

穴位电刺激治疗重症监护病房重度胃肠功能损伤患者的优势与局限： 一项前瞻性随机对照试验

许乐乐¹ 陈彦君¹ 陆件² 陈亚欧²

¹ 苏州大学附属第一医院消化内科, 江苏苏州 215000; ² 南京医科大学附属苏州医院(南京医科大学姑苏学院, 苏州市立医院道前院区)重症医学科, 江苏苏州 215000

通信作者: 陈亚欧, Email: chenyaou99@163.com

【摘要】 目的 通过肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、D-乳酸、瓜氨酸的动态变化来协助评价经皮穴位电刺激(TEAS)治疗重症监护病房(ICU)重度胃肠功能损伤患者的优势与局限。**方法** 采用前瞻性单中心随机对照研究, 纳入 2021 年 2 月至 2024 年 1 月入住 ICU 的重度胃肠功能损伤患者[年龄>18 周岁、急性胃肠功能损伤(AGI)2~3 级、血流动力学稳定]。对不同 AGI 分级患者按简单随机化原则 1:1 分为 TEAS 组和对照组。两组均给予常规治疗及肠内营养(EN); TEAS 组在此基础上, 选择内关穴和足三里穴进行 TEAS 治疗, 每次 30 min, 每日 2 次, 治疗 7 d。记录患者年龄、性别、基础疾病、主要诊断等基线资料; 于治疗前及治疗 7 d 测定患者 3 种肠道生物标志物, 即 I-FABP、D-乳酸、瓜氨酸; 记录患者 EN 耐受性指标及 28 d 生存情况。比较两组间各指标的差异, 根据 AGI 分级进行亚组分析, 并分析 AGI 分级与 TEAS 的交互作用。绘制两组患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线。**结果** 最终纳入 133 例患者, TEAS 组 68 例, 对照组 65 例。两组患者基线特征相似。比较 TEAS 组与对照组肠道生物标志物动态变化显示, 两组治疗后 I-FABP 水平均较治疗前下降, 且 TEAS 组下降更明显; 两组观察期内 I-FABP 校正均值的差值为 $-0.23 \mu\text{g/L}$ [95% 可信区间(95%CI)为 $-0.45 \sim -0.01$], 差异有统计学意义($P=0.041$), 且与 AGI 分级有显著交互作用($P=0.004$)。两组治疗后 D-乳酸水平均较治疗前下降, 且 TEAS 组下降更明显; 两组观察期内 D-乳酸校正均值的差值为 -0.08 mmol/L (95%CI 为 $-0.11 \sim -0.05$), 差异有统计学意义($P<0.001$), 且与 AGI 分级交互作用显著($P=0.005$)。两组治疗前后瓜氨酸水平无明显变化; 两组观察期内瓜氨酸校正均值的差值为 $-0.17 \mu\text{mol/L}$ (95%CI 为 $-1.87 \sim 1.53$), 差异无统计学意义($P=0.845$), 且与 AGI 分级无明显交互作用($P=0.913$)。比较两组 EN 耐受性相关指标发现, TEAS 组观察期内 EN 总时间(h: 72 ± 31 比 60 ± 28)、EN 总热量(kJ: $11\,469.23 \pm 7\,237.34$ 比 $6\,638.76 \pm 5\,098.37$)及 70% 目标热量达标率(52.9% 比 32.3%)均高于对照组(均 $P<0.05$), EN 后腹胀加重发生率低于对照组(23.5% 比 43.1%, $P<0.05$), 但 EN 后腹泻发生率高于对照组(22.1% 比 7.7%, $P<0.05$); 而两组观察期 AGI 分级下降率、EN 后呕吐/胃潴留率、喂养中断发生率及 28 d 生存率差异均无统计学意义; 上述观察指标与 AGI 分级均无明显交互作用。Kaplan-Meier 生存曲线显示, TEAS 组与对照组 28 d 累积生存率差异无统计学意义[Log-Rank 检验: $P=0.501$, 风险比(HR)=0.81, 95%CI 为 0.43~1.51], 且与 AGI 分级无明显交互作用($P=0.702$)。**结论** TEAS 治疗 ICU 重度胃肠功能损伤患者的优势在于微观上可逆转肠细胞坏死, 促进肠屏障功能的重建; 表观上可显著改善胃肠道耐受性, 提高其接受 EN 的时间及总热量。但 TEAS 治疗的局限性在于微观上不能促进目标患者肠细胞吸收及合成功能的恢复, 并可能因为胃肠道耐受性的提高导致营养液过负荷; 表观上不能提高目标患者 28 d 累积生存率。

【关键词】 肠型脂肪酸结合蛋白; D-乳酸; 瓜氨酸; 经皮穴位电刺激; 肠内营养

基金项目: 国家自然科学基金(82300595)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100048398

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240512-00427

Advantages and limitations of transcutaneous electrical acupoint stimulation in the treatment of patients with severe gastrointestinal function injury in intensive care unit: a prospective randomized controlled trial

Xu Lele¹, Chen Yanjun¹, Lu Jian², Chen Yaou²

¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China;

²Department of Critical Care Medicine, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Suzhou Municipal Hospital, Gusu College, Nanjing Medical University), Suzhou 215000, Jiangsu, China

