益生菌制剂对行肠内营养支持危重症患者胃肠功能和营养状况及炎症反应的影响

丁丞章 蒋建华 张宝 管石侠 侯丽丽 程靖 杨乐

安徽医科大学第一附属医院临床营养科, 安徽合肥 230032

通信作者: 蒋建华, Email: Jjhua@yeah.net

【摘要】 目的 探讨益生菌对行肠内营养(EN)支持危重症患者肠道功能和营养状况及炎症反应水平的影响。方法 选择2016年7月至2018年11月安徽医科大学第一附属医院重症加强治疗病房(ICU)收治的危重症患者90例,按照随机数字表法将患者分为益生菌联合EN组(27例)和单纯EN组(63例)。单纯EN组患者采用常规营养制剂瑞素或瑞先;益生菌联合EN组患者在常规EN基础上加用益生菌制剂。两组均连用7d。观察两组治疗后胃肠功能、营养指标、炎症反应指标的变化。结果 治疗后单纯EN组患者主观综合评价法(SGA)-B级患者比例呈上升趋势;益生菌联合EN组SGA-B等级患者比例无明显变化;单纯EN组和益生菌联合EN组治疗后SGA-B级患者比例比较差异无统计学意义[20.6%(13/63)比7.4%(2/27), $P > 0.05$]。两组治疗后血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL-6、IL-12)水平均较治疗前降低,白蛋白(Alb)、前蛋白(PA)、总淋巴细胞计数(TLC)均较治疗前升高,且益生菌联合EN组治疗后7d Hb、TNF- α 、IL-6的变化较单纯EN组更显著[Hb(g/L): 95.0(78.0, 107.0)比93.0(80.0, 107.0), TNF- α (pg/L): 21.2 $\pm$ 4.0比28.0 $\pm$ 5.7, IL-6(pg/L): 161.3 $\pm$ 37.6比186.2 $\pm$ 51.8];益生菌联合EN组和单纯EN组治疗前后Hb、CRP、TNF- α 的差值比较差异有统计学意义[Hb(g/L): 1.0(-4.0, 12.0)比11.0(1.0, 20.0), CRP(mg/L): 44.3(13.7, 57.7)比7.5(-20.1, 62.4), TNF- α (pg/L): 13.3 $\pm$ 6.3比7.9 $\pm$ 5.5, 均 $P < 0.05$]。两组治疗后其余各指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 益生菌制剂对行EN支持危重症患者的胃肠功能、炎症反应水平均有一定改善作用,在短期内对危重症患者营养状况的改善作用不显著,但对预防营养不良风险加重及Hb水平降低有一定意义。

【关键词】 肠内营养; 益生菌; 危重症患者; 营养状况; 胃肠功能; 炎症状态

基金项目: 安徽省科技攻关计划(1604a0802081)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.020

Effects of probiotics on gastrointestinal function, nutrition status and inflammatory reaction in critically ill patients with enteral nutrition support Ding Chengzhang, Jiang Jianhua, Zhang Bao, Guan Shixia, Hou Lili, Chen Jing, Yang Le

Department of Clinical Nutriology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China

