doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.021

益生菌联合膳食纤维的肠内营养对重型颅脑损伤患者术后营养状况、免疫功能和肠黏膜屏障功能的影响 *

金晓琳 张丽娜 周秀珍 申 洁 陈玉梅△

（新疆医科大学第一附属医院神经外科 新疆 乌鲁木齐 830054）

摘要 目的：观察重型颅脑损伤患者术后经膳食纤维的肠内营养联合益生菌干预后，患者免疫功能、肠黏膜屏障功能以及营养状况的变化。**方法：**选取 2016 年 6 月 ~2020 年 5 月期间我院收治的重型颅脑损伤患者 136 例。根据入院顺序奇偶法分为对照组 68 例和研究组 68 例，对照组给予膳食纤维的肠内营养干预，研究组在对照组的基础上联合益生菌干预，对比两组格拉斯哥昏迷量表（GCS）评分、营养状况、免疫功能、肠黏膜屏障功能及并发症发生情况。**结果：**两组干预 14 d 后白蛋白（ALB）、血红蛋白（Hb）、转铁蛋白（TR）均较干预前升高，且研究组较对照组高（P<0.05）。两组干预 14 d 后免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 A（IgA）、免疫球蛋白 M（IgM）均较干预前升高，且研究组较对照组高（P<0.05）。两组干预 14 d 后总超氧化物歧化酶（T-SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）均较干预前升高，且研究组较对照组高（P<0.05），丙二醛（MDA）较干预前降低，且研究组较对照组低（P<0.05）。两组干预 14 d 后 GCS 评分升高，且研究组较对照组高（P<0.05）。研究组的并发症发生率低于对照组（P<0.05）。**结论：**益生菌联合膳食纤维的肠内营养干预可有效改善重型颅脑损伤术后患者营养状况、免疫功能和肠黏膜屏障功能，同时还可减少并发症发生率，改善患者预后。

关键词：益生菌；膳食纤维；肠内营养；重型颅脑损伤；营养状况；免疫功能；肠黏膜屏障功能

中图分类号：R651.1；R459.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)08-1498-04

Effects of Enteral Nutrition of Probiotics Combined with Dietary Fiber on Nutritional Status, Immune Function and Intestinal Mucosal Barrier Function in Patients with Severe Craniocerebral Injury after Operation*

JIN Xiao-lin, ZHANG Li-na, ZHOU Xiu-zhen, SHEN Jie, CHEN Yu-mei△

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To observe the changes of immune function, intestinal mucosal barrier function and nutritional status of patients with severe craniocerebral injury after enteral nutrition with dietary fiber combined with probiotics intervention. **Methods:** 136 patients with severe craniocerebral injury who were admitted in our hospital from June 2016 to May 2020 were selected. They were divided into 68 cases of control group and 68 cases of study group according to admission sequence parity method, the control group was given enteral nutrition with dietary fiber intervention, while the study group was treated with probiotics intervention on the basis of the control group, the Glasgow coma (GCS) score, nutritional status, immune function, intestinal mucosal barrier function and complications were compared between the two groups. **Results:** The levels of albumin (ALB), hemoglobin (Hb), transferrin (TR) in the two groups at 14 d after intervention were higher than before intervention, and the study group wsa higher than that of the control group (P<0.05). The levels of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) in the two groups at 14 d after intervention were higher than before intervention, and the study group wsa higher than that of the control group (P<0.05). The levels of total superoxide dismutase (T-SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) in the two groups 14d after intervention were higher than before intervention, and the study group was higher than that of the control group (P<0.05), and malondialdehyde (MDA) was lower than before intervention, and the study group was lower than that of control group (P<0.05). GCS scores of the two groups increased 14d after intervention, and the study group was higher than that of the control group (P<0.05). The incidence of complications in the study group was lower than that of the control group (P<0.05). **Conclusion:** Enteral nutrition of probiotics combined with dietary fiber interventioncan effectively improve the nutritional status, immune function and intestinal mucosal barrier function of patients with severe craniocerebral injury after operation, and can reduce the incidence of complications at the same time, improve the prognosis of patients.