Corresponding author: Chen Yaou, Email: chenyaou99@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the advantages and limitations of transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) in the treatment of patients with severe gastrointestinal function injury in intensive care unit (ICU) by analyzing dynamic changes of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), D-lactic acid and citrulline. **Methods** A prospective single-center randomized controlled trial was conducted. Patients with severe gastrointestinal function injury

admitted to the ICU from February 2021 to January 2024 were enrolled [age > 18 years old, acute gastrointestinal injury (AGI) grade 2 to 3, stable hemodynamics]. Patients with different AGI grades were randomly assigned in a 1 : 1 ratio to the TEAS group and the control group using simple randomization. Both groups received conventional treatment and enteral nutrition (EN). In addition, the TEAS group underwent TEAS at the Neiguan and Zusanli points for 30 minutes per session, twice daily for 7 days. Baseline data, including age, gender, underlying diseases, and primary diagnoses, were recorded. Three intestinal biomarkers, such as I-FABP, D-lactic acid, and citrulline were measured before and after 7 days of treatment. EN tolerance indicators and 28 days survival status were documented. The differences in various indicators were compared between the two groups, subgroup analyses were conducted based on AGI grading, and interaction between AGI grade and TEAS were analyzed. The 28-day Kaplan-Meier survival curves were generated for both groups. **Results** Finally, 133 patients were included, with 68 in the TEAS group and 65 in the control group. Baseline characteristics were comparable between the two groups. A comparison of the dynamic changes in intestinal biomarkers revealed that the I-FABP level in both groups decreased after treatment compared to pre-treatment, with a more pronounced reduction in the TEAS group. The least square mean difference (LS Mean difference) for the corrected I-FABP level between the two groups during the observation period was $-0.23 \mu\text{g/L}$ [95% confidence interval (95%CI) was -0.45 to -0.01], which was statistically significant ($P = 0.041$). Additionally, a significant interaction with AGI was observed ($P = 0.004$). Post-treatment, D-lactic acid level decreased in both groups compared to pre-treatment, with a more significant reduction in the TEAS group. The LS Mean difference for the corrected D-lactic acid level was -0.08 mmol/L (95%CI was -0.11 to -0.05), which was statistically significant ($P < 0.001$), and the interaction with AGI was also significant ($P = 0.005$). There was no significant change in citrulline levels between the two groups before and after treatment. The LS Mean difference for the corrected citrulline level was $-0.17 \mu\text{mol/L}$ (95%CI was -1.87 to 1.53), which was not statistically significant ($P = 0.845$), and no significant interaction with AGI was observed ($P = 0.913$). Comparison of EN tolerance parameters between the two groups revealed that the TEAS group had a longer total EN time (hours: 72 ± 31 vs. 60 ± 28) and higher total EN calories (kJ: $11\,469.23 \pm 7\,237.34$ vs. $6\,638.76 \pm 5\,098.37$), as well as a higher 70% target caloric attainment rate (52.9% vs. 32.3%) compared to the control group (all $P < 0.05$). The incidence of abdominal distension after EN was lower in the TEAS group than that in the control group (23.5% vs. 43.1%, $P < 0.05$), while the incidence of diarrhea after EN was higher in the TEAS group (22.1% vs. 7.7%, $P < 0.05$). There were no significant differences in AGI grade reduction rate, post-EN vomiting/gastric retention rate, incidence of feeding interruption, and 28-day survival rate between the two groups. Furthermore, there were no significant interaction between these observation measures and AGI. Kaplan-Meier survival analysis showed that there was no significant difference in 28-day cumulative survival rate between the TEAS group and the control group [Log-Rank test: $P = 0.501$, hazard ratio (HR) = 0.81, 95%CI was 0.43–1.51], and there was no significant interaction with AGI ($P = 0.702$). **Conclusions** The advantage of TEAS in the treatment of ICU patients with severe gastrointestinal function injury lies in its ability to reverse intestinal cell necrosis and promote the reconstruction of intestinal barrier function. Additionally, gastrointestinal tolerance is significantly improved, and both the duration and total calories of EN are increased. However, the limitation of TEAS therapy is that it does not promote the recovery of intestinal cell absorption and synthesis function in the target patients. Moreover, it may lead to nutrient solution overload due to improved gastrointestinal tolerance. Furthermore, TEAS does not appear to improve 28-day cumulative survival rate in the target patients.

[Key words] Intestinal fatty acid binding protein; D-lactic acid; Citrulline; Transcutaneous electrical acupoint stimulation; Enteral nutrition

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82300595)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100048398

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240512-00427

因感染、创伤、休克等打击,重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者胃肠道功能障碍的发生率约为40%,与此相关的病死率可达到33%^[1]。肠内营养(enteral nutrition, EN)被认为具有促进胃肠功能恢复、改善危重症患者预后等诸多优点^[2]。近年来国内外众多指南均推荐ICU患者入院24~48 h之内实施EN治疗^[3-4]。由于危重症患者胃肠功能损害程度不同,对EN耐受性亦存在差异,不合适的EN可能引发更多的喂养不耐受(腹胀加重,胃潴留/误吸、腹泻、消化道出血等),导致喂养中断^[3,5],甚至加重原发病,最终可能增加患者病死率^[6]。目前指南推荐改善胃肠功能及提高EN耐受性的常规

