

超早期滋养性肠内营养联合高压氧治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效

王震, 冯慧, 周修五, 付娟娟, 潘化平

(南京医科大学附属江宁医院康复医学科, 江苏 南京 210001)

【摘要】目的: 探究超早期滋养性肠内营养(EN)联合高压氧治疗(HBOT)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者临床疗效及血清 Sestrin2 蛋白(Sestrin2)、人帕金森蛋白(PARK7)的影响。**方法:** 按照治疗方法不同将 106 例 AIS 患者分为观察组($n=51$)和对照组($n=55$)。观察组行超早期滋养性 EN 联合 HBOT 治疗;对照组行常规 EN 联合 HBOT 治疗。比较两组的神经功能缺损评分(NIHSS)、改良 Rankin 评分(mRS)、外周血营养指标[白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)和血红蛋白(Hb)]、Sestrin2/PARK7 表达水平及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,观察组 NIHSS、mRS 评分均低于对照组($P<0.05$),血清 ALB、PA 及 Hb 浓度、PARK7、Sestrin2 表达水平均高于对照组($P<0.05$)。观察组感染、消化道出血的发生率均低于对照组(33.33% vs. 52.73%; 7.84% vs. 23.64%, $P<0.05$)。**结论:** 超早期滋养性 EN 联合 HBOT 治疗 AIS 效果较好,血清 Sestrin2、PARK7 的水平降低可能是其中的重要机制。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;超早期滋养性肠内营养;高压氧;疗效;Sestrin2 蛋白;人帕金森蛋白

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Effect of ultra-early nourishing enteral nutrition combined with hyperbaric oxygen therapy on clinical outcome

WANG Zhen, FENG Hui, ZHOU Xiu-wu, FU Juan-juan, PAN Hua-ping

(Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210001, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of ultra-early nourishing enteral nutrition (EN) combined with hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on clinical outcome and serum Sestrin2 protein (Sestrin2) and human Parkinson's protein (PARK7) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 106 patients with AIS were selected and divided into observation group ($n=51$) and control group ($n=55$) according to different treatment methods. Observation group were treated with ultra early nourishing EN combined with HBOT, control group were treated with conventional EN combined with HBOT. Neurological deficit score (NIHSS) and modified Rankin score (mRS) were used to evaluate all patients, and peripheral blood nutritional indices [albumin (ALB), prealbumin (PA) and hemoglobin (Hb)], Sestrin2/PARK7 expression levels and the occurrence of adverse events were compared between the two groups. **Results:** After treatment, NIHSS and mRS Scores in observation group were lower than those in control group, serum ALB, PA, Hb, PARK7 and Sestrin2 expression levels were higher than those in control group ($P<0.05$). The incidence of infection and gastrointestinal bleeding in the observation group were 33.33% and 7.84%, respectively, which were lower than those in the control group (52.73% and 23.64%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Ultra-early nourishing EN combined with HBOT has a good clinical effect on AIS patients, in which the decrease of serum Sestrin2 and PARK7 levels may be an important mechanism of this treatment.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Ultra early nourishing enteral nutrition; Hyperbaric oxygen; Curative effect; Sestrin2 protein; Human Parkinson's protein

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一种导致致残率和死亡率增加的严重心血管疾病^[1]。目前,脑卒中的临床策略主要是控制高血