Corresponding author: Jiang Jianhua, Email: Jjhua@yeah.net

【Abstract】 Objective To explore the effects of probiotics on intestinal function, nutritional status and inflammatory response in critically ill patients with enteral nutrition (EN) support. **Methods** A total of 90 critically ill patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from July 2016 to November 2018 were enrolled, and they were divided into a probiotics combined with EN group (27 cases) and a simple EN group (63 cases) according to random number table method. The patients in the simple EN group were treated with conventional nutrient preparations such as fresubin or fresubin energy fibre; the patients in probiotics combined with EN group were supplemented with probiotics on the basis of conventional EN support for consecutive 7 days in both groups. The changes of gastrointestinal function, nutritional index and inflammatory response index after treatment were observed in both groups. **Results** After treatment, the subjective global assessment (SGA) method was used to identify the gradation of the patients, it was shown that the proportion of SGA-B grade patients in simple EN group had an upward trend; while the proportion of SGA-B grade patients in probiotics combined with EN group had no significant change; and there was no significant difference in the proportion of SGA-B patients between simple EN group and probiotics combined with EN group after treatment [20.6% (13/63) vs. 7.4% (2/27), $P > 0.05$]. Compared with those before treatment, the levels of hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins (IL-6, IL-12) in both groups were significantly decreased, while the levels of albumin (Alb), pre-albumin (PA), total lymphocyte count (TLC) in both groups were increased after treatment, and the changes of Hb, TNF- α , IL-6 in probiotics combined with EN group were more significant than those in the simple EN group [Hb (g/L): 95.0 (78.0, 107.0) vs. 93.0 (80.0, 107.0), TNF- α (pg/L): 21.2 $\pm$ 4.0 vs. 28.0 $\pm$ 5.7, IL-6 (pg/L): 161.3 $\pm$ 37.6 vs. 186.2 $\pm$ 51.8]; the differences in levels of Hb, CRP, TNF- α before and after treatment between the probiotics combined with EN group and simple EN group were statistically significant [Hb (g/L): 1.0 (-4.0, 12.0) vs. 11.0 (1.0, 20.0), CRP (mg/L): 44.3 (13.7, 57.7) vs. 7.5 (-20.1, 62.4), TNF- α (pg/L): 13.3 $\pm$ 6.3 vs. 7.9 $\pm$ 5.5, all $P < 0.05$]. There were no statistical significant differences in the other indicators between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Probiotics can improve the gastrointestinal function and inflammatory status of critically ill patients with EN support, regretfully, in a short term, the improvement of nutritional status of such patients is not obvious, but probiotics has certain significance in preventing the risk of aggravation of malnutrition and reduction of Hb level.

【Key words】 Enteral nutrition; Probiotics; Critically ill patients; Nutritional status; Gastrointestinal function; Inflammatory status

Fund program: Science and Technology Project of Anhui Province (1604a0802081)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.020

重症加强治疗病房(ICU)危重症患者易出现免疫功能低下、多器官功能障碍及营养不良等^[1]。肠内营养(EN)支持可在维持患者营养状况的同时,为全身包括胃肠道提供营养物质,并对维持胃肠道结构和正常生理功能、减少细菌移位,以及保证内脏器官生理功能方面有重要意义。但调查显示,ICU住院患者的抗菌药物使用率超过70%,通常还会联用多种抗菌药物,严重干扰了肠道菌群的定植抗性^[2]。近年来,人体肠道微生物生态系统得到了人们的广泛关注,最终涉及疾病发生发展,以及并发症的发生^[3]。益生菌具有调节肠道菌群的功能,可利用营养竞争和占位效应,抑制条件致病菌的过度生长,使肠道细菌和内毒素移位减少,达到保护肠道黏膜屏障功能的作用,从而使患者营养状况得以改善。McDonald等^[4]研究证实,入住ICU与普通病房患者肠道微生物组成有显著差异。本研究观察益生菌对行EN支持ICU危重症患者营养状况和肠道功能以及炎症反应的影响,为益生菌在ICU危重症患者临床营养治疗的应用中提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2016年7月至2018年11月安徽医科大学第一附属医院ICU收治的危重症患者90例。

1.1.1 纳入标准:①入组后患者住院时间 ≥ 7 d;②年龄 ≥ 18 周岁;③能在ICU期间接受EN支持治疗;④急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II) ≥ 15 分。

1.1.2 排除标准:①因胃肠内喂养不适应或其他原因导致EN无法继续;②严重免疫功能低下;③肠梗阻、活动性消化道出血、严重肠道感染、严重肾功能不全。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过了安徽医科大学伦理委员会的批准(审批号:2015-11-15),对患者采取的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 研究分组:将患者按随机数字表法分为益生菌联合EN组(27例)和单纯EN组(63例)。