手段包括质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、甲氧氯普胺、红霉素等^[3,5],但对于急性胃肠功能损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)2级以上患者,这些措施远不能达到期望的治疗效果。因此,不少国内学者提出运用中医手段协助促进胃肠功能恢复,而经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)治疗是研究热点之一。

TEAS是传统针灸的一种非侵入性替代疗法,其以表面电极片代替针头,简单易行,对操作者的技能要求低,且能减少危重症患者出血、感染的风险,故而在ICU应用更广^[7]。针对特定穴位电刺激治疗不仅可以加快肠鸣音及腹内压等胃肠功能

指标的恢复,提高 EN 耐受性,更能降低白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等炎症指标^[8-9]。然而,目前针对 TEAS 的评价指标至少存在两个局限性:①涉及胃肠功能的指标均为临床观测指标,如肠鸣音、腹内压、EN 达标时间等,受临床观测者主观影响大,客观性不强;②客观性强的生化指标如 CRP、PCT、IL-6 等,属于特异性差的炎症相关指标。故这些指标不能从分子生物学角度准确反映胃肠功能损伤患者肠屏障功能是否重塑,肠细胞功能是否恢复,以此为评价标准说服力有限,这也可能是 TEAS 未能在 ICU 广泛应用的重要原因。

鉴于此,本课题组引入 3 种肠道生物标志物,以肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、D-乳酸作为肠屏障功能重塑指标^[10-11],以瓜氨酸作为肠细胞功能恢复指标^[10, 12],在常规评价指标的基础上,从分子生物学角度挖掘 TEAS 治疗 ICU 重度胃肠功能损伤患者的优势与局限,从而为该治疗措施的广泛应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:纳入 2021 年 2 月至 2024 年 1 月收治于苏州市立医院各 ICU(含中心 ICU、急诊 ICU、呼吸 ICU 等)的重度胃肠功能损伤患者。病例入组及质量控制由 2 位副主任以上职称的医师协同完成。

1.1.1 纳入标准:①年龄>18 周岁;②入院 24 h 内存在重度胃肠功能损伤, AGI 2~3 级^[3-4];③血流动力学稳定,入院 24 h 后可在血管加压药物治疗下维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)至少 6 h;④患者本人或授权亲属同意并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:①妊娠期妇女;②濒临死亡及早期液体复苏失败者;③处于多器官功能衰竭终末期患者;④目标穴位处皮肤有损伤不宜电刺激治疗者;⑤心脏起搏器植入者。

1.1.3 剔除标准:①观察期间未接受 EN 者;②不能耐受电刺激治疗者;③观察期间死亡或自动出院者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,由苏州市立医院伦理委员会审查批准(伦理号:K-2021-GSKY20210215),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR 2100048398),患者本人或授权亲属签署知情同意书。

1.3 研究方案:采用单中心随机对照研究。

1.3.1 随机化与分组:考虑到不同程度胃肠功能损伤患者可能对电刺激治疗反应不同,故对不同 AGI 分级患者按简单随机化原则(1:1)分为 TEAS 组和对照组。

1.3.1.1 对照组:给予生命支持治疗、营养治疗策略、镇静/镇痛目标、深静脉血栓等并发症预防,以及内环境稳态维持等常规治疗。

1.3.1.2 TEAS 组:在常规治疗基础上,于入院后 24 h 开始 TEAS 治疗。穴位选择内关与足三里,使用华佗牌 SDZ-II 电刺激治疗仪(购自苏州医疗用品厂有限公司),采用疏密波,频率为 2 Hz/10 Hz,电流强度 0.5~4.0 mA,逐渐上调以患者感到舒适为宜(镇静/昏迷患者根据肢体出现收缩反应为标准,最大电流 4.0 mA)^[9, 13-15],每次 30 min,每日 2 次,治疗 7 d。操作者为经过培训合格的主治以上级别的医师。

1.3.2 研究指标

1.3.2.1 基线资料:记录患者的年龄、性别、基础疾病、主要诊断、体质量指数(body mass index, BMI),入院时急性生理学及慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、AGI 分级、白细胞计数、IL-6、CRP、PCT、血红蛋白、动脉血乳酸、丙氨酸转氨酶、白蛋白、血肌酐等。

1.3.2.2 主要指标:①分别于电刺激治疗前后采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自荷兰 Hycult Biotechnology 公司)测定血清 I-FABP、D-乳酸水平,用液相质谱分析术(Waters Xevo TQD 型质谱仪,美国 Waters 公司)测定瓜氨酸水平;②记录患者 28 d 生存率及生存时间。

1.3.2.3 次要指标(EN 耐受性指标):EN 后腹泻、EN 后腹胀、EN 后呕吐/胃潴留、喂养中断、AGI 等级下降、观察期 70% 目标热量达标率、观察期 EN 总时间、观察期总热量供给。