Key words: Probiotics; Dietary fiber; Enteral nutrition; Severe craniocerebral injury; Nutritional status; Immune function; Intestinal mucosal barrier function

Chinese Library Classification(CLC): R651.1; R459.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)08-1498-04

* 基金项目：新疆维吾尔自治区重大科技专项计划（201430123-1）

作者简介：金晓琳（1989-），女，硕士研究生，研究方向：脑外伤，E-mial: gaoxiaolin198906@163.com

△ 通讯作者：陈玉梅（1982-），女，本科，副主任医师，研究方向：脑外伤，E-mial: 271601269@qq.com

(收稿日期：2020-11-04 接受日期：2020-11-27)

前言

颅脑损伤是指因暴力直接或间接作用于头部引起颅脑组织的损伤，重型颅脑损伤是指伤后昏迷 6 小时以上或再次昏迷者，该患者病情危重[1]。由于重型颅脑损伤患者处于昏迷状态，机体在较长的一段时间内无法摄入饮食，极易出现营养不良现象，导致患者免疫力低下，影响病情恢复[2]。此外，重型颅脑损伤患者可产生病理性应激，肠黏膜遭受缺血 - 再灌注损伤，危及患者性命[3,4]。现有研究证实添加膳食纤维的肠内营养可稳定患者内环境[5,6]，但因重型颅脑损伤常存在营养吸收障碍，肠内营养物质无法彻底吸收，受限程度大，因此，尽可能地提高膳食纤维的肠内营养效果对于改善重型颅脑损伤患者预后具有积极的意义。益生菌具有修复胃肠道黏膜屏障、纠正肠道菌群紊乱、增加免疫力等功能的作用[7]。本研究对我院接收的重型颅脑损伤术后患者给予膳食纤维的肠内营养联合益生菌干预，效果显著，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月 ~2020 年 5 月期间我院收治的重型颅脑损伤患者 136 例。纳入标准：(1)经头颅 CT 或 MRI 检查证实，且为闭合性颅脑损伤；(2)预计生存期≥ 1 个月；(3)格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale，GCS)[8]评分≤ 8 分；(4)伤后 6 h 内入院；(5)患者家属知情本次研究并签署同意书。排除标准：(1) 颅脑损伤前存在营养不良者；(2) 合并影响营养和代谢及糖尿病者；(3) 合并其他部位严重大出血和复合性损伤者；(4) 既往有消化道疾病或手术史；(5) 合并心肝肺肾等重要脏器的器质性病变者；(6)无法进行肠内营养干预者；(7)合并严重免疫功能异常者。根据入院顺序奇偶法随机分为对照组 68 例和研究组 68 例，两组一般资料均衡可比($P>0.05$)，见表 1。本研究已获得医院伦理学委员会批准进行。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of patients between the two groups

Groups	Male / Female	Age (years)	Course of disease (h)	Cause of injury		
				Falling from height	Traffic accident	Strike
Control group(n=68)	37/31	45.91± 5.26	1.41± 0.24	19	31	18
Study group(n=68)	40/28	45.66± 6.25	1.37± 0.26	22	30	16
t/x^2	0.269	0.252	0.932		0.352	
P	0.604	0.0801	0.353		0.686	

1.2 方法

两组入院后均给予预防感染、脱水、维持水电解质平衡、降低颅内压、控制血压等基础干预。待机体循环、呼吸、水电解质相对稳定、酸碱平衡的情况下即可开始营养支持干预。对照组给予膳食纤维的肠内营养干预，使用常规管道喂养肠内营养混悬液(无锡纽迪希亚制药有限公司生产，国药准字 H20010285，规格：500 mL/ 瓶) 基础上加用膳食纤维，肠内营养混悬液按 100-125 mL/h 的滴速通过喂养管到胃，第 1d 用量为两瓶，后逐渐增加用量，但最大用量不宜超过 8 瓶。膳食纤维用法用量：按每 500 mL 肠内营养混悬液添加复合膳食纤维 7.5 g，其中不溶性膳食纤维：可溶性膳食纤维 =2:1，能量密度为 1.0 kcal/mL，空肠营养管匀速泵入，第 1 d 营养泵速度 30~50 mL/h，鼻饲 500 mL；第 2 d 营养泵速度 50~60 mL/h，增加至 1000 mL；第 3 d 营养泵速度 50~10 mL/h，加至 1500~2000 mL，随后维持此剂量，共干预 14 d。研究组在对照组基础上联合双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司，国药准字 S20060010，每片重 0.5 g)干预，630 mg 双歧杆菌四联活菌片研磨水化后自鼻饲管内注入，3 次 /d，连用 14 d。