1.3 治疗方法:两组患者均在转入ICU 48~72 h内留置鼻胃管进行EN支持。单纯EN组患者使用整蛋白EN制剂瑞素(4.184 0 J/L,由华瑞制药有限公司生产)或瑞先(4.184 0 J/L,由华瑞制药有限公司生产),如患者有糖尿病史,则改用瑞代,并使用微量泵泵入胰岛素,将血糖水平控制在8~10 mmol/L,EN制剂使用量按104.6~125.52 kJ·kg⁻¹·d⁻¹的标

准计算,通过鼻饲管泵入,起始控制在20~30 mL/h的泵入速度,若无明显胃肠道不适或不耐受等不良反应,第3天时调整泵入速度为6~80 mL/h,第1天用量约500 mL,从次日开始每天增加250~500 mL,直至机体所需的全量为止。益生菌联合EN组在上述普通EN配方基础上给予益生菌制剂(商品名培菲康,每粒210 mg),将培菲康420 mg用30 mL温水水化后加入营养液经鼻胃管缓慢注入,每日2次。

1.4 观察指标及方法:于入组1 d、7 d评估患者的胃肠功能、营养状况及炎症反应水平^[5]。

1.4.1 营养不良评分:采用主观综合评价法(SGA)评估患者的营养状况。SGA包含6个方面共8项内容,通过评估患者饮食和体质量改变、胃肠道症状、是否有应激反应、活动能力、三头肌皮褶厚度变化、足踝有无水肿等指标综合判断患者的营养状态,每项内容的回答有A、B、C 3个选项,A级为营养正常;若选项B ≥ 5 项,评价为SGA-B级(轻-中度营养不良);若选项C ≥ 5 项,评价为SGA-C级(重度营养不良)^[6]。

1.4.2 Hb、Alb、前蛋白(PA)、白细胞计数(WBC)、总淋巴细胞计数(TLC)、C-反应蛋白(CRP)的测定:于治疗前和治疗7 d采集患者静脉血,采用血常规分析仪测定WBC、Hb、TLC;离心10 min分离血清,采用全自动生化分析仪测定Alb、PA、CRP水平。

1.4.3 胃肠功能损伤评级:采用欧洲危重病学会(ESICM)2012年提出的急性胃肠损伤(AGI)分级标准^[7],根据临床表现分为AGI 0~4级5个等级。

1.4.4 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-12)的测定:治疗1 d、7 d采集患者静脉血,离心10 min分离血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组血清TNF- α 、IL-6、IL-12水平,试剂盒购自美国R&D公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理:使用SPSS 16.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组危重症患者一般资料比较(表1):两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、入组时APACHE II评分和抗菌药使用时间及种类比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资

料均衡,有可比性。

2.2 不同治疗方法两组危重症患者各 SGA 等级比例比较 (表 2):单纯 EN 组治疗后 SGA-A 级患者比例呈降低趋势, SGA-B 级患者比例较治疗前呈上升趋势 ($Z=-2.646, P<0.05$); 益生菌联合 EN 组治疗前后 SGA 等级患者比例比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗前和治疗 7 d SGA 等级患者比例比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本组无重度营养不良患者。

表 2 不同治疗方法两组危重症患者各 SGA 等级患者比例比较

组别	时间	例数 (例)	SGA 等级 [% (例)]		
			A 级	B 级	C 级
单纯 EN 组	治疗前	63	90.5 (57)	9.5 (6)	0 (0)
	治疗 7 d	63	79.4 (50)	20.6 (13)	0 (0)
益生菌联合 EN 组	治疗前	27	85.2 (23)	14.8 (4)	0 (0)
	治疗 7 d	27	92.6 (25)	7.4 (2)	0 (0)

2.3 不同治疗方法两组危重症患者营养状况指标比较 (表 3):与治疗前比较,治疗后单纯 EN 组 Hb 水平呈下降趋势; 益生菌联合 EN 组 Alb 及 PA 水平均呈上升趋势。治疗前益生菌联合 EN 组 PA 明显低于单纯 EN 组 ($P<0.05$)。治疗后两组 Hb、Alb、PA 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。益生菌联合 EN 组治疗前后 Hb 的差值明显低于单纯 EN 组 ($P<0.05$)。