1.3.3 亚组分析:考虑电刺激治疗可能对不同胃肠功能损伤患者的效果不同,故分析主要指标及次要指标时均以 AGI 分级进行亚组分析,计算交互作用。

1.3.4 营养策略:参照 2019 年欧洲肠外肠内营养协会关于 EN 的推荐及中国循证喂养指南意见^[3-4],EN 的实施简要流程为:入院 24~48 h 以 41.86~83.72 kJ/h 开始 EN(百普力);每 4~6 小时评估 1 次胃肠道耐受性,由 2 位副主任以上级别医师联合评估,若患者耐受良好,1 周内逐步加量营养液至目标热量 70%;若出现喂养不耐受症状加重且

对症处理无效,及时减量或停止 EN。若 72 h EN 未达到目标热量 60%,按实际情况补充肠外营养。

1.4 统计学分析:使用 R 4.2.2 软件进行统计分析及作图。计数资料以例数和百分比表示,组间比较用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较用秩和检验。采用协方差分析,目标连续变量(血清 I-FABP、D-乳酸、瓜氨酸等)基于两组校正均值的差值及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)分析 AGI 分级对 TEAS 的交互作用。针对 EN 耐受性指标分析 AGI 分级对 TEAS 的交互作用采用最大似然比检验,其中连续变量(观察期 EN 总时间、总热量)基于两组均值差及其 95%CI 分析;分类变量(EN 后腹泻、EN 后腹胀、EN 后呕吐/胃潴留、喂养中断、AGI 等级下降等)基于两组(与对照组为参照)优势比(odds ratio, OR)及其 95%CI。两组以 28 d 为观察终点绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-Rank 检验;用 Cox 回归分析 AGI 分级对生存时间的影响;基于两组风险比(hazard ratio, HR)及其 95%CI 分析 AGI 分级对生存时间的交互作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1):共入选 140 例患者,其中观察期内 3 例因自动出院、4 例因死亡被剔除,最终纳入 133 例患者,年龄 22 ~ 90 岁;男性 71 例,女性 62 例。得益于随机化的有效执行,TEAS 组(68 例)与对照组(65 例)纳入患者的基线特征大致相似,所有变量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 治疗前后 3 种肠道生物标志物变化比较(表 2):比较 TEAS 组与对照组 3 种肠道标志物治疗 7 d 的变化,其中对照组治疗前后 I-FABP 差值为 $(-0.91 \pm 0.82) \mu\text{g/L}$,TEAS 组为 $(-1.15 \pm 0.79) \mu\text{g/L}$,校正均值的差值为 $-0.23 \mu\text{g/L}$ (95%CI 为 $-0.45 \sim -0.01$), $P = 0.041$,说明 TEAS 组治疗后 I-FABP 水平较对照组下降更显著。对照组治疗前后 D-乳酸差值为 $(-0.20 \pm 0.16) \text{mmol/L}$,TEAS 组为 $(-0.30 \pm 0.19) \text{mmol/L}$,校正均值的差值为 -0.08mmol/L (95%CI 为 $-0.11 \sim -0.05$), $P < 0.001$,说明 TEAS 组治疗后 D-乳酸较对照组下降更显著。对照组治疗前后瓜氨酸差值为 $(2.10 \pm 5.29) \mu\text{mol/L}$,TEAS 组为 $(1.90 \pm 5.43) \mu\text{mol/L}$,校正均值的差值为 $-0.17 \mu\text{mol/L}$ (95%CI 为 $-1.87 \sim 1.53$), $P = 0.845$,说明两组治疗前后瓜氨酸变化差异无统计学意义。

表 1 不同治疗方法两组 ICU 重度胃肠功能损伤患者基线特征比较

指标	全体 (n=133)	对照组 (n=65)	TEAS 组 (n=68)	χ^2/U 值	P 值	指标	全体 (n=133)	对照组 (n=65)	TEAS 组 (n=68)	χ^2/U t 值	P 值
性别[例(%)]				0.35	0.555	AGI 分级[例(%)]				0.01	0.923
女性	62(46.6)	32(49.2)	30(44.1)			2 级	69(51.9)	34(52.3)	35(51.5)		
男性	71(53.4)	33(50.8)	38(55.9)			3 级	64(48.1)	31(47.7)	33(48.5)		
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	63.0 (53.0, 72.0)	65.0 (55.0, 72.0)	63.0 (52.0, 72.0)	2 358.00	0.506	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	22.0 (17.0, 25.0)	21.0 (17.0, 25.0)	22.0 (17.0, 25.0)	2 090.50	0.591
BMI [kg/m ² , $M(Q_L, Q_U)$]	23.67 (21.97, 25.25)	23.67 (21.89, 25.25)	23.77 (21.97, 24.97)	2 254.50	0.843	血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	110.25 $\pm$ 18.50	110.26 $\pm$ 17.32	110.24 $\pm$ 19.68	0.01	0.993
主要诊断[例(%)]				4.97	0.419	白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.75 $\pm$ 4.87	32.31 $\pm$ 5.20	33.16 $\pm$ 4.54	-1.00	0.317
多发伤	11(8.3)	4(6.2)	7(10.3)			血肌酐($\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$)	205.00 (106.00, 340.70)	208.00 (120.00, 336.90)	197.00 (98.83, 341.78)	2 251.50	0.854
MODS	19(14.3)	10(15.4)	9(13.2)			丙氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	70.80 (32.00, 121.00)	70.80 (31.00, 130.00)	72.85 (34.60, 117.25)	2 070.50	0.531
脓毒症	42(31.6)	22(33.8)	20(29.4)			血乳酸[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	2.30 (1.60, 3.90)	2.30 (1.80, 3.50)	2.30 (1.45, 3.98)	2 193.50	0.942
脑卒中	8(6.0)	2(3.1)	6(8.8)			炎症指标[$M(Q_L, Q_U)$]					
心源性休克	20(15.0)	13(20.0)	7(10.3)			CRP(mg/L)	96.00 (50.70, 137.49)	95.00 (39.70, 140.50)	96.50 (54.65, 133.78)	2 173.50	0.871
重症急性 胰腺炎	33(24.8)	14(21.5)	19(27.9)			白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	13.10 (10.50, 16.50)	12.70 (10.50, 16.00)	13.20 (10.60, 16.90)	2 031.00	0.422
基础疾病[例(%)]				0.04	0.845	IL-6(pg/L)	42.54 (22.41, 89.82)	38.45 (18.96, 82.82)	47.45 (29.59, 110.50)	1 921.00	0.194
糖尿病	48(36.1)	24(36.9)	24(35.3)	1.21	0.272	PCT(ng/L)	2.33 (0.88, 7.94)	1.80 (0.64, 8.70)	2.95 (1.19, 7.91)	1 893.00	0.154
高血压	47(35.3)	26(40.0)	21(30.9)	1.63	0.201						
肝功能不全	15(11.3)	5(7.7)	10(14.7)	0.84	0.359						
肾功能不全	50(37.6)	27(41.5)	23(33.8)	1.86	0.173						
心功能不全	32(24.1)	19(29.2)	13(19.1)								