1.3 观察指标

(1)于患者干预前、干预 14 d 后抽取 6 mL 清晨空腹静脉血，经离心半径 12.5 cm，4100 r/min 离心 14 min，取上清液待测。采用西班牙 BioSystems 公司生产的 A15 特种蛋白分析仪检测免疫球蛋白 A（Immunoglobulin A，IgA）、免疫球蛋白 G（Immunoglobulin G，IgG）、免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M，IgM)水平。采用 Roche E170 全自动电化学发光免疫分析仪检测转铁蛋白(transferrin，TR)、白蛋白(albumin，ALB)、血红蛋白(hemoglobin，Hb)。采用酶联免疫吸附试验检测丙二醛(malondialdehyde，MDA)、总超氧化物歧化酶(Total superoxide dismutase，T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase，GSH-PX)水平，所用试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司。(2)记录两组干预期间并发症发生情况。(3)于干预前、干预 14 d 后采用 GCS 评估患者病情严重程度。GCS 包括言语、睁眼和运动 3 个方面，最低分 3 分，最高分 15 分，分数越低，昏迷程度越严重。

1.4 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析，计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示，比较应用 t 检验，计数资料以率或比表示，采用 x^2 检验，$P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组营养状况对比

两组干预前 ALB、TR、Hb 组间对比无差异($P>0.05$)，干预 14 d 后，两组 ALB、TR、Hb 均升高，且研究组较对照组高($P<0.05$)，详见表 2。

表 2 两组营养状况对比($\bar{x}\pm s$,g/L)

Table 2 Comparison of nutritional status between the two groups($\bar{x}\pm s$, g/L)

Groups	ALB		TR		Hb	
	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention
Control group(n=68)	34.56± 4.25	37.25± 4.43[a]	1.53± 0.29	1.86± 0.38[a]	104.27± 12.25	109.12± 16.35[a]
Study group(n=68)	34.23± 3.67	41.43± 5.51[a]	1.58± 0.22	2.27± 0.35[a]	104.45± 10.34	118.15± 14.11[a]
t	0.485	4.875	1.133	6.544	0.093	3.448
P	0.629	0.000	0.259	0.000	0.926	0.001

Note: Compared with before intervention, [a]*P*<0.05.

2.2 两组免疫功能指标对比

两组干预前 IgG、IgA、IgM 组间对比无差异(*P*>0.05),干预 14 d 后,两组 IgG、IgA、IgM 均升高,且研究组较对照组高(*P*<0.05),详见表 3。

表 3 两组免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$,g/L)

Table 3 Comparison of immune function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$, g/L)

Groups	IgG		IgA		IgM	
	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention
Control group(n=68)	2.27± 0.35	2.81± 0.25[a]	2.15± 0.19	2.76± 0.31[a]	2.72± 0.26	3.26± 0.38[a]
Study group(n=68)	2.21± 0.21	3.34± 0.26[a]	2.19± 0.16	3.35± 0.35[a]	2.77± 0.28	3.85± 0.35[a]
t	1.212	12.117	1.328	10.406	1.079	9.417
P	0.228	0.000	0.286	0.000	0.282	0.000

Note: Compared with before intervention, [a]*P*<0.05.

2.3 两组肠黏膜屏障功能指标对比

两组干预前 MDA、T-SOD、GSH-PX 组间对比无差异(*P*>0.05),两组干预 14d 后 T-SOD、GSH-PX 均较干预前升高,且研究组高于对照组(*P*<0.05),MDA 较干预前降低,且研究组较对照组低(*P*<0.05),详见表 4。

表 4 两组肠黏膜屏障功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of intestinal mucosal barrier function between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	MDA(mmoL/mL)		T-SOD(U/mL)		GSH-PX(U/mL)	
	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention	Before intervention	14 d after intervention
Control group(n=68)	8.54± 0.26	5.91± 0.27[a]	103.63± 10.15	124.31± 18.46[a]	82.94± 9.63	104.71± 12.13[a]
Study group(n=68)	8.51± 0.25	3.60± 0.23[a]	103.29± 11.21	156.42± 19.12[a]	82.53± 10.42	127.79± 14.19[a]
t	0.567	53.706	0.185	9.963	28.359	10.188
P	0.571	0.000	0.853	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with before intervention, [a]*P*<0.05.