表 1 不同治疗方法两组危重症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI ($\text{kg/m}^2, \bar{x}\pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x}\pm s$)	抗菌药物	
		男性	女性				使用时间 (d)	种类 [种, $M(Q_L, Q_U)$]
单纯 EN 组	63	42	21	52.1 ± 16.5	21.41 ± 3.35	23.3 ± 6.1	7	1 (1, 2)
益生菌联合 EN 组	27	18	9	56.6 ± 13.2	21.17 ± 2.45	23.6 ± 5.5	7	1 (1, 2)

表 3 不同治疗方法两组危重症患者治疗前后营养状况指标比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	时间	例数 (例)	Hb (g/L)	Alb (g/L)	PA (mg/L)
单纯 EN 组	治疗前	63	102.0 (87.0, 121.0)	35.3 (29.3, 43.0)	188.0 (128.0, 233.0)
	治疗 7 d	63	93.0 (80.0, 107.0) ^a	35.8 (30.2, 40.3)	195.0 (141.0, 239.0)
	差值		11.0 (1.0, 20.0)	-73.2 (-81.0, -62.2)	-4.0 (-69.0, 41.0)
益生菌联合 EN 组	治疗前	27	98.0 (77.0, 109.0)	32.9 (29.0, 37.5)	129.0 (95.0, 174.0) ^b
	治疗 7 d	27	95.0 (78.0, 107.0)	35.4 (32.2, 38.2) ^a	167.0 (122.0, 215.0) ^a
	差值		1.0 (-4.0, 12.0) ^b	-70.0 (-76.4, -61.1)	-32.0 (-96.0, 7.0)

注:与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$;与单纯 EN 组同期比较, ^b $P<0.05$

表 5 不同治疗方法两组危重症患者各时间点炎症指标的比较

组别	时间	例数 (例)	WBC [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]	TLC [$\times 10^9/L, M(Q_L, Q_U)$]	CRPmg/L, [$M(Q_L, Q_U)$]	TNF- α (pg/L, $\bar{x}\pm s$)	IL-6 (pg/L, $\bar{x}\pm s$)	IL-12 [pg/L, $M(Q_L, Q_U)$]
单纯 EN 组	治疗前	63	11.4 (8.1, 13.8)	1.4 (0.7, 2.6)	55.5 (23.4, 113.6)	35.9 ± 4.6	245.1 ± 61.0	35.0 (28.5, 40.3)
	治疗 7 d	63	10.1 (7.2, 13.4)	1.6 (0.8, 3.1)	38.8 (9.2, 85.6)	28.0 ± 5.7 ^a	186.2 ± 51.8 ^a	27.3 (23.8, 32.8) ^a
	差值		1.3 (-2.0, 3.1)	-0.2 (-0.8, 0.5)	7.5 (-20.1, 62.4)	7.9 ± 5.5	58.8 ± 51.5	5.0 (1.5, 9.2)
益生菌联合 EN 组	治疗前	27	11.0 (9.1, 14.1)	1.1 (0.6, 2.0)	86.0 (49.2, 110.4)	34.5 ± 4.7	241.5 ± 51.0	35.2 (26.7, 42.0)
	治疗 7 d	27	10.3 (8.9, 15.5)	1.4 (0.9, 2.5)	33.3 (16.2, 59.2) ^a	21.2 ± 4.0 ^{ab}	161.3 ± 37.6 ^{ab}	25.4 (22.5, 32.3) ^a
	差值		1.0 (-3.6, 2.8)	-0.2 (-0.7, 0.3)	44.3 (13.7, 57.7) ^b	13.3 ± 6.3 ^b	80.2 ± 60.3	5.0 (1.0, 11.1)

注:与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$;与单纯 EN 组同期比较, ^b $P<0.05$