注:TEAS 为经皮穴位电刺激,ICU 为重症监护病房,BMI 为体质指数,MODS 为多器官功能障碍综合征,AGI 为急性胃肠功能损伤,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II,CRP 为 C-反应蛋白,IL-6 为白细胞介素 -6,PCT 为降钙素原

表 2 不同治疗方法两组 ICU 重度胃肠功能损伤患者治疗前后 3 种肠道生物标志物水平变化比较

组别	例数 (例)	I-FABP(μg/L)				校正均值的差值 (95%CI)	P 值
		治疗前 ($\bar{x} \pm s$)	治疗 7 d ($\bar{x} \pm s$)	治疗前后的差值			
				均值($\bar{x} \pm s$)	校正均值(95%CI)		
对照组	65	3.68 ± 1.56	2.77 ± 1.21	-0.91 ± 0.82	-0.91 (-1.07 ~ -0.76)	-0.23 (-0.45 ~ -0.01)	0.041
TEAS 组	68	3.70 ± 1.58	2.55 ± 1.31	-1.15 ± 0.79	-1.14 (-1.30 ~ -0.99)		

组别	例数 (例)	D- 乳酸 (mmol/L)				校正均值的差值 (95%CI)	P 值
		治疗前 ($\bar{x} \pm s$)	治疗 7 d ($\bar{x} \pm s$)	治疗前后的差值			
				均值($\bar{x} \pm s$)	校正均值(95%CI)		
对照组	65	0.60 ± 0.30	0.50 ± 0.20	-0.20 ± 0.16	-0.20 (-0.22 ~ -0.18)	-0.08 (-0.11 ~ -0.05)	<0.001
TEAS 组	68	0.70 ± 0.33	0.40 ± 0.18	-0.30 ± 0.19	-0.28 (-0.30 ~ -0.26)		

组别	例数 (例)	瓜氨酸(μmol/L)				校正均值的差值 (95%CI)	P 值
		治疗前 ($\bar{x} \pm s$)	治疗 7 d ($\bar{x} \pm s$)	治疗前后的差值			
				均值($\bar{x} \pm s$)	校正均值(95%CI)		
对照组	65	20.40 ± 5.83	22.40 ± 6.14	2.10 ± 5.29	2.07 (0.84 ~ 3.30)	-0.17 (-1.87 ~ 1.53)	0.845
TEAS 组	68	20.30 ± 5.73	22.20 ± 6.39	1.90 ± 5.43	1.90 (0.70 ~ 3.10)		

注: TEAS 为经皮穴位电刺激, ICU 为重症监护病房, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, 95%CI 为 95% 可信区间

表 3 不同治疗方法两组 ICU 重度胃肠功能损伤患者 3 种肠道生物标志物的 AGI 分级亚组分析

AGI 分级	例数(例)		I-FABP(μg/L)		D-乳酸(mmol/L)		瓜氨酸(μmol/L)	
	对照组	TEAS 组	校正均值的差值(95%CI)	P 值	校正均值的差值(95%CI)	P 值	校正均值的差值(95%CI)	P 值
全体	65	68	-0.23 (-0.45 ~ -0.01)	0.041	-0.08 (-0.11 ~ -0.05)	<0.001	-0.17 (-1.87 ~ 1.53)	0.845
AGI 2 级	34	35	-0.50 (-0.76 ~ -0.24)	<0.001	-0.12 (-0.17 ~ -0.08)	<0.001	-0.24 (-2.48 ~ 2.00)	0.834
AGI 3 级	31	33	0.09 (-0.21 ~ 0.39)	0.548	-0.03 (-0.08 ~ 0.01)	0.179	-0.06 (-2.46 ~ 2.34)	0.960
交互作用				0.004		0.005		0.913