2.4 两组干预前后 GCS 评分对比

干预前,对照组的 GCS 评分为(6.38± 0.91)分,研究组的 GCS 评分为(6.34± 0.87)分,组间比较无差异(t=0.327,*P*=0.744);干预 14 d 后,对照组的 GCS 评分为(9.97± 0.93)分,研究组的 GCS 评分为(13.62± 0.73)分,两组干预 14d 后 GCS 评分较干预前升高(t=23.449、52.860,均 *P*=0.000),且研究组较对照组高(t=16.972,*P*=0.000)。

2.5 两组并发症发生率对比

干预期间,研究组并发症发生率为 4.41%(3/68),分别为 1 例颅内感染、1 例肺部感染、1 例消化道出血;对照组并发症发生率为 14.71%(10/68),分别为 2 例肺部感染、3 例消化道出血、1 例尿路感染、3 例颅内感染、1 例多器官功能障碍综合征,研究组的并发症发生率低于对照组(x^2=4.301,*P*=0.038)。

3 讨论

重型颅脑损伤患者多处于昏迷状态,且机体处于高分解代谢状态,易继发低蛋白血症,致使脑损伤加重,病死率极高[9],同时重型颅脑损伤还处于高应激状态,除了会降低机体免疫力外,严重者还会引起自主调节中枢下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的紊乱,导致肠黏膜屏障破坏、消化道出血等并发症[10-12]。胃

肠作为人体内最大的细菌和内毒素聚集地，当肠粘膜屏障受损时，内毒素和细菌的入侵可引起全身失控性炎症反应、脓毒血症等，给患者生命健康带来严重威胁[13-15]。以往常采用肠内营养支持辅助治疗重型颅脑损伤，可增强胃肠道黏膜消化与吸收功能，从而使得免疫状况好转[16-18]。膳食纤维包括不可溶性膳食纤维和可溶性膳食纤维两种，其中不可溶性膳食纤维可促进肠道蠕动，预防肠黏膜萎缩[19,20]。可溶性膳食纤维则在肠道中被细菌分解，促进受损肠黏膜恢复。临床试验证实膳食纤维联合肠内营养支持方案应用于重型颅脑损伤患者术后，可获得较好的疗效，有效促进机体恢复[21]。动物实验也说明膳食纤维可保护重型颅脑损伤大鼠肠黏膜[22]，但也有报道显示肠内营养支持的方案仍不能完全避免胃肠黏膜废用性萎缩，临床效果有待提升[23]。因此，临床学者们尝试在肠内营养的基础上联合促胃肠消化吸收功能的药物，益生菌作为临床常见的微生态制剂，可在一定程度上改善肠胃消化功能，近年来逐渐应用于肠胃营养支持治疗中。

重型颅脑损伤患者由于昏迷无法自主摄食，机体为供给基本代谢所需能量会加快分解体内营养物质，导致体内营养物质如蛋白质等快速消耗，而此时没有外源性营养物质的摄入会导致患者出现营养不良。ALB、TR、Hb 均属于蛋白质营养的一部分，可有效反映人体营养状况。本次研究结果显示，研究组干预后的营养状况改善效果更佳，表明益生菌联合膳食纤维的肠内营养可减缓患者营养状况恶化。益生菌是肠道内有益细菌的总称，可通过分解糖类产生乳酸，使肠道 pH 维持在适宜的酸度，促进营养吸收保持肠道健康，有利于纠正高分解代谢状态，进而改善营养状况[24,25]。免疫球蛋白是反映机体免疫力的重要参考指标，其中 IgA 可抑制病原菌附着，发挥肠黏膜保护效果；IgM 具有中和病毒、溶解细菌等效果；IgG 可发挥抗感染免疫的效果；当机体发生营养不良时，体内代谢产生的能量不足，导致 IgA、IgG、IgM 分泌受到抑制，使机体向疾病状态趋近。GSH-PX、T-SOD 是体内清除氧自由基的重要酶，GSH-PX 水平降低可间接反映肠黏膜的损伤，MDA 可反映肠黏膜上皮细胞损伤程度和完整性。本研究中益生菌联合膳食纤维的肠内营养的干预方案在免疫功能和肠黏膜屏障功能指标的改善作用更为明显，这是因为益生菌可通过提高肠道免疫球蛋白水平，刺激肠道局部免疫，发挥免疫促进效果[26,27]，同时，益生菌定殖在人体内后，可通过改变宿主某一部位菌群组成从而调节宿主黏膜与系统免疫功能或通过调节肠道内菌群平衡，减少肠内细菌和内毒素易位，降低肠黏膜通透性，防止肠功能衰竭，促进患者恢复[28]。白东等人[29]的研究结果表明，重型颅脑损伤患者术后应用益生菌联合膳食纤维的肠内营养，可对肠黏膜屏障发挥较好的保护作用。两组干预后 GCS 评分均提高，且研究组的 GCS 评分更高，提示益生菌联合膳食纤维的肠内营养干预可进一步改善患者预后。另研究组的并发症发生率低于对照组，表明益生菌联合膳食纤维的肠内营养安全有效，可减少并发症发生率，可能是因为益生菌可促进营养物质的吸收，患者抵抗力得以更快恢复，对外界的刺激性反应减小，从而降低了并发症发生率[30]。本次研究存在样本量偏少、未能设置随访观察患者远期预后等不足，有待后续进行多中心、大样本量的深入研究。