2.4 不同治疗方法两组危重症患者各 AGI 等级比例比较 (表 4):单纯 EN 组治疗前后 AGI 各等级患者比例比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 益生菌联合 EN 组治疗前后 AGI 0 级和 1 级患者比例与治疗前比较呈上升趋势, 2~4 级患者比例较治疗前呈降低趋势 ($Z=-3.099, P<0.05$)。两组治疗前后 AGI 各等级患者比例比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 不同治疗方法两组危重症患者各胃肠功能 AGI 等级患者比例比较

组别	时间	例数 (例)	AGI 等级 [% (例)]				
			0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
单纯 EN 组	治疗前	63	20.6 (13)	42.9 (27)	27.0 (17)	7.9 (5)	1.6 (1)
	治疗 7 d	63	34.9 (22)	31.7 (20)	25.4 (16)	6.3 (4)	1.6 (1)
益生菌联合 EN 组	治疗前	27	18.5 (5)	25.9 (7)	29.6 (8)	25.9 (7)	0 (0)
	治疗 7 d	27	40.7 (11)	40.7 (11)	11.1 (3)	7.4 (2)	0 (0)

2.5 不同治疗方法两组危重症患者炎症指标的变化比较 (表 5):两组治疗前 WBC、TLC、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-12 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 两组治疗后除 TLC 外均较治疗前降低; 单纯 EN 组治疗后 TNF- α 、IL-6 水平均明显高于益生菌联合 EN 组 (均 $P<0.05$), 两组其余各指标比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 益生菌联合 EN 组治疗前后 CRP、TNF- α 差值均明显高于单纯 EN 组 (均 $P<0.05$)。

3 讨论

3.1 加用益生菌制剂对行 EN 支持的危重症患者胃肠功能和营养状况的影响:在 ICU 危重症患者中,肠道菌群由于高抗菌药物使用率、饮食急剧变化、危重疾病引起的机体应激状态而发生变化。肠道菌群失调已经被证实是由于促进健康的肠道益生菌丧失和病原菌过度生长导致^[8-9]。益生菌制剂对人体生长发育、营养物质代谢、免疫增强、疾病预防、维护肠壁吸收和分泌功能、合成机体必需的维生素和微量元素、抵御致病菌侵入、分解代谢肠道中的有害物质、参与胆红质的肠肝循环、维护肝脏功能及保护机体健康等方面起到不可取代的作用^[10]。营养支持是危重症患者综合治疗的重要组成部分,早期开展 EN 对改善危重症患者预后具有重要意义,早期 EN 可促进肠道功能恢复,维持肠黏膜屏障,防止肠道细菌移位^[11]。在 EN 支持基础上,联合使用益生菌制剂能更有效促进肠道功能恢复,调节患者肠道微生物分布,进而改善患者营养状况^[12]。本研究显示,益生菌联合 EN 组 AGI 评分前后降低等级高于 EN 组,提示益生菌制剂联合 EN 支持对危重症患者肠道功能的改善作用优于单纯 EN;单纯 EN 组患者营养不良风险增高,益生菌联合 EN 组未见营养不良风险增高;益生菌联合 EN 组患者治疗后营养状况指标血清 Aib、PA 水平均明显高于治疗前水平, Hb 与治疗前比较差异无统计学意义,而单纯 EN 组 Hb 明显低于治疗前,提示益生菌制剂联合 EN 对预防危重症患者营养不良风险的加重及 Hb 的降低有一定效果。