注: TEAS 为经皮穴位电刺激, ICU 为重症监护病房, AGI 为急性胃肠功能损伤, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, 95%CI 为 95% 可信区间

2.3 针对 3 种肠道生物标志物的 AGI 分级亚组分析(表 3):在 AGI 2 级患者中,两组 I-FABP 校正均值的差值差异有统计学意义($P<0.001$),而在 AGI 3 级患者中,两组 I-FABP 校正均值的差值差异无统计学意义($P=0.548$), TEAS 治疗与 AGI 分级交互作用显著($P=0.004$)。在 AGI 2 级患者中,两组 D-乳酸校正均值的差值差异有统计学意义($P<0.001$),而在 AGI 3 级患者中两组 D-乳酸校正均值的差值差异无统计学意义($P=0.179$), TEAS 治疗与 AGI 分级交互作用显著($P=0.005$)。在 AGI 2 级、3 级患者中,两组瓜氨酸校正均值的差值差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), TEAS 治疗与 AGI 分级无交互作用($P=0.913$)。

2.4 TEAS 治疗与 EN 耐受性分析(表 4~5):TEAS 组观察期内 EN 总时间、EN 总热量及 70% 目标热量达标率均高于对照组(均 $P<0.05$), EN 后腹胀加重的发生率低于对照组($P<0.05$),但 EN 后腹泻的发生率明显高于对照组($P<0.05$);两组观察期 AGI 等级下降率、EN 后呕吐/胃潴留发生率、喂养中断发生率以及 28 d 生存率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。各观察指标与 AGI 分级无明显交互作用(均 $P>0.05$)。

表 4 不同治疗方法两组 ICU 重度胃肠功能损伤患者 EN 耐受性相关临床指标比较

指标	全体 ($n=133$)	对照组 ($n=65$)	TEAS 组 ($n=68$)	t/χ^2 值	P 值
观察期 EN 总时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	66 ± 30	60 ± 28	72 ± 31	-2.35	0.021
观察期 EN 总热量 (kJ, $\bar{x} \pm s$)	9 108.41 ± 6 714.11	6 638.76 ± 5 098.37	11 469.23 ± 7 237.34	-4.46	<0.001
观察期 AGI 等级 下降[例(%)]	98 (73.7)	43 (66.2)	55 (80.9)	3.72	0.054
EN 后腹泻[例(%)]	20 (15.0)	5 (7.7)	15 (22.1)	5.37	0.021
EN 后腹胀加重 [例(%)]	44 (33.1)	28 (43.1)	16 (23.5)	5.74	0.017
EN 后呕吐/胃潴留 [例(%)]	20 (15.0)	13 (20.0)	7 (10.3)	2.45	0.117
喂养中断[例(%)]	54 (40.6)	30 (46.2)	24 (35.3)	1.63	0.202
观察期 70% 目标 热量达标[例(%)]	57 (42.9)	21 (32.3)	36 (52.9)	5.78	0.016
28 d 生存[例(%)]	94 (70.7)	45 (69.2)	49 (72.1)	0.13	0.720

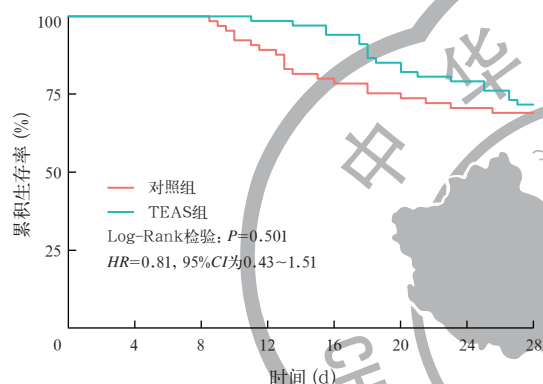
注: TEAS 为经皮穴位电刺激, ICU 为重症监护病房, EN 为肠内营养, AGI 为急性胃肠功能损伤

2.5 两组患者生存情况(图 1):Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,两组患者 28 d 累积生存率差异无统计学意义(Log-Rank 检验: $P=0.501$, $HR=0.81$, 95%CI 为 0.43 ~ 1.51);Cox 回归分析显示, AGI 分级与 TEAS 对两组患者生存时间无明显交互作用($P=0.702$)。

表 5 AGI 分级对 ICU 重度胃肠功能损伤患者 EN 耐受性相关指标的影响

指标	均值差 / OR (95%CI)		交互作用	
	AGI 2 级	AGI 3 级	P 值	
观察期 EN 总时间	10.98 (-1.96 ~ 23.92)	13.80 (0.74 ~ 26.87)	0.764	
观察期 EN 总热量	1 453.70 (777.66 ~ 2 129.73)	859.02 (399.45 ~ 1 318.59)	0.163	
观察期 AGI 等级下降	2.01 (0.64 ~ 6.34)	2.35 (0.78 ~ 7.08)	0.851	
EN 后腹泻	3.58 (0.88 ~ 14.60)	3.22 (0.60 ~ 17.36)	0.926	
EN 后腹胀加重	0.43 (0.14 ~ 1.35)	0.36 (0.13 ~ 1.00)	0.809	
EN 后呕吐 / 胃潴留	0.30 (0.03 ~ 3.08)	0.47 (0.15 ~ 1.49)	0.746	
喂养中断	0.42 (0.15 ~ 1.20)	0.88 (0.33 ~ 2.35)	0.315	
观察期 70% 目标热量达标	2.14 (0.82 ~ 5.62)	3.07 (0.99 ~ 9.48)	0.635	
28 d 生存	1.04 (0.32 ~ 3.35)	1.26 (0.46 ~ 3.46)	0.802	