综上所述，益生菌联合膳食纤维的肠内营养可有效改善重型颅脑损伤患者术后营养状况、免疫功能和肠黏膜屏障功能，同时还可减少并发症发生率，从而改善患者预后。

参 考 文 献（References）

[1] Maegele M, Lefering R, Sakowitz O, et al. The Incidence and Management of Moderate to Severe Head Injury [J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(10): 167-173

[2] Jiang WW, Wang QH, Liao YJ, et al. Effects of dexmedetomidine on TNF-α and interleukin-2 in serum of rats with severe craniocerebral injury[J]. BMC Anesthesiol, 2017, 20; 17(1): 130

[3] 钟旭光, 王国福, 林耀新, 等. 低浓度高渗盐水治疗重型颅脑损伤术后颅内高压的临床效果分析 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3945-3948, 3936

[4] 王伟, 陈海锋. 安宫牛黄丸治疗重型颅脑损伤的神经保护作用及对肠黏膜通透性的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(2): 201-205

[5] Balakrishnan B, Flynn-O'Brien KT, Simpson PM, et al. Enteral Nutrition Initiation in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Units After Traumatic Brain Injury[J]. Neurocrit Care, 2019, 30(1): 193-200

[6] Rice-Townsend SE, Aldrink JH. Controversies of enteral nutrition in select critically-ill surgical patients: Traumatic brain injury, extracorporeal life support, and sepsis [J]. Semin Pediatr Surg, 2019, 28(1): 47-52

[7] 包红梅, 伍小芝, 王秀华, 等. 益生菌早期肠内营养对重型颅脑损伤患者营养状况及免疫功能的影响[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(2): 172-175

[8] 蒋绍清, 潘宣任, 庞宗钦, 等. 小儿危重病例评分联合格拉斯哥昏迷量表评分及视频脑电图对小儿重症病毒性脑炎预后的评估价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3402-3407, 3415

[9] Eshete A, Taye F. Magnitude of Severe Head Injury and Its Associated Factors among Head Injury Patients in Gedeo Zone, Southern Ethiopia: A Two-Year Retrospective Study [J]. Ethiop J Health Sci, 2018, 28(3): 323-330

[10] Santos JGRPD, Zaninotto ALC, Zângaro RA, et al. Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 249

[11] Ohbe H, Jo T, Matsui H, et al. Early enteral nutrition in patients with severe traumatic brain injury: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan [J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111(2): 378-384

[12] Huang Q, Xu H, Xiao QS. Clinical research of different analgesia methods on perianesthetic pain of patients with moderate and severe craniocerebral injury who have emergency operation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(3 Suppl): 88-92

[13] Shin D, Rahimi H, Haroon S, et al. Imaging of Gastrointestinal Tract Perforation[J]. Radiol Clin North Am, 2020, 58(1): 19-44

[14] Cheong J, Bartell N, Peeraphatdit T, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19 [J]. Saudi J Gastroenterol, 2020, 26(5): 226-232

[15] Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19 [J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(6): 521-523

[16] Yi LJ, Tian X, Shi B, et al. Early enteral nutrition supplemented with probiotics improved the clinical outcomes in severe head injury: Some promising findings from Chinese patients [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(17): e15426

（下转第 1413 页）

tion of Chinese Medicine Salvia miltiorrhiza and Dalbergia odorifera Interfering with Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats[J]. Rejuvenation Res, 2017, 20(4): 263-277

[14] Liu Q, Li J, Wang J, et al. Effects and mechanisms of chinese herbal medicine in ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 925625