3.2 加用益生菌制剂对行 EN 支持的危重症患者炎症反应状况的影响:正常情况下,肠道内正常菌群之间都处于一个稳定的平衡状态,能有效阻止病原微生物过度生长,并限制它们定植于肠道黏膜上。当机体遭受病理因素和治疗干扰时,此平衡状态受到破坏,引起肠道菌群紊乱,正常肠屏障功能发生障碍,导致细菌移居而引起相应的病理过程,甚至会引来大量细菌和内毒素侵入循环系统导致全身性感染^[13]。有研究显示,危重病患者肠道有抗炎作用的菌群被迅速耗尽,病原菌迅速增加^[4]。肠道菌群的失调与脓毒症、多器官功能障碍综合征(MODS)、医院感染具有密切关系。通过诱导宿主细胞合成抗菌肽,释放抗菌因子,抑制免疫细胞增殖,增强机体抗氧化活性,抑制上皮细胞核转录因子 κ -B(NF- κ B) 激活,达到预防肠道细胞凋亡和保护其他上皮屏障的作用^[8-10]。益生菌制剂常用于调节肠道菌群的

稳态,同时对防治多重耐药菌引起的感染有重要意义^[4,8-9]。本研究显示,治疗后益生菌联合 EN 组 WBC、TLC 与治疗前比较差异无统计学意义,CRP 较治疗前明显降低,单纯 EN 组治疗前上述指标比较差异均无统计学意义。治疗后两组 TNF- α 、IL-6、IL-12 水平均较治疗前降低,且益生菌联合 EN 组下降数值高于单纯 EN 组。提示益生菌制剂联合 EN 支持对危重症患者的炎症因子水平的降低作用优于单纯 EN 支持。

综上所述,益生菌制剂对行 EN 支持危重症患者肠道功能、炎症反应有改善作用,在短期内对危重症患者整体营养状况的改善作用不显著,但对预防营养不良风险的加重及 Hb 水平降低有一定意义。

参考文献

- [1] 吴国豪. 外科重症病人营养支持治疗策略[J]. 外科理论与实践, 2016, 21 (1): 12-15. DOI: 10.16139/j.1007-9610.2016.01.004. Wu GH. Nutritional supportive treatment strategy for surgical critically ill patients [J]. J Surg Concepts Pract, 2016, 21 (1): 12-15. DOI: 10.16139/j.1007-9610.2016.01.004.
- [2] Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, et al. Feasibility of a *Lactobacillus casei* drink in the intensive care unit for prevention of antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* [J]. Nutrients, 2018, 10 (5): E539. DOI: 10.3390/nu10050539.
- [3] Stavrou G. Gut microbiome, surgical complications and probiotics [J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30 (1): 45-53. DOI:10.20524/aog.2016.0086.
- [4] McDonald D, Ackermann G, Khalilova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness [J]. mSphere, 2016, 1 (4): e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.
- [5] 何超. 神经系统危重症患者营养风险评估及营养支持方式的临床研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018. He C. Clinical study on nutritional risk assessment and nutritional support in patients with critical nervous system [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018.
- [6] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article [J]. Nutr Hosp, 2008, 23 (4): 400-407. DOI: 10.1177/014860718701100108.
- [7] Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on abdominal problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (3): 384-394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.
- [8] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2016, 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.
- [9] Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22 (4): 347-353. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000321.
- [10] 章科清, 江琴, 张海兵. 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26 (33): 1933-1938. Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. Effects of microecological preparations on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in the elderly [J]. World Chin J Digestol, 2018, 26 (33): 1933-1938.
- [11] 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.
- [12] 杨磊, 王伟, 王沪旭, 等. 益生菌联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床疗效及肠道免疫水平的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29 (8): 924-927. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201708014. Yang L, Wu W, Wang HX, et al. Influence of probiotics combined with early enteral nutrition on clinical efficacy and intestinal immune level in patients with severe craniocerebral injury [J]. Chin J Microecol, 2017, 29 (8): 924-927. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201708014.
- [13] 韩菲菲, 彭丽媛, 张学斐, 等. 肠道黏液屏障功能的研究进展[J]. 动物营养学报, 2018, 30 (12): 4769-4775. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2018.12.001. Han FF, Peng LY, Zhang XF, et al. Research progress on intestinal mucus barrier function [J]. Chin J Anim Nutr, 2018, 30 (12): 4769-4775. DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2018.12.001.

(收稿日期: 2019-04-18)