压、减轻脑水肿、溶栓治疗和抗血小板药物等保守治疗^[2]。然而,单一的药物治疗并不能满足临床的需求,促进预后转归的高效性尚缺,因此寻求新的治疗

方法迫在眉睫。高压氧(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)有助于缺氧脑组织修复,提高机体抗氧化能力,清除自由基,从而可抑制中性粒细胞向脑创伤病灶浸润、聚集^[3-4]。同时,微生物制剂可防治肠道菌群失衡,抑制炎症反应,从而降低感染等不良反应的发生风险^[5]。肠内营养(enteral nutrition, EN)可为患者提供营养物质,维持胃肠道正常的生理功能,尽早进行支持干预可抑制蛋白质分解、进一步促进肠道功能恢复^[6]。采用超早期滋养性 EN 联合 HBOT 可在机体脑组织受到缺血缺氧损伤后,有效地提供能量和氧气,加速脑组织的新陈代谢和修复。Sestrin2 蛋白、人帕金森蛋白(Parkinson protein 7, PARK7)参与缺血缺氧后的脑功能恢复过程^[7]。因此,本研究拟探讨超早期滋养性 EN 联合 HBOT 治疗 AIS 的临床疗效及其对血清 Sestrin2 和 PARK7 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月南京医科大学附属江宁医院收治的 106 例 AIS 患者,按照治疗方式不同将患者分为观察组($n=51$)和对照组($n=55$)。纳入标准:(1)患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》^[8]中关于 AIS 的诊断标准,患者急性起病,语言障碍、一侧面部及肢体麻木等症状持续 >24 h,局灶神经功能缺损且 CT 影像显示排除出血性脑卒中;(2)病程开始时间 <12 h;(3)年龄 18~80 岁;(4)空腹胃肠道道畅通者;(5)患者营养风险(NRS2002 标准)≥3 分或合并吞咽障碍,需要进行肠内营养支持;(6)患者或家属理解和配合治疗及观察,能够独立签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他神经系统和全身性疾病,如其他脑卒中亚型、脑出血、颅脑外伤、心血管意外、癫痫、痴呆及全身多器官功能障碍等;(2)有明显的胃肠道疾病,如肠穿孔、肠梗阻、严重胰腺炎等;(3)体重过轻或需进行肠减压者;(4)对本研究的含义和行为存在重大认知障碍或沉睡患者无法评估神经功能缺损评分(neurological deficit score, NIHSS)评分者;(5)短暂性脑缺血发作患者;(6)入院后 1 周内死亡者。两组患者一般资料均无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

所有患者入 ICU 后给予常规治疗(控制血压、控制颅内压,预防感染及营养神经等基础治疗),检测生命指标变化。给予阿替普酶注射液,总药量 0.9 mg/kg,先静脉推注 10% 阿替普酶,剩余剂量进

行静脉滴注(≤ 1 h)。溶栓治疗 24 h 后,给予阿司匹林。

所有患者均给予 HBOT,采用多人空气加压氧舱,给舱内加压至 2ATA,患者面罩吸氧 60 min,中途间隔 10 min 吸舱内空气,半小时减压至常压。每天治疗 1 次,持续治疗 20 d。观察组患者在 24 h 内启动滋养性 EN 干预,EN 泵持续输注 EN 混悬液 16~20 h,停止喂养 4~8 h,速度调节为 20~30 mL/h,在确定患者无不耐受症状下在增加输注速度。同时添加双歧杆菌三联活菌胶囊 420 mg,温水化开后经鼻饲管注入,2 次/d,持续治疗 7 d。对照组 EN 干预同对照组,但不添加益生菌,且在 24~48 h 进行。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组($n=51$)	对照组($n=55$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.593	0.441
男	24 (47.06)	30 (54.55)		
女	27 (52.94)	25 (45.45)		
年龄(岁)	65.77 ± 10.52	63.04 ± 4.99	1.727	0.087
病灶体积(cm^3)	8.01 ± 0.95	8.23 ± 1.37	0.954	0.342
血管危险因素				
饮酒	20 (39.22)	14 (25.45)	2.300	0.129
吸烟	14 (27.45)	22 (40.00)	1.858	0.173
高同型半胱氨酸血症	36 (70.59)	29 (52.73)	3.559	0.059
基础疾病				
糖尿病	19 (37.25)	13 (23.64)	2.329	0.127
高血压	25 (49.02)	37 (67.27)	3.631	0.057
高血脂	19 (37.25)	12 (21.82)	3.047	0.081
心房颤动	16 (31.37)	27 (49.09)	3.446	0.063

1.3 观察指标

(1)治疗前、治疗 20 d 后(后统称为“治疗后”),采用改良 Rankin 评分(modified Rankin Scale, mRS)^[9]和神经功能缺损评分(National institute of health stroke scale, NIHSS)^[10]评估患者神经损伤程度。mRS 量表可衡量脑卒中患者恢复,总分 0~6 分,6 分表示死亡、3~5 分为预后不良、0~2 分为预后良好。NIHSS 量表包括 11 项评估项目,每项计分为 3 个到 5 个等级,总分 0~42 分。最终得分与受测者的神经损伤程度成正比。(2)治疗前后,收集所有患者外周静脉血 3.0~5.0 mL,离心后(15 min, 3 000 r/min)收集上层清液置于低温保存,最后采用生化分析仪检测血清中白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)及前白蛋白(pre-albumin, PA)水平,同时检测人帕金森蛋白(Parkinson protein 7, PARK7)及 Sestrin2 蛋白浓度。(3)观

察记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用了 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 NIHSS、mRS 评分比较