注: AGI 为急性胃肠功能损伤, ICU 为重症监护病房, EN 为肠内营养, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间



注: TEAS 为经皮穴位电刺激, ICU 为重症监护病房, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 1 不同治疗方法两组 ICU 重度胃肠功能损伤患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

传统中医针灸学认为,针刺足三里穴有调节机体免疫力、增强抗病能力、调节胃肠运动的作用,而针刺内关穴可以宣通上下、和胃降逆止呕;内关穴配合足三里穴可增强调和气血、健脾和胃、降逆止呕等功效^[13-14]。TEAS 是传统针灸代替治疗,与临床治疗效果相似^[15]。近几年较多脓毒症模型基础研究显示,电刺激足三里穴可驱动迷走-肾上腺轴抗炎轴^[16],引起依赖迷走神经的肾上腺染色质细胞释放去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺,减少机体肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 IL-6 的产生^[17]。

已有不少临床研究通过电刺激不同穴位治疗 ICU 神经-肌肉功能障碍^[18]、谵妄^[19]、胃肠功能衰竭^[8,20]等,其中大多数结果主观性强但特异性较低,不能准确反映 TEAS 治疗的优势及局限性。本研究引入 3 种肠道生物标志物作为评价指标恰好具有较强的特异性。① 肠屏障功能指标: I-FABP 是位于

小肠上皮细胞内的小分子蛋白,类似心肌细胞中的肌钙蛋白,当肠细胞坏死后立即释放入血,敏感性高,其浓度可反映肠细胞坏死程度^[10-11]。D-乳酸是细菌代谢产物,肠道多种细菌均可产生,但通常情况下被肠黏膜屏障隔绝,入血极少,当肠道细菌大量增殖,伴肠细胞坏死、肠屏障功能下降时,可大量入血^[11]。I-FABP、D-乳酸均可反映肠屏障状态。② 肠细胞吸收/合成功能指标: 瓜氨酸是一种非蛋白质氨基酸,主要通过肠上皮细胞对谷氨酰胺的代谢产生,对于 ICU 患者,在接受相似营养底物后,血瓜氨酸水平可以反映肠上皮细胞吸收与合成功能^[10,12]。

本研究主要指标结果显示: ① 在标准喂养流程的前提下, TEAS 组治疗 7 d I-FABP、D-乳酸下降水平较对照组更明显,提示电刺激治疗可以有效逆转 ICU 重度胃肠功能损伤患者肠细胞坏死,促进肠屏障功能恢复;并且亚组分析显示, TEAS 与 AGI 分级有显著交互作用,即 AGI 2 级患者 TEAS 治疗效果更好。② 比较瓜氨酸水平变化发现, TEAS 组与对照组校正均值的差值差异无统计学意义,并且亚组分析未发现 TEAS 治疗与 AGI 分级有明显交互作用,这提示无论胃肠损伤程度如何,早期 TEAS 治疗都不能促进肠上皮细胞吸收与合成功能恢复。③ 相较对照组, TEAS 治疗并不能提高重度胃肠功能损伤患者 28 d 生存率或累积生存率。

此外,本研究次要指标结果显示, TEAS 组观察期内 EN 总时间、EN 总热量及 70% 目标热量达标率均高于对照组, EN 后腹胀加重发生率低于对照组,并且与 AGI 分级交互作用不显著,这说明 TEAS 治疗可以显著提高不同程度 AGI 患者胃肠耐受性,其主要原因可能是得益于胃肠动力的提升,也正因此, TEAS 组腹泻发生率高于对照组。

根据上述研究结果总结 TEAS 治疗 ICU 重度胃肠功能损伤患者的优势与局限性。优势: ① TEAS 可以显著改善 AGI 患者的胃肠道耐受性,提高其接受 EN 的时间及总热量; ② 从肠道生物标志物(I-FABP、D-乳酸)的角度来看, TEAS 也可以有效逆转肠细胞坏死,促进肠屏障功能的重建。局限性: ① 相较对照组, TEAS 组接受了更多的营养底物(耐受性分析中 TEAS 组观察期内 EN 总时间、EN 总

