.66), P < 0.000 1$],降低总感染率[$RR = 0.52, 95\% CI = (0.39, 0.68), P < 0.000 1$]。本次分析的局限性在于纳入的研究样本量仍较少,部分研究的质量较低,关于微生态制剂联合早期肠内营养应用于重症颅脑损伤的确切效用,尚需要开展更多大样本的随机对照试验做进一步的评估。同时研究者能够更加详尽报道研究的设计和实施过程,提高研究质量,为二次评价提供高质量的证据支持。

参考文献

- [1] DUDRICK S J, PANAIT I. Metabolic consequences of patients with gastrointestinal fistulas [J]. Eur J Trauma Emerg S, 2011, 37(3): 215 - 225.
- [2] TAN M, ZHU J C, DU J, et al. Effect 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.
- [3] 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, 25(6): 536 - 539.
- [4] 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 - 4327.
- [5] 陈露萍, 刘维群, 程军. 早期肠内营养联合益生菌对重型里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 - 1360.

- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 秦德广. 生态营养在重型颅脑创伤中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(11): 1976 - 1977.
- [9] SHIMIZU K, OGURA H, HAMASAKI T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(4): 1171 - 1177.
- [10] AKYOL S, MAS M R, COMERT B, et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis [J]. Pancreas, 2003, 26(4): 363 - 367.
- [11] FONTANA L, BERMUDEZ-BRITO M, PLAZA-DIAZ J, et al. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics [J]. Br J Nutr, 2013, 109(Suppl 2): 35 - 50.
- [12] CALDER P, HALL V. Understanding gut-immune interactions in management of acute infectious diarrhoea [J]. Nurs Older People, 2012, 24(9): 29-37, quiz 38 - 39.
- [13] BICKERT T, TRUJILLO-VARGAS C M, DUECHS M, et al. Probiotic Escherichiacoli Nissle 1917 suppresses allergen-induced Th2 responses in the airways [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(3): 219 - 230.
- [14] KOTZAMPASSI K, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, VOUDOURIS A, et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial [J]. World J Surg, 2006, 30(10): 1848 - 1855.

2016 年特邀审稿专家

《医药导报》杂志特邀审稿专家(按姓氏笔画排序):

万定荣, 于星, 马长清, 王云甫, 平成斌, 朱萱萱, 吕永宁, 师少军, 任秀华, 阮金兰, 刘红, 刘勇, 肖玉秀, 陈静, 陈玲, 陈婧, 陈玉华, 陈辉, 陈鹰, 张庆, 张友干, 杨晓燕, 杨杰, 金卫东, 郑恒, 屈建, 周素文, 胡军, 胡立群, 施春阳, 桂玲, 郭红星, 黄利红, 黄仲义, 崔向丽, 韩勇, 董骏武, 褚燕琦, 谭婧, 熊微, 熊盛道, 薛洪源, 戴晓芳, 魏宇森, 魏玉杰

衷心感谢审稿专家对我刊的悉心指导和大力支持!