治疗前,两组 NIHSS、mRS 评分均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 NIHSS、mRS 评分均下降,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 NIHSS、mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	NIHSS		mRS	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	11.02 ± 2.97	4.97 ± 0.85 *	8.76 ± 1.05	3.98 ± 0.54 *
对照组($n=55$)	10.18 ± 1.53	5.37 ± 0.44 *	9.01 ± 1.71	4.70 ± 0.33 *
t 值	1.850	3.075	0.899	8.350
P 值	0.067	0.003	0.371	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患者营养状况比较

治疗前,两组患者外周血 ALB、HB 及 PA 均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 ALB、HB、PA 均下降,但观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者营养指标浓度比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	ALB		PA		HB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	40.24 ± 8.72	35.01 ± 1.79 *	153.01 ± 29.74	141.05 ± 10.54 *	140.38 ± 19.61	123.11 ± 7.52 *
对照组($n=55$)	37.97 ± 3.14	32.30 ± 0.68 *	160.04 ± 46.05	128.74 ± 6.73 *	135.67 ± 8.22	117.04 ± 12.37 *
t 值	1.809	10.447	0.926	7.220	1.634	3.024
P 值	0.073	<0.001	0.357	<0.001	0.105	0.003

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 血清神经因子浓度比较

治疗前,两组患者外周血 PARK7、Sestrin2 无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组 PARK7、Sestrin2 均下降,但观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组不良反应发生情况比较

观察组感染发生率为 33.33% (17/51),低于对照组的 52.73% (29/55) ($\chi^2 = 4.052, P = 0.044$)。观察组消化道出血发生率为 7.84% (4/51),低于对照组的 23.64% (13/55) ($\chi^2 = 4.902, P = 0.027$)。

表 4 两组治疗前后 Sestrin2、PARK7 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Sestrin2 (ng/mL)		PARK7 (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	14.60 ± 2.97	12.67 ± 0.94 *	23.37 ± 4.82	19.68 ± 2.25 *
对照组($n=55$)	15.18 ± 3.48	10.69 ± 1.88 *	25.04 ± 3.91	15.90 ± 1.74 *
t 值	0.919	6.775	1.965	9.715
P 值	0.360	<0.001	0.052	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

本研究显示,两组患者治疗后 NIHSS、mRS 评分均降低,HBOT 可提高 AIS 患者脑血流量,促进其神经功能修复,究其原因可能为:(1)HBOT 通过减少红细胞容积使其变形能力增加,提高血氧浓度,增加脑组织氧供;还可降低血液黏滞度,抑制血小板聚集,进而促进缺氧脑组织的血液循环,改善血脑屏障

的完整性^[11]; (2)HBOT 减少脑细胞内液质的积累,从而减轻神经细胞的水肿和肿胀^[12]; (3)HBOT 减轻和抑制炎症反应,抑制因缺血引起的神经细胞死亡。但 HBOT 治疗疗效个体差异性较大,且目前并未证实适用于所有类型的脑卒中患者,且可能会造成听力损伤、头晕头痛等不良反应,作为辅助治疗方法可能更为合适。

本研究还发现,所有患者在入院一段时间后,其营养状态均较入院时降低,外周血 ALB、PA 及 HB 降低,与苏旖婕^[13]研究基本一致。ALB 占血浆蛋白的 3/5,通过血脑屏障进入脑实质,从而保护中风患者神经元,降低脑细胞缺血缺氧性损伤。急性期脑卒中患者 ALB 降低程度越大则脑梗死体积越大。此外,PA 半衰期为 2 d,对机体营养程度的敏锐度更高^[14]。同时 Hb 则可反应机体贫血状态,从侧面反应机体的营养状态。中风患者常伴有意识障碍、吞咽困难及机体应激性高消耗等问题,易导致机体营养不足的问题。

本研究中,超早期滋养性 EN 方案治疗的缺血性脑卒中患者,血清 ALB、PA 及 HB 降低幅度较小,说明 EN 时机对患者机体恢复存在一定影响。分析其原因可能为:(1)急性脑卒中患者在发病过程中会产生各种不同程度的应激反应,而超早期 EN 可以通过及时补充营养和蛋白质来减轻患者的应激反应^[15]; (2)延迟 EN 治疗可能会导致一定程度的胃

肠道萎缩和胃肠动力的紊乱,从而影响患者的恢复^[16]; (3) 高质量的 EN 可以为机体提供及时的营养物质和能量支持,促进机体代谢和修复过程; (4) 脑卒中患者因机体应激和抗菌药物,大多存在不同程度的肠内菌群失调,主要表现为益生菌比例降低、肠道微生物多样性减少。双歧杆菌联合 EN 可增加有益菌群数量,减少有害菌群(大肠杆菌、肠球菌)数量。