热量及 70% 目标热量达标率均高于对照组),但血清瓜氨酸提升作用不显著,这不仅直接提示了 TEAS 并不能促进肠细胞吸收及合成功能的恢复,也间接给出了警示,虽然 TEAS 带来了胃肠道耐受性的改善,但因此增加营养液剂量,可能并不能被有效吸收利用;② 亚组分析发现,TEAS 治疗可明显降低 AGI 2 级患者 I-FABP、D-乳酸水平,直接提示胃肠功能损伤轻者更能从电刺激治疗中获益,但结合瓜氨酸水平变化推测,临床医师往往根据胃肠道表现耐受性增加营养液剂量,肠细胞能否有效吸收利用因缺乏有效评估手段而被忽略,这种营养策略对于高危患者(AGI 3 级)很可能加重胃肠道负担,虽然表现上不易察觉,但从微观角度可以导致一些分子标志物水平的变化,所以,TEAS 对 AGI 3 级患者改善肠屏障功能欠佳的原因,除了病情严重本身导致对治疗的低敏感性,也有可能因为 TEAS 改善胃肠道表现耐受性后带来营养液过负荷导致的胃肠损伤加重;③ 相较对照组,TEAS 组未能提高 28 d 生存率、延长生存时间,这与大多数临床研究类似^[8-9],但 Liu 等^[16]研究显示,电刺激治疗脓毒症小鼠降低了 50% 的死亡率,这提示我们可以探索优化电刺激治疗策略(包括多穴位联合、频率、电流等),最终改变危重症患者预后也是可能的。

综上,本研究联合肠道生物标志物及临床 EN 耐受性全面阐释了 TEAS 治疗 ICU 重度胃肠功能损伤患者的优势及局限,以此为依据,深刻地提出了对目前危重症患者主流营养策略缺陷的思考,即胃肠道表现耐受性与肠细胞功能不一致以及由此引发的营养液过负荷问题。当然,这些问题需要结合其他营养指标如白蛋白、前白蛋白、必需氨基酸丰度等^[21]综合评估,这也是本研究设计之初未曾考虑到的,为后期研究提供了方向。同时,单中心及样本量偏少也是本研究偏倚的重要来源,未来将通过多中心合作扩大样本量校正部分结果,为临床治疗提供可靠依据。最后,针对 ICU 重度胃肠功能损伤患者,可常规通过 TEAS 来改善 EN 耐受性,但需谨慎盲目增加营养液剂量,避免营养液过负荷导致胃肠道二次损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang D, Li YT, Ding LL, et al. Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (43): e12970. DOI: 10.1097/MD.00000000000012970.
- [2] Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care

medicine research agenda in nutrition and metabolism [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (9): 1239–1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6.

- [3] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 患者营养评估与监测临床实践指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (11): 1121–1146. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230829-00710.
- [5] 王烁, 郭树彬, 何新华. 急危重症患者与营养治疗 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29 (10): 1265–1272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.10.001.
- [6] 钱春霞, 陆件, 陈亚欧, 等. 动态监测瓜氨酸对重度胃肠损伤患者早期肠内营养的指导价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (4): 409–414. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220829-00792.
- [7] Chen JDZ, Ni M, Yin J. Electroacupuncture treatments for gut motility disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30 (7): e13393. DOI: 10.1111/nmo.13393.
- [8] 刘欢, 朱瑾, 倪海滨, 等. 穴位电刺激改善脓毒症胃肠功能障碍患者早期肠内营养耐受性: 多中心随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40 (3): 229–233. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190426-0003.
- [9] 彭晓洪, 宋荣, 黄永莲, 等. 针药结合疗法对脓症患者肠道屏障功能保护作用的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (2): 142–146. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.004.
- [10] Blaser A, Padar M, Tang J, et al. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2019, 51 (3): 230–239. DOI: 10.5114/ait.2019.86049.
- [11] Li HX, Chen Y, Huo FF, et al. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17 (1): 45. DOI: 10.1186/s12876-017-0603-z.
- [12] Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: a systematic review and meta-analysis [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (2): 181–191. DOI: 10.1177/2050640617737632.
- [13] Lee A, Chan SKG, Fan LTY. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015 (11): CD003281. DOI: 10.1002/14651858.CD003281.pub4.
- [14] Yin JY, Chen JDZ. Gastrointestinal motility disorders and acupuncture [J]. *Auton Neurosci*, 2010, 157 (1–2): 31–37. DOI: 10.1016/j.autneu.2010.03.007.
- [15] Zhang YY, Chen QL, Wang Q, et al. Role of parameter setting in electroacupuncture: current scenario and future prospects [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28 (10): 953–960. DOI: 10.1007/s11655-020-3269-2.
- [16] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598 (7882): 641–645. DOI: 10.1038/s41586-021-04001-4. Erratum in: *Nature*, 2022, 601 (7893): E9. DOI: 10.1038/s41586-021-04290-9.
- [17] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture [J]. *Neuron*, 2020, 108 (3): 436–450. e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.07.015.
- [18] Geng ZX, Zhang BM. Electroacupuncture for intensive care unit acquired weakness: review and perspectives [J]. *Acupunct Med*, 2021, 39 (4): 387–388. DOI: 10.1177/0964528420938390.
- [19] Huang KY, Liang S, Chen L, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation for the prevention of postoperative delirium in elderly surgical patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1046754. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1046754.
- [20] 卢乐苗, 田昕. TEAS 特定穴对 ICU 重度创伤性脑损伤患者胃肠低动力的改善效果 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (4): 412–415. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.007.
- [21] Cui NN, Tong HH, Li Y, et al. Role of prealbumin in predicting the prognosis of severely and critically ill COVID-19 patients [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 105 (3): 718–726. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0234.

(收稿日期: 2024-05-12)
(责任编辑: 保健媛 李银平)