[15] 高原, 咸玥桐, 张晓萌, 等. 降香化学成分与心血管药理作用研究进展 [C]. 中国商品学会第五届全国中药商品学术大会论文集, 2017

[16] Gao E, Lei Y H, Shang X, et al. A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse [J]. Circ Res, 2010, 107(12): 1445-1453

[17] Solymoss B C, Bourassa M G, Fortier A, et al. Evaluation and risk stratification of acute coronary syndromes using a low cut-off level of cardiac troponin T, combined with CK-MB mass determination[J]. Clin Biochem, 2004, 37(4): 286-292

[18] Li X, Shao D, Wang G, et al. Effects of different LAD-blocked sites on the development of acute myocardial infarction and malignant arrhythmia in a swine model[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(9): 1271-1277

[19] Zhang R, Fang W, Han D, et al. Clematichinenoside attenuates myocardial infarction in ischemia/reperfusion injury both in vivo and in vitro[J]. Planta Med, 2013, 79(14): 1289-1297

[20] Gonzalez-Montero J, Brito R, Gajardo A I, et al. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities[J]. World J Cardiol, 2018, 10(9): 74-86

[21] Duan J L, Wang J W, Guan Y, et al. Safflor yellow A protects neonatal rat cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(4): 487-495

[22] Di Filippo C, Marfella R, Cuzzocrea S, et al. Hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rat increases infarct size associated with low levels of myocardial HO-1 during ischemia/reperfusion [J]. Diabetes, 2005, 54(3): 803-810

[23] Fransen M, Lismont C. Peroxisomes and Cellular Oxidant/Antioxidant Balance: Protein Redox Modifications and Impact on Inter-organelle Communication[J]. Subcell Biochem, 2018, 89: 435-461

[24] Very N, Vercoutter-Edouart A S, Lefebvre T, et al. Cross-Dysregulation of O-GlcNAcylation and PI3K/AKT/mTOR Axis in Human Chronic Diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 602

[25] 范亮亮, 马立宁, 彭元亮, 等. PI3K/AKT 信号通路与心力衰竭[J]. 生命科学研究, 2015, 19(01): 85-90

[26] Matsui T, Tao J, Del M F, et al. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo [J]. Circulation, 2001, 104(3): 330-335

[27] Westhoff M A, Faham N, Marx D, et al. Sequential dosing in chemosensitization: targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in neuroblastoma[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83128

（上接第 1501 页）

[17] Fan M, Wang Q, Fang W, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes [J]. Chin Med Sci J, 2016, 31(4): 213-220

[18] Vieira LV, Pedrosa LAC, Souza VS, et al. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(5): 1755-1760

[19] Swann OG, Kilpatrick M, Breslin M, et al. Dietary fiber and its associations with depression and inflammation[J]. Nutr Rev, 2020, 78(5): 394-411

[20] Mahmood T, Guo Y. Dietary fiber and chicken microbiome interaction: Where will it lead to?[J]. Anim Nutr, 2020, 6(1): 1-8

[21] 任传斌, 徐莉蓉, 邢鲁艳, 等. 早期肠内营养支持对重型颅脑损伤患者的临床效果观察[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(1): 42-44

[22] 王瑞刚, 邱涵坤, 程爱斌, 等. 膳食纤维对弥漫性脑损伤大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. 肠外与肠内营养, 2012, 19(3): 164-167

[23] 田拂晓, 王兆娟, 朱智云, 等. 含谷氨酰胺肠内营养及奥曲肽对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(15): 3221-3224

[24] Kadry MO, Megeed RA. Probiotics as a Complementary Therapy in the Model of Cadmium Chloride Toxicity: Crosstalk of β-Catenin, BDNF, and StAR Signaling Pathways[J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 185(2): 404-413

[25] Lahner E, Bellisario C, Hassan C, et al. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review [J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2016, 25(1): 79-86

[26] Fontané L, Benaiges D, Goday A, et al. Influence of the microbiota and probiotics in obesity [J]. Clin Investig Arterioscler, 2018, 30(6): 271-279

[27] Pärtty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1836

[28] Lee ES, Song EJ, Nam YD, et al. Probiotics in human health and disease: from nutribiotics to pharmabiotics[J]. J Microbiol, 2018, 56(11): 773-782

[29] 白东, 王永红, 仝海波. 重型颅脑损伤患者术后应用益生菌联合膳食纤维的肠内营养对肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(7): 1152-1154

[30] Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 103