PARK7 是神经损伤标志物之一,在脑卒中患者中异常升高,具有降低缺血再灌注损伤程度^[17]。Sestrin2 为应激诱导蛋白,调节 N-甲基 D-天门冬氨酸受体的信号传导,提高神经元突触的活性及机体抗氧化预防能力^[18]。本研究显示,观察组治疗后血清 Sestrin2、PARK7 均高于对照组,观察组治疗疗效更为显著,可能与神经损伤相关因子的表达得到正向调节有关。

本研究中,观察组不良反应发生率低于对照组,说明超早期滋养性 EN 治疗具有更高的安全性。急性脑卒中患者因免疫状态改变及炎症反应,升高的炎症因子会加重脑损伤机体抵抗力降低,吞咽困难导致的误吸可增加吸入型肺炎的发生风险,脑卒中感染性并发症以肺部感染、泌尿系统感染居多^[19]。本研究中观察组患者感染、消化道出血发生率的降低可能与营养状态较佳、免疫功能改善有关。

综上,超早期滋养性 EN 联合 HBOT 方案可促进 AIS 神经功能修复,避免 Sestrin2、PARK7 的过度降低,可有效改善预后。

参考文献

[1] Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2023, 36 (2): 147 - 154.

[2] Sheth SA. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke [J]. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2023, 29: 443 - 461.

[3] Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients—a retrospective analysis [J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2020, 38(1): 93 - 107.

[4] 荆睿, 贾博, 郝永连. 高压氧联合文拉法辛治疗脑卒中后抑郁症的效果及对日常生活能力和运动功能的影响 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2023, 30(1): 24 - 28.

[5] 罗雅尹, 宋春莉, 王哲, 等. 肠道菌群失调与缺血性脑卒中风险和预后的相关性 [J]. *大连医科大学学报*, 2023, 45(1): 60 - 64.

[6] 谭晓辉, 张维佳. 清营化痰颗粒联合早期肠内营养对重症缺血

性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *海南医学*, 2022, 33(8): 1027 - 1030.

[7] 李攀攀, 彭莹娟, 祁萌, 等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清 PARK7、Sestrin2 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5168 - 5171.

[8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246 - 257.

[9] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(13): 1317 - 1329.

[10] 中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381 - 383.

[11] Honore PM, Redant S, Kaefer K, et al. Appropriate treatment of ischemic stroke that is essential for the reduction of mortality and morbidity; should we use hyperbaric oxygen therapy together with recombinant tissue plasminogen activator for improving brain oxygenation and before recombinant tissue plasminogen activator to minimize the risk of massive bleeding? [J]. *Critical Care Medicine*, 2021, 49(8): e806 - e807.

[12] Martín-Hernández P, Gutiérrez-Leonard H, Quintana AR, et al. Hyperbaric oxygen therapy following percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions*, 2021, 27: 14 - 19.

[13] 苏漪婕. 不同时期肠内营养对急性缺血性脑卒中患者临床转归的影响 [D]. 山西: 山西医科大学, 2022.

[14] 杨汉才, 许志定, 彭可科, 等. CRP/Alb 比值对老年急性缺血性脑卒中患者卒中相关性肺炎的预测价值 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(5): 94 - 98.

[15] Galovic M, Stauber AJ, Leisi N, et al. Development and validation of a prognostic model of swallowing recovery and enteral tube feeding after ischemic stroke [J]. *JAMA Neurology*, 2019, 76(5): 561 - 570.

[16] May CC, Harris EA, Hannawi Y, et al. Evaluation of energy intake compared with indirect calorimetry requirements in critically ill patients with acute brain injury [J]. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2022, 46(5): 1176 - 1182.

[17] Mingina T, Zhao M. Role of PARK7 and NDKA in stroke management; a review of PARK7 and NDKA as stroke biomarkers [J]. *Biomarkers in Medicine*, 2018, 12(5): 419 - 425.

[18] Sun J, Song FH, Wu JY, et al. Sestrin2 overexpression attenuates osteoarthritis pain via induction of AMPK/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and suppression of neuroinflammation [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2022, 102: 53 - 70.

[19] 代焕, 朱正秋, 陈嘉劼. 全身炎症评分对急性缺血性脑卒中相关性肺炎的预测价值 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(3): 138 - 141.

(收稿日期: 2023 - 07 - 09

修回日期: 2023 - 09 - 01)